(昭和47年2月18日受理)

1,1-ジ置換-3-アミノグアニジンの合成(第2報)[†]

徳 広 茂*・里 正*・西 村 民 男*

Synthesis of 1,1-Disubstituted-3-aminoguanidines (Part 2)[†]

Hiroshige TOKU*, Tadashi SATO* and Tamio NISHIMURA*

The reaction of acetone S-alkylisothiosemicarbazone (1) with pyrrolidine, piperidine and morpholine gave the corresponding new acetone [1,1-disubstituted amidino] hydrazones (2). The reactivity of amines toward (1) decreased in the order of morpholine, pyrrolidine and piperidine. The reactivity of acetone S-methylisothiosemicarbazone toward amines was higher than that of acetone S-ethylisothiosemicarbazone. This reaction was inferred to proceed by an addition-elimination mechanism in which the amine adds to (1), and then the mercaptane is eliminated from the addition product, since acetylidenecyanamide failed to react with the amines.

1,1-Disubstituted-3-aminoguanidines were obtained by hydrolysis of (2) in good yields. The reaction of *m*-nitrobenzaldehyde with (2) in acidic ethanol gave quantitatively the corresponding 1,1-disubstituted amidinohydrazones of *m*-nitrobenzaldehyde.

概 要

アセトン S-アルキルイソチオセミカルバゾン (1) とピロリジン, ピペリジンおよびモルホリンとを反応させて対応する新規なアセトン [1,1-ジ置換アミノ] ヒドラゾン (2) を得た。(1) に対するアミンの反応性はモルホリン, ピロリジン, ピペリジンの順に減少した。S-メチルイソチオセミカルバゾンと S-エチル体とのアミンに対する反応性は前者が大きい。この反応機構はアセチリデンアミノシアナミドがアミンと反応しなかったので, 1 にアミンが付加し, ついでこのアミン付加体からメルカプタンが脱離する付加脱離機構と考えられる。

† 有化合 28 237 (1970) に掲載した報文を (第1報) とする。

* 北里大学衛生学部化学科 ()

* Department of Chemistry, School of Hygienic Sciences, Kitasato University ()

(2) を加水分解すると好収量で 1,1-ジ置換-3-アミノグアニジンが得られる。酸性エタノール中での *m*-ニトロベンズアルデヒドと (2) との反応は定量的に *m*-ニトロベンズアルデヒドの相当する 1,1-ジ置換アミノヒドラゾンを与えた。

I. 緒 言

筆者らは種々のアミノヒドラゾン類の生物活性, 特に抗インフルエンザウイルス活性と化学構造との相関を研究してきた¹⁾。本報告はその原料である 1,1-ジ置換-3-アミノグアニジンの合成に関するものである。前報告²⁾においては主として S-メチルイソチオセミカルバジドヨウ化水素酸塩とアミン (ピロリジン, ピペリジン, モルホリン) との反応について報告した。しかしペリジンの場合には収量がよくなかった。

本報告では, アセトン S-アルキルイソチオセミカルバゾン (4) とアミンとから対応するアセトン [1,1-ジ置

換アミジノ〕ヒドラゾン (5) を作り、これを加水分解して 1,1-ジ置換-3-アミノグアニジン (6) を作る方法について検討した。このような方法でアミノグアニジン類を合成しようとする試みは報告されておらず、また (5) で示される化合物は未知化合物である。(4) とアミンとを加熱溶融する方法では、長時間を要するが比較的好収量で対応するアミジノヒドラゾン体が得られ、さらにこれを加水分解すると容易にアミノグアニジン体 (6) が得られるのでアミノグアニジン類の 1 つの合成方法としても有用であると思われる。また (5) は *m*-ニトロベン

ズアルデヒドと酸性媒質中で反応させると対応するアミジノヒドラゾン体を好収量で与えるので、種々のカルボニル化合物の置換アミジノヒドラゾン類を合成する場合には、わざわざアミノグアニジン体に変換する必要がない。したがって以前に報告した *S*-メチルイソチオセミカルバジドを用いる方法と較べる時、アセトン〔1,1-ジ置換アミジノ〕ヒドラゾンの収率はいずれのアミンの場合にもよく、特にピペリジンでは優れた結果を与える。

II. 実験結果および考察

反応式 [1]

1. アセトン *S*-アルキルイソチオセミカルバジド (4) の合成 Baird ら³⁾はアセトンチオセミカルバジド (3) とナトリウムエチラートの混合物に臭化エチルを反応させることによって、アセトン *S*-エチルイソチオセミカルバジド (4b) を得ている。また Kurzer ら⁴⁾はアセトンチオセミカルバジド (3) とヨウ化メチルとから、アセトン *S*-メチルイソチオセミカルバジド (4a) ヨウ化水素酸塩を得ている。

筆者らは反応式 [1] で示したように 3 つの方法でアセトン *S*-アルキル体合成した。すなわち、チオセミカルバジド (1) からアセトンチオセミカルバジド (3) を作り^{5,6)}、これをハロゲン化アルキルと反応させる方法、(1) にヨウ化メチルを反応させて *S*-メチルイソチオセミカルバジドヨウ化水素酸塩 (2)⁷⁾ とし、これをアセトンと脱水縮合させる方法、および (1) にヨウ化メチル-アセトンの混液を反応させる方法である。これらの方法では、いずれも好収量で目的物が得られたが、特に最後の方法では (4a) ヨウ化水素酸塩が短時間でしかももっとも収量よく取得できた。なおこの際の反応溶媒としてはメタ

ノールよりもイソプロパノールの方が好結果を与えた。

Baird ら³⁾の方法に準じて (4b) を作る場合に、反応物からのその単離法としては石油エーテルから結晶化させるより減圧蒸留を行なう方が優れているように思われた。

2. アセトン〔1,1-ジ置換アミジノ〕ヒドラゾン (5) の合成 無水エタノール中で等モルの (4b) とモルホリンとを 5 時間還流しても目的のアセトン〔1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル) アミジノ〕ヒドラゾン (5c) は得られなかった。一方溶媒なしで (4b) の 2 倍モル相当量のモルホリンを用い、125°C で 5 時間加熱したところ (5c) が 12% の収率で得られ、さらに反応時間を 32 時間に延長したところ収率が 70% に増加した (表 1)。

(5c) のヨウ化水素酸塩は 1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル)-3-アミノグアニジンヨウ化水素酸塩⁸⁾ にアセトンを反応させて得られたアセトン〔1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル) アミジノ〕ヒドラゾンヨウ化水素酸塩と融点や IR が一致したことで同定された。同様に (4b) とピペリジンを 32 時間反応させたところ、ア

表1 アセトン 1,1-ジ置換アミジノヒドラゾンの収率におよぼす反応時間の影響

アミン	4 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}=\text{NHN}-\text{C}(\text{SC}_2\text{H}_5)=\text{NH}$ (4b)		4a $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{C}=\text{NHN}-\text{C}(\text{SCH}_3)=\text{NH}$ (4a)	
	反応時間 (hr)	収率 (%)	反応時間 (hr)	収率 (%)
5 32	12 70	5 10	65 75*
—	—	5 10	51* 71*
32	58	5 10	極少量 69*

アミンは2倍モル相当量を用い、反応温度は125°Cである。

* ピクラート

セトン [1,1-ペンタメチレンアミジノ] ヒドラゾン (5b) が 58% の収率で得られた。この物質のピクラートは 1,1-ペンタメチレン-3-アミノグアニジンのピクラート²⁾ とアセトンとの反応生成物と融点や IR が一致した。

アセトン S-メチルイソチオセミカルバゾン (4a) とモルホリン (2 倍モル) とを 125°C で 5 時間加熱し、減圧蒸留を行なったところ (5c) が 65% の収率で得られた。ピロリジンでは 10 時間加熱で 78% の収率で、またピペリジンでは 10 時間で 41% の収率で遊離塩基が得られた。これらの反応では、いずれも未反応のアセトン S-アルキルイソチオセミカルバゾンが残存することが TLC(Wako-gel, B-10, クロロホルム-メタノール (1 :

1)) で確認され、反応を完結させるにはさらに長時間を要することがわかった。

3. アセトン [1,1-ジ置換アミジノ] ヒドラゾン (5) の加水分解およびカルボニル化合物との反応 (5) をピクリン酸メタノール水溶液中で溶媒を留去しながら加水分解したところ、表 2 に示したように 1,1-ジ置換-3-アミノグアニジン (6) がピクラートとして得られた。これらの物質はすでに報告した方法で作った標品と融点や IR が一致した。

表2 アセトン 1,1-ジ置換アミジノヒドラゾン (5) の加水分解による 1,1-ジ置換-3-アミノグアニジン (6) の合成

$\text{H}_2\text{NHN}-\text{C}=\text{NH}\cdot\text{Picrate}$ $\text{R}_2-\text{N}-\text{N}-\text{R}_3$			
No.	$-\text{N}-\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{array}$	収率 (%)	融点 (°C)
6 a		91	146.5~148(147.5~148.5) ²⁾
6 b		92	128~129(129~130) ²⁾
6 c		"	171.5~172) ²⁾

反応時間はすべて 30 分である。

(5) を *m*-ニトロベンズアルデヒドと塩酸酸性下エタノール中で反応させたところ、対応する 1,1-ジ置換アミジノヒドラゾンが好収量で得られた (表 3)。した

表3 *m*-ニトロベンズアルデヒド (1,1-ジ置換アミジノ) ヒドラゾン塩酸塩

$-\text{N}-\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \text{R}_3 \end{array}$	融点 (°C)	色・結晶形	収率 (%)	分子式	元素分析 (%)					
					計 算 値			実 験 値		
					C	H	N	C	H	N
265~267	無色柱状晶	81	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_5\text{Cl}$	48.41	5.42	23.52	48.30	5.67	23.88
239~240	無色板状晶	87	$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_5\text{Cl}$	50.08	5.82	22.46	50.37	5.95	22.63
220~221	無色板状晶	99	$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_5\text{Cl}$	45.94	5.14	22.32	46.13	5.17	22.41

再結晶溶媒はすべてエタノールである。

✓がってカルボニル化合物のアミジノヒドラゾン類を合成する場合には、特にアミノグアニジン体を用いなくとも (5) を用いて目的を達することができる。

4. アセトン S-アルキルイソチオセミカルバゾン (4) とアミンとからアセトン [1,1-ジ置換アミジノ] ヒドラゾン (5) が生成する機構 Horwitz ら²⁾ は S-メチルイソチオ尿素塩酸塩とピペリジンとから水溶液中で N-グアニルピペリジンが生成する場合には、還流温度ではま

ズメルカプタンが脱離し、ついで生成したシアナミドにアミンが付加する経路を取るが、室温 (25°C) ではアミンが付加後メルカプタンが脱離する機構によると述べている。したがってアセトン S-アルキルイソチオセミカルバゾンとアミン (4) との溶融反応の場合にも次のように (4)→(7)→(5) の付加脱離機構であるか、あるいは (4)→(8)→(5) の脱離付加機構によるものかが問題となる。

後者の経路を検討するために、まず中間体 (8) が 4a から生成するか否かを調べた。(4a) をピロリジン中 116~120°C で 17 時間、またトリエチルアミン中水浴上で 10 時間加熱したが、反応物の IR スペクトルには ν -C≡N の存在が確認されずに (4a) がほとんど定量的に回収された。つぎに (8) は不安定なために確認されなかったとも考えられたので、念のためにアセトンヒドラゾン⁹⁾と臭化シアノとから (8) を合成して検討した。(8) と 2 倍モル相当量のモルホリンとを 125°C で 5 時間または水浴上で 5 時間熱し、その間反応物を経時的に TLC(Wakogel; B-10, 酢酸エチル) で調べたところ、目的の 1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル) アミジノヒドラゾン (5c) は生成してなかった。以上のことから (5) は中間体 (7) を経由して生成するものと思われる。

5. アミンおよびアセトン S-アルキルイソチオセミカルバゾン (4) の反応性 アセトン S-メチルイソチオセミカルバゾン (4a) に対するモルホリン、ピロリジンおよびピペリジンの反応性は、表 1 から明かなようにほぼこの順序で減少し、S-メチルイソチオセミカルバジドに対するこれらのアミンの反応性の順序⁹⁾とやや異なっている。また (4a) はアセトン S-エチルイソチオセミカルバゾン (4b) よりもアミンに対する反応性が大である。

III. 実験の部

1. 原料の合成 次の原料は文献記載の方法に準じて合成した。アセトンチオセミカルバゾン (3), mp 177~178°C (文献値, 178~179⁹⁾, 177~178°C⁶⁾)。アセトン S-エチルイソチオセミカルバゾン (4b), mp 53~54°C (文献値, 55°C³⁾), bp 104°C/6 mmHg。S-メチルイソチオセミカルバジドヨウ化水素酸塩 (2), mp 133~134°C (文献値, 136~140°C⁷⁾)。アセトンヒドラゾン, bp 126~128°C/760 mmHg (文献値 122~126°C/729 mmHg⁹⁾)。

2. アセトン S-メチルイソチオセミカルバゾン (4a) の合成 i. メタノール 40 ml 中で, (2) 6.12 g (0.026 モル) およびアセトン 1.78 g (0.031 モル) を 1 時間還

流し, (4a) のヨウ化水素酸塩, 無色針状晶, mp 177~178°C (文献値, 178~180°C⁹⁾) を 5.16 g (72%) 得た。

ii. イソプロパノール 360 ml 中チオセミカルバジド 9.1 g (0.10 モル) の溶液に, 80°C でかきまぜながらアセトン 6.4 g (0.11 モル) とヨウ化メチル

15.6 g (0.11 モル) の混液を 15 分間に加え, さらに 15 分間ゆるやかに還流する。放冷により (4a) ヨウ化水素酸塩が無色針状晶として 23.4 g (85.5%) 得られた。

遊離塩基 (4a) (4a) ヨウ化水素酸塩 10.8 g (0.04 モル) をメタノール 40 ml 中ナトリウム 0.9 g の反応液に溶解する。つぎに減圧下で濃縮乾固し, エーテル 50 ml で抽出して無水硫酸ナトリウムで乾燥後, エーテルを留去する。mp 56~58°C の淡黄色板状晶が 4.9 g (85%) 得られた。石油エーテルから再結晶すると, mp 61~62.5°C の無色板状晶となる。分析値, C 41.57%, H 7.81%, N 29.05%。C₅H₁₁N₃S としての計算値, C 41.35%, H 7.64%, N 28.93%。

ピクラー (4a) ヨウ化水素酸塩を飽和ピクリン酸メタノール溶液に注ぐことにより, mp 148~149°C の黄色針状晶が得られた。分析値 C 35.15%, H 3.79%, N 22.15%, C₁₁H₁₄O₇N₆S としての計算値 C 35.29%, H 3.77%, N 22.45%。

3. アセトン [1,1-ジ置換アミジノ] ヒドラゾン (5) の合成 アセトン S-エチルイソチオセミカルバゾン (4b) または S-メチルイソチオセミカルバゾン (4a) と 2 倍モル相当量のアミンとの混合物を 125°C で一定時間加熱する。つぎに減圧蒸留を行なって遊離塩基を得るか, あるいは余分のアミンを留去後, 残留物をメタノールに溶解してピクリン酸メタノール溶液に注ぎ, ピクラーとして得た。

i. アセトン [1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル) アミジノ] ヒドラゾン (5c), bp 152~155°C, 無色板状晶 (石油エーテルから再結晶), mp 64~66°C, 分析値 C 52.14%, H 8.78%, N 30.67%, C₈H₁₆ON₄ としての計算値 C 52.15%, H 8.75%, N 30.41%。

ヨウ化水素酸塩 エタノール中遊離塩基にヨウ化水素酸を加え, 濃縮してエタノールより結晶化させると, mp 169.5~171°C, 無色柱状晶が得られる。分析値 C 31.22%, H 5.70%, N 18.01%, C₈H₁₇ON₄I としての計算値 C 30.78%, H 5.50%, N 17.95%。

ピクラー ピクリン酸メタノール溶液に遊離塩基を

加え、析出した沈殿をロ取する。mp 124.5~125°C, 黄色柱状晶 (メタノールから再結晶) 分析値 N 23.46%, $C_{14}H_{19}O_8N_7$ としての計算値 N 23.72%。

ii. アセトン [1,1-テトラメチレンアミジノ] ヒドラゾン (5a) ピクラー特, mp 151~152°C, 黄色板状晶 (メタノールから再結晶)。分析値 C 42.24%, H 4.82%, N 24.85%, $C_{14}H_{19}O_8N_7$ としての計算値 C 42.32%, H 4.82%, N 24.68%。

遊離塩基 bp 159~161°C/21~22 mmHg 分析値 C 57.31%, H 9.61%, N 33.54% $C_8H_{16}N_4$ としての計算値 C 57.11%, H 9.59%, N 33.30%。

iii. アセトン [1,1-ペンタメチレンアミジノ] ヒドラゾン (5b), bp 173~175°C/27 mmHg, mp 33~34°C, 黄色粒状晶, 分析値 C 58.91%, H 9.64%, $C_9H_{18}N_4$ としての計算値 C 59.30%, H 9.59%。

ピクラー特 mp 159~160°C, 黄色板状晶 (メタノールから再結晶), 分析値 C 43.96% H 5.16%, N 23.86%, $C_{15}H_{21}O_7N_7$ としての計算値 C 43.79%, H 5.14%, N 23.84%。

4. アセトン [1,1-ジ置換アミジノ] ヒドラゾン (5) の加水分解による 1,1-ジ置換-3-アミノグアニジン (6) の合成 (表 2) 水 50 ml 中アセトン [1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル) アミジノ] ヒドラゾン (5c) 1.84 g (0.01 モル) とピクリン酸 3.60 g (0.016 モル) の水溶液を蒸留しながら 30 分間熱する。放冷により得られた 4.28 g の黄色固体を水 50 ml から再結晶する。1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル)-3-アミノグアニジンピクラー特, mp 171.5~172°C (文献値, 171.5~172°C²⁾), 黄色針状晶, 3.39 g (91%) が得られた。

同様にアセトン [1,1-テトラメチレンアミジノ] ヒドラゾン (5a) およびアセトン [1,1-ペンタメチレンアミジノ] ヒドラゾン (5b) を加水分解して対応するアミノグアニジン体を得た。

5. アセトン [1,1-ジ置換アミジノ] ヒドラゾン (5) と *m*-ニトロベンズアルデヒドとの反応 (表 3) エタノール 10 ml 中アセトン [1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル) アミジノ] ヒドラゾン (5c) 0.92 g (0.005 モル) と *m*-ニトロベンズアルデヒド 0.76 g (0.005 モル) との混合物に濃塩酸を加えてコンゴーレッド酸性にし、水浴上で 1 時間還流する。減圧下で濃縮乾固し、エタノールより再結晶して *m*-ニトロベンズアルデヒド

[1,1-アンヒドロビス (2-オキシエチル) アミジノ] ヒドラゾン塩酸塩, 1.55 g (98.7%) を得た。

同様にアセトン [1,1-テトラメチレンアミジノ] ヒドラゾン (5a) およびアセトン [1,1-ペンタメチレンアミジノ] ヒドラゾン (5b) を *m*-ニトロベンズアルデヒドと反応させ、対応する *m*-ニトロベンズアルデヒド [1,1-ジ置換アミジノ] ヒドラゾン塩酸塩を得た。

6. アセチリデンアミノシアナミド (8) の合成 乾燥エーテル 10 ml 中臭化シアン 1.00 g (0.01 モル) に乾燥エーテル 10 ml 中アセトンヒドラゾン 1.50 g (0.02 モル) を 8~10°C に温度を保ちながら滴下し、5 時間かくはんする。つぎに析出した沈殿物をロ去し、エーテルを留去後、残査のカラムクロマトグラフィ (Wako-gel, C-200, 酢酸エチル) を行ない、カッ色の油状物, 0.24 g (24%) を得た。IR_{KBr} cm^{-1} : 2950~2850 (ν CH_3 , m), 1460, 1375 (δ CH_3 , m), 720 (δ CH_3 , m), 2190 (ν $C\equiv N$, s), 3240 (ν NH , w), 1630 (ν $C=N$ - or δ NH , w), MS m/e (S): M^+ : 97 (19), M^+-CH_3 : 82 (40), M^+-2CH_3 : 67 (56), $M^+-(CH_3)_2C$: 55 (49), M^+-HCN : 70 (17)。

(1971 年 10 月 13 日, 日本化学会第 25 年会 (秋季) で発表した)

文 献

- 1) T. Nishimura, K. Hasegawa, T. Nagaki, B. Nomiya, With International Congress of Chemotherapy (1971); 西村民男, 山崎知司, 徳広茂, 坂口洋, 長谷川勝重, 中野勝雄, 梶野ゆう子, 長木大三, 日本薬学会第 91 年会 (1971)
- 2) 徳広茂, 渡辺一郎, 中田節子, 西村民男, 有合化 **28** 237 (1970)
- 3) W.M. Baird, R. Burns, F.L. Wilson, *J. Chem. Soc.* **1927** 2529
- 4) F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, *J. Chem. Soc.* **1965** 936
- 5) F.L. Wilson, R. Burns, *J. Chem. Soc.* **1922** 121, 873
- 6) K. Miyatake, Japan, 2773 (1955). Apr. 25; *C. A.* **51** 16543 (1957)
- 7) M. Freund, T. Paradies, *Ber.* **34** 3114 (1901)
- 8) J.P. Horwitz, C.C. Rila, *J. Am. Chem. Soc.* **80** 431 (1958)
- 9) L.I. Braddock, M.L. Willard, *J. Org. Chem.* **18** 313 (1953); *C.A.* **48** 1951 h (1954)