

Ketenethioacetal 類と Sodium Cyanide との反応, および その成績体と求核試薬類との反応

富永義則, 松田芳郎, 小林五郎

長崎大学薬学部¹⁾

Reactions of Ketenethioacetal Derivatives with Sodium Cyanide and Reactions of These Products with Nucleophilic Reagents

YOSHINORI TOMINAGA, YOSHIRO MATSUDA and GORO KOBAYASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University¹⁾

(Received June 6, 1974)

Sodium cyanide was reacted with 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylonitrile (Ia) and methyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate (Ib), the derivatives of ketenethioacetal, and 2,3-dicyano-3-methylthioacrylonitrile (IIa), and *cis* and *trans* compounds of methyl 2,3-dicyano-3-(methylthio)acrylate (IIb, c) were obtained. Reaction of these compounds (IIa, b, c) with nucleophilic reagents (amines and active methylenes) gave the corresponding compounds in which methylthio group had been substituted, in a good yield.

活性な ketenethioacetal 類がいろいろの求核試薬類と反応することは周知の事実である。それらの反応の中でも活性メチレン類, amine 類との反応が多く, 他の求核試薬との反応の検討が必要と思われる。Ketenethioacetal 類の 2 個の methylthio 基のうち 1 個を求核試薬類と置換したものはさらにもう 1 個の活性な methylthio 基を有していることから種々の合成中間体, または親電子試薬として利用可能である。この点に着目すれば, 最初の求核試薬をよく考慮する必要があり, sodium cyanide はもっとも適した求核剤と思われる。

Methylthio 基と cyanide ion との反応については前に著者らが報告した 3-(2-cyano-1-methylthiovinyl)indole 類と sodium cyanide との反応が最初である。²⁾ また ketenethioacetal 類と sodium cyanide との反応としては 3-[bis(methylthio)methylene]oxindole および 1,2,3,4-tetrahydro-4-[bis(methylthio)methylene]-1,3-dioxoisoquinoline と sodium cyanide との反応を報告した。³⁾ これらの cyano(methylthio)methylene 誘導体はそれぞれ oxindole および isquinoline 誘導体の合成のみに適しており, 種々の複素環を合成するには限度がある。³⁾ そこで著者らは応用範囲の広い親電子試薬の開拓を目的として 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylonitrile (Ia) および methyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate (Ib) と sodium cyanide との反応を行ない若干の興味ある知見を得たので報告する。

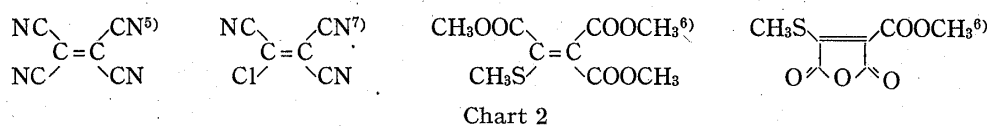
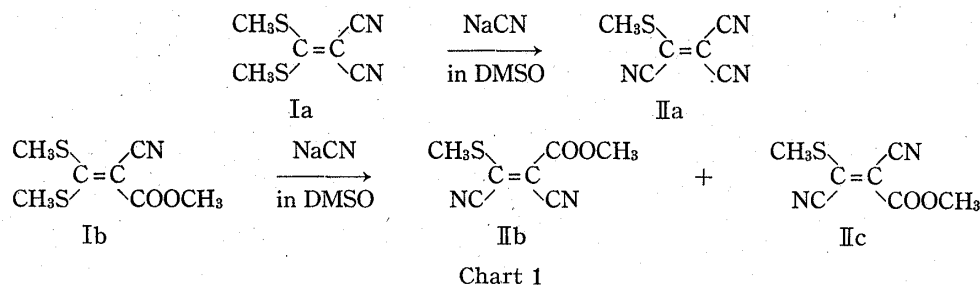
まず初めに, Ia と sodium cyanide との反応を行なったところ約 40% の収率で 2,3-dicyano-3-(methylthio)acrylonitrile (IIa) が得られた。この反応は非常に短時間に反応が進行し, 反応時間を長くした場合反応液は黒色になり結晶体は得られなかった。これは反応がさらに進行し反応を複雑にしていると思われる。この反応を Ib に応用すると mp 109° の無色板状結晶 (IIb) と mp 145° の無色針状結晶 (IIc) とを 1:1 の割合で得た。これらの化合物は共に $C_7H_6O_2N_2S$ なる組成から成り, ultraviolet (UV) spectra もほぼ同じ吸収を示している。ところが infrared (IR) spectra は若干異っている。すなわち IIb の IR spectrum は 1690 cm^{-1} に, IIc は 1720 cm^{-1} にそれぞれ carbonyl 基の吸収を示している, -SR 基と -C=O 基が *cis* 配位を取っている場合, これらが *trans* 配位を取っているよりも carbonyl 基の吸収が低波数側に現われるということが IR spectra および X 線

1) 1) Location: Bunkyo-machi, 1-14, Nagasaki.

2) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 薬誌, 92, 1468 (1972).

3) a) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 上野精一, 薬誌, 93, 322 (1973); b) 富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, 93, 1520 (1973).

解析などの研究で明らかになっている。⁴⁾ IIb, IIc にもこの考えを応用するならば IIb は SCH₃ と COOCH₃ とが *cis* 配位をとっており, IIc は SCH₃ と COOCH₃ とが *trans* 配位をとっている. また nuclear magnetic resonance (NMR) (pyridine) においても若干の違いが見られ, IIb の methylthio 基の proton は 2.63 ppm に, IIc の methylthio 基の proton は 2.71 ppm にそれぞれ singlet に現われている.



ここに得た IIa, b, c の化合物は同じ二重結合内に 3 個の強い電子吸引基と 1 個の methylthio 基を有していることなどからして種々の興味ある反応が期待される. これらと類似の親電子試薬として Chart 2 に示すごとく tetracyanoethylene⁵⁾ に代表されるような数種の試薬が知られている. 中でも前に著者などが合成した 1-methylthio-1,2,2-trimethoxycarbonyl ethylene, α -methylthio- β -methoxycarbonyl maleine anhydride,⁶⁾ Dickinson らの合成した 1-chloro-1,2,2-tricyanoethylene⁷⁾ と同様の反応を示すと思われる. そこで以下に示すような求核試薬類との反応を行なった.

IIa と aniline とを反応させたところ容易に methylthio 基との置換反応が生じ好収量で 1-anilino-1,2,2-tricyanoethylene (IIIa) が得られた. Dickinson らは 1-chloro-1,2,2-tricyanoethylene に aniline を作用させて IIIa を得たと報告している.⁷⁾ 同様に IIb または IIc と amine 類 (aniline, benzylamine, cyclohexylamine) との反応も容易に置換反応を生じ対応する amine 誘導体 IIIb, c, d が得られた. ところが morpholine との反応を試みたところ III 類は得られず 3 位の cyano 基とも morpholine と置換した IV が得られた. この IV は Ib に morpholine を反応させて得たものと同一物質であった. この種の反応は II 類に *o*-phenylenediamine を反応させても起り, 化合物 V が得られた. この V は Gompper らが⁸⁾ 行なった方法で合成したものと混融するも融点降下なく IR, UV spectra 等一致した. IIb, c は混合物のまま利用した.

Dickinson らは tetracyanoethylene に hydrazine 類を反応させて 5-amino-3,4-dicyanopyrazole 類の合成を行なっている.⁹⁾ 著者らも II 類と hydrazine 類との反応を試みた. すなわち IIa と phenylhydrazine, *p*-nitrophenylhydrazine との反応を行なったところ Dickinson らが得ている pyrazole 誘導体 VIa, b を好収量で得ることができた. また IIb, c に hydrazine 類 (hydrazine hydrate, phenylhydrazine, *p*-phenylhydrazine) との反応を行なったところ, 前と同じ反応が生じして 5-amino-3-cyano-4-methoxycarbonylpyrazole 類 (VIc, d, e) を得た.

4) a) B.D. Challend, H. Hikino, G. Kornis, G. Lange, P. deMayo, *J. Org. Chem.*, **34**, 794 (1969); b) H. Nagase, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 42 (1974); c) T.R. Lynch, I.P. Mellor, S.C. Nyburg, *Acta Crystallogr.*, **B27**, 1948 (1971); d) I.P. Mellor, S.C. Nyburg, *Acta Crystallogr.*, **B27**, 1954 (1971); e) I.P. Mellor, S.C. Nyburg, *Acta Crystallogr.*, **B27**, 1959 (1971).

5) T.L. Cairns, R.A. Carboni, D.D. Coffman, V.A. Engelhardt, R.E. Hekert, E.L. Little, E.G. McGeer, B.C. McKusick, W.J. Middleton, R.M. Scribner, C.W. Theobald, H.E. Winberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2775 (1958).

1) 曾根正勝, 富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林五郎, 薬誌, **93**, 1008 (1973).

7) C.L. Dickinson, D.W. Wiley, B.C. McKusick, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6132 (1960).

8) R. Gompper, W. Töpfel, *Chem. Ber.*, **95**, 2871 (1962).

9) C.L. Dickinson, J.K. Williams, B.C. McKusick, *J. Org. Chem.*, **29**, 1915 (1964).

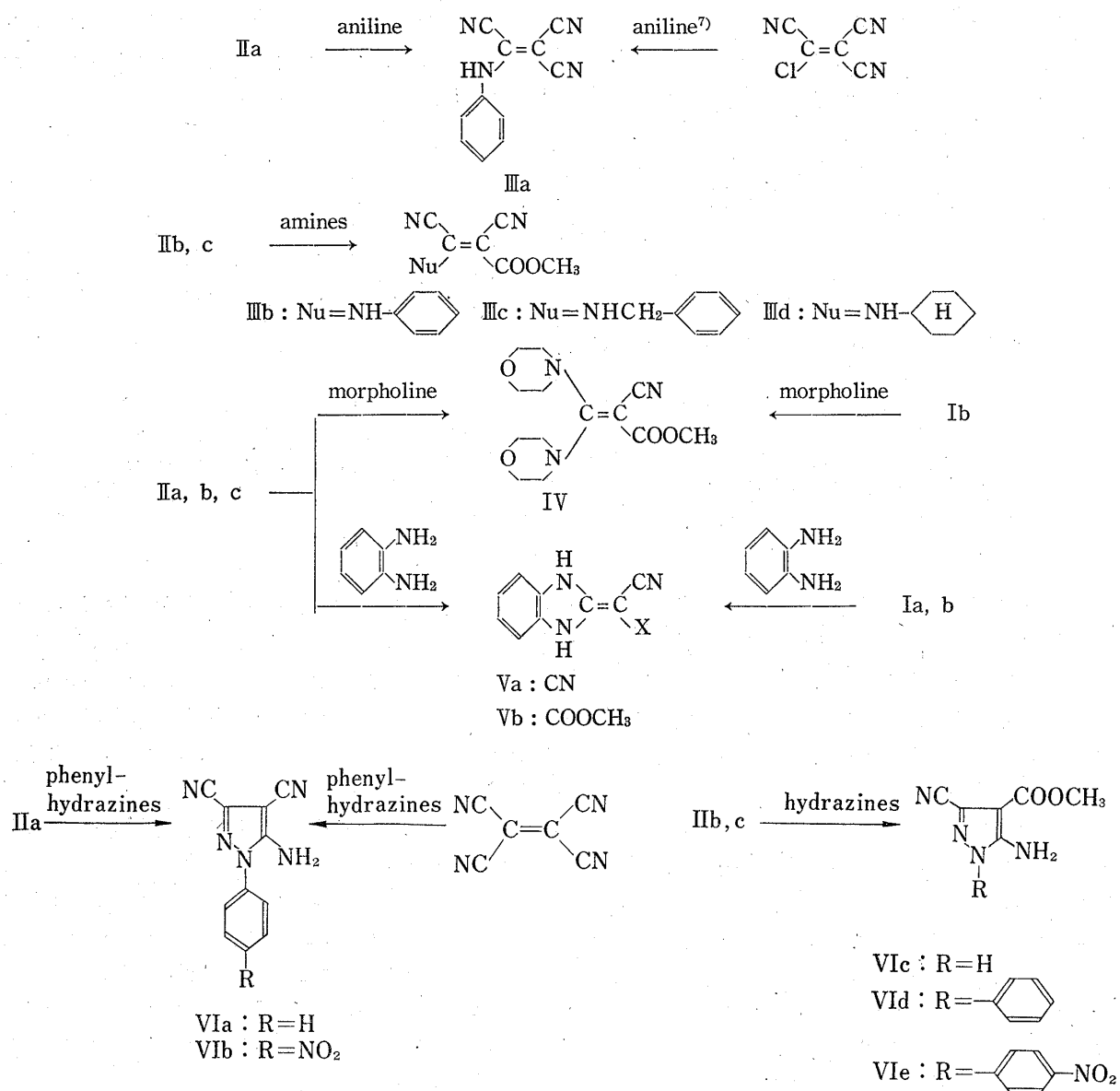


Chart 3

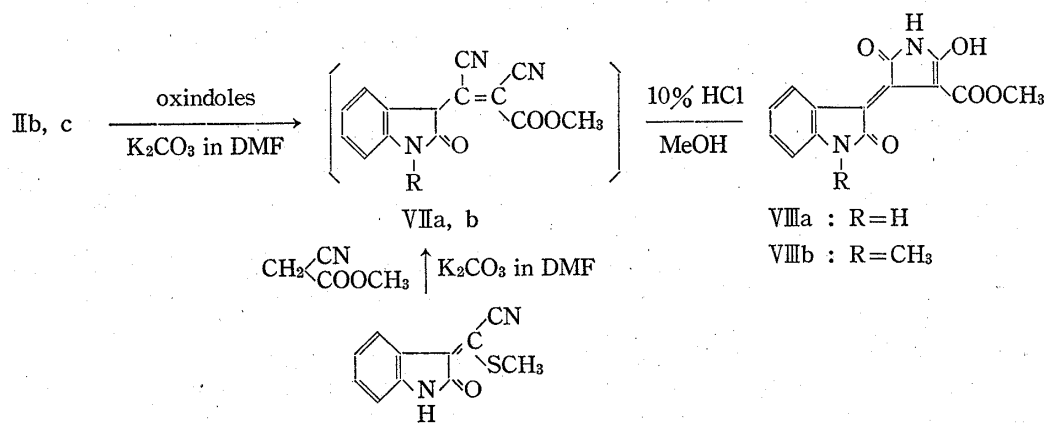


Chart 4

次に活性メチレン化合物として oxindole との反応を行なった。すなわち potassium carbonate の存在下, dimethyl formamide (DMF) 中 IIb, c と oxindole とを反応させたところ VIIa と推定される化合物を得たが, これは非常に不安定で精製することはできなかった。この化合物を 10% 塩酸で処理したところ融点 300° 以上の橙色の化合物 (VIIIa) を得た。VIIIa は 3-[cyano(methylthio)methylene]oxindole に methyl cyanoacetate を反応させて得たものと IR, UV spectra 等一致した。^{3b)} また IIb と 1-methyloxindole との反応でも VIIb と推定されるもの得。さらに 10% 塩酸で処理すると同様の反応が進行し VIIIb が得られた。

このように IIa, b, c の methylthio 基は求核試薬に対して非常に活性であることが明らかになった。今後化合物 IIa, b, c を利用して種々の複素環化合物を合成していく予定である。

実験の部¹⁰⁾

2,3-Dicyano-3-methylthioacrylonitrile (IIa) Ia 8.5 g を 50 ml の dimethyl sulfoxide (DMSO) にとかし, この溶液に NaCN 8 g を 10 ml の水にとかしたものを攪拌しながら加える。この時反応液は暗色をおびてくる。1 min 攪拌後 300 ml の水の中に注ぎ入れ 10% 塩酸で酸性とする。反応液は黒緑色となる。液をベンゼンで抽出, 芒硝乾燥後溶液を留去, 残渣を石油ベンジンで再結晶, mp 57°. 白色針状晶。収率 40%。Anal. Calcd. $C_6H_3N_3S$: C, 48.23; H, 2.03; N, 28.18. Found: C, 48.12; H, 2.01; N, 28.01. IR (KBr) cm^{-1} : 2200 (CN). NMR ($CDCl_3$): 2.85 ppm (s, 3H, SCH_3).

Methyl 2,3-Dicyano-3-(methylthio)acrylate (IIb, c) Ib 12.5 g を 50 ml の DMSO にとかし, これに NaCN 8 g を 10 ml の水にとかしたものを攪拌しながら加える。この場合温度を 20° 以上に上げないように注意する。液は暗赤色になる。3 min 攪拌後 400 ml の水に注ぎ入れ, 10% 塩酸で酸性とする。析出する沈殿物を吸引ろ取。MeOH から再結晶。この時の収率 53%。再結晶を 5—6 回くり返すと mp 147° の無色針状の結晶 (IIc) だけを得ることができる。これらの母液は MeOH から注意深く再結晶すると無色板状の 5—8 mm 位の結晶 (IIb) が見られ, これだけを取り出して MeOH から再結晶。mp 109° であった。これらの結晶を初期の再結晶の状態で NMR (pyridine) でとると methylthio 基の methylproton が 2.63 および 2.71 ppm にほぼ 1:1 の割合で現われていることにより, IIb, IIc の生成比は 1:1 と思われる。IIb: Anal. Calcd. $C_7H_6O_2N_2S$: C, 46.16; H, 3.32; N, 15.38. Found: C, 46.41; H, 3.17; N, 15.36. IR (KBr) cm^{-1} : 2200 (CN), 1725 (CO). UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 235 (3.77), 348 (4.13). NMR (pyridine): 3.69 ppm (s, 3H, OCH_3), 2.63 ppm (s, 3H, SCH_3). IIc: Anal. Calcd. $C_7H_6O_2N_2S$: C, 46.16; H, 3.32; N, 15.38. Found: C, 46.21; H, 3.24; N, 15.45. IR (KBr) cm^{-1} : 2200 (CN), 1690 (CO). UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 235 (3.74), 348 (4.13). NMR (pyridine): 3.70 ppm (s, 3H, OCH_3), 2.71 ppm (s, 3H, SCH_3).

1-Anilino-1,2,2-tricyanoethylene (IIIa) IIa 1.5 g を MeOH 50 ml にとかし, これに aniline 1.4 g を加え水浴上で 10 min 加熱, 溶液を減圧留去後, 石油ベンジンで洗い析出する結晶を吸引ろ取, MeOH から再結晶。mp 174°. 収率 85%。Anal. Calcd. $C_{11}H_6N_4$: C, 68.03; H, 3.11; N, 28.85. Found: C, 68.01; H, 3.10; N, 28.45. IR (KBr) cm^{-1} : 3200, 3300 (NH), 2210, 2215 (CN).

IIb, c とアミン類との反応 IIb, c 0.01 mole を MeOH にとかし, これにアミン類 (aniline, benzylamine, cyclohexylamine) 0.02 mole を加え 20 min 加熱還流。溶媒留去後石油ベンジンで洗い。残渣を MeOH から再結晶, 結果は Table I 参照。

TABLE I

	mp (°C)	Yield (%)	Nu	Formula	Analysis (%)			IR (KBr) cm ⁻¹
					Calcd. (Found)			
					C	H	N	
IIIb	150	65	NH- 	C ₁₂ H ₉ O ₂ N ₃	63.43 (62.96)	3.99 4.14	18.49 (18.49)	NH 3170 CN 2210 CO 1670
IIIc	123	65	NH-CH ₂ - 	C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃	64.72 (64.89)	4.60 4.70	17.42 (17.90)	NH 3200 CN 2190 CO 1692
IIId	123	70	NH- 	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N ₃	61.78 (61.64)	6.48 6.60	18.02 (18.08)	NH 3200 CN 2200 CO 1665

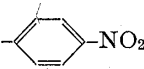
10) 融点はすべて未補正。IR は日本分光 IRA-2 型, UV は日立 EPS-2 型, NMR は日本電子 JNM-SP-100 を用いた。

Methyl 2-Cyano-3,3-dimorpholinoacrylate (IV) IIb, c または Ib 0.01 mole を 30 ml の MeOH にとかし, これに morpholine を 0.05 mole を加え 1 hr 加熱還流. 溶媒留去後残渣を MeOH から再結晶. mp 218°. 収率 85%. *Anal.* Calcd: $C_{13}H_{19}O_4N_3$: C, 55.50; H, 6.81; N, 14.94. Found: C, 54.96; H, 6.74; N, 14.69. IR (KBr) cm^{-1} : 2190 (CN), 1680 (CO).

2-Cyanomethylenebenzoimidazolidin (Va, b) IIa または IIb, c 0.01 mole を MeOH 30 ml にとかし, これに *o*-phenylenediamine 1.1 g を加え 1 hr 加熱還流. 溶媒留去後残渣を MeOH またはメチルセロソルブから再結晶. Va は mp 270°, Vb は mp 239°. これらの化合物は Gompper らの方法で合成したものと混融するも融点降下なく, IR, UV spectra 等完全に一致した.⁸⁾

II 類とヒドラジン類との反応 II 類 0.01 mole を MeOH 50 ml にとかし, これにヒドラジン類 (hydrazine hydrate, phenylhydrazine, *p*-phenylhydrazine) 0.012 mole を加え 1 hr 加熱還流, 溶媒留去後残渣を MeOH から再結晶. VIa; mp 195°, VIb; mp 253⁹⁾ 他は Table II 参照.

TABLE II

	mp (°C)	Yield (%)	R	Formula	Analysis Calcd. (Found)			IR (KBr) cm^{-1}
					C	H	N	
VIc	235	75	H	$C_6H_6O_2N_4$	43.37 (43.30)	3.64 3.69	33.73 33.78	NH 3200, 3350, 3460 CN 2220 CO 1670
VIId	175	65		$C_{12}H_{10}O_2N_4$	59.50 (59.76)	4.16 4.11	23.13 23.25	NH 3360, 3460 CN 2220 CO 1694
VIe	224	70		$C_{12}H_9O_4N_5$	50.18 (50.09)	3.16 3.27	24.38 24.27	NH 3310, 3410 CN 2220 CO 1680

IIb, c と Oxindole 類との反応 Oxindole または 1-methyloxindole 0.01 mole を 30 ml の DMF にとかし, これに K_2CO_3 2.6 g と IIb, c 1.8 g を加え常温で 5 hr 攪拌, 液は赤色となり, しばらくするとメルカプタンを発生する. 析出する黄色の沈殿物を吸引濾取, この粗生成物を 50 ml の MeOH にとかし 10% 塩酸 10 ml を加え, 水浴上 30 min 加熱還流, 溶媒留去後析出する橙色の沈殿物を MeOH で洗い. MeOH から再結晶. 収率 70—80%. VIIa は前に合成したものと IR, UV spectra 等一致した.^{3b)} VIIb: mp > 300°. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{12}O_5N_2$: C, 60.00; H, 4.03; N, 9.33. Found: C, 60.14; H, 4.15; N, 9.65. IR (KBr) cm^{-1} : 3230, 3130 (NH or OH), 1760, 1700 (CO). UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ϵ): 264 (4.41), 330 (3.98).

謝辞 実験の一部に協力された阿部敏幸氏, 元素分析を実施された馬詰久子氏, IR および UV spectra の測定をされた大渡 優氏, NMR の測定をされた稲田勝博氏に感謝の意を表します.