

新しいキナゾリン誘導体の合成, 反応機構, およびその性質

横 山 泰 一
柴 田 勝 弥
藤 井 修
岩 本 英 次

Synthesis, Properties, and Reactions of Some New Quinazoline Derivatives

Yasukazu YOKOYAMA
Katsuya SHIBATA
Osamu FUJII
Eiji IWAMOTO

Reaction of 2,5-bis(ethoxycarbonyl) cyclohexane-1,4-dione [1] and 2-aminopyridine in the presence of a proton acid yields a mixture of 6,7,14,15-tetrahydropyrido [2,1-b] pyrido [1',2':1,2] pyrimido [4,5-g] quinazoline-7,14-dione [3a] and 7-ethoxycarbonyl-6,9-dihydro-8-hydroxy-10H-pyrido [2,1-b] quinazolin-10-one [6b]. Similar results are also obtained from the reaction of 2,5-diamino-1,4-bis(ethoxycarbonyl)-1,4-cyclohexadiene [2a] and 2-aminopyridine. The formation of these products is consistent with initial slow condensation of 2-aminopyridine with 1, or its amine-exchange reaction with 2a followed by the rapid intramolecular cyclization to 3a and 6b.

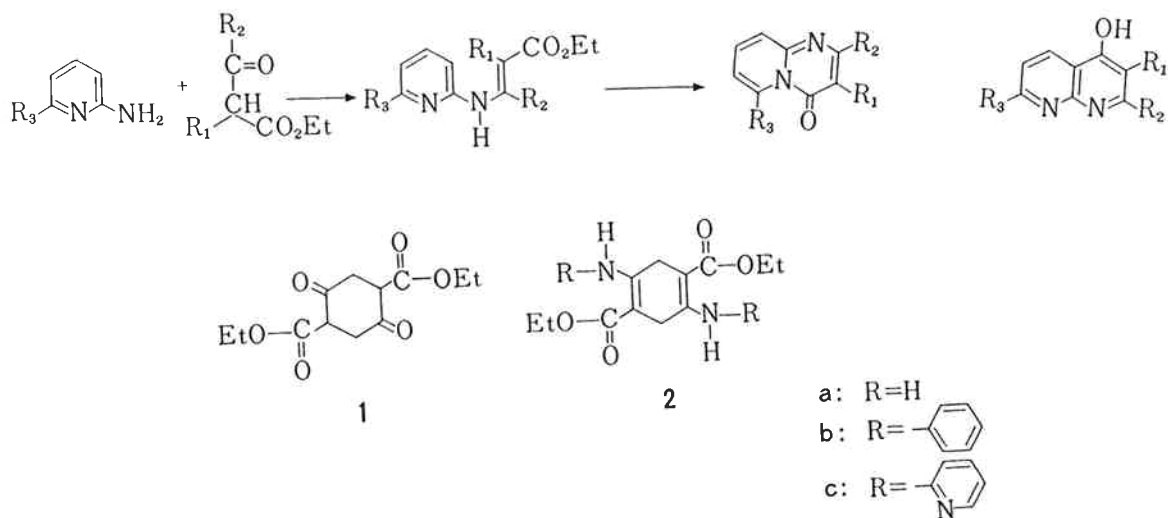
In contrast to ethyl acetoacetate, 1 readily reacts with 2-amino-6-methylpyridine to give 1,8-dimethyl derivative of 3a. Facile ring closure may be attributed to the sterically favored disposition of the pyridylamino and ethoxycarbonyl groups.

Dehydrogenation of 3a gives 7,15-dihydropyrido [2,1-b] pyrido [1',2':1,2] pyrimido [4,5-g] quinazoline-7,15-dione [10] as red crystals, which is more soluble in organic solvents but less reactive than quinacridone towards electrophiles.

1. 緒 言

β -ケトエステルおよび α, β -不飽和- β -アミノエステル類は、分子内に2ないし3の求電子反応を起こしやす
い反応活性点を持つ。そのため、分子内に塩基性窒素原
子2個を保有するアミノピリジン類との反応において
は、複雑な反応が起こりうる。すでにこの種の反応に関
しては、2-アミノピリジンと β -ケトエステルとを縮合
させ、さらに縮合物を閉環させると、ピリドピリミジン
が得られること、2-アミノピリジンの6位に電子供与性

基が存在する場合には、1,8-ナフチリジンが得られ
ることが知られている¹⁾。また、Antaki らは、 α, β -不
飽和- β -アミノエステルとして β -アミノクロトン酸エチ
ルを用い、2-アミノピリジン類とを高温 (160~220°
C) に加熱してピリドピリミジンを得ている²⁾。Shur
らは、 β -ケトエステルとしてアセト酢酸エチルを用い、
2-アミノピリジン類とポリリン酸中で反応させて、直
接ピリドピリミジンを得、2,6-ジアミノピリジンと
の反応では、1,8-ナフチリジンを得ている³⁾。しか
しながら、環状 β -ケトエステルおよび同じく環状の $\alpha,$



β -不飽和- β -アミノエステルと 2-アミノピリジン類との詳しい反応については報告されていない。

そこで本研究では、 β -ケトエステルとしてサクシニルコハク酸ジエチル (1)、および α , β -不飽和- β -アミノエステルとして 2, 5-ジアミノ-1, 4-ビス(エトキシカルボニル)-1, 4-シクロヘキサジエン(2 a)を用いた。これらの化合物と 2-アミノピリジン類との反応からは新たな複素環式化合物の合成が期待された。そこで、1 および 2 a と 2-アミノピリジン類との反応に関する実験を行ない、いくつかの新規化合物を合成し、その反応機構について明らかにした。さらに、新規な着色物質を合成し、類似構造を持つキナクリドンの性質と比較しつつ、その性質を明らかにしようとした。

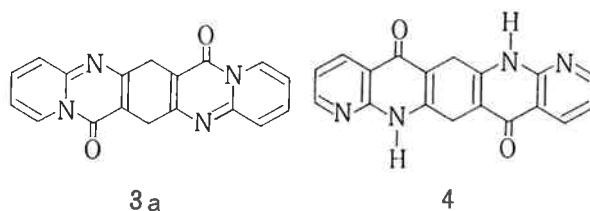
2. 実験結果ならびに考察

[1] 1 および 2 a と 2-アミノピリジンとの反応

2 a と 2-アミノピリジンとを、トルエンを溶媒としてオートクレーブ中で 230°C に加熱すると、N, N'-ビス(2-ピリジル)尿素がわずかに生成しただけで、ほとんどは未反応 2 a として回収された。尿素の生成については、すでに前報⁴⁾で α , β -不飽和- β -アミノエステルが高温でアミンと反応して尿素を生成することを報告しており、2-アミノピリジンとの場合も同様の機構で起こると考えた。

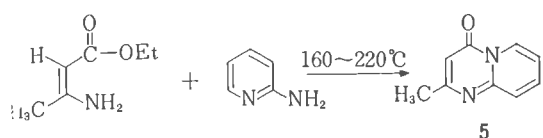
次に、2-アミノピリジンと 1 とを少量の p-トルエンスルホン酸を加えて窒素気流下にトルエン中で還流させ、生じてくる水を逐次溶媒との共沸蒸留で除去してゆくと、トルエンに不溶の淡黄色結晶が析出した。この化合物は、塩基性化合物で、硫酸およびトリフルオロ酢酸のような強酸に溶け、中和または希釈により再沈殿した。融点は 300°C 以上であった。この化合物と同一の化

合物が、2-アミノピリジンと 2 a とを酢酸中で還流させても得られた。アニリンと 2 a とを酢酸中で反応させると、アミノ基交換が起こり、2, 5-ジアミノ-1, 4-ビス(エトキシカルボニル)-1, 4-シクロヘキサジエン(2 b) が得られたことから、2-アミノピリジンと 1 または 2 a との反応生成物は、これらの縮合およびアミノ基交換した化合物、2, 5-ビス(2-ピリジルアミノ)-1, 4-ビス(エトキシカルボニル)-1, 4-シクロヘキサジエン(2 c) であると考えられた。しかし、元素分析の結果、実験式 $C_9H_6N_2O$ を持つ化合物であることが明らかとなった。これより可能な構造式は、6, 7, 14, 15-テトラヒドロピリド [2, 1-b] ピリド [1', 2': 1, 2] ピリミド [4, 5-g] キナゾリン-7, 15-ジオン (3 a) と、5, 6, 7, 12, 13, 14-ヘキサヒドロピリド [2', 3': 2, 3] キノ [6, 7-b]-1, 8-ナフチリジン-7, 14-ジオン (4) とが考えられた。3 a と 4 は新規化合物で



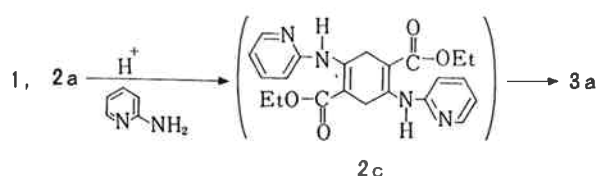
あるため、生成物の UV, IR, および NMR スペクトルを測定して構造を確認した結果、生成物は 3 a であることが明らかとなった。類似の反応は Antaki らにより行なわれている。すなわち、2-アミノピリジンと β -アミノクロトン酸エチルとを高温で加熱して、2-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (5) を得ている⁵⁾。5 の構造は、Adams らが UV スペクトルの研究で明らかにしている²⁾。この反応も、酢

酸中で起こると考えられたので, アセト酢酸エチルと 2



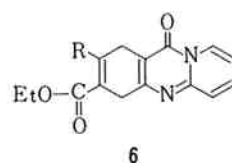
アミノピリジンの等モル混合物を酢酸中で2時間還流すると, 85%の高収率で5が得られた。

以上の事実より, 1および2aと2-アミノピリジンとの反応においては, p-トルエンスルホン酸または酢酸のようなプロトン酸の存在する条件下では, 縮合およびアミノ基交換が起こり, 同時に分子内閉環反応によって, 3が直接生成したと考えられた。



そこで, 2cを合成するために, 低温でこの反応を行なった。2aは酢酸中でアニリンとは室温でアミノ基交換を起こすが, 2-アミノピリジンとは室温では反応しなかった。そのため, 加熱してゆくと, 少量の3aの他に, 熱酢酸に可溶性白色結晶が生じた。この化合物は酢酸で再結晶すると3aと分離でき, 元素分析およびIRスペクトルを測定した結果, 8-アミノ-7-エト

キシカルボニル-6, 9-ジヒドロ-10H-ピリド [2, 1-b] キナゾリン-10-オン (6a) であることが確認された。同様に, 1と2-アミノピリジンの反応からも, 2cが単離されずに, 7-エトキシカルボニル-6, 9-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-10H-ピリド [2, 1-b] キナゾリン-10-オン (6b) が得られた。3



a: R = NH₂

b: R = OH

c: R = NH-

および6の合成条件と結果を Table-1 に示した。表中, 6の収量に記載のないものは, 汗液からの単離を行なわなかったため, 6が生成しなかったためではない。

これらの結果より, 1および2aと2-アミノピリジンとの反応は, 6を経由して3を生成する逐次反応で進行することが明らかとなった。また, 2-アミノピリジンと1の縮合, あるいは2aとのアミノ基交換反応が平衡反応であり, この段階が, 本反応の律速段階であり, これに続く, 分子内閉環反応は不可逆過程で, しかも, すみやかに起こると考えられる。2cおよび6cが単離されなかったのは, この事実を裏付けるものと考えられ

Table 1 Reaction of 1 and 2a with 2-aminopyridines

Reactants		Reaction Conditions				Products	
1 or 2a		Solvents	Catalyst	Temp.	Time	3	6
	R	ml	g	°C	hr		g (%)
1	R = H	toluene	PTS ¹⁾	111	20	3a	*
5	5	100	0.5			3.7(53)	
1	R = H	AcOH	—	110-120	4	3a	6b
15	15	100				4.0(22)	4.2(25)
1	R = CH ₃	AcOH	—	110-120	8	3b	*
15	15	100				0.5(2.5)	
2a	R = H	AcOH	—	110-120	2	3a	6a
5	5	50				0.7(11)	0.8(14)
2a	R = H	AcOH	—	110-120	1	—	6a
15	33	100					13(79)
2a	R = CH ₃	AcOH	—	110-120	2	3b	*
5	5	50				0.3(1.5)	

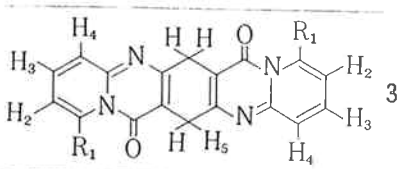
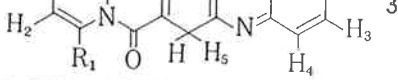
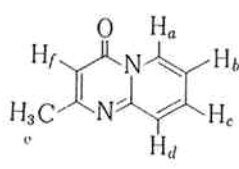
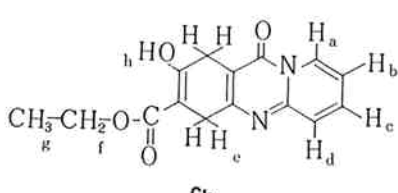
1) p-toluenesulfonic acid

*) Isolation of these products was not attempted in these cases.

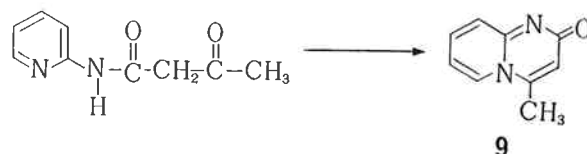
Table 2 Physical Properties and Elemental Analyses of Products 3 and 5.

Compounds	Mp (°C)	Elemental Analyses			IR absorption maxima (cm ⁻¹)				UV absorption maxima
		Found (Calcd) %			$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=N}$	$\nu_{C=C}$	δ_{C-H}	nm (ϵ)
		C	H	N					
3a	>300	68.11	3.80	17.59	1670	1630	1570	770	240 (19,000)
		(68.35)	(3.83)	(17.70)			1530		322 (21,000)
								1490	
3b	>300	67.57	4.91	16.30	1670	1640	1590	805	245 (33,000)
		(69.77)	(4.65)	(16.28)			1550		343 (37,000)
							1483		
5	121-122	67.53	4.97	17.45	1710	1635	1575	825	240 (6,000)
		(67.50)	(5.00)	(17.50)			1540		249 (6,200)
							1473		311 (7,800)

Table 3 NMR spectral data for compounds 3, 5, and 6b

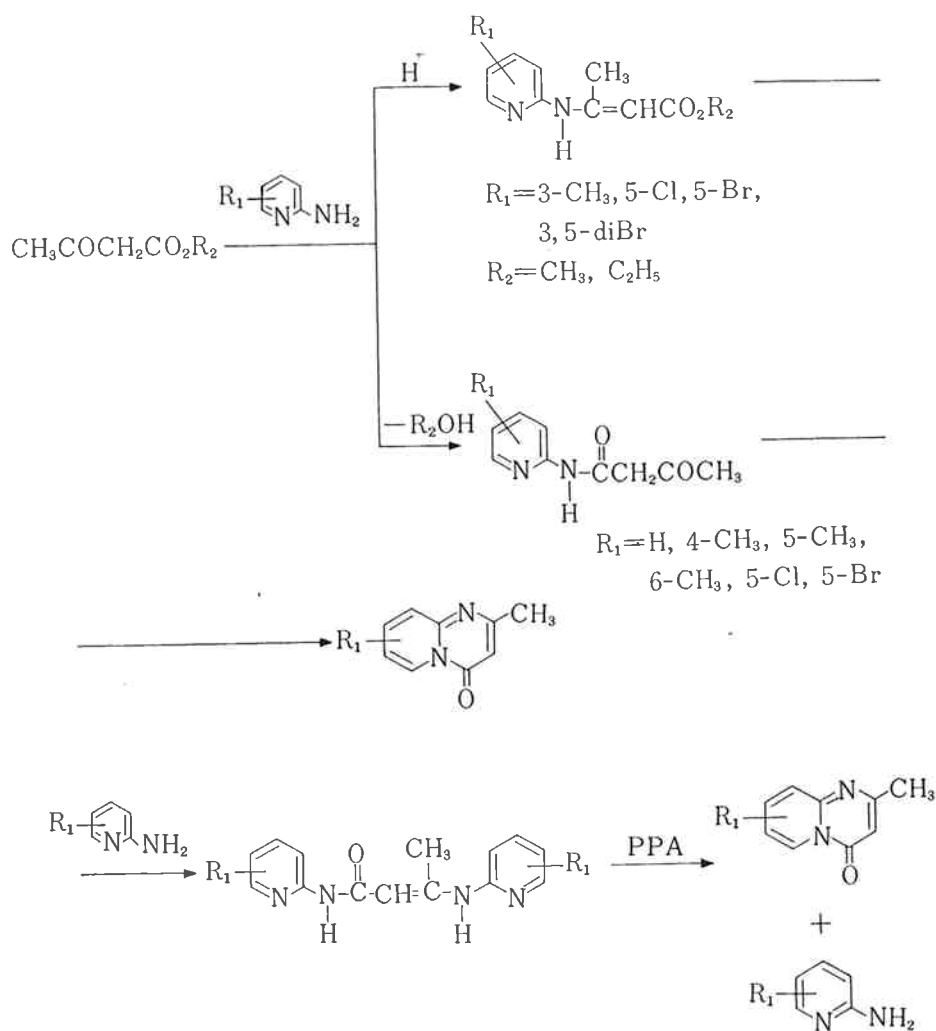
Compounds		R ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	ppm
 3	a	R ₁ =H	d, 2H	t, 2H	t, 2H	d, 2H	s, 4H
			9.33	7.84	8.55	8.03	4.36
 3	b	R ₁ =CH ₃	s, 6H	d, 2H	t, 2H	d, 2H	s, 4H
			3.22	7.43	8.23	7.76	4.10
 5	a		d, 1H				9.40
	b		t, 1H				7.84
	c		t, 1H				8.54
	d		d, 1H				8.10
	e		s, 3H				2.70
	f		s, 1H				6.63
 6b	a		d, 1H		g, s, 3H		8.94
	b		t, 1H		h, s, 1H		7.02
	c		t, 1H				7.60
	d		d, 1H				7.50
	e		m, 4H				3.6
	f		q, 2H				4.24

アミノピリジン類とアセト酢酸エチルとの反応機構を次式のように考えている (Scheme 3)。酢酸中でのアセト酢酸エチルと2-アミノピリジンとの反応では5が高収率で得られたが、2-アミノ-6-メチルピリジンとでは、アミド8が生成した。これは、ピリジン核の6位のメチル基による立体障害で閉環反応が起こりにくいためと考えられている¹⁾。Shurらの反応機構のように、最初にアミド化が起こるとすると、ピリドピリミジン-2-オン(9)の生成も考えられるが、実際にはピリドピリミジン-4-オンのみしか得られない。また、2-アミノ-6-メチルピリジンとの反応で明らかにしたと



おり、アミド化の速度は、かならずしも速くない。これらのことから、ポリリン酸中での反応機構をそのまま酢酸中での反応に適用することには疑問が残る。

一方、1および2aと2-アミノ-6-メチルピリジンとの反応ではアミド化は起こらず、閉環反応が起こっている。このように、1および2aの場合に、アミド化



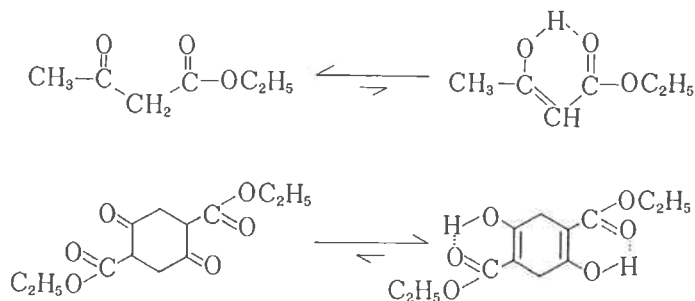
Scheme 3

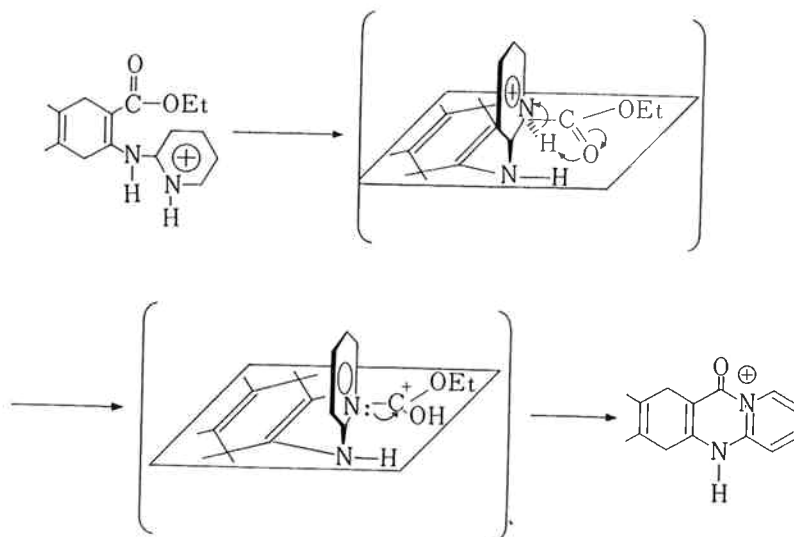
の起こりにくい理由としては、1がアセト酢酸エチルとは異なり、強い分子内水素結合によってエノール型をとっているため⁶⁾、β位の酸素原子の不対電子が二重結合をとおしてカルボニル炭素の電子密度を高めるためと考えることができる。同様のことが2aについても考えられる。すなわちこの場合はアミノ基の電子供与性に起因している。

それに対して、閉環反応が起こり易い理由として、1

および2aがアセト酢酸エチルと異なり、α炭素を中心とした自由回転ができず、エトキシカルボニル基と水酸基またはアミノ基がシス型で固定されているためと考えた。

これより可能な反応機構としては、まず第1に、中間体である2cが、酢酸中ではピリジニウムイオンとして存在すると考えられ、このピリジニウムイオンの窒素原子上のプロトンが、立体的に接近しているルポニル酸素





Scheme 4

原子上へ移動し, その結果生じたカルボニルカチオンが隣接する窒素原子を攻撃する機構 (Scheme 4) が考えられる。第2に, Fig. 1 に示したように, 窒素原子の不対電子がビニルエステルおよびピリジン核と共役するため, 窒素原子の電子密度が減少してプロトンを放出しやすくなっていることから, このプロトンが隣接する酸素原子へ移動して反応が開始される機構も考えられる。

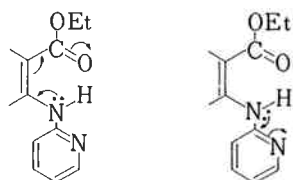
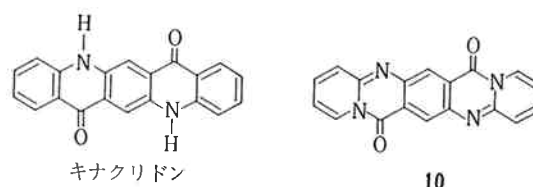


Fig. 1

以上の考察より, 1 および 2 a と 2-アミノピリジン類の反応においては, ① α, β -不飽和- β -(2-ピリジルアミノ) エステルを中間体として生じ, 分子内水素移動により閉環反応が起こると考えられること, ②この反応は, 特に 1 および 2 a の構造による寄与が大きいこと, が明らかになった。

[3] 着色物質の合成およびその性質

キナクリドンは下図の構造式をもつ高級赤色顔料として市販されている。3 a のシクロヘキサジエン環を脱水素すると, キナクリドンのアザアナログとしての骨格を持つ化合物が合成できると考えた。そこで 3 a を m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウムを用いて脱水素反応を行なうと, 7, 15-ジヒドロピリミド[2, 1-b]ピリド [1', 2': 1, 2] ピリミド [4, 5-g] キナゾリン-7, 15-ジオン (10) が鮮明な赤色結晶として



得られた。融点は 300°C 以上で安定な化合物であるが, キナクリドンが有機溶媒にほとんど不溶であるのに対して, 10 は, わずかに可溶であり, 希硫酸に溶解して黄色を呈する点が異なっている。

キナクリドンの不溶性は, キナクリドンがカルボニル酸素と NH の水素原子とで分子間水素結合による層状構造をとっているためと考えられている⁷⁾。また, 最近になって, Linke はこの他に, π - π 型分子間相互作用および分子間イオン-共有結合による NH 基の水素原子の関与する π - σ 型電荷移動錯体を仮定している⁸⁾。10 はキナクリドンと同様に, 平面構造はとっているが, 分子間水素および分子間イオン-共有結合等の分子間相互作用による凝集力がなく, ファンデルワールス力, π - π 型分子間相互作用ならびに双極子相互作用等により弱く凝集していると考えられる。このため, 結晶の安定性は, キナクリドンに比べて劣り, 有機溶媒に溶け易くなると考えられる。

キナクリドンと 10 の紫外, 可視スペクトルを Fig. 2 に示した。キナクリドンは濃硫酸中で下式の構造をとっていると考えられている⁹⁾。10 の紫外, 可視スペクトルは全体的に短波長側にシフトしている。これは, 10 の π 電子が完全に非極化されず, 芳香族性が減少しているため, 完全なペンタセン型の共鳴構造がとれないからと思われる。

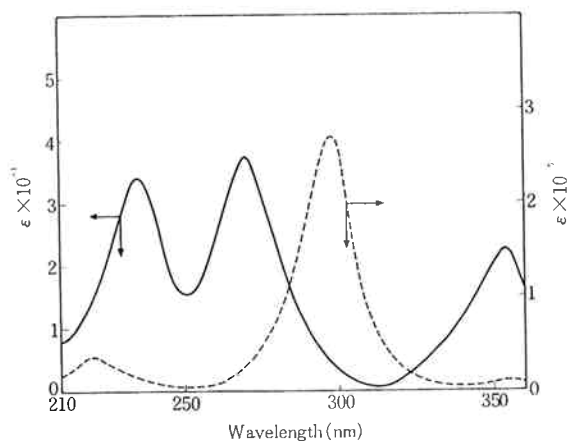
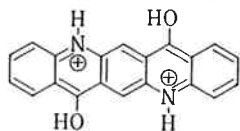


Fig. 2 Ultraviolet spectra of 10 (solid line) and quinacridone (dashed line) in conc. H_2SO_4 .



キナクリドンと10について親電子置換反応を行なった。キナクリドンのスルホン化は濃硫酸中で $100^\circ C$ に加熱して行ない、アルミニウム塩として水に不溶の結晶を析出せしめ、元素分析、IR、およびNMRで構造を確認した。キナクリドンとそのスルホン化物のNMRスペクトルをFig. 4a, bに示した。スルホン化はカルボニルに対してメタ位で起こり、キナクリドン-2, 9-ジスルホン酸のアルミニウム塩が得られた。

。ニトロ化は濃硫酸と硝酸の混酸中、室温で起こり、黄赤色の生成物が得られた。元素分析とNMRスペクトルを測定したが、ニトロ基の数と置換の位置については、はっきりした知見は得られなかった。キナクリドンのニトロ化物のNMRスペクトルをFig. 4cに示した。

一方、10は中央にベンゼン環を持つが、ピリジン環の親電子置換反応が起こりにくいことから、さらに強力な条件でニトロ化とスルホン化を試みた。発煙硝酸と濃硫酸の混合液中で $130^\circ C$ に3時間加熱した後、氷水中に注ぎ込んで黄色結晶を得た。この生成物を元素分析、IRおよびNMRで分析したが、ニトロ基の数と置換の位置を明らかにすることはできなかった。また、発煙硫酸中で $130^\circ C$ に加熱したが、スルホン化は起こらず、10の回収に終わった。Fig. 5に10と10のニトロ化物のNMRスペクトルを示した。

以上の実験事実より、キナクリドンの親電子置換反応は起こり易いが、10では起こりにくい。これは、ピリジンと同様に、窒素原子が π 電子を吸引して、環形成炭素が正電荷を持つからであると考えられる。

3. 実験

赤外線吸収スペクトルは日立製作所EPI-G3型分光光度計により、いずれもKBr錠剤法で測定した。紫外線吸収スペクトルおよび可視光線吸収スペクトルは日立製作所EPS-3T型自記分光光度計で、核磁気共鳴スペクトルはVarian社HA-100型核磁気共鳴装置により内部標準として、テトラメチルシランを用い測定し

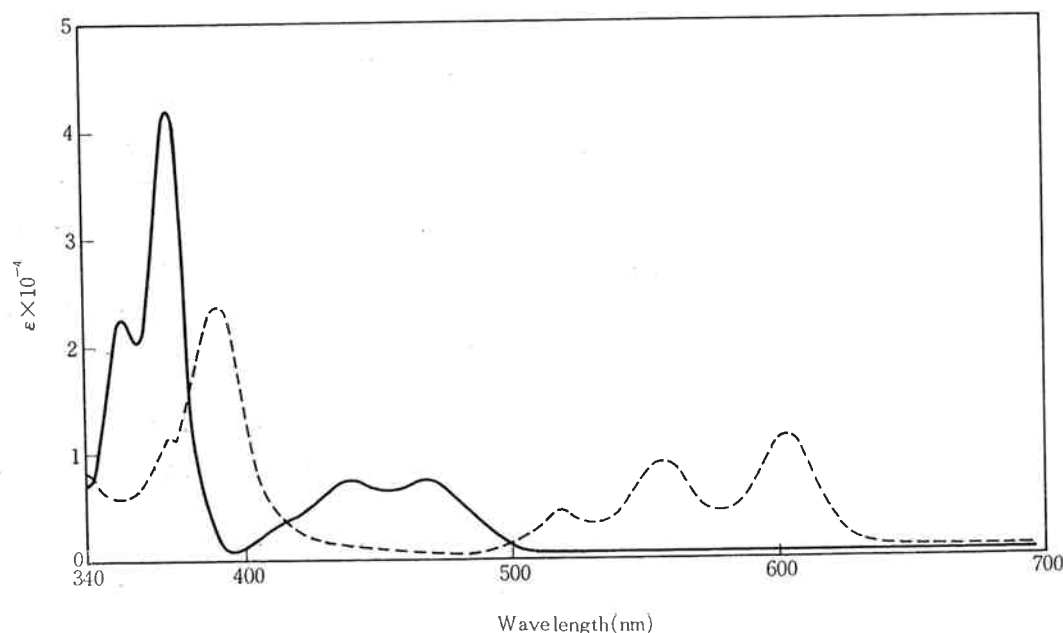


Fig. 3 Visible spectra of 10 (solid line) and quinacridone (dashed line) in conc. H_2SO_4 .

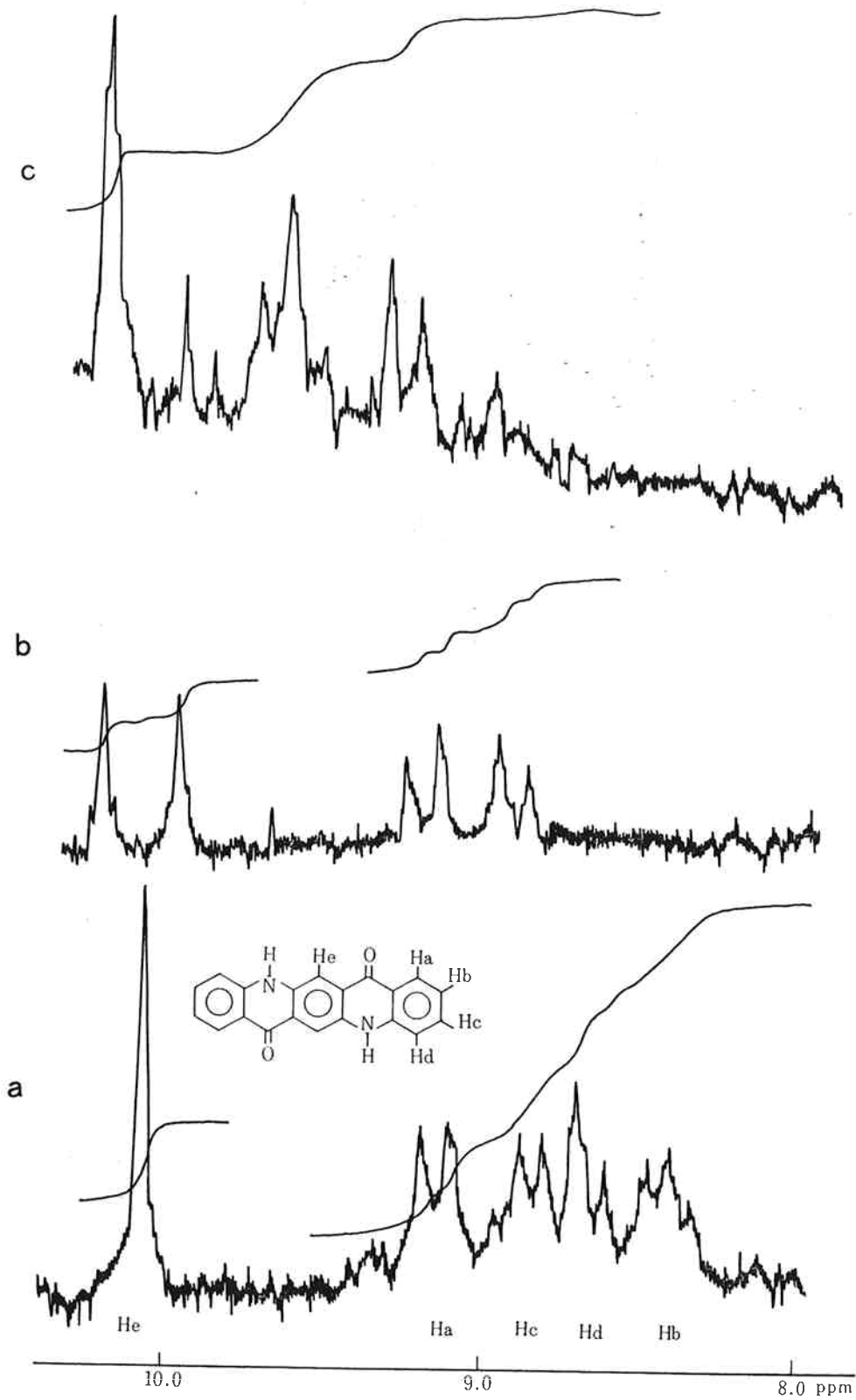


Fig. 4 NMR spectra of quinacridone and its derivatives in conc. H_2SO_4 . a: quinacridone; b: quinacridone-2,9-disulfonic acid; c: nitro derivative of quinacridone.

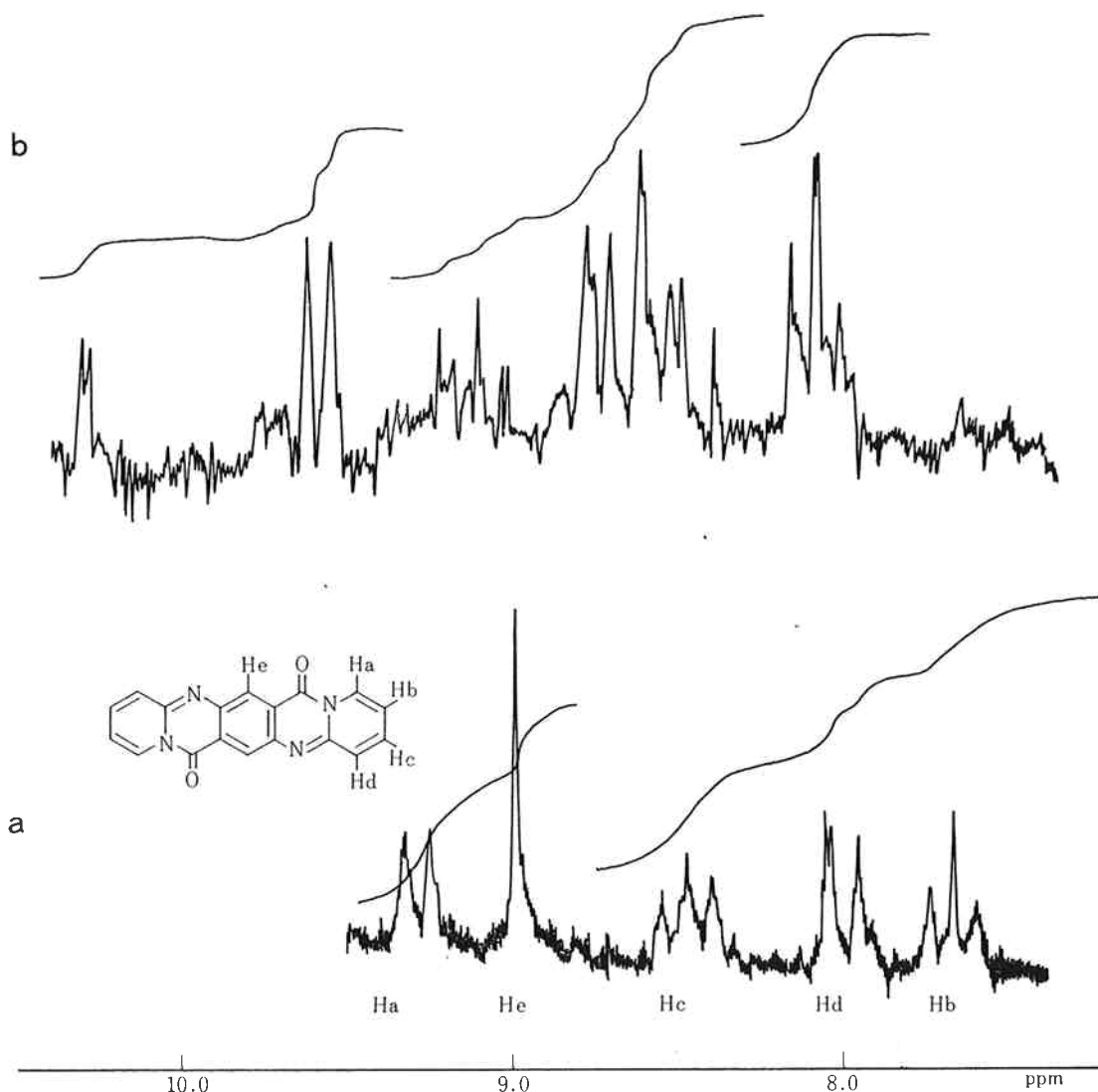


Fig. 5 NMR spectra of 10 and its nitro derivative in trifluoroacetic acid. a: 10; b: nitro derivative of 10.

た。薄層クロマトグラフィー (TLC) は E. Merk 社の Silica-gelHF を用い、展開溶媒にはベンゼン/テトラヒドロフラン=3/1 (V/V) の混合溶媒を使用した。融点は日本電子科学社製、融点測定装置 MP-2 型により測定し、測定値は未補正である。

[1] 原料および試薬

サクシニルコハク酸ジエチルエステル (1) および、2, 5-ジアミノ-1, 4-ビス (エトキシカルボニル)-1, 4-シクロヘキサジエン (2 a) の合成は、すでに確立されている方法で行なった¹⁰⁾。2-アミノピリジン類は再結晶して用いたが、その他の試薬、溶媒類はいずれも市販特級品または、一級品をそのまま使用した。

[2] 無触媒高温での 2 a と 2-アミノピリジンとの

反応

封管中に、2 a 1.0 g と 2-アミノピリジン 1.0 g とをトルエン 10 ml に溶かして入れ、空間を窒素ガスで置換した後密閉した。230°C で 1 時間反応させた後、冷却してから開封した。反応混合物を濃縮すると黄色結晶が析出した。この結晶をろ取して、少量のメタノールで洗浄した後、減圧乾燥した。これを TLC および混融試験により確認した結果、未反応の 2 a であった。一方、2 a をろ別した母液をさらに濃縮してゆくと、白色結晶が生成した。n-ヘキサンを加えて結晶をろ取し、n-ヘキサンから再結晶した。収量 0.1 g。Mp. 184-5°C, IR スペクトルおよび元素分析の結果 N, N'-ジ (2-ピリジル) 尿素であることが確認された。IR (cm⁻¹): 1690, 1562, 1320 (アミド), 1596, 1478 (ピリジン核),

分析値, C, 60.64; H, 4.94%

[3] アミノ基交換反応

2 a 5 g とアニリン 5 g とを酢酸 50 ml 中, 窒素雰囲気下, 室温で 2 時間反応させると, 橙色結晶 6 g が得られた。この結晶を濾取して, メタノールで洗浄した後減圧乾燥した。収量 6 g, Mp. 164°C, IR スペクトルの測定, TLC および混融試験により, 本化合物は, 2, 5-ジアニリノ-1, 4-ビス(エトキシカルボニル)-1, 4-シクロヘキサジエン (2 b) であることが確認された。IR (cm⁻¹): 3180 (—NH—), 1660, 1240, 1070 (エステル), 1600, 1500 (芳香核)。

[4] 1 と 2-アミノピリジンの反応

a) 2-アミノピリジン 5 g, 15 g, および p-トルエンスルホン酸 0.5 g をトルエン 100 ml 中で窒素気流下に還流した。生成する水を逐次トルエンとの共沸蒸留で除去してゆくと, トルエンに不溶の淡黄色結晶が析出した。20 時間, 反応させた後, 生成物を濾取し, メタノールで洗浄した。収量 3.7 g。この化合物は, 希硫酸あるいは, トリフルオロ酢酸のような強酸に溶け, 水で希釈するか, アルカリで中和すると, もとの化合物が析出した。UV スペクトルは 0.5 M 硫酸中で, NMR スペクトルはトリフルオロ酢酸中でそれぞれ測定した。これらの測定値および IR スペクトルと元素分析結果を Table 2, 3 に示した。以上の分析結果より, 本化合物は 6, 7, 14, 15-テトラヒドロピリド [2, 1-b] ピリド (1', 2': 1, 2) ピリミド [4, 5-g] キナゾリン-7, 15-ジオン 3 a) であることが確認された。

b) 2-アミノピリジン 15 g と 115 g とを窒素気流下に酢酸中で, 1 時間還流させた。生成した白色沈殿物を 60°C で熱濾過した。この生成物は 3 a (収量 4.5 g) であった。濾液を冷却すると白色結晶が析出した。この結晶を濾取し, エタノールで再結晶した。収量 4.7 g。元素分析, IR および NMR スペクトルを測定した結果, 7-エトキシカルボニル-6, 9-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-10H-ピリド [2, 1-b] キナゾリン-10-オン (6 b) であることが確認された。Mp. 219-220°C, 分析値 C, 62.72; H, 4.95; N, 9.76%, C₁₅H₁₄N₂O₄ としての計算値 C, 62.94; H, 4.90; N, 9.79%。NMR は Table 3 に示した。

[5] 2 a と 2-アミノピリジンの反応

2 a 5 g と 2-アミノピリジン 5 g とを窒素気流下に酢酸 50 ml 中で 2 時間還流させた。生成した白色沈殿物を 90°C で熱濾過した。この生成物は 3 a (収量 0.7 g) であった。濾液を冷却すると, 白色結晶が析出した。この結晶を濾取し, 酢酸で再結晶してからメタノールで洗

浄した後, 減圧乾燥した。収量 0.8 g。Mp. 300°C 以上, この化合物は希硫酸に溶け, 中和により再沈殿した。元素分析, および IR スペクトルの測定より, 本化合物は 8-アミノ-7-エトキシカルボニル-6, 9-ジヒドロ-10H-ピリド [2, 1-b] キナゾリン-10-オン (6 a) であることが確認された。分析値, C, 63.07; H, 5.21; N, 14.72%, C₁₅H₁₅N₃O₃ としての計算値 C, 63.16; H, 5.26; N, 14.74%。IR (cm⁻¹): 3425, 3325 (—NH₂), 1680, 1270, 1060 (エステル)。

[6] アセト酢酸エチルと 2-アミノピリジンの反応

アセト酢酸エチル 13 g と 2-アミノピリジン 9 g とを酢酸 50 ml 中で, 2 時間還流させた。反応終了後, 酢酸を減圧蒸留して除去すると, 白色結晶が得られた。石油ベンジンで再結晶した後, 減圧下で乾燥した。収量 16 g。Mp. 121-122°C。IR, UV, および NMR スペクトル, さらに; 元素分析の結果 (Table 2, 3 参照), 本化合物は 2-メチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (5) であることが確認された。

[7] アセト酢酸エチルと 2-アミノ-6-メチルピリジンの反応

アセト酢酸エチル 13 g と 2-アミノ-6-メチルピリジン 11 g とを酢酸 50 ml 中で 2 時間加熱して反応させた。反応液を TLC で分析したところ, わずかに 2, 6-ジメチル-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-4-オン (7) と思われるスポットが出現しているだけで, あとは出発物質であった。そこで, さらに 18 時間還流を続けた後, 反応液を減圧下に濃縮すると, 白色結晶が析出した。これを濾取し, 少量の水で洗浄した。収量 8.5 g。IR および NMR スペクトルを測定した結果, N-(6-メチル-2-ピリジル) アセト酢酸アミド (8) であることが確認された。この化合物の他にも, 7 を含めて 2-3 種の生成物の存在が TLC により観察されたが, いずれも単離できなかった。8 の分析値 N, 14.72% (計算値 14.58%), IR (cm⁻¹): 3225 (—NH—), 3050 (ピリジン核の CH), 2920 (—CH₃), 1600, 1540, 1310 (アミド), NMR (CDCl₃ 溶液中で測定した δ 値) 2.10 (—CH₂—), 2.18 (アセチル基の CH₃), 2.39 (ピリジン核の CH₃), 6.80, 7.55, 8.06 (ピリジン核), 9.9 (—NH—)。

[8] 3 a の脱水素反応

3 a 10 g, m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム 10 g, 苛性ソーダ (20% 水溶液) 10 g とを, エチレングリコール 100 ml 中で 135-140°C に 2 時間加熱した。反応終了後冷却し, 塩酸 (35%) で中和すると, 赤色結晶が生成した。この結晶を濾取し, メタノールで洗浄した

後、60°Cで乾燥した。収量9g, Mp. 300°C以上。元素分析, IR, UV, およびNMRスペクトルの測定により構造を決定した結果、本化合物は、7, 15-ジヒドピリド [2, 1-b] ピリド [1', 2': 1, 2] ピリミド [4, 5-g] キナゾリン-7, 15-ジオン (10) であることが明らかとなった。分析値 C, 69.01; H, 3.25; N, 17.75%, $C_{18}H_{10}N_4O_2$ としての計算値 C, 68.79; H, 3.18; N, 17.83%。IR (cm^{-1}): 1690 (C=O) 1640 (C=N), 1550, 1470, 1440 (縮合環)。紫外、可視スペクトル (Fig. 2, 3), NMRスペクトル (Fig. 5a)。

[9] キナクリドンのスルホン化

キナクリドン5gを濃硫酸50gに溶かし、90°Cで7時間加熱して反応させた。反応終了後冷却し、水50gを加えると、暗紫色沈殿物が生じたので濾取した。この沈殿物は水に溶解した。この水溶液に、硫酸アルミニウム水溶液を加えると、水に不溶の赤色沈殿物が生成した。収量4g。元素分析、およびNMRスペクトルにより構造を確認したところ、キナクリドン-2, 9-ジスルホン酸アルミニウム塩であることが確認された。分析値N, 4.88; S, 10.00%これより、N/S比は1/1となり、スルホン酸基が2個導入されたと考えた。NMRスペクトル (Fig. 4b)。IR: 1625 (C=O), 1180, 1040, 620 (SO_2)。

[10] キナクリドンのニトロ化

キナクリドン5gを濃硫酸40mlに溶かし、その中へ硝酸(60%)10gを加えると、黄色沈殿が生じた。そのまま2時間室温で攪拌した後、氷水400cc中に注ぎ込んだ。黄色沈殿を濾取し、水で洗浄した後、60°Cで乾燥した。収量6g、元素分析およびNMRスペクトルを測定したがニトロ基の数と置換の位置は確認できなかった。分析値 C, 51.5; N, 13.86%, N/C比4.7/20。NMRスペクトル (Fig. 4c)。IR (cm^{-1}): 1510, 1345 (NO_2 に基づく強い吸収)。

[11] 10のニトロ化

濃硫酸50g中に、105gを溶かし、発煙硝酸30gを加えて、130°Cで7時間加熱して反応させた。反応終了後、氷水1000cc中に注ぎ込むと黄色結晶が析出した。この結晶を濾取し、水で洗浄した後60°Cで乾燥した。収量4g。元素分析およびNMRスペクトルを測定した

が、ニトロ基の数と置換基の位置は伴明しなかった。分析値 C, 54.42, N, 17.00%, N/C=5/18, NMRスペクトル (Fig. 5b)。IR (cm^{-1}): 1725 (C=O), 1625 (C=N), 1500~1450, 1330 ($-NO_2$)。

[12] 10のスルホン化

発煙硫酸(30%)30g中で、103gを100°Cに3時間加熱した。反応終了後、氷水500cc中へ注ぎ込み、生じた黄褐色沈殿を濾取した。この結晶は、水洗すると赤色結晶となり、60°Cで乾燥した。IRスペクトルを測定した結果、未反応の10であった。回収量2g。

終りに、元素分析およびNMRスペクトルを測定して下さった相模中央化学研究所有機微量定量分析室の方々に感謝いたします。

この研究はキナクリドン顔料の研究の一環として行なわれた。

(なお、この研究の一部は、Bull. Chem. Soc. Jap., 48, (2)591~595 (1975) に発表したものです。)

文 献

- 1) G.R. Lappin; *J. Amer. Chem. Soc.*, **70**, 3348 (1948).
- 2) R. Adams, I. J. Pachter; *ibid.*, **74**, 5491 (1952).
- 3) M. Shur, S.S. Israelstam; *J. Org. Chem.*, **33**, 3015 (1968).
- 4) Y. Yokoyama, A. Tai; *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **46**, 530 (1973).
- 5) H. Antaki, V. Petrow; *J. Chem. Soc.*, **1951**, 551.
- 6) J.D. Roberts, M.C. Caserio; "Basic Principles of Organic Chemistry", W.A. Benjamin, INC. New York, N. Y. (1965). F. Higashi, A. Tai, K. Adachi; *J. Polym. Sci. Part A-1*, **8**, 2563 (1970).
- 7) H. Gaertner; *J. Oil Color Soc.*, **46**, 15 (1963).
- 8) G. Lincke; *Farbe und Lack*, **76**, 764 (1970), **78**, 505 (1972).
- 9) S.S. Labana, L.L. Labana; *Chem. Rev.*, **67**, 1 (1967).
- 10) H. Liebermann; *Ann. Chem.*, **404**, 272 (1914).