

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4426659号
(P4426659)

(45) 発行日 平成22年3月3日(2010.3.3)

(24) 登録日 平成21年12月18日(2009.12.18)

(51) Int.Cl.
C07D 241/26 (2006.01)F1
C07D 241/26

請求項の数 4 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願平10-257074	(73) 特許権者	000004307
(22) 出願日	平成10年9月10日(1998.9.10)		日本曹達株式会社
(65) 公開番号	特開2000-86638(P2000-86638A)		東京都千代田区大手町2丁目2番1号
(43) 公開日	平成12年3月28日(2000.3.28)	(74) 代理人	100108419
審査請求日	平成17年8月18日(2005.8.18)		弁理士 大石 治仁
前置審査		(72) 発明者	鈴木 立美
			神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社 小田原研究所内
		(72) 発明者	大口 哲史
			神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式会社 小田原研究所内
		審査官	大野 晃

最終頁に続く

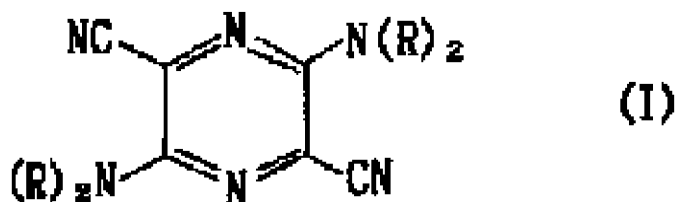
(54) 【発明の名称】 3, 6-ビス置換アミノ-2, 5-ピラジンジカルボニトリルの製造法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

3, 6-ジアミノ-2, 5-ピラジンジカルボニトリルを塩基の存在下、アルキル化剤と反応させて、一般式(I)

【化1】



(式中、Rは、C₁-16アルキル基または置換基を有していてもよいベンジル基を表す。)で表される3, 6-ビス置換アミノ-2, 5-ピラジンジカルボニトリルを製造する方法において、

3, 6-ジアミノ-2, 5-ピラジンジカルボニトリルを有機溶媒に懸濁させた後、懸濁液を加熱処理することによって、3, 6-ジアミノ-2, 5-ピラジンジカルボニトリルを有機溶媒に均一に溶解させる工程と、

3, 6-ジアミノ-2, 5-ピラジンジカルボニトリルの均一な溶液中に、アルキル化剤および塩基を-5 から0 で添加し、同温度で反応を行う工程を有することを特徴とする、

3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造法。

【請求項 2】

前記塩基の添加量は、3, 6 - ジアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルに対し、4 ~ 6 当量である、請求項 1 記載の前記一般式 (I) で表される 3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造法。

【請求項 3】

前記塩基は、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである、請求項 1 又は 2 記載の前記一般式 (I) で表される 3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造法。

【請求項 4】

前記有機溶媒は、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドおよび N - メチルピロリドンからなる群から選ばれる 1 種または 2 種以上である、請求項 1 ~ 3 いずれか記載の前記一般式 (I) で表される 3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、農薬医薬等の中間体や機能性色素及びその中間体として有用な、3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】

3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルは、農薬医薬の製造中間体、機能性色素及びその中間体として有用である。

【0003】

従来、この 3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造法としては、例えば、特開平 5 - 3 2 6 4 0 号公報、W O 9 3 / 9 6 6 4 号公報及び *Dyes and Pigments*, 39 (1), 4 9 - 6 8 (1 9 9 8) 等に記載のように、出発原料として、3, 6 - ジアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル (以下、「SDPK」と略す。) を用い、このものに塩基の存在下、アルキル化剤を作用させるものが知られている。

【0004】

ところで、SDPK は、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAC) やジメチルスルホキシド (DMSO) 等には徐々に溶解するものの一般の有機溶媒には溶解しにくい性質をもつ。

【0005】

従って、上記した文献記載の方法等のような従来の 3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルを製造する方法においては、SDPK を、DMF, DMAC, DMSO 等の有機溶媒中に懸濁させ、塩基とアルキル化剤を作用させることによって製造していた。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、上記文献記載のデータからもわかるように、3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル類を、安定して高収率で製造することは困難であった。例えば、3, 6 - ビスジメチルアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造においては、*Dyes and Pigments*, 39 (1), 5 2 (1 9 9 8) に記載されているように、反応条件の相違により収率が大きくふれてしまう場合があった。

【0007】

そこで、本発明は、3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル類を、工業的に安定して高収率で製造する方法を提供することを目的とする。

【0008】

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意検討した結果、3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル類を、工業的に安定して高収率で製造することができなかつたのは、反応系が不均一であること、即ち、原料となるSDPKが種々の有機溶媒に難溶であることに起因することを見出した。

【0009】

従って、もし、原料となるSDPKとアルキル化剤とを塩基の存在下に反応させる際に、SDPKの均一な溶液を用いて反応を行うことができるならば、3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル類を、工業的に安定して高収率で製造することが可能となる。

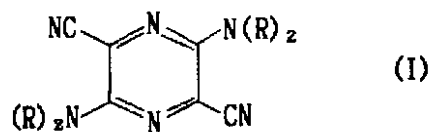
10

【0010】

即ち、本発明は、3, 6 - ジアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルと、塩基の存在下にアルキル化剤とを反応させて、一般式〔I〕

【0011】

【化2】



20

【0012】

(式中、Rは、C₁₋₁₆アルキル基又は置換基を有していてもよいベンジル基を表す。)で表される3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルを製造する方法において、3, 6 - ジアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルを有機溶媒に完全に溶解させたのち、アルキル化剤および塩基を添加することを特徴とする、前記一般式〔I〕で表される3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造法を提供する。

【0013】

本発明によれば、均一な条件で、SDPKをアルキル化剤によりアルキル化させることができるので、3, 6 - ビス置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルを工業的に安定して高収率で製造することができる。

30

【0014】

【発明の実施の形態】

本発明の製造法は、SDPKを必要ならば加熱して有機溶媒に完全に溶解させてSDPKの均一な溶液を得たのち、SDPK溶液を-10 から室温に冷却して、アルキル化剤および塩基を添加して反応させることを特徴とする。本発明は、SDPKを有機溶媒に完全に溶解させたのち、アルキル化することに特徴を有するのであり、アルキル化剤と塩基の加える順序は、アルキル化剤が先であってもよいし、塩基が先であってもよい。また、SDPKとアルキル化剤を有機溶媒に加え、SDPKとアルキル化剤の均一な溶液としたのち、塩基を作用させることもできる。

40

【0015】

本発明に使用される有機溶媒としては、所望により加熱処理等の操作により、SDPKを完全に溶解させる非プロトン性極性溶媒が好ましい。かかる溶媒として、例えば、DMF, DMAC, DMSO, N - メチルピロリドン(NMP)等が挙げられる。SDPKは、一般的に各種有機溶媒に難溶であるが、これらの溶媒には、加熱処理することにより完全に溶解する。

【0016】

本発明の製造方法において用いる塩基は、SDPKに対し、4 ~ 6 当量添加することが好ましい。塩基の添加量が6 当量を越える場合には、SDPK及び目的物である3, 6 - ビ

50

ス置換アミノ - 2 , 5 - ピラジンジカルボニトリルが、過剰の塩基により分解され、収率が低下する。

【 0 0 1 7 】

反応に用いることのできる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、炭酸カリウム等の炭酸塩、ピリジン、DBU, DBCO等の有機塩基等を挙げることができる。これらの内、反応溶媒、反応温度や反応モル比等の反応条件が変化しても安定して高収率を得ることができる点から、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムが好ましい。

【 0 0 1 8 】

また、反応系を極力均一なものとするのが好ましいため、水酸化ナトリウム及び水酸化カリウムは、粉末状乃至顆粒状のものを使用するのが好ましい。さらに、反応の際には、塩基は原料及び目的物の分解にも関与するので、塩基を添加するには、塩基を分割等して、反応系に徐々に加えるのがより好ましい。

10

【 0 0 1 9 】

本発明において用いることのできるアルキル化剤としては、一般式： $R - X$ 又は $(RO)_2SO_2$ （式中、 X はハロゲン原子を表し、 R は前記と同じ意味を表す。）で表されるハロゲン化アルキル又は硫酸アルキルエステルを挙げることができる。

【 0 0 2 0 】

前記 $R - X$ の X において、ハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、前記 $R - X$ 又は $(RO)_2SO_2$ の R において、 R としては、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*t*-ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル基等の直鎖若しくは分岐の $C_1 \sim C_{16}$ のアルキル基、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-メチルベンジル、4-*t*-ブチルベンジル、4-メトキシベンジル、2, 4-ジクロロベンジル基等のベンゼン環の任意の位置に、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基等の置換基を有していてもよい（ベンジル、*p*-メチルベンジル、*m*-メチルベンジル、*o*-ジメチルベンジル基）等が挙げられる。

20

【 0 0 2 1 】

前記アルキル化剤としてより具体的には、ヨウ化メチル、臭化エチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソプロピル、臭化イソプロピル、臭化ブチル、ヨウ化ブチル、*t*-ブチルプロミド、*i*-ブチルプロミド、塩化ペンチル、ヘキシルプロミド、塩化ヘキシル、塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジル、2-フルオロベンジルプロミド、3-クロロベンジルプロミド、4-メトキシベンジルクロリド、2, 4-ジクロロベンジルクロリド、4-*t*-ブチルベンジルプロミド等の $R - X$ で表されるアルキルハライド、

30

【 0 0 2 2 】

ジメチル硫酸、ジエチル硫酸等の式 $(RO)_2SO_2$ で表される硫酸アルキルエステルを例示することができる。

【 0 0 2 3 】

反応は、 $-10 \sim$ 室温、好ましくは、 $-5 \sim 0$ で行うのが好ましい。反応温度が -10 以下では反応の進行が遅く、反応温度が室温以上になると、SDPKや反応生成物が分解し、反応収率が低下する。

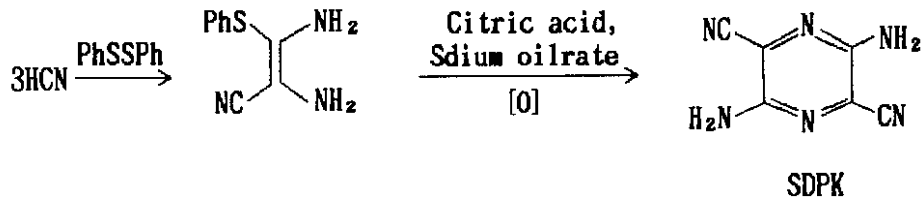
40

【 0 0 2 4 】

なお、原料となるSDPKは、例えば、WO 88 / 1 2 6 4号公報、Dyes and Pigments, 39 (1), 49 - 68 (1998)等の記載の方法（下記反応式）により、製造、入手することができる。

【 0 0 2 5 】

【化3】



【0026】

反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。合成した化合物は、NMR, IR, MASS等により同定した。

10

【0027】

【実施例】

以下実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではなく、本発明の主旨を逸脱しない範囲で、例えば、溶媒、塩基、アルキル化剤等の種類、塩基やアルキル化剤の添加量、反応温度等の反応条件を適宜変更することができる。

【0028】

実施例1

3,6-ビスジメチルアミノ-2,5-ピラジンジカルボニトリルの製造

20

SDPK 16.1g (0.1mol) を N,N-ジメチルアセトアミド (DMAC) 400ml に懸濁した後、オイルバスで内温 110℃ まで昇温し 30 分間攪拌して SDPK を完全に溶解した。

【0029】

次いで、この溶液を内温 -5℃ まで冷却した後、ヨウ化メチル 113.6g (0.8mol) を加えた。さらに、粉末状の 85% KOH 39.5g (0.6mol) を 4 分割し、内温が -5 ~ 0℃ の範囲内で約 1 時間かけて徐々に加え、添加終了後、さらに反応液を同温度範囲で 9 時間攪拌した。

【0030】

反応液を氷水 800ml に注加し、トルエン 400ml で抽出した。トルエン層を水 400ml で水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン) を用いて精製し、3,6-ビスジメチルアミノ-2,5-ピラジンジカルボニトリル 16.8g を得た。収率 = 77.8% 融点 123 ~ 125℃

30

【0031】

実施例2

3,6-ビスジメチルアミノ-2,5-ピラジンジカルボニトリルの製造

SDPK 16.1g (0.1mol) を DMAC 400ml に懸濁した後、オイルバスで内温 110℃ まで昇温し 30 分間攪拌して、SDPK を完全に溶解した。

【0032】

次いで、この溶液を内温 -5℃ まで冷却した後、硫酸ジメチル 75.6g (0.6mol) を加えた。さらに、粉末状の 96% NaOH 16.7g (0.4mol) を 4 分割し、内温が -5 ~ 0℃ の範囲内で約 1 時間かけて徐々に加え、添加終了後、さらに、同温度範囲で 7 時間攪拌した。

40

【0033】

反応液を氷水 800ml に注加し、トルエン 400ml で抽出した。トルエン層を水 400ml で水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン) を用いて精製し、3,6-ビスジメチルアミノ-2,5-ピラジンジカルボニトリル 15.4g を得た。収率 = 71.4%

50

【0034】

実施例3

3, 6 - ビスジメチルアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造
SDPK 16.1 g (0.1 mol) を DMAC 400 ml に懸濁した後、オイルバスで内温 110 まで昇温し 30 分間攪拌して、SDPK を完全に溶解した。

【0035】

次いで、この溶液を内温 - 5 まで冷却した後、沃化メチル 113.6 g (0.8 mol) を加えた。さらに、粉末状の 96% NaOH 16.6 g (0.4 mol) を 4 分割し、内温が - 5 ~ 0 の範囲内で約 1 時間かけて徐々に加え、添加終了後、さらに、同温度範囲で 30 分間攪拌した。

10

【0036】

反応液を氷水 800 ml に注加し、トルエン 400 ml で抽出した。トルエン層を水 400 ml で水洗した後、無水硫酸マグネシウム、活性白土 10 g を加えてろ過した。ろ液を減圧濃縮して得られた結晶を n - ヘキサンで洗浄、乾燥して、3, 6 - ビスジメチルアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル 18.66 g を得た。収率 = 86.4%

【0037】

実施例4

3, 6 - ビスジメチルアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造
SDPK 16.1 g (0.1 mol) を DMF 400 ml に懸濁した後、オイルバスにて内温 110 まで昇温し 30 分間攪拌して、SDPK を完全に溶解した。

20

【0038】

次いで、この溶液を内温 - 5 まで冷却した後、沃化メチル 170 g (1.2 mol) を加えた。さらに、粉末状の 96% NaOH 25 g (0.6 mol) を 4 分割し、内温が - 5 ~ 0 の範囲内で約 1 時間かけて徐々に加えた。

【0039】

添加終了後、直ちに反応液を氷水 800 ml に注加し、トルエン 400 ml で抽出した。トルエン層を水 400 ml で水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン) を用いて精製し、3, 6 - ビスジメチルアミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル、19.85 g を得た。収率 = 91.9%

30

【0040】

実施例5

3, 6 - ビス(2 - フルオロベンジル)アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリルの製造

SDPK 0.8 g (5 mmol) を DMAC 20 ml に懸濁した後、オイルバスで内温 110 まで昇温し 30 分間攪拌して、SDPK を完全に溶解した。

【0041】

次いで、この溶液を内温 - 5 まで冷却した後、2 - フルオロベンジルブロミド 4.15 g (0.022 mol) を加えた。次に粉末状の 96% NaOH 0.83 g (0.02 mol) を 2 分割し、内温が - 5 ~ 0 の範囲内で徐々に加え、さらに同温度範囲で 1 時間攪拌した。

40

【0042】

反応液を氷水 80 ml に注加し、トルエン 40 ml で抽出し、トルエン層を水 40 ml で水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン) を用いて精製し、3, 6 - ビス(2 - フルオロベンジル) - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル 1.74 g を得た。収率 = 59.2% 融点 138 ~ 140

【0043】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明によれば、農医薬の中間体、エレクトロルミネッセンス、波

50

長変換材料等の機能性色素として有用な 3, 6 - ビス - ジ置換アミノ - 2, 5 - ピラジンジカルボニトリル化合物を、安定した高収率で得ることができる。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平06-179660(JP,A)
特開平07-258225(JP,A)
特開平09-124616(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 241/26
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)