論文特集「ヘテロ原子の有機化学」

(日本化学会誌, 1987, (7), p.1194~1198)

© 1987 The Chemical Society of Japan

1-(オルト置換フェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン類の
位置選択的ヒドリド還元におけるオルト置換基の効果

(1986年10月24日受理)

鹿島長次*・原田和雄・加藤明良・清水政男・表 美守

オルトおよびパラ位にヒドロキシル基, メトキシル基, メチル基を有する *N*-フェニルピリミジン-2(1*H*)-チオン類の金属水素錯化合物(水素化アルミニウムリチウム, 水素化ホウ素リチウム, 水素化ホウ素ナトリウム) による還元について検討した。2種のジヒドロピリミジンおよびテトラヒドロピリミジンの生成比が大きく置換基と金属水素錯化合物に依存することがわかった。とくにオルト置換基がヒドロキシル基とメトキシル基の場合, 水素化アルミニウムリチウムおよび水素化ホウ素リチウムを用いたところ, 3,6-ジヒドロ体が位置選択的に得られた。この高い3,6-ジヒドロ体への選択性は, まず, オルト置換基が金属ヒドリドと反応してフェノキシドあるいは配位結合を生成したのちに, ピリミジンチオンの6-位に分子内からヒドリドが優先して攻撃しているためだと思われる。

1 緒 言

さきに著者らは2(1*H*)-ピリミジンチオン類と Grignard 試薬, 有機リチウム試薬¹⁾, および金属水素錯化合物²⁾, との反応による3,4-および3,6-ジヒドロ-2(1*H*)-ピリミジンチオンの位置選択的合成について報告してきた。これらのジヒドロ-およびテトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミジンチオンはジアミン類³⁾, チアジン類⁴⁾, 2(1*H*)-ピリミジノン類⁵⁾, およびジヒドロピリミジン類⁶⁾, の有用な合成中間体として興味深い化合物である。

今回, オルトおよびパラ位に種々の置換基を有する1-フェニル-2(1*H*)-ピリミジンチオン類の金属水素化物による還元を行ない, オルトおよびパラ位の置換基が2種のジヒドロ体およびテトラヒドロ体におよぼす影響について検討した。

2 結果と考察

4,6-ジメチル-1-(*o*-ヒドロキシフェニル)-2(1*H*)-ピリミジンチオン [1a] を水素化ホウ素ナトリウムとテトラヒドロフラン中, 室温, アルゴン雰囲気下で4時間反応させたところ, 2種のジヒドロ体 [2a] と [3a] が混合物としてあわせて51%, テトラヒドロ体 [4a] が16%の収率で得られた。[2a] と [3a] はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離は困難であるが, ¹H-NMR においてアリル位のメチル基が1.5 ppm 付近と1.8 ppm 付近にそれぞれ特徴的な吸収を示すことから, 生成比は¹H-NMR によって定量した。その結果, [2a] と [3a] の生成比は1:1.8であることがわかった。また, 2種のジヒドロ体については既報²⁾で述べた方法にしたがってそれぞれ合成して確認した。

同様の方法による種々オルトおよびパラ置換フェニル基をN上

Fig. 1 The reaction of 2(1*H*)-pyrimidinethiones with metal hydride complexes

- 筑波大学 化学系, 305 茨城県新治郡桜村天王台
- 1) C. Kashima, A. Katoh, Y. Yokota, Y. Omote, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1981, 489.
 - 2) C. Kashima, A. Katoh, Y. Yokota, Y. Omote, *ibid.*, 1981, 1625.
 - 3) R. O. Hutchins, R. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.*, 37, 1892(1972); A. I. Meyers, "Heterocycles in Organic Synthesis", John Wiley, New York (1974) p. 155.

- 4) H. Singh, P. Singh, R. K. Metha, *Aust. J. Chem.*, 31, 2307(1978); H. Singh, P. Singh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1031.
- 5) C. Kashima, A. Katoh, Y. Yokota, Y. Omote, *Heterocycles*, 14, 285(1980).
- 6) C. Kashima, M. Shimizu, A. Katoh, Y. Omote, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 1799.

Table 1 The reaction of 2(1H)-pyrimidinethiones ([1a]-[1f]) with metal hydride complexes

X	Metal hydride complex	Time(h)	Yield(%)	[2] : [3] : [4]
a : o-OH	LiAlH ₄	5	88	1 : 3.4 : 0
	LiBH ₄	4	84	1 : 4.9 : 0
	NaBH ₄	4	67	1 : 1.8 : 0.9
b : o-OMe	LiAlH ₄	4.5	58	1 : 1.3 : 0
	LiBH ₄	4	94	1 : 3.1 : 3.0
	NaBH ₄	12	95	1 : 1.4 : 1.0
c : o-Me	LiAlH ₄	4	94	1 : 1.8 : 0.8
	LiBH ₄	2.5	95	1 : 1.8 : 1.8
	NaBH ₄	4	83	1 : 1.9 : 1.2
d : p-OH	LiAlH ₄	4	74	1 : 1.0 : 0.2
	LiBH ₄	4	60	1 : 2.5 : 0.6
	NaBH ₄	4	90	1 : 2.1 : 0
e : p-OMe	LiAlH ₄	4	48	1 : 0.6 : 0 ^{a)}
f : p-Me	LiAlH ₄	4	68	1 : 0.6 : 0 ^{a)}

a) Determined by isolation of the 3,4-dihydro form and the tetrahydro form after treating with NaBH₄-NaOH-EtOH as described in the experimental section.

にもつ 2(1H)-ピリミジンチオンの水素化アルミニウムリチウム (以下 LiAlH₄ と略記する), 水素化ホウ素リチウム (以下 LiBH₄ と略記する), および水素化ホウ素ナトリウム (以下 NaBH₄ と略記する) による還元 (図1) の結果を表1に示した。まず, NaBH₄ による還元注目すると, いずれの 2(1H)-ピリミジンチオンを用いた場合においても, 3,4-および 3,6-ジヒドロ体の生成比には大きな差異は見られなかった。これに対して, LiAlH₄, LiBH₄ を用いた場合, オルトおよびパラ位の置換基の影響が見られた。LiAlH₄ との反応において, とくに o-ヒドロキシフェニル基をN上にもつ 2(1H)-ピリミジンチオン [1a] を用いると, 3,4-ジヒドロ体に対する 3,6-ジヒドロ体の生成比が 1:3.4 となり, 3,6-ジヒドロ体が選択的に生成することがわかる。さらに, LiBH₄ による還元の場合, N上が o-ヒドロキシフェニル基である [1a] を用いると生成比が 1:4.9, N上が o-メトキシフェニル基のとき ([1b]), 1:3.1 となり, やはり大きく 3,6-ジヒドロ体に片寄っていた。

ピリミジン環の 2-, 4-, 6-位は環内の窒素原子の電子求引性により, 電子が不足して, 求核攻撃はこれらの炭素原子へ起こるものと思われるが, 2(1H)-ピリミジンチオンの金属水素化物との反応では, 水素化物が 4-位へ求核攻撃を起こすと 3,4-ジヒドロ体 [2] が生成し, 6-位へ攻撃すると 3,6-ジヒドロ体 [3] が生成すると考えられる (図2)。これらの2種のジヒドロ体の生成比の違いが 2(1H)-ピリミジンチオンの 4-位と 6-位の周囲

Fig. 2 Reduction of 2(1H)-pyrimidinethiones

の立体障害によるものではないことは既報²⁾で報告したように, 3,5-ジメチル-1-フェニル-2(1H)-ピリミジンチオンの LiAlH₄ との反応において, 2種のジヒドロ体が同等な割合で生成したことから明らかである。また, [1a] および [1b] と類似した電子状態を有すると考えられる, パラ置換体 [1d] と [1e] の場合には, 選択的な 3,6-ジヒドロ体の生成は見られなかった。一方, N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾイルホルムアミドにおいて, β-位のヒドロキシル基がベンゾイルカルボニル基の LiAlH₄ 還元において大きな影響を示すことはすでに報告してきた⁷⁾。これはヒドロキシル基と LiAlH₄ が始めに相互作用してアルミニウムアルコキッドを生成し, その後分子内で反応が進行したものと考えている。

これらのことから, [1a] および [1b] は LiAlH₄, LiBH₄ とまずヒドロキシル基あるいはメトキシ基上で相互作用してフェノキッド [5], あるいは配位結合した [6] のような中間体を生成し, その後に分子内から優先して 6-位へヒドリドイオンが攻撃したと考えられる (図3)。また, 2種のジヒドロ体に対するテトラヒドロ体の生成比に注目すると, オルト位およびパラ位にヒドロキシル基をもつ [1a] と [1d] の場合, 少なくなっている。このことは [5] あるいは [7] のヒドリド還元が選択的に 6-位から進行し, 4-位炭素上のヒドリド攻撃が困難なためだと思われる。

Fig. 3 Possible reaction intermediates in the reduction of 2(1H)-pyrimidine thiones

7) C. Kashima, K. Harada, Y. Omote, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, in Press.

る。以上の実験結果は、これらの中間体の存在を支持するものであり、分子模型による考察もこのような選択的反応を立証するものであった。

3 実験

融点は Yanagimoto 融点測定器により測定した。IR スペクトル JASCO IRA-1 型赤外分光計により KBr 錠剤法で、NMR スペクトルは日立 R-24 型 (60 MHz) により TMS を内部基準として測定し、 δ 値で示した。元素分析は Perkin Elmer Model 240 elemental analyzer を用いた。

3.1 2(1H)-ピリミジンチオン類の合成

2(1H)-ピリミジンチオン類の合成は既報⁸⁾で報告した方法にしたがって合成した。アセチルアセトン (10 mmol)、チオ尿素 (mmol) と濃塩酸 (10 ml) を乾燥エタノール (25 ml) に溶かし、4 時間加熱還流した。反応液を NaOH 水溶液で中和し、ジクロロメタンにより抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧除去し、粗生成物を再結晶法により精製した。

3.1.1 4,6-ジメチル-1-(*o*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [1a]: 収率 6.5%, mp 235°C (分解) (エタノールから再結晶)。

実測値 C 62.17%, H 5.27%, N 12.03%

C₁₂H₁₂N₂OS としての

計算値 C 62.04%, H 5.20%, N 12.05%

IR (cm⁻¹): 3040, 1660, 1600

¹H-NMR(DMSO-*d*₆) (ppm): 9.67 (s, 1H, D₂O exchangeable), 7.5~6.8 (m, 4H), 6.74 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)

3.1.2 4,6-ジメチル-1-(*p*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [1d]: 収率 9.3%, mp 260°C (分解) (エタノールから再結晶)。

実測値 C 61.97%, H 5.26%, N 11.96%

C₁₂H₁₂N₂OS としての

計算値 C 62.04%, H 5.20%, N 12.05%

IR (cm⁻¹): 3060, 1605, 1595

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) (ppm): 9.52 (s, 1H, D₂O exchangeable), 7.1~6.7 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)

3.2 2(1H)-ピリミジンチオン類の金属水素錯化合物との反応

2(1H)-ピリミジンチオン (1 mmol) を乾燥テトラヒドロフラン (10 ml) に溶解させ、金属水素錯化合物 (LiAlH₄ および Li·BH₄ の場合 1 mmol, NaBH₄ の場合 10 mmol) を加え、室温、アルゴン雰囲気下で 2.5~12 時間かきまぜた。常法により処理したのち、ジクロロメタンで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-ベンゼン-酢酸エチル=4:4:1 あるいは、クロロホルム-アセトン-エタノール=50:5:1 or 25:5:1) により、2 種のジヒドロピリミジンチオンは混合物として、およびテトラヒドロ体を単離した。2 種のジヒドロ体の生成比は ¹H-NMR か

ら定量した。

3.3 ジヒドロ-, 3,5-ジヒドロ-, およびテトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン類の合成

既報²⁾で報告した方法にしたがって合成した。

3.3.1 3,4-ジヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン類の合成: 2(1H)-ピリミジンチオン (2 mmol) をエーテルあるいはテトラヒドロフラン (20 mmol) に溶解させ、アルゴン雰囲気下 LiAlH₄ (2 mmol) を加え、室温で 2 時間かきまぜた。反応溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、溶媒を除去した。残留物を 3,6-ジヒドロ体の合成 (3.3.2) の場合と同様に処理し、カラムクロマトグラフィーによって分離することにより、3,4-ジヒドロ体とテトラヒドロ体が得られた。

3.3.1.1 3,4-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [2a]: LiAlH₄ と処理した段階で ¹H-NMR により確認できたが、水酸化ナトリウム存在下 NaBH₄ と反応させたところ、複雑な生成物を与え、単離にいたらなかった。

3.3.1.2 3,4-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-メトキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [2b]: 収率 37%, mp 128.5~129.5 (ベンゼン-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 63.03%, H 6.45%, N 11.30%

C₁₃H₁₆N₂OS としての

計算値 C 62.87%, H 6.49%, N 11.28%

IR (cm⁻¹): 3180, 1685, 1595

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 7.86 (br, s, 1H), 7.6~6.8 (m, 4H), 4.5~3.8 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.1.3 3,4-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-メチルフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [2c]: 収率 20%, mp 157~157.5°C (ベンゼン-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 67.10%, H 6.95%, N 12.07%

C₁₃H₁₆N₂S としての

計算値 C 67.20%, H 6.94%, N 12.05%

IR (cm⁻¹): 3170, 1685

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.25 (br, s, 1H), 7.27 (s, 4H), 4.83 (br, s, 1H), 4.13 (br, s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.32 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.1.4 3,4-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*p*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [2d]: 収率 26%, mp 171~272°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 61.26%, H 6.05%, N 11.93%

C₁₂H₁₄N₂OS としての

計算値 C 61.51%, H 6.02%, N 11.95%

IR (cm⁻¹): 3200, 1685

¹H-NMR (MeOH-*d*₄) (ppm): 7.2~6.6 (m, 4H), 4.9~4.6 (m, 1H), 4.4~3.9 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.2 3,6-ジヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン類の合成: 2(1H)-ピリミジンチオン (2 mmol) とホウ酸トリメチル (6 mmol) を乾燥エタノール (20 ml) に溶解し、0°C で NaBH₄ (4 mmol) を加えたのちに、室温で 2 時間かきまぜた。反応溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出することから、3,6-ジヒドロ-2(1H)-

8) C. Kashima, A. Katoh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1980, 1599.

ピリミジンチオンを得た。

3.3.2.1 3,6-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [3a]: 収率 65%, mp 166.5~67°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 61.26%, H 6.10%, N 11.89%

C₁₂H₁₄N₂OS としての

計算値 C 61.51%, H 6.02%, N 11.95%

IR (cm⁻¹): 3160, 1700, 1595

¹H-NMR (MeOH-*d*₄) (ppm): 7.4~6.6 (m, 4H), 4.5~4.0 (m, 1H), 4.75 (br, s, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.16 and 1.14 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.2.2 3,6-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-メトキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [3b]: 収率 77%, mp 183.5~185.0 (ベンゼン-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 62.96%, H 6.49%, N 11.27%

C₁₃H₁₆N₂OS としての

計算値 C 62.87%, H 6.49%, N 11.28%

IR (cm⁻¹): 3160, 1705, 1600

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.10 (br, s, 1H), 7.5~6.8 (m, 4H), 4.64 (br, s, 1H), 4.5~4.0 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.20 (s, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.2.3 3,6-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-メチルフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [3c]: 収率 99%, mp 145.5~146.5 (ベンゼン-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 67.04%, H 6.94%, N 12.09%

C₁₃H₁₆N₂S としての

計算値 C 67.20%, H 6.94%, N 12.05%

IR (cm⁻¹): 3140, 1675

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 8.78 (brs, 1H), 7.25 (s, 4H), 4.9~4.5 (m, 1H), 4.2~3.8 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.36 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.2.4 3,6-ジヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*p*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [3d]: 収率 17%, mp 193~194°C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 61.32%, H 6.02%, N 11.98%

C₁₂H₁₄N₂OS としての

計算値 C 61.51%, H 6.02%, N 11.95%

IR (cm⁻¹): 3200, 1705

¹H-NMR (MeOH-*d*₄) (ppm): 7.2~6.6 (m, 4H), 5.0~4.5 (m, 1H), 4.3~3.9 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.3 テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオン類の合成: 2(1H)-ピリミジンチオン (1 mmol) を酢酸 (8 ml) に溶解し, NaBH₄ (10 mmol) をアルゴン雰囲気下に加えた。反応溶液を室温で1時間かきまぜたのち, 水酸化ナトリウム水溶液で中和し,

ジクロロメタンで抽出することから, テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジンチオンを得た。

3.3.3.1 3,4,5,6-テトラヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [4a]: mp 191~192°C (分解) (酢酸エチルから再結晶)。

実測値 C 60.77%, H 6.79%, N 11.74%

C₁₂H₁₆N₂OS としての

計算値 C 60.98%, H 6.82%, N 11.85%

IR (cm⁻¹): 3200, 1600

¹H-NMR (MeOH-*d*₄) (ppm): 7.5~6.8 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.3~3.3 (m, 2H), 2.4~1.5 (m, 2H), 1.27 (d, 3H, *J*=6 Hz), 0.97 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.3.2 3,4,5,6-テトラヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-メトキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [4b]: 収率 37% (3.3.1の方法にしたがって合成した), mp 152~154°C (ベンゼン-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 62.65%, H 7.21%, N 11.02%

C₁₃H₁₈N₂OS としての

計算値 C 62.36%, H 7.24%, N 11.18%

IR (cm⁻¹): 3180

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 7.5~6.8 (m, 4H), 4.4~3.5 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.3~1.3 (m, 2H), 1.22 (d, 3H, *J*=6 Hz), 0.94 (d, 3H, *J*=6 Hz)

3.3.3.3 3,4,5,6-テトラヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*o*-メチルフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [4c]: 収率 92%, mp 179~180°C (ベンゼン-ヘキサンから再結晶)。

実測値 C 66.68%, H 7.85%, N 11.95%

C₁₃H₁₈N₂S としての

計算値 C 66.82%, H 7.74%, N 11.95%

IR (cm⁻¹): 3200

¹H-NMR (CDCl₃) (ppm): 7.61 (brs, 1H), 7.21 (s, 4H), 4.1~3.3 (m, 2H), 2.28 (d, 3H, *J*=5 Hz), 2.1~1.4 (m, 2H), 1.22 (d, 3H, *J*=6 Hz), 0.91 (dd, 3H, *J*=6 Hz and 5 Hz)

3.3.3.4 3,4,5,6-テトラヒドロ-4,6-ジメチル-1-(*p*-ヒドロキシフェニル)-2(1H)-ピリミジンチオン [4d]: 収率 95%, mp 250~251°C (分解) (エタノール-酢酸エチルから再結晶)。

実測値 C 61.01%, H 6.87%, N 11.86%

C₁₂H₁₆N₂OS としての

計算値 C 60.98%, H 6.82%, N 11.85%

IR (cm⁻¹): 3160

¹H-NMR (MeOH-*d*₄) (ppm): 7.1~6.7 (m, 4H), 4.2~3.4 (m, 2H), 2.4~1.5 (m, 2H), 1.26 (d, 3H, *J*=6 Hz), 0.97 (d, 3H, *J*=6 Hz)

Special Articles on
Organic Chemistry of Heteroatoms

The Effect of Ortho Substituents on the Regioselective Reduction of
1-(*o*-Substituted phenyl)-2(1 *H*)-pyrimidinethiones

Chouji KASHIMA*, Kazuo HARADA, Akira KATOH,
Masao SHIMIZU and Yoshimori OMOTE

*Department of Chemistry, University of Tsukuba ; Sakura-mura,
Niihari-gun, Ibaraki 305 Japan*

The reduction of various 1-phenyl-2(1 *H*)-pyrimidinethiones substituted on the ortho and para position of the *N*-phenyl group by hydroxyl, methoxyl, or methyl group with metal hydride complexes (lithium aluminum hydride, lithium borohydride, or sodium borohydride) was investigated. It was found that the ratio of dihydropyrimidines to tetrahydropyrimidines depended largely upon the phenyl substituents and the metal hydride complex used. The influence of the ortho and para substituents was not observed when sodium borohydride was used. However, when lithium aluminum hydride or lithium borohydride was employed, the product ratio of the two dihydro forms and the tetrahydro form depended largely on the substituent, and an especially high regioselectivity for the 3,6-dihydro form was observed when the ortho substituent was hydroxyl or methoxyl group. The high regioselectivity was attributed to the reaction of the metal hydride with the ortho substituent to form initially phenoxide or a coordinated bond, followed by intramolecular hydride attack to the 6-carbon of the pyrimidinethione to yield 3,6-dihydro-2(1 *H*)-pyrimidinethiones preferentially.

~~~~~