UDC 547.821.41'854.5.07

加藤鉄三^{*2}, 浜口文子^{*3}, 大岩照子^{*3}: Methylpyridine 誘導体の合成 (第 13 報^{*1})

Methylpyridylbarbituric Acid 誘導体の合成

Tetsuzo Kato, Fumiko Hamaguchi, and Teruko Ohiwa: Synthesis of
Methylpyridine Derivatives. XIII. Synthesis of
Methylpyridylbarbituric Acid Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University,^{*2} and
Women's Department, Tokyo College of Pharmacy^{*3})

Two kinds of 2-alkyl-2-picolyimalonate (Ia and Ib), and two kinds of 2-alkyl-2-lutidylmalonate (Ic and Id) were prepared by condensation of diethyl 2-methyl- or 2-ethylmalonate and ω -chloro-2-picoline or ω -chloro-2,6-lutidine. Treatment of these compounds with urea or thiourea afforded the corresponding barbituric acid derivatives (IIa to IId) or thiobarbituric acid derivatives (IIIa to IIId). Reaction of the latter compounds (IIIa to IIId) with Raney nickel gave the corresponding dioxo-hexahydropyrimidine derivatives (IVa to IVd). These 12 kinds of new compound did not show the anticipated hypnotic action but some of them showed sedative or stimulating activity.

(Received December 15, 1959)

barbituric acid に pyridine を導入した化合物に関しては従来二, 三の報告に止まるのみである.^{1,2)} 著者等はこれらの薬理作用を知ると同時に tar 塩基副産としての picoline, lutidine 等の利用面開拓を目的として pyridyl 置換 barbituric acid 誘導体の合成を試みた。

すなわち 2-picoline 1-oxide 或いは 2,6-lutidine 1-oxide より容易に得られる ω -chloro 体³⁾ を出発点とした。これらに無水トルエン中ナトリウムの存在で diethyl 2-methyl- または 2-ethylmalonate と縮合させ対応する 2-pyridylmalonate (Ia~Id) を経て尿素或いはチオ尿素と処理し barbituric acid 誘導体 (IIa~IIId) および thiobarbituric acid 誘導体 (IIIa~IIId) に移行させた。さらに (III) を Raney Ni で脱硫させそれぞれ対応する dioxohexahydropyrimidine 誘導体 (IVa~IVd) を得た。

なお薬理効果比較のため ethylbarbituric acid と pyridylpyridinium dibromide とより 5-pyridyl-5-ethylbarbituric acid (Vb) を文献²⁾ にしたがひ合成しさらに同様の方法で 5-pyridyl-5-methylbarbituric

*1 第 12 報: 本誌 78, 422(1958).

*2 Kitayobancho, Sendai.

*3 Uenosakuragi-cho, Taito-ku, Tokyo.

1) McElvain: J. Am. Chem. Soc. 65, 2226(1943); *ibid.* 57, 1892(1935).

2) D. R. P. 62 411; Friedländer, 23-1, 452(1940).

3) 小林, 古川: Pharm. Bull. (Japan) 1, 348(1953); 加藤: 本誌 75, 1238, 1241(1955).

acid (Va) を新たに合成し、先に得た 12 種の化合物と比較検討した。結果は Table I に示す通りであるがいずれも予期した催眠作用が認められず、あるものに鎮静作用または興奮作用が認められた。

Table I.

	Compound	m. p. (°C)	Dose	Sedative activity	Stimulant activity	Toxicity
IIa	5-Picolyl-5-methylbarbituric acid	234		—	—	min. LD 20 mg./10 g. b. w.
IIb	5-Picolyl-5-ethylbarbituric acid	235		+	—	ED ₅₀ 371.2 mg./kg.
IIc	5-Lutidyl-5-methylbarbituric acid	278 ^{a)}		—	+	min. LD 2 mg./10 g. b. w.
IId	5-Lutidyl-5-ethylbarbituric acid	233		+		ED ₅₀ , 278.9 mg./kg.
IIIa	5-Picolyl-5-methylthiobarbituric acid	264		—	+	max. LD 25 mg./10 g. b. w.
IIIb	5-Picolyl-5-ethylthiobarbituric acid	242 ^{a)}	140 mg./kg.	—	+	
IIIc	5-Lutidyl-5-methylthiobarbituric acid	230		—	+	max. LD 20 mg./10 g. b. w.
IIId	5-Lutidyl-5-ethylthiobarbituric acid	232	50 mg./kg.	—	+	
IVa	5-Picolyl-5-methylhexahydro-pyrimidine-4,6-dione	220				
IVb	5-Picolyl-5-ethylhexahydro-pyrimidine-4,6-dione	272 ^{a)}	100 mg./kg.	+		
IVc	5-Lutidyl-5-methylhexahydro-pyrimidine-4,6-dione	281 ^{a)}				
IVd	5-Lutidyl-5-ethylhexahydro-pyrimidine-4,6-dione	308 ^{a)}	200 mg./kg.	+		
Va	5-(4-Pyridyl)-5-methylbarbituric acid	299		—	—	
Vb ²⁾	5-(4-Pyridyl)-5-ethylbarbituric acid	268 ^{a)}	86 mg./kg. 132.8mg./kg.	— +	— +	

a) decomposed

実 験 の 部

Diethyl 2-Methyl-2-picolylmalonate (Ia) 無水トルエン 60 cc に金属 Na 3.4 g (0.15 mol) を入れ油浴中 130° で攪拌細末とする。冷後 diethyl 2-methylmalonate 26 g (0.15 mol) を滴下攪拌、温度を徐々に上げ 100° にて 2 hr 攪拌する。これに ω -chloro-2-picoline 18 g (0.15 mol) のトルエン倍积液を滴下、140~150° で 6 hr 攪拌反応させ phenolphthalein に呈色しなくなつてから氷水 100 cc に注ぎベンゼン抽出。ベンゼン-トルエン層を 5% HCl で抽出しさらに K₂CO₃ でアルカリ性とし Et₂O で再び抽出。CaCl₂ で乾燥後蒸留し bp_{0.3} 122° の淡黄色液体 29 g を得。収率 73%。再留 bp_{0.2} 128°。分析値 (C₁₄H₁₉O₄N (Ia)) 計算値 C 63.38, H 7.22, N 5.28, 実験値 C 64.03, H 7.71, N 5.25。

さらに ethyl-picolyl 誘導体 (Ib), methyl-lutidyl 誘導体 (Ic) および ethyl-lutidyl 誘導体 (Id) の合成も同様の条件で行なつた。結果を Table II に示す。

Table II.

	Chloride (g.)	Ester (g.)	Na (g.)	b.p. °C/mm. Hg	Yield g.(%)	Formula	Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
Ib	19	18.8	2.3	113~114/0.3	14(50)	C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N	64.49	7.58	5.01	63.55	7.37	5.23
Ic	26	26	3.4	118~122/0.35	29(69)	C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N	64.49	7.58	5.01	63.97	7.53	5.37
Id	5.7	5.7	0.69	135~138/0.8	4.5(51)	C ₁₆ H ₂₃ O ₄ N	65.51	7.90	4.78	65.06	7.63	5.09

Table III.

	(I) ^{a)} (g.)	Urea (g.)	Na (g.)	m. p. (°C)	Crystal form (MeOH)	Yield g.(%)	Formula	Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
IIb	13	5.7	3.2	232~ 235	colorless leaves	7(58)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃	58.29	5.30	17.00	58.20	5.66	16.79
IIc	7	3	1.6	278 (decomp.)	colorless leaves	2.5(41)	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ N ₃	58.29	5.30	17.00	57.79	4.91	17.06
IId	6.7	2.6	1.5	232~ 233	colorless needles	2.1(35)	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃	59.76	5.79	16.08	59.86	6.02	15.93

a) それぞれ対応せる Ib, Ic, および Id を使用。

5-Picolyl-5-methylbarbituric acid (IIa) 50 cc の *tert*-BuOH に金属 Na 0.7 g を溶解, 攪拌下尿素 3.6 g (0.06 mol) および (Ia) 8 g (0.03 mol) を加え 110~115° にて留液を反応系外に除きつつ 100 cc の *tert*-BuOH に金属 Na 1.4 g (使用せる Na の全量 0.09 mol) を 3 hr にて滴下. 後さらに 2 hr 加熱攪拌を続け約 100 cc の *tert*-BuOH を回収後, 減圧濃縮し淡褐色残渣に 50 cc の水を加え HCl で pH 6.5 に中和, 析出せる結晶を濾取し熱 MeOH より再結晶. mp 232~234° の無色鱗片晶 1.3 g (18.5%) を得. 分析値 ($C_{11}H_{11}O_3N_3$ (IIa)) 計算値 C 56.65, H 4.75, N 18.02, 実験値 C 56.94, H 4.99, N 18.22.

なお ethyl 誘導体 (IIb), lutidyl 置換体 (IIc, IId) の合成結果は Table III に示す.

5-Picolyl-5-methylthiobarbituric acid (IIIa) 無水 EtOH 30 cc に金属 Na 1.8 g (0.08 mol) を溶解. EtOH を減圧留去し白色残渣にチオ尿素 3.8 g (0.05 mol) および diethyl 2-methyl-2-picolylmalonate (Ia) 6.5 g (0.024 mol) を加え水浴上 6 hr 加温. 粥状残渣を水 20 cc に溶解し 10% HCl で中和. 析出せる結晶を MeOH より再結晶し無色針状晶 1.5 g (25%) を得. mp 264°(decomp) 分析値 ($C_{11}H_{11}O_2N_3S$ (IIIa)) 計算値 C 53.01, H 4.81, N 16.86, S 12.84, 実験値 C 53.40, H 4.48, N 17.29, S 12.50.

なお IIIb, IIIc, および IIId の合成結果は Table IV に示す.

Table IV.

	(I)	Thio- urea (g.)	Na (g.)	m.p. (°C)	Crystal form	Yield g.(%)	Formula	Calcd.				Found			
								C	H	N	S	C	H	N	S
IIIb ^{a)}	7	3.7	1.74	242 (decomp.)	colorless prism ^{a)}	1.6 (24)	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	54.75	4.94	15.96	12.16	54.82	5.33	16.38	11.57
IIIc	3	1.5	0.7	228~230	colorless needles	0.4 (14)	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₃ S	54.75	4.94	15.96		55.13	4.83	15.21	
IIId ^{a)}	8.2	4.1	1.8	232	colorless prism ^{a)}	2 (26)	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₃ S	56.32	5.45	15.16	11.55	56.00	5.77	15.23	11.68

a) (II) の合成法に準じ *tert*-BuOH を使用, 再結晶溶媒に Me_2CO .

5-Picolyl-5-methylhexahydropyrimidine-4,6-dione (IVa) 無水 EtOH 20 cc に 5-picolyl-5-methylthiobarbituric acid (IIIa) 0.2 g をとかしこれに Raney Ni 1 g を加え水浴上 6 hr 加温還流. Ni を濾去し濾液を濃縮残渣 (0.12 g) を EtOH- Me_2CO より再結晶し N-陽性, S-陰性の無色鱗片状晶 0.08 g (46%) を得. mp 220°. 分析値 ($C_{11}H_{13}O_2N_3$ (IVa)) 計算値 C 60.26, H 5.98, N 19.15, 実験値 C 60.41, H 5.50, N 19.06.

なお同様の処理により IVb, IVc, および IVd を得. 結果は Table V に示す.

Table V.

	(III) (g.)	Raney Ni (g.)	m.p. (decomp.) (°C)	Crystal form	Yield g.(%)	Formula	Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
IVb	1	5	272	colorless needles	0.6 (68)	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N ₃	61.78	6.48	18.02	61.56	6.82	18.22
IVc	0.13	0.6	281	colorless prism	0.08 (69)	C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N ₃	61.78	6.48	18.02	62.12	6.49	17.89
IVd	1	5	307~308	colorless needles	0.55 (62)	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₃	63.14	6.93	18.99	62.95	6.70	17.40

5-(4-Pyridyl)-5-methylbarbituric acid (Va) pyridylpyridinium dibromide と 5-methylbarbituric acid とを文献²⁾ に準じ反応させ mp 299° の無色針状晶を得. 収率 26%. 分析値 ($C_{10}H_9O_3N_3$ (Va)) 計算値 C 54.79, H 4.14, N 19.17, 実験値 C 54.85, H 3.75, N 19.37.

本研究費の一部は文部省科学研究費を使用した. また薬理試験は東京大学 高木教授 および 藤永製薬社長 藤永善作氏によるものであり, 厚く御礼申し上げます. また 元素分析を担当された 東京薬大元素分析室の諸氏に謝意を表します.

東北大学医学部薬学科, 東京薬科大学女子部