UDC 547.854.07

(故)森本保雄：含窒素異項環ピリミジン誘導体の合成研究(第3報^{*1})

ピリミジンのヒドラチド類およびその誘導体の合成

(the late) **Yasuo Morimoto**: Studies on the Some Heterocyclic Pyrimidine Derivatives of Nitrogen. III. Syntheses of Hydrazide of Pyrimidines and its Derivatives.

(The Kiryu Technical College^{*2}, Gumma University)

Application of excess hydrazine hydrate to 2-phenyl-, 2-*o*-tolyl-, 2-*p*-tolyl-, 2-*p*-nitrophenyl-, and 2-*p*-bromophenyl-4-methyl-5-ethoxycarbonylpyrimidine (Ia~Ve) in dehyd. ethanol afforded the corresponding 5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazides (VI~X). These hydrazides were reacted with acetic anhydride, acetone, or acid chlorides like benzoyl, anisoyl, and tosyl chlorides, and aromatic aldehydes like vanillin and piperonal, with a suitable condensation agent in a suitable solvent and the following 15 kinds of product were obtained: 1-Acetyl-, 1-benzoyl- and 1-tosyl-2-(2-phenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarbonyl)hydrazine, 1-acetyl-, 1-*p*-methoxybenzoyl-, and 1-tosyl-2-(2-*o*- and -*p*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinecarbonyl)hydrazine, 1-acetyl-2-(2-*p*-bromophenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarbonyl)hydrazine, 2-phenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid isopropylidenehydrazide, vanillylidenehydrazide, and piperonylidenehydrazide, and 2-*p*-methoxyphenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid vanillylidenehydrazide.

(Received March 9, 1961)

ピリミジン誘導体の研究は数多く行なわれ、松川等¹⁾、白川等²⁾、志甫等³⁾、浜田等⁴⁾によつて発表されている。著者は前報^{*1}に続きピリミジン-ヒドラチド類およびそれらのヒドラチン誘導体の合成ならびに抗菌性を検討しようとして本研究に着手した。まず前報で合成した 2-phenyl- (I), 2-*o*-tolyl- (II), 2-*p*-tolyl- (III), 2-*p*-nitrophenyl- (IV) および ethyl 2-*p*-bromophenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylate (V) を原料として、これらを無水エタノール溶媒、ヒドラチンヒドラートの過剰を加え長時間加熱還流、析出結晶を沝取、沝液よりエタノール留去、得た結晶を前者と合わせエタノールより精製すると、それぞれ対応する 2-aryl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide 類 (VI~X) の5種を得た。これらの反応でピリミジン核の5位カルボン酸エステル類が反応性にとぼしいものと考えて実験を試みたところ、予期に反して意外の好結果を得た。ここに得た 2-phenyl- (VI), 2-*o*-tolyl- (VII), 2-*p*-tolyl- (VIII), 2-*p*-nitrophenyl- (IX) および 2-*p*-bromophenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide (X) を用い、無水酢酸、アセトンまたは benzoyl chloride, anisoyl chloride, tosyl chloride などの酸クロライドあるいはワニリン、ピペロナルなどの芳香族アルデヒド類を適當の溶剤と縮合剤によつて縮合反応を行ない、それぞれ対応する 1-acetyl- (XI), 1-benzoyl- (XII), 1-tosyl-2-(2-phenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarbonyl)hydrazine (XIII), 2-phenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid isopropylidenehydrazide (XIV), vanillylidenehydrazide (XV), piperonylidenehydrazide (XVI), 1-acetyl- (XVII), 1-*p*-methoxybenzoyl- (XVIII), 1-tosyl-2-(2-*o*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XIX), 1-acetyl- (XX), 1-benzoyl- (XXI), 1-*p*-methoxybenzoyl- (XXII), 1-tosyl-2-(2-*p*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XXIII), 2-*p*-nitrophenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid vanillylidenehydrazide (XXIV) および 1-acetyl-2-(2-bromophenyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XXV) などのヒドラチド誘導体など 15 種を合成した。この縮合反応を検討するのに無水酢酸を用いて acyl 化するに当たり、溶媒を用いないで単に油浴上加熱還流するのみでは反応円滑でないが、溶媒にベンゼンを用いると acyl 化反応は円滑に進み収量も良いことがわかつた。また benzoyl chloride の acyl 化も同様で単に混

*1 第2報：本誌 82, 459(1962).

1) 松川，伴，白川，米田：本誌 73, 159(1953).

3) 志甫，高林：本誌 75, 773(1955).

*2 Tenjin-cho, Kiryu, Gumma-ken.

2) 白川，伴，米田：本誌 73, 598(1953).

4) 浜田：本誌 79, 908(1959).

合加熱するか, Schotten-Baumann 法で操作しても反応順調でなく, ベンゼンあるいはトルエンを用いると acyl 化反応は一般に円滑である. 特にベンゼン溶媒中 anisoyl chloride での acyl 化は極めて円滑である. tosyl chloride を用いての acyl 化ではベンゼン, トルエン, クロロホルム, アセトンなどの溶媒の場合は収量あまり良くなく大差のないことが判つた. しかし無水アセトンを用いると反応円滑であつた. ワニリン, ピペロナルなどを無水エタノール中反応させると極めて好収量であつた. まだこれら一連の新物質の薬理作用は未検討である. 合成経路を Chart 1 に示す.

Chart 1.

R R', R''	C ₆ H ₅	<i>o</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄
H	(VI)	(VII)	(VIII)	(IX)	(X)
CH ₃ CO-	(XI)	(XVII)	(XX)	—	(XXV)
-CO-	(XII)	—	(XXI)	—	—
CH ₃ O- -CO-	—	(XVIII)	(XXII)	—	—
NH ₂ - -SO-	(XIII)	(XIX)	(XXIII)	—	—
(CH ₃) ₂ C=	(XIV)	—	—	—	—
-CH=	(XV)	—	—	(XXIV)	—
-CH=	(XVI)	—	—	—	—

実 験 の 部

2-Aryl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide 類の合成 2-Phenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide (VI) (I) 13.7 g (0.05 mol) を abs EtOH 120 cc に溶解, NaOH で脱水, 新しく蒸留した NH₂·NH₂·H₂O 45 g (0.9 mol) を加え水浴上 8 hr 加熱還流. 冷後析出結晶を集め, 母液より EtOH を留去, 得た結晶と合わせ EtOH より精製, mp 188° の無色針晶 12 g を得 (93%). 生成物が酸ヒドラジドであることは, 一部を熱湯に溶かし冷後フェーリング溶液を加えると即時赤褐色の Cu₂O を析出し, また NH₄OH 性 AgNO₃ 溶液の数滴によつて直ちに銀鏡を生成すること, ならびに分析結果によつて証明される. C₁₂H₁₃ON₄ Anal. Calcd. C 63.16, H 5.26, N 24.56. Found C 63.54, H 5.24, N 24.02.

2-*o*-Tolyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide (VII) (II) 2.56 g (0.01 mol), abs EtOH 20 cc, NH₂·NH₂·H₂O 5 g (0.1 mol) を用い (VI) と同様処理. mp 207~208° の無色針晶 (EtOH) 2.1 g (87%) を得. hydrazide の反応陽性. C₁₃H₁₄ON₄ Anal. Calcd. C 64.46, H 5.79, N 23.14. Found C 64.33, H 6.10, N 23.26.

2-*p*-Tolyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide (VIII) (III) 2.56 g, abs EtOH 20 cc, NH₂·NH₂·H₂O 5 g より (VI) と同様処理. mp 209~210° の無色針晶 (EtOH) 2.2 g (91%) を得. hydrazide の反応陽性. C₁₃H₁₄ON₄ Anal. Calcd. C 64.46, H 5.79, N 23.14. Found C 64.42, H 6.00, N 23.02.

2-*p*-Nitrophenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide (IX) (IV) 2.87 g (0.01 mol), abs EtOH 180 cc, NH₂·NH₂·H₂O 12 g (0.24 mol) より (VI) と同様処理. mp 197~198° の赤褐色針晶 (EtOH) 2.5 g (92%) を得. hydrazide の反応陽性. C₁₂H₁₁O₃N₅ Anal. Calcd. N 25.64. Found N 26.20.

2-*p*-Bromophenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid hydrazide (X) (V) 4 g (0.012 mol), abs EtOH 40 cc および $\text{NH}_2\cdot\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 15 g (0.3 mol) より (VI) と同様処理. mp 220° の無色針晶 (EtOH) 3.7 g (96%) を得. hydrazide の反応陽性. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ON}_4\text{Br}$ Anal. Calcd. C 46.92, H 3.58, N 18.25. Found C 47.13, H 4.13, N 17.95.

Hydrazide 等誘導体の合成 1-Acetyl-2-(2-phenyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XI) (VI) 2.28 g (0.01 mol) に Ac_2O 2.55 g (0.025 mol) を加え, 湿気を遮断し油浴上 2 hr 加熱還流. 氷水中に注ぎ攪拌すると結晶析出, 濾取, 水洗乾燥. mp $235\sim 236^\circ$ の無色針晶 (EtOH) 0.8 g (30%) を得. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 20.74. Found N 20.23.

1-Benzoyl-2-(2-phenyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XII) (VI) 2.28 g, 無水トルエン 200 cc, BzCl 2.8 g, 無水 K_2CO_3 0.8 g を油浴上 3 hr 加熱還流. 析出結晶を濾取し 5% Na_2CO_3 で振り過剰の chloride を分解後水洗. mp 214° の無色板晶 (EtOH) 1.8 g (54%) を得. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ Anal. Calcd. N 16.87. Found N 16.85.

1-Tosyl-2-(2-phenyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XIII) (VI) 2.28 g, 無水ベンゼン 200 cc, tosyl chloride 3.5 g, 無水 K_2CO_3 0.8 g を水浴上 4 hr 加熱還流. mp 244° (decomp) の無色板晶(EtOH) のアセチル体 2.5 g (58%) を得. この 2.5 g を 10% NaOH 300 cc で水浴上加熱ケン化. 水で溶出した赤褐色の螢石彩を放つケン化液に精製 CO_2 ガスを通じて飽和. 析出する無色沈殿を濾取, 水洗, 乾燥. mp $231\sim 232^\circ$ (decomp) (EtOH) の無色柱晶 1.5 g (39%) を得. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$ Anal. Calcd. N 18.28. Found N 18.08. 本縮合で CHCl_3 , Me_2CO , トルエン等の無水溶媒を用い同様操作し, 同じく mp $231\sim 232^\circ$ (decomp) の結晶を同程度の収率で得た. また両者を混融し融点の降下を示さない.

2-Phenyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarboxylic acid isopropylidenehydrazide (XIV) (VI) 2.28 g, 無水 Me_2CO 11.6 g を水浴上 5 hr 加熱還流. Me_2CO 留去. 残渣をベンゼンに取り難溶の原料を濾去, ベンゼン留去. 残渣を再結晶 (EtOH), mp $160\sim 161^\circ$ の無色羽毛晶 1.8 g (67%) を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ON}_4$ Anal. Calcd. N 20.90. Found N 21.00.

2-Phenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid vanillylidenehydrazide (XV) (VI) 3 g, abs EtOH 50 cc, ワニリン 2.3 g を水浴上 5 hr 加熱還流. 析出した淡黄色柱晶を濾取. 熱湯で処理, 未反応の両原料を溶出. 不溶の残渣を水洗乾燥, mp 227° の無色柱晶 2.8 g (60%) を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 15.47. Found N 15.47.

2-Phenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid piperonylidenehydrazide (XVI) (VI) 3 g, abs EtOH 50 cc, piperonal 2.25 g を (XV) と同様反応操作. mp $206\sim 207^\circ$ の無色柱晶 (EtOH) 3.8 g (80%) を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 15.56. Found N 15.45.

1-Acetyl-2-(2-*o*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XVII) (VII) 2.42 g, Ac_2O 5.1 g, 無水ベンゼン 450 cc を (XI) に準じて反応操作. mp 245.5° の無色針晶 (EtOH) 1.5 g (53%) を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 19.73. Found N 20.05.

1-*p*-Methoxybenzoyl-2-(2-*o*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XVIII) (VII) 2.42 g anisoyl chloride 3.4 g, 無水ベンゼン 350 cc, 無水 K_2CO_3 1.34 g を (XII) に準じて反応操作. mp 242.5° の無色針晶 (EtOH) 3.3 g (88%) を得. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 14.89. Found N 15.49.

1-Tosyl-2-(2-*o*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XIX) (VII) 4 g, 無水 CHCl_3 700 cc, NaHCO_3 2.8 g, tosyl chloride 5.05 g を (XIII) に準じて反応操作. 粗製のアセチル体は mp $207\sim 208^\circ$ (decomp), 遊離塩基は淡黄色針晶 (EtOH), mp $231\sim 232^\circ$ (decomp), 2.5 g (38%) を得た. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$ (遊離塩基) Anal. Calcd. N 17.63. Found N 17.76.

1-Acetyl-2-(2-*p*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XX) (VIII) 2.42 g, Ac_2O 5.1 g, 無水ベンゼン 800 cc を (XI) と同様反応操作. mp $248\sim 249^\circ$ の無色針晶 (EtOH), 1.93 g (77%) を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 19.73. Found N 20.09.

1-Benzoyl-2-(2-*p*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XXI) (VIII) 2.42 g, 無水ベンゼン 400 cc, BzCl 5.2 g, 無水 K_2CO_3 1.38 g を (XII) に準じて acyl 化. mp $238\sim 238.5^\circ$ の無色針晶 (EtOH) 2.66 g (78%) を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 16.19. Found N 16.45.

1-*p*-Methoxybenzoyl-2-(2-*p*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XXII) (VIII) 2.42 g, anisoyl chloride 3.4 g, 無水ベンゼン 400 cc, 無水 K_2CO_3 1.34 g を用い (XII) に準じて acyl 化. mp $244\sim 245^\circ$ の無色針晶 3.1 g (82%) を得. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd. N 14.88. N 15.19.

1-Tosyl-2-(2-*p*-tolyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XXIII) (VIII) 4 g, 無水ベンゼン 800 cc, tosyl chloride 4.67 g, NaHCO_3 2.8 g を (XIII) と同様操作. mp 206° (decomp) の粗製アセチル体 6 g を得. これを 10% NaOH でケン化し, CO_2 ガスで処理して析出する結晶を集め EtOH で精製. 遊離塩基として mp $240\sim 241^\circ$ (decomp) の淡黄色針晶 2 g (31%) を得. CHCl_3 を溶媒として同様処理, mp $240\sim 241^\circ$ (decomp) の結晶 (遊離塩基) を得. 前後の塩基を混融しても融点の降下を示さない. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$ Anal. Calcd. N 17.63. Found N 18.19.

2-*p*-Nitrophenyl-4-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid vanillylidenehydrazide (XXIV) (IX) 0.273

g, abs EtOH 30 cc, ワニリン 0.152 g を (XV) と同様操作, mp 265~268° の淡黄色針晶 (EtOH) 0.12 g (30%) を得. $C_{20}H_{17}O_5N_5$ Anal. Calcd. N 17.20. Found N 16.88.

1-Acetyl-2-(2-*p*-bromophenyl-4-methyl-5-pyrimidinylcarbonyl)hydrazine (XXV) (X) 1.53 g, Ac_2O 5.1 g を (XI) に準じて反応操作. mp 277.5° の無色微細針晶 1.5 g (86%) を得. $C_{14}H_{13}O_2N_4Br$ Anal. Calcd. N 16.05. Found N 15.81.

本研究に当たり御援助を与えられた東京大学薬学部 赤星三彌博士に深謝します。また終始熱心の実験に協力された永田迪子氏, 中井戸節子氏および元素分析を施行された東京大学薬学部中央分析室の荒井 理, 谷川, 中里の諸氏に感謝します。さらに御鞭撻を賜わった群馬大学初代工学部長 平田文夫理学博士に対し謹んで感謝の意を表します。

群馬大学工学部