34. 森山弘明：ウラシル誘導体の合成

Hiroaki Moriyama : Synthesis of Uracil Derivatives.

(Research Department, Pharmaceutical Division, Sumitomo Chemical Co., Ltd.*¹)

Condensation of acetylenedicarboxylic acid with urea in conc. sulfuric acid gave Δ^5, α -hydantoinacetic acid (II), which on heating in aqueous 1*N* potassium hydroxide was converted into 4-uracilcarboxylic acid (III). Condensation of acetylenedicarboxylic acid with thiourea proceeded more smoothly to afforded 2-thio- Δ^5, α -hydantoinacetic acid (IV) which was also converted into 2-thio-4-uracilcarboxylic acid (V). Condensation of dimethyl acetylenedicarboxylate with thiourea proceeded even in water solution to give methyl 2-thio- Δ^5, α -hydantoinacetate (VI) which changed into V on heating in 2*N* potassium hydroxide.

(Received May 4, 1962)

Ruhemann 等¹⁾ は diethyl acetylenedicarboxylate と guanidine とを縮合して, ethyl 2-amino-6-hydroxy-4-pyrimidinecarboxylate (I) を得たと報告しているが, 尿素またはチオ尿素と縮合した例は知られていない。

そこで著者は 4-uracilcarboxylic acid または 2-thio-4-uracilcarboxylic acid を合成する目的を以て, 尿素またはチオ尿素と acetylenedicarboxylic acid を濃硫酸中で加熱して白色結晶を得た。著者はこの結晶が 4-uracilcarboxylic acid または 2-thio-4-uracilcarboxylic acid であることを期待したのであるが, この場合 UV スペクトルは Nyc 等²⁾ が aspartic acid から合成した Δ^5, α -hydantoinacetic acid (II) と一致することを知り, 次式のように反応が進むことを推定した。

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra of
 Δ^5, α -Hydrantoinacetic Acid

そこでこの hydantoin (II) を Nyc 等²⁾ の方法にならって, 1*N* の水酸化カリウム水溶液と加熱処理したところ, 得られた結晶の UV スペクトルは 4-uracilcarboxylic acid のそれと全く一致することを知り, 4-uracilcarboxylic acid (III) の生成を確認した。

*¹ Kasugade-cho, Konohana-ku, Osaka.

1) S. Ruhemann, *et al.*: J. Chem. Soc., 1900, 808.

2) J.F. Nyc, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 69, 1383 (1947).

Fig. 2.
Ultraviolet Absorption Spectra of
4-Uracilcarboxylic Acid

そこでさらにこの反応について縮合剤の検討を行なったが、濃硫酸が最適で、濃塩酸、ナトリウムアルコール、クロルスルホン酸、メタノール性濃塩酸などはいずれも好結果は得られなかった。

チオ尿素と acetylenedicarboxylic acid またはエステルとの縮合は極めて容易で、2-thio- $\Delta^{5,\alpha}$ -hydantoin-acetic acid (IV) または methyl 2-thio- $\Delta^{5,\alpha}$ -hydantoinacetate (VI) を経て、2-thio-4-uracilcarboxylic acid を生成することを確認した。

実 験 の 部

Methyl $\Delta^{5,\alpha}$ -hydantoinacetate (II) conc. H_2SO_4 50 g. に NH_2CONH_2 12 g. を加えさらに acetylenedicarboxylic acid 11 g. を加えて $75\sim 80^\circ$ に 3 hr. 加熱する。加熱とともに acetylenedicarboxylic acid は溶解する。冷却後氷水 200 cc. 中に注入、析出物を濾過、水洗、乾燥する。水より再結晶, m.p. 400° 以上。収率 30.6%。 $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 38.48; H, 2.56; N, 17.94. Found: C, 38.65; H, 2.60; N, 17.91. UV λ_{max} m μ : 258, 305. λ_{min} m μ : 287 (文献 λ_{max} m μ : 258, 305. λ_{min} m μ : 287), $\epsilon_{258}/\epsilon_{305}=1.655$ (文献 1.655)。

4-Uracilcarboxylic acid (III) 上記 hydantoin (II) 1.9 g. を 1N KOH 20 cc. と 100° に 0.5 hr. 加熱、冷却後 dil. HCl で酸性とする。沈殿を濾過、水洗、乾燥する。水より再結晶, m.p. $339\sim 340^\circ$, 収率 98%。 $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 38.48; H, 2.56; N, 17.94. Found: C, 38.53; H, 2.62; N, 17.89. UV λ_{max} m μ : 223, 286. λ_{min} m μ : 245 (文献 λ_{max} m μ : 286. λ_{min} m μ : 245)。

2-Thio- $\Delta^{5,\alpha}$ -hydantoinacetic acid (IV) conc. H_2SO_4 50 g. に NH_2CSNH_2 15 g. を加え、冷却下に acetylenedicarboxylic acid 11 g. を加える。徐々に加熱して $75\sim 80^\circ$ にかきまぜながら 3 hr. 保つ。冷却して、氷水 200 cc. 中に注入、析出物を濾過、水洗、乾燥する。水より再結晶。収率 82.6%。 $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 34.87; H, 2.33; N, 16.26; S, 18.57. Found: C, 34.90; H, 2.40; N, 16.20; S, 18.60. m.p. 355° 以上 (285° 付近より変色)。

2-Thio-4-uracilcarboxylic acid (V) 上記 hydantoin (III) 4 g. を 2N KOH 40 cc. と 0.5 hr. 100° でかきまぜる。冷却後, dil. HCl で酸性とし、析出物を濾過、水洗、乾燥する。水より再結晶, 収率 30.2%。 $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 34.87; H, 2.33; N, 16.26; S, 18.57. Found: C, 34.90; H, 2.42; N, 16.29; S, 18.55. 融点: 290° 付近より変色, m.p. $319.8\sim 321^\circ$ (decomp.) (文献値 m.p. $318\sim 321^\circ$ (decomp.))。

Methyl 2-thio- $\Delta^{5,\alpha}$ -hydantoinacetate (VI) NH_2CSNH_2 10 g. を水 80 cc. に溶解し, 30° で dimethyl acetylenedicarboxylate 14 g. を加える。結晶は直ちに析出するも 3 hr. かきまぜる。濾過、水洗、乾燥する。水より再結晶, 収率 76.2%。 $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 38.67; H, 3.23; N, 15.04; S, 17.19. Found: C, 38.59; H, 3.32; N, 15.13; S, 17.23. m.p. 316.5° (decomp.) (265° 付近より変色)。

2-Thio-4-uracilcarboxylic acid (V) 上記 hydantoin (VI) 6 g. を 2N NaOH 50 cc. と水浴上に加熱し, かきまぜる。0.5 hr. 後, 水 250 cc. 中に注入, dil. HCl で酸性とする。析出物を濾過、水洗、乾燥する。水より再結晶, 収率 33.4%。 $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 34.87; H, 2.33; H, 16.26; S, 18.57. Found: C,

34.97; H, 2.60; N, 16.16; S, 18.46. m.p. 319~320° (decomp.) (290° 付近より変色).

終わりに本研究の発表の機会を興えられた住友化学工業株式会社医薬事業部長 西川虎次郎氏, 大阪製造所長 山口由美氏, 副所長 矢村秀雄氏ならびに実験に協力された研究部の各位に深謝致します.

住友化学工業株式会社医薬事業部研究部

UDC 547.836.3.07

35. 亀谷哲治, 柳瀬良文, 小林良介: 多塩基性酸エステル類とアミン類との縮合反応
その 2^{*1} Diethyl 2-Cyano-3-methylglutarate と Homoveratrylamine
との溶融縮合成績体について (複素環式化合物の合成研究 第77報^{*2})

Tetsuji Kametani, Ryobun Yanase, and Ryosuke Kobayashi: The Condensation of Polybasic Acid Esters with Amines. (2). The Condensation Products by Fusion of Diethyl 2-Cyano-3-methylglutarate with Homoveratrylamine. (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds LXXVII)

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*3})

The condensation product of 1 mole of diethyl 2-cyano-3-methylglutarate with 1 mole of homoveratrylamine, on purification by alumina chromatography afforded monoamide (I) and imide (V). When the former was cyclized with phosphorus oxychloride, isoquinoline derivative having an exo-double bond (IV) and a lactam (III) were resulted. The latter imide (V) was also obtained by the action of sodium ethoxide on amide (I). When the same reaction was carried out with 2 mole of ester and 1 mole of amine, diamide (VI), imide (V) and a product of unknown structure were obtained. Cyclization of diamide (VI) with phosphorus oxychloride gave isoquinoline derivative, whose probable structure would be represented by VIIa on the basis of its infrared spectrum.

(Received May 17, 1962)

著者等は先に homoveratrylamine と diethyl 2-ethoxycarbonyl-3-methylglutarate との溶融縮合反応を行ない, モノアミド, ジアミド, トリアミド等の反応成績体を確認し, その閉環反応について検討した.^{*1} さらに本報では diethyl 2-cyano-3-methylglutarate と homoveratrylamine を溶融縮合させた際に得られる種々の成績体について検討し, benzoquinolizine 誘導体の合成原料としての有用性を検討する目的で本研究を行なった.

まず当モルの homoveratrylamine と diethyl 2-cyano-3-methylglutarate とを油浴中 170~180° で 30 時間加熱還流させ, 反応混合物を 10% 塩酸抽出および減圧蒸留によって原料を除去し, アルミナカラムクロマトグラフィーを行ない, アセトンで順次溶出し赤褐色粘稠油(A)および淡紅色油(B)を分離し, 最後にメタノールで褐色樹脂状物を溶出した. 赤褐色粘稠油(A)を高度真空蒸留し, bp_{0.09} 202° の黄色粘稠油を得. IR スペクトルの結果 3333 cm⁻¹ (ν_{NH}), 2247 cm⁻¹ (ν_{C≡N}, 非共役), 1733 cm⁻¹ (ν_{CO}, エステル), 1672 cm⁻¹ (ν_{CO}, 2 級アミド) の吸収が見られ, さらに元素分析の結果 I あるいは II の構造式が考えられる. この油を無水トルエン中オキシ塩化リンで脱水閉環し, 中性物質(C)と塩基性物質(D)を得た. 前者(C) (m.p. 180~182°) の IR スペクトルには 2188 cm⁻¹ (ν_{C≡N}, 共役), 1680 cm⁻¹ (ラクタム) の吸収が見られ, エステルおよびアミド NH の吸収は欠

^{*1} その 1: 本誌, 82, 1304 (1962).

^{*2} 第 76 報: 薬学研究, 34, 44 (1962).

^{*3} Kita-4-ban-cho, Sendai, Miyagi-ken.