Benzylcarbonyl 化合物と Formamide との反応 (第3報¹⁾)

小山鷹二, 廣田 喬, 戸田睦子, 岩井勝正,

南 基成,^{2a)} 大和正利^{2b)}熊本大学薬学部,^{2a)} 第一薬科大学^{2b)}Reactions of Benzylcarbonyl Compounds with Formamide. III¹⁾

TAKAJI KOYAMA, TAKASHI HIROTA, MUTSUKO TODA, KATSUMASA

IWAI, MOTOSHIGE MINAMI,^{2a)} and MASATOSHI YAMATO^{2b)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Kumamoto^{2a)}
and Daiichi Pharmaceutical College^{2b)}

(Received February 18, 1969)

Unlike α -acyl-3,5-dimethoxyphenylacetonitriles, α -acyl-*m*-methoxyphenylacetonitriles (Ia, b, c, and d) gave 4-amino-5-arylpyrimidines (IIa, b, c, and d) and *m*-methoxyphenylacetonitrile (III) on being heated with H_2NCHO and POCl_3 . In the case of α -benzoyl-*m*-methoxyphenylacetonitrile (Id), β -amino- α -(*m*-methoxyphenyl)cinnamionitrile (IV), the intermediate of pyrimidine synthesis, and benzamide (V) were also isolated. III or IV gave IIa or IIc under more drastic conditions. Like III, 3,5-dimethoxyphenylacetonitrile (VI) gave 4-amino-5-arylpyrimidine (VII) by analogous treatment.

前報¹⁾において α -acyl-3,5-dimethoxyphenylacetonitrile に Vilsmeier 反応条件下 formamide と POCl_3 とを反応させて, 対応する 4-cyano-6,8-dimethoxyisoquinoline 誘導体を得た。

この isoquinoline 新合成法をさらに一般化するために α -acyl-*m*-methoxyphenylacetonitrile (I) に同様の反応を行なったが, この場合には isoquinoline 誘導体は得られず, それぞれ対応する 4-amino-5-(*m*-methoxyphenyl)pyrimidine 誘導体を得られた。

Davies 等³⁾ は phenylacetonitrile または α -acetylphenylacetonitrile を縮合中に生成する水を留去しながら formamide とアンモニア気流中 180° に加熱して 4-amino-5-phenylpyrimidine を得た。後者すなわち α -acetyl 誘導体の場合には先ず acetyl 基が脱離して phenylacetonitrile となり, これに formamide が反応して pyrimidine 誘導体を生成すると説明している。また中間体として enamine すなわち α -aminomethylenepherylacetonitrile を得ている。Novelli 等⁴⁾ も α -formylphenylacetonitrile より類似の反応で formyl 基が脱離して phenylacetonitrile が生成することを認めた。

著者等の実験条件下でも, ほぼ, 類似の結果が得られたが, pyrimidine 誘導体として得られた物は α 位の acyl 基が脱離しないで縮合閉環した 4-amino-5-aryl-6-substituted pyrimidine (II) である点が Davies 等³⁾ の報告とは異なる。すなわち α -formyl 誘導体 (Ia) では 4-amino-5-(*m*-methoxyphenyl)pyrimidine (IIa) および formyl 基の脱離した *m*-methoxyphenylacetonitrile (III) が得られた。しかし α -acetyl 誘導体 (Ib) では III も得られるが, 単離した pyrimidine 誘導体は 4-amino-5-(*m*-methoxyphenyl)-6-methylpyrimidine (IIb) で Davies 等³⁾ と異なり acetyl 基の脱離前に縮合閉環した物であった。 α -Propionyl 誘導体 (Ic) でも同様に IIc および III が得られた。 α -benzoyl 誘導体 (Id) では少量の 4-amino-5-(*m*-methoxyphenyl)-6-phenylpyrimidine (IIc) とともに enamine すなわち β -amino- α -(*m*-methoxyphenyl)cinnamionitrile (IV) が得られ同時に III および脱離した部分として benzamide (V) が捕捉された。IV をさらに強い条件下で同様に処理すると比較

1) 第2報: 小山鷹二, 広田喬, 伊藤逸也, 戸田睦子, 大和正利, 薬誌, 投稿中。

2) Location: a) *Ôe-honmachi, Kumamoto*; b) *Takamiya, Fukuoka*.

3) W.H. Davies, H.A. Piggot, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 347.

4) A. Novelli, A.P.G.V. de Varela, J.D. Bonafede, *Tetrahedron*, **24**, 2481 (1968).

Chart 1

的好収量で IId となる。したがって Davies 等³⁾ の報告したごとくこの enamine は pyrimidine 誘導体の中間体と見なされる。

上の実験のいずれの場合にも α 位の acyl 基が離脱した *m*-methoxyphenylacetonitrile (III) が得られるので、III に対し条件を強くして同様の反応を行なった所、Davies 等³⁾ の報告と類似して 4-amino-5-(*m*-methoxyphenyl)pyrimidine (IIa) が得られた。したがって強い反応条件下では前記のすべての場合に 6 位に置換されていない IIa が生成するはずである。

以上の結果を前報告¹⁾と比較すると α -acyl-3,5-dimethoxyphenylacetonitrile ではベンゼン核の求電子置換がきわめて容易で isoquinoline 誘導体が生成したが、*m* 位に CH_3O 基 (+R 効果) が 1 個しか存在しない場合には、核の求電子置換は 3,5 位に methoxy 基のあるときほど容易でなく側鎖の cyano 基および carbonyl 基が反応に関与して 4-amino-5-arylpyrimidine 誘導体 (II) を生じる。

次に、3,5-dimethoxyphenylacetonitrile (VI) に同様の反応を行なった。この場合にはベンゼン核の求電子置換がきわめて容易であると思われるが、得られた物は 4-amino-5-(3,5-dimethoxyphenyl)pyrimidine (VII) であった。前報¹⁾で VI に dimethylformamide と POCl_3 とを反応させて 3-chloroisoquinoline 誘導体 (VIII) を得たが、dimethylformamide の代りに formamide を用いると VII を得たことは興味深い。

以上の諸生物の元素分析値、IR, NMR, その他諸性状は図示した構造式とよく一致を示す。

実験の部

NMR は日本電子製 JNM-C-60H (60 Mc) を用い特記しない場合は CDCl_3 中で測定し、 τ 値で示す。

α -Formyl-*m*-methoxyphenylacetonitrile (Ia) に対する Formamide (FA) の反応 Ia 2.60 g を FA 70 ml に溶解し POCl_3 4.6 g を室温攪拌下に約 10 min かけて滴下し, 120—130° に 4 hr 加熱攪拌する, 放冷後氷水に注ぎエーテルで抽出する. エーテル層は水洗, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去, Al_2O_3 カラムを通す. ベンゼン溶出部より *m*-methoxyphenylacetonitrile (III) 0.22 g (10%) が得られる. *Anal.* Calcd. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ON}$ (III): C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52. Found: C, 73.56; H, 6.31; N, 9.40. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ cm^{-1} : 2830 (CH_2), 2280 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1610 ($\text{C}=\text{C}$). NMR (CCl_4): 6.33 (2H, singlet, CH_2), 6.23 (3H, singlet, OCH_3), 3.12 (3H, multiplet, ベンゼン核 2, 4, 6 位の H), 2.75 (1H, multiplet, ベンゼン核 5 位の H).

つぎに Al_2O_3 カラムを CHCl_3 で溶出しベンゼン-シクロヘキサンより再結晶すると淡黄色針状晶 mp 120.5—121° の IIa を得る. また, 反応液をエーテル抽出した母液を Na_2CO_3 アルカリ性としてエーテルで抽出し, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後エーテルを留去, 残渣を高減圧で昇華しさらにベンゼン-シクロヘキサンより再結晶すると IIa を得る (混融, IR, NMR で同定). 両者を合すると 0.96 g (32%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ (IIa): C, 65.67; H, 5.51; N, 20.88. Found: C, 65.74; H, 5.58; N, 20.61. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3340, 3190, 1650 (N-H). NMR: 6.18 (3H, singlet, OCH_3), 4.50 (2H, broad, D_2O で消失, NH_2), 3.07 (3H, multiplet, ベンゼン核 2, 4, 6 位の H), 2.63 (1H, multiplet, ベンゼン核 5 位の H), 1.92 (1H, singlet, ピリミジン核 6 位の H), 1.56 (1H, singlet, ピリミジン核 2 位の H).

α -Acetyl-*m*-methoxyphenylacetonitrile (Ib) に対する FA の反応 Ib 2.85g を FA 70ml に溶解し, POCl_3 4.6 g を室温で徐々に滴下し油浴上 120—130° に 4 hr 攪拌下に加熱す. 放冷後氷水に注ぎエーテルで抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後エーテル留去, Al_2O_3 カラムを通す, ベンゼン溶出部より III 0.18 g (8%) を得る (IR, NMR で同定).

エーテル抽出母液は Na_2CO_3 アルカリ性としエーテルで抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後エーテル留去. ベンゼン-シクロヘキサンより再結晶すれば mp 162—163° の淡黄色針状晶 (IIb) 1.16 g (36%) を得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ON}_3$ (IIb): C, 66.95; H, 6.09; N, 19.52. Found: C, 67.18; H, 6.07; N, 19.37. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3315, 3190, 1658 (N-H). NMR: 7.80 (3H, singlet, CH_3), 6.12 (3H, singlet, OCH_3), 4.52 (2H, broad, D_2O で消失, NH_2), 3.05 (3H, multiplet, ベンゼン核 2, 4, 6 位の H), 2.51 (1H, multiplet, ベンゼン核 5 位の H), 1.48 (1H, singlet, ピリミジン核 2 位の H).

α -Propionyl-*m*-methoxyphenylacetonitrile (Ic) に対する FA の反応 Ic 2.03 g を FA 50 ml に溶解し POCl_3 3.10 g を室温で徐々に滴下し 120—130° に 4 hr 加熱攪拌, 放冷後氷水に注加しエーテルで抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後エーテル留去, Al_2O_3 カラムを通す. ベンゼン溶出部より III (IR, NMR で同定) 0.12 g (8%) を得る. エーテル抽出母液は Na_2CO_3 アルカリ性としエーテルで抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後エーテル留去, ベンゼン-シクロヘキサンより再結晶して淡黄色針状晶, mp 179—180°, 0.92 g (40%) を得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ (IIc): C, 68.10; H, 6.59; N, 18.33. Found: C, 67.89; H, 6.53; N, 18.42. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3310, 3120, 1648 (N-H). NMR: 8.82 (3H, triplet, $J=8$ cps, CH_3), 7.46 (2H, quartet, $J=8$ cps, CH_2), 6.25 (3H, singlet, OCH_3), 4.75 (2H, broad, D_2O で消失, NH_2), 3.02 (3H, multiplet, ベンゼン核 2, 4, 6 位の H), 2.55 (1H, multiplet, ベンゼン核 5 位の H), 1.36 (1H, singlet, ピリミジン核 2 位の H).

α -Benzoyl-*m*-methoxyphenylacetonitrile (Id) に対する FA の反応 Id 5.02 g を FA 100 ml に溶解し POCl_3 6.20 g を室温攪拌下に徐々に滴下, 120—130° に 4 hr 加熱攪拌, 放冷後氷水中に注ぎエーテルで抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後留去, Al_2O_3 カラムを通す. ベンゼン溶出部より III (IR, NMR で同定) 0.15 g (5%) を得る. さらにベンゼンで溶出を続けベンゼン-シクロヘキサンより再結晶して淡黄色針状晶 1.50 g (30%) を得る, mp 138—139°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ (IV): C, 76.78; H, 5.64; N, 11.19. Found: C, 76.57; H, 5.55; N, 11.29. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3475, 3333, 3220 (N-H), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1627 (N-H). NMR: 6.13 (3H, singlet, OCH_3), 5.10 (2H, broad, D_2O で消失, NH_2), 3.95—2.15 (9H, multiplet, ベンゼン核の H).

Al_2O_3 カラムをさらにエーテルで溶出を続けベンゼン-シクロヘキサンより再結晶すると mp 147—148° の淡黄色針状晶 0.28 g (5%) を得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ (IIId): C, 73.63; H, 5.45; N, 15.15. Found: C, 73.50; H, 5.60; N, 15.09. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3508, 3315, 1635 (N-H). NMR: 6.33 (3H, singlet, OCH_3), 4.67 (2H, broad, D_2O で消失, NH_2), 3.23 (3H, multiplet, 5 位のベンゼン核の 2, 4, 6 位の H), 2.78 (6H, multiplet, 5 位のベンゼン核の 5 位の H と 6 位のベンゼン核の H), 1.52 (1H, singlet, ピリミジン核 2 位の H).

Al_2O_3 カラムをさらに CHCl_3 で溶出すると mp 130° の benzamide (V) 0.10 g (4%) を得る. (混融, IR, NMR で同定).

反応液をエーテルで抽出した母液は Na_2CO_3 アルカリ性としエーテルで抽出したが, エーテル可溶部は微量のため精査しなかった.

β -Amino- α -(*m*-methoxyphenyl)cinnamionitrile (IV) に対する FA の反応 IV 1.50 g を FA 30 ml に溶解し POCl_3 1.8 g を室温攪拌下に加える. 130—140° 4 hr 加熱攪拌, 放冷後氷水に注加, エーテルで抽出, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥, エーテル留去 Al_2O_3 カラムを通す. エーテル溶出部より IIId 0.75 g (45%) を得る (混融, IR, NMR で同定). なお, エーテル抽出母液は Na_2CO_3 アルカリ性としエーテルで抽出したが微量のため精査しなかった.

***m*-Methoxyphenylacetonitrile (III) に対する FA の反応** III 2.95 g を FA 100 ml に溶解し POCl_3 6.12 g

を室温で滴下し 150—160° に 7 hr 加熱攪拌, 放冷後氷水に注加し Na_2CO_3 でアルカリ性としエーテルで抽出, 水洗, 乾燥, エーテル留去後 Al_2O_3 カラムを通す, CHCl_3 溶出部よりベンゼン-シクロヘキサンの混合液で再結晶して mp 120.5—121° の淡黄色針状晶の IIa 1.12 g (30%) を得る (混融, IR, NMR で同定).

3,5-Dimethoxyphenylacetonitrile (VI) に対する FA の反応 VI 3.50 g を FA 100 ml に溶解し POCl_3 6.20 g を室温で加え 140—155° に 7 hr 加熱攪拌, 放冷後氷水に注加し Na_2CO_3 でアルカリ性としエーテルで抽出, 水洗, 乾燥後エーテル留去, Al_2O_3 カラムを通す. CHCl_3 溶出部をリグロインより再結晶して 4-amino-5-(3,5-dimethoxyphenyl)pyrimidine (VII) を淡黄色板晶として得る. mp 125.5—126.5°. 得量 1.25 g (28%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$: C, 62.32; H, 5.67; N, 18.17. Found: C, 62.54; H, 5.86; N, 17.93. IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3435, 3305, 1634 (N-H). NMR: 6.24 (6H, singlet, 2-OCH₃), 4.65 (2H, broad, D₂O で消失, NH₂), 3.57 (3H, broad singlet, ベンゼン核の 2, 4, 6 位の H), 1.96 (1H, singlet, ピリミジン核 6 位の H), 1.61 (1H, singlet, ピリミジン核 2 位の H).

謝辞 元素分析・IR 測定をせられた熊本大学薬学部中央分析室の白木邦子, 佐藤美穂子両氏に厚く謝意を表する.