ウラシル誘導体とその関連化合物について (第9報¹⁾)

Bucolome 関連化合物の合成 その 4¹⁾

千田重男,^{2a)} 和泉 弘^{2a,b)}

岐阜薬科大学^{2a)}

Uracil Derivatives and Related Compounds. IX.¹⁾ Synthesis of
Bucolome's Related Compounds. (4¹⁾)

SHIGEO SENDA^{2a)} and HIROSHI IZUMI^{2a,b)}

Gifu College of Pharmacy^{2a)}

(Received July 30, 1968)

Heating of 1-cyclohexyl-5-(3-hydroxybutyl)-perhydropyrimidine-2,4,6-trione (II) in methanol, in hydrochloric acidity, results in facile liberation of one mole of water to form a high-melting compound (III), mp 287°, which was assumed to be 3-cyclohexyl-7-methyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (IIIa) from its infrared and ultraviolet spectra, and pK_a value. The foregoing dehydrative cyclization reaction was used to synthesize a series of related compounds and some examinations were made on the chemical structure of these substances.

前報¹⁾において, Bucolome (I) の生体内代謝物質 1-cyclohexyl-5-(3-hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione (II) とその誘導体について報告したが, II (mp 132°) を塩酸性で加熱すればきわめて容易に 1 分子の水を脱離して, 高融点物質 (III) (mp 287°) が生成した. III の化学構造については, (a) 赤外線 (IR) スペクトルにおいて, II の 5 位ブチル基にある γ 位アルコール性水酸基の吸収 3450 cm⁻¹ が, III の場合には消失する点 (Fig. 1), (b) 紫外線 (UV) スペクトルにおいて, I, II のような 5-alkylperhydropyrimidine-2,4,6-trione 類の場合には 272 mμ にのみ極大吸収を示すが (Fig. 2), III の場合には 262 mμ の極大吸収と 210 mμ の末端吸収とがほぼ同じ吸収値を示し, ウラシル誘導体, たとえば 6-methyl-5-propyluracil³⁾ や 5-ethyl-6-methoxy-1,3-dimethyluracil (IV) の UV 吸収曲線ときわめて類似している点 (Fig. 3), (c) 50% エタノール水

1) 第8報: 千田重男, 和泉弘, 藤村一, 薬誌, 89, 258 (1969).

2) Location: a) Mitahora, Gifu; b) Present address: Gifu Women's Junior College, Nagara, Gifu.

3) Y. F. Chi, K.-J. Chang, J. Am. Chem. Soc., 60, 1721 (1938).

溶液中滴定法により測定した pK_a 値が I は 5.1, II は 4.8 と弱酸性の傾向を示したのに対し, III は 9.2 で, 3,6-dimethyluracil⁴⁾ の 9.3 ときわめて近い値を示した点などより考察して, 原物質 (II) の 5 位ブチル基にある γ -OH 基が pyrimidine 環の 6 位または 4 位で脱水閉環した pyrano-pyrimidine 環構造を形成するものと考えられる (Chart 1).

中西^{5a)} および Wierczkowski^{5b)} 等は中性溶液と塩基性溶液での UV スペクトル測定において, 1-alkyluracil 類ではその極大吸収位置はほとんど変わらず, 塩基性溶

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra

a: II in Nujol b: III in Nujol

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra in Ethanol

a: I b: II

Fig. 3. Ultraviolet Absorption Spectra in Ethanol

a: III
b: 6-methyl-5-propyluracil
c: 5-ethyl-6-methoxy-1,3-dimethyluracil

液でむしろわずかながら短波長側へ移動し, その吸収値は低くなるのに対し, 3-alkyluracil 類ではその極大吸収位置が中性溶液で測定した場合より塩基性の場合の方が約 25 mμ 程度長波長側へ移動し, その吸収値も増大すると報告している. 著者等もこの事実を 1,6-dimethyluracil⁴⁾ および 3,5,6-trimethyluracil⁶⁾ で追試確認し (Table I 参照), III についても測定した結果 Fig. 4 に示すようにその極大吸収は中性の場合 262 mμ, 塩基性の場合 277 mμ を示し, 中性から塩基性へ変化することにより約 15 mμ 長波長側へ移動することを認めた. この事実は, III の化学構造として 3-alkyluracil 型の構造を強く支持しており, II の脱水閉環反応は pyrimidine 環の 6 位で起こり, 3-cyclohexyl-7-methyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (IIIa) を生成したものとする.

この種の脱水閉環反応は各種の 5-(3-hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 誘導体 (V—X)¹⁾ においても円滑に進行し, それぞれ III と類似構造を持つ脱水化合物 (XI—XVI) を生成した (Table III). なおこの脱水閉環反応は各化合物において多少の難易はあるが, 一般にメタノール溶液中塩酸を少量添加して 10分—1時間程度加熱還流すれば容易に進行する. またそのまま 200° 前後に加熱すれば塩酸の存在がなくてもこの脱水

4) S. Senda, A. Suzui, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 479 (1958).

5) a) K. Nakanishi, N. Suzuki, F. Yamazaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 53 (1961); b) K.L. Wierczkowski, E. Litonska, D. Shugar, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4621 (1965).

6) S. Senda, M. Honda, K. Maeno, H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 490 (1958).

TABLE I. $\lambda_{\max}$ of Ultraviolet Spectra

Compound No.	R ₃	R ₇	Solvent				$\Delta m\mu$ [(A)—(B)]
			75% dioxan		75% dioxan 100 ml + 0.4 g NaOH		
			$\lambda_{\max}$ m μ (A)	ϵ	$\lambda_{\max}$ m μ (B)	ϵ	
III		CH ₃	262	10300	277	12800	+ 15
XII	CH ₃	CH ₃	262	9660	277	11400	+ 15
XIII		CH ₃	262	10650	277	11750	+ 15
XIV		CH ₃	264	10600	280	11600	+ 16
XIX		H	262	10500	277	11150	+ 15
1,6-Dimethyluracil			270	10350	267	7700	— 3
3,5,6-Trimethyluracil			267	7820	292	10200	+ 25

TABLE II. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum

Compound	Signal position of methyl proton in pyridine (τ)			
	1-CH ₃	3-CH ₃	-OCH ₃	
	—	6.60	—	—
	6.70	6.64	—	—
IV 	6.71	6.62	6.19	—
XI 	—	—	—	8.71
XV 	6.75	6.55	—	8.71
XII 	—	6.50	—	8.71

閉環反応は進行する。なおここに得られた一連の脱水化合物 (XI—XVI) の IR スペクトルおよび UV スペクトルはいずれも pyrano-pyrimidine 環構造を支持している (Table I 参照)。

また核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいても, IV, XI, XII, XV, 3-methyluracil⁷⁾ および 1,3-dimethyluracil⁸⁾ について各メチルプロトンのシグナルを検討した結果, Table II に示すように XII の化学構造はその pyrimidine 環の N-CH₃ 基が 1 位ではなく 3 位に置換していることを示し, この事実は VI→XII の脱水閉環反応が pyrimidine 環の 6 位において進行したことを示しており (Chart 2), 間接的にさきに述べた IIIa 構造を強く支持するものである。

つぎにこの種の pyrano-pyrimidine 環をもつ 2, 3 の化合物を合成した。すなわち diethyl[3-(2-tetrahydropyranyloxy)propyl]malonate (XVII) を無水エタノール中

Fig. 4. Ultraviolet Absorption Spectra of III

a: 75% dioxan-H₂O

b: 75% dioxan-H₂O 100 ml+0.4 g NaOH

7) C.E. Whitehead, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4267 (1952).

8) D. Davidson, O. Baudisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 2382 (1926).

sodium ethoxide の存在下で尿素または cyclohexylurea とともに加熱縮合し、ついで塩酸とともに加熱すれば、前述の脱水化合物と類似構造を持つ pyrano-pyrimidine 誘導体 (XVIII), (XIX) を得ることができた。しかし前報で合成した 1-cyclohexyl-5-(4-hydroxybutyl)-2,4,6-trioxoperhydropyrimidine (XX¹⁾) を塩酸と加熱反応した場合には、この種の脱水閉環反応は起こらず、7 員環形成は進行しなかった。

最後に III の別法合成法として、2-ethoxycarbonyl- δ -caprolactone (XXI⁹⁾) と cyclohexylurea とを無水エタノール中 sodium ethoxide の存在下で加熱縮合して III を合成した (Chart 2)。

実験の部

3-Cyclohexyl-7-methyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione (III) i) II 2.8 g を MeOH 30 ml に溶解し、HCl 5 ml を加え、水浴上 10 min 加温し、MeOH を留去。残留物を水洗した後 MeOH から再結晶、mp 287°, 収量 2.3 g (Table III)。

ii) II 1.5 g を油浴中、浴温 200° で 30 min 加熱し、反応物を MeOH から再結晶する。無色針状晶、mp 287° の III 0.5 g を得る。前記 i) で得た物質と混融、融点降下なし、IR スペクトル (in Nujol) も一致。

iii) EtOH 100 ml に Na 2.5 g を溶解し、これに XXI 9.3 g および cyclohexylurea 7.1 g を混じり 5 hr 加熱還流した後水 50 ml を加え HCl で中和し、EtOH を留去、析出物を濾取、MeOH から再結晶する。無色針状晶、mp 287° の III 1.7 g を得る。前記 i) で得た物質と混融、融点降下なし、IR スペクトル (in Nujol) も一致。

Compd. No.	R ₁	R ₃	R ₇	mp (°C)	Appearance (colorless)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
III	H		CH ₃	287	needles	88	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ N ₂	63.61	7.63	10.60	63.59	7.50	10.62
XI	H	H	CH ₃	>300	liefflets	45	C ₈ H ₁₀ O ₃ N ₂ · H ₂ O	47.99	6.04	13.99	48.08	6.05	14.01
XII	H	CH ₃	CH ₃	>300	needles	31	C ₉ H ₁₂ O ₃ N ₂	55.09	6.17	14.28	55.34	6.09	14.28
XIII	H		CH ₃	>300	needles	60	C ₁₄ H ₂₀ O ₄ N ₂	59.98	7.19	9.99	59.93	7.41	10.15
XIV	H		CH ₃	>300	needles	81	C ₁₄ H ₁₄ O ₃ N ₂	65.10	5.46	10.85	64.79	5.35	10.78
XV	CH ₃	CH ₃	CH ₃	143	needles	60	C ₁₀ H ₁₄ O ₃ N ₂	57.13	6.71	13.33	56.94	6.69	13.33
XVI			CH ₃	131	needles	61	C ₂₀ H ₃₀ O ₃ N ₂	69.33	8.73	8.09	69.15	8.49	8.38
XVIII	H	H	H	>300	prisms	53	C ₇ H ₈ O ₃ N ₂	50.00	4.80	16.60	50.19	4.96	16.53
XIX	H		H	304	needles	58	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	62.38	7.25	11.19	62.63	7.51	11.24

7-Methyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione 誘導体 (XI), (XIII), (XIV) の合成
5-(3-Hydroxybutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 誘導体 (V, VII, VIII) を用い上記 III 合成の i) と同様に反応処理する (Table III 参照)。XI は結晶水 1 分子を含み、この結晶は 150° で 5 min 加熱すると脱水する (IR スペクトルで 3350—3550 cm⁻¹ の結晶水による吸収が消失)。

7-Methyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione 誘導体 (XII), (XV), (XVI) の合成
前報¹⁾ で合成した 1-methyl-5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione, 1,3-dimethyl-5-(3-oxobutyl)-perhydropyrimidine-2,4,6-trione, 1,3-dicyclohexyl-5-(3-oxobutyl)perhydropyrimidine-2,4,6-trione 各 0.03 mole を MeOH 100 ml に溶解し、NaBH₄ 5 g を室温で攪拌下徐々に投入し、ついで 60° で 1 hr 保ち、MeOH を留去、残留物を水に溶解し、HCl を加えて酸性とし、生成したアルコール誘導体 (VI, IX, X) をとり出すこと

9) F. Korte, H. Machleidt, *Chem. Ber.*, **90**, 2137 (1957).

なく水浴上 1 hr 加熱, 放冷した後析出物を濾取し, MeOH から再結晶する (Table III).

5-Ethyl-6-methoxy-1,3-dimethyluracil (IV) MeOH 50 ml に Na 0.3 g を溶解し, これに 6-chloro-5-ethyl-1,3-dimethyluracil¹⁰⁾ 2 g を加え, 封管中水浴で 7 hr 加熱後濾過, MeOH を留去し, 残留物を石油ベンジンから再結晶する. 無色針状晶, mp 84°. *Anal.* Calcd. $C_9H_{14}O_3N_2$: C, 54.53; H, 7.12; N, 14.13. Found: C, 54.49; H, 7.09; N, 14.27.

Diethyl [3-(2-tetrahydropyranyloxy)propyl]malonate (XVII) Trimethylene chlorohydrin¹¹⁾ 24.2 g に 0—10° で 2,3-dihydropyran 21.6 g および conc. HCl 5 滴を加え室温で 1 夜放置し, エーテル 50 ml を加え, 2N NaOH と水で洗浄し, $MgSO_4$ 乾燥後真空蒸留して無色油状の 2-(3-chloropropoxy)tetrahydropyran 30 g を得る. bp 94—98° (25 mmHg). 無水 EtOH 60 ml に Na 4.1 g を溶解し, NaI 0.1 g, diethyl malonate 28.8 g および 2-(3-chloropropoxy)tetrahydropyran 32.1 g を加え 15 hr 加熱還流し, 冷後 2N H_2SO_4 100 ml と氷片 150 g の混合物中に投入し, エーテル抽出し, エーテル層を飽和 $NaHCO_3$ 水溶液, 5% $Na_2S_2O_3$ 水溶液および水で洗浄し, $MgSO_4$ 乾燥後真空蒸留して無色油状の diethyl (3-hydroxypropyl)malonate 23 g を得る. bp 151—154° (5 mmHg).

Diethyl 3-hydroxypropylmalonate 21.8 g に 0—10° で 2,3-dihydropyran 8.4 g および conc. HCl 3 滴を加え室温で 1 夜放置し, エーテル 50 ml で希釈し, 2N NaOH と水で洗浄し, $MgSO_4$ 乾燥後真空蒸留して無色油状の XVII 15.8 g を得る. bp 140—145° (3 mmHg). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{26}O_6$: C, 59.58; H, 8.67. Found: C, 59.72; H, 8.53.

1,2,3,4,6,7-Hexahydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (XVIII) EtOH 30 ml に Na 0.6 g を溶解し, これに XVII 8 g および尿素 1.6 g を混じり 6 hr 加熱還流し, EtOH を留去, 残留物を水 30 ml に溶解し, 冷時脱色炭処理し, 濾液に HCl 7 ml を加え水浴上 15 min 加熱し, 析出物を濾取し, MeOH から再結晶する. 無色プリズム晶, mp > 300° (Table III).

3-Cyclohexyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-pyrano[2,3-d]pyrimidine-2,4-dione (XIX) EtOH 30 ml に Na 0.5 g を溶解し, これに XVII 6.8 g および cyclohexylurea 3.2 g を混じり, 上記 XVIII 合成の場合と同様に反応処理する. MeOH から再結晶, 無色針状晶, mp 304°, 収量 3.3 g (Table III).

謝辞 本研究に際し NMR スペクトルの測定に御配慮, 御協力下さった武田薬品工業株式会社研究所の各位に深く感謝する.

10) G. Strauss, *Ann.*, **638**, 205 (1960).

11) C.S. Marvel, H.O. Calvery, *Org. Syn.*, Coll. Vol. **1**, 533 (1941).