ケテンおよびその誘導体の研究 (第 36 報¹⁾) Acetoacetamide および
 β -Aminocrotonamide とアルデヒドとの反応²⁾

加藤鉄三, 山中 宏, 今野昌悦, 下村浩己

東北大学医学部薬学科³⁾

Studies on Ketene and Its Derivatives. XXXVI.¹⁾ Reaction of Acetoacetamide
and β -Aminocrotonamide with Aldehyde²⁾

TETSUZO KATO, HIROSHI YAMANAKA, SHOETSU KONNO and HIROMI SHIMOMURA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University³⁾

(Received February 5, 1970)

Reaction of acetoacetamide (III) and β -aminocrotonamide (IV) with aldehydes was examined. Treatment of III with benzaldehyde in the presence of piperidine catalyst gave α -benzylideneacetoacetamide (Va). Similarly, reaction with *p*-dimethylamino-, *p*-chloro-, *o*-chloro-, and *p*-hydroxy-benzaldehyde afforded the corresponding α -substituted arylidene compounds (Vb—e). Treatment of III or IV with benzaldehyde in the presence of ammonia produced 4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxamide (IX) whose dehydrogenation produced 2,6-dimethyl-4-phenylpyridine-3,5-dicarboxamide (X). Treatment of IV with benzaldehyde in the presence of potassium hydroxide afforded 5-benzyl-6-methyl-2-phenyl-4(3*H*)-pyrimidone (XIa) in a good yield. 2,5-Disubstituted pyrimidone derivatives (XIb—i) were obtained by similar reaction of IV with *p*-methoxy-, *p*-dimethylamino-, *p*-chloro-, *p*-bromo-, and *o*-chlorobenzaldehyde, or with 2-thienyl-, 2-furyl-, and 2-pyridinecarboxaldehyde.

Ethyl acetoacetate (I) あるいは ethyl β -aminocrotonate (II) の反応性に関しては従来広く検討され、実用性の上からも興味ある化合物として知られているのに反し、これらに対応するアミドすなわち acetoacetamide (III) および β -aminocrotonamide (IV) については未検討の分野が多い。これは I および II に比べ、III および IV の合成法が深く検討されておらず、特に IV についてはほとんど知られていなかったのも大きな理由として挙げられよう。近年 diketene を原料として III および IV が容易に合成されるにいたった。^{4,5)} 今回著者らは、III および IV とアルデヒド類との反応を、従来知られている I および II に対する反応と比較しながら検討したので、その間の経過を報告する。

Acetoacetamide (III) と Aldehyde との反応

Ethyl acetoacetate (I) がアルデヒド類と脱水縮合して alkylideneacetoacetate あるいは alkylidene bis-acetoacetate を与える反応は古くから知られているが、⁶⁾ 対応するアミドである III については Wilson⁷⁾ が formaldehyde と処理すると bis 型化合物, $\text{CH}_2[\text{C}(\text{COCH}_3) \cdot \text{CONH}_2]_2$, に相当するものを与えると報告しているに過ぎない。

著者らはまず III と benzaldehyde との反応について検討を加えた。すなわち触媒量のピペリジン存在下両者を反応させると mp 92—94° の結晶が得られる。元素分析, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル, 赤外吸収 (IR) スペクトルなどより α -benzylideneacetoacetamide (V, Ar=C₆H₅) と推定できる。V は Pd 触媒下, 接触還元によ

1) 第 35 報: 加藤鉄三, 山中 宏, 今野昌悦, 薬誌, 90, 509 (1970).

2) 日本薬学会東北支部第 8 回総会で発表, 仙台, 1968 年 11 月.

3) Location: Aobayama, Sendai.

4) 大和正利, 大島和子, 薬誌, 85, 943 (1965).

5) T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata, *Tetrahedron*, 23, 2965 (1967).

6) E. Knoevenagel, *Ann.*, 281, 25 (1894); E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, 31, 738 (1898).

7) B.D. Wilson, *J. Org. Chem.*, 28, 314 (1963).

り容易に 1 モルの水素を吸収して, α -benzylacetoacetamide (VI) に移行する. なお VI は別途に III と benzyl chloride より合成した標品⁸⁾と混融により同定した.

同様にして *p*-dimethylaminobenzaldehyde, *p*-hydroxybenzaldehyde, *p*-および *o*-chlorobenzaldehyde などよりも対応する置換-benzylideneacetoacetamide (V) が得られた. なお salicylaldehyde よりは 3-acetyl-coumarin (VII)⁹⁾を得たが, これも benzylidene 型化合物 (V, Ar=*o*-OH-C₆H₄) を経ていることは明らかであろう.

脂肪族アルデヒド, たとえば acetaldehyde および propionaldehyde の場合, それぞれ mp 114° および mp 124° の結晶を得たが, 微量のため構造決定にはいたらなかった.

Acetoacetamide (III) および β -Aminocrotonamide (IV) を用いた Hantzsch の Pyridine 合成法

Ethyl acetoacetate (I) がアルデヒドおよびアンモニアと脱水縮合してジヒドロピリジン誘導体 (VIII) に移行

TABLE I. Melting Points, Yields and Spectral Data of Va—e

Ar—	mp (°C)	Yield (%)	IR : ν_{max} ($\nu_{\text{C=O}}$ cm ⁻¹)	NMR (CF ₃ CO ₂ H, TMS, ppm)	
Va C ₆ H ₅ —	92—94	13	1681	2.66	8.04
Vb <i>p</i> -(CH ₃) ₂ N—C ₆ H ₄ —	187	8.6	1656	2.68	8.05
Vc <i>p</i> -Cl—C ₆ H ₄ —	120	8.0	1678	2.66	7.98
Vd <i>o</i> -Cl—C ₆ H ₄ —	127—128	6.5	1692	2.45	7.82
Ve <i>p</i> -HO—C ₆ H ₄ —	129	20	1652	2.62	8.03

Chart 1

8) 大和正利, 福山方子, 薬誌, **87**, 1431 (1967).

9) E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, **31**, 732 (1898).

するいわゆる Hantzsch のピリジン合成¹⁰⁾ はよく知られている反応である。

III をメタノール中過剰のアモニアの存在下, benzaldehyde とともに加熱還流すると mp 268—269° (decomp.) の結晶, $C_{15}H_{17}O_3N_2$ (IX), が得られ (42%), IR および NMR スペクトルから 2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxamide (IX) と考えられる. IX をテトラリン中 Pd-炭素と加熱還流すると脱水素され, 2,6-dimethyl-4-phenyl-3,5-pyridinedicarboxamide (X) に移行した. なお, X の紫外線吸収 (UV) スペクトルは, 別途合成による diethyl 2,6-dimethyl-4-phenyl-3,5-pyridinedicarboxylate¹¹⁾ のそれときわめて類似している.

上記 VIII の合成においては, 原料 I がエナミン型中間体 (II) を経由して反応するものと解釈されており, 事実 II そのものも Hantzsch 合成の原料としてしばしば用いられている.¹²⁾ この見地より β -aminocrotonamide (IV), acetoacetamide (III) および benzaldehyde の各 1 当量ずつをエタノール中加温したところ, 同様に IX を得ることができたが, 収率的にはむしろ低下の傾向を示した. ただし, 触媒として triethylamine を用いれば benzaldehyde と III とを用いた前述の実験と同程度の結果 (45%) が得られる. なお, IV の 2 モルと benzaldehyde のみでも IX が得られるが, 収率は 20% に止まる. これは後述するごとく, benzaldehyde が IV のエナミン位炭素と反応するのみならず, 一般アミノ基とも反応する性質を持っているために, Hantzsch 型反応の進行が阻止されたものと理解した.

Chart 2

β -Aminocrotonamide (IV) と Aldehyde との反応

Hantzsch 型縮合反応の触媒としては, KOH-EtOH, NaOEt-EtOH などの強塩基もしばしば用いられる. 前述のごとく, IV を用いた Hantzsch 反応が収率の点で必ずしも満足すべき結果を与えなかったので, IV と benzaldehyde との NaOEt の存在下での縮合を検討した. その結果, かかる条件下では反応は全く別の方向に進行し, 1 モルの IV と 2 モルの benzaldehyde とから 2-phenyl-5-benzyl-6-methyl-3H-4-pyrimidone (XIa) のみがかんりの収率で生成することが判明した.

すなわち, IV と benzaldehyde とを NaOEt の存在下エタノール中加熱還流すると mp 242—243° の無色針状晶, $C_{18}H_{16}ON_2$ (XIa) が得られる. XIa はその組成からも Hantzsch 型成績体とは考えられない. XIa の NMR スペクトルにおいては, 7.32 ppm, 7.55—8.10 ppm にそれぞれ 1 個の phenyl 基, 2.70 ppm に 1 個の methyl 基, 4.08 に 1 個の methylene の signal が認められ, IR スペクトルには 4-ピリミドンの特異吸収¹³⁾ (ν_{NH} : 3000 cm^{-1} 付近, $\nu_{C=O}$: 1642 cm^{-1}) が観察される. また XIa を三塩化磷で処理すると定量的に $C_{18}H_{15}N_2Cl$

10) A. Hantzsch, *Ann.*, **215**, 1 (1882).

11) E. Schife, C. Puliti, *Chem. Ber.*, **16**, 1608 (1883).

12) R.C. Elderfield (ed.), "Heterocyclic Compounds," Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1959, p. 467.

13) D.J. Brown, "The Pyrimidines," Interscience Publishers, New York, 1962, p. 494.

(XII) mp 80—81° が生成し, XII の IR スペクトルにはカルボニル基の吸収は認められない.

以上の知見より XIa および XII はそれぞれ 2-phenyl-5-benzyl-6-methyl-3H-4-pyrimidone (XIa) および 2-phenyl-4-chloro-5-benzyl-6-methylpyrimidine (XII) と推定され, 事実 XI を ethyl α -benzylacetoacetate と benzamidine とより別途に合成した標品¹⁴⁾ と比較同定し得た. XIa の生成経路については, 2 モルの benzaldehyde が IV のエナミン位炭素および β 位アミノ基の 2 個所で反応し, Chart 3 に示す中間体を経て脱水閉環したものと考えれば無理なく説明できよう.

次に, 本反応の反応条件あるいは適用範囲についての検討を行なった. 結果は Table II, III に示す通りである. Table II に示すように, IV と benzaldehyde の計算量を用いるより IV の過剰を用いた方が好結果を与える. この理由も明らかではないが, IV 自身塩基に対して不安定であり, 本反応の条件下で分解しやすいことがその 1 つとして考えられよう.

本反応は一般に芳香族アルデヒドについては円滑に進行するが (Table III), 脂肪族アルデヒドは反応し難いもので, たとえば isobutyraldehyde よりは対応するピリミドン体, 2-isopropyl-5-isobutyl-6-methyl-3H-4-pyrimidone (XIj) が低収率で得られたに過ぎず, また acetaldehyde よりは所期の閉環体を捕捉することができなかった.¹⁵⁾

TABLE II

IV g(mole)	C ₆ H ₅ CHO g(mole)	Alkaline used	Reaction time	Reaction temp.	Yield ^{a)}	
					(g)	(%)
2(0.02)	1(0.01)	Na(0.3g) in EtOH(20ml)	2hr	reflux	0.9	(69)
1(0.01)	2(0.02)	Na(0.3g) in EtOH(20ml)	2hr	reflux	1.1	(43)
1(0.01)	2(0.02)	KOH(0.5g) in EtOH(20ml)	2hr	reflux	—	—
1(0.01)	1(0.01)	Na(0.3g) in EtOH(20ml)	2hr	reflux	0.8	(62)
1(0.01)	1(0.01)	KOH(0.5g) in EtOH(20ml)	2hr	reflux	1.0	(77)
2(0.02)	1(0.01)	10% NaOH(15ml), EtOH(10ml)	4day	room temp.	0.3	(23)
2(0.02)	1(0.01)	Na(0.3g) in EtOH(20ml)	4day	room temp.	1.0	(77)
5(0.05)	2.5(0.025)	KOH(1.5g) in EtOH(30ml)	2hr	reflux	3.0	(94)
2(0.02)	1(0.01)	KOH(0.5g) in EtOH(20ml)	1hr	reflux	0.9	(69)

a) calcd. on the basis of the aldehyde

14) A. Pinner, *Chem. Ber.*, **22**, 1612 (1889).

15) 脂肪族アルデヒドを用いた場合でも本条件下で IX 型化合物の生成は全く認められない.

TABLE III. Melting Points, Yields and Spectral Data of XIa—i

(IV) + ArCHO → (XI)

XI	Ar—	mp (°C)	Yield(%)	IR: $\nu_{\max}$ ($\nu_{C=O}$ cm ⁻¹)	NMR(CF ₃ COOH, TMS, ppm)	
					6-CH ₃ (3H,s)	5-CH ₂ Ar(2H,s)
XIa	C ₆ H ₅ —	242—243	94	1642	2.70	4.08
XIb	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ —	224—225	55	1637	2.70	3.99
XIc	<i>p</i> -N(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ —	251—252	60	1639	2.80	4.20
XId	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ —	270—271	70	1639	2.68	4.02
XIe	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ —	285—286	69	1642	2.72	4.04
XIf	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ —	174—175	64	1639	2.68	4.22
XIg	2-thienyl	242—243	92	1635	2.72	4.22
XIh	2-furyl	231—232	83	1645	2.74	4.05
XIi	3-pyridyl	238—239	64	1638	2.99	4.50

アルカリ存在下のアルデヒドとの縮合反応において、II と IV との間に顕著な反応性の差が認められたことは大変興味深い。IV の分子内に閉環に関与し得るアミド基が存在するためと考えられる。

実験の部¹⁶⁾

α -Benzylideneacetoacetamide (Va) Acetoacetamide (III) (1 g) および benzaldehyde (1 g) を benzene (30 ml) にとかし、piperidine 数滴を加える。2 hr 水浴上還流後減圧下溶媒を留去し析出する粗結晶を、再び benzene にとかしアルミナクロマトに付す。エーテルで展開、溶出する分より得られる結晶を、エーテル-石油エーテルより再結晶して mp 92—94° の無色針状晶を得る。収量 0.25 g (13%)。Anal. Calcd. C₁₁H₁₁O₂N·H₂O (Va·H₂O): C, 63.75; H, 6.32; N, 6.76. Found: C, 63.47; H, 6.48; N, 6.91.

α -Benzylacetoacetamide (VI) Va (0.2 g) を MeOH (20 ml) にとかし、10% Pd-C (0.5 g) を加え、常法により接触還元を行なう。約 30 ml の H₂ の吸収後、触媒を濾去し、濾液を濃縮して得られる結晶をエーテル-石油エーテルより再結晶して mp 148° の無色針状晶を得る。このものは III と benzylchloride より別途に合成した標品⁸⁾ と混融して融点降下を認めない。

α -(*p*-Dimethylaminobenzylidene) acetoacetamide (Vb) III (1 g), *p*-dimethylaminobenzaldehyde (1.5 g) を Va 法同様処理し mp 187° の無色プリズム (acetone より) を得る。収量 0.2 g (8.6%)。Anal. Calcd. C₁₃H₁₆O₂N₂ (Vb): C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06. Found: C, 67.27; H, 6.73; N, 12.64.

α -(*p*-Chlorobenzylidene)acetoacetamide (Vc) III (1 g), *p*-chlorobenzaldehyde (1.4 g) を Va 法同様、benzene 中処理し、mp 120° の無色プリズム (エーテルより) を得る。収量 0.19 g (8%)。Anal. Calcd. C₁₁H₁₀O₂NCl (Vc): C, 59.20; H, 4.51; N, 6.26. Found: C, 59.27; H, 4.69; N, 6.21.

α -(*o*-Chlorobenzylidene)acetoacetamide (Vd) III (1 g), *o*-chlorobenzaldehyde (1.4 g) を Va 法同様処理し、mp 127—128° の無色プリズム (benzene より) を得る。収量 0.15 g (6.5%)。Anal. Calcd. C₁₁H₁₀O₂NCl (Vd): C, 59.20; H, 4.51; N, 6.26. Found: C, 59.39; H, 4.62; N, 6.11.

α -(*p*-Hydroxybenzylidene)acetoacetamide (Ve) III (1 g), *p*-hydroxybenzaldehyde (1.87 g) を Va 法同様処理して mp 128° の無色プリズム (acetone より) を得る。収量 0.4 g (20%)。Anal. Calcd. C₁₁H₁₁O₃N (Ve): C, 64.38; H, 5.40; N, 6.83. Found: C, 64.20; H, 5.40; N, 6.99.

3-Acetylcoumarin (VII) III (1 g), *o*-hydroxybenzaldehyde (1.2 g) とを Va 法同様、piperidine 触媒で処理すると、mp 122—123° の無色プリズム (エーテル-石油エーテルより) を得る。収量 0.08 g (4%)。文献⁹⁾ に従い合成した 3-acetylcoumarin と混融して融点降下を認めない。

2,6-Dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydro-3,5-pyridinedicarboxamide (IX) 1) Acetoacetamide (III) (6 g), benzaldehyde (3.2 g) を EtOH (10 ml) にとかし、35% アンモニア水 (3 ml) を加え水浴上 2 hr 加熱還流する。冷後析出する結晶を濾取し、MeOH より再結晶して mp 268—269° (decomp.) の無色プリズムを得る。収量 3.5 g

16) 融点はすべて未補正。

(42%). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{17}O_2N_3$ (IX): C, 66.40; H, 6.32; N, 15.49. Found: C, 66.50; H, 6.32; N, 13.33. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3333, 1675.

2) β -Aminocrotonamide (IV) (3 g, 0.03 mole), acetoacetamide (III) (3 g, 0.03 mole) および benzaldehyde (3 g, 0.03 mole) を無水 EtOH (20 ml) にとかし, triethylamine (0.5 g) を加え, 2 hr 水浴上加熱還流する. 冷後減圧濃縮し, 析出する結晶を濾取し, EtOH さらに acetone で洗い mp 267—268° (decomp.) の無色プリズムを得る. 収量 3.1 g (45%). 前法にて得た IX と IR 比較により同定.

なお triethylamine を加えない場合全く同様の処理により IX 2.5 g (36%) を得た.

3) IV (2 g, 0.02 mole), benzaldehyde (1 g, 0.01 mole) を EtOH (10 ml) にとかし, 28% アンモニア水 (15 ml) を加え 2 hr 水浴上加熱還流する. 冷後減圧濃縮し, 析出する結晶を MeOH より再結晶して mp 268—269° (decomp.) の無色プリズムを得る. 収量 0.5 g (22%). 前法にて得た IX と IR 比較により同定.

4) IV (2 g, 0.02 mole), benzaldehyde (1 g, 0.01 mole) を $CHCl_3$ (20 ml) にとかし, 2 hr 水浴上加熱還流する. 冷後析出する結晶を濾取し, MeOH より再結晶して mp 268—269° (decomp.) の無色プリズムを得る. 収量 0.4 g (17%). 前記にて得た IX と IR 比較により同定.

2,6-Dimethyl-4-phenyl-3,5-pyridinedicarboxamide (X) IX (1 g) を teraline (30 ml) 中 10% Pd-C (1 g) と 8 hr 加熱還流後濾過する. 濾液より冷後析出する結晶を濾取する. 濾去した触媒は MeOH で洗い, MeOH 洗浄液を濃縮し得られる粗結晶と合せ, MeOH より再結晶し mp 300° 以上の無色プリズムを得る.

収量 0.4 g (40%). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{15}O_2N_3$ (X): C, 66.90; H, 5.61; N, 15.61. Found: C, 67.25; H, 5.37; N, 15.65. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ m μ (log ϵ): 271 (3.96). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3247, 3125, 1661. NMR (CF_3COOH , TMS, ppm): 2.98 (6H, singlet), 7.3—7.7 (9H).

2-Phenyl-5-benzyl-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIa) β -Aminocrotonamide (IV) (5 g, 0.05 mole), benzaldehyde (2.5 g, 0.025 mole) を無水 EtOH にとかし, KOH (1.5 g, 0.03 mole) を加え, 2 hr 加熱還流する. 冷後反応液を 10% HCl で中和し析出する結晶を濾取し $CHCl_3$ より再結晶して mp 242—243° の無色針状晶を得る. 収量 3 g (94%). Pinner¹⁴) に従い ethyl α -benzylacetoacetate と benzamidine とより別途に合成した標品と混融して融点降下を認めない.

2-Phenyl-4-chloro-5-benzyl-6-methyl-pyrimidine (XII) XIa (1.4 g, 0.005 mole) を $POCl_3$ (7.6 g, 0.05 mole) にとかし, 1 hr 加熱還流する. 反応終了後減圧下過剰の $POCl_3$ を留去する. 10% アンモニア水で中和し $CHCl_3$ 抽出する. $CHCl_3$ 移行分を石油エーテルより再結晶し mp 80—81° の無色プリズムを得る. 収量 1.4 g (94%). *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{15}N_2Cl$ (XII): C, 73.26; H, 5.09; N, 9.50. Found: C, 73.45; H, 5.29; N, 9.27. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1595, 1545. NMR ($CDCl_3$, TMS, ppm): 2.5 (3H, singlet), 4.15 (2H, singlet), 7.28 (5H, singlet), 7.35—7.45 (3H, multiplet), 8.3—8.5 (2H, multiplet).

2-(p-Methoxyphenyl)-5-(p-methoxybenzyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIb) IV (2 g, 0.02 mole), anisaldehyde (1.4 g, 0.01 mole) を XIa 法同様, KOH (0.5 g, 0.01 mole) を触媒として処理し mp 224—225° の無色針状晶 ($CHCl_3$ -石油エーテルより) を得る. 収量 0.95 g (55%). *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{20}O_3N_2$ (XIb): C, 71.41; H, 5.99; N, 8.33. Found: C, 71.31; H, 6.08; N, 8.04.

2-(p-Dimethylaminophenyl)-5-(p-dimethylaminobenzyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIc) IV (2 g, 0.02 mole), *p*-dimethylaminobenzaldehyde (1.5 g, 0.01 mole) を XIa 法同様, KOH (0.5 g, 0.01 mole) を触媒として処理し mp 251—252° の黄色鱗片状晶 ($CHCl_3$ -石油エーテルより) を得る. 収量 1.1 g (60%). *Anal.* Calcd. $C_{22}H_{26}ON_4$ (XIc): C, 72.96; H, 7.23; N, 15.46. Found: C, 72.69; H, 7.19; N, 15.51.

2-(p-Chlorophenyl)-5-(p-chlorobenzyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIId) IV (2 g, 0.02 mole), *p*-chlorobenzylaldehyde (1.4 g, 0.01 mole) を XIa 法同様, KOH (0.5 g, 0.01 mole) を触媒として処理し mp 270—271° の無色針状晶 ($CHCl_3$ より) を得る. 収量 1.2 g (70%). *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{14}ON_2Cl_2$ (XIId): C, 62.55; H, 4.63; N, 8.10. Found: C, 62.03; H, 4.21; N, 8.65.

2-(p-Bromophenyl)-5-(p-bromobenzyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIe) IV (1 g, 0.01 mole), *p*-bromobenzaldehyde (1 g, 0.05 mole) を XIa 法同様, KOH (0.3 g, 0.05 mole) を触媒として処理し mp 285—286° の無色針状晶 ($CHCl_3$ より) を得る. 収量 0.8 g (69%). *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{14}ON_2Br_2$ (XIe): C, 49.80; H, 3.22; N, 6.45. Found: C, 49.84; H, 3.28; N, 6.22.

2-(o-Chlorophenyl)-5-(o-chlorobenzyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIIf) IV (2 g, 0.02 mole), *o*-chlorobenzaldehyde (1.4 g, 0.01 mole) を XIa 法同様, KOH (0.5 g, 0.01 mole) を触媒として処理し, mp 174—175° の無色針状晶 (EtOH-石油エーテルより) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{14}ON_2Cl_2$ (XIIf): C, 62.55; H, 4.63; N, 8.10. Found: C, 62.36; H, 4.29; N, 7.72.

2-(2-Thienyl)-5-(2-thenyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIg) IV (4 g, 0.04 mole), 2-thenaldehyde (2.2 g, 0.02 mole) を XIa 法同様, KOH (1 g, 0.02 mole) を触媒として処理し mp 242—243° の黄色針状晶 ($CHCl_3$ より) を得る. 収量 2.6 g (92%). *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{12}ON_2S_2$ (XIg): C, 58.50; H, 4.15; N, 9.74. Found: C, 58.27; H, 4.21; N, 9.57.

2-(2-Furyl)-5-(2-furfuryl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIh) IV (4 g, 0.04 mole), furfural (2 g, 0.02 mole) を XIa 法同様, KOH (1 g, 0.02 mole) を触媒として処理し mp 231—232° の黄色針状晶 ($CHCl_3$ より) を得る.

収量 2.2 g (83%). *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{12}O_3N_2$: C, 65.62; H, 4.72; N, 10.92. Found: C, 65.92; H, 4.97; N, 11.06.

2-(3-Pyridyl)-5-(3-methylpyridyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIi) IV (3.4 g, 0.034 mole), 3-pyridine-carboxaldehyde (1.7 g, 0.017 mole) を XIa 法同様, KOH (0.5 g, 0.01 mole) を触媒として処理し mp 238—239° の無色針状晶 ($CHCl_3$ -石油エーテルより) を得る. 収量 1.4 g (64%). *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{14}ON_4$ (XIi): C, 69.05; H, 5.07; N, 20.13. Found: C, 69.13; H, 5.32; N, 19.91.

2-Isopropyl-5-isobutyl-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (XIj) Na (0.5 g, 0.02 mole) を無水 MeOH (20 ml) にとかし, これに IV (2 g, 0.02 mole), isobutylaldehyde (3 g, 0.04 mole) を加え 3 hr 加熱還流する. 冷後 10% HCl で中和しエーテル抽出する. エーテル移行分を石油エーテルより再結晶して mp 154—155° の無色針状晶を得る. 収量 0.2 g (5%). *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{20}ON_2$ (XIj): C, 69.19; H, 9.68; N, 13.45. Found: C, 68.96; H, 9.42; N, 13.21. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2940, 2860, 1635. NMR ($CDCl_3$, TMS, ppm): 0.97 (6H, doublet, $J=6$ cps), 1.37 (6H, doublet, $J=6$ cps), 2.32 (3H, singlet), 2.35—2.50 (3H, multiplet), 2.68—3.14 (1H, multiplet), 12.60—13.05 (1H, broad).

謝辞 本研究に際し, 元素分析, IR および NMR スペクトルを測定していただきました本学薬学科中央分析室の南城信子, 佐藤綾子, 横山智恵子, 及川竜子ならびに只野優子の諸氏に感謝いたします.