ピリミジン誘導体とその関連化合物について (第 12 報¹⁾) バルビツール
酸誘導体およびウラシル誘導体の Vilsmeier 反応について

千田重男, 広田耕作, 楊 光男, 白橋光臣

岐阜薬科大学²⁾

Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. XII.¹⁾ The Vilsmeier
Reaction of Barbituric Acid Derivatives and Uracil Derivatives

SHIGEO SENDA, KOSAKU HIROTA, GUANG-NAN YANG, MITSUOMI SHIRAHASHI

Gifu College of Pharmacy²⁾

(Received July 28, 1971)

The Vilsmeier reaction was examined in order to synthesize 5-formylbarbituric acid and 5-formyluracil derivatives. The Vilsmeier reaction of barbituric acid derivatives (I to VI) in excess phosphoryl chloride afforded 6-chloro-5-formylbarbituric acid derivatives (VII to XII), while the same reaction in benzene gave 5-dimethylaminomethylenebarbituric acid derivatives (XIV to XVII) as intermediates whose hydrolysis with alkali afforded 5-formylbarbituric acids (XVIII and XIX). The Vilsmeier reaction of 1,3-disubstituted uracil derivatives (XV to XVIII) produced 1,3-disubstituted 5-formyluracil derivatives (XXIX to XXXII).

バルビツール酸の 5-ホルミル化反応について, Ridi ら³⁾ はバルビツール酸をギ酸アンモニウムまたはホルムアミドと加熱熔融し, 得られる中間体 5-aminomethylenebarbituric acid を加水分解して 5-formylbarbituric acid を得ている. その後 Brederick らは⁴⁾ 1,3-dimethylbarbituric acid と各種のホルムアミド類とを反応して, 種々検討を加えている. また, Clark-Lewis⁵⁾ や関谷ら⁶⁾ は 1,3-置換バルビツール酸類にオルトギ酸エチルを作用し 5-ホルミル化合物類を合成している.

著者らは 1,3-置換バルビツール酸類の 5 位ホルミル化を目的に, Vilsmeier 反応を種々検討して, 2,3 の知見を得るとともに, 1,3-置換ウラシル誘導体についても同様に 5 位ホルミル化反応の検討を実施した.

まず Vilsmeier 反応の一般的な反応条件を適用して, 1,3-置換バルビツール酸類 [置換基: 1-CH₃, 3-CH₃ (I); 1-cyclohexyl, 3-cyclohexyl (II); 1-C₆H₅, 3-C₆H₅ (III); 1-cyclohexyl, 3-H (IV); 1-C₆H₅, 3-H (V); 1-C₆H₅, 3-H (VI)] と dimethylformamide (DMF) とを過剰のオキシン塩化リン中で加熱還流すれば, 5 位のホルミル化と同時に 6 位のクロル化も進行して, 一連の 6-chloro-5-formyluracil 類 (VII—XII) が生成した (Table I 参照). この種の化合物の 6 位クロル原子はきわめて活性で, 水を含んだ有機溶媒中で再結晶すれば, 加水分解をうける傾向が強いので, 一般にベンゼン, リグロイン, 石油ベンジンなどの再結晶溶媒を用いるのが好ましい. ここで得た 6-chloro-5-formyl-1,3-dimethyluracil (VII) をエタノール中で dimethylamine を作用すれば, 6-dimethylamino-5-formyl-1,3-dimethyluracil (XIII) が生成する.

一方上記の 1,3-置換バルビツール酸類 (I—IV) をベンゼン溶液中でそれぞれ当量の DMF とオキシン塩化リンとを作用すれば, 5-dimethylaminomethylenebarbituric acid 類 (XIV—XVII) が生成した (Table II 参照). なおこの別法合成法として, II に DMF-(CH₃)₂SO₄ complex⁷⁾ を作用しても, 上記の 1,3-dicyclohexyl-5-dimethyl-

1) 第 11 報: 千田重男, 広田耕作, 薬誌, 91, 1367 (1971).

2) Location: Mitahora, Gifu.

3) M. Ridi, P. Papini, *Gazz. Chim. Ital.*, 76, 369 (1946); M. Ridi, *ibid.*, 79, 175 (1949); *idme, ibid.*, 82, 746 (1952).

4) H. Brederick, R. Gompper, F. Effenberger, K.H. Popp, G. Sinchen, *Chem. Ber.*, 94, 1241 (1961).

5) J.W. Clark-Lewis, M.J. Thompson, *J. Chem. Soc.*, 1959, 2401.

6) M. Sekiya, C. Yanaihara, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 17, 810 (1969).

7) H. Brederick, F. Effenberger, G. Simchen, *Chem. Ber.*, 96, 1350 (1963).

aminomethylenebarbituric acid (XV) が得られた。

つぎに XV を 10% H_2SO_4 で加分解して 5-formyl 化合物の合成を試みたが、目的物は得られず、もとの原料物質 1,3-dicyclohexylbarbituric acid (II) が生成した。そこで XV を KOH の無水エタノール溶液中で加熱還流し、1,3-dicyclohexyl-5-formylbarbituric acid (XVIII) を合成した。また XVII は 10% NaOH 水溶液を用いても、可溶性のため 1-cyclohexyl-5-formylbarbituric acid (XIX) を生成した。別法としては、前述のオルトギ酸エチルを用いる 5-ホルミル化反応⁵⁾を利用して、II から XVIII を合成し、同定確認した。なお 5-ホルミル化合物 (XVIII) をエタノール溶液中で dimethylamine と封管 90° で加熱すれば、もとの原料 5-dimethylaminomethylene 化合物 (XV) になる。また XIV, XV, にそれぞれ phenylhydrazine を作用すれば、容易に dimethylamine が脱離して、5-phenylhydrazonomethylbarbituric acid 誘導体 (XX, XXI) が生成する。これらの化合物 (XX, XXI) は別法として 5-formyl-1,3-dimethylbarbituric acid (XXII)⁵⁾ または XVIII に phenylhydrazine を作用して、それぞれ同定確認した。

5 位にモノアルキル置換したバルビツール酸誘導体、たとえば 5-ethyl-1,3-diphenylbarbituric acid (XXIII) の場合には、一般的な Vilsmeier 反応が進行して 5-ethyl-5-formyl-1,3-diphenylbarbituric acid (XXIV) が得られた。

また一般にウラシル誘導体の 5 位水素はバルビツール酸誘導体のそれに比較して、活性が著しく低下するため、5 位のホルミル化反応は進行しにくい傾向と考えられるが、ウラシル誘導体の 5 位ホルミル化については、Panteleimonov ら⁸⁾ が 6-methyluracil に Reimer-Tiemann 反応をして 5-ホルミル化合物を得ている。Bredereck⁹⁾ は 1,3 位が未置換のウラシルについて Vilsmeier 反応を実施しており、この場合は、Vilsmeier 試薬が 1,3 位を攻撃し、さらに環開裂が進行して、ホルムアミジン誘導体が生成している。著者らは 1,3-ジ置換ウラシル誘導体

8) A.G. Panteleimonov, V.S. Mandrik, *Ukr. Khim. Zh.*, **36**, 698 (1970) [*C.A.*, **74**, 3576f (1971)].

9) H. Bredereck, G. Simchen, A.A. Santos, *Chem. Ber.*, **100**, 1344 (1967).

TABLE I. 6-Chloro-5-formyluracils (VII—XII)

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
VII	CH ₃	CH ₃	150	39	ligloin	C ₇ H ₇ O ₃ N ₂ Cl	41.50	3.48	13.83	41.71	3.64	13.82
VIII			180—181	56	petroleum benzene	C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	60.26	6.84	8.27	60.54	7.04	8.27
IX	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	232—234	45	benzene	C ₁₇ H ₁₁ O ₃ N ₂ Cl	62.49	3.39	8.58	62.42	3.50	8.83
X	H		166—168	45	benzene	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ N ₂ Cl	51.47	5.11	10.91	57.71	5.21	10.90
XI	H	C ₄ H ₉	123—125	12	petroleum benzene	C ₉ H ₁₁ O ₃ N ₂ Cl	46.86	4.81	12.15	47.71	5.10	12.22
XII	H	C ₆ H ₅	230	88	benzene	C ₁₁ H ₇ O ₃ N ₂ Cl	52.71	2.81	11.18	53.86	3.18	11.13

TABLE II. 1,3-Disubstituted-5-dimethylaminomethylenebarbituric Acid (XIV—XVII)

Compd. No.	R ₁	R ₂	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	N	H
XIV	CH ₃	CH ₃	109	50	C ₉ H ₁₃ O ₃ N ₃	51.17	6.20	19.90	50.87	6.09	19.97
XV			187	73	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ N ₃	65.68	8.41	12.10	65.81	8.65	11.95
XVI	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	252	40	C ₁₉ H ₁₇ O ₃ N ₃	68.05	5.11	12.53	68.15	5.27	12.41
XVII		H	236	45	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N ₃	58.85	7.22	15.85	59.06	7.39	16.00

TABLE III. 1,3-Disubstituted-5-formyluracils (XXIX—XXXII)

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	mp (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
XXIX	CH ₃	CH ₃	CH ₃	121.5	44	EtOH	C ₈ H ₁₀ O ₃ N ₂	52.74	5.53	15.38	53.02	5.64	15.10
XXX	CH ₃		CH ₃	96.5	65	MeOH	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	62.38	7.25	11.19	62.16	7.15	10.98
XXXI	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	200	76	MeOH	C ₁₃ H ₁₂ O ₃ N ₂	63.92	4.95	11.47	63.46	5.13	11.56
XXXII		CH ₃	H	172	60	ligloin	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61.00	6.83	11.86	61.22	6.19	11.90

[置換基: 1-CH₃, 3-CH₃, 6-CH₃ (XXV); 1-CH₃, 3-cyclohexyl, 6-CH₃ (XXVI); 1-CH₃, 3-C₆H₅, 6-CH₃ (XXVII); 1-cyclohexyl, 3-CH₃, 6-H (XXVIII)] を DMF と過剰のオキシン塩化リンの存在下で加熱して Vilsmeier 反応を実施し, 5-formyluracil 誘導体 (XXIX—XXXII) をかなりの収率で得ることができた (Table III 参照).

実験の部

6-Chloro-5-formyluracils (VII—XII) Barbituric acid 誘導体 (I—VI) 0.05 mole, DMF 4.4 g (0.06 mole) および POCl₃ 50 ml の混合溶液を 3 時間加熱還流する. 反応後過剰の POCl₃ を減圧留去し, 残渣に氷水を加え析出する結晶を濾取, 水洗し, 乾燥後それぞれ再結晶する. 淡黄色針状晶 (XII は淡黄色粉末) (Table I 参照).

6-Dimethylamino-5-formyl-1,3-dimethyluracil (XIII) 6-Chloro-5-formyl-1,3-dimethyluracil (VII) 1.0 g (0.005 mole) と 10% dimethylamine の abs. EtOH 溶液 20 ml を封管中にとり, 2 時間水浴中 (80—90°) にて加熱する. 反応後 EtOH を減圧留去し, 残渣を benzene より再結晶. 無色針状晶. mp 184°, 収量 0.45 g (43%). *Anal.* Calcd. C₉H₁₃O₃N₃: C, 51.17; H, 6.20; N, 19.90. Found: C, 51.35; H, 6.40; N, 20.27.

5-Dimethylaminomethylenebarbituric Acids (XIV—XVII) a) Barbituric acid 誘導体 (I—IV) 0.10 mole, DMF 8.8 g (0.12 mole) を benzene 30 ml に溶解し, POCl₃ 21.4 g (0.14 mole) を徐々に滴下した後, 3 時間加熱還流する. 反応後, 溶媒を減圧留去し, 残渣に氷水を加えて溶解し, CHCl₃ にて抽出する. 一夜乾燥した後, CHCl₃ を留去, 残渣をそれぞれ ligloin より再結晶する. 無色プリズム晶 (Table II 参照).

b) 1,3-Dicyclohexylbarbituric acid (II) 15 g (0.05 mole), DMF-Me₂SO₄ complex⁹⁾ 12 g (0.06 mole) を DMF 50 ml に溶解し, 水浴中 (80—90°) で 1 時間加熱する. 反応後, 溶媒を減圧留去し, 残渣に水を加えて結晶化し, 1,3-dicyclohexyl-5-dimethylaminomethylenebarbituric acid (XV) を得る. 乾燥後 ligloin より再結晶する. 無色プリズム晶. mp 186—187°, 収量 11 g (63%). 先の a) 法で得られた XV と混融しても融点降下を示さず, IR スペクトルも一致した.

c) 1,3-Dicyclohexyl-5-formylbarbituric acid (XVIII) 3.2 g (0.01 mole), 10% dimethylamine の abs. EtOH 溶液 30 ml を封管中にとり, 2 時間水浴中 (80—90°) にて加熱する. 反応後, EtOH を減圧留去し, 残渣を ligloin より再結晶して 1,3-dicyclohexyl-5-dimethylaminomethylenebarbituric acid (XV) を得る. 無色プリズム晶. mp 187°, 収量 2.5 g (72%). 先の a) 法で得られた XV と混融しても融点降下を示さず, 赤外線吸収 (IR) スペクトルも一致した.

1,3-Dicyclohexylbarbituric Acid (II) 1,3-Dicyclohexyl-5-dimethylaminomethylenebarbituric acid (XV) 1.0 g を 10% H₂SO₄ 10 ml と EtOH 5 ml に溶解し, 1 時間加熱還流する. 反応後, 析出した結晶を濾取, 水洗した後, benzene より再結晶する. 無色針状晶. mp 206°, 収量 0.70 g (83%). 本品は別途合成品¹⁰⁾ と混融試験, IR スペクトルにおいて一致した.

1,3-Dicyclohexyl-5-formylbarbituric Acid (XVIII) a) 1,3-Dicyclohexyl-5-dimethylaminomethylenebarbituric acid (XV) 20.5 g を KOH の abs. EtOH 溶液 (KOH 3.5 g, abs. EtOH 350 ml) に溶解し, 2.5 時間加熱還流する. 反応後 EtOH を減圧留去し, 残渣に水を加えて脱色炭処理した後濾過する. 濾液を HCl にて中和すれば結晶が析出, 濾取する. 乾燥後 ether より再結晶. 無色プリズム晶. mp 138°, 収量 10.8 g (57%). 本品は次の b) 法で得られたものと混融試験, IR スペクトルにおいて一致した.

b) 1,3-Dicyclohexylbarbituric acid (II) 10 g を CH(OEt)₃ 75 ml 中, 130° にて生成してくる EtOH を除きながら 30 分間加熱する. 反応後, 過剰の CH(OEt)₃ を減圧留去し, 残渣に ligloin を加えて結晶化し, 濾取する. Ether より再結晶. 無色プリズム晶. mp 140°, 収量 9.5 g (86%). *Anal.* Calcd. C₁₇H₂₄O₄N₂: C, 63.73; H, 7.55; N, 8.74. Found: C, 63.86; H, 7.54; N, 8.75.

1-Cyclohexyl-5-formylbarbituric Acid (XIX) 1-Cyclohexyl-5-dimethylaminomethylenebarbituric acid (XVII) 0.5 g を 10% NaOH 水溶液 50 ml に溶解し, 10 分間水浴中で加熱する. 反応後, 10% HCl で中和すれば, 結晶が析出, 濾取する. AcOEt より再結晶. 無色針状晶. mp 230—231°, 収量 0.3 g (67%). *Anal.* Calcd. C₁₁H₁₄O₄N₂: C, 55.45; H, 5.92; N, 11.76. Found: C, 55.60; H, 6.08; N, 11.89.

1,3-Dimethyl-5-phenylhydrazonomethylbarbituric Acid (XX) a) 1,3-Dimethyl-5-dimethylaminomethylenebarbituric acid (XIV) 2.1 g (0.01 mole) を ether 50 ml に溶解し, 室温にて C₆H₅NHNH₂ 1.2 g を攪拌下徐々に滴下する. 滴下後, さらに 10 分間攪拌を続けければ, 結晶が析出, 濾取する. AcOEt より再結晶. 無色プリズム晶. mp 207°, lit.⁴⁾ 192—193°, 収量 2.5 g (91%). *Anal.* Calcd. C₁₃H₁₄O₃N₄: C, 56.93; H, 5.15; N, 20.43. Found: C, 57.05; H, 5.28; N, 20.56.

b) 5-Formyl-1,3-dimethylbarbituric acid (XXII)⁵⁾ 1.7 g (0.01 mole) を EtOH 50 ml に溶解し, C₆H₅NHNH₂ 1.2 g を室温にて攪拌下に滴下する. さらに 10 分間攪拌を続ける. 反応後 EtOH を減圧留去し, 残渣に ether を加えて濾取, AcOEt より再結晶. 無色プリズム晶. mp 207°, 収量 1.5 g (54%). 本品は先の a) 法で得られたものと混融試験, IR スペクトルにおいて一致した.

10) A.K. Bose, S. Garratt, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1310 (1962).

11) S. Senda, H. Izumi, H. Fujimura, *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 1519 (1967).

1,3-Dicyclohexyl-5-phenylhydrazonomethylbarbituric Acid (XXI) a) 1,3-Dicyclohexyl-5-dimethylamino-methylenebarbituric acid (XV) 3.5 g (0.01 mole) を EtOH 50 ml に溶解し, $C_6H_5NHNH_2$ 1.2 g を室温にて攪拌下に滴下し, さらに 10 分間攪拌を続ける. 反応後 EtOH を減圧留去し, 残渣に少量の ether を加えて汙取, ligloin より再結晶. 無色針状晶. mp 163° , 収量 3.6 g (88%). *Anal.* Calcd. $C_{23}H_{30}O_3N_4$: C, 67.29; H, 7.37; N, 13.65. Found: C, 67.47; H, 7.27; N, 13.37.

b) 1,3-Dicyclohexyl-5-formylbarbituric acid (XVIII) 3.2 g (0.01 mole) を ether 70 ml に溶解し, $C_6H_5NHNH_2$ 1.2 g を室温にて攪拌下に滴下する. さらに 10 分間攪拌を続ける. 反応後, 溶媒を半量に濃縮すれば, 結晶が析出, ligloin より再結晶. 無色針状晶. mp 163° , 収量 3.3 g (80%). 本品は先の a) 法で得られたものと混融試験, IR スペクトルにおいて一致した.

5-Ethyl-5-formyl-1,3-diphenylbarbituric Acid (XXIV) 1,3-Diphenyl-5-ethylbarbituric acid (XXIII)¹¹⁾ 30.8 g (0.10 mole), DMF 8.8 g (0.12 mole) を benzene 30 ml に溶解し, $POCl_3$ 18.8 g (0.12 mole) を徐々に滴下し, さらに 4 時間加熱還流する. 反応後, 溶媒を留去し, 残渣に氷水を加えて溶解する. これを $CHCl_3$ で抽出し, 乾燥後 $CHCl_3$ を留去する. 残渣を benzene より再結晶. 無色針状晶. mp 192° , 収量 13.4 g (40%). *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{16}O_4N_2$: C, 67.85; H, 4.80; N, 8.33. Found: C, 67.23; H, 4.96; N, 8.58.

1,3-Disubstituted-5-formyluracils (XXIX—XXXI) 1,3-Disubstituted uracil 誘導体 (XXV—XXVII) 0.16 mole, DMF 13 g (0.18 mole) の混合物に氷冷攪拌下 $POCl_3$ 30 g (0.20 mole) を徐々に滴下し, ついで水浴中 ($80-90^\circ$) で 4 時間加熱する. 反応後, 氷水を加えて析出する結晶を汙取する. 結晶化しない場合は $CHCl_3$ で抽出し, $MgSO_4$ で一夜乾燥した後, 減圧下に $CHCl_3$ を留去する. 得られた粗製品をそれぞれ再結晶する (Table III 参照).

1-Cyclohexyl-5-formyl-3-methyluracil (XXXII) 1-Cyclohexyl-3-methyluracil 10.4 g (0.05 mole), $POCl_3$ 15 g (0.05 mole) を DMF 50 ml に溶解し, $110-120^\circ$ で 40 分間加熱する. 反応後, 過剰の DMF を減圧留去し, 残渣に水を加えて結晶化し, 汙取する (Table III 参照).

謝辞 本研究に際し, 実験に協力していただいた谷本丈夫氏, 片桐義博氏に深く感謝します.