Ketene およびその誘導体の研究 (第 59 報¹⁾) 5-Acetyl-2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidone の閉環反応

加藤鉄三, 山本 豊, 近藤正嗣
東北大学薬学部²⁾

Studies on Ketene and Its Derivatives. LIX.¹⁾ Ring-Closure of 5-Acetyl-2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidone

TETSUZO KATO, YUTAKA YAMAMOTO and MASATSUGU KONDO
Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received July 9, 1973)

Synthesis of 2,6,8-trimethylpurine (VIII) and 2,5,7-trimethyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidine (IV) from 5-acetyl-2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidone (I) in three steps involving Bechmann rearrangement was carried out. Also, 3,4,6-trimethyl-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (IX) and 2,4,5,7-tetramethylpyrimido[4,5-*d*]pyrimidine (X) were prepared from I.

先に脂肪族イミドエステルが diketene と反応して 2-alkyl-2-ethoxy-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,3-oxazin-4-one を与えること, さらにこのものは容易に 5-acetyl-2,6-dialkyl-4(3H)-pyrimidone に移行することを報告した.^{3,4)} 他面, 著者らはデヒドロ酢酸あるいは 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone がオキシムを経て分子内で閉環し, 2,6-dimethyl-4H-pyrano[3,4-*d*]oxazolo-4-one, あるいは 2,6-dimethyl-5H-oxazolo[4,5-*c*]pyridine に移行することを報告した.⁵⁾ 今回 diketene と ethyl acetimidate とより容易に誘導される 5-acetyl-2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidone (I) を用い, 閉環反応を試みたところ興味ある知見を得たのでその間の経過を報告する.

まず I をヒドロキシルアミンと反応させると mp 212° のオキシム (II) を得る. II はポリリン酸 (PPA) と加熱すると (III) に移行する. このものの分子式は II の Beckmann 転位成績体である 5-acetamido-2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidone(III), または 2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidone-5-(N-methyl)-carbamide (III') に相当するが, 前者であることはつぎの閉環反応により決定した. すなわち III を Ac₂O 中加熱すると脱水閉環体に相当する 2,5,7-trimethyloxazolo[5,4-*d*]pyrimidine (IV), mp 68—70°, を与える. このものの核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは 3 個のメチル基の存在のみを示すこと, 赤外吸収 (IR) スペクトルは I, II, および III において認められたカルボニル領域の吸収を認めないことよりこの構造は確実である.

したがって Beckmann 転位成績体は 5-carbamide 誘導体 (III') ではなく, 5-acetamido 誘導体 (III) であること, さらに II のオキシムは methyl-*syn* 型であることが判明した. なお, オキシム II において methyl-*anti* 異性体は捕捉確認出来なかった.

つぎに, I を POCl₃ と処理すると 5-acetyl-4-chloro-2,6-dimethylpyrimidine (V)⁶⁾ が得られ, このものをアンモニアと処理すると, 容易に 5-acetyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidine (VI) が得られる. VI をヒドロキシルアミンで処理してオキシム体 (VII) となし, さらに PPA と加熱することにより mp 219—220° の結晶 (VIII) を好収率で得た. VIII の NMR スペクトル (DMSO-*d*₆) は 3 個のメチル基および N-H のプロトンの存在を示すのみであり, また IR スペクトル (KBr) はカルボニル吸収を示さないことより VIII の構造は 2,6,8-trimethylpurine が最も妥当であろう.

1) 第 58 報: 加藤鉄三, 山中 宏, 福見 宏, 野田昌樹, 薬誌, 93, 1437 (1973).

2) Location: Aobayama, Sendai, 980, Japan.

3) T. Kato, Y. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 15, 1334 (1967).

4) 加藤鉄三, 山中 宏, 山本 豊, 近藤正嗣, 薬誌, 92, 886 (1972).

5) 加藤鉄三, 川又淳司, 柴田徹一, 薬誌, 88, 106 (1968).

6) T. Kato, H. Yamanaka, J. Kawamata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) 17, 1889 (1969).

Chart 1

したがってこの反応において VII が PPA により Beckmann 転位して 5-アセチルアミノ体に移行、さらに脱水閉環したものと考えられる。

事実、紫外部 (UV) 吸収スペクトルも $\lambda_{\text{max}}^{\text{O}(\text{pH } 9.2)} 271 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.9$) に極大吸収を示し、Bredereck ら⁷⁾の報告によるプリンの UV 吸収のそれによく一致している。

また VII が Beckmann 転位を伴わないで閉環すれば 3,4,6-trimethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (IX) に移行すべきであるが、VIII であることはつぎにのべるごとく別途に合成した IX と比較して明らかにした。

すなわち V をヒドラジンと処理すると mp 204—205° の無色針状晶を与える。分析値は VIII の異性体を示すが、その反応経過から 3,4,6-trimethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (IX) であることは明らかであり、NMR, IR スペクトルもこの式に矛盾しない。

最後に V とアセトアミジンとを反応せしめたところ、低収率 (13%) ではあるが 2,4,5,7-tetramethylpyrimido[4,5-d]pyrimidine (X) に相当するものを得た。

実験の部

5-Acetyl-2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinone Oxime (II) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (4.5 g) と $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (9 g) を 50% MeOH (約 50 ml) にとかし、この溶液に I (10 g) を加え水浴上 3 hr 加熱後減圧にて溶媒を留去する。残渣を少量の熱湯にとかし、冷後析出する結晶を MeOH より再結し、mp 212° (decomp.) の無色プリズム晶、7 g (64%)、を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$ (II): C, 53.03; H, 6.12; N, 23.19. Found: C, 53.06; H, 6.04; N, 23.31. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3200, 3040, 2900, 1655, 1610. NMR ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 1.97 (3H, singlet), 2.16 (3H, singlet), 2.30 (3H, singlet), 4.00—6.00 (1H, broad), 10.00—12.00 (1H, broad).

5-Acetamido-2,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinone (III) II (4 g) を市販 PPA (約 3 g) に加え油浴上 150° に 1 hr 加熱後水にとかし、この水溶液に Amberlite IR-45 を入れて PPA を吸着後ろ過し、ろ液 (pH 7) を水浴上減圧乾固する。残渣をアセトンにて抽出し、アセトン抽出物を MeOH で再結晶して mp 287—289° の無色微細針状晶、3 g (75%)、を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$ (III): C, 53.03; H, 6.12; N, 23.19. Found: C, 53.10; H, 6.25; N, 23.39. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 3040, 1669, 1649, 1607. NMR ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2.00 (3H, singlet), 2.05 (3H, singlet), 2.27 (3H, singlet), 2.50—4.50 (1H, broad), 8.90—9.20 (1H, broad).

2,5,7-Trimethyloxazolo[5,4-d]pyrimidine (IV) III (3 g) を Ac_2O (40 ml) にとかし 24 hr 加熱還流する。 Ac_2O を減圧にて留去後、水を加えてさらに dil. NaOH 水溶液にて中和する (pH. 7)。水層を benzene にて抽

7) H. Bredereck, H. Ulmer, H. Waldmann, *Chem. Ber.*, **89**, 16 (1956).

出し, benzene 移行分をシクロヘキサンより再結晶して mp 69—70° の無色プリズム晶, 1 g (37%), を得る. *Anal.* Calcd. $C_8H_9ON_3$ (IV): C, 58.88; H, 5.56; N, 25.75. Found: C, 58.99; H, 5.62; N, 25.64. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3000, 1627. NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.69 (3H, singlet), 2.79 (6H, singlet).

5-Acetyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidine (VI) V (5 g) を塩-氷で冷却下アンモニアガスで飽和した MeOH (約 60 ml) にとかし, この溶液を封管中 30—40° にて約 12 hr 加温する. 溶媒を留去後残渣を $CHCl_3$ で抽出, $CHCl_3$ 抽出物を ether から再結晶し, mp 121—122° の無色プリズム, 2.3 g (51%), を得る. *Anal.* Calcd. $C_8H_{11}ON_3$ (VI): C, 58.16; H, 6.71; N, 25.44. Found: C, 58.10; H, 6.64; N, 25.54. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3520, 3370, 2980, 1701, 1645, 1595. NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.45 (3H, singlet), 2.56 (3H, singlet), 2.60 (3H, singlet), 6.50—7.50 (2H, broad).

5-Acetyl-4-amino-2,6-dimethylpyrimidine Oxime (VII) $NH_2OH \cdot HCl$ (1.2 g) および $AcONa \cdot 3H_2O$ (2.4 g) を 50% MeOH (50 ml) にとかし, これに VI (2.4 g) を加え, 水浴上 1 hr 加熱する. 溶媒を減圧にて留去後, 残渣を EtOH で抽出, EtOH 移行分をさらにアセトンで抽出する. アセトン移行分を濃縮し EtOH より再結晶して mp 230—232° (decomp.) の無色板状晶, 1.15 g (44%), を得る. *Anal.* Calcd. $C_8H_{12}ON_4$ (VII): C, 53.22; H, 6.71; N, 31.09. Found: C, 53.11; H, 6.84; N, 31.11. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3260, 3100, 2800, 1643, 1564. NMR ($DMSO-d_6$) ppm: 2.00 (3H, singlet), 2.10 (3H, singlet), 2.27 (3H, singlet), 6.10—6.50 (2H, broad), 11.10 (1H, singlet).

2,6,8-Trimethylpurine (VIII) VII (1.5 g) を市販 PPA (約 10 g) に加え, 油浴中 200° にて約 15 min 加熱する. 反応物を水にとかし, これに Amberlite IR-45 を入れて PPA を吸着, ろ液 (pH 7) を減圧濃縮する. 残渣をアセトンで抽出し, 移行分を MeOH 中活性炭にて脱色後アセトンより再結晶して mp 219—220° の無色微細針状晶 (吸湿性), 1 g (74%), を得る. *Anal.* Calcd. $C_8H_{10}N_4 \cdot 1/5H_2O$ (VIII): C, 57.97; H, 6.28; N, 33.81. Found: C, 57.89; H, 6.15; N, 34.58. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3380, 2980, 1607. NMR ($DMSO-d_6$) ppm: 2.53 (3H, singlet), 2.60 (6H, singlet), 3.00—4.50 (1H, broad). UV $\lambda_{\max}^{H_2O(pH 9.2)}$ m μ (log. ϵ): 271 (3.9). Mass Spectrum m/e : 162 (M^+).

3,4,6-Trimethyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (IX) V (1 g) を EtOH (4 ml) にとかし $H_2N \cdot NH_2 \cdot H_2O$ (約 100%, 0.55 g) を加える. 水浴上 30 min 加温した後, EtOH を留去し残渣を水にとかして dil. NaOH 水溶液にて中和する. これを $CHCl_3$ で抽出し, 移行分をアセトンより再結晶して mp 204—205° の無色微細針状晶, 0.6 g (68%), を得る. *Anal.* Calcd. $C_8H_{10}N_4$ (IX): C, 59.24; H, 6.21; N, 34.55. Found: C, 59.50; H, 6.26; N, 35.03. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3460, 3150, 2960, 1583. NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.62 (3H, singlet), 2.66 (3H, singlet), 2.75 (3H, singlet), 12.50—13.50 (1H, broad).

2,4,5,7-Tetramethyl-pyrimido[4,5-d]pyrimidine (X) $CH_3C(=NH)NH_2 \cdot HCl$ (8.25 g) を無水 EtOH (50 ml) にとかし, これに金属 Na (1.38 g) を加え析出する NaCl をろ過する. ろ液に V (5.5 g) を加え水浴上 3 hr 加熱還流後溶媒を留去する. 残渣をエーテルにて洗浄後 $CHCl_3$ にて抽出し, $CHCl_3$ 移行分をアセトンから再結晶して mp 238—239° (decomp.) の無色プリズム晶, 0.7 g (12.5%), を得る. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{12}N_4$ (X): C, 63.81; H, 6.43; N, 29.77. Found: C, 64.03; H, 6.45; N, 30.08. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2970, 1562. NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.81 (6H, singlet), 3.04 (6H, singlet).

謝辞 終りにのぞみ本研究の機器分析を担当された本学中央分析室の方々に感謝致します.