dl-Cheilanthifoline (II) のメチル化 (dl-Sinactine (I) の生成) dl-Cheilanthifoline (II) 172 mg を ether: MeOH (2:1) の混合溶媒 90 ml に溶解, これにジアゾメタンの ether 溶液を加え, 一夜放置した後, もう一度ジアゾメタンを加え, さらに一夜放置する. この反応液に氷酢酸を加えて, 過剰のジアゾメタンを分解後稀酢酸を加え, 稀酢酸層を分離, これをアンモニアアルカリ性にして, ether 抽出, ether 層は 5% NaOH 水溶液で洗滌後, 無水 K_2CO_3 にて乾燥, ether を留去すると結晶性の残渣を残す. これを acetone より再結晶して, mp 166—168° の無色針状晶 91 mg を得る. *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{21}O_4N$: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 71.20; H, 6.16; N, 4.11

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
93 (2) 244—246 (1973)

UDC 547.853.3.057 : 546.811.04

5-Triethylstannylethylpyrimidine 誘導体の合成

佐藤義朗, 伴 康近, 白井秀明

名古屋市立大学薬学部¹⁾

Syntheses of 5-Triethylstannylethylpyrimidine Derivatives

YOSHIRO SATO, YASUCHIKA BAN, and HIDEAKI SHIRAI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University¹⁾

(Received May, 25, 1972)

Triethylvinyltin (I) reacted with diethyl malonate or ethyl acetoacetate in presence of DTBP to give only β -addition products: diethyl triethylstannylethylmalonate (IV) 37.6% or 3-ethoxycarbonyl-5-triethylstannyl-2-pentanone (V) 43.6%. Then several 5-triethylstannylethylpyrimidine derivatives (VIIIa,c, IXa,b,c) were synthesized from the reaction of IV or V with urea, thiourea and guanidine respectively except the case of IV with thiourea.

官能基を有する四置換有機スズ化合物の合成手段としてはオレフィンに tin hydride を付加させる方法²⁾がよく用いられているが, これとは逆に vinyltin に methylene を付加させる方法については全く知られていない. しかし同族元素であるケイ素化合物については Wetterlin³⁾ が trimethylvinylsilane と diethyl malonate (II) を DTBP の存在下縮合させ β -付加体を得たと報告している. そこで今回著者等は同様の反応条件を triethylvinyltin (I) と II あるいは ethyl acetoacetate (III) の付加反応に適用しそれぞれ対応する付加体を合成し, さらに各々の付加成績体からの pyrimidine 誘導体への閉環反応を行なった.

I と過剰の II を DTBP の存在下 140—150° に加熱反応処理し bp 106—108° (0.08 Torr) の無色の油を 37.6% の収率で得た. 本品の元素分析値, 赤外線吸収 (IR) スペクトルは目的の 1:1 付加体の構造を支持し, またその核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは δ 3.22 に triplet の 1H が認められることから β -付加体である diethyl triethylstannylethylmalonate (IV) と決定した. 同様に I と III の反応からは bp 103—107° (0.05 Torr) の淡黄色の油 (V) を 43.6% の収率で得たほか, 少量の dehydroacetic acid (VI) を単離した. V は元素分析値, IR スペクトル, NMR スペクトル (δ 3.45, 1H, triplet) より β -付加体である 3-ethoxycarbonyl-5-triethylstannyl-2-pentanone (V) と決定した. しかしいずれの場合も残部は過剰の原料エステルと樹脂状物であり, ガスクロマトグラフによる検索によっても α -付加体の生成を認めることはできなかった.

ここに得られた IV あるいは V に urea, thiourea, および guanidine を sodium ethoxide 存在下無水アルコール中で加熱反応させ, それぞれ対応する 5-triethylstannylethylpyrimidine 誘導体 (VIIIa,c, IXa,b,c) を合

1) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya

2) H.G. Kuivila, *Advances in Organometal. Chem.* **1**, 47 (1947) Academic Press.

3) K. Wetterlin, *Acta. Chem. Scand.*, **18**, 557 (1964).

成した。その結果を Table I に示した。しかし IV と thiourea との反応からは精製困難な複雑な反応混合物が生成し, VIIIb は単離できず, その他 2,3 の反応条件について検討を加えたがいずれも目的物を得るには至らなかった。

Chart 1

TABLE I.

X	Yield (%)	mp (°C)	Anal. (%)			IR (cm ⁻¹) (Nujol)	NMR (δ)
			Calcd. (Found)	C	H	N	
VIIIa	O	70.0	143—144.5	39.92 (39.83)	6.14 (5.93)	7.76 (7.76)	1680 ν _{CO} 3050 } 3160 } ν _{NH} 3.57, 1H, -CH(CO-) ₂ 1.80, 2H, SnCH ₂ CH ₂ -
VIIIc	NH	45.5	>300	40.03 (40.32)	6.45 (6.51)	11.67 (11.68)	1620 } 1670 } ν _{CO} 3040—3160 } (broad) } 1.72, 2H, SnCH ₂ CH ₂ -
IXa	O	63.0	207—209	43.48 (43.33)	6.76 (6.84)	7.83 (7.78)	1636 ν _{CO} 3080 ν _{NH} 2.17, 3H, C-CH ₃ 1.67, 2H, SnCH ₂ CH ₂ -
IXb	S	57.5	197—198	41.62 (41.34)	6.45 (6.44)	7.46 (7.33)	1635 ν _{CO} 3070 ν _{NH} 2.17, 3H, C-CH ₃ 1.67, 2H, SnCH ₂ CH ₂ -
IXc	NH	52.9	223—224	43.63 (43.34)	7.04 (6.94)	11.74 (11.53)	1645 ν _{CO} 3060 } 3140 } ν _{NH} 3280 } 2.13, 3H, C-CH ₃ 1.65, 2H, SnCH ₂ CH ₂ -

実験の部⁴⁾

Diethyl Triethylstannylethylmalonate (IV) Triethylvinyltin (I) 5.0 g (21.5 mmole), diethyl malonate (II) 34.4 g (215 mmole) に DTBP 0.5 ml を加え N₂ 気流中 140—150°, 5 時間加熱, 放冷後反応液を減圧蒸留・bp 106—108° (0.08 Torr) の無色の油 3.2 g (37.6%) を得。Anal. Calcd. C₁₃H₃₀O₄Sn: C, 45.83; H, 7.69. Found: C, 45.53; H, 7.63. IR cm⁻¹: ν_{co} 1745 (film). NMR (10% in CCl₄) δ: 3.22 (1H, t, J=6Hz, -CH(CO-)₂), 1.8—

4) 沸点, 融点は未補正。融点は柳本微量融点測定装置で測定した。GLC は日本電子 JGC-750, FID 検出器を使用した。NMR は日本電子 JNM-MH-60, 内部基準物質として TMS を使用した。

2.3 (2H, m, SnCH_2CH_2).

3-Ethoxycarbonyl-5-triethylstannyl-3-pentanone (V) I 5.7 g (24.5 mmole), ethyl acetoacetate (III) 62.4 g (479 mmole) に DTBP 0.5 ml を加え N_2 気流中 130—140° 6 時間加熱. 放冷後反応液を減圧蒸留. bp 103—107° (0.05 Torr) の淡黄色油 3.9 g (43.6%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Sn}$: C, 46.31; H, 7.78. Found: C, 46.15; H, 7.63. IR cm^{-1} : ν_{co} 1715, 1740 (film). NMR (10% in CDCl_3) δ : 3.45 (1H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CO}-)_2$), 2.19 (3H, s, $-\text{COCH}_3$) 1.88 (2H, m, $\text{SnCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$).

5-(2-Triethylstannylethyl)barbituric Acid (VIIIa) III 0.996 g (2.8 mmole), urea 0.183 g (3.0 mmole) を無水 EtOH 4 ml に加温溶解後 0.4 g の Na を 10 ml の無水 EtOH に溶かしたもの 2 ml を加え 3 時間還流. 放冷後, 水 30 ml を加え減圧で EtOH を留去後 10% HCl で中和析出する結晶をエーテル抽出, 乾燥後エーテル留去, 残渣を pet. benzin-benzene 混液から再結晶し VIIIa 0.655 g (70.0%) を得.

2-Amino-4,6-dioxo-5-(2-triethylstannylethyl)-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine (VIIIc) III 1.001 g (2.5 mmole), guanidine carbonate 0.247 g (2.7 mmole) に無水 EtOH 4 ml を加え, これに 0.4 g の Na を無水 EtOH 10 ml に溶かしたもの 2 ml を加え 3 時間還流. 放冷後, 水 40 ml を加え減圧で EtOH を留去後 10% HCl で中和し析出する結晶を濾取, 水洗乾燥後 MeOH より再結晶 VIIIc 0.402 g (45.5%) を得.

5-(2-Triethylstannylethyl)uracil (IXa) V 1.028 g (2.8 mmole), urea 0.18 g (3.0 mmole) を VIIIa と同様に反応処理. EtOH より再結晶 IXa 0.622 g (63.0%) を得.

5-(2-Triethylstannylethyl)-2-thiobarbituric Acid (IXb) V 1.100 g (3.0 mmole), thiourea 0.24 g (3.2 mmole) を VIIIa と同様に反応処理. Benzene 次いで acetone から再結晶 IXb 0.636 g (57.5%) を得.

2-Amino-6-methyl-4-oxo-5-(2-triethylstannylethyl)-3,4-dihydropyrimidine (IXc) V 1.009 g (2.8 mmole), guanidine carbonate 0.247 g (3.0 mmole) を VIIIc と同様に反応処理. EtOH より再結晶 IXc 0.521 g (52.9%) を得.

謝辞 本研究において元素分析, NMR スペクトルをお願いした本学総合機器分析施設の皆様に感謝します.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
93 (2) 246—247 (1973)

UDC 547.92.057 : 615.35.011.5

***rac*-3-(3-Oxo-17 β -hydroxy-13-ethylgon-4-en-17 α -yl)- propionic Acid γ -Lactone の全合成**

朝子典彦, 平賀謙太郎, 三木卓一
武田薬品工業株式会社 中央研究所 化学研究所¹⁾

Total Synthesis of *rac*-3-(3-Oxo-17 β -hydroxy-13-ethylgon-4-en-17 α -yl) propionic Acid γ -Lactone

TSUNEHICO ASAKO, KENTARO HIRAGA, and TAKUICHI MIKI
Chemical Research Laboratories, Central Research Division, Takeda
Chemical Industries, Ltd.¹⁾

(Received June 8, 1972)

rac-3-(3-oxo-17 β -hydroxy-13-ethylgon-4-en-17 α -yl)-3-propionic acid γ -lactone (VI) was prepared in 15% yield from *rac*-17 α -ethynyl-13-ethylgon-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (II) through carbonylation, reduction, and hydrolysis.

ステロイドの 17 位スピロ- γ -ラクトン体 (Ia, b) は, DOC (deoxycorticosterone) に対し強い拮抗作用を示すことが知られている.²⁾ 経口吸収を良くするように工夫された I の 7-acetylthio 誘導体 (Ic : spironolactone) は, 現在抗アルドステロン剤として実用化されている. 一方 Smith らは, 全合成法により Id を合成し, Id が DOC acetate に対し拮抗作用を有することを報告している.³⁾ 著者らは一般につよい生理作用を示す 19-ノル-18-

1) Location: Juso-Nishinocho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

2) J.A. Cella, E.A. Brown, R.E. R. Burtner, *J. Org. Chem.*, **24**, 743 (1959).

3) D.P. Strike, D. Herbst, H. Smith, *J. Med. Chem.*, **10**, 446 (1967).