ピリミジン誘導体とその関連化合物について (第 28 報¹⁾)

6-Cyanouracil 誘導体の合成²⁾

千田重男, 広田耕作, 浅尾哲次

岐阜薬科大学³⁾

Pyrimidine Derivatives and Related Compounds. XXVIII.¹⁾

Synthesis of 6-Cyanouracil Derivatives²⁾

SHIGEO SENDA, KOSAKU HIROTA and TETSUJI ASAO

Gifu College of Pharmacy³⁾

(Received January 31, 1975)

Various 1,3-substituted 6-cyanouracils (IIIa—g, IVa—g) were prepared by the reaction of the corresponding 5-bromouracils (Ia—g, IIa—g) and sodium cyanide in dimethyl formamide or 50% aqueous ethanol. In this reaction, treatment of 1,3-disubstituted 5-bromouracils (IIa—g) with sodium cyanide in 50% aqueous ethanol afforded 1,3-disubstituted 6-carbamoyluracils (Va—g). Antibacterial activity of these compounds *in vitro* was tested.

著者らは、ウラシル環の 5 位にハロゲン類,⁴⁻⁶⁾ アルキル基,^{7,8)} ニトロ基,^{5,9)} アミノ基,^{4-6,9)} ホルミル基,¹⁰⁾ シアノ基,¹¹⁾ カルボキシル基¹²⁾ など、一連の各種置換基を持つウラシル誘導体の合成法につき、その改良を試み、これらの誘導体は合成医薬品の中間体、あるいは直接医薬品の開発を目的として、その生理活性に関心を持って、検討を実施してきた。¹³⁾ 最近、著者らは、5-bromouracil 類と各種求核試薬との反応性を検討し、2,3 の興味ある異常反応を見出した。¹⁴⁻¹⁶⁾ その中で、5-bromo-1,3-dimethyluracil を出発原料として、ジメチルホルムアミド (DMF) 中で当量の NaCN を室温下、緩和に作用すれば、好収量で、6-cyano-1,3-dimethyluracil が生成し、これを触媒量の CN イオンの存在下、DMF 中で加熱すれば、さらに 5-cyano-1,3-dimethyluracil に cine-substitution が進行することを確認し、この反応機構についても、詳細に考察を加えた。¹⁶⁾

本研究は、上記の報告に立脚し、一連の 1,3-substituted 5-bromouracil 類を出発原料とし、多数の 6-cyano-uracil 誘導体の合成を検討、実施し、合成医薬品の中間体として提供するとともに、これらの抗菌作用についてもスクリーニング試験を実施した。

まず、本合成法としては、1-substituted 5-bromouracil 類 (I) [置換基: C₂H₅(a), C₃H₇(b), iso-C₃H₇(c), C₄H₉(d),

- 1) 第 27 報: S. Senda, K. Hirota, T. Asao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 1708 (1975).
- 2) 第 7 回複素環化学討論会で発表, 千葉, 1974 年 10 月.
- 3) Location: 492-36, Mitahora, Gifu.
- 4) S. Senda, A. Suzui, M. Honda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 487 (1958).
- 5) S. Senda, K. Hirota, K. Banno, *J. Med. Chem.*, **15**, 471 (1972).
- 6) S. Senda, K. Hirota, T. Asao, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 189 (1974).
- 7) S. Senda, M. Honda, K. Maeno, H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 490 (1958).
- 8) S. Senda, K. Hirota, J. Notani, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 1179 (1974).
- 9) S. Senda, A. Suzui, M. Honda, H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 482 (1958).
- 10) 千田重男, 広田耕作, 楊 光男, 白橋光臣, 薬誌, **91**, 1372 (1971).
- 11) S. Senda, K. Hirota, J. Notani, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 1380 (1972).
- 12) S. Senda, K. Hirota, J. Notani, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 1389 (1972).
- 13) 千田重男, 広田耕作, “薬物作用の構造・活性相関,” 広川書店, 東京, 1974, p. 365.
- 14) S. Senda, K. Hirota, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 483.
- 15) S. Senda, K. Hirota, K. Banno, *Tetrahedron Letters*, **1974**, 3087.
- 16) S. Senda, K. Hirota, T. Asao, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 2647; *idem*, *J. Org. Chem.*, **40**, 353 (1975).

TABLE I. 1,3-Substituted 6-Cyanouracils

Compd. No.	R ¹	R ²	mp (°C)	Recryst ^{a)} solv.	Yield (%) (method) ^{b)}	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
IIIa	Et	H	178—180	MeOH	63(A), 57(B)	C ₇ H ₇ O ₂ N ₃	50.91 (50.84)	4.27 (4.23)	25.45 (25.24)
IIIb	Pr	H	181—183	EtOH	79(A), 72(B)	C ₈ H ₉ O ₂ N ₃	53.62 (53.75)	5.06 (5.08)	23.45 (23.42)
IIIc	iso-Pr	H	178—180	H ₂ O	87(A), 67(B)	C ₈ H ₉ O ₂ N ₃	53.62 (53.46)	5.06 (5.12)	23.45 (23.22)
IIId	Bu	H	164—166	H ₂ O	88(A), 78(B)	C ₉ H ₁₁ O ₂ N ₃	55.95 (56.02)	5.74 (5.44)	21.75 (21.73)
IIIe	iso-Bu	H	182	EtOH	91(A), 78(B)	C ₉ H ₁₁ O ₂ N ₃	55.95 (55.76)	5.74 (5.73)	21.75 (21.61)
IIIf	sec-Bu	H	148—150	H ₂ O	73(A), 69(B)	C ₉ H ₁₁ O ₂ N ₃	55.95 (55.88)	5.74 (5.92)	21.75 (21.78)
IIIg	CH ₂ Ph	H	171—172	EtOH	93(A)	C ₁₂ H ₉ O ₂ N ₃	63.43 (63.13)	3.99 (3.95)	18.49 (18.27)
IVa	Et	Me	114—115	H ₂ O	83(A)	C ₈ H ₉ O ₂ N ₃	53.62 (53.89)	5.06 (5.14)	23.45 (23.42)
IVb	Pr	Me	70—71	H ₂ O	73(A)	C ₉ H ₁₁ O ₂ N ₃	55.95 (55.74)	5.74 (5.73)	21.75 (21.78)
IVc	iso-Pr	Me	128—130	H ₂ O	86(A)	C ₉ H ₁₁ O ₂ N ₃	55.95 (56.09)	5.74 (5.56)	21.75 (21.70)
IVd	Bu	Me	78—79	H ₂ O	84(A)	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₃	57.96 (58.00)	6.32 (6.32)	20.28 (20.04)
IVe	iso-Bu	Me	98	H ₂ O	82(A)	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₃	57.96 (57.84)	6.32 (6.35)	20.28 (20.26)
IVf	sec-Bu	Me	99	H ₂ O	84(A)	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₃	57.96 (58.11)	6.32 (6.35)	20.28 (20.19)
IVg	CH ₂ Ph	Me	110—112	MeOH	86(A)	C ₁₃ H ₁₁ O ₂ N ₃	64.72 (64.51)	4.60 (4.63)	17.42 (17.40)

a) All compounds are colorless needles

b) A: method A, B: method B

(d), iso-C₄H₉(e), sec-C₄H₉(f), benzyl(g)] および 1-substituted 5-bromo-3-methyluracil 類 (II) [置換基: C₂H₅(a), C₃H₇(b), iso-C₃H₇(c), C₄H₉(d), iso-C₄H₉(e), sec-C₄H₉(f), benzyl(g)] を DMF 中で当量の NaCN と室温下で作用すれば, いずれも円滑に cine-substitution が進行し, それぞれ 1-substituted 6-cyanouracil 類 (IIIa—g) および 1-substituted 6-cyano-3-methyluracil 類 (IVa—g) が生成した (収率 63—93%) [A 法].

つぎに 50% エタノール水溶液中で, Ia—f および IIa—g を当量の NaCN と 1—2 時間加熱還流すれば [B 法], 構造的にウラシル環窒素にアルキル基がない Ia—g を原料とした場合は, この反応条件でも上記の反応と同様に, IIIa—g が生成した (収率 57—78%). しかしながら, ウラシル環の 1, 3 位の両窒素にアルキル基がある IIa—g を原料とした場合は, 6-cyanouracil 類は得られず, 6 位のシアノ基が加水分解した 1-substituted 6-carbamoyl-3-methyluracil 類 (Va—g) が生成した (収率 54—96%).

TABLE II. 1-Substituted 6-Carbamoyl-3-methyluracils

Compd. No.	R	mp (°C)	Recryst. solv. ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
Va	Et	225	H ₂ O	96	C ₈ H ₁₁ O ₃ N ₃	48.72	5.62	21.31	48.61	5.60	21.43
Vb	Pr	165—168	benzene	66	C ₉ H ₁₃ O ₃ N ₃	51.17	6.20	19.90	51.18	6.10	19.73
Vc	iso-Pr	171—172	benzene	54	C ₉ H ₁₃ O ₃ N ₃	51.17	6.20	19.90	51.21	6.23	20.06
Vd	Bu	160—162	benzene	97	C ₁₀ H ₁₅ O ₃ N ₃	53.32	6.71	18.66	53.06	6.60	18.50
Ve	iso-Bu	173—175	H ₂ O	92	C ₁₀ H ₁₅ O ₃ N ₃	53.32	6.71	18.66	53.51	6.75	18.61
Vf	sec-Bu	193—194	H ₂ O	81	C ₁₀ H ₁₅ O ₃ N ₃	53.32	6.71	18.66	53.55	6.75	18.71
Vg	CH ₂ Ph	203—205	EtOH	89	C ₁₃ H ₁₃ O ₃ N ₃	60.27	5.05	16.21	60.12	5.08	16.06

a) All compounds are colorless needles.

なお, 上記の反応に用いた原料物質, Ia—g および IIa—g は, すべて新規化合物であり, その合成法は先に著者らの報告した合成法に準じて, 5-cyanouracil 類の閉環法,¹¹⁾ 5 位シアノ基の加水分解, 脱炭酸,¹²⁾ および 5 位のブロム化⁶⁾ により合成した. すなわち α-cyano-β-ethoxy-N-ethoxycarbonylacrylamide (VI) に各種のモノアルキルアミン類を作用すれば, ウラシル閉環して 1-substituted 5-cyanouracil 類 (VIIa—g) を得, これを 48% HBr 中で加熱還流して 1-substituted uracil 類 (VIIIa—g) を合成した. VIIIa—g を精製することなくクロロホルム中, 臭素を作用すれば, 目的の原料物質 Ia—g を得, さらにこれらをジメチル硫酸でメチル化して原料物質 IIa—g を得た. 本反応はウラシル環の 1 位に種々の置換基を持った化合物の合成法としては有用な反応である.

Chart 2

本研究で合成した 6-cyanouracil 誘導体 (IIIa—g, IVa—g), 6-carbamoyluracil 誘導体 (Va—g) は, ウランル環窒素に置換基を持つオロト酸近縁化合物として, 生理活性的に興味を持たれるため, その原料物質の 5-cyanouracil 類 (VIIa—g) とともに, 抗菌試験を実施した. 抗菌試験は, *E. col.*, *Pseudomonas pyocyanea*, *Streptomyces epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* を用い, Disc 法で検定したが, 有効な作用は認められなかった.

実験の部¹⁷⁾

1,3-Substituted 6-Cyanouracil 類 (IIIa—g, IVa—g) (Table I) A 法——5-Bromouracil 類 (Ia—g, IIa—g) 5 mmole を DMF 10 ml に溶解し, これに NaCN 290 mg (6 mmole) を水 1 ml に溶解した液を室温にて攪拌下加える. その後, 室温下で 2—3 hr 攪拌し, 約 50 ml の氷水中に加える. 析出した結晶を濾取し, 再結晶する. 結晶が析出しない場合は, CHCl_3 抽出, MgSO_4 乾燥, CHCl_3 を減圧留去して, 残渣を再結晶する.

B 法——5-Bromouracil 類 (Ia—g) 5 mmole を 50% EtOH 水溶液 20 ml に懸濁し, NaCN 290 mg (6 mmole) を加え, 2—3 hr 加熱, 還流する. その後, 溶媒を減圧留去し, 残渣に少量の冷水を加え, 不溶物を濾取し, 再結晶する.

1-Substituted 6-Carbamoyl-3-methyluracil 類 (Va—g) (Table II) 5-Bromouracil 類 (IIa—g) 5 mmole を上記 IVa—g の合成における B 法と同様の条件下で反応および後処理をして, Va—g を得る.

TABLE III. 1-Substituted 5-Cyanouracils

Compd. No.	R	mp (°C)	Recryst. solv. ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
VIIa	Et	212—213	MeOH	89	$\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$	50.91	4.27	25.45	50.82	4.31	25.36
VIIb	Pr	172—174	EtOH	94	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$	53.62	5.06	23.45	53.51	5.15	23.66
VIIc	iso-Pr	227—228	MeOH	81	$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$	53.62	5.06	23.45	53.84	5.11	23.62
VIIId	Bu	191—193	EtOH	95	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$	55.95	5.72	21.75	55.96	5.75	21.76
VIIe	iso-Bu	221—222	MeOH	91	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$	55.95	5.72	21.75	55.72	5.70	21.79
VIIIf	sec-Bu	272—274	EtOH	89	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_3$	55.95	5.72	21.75	56.01	5.76	22.02
VIIg	CH_2Ph	238—239	MeOH	86	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$	63.43	3.99	18.49	63.57	4.19	18.53

a) All compounds are colorless crystals.

TABLE IV. 1-Substituted 5-Bromouracils

Compd. No.	R	mp (°C)	Recryst. solv. ^{a)}	Yield (%) ^{b)}	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
Ia	Et	250—253	MeOH	78	$\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	32.92	3.22	12.79	32.77	3.33	12.73
Ib	Pr	189—190	EtOH	65	$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	36.08	3.89	12.02	36.35	3.98	12.26
Ic	iso-Pr	214—215	EtOH	70	$\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	36.08	3.89	12.02	35.29	3.78	12.07
Id	Bu	180—183	H_2O	80	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	38.90	4.49	11.34	38.92	4.54	11.37
Ie	iso-Bu	237—238	EtOH	77	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	38.90	4.49	11.34	38.83	4.55	11.31
If	sec-Bu	185—186	MeOH	62	$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	38.90	4.49	11.34	39.05	4.58	11.55
Ig	CH_2Ph	216—219	EtOH	68	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	47.01	3.24	9.97	47.04	3.23	9.92

a) All compounds are colorless needles.

b) Total yield from 1-substituted 5-cyanouracils

17) 融点はすべて未補正.

TABLE V. 1-Substituted 5-Bromo-3-methyluracils

Compd. No.	R	mp (°C)	Recryst. solv. ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
IIa	Et	148—149	EtOH	58	C ₇ H ₉ O ₂ N ₂ Br	36.08	3.89	12.02	35.83	3.98	11.93
IIb	Pr	97—99	H ₂ O	71	C ₈ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br	38.90	4.49	11.34	38.77	4.45	11.38
IIc	iso-Pr	115—120	H ₂ O	80	C ₈ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br	38.90	4.49	11.34	39.01	4.45	11.25
IId	Bu	60—61	H ₂ O	90	C ₉ H ₁₃ O ₂ N ₂ Br	41.41	5.02	10.73	41.39	5.04	10.70
IIe	iso-Bu	128	H ₂ O	73	C ₉ H ₁₃ O ₂ N ₂ Br	41.41	5.02	10.73	41.68	5.05	10.49
IIf	sec-Bu	73—75	ligloin	91	C ₉ H ₁₃ O ₂ N ₂ Br	41.41	5.02	10.73	41.70	5.00	10.93
IIg	CH ₂ Ph	158—160	EtOH-H ₂ O	86	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br	48.85	3.76	9.50	48.44	3.77	9.40

a) All compounds are colorless needles.

1-Substituted 5-Cyanouracil 類 (VIIa—g) (Table III) α -Cyano- β -ethoxy-N-ethoxycarbonylacrylamide 30 g (0.14 mole) を EtOH 100 ml に溶解し、これに alkylamine 0.15 mole を徐々に加え、室温下放置し、冷後析出する結晶を濾取、再結晶する。

1-Substituted 5-Bromouracil 類 (Ia—g) (Table IV) 1-Substituted 5-cyanouracil 類 (Va—g) 15 g を 48% HBr 90 ml に懸濁して、加熱、還流を行う。結晶が溶解した後、さらに 1 hr 加熱、還流する。HBr を減圧留去し、残渣に水を加え Na₂CO₃ で中和する。結晶が析出する場合は濾取し、析出しない場合は CHCl₃ で抽出、MgSO₄ 乾燥する。ここで得られた 1-substituted uracil 類の CHCl₃ 溶液に計算量の Br₂ を加える。CHCl₃ を減圧留去し、残渣を再結晶する。

1-Substituted 5-Bromo-3-methyluracil 類 (IIa—g) (Table V) 1-Substituted 5-bromouracil 類 (Ia—g) 0.05 mole を 5% NaOH 水溶液 40 ml に溶解し、これにジメチル硫酸 6.3 g (0.05 mole) を、反応温度が 40° を越えないように注意しながら攪拌下滴下する。反応液が中性になるまで、室温にて攪拌した後、析出する結晶を濾取し、再結晶する。

謝辞 終わりに、本研究の抗菌試験の実施にあたり、御協力を賜った 第一製薬(株)研究所 病理研究部の各位に深く感謝いたします。