“Masked Ketone” を利用する新しい ピリミジン合成法

高 木 要*

New Synthetic Method of Pyrimidines from “Masked Ketone”

Kaname TAKAGI*

A new synthetic method of pyrimidines by the reaction of α,α -diamino compounds such as guanidine, amidine, thiourea and urea with *O*-heterocyclic compounds having oxyvinyl-carbonyl or oxyvinyl nitrile moiety in the hetero-aromatic ring is described. The *O*-heterocyclic compounds—considered as “masked ketone”—which play a role as “three-carbon fragment” for the formation of pyrimidines in the above reaction are classified into the following three groups: (1) benzofurans substituted at position 3 by electron-attracting group, (2) benzo- γ -pyrones, and benzo- α -pyrones, and (3) γ -pyrones. Thus from these oxygen heterocycles were obtained the new derivatives of 5-(2-hydroxyphenyl)pyrimidine, 4-(2-hydroxyphenyl)pyrimidine, and 4-acetonylpyrimidine, respectively. The influences of the three factors on the formation of pyrimidines are discussed: (1) structure of the starting oxygen heterocycle, (2) reactivity of the α,α -diamino compounds as nucleophilic reagent, and (3) reaction conditions used.

1963年に、Royer らは¹⁾ある種の 3-アシルベンゾフランを含水エタノール中でヒドロキシルアミンと処理すると、対応するオキシムよりもむしろフラン環の開環に基因するイソオキサゾール誘導体が生成することを確認した (Scheme 1)。彼らはこの「イソオキサゾール化」への条件を種々検討し、次のような結論を下している。

a) イソオキサゾール誘導体の生成は通常の「オキシム化」に独立して起こる。従って、オキシムからイソオキサゾールへの変換はない。

b) これら二方向への反応はベンゾフランの 3 位のカルボニル基の種類と反応条件、特に系の pH に依存している。

c) 特定の 3-アシルベンゾフランからは一種類のイソオキサゾールしか得られないこと、また、生成したイソオキサゾール環の N-O 結合の方向に関する研究から、イソオキサゾール誘導体の生成は 3-アシルベンゾフランの加水分解で生ずる β -ジケトンを経由するのではな

く、3-アシルベンゾフランの 2 位の炭素原子へのヒドロキシルアミンの直接の求核攻撃に基いている。

同じ頃、Decamps らは²⁾ 3-アシルベンゾフランをエタノール中でヒドラジンと加熱すると、対応するヒドラジンは得られず、一方的にピラゾール誘導体が生成することを報告している (Scheme 1)。

一般に、ベンゾフラン誘導体のフラン環はアルカリ溶液中ではかなり安定であるが、3-アシルベンゾフランで

Scheme 1

* キューリー・ラジウム研究所生物学部門

* Service de Chimie, Section de Biologie, Institut du Radium-Fondation Curie ()

は、そのカルボニル基のためにフラン環上で電子の片寄りが生じ、2位の炭素原子への求核攻撃が容易になり、その結果1-2結合が切れると考えられる。実際に、CHO, COR, C≡Nなどの電子吸引性基がベンゾフラン環の3位に置換している場合のみ、OH⁻, アンモニアによってその1-2結合が容易に切断されることが知られている^{3,4)}。

他方、クロモン誘導体についてもヒドロキシルアミンおよびヒドラジンとの反応で、それぞれ、イソオキサゾール⁵⁾、ピラゾール⁶⁾誘導体が生成し (Scheme 2), OH⁻あるいはアンモニア的作用によっても3-アシルベンゾフランの場合と類似の開環現象が知られている^{7,8)}。

Scheme 2

以上の、3-アシルベンゾフランおよびクロモン誘導体からのイソオキサゾールならびにピラゾールの生成は、カルボニル基を有するある種の含酸素ヘテロ環化合物にカルボニル試薬を作用させた場合の予期しない結果として断片的に報告されていたに過ぎない。前述の含酸素ヘテロ環化合物は両者共にそのヘテロ環構造中にオキシビニルケトン骨格を想定することができる。いい換えればこれらの化合物はヘテロ芳香環中にβ-ジケトンのエノール・エーテルを内蔵した一種の「masked ketone」と考えられ、これが、両者が求核試薬に対して類似の挙動を示す原因であろう。このような観点から、筆者らはmasked polyketoneと見なされる含酸素ヘテロ環化合物へのアミン類の求核反応を含窒素ヘテロ環の作成に利用することを考え、特に、薬化学的興味も手伝って、オキシビニルカルボニル骨格およびその関連骨格を有する含酸素ヘテロ環化合物からのピリミジン誘導体の合成に着目し、Royerらの研究グループと共に一連の仕事をおこなってきた。

以下に、次の三グループの含酸素ヘテロ環化合物にα,α-ジアミノ型化合物を反応させることに基く新しいピリミジン誘導体の合成について簡単

にまとめてみたい。

1. 3位に電子吸引性基を有するベンゾフラン誘導体。
2. ベンゾ-γ-ピロンおよびベンゾ-α-ピロン誘導体。
3. ピロン誘導体。

1. 3位に電子吸引性基を有するベンゾフラン誘導体からのピリミジン類の合成

一般に、3-formyl-(1), 3-acyl-(2), 3-cyano-(3) または 3-ethoxycarbonyl-(4) benzofurans を無水エタノール中、NaOC₂H₅ の存在で、過剰のグアニジン、アミジン、チオ尿素などのα,α-ジアミノ型化合物と数時間から数十時間加熱すると、5-(2-hydroxyphenyl)pyrimidine 誘導体が生成する。反応機構は Scheme 3 のように説明される⁴⁾。

Scheme 3

グアニジンは(1), (2), (3) および (4) と容易に反応して 2-amino-5-(2-hydroxyphenyl)pyrimidines (5) を与える (表 1)。また、表 1 に示すような置換グアニジンも (1), (2), (3) と (5) 型のピリミジン誘導体を作るが (4) とは反応しない。グアニジンそのものとビグアニドは NaOC₂H₅ の共存を必要としない。2-ethyl-3-

Scheme 4

Starting benzofurans			Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed				References
X	R ₁	R ₂		Y	N $\begin{smallmatrix} Z \\ Z' \end{smallmatrix}$	R ₁	R ₂ (Yield %)	
CHO	alkyl aryl	H	Guanidine	H	NH ₂	alkyl aryl	H (65~76)	4,9,10)
acyl	H, alkyl aryl	"	"	alkyl aryl	"	H, alkyl aryl	" (53~73)	4,9)
CN	H, C ₂ H ₅	"	"	NH ₂	"	H, C ₂ H ₅	" (50, 59)	4)
COOC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	"				(53)	4)
CHO	"	"	Cyanoguanidine	H	NHCN	C ₂ H ₅	" (42)	11)
acyl	"	"	"	alkyl aryl	"	"	" (50~54)	11)
CN	"	"	"	NH ₂	"	"	" (30)	11)
CHO	"	"		H		"	" (23)	11)
acyl	"	"	"	alkyl aryl	"	"	" (31~56)	11)
"	"	"		"		"	" (50~60)	11)
"	"	"	Nitroguanidine	"	NHNO ₂	"	" (63~80)	12)
CN	"	"	"	NH ₂	"	"	" (56)	12)
COC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	Creatine	C ₂ H ₅	NCH ₂ COOH CH ₃	"	H (30)	13)
CHO	"	"	Sulfaguanidine	H	NHSO ₂ -	"	H, 5-Cl (67)	14)
acyl	"	"	"	alkyl aryl	"	"	" (75~93)	14)
COCH ₃	"	5-OCH ₃	Guanidine	CH ₃	NH ₂	"	5-OCH ₃ (90)	15)
CHO	"	6-NO ₂	"	H	"	"	4-NO ₂ (86)	16)
acyl	"	"	"	alkyl	"	"	" (98~90)	16)
CN	"	"	"	NH ₂	"	"	" (77)	16)
CHO	"	"	Nitroguanidine	H	NHNO ₂	"	" (95)	12)
acyl	"	"	"	alkyl aryl	"	"	" (92~99)	12)
CN	"	"	"	NH ₂	"	"	" (60)	12)
acyl	"	5-Cl, Br	Guanidine	alkyl aryl	NH ₂	"	5-Cl, Br (76~89)	16)
acyl	"	"	Cyanoguanidine	"	NHCN	"	" (52~68)	17)

formylbenzofuran (1; R₁=C₂H₅, R₂=H) とビグアニド、3-cyano-2-ethylbenzofuran (3; R₁=C₂H₅, R₂=H) とシアノグアニジンとの反応では (5) 型のピリミジンの他にトリアジン誘導体 (6), (7) が得られる¹¹⁾ (Scheme 4)。

アセトアミジンは (1), (2) および (3) (6 位にニトロ基が置換した場合のみ) と 5-(2-hydroxyphenyl)-2-methylpyrimidines (8) を与える (表 2)。(1) との反応では NaOC₂H₅ が共存しない場合に収率が上昇する¹⁸⁾。

チオ尿素とは (1), (2), (3), (4) 共に反応し 5-(2-

hydroxyphenyl)-2-mercaptapyrimidines(9) が生成する。しかし、尿素は (2) のみと反応し、得られる 5-(2-hydroxyphenyl)-2-oxypyrimidines (10) の収率も低い (表 3)。

過剰のホルムアミドを (1) または (2) と無溶媒で封管中 200°C に加熱すると (11) 型のピリミジンが得られる (表 2)。一般に収率は低く、フラン環の開環エナミンを経由した Leuckart-Wallach 反応に基づく (12) 型のアミンが主生成物となる¹⁹⁾ (Scheme 5)。

以上の反応で使われた種々の α,α-ジアミノ型化合物

Starting benzofurans			Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed				References
X	R ₁	R ₂		Y	Z	R ₁	R ₂ (Yield %)	
CHO	C ₂ H ₅	H	Acetamide	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H (47)	18)
acyl	alkyl aryl	"	"	alkyl aryl	"	alkyl aryl	" (27~65)	18)
COCH ₃	C ₂ H ₅	5-OCH ₃	"	CH ₃	"	C ₂ H ₅	5-OCH ₃ (45)	15)
CHO	"	6-NO ₂	"	H	"	"	4-NO ₂ (70)	16)
acyl	"	"	"	alkyl aryl	"	"	" (75~85)	16)
CN	"	"	"	NH ₂	"	"	" (75)	16)
acyl	"	5-Cl, Br	"	alkyl aryl	"	"	5-Cl, Br (65~70)	17)
CHO	"	"	Formamide	H	H	"	H (15)	19)
acyl	"	"	"	alkyl aryl	"	"	" (16~28)	19)

Starting benzofurans			Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed					References
X	R ₁	R ₂		Y	Z	R ₁	R ₂	(Yield %)	
CHO	C ₂ H ₅	H	Thiourea	H	S	C ₂ H ₅	H	(21)	4, 9)
acyl	alkyl aryl	"	"	alkyl aryl	"	alkyl aryl	"	(43~76)	4, 9)
CN	C ₂ H ₅	"	"	NH ₂	"	C ₂ H ₅	"	(67)	4, 9)
COOC ₂ H ₅	"	"	"					(20)	4, 9)
COCH ₃	"	5-OCH ₃	"	CH ₃	"	"	5-OCH ₃	(68)	15)
CHO	"	6-NO ₂	"	H	"	"	4-NO ₂	(64)	16)
acyl	"	"	"	alkyl aryl	"	"	"	(80~99)	16)
CN	"	"	"	NH ₂	"	"	"	(99)	16)
acyl	"	5-Cl, Br	"	alkyl aryl	"	"	5-Cl, Br	(77~86)	17) .
"	alkyl aryl	H	Urea	"	O	alkyl aryl	H	(8, 5~0, 5)	4, 9)
COCH ₃	C ₂ H ₅	5-OCH ₃	"	CH ₃	"	C ₂ H ₅	5-OCH ₃	(34)	15)
acyl	"	6-NO ₂	"	alkyl aryl	"	"	4-NO ₂	(17~9)	16)

Scheme 5

の中で、グアニジンは(1)~(4)から好収率で(5)型のピリミジンを与える。チオ尿素は NaOC_2H_5 の存在下で(1)~(4)をピリミジン(9)に変えるが、以下、アセトアミジン、尿素の順にピリミジン生成は困難となる^{4,18)}。この反応性の差はたとえば、(2)に対応すると考えられる鎖状の β -ジケトンとこれらの α, α -ジアミノ型化合物からのピリミジン生成の場合よりは明確であり²⁰⁾、基本的には、これら求核試薬の電子供与性の差に基因していると考えられる。また、特定の求核試薬に対しては(2)、(3)、(4)の順にピリミジンの生成が難しくなり、benzofuran-3-carboxamides および benzofuran-3-carboxylic acids はピリミジンに変化しない⁴⁾。この事実はベンゾフランの3位の置換基の電子吸引性の差がその基本要因であるとして説明され得るが、さらに、3位の置換基の立体効果なども考慮しなければならないであろう。実際に、(2)よりも(3)がピリミジンを与え難く、特に、アセトアミジンおよび尿素との反応では、(2)はピリミジンに変化するが(3)は全く反応しない^{4,18)}。この現象は3位の置換基の電子効果だけでは説明され得ない。結局、これらのベンゾフラン分子は芳香環として固定されており、対応する β -ジケトンなどの鎖状分子と違って、求核攻撃に対して立体的にとり得る自由度は小さく、従って、3位のCN基の窒素原子はそのオルト位(2位)への求核試薬の接近を妨げるように働き得るであろう。一方、3位のアシル基の酸素原子も同様な効果を発揮するとしても、この場合はアシル基の回転によって2位から遠ざかることが可能で、その結果、(2)では2位への攻撃が(3)の場合よりも容易になると想像される。

また、(1)は3-アシル体(2)に比してピリミジンへの移行が困難で¹⁸⁾、化合物(6)の生成の如く、求核試薬がカルボニル基のみと縮合する例がみられる^{4,11)}—(2)では全て2位の炭素原子、すなわちカルボニル基の β -炭素が反応に関与する——。この現象は、一般に α, β -不飽和アルデヒドでは1,4-付加と同時に1,2-付加が起ることと類似している。さらに、(1)では2位の置換基もピリミジン生成に大きく影響を及ぼすことが明らかにされている⁹⁾。

ベンゼン環上の置換基については、5位に水酸基を有する3-アシルベンゾフラン(2; $\text{R}_2=5\text{-OH}$)はピリミジンに変化しない¹⁵⁾。6位にニトロ基が置換したベンゾフラン(1~3; $\text{R}_2=6\text{-NO}_2$)からのピリミジンの生成は容易で収率は非常によい。これは6位のニトロ基の電子吸引性が2位の炭素原子の δ^+ を増強せしめるためと説明されている¹⁶⁾、5位のハロゲン原子はピリミジン化に大きい影響を及ぼさない¹⁷⁾。

以上の反応で得られるピリミジン誘導体は共通して5位の2-hydroxyphenyl基を特徴とするが、この基本構造は、これらピリミジンの化学的性質の検討、相互変換の試み、さらには、分光学的データーの解析から確認されている^{4,9,11)}(フェノール性OHは、IRでは 3100 cm^{-1} 付近に強い吸収を示す。NMRでは $9.07\sim 9.26\text{ ppm}$ にsingletとして認められる)。

2. ベンゾピロン誘導体からのピリミジン類の合成

前述の3-アシルベンゾフランを exocyclic ketones とすれば、ベンゾ- γ -ピロンはその endocyclic 型と見なし得る。ピロン誘導体の電子密度を基盤にした理論上の反応部位に関しては、Mayer らによる詳しい解説がある²¹⁾。それによれば、反応部位は Scheme 6 のように示され、求核反応は、ベンゾ- γ -ピロンでは2位、ベンゾ- α -ピロンでは4位である。また、実際にベンゾ- γ -ピロン類が α, β -不飽和ケトンとして行動することはよく知られている²²⁾。しかしながら、これらのピロン誘導体をピリミジン合成の“three-carbon fragment”として利用した例は、後述の Musante ら²⁷⁾による khelline とグアニジンからのピリミジン誘導体生成の一例を除いて筆者らの試みが最初のものである。

Scheme 6 Theoretically expected reactivity centers of pyrone derivatives. $\rightarrow$ nucleophilic; $\rightarrow$ electrophilic; $\Rightarrow$ bond of the highest order.

Benzo- γ -pyrones (13) は、(1)~(4)の場合と同様な反応条件で α, α -ジアミノ型化合物と処理すると4-(2-hydroxyphenyl)pyrimidine 誘導体に変化する。反応機構は先の(2)の場合と同様に説明されている²³⁾。

グアニジンおよび置換グアニジンは(13)と反応して2-amino-4-(2-hydroxyphenyl)pyrimidines (14)を与える(表4)。この場合も、グアニジンとビグアニドは NaOC_2H_5 の共存を必要としない。Glozman らは²⁶⁾ 2-ethoxycarbonylchromones (13; $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{COOC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_3=\text{H}$, OCH_3 , NO_2) とグアニジンの反応ではピリミジ

Starting benzo- γ -pyrones			Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed				References
R ₁	R ₂	R ₃		X	R ₁	R ₂	R ₃ (Yield %)	
CH ₃	H	H	Guanidine	NH ₂	CH ₃	H	H (96)	23)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (95)	23)
C ₆ H ₅	H	6-CH ₃	"	"	C ₆ H ₅	H	CH ₃ (40)	23)
CH ₃	"	H	Cyanoguanidine	NHCN	CH ₃	"	H (74)	24)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (55)	24)
CH ₃	H	"	NH ₂ CNHCN	NHC-N	CH ₃	H	" (38)	24)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (13)	24)
CH ₃	H	"	Nitroguanidine	NHNO ₂	CH ₃	H	" (87)	12)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (80)	12)
CH ₃	H	"	Sulfaguanidine	NHSO ₂ -	CH ₃	H	" (80)	14)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (87)	14)
"	CH ₃	"	Creatine	NCH ₂ COOH	"	CH ₃	" (40)	13)
CH ₃	H	"	"	"	CH ₃	H	" (65)	13)
acyl	"	"	Guanidine	NH ₂	acyl	"	" (31~34)	25)
H	COOC ₂ H ₅	H, OCH ₃ , NO ₂	"	"	H	COOC ₂ H ₅	H, OCH ₃ , NO ₂	26)
CH ₃	H	H	Acetamidine	CH ₃	CH ₃	H	H (70)	23)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (76)	23)
acyl	H	"	"	"	acyl	H	" (31~28)	25)
CH ₃	"	"	Formamide	H	CH ₃	"	" (60)	19)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (70)	19)

ン (14; X = NH₂, R₁ = H, R₂ = COOC₂H₅, R₃ = H, OCH₃, NO₂) の他にイミダゾール誘導体 (15) が生成すると報告している (Scheme 7)。

アセトアミジンとは4-(2-hydroxyphenyl)-2-methylpyrimidines (16) が生成する (表 4)。Menichi らは²⁵⁾ 3-acetylchromone (13; R₁ = COCH₃, R₂ = R₃ = H) とアセトアミジンの反応ではピリミジン (16; R₁ = COCH₃, R₂ = R₃ = H) 以外に salicyloylpyrimidine (17) を補足している (Scheme 8)。

ホルムアミドとはギ酸アンモニウムの存在で封管中 180°C に加熱してピリミジン (18) が得られる (表 4)。

チオ尿素および尿素は、それぞれ、2-mercaptopyrimidines (19) および 2-oxopyrimidines (20) を与える (表 5)。

Starting benzo- γ -pyrones			Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed				References
R ₁	R ₂	R ₃		X	R ₁	R ₂	R ₃ (Yield %)	
CH ₃	H	H	Thiourea	S	CH ₃	H	H (66)	23)
H	C ₆ H ₅	H	"	"	H	C ₆ H ₅	" (83)	23)
C ₆ H ₅	H	CH ₃	"	"	C ₆ H ₅	H	CH ₃ (41)	23)
COCH ₃	"	H	"	"	COCH ₃	"	H (32)	25)
CH ₃	"	"	Urea	O	CH ₃	H	" (35)	23)
H	C ₆ H ₅	"	"	"	H	C ₆ H ₅	" (34)	23)
C ₆ H ₅	H	CH ₃	"	"	C ₆ H ₅	H	CH ₃ (14)	23)
acyl	"	"	"	"	acyl	H	H (21)	25)

ベンゾ- γ -ピロンからのピリミジンの収率は、一般に3-アシルベンゾフランからのそれよりも良好であり、特にアセトアミジンおよび尿素との反応においてはその差が明白に現れている²³⁾。しかし、6-methyl-3-phenylchromone (13; R₁=C₆H₅, R₂=H, R₃=CH₃) からのピリミジン誘導体の収率は3-H, または3-CH₃ 体と比べて低く、ピロン環のカルボニル基のオルト位(3位)のフェニル基はピリミジン化を妨げるようである²³⁾。また、3-

acylchromones (13; R₁=acyl, R₂=R₃=H) からのピリミジン生成においては、その低い収率と共に著しい樹脂化を伴う。Menichi らは²³⁾この原因として、3位のアシル基の電子効果によるピロン環の大きい不安定化をあげている。

ベンゾ- γ -ピロンのピリミジン類への変換反応は、フロクロモン構造を有する visnagine (21; R=H) および khelline (21; R=OCH₃) にも適用可能である。すでに、

Starting furochromones R	Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed			References
		X	R	(Yield %)	
H, OCH ₃	Guanidine	NH ₂	H, OCH ₃	(59, 70)	23)
"	Acetamidine	CH ₃	"	(37, 50)	23)
"	Cyanoguanidine	NHCN	"	(76, 78)	24)
OCH ₃			OCH ₃	(36)	24)
"	Formamide	H	"	(30)	19)
H, OCH ₃	Thiourea		"	(63, 50)	23)
"	Urea		"	(25, 10)	23)

Musante らは²⁷⁾ khelline をグアニジンと処理すると 2-aminopyrimidine (22; $X=NH_2$, $R=OCH_3$) が得られることを報告している。一方, Strakowsky²⁸⁾ はフロクロモン誘導体とチオ尿素をメタノール中で加熱して付加化合物を得ている。筆者らは, 無水エタノール中, (21) を $NaOC_2H_5$ の存在で α, α -ジアミノ型化合物と反応させることにより, benzofurylpyrimidines (22) を得た (表 6)。

ポリヒドロキシ・フラボノールである quercetine (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) はアルカリに対し安定であり, グアニジンと処理しても変化しない。しかし, quercetine penta-alkyl ethers (23) はグアニジン, アセトアミジン, チオ尿素などと処理するとピリミジン誘導体 (24) に変化する^{15,24)} (表 7)。

ベンゾ- α -ピロンの中では, 現在まで 4-hydroxycoumarine (25; $X=R_1=H$) とその誘導体がピリミジン合成に利用されている。(25; $X=R_1=H$) はオキシビニルカルボニル骨格を有し, その共鳴構造の一つとして γ -ピロン型をとることが知られているが, $NaOC_2H_5$ ではヘテロ環は開環しない²⁹⁾。Mustafa らは³⁰⁾ (25; $X=R_1=H$) がヒドラジンと反応して 3-(2-hydroxyphenyl)-2-pyrazolone を与えると報告している。Pène らは³¹⁾ エタノール中, $NaOC_2H_5$ の存在で (25; $X=R_1=H$) をグアニジンと 65 時間加熱して 10% の収率で 2-amino-4-oxypyrimidine (26; $Y=NH_2$, $R_1=H$) を得ている。筆者らは³²⁾ (25; $X=R_1=H$) を DMF 中, 過剰の炭酸グアニジンと加熱することにより (26; $Y=NH_2$, $R_1=H$) を 85% の収

率で得ることができた。しかし, (25; $X=R_1=H$) はアセトアミジン, チオ尿素および尿素とは反応しない。

これに反し, 4-methoxy-および 4-ethoxycoumarines (25; $X=CH_3$, C_2H_5 , $R_1=H$) は α, α -ジアミノ型化合物と, エタノールあるいは DMF 中, $NaOC_2H_5$ の存在で容易に (26) 型のピリミジン誘導体に移行する (表 8)。

4-Hydroxycoumarine の 3 位にアシル基, ニトロ基などの電子吸引性基を導入すると, その α -ピロン環がアルカリで開環することが知られている^{29,33)}。実際に, 3-acetyl-4-hydroxycoumarine (25; $X=H$, $R_1=COCH_3$) をグアニジンと処理すると, 2-aminopyrimidine (26; $Y=NH_2$, $R_1=H$) とその 5-アセチル体 (26; $Y=NH_2$, $R_1=COCH_3$), ならびに chromeno[2,3-d]pyrimidine (27) が生成する (Scheme 9)。この 5-アセチル体を $NaOC_2H_5$ あるいはグアニジンで処理しても変化しないことから, 上の反応でのピリミジン (26; $Y=NH_2$, $R_1=H$) の生成は, 反応過程でのピリミジン環の形成前に脱アセチルが起こったと考えられる。(25; $Y=H$, $R_1=COCH_3$) はチオ尿素とは好収率で mercaptopyrimidine (28) に変わるが, アセトアミジンおよび尿素との反応ではピリミジン類は分離されていない。

4-Hydroxy-3-nitrocoumarine (25; $X=H$, $R_1=NO_2$) はグアニジンと反応して好収率で 2-amino-5-nitropyrimidine (26; $Y=NH_2$, $R_1=NO_2$) に変化する。また, アセトアミジンとは 2-methyl-5-nitropyrimidine (26; $Y=CH_3$, $R_1=NO_2$) を与えるが (表 8), チオ尿素および尿素との反応では (25; $X=H$, $R_1=NO_2$) の分解物である *o*-

Starting quercetines	Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed			References	
R		X	R	(Yield %)		
CH ₃ , C ₂ H ₅	Guanidine	NH ₂	CH ₃ , C ₂ H ₅	(66, 23)	15)	
"	Cyanoguanidine	NHCN	"	(14, 9)	24)	
CH ₃	Acetamidine	CH ₃	CH ₃	(7)	15)	
CH ₃ , C ₂ H ₅	Thiourea				(40, 80)	15)

Starting benzo- α -pyrones		Nucleophilic agents	Pyrimidines formed			References
X	R ₁		Y	R ₁	(Yield %)	
H	H	Guanidine	NH ₂	H	(10, 85)	31, 32)
C ₂ H ₅	"	"	"	H	(74)	32)
CH ₃	"	Sulfaguanidine	NHSO ₂ --NH ₂	"	(60)	14)
C ₂ H ₅	"	Acetamidine	CH ₃	"	(8)	32)
"	"	Benzamidine	C ₆ H ₅	"	(30)	32)
"	"	Thiourea		X=S	(64)	32)
"	"	"		X=O	(15)	32)
H	COCH ₃	Guanidine	NH ₂	COCH ₃	(20)	31)
"	NO ₂	"	"	NO ₂	(82)	31)
"	"	Acetamidine	CH ₃	"	(66)	31)
"	COCH ₃	Thiourea			(96)	31)

Scheme 9

hydroxybenzoylnitromethane が得られるのみである³¹⁾。

3. ピロン誘導体からのピリミジン類の合成

ピロン誘導体の中では、4-hydroxy-6-methyl- α -pyrone (29), 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl- α -pyrone (dehydracetic acid) (30) および 2,6-dimethyl- γ -pyrone (31) のピリミジン類への変換が試みられている (Scheme 10)。

Scheme 10

これらの化合物は加水分解によって tri-または tetra-

carbonyl 化合物を生ずる “masked polyketone” と見なされる。従って、アミン類と反応してピロン環が開き、また、カルボニル試薬との反応による含窒素ヘテロ環への変換の可能性も指摘されている。たとえば、(29) はヒドラジンと処理すると 3-methylpyrazole-5-acetic acid hydrazide となり³⁴⁾、フェニルヒドラジンとの反応では 3-methyl-1-phenylpyrazole-5-acetic acid を与えることが報告されている^{34, 35)}。

Hubert-Habart らは³⁶⁾ (29) を DMF 中でグアニジンと処理して既知の 2-aminopyrimidine (32)³⁷⁾ を得ている。この反応では、グアニジンが (29) の 2 位および 4 位の炭素原子を攻撃したものと考えられる。他方、アセトアミジン、チオ尿素を (29) と共にエタノール中、NaOC₂H₅ の存在で加熱してもピリミジン類は得られない。しかし、チオ尿素と (29) を無水エタノール中、過剰のピペリジンの存在で加熱すると 2-mercaptopyrimidine-6-acetamide 誘導体 (33) (エノール型で存在) が得られる³⁶⁾。(33) の生成は、チオ尿素が (29) の 4 位と 6 位の炭素上で縮合したことを示している。(33) は濃塩酸で既知の 4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidine (34)³⁸⁾ に移行し、水酸化ナトリウム溶液中で処

理するとピペリジンが脱離してカルボン酸 (35) となり、これは容易に脱炭酸して既知の 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine (36)³⁸⁾ となる (Scheme 11)。

Scheme 11

Dehydracetic acid (30) はアンモニアおよび第一級アミンと反応して γ -ピリドン誘導体³⁹⁾ を与える。また、ヒドラジンならびにフェニルヒドラジンとはピラジル・ピラズロン誘導体に変化し⁴⁰⁾、ヒドロキシルアミンと処理するとイソオキサゾール誘導体⁴¹⁾ が生成することが知られている。従って、 α, α -ジアミノ型化合物との反応でピリミジン類の生成が期待できる。しかし、無水エタノール中、または DMF 中で NaOC_2H_5 の存在で α, α -ジアミノ型化合物と処理した場合は (32) 型のピリミジンが生成するのみである。一方、(30) を DMF 中、炭酸グアニジンと加熱すると 4-acetyl-2-amino-6-me-

thylpyrimidine (37) が得られる (Scheme 12)。また、

(30) をチオ尿素とエタノール中で過剰のピペリジンの存在で処理すると 4-acetyl-6-methyl-2-mercaptopyrimidine (38) が生成する。Hubert-Habart らは³⁶⁾ NMR スペクトルから (37) は一部エノール型をとり、(38) は全てエノール型であると指摘している。

Scheme 12

(30) とアセトアミジンおよび尿素からはピリミジン誘導体は分離されていない。

(37) および (38) の生成機構に関しては次のような説明が可能であろう。(Scheme 13)。a) グアニジンまたはチオ尿素が (30) の 6 位と 4 位の炭素原子を攻撃してピロン環の開環が起こり、脱炭酸によって acetonylpyrimidines となる。b) グアニジンまたはチオ尿素が (30) の 3 位のアセチル基と 4 位の炭素原子に反応する。こうして生じた中間体 (39) が加水分解によってカルボン酸 (40) となり、ついで脱炭酸によって acetonylpyrimidines となる。c) (30) が先ず diacetylacetone (41) に移行し、これにグアニジンまたはチオ尿素が縮合する。し

Scheme 13

かし、これらの反応機構の実験的証明はなされていない。

以上のいずれの機構で反応が進むにしろ、 α, α -ジアミノ型化合物の(29)および(30)への求核攻撃によるピリミジン類の生成においては、得られるピリミジンの構造は、反応条件、特に系に加えた adjuvant としてのアルカリに大きく依存しているといえる。

2,6-Dimethyl- γ -pyrone (31) はヒドラジンの作用で 5-acetyl-3-methylpyrazole に変化することが知られている^{34,42)}。しかし、ヒドロキシルアミンとの反応ではイソオキサゾール誘導体を与えず、ピリジン-*N*-オキシド誘導体が生成する⁴³⁾。また、アンモニアと処理すると 2,6-dimethyl-4-pyridone となることはよく知られている⁴⁴⁾。筆者らは⁴⁵⁾(31)をエタノール中、 NaOC_2H_5 の存在で α, α -ジアミノ型化合物と処理して 4-acetylpyrimidines (42) を得た (表 9)。

また、(31)を DMF 中、酢酸の存在でアミノグアニジン炭酸塩と加熱すると pyrido [1,5-C] pyrimidine (43) が生成する。(Scheme 14)。Eckart らは⁴⁶⁾(43)を(30)とアミノグアニジンから得ている。

Scheme 14

一般に、ピロン誘導体は、先の 3-アシルベンゾフランおよびベンゾピロン誘導体に比べて、アルカリ試薬に對しより不安定であるが、適当な反応条件を設定するこ

とにより新しいピリミジン誘導体への変換が可能である。

以上、含酸素ヘテロ環中にボリケトン内蔵した、いわゆる“masked ketone”と見なされるいくつかの誘導体への α, α -ジアミノ型化合物の求核反応によるピリミジン類の生成についてその概要を述べた。これらの反応は鎖状の β -ジケトン関連化合物を利用する従来の方法によるのとは違った型のピリミジン誘導体入手し得る点で興味がある。しかし、これまでの結果は、ピリミジン生成を現象面から追った仕事为主で、ピリミジン生成に影響を及ぼす要因の詳細な検討、あるいは反応機構面からの追求などは今後の問題として残されている。また、本稿で取上げた含酸素ヘテロ環化合物は、ピリミジン合成における“three-carbon fragment”としての役割を演じており、種々の α, α -ジアミノ型化合物との反応を行なう限りでは新規なピリミジン誘導体を作るという興味はあっても、反応面からは、基本的には一つのパターンの繰り返しに過ぎなくなる。しかしながら、これらの含酸素ヘテロ環に他の型の求核試薬をうまく適用することによって含酸素ヘテロ環の合成のみならず他の合成面へのより広い応用も可能であろう。たとえば、筆者らは一例として 3-位にカルボニル基を有するベンゾフラン誘導体に Pfizinger 反応を適用し、これらベンゾフラン環をケトンとして利用した新しいキノリン誘導体の合成に成功している⁴⁷⁾。さらに、“masked ketone”と一口にいっても、ここで取上げた含酸素ヘテロ環以外にも種々な型の化合物が考えられ得る。従って、それらの分子の個々の構造に立脚し、適当な求核試薬と巧みに組み合わせた反

Starting γ -pyrone	Nucleophilic reagents	Pyrimidines formed		References
		X	(Yield %)	
(31)	Guanidine	(37), NH_2	(67)	36, 44)
"	Cyanoguanidine	NHCN	(50)	44)
"	Nitroguanidine	NHNO_2	(10)	44)
"	Sulfaguanidine	$\text{NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$	(25)	14)
"	NH_2CNHCN	NHC-N	(4)	44)
"	Thiourea	(38), X=S X=O	(50)	36)
"	Urea		(10)	44)

応を案出することが masked ketone の幅広い利用という点で重要なことであろう。

最後に有益なご助言を頂いた R. Royer, M. Hubert-Habart 両博士 (Section de Biologie, Institut du Radium-Fondation Curie) に厚くお礼申し上げる。

(昭和51年6月4日受理)

文 献

- 1) R. Royer, E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 1746
- 2) M. Decamps, F. Binon, J. Van der Elst, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **73**, 459 (1964)
- 3) R. Royer, E. Bisagni, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1960**, 395; R. Royer, E. Bisagni, *C.R.*, **250**, 339 (1960)
- 4a) M. Hubert-Habart, K. Takagi, A. Cheutin, R. Royer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 1587
- b) K. Takagi, *Thèse de Doctorat, Univ. de Paris*, (1966)
- 5a) A. Schonberg, A. Fateen, A. Sammour, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4689 (1956)
- b) A. Sammour, *J. Org. Chem.*, **25**, 1458 (1960)
- c) C. Alberti, *Gazz. Chim. Ital.*, **87**, 781 (1957)
- 6a) E. Koenigs, J. Freund, *Ber.*, **80**, 143 (1947)
- b) A. Schonberg, M. Sidky, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5218 (1953)
- c) W. Baker, J.B. Harborne, W.D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1303.
- d) C. Musante, S. Fattutta, *Farmaco (pavia)*, **9**, 328 (1954); (*C.A.*, **49**, 9634 (1955))
- 7a) R.C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 2, p. 258 (1951), John Wiley & Sons, Inc. New York
- b) E. Spath, W. Gruber, *Chem. Ber.*, **71**, 106 (1938); *ibid.*, **74**, 1492 (1941)
- 8a) G. Wittig, H. Blumenthal, *Chem. Ber.*, **60**, 1085 (1927)
- b) R.C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 2, p. 260 (1951), John Wiley & Sons, Inc. New York
- 9) K. Takagi, M. Hubert-Habart, R. Royer, *C. R.*, **260**, 5302 (1965)
- 10) K. Takagi, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **20**, 2053 (1972)
- 11a) K. Takagi, M. Hubert-Habart, *Chim. Therap. (Paris)*, **1970**, 264
- b) 高木, 上田, Hubert-Habart, 日本薬学会第89年会要旨集, p. 239 (1969 名古屋)
- 12) C. Pène, M. Hubert-Habart, R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 202 (1974)
- 13) G. Menichi, M. Hubert-Habart, R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 11 (1974)
- 14) C. Pène, M. Hubert-Habart, R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.* in press. Hubert-Habart より
- の私信
- 15) M. Hubert-Habart, G. Menichi, K. Takagi, A. Cheutin, M-L. Desvoye, R. Royer, *Chim. Therap. (Paris)*, **1968**, 280
- 16) M. Hubert-Habart, C. Pène, G. Bastian, R. Royer, *Chim. Therap. (Paris)*, **1973**, 314
- 17) K. Takagi, T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **23**, 2427 (1975)
- 18) M. Hubert-Habart, K. Takagi, R. Royer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 356
- 19) M. Hubert-Habart, R. Royer, *Chim. Therap. (Paris)*, **1972**, 1
- 20) D.J. Brown, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, p. 36~39 (1962), Interscience Publishers. John Wiley & Sons, New York and London
- 21) R. Mayer, W. Broy, R. Zahradvik, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 8, p. 259 (1967), Academic Press, New York and London
- 22) R.C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 2, p. 253 (1951), John Wiley & Sons, Inc. New York
- 23) M. Hubert-Habart, K. Takagi, R. Royer, *Chim. Therap. (Paris)*, **1967**, 197
- 24) K. Takagi, M. Hubert-Habart, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 14 (1974)
- 25) G. Menichi, C. Pène, M. Hubert-Habart, N. Platzter, A. Cheutin, R. Royer, *Chim. Therap. (Paris)*, **1970**, 422
- 26) S.M. Glozman, V.A. Zagorevskii, *Khim. Getersikl Soedin*, **1970**, 874
- 27) C. Musante, S. Fattutta, *Ann. Chim. (Rome)*, **45**, 918 (1955); (*C.A.* **51**, 1946 (1957))
- 28) N.A. Strakowsky, *Egypt. J. Chem.*, **2**, 111 (1959); (*C.A.*, **54**, 8802 (1960))
- 29) A. Resplandy, *C.R.*, **260**, 6479 (1965)
- 30) A. Mustafa, O.H. Hismat, M.E. Wassef, N. M.A. El. Ebrashi, A.A. Nawai, *Ann. Chem.*, **692**, 166 (1966)
- 31) C. Pène, G. Menichi, M. Hubert-Habart, A. Cheutin, R. Royer, *Chim. Therap. (Paris)*, **1970**, 111
- 32) K. Takagi, M. Hubert-Habart, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 681 (1974)
- 33a) C.F. Huebner, K.P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 99 (1945)
- b) L. Reppel, W. Schmolack, *Arch. Pharm.*, **296**, 365 (1963)
- 34) C. Ainsworth, R.G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3172 (1954)
- 35) W. Borsche, B.K. Blount, *Chem. Ber.*, **65**, 802 (1932)
- 36) M. Hubert-Habart, C. Pène, R. Royer, *Chim. Therap. (Paris)*, **1973**, 194
- 37) D.J. Brown, *The Chemistry of Heterocyclic*

- Compounds, The Pyrimidines, p. 55, (1962), Interscience Publishers, John Wiley & Sons, New York and London
- 38) P.N. Evans, *J. Prak. Chem.*, **46**, 352 (1892); *ibid.* **48**, 489 (1893)
- 39a) S. Iguchi, A. Inoue, C. Kurahashi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 385, 389 (1963)
- b) S. Hunig, G. Kobrich, *Ann. Chem.*, **617**, 181 (1958)
- 40a) R. Stolle, *Chem. Ber.*, **38**, 3023 (1905)
- b) A.A. Akrem, A.M. Moseenko, F.A. Lubvich, S.P. Smulsku, *Izv. Akad. Nauk USSR*, **5**, 1098 (1971)
- 41) A. Inoue, S. Iguchi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **12**, 381 (1964)
- 42) N. Kizhner, *J. Russ. Phy. Chem. Soc.*, **55**, 532 (1924)
- 43a) P. Yates, M.J. Jorgenson, S.K. Roy, *Canad. J. Chem.*, **40**, 2146 (1962)
- b) F. Parisi, P. Bovina, A. Quilico, *Gazz. Chim. Ital.*, **92**, 1138 (1962)
- 44a) Z.H. Skraup, J. Prilinger, *Monatsh.*, **31**, 367 (1910)
- b) E. Philippi, R. Seka, *Chem. Ber.*, **54**, 1089 (1921)
- 45) K. Takagi, G. Bastian, M. Hubert-Habart, R. Royer, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 255 (1974)
- 46) K. Eckart, K. Juergen, D. Wolfrang, *Chem. Ber.*, **105**, (2), 388 (1972)
- 47) K. Takagi, M. Hubert-Habart, A. Cheutin, R. Royer, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 3136

書評

「キレート化学」(1) 構造篇 I

上野景平 編集

発行 南江堂

536 ページ; 6,800 円

昨年出版されたキレート化学 (5), (6) (錯体化学実験法 I, II) に続き, 今年はその構造篇 2 冊の出版が予定されているが, これはその 1 冊である。第 1 章 配位結合の理論 (約 90 ページ), 第 2 章 電子スペクトル (約 300 ページ), 第 3 章 振動スペクトル (約 110 ページ) の 3 章からなっている。

第 1 章は, d 電子の波動方程式, 多電子系の LS 項とそのエネルギー準位などからはじまり, 群論的な考え方を導入してこれを結晶場分裂に応用し, 錯体の中心金属イオンの d 電子の八面体場などにおけるエネルギー準位の分裂を求める, といった配位化学におけるオーソドックスな方法についての略説である。ページ数の関係から, これだけでこの分野全体を完全にマスターすることは難かしいにしても, 参考文献も引用され, 入門の手引きとして, あるいは文献に出てくる種々の用語や概念を理解する手引きとして, よくまとまっていて有用である。

第 2 章の本文は約 150 ページで, はじめの 1 割が電子スペクトルの概説, 選択律や JT 効果, 配位子場の効果といった一般論の簡単な記述にあてられているが, 残り 140 ページは具体的なスペクトルについて, d 電子数別,

元素および原子価別に分類して, それぞれの代表例についてスペクトル図, 吸収極大波数, その帰属の求め方等を具体的に解説してある。殊に関係あるエネルギー準位図が豊富に図示しており, 理解しやすく, 応用にも役立つと思われる。この章の後半 150 ページは, この章の配位子略号一覧表と元素別原子価別のスペクトルの極大波数とその帰属の一覧表である。前者は現在一般に使用されている略号をそのままこの章で用いているため, 略記法にやや統一性を欠くが, 逆に一般的な略語表としても役立つ。後者は 1973 (1 部 1974) までの錯体の電子スペクトルのデータの集大成で, 多数の化合物のデータが収録され, 有用である。

第 3 章は分子振動について, 基本的な説明やアセチルアセトナート錯体を例とした解析例のほか, 同位体効果の利用法の説明, 錯体研究の応用に関連して結晶格子の影響, シス・トランスの区別や配位形式の区別, 等といった up-to-date な内容も解説されている。

新しい錯体化学における理論的基礎を理解し, 応用するために, 本書は親切な手引きとして有用であると思われる。