

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 854 ~ 856 (1966)

UDC 547.857.4.07

関屋 実, 尾崎義郎: Xanthine および関係化合物の研究 (第5報^{*1}) (アシル
アミノシアノアセチル) 尿素同族体のウラシル生成反応

Minoru Sekiya and Yoshiro Osaki: Studies on Xanthine and
Related Compounds. V. Uracil Cyclization of
(Acylaminocyanoacetyl)ureas.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*2})

(Formamidocyanoacetyl)urea, (acetamidocyanoacetyl)urea, and their 3-methyl analogs were synthesized. These compounds underwent uracil cyclization by catalytic action of a base, with the exception of (formamidocyanoacetyl)urea, which was directly converted to 3-methylxanthine.

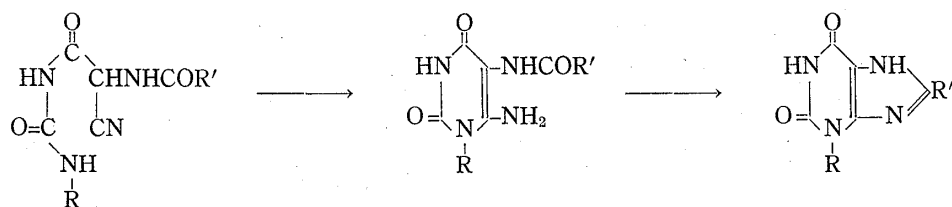
(Received September 17, 1965)

すでに¹⁾ 著者等は 2-(アシルアミノ-2-シアノアセトアミド)体の合成を行ない, そのチアゾール環形成反応について報告したが, 本報では類似の (アシルアミノシアノアセチル) 尿素体の合成を行ない, これらを原料とするウラシル環形成反応について報告する.

(アシルアミノシアノアセチル) 尿素体はまだ知られていないが, (formamidocyanoacetyl)urea (I), (acetamidocyanoacetyl)urea (II), 1-formamidocyanoacetyl-3-methylurea (III) および 1-acetamidocyanoacetyl-3-methylurea (IV) をウラシル環形成反応に供するために合成した.

これらの合成は, すでに¹⁾ 報告した 2-(アシルアミノ-2-シアノアセトアミド)体の合成法に随い, (hydroxyiminocyanoacetyl)urea (V)^{2,3)} および 1-(hydroxyiminocyanoacetyl)-3-methylurea (VI)³⁾ を亜鉛末—ギ酸および亜鉛末—酢酸—無水酢酸による還元法によってオキシミノ基をホルムアミド化およびアセトアミド化して行なった. また I の合成については V の亜鉛末—ギ酸還元の外に電解還元によっても行なうことができた. その方法は鉛陰極を使用し, V を 10% ギ酸に懸濁して陰極液とし, 電解還元するものである.

かくして得られた四種の (アシルアミノシアノアセチル) 尿素体はアルカリによって容易にウラシル閉環して 5-アシルアミノ-6-アミノウラシル体を生成するか, または一挙にキサントシン体を生成した. その方法は 20% 水酸化ナトリウム水溶液を (アシルアミノシアノアセチル) 尿素体 (g.) に対し 2 倍容量 (ml.) 用い, 混合物を 50~60°



I : R = H, R' = H

II : R = H, R' = CH₃

III : R = CH₃, R' = H

IV : R = CH₃, R' = CH₃

VII : R = H, R' = H

VIII : R = H, R' = CH₃

IX : R = CH₃, R' = CH₃

X : R = CH₃, R' = H

*1 第4報: 本誌, 80, 1798 (1960).

*2 Oshika, Shizuoka.

1) M. Sekiya, Y. Osaki: Chem. Pharm. Bull., (Tokyo), 13, 1319 (1965).

2) M. Conrad, A. Schulze: Ber., 42, 742 (1909).

3) D.R.P. 227390; Frdl., Fortschr. Teerfarb-Fabrikat. 10, 1177.

に 5~10 分間加熱するものである。この条件で I, II および IV からそれぞれ 5-formamido-6-aminouracil (VII), 5-acetamido-6-aminouracil (VIII) および 1-methyl-5-acetamido-6-aminouracil (K) が得られたが, III のみはキサントン環形成迄進み, 3-methylxanthine (X) が得られた。これらの収率は 84~96% を示した。生成物は元素分析, UV スペクトルおよびジメチル硫酸で冷時弱アルカリ性でメチル化し, N-メチル誘導体とし, 真正品と混融, IR スペクトルの比較などにより同定した。

N-(シアノアセチル) 尿素体のアルカリによるウラシル環形成反応はよく知られているが, この反応はアシルアミノ置換体については知られておらず, キサンチン体合成の一般的な行程ではウラシル環形成後の段階で 5-アシルアミノ化を行なうのが普通である。

N-(アシルアミノシアノアセチル) 尿素体の環形成反応は水酸化ナトリウム溶液ばかりでなく, アンモニア水のような弱塩基によっても進行する。5% アンモニア水を原料 (g.) に対し 20 倍容量 (ml.) 用いて, 混合物を 60~70° に 30 分間加熱した実験によっても, I, II, III および IV からそれぞれ VII, VIII, X および K が 63~78% の収率で生成することを認めた。

実験の部

(Formamidocyanoacetyl)urea (I) i) (hydroxyiminocyanoacetyl)urea (V) 15.6 g. を 20% HCO_2H 150 ml. に懸濁させ, Zn 末 17 g. を 10~20° で激しく攪拌しながら徐々に加え, 加え終わった後も Zn 末が溶解しなくなるまで攪拌後, 濾過, 濾液に H_2S 通入。ZnS の沈殿を濾過, 水洗。濾液と洗液を合わせ, 減圧濃縮すると結晶析出。4.4 g. (26%)。水より再結晶, 針状晶, m.p. 197~198° (decomp.) $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 35.30; H, 3.55; N, 32.93. Found: C, 35.43; H, 3.66; N, 32.83.

ii) V 15.6 g. を Pb 陰極をつけた素焼の円筒の中の 10% HCO_2H 150 ml. に懸濁し, C 陽極をつけた 10% HCO_2H 中に円筒を漬けて 20°, 1.8 A で電解還元。還元進行につれて徐々に溶解。陰極液を減圧濃縮, 残留物より放置後結晶析出。水より再結晶, 針状晶, m.p. 196~197° (decomp.), 4.6 g. (27%)。i) で得たものと混融して降下せず。

(Acetamidocyanoacetyl)urea (II) V 15.6 g. を 15% AcOH 170 ml. に懸濁し, Zn 末 17 g. を 10~20° で攪拌下徐々に加える。Zn 末が溶解しなくなるまで攪拌後, 濾過, 濾液に Ac_2O 20 ml. を加え放置, 析出結晶を濾取。12.4 g. (67.5%)。水より再結晶, 針状晶, m.p. 203~204° (decomp.) $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 39.13; H, 4.38; N, 30.43. Found: C, 39.11; H, 4.32; N, 29.91.

1-(Formamidocyanoacetyl)-3-methylurea (III) 1-hydroxyiminocyanoacetyl-3-methylurea (VI) 8.5 g. を 20% HCO_2H 75 ml. に懸濁し, Zn 末 8.5 g. を攪拌下 10~20° で徐々に加える。Zn 末が溶解しなくなるまで攪拌後, 濾過, 濾液にギ酸エチル 25 ml. を加え, 攪拌, 析出結晶を濾取, 4 g. 濾液に H_2S を通入, 常法によって処理し, なお 0.7 g. の結晶を得。合計 4.7 g. (51%)。水より再結晶, 針状晶, m.p. 185~186° (decomp.) $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 39.13; H, 4.38; N, 30.43. Found: C, 39.13; H, 4.35; N, 31.03.

1-(Acetamidocyanoacetyl)-3-methylurea (IV) VI 17 g. を 15% AcOH 200 ml. に懸濁し, Zn 末 17 g. を 10~20° で徐々に攪拌下加える。Zn 末が溶解しなくなるまで攪拌後, 濾過, 濾液に Ac_2O 20 ml. を加え, 攪拌, 析出結晶を濾取。14 g. (71%)。水より再結晶, 針状晶, m.p. 204~205° (decomp.) $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 42.42; H, 5.09; N, 28.27. Found: C, 42.51; H, 5.13; N, 28.37.

(アシルアミノシアノアセチル) 尿素体のアルカリによる閉環反応 一般法 (アシルアミノシアノアセチル) 尿素体 1 g. に 20% NaOH 水溶液 2 ml. を加えて攪拌しながら水浴上で 50~60° に 5~10 min. 加熱。冷後水 4 ml. を加えて希釈し, 溶液を酢酸で酸性にすると生成物が沈殿する。濾過, 水洗, 乾燥する。かくして I, II, III および IV からそれぞれ VII, VIII, X および K が得られた。これらの生成物は, UV スペクトルの ϵ 値を精製したもののそれと対照計算して, ほとんど純粋であることが認められた。収率は理論の 84~96%。精製はすべて多量の水より再結晶して行なった。なお同定のためにジメチル硫酸と NaOH 溶液で弱アルカリ性で N-メチル化し, メチル化体について真正品と IR 比較および混融試験を行なった。

5-Formamido-6-aminouracil (VII) 原料: I. 小針状晶。 $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 35.30; H, 3.55; N, 32.93. Found: C, 35.35; H, 3.68; N, 32.59. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ ($\log \epsilon$): 265 (4.28).

ジメチル硫酸でメチル化して得た結晶, m.p. 250~251°, は 1,3-dimethyl-5-formamido-6-aminouracil で IR 比較, 混融によって同定した。

5-Acetamido-6-aminouracil (VIII) 原料: II. 小針状晶。 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 39.13; H, 4.38; N, 30.43. Found: C, 39.10; H, 4.52; N, 30.86. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ ($\log \epsilon$): 265 (4.29). ジメチル硫酸でメチル化して得た結晶, m.p. 272~273° (decomp.), は 1,3-dimethyl-5-acetamido-6-aminouracil で IR 比較, 混融によって同定した。

3-Methylxanthine (X) 原料: III. 小針状晶。 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 43.37; H, 3.64; N, 33.73. Found: C, 43.28; H, 3.61; N, 33.68. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ ($\log \epsilon$): 273 (4.04). ジメチル硫酸でメチル化して得た結

晶, m.p. 233~235°, は caffeine で IR 比較, 混融によって同定した。

1-Methyl-5-acetamido-6-aminouracil (IX) 原料: IV. 小針状晶. $C_7H_{10}O_3N_4$ Anal. Calcd.: C, 42.42; H, 5.09; N, 28.27. Found: C, 41.99; H, 5.25; N, 27.96. UV $\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ (log ϵ): 268 (4.18). ジメチル硫酸でメチル化して得た結晶, m.p. 273°(decomp.), は 1,3-dimethyl-5-acetamido-6-aminouracil で IR 比較, 混融によって同定した。

本研究に当たり元素分析を施行された成田九州男氏, UV スペクトルを測定された山本佳苗氏, ならびに標品を提供された静岡カフェイン工業所に感謝します。

静岡薬科大学

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 856 ~ 858 (1966)

UDC 547.833.07

坂井進一郎, 久保陽徳, 稲葉 実, 片桐通子, 丹野賀世子: 5,6-Dihydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline 類の合成

Shin-ichiro Sakai, Akinori Kubo, Minoru Inaba, Michiko Katagiri,
and Kayoko Tanno: Synthesis of 5,6-(Dihydro-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba *1)

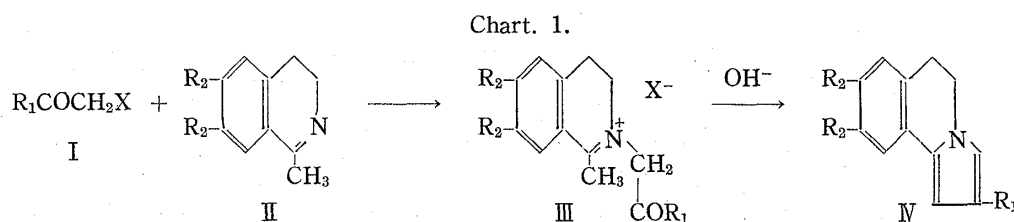
Various kinds of 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, listed in Table I, were obtained by the condensation of 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline and its 6,7-dimethoxy derivatives with various halogen ketones. Condensation of 1-methyl-3,4-dihydro- β -carboline with halogen ketone afforded 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]- β -carboline (IX).

(Received October 8, 1965)

表記題名の化合物類に関する合成法はすでに知られている^{1,2)}がその類例は 2, 3 にすぎない。

今回著者等はこれら骨核物質をモデルとするアルカロイド合成研究の一環として既知方法の検討を行なうと同時に indole 系化合物にも本反応を拡大し若干の知見を得た。

すなわち既知方法の 1 つ (Chart 1) は



2-haloketone 類 (I) と 1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline 類 (II) の縮合にて 4 級塩基 (III) を得, 次いで表題化合物類 (IV) を得る方法である。本方法で既知物質としては IVa (X=Br, $R_1=o\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $R_2=\text{H}$) が知られているが今回 IVb~IVf の化合物類を得た (Table I)。

同一手法にて 1-methyl-3,4-dihydro- β -carboline と methyl δ -chlorolevalate の縮合により直接 5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]- β -carboline (V) を得た。

*1 Yahagi-cho, Chiba.

1) J. Thesing, F. H. Funk: Chem. Ber., **91**, 1546 (1958).

2) Y. Ban, M. Terashima: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). **13**, 775 (1965).