

ピリミジン誘導体の研究 (第 11 報¹⁾) Ethoxycarbonylacetamide と
 β -ジカルボニル化合物との反応

山中 宏, 小松美奈子, 丹治健一, 小川 茂, 今野昌悦, 水柿道直
東北大学薬学部²⁾

Studies on Pyrimidine Derivatives. XI.¹⁾ Reaction of Ethoxycarbonyl-
acetamide with β -Dicarbonyl Compounds

HIROSHI YAMANAKA, MINAKO KOMATSU, KEN-ICHI TANJI, SHIGERU OGAWA,
SHOETSU KONNO, and MICHINAO MIZUGAKI
Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received September 20, 1978)

Thermal condensation of ethyl 2-ethoxycarbonylacetimidate (I') with 2-ethoxycarbonylacetamide (II') provided a good yield of ethyl 6-amino-3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidineacetate (IIIa). Treatment of the amidine (II') with β -dicarbonyl compounds under basic conditions exclusively afforded the corresponding ethyl 2-aminonicotinates.

On the other hand, 2-(2-cyanoethyl)-2-ethoxycarbonylacetamide (VIII) which was obtained by the Michael reaction of II' with acrylonitrile, reacted with acetylacetone to give ethyl 3-cyano-2-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)butyrate (XVII). Similarly, ethyl 2-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-3-phenylpropionate (XX) was synthesized through the condensation of II' with benzyl chloride and successive treatment with acetylacetone.

Keywords—ethyl ethoxycarbonylacetimidate; ethoxycarbonylacetamide; ring closure reaction; Michael reaction; 2-pyrimidineacetic acid derivatives; 2-aminonicotinic acid derivatives

1951 年, McElvain³⁾ は ethyl 2-ethoxycarbonylacetimidate hydrochloride (I) をエタノール中アンモニア存在下加熱し, 溶媒を留去した残渣を精製することなく 130—150° にて溶融すると, 低収率ながら ethyl 6-amino-3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidineacetate (IIIa), mp 206.5—207° (dec.) が捕捉されることを認め, その成因を中間に生成する 2-ethoxycarbonylacetamide hydrochloride (II) の 2 分子縮合に求めている. 著者らは近年, 炭素官能基を 2 位, 4 (6) 位に持つピリミジン誘導体の合成法を確立するために系統的な検討を行っているが,^{4a-d)} その立場から上記 McElvain の報告が示唆に富む内容を含むものと判断し, II およびその free base (II') につきピリミジン合成素材としての適合性を検討した. 本報では追試の結果および著者らが新たに II' について行った実験経過を一括して報告する.

McElvain の実験は II を単離精製することなく実施されている. そこで先ず II および II' の純品を確保するために, その合成法に若干の改良を加えた. アミジン類合成の常法に従い I をエタノール中アンモニアで処理すると, 対応するアミド, 2-carbamoylacetamide hydrochloride の副生が避けられず, 両者の分離は極めて困難であった. そこで I を弱アルカリ存在下, 冷時迅速にエーテル抽出し free base (I') として単離精製したのち, エタノール中当量の塩化アンモニウムと加温したところ, II を好収量かつ純粋に得ることができた. II は弱アルカリ存在下の溶媒抽出により, 結晶として安定な II', mp 83°, に移行する.

1) K. Edo, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **27**, 193 (1979).

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

3) S.M. McElvain, B.E. Tate, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2760 (1951).

4) a) H. Yamanaka, S. Niitsuma, Y. Bannai, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 2591 (1975); b) H. Yamanaka, H. Abe, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 3334 (1977); c) T. Sakamoto, T. Sakasai, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **9**, 418 (1978); d) K. Edo, T. Sakamoto, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **26**, 3843 (1978).

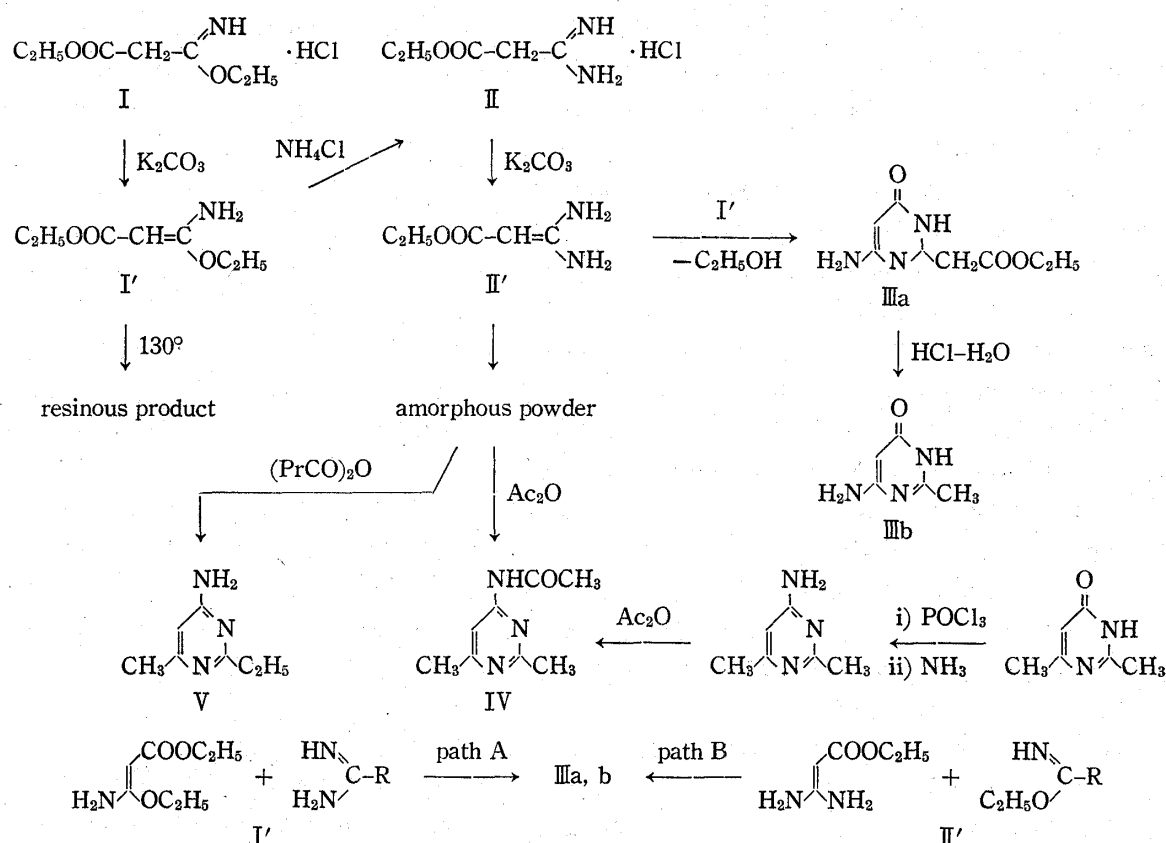


Chart 1

II' の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CDCl_3) には $-\text{CH}_2-$ に相当するシグナルがほとんど認められず、代りに 4 個の N-H プロトンに基づくシグナル (重水添加により消失) および 1 個のオレフィンプロトン (4.00 ppm, 1H, s) が観察される。従って II' は非極性溶媒中、アミジン型ではなくエナミン型として存在していると判断される。ほぼ同様な知見が I' の NMR スペクトルについても認められた。

II' を無溶媒で加熱すると 70—80° でアンモニアの発生が始まり、130—150° に昇温させると樹脂化して、有意の成績体は全く得られなかった。また II' を 70—80° に 1 hr 加熱後放冷すると内容物は固化するが、その際得られる成績体は無晶粉末であり、IIIa に相当する化合物を捕捉することはできなかった。また I' は熱に対して II' より安定であり、70—80° ではほとんど変化しないが、130° で急速に分解樹脂化し、この場合にも意味のある成績体は得られなかった。

これに対し、I' と II' との等モル混合物を 80—90° に加熱溶解すると、内容物は 1 hr 後に固化し McElvain の記載に相当する結晶 (IIIa), mp 209.5° (dec.) が好収率で得られる。IIIa はすべての分析データが 2-ピリミジン酢酸構造と矛盾なく、また塩酸による加水分解で 6-amino-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxopyrimidine (IIIb)⁵⁾ に移行する。以上の知見は IIIa が I' と II' との縮合によって生成することを明示するものであり、McElvain の結果は、I のアンモニア処理により生成した II が未変化の I と縮合したものと理解されるべきである。

IIIa の生成には Chart 1 に示す path A, B の 2 経路が考えられる。しかし I' と acetamidine (free base) および II' と ethyl acetimidate (free base) のいずれの組合せによっても、熱溶解に基づく IIIa の収率にほとんど差が見られなかったため、path A, B の適否を識別することはできなかった。

なお、II' 単独の熱溶解を 70—80° で行った際得られる粉末については、精製し得なかったため、構造推定に有効なスペクトルデータは全く得られていない。しかしこのものを無水酢酸あるいは無水プロピオン酸と加熱還

5) a) W. Traube, F. Schottländer, C. Goslich, R. Peter, F.A. Meyer, H. Schlütter, W. Steinbach, K. Bredow, *Ann.*, **432**, 266 (1923); b) A. Maggiolo, A.P. Phillips, G.H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 106 (1951).

流すると 4-acetamido-2,6-dimethylpyrimidine (IV)⁶⁾ および 4-amino-2-ethyl-6-methylpyrimidine (V) がそれぞれ得られる。2 位のアルキル基が酸無水物に由来すること、原料物質にメチル基が存在しないにもかかわらず、6 位にメチル基が導入されること等、環合成の立場から興味ある知見が含まれており、この点については今後検討する予定である。

Aminomethyleneacetylacetone と ethyl alkylimidates との縮合⁷⁾ により 5-acetyl-2-alkyl-4-methylpyrimidines を合成する以外、alkylimidates を直接ピリミジン閉環に用いた例は報告されていないが、alkylimidates は対応するニトリルから、構造上の制約なく合成し得る利点がある。そこで path B に従い官能基を持つ alkylimidate を活用する方法を開拓すべく、II' について二、三の反応を実施した。しかし II' は ethyl acetylmidate (free base) とは円滑に縮合して 6-amino-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxopyrimidine (IIIb) を与えるものの、ethyl 3-ethoxypropionylimidate (free base) との反応は樹脂化が著しく、ethyl 3-chloropropionimidate (free base) との反応においても、II' のエナミン炭素がアルキル化され、VI を経て閉環したと考えられる ethyl 2,6-diamino-4,5-dihydropyrimidin-2(1H)-one (VII), mp 159—160°, を少量与えたに過ぎなかった。

II' を acrylonitrile と室温放置すると、ほとんど定量的に 2-(2-cyanoethyl)-2-ethoxycarbonylacetylamidine (VIII), mp 93°, が得られ、VIII をエタノール中ナトリウムエトキシドと還流して生成する結晶, mp 159—160°, は VII と完全に一致した。この事実は VII の構造を証明すると共に、II' に対する Michael 付加反応がそのエナミン炭素部位において容易に進行することを示している。なお VII の NMR スペクトル [(CD₃)₂CO] においては 4,5 位のプロトンが 4H singlet (2.30ppm) に観察されるが、類似化合物についても同様な知見が得られており、VII の構造と矛盾するものではない。

次に II' と β-ジカルボニル化合物との縮合を検討した。すでに II' の類縁化合物である 2-carbamoylacetylamidine hydrochloride (IX) と β-ジカルボニル化合物との縮合には二つの閉環方向が指摘されている。すなわち IX は diethyl malonate あるいは ethyl acetoacetate と縮合して 4,6-disubstituted 2-pyrimidineacetamides (X, XI) を与える^{3,8)} のに対し、ほぼ同条件下の acetylacetone あるいは nitromalonaldehyde との反応では 2-aminonicotinamides (XII, XIII) の生成が報告されている。^{9,10)} そこで II' を IX と比較し、この型の化合物の閉環反応における挙動を整理する目的で、II' を用いて IX とほぼ同様な実験を行った。

II' と diethyl malonate とは円滑に反応せず、強い条件を採用すれば II' の分解が先行してしまうので、この点を IX と比較することはできなかったが、ethyl acetoacetate, acetylacetone あるいは 2-formylcyclohexanone との縮合は、室温に放置するだけで容易に進行し、それぞれ対応する ethyl 2-aminonicotinates (XIV, XV, XVI) を与えた。XIV,¹¹⁾ XV¹²⁾ および XVI¹³⁾ はいずれも既知化合物であるが、文献記載の合成法では必ずしもその

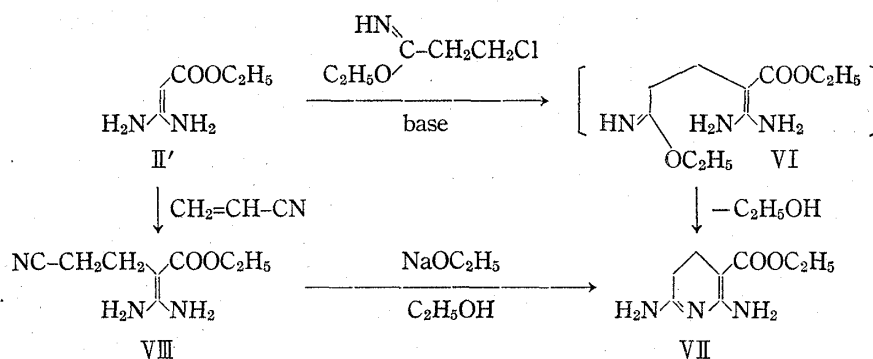


Chart 2

- 6) A. Pinner, *Chem. Ber.*, **17**, 174 (1884).
- 7) O. Hromatka, U.S. Pat., 2235638 (1941).
- 8) D.J. Brown, P. Waring, *Aust. J. Chem.*, **30**, 621 (1977).
- 9) A. Dornow, *Chem. Ber.*, **84**, 296 (1951).
- 10) D.D. Collins, *J. Chem. Soc.* **1963**, 1337.
- 11) A. Dornow, E. Neuse, *Arch. Chem.*, **287**, 361 (1954).
- 12) A. Dornow, A. Hargesheimer, *Chem. Ber.*, **86**, 461 (1953).
- 13) A. Dornow, E. Neuse, *Chem. Ber.*, **86**, 296 (1951).

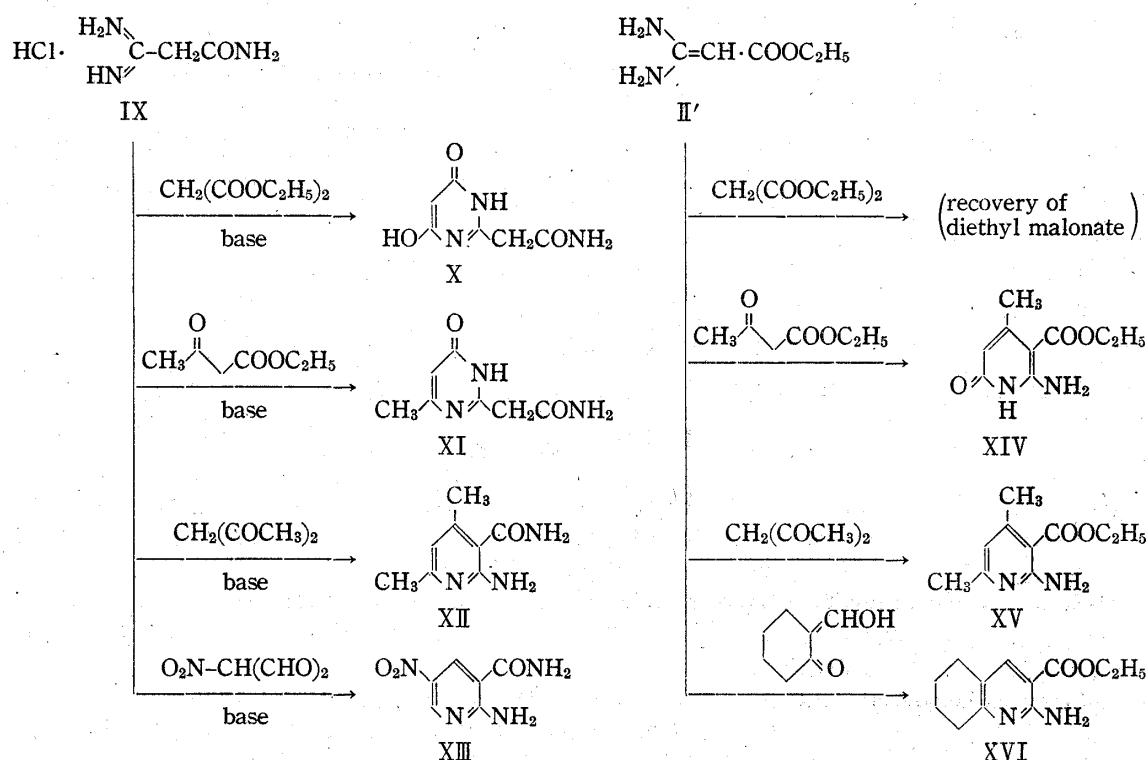


Chart 3

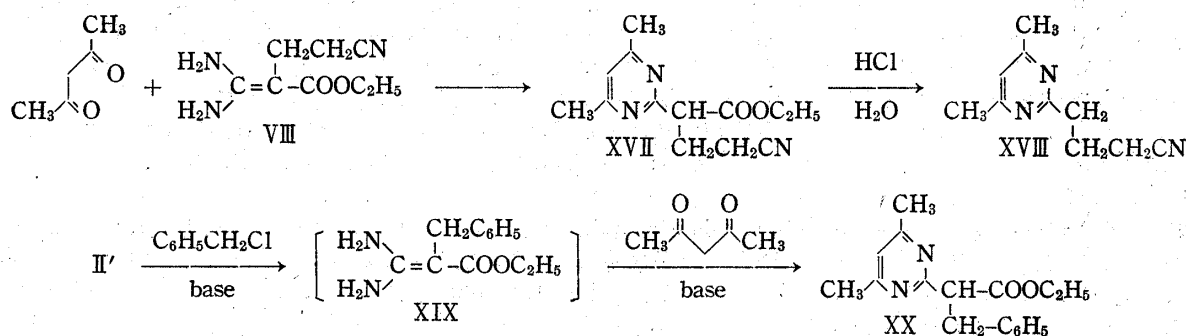


Chart 4

母核を一義的に決定し得ない憾が残っていた。しかしこれらの化合物の NMR スペクトル (CDCl_3) においては、いずれの場合も $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ に相当するシグナルが認められなかったことから、ピリミジン型に閉環している可能性は考えられない。

IX における X, XI の生成と II' における XIV の生成の差を説明することは困難であるが、活性メチレン基を直結するアミジン類では、Hantzsch 型のピリジン閉環反応が優先的に起るものと整理されるであろう。

このような知見に対し、II' の α 位がブロックされた形の VIII を acetylacetone と室温放置すると ethyl 4-cyano-2-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)butyrate (XVII), bp 152—154° (3 mmHg) が得られる。XVII は塩酸による加水分解で、脱炭酸を伴い 4-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)butyronitrile (XVIII), bp 149—151° (20 mmHg) に移行する。II' を塩化ベンジルで処理した場合には、VIII に相当する中間体 (XIX) を単離精製することができなかったが、粗成績体を直ちに acetylacetone と室温放置した所、ethyl 2-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)-3-phenylpropionate (XX) が得られた。

XVII, XVIII および XX の NMR スペクトル (CDCl_3) においては、いずれについても 2 個のメチル基に帰属されるシグナルが 6H 分の面積強度を持つ一重線として観察され、これらの化合物がピリミジン骨核を持つ

ことは確実である。

以上、本研究を通じ複素環化合物合成素材としての 2-ethoxycarbonylacetamidine (II') につき次の結論が得られた。

- 1) II の 2 分子縮合により IIIa が生成するとの McElvain の推論は正確ではない。II' とその前駆物質 (I') との等モルの縮合が IIIa の生因である。然し本反応は一般性に乏しく、ピリミジン合成に利用するためには更に検討が必要である。
- 2) II' の如く活性メチレン基を直結するアミジン類にはエナミンとしての性質が強く表われ、 β -ジカルボニル化合物との反応ではピリジン誘導体を与える方向に閉環する。
- 3) α 位がブロックされた場合には II' のアミジン性が回復され、2 位置換ピリミジン誘導体が生成する。この反応は 2 位に炭素官能基を持つピリミジン誘導体を合成する際、一つの方法となり得るものである。

実験の部

融点 (ガラス毛细管法) は未補正。IR は IRA-1 (日本分光製) にて測定。NMR の測定には R-20 (日立製) を使用し、tetramethylsilane (TMS) を内部基準とし化学シフトは δ 値で示した。なお次の略号を使用した。s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, b=broad.

Ethyl 2-Ethoxycarbonylacetimidate Hydrochloride (I) Ethyl cyanoacetate (113 g, 1.0 mol) を無水 EtOH (46 g, 1.0 mol) に溶かし、氷冷攪拌下 HCl gas を導入し、飽和させる。24 hr 氷冷し、mp 95° (lit.¹⁴) mp 95° の無色プリズム晶 (I) を 195 g (99.7%) 得る。

Ethyl 2-Ethoxycarbonylacetimidate (I') 15% Na₂CO₃ (130 ml) に、氷冷攪拌下、I (20 g, 0.1 mol) を加え、析出した結晶を濾取、石油エーテルより再結晶して mp 40—42° (lit.¹⁵) mp 42—43° の無色プリズム晶 (I') を 12.5 g (78%) 得る。IR $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$ cm⁻¹: 3420, 1760 (sh), 1740. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 1720 (sh), 1665. NMR (CCl₄): 1.05—1.50 (6H, m), 3.10 (1/2H, s), 3.70—4.35 (9/2H, m), 5.64—6.58 (5/3H, b), 7.40—7.90 (1/3H, b).

2-Ethoxycarbonylacetamidine (II') I' (16 g, 0.1 mol) と NH₄Cl (5.4 g, 0.1 mol) とを無水 EtOH (40 ml) 中 72 hr, 50° に加温後、無水エーテルを添加し結晶を析出させる。結晶を濾取しアセトンより再結晶して mp 104—106° (lit.³) mp 104° の 2-ethoxycarbonylacetamidine hydrochloride (II) を無色プリズム晶として 15 g (94%) 得る。氷冷下 II (5.1 g, 0.03 mol) を 30% K₂CO₃ 水溶液 (30 ml) 中に溶解し、直ちにエーテル抽出する。エーテル移行分をエーテル-石油エーテル (bp 36—45°) より再結晶して mp 83° の無色針状晶 (II') を 3.0 g (83%) 得る。Anal. Calcd. C₅H₁₀N₂O₅ (II'): C, 46.44; H, 7.75; N, 21.53. Found: C, 46.04; H, 7.82; N, 21.48. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3490, 3410, 1630. NMR (CDCl₃): 1.25 (3H, t, $J=6$ Hz), 3.7—4.4 (3H, m), 4.1—5.2 (2H, b), 5.6—7.0 (2H, b).

Ethyl 6-Amino-3,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidineacetate (IIIa) I' (1.6 g, 0.01 mol) と II' (1.3 g, 0.01 mol) とを混ぜ、浴温 80—100° で 30 min 加温する。放冷後析出する結晶を濾取し、EtOH より再結晶して mp 209.5° (dec.) (lit.³) mp 206.5—207° (dec.) の無色針状晶 (IIIa) を 1.2 g (60%) 得る。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430, 3350, 1730, 1670. NMR (CF₃COOH): 1.4 (3H, t, $J=6$ Hz), 4.0—4.7 (4H, m), 6.2 (1H, s).

6-Amino-3,4-dihydro-2-methyl-4-oxopyrimidine (IIIb) i) I' (2.6 g, 0.02 mol) と ethyl acetimidate (1.8 g, 0.02 mol) とを混ぜ、室温に一夜放置後析出する結晶を濾取する。MeOH より再結晶して mp 301° (dec.) の IIIb を 1.9 g (86%) 得る。IIIb は別途に合成した標品⁵⁾ との IR 比較により確認同定した。

ii) I' (1.3 g, 0.01 mol) と ethyl acetimidate hydrochloride (1.2 g, 0.01 mol) とを、Na₂CO₃ (1.06 g, 0.01 mol) を溶かした無水 EtOH (50 ml) に加え、3 hr 加熱還流する。析出する結晶を濾去後 EtOH を留去する。残渣を MeOH より再結晶して mp 301° (dec.) の IIIb を 0.4 g (35%) 得る。

iii) II' (1.6 g, 0.01 mol) と acetamidine hydrochloride (0.94 g, 0.01 mol) とを、Na₂CO₃ (1.06 g, 0.01 mol) を溶かした無水 EtOH (50 ml) に加え、3 hr 加熱還流する。析出する結晶を濾去後 EtOH を留去する。残渣を MeOH より再結晶して mp 301° (dec.) の IIIb を 0.4 g (32%) 得る。

4-Acetamido-2,6-dimethylpyrimidine (IV) II' (1.3 g, 0.01 mol) を浴温 80—100° で 2 hr 加温する。放冷後無水酢酸 (20 ml) を加え 2 hr 加熱還流する。過剰の無水酢酸を減圧下留去し、残渣に水を加え、3N Na₂CO₃ で塩基性とした後 CHCl₃ 抽出する。Na₂SO₄ 乾燥後 CHCl₃ を留去して得られた残渣をアルミナクロマトグラフィに付し、エーテル溶出部より得られる結晶をエーテルより再結晶し mp 182—183° の無色針状晶 (IV) を 0.15 g 得る。IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3400, 1690. NMR (CDCl₃): 2.2 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.48 (3H, s), 7.8 (1H, s), 8.0 (1H, m). IV は別途に合成した標品⁶⁾ との混融試験および IR の比較により同定確認した。

4-Amino-2-ethyl-6-methylpyrimidine (V) i) II' (1.3 g, 0.01 mol) を浴温 80—100° で 2 hr 加温する。放

14) A. Pinner, *Chem. Ber.*, **28**, 478 (1859).

15) A. Weissberger, H.D. Porter, W.A. Gregory, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1851 (1944).

冷後無水プロピオン酸 (20 ml) を加え, 2 hr 加熱還流する. 3N NaOH を加え, 室温で 1 hr 攪拌し塩基性とする. CHCl_3 抽出し, K_2CO_3 で乾燥する. CHCl_3 を留去して得られた残渣をアルミナクロマトグラフィーに付し, エーテル溶出部より得られる結晶をベンゼンより再結晶して mp 166—167° の無色針状晶 (V) を 0.05 g 得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3$ (V): C, 61.28; H, 8.08; N, 30.63. Found: C, 61.58; H, 8.23; N, 30.81. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 3100, 1660. NMR (CDCl_3): 1.36 (3H, t, $J=8$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.79 (2H, q, $J=8$ Hz), 5.10 (2H, m), 6.20 (1H, s). V は ii) に従い別途に合成した標品との混融試験および IR 比較により同定確認した.

ii) 4-Chloro-2-ethyl-6-methylpyrimidine¹⁶⁾ (1 g), phenol (1 g) 両者を EtOH (30 ml) にとかし, 氷冷下アンモニアガスを導入し飽和させた後封管中 50° にて 20 hr 反応させる. 反応終了後 EtOH を留去して得られた残渣を CHCl_3 抽出し CHCl_3 移行分を 3N NaOH で洗浄後無水 Na_2SO_4 で乾燥する. CHCl_3 を留去して得られた結晶をベンゼンより再結晶して mp 166—167° の無色針状晶 (V) を 0.4 g (46%) 得る.

2,6-Diamino-5-ethoxycarbonyl-3,4-dihydropyridine (VII) Na (0.23 g, 0.01 mol) と無水 EtOH (15 ml) より作った NaOEt-EtOH 溶液に II' (1.3 g, 0.01 mol) と ethyl 3-chloropropionimide hydrochloride (1.71 g, 0.01 mol) を加え, 室温で 8 hr 攪拌する. EtOH を留去後 CHCl_3 抽出する. CHCl_3 を留去して得られた残渣をベンゼンより再結晶して mp 159—160° の VII を 0.47 g (25%) 得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (VII): C, 52.44; H, 7.15; N, 22.94. Found: C, 52.46; H, 7.09; N, 22.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3430, 3320, 1700. NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): 1.18 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.30 (4H, s), 4.0 (2H, q, $J=7$ Hz), 5.00—6.00 (2H, b), 6.4—7.4 (2H, b). VII は別途に 2-(2-cyanoethyl)-2-ethoxycarbonyl-acetamidine (VIII) を NaOEt で処理して得られた成績体との混融試験において融点降下が認められず, IR が一致した.

2-(2-Cyanoethyl)-2-ethoxycarbonylacetamidine (VIII) II' (1.3 g, 0.01 mol) をエーテル (30 ml) に溶かし, これに acrylonitrile (0.6 g, 0.01 mol) を加え, 室温に 7 日間放置する. 析出する結晶を濾取し, エーテル-石油エーテルより再結晶し, mp 93° の VIII を 1.8 g (95%) 得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ (VIII): C, 52.44; H, 7.15; N, 22.94. Found: C, 52.79; H, 7.08; N, 22.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3490, 3410, 2240, 1640. NMR (CDCl_3): 1.25 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.52 (4H, s), 4.10 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.35—4.80 (2H, b), 6.4—6.9 (2H, b).

Ethyl 2-Amino-1,6-dihydro-4-methyl-6-oxopyridine-3-carboxylate (XIV) II' (1.3 g, 0.01 mol) の EtOH (20 ml) 溶液に, piperidine 数滴と ethyl acetoacetate (1.3 g, 0.01 mol) を加え, 9 hr 加熱還流後, 室温に放置し析出する結晶を濾取し, EtOH より再結晶し, mp 251—252° (dec.) (lit.¹¹⁾ mp 242° (dec.) の無色針状晶 (XIV) を 0.8 g (43%) 得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400, 1640. NMR (CF_3COOH): 1.5 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.75 (3H, s), 4.5 (2H, q, $J=7$ Hz), 6.3 (1H, s).

Ethyl 2-Amino-4,6-dimethylpyridine-3-carboxylate (XV) II' (1.3 g, 0.01 mol) の EtOH (20 ml) 溶液に piperidine 数滴と acetylacetone (1.0 g, 0.01 mol) を加え, 20 hr 室温に放置し析出する結晶を濾取し, 石油ベンジン (bp 55—70°) より再結晶し, mp 108—109° (lit.¹²⁾ mp 110° の無色針状晶 (XV) を 1.85 g (95%) 得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3400, 1680. NMR (CDCl_3): 1.35 (3H, t, $J=6$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.47 (3H, s), 4.25 (2H, q, $J=6$ Hz), 6.1 (1H, s), 6.3—6.7 (2H, b).

Ethyl 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carboxylate (XVI) II' (1.3 g, 0.01 mol) の EtOH (20 ml) 溶液に piperidine 数滴と 2-hydroxymethylenecyclohexanone (1.26 g, 0.01 mol) を加え, 一夜室温に放置し析出する結晶を濾取し, *n*-ヘキサンより再結晶して mp 126—128° (lit.¹³⁾ mp 127° の無色針状晶 (XVI) を 1.7 g (77%) 得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420, 1680. NMR (CDCl_3): 1.35 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.2—2.4 (4H, m), 2.4—2.9 (4H, m), 4.25 (2H, q, $J=7$ Hz), 6.2—6.9 (2H, b), 7.65 (1H, s).

Ethyl 4-Cyano-2-(4,6-dimethyl-2-pyrimidinyl)butyrate (XVII) VIII (1.83 g, 0.01 mol) の無水 EtOH (10 ml) 溶液に piperidine 数滴と acetylacetone (1.00 g, 0.01 mol) を加え, 1 週間室温に放置した後 5 hr 加熱還流する. EtOH を留去後, 残渣を減圧蒸留して, bp 152—154° (3 mmHg) の淡黄色液体 (XVII) を 1.15 g (46%) 得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 63.14; H, 6.93; N, 16.99. Found: C, 62.83; H, 6.94; N, 17.31. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$ cm^{-1} : 2240, 1740. NMR (CCl_4): 1.15 (3H, t, $J=7$ Hz), 2.20—2.60 (10H, m), 3.80—4.15 (1H, m), 4.28 (2H, q, $J=7$ Hz), 7.10 (1H, s).

4-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)butyronitrile (XVIII) XVII (0.65 g, 0.0026 mol) を 10% HCl (20 ml) にとかし, 浴温 80—90° にて 3 hr 加熱する. 反応液をエーテルで洗浄した後 K_2CO_3 でアルカリ性とし, エーテル抽出, 無水 K_2CO_3 で乾燥する. エーテルを留去して得られた残渣を減圧蒸留して, bp 149—151° (20 mmHg) の無色液体 (XVIII) を 0.3 g (66%) 得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3$: C, 68.54; H, 7.48; N, 23.98. Found: C, 68.18; H, 7.72; N, 24.26. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$ cm^{-1} : 2240. NMR (CCl_4): 2.00—2.60 (10H, m), 2.80—3.10 (2H, m), 6.80 (1H, s).

Ethyl 2-(4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl)-3-phenylpropionate (XX) II' (1.3 g, 0.01 mol) をエーテル (30 ml) にとかし, これに benzyl chloride (1.26 g, 0.01 mol) を加え, 室温にて 7 hr 攪拌する. 反応後減圧下室温にてエーテルを留去して得られた残渣を 3N K_2CO_3 で中和し, エーテル抽出する. 無水 Na_2SO_4 で乾燥後, エーテ

16) G.W. Miller, F.L. Rose, *J. Chem. Soc.*, 1963, 5642.

ルを減圧下室温にて留去する。得られた残渣を無水 EtOH (10 ml) にとかし、これに piperidine 数滴と acetylacetone (1 g, 0.01 ml) を加え、1 週間室温に放置した後 5 hr 加熱還流する。EtOH を留去後、残渣をエーテル抽出し、エーテル移行分をアルミナクロマトグラフィーに付し、エーテル溶出部より得られた液体を減圧蒸留して、bp 123—125° (2 mmHg) の無色液体 (XX) を 0.45 g (16%) 得る。Anal. Calcd. $C_{17}H_{20}N_2O_2$: C, 71.80; H, 7.09; N, 9.85. Found: C, 72.19; H, 7.13; N, 8.98. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1740. NMR ($CDCl_3$): 1.15 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.50 (2H, d, $J=7$ Hz), 4.20 (2H, d, $J=7$ Hz), 4.31 (1H, t, $J=7$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.32 (5H, s).

謝辞 元素分析および NMR スペクトルの測定を担当された東北大学薬学部中央分析室の諸氏に感謝いたします。