

Benzylcarbonyl 化合物と Formamide との反応 (第 10 報¹⁾) α -Acyl- α -naphthylacetonitrile との反応小山鷹二, 廣田 喬, 大和正利,^{2a)} 構木信也^{2b)}岡山大学医学部薬学科,^{2a)} 吉富製薬株式会社^{2b)}Reactions of Benzylcarbonyl Compounds with Formamide. X.¹⁾On α -Acyl- α -naphthylacetonitrilesTAKAJI KOYAMA, TAKASHI HIROTA, MASATOSHI YAMATO,^{2a)} and SHINYA KOHKI^{2b)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, Medical School, University of Okayama^{2a)}and Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.^{2b)}

(Received April 20, 1973)

α -Acyl- α -naphthylacetonitriles were heated with HCONH_2 and POCl_3 , and the following results were obtained.

1) In the case of α -acyl- α -(1-naphthyl)acetonitriles, formyl derivative (IIa) gave 4-amino-5-(1-naphthyl)pyrimidine (IIIa), acetyl derivative (IIb) gave 4-amino-6-methyl-5-(1-naphthyl)pyrimidine (IIIb), and benzoyl derivative (IIc) gave IIIa and benzamide (IV).

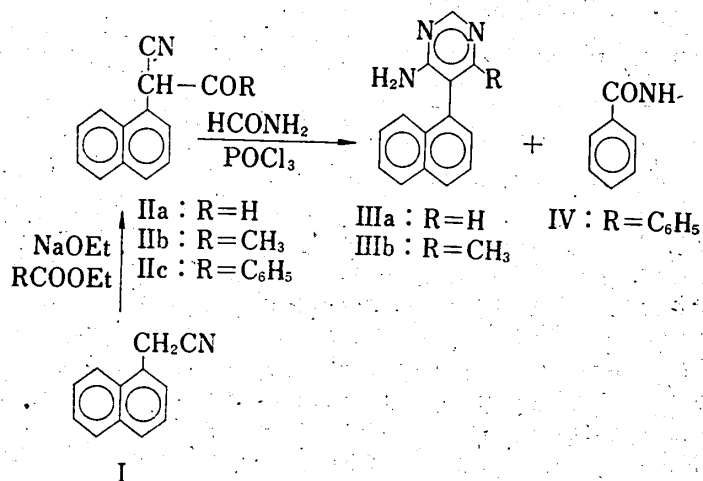
2) In the case of α -acyl- α -(2-naphthyl)acetonitriles, formyl derivative (VIa) gave 4-amino-5-(2-naphthyl)pyrimidine (VII), acetyl derivative (VIb) gave 6-methyl-5-(2-naphthyl)-4-pyrimidone (VIII), and benzoyl derivative (VIc) gave VII and IV.

既報³⁾において α -acylphenylacetonitrile 誘導体の phenyl 基上に種々の置換基を有する化合物について POCl_3 の存在下 formamide (以下 FA と略記) を反応させる Vilsmeier 変法により 4-cyano-3-substituted isoquinoline または 4-amino-5-aryl-6-substituted pyrimidine が得られる事を報告した。

今回は phenyl 基の代わりに 1-naphthyl 基および 2-naphthyl 基を有する α -acylacetonitrile 誘導体 (II), (VI) について同様の反応を行なった。

原料の α -acyl 誘導体は 1-naphthylacetonitrile (I) および 2-naphthylacetonitrile (V) に NaOEt の存在下 RCOOEt を ester 縮合させて得た。RCO 基としては formyl, acetyl, benzoyl 基を代表的な基として用いた。

これらの acyl 誘導体を FA に溶解し冷時 POCl_3 を攪拌下に滴加後徐々に温度を上げ



1) 第 9 報: 小山鷹二, 廣田 喬, 大和正利, 構木信也, 薬誌, 93, 1536 (1973).

2) Location: a) Tsushima, Okayama; b) Hiranomachi, Higashi-ku, Ohsaka.

3) a) 小山鷹二, 廣田 喬, 伊藤逸也, 戸田睦子, 大和正利, 薬誌, 89, 1492 (1969); b) 小山鷹二, 廣田 喬, 戸田睦子, 岩井勝正, 南 基成, 大和正利, 薬誌, 89, 1334 (1969); c) 小山鷹二, 戸田睦子, 廣田 喬, 橋本満紀, 大和正利, 薬誌, 89, 1688 (1969); d) 小山鷹二, 戸田睦子, 廣田 喬, 大和正利, 薬誌, 90, 8 (1970); e) 小山鷹二, 廣田 喬, 松村隆文, 大和正利, 薬誌, 92, 1233 (1972); f) 小山鷹二, 廣田 喬, 大和正利, 構木信也, 薬誌, 投稿中。

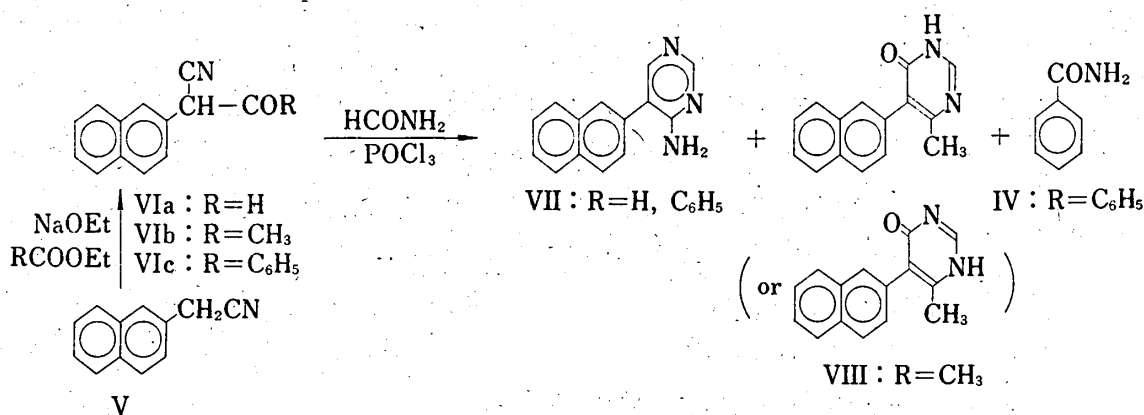


Chart 2

て 150°, 9 hr 加熱, 攪拌を行なった. 結局, 対応する isoquinoline は得られず Chart 1, 2 に示すごとく 4-amino-5-arylpyrimidine 誘導体が主として得られた.

Benzoyl 誘導体 (IIc), (VIc) の場合には常に benzoyl 基が benzamide (IV) として脱離し 6 位に置換基のない 4-amino-5-arylpyrimidine (IIIa), (VII) が得られた. このものは formyl 誘導体 (IIa), (VIa) より得られた (IIIa), (VII) と混融, infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) により同定した.

W.H. Davies⁴⁾ らは α -acetylphenylacetonitrile に dry-NH₃ の存在下 FA を作用させた場合に acetyl 基が脱離して 4-amino-5-phenylpyrimidine が生ずる事を報告しているがこれに類似する反応と考えられる.

しかし acetyl 誘導体 (IIb), (VIb) の場合には acetyl 基の脱離は認められず IIb からは対応する 4-amino-6-methyl-5-(1-naphthyl)pyrimidine (IIIb) を生ずるが VIb からは 6-methyl-5-(2-naphthyl)-4-pyrimidone (VIII) が得られた. VIII は IR より O-H の吸収が認められず, hydroxypyrimidine よりむしろ IR における 1640 cm⁻¹ の C=O の吸収より pyrimidone の構造の方が優位と考えられる. なお Mass Spectrum においても M⁺ m/e 236 を示しこの構造によく一致する.

既報^{3b-f)} のごとく類似の反応で 4-aminopyrimidine を生ずるのに VIb に限りこのような 4-pyrimidone (VIII) を主として生ずるのは興味ある.

なお以上の諸生成物の元素分析値, IR, NMR などは提示した構造式によく一致する.

実験の部

NMR は日本電子製 JNM-C-60H (60 MHz) を使用, CDCl₃ を溶媒とし τ 値で示す. 融点は未補正.

α -Acyl- α -(1-naphthyl)acetonitriles (II) abs. EtOH に金属 Na 1 当量を溶かし 1-naphthylacetonitrile および対応する酸のエステル各 1 モルを加え 3—4 hr 還流, 冷後氷水中に注ぎエーテルで未反応物を除き酢酸酸性となす. 遊離する油状物をエーテルで抽出しエーテル層は水 sat. NaHCO₃, 水, の順で洗い乾燥 (Na₂SO₄) 後エーテル留去, 残渣をベンゼン-シクロヘキサンから再結晶した. Formyl 体 (IIa) mp 124°, acetyl 体 (IIb); oily, benzoyl 体 (IIc) mp 103—105°.

α -Acyl- α -(2-naphthyl)acetonitriles (VI) 1-Naphthyl 誘導体 (II) の場合と同様に処理しベンゼン-シクロヘキサンから再結晶, formyl 体 (VIa) mp 130°, acetyl 体 (VIb) mp 131°, benzoyl 体 (VIc) mp 106°.

α -Formyl- α -(1-naphthyl)acetonitrile (IIa) に対する FA の反応 IIa 3.5 g を FA 30 ml に溶かし POCl₃ 3.5 g を冷却下に滴加し 150°, 9 hr 加熱, 攪拌を行なう. 冷後反応液を氷水中に注ぎ Na₂CO₃ を加えて中和し CHCl₃ で抽出, 水洗, 脱水 (Na₂SO₄) 後溶媒を留去, 残渣をベンゼン-シクロヘキサンから再結晶して mp 192° の微淡黄色針状結晶 4-amino-5-(1-naphthyl)pyrimidine (IIIa) 0.60 g (16%) を得た. Anal. Calcd. C₁₄H₁₁N₃: C, 75.99; H, 5.01; N, 18.99. Found: C, 75.85; H, 4.93; N, 18.79. IR ν_{max} cm⁻¹: 3300, 3100, 1640 (N-H). NMR: 4.75 (2H, broad absorption, NH₂ D₂O にて消失), 2.70—1.95 (7H, multiplet, naphthalene 核の H), 1.85 (1H, singlet, pyrimidine 核 C₆-H), 1.43 (1H, singlet, pyrimidine 核 C₂-H). Mass Spectrum m/e: 221 (M⁺).

α -Acetyl- α -(1-naphthyl)acetonitrile (IIb) に対する FA の反応 IIb 3.5 g を FA 30 ml に溶かし POCl₃ 5.5 g を冷却下に滴加する. 150°, 9 hr 加熱, 攪拌を行ない冷後反応液を氷水中に注ぎ, Na₂CO₃ にて中和する. CHCl₃ で抽出後水洗, 脱水 (Na₂SO₄) し溶媒を留去, 残渣をベンゼンより再結晶して mp 167—168° の淡黄色

4) W.H. Davies, H.A. Piggott, *J. Chem. Soc.*, 1945, 347.

針状結晶 (IIIb) 0.69 g (12.8%) を得た。Anal. Calcd. $C_{15}H_{13}N_3$: C, 76.57; H, 5.57; N, 17.86. Found: C, 76.84; H, 5.57; N, 17.56. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320, 3110, 1650 (N-H). NMR: 7.95 (3H, singlet, CH_3), 5.06 (2H, broad absorption, NH_2 D_2O にて消失), 2.70—1.95 (7H, multiplet, naphthalene 核の H), 1.51 (1H, singlet, pyrimidine 核 $\text{C}_2\text{-H}$). Mass Spectrum m/e : 235 (M^+).

α -Benzoyl- α -(1-naphthyl)acetonitrile (IIc) に対する FA の反応 IIc 5.7 g を FA 50 ml に溶かし冷却下に POCl_3 9.2 g を滴加し 150° , 9 hr 加熱, 攪拌を行なう。冷後反応液を氷水中に加え Na_2CO_3 で中和し CHCl_3 抽出, CHCl_3 層は水洗, 脱水 (Na_2SO_4) 後溶媒を留去, 残渣を Al_2O_3 カラムクロマトグラフィーにて処理しベンゼン溶出部より水から再結晶して mp 130° の無色柱状結晶 benzamide (IV) 0.50 g (20%) を得た。標品との混融, IR, NMR により同定。

さらに溶出を続けベンゼン-エーテル溶出部よりベンゼン-シクロヘキサンから再結晶して mp 192° の微淡黄色針状結晶 4-amino-5-(1-naphthyl)pyrimidine (IIIa) 0.64 g (13.7%) を得た。Formyl 体 (IIa) より得られた (IIIa) と混融。IR, NMR により同定。Anal. Calcd. $C_{14}H_{11}N_3$: C, 75.99; H, 5.01; N, 18.99. Found: C, 75.85; H, 4.93; N, 18.79.

α -Formyl- α -(2-naphthyl)acetonitrile (VIa) に対する FA の反応 VIa 2 g を FA 20 ml に溶かし POCl_3 3.1 g を冷却下に滴加し 150° , 9 hr 加熱, 攪拌を行なう。冷後反応液を氷水中に注ぎ Na_2CO_3 にて中和後 CHCl_3 で抽出, CHCl_3 層を水洗, 脱水 (Na_2SO_4) 後溶媒留去, 残渣をベンゼンより再結晶して mp $180\text{--}181^\circ$ の微淡黄色針状結晶 4-amino-5-(2-naphthyl)pyrimidine (VIIa) 0.80 g (35.7%) を得た。Anal. Calcd. $C_{14}H_{11}N_3$: C, 75.99; H, 5.01; N, 18.99. Found: C, 75.89; H, 5.01; N, 18.69. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320, 3190, 1638 (N-H). NMR: 4.75 (2H, broad absorption, NH_2 D_2O にて消失), 2.70—2.15 (7H, multiplet, naphthalene 核の H), 1.85 (1H, singlet, pyrimidine 核 $\text{C}_6\text{-H}$), 1.56 (1H, singlet, pyrimidine 核 $\text{C}_2\text{-H}$).

α -Acetyl- α -(2-naphthyl)acetonitrile (VIb) に対する FA の反応 VIb 3.7 g を FA 40 ml に溶かし POCl_3 4.7 g を冷却下に徐々に加え, 150° , 9 hr 加熱, 攪拌を行なう。冷後反応液を氷水中に注ぎ Na_2CO_3 で中和し CHCl_3 抽出, CHCl_3 層は水洗, 脱水 (Na_2SO_4) 後溶媒を留去し残渣をベンゼンより再結晶して mp $217\text{--}218^\circ$ の淡黄色板状結晶 6-methyl-5-(2-naphthyl)-4-pyrimidone (VIII) 0.35 g (8.5%) を得た。Anal. Calcd. $C_{15}H_{12}ON_2$: C, 76.25; H, 5.12; N, 11.86. Found: C, 76.48; H, 4.93; N, 12.10. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3040 (N-H), 1640 (C=O). NMR: 7.74 (3H, singlet, CH_3), 2.70—2.05 (7H, multiplet, naphthalene 核の H), 2.03 (1H, singlet, pyrimidone $\text{C}_2\text{-H}$), NH の吸収は明らかでない。Mass Spectrum m/e : 236 (M^+).

α -Benzoyl- α -(2-naphthyl)acetonitrile (VIc) に対する FA の反応 VIc 2.5 g を FA 30 ml に溶かし POCl_3 4.8 g を徐々に滴加し, 150° , 9 hr 加熱攪拌を行なう。冷後反応液を氷水中に注ぎ Na_2CO_3 で中和, CHCl_3 抽出, 水洗, 脱水 (Na_2SO_4) 後 CHCl_3 を留去し残渣を Al_2O_3 カラムクロマトグラフィーで処理しベンゼン溶出部より水から再結晶して mp 130° の benzamide (IV) 0.20 g (18%) を得た標品との混融, IR, NMR により同定。

さらに溶出を続けベンゼン-エーテル (2:1) 溶出部よりベンゼンから再結晶して mp $180\text{--}181^\circ$ の微淡黄色針状結晶 4-amino-5-(2-naphthyl)pyrimidine (VII) 0.25 g (12.3%) を得た。Anal. Calcd. $C_{14}H_{11}N_3$: C, 75.99; H, 5.01; N, 18.99. Found: C, 75.93; H, 5.02; N, 18.89. このものは formyl 誘導体 (VIa) より得られた。(VII) と混融, IR, NMR により同定した。

謝辞 本研究にあたり元素分析 IR, Mass Spectrum を担当せられた熊本大学薬学部中央分析室の方々に謝意を表す。