

## メチルピリミン誘導体と亜硝酸イソアミルとの反応

加藤鉄三, 山中 宏, 平沼英敏

東北大学医学部薬学科<sup>1)</sup>

## Reaction of Methylpyrimidine Derivatives with Isoamyl Nitrite

TETSUZO KATO, HIROSHI YAMANAKA and HIDETOSHI HIRANUMA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University<sup>1)</sup>

(Received March, 9, 1970)

Nitrosation in liquid ammonia was examined with eight kinds of pyrimidine derivatives with a methyl group in 4-position, such as 4,6-dimethyl- (Ia), 2-ethyl-4-methyl- (Ib), 2,6-diethoxy-4-methyl- (Ic), and 6-methoxy-4-methyl-2-phenyl-pyrimidine (Id), and the methyl in 4-position was found to transit to aldoxime or acid amide in a good yield. In the case of 2-benzyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine (Ij) and 4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (VII), nitrosation occurred in the active methylene and the corresponding ketoximes were obtained.

さきにメチルピリミンあるいはメチルキノリン誘導体は液体アンモニア中金属アミドの存在下亜硝酸イソアミルと反応してその活性メチル基がニトロソ化され、対応するオキシムに移行することを報告した。<sup>2,3)</sup> 今回この反応を拡大し、活性メチルを有する 11 種のメチルピリミン誘導体について検討を加えたところ、好収率でオキシムあるいは酸アミドが得られたので、その経過を報告する。

4,6-Dimethylpyrimidine (Ia) を液体アンモニア中 sodium amide の存在下  $-33^{\circ}$  で亜硝酸イソアミルと処理すると mp 150° の結晶,  $C_6H_7ON_3$  (IIa), が好収率で得られる。IIa をオキシ塩化リンと加熱すると脱水され  $C_6H_5N_3$  (III) なる組成の化合物 bp 92—94° (10 mm Hg) に移行する。III の赤外吸収 (IR) スペクトルは  $2237\text{ cm}^{-1}$  にシアノ基にもとづく鋭い吸収を示し、6-methylpyrimidine-4-carbonitrile (III) なる構造を与えて矛盾がないが、Chart に示すように 4-chloro-6-methylpyrimidine (IV) より別途に合成<sup>4)</sup> した標品と比較同定した。

したがって IIa の構造は 6-methylpyrimidine-4-aldoxime (IIa) であると考えられ、事実 IIa の赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて  $2809$  および  $1600\text{ cm}^{-1}$  にオキシムの OH および  $-C=N-$  に由来する特徴的な吸収を認めること、また核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (DMSO) において  $7.67\text{ ppm}$  (singlet) および  $9.07\text{ ppm}$  (singlet) の環プロトン (5 位, 2 位) 以外に  $8.13\text{ ppm}$  (singlet) にメチンプロトン ( $-CH=N-O-$ )、 $11.4$ — $12.0\text{ ppm}$  (broad) にオキシム OH の signal が認められることなど上記アルドキシムの構造 (IIa) を支持している。

同様の条件で 2-ethyl-4-methyl- (Ib), 4-methyl-2,6-diethoxy- (Ic), 2-phenyl-4-methyl-6-methoxy- (Id), 2-isopropyl-4-methyl-6-methoxy- (Ie), 2-phenyl-4-methyl-pyrimidine (If) などを反応せしめると、それぞれ対応する 4-アルドキシム体 (IIb—f) が得られる。なお If の反応においては主成績体 (IIf) 以外に副産物として mp 165° の結晶を微量得たが構造を確認するにはいたらなかった。

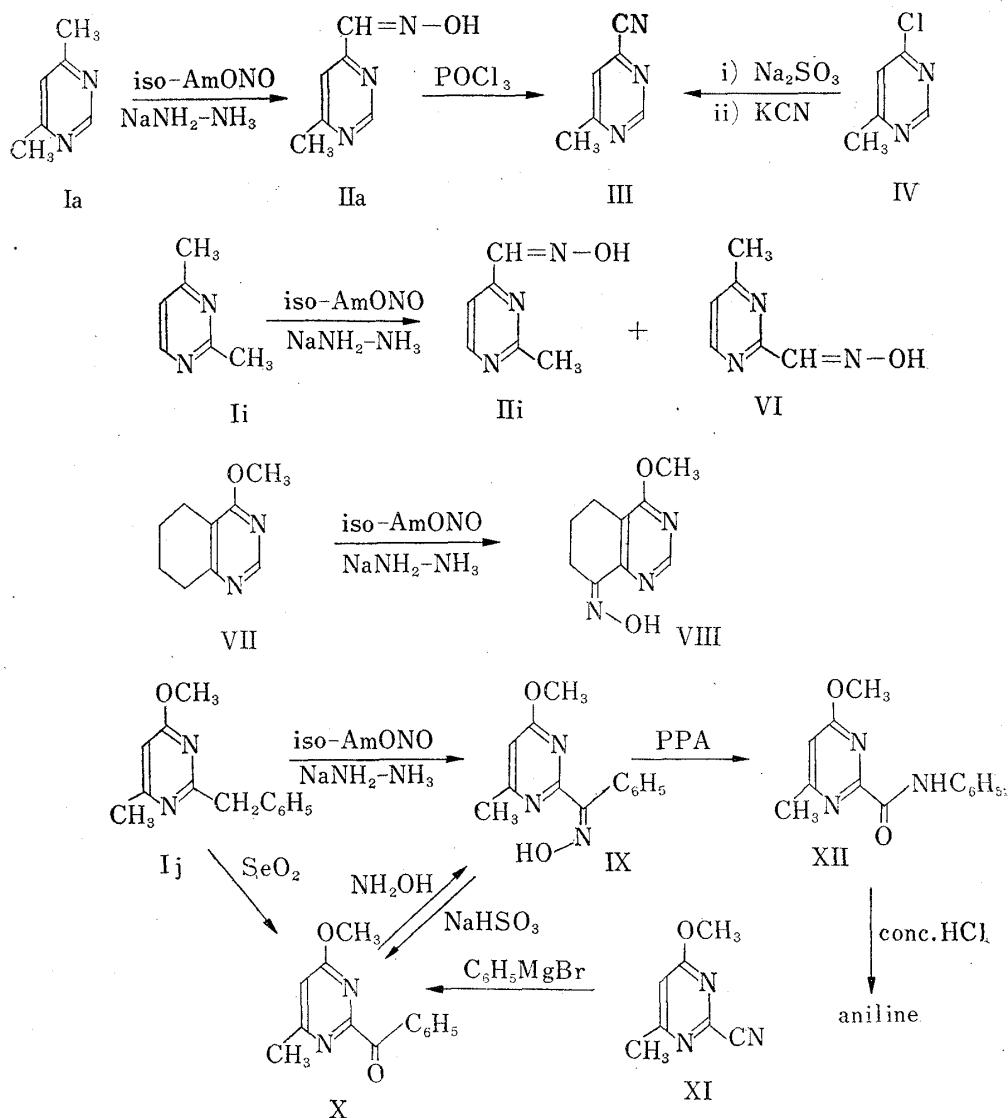
さらに 4-methyl-6-methoxy- (Ig) および 4-methyl-6-phenyl-pyrimidine (Ih) では主成績体として 6-methoxy-pyrimidine-4-carboxamide (Vg) および 6-phenylpyrimidine-4-carboxamide (Vh) がそれぞれ得られたが、4-アルドキシム体 (IIg, IIh) の生成は認められなかった。Vg あるいは Vh が 4-アルドキシム体を経由して生成していることは容易に推定出来るが、この場合に限って 4-アルドキシム体 (IIg, IIh) が単離されなかった理由はつまびらかでない。

1) Location : Aobayama, Sendai.

2) T. Kato, Y. Goto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 461 (1963).3) 加藤鉄三, 後藤良宣, 近藤正嗣, 薬誌, **84**, 290 (1964).4) E. Ochiai, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **3**, 173 (1955).

以上のごとく、本反応において多くのメチルピリミジン誘導体が单一の成績体を与えるに対し、2,4-dimethylpyrimidine (Ii) では複雑な結果が得られた。すなわち、Ii を同様条件でニトロソ化すると mp 147—150° の結晶が得られ分子組成  $C_6H_7ON_3$  および特徴的な IR 吸収スペクトル ( $\nu_{O-H} 2800 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{C=N} 1580 \text{ cm}^{-1}$ ) からモノオキシム体と考えることが出来る。しかし、NMR スペクトル (DMSO)において、たとえば N=O-H プロトンがそれぞれ 12 ppm および 12.56 ppm にほぼ 1:1 の比で出現していることは生成したモノオキシム体が 2 種の異性体の混合物として存在していることを示している。再結晶あるいはカラムクロマトグラフによる分離は不成功であったが、Ia-f について得られたアルドキシムがいずれの場合でも 1 種類であることより、syn-anti による立体異性体ではなく 4 位および 2 位のアルドキシム (IIIi および VI) すなわち位置異性体の混合物であると考えている。

また、4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (VII) および 2-benzyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine (Ij) からはそれぞれ 1 種類のケトキシム (VIII, IX) が得られる。IX の NMR スペクトルにおいて原料 (Ij) にみられる 6-methyl の signal は認められるが、methylene proton の signal が消失していることから 2 位の benzyl 基がオキシム化された 2-benzoyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine oxime (IX) であることは明らかである。さらに IX を亜硫酸水素ナトリウムと処理<sup>5)</sup>して 2-benzoyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine (X) に誘導し、これを



Chart

5) S.H. Pines, J.M. Chemerda, M.A. Kozlowski, *J. Org. Chem.*, 31, 3446 (1967).

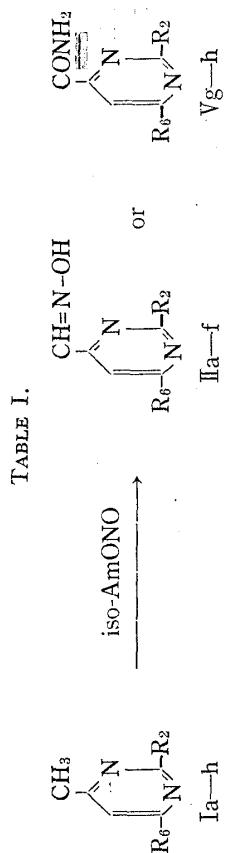


TABLE I.

No.	Starting material		Yield g (%)	Product	Analysis (%)						
	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>			No.	mp (°C) <sup>a</sup>	Method of purification	Crystal form (solvent)	Formula	Calcd. C H N	Found C H N
Ia	H	CH <sub>3</sub>	1.08	IIa	150	1.05 (84)	sublimation ( <i>in vacuo</i> )	colorless plates(acetone)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> ON <sub>3</sub>	52.84 5.15 30.64	52.82 5.37 30.61
Ib	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1.22	IIb	116—118	0.77 (51)	sublimation ( <i>in vacuo</i> )	colorless needles(benzene)	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	55.61 6.00 27.80	55.72 6.21 27.67
Ic	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	0.91	IIc	125—126	0.53 (50)	recrystallization	colorless needles(pet. ether)	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	51.17 6.20 19.90	51.09 6.22 19.97
Id	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	2.0	IID	135—136	1.85 (88)	chromatography (silica gel:CHCl <sub>3</sub> )	colorless needles(benzene)	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	62.87 4.84 18.33	63.21 4.81 18.34
Ie	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	1.66	IIe	146—147	0.13 (7.2) <sup>b</sup>	recrystallization	colorless needles(pet. ether)	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	55.37 6.71 21.53	55.51 6.89 21.53
If	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	1.70	IIf	140—141	0.90 (41)	chromatography (alumina:CHCl <sub>3</sub> )	colorless plates(pet. ether)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	66.32 4.55 21.10	66.29 4.42 21.27
Ig	H	OCH <sub>3</sub>	1.24	Vg	181—182	0.77 (50)	chromatography (alumina:acetone)	colorless needles(pet. ether)	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub>	47.05 4.61 27.44	47.45 4.78 27.46
Ih	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1.70	Vh	172—173	1.30 (65)	chromatography (alumina:CHCl <sub>3</sub> )	colorless needle(pet. ether)	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ON <sub>3</sub>	66.32 4.55 21.10	66.72 4.61 21.38

<sup>a</sup>) All melting points were uncorrected.

<sup>b</sup>) In this case, 0.42 g (25%) of the starting material (Ie) was recovered.

TABLE II. NMR and IR Data of Reaction Products

No.	Compd.		NMR <sup>a</sup>			IR ( $\nu_{\text{KBr}}$ cm <sup>-1</sup> )		
	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>6</sub>	5-H	4-CH=N-	4-C=NH <sub>2</sub>	$\nu_{\text{C}=\text{N}}$ and/or $\nu_{\text{C}=\text{C}}$
IIa	H	CH <sub>3</sub>	9.07(1H, s)		7.67(1H, s)	8.13(1H, s)	11.40—12.00 (1H, broad s)	—
IIb	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	1.38(3H, t) J=7.4	7.64(1H, d) J=5.9	8.70(1H, d) J=5.9	8.27(1H, s)	11.30—11.90 (1H, broad s)	—
IIc	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.38(6H, t)	J=7.7	4.36(4H, q)	6.66(1H, s)	7.81(1H, s)	11.72(1H, s)
IId	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	7.40—7.60(3H) 8.30—8.60(2H)	4.05(3H, s)	7.02(1H, s)	8.09(1H, s)	11.75(1H, s)	—
IIe	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	1.26(6H, d) J=7.6	3.92(3H, s)	6.92(1H, s)	7.98(1H, s)	12.50—13.20 (1H, broad s)	—
IIf	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	7.40—7.70(3H) 8.30—8.70(2H)	8.88(1H, d) J=5.0	7.75(1H, d) J=5.0	8.16(1H, s)	12.25(1H, s)	—
Vg	H	OCH <sub>3</sub>	8.86(1H, s)		5.90(1H, s)	—	—	7.7—8.4 (2H, broad s)
Vh	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	9.36(1H, s)	7.50—7.80(3H) 8.10—8.50(2H)	8.51(1H, s)	—	—	7.98(2H, s)

(a) NMR spectra were determined at 60 Mcps in DMSO solution. Chemical shifts are given in ppm from (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si as internal standard and coupling constants (*J*) in cps.

Ijあるいは4-methoxy-6-methylpyrimidine-2-carbonitrile (XI)<sup>6)</sup>より別途に合成した標品 (X) と比較同定した。

最後に IX の Beckmann 反応の結果について述べる。IX をポリリン酸中加温するとただ 1 種の結晶  $C_{13}H_{13}O_2N_3$  (XII) mp 95—96°が得られる。IR スペクトル ( $\nu_{C=O}$  1700 cm<sup>-1</sup>) から XII が二級アミド基を持つことは明らかであり、加水分解するとアニリンが得られることから 4-methoxy-6-methylpyrimidine-2-carboxanilide (XII) と考えられる。したがってケトキシム IX は phenyl-anti 型の配位をとっているものであろう。

## 実験の部

**オキシム化反応の一般操作** ドライアイス-アセトンの冷却管を付した 500 ml の三頭フラスコに液体アンモニア約 300 ml を入れ、少量の金属 Na で脱水後、原料ピリミジン 0.02 mole および市販  $NaNH_2$  0.06 mole を加え 1 hr 換拌する。ついで、iso-AmONO 0.025 mole を徐々に滴下しさらに 1 hr 換拌を続ける。 $NH_4Cl$  (結晶) で中和したのち、液体アンモニアを留去、残渣を  $CHCl_3$  で抽出する。 $CHCl_3$  抽出液を無水  $K_2CO_3$  で乾燥 溶媒留去、残渣を減圧昇華、カラムクロマトグラフあるいは再結晶などにより精製する。

Ia—h に関する結果は Table I, II に示す通りである。

**2(4)-Methylpyrimidine-4-(2)-aldoxime (IIi, V)** 2,4-Dimethylpyrimidine (Ii) (1.08 g),  $NaNH_2$  (2.5 g) および iso-AmONO (2.5 g) を一般操作にしたがって反応、得られる粗結晶をベンゼンに溶解、シリカゲルクロマトグラフィーに付し精製する。mp 147—150°の無色針状晶 (ベンゼン)を得る。収量 0.81 g (59%)。Anal. Calcd.  $C_6H_7ON_3$  (IIi, V) : C, 52.54; H, 5.15; N, 30.64. Found: C, 52.21; H, 5.35; N, 30.74. IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 1580 (C=C, C=N), 2800 (O-H).

**4-Methoxy-8-hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (VIII)** 4-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinazoline (VII) (1.5 g),  $NaNH_2$  (2.5 g), iso-AmONO (2.5 g) を一般法にしたがって反応、得られる粗結晶をベンゼンより再結晶し、mp 222°(decomp.) の無色プリズム 0.6 g (31%)を得。Anal. Calcd.  $C_9H_{11}O_2N_3$  : C, 55.95; H, 5.74; N, 21.75. Found: C, 56.18; H, 5.72; N, 21.57. NMR (DMSO, ppm): 3.92 (3H, singlet, OCH<sub>3</sub>), 8.55 (1H, singlet, 2-H), 11.50—11.80 (1H, broad singlet, =N—O—H). IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 1575 (C=C, C=N), 2880 (O-H).

**2-Benzoyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine Oxime (IX)** a) 2-Benzyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine (Ij) (2.14 g),  $NaNH_2$  (2.5 g), iso-AmONO (2.5 g) を一般操作法にしたがい反応。得られる粗結晶をアセトンより再結晶し、mp 163—164°の無色針状晶を得。収量 1.79 g (74%)。Anal. Calcd.  $C_{13}H_{13}O_2N_3$  (IX) : C, 64.18; H, 5.39; N, 17.28. Found: C, 64.28; H, 5.60; N, 16.95. NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 2.41 (3H, singlet, 6-CH<sub>3</sub>), 3.78 (3H, singlet, 4-OCH<sub>3</sub>), 6.47 (1H, singlet, 5-H), 7.20—7.75 (5H, multiplet, benzene), 10.70—11.30 (1H, singlet, N—OH). IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 1597 (C=C, C=N).

b) 2-Benzoyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine (X) (1.05 g)  $NaOAc$  (1.8 g),  $NH_2OH \cdot HCl$  (1.5 g) を 50% EtOH—H<sub>2</sub>O (30 ml) 中 1.5 hr 加熱還流。冷後減圧濃縮残渣を  $CHCl_3$  で抽出。乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) し溶媒留去。得られる結晶性物質をエーテル-n-ヘキサンより再結晶し、mp 163—165°の無色針状晶を得る。a 法で得た IX と混融、融点降下を認めない。

**6-Methylpyrimidine-4-carbonitrile (III)** a) 6-Methylpyrimidine-4-aldoxime (IIa) (0.93 g) と  $POCl_3$  (10 ml) の混液を油浴上 10 min 加熱還流する。減圧下過剰の  $POCl_3$  を留去し冰中にあけ  $K_2CO_3$  で中和後、エーテルで抽出する。エーテル抽出液を乾燥 ( $Na_2SO_4$ )、溶媒留去、残留物を減圧蒸留する。bp 92—94°(10 mmHg) の IIIa 0.56 g (70%) を得る。IR  $\nu_{max}^{CHCl_3}$ : 2237 (C≡N).

b) 4-Chloro-6-methylpyrimidine (IV) (0.26 g) を  $Na_2SO_3$  (2.9 g) の H<sub>2</sub>O (15 ml) 溶液中加熱還流する。40 min 後油状物が消失し、反応液は透明になる。減圧乾固し、これに KCN (1.3 g) を加えよく混ぜ合せ、蒸留フラスコに移し、油浴中 260—300°まで加熱すると黄色液体が留出する。エーテルに溶し、脱水 ( $Na_2SO_4$ )、溶媒留去、残留物を減圧蒸留する。bp 84—86°(9 mmHg) の無色液体を少量得る。IR スペクトルにより a 法で得られた III と全く一致することを確認した。

**2-Benzoyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine (X)** a) 2-Benzyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine (Ij) (2 g),  $SeO_2$  (1 g) を EtOH (30 ml) 中 4 hr 加熱還流。冷後 SO<sub>2</sub> を 30 min 通じ析出する金属 Se を汎去する。汎液を減圧乾固し 10% HCl にて抽出、HCl 層をエーテルで洗浄後  $K_2CO_3$  でアルカリ性とする。析出する油状物をエーテルにて抽出、エーテル抽出液を KCN 水溶液で洗い金属 Se を完全に除去した後、乾燥 ( $Na_2SO_4$ )、溶媒を留去し、残渣をエーテル-石油エーテル (bp 70—80°) で再結晶。mp 66.5°の無色針状晶 1.74 g (83%)を得る。Anal. Calcd.  $C_{13}H_{12}O_2N_2$  (X) : C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27. Found: C, 68.29; H, 5.15; N, 12.16. NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 2.50 (3H, singlet, 6-CH<sub>3</sub>), 3.94 (3H, singlet, 4-OCH<sub>3</sub>), 6.67 (1H, singlet, 5-H), 7.40—7.65, 8.0—8.20 (5H, multiplet, benzene).

b) 2-Benzoyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine oxime (IX) (0.48 g) を 50% EtOH—H<sub>2</sub>O (5 ml) 中  $NaHSO_3$  (0.72 g) と 4 hr 加熱還流する。EtOH を留去後、10% HCl (5 ml) を加え、次で  $K_2CO_3$  で中和してからエーテ

6) H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 6, 633 (1958).

ルで抽出する。エーテル抽出液を乾燥 ( $K_2CO_3$ )、約  $\frac{1}{3}$  に濃縮、析出せる粗結晶を沪取し、エーテル-*n*-ヘキサンより再結晶する。mp 160° の無色針状晶 0.048 g (10%)を得。原料 IX と混融し回収を確認。沪液を蒸発乾固し残り物を減圧蒸留すると留出物は直ちに結晶化する。エーテル-*n*-ヘキサンより再結晶: mp 65° の無色針状晶 0.26 g (58%)を得る。a) にて得た X と混融し融点降下を認めない。

c) Bromobenzene (3 g), 金属 Mg (0.44 g) を無水エーテル (10 ml) 中処理して得られるグリニヤ試薬に 4-methoxy-6-methylpyrimidine-2-carbonitrile (XI)<sup>6)</sup> (1 g) の無水エーテル (5 ml) 溶液を滴下、次いで 5 hr 加熱還流する。冷後 20%  $H_2SO_4$  を加えてグリニヤ試薬を分解、水層を分取し  $K_2CO_3$  でアルカリ性とする。析出物をエーテル抽出、エーテル移行分より mp 64° の X を得る。収量 1.31 g (86%)。

**4-Methoxy-6-methylpyrimidine-2-carboxanilide (XII)** 2-Benzoyl-4-methoxy-6-methylpyrimidine oxime (IX) (0.3 g) をポリリン酸 ( $H_3PO_4$  5 ml と  $P_4O_{10}$  10 g より造る) 中に加え 1 hr 水浴上加温後、反応物を氷水中に注ぐ、 $K_2CO_3$  で中和し、 $CHCl_3$  で抽出する。 $CHCl_3$  移行分として 0.3 g の結晶性物質が得られる。少量の  $Al_2O_3$  層を通過 ( $CHCl_3$  溶媒) せしめて脱色したのち、溶媒を留去、残留粗結晶をエーテル-石油ベンジン (bp 70—80°) より再結晶する。mp 95—96° の無色リン片状晶 0.16 g (53%)を得る。Anal. Calcd.  $C_{13}H_{13}O_2N_3$  (XII): C, 64.18; H, 5.39; N, 17.41. Found: C, 64.47; H, 5.41; N, 17.28. NMR ( $CDCl_3$ , ppm): 2.51 (3H, singlet, 6- $CH_3$ ), 4.09 (3H, singlet, 4-OCH<sub>3</sub>), 6.61 (1H, singlet, 5-H), 7.10—7.60, 7.60—7.90 (5H, multiplet, benzene), 9.90 (1H, singlet, NH). IR  $\nu$  <sub>max</sub><sup>KBr</sup> cm<sup>-1</sup>: 1700 ( $\gamma_{C=O}$ ). XII (0.1 g) を conc. HCl (5 ml) 中 4.5 hr 加熱還流する。冷後  $K_2CO_3$  でアルカリ性とし、エーテルで抽出する。エーテル移行分を常法にしたがい蒸留し微量の無色液体を得る。ジアゾ化反応陽性、IR (液膜) にてアニリンと同定。

**謝辞** 終りに臨み本研究にあたり NMR および IR スペクトルならびに元素分析を担当していただいた東北大学薬学科中央分析室の只野優子、及川竜子、南城信子、佐藤綾子、横山智恵子の諸氏に感謝いたします。