

## 4,5-ジアリールピリミジンの合成 (I)

立木次郎・奥村重雄

## Synthesis of 4,5-Diarylpyrimidine (I)

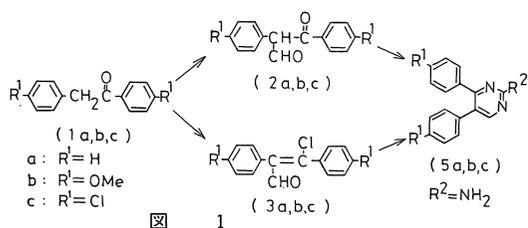
Jiro TATSUGI and Shigeo OKUMURA

デオキシベンゾインをホルミル化し $\beta$ -ジカルボニル化合物に導き、アミジン類と縮合させるか、Vilsmeier反応により得られる $\beta$ -クロロビニルアルデヒドにアミジン類を縮合させてピリミジン閉環を試みた。ホルムアミジンとの反応においてはピリミジン縮合は起こらず、 $\beta$ -アミノビニルアルデヒドを与えた。グアニジンとの反応の場合にはピリミジン閉環が起こり、目的とする2-アミノ-4,5-ジアリールピリミジンが得られた。

## 1. 緒言

従来4,5-ジフェニルピリミジンの合成に関する文献は少く小山ら<sup>1)</sup>はデオキシベンゾインにホルムアミドとオキシ塩化リンを作用させ、Kreutzbergerら<sup>2)</sup>はs-トリアジンを反応させて合成しているに過ぎない。又非対称型ジアリールピリミジンの合成についてはホルムアミドとオキシ塩化リン法で小山ら<sup>3)</sup>により、非対称型デオキシベンゾインから4,5-ジアリールピリミジンが合成されている。

著者らは対称型デオキシベンゾイン(1)をホルミル化して、 $\beta$ -ジカルボニル化合物(2)に導くか、或はVilsmeier試薬により $\beta$ -クロロビニルアルデヒド化合物(3)に変化し、次いで(2)又は(3)にアミジン類を反応させ、4,5-ジアリールピリミジン誘導体(5)の合成を試みた。その経路を図1に示した。



## 2. 結果と考察

## 2.1 ホルミルデオキシベンゾイン類

ホルミルデオキシベンゾイン (2a), (2b), (2c) は常法により対応するデオキシベンゾインを無水エーテル中、ナトリウムエチラートの存在下蟻酸エチルによりホルミ

表1. ホルミルデオキシベンゾイン

R <sup>1</sup>	yield (%)	mp (°C)	ir (cm <sup>-1</sup> )
H	64	112~113	1680
MeO	70	134~135	1680
Cl	37	186~186.5	1680

ル化し、合成した。表1に収率、融点、IRを示した。

2.2  $\beta$ -クロロビニルアルデヒド類

$\beta$ -クロロビニルアルデヒド (3a), (3b), (3c) はM. Weifenfels法<sup>4)</sup>により、対応するデオキシベンゾインをジクロルメタン中でオキシ塩化リンとジメチルホルムアミドにより合成した。表2に収率、融点、IRを示した。

表2.  $\beta$ -クロロ- $\alpha$ ,  $\beta$ -ジアリールビニルアルデヒド

R <sup>1</sup>	yield (%)	mp (°C)	ir (cm <sup>-1</sup> )
H	48	145~146	1677
MeO	81	157~158.5	1680
Cl	55	193~194	1680

## 2.3 ホルムアミジンとの縮合反応

## 2.3-1 (2)とホルムアミジンとの縮合反応

(2)とホルムアミジン酢酸塩をエタノール中で還流させたところ図2に示すように4,5-ジアリールピリミジン(5)は全く得られず、 $\beta$ -アミノビニルアルデヒド(4)が得られた。その結果を表3に示した。

## 2.3-2 (3)とホルムアミジンとの縮合反応

(3)とホルムアミジン酢酸塩を2.3-1と同様に反応させたところ、2.3-1と同様にピリミジン閉環は起こらず、

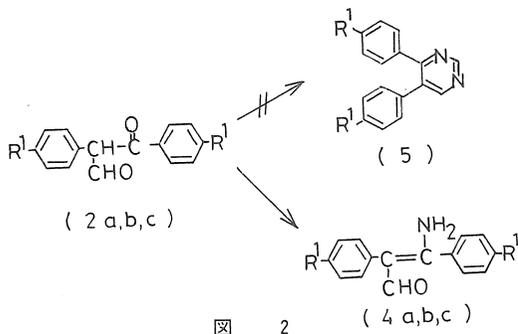


表3. 化合物(2)から化合物(4)の合成

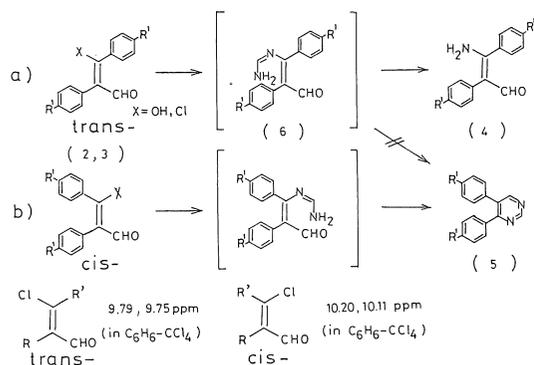
R <sup>1</sup>	yield (%)	mp (°C)	ir (cm <sup>-1</sup> )
H	31	177~178	3475, 3300, 1643
MeO	46	184~185	3460, 3280, 1640
Cl	25	197~198	3445, 3320, 1645

表4. 化合物(3)から化合物(4)の合成

R <sup>1</sup>	yield (%)	mp (°C)	ir (cm <sup>-1</sup> )
H	27	177~178	3475, 3300, 1643
MeO	50	184~185	3460, 3280, 1640
Cl	37	197~198	3445, 3320, 1645

$\beta$ -アミノビニルアルデヒド(4)が得られた。その結果を表4に示した。

ピリミジン体(5)が生成せず、未閉環代物 $\beta$ -アミノビニルアルデヒド(4)が得られたことより、図3に示したように(2および(3)のホルミル基が X (X = OH, Cl) と二重結合に対して、シス型(b)の場合にはピリミジン閉環が起りうるが、トランス型(a)の場合には閉環が困難な



ため中間体(6)の加水分解が先行して(4)を生成したものと推定される。

文献によれば J. M. F. Gaganら<sup>5)</sup> は  $\beta$ -クロロビニルアルデヒド化合物の NMR 測定結果よりホルミル基のプロトン吸収がトランス型に比べて、シス型が低磁場にあることを報告している。われわれの場合の化合物(3)のホルミル基の  $\delta$  値を表5に示した。

表5. 化合物(3)のホルミル基のプロトンNMR値

( 3 )	NMR (in CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ ppm
3a	9.45
3b	9.36
3c	9.38

即ち(3)は  $\delta$  値よりトランス型と考えられ従ってピリミジン閉環よりも加水分解が優先して(4)が生成したものと上記の推定を支持するものである。

## 2.4 グアニジンとの縮合反応

### 2.4-1 (2)とグアニジンとの縮合反応

(2)とグアニジン炭酸塩をエタノール中、ナトリウムエチラートの存在下で反応させた結果を表6に示した。

表6. 化合物(2)から化合物(5)の合成

R <sup>1</sup>	yield (%)	mp (°C)	ir (cm <sup>-1</sup> )
H	36	232~233.5	3370, 3300
MeO	30	196~197	3450, 3300
Cl	30	176.5~177	3480, 3310

### 2.4-2 (3)とグアニジンとの縮合反応

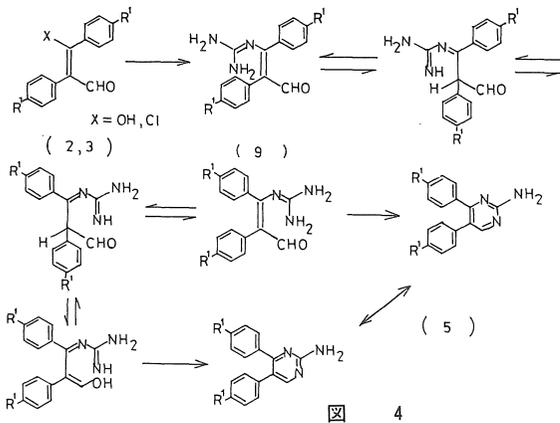
2.4-1と同様に(3)とグアニジン炭酸塩を反応させた結果を表7に示した。

表7. 化合物(3)から化合物(5)の合成

R <sup>1</sup>	yield (%)	mp (°C)	ir (cm <sup>-1</sup> )
H	50	232~233.5	3370, 3300
MeO	45	196~197	3450, 3300
Cl	33	176.5~177	3480, 3310

(2および(3)とグアニジンとの反応はホルムアミジンの場合と異なりいずれの場合もピリミジン閉環が起り、目的化合物(5)を与えた。

図4に示したように(2), (3)にグアニジンが反応し、中間体(9)を経て、トランス型からシス型に移動した後閉環が起り、ピリミジン環が生成したものと推定される。



### 3. 実験

#### 3.1 デオキシベンゾイン類

デオキシベンゾイン(1a)はベンゾインの還元<sup>6)</sup>およびフェニル酢酸より酸クロリドを経てベンゼンとFriedel-Crafts反応<sup>7)</sup>により調製した。デオキシアニソイン(1b)は市販品(Aldrich製)をそのまま用いた。*p,p'*-ジクロルデオキシベンゾイン(1c)は*p,p'*-ジクロルベンゾイン<sup>8)</sup>を還元(Sn-HCl, CuSO<sub>4</sub>)して合成した, 融点110~111°C, IR(KBr) C=O 1690cm<sup>-1</sup>, 元素分析値C: 63.46%, H: 3.77%, C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>OCl<sub>2</sub>としての計算値C: 63.39%, H: 3.77%。

#### 3.2 ホルミルデオキシベンゾイン類

デオキシベンゾイン(1a) 15.0g (0.08mol) と蟻酸エチル28.2g (0.38mol) を無水エーテル 100 ml 中に溶かし, 0°Cに冷却攪拌下にナトリウムエチラート 9.5g (0.14mol) を少しずつ加えた。加え終わった後さらに12時間0°Cで攪拌を続けた。次いで1時間室温で攪拌し, 反応後水中に注ぎ込みエーテルで抽出し, 未反応デオキシベンゾインを回収した。水層をIM-HClで酸性とした後ベンゼンで抽出し, 水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ過後ベンゼンを留去し, 残渣をアセトンより再結晶しホルミルデオキシベンゾイン(2a)を収率64%で得た。融点112~113°C, 淡黄色結晶, IR(KBr)C=O 1680cm<sup>-1</sup>。

デオキシアニソイン(1b)よりデオキシベンゾインと同様に処理し, ホルミルデオキシアニソイン(2b)を収率70%で得た, 融点134~135°C, 淡黄色結晶, IR(KBr)C=O 1680cm<sup>-1</sup>。

*p,p'*-ジクロルデオキシベンゾイン(1c)よりデオキシベンゾインと同様に処理し, ホルミル-*p,p'*-ジクロルデオキシベンゾイン(2c)を収率37%で得た, 融点186~186.5°C, 淡黄色結晶, IR(KBr)C=O 1680cm<sup>-1</sup>。

#### 3.3 β-クロロビニルアルデヒド類

ジメチルホルムアミド 14.6g (0.2mol) とトリクロロ

エチレン50ml を乾燥窒素で置換した三口フラスコに入れ, 0~5°Cに冷却攪拌下にオキシ塩化リンを滴下し, Vilsmeier 試薬を調製後デオキシベンゾイン(1a) 19.6g (0.1mol) をトリクロロエチレン 50ml に溶解し滴下した。滴下後徐々に昇温し80°Cまで加温し3時間攪拌した。反応後水中に少しずつ注ぎ入れ加水分解し, 炭酸水素ナトリウムで中和後, クロロホルムで抽出した。水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥しクロロホルムを留去後残渣をアルコールより再結晶し, β-ホルミル-*α,β*-ジフェニルエチレンクロリド(3a)を収率48%で得た, 融点145~146°C (146~147°C<sup>6)</sup>), 淡黄色結晶, IR(KBr)C=O 1677cm<sup>-1</sup>, NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=9.45(1H, s), 7.18(5H, m), 7.34(5H, m)。

デオキシアニソイン(1b)よりデオキシベンゾインと同様に処理し, β-ホルミル-*α,β*-ビス(*p*-メトキシフェニル)エチレンクロリド(3b)を収率81%で得た, 融点157~158.5°C, 淡黄色結晶, IR(KBr)C=O 1680cm<sup>-1</sup>, NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=9.36(1H, s), 6.76~7.63(4H, m), 3.95(3H, s), 3.93(3H, s), 元素分析値C: 67.02%, H: 5.01%, C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Clとしての計算値C: 67.43%, H: 4.95%。

*p,p'*-ジクロルデオキシベンゾイン(1c)より同様に処理しβ-ホルミル-*α,β*-ビス(*p*-クロルフェニル)エチレンクロリド(3c)を収率55%で得た。融点193~194°C, IR(KBr)C=O 1680cm<sup>-1</sup>, NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ=9.38(1H, s), 6.91(2H, d), 7.06(2H, d), 7.15(2H, d), 7.26(2H, d), 元素分析値C: 57.63%, H: 2.94%, C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>OCl<sub>3</sub>としての計算値C: 57.78%, H: 2.88%。

#### 3.4-1 ホルミルデオキシベンゾイン(2a)とホルムアミジンとの反応

ホルミルデオキシベンゾイン(2a) 1.1g (5mmol) とホルムアミジン酢酸塩 0.6g (6mmol) を無水エタノール10ml 中で10時間加熱還流させた。反応後エタノールを留去し, 残渣をクロロホルムに溶かし水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を留去後残渣にエーテルを少量加え析出物をろ集した。エタノールより再結晶し, 融点177~178°C, 淡黄色結晶, 収率30%でβ-アミノ-*α,β*-ジフェニルアクロレイン(4a)を得た。IR(KBr), 1320, 1341, 1541, 1643, 3710, 3260, 3300, 3475cm<sup>-1</sup>, NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ=6.32(2H, b) D<sub>2</sub>O添加で吸収消失, 6.84(5H, m), 7.20(5H, m), 元素分析値C: 80.64%, H: 5.97%, N: 6.04%, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NOとしての計算値C: 80.69%, H: 5.87%, N: 6.27%。

#### 3.4-2 β-ホルミル-*α,β*-ジフェニルエチレンクロリド(3a)とホルムアミジンとの反応

β-ホルミル-*α,β*-ジフェニルエチレンクロリド(3a)

1.2g (5m mol) とホルムアミジン酢酸塩 0.6g (6m mol) を無水エタノール10ml 中で10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.4-1と同様に行なった。収率27%, 3.4-1で得た $\beta$ -アミノ- $\alpha,\beta$ -ジフェニルアクロレイン(4a)との混融およびIRの比較より同一物質と同定した。

### 3.5-1 ホルミルデオキシアニソイン(2b)とホルムアミジンとの反応

ホルミルデオキシアニソイン(2b) 5.0g (18m mol) とホルムアミジン酢酸塩 3.0g (29m mol) を無水エタノール30ml 中で10時間加熱還流した。反応後の処理は3.4-1と同様に行なった。エタノールより再結晶し、融点184~185°C, 無色板状晶, 収率46%で $\beta$ -アミノ- $\alpha,\beta$ -ビス(p-メトキシフェニル)アクロレイン(4b)を得た。IR (KBr) 1640, 3150, 3250, 3280, 3460 $\text{cm}^{-1}$ , NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 6.19 (2H, b)  $D_2O$ 添加で吸収消失, 6.50~7.33 (8H, m), 3.65 (3H, s), 3.72 (3H, s), 元素分析値 C: 72.15%, H: 6.10%, N: 4.63%,  $C_{17}H_{17}NO_3$  としての計算値 C: 72.06%, H: 6.05%, N: 4.94%。

### 3.5-2 $\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-メトキシフェニル)エチレンクロライド(3b)とホルムアミジンとの反応

$\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-メトキシフェニル)エチレンクロライド(3b) 1.5g (5m mol) とホルムアミジン酢酸塩 0.6g (6m mol) を無水エタノール10ml 中で10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.4-1に従って行なった。収率50%で3.5-1で得た $\beta$ -アミノ- $\alpha,\beta$ -ビス(p-メトキシフェニル)アクロレイン(3b)との混融およびIRより同一物質と同定した。

### 3.6-1 ホルミル-p,p'-ジクロロデオキシベンゾイン(2c)とホルムアミジンとの反応

ホルミル-p,p'-ジクロロデオキシベンゾイン(2c) 1.7g (5m mol) とホルムアミジン酢酸塩 0.6g (6m mol) を無水エタノール10ml 中で10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.4-1と同様に行なった。エタノールより再結晶し、融点197~198°C, 淡黄緑色結晶, 収率25%で $\beta$ -アミノ- $\alpha,\beta$ -ビス(p-クロロフェニル)アクロレイン(4c)を得た。IR(KBr) 1645, 3230, 3270, 3320, 3445 $\text{cm}^{-1}$ , 元素分析値 C: 61.19%, H: 3.89%, N: 4.18%,  $C_{15}H_{11}NOCl_2$  としての計算値 C: 61.66%, H: 3.80%, N: 4.80%。

### 3.6-2 $\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-クロロフェニル)エチレンクロライド(3c)とホルムアミジンとの反応

$\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-クロロフェニル)エチレンクロライド(3c) 1.6g (5m mol) とホルムアミジン酢酸塩 0.6g (6m mol) を無水エタノール10ml 中で10時間加熱還流した。反応後の処理は3.4-1に従って行なった。収率37%, 3.6-1で得た $\beta$ -アミノ- $\alpha,\beta$ -ビス(p-クロロフェ

ニル)アクロレイン(4c)との混融およびIRの比較より同一物質と同定した。

### 3.7-1 ホルミルデオキシベンゾイン(2a)とグアニジンとの反応

ホルミルデオキシベンゾイン(2a) 0.6g (2.5m mol) とグアニジン炭酸塩 0.7g (3.8m mol) を無水エタノール10ml 中に入れ、次いで金属ナトリウム 0.23g (10m mol) を加えてしばらく室温にて反応させた後、10時間加熱還流させた。反応後水中に注ぎ込みクロロホルムで抽出し、水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去し残渣をエタノールより再結晶した。融点232~233.5°C, 無色板状晶, 収率36%で2-アミノ-4,5-ジフェニルピリミジンを得た。IR(KBr) 1418, 1478, 1533, 1570, 1627, 3200, 3300, 3370 $\text{cm}^{-1}$ , NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 6.60 (2H, b)  $D_2O$ 添加で吸収消失, 8.10 (1H, s), 7.13 (8H, m), 元素分析値 C: 77.88%, H: 5.31%, N: 17.04%,  $C_{16}H_{13}N_3$  としての計算値 C: 77.71%, H: 5.30%, N: 16.99%, ピクラート: 黄色結晶, 融点208~209°C。

### 3.7-2 $\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ジフェニルエチレンクロライド(3a)とグアニジンとの反応

$\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ジフェニルエチレンクロライド(3a) 0.6g (2.5m mol) とグアニジン炭酸塩 0.7g (3.8m mol) を無水エタノール10ml 中に入れ、次いで金属ナトリウム 0.23g (10m mol) を加えしばらく室温にて反応させた後、10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.7-1と同様に行なった。収率50%, 3.7-1で得た2-アミノピリミジン(5a)と混融, IRの比較により同一物質と同定した。

### 3.8-1 ホルミルデオキシアニソイン(2b)とグアニジンとの反応

ホルミルデオキシアニソイン(2b) 0.7g (2.5m mol) とグアニジン炭酸塩 0.7g (3.8m mol) を無水エタノール10ml 中に入れ、次いで金属ナトリウム 0.23g (10m mol) を加えしばらく室温にて反応させた後、10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.7-1と同様に行なった。エタノールより再結晶を行ない融点196~197°C, 黄色板状晶, 収率30%で2-アミノ-4,5-ビス(p-メトキシフェニル)ピリミジン(5b)を得た。IR(KBr) 1470, 1565, 1627, 3190, 3300, 3450 $\text{cm}^{-1}$ , NMR(DMSO- $d_6$ ) 6.60 (2H, b)  $D_2O$ 添加で吸収消失, 8.10 (1H, s), 6.73 (2H, d, J = 9), 6.74 (2H, d, J = 9), 7.00 (2H, d, J = 9), 7.26 (2H, d, J = 9), 3.72 (6H, s), 元素分析値 C: 70.62%, H: 5.63%, N: 13.87%,  $C_{18}H_{17}N_3O_2$  としての計算値 C: 70.34%, H: 5.58%, N: 13.67%, ピクラート: 黄色板状晶融点267~268°C。

### 3.8-2 $\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-メトキシフェニル)エチレンクロリド(3b)とグアニジンとの反応

$\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-メトキシフェニル)エチレンクロリド(3b) 0.8g (2.6m mol) とグアニジン炭酸塩 0.7g (3.8m mol) を無水エタノール10ml 中に入れ、次いで金属ナトリウム0.23g (10m mol) を加えしばらく室温で反応させた後、10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.7-1と同様に行なった。収率45%、3.8-1で得た2-アミノピリミジン(5b) と混融、IRの比較により同一物質と同定した。

### 3.9-1 ホルミルp,p'-ジクロロデオキシベンゾイン(2c)とグアニジンとの反応

ホルミル-p,p'-ジクロロデオキシベンゾイン(2c) 0.74g (2.5m mol) とグアニジン炭酸塩 0.7g (3.8m mol) を無水エタノール10ml 中に入れ、次いで金属ナトリウム 0.23g (10m mol) を加えしばらく室温にて反応させた後、10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.7-1と同様に行なった。エタノールより再結晶し融点 176.5 ~ 177°C, 淡黄色針状晶, 収率 30% で2-アミノ-4,5-ビス(p-クロロフェニル)ピリミジン(5c)を得た。IR(KBr) 1465, 1625, 3190, 3310, 3480 $\text{cm}^{-1}$ , NMR(DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$ =6.80 (2H, b),  $\text{D}_2\text{O}$  添加で吸収消失, 6.98 ~ 7.38 (4H, m), 8.23 (1H, s), 元素分析値 C: 60.60%, H: 3.59%, N: 13.19%,  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{Cl}_2$  としての計算値 C: 60.75%, H: 3.48%, N: 13.29%, ピクラー特: 黄色板状晶融点 242 ~ 244°C。

### 3.9-2 $\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-クロロフェニル)エチレンクロリド(3c)とグアニジンとの反応

$\beta$ -ホルミル- $\alpha,\beta$ -ビス(p-クロロフェニル)エチレンクロリド(3c) 0.8g (2.6m mol) とグアニジン炭酸塩0.7g (3.8m mol) を無水エタノール10ml 中に入れ、次いで金属ナトリウム0.23g (10m mol) を加えしばらく室温にて反応させた後、10時間加熱還流させた。反応後の処理は3.7-1と同様に行なった。収率33%、3.9-1で得た2-アミノピリミジン(5c) と混融、IRの比較により同一物質と同定した。

(1976年8月, 日本化学会第35秋季年会で一部講演)

## 文 献

- 1). 小山鷹二, 戸田睦子, 廣田喬, 勝瀬良樹, 大和正利, 薬学雑誌, 90 (1), 11 (1970).
- 2). A. Kreutzberger and D. Abel, *Arch. Pharm.*, 30 (9), 715 (1970).
- 3). 小山鷹二, 勝瀬良樹, 戸田睦子, 廣田喬, 大和正利, 薬学雑誌, 90 (10), 1207 (1970).
- 4). M. Weißenfels and H. Schurig, *Z. chem.*, 6 (12), 471 (1966).
- 5). J. M. F. Gagan, Allen G. Lane and Douglas Lloyd, *J. Chem. Soc. (C)*, 1970, 2484.
- 6). Donald A. Ballard and William M. Dehm, *J. Am. Chem. Soc.*, 54, 3969 (1932).
- 7). *Org. Synth.*, Coll. vol. II 156 (1943).
- 8). Rodert E. Lutz and Robert S. Murphey, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 478 (1949).