141. 松川泰三, 太田武八郎: Pyrimidine 化合物の合成研究 (第3報)
(Sulfamino-pyrimidine 誘導体の合成に就て その3)*

Taizo Matsukawa and Buhachihiro Ohta: Syntheses of Pyrimidine Compounds. III.

Syntheses of Sulfaminopyrimidines. (3).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

2-Sulfanilamido-pyrimidine類の従来知られている合成法は、何れも原料面或は操作上から考えて工業的には適當でない。今回著者等は之が解決を企て、大體その目的を達し得たのでここに報告する。

*N*⁴-Acetylsulfanilamide と 2-Chloro-pyrimidine 類との當量混合物を、1.5 當量以上の炭酸アルカリの存在下で熔融すると、容易に縮合を起して 2-*N*⁴-Acetylsulfanilamido-pyrimidine類のアルカリ鹽類が生成し、之等を常法に従つて鹼化すると 2-Sulfanilamido-pyrimidine類が得られる。尙縮合劑として用いる炭酸アルカリは、カリ鹽の方がソーダ鹽に較べて反應時間が短かく且つ好收得率を與え、兩者の等量混合物は略その中間の成績を示す。又炭酸アルカリの量が 1.5 當量以下の場合には、反應に比較的長時間を要し且つ收得率も低下する。更に又縮合に際してヨードカリ或は銅粉を添加しても收得率の増加は認められない。特に後者の場合には寧ろ樹脂化の傾向が認められる。

本法によつて著者等は 2-Sulfanilamido-pyrimidine 類を好收得率で合成する事が出來たが、本報ではそれらの中 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidine (Slufamerazine) の合成のみに就て述べ、他は後報にゆづる事とする。

2-Chloro-4-methylpyrimidine [VI] は未だ文献に見當らないので、下記の方法によつて合成した。

2-Methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine [I] は、オキシ鹽化磷と加熱すると容易にクロル化されて 2-Methylmercapto-4-methyl-5-chloropyrimidine^D [II] となる。次に之を50%アルコール中亜鉛末で脱クロルすると、2-Methylmercapto-4-methylpyrimidine [III] が生成する。[III] は鹽酸で加水分解されて、4-Methylpyrimidon-(2) hydrochloride [IV] となり、更にそのナトリウム鹽[V]をオキシ鹽化磷と加熱すると、[VI] が生成する。

* 本誌 68, 296 及び 69, 27 の 1, 2 報の題目を次の如く改める。

Pyrimidine 化合物の合成研究 第1報, 第2報, (Sulfamino-pyrimidine 誘導体の合成に就いて その 1, 2.)

1) Wheeler: Am. Chem. J., 42, 435 [1909]. (五鹽化磷を併用)。

この際〔IV〕を直接オキシ鹽化磷と加熱しても〔VI〕の收得率は極めて悪く、又過剰の五鹽化磷と加熱すると polychloro-pyrimidine に變化する。この物質に就いては、後日その解決をまつて報告したいと思う。

上述の〔III〕,〔IV〕,〔V〕,及び〔VI〕の化合物は何れも文献に見當らないが、元素分析及それらの誘導體によつて確認する事が出来た。

尙著者等は 2-Methylmercapto-4-methyl-6-hydroxy-pyrimidine から更に收得率のよい工業的に有利な工程によつて、2-Chloro-4-methyl-pyrimidine を合成した。又 2-Methylmercapto-4-methyl-6-chloro-pyrimidine の脱ハロゲン反應に就ても更に優秀な方法を案出した。然しこれらに就ては續報にゆづる事とする。

本研究に當り終始御鞭撻を賜つた恩師朝比奈泰彦先生並に所長桑田智博士に心から御禮申し上げます。又元素分析を擔當された鈴木、菅、邊見、小森の諸氏に感謝します。

實 験 の 部

2-Methylmercapto-4-methyl-6-chloro-pyrimidine 2-Methyl-mercapto-4-methyl-6-hydroxy-pyrimidine 156.2g をオキシ鹽化磷 470cc と加熱し、3時間還流させた後過剰のオキシ鹽化酸を減壓下に溜去し、殘渣を碎氷上に注ぐと結晶が析出する。吸濾、水洗、風乾後、減壓蒸溜を行い Kp₂ 97—99° の溜分を集める。本品は溜出後結晶化し、Fp 33° を示す。收量 150g (85%)。C₆H₇N₂S·Cl 計算値 C 41.26, H 4.04, N 16.04, S 18.36, Cl 20.30。實驗値 C 40.98, H 4.03, N 16.12, S 18.11, Cl 20.70

2-Methylmercapto-4-methyl-pyrimidine 上記クロル體 69.6g を 695cc の 50% アルコールに溶かし、150g の亜鉛末を加えて攪拌下に 6 時間加熱還流させた後濾過する。濾液を半量となる迄濃縮し、冷後析出する油狀物質をベンゾールで抽出、芒硝で脱水、活性炭で脱色後溶媒を溜去し、殘液を減壓下に蒸溜し Kp₁ 78—80° の溜分を集める。

本品は無色油狀物質で、空氣中に放置すると次第に赤色に着色する。收量 39g (70%) C₆H₈N₂S 計算値 C 51.40, H 5.75, N 19.98 實驗値 C 51.38, H 6.28, N 19.50。

Pikrate 上記物質 0.5g を、0.8g のピクリン酸を飽和させたエーテル溶液に加え、一夜放置し析出する結晶をアルコールから再結晶する。淡黄色稜柱狀結晶、Fp 108—110°。C₁₂H₁₈O₇N₅S 計算値 C 38.81, H 3.53。實驗値 C 38.99, H 3.11。

2-Hydroxy-4-methyl-pyrimidine Hydrochloride 上記メチルメルカプト體 50g を 100cc の濃鹽酸と 130—140° に 2 時間加熱還流させた後、減壓濃縮すると結晶が析出して固結する。之を熱湯に溶かし活性炭で脱色後再び濃縮すると、Zp 237° の淡黄色結晶が得られる。收量 47g (90%)。

本品は水に可溶、アルコールに難溶、エーテルに不溶。少量の水又は 100 倍のアルコールから再結晶すると Zp 241° (220° 附近から收縮する) の無色柱狀結晶となる。C₅H₇ON₂Cl 計算値 C 40.97, H 4.81, N 19.11, Cl 24.19。實驗値 C 40.44, H 5.34, N 19.52, Cl 24.57。

2-Chloro-4-methyl-pyrimidine (a) 上記鹽酸鹽 14.7g に 10% 苛性ソーダ溶液 80cc を加え減壓下に蒸發乾涸すると、2-hydroxy體のナトリウム鹽と食鹽との混合物が得られる。次に之を 80cc のオキシ鹽化磷中に氷冷、攪拌しながら少量宛加え、數時間加熱還流させ、減壓下に過剰のオキシ鹽化磷を溜去し、碎氷で分解後、10° 以下で苛性ソーダを加えてアルカリ性とし食鹽で鹽析、ベンゾールで抽出する。ベンゾール溶液を芒硝で脱水し、溶媒を溜去すると、殘溜する油狀物質は結晶化する。石油ベンゼンから再結晶、無色板狀結晶、Fp 48°, Kp₂₅ 101°。收量 7.0—9.6g (55—75%)。

本品は水に可溶、アルコール、エーテル、ベンゾールに易溶、石油ベンゼンにやや難溶。C₅H₅N₂Cl 計算値 C 45.72, H 3.92, N 21.80, Cl 27.58。實驗値 C 47.04, H 4.25, N 21.96, Cl 27.85。

(b) 2-Hydroxy-4-methyl-pyrimidine の鹽酸鹽を 3 倍量のオキシ鹽化磷と 2—3 時間加熱還流さすと Fp 48°

の結晶が得られ、上記 2-Chloro-4-methyl-pyrimidine と混融しても、融點の降下を示さない。但し収量は約10%以下である。

2-*N*⁴-Acetylsulfanilamido-4-methyl-pyrimidine (Acetylsulfamerazine) *N*⁴-Acetylsulfanilamide 10.7g (0.05 モル), 2-Chloro-4-methyl-pyrimidine 6.4g (0.05 モル), 及び無水炭酸カリ 10.4g (0.075 モル) を混合し、190~200° に加熱すると熔融と同時に發泡して反應する。30分間同温度に保つた後 200cc の水に溶かし、活性炭で脱色、醋酸又は鹽酸で中和すると結晶が析出する。之を稀アセトンから3回再結晶すると Fp 245° の無色柱狀結晶となる。収量 12.2g (80%)。

本品は Acetylsulfanilyl Chloride と 2-Amino-4-methyl-pyrimidine とから合成した Acetylsulfamerazine と混融しても融點の降下を示さない。C₁₃H₁₄O₃N₄S 計算値 C 50.97, H 4.61, N 18.29, S 10.47. 實驗値 C 50.78, H 4.40, N 18.55, S 10.30.

2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidine (Sulfamerazine) 上記アセチル體 13.2g を 66cc の10%苛性ソーダ溶液と30分間加熱した後、醋酸又は鹽酸で中和する。収量 10.5g (80%)。稀アセトンから再結晶すると、Fp 231° の無色柱狀又は板狀結晶となり、2-Amino-4-methyl-pyrimidine を用いて合成した 2-Sulfanilamido-4-methyl-pyrimidine と混融して融點の降下を示さない。C₁₁H₁₂O₂N₄S 計算値 C 49.98, H 4.58, N 21.20, S 12.13. 實驗値 C 50.24, H 4.57, N 20.89, S 11.75.

武田薬工研究所 (昭和24年3月11日受理)

Summary

1) 2-Methylmercapto-4-methylpyrimidine, 2-hydroxy-4-methyl-pyrimidine hydrochloride and 2-chloro-4-methylpyrimidine were synthesized.

2) 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidine (Sulfamerazine) was synthesized with a good yield by the condensation of *N*⁴-acetyl-sulfanilamide and 2-chloro-4-methylpyrimidine under the presence of alkali carbonate.

(Received March 11, 1949)

142. 松川泰三, 太田武八郎: Pyrimidine 化合物の合成研究 (第4報) (Sulfamino-pyrimidine誘導體の合成に就いて その4)

Taizo Matsukawa and Buhachiro Ohta: Syntheses of Pyrimidine Compounds. IV. Syntheses of Sulfaminopyrimidines. (4) (Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

先に著者等は、*N*⁴-Acetylsulfanilamide と 2-Chloro-pyrimidine 類とを炭酸アルカリの存在下で加熱熔融させると、容易に縮合を起して好収得率で 2-Sulfanilamido-pyrimidine 類が得られる事を認めたが、前報¹⁾ ではそれらの中 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidine の合成法のみに就いて述べた。本報では更に 2-Sulfanilamido-pyrimidine (Sulfadiazine) 及び 2-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidine (Sulfamethazine) の合成法を報告する。2-Chloro-pyrimidine は未だ文献に見當らないので、次の方法によつて合成し、元素分析及びその誘導體等によつて確認した。2-Chloro-4,6-dimethylpyrimidine の合成は、Angerstein²⁾ の方法に従つた。Wheeler は Methylpseudo-thiourea の HI 鹽から 2-Methylmercapto-6-hydroxypyrimidine³⁾ [I] を造り、その鹽化鹽に五鹽化磷とオキシ鹽化磷との混合物を作用させて 2-Methylmercapto-6-chloropyrimidine⁴⁾ [II] を得ているが、著者等は Methylpseudothiourea の硫酸鹽を用いて [I] を合成し、之をそのままオキシ鹽化磷と加熱反應させて容易にクロル體 [II] が得られる事を知つた。次に [II] を Johnson の方法に従い稀アルコール溶液中亜鉛末で脱クロル化して 2-methylmercapto-pyrimidine⁵⁾ [III] に變えた。Johnson は 2-Ethylmercapto-pyrimidine

1) 松川, 太田: 本誌 69, 489

2) Angerstein: Ber., 34, 3956 [1901].

3) Wheeler: Am. Chem. J., 29, 483 [1903].

4) Wheeler: Am. Chem. J., 33, 447 [1905].

5) Johnson: J. Am. Chem. Soc., 38, 1388 [1916]; ibid., 38, 1562.