2) By the reduction of 2,6-dichloropyrimidines with 50% EtOH and Zn dust, or with benzene, 5% NH_3 -containing saturated NaCl solution and Zn dust, 2-chloro compounds were obtained. The yield is much better by the latter method.

(Received July 4, 1949)

33. 松川泰三, 太田武八郎: Chloropyrimidine 化合物の還元 (その2)
(Pyrimidine 化合物の合成研究 第6報)

Taizo Matsukawa and Buhachiro Ohta: Syntheses of Pyrimidine
Compounds. VI. Reduction of Chloropyrimidines. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で, 2,6-dichloropyrimidine 化合物にアンモニアアルカリ性で亜鉛末を作用させると容易に6位のクロルだけ還元されて2-chloropyrimidine 化合物が極めて収量よく生成する事を報告した。其後更にこの還元法を種々の6-chloro 体に適用した所何れも良好な結果が得られたので此処に報告する。

曾て Johnson¹⁾は 2-methylmercapto-6-chloropyrimidine を水又は50%アルコール中亜鉛末と煮沸して還元し約70%の収率で2-methylmercaptopyrimidine を得た。著者等は6-chloro 体を2倍量のベンゾールに溶解し、之に5%のアンモニアを含んだ飽和食塩水5倍量と亜鉛末3倍量とを加え3時間かきまぜながら加熱反応させ、後ベンゾール溶液を処理して2-methylmercaptopyrimidine を得た。その picrate は mp 89~91° を示す。この方法によると分離操作は極めて簡単で、粗製品は殆んど定量的に得られ、精製しても80~85%の収率で純品が得られる。又前報で²⁾、2-methylmercapto-4-methyl-6-chloropyrimidine を50%アルコール中亜鉛末で還元して70%の収率で2-methylmercapto-4-methylpyrimidine を得たが、之を上記の方法で還元すると目的物が90%以上の収率で得られる。更に2-methylmercapto-4,6-dichloropyrimidine からは同様の方法により2-methylmercaptopyrimidine が85%の収率で得られ、その picrate は mp 89~91° を示し、先に得たものと混融しても融点の降下を示さない。

Gabriel は³⁾は2,4-dimethyl-6-chloropyrimidine を多量の水中で亜鉛末と加熱還元後昇汞塩とし、之をアルカリで分解して約60%の収率で2,4-dimethylpyrimidine を得ているが、この際前述の還元法を適用すると約70%の収率で容易に目的物が得られる。然し本品は水に易溶性のため約20%が食塩水中に残存するので、苛性アルカリを少量加えベンゾール又はエーテルで抽出しなければならない。

尙此還元法を実施する場合生成物に不溶でベンゾールに可溶の時はアンモニア含有飽和食塩水を使用しなくても、前報で報告したように、希アンモニア水或はアンモニア含有希アルコールで良好な結果が得られる。次にその例を挙げる。

2-methylmercapto-4-phenyl-6-hydroxypyrimidine をオキシ塩化磷でクロル化すると mp 59~60.5° の6-chloro 体得られる。之をベンゾールに溶解し、5%アンモニアを含有する50%アルコール及び亜鉛末を加えて加熱し、還元終了後ベンゾール溶液を処理すると mp 86~87.5° の2-methylmercapto-4-phenylpyrimidine が94%の収率で得られ、その picrate は mp 175~176.5° を示す。

2-methylmercapto-4-methyl-5-bromo-6-hydroxypyrimidine をオキシ塩化磷でクロル化すると mp 71~73.5° の2-methylmercapto-4-methyl-5-bromo-6-chloropyrimidine となる。之を上記の例と全く同様にし還元すると5位と6位のハロゲンは共に還元せられて2-methylmercapto-4-methylpyrimidine が約90%の収率で得られる。尙先に2,6-dichloro-4-methyl-5-bromopyrimidine をこの方法で還元した時、先ず初めに5位のブロムが還元されると報告したが、この場合もやはり同様で、最初にブロムが還元された後クロルが還元され

1) Johnson: J. Am. Chem. Soc. **38**, 1388, 1562, [1916].

2) 松川, 太田: 本誌. **69**, 489 [昭 24].

3) Gabriel: Ber. **35**, 1576 [1902].

る。即ち還元を短時間で止めて、そのベンゾール溶液を処理すると殆んど定量的に 2-methylmercapto-4-methyl-6-chloropyrimidine が得られる。尙 Johnson⁴⁾ は 2-methylmercapto-5-bromo-6-chloropyrimidine を 50% のアルコール中で亜鉛末と 15 分間煮沸して約 40% の収率で 2-methylmercapto-5-bromopyrimidine を捕捉し、5 位のブロムより先に 6 位のクロルが還元されると報告しており、著者等の実験とはその結果が異つてゐるが、之は恐らく 4 位に存在するメチル基の影響と考えられる。

2-amino-4-methyl-6-chloropyrimidine の還元を最初に行つたのは Gabriel 等⁵⁾ 之を多量の水中で亜鉛末と加熱し、かなり面倒な処理の後約 45% の収率で 2-amino-4-methyl-pyrimidine を得ている。其後多数の方法が特許或は誌上に報告されているが、最近津田等⁹⁾ は苛性ソーダと亜鉛アマルガムとを用いて 75% の収率を得ている。氏は其他二三の方法を掲げ、Gabriel の方法によればアルカリの添加で飛躍的に収率を上げ得ると述べている。著者等もこの還元を希アルコール中塩化アンモンの存在下に亜鉛末を用い収率を 80~85% に上昇させる事が出来たが、更に此際前記の還元法を應用した所生成物がベンゾールに難溶のため失敗に終つたので、ベンゾールを用いずに 6-chloro 体を 5% アンモニア水 5 倍量と 3 倍量の亜鉛末と共に 6 時間加熱還元して、約 80% の収率で 2-amino-4-methyl-pyrimidine を得た。

終りに本研究に当り終始御鞭撻を賜りました朝比奈泰彦先生、研究所長桑田博士に謹謝致します。又元素分析を担当された鈴木、菅、辺見、小林の諸氏に感謝致します。

實 験 の 部

2-methylmercapto-6-chloropyrimidine の還元 (2-methylmercapto-pyrimidine の生成). クロル体 40g を 80cc のベンゾールに溶解し、之に 5% のアンモニアを含んだ飽和食塩水 200cc と亜鉛末 120g とを加えて 3 時間かきまぜながら加熱還流させた後濾過し、濾取した亜鉛泥をベンゾールで洗い、洗液と濾液のベンゾール層とを併せて芒硝で脱水後、溶媒を溜去し、残留する無色油状物質を減圧下に蒸溜し bp₁₆ 102~103° の溜分を集める。収量 24~26g. (80~85%). C₅H₆N₂S 計算値 C 47.59, H 4.79, 実験値 C 47.49, H 5.07.

picrate: 上記物質のエーテル溶液にピクリン酸のエーテル溶液を加えて暫時加温すると結晶が析出する。之を少量のエーテルから再結晶すると mp 89~91° の淡黄色柱状結晶となる。C₁₁H₉O₇N₅S 計算値 C 37.18, H 2.55, 実験値 C 36.85, H 2.55.

2-methylmercapto-4-methyl-6-chloropyrimidine の還元 (2-methylmercapto-4-methylpyrimidine の生成). 前例と全く同一の処方で 4 時間反応させた後同様に処理すると、bp₁₃ 110~112° の溜分 28g (92%) が得られる。エーテルを溶媒として造つたその picrate は mp 108~110° を示し、2-methylmercapto-4-methylpyrimidine の picrate と混融しても融点の降下を示さない。

2-methylmercapto-4,6-dichloropyrimidine の還元 (2-methylmercaptopyrimidine の生成). (a) 前例と全く同一の処方で 4 時間反応させると、原料を一部回収する。(b) 上記クロル体のみを半量とし、他は前例と全く同一の処方で 4 時間反応させると、bp₁₃ 98~100° の溜分 10.7g (85%) が得られる。その picrate は mp 89~91° を示し、2-methylmercaptopyrimidine の picrate に一致する。

2,4-dimethyl-6-chloropyrimidine の還元 (2,4-dimethylpyrimidine の生成). クロル体 20g を用いて前例と同一割合の処方で 4 時間反応させた後、ベンゾールで洗い、水層を苛性アルカリでアルカリ性とし、析出する淡黄色油状の物質をエーテルで抽出し、分溜管を付けて調温蒸溜を行うと bp 146~150° の溜分 10.7g (70.5%) が得られる。C₈H₈N₂ 計算値 C 66.64, H 7.46, 実験値 C 66.90, H 7.69.

picrate: エーテルを溶媒として造り、アルコールから再結晶すると mp 136~138° の淡黄色四角板状結晶又は細長い柱状結晶となる。C₁₂H₁₁O₇N₅ 計算値 C 42.73, H 3.29, 実験値 C 42.89, H 3.65.

2-methylmercapto-4-phenyl-6-chloropyrimidine. 2-methylmercapto-4-phenyl-6-hydroxypyrimidine 4.4g をオキシ塩化磷 20cc と加熱還流させると約 10 分間で結晶が溶解する。尙 20 分間還流させた後減

4) Johnson: J. Am. Chem. Soc. 38, 1557. [1916]. 5) Gabriel, Colman: Ber. 32, 2924 [1899].

6) 津田, 小川: 本誌 68, 103 [1948].

圧下に過剰のオキシ塩化磷を溜去し、残液を碎氷で分解すると無色の結晶が析出し、之を 10° 以下でアルカリ性とした後エーテルで抽出し、エーテル溶液を芒硝で脱水した後溶媒を溜去すると残留する無色油状物質は結晶化し mp $55\sim 58^\circ$ を示す。収量 4.6g (98%)。アルコールから再結晶すると無色稜柱状結晶。mp $59\sim 60.5^\circ$ となる。本品は水に不溶、アルコールに可溶、エーテル、ベンゾールに易溶である。 $C_{11}H_9N_2ClS$ 計算値 C 55.81, H 3.83, 実験値 C 55.48, H 3.80。

2-methylmercapto-4-phenyl-6-chloropyrimidine の還元 (2-methylmercapto-4-phenyl-pyrimidine の生成)。 上記クロル体 2g をベンゾール 6cc に溶解し、5%のアンモニアを含有する 50%アルコール 15cc と亜鉛末 6g とを加え、水浴上で3時間かきまぜながら還流させた後吸濾し、ベンゾール洗浄後濾液のベンゾール層と洗液とを併せ、芒硝で脱水して溶媒を溜去すると、残留する無色油状物質は結晶化する。収量 1.6g (94%)。メタノールから再結晶すると mp $86\sim 87.5^\circ$ の無色柱状結晶となる。本品は水に不溶、アルコールに溶け、エーテル、ベンゾールに易溶である。 $C_{11}H_{10}N_2S$ 計算値 C 65.32, H 4.98, S 15.85, 実験値 C 65.05, H 5.38, S 16.15。

picrate: エーテル溶液から造り、アルコールから再結晶すると淡黄色針状結晶, mp $175\sim 176.5^\circ$ となる。 $C_{17}H_{13}O_7N_5S$ 計算値 S 7.43, 実験値 S 7.74。

2-methylmercapto-4-methyl-5-bromo-6-chloropyrimidine. 2-methylmercapto-4-methyl-5-bromo-6-hydroxypyrimidine 20g をオキシ塩化磷 60cc と 1.5 時間加熱還流させた後常法通り処理し、エーテルで抽出すると無色結晶が得られる。収率 95%。メタノールから再結晶すると mp $71\sim 73.5^\circ$ の無色絹糸状結晶となる。本品は水に不溶、アルコールに可溶、エーテル、ベンゾールに易溶である。 $C_6H_9N_2ClBrS$ 計算値 C 28.42, H 2.39, S 12.65, 実験値 C 28.39, H 2.60, S 12.42。

2-methylmercapto-4-methyl-5-bromo-6-chloropyrimidine の還元. (a) 2-methylmercapto-4-methyl-pyrimidine の生成。 上記クロル体 4g を 12cc のベンゾールに溶かし之に 5%のアンモニアを含む 50%アルコール 30cc と 12g の亜鉛末とを加えて3時間かきまぜながら還流させた後処理すると無色油状物質 2g (90%) が残留する。本品は氷冷しても結晶化せずエーテル溶液から picrate を造ると mp $108\sim 110^\circ$ を示し 2-methylmercapto-4-methylpyrimidine の picrate に一致する。

(b) 2-methylmercapto-4-methyl-6-chloropyrimidine の生成。 上例 (a) と全く同一の処方で 20 分間かきまぜながら還流させた後、直ちに室温まで冷却しベンゾール層を処理すると、残留する無色油状物質は結晶化する。収量 3.5g。本品をアルコールから再結晶すると mp 38° の無色針状結晶となり 2-methylmercapto-4-methyl-6-chloropyrimidine に一致する。 $C_8H_7N_2ClS$ 計算値 C 41.26, H 4.04, Cl 20.30, 実験値 C 40.94, H 4.33, Cl 20.57。

2-amino-4-methyl-6-chloropyrimidine の還元 (2-amino-4-methylpyrimidine の生成)。 クロル体 20g と亜鉛末 60g とを 5%アンモニア水 100cc と共に沸騰水浴上で6時間かきまぜながら加熱後吸濾し、30cc の熱湯で3回洗浄、洗液と濾液を併せて放置すると無色の結晶が析出する。之を吸濾、水洗、乾燥すると mp $156\sim 159^\circ$ の結晶 5g が得られる。母液を減圧下に 60cc 迄濃縮し水冷後析出する結晶は 5.5g で mp $153\sim 155^\circ$ を示す。更にその母液を 15cc 迄濃縮し水冷すると微に黄緑色を帯びた結晶 1.5g が得られ、之は 140° で收縮し、 $153\sim 155^\circ$ で溶融する。粗収量は合計 12g (79%)。本品を水から一回再結晶すると mp $159\sim 160^\circ$ を示し 2-amino-4-methylpyrimidine に一致する。尚反應終了後の濾液を直ちに減圧下に 10cc まで濃縮して得られる結晶 13.5g を熱時アセトンで抽出すると mp 約 150° の微に黄色を帯びた結晶 12.1g (80%) が得られる。

武田薬品工業株式会社研究所 (昭和 24 年 7 月 4 日受理)

Summary

Benzene solution of 6-chloropyrimidines with the addition of 5% NH_3 -containing satd. NaCl solution and Zn dust was boiled and reduction products of chlorine were obtained with a good yield. When the product is insoluble in water, a good result can be obtained by using dil. NH_4OH or NH_3 -containing dil. EtOH instead of the satd. NaCl solution with NH_3 . 2-Amino-4-methyl-6-chloropyrimidine gives 2-amino-4-methyl-pyrimidine in good yield by 5% aqua ammonia and Zn dust.

(Received July 4, 1949)