17. 大田正樹, 須藤六郎 : スルフオンピリミジン誘導体の合成研究 (第1報)

Masaki Ohta and Rokurō Sudō : Synthesis of Sulfonepyrimidine Derivatives. I.

(Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology).

P. F. Hu¹⁾ は 2-amino-5-*p*-nitrophenylsulfone-pyrimidine 誘導体の合成研究に就て報告しているが, pyrimidine 核を含む *p*-aminophenylsulfone 化合物に関する報告は未だ見ない. 著者等は 2-amino-4-methyl-6-*p*-aminophenylsulfonepyrimidine, 2-*p*-aminophenylsulfone-4-methyl-6-amino-pyrimidine 及び 2,6-di-(*p*-aminophenylsulfone)-4-methyl-pyrimidine 等の合成に就て報告する.

2,6-dichloro-4-methyl-pyrimidine (I) をアルコール性アンモニアと加圧下に加熱して 2-amino-4-methyl-6-chloro-pyrimidine (II) 及び 2-chloro-4-methyl-6-amino-pyrimidine (III) の二つの異性体が同時に出来ることは Gabriel²⁾ が報告している. 著者等はこの反応が室温でも進行する事を知り一日放置することにより Gabriel と同等の得量で (II) 及び (III) を得た. そして此等の (I), (II) 及び (III) に *p*-nitrothiophenol の Na 塩を作用させて夫々 sulfide, disulfide 誘導体を作り, 更に酸化して sulfone 及び disulfone 化合物を合成し得た.

2-amino-4-methyl-6-chloro-pyrimidine (II) は 2-amino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine から好得量で得られるが,³⁾ 之を *p*-nitrothiophenol の Na 塩とアルコール溶媒中で還流加熱する時は 2-amino-4-methyl-6-

1) C. A. 43, 6634 (1949).

2) Ber. 32, 2921 (1899).

3) Ber. 26, 2551 (1893).

p-nitrophenylmercapto-pyrimidine (IV) mp 214° が生ずる。之を氷醋酸に溶かし過マンガン酸加里で酸化すると pyrimidine 核の 2-位置の amino-基は作用を受けることなく 2-amino-4-methyl-6-*p*-nitrophenylsulfone-pyrimidine (V) mp 203° を得る。之を更に塩化アンモンと鉄粉で還元すると 2-amino-4-methyl-6-*p*-aminophenylsulfone-pyrimidine (VI) mp 238° (decomp) を得る。又一方 (IV) に同様の還元を行つて得られる 2-amino-4-methyl-6-*p*-aminophenylmercapto-pyrimidine (VIII) mp 204° をアセチル化すると (IX) なるモノアセチル化体が得られ、更に同様酸化すると 2-amino-4-methyl-6-*p*-acetylaminophenylsulfone-pyrimidine (VII) mp 228° (decomp) を得る。之は (VI) のアセチル化体と融点等しく混融降下を示さない。

次に著者等は 2-chloro-4-methyl-6-amino-pyrimidine (III) に同様の操作により *p*-nitrothiophenol の Na 塩を作用させて 2-*p*-nitrophenylmercapto-4-methyl-6-amino-pyrimidine (X) mp 170° を作り、之を酸化すると 2-*p*-nitrophenylsulfone-4-methyl-6-amino-pyrimidine (XI) mp 243° を得る。更に還元して 2-*p*-aminophenylsulfone-4-methyl-6-amino-pyrimidine (XII) mp 246° (decomp) を得る。之のアセチル化体 (XIII) mp 250° (decomp) は (X) を還元して得られる 2-*p*-aminophenylmercapto-4-methyl-6-amino-pyrimidine (XIV) mp 179° のアセチル化体 (XV) mp 209° を酸化して得られるものと融点等しく混融降下しない。

2,6-dichloro-4-methyl-pyrimidine (I) に対して 2 モルの *p*-nitrothiophenol の Na 塩を用い、アルコール溶媒中で還流加熱する時は 2,6-di-(*p*-nitrophenyl-mercapto)-4-methyl-pyrimidine (XVI) mp 123° を得。之を酸化すると、2,6-di-(*p*-nitrophenylsulfone)-4-methyl-pyrimidine (XVII) mp 202° を得。之を還元すると 2,6-di-(*p*-aminophenylsulfone)-4-methyl-pyrimidine (XVIII) mp 98° (decomp) を得。之のジアセチル化体 (XIX) mp 225° (decomp) は (XVI) を始めに還元して得られる 2,6-di-(*p*-aminophenylmercapto)-4-methyl-pyrimidine (XX) mp 168° のアセチル化体 (XXI) mp 210° を酸化して得られる 2,6-di-(*p*-acetylaminophenylsulfone)-4-methyl-pyrimidine (XXII) mp 225° (decomp.) と融点等しく混融降下しない。次に (I) に対して 1 モルの *p*-nitrothiophenol の Na 塩を用い、アルコール溶媒中で 3~4 時間室温に放置すると 2-chloro-4-methyl-6-*p*-nitrophenyl-mercapto-pyrimidine (XIII) mp 103° を得る。之をアルコール性アンモニアで処理すると 2-amino-4-methyl-6-*p*-nitrophenylmercapto-pyrimidine (IV) を得る。之は (II) から得られる (IV) と融点等しく混融降下しない。此等反應経過中興味深いことは (VI) (VIII) (XII) (XIV) (XVIII) 及び (XX) 等の diamine 類のアセチル化に就てである。何れの場合に於ても約 3 倍量の無醋を加えて攪拌すると徐々に溶解し直ちに新しい結晶が析出する。此等は夫々モノ又はジアセチル体である。又此等を其儘沸騰点近く迄加熱する時は直ちに結晶が溶解し冷却しても再び結晶が析出しない。水を加えて稀釈すると樹脂状体が析出する。之は -SO₂- 及び -S- 基に於る分解生成物と考えられるが、この点に関しては尙究明中である。

終りに終始御鞭撻賜つた星野敏雄教授に厚く感謝すると共に分析を担当された加藤和夫、和田満子の両氏並びに本実験の一部を担当された学生上島繁美君に謝意を表する。なお本研究は文部省科学研究費を以て実施したものである。

実 験 の 部

2-Amino-4-methyl-6-*p*-nitrophenylmercapto-pyrimidine (IV) 10 g の 2-amino-4-methyl-6-chloro-pyrimidine と *p*-nitrothiophenol の Na 塩 13 g を 100 cc のアルコールに溶かし 4 時間還流加熱する。冷後析出する結晶を濾集し水洗する。粗製品を 10% 塩酸 300 cc と加熱し不溶部分を濾去し、濾液に炭酸ソーダ溶液を加えアルカリ性とし析出する結晶を濾集する。アルコールで再結。黄色針状晶、mp 214°, 得量 13 g。

C₁₁H₁₀O₂N₄S 計算値 N 21.37, 実験値 N 21.28.

HCl 塩 C₁₁H₁₀O₂N₄S-HCl 計算値 N 18.79, 実験値 N 18.28.

2-Amino-4-methyl-6-*p*-nitrophenylsulfone-pyrimidine (V) 4 g の前記 mercaptopyrimidine (IV) を 50 cc の氷醋酸に溶かし、5 cc の水を加え、水冷攪拌下 3 g の過マンガン酸加里を少し宛加え、添加後 1 時間攪拌し、後 H₂O₂ 水を加えて脱色し、約 500 cc の水を加え析出する結晶を濾集する。醋酸エチルで再結、無色針

状品, mp 206° 得量 3.5 g. $C_{11}H_{10}O_4N_4S$ 計算値 N 19.08, 実験値 N 19.00.

2-Amino-4-methyl-6-*p*-aminophenylsulfone-pyrimidine (VI) 0.7 g の塩化アンモンを 40 cc の水に溶かし 60° に加温して 4 g の鉄粉を加え激しく攪拌しながら 60~70° で前記 sulfonepyrimidine のニトロ体 2 g を少し宛加える. 添加後 1 時間 70° で攪拌する. 冷後濾過し, 残渣を約 100 cc の熱アルコールで抽出する. アルコールを減圧溜去し, 残部に水を加え析出する結晶を濾集する. アルコールで再結, 無色針状品, mp 238° (decomp) 得量 1.2 g. $C_{11}H_{12}O_2N_4S$ 計算値 N 21.21, 実験値 N 21.30.

Acetate (VII) 無色針状品, mp 228° (decomp)- $C_{13}H_{14}O_3N_4S$ 計算値 N 18.30, 実験値 N 17.60.

2-Amino-4-methyl-6-*p*-aminophenylmercapto-pyrimidine (VIII) 前記 mercaptopyrimidine のニトロ体 (IX) を (VI) と同様に還元する. アルコールで再結, 無色針状品, mp 204°.

Acetate (IX) 無色針状品 mp 224°.

2-Amino-4-methyl-6-*p*-acetylamino-phenylsulfone-pyrimidine (VII) 前記 acetate (IX) を (V) と同様に酸化する. アルコールで再結, 無色針状品, mp 228° (decomp). 之は前記 sulfonepyrimidine の acetate (VII) と融点一致し混融降下を示さない.

2-*p*-Nitrophenylmercapto-4-methyl-6-amino-pyrimidine (X) 2-chloro-4-methyl-6-aminopyrimidine 2.5 g と *p*-nitrothiophenol Na 塩 3 g を 30 cc のアルコールに溶かし, 2 時間還流加熱する. 析出する結晶を濾集し水洗する. アルコールで再結, 無色ブリズム状品, mp 170°, 得量 3 g. $C_{11}H_{10}O_2N_4S$ 計算値 N 21.37, 実験値 N 21.25.

2-*p*-Nitrophenylsulfone-4-methyl-6-amino-pyrimidine (XI) 前記 2 g の mercaptopyrimidine (X) を (V) と同様酸化する. アルコール再結, 無色微針状品, mp 243°. 得量 1.5 g. $C_{11}H_{10}O_4N_4S$ 計算値 N 19.03, 実験値 N 19.03.

2-*p*-Aminophenylsulfone-4-methyl-6-amino-pyrimidine (XII) 前記 sulfonepyrimidine のニトロ体 (XI) を (VI) と同様に還元する. アルコールで再結, 無色片状品, mp 246° (decomp) $C_{11}H_{12}O_2N_4S$ 計算値 N 21.21, 実験値 N 21.46.

Acetate (XIII) 無色針状品 mp 250° (decomp). $C_{13}H_{14}O_3N_4S$ 計算値 N 18.30, 実験値 N 17.93.

2-*p*-Aminophenylmercapto-4-methyl-6-amino-pyrimidine (XIV) 前記 mercaptopyrimidine のニトロ体 (X) を同様に還元する. 50% アルコール再結, 無色片状品, mp 179°. $C_{11}H_{12}N_4S$ 計算値 N 23.13, 実験値 N 23.52.

Acetate (XV) アルコールで再結, 無色針状品, mp 210°. $C_{13}H_{14}ON_4S$ 計算値 N 20.43, 実験値 N 19.64. 之を (VII) と同様に酸化すると mp 250° (decomp) の無色針状品を得る. (XIII) に融点一致し, 混融降下を示さない.

2,6-Di-(*p*-nitrophenylmercapto)-4-methyl-pyrimidine (XVI) 3 g の 2,6-dichloro-4-methyl-pyrimidine (I) と 6 g の *p*-nitrothiophenol の Na 塩を 80 cc のアルコールに溶かし, 2 時間還流加熱する. 冷後析出する結晶を濾集水洗する. アルコール-ベンゼンで再結, 淡黄色ブリズム状品, mp 128°, 得量 4 g.

$C_{17}H_{12}O_4N_4S_2$ 計算値 N 14.00, 実験値 N 14.15.

2,6-Di-(*p*-nitrophenylsulfone)-4-methyl-pyrimidine (XVII) 3 g の前記 mercaptopyrimidine (XVI) を氷醋 50 cc 中 3 g の過マンガン酸加里で酸化する. 醋酸エチルで再結, 無色片状品, mp 202°. 得量 2 g.

$C_{17}H_{12}O_6N_4S_2$ 計算値 N 12.03, 実験値 N 12.30.

2,6-Di-(*p*-aminophenylsulfone)-4-methyl-pyrimidine (XVIII) 塩化アンモン 1.7 g, 鉄粉 16 g, 160 cc の水の中で前記デニトロ体 (XVII) 2 g を 60~70° で還元する. アルコール抽出後 10% 塩酸に溶かし, 不溶部分を濾去し, 炭酸ソーダ溶液でアルカリ性とし析出する結晶を濾集する. 数度この操作を繰返し活性炭で脱色精製する. 淡黄色微針状品 mp 98° (decomp), 得量 0.5 g. $C_{17}H_{16}O_4N_4S_2$ 計算値 N 13.86, 実験値 N 13.48.

Acetate (XIX) 無色針状品 mp 225° (decomp). $C_{21}H_{20}O_6N_4S_2$ 計算値 N 11.47, 実験値 N 10.82.

2,6-Di-(*p*-aminophenylmercapto)-4-methyl-pyrimidine (XX) 前記の di-mercaptopyrimidine のデニト

ロ体 (XVI) 2 g を (XVIII) と同様に還元精製する。アルコールで再結。無色プリズム状晶, mp 168°. 得量 1 g. $C_{17}H_{16}N_4S_2$ 計算値 N 16.47, 実験値 N 15.92.

Acetate (XXI) 無色針状晶, mp 210°. $C_{21}H_{20}O_2N_4S_2$ 計算値 N 13.20, 実験値 N 13.88. 之を酸化すると mp 225° (decomp) の結晶を得る。之は disulfone の acetate (XIX) に一致し混融降下を示さない。

2-Chloro-4-methyl-6-*p*-nitrophenylmercapto-pyrimidine (XXII) 2 g の 2,6-dichloro-4-methyl-pyrimidine (I) と 2 g の *p*-nitrothiophenol の Na 塩を 30 cc のアルコールに溶かし時々振盪して室温で放置する。3~4 時間後 *p*-nitrothiophenol Na 塩の色が消失して結晶析出する。濾集し水洗する。醋酸エチルで再結。無色プリズム状晶 mp 103°, 得量 2.5 g. $C_{11}H_9O_2N_3ClS$ 計算値 N 14.95, 実験値 N 15.20.

(XXII) 2 g をアルコール性アンモニア 20 cc に溶かし、耐圧瓶中 6 時間湯煎上で加熱し、冷後アルコールを溜去し、残部に水を加え析出する結晶を濾集する。アルコールで再結。mp 214°, 黄色針状晶、之は 2-amino-4-methyl-6-*p*-nitrophenylmercapto-pyrimidine (IV) に一致し混融降下を示さない。

東京工業大学有機化学教室

Summary

Details are given on the syntheses of 3 kinds of sulfone-pyrimidines, viz. 2-Amino-4-methyl-6-*p*-aminophenylsulfone-, 2-*p*-aminophenylsulfone-4-methyl-6-amino- and 2,6-di-*p*-aminophenylsulfone)-4-methyl-pyrimidines. (Received February 24, 1950)

18. 大田正樹：アセトン置換体のブロム化について

Masaki Ohta : Bromination of Substituted Acetones.

(Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology)

著者は先に *p*-nitrophenoxyacetone (I), *p*-nitrophenylmercapto-acetone (II) 及び *p*-nitrobenzenesulfoneacetone (III) のブロム化に就て調べ、ブロム化体の構造並に性質をチアゾール誘導体の生成に依て明かにしたが、之等三つの類似化合物のブロム化に対する性質及びブロム化体の性質にかなりの相違が認められる。

即ち (I) は不安定な α -ブロミドと安定な γ -ブロミドを同時に生成するが Br の α - γ 移動は起らない。

(II) は不安定な α -ブロミドのみを生じ、 γ -ブロミドは得られない。(III) は先づ α -ブロミドを生じ、之は HBr の存在で γ -ブロミドに変化する。以上の結果を Kröhnke 氏等²⁾ のアセト醋酸エステル或はベンゾイルアセトンのブロム化に関する考え方を基礎として考察を試みた。アセト醋酸エステルのように極めてエノル化の起り易いものは、ブロム化がエノル型で起るため反応速度も極めて速い。(I), (II) 及び (III) はエノル型は殆んど存在しないと考えられる。ベンゾール中でブロム化すると α -メチレン基の活性は (III) が最も大であるにも拘らず (I) 及び (II) の方が著しく速い。之は (I) 及び (II) では Br は先づ O 又は S の遊離電子対に作用し、次に分子内のブロム化され易い位置に移る為と考えられる。然るに氷醋酸中でブロム化すると (III) が最も速く (II) (I) の順に遅くなるが之はブロム化がイオン反応に依て進行するため最も強い陰性基である $-\text{SO}_2$ -基 (従つて最も活性大なるメチレン基) を有する (III) が最も速く、S, O の順に陰性を減ずる為と考えられる。

Kröhnke はアセト醋酸エステル及びベンゾイルアセトンのブロム化に於ては先づ α -ブロミドを生じ之は HBr の存在で γ -に移るがこの機構は次の如く α -ブロミドが HBr を酸化して Br_2 を遊離し、之が γ -のメチル基をブロム化するものと考えた。

1) 本誌 69, 93 (1949); 本誌 70, 305 (1950). 2) Kröhnke, Timmler : Ber 69, 614 (1936).