392. 山田俊一, 藤田公司, 有田淳一郎: 2-アミノ-ピリミジンの合成

Shun-ichi Yamada, Tadashi Fujita and Jun-ichiro Arita :

Synthesis of 2-Aminopyrimidine.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.*)

2-Aminopyrimidine の合成法としては、マロン酸エステル、リンゴ酸、フォルミル酢酸エステルを原料とする方法、或はフルフロールを原料とする方法¹⁾ 等あるも、何れも中間にクロルピリミジン体を経由する方法である。又 β -ethoxyacrolein acetal,²⁾ propargylic aldehyde acetal³⁾ 等を原料として 2-aminopyrimidine を直接合成する方法もあるが、その原料の合成に困難な点が多い。著者等は sulfadiazine の合成⁴⁾ に用いた極めて合成の容易な 1-bromo-3,3-dichloropropyl acetate (I)、及び β , β -dichloropropionaldehyde acetal (II) とグアニジン塩類とを反應せしめて得量良く 2-aminopyrimidine (III) を得た。

(I) と硫酸グアニジンとを濃硫酸中で反應せしめる際は約 45% の得量で (III) が得られるが、この他に mp 236~238° の白色板状晶を副生する。この化合物は水、アルカリに不溶、塩酸に可溶で昇華性を有し、ハロゲンとの定性反應(バイルスタイン反應)陽性で、アルコール中、亜鉛末で還元する際は容易に (III) となる。水に不溶な為 (III) との分離は容易である。本化合物は文献⁵⁾記載の (III) をブロム化して得た 2-amino-5-bromopyrimidine (IV) と同一化合物なることを確認した。(II) を原料とする (III) の合成法に就いては日本特許第 164,895 号に β, β -dichloropropionaldehyde diethyl acetal と炭酸グアニジンとを約 50% 硫酸中で 80° で 12 時間反應せしめているが、その得量の記載がない。又 β, β -dichloropropionaldehyde diethyl acetal は β, β -dichloropropionaldehyde をアセタル化して合成すると記載されているが、沸点其他の性質の記載なく、著者等の調査では其他の文献に本化合物を発見することが出来なかつた。著者等は sulfadiazine の合成研究よりヒントを得て (II) と硫酸グアニジンとを濃硫酸中で反應せしめて 72% の得量で (III) の得られることを知つた。然しこの濃硫酸中の反應では、反應後これを氷水中に投入して強アルカリ性となし溶媒で抽出する操作を必要とし、操作中、芒硝の析出著しく取扱ひ極めて困難である。この欠点を除去する目的で、乾燥塩酸ガスを含有する無水アルコール中に塩酸グアニジンと (II) を加え反應せしむる事に依り、極めて容易に得量良く (III) の塩酸塩の得られることを知つた。この反應で硫酸グアニジンと硫酸を用いる際は生成せる (III) の硫酸塩は飴状を呈し結晶として得ることは困難である。又無水アルコール中、アルコールート或は苛性アルカリを縮合剤として反應せしむる方法では僅かに (III) の生成を認めるのみで製法としては成立しない。

本研究実施に当り、終始懇篤なる御指導を賜った菅沢重彦先生に衷心より深謝し、又種々激勵を賜った田辺製薬株式会社生産部長兄玉国美博士、大阪研究所長秦順治氏に深謝する。

実 験 の 部

2-Aminopyrimidine (III) (第1法) 硫酸グアニジン 4.3 g を濃硫酸 40 cc に加え、これに (I) 10 g (蒸留直後の無色のもの) を徐々に滴下し約 6 時間 30° 前後で攪拌反應せしむ。ハロゲン水素ガスを盛んに発生する。ガスの発生が弱まった後、赤色を呈した反應液を氷水中に注入し、ソーダ灰で中和し更に苛性ソーダを

* Honjokawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.

1) 柳田, 福島: 本誌 **71**, 39 (1951).

2) 日本特許 164,895.

3) Price, Moos: J. Am. Chem. Soc. **67**, 207 (1945). 4) 本誌 **71**, 1360(1951).

5) English, Clark: J. Am. Chem. Soc. **68**, 453 (1946).

加えて強アルカリ性となし、エーテル抽出する。無水炭酸加里で乾燥後、エーテルを留去し残渣に少量の水を加え不溶物を濾去す。水層は更に塩析してエーテル抽出し無水炭酸加里を加え乾燥後エーテルを留去し、白色針状品の mp 120~122° の粗 (III) 1.7 g を得。これを昇華精製し純白色結晶。mp 124°。常法に依り得た (III) と混融するも融点降下せず。Picrate: mp 237°; 含水メタノールより再結晶。C₁₀H₈O₇N₆ 計算値 N 26.09, 実験値 N 25.71。

水に不溶物は粗製品として白色結晶 1.2 g を得。熱湯から再結晶し mp 238° の白色板状品。(III) の水溶液にブロム水を滴下して得た (IV) と混融するも融点降下せず。また本化合物をアルコール中亜鉛末で還元する時、容易に (III) となる。

(第2法) (イ) 濃硫酸中の反応濃硫酸 50 g 中に硫酸グアニジン 5 g を溶解し、20° 前後で攪拌下 (II) を滴下反応せしむ。滴下に従い赤色に着色し塩酸ガスを盛んに発生する。6 時間攪拌反応後、1 夜放置、得られた赤色透明液を氷水中に注入し、炭酸加里で中和、更に苛性ソーダで充分塩析しエーテルで抽出して無水炭酸加里を加えて乾燥後、溶媒を留去し mp 120~122° の粗 (III) 3.2 g を得。72.5%。これを昇華精製し、mp 125°。常法に依り得たものと混融するも融点降下せず。

(ロ) アルコール中、乾燥塩酸ガスに依る反応 塩酸グアニジン 5 g を無水アルコール 60 cc 中に加え、これに乾燥塩酸ガス 20 g を吸収せしめ、更に (II) 12 g を加え氷室中に 5 日間放置する時 (III) の塩酸塩の結晶析出し来る。アルコールより再結晶し mp 186° の目的物 5.2 g を得。別法に依り得た (III) の塩酸塩と混融するも融点降下せず。更にアルコール濾液洗液を合し、これよりアルコールを回収し残渣に少量の水を加え苛性ソーダを加えてアルカリ性となしエーテル抽出する時更に (III) 0.4 g を得。総収率 83.4%。

田邊製薬株式会社大阪研究所

Summary

Guanidine salts were condensed with 1-bromo-3,3-dichloropropyl acetate (I) or β,β -dichloropropione acetal (II) in conc. sulfuric acid or in alcohol containing hydrochloric acid by which 2-aminopyrimidine was obtained in a good yield. A small amount of 2-amino-5-bromopyrimidine was formed at the same time when (I) was used as the starting material.

(Received July 10, 1951)

393. 佐藤治樹: *p*-Ethylsulfonylbenzaldehyde Thiosemicarbazone の合成研究

Haruki Satoh*: Synthesis of *p*-Ethylsulfonylbenzaldehyde Thiosemicarbazone.

(Research Laboratory, Morinaga Medical Products Co., Ltd.*)

Benzaldehyde の *p*-位に置換基を有する thiosemicarbazone 類の中で、置換基が acetyl amino は “Tibi-one” であるが、其の他 OH, CH₃O, CH₃SO₂, C₂H₅SO₂, *n*-C₃H₇SO₂ 等が結核菌に対して有効であると言われていたが、其中で C₂H₅SO₂ を持つものが特に効力が顕著である¹⁾²⁾³⁾。著者は此の *p*-ethyl sulfone benzaldehyde thiosemicarbazone を合成し、結核及び癩の臨床実験に使用して比較的好結果を得た⁴⁾。本化合物は thiosemicarbazide と ethylsulfonylbenzaldehyde の縮合によつて得られるが、此の aldehyde は対応するメチル化合物即ち *p*-tolylethyl sulfone から誘導した。

p-tolylsulfonyl chloride (I) を亜鉛末、鉄粉又は亜硫酸ソーダ等により還元して sulfinic acid となし⁵⁾、此のナトリウム塩 (II) をハロゲンエチルによつて ethyl sulfone (V) とする。又 chloride (I) を thiocresol (III) (mp 43°) まで還元し、之をエチル化して得た ethyl sulfide (IV) (bp 220~225°) を酸化しても (V) が得ら

* Present Address: Tokyo Branch, Gohei Tanabe & Co., Ltd. 2-chōme, Hon-cho, Chyūō-ku, Tokyo

1) E. Hoggarth, A. R. Martin: Brit. J. Pharm. 4 248 (1949); 5 188 (1950).

2) A. Spinks: Ibid: 4, 254 (1949).

3) R. J. W. Rees, J. M. Robson: Ibid. 6, 83 (1951).

4) 島本: 日本医事新報 No. 1407; 診断と治療 38, No. 9.

5) Org. Synth: Coll. Vol. I, 536.