277. 松川泰三, 白川研藏: 2-Aminopyrimidine 誘導体の合成

Taizo Matsukawa and Kenzo Sirakawa: Syntheses of
2-Aminopyrimidine Derivatives.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

著者等は先に¹⁾ 2-chloropyrimidine 及び 2-chloro-4-methylpyrimidine を benzylamine 類と縮合させ数種の 2-benzylaminopyrimidine 類を得たが、今回はアニリンとの縮合を試み夫々 2-anilinopyrimidine 及び 2-anilino-4-methylpyrimidine を得た。

2-anilinopyrimidine は既に Johnson 等²⁾ が 2-anilino-6-chloropyrimidine の還元によつて得ているが、著者等の標品は氏等の記載する性状によく一致する。また Johnson 等²⁾ が 2-anilinopyrimidine を合成した方法に従つて 2-anilino-4-methylpyrimidine を合成した。即ち 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine とアニリンとを加熱縮合させて 2-anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine とし、之をオキシ塩化磷で 6-クロル体にした後亜鉛末で還元して目的物を得たが、本品は上記の 2-chloro-4-methylpyrimidine とアニリンとから得た標品とよく一致した。尙 Curd 等⁴⁾ も同様な方法で 2-anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine 及び 6-chloropyrimidine を得ており、その原報を入手していないので詳細な合成法に就いてはまだ不明であるが、融点は何れも著者等の標品と一致している。

2-alkylmercaptopyrimidine 類とアミノ化合物との縮合反応におけるピリミジン核の置換基の影響について Johnson 等²⁾ は 6 位に水酸基を有するピリミジン即ち 2-ethylmercapto-6-hydroxypyrimidine はアニリンと容易に反応して 2-anilino-6-hydroxypyrimidine を生成するが、1-methyl-2-ethylmercapto-6-pyrimidone 及び 2-ethylmercapto-5-ethoxy-6-hydroxypyrimidine は何れもかなり縮合が行われ難いことを述べている。また Curd 等は 2-methylmercapto-4,6-dimethylpyrimidine とアニリンを長時間煮沸反応させて 2-anilino-4,6-dimethylpyrimidine を得ているが、収率は極めて僅少である。著者等は上述の様にアニリンと 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine とを反応させ容易に縮合が起ることを認めたが、更に 2-methylmercapto-4-methylpyrimidine とアニリンとの反応を試みたところ長時間高温に加熱して漸く少量の目的物が得られた。本品は上記二方法で得た 2-anilino-4-methylpyrimidine と全く同一物質である。この様に 6 位における水酸基の有無が 2-alkylmercaptopyrimidine 類とアミノ化合物との縮合に著しい影響を及ぼす事は先に松川等⁵⁾ がスルホンアミド化合物との縮合反応で経験した事実とよく一致する。更に著者等は 2-methylmercapto-4-methyl-6-methoxypyrimidine とアニリンとの反応を試みたが、この場合には目的とする 2-アニリノ体は得られなかつた。なお原料に用いた 6-メトキシ体は 2-methylmercapto-6-chloropyrimidine にメタノール性水酸化カリウムを作用させて合成した。

次に著者等は脂肪族アミンとして 4-amino-1-diethylaminopentane を選び、之と 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine とを加熱反応させたところ 2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methyl-6-hydroxypyrimidine が得られた。之をオキシ塩化磷で 6-クロル体となし、亜鉛末で還元して 2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methylpyrimidine を合成した。

一方 Price 等⁶⁾ は抗マラリア剤の合成研究の際 4-amino-1-diethylaminopentane と 2-chloro-4,6-dimethylpyrimidine 及び 2-chloro-4-methyl-6-methoxypyrimidine とを反応させ、それぞれ 2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4,6-dimethylpyrimidine 及び 2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methyl-

* Jyusonishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 松川, 白川, 川崎, 本誌 **71**, 895 (1951). 2) Johnson, Heyl: Am. Chem. J. **38**, 237 (1907).

3) Johnson, Johns: J. Biol. Chem. **1**, 305 (1905~1906).

4) F. H. S. Curd, F. L. Rose: J. Chem. Soc. **1946**, 343; C. A. **40**, 5054 (1946).

5) 松川, 吉田: 本誌 **69**, 27 (1949); 松川, 太田, 森田: 本誌 **70**, 44 (1950).

6) Price, Zeonard, Curtin, Reitsem: J. Org. Chem. **12**, 497 (1947).

6-methoxypyrimidine を得ている。著者等は同様な方法によつてアミノ体に 2-chloro-4-methylpyrimidine を作用させ 2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methylpyrimidine を得た。本品は前記の方法で得た標品と同一物質であることをピクラートとして確認した。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生、武田二郎博士並びに研究所長桑田智博士に深謝する。また元素分析を担当された研究所分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

2-Anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine アニリン 0.7 g, 2-chloropyrimidine 0.8 g 及び無水炭酸カリウム 0.8 g を混合して 180~190° の金属浴中で 5 分間加熱反応させ、冷後水を加えて不溶物をエーテルで抽出する。無水硫酸ナトリウムで脱水後エーテルを留去し、残液を放置すると結晶化する。石油エーテルに加熱溶解し活性炭で脱色すると mp 108~111° の結晶 0.8 g を得。更に 2 回石油エーテルで再結晶し mp 114~115°。アルコール、エーテルに易溶、水に難溶。C₁₀H₉N₃ (2-anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine) 計算値 C 70.15, H 5.30, 実験値 C 69.87, H 5.52。

2-Anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine アニリン 11 g と 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine 15.6 g の混合物を 190° 前後の金属浴中で 1 時間加熱する。混合物は次第に液化すると共にガスを発生するが漸次再び固化する。収量 22 g。稀アルコールから再結晶し mp 244° の無色柱状結晶。C₁₁H₁₁ON₃ (2-anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine) 計算値 C 65.65, H 5.51, 実験値 C 65.75, H 5.44。

2-Anilino-4-methyl-6-chloropyrimidine 粗製の 2-anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine 17 g をオキシ塩化リン 45 cc に加え金属浴中で 1.5 時間煮沸後過剰のオキシ塩化リンを減圧留去し、残液に氷水を加え 1 夜放置後水酸化アルカリで中和し不溶の結晶を濾取、水洗後乾燥する。収量 15.4 g。稀アルコールから再結晶し mp 92~93° の無色針状結晶。C₁₁H₁₀N₃Cl (2-anilino-4-methyl-6-chloropyrimidine) 計算値 N 19.13, 実験値 N 18.66。

2-Anilino-4-methylpyrimidine a) アニリン 5.6 g, 2-chloro-4-methylpyrimidine 6.4 g 及び沈降炭酸カルシウム 5 g を 150° の金属浴中で加熱すると 1~2 分間で急激に反応し直ちに固化するから加熱を中止して放冷する。少量のアルコールと加熱し不溶の炭酸カルシウムを濾別し、濾液に水を加え、析出する結晶を集める。mp 85~88° の粗製品 8.1 g を得。60~70% のアルコールで 2 回再結晶し mp 92~93°, 殆ど無色の板状結晶。熱アルコールに易溶、水に難溶。C₁₁H₁₁N₃ (2-anilino-4-methylpyrimidine) 計算値 C 71.32, H 5.99, N 22.69, 実験値 C 70.72, H 6.24, N 22.62。

b) アニリン 1.1 g, 2-methylmercapto-4-methylpyrimidine 1.5 g の混液を 200~220° の金属浴中で 7 時間加熱後反応物を水蒸気蒸留して未反応の原料を留去する。残液中の油状物をエーテルで抽出し、無水炭酸カリウムで脱水後活性炭で処理し、エーテルを留去すると残液は固化するから少量の石油エーテルを加えて濾取する。80° 前後で収縮し 89° までは熔融する淡褐色の粉末状結晶約 0.1 g を得。稀アルコール、石油エーテルで順次再結晶し mp 91~93° の板状結晶。収量 0.03 g。a) で得た標品と混融しても融点降下せず。C₁₁H₁₁N₃ (2-anilino-4-methylpyrimidine) 計算値 N 22.69, 実験値 N 22.42。

c) 粗製の 2-anilino-4-methyl-6-chloropyrimidine 4.6 g を硫酸銅 10 g で処理した亜鉛末 25 g と共に 300 cc の水に加えて直火で 5 時間煮沸する。熱時吸引濾過し、少量のアルコールで亜鉛末を洗い、濾液洗液を合し

で放冷すると結晶が析出する。之を集め 5%塩酸 40 cc で処理して不溶物を除いた後稀水酸化カリウム液で弱アルカリ性にする乳濁し、暫時にして結晶が析出するから之を集める。mp 92~93° の生成物 2.5 g を得。稀アルコールで再結晶し mp 92~93° の板状結晶。a) で得た標品と混融しても融点降下せず。

2-Methylmercapto-4-methyl-6-methoxypyrimidine 水酸化カリウム 10 g を水 5 cc, メタノール 150 cc に溶解し、之に 2-methylmercapto-4-methyl-6-chloropyrimidine 15 g を加え、水浴上で煮沸すると暫時にして塩化カリウムが析出しはじめる。2時間煮沸後水浴上でメタノールを減圧蒸留し、残液に水 200 cc を加えてエーテルで抽出する。無水炭酸カリウムで脱水後エーテルを留去し、残液を減圧蒸留すると殆んど全量が bp₁₈ 126~130° で留出する。収量 13.7 g。無色油状物でエーテル、アルコールに易溶、水に難溶。そのビクラートをアルコールから再結晶し mp 137~139° の柱状結晶。C₇H₁₀ON₂S·C₆H₃O₇N₃ (2-methylmercapto-4-methyl-6-methoxypyrimidine picrate) 計算値 C 39.11, H 3.28, N 17.54, 実験値 C 39.37, H 3.51, N 17.35。

アニリンと 2-Methylmercapto-4-methyl-6-methoxypyrimidine との反応 アニリン 2.4 g, 2-methylmercapto-4-methyl-6-methoxypyrimidine 4.1 g の混液を 200° 前後の金属浴中で 10 時間加熱する。メルカプタンの発生は殆んど認められない。反應物から水蒸気蒸留によつて未反應物を留去し、残液をエーテルで抽出する。脱水後活性炭で処理しエーテルを留去すると微量の赤褐色油状物が残るのみで目的物は得られなかつた。

2-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methyl-6-chloropyrimidine 4-amino-1-diethylaminopentane 10 g と 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine 9 g との混合物を 170~180° の浴中で 3 時間加熱後放冷すると生成した 2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methyl-6-hydroxypyrimidine は殆んど無色の硝子状となつて固まる。収量 14 g。之を精製することなく次の反應に使用した。即ち粗製物 8 g にオキシ塩化磷 30 cc を加え 1 時間加熱煮沸後過剰のオキシ塩化磷を減圧蒸留し、残液を 200 g の水水中に注入して放置すると全く溶解する。之に 20%水酸化ナトリウム溶液を加えて強アルカリ性とし、析出する油状物をエーテルで抽出、脱水後エーテルを留去する。残液を蒸留し bp₄ 152~154° で留出する 6-クロル体を集める。収量 5.3 g。之をビクラートにして 94%アルコールから再結晶し mp 151~152° の黄色柱状結晶。C₁₄H₂₆N₄Cl·2C₆H₃O₇N₃ (2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methyl-6-chloropyrimidine dipicrate) 計算値 C 42.02, H 4.20, N 18.85, 実験値 C 41.66, H 4.35, N 19.27。

2-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methylpyrimidine a) 4-amino-1-diethylaminopentane 5.6 g と 2-chloro-4-methylpyrimidine 2.3 g を混じ、150~160° の浴温で約 10 分間加熱後稀アルカリを加え、不溶の油状物をエーテルで抽出する。脱水後エーテルを留去し、残液を減圧蒸留して bp₃ 140~144° で留出する無色油状の生成物を集める。収量 3.7 g。本品のビクラートを稀アルコールから再結晶し mp 169~170° の黄色柱状結晶。C₁₄H₂₆N₄·2C₆H₃O₇N₃ (2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methylpyrimidine dipicrate) 計算値 C 44.06, H 4.55, N 19.77, 実験値 C 44.08, H 4.37, N 19.58。

b) 2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methyl-6-chloropyrimidine 5 g, 亜鉛末 (結晶硫酸銅 5 g で処理) 20 g を 100 cc の水中で 7.5 時間煮沸する。熱時吸引濾過し、少量のアルコールで不溶物を洗淨し、濾流洗液を合して液量が約 30 cc となるまで減圧濃縮後之を水酸化ナトリウム液でアルカリ性とし、析出する油状物をエーテルで抽出する。脱水、エーテル留去後残液を蒸留し bp_{3,5} 141~145° の部分を集める。クロールの反應陰性。収量 3.8 g。本品のビクラートを稀アルコールで再結晶し mp 169~171° の黄色柱状結晶。a) で得た標品と混融しても融点降下せず。C₁₄H₂₆N₄·2C₆H₃O₇N₃ (2-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methylpyrimidine dipicrate) 計算値 N 19.77, 実験値 N 19.43。 武田薬品工業株式会社研究所

Summary

2-Anilino-4-methylpyrimidine (I) and 2-anilino-4-methylpyrimidine (II) were prepared by the respective application of 2-chloro- and 2-chloro-4-methylpyrimidine to aniline. (II) can also be obtained by the application of 2-methylmercapto-4-methylpyrimidine on aniline, or by the condensation of 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine with aniline, converting the product, 2-anilino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine, to its 6-chloro derivative and finally reducing it to (II). Condensation of aniline and 2-methylmercapto-4-methyl-6-methoxypyrimidine did not yield 2-anilino compound. 2-(4-Diethylamino-1-methylbutylamino)-4-methylpyrimidine was obtained by the condensation of 4-amino-1-diethylaminopentane and 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine, after conversion of the product to its 6-chloro derivative, followed by reduction. This compound can also be obtained from 4-amino-1-diethylaminopentane and 2-chloro-4-methylpyrimidine.

(Received April 6, 1951)