Summary

Respective condensation of ethylene bromohydrin (VI) with the sodium salts of acetylacetone (Va), propionylacetone (Vb), and benzoylacetone (Vc) results in the formation of γ -acetopropyl acetate (IIIa), γ -acetopropyl propionate (IIIb), and γ -benzoylpropyl acetate (IIIc). It is assumed that γ -diacetopropyl alcohol (IIa), γ -propionyl- γ -acetopropyl alcohol (IIb), and γ -benzoyl- γ -acetopropyl alcohol (IIc) primarily formed as intermediates are extremely unstable and immediately undergo rearrangement to transit to (IIIa), (IIIb), and (IIIc), in which acyl radical with small +E effect migrates and the radical with large effect remains. This shows that the rearrangement efficiency is reverse of the +E effect, i.e. $C_2H_5CO > CH_3CO > C_6H_5CO$. (IIIc) was treated with sulfuryl chloride to γ -benzoyl- γ -chloropropyl acetate (VIc) which was prepared, by the previously reported method, into 2-phenyl-2-acetoxytetrahydrofuryl-(3) N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methylthiocarbamate (VIIIc), N-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-phenyl-5- β -hydroxyethylthiothiazolone-(2) (IXb), and N-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-phenyl-5- β -hydroxyethylthiazolium chloride hydrochloride (XI).

(Received April 2, 1953)

182. 白川研蔵：2-Hydrazinopyrimidine 誘導体について その1
(化学療法剤の研究 第36報*)

Kenzo Sirakawa : Studies on Chemotherapeutics. XXXVI.
2-Hydrazinopyrimidine Derivatives. (1).

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

著者等¹⁾は先に結核菌に対する作用を検べる目的でピリミジン核を有するヒドラジン誘導体を数種合成したが、その際 2-methylmercapto-4-methyl-6-hydroxypyrimidine にヒドラジンヒドラートを反応させると mp 235° (decomp) を示す 2-hydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (I) が得られることを報告した。

また志甫, 金井²⁾は著者等とは全く異なつた方法で (I) を合成し昨年 12 月の日本化学雑誌上に発表しているが、氏等の得た (I) は mp 279° (decomp) を示し、著者等のものより融点が約 40° 高く到底同一物質とは考えられない。

著者等の合成した (I) 及びその誘導体は現在のところ結核菌に対して注目値するほどの作用を示さず、その方面に大きな意義を持つとは思われないが、これ等の物質はいずれも極めて簡単に合成されるもので、今後種々のピリミジン化合物の合成に際し中間体としてしばしば利用されることが予想されるので、文献上の徒らな混乱を防ぐため志甫等及び著者等の方法で得られる両物質のいずれが正しいかを比較検討した。

* 松川泰三：化学療法剤の研究 (第36報). (Taizo Matsukawa : Studies on Chemotherapeutics. XXXVI). 第35報：本誌 73, 598 (1953).

** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 松川, 伴, 白川, 米田：本誌 73, 159 (1953). 2) 志甫, 金井：日化 73, 862 (1952).

志甫等の行つた合成法は先ず 2-amino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (II) を硝酸塩 (III) とし、これを冷時濃硫酸で脱水して 2-nitramino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (IV) にした後、電解還元を行い 2-hydrazino 体 (I) とするものである。

氏等の報告を一読して直ちに生ずる疑問は硝酸塩 (III) を濃硫酸で処理して得られる物質が果して 2-nitramino 体 (IV) であろうかという点で、これはむしろピリミジン核の 5 位にニトロ基が置換し 2-amino-4-methyl-5-nitro-6-hydroxypyrimidine (V) が生成したと推定するのが妥当と考えられる。その理由として 1) 芳香族アミン類例えばアニリンの硝酸塩を濃硫酸で処理すると芳香環がニトロ化を受ける³⁾。従つて志甫等の方法で生成する物質が必ずしも N-nitramino 体とは直ちに断定出来ない。2) (III) の部分構造を形成していると見做し得る硝酸グアニジン濃硫酸で脱水すると N-ニトロ体即ちニトログアニジンが生成する。しかしながらニトログアニジンを芳香族化合物と共に濃硫酸で処理すると前者はニトロ化剤として作用し、芳香族ニトロ化合物が生成する事実が知られている⁴⁾。従つて志甫等の述べているような 2-nitramino 体 (IV) が反応の中間体として生成するとしても、これが直ちに転位等を起して 5-ニトロ体 (V) になる可能性が大である。3) ピリミジン核自体はニトロ化試薬に対し著しく不活性であるが、2 位及び 4 位 (または 6 位) の両方に OH, NH₂ 等の置換基がある場合には 5 位がニトロ化され得ることは既に落合、伊藤等⁵⁾ によつて結論されている。

以上の他更に志甫等は本物質の還元によつて得られる mp 279° (decomp) の物質についてヒドラジノ基が存在するという積極的な証明を行つていないのみならず、かつて Jaeger⁶⁾ が (II) をブロム化して得られる 2-amino-4-methyl-5-bromo-6-hydroxypyrimidine にアンモニア水を作用させて得た 2,5-diamino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (VI) は mp 274° と記載されており、志甫等のいわゆる (I) の分解点とかなり近似している。従つて著者は志甫等の合成したと称する (IV) 及び (I) は、それぞれ 2-amino-4-methyl-5-nitro-6-hydroxypyrimidine (V) 及び 2,5-diamino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (VI) の間違いであろうと考え、先ず氏等の方法を追試した。

(II) のナトリウム塩に硝酸を加えて生ずる硝酸塩 (III) を冷時濃硫酸で処理して mp>300° のニトロ化合物を得た。志甫等は分解点 350° 以上と述べており、同一物質であることは確実である。ただし本品が氏等のいつているような 2-nitramino 体 (IV) ではなく、最初に推定した通り 5-ニトロ体 (V) であることは後記の実験で明らかである。なお (II) を直接硫酸硝酸混液でニトロ化しても (V) が得られる。Jaeger⁶⁾ は (II) の硝酸によるニトロ化を試みたが 5-ニトロ体を得ることができず、反応条件の如何によつて硝酸塩 (III) あるいはピリミジン核の開裂によつて生ずる修酸以外は何等得られなかつたと報告しているが、これは氏が硝酸のみでニトロ化を行つたためであろう。

(V) を錫の陰極を用いて電解還元すると mp 281~282° (decomp) の無色針状結晶が得られる。本品は志甫等のいわゆる 2-hydrazino 体 (I) に性状ならびに分析値がよく合致し、同一物質であることは明らかであるがヒドラジノ体に特有の反応を示さず、かつその構造は (I) でなく (VI) であることが次の事実により決定的に証明された。即ちグアニジン炭酸塩と ethyl phenylazoacetate とから Polonovsky 等⁷⁾ の方法に倣つて合成した 2-amino-4-methyl-5-phenylazo-6-hydroxypyrimidine (VII) を亜鉛末と希酢酸で還元して得られた (VI) と上記志甫等の方法で電解還元して得た標品が全く同一物質であることを認めた。

次に著者等の方法で得た (I) の誤りないことを確認するため 2, 3 の実験を試みた。本物質は過クロル鉄液により KMnO₄ 溶液様の紫赤色を呈し、少しく加温すると窒素ガスの発生が明らかに認められ、また硫酸銅溶液

3) Hughes, Jones: J. Chem. Soc. 1950, 2678.

4) Davis, Abrams: Proc. Am. Acad. Arts Sci. 61, 437 (1926); Chem. Zentr. 1927, I, 2295.

5) 落合、伊藤: 本誌 57, 579 (1937).

6) Jaeger: Ann. 262, 365 (1891).

7) Polonovsky, Pesson: Bull. soc. chim. France [5], 15, 688 (1948).

によつても同様にガスの気泡が生ずる。本品をアルカリ性で $\text{Cu}(\text{OH})_2$ により酸化し mp $147\sim 148^\circ$ の 4-methyl-6-hydroxypyrimidine (VIII) を得た。(VIII) は既に Gabriel 等⁸⁾ が他の方法で合成し mp $149\sim 150^\circ$ と報告している。

また (I) はベンズアルデヒドを縮合させて 2-benzylidenehydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (IX) を合成したが、これは Thiele 等⁹⁾ の方法によつて 2-benzylideneaminoguanidine とアセト酢酸エステルとから合成したものとよく一致した。更にニトログアニジンとアセト酢酸エステルとを縮合させて得られる 2-nitramino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (IV) (本品は mp 242° (decomp) で上記の志甫等が 2-nitramino 体と称している物質とは全然別のものである) を亜鉛末と希塩酸で還元し、生成する (I) にベンズアルデヒドを縮合させて (IX) を得た。(IV) をまたヒドラジンヒドラートと加温しても (I) が生成する。これ等の結果は先に著者等が合成した (I) の構造に誤りのないことを確実に証明するものである。

Thiele 等⁹⁾ は 2-benzylidenehydrazino 体 (IX) を塩酸で加水分解してベンズアルデヒド、ヒドラジン及び 2,6-dihydroxy-4-methylpyrimidine (X) を得ている。しかるに志甫等はこのような分解が行われるのを異常と考え、Thiele 等の方法を追試したところベンズアルデヒドは容易に遊離するがヒドラジンは生成せず、定量的に 2-hydrazino 体 (I) を得たと述べている。しかしながらピリミジン核の窒素原子の及ぼす E 効果を考慮するならば 2位のヒドラジノ基が加水分解により容易に離脱するという Thiele 等の報告は必ずしも異常とはいえない。よつて著者は (I) の塩酸による加水分解を試みたところ、ヒドラジンと 2,6-dihydroxy-4-methylpyrimidine (X) とが生成するのを認めた。この事実は志甫等の実験結果に反し、Thiele 等の報告の正しいことを立証するものである。志甫等は (IX) の合成法並びに性状について何等説明していないので、使用した標品が Thiele 等の方法によりつくられたものが、あるいは氏等のいわゆる (I) 即ち (VI) のベンチリデン化合物であるかは明らかでない。しかし Thiele 等及び著者の認めた事実と異なることから志甫等の (IX) と称する物質が (VI) のベンチリデン化合物の誤りであつたと考えるならばその結果は容易に了解できる。即ち著者が行つた実験においても (VI) は塩酸で殆んど加水分解を受けなかつたから、(VI) のベンチリデン化合物を加水分解したときはベンズアルデヒドと (VI) とに分かれるだけで、これ以上の分解は起らない。

なお著者がニトログアニジンから合成した 2-nitramino 体 (IV) を冷時濃硫酸で処理して 5-ニトロ体 (V) を得た。本品は高融点のため上記 2 種の方法で得た標品と混融により確認することは困難であるが、それぞれ還元していずれも (VI) が生成することから同一物質であることは確かである。

8) Gabriel, Colman: Ber. 32, 2921 (1899).

9) Thiele, Bihan: Ann. 302, 299 (1898).

以上の結果から志甫等の合成したと称する 2-nitramino 体 (IV) 及び 2-hydrazino 体 (I) はそれぞれ 5-ニトロ体 (V) 及び 2,5-diamino 体 (VI) の誤りで、従つて氏等が (I) から更に合成したと述べている 8 種類の 2-benzylidenhydrazino 体、2-acylhydrazino 体等も当然訂正さるべきである。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた研究所長桑田 智博士に謹謝し、元素分析を担当された菅、鈴木、小林、柏木、中田の諸氏に御礼申し上げる。

実 験 の 部

2-Nitramino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (IV) 純アルコール 100 cc に金属ナトリウム 2.3 g を溶解し、これにアセト酢酸エチル 13 g 及びニトログアニジン 8 g を加え、水浴上で 1.5 時間加温。冷後水を加え不溶のニトログアニジンを浮別し、浮液を酢酸酸性として析出する結晶を集める。収量 9 g。水から再結晶すると 224° で烈しく発泡分解する無色板状結晶。C₅H₆O₃N₄ 計算値 C 35.30, H 3.55, N 32.92, 実験値 C 35.59, H 3.50, N 32.67。

2-Amino-4-methyl-5-nitro-6-hydroxypyrimidine (V) a) 2-nitramino 体 (IV) 5 g を水冷した濃硫酸 10 cc 中にかきまぜながら少しづつ投入し、更に 3 時間室温でかきまぜる。水を加え NaHCO₃ で中和し不溶の結晶を浮取。収量 4.4 g。水から再結晶すると mp > 300° の淡黄色結晶。C₅H₆O₃N₄ 計算値 C 35.30, H 3.55, 実験値 C 35.87, H 3.65。 b) 濃硫酸 20 cc, 比重 1.52 の硝酸 10 cc の混液を水冷し、これに (II) 9 g を少しづつ投入、かきまぜながら 30 分間水冷、更に室温で 2 時間放置後氷水中に注入、析出する結晶を集める。収量 8 g。50%酢酸更に水、ピリジン混液から再結晶すると mp > 300° の淡黄色微細な針状結晶。 c) 濃硫酸 56 cc を水冷して 5° 以下に保ち、かきまぜながら (III) 28 g を少しづつ投入する。更に水冷下に 1 時間、室温で 30 分間かきまぜた後多量の氷水に注入、析出する結晶を集める。収量 24 g。mp > 300°。

2,5-Diamino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (VI) a) 陰極に表面積約 60 cm² の錫、陽極に白金を用い 10%塩酸 50 cc を陰極液とし、これに (V) 3.4 g を懸濁し、水冷して約 5° に保ちながら 2 A の電流を通じて還元。結晶が溶消して無色透明となつた後陰極液を減圧濃縮し、析出する結晶にアルコールを加えて浮取。収量 3.1 g。70%アルコールから再結晶すると mp 264° の無色微細な結晶として (VI) の塩酸塩を得。C₅H₈ON₄·HCl 計算値 C 34.00, H 5.14, N 31.73, 実験値 C 34.07, H 5.12, N 31.21。遊離の塩基は水から再結晶すると mp 281~282° (decomp) の無色針状結晶となり、熱湯に易溶、アルコールに難溶、エーテル、ベンゾールに不溶。本品を 60 倍量の 20%塩酸と 5 時間煮沸しても大部分が塩酸塩として回収されるのみ。C₅H₈ON₄ 計算値 C 42.85, H 5.75, 実験値 C 42.55, H 5.72。 b) グアニジン炭酸塩と ethyl phenylazoacetate とをアルコール中で加温縮合させて得た 2-amino-4-methyl-5-phenylazo-6-hydroxypyrimidine⁷⁾ (VII) 1.5 g を 50%酢酸 20 cc とともに水浴上で加温し、かきまぜながら亜鉛末 5 g を少量ずつ 10 分間で投入、更に 15 分間加温、冷後不溶物を浮別し 20 cc の水で洗い、浮液及び洗液を合しこれにベンズアルデヒド 1.8 cc を加えてふりまぜたのち放置すると結晶が析出。浮取り水更にエーテルで洗うと (VI) のベンチリデン化合物が得られる。これを 10%塩酸 10 cc に加え水浴上で加温するとベンズアルデヒドが遊離する。減圧で充分に濃縮し、残留物にアルコールを加えて不溶の (VI) の塩酸塩を集める。収量 0.8 g。希アルコールから再結晶すると mp 264° の微細結晶、また遊離の塩基は mp 280~282° (decomp) の無色針状結晶で、それぞれ a) で得た標品と混融して同一物質であることを確認。

2-Hydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (I) (IV) 0.5 g を 80%ヒドラジンヒドレート 4 cc に加え、水浴上で加温すると直ちに反応する。10 分間加温後水冷し、結晶を集めて少量の水で洗う。収量 0.3 g。水から再結晶すると mp ca. 240° (decomp) の無色針状結晶。前報¹⁾で mp 235° (decomp) と述べたが本品は測定の方法如何で分解点は変動し、大体 235~245° の間で発泡分解する。本品のかなり濃厚な水溶液に過クロル鉄液を加えると KMnO₄ 様の紫赤色を呈し、少しく加温すると窒素ガスの発生が認められる。picrate: 水から再結晶すると mp 226° (decomp) の板状結晶。前報¹⁾で得た (I) の picrate (mp 226° (decomp)) と混融により同一物質であることを認めた。C₅H₈ON₄·C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 35.78, H 3.00, 実験値 C 35.95, H 3.00。

4-Methyl-6-hydroxypyrimidine (VIII) (I) 1.4 g を 2%水酸化ナトリウム 40 cc に溶解し、新製の Cu(OH)₂ 2.5 g を投入、直火で約 20 分間煮沸後脱色炭を加えて浮過し、浮液を酢酸酸性として減圧で充分に濃縮乾固。残留物を酢酸エチル 150 cc で加温抽出し、抽出液を減圧濃縮し残留物を更に 100 cc のクロロホルムで熱時抽出。クロロホルムを留去し残った結晶をベンゾールで再結晶すると mp 142~145° の粗製品 0.5 g を得。更にベンゾールで 2 回、少量のアルコールで 1 回再結晶すると mp 147~148° の無色柱状結晶。C₅H₆ON₂ 計算値 C 54.54, H 5.49, 実験値 C 54.34, H 5.36。

2-Benzylidenhydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (IX) a) (I) 1.4 g を水 30 cc にとかし、熱時ベンズアルデヒド 1 g、アルコール 5 cc の混液を加えて放置すると次第に無色の針状結晶が析出する。収量 2 g。純アルコールから 2 回再結晶すると mp 236~238° の無色鱗片状結晶となり、Thiele⁹⁾ の方法によつて得た標品 (mp 236~238°) と混融しても融点降下せず。C₁₂H₁₂ON₄ 計算値 C 63.14, H 5.80, 実験値 C 62.85, H 5.49。 b) (IV) 1 g を 50%酢酸 14 cc とともに水浴上でかきまぜながら亜鉛末 3 g を少しづつ

10 分間で投入，更に5分間加温後不溶物を濾別し約 15 cc の水で洗い，濾液及び洗液を合して温時ベンズアルデヒド 0.7 g，アルコール 3 cc の混液を加えると直ちに結晶が析出するからこれを濾取し，水及び石油エーテルで洗う。収量 1 g. 純アルコールから再結晶すると mp 236~238° の無色鱗片状結晶となり，a) で得た標品と混融しても融点降下せず。

(I) の塩酸による加水分解 (I) 3 g を 20%塩酸 35 cc に加え，5 時間煮沸後減圧で十分に濃縮し，残留物に少量の水を加えて不溶物を濾別し，濾液に 30%硫酸を加えて得られる硫酸ヒドラジンを集める。収量 2.3 g. 水から再結晶すると mp 263° (decomp) の無色板状結晶。NH₂NH₂・H₂SO₄ 計算値 N 21.53，実験値 N 21.40. 上記の水に不溶の反応生成物を水から再結晶すると mp 317°，無色針状結晶の 2,6-dihydroxy-4-methylpyrimidine (X) 2.2 g を得。別法¹⁰⁾ による合成品と混融しても融点降下せず。C₅H₆O₂N₂ 計算値 C 47.62，H 4.80，N 22.21，実験値 C 47.44，H 4.90，N 21.90.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

It has been found that 2-nitramino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (IV) and 2-hydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (I) which Shiho and others²⁾ claimed to have synthesized are actually 2-amino-4-methyl-5-nitro-6-hydroxypyrimidine (V) and 2,5-diamino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (VI), respectively. (IV) was synthesized by the present author and (I) was obtained by the application of hydrazine hydrate to (IV). (I) was found to be identical with the specimen obtained by the authors¹⁾ by another method and its identity was confirmed by various reactions.

(Received April 3, 1953)

10) 松川，太田：本誌 70, 134 (1950).