gave 4-methylpyrimidine (X) by copper sulfate, 2-hydroxy-4-methylpyrimidine (XI) by oxidation with KMnO_4 , and hydrazine and (XI) by hydrolysis with hydrochloric acid so that this compound could not be other than (I).

(Received April 3, 1953)

184. 白川研蔵：2,5-Diaminopyrimidine 誘導体について

(化学療法剤の研究 第 38 報*)

Kenzo Sirakawa: Studies on Chemotherapeutics. XXXVIII.

2,5-Diaminopyrimidine Derivatives.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

先に志甫等¹⁾は 2-hydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (I) を合成し、これに種々の芳香族アルデヒド、芳香族酸クロリド等を作用させて 8 種類の 2-benzylidenehydrazino- 及び 2-acylhydrazino-pyrimidine 化合物を得た。

しかしながら著者が前報²⁾で証明したように志甫等の合成したと称する (I) は 2,5-diamino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (II) の誤りで、従つて更にこれから誘導した 8 種類の物質もすべて (I) の誘導体ではなく、(II) の誘導体でなければならない。(II) はその分子中に 2 個のアミノ基を持つているから志甫等がこれに芳香族アルデヒドあるいは酸クロリド等を作用させて得た諸物質がそれぞれ benzylideneamino 及び acylamino 体等であることは明らかであるが、(II) の 2 位と 5 位とに存在するアミノ基のいずれに結合したものであるかは直ちに確言できない。しかし (II) の共鳴構造を考慮するならば 5 位のアミノ基が一般芳香族アミンと大体同程度の塩基性を有することが予想されるのに反し、2-アミノ基はピリミジン核内の窒素原子の及ぼす E 効果により著しく塩基性が減退し、むしろ 2-iminodihydroxypyrimidine 型をとるものと考えられる。よつて (II) にアルデヒド類、アシル化剤等を作用させた場合 5 位のアミノ基と反応し、5-benzylideneamino 体、5-acylamino 体等の生成が推定される。今回著者は 2, 3 の実験を試みこの点をほぼ明らかにし得たと考える。

(A) 2,5-Diamino 体 (II) と芳香族アルデヒドとの反応生成物

志甫等が (II) との縮合に用いたアルデヒド類は *p*-hydroxy-, *p*-nitro-, *o*-hydroxybenzaldehyde, vanilline 及び 5-nitrofurfural の 5 種である。著者はベンズアルデヒドを選び、これを (II) と反応させて縮合物を得たが、本品はまた志甫等の方法に準じて (II) の塩酸塩にベンズアルデヒドを作用させ、生成物を炭酸カリウムで中和しても得られる。本物質が 2-amino-4-methyl-5-benzylideneamino-6-hydroxypyrimidine (III) であることは、これに無水酢酸とピリジンとを作用させて得られるアセタートが別法によつて合成した 5-acetamino-4-methyl-5-benzylideneamino-6-hydroxypyrimidine (IV) と全く一致することから確認した。即ち前報²⁾において報告した 2-amino-4-methyl-5-nitro-6-hydroxypyrimidine (V) を無水酢酸と煮沸すると 2-acetamino-4-methyl-5-nitro-6-hydroxypyrimidine (VI) が生成する。(VI) は更に 2-acetamino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine³⁾ (VII) を硫酸でニトロ化しても生成する。(VI) を接触還元すると 2-acetamino-4-methyl-5-amino-6-hydroxypyrimidine (VIII) が得られた。しかし (V) の還元²⁾の際と同様に (VI) を希塩酸に懸濁させ、錫を陰極として電解還元したところ、反応及び処理をできるだけ低温で行つてもアセチル基が加水分解されて (II) が

* 松川泰三：化学療法剤の研究 第 38 報。

2) 白川：本誌 73, 635 (1953)。

1) 志甫, 金井：日化 73, 862 (1952)。

3) 松川, 白川：本誌 72, 913 (1952)。

生成し、(VIII)を得ることができなかった。(VIII)を水溶液中でベンズアルデヒドと作用させると容易に 5-benzylideneamino 体 (IV) が生成し、本品は上記の (III) をアセチル化して得たものと全く同一であつた。

以上の結果から志甫等の合成した5種の benzylidene 化合物はいずれも (III) と同様 5-アミノ基にアルデヒドの縮合したものと断定して間違いないものと信ずる。

(B) 2,5-Diamino 体 (II) と芳香族酸クロリドとの反応生成物

(II) のアルカリ溶液にベンゾイルクロリドを作用させてベンゾイル化合物を得たが、本品が 2-amino-4-methyl-5-benzoylamino-6-hydroxypyrimidine (IX) であることは極めて容易に証明し得た。即ちこれをオキシ塩化磷と加温すると1分子の水が脱離し、アルカリ不溶の 2-phenyl-5-amino-7-methyloxazo[5,4-d] pyrimidine (X) が生成する。(IX) がもしその異性体の 2-benzoylamino-4-methyl-5-amino-6-hydroxypyrimidine ならばこのような脱水反応は不可能である。更に (VIII) をベンゾイル化して得られる 2-acetamino-4-methyl-5-benzoylamino-6-hydroxypyrimidine (XI) が (IX) を無水酢酸でアセチル化し得られる標品とよく一致する。また (XI) を希アルカリで処理して脱アセチル化を行うと (IX) が得られる。

志甫等は (II) をアルコール中 NaHCO_3 の存在下で N-acetylsulfanilyl chloride と作用させ、生成物を塩酸で処理してアセチル基を除き sulfanilylamino 体を得ているが、この場合にもその生成物は 2-amino-4-methyl-5-sulfanilylamino-6-hydroxypyrimidine と考えるのが妥当であろう。また氏等が (II) に p-nitrobenzoyl chloride を作用させて得たものも、その反応条件は明らかでないが 2-amino-4-methyl-5-p-nitrobenzoylamino-6-hydroxypyrimidine と考えられる。

なお志甫等は (II) の塩酸塩とロダンカリウムを反応させて 1-[4'-methyl-6'-hydroxypyrimidyl-(2')] -thiosemicarbazide (XII) を得たと述べているが、本物質は氏等の分析結果並びに上記実験結果から推して (XII) ではなく 2-amino-4-methyl-6-hydroxypyrimidyl-(5)-thiourea (XIII) と推定される。

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-Amino-4-methyl-5-benzylideneamino-6-hydroxypyrimidine (III) (II) 0.7 g を水 10 cc に加温溶解し、熱時ベンズアルデヒド 0.5 g とアルコール 2 cc の混液を加えると直ちに結晶が析出するから冷後これを濾取、収量 0.9 g。アルコール、次に少量のピリジンを含むアルコールから再結晶すると mp 250~251° の淡黄色針状結晶。本品は水に難溶、熱アルコールに少しく溶解し、ピリジンに熱時易溶。110° で減圧乾燥した標品は 1/3 分子の結晶水を有する。C₁₂H₁₂ON₄·1/3 H₂O 計算値 C 61.52, H 5.45, N 23.92, 実験値 C 61.62,

61.76, H 5.70, 5.30, N 23.87. 120~130° で減圧乾燥すると無水物となる。C₁₂H₁₂ON₄ 計算値 C 63.14, H 5.30, N 24.55, 実験値 C 62.82, H 5.42, N 24.37. (II) の塩基の代りに塩酸塩を用いてベンズアルデヒドと同様に反応させた後炭酸カリウムを加えて中和しても (III) の塩基を得。精製品は mp 250~251° の針状結晶で上記の方法による標品と全く一致。

2-Acetamino-4-methyl-5-nitro-6-hydroxypyrimidine (VI) a) (V) 1 g を無水酢酸 5 cc に加え 1 時間煮沸し、冷後水 50 cc を加えて 1 夜放置し、不溶の結晶を集める。収量 1.1 g. 水から再結晶すると mp 254~255° (decomp), 淡黄色の大きな針状結晶。C₇H₈O₄N₄ 計算値 C 39.62, H 3.80, N 26.41, 実験値 C 39.80, H 4.19, N 25.97.

b) 比重 1.52 の硝酸 2.5 cc, 濃硫酸 7.5 cc の混液を氷冷して -3~3° でかきまぜながら (VII) 3.5 g を少しずつ投入する。30 分間に加え終り、更に氷冷下に 4 時間かきまぜ、氷水中に注入し析出する結晶を集める。これを希薄な NaHCO₃ 溶液にとかし酢酸酸性にすると mp 254~255° (decomp) 淡黄色微細な結晶となり、a) で得た標品と混融により一致することを確認した。収量 2.1 g. C₇H₈O₄N₄ 計算値 C 39.62, H 3.80, 実験値 C 39.16, H 3.89.

2-Acetamino-4-methyl-5-amino-6-hydroxypyrimidine (VIII) (VI) 8.5 g を 5%パラジウム炭 5 g とともにアルコール 250 cc に加え水素気流中でふりまぜると 2.8 L の水素を吸収。反応液に水 50 cc を加えて加温濾過し、パラジウム炭は更に数回 70%アルコールで加温抽出する。濾液及び抽出液を減圧濃縮し、析出する結晶を水から再結晶すると mp 246° の帯黄色板状結晶 5.5 g を得。本品は熱湯によく溶解するがアルコールに難溶、エーテルに不溶。C₇H₁₀O₂N₄ 計算値 C 46.15, H 5.53, N 30.76, 実験値 C 46.27, H 5.47, N 30.42.

2-Acetamino-4-methyl-5-benzylideneamino-6-hydroxypyrimidine (IV) a) (VIII) 0.3 g を水 5 cc に溶解しベンズアルデヒド 0.4 g とアルコール 3 cc の混液を加えると直ちに結晶が析出。収量 0.3 g. ピリジンから再結晶すると mp 266~268° の帯黄色針状結晶。本品は純アルコールに熱時かなり溶解するが、冷水に難溶、また水を加温すると容易に分解。C₁₄H₁₄O₂N₄ 計算値 C 62.21, H 5.22, N 20.73, 実験値 C 61.99, H 5.33, N 20.35.

b) (III) 0.3 g をピリジン 2 cc と無水酢酸 0.5 cc の混液に加えて 2 分間煮沸後氷冷し析出する結晶を集める。収量 0.1 g. ピリジンから再結晶すると帯黄色針状結晶で mp 266~268° を示し、a) で得た標品と混融しても融点降下せず。

2-Amino-4-methyl-5-benzoylamino-6-hydroxypyrimidine (IX) a) (II) 0.5 g を 10%水酸化ナトリウム 5 cc に溶解、氷冷し、ベンゾイルクロリド 0.7 g を注入してふりまぜながら 30 分間反応させた後酢酸酸性とし、析出する結晶を濾取して水、次にエーテルで洗う。希アルコールから再結晶すると mp 267~268° の無色針状結晶 0.7 g を得。水、ベンゾール、エーテルに難溶、熱アルコールによくとり、希アルカリに可溶。C₁₂H₁₂O₂N₄ 計算値 C 59.01, H 4.95, 実験値 C 59.30, H 5.31.

b) (VIII) をベンゾイル化して得た (XI) 0.16 g を 5%水酸化ナトリウム 2 cc に溶解し、70~75° の水浴中で 10 分間加温後氷冷し酢酸酸性として析出する結晶を集める。収量 0.13 g. 希アルコールから再結晶すると mp 266~268° の無色針状結晶となり、a) の標品と混融しても融点降下せず。C₁₂H₁₂O₂N₄ 計算値 C 59.01, H 4.95, N 22.94, 実験値 C 58.97, H 5.19, N 22.66.

2-Acetamino-4-methyl-5-benzoylamino-6-hydroxypyrimidine (XI) a) (VIII) 0.5 g をピリジン 4 cc に懸濁し、氷冷しながらベンゾイルクロリド 0.5 g を少しずつ滴下すると (VIII) は次第に溶解。室温で 2.5 時間放置、水を加え希塩酸で弱酸性とし氷冷後析出する結晶を濾取、水及びエーテルで洗う。希アルコールから再結晶すると mp 278~279° の無色鱗片状結晶 0.5 g を得。本品は水、エーテル、ベンゾールに難溶、熱アルコールに易溶、希アルカリに可溶。C₁₄H₁₄O₃N₄ 計算値 C 58.73, H 4.93, 実験値 C 58.68, H 4.80.

b) (IX) 0.1 g を無水酢酸 0.3 cc に加え、1 分間煮沸後氷冷し、水 5 cc を加えて不溶の結晶を集める。収量 0.07 g. 希アルコールから再結晶すると mp 278~279° で、a) で得た標品と混融しても融点降下せず。

2-Phenyl-5-amino-7-methyloxazolo [5,4-d] pyrimidine (X) (IX) 0.13 g とオキシ塩化磷 1 cc とを融閉管中で 110° に 3 時間加熱後減圧濃縮し、残留物に氷水を加え析出物を濾取。希水酸化ナトリウム及び水で洗うと粗製品 0.07 g を得。希アルコールから 2 回再結晶すると mp 232~233° の無色針状結晶。本品は熱アルコールにかなりよくとり、水に難溶、希アルコールに不溶。C₁₂H₁₀ON₄ 計算値 C 63.70, H 4.46, 実験値 C 63.52, H 4.50.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Application of benzaldehyde to 2,5-diamino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine (II) results in condensation, not at 2-amino group but at 5-amino group, to form 2-amino-4-methyl-5-benzylideneamino-6-hydroxypyrimidine (III). The fact that the reaction product of (II) and benzoyl chloride is 2-amino-4-methyl-5-benzoylamino-6-hydroxypyrimidine (IX) was confirmed by the synthesis of the latter by another method.

(Received April 3, 1953)