193. 志甫伝逸, 高林 昇: ピリミジン類のヒドラチノ誘導体について (第3報*)

4-ヒドラチノ-6-メチルピリミジン誘導体の合成**

Den-itsu Shiho and Noboru Takahayashi: Hydrazino Derivatives of Pyrimidine. III. Synthesis of Derivatives of 4-Hydrazino-6-methylpyrimidine.

(Pharmaceutical Faculty, University of Toyama***)

前報に続いてピリミジン類のヒドラチノ誘導体を新合成し, その抗菌性を検する目的で, 今回 2-amino-4-hydrazino-6-methylpyrimidine (I) を合成, これを原料として諸種の新化合物を合成した。

Gabriel, Colman¹⁾等は 4-hydrazino-6-methylpyrimidine (II) の合成に関する研究結果を報告している。それによると, 先ず 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine を沃化水素酸で還元, 加水分解して 4-hydroxy-6-methylpyrimidine を合成し, これをオキシ塩化磷で塩素化して生成した 4-chloro-6-methylpyrimidine (III) を ammonolysis した後, nitramino 化し, この nitramino 化合物 (IV) の還元により目的の (II) を得ている。然しその収率は良くない。著者等は (III) にヒドラチンヒドラートを反応させて合成経路の短縮を図つた所, 好収率で目的物 (II) を得ることができた。

次いで, 2-amino-4-chloro-6-methylpyrimidine (V) と過剰の 80% ヒドラチンヒドラートを反応させて (I) 無色乃至淡黄色稜柱状結晶 mp 238° を得た。この物質については伴の報告がある²⁾。

(I) の誘導体は殆んど文献未知である。(I) の 2 HCl 塩, 白色無晶形 mp 243° と小過剰のロダンカリ及びシアナミドと反応させて, 夫々 2-amino-4-thiosemicarbazido-6-methylpyrimidine (VI) 無色微細結晶性, mp 194° 及び 2-amino-4-aminoguanidyl-6-methylpyrimidine (VII) dihydrochloride 無色針状結晶 mp 258° を合成した。(VI) に γ-アセト-γ-クロルプロピルアルコールを縮合させて吸湿性油状の物質を得たが, 試料が僅微のために直ちに picrate として精製した。C, H 元素分析値は 2-amino-4-[4'-methyl-5'-(β-hydroxy)ethyl-thiazolyl-2']hydrazino-6-methylpyrimidine (VIII) picrate としてよく一致したけれども S 分析に供する試料量を余さなかつたことを遺憾とする。picrate mp 133°(decomp) であつた。

他方 (V) とチオセミカルバチドまたはアミノグアニジンとをピリジン或いは炭酸カリ存在の下に油浴上 130~140° に 4~5 時間加熱したが原料回収に終り, 所期の (VI) または (VII) を得ることができなかった。ピリミジン環に結合している塩素原子がアミノイド置換に際して, 一般に 2 位が 4 位よりも活性であると考えられるが, 前報と今回の実験からもこのことが明らかになった。

然し縮合その他の反応の場合に機能基の差異による反応性の変化も大きいものと考えられる, そこで (I) と芳

* 第2報: 日化 投稿中。

*** Okuda, Toyama.

2) 伴: 本誌 73, 598 (1953)。

** 第73回日本薬学会年会発表 (1953)。

1) Ber. 32, 1533, 2925 (1899); 34, 1241 (1901)。

香族アルデヒド類との縮合反応を行行に際して、念のために 2 位のアミノ基と 4 位のヒドラチノ基との反応性を比較検討した。即ち (V) と *p*-ニトロベンツアルデヒドとの反応及び 2-amino-4-hydroxy-6-methylpyrimidine と *p*-ニトロベンツアルデヒドとの反応はエタノール溶媒で 6 乃至 8 時間水浴上で加熱還流させる程度の条件では進行しないことを確認した。

従つてメタノール溶媒中、(I) と芳香族アルデヒド類とを水浴上に数分間微に加温する程度で反応させて得た生成物質は全てアルデヒド基とヒドラチノ基との縮合による化合物と推定できる³⁾。

Table I. 2-Amino-6-methylpyrimidine Derivatives

Compd. No.	Substituents (position)			Cf.	Molecular Formula	Calcd.		Found	
	2	6	4			C%	H%	C%	H%
III	H	CH ₃	Cl	HI salt	C ₅ H ₅ N ₂ Cl	46.71	3.92	46.40	3.58
	"	"	OH		C ₅ H ₆ ON ₂ ·HI	25.23	2.96	24.76	3.00
II	"	"	NHNH ₂	HCl salt	C ₅ H ₈ N ₄	48.37	6.50	48.31	6.54
I	NH ₂	"	"		C ₅ H ₈ N ₅	43.16	6.52	42.63	6.72
"	"	"	"		C ₅ H ₉ N ₅ ·2 HCl	28.31	5.23	28.37	5.27
V	"	"	Cl	1)	C ₅ H ₆ N ₃ Cl	41.83	4.21	41.67	4.11
VI	"	"	Thiosemicarbazido		C ₆ H ₁₀ N ₆ S	36.35	5.08	35.87	5.42
VII	"	"	Aminoguanidyl	HCl salt	C ₆ H ₁₁ N ₇ ·2 HCl	28.36	5.16	27.91	5.63
VIII	NH	"		picrate	C ₁₁ H ₁₆ ON ₆ S C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	40.08	3.54	39.81	4.03

Table II. Condensation Products of 2-Amino-4-hydrazino-6-methylpyrimidine with Arylaldehyde

No.	Aldehyde (condensed with 4-hydrazino-)	Molecular Formula	m.p. (°C) (decomp.) uncorr.	Calcd.		Found		Crystalform
				C%	H%	C%	H%	
IX	Salicylaldehyde	C ₁₂ H ₁₃ ON ₅	185	59.25	5.38	59.19	5.27	Slightly orange prisms
X	Resorcyaldehyde	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₅	276~277	55.59	5.05	54.93	5.06	Slightly yellow prisms
XI	Vanilline	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N ₅	230	43.95	5.53	43.87	5.31	White powder
XII	<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₆	249	52.93	4.44	52.47	4.70	Yellow needles
XIII	Furfural	C ₁₀ H ₁₁ ON ₅	235.5~236	55.29	5.10	54.87	4.77	Slightly yellow prisms
XIV	5-Nitrofurfural	C ₁₀ H ₁₀ O ₃ N ₆	215	45.80	3.85	45.63	3.30	Brown powder

研究に当り御助言を賜わつた京大教授 高橋先生並びに御鞭撻を賜わつた当学部長横田先生に謹謝する。なお助力された高田 純、高谷幹夫、元素分析室岩城利一郎の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

2-Amino-4-hydrazino-6-methylpyrimidine (I) (V) 5 g をメタノール 50 cc に懸垂させ 80% ヒドラ

3) 内藤, 鈴木, 長瀬: 本誌 72, 348 (1952); 落合, 梁井: 本誌 59, 18, 25 (1939)。

チンヒドラート 5.0 g を加えて水浴上に加熱すると 30 分位で溶解。更に 5 時間加熱すれば白色結晶を析出。濃縮後ろ取り 50% エタノールから再結晶。無色乃至淡黄色の美麗な稜柱状結晶。mp 238°, 収量 4.3 g.

4-Hydrazino-6-methylpyrimidine (II) (III) 1.2 g, 炭酸カリ 1.2 g, 80% ヒドラチンヒドラート 2.4 cc, 水 0.6 cc を加えて水浴上に 1 時間加熱すると溶液は黄色に変わる。冷後析出する結晶を極く少量の水で洗滌しろ取。エタノールから再結晶。収量 1.0 g. (文献¹⁾に於いて (IV) からの収率は 20%) 無色針状晶, mp 142°.

4-Hydroxy-6-methylpyrimidine hydriodide 2,4-dichloro-6-methylpyrimidine bp 214~225° (mp 47°) 60 g を, 沃度水素酸 (bp 127°) 240 cc と赤磷 28 g とを混ぜ沸騰水浴上に加熱したコルベン中に徐々に加えて約 30 分間で入れ終る。猛烈な塩化水素ガスの発生が次第に弱まった時に油浴上に移し 15 分間煮沸。減圧で沃度水素酸を留去, 黄色結晶を析出。無水エタノールに溶解し無水エーテルを加えて淡黄色砂状結晶を析出させる。収量 68 g, 収率 78%, mp 167°.

2-Amino-4-thiosemicarbazido-6-methylpyrimidine (VI) 1) (I) の塩酸塩 1 g を水 5 cc に溶解し, ロダンカリ 0.5 g を加えて水浴上に加熱 3 時間後放冷して析出する結晶をろ取。帯紅色小片状結晶乃至無色微細結晶。mp 194°. ナトリウム融解法による S 検出著明。2) (V) 0.3 g をピリジン 1 cc に溶解し, チオセミカルバチド 0.3 g を投入して油浴温を 130° にし還流させる。更に 150° で激烈に還流させること 3~5 時間に及び, 結晶は全く熔融し緑色を呈する。放冷後析出結晶をろ取りエタノールから再結晶。長板状または針状無色結晶 mp 181°. Beilstein Cl 検出反応陽, 原料と混融して融点降下せず。3) 炭酸カリを加え実験 2) と同様に処理して原料を回収。

2-Amino-4-aminoguanidyl-6-methylpyrimidine (VII) dihydrochloride 1) (I) の塩酸塩 1 g の水 2 cc 溶液にシアナミド 0.4 g を加えて水浴上に 2 時間加熱し褐色内容物を減圧濃縮後無水エタノールで再結晶。無色針状結晶。mp 258°, 収量 0.6 g. Cl 検出陽。2) (V) 1 g と, アミノグアニジン塩酸塩 0.8 g をエタノールに溶解し炭酸カリ 1 g を加えた懸濁液とを混和して, 水浴上に 5 時間強烈に還流すると, 反応液は赤変。後放冷して析出結晶をエタノールから再結晶, 無色針状結晶。mp 181°. 原料 (V) と混融試験して融点降下せず。

2-Amino-4-(4'-methyl-5'-(β -hydroxy)ethylthiazolyl-2')hydrazino-6-methylpyrimidine (VII) 0.6 g をエタノール 15 cc に溶解し γ -クロル- γ -アセトプロピルアルコール 0.5 g を加えて 1 夜放置後, 減圧でエタノールを留去し残る褐色油状物をメタノール溶媒で脱色炭を加え再結晶処理, 水冷しても固化せず。微量の為蒸留による精製を行わず直ちに picrate として精製, 淡黄色小鱗片状結晶, いわゆるチアゾール様の臭気著しい, mp 133° (decomp).

2-Amino-4-chloro-6-methylpyrimidine (V) と α -ニトロベンツアルデヒドとのエタノール溶媒中での加熱 (V) 0.7 g と α -ニトロベンツアルデヒド 0.6 g とをエタノール溶媒中, 水浴上に 6 時間加熱還流したが全く変化せず原料を回収。(冷後析出した結晶は mp 181°).

2-Amino-4-hydroxy-6-methylpyrimidine と α -ニトロベンツアルデヒドとのエタノール溶媒中での加熱 (V) の場合と同様にして 8 時間激しく還流したが全く変化せず原料 (mp 273°) を回収。

2-Amino-4-hydrazino-6-methylpyrimidine (I) と芳香族アルデヒドとの縮合反応 (I) 1 当量のメタノール溶液に芳香族アルデヒド 1.1 当量のメタノール溶液を加えて 2~3 分間加熱すると少時にして美麗な結晶を析出。ろ取してメタノールまたは 50% メタノールから再結晶。

富山大学薬学部

Summary

4-Hydrazino-6-methylpyrimidine was prepared in a good yield by the reaction of 4-chloro-6-methylpyrimidine and hydrazine hydrate. 2-Amino-4-hydrazino-6-methylpyrimidine was prepared in a similar manner from 2-amino-4-chloro-6-methylpyrimidine and the latter was used further for the preparation of 2-amino-4-thiosemicarbazido- and 2-amino-4-(4'-methyl-5'-(β -hydroxyethylthiazolyl-2')hydrazino-6-methylpyrimidine, and 2-amino-4-aminoguanidyl-6-methylpyrimidine dihydrochloride.

(Received February 15, 1955)