が得られたが, その収率はカルビノール類に比べて低く樹脂状物質の生成が多かった (Table I, 13~15).

これら各実験結果を考察するとカルビノール類及びアミノ類は共に同一反応経路で側鎖 1 位置の炭素原子が酸化されて相当するカルボニル体を生成し, アミノ類の場合は更に窒素原子も酸化され, そのために樹脂状物質の生成を伴いカルボニル体の収率が低下しているものと考えられる. またカルビノール類で benzyl alcohol, α -naphthylcarbinol, benzhydrol 等が特にカルボニル体の収率が良好なことは芳香核を含む共鳴構造が重要な役割を演じていることも考えられる.

本研究の費用は昭和 27, 28, 29 年度文部省科学研究費によつた. ここに記して感謝の意を表する.

実 験 の 部

水溶液中における $K_2S_2O_8$ 分解に伴う pH 値の変化の測定 50 cc マイヤーフラスコに還流冷却器を付し, 蒸留水 30 cc をとり規定温度の恒温槽に 30 分保ち, ついで $K_2S_2O_8$ 3 g を加えよく振盪. $K_2S_2O_8$ 添加 5 分後測定を開始. 即ち時間 t の変化に応じフラスコを取り出し, 直ちに氷水中に冷して分解を止め, ついで再び 15° の水槽に浸して液温を 15° にしてガラス電極で pH 値を測定.

カルビノール類の酸化 benzyl alcohol の酸化を例として記す. benzyl alcohol 5.4 g, $K_2S_2O_8$ 14 g, 水 140 cc をフラスコにとり水浴上内温 95° で 3 時間攪拌下で反応. 反応後飽和重曹溶液を加えてアルカリ性としエーテルで抽出 (抽出液 I). 母液は塩酸を加えて再び酸性としエーテルで抽出 (抽出液 II). 抽出液 (I) はエーテルを留去, 残留物を減圧蒸留し bp₆ 59~60° の留分を集め (収量 3.7 g, 73%) その一部は semicarbazone とする. mp 219°. これは benzaldehyde semicarbazone で標品と混融, 融点降下を認めず. 抽出液 (II) はエーテルを留去し残留物を希エタノールから再結晶. 安息香酸 mp 122°, 0.4 g を得. 標品と混融, 融点降下を認めず.

アミン類の酸化 benzylamine の酸化を例として記す. benzylamine 5.5 g, $K_2S_2O_8$ 14 g, 水 140 cc をフラスコにとり水浴上内温 80° で 3 時間反応. 反応後吸引濾過し濾液をエーテルで抽出し, 抽出液を飽和重曹溶液で充分洗浄 (抽出液 I). この重曹洗浄液は塩酸を加えて再び酸性としエーテルで抽出 (抽出液 II). 抽出液 (I) からは benzaldehyde (bp₆ 59~60°, 収量 2 g, 40%, semicarbazone mp 219°) を, また抽出液 (II) からは安息香酸 mp 122°, 0.3 g を分離証明した.

大阪大学薬学部

U. D. C. 547.855.7

262. 沢 芳郎, 谷田 博, 石田恒子: 含硫黄ピリミジン誘導体の研究 (第1報)

Pyrimido[4,5-*d*]-*m*-thiazine 誘導体の合成

Yoshiro Sawa, Hiroshi Tanida, and Tsuneko Ishida: Sulfur-containing Pyrimidine Derivatives. I. Synthesis of Pyrimido[4,5-*d*]-*m*-thiazine Derivatives.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*)

Reaction of 2-methyl-4-amino-5-chloromethylpyrimidine hydrochloride (I) and thiourea affords an isothiuronium salt (II) which, when heated in an aqueous acid solution, forms 4*H*-7-methylpyrimido[4,5-*d*]-*m*-thiazin-2(1*H*)-one (III). The free base, obtained by the application of sodium hydrogen carbonate to (II), when heated in a neutral aqueous solution, affords 4*H*-2(1*H*)-imino-7-methylpyrimido[4,5-*d*]-*m*-thiazine (IV) and bis[2-methyl-4-aminopyrimidylmethyl-(5)] sulfide (V) in 5:1 ratio. Oxidation of (II) with hydrogen peroxide in sodium hydroxide alkalinity affords bis[2-methyl-4-aminopyrimidylmethyl-(5)] disulfide (VI). Reaction of (I) and thioformamide does not afford a thiazine ring compound but forms 2-methyl-4-aminopyrimidylmethanethiol hydrochloride, and its oxidation affords (IV).

(Received May 8, 1956)

2-methyl-4-amino-5-chloromethylpyrimidine 塩酸塩 (I) のクロロメチル基は反応性に富み, 容易に三級塩基と反応して四級化合物を作る. 著者らはこの性質を利用してチオ尿素と反応させた所, 予期の如く mp 192~193°(decomp) のイソチウロニウム塩 (II) を得た. この (II) は (I) とアセチルチオ尿素との反応に依つても

* Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

得られる。(II)の水溶液を加熱すると徐々に微黄色の mp 247°(decomp) の結晶を析出する。本物質はハロゲン陰性、苛性ソーダ液に溶解し酸に依り析出するもその過剰に溶解する。分析の結果は $C_7H_7ON_3S$ に一致し、ケトン基及び水酸基は陰性、赤外スペクトルの結果は 6.00μ にラクタムの吸収を示す。以上の結果より mp 247°(decomp) の物質を 4*H*-7-methylpyrimido[4,5-*d*]-*m*-thiazin-2(1*H*)-one (III) と推定する。この(III)のピクレート mp 220°(decomp) は日光に依り褐変する。また(II)の水溶液に重曹を加えて析出する結晶を水に懸濁し加熱すれば溶解し暫時の後新物質の結晶を析出する。これをエタノールより再結晶し mp 258~259°(decomp)

の板状晶と mp 288°(decomp) の針状晶に分つ。その生成の割合は 5:1 である。mp 258~259°(decomp) の物質は $C_7H_8N_4S$ に一致し、赤外スペクトルの結果は 3.17μ に $-NH$ に依る吸収を示す。そのピクレートは mp 245~246°(decomp) を示し $C_7H_8N_4S \cdot C_6H_3O_7N_3$ に一致する。またこの物質は塩酸の作用に依り (III) に変化する事よりその構造を 4*H*-2(1*H*)-imino-7-methylpyrimido[4,5-*d*]-*m*-thiazine (IV) と推定する。mp 288°(decomp) の物質は $C_{12}H_{16}N_6S$ に一致し、赤外スペクトルの結果は $3.02, 3.16 \mu$ に $-NH$ に依る吸収を認め、その構造を bis[2-methyl-4-aminopyrimidylmethyl-(5)] sulfide (V) と推定する。またイソチウロニウム塩 (II) を苛性ソーダ液に溶解し、過酸化水素酸化すれば mp 250~251°(decomp) の bis[2-methyl-4-aminopyrimidylmethyl-(5)] disulfide (VI) を析出する。また (I) をチオホルムアミドと反応させたところ mp 211~212°(decomp) の 2-methyl-4-amino-5-pyrimidylmethanethiol (VII) の塩酸塩を得た。Gabriel¹⁾ は *o*-aminobenzyl chloride をチオホルムアミドと反応させ benzothiazine を得ているが、著者らは類似構造を持つピリミジン誘導体を用いて閉環せしめる事は出来なかつた。

(VII) はアルカリ性過酸化水素酸化により (VI) を、また *p*-nitrochlorobenzene と反応して mp 213~213.5° の 2-methyl-4-amino-5-pyrimidylmethyl *p*-nitrophenyl sulfide (VIII) を得る。

終りに臨み終始御鞭撻を頂いた落合教授、赤外スペクトル担当の当研究所 成定氏及び分析室の諸氏に御礼申し上げます。

実験の部

2-Methyl-4-amino-5-pyrimidylmethylisothiuronium·HCl (II) i) (I) 57.5 g, チオ尿素 19 g を水 75 cc と水浴上に 1 時間加熱。析出物 52 g, mp 192~193°(decomp)。熱湯より再結晶, mp 192~193°(decomp)。 $C_7H_{11}N_5S \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 計算値 C 29.17, H 5.25, N 24.30, Cl 24.62, S 11.12, H_2O 6.25, 実験値 C 28.83, H 5.37, N 24.48, Cl 24.27, S 10.94, H_2O 7.35。ピクレート: エタノールより稜柱状晶, mp 223~224°(decomp)。 $C_7H_{11}N_5S \cdot 2C_6H_3O_7N_3$ 計算値 C 34.79, H 2.62, N 23.52, 実験値 C 34.87, H 2.62, N 23.65。ii) (I) 9.7 g, アセチルチオ尿素 5.9 g をエタノール 60 cc と水浴上に 2 時間加熱。析出物 6.4 g。mp 193°(decomp)。諸性質 i) にて得た物に一致。

4*H*-7-Methylpyrimido[4,5-*d*]-*m*-thiazin-2(1*H*)-one (III) (II) 5 g を水 30 cc と水浴上 20 時間加熱。徐々に淡黄色稜柱状晶を析出。2.2 g。mp 245~246°(decomp)。母液より塩化アンモン 1.5 g を得。(III) はエタノールより再結晶, mp 247°(decomp)。ハロゲン陰性。 $C_7H_7ON_3S$ 計算値 C 46.40, H 3.89, N 23.19, 実験値 C 46.11, H 3.79, N 22.64。塩酸塩: 熱湯より板状晶, mp 259~261°(decomp) (220° 付近より着色)。

1) S. Gabriel: Ber. **49**, 1110(1916)。

水に難溶。C₇H₇ON₃S·HCl 計算値 C 38.62, H 3.70, N 19.31, Cl 16.29, 実験値 C 37.85, H 3.42, N 19.12, Cl 16.24. ピクレート: 熱湯より針状晶, mp 220~221°(decomp). 日光により表面褐変. C₇H₇ON₃S·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 38.05, H 2.46, N 20.48, 実験値 C 37.89, H 2.06, N 20.16. (III) をエタノール液にて酸化白金またはパラジウム炭にて接触還元するに水素を吸収せず. また無酢と 10 時間加熱するに原料を回収.

4H-2(1H)-Imino-7-methylpyrimido[4,5-d]-m-thiazine (IV) 及び Bis(2-methyl-4-aminopyrimidylmethyl-(5)) sulfide (V) (II) 20 g を水 140 cc に溶解し重曹を加えて析出物を求め乾燥することなく水と水浴上に加熱. 溶解し再び結晶を析出. mp 251~252°(decomp). 5.2 g. 多量のエタノールより再結晶. 重質板状晶及び軽質針状晶を析出. これを攪拌し軽質晶を浮遊せしめ傾斜法により分離. 母液は濃縮し攪拌傾斜法により分離する. この操作を反復して二物質を分離精製する. 重質板状晶 3.3 g, 軽質針状晶 0.6 g. (i) 重質板状晶即ち (IV). mp 258~259°(decomp). 熱エタノール約 150 倍に可溶. C₇H₈N₄S 計算値 C 46.65, H 4.47, N 31.09, S 17.79, 実験値 C 46.69, H 4.29, N 30.01, S 17.85. ピクレート: ピクリン酸エタノール液による. mp 245~246°(decomp), 微細針状晶. C₇H₈N₄S·C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 38.14, H 2.71, N 23.96, 実験値 C 38.77, H 2.60, N 23.61. 塩酸塩: mp 257~259°(decomp) (240° 付近より着色). C₇H₈N₄S·HCl (IV-HCl) 計算値 C 33.21, H 3.98, N 22.13. C₇H₇ON₃S·HCl (III-HCl) 計算値 C 38.62, H 3.70, N 19.31, 実験値 C 39.90, H 4.09, N 19.49. 本塩酸塩は重曹により mp 246~247°(decomp) の (III) 物質を析出. 塩酸塩よりのピクレート mp 218~219°(decomp). 針状晶. 日光により褐変. (III) のピクレートに一致. (ii) 軽質針状晶即ち (V). 熱エタノール約 400 倍に可溶. C₁₂H₁₆N₆S 計算値 C 52.15, H 5.84, N 30.41, S 11.60, 実験値 C 51.79, H 5.60, N 30.07, S 11.38. 塩酸塩: エタノールより板状晶, mp 275~277°(decomp) (220° 付近より着色). C₁₂H₁₆N₆S·2HCl·2H₂O 計算値 C 37.40, H 5.75, N 21.81, S 8.32, Cl 18.40, H₂O 9.35, 実験値 C 37.31, H 5.43, N 21.16, S 8.05, Cl 17.23, H₂O 10.19. ピクレート: 針状晶. 240° 付近にて黒変. C₁₂H₁₆N₆S·2C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 39.46, H 2.48, N 23.01, 実験値 C 39.07, H 3.19, N 22.52.

Bis(2-methyl-4-aminopyrimidylmethyl-(5)) disulfide (VI) (II) 5 g を水 50 cc, 10%苛性ソーダ 30 cc に溶解し冷時 30%過酸化水素 8 cc を滴下. mp 249~250°(decomp). 2.3 g. エタノールより再結晶, mp 250~251°(decomp) (220° 付近より着色). C₁₂H₁₆N₆S₂ 計算値 C 46.73, H 5.23, N 27.25, S 20.79, 実験値 C 46.78, H 5.60, N 26.83, S 20.59. 塩酸塩: 水より mp >300°. C₁₂H₁₆N₆S₂·2HCl 計算値 C 37.79, H 4.76, N 22.04, 実験値 C 37.74, H 4.45, N 21.79. ピクレート: mp 218~219°(decomp). 針状晶. C₁₂H₁₆N₆S₂·2C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 37.60, H 2.89, N 21.93, 実験値 C 38.04, H 3.25, N 22.17.

2-Methyl-4-amino-5-pyrimidylmethanethiol (VII) (I) 38.8 g, チオホルムアミド (純度 88.18%) 14.3 g を水 100 cc に溶解, 24 時間室温に放置. 硫化水素の発生を認める. 硫黄を分離後低温濃縮し結晶を析出させる. mp 203.5~204.5°(decomp). 33.3 g. 熱湯より再結晶, mp 211~212°(decomp). C₆H₉N₃S·HCl·1/4H₂O 計算値 C 36.73, H 5.40, N 21.42, Cl 18.07, S 16.34, H₂O 2.29, 実験値 C 36.43, H 4.95, N 20.97, Cl 18.24, S 16.14, H₂O 2.10. ピクレート: エタノールより鱗片状晶, mp 203.5°(decomp) (175° 付近にて黒変). C₆H₉N₃S·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 37.50, H 3.15, N 21.87, S 8.34, 実験値 C 37.65, H 3.63, N 21.50, S 8.18. 粗製 (VII) の母液は苛性ソーダアルカリ性にて過酸化水素酸化すれば mp 244°(decomp) の (VI) 5.8 g を得.

(VII) の酸化 (VII) 4 g を 5%苛性ソーダ 40 cc に溶解し過酸化水素にて酸化. 2.9 g. mp 248°(decomp). エタノールより再結晶, mp 249.5°(decomp). (VI) に一致.

2-Methyl-4-amino-5-pyrimidylmethyl p-nitrophenyl sulfide (VIII) (VII) 1 g を 10%苛性ソーダ 5 cc, エタノール 8 cc に溶解, p-nitrochlorobenzene 1 g のエタノール液と水浴上に 10 時間反応. 黄色結晶析出, mp 188~199°. エタノールより再結晶, mp 213~213.5°. C₁₂H₁₂O₂N₄S 計算値 C 52.16, H 4.38, N 20.28, 実験値 C 52.56, H 4.28, N 20.19.

塩野義製薬株式会社研究所