0.1 mol を加え、かきまぜながら ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate 0.1 mol を追加し、暫時後水浴上で 5 分間加熱する。冷後生成した (XXX) の結晶を濾取、dil EtOH から再結晶すると mp 49~50° の無色針状晶となる。同様にして ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate とベンジルグアニジン硫酸塩とから mp 105~106°, 無色針状晶の (XXV) (dil EtOH, つぎにリグロインで再結晶), また フェニルグアニジン硫酸塩とから mp 102~104°, 無色板状晶の (XXVIII) (dil EtOH) を得た。いずれも ニトロアミノ体 (VIII) から合成した標品とそれぞれ混融により確認。

2-Benzylamino- および 2-Piperidino-4-hydroxy-5-ethoxycarbonylpyrimidine (XXVI および XXXI) の別途合成 2.5*N* NaOH 13 cc に $C_6H_5CH_2NH-C(=NH)NH_2 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ または $C_5H_{10}N-C(=NH)NH_2 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$ 1/60 mol を加え、40° でかきまぜながら diethyl ethoxymethylenemalonate 1/60 mol を注入後加熱を中止して約 30 分間さらにかきまぜる。水 50 cc を加え AcOH 酸性として析出する結晶を集め dil EtOH から再結晶する。(XXVI) は mp 241~242° の無色針状晶, (XXXI) は mp 139~140° の無色針状晶となり、ニトロアミノ体 (IX) から得た標品とそれぞれ混融により確認。

2-Nitroamino-3,6-dimethyl-4(3*H*)-pyrimidone (XXXIV) 2-nitro-1-methylguanidine 40 g, アセト酢酸エチル 55 g に K_2CO_3 45 g および 水 35 cc を加え金属浴中 1 時間煮沸する。水 200 cc を加え 20% HCl で酸性とし 40~50° に暫時加温、放冷して結晶を濾取する。水 から再結晶すると mp 178°(decomp) の無色柱状晶。収量 28 g, $C_8H_{10}O_3N_4$ 計算値 C 39.13, H 4.38, 実験値 C 39.51, H 4.54。

2-Nitroamino-3-benzyl-5,6-trimethylene-4(3*H*)-pyrimidone (XXXV) 2-nitro-1-benzylguanidine 8 g, ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate 9.6 g を K_2CO_3 11 g, H_2O 8 cc とともに金属浴中で 3 時間煮沸, H_2O 60 cc を加えて HCl 酸性とし、得られる結晶を水, リグロインで洗う。本結晶をベンゼン 30 cc ずつ 3 回加温抽出し、抽出液を濃縮して残留物を BuOH から再結晶すると mp 195°(decomp), ほとんど無色の板状結晶。収量 1.2 g, $C_{14}H_{14}O_3N_4$ 計算値 C 58.73, H 4.93, 実験値 C 58.73, H 4.98。

2-Nitroamino-3-benzyl-5-ethoxycarbonyl-4(3*H*)-pyrimidone (XXXVI) 2-nitro-1-benzylguanidine 7 g, diethyl ethoxymethylenemalonate 9 g に K_2CO_3 7 g, 水 9 cc を加えて金属浴中で 40 分間煮沸, 冷後水 60 cc を加えて 10% HCl で酸性とし水浴上で数分間加温する。冷後結晶を集め, BuOH, さらに 70% ジオキサンから再結晶すると mp 213°(decomp) の無色針状晶, $C_{14}H_{14}O_5N_4$ 計算値 C 52.83, H 4.43, N 17.60, 実験値 C 52.74, H 4.18, N 18.00。

3,6-Dimethyluracil (XXXIV) 0.2 g を 20% HCl 5 cc と 1 時間煮沸後減圧濃縮し, 残留物を水から再結晶すると無色針状晶の 3,6-dimethyluracil が得られる。収量 0.14 g. mp 261~262° を示し, 別法⁹⁾ で得た標品と混融しても融点降下を示さない。

武田薬品工業株式会社研究所

8) 白川: 本誌 78, 1400(1958)。

UDC 547.859.3

293. 白川研蔵: ピリミジン誘導体の研究 (第 5 報*) [1,2,4]Triazolo-pyrimidine 類について その 4

Kenzo Sirakawa: Studies on Pyrimidine Derivatives. V.
[1,2,4]Triazolopyrimidines. (4).

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

Reaction of 2-hydrazino-4-methylpyrimidine (I) and orthoformic acid ester afforded 7-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (VI) and 5-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (VII), and their isomerization gave 5-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (III) from (VI) and 7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IV) from (VII). The condensation product of 5-amino-1,2,4-triazole- (VIII) and ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate was proved to be 6-ethoxycarbonyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (XI). At the same time, hydrolysis of the reaction product of (VIII) and ethyl acetopyruvate gave two kinds of carboxylic acid (XIV and XV) of [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine.

(Received May 18, 1959)

* 第 4 報: 本誌 79, 1477(1959)。

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

第3報¹⁾で 2-hydrazinopyrimidine およびその 4,6-dimethyl 誘導体に オルト義酸エステルを作用させて [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine 類を得たが、これ等を義酸、ピペリジンまたはアンモニア水等で処理すると [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine 類に異性化することを認め、本異性化反応は [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine 核がまずその 4 位と 5 位間で開裂し、つぎに 1 位と 5 位間で再結合することによって行なわれるものと推定した。これ等反応生成物の構造および異性化反応についての推定が妥当なものであるならば 4 位と 6 位とに相異なつたアルキル基を有する 2-hydrazinopyrimidine について同様な反応を試みた場合には、オルト義酸エステルの作用によつて 2 種の [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine 化合物が生成し、異性化反応によつてそれぞれから相異なつた [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine 体が 1 種ずつ得られるはずである。そこで著者は 2-hydrazino-4-methylpyrimidine (I) を用いてこれ等の実験的な証明を試みた。

まず (I) と義酸とを 6 時間煮沸したところ $C_6H_6N_4$ の組成を有する 2 種の結晶を得たが、いずれもその紫外外部吸収スペクトル (Fig. 1), その他の諸性状が第3報の [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine およびその 5,7-dimethyl 体に類似することからこの 2 種の物質は閉環後異性化して生じた [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine 系の化合物であることが分かつた。この両者のうち高融点物は第1報²⁾で合成した 5-methyl-7-chloro[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (II) を亜鉛末で脱クロル化して得られる 5-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (III) に一致する。したがつて低融点物は当然 7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IV) でなければならぬ。なお (I) と義酸との反応を短時間で中止すると中間体である 2-formylhydrazino-4-methylpyrimidine (V) が得られるが、本品を 235~240° に加熱しても脱水閉環とともに異性化が起り、(III) と (IV) が生成する。つぎに (I) とオルト義酸エステルとを加熱反応させて 2 種の [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine 系化合物を得たが、さらにこれ等を異性化させて一方からは (III) を、他方からは (IV) を捕捉した。この異性化反応は前記の経過にしたがつて進行するものと考えられるので、(III) に変化する物質に 7-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (VI), また (IV) を生成する物質に対しては 5-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (VII) の構造を与えた。なお上記 (I) と義酸との反応経過を薄紙クロマトグラフィー (以下 PPC と略記) で検べると、反応の初期には多量のホルミル体 (V) が検出されるほか (VI) と (VII) も認められ、反応時間の延長とともにこれ等は次第に減少して (III) と (IV) とが主生成物となることが分つた。さらに (I) に対して義酸の代りに酢酸を作用させたところ、第3報で述べた 2-hydrazinopyrimidine 等の場合と同様に閉環反応は起り難く、6 時間煮沸後 PPC によつて反応液中に閉環体と推定される分別帯を僅かに認めることはできたが、結晶として分離し得た主生成物は 2-acetylhydrazino-4-methylpyrimidine であつた。

de Cat 等³⁾は 5-amino-1,2,4-triazole (VIII) と ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate とをアルコール中で縮合させて mp 103~104° の結晶を得、これが 5-methyl-6-ethoxycarbonyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IX) または 6-ethoxycarbonyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (X) の構造を有するものであらうと推定したが、本生成物に対してはこの両式のほかに 6-ethoxycarbonyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (XI) および 5-methyl-6-ethoxycarbonyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (XII) の構造をも考慮する

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra (in EtOH)

- 5-Methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (III)
- 7-Methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IV)
- x—x— 5-Methyl-6-ethoxycarbonyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IX)
- · - · - 6-Ethoxycarbonyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (XI)

1) 白川：本誌 79, 903(1959).

2) 白川：本誌 78, 1395(1958).

3) A. de Cat, A. van Dormael: Bull. soc. chim. Belges 60, 69(1951)(Chem. Zentr. 1953, 5336).

必要がある。本合成の詳細な反応条件は不明であるが、著者は (VIII) と ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate とをエタノール中 9 時間煮沸して mp 102~104° の結晶を得た。本品はその融点から見て明らかに de Cat 等の得たものと同一物質であると考えられるが、(VI) および (VII) と異なり、これを義酸と 8 時間煮沸してもほとんど原品を回収するのみで異性化生成物は得られないので (X) や (XII) のような [1,2,4]triazolo-[4,3-*a*]pyrimidine 系の構造を有するものとは思われない。また第 1~3 報において述べたように 5-amino-1,2,4-triazole 類と β -ケトエステルや β -ジケトン類との縮合生成物はすべて [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine の骨核を有する事実からも本物質の構造は (IX) または (XI) の両式に限定しうる。つぎに本物質を水酸化ナトリウム溶液、希硫酸で順次処理して加水分解ならびに脱炭酸を行ない (IV) を得たことからメチル基が 7 位にあることが明らかとなつた。したがって原品は (XI) の構造を有することとなり、de Cat 等の与えた (IX) あるいは (X) の構造式は誤りであることが判明した。また (XI) の合成法と同様にして 3-methyl-5-amino-1,2,4-triazole と ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate との縮合を行ない 2,7-dimethyl-6-ethoxycarbonyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine を得た。なお 2-hydrazino-4-methyl-5-ethoxycarbonylpyrimidine (XIII) とオルト義酸エステルとを反応させて得られる (XII) と (X) との混合物と思われる粗製物を希エタノールから再結晶したところ 2 種の結晶を分離することができたがいずれも [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine 系化合物であつた。すなわち両者のうち希エタノールに易溶性の結晶は mp 102~104° を示し上記 (XI) と同一物質であるが、比較的難溶性の物質は (XI) と紫外外部吸収スペクトル (Fig. 1) が近似するので、これらは同一骨核を有するものと判断され、したがって本品の構造は (IX) と断定し得る。おそらく (XIII) とオルト義酸エステルとの反応粗製物は主として (XII) と (X) とからなり、これを希エタノールから再結晶した際異性化反応がおこり、それぞれ (XI) と (IX) とに変化したものと考えられるが、

異性化反応をとまなうことなく粗製混合物を精製し得る適当な溶剤が見当たらないのでこれを確かめることはできなかった。

また (VIII) と ethyl acetopyruvate とを反応させ縮合体を得たが、これを数回再結晶してもなお不整な結晶形を示し混合物であることは明らかであるが、その元素分析値は $C_9H_{10}O_2N_4$ に一致するので、これは 5-methyl-7-ethoxycarbonyl- および 5-ethoxycarbonyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine の混合物と推察される。これをそのまま加水分解して2種のカルボン酸を分離したが、加熱脱炭酸すると一方からは (III), 他方からは (IV) が生成するので、その構造はそれぞれ 5-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acid (XIV) ならびに 7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine-5-carboxylic acid (XV) と決定することができた。

本研究に際し御指導御鞭撻を賜った所長桑田 智博士ならびに第一部長松川泰三博士に謹謝する。また元素分析を担当された元素分析室の諸氏および紫外外部吸収スペクトルを測定された神尾、島の両氏に感謝する。

実験の部^{*1}

2-Formylhydrazino-4-methylpyrimidine (V) 2-hydrazino-4-methylpyrimidine⁴⁾ (I) 3 g を 80% HCOOH 16 cc にとかし 10 分間煮沸後減圧濃縮して充分に HCOOH を除き、少量の EtOH を加えて結晶を回収する。収量 2.7 g. ベンゼン・EtOH 混液から再結晶すると mp 158~159° の無色針状晶。 $C_6H_8ON_4$ 計算値 C 47.36, H 5.30, 実験値 C 47.41, H 5.57.

6-Ethoxycarbonyl-7-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (XI) (VII) 2.8 g, ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate 6.2 g を EtOH 50 cc に溶解して9時間煮沸後減圧濃縮し、残った結晶に少量の水を加えて集め (6.2 g), dil EtOH から再結晶すると無色針状晶となり mp 102~104° を示す。 $C_9H_{10}O_2N_4$ 計算値 C 52.42, H 4.89, 実験値 C 52.71, H 4.95.

本品 0.2 g をとり 3 cc の HCOOH に溶解して8時間煮沸後反応液の PPC^{*2} を行なうと原品の分別帯のみが認められ (Dragendorff 試薬 (以下 D 試薬と略す) にて検出)。また液を濃縮して残った結晶を少量のベンゼンに加温溶解脱色後リグロインを加えて析出する結晶を集めると mp 101~103° を示し本品と混融しても融点降下を起さず、異性化反応を行なわないことがわかる。回収量 0.17 g.

(XI) 1.2 g を 5% NaOH 10 cc と水浴上で 30 分間加温後 dil HCl で pH 3.4~3.6 となし、放冷すると遊離カルボン酸が析出する。水から脱色再結晶すると mp 265°(decomp) の無色針状晶。収量 0.4 g. $C_7H_6O_2N_4$ 計算値 C 47.19, H 3.39, 実験値 C 47.18, H 3.51.

2-Hydrazino-4-methyl-5-ethoxycarbonylpyrimidine (XIII) とオルト義酸エステルとの反応 内容 100 cc の枝付きコルベンに 2-hydrazino-4-methyl-5-ethoxycarbonylpyrimidine⁵⁾ (XIII) 5.5 g とオルト義酸エチルエステル 40 cc を容れ、沸点 83° 以下の部分を蒸留しながら 40 分間煮沸反応させた後減圧濃縮し、ベンゼンを加えて析出物 (約 5 g) を集める。かくして得た粗結晶は (XII) と (X) との混合物と考えられるが、dil EtOH に加熱溶解、脱色後一夜放置すると (IX) が析出。これを回収、母液を濃縮してさらに (IX) を分離後易溶性の部分を集め水から再結晶すると mp 102~104°, 無色針状結晶の (XI) 0.4 g を得。上記別法で得た標品と混融しても融点降下を示さない。粗製の (IX) は水から再結晶すると mp 135~137° の針状晶。収量 1 g. $C_9H_{10}O_2N_4$ 計算値 C 52.42, H 4.89, N 27.17, 実験値 C 52.29, H 5.02, N 27.25.

(XI), (IX) はいずれも熱ベンゼンに易溶、熱リグロインにもかなり溶解するが、精製前の反応生成物はこれらの溶媒に難溶であり、再結晶の際に異性化が起つたものと判断される。

2,7-Dimethyl-6-ethoxycarbonyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine 3-methyl-5-amino-[1,2,4]triazole 19.6 g, ethyl 2-acetyl-3-ethoxyacrylate 39.2 g を EtOH 150 cc に加えて8時間煮沸後減圧濃縮し、残留物を水から再結晶すると mp 112~113° の無色針状結晶となる。収量 31.1 g. $C_{10}H_{12}O_2N_4$ 計算値 C 54.54, H 5.49, 実験値 C 54.39, H 5.80. (XI) の加水分解と同様に本物質を NaOH で処理し、生成物を水から再結晶すると無色針状晶の遊離カルボン酸を得。270° 前後から収縮、着色し 286° で分解。 $C_8H_8O_2N_4$ 計算値 C 49.99, H 4.20, N 29.16, 実験値 C 49.79, H 4.05, N 29.16.

5-Methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine-7-carboxylic acid (XIV) および 7-Methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine-5-carboxylic acid (XV) (VIII) 4 g, ethyl acetopyruvate 7.8 g を EtOH 50 cc に加えて3時間煮沸し、濃縮後ベンゼンに加温溶解、脱色後再び濃縮する。残留物を多量のリグロインで加温抽出し、抽出液を蒸発すると粗結晶 4.4 g を得。本品の一部をリグロインから反復再結晶しても mp 94~101° の不整な結晶で明らかに混合物であるが、その元素分析値は $C_9H_{10}O_2N_4$ に一致し (計算値 C 52.42, H 4.89, N 27.17, 実験

*1 融点はすべて未補正值。

*2 PPC は第2報記載の方法によつて行なつた。展開剤は AcOH・BuOH・H₂O (1:4:5)。

4) 白川：本誌 73, 640(1953)。

5) 白川：第4報：本誌 79, 1477(1959)。

値 C 52.63, H 5.08, N 27.35), 2 種の ethoxycarbonyl-methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine からなることが推察される. 上記粗結晶 3 g を 10% HCl 30 cc と 20 分間煮沸後減圧濃縮し, 残留物を水からくりかえし再結晶を行ない比較的難溶の部分から mp 242°(decomp), 無色針状晶の (XV) 0.5 g を得. $C_7H_6O_2N_4$ 計算値 N 31.45, 実験値 N 31.54. 易溶部分からは mp 175°(decomp), 針状晶の (XIV) 0.2 g を得. $C_7H_6O_2N_4$ 計算値 C 47.19, H 3.39, N 31.45, 実験値 C 47.25, H 3.61, N 31.56.

7-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (VI) および 5-Methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (VII) 10 g の (I) をオルト義酸エチルエステル 70 cc に加え水浴上で 7 時間加熱, 冷後不溶物を濾取して EtOH 30 cc とともに暫時煮沸後放冷し不溶の (VI) を濾別する. 濾液を全部合して減圧下に乾固し残留物に少量のベンゼンを加えて濾取し, これを $CHCl_3$ 100 cc とかきまぜて一夜放置後不溶の (VI) を再度濾別する. 濾液は 50 g の Al_2O_3 を充填したカラムを通し, $CHCl_3$ で展開, 流出液中 D 試薬陽性の部分をさらに PPC でしらべ, Rf 0.52 (紫外線で青味を帯びた紫色, D 試薬により橙赤色) に (VII) の分別帯を示すフラクションを合し, $CHCl_3$ を蒸発すると mp 186~190° の粗結晶 0.97 g を得. オルト義酸エステルから再結晶すると (VII) は mp 189~190°, 無色針状晶. $C_6H_6N_4$ 計算値 C 53.72, H 4.51, 実験値 C 54.02, H 4.75. 上記粗製の (VI) を合し, 水 20 cc とかきまぜ不溶物を濾別し, 濾液を脱色炭処理後低温で乾固して残留物を純 EtOH から再結晶, mp 221° の鱗片状晶. 収量 1.6 g. $C_6H_6N_4$ 計算値 C 53.72, H 4.51, 実験値 C 54.04, H 4.76. (VI) のピクラー트는水から再結晶, mp 178~179° のプリズム状晶. $C_6H_6N_4 \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 39.68, H 2.50, N 26.99, 実験値 C 40.02, H 2.71, N 26.95.

5-Methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (III) および 7-Methyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IV) a) (I) 9 g を $HCOOH$ 40 cc と煮沸し, 反応液の PPC を行なうと煮沸開始後 10~20 分では Rf 0.66 (紫外線吸収) に多量の (V) が存在, その他 Rf 0.52 に (VII), Rf 0.57 (紫外線で紫青色螢光, D 試薬橙赤色) に (VI), および Rf 0.72 (D 試薬陽性) に (III) と (IV) とが単一の分別帯として認められる. 約 4 時間煮沸後には (V) がほとんど消失し, (VI), (VII) も著しく減少, Rf 0.72 の分別帯が顕著となる. 6 時間反応後充分に濃縮, 残留物をベンゼン 30 cc で処理して難溶性の (III) を濾別, 濾液は濃縮後さらにベンゼン 30 cc で処理して (III) を濾取する. 濾液は濃縮, 残留物をリグロインで数回加温抽出し, 抽出液を蒸発して得られる (IV) の粗結晶をピクラー트에導き H_2O から再結晶すると mp 145~147°, 長針状晶となる. $C_6H_6N_4 \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 39.68, H 2.50, 実験値 C 39.60, H 2.43. 本ピクラーートを 10% HCl と加温後ベンゼンでピクリン酸を抽出除去し, 水層を濃縮して濃厚 NaOH 水溶液で強アルカリ性とした後 $CHCl_3$ で抽出, 抽出液を脱水, 蒸発後ベンゼン・リグロイン混液から再結晶, mp 136~138°, 無色針状晶の (IV) 1.5 g を得. $C_6H_6N_4$ 計算値 C 53.72, H 4.51, 実験値 C 53.96, H 4.47. 上記粗製の (III) を少量の EtOH 含有ベンゼンから再結晶, mp 181~182° のプリズム晶を得. 収量 3.2 g. $C_6H_6N_4$ 計算値 C 53.72, H 4.51, 実験値 C 53.92, H 4.56. 本品のピクラーートは水から再結晶, mp 136~138° のプリズム晶を得. $C_6H_6N_4 \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 39.68, H 2.50, N 26.99, 実験値 C 39.62, H 2.60, N 27.19.

b) (V) 3 g を 235~240° の浴温で 10 分間加熱, 冷後ベンゼン約 30 cc を加えて煮沸し, 冷時不溶の (III) を濾取する. 濾液を脱色炭処理後濃縮し, 残留物をピクラーートとなし, 水から再結晶すると mp 145~147° の結晶 0.5 g を得. a) で得た (IV) のピクラーートと混融しても融点降下を示さない. 上記粗製の (III) は EtOH・ベンゼン混液から再結晶すると mp 181~182° のプリズム結晶となり a) で得た標品と混融して確認. 収量 0.7 g.

c) (VI) 1 g を 80% $HCOOH$ 10 cc と 5 時間煮沸後濃縮し, 残留物をベンゼンで再結晶し mp 180~182° の (III) 0.6 g を得. なお (VI) を 5% NH_4OH と加温しても (III) が得られるが, 単にその水溶液を水浴上で 1 時間加温するのみで PPC によつて明らかに (III) を検出することができる.

(VII) も同様にして 80% $HCOOH$ と煮沸して異性化を行ない, (IV) を mp 145~147° のピクラーートとして捕提した.

d) (XV) 0.3 g を浴温 250° の金属浴中でかきまぜながら加熱すると急激に発泡する. 完全に液化後生成物をベンゼン・リグロイン混液で再結晶し, mp 135.5~137.5°, 無色針状晶の (IV) 0.16 g を得. 同様にして (XIV) 0.1 g を 180° 前後の浴温で 10 分間加熱脱炭酸し, 生成物をベンゼンから再結晶し mp 180~182° の (III) 0.05 g を得.

e) 7-クロル体 (II) 1.7 g を Zn 末 10 g とともに水 100 cc に加えて 3 時間煮沸, 熱時濾過して濾液に H_2S を通じ析出物を濾別する. 液を Na_2CO_3 で弱アルカリ性として減圧下に乾固, 残留物をベンゼンで加温抽出. 抽出液を蒸発して得られる粗結晶 (0.9 g) をベンゼンから再結晶, mp 180~182° の (III) を得.

f) (XI) 2 g を 10% NaOH 20 cc と水浴上で 20 分間加温後水 20 cc および 5N H_2SO_4 12 cc を加え 30 分間煮沸. 冷後 NaOH で中和, 減圧下に充分濃縮し, EtOH 50 cc で加温抽出, 抽出液を蒸発後残留する飴状物をさらにベンゼンで抽出する. 抽出液を濃縮して得た結晶をベンゼン・リグロイン混液から再結晶すると mp 137~138° の無色針状晶となり, a) で得た (IV) と一致する.

2-Acetylhydrazino-4-methylpyrimidine (I) 1 g を AcOH 8 cc に加えて 6 時間煮沸後 PPC にかけると Rf 0.69 (紫外線吸収) に 2-アセチルヒドラジノ体が認められるほか, Rf 0.61 (紫外線で青白色螢光, D 試薬橙黄色) に極めて微弱な分別帯および Rf 0.78 (D 試薬橙褐色) にかかなり明瞭な分別帯が存在する. (I) と $HCOOH$ との反応から類推すると Rf 0.61 は dimethyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine 類, また 0.78 は dimethyl-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine 類による分別帯と考えられる. 反応液を濃縮し, 残留物を酢酸エチルで処理

すると粗製の 2-アセチルヒドラジノ体 1.1 g が得られる。EtOH から再結晶すると mp 213~214° の無色板状晶。C₇H₁₀ON₄ 計算値 C 50.59, H 6.07, N 33.72, 実験値 C 50.79, H 6.30, N 33.42. 本品のビクラートは水から再結晶すると mp 202~203°(decomp) の橙黄色柱状晶。C₇H₁₀ON₄·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 39.50, H 3.32, 実験値 C 39.22, H 3.43.

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 547.859.3

294. 白川研蔵：ピリミジン誘導体の研究 (第6報*) [1,2,4]Triazolo-pyrimidine 類について その 5

Kenzo Sirakawa: Studies on Pyrimidine Derivatives. VI.
[1,2,4]Triazolopyrimidines. (5).

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

Application of formic acid to 2-hydrazino-4,5-tetramethylene-6-hydroxypyrimidine (I) gave 5-hydroxy-6,7-tetramethylene-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (II) and 5,6-tetramethylene-7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (III). Fusion of (II) produces 5,6-tetramethylene-7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IV) which is identical with the condensation product of 5-amino-1,2,4-triazole (VII) and ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (VIII). Boiling of (II) with formic acid for a long time afforded (IV) with a minute amount of (III). Condensation of (VII) and 2-formylcyclohexanone (XV) afforded 5,6- and 6,7-tetramethylene-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (XVIII and XVI). The condensation product of (VII) and ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (XXII) was proved to be 5,6-trimethylene-7-hydroxy-1,2,4-triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (XXIII). Examinations were also made on the reaction product of 2-hydrazino-4,5-trimethylene-6-hydroxypyrimidine (XXIV) and ethyl orthoformate.

(Received May 19, 1959)

第1報以来種々の 2-hydrazinopyrimidine 類と義酸あるいは酢酸との反応による [1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine 類の合成, ならびにその [1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine 系化合物への異性化反応について述べたが, 引続き 2-hydrazino-4,5-tetramethylene-6-hydroxypyrimidine (I) を用いて同様な反応につき検討を加えた。まず (I) と 80%義酸と 20 分間煮沸反応させて 5-hydroxy-6,7-tetramethylene-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (II) および 5,6-tetramethylene-7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (III) を得たが, 反応時間を 24 時間に延長した場合にはさらに 5,6-tetramethylene-7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (IV) が結晶として分離された。(IV) はさきに報告した¹⁾ 5-hydroxy-7-methyl-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine (V) → 5-methyl-7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[2,3-*a*]pyrimidine (VI) の反応と同様に (II) が異性化して生成したものと考えられる。かようにして得られた (IV) は 5-amino-1,2,4-triazole (VII) と ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (VIII) とを氷酢中で作用させて得られる縮合体と一致する。以上の (II), (IV) および (III) の構造はさきに合成した (V), (VI) および 5-methyl-7-hydroxy-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrimidine¹⁾ の 3 種とそれぞれ UV スペクトル (Fig. 1) を比較することによつて確かめられた。

(II) の結晶を融点まで加熱すると (IV) が生成するが, この場合は溶融法による (V) から (VI) への異性化反応¹⁾ と少しく異なつて定量的には進行せず不明物質が副生する。さらに (II) を 50%義酸と長時間煮沸しても (IV) が得られたが, 同時に少量 (III) が生成することを薄紙クロマトグラフィー (以下 PPC と略す) によつて確かめた。したがつて (II) は (III) と (IV) への 2 方向に異性化し得ることが明らかになったが, かような例は他の [1,2,4]-triazolopyrimidine 類においてはまだ認められない。この (II) → (III) の反応はまず (II) の 3 位と 4 位間の結合が分裂し, ついで 3 位の炭素が 8 位の窒素と再結合することによつて行なわれるものと推定される。また (IV) を

* 第5報: 本誌 79, 1484(1959).

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

1) 白川: 本誌 78, 1395(1958).