薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
93 (6) 817-821 (1973)

UDC 547.859.057 : 615.277.3.011.5

抗腫瘍剤関連化合物の合成研究 (第 1 報¹⁾) Oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine
類ならびに Pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazine 類の合成研究

織田 範一, 蟹江 陽子, 伊藤 磯雄
名古屋市立大学薬学部²⁾

Synthesis of Compounds related to Antitumor Agents. I.¹⁾ Studies on the Synthesis
of Oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine and Pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazine Derivatives

NORIICHI ODA, YOUKO KANIE and ISOO ITO

Faculty of Pharmaceutical Science, Nagoya City University²⁾

(Received October 24, 1972)

The present work was undertaken in order to synthesize oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines which are of interest as antimetabolites. The Schotten-Baumann reaction of 2,4-diamino-5-hydroxy-6-methylpyrimidine (III) with ethyl chlorocarbonate gave 2,4-diamino-5-ethoxycarbonyloxy-6-methylpyrimidine (XII). XII was refluxed in pyridine to give 5-amino-7-methyloxazolo[4,5-*d*]pyrimidin-2(3H)-one (XIII), which was alkylated with alkyl halide to give 3-alkyloxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives (XIVa-d). Also the Schotten-Baumann reaction of III with ethyl bromoacetate and ethyl α -bromopropionate gave pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazine derivatives (XV) and (XVII), respectively.

Purine 類似骨格を有する oxazolo[5,4-*d*]pyrimidine 誘導体 (A) は antimetabolite として重要であり³⁾, 多くの化合物が合成されているが³⁻⁶⁾, 同様に purine 類似骨格を有する oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine (B) についての文献は見あたらない. (A) について特に 5-amino または 5,7-diamino 基を有する化合物に生理活性があるものと称されている.³⁾

そこで著者らは, 5-aminioxazolo[4,5-*d*]pyrimidine 誘導体の生理活性を検討するために本化合物の合成を行なった. またこれらの関連物質として 6 員環縮合物である pyrimido[5,4-*b*][1,4]oxazine 誘導体 (C) も合成した.

5-Aminioxazolo[4,5-*d*]pyrimidine 誘導体の合成はまず 4-amino-5-hydroxypyrimidine 誘導体を原料として amino 基を acetyl 化しついでオキシ塩化リンで脱水閉環して oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine 誘導体とする方法を試みた. 著者らは Chart 2 に示すごとく, まず 4-amino-5-hydroxypyrimidine 誘導体の合成を行なった.

Hull⁷⁾ の方法に従って 2,4-diamino-6-methylpyrimidine⁸⁾ (I) に Elbs 反応⁹⁾を行ない 2,4-diamino-6-methyl-5-sulfoxypyrimidine (II) を得た.

Hull⁷⁾ は II を 5N HCl で 30 分還流して 2,4-diamino-5-hydroxy-6-methylpyrimidine (III) の dihydrochloro-

1) 日本薬学会 第 92 年会で発表, 大阪, 1972 年 4 月.

2) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

3) E.A. Falco, G.B. Elion, E. Burgi, G.H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4897 (1952).

4) J.P. Ferris, L.E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3829 (1966).

5) A.B.A. Jansen, M. Szelke, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 405.

6) M. Ishidate, H. Yuki, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **8**, 137 (1959).

7) R. Hull, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2033.

8) S. Gabriel, J. Colman, *Chem. Ber.*, **34**, 1234 (1901).

9) K. Elbs, *J. Prakt. Chem.*, **48**, 179 (1893).

Chart 2

ride mp 278° (decomp.) を得たと報告しているが、著者らが追試した結果、塩酸塩ではなくて、反応により脱離した硫酸と二次的に附加をして生成した硫酸塩を得た。すなわちイオウ試験陽性、ハロゲン反応陰性で元素分析値も硫酸塩に一致した。次に炭酸水素ナトリウムで中和して遊離塩基を得た。

II を長時間 (40 時間以上) 塩酸で加水分解すると 4 位の amino 基も加水分解されて 2-amino-4,5-dihydroxy-6-methylpyrimidine (IV) となる。本品 IV の赤外吸収 (IR) スペクトルは 2-amino-4-hydroxy-6-methyl-5-sulfoxypyrimidine を加水分解して得た標品⁷⁾の IR スペクトルと完全に一致した。

III は極性基が多く amino 基だけを特異的に acetyl 化または benzoyl 化することは比較的困難に思えるので、まず I を無水酢酸で acetyl 化し 2,4-diacetamido-6-methylpyrimidine (V) mp 231° とし次に氷冷下 Elbs 反応⁹⁾を行なって 2,4-diacetamido-6-methyl-5-sulfoxypyrimidine (VI) の合成を試みたが VI は得られず脱 acetyl した II が得られた。

III を過剰の無水酢酸と還流して 5-acetoxy-2,4-diacetamido-6-methylpyrimidine (VII) mp 228—229° を得た。

Amino 基だけを acetyl 化するために III を 1 モルに対して 2 モルの無水酢酸を用い xylene 溶媒中還流して 2,4-diacetamido-5-hydroxy-6-methylpyrimidine (VIII) mp 215—216° を得た。

次に同様にして III 1 モルに対して 2 モルの benzoylchloride を用いて pyridine 中反応を行なったが、2,4-dibenzamido-5-hydroxy-6-methylpyrimidine (IX) は得られず mp 180—183° の無色針状晶として 5-benzoyloxy-2,4-diamino-6-methylpyrimidine (X) を得た。X は IR スペクトルで 1763, 1203 cm^{-1} に benzoyloxy に基づく吸収を示し元素分析の結果も 5-benzoyloxy 体 (X) の構造によく一致した。

5-Hydroxy 体 (VIII) を常法によりオキシン塩化リン、およびポリリン酸 (PPA) あるいはポリリン酸エステル (PPE) で閉環反応を試みたが、oxazolo[4,5-d]pyrimidine (XI) を得ることはできなかった。

そこで Schotten-Baumann 法¹⁰⁾により III をこれと等モルの水酸化ナトリウムの入った水溶液中に溶かし、クロル炭酸エチルを反応させ 2,4-diamino-5-ethoxycarbonyloxy-6-methylpyrimidine (XII) を mp 135—136° の無色針状晶として好収率で得た。XII は IR スペクトルで 1757, 1271, 1204 cm^{-1} に ethoxycarbonyloxy 基に基づく吸収を示し、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルでは、1.40 ppm (3H, triplet, $J=8$ cps) と 4.32 ppm (2H, quartet, $J=8$ cps) に ethylester に基づく吸収を、5.55 ppm (2H, broad) と 6.10 ppm (2H, broad) に D_2O 置

10) C. Schotten, *Chem. Ber.*, **17**, 2544 (1844); E. Baumann, *Chem. Ber.*, **19**, 3218 (1886).

Chart 3

換で消失する amino 基に基づく吸収を示した。

Oxazol 体 (XIII) を得る目的で Chart 3 に従って XII を無水 pyridine 中 1 時間還流し 5-amino-7-methyl-oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2(3H)-one (XIII) を 88% の収率で得た。XIII は無色微細針状晶で融点 300° 以上、紫外吸収 (UV) スペクトルの極大吸収は 302 mμ で XII に比較し 14.5 mμ 深色シフトした。

XIII を sodium ethoxide 存在下 alkyl halide と反応させて 3-alkyl-5-amino-7-methyl-oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine-3-one (XIVa,b,c,d) を合成した。

XIVb の NMR スペクトルは 1.49 ppm (3H, triplet, *J* = 7 cps) と 4.00 ppm (2H, quartet, *J* = 7 cps) に N-ethyl に基づく吸収を, 5.25 ppm (2H, broad) に D₂O 置換で消失する amino 基に基づく吸収を示した。

Chart 4 に示す経路で III に ethyl bromoacetate および ethyl α-bromopropionate を用いて XII と同

TABLE I. 3-Alkyl-5-amino-7-methyloxazolo[4,5-*d*]pyrimidine-2-one

Compd. No.	R	mp (°C)	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
XIVa	CH ₃	>300	colorless prisms	22.2	C ₇ H ₈ O ₂ N ₄	46.67	4.48	31.10	46.40	4.51	30.80
XIVb	C ₂ H ₅	197—198	colorless needles	32.5	C ₉ H ₁₀ O ₂ N ₄	49.49	5.19	28.85	49.38	5.09	29.12
XIVc	C ₃ H ₇	156—158	colorless needles	33.7	C ₉ H ₁₂ O ₂ N ₄	51.92	5.81	26.91	51.94	5.73	27.16
XIVd	C ₄ H ₉	111.5—112	colorless needles	22.5	C ₁₀ H ₁₄ O ₂ N ₄	54.04	6.35	25.21	53.82	6.29	25.31

Chart 4

様に Schotten-Baumann 法により反応させて 6 員環閉環体 2-amino-4-methyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-one (XV) および 2-amino-4,6-dimethyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-one (XVII) を得た。

XV および XVII を XIV と同様にして ethylbromide を反応させて N-ethyl 体, 2-amino-8-ethyl-4-methyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-one (XVI), 2-amino-4,6-dimethyl-8-ethyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-one (XVIII) を合成した。

XVIII の NMR スペクトルは, 1.17 ppm (3H, triplet) と 4.02 ppm (2H, quartet) に $\text{N-CH}_2\text{CH}_3$ に基づく吸収を, 2.21 ppm (3H, singlet) に 4 位のメチル基を, 1.48 ppm (3H, doublet) に 6 位のメチル基を, 4.65 ppm (1H, quartet) に 6 位のメチンプロトン, 6.00 ppm (2H, broad) に D_2O 置換で消失するアミノ基に基づく吸収を示しこの構造をよく支持した。

実 験 の 部

融点はすべて未補正值である。赤外線吸収スペクトル (IR) は Infrared spectrophotometer IR-E, IR-S (Jasco), 紫外線吸収スペクトルは EPS-3T spectrophotometer (Hitachi) により測定した。核磁気共鳴吸収 (NMR) は JNM-MH-60 (Jeol) を用い tetramethylsilane を内部標準とした。

2,4-Diamino-5-hydroxy-6-methylpyrimidine (III)⁷⁾ 2,4-Diamino-6-methyl-5-sulfoxypyrimidine (II) 6.0 g に conc. HCl 18 ml を加え 30 分間還流。透明な溶液を得。放置して析出する結晶をろ取し ethanol 及び ether で洗浄。水より再結晶。III の硫酸塩 4.7 g (72.3%) を得た。mp 278—280° (decomp.) Anal. Calcd. $\text{C}_5\text{H}_8\text{ON}_4 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$: C, 25.21; H, 4.23; N, 23.52. Found: C, 24.96; H, 4.40; N, 23.56. イオウ試験陽性, ハロゲン反応陰性。

硫酸塩 12 g を NaHCO_3 飽和水溶液 170 ml 中に攪拌下常温にて少量ずつ加え, 発泡が止んだらろ取し ethanol より再結晶, 遊離塩基を得。無色プリズム晶 7.4 g (98.7%). mp 154—155°. Anal. Calcd. $\text{C}_5\text{H}_8\text{ON}_4 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 40.26; H, 6.08; N, 37.56. Found: C, 40.00; H, 6.06; N, 37.33.

2-Amino-4,5-dihydroxy-6-methylpyrimidine (IV) II 6.0 g に conc. HCl 18 ml を加え 40 時間還流。冷後析出結晶をろ取。水より再結晶し IV の塩酸塩 2.8 g (58.3%) を得た。mp >300° 無色プリズム晶, ハロゲン反応陽性。

塩酸塩 2 g を NaHCO_3 飽和水溶液 30 ml 中に攪拌下少量ずつ加え, 発泡が止んだらろ取し水より再結晶。無色プリズム晶 1.5 g (88.2%) を得。mp >300° (文献 >mp 310°). Anal. Calcd. $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$: C, 40.00; H, 5.37; N, 27.99. Found: C, 39.74; H, 5.53; N, 28.15. 本化合物 (IV) は塩酸塩, 遊離塩基とも 2-amino-4-hydroxy-6-methyl-5-sulfoxypyrimidine を加水分解して得た標品⁷⁾の IR スペクトルに一致した。

2,4-Diacetamido-6-methylpyrimidine (V) I 0.3 g, Ac_2O 3 ml, pyridine 1 ml それに CH_3COONa 0.01 g を 10 ml ナスフラスコにとり 3 時間還流。冷後 pyridine と過剰の Ac_2O を減圧でのぞき水中に投じ CHCl_3 で 3 回抽出。 CHCl_3 層を dil. HCl, Na_2CO_3 飽和水, 水の順で 2 回ずつ洗い乾燥。溶媒を留去し EtOH より再結晶。mp 231° の無色針状晶 0.3 g (75.0%) を得た。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4$: C, 51.91; H, 5.81; N, 26.91. Found: C, 51.77; H, 5.67; N, 26.84. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3260, 1720 (CONH-).

5-Acetoxy-2,4-diacetamido-6-methylpyrimidine (VII) III 0.5 g に Ac_2O 3 ml を加え 30 分間還流。冷後過剰の Ac_2O を減圧で留去し, 残渣に少量の水を加えて析出した結晶をろ取。EtOH から再結晶。mp 228—229° の無色針状晶 0.7 g (77.8%) を得た。Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 49.62; H, 5.30; N, 21.05. Found: C, 49.46; H, 5.13; N, 21.13. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3220 (NH), 1778 (エステル CO), 1668, 1705 (CONH), 1178 (COC).

2,4-Diacetamido-5-hydroxy-6-methylpyrimidine (VIII) III 1.4 g (0.01 mole), Ac_2O 2.04 g (0.02 mole), abs. xylene 7 ml を 20 ml ナス型フラスコにとり 1 時間還流。冷後溶媒を減圧でのぞき残渣を少量の水で洗い EtOH より再結晶。mp 215—216° の無色針状晶 1.1 g (52.4%) を得た。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4$: C, 48.21; H, 5.39; N, 24.99. Found: C, 48.36; H, 5.41; N, 24.94. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 1660 (CONH).

5-Benzoyloxy-2,4-diamino-6-methylpyrimidine (X) III 0.447 g (0.003 mole) を 60° にて 5 ml の pyridine に溶かし 0.843 g (0.006 mole) の benzoylchloride を加えて攪拌下 1 夜放置。翌日少量の水を加えて 1 時間攪拌。次に 10 ml の CHCl_3 , さらに 10% HCl 5 ml を加え攪拌すると X の塩酸塩が析出。ろ取し EtOH より再結晶。mp 246—248° の無色針状晶 0.65 g (77.4%) を得た。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$: C, 51.34; H, 4.67; N, 19.96. Found: C, 51.48; H, 4.67; N, 20.18. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1750 (CO), 1215 (COC). NMR (10% solution in $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$) δ : 2.25 (3H, singlet, $-\text{CH}_3$), 3.65 (2H, broad singlet, $-\text{NH}_2$, D_2O 置換で消失), 7.5—8.3 (8H, multiplet, aromatic H と NH_3^+Cl^- , NH_3^+Cl^- の 3H は D_2O 置換で消失), ハロゲン反応陽性。

塩酸塩を NaHCO_3 飽和水溶液中に少量ずつ加え発泡が止んだらろ取し EtOH より再結晶。mp 180—183° の無色針状晶 0.5 g (62.5%) を得た。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_4$: C, 59.01; H, 4.95; N, 22.94. Found: C, 58.79; H, 4.75; N, 23.19. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1738 (CO), 1203 (COC).

2,4-Diamino-5-ethoxycarbonyloxy-6-methylpyrimidine (XII) NaOH 0.2 g (0.005 mole) を水 5 ml に溶

かした溶液中に III 0.745 g (0.005 mole) を溶かし攪拌下常温にて ethyl chlorocarbonate 0.55 g (0.005 mole) を滴下。油状の ethyl chlorocarbonate は反応して白色結晶を生成する。phenol phthalein で塩基性を示さなくなるまで攪拌し、濾過。EtOH より再結晶。mp 135—136° の無色針状晶 0.7 g (66.7%) を得た。Anal. Calcd. $C_8H_{12}O_3N_4$: C, 45.28; H, 5.70; N, 26.40. Found: C, 45.31; H, 5.90; N, 26.15. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3480, 3430 (NH_2), 1757 (CO), 1271, 1204 (COC). NMR (10% solution in $CDCl_3$) δ : 1.40 (3H, triplet, $J=8$ cps, $-OCH_2CH_3$), 2.09 (3H, singlet, $-CH_3$), 4.32 (2H, quartet, $J=8$ cps, $-OCH_2CH_3$), 5.55 (2H, broad singlet, 2 位 $-NH_2$, D_2O 置換で消失), 6.10 (2H, broad singlet, 4 位 $-NH_2$, D_2O 置換で消失). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 287.5 (4.04).

5-Amino-7-methyloxazolo[4,5-d]pyrimidine-2(3H)-one (XIII) XII 1.3 g を pyridine 13 ml に溶かし 120° にて還流。20 分後 XIII が析出。さらに 40 分間還流。冷後濾取し EtOH, $CHCl_3$, ether で洗浄。mp $>300^\circ$ の白色微細針状晶 0.9 g (88.2%) を得た。Anal. Calcd. $C_6H_6O_2N_4$: C, 43.38; H, 3.64; N, 33.72. Found: C, 43.67; H, 3.69; N, 34.02. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3426, 3345 (NH_2), 3230 (NH), 1778, 1710 (CO). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 302 (4.04).

3-Alkyl-5-amino-7-methyloxazolo[4,5-d]pyrimidine-2-one (XIVa,b,c,d) XIV の一般的製法——金属 Na 0.003 mole を 6 ml の abs. EtOH に溶かした溶液中に 0.001 mole の XIII を溶かし 0.003 mole の alkyl halide を加えて 12 時間還流。冷後 EtOH を減圧で除き、残渣に 5 ml の水を加えて不溶物を濾取。EtOH より再結晶。

XIVa: 5-Amino-3,7-dimethyloxazolo[4,5-d]pyrimidine-2-one. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3420, 3320 (NH_2), 1772 (CO).

XIVb: 5-Amino-3-ethyl-7-methyloxazolo[4,5-d]pyrimidine-2-one. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3410, 3300 (NH_2), 1776 (CO). NMR (10% solution in $CDCl_3$) δ : 1.49 (3H, triplet, $J=7$ cps, $>NCH_2CH_3$), 2.47 (3H, singlet, $-CH_3$), 4.00 (2H, quartet, $J=7$ cps, $>NCH_2CH_3$), 5.25 (2H, broad singlet, $-NH_2$, D_2O 置換で消失). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 304 (3.97).

XIVc: 5-Amino-7-methyl-3-propyloxazolo[4,5-d]pyrimidine-2-one. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3410, 3290 (NH_2), 1778 (CO).

XIVd: 5-Amino-3-butyl-7-methyloxazolo[4,5-d]pyrimidine-2-one. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3280, 3230 (NH_2), 1786 (CO).

2-Amino-4-methyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-one (XV) ① NaOH 0.2 g (0.005 mole) を水 10 ml に溶かした溶液中に III 0.745 g (0.005 mole) を溶かし攪拌下 $BrCH_2COOEt$ 1.7 g を加え 60—70° にて 1 時間加熱。冷後析出結晶を濾取。EtOH, $CHCl_3$ ついで ether で洗浄。無色プリズム晶 mp $>300^\circ$ を 0.3 g (30.0%) 得た。Anal. Calcd. $C_7H_8O_2N_4$: C, 46.67; H, 4.48; N, 31.10. Found: C, 46.45; H, 4.50; N, 31.39. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3450, 3380 (NH_2), 3180 (NH), 1700 (CO), 1243 (COC).

② III 0.745 g を 60° にて 10 ml の pyrimidine に溶かし 1.7 g の $BrCH_2COOEt$ を滴下。1 夜攪拌し翌日析出結晶を濾取。EtOH, $CHCl_3$ ついで ether で洗浄。無色プリズム晶 mp $>300^\circ$ を 0.4 g (44.4%) 得た。

2-Amino-8-ethyl-4-methyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-one (XVI) 金属 Na 35 mg を EtOH 6 ml に溶かした溶液中に XV 180 mg を溶かし、 C_2H_5Br 390 mg を加えて 10 時間還流。冷後 EtOH を減圧で除き、5 ml の水を加えて無機物を溶かし不溶物を濾取。水より再結晶。mp 193° の無色針状晶 30 mg (14.4%) を得た。Anal. Calcd. $C_9H_{12}O_2N_4$: C, 51.92; H, 5.81; N, 26.91. Found: C, 51.65; H, 5.77; N, 26.85. NMR (10% solution in $CDCl_3$; $C_2D_6SO=3:1$) δ : 1.25 (3H, triplet, $J=7$ cps, $>NCH_2CH_3$), 2.30 (3H, singlet, $-CH_3$), 3.42 (2H, broad singlet, NH_2 , D_2O 置換で消失), 4.12 (2H, quartet, $J=7$ cps, $>NCH_2CH_3$), 4.62 (2H, singlet, $-OCH_2CO-$). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 324 (3.87).

2-Amino-4,6-dimethyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7(8H)-one (XVII) NaOH 0.2 g (0.005 mole) を水 10 ml に溶かした溶液中に III 0.745 g (0.005 mole) を溶かし攪拌下 ethyl α -bromo propionate 0.95 g (0.005 mole) を加え 70° にて 1 時間加熱。冷後析出結晶を濾取。EtOH, $CHCl_3$ ついで ether で洗浄。無色プリズム晶 mp $>300^\circ$ を 0.7 g (72.2%) 得た。Anal. Calcd. $C_8H_{10}O_2N_4$: C, 49.48; H, 5.19; N, 28.85. Found: C, 49.18; H, 5.04; N, 28.92. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3373, 3324 (NH_2), 3135, 1698 (CONH), 1252 (COC).

2-Amino-4,6-dimethyl-8-ethyl-6H-pyrimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-one (XVIII) 金属 Na 75 mg を EtOH 5 ml に溶かした溶液中に XVII 194 mg を溶かし、 C_2H_5Br 350 mg を加えて 10 時間還流。冷後 EtOH を減圧で除き 5 ml の水を加えて不溶物を濾取。水より再結晶。mp 162—163° の無色針状晶 58 mg (26.1%) を得た。Anal. Calcd. $C_{10}H_{14}O_2N_4$: C, 54.04; H, 6.35; N, 25.21. Found: C, 54.21; H, 6.12; N, 25.28. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3416, 3305 (NH_2), 1691 (CO). NMR (10% solution in $CDCl_3$; $C_2D_6SO=1:1$) δ : 1.17 (3H, triplet, $J=7.5$ cps, $>NCH_2CH_3$), 1.48 (3H, doublet, $J=7$ cps, 6 位 $-CH_3$), 2.21 (3H, singlet, 4 位 $-CH_3$), 4.02 (2H, quartet, $J=7.5$ cps, $>NCH_2CH_3$), 4.65 (1H, quartet, $J=7$ cps, 6 位 CH), 6.00 (2H, broad singlet, $-NH_2$, D_2O 置換で消失).

謝辞 本研究にあたり元素分析ならびに NMR の測定を施行された本学分析センターの諸氏および実験に協力された徳武ひろみ嬢に感謝します。