N 21.84,

2-Methyl-4-amino-6-methoxypyrimidine (XIII) 5 g の (I) にオキシ塩化磷 60 cc を加え 3 時間加熱還流させる。過剰のオキシ塩化磷を留去後、残留物を水水中に加え NaHCO_3 で中和する。析出する結晶を水から再結晶すると 5 g の 2-methyl-4-amino-6-chloropyrimidine⁹⁾ が得られる。mp 190°. 本品 3 g を別に 0.8 g の Na と 40 cc のメタノールから作った NaOCH_3 溶液に加え 6 時間加熱する。メタノールを留去し、残留物をベンゼンから再結晶すると mp 164~165° の (XIII) が稜柱状晶として得られる。収量 2.0 g. $\text{C}_6\text{H}_9\text{ON}_3$ 計算値 C 51.78, H 6.52, N 30.20, 実験値 C 51.77, H 6.91, N 30.18.

武田薬品工業株式会社研究所

U.D.C. 547.854: 544.62

61. 平野 弘, 米本春生, 神尾英雄: Pyrimidine 誘導体の合成研究 その 3

Pyrimidine 誘導体の赤外線吸収スペクトル (Vitamin B₁ 及び

諸関係化合物の研究 第 74 報*)

Hiroshi Hirano, Haruo Yonemoto, and Hideo Kamio: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LXXIV. Syntheses of Pyrimidine Derivatives. (3). Infrared Spectra of Pyrimidine Derivatives.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Infrared absorption spectral analyses of the pyrimidine derivatives reported in the preceding paper* revealed the following facts. The 4-aminopyrimidine derivatives without a piperidinomethyl group in the 5-position shows a normal absorption of the primary amine in a carbon tetrachloride solution, while the absorption of the primary amine of the 4-amino group in the 4-amino-5-piperidinomethyl derivative, in carbon tetrachloride solution, shifts to a longer wave length region by the intramolecular hydrogen bonding. The absorption spectrum has endorsed the structure of the bis(piperidinomethyl) compound of 2-methyl-4-amino-6-hydroxypyrimidine, which had been assumed as 2-methyl-4-piperidinomethylamino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine. The absorption band of OH at $3000\sim2700\text{ cm}^{-1}$ in 6-hydroxypyrimidine derivatives was observed at $2200\sim2100\text{ cm}^{-1}$ by deuterium substitution from which it was assumed that the compound is present as a dimer, indicated in Fig. 5 (a).

(Received November 4, 1955)

前報において著者等は 2-methyl-4-amino-6-hydroxypyrimidine (I)¹⁾ が formaldehyde 及び piperidine によつて Mannich 反応を受け 2-methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine (II) 及び 2-methyl-4-amino-6-hydroxypyrimidine の bis(piperidinomethyl) 化体 (III) を生成することを見出し、これの化学的性質及び紫外線吸収スペクトル等から bis(piperidinomethyl) 化体 (III) は 2-methyl-4-piperidinomethylamino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine と推定した。その後さらに赤外線吸収スペクトルにより検討した結果、上記推論の妥当なことを認めるとともに二、三の興味ある事実を知つた。

pyrimidine 誘導体の赤外線吸収スペクトルの研究は近時次第に盛んとなり pyrimidine 誘導体の構造問題に対して多くの解決を与えている²⁾。ただ単純な構造の誘導体以外は概ね赤外線吸収スペクトルの測定に用いられる溶媒に難溶なため固体スペクトルしか観察し得ないが、これ等は一般に個性の強い複雑な吸収を示すので、その解析は極めて困難である。pyrimidine 誘導体の赤外線吸収スペクトルについての多くの報告の中にはかなり詳

* 本研究は、松川泰三: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds) の一部である。第 73 報: 本誌 76, 234 (1956)。

1) 以下化合物は慣用名で記す。

2) Blout, Field: Science 107, 252 (1948); Brownlie: J. Chem. Soc. 1950, 3062; Short, Thompson: Ibid. 1952, 168; Lacher, et al.: J. Phys. Chem. 59, 615 (1955)。

細に吸収帯の帰属を決定しているものもあるが、その理由の記載がなく疑問な点を含んでいる。著者等の検討した pyrimidine 誘導体の一部のものはクロロホルム或いは四塩化炭素に可溶性であるので遊離分子の吸収スペクトルの測定ができ、幾分解析が容易になつた部分もあるが、なお大部分の吸収帯の解析は困難であつた。

2- または 4-aminopyrimidine 誘導体は固体状態で 3350 cm^{-1} 及び 3150 cm^{-1} 附近に顕著な吸収帯を有し特に di- 及び tri-aminopyrimidine 誘導体ではさらに 3450 cm^{-1} 附近の吸収帯が加わることが知られている²⁾。これ等の吸収帯の位置は正常なアミンの N-H 伸縮振動による吸収帯の位置から長波長側に寄つているため、現在までなお明確な解釈はなされていなかつた²⁾。著者等は 2-methyl-4-amino-6-chloropyrimidine (IV) 及び 2-methyl-4-amino-6-methoxypyrimidine (V) の四塩化炭素溶液 (濃度 $1/10\sim 1/40\text{ M}$) の吸収スペクトルを測定し Fig. 1 に示されるようにいずれも 3520 cm^{-1} 及び 3410 cm^{-1} 附近の鋭い吸収帯と 3320 cm^{-1} 及び 3170 cm^{-1} 附近のやや巾広い弱い吸収帯を観測した。 3520 cm^{-1} 及び 3410 cm^{-1} 附近の吸収帯はそれぞれ第一級アミンの N-H の非対称及び対称伸縮振動の正帯な位置に位している。これは 4 位の amino 基によるもので、4-aminopyrimidine 誘導体は imino 型でなく amino 型と推定され、これは紫外線吸収スペクトルの結果に

Fig. 1.

- I. 2-Methyl-4-amino-6-chloropyrimidine (IV), CCl_4 soln. (0.1 M), LiF prism, 0.562-mm. cell.
- II. 2-Methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-6-chloropyrimidine (VI), CCl_4 soln. (0.10 M), LiF prism, 3-mm. cell.
- III. 2-Methyl-4-amino-6-methoxypyrimidine (V), CCl_4 soln. (0.1 M), LiF prism, 0.562-mm. cell.
- IV. 2-Methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-6-methoxypyrimidine (VII), CCl_4 soln. (0.01 M), LiF prism, 3-mm. cell.
- V. 2-Methyl-4-methylamino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine (IX), CHCl_3 溶液 (約 0.1 M), NaCl prism, 0.562-mm. cell.
- VI. 2-Methyl-4-piperidinomethylamino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine (III), CCl_4 soln. (0.1 M), LiF prism, 0.562-mm. cell.

よく一致する³⁾. 今もし 3520 cm^{-1} 及び 3410 cm^{-1} 附近の両吸収帯を遊離分子の N-H 伸縮振動によるものとし, 3320 cm^{-1} 及び 3170 cm^{-1} の吸収帯を分子間水素結合を形成する N-H の伸縮振動によるものとすれば, 溶液の濃度を増せば前者の強度は減少し, 後者の強度は増大する筈である. 著者等の行った実験結果は濃度変化の範囲が狭かつたので顕著ではなかつたが, 上記のような傾向は認められた. 同じ化合物を固体状態で測定した際 3350 cm^{-1} 及び 3150 cm^{-1} 附近にやはり二つの吸収帯が現われ (Fig. 6), その位置は溶液として測定した際認められた分子間水素結合をもつ N-H 伸縮振動の吸収とほぼ同じである. 従つて固体状態で測定された 2- 及び 4-aminopyrimidine 誘導体の 3350 cm^{-1} 及び 3150 cm^{-1} 附近の吸収帯は分子間水素結合状態にある amino 基によるものと推定される.

ところが Fig. 1 に示されるように 2-methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-6-chloropyrimidine (VI) 及び 2-methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-6-methoxypyrimidine (VII) は四塩化炭素溶液 (濃度 $1/100 \sim 1/2000\text{ M}$) で, 上述のような正常な第一級アミンの N-H 伸縮振動による吸収帯の位置に吸収帯はなく, 鋭い 3480 cm^{-1} 及びやや巾広い 3270 cm^{-1} の二つの吸収帯がこれに代つて認められた. これ等は水素結合によつて移動した amino 基による吸収帯と考えられるが, 溶液の濃度の変化によつて吸光係数の変化が認められないことから Fig. 2 に示されるような分子内水素結合を形成しているためと推定される.

Fig. 2.

Fig. 7 に示されるように 2-methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine (II) 及び 2-methyl-4-amino-5-piperidinomethylpyrimidine (VIII) もクロロホルム溶液で同様な吸収帯が認められ, これ等も Fig. 2 に示されるように分子内水素結合の存在が推定される. またこれ等を固体状態で測定した場合 Fig. 6 に示されるように 3300 cm^{-1} 及び 3100 cm^{-1} 附近に吸収帯が現れるがこれ等の吸収帯は分子間水素結合によつて移動した amino 基の伸縮振動による吸収帯と推定される.

また Fig. 3 に示されるようにこれ等の amino 基によると考えられる吸収帯は重水素置換によつて $2500 \sim 2300\text{ cm}^{-1}$ の新しい吸収帯と代る. $\tilde{\nu}_{\text{NH}}/\tilde{\nu}_{\text{ND}}$ は約 1.35 となり既知の結果とよく一致する. 固体状態で測定した場合 3400 cm^{-1} 附近にも吸収帯をもつものもあるが, これも重水素置換によつて移動するので di- 及び tri-aminopyrimidine 誘導体に観察されると報告されている 3450 cm^{-1} 附近の吸収帯と同じく amino 基によるものと考えられる.

これに反して bis(piperidinomethyl) 体 (III) の固体及び溶液の吸収スペクトルは Fig. 1, 6, 7 に示されるように上述の二種のいずれとも異なり 3450 cm^{-1} 附近から 2400 cm^{-1} 附近に至る巾広い吸収帯が現われるのみで第一級アミンによる明瞭な吸収を示さない. この事実は前報において紫外線吸収スペクトルの結果から推定された 4-piperidinomethylamino- 構造を裏付けるものと考えられるので, これを 2-methyl-4-methylamino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine (IX) の吸収スペクトルと比較したところ 3000 cm^{-1} 附近で極めてよく一致することが判つた. また前報で 2-methyl-4-piperidinomethylamino-5-piperidinomethyl-6-

3) 平野, 米本: 本誌 76, 234 (1956).

Fig. 3.

- I. 2-Methyl-4-amino-6-hydroxypyrimidine (I), perfluorocarbon 懸濁, NaCl prism.
- II. 1,2-Dimethyl-4-amino-1,6-dihydropyrimidone-(6) (XIII), perfluorocarbon 懸濁, NaCl prism.
- III. 2-Methyl-4-chloro-6-hydroxypyrimidine (XI), perfluorocarbon 懸濁, NaCl prism.
- IV. 2-Methyl-4-piperidino-6-hydroxypyrimidine (XII), Nujol 懸濁, NaCl prism.
- V. 2-Methyl-4-amino-5-piperidino-methyl-6-hydroxypyrimidine (II), Nujol 懸濁, NaCl prism.
- VI. 2-Methyl-4-amino-5-piperidino-methyl-6-chloropyrimidine (VI), Nujol 懸濁, NaCl prism.

VII. 2-Methyl-4-piperidinomethylamino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine (III), CHCl_3 溶液, NaCl prism.

VIII. 2-Methyl-4-amino-5-piperidinomethylpyrimidine (VIII), CHCl_3 溶液, NaCl prism.

点線はすべて重水素化物の吸収スペクトルを表す。

chloropyrimidine (X) と推定した 2-methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-6-chloropyrimidine の piperidinomethyl 化体の赤外線吸収スペクトルも 2-methyl-4-methylamino-5-piperidinomethyl-6-hydroxypyrimidine (IX) の赤外線吸収スペクトルと類似することは上記推定の妥当性を示すものである。これ等の 4-piperidinomethylamino 体 (III), (X) 及び 4-methylamino- 体 (IX) もまた 2-methyl-4-amino-5-piperidinomethyl-4-chloropyrimidine (VI) の結果の類推から Fig. 2 に示すような分子内水素結合が存在すると考えられるが、これ等第二級アミンの N-H 伸縮振動の強度が弱いためか吸収帯を認め得ないので確証は得られていない。

次に methyl 基の C-H 伸縮振動による吸収帯は 2900 cm^{-1} 附近に、piperidine その他の $-\text{CH}_2-$ 基の C-H 伸縮振動による吸収帯は $2850\sim 2730\text{ cm}^{-1}$ に現われる。著者等の測定した pyrimidine 誘導体のうち 6-hydroxypyrimidine 誘導体はこの C-H の伸縮振動による吸収帯の裾が広く、Fig. 3 に示されるように重水素置換によつて $2200\sim 2100\text{ cm}^{-1}$ に巾広い吸収帯が現われると共に C-H の吸収帯の型が 6 位に hydroxy 基をもたない pyrimidine 誘導体のそれに近くなるという極めて注目すべき事実を見出した。6-hydroxypyrimidine 誘導体以外の pyrimidine 誘導体ではこのような吸収帯が観測されないため C-H 自身による吸収帯であるとは考えられない。すなわち 6-hydroxypyrimidine 誘導体では C-H の伸縮振動による吸収帯と重なる広い吸収帯の存在が推定される。この吸収帯は 6-hydroxypyrimidine 誘導体が lactam 型をとつていると考えた場合の核内の N-H 伸縮振動によるか、lactim 型をとつていると考えた場合の O-H 伸縮振動によるかのいずれかであるが、いずれにしてもその吸収帯が 2900 cm^{-1} 附近まで移動していることを了解するためには適当な水素結合の存在を考えないわけにはいかない。ところが普通の分子間及び分子内水素結合の場合 O-H にしても N-H にしても 3200 cm^{-1} より低くなることはない⁴⁾。しかし水素結合が共軛系と直接関連をもっているような場合、例えば Fig. 4 に示されるような acetylacetone, 脂肪酸, pyridoin は相当大きい移動がみられる⁴⁾。また脂肪酸 2 量体の O-H 伸縮振動による吸収スペクトルの型が 6-hydroxypyrimidine 誘導体の 2900 cm^{-1} 附近の型に類似しているところから、これ等は Fig. 5 に示されるような polar form の関与を考慮に入れた 2 量体として存在するものと考えられる。紫外線吸収スペクトル³⁾ 及び 1600 cm^{-1} 附近の赤外線吸収スペクトルの結果²⁾ から lactim 型をとつていると考えるのは適当でないので恐らく Fig. 5 (a) に示されるような lactam 型の 2 量

Fig. 4.

Fig. 5.

4) L. J. Bellamy: "The Infrared Spectra of Complex Molecules" (1954).

体として存在していると推定され, lactam 型を考えたとき存在する筈の核の N-H の伸縮振動の吸収帯が観測されなかつたのはこれ等の理由に基づくものと考えられる. 現在ではなお明確な結論は下し得ないが, この吸収帯は 6-hydroxypyrimidine 誘導体の構造に関して極めて興味あるものと考えられるのでさらに検討中である.

1700 cm^{-1} 以下の吸収は極めて複雑で現在のところその解析は殆んどできないが, 凡そ判断された点は Short 及び Thompson²⁾ の結論と一致した. 4 位に amino 基を有する pyrimidine 誘導体では固体状態で 1640 cm^{-1} 附近の吸収が重水素置換によつて消失し 1150~1200 cm^{-1} に新しい吸収帯が現れる. 従つてこの吸収帯は amino 基の N-H の変角振動によるものと考えられるが 6 位は hydroxy 基をもつ pyrimidine 誘導体では恐らく核の振動によると思われる吸収がこれ等の吸収に重なるため明瞭に区別し難い. また 4-piperidinomethylamino-体では第二級アミンの N-H 変角振動による吸収帯の強度が弱い因此かこのような吸収帯を見出し得なかつた.

6 位に hydroxy 基を有しない pyrimidine 誘導体で 1600~1550 cm^{-1} に現われる吸収帯は pyrimidine 自身の吸収帯の類推²⁾ から核振動によるものと考えられる.

また 6-hydroxypyrimidine 誘導体では 1660~1600 cm^{-1} に強い吸収帯が現われ, 重水素置換によつて新しく 1550~1500 cm^{-1} に吸収帯が現われる. これは, これ等の pyrimidine 誘導体が lactam 型をとつており, carbonyl 基と核の相互作用によつて核振動による吸収帯がやや高められたもので, 重水素置換によつて新しく 1550~1500 cm^{-1} に吸収帯を現わすのは核に存在する N-H の水素が重水素によつて置換されたため核振動に影響を及ぼしたためと考えられる.

Table I.

化合物番号	置 換 基					重水素置換体番号
	1	2	4	5	6	
(I)	—	CH ₃	NH ₂	—	OH	I _D
(II)	—	〃	〃	CH ₂ N	〃	II _D
(III)	—	〃	NHCH ₂ N	〃	〃	III _D
(IV)	—	〃	NH ₂	—	Cl	
(V)	—	〃	〃	—	OCH ₃	
(VI)	—	〃	〃	CH ₂ N	Cl	VI _D
(VII)	—	〃	〃	〃	OCH ₃	
(VIII)	—	〃	〃	〃	—	VIII _D
(IX)	—	〃	NHCH ₃	〃	OH	
(X)	—	〃	NHCH ₂ N	〃	Cl	
(XI)	—	〃	Cl	—	OH	XI _D
(XII)	—	〃	N	—	〃	XII _D
(XIII)	CH ₃	〃	NH ₂	—	O	XIII _D
(XIV)	—	〃	〃	CH ₃	OH	

終りに終始御鞭撻を賜つた所長桑田 智博士に謹謝し, 有益な御助言を与えられた神沢得之助氏に深謝する.

実 験 の 部

本研究において赤外線吸収スペクトルの測定にはすべて Perkin-Elmer Model 21 を使用した. また重水素置換は重水との交換反応によつた.

武田薬品工業株式会社研究所