3. NaOH 溶液：特級 NaOH の飽和溶液を希釈して 5N NaOH とした。

合成法 前報²⁾の F 法と同様の方法を用いた。

京都大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
86 (10) 952 ~ 957 (1966)

UDC 547.853.7.03 : 543.422.4

158. 合屋周次郎, 高橋威夫, 岡野定輔：ヘテロ環化合物の研究 (第4報^{*1})

ピリミジン誘導体の赤外吸収スペクトル

Shujiro Goya, Takeo Takahashi, and Teisuke Okano : Studies on
Heterocyclic Compounds. V. Infrared Spectra
of Pyrimidine Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

Infrared spectra of 34 aminochloropyrimidine derivatives were measured. The NH_2 stretching and deformation frequencies of pyrimidine derivatives were proved to be those of the primary amino group. The skeletal vibration frequencies appeared in the region of $1600\sim 1520\text{ cm}^{-1}$. Discussion were also made on the characteristic deformation frequencies of CH in the pyrimidine ring.

(Received February 18, 1966)

ピリミジン誘導体のうちアミノおよびヒドロキシ置換体の赤外吸収スペクトルについては多くの報告がなされているが、このことはこれらの置換体が核酸その他の細胞物質と密接な関連をもつものであることの他に、構造上互変異性の可能性があることによると推察される。Short, Thompson¹⁾ は約 80 種のピリミジン誘導体について Nujol ペースト法で測定した。Spinner²⁾ および Mason³⁾ はピリミジンの 2 位および 4 位のヒドロキシ置換体がラクタム型で存在することを論じ、また Mason 等^{4,5)} はそのアミノ置換体が 3400 cm^{-1} および 3500 cm^{-1} 付近に芳香族 1 級アミノ基の N-H 伸縮振動に対応する 2 個の吸収帯を示すことを指摘している。しかし低波数領域のピリミジン環の骨格振動および核 C-H 変角振動についてはあまり検討されていない。

著者等は比較的互変異性の可能性の少ないアミノ、クロールおよびメチル置換体を合成し、 NH_2 の伸縮および変角振動、ピリミジン芳香環の C=C および C=N の骨格振動および置換基の位置と数による核 C-H 変角振動の変化について検討した。

試料の合成 大部分の試料は文献に従って合成し、その融点によって確認した。⁶⁾ モノアミノモノクロール置換体は対応するジクロール置換体をエタノール性アンモニアと封管中で 100° に加熱して得た。2-アミノ-4-クロール体と 2-クロール-4-アミノ体との混合物は再結晶によりそれぞれの化合物を単離した。2,4-dichloro-5,6-dimethylpyrimidine のアミノ化成績体として 2-アミノ-4-クロール体 m.p. $215\sim 216^\circ$, 4-アミノ-2-クロール体 m.p. $182\sim 183^\circ$ ⁷⁾ が報告されているが、著者等は反応成績体をベンゼンおよび酢酸エチルから分別再結晶して m.p. 217° (針状晶) および m.p. 197° (菱状晶) の物質を得、それぞれ対応する 2-amino-4-hydroxy および 4-amino-2-hydroxy-5,6-

*1 第3報：本誌, 86, 649 (1966).

*2 Kitayobancho, Sendai.

1) L.N. Short, H.W. Thompson : J. Chem. Soc., 1952, 168.

2) E. Spinner : J. Chem. Soc., 1960, 1226, 1232.

3) S.F. Mason : J. Chem. Soc., 1957, 4874.

4) D.J. Brown, E. Hoerger, S.F. Mason : J. Chem. Soc., 1955, 4035.

5) S.F. Mason : J. Chem. Soc., 1958, 3619.

6) D.J. Brown : "The Pyrimidines," (1962) John Wiley & Sons.

7) J. Schlenkel : Ber., 34, 2812 (1901).

dimethylpyrimidine のクロル化成績体と混融した結果 m.p. 217° の物質は 2-アミノ-4-クロル体, m.p. 197° の物質は 4-アミノ-2-クロル体であることを確認した. また 2,4-dichloro-5-methylpyrimidine のアミノ化成績体は 82% の収率で m.p. 230° の物質のみを得たが, この物質の UV スペクトルは吸収極大を 235 および 276 mμ に示し, 4-アミノ-2-クロル置換体の UV スペクトルと非常に類似しており, 2-アミノ-4-クロル置換体のスペクトル ($\lambda_{\max}$ 230, 296 mμ 付近) とは異なる (Table IV) ことから 4-amino-2-chloro-5-methylpyrimidine であることを確認した. 2-amino-4-chloro-5-methylpyrimidine m.p. 184~185° が対応するヒドロキシ置換体のクロル化によって合成されている.⁸⁾

結果および考察

NH₂ 伸縮振動および変角振動 Table I に示すようにピリミジンの 2 位, 4 位および 5 位のアミノ置換体について測定したが, いずれも 3300 cm⁻¹ 領域に NH₂ 伸縮振動に帰属しうる 2~3 個の比較的強い吸収を有し, Mason 等^{4,5)} が簡単なアミノ置換体で確めているように これらの化合物もイミノ型をとらずいずれも芳香族 1 級アミノ基として存在すると考えられる. KBr 錠剤法での測定のため通常の 1 級アミノ基の吸収よりも低波数に吸

TABLE I. NH Stretching and Deformation Frequencies of Substituted Aminopyrimidines

R ₂	R ₄	R ₅	R ₆
				ν_{N-H} (cm ⁻¹)			δ_{N-H} (cm ⁻¹)	
NH ₂	H	H	H	3356	3185			1650
NH ₂	Cl	H	H	3333	3155			1669
NH ₂	Cl	H	CH ₃	3509	3401	3279		1647
NH ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	3436	3322	3205		1628
NH ₂	Cl	H	Cl	3401	3333	3247	3145	1661
Cl	NH ₂	H	H	3322	3145			1669
Cl	NH ₂	CH ₃	H	3322	3165			1656
Cl	NH ₂	H	CH ₃	3344	3185			1647
Cl	NH ₂	CH ₃	CH ₃	3367	3322	3185		1647
Cl	NH ₂	H	Cl	3413	3322	3195		1656
CH ₃	NH ₂	H	Cl	3436	3333	3165		1658
CH ₃ S	NH ₂	H	Cl	3344	3175			1647
CH ₃ S	NH ₂	CH ₃	CH ₃	3521	3338	3185		1639
CH ₃	NH ₂	H	CH ₃ NH	3413	3247	3106		1645
H	NH ₂	CH ₃	Cl	3378	3333	3185		1656
H	Cl	NH ₂	Cl	3448	3311	3205		1618
CH ₃ NH	H	H	H	3257	3125	3021		
CH ₃	CH ₃ NH	H	Cl	3268	3165	3049		
H	CH ₃ NH	CH ₃	Cl	3279	3145	3003		
NH ₂	Cl	H	NH ₂	3436	3333	3145		1637
NH ₂	NH ₂	CH ₃	CH ₃	3311	3257	3145	3125	1634
NH ₂	NH ₂	H	NH ₂	3448	3390*	3333	3155	1637

* Shoulder

収を示している. 非対称伸縮振動を 3412~3322 cm⁻¹ に, 対称伸縮振動を 3247~3145 cm⁻¹ に示しているが, 3~4 個の吸収帯を有するものは種々の水素結合によるものと考えられる. 2-アミノおよび 4-アミノピリミジンの同じ置換基を有する化合物の吸収を比較するとき 4-アミノ置換体の吸収がいずれも低波数に存在し, 2-アミノ置換体より分子間水素結合の強いことが予測される. N-メチルアミノ置換体では 2260 cm⁻¹ 付近にただ 1 個の強

8) R. Hull, B. J. Lovell, H. T. Openshaw, A. R. Todd: J. Chem. Soc., 1947, 41.

い吸収帯を示し、低波数側に水素結合による 2~3 個の弱い吸収帯を示し 1 級アミノ基とはっきり区別される。ジおよびトリアミノ置換体では同程度の強度の吸収を 3~4 個示している。

またこれら 1 級アミノ置換体はすべて $1670\sim 1630\text{ cm}^{-1}$ 領域に N-H 面内変角振動に帰属しうる強い吸収を示し、この吸収は N-メチルアミノ置換体には認められない。またクロルおよびメチル基のみの置換体ではこの付近に強い吸収はみられず、1 級アミノ置換体でも核二重結合によるとみられる 1600 cm^{-1} 以下の吸収とはっきり区別することができる。これら N-H 変角振動に対する置換基の影響は比較的小さいが、アミノクロルおよびアミノジクロル置換体は他の化合物よりも高波数側に吸収を示している。5-amino-4,6-dichloropyrimidine は 1618 cm^{-1} のかなり低波数に吸収を示しているが骨格振動との重なりによると考えられる。

面内骨格振動 (核二重結合伸縮振動) 置換ベンゼンおよびピリジンとともに $1630\sim 1450\text{ cm}^{-1}$ 領域に 3~4 本の鋭い吸収を示し、これらは芳香環に特性的なものであり、これらの吸収は核面内骨格振動に帰属されている。⁹⁾ ピリミジン誘導体においてもラクタム型をとるヒドロキシ置換体をのぞいて、アミノ、クロルおよびメチルなど

TABLE II. C=N and C=C Stretching Frequencies of Substituted Pyrimidines

R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	$\nu_{\text{C=N, C=C}} (\text{cm}^{-1})$		
NH ₂	H	H	H	1582	1567	1481
CH ₃ NH	H	H	H	1587	1538	1472
Cl	H	H	H	1567	1560	1439
NMe ₃ Cl	H	H	H	1590	1565	1490
Cl	Cl	H	H	1553	1536	1497
NH ₂	Cl	H	H	1595	1538	1499
Cl	NH ₂	H	H	1597	1451	1508
H	Cl	H	Cl	1538	1504*	
H	NH ₂	H	Cl	1582	1529	
Cl	Cl	CH ₃	H	1531	1460*	
Cl	NH ₂	CH ₃	H	1595	1563	1493
H	Cl	CH ₃	Cl	1570*	1548	1524
H	Cl	NH ₂	Cl	1618	1522	1493*
H	NH ₂	CH ₃	Cl	1572	1550	1486
H	CH ₃ NH	CH ₃	Cl	1580	1520	1456
Cl	Cl	H	Cl	1570*	1527	1486
CH ₃	Cl	H	Cl	1550	1530	
Cl	Cl	H	CH ₃	1572	1529	
NH ₂	Cl	H	Cl	1570	1531	1460*
Cl	Cl	H	NH ₂	1577	1534	1497*
CH ₃	NH ₂	H	Cl	1585	1555	1497
CH ₃ S	NH ₂	H	Cl	1570	1534	1475
CH ₃	CH ₃ NH	H	Cl	1595	1565*	1508
NH ₂	Cl	H	CH ₃	1587	1563	1486
Cl	NH ₂	H	CH ₃	1605	1536	1522 1499
NH ₂	NH ₂	H	Cl	1582	1553	1486*
CH ₃	CH ₃ NH	H	NH ₂	1597	1548*	1515 1471
NH ₂	NH ₂	H	NH ₂	1585	1529*	1481
Cl	Cl	CH ₃	Cl	1541	1515	1497
Cl	Cl	CH ₃	CH ₃	1548	1529	
NH ₂	Cl	CH ₃	CH ₃	1585	1538	1477
Cl	NH ₂	CH ₃	CH ₃	1580	1550	1484
NH ₂	NH ₂	CH ₃	CH ₃	1572	1543	1477
CH ₃ S	NH ₂	CH ₃	CH ₃	1567	1555	1449

* Shoulder

9) 進藤：化学の領域増刊 28 号，赤外吸収スペクトル第 3 集，163 (1958).

の置換基を有するピリミジン誘導体はいずれも芳香環で存在すると考えられる. Table II に示すように測定したいずれの置換体も $1600\sim1450\text{ cm}^{-1}$ 領域に 3~4 個の鋭い吸収帯を有し, とくに高波数側の 1~2 個の吸収は非常に強い. しかしいずれの置換体にも 1600 cm^{-1} より高波数には N-H 変角振動による吸収以外に明確な吸収はめられなかった. Bellamy¹⁰⁾ はアミノあるいはヒドロキシ置換ピリミジン誘導体のこの領域の吸収の核二重結合振動への帰属が不明確であると述べているが, ピリミジン誘導体のこの領域での吸収¹¹⁾と比較するとき, ピリミジン誘導体の $1600\sim1450\text{ cm}^{-1}$ の吸収は N-H 変角振動と区別して核二重結合振動によるものと考えて差支えないと思われる. $1600\sim1567\text{ cm}^{-1}$ および $1567\sim1520\text{ cm}^{-1}$ の二本の非常に強い吸収はピリミジン自身の 1610 cm^{-1} および 1569 cm^{-1} の吸収に対応させることができる. これらの吸収帯は置換基の種類, 数および位置による変化はほとんどみられないが, 2-Cl, 2,4-diCl, 4,6-diCl-5-NO₂, 4,6-diCl-2-Me-, 2,4-diCl-5,6-diMe-, 2,4,6-triCl-5-Me pyrimidine のようなクロール置換体では他のアミノ置換体に比して低波数に吸収を示し, また高波数側の強い2つの吸収間の間隔が小さいことが特長である. また 2,4-diCl-5-Me- および 4,6-diCl-pyrimidine¹¹⁾ ではそれぞれ 1531 cm^{-1} および 1538 cm^{-1} に幅広い吸収帯を1つだけ示している.

核 C-H 変角振動 Lord 等¹²⁾はピリミジンの 1227, 1161, 1141, 1021, 980, 806 および 722 cm^{-1} の吸収帯を C-H 変角振動に帰属し, また多くのピリミジン誘導体が $825\sim775\text{ cm}^{-1}$ 領域に吸収を示し, C-H 変角振動によるものと推定している¹⁾が, 詳しい研究はなされていない. ベンゼンおよびピリミジン誘導体と異なり, ピリミジン環は核窒素を2個有することと隣接水素の数が最大3個であることがこれらの研究を困難にしていると考えられる. 著者等は 1300 cm^{-1} 以下の低波数領域についてその規則性を検討した.

まず 800 cm^{-1} 付近の低波数側の C-H 面外変角振動に帰属しうる吸収は 2,4,5,6-テトラ置換体をのぞき, 測定したすべてのピリミジン誘導体にみられた. しかしベンゼンおよびピリミジン誘導体におけるように置換基の数と位置による規則性を見出すことは困難であった. これらの吸収はいずれも強度は比較的大きく, シャープであり,

TABLE III. CH Deformation Frequencies of Substituted Pyrimidines

R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	$\delta_{\text{C-H}}$ (cm ⁻¹)			
NH ₂	H	H	H	1225 s	1134 m	992 m	804 s
CH ₃ NH	H	H	H	1218 m	1151 m	986 w	800 s
Cl	H	H	H	1198 m	1136 m	987 m	818 s
NMe ₃ Cl	H	H	H	1199 s	1142 w	998 m	799 m
Cl	Cl	H	H	1205 s	1181 m	983 m	814 s
NH ₂	Cl	H	H	1220 s	1186 s	994 m	786 s
Cl	NH ₂	H	H	1264 s	1196 s	986 m	833 s
Me ₂ N	NH ₂	H	H	1258 s	1211 m	983 m	792 s
NH ₂	OH	H	H	1209 s	1156 w	983 m	811 s
OH	NH ₂	H	H	1235 s	1152 w	990 m	790 s
OH	OH	H	H	1239 s		994 m	823 s
H	OH	H	H	1255 s		984 m	849 s
H	Cl	H	Cl	1285 s		983 m	807 s
H	NH ₂	H	Cl	1256 m		987 m	833 m
H	OH	H	OH	1232 m		1005 w	826 s
Cl	Cl	CH ₃	H	1229 m		997 m	812 s
Cl	NH ₂	CH ₃	H	1227 m		1017 w	776 s
OH	NH ₂	CH ₃	H	1227 s		991 w	803 s
H	Cl	CH ₃	Cl	1241 s		964 w	830 s
H	NH ₂	CH ₃	Cl	1224 m		959 w	823 s
H	CH ₃ NH	CH ₃	Cl	1266 m		963 w	821 s
H	Cl	NH ₂	Cl	1217 m			783 s
Cl	Cl	H	Cl	1215 m		979 m	833 s

10) L.J. Bellamy: The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen & Co. Ltd., 283 (1954).

11) H. Shindo, N. Ikekawa: Pharm. Bull. (Japan), 4, 192 (1956).

12) R.C. Lord, A.L. Marston, F.A. Miller: Spectrochim. Acta, 9, 113 (1957).

CH ₃	Cl	H	Cl	1229m	988w	842 s
NH ₂	Cl	H	Cl	1241m	994m	845 s
NH ₂	Cl	H	CH ₃	1241m	994m	840 s
Cl	Cl	H	CH ₃	1242 s	979m	825 s
Cl	Cl	H	NH ₂	1242 s	994m	845 s
NH ₂	Cl	H	NH ₂	1271m	975m	794 s
CH ₃	Cl	H	NH ₂	1258m	982m	839 s
CH ₃	Cl	H	CH ₃ NH	1227m	965m	851 s
CH ₃ S	Cl	H	NH ₂	1269 s	988 s	832 s
Cl	NH ₂	H	CH ₃	1261 s	982m	844 s
CH ₃	CH ₃ NH	H	NH ₂	1252 s	979m	808 s
NH ₂	NH ₂	H	NH ₂	1244m	980m	797 s
OH	NH ₂	H	NH ₂	1242m	976m	780 s

2 位置換体では 817~799 cm⁻¹ に, 2,4 位ジ置換体は 833~786 cm⁻¹ に吸収を示す. 隣接水素を 1 個しか有しない 4,6 位ジおよび 2,4,5 位トリ置換体も大体同じ波数領域に吸収を有するが, 4,5,6 位トリ置換体は 830~820 cm⁻¹ に, 2,4,6 位トリ置換体は 840 cm⁻¹ 付近の高波数に吸収を示している. しかし 2,4,6 位トリ置換体のうち 2 位にアミノ基あるいはヒドロキシ基を有するものは 820~780 cm⁻¹ の低波数に吸収を示し, これより高波数側には吸収を示さず, 2 位のアミノ基, ヒドロキシ基の強い電子供与性により低波数に移動したものと考えられる.

1300~950 cm⁻¹ の領域での規則性についても検討したが, ピリミジン誘導体はいずれも 1250~1200 cm⁻¹ に中程度の, また 1000~950 cm⁻¹ に弱い吸収を有している. 2 位モノ置換体では 1200 cm⁻¹ 付近の吸収とともに 1151~1134 cm⁻¹ にもう一本の吸収を有し, 2,4 位ジ置換体でも 1180 cm⁻¹ 付近に吸収が見出せた.

実 験 の 部

スペクトルはいずれも日立 EPI-2 型赤外分光光度計を用い, KBr 錠剤として測定した (NaCl プリズム).

2,4-Dichloro-5,6-dimethylpyrimidine のアミノ化 2,4-dichloro-5,6-dimethylpyrimidine⁷⁾ 9 g. を NH₃ 飽和 EtOH 60 ml. に溶解し, 封管中 100° (油浴温度) で 3 hr. 加熱する. 反応終了後溶媒留去し, 残渣を水洗 NH₄Cl を除く. ベンゼンから再結晶し (a) m.p. 197° の菱状晶 3.7 g. を得. さらに再結晶母液を濃縮し (b) m.p. 217° の針状晶 2.9 g. を得. C₈H₈N₂Cl₂ Anal. Calcd.: C, 45.72; H, 5.12; N, 26.66. Found: (a) C, 45.82; H, 5.25; N, 26.59. (b) C, 45.89; H, 5.19; N, 26.91.

4-amino-2-hydroxy-5,6-dimethylpyrimidine¹³⁾ および 2-amino-4-hydroxy-5,6-dimethylpyrimidine¹⁴⁾ をそれ

TABLE IV. UV Spectra of Aminochloropyrimidine Derivatives (EtOH)

R ₁	R ₂
		$\lambda_{\max}$ (m μ)	log ϵ	$\lambda_{\max}$ (m μ)	log ϵ
H	H	229	4.16	235	4.05
		296	3.59	274	3.65
H	CH ₃	230	4.14	237	4.00
		293	3.70	271	3.66
CH ₃	CH ₃	230	4.16	237	3.92
		300	3.67	274	3.81
CH ₃	H			235	3.96
				276	3.79

13) Y.F. Chi, Y.S. Kao: J. Am. Chem. Soc., **58**, 772 (1936).

14) W. Baker, E.J. Pribyl, J.T. Sheehan, E.R. Spitzmiller, W.A. Lott: J. Am. Chem. Soc., **69**, 3072 (1947).

ぞれ POCl_3 でクロル化して得た 4-amino-2-chloro- および 2-amino-4-chloro-5,6-dimethylpyrimidine を (a) および (b) とそれぞれ混融した結果融点降下せず. (a) は 4-amino-2-chloro 体, (b) は 2-amino-4-chloro 体であることを確認した.

2,4-Dichloro-5-methylpyrimidine thymine 8 g. に POCl_3 40 ml. および N,N-dimethylaniline 5 ml. を加え 1.5 hr. 還流煮沸. 反応後過剰の POCl_3 を減圧留去し, 残渣を氷水にあげエーテル抽出, エーテル層を Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去. 残留油状物質を減圧蒸留し b.p.₂₂ 118~119° の留分 9.4 g. (収率 91%) を得. 石油ベンジンから再結晶し m.p. 25° のプリズム晶を得. (文献値 m.p. 25~26°¹⁵⁾).

4-Amino-2-chloro-5-methylpyrimidine 上記で得た 2,4-dichloro 体 9 g. を NH_3 飽和 EtOH 50 ml. に溶解し封管中 100° で 3 hr. 加熱. 反応後溶媒留去し, 残渣水洗. 95% EtOH から再結晶し m.p. 230° の無色針状晶 6.5 g. を得. (収率 82%). $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_3\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 41.83; H, 4.21; N, 29.27. Found: C, 42.04; H, 4.27; N, 29.13.

Trimethyl(2-pyrimidyl)ammonium chloride 2-chloropyrimidine 3 g. を Me_3N 3 g. を含むベンゼン 20 ml. に溶解, ただちに白色沈殿を生じる. 1 夜室温放置後沈殿濾取. 酢エス, MeOH の混合溶媒より再結晶し m.p. 215°(decomp.) の板状晶 4.1 g. (収率 90%) を得. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}$ Anal. Calcd.: N, 24.19. Found: N, 23.93.

終わりにのぞみ赤外スペクトル測定ならびに元素分析を施行された大泉祥子, 及川竜子, 瀬戸芙美子, 南城信子の諸嬢に厚く感謝する.

東北大学医学部薬学科

15) W. Schmidt-Nickels, T.B. Johnson: J. Am. Chem. Soc., **52**, 4511 (1930).