

氏名	平井 瑛三 ひら い えい ぞう
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第9号
学位授与の日付	昭和38年12月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	5-置換-2-methyl-4-aminopyrimidine 類の溶液中における挙動について
論文調査委員	(主査) 教授 上尾庄次郎 教授 中垣正幸 教授 岡田寿太郎

論文内容の要旨

ピリミジン類の医薬品合成上に占める役割は重要である。特に4-アミノピリミジン類はビタミンB₁の構造の一部を占めその塩基性発現の中心でもある。しかして4-アミノピリミジン類は、その構造に関して互変異性化の可能性をもち、溶液中における挙動を明らかにすることは分析化学上、また合成化学上重要であり、さらにビタミンB₁の生体内作用機構の解明にも資するところがあると考えた。

著者は研究の対象としてビタミンB₁合成の中間体として重要な5-置換-2-methyl-4-aminopyrimidine類を選び、近年、分析化学の一分野として急速に発展してきた非水溶液滴定法を利用し、これらの溶液中における酸・塩基平衡、互変異性平衡を中心として研究し、これらピリミジン類の溶液中における挙動をほぼ解明することができた。

本研究において得られた知見を要約すれば次の如くである。

(1) 5-置換-2-methyl-4-aminopyrimidine 類の非水溶液滴定

5-置換-2-methyl-4-aminopyrimidine 類 (置換基 ; H, CH₂OH, CH₂NH₂, CONH₂, COOH, COO-C₂H₅, CHO, CN) を塩基として過塩素酸により非水溶液電位差滴定を行なった。定量の目的には酸性溶媒類は非水滴定に要求される諸条件を満足する。非プロトン性溶媒類は前者に比して著しく鋭敏であり高精度の定量値が期待し得る。一方、アルコール類溶媒は非水滴定用の溶媒としての価値が認められなかった。

これらピリミジン類の非水溶液中における相対的塩基強度の近似的な尺度として、上記電位差滴定における半中点電位差 (H.N.P.値) を用いた。それぞれの溶媒中で H.N.P.値と pka 値との間には若干の例外を除いて、次の一般式が成立した。

$$\text{H.N.P.} = \alpha \text{pka} + \beta$$

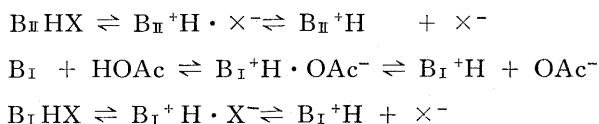
上式に対する例外的挙動は、酸性溶媒中 2-methyl-4-amino-5-pyrimidinecarbonitrile, 2-methyl-4-amino-

5-aminomethylpyrimidine monoperochlorate および 2-methyl-4-amino-5-pyrimidinecarboxylic acid, アセトン, アセトニトリルおよびアルコール類溶媒中 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine, イソプロパノール・エチレングリコール混合溶媒中 2-methyl-4-amino-5-pyrimidinecarboxylic acid に認められた。

(2) 酸性溶媒中における 5-置換-2-methyl-4-aminopyrimidine 類の挙動

I.M.Kolthoffらの式を用いて検討した。ピリミジン塩基;B,その過塩素酸塩;BHX の全解離恒数をそれぞれ K_B , K_{BHX} で示せば 2-methyl-4-amino-5-pyrimidinecarbonitrile のみが $K_B \ll K_{BHX}$, 他のピリミジン類は $K_B \doteq K_{BHX}$ の状態であることが明らかになった。

しかしながら 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine monoperochlorate の滴定に対しては上記 Kolthoff 式は適用できない。著者はこの状態を塩基 B_I の滴定におよぼす塩 ($B_{II}HX$) 効果 (B_{II} ; 他種塩基, HX ; 過塩素酸) であると考え, 次の3平衡を基にして,



新たに次式を導いた。

$$\begin{aligned} E = E_o + \frac{RT}{F} \ell n K_s - \frac{RT}{F} \ell n K_{B_I} \cdot C_{B_I} + \frac{RT}{2F} \ell n K_{B_IHX} \cdot C_{B_IHX} + \frac{RT}{2F} \ell n (K_{B_IHX} \cdot C_{B_IHX} + K_{B_I} \cdot C_{B_I}) \\ - \frac{RT}{2F} \ell n (K_{B_IHX} \cdot C_{B_IHX} + K_{B_{II}HX} \cdot C_{B_{II}HX}) \end{aligned}$$

上式を用いることにより 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine-monoperochlorate の挙動を説明することができた。

(3) 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine の挙動

アセトン溶液において定量的にアセトンとの脱水縮合体を生成する。その $LiAlH_4$ による還元成績体は別途に合成した 2-methyl-4-amino-5-isopropylaminomethylpyrimidine に一致することにより, この縮合体は 2-methyl-4-amino-5-isopropylideneiminomethylpyrimidine であることを証明した。

なお, アセトニトリルおよびアルコール類溶液における特異挙動に関しては十分な結論を得るに至らなかった。

(4) 5-置換-2-methyl-4-aminopyrimidine 類の溶液中における互変異性平衡およびプロトン付加平衡

これらピリミジン類には 4-アミノ型・4-イミノ型間互変異性平衡の可能性と酸・塩基平衡におけるカチオンのプロトン付加位置について核内および4-アミノ基の3個の窒素に可能性が考えられる。これらに対してハメット則を利用し解明した。

水溶液においては, これらピリミジン類の pk_a^I 値と5-置換基に対して用いたメタ置換基恒数の間にハメット則が成立し, また互変異性の可能性のない 5-置換-2-methyl-4-dimethylaminopyrimidine 類についても同じくハメット則が成立した。かつ両系の反応恒数はそれぞれ 5.43, 5.53 と一致する。一方, ethyl-4-置換-2-methyl-5-pyrimidinecarboxylate 類には, 4-置換基にパラ置換基恒数を用い pka 値との間にハメッ

ト則が成立した。また、これら三系のピリミジン類を4,5-置換-2-methylpyrimidine 類と考えその置換基恒数として $\Sigma \sigma = \sigma_m + \sigma_p$ 値を用いれば pka 値との間にハメット則が成立した。

以上の結果は、5-置換-2-methyl-4-aminopyrimidine 類が水溶液において主として4-アミノ型として存在し、それらのカチオンにおけるプロトンは核内1位窒素に結合することを示している。

他方、非水溶液中においても、これらピリミジン類が水溶液におけると同様に主として4-アミノ型として存在し、そのカチオンも同型であることを塩基強度に対するハメット則の成立、および紫外外部吸収スペクトルの比較により決定し、これらピリミジン類の互変異性平衡におよぼす溶媒の影響は無視し得ることを明らかにした。

(5) 2-methyl-4-amino-5-pyrimidinecarboxylic acid の溶媒中における挙動

その1-methyl betaineおよびethyl esterとの pka 値および紫外外部吸収スペクトルの比較により、水溶液中で主として双極イオンとして存在することを知った。J.T.Edsall 式を適用して双極イオン・不荷電分子間平衡恒数を求めた。この結果から水溶液中における双極イオン化は99.6%と計算された。

一方、非水溶液中では双極イオン・不荷電分子間平衡に、著しい影響をうけ溶媒の透電恒数の低下とともに双極イオン化の減少が紫外外部吸収スペクトルから観察された。上記、Edsall 式を変型することにより非水溶液中における平衡恒数を求めた。エチレングリコール・イソプロパノール (1:1) 混合溶媒、氷酢酸、酢酸・アセトン (1:1) 混合溶媒、酢酸・アセトニトリル (1:1) 混合溶媒中における双極イオン化はそれぞれ59.3%, 23.6%, 40.2%, 50.4%であった。

しかし結晶状態では不荷電分子として存在し、かつ核内窒素とカルボン酸基の水素との間に水素結合をもつ重合体として存在することが赤外吸収スペクトルから推定された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、非水溶液滴定法による5-置換-2-メチル-4-アミノピリミジン類の定量分析法について研究を行ない、これを確立するとともに、その際見出されたこれら化合物の各種溶媒中における種々な挙動について解明を行なったものである。すなわち、これら4-アミノピリミジン類に予想されるアミノ・イミノ互変異性の平衡に関しては、その塩基強度とハメット則の関係から、溶媒の種類に関係なく主としてアミノ型として存在すること、およびそれらのプロトン受容位置は従来の通説に反し核内1位の窒素原子であることを明らかにした。上記ハメット則による検討に際して、2-メチル-4-アミノ-5-ピリミジンカルボン酸においては、溶媒が水およびアルコール類の場合はハメット則からはずれるのに対し、酸性非水溶媒においてはハメット則に合致するといった現象に遭遇しているが、これは2-アミノニコチン酸および2-アミノイソニコチン酸をモデル物質として検討の結果、双極イオン、不荷電分子間の平衡によるものであると推定し、さらに5-ピリミジンカルボン酸を双極イオン型をとっている1-メチルベタイン、および不荷電分子型をとっているエチルエステルと対比検討してこれを確証し、この平衡は溶媒の透電定数に関係し、透電定数の低下が双極イオン化を減少せしめることを明らかにした。

一方、またこれらピリミジン類の種々の非水溶媒中における塩基強度は一般に水溶液中におけるそれと直線的な相関関係にあることを見出した。また、この関係から外れる若干の事例についても研究を行ない

適切な解決を与えた。

以上著者は 5-置換-2-メチル-4-アミノピリミジン 類の種々な 溶液中における各種の挙動に対して解明を与えたものである。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。