actions.

A) 2-Methyl-4-amino-5-formaminomethylpyrimidine hydrochloride (I), γ -aceto- γ -chloropropyl acetate (III) and a thioketone, such as ethyl thioacetoacetate (V) or γ -thioacetopropyl acetate (VI).

B) (I) and ethyl β -(α' -aceto- γ' -acetoxypopyl)-mercaptocrotonate (VII).

C) (I) and γ -aceto- γ -mercaptopropyl alcohol (VIII).

D) (I) and γ -thioaceto- γ -chloropropyl alcohol (X).

E) (I), γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (IX) and a thioketone, (V) or (VI).

F) (I), γ -aceto- γ -hydroxypropyl alcohol (XI) and H_2S .

G) (I), (XI) and cysteine or (V).

Thiamine formation was indicated in reactions A, B, C, D, E and F, but not in G.

(Received October 5, 1950)

180. 松川泰三, 万木庄次郎: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第18報)

Vitamin B₁ の生成反應について その3

Taizo Matsukawa and Shojiro Yurugi: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XVIII. On the Formation of Vitamin B₁. (3).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

著者等は前報で 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) と種々の脂肪族化合物とによる vitamin B₁ の生成反應について報告したが、何れの場合も反應成績体をアルカリ性で赤血塩酸化に附し、生ずる thiochrome を螢光法で測定し、B₁ 生成量を檢定したので、この螢光物質が果して thiochrome であるか否か、換言すると實際 B₁ が生成しているか否かは既知反應以外については明かでない。其後これ等新反應により生成する物質を塩酸塩として結晶状に分離し、何れも B₁ 塩酸塩に一致することを認めたので、茲に報告する。なお前報では反應を比較的低温で行つたが今回は B₁ の生成量の増加と反應時間の短縮のため反應温度を高温にした。

(I) と γ -thioaceto- γ -chloropropyl acetate (II) とを 100% 蟻酸を溶媒として 100° に 6 時間加熱後既報

の方法により処理し無色鱗片状或は針状の結晶を得、稀アルコールから再結晶し mp 245~246° (decomp) となり、B₁ 塩酸塩と混融しても何等変化を起さない。本反應では前報にも述べたように thiazole 核の 4 位に β -hydroxyethyl 基、5 位に methyl 基の入つた B₁ 異性体の生成を懸念したに拘らず、B₁ が得られた事から、この反應では先ず (I) と (II) が硫化水素離脱の下に作用し、更にこの硫化水素が反應に與つて B₁ を生成したのではないかと考えられる。これは本反應中鉛糖紙を黒変するガスが徐々に発生する事実からも窺うことが出来る。この反應により生成する B₁ をチオクロム法で測定した結果は 100°, 6 時間で 19.5%; 60°, 6 時間で 12%; 氷酢酸を溶媒とした時は 60°, 6 時間で 9% を示す。

上記の反應で (II) の代りに γ -thioaceto- γ -chloropropyl alcohol (III) を用いても mp 246~247° (decomp) の無色針状結晶を得、B₁ 塩酸塩によく一致する。

(I) と γ -aceto- γ -mercapto-propyl alcohol (IV) とを 100% 蟻酸を溶媒として 100°, 4 時間加熱すると

とにより mp 248° (decomp) の無色針状結晶として B₁ 塩酸塩を得る。然しその収量は曾て報告した (IV) の acetate 即ち γ -aceto- γ -mercapto-propyl acetate を用いる方法に比し遙かに少い。これは (IV) の不安定なためによるものと考えられる。

(I) と γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol (V) 或は acetate (VI) と γ -thioaceto-propyl acetate (VII) とを, 100% 蟻酸を溶媒として 100°, 6 時間加熱, 反應させると何れも mp 248~249° (decomp) の B₁ 塩酸塩を無色針状結晶として得る。この際 (VII) の代りに ethyl thioacetoacetate (VIII) を用いても全く同様に mp 246° (decomp) 或は mp 248° (decomp) の B₁ 塩酸塩を得る。この反應で (V) より acetate (VI) を用いた方が収量がよいのは他の例と同様である。又 (I) と ethyl β -(α' -aceto- γ' -acetoxo-propyl)-mercapto-crotonate (IX) とからも 100% 蟻酸を溶媒として加熱反應させることにより mp 247~248° (decomp) の B₁ 塩酸塩を得る。

以上何れの方法によつても B₁ が生成する事は確認出来たが, その収率は約 17~26% を示し, 良好とは云えない。これは原料として用いる含硫化合物 (II), (III), (IV), (VII), (VIII), (IX) が何れも空気酸化を受け易く, 且つ熱に対し不安定なため反應中に變化して不活性化するのに帰因するものと考えられる。

(I) と γ -aceto- γ -hydroxy-propyl alcohol (X) とを 100% 蟻酸に溶解し, 硫化水素を導入しながら 100°, 6 時間加熱したが, B₁ 生成量はチオクロム法による測定結果僅かに 2.01% に過ぎず, 之を結晶として分離, 証明することは出来なかつた。硫化水素の代りに (VIII) を用いた時は 0.92% の B₁ の生成を示した。尙硫黄源を cysteine にした場合は前報同様 B₁ の生成は認められなかつた。

終りに本研究に対し終始御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生並びに研究所長桑田智博士に篤く感謝する。

実 験 の 部

Vitamin B₁ の生成 a) 2-methyl-4-amino-5-foraminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 5.4 g, γ -thioaceto- γ -chloro-propyl acetate (II) 6 g 及び 100% 蟻酸 6 cc の混合物を 100° に 6 時間加熱し反應後減圧下に蟻酸を溜去し, 残渣を水に溶解しエーテル可溶性物質を除き, 水溶液を脱色後再び減圧乾涸し, 12 cc の塩酸を加えて溶解, 加水分解し減圧下に濃縮して熱無水アルコール 25 cc を加えると結晶が析出する。氷冷後濾過して得られた結晶にアルコール 5 cc 及塩酸 5 cc を加え, 不溶の 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩を回収し (3.2 g), 濾液を減圧下に濃縮, 熱無水アルコール 6 cc を加えると無色鱗片状結晶として B₁ 塩酸塩が析出する。収量 1.5 g. mp 235° (decomp). 稀アルコールから再結晶し mp 245~246° (decomp), 無色針状結晶。收得率 16.7%。

b) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 4 g, γ -thioaceto- γ -chloro-propyl alcohol (III) 6 g 及び 100% 蟻酸 5 cc の混合物を 100° に 6 時間反應させ以下同様に処理して 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 2.7 g を回収し, 0.9 g の B₁ 塩酸塩を得。mp 242° (decomp) で稀アルコールから再結晶し mp 246~247° (decomp) 無色針状結晶。收得率 13.7%。

c) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 5 g, γ -aceto- γ -mercapto-propyl alcohol (IV) 6 g 及び 100% 蟻酸 5 cc の混合物を 100° に 4 時間加熱し以下同様に処理して 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 3.5 g を回収し, 1.2 g の B₁ 塩酸塩を得。mp 236° (decomp). 稀

アルコールから再結晶し mp 248° (decomp), 無色針状結晶. 収得率 13.9%.

d) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 5 g, γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol (V) 5 g, γ -thioaceto-propylacetate (VII) 7 g 及び 100% 蟻酸 5 cc の混合物を 100° に 6 時間反応させ以下同様に処理して 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 3.2 g を回収し, 1.5 g の B₁ 塩酸塩を得. mp 238° (decomp), 無色鱗片状結晶. 稀アルコールから再結晶し mp 248~249° (decomp), 無色針状結晶. 収得率 17.4%.

e) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 6 g, γ -aceto- γ -chloro-propyl acetate (VI) 6 g, γ -thioaceto-propyl acetate (VII) 6 g 及び 100% 蟻酸 6 cc の混合物を 100° に 6 時間反応させ以下同様に処理して 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 3 g を回収し, 2.7 g の B₁ 塩酸塩を得. mp 238° (decomp), 無色鱗片状結晶. 稀アルコールから再結晶し mp 248° (decomp), 無色針状結晶. 収得率 26.1%.

f) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 5 g, γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol (V) 5 g, ethyl thioacetoacetate (VIII) 6 g, 及び 100% 蟻酸 6 cc の混合物を 100° に 6 時間加熱し以下同様に処理して 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 2.7 g を回収し, 2.1 g の B₁ 塩酸塩を得. mp 239° (decomp), 無色鱗片状結晶. 稀アルコールから再結晶し mp 246° (decomp), 無色針状結晶. 収得率 24.4%.

g) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 3.5 g, γ -aceto- γ -chloro-propyl acetate (VI) 3.1 g, ethyl thioacetoacetate (VIII) 2.5 g 及び 100% 蟻酸 4 cc の混合物を 100° に 6 時間反応させて以下同様に処理して 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 2.3 g を回収し, 1 g の B₁ 塩酸塩を得. mp 237° (decomp), 無色鱗片状結晶. 稀アルコールから再結晶し mp 248° (decomp), 無色針状結晶. 収得率 17.2%.

h) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 3.5 g, ethyl β -(α' -aceto- γ' -acetoxy-propyl)-mercapto-crotonate (IX) 5 g 及び 100% 蟻酸 4 cc 混合物を 100° に 6 時間加熱し以下同様に処理して 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 2 g を回収し, 1.4 g の B₁ 塩酸塩を得. mp 237° (decomp), 無色鱗片状結晶. 稀アルコールから再結晶し mp 247~248° (decomp), 無色針状結晶. 収得率 24.2%. 以上何れの方法で得られた結晶も既知の方法で合成した B₁ 塩酸塩との混融結果は融点に全く変化を示さず, 同一物質である.

i) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 1 g, γ -aceto- γ -hydroxy-propyl alcohol (X) 1.2 g 及び 100% 蟻酸 1.5 cc の混合物を 100° に加熱し 6 時間徐々に乾燥硫化水素を導通する. 反応後直ちに適当に稀釈してチオクロム法で定量すると 27.6 mg の B₁ 塩酸塩の生成を示した. 生成率 2.01%.

j) 2-methyl-4-amino-5-formaminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 (I) 1 g, γ -aceto- γ -hydroxy-propyl alcohol (X) 1.2 g, ethyl thioacetoacetate (VIII) 1 g 及び 100 g 蟻酸 1.5 cc の混合物を 100° に 6 時間加熱し反応溶液を適当に稀釈してチオクロム法で定量した結果, 17.1 mg の B₁ 塩酸塩の生成を示した. 生成率 0.92%.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Formation of thiamine by the following new reactions had been confirmed by the thiochrome method but thiamine was isolated as crystalline thiamine hydrochloride during the present experiments and the formation of thiamine definitely proved. Formic acid was used as a solvent in all reactions which were carried out at 100°.

A) 2-Methyl-4-amino-5-formaminomethylpyrimidine hydrochloride (I) and γ -thioaceto- γ -chloropropyl alcohol (III) or acetate (II).

B) (I) and γ -aceto- γ -mercaptopropyl alcohol (IV).

C) (I), γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (V) or acetate (VI) and a thioketone, such as γ -thioacetopropyl acetate (VII) or ethyl thioacetoacetate (VIII).

D) (I) and ethyl β -(α' -aceto- γ' -acetoxypropyl)-mercaptocrotonate (IX).

(Received October 5, 1950)