慶應義塾大学医学部薬化学研究所

Summary

It was found that 4-hydroxyphenylarsonic acid was formed by the thermal reaction of phenolsulfonic acid-(4) and arsenic acid. The compound can also be obtained from phenol by the consecutive application of sulfuric and arsenic acids. This reaction is affected by the time and temperature of the reaction, amount of arsenic acid used, amount of free sulfuric acid, and the presence of water. If the most suitable conditions can be adopted, the reaction can be utilized as the industrial preparative method for 4-hydroxyphenylarsonic acid.

(Received February 19, 1951)

246. 松川泰三, 万木庄次郎: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第 21 報*)

Oxythiamine の合成

Taizo Matsukawa and Shojiro Yurugi: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XXI. Preparation of Oxythiamine.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

oxythiamine (*N*-(2'-methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiazolium chloride hydrochloride) は Bergel 等¹⁾ により最初に合成されたもので, その生物学的検索は種々の人々により行われている. Bergel 等¹⁾ は electrocardiograph 法を用いラットにより調べたところ 1 mg 投與しても全く B₁ 作用を示さなかつたと報告している. これに反し Slobodin 等²⁾ は鳩試験により B₁ の 0.5% の効果を示したと云っている. 然るに Soodak 等³⁾ は oxythiamine はマウスに対し有毒作用を現わし, B₁ の酵素作用を抑制し, antagonist として働くと報告している. Eusebi⁴⁾, Frohman⁵⁾, Jones⁶⁾, Daniel⁷⁾ 等もまた種々の方面から之に検討を加えている. 著者等は本化合物の合成を企図し二三の新知見を得たのでここに報告する.

Soodak 等³⁾ は vitamin B₁ の水溶液に, 亜硝酸ナトリウムと塩酸とから発生する酸化窒素ガスを導入して脱アミノ化を行い oxythiamine を得ているが, ピリミジン核の 4 位のアミノ基は普通のジアゾ化反應に対してはかなり抵抗し, その作用を受け難い. 然るに塩酸では比較的容易に加水分解を受け 4-hydroxy 体となる. 先に Buchman 等⁸⁾ は閉管中で vitamin B₁ を濃塩酸と 150° に 3 時間加熱して *N*-(2'-methyl-4'-hydroxypyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5-β-chloroethyl-thiazolium chloride hydrochloride (chloro-oxythiamine) を得たが, この際はピリミジン核の 4 位のアミノ基が加水分解されると同時にチアゾール核の 5 位の β-hydroxyethyl はクロル化されて β-chloroethyl となる. 然しピリミジン核の 4 位のアミノ基はこのように厳しい条件で

* 第 20 報: 本誌 71, 720, (1951).

** Jyuso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka

1) Bergel, Todd: J. Chem. Soc. 1937, 1504.

2) Slobodin, Ziegel: J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) 11, 1019 (1941); C. A. 36, 6542 (1942).

3) Soodak, Cerecedo: J. Am. Chem. Soc. 66, 1988 (1944).

4) Eusebi, Cerecedo: Science, 110, 162 (1949). 5) Frohman, Day: J. Biol. Chem. 180, 93 (1949).

6) Jones, Foster, Henle: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 69, 454 (1948).

7) Daniel, Norris: Ibid. 72, 165 (1949).

8) Buchman, Williams: J. Am. Chem. Soc. 57, 1751 (1935).

なくとも加水分解はされる。例えば 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩は 20%塩酸と常圧下で2~3時間加熱、沸騰さすと殆ど定量的に 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩となる。よつて著者等は vitamin B₁ (I) を 20%塩酸と加熱したところチアゾール核の5位の β -hydroxyethyl は何等侵されることなしにピリミジン核の4位のアミノ基のみ加水分解されて oxythiamine (II) が高収率で得られた。即ち vitamin B₁ に約3倍量の 20%塩酸を加え、加熱沸騰さすと徐々に thiochrome 反応は弱くなり、約2時間で全く陰性となる。これを濃縮、アルコールで処理すると mp 198~200° (decomp) の oxythiamine が

得られる。本品は thiochrome 反応陰性、formaldehyde-azo 反応陽性を示し、又 Prebluda-McCollum 反応は陽性であるからチアゾール核の5位の β -hydroxyethyl は何等変化していない事が分る。なお、その picrate は mp 106~110°, picrolonate は mp 131~133° を示し、文献によく一致する。

曾て Bergel 等¹⁾ は oxythiamine を合成する目的で 2-methyl-4-hydroxy-5-thioformaminomethyl-pyrimidine と γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol 或は γ -aceto- γ -chloro-propyl acetate との縮合反応を種々の条件下で試みたが、何れも満足な結果が得られず、 γ -aceto- γ -bromo-propyl acetate と氷酢酸中で加熱、縮合させて初めて mp 195~197° の oxythiamine を得た。但しこの場合一旦 picrate として分離し、之を塩酸で処理して目的物を得ている。著者等はこれ等の反応を再検討したところ 2-methyl-4-hydroxy-5-thioformaminomethyl-pyrimidine (III) と γ -aceto- γ -chloro-propyl acetate (IV) との反応も溶媒として脱水蟻酸を用いた場合は順調に縮合して thiazole 核を形成し、後塩酸で処理する事によりかなり収量よく oxythiamine が得られた。この場合中間に oxythiamine の acetate (V) が生成しているものと考えられる。この様にして得た物質は mp 198° (decomp), thiochrome 反応陰性、formaldehyde-azo 反応及び Prebulda-McCollum 反応共に陽性で前記の vitamin B₁ からのものと混融しても何等変化を起さず全く一致する事を認めた。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生、研究所長桑田智博士に深謝する。なお元素分析を担当された鈴木、菅、小林の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

2-Methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 20 g に 20%塩酸 100 cc 加え、直火で3時間加熱、還流させ後減圧下に乾涸し、残渣を少量の熱湯に溶解し、多量の純アルコールを混和すると結晶が析出する。之を濾取し、ピリジン含有熱アルコールで充分洗滌、再び少量の熱湯に溶解、多量の純アルコールを加えて再結晶し mp 283° (decomp) のモノ塩酸塩を無色針状晶として得。収量 15 g. 先に得た標品⁹⁾と混融しても何等変化せず。C₆H₁₀ON₃Cl 計算値 C 41.02, H 5.69, 実験値 C 41.12, H 5.75。本品を少量の水に溶解し、ピクリン酸のアルコール溶液を注加すると dipicrate の結晶が析出する。之を稀アルコールから再結晶し黄色板状晶、mp 203° (decomp) を示し、先に得た標品と混融しても何等変化せず。C₁₈H₁₈O₁₅N₉ 計算値 N 21.10, 実験値 N 20.85。

2-Methyl-4-hydroxy-5-thioformaminomethyl-pyrimidine 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 10 g を 100 cc の水に溶解し、之に酸性炭酸カリ 5 g の濃厚水溶液及びジチオ蟻酸カリ 10 g を加えて混和し、放置すると結晶が析出する。之を濾取、水洗後アルコールから再結晶し mp 200° の無色板

9) 本誌 62, 433 (1942)。

状晶。収量 8 g. $C_7H_9ON_3S$ 計算値 C 45.90, H 4.92, 実験値 C 45.83, H 4.67.

N-(2'-Methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl thiazolium chloride hydrochloride (Oxythiamine)

A) vitamin B₁ 10 g を 20%塩酸 30 cc に溶解し、時々 thiochrome 反応を調べながら直火で加熱還流させる。約 2 時間で thiochrome 反応全く陰性となるから加熱を止め、減圧下に濃縮乾涸し残渣を可及的少量の熱湯に溶解し、約 100 cc の熱純アルコールを混和すると結晶が析出する。冷後これを濾取し、純アルコールで洗浄（収量 9 g）、更に純アルコールから再結晶し mp 198~200° (decomp) の無色針状晶。なお含水アルコールから再結晶し無色柱状の含水結晶、之は徐々に温度を上昇する時は mp 198~200° (decomp) を示すが、予め 150° にした浴中で直ちに加熱する時は急激に泡起して結晶水を放出し後再び結晶化し 198~200° で溶融、分解をする。 $C_{12}H_{16}O_2N_3ClS \cdot HCl$ 計算値 C 42.60, H 5.00, 実験値 C 42.57, H 5.06. Picrate : 本品を稀アルコールに溶解し、ピクリン酸のアルコール溶液を混和して放置すると dipicrate の結晶が析出する。アルコールから再結晶し mp 106~110° の黄色鱗片状晶。 $C_{12}H_{16}O_2N_3S \cdot (C_6H_5OH(NO)_2)_3$ 計算値 N 17.40, 実験値 N 17.37.

Picrolonate : ピクロロン酸を用いて picrate の場合と同様に処理すると mp 131~133° の黄色針状晶として dipicrolonate*を得。 $C_{12}H_{16}O_2N_3S(C_{10}H_8O_5N_4)_2$ 計算値 N 19.40, 実験値 N 19.40.

B) 2-methyl-4-hydroxy-5-thioformaminomethyl-pyrimidine 5 g を脱水蟻酸 5 cc に溶解し、之に γ-aceto-γ-chloro-propyl acetate 5 g を混和し、110° に 1 時間加熱後減圧で蟻酸を溜去し、残渣を水約 50 cc に溶解し、クロロホルムで数回浸出して可溶性物質を除き、塩酸 20 cc 加えて水浴上に 10 分間加熱し、活性炭で脱色、減圧で濃縮乾涸し、残渣を熱アルコールに溶解、放置すると結晶が析出する。収量 5 g、をアルコールから再結晶し mp 198° (decomp) の無色針状結晶。A で得た標品と混融しても何等変化せず。 $C_{12}H_{16}O_2N_3ClS \cdot HCl$ 計算値 N 12.42, 実験値 N 12.54.

A, B 二方法で得られた物質は共に thiochrome 反応陰性, formaldehydeazo 反応陽性, Prebulda-McCollum 反応陽性を示す。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Oxythiamine was obtained in a good yield by heating and boiling thiamine with 20% hydrochloric acid for two hours at an ordinary pressure. Oxythiamine was also obtained by heating 2-methyl-4-hydroxy-5-thioformaminomethylpyrimidine and γ-aceto-γ-chloropropyl acetate in dehydrated formic acid. (Received February 20, 1951)

Errata : Figs. 1 & 2 in Part XVI (p. 630) should be replaced by Figs. 1 & 2 in part XVII (p. 633), and *vice versa*, in this Journal, Vol. 71, No. 7 (July 1951). (Fd.)

247. 富田真雄, 上尾庄次郎, 御旅屋寛一, 前川秀幸, 福田美智雄, 越後三郎, 水上 聡,
松井忠夫：水酸基含有化合物を触媒とするロイカルト反応による芳香族アミンの
アミノアルキル化に就いて（第1報）プラスモヒンの合成 その1

Masao Tomita, Shojiro Uyeo*, Hirokazu Oyata, Hideyuki Maekawa, Michio
Fukuda, Saburo Echigo, Satoshi Mizukami and Tadao Matsui**: The
Aminoalkylation of Aromatic Amines by the Leuckart Reaction Catalyzed
by Hydroxy Compounds. I. The Preparation of Plasmochin. I.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto* and Research Laboratory, Shionogi & Co.**)

カルボニル化合物に種々のアミン類の蟻酸塩又は蟻酸アミドを反応させる時、カルボニル基の酸素原子がアミン残基で置換されて新しいアミノ化合物が生成する Leuckart¹⁾ 反応は、近年に至つて多くの研究者が注目し始め、これに関する論文もその数を増して來たが、その対象は主に脂肪族アミンの合成に置かれて來た様に思われる。又本反応で生成アミンの収量の増加のために触媒を加える研究に至つては非常に少く、僅かに Webers, Bruce²⁾ 及び Bunnett, Marks³⁾ の報告を見るのみである。氏等は反応液中に硫酸アンモニウム、蟻酸アンモニウム、塩

* Sakyo-ku, Kyoto ** Imafuku, Amagasaki, Osaka. 1) Ber. 18, 2341 (1885); 19, 2128 (1886).

2) J. Am. Chem. Soc. 70, 1722 (1948).

3) J. Am. Chem. Soc. 71, 1587 (1949).