450. 松川泰三, 万木庄次郎: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第36報*)

3-[2'-β-Hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazolium 化合物の合成

Taizo Matsukawa and Shojiro Yurugi: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XXXVI. Synthesis of 3-[2'-β-Hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazolium Compound.

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

現在までに合成されている vitamin B₁ 同族体の中 vitamin B₁ より更に強力な作用を持つ化合物としては, 3-[2'-ethyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazolium chloride hydrochloride (homothiamine) (I)¹⁾ のみが知られている. この化合物は未だ自然界には発見されていないが生体中で vitamin B₁ と同様これが合成される可能性もある. この際 formaldehyde の作用によるとすれば homothiamine (I) より前に先ず 3-[2'-β-hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-

thiazolium 化合物 (II) が生成するはずである. 著者等はこの化合物が生理的に如何なる作用を顯すかを試べるため, その合成を企てた.

従来 vitamin B₁ の合成に採られて来た諸方法の中, 本品の合成に応用して最も適当なのは N-置換-thiazol-2-thione 化合物を経由

する方法²⁾と考えられるので, これによることとした.

ethylene cyanohydrin に等 mol の純アルコールと塩化水素とを作用せしめると β-hydroxypropioimidoether 塩酸塩が生成する. これにアルコール中アンモニアを反応させて得られる β-hydroxypropioamidine 塩酸塩を直ちに Grewe のピリミジン合成法³⁾に倣い, アルコール中 sodium ethoxide で遊離させて ethoxymethylene-malonitrile と縮合させた所, 2-β-hydroxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine (III) が mp 189~190° の結晶として得られた. 本品はオキシ塩化磷の作用により 2-β-chloroethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine [IV] (155~230° で褐色から黒色となり明瞭な mp は示さない) となり, またピリジン中無水酢酸でアセチル化すると 2-β-acetoxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine (V) (mp 156~158°) となる. 然し無水酢酸のみと加熱反応させると acetate (V) も生成するが大部分は脱水反応を起し, 2-vinyl-4-amino-5-cyanopyrimidine [VI] に分析値のよく一致する物質 (mp 219~220°) となる.

次に 5-cyanopyrimidine 体 (III) を稀塩酸溶液中でパラジウム黒を陰極として電解還元すると 2-β-hydroxyethyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (VII) の塩酸塩 (220~330° で黄色から黒色となる. dipicrate, mp 216~217° (decomp)) が生成する. 5-aminomethylpyrimidine 体 (VII) にアルコール溶液中アンモニアの存在下で γ-aceto-γ-chloropropyl acetate と二硫化炭素とを作用させると発熱して反応し α-aceto-γ-acetoxypropyl N-[2-β-hydroxyethyl-4-aminopyrimidyl (5')]-methylthiocarbamate (VIII) が生成する. 本品は他の同系列化合物と同様, 稀塩酸で処理すると 3-[2'-β-hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-thione [IX] (mp 229°) となり, 水酸化ナトリウム溶液で処理すると 2-thio-7-β-hydroxyethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido(4,5-d)pyrimidine (X) (mp 274° (decomp)) となる. なお thiol-2-thione 化合物 (IX) にアルコール溶液中でヨウ化エチルを作用させると 2,9-di-(β-hydroxyethyl)-3-methylthiochromine (XI) のヨウ化水素酸塩 (mp 165° (decomp)) が生成する. これはアルカリにより遊離塩基 (mp 196~199° (decomp)) となる.

thiol-2-thione 化合物 (IX) を稀塩酸に溶解し, 過酸化水素を作用させると容易に反応して目的とする 3-[2'-

* 第 35 報: 本誌 72, 1203 (1952).

** Jusonishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) F. Schultz: Z. physiol. Chem. 265, 113 (1940).

2) 松川, 岩津: 本誌 71, 1215 (1951).

3) R. Grewe: Z. physiol. Chem. 242, 89 (1936).

5) 松川, 岩津: 本誌 **70**, 32 (1950).

実 験 の 部

2-β-Hydroxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine ethylene cyanohydrin 71 g と純アルコール 46.5 g とを混和し, 氷冷下に乾燥塩化水素 36.5 g を導入して吸収させ氷室中に 3 日間放置すると結晶塊となる. これを 20%アルコール性アンモニア 300 cc 中に氷冷下に加え, 充分かきまぜると結晶は徐々に溶解し, 約 10 時間後には全く溶解. 次にアルコールを減圧下に留去すると β-hydroxypropioamide 塩酸塩が飴状となつて残留. これを精製せず直ちに次の反応に使用. 即ち本品を 150 cc の純アルコールに溶解し, これに予め金属ナトリウム 23 g を約 200 cc の純アルコールに溶解した溶液を氷冷下にかきまぜながら徐々に滴下すると食塩が析出して遊離アミンの溶液を得. 更にこれに ethoxymethylenemalonitrile 122 g を徐々に加えると発熱して反応し結晶泥となる. これを濾取し, アルコール水で洗滌後熱湯から再結. mp 189~190° の無色針状晶. 収量 85 g. C₇H₈ON₄ 計算値 C 51.22, H 4.88, N 34.15, 実験値 C 51.85, H 4.99, N 34.98.

2-β-Acetoxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine 2-β-hydroxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine 2 g をピリジン 20 cc に少し加温して溶解し, これに無水酢酸 10 cc を混和し. 一夜放置後減圧下に濃縮, 乾固, 水を注加し不溶の結晶を濾取, 水洗後稀メタノールから再結晶, mp 156~158° の無色針状結晶. アルコール, メタノールに易溶, 水には不溶. C₉H₁₀N₄O₂ 計算値 C 52.42, H 4.85, N 27.14, 実験値 C 52.36, H 4.99, N 26.53.

2-β-Chloroethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine 2-β-hydroxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine 5 g にオキシ塩化磷 10 cc を加え, 金属浴中で沸騰させると泡起して反応し, 溶解. これに炭酸ナトリウムを加えて弱アルカリ性になると結晶が析出するからこれを濾取, 水洗後メタノールから再結. 無色針状結晶. 収量 2 g. 155° 附近から着色し, 徐々に褐色となり 230° 附近で黒色となるが明瞭な熔融も分解もしない. C₇H₇N₄Cl 計算値 C 46.03, H 3.83, 実験値 C 46.30, H 3.64.

2-β-Hydroxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine に対する無水酢酸の作用 表記物質 5 g に無水酢酸 25 cc 加え, 金属浴中で加熱すると物質は反応して徐々に溶解. 全部溶解すれば加熱を止め減圧下に蒸留, 乾固すると結晶が残留. これを熱湯から再結. mp 219~220° の細かい無色柱状結晶. 元素分析の結果 2-vinyl-4-amino-5-cyanopyrimidine と考えられる. C₇H₆N₄ 計算値 C 57.53, H 4.13, N 38.34, 実験値 C 57.82, H 4.06, N 38.59.

次にこの結晶を濾取した母液を濃縮し, 放置すると結晶が析出. これを水から数回再結. mp 156~158° の無色針状結晶. 2-β-acetoxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine と混融しても融点は降下せず. C₉H₁₀N₄O₂ 計算値 C 52.42, H 4.85, 実験値 C 52.37, H 4.96.

2-β-Hydroxyethyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine 塩酸塩: 2-β-hydroxyethyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine 5 g を 8%塩酸 100 cc に溶解して, これを陰極液とし, 15%塩酸を陽極液, パラジウム黒と覆われた白金網を陰極, ラセン状白金線を陽極として氷冷しながら 3 ボルト, 1.5 アンペアの電流を通じて電解還元. 4.5 時間後電解を止め, 陰極液を減圧下に濃縮し, 純アルコールを混和すると結晶が析出. これを希アルコールで再結. 無色稜柱状結晶. 収量 5.8 g. 明瞭な融点を示さず 220° 附近で黄色に着色し 270° 附近で褐色となり 330° 附近で黒色. C₇H₁₄ON₄Cl₂ 計算値 C 34.87, H 5.85, N 23.24, 実験値 C 34.81, H 5.81, N 23.27.

Dipicrate: 上記塩酸塩の水溶液にピクリン酸の飽和水溶液を注加すると結晶が析出. 水から再結, 黄色稜柱状又は針状結晶. mp 216~217° (decomp). C₁₉H₁₈O₁₅N₁₀ 計算値 C 36.43, H 2.90, N 22.36, 実験値 C 36.13, H 2.88, N 22.16.

3-(2'-β-Hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl(5'))-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-thione 及び 2-thio-7-β-hydroxyethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido(4,5-d)pyrimidine 2-β-hydroxyethyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine 塩酸塩 12 g を水 10 cc に溶解し, これに水酸化ナトリウム 4 g を水 5 cc, アルコール 30 cc に溶解した溶液を加えると食塩が析出して遊離塩基の溶液となる. 次に 30%アンモニア水 5 cc, γ-aceto-γ-chloropropyl acetate 9 g 及び二硫化炭素 5 g を加えて, かきまぜると漸次発熱して反応. 約 3 時間放置後析出せる食塩, 塩化アンモンを濾去し濾液を減圧下に濃縮, 乾固し, 残留物に水を加え不溶性物質を濾取, 水洗. ここに得られる dithiourethane 化合物は精製せず直ちに次の閉環反応に付する. 即ちこれを 10%塩酸 50 cc に溶解し沸騰水浴上で 30 分間加熱, 冷後水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にする. 3-[2'-β-hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-thione の結晶が析出. これを濾取, 水洗後アルコールで再結. mp 229° の無色長板状結晶. 収量 13 g. 水, 純アルコールには難溶, 希アルコールにはかなり溶解. またアルカリには不溶, 酸には可溶. C₁₈H₁₈O₂N₄S₂ 計算値 C 47.83, H 5.56, N 17.16, 実験値 C 47.66, H 5.45, N 17.01.

粗製 dithiourethane 体 0.5 g を 10%水酸化ナトリウム溶液 5 cc に溶解し, 10 分間沸騰水浴上に加熱し, 冷後酢酸で弱酸性にすると 2-thio-7-β-hydroxyethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido(4,5-d)pyrimidine の結晶が析出. これを濾取, 水洗, 希アルコールから再結, mp 274° (decomp) の無色針状結晶. C₈H₁₀ON₄S 計算値 C 45.69, H 4.79, 実験値 C 45.96, H 4.75.

2,9-di-(β -Hydroxyethyl)-3-methylthiochromine ヨウ化水素酸塩: *N*-[2'- β -hydroxyethyl-4'-amino-pyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazol-2-thione 1 g にヨウ化エチル 1 g, アルコール 10 cc を加え, 沸騰させるとエチルメルカプタンの臭気を放ち, 物質は黄緑色を呈して徐々に溶解. 2 時間加熱後濃縮し放冷すると結晶が析出, これを濾取し純アルコールから再結, 黄色針状結晶. mp 165° (decomp). 収量 0.5 g. $C_{13}H_{16}O_2N_4S \cdot HI$ 計算値 C 37.15, H 4.08, 実験値 C 37.57, H 4.10.

塩基: ヨウ化水素酸塩を少量の水に溶解し, 炭酸カリウムでアルカリ性になると結晶が析出. これを濾取し純アルコールから再結, 淡黄色長板状結晶. mp 196~199° (decomp) (185° で淡褐色に着色). アルコール溶液はチオクロムと全く同様の強い紫色の螢光を放つ. $C_{13}H_{16}O_2N_4S$ 計算値 C 53.40, H 5.52, 実験値 C 53.99, H 5.44.

3-[2'- β -Hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazolium chloride hydrochloride 3-[2'- β -hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazol-2-thione 3.3 g を 2.5%塩酸 20 cc に溶解し, かきまぜながら 30%過酸化水素水 3.4 g を滴下すると発熱して反応し淡黄色の溶液となる. 次に塩化バリウムの溶液を丁度沈澱が出なくなるまで加え ($BaCl_2 \cdot 2H_2O$ 約 2.4 g), 析出する硫酸バリウムの沈澱を濾別し, 濾液を減圧下に濃縮, 純アルコールを混和すると結晶が析出. これを濾取し, 水, アルコールを用いて再結, 無色針状結晶を得. 収量 2.5 g. 温度を徐々に上げると 200° 附近で収縮し, 220° で褐色となり, 270° 迄加熱しても顕著な熔融も分解もしないが, 温度を速く上げると 215° で収縮し, 217° で褐色に着色して発泡分解. ジアゾ反応, チオクロム反応共に陽性. $C_{13}H_{20}O_2N_4S \cdot Cl \cdot H_2O$ 計算値 C 40.52, H 5.76, 実験値 C 40.20, H 5.81.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

2- β -Hydroxyethyl-4-amino-5-cyanopyrimidine (III) was prepared from β -hydroxypropionitrile by deriving it first to β -hydroxypropioimidoether by the application of the alcohol and hydrogen chloride, then to β -hydroxypropioamidine by the application of ammonia to the ether, and by the condensation of ethoxymethylenemalonitrile. (III) forms 2- β -chloroethyl derivative (IV) by the action of phosphoryl chloride, and 2- β -hydroxyethyl derivative (V) by acetylation with acetic anhydride in pyridine. Heating (III) with acetic anhydride alone results in the formation of 2-vinyl derivative (VI) with (V). Electrolytic reduction of (III) in hydrochloric acid, with palladium-black as the cathode, yields 2- β -hydroxyethyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (VII) hydrochloride. Application of carbon disulfide and γ -aceto- γ -chloropropyl acetate to (VII), in the presence of ammonia, results in the formation of α -aceto- γ -acetoxypentyl *N*-[2- β -hydroxyethyl-4-aminopyrimidyl(5')]-methylthiocarbamate (VIII), whose heating with diluted hydrochloric acid yields 3-[2'- β -hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazol-2-thione (IX). The treatment of (VIII) with alkali yields 2-thio-7- β -hydroxyethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-(4,5-d)-pyrimidine (X). Application of ethyl iodide to (IX) yields 2,9-di(β -hydroxyethyl)-3-methylthiochromine (XI), and application of hydrogen peroxide to the dil. hydrochloric acid solution of (IX) results in the formation of 3-[2'- β -hydroxyethyl-4'-aminopyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazolium compound (II). The hydrochloride of (II) was found to possess one-third to one-quarter the effect of thiamine, tested with rice birds. (IX) was found to be totally ineffective.

(Received August 25, 1952)