C₁₂H₁₇O₂N₃SCl₂ 計算値 N 12.42, 実験値 N 12.39.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Condensation of 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethylpyrimidine (X) and γ -aceto- γ -chloropropyl acetate (II), in the presence of carbon disulfide and ammonia, results in the formation of α -aceto- γ -acetoxypropyl *N*-[2-methyl-4-hydroxypyrimidyl(5)]-methyl-dithiocarbamate (XI) which, when dissolved in diluted hydrochloric acid and heated, changes to 3-[2'-methyl-4'-hydroxypyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiothiazolone(2) (XII). Heating the crystals of (XI) to around its decomposition point changes it to 3-[2'-methyl-4'-hydroxypyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -acetoxyethylthiothiazolone(2) (XIII). Heating alcoholic or methanolic solution of (XI) with caustic alkali yields the *O*-ethyl (XVI) or *O*-methyl ester (XVIII) of *N*-[2-methyl-4-hydroxypyrimidyl(5)]-methylthiocarbamic acid. (X) is obtained by heating caustic alkali solution of (XI). Oxidation of (XII) with hydrogen peroxide in acid medium, followed by treatment with barium chloride, gives 3-[2'-methyl-4'-hydroxypyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazolium chloride hydrochloride (XV).

(Received November 22, 1951)

104. 岩津岳夫： *N*-置換 Thiothiazolone(2) 化合物及び Vitamin B₁ 同族体の生成に関する研究 その3 (松川泰三： Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第29報)

Takeo Iwatsu : Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. (Taizo Matsukawa). XXIX. Syntheses of *N*-Substituted Thiothiazolone(2) Compounds and Vitamin B₁ Homologs. (3).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

α -Aceto- γ -acetoxy-propyl *N*-[2-alkyl-4-amino-pyrimidyl(5)]-methyl-dithiocarbamate (I) 又は α -aceto- γ -hydroxy-propyl *N*-[2-alkyl-4-amino-pyrimidyl(5)]-methyl-dithiocarbamate (II) は共に希塩酸に溶解して加熱すると 3-[2'-alkyl-4'-amino-pyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone (2) (III) となるが、その結晶を分解点以上に加熱するか或は水酸化アルカリ溶液に溶解して加熱すると 2-thio-7-alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido-(4.5-d)-pyrimidine (IV) となる¹⁻³⁾。然し pyrimido-(4.5-d)-pyrimidine 核を形成し得ない α -aceto- γ -acetoxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl(5)]-methyl-dithiocarbamate (V) は希塩酸に溶解、加熱するか或はその結晶を分解点附近で少時間加熱すると、共に thiothiazolone 核への閉環を起して夫々 3-[2'-methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone (2) (VI) 或は 3-[2'-methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl(5')]-methyl-4-methyl-5- β -acetoxyethyl-thiothiazolone(2) (VII) となる。更にアルコール又はメタノール中で水酸化アルカリと共に加熱するとアルコリ-ゼを受けて、夫々 *O*-ethyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl(5)]-methyl-thiocarbamate (VIII) 又は *O*-methyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl(5)]-methyl-thiocarbamate (IX) となり、水溶液中で水酸化ナトリウムを作用させると 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine (X) に迄分解される事を前報⁴⁾で報告したが、また α -aceto- γ -hydroxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl-

1) 松川, 岩津: 本誌 71, 465 (1951).

3) 第27報: 本誌 72, 354 (1952)

2) 松川, 岩津: 本誌 71, 720 (1951).

4) 第28報: 本誌 72, 358 (1952).

(5)-methyl-dithiocarbamate (XI)²⁾ も概ね (V) と同様な反応経過を辿ることを知つた. 即ちその希塩酸溶液を加熱するか, その結晶を 180° に加熱すると脱水されて thiothiazolone (VI) となり, 水酸化ナトリウムと

共にアルコール又はメタノール中で加熱すると夫々 *N*-(2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5))-methyl-thiocarbamic acid のエチルエステル (VIII) 或はメチルエステル (IX) が得られる. 更に水酸化ナトリウム水溶液に溶解, 加熱すると 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine (X) に分解する.

次に上記 dithiourethane 類 (V), (XI) とは反対に pyrimido (4·5-d) pyrimidine 核は作るが thiothiazolone 核を作り得ない dithiourethane が前記の諸反応に対し如何なる態度を示すかを検討する為 ethyl *N*-(2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate (XII) を選んで次の実験を試みた. 本品は ammonium *N*-(2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate (XIII) とヨードエチルを反応させると容易に得られる物質で, 加熱するとエチルメルカプタンを放つて分解するため明瞭な融点或は分解点を示さず. (XII) はその結晶を 240~250° に加熱するか, 又は之をカセイアルカリ溶液に溶解して加熱するとエチルメルカプタンの離脱の下に分解して 2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido (4·5-d) pyrimidine (XIV) が生成し, これ等 4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 類から得られる dithiourethane 類は何れも加熱及びカセイアルカリ処理により同一の分解を起す事が分つた. 然し本 dithiourethane (XII) は塩酸には可成安定で, α -halogen ketone から得られる dithiourethane 類が thiothiazolone 核を生成する様な条件で塩酸を作用させても (XII) は殆んど変化を受けない. 然し比較的濃厚な塩酸に溶解して, 直火で長時間沸騰させるとエチルメルカプタン臭を放つて分解し mp 184° の ethyl *N*-(2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate (XV) 及び 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine (X) が生成する. 即ち dithiocarbathoxy 基はピリミジン核 4 位のアミノ基より更に酸に対して強く抵抗する. ここに得られる (XV) は別に ammonium *N*-(2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate (XVI) とヨードエチルから合成したものによく一致する. この様に dithiourethane 化合物の dithiocarbalkoxy 基が塩酸に安定である事は α -halogen ketone 体から得られる dithiourethane に塩酸を作用させて, thiothiazolone 核を形成させる時極めて高収量

で thiothiazolone 化合物が生成し殆んど副産物を生成しない事の原因となつていゝと考えられる。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生及び研究所長桑田智博士に謹謝し、元素分析を担当された菅、鈴木、小林、柏木、中田の諸氏に御礼申し上げる。

実 験 の 部

3-[2'-Methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiothiazolone (2)

(1) α-aceto-γ-hydroxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 1 g を 15%塩酸 10 cc に溶解し、沸騰水浴上で 10 分間加熱し、冷後炭酸水素ナトリウムで微アルカリ性になると沈澱が析出する。濾取、水洗し白色粉末 0.8 g を得、稀アルコールから再結晶し mp 213~214° の無色針狀結晶となり標記 thiothiazolone (2) と混融しても融点は降下せず。

(2) α-aceto-γ-hydroxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 0.5 g を試験管に入れガラス棒で撈攪し乍ら、180° の金属浴中で 2 分間加熱すると発泡して分解し冷後固化、之を稀アルコールから再結晶し mp 213° の無色針狀結晶 0.3 g を得。標記 thiothiazolone (2) と混融しても融点降下せず。

α-Aceto-γ-hydroxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate の水酸化ナトリウムによる分解

(1) メタノール中に於ける分解 (*O*-methyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-thiocarbamate の生成) 水酸化ナトリウム 0.5 g をメタノール 15 cc に溶解し、之に α-aceto-γ-hydroxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 1 g を加えて溶解し水浴上で 15 分間沸騰させると茶色に着色する。冷後酢酸を加えて微酸性とし、一度脱色後減圧下に殆んど乾固し、残留物に水を加えて溶解し、再び減圧下に濃縮して完全にメタノールを留去すると沈澱が析出する。濾取、水洗すると mp 187° (decomp) の白色粉末を得。稀メタノールから再結晶し mp 187° (decomp) の無色稜柱狀結晶。*O*-methyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-thiocarbamate と混融しても変化せず。

(2) アルコール中に於ける分解 (*O*-ethyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-thiocarbamate の生成) 水酸化ナトリウム 0.5 g をアルコール 15 cc に溶解し之に α-aceto-γ-hydroxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 1 g を加え、加熱溶解し、水浴上で 15 分間加熱すると茶色に着色する。冷後酢酸を加えて微酸性とし、酢酸ナトリウムらしい沈澱が析出するから、水を加えて溶解し、脱色後減圧下にアルコールを留去すると結晶が析出。濾取して稀アルコールから再結晶すると mp 183° の無色顆粒狀結晶となり他の方法で合成した *O*-ethyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-thiocarbamate と混融しても融点は降下せず。

(3) 水中に於ける分解 (2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine の生成) α-aceto-γ-hydroxy-propyl *N*-[2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 1 g を 5%水酸化ナトリウム水溶液 20 cc に溶解し沸騰水浴上で 30 分間加熱すると茶色に着色する。冷後約 5%塩酸で最初に使用した水酸化ナトリウムを正確に中和すると発泡し、硫化水素臭及び糠様臭が強く感じられる。空氣を通じて硫化水素を除去し、次いでエーテルを加えて振盪し、分液して水溶液をとり、之を脱色後減圧下に乾固する。残留物を熱アルコールで抽出し不溶の食塩を濾別。濾液にピクリン酸のアルコール溶液を加えて放置すると黄色沈澱が析出する。濾取してアルコールで洗滌し、之を水から再結晶し黄色稜柱狀結晶を得。本品は約 160° で分解するが、減圧下に 110° で乾燥すると mp 200° (decomp) の 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine dipicrate と混融しても変化を示さず。

Ethyl N-[2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate ammonium *N*-[2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 11 g をアルコール 100 cc に懸垂し、之にヨードエチル 10 g を加え、水浴上加熱沸騰させると dithiocarbamate は一度溶解し、新に結晶が析出して結晶泥となる。30 分間加熱し、冷後結晶を濾取してアルコール及び水で洗滌すると白色粉末 11 g を得。稀アルコールから再結晶。無色針狀結晶。本品は加熱によりエチルメルカプタンを放つて分解し 2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido (4,5-d) pyrimidine となる為不明瞭な分解点を示す。即ち徐々に加熱すると 230° で着色し始めエチルメルカプタン臭が強くなり、以後徐々に分解し 275° で完全に分解。又予め 230° に加熱した浴中に挿入すると一時に発泡溶解して分解し再び固化し 275° で再び分解する。C₉H₁₄N₄S₂ 計算値 C 44.63, H 5.78, 実験値 C 44.41, H 5.75。

Ethyl N-[2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate の水酸化ナトリウムによる分解 水酸化ナトリウム 3 g を水 50 cc, アルコール 20 cc の混液に溶解し、之に ethyl *N*-[2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 15 g を加え、水浴上加熱すると溶解しエチルメルカプタンの臭氣を強く放つ。エチルメルカプタンの発生が終つてから、酢酸を加えて微酸性にすると結晶が析出する。之を濾取、水洗すると白色粉末 11 g が得られ、稀アルコールから再結晶し mp 277° (decomp) の無色針狀結晶。2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido (4,5-d) pyrimidine と混融しても変化せず。

Ethyl *N*-(2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate の加熱分解 標記 dithiocarbamate 0.5 g を 240~250° に少時加熱すると発泡して分解溶融し, エチルメルカプタン臭を強く放つ. 少時の後再び固化し粉末状になる. 之を稀アルコールから再結晶し mp 277° (decomp) の無色針状結晶. 2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido (4,5-d) pyrimidine と混融しても変化せず.

Ethyl *N*-(2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate の塩酸による分解 ethyl *N*-(2-methyl-4-amino-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate 1 g に 15%塩酸 20 cc を加えると dithiocarbamate は一度溶解し新にその塩酸塩が析出する. 之を直火で沸騰させると dithiocarbamate 塩酸塩は溶解し, エチルメルカプタンの悪臭がするようになるが殆んど着色しない. 7 時間沸騰させた後減圧下に濃縮し, 残留物にアルコールを混和して放置すると結晶が析出. 濾取, アルコールで洗滌すると無色針状結晶を得. mp 240~245° (decomp), 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine の三塩酸塩と思える. 本品の一部を少量の水に溶解し之にピクリン酸のアルコール溶液を加えると黄色結晶が析出. 濾取して水から再結晶すると黄色稜柱状結晶を得られ, 本 picrate は 110~120° で乾燥すると mp 200° (decomp) で 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl pyrimidine dipicrate と混融しても変化せず. 又上記三塩酸塩をピリジン含有のアルコールで充分洗滌し, 少量の熱水に溶解しアルコールを加えて放置すると無色針状結晶を得. 本品は mp 280° (decomp) で 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine のモノ塩酸塩と混融しても変化せず. 次いで 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine 三塩酸塩を分離した母液に水を加え減圧下にアルコールを留去して得られる水溶液に炭酸水素ナトリウムを加えて微アルカリ性になると白色沈澱が析出. 濾取, 水洗すると白色粉末 0.6 g を得. 稀アルコールから再結晶し mp 184° の無色鱗片状結晶, 次記の方法で得られる ethyl *N*-(2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate と混融しても融点降下せず.

Ethyl *N*-(2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 5 g と水酸化カリウム 1.6 g を水 6 cc に溶解し, 之にアルコール 20 cc, 15%アンモニア水 4 cc 水及び二硫化炭素 3 g を加えよく混和すると発熱して反應し ammonium *N*-(2-methyl-4-hydroxypyrimidyl (5))-methyl-dithiocarbamate の結晶が析出, 次いで之にヨードエチル 9 g を注加してよくふりまぜると発熱して反應し, 不溶物は次第に溶解し少時の後に新たに結晶が析出し始める. 1 夜放置後不溶物を濾取, アルコール及び水で洗滌すると白色粉末 4 g を得. 稀アルコールから再結晶. mp 184° の無色鱗片状結晶. C₉H₁₃ON₃S₂ 計算値 C 44.40, H 5.39, 実験値 C 44.28, H 5.30.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Heating a solution of α -aceto- γ -hydroxypropyl *N*-(2-methyl-4-hydroxypyrimidyl(5))-methylthiocarbamate (XI) in hydrochloric acid, or heating of its crystals near its decomposition point changes it to 3-(2'-methyl-4'-hydroxypyrimidyl(5'))-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiothiazolone (2) (VI). Application of caustic alkali in alcoholic or methanolic solution of (XI) gives the *O*-ethyl (XVIII) or *O*-methyl ester (IX) of *N*-(2-methyl-4-hydroxypyrimidyl (5))-methylthiocarbamic acid, and heating of its aqueous solution with caustic alkali gives 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine (X). Condensation of ammonium *N*-(2-methyl-4-aminopyrimidyl (5))-methylthiocarbamate (XIII) with methyl iodide yields ethyl *N*-(2-methyl-4-aminopyrimidyl (5))-methylthiocarbamate (XII) which, when treated with caustic alkali or by heating, decomposes to form 2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-(4,5-d)-pyrimidine (XIV). Boiling the hydrochloric acid solution of (XII) for a long period of time gives ethyl *N*-(2-methyl-4-hydroxypyrimidyl (5))-methylthiocarbamate (XV) and (X).

(Received November 22, 1951)