105. 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4 (松川泰三：Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第30報)

Takeo Iwatsu: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. (Taizo Matsukawa). XXX. Syntheses of N-Substituted Thiothiazolone(2) Compounds and Vitamin B₁ Homologs. (4).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

先に 3-aminomethyl-pyrimidine 類から N-pyrimidyl (5)-methyl-dithiourethane 体を経て 3-pyrimidyl-methyl-thiothiazolone (2) 化合物を合成し、¹⁻⁴⁾ 之を酸性溶液中酸化剤で処理する事により vitamin B₁ 及びその同族体を高収率で取得し、³⁻⁵⁾ この方法が従来知られている之等の合成法に比較してあらゆる点で優れている事を認めた。今回この方法を応用して 3-[2'-butyl-4'-amino-pyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiazolium chloride hydrochloride (I) (所謂 butylthiamine) を合成したので此処に報告する。なお本品は Everson 等⁶⁾ により白鼠の生長試験の結果、抗 vitamin B₁ 作用を認められたもので、その合成は Major 等⁷⁾ が Williams 等⁸⁾ の vitamin B₁ 合成法を倣つて行つている。即ち valeroamidine と ethyl-α-formyl-β-ethoxy-propionate から出発し、数工程を経て 2-butyl-4-amino-5-bromomethyl-pyrimidine hydrobromide を作り、之と 4-methyl-5-β-hydroxy-ethyl-thiazole とを縮合させて目的物を得ている。

先ず valeroamidine (II) と ethoxymethylenemalondinitrile (III) をアルコール中で作用させると発熱して反応し mp 148° の 2-butyl-4-amino-5-cyanopyrimidine (IV) を生成する。又曾て松川⁹⁾ が 2-methyl-4-amino-5-cyano-pyrimidine 及び数種同族体の合成に用いた方法に倣い valeroiminoether (V) 及び amino-methylenemalondinitrile (VI) をアルコール中、縮合させても同一物質 (IV) が得られる。次に本 cyano-pyrimidine (IV) を塩酸に溶解して電解液とし、パラジウム黒を陰極として電解還元すると cyano 基は容易に還元されて 2-butyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine (VII) が mp 212~213° の dihydrochloride として得られる。本品は mp 148° の dipicrate を形成する。

次に 2-butyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine (VII), γ-aceto-γ-chloro-propyl alcohol (VIII)²⁾ 及び二硫化炭素をアンモニアの存在下、希アルコール中でよく混和放置すると、円滑に縮合し mp 160° の α-aceto-γ-hydroxy-propyl N-[2-butyl-4-amino-pyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate (IX) が得られる。本品は既報の dithiourethane 類と同様にカセイアルカリ溶液に溶解して加熱すると mp 179° の 2-thio-7-butyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido (4.5-d) pyrimidine (X) となり、その希塩酸溶液を加熱すると thiothiazolone 核を形成し mp 159° の 3-[2'-butyl-4'-amino-pyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiothiazolone (2) (XI) が生成する。本品 (XI) は dithiourethane (IX) に比し遙かに結晶化し易く溶解度も少いから此の thiothiazolone (XI) の製法としては dithiourethane (IX) を分離せずに縮合反応液を直ちに塩酸で処理する方が有利である。

最後に本 thiothiazolone (XI) を塩酸に溶解し過酸化水素を作用させると核外の硫黄は容易に硫酸として脱離し thiazolium 化合物となるから、副生した硫酸を塩化バリウムで交換分解すると目的物である 3-[2'-butyl-4'-amino-pyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiazolium chlorid hydrochloride (I) が mp 221° (decomp) の無色針状結晶として得られる。本品は vitamin B₁ と同様アルカリ性赤血塩酸化により螢

1) 松川, 岩津: 本誌 **71**, 455 (1951).

2) 松川, 岩津: 本誌 **71**, 720 (1951).

3) 第 27 報: 本誌 **72**, 354 (1952).

4) 第 28 報: 本誌 **72**, 358 (1951).

5) 松川, 岩津: 本誌 **71**, 1215 (1951).

6) Everson, Southwick: J. Biol. Chem. **160**, 69 (1945).

7) Major, Folkers, Johnson, Southwick: C. A. **44**, 173 (1950); U. S. Pat. 2,478,049.

8) Williams, Cline: J. Am. Chem. Soc. **58**, 1504 (1936); Cline, Williams, Finkelstein: J. Am. Chem. Soc. **59**, 1052 (1937).

9) 松川: 本誌 **62**, 417 (1942).

光のある thiochromine 化合物を生成し、又ジアゾ反応陽性を示す。

本研究に当り、終始御鞭撻を賜っ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

2-Butyl-4-amino-5-cyanopyrimidine

(1) valeroamidide 塩酸塩 20 g をアルコール 20 cc に溶解し、之にナトリウム 2 g 及びアルコール 60 cc から作ったナトリウムエチラート溶液を加えると食塩が析出。之を濾別し、濾液に微粉末にした ethoxymethylene-malonodinitrile 20 g を加えよく混和すると発熱して反応し結晶が析出。1 夜放置後濾取しアルコールで洗滌すると黄色粉末 9 g を得。アルコールから再結晶。mp 148° の無色針状結晶。C₉H₁₂N₄ 計算値 C 61.34, H 6.86, N 31.80, 実験値 C 61.06, H 7.28, N 31.80。

(2) valeroiminoether 塩酸塩 7 g をアルコール 15 cc に溶解し、之にナトリウム 1 g 及びアルコール 20 cc から作ったナトリウムエチラート溶液を加えると反応して食塩が析出。之を濾別し、濾液に微粉末にした amino-methylenemalonodinitrile 4.5 g を加えよく攪拌し溶解させると少時の後発熱して反応し結晶が析出。濾取してアルコールから再結晶し mp 148° の無色針状結晶。(1) で得られる 2-butyl-4-amino-5-cyanopyrimidine と混融しても融点は降下せず。

2-Butyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine 塩酸塩 2-butyl-4-amino-5-cyanopyrimidine 7 g を 20 %塩酸 130 cc に溶解して之を陰極液とし、陰極にはパラジウム黒を鉗金した白金板を用い、螺旋状白金線を陽極、20%塩酸を陽極液とし、素焼の円筒の隔膜を使用して、外部から氷水で冷却して 10° 以下に保ち乍ら、30 V, 1.2 A の電流を通じて電解する。電解液の一部をとリアルカリ性にしても原料 cyanopyrimidine の沈澱が析出しなくなる所で電解を終了。次いで電解液を減圧下に乾固し、残留物を 20 cc のアルコールに溶解し大量のエーテルを加えて放置すると結晶が析出。濾取、エーテルで洗滌すると無色針状結晶 7 g を得、アルコールから再結晶。mp 212~213° 無色針状結晶。C₉H₁₆N₄·2HCl 計算値 C 42.69, H 7.17, N 22.13, 実験値 C 42.50 H 7.49, N 22.35。

Picrate: 上記塩酸塩少量を可及的少量の水に溶解しピクリン酸のアルコール溶液を加えると picrate が析出。濾取して稀アルコール溶液を加えると picrate が析出。濾取し稀アルコールから再結晶すると黄色針状結晶となり、本品は結晶水を含有し徐々に加熱すると 148° で溶融するが、予め 140° に加熱した浴中に挿入すると直に溶融する。減圧下、無水磷酸上で 110° に加熱乾燥しても結晶水はとれない。C₉H₁₆N₄·2C₆H₃O₇N₃·H₂O 計算値 C 38.42, H 3.68, N 21.34, 実験値 C 38.35, H 4.07, N 21.25, 21.20。

α-Aceto-γ-hydroxypropyl N-[2-butyl-4-aminopyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate γ-aceto-γ-chloropropyl-(α) 2-methyl-3-chlorotetrahydrofuryl-(2) ether 1.2 g を水 2 cc と沸騰水浴上で 30 分間加熱すると油分は全部溶解し γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol の溶液を得。別に水酸化ナトリウム 0.63 g をアルコール 20 cc に溶解し、之に微粉末にした 2-butyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine 塩酸塩 2 g を加え、少時沸騰させると食塩が析出するから冷後これを濾別し、濾液に先に作った γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol 溶液の全量と 20%アンモニア水 1 cc 及び二硫化炭素 1 g を加えよく混和して 1 夜放置後、減圧下に濃縮殆んど乾固し、油状残留物にエーテルを加えると次第に固化する。濾取してエーテル及び水で洗滌す

ると微黄色粉末となり、アルコールから再結晶。mp 160° の無色微細針状結晶 1.5 g を得。C₁₅H₂₄O₂N₄S₂ 計算値 C 50.53, H 6.79, 実験値 C 50.42, H 6.92.

2-Thio-7-butyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido (4,5-d) pyrimidine α -aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-butyl-4-aminopyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 0.2 g を 2.5% 水酸化ナトリウム水溶液 10 cc に溶解し、沸騰水浴上で 15 分間加熱すると黄色に着色する。冷後酢酸を加えて微酸性にすると白色沈澱が析出。濾取して稀アルコールから再結晶すると mp 179° の無色針状結晶を得。C₁₀H₁₄N₄S 計算値 N 25.21, 実験値 N 25.05.

3-[2'-Butyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone (2)

(1) α -aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-butyl-4-aminopyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate 0.2 g を 5% 塩酸 10 cc に溶解し、沸騰水浴上で 30 分間加熱し、次いで水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性になると白色沈澱が析出。之を濾取、水洗し稀アルコールから再結晶。mp 159° の無色針状結晶。C₁₅H₂₂ON₄S₂ 計算値 C 53.22, H 6.55, 実験値 C 53.32, H 6.88.

本品は水に不溶、アルコール、メタノールに可溶、鉍酸に易溶。

(2) γ -aceto- γ -chloropropyl-(α) 2-methyl-3-chlorotetrahydrofuryl-(2) ether 3 g を水 6 cc と 30 分間沸騰水浴上で加熱すると γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol の溶液が得られる。別に水酸化ナトリウム 1.4 g を 90% アルコール 50 cc に溶解し、之に 2-butyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine 塩酸塩 4.2 g を加え少時沸騰させると反応して食塩が析出する。冷後之に上記 γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol の水溶液と 20% アンモニア水 2 cc 及び二硫化炭素 2 g とを加えよく混和して 1 夜放置する。次いで塩酸を加えて強酸性とし、減圧下にアルコールを留去し、残留する水溶液を水浴上で 30 分間加熱する。之を一度脱色後水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性になると油分が析出し次第に固化する。之を濾取、水洗後アルコールから再結晶すると mp 159° の無色針状結晶。(1) で得られる 3-[2'-butyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone (2) と混融しても融点降下せず。収量 3.5 g.

3-[2'-Butyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiazolium chloride hydrochloride 3-[2'-butyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone (2) 4 g に水 40 cc 及び 30% 塩酸 2 cc を加えると thiothiazolone 体は一度溶解し再びその塩酸塩の結晶が析出。攪拌し乍ら 30% 過酸化水素水 4.7 g を滴下し、その間反応液の温度を約 40° に保つ。結晶は次第に溶解し透明な溶液を得。1 夜放置後反応液を 60° に加温し、丁度沈澱が出なくなる迄塩化バリウムの水溶液を加えて析出する硫酸バリウムを濾別、濾液を脱色後、減圧下濃縮し、得られるシロップ状の残留物に熱アルコール 40 cc を混和して放冷すると結晶が析出。之を濾取、アルコールで洗滌すると mp 221° (decomp) の無色針状結晶 2.3 g を得。なお本品はアルコールに可成溶解するから母液に相当量残留する。アルコールから再結晶しても融点は変らない。C₁₅H₂₄ON₄Cl₂S 計算値 C 47.49, H 6.38, N 14.77, 実験値 C 47.75, H 6.24, N 14.67.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Condensation of valeroamidine (II) and ethoxymethylene malondinitrile (III) or of valeroimino ether (V) and aminomethylene malondinitrile (VI) yields 2-butyl-4-amino-5-cyanopyrimidine (IV), electrolytic reduction of which, using palladium-black as the cathode, results in the formation of 2-butyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (VII). Condensation of (VII) with γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (VIII), in the presence of carbon disulfide and ammonia, gives α -aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-butyl-4-aminopyrimidyl (5)]-methyl-dithiocarbamate (IX) which, when treated with caustic alkali, changes to 2-thio-7-butyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-(4,5-d)-pyrimidine (X), but heating the diluted hydrochloric acid solution of (IX) results in the formation of 3-[2'-butyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiothiazolone (2) (XI). Oxidation of (XI) with hydrogen peroxide in acid medium, followed by treatment with barium chloride yields 3-[2'-butyl-4'-aminopyrimidyl (5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazolium chloride hydrochloride (1).

(Received November 22, 1951)