142. 吉田 茂, 鶴木 諄: Vitamin B₁ 関係化合物の研究 (第1報)3-(2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-
β-hydroxyethyl-thiothiazolone(2) の合成 その1

Shigeru Yoshida and Makoto Unoki: Studies on the Allied Compounds
of Vitamin B₁. I. Synthesis of 3-(2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-
methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiothiazolone(2).

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co. Ltd.*)

先に松川等¹⁻³⁾は 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (I), γ-aceto-γ-chloropropyl-alcohol (II) 又は γ-aceto-γ-chloropropyl acetate (III) 及び二硫化炭素を脱酸剤の存在下に縮合させて α-aceto-γ-hydroxypropyl-(2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate (IV) 又は α-aceto-γ-acetoxypropyl-(2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate (V) を得、この反応は二、三の事実から何等の中間体を経由することなく (I) と (II) 又は (III) と二硫化炭素の3者が同時に縮合して行われるものであると説明した。ここに得られた dithiocarbamate 体 (IV), (V) を稀酸と処理すると脱水閉環し、(V) の場合には同時に脱アセチル化が起つて何れも 3-(2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiothiazolone(2) (VIII) (SB₁) となる。

今回著者等は同一原料を用い、一中間体を経てその合成を行つたので、ここに報告する。先ず 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (I) のメタノール又はエタノール溶液に二硫化炭素を加えると新化合物 (2-methyl-4-amino-pyrimidyl-5)-methyl-ammonium-(2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-5')-methyl-dithiocarbamate (VI) が析出する。本物質は熱湯から再結晶すると mp 約 235° (decomp) の無色針状晶となるが、その融点は測定の方法により若干移動する。次に (VI) に γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol (II) 又は γ-aceto-γ-chloropropyl acetate (III) を作用させると α-aceto-γ-hydroxypropyl-(2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate (IV) 又は α-aceto-γ-acetoxypropyl-(2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate (V) を生成する傍ら 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine のモノ塩酸塩 (VII) を生ずる。従つて酸性炭酸アルカリ、炭酸アルカリ等を加えて塩基 (I) を遊離させ、再び前記の反応を反覆するか或いは反応に際し予めアルカリ及び二硫化炭素を共存させると前記の諸反応が循環的に行われる結果、副生する 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine のモノ塩酸塩 (VII) の総てを目的物 (IV), (V) とする

* Shinagawa-ku, Tokyo.

2) 松川, 岩津: 本誌 71, 455 (1951).

1) 松川, 岩津: 本誌 70, 28 (1950).

3) 松川, 岩津: 本誌 71, 667, 720 (1951).

ことが出来る。これ等の dithiocarbamate 体 (IV), (V) は松川等の報告のように稀酸により容易に脱水閉環して SB₁ (VIII) を生ずる。Todd 等⁴⁾ は (V) を熔融脱水して SB₁ の *O*-acetate (IX) を得んとしたが、この場合には 1,2,3,4-tetrahydro-7-methyl-2-thio-1,3,6,8-tetra-azanaphthalene (X) が生成し、目的物 (IX) を捕捉することが出来なかつた。然し著者等は thiocarbamate 体 (IV), (V) を無水酸性硫酸ナトリウム、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛等の脱水性塩と共に極めて短時間熔融状態に保つか或はジオキサン中に加熱すれば容易に脱水閉環し、しかも何等の副反応を伴うことなく殆んど定量的に SB₁ (VIII) 又はその *O*-acetate (IX) が得られることを知つた。(IX) は常法によりアルカリ又は酸で加水分解すると SB₁ (VIII) となる。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた津田恭介先生及び松居宗俊部長並びに原料を供与せられた当社亀有工場長山岸鼎吉氏に深謝すると共に、元素分析を担当された平井通博、川本長治の両氏に厚く御礼申し上げる。

実 験 の 部

(2-Methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-ammonium-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-dithiocarbamate (VI) 苛性ソーダ 0.8 g をメタノール 10 cc に溶解し、2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine 塩酸塩 2.1 g を加えてかきまぜながら少しく加温し冷後析出する食塩を濾去し、濾液に二硫化炭素 0.5 g を加えてよく混和すると少時の後結晶が析出する。充分分析後、濾取しメタノール洗滌すれば本品 1.4 g を得、熱湯から再結晶し mp 約 235°, 無色針状結晶。その融点は測定の方法により若干移動する。冷水に難溶、熱時可溶、稀酸、苛性アルカリ、炭酸アルカリ溶液に易溶。そのアルカリ溶液を稀塩酸で精密に中和すると再び本物質の結晶を析出する。C₁₃H₂₀N₈O₂ 計算値 C 44.28, H 5.72, 実験値 C 44.43, H 5.43。

α-Aceto-γ-hydroxypropyl-(2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate (VI) (a) α-aceto-α-chlorobutyrolactone 0.7 g を 5% 塩酸 2.5 cc と共に沸騰水浴中 1 時間加熱溶解し、冷後酸性炭酸ナトリウムで精密に中和して得られる γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol 水溶液を (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-ammonium-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-dithiocarbamate 1.4 g, 水 4 cc, メタノール 6 cc の混合物中に加え、かきまぜながら沸騰水浴中に 2~5 分間加熱すると結晶は溶消し黄色透明溶液となり、冷後結晶が析出する。濾取、水洗すれば 1.2 g を得、濾液に炭酸ナトリウム 0.21 g を溶解し二硫化炭素 0.2 g を加えて (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methylammonium-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-dithiocarbamate を再生成せしめ、前記の半量の α-aceto-α-chlorobutyrolactone より製した γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol 水溶液で全く同様に操作すれば再び同一結晶 0.6 g を得。稀アルコールより再結晶し mp 約 255° (decomp, 190° 軟化)、無色柱状結晶。その融点は測定の方法により若干移動する。別途合成したものと混融しても変化しない。C₁₂H₁₈N₄O₂S₂ 計算値 C 45.82, H 5.77, 実験値 C 45.68, H 5.63。

(b) (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-ammonium-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-dithiocarbamate 1.4 g, 炭酸ナトリウム 0.42 g に水 6 cc を混合し、α-aceto-α-chlorobutyrolactone 1.4 g より前記方法により製した γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol 水溶液及びメタノール 6 cc, 二硫化炭素 0.4 g を加えて沸騰水浴中にかきまぜながら加熱すると、数分後結晶は溶解して透明溶液となり冷後結晶が析出する。濾取、水洗すれば 2.4 g を得、稀アルコールより再結晶し mp 約 255° (decomp), 前記方法で得たものと混融しても変化しない。

4) P. Sykes, A. R. Todd: J. Chem. Soc. 1951, 534.

α -Aceto- γ -acetoxypropyl (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate (a) 前記 α -aceto- γ -hydroxypropyl (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate 合成 (a) 項の γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol に代え γ -aceto- γ -chloropropyl acetate 0.72 g を用い全く同様に操作すれば粗製結晶 1.3 g を得, 母液処理により再び同一結晶 0.65 g を得. 稀アルコールより再結晶し mp 約 250° (decomp, 170° 軟化), 無色柱状結晶となる. その融点は測定の方法により若干移動する. 別途合成したものと混融しても変化しない. C₁₄H₂₀N₄O₃S₂ 計算値 C 47.15, H 5.66, 実験値 C 46.93, H 5.76.

(b) 前記 α -aceto- γ -hydroxypropyl(2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate 合成 (b) 項の γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol に代え γ -aceto- γ -chloropropyl acetate 1.44 g を用い全く同様に操作すれば粗製結晶 2.6 g を得, 稀アルコールより再結晶し mp 約 250° (decomp), 前記方法で得たものと混融しても変化しない.

3-(2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5- β -acetoxyethyl-thiothiazolone(2) (SB₁ O-acetate) α -aceto- γ -acetoxy-propyl (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate 1 g を無水酸性硫酸ナトリウム 0.6 g 又は無水塩化アルミニウム 0.2 g とよく混合し約 140° の油浴中にかきまぜながら約 1 分間熔融状態に保ち, 次ぎに熔融物を 5 cc の熱湯に溶解し冷後発散を防ぎながら過剰の苛性ソーダ溶液を加えると淡黄色結晶物が析出するが少時の後結晶化する. 濾取, 水洗すれば 0.92 g を得. 本反応は熔融によらずとも原料 dithiocarbamate 体の 10 倍量のジオキサン中に 20~30 分間加熱還流させることによつて全く同様に行われる. 従つて冷後ジオキサンを傾瀉し, 器底に附着する淡黄色固形物を上記のように処理すると同様の結果を得. 稀アルコールより再結晶し mp 169~170° (135° 湿潤), 無色葉状晶. C₁₄H₁₈N₄O₂S₂ 計算値 C 49.66, H 5.36, 実験値 C 49.80, H 5.11.

3-(2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone(2) (SB₁) (a) α -aceto- γ -hydroxypropyl(2-methyl-4-amino-pyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate 1 g を無水酸性硫酸ナトリウム 0.6 g 又は無水塩化アルミニウム 0.2 g と共に前記の場合と全く同様に熔融させるか, ジオキサン中に加熱し生成物を苛性ソーダ処理すると粗製結晶 0.8 g を得, 稀アルコールより再結晶し mp 237~238°, 無色柱状結晶. 別途合成したものと混融しても変化しない. C₁₂H₁₆N₄OS₂ 計算値 C 48.60, H 5.44, 実験値 C 48.80, H 5.12.

(b) 苛性ソーダ 0.2 g を 60%アルコール 13 cc に溶解し, SB₁ O-acetate 1 g と共に水浴中に約 10 分間加熱冷却すれば結晶が析出する. 稀アルコールより再結晶し mp 237~238°, 無色柱状晶, 前記方法で得たものと混融しても変化しない.

三共株式会社高峰研究所

Summary

A new compound obtained by the application of carbon disulfide on 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (I), (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methylammonium (2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-dithiocarbamate (VI) and γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (II) or its O-acetate (III), results in the formation of α -aceto- γ -hydroxy(or acetoxy)-propyl (2-methyl-4-aminopyrimidyl-5)-methyl-dithiocarbamate (IV or V). Treatment of these compounds with dehydrating agents such as NaHSO₄, AlCl₃ or ZnCl₂, results in dehydration-cyclization to 3-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5- β -hydroxy(or acetoxy)-ethyl-thiothiazolone(2) (VIII or IX).

(Received January 11, 1952)