オクチルレゾルシンの蒸留の場合と同じ装置を用い, 30 mm, 50 mm に於て蒸留し, その留分を水洗し, 洗液をエーテルで抽出しエーテルを塩化カルシウムで乾燥後エーテルを留去し, ペーパークロマトグラフィーで展開. **クロルレゾルシンの熱による分解性の検討** 本品が熱分解をうけて脱ハロゲン化反応を生じはしないかを検討するために, 30 mm 浴温 120° で昇華せしめたもの, 250~260° の浴温で 30 分間加熱したものをいずれもペーパークロマトグラフィーにかけ比較したところ分解をうけていない事がわかった.

試 料	Rf [メタノール: 水 (1:10), 30°]
昇 華 物	0.580
加 熱 物	0.561

註 クロルレゾルシン: Rf 0.565, レゾルシン: Rf 0.634

大阪大学医学部薬学科

Summary

The presence of octylresorcinol in the synthetic product of chlorooctylresorcinol, a powerful anthelmintic, was examined. Distillation of chlorooctylresorcinol, at a not very low pressure, furnished octylresorcinol, resorcinol, and chlororesorcinol from the distillate. Octylresorcinol fraction also yielded resorcinol. These facts indicated that chlorooctylresorcinol underwent thermal decomposition and furnished octylresorcinol as the chief product of dehalogenation. At the same time, it was assumed that chlororesorcinol was furnished as the dealkylation product, and resorcinol as the chief product of dealkylation and dehalogenation.

(Received January 19, 1953)

116. 松川泰三, 平野 弘: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第 42 報*)

3-(2'-Methyl-4'-amino-pyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-thion に対する過酸化水素の作用

Taizo Matsukawa and Hiroshi Hirano: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XXXXII. Action of Hydrogen Peroxide on 3-(2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-thion.

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

先に松川, 岩津¹⁾は 3-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-thion (以下 SB₁ と略称する) (I) を酸性溶液で過酸化水素酸化を行い, 極めて収率よく B₁ を得た. その後この反応を中性ないしアルカリ性で行ったときの生成物を検索し, pH の推移に伴つてその生成物に如何なる差異が認められるかを検討した. 反応液の pH は 7.0, 8.0 及び強アルカリ性の 3 者を選び, 生成物の検索は paper partition chromatography (以下 PPC と略称する) を中心とし, 更に物質の単離可能なものはそれを分離証明した.

SB₁ を過酸化水素で処理する場合, 反応液中に硫酸が生成して酸性となる傾向が甚しいので pH 7.0 及び 8.0 で反応させるとき磷酸塩緩衝液を用いた. そのため原料は極めて少量を取扱うことになり, 性質の類似する数種の生成物をすべて単離することはかなり困難で, 従つて PPC を生成物確認の主なる手段とせざるを得なかつた. pH 7.0 及び 8.0 の場合 SB₁ をアルコールを含む磷酸塩緩衝液に溶かし, 50~55° で過酸化水素に作用さ

* 第 41 報: 本誌 73, 216 (1953).

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

1) 松川, 岩津: 本誌 71, 1215 (1951).

せる。pH 8.0 の場合は反応中に著しい螢光を發し、thiochrome の生成が予想される。反応液を減圧下に濃縮し (pH 8.0 の方は中和後濃縮)、濃縮液の一部を酢酸酸性とし、PPC によつて生成物の検索を行つた。展開液には酢酸・ブタノール・水を用い、室温、下降法で展開した後先ず紫外線を透視すると Rf 0.39~0.40 に pH 8.0 の方は極めて顕著にまた pH 7.0 の方はこれより遙かに弱く共に螢光像を認めた。これは thiochrome (IV) を同条件で PPC に附した場合の螢光像の Rf 値に一致する。更に Dragendorff 試薬により pH 7.0 の方は Rf 0.27 (微量)と 0.37 とに、又 pH 8.0 の方は Rf 0.29 (微量)、0.36, 0.39, 0.58 及び 0.72 (微量)に朱色像を認めた。これらの呈色像は別に試みた標準検体の Rf 値との一致及び化学的性質を利用した螢光検出法²⁾の結果から pH 7.0 の場合における生成物の分別帯 Rf 0.27 は B₁ (II), Rf 0.37 は B₁-disulfide (VI) であり、pH 8.0 の Rf 0.29 は B₁ (II), Rf 0.36 は B₁-disulfide (VI), Rf 0.39 は thiochrome (IV), Rf 0.58 は 3-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-one (以下 B₁-thiazolone と略称する) (III), Rf 0.72 は SB₁ (I) と推定した。更に pH 8.0 の際には B₁-thiazolone (III) を無色針状晶 (mp 234°) として分離することができた。この結晶を PPC に附したところ Rf 0.59 にのみ分別帯が認められ SB₁ は混在していないことが分つた。

強アルカリ性の場合 北村³⁾の報告に従い SB₁ を水酸化ナトリウムアルカリ性のもとに過酸化水素処理を行つた。反応液は前 2 者に比較して一層強烈な螢光を發し、また反応液から原料の約 60%の収量で B₁-thiazolone (III) が結晶として分離された。更に B₁-thiazolone (III) を汜別後の母液について他の生成物を PPC によつて検べた結果、展開直後紫外線透視による螢光像 Rf 0.42 及び Dragendorff 試薬による朱色像 Rf 0.42, 0.61 及び紫紅色像 0.22 を検出した。Rf 0.42 が thiochrome (IV) であることは明らかであり、Rf 0.61 は B₁-thiazolone (III), Rf 0.22 は対照実験の結果 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (VII) と推定した。この場合 B₁ は全く検出されず、また B₁-disulfide の検出も困難であつた。なお thiochrome (IV) はこれを結晶状に分離して証明することが出来た。

以上の結果から中性ないしアルカリ性における SB₁ の過酸化水素酸化による化学反応を考察すると次の事実が推定される。

すなわち pH 7.0 で本反応を行つと酸性において行つたときと同様に B₁ (II) は生成されるが、この pH では B₁ はアンモニウム型からチオール型 (V) にかかなり移行するため不安定となり、容易に酸化に受けて B₁-disulfide (VI) に導かれるものと考えられる。またこの際僅かながら thiochrome を生成するが、これは SB₁ (I) から直接脱硫化水素反応による経路と SB₁ (I) から生成した B₁ (II) の酸化による経路の 2 つが考えられる。なお pH 8.0 或いは強アルカリ性の場合と異り B₁-thiazolone (III) の生成は全く認められない。pH 8.0 で反応させた場合に生ずる B₁ (II), thiochrome (IV), B₁-disulfide (VI) の生成機構は pH 7.0 の時と同様に考えられるが、生成する B₁ は pH 7.0 のときより更に 4-チオール型 B₁ に平衡が傾くため B₁-disulfide (VI) の生成量が増大し、また一方 thiochrome (IV) の生成量も増加する。他方 B₁-thiazolone (III) の生成がかかなり顯著に認められたが、これは後述の強アルカリ性の場合と同様の反応が一部行われたものである。更にこの場合 SB₁ が PPC により微量検出されたが、これは未反応の SB₁ とも又 B₁ の酸化によつて生じたものとも考えられそのいずれであるかの判定は下し難い。

次に強アルカリ性の場合原料の大半が脱硫反応を受けて B₁-thiazolone (III) となる。この反応はすでに北村³⁾により多数の thioketone 化合物について認められたもので、SB₁ においても同様の反応が主に惹起するものと考えられる。また本条件は thiochrome の生成にも好適で、前 2 者よりも更に多量の thiochrome (IV) が生成される。この場合微量の pyrimidine 体 (VII) が検出されているが、SB₁ および B₁-thiazolone をそのままアルカリ処理した場合の対照実験において pyrimidine 体の生成は認められないから、これは恐らくチオール型 B₁ (V) 或いは B₁-disulfide (VI) のアルカリ分解によつて生成されたものであろう。従つてこの場合 B₁ は全く検出されず、また B₁-disulfide も検出困難ではあつたが反応系の一部は前 2 者の反応過程をたどつて僅かにこれ等が生成するものと推定され、強アルカリ性のため更にこれ等が分解し究極物質として pyrimidine 体が生成されたものと解釈すべきであらう。

2) 松川, 万木: 本誌 72, 1599 (1952).

3) 北村: 本誌 54, 1 (1934).

終に臨み、本研究に際し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すると共に元素分析を担当された鈴木氏に厚く御礼申上げる。

実 験 の 部

Paper Partition Chromatography 本研究に関連する諸物質の PPC はすでに松川, 万木²⁾ によつて報告されているので、その詳細は省略し概要のみを述べる。

展開条件 展開液: 酢酸・ブタノール・水 (1:4:5) の混合液の上層。温度: 20±1°(室温)。展開時間: 13~15 時間。濾紙: 東洋濾紙 No. 131。装置: 下降法。

検出試薬 a) Dragendorff 試薬 (D 試薬)。b) プロムシアン試薬 (B 試薬)。c) アルカリ試薬 (A 試薬)。d) システイン試薬 (C 試薬)。

基準物質の展開 a) B₁—i) D 試薬で紅朱色像, ii) B 試薬噴霧後 A 試薬で紫外線透視により螢光 (Rf 0.27~0.29)。b) B₁-disulfide—i) D 試薬で朱色像, ii) C 試薬で還元後 B 試薬, A 試薬で紫外線透視により螢光 (Rf 0.37~0.40)。c) thiochrome—i) 展開直後紫外線透視により螢光, ii) D 試薬で朱色像 (感度鈍し) (Rf 0.39~0.43)。d) B₁-thiazolone—D 試薬で朱色像 (Rf 0.59~0.62)。e) SB₁—i) D 試薬で朱色像, ii) B 試薬, A 試薬で紫外線透視により螢光 (Rf 0.68~0.71)。f) 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine—D 試薬により紫紅色像 (Rf 0.23)。

以上すべて酢酸酸性 (pH=4.0) 液を検液とした。これ等の物質中 B₁, B₁-disulfide, thiochrome はすでに松川, 万木²⁾ によつて報告されているように検体の濃度の差異により、多少 Rf 値がずれる場合があるが、上述のように数種類の検出法を併用することによりこれ等の判別は極めて容易である。

pH 7.0 における SB₁ の H₂O₂ 処理 SB₁ 50 mg を 10% アルコールを含む pH 7.0 の磷酸カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液 300 cc に温時溶解, 30% H₂O₂ 0.3 cc を加え, 2.5 時間 50~55° の水浴中に保ち, 後減圧下に溶媒を留去して得た濃縮液の一部を酢酸で pH 4.0 とし, PPC の検液とする。PPC 検索の結果 B₁-disulfide (Rf 0.37) のほか微量の B₁ (Rf 0.27) 及び thiochrome (Rf 0.40) を検出。

pH 8.0 における SB₁ の H₂O₂ 処理 SB₁ 0.3 g を pH 8.0 の磷酸カリウム・水酸化ナトリウム緩衝液 (アルコールを含む) の大量にとかし, 以後 pH 7.0 の場合と同様に処理, 反応液を希塩酸で中和後減圧下に濃縮, 濃縮中無色針状晶が析出するに及び反応液を冷却, 結晶を充分に析出させこれを濾取, 濾液を更に濃縮しその一部を酢酸で pH 4.0 として PPC の検液とする。PPC 検索の結果 thiochrome (Rf 0.39), B₁-disulfide (Rf 0.36), B₁-thiazolone (Rf 0.58) 及び微量の B₁ (Rf 0.29), SB₁ (Rf 0.72) を検出。先に分離した針状晶はこれを希アルコールから再結晶, mp 234°。別法によつて得られた B₁-thiazolone と混融しても mp は降下せず。また PPC の Rf 値 0.59。元素分析の結果から B₁-thiazolone であることを確認。C₁₂H₁₆O₄N₄S 計算値 C 51.41, H 5.75, 実験値 C 51.32, H 5.55。

強アルカリ性における SB_1 の H_2O_2 処理 SB_1 2.0 g を 30% アルコール 300 cc に温時溶解, 水酸化ナトリウム 1.2 g を加え, $50\sim 55^\circ$ に保ち, 10% H_2O_2 20 cc を少量づつかきまぜながら加え, 後 2.5 時間同温度に保つ. 反応液を希塩酸で中和後減圧濃縮すると多量の無色針状晶が析出する故一度これを冷却, 結晶を濾取した後濾液を更に濃縮し, その一部を酢酸で pH 4.0 とし, PPC の検液とする. PPC 検索の結果 thiochrome (Rf 0.42), B_1 -thiazolone (Rf 0.61) および微量の 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (Rf 0.22) を検出した. 先に分離した無色針状晶は mp 233° , 収量 1.2 g. 別法によつて得た B_1 -thiazolone (mp 234°) と混融しても mp は降下せず. PPC による Rf 0.59.

また濃縮液を isobutanol で 3 回抽出し, Na_2SO_4 乾燥後減圧下に溶媒留去, 残留物を少量の水に溶かし, 一日放置後析出する B_1 -thiazolone を除くため一度濾過, 濾液を氷冷すると黄色針状晶の thiochrome を得. mp $227\sim 229^\circ$. 別法によつて得た thiochrome (mp 229°) と混融しても mp は降下せず.

SB_1 のアルカリ処理 SB_1 0.2 g を 30% アルコール 30 cc に溶かし, これに 0.1 g の水酸化ナトリウムを加え, 60° の水浴中に 3 時間保つ. 希塩酸で中和後減圧濃縮し, 酢酸で pH 4.0 として PPC の検液とする. その結果 SB_1 (Rf 0.68), thiochrome (Rf 0.41) を検出.

B_1 -Thiazolone のアルカリ処理 B_1 -thiazolone 0.2 g を SB_1 の場合と全く同様に処理, PPC 検索を行う. その結果 B_1 -thiazolone (Rf 0.61) の分別帯を認めたのみであつた.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

3-(2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazol-2-thion was treated with hydrogen peroxide at pH 7.0, 8.0 and in a strongly alkaline range to examine the difference in the products obtained at different pH ranges. At the same time, the formation mechanism was also assumed. Confirmation of the products was made chiefly by the paper partition chromatography, with isolation of some of the products. The products formed were as follows:

At pH 7.0—Vitamin B_1 disulfide (VI), vitamin B_1 (II) (in minute amount), thiochrome (IV) (in minute amount).

At pH 8.0—Thiamine-thiazolone (III) (in large amount), vitamin B_1 disulfide (VI), thiochrome (IV), vitamin B_1 (II) (in minute amount).

In strongly alkaline range—Thiamine-thiazolone (III) (in extremely large amount), thiochrome (IV), 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (VII) (in minute amount).

(Received January 19, 1953)