る。この油分はアルカリ性にしても nitroprusside 反応陰性、糠様臭気もしないが希アルカリと煮沸すると初めて nitroprusside 反応陽性となり、これを酸性にすると γ -aceto- γ -mercaptopropyl alcohol (VII) 特異の糠様臭気を発する。更にこの油分を義酸中 2-methyl-4-amino-5-formaminomethylpyrimidine (VI) と 110~120° に長時間加熱すると反応液はチオクロム反応陽性となり、 B_1 の生成されたことを示す。この事実は先に著者等³⁾ が γ -aceto- γ -acetylmercaptopropyl acetate と (VI) とから B_1 を得ていることから考えて、この油分が γ -aceto- γ -benzoylmercaptopropyl benzoate (III) であることを裏書きしているものと思う。

以上の結果から (A) は塩酸により一部は 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (II), 義酸, γ -aceto- γ -benzoylmercaptopropyl benzoate (III) の 3 成分に分解され、また一部は S-benzoyl 結合が先ず加水分解をうけて安息香酸離脱の下にシオール型 O-benzoyl B_1 が生成し直ちに閉環して O-benzoyl B_1 (IV) となり、さらにこれが加水分解されて B_1 (V) になるものと考えられる。

次に (A) のアルカリ域における変化を検べた。(A) を希アルコールに懸垂し希水酸化ナトリウム溶液で pH 8~9 に調節しながら 50~60° に加温すると次第に (A) は溶解し、チオクロム反応は陽性となり稍々黄色に着色する。30, 60 分後の変化を反応液を酸性にした後 PPC によって検べたところ、いずれも B_1 (V), O-benzoyl B_1 (IV) が検出された。即ち (A) はアルカリ域では先ず O-benzoyl B_1 (IV) が生成し、更に B_1 (V) にまで変化することが分る。

以上の結果から (A) に対し上記推定通り 2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-benzoylmercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2'')]-formaminomethylpyrimidine (I) の構造を与えることができる。

次に mp 122~123°(decomp) の物質 (C) に過剰の塩酸を加え水浴上に 30 分加熱しても殆んど着色もせず、また油状物も析出しないがチオクロム反応は強陽性となる。放冷後エーテルで抽出してもエーテルには殆んど何も移行しない。エーテル抽出母液を水蒸気蒸留に付し、その留出液について chromotropic acid による義酸の反応²⁾を試みたが、その存在を証明することはできなかった。水蒸気蒸留残液を減圧下に乾固し、アルコールを加えると mp 250°(decomp) の無色結晶が得られ、 B_1 塩酸塩と混融しても変化を認めなかった。この B_1 生成量は原料 (C) からほとんど定量的であつた。アルコール母液を濃縮後、一部につき PPC を行くと B_1 (V) と微量の 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (II) を検出できたが、(II) は結晶としては捕捉できなかった。

次に (C) のアルカリ域における変化を検べた。(C) を 50%アルコールに溶かし、希水酸化ナトリウム溶液で pH 8~9 に調節しながら 50~60° に加温すると直ちにチオクロム反応は陽性となる。30, 60 分後の変化を反応液を酸性にした後 PPC によって検べたところ、いずれも B_1 (V) と O-acetyl B_1 (IX) が検出された。即ち (C) も (A) と同様アルカリ域では先ず O-acetyl B_1 が生成しさらに B_1 にまで変化することが分る。

また (C) の水溶液を単に常温に放置するだけでも一部このような変化の起ることが PPC によって認められた。

(C) が塩酸分解に当り (A) と同じ態度を示さないのは O-acetyl, S-acetyl の結合がともに酸性加水分解に対して抵抗の弱いために見られるもので、その合成法、アルカリに対する態度等から (C) に対し (A) と同様 2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-acetylmercapto-5'-acetoxyl-4^{2'}-pentenyl-2'')]-formaminomethylpyrimidine (VIII) なる構造を与えて何等差支えないものと思う。

3) 松川, 岩津, 万木: 本誌 68, 285 (1948).

終りに本研究に当り終始御鞭撻を賜つた所長桑田 智博士に謹謝する。

実 験 の 部

Paper Partition Chromatography (PPC) 展開条件及び検出試薬 展開液: 酢酸・ブタノール・水 (1:4:5). 展開温度 $18 \pm 1^\circ$. 展開時間 14~15 時間. 濾紙: 東洋濾紙 No. 131. 装置: 桑田等⁴⁾ の考案した下降式装置. 検出試薬: 第 37 報⁵⁾ 参照.

基準物質の展開 a) B₁ (V), Rf=0.27 (± 0.04). 呈色像は第 37 報⁵⁾ 参照. b) 2-methyl-4-amino-5-amino-5-aminomethylpyrimidine (II), Rf=0.22~0.23, Dragendorff 試薬 (D 試薬) で紫紅色に呈色. c) O-acetyl B₁ (IX), Rf=0.42 (± 0.03). d) O-benzoyl B₁ (IV), Rf=0.66 (± 0.01). e) O,S-diacetyl B₁ (VIII), Rf=0.72. f) O,S-dibenzoyl B₁ (I), Rf=0.84~0.85. c), d), e), f) は何れも D 試薬で朱紅色に呈色. c), d) はブロムシアン試薬 (B 試薬) をかけた後, アルカリ試薬 (A 試薬) をかけると thiochrome となり紫外線の照射により特有の紫色螢光を発す.

O,S-Dibenzoyl B₁ の塩酸分解 O,S-dibenzoyl B₁ 1 g に 10% 塩酸 20 cc を加えると一度溶解後再び結晶が析出. そのまま沸騰水浴上に 30 分加熱すると白濁し, 放冷すると飴状物が析出し次第に固化する. 濾取, エーテルで洗滌すると mp $82 \sim 84^\circ$ の無色結晶 0.7 g を得. 本品は前報¹⁾ の O,S-dibenzoyl B₁ のモノ塩酸塩・モノヒドラートと混融し融点降下せず. また 50% アルコールに溶かし炭酸水素ナトリウム溶液で中和すると mp $173 \sim 174^\circ$ (decomp) の結晶が得られ, O,S-dibenzoyl B₁ と混融しても変化を示さない.

最初の結晶を分離した母液を上記エーテル洗液で抽出する.

i) エーテル抽出液の処理: エーテル溶液を炭酸水素ナトリウム溶液で洗滌, 洗液を塩酸性にすると mp 121° の無色板状晶を得. 安息香酸と混融し融点降下せず. またエーテル層を乾燥後濃縮すると油状物少量が残留する. この一部を希水酸化ナトリウム溶液と煮沸した溶液は nitroprusside 反応強陽性で, この溶液を塩酸性にすると特異の糠様臭気を放ち γ -aceto- γ -mercaptopropyl alcohol の存在を示す. 上記油状物に少量の 2-methyl-4-amino-5-formaminomethylpyrimidine 塩酸塩を加え脱水義酸中 $110 \sim 120^\circ$ に 10 時間加熱すると反応液はチオクロム反応陽性となり B₁ の生成を認めた.

ii) エーテル抽出液母液の処理: 水蒸気蒸留に付しその初留液について chromotropic acid による義酸の反応を検べたところ強陽性を示した. 残液を減圧下に乾固すると無色の結晶性粉末が得られる. その一部につき予試験的に PPC を行い 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (Rf=0.22), B₁ (Rf=0.28) と微量の O-benzoyl B₁ (Rf=0.65) を検出した. よつてこの結晶に濃塩酸 1 cc, 99% アルコール 1 cc の混液を加え, 不溶物を濾取, これを希アルコールから再結晶すると mp $262 \sim 264^\circ$ (decomp) の無色針状結晶となり, 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine ジ塩酸塩と混融し変化せず. 母液を減圧下に乾固し, アルコールを加えて得られる結晶をアルコールから再結晶, mp $248 \sim 250^\circ$ (decomp), 無色針状結晶. チオクロム反応強陽性, B₁ 塩酸塩と混融しても変化しない.

O,S-Dibenzoyl B₁ のアルカリ分解 O,S-dibenzoyl B₁ 0.1 g を水 2 cc, アルコール 6 cc の混液に懸垂し, 希水酸化ナトリウム溶液で pH 8~9 として水浴上 $50 \sim 60^\circ$ に加温すると次第に溶解し反応液はやや黄色となりチオクロム反応は陽性となる. 30, 60 分後反応液の一部を酢酸酸性として PPC に付し, B₁ (Rf=0.28 $\pm$ 0.01), O-benzoyl B₁ (Rf=0.66 $\pm$ 0.01) を検出した.

O,S-Diacetyl B₁ の塩酸分解 O,S-diacetyl B₁ 0.5 g を 10% 塩酸 10 cc と 30 分間水浴上に加熱するとまもなくチオクロム反応は強陽性を示す. 放冷後エーテルで抽出. エーテルを留去してもほとんど何も残留しない. 水層を水蒸気蒸留に付し, その留出液について chromotropic acid による義酸の反応を試みたが陰性であつた. 残液を減圧下に乾固, アルコールを加えて析出する結晶を濾取, mp 250° (decomp), 0.5 g. B₁ 塩酸塩と混融し変化せず. アルコール母液を減圧下に濃縮, 一部を酢酸酸性として PPC に付し, B₁ (Rf=0.30) と微量の 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (Rf=0.24) を検出した.

O,S-Diacetyl B₁ のアルカリ分解 O,S-diacetyl B₁ 0.1 g を 50% アルコール 4 cc に溶かし, 希水酸化ナトリウム溶液で pH 8~9 として水浴上 $50 \sim 60^\circ$ に加温すると直ちにチオクロム反応は強陽性となる. 30, 60 分後の反応液の一部を酢酸酸性として PPC に付し, B₁ (Rf=0.31 $\pm$ 0.01), O-acetyl-B₁ (Rf=0.43 $\pm$ 0.01) を検出した.

O,S-Diacetyl B₁ 水溶液の変化 O,S-diacetyl B₁ 0.1 g を水 5 cc に溶かし, 常温に放置してその経日変化を PPC によつて検べたところ, 4 日後には原料 (VIII) (Rf=0.72) のほかに微量の O-acetyl B₁ (Rf=0.41) を検出し, 6 日後には以上のほか B₁ (Rf=0.25) も検出された.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

The crystals (A) of m.p. 173~174° (decomp.), obtained by the application of benzoyl chloride to the thiol-type vitamin B₁, when heated with hydrochloric acid, partially decompose into three components, 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (II), formic acid, and γ -aceto- γ -benzoylmercaptopropyl benzoate (III). A part also decomposes into O-benzoyl B₁ (IV) and vitamin B₁ (V). Heating of (A) with alkali changes it into (IV) and (V). From these results, the structure of 2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-benzoylmercapto-5'-benzoxy- $\Delta^{2'}$ -pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (I) (O,S-dibenzoyl B₁) is assigned to (A). The crystals (C) of m.p. 122~123° (decomp.), obtained by the application of acetyl anhydride to the thiol-type vitamin B₁, when heated with hydrochloric acid, almost quantitatively form vitamin B₁ (V) but heating with alkali change them into O-acetyl B₁ (IX) and vitamin B₁ (V). From these results, the structure of 2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-acetylmercapto-5'-acetoxy- $\Delta^{2'}$ -pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (VIII) (O,S-diacyetyl B₁) is proposed for (C).

(Received April 27, 1953)

199. 川崎 弼: Allithiamine 同族体の合成 その3

(Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第47報*)

Hazime Kawasaki: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds.

XLVII*. Synthesis of Allithiamine Homologs. (3).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報^{1,2)}で数種の allithiamine 同族体 (thiamine alkyl disulfide) (I) を合成したが、本報では更にそのエステル類即ち 2-[2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-(5')]-methyl-formamino-5-acyloxy- Δ^2 -pentenyl-(3) alkyl disulfide (O-acylthiamine alkyl disulfide) (II) を合成した。

これ等の合成は前報^{1,2)}に倣い、B₁ エステル類 (III) に alkyl alkylthiosulfinate (IV) を作用させるか (製法 A), 又は sodium alkylthiosulfate (V) を作用させる (製法 B) 二つの方法によつた。B₁ エステル類は 2-methyl-4-amino-5-bromomethylpyrimidine と 4-methyl-5- β -acyloxyethylthiazole との反応³⁾で得られるが、本報ではそのアセチル、プロピオニル及びベンゾイルの3種のエステル類のブロム水素酸塩を使用した。併しこれらの反応は何れもアルカリ域で行うから、(III)のうち殊にアルカリ域で加水分解されやすいアセチル、プロピオニルエステルは、(I)の場合ほど好収量では得られない。また (I) をピリジン中無水酢酸あるいはベンゾイルクロリドでアシル化しても (製法 C), 収量よく O-acetylthiamine alkyl disulfide (II: R'=CH₃) 或いは O-benzoylthiamine alkyl disulfide (II: R'=C₆H₅) が得られ、上記の方法で合成したものとよく一致した。

以上の方法で合成した O-acylthiamine alkyl disulfide (II), その塩酸塩およびピクラートの融点, 元素分析値等を一括してそれぞれ Table I, II, III に示す。(II) は (I) と同様にいずれもチオクロム反応陰性であるが、システインを作用させると陽性となる。水には殆んど不溶であるが、ベンゾール, アルコール, 酢酸エチル

* 松川泰三: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第47報). Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XLVII.

1) 松川, 川崎: 本誌 73, 216 (1953).

2) 松川, 岩津, 川崎: 本誌 73, 497 (1953).

3) 松川, 万木: 本誌 71, 69 (1951).