17. 平野 弘：N-置換 Tetrahydrofurothiazole-2-thione 化合物及びその関係化合物
について その1 (Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第52報*)

Hiroshi Hirano: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LII. N-Substituted Tetrahydrofurothiazole-2-thione and Related Compounds. (1).

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

先に α -aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methyldithiocarbamate (I) を 5~10% 塩酸に溶かし、水浴上で加温すると 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazole-2-thione (III) (以下 SB₁ と略称) が得られることを報告したが、その後の実験により本反応は一挙に閉環して SB₁ を与えるのではなく、1種の間体を経て行われることがわかった。

dithiourethane 化合物 (I) を 1% 塩酸 30 倍量に溶かし、50° で 30 分間加温するかまたは室温 (25°) に数時間放置すると mp 175~176° の無色稜柱状結晶が得られる。本物質は更に 10% 塩酸と数分間加温すると SB₁ になる。即ち mp 175~176° の物質が前述の間体と考えられるもので、その元素分析値は SB₁ のそれに一致するがその性状を全く異にし、SB₁ の異性体と見做すことができる。次に本中間体の化学構造について検討を試みた。

先ず本物質が原料と同様に dithiocarbamate の形として存在するか、或いは thiazole-thione の形になっているかを検べるため次の実験を試みた。本物質がもし閉環せずに dithiocarbamic acid のエステルとしての構造を有するならば一般にこの種の化合物はアルカリ処理によつて pyrimidopyrimidine 化合物 (IX) を生成する筈である²⁾。そこでこのものの生否を確かめるため本分解を行つたところ pyrimidopyrimidine 体は得られず、mp 179~180° の新物質 (後述) を得たほか、paper partition chromatography により 2-methyl-4-amino-5-amino-methylpyrimidine の微量を検出したのみであつた。この結果並びに dithiourethane 体 (I) がアルカリに可溶性であるに反し、本品は不溶性であること等から本物質は最早 dithiourethane の形で存在しているものとは思われない。更にまた上記 dithiourethane 体 (I) から mp 175~176° の物質を生成するときと全く同条件で (I) の O-acetate である α -aceto- γ -acetoxypropyl N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methyldithiocarbamate (IV) を希酸処理すると SB₁-acetate (V) が得られること³⁾から、この系列の dithiourethane 化合物は極めて緩やかな酸処理によつても thiazole 環を形成することを示している。このような諸事実から本物質が thiazole 環をもっていることは最早疑う余地がない。

次に本物質のアセチル化を試みた。ピリジン溶液中無水酢酸を室温で 1~2 昼夜反応させたところ、すべて原料回収に終始し、acetyl 化合物の生成を認めることは出来なかつた。SB₁ が全く同条件でアセチル化されてその acetate になることは既報⁴⁾ の通りであり、また原料の dithiourethane 体からも同条件で SB₁-acetate (V) が生成する。この場合はアセチル化と同時に脱水反応が起り閉環するものと考えられる、但し本 dithiourethane 体のアセチル化を水酸化ナトリウム溶液中冷時無水酢酸によつて行ふときはこのような脱水による閉環は起らず、単に水酸基のアセチル化のみが行われ原料 dithiourethane 体 (I) O-acetate (V) のみ得られることは既に報告した³⁾。何れにせよ β -hydroxyethyl 基を有するこれらの化合物は容易にアセチル化されるのであるが、アセチル化を受けない本物質はかかる水酸基を欠くものと考えねばならない。この事実はまたさきの dithiourethane の O-acetate (IV) を低温希酸処理した場合、何等中間体を得ずに直接 SB₁-acetate (V) を得ることによつても側鎖の水酸基に異状が起つたことが了解される。しかも上記中間体は更に 10% 塩酸と加温すると SB₁ が生成する故容易に水酸基を再生すべき酸素結合が存在しなければならない。

* 松川泰三：Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第52報)。Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LII. 第51報：本誌 73, 1307 (1953)。

** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka

1) 松川, 岩津：本誌 71, 723 (1951)。

2) 松川, 岩津：本誌 71, 459, 671, 723 (1951)。

3) 平野, 第49報：本誌 73, 1051 (1953)。

4) 松川, 岩津：本誌 70, 31 (1950)。

以上の条件を備え、かつ本反応に与える前後の物質との関連性を考えるとき、本物質は (II) によつて示される 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro [2,3-d] thiazole-2-thione と推定するのが最も妥当と考えられる。

次に先に記載したように本実験中、上記 tetrahydrofurothiazole-thione 体 (II) をアルカリ加温処理して mp 179~180° の新物質を得たが、本物質は無色稜柱状結晶で、その元素分析値は 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazol-2-one (VIII) (以下 B₁-thiazolone と略称) に一致するが、これとはその性状を異にし、異性体と考えられる。しかしこれを塩酸中加温すると B₁-thiazolone (VIII) になることが判つた。本品は SB₁ (III) の結晶形、融点、溶解度等において B₁-thiazolone に類似しているように、これらの諸点で原料の tetrahydrofurothiazole-thione 体 (II) に極めて類似している。そこで本品は恐らく 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro [2,3-d]thiazole-2-one (VII) であろうと考え、別に S-(α-aceto-γ-hydroxypropyl) N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methylthiocarbamate (VI)⁶⁾ を 1% 塩酸に溶かし、50° で 30 分間加温処理したところ、果して mp 179~180° の物質が得られ、さきの tetrahydrofurothiazole-thione 体から導かれたものと同一物であることを混融の結果確認することが出来た、よつて本物質は予想通り tetrahydrofurothiazolone 体 (VII) と考えることが出来る。

6) 岩津 : 本誌 72, 371 (1952).

終りに本研究に当り終始御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生、桑田 智博士に深謝する。又実験の一部を担当され、種々御助言をいただいた岩津岳夫博士及び元素分析を担当された菅、鈴木、小林、中田、柏木の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

3-[2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazole-2-thione
 α -aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methylthiocarbamate 5g を 1%塩酸 150 cc に溶かし、水浴上 50° で 30 分間加温するか、または 25° (室温) で 3 時間放置後 10%水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性になると飴状物質が析出し、後固化する。これを濾取して水、アルコールで洗滌、乾燥。収量 4g。本品は若干の SB₁ を含有しており mp 165~172° を示す。これを温時クロロホルムに溶解、不溶の SB₁ を濾別し、クロロホルム溶液を濃縮、残留物を希アルコールから二回再結晶し mp 175~176° の無色稜柱状品を得。水、アルカリ溶液に不溶、酸に可溶、温時アルコール、クロロホルムに可溶。C₁₂H₁₆ON₄S₂ 計算値 C 48.62, H 5.44, N 18.90, 実験値 C 48.76, H 5.48, N 18.71。

3-[2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazole-2-thione の酸処理 上記 tetrahydrofurothiazole-thione 体 1g を 10%塩酸 10 cc に溶かし、水浴上 10 分間加温、冷後 10%水酸化ナトリウム溶液で弱アルカリ性とし、析出する沈澱を濾取、0.9g を得。希アルコールから再結晶して mp 237~238° (decomp) の無色針状品を得。本品は SB₁ と混融して何等変化を認めない。

3-[2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazole-2-thione のアルカリ処理 上記 tetrahydrofurothiazole-thione 体 2g を水酸化ナトリウム 2g とともに 40 cc の 50% アルコール溶液中煮沸すると液は次第に褐色を帯びる。1.5 時間加温後減圧下にアルコールを留去すると結晶性物質が析出。これを濾別し、濾液を減圧下に濃縮し、残留物を既報⁷⁾の方法により P. P. C. に付して Rf 0.23 に Dragendorff 試薬によつて紫色を呈する 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine の分別帯を検出した (対照実験により確認)。またさきに得た結晶性物質は希アルコールから再結晶して mp 179~180° の無色稜柱状結晶を得た。本品は後述の 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazol-2-one に一致し、水、アルカリ溶液に不溶、酸に可溶、温時アルコール、クロロホルムに可溶。C₁₂H₁₆O₃N₄S 計算値 C 51.41, H 5.75, N 19.99, 実験値 C 51.71, H 5.83, N 20.23。

3-[2'-Methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazole-2-thione 体のアセチル化 上記 tetrahydrofurothiazole-thione 体 2g を 20 cc のピリジンに溶かし、無水酢酸 10 cc を加え、24 時間放置後その半量を取り減圧濃縮、残留物を水水中に注ぎ、炭酸水素ナトリウムで中和、析出する飴状物質が固化するに至り濾取、希アルコールから再結晶して無色稜柱状品 0.7g を得。mp 174~175°。原料の tetrahydrofurothiazole-thione 体と混融して融点降下せず。また残り半量を 48 時間後同処理し、同様に原料を回収した。

α -Aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methylthiocarbamate のアセチル化 (SB₁-acetate の生成) 上記 dithiourethane 体 1g をピリジン 20 cc に加温溶解 (1 部不溶)、冷後無水酢酸 5 cc を加え、24 時間放置、不溶物を濾別、濾液を前項の場合と同様に処理して飴状物質を得。固化後濾取、希アルコールから再結晶して無色鱗片状結晶を得。本品は 125° で一旦収縮し、後再び結晶化し 172° で溶融する。SB₁-acetate と混融して何等変化を認めない。本品は結晶水を含有し、これを減圧下 70° で 6 時間乾燥したものは 172° の融点を示す。C₁₄H₁₈O₄N₄S₂ 計算値 C 49.68, H 5.36, 実験値 C 49.77, H 5.31。

S-(α -Aceto- γ -hydroxypropyl) N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methylthiocarbamate から 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazol-2-one の生成 上記 thiourethane 体 1g を 1%塩酸 30 cc に溶かし、50° で 30 分間加温、冷後 10%水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性とし、放置すると間もなく結晶が析出、収量 0.7g。希アルコールから再結晶して無色稜柱状結晶を得。mp 178°。さきに得られた tetrahydrofurothiazolone 体と混融しても融点降下せず。

3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazol-2-one から B₁-thiazolone の生成 上記 tetrahydrofurothiazolone 体 1g を 10%塩酸 10 cc に溶かし、水浴上 10 分間加温、冷後 10%水酸化ナトリウム溶液で弱アルカリ性とし、析出する沈澱を濾取、収量 0.8g。希アルコールから再結晶して mp 233° (decomp) の無色針状結晶を得。本品は B₁-thiazolone と混融して何等変化せず。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Heating of α -aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methylthiocarbamate (I) with an acid gives 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-

7) 松川, 平野: 本誌 73, 381 (1953)。

methyl-5- β -hydroxyethylthiazole-2-thione (S-B₁) (III). A new substance of m.p. 175~176° was isolated as the intermediate product of the reaction. As a result of various experiments, the new substance here obtained was assumed to be an isomer of S-B₁, 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofurano (2,3-d) thiazole-2-thione (II) whose thiocarbonyl group changes to the carboxyl when warmed in alkali solution to a substance, m.p. 179~180°, assumed to be 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyltetrahydrofurano (2,3-d) thiazol-2-one (VII). This substance is an isomer of 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazol-2-one (vitamin B₁ thiazolone) (VIII).

(Received November 5, 1953)

18. 平野 弘 : N-置換 Tetrahydrofurothiazole-2-thione 化合物およびその関係化合物について その2 (Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第53報)

Hiroshi Hirano : Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LIII. N-Substituted Tetrahydrofurothiazole-2-thione and Related Compounds. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazole-2-thione (I) (以下 SB₁ と略称) を希アルコール溶液中, 塩化第二水銀および炭酸水素ナトリウムとともに加熱すると thiochrome (II) が生成し¹⁾, また酸性溶液中過酸化水素を作用させると収量よく B₁ (III) が得られ²⁾, 更にまたアルカリ性溶液中過酸化水素を作用させるときは主として 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazol-2-one (IV) (以下 B₁-thiazolone と略称) が得られる³⁾ ことは既に報告した. さて前報において著者は SB₁ (I) の原料 α -aceto- γ -hydroxypropyl N-[2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5)]-methyl-dithiocarbamate (VIII) を低温で希酸処理すると SB₁ の異性体 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyltetrahydrofuro[2,3-d]thiazole-2-thione (V) が得られ, かつ本化合物が原料 dithiourethane を酸処理して SB₁ を得る際の間接体であることを報告した. そこでこの tetrahydrofurothiazole-2-thione 体 (V) に対し, 上述の SB₁ に対する各種反応を試み, 併せて原料 dithiourethane 体 (VIII) についても同種の反応を試み, 如何なる結果が認められるかを比較検討した.

まず tetrahydrofurothiazole-thione 体 (V) を希アルコールに溶かし, 過剰の塩化第二水銀および炭酸水素ナトリウムを加えて水浴上加温すると B₁ の場合と同様硫化水銀が析出し, その反応液からは無色稜柱状結晶が得られる. 本品は, 元素分析の結果 thiochrome に 1/2 mol の結晶水を含有するものに一致し, isobutanol に溶解して紫外線を照射すると弱い紫色蛍光を放つ. この蛍光が thiochrome を不純物として含有するためのものであるか否かを確かめるため酢酸・ブタノール・水(1:4:5)を展開剤として paper partition chromatography に付したところ, Rf 0.75 にその分別帯の蛍光を認めたのみで thiochrome の分別帯 (Rf 0.40~0.43) とは明らかに異なるものであることが判つた. また本物質を日光に照射すると結晶の表面は桃紫色を呈するに至り, 感光性を有することを知つた. isobutanol 中蛍光を放つ事実は明らかに本品が thiochrome と類似した構造を持つてゐることを容易に推定させるが, しかもこれを希塩酸中少時加温すると容易に thiochrome (II) になることも判つた. そこで本物質の化学構造は原料の tetrahydrofurothiazole-thione 体 (V) の構造, 及び上述の反応条件から恐らく thiochrome の異性体 2,7-dimethyl-7,9,10,11-tetrahydrofuro[2,3-h]thiochromine (VI) であろうと推定される. この推定は SB₁ 及び B₁-thiazolone に対してそれぞれの異性体 tetrahydrofurothiazole-thione 体

1) 松川, 岩津 : 本誌 70, 31 (1950).

2) 松川, 岩津 : 本誌 72, 1215 (1952).

3) 松川, 平野 : 本誌 73, 379 (1953).