U. D. C. 547.853.4'789:577.164.111

54. 平野 弘, 岩津岳夫, 万木庄次郎: Dihydrothiamine の構造について その 1
(Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第 83 報*)

Hiroshi Hirano, Takeo Iwatsu, and Shojiro Yurugi: Studies on Vitamin B₁
and Related Compounds. LXXXIII. On the Structures of
Dihydrothiamine and Related Compounds. (1).

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

There are three isomers, normal, iso, and pseudo forms, of dihydrothiamine^{1,2)}, but its difference has not been clarified. The infrared absorption spectra of normal- and iso-dihydrothiamines were compared with those of the newly synthesized (VI) and (VIII) and all these compounds were proved to have perhydrofurothiazole structure. It follows, therefore, that the structure of normal- and iso-dihydrothiamine would best be represented by (IX), and not by (II) as heretofore assumed, and it is assumed that the ring fusion is *trans* in the normal compound and *cis* in the iso compound.

(Received December 24, 1956)

Karrer 等¹⁾は vitamin B₁ (I) を lithium aluminum hydride で還元して dihydrothiamine を捕捉し、本物質に 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-thiazoline (II) の構造を与えている。岩津²⁾は 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (III), formaldehyde および 3-acetyl-3-mercaptopropanol (IV) を希エタノール中で反応させ同化合物を合成した。この際 dihydrothiamine (mp 150°) をアルカリで処理すると iso-dihydrothiamine (mp 160°), 熱湯または酸で処理すると pseudo-dihydrothiamine (mp 175°) が生成し、この 3 者は同一組成、同一分子量を有しその化学的性質も近似していることを報告した (以下 dihydrothiamine を normal-dihydrothiamine と称する)。著者はこれら 3 者の異性体の構造を研究し、新しい知見を得た。

まずこれら 3 者の IR スペクトル (クロロホルム溶液) を比較すると、normal- および iso-dihydrothiamine はともに 2.9, 3.05, 3.18 μ に第一級アミンの吸収を示し、その他の部分も甚しく類似し finger print に至るまでほとんど同一で、両者の構造が酷似していることを示す。すなわち 両者の平面構造に相違なく、互に立体異性体の関係にあるのではないかと考えられるが、dihydrothiamine に与えられた構造 (II) からはこれを推定することが困難である。したがって 2 種の dihydrothiamine はいずれも 2-hydroxyethyl 基が閉環して生成した perhydrofuro[2,3-*d*]thiazole 核を持つものと予想される。しかしこれらのスペクトルはともに第一級アミンの吸収を示すので、OH 基の吸収の有無を明らかにすることは容易ではない。

そこでアミンを持たぬ perhydrofurothiazole 化合物を合成し、その IR スペクトルについて検討を試みた。methylamine, formaldehyde および 3-acetyl-3-mercaptopropanol (IV) を前記 dihydrothiamine の場合と同様に縮合させて得られる化合物につきその IR スペクトルを調べたところ、3 μ 付近には全く吸収を示さず、OH 基を欠くことが明確となり、その構造は 3,4-dimethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-thiazoline (V) ではなく 3,3a-dimethyl-perhydrofuro[2,3-*d*]thiazole (VI) であることが明白になった。さらに 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (III), formaldehyde および 3-acetyl-3-mercaptobutanol (VII) を同様に反応させると容易に縮合して C₁₃H₂₀ON₄S を示す化合物が得られ、その IR スペクトル (クロロホルム溶液) は 2.87, 3.03 μ に第一級アミンの吸収を示す。本縮合体は 4-thiazoline 核を作り得ないから、その構造は 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-3a,6a-dimethyl-perhydrofuro[2,3-*d*]thiazole (VIII) と考えざるを得ない。

* 本研究の概要は、寄書 [本誌 76, 1332 (1956)] で述べた。また本研究は、松川泰三: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds) の一部である。第 82 報; 本誌 77, 26 (1957)。

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

1) P. Karrer, H. Krishna: Helv. Chim. Acta 33, 550 (1950).

2) 岩津: 本誌 75, 677 (1955).

以上の結果から考察すると, normal- および iso-dihydrothiamine の構造は (II) ではなく, 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-3a-methyl-perhydrofuro[2,3-*d*]thiazole (IX) であることは確定的で, したがってその複合環部について当然 *cis* (IXa), および *trans* (IXb) の2種の異性体が存在するはずで, normal-dihydrothiamine が容易に iso-型に変化する事実から, normal-体が *trans* 型で iso-体がより安定と推定される *cis*型と考えられる. またこれら一連の perhydrofurothiazole 化合物の IR スペクトルには 11.9~12.1 μ に特異な強い吸収が認められるが, これはこの種化合物の tetrahydrofuran 環にもとづくものと推定される.

なお normal- および iso-dihydrothiamine はピリジン中で benzoyl chloride を作用させると, tetrahydrofuran 環は開裂し pseudo-dihydrothiamine benzoate (本化合物については後報で詳述する) が生成するが, (VIII) ではthiazolidine 核5位のメチル基のため tetrahydrofuran 環は安定化され, 開裂しにくいのでアシル化はされない. この5位メチル基による tetrahydrofuran 環の安定化の例は thiazolinethione 化合物生成の際にも観察される. すなわち normal-, iso- および pseudo-dihydrothiamine はこれらをイソブタノール中硫黄と加熱するといずれも収量よく 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-4-thiazoline-2-thione (X) を生成するが, (VIII) はこのような処理により何等変化を受けない. この場合にも normal- および iso-dihydrothiamine は先ず tetrahydrofuran 環が開裂, 活性化されて硫黄と反応するものと予想される.

さて, このような構造の dihydrothiamine が vitamin B₁ の還元, あるいは (III), (IV) および formaldehyde の縮合により生成するには, とともに何等かの中間体を經由するものと考えざるを得ない. vitamin B₁ (I) を lithium aluminum hydride で還元すると先ず従来考えられていたような dihydrothiamine (II) が生成するが, さらに四級アンモニウム型 (XI), あるいは ψ -base (XII) に移行した後 dihydrothiamine (IX) となり, 一方合成の場合には第一次縮合体として ψ -base (XII) が生成し, 次いで dihydrothiamine (IX) が生成するものと思われる.

なお pseudo-dihydrothiamine の IR スペクトルは normal- および iso-型 のそれとは完全に異なり, その構造にかなりの相違を思わせるが, 本化合物については次報で詳述する.

Fig. 1.
Infrared Absorption
Spectra in
Chloroform Solution

終りに終始御鞭撻を賜わった研究所長桑田博士に深謝し、赤外部吸収スペクトル測定を担当された神尾、仲町の両氏および元素分析を担当された菅、鈴木、塚本、柏木、岡本の諸氏に感謝する。

実験の部

3,3a-Dimethyl-perhydrofuro[2,3-d]thiazole (VI) 3-acetyl-3-chloropropyl 2-methyl-3-chloro-2-tetrahydrofuryl ether³⁾ 5 g を水 10 cc に加熱溶解し、冷後エタノール 10 cc を混和。冷却しながら 10% 水酸化ナトリウム水溶液 13.5 cc に硫化水素を飽和した溶液を加えると 3-acetyl-3-mercaptoopropanol の溶液を得。これに 37% methylamine 水溶液 3.5 g と 35% formaldehyde 水溶液 3.5 g を混和し 1 時間放置。減圧でエタノールを留去し、析出する油分をクロロホルムで抽出、クロロホルム溶液を芒硝で脱水後、減圧でクロロホルムを留去し、残留物を減圧蒸留。bp₁₅ 99°。収量 2 g。C₇H₁₃ONS 計算値 C 52.79, H 8.23, N 8.80, 実験値 C 52.02, H 8.30, N 8.81。

3-(2-Methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-3a,6a-dimethyl-perhydrofuro[2,3-d]thiazole (VIII) 3-acetyl-3-chlorobutyl acetate⁴⁾ 5 g を 10% 塩酸 7.5 cc とエタノール 7.5 cc に溶解し、水浴上で 10 分間加熱。減圧でエタノールを留去し、クロロホルムで抽出、クロロホルム溶液を水洗、芒硝で脱水後クロロホルムを

3) 松川, 岩津: 本誌 **71**, 720(1951)。

4) 平野: 本誌 **75**, 252(1955)。

留去し 3-acetyl-3-chlorobutanol を得。本品 3.2 g を 50% エタノール 10 cc に溶解, 水浴上 15 分間加熱し, 冷却しつつ水酸化カリウム 1.2 g を 50% エタノール 20 cc に溶解, 硫化水素を飽和した溶液を混和するとメルカプト化合物 (VII) の溶液を得。別に 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine-2 HCl 4.5 g と水酸化カリウム 2.4 g を 50% エタノール 20 cc に溶解し, 冷却しつつ先に得た (VII) の溶液と 35% formaldehyde 水溶液 2 cc を混和し数時間放置。減圧濃縮すると油分が析出し次第に固化。3 g. 希メタノールから再結晶, mp 161~162° の無色針状結晶。C₁₃H₂₀ON₄S 計算値 C 55.68, H 7.19, N 19.98, 実験値 C 55.79, H 7.08, N 19.72.

Dihydrothiamine から 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-4-thiazoline-2-thione (X) の生成 normal-dihydrothiamine 50 mg と硫黄 20 mg にイソブタノール 1 cc を加え 1 時間沸騰。硫化水素が発生し器壁に結晶が析出。冷後濾取。60 mg. 50% エタノールから再結晶, mp 239° の無色針状結晶となり thiazoline-thione 体 (X) と混融, 融点降下せず。

iso- あるいは pseudo-dihydrothiamine を使用しても同じ結果が得られる。

武田薬品工業株式会社研究所

U. D. C. 547.853.4'789:577.164.111

55. 平野 弘, 岩津岳夫, 万木庄次郎: Dihydrothiamine の構造について その 2
(Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第 84 報*)

Hiroshi Hirano, Takeo Iwatsu, and Shojiro Yurugi: Studies on Vitamin B₁
and Related Compounds. LXXXIV. On the Structures of
Dihydrothiamine and Related Compounds. (2).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

In connection with the proposed three isomers of dihydrothiamine²⁾, the structure of pseudo-dihydrothiamine was examined. Condensation of 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine, formaldehyde, and 3-acetyl-3-mercaptopropanol affords normal-dihydrothiamine but the use of a mercaptoketone compound with hydroxyl substituted with other groups, such as 3-acetyl-3-mercaptopropyl benzoate (III) or 3-acetyl-3-mercaptopropyl methyl ether (IV), affords homologs of the pseudo compound. The same result is obtained on the use of 3-acetyl-3-mercaptobutyl acetate (V). From these experimental results and infrared absorption spectral measurements of these reaction products, it is assumed that pseudo-dihydrothiamine and its homologs all possess the skeleton of pyrimido[4,5-*d*]thiazolo[3,4-*a*]pyrimidine.

(Received December 24, 1956)

前報で normal- および iso-dihydrothiamine の構造について論じたが, これらは熱湯または酸で処理するとこれらと同一組成を有する異性体 pseudo-dihydrothiamine¹⁾ が生成することはすでに報告した。この物質の IR スペクトルは normal-, iso-dihydrothiamine のそれ(前報に掲載)と全く異り構造上の相当大きな相違を予想させるが pseudo 体が他の 2 者と異り第一級アミンの吸収を欠き, 第二級アミンの吸収を示すこと, および前報に記した tetrahydrofuran 環に基づく想像される 12 μ 附近の強い吸収が全く認められないことなどは明らかに本物質の特異な点である。また 本物質を benzoyl chloride でベンゾイル化して得られる benzoate の IR スペクトルは原料体と同様に 第二級アミンの吸収 (2.95 μ) が認められるが原料体にある 3.07 μ の吸収は見られない。従つて 3.07 μ の吸収は水酸基の吸収であることがわかる。これらの事実から著者等は最初 pseudo 体に対し (I) に示す thiocarbonyl 化合物を推定したが, このような thioketone 体が安定に存在し得る根拠を容易に見出せないまま実験を継続し, 以下に述べる新知見を得た。

* 本研究は, 松川泰三: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds) の一部である。第 83 報: 本誌 77, 241 (1957)。

1) 岩津: 本誌 75, 677 (1955)。