析出, 濾取すると飴状となるが, Et₂O で洗浄すると再び結晶化. 収量 1.5 g. 水から再結晶すると分解し, スルホン酸を遊離. AcOEt から再結晶, 淡黄色菱状晶, mp 134~135° (decomp). C₂₅H₂₈O₄N₄S₃ 計算値 C 55.12, H 5.18, N 10.29, 実験値 C 55.03, H 5.18, N 10.10.

O-Methanesulfonylthiamine benzyl disulfide (IXc) thiamine benzyl disulfide 1 g と methanesulfonyl chloride 0.8 g とを, 上と全く同様にして反応せしめると, Me₂CO, EtOH, CHCl₃ 等有機溶媒に易溶の飴状物質を得. MeOH を加え低温で長時間放置すると結晶化. MeOH より再結晶. 淡黄色柱状晶, mp 67°. C₂₀H₂₆O₄N₄S₃ 計算値 C 49.77, H 5.43, N 11.82. 実験値 C 49.92, H 5.66, N 11.48.

N-[1-(2-Thiacyclobutylidene)ethyl]-N-[(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl]formamide(thiamine anhydride) (I) i) (VIIIa), (VIIIb), (IXb) 各 0.5 g を EtOH 20 cc に溶かし, 30% NaOH 5 cc を加えて 50~60° に約 0.5~1 時間加温したのち, 減圧濃縮し, EtOH を留去. 鱗片状結晶が析出. 含水 EtOH から再結晶. mp 113°. thiamine anhydride の標品と混融, 全く融点降下を認めず, 収量 0.1~0.2 g. ii) (IXa) (IXc) 各 0.1 g を上記と同様に処理し反応液から EtOH を留去したのち, 5% HCl を加えて析出物を溶解し, ppc に付すと Rf 0.7 に Dragendorff 試薬で橙色の spot を得, これは thiamine anhydride の Rf 値と一致.

Thiamine disulfide と BSC との反応 thiamine HCl 塩 3.5 g を水 5 cc に溶解し, これに NaOH 1.2 g を水 7 cc に溶かした溶液を加え 30 分間放置. 激しく攪拌しながら, これに I₂ 1.3 g, KI 1 g を水 13 cc に溶かした溶液を滴下し, 約 5 時間攪拌を続けると, thiochrome 反応はほぼ陰性となる. これに 30% NaOH 溶液 10 cc を加え, NaCl で飽和したのち BSC 3.5 g を滴下し, そのまゝ 4 時間攪拌を続けると結晶が析出. 収量 1.6 g. EtOH から再結晶. mp 112~113°. thiamine anhydride の標品と混融するも変化しない.

大阪大学薬学部

UDC 577. 164. 11

234. 川崎近太郎, 富田 勲: Thiamine Anhydride (第3報)

Thiamine より Thiamine Anhydride の生成機構 その2

Chikataro Kawasaki and Isao Tomita: Thiamine Anhydride. III.

Formation of Thiamine Anhydride from Thiamine. (2).

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka)

Attempt to obtain O-benzenesulfonylthiamine (Va) by application of benzenesulfonyl chloride to thiamine was not realized. Application benzenesulfonyl chloride to pyridine solution of thiothiamine (II) at a low temperature afforded O-benzenesulfonylthiothiamine (IVa) whose oxidation with hydrogen peroxide gave O-benzenesulfonylthiamine (Va), m.p. 206°(decomp.). (Va) was also obtained on cysteine treatment of O-benzenesulfonylthiamine benzyl disulfide (IVa). O-(p-Tolyl)thiamine (Vb) and O-methanesulfonylthiamine (Vc) were obtained by similar procedure from their corresponding thiothiamine derivatives (VIa, b, c). These O-sulfonyl esters (Va, b, c) of thiamine changed to thiamine anhydride (I) on being warmed in alkaline state and this reaction was found to take place even at room temperature. As for the formation of (I) by the application of benzenesulfonyl chloride to alkaline solution of thiamine, two routes can be considered; one of going through thiamine disulfide to from its O,O'-bis(benzene)-sulfonyl ester and the other of direct formation from O-benzenesulfonylthiamine.

(Received April 2, 1958)

前報で thiol 型 thiamine の -SH 基と benzenesulfonyl chloride (以下 BSC と略記) との反応を検討し, thiamine disulfide, O,O'-disulfonylthiamine disulfide を経て thiamine anhydride (I) の生成する反応経路を考察したが, 今回著者等は thiamine の -OH 基と BSC との反応性につき検討を加えた.

thiamine のアルコール基と BSC との反応では, O-benzenesulfonyl ester を生成し, これはアルカリ性で thiol 型 thiamine の O-benzenesulfonyl ester となるため, 閉環反応の起ることが予想される. アルカリによるこのような閉環反応は, 糖類においてよく研究され, 第一級のトシルオキシ基と同時に, 他に遊離の水酸基がアルカリに

(thiothiamine) (II) の O-sulfonyl ester (IV) を経て O-sulfonylthiamine (V) とする方法が考えられる。しかし前者では, thiamine がアルカリ性溶液あるいはピリジン中では, そのチアゾール核が開環するため, 多方向の副反応が考えられ好ましくない。そこで後者の反応を検討した。

thiothiamine (II) に ASC を室温あるいは, それ以上の温度で反応せしめると thiochrome (III) の生成が著しいが低温ではよくそのアルコール基と反応し, O-benzenesulfonylthiothiamine (IVa) O-*p*-tosyl-thiothiamine (IVb) あるいは O-methanesulfonylthiothiamine (IVc) を生成する。これ等はいずれも塩酸々性で過酸化水素酸化を行うと, それぞれ対応する O-sulfonylthiamine (Va, b, c) を与える。これとは別に前報で得た O-benzenesulfonylthiamine benzyl disulfide (VIa) を cysteine で処理しても O-benzenesulfonylthiamine (Va) が得られた。これ等 O-alkanesulfonylthiamine (V) は最初に予想した通り, アルカリ性で加温すると thiamine anhydride (I) が好収率で得られ, 反応液を酸性に戻してブロムシアン処理を行つても thiochrome 反応は全く陰性であつた。本反応は室温でも進行することが濾紙クロマトで認められた。以上 thiamine と BSC との反応において, thiol 型 thiamine の -SH 基, -OH 基と BSC との反応を検討したが, thiamine anhydride (I) の生成機構として, 前報で述べた thiamine disulfide, O,O'-disulfonylthiamine disulfide を通る経路と, 上述した O-sulfonylthiamine を経て直接生成する経路の何れもが考えられる。

この点に関しては目下更に検討中である。

終りに本研究に際し試料の点で御便宜を計られた武田研究所松川博士, ならびに元素分析を担当された本学部福田, 河野両氏に厚く感謝する。

実 験 の 部

3-(2-Methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl-4-methyl-5-(2-benzenesulfonyloxyethyl)-4-thiazoline-2-thione (IVa) thiothiamine 5 g をピリジン 50 cc に懸濁し, 氷と NaCl の寒剤で -5° に冷却しながら, BSC 4 g を徐々に加え, 約 10 分間激しく振盪したのち一夜 0° で放置すると, 反応液は次第に黄色澄明となる。これを大量の水水中に注加すると, 黄色の粘稠な油分が器壁に付着するが, 次第に結晶化。そのまゝ 5 時間低温で放置。濾取, 水洗, Et₂O 洗浄を繰り返す, EtOH, Me₂CO またはジオキサンから再結晶。淡黄色菊花状晶を得。収量 4.1 g。本品は 146° で黄変し始め, 167° で黄色に熔融分解。結晶を濾取した母液を低温で一夜放置し, 更に 0.1 g の反応生成物を得。C₁₈H₂₀O₃N₄S₃ 計算値 C 49.54, H 4.62, N 12.83, 実験値 C 49.74, H 4.66, N 12.50。

3-(2-Methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl-4-methyl-5-(2-*p*-tosyloxyethyl)-4-thiazoline-2-thione (IVb) thiothiamine 3 g をピリジン 30 cc に懸濁し, 冷却しながら *p*-tosyl chloride 2.4 g をピリジン 10 cc に溶かした液を加え, 時々振盪しながら, そのまゝ 0° で一夜放置。未反応の thiothiamine を濾去し, 上と同様に処理して得られた粗結晶を Me₂CO から再結晶。mp 172° (decomp) の淡黄色菊花状晶を得。本品は 165° で黄変し始める。収量 2.5 g。C₁₉H₂₂O₃N₄S₃ 計算値 C 50.64, H 4.92, N 12.44, 実験値 C 50.44, H 5.09, N 12.43。

3-(2-Methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl-4-methyl-5-(2-methanesulfonyloxyethyl)-4-thiazoline-2-thione (IVc) thiothiamine 2 g と methanesulfonyl chloride 1.6 g を上と同様に反応。 0° で一夜放置後, 未反応の thiothiamine を濾去して得た黄色澄明液を大量の水水中に注加して粗結晶 1.5 g を得。MeOH から再結晶。mp $151\sim 152^{\circ}$ (decomp) の無色針状晶。本品は 147° で黄変し始める。C₁₃H₁₈O₃N₄S₃ 計算値 C 41.69, H 4.84, N 14.96, 実験値 C 41.95, H 4.90, N 14.86。

O-benzenesulfonylthiamine chloride hydrochloride (Va) i) 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)-methyl-4-methyl-5-(2-benzenesulfonyloxyethyl)-4-thiazoline-2-thione (IVa) 3 g を 10% HCl 10 cc に溶解し, 30% H₂O₂ 3 g を加えかきまぜると, 発熱して反応し, 反応液は次第に黄色となる。 50° で 30 分間加温し, 反応を完結。脱色炭で処理し, 温時 BaCl₂ 飽和溶液を沈澱が生じなくなるまで加える。析出した BaSO₄ は遠心分離で除き, 濾液を脱色炭で再度処理して減圧濃縮し, 得られたシロップ状残渣に熱 EtOH を加えて放置。結晶析出。EtOH から数回再結晶。mp $206\sim 207^{\circ}$ (decomp) の淡黄色針状晶を得。収量 2 g。C₁₈H₂₂O₃N₄Cl₂S₂ 計算値 C 45.28, H 4.64, N 11.74, 実験値 C 44.98, H 4.65, N 11.65。

ii) O-benzenesulfonylthiamine benzyl disulfide (VIa) (mp $134\sim 135^{\circ}$ (decomp)) 1.8 g を水 50 cc に懸濁し, これに cysteine HCl 塩 0.8 g を加え, 50°C で 1 時間加温すると結晶が全く溶解し, 新たに無色の結晶が析出して泥状となる。冷後これを濾取し EtOH, つぎに Me₂CO で洗浄し, さらに酸とアルカリで精製し, mp $251\sim 255^{\circ}$ (decomp) の無色針状晶を得。本品は L-cystine と混融して変化を認めない。粗 L-cystine を濾別した反応液を減圧下に濃縮すると再び結晶が析出するので, 一夜冷所に放置後これを除き, 濾液を減圧濃縮して得られたシロップ状残渣に熱 EtOH 100 cc を加えて放置。結晶析出。mp $187\sim 190^{\circ}$ (decomp) を示すが, EtOH より再結晶を繰り返すと mp 206° (decomp) となり i) で得た物質と混融, 変化なし。

O-Tosylthiamine chloride hydrochloride (Vb) 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethyl)-4-methyl-5-(2-*p*-tosyloxyethyl)-4-thiazoline-2-thione (IVb) 2 g を上と同様に H_2O_2 処理して粗結晶 1.3 g を得。EtOH から再結晶。mp 218° (decomp) の淡黄色針状晶。 $C_{19}H_{24}O_3N_4Cl_2S_2$ 計算値 N 11.40, 実験値 N 11.28.

O-Methanesulfonylthiamine chloride hydrochloride (Vc) 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl-4-methyl-5-(2-methanesulfonyloxyethyl)-4-thiazoline-2-thione (IVc) 3 g を上と同様に H_2O_2 処理し粗結晶 2.2 g を得。EtOH から再結晶。mp 187° (decomp) の無色針状晶。 $C_{13}H_{20}O_3N_4Cl_2S_2$ 計算値 C 37.59, H 4.85, N 13.49, 実験値 C 37.45, H 4.87, N 13.65.

(Va), (Vb) または (Vc) より thiamine anhydride (I) の生成 (Va), (Vb) または (Vc) 0.5 g を水 15 cc に溶解し, 10% NaOH 溶液 1 cc を加えて, 50° に 30 分間加温したのち, 室温に放置。淡黄色鱗片状結晶が析出。濾取し EtOH から再結晶, mp 113°. 収量 0.3 g. 別に製した thiamine anhydride の標品と混融, 融点降下を認めない。

大阪大学薬学部

UDC 547. 835. 07

235. 高見沢 映, 林 貞男, 通 和夫: 2-Dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile と Acetamide との反応中間体について (Pyrimidine 誘導体の合成研究 第 11 報*)

Akira Takamizawa, Sadao Hayashi, and Kazuo Tori: Syntheses of Pyrimidine Derivatives. XI. Intermediates in the Reaction of 2-Dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitriles with Acetamide.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.**.)

Condensation of 2-dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile (I, II) and acetamide in ethanol affords 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyrimidine (VI) via 2,7-dimethyl-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine (V) but during the course of this reaction, formation of a reaction intermediate with absorption maximum at around 275 mμ was detected through ultraviolet spectrum. Attempt was made to isolate this intermediate and to determine its structure but neither its picrate nor hydrochloride could be isolated and this reaction mixture decolorized bromine. By introduction of dry hydrogen chloride gas to this solution, ethyl 2-methyl-3,4-dihydro-5-pyrimidinecarboxylate (X) and 2-methyl-4-amino-5-alkoxymethylpyrimidines (VIII, IX) were obtained. Catalytic reduction of (X) over palladium-carbon gave its tetrahydro compound (XIII), which is obtained by similar reduction of the 4-chloro compound (XII). It was assumed from these experimental facts that the structure of this intermediate is 2-acetamidomethylene-3-alkoxymethylpropionitrile (III, III') which was thought to have been formed by condensation after the nitrile group had been converted to imido ester type by dry hydrogen chloride gas. This pyrimidine condensation and formation of a dihydropyrimidine ring by hydrochloric acid is considered to be a new type of reaction.

(Received April 3, 1958)

著者らは前報*で 2-dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile (以下 acetal nitrile と略す) と acetamide との反応から 2,7-dimethyl-3,4-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine (V) が生成し, これを加水分解すれば 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyridine (VI) がえられることを明らかにしたが, その際この反応経過を紫外部吸収スペクトルを用いて追跡した結果から, この反応ではまず 275 mμ 附近に λ_{max} を示す反応中間体が生成することを報告した。今回このピリミジン縮合の反応機構を明らかにする目的で, 上記反応中間体について種々の検討を加えた。

* 第 76 回日本薬学会年会発表 (1956); 第 10 報: 本誌 78, 647 (1958).

** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.