3-[(2-Methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl]-4-(2-hydroxyethyl)-5-methylthiazolium chloride hydrochloride (XVI) (XV) 1 g を 5% HCl 10 cc に溶解し, 15% H₂O₂ 水溶液 2 cc とふりまぜ加温して酸化. BaSO₄ の沈殿が出なくなるまで BaCl₂ 溶液を加え, 汙過した汙液を減圧下に濃縮, EtOH を加えて結晶化させる. EtOH と少量の Et₂O とを用いて再結晶すると mp 231°(decomp) の針晶を得. C₁₂H₁₃ON₄SCl₂ 計算値 C 42.73, H 5.38, N 16.61, 実験値 C 42.78, H 5.49, N 16.43.

1-[(2-Methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)imidazole (III') (XVI) 0.6 g を中和後 28% NH₄OH 3 cc を加え, 室温に 15 日放置すると H₂S の発生が認められる. 減圧下に濃縮, ほとんど乾固後, EtOH を加えて無機分を除去, 汙液に AcOEt を加え析出晶を無水 EtOH と AcOEt とから再結晶. mp 162°(decomp). C₁₂H₁₇ON₅•H₂O 計算値 C 54.32, H 7.21, N 26.40, 実験値 C 54.62, H 7.37, N 26.30.

終りに終始御鞭撻を賜わった所長 桑田 智博士, 副所長 松川泰三博士に深謝し, 元素分析の労をとられた菅, 鈴木, 塚本, 柏木, 上田, 鍋倉の諸氏に感謝します.

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 577.164.11

116. 増田克忠: Thiamine の新化学反応について (3) Thiamine とアミン類との反応 (Vitamin B₁ および諸関係化合物の研究 第101報^{*1})

Katsutada Masuda: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. CI.

New Reaction of Thiamine. (3). On the Reaction of Thiamine with Amines.

(Research Laboratory, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*2})

Application of aliphatic primary amines to aqueous solution of the thiamine base at room temperature was found to effect desulfurization-substitution, as in previous work,¹⁾ to produce N-(1-methyl-2-alkylamino-4-hydroxy-1-butenyl)-N-[(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl]formamide (III) (cf. Table I) and its salt was found to be 1-[(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl]-4-(2-hydroxyethyl)-5-methylimidazolium salt (IV) (cf. Table II). This reaction did not take place with aromatic amines, secondary, or tertiary amines, and only thiothiamine and 2,7-dimethyl-5,6-dihydro-8-(2-hydroxyethyl)-6-formyl-9H-pyrimido[4,5-e]-1,4-diazepine were chiefly produced, as in the application of alkalis. Such conversion of thiazolium to imidazolium was not limited to thiamine and was also effected in 3-benzyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-thiazolium salt (V).

(Received July 25, 1960)

著者は先に thiol 型 thiamine はヒドラジン類, ヒドロキシルアミンなどのケトン試薬と反応して脱硫置換反応を行ない, それぞれ新規な化合物を生成し¹⁾, またアンモニアとも同様に反応してイミダゾール誘導体 (II) が生成することを知つた^{*1}. これらの事実からさらに生体内に存在するアミン類, あるいは薬剤として使用されるアミン類が生体内で thiamine の代謝にどのような影響を及ぼすかを知るため, まず各級アミン類から数種のものを選び, これらと thiamine との反応を試みた.

方法としては thiol 型 thiamine (I) の水溶液にそれぞれ第1級, 第2級, 第3級アミン類を加え, 室温に数日間放置してその生成物をしらべた. 第1級アミン類としてエチルアミン, プロピルアミン, ブチルアミン, へ

^{*1} 本研究は松川泰三: Vitamin B₁ および諸関係化合物の研究 (T. Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds) の一部である; 第100報: 本誌 81, 536(1961).

^{*2} Jusō-nishino-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) 増田: 本誌 81, 533(1961).

ブチルアミン, シクロヘキシルアミン, ベンジルアミン, フェネチルアミンなどの脂肪属アミンを使用した場合は徐々に硫化水素を発生し, 対応する脱硫置換生成物 (II) がそれぞれ得られた. その化学構造は前に報告^{*3} した thiamine とアンモニアとの反応で得られるイミダゾール体 (II) に, アルカリの存在下で対応するハロゲンアルキル (R: C₃H₇, CH₂C₆H₅) を作用させてもそれぞれ同一物 (II) (R: C₃H₇, CH₂C₆H₅) が得られることから, N-(1-methyl-2-alkylamino-4-hydroxy-1-butenyl)-N-[(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl) methyl]-formamide (III) と考えられる. これら塩基に塩酸または臭化水素酸を作用させると対応するイミダゾリウム塩 (IV) が得られ, (IV) はまたアルカリ処理によりもとの塩基 (III) を再生する. これら化合物の融点, ペーパークロマトグラフィー (PPC) の R_f 値などは Table I, II に総括した. (IV) は thiamine と異なり赤血塩によって螢光物質を生成せず, また (III) は 10% 水酸化ナトリウム溶液と加熱したとき 1 時間内外では分解されないが, 長時間では褐色化して分解される. 次にこれら塩基のうち (III) (R=CH₂C₆H₅, C₇H₁₅) にアンモニアの過剰を作用

Table I.

R	Formula	m.p. (°C)	R _f ^{a)}	Analysis (%)					
				Calcd.			Found ^{b)}		
				C	H	N	C	H	N
C ₂ H ₅	C ₁₄ H ₂₃ O ₂ N ₅ •H ₂ O	202	0.38	54.00	8.00	—	54.67	7.65	—
C ₃ H ₇	C ₁₅ H ₂₅ O ₂ N ₅ •H ₂ O	197	0.48	55.36	8.36	21.51	55.27	8.18	21.11
C ₄ H ₉	C ₁₆ H ₂₇ O ₂ N ₅ •1½H ₂ O	136	0.52	55.15	8.69	20.10	55.34	8.72	20.52
C ₇ H ₁₅	C ₁₉ H ₃₃ O ₂ N ₅ •H ₂ O	208	0.72	59.80	9.03	18.30	59.60	8.89	18.44
C ₆ H ₁₁	C ₁₈ H ₂₉ O ₂ N ₅ •2H ₂ O	212	0.56	56.37	8.67	18.26	56.23	8.43	18.06
CH ₂ C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N ₅ •1½H ₂ O	108	0.56	59.66	7.30	18.31	59.74	6.93	18.65
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ N ₅ •H ₂ O	213	0.57	61.99	7.54	18.08	61.83	6.98	17.99

a) Whatman No. 1, BuOH•AcOH•H₂O (4 : 1 : 5) upper layer, 24±2°, 18 hr.

b) Dried over P₂O₅, 70~80°, 3 hr.

Table II.

R	X	Formula	m.p. (°C)	Rf ^{a)}	Analysis (%)					
					Calcd.			Found ^{b)}		
					C	H	N	C	H	N
C ₂ H ₅	Cl	C ₁₄ H ₂₄ ON ₅ Cl ₂ ·H ₂ O	238	0.20	45.90	6.88	—	46.22	6.88	—
C ₃ H ₇	Br	C ₁₅ H ₂₅ ON ₅ Br ₂	252	0.34	39.92	5.38	15.52	39.55	5.67	15.19
C ₄ H ₉	Br	C ₁₆ H ₂₇ ON ₅ Br ₂	249	0.39	41.30	5.85	15.05	41.41	5.99	15.30
C ₇ H ₁₅	Br	C ₁₉ H ₃₂ ON ₅ Br ₂	224	0.72	45.06	6.37	13.83	44.57	6.30	13.48
C ₆ H ₁₁	Br	C ₁₈ H ₂₉ ON ₅ Br ₂ ·H ₂ O	282	0.45	42.46	6.13	13.76	42.66	6.40	13.67
CH ₂ C ₆ H ₅	Cl	C ₁₉ H ₂₅ ON ₅ Cl ₂ ·½H ₂ O	238	0.35	54.41	6.25	16.70	54.41	6.42	16.93
CH ₂ C ₆ H ₅	Br	C ₁₉ H ₂₅ ON ₅ Br ₂ ·H ₂ O	256	0.35	44.11	5.26	—	43.90	4.98	—
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	Br	C ₂₀ H ₂₇ ON ₅ Br ₂	243	0.41	46.79	5.32	13.70	46.39	5.33	13.76

a), b) See footnote to Table I.

用させたが、アルキルアミノ基とアミノ基との交換反応は全く行なわれず、原料の回収に止まり (III) から (II) が生じないことを知った。

次に第2級アミン類として芳香族アミン、例えばアニリンを用いると硫化水素は発生するが反応は 3-[(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl]-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-thiazoline-2-thione (thiothiamine) の生成に進み、その反応液を PPC で検べると 2,7-dimethyl-5,6-dihydro-6-formyl-8-(2-hydroxyethyl)-9H-pyrimido[4,5-e]-1,4-diazepine²⁾ (diazepine 体と略) も相当量を生成していることが判つた。しかし脂肪族第1級アミンに見られるような置換反応による生成物は認められなかつた。なおベンゼン核、あるいは異項環にアミノ基をもつ第1級アミンとして *p*-アミノ安息香酸、スルファニル酸、*p*-アミノベンゼンスルホンアミド、2-アミノピリミジンを用いた時もアニリンと同様の結果を示した。このように一般に Schiff 塩基を生成しやすい芳香族アミンが反つて脱硫置換反応を起こさず、単に thiamine にアルカリを作用させた場合と同様な反応^{2,3)} を示すことは興味深い。

第2級アミン類としてジエチルアミン、ピペリジン、モルホリン、第3級アミン類としてトリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルピペリジン、ジメチルアミノエタノール、トリエタノールアミンなどを用いて同様の条件下に作用させたときも反応速度に若干の差はあるが、いずれも thiamine にアルカリを作用させた場合と同様に、前者では diazepine 体、後者では thiothiamine を主生成物として両物質を生成し、置換生成物と思われるものは得られなかつた。なおこの際に thiochrome, thiamine disulfide の生成がわずかではあるが PPC で認められた。

このように thiamine はアンモニア^{*1} または脂肪族第1級アミン類によつて脱硫置換反応を行なうことから、

Table III. Paper Partition Chromatography of (V), (VI), and (VII)

Compd. No.	R	Rf ^{a)}
(V)		0.64~0.65
(VI)		0.70
<p>(VII)</p>	C ₃ H ₇ ^{b)}	0.78
	C ₇ H ₁₅ ^{b)}	0.88
	C ₆ H ₁₁ ^{b)}	0.84
	CH ₂ C ₆ H ₅	0.84
		0.58

a) See footnote to Table I. b) oil

2) 平野：本誌 77, 1007(1957).

3) 松川, 岩津：本誌 69, 550(1949); 70, 28(1950); 71, 455, 667(1951).

この反応が thiamine に特異なものかあるいは一般のチアゾリウム塩にひろく適用されるものであるかを確かめるために、3-benzyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium chloride (V) にアンモニアおよび脂肪族第 1 級アミン類を同様な条件下に作用させたところ、thiamine と同様に脱硫置換反応が起こつてそれぞれ (VI) (VII) が得られた。この場合プロピルアミン、ヘプチルアミン、シクロヘキシルアミンからの成績体は油状で結晶化しなかつたが、アンモニア、ベンジルアミン、2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine の場合は結晶体として得られた。

以上の結果を総括すると thiamine にアミン類を作用させた場合、脂肪族第 1 級アミン類ではアンモニアと同様に脱硫置換反応を行なうが、芳香族第 1 級アミン類および第 2 級、第 3 級アミン類は脱硫置換反応を行わず、アルカリと同様に thiothiamine と diazepine 体の生成へ反応は進むことが判り、また thiamine 以外のチアゾリウム体でもアンモニアまたは脂肪族第 1 級アミン類を作用させることによつて脱硫置換反応が起こり、1,3,4,5 位に置換基をもつイミダゾールの新合成法として利用できることが明らかになった。

実 験 の 部

Thiamine と脂肪族第 1 級アミン類との反応 thiamine·HCl 10 g に 2.4 g の NaOH を溶解した水溶液 50 cc を加え、さらにアミン類 2~3 mol を加えて室温に 2 週間放置。アミンが不溶性の場合はこの間に時々ふりまぜる必要がある。生成物の一般処理としては反応液を BuOH で 2 回抽出、抽出液を合わせて減圧下溶媒を留去、残留物を EtOH に加温溶解し脱色操作をくりかえしたのち EtOH 溶液を適量まで濃縮、温時白濁を生じるまで AcOEt を加え、冷所に放置して結晶化させる。必要に応じて EtOH または EtOH と AcOEt を用い再結晶をくりかえす。Table I に生成物の融点、元素分析値、Rf 値を示す。塩基に HCl または HBr を加えて酸性とし EtOH または Et₂O と AcOEt の混液を加えると対応する塩が析出する。これら塩の性状は Table II に一括した。いずれも赤血塩とアルカリによつて螢光物質を生成しない。

(II) とハロゲン化アルキルとによる (III) の生成 (II) の塩基 1 g を EtOH 15 cc に加温溶解しベンジクロライド 0.6 g と KOH·EtOH 溶液数滴を加えて加熱還流。溶液は淡黄色から黄色に着色。10 hr 反応後 EtOH と過剰のベンジクロライドを留去し、残留する黄色銹状物を EtOH に溶解、KOH·EtOH 溶液でアルカリ性にしたのち不溶の KCl を汙別、汙液を減圧下に濃縮、少量の水を加えて一夜放置し難溶の未反応物質 (II) を汙別除去。EtOH 溶液をほとんど乾固。EtOH と AcOEt とから脱色精製。mp 108°(decomp)。HCl 塩 mp 237°。これらはそれぞれ (III), (IV) (R: C₆H₅CH₂, X: Cl) と混融して融点降下を認めない。また (II) の 1 g と C₆H₅Br 0.7 g, EtOH 4 cc とを閉管に封入加熱しても同様に (III) (R: C₆H₅) が得られる。

Thiamine に対する芳香族アミン類の作用 thiamine·HCl 10 g に NaOH 2.4 g を溶解した水溶液 50 cc を加え、ついで aniline, 2-amino-pyrimidine, *p*-アミノ安息香酸, *p*-スルファニル酸または *p*-アミノベンゼンスルホンアミドなどの 2~3 mol を加えて室温に放置。H₂S を発生し 2~3 日後から針晶が析出。2 週間後析出物を汉別。EtOH から再結晶 mp 237°(decomp)。thiothiamine の標品と混融して融点の変化を認めない。汉液を BuOH で抽出、その濃縮残留物を PPC でしらべると Dragendorff (D) 試薬で橙赤色に呈色する前述の thiothiamine (Rf 0.60) の分別帯と D 試薬で橙色に呈色する diazepine 体 (Rf 0.52) に一致する分別帯が認められる。

Thiamine に対する第 2 級アミン類の作用 thiamine·HCl 10 g に NaOH 2.4 g を溶解した水溶液 50 cc を加え、Et₂NH, ピペリジン, モルホリンなどのそれぞれ 2~3 mol を加え室温に放置すると徐々に H₂S を発生。20 日後 BuOH で反応液を抽出し、その抽出液を留去した残渣を EtOH に加温溶解、AcOEt を加えると結晶が析出。汉取、水洗、mp 172°(decomp), Rf 値 0.52。混融試験および IR (Nujol) の結果、先に平野²⁾が得た diazepine 体と完全に一致。母液には PPC で thiothiamine の生成が認められる。

Thiamine に対する第 3 級アミン類の作用 thiamine·HCl 10 g に NaOH 2.4 g を溶解した水溶液 50 cc を加え同様に Me₃N, Et₃N, エチルピペリジン, ジメチルアミノエタノール, トリエタノールアミンのそれぞれ 2 mol を加えて室温に放置すると H₂S を発生して針晶が析出。2 週間後析出物を汉取水洗し、EtOH から再結晶、mp 237°(decomp), thiothiamine の標品と混融して融点の変化を認めない。また反応母液の PPC で diazepine 体と thiochrome, thiamine disulfide の少量の分別帯が認められる。

3-Benzyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazolium chloride (V) 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)thiazole とベンジクロライドとをベンゼン中で加熱還流。8 hr 後ベンゼン層を傾瀉して除き、下層の油に熱時 Me₂CO を加えてかきまぜると結晶化。汉取し EtOH と Me₂CO から再結晶、mp 140°。C₁₃H₁₆ONCl 計算値 C 57.87, H 5.98, N 5.20, 実験値 C 57.64, H 5.97, N 5.50。

1-Benzyl-4-(2-hydroxyethyl)-3-methylimidazole (VI) (V) 10 g と 28% NH₄OH 15 cc とをまぜて 20 日間放置。H₂S を発生し赤褐色油が析出。上層の水を除き油分を BuOH で抽出、溶媒を減圧下に留去し残渣を無水 EtOH に加温溶解、不溶の無機物を除き EtOH 溶液を脱色したのち濃縮し、濃厚溶液を室温に 10 日以上放置し自然蒸発させると針晶が析出。汉別し少量の EtOH·Et₂O 混液で洗う。mp 116°。C₁₃H₁₆ON₂ 計算値 C

72.19, H 7.45, N 12.95, 実験値 C 72.07, H 7.34, N 12.69.

N-Benzyl-N-[1-methyl-2-benzylamino-4-hydroxyl-1-butenyl]formamide (VII) (R: $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (V) 10 g を NaOH 1.5 g を溶解した水溶液 40 cc に加えた後, ベンジルアミン 5 g を加えてよくかきまぜ室温に放置. 析出する油層を 20 日後に分離し, EtOH に溶かし AcOEt を加えて析出する粉末性固体を数回くりかえし除去, 母液をほとんど乾固し, さらに熱EtOH に溶解, 脱色精製後 AcOEt を加えて冷所に保つと結晶が析出. EtOH と AcOEt から再結晶すると mp 93° の塩基を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 66.64, H 7.83, N 7.77, 実験値 C 66.56, H 7.71, N 7.68. HBr 塩: 1,3-dibenzyl-4-(2-hydroxyethyl)-5-methylimidazolium bromide (VIII) (R: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, X: Br) は mp 135° の鱗片晶. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{Br}$ 計算値 C 62.01, H 5.98, N 7.23, 実験値 C 61.97, H 5.98, N 7.18.

N-Benzyl-N-[1-methyl-2-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinylmethylamino)-4-hydroxy-1-butenyl]-formamide (VII) (R: $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$) (V) 10 g を 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine-HCl 8 g, NaOH 4.5 g を溶解した水溶液 50 cc に加え室温で 25 日間放置. H_2S を発生し油状物が析出. BuOH で抽出, 減圧下に溶媒を留去, 残留物を熱 EtOH に溶解し不溶物を除去. 脱色後 AcOEt を加えて冷所に放置すると結晶化. EtOH と AcOEt から再結晶, mp 132° . $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 58.29, H 7.47, 実験値 C 58.07, H 6.89. HBr 塩: 1-benzyl-3-[(2-methyl-4-amino-5-pyrimidinyl)methyl]-4-(2-hydroxyethyl)-5-methylimidazolium bromide (VIII) (R: $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3$, X: Br) は mp 248° (decomp) の鱗片晶で (IV) (R: $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, X: Br) とは位置異性体の関係にある. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ON}_5\text{Br}_2$ 計算値 C 45.80, H 4.85, N 14.05, 実験値 C 45.70, H 5.18, N 14.01.

本研究に当たり終始御鞭撻を賜わった所長 桑田 智博士, 副所長 松川泰三博士に深謝し, 元素分析を担当された 菅, 鈴木, 塚本, 柏木, 上田, 鍋倉の諸氏に感謝します.

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 577.164.11

117. 増田克忠: Thiamine の新化学反応について (4) Thiamine の
強アルカリ域における変化 その 1 (Vitamin B_1 および
諸関係化合物の研究 第102報^{*1})

Katsutada Masuda: Studies on Vitamin B_1 and Related Compounds. CII.
New Reaction of Thiamine. (4). Conversion of
Thiamine in Strong Alkalinity. (1).

(Research Laboratory, Takeda Chemical Industries, Ltd.^{*2})

Thiol-type thiamine forms a desulfurization-substitution product (II) by reaction with acetamidine but this reaction does not take place with guanidines due to their strong alkalinity and the product formed was a new compound, Substance X, $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$, obtained by application of 4 molar equivalents of sodium hydroxide to the thiamine salt (I). Application of 2~3 molar equivalents of sodium hydroxide to (I) produces thiothiamine or diazepine compound (III) and it is interesting that the reaction of (I) differs so markedly by the difference in the quantity of alkali. This chemical reaction was examined in thiazolium compounds other than thiamine and a compound of the same system as Substance X was found to be formed from thiazolium compounds with 2-hydroxyethyl group in 5-position by the action of strong alkali. Substance X is formed almost quantitatively by alkaline reaction of the diazepine compound (III) and 3-mercapto-5-hydroxy-2-pentanone (X).

(Received July 25, 1960)

前報^{*1}で thiamine とアミン類との反応について検討したが, 脂肪族第1級アミン類の場合のみケトン試薬¹⁾,

^{*1} 本研究は松川泰三: Vitamin B_1 および諸関係化合物の研究 (T. Matsukawa: Studies on Vitamin B_1 and Related Compounds) の一部である; 第101報: 本誌 81, 540(1961).

^{*2} Juso-nishino-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) 増田: 本誌 81, 533(1961).