



УДК 547.853

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТИАМИНА С ОКИСЬЮ ЭТИЛЕНА

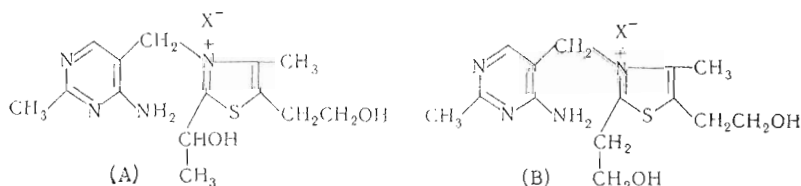
Поляченко В. М., Козлов Э. И.

Всесоюзный научно-исследовательский витаминный институт, Москва

Описаны реакции тиаминбромидов и бромгидратов тиаминбромидов с окисью этилена. Бромгидрат тиаминбромидов превращается в N-[[1-(2-оксиэтил)-2-метил-4-аминопиримидин-5-ил]метил]-N-[1-метил-2-(2-оксиэтилтио)-4-окси-1-бутен-1-ил]формамид. Тиаминбромид образует то же соединение и N-[(2-метил-4-аминопиримидин-5-ил)метил]-N-[1-метил-2-(2-оксиэтилтио)-4-окси-1-бутен-1-ил]формамид в молярном соотношении 1:1. Строение полученных соединений установлено методами ПМР, ИК- и УФ-спектроскопии.

Известно, что в ферментативных реакциях окислительного и неокислительного декарбоксилирования α -кетокислот, альдольного и ацилоинового синтеза коферментная активность тиаминдифосфата обусловлена его способностью присоединять электрофильные реагенты (альдегиды, α -кетокислоты) к атому углерода в положении 2 тиазольного цикла. Аналогично протекают химические реакции альдегидов и α -кетокислот с нефосфорилированным тиаминном. При этом образуются 2-(1-оксиалкил)-производные тиаминна. В частности, с ацетальдегидом получен 2-(1-оксиэтил)тиамин (А) [1, 2].

Пами исследовано взаимодействие тиаминна с окисью этилена, которая во многих реакциях проявляет электрофильные свойства. В этом случае можно было ожидать образования 2-(2-оксиэтил)тиаминна (В), если бы реакция с окисью этилена протекала так же, как с альдегидами, α -кетокислотами и некоторыми другими электрофильными реагентами. Однако в действительности имело место размыкание тиазольного цикла, которое сопровождалось S- и N-оксиэтированием. Подобные превращения тиаминна в литературе не описаны.



Настоящее сообщение касается взаимодействия бромгидрата тиаминбромидов (I) и тиаминбромидов (II) с окисью этилена в водной среде.

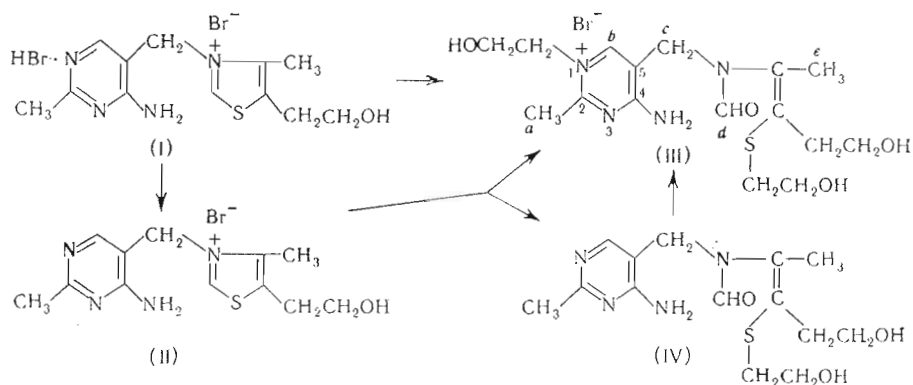
Соль тиаминна (I) вступает в реакцию с 1 или 3 молями окиси этилена в зависимости от соотношения реагирующих веществ. Если на нее действуют эквимолярным количеством окиси этилена, то последняя присоединяет бромистый водород с образованием этиленбромгидрилла [3] и не за-

трагивает структуру тиамина. В этом случае с выходом 81% получают соль тиамин (II). Реакция соединения (I) с избытком окиси этилена протекает таким образом, что тиазольный цикл размыкается и две молекулы окиси этилена вступают в молекулу тиамин. В результате образуется N-[[1-(2-оксиэтил)-2-метил-4-аминопиримидинийбромид-5-ил]метил]-N-[1-метил-2-(2-оксиэтилтио)-4-окси-1-бутен-1-ил]формамид (III) с выходом 71%. Третья молекула окиси этилена присоединяет бромистый водород.

При действии окиси этилена на соль тиамин (II) образуются соединение (III) и N-[(2-метил-4-аминопиримидин-5-ил)метил]-N-[1-метил-2-(2-оксиэтилтио)-4-окси-1-бутен-1-ил]формамид (IV) в молярном соотношении 1 : 1 с общим выходом 68%.

Соединение (III) получено также из (IV) реакцией с окисью этилена и бромноводородной кислотой в водном растворе.

Соединение (IV) было синтезировано ранее из натриевой соли тиольной формы тиамин действием на нее этиленхлоргидрина [4].



Таким образом, взаимодействие солей тиамин (I) и (II) с окисью этилена приводит к образованию производных тиольной формы тиамин (III) и (IV). Характерная особенность этого взаимодействия заключается в том, что размыкание тиазольного цикла происходит без добавления щелочного агента в среде, близкой к нейтральной (рН по более 8—8,5). До сих пор в литературе были описаны примеры синтеза производных тиольной формы тиамин, в которых тиамин переходит в тиольную форму под влиянием прибавляемой щелочи (в количестве не менее 2—3 эквивалентов) и затем вступает в реакцию с алкилирующим, ацилирующим или каким-либо другим реагентом. Таким общепринятым способом было синтезировано большое число S-алкил-, S-ацил- и S-алкилтиопроизводных тиольной формы тиамин. Некоторые из них обнаружили высокую B₁-витаминную активность и нашли практическое применение в качестве лечебных препаратов [5].

Соединение (III) существенно отличается химическим строением от известных, ранее синтезированных производных тиольной формы тиамин. Кроме заместителя у атома серы оно содержит заместитель у атома азота в положении 1 пиримидинового ядра, имеющего четвертичную структуру пиримидиния. Как показали исследования, проведенные в опытах на животных (белых крысах)*, производное тиольной формы тиамин (III) обладает B₁-витаминной активностью, близкой к активности самого тиамин. Поскольку витаминная активность производных тиамин обусловлена их способностью трансформироваться в организме животных в тиамин, производное (III), по-видимому, претерпевает такое же превраще-

* Исследования проводились сотрудниками Всесоюзного научно-исследовательского витаминного института Е. Д. Козаковой и В. М. Авакумовым.

Спектры ПМР производных тиамина и их пиримидиновых фрагментов

δ, м.д.; в скобках указано число протонов

Соединение	Г р у п п ы							остальные группы
	a	b	c	d	d'	e	e'	
(III)	2,68	8,03	4,57 (2)	8,05	—	2,05	1,90	2,53—2,73; 3,33—3,98(6); 4,20—4,38(2)
(IV)	2,36	7,86 (4)	4,49 (2)	7,96	8,25	2,05	1,86	2,36—2,69; 3,18—3,83(4)
(V)	2,38 (3)	7,95 (4)	4,40 (2)	—	—	—	—	1,08—1,33; 3,38—3,78(2)
(VI)	2,70 (3)	8,10 (4)	4,52 (2)	—	—	—	—	1,12—1,35; 3,43—4,03(4); 4,23—4,40(2)
(VII)	2,63 (3)	8,10 (4)	4,53 (2)	—	—	—	—	1,10—1,32; 3,43—3,83; 3,83

П р и м е ч а н и я. Сигналы a, b, c, d, d', e, e' в спектрах всех соединений и сигнал 3,83 м.д. в спектрах соединений (VII) — синглеты, сигналы 4,20—4,38 и 4,23—4,40 м.д. в спектрах соединений (III) и (VI) — триплеты. В спектрах соединений (III) сигналам 2,68 и 2,53—2,73 м.д. в сумме соответствует 7 протонов, сигналам b и d — 2 протона, e и e' — 3 протона. В спектре соединения (IV) сигналам 2,36 и 2,36—2,69 м.д. в сумме соответствует 7 протонов, сигналам d и d' — 1 протон, e и e' — 3 протона. В спектре соединения (VII) сигналам 3,43—3,83 и 3,83 м.д. в сумме соответствует 5 протонов. В спектрах соединений (V), (VI), (VII) сигналам 1,08—1,33; 1,12—1,35 и 1,10—1,32 м.д. перекрывающийся сигнал от трем-бутилола. Суммарная интенсивность сигналов d и d' в спектре соединения (IV) распределяется между ними приблизительно в соотношении 9:1. В том же соотношении распределяется суммарная интенсивность между сигналами e и e' в спектрах соединений (III) и (IV).

ние, несмотря на более глубокие изменения первоначальной структуры тиамин по сравнению с другими производными его тиольной формы. Результаты биологических исследований будут опубликованы отдельно.

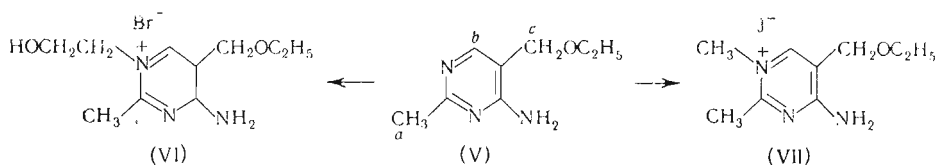
Строение полученных нами соединений установлено методами ПМР, ИК- и УФ-спектроскопии.

Спектры ПМР соединений (III) и (IV) хорошо согласуются с приписанной им структурой (см. таблицу). По сравнению с солями тиамин (I) и (II) в спектрах соединений (III) и (IV) наблюдается характерное, значительное по величине смещение сигналов протонов *c*, *d* и *e* в более сильное поле, обусловленное размыканием тиазольевого цикла и исчезновением его положительного заряда. В то же время химические сдвиги этих протонов соответственно имеют близкие значения в спектрах соединений (III), (IV) и описанных ранее производных тиольной формы тиамин [6, 7].

Спектр ПМР соединения (III) был записан при 4 и 34°, причем сигнал протонов *c* обнаружил чувствительность к изменению температуры. При более низкой температуре он был широкий, при повышении температуры сужался и принимал вид четко выраженного синглета (рис. 1). Аналогичная зависимость сигнала протонов *c* от температуры была отмечена ранее у производных тиольной формы тиамин. Изменение ширины сигнала (уменьшение ее с повышением температуры) было отнесено за счет существования водородной связи между аминогруппой пиримидинового ядра и N-формильной группой [6].

Синглеты протонов *d* и *e* в спектре соединения (IV) и протонов *e* в спектре соединения (III) сопровождаются слабыми одиночными сигналами *d'* и *e'*, отстоящими на расстояние 0,15—0,30 м. д. На долю слабого сигнала приходится ~10% суммарной интенсивности обоих сигналов. Такое же расщепление сигналов *d* и *e* наблюдалось в спектрах многих производных тиольной формы тиамин и было приписано затрудненному внутреннему вращению в амидной группировке >N-CHO [7].

С целью установления строения пиримидинового фрагмента соединения (III) из 2-метил-4-амино-5-этоксиметилпиримидина (V) были получены бромид 1-(2-оксиэтил)-2-метил-4-амино-5-этоксиметилпиримидиния (VI) и йодид 1-(2-оксиэтил)-2-метил-4-амино-5-этоксиметилпиримидиния (VII):



Ранее описаны примеры N-оксиэтилирования азотистых гетероциклов окисью этилена. В частности, 2-аминопиридин и 2-амино-4-метилтиазол взаимодействуют с окисью этилена таким образом, что 2-оксиэтильный остаток связывается с третичным атомом азота гетероцикла, но не с первичной аминогруппой. В результате были получены 1-(2-оксиэтил)-2-пиридонимин и 3-(2-оксиэтил)-4-метил-2-иминотиазолин [8—10].

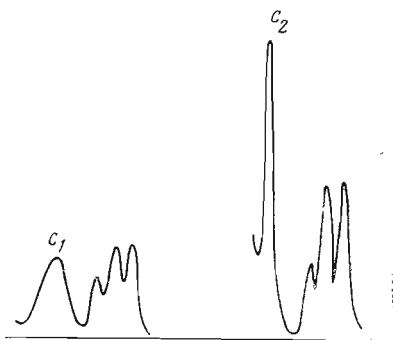


Рис. 1. Сигнал протонов *c* при 4° (*c*₁) и 34° (*c*₂) в спектре ПМР соединения (III). Рядом для сравнения показан триплетный сигнал группы $\text{-CH}_2\text{-N}^+\text{=}$. Растворитель D₂O

Известно также, что пиридин и окись стирола в присутствии йодистого водорода образуют смесь четвертичных солей — йодиды 1-(1-фенил-2-оксиэтил)- и 1-(2-фенил-2-оксиэтил)пиридиния [11].

Соль пиридиния (VI) получена нами действием на пиридин (V) окиси этилена в водном растворе в присутствии бромистоводородной кислоты.

Метилирование пиридиния (V) йодистым метилом проводили при нагревании в среде абсолютного этилового спирта. Полученному соединению приписана структура (VII) на основании известных литературных данных. Авторы, исследовавшие метилирование 4-аминопиридиния йодистым метилом в аналогичных условиях, показали, что 4-аминогруппа, оставаясь свободной, направляет метильный остаток к атому азота в положение 1 пиридинового цикла. В результате реакции были получены производные 1-метил-4-аминопиридиния. Производные 3-метил-4-аминопиридиния образуются в весьма незначительных количествах, если только вообще удается их выделить [12, 13].

В спектрах ПМР соединений (III)—(VII) сигналы протонов *a*, *b*, *c* представляют собой синглеты. Значения их химических сдвигов в спектрах четвертичных солей (III), (VI), (VII) и оснований (IV), (V) соответственно совпадают между собой. По сравнению с (IV) и (V) у соединений (III), (VI), (VII) протоны *a*, *b*, *c* дают сигналы в более слабом поле вследствие их дезэкранирования положительным зарядом четвертичного атома азота в пиридиниевом ядре.

В спектре соединения (VII) группе $\text{CH}_3-\overset{+}{\text{N}}=$ принадлежит синглет 3,83 м. д., у (III) и (VI) двум протонам группы $-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}=$ отвечает триплетный сигнал в более слабом поле 4,20—4,38 или 4,23—4,40 м. д.

Как и следовало ожидать для производных тиольной формы тиамина, соединения (III) и (IV) в области 2,53—2,73 или 2,36—2,69 м. д. дают расщепленные сигналы, которые своим происхождением обязаны метиленовой группе при двойной связи и группе $-\text{CH}_2\text{S}-$. Что касается сигналов шести протонов в области 3,33—3,98 м. д. в спектре соединения (III) и четырех протонов в области 3,18—3,83 м. д. в спектре соединения (IV), то они могут быть отнесены за счет соответственно трех и двух групп $-\text{CH}_2\text{O}-$, присутствующих в структуре этих соединений.

Этоксигруппа соединений (V)—(VII) дает сигналы в области 1,08—1,35 ($-\text{CH}_3$) и 3,38—4,03 м. д. ($-\text{CH}_2\text{O}-$). В спектре соединения (VI) в область 3,43—4,03 м. д. попадает также группа $-\text{CH}_2\text{O}-$ оксиэтильного остатка.

Из рассмотрения ИК- и УФ-спектров получены дополнительные доказательства химического строения синтезированных соединений.

В ИК-спектрах соединений (V)—(VII) в области 1700—1600 см^{-1} наблюдается сильная полоса (около 1670 см^{-1}) деформационных колебаний N—H первичной аминогруппы, другие полосы отсутствуют, если не считать полосы 1600 см^{-1} в спектре соединения (V) [14]. По литературным данным [15], в спектрах производных тиамина полоса деформационных колебаний N—H первичной аминогруппы появляется в интервале 1661—1637 см^{-1} . В спектре тиазольной формы тиамина (II) эта полоса сдвинута к 1670 см^{-1} , других полос вблизи нее не обнаружено; ближайшая к ней полоса, как и в спектре соединения (V), находится около 1610 см^{-1} . Соединения (III) и (IV), подобно другим производным тиольной формы тиамина [16], дают несколько полос поглощения в области 1700—1600 см^{-1} (1690, 1650, 1630 и 1680, 1660, 1610 см^{-1}), из них интенсивные полосы 1690, 1650 см^{-1} в спектре соединения (III) и 1680, 1660 см^{-1} в спектре соединения (IV) могут быть отнесены к деформационным колебаниям N—H первичной аминогруппы и к колебаниям C=O третичной амидной группы.

УФ-спектры соединений (III), (VI), (VII) обнаруживают близкое сходство между собой (рис. 2), максимум поглощения водных растворов расположен в интервале 251—254 нм, значения молярного коэффициента экстинкции близко совпадают (для (III) $\lg \epsilon$ равен 4,17, для (VI) и (VII) — 4,12 и 4,10). Чтобы исключить поглощение йодид-ионов в растворе соединения (VII), их осаждали нитратом серебра.

Сходство УФ-спектров позволяет приписать соединениям (III), (VI) и (VII) одинаковую структуру солей 1-алкил-4-аминопиримидиния, вытекающую из способа получения соединения (VII).

Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали на приборе «Hitachi R-20 А» (60 МГц) (Япония). В качестве внутреннего стандарта использовали *трет*-бутанол (τ 8,769 м. д.), растворитель D_2O , концентрация растворов 0,2 моль/л. ИК-спектры веществ в вазелиновом масле регистрировали на приборе UR-10 (ГДР) с призмой из NaCl. УФ-спектры снимали на приборе «Specord UV-Vis» (ГДР), растворитель — вода (бидистиллят), концентрация растворов $(3,8-4,6) \cdot 10^{-5}$ моль/л.

УФ-спектр соединения (VII) снимали, предварительно осадив из раствора йодид-ионы нитратом серебра, а избыток последнего — хлоридом натрия.

В работе были использованы бромгидрат тиаминбромид (фармакопейный) и 2-метил-4-амино-5-этоксиметилпиримидин (степень чистоты 90%) производства Белгородского витаминного комбината.

Реакция бромгидрата тиаминбромид (I) с эквимолярным количеством окиси этилена. К раствору 20 г (0,046 моль) соединения (I) в 40 мл воды, охлажденному до 5—10°, прибавляли 2,5 мл (2,2 г, 0,05 моль) жидкой окиси этилена и оставляли на несколько суток при той же температуре. Осадок отделяли, промывали ацетоном. Получали 10,8 г соединения (II). Маточный раствор упаривали досуха в вакууме при температуре не выше 60°. Остаток кристаллизовали из 5 мл воды. Осадок отделяли, промывали холодной водой и ацетоном. Получали дополнительно 2,1 г соединения (II). Выход 81%, т. пл. 163—164°, не дает депрессии температуры плавления в пробе смешения с образцом соединения (II), полученным нейтрализацией водного раствора соединения (I) аммиаком. Найдено, %: С 41,0; Н 5,4; Br 22,6; N 16,1; S 9,1. $C_{12}H_{17}BrN_4OS \cdot \frac{1}{2}H_2O$. Вычислено, %: С 40,7; Н 5,4; Br 22,6; N 15,8; S 9,1.

Реакция бромгидрата тиаминбромид (I) с избытком окиси этилена. К раствору 10 г (0,023 моль) соединения (I) в 40 мл воды, охлажденному до 5—10°, прибавляли 10 мл (8,8 г, 0,2 моль) жидкой окиси этилена и оставляли на 18 ч при комнатной температуре (25°) или на несколько суток при 5—10°. Раствор упаривали в вакууме при температуре не выше 60°. Остаток кристаллизовали из 30 мл абс. этанола. Выход соединения (III) 7,7 г (71%), т. пл. 188—189° (из 85%-ного этанола); λ_{\max} 253 нм ($\lg \epsilon$ 4,17). Найдено, %: С 40,5; Н 6,1; Br 17,3; N 12,1; S 6,6. $C_{18}H_{27}BrN_4O_4S \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 41,0; Н 6,2; Br 17,0; N 11,9; S 6,8.

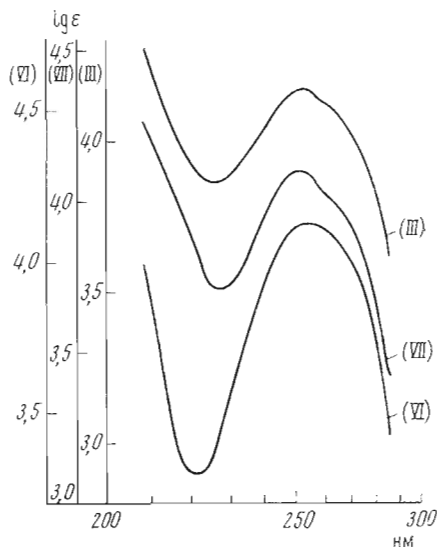


Рис. 2. УФ-спектры соединений (III), (VI), (VII) в воде

Реакция тиаминбромида (II) с окисью этилена. К 8 г соединения (II) в 40 мл воды, охлажденной до 5—10°, прибавляли 3,5 мл жидкой окиси этилена и оставляли на несколько суток при той же температуре до полного растворения соединения (II). Раствор упаривали в вакууме при температуре не выше 60°. Остаток кристаллизовали из 30 мл 90%-ного этанола. Выход соединения (III) 3,8 г (35%), т. пл. 188—189° (из 85%-ного этанола), не дает депрессии температуры плавления в пробе смешения с образцом соединения (III), полученным из соединения (I).

Маточный раствор после выделения соединения (III) упаривали. Остаток кристаллизовали из 10 мл абс. этанола. Выход соединения (IV) 2,5 г (33%), т. пл. 150—152° (из абс. этанола); $\lambda_{\text{макс}}$ 240, 281 (плечо) нм ($\lg \epsilon$ 4,03; 3,66), по данным работы [4], т. пл. 152—154°. Найдено, %: С 51,9; Н 6,9; N 17,3; S 9,7. $C_{14}H_{22}N_4O_3S$. Вычислено, %: С 51,6; Н 6,8; N 17,2; S 9,9.

Реакция соединения (IV) с окисью этилена. К раствору 0,8 г соединения (IV) в 4 мл воды, охлажденному до 5—10°, прибавляли 0,6 мл 40%-ной бромистоводородной кислоты и 1 мл жидкой окиси этилена, оставляли на несколько суток при той же температуре. Выделяли соединение (III), как описано выше. Выход 0,7 г (58%), т. пл. 187—188° (из 85%-ного этанола), не дает депрессии температуры плавления в пробе смешения с образцом соединения (III), полученным из соединения (I).

Бромид 1-(2-оксиэтил)-2-метил-4-амино-5-этоксиметилпиримидиния (VI). К раствору 4 г соединения (V) в 40 мл воды прибавляли 4 мл 40%-ной бромистоводородной кислоты и пропускали в него при температуре 5—10° газообразную окись этилена, получаемую испарением 10 мл жидкой окиси этилена. Реакционный раствор оставляли на несколько суток при той же температуре, затем упаривали в вакууме. Остаток кристаллизовали из 25 мл абс. этанола. Получали 2 г соединения (VI). Из маточного раствора дополнительно выделяли 1,6 г соединения (VI).

Выход 57%, т. пл. 145—147° (из абс. этанола), $\lambda_{\text{макс}}$ 254 нм ($\lg \epsilon$ 4,12). Найдено, %: С 41,0; Н 6,3; Br 27,1; N 14,4. $C_{10}H_{18}BrN_3O_2$. Вычислено, %: С 41,1; Н 6,2; Br 27,4; N 14,4.

Йодид 1,2-диметил-4-амино-5-этоксиметилпиримидиния (VII). К раствору 8,4 г соединения (V) в 15 мл абс. этанола прибавляли 6,5 мл йодистого метила, нагревали при кипении в течение 2 ч и охлаждали. Осадок отделяли. Выход соединения (VII) 11,1 г (79%), т. пл. 208—209° (из этанола); $\lambda_{\text{макс}}$ 251 нм ($\lg \epsilon$ 4,10). Найдено, %: С 34,6; Н 5,0; I 41,2; N 13,8. $C_9H_{16}IN_3O$. Вычислено, %: С 35,0; Н 5,2; I 41,1; N 13,6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березовский В. М. (1973). Химия витаминов, с. 376—433, «Пищевая промышленность», М.
2. Хайлова Л. С., Юркевич А. М., Северин С. Е. (1973) в сб. Коферменты (под ред. Яковлева В. А.), с. 256—290, «Медицина», М.
3. Окись этилена, под ред. Зимакова П. В., Дыменца О. Н. (1967), с. 98—101, «Химия», М.
4. Shirakawa K. (1954) J. Pharm. Soc. Jap., 74, 367—369; (1955) С. А., 49, 5438.
5. Колтунова В. И., Березовский В. М. (1973) в сб. Витамины и витаминные препараты (под ред. Яковлева В. А.), с. 6—41, «Медицина», М.
6. Kotera K. (1965) Chem. and Pharm. Bull., 13, 440—443.
7. Asahi Y. (1968) Ann. Rep. Takeda Res. Lab., 27, 58—69.
8. Малиновский М. С. (1961) Окиси олефинов и их производные, с. 300—301, Гсхимиздат, М.
9. Кнунянц И. Л. (1935) Докл. АН СССР, 1, 501—503.
10. Гольдфарб Я. Л., Прянишникова М. А. (1955) Ж. общ. химии, 25, 1003—1013.
11. King L. C., Berst N. W., Hayes F. N. (1949) J. Amer. Chem. Soc., 71, 3498—3500.
12. Curd F. H. S., Richardson D. N. (1955) J. Chem. Soc., 1850—1853.
13. Curd F. H. S., Richardson D. N. (1955) J. Chem. Soc., 1853—1858.
14. Беллами Л. (1963) Инфракрасные спектры сложных молекул, с. 366—369, 406, Изд-во иностр. лит., М.
15. Ока Y., Yoshioka K., Hirano H. (1967) Chem. and Pharm. Bull., 15, 119—122.
16. Турсин В. М., Иванова Е. А. (1965) Ж. орган. химии, 1, 1151—1153.

Поступила в редакцию
25.VIII.1975

INTERACTION OF THIAMINE WITH ETHYLENE OXIDE

POLYACHENKO V. M., KOZLOV E. I.

All-Union Institute for Vitamin Research, Moscow

The reactions of thiamine bromide and thiamine bromide hydrobromide with ethylene oxide have been described. Thiamine bromide hydrobromide is converted to 4-amino-1-(2-hydroxyethyl)-5-[[N-(4-hydroxy-2-[(2-hydroxyethyl)thio]-1-methyl-1-butenyl]-formamido)methyl]-2-methylpyrimidinium bromide. Thiamine bromide yields the same compound and N-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-N-[4-hydroxy-2-[(2-hydroxyethyl)thio]-1-methyl-1-butenyl]-formamide in molar ratio 1 : 1. The structures of the compounds obtained were confirmed by NMR, IR and UV methods.
