24. 松川泰三, 万木庄次郎: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第 40 報*)

Allithiamine の化学変化について

Taizo Matsukawa and Shojiro Yurugi: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XL. Chemical Change of Allithiamine.

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

前報で allithiamine の塩酸分解及び還元を行い, その生成物を究明して allithiamine の構造を確定し, 更にこれはニシキ中の二次的成分である allicin と thiol 型 B₁ との反応により生成したものであることを明らかにした. 本報では allithiamine の加熱並びにアルカリ性域における変化について述べる.

曾て Zima 等¹⁾ は B₁-disulfide (I) をエチレングリコール中で加熱すると thiochrome (II) 及び 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazolone-(2) (B₁-thiazolone) (III) と推定される物質が生成すると報告した. その後 Sykes²⁾ 及び松川等³⁾ は B₁-thiazolone (III) を別の方法で合成し, これが B₁-disulfide (I) の加熱処理により生成したものとよく一致することを認めた. 著者等は B₁-disulfide (I) と同系列に属する allithiamine (IV) もこれと類似の変化をするのではないかと考え, その加熱処理を試みた.

allithiamine (IV) をエチレングリコール或いはシクロヘキサノールの溶媒中で加熱すると allyl mercaptan の臭気を放ちながら分解し, 褐色に着色する. この反応液につき paper partition chromatography (PPC) を行い, その生成物を検べた結果 thiochrome (II) 及び 3-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazole-2-thione (SB₁) (V) と予想される分別帯が認められた. そこで allithiamine (IV) のやや多量を用い, 加熱生成物の分離を行つたところ thiochrome (II) 及び SB₁ (V) 共に結晶として捕捉することができ, 混融試験並びに元素分析の結果からこれ等を確認した. なおこの際 allyl mercaptan の他に diallyl disulfide も生成することが分つた.

* 第 39 報: 松川, 万木: 本誌 72, 1616 (1952). ** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) Zima, Williams: Ber. 73, 941 (1940).

2) Sykes, Todd: J. Chem. Soc. 1951, 534; Sykes: Ibid. 1951, 2507.

3) 松川, 岩津: Science 115, 213 (1952); 本誌 72, 369 (1952).

以上のように allithiamine (IV) の加熱による変化は B_1 -disulfide (I) の場合とよく似ているが、前者からは SB_1 (V) が生成し、後者からは B_1 -thiazolone (III) が生成することは極めて興味あることで、これ等の生成機構に関しては未だ明らかでないが、曾て著者等⁴⁾ が認めた B_1 の空気酸化による SB_1 (V) の生成機構と相当関連の深いものではないかと思う。

先に Zima 等¹⁾ は B_1 -disulfide (I) をアルカリ性の溶液中で加熱すると B_1 (VI) が生成すると報告しているので著者等は allithiamine (IV) について同様の実験を行つた。先ず PPC によつて allithiamine (IV) を pH 8 の溶液中で 60°, 2.5 時間加熱した場合の変化を予試験的に検べたところ多量の B_1 (VI)、微量の thiochrome (II)、 B_1 -thiazolone (III) 及び SB_1 (V) が検出された。なお pH 9 の場合も pH 8 の時と殆んど同様の結果を得た。そこで allithiamine (IV) のやや多量を用いてこれ等生成物の分離を試みた。allithiamine (IV) をアルカリ性の溶液で加熱すると最初に allyl mercaptan の離脱が認められ、更にこの反応液を種々処理すると B_1 (VI)、thiochrome (II) 及び SB_1 (V) が何れも結晶として得られ、これ等の生成を確認することができた。しかし B_1 -thiazolone (III) は分離が困難で、これを捕捉し得なかつた。

以上の結果から allithiamine (IV) はアルカリ性溶液で、 B_1 -disulfide (I) と同様に大部分 B_1 (VI) になることが分つたが、この他に thiochrome (II)、 SB_1 (V)、 B_1 -thiazolone (III) の生成が認められた。これ等は allithiamine (IV) から直接生成したとも考えられるが、先に⁵⁾ アルカリ性溶液中で B_1 から何れの化合物も生成することが証明されているので、一旦生成した B_1 から二次的に変化したものとも考えられる。

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及び所長桑田智博士に深謝する。また元素分析を担当された菅、鈴木、小林の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

Allithiamine の加熱処理 a) Paper partition chromatography による生成物質の検索** allithiamine 0.1 g をシクロヘキサノール 3 cc に溶解し 150° の金属浴中で 30 分間加熱すると溶液は褐色となる。減圧下に乾固し、残留物を 5%酢酸水に溶解し、この一部について前報と同様の条件下で PPC による検索を試みた。その結果先ず紫外線下に照射して Rf 0.47~0.49 に強い螢光像を認めた。これはその特異な紫色の螢光から thiochrome と推定した。又 Dragendorff 試薬 (D 試薬) により Rf 0.71~0.73 に僅かの朱紅色呈色像を検出。これは別にブロムシアン試薬 (B 試薬) と加熱後アルカリ試薬 (A 試薬) をかけると、紫外線下に明らかな紫色の螢光を放つので、 SB_1 であろうと推定した。以上の二つ以外の像は検出されなかつた。

b) 生成物質の捕捉と確認 allithiamine 0.5 g をエチレングリコール 2 cc に溶解し 5 分間沸騰させると溶液は直ちに褐色となる。その際冷却器の上端から逸出する気体を認めた。これは鉛糖紙を黒変し又その特異臭から allyl mercaptan と思われる。冷後少量の水を加えると褐色の結晶が析出する (収得量 120 mg)。水から再結晶し無色針状晶 (mp 238~239° (decomp)), B_1 -thiazolone (mp 232~233° (decomp)) との混融試験では 213° に降下し、既知の SB_1 (mp 239° (decomp)) との混融では何等変化を起さなかつた。又元素分析値の一致することから本品は SB_1 であることが確認された。C₁₂H₁₆ON₄S₂ 計算値 C 48.62, H 5.44, N 18.90, S 21.64, 実験値 C 48.80, H 5.25, N 18.98, S 21.63。

次に粗 SB_1 を汙別した汙液をエーテルで抽出し、得られた黄色のエーテル溶液を乾燥後減圧下に乾固して油分 40 mg を得。本品のアルコール溶液はアルカリ性ニトロプルシッドナトリウム溶液では呈色しないが、予め塩酸と亜鉛末で還元すると紫紅色に呈色する。又その特異な臭気から diallyl disulfide であると思われる。エーテル抽出後の水層母液を減圧下に乾固し冷却しながら器壁を磨擦すると褐色の結晶が析出 (収量 113 mg)。水から再結晶し mp 227~229° (decomp) の黄緑色針状結晶となり、イソブタノール溶液は強い紫色の螢光を放ち thiochrome (mp 229° (decomp)) との混融試験では変化せず、又元素分析値の一致から thiochrome であることが分つた。C₁₂H₁₄ON₄S 計算値 N 21.36, 実験値 N 21.50。

Allithiamine のアルカリ性溶液中における変化 a) Paper partition chromatography による pH 8 における生成物質の検索 allithiamine 0.1 g を 99% アルコール 50 cc 及び水 7 cc の混液に溶解し、10% 水酸化ナトリウム溶液で pH 8 とし 60° の浴温中で、ときどき pH を 8 に調整しながら 1 時間加熱すると溶液は淡褐色に着色する。次に減圧下にアルコールを留去して得た残留物を 5%酢酸水に溶解し、先と同様の条件下で PPC による検索を試みた。その結果多量の B_1 (Rf 0.34)、微量の thiochrome (Rf 0.44~0.45) と B_1 -thiazolone (Rf 0.6~0.61) 及び極めて微量の SB_1 (Rf 0.7~0.72) 等を検出した。

b) pH 9 における生成物質の捕捉と確認 予め PPC によつて pH 9 のときの生成物質を検索したが、上

4) 松川, 岩津: 本誌 70, 28 (1950)。

5) 松川, 万木: 本誌 72, 1616 (1952)。

** Paper partition chromatography の展開条件及び検出試薬は第 37 報 (本誌 72, 1599 (1952)) 参照。

記 pH 8 の場合と同じだったので更に生成物質の捕捉を試みた。allithiamine 1 g を純アルコール 10 cc に加温して溶解し、2%のナトリウムエチラートのアルコール溶液で pH 9 とし水浴上に 10 分間加熱し還流すると溶液は紅色を経て褐色となり thiochrome の螢光を放つようになる。加熱中 allyl mercaptan 臭を認め又溶液はニトロプルシッドナトリウム溶液で紫紅色を呈する。冷後アルコール性塩酸を加えて酸性とし一夜放置すると器壁に結晶が析出するので、これを汙取して 165 mg の結晶を得。これは B₁ 塩酸塩と thiochrome 塩酸塩との混合物で更に 99%アルコールから数回再結晶し B₁ 塩酸塩の無色鱗片状晶を得。mp 243° (decomp) を示し B₁ 塩酸塩と混融して変化を認めなかつた。

又先に結晶を汉別したアルコール性塩酸汉液を減圧下に乾固し水を加えて溶解した後クロロホルムで抽出。次に抽出後の水層を炭酸水素ナトリウムでアルカリ性になると結晶が析出。これを汉取して褐色粉末状の結晶 197 mg を得た。水から再結晶すると mp 237~238° (decomp) の無色針状晶となり、既知の SB₁ と混融して変化を認めなかつた。SB₁ の結晶を汉別したアルカリ性汉液を多量のイソブタノールで抽出し、減圧下に乾固して得た残留物を水から再結晶し黄緑色針状結晶 (mp 227~228° (decomp)) が得られ、thiochrome と混融して変化せず、更にイソブタノール抽出後の水層は、再び稀塩酸で酸性とした後、減圧下に乾固し、94%アルコール 5 cc を加えて不溶の無機物質を除き、汉液を処理すると B₁ 塩酸塩 (mp 241~242° (decomp)) の無色針状晶 48 mg を得。なお PPC によつて検出された B₁-thiazolone は結晶として捕捉することができなかつた。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Heating of allithiamine (IV) in solvents of high boiling point, such as ethylene glycol and cyclohexanol, results in the formation of thiochrome (II), 3-[2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-(5')]-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazole-2-thione(SB₁)(V), allyl mercaptan, and diallyl disulfide. The heating of (IV) in aqueous alkali solution results in the formation of allyl mercaptan, thiamine (VI), (II), and (V). In these cases, the formation of thiamine-thiazolone (III) was detected by the paper partition chromatography but it could not be isolated in a crystalline form.

(Received October 8, 1952)

25. 富松祥郎：ラセミ-C-bis(Nor)エメチンの合成

ベンゾキノリチン誘導体の合成研究 (第 19 報*)

Yoshio Tomimatsu : Synthesis in the Benzoquinolizine

Group. XIX.* Syntheses of *rac*-C-bis(Nor)emetine.

(Meiji College of Pharmacy**)

エメチンの化学構造に関しては最近 Robinson¹⁾ が新しい推定式を提出し該推定式は引続き Battersby, Oppenshaw²⁾ により分解的に立証され、ここに久しきにわたる疑問は解決したが、かつて提出された Pyman 式に準拠して合成されたる数々の化合物が薬理的に見てエメチン作用甚だ微弱なるか、或は殆んど之を欠くものであつたに鑑み、ここに新たに判明せる構造に関連する化合物、換言すれば一般に benzoquinolizine 核の 7 位に塩基性側鎖を有する一連の化合物とエメチン作用との関係は興味ある問題で之に関しては既に菅沢併びに鈴田³⁾ により 7-aminobenzoquinolizine 誘導体の合成が報告せられているが、著者は今回 emetine (I) の benzoquinolizine 核に於ける 6 位の ethyl 基を欠く表題の化合物 (II) を合成し得たので、ここに報告する。本合成の原料として著者は methanetriacetic acid (VII) を選んだ。本物質に関しては古く Thorpe, Wood⁴⁾ の記載もあるが、原料合成に採用し得るものは Ingold 併びに協力者⁵⁾ の報告と Kohler, Reid⁶⁾ のそれで、追試

* 菅沢重彦：ベンゾキノリチン誘導体の合成研究 (第 19 報) Shigehiko Sugawara : Synthesis in the Benzoquinolizine Group. XIX. 第 18 報：本誌 72, 1277 (1952).

** Tanashi, Kitatama-gun, Tokyo-to.

1) Robinson : Nature 162, 524 (1948).

2) Battersby, Oppenshaw : J. Chem. Soc. 1949, 3207.

3) 菅沢, 鈴田 : 本誌 71, 1159 (1951).

4) Thorpe, Wood : J. Chem. Soc. 103, 1851(1913).

5) Ingold, et al. : J. Chem. Soc. 123, 2964(1923). 6) Kohler, Reid : J. Am. Chem. Soc. 47, 2803 (1925).