れれば更に亜硫酸ソーダを加え、以下交互に加えて最後に塩酸の過剰を加えて2時間放置後析出結晶をとる。希アセトンより針状, mp 291~292° (incorr). 収量 500 mg. C₂₆H₃₀O₉ 計算値 C 64.19, H 6.17, 中和当量=分子量 486, 鹼化当量 243, ラクトン当量 486, 実験値 C 64.13, 64.19, H 6.05, 6.25, 中和当量 473, 鹼化当量 237, ラクトン当量 496.

熊本大学薬学部

Summary

Two new derivatives of limonin have been obtained. One is dihydrolimonin, C₂₆H₃₂O₈, m.p. 273~274°, $[\alpha]_D^{25}$: +25°, obtained by the reduction of limonin with amalgamated sodium, and the other, dehydrolimonin, C₂₆H₂₈O₈, m.p. 312°, $[\alpha]_D^{25}$: -133.6°, by oxidation with iodine. Limonin also gives an ordinary oxime, m.p. 255°. Although limonin, dihydrolimonin, and dehydrolimonin give positive Molisch reaction, Emerson's limonilic and dehydrolimoninic acid give negative reaction, showing that they no longer possess the furan nucleus in their molecules.

(Received February 11, 1954)

97. 白川研藏：チオエーテル型 Vitamin B₁ 誘導体について

(Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第54報*)

Kenzo Sirakawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LIV.

Thioether-type Thiamine Derivatives.

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

現在までに知られているチオール型 B₁ の誘導体は大別して disulfide 型化合物, S-アシル化合物およびチオエーテル化合物の3種類に分類することが出来る。これら3群の誘導体中チオエーテル型の化合物としては Todd 等¹⁾ の合成した *p*-nitrobenzyl 体 (I), methyl 体 (II) 及び松川等²⁾ が先に得た 2,4-dinitrophenyl 体 (III) の3種が知られているに過ぎず、而もこれ等のチオエーテル型化合物の B₁ 作用その他の生理作用については何等報告されていない。

松川等は先に disulfide 型化合物である allithiamine およびその同族体³⁾, 更に S-アシル化合物⁴⁾ を合成し、これ等がいずれもすぐれた B₁ 作用を示すことを述べたが、今回著者は数種のチオエーテル型化合物の合成を試みた。

合成法は何れも B₁ 塩酸塩あるいは O-benzoyl B₁ ブロム水素酸塩に約3molの水酸化ナトリウムを作用させてこれ等のチオール型化合物 (IV: R'=H または IV: R'=COC₆H₅) のナトリウム塩とし、これにハロゲン化合物を反応させるもので、ハロゲン化合物としてはエチレンクロロヒドリン、モノクロル酢酸、ブロムアセトンお

* 松川泰三: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第54報). Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LIV. ** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) Sykes, Todd: J. Chem. Soc. **1951**, 534.

2) 松川, 岩津: 本誌 **70**, 224 (1950).

3) 松川, 万木: 本誌 **72**, 1602, 1616 (1952); 松川, 川崎: 本誌 **73**, 216 (1953); 松川, 岩津, 川崎: 本誌 **73**, 497 (1953); 川崎: 本誌 **73**, 712 (1953); 川崎, 野口: 本誌 **73**, 1307 (1953).

4) 松川, 川崎: 本誌 **73**, 705 (1953).

よび *p*-nitrophenacyl bromide の 4 種を使用し、次の 5 種類の誘導体を得た。

2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-hydroxyethylmercapto-5'-hydroxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (V)

2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-hydroxyethylmercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (VI)

2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-carbohydroxymethylmercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (VII)

2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-acetylmercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (VIII)

2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-*p*-nitrophenacylmercapto-5'-hydroxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (IX)

なお別にチオール型 O-benzoyl B₁ のナトリウム塩にクロル炭酸エチルを作用させ S-アシル型化合物である 2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-carbethoxymercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (X) をも合成した。

(V) R = -CH₂CH₂OH, R' = H

(VII) R = -CH₂COOH, R' = -COC₆H₅

(IX) R = -CH₂CO- , R' = H

(VI) R = -CH₂CH₂OH, R' = -COC₆H₅

(VIII) R = -CH₂COCH₃, R' = -COC₆H₅

(X) R = -COOC₂H₅, R' = -COC₆H₅

以上 5 種のチオエーテル型化合物並びに S-アシル体 (X) は何れもチオクロム反応陰性であるが、これ等に少量の水酸化ナトリウム液を添加して 60° 前後に暫時加温後チオクロム反応を検べると (X) 及び (IX) は強陽性、(VIII) は僅かに陽性で、(VII)、(VI) および (V) は少なくとも通常光の下ではチオクロムの螢光を認めることができなかった。

これ等 6 種の新化合物は十姉妹の B₁ 欠乏症予防試験の結果、(X) は定量的力価は未定であるが、若干の効果を示したが、他は何れも B₁ 作用を示さなかった。なお詳細な生物学的研究については追つて担当者より報告される予定である。

終りに生物学的研究を担当された鈴置二郎氏、並びに元素分析を実施された分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

2-Methyl-4-amino-5-[N-(3'-hydroxyethylmercapto-5'-hydroxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (V) 16%の水酸化ナトリウム 5 cc に B₁ 塩酸塩 2 g を加えて溶解すると暫時にして結晶が析出して泥状となる。これにエチレンクロヒドリン 0.5 cc を加え水浴上で 40~50° に 30 秒間加温すると結晶は溶消し均一な溶液となる。室温で暫時放置すると次第に無色針状結晶が析出するからこれを濾取し、約 300 cc の酢酸エチル、更に少量のアルコール含有の酢酸エチルから再結晶すると mp 152~154° の無色針状結晶。収量 1.2 g。水、熱アルコールに易溶、エーテル、ベンゾールに難溶、チオクロム反応陰性。C₁₄H₂₂O₉N₄S 計算値 C 51.51, H 6.79, N 17.17, 実験値 C 51.37, H 6.65, N 17.45。

2-Methyl-4-amino-5-[N-(3'-hydroxyethylmercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (VI) 11%の水酸化ナトリウム 10 cc に冷時 O-benzoyl B₁ ブロム水素酸塩 4 g を溶解し、次いでエチレンクロヒドリン 0.8 cc を注入して室温 (20°) に半日間放置。器壁をガラス棒で摩擦すると微細な無色針状結晶が析出してくる。1 夜水冷後結晶を濾取。mp 161~165° の粗結晶 1.1 g を得。30%アルコールから再結晶すると mp 168~170° の無色針状結晶。水に冷時難溶、酢酸エチルに熱時かなり溶解し、メタノール、アルコールに易溶、希塩酸に可溶、チオクロム反応陰性。C₂₁H₂₆O₄N₄S 計算値 C 58.59, H 6.09, N 13.02, 実

驗値 C 58.81, H 6.18, N 13.29.

2-Methyl-4-amino-5-[N-(3'-carbohydroxymethylmercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (VII) 水酸化ナトリウム 1.2 g, 水 25 cc の溶液に O-benzoyl B₁ ブロム水素酸塩 5.3 g を溶解し, 室温で 1.5 時間放置後, モノクロル酢酸 1 g を 10%水酸化ナトリウム 4.5 cc に溶解した液を注入す. 反応液は pH 9 前後を示すが 1 夜放置すると pH 7.8 となる. これに希塩酸を滴下して pH 5.8 とし, 析出した飴状物をガラス棒で摩擦すると次第に結晶性の粉末となるからこれを汙取水洗. 粗結晶 2.6 g を得. 94 %アルコールで再結晶すると mp 177~178° の無色プリズム結晶. 水に難溶, 希アルコールに熱時かなり易溶, チオクロム反応陰性. C₂₁H₂₄O₅N₄S 計算値 C 56.75, H 5.44, N 12.61, 実験値 C 56.90, 57.02, H 5.65, 5.61, N 12.65.

2-Methyl-4-amino-5-[N-(3'-acetonylmercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (VIII) 3%水酸化ナトリウム 40 cc に O-benzoyl B₁ ブロム水素酸塩 5.3 g を溶解し, これを水と食塩との寒剤で冷却した後予めブロムアセトン 1.4 g をエーテル 5 cc に溶解した液を一度に注入してふりまぜると飴状物が析出. 更に時々ふりまぜながら冷却を続行すると飴状物は次第に固化し, 粘稠な結晶性物質となる. 1 夜放置後これを集め希アルコールから 2 回脱色再結晶を行い粗結晶 1.9 g を得. これをベンゾール・リグロイン混液から 1 回, 希アルコールから 3 回再結晶を行うと mp 116.5~118.5° の帯褐色長板状結晶. チオクロム反応陰性であるが, 数 mg をアルコールに溶解し少量の水酸化ナトリウム液を加えて 60° に約 10 分間加温後チオクロム反応を検べると僅かに陽性を示す. C₂₂H₂₆O₄N₄S 計算値 C 59.71, H 5.92, N 12.66, 実験値 C 59.99, H 5.90, N 12.41.

2-Methyl-4-amino-5-[N-(3'-p-nitrophenacylmercapto-5'-hydroxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (IX) 乳鉢中 8%水酸化ナトリウム液 5 cc に B₁ 塩酸塩 1 g を溶解して室温に 1 時間放置した後氷冷して 5° に保ち, これに p-nitrophenacyl bromide の細末 0.8 g を加え, 乳鉢で 15 分間かきまぜると反応液は濃赤色を呈す. 次に 3 時間放置後水 5 cc を加え酢酸で pH 7 とし不溶の結晶を集める. 黄褐色の粗結晶 1.2 g を得. これをアセトンに溶解し, 脱色炭を加えて汙過後水を少量ずつ滴下し最初に析出する暗赤褐色の樹脂様物質を除いた後多量の水を加えて析出する結晶を集め, アセトン含有の水, 次に酢酸エチルから再結晶すると mp 118~122° (100° 前後で少し収縮) の黄色針状結晶. 本品は 60° 前後で減圧乾燥すると 1 分子の結晶水を含有す. アルコール, アセトンに熱時易溶, 水, ベンゾールに熱時少しとける. チオクロム反応陰性であるが, 希薄な水酸化ナトリウムとともに 60° に加温すると次第に溶解して赤褐色を呈するが, 加温を続行すると褪色して殆ど無色となり, チオクロム反応は陽性に転ずる. C₂₀H₂₃O₅N₅·H₂O 計算値 C 51.83, H 5.44, N 15.11, 実験値 C 51.79, 51.89, H 5.47, 5.45, N 14.98, 14.72.

2-Methyl-4-amino-5-[N-(3'-carbethoxymercapto-5'-benzoxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminomethylpyrimidine (X) O-benzoyl B₁ ブロム水素酸塩 3 g を 4%水酸化ナトリウム 20 cc に溶解し, 室温で 1 時間放置後氷冷して 5° に保ち, これにクロル炭酸エチル 0.7 g を数回に分けて加え強くふりまぜると粘稠なゴム状物質が生ずる. 時々かきまぜながら 1 時間氷冷後エーテル 10 cc を加えてガラス棒で摩擦するとゴム状物質は次第に結晶性となる. これを汉取し水及びエーテルで洗い粗結晶 2.3 g を得. 希メタノールで数回再結晶すると mp 141~142° の無色プリズム結晶. 収量 1.7 g. 本品はアルコール, メタノールに易溶, 酢酸エチル, ベンゾールとも熱時かなり易溶. チオクロム反応陰性であるが, アルコール溶液に希水酸化ナトリウム液を加えて 60° に数分間加温するとチオクロム反応陽性となる. C₂₂H₂₆O₅N₄S 計算値 C 57.63, H 5.72, N 12.22, 実験値 C 57.74, H 5.80, N 12.09.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

By the respective application of ethylene chlorhydrin, monochloroacetic acid, bromoacetone, and p-nitrophenacyl bromide on the sodium salt of thiol-type vitamin B₁ or thiol-type O-benzoyl vitamin B₁, five kinds of thioether-type derivatives were obtained. None of these showed vitamin B₁-activity in preventing B₁-deficiency in *Urolonca domestica*. S-Carbethoxy compound obtained by the application of ethyl chlorocarbonate to the sodium salt of thiol-type O-benzoyl vitamin B₁ showed a slight B₁ activity.

(Received February 11, 1954)