U. D. C. 547.853.1:577.164.111

5. 万木庄次郎, 伏見富吉: Allithiamine 同族体の合成 その 7

(Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第 79 報*)Shojiro Yurugi and Tomiyoshi Fushimi: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LXXIX. Syntheses of Allithiamine Homologs. (7).

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

As allithiamine homologs, disulfide derivatives of thiamine and 2-benzamidoethanethiol, ethoxycarbonylmethanethiol, 2-alkoxyethanethiol, 2-alkylthioethanethiol, and 3-alkylthiopropethanol, and oxythiamine alkyl disulfide derivatives were prepared.

(Received October 22, 1956)

disulfide 型の thiamine 誘導体である allithiamine 同族体は, いままでに種々の方法で多数の化合物が合成されているが^{1~4)}, その大部分は alkyl, aryl または aralkyl と thiamine との disulfide で, 置換 alkyl の誘導体としては thiamine 2-hydroxyethyl disulfide (I)²⁾, thiamine epoxypentyl disulfide (II)²⁾, thiamine-cysteine (III)³⁾ および thiamine-glutathione (IV)³⁾ 等の数種で, (III) と (IV) は paper partition chromatography (以下 PPC) によってその生成が確認された。

その後 thiamine と 2-aminoethanethiol (cysteamine), thioglycolic acid, alkoxyalkanethiol, alkylthioalkanethiol 等置換 alkyl との disulfide 誘導体および oxythiamine alkyl disulfide 誘導体を合成した。

まず thiamine と cysteamine (XII: R=H) との反応であるが, さきに報告した thiamine-cysteine (III)³⁾ の反応条件にしたがい, pH 7.5 の磷酸緩衝溶液中における thiamine-disulfide (XI) と cysteamine との反応および 2-aminoethyl bromide から造ったチオ硫酸ナトリウム塩 (XIII: R=H) と thiol 型 thiamine のナトリウム塩 (X) との反応を PPC で検索した。その結果いずれも thiamine 2-aminoethyl disulfide (V) の生成を新分別象として検出することができなかつた。しかしこれにはなお (V) の R_f 値が thiamine や (XI) と接近しているために相互の分離ができないのではないかと考えられたので, (V) の脂溶性を増大し, その R_f 値が当然大きくなると思われる N-benzoyl 体について再検討を試みた。

しかし (XI) と 2-benzamidoethanethiol (XII: R=-COC₆H₅) あるいは thiol 型 thiamine (IX) と bis(2-

* 本研究は松川泰三: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds) の一部である。第 78 報: 本誌 76, 1153(1956)。

** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 松川, 万木, 川崎, 岩津: 本誌 72, 1616(1952); 73, 216, 497, 712, 1115, 1307(1953); 75, 498(1955)。

2) 万木: 本誌 74, 1157(1954)。

3) 松川, 万木: 本誌 74, 1373(1954)。

4) P. Nesbitt, P. Sykes: J. Chem. Soc. 1954, 4581.

benzamidoethyl) disulfide (XIV) との反応は、原料の両 cysteamine 誘導体が溶媒に不溶のため全然反応が起らず、また (X) と 2-benzamidoethyl チオ硫酸ナトリウム塩 (XIII: $R = -COC_6H_5$) との反応は (XI) と (XIV) が生成して目的物 (VI) の生成は認められなかつた。そこで後者の反応においてあらかじめ酢酸エチルを加えて、かきまぜながら (XIII: $R = -COC_6H_5$) を反応させ、反応成績体を生成と同時に反応系外へ追い出すように処理したところ、僅かではあるが PPC で Rf 0.9 を示す (VI) の新分別像が確認された。

thiamine と thioglycolic acid との反応は、まず (IX) と dithiodiglycolic acid の thiolsulfinate 型酸化体 (XV: $R = H$) とを用いて行つたが、PPC でなんら成績体 (VII) の生成を認めることができなかった。しかし diethyl dithiodiglycolate の酸化体 (XV: $R = -C_2H_5$) を用いて同様な反応を行うと、Rf 0.75 の分別像の生成が明らかに認められ、また (X) と ethoxycarbonylmethyl チオ硫酸ナトリウム塩 (XVI) との反応で thiamine ethoxycarbonylmethyl disulfide (VIII) を分離した。ただし (VIII) は油状物質で以後の精製はできなかった。

thiamine 2-alkoxyethyl disulfide (XXIII) (Table I) および thiamine 2-alkylthioethyl disulfide (XXIV) (Table II) は、それぞれ相当する alkyl 2-bromoethyl ether および alkyl 2-chloroethyl thioether から造つたチオ硫酸ナトリウム塩 (XVII), (XVIII) を (X) に反応させて合成した。thiamine 2-phenoxyethyl disulfide (XXIII: $R = -CH_3$, $R' = -C_6H_5$) の場合には、(VI) と同様に酢酸エチル存在下に反応を行なわないとそれぞれ対称的な (X) および bis(2-phenoxyethyl) disulfide が生成して目的物はほとんど得られない。

thiamine 3-alkylthiopropyl disulfide (XXV) (Table III) は、まず金子⁵⁾の方法で alkanethiol (XIX) と allyl alcohol (XX) から 3-alkylthiopropyl alcohol (XXI) を造り、これをクロル化して得られる 3-alkylthiopropyl chloride (XXII) を用いて (XXIII) と同様に合成した。thioether 化合物のうち 3-allylthiopropyl alcohol (XXI: $R = -CH_2-CH=CH_2$) および 3-allylthiopropyl chloride (XXII: $R = -CH_2-CH=CH_2$) は新化合物で、それぞれ bp_{18} 107° および bp_{19} 88° を示す特異臭をもつ油状物質である。なお以上の allithiamine 同族体の合成に用いたチオ硫酸ナトリウム塩いわゆる Bunte の塩は、(XVI) を除いていずれも新物質である。

R	R'	m.p. (decomp.) °C	Recrystallized from	Crystal form	Formula	C%		H%		Yield %
						Calcd.	Found	Calcd.	Found	
CH ₃	CH ₃	121~122	benzene	colorless prisms	C ₁₅ H ₂₄ O ₃ N ₄ S ₂	48.36	48.43	6.49	6.41	90
"	C ₂ H ₅	128~129	ethyl acetate	"	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₄ S ₂	49.71	49.81	6.78	6.71	79
C ₂ H ₅	"	101~102	"	"	C ₁₇ H ₂₈ O ₃ N ₄ S ₂	50.97	50.93	7.05	6.74	62
CH ₃	C ₃ H ₇	122	benzene	"	C ₁₇ H ₂₈ O ₃ N ₄ S ₂	50.97	51.03	"	6.82	96
"	C ₆ H ₅	116~117	ethyl acetate	"	C ₂₀ H ₂₆ O ₃ N ₄ S ₂	55.27	55.27	6.03	5.78	51

R	m.p. (decomp.) °C	Recrystallized from	Crystal form	Formula	C%		H%		Yield %
					Calcd.	Found	Calcd.	Found	
CH ₃	120	benzene	colorless prisms	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₄ S ₃	46.36	46.67	5.93	6.22	83
C ₂ H ₅	117	"	needles	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₄ S ₃	47.72	48.07	6.51	6.78	59
C ₃ H ₅	102	"	prisms	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ N ₄ S ₃	49.24	49.30	6.32	6.30	49
C ₃ H ₇	110	"	"	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ N ₄ S ₃	49.01	49.18	6.77	6.49	36

5) 金子: 日化 59, 1141, 1179, 1382(1938).

R	m.p. (decomp.) °C	Recrystallized from	Crystal form	Formula	C%		H%		Yield %
					Calcd.	Found	Calcd.	Found	
CH ₃	113	benzine and benzene	colorless prisms	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₄ S ₃	47.85	47.85	6.51	6.31	34
C ₂ H ₅	99	"	"	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ N ₄ S ₃	49.28	49.28	6.77	6.58	20
C ₃ H ₅	113~114	benzine and ethyl acetate	needles	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ N ₄ S ₃	50.44	50.19	6.59	6.41	17
C ₃ H ₇	113	"	prisms	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ N ₄ S ₃	50.20	50.23	7.02	6.97	32

最近 Sykes 等⁶⁾は oxythiamine⁶⁾ の thiol 型ナトリウム塩(XXVI) に benzyl チオ硫酸ナトリウム塩(XXVII) を作用させて oxythiamine benzyl disulfide (XXXI: R=CH₂C₆H₅) の合成を試みている。しかしこの反応ではそれぞれの対称的な disulfide すなわち oxythiamine disulfide (XXX) と dibenzyl disulfide が得られたのみで目的物は生成しなかつたと報告している。

著者等は thiol 型の oxythiamine (XXVIII) に alkyl alkanethiol sulfinat (XXIX) を作用させて数種の oxythiamine alkyl disulfide (XXXI) (Table IV) の合成に成功した。なお oxythiamine methyl disulfide (XXXI: R=CH₃), oxythiamine 2-hydroxyethyl disulfide (XXXI: R=C₂H₄OH) および thiamine 3-hydroxypropyl disulfide (X: R=SC₃H₆OH) の合成も試みたが、いずれも飴状または油状物質であつた。

R	m.p. °C	Recrystallized from	Crystal form	Formula	C%		H%		Yield %
					Calcd.	Found	Calcd.	Found	
C ₂ H ₅	102~103	benzene and ether	colorless prisms	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N ₃ S ₂	48.96	49.24	6.16	6.12	67
C ₃ H ₇	105	"	"	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N ₃ S ₂	50.39	50.11	6.49	6.40	64
C ₄ H ₉	105~106	"	"	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N ₃ S ₂	51.72	51.86	6.78	7.10	45

上述の allithiamine 同族体はすべて新 thiamine 誘導体で、特に thiamine の antagonist として知られている oxythiamine の alkyl disulfide 誘導体 (XXXI) は、oxythiamine よりも生体内に吸収され易いことが予想され、また allithiamine 同様⁷⁾ cysteine で容易に oxythiamine に還元されることなどから、その antagonist としての作用も oxythiamine より強いのではないかと考えられる。

終りに本研究に際し終始御鞭撻を賜つた所長桑田 智博士に謹謝する。また元素分析を担当された菅, 鈴木, 塚本, 柏木, 岡本の諸氏に深謝する。

実 験 の 部

Thiamine 2-benzamidoethyl disulfide (VI) チオ硫酸ナトリウム 3g の 10 cc 水溶液と 2-benzamidoethyl bromide 1.8 g の 10 cc エタノール溶液の混合物を水浴上にかきまぜながら還流して反応。1 時間後減圧

6) A. R. Todd, F. Bergel: J. Chem. Soc. **1937**, 1504; 松川, 万木: 本誌 **71**, 827 (1951); 岩津: 本誌 **72**, 358 (1952).

7) 万木: 本誌 **74**, 511 (1954).

下に乾固, 粗製の 2-benzamidoethyl チオ硫酸ナトリウム塩 (XIII: $R = -COC_6H_5$) を得. 別に thiamine 塩酸塩 3.3 g, 水酸化ナトリウム 1.2 g 及び水 20 cc から thiol 型 thiamine のナトリウム塩 (X) 水溶液を造り, これに酢酸エチル 30 cc を加え, かきまぜながら上記 2-benzamidoethyl チオ硫酸ナトリウムを徐々に加えて反応させる*. 1 時間後酢酸エチル層を分液し, 乾燥後溶媒を留去, 結晶が残留. これに 3% 塩酸 30 cc を加えてよくかきまぜ, 不溶物を汙別. 本品は酢酸エチルから再結晶すると mp 132~133°(decomp) の無色針状結晶となり, 元素分析の結果 bis(2-benzamidoethyl) disulfide (XIV) と判明. $C_{18}H_{20}O_2N_2S_2$ 計算値 C 59.97, H 5.59, 実験値 C 60.15, H 5.56.

つぎに不溶物を汙別した塩酸溶液は, 脱色後炭酸水素ナトリウムで弱アルカリ性にするとう分が分離するので, 酢酸エチルに転溶, 濃縮した溶液について PPC (ブタノール: 酢酸: 水 = 4:1:5)** を行い, Rf 0.9 に (VI) と思われる新分別像を検出.

Thiamine ethoxycarbonylmethyl disulfide (VIII) a) diethoxycarbonylmethyl disulfide 3.6 g を水酢酸 18 cc に溶解, 30% 過酸化水素水 1.7 cc を加えて一夜放置後, なるべく低温で減圧下に濃縮, 残留する粗 ethoxycarbonylmethyl ethoxycarbonylmethylthio sulfoxide (XV: $R = -C_2H_5$) を 50% エタノール 300 cc に溶解. これに thiamine 塩酸塩 1.8 g を加え, 10% 水酸化ナトリウム溶液で pH 8 に保持しながら 60° に加温して反応させると, 45 分後に溶液のチオクロム反応が陰性となる. 脱色後溶液を減圧下に乾固し, 残留する油状物質をエタノールに溶解して PPC を行い, Rf 0.75 の (VIII) と思われる新分別像を検出.

b) ethyl chloroacetate 1.6 g とチオ硫酸ナトリウム 3 g から造った粗 ethoxycarbonylmethyl チオ硫酸ナトリウム塩 (XVI) を, thiamine 塩酸塩 3.3 g から造った (X) の水溶液に反応させ, 粗 (VIII) 1.2 g を得たが, 本品は油状物質で結晶化に成功しなかつた.

Thiamine 2-alkoxyethyl disulfide (XXIII) (Table I) チオ硫酸ナトリウム 7.4 g (0.03 mol) の 20 cc 水溶液と 2-alkoxyethyl bromide 0.03 mol の 20 cc エタノール溶液とを常法通り反応させて粗 alkoxyethyl チオ硫酸ナトリウム塩を造る. これを thiamine 塩酸塩 6.7 g (0.02 mol) と水酸化ナトリウム 2.4 g (0.06 mol) から造った (X) の 30 cc 水溶液中へ徐々に加えながらかきまぜると粗 (XXIII) が油状物質として分離し, 間もなく結晶化する. 汙取してベンゼンまたは酢酸エチルから再結晶. ただし thiamine 2-phenoxyethyl disulfide (XXIII: $R = -CH_3$, $R' = -C_6H_5$) の場合, 反応溶液にあらかじめ酢酸エチル 40 cc を加えてかきまぜながら反応を行い, 成績体を酢酸エチルに転溶する必要がある. すなわち反応後酢酸エチル層を分液し乾燥後溶媒を留去して得られる残留物に石油エーテルを加えると粗成績体を得. これを 5% 塩酸 60 cc に溶解, 不溶物を汙別, さらに酢酸エチルとふりまぜて可溶物を除いた後, 水層を炭酸水素ナトリウムで中和するとほぼ純粋な成績体が油分として析出, まもなく結晶化する.

Thiamine 2-alkylthioethyl disulfide (XXIV) (Table II) 2-alkylthioethyl chloride 0.03 mol を用いて (XXIII) と同様にして反応.

3-Allylthiopropyl alcohol (XXI: $R = -CH_2CH=CH_2$) 酢酸第二水銀 0.5 g, allyl alcohol (XX) 30 g, 2-propene-1-thiol 20 g を試薬瓶に入れ, 瓶中の空気を酸素で置換後密栓して直射日光下に 30 日間放置. 無機物を汙別, 汙液を減圧分留して bp₁₇ 105~108° の留分 5.5 g を得. $C_6H_{12}OS$ 計算値 C 54.50, H 9.14, 実験値 C 54.14, H 9.43.

3-Allylthiopropyl chloride (XXII: $R = -CH_2CH=CH_2$) 上記 alcohol (XXI: $R = -CH_2CH=CH_2$) 5.5 g にチオニクロリド 4.5 g を滴下, 水浴上に加熱後減圧分留し, bp₁₈ 91~95° の留分 3.8 g を得. $C_6H_{11}ClS$ 計算値 C 47.84, H 7.35, 実験値 C 47.75, H 7.65.

Thiamine 3-alkylthiopropyl disulfide (XXV) (Table III) 3-alkylthiopropyl chloride (XXII) 0.03 mol を用いて (XXIII) と同様にして反応.

Oxythiamine alkyl disulfide (XXXI) (Table IV) diethyl disulfide 4 g を水酢酸 26 cc に溶解, 30% 過酸化水素水 4 g を加えて一夜放置後, 50% エタノール 400 cc を加え, 10% 水酸化ナトリウム水溶液で中和. これに oxythiamine 塩酸塩 5 g を加え, アルカリ溶液で pH 9 に調整しながら 50~60° で 2 時間反応. 反応後減圧下に乾固, 多量の酢酸エチルで抽出, 乾燥後溶媒を留去して得られる残留物質に石油ベンジン 100 cc を加え氷室中に放置すると結晶化. 粗 (XXXI: $R = -C_2H_5$) を多量のベンゼンとエーテル混液から再結晶. propyl 及び butyl の場合もこれと同様にして合成.

Oxythiamine propyl disulfide (XXXI: $R = -C_3H_7$) の L-cysteine による還元 oxythiamine propyl disulfide 0.3 g を水 5 cc に浮遊し, L-cysteine 塩酸塩 0.13 g を加えて水浴上に 30 分間加熱すると disulfide 誘導体は次第に溶解, 新たに鱗片状結晶が析出. 冷後結晶 0.13 g を汙取. これは mp 208°(decomp) を示し, 既知の S-propylmercapto-L-cysteine⁸⁾ と混融, 変化せず. なお本結晶を汙別した反応液から oxythiamine 塩酸塩 0.15 g を得.

武田薬品工業株式会社研究所

* alkyl チオ硫酸ナトリウム塩と thiamine とによる allthiamine 同族体の合成方法については, 本報文献 1) 中 本誌 73, 497, 1115(1953) を参照.

** PPC の条件, 検出試薬等は, 万木: 本誌 74, 502(1954) を参照.

8) 万木: 本誌 74, 514(1954).