調整しながらなお 10 hr 還流した後 (B) と同様に処理, 再結晶すると mp 126~128° の黄色針状晶 (IV) 2.0 g を得. (UV Fig. 1-(5)).

(H) (III) と Na_2S_3 との反応 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 14.1 g, S 3.8 g (モル比*⁴ 1.25 : 2.5) および (III) 10 g より (A) と同様に反応処理し得た CHCl_3 を留去, 残渣 12.3 g をベンゼン 130 cc と 120 cc の2回に熱時抽出し, 抽出液を放置すると mp 107~110° の結晶 4.3 g を得. (UV Fig. 1-(2)). $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_3$ Anal. Calcd. C 40.50, H 6.37, N 5.91, S 40.48. Found C 43.63, H 6.81, N 6.09, S 36.61.

(I) (III) と $\text{Na}_2\text{S} + \text{S}$ との反応*⁶ $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 17.4 g, S 1.9 g (モル比*⁴ 1.2 : 1.0) および (III) 12.8 g; NaOH 1.6 g を使用 (F) と同様に反応処理すると mp 129~130° の黄色針状晶 (IV) 6.6 g を得. (UV Fig. 3-(6)).

本研究にあたり発表の機会を与えられた藤沢薬品工業株式会社社長 藤沢友吉氏, 終始御指導, 御鞭撻を賜った大阪研究所長 小原正郎博士, 山元清嗣博士に深謝するとともに元素分析を担当された大阪研究所 太田, 小室両氏に感謝します.

藤沢薬品工業株式会社大阪研究所

*⁶ Table II No. 6 の例.

UDC 577.164

242. 出口義雄, 三浦一子: チオクト酸およびその関連化合物の合成研究 (第7報*¹)

チオクト酸アミドの合成 その 2*²

Yoshio Deguchi and Kazuko Miura: Studies on the Synthesis of Thioctic Acid and its Related Compounds. VII. Synthesis of Thioctamide. (2).

(Osaka Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.*³)

A new method of synthesis for thioctamide was devised by application of acid halogenation agent to thioctic acid (I) and reaction of thioctoyl chloride so obtained with ammonia and amines. Thioctamide and derivatives thereby formed were found to be pure judged by their ultraviolet absorption spectra.

(Received March 6, 1962)

著者等は前報で 6,8-dichlorooctanamide より二硫化ナトリウムの反応で thioctamide を得る合成法について述べたが本報では thioctic acid より thioctamide を得る新しい合成法について報告する.

thioctic acid より thioctamide を得る方法についてはすでに Chart 1 に示す Reed,¹⁾ 貴志²⁾ の方法 (a) および Wagner³⁾ の方法 (b) の二つがある.

Chart 1.

*¹ 第6報: 本誌 82, 1418(1962).

*² 本報の要旨は第 81 回日本薬学会年会で発表 (1961, 札幌).

*³ Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) L. J. Reed, *et al.*: J. Biol. Chem. 232, 143(1958).

2) 貴志: 本誌 81, 787(1961).

3) A. F. Wagner, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 78, 5079(1956).

前者は thioctic acid (I) に alkyl chloroformate 等を作用させて thioctoyl alkyl carbonic anhydride を得、これよりアンモニアで thioctamide (II) を得る方法であり、後者は thioctic acid (I) のナトリウム塩を作りこれに oxalyl chloride を作用させて thioctoyl chloride を得、同様アンモニアで thioctamide (II) を得る方法で、いずれも特殊な薬剤を用いる比較的複雑な方法である。

しかも後者の方法における thioctic acid のナトリウム塩は thioctic acid の水酸化ナトリウムの中和水溶液の凍結乾燥によって得ている。これを通常の有機酸ナトリウム塩を得る方法、例えば精製 thioctic acid の無水エタノールまたは無水エーテル溶液に計算量よりわずかに少ないナトリウムアルコラートのエタノール液を加えて析出させて得たナトリウム塩の UV スペクトルは Fig. 1 に示すように $\lambda_{\max}$ 332 m μ の 1,2-dithiolane 環特有の吸収が弱いかまたは消失して polymer 体と考えられるものであった。

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra

- a) from (I) in EtOH+EtONa in EtOH
b) from (I) in Et₂O+EtONa in EtOH
c) from (I) in NaOH+H₂O

polymer 体であることはこのナトリウム塩水溶液を pH 10 以上のアルカリ性とし沸騰水浴上加温解重合することによってその UV スペクトルが thioctic acid のナトリウム塩水溶液の標準曲線に一致することで明らかである。

このような polymer 体を含む thioctic acid のナトリウム塩を原料として Wagner³⁾ 法にしたがって thioctamide を得るときはもちろん正常な UV スペクトルを示す thioctamide は得られず前報に述べたような還元酸化の処理が必要となってくる。

また Reed¹⁾ 等はこの後者の方法で thioctanilide を得たが、その UV スペクトルは 290~330 m μ の領域で吸収の極大および極小を有しないと述べており、著者等が後述する本報の方法によって合成した thioctanilide には吸収の極大および極小を有している。

従来 thioctic acid について通常用いられるような酸ハロゲン化剤を作用させた例は全くない。これは後述するように得られる thioctoyl chloride が重合しやすいことのためである。しかしながら Chart 2 に示すように適当な溶媒と酸ハロゲン化剤を注意深く反応させ得られた反応液をそのままアンモニアまたはアミン類に反応させるときは前報に詳記したような正常な UV スペクトルを有する thioctamide (II) および誘導体 (III), (IV) を得ることができた。

Chart 2.

すなわち thioctic acid (I) をベンゼンまたはクロロホルムに溶解しこれにチオニールクロライド, 三塩化磷, 五塩化磷などを注意深く反応させると thioctoyl chloride を含む反応液が得られる。(thioctoyl chloride は黄色の液体で減圧蒸留すると $bp_{0.1-0.2}$ 135° で留出するが直ちにゴム状または樹脂状に重合する)。これをアンモニア水, ジイソプロピルアミンおよびアニリンに作用させると相当する酸アミド (II), (III), (IV) が得られる。

この際原料として $\lambda_{\min}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m_{\mu}(\epsilon)$ 284 (38), $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ 332 (148) の UV 値を有する thioctic acid を使用した場合は mp 129~130° $\lambda_{\min}^{\text{MeOH}}$ $m_{\mu}(\epsilon)$ 284 (42) $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 332 (146) の thioctamide (II), $bp_{0.1}$ 152~157° $\lambda_{\min}^{\text{MeOH}}$ $m_{\mu}(\epsilon)$ 284 (44) $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 332 (145) の N,N-diisopropylthioctamide (III) および mp 73.5° $\lambda_{\min}^{\text{MeOH}}$ $m_{\mu}(\epsilon)$ 293 (64) $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ 332 (148) の thioctanilide (IV) を得た。

また (II), (III) の *Streptococcus faecalis* IOCI,⁴⁾ *Corynebacterium bovis*⁵⁾ による thioctic acid 活性はそれぞれ 125, 0.08; 100, 0.45 であった。

なお N,N-diisopropylthioctamide (III) は Chart 3 に示すように 6,8-dichlorooctanoic acid (V) から前報の方法にしたがっても得られる。

Chart 3.

実 験 の 部

Thioctamide (II) a) (I) 21 g をベンゼン 100 cc に溶解しこれに SOCl_2 12 g を氷冷攪拌下に加え室温で 3 hr 激しく攪拌後なお 40~45° の水浴中 30 min 加温, 減圧下 SOCl_2 を留去後これを氷冷下 20% NH_3 水 70 cc に滴下, 約 3 hr 攪拌の後析出する結晶を濾取すると粗 (II) 19.7 g を得。収量 95%。これをベンゼンから再結晶, mp 129.5° の黄色針状晶 16.5 g を得。

b) (I) 5 g を CHCl_3 40 cc に溶解しこれに PCl_5 1.3 g を氷冷攪拌下に加え室温で 4 hr さらに 35~40° の水浴中 30 min 攪拌, 反応の上澄液を氷冷下 20% NH_3 水 50 cc 中に滴下後約 3 hr 攪拌。 CHCl_3 層を分取水洗乾燥後 CHCl_3 を留去, 得た粗 (II) 結晶をベンゼンから再結晶, mp 129° の (II) 2.8 g を得。

c) (I) 5 g を b) 同様 CHCl_3 に溶解 PCl_5 5.1 g を用い反応処理再結晶, mp 130° の (II) 3.6 g を得。

N,N-Diisopropylthioctamide (III) a) thioctic acid (I) より: (I) 20.6 g, SOCl_2 13 g, ベンゼン 100 cc から (II) の a) 法と同様に処理して得た thioctoyl chloride 反応液を (iso-Pr)₂NH 25 g をベンゼン 200 cc に溶解した液に滴下, 3 hr 室温に攪拌した後, 反応液を dil HCl, 5% NaHCO_3 , 水で洗浄し乾燥, ベンゼン留去後残留物を減圧蒸留, $bp_{0.1}$ 152~157° の黄色油 (III) を得。得量 17.2 g, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 58.11, H 9.41, N 4.83. Found C 58.28, H 9.42, N 4.84.

b) 6,8-dichlorooctanoyl chloride (VI) より: (VI) 45.8 g を (iso-Pr)₂NH 45 g ベンゼン 200 cc よりなる液に 10~20° で滴下 4 hr 室温に攪拌した後反応液を dil HCl, 5% NaHCO_3 , 水で洗浄し乾燥。ベンゼン留去後残留物を減圧蒸留すると N,N-diisopropyl-6,8-dichlorooctanamide (VII) は $bp_{0.1}$ 139~141° の無色の油として得られる。得量 57.5 g, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ONCl}_2$ Anal. Calcd. C 56.75, H 9.19, N 4.73. Found C 57.02, H 9.10, N 4.62.

$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 49 g, S 5.4 g, MeOH 400 cc で製した $\text{Na}_2\text{S} + \text{S}$ MeOH 液に (VII) 50 g を MeOH 100 cc に溶解した液を滴下し 6 hr 加熱還流, ついで 3% NaOH 180 cc を加えさらに 1.5 hr 加熱還流, MeOH 留去後水を加え CHCl_3 で抽出, CHCl_3 抽出液は水洗乾燥後 CHCl_3 を留去し残留物を減圧蒸留すると (III) は $bp_{0.1}$ 153~159° の黄色油として得られる。得量 29.2 g, $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 58.11, H 9.41, N 4.83. Found C 58.00, H 9.53, N 4.53.

Thioctanilide (IV) (I) 10 g, SOCl_2 6.2 g, ベンゼン 100 cc から (II) の a) 法と同様に処理して得た thioctoyl chloride 反応液を aniline 13.5 g とベンゼン 50 cc の混液中に滴下 3 hr 室温に攪拌した後, 反応液を dil HCl, 5% NaHCO_3 , 水で洗浄し乾燥, ベンゼン留去残渣をベンゼン, 石油エーテル混液より再結晶, mp 73.5° の (IV) 6.0 g を得。 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 59.78, H 6.76, N 4.98. Found C 59.83, H 6.74, N 5.01.

本研究にあたり発表の機会を与えられた藤沢薬品工業株式会社社長 藤沢友吉氏, 終始御指導, 御鞭撻を賜わった大阪研究所長 小原正郎博士, 山元清嗣博士に深謝するとともに実験に協力された遠藤吉三氏, 元素分析を担当された太田, 小室阿氏に感謝します。

藤沢薬品工業株式会社大阪研究所

4) 飯塚: ビタミン 23, 207(1961).

5) 富家: 薬学研究 33, 326(1961).