去. PPC Rf 0.71, 0.61. 微量のため精査しなかった. pH 4.8 buffer sol. 移行部は NH_4OH アルカリ性とし Et_2O 抽出. Et_2O 層は水洗, 無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去. PPC Rf 0.72, 0.65. 微量のため精査しなかった. pH 3.3 buffer sol. 移行部も同様 NH_4OH アルカリ性とし Et_2O 抽出. Et_2O 層は水洗, 無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去. 油状物を得. PPC Rf 0.75, 0.68(小). アルミナクロマトで精製. Alumina*⁶ $150 \times 10 \text{ mm}$ 使用. 無水ベンゼンで展開. 流下液の溶媒留去. 遊離状態では結晶化困難. EtOH 溶液とし oxalate に導く. 結晶析出. mp $198 \sim 200^\circ(\text{decomp})$. 微細針状結晶. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_4$ Anal. Calcd. C 61.53, H 5.40, N 3.26. Found C 62.24, H 5.04, N 3.41. UV $\lambda_{\min}^{95\% \text{ EtOH}}$ 254 m μ , $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ 274, 300~310 m μ に plateau を有する. 微量のため精査しなかった. buffer sol. 抽出 CHCl_3 母液はもはや Dragendorff 試薬に感じない. またフェノール性塩基含有の NaOH アルカリ性水層は NH_4Cl で NH_4OH アルカリ性とし Et_2O 抽出. Et_2O 層は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去. PPC Rf 0.52, 0.64, 0.72. MbPC pH 3.8, 3.0~3.4 に固着 zone を認めた. 微量のため精査しなかった.

葉部塩基 本植物葉部 4.7 kg より得た MeOH エキス 3.2 kg を 5% AcOH で冷浸. 不溶物汙去. 汙液を CHCl_3 と振とう. CHCl_3 層は Dragendorff 試薬に感じない. AcOH 酸性水層は NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 で抽出. NH_4OH アルカリ性水層は Meyer 試薬にほとんど陰性. CHCl_3 抽出液は 5% NaOH と振とうしフェノール性塩基を NaOH アルカリ性水層に転溶. CHCl_3 層は水洗, 無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒留去. 非フェノール性塩基を得. PPC Rf 0.53, 0.60, 0.67. 微量のため精査しなかった. また NaOH アルカリ性水層は NH_4Cl で NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出. CHCl_3 層は水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去. 葉部フェノール性塩基を得. PPC Rf 0.49, 0.57, 0.67, 0.74. 微量のため精査しなかった.

本研究にあたり原料植物を分与された京都大学農学部付属演習林 薬師寺清雄氏, ならびに採集に御協力いただいた本学部 国友順一氏はじめ教室員各位に感謝致します. また元素分析を担当された本学部元素分析センター 穂積啓一郎博士ならびにその協力者, および IR スペクトルを測定された浜中郁子氏に感謝致します.

京都大学薬学部

UDC 547.854.07:577.165.11

高見沢映, 平井健太郎, 佐藤義朗: ピリミジン誘導体の合成研究 (第19報^{*1})

チアミンに対するクロルスルホン酸エステルおよび
塩化スルホニル類の反応について

Akira Takamizawa, Kentaro Hirai, and Yoshiro Sato: Studies on the
Pyrimidine Derivatives. XIX. On the Action of Esters of Chloro-
sulfonic Acids and Sulfonyl Chlorides to Thiamine.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*²)

Thiamine disulfide was obtained by reacting chlorosulfonic acid ester to sodium salt of thiamine in thiol-form. When chlorosulfonic acid ester was treated to thiamine in alkaline solution to which mercaptan was existed prior to the treatment, it was found that thiamine alkyl disulfides (IX) were produced easily. The same reaction proceeded by the sulfonyl chloride, instead of chloro sulfonic acid ester.

(Received January 5, 1962)

さきに川崎等¹⁾は thiamine のアルカリ溶液に対する benzenesulfonyl chloride の反応を検討し, 室温では thiamine anhydride (IV) が得られ, 氷冷下では thiamine disulfide (II), O,O'-bis(benzenesulfonyl)-thiamine disulfide (IIIa) が得られること, また *p*-toluenesulfonyl chloride を用いて同様の反応を行なえば thiamine disulfide (II) と O,O'-di-*p*-tosylthiamine disulfide (IIIb) が得られることを報告している.

*¹ 第18報: 本誌 79, 399(1959); 1961 年 4 月日本薬学会近畿支部例会で発表.

*² Fukushima-ku, Osaka.

1) 川崎, 富田: 本誌 78, 1160(1958).

Chart 1.

また米本²⁾は thiol 型 thiamine のナトリウム塩 (I) と phenylmethanesulfonyl chloride との反応をジオキサン溶媒中で行なったところ, 目的のチオスルホン酸エステル (V) は得られず thiamine disulfide (II) と微量の *o*-phenylmethanesulfonylthiamine disulfide (VI) および *O,O'*-diphenylmethanesulfonylthiamine disulfide (IIIc) を得ている。

このように thiol 型 thiamine に対する塩化スルホニル類の反応については二, 三の例がみられるがクロルスルホン酸エステルの作用についてはその例をみない。著者等は今回 thiol 型 thiamine に対するクロルスルホン酸エステル等の反応を検討して若干の知見を得た。まず thiol 型 thiamine ナトリウム塩と methyl chlorosulfonate との反応を水溶液あるいは有機溶媒中で行なったところ反応生成物として多量の thiamine disulfide (II) が得られた。一般に mercaptan と sulfonyl chloride との反応では対応するチオスルホン酸エステルは得られず disulfide と sulfinic acid が得られることが知られており,³⁾ クロルスルホン酸エステルとの反応でもやはり対応するチオ硫酸エステルは得られず disulfide が生成することがわかった。

さきに山田等,⁴⁾ 山崎等⁵⁾は alkyl alkanethiolsulfonate, alkyl arylthiolsulfonate または aryl arylthiolsulfonate などを種々の方法で合成し, これを thiamine と反応させて thiamine alkyl disulfide (IX) または thiamine aryl disulfide (IXd) を得ている。しかし著者等はこのようなチオスルホン酸エステル類を使用しない thiamine alkyl disulfide 類の合成を検討し thiamine のアルカリ性溶液にあらかじめ他の mercaptan 類を共存させておき, クロルスルホン酸エステルを作用させれば混合 disulfide が得られるのではないかと考えて methyl chlorosulfonate (IIIa) を用いて本反応を行なったところ高純度の thiamine alkyl disulfide (IX) 類が容易に得られることがわかった。

2) 米本: 本誌 77, 1033(1957).

3) H. Gilman, L. E. Smith, H. H. Parker: J. Am. Chem. Soc. 47, 859(1925).

4) 山田, 藤田, 溝口: 本誌 74, 963(1954).

5) 川崎, 野口: 本誌 73, 1307(1953).

すなわち thiamine のアルカリ溶液に benzylmercaptan (VIIa) を加えておき, methyl chlorosulfonate (VIIIa) を滴下して反応液をアルカリ性に保てば thiamine benzyl disulfide (IXa) が得られた。本物質は松川等⁶⁾の合成法による合成品との比較によってこれを確認した。その外本反応によって対称型 disulfide の benzyl

disulfide (IXa) と thiamine disulfide (II) が得られた。この方法にならい benzylmercaptan の代わりに ethylmercaptan (VIIb) を用いると thiamine ethyl disulfide (IXb) が, propylmercaptan (VIIc) を用いれば thiamine propyl disulfide (IXc) が, さらに thiophenol (VII d) を用いるときは thiamine phenyl disulfide (IXd) がそれぞれ得られた。つぎにクロルスルホン酸エステルの代りに塩化スルホニル類を用いることとし methane sulfonyl chloride (VIIIb) を上記反応に使用すると, この場合も同様 thiamine alkyl disulfide 類 (IX) が容易に得られた。その外 thiamine disulfide (II), alkyl disulfide 類 (X) が得られ, また一部 thiamine thiazolone (XI) が得られた。さらに benzenesulfonyl chloride (VIIIc), *p*-toluenesulfonyl chloride (VIId) などを用いるときも収量はやや低下するが thiamine alkyl disulfide 類 (IX) が得られた。以上の反応で mercaptan 類は thiamine と共存することが必要で, あらかじめ mercaptan とクロルスルホン酸エステルあるいは

Chart 2.

6) 松川, 岩津, 川崎: 本誌 73, 497(1953).

は塩化スルホニルとを作用させて得た反応液を thiamine に作用させても thiamine alkyl disulfide 類 (IX) は得られなかった。

本反応の機構としては種々の経路が考えられるが Chart 2 の i) のように thiol 型 thiamine ナトリウム塩 (I) はまずクロルスルホン酸エステル (VIIa) または塩化スルホニル類 (VIIb) と反応して中間体としてそれぞれ対応するチオ硫酸エステル (XIIa) またはチオスルホン酸エステル類 (XIIb) を生じ、同時に反応液中に存在する mercaptan と反応して thiamine alkyl disulfide 類 (IX) を生じたものと思われる。また一方では thiol 型 thiamine ナトリウム塩とも反応して thiamine disulfide (II) を生じたものと思われる。thiamine のチオスル

ホン酸エステル (XIIb) は thiamine alkyl disulfide (IX) の酸化によっても得られずチオスルフィン酸エステル (XIV) のみが得られており⁷⁾ チオスルホン酸エステル (XIIb) あるいはチオ硫酸エステル (XIIa) は中間体として反応液中にのみ生成して直ちにつぎの反応に与えるものと思われる。また一部対称型 alkyl disulfide

類 (X) が得られることより一部は ii) の経路を経ているものと思われるがその詳細に関してはさらに検討中である。

実験の部

Thiol 型 thiamine と methyl chlorosulfonate との反応 thiamine-HCl 塩 4 g より作った thiol 型 thiamine-Na 塩⁸⁾ を Me₂CO 40 cc に懸濁させ、氷冷しながら攪拌しつつ methyl chlorosulfonate 0.9 cc を滴下、滴下後 4 hr 攪拌をつづけ析出物を濾取、EtOH で温浸して無機物と分け、EtOH を減圧濃縮し濃縮液に熱 AcOEt を加え放冷すると mp 169°(decomp) の結晶 1.8 g を得、thiamine disulfide と同定。本反応をベンゼン溶液中で行なえば thiamine disulfide 2.4 g を得。

Thiamine benzyl disulfide (IXa) 1) thiamine-HCl 塩 3.3 g を水 4 cc に溶解し氷冷しつつ NaOH 1.2 g, 水 4 cc の溶液を加え 30 min 放置。この thiamine アルカリ溶液に benzylmercaptan 1.24 g を加え氷冷し激しく攪拌しながら methyl chlorosulfonate 1.3 g を滴下。反応液は 10% NaOH で pH 8 に保つ。反応液より鉛様物質が析出しやがて固化。2 hr 攪拌後濾取し 5% HCl で処理した後 Et₂O で洗浄し Et₂O 洗液を MgSO₄ で乾燥後 Et₂O 留去。残渣の結晶を EtOH より再結晶。無色針状晶。mp 71°。収量 0.6 g。benzyl disulfide の標品と混融して融点降下を示さない。Et₂O で洗浄して残存する結晶を EtOH より再結晶。無色プリズム状晶。mp 184~185°(decomp)。収量 2.1 g。チオクロム反応陰性、システイン処理で陽性化、別途合成⁹⁾ した thiamine benzyl disulfide-HCl 塩と混融して融点降下を示さず、同一の IR スペクトルを与える。C₁₉H₂₄O₂N₄S₂·HCl Anal. Calcd. C 51.94, H 5.71, N 12.71. Found C 51.93, H 5.86, N 12.38。遊離塩基は無色柱状晶。mp 154°(decomp)。上の結晶を濾去した母液を BuOH で抽出、抽出液を乾燥後溶媒を留去し、残渣を AcoEt で処理すると結晶化。EtOH より再結晶。mp 173°(decomp)。収量 0.5 g。thiamine disulfide と同定。

2) thiamine-HCl 塩 3.3 g を水 3 cc に溶解し NaOH 1.2 g, 水 3 cc の溶液を加え氷冷下 30 min 放置後 benzylmercaptan 1.3 g を加え激しく攪拌しながら CH₃SO₂Cl 1.3 g を滴下。以後 1) と同様に反応処理。benzyl disulfide 0.5 g, thiamine benzyl disulfide-HCl 塩 1.8 g, thiamine disulfide 0.2 g の外 BuOH 抽出液より mp 235°(decomp) の無色針状晶として thiamine thiazolone 0.3 g を得。

3) thiamine-HCl 塩 3.3 g, benzylmercaptan 1.25 g, benzenesulfonyl chloride 1.8 g より同様に反応処理して thiamine benzyl disulfide-HCl 塩 0.5 g, thiamine disulfide 0.4 g, benzyl disulfide 0.7 g を得。

4) thiamine-HCl 塩 3.3 g, benzylmercaptan 1.3 g, *p*-toluenesulfonyl chloride 1.9 g より benzyl disulfide 0.8 g, thiamine benzyl disulfide-HCl 塩 0.8 g, thiamine disulfide 0.3 g を得。

Thiamine propyl disulfide (IXc) 1) thiamine-HCl 塩 3.3 g をアルカリ溶液に溶解、propyl mercaptan 0.8 g, methyl chlorosulfonate 1.3 g より同様に反応。反応液を AcOEt で抽出、抽出液を 15% HCl 少量で振盪し HCl 層を分取、Na₂CO₃ アルカリ性とし再び AcOEt で抽出。抽出液を MgSO₄ で乾燥後 AcOEt 留去。残渣をベンゼンより再結晶。mp 134~135°(decomp) の無色針状晶として thiamine propyl disulfide 0.8 g を得。C₁₅H₂₄O₂N₄S₂ Anal. Calcd. C 50.54, H 6.79, N 15.72, Found C 50.49, H 6.90, N 15.68。HCl と振盪した AcOEt 層より propyl disulfide 0.35 g, AcOEt 抽出母液を BuOH 抽出して thiamine disulfide 0.5 g をそれぞれ得。

2) 1) の反応で methyl chlorosulfonate の代りに methane sulfonyl chloride を用いて同様に反応し thiamine propyl disulfide 0.6 g, thiamine disulfide 0.4 g を得。

7) 川崎, 米本: 本誌 77, 640(1957)。

8) O. Zima, R. R. Williams: Ber. 73, 941(1940)。

Thiamine phenyl disulfide (IXd) thiamine-HCl 塩 3.3 g をアルカリ溶液に溶解, thiophenol 1.1 g, methyl chlorosulfonate 1.3 g より同様に反応して thiamine disulfide 0.7 g, phenyl disulfide (mp 60~62°) 1 g の外 mp 132~133°(decomp) の無色針状晶, thiamine phenyl disulfide を得. チオクロム反応陰性, システイン処理で陽性化, Rf 0.79.*³ C₁₈H₂₂O₂N₄S₂ Anal. Calcd. C 55.36, H 5.68, N 14.35. Found C 55.68, H 5.85, N 14.51.

本研究にあたり終始御鞭撻をいただいた京都大学 富田真雄教授, 上尾庄次郎教授ならびに当研究所長 武田健一博士に謹謝致します。

塩野義製薬株式会社研究所

*³ Paper partition chromatography: BuOH·AcOH·H₂O (4:1:5) 上層.

UDC 547.852.2.07

中込孟也: ピリダジン誘導体の合成 (第7報*¹) 6-Methyl-3-pyridazinol 1-Oxide の構造について

Takenari Nakagome: Syntheses of Pyridazine Derivatives. VII.
On the Structure of 6-Methyl-3-pyridazinol 1-Oxide.

(Research Department, Pharmaceutical Division, Sumitomo Chemical Co., Ltd.*²)

Methylation of 6-methyl-3-pyridazinol 1-oxide (V) with dimethyl sulfate and dilute alkali hydroxide or with dimethyl sulfate and sodium methoxide in methanol afforded 2,6-dimethyl-3(2*H*)-pyridazinone 1-oxide (VII) as the chief product and 3-methoxy-6-methylpyridazine 1-oxide (III) as the by-product. The structure of (VII) was confirmed by its derivation to 2,6-dimethyl-3(2*H*)-pyridazinone (VIII) by catalytic reduction, which indicated that the N-oxide group in (V) is in the position adjacent to the methyl group.

(Received December 18, 1961)

第3報¹⁾において, 著者は 3-methylpyridazine N-oxide (I. mp 85~86°, II. mp 68~69°), 3-methoxy-6-methylpyridazine N-oxide (III), 3-chloro-6-methylpyridazine N-oxide (IV), 6-methyl-3-pyridazinol N-oxide (V) を合成し, (I), (III), (IV), (V) がメチル基に関して同じ位置に N-オキシド化されていることを明らかにし, UV および IR スペクトルの考察および二, 三の化学反応よりメチル基の隣接窒素が N-オキシド化されているものと考えたが, 今回さらに 6-methyl-3-pyridazinol N-oxide (V) においてこのことを明瞭に証明し得たので報告する。

(V) にヨードメチルと酸化銀を作用させると (III) が得られることはすでに報告した¹⁾ が, 希水酸化アルカリ中ジメチル硫酸を作用させた結果, 副産物として 3-methoxy-6-methylpyridazine N-oxide (III) を得た他に主成物として (III) の異性体 (VII) を約 5:1 の収率比を以って得た。メタノール中ナトリウムメチラート存在下にジメチル硫酸を用いた場合も同様 (VII) および (III) が得られるが, この場合, (VII) に対して (III) の生成比が増してくる。

(VII) の IR スペクトルは, 1656 cm⁻¹ (Nujol) に, (V) には認められない CO 基に起因する吸収を示し, Pd-C 触媒を用いる接触還元によって脱酸素化を行なって得た化合物は, 既知²⁻⁴⁾ の 2,6-dimethyl-3(2*H*)-pyridazinone (VIII) であることを確認した。この事実は (VII) が 2,6-dimethyl-3(2*H*)-pyridazinone 1-oxide であることを示すもので, したがって (V) において, さらにまた, (I), (III), (IV) においても, N-オキシド基がメチル

*¹ 第6報: 本誌 82, 1103(1962).

*² Kasugade-cho, Konohana-ku, Osaka.

1) 中込: 本誌 81, 1048(1961); 82, 249(1962).

2) O. Poppenberg: Ber. 34, 3257(1901).

3) R.F. Homer, H. Gregory, L.F. Wiggins: J. Chem. Soc. 1948, 2191.

4) W.G. Overend, L.M. Turton, L.F. Wiggins: Ibid. 1950, 3500.