193. 藤田公司, 虫鹿好孝, 萩尾克明: O-Acylthiamine Disulfide 類の合成^{*1}

Tadashi Fujita, Yoshitaka Mushika, and Katsuaki Hagio :
Synthesis of O-Acylthiamine Disulfides.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.^{*2})

Acylation of thiamine disulfide (II) with acyl thiosulfates (IV) in aqueous alkaline solution yielded O-acylthiamine disulfides (III) such as O-benzoyl- (IIIa- β), O-(2-thenoyl)- (IIIb- β), and O-(furoyl)-thiamine disulfides (IIIc- β). (method C). These compounds, named " β -form," were obtained as colorless and odorless prisms having one mole of crystal water and benzene, by recrystallization from ethanol-benzene mixture or by chromatographic purification on an alumina column.

When the above compounds were recrystallized from anhydrous ethanol, conversion to " α -form" occurred, and IIIa- β and IIIb- β lost both crystal water and benzene, while IIIc- β lost only the latter. From IR and UV spectra, and other physical constants, these compounds were proved to be identical with the corresponding acylthiamine disulfides in " α -form" synthesized by acylation of II with respective acyl chlorides in pyridine (method B).

(Received June 15, 1963)

前報¹⁾において, 著者等は Chart 1 に示すように O-benzoylthiamine disulfide (IIIa- α) (BTDS と略) の合成法として, アルカリ水溶液中で O-benzoylthiamine (I) (OBT と略) をヨードまたは過酸化水素で酸化する A 法とピリジン中で thiamine disulfide (II) (TDS と略) を benzoyl chloride でベンゾイル化する B 法を報告した. 今回, II のアルカリ水溶液中でのアシル化についてさらに検討し, アシル化剤としてアシルチオ硫酸塩類 (IV) を用いて反応を試みた結果, 若干の知見を得たので報告する (C 法).

アシル化剤としての IV についてはすでに伊藤の報告²⁾があり, 特にその内ベンゾイルチオ硫酸ナトリウム (IVa-Na) の反応性が種々検討されている. 本品は benzoyl chloride より大きな反応性³⁾を有し, フェノール, メルカプタン, アミン類に対しては良好なるベンゾイル化剤でありまたこれら官能基が共存する場合, 反応液の液性の変化により反応の選択性が有ることを報告⁴⁾している. しかしアルコール類に対する本品の反応性はフェノールやメルカプタン類に比べ甚だ劣るようであると結論されている. 事実, thiamine 誘導体のアルカリ水溶液中でのアシルチオ硫酸ナトリウム類によるアシル化反応⁵⁾においては thiamine の thiazole 部の開裂によって生ずるメルカプト基がアシル化された例のみで, アルコール性水酸基がアシル化された化合物については報告されていない. しかしながら著者等はアルカリ水溶液中で benzoyl, 2-thenoyl, 2-furoyl などの芳香族アシル基で置換した IV と II とを反応させたところ, アルコール性水酸基のアシル化が順調に進行し目的の O-acylthiamine disulfide 類を得ることができた.

まず II と IVa-Na との反応についてのべる. 伊藤法²⁾にない合成単離した IVa-Na と II の水溶液に冷時アルカリ水溶液を滴下して反応液をアルカリ性に保ちベンゾイル化を行ない以下実験の部に述べるように処理すると, エタノール易溶の無色粉末 m.p. 120°(decomp.) が得られる. 本品はエタノールとベンゼンの混合溶媒で再結晶すると無色ブリズム晶 m.p. 148~149°(decomp.) となる. またクロロホルム溶液としてアルミナカラムを通過させたクロロホルム流出液を濃縮して得られる淡黄色飴状物をベンゼンで結晶化しても同じく m.p. 148~149°(decomp.) の無色ブリズム晶となる. 本品の UV スペクトルは Fig. 1 の実線 (IIIa- β) で示されるものである. これは Fig. 2 の実線 (IIIa- α) で示される前報¹⁾の BTDS の吸収と同波長 (230, 273 m μ) に最大吸収を有

^{*1} 本報は第12回日本薬学会近畿支部総会で講演 (1962, 11).

^{*2} Kashima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) 藤田, 虫鹿, 萩尾: 本誌, 82, 1452 (1962).

2) 伊藤: 本誌, 82, 883 (1962).

3) 伊藤: 本誌, 82, 871 (1962).

4) 伊藤: 本誌, 82, 875 (1962).

5) 伊藤: 本誌, 82, 883 (1962).

するが, その $\log \varepsilon$ はやや小さくなっている. また IR スペクトルは Fig. 3 の破線 (β -Form) で示すように 5.82μ ($\nu_{C=O}$), 6.04μ ($\nu_{N-C=O}$), 14.18μ (benzene mono 置換) に前報¹⁾ の BTDS (Fig. 3 実線 α -Form) と同様の吸収が見られるが, $3\sim 3.25 \mu$ および 14.65μ には強い吸収を示している. そして元素分析値は BTDS $\cdot C_6H_6\cdot H_2O$ なる組成によく一致する上に本品を無水エタノールで再結晶すると, 前報¹⁾ の BTDS と同一物理恒数を有するものに変化する. 以上より今回得られた結晶は, 原料 (II) について結晶溶媒をもった安定な結晶が報告⁶⁾ されていることから類推して, ベンゼンおよび水各 1 分子を結晶溶媒としてもったものと考えられる.

よって前報¹⁾ の方法 (A 法, B 法) で得られる O-acylthiamine disulfide 類を α 型, 今回の報告 C 法で得られるものを β 型とする.

つぎにクロロホルム流出後のアルミナカラムを無水エタノールで溶出し濃縮すると黄色飽状物が得られる. 本飽状物はベンゼンで結晶化すると m.p. $112\sim 115^\circ$ (decomp.) の無色粉末となる. 本品は cysteine 処理後, VB₁

Table I.

$\left[\begin{array}{c} \text{N}=\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \text{CHO} \\ \text{C}=\text{C} \end{array} \text{S}- \\ \quad \quad \\ \text{N}-\text{CH} \quad \text{H}_3\text{C} \end{array} \right]_2$					
III					
R	Method	Form	Crystalline form	m.p. ($^\circ\text{C}$)	Formula
B	α	colorless prisms (EtOH)	146~147	$(C_{19}H_{21}O_3N_4S)_2$
IIIa	C	β	colorless prisms (EtOH- C_6H_6)	148~149 (decomp.)	$(C_{19}H_{21}O_3N_4S)_2\cdot C_6H_6\cdot H_2O$
B	α	colorless prisms (EtOH)	144~145	$(C_{17}H_{19}O_3N_4S)_2$
IIIb	C	β	colorless prisms (EtOH- C_6H_6)	145~147 (decomp.)	$(C_{17}H_{19}O_3N_4S)_2\cdot C_6H_6\cdot H_2O$
B	α	colorless prisms (EtOH)	119~120	$(C_{17}H_{19}O_4N_4S)_2\cdot H_2O$
IIIc	C	β	colorless prisms (EtOH- C_6H_6)	127~128 (decomp.)	$(C_{17}H_{19}O_4N_4S)_2\cdot C_6H_6\cdot H_2O$

Chart 1.

Method A

Method B

6) O. Zima, R.R. Williams: Ber., **73**, 941 (1940); 松川, 岩津: ビタミン, **1**, 205 (1948); 松川, 岩津: 本誌, **69**, 550 (1949).

Method C

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of "β-Form" O-Acylthiamine Disulfides (III-β) in EtOH

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of "α-Form" O-Acylthiamine Disulfides (III-α) in EtOH

Fig. 3. Infrared Absorption Spectra of O-Benzoylthiamine Disulfide (IIIa) in Nujol

Fig. 4. Infrared Absorption Spectra of O-(2-Thenoyl)thiamine Disulfide (IIIb) in Nujol

Fig. 5. Infrared Absorption Spectra of O-(2-Furoyl)thiamine Disulfide (IIIc) in Nujol

のチオクローム試験⁷⁾を行なうと陽性を示し, また IR スペクトルは原料 (II) と酷似している. このことより本品は原料 (II) と認められるが同定はしていない.

以上において, 分離精製した IVa-Na と II との反応について述べたが, 必ずしも単離した IVa-Na を使用する必要はなく伊藤法²⁾にならい, 含水アルコールまたは含水アセトン中で benzoyl chloride とチオ硫酸ナトリウムより IVa-Na を合成した混液をそのまま使用した場合も, 単離した IVa-Na と大差ない結果が得られる. また IVa-Na の代わりにその Ca 塩 (IVa- $\frac{1}{2}$ Ca), および Ba 塩 (IVa- $\frac{1}{2}$ Ba) を用いた場合も同様である.

つぎに 2-テノイルチオ硫酸ナトリウム (IVb-Na) および 2-フロイルチオ硫酸ナトリウム (IVc-Na) と II との反応であるが, この場合においても全く BTDS と同様の傾向を示し, アシル化によって得られる粗結晶をベンゼン, アルコール混液から再結晶またはアルミナクロマト精製で得られる結晶の元素分析値は Table I IIIb, IIIc の method C の項に示す組成に一致し, いずれも結晶溶媒をもった β 型である. UV (Fig. 1 および 2) および IR スペクトル (Fig. 4 および 5) においてもなら矛盾を与えない. そしてこれらの結晶を無水エタノールで再結晶すると, BTDS の場合と同様におおの m.p. 144~145° (IIIb- α), m.p. 119~120° (IIIc- α) の α 型に変化し, これらはいずれも, 前報¹⁾の B 法に準じて II を無水ピリジン中で 2-thenoyl chloride によりテノイル化, 2-furoyl chloride によりフロイル化した反応生成物 IIIb- α , IIIc- α と同一の融点を示し, 混融試験によっても融点降下を認めない.

また IR および UV スペクトルにおいても全く一致する.

以上で II の IV による O-アシル化について述べたが, この場合, 反応の結果生成するチオ硫酸ナトリウムは II 誘導体の -S-S- 結合を還元する作用を有し実際に BTDS の定量法⁷⁾に應用されているが, 冷時アルカリ域においては合成上ならぬ不都合なことは認められない. また過剰の IV を使用した場合も II のピリジン部の N-アシル化された化合物を確認していない. このことは川崎等⁸⁾が II のピリジン中でのベンゾイル化において, 過剰の benzoyl chloride を用いると N-ベンゾイル化も起こると述べているのと対照して興味深いものである.

実 験 の 部

O-Benzoylthiamine disulfide (IIIa) の合成 C 法 (IIIa- β の合成) i) II 4.2 g. を水 30 ml. に懸垂し, 氷水で冷却撹拌下に 10% HCl を加え II を溶解後 10% NaOH で pH 7.0 とすると淡黄色透明な II の水溶液を得る. これに IVa-Na の結晶²⁾ 6.7 g. および CHCl_3 30 ml. を加え, 氷水で冷却, 撹拌下に 10% NaOH を徐々に滴下して反応液の液性をアルカリ性に保ち pH の低下がみられなくなるまで反応を続ける (所要時間 1 hr., 所要 10% NaOH 量 6.2 ml.). 反応後 CHCl_3 層を分取し, 水層を CHCl_3 抽出, CHCl_3 層と抽出液を合わせ, 5% HCl 20 ml. を 3 回に分け, HCl 可溶物を転溶する. HCl 転溶液を冷時 10% NaOH でアルカリ性とし析出する銑状物を CHCl_3 抽出, 乾燥 (Na_2SO_4) 後減圧下に濃縮する. 黄色銑状残渣を benzene 30 ml. で結晶化すると無色粉末として IIIa- β の粗結晶が得られる. 本品は約 105° より湿潤し, 121~123° で分解する. 4.2 g. (70.0%) 50% EtOH-benzene より再結晶すると無色プリズム晶 m.p. 148~149°(decomp.) となる. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_6\cdot\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 60.95; H, 5.81; N, 12.92. Found: C, 61.00; H, 5.69; N, 13.39. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 230 (4.74), 273 (4.14). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.03, 3.23, 5.82, 6.04, 14.18, 14.65.

ii) i) に準じて調整した II 4.5 g. の黄色透明な水溶液に IVa- $\frac{1}{2}$ Ca の結晶²⁾ 7.0 g. および CHCl_3 30 ml. を加え i) と同様に反応 (所要時間 1 hr., 所要 10% NaOH 量 10 ml.) し, 後処理を行なう. 粗 IIIa- β 湿潤点 118°, m.p. 132°(decomp.) 3.25 g. (49.9%). 水品を 50% EtOH-benzene で再結晶, 無色プリズム晶 m.p. 148~149°(decomp.) を得る. i) より得た結晶と混融試験および IR で同定.

iii) i) に準じて調製した II 4.8 g. の黄色透明な水溶液に IVa- $\frac{1}{2}$ Ba の結晶²⁾ 9.1 g. および CHCl_3 30 ml. を加え IVa- $\frac{1}{2}$ Ba を懸垂のまま i) と同様に反応 (所要時間 3 hr., 所要 10% NaOH 量 22 ml.), 反応後析出している沈殿を汙取, 汙液を i) と同様に後処理する. 粗 IIIa- β 湿潤点 108°, m.p. 120~123°(decomp.) 5.15 g. (74.7%). 本品を 50% EtOH-benzene で再結晶, 無色プリズム晶, m.p. 148~149°(decomp.) を得る. i) より得た結晶と混融試験および IR で同定.

iv) IVa-Na 反応混液: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 9.9 g. の水 20 ml. および EtOH (または Me_2CO) 20 ml. の溶液を 15° に冷却, 撹拌下 benzoyl chloride 5.6g. を一度に加え 15 min. 反応すると無色の針状晶が析出し撹拌困難となる. この反応混液をそのままつぎの反応に使用する. i) に準じて調製した II 6.0 g. の黄色透明な水溶液に上

7) 内海, 原田, 近藤, 平尾: ビタミン, 25, 74 (1962).

8) 川崎, 富田: ビタミン, 20, 314 (1960); 川崎, 富田, 大良: ビタミン, 25, 61 (1962).

記反応混液および CHCl_3 30 ml. を加えまったく i) と同様に反応 (所要時間 1 hr., 所要 10% NaOH 量 13 ml.), 後処理を行なう. 粗 IIIa- β 湿潤点 117° , m.p. $135\sim 137^\circ$ (decomp.) 5.0 g. (57.8%). 本品を 50% EtOH -benzene より再結晶, 無色プリズム晶 m.p. $148\sim 149^\circ$ (decomp.) を得る. i) より得た結晶と混融試験および IR で同定.

Alumina column chromatography による粗 IIIa- β の精製 i) より得た粗 IIIa- β の結晶 3.0 g. を無水 CHCl_3 に溶解し, 径 1.5 cm. 長さ 20.0 cm. の Al_2O_3 column を通した後 CHCl_3 にて充分洗浄する. (所要 CHCl_3 量約 300 ml., Dragendorff 試薬による呈色が陰性になるまで)— CHCl_3 流出液. ついで abs. EtOH で溶出する (約 200 ml.)— EtOH 溶出液.

CHCl_3 流出液: 減圧下に濃縮し, 淡黄色飴状残渣に 20 ml. の benzene を加え, 少し加温後放置すると無色プリズム晶が析出する. m.p. $148\sim 149^\circ$ (decomp.) 1.8 g. i) より得た結晶と混融試験および IR で同定. 本品を 13 倍量の abs. EtOH で再結晶すると m.p. $146\sim 147^\circ$ の無色プリズム晶 (IIIa- α) に変化する. 前報¹⁾ の IIIa- α (m.p. $146\sim 147^\circ$) と混融試験および IR で一致. $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}_2$ Anal. Calcd.: C, 59.21; H, 5.49; N, 14.54. Found: C, 59.35; H, 5.43; N, 14.55.

EtOH 溶出液: 減圧下に濃縮し, 飴状残渣に 20 ml. の benzene を加え 3 日間室温に放置すると飴状物は結晶化する. m.p. $112\sim 115^\circ$ (decomp.) 1.1 g. 本品は, cysteine 処理後 VB_1 のチオクローム試験⁷⁾を行なうと陽性を示す. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.04, 3.18, 6.00, 6.18, 6.24, 6.42, 6.84.

C 法反応条件下における粗 IIIa- β のチオ硫酸ナトリウムに対する安定性 粗 IIIa- β 7.7 g. を CHCl_3 30 ml. に溶解し 50 ml. の水および 1.2 g. の NaCl を加え $10\sim 15^\circ$ に冷却, 攪拌下に 10% NaOH を加え pH 10.8 とし, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 9.9 g. の水 (12 ml.) および EtOH (12 ml.) の溶液を加え 2 hr. 攪拌後, IIIa- β 合成の際の後処理に準じ粗 IIIa- β を回収する. 7.0 g. IIIa- β の CHCl_3 抽出後の水層について VB_1 のチオクローム試験を行なった結果陰性.

O-(2-Thenoyl)thiamine disulfide (IIIb) の合成 B 法¹⁾ (IIIb- α の合成) II 11.2 g. の無水ビリジン 110 ml. の懸垂液に室温攪拌下, 2-thenoyl chloride 5.8 g. を滴下 (所要時間 25 min.), 滴下後 2 hr. 攪拌し, 1 夜室温に放置, 得られる黄色透明溶液を水浴中減圧濃縮し, 飴状残渣を水 100 ml. に溶解, 10% Na_2CO_3 で十分アルカリ性とし, 析出物を CHCl_3 で抽出, 抽出液を水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後減圧濃縮し, 飴状残渣に benzene 100 ml. を加え少し加温, 室温に放置すれば結晶が析出する. 粗 IIIb- α , 11.9 g. (75.8%), EtOH より再結晶, 無色プリズム晶 m.p. $144\sim 145^\circ$. $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}_4$ Anal. Calcd.: C, 52.16; H, 4.89; N, 14.31. Found: C, 51.61; H, 4.41; N, 14.21. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 242 (4.64), 270.5 (4.44). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 2.93, 3.01, 3.10, 3.18, 5.83, 6.03, 6.07, 13.40, 13.93.

C 法 (IIIb- β の合成) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 5.0 g., 2-thenoyl chloride 2.9 g., 水 6 ml. および EtOH 6 ml. を用い IIIa- β の合成 iv) に記したごとく 12° 20 min. 反応し IVb-Na 反応混液を調製, iv) の場合と同様に II 6.0 g. を thenoyl 化 (所要時間 30 min., 所要 10% NaOH 量 10 ml.) すると無色粉末として湿潤点 109° , m.p. $118\sim 119^\circ$ (decomp.) 粗 IIIb- β を得る. 3.3 g. (37.5%). 本品を IIIa- β の場合と同様に 50% EtOH -benzene より再結晶するか, Al_2O_3 クロマト精製を行なえば m.p. $145\sim 147^\circ$ (decomp.) の無色プリズム晶を得る. $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}_4\cdot \text{C}_6\text{H}_6\cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 54.65; H, 5.27; N, 12.75. Found: C, 55.15; H, 5.09; N, 12.80. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 242 (4.65), 270.5 (4.45). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.13, 3.23, 5.84, 6.04, 13.41, 13.96, 14.67.

本品を 10 倍量の abs. EtOH より再結晶すると, 無色プリズム晶 m.p. $144\sim 145^\circ$ となり B 法より得た IIIb- α と混融試験および IR で同定. $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}_4$ Anal. Calcd.: C, 52.16; H, 4.89; N, 14.31. Found: C, 52.54; H, 4.87; N, 14.68.

HCl 塩 無色プリズム晶 (aq. EtOH), m.p. $189\sim 191^\circ$ (decomp.). $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}_4\cdot 2\text{HCl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 45.78; H, 4.97; N, 12.57. Found: C, 45.68; H, 4.98; N, 12.56.

ピクラート 黄色針状晶 (AcOEt - Me_2CO), m.p. $136\sim 138^\circ$ (decomp.). $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{N}_8\text{S}_4\cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3\cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 43.87; H, 3.68; N, 15.57. Found: C, 43.78; H, 3.35; N, 15.61.

O-(2-Furoyl)thiamine disulfide (IIIc) の合成 B 法²⁾ (IIIc- α の合成) 11.2 g. の II と 5.2 g. の 2-furoyl chloride とを IIIb- α 合成の B 法と同様にビリジン 110 ml. 中室温で反応後, 処理すれば無色プリズム晶 m.p. $119\sim 120^\circ$ (EtOH) を得る. 12.1 g. (78.5%). $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_8\text{S}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 53.11; H, 5.24; N, 14.57. Found: C, 52.75; H, 4.87; N, 14.54. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 245.5 (4.67). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 2.80, 2.97, 3.20, 5.82, 5.99, 6.06, 7.70, 8.69, 8.93, 13.03, 13.07.

C 法 (IIIc- β の合成) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 5.0 g., 2-furoyl chloride 2.6 g., 水 6 ml. および EtOH 6 ml. を用い IIIa- β の合成例 iv) に記したように $10\sim 15^\circ$, 10 min. 反応し, IVc-Na 反応混液を調整し, iv) の場合と同様に II 6.0 g. を furoyl 化 (所要時間 30 min., 所要 10% NaOH 量 11.5 ml.) すると無色粉末として, 湿潤点 115° m.p. $120\sim 122^\circ$ (decomp.) の粗 IIIc- β を得る. 3.2 g. (37.7%). 本品を IIIa- β の場合と同様に 50% EtOH -benzene より再結晶するか, Al_2O_3 クロマト精製を行なえば m.p. $128\sim 129^\circ$ (decomp.) の無色プリズム晶を得る. $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_8\text{S}_2\cdot \text{C}_6\text{H}_6\cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 56.72; H, 5.47; N, 13.23. Found: C, 57.20; H, 5.43; N, 13.27. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 245.5 (4.68). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.05, 3.24, 5.82, 6.03, 7.74, 8.49, 8.90, 13.23, 14.67.

本品を 5 倍量の abs. EtOH より再結晶すると無色プリズム晶 m.p. $119\sim 120^\circ$ となり B 法より得た IIIc- α

と混融試験および IR で同定。C₃₄H₃₈O₈N₈S₂·H₂O Anal. Calcd.: C, 53.11; H, 5.24; N, 14.57. Found: C, 52.77; H, 4.95; N, 14.64.

HCl 塩 無色プリズム晶 (aq. EtOH), m.p. 182~183°(decomp.). C₃₄H₃₈O₈N₈S₂·2HCl·2H₂O Anal. Calcd.: C, 47.49; H, 4.92; N, 13.03. Found: C, 46.93; H, 5.11; N, 13.24.

ビクレート 黄色プリズム晶 (AcOEt-Me₂CO), m.p. 148~150°(decomp.). C₃₄H₃₈O₈N₈S₂·2C₆H₅O₇N₃·CH₃-CO₂C₂H₅ Anal. Calcd.: C, 46.34; H, 4.05; N, 15.12. Found: C, 46.83; H, 4.00; N, 15.25.

本研究にあたり御指導, 御鞭撻を賜った研究室長 藤沢正男博士, 大阪研究所長 杉本典夫博士に深謝致します。

田辺製薬大阪研究所

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83 (11) 1061 ~ 1067

UDC 547.876.07

194. 高松秀二, 西村温樹, 山内 脩: 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]-benzothiadiazine 5,5-Dioxide 誘導体および N-(*o*-Aminophenyl-sulfonyl)glutamic Acid 誘導体の合成

Hideji Takamatsu, Haruki Nishimura, and Osamu Yamauchi: Syntheses of Derivatives of 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzothiadiazine 5,5-Dioxide and N-(*o*-Aminophenyl-sulfonyl)glutamic Acid.

(Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.*¹)

N-(*o*-Nitrophenylsulfonyl)glutamic acid (I) was derived to N-(*o*-nitrophenylsulfonyl)-5-oxo-2-pyrrolidinecarboxylic acid (II) by its dehydrative cyclization and N-(*o*-aminophenylsulfonyl)glutamic acids were prepared from II by the route shown in Chart 1. Reduction of II, its ethyl ester (XIV), and acid amide (IV), followed by dehydrative cyclization, as shown in Chart 2, afforded 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]benzothiadiazine-3-carboxylic acid 5,5-dioxide (XIII) and its derivatives (XVI and XVIII). These products were reduced to their respective dihydro derivatives (XIX, XX XXI).

(Received June 18, 1963)

於勢および著者の一人高松¹⁾は *m*- および *p*- 位にアミノ基またはニトロ基を有する N-(phenylsulfonyl)-glutamic acid 誘導体を合成し, これらのうち若干のものが抗ビールス作用を有することを認めたが, 今回さらに対応するオルト誘導体を合成するとともに, 新しい骨格である 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*b*][1,2,4]-benzothiadiazine-3-carboxylic acid 5,5-dioxide 誘導体を合成したので報告する。

Chart 1 に示すようにまず *o*-nitrobenzenesulfonyl chloride と L-グルタミン酸より N-(*o*-nitrophenylsulfonyl)-L-glutamic acid (I) を得, これを塩化チオニルあるいは無水酢酸で処理して L-1-(*o*-nitrophenylsulfonyl)-5-oxo-2-pyrrolidinecarboxylic acid (II) とした。さらに II を塩化チオニルで塩素化して得た酸クロリド (III) にアンモニアを反応させて対応する酸アミド (IV) に誘導した。つぎに II および IV をアンモニア水で開環させ, それぞれ N-(*o*-nitrophenylsulfonyl)-L-glutamine (V) および L-glutamide 誘導体 (VI) を得, また IV を希水酸化ナトリウム溶液で加水分解して L-isoglutamine 誘導体 (VII) を得た。このようにして得た I, V, VI および VII をパラジウム炭を用いて接触還元し, それぞれ対応する N-(*o*-aminophenylsulfonyl)-L-glutamic acid (VIII), glutamine 誘導体 (IX), glutamide 誘導体 (X) ならびに isoglutamine 誘導体 (XI) を合

*¹ Ebie-kami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

1) 於勢, 高松: 特許 267,943 (1960), 272,660 (1961), 286,262 (1961), 286,605 (1961), 289,445 (1961).