2-Amino-1,3-propanedithiol および関連化合物の合成¹⁾

小嶋正治

九州大学薬学部²⁾

Synthesis of 2-Amino-1,3-Propanedithiol and Related Compounds¹⁾

MASAHARU KOJIMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University²⁾

(Received December 4, 1969)

2-Amino-1,3-propanedithiol(I) and its N-methyl(II), N,N-dimethyl(III) derivatives, and 4-dimethylamino-1,3-dithiolane (nereistoxin) (IV) were synthesized, in relatively good yield, from dichloroacetone *via* the oxime or by the Leuckart method. I-HCl and II-HCl showed a considerable toxicity to mice (LD₅₀(i.v.): 11.5 mg/kg and 11.8 mg/kg respectively).

Cysteamineをはじめ、アミノチオール誘導体には放射線障害に対してすぐれた防護作用をもつものがあり、現在までに数多くの誘導体が合成されている。分子内に2個のチオール基をもつ誘導体としては、Handrick ら³⁾により 2-amino-2-methyl (or ethyl)-1, 3-propanedithiol が合成され、放射線障害防護効果が試験されている。また新田⁴⁾により、イソメ (*Lumbriconereis heteropoda* MARENZ) から発見された神経毒 nereistoxin は、その構造が 2-dimethylamino-1,3-propanedithiol (III) の分子内ジスルフィッドである 4-dimethylamino-1,2-dithiolane⁵⁾ (IV) で、沼田ら⁶⁾により合成され、殺虫作用があることも報告されている。⁷⁾ このように 2-amino-1,3-propanedithiol 誘導体は、生理作用の面においても興味をもたれるが、基本化合物である 2-amino-1,3-propanedithiol (I) は現在まで未知化合物である。I の合成について前述の沼田ら、あるいは Handrick らの合成方法から考察すると、沼田らは 1,3-bis(benzylthio)-2-propanol をクロール化後 dimethylamine で置換する方法^{6a)} および N,N-dimethyl-2,3-dichloropropylamine を sodium benzylmercaptide で置換する方法^{6b)} により 2-dimethylamino-1,3-bis(benzylthio)propane (V) を合成している。しかし両反応ともベンチールチオ基あるいはジメチルアミノ基による隣接基関与のために、それぞれ ethylene-sulfonium あるいは ethylene-immonium 中間体を經由して、N,N-dimethyl-2,3-bis(benzyl thio)propylamine の副生をさけることができず、純粋な V は得られていない。一方 Handrick ら³⁾ は N-(1,1-bis(chloromethyl)ethyl or propyl)-*p*-toluenesulfonamide と potassium thiolacetate を反応させて、N-(1,1-bis(acetylthiomethyl)ethyl or propyl)-*p*-toluenesulfonamide を合成している。しかしこの反応においても、何らふれられてはいないが、N-トシル基による隣接基関与のために、N-tosylaziridine 中間体を經由して反応が進行する可能性が考えられ、2位にアルキル基が欠除する場合には、その立体的効果が減少し、2,3-dithiopropylamine 誘導体の副生はさけられないであろう。

著者は I の合成を計画したが、上述のような隣接基関与が起こる可能性をさけるため、1,3-dichloroacetone と sodium benzylmercaptide から 1,3-bis(benzylthio)-2-propanone (VI) を合成し、VI からオキシムを經由するアミノ化、および Leuckart 反応によるアミノ化の2方法により I を好収率で合成することができた。さらに N-メチル (II), N-ジメチル (III) 誘導体および nereistoxin (IV) もそれぞれ好収率で合成した。

1) 化学関連6支部合同福岡大会，福岡，1966年7月。

2) Location: *Katakasu, Fukuoka*.

3) G.R. Handrick, E.R. Atkinson, *J. Med. Chem.*, **9**, 558 (1966).

4) 新田清三郎，薬誌，**54**, 648 (1934).

5) T. Okaichi, Y. Hashimoto, *Agr. Biol. Chem.* (Tokyo), **26**, 224 (1962).

6) a) H. Hagiwara, M. Numata, K. Konishi Y. Oka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **13**, 253 (1965); b) M. Numata, H. Hagiwara, *ibid.*, **16**, 311 (1968).

7) M. Sakai, *Jap. J. Appl. Ent. Zool.*, **8**, 324 (1964).

Chart 1

1,3-Dichloroacetone と sodium benzylmercaptide をエタノール中反応させると、1,3-bis(benzylthio)-2-propanone (VI) が定量的に得られる。VI は油状物質であるが、常法によるヒドロキシルアミンとの反応で、mp 70—72° のオキシム (VII) を 88.5% の収率で得た。ついで VII を水素化リチウムアルミニウムで還元すると、87% の収率で淡黄色油状の 2-amino-1,3-bis(benzylthio)propane (VIII) を得る (塩酸塩: mp 124—125°)。VIII をホルムアルデヒドとギ酸でジメチル化すると、赤褐色油状の 2-dimethylamino-1,3-bis(benzylthio)propane (V) を 97% の収率で得る。シュウ酸塩は mp 100—101° (decomp.) を示す。

つぎに VI に Leuckart 法によるアミノ基の導入をこころみたが、ジメチルホルムアミドとギ酸によるジメチルアミノ基の導入は、種々反応条件を変えても V の生成は認められなかった。メチルホルムアミドとギ酸との反応では、塩酸による加水分解後低収率で 2-methylamino-1,3-bis(benzylthio)propane (X) HCl (mp 99—100°) を得ることができた。ホルムアミドとギ酸との反応では、塩酸による加水分解後 VIII-HCl を 36.9% の収率で得

たが、この反応において VI はホルムアミドに不溶のため、反応中も 2 層に分離する。そのため VI と反応性のないジメチルホルムアミドを溶媒として加え、反応させたところ N-bis(benzylthiomethyl)methylformamide (IX) (mp 58—59°) が 56.3% の収率で得られた。IX を塩酸で加水分解すると VIII-HCl が 90% の収率で得られる。また IX を水素化リチウムアルミニウムで還元すると、2-methylamino-1,3-bis(benzylthio)propane (X) が 85% の収率で得られた。X は油状物質であるが、塩酸塩は mp 99—100°, シュウ酸塩は mp 121—122° を示す。

VIII, X, V は液体アンモニア中金属ナトリウムによる常法の還元で脱ベンチル化されるが、アミノチオール体を一度 HgCl_2 で沈殿させた後、水銀を硫化水素ガスで硫化水銀として除去し、それぞれ I, II, III の塩酸塩として精製した。この方法により、VIII および X より 2-amino-1,3-propanedithiol (I) HCl (mp 104—105°) および 2-methylamino-1,3-propanedithiol (II) HCl (mp 84—85°) をそれぞれ 71% の収率で得た。V は同様に脱ベンチル化しても一部酸化された nereistoxin (IV) (8.85%) が副生し、2-dimethylamino-1,3-propanedithiol (III) HCl (mp 96—100°) は 66.6% の収率で得られた。III-HCl は吸湿性が著しく、空气中に放置すると急速に湿潤する。V を液体アンモニア中金属ナトリウムで還元後 O_2 ガスを導入して酸化すると、分子間でジスルフィドと結合した重合物と推定されるガム状物 (XI) が析出するが、苛性アルカリを加えてさらに O_2 ガスの導入を続けるしだいに XI は IV に変化する。シュウ酸塩として IV を 59% の収率で得た。

I-HCl および II-HCl のマウスに対する急性毒性試験 (静脈注射) を行なったが、 LD_{50} はそれぞれ 11.5 mg/kg, 11.8 mg/kg で両者ともほぼ同程度の強い毒性を示す。このため放射線障害防護剤としての期待はできないが、nereistoxin (IV) の毒性⁴⁾ と関連して毒物としての興味もたれる。

実験の部

1,3-Bis(benzylthio)-2-propanone (VI) 無水 EtOH 70 ml に Na 0.9 g を溶解後、thiobenzyl alcohol 5.26 g を加えて氷冷し、1,3-dichloroacetone 2.43 g の EtOH (30 ml) 溶液を攪拌下滴下して加える。滴下終了後さらに 30 min 攪拌した後 EtOH を減圧留去。残留物に H_2O を加え、不溶の油状物を ether で抽出。水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後 ether を留去し無色油状物 6.0 g (100%) を得。精製することなくつぎの反応に用う。

VI の Oxin (VII) VI 3.59 g と $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 3.92 g を EtOH 30 ml と H_2O 5 ml の混液に溶解し、5N NaOH 12 ml を加えて 1.5 hr 加熱還流。冷後 H_2O を加えて油状物を析出せしめ ether で抽出。水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後 ether を留去。残渣は結晶化する。3.32 g (88.5%), mp 68—72°. EtOH より再結晶して無色針状晶, mp 70—72°. Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ONS}_2$: C, 64.51; H, 5.73; N, 4.42. Found: C, 64.25; H, 5.85; N, 4.65.

2-Amino-1,3-bis(benzylthio)propane (VIII) VII 7.93 g を ether 50 ml 中 LiAlH_4 2.0 g で常法により還元。淡黄色油状物 6.6 g (87%) を得。VIII-HCl: 無色針状晶 (acetone), mp 124—125°. Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NS}_2\text{Cl}$: C, 60.06; H, 6.52; N, 4.12. Found: 59.73; H, 6.34; N, 4.19.

2-Dimethylamino-1,3-bis(benzylthio)propane (V) VIII 3.45 g, 90% HCOOH 3.02 g, 37% HCHO 2.5 ml の混合溶液を 100°, 1 hr 加熱後, conc. HCl 3 ml を加えて減圧濃縮。残渣に 5N NaOH を加えて不溶の油状物を ether で抽出。水洗、乾燥 (Na_2SO_4) 後, ether を留去し赤褐色油状物 3.65 g (97%) を得。V-hydrogen oxalate: 無色針状晶 (acetone), mp 100—101° (dedcomp.) (沼田ら^{6a)}, mp 90—93° (decomp.)). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{NS}_2$: C, 59.82; H, 6.46; N, 3.32. Found: C, 59.71; H, 6.69; N, 3.45. V-hydrogen oxalate を NaOH で処理すると、淡黄色油状の V になり精製できる (VIII より収率, 83%).

VI と $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$, HCOOH との反応 VI 0.23 g, $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ 0.3 g, 90% HCOOH 0.14 g の混合溶液を 180—185° で 10 hr 加熱。TLC (CHCl_3) で未反応原料 (VI) の他約 4 種類のスポットを認める。冷後 ether を加え不溶のタール物を除き, ether 抽出液を水洗、濃縮。残渣に oxalic acid (ether) 溶液を加えて得られる少量の沈殿を探索するも、V-hydrogen oxalate に一致するものは得られなかった。反応温度および反応時間を変えて実験を行なったが、反応温度の低下、反応時間の短縮は未反応原料の回収が、反応温度の上昇あるいは反応時間の延長は分解物が増え、V は得られなかった。

VI と HCONHCH_3 , HCOOH との反応 VI 6.5 g, HCONHCH_3 6.5 g, 90% HCOOH 3.3 g の混合溶液を 180—185° で 6 hr 加熱後, 300 ml の H_2O にそそぎ析出する油状物を ether で抽出。 $\text{NaHCO}_3\text{--H}_2\text{O}$, H_2O で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4) 後 ether を留去。残留物をシリカゲルクロマト (CHCl_3) にかける。初めの画分より dibenzyl disulfide (mp 70—71°) 0.82 g を得。後出画分 (油状物) を再びクロマトにかけ 1.91 g の淡黄色油状物を得。TLC では単一物を示さないが、EtOH 20 ml, 5N alc. HCl 10 ml を加えて 6 hr 加熱還流。EtOH を留去後残渣を放置すると一部結晶する。陶板上にとり acetone-ether 混液で洗い, mp 92—96° の結晶 57 mg を得。Acetone-ether より再結晶して無色葉状晶。mp 99—100°. 後述の X-HCl に混融試験, IR で一致。

VI と HCONH_2 , HCOOH との反応 a) VI 1.19 g, HCONH_2 0.97 g, 90% HCOOH 0.62 g の混合物 (VI

は HCONH_2 に不溶のため 2 層になる) を $180-185^\circ$, 10 hr 加熱後 H_2O を加え, 赤褐色油状物を ether で抽出. 水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後 ether を留去. 残渣は不純のため結晶化しない. EtOH 10 ml, 5N alc. HCl 3 ml を加え 1.5 hr 加熱還流後 EtOH を減圧留去. 残渣を少量の acetone に溶解し ether を少量づつ加え器壁をこすり結晶化させる. 0.49 g (36.9%). Acetone から再結晶して無色針状晶, mp $124-125^\circ$. VIII-HCl に混融試験, IR で一致.

b) N-Bis(benzylthiomethyl)methylformamide (IX) の生成: VI 14.05 g, HCONH_2 10.7 g, 90% HCOOH 7.2 g を $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ 15 ml に溶解し, $180-185^\circ$, 6 hr 加熱. 冷後 H_2O 300 ml を加え析出する油状物を ether で抽出. $\text{NaHCO}_3-\text{H}_2\text{O}$, H_2O で洗滌, 乾浄 (Na_2SO_4) 後脱色炭を加えて濾過. Ether を留去後残渣 (油状物) に pet. ether 150 ml を加えて結晶化させる. 11.24 g (56.3%). mp $49-54^\circ$. Ether-pet. ether より再結晶して無色板状晶, mp $58-59^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ONS}_2$: C, 65.21; H, 6.38; N, 4.22. Found: C, 65.09; H, 6.34; N, 4.16. IX 0.715 g を EtOH 10 ml, 5N alc. HCl 3 ml で 1.5 hr 還流して加水分解し, VIII-HCl 0.67 g (92%) を得. mp $124-125^\circ$.

2-Methylamino-1,3-bis(benzylthio)propane (X) IX 1.04 g を ether 30 ml 中 LiAlH_4 0.26 g で常法により還元. 0.94 g (85%) のほとんど無色の油状物を得.

X-HCl——無色葉状晶 (acetone-ether), mp $99-100^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NS}_2\text{Cl}$: C, 61.07; H, 6.83; N, 3.97. Found: C, 61.12; H, 6.67; N, 4.18.

X-Hydrogen Oxalate——無色板状晶 (acetone), mp $121-122^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NS}_2$: C, 58.94; H, 6.18; N, 3.48. Found: C, 59.02; H, 5.97; N, 3.53.

2-Amino-1,3-propanedithiol (I) HCl 液体 NH_3 (acetone-dry ice 浴) に Na 1.82 g を加えた後攪拌下 VIII 3.38 g の ether (30 ml) 溶液を滴下して加える. 滴下終了後さらに 20 min 攪拌した後, EtOH 20 ml を加え, 徐々に室温にもどして NH_3 を揮散させる. H_2O 50 ml を加え, ether で抽出. ether 抽出液は水洗後 ether を留去し, 0.33 g の dibenzyl (mp 52°) を得. H_2O 層は conc. HCl で酸性にし減圧乾固. 残渣に EtOH を加え不溶の NaCl は濾去し, EtOH を減圧留去. 残渣を H_2O に溶解し, HgCl_2 (MeOH) 溶液を沈殿の析出が止むまで加え, 遠心分離. 白色沈殿を H_2O , EtOH で順次洗滌後 EtOH に懸濁させ, Hg が完全に HgS になるまで H_2S ガスを導入する. HgS は濾去し, EtOH を減圧留去. 結晶残渣は EtOH -ether 混液より再結晶して無色板状晶, 1.28 g (71%). mp $104-105^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{NS}_2\text{Cl}$: C, 22.56; H, 6.31; N, 8.76. Found: C, 22.24; H, 6.24; N, 8.92.

I-Tribenzoate——無色絹糸状晶 (EtOH), mp $190-191^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{NS}_2$: C, 66.18; H, 4.86; N, 3.21. Found: C, 66.24; H, 4.85; N, 3.27.

2-Methylamino-1,3-propanedithiol (II) HCl X 3.08 g を上法と同様に液体 NH_3 (60 ml) 中 Na (1.36 g) で還元して dibenzyl 0.50 g と II-HCl 1.20 g (71%) を得. 無色針状晶 (EtOH -ether), 吸湿性. mp $84-85^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{NS}_2\text{Cl}$: C, 27.65; H, 6.96; N, 8.06. Found: C, 27.06; H, 6.92; N, 8.00.

II-Tribenzoate——無色プリズム晶 (EtOH), mp $103-103.5^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NS}_2$: C, 67.51; H, 5.04; N, 3.04. Found: C, 67.04; H, 5.27; N, 3.02.

2-Dimethylamino-1,3-propanedithiol (III) HCl および 3-Dimethylamino-1,3-dithiolane (Nereistoxin) (IV) Hydrogen Oxalate a) V (hydrogen oxalate を NaOH で処理した base) 1.94 g を上法と同様に液体 NH_3 (40 ml) 中 Na (1.02 g) で還元. NH_3 を揮散させた後 H_2O を加え, 不溶の油状物を ether で抽出. Ether 抽出液に oxalic acid (ether) 溶液を加え析出する結晶を濾取. 0.124 g (8.85%), mp 175° (decomp.). 95% EtOH より再結晶して淡黄色板状晶, mp $177-178^\circ$ (decomp.). IV-hydrogen oxalate に一致. H_2O 層は HgCl_2 処理後, 上法通り処理し, III-HCl をデシケーター中減圧放置して結晶化させた. 0.73 g (66.6%). 強い吸湿性を示し, 空気中に放置すると急速に湿潤する. 湿気に注意し EtOH -ether より再結晶し無色板状晶, mp $96-100^\circ$. Anal. Calcd. $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{NS}_2\text{Cl}$: C, 31.98; H, 7.51; N, 7.46. Found: C, 31.20; H, 7.66; N, 7.33.

III-Dibenzoate——無色板状晶 (EtOH), mp $144-145^\circ$ (decomp.) (沼田ら^{6a}) mp $144-144.5^\circ$ (decomp.).

b) V 0.855 g を液体 NH_3 (20 ml) 中 Na (0.55 g) で上法同様に還元し, NH_3 を揮散させた後 H_2O 40 ml を加え O_2 ガスを導入する (2 hr). ガム状物が析出するが ether 20 ml を加えて ether 可溶物を分離. H_2O 層に 5N NaOH 5 ml を加え, さらに O_2 ガスを 2 hr 導入し, ether 20 ml で ether 可溶物を分離. O_2 ガス導入および ether 抽出をさらに 2 回繰返すと ether 不溶のガム状物はほとんど消失し, ether 可溶物になる. Ether 抽出液を合し, 水洗後 oxalic acid (ether) 溶液を加え析出する結晶を濾取. IV-hydrogen oxalate 0.365 g (59%) を得. mp $177-178^\circ$ (decomp.) (新田⁴, mp $178-180^\circ$; 沼田ら^{6a}) mp $173-174^\circ$ (decomp.) 沼田ら^{6a} の方法にしたがい, IV-hydrogen oxalate を NaBH_4 で還元後 BzCl で benzoyl 化して III-dibenzoate (mp $144-145^\circ$ (decomp.)) を得.

謝辞 有益な御助言を頂いた九州大学薬学部 田口教授, 武田薬品工業 K.K. 化学研究所 三木博士, 沼田博士に深謝します. また毒性試験をお願いした武田薬品工業 K.K. 薬理研究室の諸氏および元素分析を担当された九州大学薬学部元素分析室の諸氏に深謝します.

追記 投稿後 沼田博士からの私信によりオキシムを経由する nereistoxin の合成は別に小西により報告された⁸⁾ ことを知った。また nereistoxin に関する総説が最近平野らにより出された。⁹⁾ あわせて追記する。

8) K. Konishi, *Agr. Biol. Chem.* (Tokyo), 32 1199 (1968).

9) 平野 弘, 板井道彦, 沼田光雄, 武田研究所年報, 28, 272 (1969).