Thiol 型 Thiamine 新誘導体の合成と反応 (第 2 報^{1,2)})

島原 登, 白川研蔵, 平野 弘

武田薬品工業株式会社, 中央研究所, 化学研究所³⁾Syntheses and Reactions of New Thiol-type Thiamine Derivatives. II^{1,2)}

NOBORU SHIMAHARA, KENZO SIRAKAWA and HIROSHI HIRANO

Chemical Research Laboratories, Central Research Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.³⁾

(Received April 21, 1973)

Reaction of N-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-N-[4-hydroxy-1-methyl-2-(dialkylaminodithio)-1-butenyl]formamides (I) (thiamine dialkylamino disulfides) with alkanethiols in ethanol containing 2 moles of hydrogen chloride gave N-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-N-[4-hydroxy-1-methyl-2-(alkyltrithio)-1-butenyl]formamides (II) (thiamine alkyl trisulfides) in a high yield. The mechanism of this reaction was studied and discussed. When the propyl derivative (IIa) was treated with cysteine, thiamine (IX) and S-(propyldithio)cysteine (XI) were obtained. On the other hand, treatment of 1-adamantyl derivative (IIId) with cysteine gave IX, cystine, and bis(1-adamantyl).tetrasulfide (XII). II showed full thiamine activity in growth-promoting assay using thiamine-deficient rats.

前報²⁾で thiol 型 thiamine の thiosulfenamide 誘導体である N-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-N-[4-hydroxy-1-methyl-2-(dialkylaminodithio)-1-butenyl]formamide (I) (thiamine dialkylamino disulfide) の合成とその化学的性質, とくにアミン類との反応について述べた。

1968 年武井⁴⁾は簡単な芳香族, 脂肪族 thiosulfenamide 類と thiol 類とを反応させ, 非対称の disulfide 化合物を収率よく得たと報告しているが, 著者らは I と thiol 類との反応を種々検討し, とくに塩化水素の存在下では武井らとは異なる以下の知見を得た。

すなわち thiamine diethylamino disulfide (Ia) のエタノール溶液に室温で当モルの *n*-propanethiol と 2 当モルの塩化水素を含むエタノール溶液を加えたところきわめて好収率で N-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-N-[4-hydroxy-1-methyl-2-(*n*-propyltrithio)-1-butenyl]formamide (IIa) (thiamine *n*-propyl trisulfide) の塩酸塩が結晶として得られ, 一方に diethylamine の塩酸塩が生成することを見出した。同様の反応で IIb—g の塩酸塩を得たが, それぞれの生成物の融点および収率を Table I に示した。これらはいずれも安定な結晶で水溶液として長時間放置してもほとんど分解せず, 炭酸水素ナトリウムの水溶液で処理すると定量的にそれらの塩基を与える。何れも文献未載の新規 thiamine 誘導体でそれらの構造は元素分析, マススペクトル, 赤外線吸収スペクトル (IR) および核磁気共鳴スペクトル (NMR) によって確認した。Trisulfide 体 (IIa—g) とそれぞれに相当する disulfide 体 (IIIa—g) との IR は非常に類似しているが, NMR にはわずかの差が認められる。すなわち, Fig. 1 に代表例として IIa と thiamine *n*-propyl disulfide (IIIa) の各塩基における NMR を対比して示したが, それぞれにおける S に直結した methylene proton の chemical shift を比較すると前者が後者より 0.34 ppm 低磁場へ shift している。この現象は上記各種の trisulfide 体とそれぞれに対応する disulfide 体との間にも見られ, trisulfide 結合が disulfide 結合より電子吸引効果が強いことを示し, これは S 原子の lone pair の共鳴寄与によるものと思われる。⁵⁾ Table II にこれら trisulfide 体, disulfide 体の塩酸塩における chemical

1) 日本薬学会第 92 年会で発表, 大阪, 1972 年 4 月。

2) 第 1 報: 島原 登, 白川研蔵, 平野 弘, 薬誌, 93, 1484 (1973)。

3) Location: Juso, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

4) 武井 尚, 千野恭義, 鶴岡信三, 向山光昭, 日本化学会第 21 回講演予稿集, 1968, p. 1564.

5) 大饗 茂, “有機イオウ化合物の化学上,” 化学同人, 京都, 1969, p. 134.

TABLE I. Thiamine Alkyl (or Phenyl) Trisulfides (II)

Compound	R'	mp (base)	mp (HCl salt)	Yield ^{a)} (%)
IIa	-C ₃ H ₇ (n)	122—124°	156—158°	95
IIb	-CH ₂ -		155—158°	90
IIc	-C ₄ H ₉ (t)	142—144°	169—173°	97
IId		148—150°	183—187°	92
IIe	-CH ₂ -	142—143°	156—158°	95
IIf	-CH ₂ -		180—183°	90
IIg			154—157°	33

a) yield of the hydrochloride salt

shift を表示した。Thiosulfenamide の反応に関しては数例の報告が見られるが⁶⁻¹¹⁾ 1970 年 Almasi¹²⁾ らは S-morpholinodialkyl-mercapto-dithiophosphate (V) と塩化水素との反応では thiosulfenyl chloride (VI) が生成す

6) F. Friedlander, A. Simon, *Chem. Ber.*, **55**, 3969 (1922).7) J.M. Brock, G.D. Louth, U.S. Patent 3147256 (1964) [*C.A.*, **61**, 12178e (1964)].8) A. Michaelis, K. Lutemburg, *Chem. Ber.*, **28**, 165 (1895).9) J.E. Bennett, H. Sieper, P. Tavs, *Tetrahedron*, **23**, 1697 (1967).10) R.W. Saville, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2880.11) K. Murayama, S. Morimura, T. Yoshioka, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **42**, 1640 (1969).12) L. Almasi, L. Paskuez, *Monatsh. Chem.*, **101**, 662 (1970).

Fig. 1. NMR Spectra of IIa and IIIa

TABLE II. The NMR DATA: Chemical Shifts for $-S-CH_2-$ Protons in Thiamine Alkyl Trisulfides (II) and Thiamine Alkyl Disulfides (III)

Compound	R'	Solvent	Chemical shift (ppm) ^{a)}		Δ
			II ^{b)}	III ^{b)}	
IIa	$-C_3H_7(n)$	D_2O	2.86 (t)	2.66 (t)	0.20
IIb	$-CH_2-$	D_2O	3.02 (d)	2.85 (d)	0.17
IIc	$-CH_2-$	CF_3COOH	4.03	3.88	0.15
IIf	$-CH_2-$	CD_3OD	4.16	3.90	0.26

a) Varian A60, TMS=0

b) The hydrochloride salt was used.

Chart 2

ることを推測し、この際 dithiophosphinic acid (VII) が存在すると thiophosphinyl trisulfide (VIII) が得られることを報告している。著者らはこの報告に注目し、上記 trisulfide 体の生成反応を種々の条件下に検討し、その機構を考察した。

まず塩化水素存在下では Chart 1 に示したように I における S-amino への protonation がおこり、この結果 S-N 結合が開裂し易くなると同時に隣接する S に対する Cl^- の攻撃が容易となり、中間体 sulfenylchloride を生成し、同時に amine 塩酸塩を分離する。ついで活性中間体 (IV) はただちに thiol と反応して、II を生ずるものと推定した。I が protonation された状態に直接 thiolate ($\text{R}'\text{S}^-$) が反応して II を生ずる経路も考えられるが、塩化水素のかわりに硫酸、ギ酸または酢酸を用いると、ほとんど反応が進行しないことからこの可能性は少ないものと思われる。塩化水素以外の上記酸類を添加した場合は著しく反応が抑制されるが、これはこれらの酸の anion の求核性が Cl^- に比べ乏しいことに基づくと考えられる。

つぎにこの反応を酸の非存在下およびアルカリ性下に試みた。その結果は、何れの場合も圧倒的に trisulfide 生成の方向に反応が進むさきの塩化水素存在下の反応とは異なり、trisulfide 体 (II) 以外に相当する thiamine alkyl disulfide (III), thiamine (IX) および thiamine disulfide (X) の生成が認められた。この場合は Ia ないし Ib における disulfide 結合の 2 コの S 原子に対する thiolate の求核反応が非選択的に起るためと考えられる (Chart 3)。Thiamine (IX) および thiamine disulfide (X) の副生も Chart 3 に示す経路で説明できるが、これらは II, III などからの 2 次的な生成も考慮しなければならない。

さて disulfide 型 thiamine (III) は cysteine で交換分解を受け、thiamine と S-alkyl thiocysteine となる。生体内で III が thiamine 活性を呈するものも主として glutathione のような生体の SH 化合物と非酵素的に反

Chart 3

Chart 4

応して thiamine を遊離するためと考えられている。¹³⁾ 後に述べるように今回著者らが得た trisulfide 型 thiamine 誘導体 (II) も thiamine と同様の活性を示すので、II が cysteine のような SH 化合物に対してどのような反応をするかは興味のあるところである。まず *n*-propyl 体 (IIa) の塩酸塩の水溶液にそれぞれ 1 当モルの L-cysteine 塩酸塩、および炭酸水素ナトリウムを加えて反応させたところ無色鱗片状晶を収率よく得た。本品は元素分析、NMR から S-(*n*-propyldithio)cysteine (XI) であることが確かめられた。XI は室温に放置すると強い臭気を放って徐々に分解し、またアルカリ水溶液中では速やかに分解して cystine を与えた。XI を分離したあとの母液には thiamine (IX) モノ塩酸塩の存在が予想されるが、これは水に不溶性のロダン塩に導いて同定した

Fig. 2. Conversion of Thiamine Alkyl Trisulfides (II) and Disulfides (III) into Thiamine by Cysteine

$\triangle$ — $\triangle$: IIa $\bullet$ — $\bullet$: IIIa
 $\times$ — $\times$: IIc $\circ$ — $\circ$: IIIb
 $\blacktriangle$ — $\blacktriangle$: IId

(Chart 4). IIa 以外の trisulfide 体のうち 3 級炭素によって結合する *t*-butyl 誘導体 (IIc), adamantyl 誘導体 (IId) と cysteine との反応は IIa のような 1 級炭素で結合する trisulfide 体に比べ、やや抵抗があるが、これらも同様に thiamine (IX) を遊離する。Adamantyl 誘導体 (IId) では thiamine 以外の生成物として bis-(1-adamantyl)tetrasulfide (XII) と cystine を捕捉したが、これらは一旦生成した trisulfide 体 (XI) の不均化によって生じたものと考えられる。*t*-Butyl 誘導体 (IIc) も同様に thiamine を遊離したが、副生物としては cystine を同定したにとどまり生成を予想される polysulfide を確認することが出来なかった。Fig. 2 は数種の thiamine alkyl disulfide 類および trisulfide 類の室温における cysteine による thiamine の生成率を経時的に追跡したもので、trisulfide 類がきわめて容易に還元

TABLE III. Thiamine Activities of Thiamine Alkyl Trisulfides (II) and the corresponding Disulfides (III)

II, ^{a)}	III ^{a)}	a	b	c	d	e	f
R'		$-\text{C}_3\text{H}_7(n)$	$-\text{CH}_2-$	$-\text{C}_4\text{H}_9(t)$		$-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-$
Thiamine activity (%) ^{b)}	II	100	100	91	84	100	100
	III	100	100	60	30	100	100

^{a)} The hydrochloride salt was used.

^{b)} by determining the body-weight increases on thiamine-deficient rats after oral administration of the derivative (thiamine chloride HCl=100%)

- 13) Z. Suzuoki, T. Suzuoki, *J. Biochem.*, **40**, 11 (1953); 内海 勇, ビタミン, **35**, 175 (1967); H. Nogami, T. Nagai, H. Uchida, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 176 (1969).

分解を受けることを示している。本研究で合成された thiamine 誘導体の生理活性はすべて当研究所生物部門において検討された。それらの thiamine 活性は上記 cysteine による還元分解反応の難易に平行し、Table III にその結果を示した。これらのうち adamantyl 誘導体 (IId) は良好な活性を有するだけでなく吸収、排泄のパターンに関して thiol 型 thiamine 誘導体の中でも特異的な性質を示した。その詳細は追って実験担当者から報告される予定である。

実験の部¹⁴⁾

Thiamine *n*-Propyl Trisulfide (IIa) Diethylamino 体 (Ia) 3.9 g を EtOH 40 ml に溶かし、これに 10—15° でかき混ぜながら *n*-propanethiol 0.8 g と 5*N* EtOH-HCl 4 ml とを含む EtOH 20 ml 溶液を徐々に加える。滴下後 2.5 時間かき混ぜ少量の EtOH-HCl を追加し、析出する結晶をろ取する。ろ液を約 1/4 量まで減圧下に濃縮後冷却し析出した結晶をろ取、EtOH で洗浄する。両結晶を合し乾燥すると粗製の IIa·HCl 4.1 g が得られる。この結晶を含水 CH₃CN から再結晶すると無色針状結晶となる。Anal. Calcd. C₁₅H₂₄O₂N₄S₃·HCl: C, 42.39; H, 5.93; N, 13.18; S, 22.62; Cl, 8.34. Found: C, 42.46; H, 6.04; N, 13.46; S, 23.00; Cl, 8.86. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1645 (C=O), 1050 (C-O). NMR (D₂O) δ : 1.05 (3H, triplet, *n*-propyl-CH₃), 2.25 (3H, singlet, C=C-CH₃), 7.80 (1H, singlet, CHO).

粗製の IIa·HCl 2 g を水 20 ml にとかしやや過剰の NaHCO₃ で中和すると油分が析出する。エーテルを加えてかき混ぜると結晶化する。ろ取乾燥して IIa 1.8 g を得る。C₆H₆ から再結晶すると無色柱状晶となる。Anal. Calcd. C₁₅H₂₄O₂N₄S₃: C, 46.36; H, 6.22; N, 14.42; S, 24.75. Found: C, 46.68; H, 6.08; N, 14.64; S, 24.61. NMR (CDCl₃) δ : 6.32 (2H, broad, NH₂).

IIa·HCl ろ取後の EtOH 母液に同量のエーテルを加え析出物をろ去しろ液を減圧下に濃縮乾固すると Et₂NH·HCl 0.9 g (収率 88%) が得られる。EtOH とエーテルの混液から再結晶すると mp 222—224° を示し標品と混融しても融点の降下を認めない。Anal. Calcd. C₄H₁₁N·HCl: C, 43.83; H, 11.04; N, 12.78. Found: C, 43.57; H, 11.33; N, 12.80.

Thiamine Tetrahydrofurfuryl Trisulfide (IIb) Ia 3.9 g の EtOH 40 ml 溶液に tetrahydro-2-furylmethanethiol 1.2 g と 5*N* EtOH-HCl 4 ml とを含む EtOH 20 ml 溶液を加え室温で 2 時間かき混ぜる。IIa·HCl の場合と同様に処理すると粗製の IIb·HCl 4.2 g が得られる。この結晶を EtOH から再結晶すると無色針状晶となる。Anal. Calcd. C₁₇H₂₆O₃N₄S₃·HCl: C, 43.71; H, 5.83; N, 12.00. Found: C, 43.75; H, 5.51; N, 12.05. NMR (D₂O) δ : 2.20 (3H, singlet, C=C-CH₃), 8.18 (1H, singlet, CHO).

Thiamine *t*-Butyl Trisulfide (IIc) Ia 3.9 g を EtOH 40 ml にとかし、この溶液に *t*-butanethiol 0.9 g および 5*N* EtOH-HCl 4 ml を含む EtOH 20 ml 溶液を徐々に加え、室温で 2 時間かき混ぜる。IIa·HCl の場合と同様に処理すると IIc·HCl 4.3 g が得られる。この結晶を水から再結晶すると無色針状晶となる。Anal. Calcd. C₁₆H₂₆O₂N₄S₃·HCl: C, 43.77; H, 6.20; N, 12.76; S, 21.91; Cl, 8.08. Found: C, 43.52; H, 6.21; N, 12.63; S, 21.68; Cl, 8.13. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1630 (C=O), 1040 (C-O). NMR (D₂O) δ : 1.42 [9H, triplet, -C(CH₃)₃], 2.24 (3H, singlet, C=C-CH₃), 3.00 (2H, triplet, C=C-CH₂), 3.85 (2H, triplet, -CH₂O-), 8.12 (1H, singlet, pyrimidine-5-H), 8.26 (1H, singlet, CHO).

粗製の IIc·HCl 1.1 g を NaHCO₃ 水で処理し IIc 0.98 g を得る。この結晶を AcOEt から再結晶すると無色柱状晶となる。Anal. Calcd. C₁₆H₂₆O₂N₄S₃: C, 47.73; H, 6.51; N, 13.91; S, 23.89. Found: C, 47.56; H, 6.63; N, 14.08; S, 23.74. NMR (CDCl₃) δ : 6.52 (2H, broad, NH₂).

Thiamine 1-Adamantyl Trisulfide (IId) Morpholino 体 (Ib) 1 g を EtOH 50 ml にとかし、この溶液に 10—15° でかき混ぜながら 1-adamantanethiol 0.55 g および 5*N* EtOH-HCl 1 ml を含む EtOH 10 ml 溶液を徐々に加える。そのまま 1 時間、室温にもどして 1 時間かき混ぜてから冷蔵庫に一夜放置する。反応液に 5*N* EtOH-HCl 0.2 ml を追加し 30 分間かき混ぜ、減圧下に濃縮乾固する。残留物を石油エーテル 50 ml と冷水 20 ml で洗浄後乾燥すると粗製の IId·HCl 1.2 g が得られる。この結晶を EtOH と AcOEt (1:2) の混液から再結晶すると無色粒状晶となる。Anal. Calcd. C₂₂H₃₂O₂N₄S₃·HCl: C, 51.09; H, 6.43; N, 10.83; S, 18.60; Cl, 6.85. Found: C, 50.78; H, 6.43; N, 10.67; S, 18.63; Cl, 6.99. NMR (CF₃COOH) δ : 2.25 (3H, singlet, C=C-CH₃), 2.75 (3H, singlet, pyrimidine-2-CH₃).

粗製の IId·HCl 0.6 g を当 mole 量の NaHCO₃ 水で処理すると IId 0.4 g が得られる。この結晶を水と EtOH (4:1) の混液から再結晶すると無色リン片状晶 (IId) を得。Anal. Calcd. C₂₂H₃₂O₂N₄S₃: C, 54.97; H, 6.71; N, 11.65; S, 20.01. Found: C, 54.72; H, 6.66; N, 11.36; S, 20.30.

14) 本報中のすべての融点は未補正值である。NMR スペクトルは特に指定しない場合には Varian A-60 によって測定し内部基準として tetramethylsilane (TMS) を用いた。Thin-layer chromatography (TLC) は Silica gel GF₂₅₄ (Merck) を使い、展開溶媒として MeOH または acetone-C₆H₆-MeOH (2:2:1) を使用した。Paper partition chromatography (PPC) は東洋ろ紙 No. 51 を使い、BuOH-AcOH-H₂O (4:1:5) の上層液で展開した。

Thiamine Benzyl Trisulfide (IIe) Ia 3.9 g を EtOH 40 ml にとかし、この溶液に室温でかき混ぜながら phenylmethanethiol 1.3 g と 5N EtOH-HCl 4 ml とを含む EtOH 20 ml 溶液を徐々に加え、滴下後さらに 2 時間かき混ぜる。IIa·HCl の場合と同様に処理。粗製の IIe·HCl 4.5 g が得られる。この結晶を水から再結晶すると無色柱状晶となる。Anal. Calcd. $C_{19}H_{24}O_2N_4S_3 \cdot HCl$: C, 48.24; H, 5.32; N, 11.84; S, 20.22; Cl, 7.49. Found: C, 48.16; H, 5.37; N, 12.14; S, 20.35; Cl, 7.43. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1650 (C=O), 1050 (C-O). NMR (CF_3COOH) δ : 2.18 (3H, singlet, C=C-CH₃), 7.32 (5H, singlet, benzene-2,3,4,5,6-H).

粗製の IIe·HCl 2.2 g を熱湯 50 ml にとかし $NaHCO_3$ でアルカリ性になると IIe 1.85 g が得られる。本品を希 MeOH から再結晶すると無色針状晶を得る。Anal. Calcd. $C_{19}H_{24}O_2N_4S_3$: C, 52.26; H, 5.54; N, 12.83; S, 22.03. Found: C, 52.09; H, 5.47; N, 12.70; S, 22.47. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.02 (3H, singlet, C=C-CH₃), 4.01 (2H, singlet, -CH₂-C₆H₅), 8.08 (1H, singlet, CHO).

Thiamine 2-Chlorobenzyl Trisulfide (IIf) Ib 2 g を MeOH 40 ml にけん濁し、この溶液に 2-chlorophenylmethanethiol 0.8 g および 3N EtOH-HCl 3.3 ml を含む MeOH 20 ml 溶液を室温で加え 1.5 時間かき混ぜる。減圧下に溶媒を留去、残留物にエーテルを加えかき混ぜると結晶となる。これを冷水 20 ml で洗浄後乾燥すると、粗製の IIf·HCl 2.2 g が得られる。この結晶を水から再結晶すると無色針状晶となる。Anal. Calcd. $C_{19}H_{23}O_2N_4S_3Cl \cdot HCl$: C, 44.97; H, 4.97; N, 11.04. Found: C, 44.93; H, 4.66; N, 10.91. NMR (CD_3OD) δ : 2.14 (3H, singlet, C=C-CH₃), 4.16 (2H, singlet, -CH₂-C₆H₄), 4.55 (2H, singlet, pyrimidine-CH₂-N), 8.06 (1H, singlet, CHO).

Thiamine Phenyl Trisulfide (IIg) の塩酸塩 Ia 3.9 g の EtOH 40 ml 溶液に benzenethiol 1.1 g と 5N EtOH-HCl 4 ml を含む EtOH 20 ml 溶液を 10° でかき混ぜながら徐々に加え、そのまま 1.5 時間、室温で 2 時間かき混ぜる。IIa·HCl の場合と同様に処理して得られる結晶を EtOH と冷水でよく洗浄すると粗製の IIg·HCl 1.5 g が得られる。この結晶を少量の EtOH から再結晶すると無色粉末状晶となる。Anal. Calcd. $C_{18}H_{22}O_2N_4S_3 \cdot HCl$: C, 47.10; H, 5.05; N, 12.21. Found: C, 46.77; H, 4.97; N, 12.44.

中性下での Ia (または Ib) と Thiol 類との反応 Ia 1.9 g を EtOH 15 ml にとかし、これに phenylmethanethiol 0.62 g を含む EtOH 5 ml 溶液を加え、10° で 1 時間、室温で 1 時間かき混ぜる。減圧下に溶媒を留去し、残留油分にエーテル 50 ml を加えかき混ぜると固化する。エーテルを除きあらたに水と AcOEt を加えふり混ぜる。AcOEt 層を分離、水洗乾燥後減圧下に溶媒を留去、残留油分にエーテルを加えかき混ぜると結晶化する。ろ取乾燥、収量 0.5 g。この結晶は PPC, TLC では単一スポットとして認められるが、NMR から IIe と thiamine benzyl disulfide (IIIe) との混合物であることを認めた。NMR における IIe に基く吸収 ($CDCl_3$) δ : 2.00 (3H, singlet, C=C-CH₃), 4.00 (2H, singlet, -S-CH₂-C₆H₅), 8.07 (1H, singlet, CHO). IIIe に基く吸収: 2.00 (3H, singlet, C=C-CH₃), 2.34 (pyrimidine-2-CH₃), 3.60 (2H, singlet-SCH₂-C₆H₅), 7.92 (1H, singlet, CHO). AcOEt 抽出後の水層を TLC, PPC で観察すると thiamine および thiamine disulfide の副生が認められた。

Ia と *n*-propanethiol または Ib と 2-chlorophenylmethanethiol との反応でも同様の生成物が認められたが後者の場合には thiothiamine も生成し、これは標品との IR の比較によって構造を確かめた。

アルカリ性下 Ia と Thiol 類との反応 Ia 1.9 g の EtOH 15 ml 溶液に約 7° でかき混ぜながら *n*-propanethiol 0.4 g と NaOH 0.2 g とを水 5 ml にとかした溶液を滴下する。滴下後 30 分かき混ぜてから 1N HCl 15 ml を加え減圧下に濃縮する。残留物に水 5 ml と $CHCl_3$ 40 ml を加えふり混ぜてから $CHCl_3$ 層を分離、乾燥後減圧下に溶媒を留去する。残留油分に AcOEt を加えてかき混ぜると固化する。これをろ取乾燥すると 0.5 g の IIa と thiamine *n*-propyl disulfide (IIIa) の混合物が得られた。PPC $R_f=0.80$ 。すなわち NMR (Varian HA-100) により IIa に基く吸収 (D_2O) δ : 2.34 (3H, singlet, C=C-CH₃), 2.96 (2H, triplet, -S-CH₂CH₂CH₃), 8.30 (1H, singlet, CHO) および IIIa に基く吸収: 2.29 (3H, singlet, C=C-CH₃), 2.74 (2H, triplet, -S-CH₂CH₂CH₃), 8.23 (1H, singlet, CHO) が認められた。IIa と IIIa におけるその他の proton に基く吸収は同一値を示す。AcOEt 抽出後の水層を TLC, PPC で観察すると thiamine (微量) および thiamine disulfide (多量) が認められた。

IIa·HCl と L-Cysteine·HCl との反応 IIa·HCl 2.1 g を水 15 ml にとかし、これに L-cysteine·HCl·H₂O 0.89 g を水 7 ml にとかした溶液を加え、55° の水浴上で数分間加温、つぎに $NaHCO_3$ 0.42 g を加えて 1 時間放置すると無色リン片状晶が析出する。この結晶をろ取水およびエーテルで洗浄すると S-(*n*-propyldithio)cysteine (XI) 1 g が得られる。収率 91%。mp 170—175° (decomp.). Anal. Calcd. $C_6H_{13}O_2NS_3$: C, 31.69; H, 5.76; N, 6.16; S, 42.30. Found: C, 30.95; H, 5.62; N, 6.37; S, 41.67. NMR (D_2SO_4) δ : 1.04 (3H, triplet, CH₃), 2.86—3.62 (6H, multiplet, cysteine-S-CH₂-, propyl-S-CH₂CH₂-). XI をろ別した母液に KSCN 0.49 g の水溶液を加え、1 夜放置後析出した結晶をろ取乾燥すると thiamine モノロダン塩 1.4 g が得られる。収率 90%。本品の NMR, IR は標品と一致した。

IIId·HCl と L-Cysteine·HCl との反応 IIId·HCl 0.25 g を水 50 ml にとかし cysteine·HCl·H₂O 0.08 g を加え 45° に 30 分間加温後 $NaHCO_3$ 0.04 g を加え 20 分加温する。1 時間室温に放置後析出した結晶をろ取、結晶をエーテル 30 ml でよく洗浄すると L-cystine 30 mg が得られる。収率 50%。エーテル洗液を希塩酸とふり混ぜたのちエーテル層を分離、無水 $MgSO_4$ で乾燥後減圧下に濃縮乾固すると mp 115—118° の bis-(1-adamantyl) tetrasulfide (XII) 40 mg が得られる。収率 40%。Anal. Calcd. $C_{20}H_{30}S_4$: C, 60.25; H, 7.58; S, 32.17.

Found: C, 59.99; H, 7.64; S, 31.98. Bis-(1-adamantyl)tetrasulfide ろ取後の水層に KSCN 0.05 g を加え、約 10 ml まで濃縮し 1 夜室温放置、析出結晶をろ取すると thiamine モノロダン塩 0.1 g が得られる。収率 62.5%。IR, NMR により標品と比較同定。

IIc·HCl と L-Cysteine·HCl との反応 IIc·HCl 0.88 g を水 10 ml に加温溶解し、これに L-cysteine·HCl·H₂O 0.35 g を水 5 ml にとかした溶液を加えて 45° で 5 分間加温。ついで NaHCO₃ 0.17 g を加えて 80° に 5 分間加温後 60 分間室温に放置する。析出する結晶をろ取、水およびエーテルで洗浄後乾燥すると L-cystine 0.2 g が得られる。収率 77%。本品は IR, NMR における標品との比較によって同定された。L-cystine ろ取後の水層をエーテルでふり混ぜ、エーテル層を分離、さきの L-cystine のエーテル洗液と合して希塩酸で洗浄後無水 MgSO₄ で乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、油分 0.2 g を得たが、本品の同定は成功しなかった。

エーテル洗浄後の水層に KSCN 0.19 g を含む水溶液を加え一夜放置後析出する結晶をろ取乾燥すると thiamine モノロダン塩 0.58 g が得られる。収率 90%。IR, NMR によって標品と比較同定。

謝辞 終りに本研究の遂行と発表を許可された当社中央研究所長 立岡末雄博士ならびに終始御指導、御鞭撻を賜った阿部泰夫博士、大村栄之助博士、川松 豊博士に深謝します。また元素分析や NMR の測定の労をとられた諸氏にたいし感謝します。