

【223】

氏 名	佐 藤 義 朗
	さ とう よし ろう
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 25 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 6 月 22 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Thiamine 並びに関連化合物の合成研究補遺

論文調査委員 (主 査) 教授 富田真雄 教授 上尾庄次郎 教授 井上博之

論 文 内 容 の 要 旨

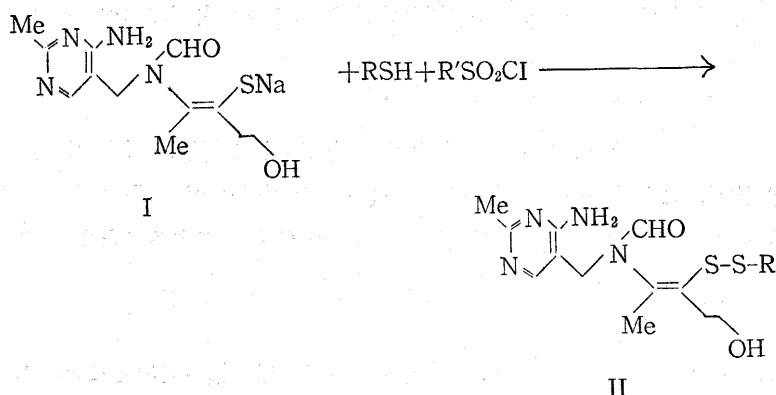
Thiamine は1935～1936年に Williams による構造決定と合成の成功以来その活性の機構、合成法、あるいは誘導体の開発など広範な分野に渡って活発な研究が続けられている。米食を主とするわが国においては thiamine は国民の健康上極めて重要な研究テーマである。著者は thiamine とその誘導体およびその関連化合物の合成についての研究を行なった。

〔Ⅰ〕 工業的 Thiamine 塩酸塩全合成の一改良法

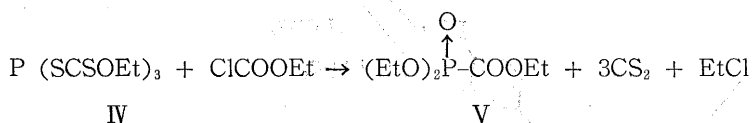
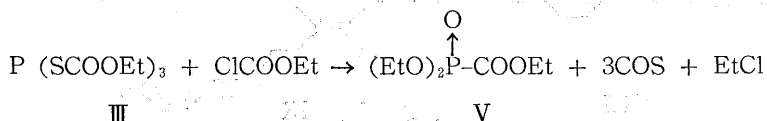
2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine を原料とし thiamine を合成する SB₁ 法はもっとも有利な方法として工業化されているが各工程に若干の副反応を伴ない、改良を要する問題点を残していた。すなわち 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidyl)methyl-4-methyl-5-(2-hydroxy) ethylthiazoline-2-thione (SB₁) の合成はアルカリに不安定な ammonium dithiocarbamate を経路するために必然的にその分解物が混入していた。著者は dithiocarbamic acid を酸性側で合成することによって副反応を防止した。また SB₁ から thiamine の合成についてはその製品の P. P. C. に4種の混入物の spot が認められていた。著者はそのおのおのを SB₁ 塩酸塩, O-acetylthiamine 塩酸塩, 3-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidyl)-methyl-4-methyl-5-(2-chloro)ethylthiazolium chloride hydrochloride および thiamine O-sulfate 塩酸塩であることを確認し, 反応を塩化バリウム溶液で行なうこと等により, これの副生物の混入しない純粋な thiamine を95%の好収率で得ることができた。

〔Ⅱ〕 Thiamine Alkyl Disulfide の一新合成法

thiamine alkyl disulfide (Ⅱ) の合成には数多くの方法が報告されているが, いずれもあらかじめ調製した alkylthiosulfate 等の mercaptan 誘導体を反応させる方法であった。著者はこのような mercaptan 誘導体を使用しない thiamine alkyl disulfide の合成法として thiamine のアルカリ溶液にあらかじめ mercaptan 類を共存させておきクロルスホン酸エステル類を作用させて高純度の thiamine alkyl disulfide 類を容易に得ることに成功した。

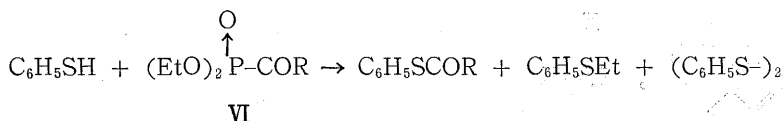


〔Ⅲ〕 Alkoxy-carbonyl 基あるいは Acyl 基を有する phosphite および phosphonate 類の合成 trialkyl phosphite が SH 基に対する alkyl 化剤として作用することが知られているが、著者はさらに thiol 型 thiamine の SH 基の alkoxy-carbonyl 化、あるいは acyl 化の目的で tris (alkoxy-carbonyl) phosphorotrithioite, dialkyl ethoxycarbonylphosphonate, および diethyl acylphosphonate 類を合成した。なおその間に tris (ethoxycarbonyl) phosphorotrithioite (Ⅲ) あるいは tris (ethoxy-thiocarbonyl) phosphorotrithioite (Ⅳ) と ethyl chloroformate との反応では硫化カルボニル、あるいは二硫化炭素と ethyl chloride を脱離して diethyl ethoxycarbonylphosphonate (Ⅴ) を生ずることを明らかにした。



〔Ⅳ〕 有機リン化合物と Thiophenol ナトリウム塩の反応

モデル実験として上記 diethyl acylphosphonate (Ⅵ) と thiophenol ナトリウム塩との反応を行ない、SH 基の ethyl 化と acyl 化とが競い合っており ethyl phenyl sulfide と thiocarboxylic acid ester が生成することを明らかにした。



〔Ⅴ〕 有機リン化合物と Thiamine ナトリウム塩の反応

上記有機リン化合物を thiamine ナトリウム塩と反応させ tris-(alkoxy-carbonyl) phosphorotrithioite からは O, S-bis (alkoxy-carbonyl) thiamine を、dialkyl ethoxycarbonylphosphonate からは S-alkyl-thiamine, O, S-bis (ethoxycarbonyl) thiamine および thiamine anhydride を得た。しかし diethyl

benzoylphosphonate との反応からは O,S-dibenzoylthiamine は得られず次項に述べる興味ある知見が明らかになった。

〔VI〕 Thiamine と Diethyl Benzoylphosphonate の反応

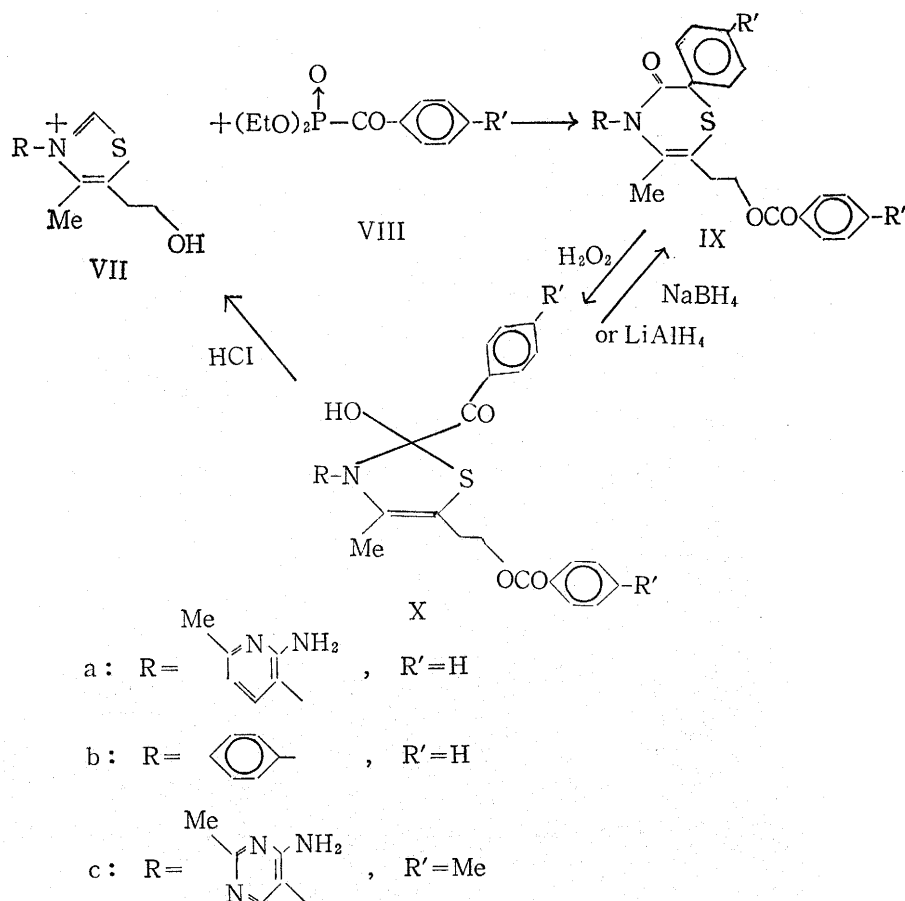
diethyl benzoylphosphonate (VIIIa) は中和型の thiamine と反応して新しい thiamine 誘導体を与えた。その構造を研究した結果、これが 2-phenyl-3-oxo-4-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidyl)-methyl-5-methyl-6-(2-benzoyloxy)ethyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazine (IXa) であることを確認した。

〔VII〕 3-Benzyl-4-methyl-5-(2-hydroxy) ethylthiazolium と Diethyl Benzoylphosphonate との反応

前記 thiamine と diethyl benzoylphosphonate との反応が thiazole 部に起っていることを着目し、3-benzyl-4-methyl-5-(2-hydroxy) ethylthiazolium (VIIb) との反応を検討し、その生成物が 2-phenyl-3-oxo-4-benzyl-5-methyl-6-(2-benzoyloxy)-ethyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazine (IXb) であることを確認した。すなわち diethyl benzoylphosphonate と thiazolium との反応で 4H-1,4-thiazine 環が生成することを明らかにした。

〔VIII〕 Diethyl *p*-Methylbenzoylphosphonate と Thiamine の反応

phenyl 基に置換基を導入した diethyl *p*-methylbenzoylphosphonate (VIIIc) と中和型 thiamine と



の反応からも前項と全く同一型式の反応成績体である2-*p*-methylphenyl-3-oxo-4-(2-methyl-4-amino-5-pyrimidyl) methyl-5-methyl-6-(2-*p*-methylbenzoyloxy)ethyl-2,3-dihydro-4H-1,4-thiazine(IXc)を得た。

〔IX〕 Pseudo-benzoylthiamine の生成およびその還元剤に対する挙動

上述の 4H-1,4-thiazine 誘導体を過酸化水素酸化すると三級の炭素に結合している水素の hydroxy 化に次いでふたたび転移が起った 2-benzoyl-2-hydroxythiazoline 誘導体 (X) を与え、さらにこれを lithium aluminum hydride あるいは sodium borohydride で還元すると三度び環の拡大転移がおこり、もとの 4H-1,4-thiazine 導誘体になるという一連の反応を明らかにした。なおこの間、特に Xa を塩酸と放置すれば容易に thiamine を与えることを明らかにし、従来 thiol 型 thiamine と thiazolium 型 thiamine との相互変換に pseudo-thiamine を経由するとされていた推定に明確な証明を与えることができた。

以上は thiamine ならびに thiazole の化学に新しい分野を開発したものと考える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の内容は現在ビタミン剤として最も一般に利用されているビタミン B₁ すなわち thiamine についてその誘導体ならびに関連化合物の合成について研究したものである。

まず thiamine の合成について今日有利な方法として工業化されている所謂 SB₁ 法について各工程における副反応をさらに吟味改良法の研究を行ない純度の高い thiamine を好収量で得る方法を確立した。

つぎに alkoxycarbonyl 基あるいは acyl 基を有する phosphite および phosphonate を合成し、これと thiamine 系化合物との反応について研究、それらの生成物について検討を加えた。特に thiamine あるいは 3-benzyl-4-methyl-5(2-hydroxy) ethylthiazolinm 塩と diethyl benzoylphosphonate または diethyl P-methoxybenzoylphosphonate との反応を精査した結果、一連の環拡大ならびに環縮少をとまう興味ある反応の起ることを明らかにし、その反応機構等について吟味を加えた。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。