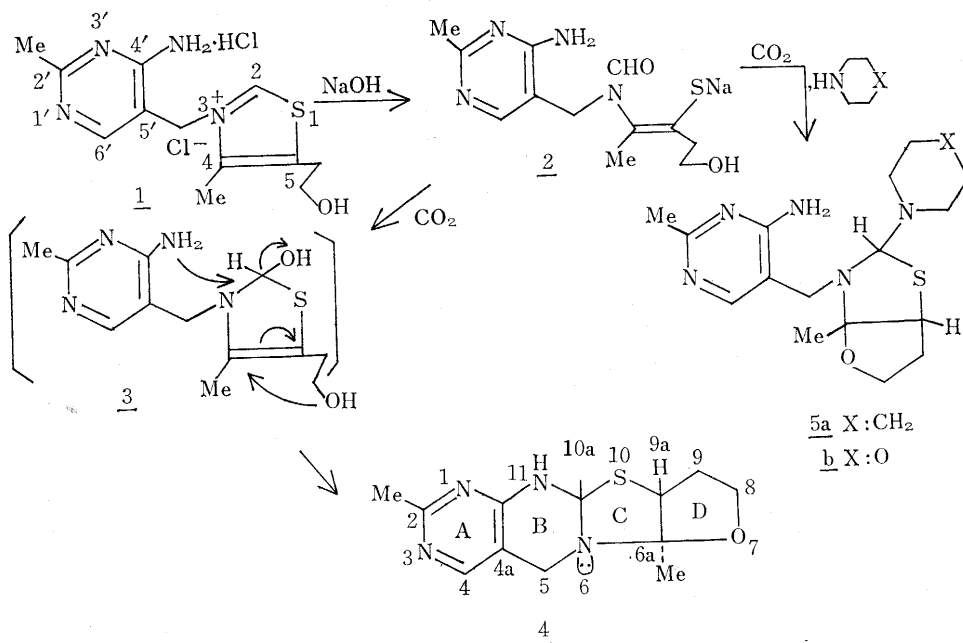


氏 名	牧 野 逸 男 まきのいつお
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 200 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	結晶性 THIAMINE 遊離塩基の構造とその反応性に 関する研究

(主 査)
論文調査委員 教授 藤田 栄一 教授 犬伏 康夫 教授 井上 博之

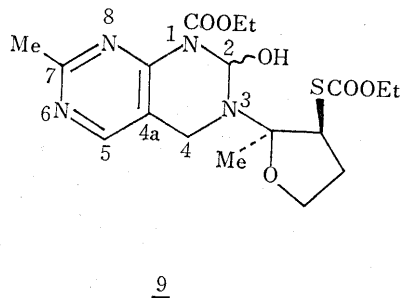
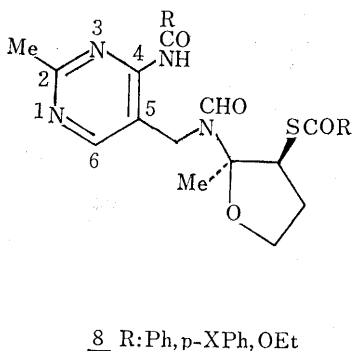
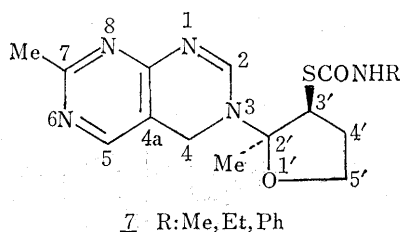
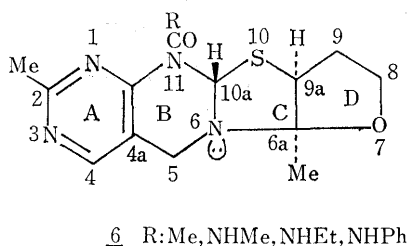
論 文 内 容 の 要 旨

Thiamine chloride hydrochloride 1 に関する化学的研究は、この物質が1935-1936年に R. R. Williams による構造決定と合成の成功以来、今日迄多くの研究者によって続けられてきた。しかしながら遊離型の thiamine に関しては興味ある問題があるにもかかわらず安定な結晶として単離され得なかった。著者は thiamine 並に関連化合物の研究過程において、thiamine Na 塩 2 を炭酸ガス中和処理し二級アミンと反応させると pseudo 型類縁化合物 5a, b が得られた反応に着目し、thiamine Na 塩を炭酸ガス中和処理

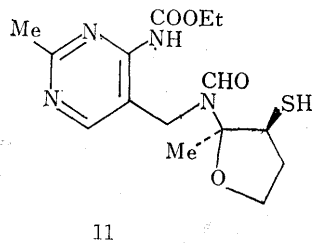
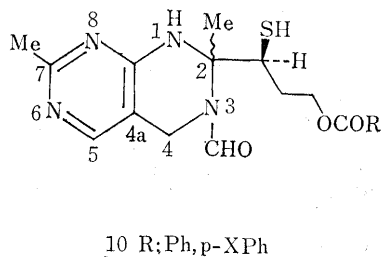


することにより pseudo-thiamine 3 (古くから遊離型の thiamine とされているが、これを単離することはできない) を経由する機構で thiamine 遊離塩基 4 を, mp 175°(d.) の安定な結晶として始めて単離することに成功した。4 の X 線結晶解析の結果は, B-C-D 環が cis transoid cis の関係にあることを示した。又 4 は溶液中で二つの conformational isomer の混合物で存在することを明らかにした。(以下立体化学の表示には一方の対掌体で代表したが, いずれもラセミ化合物を表わす)

次に, 得られた thiamine 遊離塩基 4 と各種親電子試薬 (AC_2O , RNCO , ClCONR_2 , ClCOR , $(\text{EtOCO})_2\text{O}$) との反応について検討を行った。その結果, 6, 7, 8, 9 等の多数の興味ある化合物を単離し, それらの構造を確定した。

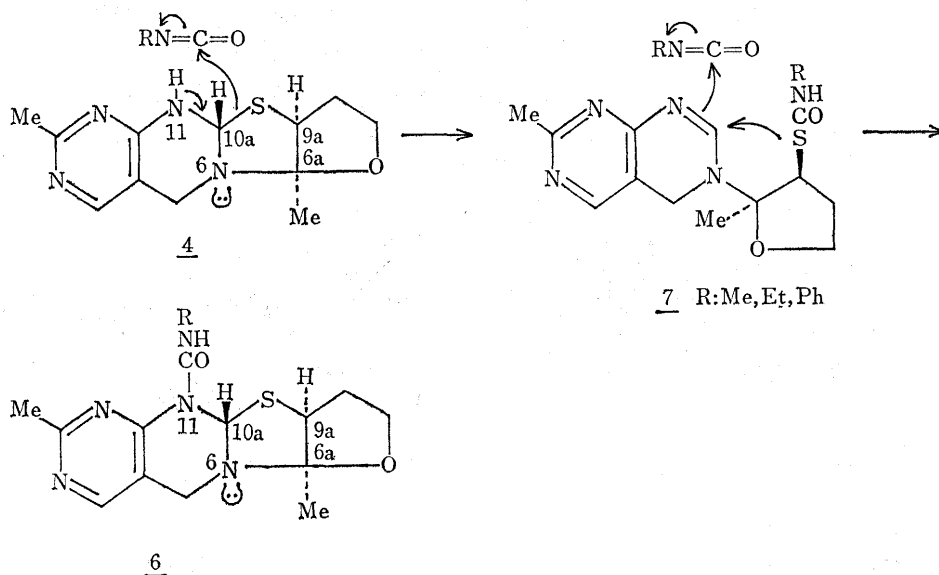


更に二, 三の反応により遊離の SH 基を保持した新しい型の thiamine 誘導体 10, 11 を得た。従来, thiamine の thiol 型の誘導体は, 成書にも数多く記載されているが, 遊離の SH 基を保持したものについての報告はなく本知見が最初の例である。



これらの反応の機作に関しては, 4 の 11 位 N 原子との反応が優先する pathway と 4 の S 原子との反応

が優先する pathway との二通りがあることを明らかにした。特に 4 と RNCO との反応を詳細に検討した結果、本反応ではまず 7 が生成し、次いでもう一分子の RNCO が N 原子に働きかけ S 上の CONHR 基の脱離を伴い再閉環し、4 型の環構造が再生されることが明らかになった。



以上を要約すると次のようになる。(1) thiamine 遊離塩基を始めて結晶として単離し、その構造を確定した。(2) 本結晶性 thiamine 遊離塩基の反応、特に acyl 化反応について詳細な検討を行い多数の誘導体を単離し、それらの構造を確定した。(3) isocyanate との反応ならびに diethyl pyrocarbonate との反応を精査し、反応機構乃至は反応経路を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

従来 thiamine が遊離塩基の形で結晶性に得られた例はみられなかった。著者は thiamine chloride のメタノール溶液中当量の morpholine と処理することにより、あるいは thiamine のチオール型のナトリウム塩のジメチルホルムアミドまたはジオキサン懸濁液中に炭酸ガスを通ずることにより、あるいはまた 2-morpholinothiamine を 2% 酢酸水溶液と処理することにより、一種の thiamine 遊離塩基を結晶状に得ることに成功した。本塩基の構造は生成反応の経路の考察ならびに物理データの測定と各種スペクトルの解析から推定されたが、最終的には X 線結晶解析により 2,6a-dimethyl-6a,8,9,9a,10a,11-hexahydro [2,3-h] thiachromine と確定した。

このようにして構造の確定した結晶性 thiamine 遊離塩基と isocyanate 類との反応を精査した。すなわちまず methyl isocyanate との反応を行なってその主成績体が遊離塩基の N-methyl-carbamoyl 体と C 環が開裂し S に methylcarbamoyl 化された S-[2-(7-methyl-3,4-dihydropyrimido[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-2-methyl-tetrahydrofuran-3-yl] N-methylthiocarbamate とであることを証明した。次いで thiamine 遊離塩基と isocyanate 類との反応の機構を考察した。すなわち thiamine 遊離塩基の ethyl

isocyanate あるいは phenyl isocyanate との反応挙動を検討したところ、いずれの場合も methyl isocyanate との反応と同様、類似の二種の成績体を得、それらの構造を明らかにした。isocyanate のモル数や反応時間を種々変化させて詳細に検討の結果、一般的な反応経過を明らかにすることができた。

次に benzoyl chloride との反応を検討し、B, C 環が開環した thiol 型 N, S-dibenzoyl 体および S-monobenzoyl 体の生成を確認した。上記 N, S-dibenzoyl 体を50%メタノール性水溶液中でトリエチルアミンと処理すると新しい閉環体を生じ、さらに S-acyl 基のO原子への転位が起り、thiamine 遊導体では初めての遊離の SH 基をもつ化合物が安定な結晶として得られた。

最後に thiamine 遊離塩基を乾燥ピリジン溶液中 diethyl pyro-carbonate と反応させ、その成績体を明らかにし、その反応機構を推定した。さらに thiamine 遊離塩基と ethyl chlorocarbonate との反応の検討と、その上記反応との比較を行なった。

以上のように、著者は初めて一種の thiamine 遊離塩基を結晶として捕捉し、その構造を明らかにするとともに、これに種々の反応を試みてその反応挙動を合理的に説明した。本研究は thiamine の化学の新分野を開拓したものといえる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。