

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (10) 944 ~ 955(1964)

146. 西村温樹, 高松秀二: アミノチオール誘導体の合成

Haruki Nishimura and Hideji Takamatsu: Syntheses of Aminothiols Derivatives.

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

1-Amino-2-propanethiol derivatives, 2,3-diaminopropanethiol derivatives, and some aminothiols derivatives having nitrogen-containing ring were synthesized. 2,3-Diaminopropanethiol derivatives were obtained by the application of sodium thiosulfate or thiourea to 2-chloro-1,3-propanediamine derivatives (VI) formed from 1,3-diamino-2-propanol derivatives (V), to form thiosulfonic acid compounds (VII) or isothiuronium salts (XI) and their treatment with acid or alkali. Since 1,2-diaminopropane derivative (X) was obtained from bis(2,3-diaminopropyl) disulfide (VIII) by desulfurization with Raney nickel, application of sodium thiosulfate or thiourea to VI had caused 1,2-rearrangement reaction. It is probable that aziridinium compound is formed as an intermediate and the reagent attacks the site with less steric hindrance.

Examination of the reaction between aminoalkylthiosulfonic acid (Bunte salt) and sodium borohydride showed that the corresponding bis(aminoalkyl) disulfide is the main product but in the case of sodium carbamoylmethylthiosulfonate derivative, thiol derivative was formed.

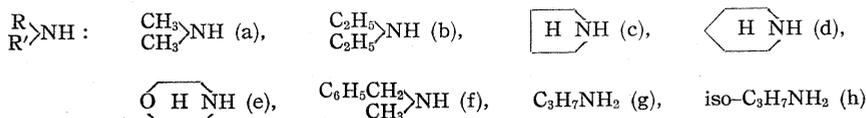
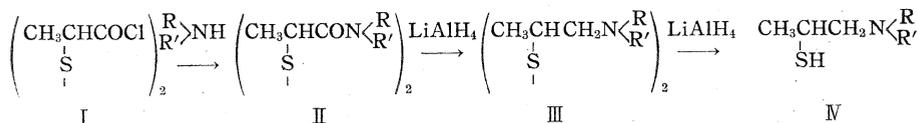
(Received March 9, 1964)

放射線障害防止作用, その他薬理作用上の興味から 1-amino-2-propanethiol 誘導体, diaminopropanethiol 誘導体および若干の含窒素異項環を有する aminothiols 誘導体を合成し, 二, 三の知見を得た。

まず 1-amino-2-propanethiol 類の合成に関しては, Chart 1 に示すように dithiodilactoyl chloride (I) にベンゼン中アミン (dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, N-methylbenzylamine, propylamine, isopropylamine) を作用させ対応酸アミド (II) とし, ついでテトラヒドロフラン中 LiAlH_4 で bis(1-methyl-2-aminoethyl) disulfide 体 (III) とし, これをエーテル中ふたたび LiAlH_4 で還元して対応する 1-(N-substituted amino)-2-propanethiol 類 (IV) を得た。

ついで diaminopropanethiol 類の合成を試みた。Chart 2 に示すごとく 3-chloropropylene oxide または 1,3-dichloro-2-propanol に, まず dimethylamine を作用させ 1,3-bis(dimethylamino)-2-propanol (Va) とし, thionyl chloride にて 2-chloro-1,3-bis(dimethylamino)propane (Via) を得た。Via をチオ硫酸ナトリウムと反応させ対応する thiosulfonic acid 体 (VIIa) とし, 加水分解により対応するチオール体とせんとしたが, 得られたものは disulfide 体 (VIIIa) であった。これら化合物の構造に関して, Va および Via については, Via をパラジウム-炭で還元し脱クロール化させて N,N,N',N'-tetramethyl-1,3-propanediamine (Ka) を得たことにより,

Chart 1.

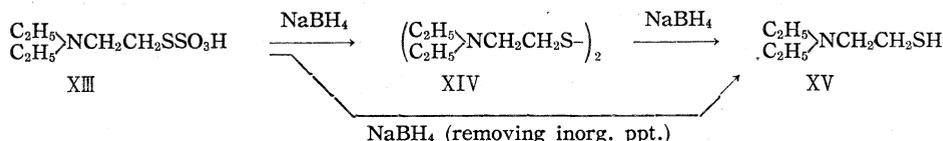


*1 Ebie-kami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

つぎに pyridine, quinoline, piperidine などをも有するチオ化合物の合成を試みた。2-(2-pyridylamino)ethane-thiol および 2-, 3-, 4-pyridinemethanethiol, さらにそれらの対応 disulfide 体は、2-(2-chloroethylamino)-pyridine および 2-, 3-, 4-chloromethylpyridine より isothiuronium 塩を経て合成した。2- および 4-quinolymethyl 誘導体については、それぞれ対応する 2- および 4-quinolymethylisothiuronium 塩を得たがそのアルカリ分解に際しては、後者からは反応条件によっては微量の bis(4-quinolymethyl) disulfide を得たが、いずれも容易に分解してそれぞれ quinaldine および lepidine を生成した。

つぎに 2-, 3- および 4-piperidinemethanethiol を得るため、それぞれ対応する chloromethylpiperidine とチオ尿素を反応させたが 2-置換体のみが少量の対応 2-piperidylmethylisothiuronium 塩を生成したが 3- および 4-置換体はエタノール中、100°, 10 時間にて反応させても原料回収に終わった。そこでチオ硫酸ナトリウムを作用させたところ、いずれからも対応する piperidylmethanethiosulfonic acid を得た。

一般に thiosulfonic acid の塩 (Bunte 塩) のチオール体への加水分解については窒素気流中に行なってもかなりの disulfide 体を副生し、時にはほとんど disulfide 体を得る場合があるので、今回 Bunte 塩に NaBH_4 を作用させると disulfide を副生することなしに thiol 体を得るのではないかと考え、2- および 4-piperidylmethanethiosulfonic acid についてアルコール中 NaBH_4 で処理したところ対応する bis(2- or 4-piperidylmethyl) disulfide を得たに過ぎなかった。Bunte 塩と NaBH_4 との反応については未だ文献上記載をみないので、この反応について検討を加えた。すなわち Bunte 塩として 2-diethylaminoethanethiosulfonic acid (XIII) を用い、水溶液中のみならず、メタノール、エタノールおよび 50% 含水エタノール中、種々な温度で NaBH_4 を作用さ



せたところ、上述と同様に対応 bis(2-diethylaminoethyl) disulfide (XIV) しか得られなかった。しかし XIV は単離後改めて NaBH_4 と 50% 含水エタノール中 1.5 時間還流させると 2-diethylaminoethanethiol (XV) を生ずる。しかるに同条件下 XIII を NaBH_4 と反応させても disulfide (XIV) しか得られないが反応中析出してくる無機物を除去して後、さらに NaBH_4 を加えると thiol 体 (XV) を生ずることを見いだした。この無機物はイオンの定性分析および IR スペクトルより大部分が亜硫酸ナトリウムで少量のヒドロ亜硫酸ナトリウムも存在することが分った。事実 XIV にこの析出沈殿物または純亜硫酸ナトリウムを加えて 50% 含水エタノール中 NaBH_4 を 1.5 時間還流させてもほとんど thiol 体 (XV) は得られなかった。しかしながら sodium (diethylcarbamoyl)-methanethiosulfonate, sodium piperidinoformyl methanethiosulfonate, sodium 1-(dimethylcarbamoyl)ethanethiosulfonate および sodium (benzylcarbamoyl)methanethiosulfonate のごとき amide 型 Bunte 塩について水溶液または含水エタノール中 NaBH_4 と反応させたところそれぞれ対応するチオール体を得た。

実 験 の 部^{*2}

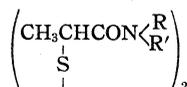
Dithiodilactoyl chloride (I) dithiodilactic acid 11 g. をベンゼン 40 ml. に溶解、 SOCl_2 30 g. を加え 1.5 hr. 還流、減圧にて濃縮乾固、蒸留, b.p. 103°, 11.4 g. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 29.15; H, 3.24; S, 25.91; Cl, 28.74. Found: C, 29.70; H, 3.41; S, 25.56; Cl, 28.94.

Dithiodilactamide 類 (II) (Table I) dithiodilactoyl chloride (I) 0.1 mole をベンゼン 100 ml. に溶解、これに計算量よりやや過剰のアミン (0.4~0.43 mole) を含むベンゼン 100 ml. 溶液を 0~5° にて 30~60 min. を要して加え、ついで室温 30 min. 攪拌、析出するアミン HCl 塩を濾別、濾液は水洗後蒸留して目的物を得。なお isopropylamine 誘導体 (IIh) の場合は反応後のベンゼン不溶物質中にかなり目的物を含んでいた。また piperidine 誘導体 (II d) および N-methylbenzylamine 誘導体 (II f) は蒸留に際して分解するので粗製品のままつぎの反応に用いた。合成したアミド類を Table I に示す。

Bis(1-methyl-2-substituted aminoethyl) disulfide 類 (III) (Table II) dithiodilactamide (II) のテトラヒドロフラン (THF) 溶液を過剰の LiAlH_4 を含む THF 溶液中に 30~60 min. を要して冷時滴下、ついで 1.5~2 hr. 還流、水を加えて分解後さらに 30 min. 攪拌、濾過、濾取した沈殿は THF でよく洗浄するか必要に応じ

*2 融点はすべて未補正。

TABLE I. Dithiodilactamide Derivatives



Compd. No.	N $\langle \begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \rangle$	b.p./mm. Hg (m.p.)	Yield (%)	Formula	Analysis							
					Calcd.				Found			
					C	H	N	S	C	H	N	S
IIa	N $\langle \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle$	152°/0.015	46	C ₁₀ H ₂₀ O ₂ N ₂ S ₂	45.42	7.62	10.60	24.25	44.90	7.51	10.23	23.92
IIb	N $\langle \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \rangle$	170°/0.09	73	C ₁₄ H ₂₈ O ₂ N ₂ S ₂	52.46	8.81	8.74	20.01	51.90	8.91	8.59	19.45
IIc	N $\langle \text{H} \rangle$	210°/0.23	65	C ₁₄ H ₂₄ O ₂ N ₂ S ₂	53.13	7.64	8.85	20.26	53.01	7.81	8.58	20.47
II d	N $\langle \text{H} \rangle$		75 (crude)									
IIe	N $\langle \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{O} \end{array} \rangle$	200~202°/0.01	71	C ₁₄ H ₂₄ O ₄ N ₂ S ₂	48.25	6.94	8.04	18.40	47.97	7.03	8.03	17.94
II f	N $\langle \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle$		100 (crude)									
IIg	NHC ₃ H ₇	180~184°/0.02 (95~98° (petr. ether))	71	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ N ₂ S ₂	49.28	8.27	9.58	21.93	49.65	8.24	9.22	21.83
IIh	NHC ₃ H ₇ (iso)	(117~119° (petr. ether))	58	C ₁₂ H ₂₄ O ₂ N ₂ S ₂	49.28	8.27	9.58	21.93	48.90	8.14	9.37	21.40

TABLE II. Bis(1-methyl-2-aminoethyl) Disulfide Derivatives



Compd. No.	N $\langle \begin{array}{l} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \rangle$	Amide (g.)	LiAlH ₄ (g.)	b.p./mm. Hg	Yield of base (g.)	Salt	
						m.p. (°C)	Recryst. solvent
IIIa	N $\langle \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \rangle$	9.8	2.2	122~125°/9 ^a)	2.7	dihydrochloride 243~244(decomp.)	iso-PrOH
IIIb	N $\langle \begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \rangle$	3	1.6	120°/1	1	dipicrate 117	EtOH
IIIc	N $\langle \text{H} \rangle$	4.2	1.9	147~148°/1	1.8	dihydrochloride 206~207	CH ₃ CN
III d	N $\langle \text{H} \rangle$	21	3.5	166~168°/1 ^b)	8.3	dihydrochloride 240(decomp.) ^c)	CH ₃ CN
III e	N $\langle \begin{array}{l} \text{H} \\ \text{O} \end{array} \rangle$	15	2.5	172~178°/0.5 ^d)	7.3	dihydrochloride 235(decomp.)	EtOH
III g	NHC ₃ H ₇	13.5	7	(90~100°/35)	(0.2)	dihydrochloride 248~249(decomp.)	MeOH
III h	NHC ₃ H ₇ (iso)	13	7	118~122°/1	1.3	dioxalate 214(decomp.)	EtOH

continued

Formula	Analysis										
	Calcd.					Found					
	C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	Cl	
IIIa	C ₁₀ H ₂₆ N ₂ S ₂ Cl ₂	38.82	8.47	9.06	20.73	22.92	39.02	8.54	9.00	20.77	22.67
IIIb	C ₂₆ H ₃₈ O ₁₄ N ₈ S ₂	41.59	5.10	14.93	8.54		41.46	4.96	14.58	8.34	
IIIc	C ₁₄ H ₃₀ N ₂ S ₂ Cl ₂	46.52	8.37	7.75	17.74	19.62	46.26	8.47	7.93	17.41	19.92
III d	C ₁₆ H ₃₄ N ₂ S ₂ Cl ₂	49.34	8.80	7.19	16.47	18.21	49.50	8.85	7.20	16.41	18.70
III e	C ₁₄ H ₃₀ O ₂ N ₂ S ₂ Cl ₂	42.74	7.69	7.12	16.30	18.02	43.06	7.81	7.41	15.94	17.74
III g	C ₁₂ H ₃₀ N ₂ S ₂ Cl ₂	42.71	8.96	8.30	19.01	21.02	42.89	9.04	8.01	18.79	21.16
III h	C ₁₆ H ₃₂ O ₈ N ₂ S ₂	43.22	7.26	6.30	14.43		42.84	6.94	6.63	14.14	

a) lit.²⁾ b.p. 151~154°/

14b) Accompanied with corresponding thiol deriv. 1.7 g. (b.p. 98~100°/30)

c) lit.³⁾ m.p. 225~226°

d) Accompanied with corresponding thiol deriv. 2.4 g. (b.p. 99~105°/18)

て MeOH で熱時抽出し Et₂O を加えて析出する沈殿を除いた後、この洗液または MeOH-Et₂O 液を母液と合す。溶媒除去後、残渣を Et₂O に溶解、希 HCl で抽出後水層をアルカリ性として Et₂O 抽出、水洗、芒硝で乾燥後蒸留。propylamine 誘導体は蒸留に際して対応する thiol 体と考えられる 90~100°/35 mm. (低収率) の留分を得、これを HCl 塩としたが処理中酸化したと考えられ、得られたものは disulfide (IIIg) HCl 塩であった。なおこの蒸留に際しては 130°/1 mm. 以上で留出する場合は分解を伴った。合成した disulfide 類を Table II に示す。

1-Amino-2-propanethiol 類 (IV) (Table III) bis(1-methyl-2-aminoethyl) disulfide (III) の Et₂O 溶液を過剰の LiAlH₄ を含む Et₂O 溶液中に約 30 min. を要して冷却下滴下、ついで 2 hr. 室温攪拌、水で分解後 30 min. 攪拌、母液、別した沈殿物は MeOH (または EtOH) で熱時抽出、MeOH 濃縮後 Et₂O を加えて析出する沈殿物を除いた後、この MeOH-Et₂O 混液はさきの Et₂O 溶液と合し蒸留する。N-methylbenzylamino 誘

TABLE III. 1-Amino-2-propanethiol Derivatives



Compd. No.	N $\begin{matrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{matrix}$	Disulfide (g.)	LiAlH ₄ (g.)	b.p./mm. Hg	Yield of base (g.)	Salt	
						m.p. (°C)	Recryst. solvent
IVa	N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	2	0.4	65~67°/70 ^{a)}	0.8	hydrochloride 161~162	EtOH-Et ₂ O
IVb	N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	0.55	0.1	93°/63	0.3	picrate 82~84	iso-PrOH
IVc	N $\begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$	1.5	0.2	90°/35	0.5	hydrochloride 177~178	Me ₂ CO
IVd	N $\begin{matrix} \text{H} \\ \text{H} \end{matrix}$	6.5	0.8	102~104°/30	2.9	picrate 122~124	iso-PrOH
IVe	N $\begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix}$	5	0.9	113~115°/28	2.8	hydrochloride 150~153	CH ₃ CN
IVf	N $\begin{matrix} \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5^b) \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	(33.8)	4.7	138~140°/14	5.0	hydrochloride 132~135 picrate 120~122	AcOEt iso-PrOH

continued

2) R. R. Renshaw, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **60**, 1765 (1938).3) J. M. Stewart, H. P. Cordts: *Ibid.*, **74**, 5880 (1952).

Formula	Analysis										
	Calcd.					Found					
	C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	Cl	
Va	C ₅ H ₁₄ NSCl	38.57	9.06	9.00	20.60	22.77	38.10	8.81	8.72	20.24	23.06
Vb	C ₁₁ H ₂₀ O ₇ N ₄ S	41.48	5.36	14.89	8.52		41.82	5.34	15.08	8.26	
Vc	C ₇ H ₁₆ NSCl	46.26	8.87	7.71	17.64	19.51	45.94	8.77	8.06	17.42	19.98
Vd	C ₁₄ H ₂₀ O ₇ N ₄ S	43.29	5.19	14.43	8.26		43.12	5.31	14.11	7.88	
Ve	C ₇ H ₁₆ ONSCl	42.52	8.16	7.08	16.22	17.93	42.85	8.04	7.35	15.80	18.26
Vf	{ C ₁₁ H ₁₈ NSCl	57.00	7.83	6.04	13.83	15.30	56.97	7.87	5.84	13.70	14.89
	{ C ₁₇ H ₂₀ O ₇ N ₄ S	48.10	4.75	13.20	7.56		48.17	4.77	12.94	7.52	

a) lit.⁹⁾ b.p. 153~154°/762b) Result in the reaction of undistilled amide 33.8 g. with LiAlH₄ 4.7 g. in tetrahydrofuran.

導体は aimde (If) の THF 中 LiAlH₄ の還元により thiol 体 (Vf) が得られたので disulfide (III f) の LiAlH₄ による還元は行なわなかった。したがって Table III に記載してあるのは amide の還元による結果である。合成された aminothiols 類を Table III に示す。disulfide の還元の際して Va, Vc および Vd を生成するときそれぞれ 5, 33 および 12% の原料 disulfide を回収した。

2-Chloro-1,3-propanediamine 類 (VI) (Table IV) 1,3-diamino-2-propanol (V) HCl 塩を大過剰の SOCl₂ と CHCl₃ 中または無溶媒で HCl ガスの発生がほとんどなくなるまで 2~5 hr. 還流, 減圧乾固して過剰の SOCl₂ および溶媒を留去, 残渣固体を再結晶して目的物を得。合成したクロール体 (VI) HCl 塩については piperidine 誘導体 (Vd) 以外は報告されていないので Table IV に示す。なお 1,1'-(2-chloro-1,3-propanediyl)-dipyrrolidine (Vc)•2HCl 2.5 g. を PdCl₂ 0.6 g., 活性炭 2.4 g. よりつくった Pd-C にて EtOH 中加温下接触還元, 理論値 (30°, 0.215 L.) の H₂ を吸収させるまで長時間を要す。触媒除去, 母液を濃縮乾固, 残渣を少量の水に溶解, アルカリ性にして Et₂O 抽出。この Et₂O 抽出物は 1.5 g. でいまだ原料クロール体を含み蒸留によって脱クロール成績体との分離が困難なるゆえ, この油状物質 1.5 g. を 50% EtOH に溶解, Na₂S₂O₃•5H₂O 1.63 g. とともに 4 hr. 還流, 反応後アルカリ性として Et₂O 抽出, 0.27 g. の 1,1'-trimethylenedipyrrolidine (Kc) を得。picrate: m.p. 185°, base の IR および picrate の混融により標品と同定。

同様にして N,N,N',N'-tetramethyl-2-chloro-1,3-propanediamine (Va)•2HCl 3 g. より還元, 処理して

TABLE IV. 2-Chloro-1,3-propanediamine Derivatives

Compd. No.	N _R R'	Yield (%)	m.p. of dihydrochloride (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)							
						Calcd.				Found			
						C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
Va	N<CH ₃ ⁴⁾ CH ₃	82	233 (decomp.)	MeOH-EtOH	C ₇ H ₁₆ N ₂ Cl ₃	35.38	8.06	11.79	44.77	35.89	8.40	11.53	44.21
Vb	N<C ₂ H ₅ ⁵⁾ C ₂ H ₅	42	100~105	isoPrOH-Me ₂ CO	C ₁₁ H ₂₇ N ₂ Cl ₃ • 1/2 H ₂ O	43.64	9.32	9.25	35.14	43.80	9.54	8.87	35.26
Vc	N<H H	70	182~183 (decomp.)	iso-PrOH	C ₁₁ H ₂₃ N ₂ Cl ₃	45.61	8.00	9.67	36.72	45.11	7.97	9.53	36.39
Vd	N<H H	80	204~205 ^{a)} (decomp.)	iso-PrOH	C ₁₃ H ₂₇ N ₂ Cl ₃ • H ₂ O	46.50	8.71	8.34	31.68	46.97	8.76	8.12	31.60
Ve	N<H H O ⁷⁾	79	229~230 (decomp.)	EtOH	C ₁₁ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl ₃	41.07	7.21	8.71	33.07	41.55	7.49	8.48	32.60

a) lit.⁹⁾ m.p. 220°

4) K. H. Slotta, R. Behnisch: Ber., 68B, 754 (1935).

5) 安江: 本誌, 73, 290 (1953).

6) R. J. Hoclois: Brit. Pat. 800,632 (Aug., 27, 1958) [C. A., 53, 7211^c (1959)].7) N. K. Kochetkov, L. A. Vorotnikova: Zhur. Obsheiklim, 29, 532 (1959) [C. A., 54, 350^d (1960)].

N,N,N',N'-tetramethyl-1,3-propanediamine (Ka) 0.2 g. を得. base の IR および picrate (m.p. 207°) の混融により標品と同定.

Bis(substituted amino)propane 類 (IX or X) の合成 i) **1,1'-Trimethylenedipyrrolidine (IXc)** 1,3-dichloropropane 3 g., pyrrolidine 9.8 g., ベンゼン 10 ml. を封管中 100°, 9 hr. 加熱, 反応液に Et₂O を加え不溶物を除去, benzene-Et₂O を希 HCl 抽出, 水層をアルカリ性として Et₂O 抽出, 芒硝で乾燥, 蒸留, b.p.₁₂ 98~103° 2.8 g., (lit.⁸⁾ b.p.₇₆₀ 256°); dipicrate, m.p. 185~187° (50% EtOH). C₂₃H₂₈O₁₄N₈ Anal. Calcd.: C, 43.13; H, 4.41; N, 17.50. Found: C, 42.81; H, 4.48; N, 17.50.

ii) **N,N,N',N'-Tetramethyl-1,3-propanediamine (IXa)** 1,3-dichloropropane 5.0 g., 40% dimethylamine 水溶液 50 g. を EtOH 20 ml. とともに封管中 100°, 8 hr. 加熱, 反応液に濃 HCl を加えて酸性とし濃縮乾固, 残渣を少量の水に溶解, アルカリ性として Et₂O 抽出, 芒硝で乾燥後蒸留, b.p.₉₀ 77°, 2.41 g., dipicrate; m.p. 207° (Me₂CO) (lit.⁹) b.p.₇₆₀ 144°, dipicrate 207°.

iii) **N¹,N¹,N²,N²-Tetramethyl-1,2-propanediamine (Xa)** 1,2-dichloropropane 5.0 g., 40% dimethylamine 水溶液 50 g. より上記 ii) と同様に反応, 処理する. b.p.₇₆ 71~72°, 収量 1.2 g., dipicrate: m.p. 194.5~195.5° (Me₂CO). C₁₉H₂₄O₁₄N₈ Anal. Calcd.: C, 38.78; H, 4.11; N, 19.04. Found: C, 38.68; H, 4.28; N, 18.76.

iv) **1,1'-(1,2-Propanediyl)dipyrrolidine (Xc)** 1,2-dichloropropane 3 g., pyrrolidine 9.82 g., ベンゼン 5 ml. の混液を封管中, 115~118°, 9 hr. 加熱, 反応後 Et₂O を加えて不溶物を除去, benzene-Et₂O 層は希 HCl で抽出, 水層はアルカリ性として Et₂O 抽出, 芒硝で乾燥後蒸留, b.p.₅ 87~88°, 1.66 g., dipicrate: m.p. 171~173° (75% EtOH). C₂₃H₂₈O₁₄N₈ Anal. Calcd.: C, 43.13; H, 4.41; N, 17.50. Found: C, 43.21; H, 4.66; N, 17.41.

v) **4,4'-(1,2-Propanediyl)dimorpholine (Xe)** 1,2-dichloropropane 5.0 g., morpholine 31 g. を封管中無溶媒で 155~160°, 10 hr. 加熱, 反応後 HCl 溶液に溶かし不溶物を Et₂O で抽出, 水層をアルカリ性として Et₂O 抽出, 芒硝で乾燥後蒸留, b.p.₇ 128~131°, 5.13 g., dipicrate; m.p. 203~205° (EtOH). C₂₃H₂₈O₁₆N₈ Anal. Calcd.: C, 41.07; H, 4.20; N, 16.66. Found: C, 40.60; H, 4.15; N, 16.84.

2,3-Diaminopropanethiosulfonic acid 類 (VII) の合成 (Table V) 2-chloro-1,3-propanediamine (VI)・2HCl 1 mole, NaOH 1 mole, Na₂S₂O₃・5H₂O 1 mole の割合で 50% EtOH または 50% MeOH 中 4~5 hr. 還流, 反応液を濃縮乾固, 残渣を EtOH または MeOH で熱時抽出, 冷時析出する結晶を除去, 再結晶により精製. 合成した 2,3-bis(substituted amino)propanethiosulfonic acid 体を Table V に示す.

TABLE V. 2,3-Diaminopropanethiosulfonic Acid Derivatives

$$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \text{CH} \\ \text{CH}_2 \end{array} \text{SSO}_3\text{H} \\ \text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}' \end{array}$$

Compd. No.	N<R/R'	Yield (%)	m.p. (°C) (decomp.)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)							
						Calcd.				Found			
						C	H	N	S	C	H	N	S
VIIa	N<CH ₃ /CH ₃	68	188~190	EtOH	C ₇ H ₁₈ O ₃ N ₂ S ₂	34.69	7.49	11.56	26.46	34.32	7.68	11.48	26.46
VIIb	N<C ₂ H ₅ /C ₂ H ₅	69	185~187	MeOH	C ₁₁ H ₂₆ O ₃ N ₂ S ₂	44.26	8.78	9.39	21.49	43.84	8.78	9.10	21.08
VIIc	N<H/H	67	195~196	90%MeOH	C ₁₁ H ₂₂ O ₃ N ₂ S ₂	44.87	7.53	9.52	21.78	44.97	7.77	9.21	21.74
VII d	N<H/H	61	175~176	EtOH	C ₁₃ H ₂₆ O ₃ N ₂ S ₂	48.41	8.13	8.69	19.89	48.46	8.30	8.58	19.74
VIIe	N<O/O	43	206~207	75%EtOH	C ₁₁ H ₂₂ O ₅ N ₂ S ₂	40.47	6.79	8.58	19.64	40.69	6.87	8.33	19.40

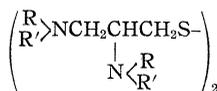
Bis(2,3-diaminopropyl) disulfide 類 (VIII) (Table VI) の合成および脱硫 VII を 10~15% HCl 中 1~2 hr. 還流後アルカリ性として Et₂O 抽出, 水洗, 芒硝で乾燥, Et₂O 除去, 残渣を HCl 塩として再結により精製. 合成した disulfide 類を Table VI に示す.

つぎにこれら disulfide の脱硫について述べる. すなわち bis[2,3-bis(dimethylamino)propyl] disulfide (VIIa) 2.0 g., Raney Ni (W-2) 10 g. を EtOH 中 1 hr. 還流, 触媒を除去, 母液を HCl 酸性にして濃縮乾固, 残渣に

8) A. Gero: J. Am. Chem. Soc., 76, 5158 (1954).

9) H. T. Clarke: J. Chem. Soc., 103, 1699 (1913).

TABLE V. Bis(2,3-diaminopropyl) Disulfide Derivatives



Compd. No.	N $\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}' \end{array}$	Yield (%)	m.p. (°C) (decomp.)	Recryst. solvent	Formula
VIIa	N $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	46	193~195 (decomp.)	C ₂ H ₅ OH	C ₁₄ H ₃₈ N ₄ S ₂ Cl ₄ ·½H ₂ O
VIIb	N $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	16	156~156.5	(CH ₃) ₂ CO	C ₂₂ H ₅₂ N ₄ S ₂ Cl ₂
VIIc		36	129~130 (decomp.)	C ₂ H ₅ OH-(C ₂ H ₅) ₂ O	C ₂₂ H ₄₆ N ₄ S ₂ Cl ₄
VIIId		15	200~201 (decomp.)	CH ₃ CN-(CH ₃) ₂ CO	C ₂₆ H ₅₄ N ₄ S ₂ Cl ₄
VIIe		62	213 (decomp.)	CH ₃ OH	C ₂₂ H ₄₆ O ₄ N ₄ S ₂ Cl ₄ ·H ₂ O

	Analysis (%)									
	Calcd.					Found				
	C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	Cl
VIIa	35.22	8.23	11.74	13.43	29.71	35.43	8.67	11.54	13.14	29.79
VIIb	52.04	10.32	11.04	12.63	13.97	52.07	10.52	11.07	12.67	13.44
VIIc	46.15	8.10	9.79	11.20	24.77	46.17	8.17	9.71	10.88	24.92
VIIId	49.67	8.66	8.91	10.20	22.56	49.79	8.90	8.65	9.99	23.08
VIIe	40.36	7.39	8.56	9.80	21.67	40.63	7.59	8.25	10.09	21.89

少量の水を加え Et₂O で抽出後水層をアルカリ性として Et₂O 抽出, 芒硝で乾燥, Et₂O 留去, 残渣 1.36 g. の油状物質は IR より原料 VIIa をかなり含んでいるので減圧蒸留により b.p.₇₅ 85° までの留分 0.1 g. をとる. この留分の IR は標品 N¹,N¹,N²,N²-tetramethyl-1,2-propanediamine (Xa) のそれに一致, また picrate の混融によっても同定.

同様に bis[2,3-bis(1-pyrrolidinyl)propyl] disulfide (VIIc) 2.0 g., Raney Ni (W-2) 10 g. より処理して b.p.₄ 71~72°. 0.16 g. の 1,1'-(1,2-propanediyl)dipyrrolidine (Xc) を得. picrate m.p. 171~173°, base の IR および picrate の混融により別途合成した標品と同定.

さらに bis(2,3-dimorpholinopropyl) disulfide (VIIe) 0.5 g., Raney Ni (W-2) 2.5 g. を EtOH 中上記同様処理すると b.p.₁₈ 130~145°, 0.05 g. の 4,4'-(1,2-propanediyl)dimorpholine (Xe) を得, picrate m.p. 205°. base の IR および picrate の混融により別途合成した標品と同定.

2,3-Bis(dimethylamino) propylisothiuronium chloride dihydrochloride (XI) N,N,N',N'-tetramethyl-2-chloro-1,3-propanediamine (Va)·2HCl 15 g., チオ尿素 4.8 g. を EtOH 120 ml., MeOH 20 ml. の混液中 13 hr. 還流, 1 夜室温放置後析出する原料 (Va·2HCl) 2.2 g. を除き, 母液は濃縮乾固, 残渣を熱時 CH₃CN で抽出, CH₃CN 不溶物を MeOH または 85% EtOH より再結晶, 収量 4 g., m.p. 213~214°(decomp.). C₈H₂₃-N₄SCl₃ Anal. Calcd.: C, 30.63; H, 7.39; N, 17.86; S, 10.22; Cl, 33.91. Found: C, 30.73; H, 7.55; N, 17.50; S, 10.01; Cl, 33.52.

2,3-Bis(dimethylamino) propanethiol (XII) 上記 XI 0.8 g. を水に溶解, NaOH 0.33 g. を含む水溶液を加え Et₂O 抽出, 芒硝で乾燥後蒸留, b.p.₂₀ 90°, 0.3 g. の XII を得. HCl 塩: m.p. 169~171.5° (EtOH). C₇H₂₀-N₂SCl₂ Anal. Calcd.: C, 35.74; H, 8.57; N, 11.91; S, 13.63; Cl, 30.15. Found: C, 35.54; H, 8.67; N, 11.89; S, 13.42; Cl, 29.55.

本品 0.12 g. を水にとかし I₂-KI 溶液にて酸化後アルカリ性として Et₂O 抽出することにより bis[2,3-bis(dimethylamino)propyl] disulfide (VIIa) 0.05 g. を得たが, この IR は thiosulfonic acid 体 (VIIa) から得た disulfide 体の IR と一致.

2-Pyridinemethanethiol i) 2-Pyridylmethylisothiuronium chloride hydrochloride 2-chloromethylpyridine·HCl (m.p. 123~124°) 12 g., チオ尿素 5.6 g. を EtOH 150 cc. 中 1 hr. 還流, 冷時析出する結晶を濾取, MeOH より再結晶, m.p. 199~201° (lit.¹⁰) 152°). C₇H₁₁N₃SCl₂ Anal. Calcd.: C, 35.01; H, 4.62; N,

17.50; S, 13.35; Cl, 29.52. Found: C, 35.08; H, 4.67; N, 17.31; S, 13.55; Cl, 28.69.

ii) **2-Pyridinemethanethiol** 上記 isothiuronium 塩 (m.p. 199~201°) 8.5 g. を水 20 ml. に溶解, N₂ を通じつつ NaOH アルカリ性とした後, AcOH 酸性とし CHCl₃ 抽出, 芒硝で乾燥, 蒸留, b.p.₁₄ 85~90° (lit.¹⁰) b.p._{0.6} 57~58°, 1.7 g. の目的物を得. picrate; m.p. 167°(decomp.) (MeOH) (lit.¹⁰) m.p. 163~164°).

3-Pyridinemethanethiol および bis(3-pyridylmethyl) disulfide 3-pyridylmethylisothiuronium chloride-HCl 4.5 g. より上記 2-誘導体と同様にして b.p.₁₇ 113~114° (lit.¹¹) b.p._{17~19} 118~125° の 3-pyridinemethanethiol 0.7 g. を得. picrate: m.p. 133~134° (EtOH) (lit.¹¹) m.p. 134°. この thiol を HCl 酸性溶液中 FeCl₃ 溶液で酸化し, アルカリ性として Et₂O 抽出することにより disulfide を定量的に得. dipicrate m.p. 189° (decomp.) (dioxane). C₂₄H₁₈O₁₄N₈S₂ Anal. Calcd.: C, 40.80; H, 2.57; N, 15.86; S, 9.08. Found: C, 41.14; H, 2.75; N, 15.49; S, 8.74.

4-Pyridinemethanethiol i) **4-Chloromethylpyridine hydrochloride** 4-pyridinemethanol-HCl 2.7 g., CHCl₃ 20 ml. の溶液に SOCl₂ 4.4 g. を少しずつ滴下, 後 30 min. 還流, 減圧乾固, 残渣を EtOH より再結晶, 収量 2.4 g. m.p. 165°(decomp.). C₆H₇NCl₂ Anal. Calcd.: C, 43.93; H, 4.30; N, 8.54. Found: C, 43.66; H, 4.40; N, 8.81.

ii) **4-Pyridylmethylisothiuronium chloride hydrochloride** 上記クロール体 HCl 塩 (m.p. 165°) 1 g., チオ尿素 0.5 g., EtOH 10 ml. を 15 min. 還流, 冷時析出する結晶を汙別, MeOH より再結晶, 収量 1.2 g., m.p. 212°(decomp.). C₇H₁₁N₃SCl₂ Anal. Calcd.: C, 35.01; H, 4.62; N, 17.50; S, 13.35; Cl, 29.52. Found: C, 35.07; H, 4.66; N, 17.33; S, 13.19; Cl, 29.32.

iii) **4-Pyridinemethanethiol および bis(4-pyridylmethyl) disulfide** 上記 isothiuronium 塩 (m.p. 212°) 6 g. より 2-誘導体の場合と同様処理して b.p.₈ 109~111° 0.5 g. の 4-pyridinemethanethiol を得. picrate: m.p. 145~146°(decomp.) (EtOH). C₁₂H₁₀O₇N₄S Anal. Calcd.: C, 40.68; H, 2.84; N, 15.81; S, 9.05. Found: C, 40.53; H, 3.00; N, 15.59; S, 8.84.

この thiol 蒸留残渣 0.5 g. を EtOH より再結晶して m.p. 157~158° の対応 disulfide を得. C₁₂H₁₂N₂S₂ Anal. Calcd.: C, 58.02; H, 4.87; N, 11.28; S, 25.82. Found: C, 57.80; H, 4.98; N, 10.98; S, 25.48.

2-(2-Pyridylamino)ethanethiol i) **2-(2-Pyridylamino)ethylisothiuronium chloride hydrochloride** 2-(2-chloroethylamino)pyridine-HCl 10.3 g., チオ尿素 4.0 g., EtOH 50 ml. 中 3 hr. 還流, 濃縮残渣を iso-PrOH より再結晶, 収量 3.5 g., m.p. 158~163°. C₈H₁₄N₄SCl₂ Anal. Calcd.: C, 35.69; H, 5.24; N, 20.81; S, 11.91; Cl, 26.34. Found: C, 36.05; H, 5.50; N, 20.83; S, 11.64; Cl, 26.39.

ii) **2-(2-Pyridylamino)ethanethiol および bis[2-(2-pyridylamino)ethyl] disulfide** 上記 isothiuronium 塩 (m.p. 158~163°) 6.0 g. の水溶液を Na₂CO₃ アルカリ性として CHCl₃ 抽出, 芒硝で乾燥, 蒸留, b.p.₁ 116~117° 1.0 g. の thiol 体を得. picrate: m.p. 166~167°(decomp.) (MeOH). C₁₃H₁₀O₇N₅S Anal. Calcd.: C, 40.73; H, 3.42; N, 18.27; S, 8.37. Found: C, 40.82; H, 3.52; N, 18.32; S, 8.13.

このチオール体を FeCl₃ で酸化して得た対応 disulfide を EtOH より再結晶, m.p. 108~109°. C₁₄H₁₈N₄S Anal. Calcd.: C, 54.87; H, 5.92; N, 18.28; S, 20.93. Found: C, 54.89; H, 6.03; N, 18.40; S, 20.74.

Chloromethylquinoline 2- または 4-quinolinemethanol-HCl 20 g. に SOCl₂ 10~20 ml. を少しずつ加える. はげしく反応して結晶は SOCl₂ 中に完溶する. 反応液をそのまままたはベンゼンを加え放冷すると結晶析出, 汙取, 再結晶により精製.

2-chloromethylquinoline-HCl; m.p. 187~188°(decomp.) (CH₃CN), 収率 41%. C₁₀H₉NCl₂ Anal. Calcd.: C, 56.10; H, 4.24; N, 6.54; Cl, 33.12. Found: C, 56.03; H, 4.27; N, 6.86; Cl, 32.73. base, m.p. 53~55° (石油エーテル) (lit.^{12a}) m.p. 54~56°^{12b}) m.p. 53.5~54.5°).

4-chloromethylquinoline-HCl; m.p. 203~204°(decomp.) (EtOH), 収率 72%. C₁₀H₉NCl₂ Anal. Calcd.: C, 56.10; H, 4.24; N, 6.54; Cl, 33.12. Found: C, 55.89; H, 4.11; N, 6.69; Cl, 33.51. base; m.p. 55~57° (ligroin). なお 4-hydroxymethylquinoline-HCl を SOCl₂ と 1 hr. 還流すると目的物ではできず m.p. 205°(decomp.) の 4-dichloromethylquinoline ができる.

Quinolylmethylisothiuronium chloride hydrochloride 上記で得た 2- または 4-chloromethylquinoline-HCl と当量のチオ尿素を EtOH または MeOH 中 5~15 min. 還流, 冷時析出する結晶を汙過, 再結晶する.

2-quinolylmethylisothiuronium chloride-HCl; m.p. 196~197°(decomp.) (MeOH), 収率 78%. C₁₁H₁₃N₃SCl₂ Anal. Calcd.: C, 45.52; H, 4.51; N, 14.48; S, 11.05; Cl, 24.43. Found: C, 45.30; H, 4.57; N, 14.60; S, 10.90; Cl, 23.98. 本品 8 g. を 10 ml. の水に溶解, NaOH アルカリ性にしたとき結晶性物質析出, これを汙取, MeOH-Et₂O で洗浄すると m.p. 176~177°(decomp.) の結晶を得たが, これを HCl 塩にすることにより原料と

10) Elzbieta, Maruszewska-Wieczorkowska, J. Michalski: Roczniki Chem., **31**, 543 (1957) [C.A., **52**, 5407^a (1958)].

11) Z. J. Vejdeck, M. Protina: Chem. Listy, **45**, 451 (1951) [C.A., **47**, 8068^{a-i} (1953)].

12) a) 小林, 他: 本誌, **74**, 791 (1954). b) 長谷川: 本誌, **71**, 256 (1951).

一致 (3.3 g.). 一方洗液, 滷液を合し N_2 气流中濃縮後 Et_2O で抽出, Et_2O 層より $b.p_{11}$ 122~123° の quinaldine 1.2 g. を得たが, このものの IR は標品のそれに一致.

4-quinolylmethylisothiuronium chloride·HCl; m.p. 203~204° (MeOH), 収率 68%. $C_{11}H_{13}N_3S_2Cl_2$ Anal. Calcd.: C, 45.52; H, 4.51; N, 14.48; S, 11.05; Cl, 24.43. Found: C, 45.32; H, 4.52; N, 14.20; S, 10.58; Cl, 24.12. 本品 0.5 g. を当量の NaOH 溶液に混じり少し温め, 冷後 Et_2O 抽出, 芒硝で乾燥後 Et_2O 留去, 残渣を EtOH より再結晶, m.p. 175~176° の bis(4-quinolylmethyl) disulfide を極くわずか得. $C_{20}H_{16}N_2S_2$ Anal. Calcd.: C, 68.93; H, 4.63; N, 8.04; S, 18.40. Found: C, 68.68; H, 4.70; N, 7.71; S, 18.35. 同様の分解反応は冷時では進まず原料回収, 20 min. の加熱では $b.p_{16}$ 134~142°, HCl 塩 m.p. 221~223°(decomp.) の lepidine を得たが, これは IR および混融により標品と同定.

Chloromethylpiperidine hydrochloride 2-, 3-あるいは 4-piperidinemethanol·HCl 約 10 g., $SOCl_2$ 20 ml., CH_3CN 70 ml. の混液を 2 hr. 還流, 濃縮乾固, 残渣を再結晶してそれぞれ対応する 2-, 3-および 4-chloromethylpiperidine·HCl を得.

2-chloromethylpiperidine·HCl; m.p. 184~185° (lit.¹³⁾ m.p. 177~178° (iso-PrOH), 収率 76%. $C_6H_{13}NCl_2$ Anal. Calcd.: C, 42.37; H, 7.70; N, 8.24; Cl, 41.69. Found: C, 42.37; H, 7.69; N, 8.06; Cl, 41.81.

3-chloromethylpiperidine·HCl; m.p. 153~154° (iso-PrOH), 収率 53%. $C_6H_{13}NCl_2$ Anal. Calcd.: C, 42.37; H, 7.70; N, 8.24; Cl, 41.69. Found: C, 42.34; H, 7.78; N, 8.19; Cl, 41.62.

4-chloromethylpiperidine·HCl; m.p. 131~132° (AcOEt), 収率 35%. $C_6H_{13}NCl_2$ Anal. Calcd.: C, 42.37; H, 7.70; N, 8.24; Cl, 41.69. Found: C, 42.73; H, 7.91; N, 8.55; Cl, 42.13.

Piperidylmethylthiosulfonic acid 上記で得た 2-, 3-あるいは 4-chloromethylpiperidine·HCl 4 g., $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ 5.7 g. を水 10 ml. とともに沸騰水浴上 2~3 hr. 加熱, 濃縮乾固, 残渣を MeOH 150 ml. で熱時抽出して無機物を滷去, MeOH 溶液を濃縮乾固, 残渣を再結晶する.

2-piperidylmethylthiosulfonic acid; m.p. 192°(decomp.) (MeOH), 収率 55%. $C_6H_{13}O_3NS_2$ Anal. Calcd.: C, 34.10; H, 6.20; N, 6.63; S, 30.35. Found: C, 34.05; H, 6.19; N, 6.46; S, 30.07.

3-piperidylmethylthiosulfonic acid; m.p. 188°(decomp.) (MeOH), 収率 18%. $C_6H_{13}O_3NS_2$ Anal. Calcd.: C, 34.10; H, 6.20; N, 6.63; S, 30.35. Found: C, 33.98; H, 6.20; N, 6.40; S, 30.09.

4-piperidylmethylthiosulfonic acid; m.p. 255°(decomp.) (H_2O), 収率 50%. $C_6H_{13}O_3NS_2$ Anal. Calcd.: C, 34.10; H, 6.20; N, 6.63; S, 30.35. Found: C, 33.82; H, 6.37; N, 6.85; S, 30.62.

2-Piperidylmethylisothiuronium chloride hydrochloride 2-chloromethylpiperidine·HCl 3 g., チオ尿素 1.3 g., EtOH 15 ml. の混液を 7 hr. 還流, 濃縮乾固, 残渣に Me_2CO を加えて放冷, 析出する結晶を EtOH-AcOEt より再結晶, 収率 0.2 g., m.p. 174~184°, 吸湿性. $C_7H_{16}N_3S_2Cl_2$ Anal. Calcd.: C, 34.23; H, 6.98; N, 17.11; S, 13.03; Cl, 28.66. Found: C, 33.92; H, 7.27; N, 17.22; S, 12.91; Cl, 28.00. なお Me_2CO 滷液からは原料を回収.

Bis(piperidylmethyl) disulfide 2- または 4-piperidylmethylthiosulfonic acid 2.5 g. を水 15~20 ml. に溶解, $NaBH_4$ 1.3 g., NaOH 1.0 g., 水 15 ml. の冷溶液中加入して 1~1.5 hr. 攪拌, 後少し加温, 冷時 Et_2O 抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 蒸留.

bis(2-piperidylmethyl) disulfide; $b.p_{0.5}$ 153~155°, 収率 47%. $C_{12}H_{24}N_2S_2$ Anal. Calcd.: C, 55.33; H, 9.29; N, 10.76; S, 24.62. Found: C, 54.92; H, 9.28; N, 10.62; S, 24.14. HCl 塩; m.p. 214~215° (EtOH). $C_{12}H_{26}N_2S_2Cl_2$ Anal. Calcd.: C, 43.23; H, 7.86; N, 8.40; S, 19.24; Cl, 21.27. Found: C, 43.08; H, 8.00; N, 8.31; S, 18.97; Cl, 20.82. ここで得た disulfide base 0.6 g. を Et_2O 中 $LiAlH_4$ 0.2 g. で 1 hr. 還流して還元を行ない対応 thiol 体と考えられるニトロプルシドナトリウム反応陽性の $b.p_{45}$ 98~99° の油状物質 30 mg. を得たが, HCl 塩にすると disulfide·2HCl として得られた.

bis(4-piperidylmethyl) disulfide; $b.p_1$ 174°, 収率 24%, HCl 塩; m.p. 292°(decomp.) (EtOH). $C_{12}H_{26}N_2S_2Cl_2$ Anal. Calcd.: C, 43.23; H, 7.86; N, 8.40; S, 19.24; Cl, 21.27. Found: C, 42.96; H, 7.96; N, 8.36; S, 19.04; Cl, 21.52. base, m.p. 108~111°.

2-Diethylaminoethylthiosulfonic acid (XIII) の $NaBH_4$ による還元 2-diethylaminoethylthiosulfonic acid (XIII) の水溶液, EtOH 溶液, または含水 EtOH 溶液を水酸化ナトリウムを含む過剰の $NaBH_4$ の水溶液または EtOH 溶液の中に徐々に加えると H_2 ガスを発生, 溶媒に水を用いた場合は油状物質が析出, 溶媒に EtOH を用いた場合は無機物を析出する. 加え終わった後還流または加熱, ついで AcOH で分解, Na_2CO_3 アルカリ性として Et_2O 抽出, 芒硝で乾燥, 蒸留してその生成物を調べた. すべての場合 $b.p_1$ 130~132° で留出する bis(2-diethylaminoethyl) disulfide (XIV) で, 対応 2-diethylaminoethanethiol (XV) は得られなかった. しかし 50% EtOH 溶液中反応させたとき析出する無機物 (ppt. A) を除去した後, さらに $NaBH_4$ を加えて還元すると対応 thiol 体 (XV) を得るが, 使用する $NaBH_4$ の量が同じでも ppt. A を除去しないときは XV は得られなかった. この無機物 (ppt. A) はイオン定性分析および IR の結果, 主成分は Na_2SO_3 であり他に $S_2O_4^{2-}$ ($Na_2S_2O_4$) の存在を知った. Table VII に反応条件およびその生成物を示す.

13) M. S. Morgan, R. S. Tipson: J. Am. Chem. Soc., 68, 1573 (1946).

ついで disulfide (XIV) の NaBH_4 による還元を検討し、上記同様減圧蒸留により生成物を確認した。溶媒にテトラヒドロフラン、 EtOH 、50% EtOH を用いたが 50% EtOH 溶液中の反応が最も収率よく 2-diethylaminoethanethiol (XV) (b.p.₆₉ 89~90°) を得。しかしながらこの条件下で Na_2SO_3 または上記 ppt. A を加えて行なうと XV の生成は極めて悪かった。Table VIII にこれら反応条件およびその生成物を示す。

Table VII. Reduction of 2-Diethylaminoethylthiosulfonic Acid with NaBH_4

$\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SSO}_3\text{H}$ (g.)	NaBH_4 (g.)	NaOH (g.)	Solvent (ml.)	Reaction temp. (°C)	Reaction time (hr.)	Product [g., (%)]	
						Disulfide (XIV)	Thiol (XV)
5.0	1.3	1	H_2O (20)	80	0.5	1.8 (58)	0
3.5	1.9	0.7	H_2O (50)	95	0.5	0.5 (23)	0
5.0	2.6	—	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (150)	reflux	1.5	2.2 (71)	0
5.0	2.6+2	1	50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (50)	reflux	2	1.5 (49)	0
5.0 ^{a)}	2.6+2	1	50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (50)	reflux	2	0.7 (23)	0.7 (23)

a) Removing inorganic ppt-A

TABLE VIII. Reduction of Bis(2-diethylaminoethyl) Disulfide with NaBH_4

$(\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-)_2$ (g.)	NaBH_4 (g.)	NaOH (g.)	Solvent (ml.)	Reaction temp. (°C)	Reaction time (hr.)	Product [g., (%)]	
						Disulfide(XIV)	Thiol(XV)
1.0	0.5	0.3	tetrahydrofuran (50)	reflux	1.5	0.6 (60)	0.05 (5)
1.0	0.5	0.3	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (40)	reflux	1.5	0.2 (20)	0.3 (30)
0.9	0.4	0.3	50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (20)	room temp.	1.0	0.7 (78)	0.05 (5.5)
1.0	0.5	0.3	50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (20)	reflux	1.5	0.2 (20)	0.6 (60)
1.0 ^{a)}	0.5	0.3	50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (30)	reflux	1.5	0.8 (80)	0.05 (5)
1.0 ^{b)}	0.5	0.3	50% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (30)	reflux	1.5	0.5 (50)	0.2 (20)

a) Added ppt. A 2.9 g.

b) Added Na_2SO_3 1.5 g.

Sodium N-substituted carbamoylmethylthiosulfonate 類の NaBH_4 による還元 i) **N,N-Diethyl-2-mercaptoacetamide** および **N,N,N',N'-tetraethyl-2,2'-dithiobisacetamide** sodium diethylcarbamoylmethylthiosulfonate 12.5 g. を水 40 ml. に溶解, NaBH_4 6 g. のアルカリ性水溶液に攪拌しながら加え, 70~80°, 1 hr. 加熱, 冷後酸性にして CHCl_3 抽出, 芒硝で乾燥後蒸留, b.p.₁₁ 119~121° diethylcarbamoylmethanethiol 2 g. を得。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ONS}$ Anal. Calcd.: C, 48.94; H, 8.90; N, 9.52; S, 21.78. Found: C, 48.83; H, 8.89; N, 9.25; S, 21.79. 蒸留残渣よりさらに b.p._{0.02} 165~167° の N,N,N',N'-tetraethyl-2,2'-dithiobisacetamide 0.7 g. を得。 $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ Anal. Calcd.: C, 49.28; H, 8.27; N, 9.58; S, 21.93. Found: C, 48.74; H, 8.31; N, 9.20; S, 21.75.

ii) **Piperidinoformylmethanethiol** 1-chloroacetyl piperidine 9.5 g., $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 14.6 g., 水 40 ml. の混液を 3.5 hr. 還流, 濃縮乾固, 残渣を EtOH 150 ml. で熱時抽出, 冷時析出する結晶を EtOH より再結晶, 収量 7.5 g. m.p. 167°(decomp.) の sodium piperidinoformylmethylthiosulfonate を得。 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NS}_2\text{Na}$ Anal. Calcd.: C, 32.17; H, 4.63; N, 5.36; S, 24.54; Na, 8.80. Found: C, 31.95; H, 4.56; N, 5.13; S, 24.97; Na, 8.97. 本品 7 g. より i) の場合と同様に NaBH_4 で還元, 処理, b.p.₂ 116~117° の piperidinoformylmethanethiol 2.0 g. を得。 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ONS}$ Anal. Calcd.: C, 52.79; H, 8.23; N, 8.80; S, 20.14. Found: C, 52.55; H, 8.23; N, 8.41; S, 19.74.

iii) **1-(Dimethylcarbamoyl)ethanethiol** N,N-dimethyl-2-bromopropionamide 7 g., $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 9.65 g. より ii) と同様処理, 熱時 EtOH 可溶物質より粘稠な粗製 sodium 1-(dimethylcarbamoyl)ethylthiosulfonate 7 g. を得。これを i) と同様 NaBH_4 で処理, b.p.₈ 94° の目的物 thiol 1.2 g. を得。 $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ONS}$ Anal. Calcd.: C, 45.11; H, 8.28; N, 10.52; S, 24.06. Found: C, 44.82; H, 8.01; N, 10.17; S, 24.35.

iv) **N-Benzyl-2-mercaptoacetamide** および **N,N'-dibenzyl-2,2'-dithiobisacetamide** N-benzyl-2-chloroacetamide 27 g. より ii) と同様チオ硫酸ナトリウムと処理して粗製 sodium benzylcarbamoylmethylthiosulfonate 25 g. を得。この thiosulfonate 18 g. を i) と同様に NaBH_4 で還元, 処理, CHCl_3 抽出液は溶媒留去後残渣は固化, これを AcOEt より再結晶, m.p. 146~147° の N,N'-dibenzyl-2,2'-dithiobisacetamide 1.7 g. を得。 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2$ Anal. Calcd.: C, 59.97; H, 5.59; N, 7.77; S, 17.79. Found: C, 60.05; H, 5.75; N, 7.76; S,

17.60. 一方 AcOEt 再結母液を濃縮, 残渣を cyclohexane さらに EtOH-petr. ether で再結晶, m.p. 57~60° の N-benzyl-2-mercaptoacetamide を得. $C_9H_{11}ONS$ Anal. Calcd.: C, 59.63; H, 6.12; N, 7.73; S, 17.69. Found: C, 59.71; H, 6.05; N, 7.70; S, 17.83.

本研究にあたり御校閲, 御助言を賜わった東京大学名誉教授 菅沢重彦先生, 東京大学 山田俊一教授に深謝致します。また御鞭撻いただいた所長 筒井 清博士, 副所長 於勢真輔博士, 一部の実験に協力された佐伯武治, 塚本正利両氏, ならびに元素分析の労を取られた当研究所分析センターの諸氏に感謝します。

大日本製薬株式会社中央研究所

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (10) 955 ~ 961(1964)

UDC 547.94 : 582.682

147. 田口平八郎, 今関和泉: 延胡索成分の研究(第4報^{*1}) エゾエンゴサクの
アルカロイド その3 塩基 II について^{*2}

Heihachiro Taguchi and Izumi Imaseki: Studies on the Components of
Corydalis spp. V. Alkaloids of *Corydalis ambigua* CHAM. et
SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. (3). On Base II.^{*2}

(Tsumura Laboratory^{*3})

Base II is a tertiary base obtained from *Corydalis ambigua* CHAM et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM., with m.p. 144~146°, $[\alpha]_D^{25} \pm 306.0^\circ$ ($CHCl_3$); (\pm) form of m.p. 190~191°, and dehydro base (iodide) of m.p. 282°(decomp.). It was assumed to be a protoberberine-type base from its ultraviolet spectrum (Fig. 1). Its nuclear magnetic resonance spectrum (Fig. 2) and analytical values indicated the presence of two methoxyls, one methylenedioxy group, and one methyl bonded to a secondary carbon. Cleavage of methylenedioxy group with phloroglucinol-sulfuric acid followed by methylation with diazomethane gave corydaline (I) (Chart 1), from which it was proved that the methoxyl and methylenedioxy group are situated at 2,3,9, and 10-positions, and the methyl group at 13-position. Consequently, base II must be either thalictricavine (VII) or thalictrifoline (VIII), but various properties of base II are not in agreement with those of VII or VIII, as shown in Table II, and their infrared spectra are different (cf. Fig. 4).

It was possible that base II is a stereoisomer of VII or VIII, and these compounds were compared in the form of an anhydro base which does not contain any asymmetric carbon atoms. As a result, dehydro-base II agreed with dehydrothalictrifolinium iodide (XI) in melting point, Rf, and infrared spectrum (Fig. 5), but not with dehydrothalictricavinium iodide (X). Consequently, it was found that base II has the same planar structure as VIII with different steric configuration. The infrared spectrum (Fig. 6) of base II exhibits absorption of *trans*-quinolinidine at 2700 cm^{-1} , which is not present in the spectrum of VIII. Dehydration with mercuric acetate showed that base II has a *trans*-quinolizidine skeleton, while VIII has the *cis*-quinolizidine skeleton. The dehydro-base II, obtained as the quaternary base, was found to be none other than dehydrothalictrifoline.

(Received April 17, 1964)

先に著者らは北海道に産するエゾエンゴサク *Corydalis ambigua* CHAM. et SCHLECHT. var. *amurensis* MAXIM. のアルカロイドを検索した結果を報告したが, そのうち塩基 II と仮称した第三級塩基について若干の知見が得られたので報告する。すでに報告したごとく塩基 II は $C_{21}H_{23}O_4N$ m.p. 144~146°, $[\alpha]_D + 306.0^\circ$ ($c=0.49$, $CHCl_3$) を示し, Labat のメチレンジオキシン反応 緑→青色を呈する。thin-layer chromatography^{*4} (以下 TLC

*1 第3報: 本誌, 84, 773 (1964).

*2 田口, 今関: 本誌, 83, 578 (1963).

*3 Izumi Komae-cho, Kitatama-gun, Tokyo.

*4 Kieselgel G nach Stahl (Merck), benzene-ether (1:1) で展開検出は dragendorff 試液。