210. 松川泰三, 岩津岳夫: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第 20 報¹⁾)

N-置換 Thiothiazolone-(2) 誘導体合成の反応機構について その 3

Taizo Matsukawa and Takeo Iwatsu: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. XX. Mechanism for the Formation of N-Substituted Thiothiazolone-(2) Compounds. (3).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

著者等は前報¹⁾で ammonium (2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate (I) と γ -aceto- γ -chloro-propyl-(α) 2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2) ether (II) とを縮合させて得られる物質に α -aceto- γ -(2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2))-oxy-propyl (2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-(5'))-methyl-dithiocarbamate (III) 及びその塩酸塩 (IV) なる構造を與えておいた。今回更にこれ等の物質について再検討を行つた結果、その推定構造が妥当である事を認め、併せて二三の新知見を得たので、茲に報告する。

先ず α -aceto- γ -(2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2))-oxy-propyl (2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-(5'))-methyl-dithiocarbamate (III) と推定される物質が果して 2-methyl-3-chlorotetrahydrofuryl-基を有するか否を検討した。即ち本 dithiourethane 化合物 (III) を塩酸に溶解して加熱すると、前報で述べた様に 3-(2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone-(2) (V) (以下本物質を SB₁ と略称する) が生成するが、若し (III) の構造が正しいとすれば、他方には γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol (VI) 又はそのエーテル (II) が生成している筈である。尙、本エーテル (II) は後に述べる様に水と加熱すると容易にアルコール (VI) に戻るので、上記反応により生成する物質が (VI) 又は (II) である事を証明する為、ここに生成する油分を分離し、これを一度水と加熱後、2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine (VII) 及び二硫化炭素とアンモニアの存在下に縮合させると mp 175° (decomp) を示す無色顆粒状又は稜柱状結晶を得た。これは別に (VII), (VI) 及び二硫化炭素と同様に縮合させて得られる α -aceto- γ -hydroxy-propyl (2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate (VIII) によく一致する。更に (VIII) を塩酸で閉環させると 3-(2'-methyl-4'-hydroxypyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiothiazolone-(2) (IX)^{a)} となり、既報²⁾の製品によく合致する。(本系統の化合物に就いては後報で詳述の予定である)。又、本 dithiourethane 化合物の塩酸塩 (IV) を 180° に加熱すると分解して SB₁ (V) が得られ、同時に γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol (VI) の刺激臭が強く感じられる。依つて本物質 (IV) は加熱により閉環して thiothiazolone 核を形成し、この際生成する水がエーテル結合を加水分解してアルコール化合物 (VI) 又はエーテル (II) を生成するものと思われる。然し本反応により生成する (VI) 又は (II) は高温の為、大部分が樹脂化する。この半固脂状物質にチオ尿素を作用させると、極めて微量ではあるが 2-amino-4-methyl-5- β -hydroxy-ethyl-thiazole (X) を生じ、これを picrate として捕捉証明する事ができた。以上 2 つの実験から前報¹⁾の反応では、エーテル化合物 (II) の 2 つのクロールの中 1 つだけが反応したと考えられる。なお α -acyloxy-又は α -alkoxy- γ -aceto- γ -chloro-propane (XI) と 2-methyl-2-alkoxy-3-chloro-tetrahydrofuran (XII) を比較すると前者のクロールは後者のそれに比して遙かに反応性に富むから、エーテル化合物 (II) の 2 箇のクロールの中、カルボニル基に隣接する炭素に存在するクロールが反応にあずかつたと見るのが妥

* Jyuso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 第 19 報: 本誌 71, 667 (1951).

a) 本品は mp 213° の物質であり既報²⁾の融点 (mp 206~208°) は誤りに付訂正する。

2) 松川, 岩津: 本誌 70, 32 (1950).

当である。依つて dithiourethane 化合物 (III) 及びその塩酸塩 (IV) は 2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl 基を有すると推定され、先に與えたこれ等の構造は誤りないものと信ずる。Stevens 等³⁾ は曾て α -aceto- α -chloro-butyrolactone (XIII) をケトン分解して得られる物質は殆んど 2 分子の γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol (VI) から 1 分子の水が脱離してできる γ -aceto- γ -chloro-propyl-(α) (2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2)) ether (II) で、遊離のアルコール (VI) は緩和な加温によつても容易にエーテル (II) に移行する様に報告して居り、且前記の dithiourethane (III) 或はその塩 (IV) が捕捉された事実から、富田等⁴⁾ 及び著者等¹⁾ が前記反應に使用したものは大部分エーテル型化合物 (II) であつた事になる。著者等の一人松川⁵⁾ は曾て本エーテル (II) の生成に対し、二の事実から疑念を持つていたが、今回この dithiourethane 化合物 (III) の生成を見たので、ここに改めて Stevens 等の説の誤りない事を認めるものである。尙氏等は本エーテル (II) を 100 倍量の水と 60° に 6 時間加熱して始めて遊離アルコール (VI) を得ているが、著者等は本エーテルを少量の水と短時間水浴上加熱するだけで、その大部分は加水分解される事を知つた。即ち本エーテルを 1~2 倍量の水と共に水浴上加熱すると始め不溶の (II) は少時の後水と混合する。これに 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine (XIV) 及び二硫化炭素をアンモニアの存在下に縮合させると、收量よく α -aceto- γ -hydroxy-propyl (2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate (XV) が生成し、本品は既報⁶⁾ の α -aceto- γ -acetoxo-propyl (2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate 及び (2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2))-誘導體 (III) と全く同様な性質を示す。即ち約 190° で一度変形し、以後緩慢に分解して 260° で完全に分解する物質で、塩酸を作用させると SB₁ (V) となり、水酸化アルカリで処理するが又はその結晶を 190~200° に加熱すると 2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido-(4,5-d)-pyrimidine (XVI) となる。但し本物質は甚だ閉環し易い為、計算量の塩酸を作用させてもその塩酸塩を得る事はできなかつた。又 Stevens 等は α -aceto- α -chloro-butyrolactone (XIII) のケトン分解ではエーテル型化合物 (II) が一次的に生成し、ケトン分解溶液中にはアルコール型化合物 (VI) は存在しないと述べているが、著者等はケトン分解溶液を直ちに上記反應に使用した所 2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2)-誘導體 (III) は得られずに α -aceto- γ -hydroxy-propyl-化合物 (XV) が得られた。この事実から、ケトン分解により生成す

る物質はアルコール型化合物 (VI) で、これを分離精製する操作中にその大部分がエーテル (II) に移行すると考えるべきである。

元來、本エーテル (II) は諸反應に際し極めて加水分解され易い物質で、例えば thiazole 核の生成に際しては常に β -hydroxyethyl-基を 5 位に有する thiazole 類

(XVII) を生成し β -(2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2))-oxy-ethyl-基を有する thiazole の生成は認められない。然るに今回の反應でこの基を有する物質が生成したのは興味ある事と思う。

本研究に当り終始御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生及び研究所長桑田智博士に深謝し、元素分析を担当された菅、辺見、鈴木、小林の諸氏に御礼申し上げる。

実 験 の 部

α -Aceto- γ -(2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2))-oxy-propyl (2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-(5'))-methyl-dithiocarbamate に対する塩酸の作用 本 dithiourethane 1 g を 5% 塩酸 10 cc に加熱溶解し、30 分間水浴上加熱すると少し黄色に着色する。冷後クロロホルムを加えてよく振りまぜ、分液して水層をとり、重碳酸ナトリウムを加えてアルカリ性とし、析出する沈澱を濾取して水洗するに mp 225° の黄色粉末 0.5 g を得。アルコールから再結晶し mp 236°, 無色針狀結晶。SB₁ と混融しても融点降下せず。クロロホルム層を

3) Stevens, Stein: J. Am. Chem. Soc. **62**, 1045 (1940).

4) 富田, 上尾, 井上, 櫻井, 森口: 本誌 **68**, 151 (1948). 5) 松川: 本誌 **62**, 417 (1942).

6) 松川, 岩津: 本誌 **71**, 455 (1951).

とり、減圧下でクロロホルムを留去するに 0.2 g の黄色油分を得、これに水 0.5 cc を加え、水浴上 30 分間加熱すると油分は水に溶解する。他方予め 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 0.5 g 及び水酸化カリウム 0.16 g を水 1 cc に溶解し、10%アンモニア水 1.5 cc、アルコール 5 cc を混和した溶液に上記の溶液を加え、更に二硫化炭素 0.3 g を注加してよく混合し 1 夜放置する。次に減圧下アルコールを留去し、析出する沈澱を濾取、水洗するに mp 175° (decomp) の茶色粉末 0.15 g を得。希アルコールから再結晶し mp 176° (decomp)、無色顆粒状結晶。α-aceto-γ-hydroxy-propyl (2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate と混融しても変化せず。更に本品 0.1 g を 5%塩酸 3 cc に溶解し、水浴上 20 分間加熱し、重炭酸ナトリウムを加えてアルカリ性になると白色沈澱が析出する。これを濾取水洗し、水から再結晶し mp 213°, 無色針状結晶。3-(2'-methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiothiazolone-(2) と混融して融点降下せず。C₁₂H₁₅O₂N₃S₂ 計算値 C 48.48, H 5.05, 実験値 C 48.57, H 5.37.

α-aceto-γ-hydroxy-propyl (2-methyl-4-hydroxy-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate

aceto- γ -chloro-propyl-(α) 2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2) ether 4 g と水 10 cc を混じり水浴上 1 時間加熱すると約 30 分後油分は全部溶解し, γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol の水溶液を得。次に水酸化カリウム 1.6 g をアルコール 40 cc に溶解し, これに 2-methyl-4-hydroxy-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 5 g を加えて少時沸騰させるに遊離 pyrimidine 体の溶液を得。冷後これに 10%アンモニア水 15 cc 及び上記の γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol 溶液を加え, 最後に二硫化炭素 3 g を加えてよく混合し 1 夜放置すると析出する。濾取して, 水及びアルコールでよく洗淨すると mp 173° (decomp) を示す黄色顆粒状結晶 5 g を得。希アルコールから再結晶し mp 176° (decomp), 無色顆粒状又は稜柱状結晶。C₁₂H₁₇O₃N₃S₂ 計算値 C 45.69, H 5.43, 実験値 C 45.43, H 5.73。

α -Aceto- γ -(2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2))-oxypropyl (2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-(5'))-methyl-dithiocarbamate 塩酸塩の加熱による分解 本 dithiourethane 塩酸塩 0.5 g を試験管にとりよくかきまぜ乍ら, 金属浴中で 5 分間 180° に加熱すると黒変して分解し, 弱い糠様臭気及び γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol の臭気がする様になり, 上部に少量の液体が凝縮し, 冷後分解物は固化する。これに水を加えると固形物は大部分溶解する。更にクロロホルムを加えてよくふりまぜると, 水に不溶の少量の黒色樹脂様物質はクロロホルムに溶解する。分液して, 水溶液を 1 度脱色し, 重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし析出する白色沈澱を濾取して水洗するに mp 233° の白色粉末 0.2 g を得。アルコールから再結晶し mp 234~236°, 無色針状結晶。SB₁ と混融しても融点降下せず。次にクロロホルム溶液を減圧下に濃縮して, クロロホルムを留去すると 0.1 g の黒色残渣を得。これに水 1 cc, チオ尿素 0.3 g を加え, 1.5 時間水浴上加熱し, 脱色炭を加えて濾過し, 濾液にピクリン酸ナトリウムの水溶液を加えて放置すると 1 夜後少量の沈澱が析出する。これを濾取, 水洗すると微量の黄色粉末を得。アルコールから再結晶し mp 206~208° (decomp), 黄色鱗片状結晶。2-amino-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-thiazole picrate (mp 211° (decomp)) と混融しても変化を示さず。本品は極微量の為, これ以上の精製はできなかった。

α -Aceto- γ -hydroxy-propyl (2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate (a) (γ -aceto- γ -chloro-propyl-(α) 2-methyl-3-chloro-tetrahydrofuryl-(2) ether 5 g に水 10 cc を加え, 沸騰水浴上 1 時間加熱すると, 最初不溶の油分は約 10 分後溶解し, γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol の水溶液を得。次に水酸化カリウム 4 g をアルコール 50 cc に溶解し, これによく粉末にした 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 7.5 g を加えて, 少時水浴上で沸騰させ, 冷後塩化カリウムを濾別する。濾液に 30%アンモニア水 3 cc 及び上記の γ -aceto- γ -chloro-propyl alcohol 溶液を加えて混合物を水中で冷却し, 二硫化炭素 3 g を加え, よく混合する。約 2 時間後結晶が析出し始める。1 夜放置後濾取して, アルコール及び水でよく洗淨すると無色針状結晶 8 g を得。約 180° で一度変形し, 以後緩慢に分解し 250° 迄に完全に分解する。大量の希アルコールから再結晶すると約 190° で一度変形し 260° 迄に徐々に分解する無色針状結晶。水に不溶, メタノール, アルコールに難溶, 酸, 水酸化アルカリに易溶。C₁₂H₁₈O₂N₄S₂ 計算値 C 45.84, H 5.77 実験値 C 45.78, H 5.96。

(b) α -aceto- α -chloro-butyrolactone 5 g に 5%塩酸 15 cc を加え, 沸騰水浴中加熱すると発泡して分解し, 最初不溶の油分は約 40 分後全部水に溶解する。1.5 時間加熱後, 少量の脱色炭を加えて熱時濾過し, 冷後重炭酸ナトリウムを加えて塩酸を中和すると黄色の油分が少量析出する。次に 2-methyl-4-amino-5-aminomethyl-pyrimidine 塩酸塩 6 g と水酸化ナトリウム 2.2 g を混じり, 水 12 cc を加えると反応して溶解する。冷後これに 20%アンモニア水 4 cc, アルコール 50 cc 及び上記ケトン分解溶液の全量を加え, 最後に二硫化炭素 2.5 g を注加してよく混合放置すると少し発熱して反応し約 1 時間後結晶が析出する。1 夜放置後結晶を濾取し, 水, アルコールでよく洗淨し mp 190~250° (decomp), 無色稜柱状又は針状結晶 7 g を得。希アルコールから再結晶すると mp 190~260° (decomp) を示す無色稜柱状又は針状結晶となり (a) に得た α -aceto- γ -hydroxypropyl (2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate と混融しても変化せず。Beilstein 反応は陰性である。C₁₂H₁₈O₂N₄S₂ 計算値 C 45.84, H 5.77, 実験値 C 46.06, H 5.95。

α -Aceto- γ -hydroxy-propyl (2-methyl-4-amino-pyrimidyl-(5))-methyl-dithiocarbamate の諸反応

(1) SB₁ の生成 本 dithiourethane 1 g を 10%塩酸 10 cc に溶解し水浴上 30 分間加熱し, 後水酸化カリウム溶液を加えてアルカリ性になると, 白色沈澱が析出する。これを濾取して水洗し mp 235~239°, 白色粉末 0.8 g を得。希アルコールから再結晶し mp 239°, 無色針状結晶。SB₁ と混融しても融点降下せず。

(2) 2-Thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido-(4,5-d)-pyrimidine の生成 (a) 本 dithiourethane 0.5 g に水 5 cc, 10%水酸化ナトリウム水溶液 3 cc を加え加温して溶解させ, 沸騰水浴上 20 分間加熱すると茶色に着色する。冷後酢酸を加えて微酸性にすると沈澱が析出する。これを濾取して水洗し mp 265° (decomp) の褐色粉末 0.3 g を得。希アルコールから再結晶し mp 276° (decomp), 無色針状結晶。2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido-(4,5-d)-pyrimidine と混融しても変化せず。

(b) 本 dithiourethane 0.5 g を試験管にとり, 金属浴中 190~200° に少時加熱すると, 茶色に着色して熔融分解し, 糠様臭気が強くなり, 上部に少量の液体が凝縮する。冷後分解物にベンゼンを加えて, 不溶物を濾取し, ベンゼンで洗淨し mp 260~265° (decomp) の茶色粉末 0.3 g を得。希アルコールから再結晶し mp 277° (decomp), 無色針状結晶。2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimido-(4,5-d)-pyrimidine と混融して

も変化せず。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Preparation of α -aceto- γ -(2-methyl-3-chlorotetrahydrofuryl-(2))-oxypropyl (2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5'))-methylthiocarbamate (III) and its hydrochloride (IV) by the condensation of ammonium (2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5))-methylthiocarbamate (I) and γ -aceto- γ -chloropropyl-(α) 2-methyl-3-chlorotetrahydrofuryl-(2) ether (II), was described in the previous (19th) report. In order to confirm the structures of (III) and (IV), (III) was treated with HCl, and (IV) heated to 180°, by which 3-(2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiothiazolone(2) (V) was obtained besides some oily substance which was led to 3-(2'-methyl-4'-hydroxypyrimidyl-(5'))-methyl-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiothiazolone-(2) (IX) or 2-amino-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazole (X), by which the oily substance was proved to be γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (VI) or (II). These have proved, beyond doubt, that the assumed structures for (III) and (IV) were correct.

(II) changes to (VI) by a short-time heating with a small amount of water. Condensation of (VI) with 2-methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidine (XIV), CS₂ and NH₃, yields α -aceto- γ -hydroxypropyl (2-methyl-4-aminopyrimidyl-(5))-methylthiocarbamate (XV) which changes to (V) upon treatment with HCl, and to 2-thio-7-methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimido-(4,5-*d*)-pyrimidine (XVI) by the application of alkali hydr-oxide or by heating its crystals to 190-200°. (Received December 18, 1950)

211. 佐久間 彰: Bibenzyl 系化合物の合成研究 (第1報)

3,4-bis-(3-Hydroxy-4-ethoxyphenyl)-*n*-hexane の合成

Akira Sakuma: Syntheses of Bibenzyl Derivatives. I.

Synthesis of 3,4-bis-(3-Hydroxy-4-ethoxyphenyl)-*n*-hexane.

(Research Laboratory, the Lion Dentifrice Co., Ltd.*)

実戸教授¹⁾は 3,4-bis-(3,4-dihydroxyphenyl)-*n*-hexane (IV) が油脂の antioxidant として期待されると述べている。著者は香料の antioxidant を探索する目的で、3,3' 位に hydroxyl 基を有する bibenzyl 系化合物の合成を企図した。同教授は isosafrol hydrobromide¹⁾²⁾ を水溶液中還元鉄により縮合せしめ mp 175° の meso-3,4-bis-(3,4-methylenedioxyphenyl)-*n*-hexane¹⁾ (I) を報告している。著者はこの縮合を常法通りエーテル中 Mg により行い、mp 175° (I) の結晶と共に分析値の I に一致する mp 93° (II) の結晶を得た。IV のエーテルに就いてはその tetramethyl ether³⁾⁴⁾ 及び tetraethyl ether⁵⁾ が報告されているに過ぎない。著者は I より IV の 4,4'-diethyl ether (III) を合成してその位置を確め、且つ III には融点を異にする二形が得られたので以上の結果を報告する。

I を CH₃MgI と加熱して得られるフェノール性物質を稀アルコールより再結晶を繰返すと mp 126-127°

* Umayabashi, Sumida-ku, Tokyo.

2) 竹林: 日化 64, 1363 (1943).

4) B. R. Baker: J. Am. Chem. Soc. 65, 1572 (1943).

1) 実戸: J. Org. Chem. 14, 1124 (1949).

3) W. F. Short: Brit. Pat. 523,320.

5) G. Fodor: C. A. 42, 7747 (1948).