54. 吉田 茂, 岡島薬太郎: Vitamin B₁ 関係化合物の研究 (第7報*)

2-Mercaptothiazole 誘導体のシアノエチル化

Shigeru Yoshida and Yakutaro Okajima: Studies on the Allied Compounds of Vitamin B₁. VII. Cyanoethylation of 2-Mercaptothiazole Derivatives.

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.**)

Clifford, Lichty 等^{1,2)} は 2-mercaptothiazole にアクリルニトリルを触媒の存在下に等 mol 量反応させると, β -cyanoethyl-2-thiazolyl sulfide を得ると報じて居り, 又 Harman³⁾ は 2-mercapto-4-methylthiazole より 2- β -cyanoethylmercapto-4-methylthiazole を得たと報じている. 即ちシアノエチル化が -SH 基に行われたとしているが, 詳細の記載なきため*** シアノエチル化の位置を如何にして定めたか明かでない. 然るに一方, Stewart, Mattes 等⁴⁾ は 4,5-dimethyl-2-mercaptothiazole に稀苛性ソーダ溶液中アクリルニトリルを室温で反応させ mp 158~159°, 分析値 C₈H₁₀N₂S₂ に一致する結晶を得てその紫外線吸収スペクトルの研究により構造を 3- β -cyanoethyl-4,5-dimethyl-2-thiono-4-thiazoline とした. 但しこの原報には紫外線吸収スペクトルの研究の詳細については何等の記載もない. とにかく上記の如く 2-mercaptothiazole 類のシアノエチル化が thiazole の 2-位の -SH 基に起るか, 又は thiazole 環の 3-位の N に起るかと云う 2種の報告があり, 且つその生成物の構造を明かにした例がない.

我々は 4-methyl-5- β -acetoxyethyl-2-mercaptothiazole (I), 及び 4-methyl-5- β -hydroxyethyl-2-mercaptothiazole (II) にアクリルニトリルを反応させ, この場合にはシアノエチル基が thiazole 環の 3-位の N に附加することを下記の如くして証明した.

即ちデチオカルバミン酸アンモンと γ -aceto- γ -chloropropyl acetate より合成⁵⁾ した (I) を稀苛性ソーダ溶液中室温でアクリルニトリルを反応させ長時間後に析出する油状物を冷却することにより mp 62~63° の結晶を得る. 一方同一条件下で (II) から mp 62~63° の物質を得て, (I) と混融することにより両者が同一物質であることを確認した. 従つてこの物質は次式 (III) 又は (IV) の何れかである. 所が本物質は稀メタノール溶

* 第6報: 本誌 72, 1431 (1952).

** Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) A. M. Clifford, J. G. Lichty: Canad. Pat. 436,155; C. A. 40, 7238 (1946).

2) A. M. Clifford, J. G. Lichty: U. S. Pat. 2,407,138; C. A. 41, 488 (1947).

3) Harman: U. S. Pat. 2,413,917; C. A. 41, 2446 (1947).

*** 著者は本研究に当つて C. A. しか参照できなかつた.

4) F. D. Stewart, R. A. Mattes: J. Org. Chem. 40, 1113 (1949).

5) A. I. Grain: J. Applied Chem. (U. S. S. R.) 16, 105 (1943); C. A. 38, 1239 (1944).

液中で Grote の試薬⁶⁾ によりチオケトン体の特徴である青緑の色調を示し、又氷酢溶液中で常法の如く過酸化水素又は過マンガン酸カリで酸化しても sulfone 体の結晶は得られず、反応混合物より硫酸バリウムとして SO_4^{2-} を見出した。従つて本物質の構造は (III) と考えられるが、これを下記の如くして確めた。

アクリルニトリルとアンモニアから常法により β -aminopropionitrile を作り、これに γ -aceto- γ -chloropropyl acetate を二硫化炭素と共に稀アルコール中アンモニアの存在で反応させ、ここに生成すると考えられる di-thiocarbamate 体 (V) を単離せずに直ちに加熱閉環させて 3- β -cyanoethyl-4-methyl-5- β -acetoxyethyl-2-thiono-4-thiazoline (VI) を得た。このものは文献に記載のない新物質でアルコールから再結して mp 79~79.5° の針状品になる。この反応に於て γ -aceto- γ -chloropropyl acetate の代りに γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol を用いると全く同様に (VII) を経て 3- β -cyanoethyl-4-methyl-5- β -hydroxyethyl-2-thiono-4-thiazoline (VIII) を得る。このものも新物質でアルコールより再結して mp 78~78.5° の結晶性粉末になる。又 (VI) を稀アルコール溶液中苛性ソーダで脱アセチル化しても (III) を得る。

この (VIII) にデオキサン溶液中アルカリの存在下にアクリルニトリルを作用させると (III) を得るが、これは mp 62~63° で (I) 又は (II) より得た物質と混融して同一物質なることを確認した。

終りに臨み終始御鞭撻を賜つた東大農学部佐橋教授及び当研究所松居部長並びに原料を供与せられた亀有工場長山岸氏に深謝すると共に、元素分析を担当された平井、川本両氏に厚く御礼申し上げる。

実 験 の 部

4-Methyl-5- β -acetoxyethyl-2-mercaptothiazole⁶⁾ (I) 新しく製造したジチオカルバミン酸アンモン 25 g を水 100 cc にとかしこれに γ -aceto- γ -chloropropyl acetate 25 g を加え振盪すると自ら発熱して反応を始め結晶を析出する。発熱が激しすぎるときは時々水冷する。放冷後帯黄色の結晶を汙取水洗、これをエーテルで洗い無色としベンゾールから再結し mp 103°, 得量 19 g (60%)。 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}_2$ 計算値 N 6.45, 実験値 N 6.98。この反応の溶媒として文献⁶⁾ の如く無水アルコールを用いる必要はない。

4-Methyl-5- β -hydroxyethyl-2-mercaptothiazole⁶⁾ (II) γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol を用い上記 (I) の場合と同様に反応を行う。mp 154~155°。

(I) のシアノエチル化 (I) 13 g を 5% NaOH 50 cc にとかし水 100 cc でうすめ攪拌下にアクリルニトリル 5 g を加え 10 hr 室温で反応後冷凍すると柱状晶を析出。汙取水洗乾燥、アルコールより再結し mp 62~63°。得量 3.4 g (20.2%)。ここに得た結晶は稀メタノール溶液として Grote の試薬を加えると青緑の色調を呈する。又本物質を氷酢溶液とし過酸化水素又は過マンガン酸カリを加えて水浴中に 10 hr 加熱後常法の如く処理するも結晶性物質は得られない。又反応混合物を水でうすめ塩化バリウムを加えることにより硫酸バリウムの白沈を得。

6) I. W. Grote: J. Biol. Chem. **93**, 25 (1931).

(II) のシアノエチル化 (II), 5.3 g を 5% NaOH 25 cc にとかし水 75 cc でうすめアクリルニトリル 3 g を加えて上述の反応を行い同様に処理して mp 62~63° の結晶を得る. この結晶は (I) より得たものと混融するも mp 降下せず. 又後記の如くして合成した (III) と混融しても mp 降下せず.

3-β-Cyanoethyl-4-methyl-5-β-acetoxyethyl-2-thiono-4-thiazoline (VI) β-aminopropionitrile 21 g をアルコール 90 cc にとかし γ-aceto-γ-chloropropyl acetate 54 g 及び 24% アンモニア水 24 cc を加え, これに二硫化炭素 22.5 g のアルコール溶液 70 cc を室温で攪拌下に滴下反応させると自ら発熱して反応し塩化アンモンが析出し始める. 約 2 hr で滴下を終り更に 40~50° に 2 hr 反応後塩化アンモンを除去しアルコール 50 cc で洗い母液と洗液を合併し溶媒を留去すると赤褐色飴状物を得. 冷却して時々刺戟すると固化し始める. アルコールより再結を繰返して, mp 79~79.5° の針状晶を得. 得量 46 g (57%). C₁₁H₁₄O₄N₃S₂ 計算値 C 48.89, H 5.19, N 10.37, 実験値 C 49.11, H 4.78, N 10.63.

3-β-Cyanoethyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-2-thiono-4-thiazoline (VIII) 上記 (VI) の場合と同様に, γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol を用いて反応を行い (VIII) を得る. 得率 (48%). アルコールより再結し mp 78~78.5° の針状晶. C₉H₁₂N₂S₂O 計算値 C 47.36, H 5.26, N 12.28, 実験値 C 47.67, H 4.78, N 12.13. 本品は (VI) 0.5 g を 60% アルコール 10 cc 中で苛性ソーダ 0.1 g と 10 min 加熱後水 15 cc でうすめアルコールを留去しここに析出する物質を再結晶することによつても得. 得量 0.345 (80%).

(VIII) のシアノエチル化 **3-β-Cyanoethyl-4-methyl-5-β-cyanoethoxyethyl-2-thiono-4-thiazoline (III)** (VIII) 2 g をデオキサン 60 cc にとかし 1% NaOH 10 cc を加えアクリルニトリル 3 g を加え, 室温で 12 hr 攪拌後 0.5% HCl 1.8 cc を加えてから濃縮し, 残留物をアルコールより再結を繰返すと 1.2 g の原料を回収すると共に mp 62~63° の針状晶 0.3 g を得. (I) 又は (II) より得た mp 62~63° の物質と混融するに mp の低下を認めず. 又 Grote の試薬により青緑色調を示す. C₁₄H₁₅ON₃S₂ 計算値 C 51.25, H 5.34, N 14.94, 実験値 C 51.14, H 5.06, N 14.78.

三共株式会社高峯研究所

Summary

Acrylonitrile reacts with 4-methyl-5-β-acetoxyethyl-2-mercaptothiazole or 4-methyl-5-β-hydroxyethyl-2-mercaptothiazole, in the presence of sodium hydroxide, to give a substance, C₁₂H₁₃N₃OS₂, m.p. 62~63°, which was proved to be 3-β-cyanoethyl-4-methyl-5-β-cyanoethoxyethyl-2-thiono-4-thiazoline by its synthesis by the cyanoethylation of 3-β-cyanoethyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-2-thiono-4-thiazoline in dioxane solution with acrylonitrile, in the presence of sodium hydroxide. 3-β-Cyanoethyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-2-thiono-4-thiazoline, m.p. 78~78.5°, was obtained from β-aminopropionitrile by the action of γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol and carbon disulfide, or by the deacetylation of 3-β-cyanoethyl-4-methyl-5-β-acetoxyethyl-2-thiono-4-thiazoline, m.p. 79~79.5°. This latter compound was prepared from β-aminopropionitrile, γ-aceto-γ-chloropropyl acetate, and carbon disulfide.

(Received November 14, 1952)