dioxide resulted in complete recovery of the α -amyrin series but facile dehydrogenation occurred in those of β -amyrin series to the diene compound with maximum absorption at 251 m μ , from which it was assumed that camellia-sapogenol belonged to the triterpene of β -amyrin series, rather than that of α -amyrin series.

(Received March 30, 1954)

169. 谷田 博, 田村郁子, 澤 芳郎: チアツオール誘導体の研究 (第6報)*

β -(2'-Amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium 塩

に就いて その1

Hiroshi Tanida, Ikuko Tamura, and Yoshiro Sawa: Thiazole Derivatives. VI.

β -(2'-Amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium Salt. (1).

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.)

松川¹⁾に従つて, γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (I) を氷酢と7時間加熱してアセチル化を行つた場合, 目的の γ -aceto- γ -chloropropyl acetate (II) の得量は約65%で氷酢以外の初留分が相当多量に存在する. この場合約35時間加熱すると acetate (II) の得量は32.5%に低下し, 逆に初留分は増加する. 即ちこの事よりアセチル化の他に二次反応が行われた事がわかる. この黄色の初留分をチオ尿素と沸騰水浴上に加熱すると水に難溶の mp 241~242° (decomp) の無色稜柱状結晶 (V) を生じた. この (V) 物質は (I) または (II) がチオ尿素と反応して生ずる 2-amino-4-methyl-5-hydroxyethylthiazole (III) または 2-amino-4-methyl-5-acetoxyethylthiazole (IV) の塩酸塩とは明らかに異なる. この (V) 物質は窒素, 硫黄, ハロゲン陽性で分析の結果は略 $C_7H_{14}N_4S_2Cl_2$ 或いは $C_7H_{14}N_4S_2Cl_2 \cdot 1/2 H_2O$ に一致する. その picrate は mp 233° (decomp) で $C_7H_{12}N_4S_2 \cdot 2 C_6H_3O_7N_3$ に一致し (V) 物質は塩酸塩なる事がわかる. 次にこの (V) 物質を多量の水に溶解し, 重曹アルカリ性にすれば mp 92~94° (decomp) の (VI) 物質を析出する. このものは空気中の炭酸ガスを吸収するらしく秤量の際明らかに増量するのを認める. この (VI) 物質に希塩酸を加えるとガスを発生し再び (V) 物質を析出する. (VI) 物質を融点以上に加熱するか或いは (V) 物質を希薄アルカリに溶解し空気酸化または過酸化水素酸化すると mp 174.5~175.5° の (VII) 物質が得られる. この (VII) 物質は窒素, 硫黄陽性, 分子量 336. 分析の結果は $C_{12}H_{18}N_4S_4$ に一致し, 一級アミンの反応陽性である. (VII) 物質を無酢でアセチル化すると mp 223~225° の acetate (VIII) を生じ分析の結果は $C_{16}H_{22}O_2N_4S_4$ に一致し, 分子量 420. かつ一級アミン反応陰性である. 以上の結果より (VII) 物質は明らかに一級アミノ基2個を有していることがわかる. また (VIII) 物質はリーベルマン第二級アミンの反応陰性である事から残る2個の窒素は三級に属することは略確実である. また (V) 物質を希苛性ソーダ液に溶解しこれを再び酸性とするも原物質を析出せず, かつ上記アルカリ性溶液にエチル水銀クロライドのアルカリ性液を加える時は直に mp 138~141° のエチル水銀体 (IX) を析出する. その分析は良く $C_8H_{14}N_2S \cdot Hg$ に一致する. 以上の事実から mp 241~242° (decomp) の (V) 物質は苛性ソーダの作用により SH 基を新生した物と考えられ, 従つて (VII) 物質は SH 基の酸化に依つて生じた -S-S- 結合を所有している物と考えられる. 残る2個の硫黄の性質は不明であるが mp 241~242° (decomp) の (V) 物質は, 何等異状を認めなかつた (I) 物質を氷酢と加熱した際の初留分より得た物である事から thiazole 環の硫黄と考えるのが適當である. 依つて mp 174.5~175.5° の (VII) 物質に対して次の構造式を提出する. この disulfide 基は SH 基の酸化に依つて生じたものであり, アルカリにより分解し SH 基を新生する原物質は $-S-C \begin{smallmatrix} \nearrow NH \\ \searrow NH_2 \end{smallmatrix}$ 結合を有するものと考えるのが適當である.

* 第5報: 武田: 本誌 74, 290 (1954).

1) 松川: 本誌 70, 33 (1950).

文献²⁾によれば一般に RX なるハロゲンアルキルはチオ尿素と反応して $\text{R}-\text{S}-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix} \cdot \text{HX}$ 即ち isothiuronium 化合物の塩を生ずる。依つてわれわれは mp 241~242° (decomp) の (V) 物質に対し次の構造式を提出する。

以上実験の結果を図示すると次の通りである。

又 mp 174.5~175.5° の (VII) 物質及び mp 241~242° (decomp) の (V) 物質の赤外線スペクトルの結果は Fig. 1, Fig. 2 の如く (VII) 物質にあつては 2.94, 3.06, 3.22 μ に, (V) 物質にあつては 2.91, 3.10, 3.24 μ

Fig. 1

Fig. 2

2) A. Bernthsen : Ber. **11**, 493, 494 (1878) ; A. Claus : Ann. **179**, 145 (1875) ; Schatzmann : Ibid. **261**, 2 (1891).

に N-H に原因する吸収を認める。更に (VII) 物質に於ては Randall³⁾ の称する様に thiazole の吸収を 6.18, 6.57 μ に認める。(V) 物質にあつては明かに thiazole であるとはいえないが 6.08, 6.28 μ に吸収を示している。

なお赤外線スペクトル撮影には Perkin-Elmer Spectrometer Model 12-C を用い、Nujol 中にて測定した。

終りに臨み御教示を頂いた落合教授、赤外線スペクトルに関し御助言を頂いた岡本助教授並びにスペクトル撮影に当たられた当研究所松井氏、分析担当の宮原、家城の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

γ -Aceto- γ -chloropropyl acetate (II) の製造法並びにチオ尿素との反応 原料の γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (I) は予めチオ尿素と反応させて其の成績体が 2-amino-4-methyl-5-hydroxyethylthiazole (III) のみである事を確認したものを使用。(I) を同量の水酢と加熱還流すると黒変。反応後酢酸を留去し残留液は真空蒸留。bp₂ 81~84° の acetate (II) を得。此の場合酢酸留分及び真空蒸留の際の初留分は黄色で且つ初留分はハロゲンの反応陽性である。初留分は同量のチオ尿素と混和し沸騰水浴上に1時間加熱、熔融し次で固化する。此を無水酒精にて処理し難溶の物質を分離。易溶の物よりは picrate として 2-amino-4-methyl-5-acetoxyethylthiazole (IV) を証明した。難溶物質は熱湯より再結晶して無色稜柱状品。アセチル化の成績は次の通り。

(I) 物質 g	水酢 g	加熱 時間 hrs	回収酢酸	初 留 分	チオ尿素との 反応成績体 (V) 物質 g	(II) 物質	アセタート 得 率 %	回 収 (I) 物質
100	100	3	bp 106~124° 72 g	bp ₂₂ 78~86° 32 g	15.4	bp ₃ 89~95° 41.2 g	31.4	bp ₃ 125~132° 10.3 g
"	"	7	bp 104~120° 59.5 g	bp ₁₂ 70~80° 16 g	17	bp ₂ 81~84° 86.5 g	66.1	bp ₃ 102~120° 2.5 g
"	"	34.5	bp 104~120° 42 g	bp ₂₂ 42~87° 41 g	52.9	bp ₉ 102~104° 42.5 g	32.5	—

即ち acetate (II) の得量は7時間加熱した時最大となり、其れ以上の加熱は acetate (II) の得量を減少し、逆に新物質の得量を増加。此の事は acetate (II) が尚水酢と反応する事を示している。

水に難溶の新物質 (V) の性状 mp 241~242° (decomp) 但し 193~194° にて僅かに発泡。無色稜柱状、ハロゲン、硫黄、窒素陽性、diaz, β -naphthol による NH₂ 基の反応陽性、水に冷時難溶、温時可溶。酒精に難溶。其の他の溶媒に不溶。C₇H₁₂N₄S₂·2HCl 計算値 C 29.06, H 4.88, N 19.37, S 22.17, Cl 24.52。C₇H₁₂N₄S₂·2HCl·1/2 H₂O 計算値 C 28.19, H 5.07, N 18.79, S 21.50, Cl 23.78, 実験値 C 28.12, H 5.25, N 18.72, S 21.01, Cl 24.15。picrate, ピクリン酸ソーダによる。酒精より結晶性粉末, mp 233° (decomp)。ハロゲンなし。C₇H₁₂N₄S₂·2C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 33.83, H 2.69, N 20.77, 実験値 C 33.80, H 2.94, N 20.63。

(V) 物質に対する重曹の作用、即ち (VI) 物質の生成 (V) 物質 3 g を水 20 cc に微温を加えて溶解し、不溶物あるもそのまま重曹を加え pH 8.2 とする。炭酸ガスを発生して溶解。1 夜放置すれば結晶析出。2.6 g, mp 92~94° (decomp)。本物質は、微量天秤にて秤量中明かに増量するのを認める。依つて密栓秤量した後分析。C₇H₁₂N₄S₂ 計算値 C 38.86, H 5.59。C₇H₁₂N₄S₂·1/2 H₂O 計算値 C 37.31, H 5.81, 実験値 C 37.33, H 5.08。此の mp 92~94° (decomp) の (VI) 物質 0.3 g を水 5 cc に懸垂し希塩酸酸性とする。ガスを発生。放置すれば 0.2 g の (V) 物質を析出。又 (VI) 物質を多量の酒精に溶解しピクリン酸の酒精液を加う。mp 233° (decomp), 混融して (V) 物質の picrate である事を証明。

Bis (2-amino-4-methyl-5-thiazolyl ethyl) disulfide (VII) の製造 a) (VI) 物質の熱分解に依る方法: (VI) 物質 1 g を沸騰水浴上に加熱。発泡分解し橙赤色の飴状物及び結晶となる。無水酒精にて難溶の結晶を得。0.2 g, mp 158~160°。酒精より再結晶, mp 174.5~175.5°, 無色柱状品。

b) (V) 物質の苛性ソーダアルカリ性液を空気酸化する方法: (V) 物質を水に懸垂し、苛性ソーダ液を加えてアルカリ性とする。白濁し油状物を析出。水を加うれば透明に溶解す。これを長く放置するか又は振盪すれば結晶析出。其の母液を放置すれば尚結晶を析出。酒精より再結晶, mp 174.5~175.5°。

c) (V) 物質の苛性ソーダアルカリ性液を過酸化水素酸化する方法: (V) 物質 5 g を 5% 苛性ソーダに溶解し冷時アルカリ性を保ち乍ら 30% 過酸化水素水を少量ずつ沈澱の析出しなくなる迄加える。2.2 g, mp 170~172°, 酒精より再結晶, mp 175~176°, 無色柱状。

a), b), c) 三法に依る成績体は混融の結果同一物である事を証明。此の (VII) 物質は diazo, β -naphthol による NH₂ 基の反応陽性。C₁₂H₁₈N₄S₄ 計算値 C 41.59, H 5.24, N 16.17, S 37.01。分子量 346.5, 実験値 C 41.51, H 4.83, N 16.37, S 37.26, 分子量 336.5。塩酸塩 mp 247~248°, 酒精より無色結晶性粉末。

Bis (2-acetylamino-4-methyl-5-thiazolyl ethyl) disulfide (VIII) の製造 (VII) 物質 0.5 g を無水酢酸 10 cc と沸騰水浴上に加熱。溶解し再び結晶析出。酒精より再結晶して mp 223~225°, 無色柱状品。diazo,

β -naphthol による NH_2 基の反応陰性。 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_4\text{S}_4$ 計算値 C 44.63, H 5.15, N 13.01, 分子量 430.6, 実験値 C 44.65, H 5.43, N 13.21, 分子量 433.1. picrate: mp 201~202°, 酒精より結晶性粉末。

2-Amino-4-methyl-5-ethylmercurithioethylthiazole (IX) の製造 (V) 物質 0.5 g を 5%苛性ソーダ液に溶解。一部を取り塩酸酸性とする。析出物なし。残りのアルカリ性溶液にエチル水銀クロライド 1.5 g を 5%苛性ソーダに溶解した液を加える。直ちに白色沈澱を生ずる。酒精より再結晶して mp 138~141°, 結晶性粉末。 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2\text{Hg}$ 計算値 N 6.95, 実験値 N 7.39。

塩野義製薬株式会社研究所

Summary

Acetylation of γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol by heating with glacial acetic acid yielded yellow fraction containing halogen, besides γ -aceto- γ -chloropropyl acetate. Reaction of the yellow fraction with thiourea gave a substance assumed to be β -(2'-amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium dihydrochloride. This salt, when dissolved in sodium hydroxide solution and oxidized with hydrogen peroxide, gave bis (2-amino-4-methyl-5-thiazolyl ethyl) disulfide, m.p. 174.5~175.5°.

(Received March 31, 1954)

170. 谷田 博, 田村郁子, 澤 芳郎: チアツオール誘導体の研究 (第7報)

β -(2'-Amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium 塩

に就いて その2

Hiroshi Tanida, Ikuko Tamura, and Yoshiro Sawa: Thiazole Derivatives. VII.

β -(2'-Amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium Salt. (2).

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.)

前報に於いて、我々は γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (II) を氷酢と加熱した際、目的の γ -aceto- γ -chloropropyl acetate (III) の他に氷酢以外の低沸点物質を相当多量に得て、この物をチオ尿素と反応させると mp 241~242° (decomp) の物質を生じた。そしてその構造を次の通り推定した。

今回我々は、これを合成的に証明せんとして次の実験を試みた。その結果は我々の推定が正しかつた事を証明し得た。第一の方法は吉田²⁾に従い γ -aceto- γ -chlorobutyrolactone (I) を氷酢酸の存在にて濃塩酸と加熱して γ -aceto- γ -chloropropyl chloride (IV) を合成し、これをチオ尿素と加熱反応せしめた。その結果は得量良く mp 242° (decomp) の結晶が得られ、これを前報に於いて報告した mp 241~242° (decomp) の結晶と混融するに異状なく、その諸性質も良く一致する。

第二の方法は γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (II) または γ -aceto- γ -chloropropyl acetate (III) をチオ尿

1) 谷田, 田村, 沢: 本誌 74, 649 (1954)

2) 吉田: 本誌 72, 431 (1952).