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).

素と反応させて得られる 2-amino-4-methyl-5-hydroxyethylthiazole³⁾ (VI) または 2-amino-4-methyl-5-acetoxyethylthiazole⁴⁾ (VII) をアセチル化すると mp 127~128° の 2-acetylamino-4-methyl-5-acetoxyethylthiazole (VIII) が得られる. この diacetate 体を希アルカリで処理すると mp 160~161° の小鱗片状晶が得られ. その分析は (VI) 物質の monoacetate に一致する. 然るに (VIII) 物質は (III) 物質とチオ尿素とより合成せられ, mp 106.5~107° であり, 明らかに先に得た物とは異なる. この mp 160~161° の monoacetate 体 (IX) はアルコール基の反応陽性である点よりして 2-acetylamino-4-methyl-5-hydroxyethylthiazole である事は間違いない. (IX) 物質を thionyl chloride でクロール化する. その picrate は mp 189~190° でハロゲン陽性, かつ分析は理論に良く一致する. クロール体 (X) は精製することなくチオ尿素と反応せしめ, 次いで希塩酸にて鹼化, その水溶液を濃縮すると結晶が析出する. 本物質は熱湯より再結晶すれば mp 241°(decomp) で前報で得た mp 241~242°(decomp) の物質と混融して異状がなく, かつ諸性質も一致する.

即ち γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (II) を氷酢と加熱した際の初留分をチオ尿素系と反応させて得た物質は β -(2'-amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium の二塩酸塩である. 従つて前記初留分には γ -aceto- γ -chloropropyl chloride (IV) の存在が予想せられるが, 如何なる機構でクロール化が行われたか不明である.

終りに臨み御教示を頂いた落合教授並びに分析を担当された宮原, 家城両氏に感謝する.

実 験 の 部

γ -Aceto- γ -chloropropyl chloride (IV) 吉田の報告²⁾に依る. bp₉ 69~70°, 66.2%.

γ -Aceto- γ -chloropropyl chloride (IV) とチオ尿素との反応, 即ち β -(2'-Amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium 塩 (V) の合成 (IV) 物質 5 g とチオ尿素 5.4 g を混和, 沸騰水浴上に加熱. 一部熔融し次いで固化. 冷後粉碎し再び加熱, 全部固化する. 無水酒精にて処理し難溶の結晶を熱湯より再結晶する. 8.8 g, mp 242° (decomp) (193° で僅かに発泡する). 94.6% ハロゲン陽性. picrate: mp 233° (decomp). 塩酸塩及び picrate を前報にて得たる物と混融して異状なし.

2-Acetylamino-4-methyl-5-acetoxyethylthiazole (VIII) a) 2-amino-4-methyl-5-hydroxyethylthiazole (VI) のアセチル化: (VI) 物質 (II 物質とチオ尿素とより合成, 塩酸塩 mp 154°, 但し空気中の湿気によ

3) Gibbs, Robinson: J. Chem. Soc. **1945**, 925; Jensen, Thorsteinsson: Chem. Zentr. **1941**, 1, 3510.

4) D. R. P. 675,617; Chem. Zentr. **1929**, II, 3313.

り融点降下、塩基 mp 90~92°. picrate: mp 209° (decomp)) 1.6 g を無水酢酸 8 g と沸水上に1時間加熱。減圧にて無酢を去り残留物を熱湯より再結晶, mp 127°, 1.3 g, 長針状。

b) 2-amino-4-methyl-5-acetoxyethylthiazole (VII) のアセチル化: (VII) 物質 (III 物質とチオ尿素より合成。即ち反応成績体を水に溶解し、重曹アルカリ性とし析出結晶を希酒精より精製。塩基 mp 106.5~107°; picrate: mp 212° (decomp)) 10 g を無水酢酸 40 g と反応せしめる。粗結晶 11.7 g, 96.7%, mp 124~126°. 熱湯より再結晶して mp 127~128°. 長針状晶。C₁₀H₁₄O₃N₂S 計算値 C 49.57, H 5.82, N 11.56, 実験値 C 49.22, H 5.48, N 11.87。

2-Acetylamino-4-methyl-5-hydroxyethylthiazole (IX) (VIII) 物質 10.1 g を 5%苛性ソーダ液に加えて透明に溶解せしめる。此を酢酸エステルを以て反復抽出する。溶媒蒸留残渣は酢酸エステルより再結晶する。mp 161~162°, 7.2 g, 86.2%。ジアゾベンゼンスルホン酸カリに依るアルコール基の反応陽性。C₈H₁₂O₃N₂S 計算値 C 47.98, H 6.04, N 13.99, 実験値 C 47.67, H 5.98, N 13.91。picrate: mp 190°, 酒精より結晶性粉末。C₈H₁₂O₃N₂S·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 39.16, H 3.52, N 16.40, 実験値 C 39.26, H 3.47, N 16.03。此の (IX) 物質は無水酢酸に依り容易に diacetate (VIII) に変ずる。

2-Acetylamino-4-methyl-5-chloroethylthiazole (X) 及び β-(2'-Amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium 塩 (V) (IX) 物質 4 g をクロロホルム 60 cc に懸垂し常温に於いて thionyl chloride 4 g にてクロル化する。結晶は次第に溶解する。溶媒蒸留残渣は結晶するも吸湿性強し, picrate: mp 189~190°, 希酒精より結晶性粉末。ハロゲン陽性。C₈H₁₁ON₂SCl·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 37.54, H 3.15, N 15.64, 実験値 C 37.72, H 3.21, N 15.77。上記溶媒蒸留残渣にチオ尿素 1.5 g を加え沸水上に1時間加熱。飴状と成り次いで固化する。4%塩酸 80 cc と水浴上に加熱鹼化す。酸性液は濃縮し冷後析出する結晶を求む。3.9 g, mp 240° (decomp) (但し 190° で一部発泡す)。67.5%。熱湯より再結晶して mp 241° (decomp) (192° にて一部発泡する)。C₇H₁₂N₄S₂·2 HCl 計算値 C 29.06, H 4.88, N 19.37, C₇H₁₄N₄S₂·2 HCl·1/2 H₂O 計算値 C 28.19, H 5.07, N 18.79, 実験値 C 27.92, H 5.49, N 18.41。此を前報の mp 241~242° (decomp) の物質と混融して異状なし。picrate: mp 232° (decomp), 混融の結果同一物なるを証明。

塩野義製薬株式会社研究所

Summary

The new substance of m.p. 241~242°, described in the previous paper¹⁾, was found to be β-(2'-amino-4'-methyl-5'-thiazolyl)-ethylisothiuronium hydrochloride by its agreement with the substance synthesized by the following two different methods:

- 1) Reaction between γ-aceto-γ-chloropropyl chloride and thiourea.
- 2) Alkali treatment of 2-acetylamino-4-methyl-5-acetoxyethylthiazole, obtained from 2-amino-4-methyl-5-hydroxy (or acetoxy)-ethylthiazole, to 2-acetylamino-4-methyl-5-hydroxyethylthiazole, its chlorination to the 5-chloroethyl compound, with subsequent reaction with thiourea and saponification with hydrochloric acid.

(Received March 31, 1954)