の粗結晶 1.2 g を得。ベンゼンより再結晶し無色柱状晶, mp 133° (decomp), 混融により確認した。酢酸エチル抽出母液を HCl 酸性 (Congo red) となし, エーテルで抽出し芒硝乾燥後留去, 残渣は結晶化する。熱湯より再結晶し無色の針状晶, mp 80~83°. benzenesulfinic acid の融点に一致する。

(3) B₁ 塩酸塩 1.7 g を 30 cc の水に溶かし, allyl *p*-toluenethiosulfonate 1.7 g のアルコール溶液 50 cc を加え, pH 8.0 前後に調節しつつ 30~45°, 10 分間加温攪拌反応せしめる。以下上記と同様処理して mp 127~128° (decomp) の粗結晶 0.9 g を得。ベンゼンより再結晶し mp 132~133° (decomp) の無色柱状晶, 混融により確認した。又酢酸エチル抽出母液を (2) と同様処理して少量の *p*-toluenesulfinic acid を得。無色針状晶, mp 85~88°。

田辺製薬株式会社大阪研究所

Summary

S-Alkylthiocysteines were obtained by the reaction of ethyl and allyl benzenethiosulfonates with cysteine in hydrated alcoholic solution. By a similar method, several thiamine alkyl disulfides, 2-[2'-methyl-4'-aminopyrimidyl-(5)]-methyl-5-hydroxy-4²-pentenyl-(3) alkyl disulfides, were also prepared.

(Received May 24, 1954)

253. 大田正樹, 田中和雄: チアゾール誘導体の合成研究 (第7報¹⁾)

Pyrimido[2,1-*b*]thiazole 誘導体について

Masaki Ohta and Kazuo Tanaka: Syntheses of Thiazole Derivatives. VII.

Pyrimido[2,1-*b*]thiazole Derivatives.

(Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology*)

著者は第6報¹⁾で 2-amino-4-methylthiazole (AMT と略す) をアセト酢酸エステルと 140~150° に熱するとアセトアセチル化合物 (Ia) を生じ, 160~170° では閉環体 (mp 130°) の得られることを報告し, 且つ後者に 3,7-dimethylpyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one (IIa) の式を与えた。最近 Adams²⁾ は 2-aminopyridine とアセト酢酸エステルから得られるアセトアセチル化合物 (III) を濃硫酸で閉環すると転移が起つて pyrido[1,2-*a*]-pyrimidin-4-one (IV) の得られることを吸収スペクトルから明らかにしている。そこで著者の第6報で得た閉環体 (IIa) の構造を確かめるため Adams の方法によつて検討を試みた。

先ず前報で中間体 (Ia) からは閉環体は得られないと報告したが, その後実験の結果濃硫酸と 50~60° に加温する事によつて (IIa) と同じ物質の得られることが判つた。従つて中間体が (Ia) であるとすると転移を考えなければ閉環体は 7-one (IIb) の構造が妥当である。もし 5-one (IIa) であるならば中間体は (Ib) 又は (Ic) でなければならぬ。又 (Ia) の濃硫酸による閉環は転移を伴わなければならない。著者等の実験の結果では (Ia) を先ず 185° に加熱熔融し, 次いで 160~170° に2時間加熱しても (IIa) は全然得られず, 従つて AMT から直接 (IIa) を生ずる場合の中間体は (Ia) ではなく (Ib) 又は (Ic) と思われるが, これは単離できなかつた。

閉環体が (IIa) か (IIb) の何れであるかを決定するために 5-one の構造のものを合成して, 之と吸収スペクトルを比較して見た。即ち AMT を ethyl ethoxymethylenemalonate と 110~120° に加熱すると diethyl [4-methylthiazolyl-(2)]-aminomethylenemalonate (V) を生じ, 之を 200° に加熱すると閉環して 3-methyl-6-carbethoxypyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one (VI) (mp 191°) を生ずる。(VI) は AMT と ethoxymethylene-

1) 第6報: 本誌 71, 1428 (1951).

* Ookayama, Meguro-ku, Tokyo.

2) R. Adams, I. J. Pachter: J. Am. Chem. Soc. 74, 5491 (1952).

malonate を 200° に熱しても得られる. (VI) を希苛性ソーダ水溶液で加水分解して相当する酸 (VII) (mp 255° (decomp)) となし, 之を加熱脱炭酸すると 3-methylpyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one (VIII) (mp $129\sim 130^{\circ}$) が得られる. (V) の構造が正しく, 又閉環に当つて転移を伴わないとすると (VIII) の構造は確定的である. そこで (IIa) と (VIII) の紫外外部吸収スペクトルを比較すると Fig. 1 の様に極めて類似し, 従つて (IIa) は 5-one であると云う事が出来る. 従つて中間体が (Ia) であるならば Adams の報告する通り硫酸による閉環に当つて転移が起つていなければならない. アセトアセチル化体の吸収スペクトルを AMT 及び 2-acetamino-4-methylthiazole のそれと比較すると Fig. 2 の様になり, 中間体は (Ib) より (Ia) の方が妥当と思われる. 更に前述の様なアシル基の転移を確かめるために 2-acetamino- 及び 2-benzoylamino-4-methylthiazole について硫酸による転移を試みたが, アシル基の転移したものは得られなかつた.

なお著者等は 2-aminothiazole 及び 2-amino-4-phenylthiazole についてそのアセトアセチル化体の硫酸による閉環を試みたが目的の閉環体を得ることが出来なかつた. 但し 2-acetoacetylaminothiazole を濃硫酸で処理した場合分析値が閉環体に良く一致する mp 273° の結晶を得たが, 吸収スペクトルが先の (IIa) 或いは (VIII) とは全く異り, 閉環体とは考えられない.

Fig. 1

Fig. 2

実 験 の 部

3,7-Dimethylpyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one (IIa) (1) 3 g の AMT と 10 g の アセト酢酸エステルを蒸留装置を附した小フラスコに採り、油浴中 160~170° に 3.5 時間加熱し、冷後 10%苛性ソーダ溶液 30 cc を加えて放置し、生ずる結晶を熱湯から再結。mp 137°。白色針状品、収量 2.5 g. (2) 1 g のアセトアセチル化体 (Ia) を 10 cc の濃硫酸に加えて 50~60° に約 5 時間加熱し、冷後水で希釈し炭酸ソーダで中和すると結晶が析出。之を濾集し、熱湯から再結。mp 137°, 収量 0.9 g. 上記 (1) で得たものと混融し降下せず。

Diethyl [4-methylthiazolyl-(2)]-aminomethylenemalonate (V) 5 g の AMT と 10 g の ethyl ethoxy-methylenemalonate を 110~120° に 30 分間加熱し、生ずるアルコールは留去する。冷却し結晶を濾集。之をベンゼンに溶解し、石油エーテルを加え析出する結晶をリグロインから再結。mp 63~65°, 黄色板状品、収量 4 g. $C_{12}H_{16}O_4N_2S$ 計算値 N 9.86, 実験値 N 9.83.

3-Methyl-6-carbethoxypyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one (VI) (i) 前記 (V) を油浴中 200~215° に 2.5 時間加熱し、冷却すると固化。これをアルコールから再結、白色針状品、mp 191°. $C_{10}H_{10}O_3N_2S$ 計算値 C 50.42, H 4.24, N 11.76, 実験値 C 50.00, H 4.44, N 11.78. (ii) 5 g の AMT と 12 g の ethyl ethoxy-methylenemalonate を 200° に 2.5 時間加熱し冷却、生ずる結晶をアルコールから再結、mp 191°, 収量 3.5 g.

3-Methyl-6-carboxypyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one (VII) 3 g の上記エステル (VI) を 2% 苛性ソーダ水溶液 100 cc に加え、室温で約 2 時間完全に溶解するまで攪拌し、酢酸で pH 4~5 にすると結晶が析出。之を濾集し少量の水で洗う。白色板状品、mp 255° (decomp), 収量 1.8 g. $C_8H_6O_3N_2S$ 計算値 N 13.33, 実験値 N 13.30.

3-Methylpyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one (VIII) 上記酸 (VII) を減圧昇華装置で 350° に加熱すると発泡分解して針状結晶が昇華。mp 129~130°. $C_7H_6ON_2S$ 計算値 C 50.60, H 3.62, 実験値 C 50.54, H 3.60.

2-Acetamino-4-methylthiazole と濃硫酸 アセチル体 1 g を濃硫酸 10 cc と 50~60° に約 5 時間加熱し、冷後水で希釈し炭酸ソーダで中和すると、結晶析出するも原料回収である。

2-Benzoylamino-4-methylthiazole と濃硫酸 ベンゾイル体を濃硫酸に溶かし、30 分間室温に放置し、水中に注入すると安息香酸を析出するのみ。

2-Acetoacetylaminothiazole と濃硫酸 第 6 報で得たアセトアセチル化体 (mp 168°) 1 g と 10 cc の濃硫酸を 50~60° に 5 時間加熱し、冷後水で希釈し炭酸ソーダで中和。結晶析出せず。アルコールを加え芒硝を析出させ、之を濾去し濾液を減圧下で蒸発乾固し、残渣を熱アルコールで抽出してアルコールを留去し、残渣を少量のアルコールから再結。白色針状品、mp 273°. $C_7H_8ON_2S$ 計算値 C 50.60, H 3.62, N 16.87, 実験値 C 50.90, H 3.63, N 16.63. 本品の吸収曲線は Fig. 2 に示す。

東京工業大学有機化学教室

Summary

On heating 2-amino-4-methylthiazole and ethyl acetoacetate at 120~130°, an acetoacetylated compound (Ia) is formed which yields a pyrimido[2,1-*b*]thiazole compound (A) on being heated with conc. sulfuric acid at 50~60°. Since (A) shows absorption curve practically similar to that of 3-methylpyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one, the structure of (A) was assumed to be 3,7-dimethylpyrimido[2,1-*b*]thiazol-5-one, which indicates that a transition had occurred during cyclization by conc. sulfuric acid. This is exactly the same as the reaction that occurs on the cyclization of 2-acetoacetylaminopyridine with conc. sulfuric acid reported by Adams, *et al.*²⁾. As for the structure of (Ia), it may be assumed as a compound with the side-chain amino group acetoacetylated, from its absorption spectrum. Treatment of 2-acetamino- and 2-benzoylamino-4-methylthiazole with conc. sulfuric acid does not yield any rearrangement products, and 2-acetoacetylaminothiazole and its 4-phenyl derivative do not undergo cyclization with conc. sulfuric acid.

(Received May 25, 1954)