a nitrile and α -thioketone. This is a new method for preparing thiazoles and makes it possible to introduce suitable substituents in 2, 4, and 5 positions of the thiazole ring by the choice of suitable nitriles and α -thioketones.

(Received May 6, 1955)

258. 宮武一夫, 小島定雄, 太田元吉, 尾内源治: チアゾール誘導体の合成研究 (第2報*)
2-Mercapto-4-methyl-5- β -hydroxy (又は acetoxy) ethylthiazole
の生成について

Kazuo Miyatake, Sadao Kojima, Genkichi Ohta, and Genji Ouchi: Synthesis
of Thiazole Derivatives. II. Formation of 2-Mercapto-4-methyl-5- β -
hydroxy (or acetoxy) ethylthiazole.

(Yanagishima Research Laboratory, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.)

Levi¹⁾ は Miolati²⁾ の方法を追試し ammonium dithiocarbamate (I) に α -ハロゲンケトン (II) 即ち chloroacetone, phenacyl bromide, ethyl chloroacetoacetate 等を縮合せしめ 2-mercaptothiazole 誘導体 (III) を合成しているがエーテル溶媒中緩やかな条件下で反応しその中間体 α -ketodithiocarbamate 化合物 (IV) を取り出しその生成を確認している. また Vbaldini³⁾ 等は Levi の報告を追試して同様にその中間体 (IV) の生成を認め更に (III) の外に (III) の2位のメルカプト基に更に1分子の α -ハロゲンケトンの結合したチオエーテル体 (V) を得た.

ビタミン B₁ 合成の中間体である 2-mercapto-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazole (VIII) または 2-mercapto-4-methyl-5- β -acetoxyethylthiazole (XII) は普通 (I) と γ -aceto- γ -chloropropyl alcohol (VI) またはその acetate (X) を縮合する事により合成せられ, Gravin⁴⁾ はこの縮合を無水エタノール中で, Gibbs⁵⁾ 等はエーテル溶媒中で, 吉田等⁶⁾ は水溶液中で行っているが, 然し此の場合にこれ等の中間体に関しては文献を見ない. 著者等は本縮合を水溶液中で行いその中間体を得る事に成功し, かつ (VIII) 及び (XII) の合成に関する若干の知見を得たのでここに報告する.

元来 (I) と (VI) の縮合は若干の発熱をともなうが, この縮合を常温で行つた場合得られる (VIII) は多くの場合低融点を示し相当不純であつて再結晶により容易に精製する事が困難であると言う事を観察した. この事より著者等は次の事実を知るに到つた. 即ち反応条件によりその生成割合は異なる様であるがこの縮合により mp 157° の結晶 (VIII) と mp 139° の結晶 (VII) の混合物を生成し, この両者は共にアルカリにとけ, 酸で沈澱し再結晶では分離し難く, かつその生成割合は主として反応温度に支配され 40° 以上では主として (VIII) を生成し室温では (VIII) と (VII) の混合物, 15° 以下では主として (VII) を生成する事を知つた. (VII) はメタノールより再結晶して長大なる柱状晶, 溶媒に対して (VIII) より幾分難溶性であつてその元素分析値は (VIII) が水1分子を含有するものに一致する. また (VII) は比較的速かに融点を測定すれば 139° で一旦熔融し後再び結晶化し 157° 附近で再び熔融するが極めて徐々に測定すれば mp 157° を示す. また (VII) をブタノール中または希塩酸と加熱すれば完全に (VIII) に変化する. 更に (VII) を室温でジメチル硫酸でメチル化して得られる S-メチル化合物 (XV) を希塩酸

* 第75回日本薬学会年会 (1955) にて発表.

1) T. G. Levi: C. A. **26**, 1602 (1932); Gazz. chim. ital. **61**, 719 (1931).

2) Miolati: Gazz. chim. ital. **23**, 575 (1893).

3) I. Vbaldini, A. Fiorenza: C. A. **38**, 5827 (1944); Gazz. chim. ital. **73**, 169 (1943).

4) A. I. Gravin: C. A. **38**, 1239 (1944).

5) E. M. Gibbs, F. A. Robinson: J. Chem. Soc. **1945**, 925.

6) 吉田, 岡島: 本誌 **73**, 171 (1953).

で加熱して 2-methylmercapto-4-methyl-5- β -hydroxyethylthiazole (XVI) が得られる事を知った. なお (XVI) に関しては次報で報告する事とした. 以上の事実より mp 139° の結晶は (VIII) の中間体である α -aceto- γ -hydroxypropyl dithiocarbamate (XIII) またはその環状異性体 (VII), (XIV) であろうと推定される. 然るに吉田⁷⁾ 平野⁸⁾ 等は SB₁ 及びその類縁化合物即ち N-置換-thiothiazolidone-(2) 体とその中間体 N-置換 dithiocarbamate 体の紫外吸収スペクトルが前者は 323 m μ , 後者は 278 m μ にそれぞれ極大吸収を示し, 又赤外線吸収スペクトルを見るにカルボニルの吸収を欠いている事等により中間体は N-置換 4-hydroxythiothiazolidone-(2) 体の構造を有するものであると報告している. 著者等の得た mp 157° の結晶と mp 139° の結晶の紫外吸収スペクトルはそれぞれ 325 m μ , 275 m μ に極大吸収を示し極めて良く一致している所より赤外線吸収スペクトルは未見であるが mp 139° の結晶は吉田, 平野等のいはゆる 4-hydroxythiazolidone-(2) 体の構造 (VII) と考えてもよいと思われる (Fig. 1 参照).

以上の如き関係は (XII) 及びその中間体 (XI) の間にも成立するがその生成の条件及び性質は若干異つている. 即ち (I) 及び (X) を 50° 以下で縮合して得られる結晶は常に mp 105° を示しベンゾールに対し極めて難溶性であるがこれをメタノールと加温溶解したる後濃縮して得た結晶は同様 mp 105° を示すがベンゾールに対して可溶性に変化する. この両結晶の混融試験は融点降下は余り明確ではないが僅かに 5° 前後の降下を示す. そこで先に合成した (VIII) 及び (VII) のアセチル化を試みた所 (VIII) をピリジン・無酢でアセチル化して得られた物はベンゾール可溶性の mp 105° の結晶で上記ベンゾール可溶性の結晶と混融して全く融点降下を示さない. 即ちベンゾール可溶性の結晶がチアゾール体 (XII) である事が判つた. また (VII) のアセチル化は種々の条件によつても予期されるベンゾール難溶性の mp 105° の結晶が得られず, ピリジン・無酢によつて mp 62~63° の黄色結晶 (IX) が得られた. (XI) の構造は現在の所不明であるが塩酸と加熱する事により (VIII) が得られまたその元素分析値が (VIII) の acetate に一致する所より (XII) の異性体であろうと想像される. ベンゾール難溶性の結晶はその元素分析値が可溶性の結晶より水 1 分子多い物に一致し, かつ加熱により容易に水 1 分子を放出する事及び紫外吸収スペクトルより (VII) と同様 4-hydroxythiothiazolidone-(2) 体 (XI) である中間体であろうと思われる (Fig. 2 参照). (XII) 及び (XI) の紫外吸収スペクトルはそれぞれ 324 m μ 及び 278 m μ に極大吸収を示す事は前述と全く一致するのであるが, (XI) は溶液中で時間の経過と共に 324 m μ が現われ (XII) への移項が観察される. また構造不明の結晶 (IX) の紫外吸収スペクトルは (XII) 及び (XI) と異なり 265 m μ と 303 m μ の 2 カ所に吸収を認める事が出来る.

Fig. 1

① (VIII), ② (VII)
 $E_{1\text{cm}}^{0.8 \times 10^{-4} M}$ Solvent ethanol

Fig. 2

① (XII), ② (XI), ③ (XI) after standing at room temperature 96 hrs. ($1 \times 10^{-3} M$ methanol sol.), ④ (IX).

① $E_{1\text{cm}}^{0.6 \times 10^{-4} M}$ ②, ③, ④ $E_{1\text{cm}}^{1 \times 10^{-4} M}$
 Solvent methanol.

7) 吉田, 石塚: 本誌 74, 335; 602(1954).

8) 平野: 本誌 75, 244(1955).

であるが熱メタノールまたは多量の熱ベンゾールより速かに再結晶すれば mp 105° を示す無色柱状晶または板状晶を得。C₈H₁₃O₃NS₂ 計算値 N 5.97, H₂O 7.67, 実験値 N 6.13, H₂O 8.64, H₂O の分析値が多く出た事は結晶が一部昇華した事によるものと思われる。本品は結晶のままに加熱するか或いは溶媒中で長く加熱すれば比較的ベンゾール, メタノールに溶解易い 2-mercapto-4-methyl-5-β-acetoxyethylthiazole (XII) (mp 105°) に容易に変化する。

2-Mercapto-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazole (VIII) のアセチル化 (VIII) 0.5 g を無水ピリジン 1 cc に溶解し, 無酢 3 cc を加え室温で 36 時間放置後 25 cc の氷水中に加えて攪拌放置, 析出した油状物は結晶化する。これをろ過水洗。収量 0.5 g (80%)。ベンゾールより再結晶, 無色鱗片晶乃至板状晶。mp 105°。本品は前記 (I) と (X) の縮合で製したベンゾール可溶性の mp 105° の結晶 (XII) と混融して融点降下なし。C₈H₁₁O₃NS₂ 計算値 N 6.45, 実験値 N 6.46。

中間体 (VII) のアセチル化 中間体 (VII) 0.5 g を無水ピリジン 1 cc に溶かしこれに無酢 3 cc を加え上記同様に反応処理, mp 53~57° の黄色結晶 0.4 g を得。また母液を重曹で中和し若干の原料 (VII) の回収がある。この黄色結晶をエーテル, 石油エーテルの混液より数回反覆再結晶して mp 62~63° の黄色針状晶 (IX) を得。本品の N 分析値は 6.52 である。

中間体 (VII) のメチル化 中間体 (VII) を当 mol の 5% 苛性ソーダ水溶液に溶かし氷水で外部より冷却しつつジメチル硫酸を滴下反応せしめ析出せる油状物をエーテルにて抽出, 芒硝で乾燥して溶媒を留去し減圧蒸留して bp_{3.5} 101~104° の留分を集む。収量 85~90%。本品は (XV) に相当する化合物と考えられるがこれを 10% 塩酸と 40 分間加熱し冷後苛性ソーダアルカリ性としてエーテルで抽出し芒硝で乾燥後エーテル留去し減圧蒸留。収量は定量的 bp₅ 151~153° 粘稠なる淡黄色油状物。picrate; mp 102~103°。本品は次報にて報告する別途にて合成せる 2-methylmercapto-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazole (XVI) の picrate と一致する事を混融により証明した。C₇H₁₁ONS₂·C₆H₅O₇N₃ 計算値 N 13.08, 実験値 N 13.14。

第一製薬株式会社柳島工場

Summary

During the condensation of ammonium dithiocarbamate (I) and γ-aceto-γ-chloropropyl alcohol (VI) to form 2-mercapto-4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazole (VIII), an intermediate (VII) of m.p. 139° was obtained. Condensation of (I) and γ-aceto-γ-chloropropyl acetate (X) also yielded an intermediate (XI), sparingly soluble in benzene and showing the same m.p. 105° as that of 2-mercapto-4-methyl-5-β-acetoxyethylthiazole (XII). (VII) and (XI) easily liberated one mole of water on heating and changed respectively to (VIII) and (XII). Acetylation of (VIII) yielded (XII) but acetylation of (VII) did not afford (XI), and structurally unknown yellow needles, m.p. 62~63°, were obtained. Ultraviolet absorption spectra of (VII) and (XI) are clearly different from those of (VIII) and (XII) and they are assumed to be 4-methyl-4-hydroxythiothiazolidone-2.

(Received May 6, 1955)