UDC 547.789.5.07

22. 前田量三：チアツォール誘導体の研究 (第 11 報*)

Bis(2-thiazolyl) Sulfide 体の研究 その 3**

Ryozo Maeda: Thiazole Derivatives. XI.

Synthesis of Bis(2-thiazolyl) Sulfide. (3).

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

Bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) was obtained by the reaction of 2-mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) and 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV). The reaction of 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (I) and (XV) afforded 4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl sulfide (XVII), as well as bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) and (XVI). The reaction of 2-(2-chloro-4-methyl-5-thiazolyl) ethanol (IV) and (XIV) gave (XVII) as well as (XVI) and (V). The reaction of ethyl 2-chloro-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (IX) and (XIV) afforded only 4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XX), while the reaction of ethyl 2-mercapto-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (VIII) and (XV) gave bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) and (XVI).

(Received August 19, 1957)

本研究第 8 報¹⁾並びに第 9 報に於いて 2 位に SH 基を有する thiazole 誘導体と Cl 基を有する thiazole 誘導体を反応せしめ bis(2-thiazolyl) sulfide 体を合成しこの場合目的物が橋状の S を中心として対称形の場合には好収量であるが非対称形の場合には目的物の他に対称形の物質を副生することを報告した。即ち 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (I) と ethyl 2-chloro-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (IX) を 99% エタノールを溶媒として反応せしめた場合及び ethyl 2-mercapto-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (VIII) と 2-(2-chloro-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (IV) を 99% エタノール或いは二硫化炭素を溶媒として反応せしめた場合に目的物 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XII) の他に bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) 及び bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) を証明した。今回更にこの事実を検討するために 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (I), 2-(2-chloro-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (IV), ethyl 2-mercapto-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (VIII), ethyl 2-chloro-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (IX) の他に新たに 2-mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV), 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) を合成し、これらを二硫化炭素を溶媒として相互に反応せしめその成績体を本研究第 9 報 Fig. 1 に従つて処理した。

[A] 橋状 S を中心として対称形の場合

2-mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) と 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) より bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI)²⁾ を 98% の収率で得た。

[B] 橋状 S を中心として非対称形の場合

(a) 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (I) と 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) の反応により目的の 4,5-dimethyl-2-thiazolyl-4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl sulfide (XVII) を *p*-ニトロ安息香酸エステル (XVIII) として分離確認した。なおこの他に bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) 及び bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) を証明した。

(b) 2-(2-chloro-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (IV) と 2-mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) との反応により (a) の場合と同様 (XVII) を *p*-ニトロ安息香酸エステル (XVIII) 及び 3-ニトロフタル酸エステル (XIX) として確認した。なおその他に bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) 及び bis(4,5-dimethyl-

* 第 10 報：本誌 76, 337(1956).

** その 2 (第 9 報)：本誌 76, 301(1956).

*** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 前田, 沢：本誌 75, 656(1955).

2) E. R. Buchmann, A. O. Reims, H. Sargent: J. Org. Chem. 6, 764(1941).

を $-5\sim-10^\circ$ に冷却し濃硝酸 45 cc を加える。発熱して糊状となる。 $0\sim-5^\circ$ に於いて亜硝酸ソーダ 19.7 g, 水 32 cc の液にてジアゾ化しこれを別に調製した亜塩化銅溶液に $20\sim30^\circ$ で滴下分解する。エーテル抽出しアルカリ洗浄後溶媒を留去。bp₅₅ $104\sim106^\circ$ 。ハロゲン陽性。15.5 g (44.3%)。なお水溶液を処理し 4,5-dimethylthiazole をビクラートとして確認した。mp $188\sim189^\circ$ 。

2-Mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV)² と 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) の反応 (XIV) 5 g, (XV) 5 g, 二硫化炭素 50 cc を水浴上 7 時間加熱還流後二硫化炭素を留去。残渣に乾燥エーテルを加え不溶結晶を沬取。i) 不溶結晶, mp 156° (decomp) (熔融分解後冷却すると固化し mp $117\sim118^\circ$)。ハロゲン陽性。5 g。この物質 2.3 g に水を加えると結晶は油状に変化しエーテル可溶となる。エーテル抽出し溶媒を留去。mp $42\sim43^\circ$ 。ハロゲン陰性。1.8 g。ii) エーテル溶液は水洗後溶媒を留去。mp $42\sim43^\circ$ 。ハロゲン陰性 4.6 g。i) ii) より得られた結晶を混融。融点降下せず。石油エーテルより再結晶, mp 44° 。C₁₀H₁₂N₂S₃ [bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI)] 計算値 C 46.88, H 4.69, N 10.94, S 37.50, 実験値 C 47.16, H 4.82, N 11.00, S 37.60. monopicrate: mp 111° 。C₁₀H₁₂N₂S₃·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 39.59, H 3.09, N 14.43, S 19.79, 実験値 C 39.44, H 2.81, N 14.06, S 19.84。

2-Chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) と 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (I) の反応 (XV) 3 g, (I) 3.6 g, 二硫化炭素 40 cc を水浴上加熱反応。(XV) は二硫化炭素に易溶, また (I) は難溶であるが (I) 物質の溶解と共に異種の結晶が析出。7 時間反応後二硫化炭素に可溶物と不溶結晶とに分離。i) 二硫化炭素可溶液 (2.4 g) を苛性ソーダアルカリ性にてエーテル抽出しエーテル溶液より更に 10% 塩酸にて可溶物 1.1 g (ハロゲン陰性) を除き溶媒を留去すれば中性の油状物質 1.2 g を得。減圧蒸留し bp₅₀ $130\sim140^\circ$ (浴温)。ハロゲン陽性。0.6 g。その諸性質より 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) と推定。10% 塩酸可溶物はその 0.6 g を更に *p*-ニトロ安息香酸クロリド及びピリジンと反応せしめ中性物質として粗 4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl sulfide (XVII) の *p*-ニトロ安息香酸エステル (XVIII), mp $81\sim82^\circ$ 。0.6 g を得。C₁₈H₁₇O₄N₃S₃ 計算値 C 49.66, H 3.91, N 9.66, 実験値 C 49.62, H 3.98, N 9.70。塩基性物質はアセトン・水混液を溶媒とし mp 111° のビクラートとして捕捉し bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) のビクラートと混融して同一物なることを証明す。ii) 二硫化炭素不溶結晶 (4.1 g) (ハロゲン陽性, 潮解性) は水により油状化し新たに異種の結晶性物質を析出。これを苛性ソーダアルカリ性にてエーテルで処理すればアルカリ液及びエーテルに不溶の mp 119° の物質 1.3 g を得。ベンゼンより再結晶, mp $127\sim128^\circ$ 。bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl]sulfide (V) と混融。融点降下せず。またアルカリ溶液を酸性とし mp 157° , 0.9 g を得。水より再結晶, mp 157° 。(I) なるを証明す。エーテル可溶物 1 g。この 0.6 g を *p*-ニトロ安息香酸クロリドと反応せしめ中性物質として mp 86° , 0.3 g 及び塩基性物質として mp 110° のビクラートを得。それぞれ (XVIII) 及び (XVI) のビクラートと混融。融点降下せず。

2-Mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) と 2-(2-chloro-4-methyl-5-thiazolyl)ethanol (IV) の反応 (XIV) 5 g, (IV) 6.1 g, 二硫化炭素 50 cc を水浴上 0.5 時間反応せしめ二硫化炭素に不溶の結晶と可溶物を分離。i) 不溶結晶 mp $120\sim154^\circ$ (decomp) (熔融分解後冷却すると固化し mp $55\sim118^\circ$)。9.2 g を水, エーテルにて処理し不溶の結晶 mp $114\sim115^\circ$, 1.3 g, 酸性物質 mp $163\sim164^\circ$, 少量, 及び非酸性鉛化物 7 g を得。前者はベンゼンより再結晶, mp 127° を示し (V) なる事及び酸性物質は (XIV) なることをそれぞれ混融により証明。非酸性鉛化物 0.7 g を 3-ニトロフタル酸無水物と反応せしめ (XVII) の 3-ニトロフタル酸エステル (XIX), mp $186\sim187^\circ$, 0.9 g を得。ベンゼンより再結晶, mp $187\sim187.5^\circ$ 。C₁₉H₁₇O₆N₃S₃ 計算値 C 47.60, H 3.55, N 8.77, 実験値 C 48.06, H 3.60, N 8.68。なおこの際末反応物として結晶性物質 mp $40\sim41^\circ$, 0.1 g を分離す。石油エーテルにて処理し mp $42\sim43^\circ$ 。(XVI) と混融。融点降下せず。また非酸性鉛化物の一部は *p*-ニトロ安息香酸クロリドと前述の如く反応せしめ mp 86° の中性物質を得。(XVIII) なることを混融により証明。ii) 二硫化炭素可溶物質は苛性ソーダアルカリ性にてエーテル抽出しエーテル液を更に 15% 塩酸にて処理。酸性物質として (XIV) mp 164° , 少量。中性物質としてハロゲン陽性の油状物 0.2 g, 及び塩酸可溶物質 1 g を分離す。塩酸可溶物質 0.6 g に 3-ニトロフタル酸無水物を反応し mp $186\sim187^\circ$, (XIX) 0.4 g, 及び mp $41\sim42^\circ$, (XVI) 0.3 g を分離した。

2-Mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) と ethyl 2-chloro-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (IX) の反応 (XIV) 5 g, (IX) 7.1 g に二硫化炭素 50 cc を加えると発熱して反応。水浴上 1.5 時間加熱還流し二硫化炭素を留去し乾燥エーテルにて処理し可溶物と不溶結晶を分離。i) 可溶物を前述と同様の方法により処理し酸性物質として mp 163° の (XIV) 少量, 及び中性物質 mp $40\sim41.5^\circ$, 2.6 g を石油エーテルより再結晶。mp 42° 。C₁₂H₁₄O₂N₂S₃[4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XX)] 計算値 C 45.86, H 4.46, N 8.92, S 30.57, 実験値 C 46.18, H 4.82, N 8.97, S 30.86。ii) 乾燥エーテルに不溶結晶 mp $133\sim134^\circ$ (decomp) (熔融分解後冷却すると固化し mp $87\sim101^\circ$)。9.3 g を処理し酸性物質として mp $163\sim164^\circ$ の (XIV) 少量。及び中性の mp $40\sim42.5^\circ$, 8.1 g を得。石油エーテルより再結晶, mp 24° 。(XX) と混融。融点降下せず。

2-Chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) と ethyl 2-mercapto-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (VIII) の反応 (XV) 5 g, (VIII) 6.9 g。二硫化炭素 50 cc を水浴上 5 時間加熱還流後二硫化炭素を留去し乾燥エーテルにて処理し可溶物と不溶結晶を分離。i) 不溶結晶 mp $156\sim157^\circ$ (decomp) (熔融分解後冷却すると固化し mp

117~118°), 2.9 g を処理し結晶性物質 mp 40~41°, 2.1 g を得. 石油エーテルより再結晶, mp 43~44°.(XVI) と混融, 融点降下せず. ii) 乾燥エーテルに可溶物を処理し酸性物質として mp 149~150°, 1.1 g を得. エタノールより再結晶, mp 150°. (VII) と混融, 融点降下せず. 塩基性物質として mp 43~44°, 1.1 g を得. 石油エーテルより再結晶, mp 44°. (XVI) と混融, 融点降下せず. 中性物質として mp 84~88°, 6.6 g (ハロゲン陽性) を得. この中性物質を減圧蒸留し bp₄₀ 86~90° (ハロゲン陽性) 0.8 g 及び残留物 5.1 g を得. 前者はその性質より (XV) と推定, 後者は石油エーテルより再結晶, mp 93~94°, bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (X) と混融, 融点降下せず.

塩野義製薬株式会社研究所