還流。冷後 Zn を汙別し汙液に水を加える。析出物は汙取、水洗、乾燥。MeOH から再結晶。mp 140°。収量 1.9 g。別法によつて得た (III) の標品 (mp 144°) と混融しても融点降下しない。

20-Oxo-5-pregnene-3 β ,16 β -diol 3-acetate (I-b) の還元 a) Zn 末・AcOH: (I-b) 500 mg, AcOH 50 cc の溶液に Zn 末 5 g を加え 1 時間還流。冷後 Zn を汉別し汉液に水を加える。析出物は汉取、水洗、乾燥。ベンゼンにとかし Florisil クロマトグラフィーを行ない、ベンゼン・Et₂O (3:1) で溶出した部分から結晶を得。mp 140°。収量 180 mg。 (III) の標品と混融しても融点降下しない。

b) Raney Ni: (I-b) 200 mg を MeOH 50 cc にとかし Raney Ni 800 mg とともに H₂ 気流中接触還元。1.5 時間後 Ni を汉別し、汉液は減圧下に濃縮。濃縮後水を加え析出物は汉取、水洗、乾燥。(IV-a) の粗結晶を得。mp 160~170°。収量 200 mg。一部分をとり MeOH から再結晶。mp 190°。IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 2.98, 5.81 μ 。C₂₅H₃₆O₄ (5-pregnene-3 β ,16 β ,20 β -triol 3-acetate) 計算値 C 73.36, H 9.64, 実験値 C 73.01, H 9.44。

5-Pregnene-3 β ,16 β ,20 β -triol triacetate (IV-c) 前述の (IV-a) の粗結晶 200 mg を MeOH 10 cc にとかし、これに KOH 200 mg と水 0.4 cc の溶液を加え 1 時間還流。冷後析出結晶を汉取、MeOH つぎに水で洗浄、乾燥。(IV-b) の結晶を得。mp 285~290°^{2,5)}。収量 90 mg。この (IV-b) はピリジン 1 cc, Ac₂O 0.4 cc とともに 30 分加温。冷後水を加え析出結晶は汉取、水洗、乾燥。(IV-c) の粗結晶を得。mp 142°。収量 120 mg。MeOH から再結晶。mp 143°^{2,5)}。C₂₇H₄₀O₆ (5-pregnene-3 β ,16 β ,20 β -triol triacetate) 計算値 C 70.40, H 8.75, 実験値 C 70.23, H 8.44。

20-Oxo-5-pregnene-3 β ,16 β -diol diacetate (I-c) の還元 a) Zn 末・AcOH: (I-c) 100 mg, Zn 末 1 g, AcOH 10 cc の混合物を 1 時間還流。常法通り処理し (III) の粗結晶を得。石油エーテル・MeOH から再結晶。mp 136~140°。(III) の標品と混融しても融点降下しない。

b) Raney Ni: (I-b) と同様に接触還元し原料回収。

20-Oxo-5,6,17-tribromopregnane-3 β ,16 β -diol 3-acetate (V) の還元 a) Raney Ni・ピリジン: (V) 500 mg を MeOH 50 cc に浮遊させ、Raney Ni 2 g, ピリジン 0.2 cc, AcOH 0.2 cc を加えて H₂ 気流中接触還元。1 時間後 Ni を汉別し汉液は減圧下に濃縮。残留物をメチレンクロリドにとかし、水洗、乾燥後溶媒を留去。(II) の粗結晶を得。収量 250 mg。MeOH から再結晶。mp 167~170°。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 240 m μ (log ϵ 3.96)。別法により得た (II) の標品 (mp 173°)¹⁾ と混融しても融点降下しない。

b) Raney Ni: (V) 500 mg を Raney Ni 2 g とともに MeOH 中同様に接触還元。(III) の粗結晶を得。収量 250 mg。MeOH から再結晶。mp 143°。(III) の標品と混融しても融点降下しない。

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 547.789.5.07

236. 前田量三：チアツオール誘導体の研究 (第 12 報*) Bis(2-thiazolyl) Sulfide 体の研究 その 4 Bis(2-thiazolyl) Sulfide 体塩酸塩の熔融分解反応

Ryozo Maeda: Thiazole Derivatives. XII. Studies on Bis(2-thiazolyl) Sulfide. (4). Pyrolysis of Bis(2-thiazolyl) Sulfide hydrochloride.

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

Both bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) and bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) form dihydrochlorides (Va and XVIa), while 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XII) and 4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XX) form monohydrochlorides (XIIa and XXa). These hydrochlorides regenerate the bases by treatment with water. Bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) does not form a hydrochloride. Decomposition of (Va) and (XVIa) by fusion produces a small amount of the corresponding 2-mercaptothiazole derivative and 2-chlorothiazole derivative. The same decomposition of (XIIa) and (XXa) affords two kinds of symmetric bis(2-thiazolyl) sulfide derivatives, (V) and (X) from (XIIa), and (XVI) and (X) from (XXa). These facts seem to indicate that 2-mercaptothiazole and 2-chlorothiazole derivatives formed by primary decomposition undergo secondary reaction toward formation of (X), which does not form a hydrochloride.

(Received February 27, 1959)

* 第 11 報：本誌 78, 91(1958)。

** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

著者は本報において、前報¹⁻³⁾で 2-mercaptothiazole 誘導体と 2-chlorothiazole 誘導体の反応により得た諸種の bis(2-thiazolyl) sulfide 誘導体の中、つぎの数種の物質についてさらに精査した。すなわち bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) および bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) は monopicrate を生成し、bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X), 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XII), 4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XX) は picrate を生成しないこと、ならびに反応における副生塩酸の挙動を検討するためにさらにこれ等諸物質の塩酸塩生成を試み、ここに得られる塩酸塩を熔融分解してその成績体を Fig. 1 にしたがって処理した。

1. 橋状硫黄を中心とする対称形 bis(2-thiazolyl) sulfide 誘導体塩酸塩： bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V), bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) はエーテル(あるいは無水エタノール)中乾燥塩酸ガスによりそれぞれ対応する dihydrochloride (Va), (XVIa) を生成し、これ等は 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)-ethanol (I) と 2-(2-chloro-4-methyl-5-thiazolyl)-ethanol (IV); 2-mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) と 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) の反応で中間的に得られるエーテルに不溶、ハロゲン陽性, mp 172~174°(decomp); mp 156~157°(decomp) の物質とそれぞれ同一物と推定され、いずれも水によつて脱塩酸される。さらに dihydrochloride を熔融分解すれば原料物質の回収の他に少量の対応する 2-mercaptothiazole 誘導体と 2-chlorothiazole 誘導体が得られる。これに反し bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) よりは対応する塩酸塩は得られなかつた。

2. 橋状硫黄を中心とする非対称形 bis(2-thiazolyl) sulfide 誘導体塩酸塩： 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XII), 4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XX) はエーテル中乾燥塩酸ガスにより共に対応する monohydrochloride

(XIIa), (XXa) を生成し, これ等は ethyl 2-chloro-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (IX) とそれぞれ 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)-ethanol (I), あるいは 2-mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) の反応により中間的に得られるエーテル不溶, ハロゲン陽性, mp 123~124°(decomp); mp 133~135°(decomp) の物質とそれぞれ同一物と推定され, いずれも水によって脱塩酸される. さらに monohydrochloride を熔融分解すれば原料物質の回収を認めずそれぞれ2種の対称形 bis(2-thiazolyl) sulfide 誘導体すなわち (XIIa) よりは bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) と bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) を, また (XXa) よりは bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) と bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) が得られ, 後者の場合分解不充分なればさらに原料物質の他に ethyl 2-mercapto-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (VIII), 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) 等が証明される.

これ等の事実より bis(2-thiazolyl) sulfide 誘導体塩酸塩は熔融分解によりまず対応する 2-mercaptothiazole 誘導体と 2-chlorothiazole 誘導体に分解, これ等がさらに相互に反応して bis(2-thiazolyl) sulfide 誘導体を新生し, この場合塩酸塩を生成しない bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) を与える方向に進行するものと推定される.

本研究に当り終始御指導を賜わった京都大学富田真雄教授, 大阪大学上尾庄次郎教授, 研究所長武田健一博士ならびに研究員沢 芳郎博士に謹謝し, 元素分析の労をとられた宮原, 家城, 森田, 近藤, 小山, 近藤の諸氏に深謝する.

実験の部

Bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide dihydrochloride (Va) bis[4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl] sulfide (V) 3 g を 99% EtOH 60 cc に溶解し, 冷却下乾燥 HCl ガスを導入. ハロゲン陽性, 無色板状晶, 3.6 g を得. テトラヒドロフランより再結晶し mp 172~174°(decomp). $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_3 \cdot$

2HCl 計算値 C 37.02, H 4.63, N 7.20, S 24.68, Cl 18.25, 実験値 C 37.25, H 4.55, N 7.57, S 24.94, Cl 18.30. (Va) 10 g に水 10 cc を加えると結晶は油状に変化しこれが再び結晶化。一夜放置後ろ取、ベンゼンより再結晶し mp 128~129°, ハロゲン陰性, 無色針晶, 0.7 g を得. (V) と混融して融点降下を認めず. また (Va) 2.6 g を油浴中 190~200° で 20 分加熱分解後 Et₂O にて処理. Et₂O 可溶, ハロゲン陽性油状物 0.1 g を得. 2-(2-chloro-4-methyl-5-thiazolyl)-ethanol (IV) と推定. Et₂O 不溶の樹脂状物より 10% NaOH 可溶物を抽出, 水より再結晶し mp 156°, 無色プリズム状結晶少量を得. 2-(2-mercapto-4-methyl-5-thiazolyl)-ethanol (I) と混融して融点降下を認めず. つぎに Et₂O およびアルカリ不溶物より熱ベンゼン可溶物を抽出, ベンゼンより再結晶し mp 127~128°, 無色針晶, 0.2 g を得. (V) と混融して融点降下を認めず.

Bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide dihydrochloride (XVIa) bis(4,5-dimethyl-2-thiazolyl) sulfide (XVI) 3.0 g を Et₂O 70 cc に溶解し冷却下乾燥 HCl ガスを導入, ハロゲン陽性, 無色粉状結晶, 3.7 g を得. テトラヒドロフランより再結晶し mp 156~157°(decomp). C₁₀H₁₂N₂S₃·2 HCl 計算値 C 36.47, H 4.26, N 8.41, Cl 21.58, 実験値 C 36.86, H 4.44, N 8.41, Cl 21.20. (XVIa) 0.7 g に水約 10 cc を加えると結晶は油状に変化. 一夜放置後 Et₂O にて抽出, Et₂O を留去, 残渣を石油エーテルより再結晶し mp 43.5°. ハロゲン陰性, 無色板状晶, 0.4 g を得. (XVI) と混融して融点降下を認めず. また (XVIa) 3.0 g を油浴中 160~170° で 20 分加熱分解後 Fig. 1 にならつて処理する. すなわち Et₂O 溶液 (A) と Et₂O 不溶物 mp 150~152°(decomp), 1.2 g (B) に分離. (A): 20% HCl 可溶物を石油エーテルより再結晶し mp 44°, 無色板状晶, 0.3 g を得. (XVI) と混融して融点降下を認めず. 10% NaOH に可溶物を AcOEt より再結晶し, mp 164°, 無色針晶, 0.1 g を得. 2-mercapto-4,5-dimethylthiazole (XIV) と混融して融点降下を認めず. Et₂O 残渣はハロゲン陽性の油状物 0.2 g. Pd-C で接触還元し mp 189° を示す picrate を得. 4,5-dimethylthiazole picrate と混融して融点降下を認めず. したがってハロゲン陽性の油状物は 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) と推定. (B): 水を加えて油状化せしめ Et₂O にて抽出. Et₂O 溶液より 20% HCl 可溶物を抽出, 石油エーテルより再結晶し mp 44°, 無色板状晶, 1.3 g を得. (XVI) と混融して融点降下を認めず.

4-Methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide monohydrochloride (XIIa) 4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XII) 3.8 g を Et₂O 100 cc に溶解し冷却下乾燥 HCl ガスを導入. ハロゲン陽性の結晶 3.0 g を得. テトラヒドロフランより再結晶し mp 123~124°(decomp). C₁₃H₁₆O₃N₂S₃·HCl 計算値 Cl 9.33, 実験値 Cl 9.25. (XIIa) 0.5 g に水 10 cc を加えると結晶は油状に変化する. 一夜放置後 Et₂O 抽出, Et₂O 残渣をテトラヒドロフラン・石油ベンジン混液より再結晶し mp 61°, 無色針状, 0.3 g を得. (XII) と混融して融点降下を認めず. また (XIIa) 3.0 g を油浴中 125~130° で 1 時間加熱分解せしめ Fig. 1 にならつて処理する. すなわち Et₂O 可溶物, mp 84~87°, 1.5 g (A) と Et₂O 不溶結晶, mp 169~172°(decomp), 1.5 g (B) に分離. (A): 石油エーテルより再結晶し mp 93~94°, 無色長針晶, 1.2 g を得. bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) と混融して融点降下を認めず同一物と推定. (B): 水約 10 cc を加えると結晶は直ちに油状に変化するとともに再び結晶化する. ここに得た結晶をベンゼン 200 cc より再結晶すれば mp 128~129°, 無色プリズム様結晶, 1.0 g を得. bis(4-methyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-thiazolyl) sulfide (V) と混融して融点降下を認めず同一物と推定.

4,5-Dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide monohydrochloride (XXa) 4,5-dimethyl-2-thiazolyl 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl sulfide (XX) 7.0 g を Et₂O 100 cc に溶解し冷却下乾燥 HCl ガスを導入. ハロゲン陽性, 無色粉状結晶, 7.7 g を得. テトラヒドロフランより再結晶し mp 133~135°(decomp). C₁₂H₁₄O₂N₂S₃·HCl 計算値 C 41.08, H 4.28, N 7.99, Cl 10.12, 実験値 C 41.06, H 4.41, N 8.43, Cl 9.95. (XXa) 0.3 g に水 5 cc を加えると結晶は油状に変化する. Et₂O にて抽出し Et₂O 残渣を石油エーテルより再結晶すれば mp 41°, 無色針晶, 0.1 g を得. (XX) と混融して融点降下を認めず. また (XXa) 3.0 g を油浴中 140~145° で 15 分間加熱分解せしめ Fig. 1 にならつて処理する. すなわち Et₂O 溶液 (A) と Et₂O に不溶結晶, mp 131~134°(decomp) (B) に分離. (A): 10% Na₂CO₃ に可溶の酸性物質を希 EtOH より再結晶し, mp 151°, 無色針晶少量を得. ethyl 2-mercapto-4-methyl-5-thiazolecarboxylate (VIII) と混融して融点降下を認めず. Et₂O 残渣を石油エーテル再結晶し, mp 93°, 無色針晶, 0.6 g を得. bis(4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-thiazolyl) sulfide (X) と混融して融点降下を認めず同一物と推定. 石油エーテル母液より溶媒を留去すればハロゲン陽性, 油状物少量を得. 本物質は EtOH 性 HCl と加熱すれば mp 147°, 無色針晶を得. 2-hydroxy-4,5-dimethylthiazole (XXVI) と混融して融点降下を認めず. よってハロゲン陽性の油状物は 2-chloro-4,5-dimethylthiazole (XV) と推定. (B): 水を加えて油状化せしめ Et₂O にて抽出. Et₂O 溶液より 15% HCl 可溶物を抽出し石油エーテルより再結晶すれば mp 38~39°, 無色針晶, 0.3 g を得. (XX) と混融して融点降下を認めず同一物と推定.