

Title	Thiazoline及びThiazolidine誘導体の合成XIII. 2-Imino-3-methylcarbamoylthiazolidine及び関連化合物の合成
Sub Title	Studies on thiazoline and thiazolidine derivatives. XIII. the synthesis of 2-imino-3-methylcarbamoylthiazolidine and related compounds.
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi) 与田, 玲子(Yoda, Reiko) 関根, 敬子(Sekine, Kyoko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1976
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.21 (1976.) ,p.48- 58
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000021-0048

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Thiazoline 及び Thiazolidine 誘導体の合成 XIII.

2-Imino-3-methylcarbamoylthiazolidine 及び関連化合物の合成

山本有一, 与田玲子, 関根敬子

Studies on Thiazoline and Thiazolidine Derivatives. XIII.¹⁾

The synthesis of 2-imino-3-methylcarbamoylthiazolidine and related compounds.

YUICHI YAMAMOTO, REIKO YODA, KYOKO SEKINE

(Received October 15, 1976)

As shown in Chart I A and I B the reaction between 2-amino-2-thiazoline (1) and an equimolar methylisocyanate (2a) under 20° gave the main product 2-imino-3-methylcarbamoylthiazolidine (3a) with some amount of isomeric 2-methylcarbamoylamino-2-thiazoline(4a)and they can be separated by chromatography. (3a)converted into stable isomeric (4a) by heating in benzene. The structure of (3a) was estimated chemically from the acidic hydrolysis of (3a). 2-Methylcarbamoylimino-3-methylcarbamoylthiazolidine (5a), 2-methylcarbamoylimino-3-methylthiocarbamoylthiazolidine (6) and 2-methylthiocarbamoyl-3-methylcarbamoylthiazolidine (7) were also synthesized.

The reaction of 2-methylamino-2-thiazoline (9) with (2a) gave a monoadduct product having a molecular formula of $C_6H_{11}N_3OS$ (m.p. 39-40°) for which two compounds (10a, 11a) may be considered. The above product appears to be 2-methylimino-3-methylcarbamoylthiazolidine (10a) by obtaining the data of nuclear magnetic resonance (see Table IV), Ultraviolet spectrum (see Table I and Fig. I).

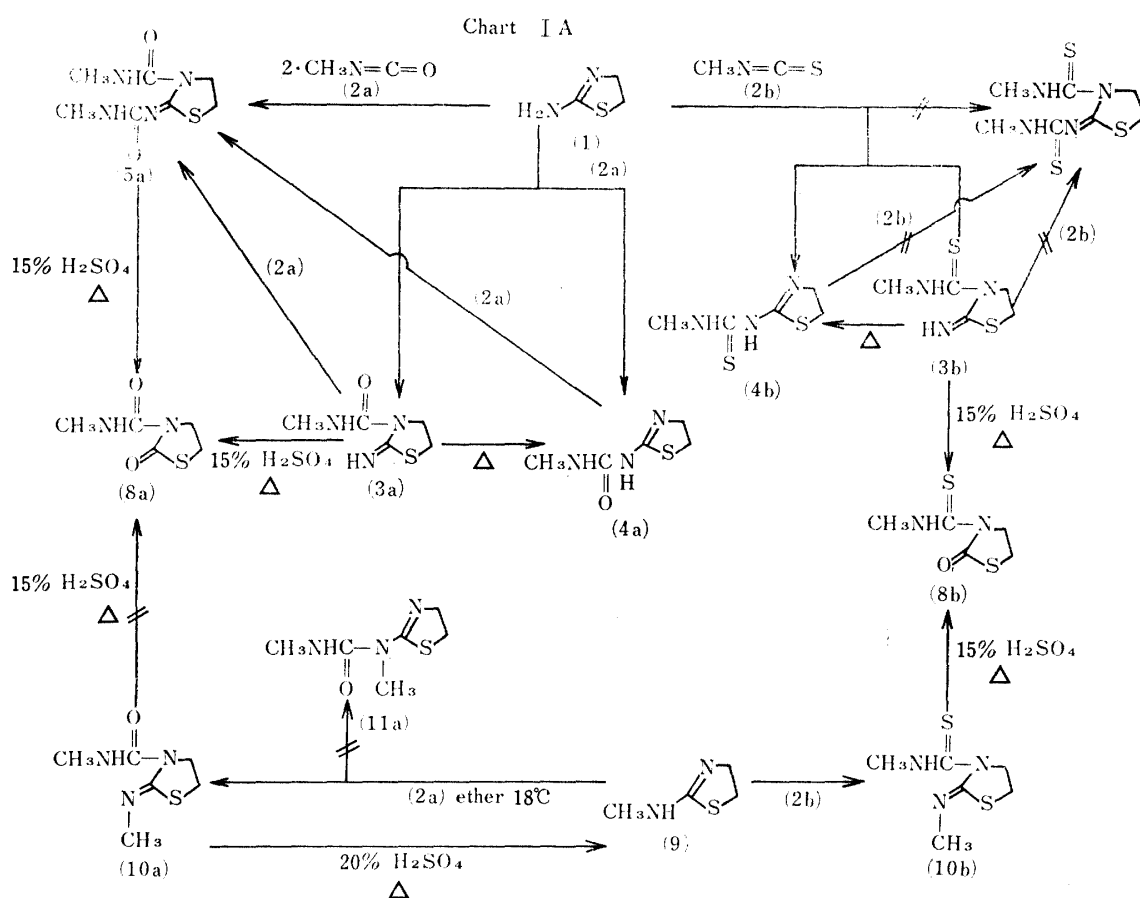
As we reported previously, the reaction of (9) and methylisothiocyanate (2b) gave (10b) and did not give (11b). The same as the above, the reaction of (9) and (2a) gave only(10a) as a result, even though (2a) had stronger reactivity than (2b).

著者等²⁾は、すでに Chart IA に示したように、2-amino-2-thiazoline (1) と methyl isothiocyanate (2b) との反応は、反応温度により3-alkylthiocarbamoyl-2-iminothiazolidine (3b-type) と 2-alkylthiocarbamoylamino-2-thiazoline (4b-type) の2種の isomeric products を生じ、前者は安定型の後者に熱転位することを報告した。また、2-methylamino-2-thiazoline (9) と (2b) の反応では、安定な 2-methylimino-3-methylthiocarbamoylthiazolidine (10b) しか生成しないことを報告した³⁾。

1) Part XII: Y. Yamamoto, R. Yoda, S. Kouda, M. Matsumura and Y. Yoshida, This Report, **20**, 57 (1975)

2) Y. Yamamoto and R. Yoda, This Report **18**, 53 (1973)

3) Y. Yamamoto, R. Yoda and M. Matsumura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **23**, 2134 (1975)



今回著者等は、(1) 及び (9) と aliphatic な methylisocyanate (2a) との反応を行なったので報告する。(1) と aromatic な phenylisothiocyanate 及び phenylisocyanate の反応については、Klayman 等⁴⁾ の報告がある。


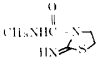
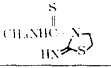
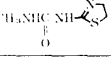
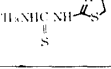
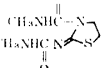
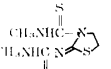
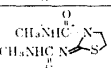
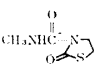
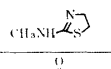
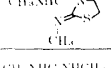
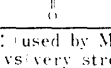
Chart IA に示したように、(1) 0.03mole の CHCl₃ 溶液中に氷冷下 4-10° で (2a) 0.03mole の CHCl₃ 溶液を滴下攪拌、滴下終了時点の反応溶液の薄層クロマトグラフィー (TLC) は、原料 (1) の spot が消失し、新しい 2 つの spots (Chart IA 参照) が出現している。溶媒 CHCl₃ を加温することなく evaporate して得られた白色結晶性物質は、シリカゲルを使用しカラムクロマトグラフィーにより、2 種の結晶、即ち Rf 値 (acetone) 0.57, mp 88-90° と Rf 値 0.33 (acetone), mp 184-5° に分離精製できた。

前者の低融点物質は、ベンゼン中で reflux することによって定量的に高融点の後者に転位することがわかった。(3b) → (4b) の既知熱転位、Rf 値、融点及び銅イオンによるキレート呈色反応から前者は 3-methylcarbamoyle-2-iminothiazolidine (3a) の構造をもち、後者は 2-methylcarbamoyle-amino-2-thiazolidine (4) の構造であることを推定した。

(3a) と (4a) の元素分析値は、Table I に示すように、C₅H₉N₃OS の計算値に一致し、Mass spectral (MS) data は共に m/e 159 に分子イオン peak, M⁺, を与える。

4) D. L. Klayman, J. J. Maul and George W.A. Milne, J. Hetero Chem. **5**, 517 (1968); Tetrahedron **25**, 191 (1969); Tetrahedron Letters (1967) 191

Table II Physical constants of compounds

Compd.	TLC (Rf value)		IR (KBr disk) cm^{-1}		
	Acetone	Acetone EtOAc (2:3)	-2900		1710-1500
1 	0.01-0.02	tailing	3422 (vs) 3390 (vs) 3310 (s) 3350 (s) 3250 (s) 3050 (vs)	2935 (vs)	1650 (vs) 1643 (vs) 1614 (sh) 1596 (sh) 1558 (sh) 1539 (sh)
3a 	0.57	0.47	3432 (w) 3260 (vs) 3175 (s) 3060 (s) 2950 (m) 2900 (m)		1670-60 (br. s) 1605 (vs) 1570 (vs)
3b 	0.72	0.67	3320 (vs) 2900 (vs)		1590 (vs) 1570 (vs)
4a 	0.33	0.20	3275 (vs) 3175 (s) 3115 (s)		1650 (vs) 1620 (vs) 1590 (vs) 1520 (vs)
4b 	0.68	0.55	3555 (w) 3485 (w) 3420 (w) 3320 (vs) 3175 (m) 3120 (m)	2960 (w) 2930 (w)	1599 (vs) 1564 (sh) 1508 (vs)
5a 	0.58	0.36	3350 (s) 3300 (s) 3200 (s) 3000 (w) 2940 (w)		1708 (s) 1700 (s) 1655 (sh) 1634 (s) 1608 (sh) 1565 (sh)
6 	0.70	0.57	3367 (m) 3325 (s) 3125 (br. w) 2995 (sh) 2950 (sh) 2925 (m)		1675 (s) 1660 (vs) 1565 (vs) 1510 (vs) 1505 (vs)
7 	0.65	0.50	3350 (s) 3280 (s) 2950 (s)		1660 (vs) 1570-1500 (br. vs)
8a 	0.62	0.84	3530 (w) 3350 (vs) 3000 (s) 2945 (vs)		1710 (vs) 1690 (vs) 1665 (s) 1530 (vs) 1520 (vs)
9 	tailing	tailing	3190 (vs) 2980 (vs) 2925 (vs)		1635-1610 (br. vs) 1552 (vs) 1542 (vs)
10a 	0.57	0.52	3470-3380 (br. w) 3225 (sh) 3140 (vs) 3050 (vs) 2925 (vs)		1690-1665 (br. vs) 1625 (vs) 1565-1535 (br. vs)
	0.42	0.34			

TLC: used by MERCK pre-coated Silica gel spot film, layer thickness 0.25mm, detected by I_2 vapor.)
IR: vs(very strong) s(strong) m(medium) w(weak) sh(shoulder) br(broad)

(4a) は, Johnston⁵⁾ により, 1-methyl-1-nitroso-3-methylurea と (1) から合成されている文献既知化合物で, mixed mp 及び赤外線吸収スペクトル (IR) により (4a) と同定された。なお, 2-carbamoylamino-2-thiazoline は, (1) の HNCO 塩を融点以上に加熱する方法, (1) と nitrourea を反応させる方法, (1) の HBr 塩と KNCO の反応等⁶⁾ が知られ, 構造に関しては Klayman 等⁷⁾ の報告がある。

(4a) と (3a) の NMR data (DMSO- d_6) を比較すると, Table IV に示すように, 核内Nに隣接する4位のメチレン $-\text{N}-\text{CH}_2-$ の Chemical Shift は, (3a) の方が (4a) より 0.52ppm low field shift しており, (3b) が (4b) より約0.6ppm low field shift していることに極めて類似し, (3a) は核内Nに carbamoyl 基が結合していることを示している。

5) T. P. Johnston, J. Med. Chem. **6** 669 (1963)

6) A. Schöberl and M. Kawohl, Monatsh. Chem. **88**, 478 (1957); C. A. **52** 14592 (1958)

7) D.L. Klayman and A. Senning, Acta Chemica Scand. **21**, 217 (1967)

また (3a) は 15% H_2SO_4 と 140° 8hr 加熱すると, mp 104-5° の結晶を析出し, IR で 1720cm^{-1} (Table II) に新たな強い吸収を示した。elemental analysis, MS から (3a) の加水分解によって生じた 3-methylcarbamoyl-2-oxothiazolidine (8a) であることが確認された。

この結果 (2a) は (2b) に比べて (1) に対する反応性が予期した通り強いことが実証されたが, aromatic な Phenylisocyanate と異なり, (2b) との反応と同様不安定な (3a) を生成し, (4a) に thermal isomerization することが確認された。

次に (1) と 3 当量の (2a) を ab. acetone 溶媒で 16°, 3 hr 反応させ, その反応溶液の TLC (acetone:ethylacetate=2:3) をみると, (3a) と (4a) の spots の間に Rf 値 0.36 の新しい spot を生じる。反応温度を 40° にして行なうと, 15-20分 で結晶が析出し始める。この結晶を濾取, 水より再結晶すると, mp 167-9° 収率は 70% 以上であった。この結晶の Rf 値は 0.36 で, MS は m/e 216 に分子イオン peak を示し, 元素分析値は $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$ の計算値に一致した。NMR (CDCl_3) では 4 位の $\text{-N-CH}_2\text{-}$ は δ 4.18 (t) で (3a) の δ 4.26 (t) に近く, 2-methylcarbamoylimino-3-methylcarbamoylthiazolidine (5a) の構造が確認された。

一方 (4a) の 3 位 methylcarbamoyl 化による (5a) の合成は, (4a) と (2) を ab. acetone 中 16°C で反応させることにより得られた。また, (3a) の 2 位 imino 基の methylcarbamoyl 化による (5a) の合成も上記と同一条件で達成された。

これに対して, 2-methylthiocarbamoylimino-3-methylthiocarbamoylthiazolidine (5b) は, (1) と (2b), (3b) と (2b), (4b) と (2b) いずれの反応でも, 100° 以下の反応条件では得られなかった。

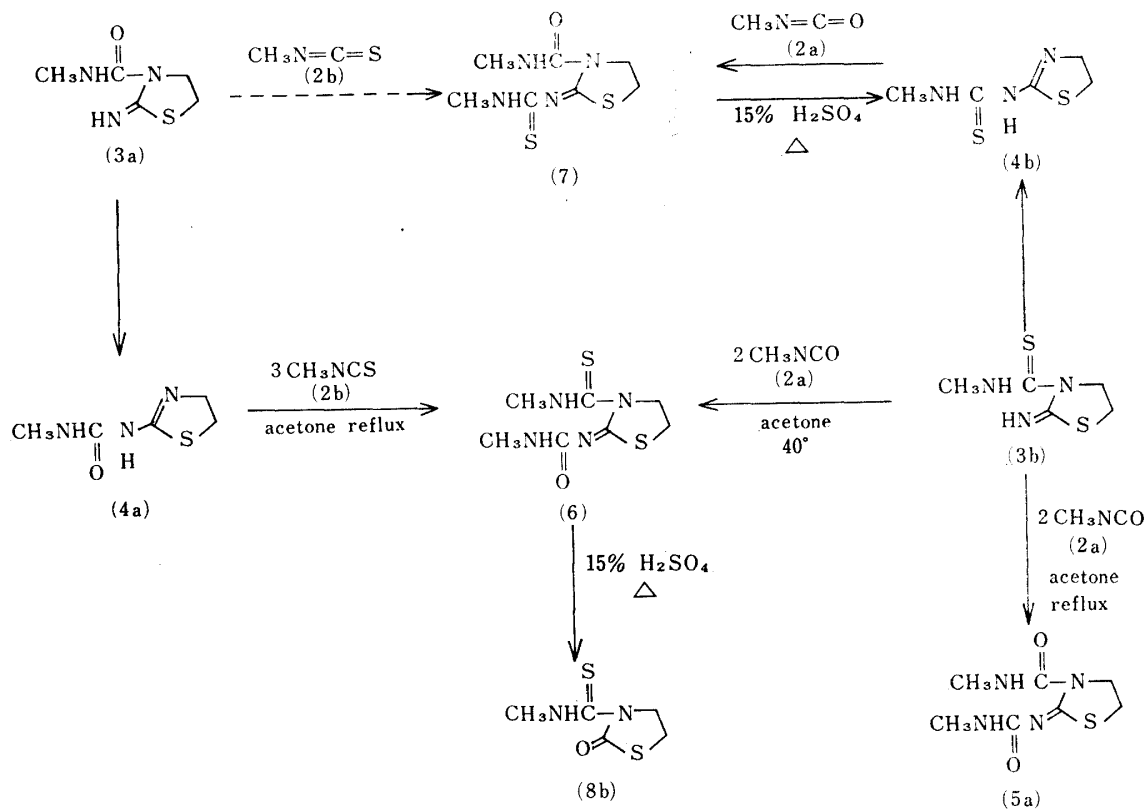
(5a) を 15% H_2SO_4 と加熱加水分解後, 10% NaOH で中和し, CHCl_3 抽出, その抽出液を TLC (acetone:ethylacetate=2:3) でみると, (3a) と (8a) の spots を示し, CHCl_3 抽出液より得られた粗結晶は mp 96°, cyclohexane より再結晶 mp 104°, IR により (8a) と同定された。

次に 2-methylcarbamoylimino-3-methylthiocarbamoylthiazolidine (6) の合成は, Chart IB に示したように, (4a) と (2b), (3b) と (2a) の反応による合成法が考えられる。

(4a) と 3 当量の (2b) を ab. acetone 溶媒中で 2.5hr reflux, 放冷すると, 未反応 (4a) が析出, (4a) を濾別, 濾液を evaporate すると mp 140° (crude) の白色結晶が析出する。EtOH より再結晶 mp 147-9° の白色針晶は MS で m/e 232 (81%) に分子 ion peak を示し, m/e 159 (98%) に $[\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{NCS}]$ と考えられる強い peak を示した, その後 (4a) と同様の開裂 pattern を示した。元素分析値は $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$ の計算値に一致した。NMR (CDCl_3) の 4 位 $\text{-N-CH}_2\text{-}$ のメチレン δ 4.76 (t) は, 核内 3 位 N に thiocarbamoyl 基の結合している (3b) の $\text{-N-CH}_2\text{-}$ δ 4.87 (t) の Chemical shift に近く, (6) の構造を支持する。(6) を 15% H_2SO_4 に suspend 160° 4 hr 加熱, 放冷すると mp 136° (crude) の白色針晶が析出する。IR 及び mixed mp により, 3-methylthiocarbamoyl-2-oxothiazolidine (8b) と同定された。

次に (3b) と 3 当量の (2a) を ab. acetone を溶媒とし, (3b) の熱転位を防ぐ為 4 0° を越えないように反応させる。溶媒を evaporate して得られた粗結晶を EtOH から再結晶 mp 94°, この結晶は IR により未反応の (3b) であることが確認された。同じ反応を 57° で 2 hr 行なった反応溶液の TLC (acetone:ethylacetate=2:3) は, Rf 値, 0.20, 0.36, 0.57 の 3 spots を示し, (4a), (5a), (6) の生成を推定させた。溶媒留去後得られた粗結晶 mp 135°, EtOH から再結

Chart I B



晶 mp $167-9^\circ$, IR により (5a) と同定された。(6) は結晶として得ることができなかった。この反応で (5a) が生成するのは, Chart II に示したように (3b) が加熱によって, (1) と (2b) に解離し, 解離した (1) に (2b) より反応性の強い (2a) が反応して (3a) が生成し, さらに (3a) に (2a) が反応して (5a) ができるか, (3a) が熱転位して生成した (4a) にもう 1 当量の (2a) が反応して (5a) が生成するものと推定される。

2-methylthiocarbamoylimino-3-methylcarbamoylthiazolidine (7) の合成は, (3a) と (2b), (4b) と (2a) による 2 つの route が考えられる。まず, (3a) と 2 当量の (2b) を ab. acetone 溶媒中で, 2.5 hr reflux したが, (3a) → (4a) の転位反応が主となり, (7) は得られなかった。同じ反応を ab. benzene 溶媒で 2.5 hr reflux して行なった。TLC で (7) の生成が認められたが, 結晶として得られたのは, 転位生成物 (4a) のみであった。次に, (4b) と (2a) を ab. acetone 溶媒中で, 40° , 4 hr 反応させたところ, mp $153-5^\circ$ (EtOH) の結晶を得た。銅イオンによるキレート呈色反応陰性で, MS は m/e 232 (81%) に M^+ の peak を与え, m/e 159 (98%) に $[\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{NCS}]$ と考えられる peak を示した。元素分析値は $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$ の計算値に一致した。IR は $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ $1675\text{cm}^{-1}(\text{s})$ の新しい吸収を示し, この化合物は, (7) であることを確認した。(7) を $15\% \text{H}_2\text{SO}_4$ と $135-40^\circ$, 9 hr 加熱加水分解後, $10\% \text{NaOH}$ 中和, CHCl_3 抽出液の TLC (acetone : ethylacetate = 2 : 3) は, (4b) の spot を示し, また, 銅イオンによるキレート呈色反応陽性であった。

次に 2-methylamino-2-thiazoline (9) と (2a) の反応による 2-methylimino-3-methyl-

Table I Physical constants of compounds

Compd. No.	m. p. °C (Recrys. solvent)	Formula	Analysis (%)			UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{IPA}}$ nm (ϵ)
			Calcd. (Found)	C	H	
3 a	88—90 (Cyclohexane) picrate $\frac{243}{(\text{H}_2\text{O})}$	$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$	37.72	5.70	26.39	219 (13670)
			(37.88)	5.65	26.22)	
4 a	184—5 (H_2O) picrate $\frac{190-3}{(\text{H}_2\text{O})}$	$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$	37.72	5.70	26.39	244 (12020)
			(37.63)	5.74	26.20)	
5 a	167—9 (H_2O) picrate $\frac{150}{(\text{H}_2\text{O})}$	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$	38.87	5.59	25.91	249 (18400)
			(38.87)	5.58	25.91)	
6	147—8 (EtOH)	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$	36.18	5.21	24.12	275 (21270)
			(36.04)	5.15	23.93)	
7	153—5 (EtOH)	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{OS}_2$	36.18	5.21	24.12	216 (19290)
			(36.20)	5.28	24.09)	256 (12320) 284 (12790)
8 a	104—5 (Cyclohexane)	$\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	37.49	5.03	17.49	228 (9780)
			(37.25)	5.04	17.47)	
10 a	39—40 (Petroleum ether)	$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$	41.60	6.40	24.26	217 (11480)
			(41.58)	6.64	24.36)	

thiazolidine (10a) の合成を Chart I A に示すように行なった。(9) と (2a) を室温 (18°) で反応させると, mp 53—7° (petroleum ether) の結晶を得た。この物質の MS は m/e 173 に M^+ の peak を示し, m/e 116 (base peak) に $[\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{NCO}]$ と考えられる peak を与える。元素分析値は $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$ の計算値に一致した。

Table I に示したように, (10a) の $\lambda_{\text{max}}^{\text{IPA}}$ (ϵ) は, (3a) に近似し, Fig. I に示したように, UV の吸収曲線は (3a) の吸収曲線に類似し, (4a) の吸収曲線と異なっている。NMR data (DM SO-d₆) の 4 位 $-\text{N}-\text{CH}_2$ は δ 4.06 で (4a) の δ 3.59 より 0.47 ppm low field shift し, (3a) の δ 4.11 に近い。これは構造の確定した (10b) の NMR data (CDCl_3) δ 4.65(t) と (3b) の δ 4.87(t), (4b) の δ 4.13(t) の関係に類似している。

UV, NMR data からは, この化合物は, 2-(N-methylcarbamoyl -N-methyl) amino-2-thiazoline (11a) でなく (10a) を推定させる。

しかし, この化合物の酸による加水分解反応は, (3a) と同一条件で, (8a) は得られず, 未反応の原料が 90% 以上回収されることが, TLC, mixed mp, IR で確認された。20% H_2SO_4 と 140°, 8 hr 加熱すると, 少量の (9) が得られた。

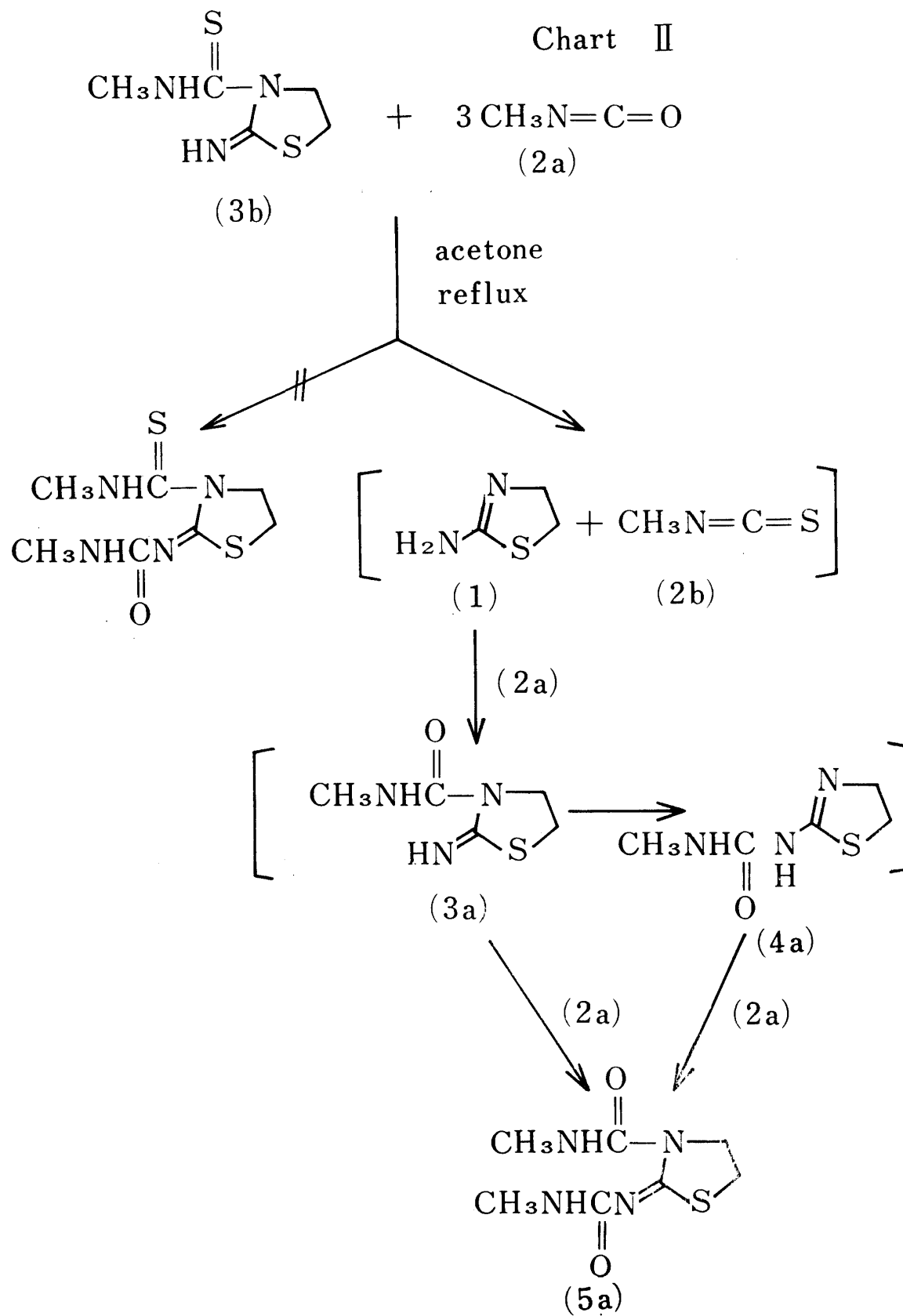
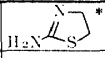
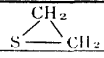
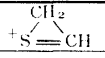
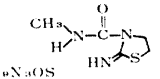
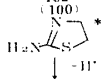
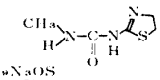
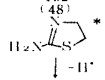
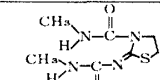
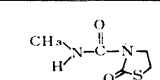
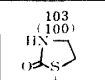
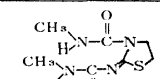
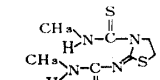
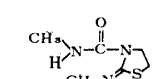
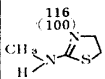


Table III Mass Spectral data m/e (Relative Intensity: %)

化合物	M ⁺	M ⁺ -CH ₃ NH	M ⁺ -CH ₃ NCO	M ⁺ -CH ₃ NCS				
 C ₅ H ₁₀ N ₂ O ₂ S M.W. 159.211 mp 88-90° (Cyclohexane)	159 (62)		102 (100)  ↓ -H ⁺ 101 (40)				60 (95)	59 (16) ↓ -H ⁺ 58 (26) ↓ -2H ⁺ 56 (34)
 C ₅ H ₁₀ N ₂ O ₂ S M.W. 159.211 mp 184-5° (H ₂ O)	159 (100)	129 (62)	102 (48)  ↓ -H ⁺ 101 (13)				60 (70)	59 (15) ↓ -H ⁺ 58 (24)
 C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂ S M.W. 216.262 mp 167-9° (H ₂ O)	216 (43)	186 (20)	159 (100)	129 (56)		102 (55) ↓ -H ⁺ 101 (27)	60 (61)	59 (18) ↓ -H ⁺ 58 (59) ↓ -H ⁺ 57 (38)
 C ₅ H ₈ N ₂ O ₂ S M.W. 160.194 mp 104-5° (Cyclohexane)	160 (82)	130 (6)	103 (100)  ↓ -3H ⁺ 100 (61)				60 (100)	59 (21) ↓ -H ⁺ 58 (60)
 C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂ S M.W. 232.329 mp 153-5°	232 (72)		175 (100)			102 (73) m/e 74 (52)	60 (60)	59 (25)
 C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₂ S M.W. 232.329 mp 149-50°	232 (81)			159 (98) m/e 129 (76)		102 (86) m/e 73 (100)	60 (85)	59 (24)
 C ₆ H ₁₁ N ₃ O ₂ S M.W. 173.238 mp 53-57° (石油エーテル)	173 (75)		116 (100)  ↓ -H ⁺ 115 (74)				60 (43)	59 (9) ↓ -H ⁺ 58 (13) ↓ -H ⁺ 57 (15)

(10b) は (3b) と同一条件で加水分解をうけて、(8b) を与えるのと異なり、(10a) は強い条件で3位の methylcarbamoyl 基が2位の methylamino 基より先に加水分解を受け(9)を与えるものと思われる。

本研究に御教示を戴いた本学助教授松井道夫博士に深謝する。また実験に協力された本学助手高橋智子学士、関清枝、関順子、山本寿子学士、元素分析を担当された三共株式会社中央研究所物理研究室の方々に深謝する。

実験の部

機器による測定は、IR: 日立自記赤外分光光度計 EPI-S 型, KBr-disk, UV: 島津自記記録式分光光度計 200 S 型, 溶媒 Merck 製 UV 用 2-propanol, MS: 日本電子 TMS-OSG (70 eV), NMR: 日本電子 JNM-NH100 (100 MHz)

3-Methylcarbamoyl-2-iminothiazolidine (3a)

(1) 3.06g (0.03mole) を無水クロロホルム 40ml に溶解し、(2a) 1.71g (0.03 mole) の10ml

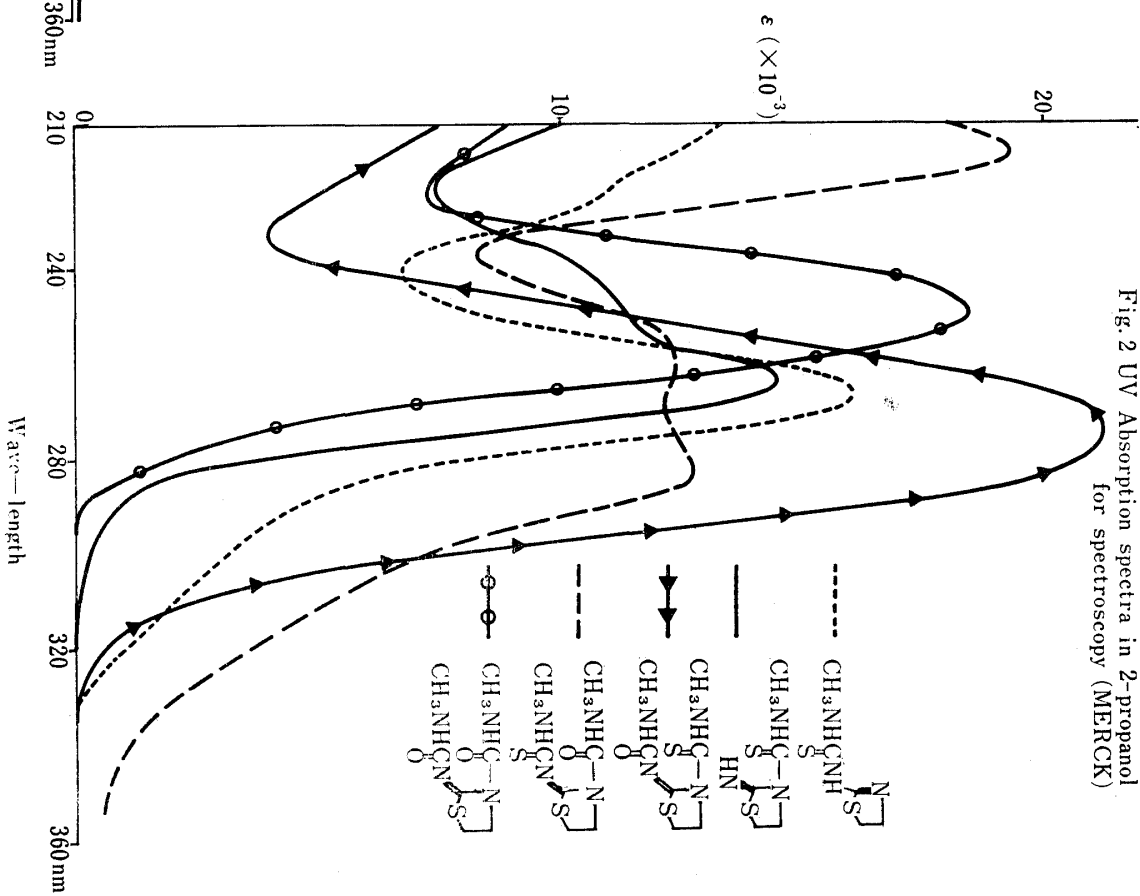
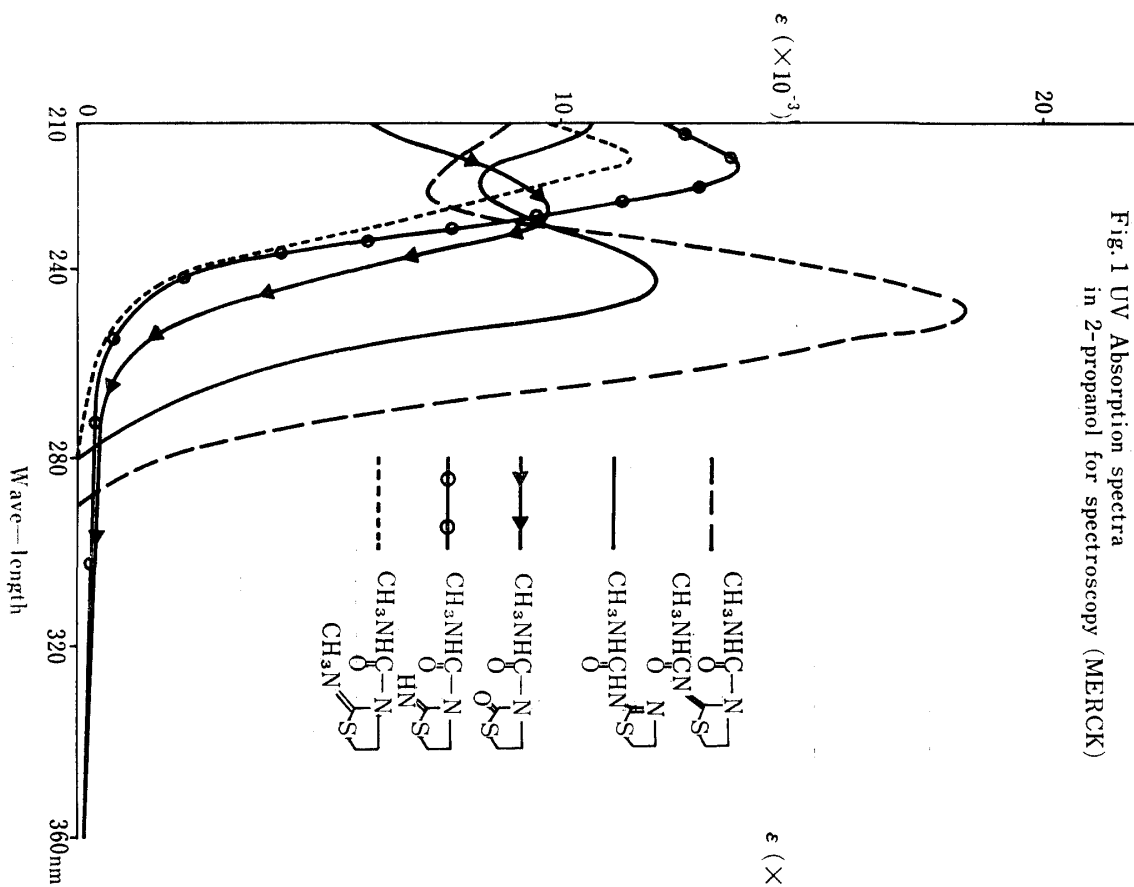
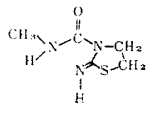
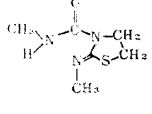
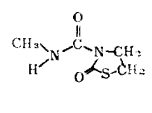
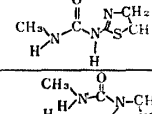
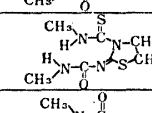
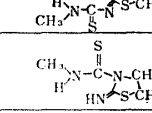
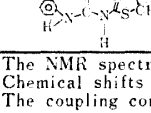
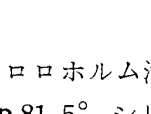
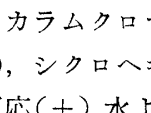


Table IV NMR Spectral data by JNM-NH 100 (100MHz)

Compd.	Solvent	N-CH ₂	CH ₂ -S	N-CH ₃	$-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}$	$=\text{N}-\text{H}$ $=\text{N}-\text{CH}_3$	$-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}}-\text{N}$
3a 	CDCl ₃	4.24 t, J=7.0	3.14 t, J=7.0	2.82 d, J=7.0	9.48 b	7.54 b, 1H	
	DMSO-d ₆	4.11 t, J=7.0	3.16 t, J=7.0	2.75 d, J=5.0	9.56 b	8.76 b, 1H	
10a 	CDCl ₃	4.16 t, J=7.0	3.10 t, J=7.0	2.82 d, J=5.0	9.40 b	3.06 S, 3H	
	DMSO-d ₆	4.06 t, J=7.0	3.20 t, J=7.0	2.73 d, J=5.0	9.38 b	3.04 S, 3H	
8a 	CDCl ₃	4.24 t, J=7.0	3.28 t, J=7.0	2.86 d, J=5.0	7.98 b		
	DMSO-d ₆	4.12 t, J=7.0	3.35 t, J=7.0	2.75 d, J=5.0	7.97 b, center		
4a 	DMSO-d ₆	3.59 t, J=7.0	3.14 t, J=7.0	2.60 d, J=5.0	8.60 b		7.22 b
5a 	CDCl ₃	4.18 t, J=8.0	3.04 t, J=8.0	2.86 d, J=2.0, 6H	9.49 b, 1H 5.70 b, 1H		
6 	CDCl ₃	4.76 t, J=8.0	3.07 t, J=8.0	3.19 d, J=5.0, 3H 2.90 d, J=5.0, 3H	5.78-5.24 V. b, 1H 12.00 b, 1H		
7 	CDCl ₃	4.22 t, J=8.0	3.07 t, J=8.0	2.88 d, J=5.0, 3H 3.13 d, J=5.0, 3H	9.40-8.60 V. b, 2H		
3b 	CDCl ₃	4.87 t, J=7.0, 2H	3.19 t, J=7.0, 2H	3.16 d, J=5.0	12.43 b, 1H	8.07 S, 1H	
D.L. Klayman 	DMSO-d ₆	3.53 and 3.23 m, 4H					10.32 1H 9.22 1H

The NMR spectra were measured at room temperature.
Chemical shifts are expressed in δ (ppm) with tetramethyl silane (TMS) as internal standard.
The coupling constant (J) is expressed in Hz ; s(singlet) d(doublet) t(triplet) m(multiplet) b(broad)

無水クロロホルム溶液を滴下, 16°, 5 hr, 攪拌後, 溶媒 **evaporate**. 残留物結晶化, 粗収量 4.5 g, mp 81.5°, シリカゲル (100メッシュ以上, 関東化学製品) を用い, クロロホルムを展開溶媒としてカラムクロマトグラフィーで精製, クロロホルム溶出前半に, Cu⁺⁺によるキレート呈色反応(-), シクロヘキサンより再結晶 mp 88-90° の (3a) を得, 溶出後半に Cu⁺⁺によるキレート呈色反応(+) 水より再結晶 mp 184-5° の (4a) を得る。(3a) と (4a) の生成比は 4:1 であった。

mp 81.5° の上記粗結晶は, シクロヘキサンに対する溶解度の差で (3a) と (4a) に分離精製できる。

2-Methylcarbamoyl-2-thiazoline (4a)

(4a) は, 上記のように (3a) 合成の際副生するが, (4a) のみを得るには, (1) 3.06 g (0.03

8) D. L. Klayman and P. T. McIntyre, J. Org. Chem, 33, 884 (1968)

mole) を無水ベンゼン 20ml に溶解, (2a) 1.71g (0.03 mole) の 10ml 無水ベンゼン溶液を室温で滴下後, 4 hr reflux する。放冷析出した結晶 mp 181° (crude), 収量 4.50g, mp 184-5° (H₂O) 収量 3.50g

また, (3a) を無水ベンゼンに溶解し, 3 hr reflux, 熱転位させると定量的に (4a) を生成する。

2-Methylcarbamoylimino-3-methylcarbamoylthiazolidine (5a)

(1) 1.02g (0.01 mole) と (2a) 1.71g (0.03mole) を無水アセトン 12ml に加え, 40° に加熱する。加熱後, 結晶が析出し始める。加熱 40 分後結晶濾取, 水から再結晶 mp 167-9° 収量 1.50g。また (4a) と当量の (2a) を無水アセトン中室温で 3 hr 攪拌 (5a) を得る。

2-Methylcarbamoyl-3-methylthiocarbamoylthiazolidine (6)

(4a) 0.80g (0.005 mole) の無水アセトン 80ml 溶液に (2b) 0.80 g (0.015 mole) を加え, 2.5hr reflux する。析出した未反応物質 (4a) を濾別, 濾液を evaporate, 析出した mp 140° (crude) の結晶を, エタノールから再結晶 mp 149-50°, Cu⁺⁺ によるキレート呈色反応(-)。

(3b) 0.35g (0.002 mole) と (2a) 0.34g (0.006 mole) を無水アセトン 10ml 中で 40° 3 hr 加熱反応させたが, 未反応 (3b) の回収に終わった。

2-Methylthiocarbamoyl-3-methylcarbamoylthiazolidine (7)

(4b) 0.31g (0.0018 mole) の 10 ml 無水アセトン溶液に (2a) 6.20g (0.035 mole) を加え, 40° 4 hr 加温後, 溶媒 evaporate, 残留油状物質は, 淡黄色に結晶化。mp 154-8° (crude). Cu⁺⁺ によるキレート呈色反応(-), エタノールから再結晶, mp 153-5°, 収量 0.50g

3-Methylcarbamoyl-2-oxothiazolidine (8a)

(3a) 3.20g (0.02 mole) を 15% 硫酸に suspend, oil-bath 中 140° で 8 hr reflux。放冷, 白色結晶析出, mp 104-5° (cyclohexane) picrate を形成しない。

2-Methylimino-3-methylcarbamoylthiazolidine (10a)

(9) ⁸⁾ 1.16g (0.01mole) の無水エーテル 20ml 溶液に, (1a) 0.57g (0.01 mole) の無水エーテル 5 ml 溶液を 20° 以下で加え, 18-19° で 4 hr 反応させる。溶媒 evaporate, 白色結晶析出, 石油エーテルから再結晶。mp 53-7°.