16. 高橋西蔵, 柴崎壽一郎, 岡田壽太郎 : 含窒素環化合物の合成 (第 50 報)

ベンゾチアゾール誘導体について

Torizo Takahashi, Juichiro Shibasaki and Jutaro Okada :

Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. L.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

8-Oxy-chinolin の類似構造物質として 4-Oxy-benzothiazol が挙げられる。Erlenmeyer 氏等¹⁾ は Formyl-*o*-anisidin²⁾ から出発し、数段の反応を経て 4-Oxy-benzothiazol を合成している。然しその報告には各階段の製品に対する得量の記載がない。よつて著者等はこの合成を追試し、各階段の反応条件及び製品の得量を再検討した次第である。

Herz 氏³⁾ は芳香族アミン類に塩化硫黄を作用せしめてイソベンゾクロルヂチアゾール ($\text{R} \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array} \text{S}-\text{Cl}$ R = アリル基) を製し、之をアルカリで処理してアミノチオフェノール類を得ている。⁴⁾ なお同氏⁵⁾ の発表によれば芳香族アミン類のアミド基に対しパラ位置に置換基が存在しない場合は、そこが塩素化されると附記している。著者等は *p*-Anisidin に塩化硫黄を作用せしめて 2-Chlor-6-methoxy-isobenzo-1,2,3-dithiazol (I) を合成し、之をアルカリで処理して 2-Amino-5-methoxy-thiophenol⁶⁾ (II) に変え、次で後者を無水酢酸と煮沸して 2-Methyl-6-methoxy-benzothiazol⁷⁾ (III) に到達した。又 *o*-Anisidin に塩化硫黄を反応せしめる場合 2-Chlor-4-methoxy-isobenzo-1,2,3-dithiazol のモノクロル誘導体を生ずる。これはアミド基に対しパラ位置が塩素化された 2,6-Dichlor-4-methoxy-isobenzo-1,2,3-dithiazol (IV) と考える。そして後者をアルカリで処理すれば 2-Amino-3-methoxy-5-chlor-thiophenol (V) が得られる。(V) 物質又はその亜鉛塩を蟻酸、無水酢酸及びホスゲンと作用せしめる場合夫々 4-Methoxy-6-chlor-benzothiazol (VI), 2-Methyl-4-methoxy-6-chlor-benzothiazol (VII) 及び 2-Oxy-4-methoxy-6-chlor-benzothiazol (VIII) に変化する。以上の中 2-メチルベンゾチアゾール類はチアニン色素の原料に用いる目的で合成したものである。

次に Freedländer 及び French 両氏⁷⁾ の報告によれば 2,6-Diamino-benzothiazol⁸⁾ 及び 2-Alkoxy-6-amino-benzothiazol⁹⁾ 等は試験管内及び生体内いずれに於ても結核菌に対し著効を現わす。よつて著者等は下述のベンゾチアゾール類の合成を企てた。2-Amino-6-nitro-benzothiazol⁸⁾ を尿素及びチオ尿素と共に加熱して各々 Bis-(6-nitro-benzothiazolyl-(2))-harnstoff (IX) 及び Bis-(6-nitro-benzothiazolyl-(2))-thioharnstoff (X) を得た。又 2-Chlor-6-nitro-benzothiazol¹⁰⁾ に夫々デメチルアミン及びデエチルアミンを作用せしむれば 2-Dimethylamino-6-nitro-benzothiazol (XI) 及び 2-Diethylamino-6-nitro-benzothiazol (XII) を生ずる。次でニトロ化合物 (XI) 及び (XII) を還元して 2-Dimethylamino-6-amino-benzothiazol (XIII) 及び 2-Diethylamino-6-amino-benzothiazol (XIV) に変えた。尙 2-Allylmercapto-6-nitro-benzothiazol¹¹⁾, 2-Isopropylmercapto-6-nitro-benzothiazol¹¹⁾ 及び 2-(*n*-Butyl)-mercapto-6-nitro-benzothiazol¹¹⁾ を還元して各々 2-Allylmercapto-6-amino-benzothiazol (XV), 2-Isopropylmercapto-6-amino-benzothiazol (XVI) 及び 2-(*n*-Butyl)-mercapto-6-amino-benzothiazol (XVII) に到らしめた。

本研究は文部省科学研究費を用いて行つたものである。茲に謹謝する。又本研究に協力された石野定悟、森昭

1) Erlenmeyer, Ueberwasser, Weber : Helv. Chim. Acta, **21**, 709 (1938).2) Diepolder : Ber. **32**, 3514 (1899).

3) Herz : D. R. P. 360690.

4) Herz : D. R. P. 367346.

5) Ast, Bogert : Rec. trav. chim. **54**, 917 (1935).6) 高橋, 谷山 : 本誌 **65**, 乙 62 (昭 20).7) Freedländer, French : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **66**, 362 (1947).8) Kaufmann : Arch. Pharm. **273**, 31 (1935).9) 谷山 : 本誌 **67**, 123 (昭 22).10) 谷山 : 本誌 **67**, 42 (昭 22).11) Cutter, Golden : J. Am. Chem. Soc. **69**, 831 (1947).

二及び岸田健の諸君に多謝する。

實 験 の 部

2-Mercapto-4-methoxy-benzothiazol Formyl-*o*-anisidin 20 g に硫黄 17 g を混和し、油浴 (約 200°) で 18 時間加熱する。冷却後混合物に 10% ナトリオン鹼液を加えて可溶分を抽出し、抽出液に稀塩酸を注加すれば淡黄色の物質を沈澱する。之を吸濾、水洗、乾燥後メタノールから再結晶を行う。得量 2 g。融点 204~205°, 黄色結晶、上記の油浴の温度 180° 以下では殆ど反応が進まない。又 220° 以上では混合物が樹脂化して目的物を分け得ない。

4-Methoxy-benzothiazol-2-sulfosäure 2-Mercapto-4-methoxy-benzothiazol 3.6 g を 3% 炭酸カリ水溶液 100 cc に混じ、60° に加温して溶解せしむ。之を攪拌しながら過マンガン酸加里 6.5 g を水 150 cc に溶解して逐次 140 分間内に加える。次で混合物を水浴 (100°) 上加温したる後褐石を濾別する。熱湯で数回褐石を洗い、全濾液を減圧で約 50 cc 迄濃縮する。放冷するに従い濃縮液から無色の板晶が析出して来る。得量 2.7 g 之は本品のカリウム塩である。

4-Methoxy-benzothiazol 前項 (2) のカリウム塩 2 g を水 25 cc に溶解し、5% ナトリウムアマルガム 30 g を混じ、0° に冷却し攪拌しつつ、混合物に 50% 硫酸 7 g を数回に分割して加え、数時間還元を続ける。亜硫酸ガスを発生しなくなつてから、混合物に濃カリ濾液を注加して強アルカリ性となし、ベンゾール抽出を行う。融点 100~101°, 淡黄色プリズム、得量 0.7 g。

4-Oxy-benzothiazol 4-Methoxy-benzothiazol 1.3 g に沃化水素酸 (比重 1.7) 10 g を混じ、油浴 (130~140°) で 8 時間加熱する。冷却後混合物に少量の水を加え、更にチオ硫酸ナトリウムを含む重曹水溶液を注加して本品を遊離せしむ。アルコールから再結晶して精製する。融点 142~143°, 淡黄色針晶、得量 0.9 g C₇H₅ONS 計算値 N 9.27, 実験値 N 8.91。

2-Chlor-6-methoxy-isobenzo-1,2,3-dithiazol *p*-Anisidin の塩酸塩 20 g 及び塩化硫黄 80 g の混合物を攪拌しながら約 70° で 5 時間反応せしむ。次でベンゾール 150 cc を添加し、暫時攪拌して本品の粗製品を温時に濾別する。粗得量 25 g。赤褐色微細結晶、融点 168°。

2-Methyl-6-methoxy-benzothiazol 2-Chlor-6-methoxy-isobenzo-1,2,3-dithiazol の粗製品 10 g を水 200 cc に溶解し、7% ナトリオン鹼液 200 cc を注加して約 70° で 30 分間攪拌する。この場合の不溶分を濾別し、濾液を稀酢酸で中和してエーテル抽出を行う。抽出物をアルコールから再結晶して精製する。得量 3.1 g。これは融点 103~105°, 黄色結晶で 2-Amino-5-methoxy-thiophenol である。次に後者 3 g に無水酢酸 3 g を

加え, 少量の亜鉛末を添加して 2 時間煮沸せしむ. 冷却後過剰の無水酢酸を溜去し, 残留物に濃ナトリオン鹼液を加えてアルカリ性となし, エーテルと共に振る. 抽出物は沸点 $149\sim 151^\circ$ (7 mm), 淡黄色の油である. 得量 0.7 g. 之は融点 $238\sim 240^\circ$ のヨードメチラート (淡黄色結晶) を形成する. $C_9H_9ONS\cdot CH_3J$ 計算値 C 37.38, H 3.74, 実験値 C 37.92, H 3.96.

2,6-Dichlor-4-methoxy-isobenzo-1,2,3-dithiazol *o*-Anisidin の塩酸塩 20 g に塩化硫黄 80 g を混じり上述と同様に処理して本品の粗製品 25 g を得た. 暗赤色結晶性粉末.

2-Amino-3-methoxy-5-chlor-thiophenol 2,6-Dichlor-4-methoxy-isobenzo-1,2,3-dithiazol の粗製品 10 g を純アルコール 40 cc に混じり, 50%アルコール 80 cc, 35%ナトリオン鹼液 20 g 及び少量の次亜硫酸ナトリウムを添加して攪拌しながら 70° で 30 分間加温する. 冷却後アルコールを溜去し, 残留物に稀酢酸を加えて中和し, エーテル抽出を行う. 無水芒硝で脱水後エーテルに乾燥塩酸ガスを吹込み本品の塩酸塩 2.8 g を得た. 淡黄色微細結晶, 分解点 $195\sim 200^\circ$. $C_7H_9ONClS\cdot HCl$ 計算値 N 6.20, 実験値 N 6.73.

4-Methoxy-6-chlor-benzothiazol 2-Amino-3-methoxy-5-chlor-thiophenol の塩酸塩 1g にほぼ無水の蟻酸 10 g 及び少量の亜鉛を加えて 50 分間煮沸する. 冷却後蟻酸を溜去し, 残留物に濃ナトリオン鹼液を注加しエーテル抽出に附す. 次で抽出物をメタノールから再結晶する. 融点 115° , 無色板晶, 得量 0.2 g, C_8H_9ONClS 計算値 C 48.10, H 3.03, N 7.02, 実験値 C 47.50, H 3.10, N 7.09.

2-Methyl-4-methoxy-6-chlor-benzothiazol 2-Amino-3-methoxy-5-chlor-thiophenol の塩酸塩 5 g に無水酢酸 10 g を加え 1 時間煮沸する. 冷却後過剰の無水酢酸を溜去し, 残留物に濃ナトリオン鹼液を注加しエーテル抽出を行う. 抽出物は沸点 $130\sim 133^\circ$ (4 mm), 融点 $59\sim 60^\circ$ の殆ど無色の針晶. C_9H_9ONClS 計算値 C 50.56, H 3.77, 実験値 C 50.43, H 3.84.

なお本品のヨードメチラートは分解点 $201\sim 202^\circ$ の殆ど無色の針晶, $C_9H_9ONClS\cdot CH_3J$ 計算値 C 33.75, H 3.12, N 3.94, 実験値 C 33.69, H 3.94, N 4.07.

2-Oxy-4-methoxy-6-chlor-benzothiazol 2-Amino-3-methoxy-5-chlor-thiophenol の塩酸塩 8 g から製した遊離塩基をエーテル溶液となし, 攪拌しながら冷時に計算量のホスゲンのトルオール溶液を滴下し反応せしむ. この場合沈殿する原料の塩酸塩を濾別し, 濾液から溶剤を蒸留し去る. 此際の残渣に 10%ナトリオン鹼液を加えてアルカリ性となし, 不溶分を濾別し, 濾液に稀硫酸を注加して弱酸性に変化しクロロホルムで抽出する. 融点 229° , 無色の針晶, $C_8H_9O_2NClS$ 計算値 C 44.53, H 2.80, N 6.50, 実験値 C 44.64, H 3.10, N 6.74.

Bis-(6-nitro-benzothiazolyl-(2))-harnstoff 尿素 3 g に 2-Amino-6-nitro-benzothiazol 2 g を混和し, 油浴で加熱すれば約 130° に至りアンモニアを発生し, 徐々に温度を高め約 180° に至ればアンモニアの発生が止む. 冷却後混合物を粉碎し, 水洗し未反応の尿素を除き, 不溶分をアルコールから再結晶して融点 $299\sim 300^\circ$ の黄色針晶 0.8 g を得. $C_{15}H_8O_4N_6S_2$ 計算値 C 43.28, H 1.94, N 20.19, 実験値 C 43.42, H 2.14, N 20.79.

Bis-(6-nitro-benzothiazolyl-(2))-thioharnstoff チオ尿素 3 g に 2-Amino-6-nitro-benzothiazol 2 g を混和し, 油浴で加熱すれば約 180° に至りアンモニアを発生し, 更に温度を高めて約 195° に達すればアンモニアの発生が止む. 冷却後混合物を粉碎し, 数回熱湯で洗い未反応のチオ尿素を去り, 不溶分を更に熱アルコールで洗い未反応の 2-Amino-6-nitro-benzothiazol を除く. 最後の不溶分はメタノール, アルコール, エーテル, アセトン, ベンゾール及びピリジン等の有機溶剤に溶け難い. よつて冷時濃硫酸に溶解し, 之を多量の水の中に注入して本品を析出せしむ. この操作を数回繰返して精製を行う. 360° 以上の融点を有する黄色結晶性粉末, 得量 0.7 g. $C_{15}H_8O_4N_6S_3$ 計算値 N 19.45, 実験値 N 20.04.

2-Allylmercapto-6-amino-benzothiazol 2-Allylmercapto-6-nitro-benzothiazol 5.2 g を氷酢 60 g に溶解し, 鉄粉 14 g を混じり, 攪拌しながら全部の鉄粉が溶解する迄水浴 (100°) 上に加熱する. 冷却後氷酢を溜去し, 残渣に 10%炭酸ソーダ水溶液を加えてアルカリ性となし, エーテルで抽出する. 抽出物に稀塩酸を加え, 活性炭処理を行つた後濃縮して本品の塩酸塩を採る. 得量 0.9 g, 分解点 304° , 無色針晶, $C_{10}H_{13}N_2S_2\cdot HCl$ 計算値 N 10.86, 実験値 N 11.02.

2-Isopropylmercapto-6-amino-benzothiazol 2-Isopropyl-6-nitro-benzothiazol 5 g を 35%塩酸 50 cc に溶解し、錫 7.4 g を添加し水浴 (100°) 上に加温する。全部の錫が溶解した後混合物を減圧で蒸発乾固し、残渣を水 500 cc に溶解し硫化水素で脱錫を行う。硫化錫を濾別し、濾液を濃縮し本品の粗塩酸塩を得。之を水から再結晶して精製する。得量 1.2 g, 分解点 288°, 無色針晶。C₁₀H₁₂N₂S₂·HCl 計算値 C 46.04, H 5.03, N 10.73, 実験値 C 46.27, H 4.85, N 10.53.

2-(*n*-Butyl)-mercapto-6-amino-benzothiazol 2-(*n*-Butyl)-mercapto-6-nitro-benzothiazol 5 g を 35%塩酸 50 cc に溶解し、錫 7.4 g を混じて前項と同様に還元を行う。本品の塩酸塩は分解点 235°, 無色板晶。得量 1.3 g. C₁₁H₁₄N₂S₂·HCl 計算値 C 48.06, H 5.50, N 10.20, 実験値 C 48.21, H 5.52, N 9.97.

2-Dimethylamino-6-nitro-benzothiazol 2-Chlor-6-nitro-benzothiazol 2 g を純アルコール 10 cc に溶解し、17%デメチルアミン水溶液 6 g を加え、加圧瓶を用いて水浴 (60°) 内で 3 時間加温する。冷却後析出する淡黄色の結晶を濾別し、ベンゾールから再結晶を行う。得量 1.8 g. 融点 200~202°, 淡黄色針晶。C₉H₉O₂N₃S 計算値 N 18.83, 実験値 N 18.42.

2-Diäthylamino-6-nitro-benzothiazol 2-Chlor-6-nitro-benzothiazol 6 g 及びデエチルアミン 6 g を純アルコール 30 cc に溶解し、水浴 (100°) 上に 7 時間加温する。放冷するに従い淡黄色の結晶を析出する。之を濾別し、アルコールから再結晶せしむ。得量 5 g. 融点 108~109°, 淡黄色針晶。C₁₁H₂₃O₂N₃S 計算値 N 16.73, 実験値 N 16.52.

2-Dimethylamino-6-amino-benzothiazol 2-Dimethylamino-6-nitro-benzothiazol 2.2 g を 35%塩酸 25 cc に溶解し、錫 3.7 g を混じ、上述と同様に還元を行う。本品の遊離塩基をエーテルから再結晶して精製する。得量 1.1 g. 融点 144~145°. 空気中で紫に変色する柱状晶。C₉H₁₁N₃S 計算値 N 21.76, 実験値 N 21.83.

D2-iäthylamino-6-amino-benzothiazol 2-Diäthylamino-6-nitro-benzothiazol 2.5 g を 35%塩酸 25 cc に溶解し、錫 3.7 g を用い、上述と同様に還元する。本品の塩酸塩は融点 260° 以上の無色の立方体。得量 1.6 g, 遊離塩基は無色の針晶。融点 85~87°. C₁₁H₁₅N₃S·HCl 計算値 N 14.28, 実験値 N 14.15.

京都大学医学部薬学科

Summary

The known method of synthesizing 4-hydroxybenzothiazole from formyl-*o*-anisidine was reexamined, with careful observation on the reaction conditions and the yield of products at every stage. 1-Chloro-isobenzo-1,2,3-dithiazoles were prepared by the application of sulfur chloride on *o*-(or *p*-)anisidine. These were led to *o*-aminophenols and then to benzothiazoles. 2-Di-alkylamino (alkylmercapto)-6-aminobenzothiazoles were also synthesized.

(Received February 20, 1950)