394. 高取吉太郎, 西田日吉: 2-アミノチアゾールのロダニ化 (第1報)

Kichitaro Takatori and Hiyoshi Nishida: Thiocyanation of 2-Aminothiazoles. I.

(Gifu College of Pharmacy*)

著者等は Organic Syntheses XIX, 79 頁所載の方法で芳香族アミンをロダニ化して *p* 位にロダニ基を有する芳香族アミンを合成し Sulfamin 中に誘導した。¹⁾ 本ロダニ化法は Kaufmann 法²⁾ の改良法で NH_4SCN 存在下に芳香族アミンを氷醋酸に溶解, 20° 以下の低温を保つて Br_2 の氷醋酸溶液を滴下攪拌し, 生ずる発生機のデロダニに依つてロダニ化を行ふ方法で得量は一般に良好である。一般にロダニ基はアミノ基に対して *p* 位に入るが, *p* 位が既に塞つている時は *o* 位に入つてから轉位して 2-Aminobenzthiazol 系化合物を得る。

此の方法を含めて異項環アミンロダニ化の文献は少く,³⁾ 且つ得られた成績体を化学療法剤として検討する為本研究を始めた。

2-Aminothiazol のロダニ化に就いては最近 Hurd 及び Wehrmeister が “The Aminothiazoles” なる論文⁴⁾ 中に触れており, 化学的部分では残念ながら著者等の研究と重複する部分を生じたが, 両者を比較しつつ彼等の触れ無かつた点に重点を置いて報告する。

2-Aminothiazol をロダニ化すると単一な成績体 5-Rhodan-2-aminothiazol を得る。其のロダニ基が 5- の位置である事を Hurd 及び Wehrmeister は次の如く証明している。即ち 2-Aminothiazol (I) をアセチル化して得られる 2-Acetamidothiazol (II) を水溶液中 HgCl_2 で処理するとモノメルキユリ化合物 (III) が得られ, (III) を $\text{NaBr} + \text{Br}_2$ で処理すると構造既知の 5-Brom-2-acetamidothiazol (IV)⁵⁾ に一致する。又 (III) を $\text{NaJ} + \text{J}_2$ で処理すると構造既知の 5-Jod-2-acetamidothiazol (V)⁶⁾ に一致する。故に (III) は 5-Chlormercuri-2-acetamidothiazol である。故に (III) を $\text{NaSCN} + \text{Br}_2$ で処理すると 5-Rhodan-2-acetamidothiazol (VI) を生ずる筈である。然るに 2-Aminothiazol のロダニ化成績体 (VII) をアセチル化すると (VI) に一致する。故に (VII) は 5-Rhodan-2-Aminothiazol なる事確実である。更に両氏は芳香族アミンのアセチル化合物はロダニ化出来無いのに 2-Acetamidothiazol はロダニ化可能で直ちに (VI) を生じる事を明かにした。以上の関係を構造式で示すと次の如くなる。

* Kokonoe-cho, Gifu.

1) 本誌 67, 191 (1947); 本誌 70, 271 (1950).

2) H. P. Kaufmann, W. Oehring: Ber. 59, 187 (1926). 3) John L. Wood: "Organic Reactions"

III, 240 (1946). 4) D. Hurd, H. L. Wehrmeister: J. Am. Chem. Soc. 71, 4007 (1949).

5) Dahlbom, Ekstrand: Svensk. Kem. Tid. 57, 229 (1945). 6) Travagli: Gazz. Chim. Ital. 78, 592 (1948); C. A. 43, 2615 (1949).

更に Hurd 及び Wehrmeister は 2-Amino-4-methylthiazol, 2-Amino-4-phenylthiazol, 2-Acetamidothiazol, 2-Acetamido-4-methylthiazol, 2-Acetamido-4-phenylthiazol をロダン化して単一なロダン化物を得ている。且つ 5-Rhodan-2-aminothiazol 系化合物を無水醋酸でアセチル化して得たアセチル化物が, 2-Acetamidothiazol 系化合物のロダン化に依つて直接得られる事を報告している。著者等も 2-Aminothiazol, 2-Acetamidothiazol, 2-Amino-4-methylthiazol, 2-Acetamido-4-methylthiazol をロダン化して単一なロダン化物を得た。両者を比較すると Table I の如くなる。

Table I

Compound found: 5-SCN-deriv. of	Hurd, Wehrmeister		Takatori, Nishida	
	Yield ^{a)} %	M.p. °C ^{b)}	Yield, %	M.p. °C ^{b)}
2-Aminothiazole	32	142.5~143.5	67	150 (decomp.)
2-Acetamidothiazole	49	212~214	47	210~215 (decomp.)
2-Amino-4-methylthiazole	47	164.0~164.5	96	165 (decomp.)
2-Acetamido-4-methylthiazole	73	176~176.5	82	
2-Amino-4-phenylthiazole	78	186~187		
2-Acetamido-4-phenylthiazole	100	198~199		

a) Yields refer to once crystallized material.

b) After several recrystallizations to constancy.

Hurd 及び Wehrmeister は之等のロダン化物の再結晶に適當な溶媒としてアルコール, 2-プロパノール, ベンゾールを挙げている。著者等は此の他にメタノール, アセトン, 醋酸エチルを追加し度い。また両氏は 5-Rhodan-2-acetamidothiazol 系化合物がアルカリ可溶なる事を報告しているが, 著者等は常温で 5-Rhodan-2-acetamidothiazol が稀苛性アルカリ易溶で黄色溶液となるに對し, 5-Rhodan-2-acetamido-4-methylthiazol は温時のみ稀苛性アルカリに溶けて黄色溶液となる事を知つた。之は 2-acetamidothiazol が常温で稀苛性アルカリ易溶であるに對し 2-Acetamido-4-methylthiazol は温時のみ稀苛性アルカリ可溶である性質と對照できる。著者等はまた之等ロダン化物が常温で濃塩酸可溶なる事を知つた。また 5-Rhodan-2-aminothiazol, 5-Rhodan-2-acetamidothiazol, 5-Rhodan-2-amino-4-methylthiazol の融点は分解点で, 漸次着色後熔融の数度前から着色著しくなり褐変発泡しつつ熔融する。5-Rhodan-2-acetamido-4-methylthiazol だけは溶けて淡褐色になる鋭敏な融点を有するが, 熔融時融点測定用毛細管壁に薄く黄色昇華物が認められる事を知つた。

著者等は更に 5-Rhodan-2-aminothiazol 系化合物のベンゾイル化物を合成した。5-Rhodan-2-aminothiazol 系化合物と計算量の Benzoylchlorid とをベンゾール中で加熱すれば 5-Rhodan-2-benzoylaminothiazol 系化合物が得られる。之等のベンゾイル化物は温時にのみ稀苛性アルカリに溶け橙色溶液となる。對應アセチル化物より一般に有機溶媒難溶性である。メタノール, アルコール, ベンゾール, 醋酸エチル等から再結晶できる。

著者等は更にアセチル化物と同様ベンゾイル化物も 2-benzoylaminothiazol 系化合物のロダン化に依り直接合成し得るか否かを検討した。原料 2-Benzoylamino-4-methylthiazol は新化合物である。一体 2-aminothiazol 系化合物は 2-Aminobenzthiazol 系化合物⁷⁾, 2-Aminopyridin 系化合物⁸⁾ 同様ベンゾイル化の条件に依り monobenzoyl 化合物, Dibenzoyl 化合物のいずれか或は両者の混合物を生ずる可能性がある。著者等はかかる場合 monobenzoyl 化合物のみを生ずる新ベンゾイル化法, 即ち異項環アミンと計算量の安息香酸フェニルとを混じ油浴内で 200~220°, 2~3時間加熱する方法を考案して⁹⁾, 此の方法に依り純粋な 2-Benzoylaminothiazol, 2-Benzoylamino-4-methylthiazol を合成した。

7) 高取, 西田: 本誌 70, 272 (1950).

8) Huntress, Walter: J. Org. Chem. 13, 735~737 (1948).

9) 本誌 71, 1373 (1951).

2-Benzoylaminothiazol, 2-Benzoylamino-4-methylthiazol は冷時氷醋に対する溶解度小で, ロダン化の溶媒には非常に多量の氷醋を必要とする。然るに両者は冷時もジオキサンに易溶故, 両者をジオキサンに溶解後ロダンアンモンを加え, 此の溶液に冷却下ブロムの氷醋溶液を滴下攪拌する変法を採用した。文献¹⁰⁾にはロダン化反應に適当な溶媒として氷醋以外蟻酸, 醋酸メチル, メタノール, アセトン等が挙げられている。然しジオキサンを使用した反應例は無いので 2-Acetamidothiazol で調子を見た。本物質を常法の如く氷醋内で反應せしめると 46%, 此の変法に依れば 47%の得量でロダン化物を得る。故にジオキサンもロダン化反應に適当な溶媒の一つである事を知つた。然るに此の溶媒中で 2-Benzoylamino-4-methylthiazol が好収量にロダン化成績体と見え, 再結晶後 5-Rhodan-2-amino-4-methylthiazol のベンゾイル化成績体と混融しても融点降下を認めず同一物なる事を確認したるに對し, 2-Benzoylaminothiazol のロダン化は原料の回収に終つた。

2-Aminothiazol ロダン化得量 67%に對し 2-Amino-4-methylthiazol は 96%, 2-Acetamidothiazol ロダン化得量 47%に對し 2-Acetamido-4-methylthiazol は 82%, 2-Benzoylaminothiazol ロダン化得量 0%に對し 2-Benzoylamino-4-methylthiazol は 91%という結果から見ると 4-の位置のメチル基が置換反應ロダン化を非常に容易にする事がわかつた。

5-Rhodan-2-aminothiazol, 5-Rhodan-2-amino-4-methylthiazol と *p*-AcNHC₆H₄SO₂Cl との縮合を常法に従いアセトン中重曹を縮合剤とする方法, ピリジンを縮合溶媒とする方法で試みたが反應陰性に終つた。

著者等が合成し化学療法剤として検討せんとする化合物を Table II に示す。

Table II

Constitutions	M.p.	Acetate M.p.	Benzoate, M.p.
150° (decomp.)	210~215° (decomp.)	177°
165° (decomp.)	178°	199°

御校閲を賜つた伊藤四十二先生, 御奨励と御援助を賜つた恩師緒方先生, 岐阜薬科大学学長宮道博士, 熱心に実験に協力されし岐阜薬学専門学校厚生科第3学年学生上田品国君に深謝する。

実 験 の 部

5-Rhodan-2-aminothiazol 2-Aminothiazol 10 g (0.1 mol), NH₄SCN 16 g (0.21 mol), 氷醋 50 cc を 200 cc 三頸コルベン中に入れ氷水で冷却しつつ攪拌, 温度 5° となるに到り分液漏斗より Br₂ 16 g (5.1 cc, 0.1 mol), 氷醋 20 cc 混液を滴下, 攪拌を継続して温度 20° 以下を保つ。20 分を要した。尚 10 分氷水中に攪拌後コルベンを氷水中から取出し室温に 15 分放置した。黄色粘稠泥狀物である。反應成績体を水 1 l 中にあげ分解。橙色樹脂狀物を濾別, 淡黄色透明濾液に氷塊を加えてから 30% NaOH で徐々に中和すれば沈澱を析出する。液性なお酸性の内に中和を止め, 析出淡褐色沈澱を吸濾水洗する。粗結晶 (Zp 145°) の得量 21 g (67%)。20 倍量のベンゾールから数回再結晶し 135~140° より変色, 150° 附近で黒変発泡熔融してタール狀物となる淡黄色薄片狀針晶を得。冷濃 HCl, 氷醋, メタノール易溶, 熱アルコール, アセトン易溶, 熱ベンゾール, 醋酸エチルに相当溶け, 水, リグロイン, エーテルには冷熱時とも難溶。C₄H₃N₃S₂ 計算値 N 26.75, 実験値 N 26.35。

5-Rhodan-2-acetamidothiazol (イ) 5-Rhodan-2-aminothiazol のアセチル化 5-Rhodan-2-aminothiazol 1.57 g (0.01 mol), 無水醋酸 5 cc をアセチルコルベンに入れ水浴上 15 分加温, 結晶溶解後, 再析出固

結する。冷後水 20 cc を加え攪拌放置後吸濾水洗。淡褐色粗結晶 (Zp 205°) の得量 1.7 g (85%)。10 倍量の醋酸エチルから再結晶し 175~180° より変色を始め 210~215° で褐変発泡熔融する白色針晶を得。冷濃 HCl, 10% NaOH 易溶, 熱メタノール, アルコール, アセトン, 醋酸エチル, 氷醋易溶。C₆H₅ON₃S₂ 計算値 N 21.11, 実験値 N 20.78。

(ロ) 2-Acetamidothiazol のロダン化 2-Acetamidothiazol 14.2 g (0.1 mol), NH₄SCN 16 g, 氷醋 80 cc 混液に Br₂ 16 g (5.1 cc), 氷醋 20 cc 混液を冷却攪拌下に滴下して得られる成績体は橙黄色泥状物で 1 l の水中にあげ分解すれば直ちに多量の黄色沈澱を生ず。吸濾, 水洗後陶土板上に乾燥する。粗結晶 (Zp 194°) の得量 9.2 g (46%)。氷醋 80 cc の代りにジオキサン 100 cc を用いると粗結晶 (Zp 206°) の得量 9.4 g (47%), 醋酸エチルから再結晶し Zp 210~215° の白色針晶 (イ) の再結晶品と混融して融点降下せず。

5-Rhodan-2-amino-4-methylthiazol 2-Amino-4-methylthiazol 57 g (0.5 mol) を (1) と同じ方法でロダン化, 粗結晶 (Zp 159°) の得量 82 g (96%)。15 倍量のアセトンから数回再結晶し 157° 附近より変色し始め 165° で黒変発泡熔融する淡黄色柱晶を得。冷濃 HCl, 稀 HCl, 氷醋易溶, 熱メタノール, アルコール, アセトン, 醋酸エチル易溶。C₅H₅N₃S₂ 計算値 C 35.07, H 2.93, N 24.54, 実験値 C 35.68, H 2.995, N 24.98。

5-Rhodan-2-acetamido-4-methylthiazol (イ) 5-Rhodan-2-amino-4-methylthiazol のアセチル化 粗結晶 (Fp 173°) の得量 88%, 10 倍量のアルコールより再結晶し Fp 178° の白色針晶。冷濃 HCl, 氷醋, メタノール, アセトン易溶, 熱ベンゾール, アルコール易溶, 温時稀 NaOH に溶け黄色液となる。C₇H₇ON₃S₂ 計算値 N 19.72, 実験値 N 19.71。

(ロ) 2-Acetamido-4-methylthiazol のロダン化 粗結晶 (Fp 167°) の得量 82%。アルコールより数回再結晶し Fp 178° の白色針晶。(イ) の再結晶品と混融して融点降下せず。

2-Benzoylaminothiazol 2-Aminothiazol 10 g (0.1 mol), 安息香酸フェニル 20 g (0.1 mol) を 100 cc 茄子型コルベンに入れ, 空気冷却管と底まで届く寒暖計を装したコルク栓をはめ, 油浴内で 200~220°, 3 時間加熱後, アルコール 120 cc 中に内容物を注ぎ脱色炭を加え加熱, 熱時濾過する。冷後帯褐色針状薄片晶析出。粗結晶 (Fp 151°) の得量 13.2 g (65%)。アルコールより再結晶し Fp 153° の淡黄色針晶。冷稀 NaOH, ジオキサン, クロロホルム易溶, 冷水醋, ベンゾール, 醋酸エチルに幾分可溶, 熱メタノール, アルコール, エーテル, リグロイン易溶。C₁₀H₈ON₃S 計算値 N 13.73, 実験値 N 13.46。

2-Benzoylamino-4-methylthiazol (5) と同じ方法で粗結晶 (Fp 150°) の得量 53%。アルコールより再結晶し Fp 151° の淡黄色板晶。C₁₁H₁₀ON₃S 計算値 N 12.84, 実験値 N 12.84, 12.86。

5-Rhodan-2-benzoylaminothiazol 5-Rhodan-2-aminothiazol 2 g, C₆H₅COCl 2 g (1.7 cc), ベンゾール 10 cc を混じ水浴上 1 時間還流せしめた。発泡するが結晶溶解せず。冷後吸濾。淡褐色粗結晶 (Zp 165°) の得量 2.7 g (81%)。アルコールから再結晶し Fp 177° の淡黄色板晶 (ベンゾールからは淡黄色針晶)。苛性アルカリに温時可溶。対応アセチル化合物に比べ一般に有機溶媒難溶となる。C₁₁H₇ON₃S₂ 計算値 N 16.09, 実験値 N 16.01。

5-Rhodan-2-benzoylamino-4-methylthiazol Fp 199° の白色結晶。計算量の C₆H₅COCl とベンゾール内で加熱する方法の他, 直接 2-Benzoylamino-4-methylthiazol のロダン化に依つても得られる。2-Benzoylamino-4-methylthiazol 4.3 g, NH₄SCN 3.2 g, ジオキサン 25 cc 混液に Br₂ 3.2 g (1.1 cc), 氷醋 10 cc 混液を冷却攪拌下に加え, 反應成績体 (濃黄色泥状物) を 500 cc の水中にあげ分解すれば直ちに黄色沈澱 (Fp 190°) を析出。此の粗結晶の得量 5.1 g (91%)。両方法で得られた物質は再結晶後混融するも融点降下せず。C₁₂H₉ON₃S₂ 計算値 N 15.27, 実験値 N 15.05。

岐阜薬科大学

Summary

1) By the thiocyanation of 2-amino-, 2-acetamino-, 4-methyl-2-amino- and 4-methyl-2-acetamino-thiazoles, their 5-thiocyano derivatives were obtained in a good yield.

2) Thiocyanation of 2-benzoylaminothiazole and 4-methyl-2-benzoylaminothiazole was examined. These materials were prepared by the fusion of phenyl benzoate with 2-aminothiazole and 4-methyl-2-aminothiazole.

3) 5-Thiocyano- and 5-thiocyano-4-methyl-2-benzoylaminothiazoles were prepared.

(Received July 19, 1951)