色の結晶を得。稀メタノールより再結し淡黄色柱状結晶を得。mp 149~150°, 収量 0.9 g (90%). $C_{11}H_{11}O_7N_3Cl_2$ 計算値 C 35.92, H 2.99, N 11.40, 実験値 C 36.11, H 3.23, N 11.23.

三共株式会社高峰研究所

Summary

An allied compound of chloramphenicol, in which the nitro group in the benzene nucleus was substituted with two nitro groups in the meta positions, was prepared. No effective action was found to be exerted by the compound against *Salmonella typhi*.

(Received January 22, 1953)

120. 鈴木 稔, 名川方敏: クロラムフェニコール類似体の合成研究 (第4報)

dl-1-[4'-Methylthiazolyl-(5')]-2-acetamido-1,3-propanediol の合成

Minoru Suzuki and Masatoshi Nagawa: Studies on Chloramphenicol Analogs. IV.

Synthesis of *dl*-1-[4'-Methylthiazolyl-(5')]-2-acetamido-1,3-propanediol.

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.)

クロラムフェニコールの benzene 核を異項環の thiazole 核で置換した物質を得んとし合成容易な 4-methyl-5-acetylthiazole (III) を出発物質として *dl*-1-[4'-methylthiazole-(5')]-2-acetamido-1,3-propanediol (X) を合成し得たので報告する。

出発物質である 4-methyl-5-acetylthiazole は 3-chloroacetylacetone (I) と thioformamide (II) を縮合させて製するのであるが, Baumgarten¹⁾等の報ずる如くアルコール中で縮合させると得量が良好でない。富田²⁾等は chloroacetopropyl alcohol $CH_3COCHClCH_2CH_2OH$ と thioformamide をピリデンにて縮合して好収率にて 4-methyl-5-β-hydroxyethylthiazole $CH_3-C(=CH_2)-CH_2CH_2OH$ を得ているので, 著者はピリデンを縮合剤とし

て 3-chloroacetylacetone と粗製 thioformamide を縮合した結果 70%以上の好収率を以て目的物の 4-methyl-5-acetylthiazole を得た。本品は bp₁₃ 107~108° で蒸溜される油状物であるが oxime にすると mp 143° の白色針状晶を得る。尙原料の 3-chloroacetylacetone は Neben³⁾の方法に従い acetylacetone に冷時スルフリルクロリドを作用させて製した。

(III) のクロロホルム溶液に当量のブロムを滴加して室温に放置すると数時間の後に急激に反応して 4-methyl-5-ω-bromoacetylthiazole のブロム水素酸塩 (IV) が析出する。(IV) を重曹にて処理して遊離の 4-methyl-5-ω-bromoacetylthiazole (V) となし, 常法の如くウトロピン塩 (VI) を経て 4-methyl-5-ω-aminoacetylthiazole の塩酸塩 (VII) とする。(VII) を無水醋酸を以てアセチル化すると mp 68° の白色柱状晶として 4-methyl-5-acetamidoacetylthiazole (VIII) が得られる。本品は1分子の結晶水を有するが, 減圧下 60~80° に加熱して結晶水を除くと mp 105° の粉末状結晶となる。(VIII) に重曹アルカリ性で formaldehyde を附加させて mp 167° (de-comp) の針状結晶として [4-methylthiazolyl-(5')] α-acetamido-β-hydroxyethyl ketone (IX) を得た。

(IX) を常法の如く Meerwein-Pondorf 還元につすべく試みたが (IX) が isopropyl alcohol に難溶のため該方法が行えず, また接触還元を行つたが接触毒のためか殆んど水素が吸収されなかつたので (IX) を 50%醋酸に

1) Baumgarten, et al.: Ber. **75**, 443 (1942).

2) 富田, 上尾, 井上: 薬学研究 **20**, 211 (1948).

3) Neben, Wörner: Ann. **526**, 181 (1936).

溶解して亜鉛末を加え還元を行い, mp 185° (decomp), 白色結晶の *dl*-1-[4'-methylthiazolyl-(5')]-2-acet-amido-1,3-propanediol (X) を得た.

(X) を脱アセチルした後デクロル醋酸メチルにて処理しデクロルアセチル基を入れるべく試み, (X) を稀塩酸と加熱し脱アセチルを行うに油状物を得るに止つた.

(X) はチフス菌 T. V. 株に対し抗菌力が認められなかつた.

本研究に当り種々御指導御便宜を賜つた津田教授, 松居工場次長に謹謝し, 併せて元素分析を担当された平井, 川本両氏に感謝する.

実 験 の 部

Acetylacetone Org. Syntheses Coll. Vol. II 908 に記載する方法に従つて製す.

3-Chloroacetylacetone (I) acetylacetone 50 g に撈拌下 0~5° に於てスルフクロリド 67.5 g を約 2 時間を要して滴加, 更に 2 時間 10° 以下で撈拌した後水 100 cc 中にあげ, 析出する油状物を分取し水 50 cc を加え, 次でエーテル 100 cc 宛を以て 2 回抽出. 抽出液を合し脱水塩化カルシウムを加え 1 夜放置後エーテルを溜去し残渣を蒸留すると bp 154~156° で目的物が留出. 得量 55 g (82.1%).

Thioformamide (II) 無水エーテル 100 cc 及び五硫化磷 100 g に撈拌下 formamide 100 g を滴加し, 常温で 8 時間撈拌後 2 日間放置. エーテル層をとり無水磷酸で乾燥後エーテルを溜去すると粗製 thioformamide を赤色の油状物として得. 得量 55 g (40%).

4-Methyl-5-acetylthiazole (III) (I) 45 g 及び酢酸エチル 22.5 cc を 10° 以下に冷却し脱水ピリジン 25.5 cc を加え, 之に撈拌下粗製 thioformamide 50 g 及び酢酸エチル 22.5 cc の溶液を 20 分間に加える. 常温に於て 2 時間撈拌後 1 夜放置し, 次で 60~65° で 7 時間更に 80~85° で 1 時間撈拌し乍ら加熱. 反応終了

酢酸エチルを留去し、氷冷下 20%苛性ソーダ 120 cc を加え強アルカリ性となしクロロホルムにて抽出。抽出液を合し溶剤を留去した後減圧蒸留に付し bp₁₃ 107~108° で留出する部分をとる。得量 33~35 g (70~74.2%)。尙本品は次の如く oxime となしてから分析した。

4-Methyl-5-acetylthiazole oxime (III) 1 g をメタノール 10 cc に溶解し、之にヒドロキシルアミン塩酸塩 3.3 g、水 8 cc、及び無水酢酸ソーダ 3.8 g の混液を加え 1 夜放置後溶剤を留去し、残渣に水 10 cc を加え加温後冷却する。ここに得られる結晶を 80%メタノールより再結すると mp 143°, 白色針状品の oxime を得。得量 4.9 g (74.5%)。C₆H₈N₂OS 計算値 C 46.15, H 5.13, N 17.95, 実験値 C 45.94, H 4.91, N 17.84。

4-Methyl-5- ω -bromoacetylthiazole hydrobromide (IV) (III) 10 g を水酢酸 50 cc に溶解し、攪拌下 10° に於てブロム 12 g を滴加、室温に放置すると数時間後急激に反応して結晶が析出。1 夜放置後濾過し、クロロホルムで洗う。得量 17 g (80%)。メタノールより再結, mp 190~192° (decomp) の白色結晶を得。C₆H₇NOBr₂ 計算値 C 23.92, H 2.33, N 4.65, 実験値 C 24.18, H 2.10, N 4.98。

4-Methyl-5- ω -bromoacetylthiazole (V) (IV) 5 g に水 15 cc を加え、之に重曹 1.5 g を徐々に加える。次いでクロロホルム 20 cc を加え振盪すれば目的物がクロロホルムに転溶。クロロホルム層を分取し、クロロホルムを留去すると油状物が残り、冷却すると暫時にして結晶化する。得量 3.2 g (87.6%)。エーテルより再結すれば mp 66° の白色針状品を得。C₆H₆NOBr₂ 計算値 C 32.73, H 2.73, N 6.32, 実験値 C 33.14, H 2.27, N 6.75。本品は空气中に長期間放置すると褐変し分解。

Hexamethylenetetramine salt of 4-methyl-5- ω -bromoacetylthiazole (VI) (IV) 10 g 及び水 30 cc に重曹 3 g を加え、次でクロロホルム 40 cc を加え振盪。クロロホルム層を分取し粉炭濾過した後、ウトロビン 6 g とクロロホルム 30 cc の混液に一時に加えると発熱し結晶が析出。2 時間後析出した結晶を濾取し、クロロホルムにて充分洗滌する。mp 150~152° (decomp) の白色粉末状結晶を得。得量 9.2 g (77%)。

4-Methyl-5- ω -aminoacetylthiazole dihydrochloride (VII) (VI) 30 g、メタノール 120 cc 及び濃塩酸 36 cc の混液を室温に 3 日間放置。この間内容物一度全溶し、次いで無機塩類が徐々に析出し溶液は漸次赤褐色を呈する。析出した無機塩類を濾去し、濾液を濃縮すると白色結晶が析出。得量 17 g (89.5%)。この粗製品を無水アルコールより再結するに分解点 250° 以上 (分解点不鮮明) の白色結晶を得。

4-Methyl-5-acetaminoacetylthiazole (VIII) (VII) の粗製品 17 g を水 80 cc に溶解し無水酢酸 16 g を加え、次で 10° 以下で重曹 20 g を徐々に加える。約半量加えると急に泡立つて結晶が析出する。約 1.5 時間を要して加えた後 10° に 1 時間、20° に 1 時間攪拌。冷後析出した結晶を濾取し酢酸エチルより再結すると mp 168° の白色柱状品を得。得量 9 g (55%)。本品は分析の結果 1 分子の結晶水を含有する。C₇H₁₀N₂O₂S·H₂O 計算値 C 44.44, H 5.56, N 12.96, 実験値 C 44.61, H 5.02, N 12.23。本品を減圧下 60° で 6 時間 80° で 2 時間乾燥すると結晶水を失い mp 105° の微黄色粉末状結晶。C₇H₁₀N₂O₂S 計算値 C 48.49, H 5.05, N 14.14, 実験値 C 48.58, H 4.65, N 13.69。

[4-Methylthiazolyl-(5)] α -acetamido- β -hydroxyethyl ketone (IX) (VIII) 5 g、メタノール 15 cc、35%ホルマリン 5 g、及び重曹 0.3 g の混液を攪拌下 35° に於て 2 時間加温すると透明な溶液となる。反応後低温でメタノールをとばすと結晶が析出。結晶を濾取し水、次いでエーテルで洗う。酢酸エチルより再結すると mp 167° (decomp) の針状結晶を得。得量 5.0 g (87%)。C₈H₁₂N₂O₃S 計算値 C 47.37, H 5.26, N 12.28, 実験値 C 47.39, H 5.25, N 11.43。

dl-1-[4'-Methylthiazolyl-(5')]-2-acetamido-1,3-propanediol (X) (IX) 4 g を 50%酢酸 60 cc に溶解し、30° に於て亜鉛末を攪拌下約 1 時間を要して加え更に 50° に於て 3 時間攪拌後濾過する。濾液に水を加え約 150 cc となし硫化水素ガスを通ずる。硫化亜鉛の沈澱が生じなくなった後暫時加温し濾過。濾液より低温で液分を留去。濃縮液を冷却すると白色結晶が析出。酢酸エチルより再結後 70~80° で 4 時間乾燥し、mp 185° (decomp) の白色粉末状結晶を得。得量 1.6 g (40%)。C₉H₁₄N₂O₃S 計算値 C 46.96, H 6.09, N 12.17, 実験値 C 46.82, H 5.30, N 11.97。

三共株式会社高峰研究所

Summary

dl-1-[4'-Methylthiazolyl-(5')]-2-acetamido-1,3-propanediol, a compound in which the benzene nucleus in chloramphenicol had been substituted with a thiazole nucleus, was prepared. No antibacterial effect was exerted by this compound against *Salmonella typhi*.

(Received January 22, 1953)