97. 奥田高千代, 小川昌三: アルキル化剤としての Mannich 塩基に就いて (第3報*)

2-Acetamidothiazole 類の Mannich 反応

Takachiyo Okuda and Shozo Ogawa: Studies on Alkylation with Mannich Bases. III. Mannich Reaction of 2-Acetamidothiazoles.

(Gifu College of Pharmacy**)

Various Mannich bases with dialkylaminomethyl group in the 5-position were prepared by reacting 2-acetamido-4-methyl- and 2-acetamidothiazoles with formaldehyde and various secondary amines. The Mannich reaction of 2-acetamido-4-methylthiazole is completed in a short time by mixing the reactants, without the use of a solvent, but that of 2-acetamidothiazole requires heating of 1~2 hours in a water bath. Alkylation of triethoxycarbonylmethane with 2-acetamido-4-methyl-5-morpholinomethylthiazole thereby obtained afforded 2-acetamido-4-methyl-5-(2-triethoxycarbonyl-ethyl)thiazole of m.p. 107°, whose hydrolysis gave 2-amino-4-methyl-5-thiazolepropionic acid, m.p. 257°, in a good yield. The latter was identified by admixture with the substance of m.p. 257° obtained by the condensation of ethyl 4-acetylbutyrate and thiourea.

(Received January 22, 1957)

一般に thiazole 核の 2 位に電子供給基が存在すれば 5 位の求電子試薬に対する活性度は著しく増大するが 4 位は依然活性が乏しいということが知られており, 落合等¹⁾は 2-hydroxy-4-methylthiazole 及び 2-amino-4-methylthiazole のニトロ化, 並びにスルホン化を試み, このことを証明している. 従つて 5 位に置換基をもたない 2-acetamidothiazole 類の Mannich 反応では当然 5 位が置換され, この際生じた Mannich 塩基がアルキル化剤として作用するならば, アシルアミノマロン酸エステルとの反応物を加水分解すれば容易に 5-thiazolyalanine へ誘導し得ることが予想出来る. 著者等は thiazole 類の Mannich 塩基が gramine にみられたようにアルキル化剤として作用するか否かを研究する目的で先ず 2-acetamidothiazole 類の Mannich 塩基を合成した.

2-acetamidothiazole 類と formaldehyde 並びに第二級アミンとの反応においては, 溶媒を用いずこれ等三成分をよく混和後少し加温すれば縮合反応は短時間で完了し, しかも 80~90%の好収率で反応物の得られることを知った. これら Mannich 反応の難易, 得られた Mannich 塩基のアルキル化能の適否についての総括的な概念を得るため 2-acetamido-4-methylthiazole, 2-acetamidothiazole を formaldehyde 並びに各種第二級アミン (dimethylamine, diethylamine, morpholine, piperidine) と反応させ種々の Mannich 塩基並びにそれ等の methiodide を合成した. これらの Mannich 塩基のうち dimethylamine を用いた場合の縮合物 (IIa), (IXa) については既に Albertson²⁾により報告されているが, 彼は thiazole と formaldehyde 並びに dimethylamine を酢酸溶媒中 7 時間還流させる強力な反応条件を用いている.

2-acetamido-4-methylthiazole (I) と formaldehyde 並びに第二級アミンとの反応で diethylamine, morpholine 並びに piperidine を用いた場合には 20 分位で反応は完結し, 夫々 90%前後の好収率で遊離塩基を得たが, dimethylamine 水溶液と反応させる場合には, 反応生成物を最初から遊離塩基として得るより, 粗製遊離塩基をベンゼンで抽出し, 乾燥後塩酸ガスを通じて塩酸塩とし, エタノールから再結晶後炭酸カリウムで処理し, 遊離塩基とする方が比較的収量が良い.

4 位にメチル基をもたない 2-acetamidothiazole (VIII) の Mannich 反応でも溶媒を加えず反応をおこなえば好収率で目的物を得るが, この場合には 1~2 時間水浴上に加温することが必要である.

* 第2報: 本誌 76, 4(1956).

** Kokonoe-cho 3-Chome, Gifu.

1) 落合, 長沢: 本誌 58, 1040(1938).

2) N. F. Albertson: J. Am. Chem. Soc. 70, 669(1948).

これ等 thiazole 類の Mannich 塩基はいずれも四級塩を形成する。すなわち無水エタノール中にて当量の沃化メチルを加え、室温に放置すると徐々に相当する methiodide が定量的収量で析出する。但し 2-acetamido-4-methyl-5-morpholinomethylthiazole (IIc) の methiodide (IIIc) を得る場合には無水エタノール中両者を混じて放置するとゲル状物質を生ずるが、水浴上に 2 時間加熱すると先ずゲル状物質が溶解し、再び前と異なる結晶が析出し目的物 (IIIc) を得る。methiodide の大部分はエタノールから再結晶、(IIIc), (Xa), (Xc) 並びに (Xd) はエタノールに不溶のためエタノールと煮沸することにより精製した。

次に dialkylaminomethyl 基が thiazole 核の 5 位に置換されていることの直接証明として、2-acetamido-4-methyl-5-morpholinomethylthiazole の methiodide (IIIc) をエタノール溶液中ナトリウムエトキシライドの存在下に triethoxycarbonylmethane と反応させ mp 107° の 2-acetamido-4-methyl-5-(2-triethoxycarbonylethyl)thiazole (IV) を得、これを 20% 塩酸で 3 時間水浴中で加熱し加水分解すると mp 257~259° の物質を得た。一方アセト酢酸エステルとアクリルニトリルから 2-アセチル-4-シアン酪酸エチル (VII) を作り、これを加水分解して得た 4-アセチル酪酸エステル³⁾を King 等⁴⁾による thiazole 閉環法に従いブロムまたはヨードの存在下にチオ尿素と縮合し mp 257~258° の 2-amino-4-methyl-5-thiazolepropionic acid (V) を得た。ここに得られた両者は混融により融点降下を示さず同一物であることを確認した。King 等の方法でプロピオン酸 (V) を合成する上記の反応においてブロムを用いた場合には 50%、ヨードを用いた場合には収率 25% であつたが、methiodide を使用した場合には反応 (IIIc)→(IV) は 87.5%、(IV)→(V) は 87.7% の収率で進行し、この結果 thiazole 類の Mannich 塩基の四級塩はアルキル化能をもっていることが判つた。

本研究に際し終始御指導を賜つた京大教授石黒武雄先生に謹謝申し上げる。また本研究の実施にあたり御便宜を与えられた学長宮道悦男博士及び御助言を戴いた本学教授中沢浩一博士並びに元素分析を担当された京大薬学科岩田秀子氏に感謝する。

実 験 の 部

2-Acetamido-4-methyl-5-dimethylaminomethylthiazole (IIa) 2-acetamido-4-methylthiazole 5 g と 37% ホルマリン 5 cc をよく混和して粥状となし、攪拌しながら 23% dimethylamine 水溶液 7.5 cc を徐々に加え、水浴上に加熱すると内容物はとけて淡黄色均一な液となる。水浴上で 10 分間加熱し放冷後水を加えて倍量となし、炭酸カリを飽和するまで加える。黄褐色析出物をベンゼンで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後ベンゼンを留去し、冷蔵庫に一夜放置すると淡黄色固体、mp 117~121°, 4.2 g を得。石油エーテルから再結晶、mp 138~140° の針状品。C₉H₁₅ON₃S 計算値 C 50.68, H 7.09, 実験値 C 50.52, H 7.19。

3) 中沢, 松浦: 本誌 71, 802(1951)。

4) R. M. Dodson, L. C. King: J. Am. Chem. Soc. 67, 2242(1945)。

粗製品 (mp 117~121°) のベンゼン溶液に乾燥塩酸ガスを通じると直ちに白色結晶析出. 80%含水エタノールより再結晶, mp 228~230° の塩酸塩を得. (IIa) 1 g を無水エタノール 7 cc に溶かし, 沃化メチル 1.5 g を加え室温に放置すると徐々に methiodide (IIIa) を析出. エタノールより再結晶すれば無色鱗片晶, mp 202~204° (decomp).

2-Acetamido-4-methyl-5-diethylaminomethylthiazole (IIb) 2-acetamido-4-methylthiazole 10 g とホルマリン 12 cc をよく混和し, 攪拌しながら diethylamine 14 g を徐々に加えると発熱下に反応進行し内容物はとけ均一な液となる. 室温に 20 分放置すると前と異なる結晶が析出. 濾取しエーテルより再結晶. 白色板晶, mp 138~141°. 得量 12.5 g (80%). $C_{11}H_{19}ON_3S$ 計算値 C 54.74, H 7.93, 実験値 C 55.04, H 8.20. methiodide (IIIb): mp 167°(decomp).

2-Acetamido-4-methyl-5-morpholinomethylthiazole (IIc) 2-acetamido-4-methylthiazole 5 g とホルマリン 5 cc 並びに morpholine 6.5 g を混和し, 水浴上で 10 分間加熱すると内容物は溶消し, 更に 15 分間加熱すると再び白色結晶析出. mp 130~140°. 得量 8 g (99%). 少量のメタノールより再結晶すると mp 154~156°. $C_{11}H_{17}O_2N_3S$ 計算値 C 51.73, H 6.71, 実験値 C 51.47, H 6.88. methiodide (IIIc): mp 217°(decomp).

2-Acetamido-4-methyl-5-piperidinomethylthiazole (IId) 2-acetamido-4-methylthiazole 3 g とホルマリン 3 cc をよく混和し, piperidine 3 g を加えると烈しく発熱しながら内容物は溶消し均一な液となる. 室温に放置すると白色結晶析出. 濾取し希エタノールより再結晶すると白色針晶, mp 156~158°. 得量 4.2 g (87%). $C_{12}H_{19}ON_3S$ 計算値 C 56.88, H 7.56, 実験値 C 56.61, H 7.56. methiodide (IIId): mp 197°(decomp).

2-Acetamido-5-dimethylaminomethylthiazole (IXa) 2-acetamidothiazole 5 g とホルマリン 7 cc, 23% dimethylamine 水溶液 7.5 cc をよく混和し, 水浴上に還流すると 20~30 分で淡黄色均一な液となる. 1 時間還流し放冷後炭酸カリを飽和すると粘稠性黄色の油が析出. 10 cc ずつのベンゼンで 2 回抽出し, 抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥後ベンゼンを留去し残留した餾状物質を冷蔵庫に一夜放置すると固化し mp 75~95° の物質 3.2 g (45.7%) を得. 石油エーテルより再結晶. 白色針晶, mp 112~115°. $C_8H_{13}ON_3S$ 計算値 C 48.2, H 6.5, 実験値 C 48.47, H 6.58. 塩酸塩: mp 243~244°. methiodide (IXa): mp 209°(decomp).

2-Acetamido-5-diethylaminomethylthiazole (IXb) 2-acetamidothiazole 5 g とホルマリン 6 cc 並びに diethylamine 3 g を混和し, 水浴上で 1 時間還流後放冷. 白色針状晶析出. mp 127~132°. 8 g (100%). 含水エタノールより再結晶, 白色針晶, mp 131~133°. $C_{10}H_{17}ON_3S$ 計算値 C 52.83, H 7.53, 実験値 C 52.81, H 7.66. methiodide (IXb): mp 173°(decomp).

2-Acetamido-5-morpholinomethylthiazole (IXc) 2-acetamidothiazole 5 g, ホルマリン 6 cc, morpholine 3.8 g を水浴上で 1 時間還流後放冷. 白色針状晶析出. mp 168~171°. 8 g (94.4%). エタノールより再結晶, mp 171~173°. $C_{10}H_{15}O_2N_3S$ 計算値 C 49.77, H 6.27, 実験値 C 49.49, H 6.32. methiodide (IXc): mp 198°(decomp).

2-Acetamido-5-piperidinomethylthiazole (IXd) 2-acetamidothiazole 5 g, ホルマリン 6 cc, piperidine 3.6 g を水浴上で 1 時間還流後放冷. 析出物をエタノールより再結晶すると無色柱状晶, mp 162~164° の (IXd) を 7.5 g (89%) 得. $C_{11}H_{17}ON_3S$ 計算値 C 55.19, H 7.16, 実験値 C 54.93, H 7.26. methiodide (IXd): mp 200°(decomp).

2-Acetamido-4-methyl-5-(2-triethoxycarbonyl ethyl)thiazole (IV) Na 0.3 g を無水エタノール 30 cc に溶解し, triethoxycarbonylmethane 2.4 g 加え室温で 30 分攪拌したのち 2-acetamido-4-methyl-5-morpholinomethylthiazole の methiodide (IIIc) 4 g を一度に加え, 更に 4 時間室温で攪拌したのち減圧でエタノールを留去し, 冷水を加えると最初油状物質が析出するが次第に固化し mp 60~65° の白色結晶 3.5 g (87.5%) を得. 含水メタノールより再結晶すると白色鱗片晶, mp 104~107°. $C_{17}H_{24}O_7N_2S$ 計算値 C 50.98, H 6.04, 実験値 C 51.20, H 6.309.

2-Amino-4-methyl-5-thiazolepropionic acid (V) a) (IV) 3 g を 20%塩酸 25 cc と水浴中で 3 時間還流し加水分解後, 減圧で揮発性分を留去すると餾状物質 1.5 g を得. 5 cc の水にとかし活性炭処理後アンモニアで中和すると白色粉末末品, mp 257~259°, 1.0 g (87.7%) を得. $C_7H_{10}O_2N_2S$ 計算値 C 45.14, H 5.41, 実験値 C 45.19, H 5.65.

b) 4-アセチル酪酸エステル 10 g にチオ尿素 9.6 g を懸濁し, 強く攪拌しながらブロム 10 g を 10 分間に滴下. 温度 30° に上昇し内容物粘稠となる. 30 分後水 10 cc 加え水浴上で加温しながら更に 2 時間攪拌後放冷. 析出した少量の硫黄を濾過し, アンモニア水で中和すると mp 251~253° の淡黄色顆粒状物質 4.8 g (49.5%) を得. 希塩酸少量にとかし活性炭処理後アンモニア水で中和すると白色微粉末末品, mp 257~258° となり a) 法にて得たものと混融するも融点降下せず.