U. D. C. 547.789.6

143. 高橋酉蔵, 岡田寿太郎, 山本泰男: 含窒素環化合物の合成 (第 105 報*)

ベンゾチアゾール誘導体について その 9**

Torizo Takahashi, Jutaro Okada, and Yasuo Yamamoto: Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. CV. Benzothiazole Derivatives. (9).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto***)

In order to examine the analgesic activity, 2-(2-dimethylaminoacylamido)benzothiazole (III) were synthesized by the application of 2-bromoacyl bromide to 6-alkoxy- or 4(5, or 6)-chloro-2-aminobenzothiazole (I) to the 2-(2-bromoacylamido) derivatives (II) and its condensation with dimethylamine. Of the starting materials (I), the 5-chloro derivative (VIII) was obtained by the oxidative cyclization from (3-chlorophenyl)thiourea with bromine but the 7-chloro derivative (IX) was also obtained as a by-product. (VIII) was confirmed by its identification with the compound obtained by reductive cyclization of 5-chloro-2-thiocyanatonitrobenzene (X).

(Received February 18, 1957)

著者等は鎮痛作用を検する目的で, 下記の如く 2-(2-dimethylaminoacylamido)benzothiazole 類を合成した. 6-methoxy-¹⁾, 6-ethoxy-²⁾, 6-butoxy-³⁾, 4-chloro-⁴⁾, 5-chloro-⁵⁾, 又は 6-chloro-2-aminobenzothiazole²⁾ (I) を原料とし, bromoacetyl-, 2-bromopropionyl-, 2-bromobutyryl-, 2-bromo-3-methylbutyryl bromide 或いは chloroacetic anhydride を反応して, それぞれ 2-(2-haloacylamido)benzothiazole (II) を得, 次いでジメチルアミンを縮合して目的物たる 2-(2-dimethylaminoacylamido)benzothiazole (III) に到らしめた.

原料の 2-aminobenzothiazole 類 (I) の中, 2-amino-5-chlorobenzothiazole に関しては, Funderbunk ら⁵⁾ がその薬理作用を論じたが, 合成法を明確に記していない故, 下記の如く合成を試みた.

Kaufmann²⁾ は芳香族アミンにジロダンを反応し, アミノ基に対する *o*-位に thiocyanato 基を導入すると同時に閉環して benzothiazole 類を合成したが, この方法を 3-chloroaniline (IV) に適用すると 3-chloro-4-thiocyanatoaniline (V) を得る. これは 3-chloro-4-thiocyanatonitrobenzene⁶⁾ (VI) を還元して得るものと一致することから確認した.

そこで (IV) を常法により (3-chlorophenyl)thiourea⁷⁾ (VII) に導き, これをクロロホルム中臭素により酸化閉環すると, mp 198° の物質 (VIII) と mp 145~146° の物質 (IX) とを得る. (VII) の閉環位置は塩素原子に対して *o*-

* 第 104 報: 本誌 77, 458 (1957).

** その 8 (第 97 報): 本誌 75, 277(1955).

*** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) E. I. du Pont de Nemours: C. A. 28, 181(1934).

2) H. P. Kaufmann: Arch. Pharm. 266, 197(1928).

3) E. I. du Pont de Nemours: Chem. Zentr. 1933, II, 614.

4) 津田, 阪本: 本誌 60, 462(1940).

5) W. H. Funderbunk, et al.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 105, 486(1952).

6) F. Challenger: J. Chem. Soc. 1930, 29.

7) L. Fernandes, et al.: Proc. Indian Acad. Sci. 33, 367.

位と *p*-位の 2 種が可能である。一方 2-thiocyanato-5-chloronitrobenzene⁸⁾ (X) を還元閉環すると (VIII) と同一物を得るから、(VIII) は明らかに 2-amino-5-chlorobenzothiazole である。(IX) の方は、その分析値及び紫外外部吸収スペクトルより 2-amino-7-chlorobenzothiazole であると推定する。

なお (V), (VIII), (IX) 及び 2-amino-4 (or 6)-chlorobenzothiazole の紫外外部吸収スペクトルは Fig. 1 の如くである。

Fig. 1.

以上合成した 2-(2-dimethylaminoacetyl)amido)benzothiazole 類 (III) は塩酸塩として、京大医学部薬理学教室に於いてその薬理作用を検討中である。

本研究の元素分析を実施された京大元素分析センターの諸氏並びに紫外外部吸収スペクトルを測定された日本新薬研究所各位に深謝する。また実験に協力された岩崎民子薬学士に謝意を表する。

実 験 の 部

3-Chloro-4-thiocyanatoaniline (V) i) 3-chloroaniline 12 g とロダンアンモン 15 g とを氷酢酸 75 cc に溶解し、5° 以下に冷却攪拌下氷酢酸 32 g に溶解した臭素 16 g を 2 時間の間に滴下。水にて約 4 倍に希釈し、炭酸ソーダで中和。生じた沈澱を濾取、10%塩酸を加え可溶分と不溶分とに分ける。塩酸性溶液をアンモニアでアルカリ性とし、粗結晶約 6 g を得。ベンゼンで再結晶。mp 75° の無色柱状晶。C₇H₅N₂ClS 計算値 C 45.53, H 2.73, 実験値 C 45.83, H 2.74。

ii) 3-chloro-4-thiocyanatonitrobenzene 0.6 g を濃塩酸 6 cc に加え、水浴上加熱しつつ塩化第一錫結晶 6 g を加え後 1 時間加熱。冷後析出する結晶を濾別、水に懸垂して苛性ソーダでアルカリ性とし、エーテル抽出、乾燥後エーテル留去、ベンゼンで分別再結晶し mp 136~138° のベンゼン難溶物と mp 75° の易溶物とに分ける。後者は前述の (V) と混融、融点の降下を見ない故 3-chloro-4-thiocyanatoaniline である。また後者をエタノール

8) F. Challenger: J. Chem. Soc. **125**, 1380(1924).

Table I. 2-(2-Haloacylamido)benzothiazoles R- -NHCOCH-R'

置換 位置	R	R'	X	原料 アミン (g)	アシル化剤 種	得量 (g)	mp (°C)	再結溶媒	外 観	分 子 式	計 算 値			実 験 値		
											C	H		C	H	
6	CH ₃ O	H	Br	5	BrCH ₂ COBr	3	2.5	164~165	ベ ン ゼ ン	無 色 プリズム晶	C ₁₀ H ₉ O ₂ N ₂ BrS	39.88	3.01	40.06	2.98	
		CH ₃	"	6	CH ₃ CHCOBr Br	4.1	3.8	148	"	"	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ BrS	41.91	3.52	41.67	3.74	
		C ₂ H ₅	"	"	C ₂ H ₅ CHCOBr Br	4	3.6	123	ベ ン ゼ ン・ 石油ベンジン	無 色 針 晶	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₂ BrS	43.77	3.98	43.66	4.24	
		(CH ₃) ₂ CH	"	5	(CH ₃) ₂ CHCHCOBr Br	3.5	2.8	128~128.5	"	"	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₂ BrS	45.48	4.41	45.45	4.61	
	C ₂ H ₅ O	H	Cl	9.7	(ClCH ₂ CO) ₂ O Br	9	8	181	ベ ン ゼ ン	無 色 板 晶	C ₁₁ N ₁₁ O ₂ N ₂ ClS	48.77	4.10	48.45	4.05	
		CH ₃	Br	"	CH ₃ CHCOBr Br	10.8	6	145	"	無 色 針 晶	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₂ BrS	43.77	3.98	43.88	4.06	
		C ₂ H ₅	"	"	C ₂ H ₅ CHCOBr Br	12	9	139	メ タ ノ ー ル	無 色 立 方 晶	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₂ BrS	45.48	4.41	45.39	4.44	
		(CH ₃) ₂ CH	"	"	(CH ₃) ₂ CHCHCOBr Br	14	7	115	"	"	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₂ BrS	47.04	4.80	47.17	4.76	
	C ₄ H ₉ O	H	"	2	BrCH ₂ COBr	2	1.7	162~163	ベ ン ゼ ン	無 色 板 晶	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₂ BrS	45.48	4.41	45.23	4.40	
		CH ₃	"	3	CH ₃ CHCOBr Br	3.5	3.7	122	リ グ ロ イ ン	無 色 プリズム晶	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₂ BrS	47.04	4.80	47.18	5.02	
		C ₂ H ₅	"	"	C ₂ H ₅ CHCOBr Br	"	2	99~100	石 油 ベ ン ジ ン	"	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N ₂ BrS	48.52	5.16	48.39	5.39	
		(CH ₃) ₂ CH	"	"	(CH ₃) ₂ CHCHCOBr Br	4	2.8	129	リ グ ロ イ ン	"	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N ₂ BrS	49.87	5.49	50.12	5.66	
4	Cl	CH ₃	"	"	CH ₃ CHCOBr	3.6	2.5	152	希 エ タ ノ ー ル	無 色 針 晶	C ₁₀ H ₉ ON ₂ BrClS	37.58	2.52	37.48	2.81	
5	"	H	"	"	BrCH ₂ COBr	3.5	3.5	178	クロホルム	"	C ₉ H ₉ ON ₂ BrClS	35.37	1.98	35.18	2.13	
		CH ₃	"	"	CH ₃ CHCOBr Br	3.6	3.6	160	ベ ン ゼ ン	無 色 板 晶	C ₁₀ H ₉ ON ₂ BrClS	37.58	2.52	37.59	2.76	

性苛性ソーダで処理すると前者を得。文献²⁾を参照して前者を 4,4'-diamino-2,2'-dichlorodiphenyl disulfide と推定。淡黄色アリズム晶。C₁₂H₁₀N₂Cl₂S₂ 計算値 N 8.83, 実験値 N 8.54.

2-Amino-5-及び 7-Chlorobenzothiazole (VIII, IX) i) (3-chlorophenyl)thiourea (VII) 50 g にクロロホルム 150 cc を加え, ふりまぜつつクロロホルム 30 cc に溶解した臭素 44 g を滴下, ついで水浴上 1 時間加熱すると烈しく臭化水素酸を発生。溶媒を留去後水 800 cc と 48% HBr 5 cc とを加え, 更に無水亜硫酸ソーダ少量を添加して水浴上加熱後濾過, 一夜放置すると柱状晶 (mp 270~280°(decomp)) 43 g が析出。これを濾取, 再び水に溶解, 炭酸ソーダアルカリ性とし, 生じた沈澱を希エタノールより再結晶。mp 198° の無色針晶 (VIII) 28 g を得。下記 ii) に得るものと一致する故, (VIII) は 5-chloro 体である。C₇H₅N₂ClS 計算値 C 45.53, H 2.73, N 15.18, 実験値 C 45.83, H 2.74, N 15.07.

一方上記柱状晶 (mp 270~280°(decomp)) を除いた濾液を炭酸カリアルカリ性とし, 生じた沈澱を希エタノールより再結晶。mp 145~150° の無色針晶 (IX) 16.5 g を得。これは紫外吸収スペクトルを併せ考えて 7-chloro 体と推定。C₇H₅N₂ClS 計算値 C 45.53, H 2.73, 実験値 C 45.46, H 2.99.

ii) 2-thiocyanato-5-chloronitrobenzene (X) 0.6 g を濃塩酸 6 cc に加え, 水浴上加熱, 塩化第一錫結晶 6 g を加えた後 1 時間加熱, 冷後析出する結晶をとり, 強アルカリ性でエーテル抽出。乾燥後エーテルを留去しベンゼンで再結晶。無色針晶 0.4 g を得。mp 196~198°. 本品を上記 (VIII) と混融, 融点降下せず。

2-(2-Haloacylamido)benzothiazole (II) (Table I) 6-methoxy-, 6-ethoxy-, 6-butoxy-, 又は 4-, 5-, 及び 6-chloro-2-aminobenzothiazole 1 mol (6-methoxy 体の場合は 2 mol) を無水クロロホルムに溶解し, ピリジン 1 mol を添加し (6-methoxy 体の場合は添加しない), ついで 2-bromoacyl bromide または chloroacetic anhydride 1 mol を加えて水浴上 30 分乃至 1 時間加熱。溶媒を留去後水洗し残渣を再結晶。

2-(2-Dimethylaminoacylamido)benzothiazole (III) (Table II) (II) 1 mol を 2 mol 以上のジメチルアミンを含む無水ベンゼンに加え, 封管中 100° に約 1 時間加熱, 一夜放置。溶媒を留去後水洗し再結晶。結晶し難いものは粗製品をクロロホルムに溶解, アルミナ層を通過させた後クロロホルムを留去するか, 或いは塩酸塩, ピクラート等にして分析した。

京都大学医学部薬学科

U. D. C. 547.789.5

144. 高橋酉蔵, 岡田寿太郎, 越 克巳: 含窒素環化合物の合成 (第 106 報*)

2-(N-アリルグリシル)アミノチアゾール誘導体について

Torizo Takahashi, Jutaro Okada, and Katsumi Koshi: Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. CVI. 2-(N-Arylglycylamino)thiazole Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

In order to study the presence of a tuberculostatic activity, (N-arylglycylamino)-thiazole derivatives were synthesized. By the application of bromoacetyl bromide and pyridine on ethyl 2-amino-4- (or 5)-thiazolecarboxylate, 2-bromoacetamidothiazole derivatives were obtained, which gave 2-(N-arylglycyl)aminothiazole derivatives by the condensation with aromatic amines. By the application of hydrazine hydrate on ethyl 2-(N-arylglycyl)amino-4-thiazolecarboxylate, 2-(N-arylglycyl)aminothiazole-4-carbohydrazides were prepared but in a very poor yield, and the main product was arylaminomethanecarbohydrazides (tuberculostatic data shown).

(Received February 21, 1957)

1955 年 Bersh 及び Döpp¹⁾ は或る種の N-アリルグリシン誘導体が, *in vitro* の抗菌試験で可成りの抗結核菌性を持つことを認めた。著者等はこの点に着目して, 今回種々の 2-(N-arylglycylamino)thiazole 類を合成した。

2-aminothiazole (I), ethyl 2-amino-4-及び 5-thiazolecarboxylate (II, III)^{2,3)} にモノブrom酢酸無水物

1) H. W. Bersh, W. Döpp: *Arzneimittel-Forsch.* 5, 183(1955).

2) H. Erlenmeyer, Ch. J. Morel: *Helv. Chim. Acta* 25, 1075(1942).

3) O. Dann: *Ber.* 76, 424(1943).