UDC 547.789.1.07

206. 高橋西蔵, 浅井 篤: 含窒素環化合物の合成 (第 108 報*)

5-アミノチアゾール誘導体について その 5**

Torizo Takahashi and Atsushi Asai: Syntheses of Heterocyclic

Compounds of Nitrogen. CVIII.

5-Aminothiazole Derivatives. (5).

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

Application of carbonyl sulfide to aminoacetonitrile and *o*-methoxybenzaldehyde in ethanol afforded 5-*o*-methoxybenzylideneamino-2-thiazolol (I). Similar reaction with anisaldehyde, salicylaldehyde, and *p*-hydroxybenzaldehyde afforded the corresponding 5-*p*-methoxy- (II), 5-*o*-hydroxy- (III), and 5-*p*-hydroxy-benzylideneamino-2-thiazolol (IV). Application of alkyl halide to the sodium salt of (I), (II), and 5-*p*-dimethylaminobenzylideneamino-2-thiazolol yielded the corresponding 2-alkyl-5-arylidenearminothiazoles.

(Received April 25, 1957)

さきに著者等¹⁾はエタノール溶媒中, aminoacetonitrile 及び芳香族アルデヒドに COS を働らせて 5-arylidenearmino-2-thiazolol 類を合成し, これ等のナトリウム塩にハロゲンアルキルを作用させて, 2-alkoxy-5-arylidenearminothiazole 類を得た. 今回著者等は上述の方法により, 更に数種の誘導体を合成した.

エタノール溶媒中, aminoacetonitrile, *o*-methoxybenzaldehyde に COS を作用させて 5-*o*-methoxybenzylideneamino-2-thiazolol (I) を合成し, 同様にして anisaldehyde, salicylaldehyde 及び *p*-hydroxybenzaldehyde よりそれぞれ対応する 5-*p*-methoxybenzylideneamino- (II), 5-*o*-hydroxybenzylideneamino- (III), 5-*p*-hydroxybenzylideneamino-2-thiazolol (IV) を合成し, (I) のナトリウム塩に沃化メチル, -エチル, -ヘプチルを, (II) のナトリウム塩に沃化メチルを, 更に以前著者等の得た 5-*p*-dimethylaminobenzylideneamino-2-thiazolol²⁾ のナトリウム塩に臭化オクチル, 2-methoxyethyl bromide 及び 2-ethoxy-

* 第 107 報: 本誌 77, 944(1957).

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

2) 高橋, 西垣: 本誌 73, 1081(1953).

** その 4 (第 104 報): 本誌 77, 458(1957).

1) 高橋, 西垣: 本誌 73, 1078(1953).

ethyl bromide を作用させてそれぞれ対応する 2-alkoxy-5-arylideneaminothiazole 類 (V)~(XI) を得た。

以上のチアゾール誘導体は抗結核菌試験に供する目的で作ったもので、且つその試験結果は Table I の如し。強毒人型菌 Frankfurt 株に対し 10%山羊血清加 Kirchner 培地で抗菌力を検した。菌は 2~3 週間、岡一片倉培地培養のもの 10 mg を乳鉢ですり潰しつつ水 10 cc を徐々に加えた後、硝子玉で粉碎し、その約 0.02 cc を使用した。各検体は水に溶け難い故、プロピレングリコールに溶解した後培地で稀釈して、培地量 2 cc に調整した。判定は培養 4 週間後である。

Table I. Tuberclostatic Action on Human-Type Frankfurt Strain (*in vitro*)

No.	Compound	Bacteriostatic concentration
(I)	5- <i>o</i> -Methoxybenzylideneamino-2-thiazolol	1 : 5,000
(II)	5- <i>p</i> -Methoxybenzylideneamino-2-thiazolol	"
(III)	5- <i>o</i> -Hydroxybenzylideneamino-2-thiazolol	1 : 10,000
(V)	2-Methoxy-5- <i>o</i> -methoxybenzylideneaminothiazole	1 : 2,000
(VI)	2-Ethoxy-5- <i>o</i> -methoxybenzylideneaminothiazole	1 : 5,000
(VIII)	2-Methoxy-5- <i>p</i> -methoxybenzylideneaminothiazole	1 : 10,000
(IX)	5- <i>p</i> -Dimethylaminobenzylideneamino-2-octyloxythiazole	"
(X)	5- <i>p</i> -Dimethylaminobenzylideneamino-2-(2-methoxyethoxy)thiazole	1 : 20,000
(XI)	5- <i>p</i> -Dimethylaminobenzylideneamino-2-(2-ethoxyethoxy)thiazole	"
	Streptomycin	1 : 320,000

本研究に関する元素分析は京大元素分析センターで行われた。また抗菌試験は京大医学部病理学教室及び県立神戸医科大学病理学教室で行われた。ここに併せて感謝する。

実 験 の 部

5-*o*-Methoxybenzylideneamino-2-thiazolol (I). aminoacetonitrile 3 g 及び *o*-methoxybenzaldehyde 9 g をエタノール 60 cc に溶解し、これに COS を 8 時間吹き込む。1 夜放置後析出した結晶を吸濾。粗得量 10 g。エタノールより再結晶。褐赤色プリズム晶, mp 216°. $C_{11}H_{10}O_2N_2S$ 計算値 C 56.39, H 4.30, N 11.96, 実験値 C 56.20, H 4.22, N 12.22.

2-Methoxy(Ethoxy, Heptyloxy)-5-*o*-methoxybenzylideneaminothiazole (V, VI, VII) 無水エタノール 15 cc に金属ナトリウム 0.05 g (0.002 atom) を溶解し、(I) 0.5 g (0.002 mol) を加え、水浴上に加熱してナトリウム塩を形成せしめ、更に沃化メチル(沃化エチル, 沃化ヘプチル)を 0.7 g 加えて水浴上 15~90 分間加熱。不溶分を熱時濾過。濾液を約半量に濃縮して放冷すると粗結晶が析出。詳細なる結果は Table II の如し。

Table II.

2-Alkoxy-5-*o*-methoxybenzylideneaminothiazole

番号	R	粗得量 (%)	再結晶溶媒	融点 (°C)	外 観	分 子 式	計算値 (%)		実験値 (%)	
							C	H	C	H
(V)	CH ₃	80	エタノール	221	黄色鱗片状晶	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂ S	58.04	4.87	57.97	5.15
(VI)	C ₂ H ₅	75	"	217	"	C ₁₃ H ₁₄ O ₂ N ₂ S	59.52	5.38	59.30	5.156
(VII)	C ₈ H ₁₇	60	"	153	黄色プリズム晶	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ N ₂ S	65.04	7.28	64.98	7.269

5-*p*-Methoxybenzylideneamino-2-thiazolol (II) aminoacetonitrile 3 g 及び anisaldehyde 9 g をエタノール 55 cc に溶解し、これに COS を 6 時間吹き込む。1 夜放置後析出した結晶を吸濾。粗得量 11 g。エタノールより再結晶。橙色針状晶, mp 261°(decomp). $C_{11}H_{10}O_2N_2S$ 計算値 C 56.39, H 4.30, N 11.96, 実験値 C 56.06, H 4.30, N 12.08.

2-Methoxy-5-*p*-methoxybenzylideneaminothiazole (VIII) 無水エタノール 20 cc に金属ナトリウム 0.05 g (0.002 atom) を溶解し、これに (II) 0.5 g (0.002 mol) を加えてナトリウム塩を形成せしめ、更に沃化メチル 0.8 g を加えて水浴上 10 分間加熱。不溶分を熱時濾過。濾液を約 10 cc に濃縮放冷すると本品の粗結晶を得。粗得量 0.4 g。エタノールより再結晶。黄色プリズム晶, mp 228~230°. $C_{12}H_{12}O_2N_2S$ 計算値 C 58.04, H

4.87, 実験値 C 58.39, H 5.05.

5-*o*-Hydroxybenzylideneamino-2-thiazolol (III) aminoacetonitrile 3.5 g 及び salicylaldehyde 10 g をエタノール 70 cc に溶解し, これに COS を 5 時間吹き込み, 1 夜放置後析出した結晶を吸濾. 粗得量 11 g. エタノールより再結晶. 橙赤色針状晶, mp 238°(decomp). $C_{10}H_8O_2N_2S$ 計算値 C 54.53, H 3.66, N 12.72, 実験値 C 54.54, H 3.858, N 12.90.

5-*p*-Hydroxybenzylideneamino-2-thiazolol (IV) aminoacetonitrile 1.5 g 及び *p*-hydroxybenzaldehyde 4 g をエタノール 40 cc に溶解し, これに COS を 5 時間吹き込み, 1 夜放置後析出した結晶を吸濾. 粗得量 5 g. エタノールより再結晶. 橙赤色結晶, mp 259°(decomp). $C_{10}H_8O_2N_2S$ 計算値 C 54.53, H 3.66, 実験値 C 54.32, H 3.874.

5-*p*-Dimethylaminobenzylideneamino-2-octyloxy(2-methoxyethoxy, 2-ethoxyethoxy) thiazole (IX, X, XI) 無水エタノール 40 cc に金属ナトリウム 0.1 g (0.004 atom) を溶解し, これに 2-hydroxy-5-*p*-dimethylaminobenzylideneaminothiazole 1 g (0.004 mol) を加えてナトリウム塩を形成せしめ, ついで臭化オクチル (2-methoxyethyl bromide, 2-ethoxyethyl bromide) 1.5 g を加えて, 水浴上に 1.5~6 時間加熱. 不溶分を熱時濾過. 濾液を約半量に迄濃縮して放冷すると粗結晶が析出. 詳細なる結果は Table III の如し.

Table III.

2-Alkoxy-5-*p*-dimethylaminobenzylideneaminothiazole

番号	R	粗得量 (%)	再結晶溶媒	融点 (°C)	外 観	分子式	計算値 (%)			実験値 (%)		
							C	H	N	C	H	N
(IX)	C_8H_{17}	50	エタノール	159	橙赤色鱗 片状晶	$C_{20}H_{29}ON_3S$	66.81	8.13	11.69	67.23	8.265	11.65
(X)	$CH_3OC_2H_4$	65	//	225	//	$C_{15}H_{19}O_2N_3S$	58.99	6.27	13.76	58.77	6.549	13.84
(XI)	$C_2H_5OC_2H_4$	60	//	211	//	$C_{16}H_{21}O_2N_3S$	60.16	6.63	13.16	60.21	6.862	13.29

京都大学医学部薬学科