実験の部

3-Propionamidothiophene (II) 3-aminothiophene-HCl, SnCl_4 複塩 20 g. を水 57 ml. に溶解し, Et_2O 20 ml., 無水プロピオン酸 18.2 g. を加え $-5\sim 0^\circ$ に攪拌しつつ 50% NaOH 50 g. を滴下する. 暫時後白色結晶が析出する. 30 min. 攪拌して析出結晶を濾取, m.p. $96\sim 99^\circ$ (benzin) 9.5 g., yield 81%.

3-(N-tert-Aminoalkylpropionamido)thiophenes (III) 3-propionamidothiophene (II) 2 g. (0.013 mole), 油性 54.5% NaH 0.65 g. (0.0143 mole) を xylene 20 ml. 中に攪拌すると Na 塩の白色結晶を析出する. $120\sim 130^\circ$ に 1.5~2 hr. 加熱して Na 塩の生成を充分ならしめ, これに tert-aminoalkyl chloride (0.0156 mole) の xylene (30~40 ml.) 溶液を滴下しさらに $130\sim 140^\circ$ に 2 hr. 加熱攪拌する. 冷後水洗, 5% HCl に転溶し, K_2CO_3 でアルカリ性として Et_2O 抽出, Na_2SO_4 上に乾燥して溶媒を留去し減圧蒸留により精製する (Table I).

2-Bromo-3-propionamidothiophene (IV) 3-propionamidothiophene (II) 1.55 g. を CHCl_3 30 ml. に溶解, 60° に加温して NBS 1.78 g. を少量宛加え, 10 min. 攪拌還流すると黄色溶液となる. CHCl_3 を留去すると結晶化, aq. MeOH から再結晶. 無色針状晶 m.p. $68\sim 72^\circ$, 1.85 g, yield 80%. $\text{C}_7\text{H}_8\text{ONSBr}$ Anal. Calcd.: C, 35.90; H, 3.44; N, 5.99. Found: C, 35.79; H, 3.42; N, 6.07.

2-Bromo-3-{N-[2-(N-2-methylphenethylamino)propyl]propionamido}thiophene (V) IV 1.75 g. (0.075 mole) を xylene 20 ml. 中油性 54.5% NaH 0.365 g. を作用して, 同様に Na 塩とし, 2-(N-methylphenethylamino)propyl chloride-(I)-HCl 2.24 g. (0.09 mole) の水溶液に冷時 K_2CO_3 アルカリ性で xylene 25 ml. を 3 回に分け抽出し, 乾燥した溶液を滴下, 同様に反応し同様に処理して減圧蒸留により精製する. 成績値は Table II に示される.

2-{N-[2-(N-methylphenethylamino)propyl]propionamido}thiazole および 2(or 4)-{N-[2-(N-methylphenethylamino)propyl]propionamido}pyridine も同様に反応させて得られる (Table II).

田辺製薬株式会社大阪研究所

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
83 (9) 903~906

UDC 547.834.2.07

牧 敬文, 沼田 敦: 5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo-
[5,4-c]pyridin-2(1H)-one の合成

Yoshifumi Maki, and Atsushi Numata: Synthesis of 5-Methyl-
4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-one.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University,^{*1})

5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[4,5-c]pyridin-2(1H)-one (III) was prepared by the interaction of 1-methyl-3-bromo-4-piperidine and ethyl xanthamidate, and its analgesic action was estimated to be about 40% of that of aminopyrine.

(Received April 18, 1963)

de Stevens 等¹⁾ は種々の cycloalkeno[d]thiazolin-2-one 誘導体を合成し, その薬理作用を検討して I, II が強い鎮痛作用を持つことを報告した.

今回著者等はさらに強い鎮痛効果を期待して II の cyclohexene 環の代わりに N-methyltetrahydropyridine 環と thiazolone 環との新縮合環 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-one (III) の合成

^{*1} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) G. de Stevens, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **79**, 1516 (1957); **79**, 5263 (1957); **80**, 2201 (1958).

を試みた。

以下合成中間体の構造および目的とする III の薬理試験に関してここに報告する。

文献記載の方法により, ethyl acrylate 2 mole にメチルアミン 1 mole を付加し, diethyl 3,3'-methylimino-dipropionate²⁾ とし, これを Dieckmann 閉環して, ethyl 1-methyl-4-oxo-3-piperidinecarboxylate (IV)³⁾ を得る. IV の IR スペクトル (liquid film) は 1740 cm^{-1} にエステルカルボニル, 1720 cm^{-1} にケトン, 1660 cm^{-1} にエノール性水酸基と水素結合を作り, しかも二重結合と共役したエステルカルボニル, 1624 cm^{-1} にエステルカルボニルに共役する二重結合に帰属できるいづれもつよい吸収があらわれる.⁴⁾ ゆえに IV は少なくとも IR 測定状態ではケトン型 (IV) とエノール型 (IV') の混合物として存在しているものと思われる. しかしに (IV) 塩酸塩の Nujol 中での IR スペクトルは 1669 cm^{-1} (chela-te-conjugate type $\nu_{C=O}$), 1622 cm^{-1} (conjugate $\nu_{C=C}$) に吸収が見られ, $1740, 1720\text{ cm}^{-1}$ の吸収を欠くことから, それは結晶状態では主としてエノール型として存在するものと思われる. IV のブロム化は McElvain⁵⁾ が四塩化炭素中で行ない ethyl 1-methyl-3-bromo-4-oxo-3-piperidinecarboxylate (VII) 臭化水素酸塩 m.p. $143\sim 145^\circ$ (decomp.) を結晶として得たと報告している. しかし著者等の追試では反応物が樹脂化して結晶を得ることができなかった. 氷酢酸を溶媒として IV 塩酸塩を室温でブロム化して McElvain の得た物質とほとんど同じ m.p. 143° (decomp.) を示す結晶を得た. ここに得られた臭化水素酸塩は遊離塩基として精製できなかったが塩化第二鉄試液で暗紫赤色を呈する点と IR スペクトルから VII 臭化水素酸塩でなく 5-ブロム体 (V) 臭化水素酸塩であると考ええる. すなわち IV 塩酸塩と同様 1678 cm^{-1} (chela-te-conjugate type $\nu_{C=O}$), 1620 cm^{-1} (conjugate $\nu_{C=C}$) (Nujol) にのみ吸収を示し普通のエステルカルボニル, ケトンの吸収を欠くのでこのブロム化合物はエノール型をとっていることが推定できる. 容易にエノール化可能な構造はブロムが 5 位に置換した V でありこれは恐らく, 最初 3 位にブロム置換が起こった後 5 位に転位して生成したものと考えられる.

α -bromo- β -ketoester におけるブロムの転位に関しては, ethyl 2-bromoacetoacetate,⁶⁾ ethyl 1-bromo-2-oxocyclohexanecarboxylate^{7,8)} 等で研究されており, プロトンがその反応を促進させる因子であるとみなされている. よってブロム化の際に副生する臭化水素酸を除去すれば転位する前の 3-ブロム体を得るであろうと予想

2) Org. Syntheses, Coll. Vol. 3, 258 (1955).

3) S.M. McElvain, et al.: J. Am. Chem. Soc., **46**, 1721 (1924); E.A. Prill, S.M. McElvain: *Ibid.*, **55**, 1233 (1933); S.M. McElvain, K. Rorig: *Ibid.*, **70**, 1822 (1948); 高橋, 兼松: 本誌, **78**, 787 (1958).

4) L.J. Bellamy: "The Infrared Spectra of Complex Molecules" 2nd Ed., 184 (1958).

5) S.M. McElvain, et al.: J. Am. Chem. Soc., **72**, 3295 (1950).

6) M.S. Kharasch, et al.: *Ibid.*, **59**, 1655 (1937).

7) J.C. Sheehan, et al.: *Ibid.*, **72**, 2127 (1950).

8) J.E. Brenner: J. Org. Chem., **26**, 22 (1961).

し, トリメチルアミンを加えてブロム化した. ここに得られたブロム体は油状物で結晶状に単離できなかったが塩化第二鉄反応が陰性である点と IR スペクトルとから ethyl 1-methyl-3-bromo-4-oxo-3-piperidinecarboxylate (VII) であるとする. すなわち 1766 cm^{-1} (α -ブロムエステル) 1728 cm^{-1} (ケトン) (liquid film) にのみ吸収を示し IV のように四本の吸収を示さないから本品はエノール化しえない物質である. しかもエステルの吸収が IV よりも 26 cm^{-1} 高波数に移動していることからブロムがエステルの α 位に置換した化合物であることは明らかである.

つぎに V 臭化水素酸塩を 10% 塩酸溶液で脱炭酸して 1-methyl-3-bromo-4-piperidone を得ようと企図したが得られた物質は IR スペクトルにおいてカルボニルの吸収を示さず, $3305, 3538\text{ cm}^{-1}$ に ν_{OH} に基因する吸収を有することおよび元素分析値から gem-diol 型, 1-methyl-3-bromo-4-piperidone hydrochloride hydrate (VI) の構造を有しているとする. Lyle 等⁹⁾ も 1-methyl-3-piperidone と 1-methyl-4-piperidone の塩酸塩において同様な事実を見出し, それぞれに VIII, IX の構造を与えている. なお VII の脱炭酸反応は樹脂化して VI を単離することはできなかった. この VI に ethyl xanthamidate¹⁰⁾ をエタノール溶媒中約 6 時間加熱反応して m.p. 144° の結晶 (III) を得た. 本物質は 1670 cm^{-1} にラクタムカルボニル, 1660 cm^{-1} に二重結合に帰属できる IR 吸収を示す.

また cycloalkeno[d]thiazolin-2-one 類は UV スペクトルにおいて $247\text{ m}\mu$ 付近に吸収を有することが認められているが,¹⁾ III にも $248\text{ m}\mu$ (ϵ 5300) に吸収を認める. これらの事実は III 構造を支持するものである.

これに得られた III は酒石酸塩としてハツカネズミ尾部加圧刺激試験法により鎮痛効果の検定を行なった. その結果効力はアミノピリンの約 40% であり持続性が極めて少なく投与後 45 分でほとんど効果が認められなかった.

なお薬理試験の詳細は第一製薬研究所 大島康夫博士等により後日発表される予定である.

実 験 の 部^{*2}

Ethyl 1-methyl-4-oxo-5-bromo-3-piperidinecarboxylate (V) hydrobromide ethyl 1-methyl-4-oxo-3-piperidinecarboxylate (IV) hydrochloride 2.0 g. (0.009 mole) を AcOH 25 ml. に溶解し, Br_2 1.4 g. (0.009 mole) を AcOH 10 ml. に溶かした液を室温で徐々に滴下する. 全部加え終って Br_2 の色が消えた後 60° 以下で減圧下に AcOH を留去し, 残留した油状物質に少量の Me_2CO を加え結晶化させさらに Me_2CO で再結晶. m.p. 143° (decomp.) 得量 2.4 g. (77.4%). $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NBr}_2$ Anal. Calcd.: C, 31.33; H, 4.38; N, 4.06. Found: C, 30.93; H, 4.34; N, 4.256.

1-Methyl-3-bromo-4-piperidone hydrochloride hydrate (VI) V 2.4 g. (0.0069 mole) を 10% HCl 溶液 25 ml. に溶解し水浴上で加熱, 反応液が FeCl_3 試液で呈色しなくなるまで 2 hr. 要す. 減圧で HCl 溶液を留去し, 残った油状物質を数日放置すると結晶する. MeOH より再結晶. m.p. 133° (decomp.) 白色微細板状晶. 得量 1.21 g. (71.2%). $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NClBr}$ Anal. Calcd.: C, 29.22; H, 5.28; N, 5.69. Found: C, 28.77; H, 5.188; N, 5.58.

5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2(1H)-one (III) VI 1.9 g. (0.0077 mole) と ethyl xanthamidate 1.2 g. (0.0114 mole) を 80 ml. の EtOH に溶解, 水浴上 7 hr. 加熱する. EtOH を減圧下に留去, 得られた油状物質を K_2CO_3 水溶液で遊離塩基とし, CHCl_3 で抽出する. CHCl_3 溶液を Na_2SO_4 で乾燥後 CHCl_3 を留去し, カラムクロマト (吸着剤 Al_2O_3 , 展開溶媒 CHCl_3 , CHCl_3 -EtOH=9:1) で精製. 得られた結晶を Et_2O で再結晶. 無色針晶 m.p. 144° , 得量 0.5 g. (3.8%). $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 49.41; H, 5.88; N, 16.77. Found: C, 49.96; H, 6.104; N, 16.35. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (ϵ): 248 (5300).

III 0.2 g. を Me_2CO に溶解しこれに酒石酸飽和 Me_2CO 溶液を結晶の出なくなるまで滴下, 結晶を濾取, Et_2O 洗浄後 MeOH より再結晶して III の酒石酸塩を得る. 無色プリズム晶 m.p. 186° (decomp.) 得量 0.3 g. (78.1%). $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_2\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 41.25; H, 5.00. Found: C, 41.17; H, 5.015.

Ethyl 1-methyl-3-bromo-4-oxo-3-piperidinecarboxylate (VII) IV 2.3 g. (0.0124 mole) と Et_3N 1.5 g. (0.0148 mole) を CCl_4 50 ml. に溶解し, Br_2 1.9 g. (0.012 mole) を CCl_4 20 ml. に溶かした液を室温で徐々に滴下する. 60° で 20 min. 加熱し冷後析出した結晶を濾去し液を 60° 以下で減圧濃縮し黒褐色油状物を得る. これをベンゼン溶媒でアルミナクロマトにより精製する. さらに減圧蒸留に付し b.p._{0.4} $103\sim 104^\circ$ の無色透明の油状物 0.8 g. (25%) (VII) を得る. 本品は結晶状の有機酸塩を与えない. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NBr}$ Anal. Calcd.: C, 40.91; H, 5.30; N,

*2 融点はすべて未補正.

9) R.E. Lyle, *et al.*: J. Org. Chem., 24, 342 (1957).

10) H. Dekus: Ann., 82, 261 (1852).

5.30. Found: C, 40.72; H, 5.37; N, 5.51. IR cm^{-1} : 1776 (α -ブロムエステル), 1728 (ケトン).

終わりに終始御激励を賜った京都大学名誉教授 高橋西蔵先生, 有益なる御助言ならびに論文の御校閲を賜った上尾庄次郎先生に深甚な謝意を表します. また薬理試験を施行せられた第一製薬研究所 大島康夫, 小島浩の両氏, 元素分析を施行せられた京都大学分析センターの諸氏ならびに IR スペクトルを測定された京都大学 町田勝之輔氏に御礼申し上げる.

京都大学薬学部

ライダー印

新発売! 迅速鋭敏、最新の分析法

薄層クロマトグラフィー用 シリカゲル

シリカ・ライダー
SILICA-RIDER

特 徴

- Binderを加えてあるので直ちに使用出来る
- 展開時間が短い
- 分離能及び感度が優れている
- 多種類の物質に適用できる
Lipids, Amino acids, Steroids,
Alkaloids, plant pigments,
Saccharides, etc.
- 検出には腐蝕性試薬(H_2SO_4 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ + H_2SO_4 etc.) の噴霧又は加熱等の操作が出来

テストミックス
クロマトプレート検定用色素溶液
5 ml 1アンプル 300円

価 格 250g 1,300円

<説明書進呈>

第一化学薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町3~7

TEL (270) 2651 (代表)