ヘテロ環化合物の研究 (第7報¹⁾) 主に 2-[2-(5-Nitro-2-furyl)-
ethynyl]benzothiazole の合成

吉名重多賀, 前波 勇, 浅井恵子
名城大学薬学部²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. VII.¹⁾ Synthesis of
2-[2-(5-Nitro-2-furyl)ethynyl]benzothiazole

SHIGETAKA YOSHINA, ISAMU MAEBA, and KEIKO ASAI
Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received January 5, 1968)

Bromination of 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]benzothiazole gave 2-[1-bromo-2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]benzothiazole which was dehydrohalogenated with dimethylformamide and potassium hydroxide to obtain 2-[2-(5-nitro-2-furyl)ethynyl]benzothiazole. The usual method of using methanol and potassium hydroxide in this case afforded 2-[2-methoxy-2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]benzothiazole.

著者等³⁾は数報にわたってニトロフラン系化合物の化学構造と抗菌力との相関性について報告した。さて 5-nitrofuran の 2 位直結ヘテロ環 (NF-⁴⁾He) 類⁵⁾ および 2 位 vinylene ヘテロ環 (NF-CH=CH-He) 類⁶⁾ についての化学構造と抗菌力については、相当多数の報告があるが 2 位 ethynylene ヘテロ環 (NF-C≡C-He) 類⁷⁾ についての報告はほとんど見受けられない。今回著者等は、ヘテロ環としてほどよい安定性と分子量を有するベンゾヘテロ環の代表的物質としてベンゾチアゾールを選び、5-ニトロフランの 2 位に各直結, vinylene 結合, および ethynylene 結合を有する 2-(5-nitro-2-furyl)benzothiazole (I), 2-(5-nitro-2-furyl)vinyl benzothiazole (II), および 2-[2-(5-nitro-2-furyl)ethynyl]benzothiazole (III) を合成し系統的な抗菌力の比較検討を試みた。

まず I および II の合成は *o*-aminothiophenol と furfural または 3-(2-furyl)acrolein を反応閉環し、後に

- 1) 第 6 報: 吉名重多賀, 田中昭, 楊光男, 薬誌, **88**, 977 (1968); 日本薬学会第 86 年年会で発表, 仙台, 1966 年 10 月.
- 2) Location: *Tempaku-cho, Showa-ku, Nagoya*.
- 3) 吉名重多賀, 田中昭, 山本勝美, 薬誌, **88**, 65 (1968); 吉名重多賀, 田中昭, *ibid.*, **88**, 398 (1968); 吉名重多賀, 田中昭, 泉喜八郎, *ibid.*, 405 (1968); 吉名重多賀, 田中昭, *ibid.*, **88**, 410 (1968).
- 4) $\text{NF}=\text{O}_2\text{N}-\text{O}$.
- 5) W.R. Sherman, *J. Med. Chem.*, **8**, 25 (1965); 伊藤直純, 薬誌, **87**, 543 (1967).
- 6) H. Saikachi, H. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3642 (1958); *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **1**, 584 (1959); 薬誌, **83**, 147 (1963), 三浦考次, 池田政男, 大橋富次, 市村圭子, 五十嵐良子, 薬誌, **82**, 1464 (1962); 杉原明, 薬誌, **86**, 349, 269, (1966); 藤本克郎, 化学療法雑誌, **15**, 228, 246 (1967).
- 7) F. Kai, H. Ogawa, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **11**, 1205 (1963).

ニトロ化する I-A II-A 法⁸⁾と、*o*-aminothiophenol と 5-nitrofurfural または 3-(5-nitro-2-furyl)acrolein と反応閉環せしめる I-B II-B 法⁹⁾とを比較検討したが、化合物 (I) および (II) のいずれの場合も B 法がまさっていた。なお収率は Chart I に示すごとくである。さらに化合物 (II) は (III) の主要原料ともなりうるので、2-methylbenzothiazole と furfural を縮合し後にニトロ化する II-C 法¹⁰⁾ と、2-methylbenzothiazole と 5-nitrofurfural との縮合による II-D 法¹¹⁾を比較検討したが II-D 法がまさっていた。

Chart 1

つぎに 2-[2-(5-nitro-2-furyl)ethynyl]benzothiazole (III) の合成における 2, 3 の知見を述べる。まず II を氷酢酸に加熱溶解し臭素を反応させ、mp 215—216° の黄色針状結晶を収率 64% で得た。この化合物は二重結合へのブロム付加によるジブロム体であることを予想したが、元素分析値により $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_2\text{SBr}$ のモノブロム体であることがわかった。したがってこの化合物が IV と V のいずれの構造を有するかを決定することは、合成化学上極めて興味があるのでその検討を行なった。

- 8) Bogert, *J. Am. Chem. Soc.*, **47**, 3078 (1925); Bogert, *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 248 (1926); V. Farcasan, *Studii, Ceretari, Chem.*, **13**, 103 (1962).
- 9) C.F. Boelinger & Soehne G.m.b.H. (by Herbert Berger, Erich Hack & Wolfgang Voemel), Ger. patent, 1, 138, 058 [*C.A.*, **58**, 9088]; C.F. Boelinger & Soehne G.m.b.H., Berg. patent, 630, 163 [*C.A.*, **60**, 14516].
- 10) W. Ried, S. Hingehing, *Ann.*, **600**, 47 (1956).
- 11) 藤田昭夫, 有富治郎, 南新作, 高松秀二, 薬誌, **86**, 427 (1966).

すなわち Chart 2 に示すごとくまず E. B. Knott¹²⁾ の法により 2-chloromethylbenzothiazole より 2-benzothiazolyl methylene triphenylphosphorane(VI) を合成しこれに臭素を反応し, mp 197—198° の bromoylide (VII) を得, これをベンゼンに溶解 5-nitro-2-furfural と反応し mp 215—216° の黄色針状結晶を得た. この Wittig 反応によって得られた化合物と II をブロム化して得られた化合物は融点がひとしく混融した結果, 融点降下を示さず同一物質であることを確認した. 結局 II のブロム化で得られる化合物 (Yield 64%) は IV であることが判明した. この事実は vinylene ($-\text{CH}=\text{CH}-$) 結合に及ぼす影響力はニトフランのニトロ基よりもベンゾチアゾール環の N 原子の電子吸引性が大であることを物語るものであろう.

つぎに III の合成にあたり Chart 3 に示すごとく合成検討を行なった. まず 2-[1-bromo-2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]benzothiazole (IV) を常法のごとく MeOH-KOH で脱 HBr 反応を試み, mp 194—195° の橙黄色針状結晶を得た. しかしここに得た化合物は元素分析値より予期した III ではなく, ブロム原子がメトキシ基と置換された VIIIa または VIIIb の構造を有するものであることが推定された.

つぎに著者等は, 溶媒の塩基性を強めしかも極性非プロトン溶媒であるジメチルホルムアミド (DMF) をこの IV の脱 HBr 反応に使用し, その溶媒効果を期待した. すなわち KOH を最小量の水に溶かして DMF を加え攪拌下 IV を室温で反応せしめ mp 196—197° の黄色針状結晶 (III) を得た. しかしこの物質 (III) は元素分析値では一致するが赤外線吸収 (IR) スペクトル (Nujol) において三重結合の特性吸収である $\nu_{-\text{C}\equiv\text{C}}-2260-2190\text{ cm}^{-1}$ が現われなかった. そこでさらに該物質の三重結合を確認するために質量スペクトルによる検討を加えた. まず化合物 (II) を測定するに, NO_2 基が脱離したと思われる m/e 226 が最大ピークとして現われこれについて M^+ ピーク (m/e 272) が明確に現われる. しかし化合物 (III) は ethynylene 体の分子量 270 に対応する M^+ (m/e 270) が最大ピークとして観察された. 以上のごとく III は IR において三重結合の特性吸収を示さなかったが, 質量スペクトルおよび元素分析により ethynylene 結合を有する III の構造のものではないかと推定した. しかしここに IR スペクトルにおいて $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 特性吸収が現われなかった理由として, われわれは先に述べたごとく II の臭素との反応において IV が出来た事実から, この種化合物においては予想外の力でベンゾチアゾール側に電子は吸引されておりその結果 III の分子全体は電子的に対称化され三重結合の特性吸収が消滅されたものと考えた. さらにこの思想の裏付のために非対称型と考えられる III のニトロ基のかわりにブロム原子を有する 2-[2-(5-bromo-2-furyl)ethynyl]benzothiazole の合成を計画し III と比較検討した. すなわち Chart 4 に示すようにまず VI と 5-bromo-2-furfural とを反応せしめ 2-[2-(5-bromo-2-furyl)vinyl]benzothiazole (X) を得, ついでブロム化し, 2-[1-bromo-2-(5-bromo-2-furyl)vinyl]benzothiazole (XI) を得た, また前記のごとく (Chart 3) vinylene 上の臭素原子の位置を確認するため Wittig 反応によって同じ (XI) を得た. さらに III の合成方法と同じく DMF-KOH により, mp 81—82° の淡黄色針状結晶 (XII) を収率 66% で得た. この物質は予期したごとく IR スペクトルにおいて $\nu_{-\text{C}\equiv\text{C}}-2240\text{ cm}^{-1}$ に 3 重結合の特性吸収が見られる. さ

12) E. B. Knott. *J. Chem. Soc.*, 1965, 3794.

に UV スペクトルによる検討を加えた。

まず X および XII において X は $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 352 m μ XII は $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 334 m μ に極大吸収がみられ明らかに 3 重結合化合物は 2 重結合化合物より短波長にシフトしている (Fig. 2) また II は $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 384 m μ III は $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 352 m μ に極大吸収が見られ, X および XII の場合と同様に III の極大吸収は II より短波長域にシフトしていることがわかった。

Fig. 1. UV Absorption Spectra of (X) and (XII) (in EtOH 10^{-5})
— X XII

Fig. 2. UV Absorption Spectra of (II) and (III) (in EtOH 10^{-5})
— II III

以上により著者等が IV を DMF-KOH で処理して得た mp 196—197° の化合物は三重結合を有する III の構造式を示すものと断定した。

つぎに III の合成化学的性質ならびに VIIIa または VIIIb の構造的検討を行なった。まず III にナトリウムメチラートの存在のもとにメタノールの付加反応を試みた。興味あることにはこの生成物は IV を MeOH-KOH 処理で得られた VIII とまったく同一のものであった。この実験的事実から推考するならばこの OCH_3^- 付加反応においては、当然 $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 結合のどちらかの炭素原子が+に荷電されなければならない。しかして先に II のブロム化により IV を得た理由として、ベンゾチアゾール環の N 原子の vinylene 結合におよぼす電子吸引性がニトロフラン核のそれよりも大であろうとの推定を進展すれば、化合物 III の場合においても当然 $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 結合のベンゾチアゾール環寄りの炭素原子が-に荷電されるであろう、この条件に反応が起るならば OCH_3 基は必然的に $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 結合ニトロフラン側の炭素に攻撃しそこに付加が起るとみなされる。しからばメトオキシ基の位置的關係にある VIIIa および VIIIb はむしろ VIIIa であるべきである。ちなみに A.I. Kiprianov¹³⁾ の報告によれば Chart 5 のごとく 2-(α -bromostyryl)benzothiazole を EtOH-KOH と反応せしめ 2-(β -ethoxystyryl)benzothiazole を得、その中間に 2-(2-phenylethynyl)benzothiazole を経たものとして報告している。したがって著者等の以上の実験的事実からも推論して A.I. Kiprianov 等の報告を支持すると同時に著者等の実験すなわち IV の MeOH-KOH 処理においても直接単一置換反応により VIIIb が出来ることはなく一応中間体として III を経て VIIIa に到るものと考えるべきであろう。

13) A.I. Kiprianov, *Zh. Obshch. Khim.*, 35, 498 (1965).

一方 III を DMF-KOH で 1 時間反応後、水に加えると鮮やかな赤紫色溶液となり塩酸で酸性にすると mp 151—152° の淡褐色リン片状結晶 (IX) を収率 71% で得た。IX は IR スペクトルにおいてケトンの吸収が $\nu_{C=O}$ 1715 cm^{-1} に見られ、UV スペクトルでは pH 4 で $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-H}_2\text{O}}$ 308, 410 $\text{m}\mu$ pH 10 で $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-H}_2\text{O}}$ 545, 592 $\text{m}\mu$ にシフトしていること、また元素分析値より III に H_2O が付加したケト-エノール構造を有する IX であると推定した。しかもこの場合にも IXa または IXb が考えられるが、前記と同様に推論すれば IX の構造についてはむしろ IXa を支持するものである。

つぎに化合物の抗菌試験の結果を一括表示する。期待した化合物 (III) の抗菌性は認められなかった。

TABLE I. Antibacterial Activities of 5-Nitrofuran Derivatives

Compd. No.	Di. Pnev. DP-1 ^{a)}	Str. hem. Group A 089 ^{a)}	Sta. aur. 209 p ^{a)}	B. Sub. PCI-219 ^{a)}	Sal. ent. 1891 ^{a)}	Sal. Pull. Chuiu 114 ^{a)}	E. col. 0-55 ^{a)}	Kle. Pnev. ST-101 ^{a)}	Pr. vulg. H×19 ^{a)}	Ps. aerg. Iijima ^{a)}
I	>10	>10	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5
II	>5	>5	1.0	>6.25	1	6.25	0.3	>6.25	>6.25	>6.25
III	>5	>5	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
IV	>5	>5	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
V	>5	>5	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25	>6.25
VI	>20	>20	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25	>25
NF-CH=CH·CONH ₂	>20	20	6.25	3.13	6.25	6.25	6.25	6.25	25	25

a) incubation time, 48 hr
minimum inhibitory concentration; γ/ml

実験の部

2-(5-Nitro-2-furyl)benzothiazole (I) I-A 法 *o*-Aminothiophenol 30 g を AcOH 50 ml に溶解し、氷冷 -5° で furfural 18 g の AcOH 溶液 (AcOH 50 ml) を徐々に攪拌下滴下後室温 2 hr 攪拌後、氷水 300 ml に投入黒褐色油状物遊離、 CHCl_3 で抽出、 Na_2CO_3 溶液で洗浄、水洗、脱水、 CHCl_3 を回収残渣を数回以上 CHCl_3 で再結晶、褐色結晶、mp 105—107° 収量 9.2 g ここに得られた 2-(2-furyl)benzothiazole 3 g を 50 ml の無水酢酸に溶解し氷冷 -10—-5° にて混酸を徐々に滴下攪拌、後に 5° 1 hr 攪拌析出した黄色結晶を濾取無酢および水にて洗浄、mp 200—220° の黄色結晶を 0.56 g 得た。エチレングリコールモノメチルエーテル (G.M.) で再結、鮮黄色針状結晶 mp 235—236° の化合物 (I) を得た。

I-B 法 *o*-Aminothiophenol 20 g を AcOH 100 ml 中に溶解し、これに 5-nitrofurfural 12 g の AcOH 溶液 (AcOH 100 ml) を滴下発熱するので外部を水で冷却、後室温にて 4 hr 攪拌一夜放置 AcOH を減圧下回収残渣を CHCl_3 1000 ml で抽出 CHCl_3 層よりリン片状黄褐色結晶 mp 237—238° を 6.5 g 得た。G.M. にて再結晶。収量 5 g mp 238—240°

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)vinyl] benzothiazole (II) II-A 法 I-A 法と同様に反応黒褐色となりほとんどハルツとなり 2% という低収量で 2-[2-(2-furyl)vinyl]benzothiazole を得た。mp 98—97° ここに得られた化合物を I-A 法と同様に反応 mp 204—205° 黄色針状結晶の化合物 (II) を収率 6% で得た。

II-B 法 *o*-Aminothiophenol 3.6 g を AcOH 30 ml 中に溶解しこれに 3-(5-nitro-2-furyl)acrolein 4.8 g の AcOH 溶液 (AcOH 30 ml) を滴下次第に結晶析出攪拌 2 hr 放置すれば固化する。結晶を濾取、水洗 G.M. で再結晶、鮮黄色針状結晶 mp 204—205° の化合物 (II) を収率 22% で得た。

II-C 法 Furfural 3.0 g と 2-methylbenzothiazole 4.7 g を Ac_2O 50 ml, AcOH 10 ml の溶液に入れ油浴上 15 hr 加熱還流反応後減圧濃縮、残渣を EtOH で再結晶淡黄褐色 mp 97—98° の 2-(2-furyl)vinylbenzothiazole を収率 12% で得た。

II-D 法 Nitrofurfural 3.0 g と 2-methylbenzothiazole 3.2 g を Ac_2O 50 ml に加え油浴上 6—10 hr 加熱還流、冷後析出せる結晶濾取、G.M. より再結晶 mp 204—205° 鮮黄色針状結晶の化合物 (II) を収率 57% で得た。

2-Benzothiazolylbromomethylene Triphenylphosphorane (VII) (VI)⁹⁾ 1 g をベンゼン 10 ml に溶解し 0° で臭素 0.2 g を滴下析出する結晶を濾取し濾液を濃縮すると黄色ブリズム状結晶 0.2 g を得た。mp 197—198°。

2-[1-Bromo-2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]benzothiazole (IV) (II) 16.4 g を AcOH 600 ml に加熱溶解し臭素 10 g を滴下 1 hr 攪拌冷後析出せる結晶を濾取 G.M. で再結晶黄色針状結晶を 15.5 g 得た。mp 215—216° *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_2\text{SBr}$: C, 44.46; H, 2.00; N, 7.97; Found: C, 44.50; H, 1.86; N, 7.73.

Wittig 反応を用いて (IV) の合成 VII 0.2 g を nitrofurfural 0.1 g とベンゼン 10 ml 中に 2 hr 加熱還流

冷後析出する結晶を G.M. で再結晶. 黄色針状結晶を 0.1 g 得た. mp 215—216°

2-[2-Methoxy-2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]benzothiazole (VIII) 1) IV 2 g を MeOH 200 ml に加え KOH 0.5 g と加熱 1 hr 溶液は黒赤色となり冷後水に加え析出せる結晶を MeOH より再結晶. 橙黄色針状結晶 0.3 g を得た. mp 194—195°. *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{10}O_4N_2S$: C, 55.63; H, 3.34; N, 9.27. Found: C, 55.95; H, 3.29; N, 9.13.

2) III より MeOH 100 ml に Na 0.1 g を加えこれに III 1 g を少量ずつ加え 5 hr 加熱還流析出せる析出物 MeOH より再結晶. 橙黄色針状結晶 0.1 g を得た.

2-[2-(5-Nitro-2-furyl)ethynyl]benzothiazole (III) IV 2 g を D.M.F. 100 ml KOH 0.8 g H_2O 3 ml の溶液に加え常温 20 min 攪拌後氷水に投入析出する結晶を $CHCl_3$ で再結晶, 黄色結晶 1.6 g を得た. mp 196—197°. *Anal.* Calcd. $C_{13}H_6O_3N_2S$: C, 57.79; H, 2.24; N, 10.37. Found: C, 57.64; H, 1.93; N, 10.17.

2-(5-Nitro-3-furoylmethyl)benzothiazole (IXa) 1) IV 2 g を D.M.F. 100 ml, KOH 0.8 g H_2O 10 ml の溶液に加え 1 hr 常温で攪拌後水に加えると鮮明な赤紫色溶液となり HCl で酸性としベンゼン抽出して淡褐色の結晶を 1.5 g 得た. mp 151—152°. *Anal.* Calcd. $C_{13}H_8O_4N_2S$: C, 54.17; H, 2.80; N, 9.72. Found: C, 53.97; H, 2.63; N, 9.38.

2) III 1 g を DMF 50 ml KOH 0.4 g H_2O 10 ml の溶液に加え 30 min 常温で攪拌後水に加え HCl で酸性としベンゼン抽出アセトンで再結晶して淡褐色リン片状結晶を 0.5 g 得た. mp 151—152°.

[2-(5-Bromo-2-furyl)vinyl]benzothiazole (X) VI 8.2 g とブロムフルフルール 3.5 g をベンゼン 50 ml に溶解し 5 hr 加熱還流後溶媒回収し MeOH より再結晶. 淡黄色針状結晶を 4.7 g 得た. mp 128—129°. *Anal.* Calcd. $C_{13}H_8ONBr$: C, 50.98; H, 2.61; N, 4.59. Found: C, 51.06; H, 2.25; N, 4.41.

2-[1-Bromo-2-(5-bromo-2-furyl)vinyl]benzothiazole (XI) X 3 g を AcOH 50 ml に加熱溶解し Br_2 1.8 g を滴下し 1 hr 反応後溶媒回収 EtOH より再結晶淡黄色針状結晶 2.8 g を得た. mp 135—136°. *Anal.* Calcd. $C_{13}H_7ONBr_2$: C, 40.05; H, 1.81; N, 3.64. Found: C, 40.31; H, 2.03; N, 3.55.

Wittig 反応より VII 0.5 g をベンゼン 30 ml に溶解 5-ブロムフルフルール 0.2 g を加え 2 hr 加熱, 反応後溶媒回収し EtOH より再結晶, 淡黄色針状結晶を 0.2 g 得た. mp 135—136°.

2-[2-(5-Bromo-2-furyl)ethynyl]benzothiazole (XII) XI 2 g を D.M.F. 50 ml KOH 0.8 g H_2O 3 ml の溶液に加え常温 1 hr 攪拌氷水に投入析出する結晶を MeOH より再結晶淡黄色針状結晶を 1.0 g 得た. mp 81—82°. *Anal.* Calcd. $C_{13}H_6ONBr$: C, 51.31; H, 1.97; N, 4.61. Found: C, 51.53; H, 2.23; N, 4.80.

謝辞 終わりにのぞみ元素分析, マススペクトルを測定して頂いた名城大学薬学部分析センターの諸氏に感謝する.