(τ): 2.51, 3.29 (各 1H, s, aromatic H); 4.37 (1H, m, >=CH); 6.12 (6H, s, $-\text{OCH}_3$, $-\text{COOCH}_3$); 6.71 (1H, s, OCH_3).

L-Reticuline NMR (τ): 7.55 (3H, N-CH_3); 6.17 (6H, $2 \times \text{OCH}_3$); 5.43 (2H, broad, D_2O 添加により消失, $2 \times \text{OH}$); 3.63, 3.45 (2H, aromatic H); 3.40—3.20 (3H, aromatic H). Perchlorate: EtOH より無色骰子状結晶. mp 205—206°. $[\alpha]_D^{+73}$ ($c=0.93$, 99% EtOH). L-Reticuline (VIII) perchlorate の標品と混融して融点降下を示さずまた遊離塩基の IR (CHCl_3) スペクトル, TLC 比較により同定. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HClO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: Anal. Calcd.: C, 52.05; H, 5.71. Found: C, 52.29; H, 5.85.

Laurifoline Picrate: アセトンより再結晶. mp 225—226° (decomp). $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3$: Anal. Calcd.: C, 54.73; H, 4.59. Found: C, 54.45; H, 4.77. 本 picrate を常法により chloride とする. EtOH より再結晶. 無色骰子状結晶. mp 252—253° (decomp.). $[\alpha]_D^{+28.0}$ ($c=1.0$, H_2O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 283, 309 μ . $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{Cl}$: Anal. Calcd.: C, 63.57; H, 6.36. Found: C, 63.72; H, 6.09. Laurifoline (V) chloride の標品と IR (Nujol), 混融により同定.

Magnoflorine Picrate: アセトンより再結晶. 黄色柱状結晶. mp 225—226° (decomp.). $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3$: Anal. Calcd.: C, 54.73; H, 4.59. Found: C, 54.94; H, 4.73. 本 picrate は常法により iodide とする. EtOH-MeOH より再結晶. 無色柱状結晶. mp 245—246° (decomp.). $[\alpha]_D^{+170.0}$ ($c=0.20$, MeOH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 271, 307 μ . $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{I}$: Anal. Calcd.: C, 51.18; H, 5.15. Found: C, 51.05; H, 5.44. Magnoflorine (VI) iodide の標品と IR (Nujol), 混融により同定確認.

謝辞 本研究にあたり終始御指導いただいた京都薬科大学 富田真雄学長, 原料植物の採集に関し, お世話になった鹿児島県西之表市 芝 宏氏, 塩野義研究所 岡西為人博士に深謝致します. また NMR スペクトルを測定された本学部 新宮徹朗博士, 元素分析を施行された本学元素分析センターの諸氏に感謝致します.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
90 (1) 95—98 (1970)

UDC 547.789.04.07

1,3,4-チアジアゾール誘導体の合成

池田仁三郎, 矢田淳代, 高瀬国男
千葉大学薬学部¹⁾

Syntheses of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives

NISABURO IKEDA, ATSUYO YADA and KUNIO TAKASE

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba¹⁾

(Received September 6, 1969)

A new general method for synthesis of 5-aryl-2-methyl-1,3,4-thiadiazoles by the reaction of ethyl dithioacetate and acylhydrazine in boiling ethanol was attempted and it was unexpectedly found that 1,3,4-oxadiazole is sometimes formed. Under a comparatively mild reaction condition or by a proper selection of reaction medium, a few thioacetylacylhydrazines, and 2-methyl-, 2,5-dimethyl-, 2-methyl-5-(3-pyridyl)-, and 2-methyl-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazoles were found to be formed.

2,5-Dialkyl または aryl-1,3,4-thiadiazole 類の一般的合成法としては, Stoll²⁾ らによる, diacylhydrazine と P_2S_5 とを減圧下に加熱反応させる方法がすでに知られている. しかしながら, thioacylhydrazine が容易に得られるならば, このものの閉環反応により合成することも可能と考えられる.

1) Location: 1-33 Yayoicho, Chiba.

2) R. Stolle, *J. Prakt. Chem.*, 69, 145 (1904).

Marvel³⁾ らによると, acetonitrile より容易に得られる. Ethyldithioacetate はアンモニアまたはピペリジンなどと低温で反応し, 高収率で, thioamide が得られることを報告している.

著者らは ethyl dithioacetate と acetylhydrazine との反応から, thioacetylacetylhydrazine を経て 2,5-disubst.-1,3,4-thiadiazole が容易に得られるものと推定し, 数種の置換基を有する安息香酸ヒドラチドとの反応をこころみたところ, 反応条件によって, 予期に反し, 1,3,4-oxadiazole 誘導体を生成することもあることが認め

られた. すなわち ethyl dithioacetate (I) と acetylhydrazine とを等モル量, ethanol 中約 3 時間煮沸還流を行ない, 反応後 ethanol は減圧下に留去, 油状の残留物を減圧下に蒸留すると, bp 80—87° (20 mmHg) で留出し, 冷却すると結晶化する化合物が得られる. 本品は mp 62—63° を示し, 文献記載⁴⁾ の 2,5-dimethyl-1,3,4-thiadiazole に一致する. また benzoylhydrazine と I とを同様条件で反応させると mp 105—110° を示す結晶が得られ IR スペクトル, 元素分析値は thioacetylbenzoylhydrazine であることを支持する. そこで本品を約 5 倍量の conc. H₂SO₄ で処理すると mp 104—105° を示す無色鱗片状結晶が得られた. 本品は文献記載⁵⁾ の 2-methyl-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole に一致する.

さらに *p*-toluoylhydrazine と I とを同様条件下, 反応させたところ, 二種類の無色結晶が得られ, アセトンと処理することにより難溶部から mp 176° (decomp.) の無色結晶を, 易溶部から mp 103—104° の無色結晶が得られる. mp 175° (decomp.) の結晶は IR スペクトル, 元素分析値から thioacetyl-*p*-toluoylhydrazine である. しかし本反応における反応温度を 40° とし, 攪拌反応を行なったところ 80% の収率で mp 175° (decomp.) の結晶のみが得られ, conc. H₂SO₄ と処理することにより, mp 76° の 2-methyl-5-*p*-tolyl-1,3,4-thiadiazole が得られた. mp 103—104° の結晶は硫黄を含まず, oxadiazole の生成が予想されることから, *p*-toluoylhydrazine と無水醋酸とから別途合成した 2-methyl-5-*p*-tolyl-1,3,4-oxadiazole と混融するも融点降下せず mp 103—104° の結晶は 2-methyl-5-*p*-tolyl-1,3,4-oxadiazole である.

p-Nitrobenzoylhydrazine と I との同様反応において, 低温 (40°) では反応進行せず, 原料を回収, 60—80° に攪拌反応させると硫黄を含まない mp 170° の結晶が得られ, このものは *p*-nitrobenzoylhydrazine と無水醋酸とから別途合成した 2-methyl-5-(*p*-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole に一致した.

そこで本反応の一般性を検討するため, なお数種類の安息香酸ヒドラチド誘導体と I との反応を試みた. その結果を表に示す. そのうち isonicotinoylhydrazine は ethanol 不溶のため N-methylpyrrolidone を反応溶媒に用いたところ mp 152° の結晶が得られた. このものは McMillan⁶⁾ らが isonicotinoylacetylhydrazine と P₂S₅ とを減圧下に加熱反応させて得た. 2-methyl-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole に一致した. なお同様の条件下 nicotinoylhydrazine と I との反応を行なったところ 2-methyl-5-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole を得ることができた.

以上の実験から ethanol 中での ethyldithioacetate による acylhydrazine の thioacetyl 化は反応温度が高いと

3) S.C. Marvel, P. DeRaditzky, J.J. Brader, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 5997 (1955).

4) R. Stolle, *Ber.*, **32**, 797 (1899).

5) 太田正樹, 薬誌, **73**, 1127 (1953).

6) F.H. McMillan, F. Leonard, R.I. Meltzer, J.K. King, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, **42**, 457 (1953).

oxadiazole のみか、もしくは thioacetylacetylhydrazine との混合物の生成が認められた。しかしながら比較的緩やかな条件かまたは反応溶媒を選択することにより thioacetylacetylhydrazine または thiadiazole 誘導体が得られることを知ったが、詳細は今後の検討にまきたい。

TABLE I. Reaction of Ethyl Dithioacetate with Acylhydrazine

RCONHNH ₂	Reaction		Product	Yield (%)
	Time (hr)	Temperature (°C)		
(1) CH ₃ CO	3	80	CH ₃ -C=N-N=C-CH ₃ S	16
(2) C ₆ H ₅ CO	3	80	C ₆ H ₅ CONHNHCSCH ₃	40
(3) CH ₃ C ₆ H ₄ CO (p)	2	80	CH ₃ C ₆ H ₄ CONHNHCSCH ₃	50
			CH ₃ C ₆ H ₄ -C=N-N=C-CH ₃ O	25
(4) NO ₂ C ₆ H ₄ CO (p)	3	40	CH ₃ C ₆ H ₄ CONHNHCSCH ₃	86
	3	80	NO ₂ C ₆ H ₄ -C=N-N=C-CH ₃ O	63
(5) OHC ₆ H ₄ CO (p)	3	80	OHC ₆ H ₄ -C=N-N=C-CH ₃ O	74
(6) CH ₃ OC ₆ H ₄ CO (p)	4	80	CH ₃ OC ₆ H ₄ CONHNHCSCH ₃	45
			CH ₃ OC ₆ H ₄ -C=N-N=C-CH ₃ O	20
(7) NH ₂ C ₆ H ₄ CO (p)	2	80	NH ₂ C ₆ H ₄ -C=N-N=C-CH ₃ O	40
(8) (CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ CO (p)	3	40	(CH ₃) ₂ NC ₆ H ₄ -CONHNHCSCH ₃	80
(9) -CO	3	100	-C=N-N=C-CH ₃ S	23
(10) -CO	3	100	-C=N-N=C-CH ₃ S	47

reaction solvent: (1)–(8) EtOH; (9), (10) N-methylpyrrolidone

実験の部

Ethyl Dithioacetate⁷⁾ (I) Acetonitrile 10 g, ethylmercaptan 15 g の混合物に氷冷下、乾燥塩酸ガス約 9.0 g を導入すると ethyl thioimidoacetate 塩酸塩が生成する。ether を加えて、吸引濾過し、さらに ether にて充分洗滌、KOH を共存させたデシケター中で乾燥する。収得量 17.5 g (65%)。

Ethyl thioimidoacetate 塩酸塩 17.5 g を乾燥ピリジン 100 ml 中に加え、0° に冷却、時々振盪しつつ H₂S ガスを導入する。原料は徐々に溶解し、反応液は橙色になる。約 6 hr 後、15 ml の conc. HCl を含む氷水 250 ml 中に反応液を加え、ether にてくりかえし抽出、抽出液は K₂CO₃ にて乾燥後留去、残留橙赤色油状物を減圧下に分留。bp 56–58° (21 mmHg)。収得量 19.2 g (95%)。

2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazole I の 12.0 g および acetylhydrazine 7.4 g を ethanol 75 ml 中加熱還流する。約 3 hr 後、減圧下に ethanol を留去、残留油状物を減圧下に分留する。bp 80–85° (20 mmHg) に留出する主留分 1.8 g (16%) を得る。冷却により結晶化、mp 62–63° ethanol より再結晶。mp 63°。文献値¹⁾ mp 64°, bp 89° (14 mmHg)。Anal. Calcd. C₄H₆N₂S: C, 42.10; H, 5.30; N, 24.55. Found: C, 42.10; H, 5.28; N, 24.65.

Thioacetylbenzoylhydrazine 2.4 g の I と 2.7 g の benzoylhydrazine とを 50 ml の ethanol 中 3 hr 加熱還流、減圧下濃縮後、冷却すると無色結晶が析出する。稀アセトンより再結晶。mp 105–110°。収量 1.4 g (40%)。Anal. Calcd. C₉H₁₀ON₂S: C, 55.66; H, 5.19; N, 14.43. Found: C, 55.72; H, 5.20; N, 14.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3280 (NH), 1735 (CO), 1640 (CONH)。

7) E. Schmidt, *Ber.*, 47, 2545 (1914).

2-Methyl-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole Thioacetylbenzoylhydrazine 1.5 g を conc. H_2SO_4 8 ml 中に加え、 80° の水浴中、40 min 加温、冷却後、氷水にて稀釈、アンモニヤ水にて中和、析出する結晶を吸引濾過、水洗、乾燥後 ethanol より再結晶、mp $104-105^\circ$ 。収量 1.2 g。なお本品は文献⁵⁾記載の方法により別途合成したものと混融するも融点降下なし。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: C, 61.36; H, 4.54; N, 15.90. Found: C, 61.49; H, 4.52; N, 16.01. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ 269.3 (ϵ 1.44×10^4).

Thioacetyl-(4-methylbenzoyl)hydrazine (II), 2-Methyl-5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazole (III) 2.4 g の I と 3.0 g の *p*-methylbenzoylhydrazine とを ethanol 75 ml 中約 2 hr 加熱還流。冷却により析出する結晶を吸引濾過後、アセトン中加温すると柱状結晶は難溶性で残留するから温時濾別、残留結晶は ethanol より再結晶。mp 172° (decomp.)。収量 1.7 g。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}_2\text{S}$: C, 57.68; H, 5.81; N, 13.46. Found: C, 57.95; H, 5.79; N, 13.65. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3240 (NH), 1660 (CONH). 前記アセトン母液は濃縮冷却すると無色鱗片状結晶が得られる。Acetone より再結晶。mp $103-104^\circ$ 。収量 0.8 g。4-Methylbenzoylhydrazine と無水醋酸とを加熱反応させて得られる 2-methyl-5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazole と混融するも融点降下なし。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2$: N, 16.08. Found: N, 16.19.

2-Methyl-5-(4-methylphenyl)-1,3,4-thiadiazole (IV) 2.0 g の II を 7 ml の conc. H_2SO_4 に室温 (25°) で溶解約 40 min 放置後、氷水にて稀釈、アンモニヤ水にて中和し、析出する結晶を稀 ethanol より再結晶。mp 76° 。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Found: C, 63.35; H, 5.30; N, 14.60. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ : 277.5 (ϵ 1.72×10^4).

2-Methyl-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (V) 2.4 g の I と 3.6 g の 4-nitrobenzoylhydrazine とを 50 ml の ethanol 中約 3 hr 加熱還流。冷却すると無色鱗片状結晶が析出する。Ethanol より再結晶。mp 170° 。収量 1.4 g (63%)。4-Nitrobenzoylhydrazine と無水醋酸とを煮沸反応させて得られる 2-methyl-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole と混融したが融点降下なし。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3$: C, 52.68; H, 3.44; N, 20.48. Found: C, 52.77; H, 3.31; N, 20.38.

2-Methyl-5-(4-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole V の場合と全く同様な条件で I と 4-hydroxybenzoylhydrazine とから得られる。収率 74%。Ethanol より再結晶。mp $235-236^\circ$ 。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$: C, 61.36; H, 4.54; N, 15.90. Found: C, 61.56; H, 4.48; N, 16.08.

Thioacetyl-(4-methoxybenzoyl)hydrazine (VI), 2-Methyl-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole (VII) II および III の場合と全く同様に I と 4-methoxybenzoylhydrazine とから得られる。VI は ethanol から再結晶。mp 174° (decomp.)。収率 45%。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 53.57; H, 5.39; N, 12.50. Found: C, 53.48; H, 5.52; N, 12.37. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3265 (NH), 1645 (CONH). VII は ethanol から再結晶。mp 89° 。収率 20%。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 63.15; H, 5.30; N, 14.73. Found: C, 63.45; H, 5.23; N, 14.89.

2-Methyl-5-(4-methoxyphenyl)-1,3,4-thiadiazole VI を IV の場合と同様 conc. H_2SO_4 と処理することにより得られる。Ethanol より再結晶。mp 114° 。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{S}$: C, 58.25; H, 4.89; N, 13.58. Found: C, 58.49; H, 5.06; N, 13.45. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ : 292.5 (ϵ 2.40×10^4).

2-Methyl-5-(4-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazole V の場合と全く同様に I と 4-aminobenzoylhydrazine とから得られる。Acetone より再結晶。mp 195° 。収率 40%。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ON}_3$: C, 61.70; H, 5.18; N, 23.99. Found: C, 61.58; H, 5.01; N, 24.03.

2-Methyl-5-(4-dimethylaminophenyl)-1,3,4-thiadiazole I および *p*-dimethylaminobenzoylhydrazine 各 1 モル当量を ethanol 中 40° に 2 hr 攪拌。反応させ冷却すると結晶が析出する。Ethanol より再結晶。mp 192° (decomp.)。収率 80%。Thioacetyl-(4-dimethylaminobenzoyl)-hydrazine (VIII). Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}_3\text{S}$: C, 55.68; H, 6.37; N, 17.71. Found: C, 55.83; H, 6.46; N, 17.58. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 1650 (CONH). この VIII を IV の場合と同様 conc. H_2SO_4 と処理することにより thiadiazole が得られる。Ethanol より再結晶。mp 164° 。Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$: C, 60.26; H, 5.98; N, 19.15. Found: C, 60.13; H, 6.02; N, 19.14. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ : 345.0 (ϵ 2.72×10^4).

2-Methyl-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole (VIII) 1.2 g の I と 1.37 g の isonicotinoylhydrazine とを *N*-methylpyrrolidone 60 ml 中 100° に 3 hr 攪拌下に加熱。減圧下濃縮し、水を加えて析出する結晶を濾集、水洗後、水より再結晶。mp 152° 。文献値⁶⁾ mp $155-155.5^\circ$ 。収率 0.4 g (23%)。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$: C, 54.23; H, 3.98; N, 23.72. Found: C, 54.28; H, 4.01; N, 23.70. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ 266.0 (ϵ 1.46×10^4).

2-Methyl-5-(3-pyridyl)-1,3,4-thiadiazole VIII の場合と同様に I と nicotinoylhydrazine とを各 1 mole 当量反応させる。Ethanol より再結晶。mp 128° 。収率 47%。Anal. Calcd. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$: C, 54.23; H, 3.98; N, 23.72. Found: C, 54.35; H, 3.94; N, 23.78. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ : 268.5 (ϵ 1.24×10^4).

謝辞 本研究にあたり、元素分析を担当された、本学元素分析室 奥 晶子氏に深謝します。