2-Dialkylamino-4,4-disubstituted 5(4H)-Thiazolone 類の合成¹⁾

小林昭雄, 梅本 進,^{2a)} 加藤正彦^{2b)}

大日本製薬株式会社中央研究所,^{2a)} 大阪市立大学理学部^{2b)}

Syntheses of 2-Dialkylamino-4,4-disubstituted 5(4H)-Thiazolones¹⁾

AKIO KOBAYASHI, SUSUMU UMEMOTO^{2a)} and MASAHICO KATO^{2b)}

Central Research Laboratory of Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.^{2a)} and

Faculty of Science, Osaka City University^{2b)}

(Received May 20, 1970)

Reaction of 3-benzenesulfonyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (I) with two equimolar amount of piperidine resulted in the formation of 2-piperidino-4,4-diphenyl-5(4H)-thiazolone (II), whose structure was confirmed by its independent synthesis. The formation of II from I was revealed by the isolation of the intermediates. It was also found that the reaction can be used generally for the synthesis of 4,4-disubstituted 2-dialkylamino-5(4H)-thiazolones.

著者らは先に 3-benzenesulfonyl-5,5-diphenylhydantoin をピペリジンで処理すると, 2,2-diphenyl-5-benzenesulfonylhydantoinpiperidine を生成することを報告³⁾した. また前報⁴⁾においては, 3-benzenesulfonyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (I) の合成と共に, I を苛性ソーダあるいはトリエチルアミンで処理すると, thiohydantoin 環が開裂して N-benzenesulfonyl-2-isothiocyanato-2,2-diphenylacetamide のナトリウム塩あるいはトリエチルアミン塩が生成することを報告した. そこで, I をピペリジンで処理すると, hydantoin 誘導体の場合と同様に base がカルボニル炭素を攻撃するのか, あるいは thiohydantoin 誘導体の場合のように thio-lactam のプロトン引き抜きを行なうのか, または新しい異なった反応がおこるのか興味深い. 特に第二の場合には, はじめに生じる isothiocyanate が過剰の 2 級アミンの存在でチオ尿素誘導体にかわるから, これが再閉環をおこす可能性もあるとの予想のもとにこの研究をはじめた.

I をベンゼン中 2 モル当量のピペリジンの存在で 2 時間加熱還流すると, 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin のピペリジン塩 (8%) および benzenesulfonylpiperidide (5%) のほかに, 主生成物としてそれぞれ 80% の収率で, ベンゼンスルホンアミドと mp 119—121° (decomp.) の針状結晶, C₂₀H₂₀ON₂S, (II) を得た. II は IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1720, $\nu_{C=N}$ 1605 (KBr) を示すことから, 2-piperidino-4,4-diphenyl-5(4H)-thiazolone と推定した.

これまでに 4(5H)-thiazolone 類は数多く知られているが, 5(4H)-thiazolone 類の合成の報文は少なく, 特に 2-dialkylamino-4,4-ジ置換 5(4H)-thiazolone 類の報告はみあたらない. 上記 II の構造は, 以下にのべるようにして合成した methyl-2-isothiocyanato-2,2-diphenylacetate から誘導することによって, 実験的に確かめることができた.

5(4H)-Thiazolone 類を第 1, 第 2 アミン類で処理すると加アミン分解がおこって, α -thiocarbonylamino-acetamide 誘導体を得られること⁵⁾が期待される. しかし, II をトルエン中ピペリジンで処理しても原料の回収に終わった. そこで, II をメタノール中大過剰 (2 モル当量) のパラトルエンスルホン酸の存在で 3 時間加熱還流した後, 反応混合物をカラムクロマトグラフィーで分離精製すると, 原料 (II, 回収率 30%) のほかに, mp 134° (decomp.) の結晶, C₂₁H₂₄O₂N₂S (III), mp 65—67° の結晶, C₁₆H₁₃O₂NS (IV) および mp 138—140° (decomp.)

1) 第 2 回「複素環の化学討論会」で発表, 長崎, 1969 年 11 月.

2) Location: a) Ebie-kami-2-cho, Fukushima-ku, Osaka; b) Sugimoto-cho, Sumiyoshi-ku, Osaka.

3) 小林昭雄, 梅本 進, 薬誌, 89, 1549 (1969).

4) 小林昭雄, 梅本 進, 景本 昭, 薬誌, 90, 1372 (1970).

5) G.C. Barret, A.R. Kohokhar, J. Chem. Soc., (c), 1969, 1117.

の結晶, $C_{17}H_{17}O_3NS$ (V) をそれぞれ 5%, 35% および 15% の収率で得た. IV は IR cm^{-1} : $\nu_{N=C=S}$ 2050, $\nu_{C=O}$ 1740, ν_{C-O} 1230 (KBr); NMR ($CDCl_3$) ppm: 3.38 (3H, singlet, O- CH_3) を示すことから, methyl 2-isothiocyanato-2,2-diphenylacetate と推定したが, この化合物をつぎのように別途合成して証明した. すなわち, methyl 2-bromo-2,2-diphenylacetate をジメチルホルムアミド中ロダンカリと加熱すると二種の生成物が得られる⁶⁾ が, その片方の methyl 2-isothiocyanato-2,2-diphenylacetate と IV を赤外線吸収 (IR) スペクトルの比較および混融試験で同定した. IV にピペリジンを作用させるとほぼ定量的に III を与える. III は IR cm^{-1} : ν_{NH} 3400, $\nu_{C=O}$ 1730, ν_{C-O} 1240 (KBr); NMR ($CDCl_3$) ppm: 3.80 (3H, singlet, O- CH_3), 1.69 and 3.83 (10H, broad, ピペリジン環プロトン) 6.70 (1H, broad, NH) を示すから, IV にピペリジンが付加したチオ尿素誘導体であることがわかる. IV を過剰のパラトルエンスルホン酸の存在でメタノール中加熱還流すると, 好収率で V を与える. V は IR cm^{-1} : 3220, $\nu_{C=O}$ 1740, ν_{C-O} 1230 (KBr); NMR ($CDCl_3$) ppm: 3.79 (3H, singlet, COO- CH_3), 3.70 (3H, broad singlet, CSO- CH_3), 8.20 (1H, broad, NH) を示すから, IV にメタノールが付加したメチルチオウレタン誘導体であることがわかる. III を Barret らの方法⁵⁾ でトリフロロ醋酸と処理して閉環させると, 予想通り定量的に II が得られる. これらの関係を Chart 1 に示す.

以上のように, I にピペリジンを作用させた場合も主攻撃点はトリエチルアミンの場合と同じであることがわかったが, 緩和な条件すなわちアセトン中室温で, I に 1 モル当量のピペリジンを反応させた後 *n*-ヘキサンを加えると, 予想通り VI (IR cm^{-1} : $\nu_{N=C=S}$ 2100 (KBr)) と考えられる沈殿が生ずる. このものは単離精製が困難であったので, 粗製のままさらにもう 1 モル当量のピペリジンを反応させると, 好収率で mp 90° (decomp.) の針状結晶, $C_{31}H_{38}O_3N_4S_2$, (VII) を得た. VII は冷時希塩酸で処理すると 1 モルのピペリジンが脱離して, ほぼ

6) R.G.R. Bacon, "Organic Sulfur Compounds," Vol. 1, ed. by H. Kharasch, C.Y. Meyers, Pergamon Press, New York, N.Y., 1961, Chapter 27.

定量的に mp 121—123° (decomp.) の結晶, $C_{26}H_{27}O_3N_3S_2$, (VIII) を与え, 逆に, VIII はピペリジンで処理すると, 再びピペリジン塩を形成してもとの VII に戻る. したがって, VII は isothiocyanate 誘導体 (VI) にピペリジンが付加したチオ尿素誘導体であることが明らかである. VII, VIII はいずれもベンゼン中で加熱還流すると, ベンゼンスルホンアミドを脱離しそれぞれ 60% の収率で II を与える. さらに, 沈殿 (VI) は再結晶するためにアセトン中加熱すると, 不均化反応をおこしほぼ等量の I と VII を与えることがわかった.

すなわち, I から II の生成経路は Chart 2 に示したように I→VI→VII または VIII→II を経過することが明らかである. 以上の反応が, 3-arylsulfonyl-5,5-ジ置換 2-thiohydantoin 類に一般的であるかどうかを検討するために, 前報⁴⁾ で合成した 2-thiohydantoin 誘導体に 2 級アミン類を作用させると Table I に示すような結果を得た. したがって, 本反応は 2-dialkylamino-4,4-ジ置換 5(4*H*)-thiazolone 類の新しい合成反応として用いることが明らかになった.

実験の部

1) 2-Dialkylamino-4,4-disubstituted 5(4*H*)-Thiazolone 類の合成 a) 2-Piperidino-4,4-diphenyl-5(4*H*)-thiazolone (II) の合成—I 8.2 g (0.02 mole) をベンゼン 100 ml に懸濁し, 室温でピペリジン 4 g (0.047 mole) を加え 30 分攪拌後, 2 hr 加熱還流, 冷却後析出したベンゼンスルホンアミド [(80%), mp 152—154° (benzene)] および 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin のピペリジン塩 [(8%), mp 200—201° (decomp.) (EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{23}ON_3S$: C, 67.97; H, 6.56; N, 11.89; S, 9.06. Found: C, 67.68; H, 6.56; N, 11.89; S, 9.16.] を分別. ベンゼン層を 5% NaOH, 水で洗浄, 乾燥, ベンゼンを留去して得た残渣を EtOH から再結晶して 5.4 g (80%) の II を得. 針状結晶, mp 119—121° (decomp.) (EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{20}ON_2S$: C, 71.39; H, 5.99; N, 8.33; S, 9.53. Found: C, 71.33; H, 6.10; N, 8.34; S, 9.58. さらに母液を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない 1% EtOH- $CHCl_3$ で溶出する部分からベンゼンスルホンルピペリジン [(5%), mp 93—94°

TABLE I.

$ \begin{array}{c} \text{R} \diagup \text{C} \text{---} \text{CO} \text{---} \text{N} \text{---} \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R}' \diagdown \text{NH} \text{---} \text{CS} \\ \text{I—Ie} \end{array} + \text{secondary amine} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{R} \diagup \text{C} \text{---} \text{CO} \text{---} \text{S} \\ \text{R}' \diagdown \text{N} \text{=C} \text{---} \text{N} \diagup \\ \text{IIb—IIg} \end{array} $							
No.	R	R'	-N<	Yield	mp (decomp.) (°C)	Recryst. solv.	Formula
IIb	Ph	Ph		40	147—149	EtOH	$C_{19}H_{18}O_2N_2S$
IIc	Ph	Ph		90	86—89	EtOH	$C_{19}H_{20}ON_2S$
IId	Ph	Et		30	78—80	MeOH	$C_{15}H_{18}O_2N_2S$
IIe	Me	Me		67	(bp 112/5 mmHg)		$C_{10}H_{16}ON_2S$
IIf	Et	Et		16	(bp 125/5 mmHg)		$C_{12}H_{20}ON_2S$
IIg				20	156—158	EtOH	$C_{13}H_{20}ON_2S$

Analysis (%)

	Calcd.				Found			
	C	H	N	S	C	H	N	S
IIb	67.44	5.36	8.28	9.46	67.41	5.54	7.98	9.33
IIc	70.34	6.21	8.64	9.88	70.38	6.21	8.69	10.22
IId	62.05	6.25	9.65	11.30	62.09	6.20	9.29	11.06
IIe	56.57	7.60	13.20	15.10	56.74	7.63	13.19	15.03
IIf	59.98	8.39	11.66	13.33	60.11	8.33	11.36	13.40
IIg	61.87	7.99	11.10	12.71	61.99	8.11	10.97	12.79

Ib: R=Ph, R'=Et

Ic: R=Me, R'=Me

Id: R=Et, R'=Et

Ie:

(EtOH). *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{15}O_2NS$: C, 58.65; H, 6.71; N, 6.22; S, 14.21. Found: C, 58.84; H, 6.84; N, 5.92; S, 14.32.] を得.

b) 一般合成法——ジメチル体 (Ic) を除く 2-thiohydantoin 類 (I—Ie) 0.02 mole をベンゼン 100 ml に懸濁し, 2 級アミン類 (モルホリン, ジエチルアミンおよびピペリジン) 0.05 mole を加え上と同様に処理して Table I に示す 5(4*H*)-thiazolone 類を得た. なおジエチル体 (IIf) は粗生成物を減圧蒸留して得た.

c) 2-Piperidiono-4,4-dimethyl-5(4*H*)-thiazolone (IIe) の合成——3-Benzenesulfonyl-5,5-dimethyl-2-thiohydantoin (Ic) 11.4 g (0.04 mole) をベンゼン 100 ml に懸濁, 氷冷下ピペリジン 3.4 g (0.04 mole) を加え同温度 1 hr 攪拌後, 2 hr 加熱還流, 冷却後析出したベンゼンスルホンアミド (80%) を汱別, ベンゼンを留去後, 残渣を減圧蒸留して IIe 5.7 g (67%) を得 (元素分析値は Table I に示した).

2) 2-Piperidino-4,4-diphenyl-5(4*H*)-thiazolone (II) の Methanolysis II 3.4 g (0.01 mole), *p*-TsOH 4.0 g (0.024 mole) を MeOH 50 ml に溶解し, 3 hr 加熱還流, 減圧濃縮, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない, *n*-ヘキサン-ベンゼン (4:1) (60 ml) で溶出した部分を *n*-ヘキサンから再結晶して, 1.0 g (35%) の IV を得. 針状結晶, mp 65—67°. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{13}O_3NS$: C, 67.84; H, 4.63; N, 4.95; S, 11.30. Found: C, 67.78; H, 4.78; N, 4.75; S, 11.17. 引続いて同溶媒 (200 ml) で溶出した部分より原料 (II) の回収 1.0 g (30%), さらに, ベンゼン (300 ml) で溶出した部分を EtOH から再結晶して, 0.5 g (15%) の V を得. 針状結晶, mp 138—140° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{17}O_3NS$: C, 64.75; H, 5.43; N, 4.44; S, 10.15. Found: C, 65.04; H, 5.38; N, 4.38; S, 10.41. 最後に, 10% アセトン-ベンゼン (200 ml) で溶出した部分を MeOH から再結晶して 0.1 g (5%) の III を得. 針状結晶, mp 134° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{24}O_2N_2S$: C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60; S, 8.69. Found: C, 68.25; H, 6.48; N, 7.53; S, 8.48.

3) 2-Piperidino-4,4-diphenyl-5(4*H*)-thiazolone (II) の別途合成 a) Methyl diphenylacetate から IV の合成——Methyl diphenylacetate 2.3 g (0.01 mole) を CCl_4 35 ml に溶解, ヨードランプで照射, 攪拌しながらブロム約 2 g を滴下し, さらに 30 分攪拌後, CCl_4 層をハイポ, 水で洗浄して未反応のブロムを除去, 乾燥, 留去して粗製の methyl α -bromo- α,α -diphenylacetate 3 g ($\approx 100\%$) を得. 精製することなくジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し, KSCN 1.2 g (0.012 mole) を加え 1 hr 加熱還流後, 減圧濃縮, 残渣をベンゼン抽出, 水洗, 乾燥, ベンゼン留去して青緑色の油状物質 (IR cm^{-1} : $\nu_{N=C=S}$ 2100 (oil)) を得, シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行ない, *n*-ヘキサン-ベンゼン (6:4) で溶出する部分を *n*-ヘキサンから再結晶して mp 67—69° の結晶 0.5 g (25%) を得. 本品は上記に得た IV と混融試験および IR スペクトルの比較により同定した [なお IV の異性体 ($-S-C\equiv N$) は単離しなかった].

b) IV から III の生成——IV 570 mg (0.001 mole) を *n*-ヘキサン 10 ml に溶解し室温でピペリジン 1 ml を加えると間もなく白色沈殿を生ずる. これを汱取, *n*-ヘキサンで洗浄すると mp 132—134° (decomp.) の結晶を得. 本品は前記に得た III と混融試験および IR スペクトルの比較により同定した.

c) トリフロロ醋酸の作用による III から II への閉環——III 370 mg (0.001 mole) をトリフロロ醋酸 5 ml に溶解し室温で 1 hr 放置後, 減圧濃縮, 水洗して粗結晶 360 mg を得, 本品は薄層クロマトグラフィー (TLC) において II の標品と同じ *R_f* 値を示す one spot のみを与え, EtOH から再結晶すると mp 119—121° (decomp.) を示し, 標品と混融試験および IR スペクトルの比較から同定した.

4) 3-Benzenesulfonyl-5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (I) から 5(4*H*)-thiazolone 誘導体 (II) への中間体の検討

a) I から VII の生成——I 4.1 g (0.01 mole) をアセトン 40 ml に溶解し, ピペリジン 2 g (0.024 mole) を加え室温で 1 hr 攪拌後, 30° 以下で減圧濃縮, 残渣をアセトン-エーテルから再結晶して 4.9 g (85%) の VII を得. 針状結晶, mp 90° (decomp.). *Anal.* Calcd. $C_{31}H_{35}O_3N_4S_2$: C, 64.33; H, 6.62; N, 9.68; S, 11.08. Found: C, 64.33; H, 7.04; N, 9.08; S, 10.27.

b) VII から VIII の生成——VII 580 mg (0.001 mole) を AcOEt に溶解し室温で *n*-HCl と振とう後, 水洗, 乾燥, AcOEt 留去して残渣 500 mg ($\approx 100\%$) を得, アセトンから再結晶すると mp 121—123° (decomp.) の針状結晶 VIII を得. *Anal.* Calcd. $C_{26}H_{27}O_3N_3S_2$: C, 63.26; H, 5.51; N, 8.52; S, 12.99. Found: C, 63.37; H, 5.55; N, 8.22; S, 12.81.

c) VIII から VII の生成——VIII 500 mg (0.001 mole) を AcOEt 15 ml に溶解しピペリジン少量を加えた後減圧濃縮し, アセトン-エーテルから再結晶して 500 mg (86%) の VII を得.

d) VII あるいは VIII から II の生成——VII 580 mg (0.001 mole) をベンゼン 20 ml に溶解し, 1 hr 加熱還流, 冷却後析出したベンゼンスルホンアミド [mp 152—154°, 130 mg (80%)] を汱別し, ベンゼン層を減圧濃縮すると粗結晶 200 mg (59%) を得 [mp 118—120° (decomp.)]. 本品は II の標品と混融試験および IR スペクトルの比較により同定した. つぎに VIII 500 mg をベンゼン 20 ml に溶解し, 1 hr 加熱還流後, 析出したベンゼンスルホンアミド [mp 150—152°, 120 mg (75%)] を汱別し, ベンゼン層を同様に処理して II の粗結晶 200 mg (59%) を得.

謝辞 本研究にあたり終始御指導戴いた大阪市立大学理学部 目武雄教授, 御鞭撻戴いた大日本製薬中央研究所所長 高松秀二博士, 分析を担当された当所分析センターの諸氏に感謝します.