異項環化合物の研究 (第 6 報¹⁾) 2-Alkylaminobenzothiazole
類および 2-Alkylaminobenzoxazole 類の合成

小倉治夫, 杉本信吾, 志村喜孝
北里大学薬学部²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. VI.¹⁾ Synthesis of 2-Alkylamino-
benzothiazoles and 2-Alkylaminobenzoxazoles

HARUO OGURA, SHINGO SUGIMOTO and KIKO SHIMURA
School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University²⁾

(Received August 30, 1969)

Thirty N-substituted 2-aminobenzothiazoles and 2-aminobenzoxazoles have been synthesized for the purpose of mass measurement. The structure of all the compounds was determined by infrared and mass spectra.

2-Alkylaminobenzothiazole 類および 2-alkylaminobenzoxazole 類のマスペクトルを検討する目的で合成を行ない、¹⁾ 赤外線 (IR) 吸収スペクトル, マスペクトルから各化合物の物性を確認したので報告する。

2-Alkylaminobenzothiazole 類の合成は R.F. Hunter ら,³⁻⁷⁾ L.R. Davidenkov ら,⁸⁾ E. Hoggarth,⁹⁾ I. G. Farbenind,^{10,11)} J.B. Caldwell ら¹²⁾ により報告されている。著者らは Chart 1 に示す経路で合成を行なった。

2-Mercaptobenzothiazole を過剰の塩化スルフルルで処理して 2-chlorobenzothiazole (I) を得、I にトリエチルアミン存在下、モノメチルアミン塩酸塩を作用させて 2-methylaminobenzothiazole (IIa) を得た。この反応は収率が 20% であるため R.F. Hunter⁴⁾ の方法に順じ methylisothiocyanate (IIIa) にアニリンを作用させて *syn*-methylphenylthiourea (IVa) を得、臭素で処理した後、亜硫酸水に懸濁し亜硫酸ガスを通じて脱臭素化を行ない IIa を得た。Ethylisothiocyanate (IIIb) とアニリンから *syn*-ethylphenylthiourea (IVb) を得て、臭素および亜硫酸ガスで処理して 2-ethylaminobenzothiazole (IIb) を得た。さらに phenylisothiocyanate に各種アミン (Va—h) を作用させてチオ尿素 (VIa—h) を得、これを臭素および亜硫酸ガスで処理して 2-alkylaminobenzothiazole (VIIa—h) を得た。2-Mercaptobenzothiazole に過剰のモルホリンを加えて加熱還流することによって 2-morpholinobenzothiazole (VIIi) が得られた。元素分析値, IR, 融点, 親イオンなどを Table I に示した。

2-Alkylaminobenzoxazole 類の合成はあまり行なわれておらず、R.D. Dessai ら¹³⁾ により 2-mercaptobenz-

1) 第 5 報: H. Ogura, S. Sugimoto, T. Itoh, *Org. Mass Spectrometry*, 投稿中

2) Location: Shirogane, Minato-ku, Tokyo.

3) R.F. Hunter, *J. Chem. Soc.*, 1926, 1385.

4) R.F. Hunter, *J. Chem. Soc.*, 1926, 2951.

5) M. R. Chowdhury, R.F. Hunter, *Rec. Trav. Chim.*, 53, 1 (1934); *Chem. Abstr.*, 28, 4731 (1934).

6) M.O. Farooq, R.F. Hunter, S.T.H. Jaffery, *J. Indian Chem. Soc.*, 10, 189 (1933); *Chem. Abstr.*, 28, 4417 (1934).

7) R. F. Hunter, E.R. Parken, E.M. Short, *J. Chem. Soc.*, 1958, 1561.

8) L.R. Davidenkov, B.A. Poraz-koshits, *Z. Obschch. Khim.*, 26, 868 (1956); *Chem. Abstr.*, 50, 14712 (1956).

9) E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.*, 1949, 3311.

10) I.G. Farbenind, A-G. Fr. 773944, Nor. 28, 1934; *Chem. Abstr.*, 29, 2177 (1935).

11) I.G. Farbenind, A-G. Ger. 617188, Aug. 14, 1935; *Chem. Abstr.*, 30, 3441 (1936).

12) J.B. Caldwell, B. Milligan, J.M. Swan, *J. Chem. Soc.*, 1963, 2097.

13) R.D. Dessai, R.F. Hunter, A.R.K. Khalidi, *J. Chem. Soc.*, 1934, 1186.

Chart 1

Chart 2

oxazole とモノメチルアミンから 2-methylaminobenzoxazole (IXa) がガム状物質として得られ、その後ら J.A. VanAllan ら¹⁴⁾ によって mp 109° の結晶として得られた。さらに E. Hoggarth⁹⁾ により 2-isopropylaminobenzoxazole (IXd) が報告されている。2-Alkylaminobenzoxazole 類の合成経路を Chart 2 に示した。2-Mercaptobenzoxazole に過剰の塩化スルフルを作用させて 2-chlorobenzoxazole (VIII) を得、VIII にトリエ

14) J.A. VanAllan, G.A. Reynolds, *J. Heterocyclic Chem.*, 5, 471 (1968).

TABLE I. 2-Alkylaminobenzothiazoles

mp (°C)	Y(%)	Formula	Analysis (%)						M ⁺	IR cm ⁻¹ KBr			
			Calcd.			Found							
			C	H	N	C	H	N					
II a	138 ^{a)}	85	C ₈ H ₈ N ₂ S	58.51	4.91	17.06	58.60	4.97	17.11	164	1604	1566	1440 ^{c)}
II b	92—93 ^{b)}	80	C ₉ H ₁₀ N ₂ S	60.64	5.65	15.72	60.72	5.68	15.74	178	1605	1565	1440 ^{c)}
VIa	73—74 ^{c)}	90	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ S	62.46	6.29	14.57	62.51	6.05	14.60	192	1610	1550	1440 ^{c)}
VIb	85—88 ^{d)}	88	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ S	62.46	6.29	14.57	62.68	6.25	14.65	192	1610	1550	1445 ^{c)}
VIc	85—86 ^{e)}	65	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	64.04	6.84	13.58	64.08	6.72	13.29	206	1610	1569	1435 ^{c)}
VI d	71—72	70	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	64.04	6.84	13.58	63.79	6.70	13.37	206	1610	1570	1440 ^{c)}
VI e	101—103 ^{f)}	70	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ S	64.04	6.84	13.58	64.20	6.72	13.68	206	1615	1570	1440 ^{c)}
VI f	103.5—104.5 ^{g)}	85	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ S	67.20	6.94	12.06	67.05	7.06	11.94	232	1590	1550	1448 ^{c)}
VI g	162—163 ^{h)}	95	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ S	69.97	5.03	11.66	70.13	5.13	11.68	240	1610	1570	1440 ^{c)}
VI h	60—62 ⁱ⁾	72	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ S	66.62	7.74	11.95	66.47	7.48	11.89	234	1615	1570	1450 ^{c)}
VI i	118—120	65	C ₁₁ H ₁₂ ON ₂ S	59.97	5.49	12.74	59.75	5.48	12.98	220	1590	1560	1440 ^{c)}

a) 138, 3, 5, 10) 139—140¹²⁾ b) 87—88, 4) 93—94⁶⁾ c) 68⁴⁾ d) 95⁹⁾ e) 87⁴⁾ f) 103—104⁴⁾ g) 103—104²⁾
h) 160—161⁹⁾ i) 57, 4) 67—68⁹⁾

TABLE II. 2-Alkylaminobenzoxazoles

	mp°(C)	Y(%)	Formula	Analysis (%)						M ⁺	IR cm ⁻¹ KBr		
				Calcd.			Found						
				C	H	N	C	H	N				
Ka	108—109.5 ^{a)}	72	C ₈ H ₈ ON ₂	64.85	5.44	18.91	64.80	5.49	18.89	148	1660 1245	1570 1105	1450 ^{c)}
Kb	81—84	70	C ₉ H ₁₀ ON ₂	66.65	6.22	17.27	66.56	6.15	17.40	162	1690 1243	1580 1100	1455 ^{c)}
Kc	100—101	80	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂	68.15	6.86	15.90	68.23	6.94	15.82	176	1685 1245	1585 1100	1460 ^{c)}
Kd	73—75 ^{b)}	82	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂	68.16	6.86	15.90	67.95	6.86	15.89	176	1650 1240	1590 1100	1455 ^{c)}
Ke	89—91	65	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂	65.45	7.42	14.73	69.21	7.15	14.84	190	1690 1240	1580 1100	1455 ^{c)}
Kf	58	68	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂	69.45	7.42	14.73	69.16	7.19	14.62	190	1630 1235	1570 1110	1445 ^{c)}
Kg	73.5—74.5	55	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂	69.45	7.42	14.73	69.50	7.54	14.54	190	1650 1240	1585 1105	1445 ^{c)}
Kh	97—99	52	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂	69.45	7.42	14.73	69.66	7.69	14.85	190	1650 1240	1560 1100	1445 ^{c)}
Ki	111—112	78	C ₁₃ H ₁₆ ON ₂	72.19	7.46	12.95	72.44	7.43	13.10	216	1660 1235	1585 1115	1460 ^{c)}
Kj	73—74	67	C ₁₃ H ₁₈ ON ₂	71.53	8.31	12.83	71.54	8.21	12.73	218	1665 1240	1580 1110	1455 ^{c)}
Kk	113—115	85	C ₁₄ H ₁₈ ON ₂	74.98	5.39	12.49	75.21	5.41	12.52	224	1665 1245	1585 1110	1460 ^{c)}
Kl	92—93	52	C ₉ H ₁₀ ON ₂	66.65	6.21	17.27	66.76	6.20	17.50	162	1650 1230	1580 1102	1460 ^{c)}
Km	110—115/3mm ^{c)}	48	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂	69.45	7.42	14.73	69.21	7.28	14.50	190	1640 1248	1583 1105 ^{d)}	1452 ^{c)}
Kn	72—73	85	C ₁₂ H ₁₄ ON ₂	71.26	6.98	13.85	70.99	6.89	14.00	202	1625 1240	1575 1100	1450 ^{c)}
Ko	95—96	65	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ N ₂	64.69	5.92	13.72	64.79	5.85	13.73	204	1640 1225	1560 1135	1430 ^{c)}

a) 109¹³⁾ b) 78—79⁹⁾ c) boiling point d) film

チルアミン存在下各種アミンを反応させて 2-alkylaminobenzoxazole (IXa—n) を得た。さらに 2-mercaptobenzoxazole に過剰のモルホリンを作用して 2-morphorinobenzoxazole (IXo) を得た。元素分析値, IR, 融点, 親イオンなどを Table II に示した。

実 験 の 部¹⁵⁾

2-Chlorobenzothiazole (I), 2-Chlorobenzoxazole (VIII) 2-Mercaptobenzothiazole または 2-mercaptobenzoxazole 25 g をベンゼン 100 ml に懸濁し, 塩化スルフリルの大過剰を滴下して加え, 3—4 時間還流, 冷却後, 氷水中に注ぎ, ベンゼン層を取り, 重曹水で洗浄, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ベンゼン留去, 残留物を減圧蒸留で精製した。I; 95—97°/24 mmHg (収率, 55%), VIII; 53—54°/2 mmHg (収率, 60%)。

2-Methylaminobenzothiazole (IIa) a) I 3.4 g とモノメチルアミン塩酸塩 1.5 g を封管中に入れ, 塩化メチレン 20 ml とトリエチルアミン 3 ml を加え, 水浴上で 5 時間加熱, 冷却後水を加えて塩化メチレンで抽出し塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 塩化メチレン留去, 残留物を *n*-ヘキサンで再結晶した。

b) Methylisothiocyanate (IIIa) 5 g を EtOH 20 ml に溶解し, アニリン 7 g を加え, 水浴上で 3 時間加熱, 冷却後溶媒を留去し, 残渣を EtOH から再結晶すると *syn*-methylphenylthiourea (IVa) が得られた。IVa 1 g を CHCl₃ 10 ml に溶解し臭素 2 g を加える。発熱が終ってから, 5 分間加熱し冷却後溶媒を留去, 残渣に亜硫酸水溶液 50 ml を加えて亜硫酸ガスを通じた。3 時間亜硫酸ガスを通じた後, 28% アンモニア水を冷却しながら加えアルカリ性としてからエーテルで抽出, エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し, エーテルを留去, 残渣を EtOH で結晶化し, *n*-ヘキサンで再結晶した。

2-Ethylaminobenzothiazole (IIb), VIIa—h IIa b) の方法に順じて合成した。

2-Morphorinobenzothiazole (VIIi), 2-Morphorinobenzoxazole (IXo) 2-Mercaptobenzothiazole または 2-mercaptobenzoxazole 6 g にモルホリン 15 ml を加え, 油浴上で 2 時間還流, 冷却後モルホリンを留去し残渣を EtOH で再結晶した。

2-Alkylaminobenzoxazole (IXa—n) 2-Chlorobenzoxazole (VIII) 0.04 mole に各種アミン 0.05 mole を加え良く混合した後, トリエチルアミン 2 ml を加え, 発熱が終ってから水浴上で 70° に 2 時間加温, 冷却後水と塩化メチレンを加え, 塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 塩化メチレンを留去し残留物を *n*-ヘキサンから再結晶した。

15) 温度は補正していない。赤外線吸収スペクトルは島津 IRG-1 を用い, マススペクトルは Japan Electron Optics JMS-OIS スペクトロメーターで測定した。