薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (8) 1019—1027 (1978)

UDC 547.789.6.057.09 : 615.276.011.5.015.11

Benzothiazoline 誘導体に関する研究 (第 2 報¹⁾) 2 位および 3 位に置換基を有する Benzothiazoline 誘導体の合成²⁾

堀 幹夫, 片岡 貞, 清水 洋, 今井 豊,^{3a)} 藤村 一^{3b)}
岐阜薬科大学,^{3a)} 岐阜大学医学部^{3b)}

Studies on Benzothiazoline Derivatives. II.¹⁾ Syntheses of Benzothiazoline Derivatives possessing Substituent Groups at 2- and 3-Positions²⁾

MIKIO HORI, TADASHI KATAOKA, HIROSHI SHIMIZU, YUTAKA IMAI,^{3a)}
and HAJIME FUJIMURA^{3b)}

Gifu College of Pharmacy^{3a)} and School of Medicine, Gifu University^{3b)}

(Received January 9, 1978)

A general method has been established for useful synthesis of benzothiazoline derivatives possessing various functional groups. Reduction of benzothiazolium salts with sodium borohydride in pyridine and reaction of these salts with Grignard agents were examined and many 2,3-disubstituted and 2,2,3-trisubstituted benzothiazoline derivatives were synthesized. Among the benzothiazoline derivatives so obtained, some analgesic and antiinflammatory activities were found in 3-methyl-2-phenyl- and 2,3-dimethyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetic acids.

Keywords—2,3-disubstituted benzothiazoline; 2,2,3-trisubstituted benzothiazoline; NaBH₄ reduction; Grignard reaction; analgesic activity; antiinflammatory effect

Benzothiazoline 類は, その構造から推測できるとく, 合成ならびに薬理面においても興味ある研究課題である. 既に著者らは, 有用な benzothiazoline 類の合成法として, benzothiazolium salt の還元反応ならびに Grignard 試薬との反応を検討するとともに, それらの反応過程で起った酸化開環反応についても考察を加えた. なお, 同様な Grignard 反応を利用した 2-substituted 3-methylbenzothiazoline 類の合成は, 時を同じくして Akiba らによっても速報された.⁴⁾ 従って本報告では, 上記の benzothiazoline 合成法の確立を目的として, benzothiazoline 類の反応性の研究⁵⁾ に必要な 2,3-disubstituted ならびに 2,2,3-trisubstituted benzothiazoline 誘導体群の合成について検討を加えた. 併せて, 上記知見を応用して合成した 3-methyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetic acid (IIIc) および 3,α-dimethyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetic acid (IIId), ならびに 2,3-dimethyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetic acid (IX) の薬理作用を, 強い抗炎症作用と鎮痛作用を具有する 2-phenyl-5-benzothiazoleacetic acid (Ic)⁶⁾ と比較して得た知見について報告する.

2,3-Disubstituted Benzothiazoline 誘導体 (IIIa—i) の合成

i) Benzothiazole 類 (Ia—i) の合成 出発原料である benzothiazole 類の中, 既知化合物の 5-chloro-2-phenylbenzothiazole (Ia),⁷⁾ Ic, 2-phenyl-5-benzothiazolepropionic acid (Id),⁸⁾ 2-(*m*-methoxyphenyl)—(Ig),⁹⁾ および

1) 第 1 報: 堀 幹夫, 片岡 貞, 清水 洋, 今井 豊, 藤村 一, 薬誌, 95, 634 (1975).

2) 本報告の一部は日本薬学会第 93 年々会で発表, 東京 1973 年 4 月.

3) Location: a) 5-6-1, Mitahora-Higashi, Gifu, 502, Japan; b) 40, Tsukasa-machi, Gifu, 500, Japan.

4) K. Akiba, Y. Ohara, M. Hisaoka, N. Inamoto, *Heterocycles*, 3, 567 (1975).

5) M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, Y. Imai, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 25, 1482 (1977); *Idem*, *Heterocycles*, 9, (10) in press (1978).

6) J. Wada, T. Suzuki, M. Iwasaki, H. Miyamatsu, S. Ueno, M. Shimizu, *J. Med. Chem.*, 16, 930 (1973).

7) H.P. Lankelma, A.E. Knauf, *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 309 (1931).

8) H. Miyamatsu, S. Ueno, M. Shimizu, J. Hosono, M. Tomari, K. Seida, T. Suzuki, J. Wada, *J. Med. Chem.*, 17, 491 (1974).

9) F.S. Babichev, L.A. Kirpianova, T.A. Pasheuskaya, *Ukr. Khim. Zh.*, 32, 706 (1966).

Chart 1

Chart 2

2-(*p*-methoxyphenyl)benzothiazole (Ih)¹⁰⁾ は文献記載の方法で得。また新化合物, methyl 2-phenylbenzothiazole-5-acetate (Ib) は, Ic と MeOH を濃硫酸存在下に縮合して合成。更に, 2-(*m*-chlorophenyl)-(If) および 2-(*o*-bromophenyl)benzothiazole (Ii) は文献の方法に準じて Chart 1 のごとく合成した。すなわち, a) *m*-chlorobenzoyl chloride を bis(*o*-aminophenyl) disulfide¹¹⁾ と反応させて bis[*o*-(*m*-chlorobenzoylamino)phenyl] disulfide を合成, ついで希塩酸-錫の還元反応に付すか, あるいは, b) zinc bis(*o*-aminobenzenethiolate)¹²⁾ と *m*-chlorobenzoyl chloride との反応で If を合成。同様にして b) 法を用いて好収率で Ii を得。

ii) **Benzothiazolium Salt 類 (IIa-i) の合成** 2-Arylbenzothiazole 類 (Ia-d, If-i) に過剰の methyl iodide を封管中, 100—120° で反応させ, 2-aryl-3-methylbenzothiazolium iodide 類 (IIa-d, IIIf-i) を得た。しかしながら, alkyl halide が methyl iodide より嵩高い ethyl bromide や propyl iodide を用いる場合は, 反応が進行せず, 原料回収であった。また, 溶媒にジメチルホルムアミド (DMF) を用い, 150—160° で封管反応させると, 2-phenylbenzothiazole hydrohalide を与えた。従って, 2-phenyl-あるいは 2-benzyl-3-substituted benzothiazoline, ならびに 2,3-disubstituted benzothiazoline 類の合成には, 後述する Chart 3 の方法を計画した。なお, benzothiazole (Ie) は油浴中, 190—195° で 2-dimethylaminoethyl bromide hydrobromide と反応し, 3-(2-dimethylaminoethyl)-benzothiazolium bromide hydrobromide (IIe) を生成した。

iii) **2,3-Disubstituted Benzothiazoline 誘導体 (IIIa-i) の合成** Benzothiazolium salt 類 (IIa-i) の還元反応は, 窒素気流下, ピリジン中で NaBH₄ を用いる方法が好結果を示し, 5-chloro-3-methyl-2-phenylbenzothiazoline (IIIa), methyl 3-methyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetate (IIIb), IIIf, IIId, 3-(2-dimethylaminoethyl)benzothiazoline (IIIe), 2-(*m*-chlorophenyl)-3-methyl-(IIIf), 2-(*m*-methoxyphenyl)-3-methyl-(IIIG), 2-(*p*-methoxyphenyl)-3-methyl-(IIH) および 2-(*o*-bromophenyl)-3-methylbenzothiazoline (IIIi) を合成, 再結晶または蒸留によって精製した。なお, 上記の反応の他, IIIC は IIIB を窒素気流下, ジメチルスルホキシド

10) B. Prescott, J.M. Webb, *Antibiot. Chemotherapy*, **8**, 33, (1958).

11) M.T. Bogert, F.D. Snell, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 1308 (1924).

TABLE I. Yields and Elemental Analyses of IIa—i

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	X	mp(°C) (dec.)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
								Calcd. (Found)	C	H
IIa	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	I	257—258	82.6	C ₁₄ H ₁₁ ClINS	43.37 (43.21)	2.86 (2.86)	3.61 (3.43)
b	CH ₂ CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	I	222—224	84.0	C ₁₇ H ₁₆ INO ₂ S	48.00 (48.24)	3.79 (3.82)	3.30 (3.14)
c	CH ₂ CO ₂ H	C ₆ H ₅	CH ₃	I	223—225	89.1	C ₁₆ H ₁₄ INO ₂ S	46.72 (46.98)	3.43 (3.52)	3.41 (3.56)
d	CH(CH ₃)CO ₂ H	C ₆ H ₅	CH ₃	I	211—212	85.3	C ₁₇ H ₁₆ INO ₂ S	48.01 (47.92)	3.79 (3.73)	3.29 (3.27)
e	H	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ ·HBr	Br	231—232	60.0	C ₁₁ H ₁₆ Br ₂ N ₂ S	35.88 (35.94)	4.38 (4.49)	7.61 (7.68)
f	H	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	I	210—211	80.0	C ₁₄ H ₁₁ ClINS	43.37 (43.07)	2.86 (2.88)	3.61 (3.46)
g	H	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	I	191—192	76.7	C ₁₅ H ₁₄ INOS	47.00 (46.93)	3.68 (3.83)	3.66 (3.39)
h	H	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	I	209—210	81.0	C ₁₅ H ₁₄ INOS	47.00 (47.01)	3.68 (3.68)	3.66 (3.40)
i	H	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	CH ₃	I	219—220	87.6	C ₁₄ H ₁₁ BrINS	38.91 (39.16)	2.57 (2.65)	3.24 (3.12)

TABLE II. NMR Spectral Data of IIa—i (δ : ppm in DMSO-*d*₆)

Compd. No.	N-CH ₃	Aromatic and other protons
IIa	4.28	7.7—8.8 (8H, m, Ar-H)
b	4.25	3.70 (3H, s, OCH ₃), 4.10 (2H, s, CH ₂), 7.5—8.7 (8H, m, Ar-H)
c	4.25	4.00 (2H, s, CH ₂), 7.7—8.65 (8H, m, Ar-H)
d	4.25	1.57 (3H, d, <i>J</i> =7.5 Hz, CCH ₃), 4.00 (1H, q, <i>J</i> =7.5 Hz, CH), 7.7—8.6 (8H, m, Ar-H)
e	—	3.00 (6H, s, NCH ₃), 3.87 (2H, t, <i>J</i> =6.75 Hz, CH ₂), 5.41 (2H, t, <i>J</i> =6.75 Hz, CH ₂), 7.85—8.75 (4H, m, Ar-H), 10.99 (1H, s, C ₂ -H)
f	4.26	7.85—8.8 (8H, m, Ar-H)
g	4.29	3.94 (3H, s, OCH ₃), 7.3—8.8 (8H, m, Ar-H)
h	4.28	3.96 (3H, s, OCH ₃), 7.25—8.7 (8H, m, Ar-H)
i	4.22	7.8—8.9 (8H, m, Ar-H)

(DMSO) 中 KOH で加水分解しても、収率 77.5 % で生成した。Benzothiazolium salt 類 (IIa—i) ならびに benzothiazoline 類 (IIIa—i) の融点、収率、元素分析値および NMR スペクトルデータは、Table I—IV に一括記載した。

2,3-Disubstituted Benzothiazoline 類 (IIIg, IIIi, Va—f) および 2,2,3-Trisubstituted Benzothiazoline 誘導体 (VIIIa—d, IX) の合成

つぎに、2 位に phenyl 基あるいは benzyl 基を有し、3 位に ethyl 基あるいは methyl 基を有する benzothiazoline 類の一般合成法を Chart 3 に示す。前述のごとく、benzothiazoline 類の 2 位に phenyl 基の存在する場合、methyl 基より高級な alkyl halide は反応しないため、まず 2 位に置換基のない 3-methyl- (IV)¹²⁾ あるいは 3-ethylbenzothiazolium salt (IVb) を合成し、ついで Grignard 試薬と反応させて、2-phenyl- (Va),¹⁾ 2-benzyl-3-methylbenzothiazoline (Vb), 2,3-dimethyl- (Vc),¹³⁾ 2-phenyl- (Vd), 2-benzyl-3-ethylbenzothiazoline (Ve) お

12) A.I. Kiprianov, Z.N. Pasenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **19**, 1515 (1949).

13) J. Metzger, H. Lavive, E.V. Vincent, R. Dannilauler, *J. Chim. Phys.*, **60**, 944 (1963).

TABLE III. Yields and Elemental Analyses of IIIa—i

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
IIIa	Cl	C ₆ H ₅	CH ₃	120	90	C ₁₄ H ₁₂ ClNS	64.23 (63.96)	4.62 4.82	5.35 5.22
b	CH ₂ CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	87	70	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S	68.19 (67.90)	5.72 5.67	4.68 4.53
c	CH ₂ CO ₂ H	C ₆ H ₅	CH ₃	128	85	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ S	67.28 (67.35)	5.31 5.27	4.93 4.66
d	CH(CH ₃)CO ₂ H	C ₆ H ₅	CH ₃	128	73	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂ S	68.21 (68.03)	5.73 5.68	4.68 4.54
e	H	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	84	85	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ S	63.44 (63.33)	7.74 7.55	13.45 13.32
f	H	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₃	92	75	C ₁₄ H ₁₂ ClNS	64.23 (64.13)	4.62 4.62	5.35 5.41
g	H	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	^{a)}	74	C ₁₄ H ₁₂ NOS		^{a)}	
h	H	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	110	75	C ₁₄ H ₁₂ NOS	70.02 (70.20)	5.88 5.94	5.44 5.54
i	H	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	CH ₃	95	89	C ₁₄ H ₁₂ BrNS	54.91 (55.04)	3.95 4.01	4.58 4.36

^{a)} Compound IIIg was a colorless oil, bp 138–140° (1 mmHg). This compound was not analyzed because it readily decomposed in the air (see Lit. 1)).

TABLE IV. NMR Spectral Data of IIIa—i

Compd. No.	Solvent	N-CH ₃	C ₂ -H	Aromatic and other protons
IIIa	CDCl ₃	2.65	6.07	6.3—7.8 (8H, m, Ar-H)
b	DMSO- <i>d</i> ₆	2.66	6.05	3.57 (2H, s, CH ₂), 3.74 (3H, s, OCH ₃), 6.3—7.75 (8H, m, Ar-H)
c	DMSO- <i>d</i> ₆	2.62	6.15	3.50 (2H, s, CH ₂), 6.4—7.7 (8H, m, Ar-H)
d	DMSO- <i>d</i> ₆	2.65	6.05	1.55 (3H, d, <i>J</i> =6 Hz, CCH ₃), 3.70 (1H, q, <i>J</i> =6 Hz, CH), 6.3—8.0 (8H, m, Ar-H)
e	CDCl ₃	—	4.72 ^{a)}	2.63 (6H, s, NCH ₃), 2.66 (2H, t, <i>J</i> =6.75 Hz, CH ₂), 3.20 (2H, t, <i>J</i> =6.75 Hz, CH ₂), 6.3—7.0 (4H, m, Ar-H)
f	CDCl ₃	2.67	5.95	6.35—7.7 (8H, m, Ar-H)
g	CDCl ₃	2.64	5.95	3.80 (3H, s, OCH ₃), 6.3—7.5 (8H, m, Ar-H)
h	CDCl ₃	2.64	5.99	3.85 (3H, s, OCH ₃), 6.3—7.65 (8H, m, Ar-H)
i	CF ₃ CO ₂ H	3.52	6.90	7.3—8.0 (8H, m, Ar-H)

^{a)} This value shows an absorption band of CH₂ at 2-position.

Chart 3

よび 2,3-diethylbenzothiazoline (Vf) を合成した。なお, Chart 2 で合成した IIIg, IIIi は, 本法でも好収率に生成する。これらの 2 位に水素原子を有する benzothiazoline 類を hydride-abstraction reagent である trityl hexachloroantimonate またはヨウ素で処理し, 対応する 2,3-disubstituted benzothiazolium salt 類 (VIa—h) を合成し, 再度 VI に Grignard 試薬を作用させて, 3-methyl-2,2-diphenyl-(VIIa),¹⁾ 2-benzyl-3-methyl-2-phenyl-(VIIb), 2,3-dimethyl-2-phenyl-(VIIc)¹⁴⁾ および 3-ethyl-2,2-diphenylbenzothiazoline (VIId) を合成した。Chart 3 に示した化合物の融点, 収率, 元素分析値および NMR スペクトルデータは Table V—IX に一括記載した。

TABLE V. Yields and Elemental Analyses of IIIg, i and Va—f

Compd. No.	R ¹	R ²	bp (°C mmHg)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
IIIg	CH ₃	<i>m</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	140—142(1)	82	<i>b</i>)			
i	CH ₃	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	95 ^{a)}	70	<i>b</i>)			
Va	CH ₃	C ₆ H ₅	113.5 ^{a)}	70	<i>b</i>)			
b	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	119—120(0.5)	90	C ₁₅ H ₁₅ NS	74.64 (74.24)	6.26 (6.27)	5.80 (5.87)
c	CH ₃	CH ₃	120—121(10)	50	<i>b</i>)			
d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	137—140(0.5)	91.8	C ₁₅ H ₁₅ NS	74.64 (74.35)	6.26 (6.18)	5.80 (5.63)
e	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	128—130(0.5)	96	C ₁₆ H ₁₇ NS	75.24 (75.59)	6.71 (6.58)	5.48 (5.58)
f	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	68—70(0.5)	87	C ₁₁ H ₁₅ NS	68.34 (68.15)	7.82 (7.76)	7.25 (7.03)

a) mp (°C).

b) These compounds were identified by the comparison of IR and NMR spectra with those of the authentic samples, respectively.

TABLE VI. Yields and Elemental Analyses of VIa—h

Compd. No.	R ¹	R ²	X	mp (°C) (dec.)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
VIa	CH ₃	C ₆ H ₅	I	217—218	93.0	<i>a</i>)			
b	CH ₃	C ₆ H ₅	SbCl ₆	173—176	87.5	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₆ NSSb	29.98 (29.64)	2.16 (2.04)	2.50 (2.35)
c	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	SbCl ₆	208—209	75.0	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₆ NSSb	31.34 (31.02)	2.45 (2.19)	2.44 (2.31)
d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	I	202—204	34.1	C ₁₅ H ₁₄ INS	49.05 (49.08)	3.85 (3.70)	3.82 (3.86)
e	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	SbCl ₆	155—158	49.5	C ₁₅ H ₁₄ Cl ₆ NSSb	31.34 (31.07)	2.45 (2.18)	2.44 (2.36)
f	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	SbCl ₆	192—194	68.0	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₆ NSSb	32.64 (32.23)	2.74 (2.56)	2.37 (2.33)
g	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	I	196—198	73.4	C ₁₁ H ₁₄ INS	41.38 (41.27)	4.42 (4.44)	4.39 (4.14)
h	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	SbCl ₆	141—142.5	87.3	C ₁₁ H ₁₄ Cl ₆ NSSb	25.08 (25.03)	2.68 (2.64)	2.66 (2.81)

a) See Lit. 1).

14) A.I. Kiprianov, V.A. Portnyagina, *Zh. Obshch. Khim.*, **25**, 2257 (1955).

TABLE VII. NMR Spectral Data of VIb—h

Compd. No.	Chemical shifts δ : ppm in DMSO- d_6 ^{a)}
VIb	4.29 (3H, s, NCH ₃), 7.7—8.75 (9H, m, Ar-H)
c	4.38 (3H, s, CH ₃), 5.00 (2H, s, CH ₂), 7.35—8.6 (9H, m, Ar-H)
d	1.56 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 4.73 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH ₂), 7.55—8.8 (9H, m, Ar-H)
e	1.55 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 4.75 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH ₂), 7.7—8.8 (9H, m, Ar-H)
f	1.52 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 4.90 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH ₂ CH ₃), 4.94 (2H, s, CH ₂ C ₆ H ₅), 7.3—8.6 (9H, m, Ar-H)
g	1.54 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 1.56 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 3.61 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CCH ₂), 4.81 (2H, q, $J=7.5$ Hz, NCH ₂), 7.6—8.8 (4H, m, Ar-H)
h	1.54 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 1.56 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 3.61 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CCH ₂), 4.81 (2H, q, $J=7.5$ Hz, NCH ₂), 7.8—8.85 (4H, m, Ar-H)

a) The NMR spectra of these iodides (VIa, d, g) showed the same absorption patterns as those of the corresponding hexachloroantimonates (VIb, e, h), respectively. The IR spectra of the iodides (VIa, d, g) were very similar in the range of 4000—650 cm⁻¹ to those of the hexachloroantimonates (VIb, e, h), respectively.

TABLE VIII. Yields and Elemental Analyses of VIIa—d

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)		
							C	H	N
VIIa	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	135	47.3	b)			
b	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	101	86.7	C ₂₁ H ₁₉ NS	79.45 (79.20)	6.03 5.96	4.42 4.42
c	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	63 ^{c)}	77.8	C ₁₅ H ₁₅ NS	74.64 (74.53)	6.26 6.21	5.80 5.71
d	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	134 (5) ^{a)}	80.0	C ₂₁ H ₁₉ NS	79.47 (79.65)	6.03 6.07	4.41 4.53

a) bp (°C mmHg). b) See Lit. 1). c) See Lit. 14): mp 68°, yield 50%.

TABLE IX. NMR Spectral Data of Vb—f and VIIb—d

Compd. No.	Chemical shifts δ : ppm in CDCl ₃
Vb	2.86 (3H, s, CH ₃), 3.17 (2H, m, CH ₂), 5.21 (1H, d, d, $J=8.25, 5.2$ Hz), 6.25—7.45 (9H, m, Ar-H)
c	1.60 (3H, d, $J=6.0$ Hz, CCH ₃), 2.80 (3H, s, NCH ₃), 5.09 (1H, q, $J=6.0$ Hz, CH), 6.25—7.2 (4H, m, Ar-H)
d	1.06 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 3.16 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH ₂), 6.27 (1H, s, CH), 6.3—7.7 (9H, m, Ar-H)
e	1.16 (3H, s, CH ₃), 2.80—3.60 (4H, m, NCH ₂ and CCH ₂), 5.32 (1H, d, d, $J=9.0, 5.2$ Hz), 6.35—7.85 (9H, m, Ar-H)
f	1.00 (3H, t, $J=6.75$ Hz, CCH ₂ CH ₃), 1.18 (3H, $J=6.75$ Hz, NCH ₂ CH ₃), 1.88 (2H, m, CCH ₂), 3.25 and 3.29 (2H, q, NCH ₂), 5.16 (1H, d, d, $J=6.75, 5.2$ Hz), 6.25—7.2 (4H, m, Ar-H)
VIIb	2.74 (3H, s, NCH ₃), 3.66 (2H, s, CH ₂), 6.25—7.8 (14H, m, Ar-H)
c	1.99 (3H, s, CCH ₃), 2.59 (3H, s, NCH ₃), 6.25—7.85 (9H, m, Ar-H)
d	0.62 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH ₃), 3.28 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH ₂), 6.3—7.7 (14H, m, Ar-H)

Chart 4

2 位に水素原子を有する 2,3-disubstituted benzothiazoline 類は空气中、特に溶媒中で速かに自動酸化され、酸化開環体へ移行するが、2,2,3-trisubstituted benzothiazoline 類にはこの様な挙動は認められない。Chart 4 に示すごとく、IIIb は空气中の酸素あるいは benzoyl peroxide で bis[4-(methoxycarbonylmethyl)-2-(N-benzoyl-N-methylamino)phenyl] disulfide (VIII) に変化するが、IIc と methylmagnesium iodide から合成した IX はこの様な酸化に対して安定である。

Benzothiazoline 誘導体の鎮痛ならびに抗炎症作用

本報告で合成した化合物の鎮痛作用は酢酸 stretching 法¹⁵⁾ ならびに Haffner 法¹⁶⁾ によって、また抗炎症作

TABLE X. Analgesic Effects of Benzothiazoline Derivatives in Mice (1 group=10 mice)

Compounds	ED ₅₀ (95% C. L.) mg/kg	
	AcOH stretching method (<i>p.o.</i>)	Haffner method (<i>i.p.</i>) with morphine 2.5 mg/kg <i>s.c.</i>
IIIc	200 : 50%	100 : 40%
III d	200 : 20%	100 : 50%
IX	200 : 50%	100 : 50%
Ic	64 (44—83)	52 (36—75)
Aminopyrine	62 (51—75)	33 (23—48)

TABLE XI. Inhibitory Effects of Benzothiazoline Derivatives on the Swelling of Rat Hind Paw induced by Carrageenin (1%, 0.1 ml)

Compounds	% inhibition of edema at 4 hr (100 mg/kg <i>p.o.</i>)
IIIc	5.5 ^{a)}
IX	14.3
Ic	31.4
Phenylbutazone	38.8

^{a)} Not significance ($p < 0.05$).

15) R. Koster, M. Anderson, E.J. Debbier, *Federation Proc.*, **22**, 248 (1963).

16) 藤村 一, 中嶋健一, 京大化研報告, **25**, 36 (1951).

用は carrageenin 浮腫法¹⁷⁾ によって抑制率を求め、それぞれ aminopyrine など、または phenylbutazone などと比較した。その結果、Table X から明らかなごとく、鎮痛作用では、合成した化合物の中、わずかに IIIc が酢酸 stretching 法により 200 mg で 50% の有効率を示したが、ED₅₀ 値は求められず、また IIId は更に弱く、200 mg で 20% 程度であった。また、IIId に対する Haffner 法での結果は、100 mg で 50% の有効率を示したに過ぎなかった。抗炎症作用も、benzothiazole 誘導体 (Ib) とは異って、benzothiazoline 類には Table XI における IIIc や IX のごとく、評価すべきものは見当らなかった。上記結果と若干異なり、Wada らは IIIc に aminopyrine 程度の鎮痛作用を認めている⁸⁾ が、著者らは benzothiazoline 誘導体の性質を慎重に研究し、空气中、特に溶媒中で酸素に不安定な IIIc と比較して、安定な IX の薬理作用を期待した。しかしながら、鎮痛ならびに抗炎症作用ともに、IIIc と同程度の活性しか認められなかった。すなわち、生体内では化学試薬に対する挙動と異なり、IIIc も IX も同様の分解を受けるものと推察する。

著者らは前報も含めて各種官能基を有する 2,3-disubstituted ならびに 2,2,3-trisubstituted benzothiazoline 誘導体の有用な一般合成法を確立した。本報で得られる各種 benzothiazoline 類の反応性、特に他の複素環への変換反応については、続報に報告する。

実 験 の 部¹⁸⁾

Methyl 2-Phenylbenzothiazoleacetate (Ib) Ic 5.38 g, MeOH 16 g, 濃硫酸 3.0 g の混合物を 3 hr 加熱還流。放冷後反応混合物を水に注ぎ、CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 抽出液を飽和食塩水、NaHCO₃ 水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、MgSO₄ で乾燥。溶媒除去して残渣を EtOH より再結晶。無色葉状晶、mp 101—102° を 5.3 g (98%) 得。Anal. Calcd. C₁₆H₁₃NO₂S: C, 67.81; H, 4.62; N, 4.94. Found: C, 68.03; H, 4.73; N, 4.81. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720 (CO). NMR (CDCl₃) δ : 3.74 (3H, s, OCH₃), 3.81 (2H, s, CH₂), 7.35—8.25 (8H, m, Ar-H).

Bis[*o*-(*m*-Chlorobenzoylamino)phenyl] Disulfide *m*-Chlorobenzoic acid 16 g に塩化チオニル 35.7 g を加え、3 hr 加熱還流。過剰の塩化チオニルを留去し、氷冷攪拌下、bis(*o*-aminophenyl) disulfide¹¹⁾ 11.5 g を加える。反応混合物を徐々に加温し、100° で 1 hr 加熱。反応混合物を 1N NaOH の熱溶液にて洗浄。得られた結晶を脱色炭処理し、50% EtOH より再結晶。無色針状晶、mp 145—146° を 12.5 g (51.2%) 得。Anal. Calcd. C₂₆H₁₈Cl₂N₂O₂S₂: C, 59.54; H, 3.46; N, 5.34. Found: C, 59.23; H, 3.56; N, 5.56. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3360 (NH), 1680 (CO).

2-(*m*-Chlorophenyl)benzothiazole (If) a) Bis[*o*-(*m*-Chlorobenzoylamino)phenyl] disulfide 6.5 g を希塩酸 (濃塩酸 25 ml と水 375 ml より調製) に懸濁させ、錫 23 g を加えて 1 hr 攪拌還流。冷後、反応混合物を CHCl₃ で抽出。抽出液を K₂CO₃ で乾燥。溶媒除去後得られた結晶を EtOH より再結晶。無色板状晶、mp 96° を 5.5 g (90.5%) 得。Anal. Calcd. C₁₃H₉ClNS: C, 63.55; H, 3.28; N, 5.70. Found: C, 63.46; H, 3.28; N, 5.44.

b) *m*-Chlorobenzoic acid 22.6 g に塩化チオニル 47 g を加えて 3 hr 加熱還流。過剰の塩化チオニルを留去し、氷冷攪拌下、zinc bis(*o*-aminobenzenethiolate)¹¹⁾ 22.5 g を加える。反応混合物を徐々に加温し、100° で 30 min 加熱。1N NaOH で洗浄後、CHCl₃ で抽出。抽出液を MgSO₄ で乾燥。溶媒除去後残渣を EtOH より再結晶。無色板状晶を 22 g (65%) 得。本品は a) 法で得た化合物と混融試験ならびに IR スペクトルの比較によって同定した。

2-(*o*-Bromophenyl)benzothiazole (Ii) *o*-Bromobenzoic acid 9.7 g と塩化チオニル 11.4 g より *o*-bromobenzoyl chloride を合成し、これに冷却攪拌下、zinc bis(*o*-aminobenzenethiolate) 6.4 g を加える。反応混合物を徐々に加温し、100° で 30 min 加熱。1N NaOH で洗浄後、CHCl₃ で抽出。抽出液を MgSO₄ で乾燥後、溶媒除去。得られた結晶を EtOH より再結晶。無色針状晶、mp 69—70° を 8 g (70%) 得。Anal. Calcd. C₁₃H₉BrNS: C, 53.80; H, 2.78; N, 4.83. Found: C, 53.92; H, 2.84; N, 4.67.

2-Aryl-3-methylbenzothiazolium Iodide 類 (IIa—d, IIf—i) の一般的合成法 2-Arylbenzothiazole 誘導体 (Ia—d, If—i) とその 10 当量に相当する methyl iodide を封管中、100—120° で 12 hr 反応。冷後、析出した結晶をベンゼンで数回洗浄し、EtOH より再結晶。2-aryl-3-methylbenzothiazolium iodide 類を黄色柱状晶または針状晶で得 (Table I, II 参照)。

3-(2-Dimethylaminoethyl) benzothiazolium Bromide Hydrobromide (Iie) Benzothiazole 1.2 g と 2-dimethylaminoethyl bromide hydrobromide 2.0 g をガラス棒で攪拌しながら油浴中、190—195° に加熱すると、黄色結晶が析出する。反応後結晶をアセトンにて洗浄して原料を除く。AcOH—MeOH または DMF—EtOH より再結晶し、黄色柱状晶を得 (Table I, II 参照)。

IIa—d, IIf—i の NaBH₄ 還元反応による 2-Aryl-3-methylbenzothiazoline 誘導体 (IIIa—d, IIIf—i) の合成

17) C.A. Winter, E.A. Risleg, G.W. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962).

18) 融点はすべて未補正。NMR スペクトルは日立 R-20 B で測定、Chemical shift は tetramethylsilane (TMS) を内部標準とした。IR スペクトルは JASCOIR A-I 型で測定した。

IIa—d, IIf—i を無水ピリジン中に懸濁させ、窒素気流中、II と当モルの NaBH_4 を含むピリジン溶液を加え、室温で 3—4 hr 反応。酢酸にて反応混合物を分解し、ベンゼン抽出。ベンゼン抽出液を乾燥、溶媒除去して得た残渣を EtOH で再結晶、無色針状晶を得。なお、III g は減圧蒸留で精製 (Table III, IV 参照)。

Methyl 3-Methyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetate (IIIb) の加水分解による 3-Methyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetic Acid (IIIc) の合成 IIIb 4.2 g を DMSO 25 ml に溶解し、窒素気流下、4N KOH 25 ml を加えて、室温にて 4 hr 攪拌後酢酸酸性としてエーテル抽出。抽出液を水洗後 MgSO_4 で乾燥。溶媒除去後、 $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ より再結晶。無色針状晶、mp 128° を 3.1 g (78%) 得。本品は IIc の NaBH_4 還元反応による生成物と混融試験、IR スペクトルの比較により同定。

3-(2-Dimethylaminoethyl)benzothiazoline (IIIe) IIIe 3.68 g の無水 THF 懸濁液に、窒素気流下、 NaBH_4 0.95 g を加える。IIIe の黄色結晶が消失するまで攪拌反応。反応混合物を酢酸酸性とし、 CH_2Cl_2 で抽出。抽出液は MgSO_4 で乾燥、濃縮。得られた残渣を hexane より再結晶。無色針状晶を得 (Table III, IV 参照)。

3-Ethylbenzothiazolium Bromide (IVb) Benzothiazole 4.05 g と ethyl bromide 34.4 g を封管中 $120-150^\circ$ で 24 hr 反応。放冷後、析出結晶をろ取、ベンゼンで洗浄して原料を除き、EtOH より再結晶。無色針状晶、mp $205-207.5^\circ$ (dec.) を 6.6 g (90.4%) 得。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNS}$: C, 44.27; H, 4.13; N, 5.74. Found: C, 43.99; H, 4.21; N, 5.40. NMR (DMSO- d_6) δ : 1.66 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 5.00 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH_2), 7.75—8.85 (4H, m, Ar-H), 10.95 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$)。

Va—b と Grignard 試薬の反応による 2,3-Disubstituted Benzothiazoline 類 (IIIg, IIIi, Va—f) の合成 IVa—b 2.8 g を無水エーテル中に懸濁させ、これに窒素気流下 3 モル倍の Grignard 試薬を滴下する。室温で 3 hr 攪拌反応後、酢酸で分解し、エーテル抽出。抽出液を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を除去。残渣を真空蒸留または EtOH より再結晶して精製 (Table V, IX 参照)。

2,3-Disubstituted Benzothiazolium Hexachloroantimonate 類 (VIb—c, VIe—f, VIh) の合成 2,3-Disubstituted benzothiazoline (V) を酢酸に溶解し、攪拌しつつ当モルの trityl hexachloroantimonate を加える。15 min 加熱還流後放冷する。析出した緑色結晶をろ取。Nitromethane-pet. ether より再結晶して、緑色板結晶を得 (Table VI, VII 参照)。

2,3-Disubstituted Benzothiazolium Iodide 類 (VIc, VIg) の合成 V のエーテル溶液に窒素気流下、当モルのヨウ素のエーテル溶液を滴下する。滴下後 30 min 攪拌し、析出した結晶をろ取。EtOH より再結晶 (Table VI, VII 参照)。

2,3-Disubstituted Benzothiazolium Salt 類 (VI) と Grignard 試薬の反応による 2,2,3-Trisubstituted Benzothiazoline 類 (VIIa—d) の合成 VI を無水エーテルに懸濁させ、室温にて 5 モル倍の Grignard 試薬を加え、1—3 hr 攪拌反応。酢酸にて過剰の Grignard 試薬を分解し、エーテル抽出。抽出液を MgSO_4 で乾燥後、溶媒除去。残渣を真空蒸留または EtOH より再結晶して精製 (Table VIII, IX 参照)。

IIIb の自動酸化反応 IIIb 598 mg を 20 ml の CHCl_3 に溶解し、室温下、2 hr 攪拌する場合、完全にシリカゲルを用いた薄層クロマトグラフィー (TLC) 上で、IIIb のスポットは消失した。溶媒留去後、シリカゲルを用いた preparative TLC (展開溶媒: benzene-ethyl acetate=1:1) にて油状の酸化開環生成物、bis[2-(N-benzoyl-N-methylamino)-4-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]disulfide (VIII) の 525 mg (84%) 得。Anal. Calcd. $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 64.95; H, 5.13; N, 4.46. Found: C, 64.93; H, 5.19; N, 4.29. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1733 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 3.40 (3H, s, N- CH_3), 3.54 (2H, s, CH_2), 3.66 (3H, s, OCH_3), 6.80—7.65 (8H, m, Ar-H)。

本品は、EtOH-cyclohexane または CH_2Cl_2 -cyclohexane より再結晶する場合、無色針晶、mp $80-83^\circ$ (dec.) を得るが、 120° , 9 hr 減圧 (4 mmHg) 下に加熱乾燥すると、cyclohexane を消失して、油状の VIII に戻る。Anal. Calcd. $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$: C, 67.39; H, 6.22; N, 3.93. Found: C, 67.59; H, 6.17; N, 3.63. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1733 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (10H, broad s, cyclohexane), 3.40 (3H, s, N- CH_3), 3.54 (2H, s, CH_2), 3.66 (3H, s, OCH_3), 6.80—7.65 (8H, m, Ar-H)。

Benzoyl Peroxide による IIIb の酸化反応 IIIb 598 mg を 20 ml の CHCl_3 に溶解し、60 mg の benzoyl peroxide を加え室温下に攪拌。シリカゲル TLC 上の IIIb のスポットは完全に消失する。 NaHCO_3 水溶液で反応溶液を洗浄、 CHCl_3 溶液を分取。 MgSO_4 にて乾燥。前項と同様に処理。VIII の 465 mg (74%) を得。

2,3-Dimethyl-2-phenyl-5-benzothiazolineacetic Acid (IX) 2-Phenyl-5-benzothiazoleacetic acid methiodide (IIc) 1.37 g を 20 ml の無水エーテルに懸濁させ、ついで 5—8 モル倍の methylmagnesium iodide の無水エーテル溶液を徐々に加え、IIc が消失するまで室温下に攪拌反応。希酢酸-氷水中に反応混合物を注下し、エーテル抽出。エーテル抽出液を MgSO_4 で乾燥後溶媒を留去。得られた油状物質に hexane- CH_2Cl_2 を加え、摩擦して結晶化。析出物を $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ より再結晶。淡黄色ブリズム状晶、mp $136-138^\circ$ を 0.42 g (43%) 得。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 68.20; H, 5.72; N, 4.68. Found: C, 68.28; H, 5.47; N, 4.46. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1694 (CO_2H). NMR (CDCl_3) δ : 2.00 (3H, s, $\text{C}_2\text{-CH}_3$), 2.62 (3H, s, N- CH_3), 3.60 (2H, s, CH_2), 6.10—8.15 (8H, m, Ar-H), 9.45 (1H, broad, CO_2H). δ 9.45 は D_2O 添加にて消失。

本品を CHCl_3 中、空気あるいは benzoyl peroxide と反応させても、前項で記した IIIb の場合のような結果は得られず、未変化であった。