

|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | 2-Amino-4-butylmercaptomethylthiazole, 2-Amino-5-butylmercaptothiazole及びButylsulfonyl-誘導体の合成  |
| Sub Title        | Synthesis of 2-amino-4-butylmercaptomethylthiazole, 2-amino-5-butylmercaptothiazole, and butylsulfonyl derivatives.   |
| Author           | 山本, 有一(Yamamoto, Yuichi)  |
| Publisher        | 共立薬科大学  |
| Publication year | 1956  |
| Jtitle           | 共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.2 (1956. ) ,p.42- 46   |
| JaLC DOI         |   |
| Abstract         |   |
| Notes            |   |
| Genre            | Technical Report  |
| URL              | <a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000002-0042">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000002-0042</a> |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

明らかにミエロンの成長促進作用が認められる (Table II).

### 骨に及ぼす影響

成長試験終了後の白鼠をエーテル麻酔により殺し、それぞれ片足づつ切り取り、脛骨、大腿骨の外形の検査用とし別に骨の組織像を調べる為の開腹し 10% ホルマリン液に浸す。

### 骨の外形検査

切り取つた足の筋肉を鋏、ピンセットで出来るだけ取り去り、更に 2~5% 苛性加里液に浸し 70°C に 1 時間程加熱し 1 夜放置する。これを 37°C にて乾燥すると脆弱性白骨を得る。長さ及び重量を測定する。組織学的研究は第 2 報に譲る。

Table III

|   |   |   | 対      | 照      | 注      | 射      |
|---|---|---|--------|--------|--------|--------|
|   |   |   | 1      | 2      | 0.3 cc | 0.5 cc |
| 長 | 脛 | 骨 | 2.3 cm | 2.5 cm | 2.8 cm | —      |
| さ | 大 | 腿 | 2.0 cm | 2.2 cm | 2.5 cm | 2.4 cm |
| 重 | 脛 | 骨 | 80 mg  | 80 mg  | 150 mg |        |
| 量 | 大 | 腿 | 90 mg  | 130 mg | 200 mg | 140 mg |

## 2-Amino-4-butylmercaptomethylthiazole, 2-Amino-5-butylmercaptothiazole 及び Butylsulfonyl-誘導体の合成\*

山 本 有 一

Yuichi YAMAMOTO: Synthesis of 2-Amino-4-butylmercaptomethylthiazole, 2-Amino-5-butylmercaptothiazole, and Butylsulfonyl Derivatives.

著者は前報<sup>1)</sup>で, butylsulfonylacetone (I) を氷酢溶液中でブロム化, ブロム脱色後, 直ちに氷水中にあげ析出した油状物質を未精製のままチオ尿素と縮合 2-amino-4-methyl-5-butylsulfonylthiazole を得る事を報告したが, (I) のブロム化の条件を多少変えて脱色後約 30 分~1 時間室温に放置すると無色リン片状結晶を析出し始め遂に結晶で固まる。アルコールより再結晶すると mp 119° で分析値は (II) の計算値に一致する。γ-ブロム体と考えられる (II) とチオ尿素をアルコール溶媒で縮合すると極めて好収量で 2-aminothiazole 誘導体を得, 元素分析値は (III) の計算値に一致する。2-amino-4-methyl-5-butylsulfonylthiazole の異性体である事を証明するため, 先ず Reid<sup>2)</sup> の方法によつて得た butylmercaptoacetic acid (V) を酸化, butylsulfonylacetic acid (VI) としチオニルクロリドでクロル化, (VII) を得る。エーテル

\* 薬学雑誌 73 卷に発表。

1) 石館, 山本: 薬誌 72, 1124(1952).

2) E. E. Reid: J. Am. Chem. Soc. 42, 2385(1920).

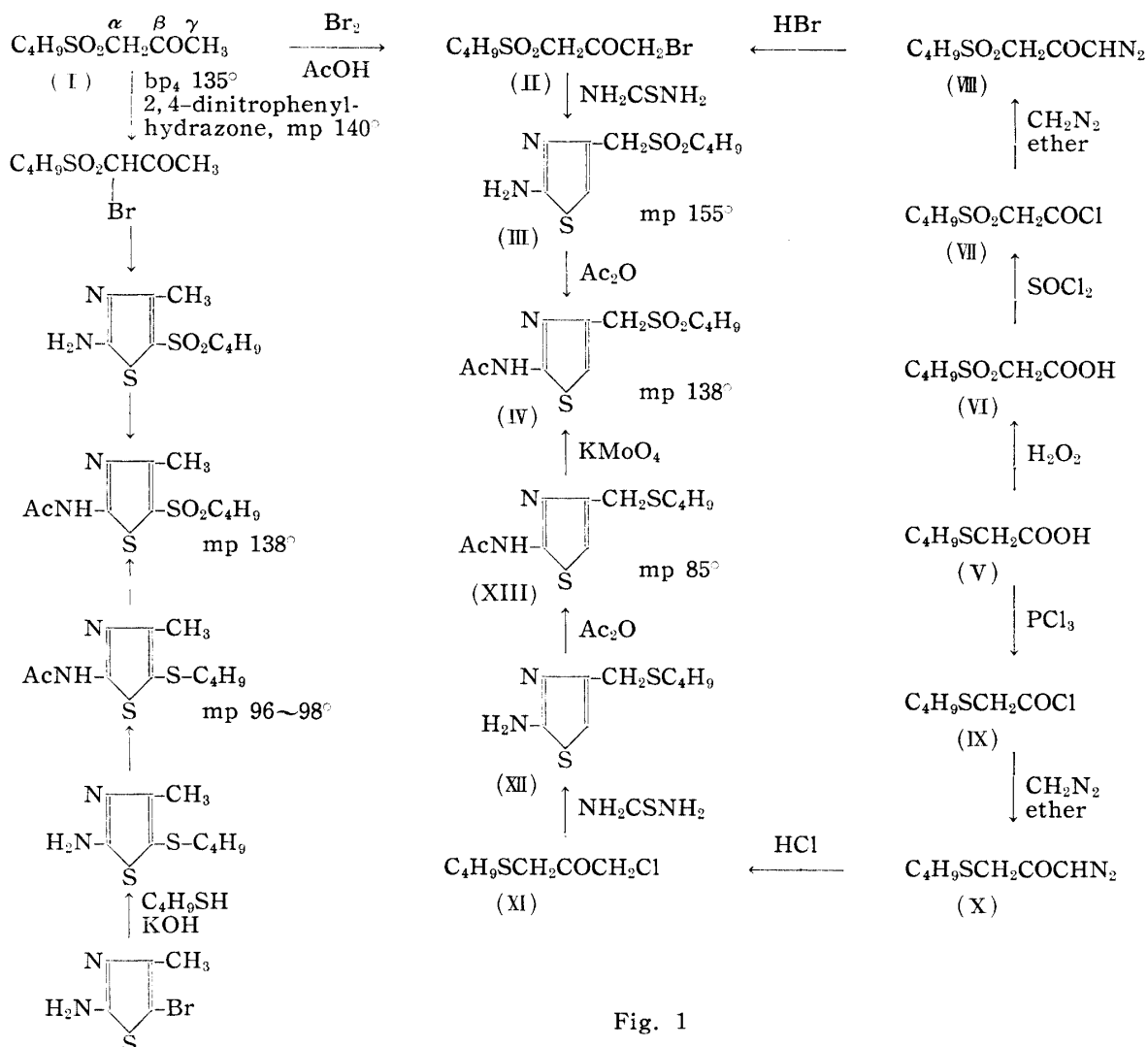


Fig. 1

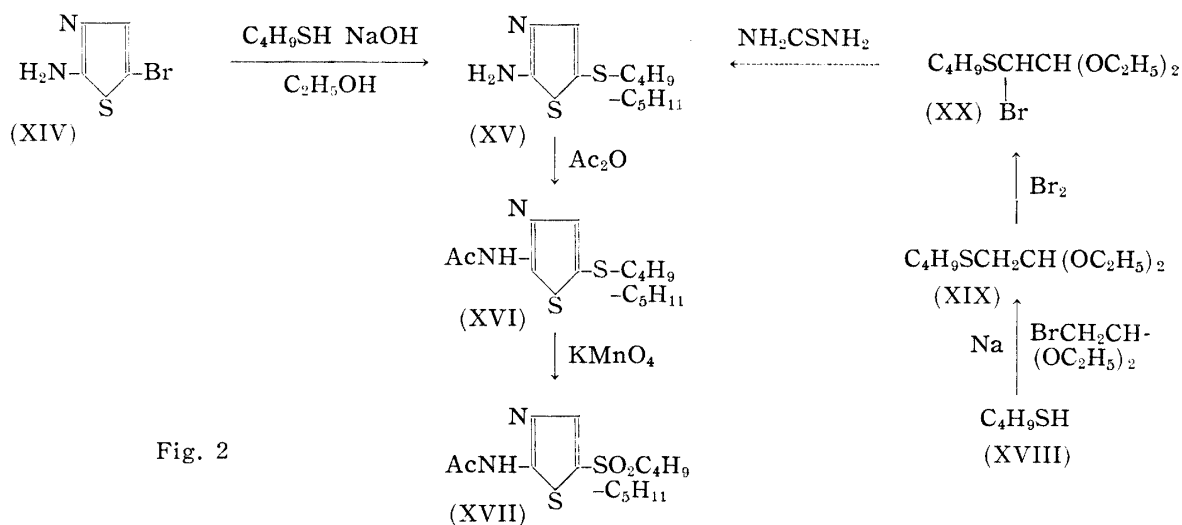


Fig. 2

中でジアゾメタンと反応させ得られたジアゾケトン (VIII) を取り出さず乾燥ブロム水素ガスを通じ 1-butylsulfonyl-3-bromo-2-propanone を得る。アルコールより再結晶すると mp 119° で前記 (II) と混融融点降下しない。氷酢溶媒で亜鉛末で還元して得られた油状物質の 2,4-dinitrophenylhydrazone は (I) の hydrazone の mp 140° に一致する。

前報<sup>1)</sup>の 2-acetamido-4-methyl-5-butylmercaptothiazole の異性体 (XIII) を合成するために、(V) より butylmercaptoacetic acid chloride (IX) をつくり、前記同様ジアゾケトン (X) を経て 1-butylmercapto-3-chloro-2-propanone (XI) を得た。無溶媒でチオ尿素と徐々に加熱、赤紫色の均一な油状物質を得たが精製困難なため一部ピクラーをつくり残余はアセタートにして再結晶した。得られたアセタートの分析値は (XIII) の計算値に一致し mp は 85° を示し異性体 (mp 96~98°) とは明らかに異なる。(XIII) を氷酢中で  $\text{KMnO}_4$  で酸化すると (IV) と同一な 2-acetamido-5-butylsulfonylmethylthiazole (mp 138°) が得られた。(IV) と 2-acetamido-4-methyl-5-butylsulfonylthiazole とを混融すると融点降下する。これらによつて (II) は  $\gamma$ -ブロム体であり、(III) は 2-amino-4-butylsulfonylmethylthiazole である事が確認された。

前報<sup>1)</sup>に 2-acetamido-4-methyl-5-butylmercaptothiazole の合成と抗菌力について報告したが、4 位にメチル基のない 2-acetamido-5-butylmercaptothiazole (XVI) を同一の条件で得たが、メチル体と比べて融点も高く、再結晶も簡単で塩酸塩を経る必要がなかつた。酸化も収量よく (XVII) を得る事が出来た。次に butanethiol (XVIII) と bromoacetal とより得た butylmercaptoacetaldehyde diethylacetal (XIX) をブロム化し、チオ尿素と縮合して (XV) を得ようと考えたが、(XIX) をブロム化して Br 体 (XX) と思われる化合物を得るが、チオ尿素縮合するとエーテル不溶の樹脂状物質が多量に出来、2-aminothiazole 誘導体形成によるジアゾ呈色反応 (津田試薬及び  $\beta$ -naphthol 使用) 陽性の粘稠物質を得るのみで、微量のため確認出来なかつた。aryl 置換体の場合は、大田等<sup>3)</sup>が *p*-nitrophenylmercaptoacetaldehyde diethylacetal について報告しているが、ブロム体と考えられる物質は不安定でブロム水素を放つて分解、チオ尿素と縮合して thiazole 核の形成をしなかつた。泉等<sup>4)</sup>は *p*-nitrophenylmercaptoacetaldehyde の enol acetate のブロム体とチオ尿素とを縮合して、目的の 2-amino-5-(*p*-nitrophenyl)-mercaptothiazole を得ている。

著者の alkyl 置換体の場合、S の電気的陰性度が強いため S の  $\alpha$  位にブロムは比較的速やかに入るが aryl 基のような共軛二重結合系がないため S の lone pair の M 効果の影響で  $\alpha$  位のブロムは不安定なのではないかと考えられる。

合成した化合物の抗菌力については次にまとめて報告する。

終りにのぞみ、実験の一部を担当された 堤貞衛 学士、元素分析を担当された 東大薬学科分析化学教室の 山本、木村両氏に深謝する。

#### 実 験 の 部

**1-Butylsulfonyl-3-bromo-2-propanone (II)** 1-butylsulfonyl-2-propanone (I) (bp<sub>4</sub> 135°) 2 g を氷酢 10 cc に溶解、ブロム 1.6 g の氷酢 5 cc 溶液を加え、室温 (16°) に放置、1~2 時間後に結晶析出。濾

3) 大田：薬誌 68, 16(1948).

4) 泉，愛甲：薬誌 72, 21(1952).

取水洗，無色鱗片状結晶，mp 116°。アルコール再結，mp 119°。C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>SBr 計算値 C 32.47, H 5.08, 実験値 C 32.57, H 5.17.

**2-Amino-4-butylsulfonylmethylthiazole (III)** 上記 (II) 0.6 g とチオ尿素 0.2 g にアルコール 10 cc を加え水浴上 2 時間還流，溶媒留去残留物を水に溶解，活性炭で脱色後濾過，濾液を 5% 重曹で中和すると結晶析出。アルコールより再結。簇針晶，mp 155°。C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (2-amino-4-butylsulfonylmethylthiazole) 計算値 C 41.00, H 6.22, 実験値 C 41.22, H 6.12.

**Butylsulfonylacetic acid (VI)** Reid<sup>2)</sup> の方法により合成した butylmercaptoacetic acid (V) bp<sub>7</sub> 132~135° 9.4 g を無水酢酸と氷酢酸 (1:1) の混液 63 cc に加え -10° に冷却，ふりまぜながら 0° 以下で 40 分間に 17 cc の 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を滴下，徐々に室温にかえし 24 時間放置，二酸化マンガンを過酸化物を分解後減圧で溶媒留去，残留物をエーテル・アセトンに溶解，無水硫酸ソーダで脱水後溶媒留去，粗成物 8.8 g を得。mp 59°。キシレン再結，無色針状晶，mp 68°。

**Butylsulfonylacetic acid chloride (VII)** チオニルクロリド 6 g を三頸フラスコに入れ加熱，ふりまぜながら上記 (VI) の結晶 7 g を徐々に加えその後 1 時間還流後，過剰のチオニルクロリドを減圧留去，黒褐色の残液を得。無水エーテルを加え，濾過すると黄色の濾液を得。エーテルを留去すると針状晶を得。mp 25~26°。放置すると分解。

**1-Butylsulfonyl-3-bromo-2-propanone (II)** 8 g のニトロソメチルウレアより得た CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> の 60 cc 無水エーテル溶液を氷冷，ふりまぜながら上記 (VII) の 5 g を 20 cc の無水エーテルに溶解した溶液を滴下，滴下終了後 20 分氷冷下次に 3 時間室温 (17°) でふりまぜその後 1 晩放置，黄色の液に乾燥ブロム水素ガスを導入，褐色の液を得。冷却飽和重曹水で中和，エーテルでふる。無水硫酸ソーダで脱水後エーテル留去，mp 100° の粗成物を得。アルコールより再結，mp 119°。

**2-Amino-4-butylsulfonylmethylthiazole (III)** 上記ジアゾケトンより得た mp 155° のブロム体とチオ尿素をアルコール中徐々に加温縮合，得られた結晶は mp 155°。C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (2-amino-4-butylsulfonylmethylthiazole) 計算値 C 41.00, H 6.22, 実験値 C 41.03, H 6.13.

**Butylmercaptoacetic acid chloride (IX)** Reid<sup>2)</sup> の方法により butylmercaptoacetic acid を三塩化燐でクロル化。bp<sub>7</sub> 83°。

**1-Butylmercapto-3-chloro-2-propanone (XI)** 上記 chloride (IX) 5 g を 9 g のニトロソメチルウレアより得た CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> の 60 cc 無水エーテル溶液に氷冷下に滴下，室温で 1 時間ふりまぜたのち 1 晩放置，乾燥塩酸ガス導入後無色のエーテル液を飽和重曹水で中和，無水硫酸ソーダで脱水後エーテル留去，粗成 chlor 体 5 g を得。

**2-Amino-4-butylmercaptomethylthiazole (XII)** 2 g の (XI) に，微細粉末にしたチオ尿素 0.8 g を加え徐々に加熱 100° とし 1 時間加熱，放冷後 5% 塩酸で抽出，活性炭で脱色後エーテル可溶分を除き，塩酸溶液を飽和重曹水で中和，析出した油状分をエーテルにとる。無水硫酸ソーダで脱水，エーテル留去，粘稠な油分 2 g を得。アルコール，アセトン，ベンゼン，クロロフォルムに可溶。picrate: mp 199° (decomp)，(アルコール再結)。

**2-Acetylamino-4-butylmercaptomethylthiazole (XIII)** 上記油状物質 (XII) 2 g に 3 倍量の無酢を加え 100° で 1 時間加熱放冷後氷水中にあげ放置すると固化，希アルコールより炭末を使用数回再結，無色鱗片状晶，mp 85° (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 5 mm, 75°, 4 時間乾燥後)。C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (2-acetylamino-4-butylmercaptomethylthiazole) 計算値 C 49.18, H 6.59, N 11.46, 実験値 C 49.44, H 6.79, N 49.31.

**2-Acetylamino-5-butylmercaptothiazole (XVI)** 2-amino-5-bromothiazole (XIV) (mp 96°) 4 g の 20 cc アルコール溶液を，butanethiol 2 g と 1.2 g の苛性カリの 15 cc アルコール溶液に滴下後，水浴上 40 分加熱後氷冷析出したブロムカリを濾別，濾液より溶媒留去，残留物を 5% 塩酸で抽出不溶の油状物質を

エーテルで取り，塩酸溶液を重曹で中和，析出物をエーテルで取り無水炭酸カリで脱水後エーテル溜去。  
picrate: mp 203° (アルコール再結). acetate: 無酢でアセチル化，アルコールより再結，無色柱状品，  
mp 140°.  $C_9H_{14}ON_2S_2$  (2-acetamido-5-butylmercaptothiazole) 計算値 C 46.92, H 6.12, N 12.13, 実  
験値 C 46.71, H 6.06, N 11.96.

**2-Acetylamino-5-isoamylmercaptothiazole (XVI)** 2-amino-5-bromothiazole と isopentanethiol  
より上記同様合成。acetate: アルコールより再結，無色柱状品，mp 150°.  $C_{10}H_{16}ON_2S_2$  (2-acetamido-5-  
isoamylmercaptothiazole) 計算値 C 49.14, H 6.59, N 11.46. 実験値 C 49.25, H 6.63, N 11.73.

**2-Acetylamino-5-butylsulfonylthiazole (XVII)** 0.4 g の (XVI) を氷酢 10 cc に溶解，室温 (18°)  
で 0.2 g の  $KMnO_4$  の飽和水溶液をふりまぜながら滴下，滴下終了後更に 1 時間ふりまぜ析出した  $MnO_2$  を  
3%  $H_2O_2$  溶液で脱色，冷水を加えると結晶析出，滷取水洗，アルコール・アセトンより再結，無色針状品，  
mp 240°，収量 0.35 g.  $C_9H_{14}O_5N_2S_2$  (2-acetamido-5-butylsulfonylthiazole) 計算値 C 41.58, H 5.37,  
N 10.67, 実験値 C 41.34, H 5.18, N 10.69.

**2-Acetylamino-5-isoamylsulfonylthiazole (XVIII)** 0.4 g の (XVI) を上記同様酸化，mp 249~250°  
の無色針状品 0.34 g を得。  $C_{10}H_{16}O_5N_2S_2$  (2-acetamido-5-isoamylsulfonylthiazole) 計算値 C 43.45, H  
5.83, N 10.10, 実験値 C 43.81, H 5.92, N 10.27.

**Butylmercaptoacetaldehyde diethyl acetal (XX)** butanethiol 10 g の無水アルコール 100 cc 溶液  
に金属 Na 2.6 g を加えて溶解させ 21.8 g の bromoacetal を滴下ふりまぜながら 2 時間還流，放冷後析出  
したブロムソーダを滷別。滷液より溶媒溜去後減圧蒸留，bp<sub>6</sub> 93~94° の溜分 15 g を得 (bp<sub>6</sub> 54° の ethoxy-  
acetaldehyde diethyl acetal の少量が初溜として溜出)。

### Summary

Bromination of butylsulfonylaceton (I) in glacial acetic acid yielded a monobromo compound, mp. 119° (from alcohol), when the reaction mixture was allowed to stand for about 0.5~1.0 hour after discoloration of bromine. No depression of the melting point was observed on admixture with 1-butylsulfonyl-3-bromopropanone (II), obtained by the dry hydrogen bromide decomposition of the diazoketone (VIII) formed from butylsulfonylacetic chloride (VII) and diazomethane. The oily substance formed by the reduction of (II) with zinc in glacial acetic acid gives the same 2,4-dinitrophenylhydrazone as that of mp. 140° of (I). Condensation of (II) and thiourea gave 2-amino-4-butylsulfonylmethylthiazole (III). 1-Butylmercapto-3-chloro-2-propanone obtained from butylmercaptoacetic chloride (IX) through diazoketone (X) gave 2-amino-4-butylmercaptomethylthiazole (XII) by condensation with thiourea, and its acetate (XIII), mp. 85°, is different that of the isomer, mp. 96~98°. Admixture of (IV), obtained by the oxidation of (XIII), with the acetate of (III) showed no depression, but the admixture with the isomer of the same melting point, mp. 138°, i. e. 2-acetamino-4-methyl-5-butylsulfonylthiazole, showed depression. Reaction of 2-amino-5-bromothiazole (XIV) and alkylmercaptane, under the same conditions as those in the case of 2-amino-4-methyl-5-bromothiazole, gave the objective 5-alkylmercapto (XVI) and 5-alkylsulfonyl (XVII) derivatives, but these could not be detected by the method from butylmercaptoacetaldehyde diethyl acetal.