

Title	2-Amino-4-butoxymethylthiazole等の合成及び抗菌力
Sub Title	Synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4-butoxymethylthiazole and related compounds.
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.47- 52
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000002-0047

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。

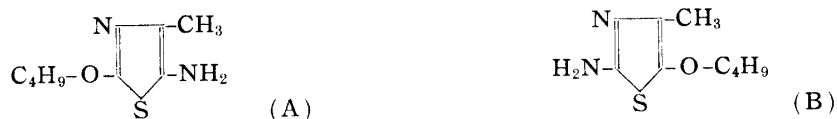
The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright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

2-Amino-4-butoxymethylthiazole 等の合成及び抗菌力*

山 本 有 一

Yuichi YAMAMOTO: Synthesis and Antibacterial Activity of 2-Amino-4-butoxymethylthiazole and Related Compounds.

著者は前報¹⁾につきアミノ基及び butoxy 基をもつた 4-methylthiazole 誘導体を合成しようと考え、下記 (A) (B) を考えたが、(A) の 5 位のアミノ基はニトロ基の還元で出来ない事は落合、長沢²⁾の報告にあり、その他の方法でアミンを得るには長い経路を要するので³⁾、まず (B)



を合成しようと考え Fig. 1 の (a) の方法によつた. 2-acetamido-4-methyl-5-bromothiazole (I) と sodium butoxide とをブタノール或いはベンゼン溶媒で反応させたが、黒赤色樹脂状物質が多量に出来、ブromソーダを分別した母液をアルミナクロマトで精製すると原料 (I) 及び微量の 2-aminothiazole 誘導体を得るが、アセタートとして再結晶して得られる mp over 350° の無色針晶はバイルシュタイン反応陰性であるが元素分析値は (II) の計算値に一致しない. 2-amino-4-methyl-5-bromothiazole 及び同じく 5-chlorothiazole と反応させても結果は同じであつた. その後文献によると Friedmann 等⁴⁾ は 2-bromo-5-nitrothiazole 及び 2-nitro-5-bromothiazole と sodium butoxide との反応を行い計算量のブromソーダを得るが目的物を捕捉し得ず反応温度をあげると thiazole 核の分解をおこすと報告、大田等⁵⁾ は、2-amino-4-methyl-5-bromothiazole と *p*-nitrophenol との反応で trace の 2-amino-4-methyl-5-(*p*-nitrophenoxy)-thiazole をピクラートで証明している. 次に (b) 法を行うため sodium butoxide と monochloroacetone とより butoxyacetone (V) が得られると考えたが、多量の樹脂状物質が生成し蒸留しても活性メチレン陽性の留分は得られなかつた. Mariella 等⁶⁾ も chloroacetone と sodium methoxide とから methoxyacetone の合成に失敗し 1-methoxy-2-propanol の酸化で目的物を得ている. 著者は butyl chloromethyl ether (III) をシアン銅で処理、ニトリル (IV) とし、グリニヤ反応で目的の (V) を得た. 大田等⁷⁾ の報告によると、*p*-nitrophenoxyacetone のブrom化は氷酢溶媒では極めておそく、 γ -ブrom体を生じ、ベンゼン溶媒でも時間と共に α -ブrom体の収量が少なくなつてゐるが、(V) のブrom化も氷酢溶媒では極めておそいので目的の α -体は得られないと考え、ベンゼン又はクロロフォルム溶媒で -10°

* 薬学雑誌 73 卷に発表.

- 1) 石館, 山本: 薬誌 73, 934(1953).
- 2) 落合, 長沢: 薬誌 58, 1048(1938).
- 3) H. Erlenmeyer: Helv. Chim. Acta 31, 470(1948); Prijs: Ibid. 33, 306(1950).
- 4) H. L. Friedmann: J. Am. Chem. Soc. 69, 1204(1947).
- 5) 大田: 本誌 70, 305(1950).
- 6) R. P. Mariella: J. Am. Chem. Soc. 71, 3558(1949).
- 7) 大田, 須藤: 薬誌 70, 305(1950).

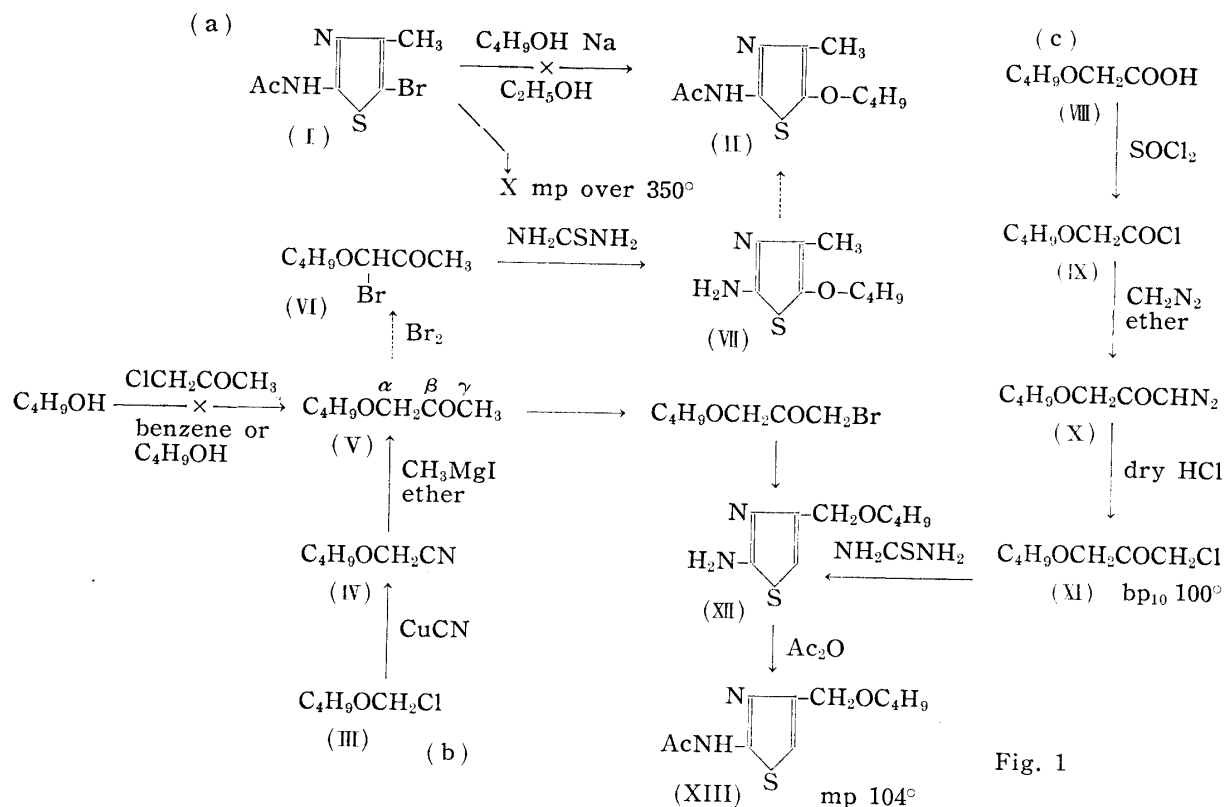


Fig. 1

以下でブロム化を行なつたがブロム化の速度は案外おそいので室温で行なつた。ブロム体と考えられる (VI) を未精製のままチオ尿素と反応さすと発熱して赤色に着色するが、反応物を中和後エーテルで処理すると不溶の樹脂状物質が多量に出来、微量にエーテル可溶の 2-aminothiazole 誘導体を生成する。アセタートは再結晶すると mp 116° の無色柱状品となるが、N 分析のみ (II) の計算値に一致するが、C, H 分析は微量のため出来ず確認出来なかつた*。 (c) 法で (II) の異性体 (XII) を合成するため、sodium butoxide とモノクロル酢酸の Na 塩とより、butoxyacetic acid (VIII) を得、チオニルクロリドでクロル体 (IX) とし、ジアゾメタンによりジアゾメトン (X) を合成乾燥塩酸ガスで分解 1-butoxy-3-chloro-2-propanone (XI) を得た。Conover 等⁸⁾ は 1-methoxy-3-chloro-2-propanol の酸化で 1-methoxy-3-chloro-2-propanone を

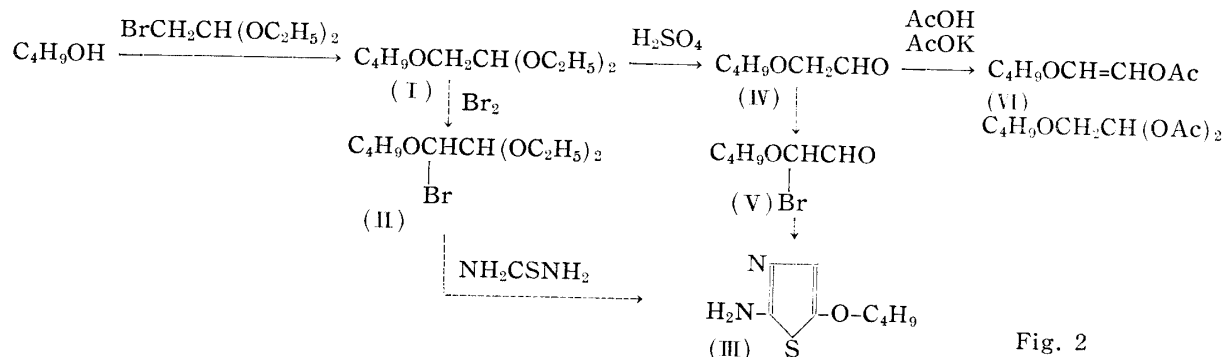
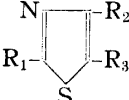


Fig. 2

* 以上は予報として、東大立研報 5, 37(1950) に発表した。

8) L. H. Conover: J. Am. Chem. Soc. 72, 5221(1950).

得ようとしたが、酸化物は thiazole 誘導体を形成せず、 γ -クロル体と考えられる化合物は不安定で確認し得ず、ケトン試薬でメチルグリオキサールの誘導体を得ると報告しているが、(XI)は極めて好収量でチオ尿素と縮合 2-aminothiazole 誘導体を得. acetate mp 104° の分析値は 2-actamido-4-butoxymethylthiazole (XIII) の計算値に一致する. 前記 mp 116° の thiazole 誘導体は (XIII) の異性体 (II) である事が確認出来なかつたので、Fig. 2 の方法で butoxy-acetaldehyde diethyl acetal (I) のブロム化及びチオ尿素との縮合で 2-amino-5-butoxy-thiazole を合成しようと試みたが (I) のブロム化に際して発生する HBr のため (I) は butoxy-acetaldehyde (IV) になる事が当然予想され、aldehyde (IV) は不安定で直ちに重合するので -15° 或は 0° 附近で 10 時間紫外線照射しながらブロム化したが計算量の 1/5 程度しかブロムを吸収せず、後の反応もうまく進行しないので、室温 20° で反応させたところ約 3~4 時間で所要量のブロムを脱色したが aldehyde 臭があつた. ブロム体と考えられる化合物は不安定で HBr を放つて分解し、チオ尿素と反応させても極めて微量に粘稠な油分の 2-aminothiazole 誘導体を形成するのみで確認出来なかつた. (IV) の enolacetate (VI) についても同じ結果に終つた. $C_4H_9OCH_2COCH_3$, $C_4H_9OCH_2CH(OC_2H_5)_2$ とともに $C_4H_9SCH_2COCH_3$, $C_4H_9SCH_2CH(OC_2H_5)_2$ に比べて氷酢酸、四塩化炭素溶液中における脱色時間がおそく、出来たブロム体が不安定と考えら

Table I Antibacterial Activity of 

Medium		Strain	<i>M. tuberculosis</i> H 37	<i>Staph. aureus</i>	<i>E. coli communis</i>
and incubation			Kirchner 3 weeks	Casein 24 hrs	Ammonium 24 hrs
R ₁	R ₂	R ₃			
AcNH-	-H	-S-C ₄ H ₉	1 : 16,000	1 : 4,000	1 : 8,000
AcNH-	-H	-S-C ₅ H ₁₁ (<i>iso</i>)	16,000	4,000	8,000
AcNH-	-H	-SO ₂ -C ₄ H ₉	4,000	4,000 <	4,000 <
H ₂ N-	-H	-SO ₂ -C ₄ H ₉	4,000	4,000 <	4,000 <
H ₂ N-	-H	-S-C ₄ H ₉	16,000		
AcNH-	-CH ₂ -S-C ₄ H ₉	-H	16,000	16,000	2,000 <
AcNH-	-CH ₂ SO ₂ C ₄ H ₉	-H	2,000	4,000 <	4,000 <
H ₂ N-	-CH ₂ SO ₂ C ₄ H ₉	-H	2,000 <	2,000 <	2,000 <
AcNH-	-CH ₂ OC ₄ H ₉	-H	4,000	4,000	2,000
H ₂ N-	-CH ₂ OC ₄ H ₉	-H	2,000	2,000	2,000
<i>p, p'</i> -NH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂			4,000	32,000	64,000

Table II Ultraviolet Absorption Maxima of Thiazole Derivatives in Methanol

2	4	5	$\lambda_{max.}$ m μ	2	4	5	$\lambda_{max.}$ m μ
AcNH	CH ₃	H	271	AcNH	CH ₃	SC ₄ H ₉	283
AcNH	CH ₂ OC ₄ H ₉	H	265	AcNH	CH ₃	SO ₂ C ₄ H ₉	276
AcNH	CH ₂ SC ₄ H ₉	H	270	AcNH	H	SO ₂ C ₄ H ₉	277
AcNH	CH ₂ SO ₂ C ₄ H ₉	H	268	AcNH	H	SC ₄ H ₉	284

れるのは O は S に比べて electronegativity が弱く, lone pair の M-effect が強いためと思われる. *p*-nitrophenoxyacetone 及び phenoxymethyl phenyl ketone のブロム化で⁹⁾ α -bromo 体が得られチオ尿素, CH_3CSNH_2 等と縮合 5 位のエーテル化合物の得られる事は, ベンゼン核の共軛二重結合による安定化の為と考えられる. alkyl 基の場合は α 位のハロゲン是不安定で RX の脱離が考えられ, γ 位のハロゲンは α 位に比べて安定なものと思われる. 第 9 報, 第 10 報の化合物の抗菌力試験の結果は Table I にまとめた.

人型結核菌 H 37 に対する抗菌力は, 2-acetamido-5-butylmercapto 化合物については 4 位のメチル基の影響は見られず DDS の 4 倍の抗菌力であり, 異性体の 4-butylmercaptomethyl 化合物も同じ効力を示し, -O- 及び -SO₂- 結合は -S- 結合におとり, 2-amino 体は 2-acetyl-amino 体に抗菌力がおとるようにみえる.

なおベックマンフォトメーターによる紫外線吸収の λ_{max} は Table II に示す如く 2-acetyl-amino-4- 置換体は 265~271 m μ , 5-置換体及び 4-methyl-5- 置換体は 276~284 m μ (何れもメタノール溶媒) であつた. 2-aminothiazole 自身の λ_{max} は 255 m μ (アルコール溶媒)¹⁰⁾ である.

終りにのぞみ, 細菌試験を担当された 東大細菌学教室牛飼氏, 元素分析を担当された 東大薬学科分析化学教室の木村, 山本両氏に深謝する.

実 験 の 部

2-Acetylamino-4-methyl-5-bromothiazole と $\text{C}_4\text{H}_9\text{ONa}$ との反応 0.5 g の Na を溶解させた 20 cc のブチルアルコール溶液に, 2-acetylamino-4-methyl-5-bromothiazole (I) 5 g の 10 cc ブチルアルコール溶液を加え封管し, 150°, 15 時間加熱放冷後開管析出したブロムソーダ滲別, 黒褐色の滲液をクロマトにかける. アルコールで展開すると黒色, 赤黄色, 赤色の三層に分れる. 赤色層の溶出液よりは mp 195° (エチルアセタート再結) の原料 (I) を回収. 赤黄色層の溶出液を濃縮乾固, エーテル不溶, 可溶の 2 つにわけ, 前者は活性炭を使用氷酢より数回再結晶, mp 350° 以上, 無色針晶, バイルシュタイン反応陰性, 15% 塩酸と加熱するとジアゾ呈色反応陽性, 後者は無水酢酸でアセチル化すると前者と同じく mp 350° 以上の無色針晶. 黒色層は樹脂状で溶出されない.

Monochloroacetone と $\text{C}_4\text{H}_9\text{ONa}$ との反応 40 cc のブチルアルコールに金属 Na 2.5 g を溶解させ -15° に冷却ふりまぜながら 10 g の monochloroacetone の 10 cc ブチルアルコール溶液を極めて徐々に滴下, 滴下終了後 1 時間更にふりまぜ析出した食塩を滲別滲液を蒸留, ブチルアルコールの回収の他に多量の樹脂状物質が残留し, 活性メチレン反応陽性の留分は得られなかつた.

Butoxyacetone nitrile (IV) Farren¹¹⁾ の方法に従い, 60.6 g の trioxymethylene と 156 g のブチルアルコールを -15° に冷却 -5° 以下で乾燥塩酸ガスを吸収させ, 上層分取塩化カルシウムで乾燥後水素気流中で蒸留 bp 133~135° の butoxymethyl chloride (III) を得. 66 g の chloride を Hurd¹²⁾ の方法により 100° に加熱した CuCN (120° 乾燥) 48 g にふりまぜながら加える. bp 169~171° の butoxyacetone nitrile を得. 得量 77%.

Butoxyacetone (1-butoxy-2-propanone) (V) Barnes¹³⁾ の合成法にならない常法によつてつくつた

9) G. A. Wiesehahn: Brit. Pat. 645, 901.

10) Vandenvelt: J. Am. Chem. Soc. **66**, 1693 (1944).

11) J. W. Farren: Ibid. **47**, 2419 (1925).

12) C. D. Hurd: Ibid. **61**, 252 (1939).

13) R. A. Barnes: Ibid. **68**, 2339 (1946).

CH_3MgI のエーテル溶液 (Mg 2.1 g を無水エーテル 80 cc に加え, 13 g の CH_3I を滴下) を dry ice-acetone で -50° に冷却ふりまぜながら徐々に上記 nitrile (IV) 10 g の 40 cc エーテル溶液を滴下後ふりまぜながら室温にかえし 24 時間放置, 15% 塩酸を加えエーテル層分取, 水層を 3 度エーテルで抽出分取したエーテル溶液と合せ水洗後, 無水硫酸ソーダで脱水後エーテル留去, 残液を分留塔を附して蒸留 bp $153\sim 155^\circ$ の留分 4 g を得. ニトロプルシッドナトリウム, 1,2-ナフトキノンスルホン酸ソーダによる活性メチレン反応陽性.

Butoxyacetone のブロム化及びチオ尿素との縮合 上記 (V) 2 g を CHCl_3 10 cc に溶解ふりまぜながらブロム 2 g の 10 cc CHCl_3 溶液を滴下, 液温は 24° より最高 45° となる. 滴下終了後 1 時間ふりまぜた後冷水と数回ふり塩化カルシウムで乾燥後減圧で溶媒留去褐色の油状物質が残る. 未精製のままその 1 g を 10 cc の無水アルコールに溶解, チオ尿素 0.35 g の 10 cc アルコール溶液を加えると発熱し赤色に着色. 水浴上 1 時間還流後放冷すると未反応のチオ尿素析出. これを別液を濃縮乾固, 5% 塩酸で抽出活性炭で脱色後, 5% アンモニア水で中和, 析出物をエーテルにとり, エーテル溶液を K_2CO_3 で乾燥後エーテル留去, 黄色の油状物質が残り放冷すると固化する. ジアゾ呈色反応陽性, 無水酢酸でアセチル化, 50% アルコールより再結晶, 無色針状晶 mp $116\sim 117^\circ$. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (2-acetylamino-4-methyl-5-butoxythiazole) 計算値 N 12.27, 実験値 N 12.52.

Butoxyacetic acid chloride (IX) monochloroacetic acid と $\text{C}_4\text{H}_9\text{ONa}$ より合成した butoxyacetic acid (VIII) bp₁₈ $128\sim 130^\circ$ 17 g を 60° に加温, ふりまぜながら 17 g の SOCl_2 を滴下後 80° に 1 時間加温クロル化. bp $150\sim 155^\circ$ の留分 15 g を得.

1-Butoxy-3-chloro-2-propanone (XI) 13.7 g のニトロソメチルウレブより得た CH_2N_2 の 60 cc 無水エーテル溶液を氷冷ふりまぜながら, 上記 (IX) 5 g を徐々に滴下, 滴下終了後 2 時間ふりまぜた後 1 晩放置, 黄色の反応液に室温で乾燥塩酸ガス導入, 無色のエーテル液を飽和重曹水で中和後エーテル層分取, 水洗, 無水硫酸ソーダで乾燥, エーテル留去, 微黄色の油 4.5 g を得. bp₁₀ 100° .

2-Amino-4-butoxymethylthiazole (XII) 4 g の粗製 (XI) に微細粉末にしたチオ尿素 1.8 g を加え徐々に加温 100° で 2 時間加熱後放冷, 得られた均一な粘稠物質を 1% 塩酸に溶解, 活性炭で脱色後濾過, 濾液を飽和重曹水で中和析出物をエーテルにとり, エーテル溶液を無水硫酸ソーダで脱水後エーテル留去, 黄色針状物質が残り放置すると結晶, エーテル, 石油エーテル混液より再結, 無色針状晶 mp 60° .

2-Acetylamino-4-butoxymethylthiazole (XIII) 上記アミン (XII) 2 g を 3 倍量の無水酢酸でアセチル化, 氷中における結晶析出, 濾取水洗, 無色柱状晶 mp 100° , 希アルコールより再結晶後 P_2O_5 , 90° 減圧乾燥すると mp 104° . $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ (2-acetylamino-4-butoxymethylthiazole) 計算値 C 52.60, H 7.06, N 12.27, 実験値 C 52.75, H 6.89, N 12.26.

Butoxyacetaldehyde diethyl acetal (I) 3.9 g の Na を 100 cc のブチルアルコールに溶解後油浴につけ 120° に加熱ふりまぜながら 30 g の bromoacetal の 30 cc ブチルアルコール溶液を徐々に滴下後 8 時間還流, 放冷析出したブロムソーダを別後, 常圧で溶媒を留去, 残留液を減圧蒸留 bp₁₄ $84\sim 86^\circ$ の留分 12 g を得. 得量 41.6%. acetal (I) 14 g を 5% 硫酸 40 cc と 120° , 30 分加熱後放冷上層分取, 下層をエーテルでふり, エーテル溶液を上層と合せ塩化カルシウムで乾燥後微量のヒドロキノンを入れエーテル留去. 残留液減圧蒸留 bp₁₃ $42\sim 45^\circ$ の留分 6 g を得. 得量 50.8%. semicarbazone, mp 100° .

Butoxyacetaldehyde enolacetate (VI) butoxyacetaldehyde 10 g を無水酢酸 20.6 g に溶解 1.5 g の無水酢酸カリを加えて $130\sim 140^\circ$ に 40 分加熱後放冷, 50° の温水 40 cc で 2 度ふり, 5% 炭酸ソーダ溶液で中和後上層の油分を分取. 減圧蒸留 bp₁₀ $90\sim 93^\circ$ の留分 3 g を得.

Butoxyacetaldehyde diethyl acetal のブロム化及びチオ尿素との縮合 acetal (I) 2 g を 10 cc CHCl_3 に溶解, ふりまぜながらブロム 1.6 g の 20 cc CHCl_3 溶液を滴下, 反応温度 $26\sim 34^\circ$, 3 時間後ブロム

色消失黄色となる。水洗後塩化カルシウムで乾燥， CHCl_3 減圧留去，赤黄色の残留液を未精製のまま 1.7 g のチオ尿素を加え 80° 1 時間加熱以下 Fig. 1 (XII) と同様操作，褐色粘稠物質を微量に得，ジアゾ呈色反応陽性，ピクレートをつくるが微量で精製し得ず。

Summary

The reaction of 2-acetamino-4-methyl-5-bromothiazole (I) and sodium butoxide failed to give the objective 2-acetamino-4-methyl-5-butoxythiazole (II) under the various conditions tested and only a substance of unknown structure, melting at over 350° , was obtained. Bromination of butoxyacetone (V) followed by reaction with thiourea gave a minute amount of 2-aminothiazole derivative whose acetate melted at $116\sim 117^\circ$. The isomer of (II), i. e. 2-acetamino-4-butoxymethylthiazole (XIII) was obtained by the acetylation of 2-amino-4-butoxymethylthiazole (XII), formed in a good yield by the condensation of thiourea and 1-butoxy-3-chloro-2-propanone (XI) obtained by the hydrochloric acid decomposition of the diazoketone (X). Attempted preparation of 2-amino-5-butoxythiazole [Fig. 2, (III)] by the bromination of butoxy-acetaldehyde diethyl acetal (I) followed by condensation with thiourea failed to provide a crystalline product, although the formation of 2-aminothiazole derivatives was proved by the diazo color reaction. The antibacterial activity of the thiazole derivatives thereby prepared are shown in Table I, and the ultraviolet absorption maxima of the thiazole derivatives reported in the present and the preceding papers are shown in Table II.

フェナチンの研究 (第5報)¹⁾

Iodinin 異性体の合成 (2). 1,7-Dihydroxyphenazine Di-N-oxide の合成*

吉岡一郎

Itiro YOSIOKA : Studies on Phenazines. V. Synthesis of Iodinin Isomers. (2).
Synthesis of 1,7-Dihydroxyphenazine Di-N-oxide.

前報^{1,2)} で Iodinin とその二つの異性体である 1,8-及び 2,7-dihydroxyphenazine di-N-oxide の合成を報告したが今回は他の異性体の 1,7-dihydroxyphenazine di-N-oxide の合成を報告する。

はじめに di-N-oxide の原料である dihydroxyphenazine の合成について述べる。

Wohl-Aue 反応の変法により o-ニトロアニソールと m-アニジンを苛性カリの存在で縮合

* Pharm. Bull. 2 巻 1 号に発表。

1) 第 4 報 : Pharm. Bull. 1, 66(1953).

2) I. Yosioka, Y. Kidani : J. Pharm. Soc. Japan 72, 1128(1952).