

Title	2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl alkyl Sulfide及びSulfoneの合成及び抗菌力について
Sub Title	On the synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4-methyl-5-thiazolyl alkyl sulfides and sulfones.
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1957
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.3 (1957.) ,p.53- 58
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000003-0053

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-methyl-5-thiazolyl alkyl Sulfide 及び Sulfone の合成及び抗菌力について

山 本 有 一

Yuichi YAMAMOTO : On the Synthesis and Antibacterial Activity of
2-Amino-4-methyl-5-thiazolyl Alkyl Sulfides and Sulfones.*

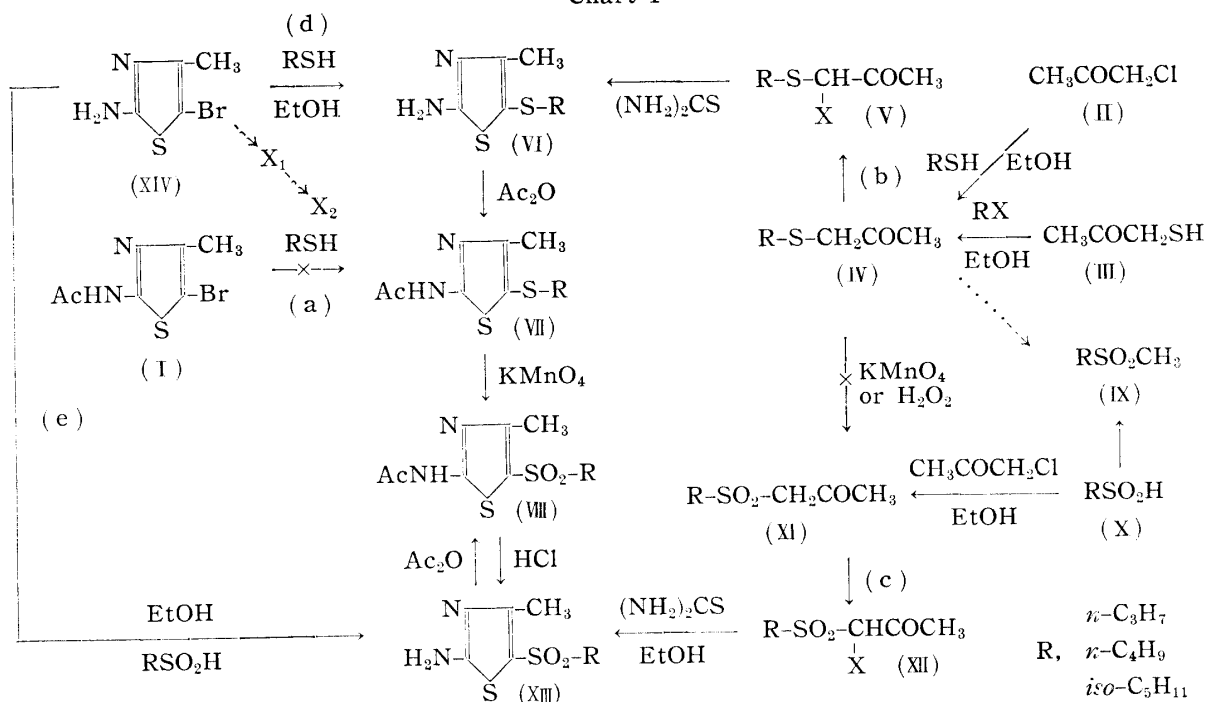
著者は第4報¹⁾において、thiazole 核の2位にオキシ基、5位に alkyl ketone を持つた化合物の抗菌力について報告したが、本報では2位にアミノ基、5位に alkyl sulfide, sulfone を持つた thiazole を合成しその抗菌力をみた。

始め 2-acetamido-5-thiazolyl alkyl sulfide は H. E. Fauth²⁾ の発表した 2-acetamido-5-mercaptothiazole (mp 203°) をアルキル化すれば簡単に出来ると考え種々のアルキル化を試みたが、目的物は得られなかつた。その後 C. D. Hurd³⁾ は 2-acetamido-5-thiocyanothiazole を合成、亜鉛と酢酸で還元して mp 255~257°(decomp) の結晶を得、5-mercaptothiazole であるとし、Fauth の mp 203° の化合物は 5-mercaptothiazole であるとする何等の確認がないと述べている。Hurd は 4-methylthiazole についても同様 5-mercapto 体 mp 252~253°(decomp) を得ている。著者の追試によつても 2-amino-4-methyl-5-mercaptothiazole は E. M. Gibbs⁴⁾ の方法により 2-amino-4-methyl-5-bromothiazole とチオ尿素より得たものと混融して融点の降下を示さない。Postovskii⁵⁾ は 2-acetamido-4-methylthiazole にクロルスルホン酸を作用させて出来る化合物は Backer⁶⁾ の報告した 2-acetamido-4-methylthiazolyl-5-sulfonyl chloride (mp 159~160°) ではなく、N-acetyl-4-methylthiazolyl-2-sulfamyl chloride (mp 156~157°) であるとし、加水分解によつて文献既知の 4-methylthiazolyl-2-sulfamic acid を得て証明している。このように常法によつて sulfonyl chloride を経て5位の mercapto 体を合成出来ないので、5位のブロム化合物に alkyl mercaptan を反応させる (a) 及び (d) (Chart 1) の方法によつたが 2-amino-4-methyl-5-bromothiazole (mp 105°(decomp) 落合等⁷⁾ の方法によつた) は熱時アルカリ性で着色樹脂状物質を作りやすく、また Y. Garren⁸⁾ は水と加熱するとブロムが離れると報告しているので、先ず (a) の方法によつたが、原料 Br 体 (I) の回収に終り目的の sulfide (VII) を捕捉することが出来なかつた。この時大田氏等⁹⁾ が aryl acetyl 及び sulfide のハロゲン化物とチオ尿素との縮合により aryl sulfide, sulfone をもつ thiazole の合成を発表されたので、alkyl sulfide, sulfone も同様に

* 薬学雑誌 72 卷に発表。

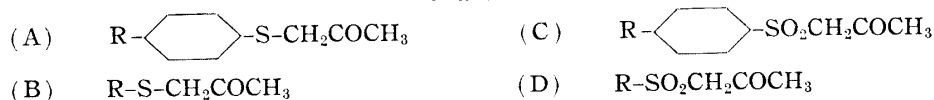
- 1) 石館, 山本: 薬誌 72, 1020(1952).
- 2) H. E. Fauth: J. Am. Chem. Soc. 69, 2063(1947).
- 3) C. D. Hurd: J. Am. Chem. Soc. 71, 4008(1949).
- 4) E. M. Gibbs: C. A. 41, 2087(1944).
- 5) Postovskii: C. A. 49, 326(1943).
- 6) Backer: C. A. 41, 4818(1944).
- 7) 落合等: 薬誌 59, 473(1939).
- 8) Yvonne Garren: C. A. 42, 5907(1945).
- 9) 大田等: 薬誌 68, 160, 213, 216(1948); 69, 43, 47(1949); 70, 16, 19(1950).

Chart 1



出来るものと考え、(b) 及び (c) の方法を試みた。alkyl acetyl sulfide (IV) は mercaptoacetone (III) と alkyl halide, monochloroacetone (II) と alkyl mercaptan の何れの方法によつても出来る。alkyl acetyl sulfone (XI) は alkyl acetyl sulfide (IV) の酸化によつて出来るものとし、氷酢又はアセトン溶媒で KMnO_4 又は H_2O_2 で 30° 以下で酸化したところ、得られた結晶は定性的に S を含み、活性メチレン反応陰性、ブロムを脱色しないので alkyl methyl sulfone (IX) が出来たものと考え、butylsulfonic acid, isoamylsulfonic acid とヨードメチルから夫々 butyl methyl sulfone, isoamyl methyl sulfone を合成し混融するも融点の降下を示さなかつた。 10° 以下で酸化を試みたところ原料 (IV) の回収に終つた。(IV) は aryl acetyl sulfide と異りこの方法で (XI) を合成することは困難なことを知つたので、alkylsulfonic acid (X) と monochloroacetone から alkyl acetyl sulfone (XI) を得た。arylmercaptoacetone 及び aryl acetyl sulfone のハロゲン化については、大田氏等の報告があり、Chart 2 の (A) をハロゲン化すると α -ハロゲン体が得られ、粗製のままチオ尿素と縮合させ

Chart 2

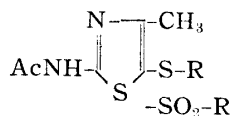


ると5位に sulfide をもつた thiazole を形成する。ハロゲンが $\alpha \rightarrow \gamma$ に移行すること及び α , γ の同時生成が考えられるが、実験的に α 体のみが得られることを証明している。(C) をハロゲン化すると特定の条件では先ず α ハロゲン体が生じ時間と共に γ 体に移行する。aryl 基の代りに alkyl 基のついた (B) をハロゲン化した後、粗製のままチオ尿素と縮合させると 2-aminothiazole 誘導体となり、このアセタートは後に (d) の方法 (Chart 1) により合成した (VI) のアセタート (VII) と混融して融点の降下を示さないので α ハロゲン体が得られチオ尿素

と縮合, (VI) が出来たものと考えられる. (D) (Chart 2) を氷酢中でブロム化, 脱色と同時に粗製のままチオ尿素と縮合して得られた 2-aminothiazole 誘導体のアセタートは後に (d) (Chart 1) の方法で合成した (VII) を酸化して得られた (VIII) 及び (e) (Chart 1) の方法により合成した (XIII) のアセタート (VIII) と混融して融点の降下を示さなかつた. この条件では主として α ハロゲン体が出来たものと考えられる. 最後に (b) (c) の方法によつて得た thiazole 誘導体が, 前に述べたように 5 位の sulfide, sulfone であるかどうかを確認するために (d) (e) の方法を行つた. 2-amino-4-methyl-5-bromothiazole (XIV) をアルコール溶液とし, 当量より過剰の alkyl mercaptan 及び当量よりやや少い KOH を溶かしたアルコール溶液に滴下すると発熱してブロムカリを析出, 黒赤色に着色し樹脂状物質が出来るが, 比較的好収量で (VI) を得た. (VI) の酸化は H_2O_2 では 50° 以下では進まず, 氷酢溶媒で $KMnO_4$ で室温で酸化され収量よく (VII) を得る. 同様に (XIV) と alkylsulfonic acid より (XIII) を得た. なお (d) の方法において, アセタートとして氷酢より再結晶出来る mp over 350° (decomp) (X_2) が副生する. (VI) と (X_1) の生成の割合は, 時間と共に (X_1) が多くなる. (X_1) は希アルコールから再結 mp $190\sim 191^\circ$, 塩酸塩 mp 225° . その構造については目下検討中である.

(VII) $R=n-C_3H_7$, $n-C_4H_9$, $iso-C_5H_{11}$, (VIII) $R=n-C_3H_7$, $n-C_4H_9$, $iso-C_5H_{11}$ の抗菌力試験の結果は Table I にまとめた. (VI) (XIII) の抗菌力は目下試験中である. 構造と抗菌力の関係については次報に述べる. なお試験方法は第 3 報に倣つた.

Table I



Compounds	Strain	<i>M. tuberculosis</i> H 37	<i>Staph. aureus</i> Terashima	<i>E. coli communis</i>
	Medium	Kirchner	Casein	Ammonium
	Time	3 weeks	24 hrs	24 hrs
-S-C ₃ H ₇ (<i>n</i>)		1 : 8,000	1 : 16,000	1 : 4,000
-S-C ₄ H ₉ (<i>n</i>)		8,000	32,000	4,000
-S-C ₅ H ₁₁ (<i>iso</i>)		8,000	32,000	8,000
-SO ₂ -C ₃ H ₇ (<i>n</i>)		1,000<	2,000<	2,000
-SO ₂ -C ₄ H ₉ (<i>n</i>)		1,000<	2,000<	2,000
-SO ₂ -C ₅ H ₁₁ (<i>iso</i>)		1,000<	2,000<	2,000
H ₂ N--SO ₂ --NH ₂		2,000	32,000	64,000

終りにのぞみ御指導をいただいた吉岡助教授, 一色助教授, 抗菌力試験に御便宜を賜つた秋谷教授, 担当された大家宏氏, 元素分析を担当された山本, 木村両氏に深謝する.

実 験 の 部

2-Acetamido-4-methyl-5-bromothiazole と *n*-Butyl mercaptan との反応 (1) (I) 2 g の 20 cc 無水ベンゼン溶液に, 1.2 g の *n*-butyl mercaptan Na 塩を加えて 8 時間還流, 放冷後不溶物を浮別, 浮液をアルミナクロマトにかけたが, 未反応のブロム体の回収に終り目的の sulfide (VII) を捕提出来なかつた. (2) (I) 2 g を 20 cc のチクロヘキサノールに溶かし, *n*-butyl mercaptan Ag 塩 1.7 g を加えて $130\sim$

150° 8 時間加熱，放冷後黒褐色の沈澱を汙別，汙液を上記同様操作したが未反応 (I) の回収に終わった。

Alkyl acetonyl sulfide (A) mercaptoacetone より (1) *n*-butyl acetonyl sulfide の合成 大田氏¹⁰⁾の方法により monochloroacetone と水硫化ソーダより得たメルカプトアセトン 20 g を 400 cc のアルコールに溶かし，10% 苛性ソーダ 90 cc を加え *n*-butyl bromide (or iodide) と水浴上 5 時間還流，放冷後水を加え析出した油分を分取，芒硝で脱水後減圧蒸留する。bp₁₉ 80~85° の留分 21 g を得。この留分のアルコール溶液は，昇水により白色沈澱を生じ，ニトロプルシッド及び 1,2-ナフトキノンスルホン酸による活性メチレン反応陽性，ブロムのアルコール溶液を脱色する。(2) isoamyl acetonyl sulfide の合成 40 g のメルカプトアセトンと 51 g の isoamyl bromide より上記同様合成，bp₄₀ 120~123° の留分 45 g を得。
(B) alkyl mercaptan より (1) *n*-butyl acetonyl sulfide の合成 *n*-butyl mercaptan 20 g を無水アルコール 80 cc に溶解少量の水に溶解した苛性カリ 12 g を加え -5°~-10° に冷却しふりまぜながら 0° 以下で 24 g の monochloroacetone を滴下後析出物を汙別，汙液よりアルコールを留去，残液を減圧蒸留 bp₁₉ 80~90° の留分 22 g を得。(2) isoamyl acetonyl sulfide の合成 isoamyl mercaptan 10 g と monochloroacetone 10 g より上記同様反応させ bp₄₀ 120~125° の留分 12 g を得。

**Alkyl acetonyl sulfide のハロゲン化及びチオ尿素との縮合 (A) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl butyl sulfide の合成 (1) *n*-butyl acetonyl sulfide 2 g を水酢 15 cc に溶解，ブロム 2 g の 10 cc 水酢溶液を室温 (20°) で滴下発熱ブロムは脱色 30° 以下で滴下終了後直ちに水を加えてふり析出した油分を分取芒硝で脱水後未精製のまま 10 cc の無水アルコールに溶解，チオ尿素 0.7 g の 20 cc アルコール液溶に加える。少し発熱し微赤色に着色，水浴上 1 時間還流後アルコールを留去，残留物に 5% 塩酸を加えてふり可溶分をとり活性炭で脱色後アンモニア水で中和，エーテルでふる。エーテル抽出液を炭酸カリで脱水後エーテルを留去，残留粘稠物質は放置すると固化，津田試薬及び β-naphthol による芳香性アミノ基のジアン呈色反応陽性，再結晶しにくいので，無酢でアセチル化，アセタートとし 15% 塩酸から再結，塩酸塩を得，無色針晶 mp 120°。C₁₀H₁₇ON₂S₂Cl (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl butyl sulfide monohydrochloride) 計算値 C 42.40, H 6.10, N 9.96, 実験値 C 42.48, H 6.20, N 9.91。(2) sulfide 2 g を無水エーテルに溶解ブロム化その後上記同様操作 (1) と同じ物質を得。(3) sulfide 5 g を無水ベンゼン 20 cc に溶解 sulfuryl chloride でクロル化その後上記同様操作 (1) と同じ物質を得。
(B) 2-acetoamido-4-methyl-4-thiazolyl isoamyl sulfide の合成 (1) isoamyl acetonyl sulfide 5 g を無水ベンゼン 20 cc に溶解 sulfuryl chloride でクロル化その後 (A)(1) と同様に操作アセタート塩酸塩を得，無色針晶 mp 130°。C₁₁H₁₉ON₂S₂Cl (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl amyl sulfide monohydrochloride) 計算値 C 44.80, H 6.15, N 9.50, 実験値 C 44.73, H 6.26, N 9.03。(2) 水酢中でブロム化，上記同様操作 mp 130° の結晶を得。mp 130° の結晶に重曹水を加え中和，稀アルコールより再結，無色針晶，mp 94~96°。C₁₁H₁₈O₂N₂S₂ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl amyl sulfide) 計算値 C 51.12, H 7.02, N 10.84, 実験値 C 51.32, H 7.03, N 10.80。**

Alkyl acetonyl sulfide の酸化 (A) isoamyl acetonyl sulfide の酸化 (1) sulfide (IV) 5 g を水酢 40 cc に溶解，ふりまぜながら 1.5 倍量の 30% H₂O₂ を室温 (23°) で滴下，30° をこえないよう滴下終了後，炭酸ソーダで中和，析出した油分をエーテルにとり芒硝で脱水後エーテルを留去残留油分を減圧蒸留 bp₁₀ 145° の留分を得，氷室に放置すると固化結晶，mp 45°，定性的に S を含み，アルコール液は昇水塩析出しない，塩化鉄反応陰性，活性メチレン反応陰性，ブロムを脱色しない。(XI) の性質を示さないので isoamyl methyl sulfone と考え，isoamylsulfonic acid と methyl iodide より合成した sulfone と混融融点の降下示さず。C₈H₁₄O₂S (amyl methyl sulfone) 計算値 C 47.96, H 9.39, 実験値 C 48.28, H 9.49。(2) アセトン溶媒で 5° 以下で 30% H₂O₂ を加う。bp₄₀ 120~125° の sulfide の回収に終わった。(B) *n*-

10) 大田：薬誌 70, 35(1950)。

butyl acetyl sulfide の酸化 (1) sulfide 4 g を氷酢 40 cc に溶解 KMnO_4 で酸化. mp 30° の結晶を得. 別に合成した *n*-butyl methyl sulfone と混融融点降下せず.

Alkylsulfonic acid と Monochloroacetone との反応 (A) isoamyl acetyl sulfone の合成 isoamylsulfonic acid (isoamylmagnesium bromide と乾燥亜硫酸ガスより合成, 2,4-dinitrochlorobenzene により確認) 3 g の 30 cc アルコール溶液に 1.2 g の苛性カリを加え $3\sim 5^\circ$ の間で 4 g の monochloroacetone を滴下, 滴下終了後析出物を濾別, 濾液より溶媒留去, 残留油分を減圧蒸留 bp₁₉ $155\sim 160^\circ$ の留分を得. 定性的に S 含有, アルコール溶液は活性メチレン反応陽性, ブロムを脱色. (B) *n*-butyl acetyl sulfone の合成 *n*-butylsulfonic acid (*n*-butylmagnesium bromide と乾燥亜硫酸ガスより合成, 2,4-dinitrophenyl *n*-butyl sulfone mp 92°) と monochloroacetone より上記同様操作 bp₄₋₅ 115° の留分を得.

Alkyl acetyl sulfone のブロム化及びチオ尿素との縮合 (A) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl amyl sulfone の合成 1 g の sulfone を 10 cc 氷酢に溶解, 0.8 g のブロムの 5 cc 氷酢溶液を滴下, 直ちに水を加え, 析出した油分を分取末精製のままアルコール 10 cc に溶解, チオ尿素 0.5 g の 10 cc アルコール溶液と水浴上 1 時間還流後アルコールを留去, 残留物に重曹水を加えエーテルでふり, エーテル抽出液を炭酸カリで脱水後エーテル留去, 残留物を無酢でアセチル化稀酢酸より再結, mp $140\sim 142^\circ$. 計算値 N 9.68, 実験値 N 9.80. (B) 2-acetoamido-4-methyl-5-thiazolyl butyl sulfone の合成 1 g の sulfone を氷酢中でブロム化上記同様操作. mp 138° のアセタートを得. 計算値 N 10.13, 実験値 N 10.15.

2-Amino-4-methyl-5-bromothiazole と Alkyl mercaptan との反応 (A) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl butyl sulfide の合成 *n*-butyl mercaptan 2 g を 10 cc アルコールに溶解, 苛性カリ 1 g を加えブロム体 (XIV) 4 g の 10 cc アルコール溶液を加う. 発熱赤色に着色, ブロムカリ析出, 水浴上 30 分還流後ブロムカリ濾別, アルミナクロマトにかけ精製, 無酢でアセチル化, 15% 塩酸より再結, 無色針晶, mp 120° , $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{S}_2\text{Cl}$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl butyl sulfide HCl) 計算値 C 42.40, H 6.10, N 9.97, 実験値 C 42.82, H 6.22, N 9.64. 重曹水で中和後稀アルコールより再結 mp $96\sim 98^\circ$. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{S}_2$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl butyl sulfide) 計算値 C 49.18, H 6.59, N 11.46, 実験値 C 49.47, H 6.81, N 11.09. (B) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl amyl sulfide の合成 isoamyl mercaptan 4 g とブロム体 6 g より上記同様操作, 塩酸塩 mp 130° . $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ON}_2\text{S}_2\text{Cl}$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl amyl sulfide HCl) 計算値 C 44.81, H 6.15, N 9.05, 実験値 C 44.73, H 6.08, N 9.41. 重曹水で中和, 稀アルコールより再結, mp $94\sim 96^\circ$. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ON}_2\text{S}_2$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl amyl sulfide) 計算値 C 51.12, H 7.02, N 10.84, 実験値 C 51.32, H 7.03, N 10.80. (C) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl *n*-propyl sulfide の合成 *n*-propyl mercaptane 3 g と Br 体 (XIV) 4 g より上記同様合成. アセタート塩酸塩 mp 150° . $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ON}_2\text{S}_2\text{Cl}$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl propyl sulfide HCl) 計算値 C 40.51, H 5.66, N 10.50, 実験値 C 40.88, H 5.41, N 10.49. 重曹水で中和稀アルコールより再結, mp 128° . $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{S}_2$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl propyl sulfide) 計算値 N 12.16, 実験値 N 12.14.

2-Acetamido-4-methyl-5-thiazolyl alkyl sulfide の酸化 (A) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl isoamyl sulfone の合成 sulfide 0.4 g を氷酢 15 cc に溶解, 室温で KMnO_4 0.2 g の 15 cc 溶液を滴下酸化する. 水を加え放置, 析出した結晶を稀アルコールより再結, 無色針晶 mp $141\sim 142^\circ$. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl isoamyl sulfone) 計算値 C 45.49, H 6.24, N 9.68, 実験値 C 45.55, H 6.21, N 9.50. (B) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl *n*-butyl sulfone の合成 上記同様 (VII) を酸化, 稀アルコールより再結, 無色針晶, mp 138° . $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}_2$ (2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl *n*-butyl sulfone) 計算値 N 10.13, 実験値 N 10.12. (C) 2-acetamido-4-methyl-5-thiazolyl *n*-propyl sulfone, 上記同様酸化, 稀アルコールより再結, mp 150° . $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}_2$ (2-acetamido-4-

methyl-5-thiazolyl propyl sulfone) 計算値 C 41.20, H 5.37, N 10.67, 実験値 C 41.25, H 5.30, N 10.59.

Summary

2-Acetamido-4-methyl-5-thiazolyl alkyl sulfides (VII) and sulfones (VIII) were synthesized by routes shown in Chart 1 (b, c, d, e). In this reaction, halogenation of alkyl acetyl sulfides (IV) gives α -halogen compounds (V), and, under some specific conditions, the sulfones (XI) also yield α -halogen compounds (XII), which condense with thio-urea to form thiazole nucleus possessing alkyl sulfides and sulfones in the 5-position. Oxidation of alkyl acetyl sulfides (IV), differing from that of aryl acetyl sulfides, does not form (XI) but yields alkyl methyl sulfones (IX). In reaction (d), X_1 of m.p. 191° and acetate of m.p. over 350° are invariably obtained as by-products, whose structures are now under examination. Antibacterial tests of (VII) and (VIII) given in Table I.