

Title	Thiazole誘導体の研究 : 5-nitro thiazole誘導体について
Sub Title	Studies on thiazole derivatives : some 5-nitrothiazole derivatives.
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi) 大森, 明子(Ōmori, Akiko) 中村, 春美(Nakamura, Harumi)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1962
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.6(1961)/7(1962) ,p.77- 79
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000006-0077

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.

Thiazole 誘導体の研究

5-nitro thiazole 誘導体について

山本有一, 大森明子, 中村春美

Studies on thiazole derivatives: Some 5-nitrothiazole derivatives.

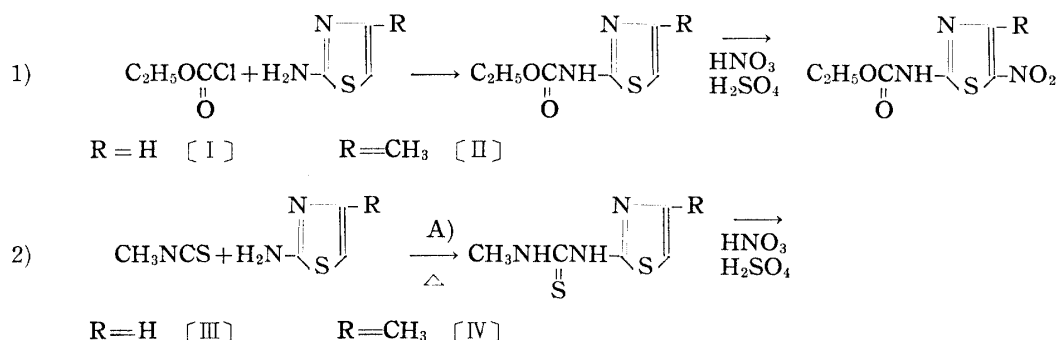
Yuichi YAMAMOTO Akiko ŌMORI Harumi NAKAMURA

著者等の一人山本¹⁾は, 石館守三, "抗酸性菌に対する化学療法剤の研究の中で", Thiazole 誘導体の合成とその抗菌力についてすでに報告し, 2-amino-5-nitro 体, 2-hydroxy-5-nitro 体等について, *M. tuberculosis*, *Staph. aureus*, *E. coli*, に対する抗菌力についても発表した. その後著者等は, 系統的に幾つかの Thiazole 誘導体を合成し, その抗菌力, 抗真菌力について検討したので, 順次薬学雑誌に発表の予定である. 本報においては, 2, 3 の 5-nitro 誘導体について報告する. 5-nitro 体の応用については, A. B. Kupferberg 等²⁾も 2-Acylamino-5-nitro 体について, *Trichomonas*, *Vaginalis Vaginitis* に対する効果, 2-Acetoamido-4-methyl-5-nitro 体の抗真菌性, また Merk 社は,³⁾これを改良した. 1-ethyl-3 (5-nitro-2-thiazolyl) -urea が家禽の黒頭病, ヘキサミタ症にすぐれた効果を示すことを発表している.

Thiazole のニトロ化反応については, 落合等⁴⁾の系統的報告が著名であり, H. Erlenmyer, B. Prijs 等⁵⁾の報告がある.

著者等は Chart I に示すような合成系路で, [I]~[VII] の化合物を合成した. 落合等のすでに指摘したように, Thiazole 誘導体のニトロ化にあたっては, 4-位の methyl 基は, ニトロ化を円滑にし収率も比較的良好である. 2-methylthioureido-4-methylthiazole [IV] と 2-methylthioureidothiazole [IV] のニトロ化を比較しても, [IV] からは 5-nitro 体 [V] が得られるのに反して [III] の nitro 体を精製確認するにいたらなかつた. また 5-nitro 体から Thioureido を合成しようとする (B) 法も原料の回収に終つた.

Chart I



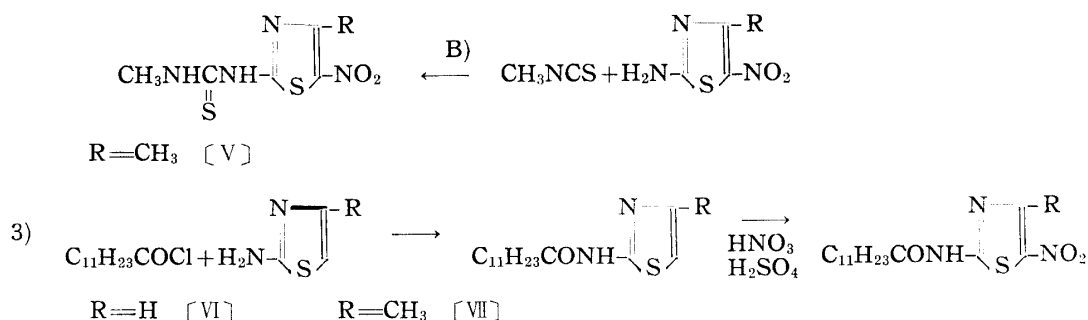
1) 石館, 山本, 薬誌; 69, 1017(1952)

2) A. B. Kupferberg: CA 50, 8144(1956)

3) Merk-大日本製薬 Niazide

4) 落合等: 薬誌 58, 1048(1938)

5) H. Erlenmyer, B. Prijs: Hel. Chim. Acta. 30, 1200(1947)



なお〔I〕～〔VII〕の化合物の抗菌力，抗真菌性については，他の化合物と一緒にまとめて発表の予定である．Thiazole 誘導体の紫外線吸収スペクトルに関しては一部石原，多田等⁶⁾とともに報告したが，系統的研究は紫外，赤外スペクトルについて石原がまとめて発表の予定であり，本報には実験の部にデータを附記するにとどめる．本研究に協力された本学助手，浅川清子，鈴木綾子，西野瑠美，小早川保子学士に深謝し，またご校閲を戴いた本学学長服部安蔵博士に謝意を表します．

実 験 の 部

2-Carboethoxyamino-5-nitrothiazole [I] の合成 2-Carboethoxyaminothiazole⁷⁾ 0.017 mol, を濃硫酸16 mlに溶かし寒剤で，冷却ふりまぜながら発煙硝酸 (D=1.84) 0.04 mol を滴下，滴下終了後，1～2°Cで2 hrs ふりまぜた後徐々に常温にもどし30分後に水中に注ぐと淡黄色の結晶を析出する．吸引濾取，水洗，乾燥後80% EtOH より再結晶，白色針状晶，mp 193°C, C₈H₈O₄N₃S Anal. Calcd. C 33,04, H 3,70, N 19,27, Found. C 33,12, H 3,59, N 19,33, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{IPA}}$ m μ (log ϵ) 230 (6, 200) 342 (9, 160) 422 (5, 120) IR cm⁻¹: ν_{NO_2} 1530, 1358, 820, 740,

2-Ca boerhoxyamino-4-methyl-5-nitrothiazole [II] の合成 2-Carboethoxyamino-4-methylthiazole⁸⁾ 0.016 mol, を上記同様常法によりニトロ化，70% EtOH より再結晶，白色針晶 mp 194～5°C, C₇H₈O₄N₃S Anal. Calcd. C 36,36, H 3,92, N 18,18, Found. C 36,21, H 3,81, N 18,16, UV λ m μ (log ϵ) 236 (6, 720) 346 (11, 600) 422 (1, 200) IR cm⁻¹: ν_{NO_2} 1530, 820, 750,

2-methylthioureidothiazole [III] の合成 2-aminothiazole 0.1 mol, と methylisothiocyanate⁹⁾ 0.1 mol, を水浴中 1～2 hrs 加熱反応さす．均一な溶液となつた後固化する．m. p. 160～163°Cの粗成品 18 gをうる．無水 EtOH より再結晶，無色針晶，mp 170～71°C, C₅H₇N₃S₂ Anal. Calcd. C 34,66, H 4,07, N 24,26, Found. C 34,79, H 4,02, N 23,24, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{IPA}}$ m μ (log ϵ) 288.5 (20, 400) 255 (9, 200), IR cm⁻¹: ν_{CSNH} 1515

2-methylthioureido-4-methyl thiazole [IV] の合成 2-amino-4-methylthiazole 0.1, mol と methylisothiocyanate 0.1 mol, より上記同様反応させ得られた粗成品を無水 EtOH より再結晶，白色針晶 m. p. 225°C (decomp.) C₆H₉N₃S₂ Anal. Calcd. C 38,47, H 4,84, N 22,49, Found. C 38,57, H 4,65, N 22,89, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{IPA}}$ m μ (log ϵ) 292,5 (18, 800) 255 (9, 200) IR cm⁻¹: ν_{CSNH} 1,530

2-methylthioureidothiazole のニトロ化 2-methylthioureidothiazole [III] 0.0173 mol, を〔I〕と同様常法によつてニトロ化後，水中にかけると黄色沈殿物を生ずる，冷水で水洗，乾燥すると黒褐色に変色する．樹脂状物質と分離精製が困難で，確認するにいたらなかつた．

6) 石原，多田，山本等：本誌 No. 5, 1 (1961)

7), 8), 高取等：薬誌 80, 790 (1960)

9) Org. Synth. 21, 81 (1941)

2-methylthioureido-4-methyl-5-nitrothiazole〔V〕の合成 (A)法, 2-methylthioureido-4-methylthiazole〔IV〕 0.017 mol, を上記同様処理, 30% 酢酸より再結晶, 黄色針晶をうる, mp. 209~10°C $C_8H_8N_4O_2S_2$ Anal. Calcd. N 24, 14, Calcd. N 24, 33, UV λ_{max}^{IPA} $m\mu$ (log ϵ) 238 (7, 240) 356 (13, 900) 434 IR cm^{-1} : ν_{NO_2} 1, 540, 1, 334, 818, 750,

(B)法 2-amino-4-methyl-5-nitrothiazole¹⁰⁾ 0.05 mol, と methylisothiocyanate を油浴中で 5 hrs. 還流させた後放冷すると黄色針状晶を析出するが, EtOH より再結晶すると mp. 220°C の原料回収に終った.

2-Lauroylamino-5-nitrothiazole〔VI〕¹¹⁾の合成 2-Lauroylaminothiazole¹²⁾ 0.007 mol, を常法によりニトロ化後, 氷中にあけると黄色沈殿を生ずる. 水洗, 乾燥後 MeOH より再結晶, 褐色針状晶 mp 123~4°C をうる. 活性炭を使用数回 MeOH より再結晶すると, 黄色針晶 mp 128°C をうる. UV λ_{max}^{IPA} $m\mu$ (log ϵ) 235 (5, 380) 341 (8, 500) 422, IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1697, ν_{NO_2} 1506, 1316.

2-Lauroylamino-4-methyl-5-nitrothiazole〔VII〕の合成 2-Lauroylamino-4-methylthiazole 0.0067 mol' を〔VI〕同様に反応させたのち, 上記同様処理, 無水 EtOH より再結晶, 微黄色針晶 mp 108~10°C をうる. 無水 EtOH より活性炭を使用数回再結晶 mp 113~115°C の結晶をうる. $C_{16}H_{27}O_3N_3S$ Anal. Calcd. N 12, 31 Found. N 12, 23, UV λ_{max}^{IPA} $m\mu$ 240 (8, 600) 345 (12, 600) 420. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1695, ν_{NO_2} 1525, 1332.

Summary

2-Carboethoxyamino-5-nitrothiazole〔I〕, 2-Carboethoxyamino-4-methyl-5-nitrothiazole〔II〕, 2-methylthioureido thiazole〔III〕 2-methylthioureido-4-methylthiazole〔IV〕, 2-methylthioureido-4-methyl-5-nitrothiazole〔V〕, 2-Lauroylamino-4-methyl-5-nitrothiazole〔VII〕 weresynthesized by routes shown in Chart 1,

10) C. A. 41, 4056 (1947)

11) A. B. Kupferberg et al : loc cit

12) 上田, 豊島等 : 薬誌 79, 920 (1959)