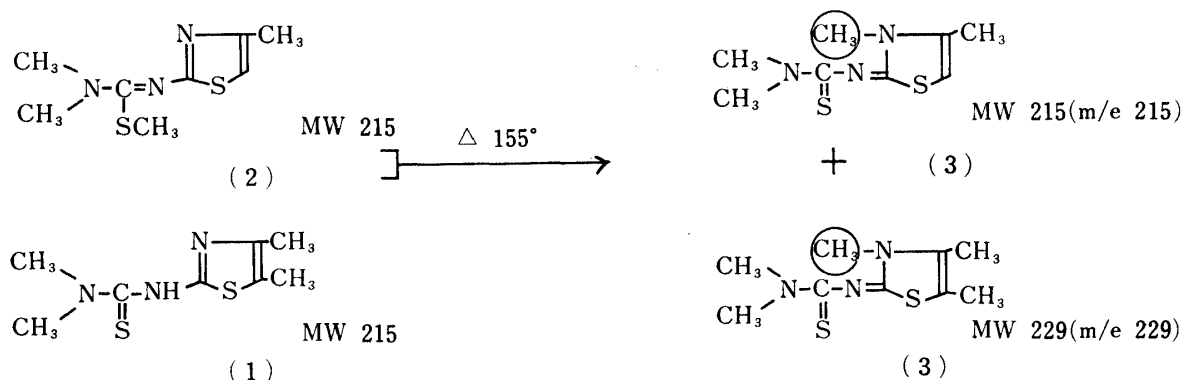


Title	N, N-Dimethyl-2, 4-dithiobiuretと α -haloketoneによる2, 5'-bithiazole誘導体のone step synthesisについて
Sub Title	
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi) 与田, 玲子(Yoda, Reiko) 関根, 敬子(Sekine, Kyoko) 高橋, 智子(Takahashi, Tomoko)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1978
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.23 (1978.) ,p.142- 144
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学会講演要旨
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000023-0148

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.

たは分子間転位が考えられる。これを証明する方法として Scheme 3 に示す (2) : $R_1=R_1'=R_2=CH_3$, $R_3=H$ と (1) : $R_1=R_1'=R_2=R_3=CH_3$ の cross reaction を行い, crossproduct の Mass から 2-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)imino-3,4,5-trimethyl-4-thiazoline (MW 229) (3) に相当する m/e 229 (M^+) のピークが観察された。以上の結果から分子間転位が予想され, 現在, 転位について検討中である。



Scheme 3 Cross reaction of compound (1) and (2)

N,N-Dimethyl-2,4-dithiobiuret と α -haloketone による

2,5'-bithiazole 誘導体の one step synthesis について

山本有一, 与田玲子, 関根敬子, 高橋智子

〔日本薬学会 第98年会 (1977年4月) で発表〕

〔目的〕 一般に bithiazole 類の合成は数段階を必要とする為, total yieldは低い. 演者らは, 既に Chemistry Letters (p1299~1300, 1977) に述べたように 2,5'-bithiazole誘導体を dithiobiuret (1) と α -haloketone (2) から one step でしかも high yield で得たので反応機構と合わせて報告する。

〔実験・結果〕 Schemeに示したように N,N-dimethyl-2,4-dithiobiuret (1 a) と monochloroacetone (2 a) を水溶媒中, モル比 1 : 1.36 で加熱反応させると 4-methyl-2-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)aminothiazole (3 a)·HCl と構造不明微黄色針晶 (4 a·HCl) がほぼ等量生成し, モル比 1 : 2 では, (4 a·HCl) のみを得られ, 飽和重曹水で脱塩することにより, 針晶 (4 a) が収率98%で得られた。又 (3 a) に当量の (2 a) を水溶媒中, 加熱反応させると (4 a)·HCl が, 収率70%で得られた。(4 a) の構造は, Schemeに示したように 4-methyl-2-dimethylamino-5-thiocarbamoylthiazole (7 a) と (2 a) より得た 4-methyl-2-dimethylamino-5-(4'-methylthiazol-2'-yl)thiazole (4 a) と混融, IR が一致したことより, 2,5'-bithiazole であることを確認した。

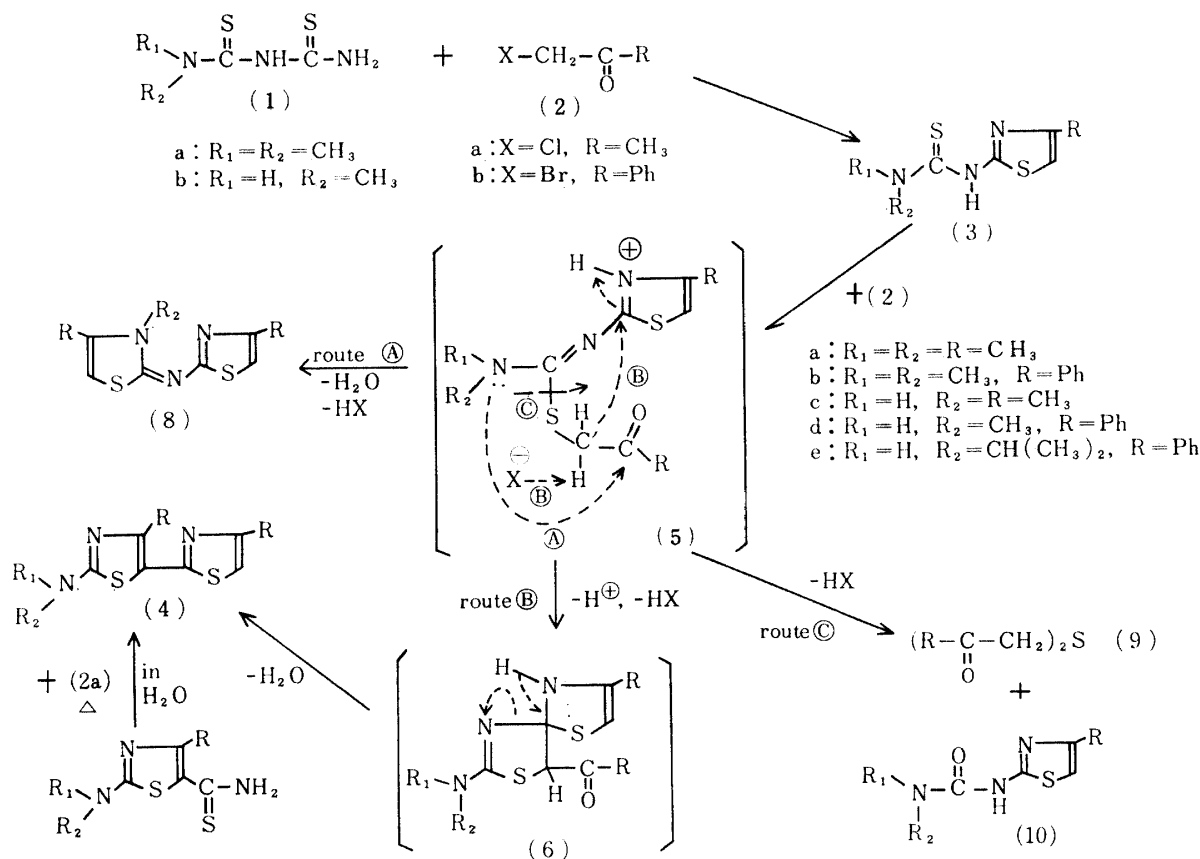
次に (1 a) と phenacyl bromide (2 b) を水溶媒中, モル比 1 : 1.36 で加熱反応させると直ちに 2-dimethylamino-4-phenyl-5-(4'-phenylthiazol-2'-yl)thiazole (4 b) が収率38%で得ら

れ、(9)及び(10)も生成された。モル比1:2では(4b)の収率が13.4%に下がり(9)及び(10)が増量した。(1a)と(2b)をdioxane溶媒中、室温で2時間攪拌反応させると、2-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)amino-4-phenylthiazole (3b)と(3b·HBr)が収率95%で得られた。(3b)と(2b)を水溶媒中、モル比1:1で加熱反応させると、(4b)が収率15%で得られ、(9)及び(10)も生成される。

次にN,N-dialkylの代わりにN-alkylにした場合(3c~e)と(2)を水溶媒中、モル比1:1で加熱反応させると、直ちに(8c~e)が得られた。この場合 bithiazole体(4)が考えられたが、NMR spectral dataにおいて、1Hに相当するsignalにD₂Oを添加してもsignalは消失せず、2.9ppm付近に $\frac{\text{CH}_3}{\text{H}}$ >N-によるsignalはなく、3.5ppm付近にthiazole環3位の CH_3 による3H相当のsignalが出現していることより、alkyl基がisopropyl基のようにbulkyになっても bithiazole体は生成されず、imino体(8)が生成されることがわかった。

次に(3b)と(2b)をn-pentane中、室温、72時間攪拌反応させると、Massにおいてm/e 381にM⁺をm/e 105にbenzoyl基によるpeak (base peak)を示す結晶が得られた。更にIRにおいて1670cm⁻¹にC=Oによる強い吸収が、NMR (CDCl₃)では4.05ppmに2Hに相当するsingletが出現した。これらのことより、この結晶は isothiurea 誘導体(5b)であると思われる。次に(3)から(4)への反応条件及び機構を推定してみると、Schemeに示したように(3)に(2)が付加し

Scheme



た(5)が生成される。N,N-dimethylの場合、環の4位のRがCH₃, Phに関係なく routeAのようにamideのNがcarbonylのCへの求核攻撃により生ずるimino体は生成されず routeBのようにハロゲンにより活性メチレンより生じたcarbanionがthiazole環上2位の陽性Cを攻撃することにより spiro 中間体(6)をへて bithiazole(4)が生成される。しかし routeC のように生じたHXにより、C-S間が加水分解され、(9)及び(10)が生成されると思われる。N-methylの場合は route Aによる imino体(8)のみが生じ、bithiazole(4)は生成されない。route A, B, Cの3つの競争反応により生成物が異なってくると思われる。

2-Aminothiazole, 2-Methylaminothiazole 及び 2-Thiazoline 誘導体と N,N-Dimethylthiocarbamoyl chloride の反応について

山本有一, 与田玲子, 関根敬子, 高橋智子

〔日本薬学会 第98年会 (1978年4月) で発表〕

〔目的〕 演者らは、thiazole, 2-thiazoline 及び thiazolidine の thioureido 誘導体について、一連の研究を行なっている。今回は、thiazole類と N,N-dimethylthiocarbamoyl chlorideとの反応による N,N-dimethyl 誘導体の合成について報告する。(Scheme 1, 2, 3)

〔実験・結果〕 2当量の2-amino-4-methylthiazole(1)と1当量のN,N-dimethylthiocarbamoyl chloride(2)を ab. ether 溶媒中で還流し、析出した(1)の塩酸塩を除いた後、溶媒留去、水で処理すると、mp167°とmp189°の結晶が得られた。

mp167°の結晶は、別法によって既に合成されている(3)と、融点およびIRが一致したことにより(3)と同定された。

mp189°の結晶は、MassでM⁺がm/e 288, 元素分析値がC₁₀H₁₆N₄S₃の計算値に一致することから、(1)に2個のN,N-dimethylthiocarbamoyl基が結合していることがわかった。その構造として、(4a)と(4b)が考えられた。

(4a) typeの化合物は、次のような特徴をもっている。

- 1) Massの分解パターンで $\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} \text{N}^+ = \text{C} = \text{N} - \text{R}$ の相対強度が非常に強い。
- 2) NMRで環の5位のプロトンのchemical shiftが6.6~6.1 ppmである。
- 3) 酸性で加水分解されやすく、アルカリ性では極めて安定である。

mp189°の結晶は、上記の3つの特徴をもっているので、(4a)の構造をとっていることが推定された。

次に、2当量の2-methylamino-4-methylthiazole(7)と1当量の(2)をab. ether溶媒中、室温で反応させ、析出した(7)の塩酸塩を除いた後、溶媒留去、熱シクロヘキサン抽出すると、冷後、mp105°とmp208°の結晶が得られた。また、反応生成物をカラムクロマトグラフィーで分離した際に、上記の2つの結晶の他に油状物質を得た。これらの3種の物質は、MassでM⁺がm/e 215, 元素分析値がC₈H₁₃N₃S₂の計算値に一致することから、(7)に1個のN,N-dimethylthiocarbamoyl基が結合していることがわかった。これらは、構造異性体(10), (11), (12)であることが推定された。

まず、別法により(12)を合成したが、mp173-5°で上記の3物質とは異なることがわかった。次