

Title	2-Thiazolylureaとthiourea誘導体のニトロ化反応 II Urea (thiourea)の窒素とthiazole環5位の反応性
Sub Title	
Author	山本, 有一(Yamamoto, Yuichi) 与田, 玲子(Yoda, Reiko) 岡田, 智子(Okada, Tomoko) 松島, 美一(Matsushima, Yoshikazu)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1984
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.29 (1984.) ,p.11- 19
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000029-0011

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-Thiazolylurea と thiourea 誘導体のニトロ化反応 II Urea (thiourea) の窒素と thiazole 環 5 位の反応性

(故)山本有一, 与田玲子, 岡田智子, 松島美一

Yuichi YAMAMOTO (deceased), Reiko YODA, Tomoko OKADA and
Yoshikazu MATSUSHIMA

(Received October 6, 1984)

Our previous studies on the products of the nitration with fuming nitric acid in concentrated sulfuric acid of 3-(4-methyl-2-thiazolyl)-urea and -thiourea (**3**) and their 1-methyl (**1** and **2**, respectively) analogs showed that the nitration took place at the 5-position of the thiazole moiety and at the N¹-nitrogen of the urea moiety. The product of **3** was 6-methyl-2-nitroiminothiazolo[3,2-b][1,2,4]thiadiazole, which was derived from N¹-nitration of **3** and the followed oxidative intramolecular cyclization.

The product of the nitration under the conditions of 1,3-dimethyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)thiourea (**4**) was 4-methyl-2-methylamino-5-nitrothiazole (**4b**). Formation of **4b** was ascribed to the lability of the C-N³ bond of **4**. The products of 3-(3,4-dimethyl-4-thiazolin-2-ylidene)-1-methylthiourea (**5**) and -1-methylurea (**6**) were the thiazole-5-nitrated compounds (**5a** and **6a**, respectively). The fact that N¹ was nitrated in **1** and **2** and not in **5** and **6** was ascribed to the difference of the predominant species.

The product of 3-(4-phenyl-2-thiazolyl)thiourea was 2-nitroimino-6-*p*-nitrophenyl-thiazolo[3,2-b][1,2,4]thiadiazole.

1. まえがき

著者らは, (2-thiazolyl)-urea および -thiourea 誘導体の硫酸によるニトロ化反応を検討してきた。

1-Methyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)urea(**1**) と 1-methyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)thiourea(**2**) を常法により濃硫酸 (以下 conc.H₂SO₄ と略す) 中, 発煙硝酸 (d=1.52, 以下 fum.HNO₃ と略す) でニトロ化すると, それぞれ, 5-ニトロチアゾリル誘導体を得られた。過剰の fum.HNO₃ を用いると, **1** から 1-methyl-1-nitro-3-(4-methyl-5-nitro-2-thiazolyl)urea(**1a**), **2** からは, 1-methyl-1-nitroso-3-(4-methyl-5-nitro-2-thiazolyl)urea(**2a**) が得られた。

また, N¹ 位が無置換の 3-(4-methyl-2-thiazolyl) thiourea(**3**) をニトロ化すると, 同様に 5-ニ

トロチアゾリル誘導体が得られた。しかし、過剰の fum.HNO_3 との反応では、N1 位がまずニトロ化され次いで酸化的分子内環化が起こり、2-nitroimino-6-methylthiazolo[3,2-b][1,2,4]thiadiazole(**3a**) が生成した。その構造は、X 線結晶構造解析、その他により確認された。¹⁾

ニトロ化の起こる位置の優位性を 1-methylureido および -thioureido 誘導体 (**1** および **2**) と、N1 位が無置換の thiazolylthiourea(**3**) で比較してみると、**1**, **2** ではまず、チアゾール環 5 位がニトロ化され、次に、N1 位がニトロ化された。これに対して、**3** では、N1 位が優先的にニトロ化されて、酸化的分子内環化が起きて **3a** を得た。

今回、上記以外の 1-methylureido, および -thioureido 誘導体のニトロ化反応、**3** のチアゾール環 4 位のメチル基を芳香環で置換した化合物のニトロ化反応を試みた。その結果について報告する (Chart 1)。

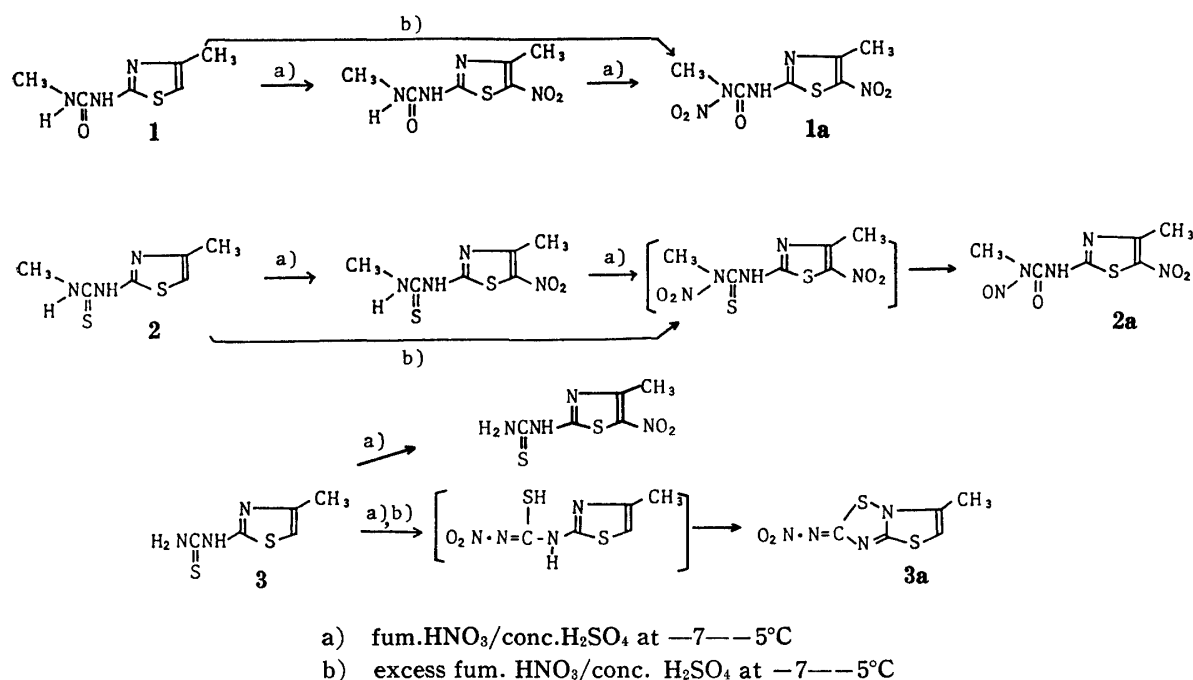


Chart 1

2. 結果

1,3-dimethyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)thiourea(**4**) の $\text{conc.H}_2\text{SO}_4$ 中、 fum.HNO_3 でのニトロ化は、5-ニトロチアゾリル誘導体 (**4a**) や 1-ニトロソ体は得られず、**4a** の分解産物である 2-methylamino-4-methyl-5-nitrothiazole(**4b**) を与えた。

3-(3,4-dimethyl-4-thiazolin-2-ylidene)-1-methylthiourea(**5**) をニトロ化すると、5-ニトロチアゾリル誘導体 (**5a**) が得られ、3-(3,4-dimethyl-4-thiazolin-2-ylidene)-1-methylurea(**6**) では、5-ニトロチアゾリル誘導体 (**6a**) を与えた (Chart 2)。

3-(4-phenyl-2-thiazolyl)thiourea(**7**) を fum.HNO_3 と反応させると、 $\text{mp } 204^\circ$ の淡黄色の針状結晶を得た。出発物質の **7** は、アセトン溶液中で Cu(II) イオンと反応し、青緑色の Cu キレートを生じたが、 $\text{mp } 204^\circ$ の化合物の Cu(II) キレート呈色反応は、陰性であった。この化合物

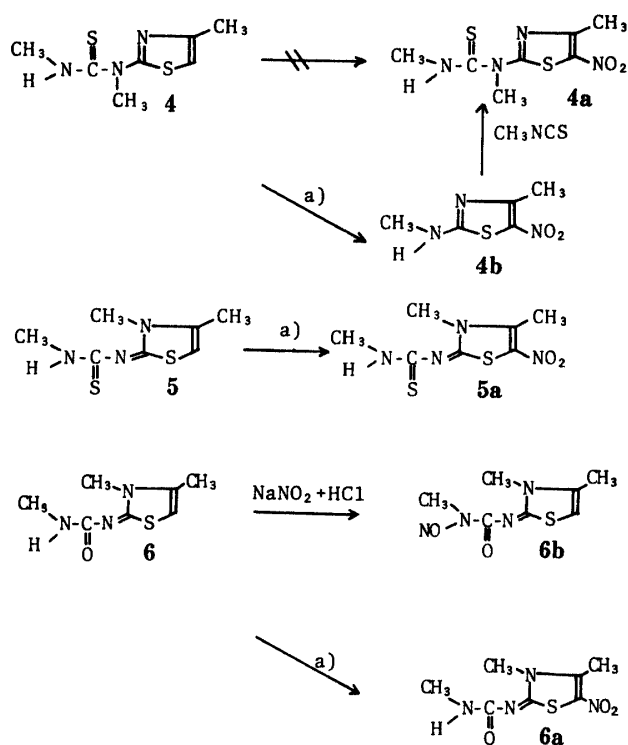
a) fum. HNO_3 /conc. H_2SO_4 at -7 — -5°C

Chart 2

の紫外吸収極大波長 (UV) $\lambda_{\text{max}}^{2\text{-proH}}$ は 285nm, 345 nm であり, 前述の化合物 **3a** の UV $\lambda_{\text{max}}^{2\text{-proH}}$ 279 nm, 343 nm とほぼ一致した吸収曲線を与えた。質量スペクトル (Mass) において, 最大の m/e をもつピークは m/e 263 であり, base イオンピークであった。このピークは分子イオンピーク (M^+) より m/e 60 ($\text{N}\cdot\text{NO}_2$) 減少したピークに相当し, 元素分析の結果から, この生成物の構造は, 2-nitroimino-6-*p*-nitrophenylthiazolo[3,2-b][1,2,4]thiadiazole (**7a**) であると推定した。**7a** の NMR スペクトル (Fig. 1) では, 出発物質の **7** に見られる $-\text{NH}-$ (11.45 ppm), $-\text{NH}_2$ (8.40 ppm) に相当するピークが消失した。**7** のチアゾール環 4 位のフェニル基と 5 位のプロトンの 6H に相当するピークが低磁場シフトし, 8.19 ppm にチアゾール環 5 位に相当する 1H のピーク, 8.12—8.48 ppm にチアゾール環 4 位のフェニル基に相当する 4H のピークが見られた。この 4H に相当するピークが対称であることより, フェニル基の *p* 位にニトロ基が置換していると推定した。

チアゾール環 4 位に *p*-nitrophenyl 基の置換した 3-(4-*p*-nitrophenyl-2-thiazolyl)thiourea (**10**) を過剰の fum. HNO_3 と反応させ, 淡黄色の mp 204° の生成物を得た。これを **7** からの生成物と mp, 赤外吸収スペクトル (IR) を比較した結果, 同一物質であった。したがって, これは **7a** であることがわかった。**7a** と dimethylamine との反応では, 元素分析, Mass の解析から **7a** のイオウ原子が dimethylamino 基に置き換わり, 水素が窒素原子に付加した化合物 N,N-dimethyl-N'-nitro-N'-(4-*p*-nitrophenyl-2-thiazolyl)guanidine (**7b**) を得た (Chart 3)。

すでに芳香環 *p* 位にメチル置換した 3-(4-*p*-methylphenyl-2-thiazolyl)thiourea (**8**) を fum. HNO_3 でニトロ化すると (Chart 4), **8** と fum. HNO_3 のモル比が 1:2 の場合, 生成物は, **8** の

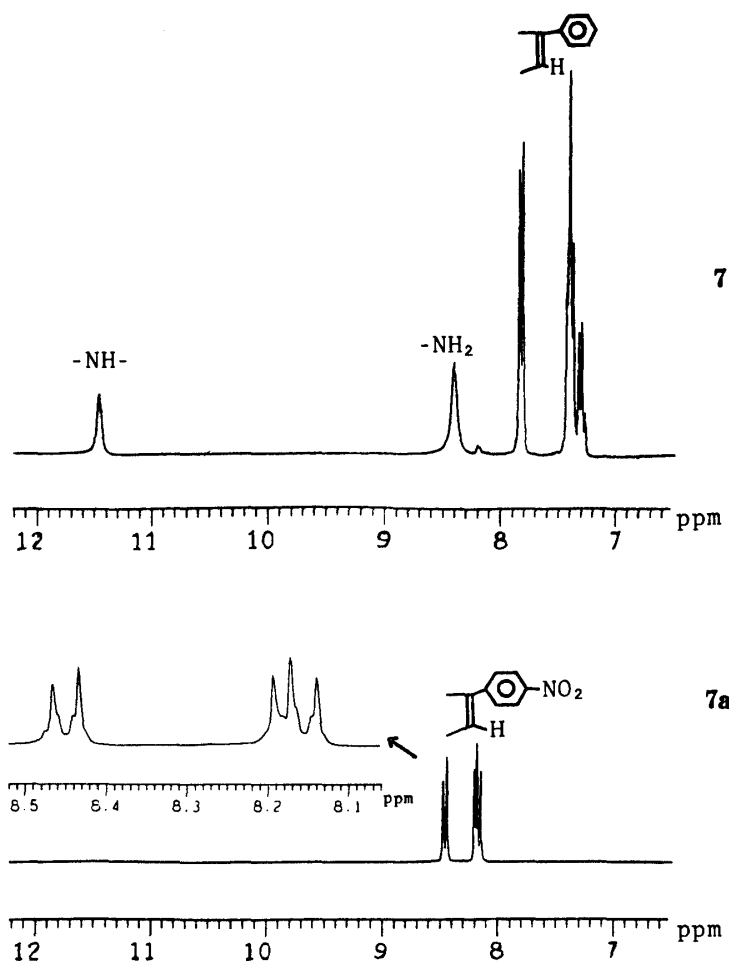
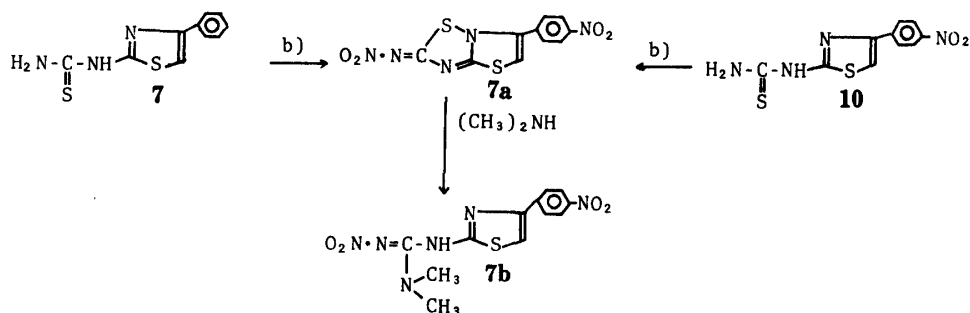


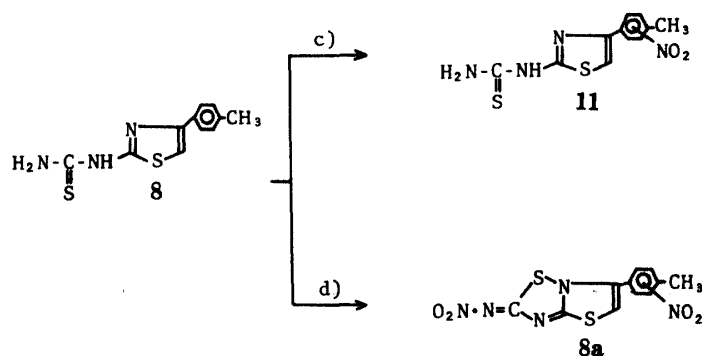
Fig. 1 ^1H -NMR spectra (270MHz) in DMSO-d_6 at 80°C
Chemical shifts in σ (ppm) measured from internal $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$



b) excess fum. HNO_3 /conc. H_2SO_4 at -7 — -5°C

Chart 3

4位の *p*-methylphenyl 基に1分子のニトロ基のはいった **11** であることが, Mass, 元素分析, Cu(II) キレート呈色反応(陽性)の結果からわかった。また, モル比を1:4とした場合, **8a** が得られた。**8a** の Mass では, **7a** と同様に, M^+ は出現せず, m/e 277 に M^+-60 ($\text{M}^+-\text{N}\cdot\text{NO}_2$)



c) 8:fum.HNO₃=1:2, d) 8:fum.HNO₃=1:4

Chart 4

に相当するピークが見られた。

3-(4-*p*-methoxyphenyl-2-thiazolyl)thiourea(9) と fum.HNO₃ の反応では, 9 と fum.HNO₃ のモル比 1:2 の場合は, 12 を得たが, 1:4 の場合には, 予想されたチアゾロチアジアゾール体は得られなかった。

今回得られた化合物の物理化学的性質は, Table I, II, III にまとめた。

3. 考 察

4 を conc.H₂SO₄ 中, fum.HNO₃ でニトロ化すると, 4 の分解産物である 4b を与えた。4 のメチルアミノチオカルボニル基が熱により切れて, 5 位に転位し 1-methyl-3-(2-methylamino-4-methyl-5-thiazolyl)thiourea を生成することはすでに発表した。²⁾ このことより, 4 のメチルチオカルボニル基 $\left(\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{N}-\text{C}-\text{S}=\right)$ は, 混酸によっても, 脱離しやすいと考えられ, 4b の生成につい

ても, 4 の 5 位がニトロ化され, 4a となり, $\left(\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{N}-\text{C}-\text{S}=\right)$ 基が切れて 4b になったと推定した。

また, 5 および 6 のニトロ化の結果, 1-ニトロ体もしくは 1-ニトロソ体は得られず, それぞれ 5-ニトロチアゾリル誘導体を得た。5 および 6 は主に -SH 型または -OH 型の溶存種で存在していることはすでに発表した。³⁾ このため, 5 および 6 の N1 位はニトロ化されず, したがって, 1-ニトロ体もしくは 1-ニトロソ体が生成しないと推定した。

4. 実 験

機器による測定は, IR: 日立赤外分光光度計 EPI-G 3 型, UV: 島津ダブルビーム分光光度計 UV-200 S, Mass: 日本電子 TMS-OSG (70 eV), NMR: 日本電子 JNM-FX 200 A (270 MHz) を使用した。

ニトロ化: チアゾリルウレア (-チオウレア) の conc.H₂SO₄ 溶液に, 1~4 モル比に相当する fum.HNO₃ を反応温度 -7~-5°C で滴下した。滴下後, 冷却下, 1 時間攪拌し, さらに, 室温で 15 分間攪拌。反応混合物を約 100 ml の氷水中へあけ, 得られた黄色沈殿をカラムクロマトグラフィーで精製した。(シリカゲル, 100メッシュ以上, 溶離液, アセトン: クロロホルム 1:4) 生成物は, Table I, II に示した溶媒で再結晶。

Table I Physicochemical properties of thiazole derivatives

	Compd.			mp (°C)	Recryst. from	Formula MW	Analysis (%)			UV $\lambda_{\max}^{2\text{-PrOH}}$		Mass m/e(R.I%) main peak
	R	R'	X				Calcd	Found	N	nm	$\epsilon(\times 10^3)$	

Table II Physicochemical properties of thiazole derivatives

Compd. R	mp (°C)	Recryst. from	Formula MW	Analysis(%) Calcd(Found)				UVλ ^{2-PrOH} _{max}		Mass m/e(R.I.%)				
				C	H	N	S	nm	ε(×10 ³)	main	peak			
		7 226	EtOH	C ₁₀ H ₉ N ₃ S ₂ 235. 331	4)				228 238sh 263 282 303sh	16.9 15.2 21.5 20.7 15.2	M ⁺ 235 (49)	M ⁺ -NH ₃ 218 (52)	base 134	
		8 215-6	acetone	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ S ₂ 249. 358	4)				238 265 280sh 313sh	11.8 19.4 18.0 8.5	249 (43)	232 (57)	190	
		9 200	EtOH	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O S ₂ 265. 357	4)				245 270 280 370sh	9.2 18.5 18.3 4.1	265 (61)	248 (base)		
		10 269-70	acetone-H ₂ O	C ₁₀ H ₈ N ₄ O ₂ S ₂ 280. 328	4)				245 293 311sh 348	3.7 4.4 3.6 3.1	280 (26)	263 (14)	89	
		11 240	acetone	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₂ S ₂ 294. 355		44.88 (44.94)	3.42 3.37	19.03 19.01	21.79 21.63	236 263 287	1.9 2.2 1.9	294 (49)	277 (base)	
		12 234-6	acetone-	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₃ S ₂ 310. 354		42.57 (42.60)	3.25 3.09	18.05 18.01		242 266 290sh 375	0.4 5.1 4.2 0.4	310 (13)	293 (base)	
		7a 204	acetone	C ₁₀ H ₅ N ₅ O ₄ S ₂ 323. 309		37.15 (37.00)	1.56 1.57	21.66 21.26	19.83 20.06	285sh 345	slightly soluble	M ⁺ — (N·NO ₂)	M ⁺ 263 (base)	base
		8a 194	acetone-EtOH	C ₁₁ H ₇ N ₅ O ₄ S ₂ 337. 336		39.17 (39.25)	2.09 2.08	20.76 20.27	19.01 18.21	260sh 345	11.5 13.3	—	277 (23)	64
		7b 214	DMSO-H ₂ O	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ O ₄ S 336. 330		42.85 (42.53)	3.60 3.67	24.99 24.67	9.53	238 270sh 325	slightly soluble	M ⁺ 336 (4)	M ⁺ -NO ₂ 290 (10)	base 71

Table III IR spectra (KBr disk)

Compd.	—3000	3000 —1700	—1500	—1400	—1300	—1200	—1100cm ⁻¹
4a	3370vs	2350w	1530vs 1518sh	1474vs 1443vs 1420w	1393vs 1372vs 1360vs	1293vs 1250vs	1164vs 1138w 1107s
5a	3354vs 3325vs		1550s 1508vs	1475s 1435w	1355w 1340w	1293vs 1218vs	1178vs 1130w
6a	3320vs	2975w 2915w 2855w	1637s 1618s 1565vs	1477s 1408s	1356vs 1318vs 1300w	1274s 1243vs	1155s 1108vs
6b	3095vs	2920w	1642vs 1589vs 1501vs	1455vs 1412vs	1387vs 1365vs 1346s	1296vs 1287s 1210s	
11	3280s 3163m 3125m		1610vs 1560sh 1551vs 1533s 1510vs	1445s	1373w 1345vs 1310s	1265s	1188vs
12	3300s 3200s 3102s	2815w	1605vs 1548m 1530s 1507s	1431s	1345vs	1270vs	1179vs 1153s
7a	3084w		1695m 1610m 1520s 1507s	1490s 1453vs 1408vs	1334s	1235s	1170vs
8a	3075w			1448s 1420s 1404s	1350s 1302vs	1255w	1118s
7b	3075w		1561s 1535sh 1525s 1500m	1460m 1411s	1394s 1338s	1270vs 1204m	

abbreviation : sh ; shoulder, w ; weak, m ; medium, s ; strong, vs ; very strong

3-(3,4-Dimethyl-4-thiazolin-2-ylidene)-1-methyl-1-nitrosourea (6b) : 3-(3,4-Dimethyl 4-thiazolin-2-ylidene)-1-methylurea 2g を 17.5% HCl に溶解し, 2—5°C で 17% NaNO₂ を滴下。冷却下, 20分間攪拌, 析出した沈殿をエタノールより再結晶。収量 640 mg。

N,N-Dimethyl-N'-nitro-N''-(4-p-nitrophenyl-2-thiazolyl)guanidine(7b) : 7a の 40%-dimethylamine 水溶液を圧力びん内で約 100°C, 5時間加熱。反応混合物を濃縮後, 水を加えて 10% HCl で酸性とし, 析出した沈殿をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 100メッシュ以上, 溶離液, アセトン:クロロホルム 1:1) で精製した。黄色粉末状結晶。

5. 謝 辞

終わりにのぞみ，元素分析を担当された三共株式会社中央研究所の方々および研究の協力をして頂いた荻原典子，桜井美幸，須藤律子，松岡靖子学士らに深謝します。

文 献

- 1) 与田，山本，岡田，松島，飯高：*Chem. Pharm. Bull.*, **32**(9), 3483—92 (1984).
- 2) 山本，与田，田村：*Chem. Lett.*, 1147—8 (1975). 村木晶子，共立薬科大学昭和49年度卒業論文。
- 3) 与田，山本，松島：*Chem. Pharm. Bull.* in press.
- 4) H. Beyer, K. Pommerening, *Chem. Ber.*, **99**(9), 2931—6 (1966).