

Title	2-Thiazolylureaとthiourea誘導体の二トロ化反応 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	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000029-0011">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000029-0011</a>

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 N<sup>1</sup>-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 N<sup>1</sup>-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-N<sup>3</sup> 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 N<sup>1</sup> 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.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と略す）中、発煙硝酸（d=1.52, 以下 fum.HNO<sub>3</sub> 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が得られた。過剰の fum.HNO<sub>3</sub> 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、N 1 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. $\text{HNO}_3$ 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。<sup>1)</sup>

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)。

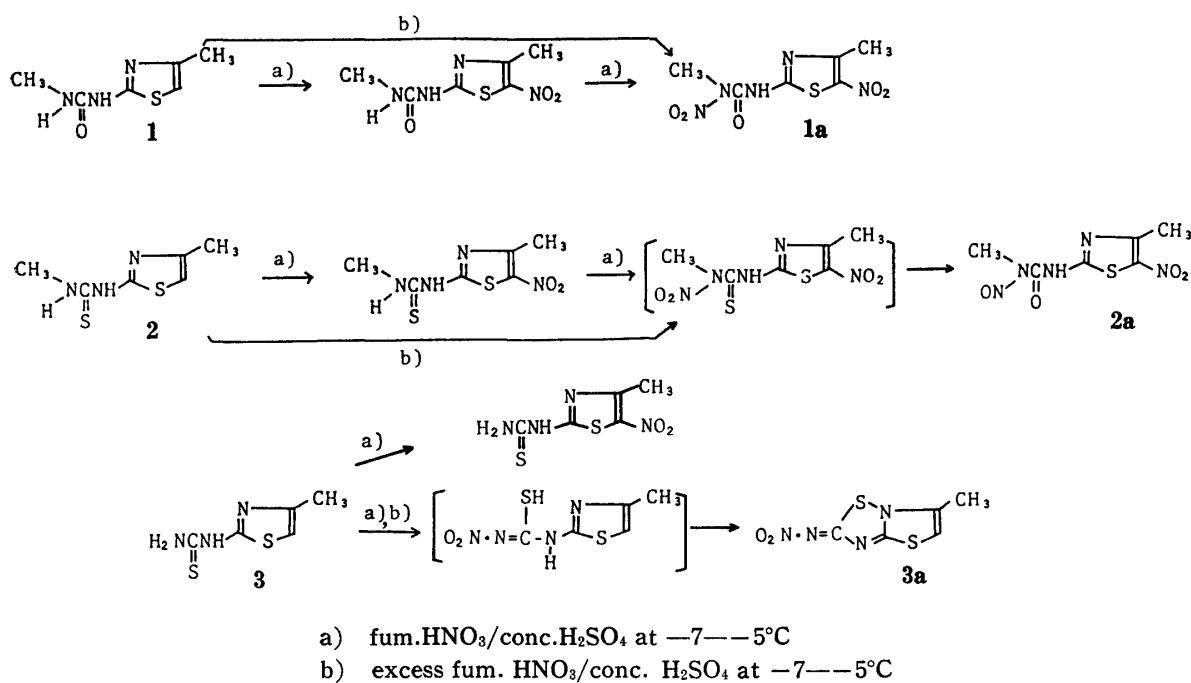


Chart 1

## 2. 結 果

1,3-dimethyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)thiourea(4)のconc. $\text{H}_2\text{SO}_4$ 中、fum. $\text{HNO}_3$ 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-methylureido(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. $\text{HNO}_3$ と反応させると、mp 204°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キレートを生成したが、mp 204°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

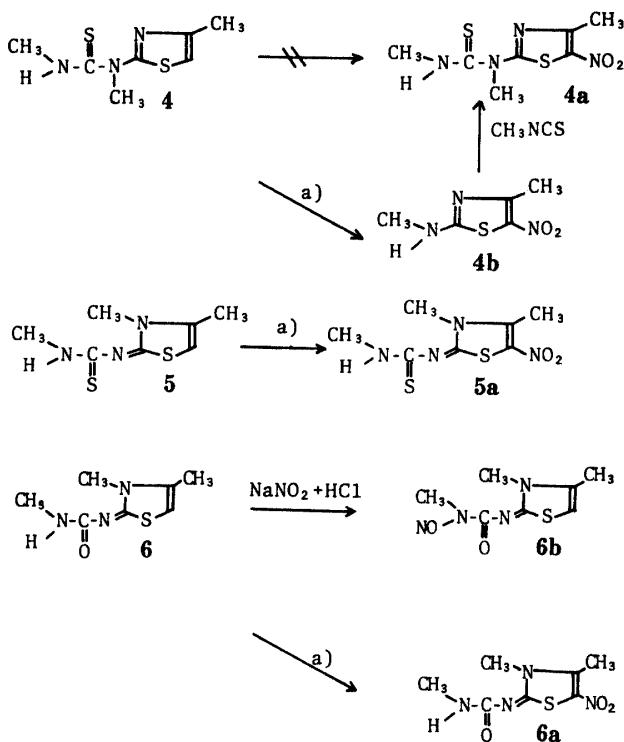


Chart 2

の紫外外部吸収極大波長 (UV)  $\lambda_{\max}^{2\text{-proH}}$  は 285 nm, 345 nm であり、前述の化合物 3a の UV  $\lambda_{\max}^{2\text{-proH}}$  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 ( $\text{M}^+$ ) 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 -NH- (11.45 ppm), -NH<sub>2</sub> (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 6 H 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 1 H 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 4 H のピークが見られた。この 4 H 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. $\text{HNO}_3$  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.  $\text{HNO}_3$  でニトロ化すると (Chart 4), 8 と fum. $\text{HNO}_3$  のモル比が 1:2 の場合、生成物は、8 の

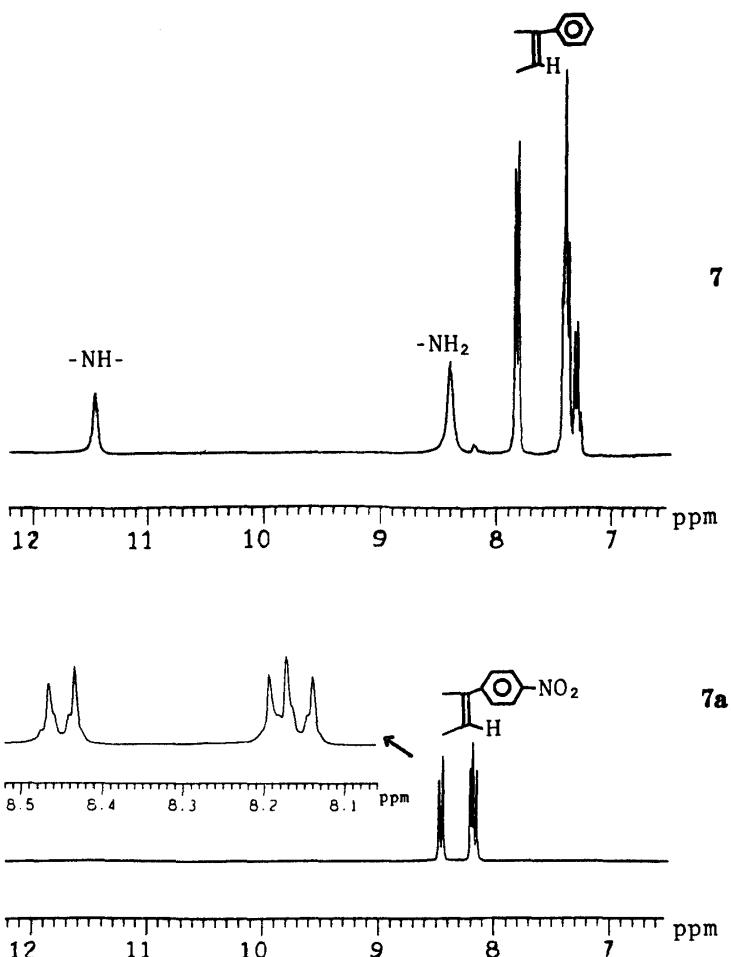
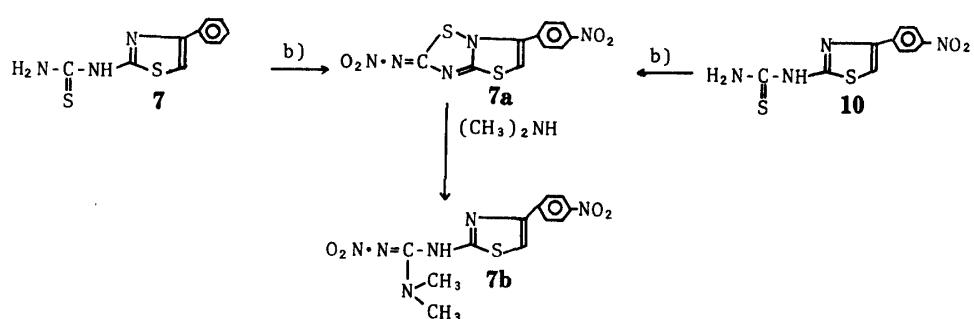


Fig. 1 <sup>1</sup>H-NMR spectra (270MHz) in DMSO-d<sub>6</sub> at 80°C  
Chemical shifts in  $\sigma$  (ppm) measured from internal (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Si



b) excess fum.HNO<sub>3</sub>/conc.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup> は出現せず、m/e 277 に M<sup>+</sup>-60 (M<sup>+</sup>-N<sup>+</sup>NO<sub>2</sub>)

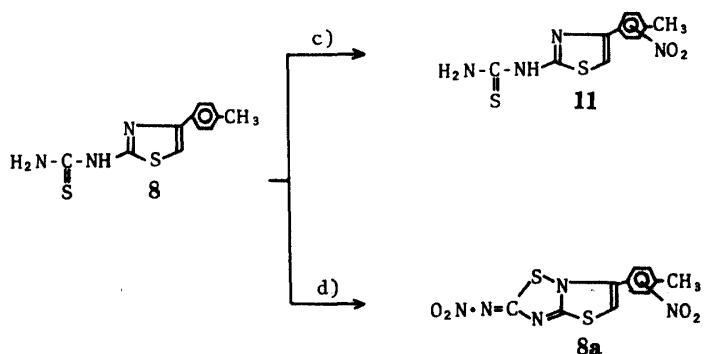
c) 8:fum.HNO<sub>3</sub>=1:2, d) 8:fum.HNO<sub>3</sub>=1:4

Chart 4

に相当するピークが見られた。

3-(4-*p*-methoxyphenyl)-2-thiazolylthiourea(9)とfum.HNO<sub>3</sub>の反応では、9とfum.HNO<sub>3</sub>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つた。

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.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>中、fum.HNO<sub>3</sub>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。<sup>2)</sup>このことより、4のメチルチオカルボニル基( $\text{CH}_3\text{H}^>\text{N}-\text{C}=\text{S}$ )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、( $\text{CH}_3\text{H}^>\text{N}-\text{C}=\text{S}$ )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。<sup>3)</sup>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-G3型、UV：島津ダブルビーク分光光度計UV-200S、Mass：日本電子TMS-OSG(70eV)、NMR：日本電子JNM-FX200A(270MHz)を使用した。

**ニトロ化：**チアゾリルウレア(-チオウレア)のconc.H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液に、1~4モル比に相当するfum.HNO<sub>3</sub>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100ml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.	R	R'	X	mp (°C)	Recryst. from	Formula MW	Analysis (%) Calcd(Found)			UVλ <sub>max</sub> nm	Mass m/e(R.I%) main peak		
							C	H	N				
	H	CH <sub>3</sub>	S	<b>4a</b>	216	acetone	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 246.311	34.13 (34.13	4.09 4.07	22.75 22.76)	241.5 266.5sh 364	12.4 5.3 10.9	246(43, M <sup>+</sup> ) 173(base, M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> -N=C=S) 126(42) 86(36) 74(62)
	CH <sub>3</sub>	H	S	<b>5a</b>	253	EtOH	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 246.311	34.13 (33.95	4.09 3.94	22.75 22.74)	261 295 391	8.6 9.8 14.7	246(base,M <sup>+</sup> ) 216(41,M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> -N) 200(31,M <sup>+</sup> -NO <sub>2</sub> ) 158(16) 141(49)
	CH <sub>3</sub>	H	O	<b>6a</b>	263	EtOH	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S 230.246	36.52 (36.54	4.38 4.55	24.33 24.23)	384.5 269	12.0 8.6	230(51,M <sup>+</sup> ) 200(base,M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> -N) 184(13,M <sup>+</sup> -NO <sub>2</sub> ) 154(20)
	CH <sub>3</sub>	NO	O	<b>6b</b>	183	EtOH	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S 214.247	39.24 (39.27	4.70 4.69	26.15 26.22)	232 317	7.8 14.6	214(1,M <sup>+</sup> ) 155(base,M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> -N) 114(9)

Table II Physicochemical properties of thiazole derivatives

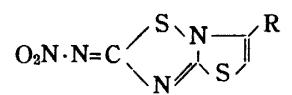
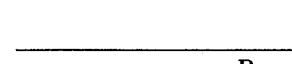
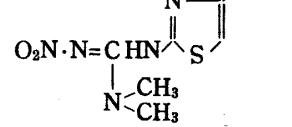
Compd. R	mp (°C)	Recryst. from	Formula MW	Analysis(%) Calcd(Found)				UVλ <sub>max</sub> <sup>2-PrOH</sup>				
				C	H	N	S	nm	ε (× 10 <sup>3</sup> )	Mass m/e(R.I%) main peak		
	7	226	EtOH	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 235.331	4)			228 238sh 263 282 303sh	16.9 15.2 (49) 21.5 20.7 15.2	235 (49) 218 (52) 134		
	8	215-6	acetone	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 249.358	4)			238 265 280sh 313sh	11.8 19.4 (43) 18.0 8.5	249 (43) 232 (57)	190	
	9	200	EtOH	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O S <sub>2</sub> 265.357	4)			245 270 280 370sh	9.2 18.5 (61) 18.3 4.1	265 (base) 248		
	10	269-70	acetone-H <sub>2</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 280.328	4)			245 293 311sh 348	3.7 4.4 (26) 3.6 3.1	280 (26) 263 (14)	89	
	11	240	acetone	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub> 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 (49) 1.9	294 (base) 277	
	12	234-6	acetone		C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub> 310.354	42.57 (42.60)	3.25 3.09	18.05 18.01)	242 266 290sh 375	0.4 5.1 (13) 4.2 0.4	310 (13) (base) 293	
		7a	204	acetone	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 323.309	37.15 (37.00)	1.56 1.57	21.66 21.26	19.83 20.06)	285sh 345	slightly soluble (base)	M <sup>+</sup> -(N <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> ) 263
		8a	194	acetone-EtOH	C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> 337.336	39.17 (39.25)	2.09 2.08	20.76 20.27	19.01 18.21)	260sh 345	11.5 13.3	— (23) 277 64
		7b	214	DMSO-H <sub>2</sub> O	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub> S 336.330	42.85 (42.53)	3.60 3.67	24.99 24.67)	9.53	238 270sh 325	slightly soluble (4) 336 (10) 290	M <sup>+</sup> M <sup>+</sup> -NO <sub>2</sub> base 71

Table III IR spectra (KBr disk)

Compd.	—3000	3000 —1700	—1500	—1400	—1300	—1200	—1100cm <sup>-1</sup>
<b>4a</b>	3370vs	2350w	1530vs 1518sh	1474vs 1443vs	1393vs 1372vs	1293vs 1250vs	1164vs 1138w
				1420w	1360vs		1107 s
<b>5a</b>	3354vs		1550 s	1475 s	1355 w	1293vs	1178vs
	3325vs		1508vs	1435w	1340w	1218vs	1130w
<b>6a</b>	3320vs	2975w	1637 s	1477 s	1356vs	1274 s	1155 s
		2915w	1618 s	1408 s	1318vs	1243vs	1108vs
		2855w	1565vs		1300w		
<b>6b</b>	3095vs	2920w	1642vs 1589vs 1501vs	1455vs 1412vs	1387vs 1365vs	1296vs 1287 s	
					1346 s	1210 s	
<b>11</b>	3280 s		1610vs	1445 s	1373w	1265 s	1188vs
	3163m		1560sh		1345vs		
	3125m		1551vs		1310 s		
			1533 s				
			1510vs				
<b>12</b>	3300 s	2815w	1605vs	1431 s	1345vs	1270vs	1179vs
	3200 s		1548m				1153 s
	3102 s		1530 s				
			1507 s				
<b>7a</b>	3084w		1695m 1610m 1520 s 1507 s	1490 s 1453vs 1408vs	1334 s	1235 s	1170vs
<b>8a</b>	3075w			1448 s 1420 s 1404 s	1350 s 1302vs	1255 w	1118 s
<b>7b</b>	3075w		1561 s 1535sh 1525 s 1500m	1460m 1411 s	1394 s 1338 s	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% NaNO<sub>2</sub> 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).