

Title	2-Thiazolylureaとthiourea誘導体の二ト口化反応 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<sup>1</sup> 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  $\text{fum.HNO}_3$  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。<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)。

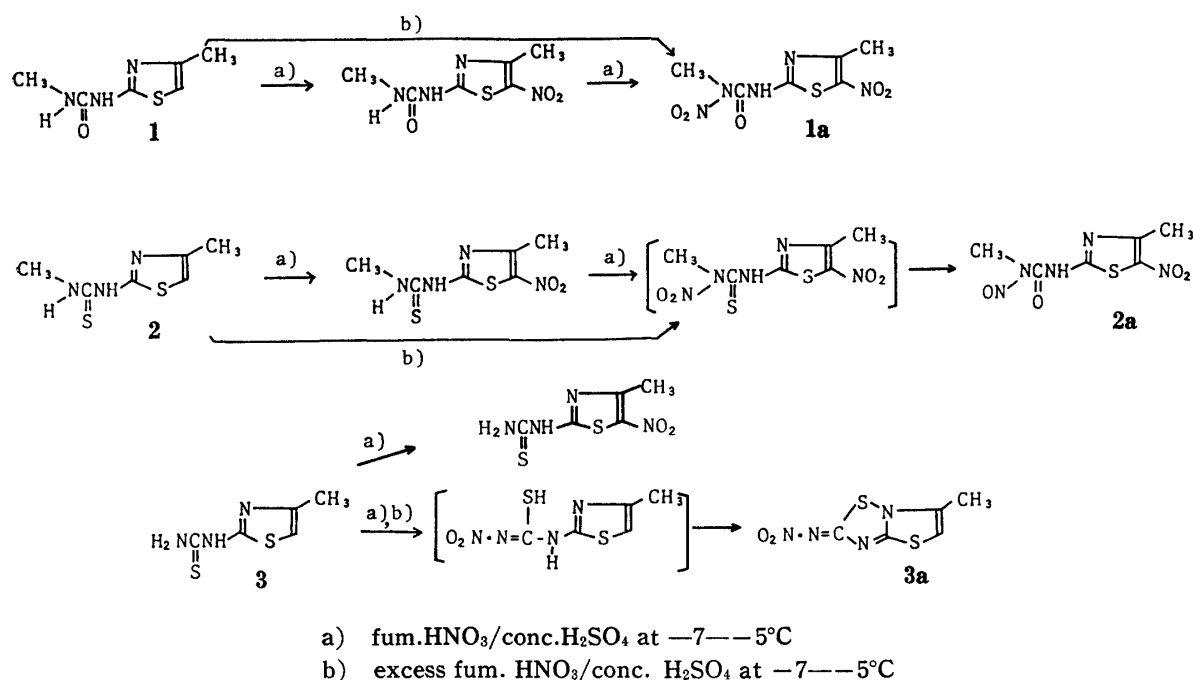


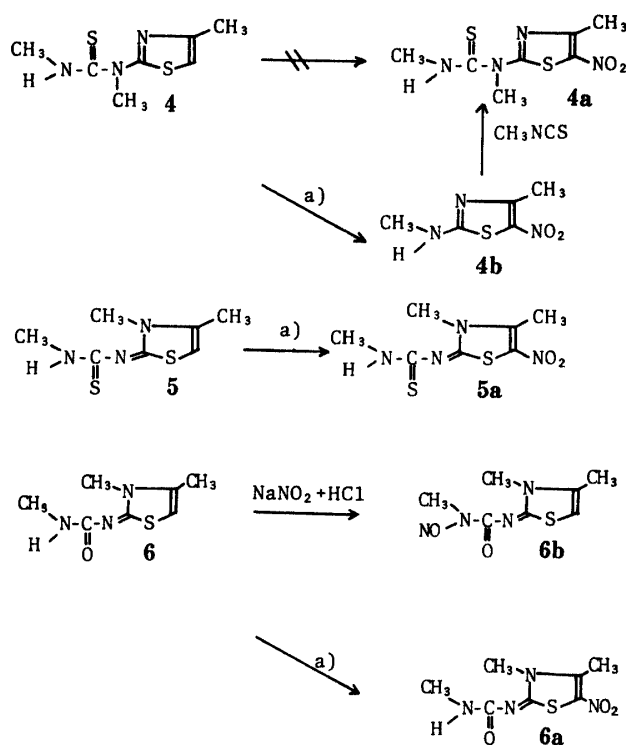
Chart 1

## 2. 結果

1,3-dimethyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl)thiourea(**4**) の  $\text{conc.H}_2\text{SO}_4$  中、 $\text{fum.HNO}_3$  でのニトロ化は、5-ニトロチアゾリル誘導体 (**4a**) や 1-ニトロチアゾリル誘導体は得られず、**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  $\text{fum.HNO}_3$  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  $\text{Cu(II)}$  イオンと反応し、青緑色の  $\text{Cu}$  キレートを生じたが、 $\text{mp } 204^\circ$  の化合物の  $\text{Cu(II)}$  キレート呈色反応は、陰性であった。この化合物



a) fum. HNO<sub>3</sub>/conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 ( $N \cdot NO_2$ ) 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 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<sub>3</sub> 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<sub>3</sub> でニトロ化すると (Chart 4), **8** と fum.HNO<sub>3</sub> のモル比が 1:2 の場合, 生成物は, **8** の

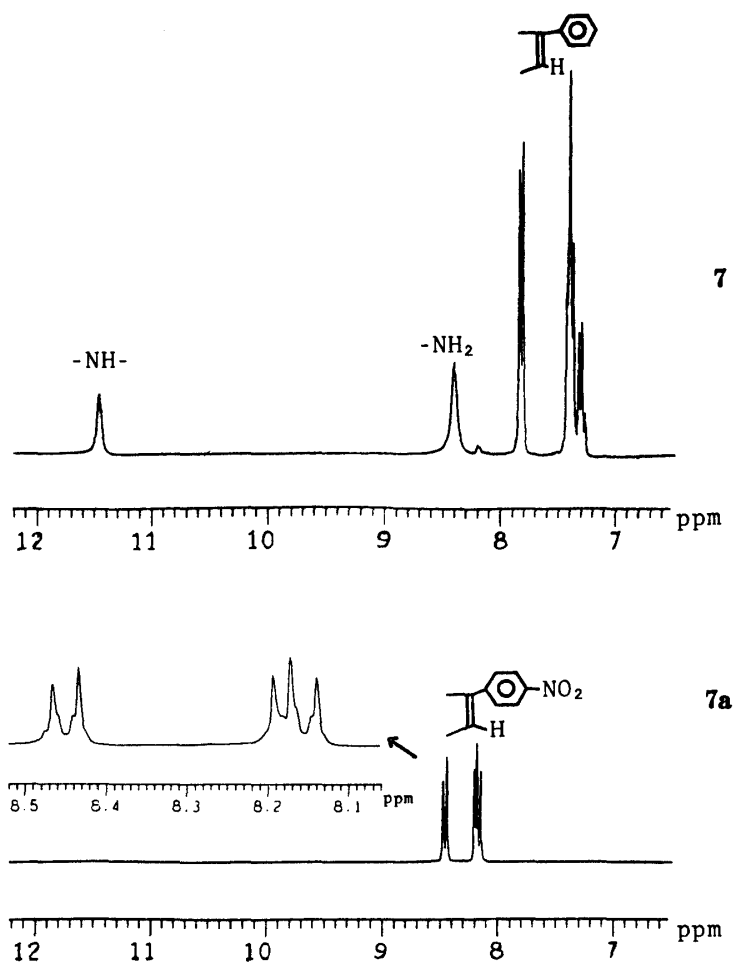
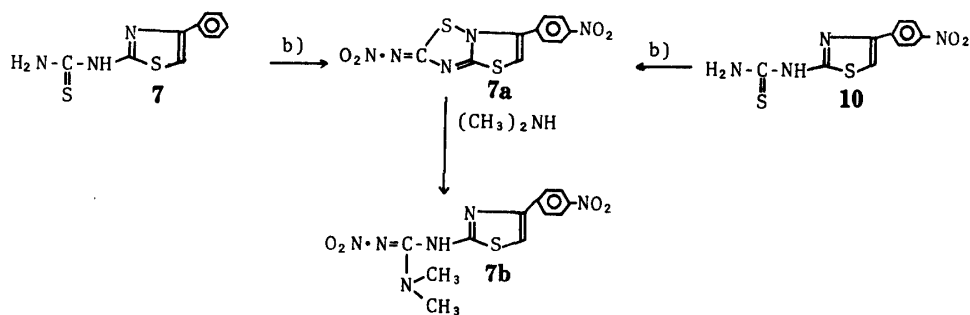


Fig. 1  $^1\text{H-NMR}$  spectra (270MHz) in  $\text{DMSO-d}_6$  at  $80^\circ\text{C}$   
 Chemical shifts in  $\sigma$  (ppm) measured from internal  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$



b) excess fum. $\text{HNO}_3/\text{conc. H}_2\text{SO}_4$  at  $-7$ — $-5^\circ\text{C}$

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,  $\text{Cu(II)}$  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,  $\text{M}^+$  は出現せず,  $m/e$  277 に  $\text{M}^+-60$  ( $\text{M}^+-\text{N}\cdot\text{NO}_2$ )

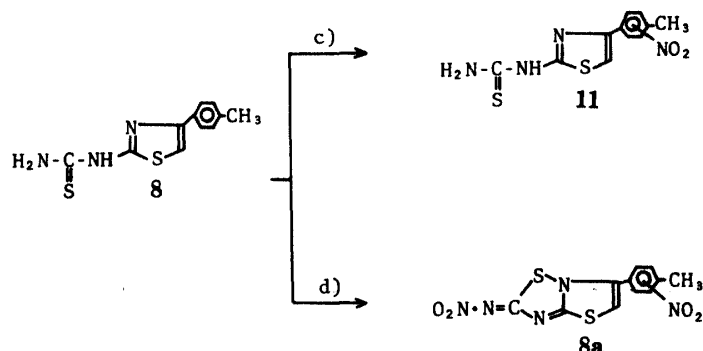
c) 8:fum.HNO<sub>3</sub>=1:2, d) 8:fum.HNO<sub>3</sub>=1:4

Chart 4

に相当するピークが見られた。

3-(4-*p*-methoxyphenyl-2-thiazolyl)thiourea(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.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  $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{N}-\text{C}-\right)_{\text{S}}$  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、 $\left(\begin{array}{c} \text{S} \\ || \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-\text{C}-\right)_{\text{H}}$  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


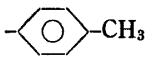
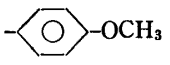
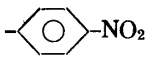
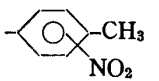
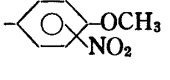

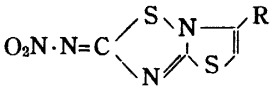
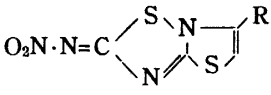
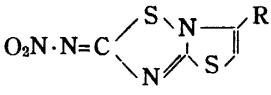
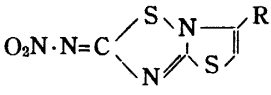
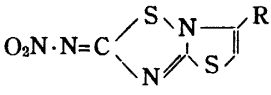
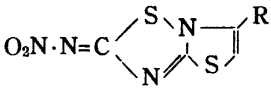
機器による測定は、IR: 日立赤外分光光度計 EPI-G 3 型、UV: 島津ダブルビーム分光光度計 UV-200 S、Mass: 日本電子 TMS-OSG (70 eV)、NMR: 日本電子 JNM-FX 200 A (270 MHz) を使用した。

ニトロ化: チアゾリルウレア (-チオウレア) の conc.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 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

Chemical Structure	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	C	H	N		nm
	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 <sup>2-PrOH</sup> max		Mass m/e(R.I%)				
				C	H	N	S	nm	ε(×10 <sup>3</sup> )	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	16.9	M <sup>+</sup> 235	M <sup>+</sup> -NH <sub>3</sub> 218	base 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	11.8	249	232	190		
	9	200	EtOH	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O S <sub>2</sub> 265. 357	4)			238sh	15.2	(49)	(52)			
	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)			263	21.5					
	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)	270	18.5	265	248 (base)	
	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)		280	18.3	265	248	
								370sh	4.1					
								245	9.2	265	248			
								270	18.5	(61)	(base)			
								280	18.3					
								311sh	3.6					
								348	3.1					
								236	1.9	294	277			
								263	2.2	(49)	(base)			
								287	1.9					
								242	0.4	310	293			
								266	5.1	(13)	(base)			
								290sh	4.2					
								375	0.4					
	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	slightly soluble	M <sup>+</sup> —	M <sup>+</sup> —	base (N·NO <sub>2</sub> ) 263 (base)
	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	11.5	—	277	64
										345	13.3		(23)	
	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	slightly soluble	M <sup>+</sup> 336	M <sup>+</sup> -NO <sub>2</sub> 290	base 71
										270sh		(4)	(10)	
										325				

No. 29 (1984)



Table III IR spectra (KBr disk)

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

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，松岡靖子女士らに深謝します。

### 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).