總 說

ピリジン-チアツオール-ゼレナツオールを結ぶ化學

落 合 英 二**

Chemical Relationship existing among Pyridines, Thiazoles and Selenazoles.

By Eiichi Ochiai

I 序 説

筆者は 10 餘年前異項環の化學の研究に着手した際先づ其中の芳香性を有する環系に着目した。其理由は脂環狀異項環化合物の化學的性質がヘテロ基を共有する對應鎖狀化合物の性質から或程度類推出來之に環形成に伴ふ因子を加味して考へれば一應の見通しが付くのに對し芳香環狀異項環化合物では各環系が一見獨自の性質を示すと同時に其芳香性の程度も異なり之等を結ぶ關係を求むる事困難な爲有機化學中最も雜然たる感と與へる領域と考へられたからである。若し之等の環系相互の關係を明かにしベンツオールの化學に於けるが如き一貫した體系にまとめ得るならば異項環化學の企畫は格段に容易化するに相違ないと考へたからである。

筆者は此問題の解決に一つの希望と與へ得るのはベンツオールの化學を中心に展開し來つた Electron theory の異項環系への應用にあると考へた。例へば Robinson¹⁾ は Pyrrol と Phenol 間に、又 Sidgwick²⁾ は Pyridin と Nitrobenzol 間に夫々類似性ある事を Electron theory により摘發する事に成功した。即ち一見關連性少き Pyridin と Phenol とが同じベンツオール核の誘導體に類似する點で結ばれてゐると見做す事が出来る。此點を考慮した筆者はベンツオールの芳香性に關する研究成果を異項環の場合に付き検討すると同時にメソメリズム³⁾ 共鳴⁴⁾ の概念を借用して解析し推論し得る處を文献既知の事實と比較吟味する事とした。其結果は下記の規格を尺度として考へれば一應の見通しが付け得ると考へた⁵⁾。

a. 異項環が芳香性を示すのは 3 組の二重結合が環狀に共軛する六項環と 2 組の二重結合と遊離電子對

(lone pair) を有する 1 個のヘテロ基 (NH, S, O 等) とが環狀に共軛する五項環に限定される。

蓋し芳香性とは其環系の安定性大なる事を意味し環の共鳴のエネルギーの大なる事に通ずる。例へばベンツオールの芳香性は 3 つの二重結合が張力少なき六項環に環狀に共軛してゐる事によるもので之により 3 對の π 電子の共鳴が完全で大なる共鳴のエネルギーを與へる結果安定なものと考へる事が出来る。之を異項環系に適用すると共鳴に關與する電子對は二重結合の電子の外ヘテロ基の遊離電子對も可能となる。又共鳴の起る爲には平面を形成する環が張力少き事即ち六又は五項環丈けが問題となる。

b. 異項環の芳香性の大小を考へると一般に六項環は五項環より大、五項環に於てはヘテロ基電子の可動性大なる程即ち分極率大なる程大である。

之れは二重結合のみの環狀共軛系の主共鳴系は双極子の形成を伴はず完全に進行し得るに對し遊離電子對との環狀共軛系に於ては共鳴に双極子形成による障害が考へられるからである。又後者の共鳴はヘテロ基の遊離電子對の可動性大なる程、從つて分極率大なる程完全で芳香性を増す事が考へられるからである。

c. 芳香族異項環の化學的性質は第一義的にヘテロ基の極性効果により支配される。環に置換基ある場合には更に其極性効果が加はる。

芳香環のヘテロ基は不飽和結合系と共軛するから之に極性効果を及ぼし殊に芳香環の形成に直接關與してゐるから其極性効果も置換基として之に作用する場合に比べ大なる可きである。

環が置換基を有する場合にはヘテロ基の極性効果の

** 東京大學藥學科

外更に置換基の極性効果が加はる事當然であるが特に

重大な影響を示すのは活性水素を有する置換基 (OH, NH₂ 基等) がヘテロ基と共軛し且兩者の極

性効果が相助長する場合互變異性によるヒノイド型が安定化し環の芳香性が減退する事である。例へば

此事は異項環の芳香性を吟味するに際し注意すべき点で、異項環の化学を混亂化する一つの原因と考へられる。

以上の規格は比較的文献資料に富む Pyridin, Pyrrol の外 Thiophen, Furan 等の實驗上の事實を少くも定性的には一貫的に説明出来、之等を整理する尺度として利用し得る事が確められた⁵⁾。此際筆者の注目を引いた點は Furan と Thiophen, Pyrrol 間の芳香性の著しいギャップと Thiophen-Benzol 間の性質の著しい類似である。

Furan の不飽和性は鎖状ジェン系に比べ小で且求電的 (electrophil) 試薬の置換反應に活性大なる點若干の芳香性は認められるが比較的微弱である。之を端的に示す事實は Dien-Synthese に際し鎖状ジェンと同様、1,4 添加を來す點で芳香性の増大した Pyrrol に於ては環系保持の傾向大である⁶⁾。

ヘテロ基が酸素から同族の硫黄に移ると俄然芳香性を増し、ヘテロ基の分極率の増大に伴ふ影響顯著である。第一表は Thiophen と Benzol との物理的性質の類似を示すに充分であるが化学的にも酸化還元に抵抗を示し置換反應に對してはベンツオールに比べ活性顯著で S 基の極性効果 (+M) が認められる。尙興味ある事實は此類似性が生理作用にも現はれ對應ベンツオール系化合物との薬理的類似が: Cocain, Pyribenzamin⁸⁾ 等の場合に確められ、又生體は安息香酸に對

應する Thiophen-2-carbon 酸を馬尿酸に對應する Thiophenar 酸として排泄する事⁹⁾も知られてゐる。

第 一 表

Thiophen 系	沸點	Benzol 系	沸點
Thiophen	84°	Benzol	80°
2-Thiotolen	113°	Toluol	110°
2,5-Thioxen	135°	p-Xylol	138°
2-Chlorthiophen	130°	Chlorbenzol	132°

局所麻酔劑

抗ヒスタミン劑

之等の事實は S 基の芳香環形成に寄與する程度が二重結合に近似し isosterisch であり其物理的及び生理的性質に類似の影響を及ぼすと同時に其極性効果が化学的性質に著明に現はれたものと了解する事が出来る。

Thiophen の S 基を之に最も近親な同族元素の Se 基で置換した Selenophen の化学は未だ文献も少く且斷片的であるが: Thiophen に比べ芳香性減退せる事¹⁰⁾及びハロゲン化¹⁰⁾, ニトロ化¹¹⁾, Friedel-Crafts 反應¹²⁾等に Thiophen 同様活性な事を知る事が出来る。蓋し Se は S に比べ更に分極率大で環の芳香性に寄與する半面金屬性の増大に伴ひ C-Se 間の原子結合の不安定化が環の芳香性に反對の影響を及ぼす事によるものと考へられる。又 Se 基の極性効果も増しより大なるメチン基の活性化が豫想される。然し之等の因子が如何に干涉するか現在の僅少な文献から輕々に判斷する事困難である。

Benzol Thiophen-Selenophen を結ぶ關係は Pyridin-

ム化體を與へるが (V) はブロムを脱色せず約半量の原料を回収しブロム化體を與へず (X) はブロムを脱色してブロム水素の發生を認め針狀の結晶を得たが再結晶に際し分解する。(I),(II),(IV) は共に不安定で赤褐色に樹脂化する。

(III) 及び (IX) に付 Nitrobenzol 又は Tetrachloräthan を溶媒とし Acetylchlorid による Friedel-Crafts 反應を行ふに (III) はアミノ基丈けがアセチル化され (IX) 丈けが好収量で 5-Acetyl 化體を與へる。此際 Benzoylchlorid を用ひれば對應する 5-Benzoyl 化體を與へるが Chloralkyl とは反應しない。IX は Gattermann 及び Tiemann-Reimer 法によるアルデヒド合成反應に共に活性で 5-Aldehyd を與へるが後者は多量の樹脂狀物質を生じ得量不良である。

以上置換反應の結果を綜合するに C_2 位が H 又は CH_3 基の場合 C_2, C_4, C_5 共に不活性であるが強烈な条件下では C_4, C_5 位共にニトロ化されズルフォン化される。此場合 C_5 位は C_4 位に比べ活性大で C_4 位は Pyridin の β 位と同程度の活性である。 C_2 位に OH, NH_2, NR_2 等 +M 効果大なる基ある場合 C_5 の活性顯著に増大し就中 OH 基の影響大である。之に反し C_4 位は依然不活性で抵抗を示し又 CH_3 基はオルト位の活性化と同時に環の安定化に寄與する。又 C_5 の活性化互變異性に關係なく C_2 が NH_2 基でも N (C_2H_5)₂ 基の場合でも同様活性である。

§ 3. 置換基の性質

Thiazol の置換基の性質は未だ不明の處が多く且つ文献上の記載は主として C_2 位の置換基に局限されてゐる。其理由は Thiazol の置換反應が未開拓だつた事と C_2 位置換體が核合成的に最も容易だからである。

i. メチル基

2,4-Dimethylthiazol を 2 モル Benzaldehyd と鹽化亜鉛存在下に 180° に加熱すれば Monobenzal 化體丈けを生じ後者を更に 1.2 モルの Benzaldehyd と同様に加熱しても原料の回収に終り Dibenzal 化體は得られない。此 Monobenzal 化體の構造は下記のオゾン分解法で 4-Methylthiazol に誘導し 2-Styryl-4-methylthiazol なる事が確められた。

即ち窒素の 2 つのオルトの CH_3 基の中アルデヒドと縮合したのは C_2 の CH_3 基丈けて C_4 の CH_3 基は反應しない。

又 Mills, Smith²¹⁾ は下記 2 種の Thiazol (I 及び II) の中 (I) 丈けが Benzaldehyd と縮合し (II) は反應しないと報じ最近 Erlenmeyer 及び協力者²²⁾ は (I) の縮合體 (I I) を下記の経路で合成し其構造を確めてゐる。

Erlenmeyer 等は更に 2-Aethylthiazol と Benzaldehyd の縮合で得られる Monobenzal 化體をオゾン分解して 2-Acetylthiazol に誘導し其構造が 2-(α -Methylstyryl)-thiazol なる事を明かにし、 C_2 の Alkyl 基中 α の CH_2 基丈けが活性な事を確めてゐる。

尙 Schuffmann²³⁾ は 2,4-Dimethylthiazol を 40% フォルマリンと 160° に加熱し 4- β -Oxyäthylthiazol を得たとしてゐるが單に分析の記載丈けで構造決定を行つてゐない。上記實驗の結果から考へ本物質は 2- β -Oxyäthyl-4-methylthiazol と訂正す可きである。

ii. Carboxy 基

前記 2-Styryl-4-methylthiazol のオゾン分解に際し中間に得られた 4-Methylthiazol-2-carbon 酸は再結晶中既に一部分解して Pyridin 臭を與へ水浴上加温すれば炭酸ガスを放ち 4-Methylthiazol に移行する事を認めた。此事は C_2 位の COOH 基が Pyridin の α 位に於けると同様否夫れ以上脱カルボキシル化の傾向大なる

の結果を実験的に吟味する事にあつた。

§ 1. 求核的試薬による置換反應

電子論的推論によれば Thiazol の C₂ 位は Pyridin の C₂ 位同様求核的 (nucleophil) 試薬の置換反應に活性を示す事が豫想されるが此事は 4-Methylthiazol と NaNH₂ との反應により立證された。即ち兩者を Decalin 中 150° に加熱すれば水を放ち 2-Amino-4-methylthiazol を生成する。

Wibaut¹⁵⁾は Thiazol を冷時ブロム化すれば單に Perbromid を得るに止り置換されないが 250° 及び 400° でブロム化すれば 2-Bromthiazol を生成する事を報じてゐる。此文献はブロムを一般反應に於けると同様求電的試薬と考へる時 C₂ は置換に不活性の管で推論した處と矛盾する¹⁶⁾。然し高熱時 C₂ がブロム化される反應は Wibaut 等¹⁷⁾が Pyridin を高熱時ブロム化して 2-Brompyridin を得た反應と軌を一にするもので筆者の私見によれば此際ブロムは求電的試薬として作用する分極したブロム分子ではなく高熱時に熱解離した原子状ブロムの求核的活性が反應の方向を決定する結果 C₂ 位に置換が起つたのである。

§ 2. 求電的試薬による置換反應

筆者等は第二表に示す 17 種の Thiazol 誘導體を合成し其ニトロ化、ズルフオン化、ブロム化反應等の求電的試薬による置換反應を吟味した。

i. C₂ が H 又は CH₃ 基の場合

4-Methylthiazol (I) はニトロ化に頑強に抵抗し、之

を硫酸と氷冷下、60°, 100° に夫々加温しても原料の回収に終り、200° に加熱すれば分解してニトロ化體は得られない。之を Plazek¹⁸⁾の Lutidin のニトロ化法に準し、發煙硫酸、硝石末と 160° に加熱ニトロ化すれば約 50% の 4-Methyl-5-nitro-thiazol¹⁹⁾ が得られる。同様にして 2,4-Dimethylthiazol (II) 及び 2,5-Dimethylthiazol (III) をニトロ化して夫々 5-又は 4-ニトロ誘導體が得られた。此反應を Pyridin, Picolin ではニトロ化に不成功で Lutidin に至り始めて 3-ニトロ化體を得た Plazek の報告と比較すれば Thiazol の C₅ 位が Pyridin の C₃ 位に比べ稍々活性な事が判る。

(I) を 20% 發煙硫酸と處理するに 100° では完全に原料を回収し 200° に長時間加熱すれば一部原料を回収し 4-Methylthiazol-5-sulfon 酸を生成する。本物質の構造は 2-Mercapto-4-methylthiazol のアルカリ性 H₂O₂ 酸化で得られる 2-ズルフオン酸と異なる事により確めた。(III) を同様ズルフオン化するに 100° では原料を回収、200° に長時間加熱し少量の 4-ズルフオン酸を得たが其得量は (I) の場合の半分以下である。然し Pyridin 及び其メタル同族體のズルフオン化が觸媒 (硫酸水銀又は Vanadylsulfat) の存在下 220~30° に長時間加熱してズルフオン酸を得る事實²⁰⁾と對照すれば Thiazol の C₅ 位の活性は Pyridin の C₃ 位より稍々大で後者が C₄ 位の活性と同程度なる事が推定される。

又 (I) 及び (III) を稀硫酸又はクロロホルム溶液中室温でブロム化するに共に完全に原料を回収する。又 (I) に Friedel-Crafts 法及び Gattermann 法による Keton 及び Aldehyd 合成反應を行ひ原料の回収のみに終つた。

以上を綜合すれば Thiazol の C₂, C₄, C₅ 位共に求電的試薬の置換反應に不活性で大なる抵抗を示すが強烈な条件下では C₄, C₅ 位共にニトロ化され又ズル

第 二 表

R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃	R ₁	R ₂	R ₃
R	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	SH	CH ₃	H	R ₂ -C=C-R ₃		
OH	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	NH ₂	H	H	NH ₂	CH ₃	H	N		
NH ₂	H	CH ₃	NHCOCH ₃	H	H	N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	H	S		
NHCOCH ₃	CH ₃	H	NHCOCH ₃	H	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃	N	CH ₃	H	C		
N	H	CH ₃										R ₁		

ン化されるが C_5 位の活性は C_4 位に比べて大で C_4 位は Pyridin の C_3 位の活性と同程度なるに過ぎぬ事が判る。

ii. C_2 位に +M 効果大なる置換基ある場合

Thiazol の電子論的考察によれば C_2 と C_5 位とは互にパラ, C_4 位とは互にメタ位に相當する關係にある事が推定される。果して然らば C_5 位は C_2 位に +M 効果大なる置換基ある場合求電的試薬に對する活性著しく高められ C_4 位には大差ない事を豫想出来る。第三表は此事を確める爲 C_2 位に置換基ある 4-Methylthiazol 誘導體に付豫試験的に行つたデアゾ反應其他の呈色反應の結果を示したもので C_2 に OH, NH_2 , SH 等の基ある場合多少の程度に呈色し, 就中 OH 基の影響顯著なる事を示す。

第 三 表

呈色反應 \ 置換基(C_2)	H	OH	NH_2	SH
Diazosulfanyl 酸 + NaOH	無	橙赤	橙赤	橙
Dimethylaminobenzal- dehyd + conz. HCl	無	赤	無	無
無水フタル酸+conz. $H_2SO_4 \rightarrow NaOH$	—	赤	無	無

更に又 C_4 及び C_5 位の活性を比較する爲 2-Amino-(I) 及び 2-Diäthylaminothiazol (II), 2-Diäthylamino-4-methylthiazol (IV) 及び 2-Amino-(V) 及び 2-Diäthylamino-5-methylthiazol (VI) の 5 種に付デアゾ反應を比較した。デアゾニウム鹽としてはカツプリング能強き *p*-Nitrophenyldiazonium chlorid を選び何れも同一條件下に醋酸及び鹽酸々性で行つた。其結果によれば (V) 及び (VI) は醋酸及び鹽酸々性共にカツプリングせず (IV) は兩酸性共にアゾ色素を形成し, (I) 及び (II) は鹽酸々性ではカツプリング困難であるが醋酸々性ではアゾ色素を形成する。後者は共に稍々不安定で空中長時間放置するか再結晶すれば一

部變色する。即ち C_2 にアミノ基ある場合 C_5 はデアゾカツプリングに活性で且 C_4 の CH_3 基により助長されてあるが C_4 は不活性である。又 CH_3 基のない (I) のアゾ色素は C_4 に CH_3 基あるものに比べ不安定な事が判る。之等の事は下記のニトロ化, ズルフォン化, ブロム化等の反應に於ても確められた。

第 IV 表は 9 種の Thiazol 誘導體を夫々氷冷下硫酸でニトロ化した場合の結果を示したものである。此中 I~IV 及び VII, IX は 60~90% の得量でニトロ化體を與へるに對し, V, VI は分解し VIII は一部分分解しつゝ僅少 (3.4%) の得量でニトロ化體を生成する。尚注目さるゝ點は II が硫酸で分解し易い事で硫酸と處理直後水で分解すればニトロ化體を得るに反し, 氷冷下に放置後處理すれば結晶性物質を捕捉出来ない。

(III) を氷冷下發煙硫酸と處理すれば 2-ズルファミン酸を生成し 60°, 100° では 5-ズルフォン酸を生成する。兩者の構造は前者を濃硫酸と加温すれば後者に轉位し又兩者の中前者の方が濃鹽酸で加水分解され III を復生する點から確める事が出来る。之に反し, (V) は氷冷下の反應に抵抗し, 60° 及び 100° で 2-ズルファミン酸を生成し, 得量も劣り且つズルフォン酸への轉位に抵抗する。(I) は氷冷下既に分解し 2-ズルファミン酸と推定されるモノズルフォン酸の微量を鹽として捕捉しただけである。同様にして II, IV, VI のズルフォン化を比較するに III は室温で長時間作用すれば分解し短時間では 5-ズルフォン酸を, 又 50~60° では $N(C_2H_5)_2$ 基の加水分解を表す。(I) は室温放置によりモノズルフォン酸を生成し (VI) は室温, 40~50° 共に樹脂化しズルフォン酸を捕捉出来ない。又 IX 及び之に對應する 2-Oxy-5-methylthiazol (X) は共に室温放置又は水浴上の加温により夫々 5-又は 4-ズルフォン酸を生成するが其得量は後者著しく不良である。

(III) 及び (IX) は容易にブロムを脱色しモノプロ

第 四 表

略号	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
原料
ニトロ化体					分 解	分 解

ム化體を與へるが (V) はブロムを脱色せず約半量の原料を回収しブロム化體を與へず (X) はブロムを脱色してブロム水素の發生を認め針狀の結晶を得たが再結晶に際し分解する。(I),(II),(IV) は共に不安定で赤褐色に樹脂化する。

(III) 及び (IX) に付 Nitrobenzol 又は Tetrachloräthan を溶媒とし Acetylchlorid による Friedel-Crafts 反應を行ふに (III) はアミノ基丈けがアセチル化され (IX) 丈けが好収量で 5-Acetyl 化體を與へる。此際 Benzoylchlorid を用ひれば對應する 5-Benzoyl 化體を與へるが Chloralkyl とは反應しない。IX は Gattermann 及び Tiemann-Reimer 法によるアルデヒド合成反應に共に活性で 5-Aldehyd を與へるが後者は多量の樹脂狀物質を生じ得量不良である。

以上置換反應の結果を綜合するに C₂ 位が H 又は CH₃ 基の場合 C₂, C₄, C₅ 共に不活性であるが強烈な條件下では C₄, C₅ 位共にニトロ化されズルフォン化される。此場合 C₅ 位は C₄ 位に比べ活性大で C₄ 位は Pyridin の β 位と同程度の活性である。C₂ 位に OH, NH₂, NR₂ 等 +M 効果大なる基ある場合 C₅ の活性顯著に増大し就中 OH 基の影響大である。之に反し C₄ 位は依然不活性で抵抗を示し又 CH₃ 基はオルト位の活性化と同時に環の安定化に寄與する。又 C₅ の活性化互變異性に關係なく C₂ が NH₂ 基でも N (C₂H₅)₂ 基の場合でも同様活性である。

§ 3. 置換基の性質

Thiazol の置換基の性質は未だ不明の處が多く且つ文獻上の記載は主として C₂ 位の置換基に限局されてゐる。其理由は Thiazol の置換反應が未開拓だつた事と C₂ 位置換體が核合成的に最も容易だからである。

i. メチル基

2,4-Dimethylthiazol を 2 モル Benzaldehyd と鹽化亜鉛存在下に 180° に加熱すれば Monobenzal 化體丈けを生じ後者を更に 1.2 モルの Benzaldehyd と同様に加熱しても原料の回収に終り Dibenzal 化體は得られない。此 Monobenzal 化體の構造は下記のオゾン分解法で 4-Methylthiazol に誘導し 2-Styryl-4-methylthiazol なる事が確められた。

即ち窒素の 2 つのオルトの CH₃ 基の中アルデヒドと縮合したのは C₂ の CH₃ 基丈けで C₄ の CH₃ 基は反應しない。

又 Mills, Smith²¹⁾ は下記 2 種の Thiazol (I 及び II) の中 (I) 丈けが Benzaldehyd と縮合し (II) は反應しないと報じ最近 Erlenmeyer 及び協力者²²⁾ は (I) の縮合體 (I I) を下記の経路で合成し其構造を確めてゐる。

Erlenmeyer 等は更に 2-Aethylthiazol と Benzaldehyd の縮合で得られる Monobenzal 化體をオゾン分解して 2-Acetylthiazol に誘導し其構造が 2-(α-Methylstyryl)-thiazol なる事を明かにし、C₂ の Alkyl 基中 α の CH₂ 基丈けが活性な事を確めてゐる。

尙 Schuffmann²³⁾ は 2,4-Dimethylthiazol を 40% フォルマリンと 160° に加熱し 4-β-Oxyäthylthiazol を得たとしてゐるが單に分析の記載丈けで構造決定を行つてゐない。上記實驗の結果から考へ本物質は 2-β-Oxyäthyl-4-methylthiazol と訂正す可きである。

ii. Carboxy 基

前記 2-Styryl-4-methylthiazol のオゾン分解に際し中間に得られた 4-Methylthiazol-2-carbon 酸は再結晶中既に一部分解して Pyridin 臭を與へ水浴上加温すれば炭酸ガスを放ち 4-Methylthiazol に移行する事を認めた。此事は C₂ 位の COOH 基が Pyridin の α 位に於けると同様否夫れ以上脱カルボキシル化の傾向大な

る事を示す。此事は近年種々の方向から確められてゐる。其中最も注目すべき事實は Schenkel²⁴⁾ が下記 4 種の Thiazolcarbon 酸の脱カルボキシル化の反応速度を吟味し其順位が I>IV>III>II なる事を明かにした事である。IV が II に脱カルボキシル化される事は既に Erlenmeyer の明かにした處で下記の経路で得た (II) に一致する事が確められてゐる。

即ち C₂ の CO₂H 基が最も脱カルボキシル化され易く C₄ の CO₂H 基が最も困難である。此事は C₂, C₄, C₅ の COOH 基位が夫々 Pyridin の α, β, γ 位の COOH 基と類似の活性ある事を推定せしめる。

iii. ニトロ及びアミノ基

Thiazol のニトロ置換體の記載は筆者の教室で Methylthiazol 類のニトロ化で 5-又は 4-ニトロ化體を得、又 C₂ に +M 効果大なる置換基ある Thiazol のニトロ化で 5-ニトロ化體を得たのを以て嚆矢とするが、其化学的性質に關しては 2-Oxy-又は 2-Nitroamino-4-methyl-5-nitrothiazol の還元が核開裂にはゝまれた爲何等得る處がなかつた。最近 Erlenmeyer 等²⁴⁾ は 2-Aminothiazol 及び其 5-メチル化體の各硝酸溶液に亜硫酸銅及び銅粉を加へる事によるジアゾ化法で夫々對應する 2-ニトロ化體に誘導し、之等を亜鉛末で還元すれば 2-アミノ體を生じ中間體 (Hydroxylamino 體等) が得られなかつた事及び苛性アルカリで赤〜青に呈色せる事を報じてゐる。従つてアミノ置換體の記載も核合成的に得られる 2-アミノ誘導體に局限され僅に最近 Erlenmeyer 等²⁵⁾ が Thiazol-5-carbon 酸の Curtius 分解で 5-Aminothiazol を得又 Cook, Levy, Heilbron²⁶⁾ が下記の方法で核合成的に 5-アミノ誘導體 (I, II, 及び III) を得てゐるに過ぎない。

氏等は (III) が Aceton と縮合し Schiff の鹽基を形成する事、(II) のジアゾ化により (IV) を得る事を記載してゐるが共に C₅ のアミノ基が一般 Aryl 第一級アミンの性質を有する事を示し同時に其極性効果が C₄ の求電的試薬に對する活性を強化してゐる事を示すものである。

C₂ 位のアミノ基は α-Aminopyridin に於けると同様強酸性下にジアゾ化可能²⁷⁾で且つ其分解によりハロゲン其他の基と置換する事が可能である。例へば 2-Bromthiazol の合成に對し Erlenmeyer²⁸⁾は 2-Aminothiazol の磷酸溶液を -10° でジアゾ化し之に銅粉及び臭化水素を加へる事により好結果を得之を Raney ニツケルで接觸還元し Thiazol に到達してゐる。又武田等²⁹⁾は 2-Aminothiazol の水酳溶液に 10° 以下で亜硝酸ソーダの濃硫酸溶液を滴下ジアゾ化し之にブロムのブロム水素酸溶液を滴下し析出する油狀の Diazoperbromid を加熱分解し 50~60% の收量で 2-Bromthiazol に到達し之を Thiazol に還元してゐる。之等

の方法は Vitamin B₁ の Thiazol 部をチオ蟻酸アミドを用いずチオ尿素から合成可能のアミノ誘導體から合成するのに利用する事が出来る。(30)

又既述の如く 4-Methylthiazol-2-sulfamin 酸を濃硫酸と水浴上に加温すれば 2-Amino-4-methylthiazol-5-sulfon 酸を生成する。Bendams³¹⁾等は同様にして 2-Aminothiazol と *p*-Nitrophenyl sulfenyl chlorid との反應で得られる 2-Sulfenylamido 誘導體を無水醋酸中加熱すれば 2-Aminothiazol-5-*p*-nitrophenyl sulfid に轉化する事を利用し Promisol の合成路を開拓してゐる。

iv. Oxy 及び Mercapto 基

Thiazol の Mercapto 基の記載は C₂ 位に又 Oxy 基は主として C₂ 位, 稀に C₄ 位に局限されてゐる。C₂ 位の SH 基は H₂O₂ の酸化に際しアルカリ性ではズルフォン酸に又中性, 酸性では脱硫して H と置換する。後者は Vitamin B₁ の Thiazol 部の合成に利用出来る。最近 Mathes, Beber³²⁾は (NH₄)₂S₂O₈ の酸化により Disulfid に誘導してゐる。

C₂ 位の OH 基はハロゲン化磷の作用で α -Pyridon に於けると同様ハロゲンと置換するが最近高橋等³³⁾は C₄ の OH 基もクロルと置換し得る事を明らかにした。

v. ハロゲン基

C₂ のハロゲンはイオン反應に活性でアミンと加熱すればアミン基と置換し又加水分解して OH 基と置換する。³⁴⁾又 Erlenmeyer は 2-Bromthiazol に *p*-Cymol 中分子銅を作用し 2,2'-Dithiazolyl を得てゐる。之等の性質は 2-Halogenpyridin に於ても知られてゐる處である。最近 Garrean³⁵⁾は 2-Amino-5-halogen-thiazol, 2-Amino-4-methyl-5-halogen-thiazol がアミノ基のアルキル化の有無にかゝらず水と煮沸すれば加水分解する事を報じてゐるが加水分解成積體を記載してゐない。

vi. Prototropy.

Thiazol の C₂ に OH 又は NH₂ 基ある場合の Prototropy に関しては未だ實驗的吟味不完全である。

Fromm, Kapellar³⁶⁾は 2-Aminothiazol の互變異性を論じデアゾ化可能の事, Acyl 化體がアルカリ可溶且つ稀硫酸の加水分解に抵抗する事, Benzal 化合體を形成する事等の事實により (I) 型に傾いてをるものと考へ其理由として Thiazol の芳香性大なる事を擧げてゐる。

筆者等は 2-Amino-4-methylthiazol 又は 2,4-Dimethylthiazol が Phenacylbromid と縮合し夫々 Thiazoloimidazol (III)-又は Thiazolopyrrol (IV)-誘導體を生成する事を明かにし (II) 型の關與も無視し得ざる事を明かにしてゐる。兩反應共に 2-Amino- 及び 2-Methylpyridin に於て既に知られてゐるものである。

IV. Pyridin と Thiazol の化學的

性質の比較

§ 1. 類似する點

以上の實驗的吟味により Pyridin と Thiazol との化學的性質には多くの類似點ある事が明かにされた。其中最も主要な點を列記する。

i. Thiazol の C₂ 位の活性は Pyridin の α 位の活性に類似する。

即ち Thiazol の C₂ 位のメチン基は Natriumamid によりアミド化され CH₃ 基は Aldehyd と縮合し COOH 基は脱カルボキシル化され易く OH, NH₂ 基は對應 Pyridin の α -置換基と類似の性質を示し、且つ環の窒素と Prototropy の場を構成する。

ii. Thiazol 及び其同族體は Pyridin に於けると同様求電的試薬の置換反應に頑強に抵抗し強烈な條件下に其 C₃ 位, 二次的に C₄ 位が置換される。即ち C₄, C₅ 位のメチン基は Pyridin の β, β' 位のメチン基に相當

する性質を示す。

iii. Thiazol の C_2 位に +M 効果の置換基があると C_5 の活性が顕著に高まるが C_4 に対する影響は認められない。此事は對應する α -Pyridin 置換體に於て其オルト及びパラ位が活性化される事に對應する。同様に C_4 又は C_5 の +M 効果の置換基は夫々 C_5 又は C_4 位の活性化に寄與する。之等の點から Thiazol の C_5 位は C_2 のパラ, C_4 はメタ位の關係にあると見做す事が出来る。

§ 2. 相違する點

Thiazol と Pyridin とは其多くの類似性にもかかわらず尙多少の差異が存在する事を顯著に認める事が出来る。其中最も主要な點は次の如くである。

i. Thiazol の窒素の 2 つのオルト位即ち C_2 と C_4 の中オルト位としての活性を示すのは C_2 だけである。

此事は C_2 と C_4 位の CH_3 基中前者だけが Aldehyd と縮合する事、 C_2 位の CO_2H 基が C_4 に於けるよりも遙に脱離し易い事で判るが Pyridin の α と α' 置換體には斯る差異なく同値である。例へば 2,6-Lutidin は Benzaldehyd と作用して 2,6-Distyrylpyridin を與へ³⁷⁾ Scholz, Wiedmann³⁸⁾ は (I) 及び (III) から同一の (II) を生成する事を立證してゐる。

又、Erlenmeyer, Überwasser³³⁾ は 2-Acetylpyridinoxim と 4-Acetylthiazoloxim のニツケル分子内錯鹽を吟味し前者だけが形成可能の事を指摘し又 2,2'-Dipyridyl と 2,2'-Dithiazolyl と第二鐵鹽との錯鹽を比較し前者が $[Fe(C_{10}H_8N_2)_3]X_2$ なる赤色結晶を形成するに對し後者が $[Fe(C_6H_4N_2S_2)_2]Br_2 \cdot 2H_2O$ なる赤色結晶を形成し互に組成異なる事を指摘してゐる。

Erlenmeyer は之等の差異に對し Thiazol の 2 つの主共鳴系の安定度異り一方に偏してゐるのに對し Pyridin の 2 つの主共鳴系が同一の安定度を有する事に起因する事を指摘してゐる。

ii. Thiazol の C_5 位が Pyridin の β 位より求電的試薬に對する活性が大なる事。

此事は前項の置換反應で屢々指摘した處で其活性が僅かながら C_5 位に認められる。之れは C_5 位が Thiophen の α 位に相當し窒素の -M 効果に抑壓された S 基の +M 効果が僅に現はれたものとする。S 基の +M 効果は Chinolin と Benzthiazol のニトロ化反應の比較で著明に認められる⁴⁰⁾ が本稿に於ては頁數の關係上之等縮合環系の場合には觸れぬ事とした。

iii. Thiazol 環が Pyridin 環に比べ開裂する傾向大なる事。

筆者は Thiazol の研究中屢々メルカプタン臭の發生を認めてゐるが 5-Nitrothiazol 誘導體の接觸還元が短時間に停止する事實を目撃し之に環開裂を推定した。2-Aminothiazol がプロム化に際し樹脂化する傾向大なる事も同様の事實によるものと推定する。然し Thiazol 環の開裂を確實に立證したのは Ladenburg の還元である。Schatzmann⁴¹⁾ は 2,4-Dimethylthiazol の $Na-C_2H_5OH$ 還元により Aethylamin と n-Propylmercaptan を得 Schuftan⁴²⁾ は同様の反應で硫化水素と Aethylisopropylamin に分解する事を認め Erlenmeyer 等⁴³⁾ は 4-Methyl-5-phenylthiazol の還元により硫化水素と Pervitin とに開裂する事を證明してゐる。Pyridin は同條件下の還元には比較的安定で主として Piperidin に水素化される事が知られてゐる。Iravagli⁴⁴⁾ は 2-Aminothiazol が phenylhydrazin の作用により核開裂し、テオ尿素と Glyoxal-bisphenylhydrazon とを生成する事を報じてゐるが此場合は Thiazolonimid 型が反應に與るものと考えられる。

上記 Thiazol 核が開裂する傾向を有する事は、Vitamin B₁ の作用機構にも關連するものと考えられ Zima 等は Thiazolium 鹽が次の如き環開裂が可逆的に進行する事を論じ、其アルカリ性水溶液の酸化で Disulfid を得 Cystein-Cystin 間に於けると同様の酸

化還元系の存在を推定してゐる。

V. Selenazol に於ける實驗的事實.

Selenazol の文獻は Thiazol に比べ更に格段に僅少である。其理由は Selenazol の合成が α -Halogenketon とゼレノ酸アミドの縮合に限局され且つ後者が不安定で合成困難なる上に極めて毒性強きゼレン水素を相手とせねばならぬからである。Selenazol の化學を研究する爲の先決問題は此難關を突破する勇氣を必要とし年來の懸案となつて居たが幸にして萩庭氏の闘志により文字通りの強行突破が敢行さるゝに至つた。

§ 1. Selenazol 同族體の合成⁴⁶⁾

Selenazol 合成上最大の障害はゼレノ酸アミドの合成がチオ酸アミドに比べ極めて困難な事と C-Se 結合が不安定で Se を析出して分解し易い事である。

Seleno 酸アミドに関しては既に 1874 年 v. Dechend⁴⁷⁾ が Benzonitril に H_2Se を NH_3 含有酒精溶液中添加して Selenobenzamid を合成したに始り、次で G. Hofmann⁴⁸⁾ が Cyanamid と H_2Se との反應でゼレノ尿素を合成した事を報じてゐる。1904 年 Becker, Meyer⁴⁹⁾ は Dechend の實驗を追試し更に *p*-Tolunitril から對應するゼレノ酸アミドを得るの及び α -異性體ではゼレノ酸アミドが得られぬ事、Acetnitril, Benzylcyanid 等の脂肪族ニトリルには H_2Se の添加困難な事及び Acetnitril と P_2S_5 の反應又は Acetamid と Se との反應による Selenoacetamid の合成にも失敗し結局 H_2Se の毒性とドラフトの不完全の爲研究を放棄する旨記載してゐる。1923 年 Kindler⁵⁰⁾ はニトリルと H_2Se との添加に Alkaliselenid が必要の事を知り $NaOC_2H_5$ 含有の酒精溶液に Benzylcyanid 又は Acetnitril を溶し -10° で H_2Se を飽和し空氣を窒素で遮斷しつゝ封管中 80° で加熱する事により夫々 Phenylselenoacetamid, 又は Selenoacetamid を合成する事に成功した。此際前者の收量定量的なるに對し後者が 17% に過ぬ事及び兩者共に空氣中で變化し易い事を記載してゐる。1935 年 Brooker, White, Keyes⁵¹⁾ は Kindler の法を改良し若干の得量を増加したと云

ふ。ゼレノ蟻酸アミドの合成は今日尙未解決である。之等の報文を通じ觀取される處はゼレノ尿素を除きゼレノ酸アミドが不安定で芳香族ゼレノ酸アミドが若干安定化してゐるに過ぬ事である。蓋しゼレノ π -ホルボニル基 ($C=Se$) は一般に極めて不安定で之と共鳴し得る基が兩側に結合した場合だけ安定性が得られるものと推定される。

從つて Selenazol の合成は 2-Aminoselenazol⁵²⁾ 及び 2-Arylselenazol⁵³⁾ に限られ Selenoacetamid の縮合による 2-Methylselenazol 同族體の合成が Eastman-Kodak の特許⁵⁴⁾ として公告されてゐるが沸點の記載以外詳細不明である。就中 C_2 に置換基なき Selenazol の合成は嘗つて Hofmann がジアゾ化法によるアミノ基の置換を企畫して失敗した以來完全な空白である。

後述の如く萩庭は本法を種々の方法で追試し結局見込みの無い事を觀念するの止むなきに至つた。

從つて任意の Selenazol を合成する爲にはゼレノ酸アミドの簡易合成法を工夫するか或は新しい核合成法を探索する事を必要とする。

α -Halogenketon に不安定なゼレノ酸アミドを作用する代りにゼレノ酸アミドを發生機に縮合せしめたら如何? 此實驗的吟味として先づ Acetnitril と Monochloracetone の混合物に H_2Se を導入する事を考へ反應條件、添加縮合剤を探索し、生成する Selenazol をピクラートとして精製する方法を取つた。實驗の結果は第五表に示すが如くで 2,4-Dimethyl-Selenazol を生成する事を確認した。最良の結果は添加剤として熔融鹽化亜鉛及び $POCl_3$ を添加した場合であるが得量は Acetnitril に對し理論量の 10% に過ぎない。添加剤に $AlCl_3$ を用ひれば得量は 15% に増すが一部樹

第 五 表

原 料 g			添 加 縮 合 剤	反 應 條 件		鹽 基 g		備 考
CH ₃ CN	CH ₃ CO CH ₂ Cl	Al ₂ Se ₃		時間	温 度	Picrat	鹽基	
8	18	35	—	24	氷冷—室温	1.2	0.48	Se析出
8	18	35	—	10	水浴加熱	2.8	1.15	〃
10	10	30	POCl ₃ 2g	6	〃	2.7	1.21	〃
8	18	30	P ₂ O ₅ 0.2g	4	氷冷	3.0	1.10	〃
10	10	30	CH ₃ CO ₂ Na 0.3g	6	水浴加熱	0.8	0.32	副反應大
10	10	35	(CH ₃ CO) ₂ O 3g	6	〃	0.5	0.20	〃
30	30	100	POCl ₃ 5g P ₂ O ₅ 0.5g	12	〃	—	10.5	
32	30	105	ZnCl ₂ 5g POCl ₃ 0.5g	10	〃	—	12.5	
45	95	170	AlCl ₃ 6g	12	〃	—	27.0	

脂化の難がある。表中 H₂Se の量は原料の Alumin-selenid の量を以て示した。

本法は得量の點に不満足であるが不愉快なゼレノ酸アミドの合成の煩を省略し得る點に長所あるのみならず Acetnitril の代りに液體青酸を用ひれば新たにゼレノ蟻酸アミドの合成を工夫する事なくして C₂ に置換基なき Selenazol に到達し得る可能性がある。實驗の結果は果して處期の 4-Methylselenazol を得る事が出来た。得量は青酸に對し理論値の 1.8% に過ず又毒性強き H₂Se と液體青酸を同時に處理せねばならぬ點に難があるが本法により始めて C₂ 位に置換基なき Selenazol を合成し得た次第である。

同様に Acetnitril と α-Bromäthylmethylketon とを處理し 1.9% の得量で 2,4,5-Trimethylselenazol を又 Chloracetal 又は Dichloräther を用ひ 2-Methylselenazol を得た。後者の生成は Dichloräther の方が優り且つ此場合添加劑は AlCl₃ が好適な事を知つたが得量は何れも不良である。

以上の實驗の示す如く發生機 of ゼレノ酸アミドを作作用する事を特徴とする本合成法は得量不良なる點に難があるが兎に角之れにより任意の Selenazol 誘導體を合成する基礎が確立するに至つた點一つの進歩を示すもので未開拓の Selenazol の化學的性質を探究する道が展開するに至つた。

斯くして得られた Selenazol 同族體は何れも對應する Thiazol 又は Pyridin 同族體に類似點の液狀鹽基で結晶性 Picrat 又は Jodmethylat により確認する事が出来る。第 6 表に之を一括する。

§ 2. C₂ 位の活性

4-Methylselenazol を無水デカリン中 NaNH₂ 粉末

第 6 表

Alkylselenazol	沸 點	Picrat(融點)
2-Methylselenazol	149°	170°
4-Methylselenazol	152~53°	197°
2,4-Dimethylselenazol	162~64°	155°
2,4,5-Trimethylselenazol	176°	164°

と加熱するに水素の發生全く認められず、150° に 10 時間加温するに漸時着色し、之を處理しても 2-アミノ置換體は得られず、少量の原料回収の外 Se を析出して分解した事が判る。加熱温度を 180° にした場合も同様である。即ち C₂ 位は NaNH₂ の置換反應に活性を示さず核開裂して Selen を分離する傾向ある事を知る。

然し窒素の極性効果が全く消失したのでは無い事は次の實驗により確められた。即ち 2,4-Dimethylselenazol を ZnCl₂ 存在下過剰の Benzaldehyd と 150~70° に加熱すれば約 33% の收量で Monostyryl 誘導體を生成するが Distyryl 誘導體の生成は認められない。又 2,4-Dimethylselenazol を當量の SeO₂ で溫時酸化するに一部 4-Methylselenazol を生成し過剰の SeO₂ を用ひれば大部分破壊さるゝ事が認められた。之等の結果は C₂ と C₄ 位の CH₃ 基の中 C₂ 位の CH₃ 基だけが活性なる事及び C₂ 位の COOH 基が脱離し易い事 Thiazol に於けると同様な事を示す。但し C₂ 位の CH₃ 基の活性は Thiazol に於けるよりも弱く、且つ核も破壊され易い事が判る。

§ 3. 求電的試薬による置換反應

4-Methylselenazol, 2,4-Dimethylselenazol は共に對應する Thiazol に比べ格段にニトロ化され易く硫酸と短時間約 50° に加温するだけで容易にニトロ化さ

れ好収量で 5-ニトロ化體を生成する。兩ニトロ化體共黄色の結晶で不安定である。

ズルフオン化反應も極めて容易で 2,4-Dimethylselenazol は 5% 發煙硫酸と水浴上に加温する程度で容易にズルフオン化され好収量で結晶性の 5-ズルフオン酸を生成する。

2,4-Dimethylselenazol は冷時既にブロム化され Zp 168° 狀のブロム化體を生成するが不安定で刻々變化し之をアセトンで處理すれば Zp 205° の針晶に變化する。前者は 3 個の Br を含みモノブロム化體の Perbromid に一致し後者はモノブロム化體の Hydrobromid に一致するが不安定で分解し易く確證困難である。兩者共に漸次 Bromacetone 臭を放つて分解する傾向を示し核開裂し易い事が判る。

以上の反應の結果は Selenazol の C₅ 位が對應する Thiazol に比べ豫想以上に活性大で且つ核が不安定な事を示す。依つて 2,4-Dimethylthiazol に付更に Gattermaun の Aldehyd 合成反應及び Acetylchlorid による Friedel-Crafts 反應を吟味した處夫々原料の回收又は樹脂化に終り C₅ 位の活性は Benzol, Toluol に及ばず且つ核が不安定な事が確められた。

次に C₂ 位に +M 效果大なる置換基を有する Selenazol の活性を吟味する爲 2-Amino-4-methylselenazol (I), 其 2-Acetyl 誘導體 (II) 及び 2-Diethyl-amino-4-methylselenazol (III) を合成し先づ其等のニトロ化及びブロム化反應を吟味した。

(I) を氷冷下硫酸で處理し氷で分解しても、對應 Thiazol の如く沈澱物を析出せず液をアルカリ性にすれば赤色に Se を析出し核の分解した事を示す。又 (I) を CCl₄ 又は稀硫酸溶液中氷冷下にブロム化すれば、5-ブロム化體の Hydrobromid を析出するが其遊

離鹽基は不安定で直ちに樹脂化する。稀硫酸溶液では 3 モル迄ブロムを脱色するが此場合は Se 不含の刺激性物質を生成し核の破壊された事を示す。

(II) は比較的安定でアセチル化による +M 效果の減退が考へられるにもかかわらず反應は圓滑となり氷冷下好収量で 5-ニトロ化體を與へ、又 5-ブロム化體を遊離鹽基として捕捉する事が出来る。又 (II) に CH₂O を作用すれば 5,5'-Bisselenazylmethan 誘導體を與へ、又醋酸水銀により 5-Mercuriacetat を形成する。後者は食鹽により Mercurichlorid に移行するが KJ を作用すれば還元されて水銀を失ひ (II) に復歸する。

(III) も (I) に比べ環は安定化を示し氷冷下 5-ニトロ化體を與へ、ジアゾニウム鹽とカツプリングしてアゾ色素を形成し Benzaldehyd と (II) 同様の縮合體を與へる。Formaldehyd とも同様に縮合するが構造不明である。但し Gattermatun の反應, Friedel-Crafts 反應には抵抗し、原料を回收する。

以上の結果を綜合するに Selenazol の求電的試薬の置換反應に對する活性は豫想以上に大で C₅ 位が置換される。而して C₂ に +M 效果大なる置換基ある場合 C₅ 位は更に活性化するが C₂ にアミノ基ある場合環開裂し易く置換體を捕捉し得ない。

§ 4. Thiazol との化學的性質の比較

Selenazol の化學的性質の實驗的吟味の結果明かとなつた Thiazol との類似性の中最も主要な點は次の 3 點である。

- i. - C₂ 位の CH₃ 基が活性を示す事。
- ii. 環窒素の 2 つのオルト位中 C₂ 位だけがオルト位の活性を示し二重結合の偏在が考へられる事。
- iii. 求電的試薬に對する活性は C₅ 位が最も大、且つ C₅ と C₁ 位は互にパラ位の關係にある事。

他面 Selenazol の化学的性質は Thiazol に比べ次の 4 點で最も相違せる事を知る、

i. Selenazol の C_2 位の求核的試薬に対する活性が著しく減退せる事。

ii. Selenazol の C_5 位の求電的試薬に対する活性が格段に増大してある事。

iii. Selenazol の環開裂の傾向が顯著に増大せる事。

iv. Selenazol の C_5 位のアミノ基のジアゾ化困難な事。

2-Amino-4-methylselenazol のアミノ基はアセチル化容易であるが $HCNO$, $HCNS$ 等と反應せず, Benzaldehyd と複雑な無晶形物質を形成するが, Schiff の鹽基を與へない。又之を種々の條件でジアゾ化せんとしたがジアゾ化困難で分子は破壊される。第 7 表は β -Naphthol を用ひ各種の條件下にジアゾ化した時のジアゾ化反應の結果を示したものである。

第 7 表

アミンの状態	亜硝酸鹽	β -Naphthol の呈色
鹽酸鹽, 水溶液	$NaNO_2$	—
硫酸鹽, アルコール溶液	$NaNO_2$	—
磷酸鹽, 磷酸溶液	ニトロシル硫酸	+
硫酸鹽, 硫酸溶液	//	?
醋酸鹽, 磷酸溶液	//	—
鹽化亜鉛複鹽, 鹽化亜鉛溶液	$NaNO_2$	—
鹽酸鹽, アルコール溶液	Amylnitrit	—

之等の性質は 2-Amino-selenazol の互變異性系が活性時對應する Thiazol 誘導體に於けるよりもヒノイドに傾きジアゾ化を障害すると共に不安定な C-Se 結合が開裂し易くなつた事を推定せしめる。第 1 圖は C_2 に NH_2 及び $N(C_2H_5)_2$ 基を有する 4-Methyl-selenazol を對應する Thiazol 誘導體と吸收スペクトルで比較したものであるが兩者共 Diäthylamino 誘導體がアミノ誘導體に比べ深色的な點及び Selenazol 系が夫々對應する Thiazol 系化合物に比べ深色的な點

で一致し、兩者のアミノ誘導體間に特異の差異は認められない。従つて上記の推定が成立するとすれば主として活性化された状態に起るものと考へられる。

第 1 圖

VI. 結論

以上の記述により Pyridin から Selenazol に至る互に近親な 3 つの芳香族異項環の性質の變遷が或る程度明かにされた。3 者を手にして第一に感ずる事は共通の臭氣を有し、共通の溶解性を示す鹽基なる點である。第 8 表は其沸點を比較したものであるが、Thiazol は Pyridin より微に低く Selenazol は Pyridin より遙に大である。又第 2 圖は 4-Methyl- 及び 2,4-Dimethyl-thiazol と對應する Selenal の吸收スペクトルを比較したものであるが夫々互に類似する吸收曲線はヘテロ基の分極率の増大と平行して深色的になつてゐる事を示す。同様の事實は第 1 圖にも認められる。

化学的性質を通覽して認められる特徴は 3 者共芳香性を有する事であるが其芳香性の程度は異なる。即ち Pyridin は最も安定で Thiazol で認められる安定性の減退が Selenazol では顯著に發現する。

Pyridin 對 Thiazol, Selenazol 間に横る著明な差異は二重結合の偏在性の有無である。即ち Pyridin に於ては二重結合の偏在は認められず其 α, α' 位及び β, β' 位は同値で同様の性質を示すのに對し Thiazol, Sele-

第 8 表

Pyridin	114.8°	Thiazol	116.8°	—
2-Picolin	129°	2-Methylthiazol	128°	2-Methylselenazol 149°
β -Picolin	143°	4-Methylthiazol	130°	4-Methylselenazol 152-53°
2,4-Lutidin	157°	2,4-Dimethylthiazol	144°	2,4-Dimethylselenazol 162-64°

nazol に於ては二重結合は其式に固定し C_2 と C_4 位の活性は全く異なる。

第 2 圖

3 つの環系を通じ C_2 位は共に核素素の極性効果の場となり共通の活性を示すが其程度は Pyridin から Selenazol に向ひ順次減退してゐる。即ち Pyridin では活性最大で NaNH_2 で容易にアミノ化され此性質は Thiazol に於ても或程度保持されてゐるが Selenazol では認められない。然し Selenazol に於ても活性が全く消失していない事は C_2 位の CH_3 基の活性が弱いながらも認められ又 3 者共其 Halogenalkylat が共通のチアニン色素を形成する點からも明かである。

此 C_2 位の不活性化に反比例して現はれる顯著な性質は、求電的試薬の置換反應に對する活性の増大である。即ち Thiazol, Selenazol の C_4 及び C_5 位は共に Pyridin の β 位に對應する位置と考へられるが、Pyridin の β 位同様不活性なのは Thiazol の C_4 位丈けで且つ Thiazol に於て微に認められた C_5 位の活性は Selenazol に至り意外な程強化されてゐる。Selenazol の C_4 位の活性は Thiazol に於けるよりも大と推定されるが未確證である。此性質の變遷は各環系が Benzol とナフタリン狀に縮合した Chinolin-Benzthiazol-Benzselenazol 間に於ても顯著に認められるが本稿では觸れぬ事とした。

以上の實驗的事實は之等環系を電子論的に解析し推

論した處と好き一致を示す。此事は芳香族異項環の化學を企畫し整理する尺度として電子論的解析法が極めて有力な事を示すものとして注目に値する。

最後に此 3 つの環系の化學的性質と關連して見逃し得ざる問題は生理作用の關連性である。之を端的に示すものは 3 者間の臭氣の類似である。此點に着目した津田博士は Whitby が Sulfapyridin の抗菌性を報告した⁵⁴⁾直後 4-Methylsulfathiazol を合成し之に優る化學療法劑なる事を發見⁵⁵⁾したが之と前後して Ciba の特許⁵⁷⁾が出願され今日の Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol の端となつた事既に知らるゝが如くである。最近 Backer, de Forge⁵⁶⁾により Sulfaselenazol の合成が報告されてゐるが其抗菌性に關する文獻を未だ探し得ない。又 Vitamin B₁ の Pyridinanalog⁵⁸⁾, ニコチン酸の Thiazolanalog⁵⁹⁾も合成されてゐるが未だ見る可き成果は認められない。近年 Erlenmeyer を中心として Pyridin, Chinolin 誘導體と iso-sterisch の Thiazol, Benzthiazol 誘導體の合成が行はれ藥理的價值ある物、拮抗作用物質として利用價值あるものが探索されてゐるが今後の醫藥品探究の一つの方向を示すものとして注目に値する。とまれ Thiazol, Selenazol の藥化學は未開の處女地で如何なる寶玉が秘藏されてゐるか今後の研究に待つ處大なるものがある。

擧筆に當り本研究の苦樂を共にした長澤不二男、檀田義彦、萩庭丈壽氏等の健闘に敬意を表する。殊にゼレン水素の中毒を物ともせず強行した萩庭氏の闘志がなかつたら Selenazol の化學は依然暗黒の域を脱し得なかつたであらう。

(昭和 24 年 3 月 26 日)

文 献

- 1) "Two lectures on an outline of electronic theory of organic reactions" 43.
- 2) "Organic Chemistry of nitrogen" 523.
- 3) Ingold: Chem. Rev. 15, 225~73.
- 4) Pauling: "Organic Chemistry (Gilman)" 1850~90.
- 5) 落合: 本誌 58, 1025.
- 6) Diels, Alder: Ber. 62, 557; Diels, Alder: Ann. 48 6, 221, 849.
- 7) Steinkopf, Ohse: Ann. 437, 14; 448, 205.
- 8) Leonard: J. Pharmacol. 93, 210.
- 9) Z. physiol. Chem. 117, 41.
- 10) Briscoe, Peel: J. Chem. Soc., 1928, 1741; Sugino-me, Umezawa: Bull. Chem. Soc. Japan, 11, 157.
- 11) Umezawa: Bull. Chem. Soc. Japan 11, 775; 12, 4.
- 12) 同上, 14, 155.
- 13) Ann. 250, 257.
- 14) 本誌 58, 1040; 59, 471; 60, 127; 60, 433; 62, 98.
- 15) Rec. trav. chim. 57,

77. 16) Wibaut: Ber. 72, 1708. 17) Wibaut, Hertog: Rec. trav. chim. 51, 381, 940. 18) Ber. 72, 577. 19) Erlenmeyer, Prijs, Ostertag: Helv. Chim. Acta 30, 2110; Chem. Abstracts 41, 7391. 20) Wulf: D.R.P. 541036 (1932); Craig: J. Am. Chem. Soc. 55, 2855 Mc Elvain, Goese: J. Am. Chem. Soc. 65, 2285 (C.A. 38, 356); Webb, Corwin: J. Am. Chem. Soc. 65, 1456. (C. A. 38, 5834). 21) J. Chem. Soc. 12, 2724. 22) Erlenmeyer, Weber, Schmidt, Zinstag, Prijs: Helv. Chim. Acta 31, 1142; Chem. Abstracts 42, 7291. 23) Ber. 28, 1009. 24) Helv. 31, 924; C.A. 42, 4525. 24) Erlenmeyer, Prijs, Ostertag: Helv. 30, 1200. 25) Aeberli, Erlenmeyer: Helv. 31, 470. 26) J. Chem. Soc., 1947, 1594; C.A. 42, 8795. 27) Hantsch: Ann. 250. 257; Morgan, Morrow: J. Chem. Soc. 107, 1291. 28) C.A. 37, 1701. 29) 本誌 67, 192. 30) Merck: D.R.P. 675617: C. 1939 II, 3313. 31) J. Am. Chem. Soc. 67, 671. 32) J. Am. Chem. Soc. 70, 1451. 33) 本誌 67, 178. 34) Erlenmeyer, Helv. 27, 1432; C.A. 39, 3281. 36) Ann. 467, 240. 37) Scheuing, Winterhalder: Ann. 473, 126. 38) Ber. 36, 845. 39) Helv. 23, 197, 1268. 40) 落合, 苔口, 清水, 西澤; 本誌 63, 258. 41) Ann. 261, 6. 42) Ber. 27, 1009. 43) Helv. 25, 528. 44) Iravagli: C. 1942, II, 1610. 45) Zima, Williams: Ber. 73, 941; Zima, Ritsert, Moll: Z. physiol. Chem. 267, 210; Karrer, Viscontini: Helv., 29, 711. 46) 裁庭: 本誌 68, 191. 47) Ber. 7, 1273. 48) Ann. 250 294. 49) Ber. 37, 2551. 50) Ann. 431, 206. 51) J. Am. Chem. Soc. 57, 2492. 52) 53) G. Hofmann: Ann. 250, 305; Backer, Bos: Rec. 62, 580; C.A. 39, 3522. 54) Lancet, 235, I, 1210; 235, II, 74, 564. 55) 本誌 59, 204, 213. 56) Rec. 60, 495; C.A. 36, 5794. 57) 日特. 1481 167 (昭17) 58) Schmuckes, Joinev: J. Am. Chem. Soc. 61, 2562; Dornow, Macheas: Chem. Ber. 80, 502; C.A. 42, 8801. 59) Helv., 25, 515; 等

季刊薬学特別号[1]

Metabolite antagonists

代謝拮抗物質

[Chem. Rev. 33, No. 2 (Apr. 1946) 所載]

Richard O. Roblin 著

津田恭介

田口胤三共譯

伊藤豊弘

B5判 130頁 豫價 150圓 千15圓 (七月中旬出来豫定)

別冊特別號で部數に制限がありますから、豫約購讀の方も早く申込み下さい。

尙本社直接購讀の方には、豫約代金より差引御送本申上ます。

このたび季刊『薬学』はC.I.E.の許可をえて、上記のような特別號を發刊することになった。この原著は最近での名論文といわれるが、その原著者たる R.O. ロ布林 Jr. は現在サイアナマイド會社のスタンフォード研究所にあり、化学療法の權威であることは人のよく知るところである。こゝにいうメタボライトとは廣く生命現象の化学的過程に包含されるすべての物質を指すのであつて、近來急速な發展をみたその拮抗物質の研究が、著者の手によつて巧みに分類統合され、その上に明快なる解説を加へることによつて、完璧な總説となつてゐる。醫學を學ぶもの、生物學を學ぶもの、化學を學ぶものの必讀の書である。

株式会社

南山堂

東京都文京區龍岡町 36 振替東京 6338番