414. 山本 譲：2'-スチリルピリド-2,3:5',4'-チアゾール類の合成

(高橋西蔵：含硫黄ピリジン誘導体について 第36報*)

Yuzuru Yamamoto: Sulfur-Containing Pyridine Derivatives (Torizo Takahashi). XXXVI. Synthesis of 2'-Styrylpyrido-2,3:5',4'-thiazoles.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

下述の2'-スチリルピリド-2,3:5',4'-チアゾール類は抗菌性試験に供する目的で合成したものである。2'-methyl-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole*, 2'-methyl-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole* 及び 2'-methyl-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole* を夫々封管内で無水塩化亜鉛存在の下に *m*-ニトロベンズアルデヒドと加熱する場合 2'-(*m*-nitrostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (I), 2'-(*m*-nitrostyryl)-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (II) 及び 2'-(*m*-nitrostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (III) が得られる。又上記の2'-メチルピリドチアゾール類に上述と同様にしてベンズアルデヒド或は *p*-ニトロベンズアルデヒドを縮合すると 2'-styryl-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (IV), 2'-styryl-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (V), 2'-styryl-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (VI), 2'-(*p*-nitrostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (VII), 2'-(*p*-nitrostyryl)-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (VIII) 及び 2'-(*p*-nitrostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (IX), を生ずる。而してニトロ化合物 (VII) 及び (IX) から 2'-(*p*-aminostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (X), 2'-(*p*-acetaminostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (XI) 及び 2'-(*p*-acetaminostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (XII) を得た。

次に縮合剤として濃塩酸を用い、上記の2'-メチルピリドチアゾール類に夫々 *p*-デメチルアミノベンズアルデヒドを縮合して 2'-(*p*-dimethylaminostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (XIII), 2'-(*p*-dimethylaminostyryl)-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (XIV) 及び 2'-(*p*-dimethylaminostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (XV) を合成した。

上述の縮合反應で置換基の位置及びその種類に基因する反應進行の難易を Hammett 氏¹⁾の式から考察して見る。即ち $\log K = \log K^0 + \sigma\rho$ において $K = \text{constant for substituted reactant}$, $K^0 = \text{constant for unsubstituted reactant}$ (上述の場合ではベンズアルデヒドに当る), $\sigma = \text{substituent constant}$, $\rho = \text{reaction constant}$ である。いま問題となる σ を摘録すると次の如くである。

Table I Substituent constants.

Substituent	<i>p</i> -NO ₂	<i>m</i> -NO ₂	H	<i>p</i> -N< CH ₃ CH ₃	<i>p</i> -NH ₂
σ	+ 0.778	+ 0.710	0	- 0.205	- 0.660

* 第35報：本誌 71,1436(1951)。

** Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) Hammett: J. Am. Chem. Soc. 59, 96 (1937).

Table I の恒数から考え、この縮合において *m*- 及び *p*-ニトロベンズアルデヒドは反応し易く、*p*-デメチルアミノベンズアルデヒド及び *p*-アミノベンズアルデヒドは反応し難い理である。尙 *p*-CH₃CONH の σ は一値を現わすと思われる。実際において封管内で無水塩化亜鉛存在の下に 2'-メチルピリドチアゾール類に *m*- 及び *p*-ニトロベンズアルデヒドを縮合すると容易に反応が進行してスチリル化合物が得られる。又ベンズアルデヒドを同様に処理すると *m*- 及び *p*-ニトロベンズアルデヒドの場合よりも高温で反応が進む。これに反し同一条件で *p*-デメチルアミノベンズアルデヒド、*p*-アミノベンズアルデヒド及び *p*-アセトアミノベンズアルデヒドは殆んど縮合を起さない。然し濃塩酸存在の下に 2'-メチルピリドチアゾール類に *p*-デメチルアミノベンズアルデヒドを縮合すると目的のスチリル化合物が得られる。これはデメチルアミノ基が第四級塩 $\left(\begin{smallmatrix} \text{H}_3\text{C} \\ \text{H}_3\text{C} \end{smallmatrix} \right) \text{N}^+ \left(\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{Cl} \end{smallmatrix} \right)$ に変化し、そのため該基は *o*- 及び *p*- 位に対する支配 (σ が一値になる傾向) から *m*- 位に対する支配 (σ が + 値になる傾向) に変化したことによると思惟する。

本研究は文部省科学研究費を用いて実施したものである。茲に謹謝する。尙本研究に協力された野村昇、高山精及び二俣和夫の諸君に多謝する。

実 験 の 部

2'-(*m*-Nitrostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (I) 2'-methyl-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole 1 g に *m*-ニトロベンズアルデヒド 0.82 g を混和し、これに無水塩化亜鉛 0.3 g を添加して封管 (約 130°) 内で 3 時間加熱する。冷却後混合物を粉砕して稀塩酸で洗い、更にアルコールで洗って樹脂様物質を除く。酢酸エチルから再結晶。得量 1.4 g. mp 246° の淡黄色針晶。C₁₄H₈O₂N₃ClS 計算値 N 13.22, 実験値 N 13.70.

2'-(*m*-Nitrostyryl)-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (II) 2'-methyl-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 1 g, *m*-ニトロベンズアルデヒド 0.82 g 及び無水塩化亜鉛 0.3 g を封管 (160~170°) 内で 6 時間加熱する。冷却後混合物を水次いでアルコールで洗い、この場合の不溶分を酢酸エチルから再結晶する。得量 1.2 g. mp 172° の黄色針晶。C₁₆H₁₁O₃N₃S 計算値 N 13.42, 実験値 N 13.65.

2'-(*m*-Nitrostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (III) 2'-methyl-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 0.6 g, *m*-ニトロベンズアルデヒド 0.5 g 及び無水塩化亜鉛 0.1 g を封管 (約 130°) 内で 2.5 時間加熱する。冷却後 (II) と同様にして精製する。得量 0.7 g. mp 171° の黄色針晶。C₁₆H₁₃O₃N₃S 計算値 N 12.83, 実験値 N 12.90.

2'-Styryl-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (IV) 2'-methyl-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole 0.4 g, ベンズアルデヒド 0.4 cc 及び無水塩化亜鉛 0.05 g を封管 (約 210°) 内で 4 時間加熱する。冷却後混合物をエーテルで抽出し、エーテル溶液を酸性亜硫酸ナトリウム水溶液と振り、次いで重曹水溶液で洗い、更に水洗して無水芒硝を用いて乾燥する。エーテル抽出物をベンゾールから再結晶する。得量 0.3 g. mp 168° の黄色針晶。C₁₄H₉N₃ClS 計算値 N 10.28, 実験値 N 10.59.

2'-Styryl-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (V) 2'-methyl-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 0.5 g, ベンズアルデヒド 0.5 cc 及び無水塩化亜鉛 0.05 g を封管 (200~210°) 内で 4.5 時間加熱する。冷却後 (IV) と同様にしてエーテル抽出物を探る。メタノールから再結晶。得量 0.6 g. mp 108° の淡黄色針晶。C₁₅H₁₂O₂N₃S 計算値 N 10.14, 実験値 N 10.28.

2'-Styryl-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (VI) 2'-methyl-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 0.5 g, ベンズアルデヒド 0.6 cc 及び無水塩化亜鉛 0.05 g を (V) と同様処理する。得量 0.5 g. mp 85~86.5° の淡黄色プリズム晶。C₁₆H₁₄ON₃S 計算値 N 9.24, 実験値 N 9.46.

2'-(*p*-Nitrostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (VII) 2'-methyl-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole 1.5 g, *p*-ニトロベンズアルデヒド 1.25 g 及び無水塩化亜鉛 0.5 g を封管 (130~140°) 内で 1 時間加熱する。冷却後混合物に稀塩酸を加えて攪拌し、この際の不溶物質を吸濾し、少量のアルコールで洗い、酢酸エチルから再結晶する。得量 1.5 g. mp 225° の黄色板晶。C₁₄H₈O₂N₃ClS 計算値 N 13.22, 実験値 N 12.73.

2'-(*p*-Nitrostyryl)-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (VIII) 2'-methyl-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 2.6 g, *p*-ニトロベンズアルデヒド 2.2 g 及び無水塩化亜鉛 0.9 g を封管 (130~140°) 内で 3 時間加熱する。冷却後 (VII) と同様処理する。得量 2.4 g. mp 218° の黄色針晶。C₁₅H₁₁O₃N₃S 計算値 N 13.42, 実験値 13.16.

2'-(*p*-Nitrostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (IX) 2'-methyl-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 2.4 g, *p*-ニトロベンズアルデヒド 1.9 g 及び無水塩化亜鉛 0.8 g を封管 (150~160°) 内で 3 時間加熱する。冷却後クロロホルムで抽出し、抽出物をアルコールから再結晶する。得量 3 g. mp 196° の黄色針晶。C₁₆H₁₃O₃N₃S 計算値 N 12.83, 実験値 N 13.31.

2'-(*p*-Aminostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (X) (VII) 1.5 g (1 モル) を濃塩酸 40 cc に溶解し、水浴 (100°) 上に加熱、攪拌しながら塩化第一錫 3.3 g (3 モル) を数時間内で少量宛加えて還元を行

5. 冷却後混合物を減圧で蒸発乾固し、残渣に濃炭酸ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性となし、この際生ずる沈澱を濾別、水洗、乾燥後酢酸エチルで抽出し、抽出物をピリジンから再結晶する。得量 0.9 g. mp 188° の橙黄色針晶。C₁₄H₁₀N₃ClS 計算値 N 14.60, 実験値 N 14.12. 又本品は (VII) を酢酸及び鉄粉で還元しても得られる。

2'-(*p*-Acetaminostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (XI) (X) 0.7 g に無水酢酸 1 cc を加え 1 時間煮沸して酸化を行う。アルコールから再結晶。得量 0.6 g. mp 212° の淡黄色針晶。C₁₆H₁₂ON₃ClS 計算値 N 12.74, 実験値 N 12.21.

2'-(*p*-Acetaminostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (XII) (IX) 1.63 g (1 モル) を濃塩酸 25 cc に溶解し、水浴 (100°) 上に加温、攪拌下に塩化第一錫 3.5 g (3 モル) を 3 時間内に加える。冷却後混合物を減圧で蒸発乾固し、残渣を (X) と同様に処理すると mp 205° の橙黄色針晶。得量 0.8 g. これは 2'-(*p*-aminostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole である。後者 0.8 g に無水酢酸 2 cc を加え、2 時間煮沸して酢化を行う。アルコールから再結晶。得量 0.7 g. mp 200° の淡黄色針晶。C₁₃H₁₇O₂N₃S 計算値 N 12.38, 実験値 N 11.89.

2'-(*p*-Dimethylaminostyryl)-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole (XIII) 2'-methyl-6-chloropyrido-2,3:5',4'-thiazole 1 g 及び *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド 0.81 g に濃塩酸 0.2 cc を混じ、油浴 (約 100°) 内で 4.5 時間加熱する。冷却後混合物をアルコールで洗い、不溶分を酢酸エチルから再結晶する。得量 0.5 g. mp 205° の橙赤色プリズム晶。

2'-(*p*-Dimethylaminostyryl)-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (XIV) 2'-methyl-6-methoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 1 g 及び *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド 0.82 g に濃塩酸 0.2 cc を混じ、(XIII) と同様に処理する。得量 0.5 g. mp 170° の橙黄色プリズム晶。C₁₇H₁₇ON₃S 計算値 N 13.49, 実験値 N 13.44.

2'-(*p*-Dimethylaminostyryl)-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole (XV) 2'-methyl-6-ethoxypyrido-2,3:5',4'-thiazole 1 g 及び *p*-ジメチルアミノベンズアルデヒド 0.75 g に濃塩酸 0.2 cc を混じ、(XIII) と同様に処理する。得量 0.5 g. mp 152° の黄色プリズム晶。C₁₈H₁₉ON₃S 計算値 N 12.91, 実験値 N 12.55.

京都大学医学部薬学科

Summary

2'-Styryl-6-chloro(methoxy, ethoxy)-pyrido-2,3:5',4'-thiazole and its derivatives were prepared by the respective condensation of 2'-methyl-6-chloro(methoxy, ethoxy)pyrido-2,3:5',4'-thiazole with benzaldehyde, *m*- and *p*-nitrobenzaldehydes and *p*-dimethylaminobenzaldehyde.

(Received August 7, 1951)