なお血液量の変化に伴う補正は困難であるので、体重の 1/13 を全血液量と考えて補正した。

臓器の採取 ウレタン腹腔内注射による麻酔を行ない、頸動脈および腹部大静脈にカニューレを入れ、あらかじめ 38° とした灌流液にて灌流瀉血して放血死せしめた後、肝臓、脾臓、腎臓などを採取した。

肝組織非ヘミン鉄の分画 米山、紺野法⁵⁾を用いた。

放射能測定 Well-type scintillation counter を用いて 10 min. 計測した。なお ⁵⁹Fe の半減期は 45.1 日を採用して補正を加えた。

本研究を行なうにあたり種々医学上の御教示を与えられた岡山大学医学部 妹尾左知丸教授、栗井通泰博士に深謝する。また終始御鞭撻賜わった当社常務取締役 筒井 清博士、実験に御助力された当研究所 蔵本克郎博士、清水当尚博士、三奈木康夫氏に感謝する。

大日本製薬株式会社中央研究所

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (1) 50 ~ 54 (1966)

UDC 547.825.07

10. 牧 敬文, 山根一之, 佐藤 誠: 転位反応の研究 (第11報^{*1})

ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (8)^{*1}

Yoshifumi Maki, Kazuyuki Yamane, and Makoto Sato: Studies of
Rearrangement Reaction. XI. Smiles Rearrangement
on Pyridine Derivatives. (8).

(Gifu College of Pharmacy^{*2})

It was elucidated that 2-(*o*-aminophenylthio)-3,5-dichloropyridine (III), 4-(*o*-aminophenylthio)-3-nitropyridine (VIII), and their acyl (formyl, acetyl) derivatives undergo rearrangement to the corresponding disulfides (V and K) by catalytic action of alkyl halide as well as ethanolic hydrogen chloride. On the basis of the spectroscopic data and experimental results, the mechanism of this rearrangement was discussed.

(Received April 28, 1965)

著者等は前報^{*1}で 2-(*o*-aminophenylthio)-3-nitro-5-chloropyridine (I) を塩酸含有エタノール中加熱するときわめて円滑に転位し対応する disulfide (II) を与えることを報告した。

今回 2-(*o*-aminophenylthio)-3,5-dichloropyridine (III), さらに I, III と比較する目的でピリジン環 4 位に 2-aminophenylthio 基をもつ 4-(*o*-aminophenylthio)-3-nitropyridine (VIII) につき酸触媒転位を検討しいずれも転位することを証明, その機構につき考察を加えた。また酸による転位機構から考え Lewis の酸やハロゲンアルキルによる転位も可能と推測されるが I, III および VIII は予想どおりハロゲンアルキルにより転位することを明らかにし B 環がピリジン環である化合物の S→N 型転位に新知見を加えた。

酸による転位反応 すでに I を 1*N* エタノール性塩酸と加熱すると disulfide II に転位することは証明したが,^{*1} 2-bromo-3,5-dichloropyridine と *o*-aminobenzenethiol を縮合して得た 2-(*o*-aminophenylthio)-3,5-dichloropyridine III も 1*N* エタノール性塩酸と加熱すると対応する disulfide (V) へほとんど定量的に転位した。V の構造は元素分析値, IR スペクトル, 分子量測定で支持できる。また III, V の UV スペクトルを比較すると両者は著しく相違し転位の起こったことを示している。

さて I, III はピリジン環窒素に対して 2 位に A 環 *o*-aminophenylthio 基を置換しているが, 4 位に A 環をもつ 4-(*o*-aminophenylthio)-3-nitropyridine VIII も I, III と同様, 酸で転位することを確かめた。VIII はすでに Saggiomo 等¹⁾ によって合成されているが実験の部記載のとおりその方法を簡略化し VIII を合成した。VIII を 1*N*

*1 第 10 報 (7): 本誌, 85, 429 (1965).

*2 Kokonoe-cho, Gifu.

1) A. J. Saggiomo, P. N. Craig: J. Org. Chem., 23, 1906 (1958).

エタノール性塩酸中加熱環流すると m.p. 184~185° の黄褐色針晶 (K) を得る. 本物質の構造は元素分析値, IR スペクトル, 分子量測定で支持される.

常法にしたがい VIII のアセチル体 (X) のアルカリ性 S→N 型転位を行なった. すなわち X をメタノール性苛性カリに溶解加熱後ヨウ化メチルを加え m.p. 145~147° および m.p. 173~174° の 2 物質を得た. 両者には元素分析値, IR スペクトルからそれぞれ XI, XII の構造が与えられる. ここに得た転位生成物メチルチオ体 XI の UV スペクトルは Fig. 1 (A) のように disulfide (IX) と類似しこれは IX の構造を確実にするものである. なお VIII の塩酸による転位のさい得られる IX 以外の副生成物は結晶化しないので検索しなかった.

以上 I, III, VIII は 1N エタノール性塩酸により転位することが明らかとなったが濃塩酸中での転位を検討した結果いずれも原料回収に終わった.

考 察

最近 Roth, Bunnett 等²⁾ は著者等の酸触媒スマイル転位と機構的に類似している 5-(*o*-aminophenylthio)-4-oxypyrimidine 類の対応する diazaphenothiazine への酸触媒閉環反応につき理論的な考察を行なっている. すなわち 5-(*o*-aminophenylthio)-4-oxypyrimidine 類のアニリン性窒素の塩基性はピリジン環窒素のそれよりも弱く, 閉環反応が進行する条件では 1 位ピリジン環窒素および 4 位ラクタム型ケトン酸素はともにプロトン化されるが, アニリン性窒素はプロトン化されない. そして例えば (C) のような遷移状態を経て閉環すると述べている.

2) B. Roth, J.F. Bunnett: J. Am. Chem. Soc., 87, 334, 340 (1965).

前報でも触れたように著者等の検討した I, III の酸触媒転位は一般式 (A) のように B 環ピリジン環窒素に選択的なプロトンの配位が起こるためと考えられる。また VIII は 1*N* エタノール性塩酸で I, III と同様に転位するがこれも (B) のようにピリジン環窒素にのみプロトンが配位しその +E 効果が4位におよぶためであろう。しかし I, III および VIII が濃塩酸で転位しないのは A 環アミノ基もプロトン化されアミノ基は4級アンモニウム塩を形成し C₁ 炭素攻撃の求核活性を失うことによると推測される。

そこで酸触媒転位が B 環ピリジン窒素の選択的なプロトン化により惹起されることを明らかにするため VIII を用いて転位反応と酸濃度との関係を UV スペクトルの変化で検討した。比較物質として VIII の B 環窒素と同じ +E 効果をもつニトロ基で置換した *o*-(2,4-dinitrophenylthio)aniline (XIII) を選んだ。

VIII の 1*N* エタノール性塩酸中での UV スペクトルは Fig. 1 (B) に示すようにエタノール中の場合に比べて著しい変化がみられる。この 1*N* エタノール性塩酸による UV スペクトルの変化は転位生成物 IX の場合にも認められた。しかし 1*N* エタノール性塩酸で転位しない XIII はその溶媒での UV スペクトルはエタノール中の場合と著しい差がない (Fig. 1(C))。すなわちその酸の濃度で XIII のアミノ基はプロトン化されないことを示している。このことから XIII とほとんど同じ強さの塩基性をもつと見られる VIII の A 環アミノ基は 1*N* エタノール性塩酸中でプロトン化されずしたがって UV スペクトルの変化は B 環窒素への選択的なプロトン化によるものである。また VIII は濃塩酸中で転位しないがその UV スペクトルは 1*N* エタノール性塩酸の場合と著しく異なり、これはアミノ基および環窒素が共にプロトン化しているためである。XIII も濃塩酸中では A 環アミノ基がプロトン化されエタノールまたは 1*N* エタノール性塩酸中の場合と比較して全く異なった UV スペクトルを示した。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra

IX ——— (EtOH)	VIII ——— (EtOH)	XIII ——— (EtOH)
XII - - - - (EtOH)	" - - - - (1 <i>N</i> EtOH·HCl)	" - - - - (1 <i>N</i> EtOH·HCl)
	" - · - · (conc. HCl)	" - · - · (conc. HCl)

上述の UV スペクトルのデータから VIII さらに I, III は反応液中で (A), (B) のようにピリジン環窒素のみプロトンが配位し、その結果電荷移動を惹起して転位が起ることは明らかである。しかし I, III, VIII および転位生成物 II, V, IX の B 環窒素の塩基性はその構造からかなり弱いと考えられ 1*N* エタノール性塩酸で塩酸塩を単離できない。

なお酸の濃度と転位反応との詳細な関係については Roth, Bunnett の報文にあるように速度論的取扱が必要でこの点は目下検討している。

ハロゲンアルキルによる転位反応 III のアセチル体 IV ($R=COCH_3$) はヨウ化メチル、苛性アルカリの存在下アセトンまたはエタノール溶媒で封管中加熱すると 3-chloro-10*H*-pyrido [3,2-*b*] [1,4] benzothiazine (VI) および少量の *N*-アセチルメチルチオ体 (VII) を与える。しかし IV ($R=CHO$) は同様な反応条件で III の酸触媒転位生成物と同一の disulfide (V) のみを好収量で与えた。^{*3}

^{*3} 閉環体 VI が得られないのはホルミル基がアセチル基より加水分解されやすく前報^{*1} で考察したように 2 級アミン、ニトロ基間の分子内水素結合のため、チオール基とニトロ基が閉環しがたいコンホメーションに固定されるためと考えられる。なお転位生成物としてメチルチオ体を単離できずに disulfide (V) のみを得たことについての原因は明らかでない。

次に苛性アルカリを用いず IV ($R=CHO$) をヨウ化メチルを含んだエタノール溶媒封管中で加熱した場合も disulfide (V) を好収量で生成することが判った. このように IV ($R=CHO$) がアルカリを用いずに disulfide (V) に転位するのは興味深い, 最近 Rodig 等³⁾ は著者等⁴⁾ が以前に検討した A, B 環共にピリジン環の化合物, 例えば 2-(3-nitro-2-pyridylthio)-3-acetoamidopyridine が熱転位したと報告している. したがって IV ($R=CHO$) から V への転位の場合も熱転位の可能性を含むので IV ($R=CHO$) をエタノール溶媒で封管中約 40 時間加熱したが原料を回収するにとどまった.

上記実験よりこの転位反応は熱転位でなくハロゲンアルキルの触媒作用によると考えられるが反応中に微量のハロゲン化水素が生成, これが前項のように転位触媒となる可能性も否定できない. そこで 1 級アミノ基をもつ III を選りこれがエタノール中炭酸ソーダの存在下封管中で加熱して転位しないことを確かめた後, 炭酸ソーダ存在下に III を少量のヨウ化メチルを含むエタノールと封管中で加熱した結果転位して disulfide V を与えた. したがってこの転位がヨウ化メチルにより触媒されていることは明らかである. このヨウ化メチルによる転位はさらに I および VIII についても起こりそれぞれ対応する disulfide II, X が生成した.

ハロゲンアルキルによる転位は酸による転位と同じく例えば (D) に示したように反応液中でハロゲンアルキルが B 環窒素に配位し転位が促進されると推測される. しかし I, III, VIII およびその転位生成物 II, V, X のヨウ化メチラートを単離することはできなかった.

一般にピリジンのハロゲンアルキルによる 4 級塩形成反応 (Menshutkin 反応) はハロゲンアルキルのアルキル基が嵩高く, ハロゲンの原子量が小さいほど反応しにくい. また溶媒が無極性となると反応しにくくなる.⁵⁾

III の転位に際してハロゲンアルキルをヨウ化メチル, ヨウ化エチル, 臭化エチル, ヨウ化イソプロピルと変化させて同一条件でその転位を検討したがいずれも転位しその差異は明瞭でなかった. しかし溶媒をエタノールから無極性の *n*-ヘキサン, ベンゼンに変えハロゲンアルキルを触媒として同様な条件で実験を行なったがほとんど原料回収に終わり転位生成物は単離できない. この事実は Menshutkin 反応との類似においてハロゲンアルキルがピリジン環窒素に関与し転位が促進されることを示すものであろう.

実験の部

2-(*o*-Aminophenylthio)-3,5-dichloropyridine (III) およびそのアチル体 ($R=CHO, CH_3CO$) NaOH 0.5 g. を EtOH 20 ml. に溶解, *o*-aminobenzenethiol 2.5 g. を加え, さらに 2-bromo-3,5-dichloropyridine 5.0 g. の EtOH 溶液を加え水浴上 30 min. 加熱還流. 還流後濃縮すると淡黄色針状晶析出, 濾取, 水洗, 乾燥後 MeOH より再結晶し m.p. 131~132° 無色針状晶 III 1.6 g. を得た. $C_{11}H_8N_2SCl_2$ Anal. Calcd.: C, 48.60; H, 3.20. Found: C, 48.72; H, 2.93. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3275, 3400 (Nujol). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (ϵ): 251 (15120), 309 (6340).

なお III の合成に用いた 2-bromo-3,5-dichloropyridine は 2-bromo-5-chloropyridine の製法⁶⁾ に準じて合成. 2-amino-3,5-dichloropyridine 20 g. を 45% HBr 102.4 ml. に溶解, 反応温度 0~5° に保ち, 攪拌下 Br_2 28.8 ml. を徐々に滴下, さらに $NaNO_2$ 水溶液 ($NaNO_2$ 32 g. を H_2O 51.2 ml. に溶解) を徐々に加え, 40 min. 反応させた後計算量よりやや過剰の NaOH で中和, 上層赤色下層褐色の層に分離する. エーテル抽出, 水洗, 乾燥後エーテル留去, 析出する褐色針状晶を EtOH より再結晶し m.p. 41~41.5° 無色針状晶の 2-bromo-3,5-dichloropyridine 19 g. を得た. $C_5H_2NCl_2Br$ Anal. Calcd.: C, 26.46; H, 0.88. Found: C, 26.76; H, 1.02.

III 1.0 g. を無水ピリジン 5.0 ml. に溶解, Ac_2O 3.0 ml. を加え 1 昼夜放置, H_2O を加え析出する結晶を水洗, 乾燥後 EtOH より再結晶し m.p. 178~179° の無色針状晶 IV ($R=CH_3CO$) 0.8 g. を得た. $C_{13}H_{10}ON_2Cl_2$ Anal. Calcd.: C, 49.85; H, 3.21. Found: C, 49.82; H, 3.18. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1690 (Nujol).

III 1.0 g. をギ酸 10 ml. に溶解, 30 min. 加熱還流, 減圧下ギ酸留去, 結晶を濾取, 水洗, 乾燥後 EtOH より再結晶し m.p. 197~198° の無色針状晶 IV ($R=CHO$) 0.87 g. を得た. $C_{12}H_8ON_2SCl_2$ Anal. Calcd.: C, 48.10; H, 2.68. Found: C, 48.34; H, 2.95. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3250, $\nu_{C=O}$ 1710 (Nujol).

4-(*o*-aminophenylthio)-3-nitropyridine (VIII) およびそのアセチル体 (X) 無水 EtOH 30 ml. に金属 Na

3) O. R. Rodig, R. E. Collier, R. K. Schlazer: J. Org. Chem., 29, 2652 (1964).

4) 牧: 本誌, 77, 485, 863 (1957); 高橋, 牧: Ibid., 78, 417 (1958).

5) 村上, 湯川: "続人名有機反応集" 11 (1955) 朝倉書店.

6) P. A. Van Zwieten, J. A. Van Velthuijsen, H. O. Huisman: Rec. trav. chim., 80, 1066 (1961) (C. A., 56, 3448 (1962)).

0.6 g. を加え, *o*-aminobenzenethiol 1.7 g. の無水 EtOH 溶液を加えさらに 4-chloro-3-nitropyridine 2.5 g. を徐々に攪拌下に加えると反応液は暗赤色となる。室温にて放置, 析出する黄色結晶を濾取, EtOH から再結晶し m.p. 147° の黄色針状晶 VIII 1.2 g. を得た。IR cm^{-1} : ν_{NH} 3170, 3370 (Nujol). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 245 (22300), 319 (6300).

VIII 0.5 g. を無水ピリジン 4.0 ml. に溶解, Ac_2O 3.0 ml. を加え, 1 昼夜放置後 H_2O を加え, 析出する結晶を濾取, 水洗, 乾燥後 EtOH より再結晶し m.p. 116~120° の淡黄色結晶 X 0.42 g. を得た。C₁₃H₁₁O₃N₃S
Anal. Calcd.: C, 53.98; H, 3.83. Found: C, 53.80; H, 3.79. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3250, $\nu_{\text{C=O}}$ 1677 (Nujol).

塩酸による転位反応 a) III 0.3 g. を 1N EtOH 性 HCl 20 ml. に溶解, 水浴上で 2 hr. 加熱還流。冷後析出する淡黄色結晶をアセトンより再結晶し m.p. 175~176° の黄色針状晶 V を得た。C₂₂H₁₄N₄S₂Cl₄ Anal. Calcd.: C, 48.76; H, 2.58; mol. wt., 543. Found: C, 48.95; H, 2.63. mol. wt. (Rast) 544. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3290 (Nujol). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 273 (36150), 285 (34990), 347 (15850).

b) VIII 0.2 g. を 1N EtOH 性 HCl 10 ml. に溶解, 水浴上で 2 hr. 加熱還流, 反応液は濃黄色になる。還流後, 溶媒留去, AcOEt 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去, シリカゲルクロマト (溶媒 CHCl₃) にて黄褐色針状晶を分離。アセトンより再結晶し m.p. 184~185° の黄褐色針状晶 K を得た。C₂₂H₁₆O₄N₆S₂ Anal. Calcd.: C, 53.66; H, 3.28; mol. wt., 492. Found: C, 53.67; H, 3.55; mol. wt. (Rast), 470. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3270 (Nujol). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 235 (35600), 370 (10300).

ハロゲンアルキルによる転位反応 a) I 0.1 g. を EtOH 20 ml. に溶解, CH₃I 0.2 ml. を加え封管中約 80° で 3 hr. 加熱。冷後析出する m.p. 176~180° の赤色結晶を濾取, 水洗, 乾燥, MeOH より再結晶し m.p. 198~200° の赤色プリズム晶を得た。本品は前報^{*1}の HCl による転位で得た II と IR, 混融で同定。濾液は濃縮乾固, AcOEt 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去, シリカゲルクロマト (溶媒 CHCl₃) で少量の原料および II を分離。

b) III 0.35 g. を EtOH 30 ml. に溶解, 0.5 ml. の CH₃I を加え封管中約 80° で 1 hr. 加熱。冷後 m.p. 174~175° の黄色針状晶 V を析出。本品は前項で得た V と IR, 混融により同定。濾液を濃縮乾固, AcOEt 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去, シリカゲルクロマト (溶媒 CHCl₃) で原料および少量の V を分離。

III 0.3 g. を EtOH 30 ml. に溶解, Na₂CO₃ 0.1 g., CH₃I 0.5 ml. を加え封管中約 80° で 2 hr. 加熱。冷後析出する m.p. 172~174° の黄色針状晶をアセトンから再結晶し m.p. 174~175° の黄色針状晶 V を得た。濾液を濃縮乾固, AcOEt 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去, アルミナクロマト (溶媒ベンゼン) で原料および少量の V を分離。同様に III 0.3 g. を EtOH 30 ml. に溶解, C₂H₅I, C₂H₅Br, あるいは (CH₃)₂CHI の 0.3 ml. を加え封管中約 80° で 1~2 hr. 加熱 V を得た。

III 0.1 g. を *n*-ヘキサン, あるいはベンゼン 10 ml. に溶解, CH₃I 0.2 ml. を加え, 封管中約 80° で 10 hr. 加熱して定量的に原料を回収。

c) IV (R=CHO) 0.3 g. を EtOH 30 ml. に溶解, CH₃I 0.5 ml. を加え封管中約 80° で 1 hr. 加熱。冷後 m.p. 174~175° の黄色針状晶 V を析出。濾液を濃縮乾固, アルミナクロマト (溶媒ベンゼン) で少量の原料および V を分離。

d) VIII 0.3 g. を EtOH 20 ml. に溶解, CH₃I 0.5 ml. を加え封管中約 60~70° で 2 hr. 加熱。濃縮乾固, AcOEt 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去, シリカゲルクロマト (溶媒 CHCl₃) で分離した黄色結晶はアセトンより再結晶し m.p. 184~185° の黄褐色針状晶 K を得た。本品は前項で得た K と IR 混融で同定。

アルカリによる転位反応 a) X 0.5 g. を MeOH 5 ml. に溶解, KOH 0.1 g. の H₂O 溶液 0.3 ml. を加え, 水浴上約 10 min. 加熱すると反応液は暗赤色となる。これに過剰の CH₃I を加えると淡橙赤色となる。室温に放置, 析出する橙黄色結晶を濾取, 水洗, 乾燥後 MeOH より再結晶し m.p. 145~147° の橙黄色針状晶 XI を得た。Anal. Calcd.: C, 55.17; H, 4.24. Found: C, 55.03; H, 4.25. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3360 (Nujol). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 245 (19480), 370 (4960). 濾液は濃縮乾固, 水洗, AcOEt 抽出, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去, アルミナクロマト (溶媒ベンゼン) で XI および少量の無色結晶を得た。後者は MeOH より再結晶し m.p. 173~174° の針状晶 XII となる。Anal. Calcd.: C, 55.44; H, 4.32. Found: C, 56.15; H, 4.31. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 (Nujol).

b) IV (R=CH₃CO) 0.7 g. をアセトン 60 ml. に溶解, KOH 0.4 g. の H₂O 溶液 2 ml. および CH₃I 0.6 ml. を加え, 封管中約 80° で 15 hr. 加熱, 冷後析出する黄色結晶を MeOH から再結晶し m.p. 183~184° の黄色針状晶 0.41 g. を得た。本品は前報^{*1}の VI と IR, 混融で同定。濾液を濃縮乾固, AcOEt 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去, シリカゲルクロマト (溶媒 CHCl₃) で VI および少量の m.p. 122~123° の針状晶 VII を得た。Anal. Calcd.: C, 51.38; H, 3.67. Found: C, 51.26; H, 3.80. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1680 (Nujol).

本研究は昭和 40 年度文部省科学研究費の一部で行なった。また元素分析を担当された本学元素分析室の増田京子, 上杉二海子の両氏に御礼申し上げます。

岐阜薬科大学