有機硫黄化合物の合成化学的研究 (第 9 報¹⁾) Willgerodt-Kindler 反応条件
下における 4-ピコリンと *meta*-置換アニリン類とからの
選択的ベンゾチアゾール閉環体について²⁾

久野拓造, 珠山光顕

熊本大学薬学部³⁾

Studies on Organosulfur Compounds. IX.¹⁾ Selective Cyclization to Benzothiazole
by the Reaction between 4-Picoline and *meta*-Substituted Anilines under
the Modified Willgerodt-Kindler Reaction²⁾

TAKUZO HISANO and MITSUAKI TAMAYAMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University³⁾

(Received February 2, 1973)

In order to clarify in more detail the cyclization of thioanilide to benzothiazole under the modified Willgerodt-Kindler reaction conditions, 4-picoline was heated with *meta*-substituted anilines (I) in the presence of sulfur and the reaction also gave thioanilides and one of the two possible benzothiazoles. The latter was proved to have the structure of 5-substituted 2-(4-pyridyl)benzothiazoles (III) by independent synthesis. On the other hand, the expected two isomeric benzothiazoles (III and IV) were obtained from the oxidative cyclization of thioanilides by the modified Jacobson reaction.

すでに著者らの 1 人⁴⁾は硫黄の存在下, 異項環活性メチル基含有成分と *para*-置換アニリン類との反応で thioanilide 型化合物 (A) とその閉環成績体である benzothiazole 型化合物 (B) とが同時に得られることを報告した。本反応はいわゆる Willgerodt-Kindler 反応の一変型とされるが, これについては多数の報告がある。⁵⁾

また著者らは本反応条件下で得られた A はアルカリ性赤血塩酸化法で容易に対応する B に導かれることをも報告⁴⁾した。

ところで上述反応に用いたアニリン類はいずれも *para*-位に置換基を有したものであり, その結果得られる閉環成績体 (B) は対応する benzothiazole 核の 6-位に置換基を有するものであった。

前報^{1,6)}では本反応における成績体 A と B との相互関係を明らかにする目的で, 活性メチル基含有成分として 2-picoline を用い硫黄の存在下, *m*-置換アニリン類との反応を試みたところ thioanilide 類と benzothiazole 類とを得たが, その場合 benzothiazole 類は *para*-置換アニリン類を用いた場合と異って閉環の方向により二種の異性体, すなわち 5-置換 benzothiazole 類と 7-置換 benzothiazole 類との生成が予期されるにもかかわらず 5-置換成績体のみであったことを報告した。

それゆえ本報では本反応におけるこのような選択的閉環の挙動をさらに明確にする目的で活性メチル基含有成分として 4-picoline を用いての拡大検討を試みた。

本報の実験においても前報同様に *m*-置換アニリン類を用いた場合の成績体としては当然 thioanilide 体と

1) 第 8 報: T. Hisano, Y. Yabuta, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 511 (1973).

2) 本研究の一部は日本薬学会九州支部例会で発表, 熊本, 1972年12月.

3) Location: Oe-hon-machi,, Kumamoto.

4) a) H. Saikachi, T. Hisano, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **7**, 349 (1959); b) *Idem, ibid.*, **7**, 716 (1959).

5) a) B. Emmert, A. Holz, *Chem. Ber.*, **87**, 676 (1954); b) B. Emmert, *Chem. Ber.*, **91**, 1388 (1958); c) E. Golovinskii, A. Spasov, *Compt. Rend. Acad. Bulgare. Sci.*, **15**, 507 (1962) [*C.A.*, **60**, 5391 (1964)]; d) T. P. Sycheva, M.N. Shchukina, *Biol. Aktivn. Soedin., Akad. Nauk SSSR.*, **1965**, 42 [*C.A.*, **64**, 6607 (1966)]; e) A. Bruno, G. Purrello, *Gazz. Chim. Ital.*, **96**, 986 (1966) [*C.A.*, **66**, 37855 (1967)].

6) T. Hisano, Y. Yabuta, *Org. Prep. Proced. Int.*, **4**, 105 (1972).

Chart 1

benzothiazole 体とが考えられ、さらに benzothiazole 体はその脱水素閉環に基づいて 5-位置換 (III) および 7-位置換 benzothiazole 類 (IV) の二種異性体の生成が予想される (Chart 1).

なお *m*-位置換アニリン類としては *m*-toluidine (Ia), *m*-anisidine (Ib), *m*-phenethidine (Ic), *m*-(*n*-propoxy)-aniline (Id), *m*-isopropoxyaniline (Ie), *m*-chloraniline (If), *m*-ethoxycarbonylaniline (Ig) および α,α,α -trifluoro-*m*-toluidine (Ih) の 8 種を用いた. 反応条件は前報^{1,6)} と同様である. すなわちまず Ia, 4-picoline および硫黄と

TABLE I. Yields and Analytical Data of II and III

Compd. No.	R'	Thioanilides ^{a)} (II)					Analysis (%)					
		Compd. No.	Yield ^{c)} (%)	mp ^{d)} (°C)	Formula		Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
Ia	CH ₃	IIa	0.7	149—150	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ S		68.39	5.30	12.27	68.68	5.48	12.52
Ib	OCH ₃	IIb	—	—	—		—	—	—	—	—	—
Ic	OC ₂ H ₅	IIc	—	—	—		—	—	—	—	—	—
Id	O(CH ₂) ₂ CH ₃	IId	—	—	—		—	—	—	—	—	—
Ie	OCH(CH ₃) ₂	IIe	—	—	—		—	—	—	—	—	—
If	Cl	IIf	9.0	168—169	C ₁₂ H ₉ N ₂ SCl		57.95	3.65	11.26	58.02	3.56	11.27
Ig	COOC ₂ H ₅	IIg	0.6	155—157	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ N ₂ S		62.92	4.93	9.78	63.25	4.97	9.77
Ih	CF ₃	IIg	10.1	148—150	C ₁₃ H ₉ N ₂ SF ₃		55.31	3.21	9.92	55.31	2.93	9.87

Compd. No.	Yield ^{c)} (%)	mp ^{d)} (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
IIIa	48.5	138—139	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ S	69.00	4.45	12.38	68.85	4.39	12.29
IIIb	44.7	132—133	C ₁₃ H ₁₀ ON ₂ S	64.44	4.16	11.56	64.52	4.03	11.54
IIIc	37.8	127—128	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ S	65.60	4.72	10.92	65.81	4.61	10.89
IIId	5.2	68—70	C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ S	66.64	5.22	10.36	67.04	5.05	10.49
IIIe	18.5	93—95	C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ S	66.64	5.22	10.36	66.91	5.17	10.12
IIIf	6.1	178—179	C ₁₂ H ₇ N ₂ SCl	58.42	2.86	11.35	58.70	2.79	11.13
IIIg	—	—	—	—	—	—	—	—	—
IIIh	12.0	153—155	C ₁₃ H ₇ N ₂ SF ₃	55.71	2.52	10.00	55.46	2.37	9.67

a) All compounds were recrystallized from benzene and orange prisms.

b) All compounds were recrystallized from benzene and colorless prisms except IIIc—e crystallized as needles.

c) Calcd. on the basis of *m*-substituted aniline.

d) All melting points are uncorrected.

の反応混合物を常法どおり処理したところ微量の thioanilide 体 (IIa) とともに比較的多量の対応する benzothiazole 体 (IIIa) とを得た. IIIa については粗成績体はかなり sharp (mp 134—136°) な融点を示し, さらに薄層クロマトグラフィー (TLC) による精査を試みたが単一成績体であることを確認したに過ぎなかった. このものを注意して再結することにより本系列 benzothiazole 型化合物特有⁴⁾の外観を呈した単一無色プリズム晶 (mp 138—139°) を得た. またこのものは元素分析値が $C_{13}H_{10}N_2S$ と一致することから benzothiazole 体のうちの IIIa か IVa かのいずれか一方のみの構造に属する成績体であることが明らかである. 同様な検討を他の *m*-位置換アニリン類 (Ib—Ih) についても試みたがいずれも benzothiazole 体は単一体を得たのみであった.

本反応でのおおのの成績体の収率および元素分析値は Table I に示す.

つぎに benzothiazole 成績体の環化方向を明らかにするために, 一方の標品 5-位置換 benzothiazole 類 (III) を Chart 2 に示す法で別途合成した.

Chart 2

V から III への過程においては著者らの 1 人が先に見出した方法,⁸⁾ すなわち硫黄の存在下 *o*-置換二官能体と 4-picoline とを Willgerodt-Kindler 反応条件下で反応させる方法をニトロ基に適用したところ一挙に目的とする閉環成績体を得た. ちなみに本反応条件を bis(4-chloro-2-nitrophenyl)disulfide (VI) について若干検討したが溶媒としての dimethylformamide (DMF) の添加は成績体 (III) の収率増大を認めた (Table II).

別途合成によって得たおおのの標品 benzothiazole 誘導体は Willgerodt-Kindler 反応条件下での成績体 (III) との混融試験で融点降下を示さず, また赤外線吸収 (IR) スペクトルでも完全に一致することから III はいずれも 5-位置換 2-(4-pyridyl)benzothiazole 類であることを確認した.

以上の結果は Willgerodt-Kindler 条件下での 4-picoline を用いた場合の成績体 (III) は, 2-picoline^{1,6)}において認められたと全く同様でいずれも選択的閉環体である 5 位-置換体のみであった.

7) M.T. Bogert, A. Stull, "Organic Syntheses," Coll. Vol. I, ed. by John Wiley & Sons Inc., New York, 1948, p. 220.

8) 久野拓造, 古賀 弘, 薬誌, **91**, 180 (1971).

TABLE II. Reaction of 4-Picoline with Bis (4-chloro-2-nitrophenyl)-disulfide (Vf) in the Presence of Sulfur

Starting material Compd. No.	Condition			Product (IIIIf)	
	Solvent	Temp (°C)	Duration (hr)	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)
Vf	DMF	150—160	10	76.9	137—139
Vf	—	150—160	10	22.2	137—139
Vf	DMF	100—110	10	24.2	137—139
Vf	DMF	100—110	15	29.6	137—139
Vf	DMF	100—110	20	48.1	137—139

^{a)} Calcd. on the basis of disulfide (Vf)

TABLE III. Chemical Properties of VI and II

<div style="text-align: center;"> VI </div>										
Compd. No.	R'	mp (°C)	Appearance	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
VIa	CH ₃	137—139	colorless needles	C ₁₃ H ₁₂ ON ₂	73.56	5.70	13.20	73.37	5.54	13.10
VIb	OCH ₃	132—133	colorless prisms	C ₁₃ H ₁₂ O ₂ N ₂	68.41	5.30	12.27	68.64	5.16	12.14
VIc	OC ₂ H ₅	99—100	colorless prisms	C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₂	69.40	5.82	11.56	69.27	5.67	11.27
VIId	O(CH ₂) ₂ CH ₃	83—85	colorless prisms	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₂	70.57	5.92	10.97	70.29	6.14	10.48
VIe	OCH(CH ₃) ₂	122—124	colorless needles	C ₁₅ H ₁₆ O ₂ N ₂	70.57	5.92	10.97	70.33	6.04	10.98
VIIf	Cl	163—164	colorless needles	C ₁₂ H ₉ ON ₂ Cl	61.95	3.90	12.04	61.64	3.74	11.99
VIg	COOC ₂ H ₅	149—150	colorless prisms	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ N ₂	66.66	5.22	10.36	66.67	4.97	10.61

II

Compd. No.	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
IIa	61	149—150	—	—	—	—	—	—	—
IIb	53	135—136	C ₁₃ H ₁₂ ON ₂ S	63.91	4.95	11.47	63.80	5.19	11.37
IIc	39	117—118	C ₁₄ H ₁₄ ON ₂ S	65.09	5.46	10.84	64.81	5.19	10.87
IId	28	96—98	C ₁₅ H ₁₆ ON ₂ S	66.15	5.92	10.29	66.52	5.85	10.28
IIf	30	132—133	C ₁₅ H ₁₆ ON ₂ S	66.15	5.92	10.29	66.19	5.79	10.21
IIe	62	168—169	—	—	—	—	—	—	—
IIg	41	155—157	—	—	—	—	—	—	—

^{a)} All compounds were recrystallized from benzene and orange prisms except IIc—e crystallized as orange needles.

TABLE IV. Chemical properties of III and IV

Compd. No.	R'	Compd. No.	Yield (%)	mp (°C)	Compd. ^{a)} No.	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
									Calcd.	(Found)	
									C	H	N
IIa	CH ₃	IIIa	20.0	138—139	IVa	40.0	139—140	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ S	68.39	5.30	12.27
									(68.65)	5.48	12.29)
IIb	OCH ₃	IIIb	15.3	132—133	IVb	30.7	129—131	C ₁₃ H ₁₀ ON ₂ S	62.04	5.21	12.06
									(61.97)	5.18	12.19)
IIc	OC ₂ H ₅	IIIc	19.9	127—128	IVc	40.9	106—108	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ S	63.39	5.73	11.37
									(63.17)	5.51	11.45)
IId	O(CH ₂) ₂ CH ₃	IIId	17.0	68—70	IVd	19.5	96—97	C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ S	64.59	6.19	10.76
									(64.17)	6.10	10.69)
IIe	OCH(CH ₃) ₂	IIIe	11.2	93—95	IVe	45.0	99—101	C ₁₅ H ₁₄ ON ₂ S	64.59	6.19	10.76
									(64.68)	7.93	10.53)
IIIf	Cl	IIIIf	14.0	178—179	IVf	30.0	167—168	C ₁₂ H ₇ N ₂ SCl	58.42	2.86	11.35
									(58.09)	2.53	11.29)
IIh	CF ₃	IIIh	12.0	153—155	IVh	48.0	189—190	C ₁₃ H ₇ N ₂ SF ₃	55.71	2.52	10.00
									(55.68)	2.78	10.30)

a) All compounds were recrystallized from EtOH and colorless prisms.

Fig. 1. UV Absorption Spectra of 5-Substituted Benzothiazoles and 7-Substituted Benzothiazoles (3.9×10^{-5} M in EtOH)

つぎにこのような閉環成績体の挙動が thioanilide 類 (II) の構造に基因する⁹⁾ものであるか否かを検討する目的で II を Jacobson 法によるアルカリ性赤血塩酸化を試みた。

ところで Table I に示すごとく thioanilide 類 (II) の収率が 4-picoline を用いた Willgerodt-Kindler 反応での合成法では 2-picoline を用いた場合に比してきわめて悪く以後の反応原料として用いるには不適であったので Jacobson 法の変形法^{9,10)}により別途に合成した。なおここで得られた anilide 類 (VI) および II については文献記載がないので Table III に示す。

このようにして得た II を水野らの方法¹¹⁾にしたがって赤血塩酸化することにより benzothiazole 体を得たが、これらは前記の Willgerodt-Kindler 条件下で得たものとは融点に明らかに差異があり TLC により精査すると二種の混合物であることが認められた。それゆえそのまま混合成績体の一部を採取し EtOH から注意して三回再結後元素分析値を検したところいずれも対応する benzothiazole 類

9) a) Y. Mizuno, K. Adachi, *Ann. Rept. Fac. Pharm. Kanazawa Univ.*, **1**, 8 (1951); b) B.S. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, **58**, 455 (1958).

10) 水野義久, 渡辺 潔, 薬誌, **68**, 247, 250 (1948).

11) 水野義久, 渡辺 潔, 薬誌, **70**, 540 (1950).

の分析値と一致した (Table IV).

これらのことから赤血塩酸化による thioanilide 体からの成績体では明らかに benzothiazole 体の二種異性体の混合物であることが推察されたのでシリカゲルカラムクロマトによる分離を試み二種の物質を分離した (実験の部参照). そのうち一方は前記の標品合成により得た III との混融試験の結果全く融点降下を認めなかった. それゆえ他方は IR スペクトルおよび UV スペクトルの類似性から 7-位置換 2-(4-pyridyl)benzothiazole 類 (IV) と推定した (Fig. 1).

考 察

さきに著者らの 1 人は *p*-位置換アニリン類を用い, 硫黄の存在下 2-picoline^{4a)} あるいは 4-picoline^{4b)} との反応を行なったがそれらの場合, 一般的に 2-picoline を用いた場合での主成績体は thioanilide 体であって同時に生成する benzothiazole 体は低収率にとどまり, これに対して 4-picoline での同様な反応では benzothiazole 体の収率が増大する傾向がうかがわれたことを報告した.

ところで *m*-位置換アニリン類を用いた同様の反応の場合には 2-picoline からでも benzothiazole 体の生成量の増大する傾向が一般的にうかがわれたが,¹⁾ 本報の 4-picoline の場合には著しくこの傾向があらわれ Table I に示すごとく thioanilide 体はほとんど捕捉できなかったかあるいは低収率であったのに対して benzothiazole 体は比較的高収率であった.

なお *m*-位に電子吸引性基存在のアニリン類からはいずれも thioanilide 体および benzothiazole 体の収率が低かった. 本報と前報との結果を併せ考察すると, 2-picoline よりも 4-picoline の方が対応する benzothiazole 体生成をより増大せしめる結果を与え, さらに本反応中におけるアニリン類の *m*-位に置換基の存在は *p*-位の置換基よりもさらに大なる環化促進をうながすことが明らかとなった.

また本実験では成績体としての benzothiazole 体が比較的多量であったにもかかわらずこれらがいずれの場合にもすべて 5-位置換 benzothiazole 体であったことは, 前報で見出した選択的閉環現象をさらに明確になし得たものと考え得る. Willgerodt-Kindler 反応の機構については多くの研究があるが, 著者らの実験にみられるような変型反応ではその機構にふれた報告は少ない. たとえば Emmert ら¹²⁾ あるいは Thayer ら¹³⁾ は活性メチル基に対する硫黄の挙動およびその成績体について報告しているがその詳細については何らふれていない. この点については著者らは活性メチル基と硫黄とによってまず不安定な thioaldehyde あるいは dithiocarboxylic acid 様の化合物が生成するのではないかと推察したが, その後 Asinger ら¹⁴⁾ は acetophenone での研究で dithiocarboxylic acid を, Funk ら¹⁵⁾ は thioaldehyde の生成をおのおの想定している. これらのことは著者ら⁹⁾ が *o*-置換二官能基と硫黄の存在下, 活性メチル基との反応で容易に脱硫化水素により benzothiazole 類を得ることができるとの報告をあわせ考えると著者らの推察を暗示しているものと考えられる. 他方本反応条件下での thioanilide 類 (A) と benzothiazole 類 (B) との生成の相互関係について著者らの 1 人¹⁶⁾ は本反応における thioanilide の挙動を検討中 thioanilide 類特有の置換反応と閉環反応が惹起することを見出し, この事実から A と B との関係は本反応では二段階過程を経るものであらうと推定した. 他方水野ら^{9,17)} は thioanilide 類 (A) からアルカリ性赤血塩酸化による benzothiazole 類 (B) の環化機構およびその適用限界について詳細に報告しており *m*-位置換 thioanilide 類の閉環成績体は二種存在することを明らかにしているが, このことは著者らの同様な実験結果とほぼ等しかった.

なお thioanilide 体の amido 基の *o*-位の炭素原子の電子密度に *m*-位置換基が何らかの影響を与えることは当然考えられるが著者らの実験の場合, 置換基の電子的影響による収率には一定性が認められなかった. また A から B への赤血塩酸化の場合, 水野ら⁹⁾ は置換基の立体的障害の影響の可能性を報告しているが, 水野らの報告し

12) B. Emmert, M. Groll, *Chem. Ber.*, **86**, 205 (1953).

13) H.I. Thayer, B.B. Corson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2330 (1948).

14) F. Asinger, H. Offermanns, *Angew. Chem.*, **79**, 953 (1967).

15) K.F. Funk, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, **21**, 65 (1963).

16) a) 西海枝東雄, 久野拓造, 薬誌, **81**, 64 (1961); b) 久野拓造, 薬誌, **81**, 69 (1961).

17) 水野義久, 足立亀久夫, 薬誌, **72**, 739 (1952).

ている B の 2-位に methyl 基および phenyl 基の存在する場合と本報の 4-pyridyl 基の場合とを比較すると赤塩酸化成績体の閉環方向にかなりの差異が認められこの点はさらに検討しなければならない。

しかしながら A から B への酸化過程は radical process であることはすでに明らかにされていることであり⁹⁾これに対して Willgerodt-Kindler 反応条件下での閉環はおそらく立体障害を著しく受けやすい ionic process であろうと推察される。

いずれにしても Willgerodt-Kindler 反応条件下の閉環機構は Jacobson 法におけるそれとは著しく差異のあることが明らかである。

実 験 の 部

融点はすべて未補正值。IR は日本分光 DS 301 型赤外分光光度計、日本分光 IR-G 型回析格子赤外分光光度計および UV は ESP-3T 型日立自記分光光度計を使用して測定。

3'-Substituted Thioisonicotinanilide 類 (IIa—h) 4-Picoline 11.2 g (0.12mole), *m*-置換 aniline (0.1 mole) および硫黄 8 g (0.25 mole) を浴温 170° 中 10 hr 加熱。その間激しく H₂S を発生。冷後析出する硫黄をろ別。ろ液から未反応の 4-picoline, *m*-置換 aniline を減圧留去。残渣を 3*N* NaOH 溶液で温時抽出。アルカリ抽出液を冷却後 dil. HCl 酸性にすると黄橙色沈殿を析出。吸引ろ取し benzene から再結。

5-Substituted 2-(4-Pyridyl)benzothiazole 類 (IIIa—h) 合成 (IIa—h) におけるアルカリ不溶性残渣を十分乾燥後 EtOH から再結。無色結晶を得。

3'-Ethoxycarbonyl-thioisonicotinanilide (IIg) 4-Picoline 11.2 g (0.12 mole), *m*-ethoxycarbonyl aniline 16.5 g (0.1 mole) および硫黄 8 g (0.25 mole) を上記 (IIa—h) と同様の条件で反応後、未反応物を減圧で十分除去後残渣を benzene に溶解しシリカゲルカラムに付す。第一フラクション溶出物を benzene から再結。mp 155—157° の黄橙色プリズ晶 (IIg) を 0.3 g 得 (収率 61%)。

2-(4-Pyridyl)-5-ethoxycarbonyl Benzothiazole (IIIg) の分離 IIg 分離後における第二フラクション溶出物を TLC で精査するとスポットより微量の存在が認められたが、それ以上の精査はしなかった。

3'-Substituted Thioisonicotinanilide 類 (II) のアルカリ性赤塩酸化 別途に合成した IIa—h 5 g をアルカリ液 (NaOH 3.6 g, H₂O 52 ml) に溶解し 60—70° を保ち攪拌。これに赤塩 22 g を H₂O 34 ml に溶解した液を 1 hr を要して滴下。反応液を冷却後 CH₂Cl₂ にて抽出。無水 Na₂SO₄ で乾燥後 CH₂Cl₂ 留去。残渣を benzene に溶かしシリカゲルカラムに付す。順次 benzene, benzene-CH₂Cl₂ (1:1) で展開し, benzene 流出分を benzene から再結晶すれば 5-位置換体 (III) を, また benzene-CH₂Cl₂ 後流出部を EtOH から再結すると 7-位置換体 (IV) を得。

標品合成について

5-Substituted 2-(4-Pyridyl)benzothiazole 類 (IIa—c,f) Org. Syn. 記載⁷⁾ の di-*o*-dinitrodiphenyldisulfide 合成法に準じて 5-substituted 2-chloronitrobenzene から bis(4-substituted 2-nitrophenyl)disulfide (V) を合成。V (0.1 mole), 4-picoline 18.6 g (0.2 mole), 硫黄 16 g (0.5 mole) および DMF 10 ml の混合物を浴温 150°, 10 hr 還流。未反応物を十分減圧留去。残渣を benzene から再結すると無色結晶を得。

2-(4-Pyridyl)-5-hydroxybenzothiazole (VII) IIIc 5.5 g (0.02 mole) を HBr 40 ml (*d*=1.48) に溶解 3 hr 還流。加熱終了後氷水中に反応混合物を注ぎ析出する結晶をろ取。ろ取した結晶は benzene および EtOH で注意して十分に洗浄。mp 301—302° の黄色結晶を 2.5 g 得 (収率 51%)。Anal. Calcd. C₁₂H₈ON₂S: C, 63.14; H, 3.53; N, 12.27. Found: C, 62.84; H, 3.49; N, 12.01.

2-(4-Pyridyl)-5-(*n*-propoxy)benzothiazole (IIIId) の位置決定 IIIa 1.4 g (0.005 mole), HBr 10 ml (*d*=1.48) の混合物を上記 VII と同様に処理。このものは IIIc より得た結晶 VII との混融で融点降下を示さず, また IR スペクトルも完全に一致することから IIIId は 5 位に置換基を有するものと決定。

2-(4-Pyridyl)-5-isopropoxybenzothiazole (IIIe) の位置決定 IIIe 0.1 g (0.0048 mole), HBr 3 ml (*d*=1.48) の混合物を上記同様に処理し生成物を VII との混融試験および IR スペクトルより IIIe は 5 位に置換基を有したものと決定。

2-(4-Pyridyl)-5-carboxybenzothiazole (VIII) IIIa 2.3 g (0.01 mole), conc. HNO₃ および H₂O 6 ml の混合物を 18 hr (約 140°) 加熱。ついで反応混合物を氷水中に注ぎ析出する結晶をろ取。EtOH から再結。mp 282—284° の無色結晶を 1.2 g 得 (収率 52%)。Anal. Calcd. C₁₃H₈O₃N₂S: C, 60.93; H, 3.15; N, 10.93. Found: C, 60.67; H, 2.98; N, 10.47.

2-(4-Pyridyl)-5- α,α,α -trifluoromethylbenzothiazole (IIIh) の位置決定 IIIh 1.0 g (0.0036 mole) に conc. H₂SO₄ (98%) 10 ml を加え 150°, 5 hr 加熱。冷後反応液を氷水中に注ぐと結晶析出。EtOH から再結。mp 282—284° の無色結晶 0.6 g を得 (収率 63%)。このものは VIII との混融試験および IR スペクトルの一致より IIIh は 5 位に置換基を有するものと決定。

18) E. Späth, H. Spitzen, *Chem. Ber.*, **59**, 1483 (1926).

3'-Substituted Isonicotinanilide 類 (VI) の合成 Berichte 記載¹⁸⁾ に準じて isonicotinic acid をクロル化し、このもの 10 g (0.06 mole) に CHCl_3 200 ml および pyridine 18 ml を加えて 2 hr 還流。ついで *m*-位置換 aniline 類 (0.06 mole) を加えさらに 1 hr 還流。未反応物を留去し析出する結晶を benzene から再結。無色結晶を得。

3'-Substituted Thioisonicotinanilide 類 (II) の合成 VI (0.025 mole), P_2S_5 22 g (0.1 mole) を混じ浴温 140° にて 3—4 hr 加熱後 2N NaOH にて温時抽出。この抽出液を dil. HCl 酸性にすると黄橙色結晶析出。Benzene から再結。黄橙色結晶 (II) を得。

謝辞 本研究に際し協力された藪田裕子、清家 章両学士に感謝します。また元素分析、IR 測定を実施された本学部中央分析室の諸氏に感謝します。なお貴重な原料の一部を提共された久光製薬、中富正義社長に厚く御礼申し上げます。