

EtOH 2.5 g を入れ、水冷しつつ金属 K 0.08 g を加えて溶かし、これに無水エーテル 7.0 cc を加えると無色透明溶液となる。これにシュウ酸ジエチル 0.38 g、さらに benzyl 2-nitro-*p*-cresyl ether (IX) 0.61 g を加え、電気定温器 (37°) 中に約 1 昼夜放置するも内容物は依然として淡黄色であって少しも変化なく、反応生成物のアルカリ塩は暗赤色であることから反応は全く進行しないものと見做される。

Methyl 2-Nitro-4-benzyloxyphenylacetate (XII) (XI) 物質 0.5 g を MeOH に溶解しこれに nitrosomethylurea 2.0 g より発生させたジアゾメタンのエーテル溶液を加えて一夜放置後、溶媒を溜去し、残留物をベンゼンに溶かし、ベンゼン溶液を 1 回 2% NaOH で洗浄して原料酸 (XI) を除去し水洗後、無水 MgSO₄ で乾燥、ベンゼンを溜去すると黄色の (XII) 物質の結晶を残す。EtOH より再結晶。黄色板状結晶。mp. 98~99°. C₁₆H₁₅O₅N 計算値 C 63.78, H 5.02; 実験値 C 63.74, H 4.99.

牧 敬文, 岡田芳男, 吉田靖子, 小畑和永:

転位反応の研究 (第 5 報)* ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (5)**

Yoshifumi Maki, Yoshio Okada, Yasuko Yoshida and Kazunaga Obata:
Studies on the Rearrangement Reaction. V.

2-(2,4-Dinitrophenylthio)-3-amino-5-chloropyridine (VI) and 2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-amino-6-chloropyridine were treated respectively with methanolic alkaline solution to compare their reaction products. Consequently, it was found that the chlorine atom on C₅ of pyridine ring was not so promotive as the chlorine atom on C₆ in Smiles' rearrangement.

The acetylamine (VII) was easily cyclized to azaphenothiazine ring, whereas the free amine (VI) was not ring-closed. It was supposed that by applying the Brady's theory, the different behavior of these amines for the ring-closure reaction would be caused by the existence of NH-hydrogen bond in the intermediate (A). However, the existence of the intramolecular hydrogen bond could not be proved in the IR-spectrum of the rearrangement product (XI).

(Received Sept. 25, 1962)

Smiles 転位反応は 1931 年 S. Smiles *et al* により、ナフトール誘導体において見出されて以来、ベンゼン誘導体について広く研究されてきた。異項環化合物についても同様に転位反応を試み、ヘテロ原子の影響を調べることは転位機構を検討する上に興味あることである。著者等は先に報告した如く、多くのピリジン誘導体の置換基の転位に対する影響および転位条件を検討した結果、ピリジン誘導体における S→N 型転位反応の機構は、Chart 1. に示すような遷移状態を経る分子内求核的置換反応であると推定した。またベンゼン誘導体の場合と比較するとピリジン核窒素の強い転位促進効果が認められた。例えばベンゼン誘導体における転位は、通常加熱下に進行するものであるが、ピリジン誘導体の場合には常温で屢々転位する。

Chart 1. で A 環上の置換基を変化して転位を検討した結果によると、R' = CH₃CO の場合は R = H, Cl,

* ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (1) 薬誌 **77**, 485 (1957). を転位反応の研究 (第 1 報) とする。

** 転位反応の研究 (第 4 報) ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (4) Chem. Pharm. Bull. **6**, 369 (1958). 本報は東海支部総会 (1962, 9) に転位反応の研究 (第 3 報) 異項環化合物におけるスマイル転位 (1) として口頭発表した。

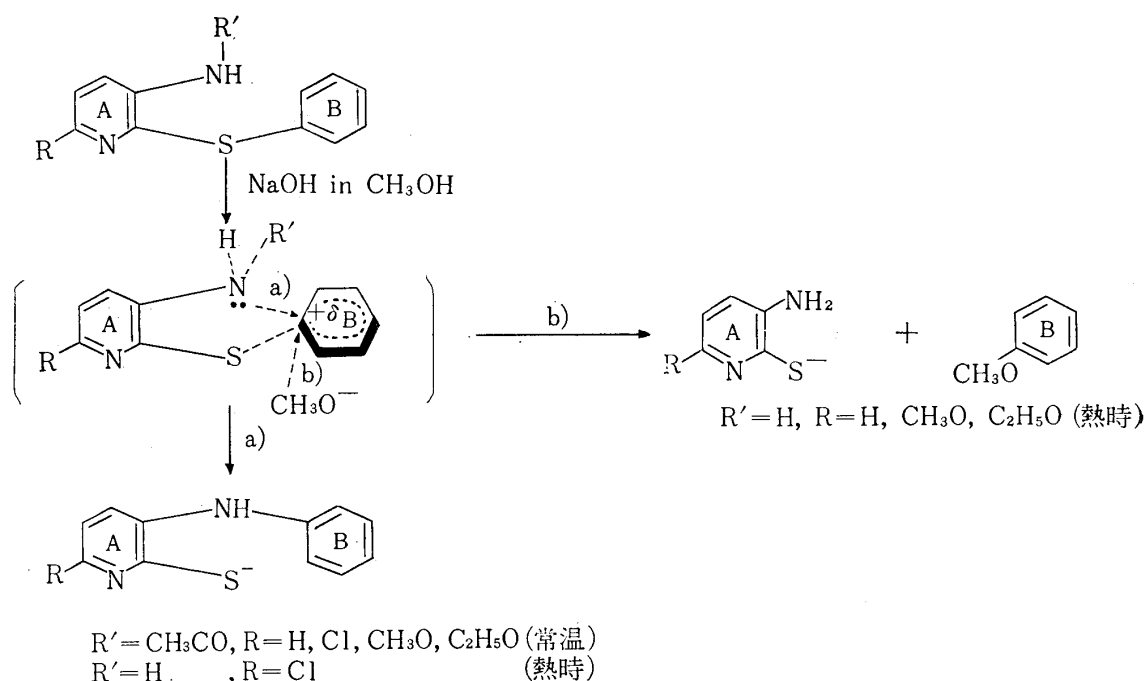


Chart 1.

CH_3O 、のいずれも常温で定量的に転位し、(a 反応が進行して)、 $R' = \text{H}$ の遊離アミンの場合は $R = \text{Cl}$ ならば熱時に定量的に転位するが、 $R = \text{H}, \text{CH}_3\text{O}$ では熱時でも転位しないかまたは一部分転位するに止る。即ち転位の起り難い場合は、反応 b が進行して転位反応の代りに反応液中で $\text{CH}_3\text{OH} + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{O}^- + \text{H}_2\text{O}$ なる平衡関係より生じたメトキシアニオン CH_3O^- による B 環上 $+\delta$ 炭素への求核的置換反応が優先的に起り、S—C 結合が開裂する。

a), b) 2 反応をそれぞれ具体的な例で示せば Chart 2. の如くである。

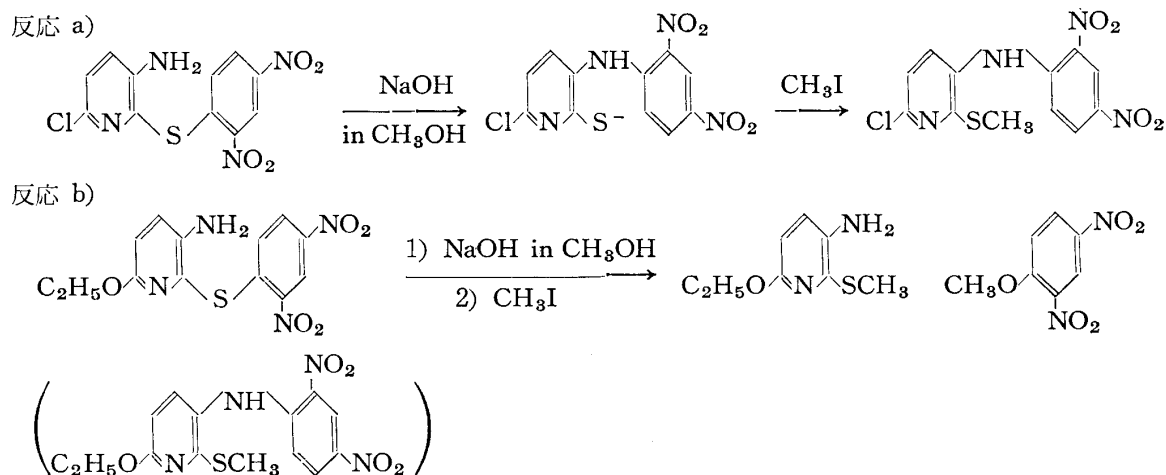


Chart 2.

2-(2,4-dinitro phenylthio)-3-amino-6-chloropyridine¹⁾ は反応 a の如く定量的に転位し ヨウ化メチルを作用させるとメチルチオ体として単離される。また 2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-amino-6-ethoxypyridine は反応 b が a) と協奏的に進行して、同様の反応条件下で 2-methylthio-3-amino-6-methoxypyridine と 2,4-dinitroa-

1) 牧: 薬誌77, 485 (1957).

2) 牧: 薬誌77, 862 (1957).

nisol に分解し、転位生成物は一部分得るに止った。前者においては、A 環上 6 位の Cl 原子の +I 効果とピリジン核窒素の +E 効果が加成的に影響して転位を促進しているのに対し、後者は 6 位の C_2H_5O 基の -E 効果が核窒素の +E 効果を償却し、転位を困難にしているものと考えられる。

先に著者らは 2-(5-nitro-2-pyridylthio)-3-amino-5-chloropyridine³⁾ の転位反応について報告したが、今回更に 2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-amino-5-chloropyridine (VI) を合成し、Chart 2. の結果と比較するためその転位反応生成物を詳細に検討した。また、azaphenothiazine 環への閉環反応をも試み、これらについて若干の知見を得たので報告する。

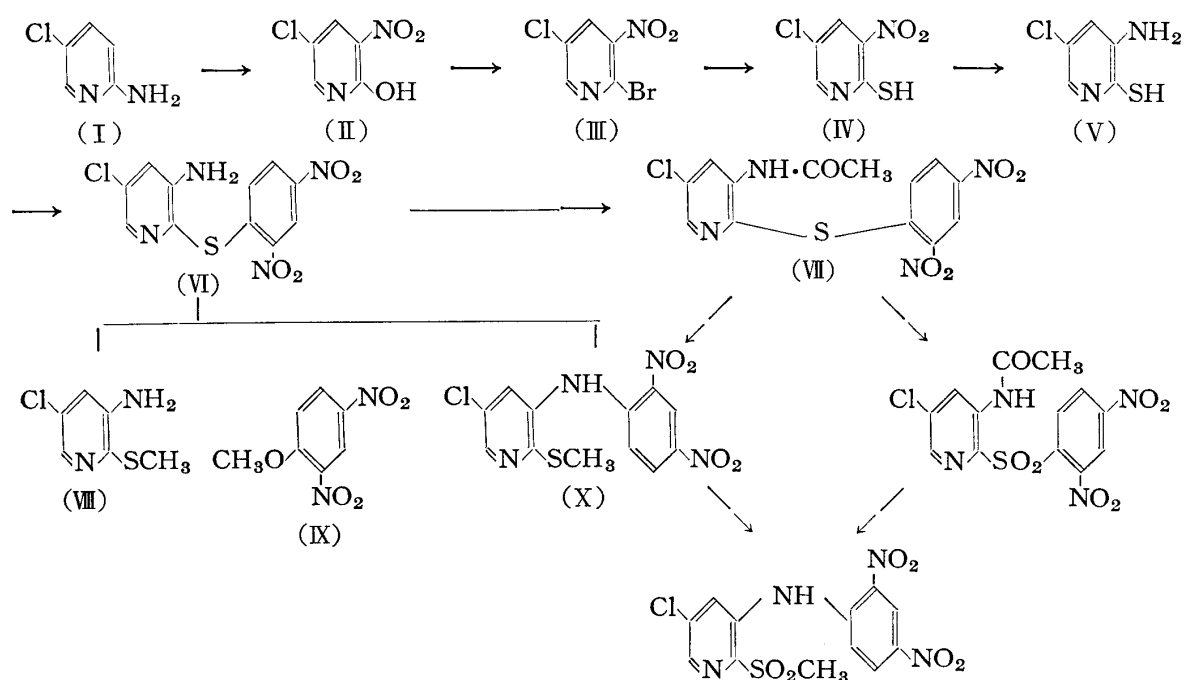


Chart 3.

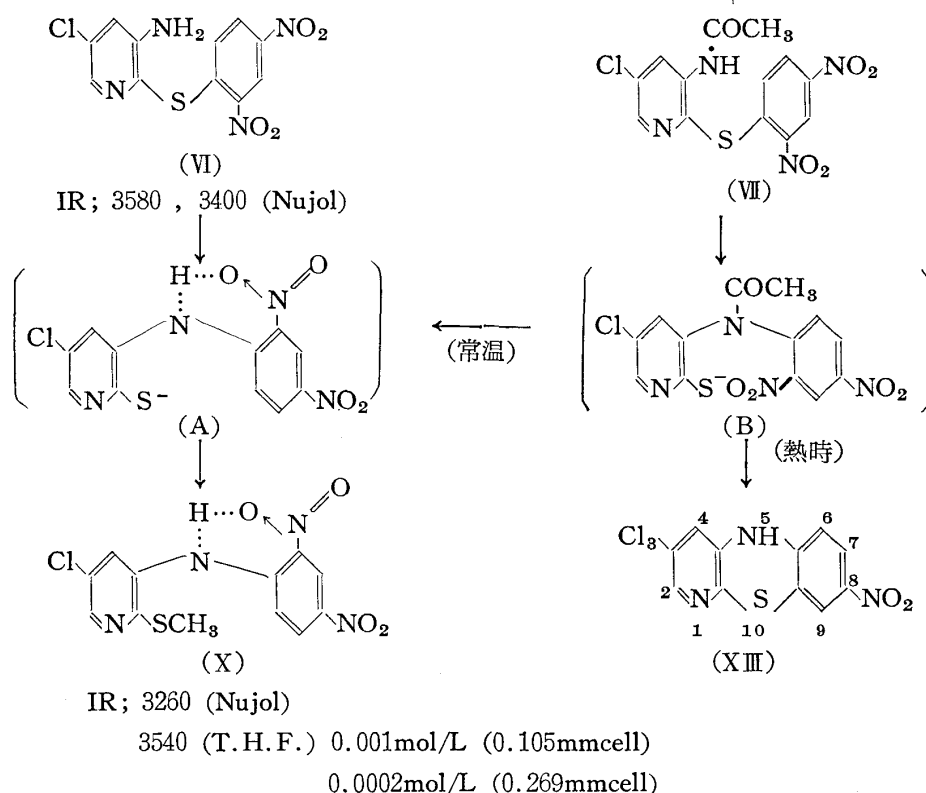
2-amino pyridine (I) より文献記載の方法で 2-bromo-3-nitro-5-chloropyridine⁴⁾ (III) を得る。(III) にメタノール中水硫化ソーダを反応させて 3-nitro-5-chloropyridine-2-thiol³⁾ (IV) となし、ヒドロサルファイドによってニトロ基を還元して 3-amino-5-chloropyridine-2-thiol (V) を得た。(V) は (IV) を塩化第一スズと塩酸で還元³⁾ しても得られるが、苛性ソーダ存在下にヒドロサルファイトで還元すると更に収率よく得ることができる。(V) に 2,4-dinitrochlorobenzene を縮合させ (VI) を定量的に得る。(VI) を熱時転位させ、冷後過剰のヨウ化メチルを加えると転位生成物 (X) を一部生ずるが、母液を濃縮して残渣をベンゼンに溶解してアルミナ・クロマトグラフィーを行えば、溶媒に由来するメトキシアニオン CH_3O^- の + δ 炭素への置換反応 (反応 b) が進行して生じたと思われる 2-methylthio-3-amino-5-chloropyridine (VIII) と 2,4-dinitroanisole (IX) を分離し得た。(VIII), (IX) はそれぞれ別途合成したものと混融により確認した。これに反し、アセチル体 (VII) の転位は常温にて定量的に進み (X) を得る。また (VII) を酢酸中で過マンガン酸カリウムによって

3) 高橋, 牧: 薬誌 78, 418 (1958).

4) A. H. Berrie et al: J. Chem. Soc. 2024 (1952).

酸化し, 得られたスルホン体 (XI) も常温で転位し, 生じた転位生成物 (XII) は先の転位生成物 (X) を過マンガン酸カリウムによって酸化したものに一致する. 両者は混融により同定した.

以上の結果を考察すればその生成物の分離から, A環上5位にCl原子を置換した (VI) は一部転位するが, 同時に CH_3O^- によるB環上 δ 炭素への置換反応も起り, Chart 2. に示した6位に $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ 基を置換したものと類似の反応が進行する. 従って6位に Cl 原子が置換されたものより転位し難いものと考えられる. 即ち, 5位置換体では Cl 原子とピリジン核窒素が離れているため, その加成の度合が小さく, 硫黄原子およびアミノ基に対する電子吸引力が6位置換体の場合よりも弱いためと考えられる.



2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-amino-5-chloropyridine (VI) を熱時転位させると, 3-chloro-8-nitro-5H-benzo-[b]-pyrido[3,2-e]-1,4-thiazine (XIII) への閉環には到らず, 一部分転位するのみである. アセチル体 (VII) では常温で定量的に転位するが, 熱時注意して即ち原料をメタノール・アセトンの当量混液に溶解し, 熱時徐々に苛性ソーダ水溶液を滴下して行くと容易に (XIII) への閉環が起る. (XIII) は融点 $290\sim 295^\circ$ の赤褐色針状晶で, 分析値の一致すること, 濃い色素であることから (XIII) のような高度な共鳴系が考えられること, アルカリに不溶なこと, 更に反応液中より亜硝酸を検出したこと等からその構造は確実である. 遊離アミン (VI) の場合, 閉環しないのは Brady のキレート環⁵⁾の仮説を適用すれば2級アミンとニトロ基の間にキレート環 (A) が形成され NO_2 基と SH 基の距離が距るためと考えられる. そこでこのキレート環の存在を赤外線スペクトルより検討してみた.

2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-amino-5-chloropyridine (VI) は 3580cm^{-1} と 3400cm^{-1} に第一級アミンの

5) Brady, *et al.*: J. Chem. Soc. 1218 (1930).

NH-伸縮振動による吸収を示す。(A)は不安定であるので、2-methylthio-3-(2,4-dinitrophenylamino)-5-chloropyridine (X) について検討するに Nujol 測定では NH-伸縮振動が 3260cm^{-1} に表われる。この吸収は普通の第二級アミンの吸収領域 $3310\sim 3350\text{cm}^{-1}$ からして少し低波数であるから、Nujol 測定状態においては一応水素結合の存在が考えられる。しかしずれの原因としては、水素結合の他に測定状態における透電恒数の変化の影響や隣接分子の相互作用などが考えられるし、もし 3260cm^{-1} の吸収が $\text{NH}\cdots\text{O}\leftarrow\text{N}=\text{O}$ の水素結合によるものとしても、分子内水素結合と分子間水素結合がある。そこでテトラヒドロフラン中、 0.001mol/L と 0.0002mol/L の2つの異った濃度で測定を行った。その結果、Nujol 測定値 3260cm^{-1} の吸収は消失して 3540cm^{-1} にかなり sharp な吸収が現われ、その強度は濃度の増大とともに増し、またその位置は濃度の変化とともに移動しない。しかしこの吸収は通常の NH-伸縮振動としても高波数に属するから、分子内水素結合とは考えられない。

即ち、これ等のデータから $\text{—NH}\cdots\text{NO}_2\text{—}$ の分子内水素結合の存在を支持することはできないので、閉環反応の難易は必ずしも分子内水素結合の有無によるものとは云えない。むしろ閉環の起る場合には、転位の間接体である (B) のアセチル基による立体障害で SH 基と NO_2 基が接近し得るような conformation を取り易いために考えた方がよい。しかし、この点に関してはまだ推測の域を出ず、今後積極的な証明を行いたいと考えている。

実 験 の 部*

3-amino-5-chloropyridine-2-thiol (V) の合成

3-nitro-5-chloropyridine-2-thiol (IV) 2g を 1N-NaOH 30cc に溶解し、常温にて攪拌しながら $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 3g を徐々に加えていく。反応が進むにつれて液は黄色となる。この反応液に CO_2 ガスを導入して中和し、酢酸エチルにて抽出する。抽出液を乾燥し、酢酸エチルを減圧下に留去すると黄緑色結晶が析出する。粗収量 1.5g, mp. $175\sim 180^\circ$ 。メタノールより再結晶するに mp $204\sim 205^\circ$ となるが、不安定であるので芳香族第一級アミンのジアゾ化反応陽性、アルカリに可溶なことを確かめ、元素分析を行わずに次の反応に用いた。

2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-amino-5-chloropyridine (VI) の合成とその転位

粒状 KOH 0.2g を水 2cc に溶解し、更にメタノール 30cc を加えた液に (V) 1.0g を溶解し、2,4-dinitrochlorobenzene 1.3g のメタノール溶液を加えて常温に放置する。析出する褐色結晶を、濾過し、水洗し、酢酸エチルより再結晶して mp. $183\sim 184^\circ$ の黄色針状晶 (VI) を得る。収量 1.3g。 $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}$ 。理論値 C = 40.44, H = 2.16, 実験値 C = 40.66, H = 2.37,

粒状 NaOH 0.1g を水 2cc に溶解し、更にメタノール 10cc を加えた溶液に (VI) 0.5g を加えて 1 時間還流する。結晶は溶解し、濃赤色澄明な溶液となる。冷後ヨウ化メチルを加え放置すれば橙色結晶析出する。酢酸エチルより再結晶し、mp. $223\sim 224^\circ$ の橙黄色針状晶 (X) 0.1g を得る。 $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}$ 、理論値 C = 42.30, H = 2.66, 実験値 C = 42.50, H = 2.72.

更に濾液を濃縮すると油状物が残る。これをベンゼンに溶解し、アルミナ・クロマトグラフィーを行い、2物質を分離する。mp. 65° の淡黄色針状晶は 3-amino-5-chloropyridine-2-thiol (V) にヨウ化メチルを作用させて得る (VIII) と混融して同定した。mp. 88° の淡黄色針状晶は混融により 2,4-dinitro anisol (IX) と同定した。

*融点はすべて未補正である。

2-(2,4-dinitrophenylthio)-3-acetylamino-5-chloropyridine (VII) の合成とその転位.

(VI) 0.5 g に無水酢酸 10cc を加え, 2 時間還流し, 冷後減圧下無水酢酸を留去すると結晶析出する. 酢酸エチル・ベンゼンの混液より再結晶し, mp. 162~164° の淡黄色針状晶 (VII) を得る. $C_{13}H_9N_4O_5S$, 理論値 C=44.62, H=2.95, 実験値 C=44.38, H=2.75.

粒状 NaOH 0.1 g を水 2cc に溶解し, 更にメタノール 5cc を加えた溶液にアセチル体 (VII) 0.1 g を懸濁させ, 振盪する. 結晶は溶解し, 濃赤色澄明な溶液となる. 過剰のヨウ化メチルを加えて放置すれば結晶析出する. 濾取し, 酢酸エチルより再結晶すれば mp. 224° の橙黄色針晶 (X) 0.1 g を得る. 本品は先に (VII) からの転位で得た (X) と混融して融点降下を認めない.

2-(2,4-dinitrophenylsulfonyl)-3-acetylamino-5-chloropyridine (XI) の合成とその転位.

(VII) 0.3 g を少量の水酢酸に懸濁させ, 攪拌下に $KMnO_4$ -酢酸溶液を脱色しなくなるまで加える. 過剰の $KMnO_4$ および MnO_2 を H_2O_2 にて分解した後, これに水を加えると無色の結晶析出する. エタノールより再結晶すると mp. 200~202° の無色針状晶 (XI) 0.2 g を得る. $C_{13}H_9N_4O_7S$, 理論値 C=38.96, H=2.26, 実験値 C=39.37, H=2.46.

粒状 NaOH 0.1 g を水 2cc に溶解し, 更にメタノール 5cc を加えた溶液にスルホン体 (XI) 0.1 g を懸濁させ, 振盪すると濃赤色澄明な液となる. ヨウ化メチルを加えて放置すれば, 結晶析出する. 濾取し, 酢酸エチルより再結晶すると mp. 211~213° の (XI) を得る. $C_{12}H_9N_4O_6S$, 理論値 C=38.66, H=2.43, 実験値 C=38.77, H=2.49. この際構造不明の高融点物質を得た.

(XI) はまた次のようにしても得られる. (X) 60mg を水酢酸に溶解し, 攪拌下に $KMnO_4$ -酢酸溶液を脱色しなくなるまで加え, 過剰の $KMnO_4$ および MnO_2 を H_2O_2 にて分解し, 更に 1 時間攪拌を続ける. これに Na_2CO_3 飽和溶液を加えて中和し, 酢酸エチルにて抽出し, 乾燥し, 酢酸エチルを留去し, 残渣を酢酸エチルより再結晶する.

3-chloro-8-nitro-5H-benzo [b] pyrido[3,2-e]-1,4-thiazine (XIII) の合成.

メタノール 25cc およびアセトン 25cc の混液に (VII) 0.3 g を溶解し, 還流下に 10% NaOH を溶液が青黒色になるまで滴下する. この際加熱時間を延長すると溶液は黒化して目的物の収量が著しく悪くなる. 溶媒を留去すると黒褐色結晶析出する. 水洗して濾取し, 酢酸エチルで抽出し, 酢酸エチルより再結晶する. mp. 290~295°, 収量 0.12 g, $C_{11}H_6N_3O_2S$, 理論値 C=47.23, H=2.16, 実験値 C=47.02, H=2.33.

杉浦 衛, 脇田敬子: 急性イソニコチン酸ヒドラジド中毒に関する研究 (第2報),

疾走痙攣時の脳内アンモニアの消長について.

Mamoru Sugiura, Keiko Wakida: Studies on the Acute INAH Poisoning. II.

The Fate of Ammonia in the Brain during the Running Fit.

The change in the substances related to energy source of the brain during the running fit incited by INAH was investigated. There was no change in the blood sugar with the running fit but brain glucose was decreased.

Glutamic dehydrogenase activity was not altered.

Measurement of the free ammonia of the brain showed that there was an increase during