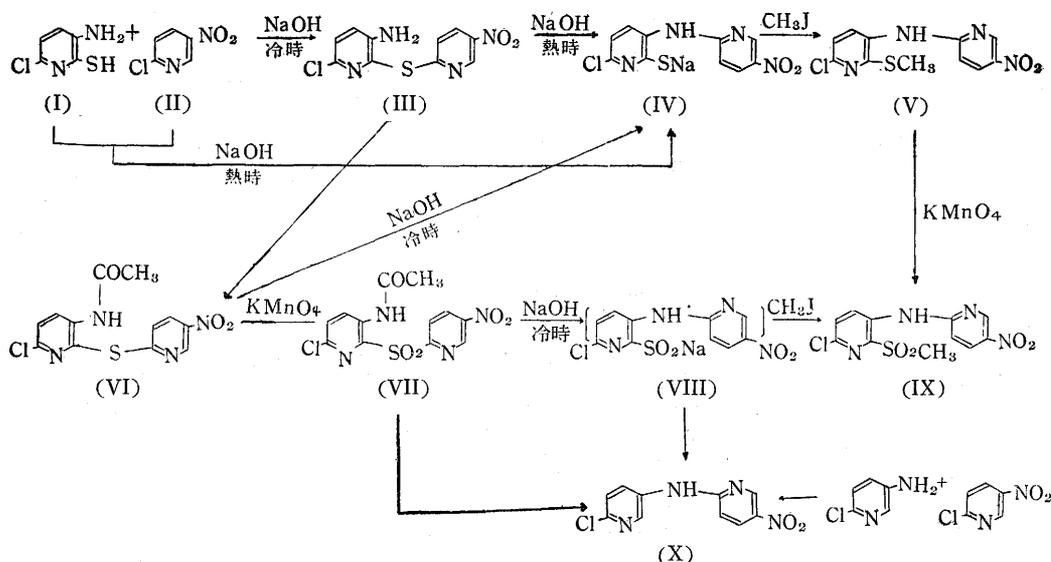


氏名	牧 敬 文 まき よし ぶん
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第2号
学位授与の日付	昭和33年9月30日
学位授与の要件	薬学研究科薬学専攻・博士課程修了者 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	ピリジン誘導体におけるスマイル転位および ピリド-1,4-チアジン誘導体に関する研究
	(主査)
論文調査委員	教授 高橋 酉蔵 教授 富田 真雄 教授 石黒 武雄

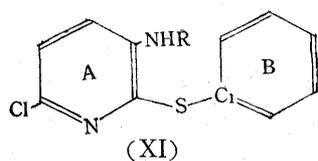
論文内容の要旨

〔I〕 ピリジン誘導体における Smiles 転位

1) 転位の証明



2) 転位に対する置換基の影響

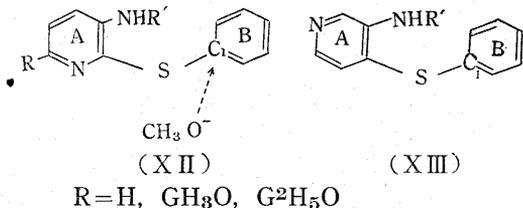


一般式(XI)に示す化合物につき、置換基R(アチル基)およびB環を
変化して転位を考察した結果は、次のごとく要約される。

イ) B環上に+E置換基がピリジン核窒素を含めて2個以上存在す
るときは、遊離アミンでも転位する。このことは、B環上+E置換基に

よりC₁炭素の陽性が大きいほど容易に転位することを示す。

ロ) 遊離アミンで転位しない場合でも、アミノ基をアチル化すると転位する。このことは、NHR 基の水素がプロトンとして脱離しやすい方が転位の容易なことを示し、Smiles 等の得た結果と類似している。つぎに、A 環上の置換基を変化して、転位に対する影響を検討した。その結果、一般式 (XII), (XIII)



で示される化合物は遊離アミンでは転位せず、(XII) に示すごとく、転位の代りに転位触媒として用いたメタノール性アルカリに由来するメトキシアニオンの C₁ 炭素攻撃が優先的に起こることが判明した。この事実は、A 環上置換基の影響により、転位に必要な NHR 基のプロト

ン離脱性が欠けた場合の副反応と考えられる。

また、上の結果より、A 環上ハロゲン原子は転位促進効果を有するものと推測されるが、A 環上の各位置にハロゲンを置換した化合物は、一般式 (XI) 化合物と同様、いずれも遊離アミンで転位した。この事実より、+I 効果が -E 効果より支配的に作用するハロゲン原子が、核窒素の +E 効果と加成して硫黄原子の陰性を弱め、アミノ基の脱プロトン性を増す結果と考えられる。

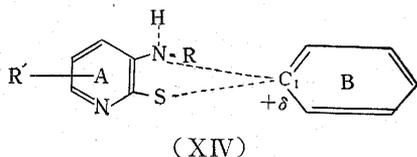
また、別に同種ベンゼン誘導体の転位条件と比較して、ピリジン誘導体は全般的に容易に転位し、核窒素の転位に対する影響は大きいと結論される。

3) 転位条件の検討

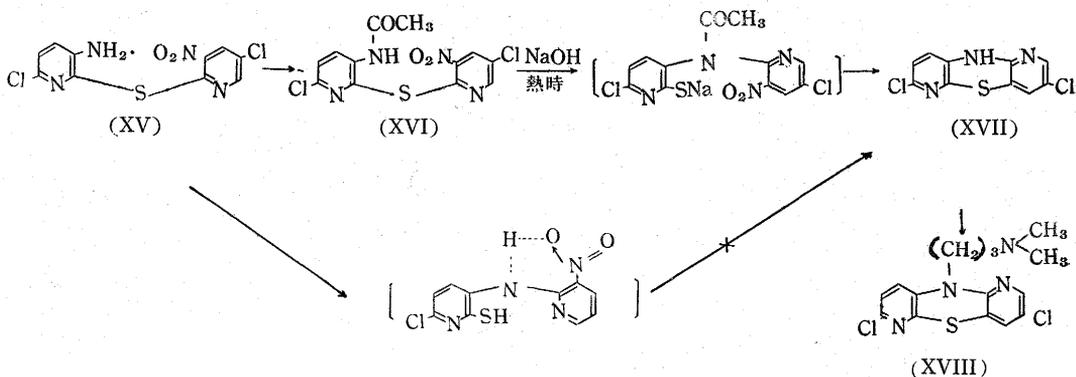
Smiles 転位は、一般に苛性アルカリの存在下に行なうが、例えば、(III) のメチルアミノ体を得る目的で、(III) を沃度メチルと封管中加熱したが、予期に反し、転位生成物のメチルチオ体 (V) を得た。このことは、熱転位の可能性を示している。また、(V II) を塩酸で処理すると、転位後、脱スルフィン酸して生成したとみなされる (X) を得た。この事実は、一般的に支持されている Smiles 転位の機構で、アミノ基がアニオン型となる過程が必ずしも必要でないことを示している。

4) 転位機構に関する考察

2) に示した置換基の影響についての検討結果および苛性アルカリが転位触媒となる事実は、従来の転位機構を支持するものであるが、3) に記した事実から、Smiles 等の述べる、アミノ基のプロトン脱離性は、転位完結に対し考慮しても、転位前のアミノ基のアニオン型移行は認めず、(XIV) に示すような遷移状態を経る分子内求核的置換機構を提出した。

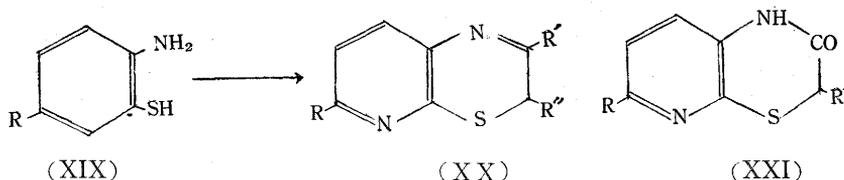


〔II〕 Benzopyrido-, Dipyrido-1, 4-thiazine 誘導体の合成



Smiles 転位を利用して、数種の benzopyrido-, dipyrido-1, 4-thiazine 誘導体を合成し、閉環反応につき考察したが、(XV)から(XVII)の合成過程に示すごとく、Brady のクレート環の仮説を拡張して説明できた。また、薬理効果を目的として 10 置換体 (XVIII) を合成したが、その中枢薬理作用は、クロルプロマジンに比し著しく劣る。

〔III〕 Pyrido-1, 4-thiazine 誘導体の合成および環の安定性



例えば、(XIX) に種々の α ハロゲンカルボニル化合物、 α ハロゲンカルボン酸を縮合して、それぞれ対応する一般式 (XX), (XXI) 化合物を合成した。かくして得た Pyrido-1, 4-thiazine 環の安定性を検討した結果、興味ある知見を得たが、一般的に、チアジン環上置換基の位置と種類により著しく異なる。

論文審査の結果の要旨

Smiles 転位はベンゼン誘導体において、詳細に研究されているが、異項環化合物における同転位はその例を見ない。たまたま、著者は、ピリジン誘導体に該転位を認めたので、これを検討して、興味ある知見を得た。

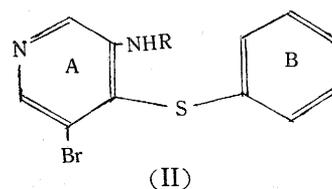
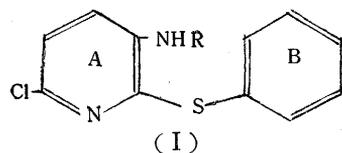
さらに Smiles 転位を用いて benzopyrido- および dipyrido-1, 4-thiazine 類を、ほかに別法により、pyrido-1, 4-thiazine 類の合成を実施した。本研究の概要は、つぎのとおりである。

(1) ピリジン誘導体における Smiles 転位

イ) 転位の証明 一例を挙げる。メタノール性苛性ソーダ中、3-amino-6-chloro-2-pyridinethiol と 2-chloro-5-nitropyridine とを熱時反応せしめると、目的とする 2-(5-nitro-2-pyridylthio)-3-amino-6-chloro-pyridine を生じないで、予期に反し、2-sodiothio-3-(5-nitro-2-pyridylamino)-6-chloropyridine を生ずる。

ロ) 転位に対する置換基の影響 一般式 (I), (II) において、置換基 R および B 環を種々変化して転位を考察したところ、B 環上に +E 置換基がピリジン核窒素を含めて 2 個以上存在するときは、遊離アミンでも転位し、1 個のときは、遊離アミンでは転位しない。しかし、この場合でも、アミノ基をアチル化すると転位し、遊離アミンの転位する場合、そのアチル体はさらに緩和な条件で転位する。

つぎに、A 環上の置換基を変化して転位に対する影響を検明した。その結果、A 環上のハロゲンは、いかなる位置においても転位を促進する。



なお、以上を総括して、置換基 R および B 環ならびに A 環上の置換基の種類により、転位に難易のあることのほか、転位機構を電子論から説明している。なお、一般的に、ベンゼン誘導体に比し、ピリジン

誘導体は容易に転位する。

ハ) 転位条件の検討 一般に Smiles 転位には苛性アルカリの存在が必要とされているが、2-(5-nitro-2-pyridylthio)-6-chloro-3-aminopyridine を沃化メチルと加圧下に熱すると 2-methylthio-3-(5-nitro-2-pyridyl-amino)-6-chloropyridine に変化するとく、加熱のみで転位が起こる場合もある。なお、ピリジン誘導体のあるものは塩酸によって転位する。現在まで、塩酸による Smiles 転位の例はない。

(2) benzopyrido- および dipyrido-1, 4-thiazine 誘導体の合成

フェノチアジン核の合成は、diphenylamine の thionation によっている。著者は、本反応を phenyl-pyridyl- および dipyridylamine に応用したが、目的を達し得なかった。しかし、Smiles 転位を利用した方法で、benzopyrido- および dipyrido-1, 4-thiazine 類を合成し得た。すなわち、転位によって得られるチオール体を苛性アルカリにより、脱亜硝酸してチアジン環に閉環するにある。脱亜硝酸の難易は、Brady のケレート環仮説によりよく説明される。2-(2, 4-dinitrophenylthio)-3-amino-6-chloropyridine から 2-chloro-8-nitro-5H-beenzo (b) pyrido (3, 2-e)-1, 4-thiazine を生ずるとくである。

一般に、benzopyrido- および dipyrido-1, 4-thiazin 類は不安定であり、かつ、これを造るには原料的に困難であるが、3, 7-dichlorodipyrido-〔2, 3-b:3, 2-e〕-1, 4-thiazine は合成各階段の得量よく、比較的安定である。本品の 10-ジメチルアミノプロピル置換体を合成した。

(3) pyrido-1, 4-thiazine 誘導体の合成および環の安定性

3-amino-2-pyridinethiol 類に各種の α -ハロゲンカルボニル化合物ならびに α -ハロゲンカルボン酸を縮合して、それぞれ対応する 1H-pyrido〔2, 3-b〕-1, 4-thiazine 類および 1H-pyrido〔2, 3-b〕-1, 4-thiazine-2(3H)-one 類を合成した。これらの pyrido-1, 4-thiazine 類は環上の置換基の位置と種類により、著しく安定性を異にする。

つぎに、2-phenyl-6-R-1H-pyrido〔2, 3-b〕-1, 4-thiazine 類 ($R=Cl, CH_3O$) は酸化すると、最初 3, 3'-bis(2-phenyl-6-R-1H-pyrido〔2, 3-b〕-1, 4-thiazinyl) に、ついで、3, 3'-bis(2-phenyl-6-R-3H-pyrido〔2, 3-b〕-1, 4-thiazinylidene) に変化する。

以上の研究成果よりみて、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌名〕

- Pharmaceutical Bulletin, Vol. 3 (1955), No. 2・5
- Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 6 (1958), No. 4.
- 薬学雑誌 第77巻 (昭. 32) 第1・3号
- “ 第78巻 (昭. 33) 第4号

〔参 考 論 文〕

アンチピリン誘導体について その7
共著者 ~ 高橋西蔵・兼松 顕
薬学雑誌 第77巻 (昭. 33) 第2号