

原 報

牧 敬文, 山根一之, 馬杉 峻: 転位反応の研究 第13報*¹

ピリジン誘導体におけるスマイル転位 (9)*²

Yoshifumi Maki, Kazuyuki Yamane and Takashi Masugi.

Studies of Rearrangement Reaction XIII

Smiles Rearrangement on Pyridine Derivatives (9)

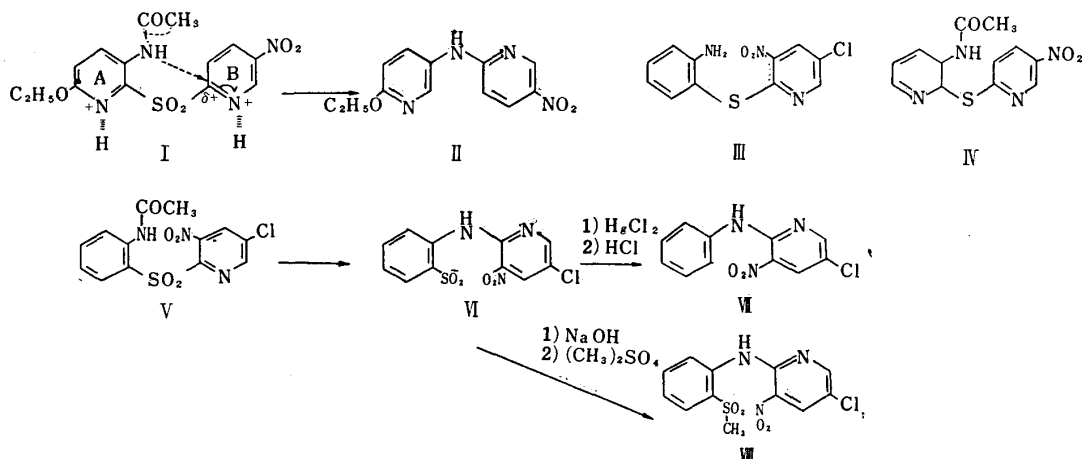
On treating 2-(3-acetamino-5-ethoxy-2-pyridylthio)-5-nitro-pyridine (I) with methanolic hydrochloric acid, 2-(5-ethoxy-3-pyridylamino)-5-nitropyridine (II) was formed by S→N type rearrangement accompanied with desulfonation. However, under the same conditions, 2-(0-acetaminophenylthio)-3-nitro-5-chloropyridine (V) suffered the rearrangement to afford the corresponding sulfone (VI) without desulfonation.

From a consideration of these results, it was reasonably concluded that the desulfonation of (I) is induced by protonation at the ring A nitrogen of (I).

¹⁾ 先に著者らは 2-(5-nitro-2-pyridylsulforl)-3-acetamino-6-ethoxypyridine (I) を脱アセチルする目的で濃塩酸と加熱したところ, 予期に反し, 脱スルフォンをともなつた転位により生成したと考えられる 3-(5-nitro-2-pyridylamino)-5-ethoxy pyridine(II) を得たことを報告した. この反応は S→N 型スマイル転位が酸で触媒されることを明らかにした最初の例である. その後転位基 B 環をピリダジン, ピリミジンのような含窒素異項環とした化合物の酸触媒スマイル転位が報告されている.²⁾ 著者らも既にピリジン誘導体例えば 2-(0-aminophenylthio)-3-nitro-5-chloropyridine(III) が酸触媒転位することを確かめ,³⁾ 更にこの転位がピリジン環窒素の選択的プロトン化によることを明らかにした.

⁴⁾ 又最近同じピリジン誘導体につき Rodig らは著者らによる I→II の反応にヒントを得て 2-(0-aminopyridylthio)-5-nitropyridine(IV) の酸触媒転位を検討している.

さて塩酸により I から II が生成する理由であるが, これは B 環窒素のプロトン化で α 炭素の陽電荷が増大して転位すると同時に A 環窒素にもプロトンが配位するから, その +E 効果で一分子的脱スルフォン化が促進するた



めと推察できる。そこでもしA環をベンゼン環とした場合はB環窒素のプロトン化により転位は起ってもIのようなA環窒素の効果がないから脱スルフォンは起らないはずである。

今回これを確かめるためA環をベンゼン環とした 2-(O-acetaminophenylsulfonyl)-3-nitro-5-chloropyridine (V) を試料に選びIとの比較実験を行った。先の報告でIからIIの転位には35%塩酸を用いたが実験の部記載の如く5%塩酸を含むメタノール中でも転位および脱スルフォンが起ることを確かめた。即ちこの際ヨード酸カリ澱粉紙を青変する亜硫酸ガスの発生を認め、また反応液の一部をとりこれに昇汞を加えても昇汞塩の形成は認められない。VはIと全く同じ条件で5%塩酸を含むメタノール中で加熱反応させたところ、ヨード酸カリ澱粉紙で亜硫酸ガスの発生を認めなかった。反応液は昇汞を加えると水に難溶性の昇汞塩を析出する。この昇汞塩の一部をとりリエタノール性苛性カリ液に熱時に溶解し、ジメチル硫酸と反応すると2-(0-methylsulfonylamino)-3-nitro-5-chloropyridine(VIII)を生成し、このVIIIは先に報告したようにIIIを苛性アルカリで転位させヨードメチルでメチルチオ体とし過マンガン酸カリで酸化して得た標品とIRスペクトルおよび混融により完全に一致した。また残りの昇汞塩を濃塩酸と加熱して脱硫すると2-phenylamino-3-nitro-5-chloropyridine(VII)を生成し、これもすでに別途に得ている標品とIRおよび混融で同定した。

以上の実験からVは推定通り酸性転位するが脱スルフォンしないことが証明された。すなわちこのことからIの転位にともなう脱スルフォンはA環窒素のプロトン化により惹起されると考え合理的に説明できる。

実 験 の 部

2-(5-nitro-2-pyridylsulfonyl)-3-acetamino-6-ethoxypyridine(I)の5%塩酸による転位

(I) 0.5 gを15mlのMeOHに溶解、加熱下に5% HClを加え2hr. 還流する。この際湿ったヨード酸カリ澱粉紙を反応液の蒸気に触れさせると青色となり亜硫酸ガスの発生を認める。反応後溶媒を溜去し残渣にNH₄OHを加えて不溶分を沷取、乾燥後含水EtOHから再結晶するとm. p. 180°の橙黄色針晶(II) 0.25 gを得る。本品は先に(I)の35% HClによる転位で得た標品とI. R. 及び混融により同定。

2-(0-acetaminophenylsulfonyl)-3-nitro-5-chloropyridine(V)と5% HClの作用。

(V) 0.5 gを15mlのMeOHに溶解し、熱時5% HCl 5 mlを加える。数分内に反応液は次第に黄色に変化する。2hr 加熱後HgCl₂水溶液を加えると瞬時橙黄色HgCl₂塩を析出する。HgCl₂塩は沷取しEtOHで洗滌、乾燥する。このHgCl₂塩を0.2 gとりMeOH 7ml. Conc. HCl 5mlを加えて2hr 加熱還流、溶媒を減圧溜去、残渣をEtOAc抽出、水洗、Na₂SO₄乾燥後脱色炭処理して再び濃縮乾固する。残渣はMeOHより再結晶すると橙赤色針晶(VII) m. p. 85°を0.1 gを与える。IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm⁻¹: 3350(NH). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 213(4.22), 245(4.23), 302(4.18). 本物質は2-bromo-3-nitro-5-chloropyridineとアニリンの縮合によって得た標品とI. R. 混融によって同定。

又HgCl₂塩0.2 gをEtOH 10mlに懸濁させNaOH 0.2 gを少量の水に溶解したものを加えて30分加熱還流する。熱時不溶分を沷去し、沷液に(CH₃)₂SO₄ 1.0 g加えて約1hr 常温に時々振盪しながら放置。反応液を減圧下に濃縮乾固する。残渣はEtOAcで抽出、水洗、Na₂SO₄乾燥後溶媒を溜去、更に残渣を脱色炭処理下にEt₂Oより再結晶するとm. p. 143~145°の黄色結晶をVIII 0.05 g得る。IR $\nu_{\max}^{\text{nujol}}$ cm⁻¹: 3280(NH). C₁₂H₁₀O₄ N₃SCl Anal. Calcd.: C, 43, 97; H, 3.05. Found: C, 44.57; H, 3.25. VIIIはすでに報告した別途合成品とIR、及び混融により同定。

本研究は一部本年度文部省科学研究助成金により行った。又元素分析を担当された本学元素分析室の諸氏に御礼申し上げます。

文 献

- *1 第12報: 薬誌投稿中
 *2 Part 8: 薬誌投稿中
 1) T. Takahashi, Y. Maki: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **6**, 369 (1958).
 2) 米田 et al: Chem pharm. Bull (Tokyo), **11**, 957(1963)
 A. phillips et al: J. Org. Chem, **28**, 1488 (1963).
 3) 牧, 佐藤, 山根: 薬誌, **85**. 429 (1965).
 4) O. Rodig. et al: J. Org. Chem. **29**, 2652 (1964).

杉浦 衛, 田中英郎, 古武よし子: 抗結核剤の薬剤学的研究 (第7報)

Tryptophanase による Pyridoxal Phosphate 定量法の検討

Mamoru Sugiura, Hidero Tanaka, Yoshiko Kotake:

Pharmaceutical Studies of the Antituberculous Drugs (8)

On the Study of Pyridoxal Phosphate Determination by Tryptophanase.

As the result of this study, the preparation of apo-tryptophanase, the isoelectric point treatment (pH 4.5) was better than dialysis treatment and then PAL-P was almost completely dissociated. As to the formation of Ehrlich reagents, reagent B (*P*-dimethylamino-benzaldehyde 20g, conc, HCl 10ml, alcohol 40ml) was adopted for colorization of indol in toluene extract. In order to prevent the reactional inhibition by indol formed and to complete the extract of indol, the addition of toluene 0.3ml, to reaction system had a good result in toluene extract. As the extractive solvent of indol, toluene was used in the case of high quantity of PAL-P in sample and it was desirable to use the petroleum ether in low quantity as the PAL-P in serum.

pyridoxal phosphate (以下PAL-P) が, アミノ酸代謝に関与する多くの酵素の補酵素として作用することは周知の事実であるが, B₆ 酵素は一般的に apo-protein と PAL-P の結合が強く, apo-protein のみを得ることは容易ではない,

すでに鶴沢¹⁾らは, 大腸菌のトリプトファン研究のさい, 大腸菌抽出液を, PH 5.0 で処理したところ完全に apo-protein と補酵素に分離することを知り, 次いで Umbreit²⁾はその補酵素が PAL-P であることを証明している. これらの報告をもとに坂本³⁾らが PAL-P を添加すると一定範囲内で添加 PAL-P 量に比例してトリプトファンよりインドールが形成され, その生成インドールを比色するという PAL-P の定量法を確立した.

先に著者らは, トリプトファン代謝に及ぼす PAS の影響としてトリプトファン代謝酵素の活性変化を観察したところ, kynureninase 活性において異常な活性低下を, kynurenine transaminase 活性においては変化のないことを認めた. この両酵素の補酵素には PAL-P が関与しているため, 肝, 腎における kynureninase, kynurenine transaminase 活性と PAL-P 量との相関性を知る目的で, 坂本の方法にて PAL-P の定量を行ったが満足すべき結果が得られなかった.

第6報: 杉浦 衛, 田中英郎, 加藤精宏, 道家三季, 本誌 1451(1964)