125. 柴崎壽一郎：含窒素環化合物の合成 (高橋西蔵：第 68 報*)

フェニルピリデルエーテル類について (3)

Juichiro Shibasaki: Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen

(Torizo Takahashi). LXVIII. Phenyl Pyridyl Ethers. (3)

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

2-Oxy-3-amino-5-chlorpyridin のフェニルエーテル類を合成し得たのでその結果を報告する。合成原料に用いた 2,5-Dichlor-3-nitropyridin (VI) は既往の文献に記載のない物質である。先ずその合成法から述べる。Tschitschibabin 氏等¹⁾ は 0~5° で 2-Amino-5-chlorpyridin¹²⁾ (I) を硫酸で硝化して 2-Nitramino-5-chlorpyridin (II) を採り、これを濃硫酸中で 55° で 2-Amino-3-nitro-5-chlorpyridin (III) に転位せしめた。又 Vaughan 氏等³⁾ は Tschitschibabin 氏等の方法を改良し (II) を取り出さずに (I) から直接 (III) に到る方法を報告している。なお高橋等⁴⁾ は (III) をデアゾ化して (V) を作製した。最近 Jones 氏等⁵⁾ も高橋等と同方法で (III) から (V) を作り、更に (V) にデアゾメタンを働かせて 2-Methoxy-3-nitro-5-chlorpyridin (VII) を合成したと発表している。

今回著者は上述の Vaughan 氏等の合成を追試したところ、所載の如く、55° で (I) 1 mol を硫酸及び硝酸 1 mol で処理すると (III) を生ずるが、この場合 55~60° で硝酸 2 mol 以上に増すると (III) を生じないで (V) に到ることを知った。それで著者は (I) から (V) に到る反応内容を吟味する必要を感じ、次の実験を行った。即ち 0~5° で (III) に硫酸を反応させると 2-Nitramino-3-nitro-5-chlorpyridin (IV) が生成する。これは合成直後殆んど無色の微細結晶だが、アルコールから再結晶の操作中黄色のプリズム晶に変化する。(IV) は硫酸と 55~60° で 1 時間加温すると亜酸化窒素を放散しながら (V) に変化し、濃硫酸のみと 60~65° で 1 時間加温すると (III) に戻る。尚 (IV) は稀ナトリウム滴液に溶解してナトリウム塩を形成し、この黄色溶液に酸を加えて中和すると殆んど無色の (IV) を沈澱する。上述のように (IV) が硫酸によつて (V) に変化することから見て、(I) が (V) に変化する過程において中間体として (IV) を生じ、後者から亜酸化窒素を分離して (V) に到るものと考ええる。

次に (V) をオキシ塩化磷及び五塩化磷の混合物でクロル化して (VI) を得た。これは熱湯から再結晶する場合無色の鱗片晶を生じ、再結晶を繰り返しても Fp 110~115° を示し、融点範囲が短縮しない。このことは 2,3-Dichlor-5-nitropyridin⁶⁾ に似ている。確認のため (VI) をナトリウムメチラートと反応せしめて (VII) に到らしめた。但し著者の製品は Fp 89~92° を示し、Jones 氏等⁵⁾ のものよりも数度熔融点が高い。

アルコール溶媒中又は熔融法により、(VI) にフェノール、*o*-ニトロフェノール、*p*-ニトロフェノール、*p*-クロルフェノール⁷⁾ 及び 2,5-デクロルフェノール⁸⁾ のカリウム塩を縮合して夫々 Phenyl-[3-nitro-5-chlorpyridyl-(2)]-äther (VIII), (2-Nitrophenyl)-[3'-nitro-5'-chlorpyridyl-(2')]-äther (IX), (4-Nitrophenyl)-[3'-nitro-5'-chlorpyridyl-(2')]-äther (X), (4-Chlorphenyl)-[3-nitro-5'-chlorpyridyl-(2')]-äther (XI) 及び (2,5-Dichlorphenyl)-[3'-nitro-5'-chlorpyridyl-(2')]-äther (XII) を得た。次で (IX) 以外のニトロ化合物 (VIII)~(XII) を塩化第一錫及び塩酸で処理して夫々 Phenyl-[3'-amino-5-chlorpyridyl-(2)]-äther (XIII), (4-Aminophenyl)-[3'-amino-5'-chlorpyridyl-(2')]-äther (XIV), (4-Chlorphenyl)-[3'-amino-5'-chlorpyridyl-(2')]-äther (XV) 及び (2,5-Dichlorphenyl)-[3'-amino-5'-chlorpyridyl-(2')]-äther (XVI) に還元した。

* 第 67 報：本誌 72, 381 (1952)。

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) Tschitschibabin, Jegerow : Chem. Zentr. 1928, II, 1670; J. Russ. Phys.-Chem. Soc. 60, 683 (1928).

2) English, Clark, Clapp, Seeger, Ebel : J. Am. Chem. Soc. 68, 453 (1946).

3) Vaughan, Krapcho, English : J. Am. Chem. Soc. 71, 189 (1949).

4) 高橋, 西海枝, 後藤, 島村 : 本誌 64, 81 (1944).

5) Jones, Jenkins, Christian : C. A. 44, 2519 (1950); J. Am. Pharm. Assoc. 38, 70 (1949).

6) 柴崎 : 本研究第 66 報 72, 378 (1951).

7) Dubois : Z. Chem. 1865, 705.

8) Kohn, Fink : Monatsh. 58, 78 (1931).

本研究は文部省科学研究費を用いて実施した。茲に謹謝する。又本研究に助力された浜田喜樹君及び奥田潤君の労を多謝する。

実 験 の 部

2-Amino-5-chloropyridin (I) の硝化 (1) 2-Amino-3-nitro-5-chloropyridin (III) (硝酸 1 mol による硝化) これは Vaughan 氏等³⁾の方法で、追試の結果同氏等と略同結果を得。Fp $194 \sim 196^\circ$, 黄色針晶。

(2) 2-Oxy-3-nitro-5-chloropyridin (V) (硝酸 2 mol 以上による硝化) (I) 14 g を 66° Bé 硫酸 60 cc に溶解し、反応温度を $55 \sim 60^\circ$ に保ち、攪拌しながら、硝酸 (比重 1.42) 21 cc を逐次滴下する。滴下後同温度で引き続き 1 時間攪拌し、冷却後混合物を氷水 300 cc 中に注入すると淡黄色の沈澱を生ずる。これを吸濾、水洗、乾燥後アルコールから再結晶する。得量 9.5 g。Fp 234° , 淡黄色針晶。これは (III) をジアゾ化して得た製品^{4,5)}と混融しても融点変化せず。

2-Nitramino-3-nitro-5-chloropyridin (IV) (III) 4 g を 66° Bé 硫酸 20 cc に溶解し、外部から氷冷して反応温度を $0 \sim 5^\circ$ に保ち、攪拌しながら、硝酸 (比重 1.42) 2 cc を滴下する。滴下後同温度において 1 時間攪拌を続け、冷却後混合物を氷水 100 cc 中に注入すると殆んど無色の沈澱を析出する。濾別、水洗、乾燥後アルコールから再結晶、得量 4.2 g, Zp 148° , 黄色プリズム晶。C₅H₃O₄N₄Cl 計算値 N 25.64, 実験値 N 25.67。

硫酸に対する (IV) の挙動 (IV) 0.9 g を 66° Bé 硫酸 10 cc に溶解して $55 \sim 60^\circ$ に保ち、攪拌しながら、硝酸 (比重 1.42) 0.6 cc を滴下する。滴下後同温度において更に 1 時間攪拌する。このとき液は赤紫色を呈する。冷却後混合物を過剰の氷水中に注入すると淡黄色沈澱を生ずる。吸濾、水洗、乾燥後アルコールから再結晶。得量 0.3 g。Fp $230 \sim 232^\circ$, 淡黄色針晶。(V) と混融の結果それと同一物質なること明かである。

硫酸に対する (IV) の挙動 (IV) 0.3 g を 66° Bé 硫酸 5 cc に溶解し、これを $60 \sim 65^\circ$ において 1 時間加温し、冷却後氷水中に注入すると黄色の沈澱を生ずる。アルコールから再結晶。得量 0.15 g。Fp $194 \sim 196^\circ$, (III) と混融して融点の降下なし。

稀ナトリウム溶液に対する (IV) の挙動 (IV) に 2% ナトリウム溶液を加えて少し加温する場合黄色の溶液となる。冷却後塩酸を加えて中和すると殆んど無色の沈澱を析出する。アルコールから再結晶し Zp 148° , 黄色プリズム晶を得。これはニトロアミノ化合物 (IV) である。C₅H₃O₄N₄Cl 計算値 N 25.64, 実験値 N 25.42。

2,5-Dichlor-3-nitropyridin (VI) (V) 1 g にオキシ塩化リン 1 cc を混じてよく湿し、更に五塩化リン 1.5 g を添加して油浴 ($115 \sim 120^\circ$) 内に 1.5 時間加熱すると赤褐色の混合物を生ずる。これを氷水中に注入する場合初め油状物質を析出し、これは冷却するに従い固化する。濾別、水洗、乾燥すると粗製品 1 g が得られる。熱湯から再結晶を繰り返しても Fp $110 \sim 115^\circ$ に止る無色鱗片晶。分析を行わないで次項の原料に用いた。

2-Methoxy-3-nitro-5-chloropyridin (VII) 金属ナトリウム 0.06 g をメタノール 10 cc に溶解し、これに (VI) 0.4 g を加え、沸騰水浴上に 1 時間加温後メタノールを留去し、残渣に水を加えてエーテル抽出を行う。この抽出物をメタノールから再結晶する。得量 0.12 g。Fp $89 \sim 92^\circ$, 無色針晶。C₆H₅O₃N₂Cl 計算値 N 14.85 実験値 N 15.21。

Phenyl-[3-nitro-5-chloropyridyl-(2)]-äther (VIII) 苛性カリ 0.32 g をアルコール 10 cc に溶解し、これにフェノール 0.54 g を加えてフェノラートを形成せしめたる後 (VI) 1 g を添加して沸騰水浴上に 2 時間

加温する。アルコールを留去し、残渣に水を加えると本品を析出する。吸濾、水洗、乾燥後稀アルコールから再結晶。得量 0.55 g. Fp 84~85°, 無色針晶。C₁₁H₇O₃N₃Cl 計算値 N 11.18, 実験値 N 11.84.

(2-Nitrophenyl)-[3'-nitro-5'-chloropyridyl-(2')]-äther (IX) *o*-ニトロフェノールのカリウム塩 1 g をアルコール 10 cc に溶解し、これに (VI) 1 g を加え、(VIII) と同様に処理する。アルコールから再結晶。得量 0.52 g. Fp 141~142°, 無色粒晶。C₁₁H₆O₅N₃Cl 計算値 N 14.21, 実験値 N 14.53.

(4-Nitrophenyl)-[3'-nitro-5'-chloropyridyl-(2')]-äther (X) *p*-ニトロフェノールのカリウム塩 1.3 g をアルコール 10 cc に溶解し、これに (VI) 1.3 g を加え、(VIII) と同様に処理する。アルコールから再結晶。得量 0.6 g. Fp 105~106°, 無色粒晶。C₁₁H₆O₅N₃Cl 計算値 N 14.21, 実験値 N 14.81.

(4-Chlorophenyl)-[3'-nitro-5'-chloropyridyl-(2')]-äther (XI) 苛性カリ 0.3 g をアルコール 10 cc に溶解し、これに *p*-クロロフェノール 0.74 g を加えてフェノラートを形成せしめ、(VI) 1 g を混じて沸騰水浴上に 2 時間加温する。アルコールを留去し、残渣に水を加えると油状物質を析出する。これをエーテルで抽出、抽出物の得量 0.6 g. これは油状にて分量少く、精製困難なるため粗製のまま下記の還元原料に用いた。

(2,5-Dichlorophenyl)-[3'-nitro-5'-chloropyridyl-(2')]-äther (XII) 苛性カリ 0.28 g を少量のアルコールに溶解し、これに 2,5-ジクロロフェノール 0.84 g を加え、加温してフェノラートを形成せしめたる後アルコールを真空蒸発する。このフェノラートに (VI) 0.9 g を混じ、油浴 (120~130°) 内に 2 時間加熱する。冷却後混合物に稀ナトリウム滴液を加えて可溶分を溶出し、不溶分をエーテル抽出する。この抽出物をアルコールから再結晶する。得量 0.5 g. Fp 120~121°, 無色粒晶。C₁₁H₅O₃N₂Cl₃ 計算値 N 8.76, 実験値 N 8.29.

Phenyl-[3-amino-5-chloropyridyl-(2)]-äther (XIII) (VIII) 0.45 g を 37%塩酸 10 cc に溶解し、これに塩化第一錫結晶 1.7 g を加え、沸騰水浴上に 2 時間加温する。次いで塩酸を真空蒸発し、残渣に濃ナトリウム滴液を加えて強アルカリ性となし、エーテルと共に振る。エーテル抽出物を稀メタノールから再結晶。得量 0.2 g. Fp 131~132°, 淡黄色粒晶。C₁₁H₉ON₂Cl 計算値 N 12.70, 実験値 N 12.99.

(4-Aminophenyl)-[3'-amino-5'-chloropyridyl-(2')]-äther (XIV) (X) 0.5 g を 37%塩酸 10 cc に溶解し、これに塩化第一錫結晶 3.2 g を加え、(XIII) と同様に処理する。ベンゾール及び石油エーテルの混液から再結晶。得量 0.09 g. Fp 204°, 無色針晶。C₁₁H₁₀ON₃Cl 計算値 N 17.84, 実験値 N 17.06.

(4-Chlorophenyl)-[3'-amino-5'-chloropyridyl-(2')]-äther (XV) (XI) 0.4 g をアルコール 10 cc に溶解し、これに 37%塩酸 10 cc 及び塩化第一錫結晶 1.3 g を混じ、沸騰水浴上に 2 時間加温する。アルコール及び塩酸を真空蒸発した後 (XIII) と同様に処理する。稀アルコールから再結晶。得量 0.23 g. Fp 142~144°, 無色針晶。C₁₁H₈ON₂Cl₂ 計算値 N 10.98, 実験値 N 11.11.

(2,5-Dichlorophenyl)-[3'-amino-5'-chloropyridyl-(2')]-äther (XVI) (XII) 0.3 g をアルコール 10 cc に温時溶解し、これに 37%塩酸 10 cc 及び塩化第一錫結晶 0.9 g を混じ、(XV) と同様に処理する。石油エーテルから再結晶。得量 0.15 g. Fp 128~131°, 淡黄色粒晶。C₁₁H₇ON₂Cl₃ 計算値 N 9.67, 実験値 N 10.24.

京都大学医学部薬学科

Summary

1) Nitration of 2-amino-5-chloropyridine at 55° with sulfuric and nitric acids (1 mol. HNO₃) gives 2-amino-3-nitro-5-chloropyridine, while the application of 2 moles or more of nitric acid at 55~60° gives 2-hydroxy-3-nitro-5-chloropyridine.

2) Treatment of 2-amino-3-nitro-5-chloropyridine with sulfuric and nitric acids at 0° to 5° gives 2-nitramino-3-nitro-5-chloropyridine which is affected by sulfuric acid at 60~65° to revert to 2-amino-3-nitro-5-chloropyridine. Further application of sulfuric and nitric acids to 2-nitramino-3-nitro-5-chloropyridine at 55~60° changes it to 2-hydroxy-3-nitro-5-chloropyridine which gives a 2,5-dichloro-3-nitropyridine by chlorination with a mixture of phosphoryl chloride and phosphorus pentachloride.

3) Application of sodium methoxide to 2,5-dichloro-3-nitropyridine gives 2-methoxy-3-nitro-5-chloropyridine, and of potassium phenoxides yields phenyl pyridyl ethers containing a nitro group. Reduction of the ethers gives corresponding amino compounds.

(Received December 19, 1951)