326. 高橋西蔵, 柴崎寿一郎: 含窒素環化合物の合成 (第 76 報*)

フェニルピリジルエーテル類について その 5**

Torizo Takahashi and Juichiro Shibasaki: Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. LXXVI. Phenyl Pyridyl Ethers. (5).

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

ジフェニルエーテル類に対してはニトロ化を始め諸種の反応が試みられ, それらに関しては多くの発表がある. 然しフェニルピリジルエーテル類についてはこの種の文献は殆んど見当たらない. そこで著者等は Phenyl-pyridyl(2)-äther のニトロ化及び 4-Nitrophenyl-[5'-nitropyridyl(2')]-äther の部分的還元を行い, 新知見を得たので茲に報告する.

Phenyl-pyridyl(2)-äther のニトロ化 Phenyl-pyridyl(2)-äther (I) は 2-ブロムピリジン¹⁾ 及びフェノールを無水炭酸カリウムと共に熱する Renshaw 等²⁾ の方法を用いて合成した. (I) のニトロ化に当り, 著者等は先ず文献によりジフェニルエーテル及び 2-オキシピリジンのニトロ化に於ける反応条件及びそれらの結果を調べた.

ジフェニルエーテルのニトロ化に関しては最初 Mailhe 等³⁾ が報告し, 続いて Lange 等⁴⁾, Suter⁵⁾ 及び Lock⁶⁾ 等の発表がある. これらの報告の内容はかなり複雑で生成物の種類及びそれらの得量等の点で一致していないが, 総括すると氷酢酸或いは無水酢酸を溶媒として硝酸を用い, 45~100° でニトロ化すると, モノニトロ体としては 2-及び 4-ニトロジフェニルエーテルの 2 種, ジニトロ体としては 4,4'-ジニトロジフェニルエーテルを捕捉している. なお硫酸で硝化するとタールの生成量を増すという.

次に 2-オキシピリジンのニトロ化については最初 Tschitschibabin 等⁷⁾ が報告している. 即ち発煙硫酸溶液中で 40° 以下で硝酸によるニトロ化では主に 2-オキシ-3-ニトロピリジンを生じ, 同時に 2-オキシ-5-ニトロピリジン及び 2-オキシ-3,5-ジニトロピリジンを副生する. その後 Binz 等⁸⁾ は上述と殆んど同様にしてニトロ化を行つて略々同結果を得ている. 但し 2-オキシ-5-ニトロピリジンの痕跡しか得ていない.

先ず著者等は Table I の実験番号 1 で示した条件で (I) のニトロ化を行つたところ原料を 90% 回収した. また実験番号 2 では 2,4-Dinitrophenyl-pyridyl(2')-äther (II) を生じ, 実験番号 3 及び 4 では更に多量に (II) を生ずる. 但し実験番号 4 では (I) 1 mol に対し硝酸 2 mol を用いた. 尚 (II) の構造は次のようにして定めた.

Turner⁹⁾ はニトロジフェニルエーテル類をピペリジンと反応させてニトロフェニルピペリジン類とフェノール類に分解し, また Murrey 及び Turner¹⁰⁾ はニトロフェノキシヒノリン類を同様にしてニトロフェニルピペリジン類とオキシヒノリン類に分解している. 著者等はこれらの分解を (II) に応用して苛性アルカリに不溶の Fp. 92° の結晶を得た. そしてこれは 2,4-ジニトロクロルベンゾールとピペリジンから合成した 2,4-ジニトロフェニルピペリジン¹¹⁾ と同一物である. 他に 2-オキシピリジンをその昇汞塩¹²⁾ として確認した. 以上の事実から (II) は 2,4-Dinitrophenyl-pyridyl(2')-äther であることが確実である.

* 第 75 報: 本誌 72, 1112(1952).

** フェニルピリジルエーテル類について その 4: 本誌 72, 434 (1952).

*** Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) Gilman: "Organic Syntheses" 26, 16 (1946).

2) Renshaw, Conn: J. Am. Chem. Soc. 59, 297 (1937).

3) Mailhe, Murat: Compt. rend. 154, 715 (1912).

4) Lange, Reed: J. Am. Chem. Soc. 48, 1069 (1926).

5) Suter: J. Am. Chem. Soc. 51, 2581 (1929).

6) Lock: Monatsh. 55, 167 (1930).

7) Tschitschibabin, Schapiro: J. Russ. phys-chem. Ges. 53, 233(1921); Chem. Zentr. 1923, III, 1025.

8) Binz, Maier-Bode: Angew. Chem. 49, 486 (1936).

9) Turner: J. Chem. Soc. 1927, 1168.

10) Murrey, Turner: J. Chem. Soc. 1934, 856.

11) Lellman, Geller: Ber. 21, 2281 (1888).

12) Pechmann, Baltzer: Ber. 24, 3144 (1891).

次に Table I の実験番号5の条件で(I)をニトロ化すると Fp 79~81° を示す 4-Nitrophenyl-pyridyl(2')-äther (III) が得られる。(III)の構造決定に対し、2-ブロムピリジンに *p*-, *o*-, *m*-ニトロフェノールの各アルカリ塩を縮合して(III), 2-Nitrophenyl-pyridyl(2')-äther (IV) 及び 3-Nitrophenyl-pyridyl(2')-äther (V) を合成した。そして(I)のニトロ化で生ずる Fp 79~81° の物質と合成によつて得た(III)とは混融の結果同一物であることが判つた。更に(III)にピペリジンを作用させて分解を行い、4-ニトロフェニルピペリジン¹¹⁾を単離し得た。

上述の如く(I)のニトロ化に対する挙動はジフェニルエーテルまたは2-オキシピリジンの場合と多少違つてゐる。そしてモノニトロ体(II)及びジニトロ体(III)を生ずることは(I)の橋状酸素の孤電子対の+M効果がベンゾール核に及び、またピリジン核に及んだとしても該核素の-M効果により償却され、その結果該核の3または5位は求電性試薬に対し活性化されないことに基因すると考える。

4-Nitrophenyl-[5'-nitropyridyl(2')]-äther (VI) の部分的還元 (VI)¹³⁾をアルコール性アンモニアに溶解し、これに硫化水素を作用させると 4-Nitrophenyl-[5'-aminopyridyl(2')]-äther (VII) を生じ、これを酢化すると 4-Nitrophenyl-[5'-acetaminopyridyl(2')]-äther (VIII) が得られる。そしてジアゾ化による脱アミノ反応を行えば(VII)から4-ニトロ体(III)を生ずるのでモノアミノ化合物(VII)のアミノ基はピリジン核に存在することが明かである。尙 2-クロル-5-ニトロピリジン¹⁴⁾に *p*-アミノフェノールのアルカリ塩を縮合して 4-Aminophenyl-[5'-nitropyridyl(2')]-äther (IX) を作り、これを酢化して 4-Acetaminophenyl-[5'-nitropyridyl(2')]-äther (X) を得た。また(X)は2-クロル-5-ニトロピリジンに *p*-アセアミノフェノールのアルカリ塩を縮合しても得られる。

次に(VII)をバラジウム炭を触媒とする接触還元に附して 4-Aminophenyl-[5'-aminopyridyl(2')]-äther (XI) に変化し、これを酢化して 4-Acetaminophenyl-[5'-acetaminopyridyl(2')]-äther (XII) に到らしめた。因みに(XI)はFriedman等¹³⁾により塩酸塩として単離されたもので、それは明確な融点を示さないと報告されている。

Table I

実験 番号	原料(I) g.	溶 媒	溶 cc.	硝 酸 g. sp gr.	反応温度 C°	反応時間 hr	(II)の得量 %	(III)の得量 %	(I)回収量 %
1	2	氷酢	8	6 1.45	90~95	2	—	—	90
2	0.5	硫酸 5 + 発煙硫酸 2		0.28 1.45	80~90	2	13	—	—
3	0.5	硫酸	6	0.32 1.38	45~50	2	26	—	—
4	0.5	硫酸	6	0.64 1.38	50~60	2	72	—	—
5	0.5	硫酸	6	0.32 1.38	30~35	2	—	81	—

本研究は文部省科学研究費を用いて実施したものである。茲に謹謝する。また本研究に助力された浜田喜樹君に深謝する。

実 験 の 部

2,4-Dinitrophenyl-pyridyl(2')-äther (II) Phenyl-pyridyl(2')-äther (I) 0.5 g を 66° Bé 硫酸 6cc に溶解し、50~60° に保ち、攪拌しながら、これに sp gr 1.38 硝酸 0.64 g を滴下する。引き続き同温度で

13) Friedman, Braitberg, Tolstoochov, Tisza: J. Am. Chem. Soc. **69**, 1204 (1947).

14) Caldwell, Kornfeld: J. Am. Chem. Soc. **64**, 1697 (1942).

2時間攪拌してニトロ化を完了する。冷却後混合物を氷水中に注ぎ、10% ナトロソ鹼液で中和すると本品の粗製品を沈澱する。吸沬、水洗、乾燥後稀アルコールから再結晶。粗得量 0.55 g. Fp 74~76° の無色針晶。C₁₁H₇O₃N₃ 計算値 C 50.75, H 2.69, N 16.15, 実験値 C 50.57, H 2.48, N 15.67. このニトロ化は Table I の実験番号 4 に当る。

(II) とピペリジンとの反応 (II) 0.12 g にピペリジン 0.12 g を加えると直ちに発熱して反応液は赤色となる。これを水浴 (100°) 上に 15 分間加熱し、冷後エーテル抽出を行う。この場合のエーテル溶液を 10% ナトロソ鹼液 2 cc と振り、エーテル層を分け、無水芒硝で脱水後エーテルを留去する。次いで残渣をアルコールから再結晶し Fp 92° の黄色鱗片晶 0.04 g を得。これは 2,4-ジニトロクロルベンゾールから作った 2,4-ジエニトロフェニルピペリジンと混融の結果同一物である。エーテル層から分けた上述の水層に濃ナトロソ鹼液を加えると 2-オキシピペリジンのナトリウム塩が沈澱する。これを沬別し (0.04 g), 稀酢酸を加えて酸性となし、水浴上に蒸発乾固する。この際の残渣をクロロホルムで抽出すると 2-オキシピペリジンの粗製品 (Fp 101~104°) の少量が得られる。このものの昇汞塩を熱湯から再結晶し Fp 191~192°, 文献¹²⁾ の記載と一致する。

4-Nitrophenyl-pyridyl(2')-äther (III) i) (I) 0.5 g を 66° Bé 硫酸 6 cc に溶解し、30~35° で攪拌しながら, sp gr 1.38 硫酸 0.32 g を加える。同温度で更に 2 時間攪拌, 次いで冷却後混合物を氷水中に注ぎ、10% ナトロソ鹼液で中和すると本品が沈澱する。吸沬、水洗、乾燥後稀アルコールから再結晶。粗得量 0.51 g. Fp 79~81° の無色針晶。これは本項 ii) の製品と混融しても融点降下せず。このニトロ化は Table I の実験番号 5 に当る。

ii) 2-ブロムピリジン 3 g, *p*-ニトロフェノール 5.3 g, 無水炭酸カリウム 2.7 g 及び銅粉 0.1 g の混合物を油浴 (190~210°) 内で 3 時間加熱する。冷却後黒褐色の混合物に 10% ナトロソ鹼液を加え、加熱して未反応の *p*-ニトロフェノールを溶解し、不溶物質を吸沬、水洗、乾燥後活性炭未処理を行いつつアルコールから再結晶する。この場合最初析出する黄色結晶を更に再結晶を繰り返すと Fp 143~144.5° の黄色針晶に変化する。得量 0.4 g。これは既知法¹³⁾ によつて合成した 4,4'-ジニトロジフェニルエーテルと混融しても融点の変化がない。この針晶を除いたアルコール溶液を更に濃縮して得た結晶を稀アルコールから再結晶を反覆して Fp 79~81° の無色針晶を得。得量 1.45 g. C₁₁H₈O₃N₂ 計算値 C 61.11, H 3.70, N 12.96, 実験値 C 61.04, H 4.00, N 13.39.

(III) とピペリジンとの反応 (III) 0.1 g にピペリジン 0.4 g を加え、封管 (170~180°) 内において 3 時間加熱する。冷却後赤色の反応液に稀酢酸を加えると沈澱を生ずる。粗得量 0.08 g. アルコールから再結晶。Fp 103~105° の黄色鱗片晶, 4-ニトロフェニルピペリジン¹¹⁾ のそれと一致する。

2-Nitrophenyl-pyridyl(2')-äther (IV) 2-ブロムピリジン 1 g, *o*-ニトロフェノール 1.8 g, 無水炭酸カリウム 0.9 g 及び銅粉 0.1 g の混合物を (III) と同様に処理して得られる物質を稀アルコールから再結晶を繰り返して Fp 59~61° の無色プリズム晶 0.2 g を得。C₁₁H₈O₃N₂ 計算値 N 12.96, 実験値 N 12.38.

3-Nitrophenyl-pyridyl(2')-äther (V) 2-ブロムピリジン 0.8 g, *m*-ニトロフェノールのカリウム塩 0.9 g 及び銅粉 0.1 g の混合物を (III) と同様に処理する。メタノールから再結晶。得量 0.4 g. Fp 100~101° の黄色プリズム晶。C₁₁H₈O₃N₂ 計算値 N 12.96, 実験値 N 13.29.

4-Nitrophenyl-[5'-aminopyridyl(2')]-äther (VII) 4-Nitrophenyl-[5'-nitropyridyl(2')]-äther (VI) 2.5 g をアルコール 40 cc に溶解し、これに 25% アンモニア水 5 cc を加え、45~50° に保ちながら、硫化水素を吹き込む。反応液が漸次赤色に変化すると共に一部溶解しないで懸垂していた (VI) の結晶は溶解し去る。ここで硫化水素の導入を中止し、暫時室温に放置後アルコールを減圧で留去する。黄赤色の残渣に 10% 塩酸を注加して不溶分 (硫黄) を沬し去り、沬液にアンモニア水を加えてアルカリ性とする。この場合析出する物質を吸沬、水洗、乾燥後活性炭未処理を施しながら、ベンゾールから再結晶する。粗得量 0.9 g. Fp 114~116° の黄色プリズム晶。C₁₁H₈O₃N₃ 計算値 N 18.18, 実験値 N 17.95.

(VII) の脱アミノ反応 (VII) 0.2 g を無水アルコール 5 cc に溶解し、これに濃硫酸 1 cc を加え、水浴上に還流させながら、亜硝酸ナトリウム粉末 0.07 g を混じり、更に 3 時間還流する。冷却後アルコールを留去し、残渣にアンモニア水を加えてアルカリ性となし、この場合の不溶分をエーテルで抽出する。抽出物の粗得量 0.03 g. 活性炭未処理を行いながら、稀アルコールから再結晶。Fp 78~80° の無色針晶。これは (III) と混融の結果同一物なることを知る。

4-Nitrophenyl-[5'-acetaminopyridyl(2')]-äther (VIII) (VII) 0.1 g に無水酢酸 0.5 cc を加え、水浴 (100°) 上に 1 時間加熱する。冷却後混合物に水を加えて温めると本品を沈澱する。粗得量 0.1 g. 酢酸エチルから再結晶。無色の針晶。この結晶を 80° で 10 時間真空で乾燥後融点を測定すると 138~139.5° で熔融する。C₁₂H₁₁O₄N₃ 計算値 N 15.38, 実験値 N 15.67.

4-Aminophenyl-[5'-nitropyridyl(2')]-äther (IX) 苛性カリ 0.3 g 及び *p*-アミノフェノール 0.6 g をアルコール 10 cc に溶解してフェノラートを形成させ、これに 2-クロル-5-ニトロピリジン 0.75 g を混じり、水浴 (100°) 上に 2 時間加熱する。冷却後アルコールを留去し、残渣に稀ナトロソ鹼液を加えてアルカリ性とな

し、この際析出する沈澱を採る。粗得量 0.95 g. アルコールから再結晶。Fp 156~157° の赤色プリズム晶。C₁₁H₉O₃N₃ 計算値 N 18.18, 実験値 N 18.21.

4-Acetaminophenyl-[5'-nitropyridyl(2')]-äther (X) i) (IX) 0.2 g に無水酢酸 1 cc を混じ、(VIII) と同様に処理する。粗得量 0.2 g. 稀アルコールから再結晶。Fp 179~180° を示す無色の針晶。C₁₃H₁₁O₄N₃ 計算値 N 15.38, 実験値 N 15.71.

ii) 苛性カリ 0.16 g 及び *p*-アセタミノフェノール 0.5 g をアルコール 10 cc に溶解し、これに 2-クロロ-5-ニトロピリジン 0.5 g を混じ、水浴 (100°) 上に 2 時間加温する。冷却後アルコールを留去し、残渣に稀ナトリウム溶液を加えてアルカリ性となし、析出する沈澱を採る。粗得量 0.5 g. 稀アルコールから再結晶。Fp 179~180° の無色針晶。これは本項 i) の製品と混融しても融点降下せず。

4-Aminophenyl-[5'-aminopyridyl(2')]-äther (XI) (VI) 1.7 g をメタノール 50 cc に溶解し、これにパラジウム炭 (パラジウム約 5% を含む) 0.5 g を添加して接触還元を行う。4.5 時間に吸収された水素約 900 cc (計算値 875 cc). 還元終了後触媒を濾し別け、メタノールを留去し、残渣をエーテルから再結晶する。粗得量 1.2 g. Fp 127~129° の無色板晶。C₁₁H₁₁ON₃ 計算値 N 20.90, 実験値 N 20.56.

4-Acetaminophenyl-[5'-acetaminopyridyl(2')]-äther (XII) (XI) 0.2 g に無水酢酸 1 cc を混じ、(VIII) と同様にして酢化を行う。粗得量 0.15 g. 酢酸エチルから再結晶。Fp 185~187° の無色微細針晶。C₁₅H₁₅O₃N₃ 計算値 N 14.74, 実験値 N 14.90.

京都大学医学部薬学科

Summary

1) Nitration of phenyl pyridyl-(2) ether with sulfuric and nitric acids gives 2,4-dinitrophenyl compound when the reaction is carried out at above 50°, and a 4-nitrophenyl compound when reacted at 30~35°. Application of piperidine to these nitrophenyl pyridyl-(2') ethers results in decomposition to form nitrophenylpiperidines.

2) By the condensation of alkali salts of *o*-, *m*- and *p*-nitrophenol to 2-bromopyridine, 2-, 3- and 4-nitrophenyl pyridyl-(2') ethers were respectively obtained.

3) Application of hydrogen sulfide to 4-nitrophenyl 5'-nitropyridyl-(2') ether in alcoholic ammonia solution results in its reduction to 4-nitrophenyl 5'-aminopyridyl-(2') ether. The latter, by diazotization and deamination, changes to 4-nitrophenyl pyridyl-(2') ether. Catalytic reduction of 4-nitrophenyl 5'-nitropyridyl-(2') ether with palladium-carbon yields 4,5'-diamino derivative.

4) 4-Amino(acetamino)phenyl 5'-nitropyridyl-(2') ethers were prepared by the condensation of 2-chloro-5-nitropyridine and alkali salt of *p*-amino- or *p*-acetaminophenol.

(Received June 2, 1952)