36. 濱名政和：Pyridin 系アミノキシドの一新脱オキシ反応 (第6報)

三臭化磷による Pyridin 系アミノキシドの脱オキシ反応

Masatomo Hamana: A New Desoxidation Reaction of Aromatic Tertiary Amine Oxides. VI. Desoxidation of Aromatic Tertiary Amine Oxides by Phosphorus Tribromide

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu)

前報迄で一応 PCl_3 による Pyridin 系アミノキシドの脱オキシ反応に対する吟味が終つたので PCl_3 を PBr_3 にかえ脱オキシ反応の進行状態と副反応の生起状態を吟味し、次の如き結果を得た。 PCl_3 との比較のため主として酢酸エチル相の反応を吟味した。

Pyridin-N-oxyl 及び Chinolin-N-oxyl と PBr_3 との反応 氷冷下酢酸エチル溶液に PBr_3 を加えると PCl_3 の場合と同様に何れも発熱して反応が生起する。水浴上で1時間加温すると二層となり、また少量の析出物を生ずる。Pyridin-N-oxyl では脱オキシ体の収量は PCl_3 の場合と同じであるが、Chinolin-N-oxyl ではやや収量の減少がみられる。

Table I. Pyridin-N-oxyl 及び Chinolin-N-oxyl と PBr_3 との反応

原料	実験 番号	溶媒	PBr_3 (mol)	成績体	%	PCl_3 による同条件 下に於ける収量
1	AcOEt	2		84	84
2	"	"		76	90

4-Nitropyridin-N-oxyl 及び 4-Nitrochinolin-N-oxyl と PBr_3 との反応 1) 4-Nitropyridin-N-oxyl の反応：4-Nitropyridin-N-oxyl と PCl_3 との反応は第3報 (III-1) 式に示した経路で進行するが、副反応 (B) の生起率は小さく条件を調整すれば PCl_3 によつて収量よく 4-Nitropyridin を得る事が出来る¹⁾。 PBr_3 でも同様の経路が考え得るわけであるが、 PCl_3 による反応に大きな難点がないため主反応 (A) に於ける相異を検討するにとめた。即ち PBr_3 の酢酸エチル溶液中に N-オキシドを少量ずつ加えると次第に発熱し $50\sim 60^\circ$ まで上昇する (約 10 分)。これを更に 0.5 時間そのまま振盪した後 5 分間 $75\sim 80^\circ$ の水浴上で加温すると 4-Nitropyridin 65% と原料 10% を得る (実験 3)。同一条件下 PCl_3 によつては 75% の 4-Nitropyridin と 10% の 4-Chloropyridin が生成し、原料は回収されない。即ち PBr_3 では脱オキシ反応及びハロゲン化反応共に PCl_3 より劣る事が判る。

2) 4-Nitrochinolin-N-oxyl の反応：第4報²⁾ で述べた様に PCl_3 と 4-Nitrochinolin-N-oxyl との反応では PCl_3 と N-オキシド基との反応性よりも 4- NO_2 基との反応性の方が大きく、反応は (IV-1) 式²⁾ に示した様に (A)、(B) 二方向に進行し、特に酢酸エチルを反応溶媒とした場合には (A) 反応は殆んど認められず (B) 反応のみが進行し 4-Chlorchinolin-N-oxyl, 4-Chlorchinolin, 2,4-Dichlorchinolin, 4-Chlorcarbostyryl を生成する。

中山³⁾ は 4-Nitrochinolin-N-oxyl に 15° 以下で PBr_3 を作用させると殆んど定量的に 4-Nitrochinolin を生成する事、水浴上で加温すると 46% の 4-Nitrochinolin と 14.4% の 4-Bromchinolin を生成する事を明らかにした。この結果によれば PBr_3 の反応では (IV-1) 式の (B) 反応は生起しない事となり PCl_3 との反応と非常に異なる事になるので、この点やや詳細に吟味し Table II の如き結果を得た。

1) 第3報：本誌 75, 125 (1955)。 2) 第4報：本誌 75, 131 (1955)。 3) 中山：本誌 71, 1088 (1951)。

Table II. 4-Nitrochinolin-N-oxyd と PBr₃ との反応

実験 番号	溶 媒	PBr ₃ (mol)	反 応	成 績 体 %

4	CHCl ₃	2.5	氷冷下合し室温に放置後水浴上 1 hr 加温	51	26
5	"	"	水浴上 1 hr 加温	24	51
6	AcOEt	1.2	15° 以下で 30 min	95.5	2.7
7	"	2.8	水浴上 1 hr 加温	22	71

まずクロロホルム溶液の反応であるが、中山の処方に準じ低温で 2.5 mol の PBr₃ を充分作用させた後水浴上で 1 時間加温し、その成績体を精査した所、4-Nitrochinolin 51% と 4-Bromchinolin 26% を得たのみで、4-Bromchinolin-N-oxyd, 2,4-Dibromchinolin 又は 4-Bromcarbostyryl の生成は認め得なかつた。直ちに加温する場合も同様で、ただ 4-Nitrochinolin と 4-Bromchinolin の生成比がほぼ逆となり前者を 24%, 後者を 51% 得た。酢酸エチル相の反応でもほぼ同様で、低温時には 4-Nitrochinolin 95.5%, 4-Bromchinolin 2.7%, 加温時には前者を 22%, 後者を 71% 得る。ただ何れの場合にも加温時には Br を含む物質少量が 4-Nitrochinolin に混入してくるが、量少くまた 4-Nitrochinolin との分離が困難なため構造は決定し得なかつた。

以上より PBr₃ と 4-Nitrochinolin-N-oxyd との反応では PBr₃ と 4-NO₂ 基の反応性よりも N-オキシド基との反応性の方が遙かに大きく、4-Bromchinolin-N-oxyd またはこれを経る成績体は全然証明出来ず、本反応は低温、高温何れの場合にも PCl₃ の反応とは全然異なり専ら下記方向にのみ進行する事が明らかになった。

中山によればクロロホルム中 PBr₃ 1.35 mol を用い、15° 以下で反応させると 4-Br 体は得られない。また著者の実験 (6) でも 1.2 mol の PBr₃ を用い酢酸エチル中 15° 以下で反応させた場合には 4-Bromchinolin の収量は僅か 2.7% にすぎない。従つて 4-Nitrochinolin の NO₂ 基は主反応によつて生成すると考えられる POBr₃ によつては低温時 Br 置換を受け難い事が判る。而して温度を上げた場合には当然 POBr₃ によつて Br 置換されるわけであるが、この場合ブロム化力の弱い PBr₃ も反応にあずかり得るか否かを検討した。即ち 4-Nitrochinolin を酢酸エチル中 2 mol の PBr₃ と水浴上で 1 時間加温すると烈しく N₂O₅ を放出して 83.5% の 4-Bromchinolin が得られる (実験 8)。原料回収は 8% で、反応温度を上げれば 4-Nitrochinolin の 4-NO₂ 基は PBr₃ によつて Br 置換を受ける事が明らかとなつた。4-Nitropyridin が同様の条件下 PCl₃ とも反応しない点を考えると Pyridin 核と Chinolin 核の 4 位の NO₂ 基の活性の相異は極めて大きいといわねばならない。

活性水素を有する 4-置換 N-Oxyd と PBr₃ との反応 1) 4-Oxypyridin-N-oxyd 及び 4-Oxychinolin-N-oxyd と PBr₃ との反応: PCl₃ との比較のため酢酸エチル相でのみ反応させた。何れの場合も成績体の収量は減少し、且つ PCl₃ の場合と同様に 4-Oxychinolin-N-oxyd では副産物として 4-Bromchinolin を Pikrat として少量捕捉した。実験結果は Table III の如くである。

Table III. 4-Oxypyridin-N-oxyd 及び 4-Oxychinolin-N-oxyd と PBr₃ との反応

原 料	実験 番号	溶 媒	PBr ₃ (mol)	反 応	成 績 体 %	PCl ₃ による同条件 下に於ける収量
9	AcOEt	5	PBr ₃ -AcOEt 中に振盪下 N-オキシドを少量加え、ついで 2 hr 加温	· H ₂ O 20	40

10 " 3.8 水浴上 1 hr 加温

2) 4-Aminopyridin-N-oxyd 及び 4-Aminochinolin-N-oxyd と PBr₃ との反応： 酢酸エチル中 2 時間加温反応させた所，両者共極めて脱オキシ化され難く，脱オキシ体の収量は非常に悪い，この点 PCl₃ との反応と比較しても，また 4-Oxy 体との比較からも極めて著しい。

Table IV. 4-Aminopyridin-N-oxyd 及び 4-Aminochinolin-N-oxyd と PBr₃ との反応

原 料	実験 番号	溶 媒	PBr ₃ (mol)	反 応	成 績 体	%	PCl ₃ による同条件 下 に於ける収量 %
	11	AcOEt	3	水浴上 2 hr 加温		極めて 少量	" 38
					原 料	95	" 40
	12	"	"	"		2	" 22
					原 料	50	" 64

実 験 の 部

Pyridin-N-oxyd と PBr₃ との反応 (1)： Pyridin-N-oxyd 1 g を酢酸エチル 10 cc に溶かし，氷冷下 PBr₃ 2 cc を加えると烈しく発熱し白濁，白色析出物を生ず。水浴上で 1 時間加温後反応液を氷水处理，酢酸エチル層を除き水層を苛性ソーダアルカリ性としてエーテル抽出，抽出分を蒸留すると Kp 110~114° で Pyridin 0.7 g が留出。Pikrat (Fp 163~164°) として混融確認。

Chinolin-N-oxyd と PBr₃ との反応 (2)： Chinolin-N-oxyd (Dihydrat) 1 g を酢酸エチルと加温，Azeotropisch に脱水後，改めて酢酸エチル 7 cc に溶し氷冷下 PBr₃ 3 g—3 cc AcOEt を滴下すると烈しく発熱，ついで赤褐色油状物を生ず。水浴上で 1 時間加温後氷水处理し苛性ソーダアルカリ性として酢酸エチルで Chinolin を抽出。Kp₅ 105~110° (浴温)，0.54 g，Pikrat (Fp 198~200°) として混融確認。

4-Nitropyridin-N-oxyd と PBr₃ との反応 (3)： 4-Nitropyridin-N-oxyd 0.5 g を細粉とし PBr₃ 1.1 cc—10 cc AcOEt に振盪下少量宛加えてゆくと次第に発熱し 50~60° まで温度が上昇。約 10 分で加え終りなお 30 分振盪後 5 分 75~80° の水浴上に加温。冷後 50 cc の氷水にあげソーダアルカリ性として酢酸エチル抽出し，抽出分を石油エーテルで温浸し，可溶分を石油エーテルから再結晶すると Fp 48~49°，針状の 4-Nitropyridin 0.29 g を得。石油エーテルに不溶な残渣をアセトンで温浸すると原料 (Fp 157~158°) を 0.05 g 回収。

4-Nitrochinolin-N-oxyd と PBr₃ との反応 クロロホルム溶液の反応 i) (4)： 4-Nitrochinolin-N-oxyd 2 g をクロロホルム 40 cc に溶かし水浴上で約半量に濃縮し，氷冷下 PBr₃ 7.15 g—5 cc CHCl₃ を加えた後室温で振盪すると液温 15° から混濁，微黄褐色析出物を生ず。ついで水浴上で 1 時間沸騰させる (N₂O₃ 発生)，反応混合物を氷水处理後クロロホルム抽出しクロロホルム溶液をソーダアルカリ性の Na₂SO₃ 水溶液，ついで 5% NaOH と振盪し，後者は酸性の水層に合す。クロロホルム溶液より黄橙色結晶を得。石油エーテルから再結晶すると Fp 85~87° の黄色針晶 0.93 g となる。Kp₂ 115~125° (浴温)。4-Nitrochinolin と混融同一物である。なお再結晶の母液には Beilstein 反応陽性の物質が少量存在するが，再結晶及び減圧蒸留では分離し得なかつた (此の点は実験 5 及び 7 でも同様である)。次に水層をソーダアルカリ性としてクロロホルム抽出し，クロロホルム溶液を 5% NaOH と振盪するも転溶するものなし。クロロホルム可溶分として Kp₂ 105~110° (浴温) の無色油 0.57 g を得。冷時固化し Fp 31~33° を示し，黄色針状。Zp 212~213° の Pikrat を形成す。4-Bromchinolin の Pikrat と混融するに融点降下を示さない。4-Bromchinolin の蒸留残渣を精査するも 4-Bromchinolin-

N-oxyd を得ず. ii) (5): i) と同量の反応体を直ちに水浴上で 1 時間加温し, 同様に処理すると 4-Nitrochinolin 0.42 g, 4-Bromchinolin 1.12 g を得.

酢酸エチル相の反応 i) (6): N-オキシド 2 g を酢酸エチル 20 cc に懸濁させ PBr_3 3.4 g—5 cc AcOEt を氷冷下合するも殆んど発熱なし. 10—15° で烈しく 30 分振盪. 反応液を氷水処理後酸性のまま酢酸エチルで抽出し以後上と同様に処理すると 4-Nitrochinolin 1.69 g, 4-Bromchinolin 0.06 g を得. ii) (7): N-オキシド 2 g を酢酸エチル 20 cc に懸濁, PBr_3 8 g—5 cc AcOEt を加え直ちに水浴上で 1 時間加温し, 同様に処理すると 4-Nitrochinolin 0.24 g, 4-Bromchinolin 1.57 g を得.

4-Nitrochinolin と PBr_3 との反応 (8): 4-Nitrochinolin 0.5 g を酢酸エチル 10 cc に溶かし PBr_3 1.6 g—5 cc AcOEt を加え水浴上で 1 時間加温 (N_2O_3 発生). 氷水処理後ソーダアルカリ性とし, Na_2SO_3 を加え酢酸エチルで抽出し, 酢酸エチル溶液を 10% 硫酸で振盪. 酢酸エチル溶液から原料 0.04 g を回収. 黄色針晶, Fp 85—87° (石油エーテルから). 硫酸溶液をソーダアルカリ性として酢酸エチルで抽出すれば Kp₂ 107—112° (浴温) の無色 0.5 g を得. Fp 30—32° Pikrat (Zp 212—213°) として混融, 4-Bromchinolin なる事を確認.

4-Oxypyridin-N-oxyd と PBr_3 との反応 (9): N-オキシド 0.5 g を PBr_3 2.2 cc—10 cc AcOEt 中に振盪下少量宛加え (約 10 分), 水浴上で 2 時間加温すると白色針晶を析出. これを浮別, 酢酸エチルで洗滌後 H_2O に溶かしソーダアルカリ性とし減圧乾固, 残渣を無水エタノールとアセトンで抽出すると γ -Pyridon 0.1 g を得. Fp 66° (アセトンから) で, 黄色針状, Zp 235—237° の Pikrat を形成. 結晶を浮別した酢酸エチル溶液及び洗液からは認むべき物質を得ず.

4-Oxychinolin-N-oxyd と PBr_3 との反応 (10): 4-Oxychinolin-N-oxyd 0.5 g を酢酸エチル 10 cc に懸濁させ PBr_3 2 cc を加え水浴上で 1 時間加温. 冷後析出物を浮別し酢酸エチルで洗滌後, 水を加えソーダアルカリ性として BuOH で抽出すると 4-Oxychinolin 0.2 g を得. 白色針状晶, Fp 197—199° (CH_3OH -Aceton). 析出物を浮別した酢酸エチル溶液及び洗液を合し水を加え, ソーダアルカリ性で酢酸エチル及び BuOH で抽出. 酢酸エチル溶液から少量の油状物を得. Fp 207—208°, 黄色針状の Pikrat として混融, 4-Bromchinolin なる事を確認. Pikrat の収量 0.02 g. BuOH 溶液には認むべき物質なし.

4-Aminopyridin-N-oxyd と PBr_3 との反応 (11): N-オキシド 0.4 g を酢酸エチル 8 cc に懸濁せしめ, 氷冷下 PBr_3 10 cc を加え水浴上で 2 時間加温. 冷後析出物を浮取, H_2O 少量に溶かしソーダアルカリ性として減圧乾固し, 残渣を熱ベンゾールで抽出すると微量の 4-Aminopyridin を得. ベンゾール不溶分をエタノール-酢酸エチル (1:1) で抽出し 0.38 g の原料を回収. Pikrat (Zp 200—201°) として混融確認.

4-Aminochinolin-N-oxyd と PBr_3 との反応 (12): N-オキシド 0.5 g を酢酸エチル 10 cc に懸濁させ, PBr_3 2.5 g を加え水浴上で 2 時間加温し, 冷後析出物と酢酸エチル溶液とに分ける. 析出物に少量の H_2O を加え, ソーダアルカリ性とし減圧乾固し, 残渣を熱ベンゾールで抽出, 可溶分をベンゾールから再結晶すると Fp 152—154° の 4-Aminochinolin 0.04 g を得. ついでベンゾール不溶分をエタノール-アセトンで抽出し, メタノール-アセトンから再結晶すると黄色柱状, Zp 272° の原料 0.25 g を回収.

九州大学医学部薬学科

Summary

1) Phosphorus tribromide effects desoxidation of aromatic amine oxides, similar to the action of phosphorus trichloride, but its reactivity is weaker.

2) The side reaction occurs also in the similar manner but a marked difference is observed in the action of phosphorus tribromide on 4-nitroquinoline 1-oxide in which the action occurs preferentially with the 1-oxide group than the 4-nitro group and the reaction proceeds in the following sequence.

3) The yield of the desoxidation product is very poor from 4-amino-pyridine and -quinoline 1-oxides and this is a marked difference from that of their reaction with phosphorus trichloride or that of 4-hydroxy compound.

(Received September 15, 1954)