U.D.C. 547.821.412.4 : 542.958.1

217. 古川 淳 : 2,4-ルチジンのニトロ化に就いて (ピリジン誘導体の合成研究 第7報¹⁾)

Sunao Furukawa : Synthesis of Pyridine Derivatives. VII.

Nitration of 2,4-Lutidine.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki*)

The formation of 3-hydroxy-2,4-lutidine by the application of acetic anhydride to 2,4-lutidine-1-oxide²⁾ was found to have been erroneous. The product was found to be 5-hydroxy-2,4-lutidine by later syntheses of 3- and 5-hydroxy-2,4-lutidine by the nitration of 2,4-lutidine and reduction and diazotization of the 3- and 5-nitro-2,4-lutidines obtained, after each had been isolated. Diazotization of 3- and 5-amino-2,4-lutidine afforded, besides the phenolic bases, 3*H*-1,2,6-triaza-7-methylindene³⁾ from the 3-nitro compound and 3*H*-1,2,6-triaza-5-methylindene from the 5-nitro compound.

(Received May 8, 1956)

著者は前報²⁾で 2,4-ルチジン-N-オキシドに無水酢酸を反応させ 2-オキシメチル-4-メチルピリジンと、2-メチル-4-オキシメチルピリジンとの外に少量ではあるが、フェノール塩基として Fp 146° の 3-オキシ-2,4-ルチジンを得たと報告した。本物質が 3-オキシ体であることは Gibbs 試薬³⁾ に対し陽性であるので決定したのであるが、Gibbs 試薬に対する本物質の呈色反応はかなり明瞭に青緑色に呈色するも 2,3 分後には赤褐色に変色する点と、また 2,4-ルチジンの構造から推定し 5-オキシ-2,4-ルチジンの方が水酸基が 2 個のメチル基の障害をうけることが少なく、よつて 2,4-ルチジン-N-オキシドの無水酢酸による転位反応によつて 3-オキシ-2,4-ルチジンが得られるならば、当然 5-オキシ-2,4-ルチジンも得られるべきであろうと考えられるが、上記転位反応成績物からの他のフェノール性塩基の分離は成功しなかつた点、以上の二点より推定して上記 2,4-ルチジン-N-オキシドの無水酢酸による転位によつて得られるフェノール塩基が果して 3-オキシ-2,4-ルチジンであるかどうか、著者は疑問に思いこのフェノール塩基が 3-オキシ-2,4-ルチジンなのか、または 5-オキシ-2,4-ルチジンであるかを決定すべく 2,4-ルチジンより合成的に解決するため本実験を行つた。

即ち 2,4-ルチジンを Plazek⁴⁾ の方法により発煙硫酸と硝石とによりニトロ化したところ 20%位の原料を回収し約 45%位の収量にてニトロ-2,4-ルチジンを得た。本物質はその沸点 (Kp₁₅ 120~140°) から推定して 3-ニトロ化体と 5-ニトロ化体との混合物らしく思われ減圧にて分留を繰返し、Kp₁₂ 118~123° (ピクラート Fp 148°) の低沸点部分と Kp₁₂ 135~140° (ピクラート Fp 120°) の高沸点部分とに分離することが出来た。かくして一応分離し得たニトロ化体について沸点より考え、低沸点部分が 3-ニトロ-2,4-ルチジンであり、高沸点部分が 5-ニトロ-2,4-ルチジンならんと考えられる。次いでここに分離し得た 3-ニトロ化体と 5-ニトロ化体とをそれぞれ Pd-炭により接触還元すれば、対応する Fp 53° の 3-アミノ-2,4-ルチジンと Fp 68° の 5-アミノ-2,4-ルチジンとになつた。さらにここに得られたアミノ-2,4-ルチジンをそれぞれ常法通り希硫酸溶液にて重硝酸ソーダでジアゾ化し、水浴上加温して加水分解し対応する 3-オキシ-2,4-ルチジン Fp 101° と 5-オキシ-2,4-ルチジン Fp 146° とを得た。

既報の如く 2,4-ルチジン-N-オキシドの無水酢酸による転位によつて得られたフェノール塩基は Fp 146° であり、上記合成品と混融して融点降下を示さず。またそのピクラートの融点も 242° を示し、転位反応によつて得られたもののピクラートと一致した。更に著者は合成により得られたるオキシ-2,4-ルチジンに対し、Gibbs 試薬による呈色反応を吟味したところ、5-オキシ体はやはりかなり明瞭に青緑色を呈するも 2,3 分後には赤褐色に

* Showa-machi, Nagasaki.

1) 小林, 古川 : Pharm. Bull. (Japan) 1, 347(1953) を第 1 報とし, 本誌 74, 790(1954) を第 2 報, 本誌 74, 791(1954) を第 3 報, Pharm. Bull. (Japan) 3, 231(1955) を第 4 報. Ibid. 3, 232(1955) を第 5 報, ibid. 3, 413(1955) を第 6 報とする.

2) S. Furukawa : Pharm. Bull. (Japan) 3, 413(1955).

3) H. D. Gibbs : J. Biol. Chem. 72, 653(1927). 4) E. Plazek : Ber. 72, 577(1939).

変色してしまうに反し、3-オキシ体は深青色を呈し、しかも全然変色する傾向を示さなかつた。よつて著者が前報で 3-オキシ-2,4-ルチジンと報告したのは、実は 5-オキシ-2,4-ルチジンの誤りなることが明瞭となつた。またこの呈色反応の差により既述のニトロ-2,4-ルチジンで低沸点部分を 3-ニトロ-2,4-ルチジンと考え、高沸点部分を 5-ニトロ-2,4-ルチジンと考えたのは正しかつたことがわかつた。

なお 3-アミノ-2,4-ルチジンまたは 5-アミノ-2,4-ルチジンを希硫酸酸性でジアゾ化し次いで加水分解してそれぞれ対応する 3-オキシまたは 5-オキシ-2,4-ルチジンを得たる際に、これらフェノール塩基と一緒に苛性ソーダ溶液に可溶にしてアンモニアアルカリ性にてクロロホルムに転溶してくる Fp 184° の物質と Fp 169° の物質とをそれぞれ得た。これ等の物質は窒素の含量いずれも 31%以上を示し、元素分析値より推定して $C_7H_7N_3$ なる 3H-1,2,6-triaza-7-methylindene (I)⁵⁾ と 3H-1,2,6-triaza-5-methylindene (II) ならんと考えられる。即ちジアゾ化の際反応は下図の如く進行する様に思われる。

上図の如く芳香環において活性化されたメチル基が隣接せる第一級アミンとジアゾ化中に縮合して diazol 環を形成することは古くより *p*-ニトロ-*o*-トルイジンで指摘されているところであるが⁶⁾、最近では Ockenden 等⁵⁾は 3-アミノレピジンでも同様の反応が起ることを明らかにしている。

この際 diazol の閉環方向が 4 位のメチル基にむかっているであろうことは 3-アミノ-2,6-ルチジン⁴⁾ または 3-アミノヒナリジン⁷⁾ ではジアゾ化の際にかかる閉環反応が全然行われない事実よりして明らかである。なお 3H-1,2,6-triaza-5-methylindene の吸収スペクトルは Fig. 1 に示す如くであつた。

Fig. 1. U. V. Spectra of 3H-1,2,6-Triaza-5-methylindene

終りに臨み終始熱心に御指導下さつた小林五郎教授に謹謝すると共に 2,4-ルチジンを供給して下さつた八幡製鉄株式会社にも厚く感謝する。

実験の部

2,4-ルチジンのニトロ化 2,4-ルチジン 20 g を発煙硫酸 200 g に氷冷下徐々に加え、更に硝石 35 g を少量づつ加えて湿気を断ち 100° で 8 時間、さらに 120~130° で 8 時間加熱。反応後氷水中にそそぎ、炭酸ソーダでアルカリ性とし、エーテルで抽出。芒硝で乾燥後溶媒を留去、残渣を減圧蒸留、2,4-ルチジン 4 g を回収後 120~140°/15 で全部留出。収量 10 g。これを 2 回減圧分留。Kp₁₂ 118~123° の部分 (収量 2.5 g)、Kp₁₂ 135~140° の部分 (収量 2.5 g) に分かつ。低沸点部分のビクラートはメタノールより黄色柱状品、Fp 146~148°。C₇H₅O₂N₂·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 40.96, H 2.90, N 18.37, 実験値 C 41.28, H 2.94, N 18.05。過塩素酸塩はメタノール・酢酸エステルより白色長柱状品、Fp 223~225°。C₇H₅O₂N₂·HClO₄ 計算値 C 33.28, H 3.59, N

5) D. W. Ockenden : J. Chem. Soc. **1953**, 1915 に記述された命名法による。

6) O. N. Witt : Ber. **23**, 3636 (1890). 7) Lawson, Perkin, Robinson : J. Chem. Soc. **1924**, 626.

11.09, 実験値 C 33.58, H 3.50, N 11.12. 高沸点部分のビクラートはメタノールより再結晶. 黄色柱状品, Fp 118~120°. $C_7H_5O_2N_3 \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 40.96, H 2.90, N 18.37, 実験値 C 41.26, H 2.83, N 18.48.

3-ニトロ-2,4-ルチジンの還元 ニトロ化体 2 g を 5% HCl 10 cc に溶かし, Pd-炭を用いて接触還元すれば水素約 900 cc を容易に吸収. 触媒汙別後減圧にて濃縮. 苛性ソーダで強アルカリ性としエーテル抽出. 芒硝にて乾燥後エーテルを留去, 残渣は結晶化する. ベンゾールより再結晶, 白色針状品. 収量 1.4 g. Fp 51~53°. $C_7H_{10}N_2$ 計算値 C 68.85, H 8.25, N 22.94, 実験値 C 68.56, H 7.98, N 23.02. ビクラート: メタノールより再結晶. 黄色針状品, Fp 231~233°. $C_7H_{10}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 44.46, H 3.73, 実験値 C 44.24, H 3.61.

5-ニトロ-2,4-ルチジンの還元 上記の場合と同様に行う. 収量 1.4 g. 塩基はベンゾール・石油エーテルより白色針状品, Fp 66~68°. $C_7H_{10}N_2$ 計算値 C 68.85, H 8.25, N 22.94, 実験値 C 68.64, H 8.32, N 22.89. ビクラート: メタノールより再結晶, 黄色針状品, Fp 180~182°. $C_7H_{10}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 44.46, H 3.73, 実験値 C 44.45, H 3.96.

3-アミノ-2,4-ルチジンのジアゾ化 1 g の塩基を 10% H_2SO_4 15 cc に溶かし 0~5° で 0.6 g の亜硝酸ソーダの水 5 cc 溶液にて常法通りジアゾ化. 15 分放置後沸騰水浴中につければ盛んに窒素ガスを発生. 15 分加熱後ジアゾ反応陰性なるをたしかめた後冷却し, 炭酸カリにて強アルカリ性としてクロロホルム抽出. クロロホルム溶液を 10% NaOH 溶液 5 cc づつにて 3 回抽出し, 得られた NaOH 溶液に塩化アンモンを飽和せしめ再びクロロホルム抽出. 芒硝で乾燥後クロロホルムを留去, 残渣は結晶化する. これをベンゾール 20 cc に溶かし, アルミナを用いてクロマトにかければ概して吸着され難い方からベンゾールより再結晶, Fp 182~184° の白色針状品を得. 収量 0.08 g. $C_7H_7N_3$ (I) 計算値 C 63.02, H 5.29, N 31.57, 実験値 C 62.95, H 5.27, N 31.16. 更に概して吸着され易い方からエーテルにて再結晶, 白色プリズム品を得. 収量 0.3 g. Fp 99~101°. C_7H_9ON 計算値 C 68.29, H 7.36, N 11.38, 実験値 C 68.49, H 7.13, N 11.49. ビクラート: メタノールより再結晶. 黄色針状品, Fp 165~167°. $C_7H_9ON \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 44.33, H 3.43, 実験値 C 44.59, H 3.35.

5-アミノ-2,4-ルチジンのジアゾ化 塩基 1 g を上記の場合と全く同じに行う. やはりアルミナを用いてベンゾール溶媒でクロマトにかけ, 概して吸着され難い方よりベンゾールから再結晶, 白色長針状品を得. 収量 0.15 g. Fp 167~169°. $C_7H_7N_3$ (II) 計算値 C 63.02, H 5.29, N 31.57, 実験値 C 62.93, H 4.99, N 31.12. 概して吸着され易い方からエーテルより再結晶. Fp 144~146° の白色針状品を得. 収量 0.25 g. C_7H_9ON 計算値 C 68.29, H 7.36, N 11.38, 実験値 C 68.42, H 7.42, N 11.56. 2,4-ルチジン-N-オキシドに無水酢酸を作らせしめ得られたフェノール塩基 Fp 146° のものと混融, 融点降下を認めず.

長崎大学薬学部