U. D. C. 547.824.07

4. 古川 淳：ピリジン誘導体の合成研究（第 8 報*） 二,三の 2-ピリジン
アルデヒド誘導体の合成に就いて その 1

Sunao Furukawa : Synthesis of Pyridine Derivatives. VIII. Preparation
of Several Derivatives of 2-Pyridinealdehyde. (1).

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki**)

A few 2-pyridinealdehydes, with nitro, methoxy, and chlorine in the 4-position of the pyridine ring were prepared from 2-picoline or 2,6-lutidine through its 1-oxides. Tests on their thiosemicarbazides in inhibiting the growth of tubercle bacilli were described.

(Received October 20, 1956)

著者はさきに 2-ピコリン-N-オキシドの無水酢酸による転位により 2-ピリジンメタノールを得、さらにそれを二酸化セレンに依る酸化によつて好収量を以つて 2-ピリジンアルデヒドを合成することが出来た¹⁾。よつて著者はこれ等 2-ピリジンアルデヒド類のチオセミカルバゾンの結核菌に対する発育阻止作用を調べる目的をもつて 2-ピコリン或いは 2,6-ルチジンより N-オキシドを経て概して簡単に合成出来る二,三の 4 位に置換基を有する 2-ピリジンアルデヒドを合成した。既に 2-ピリジンアルデヒドそれ自身のチオセミカルバゾンの結核菌発育阻止作用に就いては報告があるが、²⁾ その他の 2-ピリジンアルデヒド誘導体の文献は Mathes, Sauermilch 等の 2,4-ルチジン³⁾ または 2,6-ルチジン⁴⁾ 等の空気接触酸化による合成以外は見当たらない。依つてそのチオセミカルバゾンの結核菌に対する作用に関しては全く不明である。よつて著者は概して簡単に合成出来る二,三の誘導体を合成してみた。即ちメトキシ体、クロル体等を下図に示すが如く、4-ニトロ-2-ピコリン-N-オキシドまたは 4-ニトロ-2,6-ルチジン-N-オキシドを経て合成した。

* 第 7 報：本誌 76, 900(1956).

** Showa-machi, Nagasaki.

2) Hagenbach : Experientia 8, 184(1952).

4) Mathes, Sauermilch : Ibid. 86 584(1953).

1) 古川 : Pharm. Bull. (Japan) 3, 212(1955).

3) Mathes, Sauermilch : Ber. 88 1276(1955).

上記 N-オキシド類に無水酢酸を加えて転位反応を行う際、いずれも 3-オキシ体であるフェノール性塩基を分離することが出来たが、4-クロル-2-ピコリン-N-オキシドの場合には簡単には成功しなかつた。また 4-ニトロ-2-ピコリン-N-オキシドより 4-ニトロ-2-ピリジンメタノールへの生成は収量極めて悪くよつて対応するアルデヒドへの酸化は行わなかつた。更にこの際同時に生成するオキシピリジンメタノールが 4-オキシ-2-ピリジンメタノールなることは 4-オキシ-2-ピコリン-N-オキシドより無水酢酸によつて転位せしめ、同一物質を得ることにより証明した。

4-ニトロ-6-メチル-2-ピリジンメタノールを 4-ニトロ-2,6-ルチジン-N-オキシドより合成する際、初め無水酢酸によつて得られたアセタートを 10%塩酸で煮沸加水分解すると非常に収量の低下を招くことを認めたが、この場合生成物に 4-クロル-6-メチル-2-ピリジンメタノールが混在することが証明され、4 位のニトロ基がクロル基に変化することによつて収量の低下をもたらすことがわかつた。既に堅田⁵⁾は 4-ニトロピリジンのニトロ基のイオン反応に対する活性を報告しているが、上記の場合にも 4 位のニトロ基はかなりイオン反応に活性のようであり実際 4-ニトロ-6-メチル-2-ピリジンメタノールを 10%塩酸と煮沸すれば 4-クロル体に変化し、また封管中水と 150° に加熱すれば容易に 4-オキシ体に変化することで了解される。

以上得られたアルデヒド類に就いてチオセミカルバゾン合成して結核菌発育阻止作用を調べた所、下表の如き成績を得た。

	100 γ/cc	50 γ/cc	10 γ/cc	
(I) Thiosemicarbazone	—	—	卐	
(II) "	—	—	卐	— : 発育を全く認めないもの
(III) "	—	—	+	+: 極めて微量の発育を認めたもの
(IV) "	—	+	卐	卐: 中等度の発育を認めたもの
(V) "	—	卐	卐	卐: 強度の菌苔を認めたもの

(結核菌は H 37 Rv 株を用いた)

上記の表よりみてかなり顕著な結核菌発育阻止作用のあることが判つたので、現在さらに研究続行中である。

終りに臨み御指導を賜つた小林五郎教授に謹謝すると共に、原料のタール塩基を供給して下さつた八幡製鉄株式会社並びに細菌試験を施行して下さつた長崎大学医学部細菌学教室の林 薫博士に深謝する。なお費用の一部は文部省科学研究費をもつて充てた。ここに感謝する。

5) 堅田 : 本誌 67, 59, 61(1947).

実 験 の 部

1) 4-メトキシ-2-ピリジンメタノール 4-メトキシ-2-ピコリン-N-オキシド 5 g, 無水酢酸 15 cc の混合物を沸騰水浴中一時間加熱後減圧にて過剰の無水酢酸を留去, 残渣を減圧蒸留, Kp_3 120~130° の留分 4.5 g を得. この留分を 10% HCl 25 cc にとかし水浴上 1 時間加熱後減圧濃縮, 冷後 NaOH アルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出, $CHCl_3$ 抽出液は芒硝にて乾燥後溶媒を留去すれば油状物質を残す. これを減圧蒸留して Kp_3 125~130° の部分をとれば冷後結晶化する. ベンゼンより再結晶, 白色針状晶, Fp 73~74°. 収量 2 g. $C_7H_9O_2N$ 計算値 C 60.40, H 6.48, N 10.07, 実験値 C 60.56, H 6.26, N 9.65.

なお $CHCl_3$ 抽出後の NaOH 溶液は塩化アンモンにてアンモニアアルカリ性とし, $CHCl_3$ で抽出すればフェノール性塩基として 0.2 g の結晶を得, この物質は Gibbs 試薬に対し陰性である所から恐らく 4-メトキシ-5-オキシ-2-ピコリンと思われる. メタノールより再結晶, 白色針晶, Fp 186~189°. $C_7H_9O_2N$ 計算値 C 60.40, H 6.48, N 10.07, 実験値 C 60.31, H 6.35, N 9.85.

2) 4-メトキシ-2-ピリジンアルデヒド (I) 1) で得た 4-メトキシ-2-ピリジンメタノール 1.6 g をジオキサン 20 cc にとかし攪拌下に SeO_2 0.8 g を加えて 80~85° に 4 時間保つ. 冷後析出する金属セレンを濾別, 濾液より減圧にてジオキサンを留去後残渣を更に減圧蒸留すれば Kp_{25} 125~130° でアルデヒド臭のする留分 1.2 g を得. ピクラート: メタノールより再結晶, 黄色針晶を得. Fp 115~117°. $C_7H_7O_2N \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 42.61, H 2.75, N 15.30, 実験値 C 42.61, H 2.85, N 15.12. オキシム: 水より再結晶, 白色針晶. Fp 186~187°. $C_7H_9O_2N_2$ 計算値 C 55.24, H 5.30, N 18.41, 実験値 C 55.40, H 5.19, N 18.76. セミカルバゾン: エタノール・水より再結晶, 白色針状晶, Fp 199~200°. $C_8H_{10}O_2N_4$ 計算値 C 49.47, H 5.19, N 28.86, 実験値 C 49.18, H 5.32, N 28.45. チオセミカルバゾン: エタノールより再結晶, 白色針状晶, Fp 223~225°. $C_8H_{10}ON_4S$ 計算値 C 45.69, H 4.79, N 26.65, 実験値 C 45.66, H 4.44, N 26.33.

3) 4-クロル-2-ピリジンメタノール 4-クロル-2-ピコリン-N-オキシド 5 g を 1) の如く処理するもこの際はフェノール塩基の分離に成功せず. Kp_3 105~110° の物質 2 g を得. ピクラート: メタノールより再結晶して黄色柱状晶, Fp 138~140°. $C_7H_6ONCl \cdot C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 40.59, H 2.96, N 14.57, 実験値 C 40.27, H 2.68, N 14.69.

4) 4-クロル-2-ピリジンアルデヒド (II) 上記 3) に得た 4-クロル-2-ピリジンメタノール 1.5 g をジオキサン 20 cc にとかし SeO_2 0.7 g で 2) に記述の如く行ふ. Kp_3 80~83° のアルデヒド 1 g を得. 冷却すれば結晶化, エーテル・石油エーテルより再結晶, 長針状晶, Fp 35~38°. C_6H_4ONCl 計算値 C 50.93, H 2.84, N 9.90, 実験値 C 50.57, H 2.51, N 9.68. オキシム: 水より再結晶して白色針状晶, Fp 155~157°. $C_6H_5ON_2Cl$ 計算値 C 46.04, H 3.22, N 17.90, 実験値 C 46.34, H 3.52, N 17.74. セミカルバゾン: エタノールより再結晶, 白色長針状晶, Fp 225~228°. $C_7H_7ON_4Cl$ 計算値 C 42.33, H 3.55, 実験値 C 42.56, H 3.42. チオセミカルバゾン: メタノールより再結晶して白色柱状晶, Fp 183~185°. $C_7H_7N_4ClS$ 計算値 C 39.18, H 3.28, 実験値 C 39.45, H 3.02.

5) 4-メトキシ-6-メチル-2-ピリジンメタノール 4-メトキシ-2,6-ルチジン-N-オキシド 5 g を無水酢酸 15 cc にとかし 1) に記述の如く処理, Kp_4 123~127° の白色結晶 2.3 g を得. ベンゼンより再結晶, Fp 71~73°. $C_8H_{11}O_2N$ 計算値 C 62.71, H 7.24, N 9.14, 実験値 C 62.58, H 7.02, N 9.23. フェノール塩基として 0.15 g の結晶を得. アセトンより再結晶, Fp 168~170° の白色ブリズム晶. $C_8H_{11}O_2N$ (3-オキシ-4-メトキシ-2,6-ルチジン) 計算値 C 62.71, H 7.24, N 9.14, 実験値 C 62.39, H 6.84, N 9.31.

6) 4-メトキシ-6-メチル-2-ピリジンアルデヒド (III) 5) に得た 4-メトキシ-6-メチル-2-ピリジンメタノール 1.5 g を SeO_2 0.7 g で 2) に記述の如く酸化, Kp_{10} 115~120° のアルデヒド 0.8 g を得. 冷後結晶化しエーテル・石油エーテルより Fp 57~60° の白色針状晶を得. $C_8H_9O_2N$ 計算値 C 63.57, H 6.00, N 9.26, 実験値 C 63.19, H 5.72, N 8.95. オキシム: エタノールより再結晶, 白色柱状晶, Fp 213~215°. $C_8H_{10}O_2N_2$ 計算値 C 57.84, H 6.06, N 16.86, 実験値 C 57.67, H 5.87, N 17.09. セミカルバゾン: エタノールより白色鱗片状晶, Fp 187~189°. $C_9H_{12}O_2N_4$ 計算値 C 51.91, H 5.80, N 26.91, 実験値 C 51.68, H 5.62, N 26.75. チオセミカルバゾン: エタノールより微針状晶, Fp 217~220°. $C_9H_{12}ON_4S$ 計算値 C 48.20, H 5.39, 実験値 C 47.92, H 5.48.

7) 4-クロル-6-メチル-2-ピリジンメタノール 4-クロル-2,6-ルチジン-N-オキシド 5 g を無水酢酸 15 cc にとかし 1) の如く処理, Kp_3 110~115° の留分 2.4 g を得. 冷却すれば結晶化し, ベンゼン・石油エーテルより白色針晶, Fp 81~83° を得. C_7H_8ONCl 計算値 C 53.33, H 5.07, N 8.88, 実験値 C 53.63, H 5.30, N 8.64. またフェノール塩基として 0.3 g の結晶を得. ベンゼンより再結晶, 白色柱状晶, Fp 135~137°. C_7H_8ONCl (3-オキシ-4-クロル-2,6-ルチジン) 計算値 C 53.33, H 5.07, N 8.88, 実験値 C 53.73, H 4.86, N 8.96.

8) 4-クロル-6-メチル-2-ピリジンアルデヒド (IV) 7) で得た塩基の 1.5 g を二酸化セレン 0.7 g で 2) に記述の如く酸化, Kp_{10} 109~111° の留分 0.8 g を得. 冷却すれば結晶化, エーテル・石油エーテルより白色針晶, Fp 52~54° を得. C_7H_8ONCl 計算値 C 54.06, H 3.88, N 9.00, 実験値 C 54.31, H 4.14, N 8.86. オキシム: 希エタノールより白色針晶. Fp 192~194°. $C_7H_7ON_2Cl$ 計算値 C 49.31, H 4.13, N 16.43, 実験値 C 49.54, H 4.32, N 16.18. セミカルバゾン: エタノールより白色微針状晶, Zp 236~238°. $C_8H_9ON_4Cl$ 計算値

C 45.19, H 4.26, 実験値 C 45.31, H 4.01. チオセミカルバゾン: メタノールより白色鱗片状晶. Fp 190° で黒化し 280~283° で完全に分解溶融. $C_8H_9N_3SCl$ 計算値 C 42.03, H 3.96, 実験値 C 42.34, H 3.68.

9) 4-ニトロ-2-ピコリン-N-オキシドに対する無水酢酸の反応 4-ニトロ-2-ピコリン-N-オキシド 5 g に無水酢酸 20 cc を混じ 110~120° で 3 時間反応, 減圧にて過剰の無水酢酸を留去後残渣を更に減圧蒸留. Kp_3 120~140° の留分 1.7 g を得. これを 10% HCl 10 cc と 70~80° にて 1 時間加温後減圧濃縮, K_2CO_3 でアルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出, $CHCl_3$ 残渣は結晶化するが収量 0.08 g. ベンゼン・アセトンより微黄柱状晶, Fp 81~83°. $C_6H_6O_3N_2$ 計算値 C 46.76, H 3.92, N 18.18, 実験値 C 46.45, H 3.76, N 17.98. $CHCl_3$ 抽出後のアルカリ性液は蒸発乾固後, 無水酢酸 5 cc で処理, 無水酢酸可溶部分を減圧蒸留すれば Kp_3 125~128° の留分 0.8 g を得. これを 10% HCl で再び加水分解後蒸発乾固すれば塩酸塩が結晶化, メタノール・アセトンより白色針晶, Fp 150~152°. $C_6H_7O_2N \cdot HCl$ 計算値 C 44.60, H 4.99, N 8.67, 実験値 C 44.99, H 5.17, N 8.44. この塩酸塩をアンモニアアルカリ性とし蒸発乾固後, 無水エタノールにて抽出後濃縮すれば遊離塩基が結晶化する. 本物質はメタノール, エタノール, 水に可溶なるもエーテル, ベンゼン, クロロホルムに殆んど不溶, エタノールから再結晶して Fp 207~209°. $C_6H_7O_2N$ (4-オキシ-2-ビリジンメタノール) 計算値 C 57.60, H 5.63, N 11.20, 実験値 C 57.47, H 5.53, N 10.91. 本物質は 4-オキシ-2-ピコリン-N-オキシドより無水酢酸を作用せしめて得た 4-オキシ-2-ビリジンメタノールと混融, 融点降下を認めず.

10) 4-ニトロ-2,6-ルチジン-N-オキシドに対する無水酢酸の反応 4-ニトロ-2,6-ルチジン-N-オキシド 5 g に無水酢酸 20 cc を混じ 110~120° で 3 時間加熱, 以後 9) に記述の如く処理して Kp_3 130~150° の留分 3.5 g を得. 10% HCl と 70~80° で 1 時間加温加水分解, 減圧濃縮し K_2CO_3 にてアルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出, $CHCl_3$ 残渣は結晶化, 収量 1 g. ベンゼンより再結晶, 白色柱状晶, Fp 117~119°. $C_7H_5O_3N_2$ 計算値 C 50.01, H 4.79, N 16.66, 実験値 C 50.32, H 4.46, N 16.45. $CHCl_3$ 抽出後のアルカリ性液は 9) と同様に処理. 塩酸塩: メタノール・酢エスより白色針晶, Fp 226~228°. $C_7H_9O_2N \cdot HCl$ 計算値 C 47.86, H 5.74, N 7.98, 実験値 C 47.54, H 6.04, N 8.01. 塩基: メタノール・アセトンより白色針状晶, Fp 189~191°. $C_7H_9O_2N$ (4-オキシ-6-メチル-2-ビリジンメタノール) 計算値 C 60.44, H 6.52, N 10.07, 実験値 C 60.78, H 6.45, N 10.36.

11) 4-ニトロ-6-メチル-2-ビリジナルデヒド (V) 10) に得た塩基 1.5 g を SeO_2 0.5 g で 2) に記述の如く酸化, Kp_3 75~78° の留分 0.5 g を得. オキシム: メタノールより淡黄微針状晶, Fp 190~192°. $C_7H_7O_3N_3$ 計算値 C 46.42, H 3.89, N 23.21, 実験値 C 46.18, H 3.62, N 23.42. セミカルバゾン: メタノールより淡黄微針状晶, Fp 250~253°. $C_8H_9O_3N_3$ 計算値 C 43.07, H 4.06, 実験値 C 43.29, H 4.13. チオセミカルバゾン: メタノールより黄色格子状晶, Fp 216~218°. $C_8H_9O_2N_3S$ 計算値 C 40.16, H 3.79, 実験値 C 40.18, H 4.02.

長崎大学薬学部