UDC 547.824.07 : 542.958.5

240. 富沢 宏：1-Alkyl-2-pyridone 誘導体の研究 (第1報*) 1-Phenethyl-4(or 5)-amino-2-pyridone の Sandmeyer 反応

Hiroshi Tomisawa : Studies on 1-Alkyl-2-pyridone Derivatives. I.
Sandmeyer Reaction of 1-Phenethyl-4(or 5)-amino-2-pyridone.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**)

The present series of experiments was carried out because of the interest in the behavior of 1-alkylaminopyridone to the Sandmeyer reaction and because 1-alkyl-2-pyridones with reliable substituted position were required. The starting material, 1-phenethyl-4(or 5)-amino-2-pyridone (VII) was prepared by the method similar to that adopted by Sugawara and others^{1,2)} by oxidation of the quaternary salt of pyridine-carboxylic acid ester with potassium ferricyanide, followed by the Curtius reaction, through the route of (I) to (VI).

The diazonium salt of 5-amino-2-pyridone (VIIa) is comparatively stable in conc. mineral acids and afforded the chloro derivative (VIIIa) in 53% yield, bromo compound (VIIIb) in 52% yield, iodo compound (VIIIc) in 45% yield, nitro compound (VIId) in 44% yield, and cyano compound (VIIf) in 30% yield, but the hydroxyl derivative was not obtained.

The diazonium salt of 4-amino-2-pyridone (VIIb) is unstable and undergoes decomposition prior to reaction with copper(I) salt. Consequently, only the chloro compound (VIIIf) was obtained in 26% yield but not bromine, iodine, cyano, or nitro derivative. Diazotization of (VIIb) in a large quantity of 60% sulfuric acid afforded a substance in 80% yield which corresponded to the hydroxyl compound³⁾ (VIII g).

(Received February 27, 1959)

ピリドン化合物はハロゲン化、ニトロ化等の置換反応が可能である点からも芳香性を有すると思われるが、いまだアミノピリドンの Sandmeyer 反応に対する報文はない。1-アルキル-2-ピリドンの4位および5位のアミノ基のジアゾ化に対する興味と、1-アルキル-2-ピリドンの双極子能率を測定するために位置の明確な置換基を有するピリドンが種々必要であつたので1-アルキル-アミノピリドン類の Sandmeyer 反応を試みた。

原料となる1-アルキル-4(or 5)-アミノ-2-ピリドンは菅沢およびその協力者によつて、ピリジンカルボン酸の四級塩を酸化してピリドンカルボン酸を単一に得¹⁾、これに Curtius 反応を行なつてアミノピリドンの得られること²⁾が報告されているので、これに準じて Chart 1 の如く合成した。

Chart 1.

(I) A : R=CO₂CH₃, R'=H
B : R=H, R'=CO₂CH₃

(II) A : R=CO₂CH₃, R'=H
B : R=H, R'=CO₂CH₃

(III) A : R=CO₂H, R'=H
B : R=H, R'=CO₂H

(IV) A : R=CO₂Et, R'=H
B : R=H, R'=CO₂Et

(V) A : R=CONHNH₂, R'=H
B : R=H, R'=CONHNH₂

(VI) A : R=NHCO₂C₇H₇, R'=H
B : R=H, R'=NHCO₂C₇H₇

(VII) A : R=NH₂·HCl, R'=H
B : R=H, R'=NH₂·HCl

* 日本薬学会関東支部例会で発表 (1959 年 2 月 14 日).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 菅沢, 桜井, 岡山 : 本誌 **62**, 77(1942); 菅沢, 鈴木 : 本誌 **71**, 1159(1951).

2) 菅沢, 赤星, 戸田, 富沢 : 本誌 **72**, 192(1952).

(IIB) の赤血塩酸化によつては、酸化の方向が 2 位でも 6 位でも同一物質となる。(IIA) の赤血塩酸化によつてはその方向により異なる物質となる可能性があるが、菅沢およびその協力者によつて別途合成により (IIIa) は 1-phenethyl-5-carboxy-2-pyridone であることが証明されている。また Chart 1 の反応は各工程とも収率が良く、各化合物が結晶化するので 1-phenethyl-aminopyridone 類の合成法として有利である。

(VII a~g)

- a : X=Cl, Y=H b : X=Br, Y=H c : X=I, Y=H
 d : X=NO₂, Y=H e : X=CN, Y=H f : X=H, Y=Cl
 g : X=H, Y=OH

1-phenethyl-5-amino-2-pyridone 塩酸塩 (VIIa) を濃鉱酸に懸濁し、亜硝酸ソーダの濃厚水溶液を冷時、振盪しつつ徐々に加えるとジアゾニウム塩が生成する。この 5-ジアゾニウム塩は希薄な鉱酸溶液では比較的不安定であるように思われるが、濃鉱酸溶液中では比較的安定で、第一銅塩溶液と反応させることにより、一般に収率は良くないが、Sandmeyer 反応を起し、種々の置換体を与える。すなわち Cl 体 (VIIa) は 53%, Br 体 (VIIb) は 52%, I 体 (VIIc) は 45%, NO₂ 体 (VIId) は 44%, CN 体 (VIIe) は 30% で得られる。しかし濃硫酸中でジアゾニウム塩が安定であるためか 1-phenethyl-5-hydroxy-2-pyridone の合成は樹脂様物を得たのみで成功しなかつた。

1-phenethyl-4-amino-2-pyridone 塩酸塩を濃鉱酸および亜硝酸ソーダで冷時処理するとジアゾニウム塩が生成するが、この 4-ジアゾニウム塩は不安定で第一銅塩溶液に加える以前に分解してしまうようである。したがって Cl 体 (VIIf) は 26% で得られたが、濃臭化水素酸中で反応させたものはすでに Br 体とは異なり、NO₂ 体、CN 体は得られなかつた。ただ大量の濃硫酸中ジアゾ化すると、すぐジアゾニウム塩は分解し、mp 202~204° の化合物が得られる。このものは元素分析値が OH 体 (VIIg) として一致する。この型の化合物は den Hertog³⁾ の報告があり、含水エタノール中の UV スペクトルおよびジアゾメタンとの反応成績体より 4-hydroxy-2-pyridone とこれより少量の 2-hydroxy-4-pyridone の平衡状態であると称しているが、本研究においてはそれ以上の検討はしなかつた。

本研究にあたり終始御懇篤な御指導御鞭撻を賜つた恩師菅沢重彦先生に衷心より感謝する。また実験に熱心に協力された平岡哲夫、川村邦夫の両氏ならびに元素分析を施行された東大薬学部中央分析室、田辺製薬東京研究所分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

1-Phenethyl-4-methoxycarbonylpyridinium bromide (IIB) phenethyl bromide 56.9 g, (IB) 44 g を 30 cc のベンゼンに溶解し沸騰水浴中 4 時間加熱。黄褐色の油が析出。この油をベンゼンでガラス棒で刺激して結晶化させる。ベンゼンはまた水浴中加熱しこの操作をくり返して (IIB) 81 g を得。収率 82%。Me₂CO・ヘキサンより再結。無色小柱状晶, mp 102~103°。C₁₅H₁₆O₂NBr 計算値 N 4.35, 実験値 N 3.9。

1-Phenethyl-4-carboxy-2-pyridone (IIIB) (IIB) 23.7 g に水 100 cc を加え氷冷攪拌下赤血塩 122 g および水 360 cc の溶液を滴加。これに KOH 35 g および水 35 cc の溶液を徐々に滴加。一夜室温放置後浴温 50° で 2.5 時間攪拌して反応を終る。液を濾過、AcOH で酸性とし、沈殿する (IIIB) を吸引濾取。水洗、乾燥。12.3 g, 収率 69%。EtOH で再結。mp 260° 以上の板状晶。C₁₄H₁₃O₃N 計算値 N 5.8, 実験値 N 5.6。

1-phenethyl-5-ethoxycarbonyl-2-pyridone (IVA) 菅沢、桜井、岡山¹⁾ により報告されたカルボン酸 (IIIa) 35.5 g に無水 EtOH 300 cc を加え水浴中加熱溶解し還流しつつ乾燥 HCl を通じ飽和せしめる。3 時間還流の後減圧下に溶媒を留去し生ずる (IVA) の HCl 塩を常法処理して (IVA) を得。37.7 g, 収率 95.4%。ヘキサンで再結。無色板状晶, mp 55~56°。C₁₆H₁₇O₃N 計算値 C 70.8, H 6.0, N 5.16, 実験値 C 70.9, H 6.1, N 5.28。

1-Phenethyl-4-ethoxycarbonyl-2-pyridone (IVB) (IIIB) 12.3 g, 無水 EtOH 200 cc より上記 (IVA) と同様処理して得。12.5 g, 収率 92%。Me₂CO で再結。無色板状晶, mp 102~104°。C₁₆H₁₇O₃N 計算値 C 70.83, H 6.32, N 5.16, 実験値 C 70.84, H 6.2, N 4.91。

1-Phenethyl-5-hydrazinocarbonyl-2-pyridone (VA) (IVA) 13.3 g, NH₂NH₂・H₂O 2 mol, EtOH 22 cc を水浴中 4 時間加熱。後減圧で溶媒を留去して得。32.5 g, 収率 95%。(VA) HCl 塩：水より再結。無色小針状晶, mp 252°(decomp)。C₁₄H₁₅O₂N₃・HCl・H₂O 計算値 C 54.0, H 5.7, N 13.5, 実験値 C 53.8, H 5.3, N 13.3。

3) H. J. den Hertog, D. J. Buurmann : Rec. trav. chim. 75, 257(1956)。

1-Phenethyl-4-hydrazinocarbonyl-2-pyridone (VB) (IVB) 12.5 g, $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 5 g, EtOH 20 cc より上記 (VA) 同様処理. 10.6 g を得. 収率 90%. EtOH で再結. 無色プリズム状晶, mp 191~193°(decomp). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_3$ 計算値 C 65.35, H 5.88, N 16.33, 実験値 C 65.25, H 5.83, N 16.03.

1-Phenethyl-5-benzoyloxycarbamido-2-pyridone (VIA) (VA) の細粉 10 g に 5% HCl 300 cc を加え氷冷振盪下 NaNO_2 3 g の濃厚水溶液を少量ずつ加う. 過剰の HNO_2 を尿素で分解し, 大量のベンゼンを加え, 10% Na_2CO_3 で中和しながらアチドを抽出, ベンゼン溶液を飽和 NaCl 水で洗い, CaCl_2 ついで K_2CO_3 で乾燥後ベンジルアルコール 3 g を加え 3 時間加熱還流. 溶媒を留去しウレタン 8.2 g を得. 収率 73%. EtOH・ヘキサンで再結. 無色小針状晶, mp 134°. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ 計算値 C 72.39, H 5.79, N 8.05, 実験値 C 72.4, H 5.3, N 8.12.

1-Phenethyl-4-benzoyloxycarbamido-2-pyridone (VIB) (VB) 2 g を 10% HCl 4.6 cc および水 30 cc に溶解し, NaNO_2 0.533 g, ベンジルアルコール 0.6 g より (VIA) と同様処理しウレタン 2.3 g を得. 収率 85%. Me_2CO で再結. 無色針状晶, mp 144~145°. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ 計算値 C 72.39, H 5.79, N 8.05, 実験値 C 72.31, H 5.91, N 7.76.

1-Phenethyl-5-amino-2-pyridone hydrochloride (VIIA) (VIA) 6.5 g を AcOH 100 cc に溶解, 20% HCl 50 cc を加え油浴中 4 時間還流. 反応後水蒸気蒸留に付して AcOH その他を留去. 残液を脱色炭処理し, 減圧乾固して 4.2 g の目的物を得. 収率 86%. EtOH・ヘキサンで再結. 無色針晶, mp 203~205°(decomp). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 57.9, H 5.66, N 10.4, 実験値 C 58.3, H 5.56, N 10.9.

1-Phenethyl-4-amino-2-pyridone hydrochloride (VIIB) (VIB) 1.6 g, AcOH 20 cc, conc HCl 10 cc で (VIIA) と同様処理し 0.7 g を得. 収率 61%. MeOH で再結. 無色プリズム状晶, mp 166~169°(decomp). $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 62.1, H 5.97, N 11.15, 実験値 C 62.35, H 5.87, N 10.90.

1-Phenethyl-5-chloro-2-pyridone (VIIIfa) (VIIA) 1 g を conc HCl 10 cc に懸濁し氷冷振盪下 NaNO_2 0.3 g の濃厚水溶液を加う. 過剰の HNO_2 を尿素で分解した後 Cu_2Cl_2 1.1 g と conc HCl 20 cc の冷溶液に加う. N_2 を発生して反応. 一夜室温放置後 Na_2CO_3 で中和, CHCl_3 で抽出. 水洗乾燥後減圧蒸留 bp_{0.1} 160~180° (浴温) で 0.45 g を得. 収率 53%. イソプロピルエーテルから再結. 無色小針状晶, mp 122~123°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONCl}$ 計算値 C 67.2, H 5.16, N 6.0, 実験値 C 66.8, H 4.71, N 6.18.

1-Phenethyl-5-bromo-2-pyridone (VIIIfb) (VIIA) 1.3 g, conc HBr 25 cc, NaNO_2 0.37 g, Cu_2Br_2 および conc HBr 20 cc を用い上記 Cl 体と同様処理し bp_{0.02} 190~230° (浴温) で 0.75 g を得. 収率 52%. イソプロピルエーテルから再結. 無色プリズム状晶, mp 114~115°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONBr}$ 計算値 C 56.2, H 4.3, N 5.0, 実験値 C 56.4, H 4.25, N 4.7.

1-Phenethyl-5-iodo-2-pyridone (VIIIfc) (VIIA) 0.3 g の細粉を conc H_2SO_4 10 cc および水 10 cc の混液に懸濁せしめ, 氷冷振盪下 NaNO_2 0.1 g の濃厚水溶液を徐々に加える. 過剰の HNO_2 を尿素で分解し, KI 0.18 g の細粉を加う. 一夜室温放置後 Na_2CO_3 で中和 CHCl_3 で抽出. 常法処理後ベンゼンに溶解, Al_2O_3 層を通過精製して 0.16 g を得. 収率 45%. イソプロピルエーテルから再結. mp 119~121°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONI}$ 計算値 C 48.0, H 3.7, N 4.3, 実験値 C 48.3, H 3.76, N 3.9.

1-Phenethyl-5-nitro-2-pyridone (VIIId) (VIIA) の細粉 0.3 g を HNO_3 (d 1.4) および水 7 cc の混液に懸濁し氷冷振盪下 NaNO_2 1 g の濃厚水溶液を加う. 一方菅沢等の報文⁴⁾にしたがい結晶 CuSO_4 5 g, Na_2SO_4 5 g, NaNO_2 6 g より触媒を製しこれに上記混液を加う. 一夜放置後ベンゼンで抽出. Al_2O_3 層を通して精製し 0.12 g を得. 収率 44%. Me_2CO ・ヘキサンで再結. 無色プリズム状晶, mp 155~158°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ 計算値 C 63.92, H 4.95, N 11.47, 実験値 C 63.97, H 5.02, N 11.72.

1-Phenethyl-5-cyano-2-pyridone (VIIIf) (VIIA) 2 g を 10% HCl 20 cc に懸濁, NaNO_2 0.6 g の濃厚水溶液を氷冷振盪下に加え, 後 Na_2CO_3 で弱塩基性とする. 一方文献⁵⁾記載の方法にしたがい結晶 CuSO_4 12.5 g より Cu_2CN_2 の溶液を製し, この中に上記液を加う. N_2 を発生して反応する. 一夜放置後 CHCl_3 で抽出, 減圧蒸留し bp_{0.02} 185~210° (浴温), 0.5 g を得. 収率 30%. Me_2CO で再結. 無色の小針状晶, mp 144~146°. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ 計算値 C 75.0, H 5.38, N 12.5, 実験値 C 74.86, H 5.49, N 12.7.

1-Phenethyl-4-chloro-2-pyridone (VIIIf) (VIB) の細粉 0.5 g を conc HCl 10 cc に懸濁し氷水で冷却振盪しつつ NaNO_2 0.14 g の濃厚水溶液を徐々に加う. しばしその後過剰の HNO_2 を尿素で分解し, これを結晶 CuSO_4 5 g より製した Cu_2Cl_2 の conc HCl 溶液中に冷時加う. 室温に一夜放置した後 Na_2CO_3 で中和し, CHCl_3 で抽出. 常法処理し bp_{0.04} 160~180° (浴温), 0.113 g を得. 収率 26%. ヘキサンから再結. 無色板状晶, mp 101~103°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONCl}$ 計算値 C 67.2, H 5.16, N 6.0, 実験値 C 66.8, H 5.27, N 6.06.

1-Phenethyl-4-hydroxy-2-pyridone (VIIIfg) (VIB) の細粉 0.3 g を conc H_2SO_4 10 cc および水 10 cc の溶液に懸濁し, 氷冷振盪しつつ NaNO_2 0.1 g の濃厚水溶液を徐々に加う. 液は淡黄色澄明となる. 過剰の HNO_2 を尿素で分解し, 室温で一晩放置. Na_2CO_3 で中和し CHCl_3 で抽出. 水洗, 乾燥後 CHCl_3 を留去すると固体 0.21 g を得. 収率 80%. ハロゲンを含まず, 水に難溶, 10% NaOH に易溶. MeOH で再結. 無色小針状晶, mp 202~204°. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 72.54, H 6.09, N 6.51, 実験値 C 72.49, H 6.03, N 6.47.

東京大学薬学部

4) 菅沢, 杉本, 岩尾, 中村: 本誌 71, 225(1951).

5) 邦訳 Org. Syntheses 合冊 I. 176.