UDC 547.821.3.07

谷 英郎：N-アルコキシピリジニウム誘導体の反応(第4報^{*1})

Hideo Tani: The Reaction of N-Alkoxypyridinium Derivatives. IV.

(Kowa Chemical Laboratories^{*2})

In order to examine the reaction of 3-substituted 1-methoxypyridinium salts and potassium cyanide, reaction of 1-methoxy-3-cyano-, 1,3-dimethoxy-, and 1-methoxy-3,5-dibromopyridinium methylsulfates with potassium cyanide was carried out in water or ethanol-water mixture. The respective reaction products thereby obtained were 2,3-dicyanopyridine in 27.8% yield, 2,5-dicyanopyridine in 17.6% yield, 2-cyano-3-methoxypyridine in 67.8% yield, and 2-cyano-3,5-dibromopyridine in 70% yield.

(Received May 7, 1960)

前報^{*1}において著者は1-アルコキシ-2-および4-置換ピリジニウム塩とシアン化カリウムとの反応を報告したが、本報では1-アルコキシ-3-置換ピリジニウム塩とシアン化カリウムとの反応を検討した結果について報告する。3-picoline 1-oxide については前報¹⁾ および Feely 等²⁾ により 2-cyano-3-methylpyridine, 3-methyl-4-cyanopyridine, 2-cyano-5-methylpyridine が得られている。また ethyl nicotinate 1-oxide についても前報³⁾ において ethyl 4-cyanonicotinate, ethyl 6-cyanonicotinate を得たことを報告した。今回 3-cyanopyridine 1-oxide, 3-methoxypyridine 1-oxide, 3,5-dibromopyridine 1-oxide につきそれらの4級塩とシアン化カリウムとの反応を検討した結果、3-cyanopyridine 1-oxide においては 2,5-dicyanopyridine 17.6%, 2,3-dicyanopyridine 27.8%, およびその加水分解した酸アミド体の少量を得たが 3,4-dicyanopyridine を捕捉することができなかつた。それらの確認はそれぞれ 2*N* 水酸化ナトリウムで加水分解後、ジアゾメタンでエステル化しそれぞれ methyl isocinchomerate, methyl quinolinate とし標品と混融して融点降下せず、一致確認した。また 2,3-dicyanopyridine は Linstead 等⁴⁾ により mp 130° と報告記載されているが著者が 2,3-pyridinedicarboxamide より合成した 2,3-dicyanopyridine は mp 80~82° を示し先に得た物質と混融して融点降下せず一致した。3-methoxypyridine 1-oxide においては 2-cyano-3-methoxypyridine のみ収率 67.8% で得、4-および 6-cyano 置換体は捕捉できなかつた。本品の確認は 48% 臭化水素酸で加水分解し 3-hydroxypicolinic acid とし、メタノール-塩酸でエステル化して methyl 3-hydroxypicolinate とし、これを quinolinic acid より imide を経て 3-aminopicolinic acid⁵⁾ (mp 208~210°(decomp)) とし、これをジアゾ化後分解して 3-hydroxypicolinic acid (mp 210~212°), さらにエステル化して得た methyl 3-hydroxypicolinate⁶⁾ (mp 78~79°) と混融して融点降下せず一致した。3,5-dibromopyridine 1-oxide は氷酢酸-過酸化水素法で 28% の収率で得ることができ、これをジメチル硫酸と反応させて 4 級塩とし、エタノール-水溶媒中 50° でシアン化カリウムと反応させた結果、2-cyano-3,5-dibromopyridine を 70% 収率で得た。これを 2*N* 水酸化ナトリウムで加水分解し 3,5-dibromopicolinic acid (mp 164~164.5°) を得た。本品は 2-picolinic acid に特有の呈色反応である硫酸第一鉄により赤紫色に呈色する。さらにジアゾメタンでエステル化し mp 102~104° の methyl 3,5-dibromopicolinate (文献⁷⁾ 記載, mp 96~97°) を得た。

以上 1-メトキシ-3-置換ピリジニウム塩とシアン化カリウムとの反応において、そのシアノ基の導入される位置を 3 位の置換基の性質による電子的な効果から論ずることは一般的に困難であるが、概して 2 位がこの CN-求核試薬に対し活性であると推定される。以上の結果を Table I に示す。

^{*1} 第3報：本誌 80, 1418(1960).

^{*2} Shimotakaido, Suginami-ku, Tokyo.

1) T. Okamoto, H. Tani: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 7, 925(1959).

2) W. E. Feely, E. M. Beavers: J. Am. Chem. Soc. 81, 4004(1959).

3) H. Tani: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 7, 930(1959).

4) R. P. Linstead, E. G. Noble, J. M. Wright: J. Chem. Soc. 1937, 911.

5) E. Sucharda: Ber. 58, 1727(1925).

6) T. Urbański: J. Chem. Soc. 1946, 1104.

7) R. Graf, J. Stauch: J. prakt. Chem. 148, 13(1937) (C. A. 31, 2215(1937)).

Table I. Reaction of 3-Substituted 1-Methoxypyridinium Methyl Sulfate with KCN

Compound	Reaction			Products	Yield ^{a)} (%)	m.p. (°C)	Lit. (°C)
	Solv.	Temp. (°C)	Time (min.)				
3-Methoxy-pyridine 1-oxide	EtOH·H ₂ O (8 : 2)	20	15	2-cyano-3-methoxy-pyridine	67.8	110~113	—
3-Methylpyridine 1-oxide	H ₂ O	10~15	360	2-cyano-3-methyl-pyridine	36 ^{b)}	87~90	87~88 ^{c)}
				3-methyl-4-cyano-pyridine	6 ^{b)}	51~52.5	50~52 ^{d)}
				2-cyano-5-methyl-pyridine	6 ^{b)}	73~75	72~74 ^{e)}
3,5-Dibromo-pyridine 1-oxide	EtOH·H ₂ O (7 : 3)	50	30	2-cyano-3,5-dibromo-pyridine	70	117~117.5	—
3-Cyanopyridine 1-oxide	H ₂ O	30	15	2,5-dicyanopyridine	17.6	111~112	—
				2,3-dicyanopyridine	27.8	80~82	—
Ethyl nicotinate 1-oxide	H ₂ O	20	30	ethyl 4-cyano-nicotinate	31.6 ^{e)}	53~55	—
				ethyl 6-cyano-nicotinate	19 ^{e)}	55.5~56.5	—

a) Calculated from the 1-oxide.

b) W. E. Feely, E. M. Beauers : J. Am. Chem. Soc. **81**, 4004(1959).c) Y. Suzuki : Pharm. Bull. (Tokyo) **5**, 13(1957).d) *Idem* : *Ibid.* **5**, 78(1957).e) H. Tani : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **7**, 930(1959).実 験 の 部^{*3}

1-Methoxy-3-cyanopyridinium methyl sulfate と KCN との反応 3-cyanopyridine 1-oxide^{b)} (AcOH-H₂O₂ 法, 収率 46%, mp 175~177.5°) 1.64 g, Me₂SO₄ 1.8 g より製した 4 級塩を水 11 cc に溶かし, KCN 1.6 g, 水 3 cc の溶液を 30° で滴下, 15 min 反応させる. 後 CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ 乾燥後 CHCl₃ を留去し蒸留, bp₃ 125~135° 1.22 g を得る. Al₂O₃ クロマトグラフ法により精製す.

Fraction No.	g.	m.p. (°C)	Solv.
I	0.21	100~108	Petr. benzin·CHCl ₃ (5.5 : 4.5) (b.p. 62~65°)
II	0.50	50~59	〃
III	0.26 0.01	60~78	Petr. benzin·CHCl ₃ (4 : 6) CHCl ₃
IV	0.06	—	CHCl ₃ ·MeOH (9 : 1)

Fr. II を再クロマトグラフにかける.

Fraction No.	g.	Solv.
I'	0.12	Petr. benzin·CHCl ₃ (6 : 4)
II'	0.07	〃
III'	0.18	CHCl ₃

Fr. I および Fr. I' を合し iso-Pr₂O より再結晶, mp 111~112° の針状晶, 2,5-dicyanopyridine 0.31 g を得. 収率 17.6%. C₇H₅N₃ 計算値 C 65.11, H 2.34, N 32.55, 実験値 C 65.13, H 2.56, N 32.28. 本物質 0.1 g を 2N NaOH 1 cc で加水分解し FeSO₄ により赤黄色を呈する mp 254°(decomp) 0.09 g を得. さらに CH₂N₂-Et₂O 溶液で処理してエステル化し, iso-Pr₂O·EtOH より再結晶, 針状晶, mp 160~161° を得. 本品は 2-methyl-5-ethylpyridine より合成した methyl isocinchomeronate (mp 163~164°) と混融して融点降下せず一致した. C₉H₉O₄N 計算値 C 55.38, H 4.65, 実験値 C 55.50, H 5.21.

Fr. III および Fr. III' を合し AcOEt 含有 iso-Pr₂O より再結晶, 板状晶, mp 80~82° の 2,3-dicyanopyridine 0.49 g を得. 収率 27.8%. 本品は methyl quinolinate より diamide を経て合成した 2,3-dicyanopyridine (mp 80~82°) と混融して融点降下せず. C₇H₅N₃ 計算値 C 65.11, H 2.34, N 32.55, 実験値 C 65.41,

^{*3} 融点ならびに沸点はすべて未補正.

H 2.62, N 32.03. 本品 0.16 g, 2N NaOH 1.2 cc で常法通り加水分解し, FeSO_4 により赤色に呈色する mp 189°(decomp) 0.14 g を得. さらに CH_2N_2 でエステル化し, iso- Pr_2O ・石油エーテル (bp 45~50°) より再結晶, 針状晶, mp 56~57° を得. これと別途合成した methyl quinolinate (mp 59~60°) と混融して融点降下せず. $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 55.38, H 4.65, N 7.18, 実験値 C 55.92, H 4.73, N 7.02.

Fr. IV は AcOEt より再結晶, mp 253°(decomp) を示す. 分析値, IR スペクトルよりシアノアミド体と推定されるが少量につき精査せず. $\text{C}_7\text{H}_5\text{ON}_3$ 計算値 C 57.14, H 3.43, N 28.56, 実験値 C 57.28, H 3.48, N 28.93. IR $\nu_{\text{N-H}}$ 3400 cm^{-1} (KBr); $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2245 cm^{-1} (KBr); $\nu_{\text{C=O}}$ 1707 cm^{-1} (KBr).

1-Methoxy-3-methoxypyridinium methyl sulfate と KCN との反応 3-methoxypyridine 1-oxide⁹⁾ (AcOH- H_2O_2 法, 収率 65%, mp 103~105°) 1.1 g, Me_2SO_4 1.15 g を水浴上数分加温, 後室温に一夜放置, 析出した結晶をそのまま EtOH- H_2O (8:2) 10 cc に溶かし KCN 1.2 g, 水 2 cc の溶液を 20° で滴下, 同温度に 15 min 攪拌を続け後 CHCl_3 で抽出, Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 留去, 残留物 1.4 g を得. Al_2O_3 クロマトグラフ法により精製し CHCl_3 ・石油ベンジン (bp 72~73°) (5:5) 混液流出物を iso- Pr_2O ・ Et_2O より再結晶, 針状晶, mp 110~113°, 0.74 g を得. CHCl_3 流出部よりも mp 108~111° の結晶 0.1 g を得. 先に流出した物質と混融して融点降下せず. 両者合して iso- Pr_2O ・ Et_2O より再結晶, mp 111~113°, 0.8 g を得. 収率 67.8%. $\text{C}_7\text{H}_6\text{ON}_2$ (2-cyano-3-methoxypyridine) 計算値 C 62.68, H 4.51, N 20.89, 実験値 C 62.99, H 4.33, N 20.79.

2-Cyano-3-methoxypyridine の証明 上に得た 2-cyano-3-methoxypyridine 0.4 g, 48% HBr 5 cc を 8 hr 加熱還流し後減圧で留去, 残留物を少量の水に溶かし, 10% NaOH で pH 3.0 とし冷後析出する結晶をろ取. H_2O ・MeOH より再結晶, 針状晶, mp 208~211° 0.3 g を得. 本品は FeCl_3 により赤色を呈し, FeSO_4 により橙黄色を呈す. 本品を別途合成^{3,6)} した 3-hydroxypicolinic acid (mp 210~212°) と混融して融点降下せず. ここに得た物質 0.3 g に abs MeOH 15 cc を加え乾燥 HCl ガスを通じつつ 6 hr 加熱還流, 一夜放置後減圧で MeOH 留去, 少量の水を加えソーダ灰でアルカリ性とし CHCl_3 抽出, Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 留去, Et_2O ・石油ベンジン (bp 72~73°) 混液より再結晶, 針状晶, mp 77~79° 0.2 g を得. 本品は FeCl_3 により赤色, FeSO_4 により赤橙色を呈す⁶⁾. 本品を別途合成⁶⁾ した methyl 3-hydroxypicolinate (mp 78~79°) と混融して融点降下せず. $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 54.90, H 4.61, N 9.15, 実験値 C 54.84, H 4.66, N 9.43. IR スペクトルも一致した.

1-Methoxy-3,5-dibromopyridinium methyl sulfate と KCN との反応 3,5-dibromopyridine 1-oxide¹⁰⁾ (AcOH- H_2O_2 法, 収率 28%, mp 140~142°) 1.04 g, Me_2SO_4 2.0 g を 110~120° に 3 hr 加熱反応させて得た結晶を Et_2O で洗浄し, 1.65 g の 4 級塩を得. これを EtOH- H_2O (7:3) 混液に溶かし KCN 0.65 g, 水 2 cc の溶液を 50° で滴下, 30 min 反応させ後常法通り処理し残留物を Al_2O_3 クロマトグラフ法により精製, 石油ベンジン (bp 67~72°)・ CHCl_3 (6:4) 混液流出部を iso- Pr_2O より再結晶, 針状晶, mp 117~117.5°, 0.76 g を得. 収率 70%. $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_2\text{Br}_2$ (2-cyano-3,5-dibromopyridine) 計算値 C 27.51, H 0.77, N 10.70, 実験値 C 27.33, H 1.00, N 10.84. 本品 0.3 g を 15% NaOH 1 cc, 水 1 cc で 3 hr 加熱還流, 冷後 HCl 酸性とし析出した結晶をろ取, H_2O ・EtOH 混液より再結晶, mp 164~164.5° 0.3 g を得. FeSO_4 により赤紫色に呈色す. $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_3\text{NBr}_2$ 計算値 C 25.65, H 1.08, N 4.99, 実験値 C 26.22, H 1.49, N 5.20. 上に得た酸 0.2 g を CH_2N_2 ・ Et_2O 溶液で処理してエステル化し iso- Pr_2O より再結晶, 針状晶, mp 102~104° の methyl 3,5-dibromopicolinate 0.18 g を得. $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{NBr}_2$ 計算値 C 28.51, H 1.71, N 4.75, 実験値 C 29.02, H 1.74, N 4.54. IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1728 cm^{-1} (KBr).

ついで CHCl_3 および CHCl_3 ・MeOH (9:1) 混液流出部を AcOEt より再結晶, mp 140~142° の 3,5-dibromopyridine 1-oxide 0.1 g を得. 本品を原料 3,5-dibromopyridine 1-oxide (mp 140~142°) と混融して融点降下せず.

本研究は東京大学薬学部 岡本教授の御指導によつたものでここに厚く感謝の意を表します. また終始激励を賜わつた 興和化学研究所長 勅使川原 巍氏, 実験に協力された 鈴木祥子嬢, 赤外スペクトル測定のをとられた 奈良明雄氏, 元素分析を施行された 漆畑喜子, 加賀谷玲子両嬢に厚く感謝致します. なお研究費の一部は昭和 34 年度文部省科学研究費により支弁されたものであり, ここに記して謝意を表します.

興和化学東京研究所

9) D. A. Prins: Rec. trav. chim. **76**, 58(1957) (C. A. **51**, 12088(1957)).

10) T. S. Gardner, E. Wenis, J. Lee: J. Org. Chem. **22**, 984(1957).