UDC 547.822-31.07

鈴木康之：4-シアノピリジン 1-オキシド類の合成

Yasuyuki Suzuki: Synthesis of 4-Cyanopyridine 1-Oxides.

(Kowa Chemical Laboratory of Tokyo^{*1})

Application of sodium sulfite to 4-chloropyridine 1-oxide and its methyl homologs afforded sodium 4-pyridine sulfonate 1-oxides. This salt turns into the free sulfonate by treatment with ion exchanger resin. Fusion of this salt with potassium cyanide afforded the corresponding 4-cyanopyridine 1-oxides and their yield was compared with that from N-oxygenation of 4-cyanopyridine with hydrogen peroxide and glacial acetic acid. The same reactions were carried out on quinolines.

(Received September 9, 1960)

先に 4-ピリジンスルホン酸ナトリウムをシアン化カリウムと熔融反応することにより 4-シアノピリジンを得¹⁾が、今回 4-ピリジンスルホン酸ナトリウム 1-オキシドをシアン化カリウムと加熱することにより対応する 4-シアノピリジン 1-オキシドを得た。4-シアノピリジン 1-オキシドおよび 4-シアノキノリン 1-オキシドはそれぞれ 4-アミノ体の Sandmeyer 反応^{2,3)}により、またはイソニコチン酸アミド 1-オキシドの脱水⁴⁾により得られている。なお 4-シアノピリジンに過酸化水素を作用させる場合にも得られるがこの場合には条件によりイソニコチン酸アミド 1-オキシドの生成も認められる。

本反応においては得られる 4-シアノピリジン 1-オキシド類が 4-シアノピリジンに比し融点が高く昇華し難いので、高温を要するために反応中一部分解を起こし、一般に収率の低減は免れ難いようである。ことに 4-キノリンスルホン酸ナトリウム 1-オキシドでは、脱酸素した 4-シアノキノリンが主として得られ、その生成比は約 4 : 1 である。

Dowtherm^{*2} を溶媒とし、その沸点でこの反応を行なつたところ収率の上昇が認められず、かつ反応時間の延長は逆に収率の低下をもたらすことを知つた。なお原料として使用した 4-ピリジンスルホン酸ナトリウム 1-オキシド類は 4-クロロピリジン 1-オキシド類に亜硫酸ナトリウムを水を溶媒として反応させることにより高収率で得られる。

Table I. 4-ピリジンスルホン酸 1-オキシド

R	m. p. (°C)	Yield (%)	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
H	>270 ^{a)}	88.2	34.29	2.88	8.00	33.97	2.61	8.14
2-CH ₃	263 ^{b)}	80.5	38.10	3.73	7.41	37.42	3.55	7.49
3-CH ₃	>270 ^{c)}	82.5	38.10	3.73	7.41	37.70	3.75	7.38
2,6-(CH ₃) ₂	>270 ^{d)}	66.5	41.38	4.47	6.90	41.09	4.23	6.94

a) 水より再結晶。b) 99%メタノールより再結晶。c) 90%メタノールより再結晶。いずれも白色柱状晶。

^{*1} 3-399, Shimotakaido, Suginami-ku, Tokyo. ^{*2} diphenyl と diphenyl ether の混合物である。

1) E. Ochiai, Y. Suzuki: Pharm. Bull. (Japan) **2**, 247(1954).

2) 落合, 勅使川原: 本誌 **65**, 435(1945).

3) 落合, 内藤: 本誌 **65**, 441(1945).

4) T. S. Gardner, et al.: J. Org. Chem. **22**, 984(1957).

Table II. 4-シアノピリジン 1-オキシド (II)

R	m. p. (°C)	A法 Yield (%)	B法 Yield (%)	Analysis(%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
H	223~224	44.3	70.2	60.00	3.36	23.33	60.33	3.75	23.25
2-CH ₃	138~140	25.2	60.5	62.68	4.51	20.89	62.52	4.77	20.70
3-CH ₃	198~199	36.2	61.8	62.68	4.51	20.89	62.57	4.60	20.64
2,6-(CH ₃) ₂	188~190	27.1	57.5	64.85	5.44	18.91	65.13	5.77	19.21

実 験 の 部

4-ピリジンスルホン酸 1-オキシド 4-クロロピリジン 1-オキシド 2.6 g を水 10 cc に溶かし、Na₂SO₃ 2.6 g を水 26 cc に溶かした溶液に加え 4 hr 加熱還流。約 1/3 量までに濃縮し放冷すれば結晶を析出。結晶を汙別し汙液を 1/2 量までに濃縮して第二の結晶を得。水より再結晶、白色柱状晶 3.72 g (94%) を得。mp >270°。この 4-ピリジンスルホン酸ナトリウム 1-オキシドを水に溶かし、Amberlite IR 120 の層を通し水を減圧下に留去すれば白色結晶を得。水より再結晶、白色柱状晶 3.1 g (93.9%) を得。mp >270°。

4-キノリンスルホン酸 1-オキシド 4-クロロキノリン 1-オキシド 1.8 g、Na₂SO₃ 1.3 g および水 20 cc の混合物を 4 hr 加熱還流。冷後 CHCl₃ で抽出したが移行物はない。水層に 10% HCl を加えてコンゴーレッド酸性とすると結晶析出。冷却後吸引汙取り水洗、風乾。希アルカリに溶かし希酸を加えて析出させ精製、白色針状晶 1.7 g (75.5%) を得。mp >270°。C₉H₇O₄NS (4-キノリンスルホン酸 1-オキシド) Anal. Calcd. C 48.01, H 3.13, N 6.22. Found C 48.06, H 2.72, N 6.30。

4-シアノピリジン 1-オキシド 1) 4-ピリジンスルホン酸 1-オキシドを水に溶かし、計算量の NaOH を加え水を留去して Na 塩とし、その 1 g を KCN 1.0 g と密に混じ 5 mm 減圧下金属浴中 300~330° に 1 hr 加熱。この間に白色結晶が昇華し管壁に付着する。Me₂CO より再結晶、白色柱状晶 0.27 g (44.3%) を得。

2) 4-ピリジンスルホン酸ナトリウム 1-オキシド 1.0 g および KCN 1.0 g を Dowtherm 20 cc に加えかきまぜながら 230~260° に 1 hr 加熱、内容物は黒色となる。約 100° に冷し吸引汉過し汉液を室温にまで冷却すれば結晶析出。10% HCl を加えて振とうし水層を分取、Na₂CO₃ でアルカリ性とし CHCl₃ で抽出、Na₂SO₄ 乾燥後 CHCl₃ を留去、残渣を Me₂CO より再結晶、白色柱状晶 0.22 g (36.1%) を得。

3) 4-シアノピリジン 2.1 g を AcOH 20 cc に溶かし 30% H₂O₂ 4.2 cc を加え 80~90° に 4 hr 加熱。冷後水 20 cc を加え減圧下に乾固。残渣を EtOH または Me₂CO より再結晶して白色柱状晶 1.7 g (70.2%) を得。mp 224~226°。(1) で得た 1-シアノピリジン 1-オキシドと混融して mp 223~225°。

4) 4-シアノピリジン 1.0 g を AcOH 4 cc に溶かし、30% H₂O₂ 3 cc を加え 48 hr 室温に放置後、水 10 cc を加えて減圧下に乾固し残渣を水より再結晶、白色針状晶 0.9 g (67.8%) を得。mp 286~288°(decomp)。C₆H₆O₂N₂ Anal. Calcd. C 52.17, H 4.38, N 20.28. Found C 51.92, H 4.07, N 20.10。

4-シアノキノリン 1-オキシド 1) 4-キノリンスルホン酸 1-オキシドを計算量の NaOH を含む水溶液に溶かし水を留去し Na 塩とする。この 2.5 g を KCN 2.0 g と密に混じ 5 mm 減圧下金属浴中 300~330° に 1 hr 加熱する。黄褐色をおびた結晶が昇華し管壁に付着。昇華物を CHCl₃ に溶かし活性炭処理後アルミナ (30 g) のクロマトグラフにかける。最初に流出する物質は石油エーテルより再結晶して白色針状晶 0.60 g (38.5%)、mp 100~102° で別法⁵⁾ で製した 4-シアノキノリンと混融して mp 100~102°。つぎに流出する物質は Me₂CO より再結晶して白色柱状晶 0.18 g (10.5%)、mp 188°。C₁₀H₆ON₂ Anal. Calcd. C 70.58, H 3.55, N 16.46. Found C 70.98, H 3.70, N 16.12. 別法³⁾ で製した 4-シアノキノリン 1-オキシドと混融して mp 188°。

2) 4-シアノキノリン 1.54 g を AcOH 10 cc に溶かし 30% H₂O₂ 1.8 cc を加え 80~90° に 4 hr 加熱、冷後水 10 cc を加え減圧下に乾固。残渣を Me₂CO より再結晶、白色柱状晶 1.22 g (71.8%) を得。mp 187~188°。4-シアノキノリン 1-オキシドと混融して mp 187~188°。

本研究を実施するに当り終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜った落合先生に深謝いたします。

興和化学東京研究所