UDC 547.821.4.07

鈴木康之：4-置換 Pyridine およびその同族体の合成

Yasuyuki Suzuki: Synthesis of 4-Substituted
Pyridines and their Homologs.

(Kowa Chemical Laboratory of Tokyo*)

Hydrolysis of 2-substituted 4-cyanopyridine with hydrochloric acid, hydrobromic acid, or sodium hydroxide affords the corresponding 2-substituted isonicotinic acid in 60~80% yield. Substituents tested were methyl, chloro, bromo, hydroxyl, and 2,6-dimethyl groups. Heating of these acids with ethanolic sulfuric acid or methanolic hydrochloric acid, application of thionyl chloride to form the acid chloride, and treatment with ethanol gives the ester. 4-Cyanopyridines and their N-oxides were derived to the corresponding thioisonicotinamides or their N-oxides in 65~85% yields by introduction of hydrogen sulfide in a solution or suspension of the substituted pyridines in pyridine, in the presence of triethylamine.

(Received December 20, 1960)

落合, 鈴木¹⁾は 4-chloropyridine およびその同族体より sulfonic acid を経由して 4-cyano 誘導体を比較的好収率で得たが, 今回 4-cyanopyridine およびその同族体を酸またはアルカリによる加水分解で対応する isonicotinic acid を, アルカリの存在下硫化水素の作用で thioisonicotinamide を得た.

得られたカルボン酸の融点, 収率, 分析値を Table I に示すが 2-chloro-, 2-bromoisonicotinic acid はそれぞれ 2-chloro-4-cyanopyridine をアルカリ, 48% ブロム水素酸で加水分解して得られ, 2-hydroxy 体は 2-chloro-4-cyanopyridine を先ず酢酸ナトリウムと加熱して 2-acetoxy 体とし, ついで酸と加熱することにより製した. なお 2-chloro-4-cyanopyridine は isonicotinamide 1-oxide²⁾ を PCl_5 , POCl_3 の混合物と加熱することにより得られた.

Table I. 2-Substituted Isonicotinic Acids

R	Reagent	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
2-CH ₃	NaOH	293 ^{a)}	86.0	C ₇ H ₇ O ₂ N	61.31	5.15	10.21	61.22	5.54	10.51
2,6-(CH ₃) ₂	NaOH	283~284 ^{b)}	71.7	C ₈ H ₉ O ₂ N	63.56	6.00	9.27	64.04	6.23	9.69
2-Cl	NaOH	251 ^{c)}	79.2	C ₆ H ₄ O ₂ NCI	45.71	2.54	8.89	45.76	2.70	9.30
2-Br	HBr	229 ^{d)}	62.4	C ₆ H ₄ O ₂ NBr	35.64	1.98	6.93	36.06	2.10	6.87
2-OH	HCl	<270 ^{c)}	80.2	C ₆ H ₅ O ₃ N	51.80	3.62	10.07	51.34	3.64	10.53

a) H₂O より再結晶. b) EtOH より再結晶. c) EtOH-H₂O より再結晶. d) MeOH-H₂O より再結晶.

これらの酸を硫酸-エタノール, 塩酸-メタノールと加熱または SOCl_2 を作用させて, acid chloride とし, いでエタノールを作用させる方法により対応する ester が得られる. Table II に沸点, 収率, picrate の融点および分析値を示す.

2-ethylthioisonicotinamide が優秀な抗結核作用を有することが知られているので, 著者は 4-cyanopyridine 類またはその N-oxide 類を pyridine に溶解または懸濁し, triethylamine の存在下硫化水素を導入することにより対応する thioisonicotinamide 類またはその N-oxide 類を得た. Table III に融点, 収率, 分析値を示す.

* 3-399, shimotakaido, Suginami-ku, Tokyo.

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

2) 清水, 内藤: 本誌 72, 1474(1952). 本化合物は 4-cyanopyridine に H₂O₂ を作用させることにより得られる.

Table II. 2-Substituted Ethyl(or Methyl) Isonicotinates

R	R'	b.p. (°C/mm)	Picrate, m.p.	Yield (%)	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
2-CH ₃	C ₂ H ₅	110~112/15	155~157	61.4	45.69	3.58	14.21	45.31	3.74	14.20 ^{a)}
2,6-(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	118~119/3	164	68.3	47.06	3.95	13.72	47.33	4.17	13.92 ^{a)}
2-OH	CH ₃	208~210 (m.p.)		66.0	54.90	4.61	9.15	54.63	4.47	9.21

a) picrate の分析値であり picrate は EtOH より再結晶.

Table III. Substituted Thioisonicotinamides

R	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
2-CH ₃	186~187 ^{a)}	70.0	C ₇ H ₈ N ₂ S	55.23	5.30	18.41	55.34	5.46	18.22
2-CH ₃ , N→O	188 ^{b)}	79.7	C ₇ H ₈ ON ₂ S	49.98	4.79	16.66	49.55	5.10	16.37
3-CH ₃	186.5~187 ^{a)}	64.6	C ₇ H ₈ N ₂ S	55.23	5.30	18.41	54.95	5.58	18.71
3-CH ₃ , N→O	191~193 ^{b)}	73.6	C ₇ H ₈ ON ₂ S	49.98	4.79	16.66	49.82	5.00	16.43
2,6-(CH ₃) ₂	205~207 ^{a)}	73.4	C ₈ H ₁₀ N ₂ S	57.80	6.06	16.85	58.18	5.87	16.84
2,6-(CH ₃) ₂ , N→O	215~216 ^{b)}	81.2	C ₈ H ₁₀ ON ₂ S	52.72	5.53	15.37	52.69	5.72	15.56
Quinoline ^{c)}	225	86.2	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	63.80	4.42	14.88	64.17	4.33	14.56
Quinoline, N→O ^{c)}	210	80.8	C ₁₀ H ₈ ON ₂ S	58.80	3.95	13.72	58.29	4.27	14.03

a) MeOH より再結晶. b) EtOH より再結晶. c) MeOH-Me₂CO より再結晶.

実験の部

2-Chloro-4-cyanopyridine isonicotinamide 1-oxide 2.5 g, PCl₅ 6 g および POCl₃ 8 cc の混合物を 120~130° に 1.5 hr 加熱後 POCl₃ を減圧下に留去し、残渣を水で分解し Na₂CO₃ を加えてアルカリ性とし、Et₂O で抽出し Na₂SO₄ で乾燥後 Et₂O を留去し、残渣を減圧蒸留し bp₁₅ 104~106° の無色油状物質 1.8 g (72%) を得。冷却すると結晶化し petr. ether より再結晶して白色針晶, mp 67~68°. C₆H₅N₂Cl (2-chloro-4-cyanopyridine) Anal. Calcd. C 52.01, H 2.18, N 20.22. Found C 52.03, H 2.25, N 20.16.

4-Cyanopyridine 類の加水分解 4-cyanopyridine 0.005 mol, NaOH 0.4 g および 70% EtOH 5 cc の混合物を 3 hr 還流後 EtOH を留去し、残渣を少量の水に溶かし 10% HCl を加えて中和。この際酸の析出する場合は吸引濾取し、適当な溶媒より再結晶。酸の析出しない場合は減圧下に水を留去し、残渣を熱 EtOH で抽出して酸を得る (Table I).

2-Bromoisonicotinic acid 2-chloro-4-cyanopyridine 0.5 g を 48% HBr 5 cc に加え、5 hr 還流後放冷すれば結晶析出。吸引濾取し MeOH-H₂O より再結晶。

2-Hydroxyisonicotinic acid 2-chloro-4-cyanopyridine 2.0 g, AcONa·3H₂O 2.0 g, AcOH 20 cc の混合物を封管中 200° に 8 hr 加熱。冷却析出物を別し母液を減圧下に濃縮し、残渣に 36% HCl 10 cc を加え 5 hr 還流。水を減圧下に留去し残渣を 10% NH₄OH に溶かし、10% HCl で酸性とし析出する結晶を濾取し再結晶。

Ethyl 2-methylisonicotinate 2-methylisonicotinic acid 0.01 mol に SOCl₂ 3 cc を加えると発熱して反応し酸は溶解。水浴上 1 hr 加熱後過剰の SOCl₂ を減圧下に留去し、残渣に無水 EtOH 3 cc を氷冷下に加えてから、水浴上 2 hr 還流後 EtOH を留去し、残渣に 10% NaOH を加えてアルカリ性とし、析出する油状物質を Et₂O で抽出。Na₂SO₄ で乾燥後 Et₂O を留去し、残渣を減圧蒸留。

Ethyl 2,6-dimethylisonicotinate 2,6-dimethylisonicotinic acid 0.01 mol を無水 EtOH 5 cc に溶かし、conc H₂SO₄ 0.5 cc を加え水浴上 3 hr 還流後水中に注ぎ、10% NaOH を加えてアルカリ性とし析出する油状物質を Et₂O で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥後 Et₂O を留去し残渣を減圧蒸留。

Methyl 2-hydroxyisonicotinate 酸 2.0 g を無水 MeOH 20 cc に懸濁し 50° に加温しながら乾燥 HCl ガスを 3 hr 導入。この間に酸は溶消する。一夜放置後 MeOH を留去し残渣を MeOH-H₂O より再結晶。

Thioisonicotinamide 4-cyanopyridine 0.02 mol をピリジン 6 cc に溶かし triethylamine 2.1 g を加え H_2S を導入. 液は直ちに黄色を呈し発熱して反応し約 30 min 後に一様に固化する. 水を加えて結晶をよく洗い吸引濾取し風乾後 MeOH より再結晶 (Table III).

Thioisonicotinamide 1-oxide 4-cyanopyridine 1-oxide 0.01 mol をピリジン 20 cc に懸濁し triethylamine 1.1 g を加え H_2S を導入. この間に発熱し液は深黄色を呈する. 約 30 min 後 H_2S の導入を止め, 水 30 cc を加え活性炭処理後減圧下に乾固し, 残渣を EtOH より再結晶する (Table III).

本研究を実施するに当たり終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜わった落合先生に謹謝します.

興和化学東京研究所

UDC 547.821.4.07

鈴木康之: 4-Iodopyridine およびその同族体の合成

Yasuyuki Suzuki: Synthesis of 4-Iodopyridine and its Homologs.

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

Diazotization of 4-amino-alkylpyridine 1-oxide by application of sodium nitrite at a low temperature and treatment with potassium iodide afforded 4-iodo-alkylpyridine 1-oxide in 40~70% yield. A solution of these 1-oxides dissolved in chloroform, added with phosphoryl chloride under ice cooling, and allowed to stand at room temperature or warmed on a water bath afforded 4-iodo-alkylpyridine in 60~90% yield.

(Received December 20, 1960)

すでに落合, 勅使川原¹⁾ は 4-aminopyridine 1-oxide の Sandmeyer 反応により 4 位の NH_2 基を Cl, Br, CN 基で置換し落合, 内藤²⁾ は 4-aminoquinoline 1-oxide の Sandmeyer 反応により 4 位の NH_2 基を Cl, Br, I, CN および SCN 基で置換している. 一方 4-aminopyridine の Sandmeyer 反応による NH_2 基の置換は成功していないが, 2-methoxy-4-aminopyridine において Talik 等³⁾ が NH_2 基を halogen, CN および SCN 基で置換しているが収率は 30% 程度である.

著者は 4-aminopyridine 1-oxide およびその同族体の Sandmeyer 反応により 4-iodopyridine 1-oxide 類を合成し, ついで脱酸素することにより 4-iodopyridine およびその同族体を合成した.

まず 4-aminopyridine 1-oxide 類を亜硝酸により diazo 化しついでヨウ化カリを作用させて 4-iodopyridine 1-oxide 類を製した. Table I に融点, 収率, 分析値を示す. この中 2-methyl-4-iodo-5-ethylpyridine 1-oxide のみ結晶せず油状物質として得られた.

Table I. 4-Iodopyridine 1-Oxides

R	m.p. (°C)	Yield (%)	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
H	171 ^{a)}	41.5	27.17	1.83	6.33	27.04	1.95	6.11
2-CH ₃	101~102 ^{b)}	40.5	30.66	2.55	5.96	30.89	2.43	5.80
3-CH ₃	170~171 ^{a)}	74.9	30.66	2.55	5.96	30.53	2.56	5.84
2,6-(CH ₃) ₂	104~105 ^{a)}	46.3	33.74	3.21	5.62	34.04	3.29	5.26
2-CH ₃ , 5-C ₂ H ₅	143~144 ^{c)}	47.2	32.06	3.67	4.67	32.36	3.75	4.43

a) EtOH より再結晶. b) 85~90° (1 mm) で昇華. c) 塩酸塩の mp および塩酸塩の分析値.

* 3-399, Shimotakaido, Suginami-ku, Tokyo.

1) 落合, 勅使川原: 本誌 **65**, 435(1945).

2) 落合, 内藤: 本誌 **65**, 441(1945).

3) T. Talik, E. Plazek: Roczniki Chem. **33**, 1343(1959)(C.A. **54**, 13123(1960)).