UDC 547.821.3.07

88. 浜名政和, 舟越和久: 第三級アミノキシドに関する研究 (第12報^{*1})Pyridine の存在下における Pyridine 1-Oxides と
Tosyl Chloride との反応Masatomo Hamana and Kazuhisa Funakoshi: Studies on Tertiary Amine
Oxides. XII. Reactions of Pyridine 1-Oxides with
Tosyl Chloride in the Presence of Pyridine.(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University.^{*1})

Reaction of pyridine 1-oxides and tosyl chloride, in the presence of pyridine, results in quaternization reaction. In the case of pyridine 1-oxide, 1-(2- and 4-pyridyl)-pyridinium salts are formed but, in the case of 2- and 4-picoline 1-oxides, the active methyl group enters into the reaction to form 1-(2- or 4-pyridyl)methyl pyridinium salts, accompanied by ring-substituted by-products. In the case of 2,6-lutidine 1-oxide, the substitution occurs only in the 4-position and the active methyl group remains inert to the reaction. Exchange reaction of 1-(2- or 4-pyridyl)-methylpyridinium salts with aniline hydrochloride results in rearrangement to form 2- or 4-(*p*-aminobenzyl)pyridine.

(Received April 25, 1961)

前報¹⁾に引き続き pyridine 1-oxide およびその同族体につき pyridine の存在下における tosyl chloride との反応を吟味したところ, つぎのように quinoline 1-oxide 類とはかなり異なった結果を得た。

quinoline 1-oxide の場合と同様に pyridine 1-oxide を約 10 倍量の pyridine に溶解し, 1.2 mol の tosyl chloride を加え 1 時間水浴上で加熱するか, または 1 夜室温放置後, 過剰の pyridine を留去すると粗四級塩 perchlorate mp 212~213° (decomp), diphosphate mp 182~184° が得られる。これをそのままエタノール中アニリンで分解,²⁾ アミノ体に通くと約 50% の 2-aminopyridine と極めて少量の 4-aminopyridine が得られたが, この分解に際しては樹脂化が著しく反応進行の解析に難点があるので, 前報¹⁾と同様に以後すべてアニリン塩酸塩と塩酸ガス流通下に 200° に加熱して anilino 体に誘導し,³⁾ 反応収率を推定した。その結果 quinoline 1-oxide の場合と異なってこの場合には常に主生成体は 2-置換体であり, かつ相当量の 4-置換体が副生することが判った。

反応温度を種々に変えて行なった結果を Table I に示す。なお tosyl chloride の代りに benzoyl chloride

*¹ 第11報: 浜名, 舟越: 本誌 82, 512(1962).*² Katakasu, Fukuoka.

2) T. Zincke, G. Heuser, W. Möller: Ann. 333, 296(1904); E. Koenigs, H. Greiner: Ber. 64, 1049 (1931).

3) D. Jerchel, H. Fischer, K. Thomas: Chem. Ber. 89, 2921(1956); D. Jerchel, L. Jakob: Ibid. 91, 1266(1958).

Table I. Reaction of Pyridine 1-Oxide with Tosyl Chloride-Pyridine

Reaction conditions		Yields of anilinopyridines (%) ^{a)}		
Temp. (°C)	Time (hr.)	(III)	(IV)	Total
① 0±1	0.5	40.1	14.1	54.2
② 100	1			
① 0±1	0.5	39.5	12.2	51.7
② 100	1			
① 0±1	0.5	46.3	18.1	64.4
② 100	1			
50~55	2	72.3	13.4	85.7
95~98	1	50.3	19.7	70.0

a) The yields were based on pyridine 1-oxide.

を用いると四級塩の生成は認められず, 反応混合物をアニリン塩酸塩と加熱すると benzanilide のみが得られるにすぎない. このこともまた quinoline 1-oxide の反応と異なっている.

つぎに同様の反応を 2-picoline, 4-picoline, および 2,6-lutidine の N-oxide について行なったところ, quinaldine および lepidine の N-oxide の場合と異なり 活性メチル基も反応にあずかり, 2-picoline 1-oxide および 4-picoline 1-oxide ではつぎに示したように核置換体と ω -置換体の両者を生成することが明らかになった. しかるに 2,6-lutidine 1-oxide では専ら核置換体のみが得られた. すなわち

2-picoline 1-oxide を常法の通り pyridine に溶解し, 氷冷下 tosyl chloride を加えると極めて激しい反応の生起が認められる. 一夜室温に放置後, 過剰の pyridine を減圧溜去して得られる粗四級塩を塩酸ガスの流通下アニリン塩酸塩と 200° に加熱すると, 2-(*p*-aminobenzyl)pyridine (IX) が主成し 6-amino-2-picoline (VII) が副生する. しかるにクロロホルム中 2 mol の pyridine の存在下で反応させ同様の処理をすると, 専ら ω -置

換体 (IX) のみが得られた。ここで特異的な点は、(V) は他の pyridinium 体と異なりアニリン塩酸塩との加熱によって anilino 体を与えず、Zincke 型の分解³⁾ をすることである。このことは 6-chloro-2-picoline とアニリンを銅粉の存在下加熱する 6-anilino-2-picoline の合成法が特許⁴⁾ として記載されているにもかかわらず、著者等の追試では不成功であった事実と何等かの関連性を有するものと考えられるが、原因については不明である。これに対し 4-picoline 1-oxide の反応では、反応温度の如何にかかわらずまた溶媒を使用してもしなくても、常に核置換体 (XII), (XII') と ω -置換体 (XIV) の両者が得られる。このことは 2-picoline 1-oxide のメチル基の方が 4-picoline 1-oxide のそれよりも活性の強い事実と一応一致するが、2,6-lutidine 1-oxide の反応では (XVI) のみしか得られず、(IX) または (XIV) に相当する ω -置換体がなんら得られぬ点については、現在のところ満足すべき解釈を下し得ない。なおここで得られる ω -置換体 (IX) ならびに (XIV) は、四級塩 (VI) および (XI) がアニリン塩酸塩との加熱によって、それぞれ (VIII) および (XIII) となり、さらにこれが転位して生成するので、(V), (X) のような pyridyl pyridinium 塩の反応によって生じたものではない。この点の検討については次報に報告する。

反応の結果を一括すると Table II の通りである。

Table II. Reactions of Methylpyridine 1-Oxides with Tosyl Chloride-Pyridine

N-Oxides	Reaction conditions		Yields of amine and anilino derivs. (%) ^{c)}		
	Temp. (°C)	Time (hr.)	Amino	Anilino	Total
2-Picoline ^{a)}	① 20~25	0.5		(IX) 40.0	40.0
	② 100	2			
2-Picoline ^{b)}	① 0±2	0.5		(IX) 41.0	41.0
	② 20~25	12			
2-Picoline	① 0±2	0.5	(VII) 14.7	(IX) 30.8	45.5
	② 20~25	12			
4-Picoline ^{a)}	① 0±2	0.5		(XII) 7.7	46.2
	② 20~25	12		(XIV) 38.5	
4-Picoline	① 0±2	0.5	(VII) 1.2	(XII) 9.7	56.0
	② 20~25	12		(XIV) 45.1	
2,6-Lutidine ^{a)}	① 0±2	0.5		(XVI) 29.8	29.8
	② 20~25	12			
2,6-Lutidine	① 0±2	0.5		(XVI) 40.9	40.9
	② 20~25	12			

a) CHCl₃ was used as solvent.

b) CHCl₃ and pyridine were used as solvent.

c) The yield were based on methylpyridine 1-oxides.

これらの反応成績体の中 (III), (IV), (XII), (XVI) は、それぞれ対応する chloropyridine とアニリン塩酸塩から、(VII) は 2-picoline のアミノ化⁵⁾ によって、(IX), (XIV) は津田等⁶⁾ および Koenigs 等⁷⁾ の方法で合成した標品と混融同定した。

pyridylpyridinium 塩 (I), (II), (V), (X) および (XV) の生成は前報¹⁾ の場合と同様 (A) コースによるものであろう。問題は 1-(2- or 4-pyridyl)methylpyridinium 塩 (VI), (XI) の生成機構で、一応次の (B) および (C) コースが考えられる。(B) コースは、2-あるいは4-位にメチル基を有する pyridine 1-oxide⁸⁾ および quinoline 1-oxide⁹⁾ が tosyl chloride によって chloromethyl 体を生成する事実、およびこの chloromethyl 体は pyridine によって容易に四級塩を与える事実¹⁰⁾ によって支持される。しかしながら tosyl chloride による chloromethyl 体の生成反応は quinaldine 1-oxide の方が 2-picoline 1-oxide より容易であるのに、qui-

4) R. R. Burtner : U. S. Pat. 2,784,195; C. A. 51, 12985(1957).

5) G. R. Clemon, B. W. Fox, R. Raper : J. Chem. Soc. 1953, 2693.

6) K. Tsuda, Y. Satoh, S. Saeki : Pharm. Bull. (Japan) 1, 307(1953).

7) E. Koenigs, H. Mensching, P. Kirsh : Ber. 59, 1717(1926); A. E. Tschitschibabin *et al.* : Ber 58, 1580(1925).

8) 松村 : 日化 74, 363(1953).

9) 谷田 : 本誌 78, 611(1958).

10) L. C. King, S. V. Abramo : J. Org. Chem. 23, 1609(1958); M. Hamana, B. Umezawa, Y. Gotoh, K. Noda : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 692(1960).

naldine 1-oxide は本反応によって 1-(2-methyl-4-quinolyl) pyridinium 塩のみを生成し, 1-[(2-quinolyl)methyl]pyridinium 塩を与えないこと¹⁾ は奇妙である. また (C) コースは活性メチル基を有する pyridine, quinoline のN-オキンドと無水酢酸との反応の機構¹¹⁾ と同様であるが, これも 3- または 5-位置換の捕捉されなかったこと, また methylquinoline 1-oxide で 1-(2-or 4-quinolyl)methylpyridinium 体が生成しないことから, 必ずしも満足すべきものといえない.

X: Cl or OTs

以上のように, 反応の機構については現在のところ満足すべき解釈を下すことは不可能である. 特に 2- または 4-位にメチル基を有する pyridine および quinoline 1-oxide の無水酢酸,¹²⁾ benzoyl chloride,¹³⁾ tosyl chloride^{8,9)} 等との反応では, 常に活性メチル基が反応に関与する事実から, 本反応における picoline 1-oxide と 2,6-lutidine 1-oxide および methylquinoline 1-oxide 間の著しい反応性の相異は, 従来類似の例がみられず極めて特異的である. 今後さらに多くの反応例の蓄積を待たねばならぬ問題と考えられる.

実験の部

Pyridylpyridinium 塩の生成 pyridine 1-oxide 1.00 g を pyridine 10 cc に溶解し, 氷冷振盪下 TsCl 2.00 g を徐々に加える. Table I に表示した条件で反応させた後, 減圧下に pyridine を留去すると粘稠液状の粗四級塩が得られる. perchlorate mp 212~213°(decomp) (EtOH). $C_{10}H_9O_4N_2Cl$ Anal. Calcd. C 46.78, H 3.51, N 10.93. Found C 47.01, H 3.38, N 10.70. dipicrate mp 182~184°(MeOH). $C_{22}H_{14}O_{14}N_8$ Anal. Calcd. C 43.04, H 2.29, N 18.22. Found C 42.89, H 2.25, N 18.03.

Pyridylpyridinium 塩の $PhNH_2$ 分解反応 Aminopyridine の生成 上記の粗四級塩を無水 EtOH 20 cc に溶解し, $PhNH_2$ 2.0 cc を加え水浴上で 30 min 還流煮沸する. ついで半量以下に濃縮し放冷後冷却した 10% HCl 20 cc に注入し, 析出する N-phenyl-5-phenylimino-1,3-pentadienylamine $\cdot HCl$ ¹⁾ を濾去し濾液は Na_2CO_3 アルカリ性として水蒸気蒸留に付し, 残留分を Et_2O で抽出する. 抽出分の Et_2O 溶液をアルミナ柱を通して精製し, 吸着能小なる部分をベンゼン・石油エーテルから再結晶すると, mp 57~59° の 2-aminopyridine 0.46 g (50%) が得られる. picrate mp 223~225°(EtOH). 後流出分を picrate に導くと, 4-aminopyridine picrate, mp 215~217°, 0.07 g が得られる. いずれも標品と混融し融点降下しない.

Pyridylpyridinium 塩と $PhNH_2$ との交換反応 Anilinopyridine の生成 粗四級塩を $PhNH_2\cdot HCl$ 1.50 g と混じ, 乾燥 HCl ガスの流通下油浴温 200° に 2 hr 加熱する. 冷後 Na_2CO_3 アルカリ性とし水蒸気蒸留に付すと, pyridine ついでアニリン, 最後に 2-anilinopyridine が留出する. 残留液には 4-anilinopyridine が含まれている. いずれも Et_2O 抽出し, 石油エーテル $\cdot Et_2O$ 溶液としてアルミナ柱を通して精製する (Table I).

2-anilinopyridine, mp 108~109°(aq MeOH). $C_{11}H_{10}N_2$ Anal. Calcd. C 77.65, H 5.99, N 16.47. Found C 77.84, H 6.22, H 16.17. picrate mp 224~226°, (MeOH $\cdot Me_2CO$). $C_{17}H_{13}O_7N_5$ Anal. Calcd. C 51.13, H 3.26, N 17.54. Found C 51.16, H 3.59, N 17.31.

4-anilinopyridine, mp 171~172°(aq MeOH). $C_{11}H_{10}N_2$ Anal. Calcd. C 77.65, H 5.99, N 16.47. Found C 77.36, H 6.13, N 16.47. picrate mp 192~193°. $C_{17}H_{13}O_7N_5$ Anal. Calcd. C 51.13, H 3.26, N 17.54.

11) S. Okuda: Pharm. Bull. (Japan) 3, 316(1955).

12) E. Ochiai: J. Org. Chem. 18, 534(1953); G. Kobayashi, S. Furukawa: Pharm. Bull. (Japan) 1, 347(1953); V. Boekelheide *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 76, 1286(1954); S. Furukawa: Pharm. Bull. (Japan) 3, 413(1955); 小林: 本誌 74, 790(1954).

13) I. J. Pachter: J. Am. Chem. Soc. 75, 3026(1953).

Found C 51.21, H 3.49, N 17.54.

いずれも標品と混融し融点の降下なし。

1-[(2- or 4-pyridyl)methyl]pyridinium 塩の合成 picoline 1-oxide 2.18 g (0.02 mol) を pyridine 20 cc に溶解し、氷冷振盪下 TsCl 3.82 g (0.02 mol) を加えるか、または picoline 1-oxide 2.18 g を CHCl_3 15 cc に溶解し、pyridine 3.20 g (0.04 mol) を加えた後、同様に TsCl 3.82 g を加え Table II に示した条四級塩テスト^{*2}後、減圧下 pyridine および溶媒を留去すると粘稠な反応混合物が得られる。この粗成績体は件で反応させ陽性であるが、picrate または perchlorate としての精製を試みたが、単一な化合物の単離は不成功であった。

1-[(2- or 4-pyridyl)methyl]pyridinium 塩と PhNH_2 との交換反応 上記の反応混合物から pyridine を減圧留去して得られた粗四級塩に、 $\text{PhNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 3.0 g を加え HCl ガス流通下油浴温 200° に 2 hr 加熱後、 Na_2CO_3 アルカリ性として水蒸気蒸留に付す。残留分を CHCl_3 で抽出し抽出分を Et_2O 溶液としてアルミナ柱を通して精製するか、または減圧蒸留に付す。

i) 2-Picoline 1-oxide の反応 減圧蒸留により (a) $b_p \sim 120^\circ$, (b) b_p 175~ 180° の留分を得る。初留分 (a) は mp 198~ 201° の picrate を与え、6-amino-2-picoline picrate の標品と混融しても融点は降下しない。後留分 (b) は Et_2O 溶媒でアルミナクロマトグラフに付した後、ベンゼン・石油ベンジンから再結晶すると mp 58~ 60° の板状晶が得られる。 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ Anal. Calcd. C 78.26, H 6.52, N 15.22. Found C 78.35, H 6.71, N 15.21. picrate mp 187~ 188° (decomp). それぞれ 2-(*p*-aminobenzyl)pyridine およびその picrate の標品と混融しても融点の降下なし。

ii) 4-Picoline 1-oxide の反応 減圧蒸留により (a) $b_p \sim 120^\circ$, (b) b_p 150~ 160° , (c) b_p 188~ 198° の留分を得る。留分 (a) は mp 227~ 229° の picrate (Me_2CO) を与え、2-amino-4-picoline picrate と混融確認する。留分 (b) はベンゼン・石油ベンジンから再結晶すると mp 118~ 120° の葉状晶となる。 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ Anal. Calcd. C 78.26, H 6.52, N 15.22. Found C 78.09, H 6.71, N 15.11. dipicrate mp 193~ 195° (EtOH). $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_{14}\text{N}_8$ Anal. Calcd. C 44.86, H 2.80, N 17.44. Found C 44.58, H 2.95, N 17.43. それぞれ 4-(*p*-aminobenzyl)pyridine およびその dipicrate の標品と混融しても融点は降下しない。留分 (c) はベンゼン・石油ベンジンから再結晶すると、mp 158~ 159° の鱗片晶となる。 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ Anal. Calcd. C 78.26, H 6.52, N 15.22. Found C 78.49, H 6.29, N 14.93. picrate mp 187~ 189° . $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_5$ Anal. Calcd. C 52.30, H 3.36, N 16.95. Found C 52.43, H 3.87, N 16.70. それぞれ 2-anilino-4-picoline およびその picrate と混融しても融点の降下なし。

iii) 2,6-Lutidine 1-oxide の反応 ベンゼン・石油エーテルから再結晶すると、mp 150~ 152° のプリズム晶が得られる。 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ Anal. Calcd. C 78.79, H 7.07, N 14.14. Found C 78.49, H 7.22, N 14.39. picrate mp 187~ 188° (decomp). $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_5$ Anal. Calcd. C 53.42, H 3.99, N 16.40. Found C 53.96, H 4.40, N 15.93. それぞれ 4-anilino-2,6-lutidine およびその picrate と混融しても融点の降下なし。

Anilinpicoline および anilinolutidine の合成 4-anilino-2-picoline, 2-anilino-4-picoline および 2- ならびに 4-anilinopyridine, 4-anilino-2,6-lutidine の標品は、次記 4-anilino-2-picoline で例示したと同様に、対応する chloro 体と $\text{PhNH}_2 \cdot \text{HCl}$ との加熱反応によって合成した。

4-chloro-2-picoline 1.0 g と $\text{PhNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 2.5 g とを混じ、油浴温 $210 \sim 215^\circ$ に 2 hr 加熱後 Na_2CO_3 アルカリ性として水蒸気蒸留に付す。残留分を CHCl_3 で抽出し抽出分を Et_2O 溶媒でアルミナクロマトグラフに付し、結晶化後水性 MeOH から再結晶すると、mp 144~ 146° のプリズム晶 0.57 g が得られる。 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ Anal. Calcd. C 78.26, H 6.52, N 15.22. Found C 78.00, H 6.54, N 15.32. picrate mp 177~ 179° (decomp). $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{N}_5$ Anal. Calcd. C 52.30, H 3.63, N 16.95. Found C 52.35, H 3.76, N 16.83.

終りに臨み本研究に際し原料の一部を提供された八幡化工戸畑製造所長 吉田 尚 博士に深謝致します。また元素分析を担当された九大薬学科 多田節子嬢、水白 恵氏ならびに IR スペクトル測定の労をとられた本学科薬品分析化学教室の諸氏に感謝致します。なお本研究の研究費の一部は文部省科学試験研究費によったことを併記し、謝意を表します。

九州大学医学部薬学科

^{*2} アルカリ水溶液による赤色に呈色する反応、2) 参照。