UDC 547.821.41

72. 加藤鉄三, 林 春江: メチルピリジン誘導体の合成 (第17報^{*1}) 4-ニトロ-2-ピコリン 1-オキサイドと塩化アセチルとの反応

Tetsuzo Kato and Harue Hayashi: Synthesis of Methylpyridine Derivatives.

XVII. The Reaction of 4-Nitro-2-picoline 1-Oxide with Acetyl Chloride.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*2})

Reaction of excess acetyl chloride on 4-nitro-2-picoline 1-oxide (I) with cooling results in the formation of 4-chloro-2-picoline 1-oxide (II) in 68% yield, together with formation of 4-chloropicolinaldehyde 1-oxide oxime (V) in 12% yield. If this reaction is carried out on a water bath, yield of II decreases to 4.2% with concurrent formation of 57% of 4-chloropicolinonitrile 1-oxide III and 6.3% of 4-chloropicolinic acid (IV).

When equimolar mixture of I and acetyl chloride in chloroform is allowed to stand at room temperature, 17% of II is obtained besides 42% recovery of I. If this reaction is carried out by warming on a water bath, 20~33% of II, 7~9% of III, 17% of 4-nitropicolinaldehyde 1-oxide oxime (VI), and 7.8% of 4-nitropicolinonitrile 1-oxide (VII) are obtained. This latter reaction is considered to be due to the nitro-sation reaction of acetyl nitrite, formed by the reaction of I and acetyl chloride at the time of formation of II, on the active methyl group in α -position.

(Received November 24, 1962)

鈴木¹⁾は 4-nitro-2-picoline 1-oxide (I) を塩化アセチルと反応させ 4-chloro-2-picoline 1-oxide (II) を得ている。著者等は II を合成する目的でこの反応に追試検討を加えたところ、II 以外に多くの成績体を与える興味ある反応が起っていることが判明したので、その間の経過を報告する。

すなわち 4-nitro-2-picoline 1-oxide (I) を過剰の塩化アセチルと水浴上加温すれば、所期の 4-chloro-2-picoline 1-oxide (II) の収率は極めて低く (4%), 主産物として 4-chloropicolinonitrile 1-oxide (III) (57%) および 4-chloro-2-picolinic acid (IV) の副産 (6%) を認めた。加熱を避ける意味で室温で放置すれば、直ちに発熱して反応するがシアノ体 (III) の収率は低下 (26%) する。さらに発熱をおさえるため氷冷し内温 28° 以上にやらぬよう放置すれば、予期したとおりシアノ体 (III) の収率がさらに低下 (6%) し 4-chloro-2-picoline 1-oxide II の収率が増大 (46%) したが、なお新たに 4-chloropicolinaldehyde 1-oxide oxime (V) の副生 (12%) が確認された。

Table I.

No.	Conditions					Products (%)						
	I (mole)	AcCl (mole)	solvent	Temp. (°C)	Reaction time (hr.)	II	III	IV	V	VI	VII	I
1 ^{a)}	0.0065	0.042	none	room temp.	1½	68			12			
2	0.03	0.3	none	57~67 ^{d)}	10	4.2	57	6.3				
3 ^{b)}	0.03	0.3	none	room temp.	1		26					
4	0.03	0.3	none	28 ^{e)}	1	46	6.0		12			
5 ^{c)}	0.03	0.036	CHCl ₃	60~68	1	20 (33)	7.4 (9.5)				7.8	
6	0.03	0.036	CHCl ₃	room temp.	3	17				(17)		42

a) the same as reported by Suzuki. b) exothermic reaction. c) Nos. in parentheses were obtained at another experiment. d) bath temp. e) inner temp.

*1 Part XVI: T. Kato, Y. Goto: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 461 (1963). 本報は昭和 36 年 10 月 7 日 日本薬学会東北支部総会 (仙台) で発表。

*2 Kita-4-ban-cho, Sendai, Miyagi-ken.

1) 鈴木: 本誌, 68, 126 (1948).

つぎに I と塩化アセチルの等モルをクロロホルム中室温に放置すれば原料 (I) 回収 (42%) 以外にクロロピコリン体 (II) (17%) が得られ, また水浴上加温すれば II (20~33%), クロロシアノ体 (III) (7%) 以外に新たに 4-nitropicolinaldehyde 1-oxide oxime (VI) (17%) および 4-nitropicolinonitrile 1-oxide (VII) が確認された。以上の結果は Table I に示すとおりである。なおこれらの化合物は元素分析, IR スペクトルにより確認した。また 4-chloropicolinonitrile 1-oxide (III) は加水分解し, 4-chloropicolinamide 1-oxide (VIII), 4-chloropicolinic acid 1-oxide (IX) としさらに脱炭酸して 4-chloropyridine 1-oxide (X) に移行, それぞれを確認した。

以上の反応は谷田²⁾ が quinaldine 1-oxide に塩化アセチルおよび硝酸銀を反応せしめ, quinaldonitrile あるいは quinaldaldehyde 1-oxide oxime acetate を捕捉しているが, これと同様の経過を考えることができる。すなわち 4-nitro-2-picoline 1-oxide (I) が塩化アセチルと 4-chloro-2-picoline 1-oxide (II) を生じその際生ずると思われる acetyl nitrite が 2 位のメチル基をニトロソ化しこれがオキシム (V) に転移する。同時に生ずる酢酸が塩化アセチルと無水酢酸に移行, これがオキシムを脱水してニトリル (III) が得られる。この際ニトロソ化が未反応原料 (I) に行なわれればそれぞれ同様の経過をたどり 4-nitropicolinaldehyde 1-oxide oxime (VI) および 4-nitropicolinonitrile 1-oxide (VII) が得られる。

なお以上の反応で, 反応後再結晶により II, III, V 等を分離後, 母液をさらにアルミナクロマトグラフィーで成績体を分離精製するとき, しばしば 2-chloropicolinamide 1-oxide (VIII) が得られたが, これは 4-chloropicolinonitrile 1-oxide (III) がアルミナ層通過中に加水分解されたものであることが判明した。

また過剰塩化アセチルとの加熱反応で 4-chloro-2-picolinic acid (IV) が生成したが、この脱オキシの機構についてはさらに検討中である。

実 験 の 部

過剰塩化アセチルとの反応

水浴上加温による反応 (Table I-2) I 4.62 g. (0.03 mole) を AcCl 23.6 g. (0.3 mole) 中に徐々に加え、水浴 (57~67°) 上 10 hr. 加温。後水室に放置し析出する結晶を濾取、CHCl₃, Me₂CO で洗浄後、abs. EtOH より再結晶, m.p. 183.0~183.5° (decomp.) の無色針状晶 0.30 g. を得。C₆H₄O₂NCl (4-chloropicolinic acid³⁾ (IV)) *Anal.* Calcd.: C, 45.74; H, 2.56; N, 8.89. Found: C, 46.22; H, 2.83; N, 8.76. 収率 6.3%。

濾液は Na₂CO₃ アルカリ性とし、CHCl₃ で抽出、Na₂SO₄ で脱水乾燥、濃縮、生ずる結晶をベンゼンより再結晶 m.p. 130.5~131.0° の無色針状晶 2.64 g. を得。C₆H₃ON₂Cl (4-chloropicolinonitrile 1-oxide (III)) *Anal.* Calcd.: C, 46.63; H, 1.96; N, 18.13. Found: C, 46.61; H, 2.06; N, 17.68. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 4.45 (-CN), 7.85 (N→O), 11.12 (隣接 1H), 11.93 (隣接 2H). 収率 57%。

再結晶母液は CHCl₃ にとかし、CHCl₃ により Al₂O₃ 層を通過させ、通過分より HCl 塩として abs. EtOH より再結晶 m.p. 133~134° の無色針状晶 0.24 g. を得。(4-chloro-2-picoline 1-oxide (II) の HCl 塩), 収率 4.2%。Al₂O₃ 吸着分はさらに過剰の CHCl₃ で流出させ、ベンゼンより再結晶 m.p. 156.0~156.5°⁴⁾ の無色針状晶を得。C₆H₅O₂N₂Cl (4-chloropicolinamide 1-oxide (VIII)) *Anal.* Calcd.: C, 41.76; H, 2.92; N, 16.23. Found: C, 41.56; H, 2.96; N, 16.05. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ μ : 5.85 (アミド (I)), 6.20 (アミド (II)), 8.05 (N→O)。

常温時反応 (a) (Table I-1): I 1.00 g. (0.0065 mole) を AcCl 3 cc. (0.042 mole) 中に徐々に加え室温で 20 min. 放置後、鈴木にしたがい処理、Na₂SO₄ で脱水乾燥、濃縮、ベンゼンで冷時洗浄、難溶の結晶を濾取 abs. EtOH より再結晶, m.p. 185° (decomp.) の無色針状晶 0.13 g. を得。C₆H₅O₂N₂Cl (4-chloropicolin-aldehyde 1-oxide oxime (V)) *Anal.* Calcd.: C, 41.76; H, 2.92; N, 16.23. Found: C, 41.52; H, 3.11; N, 16.39. 収率 12%。

ベンゼン可溶分は 10% HCl を加えて HCl 塩とし、abs. EtOH より再結晶, II の HCl 塩 0.80 g. を得。収率 68%.*³

(b) (Table I-3): (I) 4.62 g. (0.03 mole) を AcCl 23.6 g. (0.3 mole) 中に徐々に加え、室温で 1 hr. 放置。後減圧濃縮し、H₂O 30 cc. 加えて CHCl₃ で抽出、CaCl₂ で脱水乾燥、濃縮、ベンゼン可溶分をベンゼンより再結晶, III 1.2 g. を得。収率 26%。

(c) (Table I-4): I 4.62 g. (0.03 mole) を氷冷下 AcCl 23.6 g. (0.3 mole) に加え、反応液を 28° に 1 hr. 保つ。後減圧濃縮、15% HCl を加え減圧濃縮、ベンゼンで抽出し、析出する結晶および抽出残渣に H₂O を加え pH 2~3 で析出する結晶を濾取、EtOH より再結晶, V 0.64 g. を得。収率 12%。

ベンゼン抽出物は Na₂SO₄ で脱水乾燥、ベンゼンより再結晶, III 0.28 g. を得。収率 6.0%。

HCl 溶液は濃縮、abs. EtOH より再結晶, II の HCl 塩 2.5 g. を得。収率 46%。

計算量塩化アセチルとの反応

水浴上加温による反応 (Table I-5) (a) I 4.62 g. (0.03 mole) に CHCl₃ 25 cc. を加え、つぎに AcCl 2.83 g. (0.036 mole) を加え、5 min. 振盪、発熱 (沸点以下)、後水浴 (60~68°) 上 1 hr. 加温。後減圧濃縮、CHCl₃ にとかしアルミナクロマトにかけ、ベンゼンにより流出させて分離、ベンゼンより再結晶 m.p. 178.5~179.0° の淡黄色プリズム晶 0.39 g. を得。C₆H₃O₃N₃ (4-nitropicolinonitrile 1-oxide (VII)) *Anal.* Calcd.: C, 43.65; H, 1.83; N, 25.45. Found: C, 44.16; H, 2.12; N, 25.90. 収率 7.8%。およびベンゼンより再結晶, III 0.34 g. 収率 7.4%。および II を HCl 塩として 1.1 g. 収率 20% を得。

(b) (a) に同じ反応物を 5 min. 振盪、発熱 (僅かに沸騰)、後水浴 (60~68°) 上 1 hr. 加温。減圧濃縮後水を加え、pH 1~2 で析出する結晶を濾取、MeOH より再結晶 m.p. 180.5° (decomp.) の淡黄色プリズム晶 0.95 g. を得。C₆H₃O₃N₃ (4-nitropicolinaldehyde 1-oxide oxime (VI)) *Anal.* Calcd.: C, 39.35; H, 2.75; N, 22.95. Found: C, 39.71; H, 3.00; N, 23.29. 収率 17%。

*³ 鈴木報告 68.3%, V の記載なし。

3) lit. m.p. 180° (decomp.) (E. Seyfferth: J. prakt. Chem., [2] 34, 250).

4) lit. m.p. 146~148° (H. W. Krause, W. Langenbeck: Ber., 92, 155 (1959)).

母液は減圧濃縮, 熱ベンゼンで抽出, Na_2SO_4 で脱水乾燥, 濃縮, CHCl_3 にとかし Al_2O_3 層を通過させ, CHCl_3 による通過分より II 1.4 g. (HCl 塩として確認) および, ベンゼンより再結晶, VII 0.49 g. 収率 9.5% を得. ベンゼン抽出残渣は Na_2CO_3 アルカリ性とし, CHCl_3 で抽出, ふたたび Al_2O_3 層を通過させ, II 0.4 g. (HCl 塩として確認) を得. 収率 33%.

常温時反応 (Table I-6) I 4.62 g. (0.03 mole) を CHCl_3 30 cc. に加えとかし, AcCl 2.83 g. (0.036 mole) を加え, 室温で 3 hr. 放置. 濃縮後水 20 cc. を加え, Na_2CO_3 アルカリ性とし, CHCl_3 で抽出, これより原料 (I) 1.94 g. を得. 回収 42%. 母液をアルミナクロマトで分離精製し II の HCl 塩 0.90 g. を得. 収率 17%.

III の加水分解反応

4-Chloropicolinamide 1-oxide (VIII) (a) III 0.3 g. に 10% H_2O_2 7 cc. を加え, つぎに Me_2CO 4 cc. を加えて全溶させ, さらに 10% NaHCO_3 7 cc. を加える. 室温に 4 hr. 放置, 析出する無色針状晶を母液, ベンゼンより再結晶 m.p. $156.0\sim 156.5^\circ$ の無色針状晶 0.15 g. を得.

(b) III 0.10 g., Al_2O_3 1.0 g., CHCl_3 6 cc. を混合, 水浴上 1 hr. 加温により VII 0.08 g. を得. 収率 73%.

4-Chloropicolinic acid 1-oxide (IX) III 0.5 g. を 15% HCl 10 cc. にとかし, 沸騰水浴上 13.7 hr. 加温. 後室温に放置, 析出する結晶を母液, ベンゼンより再結晶 m.p. 130.5° (decomp.)⁵⁾ の無色針状晶 0.2 g. を得. $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_3\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 41.52; H, 2.32; N, 8.07. Found: C, 41.60; H, 2.31; N, 8.02.

IX の脱炭酸反応 前実験で得た IX 0.15 g. に CaO 0.45 g. および H_2O を加え, 油浴 ($130\sim 135^\circ$) 上 30 min. 加温, 後母液, 水洗, 母液を CHCl_3 で抽出, Na_2SO_4 で脱水乾燥, 濃縮, Me_2CO より再結晶 m.p. 168° (decomp.) の無色針状晶 0.05 g. を得. 別途合成による既知 4-chloropyridine 1-oxide (X)⁶⁾ と混融して湿潤点降下せず, IR も一致する.

以上本研究費の一部は総合研究アミン N オキサイドの研究 (落合英二班長) による文部省科学研究費によるものである. また同連絡会議において九州大学 浜名政和教授研究室においても 4-ニトロキナルジン N オキサイドについて全く同様の研究が行なわれていることを知り, その後分担協力の上検討を加えたものである. ここに厚く御礼申上げる.

東北大学医学部薬学科

5) lit. m.p. $120\sim 122^\circ$ (H. W. Krause, W. Langenbeck: Ber., 92, 155 (1959)).

6) 板井: 本誌, 65, 4 (1945).