63. 加藤鉄三, 新妻卓逸, 日下のリ子: Chloropyridine N-Oxide

の液体アンモニア中カリウムアミドとの反応

Tetsuzo Kato, Takuitsu Niitsuma, and Noriko Kusaka: Reaction of Chloropyridine N-Oxide with Potassium Amide in Liquid Ammonia.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine*¹)

2-Chloropyridine 1-oxide forms 2-aminopyridine 1-oxide and 3-aminopyridine 1-oxide, though in a low yield, by treatment with liquid ammonia in the presence of potassium amide. Under the same conditions, 3- and 4-chloropyridine 1-oxides give only 3- and 4-amino compounds, respectively. It follows, therefore, that the mechanism of these reactions is entirely reverse of that of chloropyridine reported by Hertog^{3,4}; that of the 2-chloro compound being a benzyne mechanism and that of 3- and 4-chloro compounds being amination by S_N-2 mechanism.

(Received December 24, 1963)

1949 年 Hauser 等¹⁾ は 2-bromopyridine が液体アンモニア中ナトリウムアミドの存在で容易に 2-aminopyridine に移行することを報告している. その後この反応について当時明らかにされつつあった benzyne mechanism の見地より検討が加えられ, たとえば Levin 等²⁾ は 3-bromopyridine を液体アンモニア中ナトリウムアミドの存在下 acetophenone と反応せしめ 4-aminopyridine および 4-phenacylpyridine を得たことよりこれは 3,4-pyridyne の生成によるものとしている.

さらに Hertog 等^{3,4)} は 2,3 および 4-chloropyridine の液体アンモニア中ナトリウムアミドとの反応を試み 3 および 4 置換体は benzyne 機構, 2-置換体は S_N-2 機構による amination であると結論している. この際, 3,4-pyridyne 中間体は認めているが, 2,3-pyridyne は特殊な場合, たとえば 3-bromo-4-ethoxypyridine あるいは 2-chloro-3-bromopyridine⁵⁾ のような場合にのみ生成すると報告している.

*¹ Kita-4-bancho, Sendai, Miyagi-Ken.

1) C. Hauser, *et al.*: J. Org. Chem., **14**, 310 (1949).

2) R. Levin, *et al.*: Science, **121**, 780 (1955).

3) H. den Hertog, *et al.*: Rec. trav. Chim., **80**, 1378 (1961).

4) *Idem*: Tetrahedron Letters, **15**, 643 (1962).

以上 halopyridine の液体アンモニア中 amination の機構はある程度解明されつつあるが, それらの N-オキサイドについての報告はまだ見当たらない. 著者等は偶々 aminopyridine N-oxide の合成を検討しつつあったが, halopyridine N-oxide が液体アンモニア中 amination されること, そしてその経過は Hertog 等の場合とまったく逆の結果が得られたのでここに報告する.

使用した halopyridine N-oxide は 2-, 3- および 4-chloro 体で, それぞれ液体アンモニア中カリウムアミドの存在下反応せしめ, 成績体を分離定量した. まず 4-chloropyridine 1-oxide より 4-aminopyridine 1-oxide を結晶として得た (30%) が, 他の amino 異性体は捕捉できなかった. そこで 4-amino 体を除いた再結晶母液を薄層クロマトグラフィーによりさらに確認を行なったが 4-amino 体に相当する spot を同定するのみで, 2 あるいは 3-amino 体に相当する Rf を示す spot は認めることができなかった. さらにガスクロマトグラフィーによる定性, 定量を試みた. すなわち反応成績体のアルコール抽出液を Raney Ni で還元, 脱オキシン後 aminopyridine の定量可能を確認して分析を行なったがこの際も 4-aminopyridine (15%) は確認されたが 2- とくに 3-amino 体に相当する peak はまったく認めることができなかった. つぎに同様にして 3-chloropyridine 1-oxide より再結法により 3-aminopyridine 1-oxide (36%) を得たのみであり, 薄層クロマトグラフィーによっても 2 あるいは 4-amino 体の生成は認められず, ガスクロマトグラフィーによる検討も 3-amino 体 (60%) のみの生成と判明した. 最後に 2-chloropyridine 1-oxide については樹脂化が多く, アルミナクロマトグラフィーによる分離精製も容易ではなかったが, ジアゾ化反応陽性の白色結晶が得られ, このものの picrate は再結晶を繰り返して 3-aminopyridine 1-oxide picrate と同定できた. 2-aminopyridine 1-oxide picrate は結晶性のものとしては知られていないので, さらに白色粗結晶の薄層クロマトグラフィーによる定性は明らかに 2 および 3-aminopyridine 1-oxide の生成を認めることができた.

なお脱オキシン後のガスクロマトグラフィー定量により, 3-amino 体 (1.3%) および 2-amino 体 (1.5%) を同定することができた.

以上 chloropyridine N-oxide の液体アンモニア中 KNH_2 による amination は chloropyridine の場合とまったく逆であり, 2-chloro 体のみが benzyne mechanism で, 3 および 4-chloro 体は $\text{S}_\text{N}2$ 機構とみなすことができる. なお収率については, 再結晶法による損失, あるいはガスクロマトグラフィー法においても脱オキシン反応を経由する損失など, さらに検討を加える必要があるが, とくに 2-chloro 体より低収率ながら 2 および 3-amino 体を得たことは, 従来 2-halopyridine より 2,3-pyridyne 生成が認められていないことより, 興味ある現象といえよう.

5) ただし Li-Hg, furan を使用しての Diels-Alder 反応であり, NH_3 , NaNH_2 によるアミノ化反応ではない.

実 験 の 部

原料 Chloropyridine N-oxide の調製

4-chloropyridine 1-oxide⁶⁾：板井⁶⁾に従い 4-nitropyridine 1-oxide より合成。m.p. 169° (decomp.), 無色鱗片晶 (Me₂CO).

3-chloropyridine 1-oxide⁷⁾：3-chloropyridine⁸⁾ より文献⁷⁾に従い合成。m.p. 56~58°, 白色針状晶 (benzene).

2-chloropyridine 1-oxide⁹⁾：m.p. 66~68.5°, 白色針状晶 (AcOEt).

同定用 Aminopyridine およびその N-oxide の調製

4-aminopyridine¹⁰⁾：4-aminopyridine 1-oxide¹¹⁾ を Raney Ni 触媒下接触還元。m.p. 154~155°, 白色針状晶 (benzene).

3-aminopyridine¹²⁾：m.p. 64°, 白色鱗片晶 (benzene).

2-aminopyridine¹³⁾：市販品を石油エーテルより再結晶 m.p. 58°, 白色葉状晶.

4-amino pyridine 1-oxide^{11,14)}：Kato¹⁴⁾に従い合成。m.p. 229°, 白色針状晶。picrate m.p. 201~202°.

3-aminopyridine 1-oxide：3-aminopyridine 1-oxide·HCl (m.p. 148~149°)¹⁵⁾ を MeOH に溶かし IR 400 層を通過させ、生ずる白色結晶を Me₂CO より再結晶, m.p. 119~120° の吸湿性白色針状晶。picrate m.p. 175°.

2-aminopyridine 1-oxide^{9,16)}：文献¹⁶⁾に従い合成 m.p. 163~164°, 白色針状晶 (EtOH-AcOEt).

一般操作

500 ml. の三頸フラスコに攪拌機, dry ice-acetone 冷却管を付し, 300 ml. の liq. NH₃ を入れる, 少量の Na で脱水後 FeCl₃ を少量加え, 金属 K (約 4 当量) を少しづつ加えて KNH₂ を生成せしめる. 液色 (青) が完全に脱色後, 乾燥した chloropyridine N-oxide を加え -33° にて 1.5 hr. かきまぜを続け, NH₄Cl で過剰の KNH₂ を中和, 反応を停止させる. 一夜放置して liq. NH₃ を留去後, 残渣を 99% EtOH で加温抽出, EtOH 移行分を濃縮, 乾固後再び 99% EtOH で抽出し可及的無機物を除去し, EtOH 移行分を 1) 再結晶法, 2) 脱オキソ後ガスクロマトグラフ法により成績体の探索を行なった.

1) 再結晶法：EtOH 抽出物を濃縮後, 一部薄層クロマトグラフにより, 既知 aminopyridine N-oxide の異性体と比較同定. 残りは再結晶を繰り返すか, アルミナクロマトグラフにより生成せるアミノ体を単離する. 再結晶母液は薄層クロマトグラフにより, 成績体の再確認を行なう. 薄層クロマトによる Rf 値の例：Al₂O₃ (結合剤なし), 溶媒 CHCl₃-EtOH (100 : 1), 発色剤：H₂SO₄ 酸性 KMnO₄ 水溶液. Rf：4-aminopyridine 1-oxide (0.14), 3-aminopyridine 1-oxide (0.77), 2-aminopyridine 1-oxide (0.91).

2) ガスクロマトグラフ法：EtOH 移行分を Raney Ni 触媒下接触還元を行なう. 触媒汙去後, 汙液を濃縮. 一部を計量, ガスクロ定量を行なう. (日立ガスクロマトグラフ KGL-2 型 column：25% PEG 6000, 0.3% NaOH 50~100 mesh celite, column length：2 m., column temp. 180°, carrier gas：He. flow rate：150 ml./min.). 各アミノ体について絶対検量線を求め, 定量可能を確認後 3-amino-2,6-lutidine を内部標準物質として追加法による定量を行なう. relative retention time (min.)：2-NH₂-pyridine (7.8), 3-NH₂-pyridine (19.0), 4-NH₂-pyridine (31.5), 3-NH₂-lutidine (13.0).

4-Chloropyridine 1-oxide の反応：liq. NH₃ 300 ml., 金属 K 6.1 g. (0.156 g 原子), 5.0 g. (0.039 mole) の 4-chloropyridine 1-oxide, NH₄Cl 8.2 g. を一般操作に従い反応後, 薄層クロマトグラフィーにより 4-aminopyridine 1-oxide の spot のみ確認. 抽出物は溶媒を水に代え, 少量の炭末にて脱色後, 濃縮, 生ずる白色固体を EtOH-Me₂CO より再結晶して m.p. 226° の 4-aminopyridine 1-oxide 1.2 g. (28%) を得.

同様にして 4-chloro 体 1.3 g. (0.01 mole), K 1.6 g. (0.04 g. 原子) より再結晶法により 4-aminopyridine 1-oxide 0.33 g. (30%), またガスクロマトグラフにより 15% の 4-aminopyridine を確認.

3-Chloropyridine 1-oxide の反応：金属 K 1.6 g., 3-chloro 体 1.3 g. を同様反応, EtOH 抽出物は再び CHCl₃ で熱時抽出し CHCl₃ 層をアルミナクロマトグラフィーで精製, Me₂CO で流出する分より m.p. 118.5~120° の白色針状晶を得. ジアゾ反応陽性, 別途合成による 3-aminopyridine 1-oxide と同定, 収率 0.4 g. (36%). 薄層クロマトによる定性はいづれの fraction においても 3-amino 体のみ. 同様にしてガスクロマトグラフィーによ

6) 板井：薬誌, 65, 6 (1945).

7) A. Katritzky, et al. : Chem. Abstr. 54, 8814 (1960).

8) C. Räth, A. Binz : Ann. 486, 95 (1931).

9) A. Katritzky, et al. : J. Chem. Soc., 1957, 191.

10) R. Camps : Arch. der Pharm., 240, 362 (1902).

11) 落合, 片田：薬誌, 63, 186 (1943). 12) C. Allen, C. Wolf : Org. Syn., 30, 3 (1950).

13) W. Marckwald : Ber., 26, 2189 (1893).

14) T. Kato, F. Hamaguchi, T. Oiwa : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 4, 178 (1956).

15) F. Leonard, A. Wajngurt : J. Org. Chem., 21, 1078 (1956).

16) A. Katritzky : J. Chem. Soc., 1956 2063.

り、3-amino 体を 60% の収率にて生成確認し他の aminopyridine の peak を認めない。

2-Chloropyridine 1-oxide の反応：金属 K 4.4 g. (0.11 g. 原子), 2-chloropyridine 1-oxide 3.6 g. (0.028 mole) を同様反応後 EtOH 抽出物より薄層クロマトグラフィーにより 2 および 3-aminopyridine 1-oxide の生成を確認しても再結晶による分離精製できない。EtOH 抽出エキスを熱時 CHCl_3 , つぎに Me_2CO で抽出, 両抽出液をそれぞれアルミナ層を通過させ EtOH 展開分よりともにジアゾ化陽性の白色結晶を得たがさらに精製困難, これを picrate とし水より再結晶を重ね m.p. 177~178° (decomp.) の黄色柱状晶を得。3-aminopyridine 1-oxide picrate と融点一致。

同様ガスクロマト法により 2-aminopyridine (1.5%), 3-aminopyridine (1.3%) を認む。

本研究費の一部は文部省科学研究費によるものである。また元素分析, 赤外吸収スペクトル測定を担当された東北大学薬学科中央分析の諸氏に感謝の意を表します。

東北大学医学部薬学科

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (5) 435 ~ 440

UDC 547.867.6 : 612.398

64. 岩田修造：フェノキサゾン化合物の生体物理化学的研究 (第6報^{*1})

光散乱法による水溶性水晶体タンパク質の沈殿滴定^{*2}

Shuzo Iwata : Bio-physico-chemical Studies on Phenoxazone Compounds.

VI. Precipitation Titration of Soluble Protein in Lens

Cortex by Light Scattering Method.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{*3})

In order to study the precipitation conditions of soluble proteins in bovine lens cortex, precipitation titration with the aid of light scattering apparatus was examined by the use of acetic acid, hydrochloric acid, acetone, and ammonium sulfate as a precipitant to be added continuously to the protein solution in the cell at 5° and 34°. Transmitted light in the direction of 0°, and scattered light in the direction of 45°, 90°, and 135° were recorded. At directions of 0°, 90° and 135°, the number of maximum point in the precipitation titration curve was one. The scattered light at the direction of 45°, on the contrary, had two maximum points, for each precipitant and temperature. It was also found that the first maximum was located at pH 5.5 and the second at pH 4.5. The minimum point between the first and the second was observed at pH 5.0, the value corresponding to the maximum point in the direction of 90° and 135°.

(Received December 25, 1963)

フェノキサゾン骨格をもつ黄赤色化合物の 1-hydroxy-5-oxo-5H-pyrido[3,2-a]phenoxazine-3-carboxylic acid (catalin)¹⁾ は眼科領域では白内障 (cataract) 進行防止作用において薬理的効果があることが知られている。²⁻⁴⁾ すなわち, 白内障における水晶体タンパク質混濁機転については現在まだ明らかにされていないが白内障の際, 水晶体タンパク質中の水溶性タンパク質の著明な減少とアルブミノイドの顕著な増加が認められ, その際 catalin はこの水溶性水晶体タンパク質の減少を防止する作用があると思われる。したがって, これらフェノキサゾン系化合物の水晶体に対する作用を考える場合には水晶体カプセルに対する膜透過の問題と, 透過後におけるこれら化合物と水晶体タンパク質とくに水溶性タンパク質との相互作用を考えなければならない。

著者は前報までに諸種フェノキサゾン色素を用いて水晶体カプセルに対する膜透過を行ないこれら化合物の生

*1 第5報：本誌, 83, 368 (1963)。

*2 日本薬学会第82年年会で発表 (1962, 11)。

*3 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 成田, 石井：生化学, 29, 687 (1957)。

2) 荻野：臨牀眼科, 11, 272 (1957)。

3) 樋田：眼科臨床医報, 53, 53 (1959)。

4) 浅山, 白紙, 天津：臨牀眼科, 14, 789 (1960)。