N-Aminopyridinium 誘導体の反応 (第 9 報¹⁾) Pyridine N-Arylimine 誘導体の合成

岡本敏彦, 林 貞男, 堀切仁志, 広部雅昭

東京大学薬学部²⁾

Reactions of N-Aminopyridinium Derivatives. IX.¹⁾

Syntheses of Pyridine N-Arylimines

TOSHIHIKO OKAMOTO, SADA O HAYASHI, HITOSHI HORIKIRI, and MASA AAKI HIROBE

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo²⁾

(Received September 22, 1970)

A aromatic halogeno or nitro compounds (Va—l) which are reactive to nucleophilic reagents reacted with N-aminopyridinium halide (I) in sodium ethoxide solution and afforded pyridine N-arylimine derivatives (VIa—i) as stable crystalline product.

This is a new synthetic method for the preparation of pyridine N-arylimines. Ultra-violet (UV) and nuclear magnetic resonance (NMR) spectral data of these compounds suggest that the π -electron density of the pyridine and the aryl group is increased by distribution of the negative charge at the imine nitrogen.

Pyridine N-imine (I': R=H) は, その四級塩 (I) をアルカリ処理することによって得られる pyridinium ylide であるが, 不安定で単離しえず, 溶液中でその存在が推定されている.^{3a)} R が COR', SO₂R'' のようなアシル基

Schneider⁴⁾ らは pyrylium 塩 (II) と arylhydrazine 誘導体との反応で, ピリジン環に置換基を有する化合物 (III) を合成しており, 一方ピリジン環に置換基を持たない誘導体の合成に関しても Beyer⁵⁾ らによって, anilino-pentadienalphenylhydrazone 誘導体 (IV) を経由する方法が報告されている.

著者らは, ピリジン環に置換基を有しない N-arylimine 誘導体の化学的性質を検討する目的と, 前記二法によらない合成法を開拓する目的で, 求核置換反応に活性な各種芳香族ハロゲン化合物または芳香族ニトロ化合物と N-aminopyridinium 塩 (I) とを NaOEt-EtOH 溶液中反応させ, 所期のごとき結果を得た. すなわち, たとえば 4-nitrochlorobenzene (Va) と I (X⁻=Cl⁻) との反応では mp 195° の赤橙色柱状結晶が得られる. この物質は C₁₁H₉O₂N₃ の組成を有し, Beilstein 反応は陰性であり, 目的とする pyridine N-(4-nitrophenyl)imine (VIa) と推定された. Schneider らは還元によってピリジン誘導体とアニリン誘導体を得てその構造を証明しているの

で, VIa を Pd-C を触媒として接触還元を行なうと, 同様にピリジンと *p*-phenylenediamine (VII) を得た.

1) 第 23 回日本薬学会大会, 仙台, 1966 年 10 月 で一部発表; 第 8 報: 岡本敏彦, 広部雅昭, 佐藤亮介, 薬誌, 87, 994 (1967).

2) Location: Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo.

3) a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.*, 1961, 357; b) 岡本敏彦, 広部雅昭, 水島千恵子, 大沢昭緒, 薬誌, 83, 308 (1963); c) 岡本敏彦, 広部雅昭, 有合化, 26, 746 (1968).

4) W. Schneider, *Chem. Ber.*, 54, 2285 (1921).

5) H. Beyer, K. Leverenz, H. Schilling *Angew. Chem.*, 73, 272 (1961). 本方法の発展として田村恭光らの報告がある. 第 1 回復素環化学討論会, 1968 年 10 月, 大阪, Abst. 33.

Chart 1

また VIa を 200° で熱分解すると *p*-nitroaniline (VIII) が得られることなどの化学的事実および後述する核磁気共鳴 (NMR) spectrum などから VIa の構造は確実と考えられる。さらに 2-nitrochlorobenzene (Vb), 2,4-dinitrochlorobenzene (Vc) および 2,4,6-trinitrochlorobenzene (Vd) などを同様に反応させると、それぞれ N-arylimine 体 VIb, VIc および VId が得られた。一方ヘテロ環を有する化合物として 4-chloropyridine N-oxide (Ve), 4-nitropyridine N-oxide (Vf), 4-chloropyridine (Vg), 2-bromopyridine (Vh), 4-chloroquinoline N-oxide

TABLE I. Pyridine N-Arylimines (VI)

Compound	mp (°C) (decomp.)	Appearance	Yield ^{a)} (%)	Formula	Analysis (%)						
					Calcd.			Found			
					C	H	N	C	H	N	
Va	195	orange red pillars	30	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₃	61.39	4.22	19.53	61.34	4.08	19.75	
Vb	150—151	red needles	6	C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₃	61.39	4.22	19.53	61.27	4.27	19.48	
Vc	247—248	orange needles	61	C ₁₁ H ₈ O ₄ N ₄	50.77	3.10	21.53	50.64	3.09	21.20	
Vd	222	orange plates	46	C ₁₁ H ₇ O ₆ N ₅	43.28	2.31	22.93	43.03	2.55	22.64	
Ve	2HCl	230—232	faint yellow pillars	34 (Vf)	C ₁₀ H ₁₁ ON ₃ Cl ₃	46.15	4.23	16.14	45.95	4.32	16.10
	dipicrate	184—185	yellow powders	39 (Ve)	C ₂₂ H ₁₅ O ₁₅ N ₉	40.93	2.33	19.54	41.11	2.46	19.73
Vf	dipicrate	197—199	yellow needles	4	C ₂₂ H ₁₅ O ₁₄ N ₉	41.97	2.39	20.03	42.04	2.52	20.12
Vg	dipicrate	195	yellow pillars	5	C ₂₂ H ₁₅ O ₁₄ N ₉	41.97	2.39	20.03	42.17	2.29	19.76
Vh	picrate	235	yellow plates	21 (Vj)	C ₂₀ H ₁₄ O ₇ N ₆	53.34	3.13	18.66	53.38	3.31	18.53
				23 (Vi)							
				28 (Vk)							
Vi	(picrate	81.5—82.5 >260)	faint brown powders	35	C ₂₀ H ₁₄ O ₇ N ₆ (picrate)	53.34	3.13	18.66	52.96	3.35	18.90

a) Compound number in parenthesis means the starting material.

(Vi), 4-nitroquinoline N-oxide (Vj), 4-chloroquinoline (Vk), 2-chloroquinoline (Vl) を選び, I と同様に反応させても, それぞれ対応する VIe, VIg, VIh および VIIi を与えた. これらのうち, Ve と Vf は同一物質 VIe を, また Vi および Vj は脱オキシ化された VIh を与え, VIh は Vk から得られたものと同定された. これら aryl 基としてヘテロ環を有する化合物は, いずれも文献記載のない新規化合物である.

得られた N-arylimine 誘導体 (VI) の NMR および紫外線 (UV) spectrum について代表的なものを Table II および Fig. 1 に示した. VIa および VIe の NMR spectrum は, とくにピリジニウム塩独特のパターンを示す 5 個分の環プロトンの吸収と, パラ-ジ置換のベンゼン環, あるいは pyridine N-oxide 環の 2', 6' および 3', 5' のプロトンがおおの 2 個分の doublet として存在していることから構造は確実と考えられる. またイミン窒素に結合したベンゼン環あるいは N-オキシピリジン環の環プロトンの化学シフトの値が, 対応する nitrobenzene, *p*-nitroaniline あるいは pyridine N-oxide のそれらよりかなり高磁場側にあり, イミン窒素上の電子の移動による電子密度の増加を推定させる. 一方イリド体におけるピリジン環プロトンの化学シフトの値

Chart 2

TABLE II. NMR Spectral Data^{a)} of VIa, VIe and Related Compounds

Compound	Solvent	Chemical shift (τ -value)						Coupling constant ^{d)} (Hz)	
		Pyridine ring-H ^{b)}			Benzene ring-H ^{c)}	Pyridine N-oxide ring-H			
		2,6	3,5	4	2',6'	3',5'	2',6'		3',5'
VIa	DMSO	1.25	2.05	1.85	3.96	2.32		9.5	
	CDCl ₃	1.19	2.09		3.39	1.82		9.5
	DMSO				3.34	2.03		9.0
	DMSO				2.2—2.35	1.75
	DMSO	1.41	2.64	2.23					
	CDCl ₃	1.50	3.02	2.64
	DMSO	1.80	2.63	2.60					
	CDCl ₃	1.80	2.65—2.75
	DMSO	1.15	1.90	1.73					
VIe	D ₂ O ^{e)}	0.84	1.63	1.13			1.44	2.87	7.5
	D ₂ O ^{e)}						1.20	1.97	

a) Measured at 60 Mc with tetramethylsilane as an internal standard.

b) multiplet (AB_2X_2 : $J_{BX}=5-6$, $J_{AB}=7-9$, $J_{AX}=1-2$ Hz)

c) doublet

d) $J_{2'2'}=J_{5'5'}$

e) Measured at 60 Mc with tetramethylsilane as external reference.

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of Pyridine N-Imine Derivatives in EtOH

-----: added a drop of 6N-HCl

も、その四級塩に比して、相対的に高磁場側にあり、イミン窒素上の電子の backdonation によるピリジン環 π 電子密度の増加をも推定させる。

VIa, VIb, VIc, VId の UV spectrum は、Fig. 1 に見られるように、それぞれ長波長部に 461 m μ , 474 m μ , 403 m μ および 408 m μ の極大吸収を有し、VIa, VIb および VIc に関しては、それぞれ同一条件下で測定した対応する *p*-nitroaniline (381 m μ), *o*-nitroaniline (412 m μ), 2,4-dinitroaniline (335 m μ) などの極大吸収よりかなり長波長側にシフトしている。このことは、ベンゼン環とピリジン環とがイミン窒素を介して共役していることを意味すると考えられる。酸の添加による blue-shift は、イミン窒素への protonation と、それに基づく上記共役系の阻害に起因するものであろう。VId の場合は、ベンゼン環の 3 個のニトロ基の影響で、イミン窒素の塩基性がきわめて小さく protonation が起らないと考えられ VId が酸性溶液にほとんど溶解せず、イリド体として遊離していることと良く一致する。

以上置換基によって活性化された芳香族ハロゲン化合物、あるいはニトロ化合物は、N-aminopyridinium 塩とアルカリ溶液中反応して N-arylimine 誘導体を与えることが明らかになった。この反応は、Schneider あるいは Beyer らの方法と本質的に異なり、しかも無置換の pyridinium N-arylide の合成法としては簡便なものといえる。本化合物類の反応性については第 10 報において詳述する。なお 3-nitrochlorobenzene および bromobenzene と I との反応では、目的とする N-arylimine 体は得られなかったが、求核試薬に対する活性が弱いためと考えられる。

実験の部⁶⁾

Pyridine N-(4-Nitrophenyl)imine (VIa) 99% EtOH 30 ml 中に Na 115 mg を溶解し、氷冷下 N-aminopyridinium chloride (I)⁷⁾ 660 mg を加え、次いで 4-nitrochlorobenzene (Va) 790 mg を加えて 1 hr 攪拌後、沸とう水浴上 2 hr 加熱還流する。濃縮後残渣を EtOH から再結晶し、赤橙色柱状晶 (VIa) 323 mg を得た。mp 195°, 収率 30%。母液を濃縮し AcOEt で抽出。抽出分より Va 535 mg を回収 (68%)。

Pyridine N-(2-Nitrophenyl)imine (VIb) 99% EtOH 30 ml 中に Na 115 mg を溶解し、氷冷下 I 660 mg を加え、次いで 2-nitrochlorobenzene (Vb) 790 mg を加えて、1 hr 攪拌後、水浴上 2 hr 加熱還流する。濃縮後 H₂O 30 ml を加え、10% HCl 5 ml を加え AcOEt で抽出、抽出分より Vb 315 mg を回収 (40%)。母液を 10% Na₂CO₃ でアルカリ性として CHCl₃ で抽出、抽出物を Al₂O₃ を用いてカラムクロマトを行ない CHCl₃ 流出部の結晶を AcOEt から再結晶し、赤色針状晶 (VIb) 61 mg を得た。mp 150—151°(decomp.), 収率 6%。

Pyridine N-(2,4-Dinitrophenyl)imine (VIc) I 660 mg を Na 115 mg の 99% EtOH 30 ml 溶液中に氷冷時加え、次いで 2,4-dinitrochlorobenzene (Vc) 1.01 g を加えて 1 hr 攪拌後、水浴上 2 hr 加熱還流する。H₂O 30 ml を加え析出物を濾取し十分水洗した後 EtOH から再結晶、橙色針状晶 (VIc) 794 mg を得た。mp 247—248° (decomp.), 収率 61% 母液を濃縮し、H₂O 7 ml を加え、CHCl₃ で抽出 Vc 347 mg を回収 (34%)。

Pyridine N-(2,4,6-Trinitrophenyl)imine (VId) 99% EtOH 120 ml に Na 451 mg を溶解し、I を 2.56 g 氷冷下加え、次いで 2,4,6-trinitrochlorobenzene (Vd) 4.852 g を加える。直ちに反応液の青紫色が褪色し、結晶が析出しはじめる。1 hr 攪拌後 2 hr 水浴上加熱還流する。冷後析出結晶を濾取し、さらに H₂O 70 ml を加え 1 hr 攪拌し析出する結晶とともに EtOH から再結晶。橙色板状晶 (VId) 2.729 g を得た。mp 222°, 収率 46%。反応母液を濃縮し残渣を CHCl₃ で抽出し、Vd 2.53 g を回収 (52%)。

VIa の接触還元 VIa 430 mg を EtOH 90 ml に溶解し、15% Pd-C 300 mg を触媒として接触還元する H₂ 吸収量 212 ml (23° 理論量 194 ml)。氷冷下 conc. HCl 4 ml を加え減圧濃縮する。析出する結晶を濾取し 327 mg を得た。これは *p*-nitroaniline を同様に還元して得られた *p*-phenylenediamine dihydrochloride と IR スペクトルにより同定された。収率 90%。母液を濃縮乾固し、水 30 ml を加え 10% Na₂CO₃ にて中和後 EtOH を加え、析出する無機物を濾去、ピクリン酸のアルコール溶液を加えて析出する結晶を濾取、EtOH から再結晶し mp 164° のピリジンピクラー 499 mg を得た。収率 81%。このものは標品と混融および IR スペクトルで同定された。

VIa の熱分解反応 VIa (mp 195°) 430 mg を 200° で 3 hr 加熱する。臭および conc. HCl による白煙等で NH₃ の発生が観察されるが、加熱後ベンゼンで抽出、可溶部を Al₂O₃ を用いてカラムクロマトを行ない、CHCl₃ 流出部より mp 149° の *p*-nitroaniline 69 mg を得た。標品と混融の上同定した。収率 31%。

6) 融点はすべて未補正、使用した機器は UV: Cary model-11, IR: 日本分光 DS 402-G 型, NMR: JNM-3H-60 型。

7) 文献, 3b) 記載の方法で得ても良いが同じく 3b) 中記載の iodide (I:X⁻=I⁻) を合成し Cl⁻ に置換した強塩基性イオン交換樹脂 (Amberlite IRA-400) を用いて chloride にしても良い。また iodide 合成の際に用いる HI の代りに HCl を用いても得られる。

Pyridine N-(1'-Oxy-4'-pyridyl)imine Dihydrochloride (VIe-2HCl) および Dipicrate (VIe-Dipicrate) i) 99% EtOH 30 ml に Na 115 mg を溶解し、氷冷下 N-aminopyridinium iodide (I: $X^- = I^-$) 1.110 g を加え、次いで 4-chloropyridine-N-oxide (Ve) 648 mg を加えて 1 hr 攪拌後、水浴上 2 hr 加熱還流する。濃縮後 H_2O 15 ml を加え 10% Na_2CO_3 でアルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出、Ve 281 mg を回収 (43%)。母液を HCl 酸性とし、浴温 70° 以下で減圧濃縮し、EtOH 溶液として析出物を濾去。濾液にピクリン酸の EtOH 溶液を加えると VIe ピクラー特を得る。EtOH から再結晶し 1.240 g を得る。mp $184-185^\circ$ 、収率 39%。再結母液より Ve ピクラー特 105 mg として回収 (6.5%)。

ii) Na 115 mg を 99% EtOH 30 ml に溶解し、氷冷下 I 660 mg を加え、次いで 4-nitropyridine N-oxide (Vf) 700 mg を加え、水浴上 2 hr 加熱還流する。減圧濃縮し H_2O 20 ml を加え 10% Na_2CO_3 で pH 6.8—7.0 に調整、 $CHCl_3$ で抽出 Vf 293 mg を回収 (42%)。母液を HCl 酸性とし水浴上減圧濃縮する。濃縮液より析出する結晶を濾取し EtOH から再結、淡黄色柱状晶の VIe-2HCl 440 mg を得た。mp $230-232^\circ$ (decomp.)、収率 34%。VIe-2HCl を EtOH に溶解し、ピクリン酸の EtOH 溶液を加えて析出するピクラー特は (i) 項の Ve との反応で得られた VIe-ピクラー特と混融および IR で同定された。

Pyridine N-(4-Pyridyl)imine (VIf)-dipicrate 99% EtOH 40 ml に Na 223 mg を溶解し、氷冷下 I, 1.265 g を加え、次いで 4-chloropyridine (Vg) 1.103 g を加えて氷冷下 1 hr 攪拌後、水浴上 3 hr 加熱還流する。減圧濃縮し、析出する無機物を濾去し、ピクリン酸の EtOH 溶液を加え黄色針晶の VIf-dipicrate 258 mg を得た。mp $197-199^\circ$ 収率 4%。

Pyridine N-(2-Pyridyl)imine (VIg)-dipicrate 99% EtOH 30 ml に Na 115 mg を溶解し、氷冷下 I ($X^- = I^-$) 1.110 g を加え、次いで 2-bromopyridine (Vh) 790 mg を加えて 1 hr 攪拌し、水浴上 5 hr 加熱還流する。減圧濃縮し、残渣を AcOEt で抽出、 Na_2SO_4 乾燥後 AcOEt を留去した残渣を EtOH に溶解し、ピクリン酸の EtOH 溶液を加え黄色柱状晶の VIg-dipicrate を得る。EtOH から再結晶。mp $194-195^\circ$ 。145 mg、収率 5%。

Pyridine N-(4-Quinolyl)imine (VIh)-picrate i) 99% EtOH 30 ml に Na 115 mg を溶解し、氷冷下 I 660 mg を加え、次いで 4-chloroquinoline N-oxide (Vi) 898 mg を加え、1 hr 攪拌 4 hr 水浴上加熱還流する。減圧濃縮し析出する無機物を濾去し、 H_2O 30 ml を加え $CHCl_3$ で抽出。抽出物より Vi 115 mg を回収 (13%)。抽出母液を 10% Na_2CO_3 アルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出。抽出物をアルミナを用いてカラムクロマトを行ない EtOH- $CHCl_3$ (1:20v/v) 混液で流出する部分をピクラー特として捕捉、EtOH から再結晶して黄色板状晶の VIh-monopicrate 510 mg を得た。mp 235° 、収率 23%。

ii) 99% EtOH 30 ml に Na 115 mg を溶解し、氷冷下 I, 660 mg を加え、次いで 4-nitroquinoline N-oxide (Vj) 950 mg を加え、1 hr 攪拌後、4 hr 水浴上加熱還流する。減圧濃縮し H_2O 30 ml を加えて $CHCl_3$ で抽出抽出分より Vj 8 mg および VIh をピクラー特として 32 mg 得る。抽出母液を i) 項同様に処理して VIh-monopicrate 441 mg を得た。mp 235° 合計収率 21%。

iii) 99% EtOH 30 ml に Na 99 mg を溶解し、氷冷下 I 560 mg を加え、次いで 4-chloroquinoline (Vk) 700 mg を 7 ml の 99% EtOH に溶解して滴下し、1 hr 攪拌後 4 hr 水浴上加熱還流する。以下 i), ii) 項同様処理し、VIh-picrate 547 mg を得た。mp $233-235^\circ$ 収率 28%。i)—iii) で得られた picrate はいずれも同一物質であることが IR および混融試験により決定された。

Pyridine N-(2-Quinolyl)imine (VII) 99% EtOH 30 ml に Na 99 mg を溶解し、氷冷下 I 560 mg を加え、ついで 2-chloroquinoline (Vl) 700 mg を加え、前記同様 5 hr 反応させ、減圧濃縮後 H_2O を加え CH_2Cl_2 で抽出、抽出分 859 mg をアルミナを用いたカラムクロマトにより分離精製。 CH_2Cl_2 流出分より Vl 448 mg (回収率 64%) および VII の粗結晶を得る。後者を再クロマト後 CH_2Cl_2 -石油エーテルで再結晶。淡褐色粉末晶、331 mg を得た。mp $81.5-82.5^\circ$ 、収率 35%。mono-Picrate を生成する。mp $>260^\circ$ 。