N-Aminopyridinium 誘導体の反応 (第 12 報¹⁾) N-Aminopyridinium
誘導体の求核反応²⁾

大沢昭緒, 広部雅昭, 岡本敏彦
東京大学薬学部³⁾

Reactions of N-Aminopyridinium Derivatives. XII.¹⁾ Nucleophilic
Reactions of N-Aminopyridinium Derivatives²⁾

AKIO OHSAWA, MASAOKI HIROBE and TOSHIHIKO OKAMOTO
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo³⁾

(Received September 2, 1971)

Various derivatives of N-aminopyridine were synthesized and these derivatives were found to undergo reaction with various nucleophilic reagents under variety of conditions. Progress of this reaction seemed to depend on the activity of the reagents as a nucleophilic species, substituent effect of the substrate, and reaction conditions. As for the substituent effect, electron-withdrawing nature of the substituent on the amino group determines the activity of the substrate while that of the substituent on ring carbon determines the orientation of the reaction, the greater the electron-withdrawing nature of ring carbon, the greater the orientation towards the 2-position. The reaction results in addition and/or substitution reaction and the reaction can be explained with consistency by assuming the progress of this reaction in two steps of addition and liberation even when only a substitution product is obtained. Depending on whether the addition step is reversible or irreversible, each step will be controlled either by thermokinetics or by chemical kinetics, and orientation towards the 4- or 2-position will be determined by which of these forces would be stronger. Discussions are made on this mechanism.

緒言と目的

さきに,¹⁾ 著者らは, 1-(N-メチルアセタミド)アルキルピリジニウム塩を合成し, それらとシアニドイオンとの反応を検討し, これらの反応において, 中間体として, 1, 2-および 1, 4-ジヒドロ体を経由して 2-シアノアルキルピリジン, 4-シアノアルキルピリジンおよび N-メチルアセタミドをあたえ, シアノ化はピリジン環の 4 位に対し優先的に起こる事を報告した. 著者らは, 本論文において, N-アミノピリジニウム化合物 (I), (II) の求核試薬との反応を, 求核試薬, 基質 (I および II), 反応条件にわたってその効果を検討し, 系統的な総括を試み, その反応機構を推定した.

R₃: a; 2-Me, b; 3-Me, c; 4-Me, d; 2-Et, e; 3,5-diMe, f; Mixture of 2,4- and 2,5-diMe, g; 2,4,6-triMe, h; 3-C₆H₅, i; 2,6-diMe, j; 3-NH₂, k; 3-NMe₂, l; 4-NH₂, m; 4-NMe₂, n; 4-OMe, o; 3-OMe, p; 3-Br, q; 3,5-diOMe, r; 3-Br-5-OMe, s; 3-Br-5-OEt

Chart 1. Syntheses of N-Amino Derivatives of Substituted Pyridines

- 1) 第 11 報: 広部雅昭, 佐藤亮介, 岡本敏彦, 薬誌, 833 (1971).
- 2) T. Okamoto, M. Hirobe, A. Ohsawa, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **14**, 518 (1966). 一部分は日本薬学会関東支部 10 月例会にて発表, 東京, 1967 年 10 月.
- 3) Location: Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo.

TABLE I. Syntheses of N-Aminopyridinium Salts

III	IV ⁴⁾	V	VI	VII
a—g	Lit. 1)	Lit. 1)	Lit. 1)	Lit. 1)
h	chloride, mixture	chloride, mixture (picrate mp 173°)	mixture (picrate mp 174°)	chloride, oily mixture
i	iodide, mp 193°	iodide	mp 124° needles	iodide, mp 181° needles
j	iodide, mp 138° needles	iodide, diacetate, mixture	diacetate, mp 205°	iodide, N,N'-diacetate, mp 196° prisms
k	chloride, mixture	chloride, mixture	hydrate, mp 79° hygroscopic needles	iodide, hygroscopic needles
l	iodide, mp 134° needles	iodide, diacetate, mp 225° needles	monoacetate, hydrate, mp 160° hygroscopic prisms	iodide, mp ca. 320° (decomp.) needles
m	iodide, mp 195° needles	iodide, diacetate, mp 228° needles	monoacetate, hydrate, mp 111° needles	iodide, mp 166° needles
n	chloride, hygroscopic needle mass (picrate mp 192°)	chloride, hygroscopic needles	mp 158° prisms	iodide, mp 125° (decomp.) prisms
o	chloride, hygroscopic waxy mixture (picrate mp 110°)	chloride, hygroscopic needles	mp 79° prisms	iodide, mp 140° prisms
p	iodide, mp 175° (decomp.) needles	iodide, mp 219° (decomp.) needles	mp 131° needles	iodide, mp 190° (decomp.) needles
q	chloride, mp 172° (decomp.) needles	chloride, mp 184° (decomp.) needles	mp 169° flakes	iodide, mp 189° prisms
r	chloride, mp 185° (decomp.) needles	chloride, mp 189° needles	mp 173° flakes	iodide, mp 181° (decomp.) prisms
s	chloride, mp 195° (decomp.) needles	chloride amorphous mass	mp 142° flakes	iodide, hygroscopic oily mass

その結果, I, II と求核試薬との間に, 求核置換反応成績体の生成がみとめられる場合と, 反応が付加体の生成段階で停止する場合, および付加体から置換成績体以外の産物へと変化(分解)する場合とがあり, 試薬の求核改めきのピリジン環上への配向性は, 熱力学的支配および, 速度論的な支配の両者を受ける事により決定すると推定し, 本反応の機構を解明した。

実験と結果

1. N-アミノピリジニウム誘導体の合成

種々の置換ピリジン (III_{a-s}) を出発原料とした, N-アミノピリジニウム誘導体の合成法は, Chart 1, Chart 2, Chart 3 および Table I に示した。

すなわち, N-アミノ体 (IV) は Gösl ら⁴⁾ の方法に従い, IV より 1-(N-メチルアセチルアミド) ピリジニウム誘導体 (VII) への合成は, 著者らの前報¹⁾ に従い行なった。ホルミル化反応 (IV—X) は, 90% 蟻酸および脱水剤として大過剰の無水フタル酸を共存させ, 還流する事により, 好収率で目的物を得る事が出来た。スルホニル化 (IV→XV および XVII) については, Ashley ら⁵⁾ の方法に従った。

また, 1-アミノ-4-メチル体 (IV_e), 1,4-ジアミノ体 (IV_o), および, 1,3-ジアミノ体 (IV_j) のアセチル化においては, それぞれジアセテートをあたえ, 前二者のジアセテートは, アンバーライト IRA-410 を用いた脱酸過程 (V→VI) で, それぞれモノアセテートをあたえるが, 後者のジアセテート (V_j) は同過程で N,N'-ジアセテート (VI_j) をあたえた。イリド体 (VI, XI, XV, XVII および XXI) のヨードメチル化は, これらと, 過剰のヨードメチルを混合し, 室温放置, または還流する事により行なう事が出来た。1-(N-メチルニトロフェニルアミノ) ピリジニウムアイオダイド (XX) は, 1-ニトロフェニルアミノピリジン (XXI)⁶⁾ と, ヨードメチルとの反応で, オルトニ

4) R. Gösl, A. Meuwesen, *Chem. Ber.*, **92**, 2521 (1959).

5) J.N. Ashley, G.L. Buchanan, *J. Chem., Soc.*, **1947**, 60.

6) 岡本敏彦, 林 貞男, 実験データ。

Chart 2. Syntheses of N-Aminopyridinium Derivatives

トロ体 (XX_a) およびパラニトロ体 (XX_b) を得たが、2,4-ジニトロ体 (XX_c) および 2,4,6-トリニトロ体 (XX_d) は、XXI のヨードメチル化の方法では得られず、それぞれ原料 (XXI_c および XXI_d) を回収した。

一方、XX_{a-d} は、イリド体 (XIX)⁷⁾ のメタノールまたは、エタノール溶液を、それぞれ対応するニトロクロロベンゼンまたは、ニトロフルオロベンゼンと処理し、アニオンをアンバーライト IRA-410 を用いてヨードイオンに変換する事により得られた。なお、XIX と、2,4,6-トリニトロクロロベンゼンとでは、再結晶により互いに分離する事が出来るクロライド (XX_d) とピクレート (XX_e) の混合物をあたえ、これらはそれぞれ、ピクリン酸、濃塩酸による処理で、相互に変換する事が出来る。また、XX_{a-e} に対応する HF 塩は不安定である。

2. N-アミノピリジニウム誘導体と求核試薬との反応

a) 求核試薬の検討 四級塩 (I) またはイリド (II) に対し、通常の反応において不可逆的付加反応試薬である NaBH₄、グリニヤ試薬および、可逆的付加反応試薬である NaSMc および KCN の反応の結果を述べる。求核イオンは各々、BH₄⁻ (または H⁻)、C₆H₅⁻ (または C₆H₅δ⁻)、MeS⁻ および CN⁻ である。

a-I. 水溶液中 NaBH₄ との反応——種々の四級塩水溶液に、室温で、過剰の NaBH₄ を加えた場合の生成物を Table II に示した。

すなわち、I (R₁=R₂=Me, R₃=H, X=I) では、60% の収率で、不安定油状の 1-(N, N-ジメチルアミノ)-1, 2,5,6-テトラヒドロピリジン (XXIIa) をあたえ、I (R₁=Me, R₂=Ac, R₃=H, X=I) は、35% の収率で、1-(N-

7) 岡本敏彦, 広部雅昭, 水島千恵子, 大沢昭緒, 薬誌, 83, 308 (1963).

Chart 3. Syntheses of 1-(N-Methyl-nitrophenylamino)-pyridinium Derivatives

メチルアセチルアミノ)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン (XXII_b) および、不安定結晶 1-(N-メチルアセチルアミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン (XXII_c) 19% をあたえた。I ($R_1=\text{Me}$, $R_2=\text{COC}_6\text{H}_5$, $R_3=\text{H}$, $\text{X}=\text{I}$) は、1-(N-メチルベンゾイルアミノ)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン 24% (XXII_a) および、脱メチル化された還元体 (XXII_e) 9% をあたえた。XXII_e は、I が脱メチル化されてイリド体 (XIV) となり、これが環還元されて生じたと推定される。また、I ($R_1=R_3=\text{H}$, $R_2=\text{Ac}$, $\text{X}=\text{I}$) では、37% の 1,2,5,6-テトラヒドロピリジン誘導体 (XXII_f) をあたえた。以上のごとく、I の還元において、注意深く処理し精査するも、1,2,3,4-テトラヒドロ誘導体が確認されたのは一例 (XXII_e) のみであり、その他の場合には 1,2,3,4-テトラヒドロ体は捕捉されなかった所から、1,2,5,6-テトラヒドロ体の生成が優先的である事が明らかである。以上の結果、I への BH_4^- (または H^-) の第一段目の付加反応は、Chart 4 に示される径路により、環上 2 位に対して優先的である事が帰納される。

TABLE II. Reduction of N-Aminopyridinium Salts with NaBH₄ in H₂O

R_1NR_3 $\text{I: R}_3=\text{H, X=I}$ $\text{R}_1 \qquad \text{R}_2$		Products (Yield%)		
		Reduction products	By-products	
Me	Me	(60) MeNMe XXIIa oil	$\left\{ \begin{array}{l} \text{pyridine (?) } ^a) \\ \text{MeNHMe (?) } \end{array} \right\}$	
Me	Ac	(35) MeNAc XXIIb oil	(19) MeNAc XXIIc mp 116° (decomp.) unstable needles	$\left\{ \begin{array}{l} \text{pyridine (10)} \\ \text{MeNHAc (10)} \end{array} \right\}$
Me	COC ₆ H ₅	(24) $\text{MeNCOC}_6\text{H}_5$ XXIIId mp 69° (decomp.) needles	(9) HNCOC_6H_5 XXIIe mp 172° needles	$\left\{ \begin{array}{l} \text{pyridine (?) } \\ \text{MeNHCOC}_6\text{H}_5 \\ \text{(38) XXIV (12)} \end{array} \right\}$
H	Ac	(37) HNAc XXIIIf mp 104° needles		$\left\{ \begin{array}{l} \text{pyridine (3)} \\ \text{MeNHAc (?) } \\ \text{II, R}_2=\text{Ac (20)} \end{array} \right\}$

at room temp., in H₂O
 NaBH₄: 1.25—0.7 eq. mole
 [II]: 0.2—0.4 mole/l^b
 a) Quantities were not checked.
 b) initial

Chart 4

テトラヒドロ体 XXII_{a-f} の構造, 特に二重結合の位置は主として核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と記す) によった。すなわち, 既知の 1,2,5,6-テトラヒドロピリジン誘導体の環上オレフィン性水素の共鳴吸収⁸⁾ は, 通常 4—5 τ に 3,4 位の水素がほぼ同位置で, 一重線または, 小さく分裂した二重線として観測されるが, 著者らの得た II_{a,b,d,e,f} はいずれも同様の現象が認められた (4.2—4.5 τ : 重クロロホルム中: 以下 in CDCl₃ と記す)。一方既知の 1,2,3,4-テトラヒドロピリジン誘導体の環上オレフィン性水素の共鳴吸収⁸⁾ は, 5,6 位の水素が離れた位置にそれぞれ多重線として観測されるが, XXII_c はそれぞれの水素が, 5.25 τ および 4.25 τ (in CDCl₃) に多重線として認められた。

 a—II. 水溶液中 NaSMe との反応——四級塩 (I: R₁=Me, R₂=Ac, R₃=H, X=I) と NaSMe とを水を溶媒として, 5° にて反応せしめると, 1-(N-メチルアセチルアミノ)-4-メチルチオ-1,4-ジヒドロピリジン (XXIII) を収率約 35—50% で生成する。XXIII は分解点 118° の不安定結晶で, 結晶または溶液状態で放置すると油状物をあたえ, XXIII を回収せず, また, ヘキサンなどからの再結晶収率も良好ではない。この化合物の二重結合の位置は, 既知のジヒドロピリジン類⁹⁾ との NMR (in CDCl₃) の比較により決定した。

すなわち, XXIII の α -H は 3.9 τ (2H, multiplet), β -H は 5.2 τ (2H, multiplet), γ -H は 5.8 τ (1H, mul-

TABLE III. Reaction Products from II with C₆H₅MgBr in THF

II (R ₂ =Ac)	Reaction Temp. (°C)	Products	
		Adducts (XXIV) (yield %), mp, UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)	Substituted products (XXV) (yield %)

H	20	a (55), 183° needles {255(4.07) {332(4.28)	a (5)
		b (3), 109° needles 292(4.45)	
4-Me	0—5	c (70), 177° needles {252(4.08) {335(4.31)	c (10) picrate mp 196°
4-Me	20	d (45), oil 292(4.52)	d (10)
2-Me	20	e (41), 153° needles {250(4.07) {330(4.30)	e (35) picrate mp 133°
2,6-diMe	20	f (40), 163° needles {248(4.11) {325(4.26)	—
2,4,6-triMe	20	—	g (30) picrate mp 161°

8) a) P.S. Anderson, W.E. Krueger, R. E. Lyle, *Tetrahedron Letters*, 1965, 4011; b) N.C. Cook, J.E. Lyons, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3396 (1966).

9) a) N.C. Cook, J.E. Lyons, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3396 (1966); b) M. Saunders, E.H. Gold, *J. Org. Chem.*, **27**, 1439 (1962); c) 岡本敏彦, 広部雅昭, 有合化, **26**, 746 (1968).

triplet) にそれぞれ共鳴吸収を持つ。これらの共鳴位置及び、分裂の状態は、1,4-置換-1,4-ジヒドロピリジンに共通である。また、N-CH₃、-COCH₃ の水素が、各々 6.88 τ と 6.95 τ および 7.98 τ と 7.90 τ に、それぞれ、約 1:4 の面積比で分裂した吸収を持つ。これは先に、岡本ら¹⁰⁾ が得た 1-(N-メチルアセチルアミノ)-4-シアノ-1,4-ジヒドロピリジンの N-CH₃、-COCH₃ の水素がそれぞれ 2 本に分裂した吸収を有する事と対比される。以上のごとく、I と MeS⁻ とは、4 位付加体をあたえ、2 位付加体は捕捉されなかった。

a-III. THF 中 C₆H₅ MgBr との反応——一般に、四級塩は、エーテル、THF などの溶媒に不溶であるため、基質として、N-アセチルイリド (II: R₂=Ac) を用い、溶媒としてテトラヒドロフランを用い、溶液またはけん濁状態にて反応させた後 H₂O 処理した結果を Table III に示す。

すなわち、一般に、2 位付加体 (XXIV) および、 α -フェニルピリジン類 (XXV) の双方または一方をあたえた。特に II (R₃=2,4,6-tri-Me) は 2 位が脱メチル化された置換体 α -フェニル-4,6-ルチジンをあたえた。また、ジフェニル体 (XXIV_{b,d}) をあたえる場合があり、このものの N-フェニル基は $\text{N}^{\text{Ac}}\text{MgBr}$ に、赤反応のフェニルプロマイドがさらに作用して生じたものと推定される。さらに、XXIV_{a-e} を熱分解すると、アセタミドまたは、N-フェニルアセタミドおよび、対応するフェニルピリジン類 (XXV_{a-e}) をあたえる事から、XXV は XXIV の熱的な二次分解により生成するものであろう。以上、II (R₃=H or Me) とフェニルマグネシウムプロマイドとの反応では 2 位付加体ないし 2 位置換体を与え、時には環上メチル基がフェニル基により置換される場合もある。すなわち、2 位への配向性が顕著であり、注意深く、生成物を検索した結果も 4 位付加体ないし 4 位置換体 (γ -フェニルピリジン類) は認められない (Chart 5)。なお、XXIV の二重結合の位置決定は NMR および紫外線吸収スペクトル (以下 UV と記す) によった (Table III)。すなわち、UV では、一般に 1,2-ジヒドロピリジン誘導体は、長波長部 (—300 m μ) に吸収を有するのに対し、1,4-ジヒドロピリジン誘導体はこれより短波長に吸収を示す (290 m μ 以下)¹⁰⁾ XXIV の UV は、一般の 1,2-ジヒドロピリジン誘導体のそれと良く一致した。特に、著者らがシアノ化反応で得た、1-(N-メチルアセチルアミノ)-2-シアノ-4-メチル-1,2-ジヒドロピリジン (XXXIV) および加藤ら^{10a)} がピリジン-N-オキサイドとフェニルマグネシウムプロマイドとの反応で得た、1-ハイドロオキシ-2-フェニル-1,2-ジヒドロピリジン誘導体の UV と、吸収位置および強度において良く一致した。

b) 基質の置換基 (R₁, R₂, R₃) の効果の検討 求核イオンとして CN⁻(KCN) を用い、これと、N-アミノピリジニウム誘導体 (I および II) との反応における置換基の効果を、R₁, R₂, R₃ に分けて検討した。

b-I. アミノ基上の置換基—I, II における R₁, R₂ が、1 位のアミノ基窒素、環窒素を通して、環上シアノ化反応に及ぼす効果を検討した。シアノ化における R₁, R₂ の影響については、すでに著者ら¹¹⁾ により部分的には検討されている。すなわち、水溶液中、KCN との反応で、VII, VIII は主生成物として 4-シアノピリジン (XXVI) をあたえ、IV は中間体として XXVI を経由し、1,3 環状付加による生成物 (XXVII) をあたえ、V (R₃=H, X=I) では、XXVI をあたえず、VI (R₃=H) をあたえ、VI はシアノ化を受けない事、また、I (R₁=R₂=Me, R₃=H, X=I) では原料回収である事などを観測し、シアノ化の配向性は 4 位に対し優先的である事を結論した。今回著者らは、これらの結論を一般的に確認するため、追試をも含めて、I (R₃=H) における R₂, R₃ を種々変換し、その反応性を検討した結果を以下に示す (Table IV)。

b-I-1) R₁NR₂ において、R₁=アルキル、R₂=アシルの場合: MeN⁺Ac, MeN⁺CHO, allyl NAc では、いずれも XXVI を優先的にあたえ、KCN の濃度が大きい場合には、さらに少量の XXVIII をあたえる。MeNSO₂Me, MeNSO₂C₆H₅ では、いずれも XXVI および分解生成物である、対応するイリド体 (XV, XVII) をあたえる。こ

10) a) T. Kato, H. Yamanaka, T. Hiranuma, *J. Org. Chem.*, **32**, 3788 (1967); b) N.C. Cook, J.E. Lyons, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3396 (1966); c) M. Saunders, E.H. Gold, *J. Org. Chem.*, **27**, 1439 (1962); d) E.M. Kosower, T.S. Sorensen, *J. Org. Chem.*, **27**, 3764 (1962).

11) a) T. Okamoto, M. Hirobe, C. Mizushima, A. Ohsawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 780 (1963); b) T. Okamoto, M. Hirobe, Y. Tamai, *ibid.*, **11**, 1089 (1963).

れら XV, XVII は, I (XVI, XVIII) の希アルカリ処理でそれぞれ容易にメチル基を失い XV, XVII が得られる事から, 反応溶液中での副反応 (アルカリ分解) により生じたものである事は明らかである.

b-I-2). R_1NR_2 において, R_1 =アルキル, R_2 =ニト

TABLE IV. Effect of N-Substituting Groups (R_1 , R_2) on Cyanation
(Cyanation of Compound I and II with CN^-)

	Substrate I or II ($R_3=H$)			Condition (solvent)	Products (yield %)
	R_1	R_2	X		
IV	H	H	I	H ₂ O, r.t. ^{a)}	XXVII ¹¹⁾ (25)
VIII	Me	H	I	H ₂ O, r.t.	XXVI ¹¹⁾ (—50)
—	Me	Me	I	H ₂ O, r.t.	not reacted ¹¹⁾
—	H	Ac	I	H ₂ O, r.t.	II; $R_2=Ac$ ¹¹⁾ (complete)
VII	Me	Ac	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (56—76), XXVIII ¹¹⁾ (0—7)
X	Me	CHO	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (80), XXVIII (trace)
XVI	Me	SO ₂ Me	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (40), XV (37)
XVIII	Me	SO ₂ C ₆ H ₅	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (44), XVII (40)
—	allyl	Ac	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (89), XXVIII ¹¹⁾ (2.5)
IV	H	H	I	DMSO, r.t.	XXVI (30), XXVIII (trace)
—	Me	Me	CN ⁻	concentrating CN ⁻ salt of I in MeOH ^{b)}	XXVI (—10 as picrate), XVIII (trace)
XX _a	Me	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (31), XXIX _a (63), XXI _a (trace), XXXIII _a
XX _b	Me	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (81), XXIX _b (13), XXI _b (trace), XXXIII _b
XX _c	Me	2,4-diNO ₂ C ₆ H ₅	I	H ₂ O, r.t.	XXVI (22), XXIX _c (60), XXI _c (trace), XXXIII _c
XX _d	Me	2,4,6-triNO ₂ C ₆ H ₅	I	H ₂ O, r.t.	tarry product
—	H	NO ₂ C ₆ H ₅	I	H ₂ O, r.t.	II { $R_2=NO_2C_6H_5$ $R_2=Ac$ $R_2=SO_2Me$ } (complete)
—	H	Ac	I	H ₂ O, r.t.	
—	H	SO ₂ Me	I	H ₂ O, r.t.	
II	—	NO ₂ C ₆ H ₅	—	H ₂ O, r.t.	not reacted
II	—	Ac	—	H ₂ O, r.t.	
II	—	SO ₂ Me	—	H ₂ O, r.t.	

a) at 18—25°

b) at 40—50°

ロフェニルの場合: MeN-*o*-NO₂C₆H₅, MeN-*p*-NO₂C₆H₅, MeN-2,4-di-NO₂C₆H₅ などは, 求核置換成績体である XXVI および対応する N-メチルニトロアニリン (XXX_{a-c}), および少量の脱メチル化されたイリド体 (XXI_{a-c}) の他に付加反応成績体である 1-(N-メチルニトロフェニルアミノ)-4-シアノ 1,4-ジヒドロピリジン (XXIX_{a-c}) をあたえる. XXIX_{a-c} は水に不溶であるため, 反応開始後直ちに析出するが, これらの熱分解, またはジメチルスルホキサイド中少量のアルカリ水の作用で, XXVI および XXX_{a-c} が得られる事から, 付加体 XXIX_{a-c} は置換体 XXVI 生成の中間体であると推定される. なお, XXIX_{a-c} はいずれも黄橙色結晶で, 構造はマススペクトル (以下 MS と記す), 元素分析値 (以下 Anal. と記す), 赤外線吸収スペクトル (以下 IR と記す), NMR な

どにより支持される。MeN-2,4,6-tri-NO₂C₆H₃ では、このものの水溶液に KCN 水溶液を加えると、直ちに樹脂状の析出物をあたえ、他に検索可能な生成物をあたえなかった。

b-I-3). R₁NR₂ において、R₁=R₂=Me では水溶液中、室温下で KCN を作用させるという常法では原料を回収するが、アニオン (I-) を CN⁻ に置換したアンバーライト IRA 410 にて処理する事により、CN⁻ に変換した後、濃縮乾固すると、XXVI および痕跡量の XXVIII をあたえた。これは濃縮により、CN⁻ および基質濃度がきわめて大きくなったために成績体をあたえ得たものと考えられる。

b-I-4). R₁NR₂ において、R₁=R₂=H の場合、これと KCN の反応をジメチルスルホキサイド中で行なうと、XXVI が捕捉される。

これは、溶媒中でのイリドの生成または、1,3 環状付加反応が抑制されるためと考えられる。

b-I-5). R₁=H, R₂=Me の場合は、著者ら¹¹⁾ により、反応速度は小さいが、4-シアノピリジンにあたえる事が知られている。

b-I-6). R₁=H, R₂=acyl, NO₂-C₆H₅, SO₂C₆H₅, SO₂Me などはシアノ体をあたえず、水素が離脱したイリド体 (II: R₂=acyl, NO₂C₆H₅, SO₂C₆H₅, SO₂Me) をあたえ、II はさらには反応を受けず回収される。

b-II. ピリジン環 (炭素) 上の置換基—I, II における R₃ を示し、R₁NR₂=MeN⁺Ac (VII_{a-s}) において、R₃ を種々変換し、水溶液中 KCN と室温下反応させた結果を Table V に示す。いくつかの例を除き、置換成績体である 4-シアノピリジン誘導体 (XXXI) および 2-シアノピリジン誘導体 (XXXII) の両者または一方に加えて、N-メチルアセタミド (XXXIII) をあたえた。R₃ がアルキル¹⁾ および弱い電子吸引性の置換基である場合には、XXXI の生成が XXXII よりも優先する。ただし、4 位がアルキル置換されている場合は、低収率で XXXII および XXXIII をあたえた。また、4-Me 体 (VII_c) では、XXXII_c, XXXIII の他に融点 179° (decomp.) の結晶 (XXXIV) をあたえた。¹⁾ この物質は、水、アルコール類にきわめて難溶で、アルカリ、KCN などの処理により原料を回収するが、190° での熱分解で、XXXII_c および XXXIII をあたえる事と、UVλ_{max}^{OH} mμ (log ε): 235 (3.90), 323 (4.46) である事 (a-III 参照), および NMR (in CDCl₃) τ: 2.35 (1H, doublet), 2.40 (1H, doublet), 3.6 (1H, doublet), 4.7 (1H, doublet), 6.75 (3H, singlet), 7.68 (3H, singlet), 8.0 (3 H, singlet), および IR, Anal., MS などの知見からその構造が支持される。3-フェニル-4-シアノピリジン (XXXI_h) は重ピリジン (D₅C₈N) 中での NMR において、1.03 τ (1H, singlet) および、1.18 τ (1H, doublet) に α-位、α'-位水素に由来する吸収が存在し、それらにメタカップリングが認められなかった事から、シアノ基の位置は 4 位である。R₃=3-NHAc, 3-Br, 3-OMe などの場合は条件により、2 位または 4 位配向性のいずれかを示す。R₃=3-OR-5-Br, 3,5-di-OR の場合は条件によらず 2 位配向性を示す。すなわち、環上 3 位に感応効果による (inductive) 電子吸引基を有する場合は 4 位への特異的配向性を示さず、XXXII をあたえる。なお、3-アセチルアミノ-4-シアノピリジン (XXXI_j) のシアノ基の位置は NMR (in CDCl₃) により決定した。すなわち、τ: 0.5 (1H, singlet), 1.55 (1H, doublet, J=5.5 cps), 2.65 (1H, doublet, J=5.5 cps) にピリジン環水素の共鳴吸収が観測され、しかも、0.5 τ および 2.65 τ の水素は互いに 1 cps でパラカップリングが認められた。上に示した化合物以外のものの構造は、Chart 5 に示した別途合成経路で決定した。

c) 反応条件のあたえる影響の検討 前項同様、室温下でのシアノ化を例にとり、溶媒効果 (Table VI), 基質および試薬 (KCN) の濃度 (Table VII および, Table V) および、反応溶媒として緩衝溶液を用いた時の効果 (Table VIII) を表に示した。なお、Table VI 以外の反応の溶媒は全て水である。

Table VI は、VII のシアノ化において、溶媒効果として、水中では 4 位が選択的にシアノ化されるのに対し、極性が低下するに従い、2 位のシアノ化の割合が増加する事を示している。さらに、基質および KCN の濃度効果として、基質濃度の増大は、シアノ化の総収率を増加させ、KCN 濃度の増大はシアノ化の 2 位配向性を増加させる (Table V_{o-r}, VII). この傾向は VII (R₃=3-OMe, 3-Br) において顕著に示される。さらに、VII (R₃=3,5-di-OMe, 3-Br-5-OMe, 3-Br-5-OEt) では、2 位配向性のみを示し、KCN 濃度が小さい時も、もはや 4 位のシ

TABLE V. Effect of Substituting Groups on Ring-carbon (R_3) on Cyanation
(Cyanations of Compound VII with CN^-)

Substrate VII R_3	[VII] ^{a)} mole/liter	[KCN] ^{a)} mole/liter	Products (Other than XXXIII) (Yield %), mp (°C)		Total yield (%)
			XXXI	XXXII	
a 2-Me ^{b)}	0.49	11.0	2-Me-4-CN (88), 45	(0)	88
b 3-Me ^{b)}	0.79	10.1	3-Me-4-CN (92), 51	(0)	92
c 4-Me ^{b)}	1.09	7.7	—	4-Me-2-CN (13), 89	22
d 2-Et ^{b)}	0.66	5.1	2-Et-4-CN (90), liq.	2-Et-6-CN (trace)	90
e 3,5-diMe ^{b)}	0.98	9.2	3,5-diMe-4-CN (83), 89	3,5-diMe-2-CN (1.2), 65	84
f 2,4-diMe ^{b)}	1.06	7.7	—	2,4-diMe-6-CN (7), 50	7
f' 2,5-diMe ^{b)}	0.53	7.7	2,5-diMe-4-CN (91), 41	(0)	91
g 2,4,6- triMe ^{b)}	1.15	7.7	—	no reaction	—
h 3-C ₆ H ₅	0.60	8.5	3-C ₆ H ₅ -4-CN (94), 99	(0)	94
k 3-NMe ₂	0.52	5.1	3-NMe ₂ -4-CN (70), picrate 165	(0)	70
j 3-NHAc	0.60	15.0	3-NHAc-4-CN (56), 151	3-NHAc- 2-CONH ₂ (15), 172	71
l 4-NH ₂	≤0.31 ^{d)}	7.7	—	no reaction	—
m 4-NMe ₂	0.31	7.7	—	XXXV ^{e)} (70), 164	—
n 4-OMe	0.45	7.7	2,4-diCN ^{f)} (14), 89	4-OMe-2-CN (trace), 117 (decomp.)	14
o 3-OMe	0.20	0.60	3-OMe-4-CN (60), 71	3-OMe-2-CN (20), 113	80
	0.49	<0.53 ^{g)}	(60)	(30)	90
	0.48	1.08	(54)	(35)	89
	0.48	10.2	(trace)	(97)	97
p 3-Br	0.16	<0.18 ^{g)}	3-Br-4-CN (69), 92	3-Br-4-CN (23), 99	92
	0.16	0.34	(21)	(71)	92
	0.11	0.60	(trace)	(90)	90
q 3,5-diOMe	0.15	0.30	3,5-diOMe- 4-CN (0)	3,5-diOMe- 2-CN (90), 134	90
	0.12	0.60	(0)	(90)	90
r 3-Br- 5-OMe	0.12	0.20	3-Br-5-OMe- 4-CN (0)	3-Br-5-OMe- 6-CN (89), 95	89
	0.10	0.60	(0)	(90)	90

TABLE VII. R Effect of Concentration of Substrate(I) and KCN on Cyanation^{11a)}

I(R ₁)	[I] ^{a)} mole/liter	[KCN] ^{a)} mole/liter	Yield (%)		XXVI + XXVIII	R ₁ NHAc
			XXVI	XXVIII		
Me	0.53	13.2	76	7	83	52
	0.50	6.6	72	6	80	53
	0.34	5.3	56	4	60	32
	0.23	4.4	60	0	60	31
Allyl	0.39	12.4	34	25	59	64
	0.39	9.2	50	0	50	60
	0.39	3.1	53	0	53	57
	2.0	6.2	89	3	92	93
	1.2	6.2	82	2	84	91
	0.78	6.2	79	1	80	89

a) initial

TABLE VIII. Effect of pH on Cyanation of VII₀.

[VII ₀] mole/liter ^{a)}	[KCN] mole/liter ^{a)}	pH ^{b)}	[CN ⁻] calc. ^{c)} mole/liter ^{a)}	Yield (%)		XXXI ₀ /XXXII ₀
				XXXII ₀	XXXI ₀	
0.48	<0.52 ^{d)}	11.3	<0.52 ^{d)}	30	60	2.0
0.41	0.43	10.91	0.42	24	38	1.6
0.41	0.42	10.15	0.38	24	48	2.0
0.40	0.42	9.80	0.34	16	53	3.3
0.40	0.42	9.41	0.27	13	57	4.3
0.40	0.42	9.21	0.23	12	45	3.7
0.33	0.39	8.8	0.12	12	40	3.3

a) initial

b) in buffer solution

c) [CN⁻]_{calc.} = (K_{HCN}/K_w)[OH⁻]/([OH⁻] - [H⁺]) ≈ K_{HCN} × K_w/[H⁺]²

d) KCN Solution was added slowly.

Chart 6. Effect of Reaction Condition on Cyanation

アノ化は起らない (Table V). 一方, 基質, KCN の濃度をほぼ一定として, 緩衝溶液を溶媒として反応を行なうと, pH の増大は 2 位配向性を増加させる事が, Table VIII に示される. すなわち, Table VIII に示す $[\text{CN}^-]_{\text{calc.}}$ と, pH 11.3 における $[\text{KCN}] (= [\text{CN}^-])$ と生成するニトリルの収率との関係がほぼ同一の傾向を示す事から, pH の変化は, CN^- の濃度を変化させる事により, 間接的にシアノ化の配向性を支配するものと推定される (Fig. 1, Chart 6).

考察および反応機構に関する検討

基質に対する攻めきの第一段階は, 求核試薬のピリジン環への付加反応である. 付加体が安定である場合には, ジヒドロ体が捕捉される (Chart 7, eq. (1)). そして付加体からの脱離反応または分解反応が容易に起こる場合は中間体として上記付加体を経由して求核置換成績体または分解成績体をあたえる (eq. (2)). NaBH_4 を試薬とする時には, 付加体にさらに求核付加がおこり, テトラヒドロ体をあたえる (eq. (3)). この場合主成績体は 1,2,5,6-テトラヒドロ体であり, 第一段目の付加が 2 位配向性である事を示す. 試薬としてグリニヤ試薬を用いた場合は, eq. (1) タイプのジヒドロ体と, これの分解により生じた置換体が共に捕捉され, いずれも, その生成物は 2 位配向性を示す. 求核試薬としての $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$ と II との付加の機構は, Chart 8 に示す 1)–3) のいずれかであろう. すなわち, 1) の環状遷移状態を経る場合は, 特異的に 2 位への付加が起こるが 2), 3) では, 2 位または 4 位配向性のいずれかを示す事となる.

シアノ化カリとの反応では, (Chart 9) イリド (II) タイプの化合物は R_2N^- より, ピリジン環への電子の Back-donation により, 環上の電子密度が増大し, CN^- の攻めきを受けない. 一方四級塩 (I) タイプでは一般に 4 位に優先的にシアノ化を受け, その難易は, R_1NR_2 の電子吸引の大小による. すなわち, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$ では, R_1, R_2 の電子吸引が小さくシアノ化を受け難い. $\text{R}_1=\text{H}$ では, シアノ化は可能であるが, $\text{R}_2=\text{アシル}$, ニトロフェニルのごとく R_2 の電子吸引がきわめて大きいと, 反応条件下で, 水素イオンの離脱が先行し, イリド体 (II) を生ずるので, シアノ化を受けない. 著者ら⁹⁾ による pK' (水溶液中) の測定の結果, $\text{R}_1\text{NR}_2=\text{NH}_2$, 11.2, HNMe , 12–13; HNAc , 3.6 である事が知られている. 一方, $\text{R}_1=\text{アルキル}$, $\text{R}_2=\text{アシル}$ およびニトロフェニルなどの場合は, ピリジン環はシアノ化を受けるに適当な電子密度を有しているが, $\text{R}_2=\text{スルホニル}$ のごとく, 電子吸引性がきわめて大であると, R_1 (アルキル) の離脱が併行し, 一部 II へと変化するので, シアノ体の生成量は低下する, 脱アルキル化は $\text{R}_2=\text{ニトロフェニル}$ の場合にもわずかにみとめられた. さらに, ピリジン環 (炭素) 上の置換基の効果を総括すると, 1) R_3 の電子的な効果がシアノ化に対する活性を決定し, 電子供与基はシアノ化を困

Fig. 1. Relation Between $[\text{CN}^-]$ and Yield of XXXI₀ and XXXII₀.

- : XXXII₀— $[\text{CN}^-]_{\text{calc.}}$ (Table VIII)
- : XXXII₀— $[\text{KCN}]$ at pH 11.3
- : XXXI₀— $[\text{CN}^-]_{\text{calc.}}$ (Table VIII)
- : XXXI₀— $[\text{KCN}]$ at pH 11.3

Chart 9. Effect of R_1NR_2 Group on Cyanation

難にする。2) R_3 の感応効果による電子の吸引がシアノ化の配向性の決定因子の 1 つであり、電子吸引基は 2 位配向性を高め、電子供与基は 4 位配向性を高める。また、前述のごとく、シアノ化では、eq. (2) タイプの置換体のみが捕捉される場合と付加体の捕捉も可能である場合とがあり、前者では 2 位への配向が顕著であり、後者では 4 位への配向が顕著である。

四級塩へのシアニドイオンの付加反応は、一般に可逆的であるとされ、原系と付加体の平衡現象の例としては、Lyle¹²⁾ らが N-アルキル-3,5-ジ置換-ピリジニウム塩 (XXXIV) と CN^- との反応において観測した例があり、付加体の生成速度は 2 位の方が大であり、付加体の熱的安定性は 4 位の方が大である事を報告している。著者らは、求核反応条件下での上記のごとき平衡現象の確認は行っていないが、 CN^- 付加体で

ある、1-(N-メチルアセチルアミノ)-4-シアノ-1,4-ジヒドロピリジン (XXXV)¹¹⁾ を極性溶媒中酸性硝酸銀溶液で処理すると青酸銀および四級塩 (VII) が得られる事を見出し、XXXV の C-CN 結合が、イオン性の強いものであるか、少くとも、通常の C-C 結合に較べ共有結合性の弱いものである事が判明した。この事から、求核反応の過程において、原系に戻り得る付加体が存在する、すなわち、可逆的付加段階が存在し得る事が十分推定される (Chart 10, 11)。

ピリジニウム四級塩の求核反応の配向性について、量子化学的には的確な判断を下すにいたらない¹³⁾ が、局在化エネルギーの計算、基底状態での電子密度、Superdelocalizability などの計算から、非置換ピリジニウム塩では、付加速度は 2 位に対し優先的 ($k_2 > k_4$) であり、また、 σ -コンプレックス (付加体) の分子エネルギーの計算などから、中間体としては、4 位付加体の方がより安定であろうという事が示されている。以上の仮説を考慮し、著

者らの結果にあてはめ系のポテンシャルエネルギー、反応径路の関係図を Fig. 2a—c に示した。すなわち、I ($R_3 = H, \text{alkyl}, 3-C_6H_5, 3-NMe_2$) などの場合のシアノ化および MeS^- との反応は (Fig. 2a), 2 位への付加の活性化エネルギーは 4 位へのそれよりも小さいが、4 位付加体は 2 位付加体よりも安定である。したがって、原系 $\rightleftharpoons$ 3 位付加体のプロセスは

12) a) P.S. Anderson W.E. Krueger, R.E. Lyle, *Tetrahedron Letters*, 1965, 4011; b) R.E. Lyle, *Chem. Eng. News.*, 1966 (No. 1), 72.

13) a) G. Coppens, J. Nasielski, *Tetrahedron*, 18, 507 (1962); b) R.A. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 1935 (1959); c) R.D. Brown, *J. Chem. Soc.*, 1956, 272; d) W. Adam, A. Grimison, *Tetrahedron*, 21, 3417 (1965). その他多数の文献。

Fig. 2a.

 $R_3 = H, 3-C_6H_5, \text{Alkyl}, 3-NMe_2 \text{ etc.}$
 $k_2 \ll k_4 \rightarrow \text{thermodynamical control} \rightarrow$

4-position orientation

—: reaction at 4-position
: reaction at 2-position

Fig. 2c.

 $Nu^- = BH_4^-(H^-), C_6H_5^- \text{ etc.}$
 $k_2 > k_4 \rightarrow \text{kinetical control} \rightarrow$

2-position orientation

—: reaction at 4-position
: reaction at 2-position

Fig. 2b.

 $R_3 = \text{Inductive Electron Acceptor}$
 $k_2 > k_4 \rightarrow \text{kinetical control} \rightarrow$

2-position orientation

 $k_2 < k_4 \rightarrow \text{thermodynamical control} \rightarrow$

4-postion orientation

—: reaction at 4-position
: reaction at 2-position

可逆的であって、一方、原系に4位付加体のプロセスは不可逆に近いものとなる。したがって、これらの場合、反応は熱力学的な支配を強く受ける事となり、反応はより安定な中間体である4位付加体を経由し、4位配向性を示す事となり、4位置換体を捕捉し、時には4位付加体が捕捉される場合がある。I ($R_3 = 3-OR, 3-NHAc, 3-Br$) などの場合には、 R_3 のinductiveな電子吸引効果により、2位付加体が安定化し、しかも、 H^+ の離脱

が容易となり、結果として、2位付加体から原系への逆戻り反応が生じ難い。したがって2位への付加段階も不可逆に近いものとなり、反応は熱力学的な支配と、速度論的な支配の両方を受ける結果、4位配向性、2位配向性の両者を示す (Fig. 2b)。これらの場合溶媒の極性低下、 CN^- 濃度の増大などは溶媒和の少ない求核種をより多く存在させる事となり、活性の強い試薬 (溶媒和小) との反応が優先するため、反応はさらに不可逆性を増す事となり、速度論的な支配をより強く受ける結果2位への配向性が顕著となる。一方 $NaBH_4$ 、グリニヤ試薬との反応ではさらにこの傾向を増し、付加段階は2位、4位ともに不可逆的であると推定され、したがって速度論的な支配のみを受ける結果2位配向性を示す (Fig. 2c)。

実験の部

III_h→VI_h III_h (2g), ヒドロキシルアミン-*o*-スルホン酸 (以下 HOSA と記す, 8g), KOH (4g) を用いて加温下常法¹⁾にしたがいアミノ化し, conc. HCl にて常法後処理して, HCl 塩の混合物とし, AcOH-AcCl にてアセチル化, 常法通りの処理を施し¹⁾得られる混合物をアンバーライト IRA 410 を充てんしたカラム (以下 Resin と記す) で処理し, 得た混合体をアルミナクロマト (以下 Al と記す) にて分離する。III_h (1.3g, 65%) を回収, 粗目的物 (0.68g) を得た。これをピクレートとして再結晶精製し, Al を用いてピクリン酸をはずし, 油状化合物 VI_h (0.40g, 15%) を得た。吸湿性である。Picrate mp 174°, Anal. Calcd. C₁₀H₁₅O₈N₅: C, 51.74; H, 3.44; N, 15.88. Found: C, 52.08, H, 3.65; N, 15.99.

VI_h→VII_h VI_h (0.20g) を MeI (1ml) に溶解し, 室温に一夜放置し, 過剰の MeI を留去し, タール様残渣

0.33 g (定量的) を得た。

III_j→IV_j III_j (10 g) を H₂O (20 ml) に溶解し, HOSA (20 g), KOH (10 g), H₂O (50 ml) から成る水溶液を 50° にて攪拌しつつ徐々に加える。さらに 60° にて 4 時間攪拌し, 常法処理後氷室内に放置し, HI 塩として析出する結晶を EtOH より再結晶する。収量 8.5 g (34%)。mp 138°。Picrate mp 161°。

IV_j→V_j IV_j (1.4 g) に Ac₂O (3 ml) を加え, 110° に 3 時間保つ。減圧乾固し, かつ色残渣, EtOH 中活性炭処理し乾固。かつ色タール。2.25 g。結晶化困難。

V_j→VI_j V_j を Resin にて常法処理し, 乾固残渣を少量の MeOH 中活性炭処理し, 減圧乾固し得られる残渣を EtOH-C₆H₆ より再結晶し, 6.5 g (87%) の針晶を得た。mp 205°。Anal. Calcd. C₉H₁₁O₂N₃: C, 56.01; H, 5.75; N, 21.77. Found: C, 56.04; H, 5.77; N, 21.22. Picrate mp 165°。

VI_j→VII_j VI_j (2.3 g) を MeOH (5 ml) に溶解し, MeI (30 ml) を加え, 室温放置後析出する結晶を EtOH より再結晶すると, 3.50 g (90%) のプリズム晶を得た。mp 196°。IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1715, 1685 (CON×2)。

III_l→IV_l III_l (15 g) に H₂O (30 ml) を加え, HOSA (30 g), KOH (15 g), H₂O (10 ml) の溶液を用い常法処理し得られる IV_l の収量は 2.9 g (77%)。mp 134° (decomp.) monopicate, mp 215° (decomp.)

IV_l→V_l IV_l (5 g) に AcOH (30 ml), Ac₂O (50 ml) を加え, 2 時間 110° に保った後, 常法処理し残渣を 5% の H₂O を含む EtOH より再結晶し, V_l (4.5 g, 66%) を得た。Anal. よりの実験式は C₉H₁₂O₂N₃I に一致し, ジアセテートである。

V_l→VI_l VI_l を常法処理 (Resin, Al) して得られた融点 160° の結晶は, Anal. より実験式 C₇H₉ON₃·1/3.5 H₂O に一致。モノアセテートである。Monopicate, mp 197°。

VI_l→VII_l VI_l (7.5 g) を常法処理し析出する結晶は 13 g (complete)。有機溶媒, H₂O にきわめて難溶の針晶, Anal. よりの実験式は, C₈H₁₂ON₃I に一致。

III_k→VI_k III_k (2 g) を 50% MeOH (5 ml) に溶解し, HOSA (5 g), KOH (2.5 g), H₂O (5 ml) から成る溶液を常法通り加え, 60° に 4 時間攪拌し, 常法処理後, conc. HCl (10 ml) を加え減圧乾固し, タール様の粗 IV_k を得た。これを AcOH (5 ml) に懸濁し, Ac₂O (0.5 ml) を加え, 1 時間 60° に保ち, 混在する H₂O を AcOH となし, AcCl (2 ml) を加え, 室温一夜放置後, 留去後残渣約 5 g を得た (粗 V_k)。

さらに Resin, Al にて常法処理, , 原料 (III_k) 回収 0.5 g (25%) および無色油状物 1.2 g を得た。これをピクレートとなし, 再結晶精製し, Al を用いてピクリン酸を除き, 高吸湿性無色針晶 0.4 g (13%) を得た。Anal. Calcd. C₉H₁₃ON₃·1/2H₂O: C, 57.49; H, 7.51; N, 22.35. Found: C, 56.62; H, 7.64; N, 22.99. Picrate, mp 199°. Anal. Calcd. C₁₅H₁₆O₈N₆: C, 44.12; H, 3.92; N, 20.59. Found: C, 44.03; H, 3.91; N, 20.05。

III_n→IV_n III_n (5 g) を H₂O (10 ml) に懸濁し, HOSA (9 g), KOH (4.5 g) を用いて常法処理し (反応温度: 55°), 最後に conc. HCl (15 ml) を加え, 減圧乾固し, 目的物 6 g (82%) を得た。Picrate mp 192°。

IV_n→V_n IV_n (4 g) を AcOH (50 ml) に溶解し, AcCl (30 ml) を加え, 15 時間室温放置した後, 過剰留分を減圧にて留去し, タール様残渣 5.5 g を得た。これを少量の MeOH に溶解し, 不溶物を汙去し, 減圧乾固し, アモルフ状残渣 5 g を得た。粗物質。高吸湿性。

V_n→VI_n V_n の粗物質 (5 g) を Resin, Al を用い常法処理し, 目的物 2.8 g を得た。高吸湿性無色プリズム晶 (CHCl₃-C₆H₆)。mp 158° Picrate, mp 113°。

VI_n→VII_n VI_n (0.80 g) を MeOH (0.5 ml) に溶解し, MeI (5 ml) を加え, 15 時間室温放置した後, 末反応留分を減圧留去して得た残渣を, EtOH-ether より再結晶し, VII_n 1.2 g (82%) を得た。

III_o→IV_o III_o (0.33 g) を用い, HOSA (7 g), KOH (4 g) にて常法に従いアミノ化し, 塩酸塩 IV_o (4.67 g, 97%) を得た。高吸湿性の小針晶集合塊状混合物である。Picrate, mp 110°。

IV_o→V_o 上記混合物 (3.23 g) を用い, 常法アセチル化し, 高吸湿性針状晶集合塊 (3.1 g, 定量的) を得た。EtOH-ether より再結晶し, 針状晶を得るが, 高吸湿性の為融点測定困難。Anal. よりの実験式は C₉H₁₁O₂N₂Cl に一致した。

V_o→VI_o Resin を用い, 脱 HCl を行ない Al を用いて精製し, CHCl₃-hexane で再結晶を行ない, 2.06 g (78%) の無色プリズム晶を得た。mp 79°。Picrate, mp 151°。

VI_o→VII_o VI_o (1.67 g) に Me I を用い常法処理し, 2.7 g (87%) の微黄色プリズム晶 (EtOH-CHCl₃) を得た。mp 140°。Anal. よりの実験式は C₉H₁₃O₂N₂I に一致した。

XI IV (R₃=H, X=I) (12 g) に 98% HCO₂H (50 ml) を加え, 無水フタル酸 (50 g) の存在下, 120° にて 3 時間環流する。冷後 H₂O (100 ml) を加え, K₂CO₃ にて強アルカリ性となし, CH₂Cl₂ にて抽出し, Na₂SO₄ にて脱水し, 溶媒留去後のタール様残渣を Al を用い分離し, さらにピクレートとして再結晶精製し, Al を用いピクリン酸を除き, 収量 1.2 g (19%)。mp 100° の吸湿性無色片晶 (C₆H₆)。Picrate mp 151°

.IX VIII⁶⁾ にベンゾイルクロライド過剰を加え, 130° にて 1 時間保った後常法処理して得た残渣を, EtOH に溶解し, Resin を用いて, アニオンを I⁻ に換え, 流出液を常法処理し, EtOH より再結晶する。

IV→XV⁵⁾ IV (10 g) を H₂O (30 ml) に溶解し, K₂CO₃ (30 g) を加えスラリー状としたものに, MeSO₂Cl (10 g) の acetone (30 ml) 溶液を攪拌下滴下する。弱く発熱発泡する。その後室温にて一夜放置し, さらに K₂CO₃ (50 g), H₂O (100 ml) の溶液を加え, 強アルカリ性とし, CH₂Cl₂ にて抽出する。抽出液を常法処理して得た残渣を EtOH-C₆H₆ より再結晶し, 目的物 4.5 g (57%) を得た。

XV→XVI XV (1 g) を MeOH (20 ml) に溶解し, Me I (30 ml) を加え, 3 時間還流後, 減圧乾固する. 残渣を EtOH-ether より再結晶し, XVI 1.66 g (91%) を得た. $\text{IR}_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 1316.5, 1170.

XXI_b→XX_b XXI⁷⁾ を Me I と還流する事により, 収率 63% で XX_b が得られた.

VIII→XX_b VIII⁹⁾ (2 g) を EtOH に溶解し, OH⁻型に置換した Resin で処理し流出液にパラニトロフルオロベンゼン (5 g) を加え, 室温で一夜放置後, 半量まで減圧濃縮し, H₂O (50 ml) を加え, 懸濁状態にし, 未反応フッ化物を ether にて抽出して除き, 水層を活性炭処理し, 45° 付近にて減圧乾固し, 熱, 空気に不安定なタール様 HF 塩 (約 1 g) を得た. そのままこれを EtOH に溶解し, I-型 Resin 処理した溶液を減圧乾固し, 残渣を EtOH より再結晶する. 微黄色片晶. 収量 1.8 g (37%).

XX_d XXI_d を Me I にて環流するも, 原料を回収した. 一方, VIII (1 g) に前項の処理を施して得た XIX の溶液 (EtOH) にピクリールクロライド (4 g) を加え, 前項に準じた処理を行ない, 得られる残渣を EtOH 可溶部と, 不溶部とに分ける. 可溶部を減圧乾固し, 残渣を EtOH-ether より再結晶し, XX_d 1.4 g (57%) を得た. 一方, EtOH 不溶部を H₂O-EtOH (1:5) より再結晶し, XX_e 0.95 g (25%) を得た. XX_e は XX_d に飽和ピクリン酸溶液 (EtOH) を加えて得られるピクレートに一致した. また, XX_e に conc. HCl を加え, 析出するピクリン酸を除いた母液を乾固再結晶すると XX_d が得られた.

I+NaBH₄ Table II に示した各四級塩を, それぞれ, Table II 脚注に示した濃度で H₂O に溶解し, これに NaBH₄ として, 1.25—0.7 対応モルの試薬を, 攪拌下, 室温にて徐々に加える. 発泡し, やや昇温する. 反応液の pH は約 10. 1 時間を要して添加を終了し, 反応液を CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を Na₂SO₄ にて脱水し, 溶媒を留去し, 残渣を Al を用いて分離し, 各生成物を得た. なお, ピリジンは, 室温におけるガスクロマトグラフィ (5% DC 550, 100 メッシュミクロソルブ W) (以下 GC と記す) により確認した. また一部実験例では, ピリジンをピクレートとして捕捉した.

II+C₆H₅MgBr II (R₂=Ac, R₃=H) (1.5 g) を THF (5 ml) に溶解したものを, Mg (0.3 g), C₆H₅Br (2 g), THF (5 ml) を用いて調製したグリニヤ溶液に, 攪拌下, 徐々に滴下する. 30 分攪拌後反応液に少量の H₂O を加え, 遠心分離により, 沈殿を除き, 液層を CH₂Cl₂ にて抽出し, 常法処理して得た残渣を再結晶および, Al を用いて分離すると, Table III に示したごとく, XXIV_{a,b} および XXV を捕捉した. 他に少量のビフェニルを副生し, GC による検索の結果, 4-フェニルピリジン類は捕捉されなかった.

XXIV_a→XXV_a XXIV_a (0.1 g) を, 封管中 190—200° にて分解して得たタール状物質を Al を用いて分離精製し, ピクレートとして 0.03 g の XXV_a を捕捉した. なお, GC により 4-フェニルピリジンは存在しない.

VII+NaSMe VII (2 g) を H₂O (5 ml) にとかし, 氷冷下 20% NaSMe (5 ml) を加え直ちに析出する物質を母液し, 氷水にて洗い, 乾燥し, 0.7 g の固体を得る. これをヘキサンより再結晶し, XXIII の無色針状晶 0.47 g を得た. このものは, 空气中放置または熱により分解し, 液化する. *Anal.* Calcd. C₉H₁₄ON₂S: C, 54.59; H, 7.13; N, 14.94. Found: C, 54.98; H, 7.50; N, 14.75.

X+KCN X (0.6 g) を H₂O (1 ml) に溶解し, KCN (2.0 g), H₂O (2 ml) の溶液を加える. 直ちに油状物が析出する. 30 分後, CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を Na₂SO₄ にて脱水し, 溶媒を留去し, 得られる残渣を Al にて分離し, XXVI (0.19 g, 80%) および痕跡量の XXVIII を得た.

XVI+KCN XVI (1.0 g) を H₂O (20 ml) に溶解し, KCN (4.0 g), H₂O (15 ml) の溶液を加える. 室温に 20 分保った後, CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を, Na₂SO₄ にて脱水し, 溶媒留去後の残渣約 1.1 g を MeOH に溶解し, ピクリン酸飽和溶液 (EtOH) を加え, 析出物を母液する. 水層を conc. NH₄OH にてアルカリ性とし, ether にて抽出し, 抽出液を常法処理後残渣なし (2-シアノピリジン等は捕捉されず). 一方前記ピクレートを MeOH に懸濁し, conc. NH₄OH にてアルカリ性となし, CH₂Cl₂ にて抽出し, 常法処理後の残渣を Al を用いて分離し, 各分画を再結晶し XXVI (0.13 g, 40%), XV (0.20 g, 37%) を得た. N-メチルスルホン酸アミドは検索しなかった.

XVIII+OH⁻ XVIII (0.10 g) を H₂O (10 ml) に溶解し, 2N NaOH (5 滴) を加え, 室温にて 10 分間放置後, CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を常法処理して得た残渣を Al を用いて精製し, 0.03 g (50%) の XVII を得た.

XX_b+KCN XX_b (1.45 g) を H₂O (50 ml) に溶解し, これに KCN (3.0 g), H₂O (20 ml) の溶液を攪拌下加える. 直ちにタール状物質が析出する. 3 時間攪拌後反応液を CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を常法処理して得られる残渣をヘキサンにて温浸し, ヘキサン抽出部より XVI (0.34 g, 81%) を得, 非抽出部より Al にて分離し, XXX_b (mp 157°, 0.51 g, 82%), XXIX_b (mp 174°, 0.13 g, 13%) および少量の XXI_b が分画された. XXVIII はヘキサン抽出部の GC により検出されない.

XX_d+KCN XX_d (0.33 g) を H₂O (5 ml) に溶解し, これに KCN (1 g), H₂O (5 ml) の溶液を徐々に加える. 反応液はかゆ状となり, 緑色—かっ色に着色する. CH₂Cl₂ にて抽出し, 常法処理後タール様残渣を GC により検索すると, ピリジンを多量に含み, XXVI, XXVIII は検出されなかった. なお多量のタール様不溶物を生ずる.

I (R₁=R₂=Me, R₃=H, X=I)+CN⁻ I¹¹⁾ (0.3 g) を H₂O (50 ml) に溶解し, CN⁻型 Resin で処理し, 流出液を CH₂Cl₂ にて抽出し, 常法処理後の残渣中に XXVI, XXVIII は検出されず, 一方 I (0.3 g) を MeOH (50 ml) に溶解し, 同様処理し, N₂ 気流中 40—50° にて減圧乾固し, 残渣を Al を用いて精製し, 0.08 g の XXVI を得た. また GC により, 少量の XXVIII が検出された.

XXIX_b の分解 a. XXIX_b を 10% KOH に浸せきするも溶解せず, 5 時間室温放置後 CH₂Cl₂ にて抽出した部分より, ほぼ定量的に原料を回収した. b. XXIX_b を 10% KOH/MeOH に懸濁し, 5 時間室温放置後上記に同処理によりほぼ定量的に原料回収. c. XXIX_b を 10% KCN/MeOH に懸濁し, 前記と同処理し, 原料回収. d. XXIX_b (0.45 g) を DMSO (10 ml) に溶解し, 10% KOH 1 滴を加え, ether にて抽出し, 抽出液を常法処理して得た残渣をアルミナ薄層クロマトを用いて分離し, XXVI (11%) および原料 (35%) を得た.

e. XXIX_b を封管中 190° にて熔融し, アルミナ薄層クロマトを用いて分離し, 70% の XXVI および XXX_b (57%) を得た.

XXXIV の分解 a. XXXIV に前項 a—c に準じた処理を施しいずれも原料を回収した. b. 前項 d. に準じた処理で, XXXII_e を確認した(GC). c. 前項 e. に準じた処理で, 各 70% の XXXII_e および XXXIII を得た.

VII_k + KCN VII_k (0.50 g) を H₂O (1 ml) に溶解し, これに KCN (1 g), H₂O (2 ml) の溶液を加え, 30 分後 CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を常法処理して得られる 0.44 g の残渣を Al にて分離し, XXXI_k (0.16 g, 70%) を得た.

VII_j + KCN VII_j (3.0 g) を H₂O (7 ml) に溶解し, KCN (15 g) を H₂O (8 ml) に溶解したものを加える. 反応液ははじめ無色であるが, 次第に赤色となる. 2 時間後, CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を常法処理して得た残渣を Al および分別結晶 (EtOH-C₆H₆) で分離し, XXXI_j および XXXII_j を各々 56%, 15% で, また XXXIII を 90% で得た.

VII_i + KCN VII_i (0.1 g) を熱水に懸濁し, KCN (0.5 g), H₂O (10 ml) の溶液を加え, 80° にて 1 時間加温し, 室温に戻すと原料が析出する. 母液を CH₂Cl₂ にて抽出し, 常法処理したが残渣なし.

VII_m + KCN VII_m (0.2 g) を H₂O (1 ml) に溶解し, KCN (1 g) を H₂O (1 ml) に溶解したものを加える. 1 時間室温放置後, CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を常法処理し, 残渣 0.12 g を EtOH-C₆H₆ にて再結晶し, 融点 164° の無色針状晶 0.08 g を得た (XXXV). *Anal.* Calcd. C₈H₁₄N₃I: C, 34.41; H, 5.02; N, 15.05. Found: C, 34.81; H, 5.01; N, 15.40. なお, XXXV は VII_m (0.11 g) を H₂O (1 ml) に溶解し, 25% KOH (1 ml) を加え, CH₂Cl₂ にて抽出し, 前記と同処理して得られる物質と混融同定した.

VII_n + KCN VII_n (0.7 g) を H₂O (2 ml) に溶解し, これに KCN (3.0 g) を H₂O (3 ml) に溶解したものを加える. 10 分後, 30 分後, 60 分後, 15 時間後に, 各々 CH₂Cl₂ にて抽出したものを合し, 常法処理後の残渣を ether にて抽出する. Ether 可溶部の残渣 (濃縮後) を Al にて分画し, XXXI_n (0.04 g, 14%), XXXII_n (0.005 g), および XXXIII (0.02 g, 12%) を得た. 一方上記不溶部は, 検索困難な樹脂状物質である.

VII_r + KCN VII_r (1.75 g) を H₂O (20 ml) に溶解し, これに KCN (5 g) を H₂O (20 ml) に溶解したものを加える. 析出する結晶を濾取し, 濾取した結晶を, EtOH より再結晶し, 一方濾液を CH₂Cl₂ にて抽出し, 抽出液を常法処理し, 各々より, XXXII_r (計 0.85 g, 89%) および XXXIII (計 0.20 g, 63%) を得た. また, CH₂Cl₂ 抽出部分の Al 分画より, 約 0.008 g の低融点物質を検出したが, これは XXXIII_r と重複し, 単離する事が出来なかった.

VII_o + KCN VII_o を常法に従いシアノ化し, CH₂Cl₂ の抽出部分を, ピクレート生成, Al, 分別結晶の組合わせで, 分離し, XXXI_o, XXXII_o, XXXIII を得た. なお, 3-OMe-6-CN-ピリジンは検出されなかった. Table V は常法に従った反応の後, CH₂Cl₂ 抽出部を GC を用い定量した結果である.

XXXII_p → XXXII_o MeOH (2 ml) 及び Na (0.10 g) より製した MeONa 溶液に XXXII_p (0.16 g) を加え, 120° に 10 分保ち, 冷後, H₂O (10 ml) を加え, CH₂Cl₂ にて抽出し, Na₂SO₄ にて脱水, 次に留去し, 再結晶し, 融点 113° の XXXII_o と一致する化合物約 0.10 g を得た.

XXXII_r → XXXII_o XXXII_r (0.05 g) を, Pd-C を触媒として, MeOH-ピリジン (5%) 中還元する. H₂ の吸収 6 ml 後処理して得られる XXXII_o は前項と一致した.

XXXI_p + HNMe₂ XXXI_p (0.1 g) を 50% HNMe₂ (10 ml) とガラス封管中 120° にて 3 時間反応せしめ, 冷後 CH₂Cl₂ にて抽出し, 常法処理後の残渣を Al を用いて分離し, XXXI_k と一致する物質 (0.01 g, 13%) および融点 162° の 3-プロモイソニコチン酸アミド (0.01 g, 10%) を得た. XXXI_k は低融点の針晶で, クロロホルム中螢光を発し, また, 融点 165° のピクレートを生ずる.

XXXV + AgNO₃ CH₂Cl₂-EtOH (1:1) から再結晶した新しい XXXV の結晶 (0.35 g)¹¹⁾ を MeOH (2 ml) に溶解し, 全溶する以前に, AgNO₃ (0.1 g), H₂O (1 ml) の溶液を加え攪拌する. 直ちに沈殿が生ずる. これを濾取し, 水洗乾燥し, 0.25 g (95%) の白色粉末を得た. この物質は, IR, *Anal.* より Ag₂CN₂ である事が確認された. 一方濾液を, I-型 Resin にて処理し, 流出液を減圧乾固して得た残渣を EtOH より再結晶し, VII (0.48 g, 88%) を得た. またこの再結晶母液より, GC により痕跡量の XXVI および XXXIII が検出された. 一方, XXXV を MeOH-H₂O に溶解し 25° にて 10 分間放置した溶液に AgNO₃ を作用させた結晶は, Ag₂CN₂ を生じない.