

37. Eiji Ochiai und Ikuo Suzuki: Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CV.¹⁾ 4-Substituierte α -Picolin-Derivate.

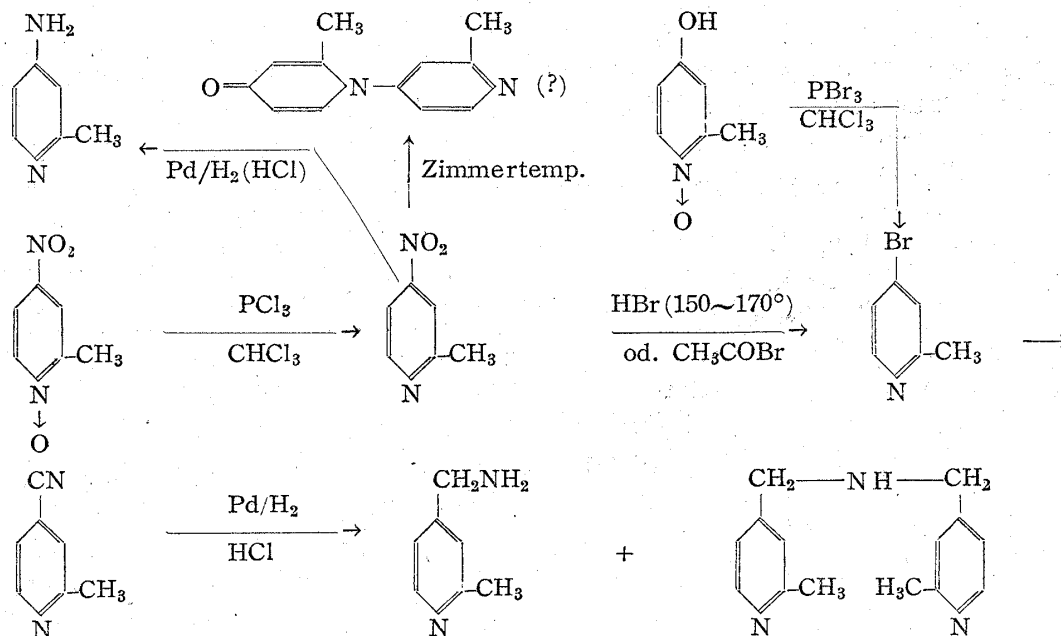
(Pharmaz. Institut d. Mediz. Fakultät d. Universität Tokyo*)

4-Nitro- α -picolin-N-oxyd wurde durch Behandlung mit Phosphortrichlorid in Chloroform-Lösung in 4-Nitro- α -picolin übergeführt. Die Ausbeute betrug 78% der Theorie. 4-Nitro- α -picolin kristallisiert sich aus Petroläther in Nadeln oder Prismen aus, die einen stechenden Geruch besitzen und bei 42~45° schmelzen. Durch katalytische Reduktion mit Pd-Kohle wurde es bestätigt, dass es in 4-Amino- α -picolin übergeht. 4-Nitro- α -picolin ist in Äther leicht löslich, verändert sich aber beim Aufbewahren in ein in Äther nicht lösliches Kristall vom Schmp. 161° welches aus analogem Verhalten des 4-Nitropyridins²⁾ als N-(4'- α -Picolyl)-4- α -picolon vermutet wurde, obwohl seine Konstitution noch nicht untersucht wurde.

4-Nitro- α -picolin geht in 4-Brom- α -picolin über, wenn man dasselbe mit Bromwasserstoffsäure auf 150~170° oder mit Acetylbromid auf dem Wasserbade erhitzt. Die Ausbeute ist dabei nicht gut und zwar nur 16% bzw. 30% der Theorie. 4-Brom- α -picolin entsteht mit noch besserer Ausbeute, wenn man 4-Oxy- α -picolin-N-oxyd mit Phosphortribromid in Chloroform-Lösung erhitzt.

4-Brom- α -picolin gibt beim Erhitzen mit Kuprocyanid auf 180° 4-Cyano- α -picolin mit 71%iger Ausbeute. Bei analoger Reaktion mit 4-Chlor- α -picolin wurde ausser harziger Masse ca. 40% des Ausgangsmaterials regeneriert.

4-Cyano- α -picolin bildet Nadeln vom Schmp. 45.5~46.5° und gibt ein nadel-förmiges Pikrat vom Zers. Pkt. 163~164°. Die katalytische Reduktion des letzteren mit Pd-Kohle gibt je nach der Bedingung 4-Aminomethyl- α -picolin oder Bis-(4- α -picolylmethyl)-amin. Die beiden Amine wurden als das Chlorhydrat kristallinisch gefasst. Das Chlorhydrat



* Hongo, Tokyo (落合英二, 鈴木郁生).

1) Ochiai, Suzuki, Futaki: J. Pharm. Soc. Japan, 74, 666 (1954).

2) Hamana, Yoshimura: *Ibid.*, 72, 1051 (1952); den Hertog, Broeckman, Combe: Rec. trav. chim., 70, 105 (1951).

des ersteren sind Nadeln vom Zers. Pkt. 274° und bildet ein nadel-förmiges Dipikrat vom Schmp. 195~196° und ein Benzoat vom Schmp. 81~83°. Das Chlorhydrat des letzteren bildet Nadeln vom Zers. Pkt. 218~220°.

Dieser Versuch wurde mit der Unterstützung des Gesundheitsministeriums ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

4-Nitro- α -picolin—10 g 4-Nitro- α -picolin-N-oxyd wurden in 200 ccm Chloroform gelöst, unter Eiskühlung 10 g Phosphortrichlorid portionsweise zugesetzt und nach Beendigung der exothermischen Reaktion 10 Minuten lang auf 50° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung auf Eis gegossen und mit Soda neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroform-Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat das Chloroform verdunstet. Der Rückstand, welcher sich kristallinisch erstarrt, wurde aus Petroläther umkristallisiert. Schwach gelbe Nadeln mit stechendem Geruch. Schmp. 42~45°. Die Ausbeute: 7 g (78.1% der Theorie). $C_6H_6O_2N_2$ -Ber.: C, 52.2; H, 4.3; N, 20.3. Gef.: C, 51.59; H, 3.83; N, 19.62.

Beim Aufbewahren bei Zimmertemperatur geht es in Äther unlösliches Kristall vom Schmp. 161° über.

Katalytische Reduktion: 1 g 4-Nitro- α -picolin wurde in 10 ccm Methanol gelöst und mit 0.3 g 30%iger Pd-Kohle katalytisch reduziert. H_2 -Aufnahme: ca. 580 ccm (30°). Das Reduktionsprodukt wurde als Pikrat gereinigt. Schmp. 193°. Eine Mischprobe mit dem Pikrat von 4-Amino- α -picolin schmolz bei 193°.

4-Brom- α -picolin—i) 1 g 4-Nitro- α -picolin und 5 g 48%iger Bromwasserstoffsäure wurden in einem Rohr 8 Stunden auf 150~170° erhitzt. Der Rohreninhalt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat abgedampft und 0.2 g ölicher Rückstand erhalten.

Pikrat: Nadeln aus Aceton. Zers. Pkt. 184~185°. $C_7H_6NBr \cdot C_6H_3N_3O_7$ -Ber.: C, 35.4; H, 2.3; N, 14.0. Gef.: C, 35.91; H, 2.24; N, 14.31.

ii) 5 g 4-Nitro- α -picolin, 30 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure und 26 g Harnstoff wurden zusammen unter Rückfluss 7 Stunden lang gekocht. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, Soda-alkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat vom Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp₅ 47~56°. Die Ausbeute: 1.2 g. Pikrat: Nadeln, Schmp. 184~185°.

iii) 3 g 4-Nitro- α -picolin wurden mit 5 ccm Acetylbromid gemischt und auf dem Wasserbade 6 Stunden lang erhitzt, wobei die Entwicklung von rotem Gas bemerkbar ist. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum verdampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt, Soda-alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der schwach rote Ätherauszug gibt beim Destillieren 1.2 g Öl vom Sdp₅ 47~56°. Pikrat: Schmp. 184~185°.

iv) 10 g 4-Oxy- α -picolin-N-oxyd wurden in 60 ccm Chloroform suspendiert und eine Lösung von 25 g Phosphortribromid in 20 ccm Chloroform portionsweise zuerst unter Kühlung zugesetzt, wobei die Mischung unter Wärme-Entwicklung sich reagiert. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wurde der Rest der Lösung zugestzt und auf dem Wasserbade 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, wobei syrupöse Masse sich ausschied. Die Chloroform-Schicht wurde abdekantiert und mit wenigem Wasser extrahiert. Die übrige syrupöse Masse wurde mit 200 ccm Eiswasser behandelt, worin sie sich auflöste. Die beiden wässrigen Lösungen wurden zusammen mit Soda alkalisch gemacht und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde nach dem Sättigen mit Natriumchlorid mittels Äther ausgezogen und der Ätherauszug im Vakuum destilliert. Sdp₁₂ 65°. Die Ausbeute: 7.8 g (56.3% d. Theorie). Pikrat: Schmp. 184~185°.

4-Cyano- α -picolin—In einem Kolben mit säbelförmiger Vorlage wurden 4.5 g 4-Brom- α -picolin aufgenommen, 2.5 g Kuprocyanid (bei 110° 36 Stunden getrocknet) zugesetzt und in einem Ölbade allmählich erhitzt, wobei der Kolbeninhalt gegen 150~160° unter Schwärzung schmilzt. Als die Temperatur auf 180° stieg wurde das Erhitzen unterbrochen, auf 120° gekühlt, 1 g Kuprocyanid aufs neue zugesetzt, nochmals bei 170~180° 15 Minuten lang erhitzt und destilliert. Der Hauptteil ging dabei bei ca. 75° unter 11~15 mm Druck über. Das Destillat erstarrte sich kristallinisch, welches aus Petroläther umkristallisiert wurde. Nadeln vom Schmp. 45.5~46.5°. Die Ausbeute: 2.2 g (71% d. Theorie). $C_7H_6N_2$ -Ber.: C, 71.2; H, 5.1. Gef.: C, 70.10; H, 5.22.

Pikrat: Nadeln aus Alkohol, Zers. Pkt. 163~164°. $C_7H_6N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ -Ber.: C, 45.0; H, 2.6; N, 20.2. Gef.: C, 45.33; H, 2.98; N, 19.89.

Katalytische Reduktion von 4-Cyano- α -picolin—i) 20 ccm 2%iger Palladiumchlorid-Lösung wurden mit 5 Tropfen 30%iger Salzsäure eingetropt, 1 g aktive Kohle zugesetzt, mit Wasserstoff

gesättigt und mit einer Lösung von 1.5 g 4-Cyano- α -picolin in 30 ccm Alkohol nach Kindler³⁾ unter Eintropfen derselben Lösung katalytisch hydriert. H₂-Aufnahme: ca. 600 ccm. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Vakuum zum Trocknen verdampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Nadeln vom Zers. Pkt. 274°. Die Ausbeute: 1.6 g (65% d. Theorie). C₇H₁₀N₂·2HCl—Ber.: C, 43.1; H, 6.1; N, 14.3. Gef.: C, 43.26; H, 5.82; N, 13.82.

Pikrat: Nadeln aus Methanol, Schmp. 195~196°. C₇H₁₀N₂·(C₆H₃N₃O₇)₂—Ber.: C, 39.0; H, 2.7; N, 19.2. Gef.: C, 39.35; H, 2.14; N, 18.93.

Benzoat: Nadeln aus Benzol, Schmp. 81~83°.

ii) 1 g 4-Cyano- α -picolin wurde in 10 ccm Alkohol gelöst. Diese Lösung wurde unter Eintropfen zu einer Suspension von Pd-Kohle (aus 1 g aktiver Kohle und 20 ccm 1%iger Palladiumchlorid-Lösung bereitet) in 30 ccm mit 10 Tropfen 30%iger Salzsäure angesauertem Alkohol katalytisch hydriert. Die Reaktionsmischung wurde vom Katalysator abfiltriert und analogerweise wie bei (i) aufgearbeitet. Nadeln vom Zers. Pkt. 218~220°. Die Ausbeute: 1.3 g (77.3% d. Theorie). C₄H₁₇N₃·3HCl—Ber.: C, 49.9; H, 5.9. Gef.: C, 49.40; H, 6.41.

Zusammenfassung

Ausgehend von α -Picolin wurden 4-Nitro- und 4-Brom- α -picolin dargestellt. Durch Erhitzen von 4-Brom- α -picolin mit Kuprocyanid wurde 4-Cyano- α -picolin hergestellt. Die katalytische Reduktion des letzteren führt zu 4-Aminomethyl- α -picolin bzw. Bis-(4- α -picolylmethyl)-amin je nach der Reduktionsbedingung.

(Eingegangen am 19. April 1954)

3) Arch. Pharm., 759, 74.

38. Shigehiko Sugawara, Niro Yoshida, and Masanao Terashima: Some Reactions of 6-Formylsafrole. II.¹⁾

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo*)

In the previous paper¹⁾ we described the synthesis of 6-formylsafrole and some of its reactions. Some additional reactions of this aldehyde will be reported in this paper.

The aldehyde condensed readily with nitromethane either by Rosenmund or Knoevenagel method, forming 6- β -nitrovinylsafrole (II) in fair yields.

By crossed Canizzaro reaction²⁾ there was obtained 6-hydroxymethylsafrole (IIIa), which was proved to be identical with the authentic specimen prepared from 6-chloromethylsafrole (V) via acetoxymethyl derivative (VI). By Canizzaro reaction, however, 6-hydroxymethylisofafrole (IIIb) and the corresponding acid (IVb) were produced, due to the isomerization of allyl side chain during the reaction under alkaline condition.

Grignard reaction applied upon this aldehyde yielded the anticipated secondary carbinols (V), which suffered dehydration on being treated with phenyl isocyanate, when R is methyl or butyl (or probably any primary or secondary alkyl), but in the case of R=phenyl, the corresponding phenylurethane was obtained.

Our attempts to synthesize 1-*tert*-akyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines by applying Sugawara and Fujisawa's method³⁾ upon (VI: R=*tert*-alkyl or phenyl) have so far failed

* Hongo, Tokyo (菅沢重彦, 吉田二郎, 寺島正直).

1) Sugawara, Yoshida: This Bulletin, 1, 281 (1953).

2) Davidson, Bogert: J. Am. Chem. Soc., 57, 905 (1935).

3) This Bulletin, 1, 82 (1953).