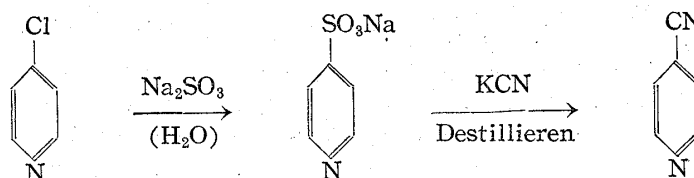


55. Eiji Ochiai und Yasuyuki Suzuki : Polarisation der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CVI¹⁾. Eine neue Einführung der Sulfonsäure- bzw. Nitril-Gruppe auf der 4-Stellung des Pyridinkerns.

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

Es wurde schon gezeigt, dass das 4-Bromderivat des Chinolins²⁾ bzw. α -Pikolins¹⁾ beim Erhitzen mit Kupfercyanür in das entsprechende 4-Cyanoderivat mit einer Ausbeute von 88 bzw. 74% der Theorie übergeht. Andererseits verläuft aber die analoge Reaktion mit den 4-Chlorderivaten nicht so glatt. Das 4-Chlorderivat des Pyridins bzw. α -Pikolins z.B. bleibt dabei ganz unverändert. Bei derselben Umsetzung mit 4-Chlor-3,5-dinitropyridin, dessen Chloratom wegen des -T Effektes der beiden *ortho*-ständigen Nitrogruppen weit nukleophil aktiver sein müsste, entsteht das 4-Cyano-3,5-dinitropyridin nur mit ca. 40%iger Ausbeute und überdies bleibt das 4-Chlor-3,5-dinitro- α -pikolin dabei fast unverändert³⁾.

Bei der Fortsetzung unserer Versuche über die nukleophile Substitution des 4-Chlorpyridins wurde es nun gefunden, dass beim Erhitzen des letzteren mit Natriumsulfit im wässrigen Medium das Natrium-pyridin-4-sulfonat mit guter Ausbeute entsteht. Es wurde noch weiter bestätigt, dass das letztere bei der Umsetzung mit Kaliumcyanid ziemlich glatt in das 4-Cyanopyridin übergeht. Das Sulfonat wurde nämlich mit Kaliumcyanid innig gemischt und unter vermindertem Druck auf direkter Flamme vorsichtig erhitzt. Das hierbei übergehende Destillat erstarrt sich kristallinisch. Das letztere bildet beim Umkristallisieren aus Petroläther Nadeln vom Schmp. 79° und wurde mit dem aus Isonikotinsäureamid nach Camps⁴⁾ hergestellten 4-Cyanopyridin identifiziert.



Da die 4-Chlorderivate der Pyridin- bzw. Chinolin-Reihe nach der von uns entwickelten Methode leicht zugänglich geworden sind, haben wir dieselben Umsetzungen auch mit dem 4-Chlorderivat des α -Pikolins, 2,6-Lutidins und Chinolins ausgeführt, deren Resultate in den Tabellen I und II gezeigt werden.

TABELLE I. Umsetzung der 4-Chlorderivate mit Natriumsulfit

	Aus 4-Chlorderivat von			
	Pyridin	α -Pikolin	2,6-Lutidin	Chinolin*
Ausbeute % an Na-4-sulfonat	a 90.5	70	56	81
	b	75	74	
unverändertes Ausgangsmaterial	a	11.7	23	
	b	7.5	7	

a : 20~24 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt.

b : 8 Stunden lang in einem Autoklaven bei 130~140° erhitzt.

* : als die freie Sulfonsäure erfasst.

* Hongo, Tokyo (落合英二, 鈴木康之).

1) Mitteilung CV. E. Ochiai, I. Suzuki : Dieses Bulletin, 2, 147 (1954).

2) I. Nakayama : J. Pharm. Soc. Japan, 71, 1393(1951).

3) E. Ochiai, I. Suzuki, K. Futaki : *Ibid.*, 74, 666(1954).

4) Arch. Pharm., 240, 366 (1902).

TABELLE II. Umsetzung der 4-Sulfonate mit Kaliumcyanid
 4-Cyanoderivat von

	Pyridin	α -Pikolin	2,6-Lutidin	Chinolin
Ausbeute % aus Na-4-sulfonat	64.7	56	58	86
Schmelzpunkt °C	Base 79 Pikrat 198~199	44~46 165~167	81~82 175~77.5	100~101.5 175~177

Die Umsetzung des 4-Chlorpyridins bzw. 4-Chlorchinolins mit Natriumsulfit verläuft sehr glatt. Bei derselben Reaktion mit dem 4-Chlorderivat des α -Pikolins bzw. 2,6-Lutidins, bei welchem der +T Effekt der Methylkette gegen die nukleophile Aktivität des Chloratoms eingreifen würde, sinkt die Ausbeute an das Sulfonat etwas ab, unter gleichzeitiger Regenerierung des Ausgangsmaterials. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 130~140° begünstigte dabei den Reaktionsverlauf. Ein ähnlicher schwacher Einfluss der Methylkette ist auch bei der Umsetzung des 4-Sulfonat bemerkbar. Alle Sulfonsäuren sind ausser der Chinolin-4-sulfonsäure, die schwer schmelzbare Nadeln bildet, nur als nadelförmiges, schwer schmelzbares Natriumsalz isoliert.

Beschreibung der Versuche

4-Chlorpyridin—Auf einer Lösung von 4 ccm PCl_3 in 10 ccm CHCl_3 wurden 2 g 4-Nitropyridin-N-oxd zugesetzt. Bei gelinder Erwärmung tritt die Reaktion unter Wärmeentwicklung. Nach dem Aufhören der Reaktion wurde sie 1 Stunde lang auf 70° erwärmt und dann unter Eiskühlung mit einer Lösung von 10 ccm AcCl in 10 ccm CHCl_3 versetzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen und mit 30 ccm Eiswasser zersetzt. Die CHCl_3 Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, die wässrige Schicht und die Waschlösung zusammen sodalalkalisch gemacht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wurde nach dem Sättigen mit K_2CO_3 ausgeäthert. Die ätherische Lösung wurde mit wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand destilliert. Sdp_{20} 53~55°. Die Ausbeute: 0.95 g (58.6% der Theorie). Pikrat: Nadeln vom Zers. Pkt. 138~139°).

4-Chlor- α -pikolin—Nach der Beschreibung von Kato und Ohta⁵⁾ dargestellt.

4-Chlor-2,6-lutidin—Nach der Beschreibung von Kato und Ohta⁶⁾ dargestellt.

Natrium-pyridin-4-sulfonat—Auf einer Lösung von 2.5 g Natriumsulfit in 20 ccm Wasser wurden 2.2 g 4-Chlorpyridin zugesetzt und unter Umrühren bis zur klaren Lösung unter Rückfluss gekocht. Es brauchte ca. 20~24 Stunden. Die Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck bis zum ca. zwei Drittel eingengt und stehengelassen. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und unter Luft getrocknet (3.1 g). Die Mutterlauge wurde bis zur ca. Hälfte eingengt und analoger Weise aufgearbeitet. Hierbei wurden noch 0.7 g Kristalle erhalten. Die gesamte Ausbeute betrug 3.8 g. $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_3\text{NNaS}$ —Ber.: N, 7.7. Gef.: N, 8.23.

Natrium- α -pikolin-4-sulfonat—i) Eine Mischung aus 30 g 4-Chlor- α -pikolin, 30 g Na_2SO_3 und 300 ccm Wasser wurde unter Rückfluss 24 Stunden lang analoger Weise gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung mit Äther ausgeschüttelt. Der ätherische Auszug gab 3.5 g unverändertes Ausgangsmaterial. Die wässrige Schicht wurde unter vermindertem Druck auf ca. 100 ccm eingengt und stehengelassen. Beim Erkalten erstarrte sich der Rückstand zum Kristallbrei, welches abgesaugt und auf der Tonplatte getrocknet wurde. Die Mutterlauge wurde bis ca. zur Hälfte eingengt und analoger Weise aufgearbeitet. Die gesamte Ausbeute betrug 30 g. $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{NNaS}$ —Ber.: Na, 11.8. Gef.: Na, 11.57.

ii) 60 g 4-Chlor- α -pikolin, 60 g Na_2SO_3 und 600 ccm Wasser wurden zusammen in einem Autoklaven 8 Stunden lang auf 130~140° erhitzt und die Reaktionsmischung wie bei (i) aufgearbeitet. Die Ausbeute an Sulfonat betrug 68.5 g und gleichzeitig wurden 4.5 g 4-Chlor- α -pikolin regeneriert.

Natrium-2,6-lutidin-4-sulfonat—i) 16.8 g 4-Chlor-2,6-lutidin, 15.2 g Na_2SO_3 und 150 ccm Wasser wurden analoger Weise unter Rückfluss 24 Stunden lang erhitzt. Die gesamte Ausbeute an nadelförmigem Natriumsulfonat betrug 15.5 g und daneben wurden 4 g 4-Chlor-2,6-lutidin regeneriert. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{NNaS}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ —Ber.: Na, 9.4; N, 5.7. Gef.: Na, 9.51; N, 5.78.

ii) 50 g 4-Chlor-2,6-lutidin, 45 g Na_2SO_3 und 300 ccm Wasser wurden in einem Autoklaven 8 Stunden lang auf 130~140° erhitzt. Die Ausbeute an das Natriumsulfonat betrug 60.1 g. Das regenerierte 4-Chlor-2,6-lutidin betrug 3.5 g.

Chinolin-4-sulfonsäure—Eine Mischung von 1.6 g 4-Chlorchinolin, 1.4 g Na_2SO_3 und 15 ccm

5) Hamana, Yoshimura: J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 1053 (1952).

6) J. Pharm. Soc. Japan, **71**, 217 (1951); vgl. dazu Ochiai, Fujimoto: Dieses Bulletin, **2**, 131(1954).

Wasser wurde 24 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde einmal mit aktiver Kohle behandelt und das Filtrat mit 10%iger HCl bis Kongorotsauer neutralisiert. Hierbei schieden sich Nadeln aus. Sie wurden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. über 280°. Die Ausbeute: 1.65 g. $C_9H_7NO_3S$ —Ber.: N, 6.7. Gef.: N, 7.35.

4-Cyanopyridin—1 g Natrium-pyridin-4-sulfonat wurde mit 0.9 g KCN innig gemischt, in ein Destillierkolben versetzt und unter vermindertem Druck (ca. 40 mm Hg-Druck) auf direkter Flamme vorsichtig erhitzt. Das hierbei übergehende Destillat erstarrte sich kristallinisch. Aus Petroläther umkristallisiert bildet es Nadeln vom Schmp. 79°. Eine Mischprobe mit dem 4-Cyanopyridin⁴⁾ schmolz bei 79°. Die Ausbeute: 0.31 g. Pikrat: Nadeln vom Schmp. 198~199. $C_6H_4N_2 \cdot C_3H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 43.3; H, 2.1. Gef.: C, 43.54; H, 2.18.

4-Cyano- α -pikolin—8.7 g Natrium- α -pikolin-4-sulfonat und 7.4 g KCN wurden innig gemischt und in einem Destillierkolben auf direkter Flamme analoger Weise erhitzt. Das übergegangene, schwach gelbe ölige Destillat wurde in Äther aufgenommen, mit wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp₂₀ 90~94°. Das Destillat erstarrte sich zu Nadeln vom Schmp. 44~46°. Die Ausbeute betrug 3.1 g. Eine Mischprobe mit dem 4-Cyano- α -pikolin¹⁾ zeigte keine Depression. Pikrat: Nadeln vom Schmp. 165~167°. $C_7H_6N_2 \cdot C_8H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 45.0; H, 2.6; N, 20.2. Gef.: C, 45.26; H, 2.38; N, 20.02.

4-Cyano-2,6-lutidin—Aus 1 g Natrium-2,6-lutidin-4-sulfonat und 0.9 g KCN analoger Weise wie oben dargestellt. Nadeln vom Schmp. 81~82°. Die Ausbeute: 0.35 g. $C_8H_8N_2$ —Ber.: C, 72.7; H, 6.1; N, 21.2. Gef.: C, 72.53; H, 6.05; N, 21.30. Pikrat: Nadeln vom Schmp. 175~177.5°. $C_8H_8N_2 \cdot C_8H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 46.5; H, 3.1; N, 19.4. Gef.: C, 46.57; H, 3.24; N, 19.92.

4-Cyanochinolin—Aus 0.9 g Natrium-chinolin-4-sulfonat und 0.9 g KCN analoger Weise wie oben dargestellt. Nadeln vom Schmp. 100~101.5°. Die Ausbeute: 0.52 g. Pikrat: Nadeln vom Schmp. 175~177°. Eine Mischprobe der freien Base sowie des Pikrates mit dem entsprechenden Präparat des 4-Cyanochinolins²⁾ zeigte keine Depression.

Zusammenfassung

Das 4-Chlorderivat des Pyridins, α -Pikolins, 2,6-Lutidins bzw. Chinolins gibt beim Erhitzen mit Natriumsulfit im wässrigen Medium das entsprechende Natrium-4-sulfonat mit befriedigender Ausbeute. Jedes Sulfonat wurde durch Erhitzen mit Kaliumcyanid in das entsprechende 4-Cyanoderivat mit befriedigender Ausbeute übergeführt.

(Eingegangen am 3. Juni, 1954)

56. Shigeru Yoshida: Studies on the Allied Compounds of Vitamin B₁. XVII¹⁾.

Structure of N-Substituted Thiocarbamates.

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.*)

In the previous papers of this series^{2~4)}, the writers concluded that the substance formed by the condensation of the amine (I), α -haloketone (II), and carbon disulfide does not have the structure of a dithiocarbamate (III) but is an N-substituted 4-hydroxythiazolidine-2-thione (IV), from the infrared and ultraviolet absorption spectra, and the color reactions.

Based on the assumption that the thiocarbamate, obtained by Todd and others^{5,6)} and

* Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo (吉田 茂).

- 1) Part XVI: Unpublished
- 2) Yoshida, Ishizuka: *Ibid.*, 74, 331 (1954).
- 3) *Ibid.*, 74, 335 (1954).
- 4) *Ibid.*, 74, 604 (1954).
- 5) P. Sykes, A. R. Todd: *J. Chem. Soc.*, 1951, 535.
- 6) *Ibid.*, 1951, 2507.