

本研究に際し標品を恵与された Dr. Arthur (neolitsine), Dr. Kupchan (thalicarpine) に深謝いたします。また NMR スペクトルを測定された京大薬学部 新宮徹朗博士, 元素分析を担当された京大元素分析センター 小延鑑一博士, およびその協力者にお礼申し上げます。なお植物材料の採集に種々便宜を計られた台湾省林務局恒春林区管理处満洲工作站 盧 富家主任, 林業試験所恒春分所 呂 錦明主任, に謹しんで感謝の意を表します。本報告の内容は京大薬学部 古川 宏氏により整理されたものであり, ここに深謝します。

追記: 本報告投稿中に Cava Bessho の報告 (Tetrahedron Letters, 1577 (1966)) に接しアルカロイド名が重複, 混乱していることを知った。Prof. Cava と相談し, 新塩基の統一名を追って報告する (1966, 9, 2)。

京都大学薬学部, 高雄医学院薬学系

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 766 ~ 773 (1966)

UDC 547.821.3.04 : 547.828.07

125. 岡本敏彦, 林 貞男: N-Aminopyridinium 誘導体の反応 (第7報^{*1})

N-Aminopyridinium 誘導体とジアゾニウム塩との反応

Toshihiko Okamoto and Sadao Hayashi: Reactions of N-Aminopyridinium Derivatives. VII. Reaction of N-Aminopyridinium Derivatives with Diazonium Salts.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*2})

Coupling of diazonium salt with N-aminopyridinium derivatives (I and II) affords an azido derivative and pyridine. Diazonium salts used were *p*-nitro- (III), *m*-nitro- (IV), and *o*-nitrobenzene (V), and diazonium chlorides of benzene (VI), pyridine (VII), pyridine 1-oxide (VIII), 4-ethoxycarbonylpyrazole (XXIV), 4,5-dimethylthiazole (XXVII), and 2,4-dinitrobenzenediazonium sulfate (XXX). Attempts to isolate the intermediate (XXIII or XXV) in the reaction of III or XXIV with N-aminopyridinium chloride (I) did not materialize due to the lability of the intermediate but some assumption was made on the mechanism of deamination which is similar to that of deoxygenation of pyridine 1-oxide with phosphorus trichloride. Reaction of III with N-aminopyridinium iodide (II) afforded *p*-nitroiodobenzene (XIX) and a small amount of the azido compound (IX), while the reaction of XXVII and I afforded an azoxy compound (XXVIII) besides the azido compound (XXIX).

(Received October 9, 1965)

さきに岡本は N-aminopyridinium 塩はピリジンの第4塩の1種であるがまた環状ヒドラジンの第4塩ともみなし得ることを指摘した。¹⁾ この観点において N-アミノ基の性質を検討する目的でジアゾニウム塩とのカップリング反応を行なった。

ジアゾニウム塩として benzene 誘導体から *p*-nitro- (III), *m*-nitro- (IV), *o*-nitrobenzene- (V) および benzene-diazonium chloride (VI) を, そしてジアゾ化され得る複素環化合物として 3-aminopyridine²⁾ および 4-aminopyridine N-oxide³⁾ をえらんだ。

まず N-aminopyridinium chloride (I) の水溶液中に III の塩酸酸性溶液を加え攪拌後, 炭酸ナトリウムアルカリ性とする。m.p. 74° の板状晶 (IX) が析出する。IX は IR スペクトルに 2124 (ν_{N_3}); 1517, 1357 (ν_{NO_2}) cm^{-1} (KBr) の吸収があるので *p*-nitroazidobenzene と推定し *p*-nitrophenylhydrazine (XV) に亜硝酸を作用³⁾ させて得た標品と IR スペクトルおよび混融により同定した。IX をろ取した後の反応母液を処理して pyridine をピクラートとして捕捉し, 標品と IR スペクトルおよび混融で同定した。IX および pyridine の収率はそれぞれ 85% と 77% である。本反応は最初に I の水溶液に緩衝剤として重炭酸ナトリウムを2モル当量加えておいて

*1 第6報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 14, 523 (1966).

*2 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo.

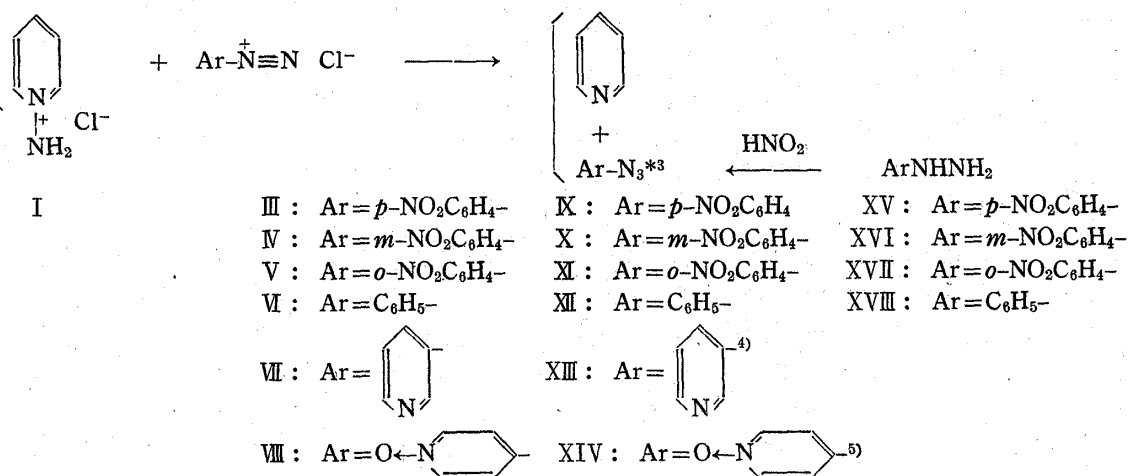
1) 岡本: 有機合成化学, 19, 第11号 64 (1961).

2) 落合: 実験化学講座, 21, 有機化合物の合成 III (下) 319 (1958).

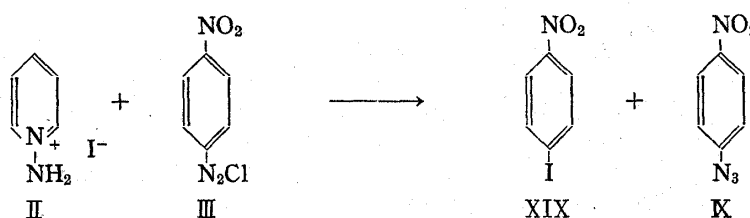
3) Beilstein, 5, 278: *o*-nitrophenylhydrazine (XVII) における記載に準拠した。

も略同様の結果を得る.

I と IV, V, VI, VII および VIII との反応も略同様の結果を与える.



N-aminopyridinium iodide (II) の水溶液中に III の塩酸性溶液を加えると *p*-nitroiodobenzene (XIX) が析出する. 析出物をろ取した反応母液を炭酸ナトリウムアルカリ性とするとき K が析出する. XIX が得られたのは Griess 反応の 1 種と考えられ, ヨウ化カリウムと III から得た標品⁶⁾と IR スペクトルおよび混融で同定した. XIX の収率は 87% であり K は 10% であるので本反応では N-アミノ基へのカップリングよりも Griess 反応が優先する.



以上の結果を Table I に示す.

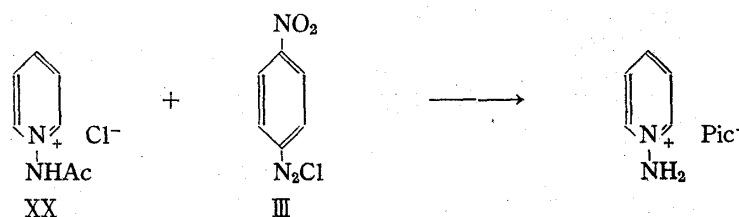


TABLE I. Reaction of N-Aminopyridinium Derivatives with Diazonium Salts

N-Amino- pyridinium	Diazonium salts	Method		Yield of products (%)		
		Solvent	Neutral with	Azido	XIX	Pyridine ^{a)}
I	III	NaHCO ₃	Na ₂ CO ₃	87 (K)		79
I	III	HCl	Na ₂ CO ₃	85 (K)		77
I	IV	NaHCO ₃	Na ₂ CO ₃	96 (X)		90
I	V	HCl	Na ₂ CO ₃	84 (XI)		77

^{a)} azido 体はすべて既知物質である.

4) V. Ya. Pochinok, L. F. Avramenko: Ukr. Khim. Zh., 28, 511 (1962) (C. A., 58, 2348 (1963)).

5) T. Itai, S. Kamiya: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 9, 87 (1961).

6) P. Griess: Zeit. Chem., 1866, 218; P. J. Montagne: Ber., 51, 1489 (1918).

I	VII	HCl	Na ₂ CO ₃	81 (XIII)	— ^{b)}
I	VIII	HCl	Na ₂ CO ₃	76 (XIV)	— ^{b)}
II	III	NaHCO ₃	Na ₂ CO ₃	12 (K)	85 — ^{b)}
II	III	HCl	Na ₂ CO ₃	10 (K)	87 — ^{b)}

^{a)} obtained as picrates^{b)} did not isolate

N-acetamidopyridinium chloride (XX) と III との反応からは N-aminopyridinium 塩をピクレートとして 58% の収率で得た. その他はほとんど樹脂状物質であり, 少量の m.p. 222° の結晶性物質を得たが IR スペクトルに N₃ の吸収なく精査しなかった.

また I に直接亜硝酸を作用させ, ついで *p*-nitroaniline (XXI) を作用させて azido 体 (K) を得る試みを行なったが Table II に示すように XXI は反応に関与せず, 略定量的に回収し, I の脱アミノされた pyridine を得るのみである. 同様にして β -naphthol (XXII) を添加してもカップリング体を与えない. HNO₂ を作用させ何も添加せずに処理しても pyridine を得るのみである. なおこれらの反応において気泡の発生を認めるが精査しなかった.*4

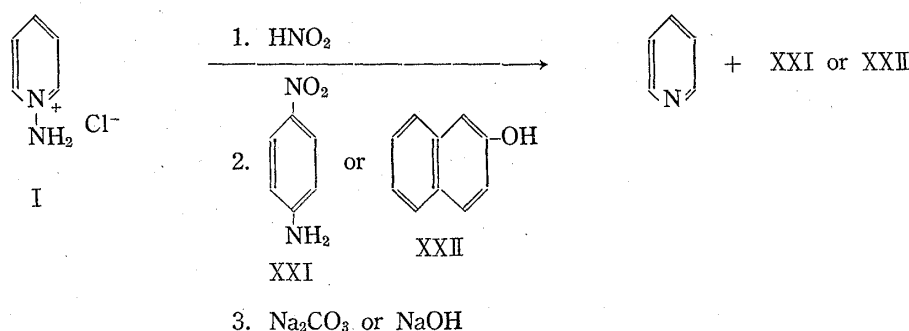


TABLE II. Reaction of N-Aminopyridinium chloride (I) with Nitrous Acid

Starting material	Solvent	Addition	Yield of products (%)		
			Pyridine ^{a)}	XXI ^{b)}	XXII ^{b)}
I	HCl aq.	XXI	78	98	
I	conc. H ₂ SO ₄	XXI	82	98	
I	50% H ₂ SO ₄	XXI	83	96	
I	30% H ₂ SO ₄	XXI	85	95	
I	HCl aq.	XXII	87		92
I	HCl aq.	—	92		

^{a)} obtained as picrates^{b)} recovered

N-aminopyridinium 塩とジアゾニウム塩との反応において重炭酸ナトリウムまたは炭酸ナトリウムアルカリ性において初めて azido 体の生成を認めるが, ジアゾニウム基と N-アミノ基のカップリングした中間体 (XXIII) を単離せんとして, 酸性溶液を注意深く中和していくとまず赤色の析出物があるがただちに黄色結晶 (K) となる. 赤色の析出物が中間体 (XXIII) であろうと推定するがエタノール中 UV スペクトルを測定することも不可能なほど不安定である. よって XXIII を塩酸塩として捕捉する目的で酸性溶液を濃縮し残渣をエタノールから再結晶せんとして水浴上加温すれば窒素ガスが発生する. 濃縮して処理し, エーテル可溶分から nitrobenzene (28%) と azido 体 (K) (14%) を, エーテル不溶分から原料 (I) をピクレートとして 75% 回収した. nitrobenzene はガスクロマトグラフィーで同定し, azido 体 (K) は IR スペクトルから定量した. すなわち K の ν_{N_3} 2123 cm⁻¹ (CHCl₃) を用いて検量線を作成し, Lambert Beer 則の略成立することを確認後試料の一定量の CHCl₃ 溶液の吸収度から全生成量を算出した (Fig. 1). エーテル不溶分は IR スペクトルで N₃ の吸収を認めないが, ガスクロマトグラフィーでは原料 (I) のほかに azido 体 (K) と同じくずれた山の曲線を保持時間 3.88 min. に示す. これは残存する I と III からさらにカップリングを起こして K を生成したものと考える. I および K に相当す

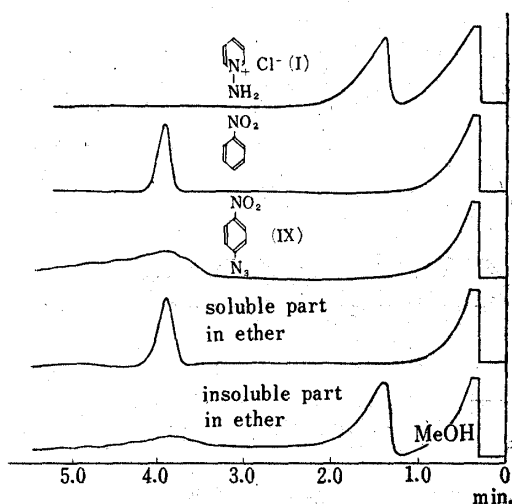
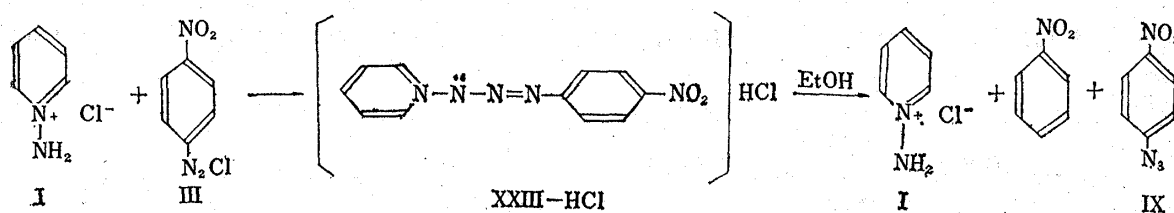
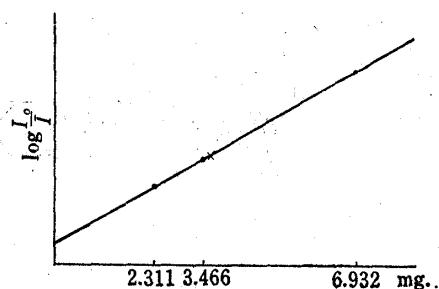


Fig. 1. Gas Chromatography

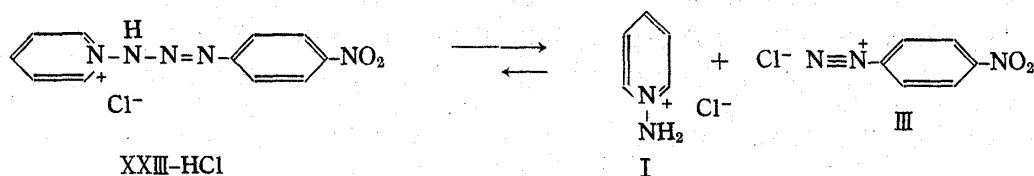
Ohkura T.C. Cell column, 15% DC 550 on Microsorb W, 2 m. $\times$ 4 mm. i.d., 162° N₂.

Fig. 2. Calibration Curve^{a)} of *p*-Nitroazidobenzene (IX)

$\times$ correspondent spot of soluble part (27.90 mg. in 3 ml. of CHCl₃)
^{a)} in CHCl₃ solution

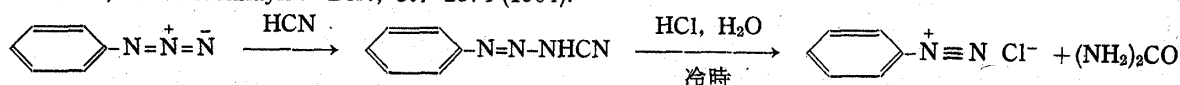
るピークはテーリングするが、これはカラム中の熱による分解産物のピークと考える。

これらの事実から N-アミノ体 (I) は塩酸水溶液中において一部ジアゾニウム塩とカップリングして N-diazoaminopyridinium 体 (XXIII-HCl) として存在することが明らかとなった。Wolff 等は azidobenzene にシアン化水素を附加させた benzeneazocyanamide は冷時塩酸と水でジアゾニウム塩と尿素になることを報告している⁷⁾が、XXIII-HCl も塩酸水溶液中ではいったん生成しても再びジアゾニウム塩 (III) と N-アミノ体 (I) とに解離するものとする。



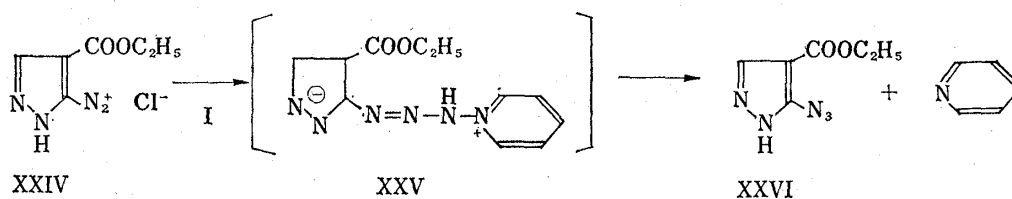
また 4-carbethoxypyrazole-5-diazonium chloride (XXIV) の場合において反応中間体の N-diazoaminopyridinium 体 (XXV) は両性化合物としてかなり安定化し、ある pH 値において反応液から単離できるのではないかと期待⁸⁾したが、得られるものは azido 体 (XXVI) であった。XXVI の構造はその組成が C₆H₄O₂N₅ に一致し、IR スペクトルは ν_{N_3} 2124 (KBr), 2137 (CHCl₃) cm⁻¹ と固体あるいは溶液共に N₃ の吸収があり、かつ UV スペ

7) L. Wolff, H. Lindenhayn: Ber., **37**, 2374 (1904).

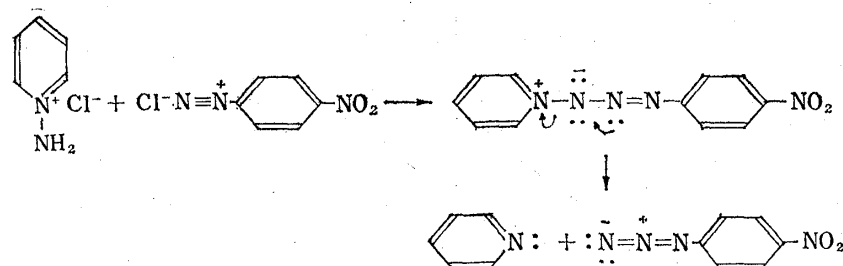


8) H. Reimlinger 等は azopyrazole $\left[\text{N}^+ \text{N}_2^- \right]$ を単離している。Chem. Ber., **94**, 1036 (1961).

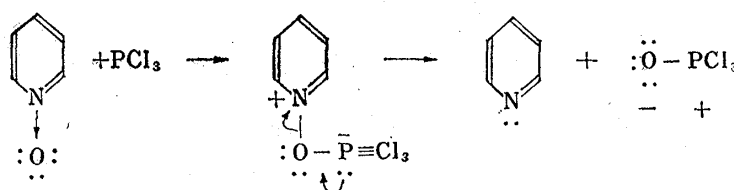
クトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 212 (4.15), 241 (3.98) で pyrazole の吸収⁹⁾ を示すことより確認した。したがって N-diazoaminopyridinium 化合物は不安定であって azido 体と pyridine にただちに分解してしまうものと解釈する



以上の諸事実から N-aminopyridinium 誘導体からジアゾニウム塩が N を捕捉して azido 誘導体を与える脱アミノの機構を次のように推定する.*⁴



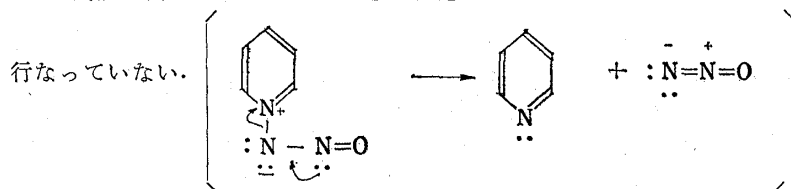
これは浜名¹⁰⁾ が pyridine N-oxide の PCl_3 による脱オキシン反応において提出した機構と類似する。



Noeling 等¹¹⁾ や Fisher¹²⁾ は NH_2NH_2 あるいは phenylhydrazine をジアゾニウム塩と反応させて azido 体を得、その際 NH_3 あるいは aniline を確認している。I との反応の場合 pyridine を得ていることは NH_3 あるいは aniline と対応するものである。

次に 4,5-dimethylthiazole-2-diazonium chloride (XXVII) について同様の反応を試みたところ2つの成績体を得た。その1つは m.p. 178~180° の白色柱状晶で $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}_2\text{N}_4$ の組成を有し、IR スペクトルに OH および N_3 の吸収がなく、UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 221 (3.81), 264 (sh: 4.10), 269 (4.14), 327 (4.12) であり、その構

*⁴ この機構に従えば I と HNO_2 との反応では N_2O となって脱アミノすると推定されうるが N_2O の確認を行っていない。



9) たとえば : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (ϵ): 226 (6850), 257 (8300).

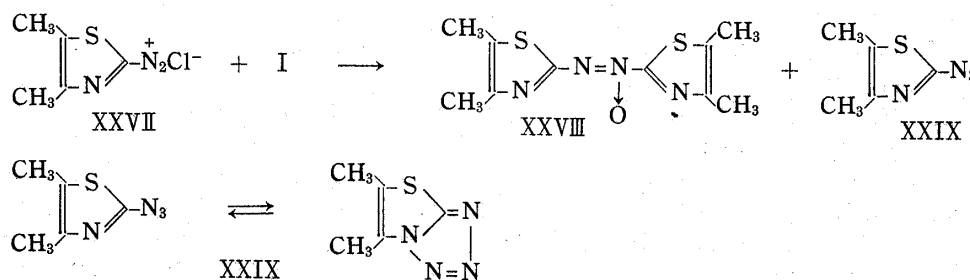
P. Schmidt, K. Eichenberger, M. Wilhelm, J. Druey: *Helv. Chim. Acta*, **42**, 354 (1959).

10) 浜名: 本誌, **75**, 139 (1955).

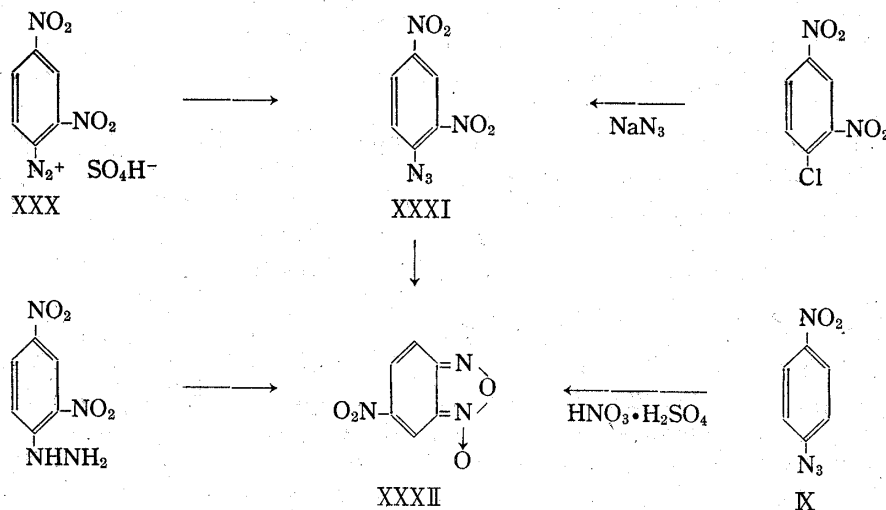
11) E. Noeling, O. Michel: *Ber.*, **26**, 88 (1893).

12) E. Fisher: *Ann.*, **190**, 94 (1878).

造を XXVIII と推定する. NMR スペクトルは $\tau=7.59, 7.53, 7.29$ (強度比 2:1:1) に 4 個のメチル基に相当するシグナルを示しその構造 (XXVIII) と矛盾しない. 今 1 つは m.p. $140\sim 141^\circ$ の無色板状晶, 2-azido-4,5-dimethylthiazole (XXIX) でその組成 $C_5H_6N_4S$, UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 252 (3.90) および IR スペクトルで $CHCl_3$ 溶液中で 2126 cm^{-1} に N_3 の弱い吸収を示すが KBr 錠剤では N_3 の吸収が消失することなどは Pochinok 等⁵⁾ の記載とよく一致する. 彼等は IR スペクトルで固体では N_3 の吸収がなく, 溶液で N_3 の吸収を示すことより thiazolo[2,3-e]tetrazole と平衡状態にあるとっている. なお XXIX の NMR スペクトルはメチル基を $\tau=7.46, 7.34$ (強度比 1:1) に各 singlet として共鳴する. XXVIII の構造の確認および生成の機構はなお検討の予定である.



また 2,4-dinitrobenzene diazonium 塩 (XXX) と I との反応成績体は精製することが困難であるが, IR スペクトルにおいて ν_{N_3} 2129 cm^{-1} ($CHCl_3$) の吸収は 2,4-dinitrochlorobenzene と NaN_3 より合成して得られる¹³⁾ 2,4-dinitroazidobenzene (XXXI) の ν_{N_3} と一致するので XXXI の生成を確認することができる. XXXI を 2,4-dinitrophenylhydrazine に HNO_2 を作用させて, あるいは *p*-nitroazidobenzene を混酸でニトロ化¹⁴⁾ して合成せんとしたが, 共に m.p. $70\sim 71^\circ$ の結晶 (XXXII) が得られ, XXXI を酢酸中加熱して得られる¹³⁾ ところの 5(6)-nitrobenzofurazan oxide (XXXII) と混融および IR スペクトルで同定した.



実験の部^{*5)}

***p*-Nitroazidobenzene (IX)** a) I 1.30 g. の H_2O 20 ml. 溶液に $NaHCO_3$ 1.7 g. の H_2O 18 ml. の溶液を加え, ついで *p*-nitroaniline 1.4 g. の conc. HCl 3.3 ml.- H_2O 3.3 ml. の溶液と $NaNO_2$ 0.8 g. の H_2O 4 ml. の溶液から得たジアゾニウム塩 (III) の溶液を氷冷攪拌下滴下し, 0.5 hr. 攪拌を続行. 析出物を濾取, 1.45 g. 反応母液を Na_2CO_3 アルカリ性とし析出物を濾取, 0.10 g. 両者合わせて 50% $EtOH$ から再結晶. m.p. 74° 淡黄色板状晶. 1.43 g. (K) (収率 87%). c) 項で得た標品と混融して融点の降下を認めない. 反応液を HCl 酸性とし減

*5 融点はすべて未補正.

13) A. S. Bailey, J. R. Case: Tetrahedron, **3**, 113 (1958).

14) P. Drost は $d=1.52$ の HNO_3 で *p*-nitroazidobenzene (K) をニトロ化して XXXI を得ている. Ann., **307**, 64 (1899).

圧濃縮後 EtOH を加えて析出物を濾取し、再び減圧濃縮し、残渣を 10% Na_2CO_3 にて中和、ピクリン酸アルコール飽和溶液を加えて、析出する結晶を濾取。H₂O から再結晶して m.p. 164° の黄色針状晶ピリジンピクラート 2.43 g. (収率 79%) を得。標品と混融および IR スペクトルで同定。b) I 0.650 g. の H₂O 5 ml. 溶液と、*p*-nitroaniline 0.690 g. の conc. HCl 1.6 ml.-H₂O 1.6 ml. の溶液および NaNO₂ 0.4 g. の H₂O 2 ml. の溶液から a) 項同様に処理した反応液を 10% Na_2CO_3 で中和、析出する結晶を濾取。50% EtOH から再結晶。m.p. 74° (K) を 698 mg. 得る (収率 85%)。反応母液から m.p. 164° のピリジンピクラート 1.180 g. を得る (収率 77%)。c) XV 1.5 g. の conc. HCl 10 ml. と H₂O 30 ml. の溶液中に、NaNO₂ 0.8 g. の H₂O 5 ml. 溶液を氷冷攪拌下滴下する。ただちに析出物が生ずる。なお 1 hr. 攪拌後濾取、50% EtOH から再結晶。m.p. 74° (K) 1.3 g. を得る (収率 81%)。

***m*-Nitroazidobenzene (X)** X の a) 項および c) 項に準じて合成。m.p. 55°, 淡黄色針状晶。IR cm^{-1} : ν_{N_3} 2118 (CHCl_3) (Table I 参照)。

***o*-Nitroazidobenzene (XI)** X の b) 項および c) 項に準じて合成。m.p. 53°, 淡黄色針状晶。IR cm^{-1} : ν_{N_3} 2114 (CHCl_3) (Table I 参照)。

Azidobenzene (XII) X の a) 項および c) 項に準じて合成。a) 項の方法のとき IR スペクトルで ν_{N_3} cm^{-1} : 2125 (CHCl_3) を認めるも精製できず。

3-Azidopyridine (XIII) 3-aminopyridine 470 mg. を conc. HCl 1.1 ml.-H₂O 1.1 ml. に溶解し、NaNO₂ 345 mg. の H₂O 1 ml. 溶液を氷冷攪拌下滴下し、なお 2 hr. 氷冷下攪拌後、I 650 mg. の H₂O 6 ml. 溶液を氷冷時滴下し、なお攪拌 30 min. 後 10% Na_2CO_3 にて中和、 CHCl_3 で抽出、 Na_2SO_4 乾燥、 CHCl_3 留去、残留物を減圧蒸留。b.p. 85~90°, 485 mg. を得る (収率 81%)。ピクラート m.p. 154~155° 黄色針状晶 (EtOH から再結晶)。C₁₁H₇O₇N₇ Anal. Calcd.: C, 37.83; H, 2.01; N, 28.08. Found: C, 37.83; H, 2.12; N, 27.79. IR cm^{-1} $\overset{\text{XIII}}{\underset{\text{cap.}}{\text{NaJol}}}$: ν_{N_3} 2133, 2098; $\overset{\text{XIII-Pic.}}{\text{NaJol}}$: ν_{N_3} 2148, 2121.

4-Azidopyridine N-oxide (XIV) 4-aminopyridine N-oxide¹⁵⁾ 550 mg. を XIII の場合と同様に反応処理、 CHCl_3 抽出物を Al_2O_3 層 (40 g., 長さ 20 cm., 径 1.6 cm. の円柱) を benzene で展開して精製。m.p. 143°, 517 mg. を得る (収率 76%)。IR cm^{-1} : ν_{N_3} 2123 (CHCl_3)。

Ethyl 5-azidopyrazole-4-carboxylate (XXVI) ethyl 5-aminopyrazole-4-carboxylate¹⁶⁾ 465 mg. を X の b) 項に準じて処理した反応液を氷冷攪拌下 10% Na_2CO_3 にて pH 7.4~8.0 に中和、析出物を濾取、母液を CHCl_3 で抽出、抽出物を濾取した結晶と合わせて benzene から再結晶。m.p. 99~100°, 淡黄色結晶 391 mg. を得る (収率 72%)。C₈H₇O₂N₅ Anal. Calcd.: C, 39.78; H, 3.89; N, 38.66. Found: C, 40.03; H, 3.79; N, 38.63. IR cm^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{N-H}}$ 3449, 3197; ν_{N_3} 2137; $\nu_{\text{C=O}^{\text{OR}}}$ 1713, 1186, 1085; (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3229; ν_{N_3} 2124; $\nu_{\text{C=O}^{\text{OR}}}$ 1690, 1200, 1089. 反応母液を HCl 酸性とし濃縮後 pyridine をピクラートとして 702 mg. を得る (収率 65%)。

N-Aminopyridinium iodide (II) と *p*-nitrobenzenediazonium chloride (III) の反応 a) II 2.22 g. H₂O 10 ml. 溶液に、*p*-nitroaniline 1.38 g., conc. HCl 3.3 ml.-H₂O 3.3 ml., NaNO₂ 0.76 g.-H₂O 5 ml. から得たジアゾニウム塩 (III) の溶液を氷冷攪拌下滴下し、0.5 hr. 攪拌、析出物を濾取、EtOH から再結晶。m.p. 171°, 黄色針状晶 (XIX) 2.15 g. を得る (収率 87%)。KI と III から合成した標品と混融および IR スペクトルで同定。反応母液を Na_2CO_3 アルカリ性とし、析出物を濾取、50% EtOH から再結晶。m.p. 72~73°, K, 標品と混融および IR スペクトルで同定。b) I 1.11 g. の H₂O 5 ml. 溶液に NaHCO₃ 0.9 g. の H₂O 9 ml. 溶液を加え *p*-nitroaniline 0.7 g. と NaNO₂ 0.4 g. から得た III の溶液を氷冷攪拌下加え、以下 a) 項同様に反応処理。XIX 1.05 g. (収率 89%) および K 0.10 g. (収率 12%) を得る。それぞれ標品と IR スペクトルおよび混融にて同定。

N-Acetamidopyridinium chloride (XX) と *p*-nitrobenzene diazonium chloride (III) との反応 XX 518 mg. と NaHCO₃ 504 mg. とを H₂O 20 ml. に溶解し、その上へ *p*-nitroaniline 414 mg., conc. HCl 0.9 ml., H₂O 0.9 ml. の溶液を NaNO₂ 227 mg. の H₂O 3 ml. 溶液でジアゾ化した溶液を氷冷攪拌下滴下、氷冷 1 hr. ついで室温 (21°) 8 hr. 攪拌し、 Na_2CO_3 で中和、析出物を濾取。m.p. 222°(decomp.) の粗結晶 63 mg. を得る。IR スペクトルに N₃ の吸収なし。母液を CHCl_3 で抽出。抽出されるものは樹脂状物質で結晶性に導き得ず。母液を HCl 酸性とし、減圧濃縮、乾固して EtOH 溶液とし、濾過後濃縮、ピクリン酸を加えて析出するピクラートを濾取、EtOH から再結晶。m.p. 154° I のピクラート 560 mg. を得る (収率 58%)。標品と混融して融点降下せず。

N-Aminopyridinium chloride (I) と HNO₂ との反応 (Table II 参照) a) I 653 mg. を conc. HCl 1.6 ml. と H₂O 1.6 ml. に溶解し、NaNO₂ 0.4 g. の H₂O 3 ml. 溶液を氷冷攪拌下滴下する。30 min. 攪拌後、*p*-nitroaniline 0.690 g. の conc. HCl 3.3 ml. と H₂O 3.3 ml. の溶液に滴下、なお 30 min. 攪拌後 Na_2CO_3 アルカリ性となれば m.p. 147° の *p*-nitroaniline 677 mg. (98%) を回収する。母液を HCl 酸性とし減圧濃縮して乾固し EtOH 溶液として不溶物を濾去、EtOH を減圧留去、残渣を 10% Na_2CO_3 アルカリ性としピクリン酸アルコー

15) 落合, 堅田: 本誌, **63**, B189 (1943) の方法により合成, Al_2O_3 層を EtOH で展開後 EtOH-AcOEt から再結晶して精製。

16) P. Schmidt, J. Druey: Helv. Chem. Acta, **39**, 986 (1956) の方法により合成。

ル飽和溶液を加え, 析出するピクラートを H_2O から再結晶. m.p. 164° のピリジンピクラート 1.20 g. を得る (収率 78%). b) I 326 mg. を, conc. H_2SO_4 4 ml. 中に NaNO_2 190 mg. を加えた溶液中に少量ずつ加え 1 hr. 攪拌後, *p*-nitroaniline 345 mg. を氷冷下少量ずつ加える. 1 hr. 攪拌後水中にあげ Na_2CO_3 で中和, 析出する結晶を濾取水洗. *p*-nitroaniline 340 mg. (98%) を回収する. 母液は a) 同様に処理. ピリジンピクラート m.p. 164° , 632 mg. を得る (収率 82%). c) I 326 mg. を 50% H_2SO_4 4 ml. に溶解. 以下 b) 項同様に反応処理. d) I 326 mg. を 30% H_2SO_4 4 ml. に溶解. 以下 b) 項同様に反応処理. e) I 260 mg. を conc. HCl 0.6 ml. と H_2O 3.4 ml. に溶解し, β -naphthol 288 mg. を加え, NaNO_2 140 mg. の H_2O 2 ml. 溶液を氷冷攪拌下滴下, 1 hr. 攪拌後 NaOH アルカリ性とし 30 min. 攪拌後 HCl 酸性とし, 析出する結晶 β -naphthol を濾取. 母液を a) 項同様に処理. f) I 260 mg. を conc. HCl 0.6 ml. と H_2O 1 ml. の溶液とし, 氷冷攪拌下 NaNO_2 140 mg. の H_2O 1.5 ml. の溶液を滴下する. 気泡の発生を認む. 以下何も加えず 30 min. 攪拌後減圧濃縮して乾固した後 a) 項同様に処理.

中間体 (XXIII) の単離の試み (Fig. 1, 2 参照) *p*-nitroaniline 690 mg. の conc. HCl 1.6 ml. と H_2O 1.6 ml. の溶液に NaNO_2 380 mg. の H_2O 2 ml. 溶液を滴下して得たジアゾニウム溶液 (III) を, I 653 mg. の H_2O 5 ml. 溶液に氷冷攪拌下滴下し, 1 hr. 攪拌を続行する. 67° の浴温で減圧濃縮, 室温 (20°) で乾固し, EtOH 20 ml. を加えて水浴上 0.5 hr. 軽く還流する. 気泡盛んに発生. 減圧で EtOH を留去し, エーテルで抽出, Na_2SO_4 乾燥, エーテル留去, 残渣 283 mg. その中に IR スペクトルにて azido 体 (X) 110 mg. (収率 14%) の生成を確認. 残部はガスクロマトグラフィーにて nitrobenzene と決定. エーテル不溶分の一部をとってガスクロマトグラフィーにかけると, I のほかに X に相当する曲線を認める. 不溶分を EtOH 溶液としピクリン酸を加えて処理すれば I ピクラート, m.p. 153° , 1.23 g. (75%) を回収する.

4,5-Dimethylthiazole-2-diazonium chloride (XXVII) と N-aminopyridinium chloride (I) との反応

4,5-dimethyl-2-aminothiazole- HCl 1.645 g. を conc. HCl 4 ml. と H_2O 10 ml. に溶解し, NaNO_2 0.69 g. の H_2O 4 ml. 溶液でもって常法どおりジアゾ化した溶液を, I 1.305 g. の H_2O 16 ml. 溶液中に氷冷攪拌下滴下し, 30 min. 攪拌後 10% Na_2CO_3 にて pH 6.2~6.4 に中和し, 析出物を濾取 (1.402 g.), 脱色炭と共に benzene から再結晶. 白色柱状晶. m.p. $178\sim 180^\circ$ (XXVIII) 0.570 g. を得る. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ON}_4\text{S}_2$ Anal. Calcd.: C, 44.78; H, 4.48; N, 20.90; mol. wt., 268. Found: C, 45.11; H, 4.26; N, 20.84; mol. wt. (Rast), 228.8. IR $\nu\text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3): 1635, 1491, 1375, 1282, 1005. 再結晶母液を Al_2O_3 層を benzene で展開, m.p. $178\sim 180^\circ$ (XXVIII) の結晶 25 mg. を得る. 反応母液を CHCl_3 で抽出, Na_2SO_4 乾燥, CHCl_3 留去, 残渣を Al_2O_3 層 (30 g., 長さ 13 cm., 径 1.6 cm. の円柱) を CHCl_3 で展開. 最初のフラクションから XXVIII 11 mg., 次のフラクションから XXIX 55 mg. (収率 3.5%) を得る. XXVIII 計 606 mg. (収率 45%). XXIX m.p. $140\sim 141^\circ$, 無色板状晶 (EtOH から再結晶). $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{S}$ Anal. Calcd.: C, 38.96; H, 3.92; N, 36.35. Found: C, 39.17; H, 4.15; N, 36.40. IR $\nu\text{ cm}^{-1}$ (CHCl_3): 2126, 1442, 1404, 1248, 1066, 974; (KBr): ν_{N} —, 1439, 1426, 1404, 1395, 1247, 1198, 1068, 978.

2,4-Dinitroazidobenzene (XXXI) a) conc. H_2SO_4 8 ml. に NaNO_2 0.380 g. を加えついで 2,4-dinitroaniline 0.915 g. を少量ずつ加えた後, 氷 20 g. 中に加え, 濾過した溶液を I 0.652 g. の H_2O 5 ml. 溶液中に氷冷攪拌下加え, Na_2CO_3 で中和, 析出する結晶を濾取, EtOH から再結晶 m.p. $65\sim 68^\circ$. IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{N_3} 2129. b) Bailey 等¹³⁾ の記載にしたがって合成. m.p. $65\sim 68^\circ$, IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{N_3} 2129. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ): 227 (sh, 4.08), 260 (4.00), 298 (3.99). EtOH 溶液を室温で 3 月放置後では XXXI の 298 m μ の吸収がほとんど消滅し, 387 m μ の XXXII の吸収が出現する.¹⁷⁾

5(6)-Nitrobenzofurazan oxide (XXXII) a) 2,4-dinitrophenylhydrazine 1.98 g. を H_2O 30 ml. と conc. HCl 15 ml. に溶解し, 氷冷攪拌下 NaNO_2 760 mg. の H_2O 10 ml. 溶液を滴下, なお 1 hr. 攪拌後析出物を濾取, EtOH から再結晶, m.p. $70\sim 71^\circ$ の結晶 1.54 g. を得る (収率 85%). $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_4\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 39.79; H, 1.67; N, 23.20. Found: C, 39.99; H, 1.98; N, 23.12. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 231 (4.02), 261 (4.13), 387 (3.75). c) 項で得た標品と混融および IR スペクトルで同定. b) *p*-nitroazidobenzene (X) 595 mg. を氷冷下 conc. H_2SO_4 2 ml. に溶解し, conc. HNO_3 2 ml. を加え, 80° の水浴上 10 min. 加熱する. 水中にあげ, 析出する結晶を濾取, CHCl_3 溶液とし Al_2O_3 層 (40 g.) を CHCl_3 で展開. m.p. $68\sim 70^\circ$, XXXII 245 mg. を得る (収率 32%). c) 項で得た標品と混融および IR スペクトルで同定 c) XXXI から Bailey 等¹³⁾ の記載にしたがって合成. m.p. $70\sim 71^\circ$.

本研究に際し御指導, 御鞭撻を賜った東京大学名誉教授 落合英二博士に厚く感謝致します. また元素分析の施行および IR ならびに UV スペクトルの測定をしていただいた当薬学部中央分析室および東京大学応用微生物研究所元素分析室の方々に感謝致します.

東京大学薬学部

17) *o*-nitroazidobenzene は熱分解で benzofurazan oxide を与える. その際それらの UV スペクトルから 1 次反応速度定数が得られている. T. F. Fagley, J. R. Sutter, R. L. Oglukian: J. Am. Chem. Soc., **78**, 5567 (1956).