

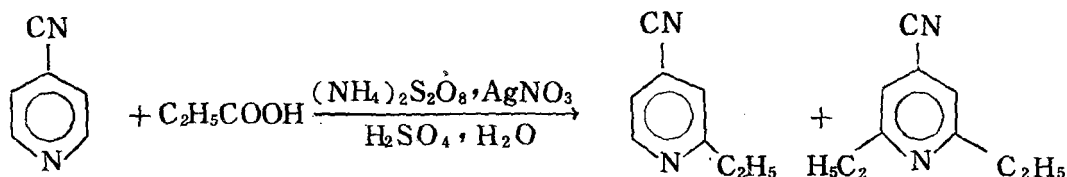
(261)

37. A. Galat, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3945 (1948).
38. J. M. Bobbitt and D. A. Scola, *J. Org. Chem.*, **25**, 560 (1960).
39. J. M. Bobbitt and R. E. Doolittle, *J. Org. Chem.*, **29**, 2298 (1964).
40. R. Prasad and A. K. Kar, *Chem. Age India.*, **16** (5), 375 (1975). *Chem. Abstr.*, **83**, 178733 t (1975).
41. B. V. Suvorov, A. D. Kagarlistskii, S. Kh. Senbaev, S. N. Gidovko, O. P. Khlebnikov, Yu. G. Efremov, and L. I. Turtsev, *Koks. Khim.*, **6**, 39 (1976). *Chem. Abstr.*, **86**, 139772 x (1977).
42. L. N. Yokhontov, V. A. Azimov, T. P. Sycheva, V. M. Aryuzina, T. V. Sakovich, and M. N. Schukina, (a) **USSR. 510,472** (Cl. CO7d 213/34), 15 Apr., 1976. *Chem. Abstr.*, **85**, 46410 s (1976). (b) *Khim. Farm. Zh.*, **10** (2), 96 (1976). *Chem. Abstr.*, **85**, 32787 (1976).
43. Kutato Intezet, **Hung 151,701** (Cl. CO7d 2) Nov. 23, 1964; Appl. Oct 5, 1963. *Chem. Abstr.*, **62**, 7734 d (1965).

- Chem. Abstr.*, **65**, 2216 d (1966).
19. B. T. King (VEB Leuna-Werke "Watter Ulbricht"), *Brit.* **1,122,111** (Cl. CO7d), 31 Jun., 1968. *Chem. Abstr.*, **70**, 11577 q (1969).
  20. H. D. Eilhauer and G. Reckling. *US.* **3,364,222** (Cl. 260-294.8), 16 Jan., 1968. *Chem. Abstr.*, **69**, 35955 s (1968).
  21. VEB Leuna-Werke "Walter Ulbricht", *Fr.* **1,479,685** (Cl. CO7d), May 5, 1967. *Chem. Abstr.*, **68**, 59445 f (1968).
  22. H. D. Eilhauwe and G. Reckling, *Arch. Pharm.*, **299** (10), 891 (1966). *Chem. Abstr.*, **66**, 37739 m (1967).
  23. H. D. Eilhauer and G. Reckling, *Ger (East).* **51,639** (Cl. CO7d), Nov. 25, 1966. *Chem. Abstr.*, **67**, 32597 z (1967).
  24. (a) Fieser and Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol. I, p. 1128, Sulfuryl chloride. John Wiley & Sons, Inc., New York (1969).  
(b) H. R. Allen and R. N. Maxson, *Inorg. Syn.*, **I**, 114 (1939).
  25. (a) Fieser and Fieser "Reagents for Organic Synthesis", Vol. I, p. 286, diacyl peroxide; preparation. John Wiley & Sons, Inc., New York (1969).  
(b) L. F. Fieser and M. Leffler, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3178 (1948).
  26. K. G. Vegyeszeti and R. T. Gyar. *Austrian* **241,461**, July 26, 1965. *Chem. Abstr.*, **63**, 11518 f (1965).
  27. G. K. Intezet, *Hung.* **150,540**, Sept. 30, 1963. *Chem. Abstr.*, **60**, 2911 b (1964).
  28. *Chimie et. Atomistique*, *Brit.* **800,250**, Aug. 20, 1958. *Chem. Abstr.*, **53**, 4309 b (1959).
  29. F. Bayer A. G., *Fr. Demande* **2,012,674** (Cl. CO7d, 20 Mar., 1970, *Ger. Appl.*, 10 Jul., 1968. *Chem. Abstr.*, **74**, 3522 k (1971).
  30. B. V. Surorov, A. D. Kagarlitskii, D. Kh. Sembaev, I. S. Kolodina, and A. I. Loiko, *Brit.* **1,317,064** (Cl. B0lj, CO7d), 16 May, 1973. *Chem. Abstr.*, **79**, 65981 w (1973).
  31. A. F. D'Alessandro, *US.* **2,861,999** Nov. 25, 1958. *Chem. Abstr.*, **53**, 9258 h (1959).
  32. M. Imazu, K. Higata, and Y. Kimura, *Japan* **71. 41,545** (Cl. CO7d, B0lj), 08 Dec., 1971. *Chem. Abstr.*, **76**, 46092 s (1972).
  33. N. Kucharczyk and A. Erakova, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **28**, 55 (1963). *Chem. Abstr.*, **59**, 2762 f (1963).
  34. F. Minisci, F. Bertini, R. Galli, and A. Quilico, *Ger. Offen.* **2,153,234** (Cl. CO7d), 04 May, 1972. *Chem. Abstr.*, **77**, 48278 p (1972).
  35. L. F. Fieser and M. Leffler, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3174 (1948).
  36. L. S. Silbert and D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2364 (1959).

## 參考文獻

1. VEB Leuna-Werke "Walter Ulbricht", Fr. 1,388,418 (Cl. CO7d), Feb. 5, 1965. *Chem. Abstr.*, **63**, 16314 g (1965).
2. D. Eilhauer, W. Hoefling, G. Reckling, and F. Andrens, Ger (East). 34,198 (cl. co7d), Dec. 5, 1964. *Chem. Abstr.*, **63**, 13222 c (1965).
3. D. Schauke and H. G. Schwark, Ger (East). 45,049 (Cl. CO7d), April 15, 1966. *Chem. Abstr.*, **66**, 2483 z (1967).
4. W. Hoefling, D. Eoljaier, G. Reckling, and F. Andrens, U. S. S. R. 201,049 (Cl. CO7d), Sep. 08, 1967. *Chem. Abstr.*, **69**, 19028 m (1968).
5. H. J. Arpe and H. Hey, Ger. Offen. 2,329,389 (Cl. CO7d), 02 Jan., 1975. *Chem. Abstr.*, **82**, 156089 q (1975).
6. F. Bertini, R. Galli, and A. Quilice, Ital. 906,418 (Cl. CO7d, 01 Feb., 1972. *Chem. Abstr.*, **83**, 58667 c (1975).
7. A. R. Clement, US. 3,829,429 (Cl. 260-290p; CO7d), 13 Aug., 1974. *Chem. Abstr.*, **81**, 135962 k (1974).
8. B. A. Kazanskii, G. Ya. Kondratéva, and Yu. S. Dol'skaya, *Zh. Org. Khim.*, **6**, (11), 2203 (1971). *Chem. Abstr.*, **74**, 42256 w (1971).
9. H. D. Eihaver, G. Reckling, and P. Eichler, Ger (East). 74040 (Cl. CO7d), 20 Jun., 1970. *Chem. Abstr.*, **74**, 42286 f (1971).
10. S. Goldschmidt and M. Minsinger, Ger. 952,807, Nov. 22, 1965. *Chem. Abstr.*, **53**, 16160 e (1959).
11. M. Ferles and A. Attia, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38** (2), 611 (1973). *Chem. Abstr.*, **78**, 136023 c (1073).
12. W. Hoefling and G. Reckling, Ger (East). 29,805 (Cl. 129 1/01), Jan. 5, 1965. *Chem. Abstr.*, **63**, 9922 g (1965).
13. Veb Leuna-Werke "Walter Ulbricht", Brit. 974,113 (Cl. CO7d), Nov. 4, 1964. *Chem. Abstr.*, **62**, 7734 d (1965).
14. VEB Leuna-Werke "Walter Ulbricht", Fr. 1,296,376, June 15, 1962. *Chem. Abstr.*, **58**, 3402 g (1963).
15. J. Z. Farmaceutyczne, Pol. 45,711, Mar. 20, 1962. *Chem. Abstr.*, **58**, 9032 h (1963).
16. G. R. Vegyeszeti and R. T. Gyar, Neth, Appl. 6,414,312 (Cl. CO7d), June 11, 1965. *Chem. Abstr.*, **64**, 3502 e (1966).
17. G. K. Intezet, Hung. 151,818 (Cl. CO7d), Jan. 23, 1965. *Chem. Abstr.*, **62**, 13129 g (1965).
18. E. Gustak, D. Koruncev, and B. Gluncic, *Croat. Chem. Acta*, **37**, 303 (1965).

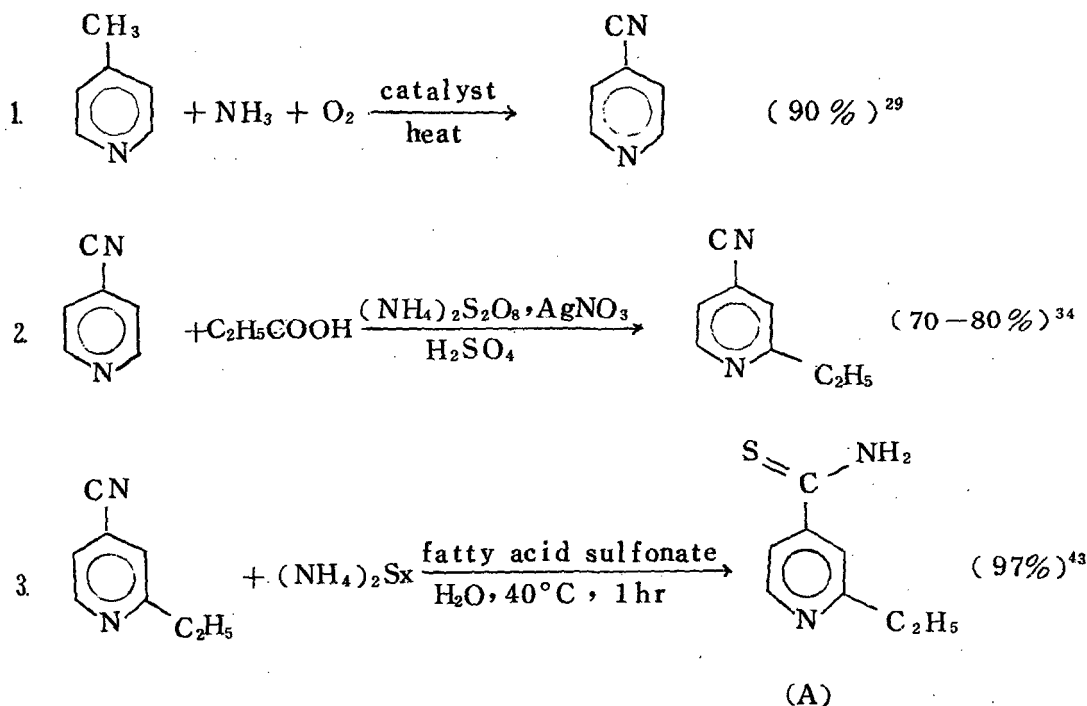


此法操作簡單，反應物易得，產率高，是很理想的烷化法。

因此製備 E，採取先引入腈基再引入乙基的途徑較為適當。如此可以三個步驟而合成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。

本研究所採用之 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A) 合成法

本研究採用下列三個步驟合成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)：



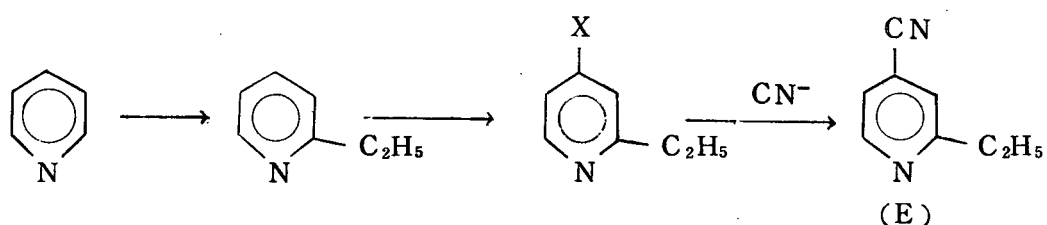
步驟 1 採用 Sohio catalyst 41 及文獻<sup>29</sup>之觸媒，4-甲基吡啶可由石油產物中獲得。步驟 2 以硝酸銀作催化劑，但用量少，丙酸及過硫酸銨價廉，同時因吡啶環上已有腈基存在，使得乙基更易進入，產率較高。步驟 3 是文獻上成本最低產率最高的方法，以水作溶劑，脂肪磺酸鹽 (fatty acid sulfonate) 作界面活化劑，在 40°C 進行反應，產物單一，純化容易。如此，僅以三個步驟而得到 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)，這是一種新的合成 A 之途徑，也是很可行的方法。筆者利用這種合成途徑，成功地合成了 A，並獲得高的產率。

## 2-乙基-4-腈吡啶 (E) 合成法之研討

2-乙基-4-腈吡啶 (E) 的合成方法可依吡啶環上取代基進入的先後次序來探討。

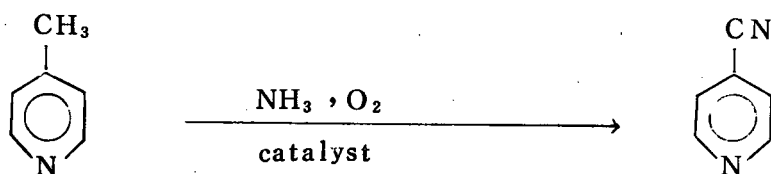
### (1) 吡啶環上先引入乙基後再引入腈基

在前面 (第 4-5 頁) 文獻上 2-乙基吡啶的合成法是以吡啶經催化反應製成, 但產率不高, 且產物之分離不易。同時由 2-乙基吡啶製成 2-乙基-4-腈吡啶 (E) 時, 必需使用劇毒之氰化物, 如氰化鉀、氰化鈉等, 操作不易, 步驟繁多, 故這種途徑不適用於合成 E。



### (2) 吡啶環上先引入腈基後再引入乙基

4-腈吡啶可用 4-甲基吡啶 ( $\gamma$ -picoline) 經氨氧化反應 (ammonoxidation) 製得, 工業上已經有很多方法可大量生產, 而 4-甲基吡啶可從石化工業中獲得。現列出文獻上產率較高的一些方法, 其所用觸媒與產率如下。



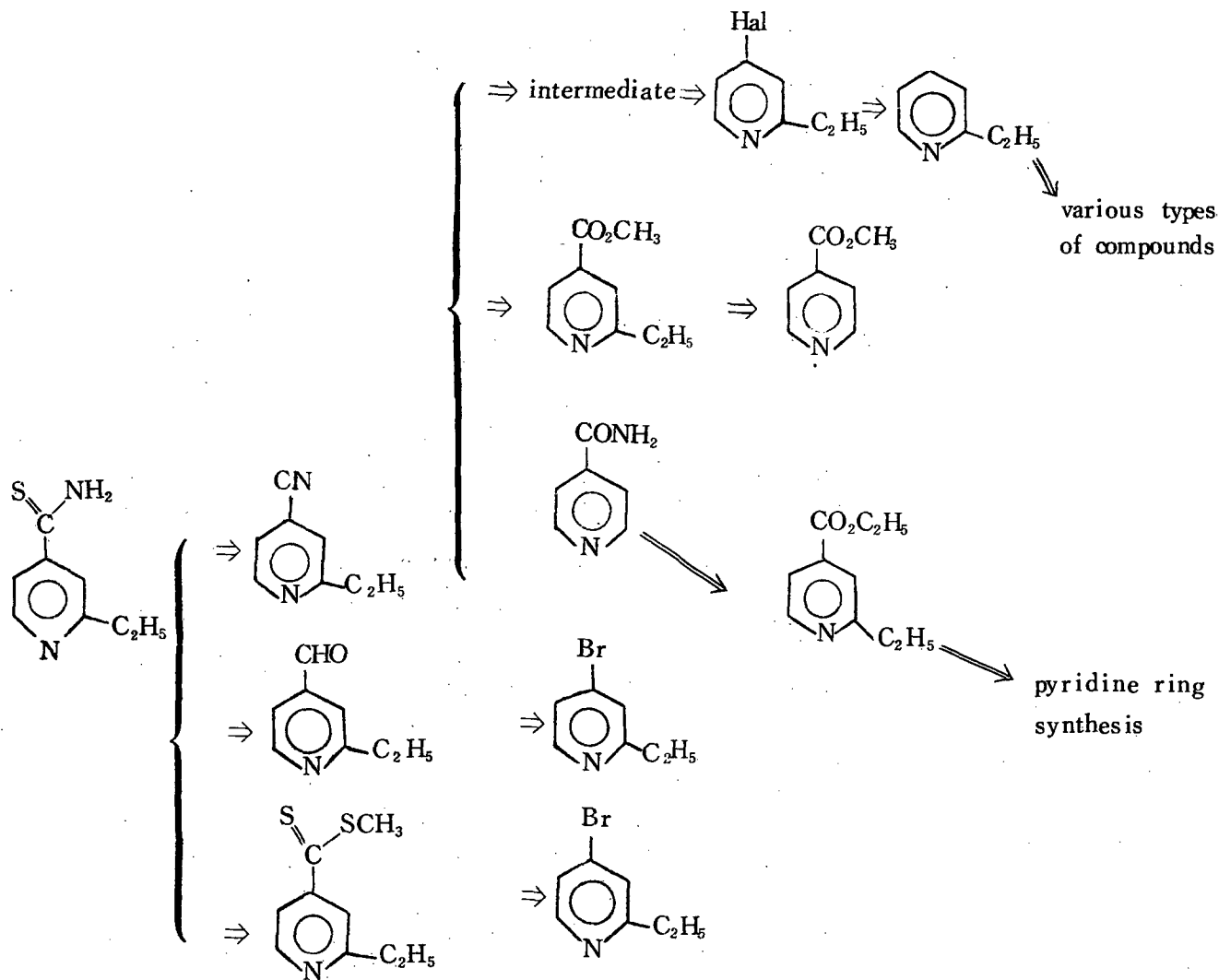
觸	媒	產率, %	參考文獻
P, Sn, Bi		90	29
Nb <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , TiO <sub>2</sub>			30
V, Mo, P		83	31
V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> , CoO			32
V <sub>2</sub> O <sub>5</sub> /Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>		80	33

這種方法產品單一, 產率高。

由 4-腈吡啶製成 2-乙基-4-腈吡啶 (E) 最好的方法是用 Minisci 的吡啶環烷化法<sup>34</sup>。

(266)

文獻上的方法整理如圖 1。由上面所列的方法得知，E 是合成 A 的必要原料。因此欲尋找 A 的最好合成方法，必需先找出合成 E 的最佳途徑。



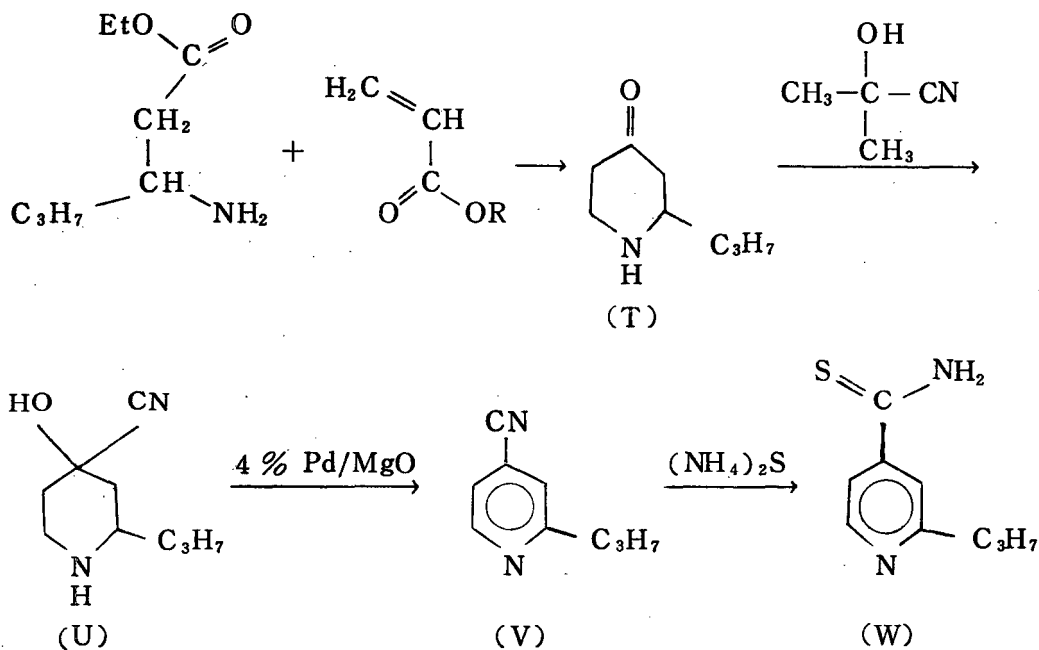
Ref.
1-4, 15
5-14
19-23
26, 27
28
18
16, 17

圖 1 文獻上 2-乙基硫代異菸鹼醯胺之合成法

本方法步驟太多，不是方便的方法。

(10) Yokhontov 法<sup>42</sup>

3-胺己酸乙酯和丙烯酸酯 (acrylate ester) 經環狀加成作用成 2-丙基-4-酮哌啶 (T)，再與 2-羥-2-腈丙烷作用成爲 2-丙基-4-羥-4-腈哌啶 (U)。U 用鈀催化去氫而成 2-丙基-4-腈吡啶 (V)，再與硫化銨作用而成 2-丙基硫代異菸鹼醯胺 (W)。



文獻未註明產率

本方法用成環反應，已較方法(9)改良許多，但仍需去氫和導入腈基的步驟。

以上已知合成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A) 的主要合成法，可歸納成下列三類。

1. 由 2-乙基吡啶 (B) 經 2-乙基吡啶 N-氧化物 (C) 製成 2-乙基-4-鹵素吡啶 (D, I)，再用氰化物取代鹵素而成 2-乙基-4-腈吡啶 (E)。最後製成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。此種途徑步驟多，產率低。

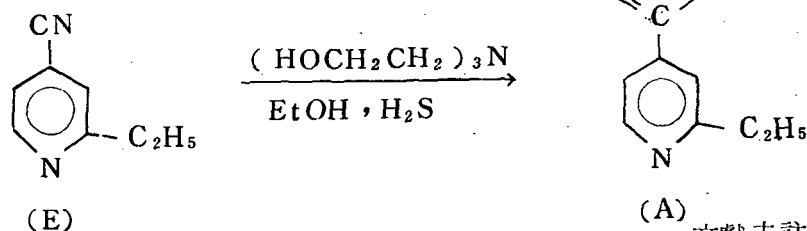
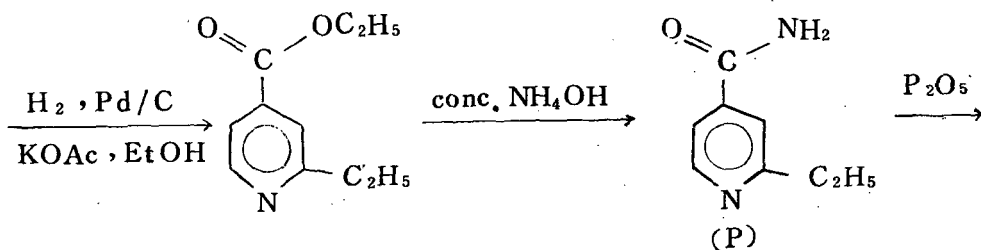
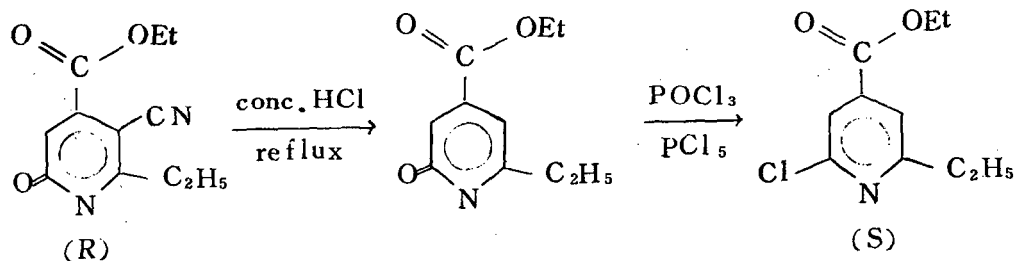
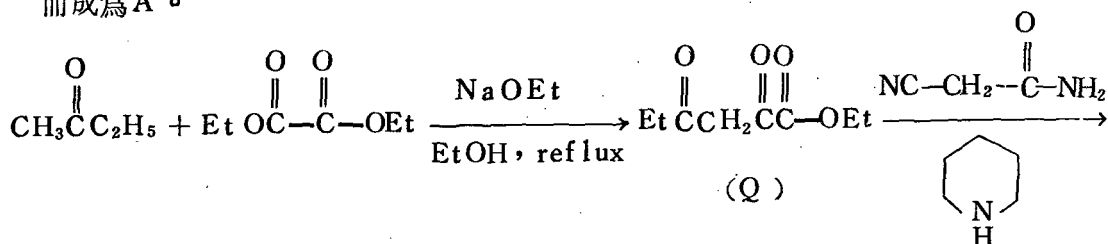
2. 以 2-乙基異菸鹼醯胺 (P) 或 4-吡啶酸甲酯 (M) 經過氧化醋酸酐 (N) 產生的烷自由基烷化後再脫水成 2-乙基-4-腈吡啶 (E)。然後製成 A。工業上 P 和 M 都是由 4-腈吡啶來製備，故如能由 4-腈吡啶直接烷化成 E，則可省去很多步驟。

3. 經由吡啶成環反應，但這些方法步驟多，產率低，不是理想的方法。

優點。

(9) 英國專利法<sup>28</sup>

甲乙酮和草酸二乙酯在乙醇鈉-乙醇溶液中迴流得到 2,4-二氧己酸乙酯 (Q)，再加  $\alpha$ -腈乙醯胺在哌啶 (piperidine) 中迴流而得 2-乙基-3-腈-6-氧-4-吡啶酸乙酯 (R)。R 在鹽酸溶液中迴流成爲 2-乙基-6-氧-4-吡啶酸乙酯，再以  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$  處理而成 2-乙基-6-氯-4-吡啶酸乙酯 (S)。S 在鈀黑催化下以氫氣還原成 2-乙基-4-吡啶酸乙酯，再用濃氨水處理成爲 P，以五氧化二磷脫水而成 E。E 用三乙醇胺催化，在酒精溶液中通入硫化氫而成爲 A。



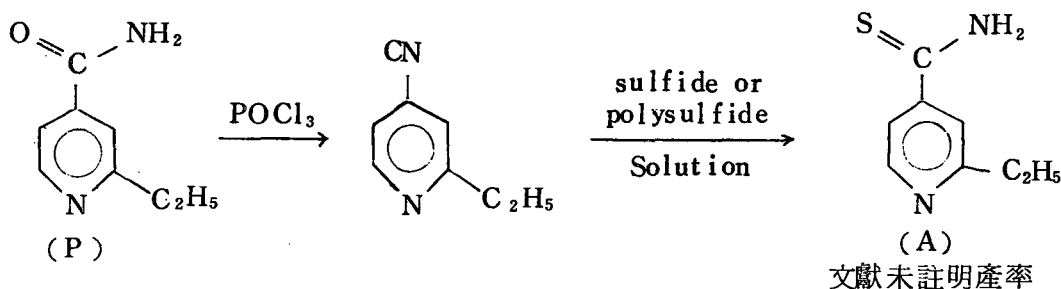
文獻未註明產率



(b)反應過程中有很多副產物，增加分離之困難<sup>25, 35</sup> 與浪費原料。(c)反應步驟多，產率低。(d)在工業上4-吡啶酸(4-pyridinecarboxylic acid)是由4-腈吡啶(4-cyanopyridine)水解而成的，<sup>37-39</sup>故這種方法不如用文獻<sup>34</sup> 所用直接由4-腈吡啶製成4-腈-2-乙基吡啶(E)的方法簡單。

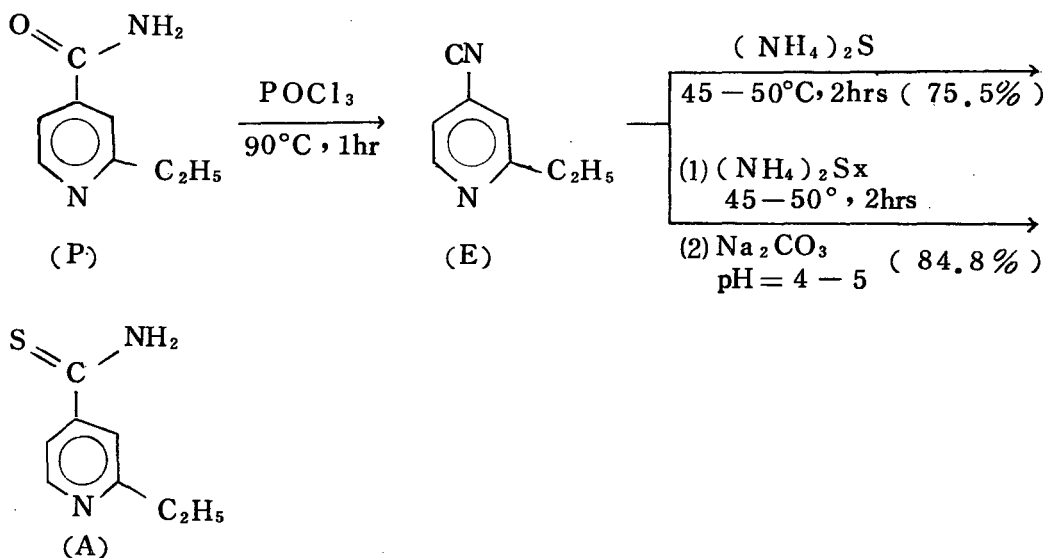
(7)澳洲專利法<sup>26</sup>

2-乙基異菸鹼醯胺(P)以 $\text{POCl}_3$ 脫水而成2-乙基-4-腈吡啶(E)，再與硫化物或多硫化物溶液作用而成2-乙基硫代異菸鹼醯胺(A)。

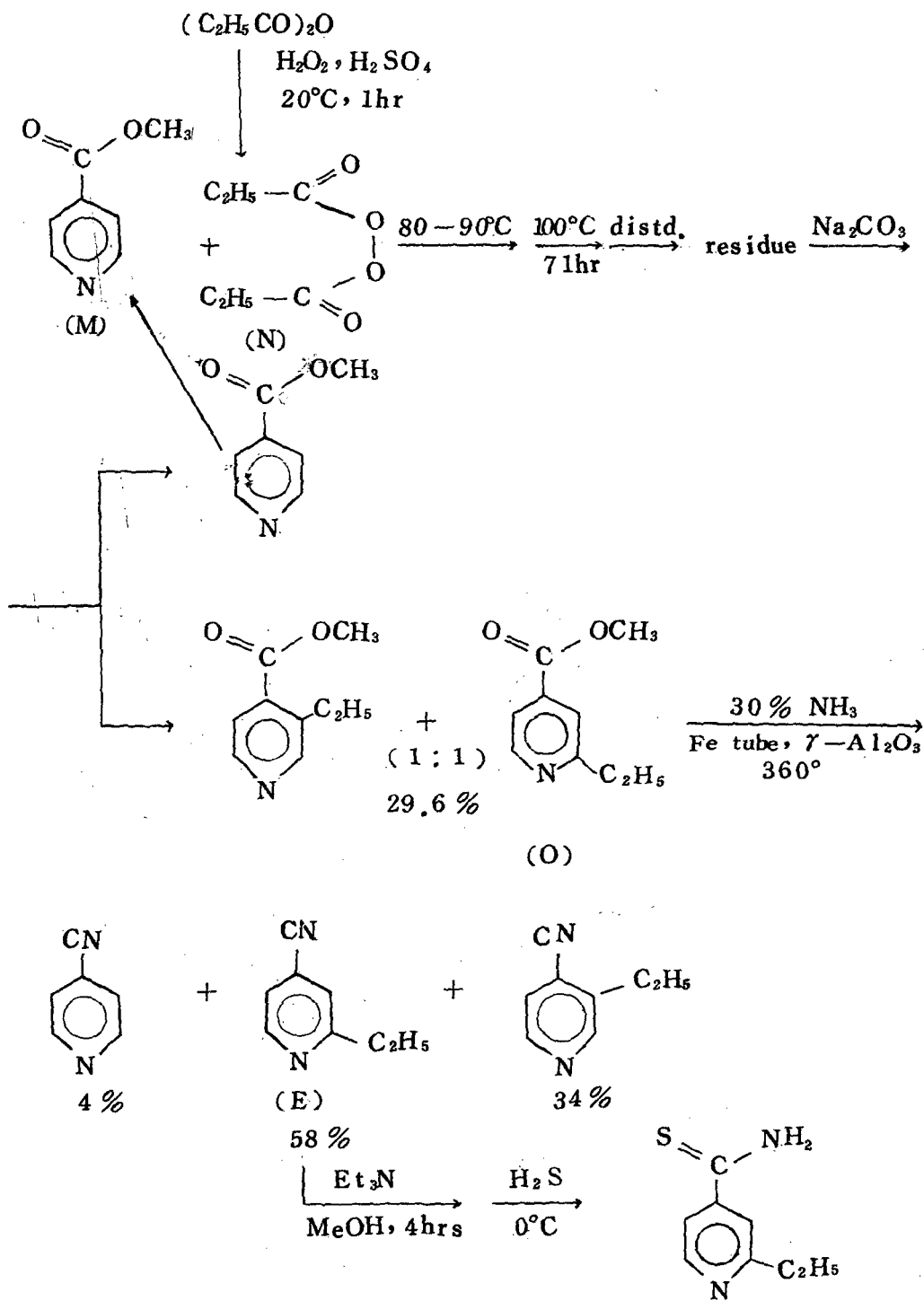


(8) Intezet 法<sup>27</sup>

先用 $\text{POCl}_3$ 把2-乙基異菸鹼醯胺(P)脫水而成2-乙基-4-腈吡啶(E)，再與硫化銨或多硫化銨作用而成A。



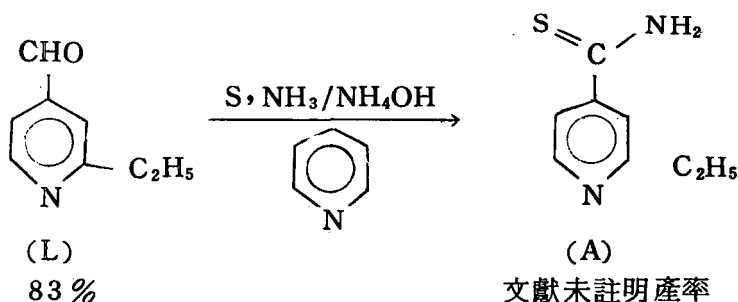
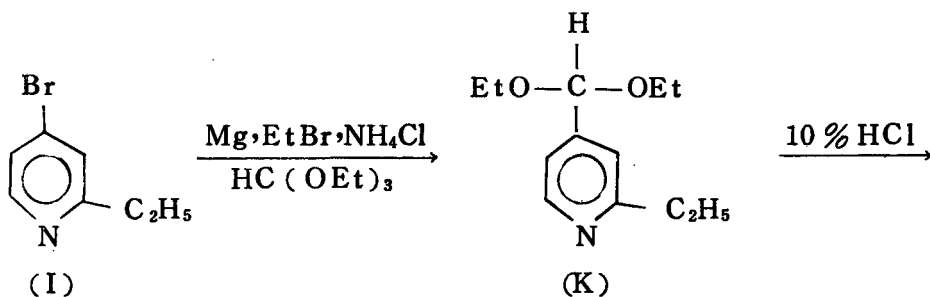
方法(8)和(9)的起始反應物P需經一系列的合成手續方能得到，而且在工業上醯胺基通常是由腈基水解後再醯胺化而成的，<sup>40, 41</sup>這兩種方法和工業上的途徑相反。但這兩種方法在把E製成A時有很高的產率，低廉的成本，簡易的操作過程等



這種方法有下列幾項缺點：(a)由醋酸酐製備過氧化醋酸酐(N)的產率為50—65%，<sup>36</sup>反應時是用過量的N參與反應，成本會提高，<sup>24</sup>且N會有爆炸的危險。

(5) Gustak 法<sup>18</sup>

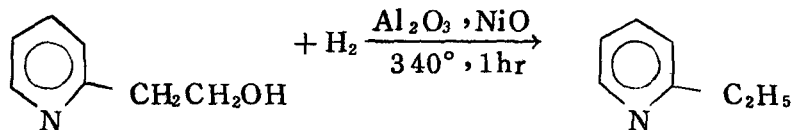
4-溴-2-乙基吡啶 (I) 和鎂、溴化乙烷及原甲酸乙酯 (ethyl orthoformate) 作用成 4-(二乙氧甲基)-2-乙基吡啶 (K)，再和 10% 鹽酸作用成 2-乙基-4-吡啶醛 (L)。L 和氨水、硫粉反應而成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。



以上兩種方法改良了方法(1)–(3)使用氰化物的缺點，但是起始反應物 I 的製備仍需很多步驟，故方法(4)和(5)也不是理想的方法。

(6) Eilhauer 法<sup>19-23</sup>

4-吡啶酸甲酯 (M) 與過氧化醋酸酐 (N) 加熱迴流。蒸出醋酸後以碳酸鈉中和，加入三氯乙烯而得 2-乙基-4-吡啶酸甲酯 (O) 和副產物 3-乙基-4-吡啶酸甲酯。化合物 O 等和氨通過含  $\gamma$ -氧化鋁的熱鐵管，而得到 4-腈吡啶 (4%)、2-乙基-4-腈吡啶 (E) (58%) 和 3-乙基-4-腈吡啶 (34%)。化合物 E 再以  $\text{H}_2\text{S}$  處理而得到最終產物 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。

(g) 東德專利法<sup>12-14</sup>

文獻未註明產率

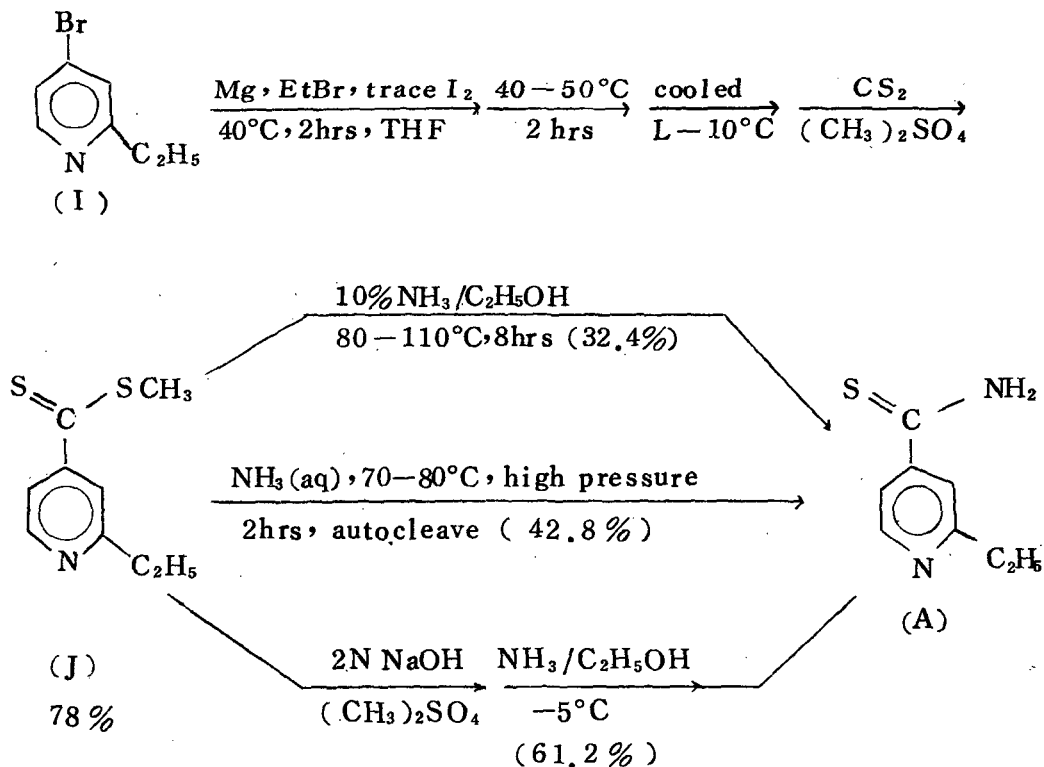
(4) 匈牙利專利法<sup>16, 17</sup>

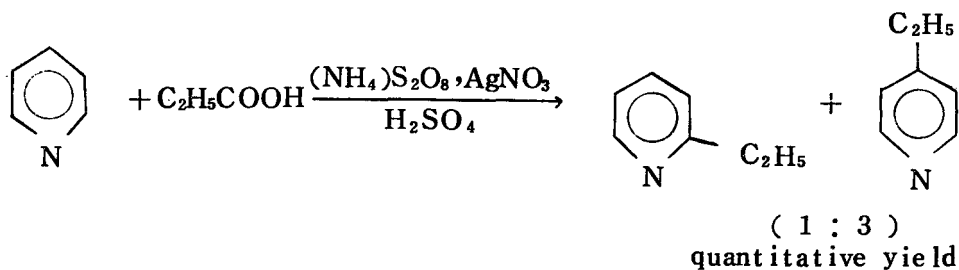
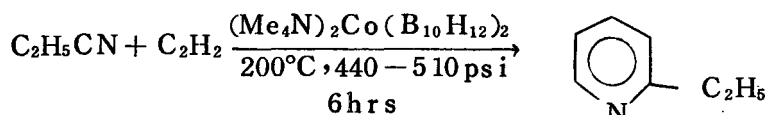
以 4-溴-2-乙基吡啶 (I) 做起始反應物，經鎂和溴化乙烷處理後再與二硫化碳和硫酸二甲酯 (dimethyl sulfate) 作用而成 4-硫羰硫代甲基酯-2-乙基吡啶 (J)，最後將 J 經由三種方法製成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。

(a) J 和 10% 氨之乙醇溶液在 80—110°C 加熱 8 小時，得到 32.4% 的 A。

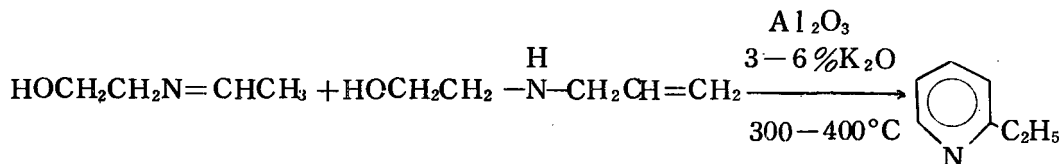
(b) 在壓熱鍋 (autoclave) 中，J 和氨水在高壓下加熱至 70—80°C 二小時後得到 42.8% 的 A。

(c) J 先用 2N 氫氧化鈉和硫酸二甲酯處理，再在 -5°C 時與氨之乙醇溶液作用而得到 61.2% A。

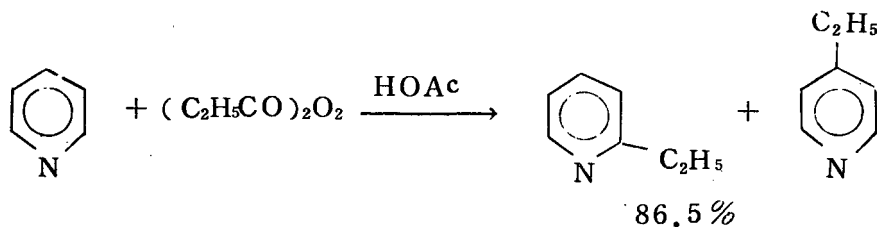


(b) 義大利專利法<sup>6</sup>(c) 美國專利法<sup>7</sup>

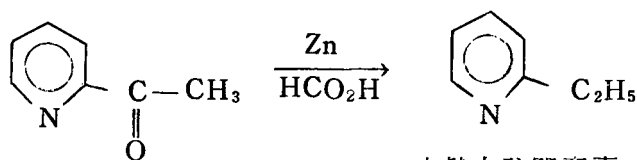
文獻未註明產率。

(d) Kazanski i 法<sup>8</sup>

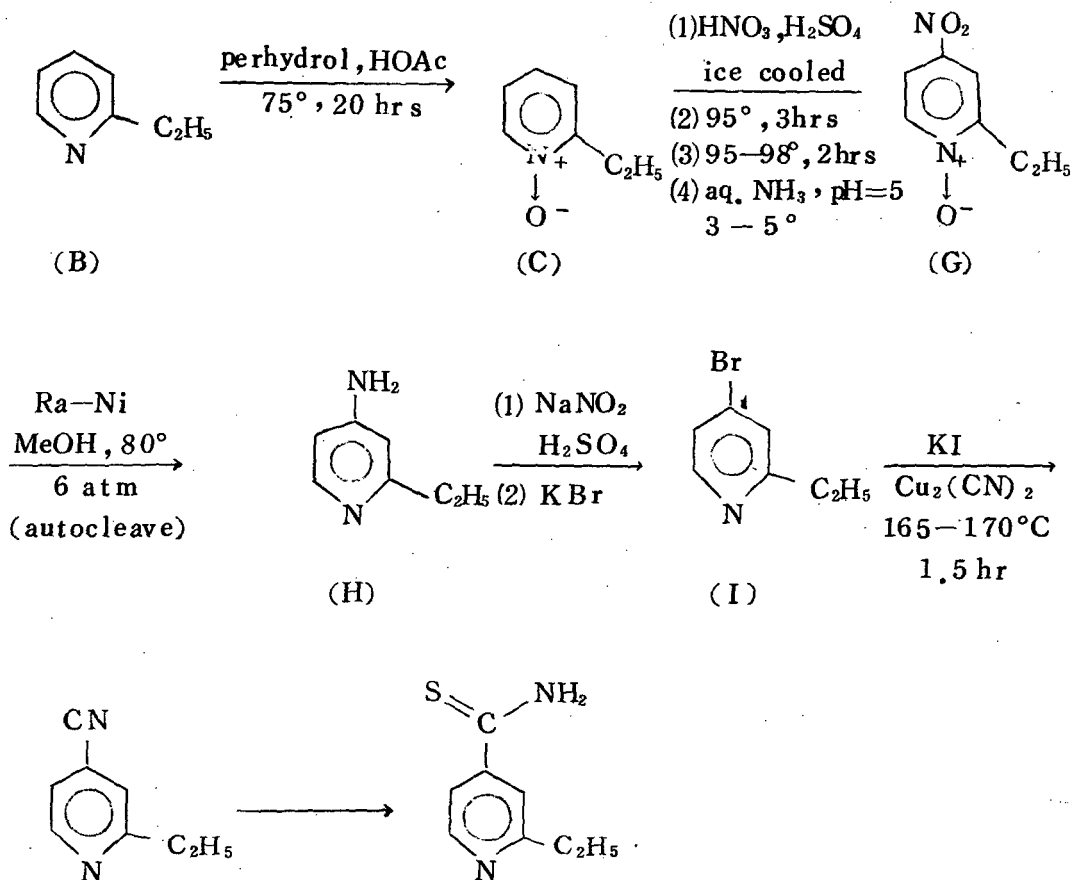
文獻未註明產率

(e) 德國專利法<sup>9, 10</sup>

四

(f) Ferles 法<sup>11</sup>

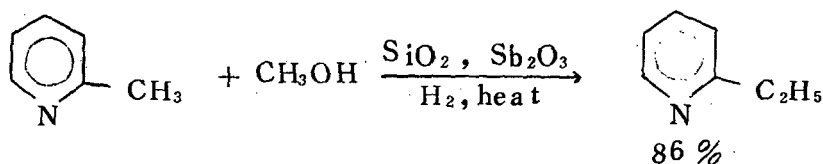
文獻未註明產率。



(E) 84%

(A) 文獻未註明產率

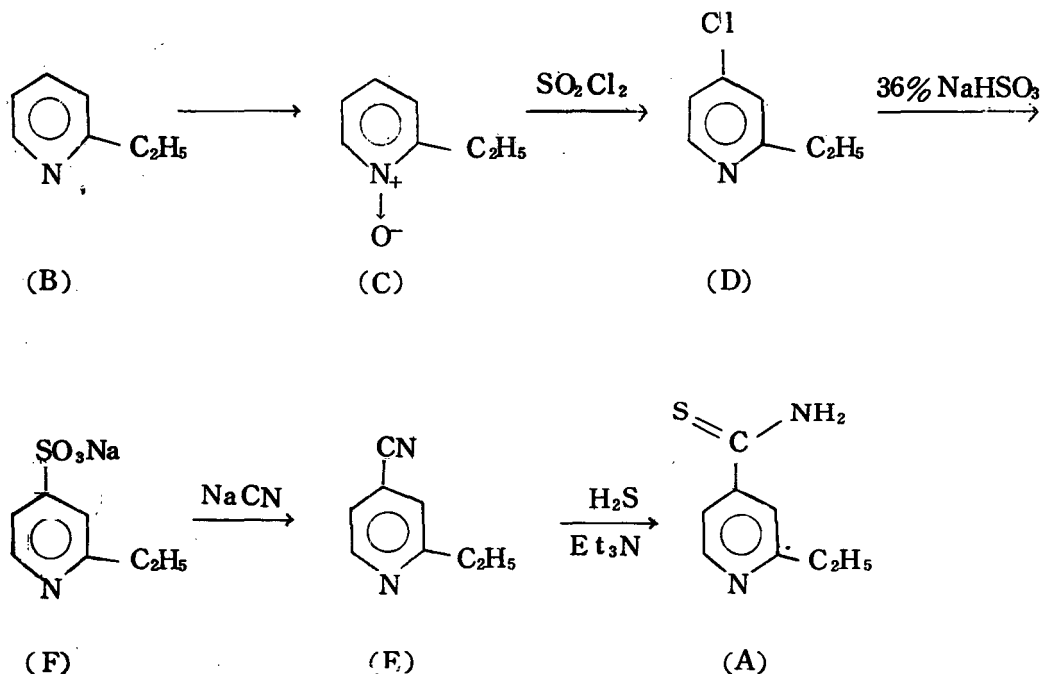
以上合成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A) 的方法都是用 2-乙基吡啶 (B) 做爲起始反應物 (starting material)，製成 2-乙基-4-鹵素吡啶後再用氰根離子 (CN<sup>-</sup>) 取代鹵素而成 4-腈-2-乙基吡啶 (E)，最後用硫化氫將 E 製成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。這些方法的反應步驟多，產率不高，更因在反應過程中需使用劇毒之氰化物，極易發生氰化物之意外中毒，操作不方便，同時起始反應物 B 的製造也不容易，產率也不高，所以都不是很理想的方法。現將製備 2-乙基吡啶 (B) 之方法中，選擇產率較好者分列於下。

(a) 德國專利法<sup>5</sup>

(2) 東德專利法<sup>3,4</sup>

把 2-乙基吡啶 (B) 製成 2-乙基吡啶 N-氧化物 (C)，再變成 2-乙基-4-氯吡啶 (D)，加入亞硫酸氫鈉而成 2-乙基-4-磺酸鈉吡啶 (F)，然後用氰化鈉取代磺酸基而成 4-腈-2-乙基吡啶 (E)。最後與三乙胺及硫化氫作用而成 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。

2-乙基硫代異菸鹼醯胺合成法之研討



文獻未證明產率

(3) 波蘭專利法<sup>15</sup>

2-乙基吡啶 (B) 用 30% 過氧化氫氧化成 2-乙基吡啶 N-氧化物 (C)，以濃硝酸和濃硫酸硝化而得到 2-乙基-4-硝基吡啶 N-氧化物 (G)，再以  $\text{Ra-Ni}$  還原而成 2-乙基-4-胺吡啶 (H)。化合物 H 用亞硝酸鈉和溴化鉀處理得到 2-乙基-4-溴吡啶 (I)。I 用氰化亞銅取代溴而得 4-腈-2-乙基吡啶 (E)，再製成最後產物 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)。

二

# 2-乙基硫代異菸鹼醯胺 合成法之研討

王澄霞 洪志明 黃芳裕

2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (2-ethylthioisonicotinamide) 是行政院衛生署所建議研製的自製醫藥品名單中之一種，是一種治療結核病的藥物。目前國內尚未能自製，所需均仰賴國外進口。

本研究的目的是探討由化學反應來合成此一藥品的方法，並找出一個最可行的合成方法，做為將來國內自製該藥品的基礎和試驗工廠 (pilot plant) 的工程依據。希望國內有能力自製該藥品，以發展我國製藥工業和節省國家外匯，以國人的力量維護國民的健康，不必再依賴國外的供應。

## 已知2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A) 的合成法

### (1) 法國—東德專利法<sup>1,2</sup>

用過氧化氫將2-乙基吡啶 (B) 氧化成2-乙基吡啶N-氧化物 (C)，再氯化成2-乙基-4-氯吡啶 (D)。用氰化鉀把氯取代而得到4-腈-2-乙基吡啶 (E)。最後再用三甲胺及硫化氫把E變成2-乙基硫代異菸鹼醯胺 (A)，總產率 (total yield) 為31%。

