UDC 547.821.4 : 542.941.7

49. 石黒武雄, 森田善夫, 生嶋和雄 : 接触気相反応によるピリジン塩基の合成 (第 10 報*)
2-Methyl-3-isoalkylpyridine の合成

Takeo Ishiguro, Yoshio Morita, and Kazuo Ikushima : Catalytic Synthesis
of Pyridine Bases in the Vapor Phase. X. Synthesis of
2-Methyl-3-isoalkylpyridines.

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

2-Methyl-3-alkylpyridines (I) were synthesized from allyl alcohol, methyl alkyl ketone, and ammonia at 375~400°, using a catalyst of cadmium phosphate and activated Fuller's earth. The alkyls in (I) were propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, isobutyl, and isopentyl. (I) was also synthesized from ethyl 2-alkyl-3-aminocrotonate (III) and diethyl malonate through several steps. The reaction hardly progressed by either routes when the alkyl was isopropyl or *sec*-butyl, giving the objective compounds in a very low yield.

(Received September 18, 1957)

著者等は第 8 報¹⁾に於いて allyl alcohol, methyl alkyl ketone 及びアンモニアの接触気相反応によつて 2-methyl-3-alkylpyridine (I) が (A) 式に従つて合成出来る事を報告した。その際ピリジン核の 3 位置換基 R は methyl, ethyl, propyl, butyl 等すべて直鎖のものであつた。今回は R が isopropyl, *sec*-butyl, isobutyl, isopentyl 等すべて側鎖のあるものを合成した。即ち allyl alcohol, methyl alkyl ketone 及びアンモニアの縮合に於いてケトンのアルキル基の 2, 3 並びに 4 位に側鎖メチル基を有するものを用いて縮合を行い、それぞれ目的とするピリジン塩基を合成することができたのであるが、この場合側鎖メチル基の位置によつてピリジン塩基の収率に著しい差があるということを発見した。

* 第 9 報 : 本誌 77, 660(1957).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 石黒, 森田, 生嶋 : 本誌 75, 1501(1955).

今回合成したピリジン塩基はすべて文献未記載の新化合物であるので, 著者等は一方でこれを Tracy, Elderfield²⁾ に倣い (C) 式に従い通常の液相反応によつて合成を試みたが, この場合にもやはり原料 ethyl 2-alkyl-3-aminocrotonate (III) のアルキル基 R の構造によつてピリジン塩基の収率に著しい差のあることが判明した. 著者等は両方法の関連性について検討した結果, その原因をピリジン核生成に対するアルキル基の側鎖メチルの立体障害によるものであらうと考えた.

接触気相反応の触媒には磷酸カドミウム-活性白土を用い, methyl alkyl ketone 1 mol に対し allyl alcohol は 1.25~1.5 mol を, またアンモニアは理論量の約 4~5 倍を用い, 温度 375~400° で反応を行つた.

Table I. Catalytic Syntheses of 2-Methyl-3-alkylpyridine (I) from Allyl Alcohol, Methyl Alkyl Ketone, and Ammonia

Expt. No.	CH ₃ COCH ₂ R R	React. temp. (°C)	Reactants (cc.)			Space velocity (cc./hr. cc.)			Condens. prod. (g.)		Yield of (I)	
			C ₃ H ₅ -OH	CH ₃ CO-CH ₂ R	NH ₃	C ₃ H ₅ -OH	CH ₃ CO-CH ₂ R	NH ₃	Total liquid	Bases	(g)	% from CH ₃ CO-CH ₂ R
1	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	400	45	61	55.000	0.033	0.054	48	90	31.7	10.1	15
2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	400	42	69.5	69.000	0.037	0.061	60	96	35.0	13.2	18
3	CH ₃ >CH-	400	45	62.3	54.000	0.040	0.055	48	92	34.7	3.3	5
4	CH ₃ >CH-	400	45	62.3	58.000	0.037	0.052	48	90	31.3	3.0	5
5	CH ₃ >CH-	375	43	70.4	58.500	0.029	0.048	40	95	41.7	3.2	5
6	CH ₃ CH ₂ >CH-	400	51	70.4	64.300	0.032	0.044	40	96	44.5	3.3	5
7	CH ₃ >CHCH ₂ -	375	51	70.4	55.000	0.037	0.051	40	100	46.9	11.7	16
8	CH ₃ >CHCH ₂ CH ₂ -	375	43	71.2	51.700	0.033	0.055	40	101	40.6	13.3	16

Catalyst: 20% Cadmium phosphate-Fuller's earth, volume: 150 cc.

Table I はこの結果を示す. expt. No. 1, 2 はアルキル基が直鎖の methyl butyl ketone 及び methyl pentyl ketone を用いた場合で, 2-methyl-3-propylpyridine (I, R=-CH₂CH₂CH₃) 及び 2-methyl-3-butylpyridine (I, R=-CH₂(CH₂)₂CH₃) の収率は 15~18%であつた. expt. No. 3~6 は 2 位に側鎖メチルを有する methyl isobutyl ketone 並びに methyl 2-methylbutyl ketone を用いた場合で, この反応では 2-methyl-3-isopropylpyridine (I, R=-CH(CH₃)₂) 及び 2-methyl-3-sec-butylpyridine (I, R=-CH(CH₃)CH₂CH₃) が僅かに 5%しか得られない. 然るに expt. No. 7, 8 に見られる如く, methyl isopentyl ketone 及び methyl isoheptyl ketone 等 3 または 4 位に側鎖メチルを持つケトンからは expt. No. 1, 2 の場合と同様に目的とするピリジン塩基 (I, R=-CH₂CH(CH₃)₂ 及び R=-CH₂CH₂CH(CH₃)₂) が 16%の収量で得られた. 上記の如く 2 位に側鎖メチルを持つ methyl alkyl ketone からの収量が特に低いため, 著者等は (A) 式に従う反応が起り難く (B) 式に従つて 2-isobutylpyridine (II, R=-CH₂CH(CH₃)₂) または 2-(2-methylbutyl)pyridine (II, R=-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃) が生成しているのではないかと考え, 注意してこれら両塩基の検索を行つたが遂にこれを確認することはできなかった.

一方著者等は 2-methyl-3-alkylpyridine (I) の合成法として ethyl 2-alkyl-3-aminocrotonate (III) と diethyl malonate の縮合から始まる (C) 式の工程を検討した. (III) は Conrad 等³⁾ に従い ethyl 2-alkylacetoacetate とアンモニアから合成した. アルキル基 R には propyl³⁾, butyl⁴⁾, isopropyl (新化合物), sec-butyl (新化合物), isobutyl⁵⁾, isopentyl⁶⁾ のものを合成した. これらを原料として, それぞれ (C) 式に従つて, 先ずマロン酸エステルと縮合せしめて ethyl 2-methyl-3-alkyl-4,6-dihydroxypyridine-5-carboxylate (IV) を合成し, 次に鹼化, 脱炭酸 (V), クロル化 (VI) 並びに接触還元を経て (I) を合成した.

ethyl 2-alkylacetoacetate とアンモニアから (III) を合成する場合アルキル基の構造によつてその収量に特異的差異のあることが知られた. 即ちアルキル基が propyl と butyl の場合は 79~81%, isobutyl と isopentyl

2) A. H. Tracy, R. C. Elderfield: J. Org. Chem. **6**, 54(1941).

3) M. Conrad, W. Epstein: Ber. **20**, 3052(1887).

4) H. M. Woodburn, M. Hellman: J. Am. Chem. Soc. **70**, 2294(1948).

5) I. Guareschi: Chem. Zentr. **1905**, II, 683.

6) T. Peter: Ann. **257**, 351(1890).

の場合には 75~77%であつたが, isopropyl と *sec*-butyl の場合には 32~39%と前者の半分以下に低下した。(III) と diethyl malonate の縮合も同様にアルキル基が isopropyl 及び *sec*-butyl の場合には (IV) の収量の低いことが認められた。即ち液相反応に於いても特に 2-methyl-3-isopropylpyridine (I, R=-CH(CH₃)₂) 及び 2-methyl-3-*sec*-butylpyridine (I, R=-CH(CH₃)CH₂CH₃) の合成が困難で全体としての収量も悪いことが判明した。

最後に allyl alcohol, methyl isobutyl ketone 及びアンモニアから 2-methyl-3-isopropylpyridine が 5% の収率でしか得られなかつたので methyl isobutyl ketone の代りに mesityl oxide を用いたならば同じく目的とするピリジン塩基が得られはしないかと考え反応を行つてみたところ 2-methyl-3-isopropylpyridine は確認することはできず, 2-picoline が主生成塩基として確認された。これは反応中に先ず mesityl oxide が分解して, この分解物質と allyl alcohol, アンモニアと縮合し本研究第 7 報⁷⁾ に述べた反応式に従つて 2-picoline を与えたものと考ええる。

以上の結果から allyl alcohol, methyl alkyl ketone 及びアンモニアの接触気相反応は (A) に従つて 2-methyl-3-alkylpyridine (I) を主に与えるが, その収率は原料ケトンのアルキル基の構造により影響され, 特に 2 位に側鎖メチル基をもつ methyl alkyl ketone からは低収率でしか目的塩基が得られず, また ethyl 2-alkyl-3-aminocrotonate と diethyl malonate の縮合による方法に於いても特に 2-methyl-3-isopropylpyridine 及び 2-methyl-3-*sec*-butylpyridine の合成が困難で収率も悪く, 接触気相反応の場合と同じ傾向にあるという事が判明した。

終りに元素分析を担当された京大元素分析センターの各位に感謝する。

実 験 の 部

磷酸カドミウム活性白土触媒の製法並びに allyl alcohol, methyl alkyl ketone, アンモニアの縮合生成物の処理は第 7 報⁷⁾ と同様に行つた。

Allyl alcohol, methyl isobutyl ketone, アンモニアの縮合; 2-methyl-3-isopropylpyridine の合成 反応結果は Table I, expt. No. 3, 4 に示す。縮合生成物中の塩基性部分 (expt. No. 3) は注意して分留し, 次の各留分について picrate による検索を行つた。1) bp₁₄ ~70° (2.0 g) からは 3-picoline を確認。2) bp₁₄ 70~75° (2.0 g) からは 3-picoline 並びに少量の 3,5-lutidine を確認。3) bp₁₄ 75~85° (11.2 g) 及び bp₁₄ 85~95° (4.6 g) からは 2-methyl-3-isopropylpyridine を確認。4) bp₁₄ 95~105° (1.2 g), 5) 残渣 (13.7 g)。これら留分はピクリン酸エタノール, またはエーテル溶液の添加に際し結晶化しない油状物質を大量生ずる。2-methyl-3-isopropylpyridine picrate は mp 134~135° の黄色葉状晶 (エタノール) で, 別記合成法で得た塩基の picrate と混融, 融点降下せず。C₁₅H₁₆O₇N₄ 計算値 C 49.45, H 4.4, N 15.4, 実験値 C 49.3, H 4.55, N 15.3。この picrate から精製した 2-methyl-3-isopropylpyridine は bp₁₄ 78~78.5°, n_D²⁰ 1.4972。

Allyl alcohol, methyl 2-methylbutyl ketone, アンモニアの縮合; 2-methyl-3-*sec*-butylpyridine の合成 反応結果は Table I, expt. No. 5, 6 に示す。縮合生成物中の塩基性部分 (expt. No. 6) は次の留分に分けてそれぞれ picrate による検索を行つた。1) bp₁₅ ~80° (4.3 g) からは 3-picoline を確認。2) bp₁₅ 80~90° (1.7 g) からは 3-picoline 及び 3,5-lutidine を確認。3) bp₁₅ 90~100° (14.3 g) はピクリン酸エタノール溶液による分別沈澱並びにその分別再結晶によつて第一沈澱から 2-methyl-3-*sec*-butylpyridine を得たが第二, 第三沈澱は殆んどが非結晶性油状物質となつた。4) bp₁₅ 100~110° (5.9 g) の第一沈澱からは 2-methyl-3-*sec*-butylpyridine を確認, 第二, 第三沈澱からも極く少量の 2-methyl-3-*sec*-butylpyridine を得たが, その他の大部分は分離困難な溶媒に非常に易溶な結晶乃至は油状物質であつた。5) bp₁₅ 110~120° (2.8 g), 6) 残渣 (15.5 g)。2-methyl-3-*sec*-butylpyridine picrate は mp 141~142° の黄色針状晶 (エタノール) で, 別記合成法によつて得た塩基の picrate と混融, 融点降下せず。C₁₆H₁₈O₇N₄ 計算値 C 50.8, H 4.8, N 14.8, 実験値 C 50.9, H 4.9, N 14.6。この picrate から得た 2-methyl-3-*sec*-butylpyridine は bp₁₄ 87~88°, n_D²⁰ 1.4972。

Allyl alcohol, methyl isopentyl ketone, アンモニアの縮合; 2-methyl-3-isobutylpyridine の合成 実験結果は Table I, expt. No. 7 に示す。allyl alcohol 0.75 mol, methyl isopentyl ketone 0.5 mol 及びアンモニア約 2.4 mol から得られた縮合生成物の塩基性部分を次の留分に分けてそれぞれ成分の検索を行つた。1) bp₁₆ ~70° (4.0 g) からは 3-picoline を確認。2) bp₁₆ 70~85° (0.8 g) からは 3-picoline, 3,5-lutidine 及び 2-methyl-3-isobutylpyridine をそれぞれ picrate として確認。3) bp₁₆ 85~95° (14.0 g), 及び bp₁₆ 95~100° (6.3 g) からは 2-methyl-3-isobutylpyridine を確認。4) bp₁₆ 100~120° (5.3 g) 及び bp₁₆ 120~130° (2.7 g), 5) 残渣 (13 g)。これら留分はピクリン酸エタノール溶液によつて非結晶物質は少量しか生じない。2-methyl-3-isobutylpyridine picrate は mp 117~119° の黄色針状晶 (水) で, 別記合成法によつて得た塩基の picrate と

混融, 融点降下せず. $C_{16}H_{18}O_7N_4$ 実験値 C 50.8, H 4.9, N 14.95. この picrate から得た 2-methyl-3-isobutylpyridine は bp_{16} 90~91, n_D^{25} 1.4945.

Allyl alcohol, methyl isohexyl ketone, の縮合 2-methyl-3-isopentylpyridine の合成 反応結果は Table I, expt. No. 8 に示す. allyl alcohol 0.63 mol, methyl isohexyl ketone 0.5 mol 及びアンモニア約 2.3 mol から得た縮合生成物中の塩基性部分を次の留分に分けてそれぞれ検索を行つた. 1) bp_{14} 70~70° (3.3 g) からは 3-picoline を検出. 2) bp_{14} 70~100° (1.4 g) からは 3-picoline と 3,5-lutidine を確認. 3) bp_{14} 100~110° (15.1 g), bp_{14} 110~120° (8.2 g), bp_{14} 120~130° (2.5 g) からは 2-methyl-3-isopentylpyridine を picrate として確認. 4) 残渣 (10.1 g). 2-methyl-3-isopentylpyridine picrate は mp 115.5~116.5° の黄色板状晶 (エタノール) で, 別記合成法によつて得た塩基の picrate と混融, 融点降下せず. $C_{17}H_{20}O_7N_4$ 計算値 C 52.0, H 5.1, N 14.3, 実験値 C 51.9, H 5.2, N 14.4. 2-methyl-3-isopentylpyridine は bp_{13} 106~107°, n_D^{25} 1.4905.

Allyl alcohol, mesityl oxide, アンモニアの縮合 20% 磷酸カドミウム活性白土触媒を用い, allyl alcohol 0.45 mol, mesityl oxide 0.3 mol, アンモニア約 1.3 mol から塩基性部分 17.5 g を得, これを次の留分に分けて検索を行つた. 1) bp_{16} 70~70° (6.8 g) の殆んどは 2-picoline で少量の 3-picoline も確認. 2) bp_{16} 70~75° (1.2 g) からは 2-picoline と 3-picoline を確認. 3) bp_{16} 75~85° (2.8 g) からは 2-methyl-3-isopropylpyridine を picrate としては得られなかつた. 4) bp_{16} 85~95° (1.1 g), 5) bp_{16} 95~115° (2.0 g), 6) 残渣 (3.6 g).

Ethyl 2-alkyl-3-aminocrotonate (III) 耐圧瓶中に ethyl 2-alkylacetoacetate と硝酸アンモン (mol 比 1:1) を加え, 0° で乾燥アンモニアガスを飽和後密封し, 約 4 時間を要して 65~70° となし同温度で約 3 時間 (R=isopropyl, sec-butyl の場合は約 8 時間) 加熱. 冷後エーテルで抽出, 水洗, 乾燥後蒸留. (III) の各アルキル誘導体の沸点, 融点及び収得率は一括して Table II に示す. *印は蒸留して凝固したままの融点を示す.

Table II. Properties of Ethyl 2-Alkyl-3-aminocrotonate (III) and Ethyl 2-Methyl-3-alkyl-4,6-dihydroxypyridine-5-carboxylate (IV)

R	Compound (III)			Compound (IV)	
	b.p. °C/mm.	m.p. (°C)	Yield (%)	m.p. (°C)	Yield (%)
$CH_3CH_2CH_2-$	120~125/14	43~44*	79	191~193	35
$CH_3CH_2CH_2CH_2-$	134~135/14	38~40*	81	188~189	38
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ CH- \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	110~112/14	39.5~40.5*	39	220~221	23
$\begin{array}{c} CH_3CH_2 \\ \diagup \\ CH- \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	120~123/16	liquid	32	186~186.5	28
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ CHCH_2- \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	123~126/14	40~41*	75	190~192	42
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \diagup \\ CHCH_2CH_2- \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array}$	140~142/13	53~54	77	208	34

Ethyl 2-methyl-3-alkyl-4,6-dihydroxypyridine-5-carboxylate (IV) 無水エタノール 40 cc に金属ナトリウム 0.1 atom を溶解し, これに (III) 0.1 mol と diethyl malonate 0.1 mol を加え閉管中 140~150° に約 4 時間 (R=isopropyl, sec-butyl は約 10 時間) 加熱. 冷後反応混合物を吸引濾過しエーテルで洗浄後水を加え不溶物を取除くことなくコンゴレッド酸性まで希塩酸で中和し生じた沈澱をエタノールから再結晶. (IV) の各アルキル誘導体の融点及び収量を一括して Table II に記す. (IV) の中, 新物質の分析値は下記の如し. $C_{12}H_{17}O_4N$ (R=isopropyl) 計算値 C 60.2, H 7.2, N 6.25, 実験値 C 60.1, H 7.2, N 6.55. $C_{13}H_{19}O_4N$ (R=sec-butyl) 計算値 C 61.6, H 7.6, N 5.5, 実験値 C 61.4, H 7.8, N 5.7. $C_{13}H_{19}O_4N$ (R=isobutyl) 実験値 C 61.5, H 7.45. $C_{14}H_{21}O_4N$ (R=isopentyl) 計算値 C 62.9, H 7.9, 実験値 C 62.9, H 7.9.

2-Methyl-3-alkyl-4,6-dihydroxypyridine (V) (IV) に 10% 水酸化ナトリウム溶液を加え加熱還流して完全に溶解. 濾過後希塩酸にてコンゴレッド酸性となし次にコンゴレッド中性, リトマス酸性となるまで酢酸カリ飽和溶液を加え 2 時間水浴中で加熱. 沈澱は水で洗浄後乾燥. エタノールまたは希エタノールから再結晶, 各アルキル誘導体の収量及びその融点はまとめて Table III に示す. $C_9H_{13}O_2N$ (R=isopropyl) 計算値 C 64.65, H 7.8, 実験値 C 64.5, H 7.75. $C_{10}H_{15}O_2N$ (R=sec-butyl) 計算値 C 66.3, H 8.3, 実験値 C 66.4, H 8.6. $C_{10}H_{15}O_2N$ (R=isobutyl) 実験値 C 66.2, H 8.2. $C_{11}H_{17}O_2N$ (R=isopentyl) 計算値 C 67.7, H 8.8, 実験値 C 67.5, H 8.9.

2-Methyl-3-alkyl-4,6-dichloropyridine (VI) (V) 1 分にオキシ塩化磷 6 分を加え, 6 時間加熱還流せしめ減圧で過剰のオキシ塩化磷を除去後水を加え水酸化カリ溶液で強アルカリ性とし水蒸気蒸留, 留液を食塩で塩析, エーテルで抽出, 乾燥後減圧蒸留. 各アルキル誘導体の沸点と収量は一括して Table III に示す.

(VI) より **2-methyl-3-alkylpyridine (I) の合成** (VI) 2 分, 酢酸カリ 1 分を 40 分のメタノールに溶解しこれに 10% Pd炭⁹⁾を加え接触還元. 2-methyl-3-alkylpyridine の沸点, 収量及び各誘導体の picrate

の融点をまとめて Table III に示す。(VI) 及び (I) の picrate の分析値の記載はすべてこれを省略した。

Table III. Properties of 2-Methyl-3-alkylpyridine and its Derivatives

R	X	b.p. °C/mm.	m.p. (°C)	Yield (%)
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	OH	—	>300	99
	Cl	130~131/12	—	74
	H	82~82.5/16	133.5*	83
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	OH	—	>300	96
	Cl	140~141/13	—	63
	H	98~99/13	129~130*	82
CH ₃ >CH- CH ₃	OH	—	330(decomp.)	97
	Cl	124~125/14	—	55
	H	77~78/14	134~135*	81
CH ₃ CH ₂ >CH- CH ₃	OH	—	330	97
	Cl	135~136.5/15	—	49
	H	88~89/15	141~142*	75
CH ₃ >CHCH ₂ - CH ₃	OH	—	>330	97
	Cl	136~137/15	—	65
	H	88~88.5/16	118~119.5*	74
CH ₃ >CHCH ₂ CH ₂ - CH ₃	OH	—	>310	92
	Cl	143~145/14	—	46
	H	106~106.5/14	115~116.5*	75

* Melting point of picrate.

京都大学医学部薬学科

UDC 547.828.07

50. 石黒武雄, 森田善夫, 生嶋和雄: 接触気相反応によるピリジン塩基の合成 (第 11 報)

Phenylpyridine 類の合成

Takeo Ishiguro, Yoshio Morita, and Kazuo Ikushima: Catalytic Synthesis of Pyridine Bases in the Vapor Phase. XI. Syntheses of Phenylpyridines.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

Phenylpyridines were synthesized in good yield by the catalytic vapor-phase reaction of allyl alcohol, aromatic ketones, and ammonia. 2-Phenylpyridine (I) was obtained from allyl alcohol, acetophenone, and ammonia, 2-phenyl-3-methylpyridine (II) from allyl alcohol, propiophenone, and ammonia, and 2-methyl-3-phenylpyridine (III) and a small amount of 2-benzylpyridine (IV) from allyl alcohol, 1-phenyl-2-propanone, and ammonia. Of these, (II) and (III) are new compounds. Ultraviolet absorption spectra of phenyl- and methylphenylpyridines were measured and the effect of the position of phenyl and methyl groups in the pyridine ring was examined.

(Received September 18, 1957)

著者等は第 7~10 報¹⁾において allyl alcohol, 脂肪族ケトン類及びアンモニアの接触気相反応による 2-alkylpyridine または 2,3-dialkylpyridine の合成について報告し, そして本縮合反応が一つの型式に従うことを明らかにした。今回著者等は本反応の原料の一つに芳香族ケトン類を採用した場合について研究し更に新知見を加えた。即ち allyl alcohol, acetophenone, アンモニアからは 2-phenylpyridine (I) を, allyl alcohol, propiophenone, アンモニアからは 2-phenyl-3-methylpyridine (II) を, また allyl alcohol, 1-phenyl-2-propanone, アンモニアからは 2-methyl-3-phenylpyridine (III) 及び 2-benzylpyridine (IV) を合成する事ができた。

1) 本誌: 75, 1496, 1501(1955); 77, 660(1957); 78, 216(1958).