UDC 547.831.3 : 542.941.7

63. 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12報*)

2,3-Cycloalkenopyridine 類の合成

Takeo Ishiguro, Yoshio Morita, and Kazuo Ikushima: Catalytic Synthesis of Pyridine Bases in the Vapor Phase. XII. Syntheses of 2,3-Cycloalkenopyridines.

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

A process for synthesizing 2,3-cycloalkenopyridine by catalytic vapor-phase reaction from allyl alcohol, alicyclic ketone, and ammonia was found. The use of cyclopentanone, cyclohexanone, and cycloheptanone as the alicyclic ketones gives the corresponding cyclopentenopyridine (II), cyclohexenopyridine (I), and cycloheptenopyridine (III) in a good yield. As by-products of this reaction, 3-picoline and a minute amount of 3,5-lutidine are formed, while quinoline (IV) is formed in a small amount in the case of (I). Since quinoline can be obtained by dehydrogenation of 2,3-cyclohexenopyridine (I), the effect of activity of various catalysts and their concentration, reaction temperature, molar ratio of starting materials, and flow rate on the yield were examined from the point of industrial manufacture.

(Received September 28, 1957)

2,3-cycloalkenopyridine 類の合成は従来数工程の反応を必要とし且つ煩雑な方法によつて合成されていたものであるが、著者等は今回 allyl alcohol, alicyclic ketone 及びアンモニアの接触気相反応によつて好収率で、しかも純度よく合成することが出来た。特に 2,3-cyclohexenopyridine (I) は脱水素により quinoline に、また水素添加によつて decahydroquinoline に変化し得る関係上工業的製造の見地より触媒の種類、その他の反応条件を詳細に検討した。

2,3-cycloalkenopyridine 類の中 2,3-cyclopentenopyridine (pyrindane, II) は江口¹⁾により撫順頁岩タール塩基中から初めて発見され、後 Thompson²⁾により合成された。2,3-cyclohexenopyridine (5,6,7,8-tetrahydroquinoline, I) は Braun 等³⁾が 2-hydroxymethylcyclohexanone と cyanoacetamide の縮合から始まる方法により、また石井⁴⁾は 4-quinolinol 1-oxide の高圧水素還元によりこれを合成している。(I) 及び (II) は石炭タール塩基中からも僅少であるが検出された⁵⁾。(I) はまた decahydroquinoline の部分脱水素⁶⁾や quinoline の高圧水素還元⁷⁾によつても少量得られているが製法とはいいい難い。2,3-cycloalkenopyridine 類の系統的合成を行つたのは Prelog 等⁸⁻¹⁰⁾で、彼等は 2-ethoxycarbonylcycloalkanone から出発し 5 工程の煩雑な反応を経て 2,3-cyclopentenopyridine (II), 2,3-cyclohexenopyridine (I), 2,3-cycloheptenopyridine (III) 及び 2,3-cyclopentadecenopyridine を合成している。しかし接触気相反応によつてこれら一連の 2,3-cycloalkenopyridine 類を合成した報告は現在までにない。著者等は allyl alcohol, alicyclic ketone 及びアンモニアから接触気相反応により 2,3-cycloalkenopyridine 類が (A)~(C) 式に従い収率よく合成できることを見出した。

* 第11報: 本誌 78, 220(1958).

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

- 1) 江口: Bull. Chem. Soc. Japan 3, 235(1928).
- 2) W. C. Thompson: J. Am. Chem. Soc. 53, 3160(1931).
- 3) J. V. Braun, G. Lemke: Ann. 478, 176(1930).
- 4) 石井: 本誌 72, 1317(1952).
- 5) F. Runge, J. Freytag, J. Kolbe: Chem. Ber. 87, 873(1954).
- 6) E. Ehrenstein, W. Bunge: Ber. 67, 1715(1934).
- 7) 対島, 鈴木: 日化 64, 1295(1943).
- 8) V. Prelog, W. Hinden: Helv. Chim. Acta 27, 1854(1944).
- 9) V. Prelog, V. Geyer: Ibid. 28, 1677(1945).
- 10) V. Prelog, S. Szpilfogel: Ibid. 28, 1684(1945).

allyl alcohol, alicyclic ketone 及びアンモニアの縮合の場合 alicyclic ketone は第 9 報¹¹⁾ で述べた脂肪族対称性ケトンと構造上類似していると考え、即ち alicyclic ketone はカルボニル基の両側にメチレン基を持ち、そのいずれがピリジン核の形成に与つても全く同じ 2,3-cycloalkenopyridine 類を与える。一般に alicyclic ketone からの方が *sym*-dialkyl ketone よりも相当するピリジン塩基の収量は良好であつた。

著者等は先ず予備実験として allyl alcohol, cyclohexanone, アンモニアの縮合反応を試みたところ (A) 式に従い甚だ好収量で 2,3-cyclohexenopyridine (I) を得ることができたので、更に収量の増大を目的として触媒その他の反応条件を検討した。著者等は Table I に示す如き 7 種類の触媒について実験を行つた結果、従来この系統の反応に特に有効であつた磷酸カドミウム触媒は依然として最もよい結果をもたらすが、その他にもクロム酸カドミウム触媒もこれに劣らず有効であることが判つた。そこでこの 2 触媒を用いて更に温度、mol 比、空間速度等の反応条件を変えて実験を行つた。それらの詳細なる記述は後に譲ることにして、磷酸カドミウム触媒の場合には 2,3-cyclohexenopyridine (I) の収率は 38~43% であり、クロム酸カドミウム触媒の場合には 35~40% であつた。この際、副産物として 3-picoline (V) が 5~10% の収量で得られ、また少量の 3,5-lutidine (VI) も検出された。なお (A) の反応では同時に脱水素された quinoline (IV) も分離されたがその収量は縮合総塩基の 2~3.4% であつた。(V) 及び (VI) は allyl alcohol とアンモニアより合成され、その生成機構については第 6 報¹²⁾ に詳述したのでここでは省略する。

次に allyl alcohol, cyclopentanone 及びアンモニアからは (B) 式に従つて 2,3-cyclopentenopyridine (II) が合成された。反応条件及び (II) の収量は Table IV に示す。この場合も (A) 反応と同様磷酸カドミウム触媒の方がクロム酸カドミウム触媒よりやや優れている。前者の触媒を用いた場合 cyclopentanone 1 mol に対し allyl alcohol を 1 mol から 1.5 mol に増すと (II) の収量も 22% から 31% に増大する。縮合塩基の大部分は (II) で、その他に少量の (V) が検出された。この反応ではそれ以外の塩基は確認できなかった。

更に著者等は本反応を 7 員環ケトンに應用して興味ある結果を得た。即ち allyl alcohol, cycloheptanone 及びアンモニアからは (C) 式に従い 2,3-cycloheptenopyridine (III) が 46% (cycloheptanone から計算) の好収量で得られた。この反応に於いても少量の (V) と (VI) が副生する。従つて allyl alcohol の方を計算量より多く用いる方が (III) の収量はよくなる。殊に cyclopentanone や cycloheptanone のように普通では入手困難なケトン類を原料とする場合には市販品として容易に手に入る allyl alcohol の方を多くすることは 2,3-cycloalkenopyridine 類の製法としても有利なことである。

Prelog 等の方法によると 2,3-cyclopentenopyridine (II) 及び 2,3-cyclohexenopyridine (I) に比して 2,3-cycloheptenopyridine (III) の合成が困難であると報告されているのに対し、著者等の接触気相反応では (I), (II), (III) と多員環になるほどその収量もそれぞれ 31%, 43%, 46% と増加しているのは興味あることと思う。

上述の如く allyl alcohol, alicyclic ketone 及びアンモニアから接触気相反応によつて 2,3-cycloalkenopyridine 類が得られたが、その生成が高温で触媒反応という特殊な条件であるため一旦生成した 2,3-cycloalkenopyridine が更に分子結合に変化をうけて、例えば脱水素化とか構造異性化等が起きていないかと懸念されたので

11) 石黒, 森田, 生嶋: 本誌 77, 660(1957).

12) 石黒, 久保田: 本誌 74, 1100(1954).

縮合生成物の化学的性質を決定すると共に、一方に於いて赤外線及び紫外吸収スペクトルをとつて分子構造の検討を行つた。(I), (II), (III)は過マンガン酸カリ酸化によつていずれもキノリン酸を与える。2,3-cyclohexenopyridine (I)は copper chromite—シリカ・アルミナ触媒によつて脱水素されて quinoline (IV) を与え、また金属ナトリウムとエタノールで還元すれば *trans*-decahydroquinoline が得られる。(A) 反応では (I) と共に同時に脱水素されたと考えられる (IV) も少量検出されたが、(B) 及び (C) 反応では脱水素された化合物 (VII) も炭素結合の変つた化合物 (VIII) も検出されず、この点は Prelog 等^{8,10)} の 2,3-cycloalkenopyridine の脱水素に関する実験結果と一致した。赤外線及び紫外吸収スペクトルからも (VII) 及び (VIII) が生成していないことが明らかにされた。著者等は Prof. V. Prelog から分与された 2,3-cyclohexenopyridine (I)¹⁰⁾, 2,3-cyclopentenopyridine (II)¹⁰⁾ 及び 2,3-cycloheptenopyridine (III)⁹⁾ の picrate または picrolonate の標品と著者等の接触法によつて合成した化合物とそれぞれ混融試験を行い両者の一致することを確認した。

以上で接触相反応による 2,3-cycloalkenopyridine 類の合成に関する大要は終りとするが、次に特に 2,3-cyclohexenopyridine (I) の将来に於ける利用性を考慮して工業的見地より触媒、温度、mol 比等の反応条件を検討した結果について略述する。

先ず触媒の製法が容易なクロム酸カドミウム-活性白土触媒を用い、反応諸条件に関し詳細な実験を試みた。Fig. 1 はクロム酸カドミウム触媒を用い反応温度 400°, allyl alcohol と cyclohexanone の mol 比 1:1, 各反応物質の space velocity は Table I と同様の条件で実験した結果を図示したもので、活性白土に対するクロム酸カドミウムの濃度が 20%の時最高の収率を示す。一方 allyl alcohol とアンモニアから副生する 3-picoline の収量はクロム酸カドミウムの濃度と共に増す傾向がある。Fig. 2 は温度の影響を示す。触媒は 20%クロム酸

Fig. 1. Yield of 2,3-Cyclohexenopyridine (I) and Concentration of Cadmium Chromate
— 2,3-Cyclohexenopyridine
--- 3-Picoline

Fig. 2. Effect of Temperature
— 2,3-Cyclohexenopyridine
--- 3-Picoline

Fig. 3. Yield of 2,3-Cyclohexenopyridine (I) and Molar Ratio
— Yield of 2,3-cyclohexenopyridine from cyclohexanone
--- Yield of 2,3-cyclohexenopyridine from allyl alcohol
--- Yield of 3-picoline from allyl alcohol

Table I. Catalytic Synthesis of 2,3-Cyclohexenopyridine (I)

Expt. No.	Catalyst* % (carrier)**	React. temp. (°C)	React. substances (cc.)			Space velocity (cc./hr. cc.)			Condens. product (g.)		Yield of (I)	
			C ₃ H ₅ OH	C ₆ H ₁₀ O	NH ₃	C ₃ H ₅ OH	C ₆ H ₁₀ O	NH ₃	Total liquid	Bases	(g.)	% from C ₆ H ₁₀ O
1	Zn ₃ (PO ₄) ₂ ·10(F)	400	27.2	41.4	29000	0.041	0.062	44	61	17.5	11.7	22
2	CdWO ₄ ·10(F)	375	27.2	41.4	27500	0.044	0.067	44	62	21.0	14.5	27
3	CdWO ₄ ·20(F)	400	27.2	41.4	28000	0.043	0.065	44	60	19.0	13.2	25
4	CdMoO ₄ ·20(F)	400	27.2	41.4	28500	0.043	0.065	44	65	14.2	9.4	18
5	Silica-alumina (Co.-ppt.)	400	27.2	41.4	28000	0.043	0.065	44	65	16.4	10.6	20
6	Fuller's earth	400	27.2	41.4	27500	0.044	0.066	44	62	15.1	10.1	19
7	CdCrO ₄ ·20(F)	400	27.2	41.4	28000	0.043	0.065	44	66	25.1	18.7	35
8	Cd ₃ (PO ₄) ₂ ·20(F)	400	27.2	41.4	27000	0.044	0.067	44	64	28.2	20.2	38

* Volume; 150 cc, ** F: Fuller's earth.

Table II. Catalytic Synthesis of 2,3-Cyclohexenopyridine (I)
Effect of temperature, molar ratio, and space velocity

Expt. No.	React. temp. (°C)	React. substances (cc.)			Space velocity (cc./hr. cc.)			Condens. product (g.)		Yield of (I)		Yield of 3-picoline	
		C ₃ H ₅ OH	C ₆ H ₁₀ O	NH ₃	C ₃ H ₅ OH	C ₆ H ₁₀ O	NH ₃	Total liquid	Bases	(g.)	% from C ₃ H ₅ OH	% from C ₆ H ₁₀ O	(g.)
9	350	27.2	41.4	29900	0.040	0.061	44	62	33.0	17.6	33	33	2.0
10	375	27.2	41.4	27000	0.044	0.068	44	65	28.1	20.3	38	38	1.4
11	400	27.2	41.4	27000	0.044	0.068	44	64	28.2	20.2	38	38	0.8
12	375	34.0	41.4	29400	0.051	0.062	44	76	32.3	22.0	33	41	1.8
13	375	41.7	41.4	32400	0.056	0.056	44	81	34.0	22.9	29	43	3.0
14	375	27.2	41.4	27900	0.067	0.103	69	68	28.6	20.9	39	39	1.7
15	375	27.2	41.4	36300	0.063	0.050	44	64	30.1	21.2	40	40	1.5

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

Table III. Fractional Distillation of Condensation Products
from Allyl Alcohol, Cyclohexanone, and NH₃

Expt. No.	bp ₁₅ ~70°	70~95°	95~105°	105~115°	115~125°	Residue	Total (g.)
9	2.0	0.3	16.8	2.7	1.2	10.0	33.0
10	1.4	0.4	20.2	2.5	0.8	2.8	28.1
11	0.8	0.5	19.8	2.6	1.1	3.4	28.2
12	1.8	0.3	20.5	4.1	1.3	4.3	32.3
13	3.0	0.3	22.0	3.4	1.4	3.9	34.0
14	1.7	0.3	21.3	1.7	0.9	2.7	28.6
15	1.5	0.3	20.5	2.8	1.2	3.8	30.1

Table IV. Catalytic Synthesis of 2,3-Cyclopentenopyridine (II)

Expt. No.	Catalyst* % (carrier)**	React. temp. (°C)	React. substances (cc.)			Space velocity (cc./hr. cc.)			Condens. product (g.)		Yield of (II)	
			C ₃ H ₅ OH	C ₅ H ₈ O	NH ₃	C ₃ H ₅ OH	C ₅ H ₈ O	NH ₃	Total liquid	Bases	(g.)	% from C ₃ H ₅ OH
16	Cd ₃ (PO ₄) ₂ ·20(F)	375	27.2	35.8	31200	0.052	0.069	60	60	19.2	10.6	22
17	CdCrO ₄ ·20(F)	375	27.2	35.8	27000	0.048	0.064	48	60	17.9	8.7	18
18	Cd ₃ (PO ₄) ₂ ·20(F)	400	41.8	35.8	32500	0.057	0.048	44	74	23.2	14.7	31

* Volume: 150 cc, ** F: Fuller's earth.

Table V. Fractional Distillation of Condensation Products
from Allyl Alcohol, Cyclopentanone, and NH₃

Expt. No.	bp ₁₅ ~70°	70~85°	85~95°	95~105°	105~125°	Residue	Total (g.)
16	0.6	0.8	9.2	1.5	0.9	6.2	19.2
17	0.6	0.3	8.4	0.9	0.5	7.2	17.9
18	1.2	0.8	14.0	0.5	0.5	6.2	23.2

カドミウム-活性白土で, allyl alcohol と cyclohexanone の mol 比 1:1 である. 325~450° 間では温度の上昇と共に収量は増加し 400° で最高となり 450° に至ると急に減少する. 450° では原料が多少分解する. 3-picoline の収量は 350° で最高を示し, 次いで反応温度の上昇と共に低下する. Fig. 3 は cyclohexanone 1 mol に対し allyl alcohol の量を 0.8~1.6 mol に変えて行つた実験結果で理論値 1:1 を中心として右方に実線で示す如く allyl alcohol の増量に従い (I) の収量 (cyclohexanone より計算) は少しずつ増加するが, mol 比約 1.6:1 で限界に達し, それ以上の増量の効果はあまり期待出来ないように考えられる. 点線は allyl alcohol から計算した (I) の収量を表わし, その増量は 3-picoline の収量を増大させ (I) の収量を低下さす. Fig. 3 の収量曲線から理解されるように一般にケトン類が allyl alcohol よりも高価な原料である場合には allyl alcohol の増量が求めるピリジン塩基の収率を増加させて有利であり, 反対にケトン類が安価な場合にはケトン類を多く用いる方が有利であるという事がわかる.

Table II は 20% 磷酸カドミウム-活性白土触媒を用いて行つた実験結果を示す. expt. No. 9~11 は温度の影響を示し, No. 10, 12, 13 は allyl alcohol と cyclohexanone の mol 比をそれぞれ 1:1, 1.25:1, 1.5:1 と変化した結果で最高 43% の収量まで上げることができた. expt. No. 10, 14, 15 は流速の影響を比較したものであるがその影響はあまり認められなかつた. Table III は expt. No. 9~15 の各反応によつて得られた塩基性部分の分留結果 (No. 9 は水蒸気蒸留を行わなかつたため残渣が多い) を示す. bp₁₅ ~70° 留分は殆んど 3-picoline とみなし得る. 2,3-cyclohexenopyridine (I) は bp₁₅ 95~125° の留分にわたつて検出されるが, bp₁₅ 95~105° 留分にその殆んどが含まれ, また bp₁₅ 105~125° 留分中には quinoline (IV) が相当量検出された. 以上の結果から allyl alcohol, cyclohexanone, アンモニアの接触気相反応によつて 2,3-cyclohexenopyridine を合成する場合には, 触媒に 20% 磷酸カドミウム-活性白土または 20% クロム酸カドミウム-活性白土を用い, 反応温度 375~400°, allyl alcohol と cyclohexanone の mol 比 1~1.5:1, アンモニアは理論量の 2~3 倍という反応条件が最も有利であると考えらる.

今回合成した 2,3-cycloalkenopyridine 類及び前報までに合成した 2,3-置換 alkylpyridine 及び phenylpyridine 類の赤外線吸収スペクトルと分子構造の関係については別に報告する予定である.

終りに臨み, 貴重なる標品を分与された Eidg. Technischen Hochschule の V. Prelog 教授及び京都大学理学部田中正三教授に対し感謝の意を表する. また赤外線吸収スペクトルの測定を施行された東京大学工学部田中誠之氏に深謝する. 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

触 媒 磷酸カドミウム-活性白土触媒は第 3 報¹³⁾ に, タングステン酸カドミウム, クロム酸カドミウム, 磷酸亜鉛, モリブデン酸カドミウム等の活性白土に担持させた触媒は第 4 報¹⁴⁾ に従つてつくり, またシリカアルミナ触媒 (共沈法) は原等¹⁵⁾ の方法に従いつつた. 一般操作法は第 7 報¹⁶⁾ に準ずる.

Allyl alcohol, cyclohexanone, アンモニアの縮合 (2,3-cyclohexenopyridine (I) の合成) 各種触媒, 反応温度, mol 比, 空間速度の収率に及ぼす影響は一括して Table I, II 及び Fig. 1~3 に示す. 反応はすべて一回に cyclohexanone (市販品を精製再留し bp 154~156° のもの) 0.4 mol を用い, これに対して allyl alcohol 及びアンモニアは適宜変化して使用した. 縮合生成物中の塩基性部分は水蒸気蒸留し, それを常法に従つて処理, 次の各留分について検索した. 塩基性部分の分留結果は Table III に示す.

bp₁₅ ~70° 留分: この留分からは 3-picoline が確認されたのみであつたので, この留分を 3-picoline として収量を算出した. bp₁₅ 70~95° 留分: この留分からは少量の 3,5-lutidine と (I) を確認. bp₁₅ 95~105° 留分: この留分の殆んど大部分は (I) であるが picrate の多数回の再結晶の結果極微量の quinoline (IV) が検出された. bp₁₅ 105~125° 留分: この留分 40 g を再留して (1) bp₁₅ 95~105°, 26.0 g, (2) bp₁₅ 105~110°, 6.3 g, (3) bp₁₅ 110~115°, 2.7 g, (4) bp₁₅ 115~125°, 2.4 g に分けた. (2) 留分の約 50%, (3), (4) 留分の殆んどが quinoline (IV) であつた.

2,3-cyclohexenopyridine (I) は bp₁₅ 100~100.5°, n_D^{20} 1.5435, d_4^{20} 1.0281. U. V. λ_{max}^{EtOH} 269 m μ (ϵ 4.590). picrate: mp 158.5~159.5° の黄色ブリズム状晶 (エタノール) で別法¹⁰⁾ により合成された試料 (Prof. V. Prelog から送られた標品) と混融して確認. C₁₅H₁₄O₇N₄ 計算値 C 49.7, H 3.9, N 15.5, 実験値 C 49.7, H 4.0, N 15.6. picrolonate: mp 200~201° の橙色ブリズム状晶 (エタノール). C₁₉H₁₉O₅N₅ 計算値 C 57.4, H 4.8, N 17.6, 実験値 C 57.5, H 5.0, N 17.6. chloroaurate: mp 139~140° の黄色板状晶 (20% 塩酸). C₉H₁₁N.

13) 石黒, 板谷, 久保田, 田畑: 本誌 **72**, 711(1952). 14) 石黒, 久保田: 本誌 **72**, 899(1952).

15) 原, 浅野, 池辺: 工化 **56**, 176(1953).

16) 石黒, 森田: 本誌 **75**, 1946(1955).

HAuCl_4 計算値 Au 41.7, 実験値 Au 41.9. chloroplatinate: mp 234° (decomp) の橙色砂状晶(希塩酸). $(\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N})_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$ 計算値 C 32.0, H 3.6, Pt 28.9, 実験値 C 32.05, H 3.65, Pt 28.7.

Allyl alcohol, cyclopentanone, アンモニアの縮合 (2,3-cyclopentenopyridine (II) の合成) 実験結果は Table IV に示す. cyclopentanone は adipic acid の乾留¹⁷⁾ によって合成し bp $127\sim 131^\circ$ のもの 0.4 mol, allyl alcohol は expt. No. 16, 17 は 0.4 mol, No. 18 は 0.6 mol を, またアンモニアは $1.2\sim 1.45$ mol を使用した. 縮合生成物中の塩基性部分は水蒸気蒸留後 Table V に示すように分留し, 各留分について検索した. bp₁₅ $\sim 70^\circ$ 留分: 3-picoline を確認. bp₁₅ $70\sim 85^\circ$ 留分: 少量の 3-picoline と (II) を確認. bp₁₅ $85\sim 95^\circ$ 留分: この留分は特に多く且つ殆んどその大部分が (II) で picrate による検索では他の塩基は確認されなかった. bp₁₅ $95\sim 125^\circ$ 留分: 相当量の (II) が検出され, これ以外の塩基は確認できなかった. (II) は KMnO_4 酸化によって quinolinic acid を与える.

2,3-cyclopentenopyridine (II) は bp $200\sim 200.5^\circ$ (bp₁₇ 84°), n_D^{20} 1.5445, d_4^{20} 1.0362. U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 271 m μ (ϵ 5.260). picrate: mp $182\sim 183^\circ$ の黄色板針状晶(エタノール)で, 別法¹⁰⁾ により合成された試料(Prof. V. Prelog より送られた標品)と混融して確認. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_7\text{N}_4$ 計算値 C 48.3, H 3.5, N 16.1, 実験値 C 48.35, H 3.7, N 16.3. picrolonate: mp $236\sim 238^\circ$ (decomp) の褐色アリズム状晶(メタノール). $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}_4$ 計算値 C 56.4, H 4.5, 実験値 C 56.4, H 4.6. styphnate: mp $178\sim 178.5^\circ$ (decomp) の黄色鱗片状晶(エタノール). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_4$ 計算値 C 46.2, H 3.3, 実験値 C 46.35, H 3.6.

Allyl alcohol, cycloheptanone, アンモニアの縮合 (2,3-cycloheptenopyridine (III) の合成) 20% 磷酸カドミウム-活性白土触媒 150 cc に温度 400° で allyl alcohol 34.8 g, cycloheptanone 45 g, アンモニア 35200 cc をそれぞれ空間速度 0.052, 0.059, 44 cc/hr. cc で通じ縮合生成液約 85 g を得, その中から塩基性部分 38.4 g を分離, 水蒸気蒸留後次の留分に分けた. (1) bp₁₅ $\sim 70^\circ$, 2.8 g. (2) bp₁₅ $70\sim 105^\circ$, 1.3 g. (3) bp₁₅ $105\sim 115^\circ$, 27.8 g (4) bp₁₅ $115\sim 135^\circ$, 5.1 g. (5) 残渣 1.4 g. (1) 留分からは 3-picoline を確認. (2) 留分からは 3,5-lutidine を確認. (3), (4) 留分からは (III) 26.9 g を picrate として分離, それ以外の塩基は確認されなかった. (III) は KMnO_4 酸化によって quinolinic acid を与える.

cycloheptanone (suberone) は Kohler 等¹⁸⁾ に従って合成, bp $175\sim 182^\circ$ の留分を用いた.

2,3-cycloheptenopyridine (III) は bp₁₆ $111.5\sim 112^\circ$, n_D^{20} 1.5405, d_4^{20} 1.0142. U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 265 m μ (ϵ 4.580). picrate: mp $132.5\sim 133^\circ$ の鮮黄色砂状晶(メタノール). $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_7\text{N}_4$ 計算値 C 51.1, H 4.3, 実験値 C 51.2, H 4.2. picrolonate: mp $179.5\sim 181^\circ$ の黄色アリズム状晶(エタノール)で, 別法⁹⁾ により合成された試料(Prof. V. Prelog より分与された標品)と混融して確認. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}_5$ 計算値 C 58.4, H 5.15, N 17.0, 実験値 C 58.2, H 5.3, N 17.3. chloroplatinate: mp $209\sim 210^\circ$ (decomp) の橙色アリズム状晶(水). $(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N})_2\cdot\text{H}_2\text{PtCl}_6$ 計算値 C 34.0, H 4.0, Pt 27.7, 実験値 C 33.8, H 4.1, Pt 27.8.

Pyridine-2,3-dicarboxylic acid (quinolinic acid) 2,3-cyclohexenopyridine (I) 1.5 g に KMnO_4 14.2 g を水 500 cc に溶解した溶液を加え常温で一晩放置, 次いで完全に脱色するまで攪拌下 $80\sim 90^\circ$ に加熱. 褐石を別後液を約 50 cc に濃縮し酢酸でリトマス酸性となし, 酢酸銅の冷飽和溶液を加えて暫時水浴中で加熱, 生じた銅塩を H_2S で分解し粗キノリン酸 1.2 g (収量 79%) を得. これを水から再結晶すると 188° で脱炭酸し $233\sim 234^\circ$ で融ける白色アリズム状晶を得. キノリン酸¹⁹⁾ と混融して確認. 粗キノリン酸 0.6 g を 200° に加熱して得た残渣を活性炭で処理し水から再結晶, mp $235\sim 236^\circ$ の白色綿状晶 0.4 g (収量 90%) を得. ニコチン酸と混融して確認.

trans-Decahydroquinoline 無水エタノール 300 cc に金属ナトリウム 25 g, 2,3-cyclohexenopyridine 3.5 g を加え還流冷却器を付して煮沸還流. ナトリウムの消失後冷却して, 3N H_2SO_4 を加え酸性とし, 常圧次いで減圧で完全にエタノールを除去. 次にアルカリ性とし塩基をエーテルで抽出, 水酸化カリウムで乾燥後蒸留, 乾燥エーテル中に留液を溶解しこれに塩酸ガスを通じ, 生じた塩酸塩を無水エタノールから再結晶, mp $286\sim 287^\circ$ の無色針状晶を得. この塩酸塩を少量の水にとかしピクリン酸ソーダの水溶液を加え生じた沈澱を水から再結晶, mp $157\sim 159^\circ$ の picrate を得. 塩酸塩及び picrate は quinoline の高圧水素還元で得られた trans-decahydroquinoline⁷⁾ (田中正三教授より分与された標品)の塩酸塩及び picrate と混融して確認.

2,3-Cyclohexenopyridine (I) より quinoline の合成 bp₁₅ $100\sim 100.5^\circ$ の quinoline を含め (I) 10 g を 40% copper chromite²⁰⁾ silica-alumina 40 cc を充填した反応管に温度 400° で窒素ガスと共に送った. 反応物を水酸化カリウムで乾燥後次の留分に分けた. (1) bp₁₆ $\sim 102^\circ$, 1.8 g. (2) bp₁₆ $102\sim 105^\circ$, 1.2 g. (3) bp₁₆ $105\sim 110^\circ$, 3.4 g. (3) 留分から mp $203\sim 205^\circ$ のエタノール難溶の picrate を得. quinoline picrate と混融して確認.

2,3-Cycloheptenopiperidine 2,3-cycloheptenopyridine (III) 3 g を無水エタノール 150 cc に溶解し, これに金属ナトリウム 15 g を加えて 2,3-cyclohexenopyridine の還元の場合と同様に操作. 反応塩基は (1) bp₁₆

17) J. F. Thorpe, G. A. R. Kon: Org. Syntheses I, 187(1941).

18) E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter, H. T. Thompson: J. Am. Chem. Soc. **61**, 1057(1939).

19) 石黒, 森田, 生嶋: 本誌 **75**, 1501(1955).

20) W. A. Lazier, H. R. Arnold: Org. Syntheses Coll. Vol. II, 844(1943).

~95° 0.4 g, (2) bp₁₆ 95~99° 1.4 g, (3) bp₁₆ 99~102° 0.9 g に分けた。(1) 及び (2) 留分を picrolonate としエタノールから再結晶。いずれの留分からも mp 232~234° の淡褐色プリズム状品を得。C₂₀H₂₇O₅N₅ 計算値 C 57.5, H 6.5, 実験値 C 57.5, H 6.75.

京都大学医学部薬学科

UDC 615.782 : 547.818.6

64. 岡林一蔵：鎮痙作用を有するキサンテン誘導体の合成研究 (第 2 報*)

10-チアキサンテニル酢酸アルカミンエステルについて

Ichizo Okabayashi: Syntheses of Xanthene Derivatives having Antispasmodic Action. II. Alkamine Esters of 10-Thiaxanthenylacetic Acid.

(Osaka College of Pharmacy**)

Starting with 10-thiaxanthenyl-cyanoacetic acid (IV), obtained by the condensation of 10-thiaxanthanol (I) with malonic acid or cyanoacetic acid, 10-thiaxanthenylacetic acid (III) was prepared via 10-thiaxanthenylacetonitrile (V). Several alkamine esters of (III) and (IV) were prepared and toxicity, anticholinergic, antihistaminic, and anti-barium chloride activity of the hydrochlorides of these esters were comparatively examined. The anticholinergic activity of these compounds seemed to be weaker than that of corresponding 9-xanthenylacetic acid derivatives.

(Received August 13, 1957)

著者等は前報で Methantheline がキサンテン核を有することに着目して 9-xanthenylacetic acid のアルカミンエステルを合成し、その薬理試験の結果を併せて報告したが、今回はこれと薬理作用を比較する目的でキサンテン核の酸素原子を硫黄原子で置換した 10-thiaxanthenylacetic acid を母核とするアルカミンエステルを合成した。

Davis 等¹⁾は *o*-mercaptobenzoic acid に、また Prescott 等²⁾は 2,2'-dithiodibenzoic acid にベンゼンと濃硫酸を反応させて thiaxanthone を得ている。著者は 2,2'-dithiodibenzoic acid を還元して *o*-mercaptobenzoic acid を得て、Davis 等及び Prescott 等の方法を追試したところ、thiaxanthone の収率はそれぞれ 2,2'-dithiodibenzoic acid から計算して 71%及び 56%であり、2,2'-dithiodibenzoic acid は *o*-mercaptobenzoic acid に還元した後ベンゼンと反応させる方が好結果が得られた。

次に thiaxanthone をナトリウムアマルガムで還元して得られる 10-thiaxanthanol³⁾ (I) に氷酢酸中マロン酸を縮合させて 10-thiaxanthenylmalonic acid (II) を製し、これをピリジン中で加熱脱炭酸して 10-thiaxanthenylacetic acid (III) を合成した。この場合縮合溶媒としてピリジンを用いれば (II) をとり出すことなく (III) が得られる⁴⁾。また (I) に氷酢酸中シアン酢酸を縮合させて 10-thiaxanthenyl-cyanoacetic acid (IV) をつくり、これをピリジン中で脱炭酸して得られる 10-thiaxanthenylacetonitrile (V) を希硫酸で加水分解して (III) を合成した。

次いでイソプロピルアルコール中 (III) にアミノアルキルクロライドを作用させるか、あるいは (III) と塩化チオニルから得られる 10-thiaxanthenylacetyl chloride (VI) にベンゼン中アミノアルコールを反応させて 2-di-

* 第 75 回日本薬学会年会で一部発表 (1955)。第 1 報：本誌 77, 1145(1957)。

** Takaminosato, Matsubara-shi, Osaka-fu.

1) E. G. Davis, S. Smiles: J. Chem. Soc. 97, 1290(1910); M. Gomberg, E. C. Britton: J. Am. Chem. Soc. 43, 1946(1921).

2) W. G. Prescott, S. Smiles: J. Chem. Soc. 99, 640(1911).

3) H. F. Oehlschlaeger, I. R. MacGregor: J. Am. Chem. Soc. 72, 5332(1950).

4) R. G. Jones, et al.: Ibid. 70, 2848(1948).