5-Methylpicolinic acid の合成 **6-Methyl-3-pyridinemethanol** 第2報¹⁾の方法により methyl 6-methylnicotinate を得た。2 L 三頸フラスコに無水 Et_2O 500 cc を入れこれに LiAlH_4 8.8 g を加える。攪拌しつつ 30 分間に ester 32 g の無水 Et_2O 溶液を加え、全部加えたら水浴上 1 時間煮沸。氷水中に内容物をあけ Et_2O 部分を去り、水液の方を K_2CO_3 で塩析して CHCl_3 と振り、溶媒留去、残留物を蒸留。bp₈ 130~132°, mp 46°. 15.1 g. $\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}$ 計算値 N 11.37, 実験値 N 11.52.

2,5-Lutidine 300 cc ナス型フラスコに SOCl_2 100 cc を入れ、氷浴で冷却しつつ 6-methyl-3-pyridine-methanol 15.1 g を少し宛加えたと白煙を出す。全部加えたら氷浴から出して 30 分間放置。次いで水浴上で 1 時間煮沸後、減圧で SOCl_2 を留去。蠟様物残留。これを氷水中にあげ、 Na_2CO_3 を加えてアルカリ性として Et_2O に取る。 Na_2SO_4 で脱水、溶剤留去、残留物を MeOH 100 cc に溶かし 50% Pd-C を用いて接触還元。反応後触媒濾去、濾液から MeOH 留去、残留物を水に溶かし Na_2CO_3 でアルカリ性にして Et_2O に取り Na_2SO_4 で脱水、 Et_2O 留去、残留物を蒸留。bp 157~159°. 6.0 g. picrate: mp 166~168° (文献²⁾ mp 166°).

2-Acetoxymethyl-5-methylpyridine 2,5-lutidine 6.0 g を常法通り N-oxide とし Ac_2O 6 cc を加えて水浴上 2 時間加熱後、油浴上 1 時間煮沸。反応後減圧蒸留 bp₁₅ 124~125°. 5.0 g. picrate: mp 130~131°. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_4$ 計算値 C 45.69, H 3.58, 実験値 C 45.55, H 3.72.

5-Methyl-2-pyridinemethanol 2-acetoxymethyl-5-methylpyridine 5 g を HCl 50 cc と 10 時間煮沸。bp₈ 94~97°. 2.7 g. picrate: mp 168°. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_8\text{N}_4$ 計算値 N 15.91, 実験値 N 15.76.

5-Methyl-2-pyridinealdehyde 3-alkyl-2-pyridinealdehyde の場合同様 Ball 反応を行って methanol 体 2.7 g から aldehyde 1.0 g を得。mp 35~36°. $\text{C}_7\text{H}_7\text{ON}$ 計算値 N 11.56, 実験値 N 11.62.

5-Methylpicolinic acid 3-alkylpicolinic acid の場合同様 aldehyde 1.0 g を Ag_2O で酸化して 5-methylpicolinic acid 0.2 g を得。mp 164~166° (文献¹⁷⁾ mp 163~164°. $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 61.31, H 5.15, N 10.21, 実験値 C 61.27, H 5.15, N 10.26.

国立衛生試験所大阪支所

UDC 547.826.1.07

140. 中島辰巳：フザール酸及びその類似化合物に関する研究 (第6報)

6-Alkylpicolinic Acid の合成

Tatsumi Nakashima: Studies on Fusaric Acid and Analogous Compounds. VI. Synthesis of 6-Alkylpicolinic Acids.

(Osaka Branch, National Hygienic Laboratory)

2,6-Lutidine was derived to its N-oxide by the usual method, submitted to Boekelheide's rearrangement³⁾ to form 2-acetoxymethyl-6-methylpyridine, deacetylated by boiling with hydrochloric acid to 6-methyl-2-pyridinemethanol, which was changed to 6-methyl-2-pyridinealdehyde by the Ball reaction, and oxidized mildly with silver oxide to form 6-methylpicolinic acid. 6-Alkylpicolinic acids, with alkyl above ethyl, were prepared in the following manner: The methyl groups in 2- and 6-positions were changed to a larger group by the application of phenyllithium and alkyl halide to 2,6-lutidine and this was submitted to the same reactions as above. The 2-(1-acet-oxyalkyl)-6-alkylpyridines so obtained were submitted to pyrolysis to form 2-alkylvinyl-6-alkylpyridine and its oxidation with cold potassium permanganate afforded 6-ethyl-, 6-propyl-, 6-butyl-, and 6-pentyl-picolinic acid. Use of sulfuric acid in place of pyrolysis resulted in poor yield.

(Received March 15, 1958)

題記化合物の中 alkyl=methyl の場合即ち 6-methylpicolinic acid については Ladenburg¹⁾, Koenigs²⁾, Black³⁾, 石黒⁴⁾, Mathes⁵⁾ 等の文献がある。Ladenburg, Black 等のものは 2,6-lutidine を 50~60° (L) また

1) A. Ladenburg, K. Scholtze: Ber. **33**, 1081(1900).

2) W. Koenigs, G. Happe: Ibid. **36**, 2908(1903).

3) G. Black, E. Depp, B.B. Corson: J. Org. Chem. **14**, 14(1949).

4) 石黒, 内海: 本誌 **72**, 861(1952).

5) W. Mathes, W. Sauermilch, I. Klein: Chem. Ber. **86**, 584(1953).

は 60~70° (B) で過マンガン酸カリと共に加熱して得ている。なおこれに関連して Black 等は 1951 年特許⁶⁾を得ている。Koenigs 等は 2,6-lutidine をホルマリンと共に封管中に加熱して monomethylol-lutidine となし発煙硝酸と水浴上に加温した後銅塩として分離、次いで遊離の酸を得ているが収量について記載していない。石黒, Mathes 等のものは何れも 2,6-lutidine の接触気相酸化を行い、前者は反応生成物から 6,6'-dimethyl-2-pyridoin を分離、本物質は自動酸化を受けて 6,6'-dimethyl-2-pyridil となり、これを過酸化水素で酸化して 6-methylpicolinic acid (pyridil→acid 収率 65%以上) を得た。

また後者は反応後留出液についてクロロホルム抽出を行い、溶媒を留出させた残留物から蒸留によつて 6-methyl-2-pyridinealdehyde 及び pyridinealdehyde を得、monoaldehyde を過酸化水素で酸化して 6-methylpicolinic acid を得たが、収率については収載していない。次に alkyl=butyl の場合は Winterfeld 等⁷⁾ が lupinine の構造研究中、 $C_{10}H_{15}N$ なる hexadehydro 体を 70~80° で過マンガン酸カリによる酸化に付して、酸化生成物から銅塩として分離しているが、遊離の酸は得ておらず銅塩、塩化白金塩について分析値をあげているのみである。著者は副成物を生じないかつ確実な合成法としてやや工程が長いが次の (A) (B) (C) 3 法を考えた。

先ず (A) 法により (VI) を合成し (B) または (C) 法によつて 6 位にメチル基より大きいアルキル基を導入する様に立案した。(A) 法によると、(I)→(II) 77.9%, (II)→(III) 70.2%, (III)→(IV) 50.0%, (IV)→(V) 53.8%, (V)→(VI) 57.9%の収率で反応は進行し 6-methylpicolinic acid を合成することが出来た。次に (B) 法により (VI) をエステル化して (VII) となし常法により phenyllithium のエーテル溶液を作り攪拌しつつ (VII) を少しず

6) B. Corson, G.S. Black: U.S. Pat. 2,578,672.

7) K. Winterfeld, F.W. Holschneider: Ber. **64B**, 137(1931).

つ加えて行くと先ず白色沈殿を生じ徐々に褐色となり全部加えたとき多量に生ずる。これにハロゲンアルキルのエーテル溶液を加えて所定の操作を行つてみたが (VIII) をうることは出来なかつた。要する沈殿析出により Li 化合物が反応圏外に去つたため反応進行しなかつたものと思われる。溶媒としてエーテルの代りにジオキサンを用いた場合も同様であつた。

次に (C) 法により (V) にベンゼン中で α -トルエンスルホン酸の存在下エチレングリコールを作用させて (X) となし (B) の場合と同様反応を行つてみたが, phenyllithium 溶液に (X) を加えると沈殿を生じうまく行かなかつた。(B), (C) 両法とも成功しなかつたので 6-alkylpicolinic acid の alkyl $\geq$ ethyl については

R = CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉ R' = R より CH₂ だけ小さいアルキル

上記 (D) 法を考え, 先ず R = methyl の場合について実験を行つた処, 2,6-lutidine $\rightarrow$ 2,6-diethylpyridine (72.6%) $\rightarrow$ N-oxide (57.8%) $\rightarrow$ 2-(1-acetoxyethyl)-6-ethylpyridine (75.7%) で進行した。得られたアセチル体からビニル体に変えるのに, アセチル体を硫酸と共に水浴上 6 時間加熱して得たるビニル体の収率は 24.5%であつたので, アセチル体をアセトンに溶かし 600° に加熱した石英管内を徐々に通過させて熱分解を行つて収率を 42.9% に上げることが出来た。次いでビニル体をアセトンに溶かしておき 0° で過マンガン酸カリで酸化して目的物の 6-ethylpicolinic acid を合成出来た。同様にして 6-propyl-, 6-butyl-, 6-pentyl-picolinic acid を合成した。なお参考実験として

上式に従つてアセチル体を塩酸と加熱して脱アセチル化し得られたカルピノールを活性二酸化マンガンによる酸化即ち Ball 反応を行つて収率 42.4% で 2-acetyl-6-ethylpyridine とし haloform 反応によつて 6-ethylpicolinic acid にした。(D), (E) 両法によつてえた 6-ethylpicolinic acid は混融すると融点降下なく全く同一物であつた。著者の合成した 6-alkylpicolinic acid の融点に Fig. 1 の如く飽和脂肪酸の融点が炭素数の奇偶に従い交互に上下するのと類似の傾向が見られたのは興味深い。

本研究に当り御指導と御校閲を賜つた恩師菅沢先生に深謝する。又御好意を戴いた当所所長刈米博士, 支所長小川博士, 大阪府立大吉田道雄氏及び実験に協力された五十川泰郎技官に併せて謝意を表する。

Fig. 1.

実 験 の 部

A 法による 6-methylpicolinic acid の合成 2,6-Lutidine 1-oxide (II) 常法通り行い, 2,6-lutidine 107 g から N-oxide 95 g を得。bp₁₀₋₁₁ 103~110°. 収率 77.9%。

2-Acetoxyethyl-6-methylpyridine (III) (II) 95 g を Ac₂O 81 g と水浴上 10 時間加熱して (III) 90 g を得。bp₁₅ 110~114°. 収率 70.2%. picrate: mp 110~112° (文献⁸⁾ mp 114°)。

8) V. Boekelheide, W. J. Linn: J. Am. Chem. Soc. **76**, 1290(1954).

6-Methyl-2-pyridinemethanol(IV) (III) 22 g を HCl 200 cc と 10 時間煮沸して methanol 体 8.2 g を得. bp₆₋₇ 100~105°. 収率 50.0%.

6-Methyl-2-pyridinealdehyde (V) (IV) 8.2 g を Et₂O 200 cc に溶かし活性 MnO₂ 82 g を加えて 2.5 時間攪拌. 反応後濾過沈殿も Et₂O でよく洗い Et₂O 液を K₂CO₃ で脱水後減圧蒸留. bp₉ 70~72°. mp 30.5° (文献⁹) bp₁₂ 77~78° mp 33°. 4.3 g. 収率 53.8%. semicarbazone: mp 216°. C₈H₁₀ON₄ 計算値 N 31.44, 実験値 N 31.28.

6-Methylpicolinic acid(VI) AgNO₃ 15.5 g と 20% NH₄OH 155 cc を三頸フラスコに入れておき NaOH 15.5 g を水 155 cc に溶かした液を加えこれに (V) を加えると直ちに銀鏡を生ずる. 一夜放置, 吸濾, 濾液を HCl 酸性とし減圧で水分を留去, 残渣を熱 EtOH で抽出し EtOH を去り残留物を少量の水に溶かし pH 2.0 ~3.0 として (AcO)₂Cu 溶液を加えると青色の銅塩を生ずる. これを H₂S で分解. 濾液から水を去り残留物を EtOH で抽出し, EtOH を飛放させ残留物を真空昇華すると目的物を得. mp 127~128°. 4.4 g, 得量 57.9%. C₇H₇O₂N 計算値 C 61.31, H 5.15, N 10.21, 実験値 C 61.18, H 5.23, N 10.32.

(C) 法による中間物 (X) の合成 aldehyde 9.5 g, エチレングリコール 4.9 g, ベンゼン 30 cc 及び *p*-トルエンスルホン酸 0.3 g を水浴上 4.5 時間加熱後水約 30 cc を加え Na₂CO₃ でアルカリ性にしてベンゼン層を分取, 水液はベンゼンと振りベンゼン液を合併, K₂CO₃ で脱水, 溶媒留去後, 残留物を減圧蒸留. bp₉ 73~75°, 5.0 g (原料の aldehyde); bp₉ 124~126°, 3.5 g (acetal). 収率 27.1%. C₉H₁₁O₂N 計算値 N 8.48, 実験値 N 8.59.

(D) 法による 6-alkylpicolinic acids (alkyl≥ethyl) の合成 **2,6-Dialkylpyridine** 三頸フラスコに Li 及び無水 Et₂O を入れておきこれにブロムベンゼンを少し宛加えて行き液が絶えず沸騰するようにする. 全部加えてから 1 時間煮沸し次いで 2,6-lutidine の Et₂O 溶液を少し宛加える. 全部加えてから 1 時間そのまま攪拌. ハロゲンアルキルの Et₂O 溶液を加え, 終つてから 1 時間攪拌継続, 反応後濾過, 濾液に水を加え暫らく放置後 Et₂O, 水兩層を分ち, 水層を 2 回 Et₂O と振り Et₂O 液は合併し dil HCl と振盪して塩基性部を水層に移し NaOH でアルカリ性にして Et₂O と振り K₂CO₃ で脱水後 Et₂O 留去, 残留物を減圧蒸留 (Table I).

Table I.

Material			Product						
2,6-Lutidine RX			RCH ₂ - -CH ₂ R						
R	(g.)	(g.)	Yield (g.)	(%)	b.p. °C/mm.Hg	Formula	N(%)		
							Calcd.	Found	
CH ₃	29.0	CH ₃ I 97.5	26.5	72.6	66~70/20	C ₉ H ₁₃ N	10.36	10.17	
C ₂ H ₅	32.0	C ₂ H ₅ Br 75.0	27.0	55.6	82~87/10	C ₁₁ H ₁₇ N	8.58	8.46	
C ₃ H ₇	64.0	C ₃ H ₇ I 240.0	48.0	42.1	115~120/12	C ₁₃ H ₂₁ N	7.32	7.09	
C ₄ H ₉	64.0	C ₄ H ₉ I 256.0	22.0	16.8	137~142/9	C ₁₅ H ₂₅ N	6.39	6.25	

2-(1-Acetoxyalkyl)-6-alkylpyridine 2,6-dialkylpyridine を常法通り N-oxide とし Ac₂O を加えて水浴上 10 時間加温. 反応後減圧蒸留 (Table II).

Table II.

Material				Product
H_2O_2				Ac_2O
R	(g.)	(cc.)	Yield	b.p.	Yield	b.p.	Formula		N(%)			
			(g.)	(%)	°C/mm.Hg	(g.)	(g.)	(%)	°C/mm.Hg	Calcd.	Found	
CH_3	26.5	33.3	17.0	57.8	120~127/10	13.0	16.5	75.7	123~125/15	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	7.25	7.38
C_2H_5	24.0	25.5	15.0	57.3	135~139/10	10.0	17.2	92.9	122~124/10	$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$	6.33	6.26
C_3H_7	27.0	21.0	16.7	57.3	162~164/10	12.0	18.0	90.0	146~149/10	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$	5.62	5.49
C_4H_9	22.0	17.4	14.0	59.5	180~183/8	10.0	14.6	88.4	170~172/9	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$	5.05	5.01

2-Alkylvinyl-6-alkylpyridine 2-(1-acetoxyalkyl)-6-alkylpyridine を Me₂CO に溶かし電気炉で 600° に加熱した石英管 (管長 50 cm, 径 30 mm) の中を少し宛通じ約 1 時間位で終るようにする. この間に留出したものを水中にあげ Na₂CO₃ を加えてアルカリ性にして Et₂O と振り芒硝で脱水後 Et₂O 留去, 残留物を減圧蒸留 (Table III).

6-Alkylpicolinic acid 2-(2-alkylvinyl)-6-alkylpyridine を Me₂CO に溶かしておき 0° を保ちつつ約 30

Table III.

Material		Product					
$\text{RCH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}-\text{R} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{OAc (g.)}$		$\text{RCH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}=\text{CH}-\text{R}'$					
R	Yield (g.)	(%)	b.p. °C/mm.Hg	Formula	Calcd.	N(%)	
						Found	
CH ₃	11.5	3.4	76~77/9	C ₉ H ₁₁ N	10.52	10.65	
C ₂ H ₅	17.2	6.0	110~115/15	C ₁₁ H ₁₅ N	8.69	8.37	
C ₃ H ₇	23.0	7.0	120~125/10	C ₁₃ H ₁₉ N	7.40	7.84	
C ₄ H ₉	14.6	6.3	140~145/8	C ₁₅ H ₂₃ N	6.45	6.74	

R' は R より CH₂ だけ小さいアルキル

分間に KMnO₄ の粉末を必要量加え 4 時間攪拌を継続。KMnO₄ は脱色して無色の液となる。滷過、沈殿をよく Me₂CO で洗った後、熱湯抽出し水溶液を HCl 酸性で濃縮後 pH 2.0~3.0 として CuSO₄ 溶液を加えると青緑色の Cu 塩を生ずる。Cu 塩を熱湯に浮べておき H₂S で分解、滷液から水を飛ばし残留物を EtOH で抽出 EtOH を飛ばし残渣をベンゼンで抽出、ベンゼン留去すると残留物は飴状で結晶化しにくい、永く氷室内に放置すると結晶化する。粗結晶を真空昇華すると白色結晶となる (Table IV)。

なおこれ等カルボン酸は水に溶かす弱酸性を呈し FeSO₄ との反応陽性である。

Table IV.

Material		Product

R	(g.)	Yield (g.)	(%)	m.p. (°C)	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	N	C	H	N
CH ₃	2.0	0.3	13.3	63~64	C ₈ H ₉ O ₂ N	63.56	6.50	9.27	63.80	6.34	9.34
C ₂ H ₅	6.0	1.0	16.3	84~85	C ₉ H ₁₁ O ₂ N	65.44	6.71	8.48	65.69	6.92	8.45
C ₃ H ₇	7.0	0.9	13.5	34~35	C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N	67.04	7.26	7.83	66.86	7.43	7.75
C ₄ H ₉	6.3	0.7	12.5	58~59	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N	68.37	78.2	7.25	68.55	7.99	7.32

(E) 法による 6-ethylpicolinic acid の合成 2-(1-Hydroxyethyl)-6-ethylpyridine 2-(1-acetoxyethyl)-6-ethylpyridine 16.5 g を HCl 128 cc と共に 10 時間煮沸後減圧で水分を飛ばす。残留物に K₂CO₃ の濃厚水溶液を加えて CHCl₃ と振り K₂CO₃ で脱水後 CHCl₃ 留去、残留物を減圧蒸留。bp₅ 96~102°. 10.3 g. C₉H₁₃ON 計算値 N 9.26, 実験値 N 9.45。

2-Acetyl-6-ethylpyridine 2-(1-hydroxyethyl)-6-ethylpyridine 10 g を Et₂O 300 cc に溶かし活性 MnO₂ 100 g を加えて 2.5 時間攪拌し反応後 Et₂O 溶液から Et₂O を留去。残留物 7.7 g. 収率は semicarbazone として 42.4%。semicarbazone: mp 193°. C₁₀H₁₄ON₄ 計算値 N 27.17, 実験値 N 26.83。

6-Ethylpicolinic acid 三頸フラスコ中に 2-acetyl-6-ethylpyridine 2.0 g を入れ MeOH 10 cc, 20% NaOH 水溶液 44 cc を加え寒剤で冷却して 0° とし、0~5° に保ちつつ Cl₂ ガス (KMnO₄ 4.5 g + HCl 30 cc から発生) を通じ攪拌。ガスを通じ終つてから更に同温度で 1 時間攪拌。反応後滷過、滷液を Et₂O と振った後、HCl を加えて pH 3.0~4.0 として CuSO₄ 溶液を加えると青緑色の Cu 塩を生ずる。以下操作常法通り。得られた結晶 mp 63~64°。

国立衛生試験所大阪支所