ートは負に帯電することが考えられる。実際にも中性、アルカリ性では負の帯電体が電気泳動法を試みることによつて証明されるが、これに関しては次の報告にゆずる。また鉄とグルコン酸との組成を検討した結果、酸性では鉄：グルコン酸=1~3:1となつたが、この2~3:1の場合、鉄の結合に関しては次のことが考えられる。すなわち、I式においてさらに4と5のCに位置するOHにキレートすること、またII式で示した二核鉄イオンが1と2のCに位置するOに配位すること、またはこれ等が共に行われていること等が考えられる。

この実験から次の定量条件を得た。

- 1) 3価の鉄イオンに対し多量のグルコン酸ナトリウムを加え、暗所または濃褐色の容器内でグルコン酸鉄のキレート溶液をつくる。
- 2) 鉄の濃度は 10^{-4} M 前後にする。
- 3) 検液のpHを3.0~3.5に保ち、波長340 m μ における吸光度を測定する。
- 4) PO_4^{3-} は鉄イオンと同量で僅かに妨害する。なお Cl^- , SO_4^{2-} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} , Cr^{3+} は鉄イオンの10倍量でも妨害しない。

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 547.823.07

190. 古川 淳：ピリジン誘導体の合成研究（第9報*）

ピリジンアルデヒド誘導体の合成 その2

二、三の2-及び4-ピリジンアルデヒド1-オキシド類の合成

Sunao Furukawa: Syntheses of Pyridine Derivatives. IX.

Preparation of Pyridinealdehydes. (2).

Preparation of Several Derivatives of 2- or 4- Pyridinealdehyde 1-Oxides.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki**)

Oxidation of pyridinemethanol 1-oxides with selenium dioxide generally results in oxidation of the carbinol group and deoxygenation of the N-oxide group, forming pyridinealdehydes, but in the case of 6-methyl-2-pyridinemethanol 1-oxide, a small amount of 6-methyl-2-pyridinealdehyde 1-oxide was obtained besides 6-methyl-2-pyridinealdehyde. Treatment of the diacetyl or acetal compound of pyridinealdehyde with perphthalic acid in ether afforded the corresponding aldehyde N-oxide in 37-45% yield. The deoxygenation of the N-oxide group by selenium dioxide is considered to be an oxidative deoxygenation as by sulfuric and nitric acid mixture.

(Received February 18, 1958)

最近 2-pyridinealdehyde oxime のヨードメチラートがコリンエステラーゼの破壊剤たるホリドール等の農薬による中毒の解毒剤として極めて優秀な作用のある事が明らかにされた¹⁾。著者はヨードメチラートの代りに N-オキシドでは如何なる生理作用があるかを調べる目的を以つて pyridinealdoxime の N-oxide 類の合成を企図した。始めに 2-pyridinealdehyde diacetate を常法通り氷酢酸・過酸化水素法にて N-oxide 化を試みたが picolinic acid 1-oxide になり目的を達しなかつた。そこで前報²⁾の如く pyridinemethanol 類がジオキサン溶

* 第8報：本誌 77, 11 (1957)。

** Showa-machi, Nagasaki.

- 1) I. B. Wilson, S. Ginsburg: Biochim. Biophys. Acta 18, 168 (1955).
- 2) S. Ginsburg, I. B. Wilson: J. Am. Chem. Soc. 79, 481 (1957).
- 3) S. Furukawa, Y. Kuroiwa: Pharm. Bull. (Tokyo) 3, 232 (1955).

媒中二酸化セレンで好収量に対応する aldehyde 類に酸化される事実を参照し 2-pyridinemethanol 1-oxide について同様の酸化を試みたる処反応は予期に反して円滑に進行せず反応成績体として 2-pyridinealdehyde と picolinic acid を得たにすぎなかつた。即ち二酸化セレン酸化中に N-オキシド基の脱酸素化が起る事が明らかとなり所期の 2-pyridinealdehyde 1-oxide は全く補提出出来なかつた。著者はその他の pyridinemethanol 1-oxide 類について二酸化セレンを用いジオキサン溶媒中反応温度を 90~100° で酸化を試みた所 Table I に示すが如き結果を得た。

この結果から N-oxide の脱酸素化が同時に起る事が明らかであるが、今迄 7~8 時間反応させた後析出する金属セレンを濾別し直ちに蒸留するので未反応の SeO_2 が減圧蒸留中に反応して脱酸素を行うかも知れずと考え反応終了後、亜硫酸ガスで完全に SeO_2 を分解した後取り出したが矢張り脱酸素化されたアルデヒドを得るにすぎなかつた。よつて 90~100° 位の反応温度で脱酸素化されたものと考えられる。

6-methyl-2-pyridinemethanol 1-oxide の場合には対応する aldehyde 1-oxide も分離されたがこの際興味を呼ぶ事は反応後直ちに蒸留すれば Table I に示すが如き結果を得るも亜硫酸ガスで未反応の SeO_2 を反応終了後分解し取り出せば原料を 90% の収量で回収する点である。これは 90~100° の反応温度では全然反応せず蒸留中に未反応の SeO_2 がより高温に於いて $-\text{CH}_2\text{OH}$ の酸化と $\text{N} \rightarrow \text{O}$ の脱酸素化とを行うものであり、実際溶媒なしで直接 SeO_2 を (V) に反応せしむれば同一の結果を得る事により明らかである。これは (V) に於いて 2 位と 6 位の置換基による立体的な障害によつて他の N-オキシドの場合に比し脱酸素化され難い事が推察される。また

Table I.

	R	R'	R''	R'''	Reaction product
(I)	CH_2OH	H	H	H	2-pyridinealdehyde 40%, picolinic acid 26%
(II)	H	CH_2OH	H	H	3-pyridinealdehyde 56%*
(III)	H	H	CH_2OH	H	4-pyridinealdehyde 62%
(IV)	CH_2OH	H	CH_3	H	4-methyl-2-pyridinealdehyde 54%
(V)	CH_2OH	H	H	CH_3	6-methyl-2-pyridinealdehyde 33%
					" 1-oxide 20%*

* heated at 130~140° without solvent, then distilled.

carbinol 基の活性が 2, 4 位に比し弱いと考えられる (II) に於いては (V) の場合に類似し反応後亜硫酸ガスで分解すれば 90% 以上の原料を回収するが溶媒溜去後直ちに蒸留するか、二酸化セレンと直接加熱 (130~140°) 溶解せしめた後蒸留すれば脱酸素化と同時に carbinol 基の酸化も行われ 3-pyridinealdehyde を得た。

上記の実験を推察するに二酸化セレンで pyridinemethanol 1-oxide 類を酸化する場合には carbinol 基の活性の差に準じて異なり且つ carbinol 基を酸化する反応温度と N-オキシド基を脱酸素化する反応温度とが一般に近接するために大部分の場合に同時に両反応が進行するものでありまた N-オキシド基が酸化剤たる二酸化セレンにより脱酸素化される事は極めて注目すべき反応で著者はこれを硫酸硝酸による脱酸素化⁴⁾と軌を一にするものと推定している。

上述の如く pyridinemethanol 1-oxide 類の二酸化セレン酸化によつて対応する pyridinealdehyde 1-oxide 類は得られなかつたので、pyridinealdehyde diacetate または acetal をエーテル溶媒中過フタル酸で酸化する事により始めて対応する pyridinealdehyde 1-oxide を合成する事ができた。かくして得た pyridinealdehyde 1-oxide 類は Table II に示す。

4) 堅田：本誌 67, 56 (1947)。

Table II.

R	R'	R''	No.	R	R'	R''	m.p. (°C)	Yield (%)
CH(OAc) ₂	H	H	(VI)	CHO	H	H	74~76	light yellow needles 40
H	CH(OAc) ₂	H	(VII)	H	CHO	H	148~150	" scales 45
CH(OEt) ₂	CH ₃	H	(VIII)	CHO	CH ₃	H	127~129	" needles 45
CH(OEt) ₂	H	CH ₃	(IX)	CHO	H	CH ₃	82~83	" crystals 37

上の如くに合成した 2-pyridinealdehyde 1-oxide より得たオキシムのホリドール中毒の解毒力はそのヨードメチラートの百分の一位の効果しか認められなかつた。

終りに臨み終始御指導戴いた当薬学部小林五郎教授並びに御鞭撻賜わつた 東京大学落合教授に 謹謝し、実験に御協力戴いた当教室特別実習学生諸君に感謝する。原料タール塩基は八幡製鉄株式会社の 御好意によるものであり茲に感謝する。

実験の部

[I] Pyridinemethanol 1-oxide 合成の一般操作

原料 pyridinemethanol 2.0 g に対し氷酢酸 5 cc, 30% H₂O₂ 2 cc とを混和し常法通り 80~90° で 10 時間反応させ後減圧にて AcOH を留去し, K₂CO₃ アルカリ性として CHCl₃ 抽出し溶媒を留去後再結晶。

2-Pyridinemethanol 1-oxide (I)⁵⁾ mp 142~143°

3-Pyridinemethanol 1-oxide (II) 収量 65% AcOEt より再結晶。無色羽毛状晶, mp 84~86°。C₆H₇O₂N 計算値 C 57.59, H 5.64, N 11.20, 実験値 C 57.14, H 5.14, N 11.53。ピクラート: MeOH より再結晶。黄色微針状晶。C₆H₇O₂N·C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 40.69, H 2.84, N 15.82, 実験値 C 40.72, H 2.62, N 15.71。

4-Pyridinemethanol 1-oxide (III) 収量 70%。MeOH·AcOEt 混液より再結晶。白色針状晶, mp 124~125°。C₆H₇O₂N 計算値 C 57.59, H 5.64, N 11.20, 実験値 C 57.70, H 5.41, N 11.40。ピクラート: MeOH より再結晶。黄色針晶, mp 113~115°。C₆H₇O₂N·C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 40.69, H 2.84, N 15.82, 実験値 C 40.80, H 2.74, N 15.48。

4-Methyl-2-pyridinemethanol 1-oxide (IV) 収量 60%。AcOEt より再結晶。無色砂状晶, mp 86~88°。C₇H₉O₂N 計算値 C 60.42, H 6.51, N 10.07, 実験値 C 60.64, H 6.26, N 10.21。

6-Methyl-2-pyridinemethanol 1-oxide (V) 収量 67%。AcOEt より再結晶。無色針状晶, mp 113~114°。C₇H₉O₂N 計算値 C 60.42, H 6.51, N 10.07, 実験値 C 60.56, H 6.29, N 10.10。

[II] Pyridinemethanol 1-oxide 類と SeO₂ の反応

2-Pyridine methanol 1-oxide (I) と SeO₂ との反応 (I) 1.0 g をジオキサン 40 cc に溶解し, SeO₂ 0.5 g を加え水浴上攪拌し乍ら 90~100° で 8 時間加温少量の析出せる金属 Se を除き更に濾液 10 cc を取り SO₂ ガスを導入し一夜放置後ジオキサンを減圧下に留去し, 残渣を K₂CO₃ アルカリ性として CHCl₃ 抽出。0.1 g のアルデヒド臭ある油状物質を得。mp 112~113° のオキシムを形成し 2-pyridinealdehyde と混融, 融点降下せず, また 30 cc のジオキサン溶液は減圧下に溶媒を留去し残留物を直ちに蒸留すれば bp₅ 100° 以下で 0.2 g のアルデヒド臭ある液体と bp₅ 115° 以上の結晶性物質 0.3 g を得。前者はそのオキシムより 2-pyridinealdehyde と一致し, 後者は HCl 塩を作り MeOH·AcOEt より再結晶し mp 225~226° (decomp) を示しピコリン酸 HCl 塩と混融, 融点降下を示さず。

6-Methyl-2-pyridinemethanol 1-oxide (V) と SeO₂ との反応 (V) の 3.0 g, SeO₂ 1.5 g をジオキサン 70 cc と混和し攪拌下に 90~100° で 8 時間加温反応少量の金属 Se 0.2 g の析出ありこの溶液に SO₂ ガスを導入し一夜放置後ジオキサンを留去し, K₂CO₃ アルカリ性として CHCl₃ 抽出し, 結晶性物質 2.7 g を得。AcOEt より再結晶, mp 113~114° 原料 (V) と混融, 融点降下を示さず原料回収に終る。また (V) 1.0 g, SeO₂ 0.5 g を上記の如く反応させ溶媒を留去後直ちに減圧蒸留すれば bp₅ 100° 以下の油状物 0.3 g と bp₅ 120~143° の淡黄色結晶 0.2 g を得。前者は mp 211~213° のセミカルバゾン形成し 6-methyl-2-pyridinealdehyde のセミカ

5) V. Boekelheide, W. J. Linn: J. Am. Chem. Soc. **76**, 1286 (1954)。

ルバゾンと混融，融点降下を示さず。後者をベンゼンから再結晶，mp 82~83°。下記合成せる (IX) と混融，融点降下を示さず。

更に (V) 1.0 g, SeO_2 0.5 g とを混じ油浴中 130~140° に加温すれば次第に金属 Se の析出が始まる。徐々に浴温を 155° 迄上げた後 100° に冷却後減圧蒸留すれば上記の如く 6-methyl-2-pyridinealdehyde 0.2 g と (IX) 0.4 g を得。

〔III〕 Pyridinealdehyde 1-oxide 類の合成

一般操作 pyridinealdehyde diacetate または acetal を使用し (6-methyl- または 4-methyl-2-pyridinealdehyde の場合はジアセタートでは反応進行せずよつて両者の場合はオルト義酸エチルとアルコール性 HCl でアセタールとした後反応に使用した) 原料塩基に対し計算量の 5~7 倍の過フタル酸の Et_2O 溶液を用い二夜氷室中に放置後 SO_2 ガスを導入して過剰の過フタル酸を分解後 Et_2O を留去し残渣を 10% HCl で 3 回温時浸出。HCl 溶液は減圧で濃縮後 K_2CO_3 アルカリ性として CHCl_3 抽出。 CHCl_3 留去。残留物は結晶化し，再結晶。

2-Pyridinealdehyde 1-oxide (VI) ベンゼンより再結晶，微黄色針状晶，mp 74~76°。 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 54.54, H 4.54, N 10.06, 実験値 C 54.55, H 4.65, N 10.12。オキシム：水から再結晶，無色微プリズム晶，mp 220~221° (decomp)。 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_2$ 計算値 C 52.18, H 4.37, 実験値 C 51.93, H 4.11。

4-Pyridinealdehyde 1-oxide (VII) アセトンより再結晶，微黄色鱗片状晶，mp 148~150°。 $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 58.54, H 4.09, N 11.38, 実験値 C 58.64, H 3.92, N 11.47。セミカルバゾン：含水 MeOH より再結晶，無色格子晶，mp 246~248° (decomp)。 $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 44.45, H 4.75, 実験値 C 44.27, H 4.86。

4-Methyl-2-pyridinealdehyde 1-oxide (VIII) ベンゼンより再結晶，微黄色針状晶，mp 127~129°。 $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 61.30, H 5.14, N 10.21, 実験値 C 61.56, H 5.04, N 10.37。セミカルバゾン：EtOH より再結晶，淡黄色砂状晶，mp 212~214°。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$ 計算値 C 49.47, H 5.19, 実験値 C 49.40, H 5.14。

6-Methyl-2-pyridinealdehyde 1-oxide (IX) ベンゼンより再結晶，微黄色晶，mp 82~83°。 $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 61.30, H 5.14, N 10.21, 実験値 C 61.38, H 5.01, N 10.06。セミカルバゾン：MeOH・ベンゼン混液より再結晶，白色砂状晶，mp 247~249° (decomp)。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$ 計算値 C 49.47, H 5.19, N 28.86, 実験値 C 49.80, H 5.09, N 28.56。

長崎大学薬学部