UDC 547.824 : 537.226.2

241. 富沢 宏 : 1-Alkyl-2-pyridone 誘導体の研究 (第2報*)

1-Phenethyl-2-pyridone の双極子能率

Hiroshi Tomisawa : Studies on 1-Alkyl-2-pyridone Derivatives. II.

Dipole Moment of 1-Phenethyl-2-pyridone.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**)

The process elaborated by Sugasawa and others¹⁾ of oxidation of 1-alkylpyridinium salt with potassium ferricyanide, followed by cyclization, is an important measures in the synthesis of benzoquinolizine ring. The ferricyanide oxidation differs according to the presence of a substituent in 3-position of the pyridinium salt, forming either the 2-pyridone (A) or 6-pyridone (B), and the structure of this product must be determined. In the present series of work, the dipole moment method, which is simple in procedure, was adopted for this purpose. Tatsuno⁴⁾ proposed the limit formulae (C) and (D) for the resonance of 1-alkyl-2-pyridone and the direction of its moment as (C') or (D'). Based on this hypothesis, he assumed that the dipole moment will become greater if the alkyl group enters the 5-position, while the moment will be smaller if the alkyl enters the 3-position. In the present series of experiments, several 1-phenethyl-2-pyridones, whose syntheses were reported in Part I of this series* and whose structure is reliable, were submitted to dipole moment measurements. Examination of the results showed that the dipole moment of 1-phenethyl-2-pyridone is 4.2D and direction of the moment is as shown in (E). Vector calculations using the value of Smyth⁵⁾ as the moment factor of a substituent gave values of dipole moment corresponding to 4- and 5-substituted 1-phenethyl-2-pyridone. This has proved the assumption of Tatsuno to be correct. Moreover, this method was found to offer a facile and reliable means for determining the direction of ferricyanide oxidation of 1-phenethylpyridinium salts.

(Received February 27, 1959)

エメチンを初め種々の植物塩基の母核であるベンゾキノリジン核を有する化合物は、1-phenethylpyridinium 塩類を赤血塩酸化して 1-phenethylpyridone 類となし、これを還元後閉環等を行なう方法により菅沢等¹⁾ によつて多数合成されている。ところが上記 pyridinium 塩の 3 位に置換基のある場合には、Chart 1 の如く 2 位または 6 位が酸化されることにより (A) または (B) が得られるので、赤血塩酸化の方向を決定することはこの方法によつてベンゾキノリジン核を合成する上の重要な問題である。

Chart 1.

(A) か (B) かを決定する方法で従来行なわれているのは、i) (A) または (B) そのものかまたは (A) や (B) を還元すると生ずるピペリドン等を別途合成して確認する方法²⁾ があるが、この別途合成の困難なことが多く、ii) 1-メチル-3-アルキルピリジニウム塩の酸化を模型的に用いる方法³⁾ で、Chart 2 の如く、得られたピリドンに POCl_3 , PCl_5 と反応させ KMnO_4 で酸化して 2-または 6-クロムニコチン酸に導き、標準クロムニコチン酸と比較することにより決定する方法も 3 位の置換基がアルキルに制限されるし、1 位の置換基がメチルとフェネチルの時の酸化の方向が同一であるか否かの問題を含んでいる。

* 日本薬学会関東支部例会で発表 (1959 年 2 月 14 日). 第 1 報 : 本誌 79, 1167(1959).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 菅沢他 : 本誌 57, 1029(1937); 65乙, 452(1945); 68, 93, 96(1948); 71, 1159(1951); 72, 804, 1341(1952); Pharm. Bull. (Tokyo) 1, 233(1953).

2) 菅沢他 : 本誌 62, 77(1942).

3) 菅沢他 : 本誌 72, 1336(1952);

Chart 2.

iii) 双極子能率による法：辰野⁴⁾は1-置換-2-ピリドンの共鳴限界式として、(C), (D)を考え、その双極子能率(以下 DM と略す)の方向は、C', D', またはその中間であると仮定し、この仮定が成り立つならばアルキル

のような電子を押し出す作用を有する置換基が、3位に入れば全体の DM の大きさは小さくなり、5位に入れば大きくなると考え、下の3種の化合物について DM を測定し、合成的にもこれらの化合物の置換基の位置を確認した。このことは DM がピリドンの置換位置を決定する有用な手段であることを示唆している。

そこで本研究においては第1報*で得られた置換位置の明確な 1-phenethyl-2-pyridone 類について DM を測定し、その価を検討することにより、それらの間の法則性を見出だそうとした。

DM 算定の基礎になる透電率は高周波 bridge 法を主とし、一部は位相補償法を並用して測定し、その価の完全を期した。また透電率より DM の算出は東⁵⁾によるつぎの式を採用した。

$$\mu = B \sqrt{\frac{4\epsilon}{f}}$$

μ : DM 4ϵ : 溶媒と溶液の透電率の差
 f : mol 分率
 B : 東は常温でベンゼンを溶媒にすると 0.9 ± 0.1 としたが、
 経験的^{*1}に本研究においては 1.0 とした。

上記方法により第1報で得られた化合物の DM を測定するとつぎの如くである。

1-Phenethyl-2-pyridone 4.2 D^{*2} 4.18 D 4.26 D

1-Phenethyl-2-pyridone 置換体 5-Cl 体: 3.24 D, 5-Br 体: 3.39 D, 3.38 D, 5-I 体: 3.59 D,
 5-NO₂ 体: 3.54 D, 5-CN 体: 3.66 D, 4-Cl 体: 5.36 D

もし 1-phenethyl-2-pyridone においてベンゼンやピリジンにおける如く、DM が vector 計算で出せるならば、1-phenethyl-2-pyridone の DM の実験値を用い、その方向を適当にとり、これに各置換基の group moment を導入した計算を行なうことによつて 5 および 4 位に置換基を有する 1-phenethyl-2-pyridone 類の DM が算出される筈である。そこで 1-phenethyl-2-pyridone の DM の値として 4.2 D をとり、その方向を種々に向け、各置換基の group moment として Smyth の価⁶⁾を用いて vector 計算をして見ると Table I の如くなる。

4) 辰野: Pharm. Bull. (Tokyo) 2, 140(1954); 日大薬学研究報告 1, 70(1957).

5) 東: 理研報 22, 805(昭 18).

6) C.P. Smyth: "Physical Method of Organic Chemistry"; Lange: "Handbook of Chemistry" IX 版 1227. 芳香核直結。溶液ではその価が Cl: 1.55, Br: 1.52, I: 1.30, NO₂: 3.98, CN: 4.0 で、その方向は皆核よりそれぞれの方を向いている。

*1 東大薬学部の高村、西沢両氏の組立てた機械による結果では 1.0 として簡単な化合物につき、文献上の Kumler 法等を用いた他の測定値と非常によく一致している。

*2 位相補償法による。他は全部高周波 bridge 法。

Table I.

1-Phenethyl-2-pyridone deriv.	DM (found)
		(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)	(VI)
5-Cl	3.24	3.68	2.65	3.68	5.15	5.75	5.15
5-Br	3.39	3.68	2.68	3.68	5.15	5.72	5.15
5-I	3.59	3.72	2.9	3.72	4.97	5.50	4.98
5-NO ₂	3.54	4.1	0.2	4.1	7.1	8.2	7.1
5-CN	3.66	4.1	0.2	4.1	7.1	8.19	7.1
4-Cl	5.36	2.65	3.68	5.15	5.75	5.15	3.68

Table I の数値を比較すると 5-置換体の実測値は (I) および (III) 付近の方向をとると、また 4-置換体の実

(E)

測値は (III) および (V) の付近の方向とすると計算値に近い値となる。したがって 1-phenethyl-2-pyridone の DM の方向を (III) の近くにあるとすると、すべての実測値を満足させられそうであり、それ以外の方向では不満足であることがわかる。そこで DM の方向を (III) の方向より少しずらして (E) の如き方向、すなわちピリドン核の中心より窒素へ向う線を酸素の側へ 113° 廻った方向であると仮定すると、計算値は実測値に Table II の如く誤差の範囲で一致することが判明した。

Table II.

1-Phenethyl-2-pyridone deriv.	5-Cl	5-Br	5-I	5-NO ₂	5-CN	4-Cl
Found	3.24	3.39	3.59	3.54	3.66	5.36
Calcd.	3.49	3.49	3.57	3.68	3.68	5.08

この結果さきの仮定の正しいことが実験的に証明されたこととなるので、つぎの如きことが結論できる。1) 1-phenethyl-2-pyridone の DM はその値が 4.2 D であり、その方向はピリドン核の中心より窒素へ向う線を酸素の側へ 113° 廻した向きであり、それ以外の方向ではない。2) 1-phenethyl-2-pyridone 類の DM は、少なくとも 4 および 5 位に関しては Smyth の group moment 値を用いて vector 和で算出出来る。

このことから辰野の報文を検討すると、本研究で決定された 1-phenethyl-2-pyridone の DM の方向は辰野の D' とほぼ一致し、アルキル基が 5 位に置換した場合には DM が大きくなることが立証されたのみでなく、理論値までも算出されることになった。したがって定性的な推論であつた DM 法は本研究によつてその基礎が確認されることにより実証されたといえよう。

なおピリドンの DM の方向が D' にほぼ一致することは (D) の共鳴限界式を暗示しているように思われる。このことはピリドンの性質の解明に一つの手がかりを与えるものである。今後より多くのピリドン置換体についてスペクトル等、種々の手段を用いてピリドンの性質を検討して行きたい。

本研究にあたり終始御鞭撻を賜つた恩師菅沢重彦先生に衷心より感謝する。また色々御教示を下されり便宜をはかつて下さつた石館守三先生に深謝する。双極子能率に関して貴重な御助言と御指導を載いた長倉三郎先生、嘉村祐一博士に深謝する。また測定に熱心に協力された西沢秀幸、小尾 隆、川村邦夫、許 子 文の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

双極子能率の算定基礎になる透電率の測定は高周波 bridge 法を主とし一例は位相補償法⁸⁾を用いた。すなわち同温度でベンゼンと CCl₄ の透電率を測定しその目盛りを読む。その温度における両者の透電率は計算によつて出されるから、目盛りの差に対する透電率の差はこの測定によつて知られる。つぎに零点を調整してベンゼン

*3 矢印は計算値を示すために仮に定めた 1-phenethyl-2-pyridone の DM の方向。

8) 石館、嘉村、長野：本誌 77, 407(1957)。

溶液およびベンゼンの透電率を測定しその目盛を読むと、先の目盛りの差、透電率の差および今度の目盛りの差から比例計算によつて、試料のベンゼン溶液とベンゼンの透電率の差を得ることが出来る。この値を用い、東式 $\mu = B \sqrt{\frac{d\epsilon}{f}}$ に代入して双極子能率を出した。それ等の値を Table III に記す。

Table III.

Compounds	Weight (mg.)	benzene (mg.)	溶液の目盛り	溶媒 benzene の目盛り	Temp. (°C)	CCl ₄ の目盛り	C ₆ H ₆ の目盛り	Temp. (°C)	溶液と溶媒の透電率の差	Dipole moment (D)
1-Phenethyl-2-pyridone	9.38	1800.62	47.85	49.05	26	83.20*	49.05	26	0.0448	4.2
"	9.38	1695.62	36.87	82.45	14.2	68.55	24.56	14.2	0.0416	4.18
"	3.9	1892.1	66.87	82.5	16.7	68.55	24.56	14.2	0.0146	4.26
1-Phenethyl-2-pyridone deriv.										
5-Cl	5.9	2157.4	72.75	83.0	17.0	68.55	24.56	14.2	0.0096	3.24
5-Br	5.75	1847.5	72.6	83.3	17.0	68.55	24.56	14.2	0.010	3.38
5-I	6.75	2024.0	71.8	82.8	17.0	68.55	24.56	14.2	0.0103	3.59
5-NO ₂	6.83	1706.17	65.36	82.45	14.2	68.55	24.56	14.2	0.0156	3.54
5-CN	7.2	2982.8	46.8	54.5	12.0	66.7	40.4	10.8	0.0107	3.66
4-Cl	5.76	1762.84	34.65	55.8	11.6	66.7	40.4	10.8	0.03158	5.36

東京大学薬学部

*4 この測定は位相補償法で行なつたので、この値は空気のみ盛りである。

UDC 547.824.07 : 546.723.267.32

242. 富沢 宏：1-Alkyl-2-pyridone 誘導体の研究 (第3報*) 1-Phenethyl-3-phenoxy(3-cyano および 3-bromo)pyridinium 塩の赤血塩酸化

Hiroshi Tomisawa : Studies on 1-Alkyl-2-pyridone Derivatives. III. Oxidation of 1-Phenethyl-3-phenoxy(3-cyano and 3-bromo)pyridinium Salt.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**)

Structure of products from ferricyanide oxidation of three kinds of 1-phenethyl-pyridinium salts, using the method reported in Part II of this series.*

1) Ferricyanide oxidation of 1-phenethyl-3-phenoxy-pyridinium bromide afforded a pyridone in ca. 30% yield and it formed prismatic crystals of m.p. 121~123°. Its dipole moment is 5.03D. When the group moment of the phenoxyl is taken as 1.23, the measured value of 2.99D for 3-phenoxy-pyridine agrees well with the calculated value of 3.05D. Vector calculation using this value gives the dipole moment value of 5.03D for 5-phenoxy derivative and 2.97D for 3-phenoxy derivative. Consequently, the pyridone obtained by this oxidation is a 5-substituted compound.

2) The oxidation product from 1-phenethyl-3-cyanopyridinium salt is obtained in 95% yield and forms prismatic crystals of m.p. 115~116°. Its dipole moment is 7.45D and 7.35D. The calculated values are 3.68D for the 5-cyano derivative and 8.2D for 3-cyano derivative. With the consideration of the 5-substituted compound described in Part I of this series, this oxidation product was determined as the 3-substituted compound. Bradlow³⁾ reported that oxidation of 1-methyl compound had afforded a mixture of 3- and 5-cyano derivatives but the presence of 5-cyano derivative was not confirmed in the present work.

3) The oxidation product of 1-phenethyl-3-bromopyridinium salt is obtained in 72% yield and forms rhomboprismatic crystals of m.p. 139.5~140°. Its dipole moment is

* 日本薬学会関東支部例会で発表 (1959 年 2 月 14 日). 第2報：本誌 79, 1170(1959).

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.