液し、水層はさらに Et_2O で抽出。 Et_2O 溶液を合わせ Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O を留去し、得られた油状物を蒸留。 bp_1 129~130° の油状塩基 0.5 g を得。 IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1693 cm^{-1} , $\nu_{\text{C-O-C}}$ 1103 cm^{-1} . $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 71.45, H 9.00, 実験値 C 71.83, H 8.97.

1-Oxo-7-ethyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolizinium bromide (XII) 上記ケトン (XI) 0.3 g を AcOH 3 cc, 48% HBr 5 g とともに 3 hr 加熱還流。反応液を水浴上で減圧下濃縮後、残液をデンケーター中で真空乾燥すれば (XII) の柱状結晶が析出。これを精製することなく abs EtOH に溶解し、 PhNHNH_2 0.2 g を加え、10 min 弱く加温後冷却すれば (XII) の phenylhydrazone が析出。これを abs EtOH から再結すれば mp 234~236°(decomp) の黄色針状晶 320 mg が得られた。 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{Br} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 58.54, H 6.28, Br 21.64, 実験値 C 58.15, H 6.29, Br 21.60.

2-Methyl-3-ethyl-6,7-dihydro-12H-indolo[2,3-a]quinolizinium chloride (XIII) 前記 (XII) の phenylhydrazone 240 mg を abs EtOH 10 cc に溶解。これに乾燥 HCl ガスを通じながら 3 hr 還流する。ついで EtOH を留去すれば黄色の結晶性残渣が得られるが、 NH_4OH を加えアルカリ性とし CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 抽出液を汙過後濃縮すれば (XIII) が析出。これを $\text{EtOH} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 混液より再結すれば mp 249~251°(decomp) の鮮黄色針状晶 60 mg が得られた。 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 68.23, H 6.68, Cl 11.69, 実験値 C 68.55, H 6.66, Cl 11.89. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 222, 312, 388 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.41, 4.12, 4.11).

2-Methyl-3-ethyl-12H-indolo[2,3-a]quinolizinium salt (VII) (flavoserpentine salt) 前記 dihydro 体 (XIII) 50 mg を 30% Pd-C 0.2 g と良く混和し *p*-cymene 10 cc に加え、容器内の空気を N_2 ガスに置換し、3 hr 還流。ついで反応物を沸騰 MeOH で抽出。抽出液を減圧濃縮して MeOH , *p*-cymene を留去後の残渣を少量の Et_2O で洗浄後 NH_4OH を加えて遊離塩基とし CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 抽出液より得られる粗製の塩基を CHCl_3 に溶解し、 Al_2O_3 でクロマトを行なつて精製後、その MeOH 溶液に dil HNO_3 を加え放置後析出する nitrate を MeOH より再結すれば mp 280~284°(decomp) の淡黄色針状晶 25 mg を得。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HNO}_3$ 計算値 C 66.86, H 5.30, 実験値 C 67.01, H 5.19. perchlorate: Me_3CO より再結。 mp 305~307° の微黄色針状晶。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot \text{HClO}_4$ 計算値 C 59.92, H 4.75, Cl 9.83, 実験値 C 60.05, H 4.89, Cl 10.11. ここに得られた nitrate, perchlorate は serpentine の脱水素反応より得た flavoserpentine の nitrate, perchlorate とそれぞれ混融して融点降下を示さず。また対応する塩の IR スペクトルも完全に一致した。

大日本製薬株式会社研究部

UDC 547.94.02 : 582.937

287. 金子秀彦：セルペンチニンの構造研究 (第7報^{*1}) セルペンチニンの
パラジウム脱水素反応 その 2

Hidehiko Kaneko: Studies on the Structure of Serpentinine. VII.
Palladium Dehydrogenation of Serpentine. (2).

(Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

The structure of some pyridine derivatives which were important intermediates for the synthesis of flavoserpentine were discussed, based on their infrared spectra.

(Received January 14, 1960)

前報^{*1} に引き続き著者は flavoserpentine の合成中間体であり、かつ未知物質である 2-cyano-4-methyl-5-ethylpyridine (I) の合成過程において若干の知見を得た。

2-cyano-4-methyl-5-ethylpyridine の合成については先ず Ruzicka 等¹⁾ の方法にしたがつて得た 2,6-dichloro-3-ethyl-4-methylpyridine (II) をパラジウム炭触媒で接触還元して β -collidine (III) に導き、(III) を酢酸中 30% 過酸化水素で加温して N-oxide (IV) とし、板井等²⁾ の方法に準じてオキシン塩化磷と反応させると収量よく mono-chloro 体が得られた。この場合クロルの導入された位置は 2 位と 6 位の 2 個のオルト位のいずれか、あるいはそ

^{*1} 第6報：本誌 80, 1378(1960).

^{*2} 2, Kami-ebie Fukushima-ku, Osaka.

1) L. Ruzicka, V. Fornasir: Helv. Chim. Acta 2, 338(1911). 2) 板井：本誌 65(2), 4(1945).

の混合物かである。この monochloro 体は酢酸-酢酸ナトリウムとともに 200° に加熱し O-acetate に変え、ついで希塩酸で加水分解して 2(1*H*)-pyridone 体とした。ここに生成した 2(1*H*)-pyridone は2種の異なつた結晶よりなり、アセトンより分別再結晶を行なえばアセトンにやや難溶性の mp $166\sim 168^{\circ}$ の針状晶がさきに析出し、母液より mp $155\sim 158^{\circ}$ の稜柱状結晶を得た。両者の分析値はいずれも $C_8H_{11}ON$ に一致し、また IR スペクトルでは mp $166\sim 168^{\circ}$ の結晶は 1635 cm^{-1} に、mp $155\sim 158^{\circ}$ の結晶は 1660 cm^{-1} にラクタムの吸収を示す故にいずれかが 4-methyl-5-ethyl-2(1*H*)-pyridone (V) であり、他が 3-ethyl-4-methyl-2(1*H*)-pyridone (VI) であることが明らかである。この結果よりさかのぼつて β -collidine N-oxide (IV) をオキシン塩化磷と処理して得られた monochloro 体は 2-chloro 体と 6-chloro 体の混合物であることも明らかにされた。すなわち上記2種の 2(1*H*)-pyridone 体を別々にオキシン塩化磷と 200° に加熱して monochloro 体に戻し、それぞれの monochloro 体の IR スペクトルからも β -collidine N-oxide から導いた monochloro 体が両者の混合物であることが確証された。つぎに2種の monochloro 体をそれぞれシアン化第一銅と直接 $150\sim 160^{\circ}$ に加熱することにより対応する nitrile 体に誘導することができた。かくして得た一連の2および6置換体の構造は次節に述べる IR スペクトルの解析によつて決定したものである。

ピリジン誘導体の C-H 面外振動はベンゼン置換体の C-H 面外振動と同じ性質であり、また “adjacent hydrogen” よりも “isolated hydrogen” の C-H 面外振動の方が高波数に現われることは既によく知られていることである³⁾。すなわち進藤等⁴⁾の polymethylpyridine に関する研究によれば、

である。ところで著者の構造決定せんとする一連の化合物

(V): R = OH

(VII): R = Cl

(I): R = CN

(VI): R = OH

(VIII): R = Cl

(IX): R = CN

6種について、それ等の置換基のピリジンの C-H 面外振動におよぼす影響を考えると、進藤等によれば i) ポリ置換ピリジンでは CH_3 基を C_2H_5 基に置き変えても影響が非常に小さい。ii) CH_3 基が Cl に変わつてもあまり影響がない。iii) Cl を CN に変えると約 20 cm^{-1} 高波数に shift することが判明しており、また中村⁵⁾によれば 2-methylpyridine では 749 cm^{-1} 、2(1*H*)-pyridone では 768 cm^{-1} に C-H 面外吸収をもつことが示されており 2(1*H*)-pyridone はほぼ 2-methylpyridine の C-H 面外振動と同一にみなして差支えないと云える。

さて著者の測定結果によれば methylethyl-2(1*H*)-pyridone 中 mp $155\sim 158^{\circ}$ の結晶は 856 cm^{-1} に、mp $166\sim 168^{\circ}$ は 825 cm^{-1} に C-H 面外振動に基づく吸収がみられた。すなわち前者は 2,4,5-trimethylpyridine (861 cm^{-1}) に、後者は 2,3,4-trimethylpyridine (821 cm^{-1}) に類似した波数の吸収を示すことより、mp $155\sim 158^{\circ}$ の結晶を 4-methyl-5-ethyl-2(1*H*)-pyridone (V) とし、mp $166\sim 168^{\circ}$ の結晶に 3-ethyl-4-methyl-2(1*H*)-pyridone (VI) の構造を与えることができる。なお mp $155\sim 158^{\circ}$ の pyridone より誘導した chloro 体、nitrile 体はそれぞれ 858 , 888 cm^{-1} に吸収を示しそれぞれ 2-chloro-4-methyl-5-ethylpyridine (VII), 2-cyano-4-methyl-5-ethylpyridine (I) であることも明らかとなつた。同様に mp $166\sim 168^{\circ}$ の pyridone より誘導した chloro 体、nitrile 体は 823 , 839 cm^{-1} に吸収を示し、2-chloro-3-ethyl-4-methylpyridine (VIII), 2-cyano-3-ethyl-4-methylpyridine (IX) であることも明らかとなつた。

3) L. J. Bellamy: “The Infra-red Spectra of Complex Molecules,” 227(1958) Methuen & Co., Ltd., London.

4) 進藤, 池川: Pharm. Bull. (Tokyo) 4, 192(1956).

5) 中村: 日化 80, 231(1959).

Table I.

δ_{C-H} (cm ⁻¹)		δ_{C-H} (cm ⁻¹)
861		821
(V)	856	(VI)	825
(VII)	858	(VIII)	823
(I)	888	(IX)	839

なお本研究に関連した文献として Ruzicka 等¹⁾ の 2,6-dichloro-3-ethyl-4-methylpyridine (II) のヨウ化水素酸による還元がある. 同氏等はその還元によつて得られる monochloro-3-ethyl-4-methylpyridine の Cl の位置は 2 位であろうと推定しているが, そのデータは不確実であると考え同氏等の方法を追試して得た monochloro 体を IR スペクトルより解析した結果 2-chloro 体 (VII) と 6-chloro 体 (VIII) の混合物であることが判明した.

最近 Osbond⁶⁾ は emetine 合成の中間体として必要な 4-methyl-5-ethyl-2(1H)-pyridone (V) をうるに際し, (V) に sodium benzylate を反応させて monobenzyl ether 混合物とし, これを分離することなく接触還元に付して生成する 2 種の pyridone 体を分別結晶して目的物を得ているが, その分離法については述べておらず, 如何にしてそれ等が 4-methyl-5-ethyl-2(1H)-pyridone (V) および 3-ethyl-4-methyl-2(1H)-pyridone (VI) であるかを証明したかについても述べていない. 著者は同氏の方法を追試して (V), (VI) の 2 種の異性体がほぼ同量の割合で得られることを明らかにし, またアセトン, エタノールを適当に使用して両者を容易に分離する方法を確立することができた.

実験の部

4-Methyl-5-ethyl-2(1H)-pyridone (V) および 3-ethyl-4-methyl-2(1H)-pyridone (VI) (A) 法: 3-ethyl-4-methylpyridine (bp₁₂ 78°) 2.5 g を AcOH 15 cc, 35% H₂O₂ 3 cc とともに 3 hr 70~80° に加温し、さらに H₂O₂ 3 cc を追加して 4 hr 同じ温度に保つ。ついで反応液に褐石を加えて H₂O₂ を分解後、水浴上で減圧濃縮し得られた残留液に NaOH を加えアルカリ性とし CHCl₃ で抽出。抽出液を Na₂SO₄ で乾燥後 CHCl₃ を留去。残留油分を減圧蒸留すれば bp₁ 130~139° の粘稠液 1.5 g を得。本品は冷後結晶化するが吸湿性のため結晶として単離し得ない。C₈H₁₁ON 計算値 C 70.04, H 8.08, 実験値 C 70.63, H 8.18。

Monochloro-3-ethyl-4-methylpyridine 前記 N-oxide (IV) 1.45 g を CHCl₃ 20 cc に溶解。これに POCl₃ 5 g を加え水浴上 6 hr 還流。ついで水浴上過剰の POCl₃ および CHCl₃ を減圧下留去し、残渣に NH₄OH を加えアルカリ性とし CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 溶液を Na₂SO₄ で乾燥後蒸留。残渣を減圧蒸留すれば bp₁₄ 117~122° の留分 1.5 g を得。本品は IR スペクトルより 2-chloro-4-methyl-5-ethylpyridine と 2-chloro-3-ethyl-4-methylpyridine の混合物であることが判明した。

Monochloro-3-ethyl-4-methylpyridine の鹼化 前記 monochloro 体混合物 1.1 g を AcOH 6 cc, 無水 AcONa 1 g とともに封管中 4 hr, 190° に加熱後、反応液を水浴上減圧濃縮し、残渣に 10% HCl 20 cc を加え水浴上 30 min 加熱。再び反応液を減圧下濃縮し、得られた暗褐色の残渣に dil NH₄OH を加えアルカリ性となし CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 溶液を濾過後濃縮すれば 4-methyl-5-ethyl-2(1H)-pyridone (V) と 3-ethyl-4-methyl-2(1H)-pyridone (VI) の混合物が得られる。これを Me₂CO より再結晶を行なうと、最初に後者 (VI) の針状晶が析出。母液を傾斜法で結晶と分け濃縮すると、前者 (V) の稜柱状晶が析出。(VI) の針状晶のみを集め Me₂CO で再結晶を繰り返して mp 166~168° の無色針状晶 140 mg を得。C₈H₁₁ON 計算値 C 70.04, H 8.08, 実験値 C 70.10, H 8.22. UV λ_{max}^{EtOH} 234, 305 mμ (log ε 3.72, 3.82). IR ν_{C=O} 1634 cm⁻¹ (KBr); δ_{C-H} 787, 818 cm⁻¹ (KBr)。一方 (V) の稜柱状晶を集めて EtOH より再結すれば mp 155~158° の無色稜柱状晶 90 mg を得。C₈H₁₁ON 計算値 C 70.04, H 8.08, N 10.21, 実験値 C 70.24, H 8.33, N 10.15. UV λ_{max}^{EtOH} 231, 300 mμ (log ε 3.75, 3.91). IR ν_{C=O} 1658 cm⁻¹ (KBr); δ_{C-H} 868, 888 cm⁻¹ (KBr)。

(B) 法: 無水ベンジルアルコール 50 g, 脱水トルエン 200 cc の混合液に Na 2.5 g を溶解。これに 2,6-dichloro-β-collidine 20 g を加え油浴中 7 hr 攪拌下に還流。ついで反応液にはほぼ同量の水を加え油層を分離し、水層をさらにベンゼンで抽出しベンゼン溶液を油層と合わせ CaCl₂ で乾燥後水浴上でベンゼン、トルエンを留去後 2 mm の減圧下浴温を 200° 迄上げ過剰のベンジルアルコール、および未反応の原料を留去し、残留液 (26 g) を精製することなく EtOH 100 cc を加えて希釈し 10% Pd-C 1.5 g を触媒として接触還元。約 30 hr で 2 mol の H₂ を吸収。触媒を除いた母液を濃縮し、残渣を NH₄OH でアルカリ性とし CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 溶液を濃縮すれば (V) と (VI) の粗製の混合結晶 9 g が得られた。これを (A) 法と同様 Me₂CO で分別再結晶を行ない mp 165~167.5° の針状の (VI) 3.8 g と mp 155~158° の稜柱状の (V) の結晶 4.2 g を得。これ等の結晶はいずれも (A) 法で得た (VI)、および (V) とそれぞれ混融するも融点の降下を示さない。(V)、(VI) 除去後の母液は濃縮して EtOH から再結して mp 172~173° の無色針状晶 0.1 g を得た。本品はその分析値、および Pd-C 触媒の還元で 1 mol の H₂ を吸収して (V)、mp 155~158° が定量的に得られたことより 4-methyl-5-ethyl-6-chloro-2(1H)-pyridone であることが明らかである。C₈H₁₀ONCl 計算値 C 55.98, H 5.87, N 8.16, Cl 20.66, 実験値 C 55.99, H 5.84, N 8.19, Cl 20.64. UV λ_{max}^{EtOH} 225, 282 mμ (log ε 3.82, 3.69); shoulder 310 mμ (log ε 3.18)。

IR $\nu_{C=O}$ 1650 cm^{-1} (KBr).

2-Chloro-4-methyl-5-ethylpyridine (VII) 4-methyl-5-ethyl-2(1*H*)-pyridone (V) 3.8 g を POCl_3 10 g とともに封管中 180° で 2 hr 加熱後、反応物を氷水中に加え過剰の POCl_3 を分解し、 NaOH アルカリ性とし Et_2O で抽出。 Et_2O 溶液を Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O を留去。 残留液を蒸留すれば bp_{12} 115~116° の無色油状留分 3 g を得。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NCl}$ 計算値 C 61.74, H 6.48, Cl 22.78, 実験値 C 61.51, H 6.09, Cl 22.85. picrate: Et_2O で再結して mp 88° の黄色稜柱状晶。 本品は水に難溶, EtOH , Et_2O , Me_2CO に可溶。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NCl} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 43.70, H 3.41, Cl 9.22, 実験値 C 43.98, H 3.55, Cl 9.51.

2-Chloro-3-ethyl-4-methylpyridine (VIII) 3-ethyl-4-methyl-2(1*H*)-pyridone (VI) 2.1 g を POCl_3 5 g とともに (VII) の製法と全く同様に行ない, bp_{13} 111° の留分 2 g を得。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NCl}$ 計算値 C 61.74, H 6.48, Cl 22.78, 実験値 C 62.10, H 6.39, Cl 23.07. picrate*: EtOH より再結して mp 111° の黄色針状晶。 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NCl} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 43.70, H 3.41, Cl 9.22, 実験値 C 43.95, H 3.47, Cl 9.17.

2-Cyano-4-methyl-5-ethylpyridine (I) 2-chloro-4-methyl-5-ethylpyridine (VII) 5 g を CuCN 3.5 g とともに減圧蒸留装置を備えたコルベン中に入れ、内容が一部熔融し始める迄直火で弱く加熱。 反応が始まれば直ちに火を去り, 5 mmHg の減圧で蒸留すると原料 (VII) とともに (I) が留出する。 これを再留して bp_{13} 130~134° の留分 1.2 g を得。 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2$ 計算値 C 73.94, H 6.90, 実験値 C 73.56, H 6.87. IR $\nu_{C\equiv N}$ 2227 cm^{-1} .

2-Cyano-3-ethyl-4-methylpyridine (IX) 3-ethyl-4-methyl-2(1*H*)-pyridone (VI) と POBr_3 とより 140~150° に加熱して得た 2-bromo-3-ethyl-4-methylpyridine (bp_8 88~92°) 1.8 g を CuCN 1.9 g とともに無水ピリジン 5 cc 中で 2 hr 還流。 ついで減圧でピリジンを留去し, 残渣を CHCl_3 で抽出。 抽出液を濃縮して残渣を Et_2O に溶解。 不溶物を濾別し Et_2O 溶液を濃縮して得られた残液を蒸留すると bp_3 96° (冷後結晶化) の留分 0.83 g を得。 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2$ 計算値 C 73.94, H 6.90, 実験値 C 73.84, H 7.06. IR $\nu_{C\equiv N}$ 2242 cm^{-1} .

終りに第1報より本報を通じ終始懇篤なる御指導を賜わった阪大薬学部上尾庄次郎先生, 御理解ある御支援を賜わった大日本製薬株式会社常務加藤貞武博士, 研究部長筒井 清博士, ならびに於勢真輔博士, 高松秀二博士に謹謝します。 また本研究に便宜を戴いた Riker 研究所, IR スペクトルならびに元素分析を担当された阪大福田講師, 当研究室中村, 橋本, 藤本, 宇津井, 前田の諸氏に御礼申し上げます。

大日本製薬株式会社研究部

*3 Ruzicka 等¹⁾ は dichloro- β -collidine の HI による還元で得られる monochloro- β -collidine を 2-chloro-3-ethyl-4-methylpyridine と推定し, その picrate の融点を ca 110° と報告しているが, その分析を行なっており, 著者の追試によつて得た monochloro 体は (VII) と (VIII) の混合物であることを IR スペクトルより確認した。