し、過、水洗、乾燥し 30 mg の結晶を得。収率 47.6%。MeOH より 3 回再結晶して無色微細針状晶, mp 170~171°(120° で乾燥) を得。C₂₁H₁₆O₂N₂ 計算値 C 76.81, H 4.91, N 8.53, 実験値 C 76.60, H 5.04, N 8.72。

Ethyl 4'-methyl-2,2'-biquinoline-4-carboxylate (XIV-b) (XIII) 60 mg (mp 286°(decomp) のもの), abs EtOH 2 cc, conc H₂SO₄ 1 cc を水浴中で 10 hr 加熱し, 反応液を氷水処理後 Na₂CO₃ でアルカリ性とし Et₂O で抽出して得た結晶を EtOH より再結晶して 25 mg の結晶を得。収率 38.5%。ベンゼン, 石油エーテルの混液より 4 回再結晶, mp 125~126°, 無色針状晶。C₂₂H₁₈O₂N₂ 計算値 C 77.17, H 5.30, N 8.18, 実験値 C 76.90, H 5.44, N 8.01。

本研究にあたり終始御懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜わった京大薬学部 宇野豊三教授, 御激励および御便宜を賜わった明治薬科大学 恩田学長, 御鞭撻を賜わった高木誠司先生に深謝致します。また元素分析を施行された京大元素分析センターの諸氏, IR スペクトルを測定された京大薬学部 町田, 内田両氏ならびに実験に協力頂いた森田氏に感謝します。なお本研究は京大薬学部薬品分析学教室において行なつたものである。

明治薬科大学

UDC 547.829.07

312. 浜名政和, 梅沢文輔, 後藤良宣: 第三級アミノキンドに関する研究 (第5報^{*1})

N-(*p*-Dimethylaminophenyl)- α -(1-oxido-pyridyl)nitrone の反応 その 2

Masatomo Hamana, Bunsuke Umezawa, and Yoshinobu Goto: Studies on Tertiary Amine Oxides. V. Some Reactions of N-(*p*-Dimethylaminophenyl)- α -(1-oxido-pyridyl)nitrone. (2).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu^{*2})

Chemical behavior of N-(*p*-dimethylaminophenyl)- α -(1-oxido-pyridyl)nitrone (I) as the masked aldehyde of picolinaldehyde 1-oxide (II) was examined. (I) undergoes smooth reaction with carbonyl reagents to form derivatives of (II). The aldoxime of (II) had *syn* configuration and its anti-isomer was not obtained. This aldoxime quite easily afforded the nitrile compound. Condensation of (I) and active methyl or methylene compounds was effected only in rhodanine and not in others. Isolation of (II) by hydrolysis of (I) with hydrochloric acid was not possible but (II) was obtained from phenylhydrazone, though in 15% yield.

(Received February 10, 1960)

著者等はさきに N-(*p*-dimethylaminophenyl)- α -(1-oxido-pyridyl)nitrone (I) の合成¹⁾ およびその二, 三の反応²⁾ について報告した。アルドニトロソは希酸によつて容易に元のアルデヒドに分解するのみでなく, いわゆる masked aldehyde として直接アルデヒドの種々の誘導体を与えることが知られている³⁾。今回は picolinaldehyde 1-oxide (II) の masked aldehyde としての (I) の挙動につき二, 三の検討を行ない, つぎのような結果を得た。

(I)

(II)

まず (I) にカルボニル試薬を反応させると常法通り対応する (II) の誘導体が生成する。即ち酢酸中, 酢酸ソ

^{*1} Part IV (1): Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 698(1960).

^{*2} Katakasu, Fukuoka.

1) 浜名, 梅沢, 後藤, 野田(寛): Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 692(1960).

2) 梅沢: *Ibid.* 8, 698(1960).

3) F. Kröhnke, *et al.*: Ber. 69, 2006(1936); *ibid.* 71, 2583(1938); G. Sanna: Gazz. chim. ital. 72, 363(1942) (C. A. 37, 6662(1943)); *ibid.* 78, 742(1948) (C. A. 43, 4256(1949)).

ーダの存在下 (I) にヒドロキシルアミン, フェニルヒドラジン, セミカルバチド, チオセミカルバチドの各塩酸塩を作用させると, 円滑に反応が進行し (II) のオキシム (III), フェニルヒドラゾン, セミカルバゾンおよびチオセミカルバゾンが比較的好収量で得られる. チオセミカルバチドは冷時酢酸に難溶なため温時反応させたが, 他の場合には室温で反応が進行し, かつ加熱時より収量が良い. 成績体の性質および収量は一括して Table I に示す.

H_2NR	m.p. ($^{\circ}C$) (decomp.)	Appearance	Yield (%)
$H_2NOH^{4-7)}$	215~216	white, fine needles	52.0
$H_2N \cdot NH \cdot C_6H_5^{4,9)}$	238~239	yellow, fine needles	50.6
$H_2N \cdot NHCONH_2^{9)}$	241~242	white needles	58.2
$H_2NNHCSNH_2^{9)}$	242~243	pale yellow prisms	35.6

pyridine aldoxime およびその methiodide の立体配位については既に報告があり, 前者では *syn* 型しか得られず^{8,9)}, 後者ではその立体配位は確定していないが二つの系列の異性体得られている⁹⁾. pyridine aldoxime の N-oxide の立体配位については何等報告がないので, ここに得られた picolinaldehyde 1-oxide oxime についてこの点を吟味したところ, pyridine aldoxime の場合と同様に *anti* 配位の異性体は得られず, *syn* 配位のもののみが得られることが明らかになった.

即ち Jerchel⁴⁾ の処方で別途合成した picolinaldehyde 1-oxide (II) に中性水溶液中ヒドロキシルアミンを -5° 以下または室温で作用させても, あるいはヒドロキシルアミン塩酸塩を室温で作用させても常に同一の mp 215~216³⁾(decomp) のオキシム(III)を好収量で生成し, かつこれはニトロソ(I)から得た上記のオキシムとも同一物である. これを沸騰ベンゼンまたは沸騰エタノール中塩化水素と処理¹⁰⁾ しても何等異性化は認められない. つぎにこのオキシム (III) を無水酢酸に懸濁し室温に放置するか (徐々に溶解), または無水酢酸と軽く加温溶解させた後室温に 30 分放置すると, 対応する O-acetyl aldoxime (IV), mp 122~123³⁾ が約 75% の収率で得られる. これを可及的少量の水に溶解させ, 氷冷下炭酸カリウムで弱アルカリ性にとすると, 元の picolinaldehyde 1-oxide oxime が好収量で再生される (Chart 1). したがって (III) は *syn* 型の立体配位を有している. このことは IR スペクトルの測定結果とも一致する. 一般に O-acetyl oxime の $\nu_{C=O}$ は波数 1770 cm^{-1} 附近とされているが¹¹⁾, picolinaldehyde O-acetyloxime⁹⁾ および (IV) はそれぞれ $1778, 1763\text{ cm}^{-1}$ (Nujol) に強い吸収を示す. このように (IV) において 15 cm^{-1} の長波長へのシフトが見られるのは, 下に示すように $+N-O^-$ の影響によつて ester

- 4) D. Jerchel, J. Heider, H. Wagner : Ann. **613**, 153(1958).
- 5) W. Mathes, W. Sauermilch : Ibid. **618**, 152(1958).
- 6) A. R. Katritzky, A. M. Manro : J. Chem. Soc. **1958**, 150.
- 7) 古川 : 本誌 **78**, 957(1958).
- 8) S. Ginsburg, I. B. Wilson : J. Am. Chem. Soc. **79**, 481(1957).
- 9) G. I. H. Hanania, D. H. Irvine : Nature **183**, 40(1959).
- 10) O. L. Brady, H. J. Grayson : J. Chem. Soc. **1924**, 1418.
- 11) W. P. Jencks : J. Am. Chem. Soc. **81**, 4581(1958).

Chart 1.

carbonyl 基の二重結合性が減少するものとすれば容易に説明可能で、このことは (III) および (IV) が *syn* 型配位なることをさらに示すものである。

なおこれに関連して Chart 1 に示したようにオキシム (III) およびそのアセタート (IV) は極めてニトリルへ変化し易いことが明らかになった。すなわち (III) を無水酢酸と水浴上に加温、または (IV) を無水酢酸と $80\sim 90^\circ$ に、あるいはそのまま $135\sim 140^\circ$ に加熱すると容易に picolinonitrile 1-oxide (V), mp $123\sim 124^\circ$ となる。さらに (III) をオキシ塩化リンまたはアセチルクロリドと水浴上に加温しても同じく (V) を与える。(V) は picolinamide 1-oxide の五酸化リンによる脱水¹²⁾で生成する標品と混融、確認した。また (III) を三塩化リンと加熱するか、(V) を三塩化リンで処理すると picolinonitrile (VI), mp $26\sim 27^\circ$ (塩化金塩 mp $187\sim 189^\circ$) を得る。前者ではまず (III) が三塩化リンによつて脱オキシ化され、同時に生成するオキシ塩化リンによつて picolinaldehyde oxime が脱水されたものであろう。事実 picolinaldehyde oxime に温時オキシ塩化リンを作用させると (VI) が生成する。

つぎに活性メチルまたはメチレン体との縮合反応を吟味するため、(I) を quinaldine, quinaldine 1-oxide, 4-picoline, 4-picoline 1-oxide, 馬尿酸, hydantoin, rhodanine と種々の酸性条件下で反応させたが、目的の縮合体を得たのは rhodanine との反応のみであつた。(I) を当量の rhodanine と酸水中水浴上で加温すると暫時にして結晶が析出する。dimethylformamide から再結晶すると mp $224\sim 225^\circ$ (decomp) の黄色長針晶 (VII) (約 50%) となり、これは picolinaldehyde 1-oxide (II) と rhodanine から同様の条件下で得られる 5-(1-oxido-2-pyridylmethylene)rhodanine と一致する。

最後に (I) を種々の条件下塩酸と処理し (II) を得ようとしたが、目的を果さず、mp $147\sim 148^\circ$ の濃橙赤色の物質が少量得られた。これは anile 体 (VIII) に相当し、(I) がはじめ (II) と (*p*-dimethylaminophenyl)-hydroxylamine に加水分解され、後者の disproportionation で生ずる *p*-(dimethylamino)aniline が (II) と縮合したものであろう。これを裏書きするものとして緑色の *p*-nitrosodimethylaniline の副生が認められる。よつてこの経路を放棄し、(I) の phenylhydrazone から (II) への復帰を企図した。すなわち (I) の phenylhydrazone を 25% 塩酸に熱時溶解し、これに 2,4-dinitrobenzaldehyde を加えると赤色の 2,4-dinitrobenzaldehyde phenylhydrazone が析出し、母液から所期の (II) (hydrate, mp $82\sim 83^\circ$) が得られる。収量はわずか 15% であるが、これは原料 phenylhydrazone が反応溶媒に比較的難溶であり、かつ 2,4-dinitrobenzaldehyde との加熱に際し樹脂化の傾向が大きいためと考えられる。

12) T. S. Gardner, E. Weins, J. Lee: J. Org. Chem. **22**, 984(1957).

実 験 の 部

***N*-(*p*-Dimethylaminophenyl)- α -(1-oxido-pyridyl)nitron (I) とカルボニル試薬との反応** 成績体はいずれもアルデヒド (II) から常法で得られるものと混融確認。

(1) **Picolinaldehyde 1-oxide oxime (III) (i)** (I) hemihydrate 1 g を AcOH 2 cc に水浴上で加温溶解させ、冷後 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ 0.3 g, AcONa 0.6 g- H_2O 2 cc を加え室温に放置するとオキシムが帯黄結晶として析出。 H_2O または EtOH から再結晶すると mp 215~216° (decomp) の白色微針状晶 0.23 g を得 (52%)。 $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$ 計算値 C 52.18, H 4.35, N 20.25, 実験値 C 52.14, H 4.47, N 20.16。

(2) (II) の **phenylhydrazone** $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 0.6 g, AcONa 0.9 g- CH_3OH 5 cc, H_2O 3 cc, AcOH 1 cc を用い同様に反応処理。黄色微針状晶, mp 238~239° (decomp) (EtOH), 0.39 g (50.6%)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ON}_3$ 計算値 C 67.56, H 5.16, N 19.71, 実験値 C 67.54, H 4.96, N 19.87。

(3) (II) の **semicarbazone** $\text{H}_2\text{NNHCONH}_2 \cdot \text{HCl}$ 0.4 g, AcONa 0.25 g- H_2O 1 cc で同様に反応処理。白色針状晶, mp 241~242° (decomp) (H_2O), 0.39 g (58.2%)。 $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_4$ 計算値 C 46.66, H 4.44, N 30.92, 実験値 C 46.63, H 4.75, N 31.10。

(4) (II) の **thiosemicarbazone** (I) hemihydrate 1 g の AcOH 2 cc 溶液に温時 $\text{H}_2\text{NNHCSNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 0.8 g-AcOH 5 cc の温溶液を加え、約 30 min 後水 5 cc を加え析出する成績体を水から再結晶。mp 242~243° (decomp), 0.3 g (35.6%)。 $\text{C}_7\text{H}_9\text{ON}_4\text{S}$ 計算値 C 42.85, H 4.08, N 28.57, 実験値 C 42.63, H 4.14, N 28.46。

Picolinaldehyde 1-oxide oxime (III) (ii) picolinaldehyde 1-oxide hydrate 0.4 g, $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ 1 g をつぎの三方法で反応させる。(a) 10% NaOH 5.8 cc に $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ を溶かし、アルデヒドの EtOH 溶液を氷冷下に加え氷室に放置すると、約 10 min 後に白色針状晶が析出。(b) 上の操作を室温で行なうと 5 min 後に結晶析出。(c) $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ 水溶液にアルデヒドの EtOH 溶液を加えると直ちに結晶析出。(a), (b), (c) いずれからとも同一のオキシム, mp 215~216° (decomp) が好収量で得られ、これらはまた上記 (I) からのもの (III) と同一。このオキシムをベンゼンに懸濁、または abs EtOH に溶かし、煮沸しながら乾燥 HCl ガスを 20 min 通しても、HCl 塩の形成もオキシムの異性化も認められない。

Picolinaldehyde 1-oxide O-acetyloxime (IV) およびその加水分解 (I) (IV) の生成 (III) 0.5 g を Ac_2O 5 cc と水浴上で軽く加温溶解後室温に 30 min 放置。氷水で Ac_2O を分解, K_2CO_3 で pH 6.2~6.4 として CHCl_3 抽出, 抽出分をベンゼン-石油エーテルから再結晶すると mp 122~123° の白色結晶 (IV) 0.49 g を得 (75.4%)。 $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_2$ 計算値 C 53.33, H 4.44, N 15.55, 実験値 C 53.64, H 4.67, N 15.76。 IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1763 cm^{-1} (Nujol)。 (III) 0.5 g を Ac_2O 5 cc に懸濁、室温に放置すると徐々に溶解澄明となる。48 hr 後同様に処理すると同一の O-acetyloxime を得。

(2) (IV) の加水分解 (IV) 0.05 g を可及的少量の水に溶解し氷冷下 K_2CO_3 で弱アルカリ性とし徐々に結晶が析出す。沝取, H_2O から再結晶すると mp 215~216° (decomp) を示し (III) と混融しても融点降下を示さず。収量 0.03 g。

Picolinonitrile 1-oxide (V) (I) (III) からの生成 (a) (III) 0.35 g を Ac_2O 3 cc と水浴上 30 min 加温後一夜室温に放置。反応液を氷水にあげ K_2CO_3 で弱アルカリ性として CHCl_3 抽出すると (V) 0.26 g (86.7%) を得。白色針状晶, mp 123~124° (ベンゼン-石油エーテル)。(b) (III) 0.5 g を CHCl_3 15 cc に懸濁させ、

POCl_3 1 cc を滴下, 水浴上で 4 hr 還流煮沸と同様に処理すると (V) 0.32 g (74.4 %) を得. (c) (III) 1 g を pyridine 20 cc 中 AcCl 1.8 g と水浴上約 80° に 30 min 加温後室温に一夜放置. 反応物を氷水にあげ, 溶媒を減圧留去, 残渣を少量の水に溶かし K_2CO_3 アルカリ性で CHCl_3 抽出すると (V) 0.68 g (78.2 %) を得. いずれも標品¹²⁾と混融確認.

(2) (IV) からの生成 (a) (IV) 0.07 g を $135\sim 140^\circ$ に 30 min 加熱熔融させると (V) 0.04 g を得. (b) (IV) 0.12 g を Ac_2O 1 cc と水浴上 30 min 加温, 冷後氷水を加え K_2CO_3 アルカリ性で CHCl_3 抽出すると (V) 0.6 g (75 %) を得.

(3) (V) の加水分解 (V) 0.12 g を 2N NaOH 5 cc に溶解し $80\sim 90^\circ$ に 1 hr 加温. 冷後 10% HCl を加え微弱酸性とし溶媒を減圧留去, 残渣を熱 CHCl_3 で抽出すると picolinic acid 1-oxide 0.13 g (93.5 %) を得. 白色鱗片晶, mp $164\sim 165^\circ$ (decomp) (EtOH). 標品と混融一致.

Picolinonitrile (VI) (1) (III) 0.5 g を CHCl_3 15 cc に懸濁させ氷冷下 PCl_3 1 cc (約 3 mol) を滴下, 水浴上で 4 hr 還流煮沸, 冷後氷水にあげ K_2CO_3 アルカリ性とし CHCl_3 抽出. CHCl_3 溶液を Na_2SO_4 で乾燥後アルミナ層を通すと mp $26\sim 27^\circ$ の白色針状晶 0.19 g (51.4%) を得. 塩化金塩 mp $187\sim 189^\circ$. (V) を PCl_3 で同様反応させて得られる picolinonitrile と一致. (2) picolinaldehyde oxime 0.4 g を CHCl_3 7 cc に溶解し POCl_3 1 cc (約 3 mol) を加え水浴上に 4 hr 還流煮沸. 同様に処理すると (VI) 0.16 g (47%), mp $25\sim 27^\circ$ (塩化金塩 mp $187\sim 189^\circ$) を得, 原料 0.01 g を回収す.

5-(1-Oxido-2-pyridylmethylene)rhodanine (I) hemihydrate 1 g および rhodanine 0.5 g を AcOH 5 cc 中 85° に加温すると約 30 min 後に結晶析出. 冷後結晶を濾取, AcOEt で洗浄後 HCONMe_2 から再結晶すると mp $224\sim 225^\circ$ (decomp) の黄色長針状晶, 0.48 g (50%) を得. $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 42.19, H 3.12, N 10.94, 実験値 C 41.84, H 3.18, N 11.01. このものは (II) と rhodanine を同様反応せしめて得られる成績体 mp $224\sim 225^\circ$ (decomp) と混融しても融点降下を示さない.

Picolinaldehyde 1-oxide (II) (1) (I) の HCl 加水分解 (I) hemihydrate 1.7 g に 10% HCl 30 cc を加え一夜放置, 析出する黄色結晶を濾別. 母液を dil NaOH でアルカリ性とするとき深橙赤色結晶が析出. これを濾取, 熱ベンゼン中で活性炭処理後, 濃縮, 石油エーテルを加えて結晶を析出させ, 同溶媒から再結晶すると mp $148\sim 149^\circ$ を示す. 収量 0.3 g (19%). $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ON}_3$ (VIII) 計算値 C 69.69, H 6.27, N 17.42, 実験値 C 69.77, H 6.25, N 17.30. はじめに濾別した黄色結晶に dil NaOH を加えると無色針状晶が析出するが, 放置すると溶失す. おそらく (*p*-dimethylaminophenyl)hydroxylamine と推定されるが精査せず. なお上記アール体を濾別した母液を精査しても, あるいは加水分解の条件を種々変えて行なっても picolinaldehyde 1-oxide は得られず.

(2) (II) の phenylhydrazone の加水分解 phenylhydrazone 0.3 g を 25% HCl 35 cc と沸騰水浴上で加温溶解させ, これに攪拌下 2,4-dinitrobenzaldehyde 0.3 g を少量ずつ加え, さらに 30 min 加熱. 冷後析出した 2,4-dinitrobenzaldehyde phenylhydrazone を濾去, 母液から CHCl_3 で未反応の 2,4-dinitrobenzaldehyde を抽出. 残液を減圧濃縮後少量の水を加え K_2CO_3 アルカリ性として再び減圧濃縮し, 熱 CHCl_3 で抽出, 抽出分を減圧昇華すると (II) が $90\sim 100^\circ/3\text{ mm}$ (浴温) で昇華, mp $82\sim 83^\circ$ (hemihydrate), 0.03 g (15%). 標品と混融確認.

本研究の原料塩基を提供された八幡化学工業株式会社, 元素分析を担当された当科の多田, 白水両氏および赤外部吸収測定のをとられた当科の矢野, 松井, 疋田の諸氏に厚く御礼申し上げます. なお費用の一部は昭和 33 年度文部省科学研究費をもつてあてたことを記し併せて謝意を表します.