際微細な金属 Na 粒の表面で強力な還元が行なわれ、中間層塩基のピリジン核はビペリジン核に還元される。還元に要する時間は約 2 hr である。反応液は褐紫色を呈し、攪拌をやめて放冷すると灯油層とエチレンジアミンナトリウムの固体とに分れる。灯油層を傾瀉し、水洗、エチレンジアミンを除去し、30% H_2SO_4 を加えて振ると中間層を析出する。中間層を分け強アルカリ性とし、ヘキサンに移行させ、溶媒を追いつ出した後減圧蒸留すると淡黄色の油分 (bp_{1.5} 175~185°) 11.8 g (収率 75%) を得る。

コリジンの還元 上述と全く同じ操作で Hantzsch 法で合成したコリジンを還元すると 2,4,6-トリメチルビペリジン bp 160~165° (第 2 報 IR Fig. 5 (E)) を得る。この塩基を 3,5-ジニトロベンゾイルクロリドで Schotten-Baumann 法でベンゾイル化すると結晶性のアミド体を与える。これをベンゼンから再結晶すると無色針状晶 (mp 218°) を得る。C₁₅H₁₉O₅N₃ Anal. Calcd. C 56.1, H 5.9, N 13.1. Found C 58.0, H 6.2, N 12.4.

本研究は落合東大名誉教授の多年にわたる御指導と岡本教授をはじめ落合先生門下諸氏の御支援によつて推進されたもので、ここに深謝の意を表します。終始有益な示唆を与えられた富山大学薬学部 三橋教授に感謝します。また本研究に協力された県立富山女子高校教諭 平田卓郎氏、中島益美、鈴木恵子および本学部学生諸君の労に感謝します。

NTU 頁岩油試料の入手に関し仲介の労をとられた Denver 大学化学機械学部の Charles H. Prien 教授に、試料を寄贈された米国鉱山局の Boyd Guthrie 氏に、また種々お世話下さった Pacific Sunrise Cooperation の藤平迪男氏、出光興産の北脇金治氏に深謝の意を表します。

なお研究費の一部は昭和 31, 32 年度文部省科学研究費によつて支弁されたものであり、ここに記して謝意を表します。

富山大学薬学部

UDC 666.45 : 547.821

27. 飯田武夫：米国産 NTU 頁岩油成分の研究 (第 2 報^{*1}) 長側鎖

2,4,6-アルキルピリジンの合成と中間層塩基のガスクロマトグラフィーによる同定

Takeo Iida : Studies on the Components in NTU Shale Oil.

II. Syntheses of Long-chained

2,4,6-Trialkylpyridines and Identification of Middle-layer Bases by Gas Chromatography.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*2})

The "Middle-layer Bases" in NTU Shale Oil have been characterized as long-chained 2,4,6-trialkylpyridines. Three methyl groups in the structure of collidine were extended through metallation with phenylsodium and then alkylated with alkyl halides; thus long-chained 2,4,6-alkylpyridines were synthesized. The identity between the synthetic products and natural "Middle-layer Bases" was demonstrated by means of gas chromatography.

It was found that "Middle-layer Base" in general, has the constitution which has appropriate long alkyl groups (e.g. C₅H₁₁~C₁₀H₂₁) in three directions from the central nitrogen atom or nitrogen-containing ring.

(Received March 4, 1961)

有機塩基の硫酸塩が第 1 報で述べたように中間層となつて出現するためには特定な分子構造を具備することが必要である。著者はその必要条件につき次の見解を持つている。すなわち塩基性を呈する窒素原子が分子の中央に位置し、これを中心として適度の長さを有するアルキル基が三方に分枝することが必要条件であると考え。著者はこの考えに基づいて数種の長鎖状トリアルキルアミンを合成したが、C₅以上のアルキル基を有するアミンは予想通りヘキサンと 30% 硫酸との間に中間層を出現した。コリジンのメチル基を長いアルキル基で延長した

*1 第 1 報：本誌 82, 144(1962).

*2 Okuda, Toyama.

場合にも、2,4,6 位を3個とも延長したものはブチル以上のものが中間層を出現した。2,6 位または2位のみを延長したものは希硫酸に溶解し中間層を作らない。

2,4,6-長側鎖ピリジンの合成方法は多種考えられるが、著者は最も確実に容易と考えられるコリジンの3個のメチル基を有機金属化合物を用いて延長する方法を選んだ。

Cale 等¹⁾は低温 (-10°) でコリジンにフェニルリチウムを作用させ、2,6 位のメチル基の水素は容易にリチウムに置換されるが4位には困難であつたと述べている。著者はフェニルソジウムでコリジンのメタレーションを試みたが、これでも同じ傾向のあることを認めた。すなわち低温から 60° 付近までの反応温度では2,6 位にメタレーションされるようで、中間層を出現する塩基の収量は僅少であつた。多くの実験の結果 $110\sim 130^\circ$ でメタレーションを行なうと2,4,6 位に置換が行なわれ、良好な収率で目的物を合成することができた。 $110\sim 130^\circ$ という反応条件はフェニルソジウムでトルエンのメチル基の水素をメタレーションするときの温度 (110°) よりや

Fig. 1.
Infrared Absorption Spectra (liquid
film) of Alkylpyridines
(synthesized)

- A : Collidine
B : 2,4-Dimethyl-6-pentylpyridine
C : 4-Methyl-2,6-dipentylpyridine
D : 2,4,6-Tripentylpyridine

や強い条件である。

合成品の実測した物理恒数は第1報 Table I に併記した。Fig. 1 は合成品の IR スペクトルである。Fig. 1 からコリジンの面外振動 (843 cm^{-1}) が同じ長さの側鎖で1, 2, 3個と延長されることによつて段階的に弱まり、短波長に移行することが観察された。

合成品と天然品の物理化学恒数を第1報の Table I で比較すると

Fraction	No. 10: C_9H_{11} -trialkylpyridine
"	No. 30: C_6H_{13} -trialkylpyridine
"	No. 49: C_7H_{15} -trialkylpyridine

にそれぞれ一致するであろうことが予想される。これを確かめるため両者を高温のガスクロマトグラフィーにかけ保持時間 (Rt) を比較した。その結果は Fig. 2 に示した通りで天然品は合成品に大体合致する分子構造をもつことが判明した。

Fig. 2a は天然品の Fraction No. 10 のガスクロマトグラムである。高温 ($220\sim 290^\circ$) のガスクロマトグラフィーであるため、固定相液体の選択が限られ、著者の用いたシリコングリースでは tailing がはなはだしかった。しかし、試料混合法を用いることにより一応、同定の目的を達することができた。クロマトグラム (イ), (ロ),

Fig. 2a. Gas-chromatogram of Natural Material (Fraction No. 10)

Rt. of Peak (=): 5.38 min.

Fig. 2b. Gas-chromatogram of Synthetic 2,4,6-Trihexylpyridine

Rt. of Peak: 5.31 min.

Fig. 2c.
Gas-chromatogram of Natural Material No. 10 mixed with a Small Amount of Synthesized 2,4,6-Tri-pentylpyridine

Rt. of Peak (=): 4.40 min.

(ハ), (ニ), (ホ), (ヘ), (ト), (チ)の尖頭はこの留分に8個の近似した構造を有する中間層塩基が存在することを示す. Fig. 2c は合成された 2,4,6-tripentylpyridine (Fig. 2b) の少量を加えたクロマトグラムで, (ニ)に当たる尖頭が突出した. このことは(ニ)に当たる物質はガスクロマトグラム上から 2,4,6-tripentylpyridine に合致することを示す. その他の尖頭についても合成品の構造に近似した同族列であることが推定される. 同様なことが Fig. 3a, b, c および Fig. 4a, b, c の間で認められた. よつて前述の予想は大体において合致し, 重油の中間層塩基は C_5H_{11} , C_6H_{13} , C_7H_{15} の側鎖を 2,4,6- 位に持つ長側鎖アルキルピリジンの同族列の混合物であることが判明した.

Fig. 3a.

Gas-chromatogram of Natural Material
(Fraction No. 30)

Rt. of Peak (ニ): 5.47 min.

Fig. 3b.

Gas-chromatogram of Synthetic
2,4,6-Trihexylpyridine

Rt. of Peak : 5.57 min.

Fig. 3c.

Gas-chromatogram of Natural Material
mixed with a Small Amount of
Synthesized 2,4,6-Tri-
hexylpyridine

Rt. of Peak (ニ): 5.47 min.

試料量: 5 μ l カラム温度: 280°C

Fig. 4a. Gas-chromatogram of Natural Material (Fraction No. 49)

Rt. of Peak (ロ): 4.32 min.

試料量: 5 μ l. カラム温度: 280°C

Fig. 4b. Gas-chromatogram of 2,4,6-Triheptylpyridine (synthesized)

Rt. of Peak: 4.41 min.

試料量: 5 μ l カラム温度: 280°C

Fig. 4c. Gas-chromatogram of Natural Material No. 49 mixed with a small amount of Synthetic 2,4,6-Triheptylpyridine

Rt. of Peak (ロ): 4.41 min.

以上のガスクロマトグラフィーはすべて下記の条件で行なつた.

キャリアーガス	He
キャリアーガス流量	81 ml/min
カラム	20% silicone grease DC on C-22 30~60 mesh 4 mm (i. d.) $\times$ 2 m Cu tube
ブリッジ電流	150 mA
検出器	白金フィラメントカザロメーター

実 験 の 部

Trihexylamine の合成 hexylamine 2.0 g (0.02 mol) と 1-iodohexane 12.7 g (0.06 mol) に K_2CO_3 9.9 g (0.1 mol) と水 10 cc を加え、水浴上 16 hr 還流する. 反応成績体を Et_2O に溶かし、水洗乾燥後 Et_2O をとばすと第四級アミン塩の粗結晶を得る. これを Et_2O とヘキサンの混合溶媒から再結晶すると, tetrahexylammonium iodide の白色板状晶 (mp 101~103°) 1.5 g を得た. これを 80% KOH と小蒸留フラスコ中で強く熱すると trihexylamine と 1-hexene の混合物が溜出する. 溜液をヘキサンに溶かし dil H_2SO_4 を加えると trihexylamine の H_2SO_4 塩はヘキサン層と dil H_2SO_4 との中間に淡黄色粘稠な液層を出現する. これを分液し、強アルカリ性とし、塩基を蒸留して, trihexylamine (bp 263~265°) 0.6 g を得た.

上記と同じ方法によつて合成された長鎖第三級アミンの沸点を Table II に示す.

Table II. Boiling Point of Synthesized Tertiary Amines

	b.p. (°C)	Solubility of sulfate
$(C_4H_9)_3N$	216.5	water-soluble
$(iso-C_6H_{11})_3N$	237	forms "Middle Layer"
$(C_6H_{13})_3N$	260	"
$(C_8H_{17})_3N$	365~367	"

Phenylsodium の合成 Fig. 5 の金属 Na 分散機 (sodium dispersator) に取り付けられた 1 L 三頸コルベンに、中性溶媒として灯油 400 cc, 金属 Na 35 g (1.5 mol), オレイン酸 (乳化剤) 2 cc を加え、 N_2 を通じながら油浴で 110~130° に加温する. 金属 Na が溶融したら徐々に回転を速め 1 万回/min に 5~10 min 激しく攪拌する. 金属 Na はこの操作で 10~40 μ 径の微粒子に分散され牛乳のような灰白色の懸濁液となる. 油浴

Fig. 5. Sodium Dispersator

A : Stand	B : $\frac{1}{4}$ HP motor
C : Pulley	D : Cover
E : Shaft	F : Switch
G : Chuck	H : Stirrer (stainless steel)
I : Dispersing cutter	J : Cramp

を取り除き、空気冷却で液温が 97° (金属 Na の融点) 以下に降下したら攪拌を止め 30° まで放冷する。この際、空気が侵入すると懸濁液は淡紅色から紫紅色に着色し化学的活性を失う。再び攪拌しながらクロロベンゼン 84 g (0.75 mol) を徐々に滴下する。最初の数滴で懸濁液は淡褐色から黒褐色に変化し、液温の上昇を認めるから反応が起こったことがわかる。反応温度を $30\sim 40^{\circ}$ の間に保つて速く反応させるために、外部よりドライアイスで灯油に投入した浴で冷却すると滴下時間を $30\sim 40$ min に短縮することができる。生成したフェニルソジウムは紫黒色の嵩だかの物質で静置すると沈殿し、上層に透明な灯油層を認める。これがフェニルソジウムであることは多量のドライアイスの上に注ぐと 98% の収率で安息香酸を得ることによつて証明される。

2,4,6-Trihexylpyridine の合成 前述のようにフェニルソジウムが新成されたら、 $110\sim 130^{\circ}$ に加温し、激しく攪拌しながらコリジン 24.5 g (0.2 mol) を滴下する。紫黒色の反応液は暗緑色を経て黒褐色に変化する。metallation を充分進行させるためになお 1 hr, $130\sim 140^{\circ}$ で攪拌を続ける。つぎに 50° まで冷却して 1-bromopentane 113.3 g (0.75 mol) を滴下する。反応熱を取り去るためドライアイスを入れた灯油浴を用いる。滴下後も 2 hr この温度で攪拌し反応を完結させる。

反応液は三頭コルベンから分液漏斗に移し、95% EtOH を滴下して残存する金属 Na 粒を消滅させた後、水洗し生成した無機塩を除去する。つぎに 5% K_2CO_3 液で洗浄し、乳化剤として加えたオレイン酸を除去すると褐色透明の灯油層を得る。フェニルソジウムの分解によつて生成したベンゼンを減圧で留去した後、30% H_2SO_4 250 cc を加えて振ると、赤褐色の中間層を出現する。中間層を分液し NaOH で強アルカリ性としヘキサンに移行させ、30% H_2SO_4 で再沈殿することを 2~3 回繰り返えすと、目的の塩基の純度を著しく向上させることができる。塩基は 30 cm の分留塔を用いて減圧分留すると、Fig. 6 の分留曲線に示したように比較的容易に di-alkyl 化体と trialkyl 化体に分留することができる。

Table III は上記と同様に合成したものの沸点と収率を示す。

Fig. 6.

Fractional Distillation of 2,4,6-Trisubstituted Pyridine

First fraction : 4-methyl-2,6-bihexylpyridine
Second fraction : 2,4,6-Trihexylpyridine

Table III. Boiling Point and Yield of Synthesized 2,6-Disubstituted 4-Methylpyridines and 2,4,6-Trisubstituted Pyridines

C_8H_{11}		C_8H_{13}		C_7H_{15}	
	b.p. (°C)	Yield g. (%)	b.p. (°C)	Yield g. (%)	b.p. (°C)	Yield g. (%)
282~284	33.4 (28.7)	307~310	41.7 (30.8)	329~331	43.1 (29.8)
328~333	23.0 (15.9)	353~357	44.1 (26.6)	375~378	21.6 (14.0)

本研究は落合東大名誉教授の多年にわたる御指導と、岡本教授はじめ落合先生門下諸氏の御支援によつて推進されたもので、ここに深謝の意を表します。終始有益な示唆を与えられた富山大学薬学部 三橋教授に感謝します。高温ガスクロマトグラフィー分析を実施して下さった東京大学物性研究所 田村孝章博士および同薬学部大学院学生 尾中忠正君に深謝します。また合成に協力された鈴木恵子、塚田元成、清水勝久君に感謝します。

富山大学薬学部

UDC 615.711.5 : 547.918

28. 佐藤大助, 森田淳子 : ジギタリス配糖体に関する研究 (第13報^{*1})

Gitoxigenin の酸化成績体および異性体について

Daisuke Satoh and Junko Morita : Studies on Digitalis Glycosides. XIII.

On the Oxidation Products and Isomers of Gitoxigenin.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.^{*2})

16-Dehydrogitoxigenin 3-acetates (VIII and IX) were newly synthesized, their optical rotation, absorption spectra, coloration reaction, and isomerization phenomena were compared with those of gitoxigenone (III and IV), and these acetates were found to have characteristics in common originating in the carbonyl at 16-position and unsaturated lactone ring at 17-position. These two isomeric acetates (VIII and IX) were reduced with sodium borohydride to form 16- and 17-epimers (VII, X, XI, and XII) of gitoxigen 3-acetate by which the mode of isomerization of the 16-dehydro compound from (VIII) to (IX) was clarified. This has given experimental basis for Cardwell's theory that Jacobs' α -oxoisodigitoxigenone is 17 β -3,16-dehydrogitoxigenin (III) and that β -oxoisodigitoxigenone is 17 α -3,16-dehydrogitoxigenin (IV).

(Received March 18, 1961)

gitoxigenin (I) の酸化成績体である gitoxigenone が Legal 反応を呈しないことより, Jacobs 等¹⁾はこのものに (II) 式を提出し, またこのものが酸またはアルカリにより α 体から β 体に異性化することを報告しているが, 異性化の機構は明らかにされていなかった。Cardwell 等は IR および UV スペクトルの見地から, gitoxigenone は (III) 式を有するものであり, このものの酸またはアルカリによる異性化は, 17 β 型 (III) から

^{*1} Part XII : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10, 43(1962)

^{*2} Sagisu, Fukushima-ku Osaka.

1) W. A. Jacobs, E. L. Gustus : J. Biol. Chem. 88, 531(1930).