UDC 547.821.412.07

287. 加藤鉄三, 北川常宏, 柴田徹一, 中居健介: 2,6-Lutidine 1-Oxide のオキシ誘導体と無水酢酸との反応 メチルピリジン誘導体の合成 (第14報^{*1})

Tetsuzo Kato, Tsunehiro Kitagawa, Tetsuichi Shibata, and Kensuke Nakai:

The Reaction of Oxyderivatives of 2,6-Lutidine 1-Oxide with Acetic Anhydride. Synthesis of Methylpyridine Derivatives. XIV.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*2})

It is reported^{1,2}) that 2,6-lutidine 1-oxide (I) afforded 6-methyl-2-pyridinemethanol (II) and 2,6-dimethyl-3-pyridinol (III) in the reaction with acetic anhydride and that the obtained (II) was reacted again with acetic anhydride to afford 2,6-pyridinedimethanol (VI). An investigation of the reaction confirmed that (I) produced 2,2'-ethylenebis(6-methylpyridine) (IV), besides (II) and (III), and that (V) afforded 6-methylpicolinaldehyde (VII) and 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol (VIII). Further attempt of reacting 2,6-dimethyl-3-pyridinol 1-oxide (IX) with acetic anhydride produced (VIII) and 5-hydroxy-2-methyl-2-pyridinemethanol (X).

(Received May 8, 1962)

2,6-lutidine 1-oxide (I) が無水酢酸と反応し 6-methyl-2-pyridinemethanol (II) および 2,6-dimethyl-3-pyridinol (III) に移行すること,¹⁾ さらに (II) がその N-oxide (V) を経てふたたび無水酢酸により 2,6-pyridinedimethanol (VI) に移行することが知られている。²⁾ 著者等はこの反応を追試し, さらに吟味したところ, (I) と無水酢酸との反応では (II), (III) 以外に 2,2'-ethylenebis(6-methylpyridine) (IV) を, つぎの (V) と無水酢酸との反応では diol (VI) 以外に 6-methylpicolinaldehyde (VII) および 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol (VIII) を副生することを確認したので報告する。

すなわち 2,6-lutidine 1-oxide (I) を無水酢酸と反応後, 蒸留すると (II), (III) が acetate として留出する。この蒸留残渣を塩酸で加水分解後, 炭酸ナトリウムで中和し生ずる塩基性物質をアルミナクロマトグラフィーで精製して mp 52~52.5° の白色柱状晶を得た。このものは別途合成による 2,2'-ethylenebis(6-methylpyridine) (IV)³⁾ に全く一致した。収率は極めて低い Radikal 反応が関与していることを示唆していると考えられる。さ

*1 第13報: 本誌 80, 1293(1960).

*2 Kita-4, Sendai.

1) 小林, 古川, 川田: 薬誌 74, 790(1954).

2) V. Boekelheide, W. Linn: J. Am. Chem. Soc. 76, 1289(1954).

3) W. Baker, et al.: J. Chem. Soc. 1958, 3594.

らに Boekelheide にしたがって 6-methyl-2-pyridinemethanol (II) をその N-オキサイド (V) を経て無水酢酸とふたたび反応させると文献記載の 2,6-pyridinedimethanol (VI) 以外に bp₃ 108~138° の液体が diacetate として捕捉された。これは 2,4-dinitrophenylhydrazine と難溶性の結晶を与え、別途合成による 6-methylpicolinaldehyde (VII)⁴⁾ の 2,4-dinitrophenylhydrazone と全く一致した。なおこの際イオン交換樹脂で (VI) の塩酸塩を遊離させた際、弱酸性物質としてフェノール性物質を捕捉したが、このものは 6-methyl-3-pyridinol⁵⁾ より文献にしたがって合成した 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol (VIII)⁶⁾ に全く一致した。なおこの際同時に異性体である 5-hydroxy 体 (X) の生成が期待されるが確認できなかった。しかしながら 2,6-dimethyl-3-pyridinol (III) を同様、その N-オキサイド (IX) を経て無水酢酸を反応せたと、期待通りアルコール性の異性体 (VIII) および (X) を生成した。なお (X) は 2-methyl-3-pyridinol (XIII) を Urbanski 法に準じ合成したものと一致した。

実 験 の 部

2,2'-Ethylenebis(6-methylpyridine) (IV) の分離 2,6-lutidine 1-oxide (I) を Ac₂O と反応させた後、Ac₂O を留去、Na₂CO₃ で中和し CHCl₃ 抽出エキスを蒸留し、6-methyl-2-pyridinemethanol acetate および 2,6-dimethyl-3-pyridinol acetate を蒸留後、残渣を回収、残渣 (12.5 g) を 10% HCl 50 cc で、3 hr 加熱、Na₂CO₃ アルカリ性とし CHCl₃ 抽出、CHCl₃ エキスをベンゼンに溶かしアルミナ層を通過、通過分より mp 39~40° の白色結晶 0.2 g を得。picrate mp 268°(decomp), これを石油エーテルより再結晶、mp 52~52.5° の白色柱状晶 0.13 g を得。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 268 m μ (log ϵ 3.76). C₁₄H₁₆N Anal. Calcd. C 79.21, H 7.60, N 13.20. Found C 78.57, H 7.87, N 12.94. これは別途合成による 2,2'-ethylenebis(6-methylpyridine) と融点降下を認めず。

6-Methyl-2-pyridinemethanol 1-oxide (V) と無水酢酸との反応 (V) 6 g を Ac₂O 25 cc に溶かし、水浴上徐々に加熱、少時後発熱反応、溶液は暗褐色となる。減圧下 Ac₂O を留去し K₂CO₃ でアルカリ性とし CHCl₃ 抽出、CHCl₃ 溶液を無水 K₂CO₃ で乾燥後、溶媒留去、減圧下蒸留。i) bp₃ 108~138° 0.15 g, ii) bp₃ 138~142° 8.0 g, iii) 蒸留残渣 0.5 g, ii) の 5.3 g を 12.6% HCl 20 cc で約 1 hr 加熱還流後減圧濃縮し、残留物を MeOH に溶かし IRA 400 層を通過させる。流出した遊離塩基を EtOH-ベンゼンより再結晶、mp 114~115°*3 の白色板状晶 2,6-pyridinedimethanol (VI) 2.0 g, IRA 400 吸着物を dil HCl で流出後、濃縮乾固し、MeOH にふたたび溶かし IR 45 層を通過させ、留出物を EtOH-ベンゼンより再結晶、mp 152~157°, FeCl₃ test 陽性の白色板状晶 0.2 g を得。別途合成による 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol (VIII) と融点降下なし。

i) の 0.15 g に 2,4-dinitrophenylhydrazine 試薬を H₂SO₄ 酸性で加えると橙赤色結晶を得、EtOH より再結晶、mp 243~244°(decomp), 0.1 g を得。S 陽性: C₁₃H₁₃O₅N₅S (VII-2,4-dinitrophenylhydrazone) Anal. Calcd. C 39.10, H 3.28, N 17.54. Found C 39.01, H 3.39, N 17.70. 別途合成による 6-methylpicolinaldehyde の 2,4-dinitrophenylhydrazone と IR, 分解点全く一致。

2,6-Dimethyl-3-pyridinol 1-oxide (IX) 2,6-dimethyl-3-pyridinol (III) 2.4 g を氷酢 80 cc に溶かし、36% H₂O₂ 2 cc を加え水浴上 90°, 2 hr 加温、後 H₂O₂ 2 cc を追加し油浴上 120° で 2 hr 加熱、さらに H₂O₂ 2 cc 添加後 120~140° 3 hr 加熱して減圧濃縮、15% HCl 15 cc を加え加熱、濃縮乾固、これを MeOH 溶媒で Amberlite IR 45 層を通過させ、Beilstein 反応陰性の流出分を濃縮し、CHCl₃-MeOH 溶媒でアルミナクロマトにより精製、水より再結晶、mp 177~177.3° の白色針状晶 0.73 g (21.3%) を得。C₇H₉O₂N Anal. Calcd. C 60.42, H 6.52, N 10.07. Found C 60.07, H 6.39, N 10.36.

2,6-Dimethyl-3-pyridinol 1-oxide (IX) と無水酢酸との反応 (IX) 1 g を Ac₂O 4 cc に溶かし水浴上 3 hr、さらに油浴上 140° 30 min 加熱、減圧濃縮後 10% HCl 5 cc を加え 30 min 加熱後ふたたび減圧濃縮、残留物を MeOH に溶かし Amberlite IR 45 層を通過させ留出液を濃縮。AcOEt で処理、微黄色粗結晶 0.58 g を得。これを AcOEt 溶媒でアルミナ層を通し、AcOEt-Me₂CO で流出する部分より AcOEt で再結晶、mp 153.5°

*3 以下融点は未補正。

4) R. Kuhn, H.R. Hensel: Ber. 86, 1333(1953).

5) S. Okuda: Pharm. Bull. (Japan) 3, 316(1955).

6) T. Urbanski: J. Chem. Soc. 1947, 132.

の白色板状晶 0.24 g (24%), picrate mp 190~191° を得. これは別途合成による 5-hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol (XI) と混融, IR 全く一致. $C_7H_9O_2N$ Anal. Calcd. C 60.42, H 6.52, N 10.07. Found C 60.44, H 6.69, N 10.23.

クロマト層を MeOH でさらに流出後, 熱時水で抽出した部分より Me_2CO 再結晶, mp 156.5~157° の白色板状晶 0.2 g (20%), picrate mp 175~175.5° を得. これは文献⁹⁾ にしたがって合成した 3-hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol と全く一致した. $C_7H_9O_2N$ Anal. Calcd. C 60.42, H 6.52, N 10.07. Found C 60.48, H 6.78, N 10.03.

3-Hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol (VIII) 6-methyl-3-pyridinol (XI) 1.64 g, 10% NaOH 溶液 6.6 cc, 37% HCHO 4 cc の溶液を水浴上 1.5 hr 加温後, AcOH 酸性とし, 減圧濃縮乾固, Me_2CO で抽出, 水より再結晶, mp 157° の白色板状晶 0.67 g (32%), picrate mp 174.5~175° を得.

5-Hydroxy-6-methyl-2-pyridinemethanol (X) 2-methyl-3-pyridinol (XII) 0.5 g, 10% NaOH 2.2 cc, 37% HCHO 1.4 cc の溶液を沸騰水浴上 1.5 hr 加温後, AcOH 酸性とし減圧濃縮乾固, 熱 Me_2CO で抽出, AcOEt より再結晶, mp 152.5~153° 白色板状晶 0.2 g (32%), picrate mp 187~188° を得.

以上本研究に際し終始御激励を賜った落合東大名誉教授に深謝します. また費用の一部は昭和 35, 36 年度文部省科学研究費によるものである. さらに本実験に協力された竹崎重子, 安田那子両氏, 元素分析を担当された東北大学医学部薬学科中央分析室 宮地春江嬢, IR スペクトル測定を担当された浅野 健氏に感謝します.

東北大学医学部薬学科

UDC 547.821.4+547.831.1:547.284

288. 加藤鉄三, 後藤良宣, 山本 豊: Ketene およびその誘導体の研究 (第2報^{*1})

Methylpyridine N-Oxide および Methylquinoline

N-Oxide と Ketene との反応

Tetsuzo Kato, Yoshinobu Goto, and Yutaka Yamamoto: Studies on Ketene and its Derivatives. II. Reaction of Methylpyridine N-Oxide and Methylquinoline N-Oxide with Ketene.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*2})

The reaction of ketene with N-oxides of eight sorts of pyridine and quinoline homologs, such as 4-picoline 1-oxide (I), 3-picoline 1-oxide (II), 2,6-lutidine 1-oxide (III), 4-nitropyridine 1-oxide (IV), 4-nitro-2-picoline 1-oxide (V), 4-nitro-2,6-lutidine 1-oxide (VI), quinaldine 1-oxide (VII) and, lepidine 1-oxide (VIII) has been investigated. Though (II), (IV) and, (V) were recovered unreacted, (I), (III) and, (VI) afforded the corresponding alcoholic and phenolic products, respectively.

This reaction was considered to proceed similarly to that with acetic anhydride and deoxygenated products have been obtained in each reaction.

None of the phenolic derivatives were produced from the reaction of (VII), which afforded only alcoholic derivatives such as 2-quinolinemethanol and α, α' -bis(2-quinolinemethanol) (IX), however, (VIII) gave only phenolic products of 3-hydroxylepidine.

(Received May 8, 1962)

さきに 2-picoline 1-oxide がケテンと反応して 2-pyridinemethanol を主産し, 2 または 6-methyl-3-pyridinol および脱酸素された 2-picoline を副産することを報告した.^{*1} その後 4-picoline 1-oxide (I), 3-picoline 1-oxide (II), 2,6-lutidine 1-oxide (III), 4-nitropyridine 1-oxide (IV), 4-nitro-2-picoline 1-oxide (V), 4-nitro-2,6-lutidine 1-oxide (VI), quinaldine 1-oxide (VII), および lepidine 1-oxide (VIII) の 8 種類の類似化合物について同反応を検討したので報告する.

4-picoline 1-oxide (I), 2,6-lutidine 1-oxide (III) はそれぞれ対応するアルコール性, フェノール性転移成

^{*1} 加藤, 浜口, 大岩: 本誌 78, 422(1958) を第1報とする. 同時にメチルピリジン誘導体の合成 第15報.

^{*2} Kita-4, Sendai.