薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (7) 611 ~ 614 (1965)

UDC 547.821.4.07

96. 加藤鉄三, 山中 宏, 足立 毅: メチルピリジン誘導体の合成 (第20報^{*1})

メチルピリジンとグリニヤ試薬との反応

Tetsuzo Kato, Hiroshi Yamanaka, and Takeshi Adachi: Synthesis of Methylpyridine Derivatives. XX. Reaction of Methylpyridine with Grignard Reagent.

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

Determination of active methyl group by the Zerewitinoff method was carried out on seven kinds of methylpyridine homologs including 2-, 3-, and 4-picoline, 2,4- and 2,6-lutidine, 2,4,6-collidine, and aldehyde-collidine. It was thereby found that the activity decreased in the order of 2,4,6-collidine, 2,4-lutidine, 2,6-lutidine, 2-picoline, aldehyde-collidine, 4-picoline, and 3-picoline. This fact was utilized for synthetic consideration, and α,α -diphenylpyridineethanol, phenacylpyridine, and (pyridylmethyl)cyclohexanol were obtained by reacting corresponding methylpyridine with benzophenone, benzonitrile, ethyl benzoate, or cyclohexanone.

(Received February 1, 1965)

Profft,¹⁾ Marékov²⁾ 等は 2-picoline に ethyl あるいは isopropylmagnesium bromide を作用せしめ, さらにこれに acetophenone などのカルボニル化合物を加え反応せしめて α -methyl- α -phenyl-2-pyridineethanol などを得ている. この反応は中間体として 2-pyridylmethylmagnesium bromide の生成が当然予想され, これがグリニヤ試薬としてカルボニル化合物と反応したことは明らかである.

著者等はこの反応を, 3-picoline, 4-picoline, 2,4-lutidine, 2,6-lutidine, 2,4,6-collidine および aldehyde-collidine など他の methylpyridine 同族体に適用し, その合成面の開拓を企画すると同時に, 中間体としての pyridyl Grignard 試薬の生成量の定量を試み, その methyl 基の活性を比較検討したところ, 興味ある知見を得たのでその間の経過をここに報告する.

すなわちこの反応は第一行程として methylpyridine と $\text{R}\cdot\text{Mg}\cdot\text{X}$ との交換分解により picolylmagnesium halide の生成に伴い alkane が発生する. 著者等はまず $\text{R}\cdot\text{Mg}\cdot\text{X}$ のアルキルの種類, 反応温度, 溶媒の種類を検討し, alkane の発生量より pyridyl Grignard 試薬の生成量を求めた.

これに関し Proquin³⁾ は 2-picoline と $\text{CH}_3\cdot\text{Mg}\cdot\text{I}$ とのエーテル中での反応を検討したところ, 20° あるいは 100° にてもメタンの発生は認めなかったと報告している. 著者等はまず前述のメチルピリジン同族体と $\text{CH}_3\cdot\text{Mg}\cdot\text{I}$, $\text{C}_2\text{H}_5\cdot\text{Mg}\cdot\text{Br}$ および isopropylmagnesium bromide とを toluene, tetrahydrofuran および dibutyl ether

*¹ 第19報: 本誌, 85, 451 (1965).

*² Kita-4, Sendai, Miyagi-ken.

1) E. Profft, F. Schneider, H. Bayer: J. prakt. Chem. [4], 2, 316 (1955); *Idem.*, Ber., 93, 2591 (1960).

2) N. Marékov: Compt. rend. burgare sci., 9, 35 (1956).

3) J. Proquin: Bull. soc. chim. France, [5], 17, 835 (1950).

を溶媒となし、50~100° の一定温度でそのアルカン発生量を Zerewitinoff 法により測定した。結果は Table I に示すとおりである。

TABLE I.

Condition methylpyridine	iso-C ₃ H ₇ •Mg•Br				C ₂ H ₅ •Mg•Br in dibutyl- ether		CH ₃ •Mg•I in toluene
	50°	80°	100°	in tetrahydro- furan 50°	50°	100°	
2-picoline	4 ^{a)}	30	64	10	4	21	6
3-picoline	0	16	14	0	8	3	4
4-picoline	2	22	14	7	5	2	12
2,4-lutidine	4	37	71	12	17	23	9
2,6-lutidine	7	28	67	9	10	41	21
2,4,6-collidine	4	66	99	11	11	57	11
aldehyde-collidine	0	22	42	1	7	10	6

a) % of generated alkane

Table I より傾向としていえることは 1) 50° 以下では交換反応が進行しがたい。2) methylpyridine 類の活性は 2,4,6-collidine>2,4-lutidine>2,6-lutidine>2-picoline>aldehyde-collidine, 4-picoline>3-picoline の順で低下する。3) 溶媒の種類にはそれほど関係なく、反応温度が影響すると考えられる。4) Grignard 試薬のアルキルの種類は isopropyl>ethyl>methyl の順で反応性が低下するが、これは I- 効果より容易に理解できる。

つぎに著者等はこれを合成面に応用した。まず 2-picoline について R•Mg•X の種類の検討、さらに 4-picoline, 2,4- および 2,6-lutidine について isopropylmagnesium chloride を用いて、グリニヤ反応を試みた。操作の容易な点を考慮に入れ、エーテル中 R•Mg•X を作り、エーテルを可及的留去後そのまま、あるいは toluene を加えて 80° に保ち methylpyridine 類と交換反応後、カルボニル化合物を加え反応せしめた。結果は Table II に示すとおりである。

TABLE II.

A	R•Mg•X	B	Product	m.p. (°C) (b.p. °C/mm.)	Yield (%)
2-picoline	C ₆ H ₅ •Mg•X	benzophenone	2-Py-CH ₂ C(OH)(C ₆ H ₅) ₂ (I)	152~153	3
"	C ₂ H ₅ •Mg•X	"	"	"	9
"	iso-C ₃ H ₇ •Mg•X	"	"	"	32
"	"	ethyl benzoate	2-Py-CH ₂ COC ₆ H ₅ (II)	50~51	36
"	"	benzonitrile	"	"	40
"	"	cyclohexanone	2-Py-CH ₂ - (III)	(116~ 117/3)	51
3-picoline	"	benzophenone	—	—	—
4-picoline	"	"	4-Py-CH ₂ C(OH)(C ₆ H ₅) ₂ (IV)	156~157	29
"	"	ethyl benzoate	4-Py-CH ₂ COC ₆ H ₅ (V)	114~115	23
"	"	cyclohexanone	4-Py-CH ₂ - (VI)	129~130	33
2,4-lutidine	"	benzophenone	2-(4-CH ₃ •Py)CH ₂ C(OH)(C ₆ H ₅) ₂ (VII)	136~138	68
"	"	ethyl benzoate	2-(4-CH ₃ •Py)CH ₂ COC ₆ H ₅ (VIII)	(166~ 167/4.5)	54
2,6-lutidine	"	benzophenone	2-(6-CH ₃ •Py)CH ₂ C(OH)(C ₆ H ₅) ₂ (IX)	121~123	54
"	"	ethyl benzoate	2-(6-CH ₃ •Py)CH ₂ COC ₆ H ₅ (X)	76~78	41

Py: pyridyl

Table II の条件は Table I のそれと必ずしも同一ではないが、まったく同じ傾向がみられる。すなわち 1) methylpyridine 類の反応性は、2,4-lutidine $\geq$ 2,6-lutidine $\geq$ 2-picoline $>$ 4-picoline の順に低下する。2) 3-picoline は Table I において alkane の発生を認め第一行程の 3-picolylmagnesium bromide の生成を予想されたが、第二行程のカルボニル化合物と反応したと思われる成績体は捕捉できなかった。3) 安息香酸エチルを用いた場合、いずれもケトンで終わり第三級アルコールに相当するものの生成は認められなかった。4) 2,4- および 2,6-lutidine はグリニヤ試薬の2倍以上用いても、成績体はモノ置換体のみであった。とくに 2,4-lutidine の場合 benzophenone を用いて得られたカルピノールは、IR スペクトルの OH 吸収はクロロホルムにて濃度による変化がなく、これは核窒素との hydrogen bond によるものと考えた。したがってこの成績体は Table II に示すように 4-methyl- α, α -diphenylpyridineethanol (VII) と推定した。また安息香酸エステルより得られたケトン体についても、2位が活性であるとの推定および 2-phenacylpyridine が塩化第二鉄のエタノール溶液に呈色するのに 4- 同族体が呈色しない事実⁴⁾ より類推し、該反応が緑色を呈することより、2置換体である 2-phenacyl-4-methylpyridine (VIII) と考えた。

実験の部

Zerewitinoff 法による活性水素の定量 Zerewitinoff⁵⁾ にしたがってグリニヤ試薬を作り methylpyridine と反応せしめ、発生するアルカンの容積を測定した。各溶媒、温度ごとに盲検を行ない試料による発生量より減じ、真の発生量を記録した。グリニヤ試薬の濃度 1.5 Molarity, methylpyridine とグリニヤ試薬のモル比=1:5、恒温槽で 20 min. 反応後測定。

$$\text{メタル化 \%} = \frac{PVT_0 \times 100}{n \cdot P_0 V_0 T}$$

ただし $T_0 = 273^\circ\text{K}$, $P_0 = 760 \text{ mm.Hg}$ $V_0 = 22400 \text{ ml.}$, $T = \text{反応温度 } (273 + t^\circ)$, $V = \text{発生アルカン ml.}$, $n = \text{モル数}$.

実験例: 2-picoline 0.101 g. (0.0011 mole) を 1.5M の isoPr•Mg•Br の 4 ml. toluene 溶液と合わせ、恒温槽 100° にてときどき振盪しながら、20 min. 加熱後発生する propane の量を測定。盲検値を差し引き $V = 17.2 \text{ ml.}$ を得。室温 24°, 気圧 759 mm. $\therefore$ メタル化 %: 64%.

グリニヤ反応一般操作 Mg 1.3 g. (0.052 g. 原子), エーテル 30 ml., I_2 小片を 100 ml. 三径コルベン中加熱攪拌、これに塩化 (または臭化) イソプロピル 3.9 g. (0.05 mole) の 6 ml. エーテル溶液を室温にて滴下、さらに 1 hr. 加熱還流する。冷後この isoPr•Mg•Cl (0.05 mole) に methylpyridine 0.04 mole のエーテル溶液を滴下、さらに加温しながらエーテルを留去、内温を約 80° に保ちながら 1.5 hr. 加熱攪拌する。冷後ふたたび 30 ml. のエーテルを加えカルボニル化合物 (B) 0.04 mole の 20 ml. エーテル溶液を約 30 min. で滴下後、4 hr. 加熱攪拌をつづける。反応後 15% NH_4Cl を加え、エーテル層を分取、さらに水層をエーテルおよび CHCl_3 にて抽出、各抽出液より成績体の確認を行なう。

α, α -Diphenyl-2-pyridineethanol (I)⁶⁾ isoPr•Mg•Cl (0.05 mole) 溶液に 2-picoline 3.7 g. (0.04 mole) および benzophenone 7.3 g. (0.04 mole) を一般操作にしたがい反応。m.p. 152~153° の無色針状晶 3.6 g. (32%) を得。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ON}$ (I) Anal. Calcd.: C, 82.88; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 82.85; H, 6.40; N, 5.21.

2-Phenacylpyridine (II)¹⁾ isoPr•Mg•Cl 0.04 mole 溶液に 2-picoline 2.79 g. (0.03 mole) を加え、ethyl benzoate 6.76 g. (0.045 mole) と一般操作にしたがい反応。b.p._{0.13} 124° の結晶性液体 2.13 g. (36%)。石油エーテルより再結晶して m.p. 50~51°. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}$ (II) Anal. Calcd.: C, 79.16; H, 5.62; N, 7.10. Found: C, 78.97; H, 5.68; N, 7.34.

1-(2-Pyridylmethyl)cyclohexanol (III)¹⁾ isoPr•Mg•Cl 0.04 mole, 2-picoline 2.79 g. (0.03 mole) および cyclohexanone 2.94 g. (0.03 mole) を同様処理し b.p.₃ 116~117° の結晶性液体 2.91 g. (51%)。m.p. 31~33° の無色板状晶。picrate: m.p. 154~156° の黄色針状晶 (EtOH). $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ (III-picrate) Anal. Calcd.: C,

4) A. Beckett, et al.: J. Pharm. Pharmacol., 7, 717 (1955).

5) T. Zerewitinoff: Ber., 40, 2033 (1907); 41, 2223 (1908).

6) C. Tilford, M. Van Campen Jr.: J. Am. Chem. Soc., 76, 2431 (1954).

51.67; H, 4.34; N, 13.39. Found: C, 51.49; H, 4.91; N, 13.65.

α, α -Diphenyl-4-pyridineethanol (IV) isoPr·Mg·Cl 0.04 mole, 4-picoline 2.79 g. (0.03 mole), benzophenone 5.46 g. (0.03 mole) を同様処理. m.p. 156~157° の無色針状晶 (EtOH). 2.51 g. (29%). $C_{13}H_{17}ON$ (V) Anal. Calcd.: C, 82.88; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 82.45; H, 6.26; N, 4.72.

4-Phenacylpyridine (V)⁷⁾ isoPr·Mg·Cl 0.04 mole, 4-picoline 2.79 g. (0.03 mole), ethyl benzoate 2.25 g. (0.015 mole) から同様にして m.p. 114~115° の無色板状晶, 0.66 g. (23%) を得. $C_{13}H_{17}ON$ (V) Anal. Calcd.: C, 79.16; H, 5.62; N, 7.10. Found: C, 79.14; H, 5.63; N, 7.18.

1-(4-Pyridylmethyl)cyclohexanol (VI) isoPr·Cl 0.03 mole, 4-picoline 2.79 g. (0.03 mole) および cyclohexanone 2.94 g. (0.03 mole) から m.p. 129~130° の無色板状晶 (アセトン), 1.81 g. (33%) を得. $C_{12}H_{17}ON$ (VI) Anal. Calcd.: C, 75.35; H, 8.96; N, 7.32. Found: C, 75.30; H, 8.79; N, 7.33.

4-Methyl- α, α -diphenylpyridineethanol (VII) isoPr·Cl 0.04 mole, 2,4-lutidine 1.61 g. (0.015 mole) および benzophenone 5.47 g. (0.03 mole) を同様処理, m.p. 136.5~137.5° の無色針状晶 3.05 g. (68%). $C_{20}H_{19}ON$ (VII) Anal. Calcd.: C, 83.01; H, 6.62; N, 4.84. Found: C, 82.89; H, 6.46; N, 4.95.

4-Methyl-2-phenacylpyridine (VIII)⁴⁾ isoPr·Cl 0.04 mole, 2,4-lutidine 1.61 g. (0.015 mole) および ethyl benzoate 4.51 g. (0.03 mole) より b.p._{4.5} 166~167° の微黄色液体 1.71 g. (54%) を得. picrate: m.p. 147~149° の黄色針状晶 (EtOH). $C_{20}H_{16}O_8N_4$ (VIII-picrate) Anal. Calcd.: C, 54.55; H, 3.66; N, 12.72. Found: C, 54.30; H, 3.73; N, 12.66.

6-Methyl- α, α -diphenylpyridineethanol (IX)⁶⁾ isoPr·Cl 0.04 mole, 2,6-lutidine 1.61 g. (0.015 mole), benzophenone 5.47 g. (0.03 mole) を同様処理, m.p. 121~123° の無色針状晶 (EtOH), 2.55 g. (54%) を得. $C_{20}H_{19}ON$ (IX) Anal. Calcd.: C, 83.01; H, 6.62; N, 4.84. Found: C, 82.70; H, 6.76; N, 4.50.

6-Methyl-2-phenacylpyridine (X)⁸⁾ isoPr·Cl 0.04 mole, 2,6-lutidine 1.61 g. (0.015 mole), methyl benzoate 6 g. を処理. b.p._{3.5} 128~135° の黄色結晶性液体. エーテル, 石油エーテルより再結晶して m.p. 76~78° の微黄色柱状晶 picrate: m.p. 181~182° の黄色針状晶 (EtOH). $C_{20}H_{16}O_8N_4$ (X-picrate) Anal. Calcd.: C, 54.55; H, 3.66; N, 12.72. Found: C, 54.39; H, 3.71; N, 12.51.

本研究費の一部は文部省科学研究費による。また元素分析, IR スペクトルを担当せられた東北大学医学部薬学科中央分析室の諸氏に感謝します。

東北大学医学部薬学科

7) F. Kröhnke, *et al.*: Ann., **600**, 198 (1956).

8) N. Goldberg, R. Levine: J. Am. Chem. Soc., **74**, 5218 (1952).