

Methylthio-17 α -acetoxyprogesterone (IIb) の黄体ホルモン作用については別に詳しく報告する予定である。

実 験 の 部

7 α -Alkylthio および 7 α -Arylthio-17 α -acetoxyprogesterone (IIb—IIg, Ii—III) I 1 g を MeOH 30 ml と DMF 10 ml に溶解し、対応するメルカプタン 5 ml, MeONa 0.5 g を加え室温で 5 時間攪拌後水を加え沝取。粗結晶を acetone あるいは acetone-hexane より再結晶。収率 80—90%。

7 α -Acetylthio-17 α -acetoxyprogesterone (IIh) I 3 g に AcSH 14 ml を加え 2 時間還流。AcSH を留去、残渣を acetone より再結晶。収率 90%。

7 α -Mercapto-17 α -acetoxyprogesterone (IIa) IIh 1.9 g テトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、N₂ 気流下に無水 MeOH 14 ml に Na 0.32 g を加えた溶液を滴下。室温で 20 min 攪拌後 AcOH 3 ml を加え、溶液を留去。残渣をエーテルで洗い、アセトンより再結晶。収率 70%。

謝辞 本研究にあたり御鞭撻をいただいた当所副所長 高松秀二博士、元素分析を担当された分析センターの諸氏に深謝する。

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
91 (7) 772 — 774 (1971)

UDC 547.823.04.07

Ketene およびその誘導体の研究 (第 44 報¹⁾) β -Aminocinnamitrile と Ethyl Acetoacetate とから得られるピリドン誘導体の構造について

加藤鉄三, 山中 宏, 穂積豊治
東北大学医学部薬学科²⁾

Studies on Ketene and Its Derivatives. XLIV.¹⁾ On the Structure of the Pyridone Compound Prepared from β -Aminocinnamitrile and Ethyl Acetoacetate

TETSUZO KATO, HIROSHI YAMANAKA and TOYOHARU HOZUMI
Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received February 19, 1971)

The structure of 2-phenyl-3-cyano-6-methyl-4-pyridinol (III), proposed by von Meyer in 1908 for the crystalline product of mp 244° obtained by the reaction of β -aminocinnamitrile (I) with ethyl acetoacetate, is pointed out as an error and the correct structure for it proposed as 4-methyl-5-cyano-6-phenyl-2-pyridinone (IV). The compound corresponding to III is obtained by the reaction of I with diketene.

前報¹⁾において著者らは 3-aminocinnamitrile (I) と diketene とを反応させると I の N-acetoacetate (II) のほかに 2-phenyl-3-cyano-6-methyl-4-pyridinol (III), mp 303° (decomp.), が得られること、また II をアルカリで処理すると III の異性体である 4-methyl-5-cyano-6-phenyl-2-pyridone (IV), mp 244°, が生成することを報告した。II, III および IV の構造は機器分析的に矛盾がなく、IV が II より誘導されることから事実であるといえる。

一方、1908 年 von Meyer³⁾ は I と ethyl acetoacetate とを塩化水素を導入しながら反応せしめたところ mp 244° の結晶を得、このものの構造として III 式を与えた。この報告に注目した著者らは、追試再検討を行なった結果、von Meyer の得た結晶、mp 244°, はすべての点で著者らの得た IV に全く一致することを認めたので、その間の経過を報告する。

1) 第 43 報：加藤鉄三, 山中 宏, 穂積豊治, 薬誌, 91, 740 (1971).

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) E. von Meyer, J. prakt. Chem., 78, 524 (1908).

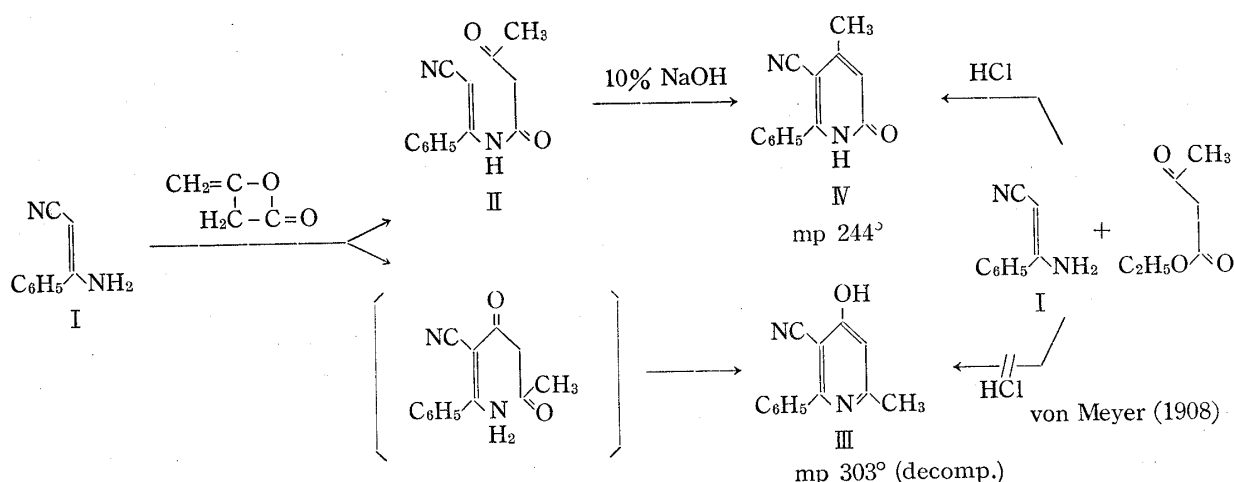


Chart 1

IV を硫酸で加水分解し、次いで脱炭酸すると 4-methyl-6-phenyl-2-pyridone (V) に移行する。このものは acetophenone と ethyl acetoacetate とを酢酸アンモニウムの存在下縮合する緑川ら⁴⁾の合成法による標品と一致した。さらに V を五塩化リンによりクロル体 (VI) となし、次でパラジウム炭触媒下接触還元を行なったところ、2-phenyl-4-methylpyridine (VII) を得たが、このものもまた別途合成⁵⁾による標品と赤外線 (IR) スペクトルの比較および混融 (ピクラー) の結果同定された。以上の事実は mp 244° の結晶はまぎれもなく 4-methyl-5-cyano-6-phenyl-2-pyridone (IV) であることを示すものである。

III の場合も全く同様にして加水分解によりカルボン酸 (VIII) を単離後、脱炭酸して 2-methyl-6-phenyl-4-pyridinol (IX) に導いた。IX は acetoacetylacetophenone をアンモニアで処理して得た標品⁶⁾と一致するが、さらに確実にするため、V の場合と同様に五塩化リンによるクロル化 (X) 後、次いで接触還元にふしたところ 2-methyl-6-phenyl-pyridine (XI) に移行した。XI は別途合成⁵⁾による標品と比較同定された。

以上の実験により III および IV に対する著者らの与えた構造は確実のものであり、von Meyer の反応においては ethyl acetoacetate はエナミン (I) に対して N-アチル化剤として作用していることが明らかになった。

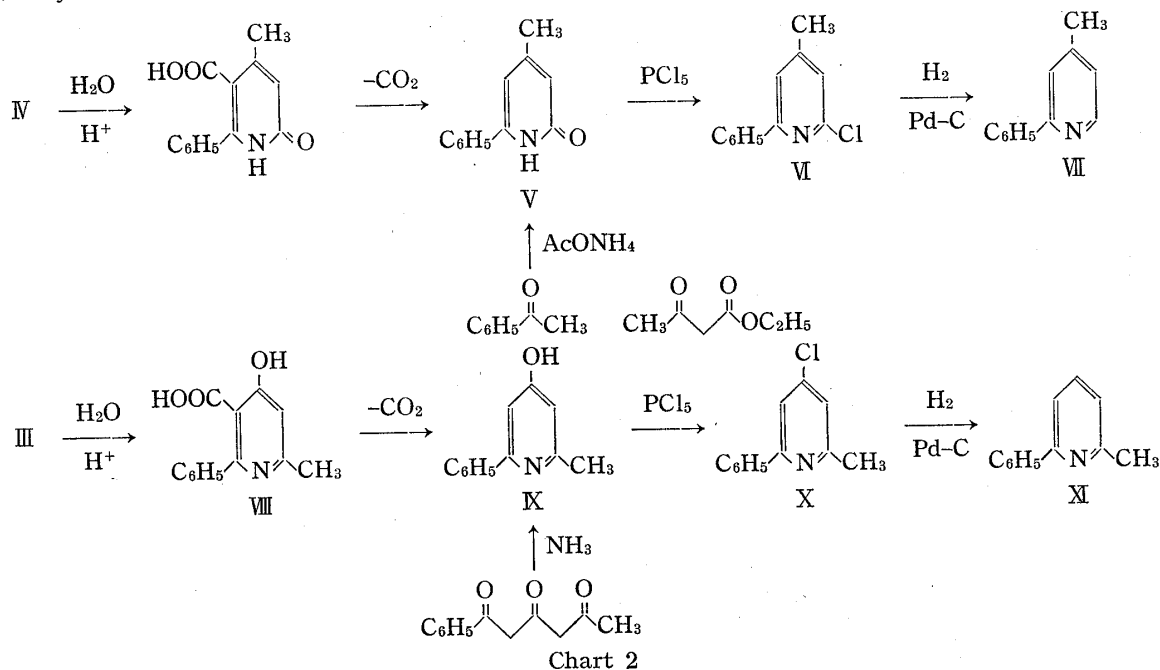


Chart 2

4) A. Sakurai, H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **41**, 165 (1968).

5) T. Kato, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.*, **30**, 910 (1965).

6) S. Ruhemann, *J. Chem. Soc.*, **93**, 1281 (1908).

実験の部

4-Methyl-5-cyano-6-phenyl-2(1H)-pyridone (IV) の加水分解ならびに脱炭酸反応 IV (1 g) を 80% H_2SO_4 (5 ml) にとかし, 140° で 4 hr 加熱する. 冷後氷水に注ぎ Na_2CO_3 で中和し析出する結晶を濾取する. EtOH-アセトンで再結晶すると mp 250° (decomp.) の結晶, 0.45 g, を得た. 次にこのものを $250\text{--}260^\circ$ に加熱すると CO_2 ガスを発生しながら融解する. 冷後, 固化したものをアセトンで再結晶して mp 181° (lit. mp $181\text{--}182^\circ$) の無色針状晶 (V) を得る. 収量, 0.3 g. このものは標品, 4-methyl-6-phenyl-2(1H)-pyridone, に全く一致した.

4-Methyl-6-phenyl-2(1H)-pyridone (V) のクロル化およびその還元 V (0.09 g) を PCl_5 (0.1 g) および POCl_3 (0.5 ml) と 110° , 1 hr 加熱する. 減圧濃縮して残渣に氷冷しながら 30% NH_4OH を加えアルカリ性にする. これをエーテルで抽出し, エーテル移行分を乾燥後 (K_2CO_3), アルミナクロマトに付す. エーテルで溶出する分を濃縮し, 得られる Beilstein 反応陽性の油状物 (0.09 g) を MeOH にとかし 5% Pd-C (0.2 g) を加え水素気流中接触還元を行なう. 水素吸収が停止後 (約 0.5 hr, 11 ml), 触媒を濾去し, 溶媒を留去後, 残渣を K_2CO_3 でアルカリ性となしエーテルで抽出する. エーテル移行分を脱水乾燥後, 濃縮し Beilstein 反応陰性の油状物質, 0.03 g, を得る. Picrate, mp $187\text{--}188^\circ$ (EtOH). 標品の 2-phenyl-4-methylpyridine の picrate と混融して融点降下を認めない.

2-Phenyl-3-cyano-6-methyl-4-pyridinol (III) の加水分解および脱炭酸反応 III (1 g) を 80% H_2SO_4 (5 ml) にとかし, 140° で 4 hr 加熱する. 冷後氷水に注ぎ, Na_2CO_3 で中和し析出する結晶を EtOH-アセトンより再結晶して mp 249° (decomp.) 0.5 g, を得る. 次にこのものを油浴中 $250\text{--}260^\circ$ に加熱すると CO_2 を発生しながら融解する. CO_2 ガスの発生が中止した後冷却する. 固化した残渣をアセトンより再結晶して mp 177° の無色針状晶, 0.35 g, を得る. 本品は別途に合成した標品,⁹⁾ 2-methyl-6-phenyl-4-pyridinol (IX), と混融ならびに IR スペクトルの比較により同定した.

2-Methyl-6-phenyl-4-pyridinol (IX) のクロル化ならびに還元反応 IX (0.6 g), PCl_5 (0.67 g) および POCl_3 (0.5 ml) の混合物を 110° , 1 hr 加熱する. 反応後減圧下過剰の POCl_3 を留去し氷冷下 30% NH_4OH を残渣に加える. クロロホルムで抽出し, K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去し残渣を減圧蒸留して bp $98\text{--}100^\circ$ (2 mmHg), 0.56 g, を得る. Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NCl}$ (X): C, 70.76; H, 4.95; N, 6.88. Found: C, 70.52; H, 5.16; N, 6.60.

次に X (0.9 g) を MeOH (40 ml) にとかし, 5% Pd-C (1.8 g) を触媒として接触還元にあず. 水素吸収が停止後 (約 1 hr, 120 ml), 触媒を濾去し, 溶媒を留去し, 得られる油状残渣を減圧蒸留し, bp 125° (10 mmHg) の無色液体, 0.55 g, を得た. Beilstein 反応陰性. Picrate, mp 134.5° . 別途合成の標品, 2-methyl-6-phenylpyridine picrate と混融して融点降下しない.

謝辞 終わりにのぞみ, 貴重な標品をいただきました理化学研究所 緑川 沆博士に深謝するとともに, 元素分析および NMR スペクトルを測定していただいた東北大学薬学科中央分析室の佐藤綾子, 横山智恵子, 只野優子の諸氏に感謝します.