

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
94 (6) 766—768 (1974)

UDC 547.821.04 : 547.539.2.04

Methylpyridine 誘導体の合成 (第 29 報¹⁾) Methylpyridine および同族体の Aryl 化反応

加藤鉄三, 新妻卓逸

東北大学薬学部²⁾

Synthesis of Methylpyridine Derivatives. XXIX. Arylation of Methylpyridine and Its Derivatives

TETSUZO KATO and TAKUITSU NIITSUMA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University

(Received December 7, 1973)

2-Methylpyridine 1-oxide (I) reacted with bromobenzene in the presence of KNH_2 in liq. ammonia to afford 2-benzylpyridine 1-oxide (III). Similarly, 2-methylquinoline 1-oxide (II) gave 2-benzylquinoline 1-oxide (IV).

1946 年 Bergstrom ら³⁾ は液体アンモニア中カリウムアミドの存在下 pyridine および quinoline のメチル同族体を chlorobenzene と反応させ, benzyl, diphenylmethyl および triphenylmethyl 誘導体を得ている. 近年この反応は benzyne 機構の立場から新たに注目されて来た.⁴⁾ すなわち活性メチルを有する化合物, 例えば ethyl acetate⁵⁾ あるいは acetonitrile⁶⁾ 等は benzyne に対して求核試薬として反応することが明らかにされたが前記の methylpyridine および methylquinoline もカルバニオンとして benzyne と反応したものと考えることが出来る.

一般に活性メチルを有する pyridine および quinoline を N-オキシド化することにより, そのメチル基の活性は増大する. これらの観点より著者らは pyridine 1-oxide および quinoline 1-oxide のメチル同族体につき benzyne に対する反応を試みた.

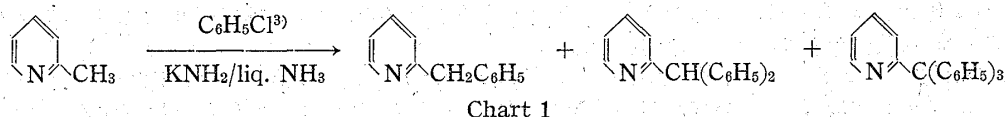


Chart 1

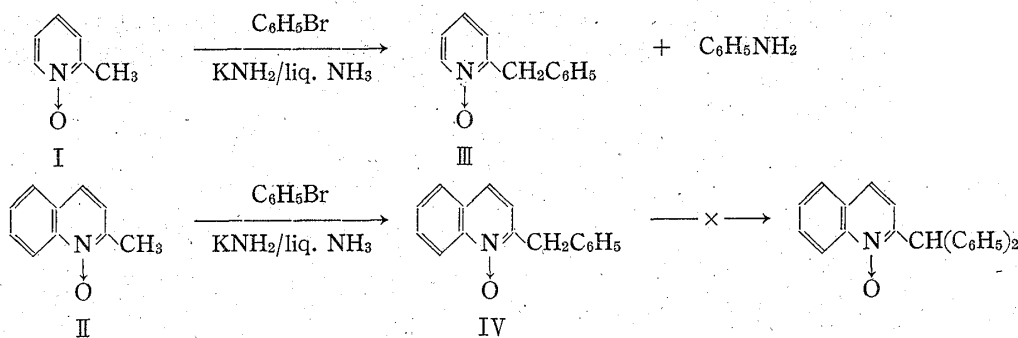


Chart 2

1) 第 28 報 : T. Kato, T. Niitsuma, *Heterocycles* **1**, 233 (1973).

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) P. H. Dirstine, F. W. Bergstrom, *J. Org. Chem.*, **11**, 55 (1946).

4) R. Hoffmann, "Dehydrobenzene and Cycloalkynes," Academic Press, New York, 1967.

5) W. Leak, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 2152 (1959).

6) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Terui, K. Yamaki, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 1584 (1968).

すなわち 2-methylpyridine 1-oxide (I) を液体アンモニア中カリウムアミドの存在下 bromobenzene を加え反応させたところ、2-benzylpyridine 1-oxide (III) を得た (収率, 35%)。同様にして 2-methylquinoline 1-oxide (II) も液体アンモニア中 2-benzylquinoline 1-oxide (IV) を与える (収率, 26%)。この際、ともに原料回収 (I, 9%; II, 39%) 以外にいずれもアニリンが副生する。

ここに、カリウムアミドは I あるいは II の活性メチルをメタル化し、カルバニオンにすると同時に bromobenzene を benzyne に移行せしめている。しかし一方アミドイオンの過剰はアニリンの収率を向上させる。したがってこれら使用する金属カリ、N-oxide あるいは bromobenzene 等試薬の量、試薬を加える順序等が収率に影響を及ぼすものと考え、実験条件を Bergstrom ら³⁾ の方法を標準として種々検討したが期待した好収率は得られなかった。むしろ 2-methylpyridine (全収率, 60%) あるいは 2-methylquinoline (全収率, 43%) に比して aryl 化され難いという結果が得られた。この事実は、2-methylpyridine あるいは 2-methylquinoline の液体アンモニア中でのカルバニオンは、N-オキシド化することによりその求核性が減少することを示唆するものであろう。

また I および II からジフェニル体あるいはトリフェニル体に相当するものは得られなかったが、このことは Bergstrom ら³⁾ が 2-methylpyridine および 2-methylquinoline の aryl 化反応においてそれらを捕捉していることと比較し興味もたれる。これはベンジル位に生じるカルバニオンの求核性が N-オキシド化することにより一層減少するものと考えられるが、さらに N-oxide 基の存在による立体障害のため benzyne との接近が抑制されたものと考えれば矛盾なく説明されよう。事実、IV を同様の条件で bromobenzene と反応せしめたが、90% の収率で原料を回収しジフェニル体あるいはトリフェニル体を捕捉出来なかった。

なお、4-methylpyridine 1-oxide および 4-methylquinoline 1-oxide は以上の反応条件では樹脂化に終り、aryl 化された成績体は確認出来なかった。

実験の部

2-Methylpyridine 1-Oxide (I)⁷⁾ の反応 攪拌機および dry ice-(CH₃)₂CO 冷却管を備えた 300 ml 三頸フラスコに liq. NH₃ (150 ml) を入れ、少量の金属 Na で脱水後触媒量の FeCl₃ を加える。さらに金属 K (3.2 g) を少しずつ加える。液色 (青) が褪色したのち I (2.2 g) を加え -33° で 5 min 攪拌後 bromobenzene (3.2 g) を滴下する。15 min 攪拌を続けたのち NH₄Cl (4.2 g) を加え反応を停止させる。liq. NH₃ 留去後残渣を CHCl₃ で抽出する。CHCl₃ 可溶分を Al₂O₃ クロマトグラフィに付し、CHCl₃ 溶出部より得られる粗結晶を Me₂CO より再結晶して mp 96—98° の吸湿性の無色針状晶、2-benzylpyridine 1-oxide (III) を得る。収量, 1.0 g (15%)。なお下記による別途合成品と混融して融点降下を示さない。Anal. Calcd. C₁₂H₁₁ON (III): C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56. Found: C, 77.17; H, 6.00; N, 7.78.

さらにガスクロマトグラフィにより成績体の検索を行なう。すなわち CHCl₃ 可溶分を濃縮後残渣を EtOH (30 ml) に溶かし Raney-Ni を加え水素気流中接触還元により脱オキシしたのちガスクロマトグラフィによる定性ならびに定量分析を行なう。2-Benzylpyridine⁸⁾ (34.6%), 2-methylpyridine (8.7%) および aniline (19%) の生成を認めた。

ガスクロマトグラフ条件——日立ガスクロマトグラフィ KGL-2 型,

Column: 25% PEG 6000, 50—100 mesh, celite.

Column temp.: 180°.

Carrier gas: He.

Flow rate: 100 ml/min.

Retention time (min): 2-benzylpyridine (14.2), aniline (3.4), 2-methylpyridine (0.9).

2-Benzylpyridine 1-Oxide (III) の別途合成 2-Benzylpyridine⁹⁾ (1.2 g) を 35% H₂O₂ (3.5 ml) および AcOH (7.8 ml) により常法にしたがい N-オキシド化して mp 95—96° の黄色プリズム ((CH₃)₂CO) を得る。収量, 0.26 g (18%)。

2-Methylquinoline 1-Oxide (II)⁹⁾ の反応 300 ml 三頸フラスコ中, liq. NH₃ (150 ml) と金属 K (0.78 g) より前記と同様にして KNH₂ を合成する。II (3.18 g) を加え 5 min 攪拌後 bromobenzene (7.8 g) を滴下する。さらに別に 100 ml 三頸フラスコ中で合成した KNH₂ (金属 K, 0.78 g より合成) の liq. NH₃ (50 ml) 溶液を Bergstrom ら³⁾ の方法にしたがって少しずつ反応液に加える。15 min 攪拌を続けたのち NH₄Cl (3.2 g) を加え

7) V. Boekelheide, W. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1286 (1954).

8) K. Tsuda, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **1**, 307 (1953).

9) I. Pachter, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3026 (1953).

反応を停止させる。liq. NH_3 を留去後残渣を CHCl_3 抽出し、 CHCl_3 層をさらに 10% HCl で抽出する。

CHCl_3 抽出液を濃縮後シリカゲルクロマトグラフィに付し、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ 溶出分より結晶性物質を得る。シクロヘキサンより再結晶して mp 118—120° の無色鱗片状晶、2-benzylquinoline 1-oxide (IV) を得る。収量、1.2 g (26%)。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON}$ (IV): C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95. Found: C, 82.07; H, 5.61; N, 6.04.

ついで HCl 抽出液を Na_2CO_3 でアルカリ性とし、析出せる結晶性物質をろ取する。 $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ より再結晶して mp 76—77° の無色針状晶を得る。収量、1.3 g (39%)。これは 2-methylquinoline 1-oxide (II) と混融して融点降下を示さない。

謝辞 元素分析を担当された本学薬学部中央分析室の佐藤綾子、小柳智恵子の両氏に感謝致します。

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
94 (6) 768—770 (1974)

UDC 547.94.02 : 581.192

Corn Steep 液より分離した植物生長調整物質 Zeanic Acid の構造について

福見 宏, 大波多彦,^{1a)} 松島宏親, 有馬 啓^{1b)}

三共生産技術研究所,^{1a)} 東京大学農芸化学部^{1b)}

On the Structure of A New Plant Growth-regulator, Zeanic Acid, isolated from Corn Steep Liquor

HIROSHI FUKUMI, KAZUHIKO OHATA,^{1a)} HIROCHIKA MATSUSHIMA
and KEI ARIMA^{1b)}

Product Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.,¹⁾ Department
of Agricultural Chemistry, Tokyo University^{1b)}

(Received December 22, 1973)

Zeanic acid, a natural plant growth-regulator isolated from corn steep liquor, was unequivocally identified as 8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrocinchoninic acid by its chemical reactions and the comparison with an authentic sample.

微生物の醗酵培養の培地として用いられているトウモロコシ (*Zea mays* Linné) の corn steep liquor はアルファルファ発芽阻害の植物生理作用がみられる。著者らはこのものの有効成分の分離探索中、mp 340° (decomp.) の黄色針状晶を得た。元素分析、赤外吸収 (IR) スペクトル、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル、質量分析などによる検討の結果、このものの構造は米ぬかより得られる β 酸 (2,5-dihydroxycinchoninic acid)^{2,3)} と類似構造を有する 2,8-dihydroxycinchoninic acid (I) であると推定した。⁴⁾

このものにはアルファルファ発芽阻害作用が認められないが、ぶどう (巨峰) の花ぶるい防止効果、温州みかんに対する落果防止効果、稲の葉鞘伸長効果、稲のカルス細胞増殖促進などのいちじるしい植物生長調整作用がみられ⁵⁾、これを zeanic acid と命名した。⁶⁾

本報において、zeanic acid の化学反応ならびに合成標品との比較検討の結果、予報において提出した I 式が適当であること、さらにそのケト型である 8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydrocinchoninic acid (I') をより妥当とすることを報告する。

1) Location: a) Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo; b) Yayoi-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

2) M. Sahashi, *Biochem. Zeit.*, **159**, 221 (1925).

3) M. Sahashi, *Biochem. Zeit.*, **189**, 208 (1927).

4) H. Matsushima, T. Fukami, H. Fukumi, G. Tamura, K. Arima, *Agr. Biol. Chem.*, **34**, 1430 (1970).

5) H. Matsushima, K. Arima, *Agr. Biol. Chem.*, **37**, 1873 (1973).

6) H. Matsushima, H. Fukumi, K. Arima, *Agr. Biol. Chem.*, **37**, 1865 (1973).