薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
115 (8) 641-660 (1995)

パラコート、ジクワット及びその関連化合物に関する還元生成物の
ガスクロマトグラフィー: NaBH_4 - NiCl_2 系還元法による
N-アルキルピリジニウム化合物の還元的環開裂について

管野 進,^a 竹腰裕二,^a 河瀬章司,^a 木方 正,^b
清水 洋,^b 鵜飼茂夫*,^b

岐阜県警察本部刑事部鑑識課科学捜査研究所,^a 岐阜薬科大学^b

Gas Chromatographic Analysis of Reduction Products of Paraquat,
Diquat and the Related Compounds: Reductive Cleavage of
N-Alkylpyridinium Derivatives with
 NaBH_4 - NiCl_2 Reduction System

Susumu KANNO,^a Yuzi TAKEKOSHI,^a Shozi KAWASE,^a
Tadashi KIHOO,^b Hiroshi SHIMIZU,^b
and Shigeo UKAI*,^b

Scientific Investigation Research Laboratory, Gifu Prefectural Police
Headquarters,^a 1-1 Yabuta-minami, 2-chome, Gifu 500, Japan
and Gifu Pharmaceutical University,^b 5-6-1,
Mitahora-higashi, Gifu 502, Japan

(Received April 25, 1995)

The structures of by-products, observed as weak side peaks on the chromatogram by gas chromatographic analysis, were estimated by gas chromatography (GC)-mass spectrometry (MS) to be 4-(1-methylamino-pent-3'-yl)-1-methylpyridine (III) arising from paraquat (I) and 1-butyl-2-aza-perhydroquinolidine (IV) arising from diquat (II).

These by-products were resulted from the reductive cleavage at C-N bond in pyridine ring of I or II belonged to *N*-alkylbipyridinium derivatives.

In order to confirm the estimated structures of the by-products described above, a preparative scale reduction was carried out on I and II, and we succeeded in the isolation and purification of III and IV by thin-layer chromatography. The structures of both III and IV were supported on the basis of ¹H- and ¹³C-nuclear magnetic resonance spectra.

In addition, for the purpose of discussing the regularity in this reductive cleavage reaction, the related compounds such as 1,4-dimethylpyridinium iodide (V), 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (VI) and 1-dodecylpyridinium chloride (VII) replaced one in two pyridine rings by -CH₃, -C₆H₅ and -H, and 1,1'-diethyl-4,4'-bipyridinium dichloride (VIII), i.e. a diethyl derivative of I, were reduced with NaBH_4 (or NaBD_4)- NiCl_2 .

We elucidated by GC-MS analysis that the reductive cleavage reaction at C-N bond in V, VII and VIII except for VI occurred as side reaction.

In the previous paper, we reported that a correlation between the yield of the by-product of I and amounts of reductants NaBH_4 and NiCl_2 in water was observed, and the yield of the by-product increased in the two-step (NaBH_4 and

$\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$ reduction method rather than in the one-step ($\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$) method.

Key words—paraquat; diquat; ^1H -, ^{13}C -NMR; *N*-alkylbipyridinium compound; 4-(1-methylamino-pent-3'-yl)-1-methylpiperidine; 1-butyl-2-aza-perhydroquinolidine

緒

言

N-Alkylbipyridinium 誘導体であるパラコート (I) とジクワット (II) は非選択性の除草剤として広く使用されている。

特に, I はヒトや動物が摂取すると極めて致命的であることが知られている。¹⁾

近年, I と II の混合製剤が発売され, 低毒性が図られたにもかかわらず, 誤飲・誤用事案が後を絶たない状況にある。²⁾

前報³⁾において, Chart 1 に示すように I 及び II を水素化ホウ素ナトリウム-塩化ニッケル ($\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$) 系還元法で還元すると, それぞれ, ガスクロマトグラム上に完全還元生成物に由来する主ピークの他に, 質量数が完全還元生成物より 2 大きく, トリフルオロアセチル誘導化が可能な微量の副生成物由来の副ピークを検出した。ガスクロマトグラフィー-質量分析 (GC-MS) の結果から, 副生成物は I 由来の 4-(1-methylamino-pent-3'-yl)-1-methylpiperidine (III) 及び II 由来の 1-butyl-2-aza-perhydroquinolidine (IV) と推定し, I 及び II の各々 1 個のピリジン環内の C-N 結合が還元的に開裂して生成したことを考察した。

今回は, 合成的規模で I 及び II の $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$ 系還元を行い, 得られた還元生成物から分

Chart 1

Chart 2

取薄層クロマトグラフィーで副生成物の分離精製を試み、前報において GC-MS の結果から推定した III 及び IV を塩酸塩として実際に単離精製し、両者の推定構造を $^1\text{H-NMR}$ と $^{13}\text{C-NMR}$ で確認することを試みた。

さらに、今回 Chart 2 に示す他の *N*-alkylpyridinium 同族体についても $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$ 系還元時に開裂反応が進行するかどうかを検討した。

I 及び II の関連化合物として、I の 2 個のピリジン環の内、1 個を $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{H}$ に置換した化合物 1,4-dimethylpyridinium iodide (V), 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (VI), 1-dodecylpyridinium chloride (VII) 及び I の diethyl 誘導体である 1,1'-diethyl-4,4'-bipyridinium dichloride (VIII) を合成し NaBH_4 (or NaBD_4)- NiCl_2 系還元を行い、GC-MS 分析を行った。

実 験 の 部

1. 材料 パラコートジクロリド及びジクワットジブロミドは、Imperial Chemical Industry, Ltd. より提供されたものを用いた。

V は Bergmann らの方法⁴⁾により合成した。黄色柱状結晶 (MeOH), mp 152—154°C, *Anal.* Calcd $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{IN}$: C, 35.77; H, 4.29; N, 5.96. Found: C, 35.31; H, 4.34; N, 5.93.

VI は Gessner らの方法⁵⁾により合成した。黄色板状結晶 (MeOH), mp 168—170°C, *Anal.* Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{IN}$: C, 48.51; H, 4.07; N, 4.71. Found: C, 48.45; H, 3.97; N, 4.77.

VII は、Aldrich Chemical Company, Inc. 製のものを再結晶 (再結晶溶媒エタノール) し使用した。

また、VIII は Draffan らの方法⁶⁾により合成した。黄色無晶形粉末 (MeOH), mp 200°C (dec.), *Anal.* Calcd $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55.45; H, 6.65; N, 9.23. Found: C, 55.61; H, 6.65; N, 9.30.

なお、融点は柳本微量融点測定装置 MP-500D で測定、未補正值である。

2. 試薬 重メタノールは CEA メタノール- D_4 (min 99.95 atom%D), 重クロロホルムは CEA クロロホルム- D (100%D) を用い、他の試薬はすべて特級を用いた。還元生成物の抽出溶媒であるジエチルエーテルは新たに蒸留したものを使用した。

3. 装置及び測定条件 $^1\text{H-NMR}$ と $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは日本電子 JEOL GX 270 型及び EX 400 型 FT NMR を使用し測定した。TMS を内部標準物質としケミカルシフト (δ 値) は ppm で、カップリング定数は Hz で記録した。

なお、シグナルの略号として, s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad) を使用した。

GC は、島津製 GC-7AG 型又は島津製 GC-14A 型ガスクロマトグラフ水素炎イオン化検出器 (HFID) 付きを使用した。

GC-MS は、島津製 QP-1000 型ガスクロマトグラフ質量分析計を使用した。カラム: J&W 社製 DB-17, 膜厚 0.25 μm , 30 m $\times$ 0.248 mm. カラム温度: 70—200°C (10°C/min) あるいは 200°C. 注入口温度: 250°C. セパレーター温度: 270°C. イオン源温度: 300°C. イオン化電圧: 70 eV (EI 法), 20 eV (CI 法). 反応ガス: イソブタン. イオン化電流: 60 μA . ヘリウム線速度: 86 cm/s で行った。

4. I 及び II の $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$ 系還元法における副生成物の単離精製 パラコートジクロライド又はジクワットジブロマイド 1.5 g を 100 ml の水にそれぞれ溶解し、氷冷下 10 g の NaBH_4 を攪拌しながら少量ずつ加えた。

30 分間放置後、次いで 20% NiCl_2 水溶液 10 ml を加えた。その間、黒色のホウ化ニッケルが

生成し、水素が持続的に発生した。

水素発生の終了後、塩化ナトリウム 5 g を加え、100 ml の酢酸エチルで 2 回抽出し、酢酸エチル層を合わせ、少量の水で水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去して得られる酢酸エチル溶液に、氷浴で冷却しながら 20 分間塩化水素ガスを導入し、冷蔵庫中で一晩放置した。

酢酸エチルを減圧下で留去し、得られた残渣をデシケーター（乾燥剤：水酸化ナトリウム錠剤）中で乾燥した。

残渣をイソプロパノールで再結晶、I あるいは II の完全還元生成物の塩酸塩⁷⁾（白色針状結晶）をそれぞれ得た。

再結晶母液を濃縮乾固し、再びメタノールに溶解して分取薄層クロマトグラフィーに付した。

5. 分取薄層クロマトグラフィー（分取 TLC）による副生成物 III 及び IV の精製 (1) 副生成物 III の精製手順——前記 I の完全還元生成物を除去した母液より得られたメタノール溶液を薄層プレート（メルク社製 Art. 13794）の原点に塗り付け、展開溶媒は *n*-ブタノール、酢酸、水 (3:1:1) を用い、上昇法により平衡時間なしで展開を行った。12 cm 展開後（展開時間は約 5 時間を要する）溶媒を十分揮散させたのち、ヨウ素蒸気で検出したスポットを、プレートから掻き取りメタノールで溶出し、溶媒を減圧下で留去し、残渣を得た。

(2) 副生成物 IV の精製手順——前記 II の完全還元生成物を除去した母液より得られたメタノール溶液を薄層プレート（メルク社製 Art. 13727）の原点に塗り付け、展開溶媒はクロロホルム、メタノール、25% アンモニア水 (90:10:1) を用い、2 時間平衡時間を置き、上昇法により展開した。6 cm 展開後、溶媒を揮散させ、ヨウ素蒸気で検出したスポットを、プレートから掻き取り水酸化ナトリウムアルカリ性でエーテル抽出し、エーテル層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

乾燥後、氷冷下 20 分間塩化水素ガスを導入し、溶媒を減圧下で留去し残渣を得た。

前記 (1) 及び (2) で得られた残渣をそれぞれデシケーター中（乾燥剤：水酸化ナトリウム錠剤）で乾燥し、副生成物 III 及び IV の塩酸塩を得た。副生成物 III：微黄色無晶形粉末、収率 0.52%，mp 170°C (dec.)。副生成物 IV：微黄色無晶形粉末、収率 0.56%，mp 190°C (dec.)。

6. ¹H-, ¹³C-NMR 測定試料の調製 (1) 副生成物 (III)——塩酸塩として得られた副生成物 31 mg（前述の I の還元操作 4 回分より得た収量）を重メタノール 0.7 ml に溶解し、NMR 測定用のサンプル管に入れ ¹H- 及び ¹³C-NMR を測定した。

(2) 副生成物 (IV)——塩酸塩として得られた副生成物 50 mg（前述の II の還元操作 6 回分より得た収量）を小試験管にとり重クロロホルム 0.7 ml を加え、さらに飽和水酸化ナトリウム水溶液少量を加え攪拌し、遠心分離後、重クロロホルム層を少量の無水硫酸ナトリウムで乾燥、NMR 測定用のサンプル管に入れ ¹H- 及び ¹³C-NMR を測定した。

7. ピリジニウム塩類におけるピリジン環の C-N 結合の開裂反応についての検討 (1) 還元法の検討——V, VI, VII 又は VIII をイオン量に換算して 20 µg を含有する水溶液 1 ml に、10% NaBH₄ 水溶液 0.5 ml を少量ずつ加え 30 分間室温で放置し、トルエン（消泡剤）0.3 ml を層積し 20% NiCl₂ 水溶液 0.1, 0.25, 0.5 又は 1.0 ml を加えたのち、20% NaBH₄ 水溶液 1.0 ml を加え、水素の発生が終了するまで放置した。

反応終了後 50% 水酸化ナトリウム水溶液 5 滴を加え、エーテル 2 ml で 4 回抽出し、得られたエーテル層を合し、トリフルオロ酢酸数滴を加え濃縮乾固した。

残渣の一部を酢酸エチル 50 μ l (内部標準物質 V: 0.008% v/v *n*-undecane; VI: 0.01% w/v dibenzyl; VII, VIII: 0.01% w/v xanthene 含有) に溶解し、酢酸エチル溶液に約 10 mg の無水炭酸カリウムを加え脱水した。酢酸エチル溶液の 0.2 μ l をガスクロマトグラフへ注入した。

ガスクロマトグラフィーの条件: 装置, 島津 GC-14A. カラム, J&W 社製 DB-17, 膜厚 0.25 μ m, ガラスカラム, 30 m $\times$ 0.248 mm. カラム温度, V は 70—200°C (10°C/min) の昇温分析, 他の物質は 200°C の恒温分析. 検出器並びに注入口温度, 250°C. キャリアガス, 窒素. 線速度, 30.7 cm/s. 検出器, 水素炎イオン化検出器.

(2) 副生成物のトリフルオロアセチル化 (TFA) 誘導体の調製——前記 (1) で得られた残渣の一部に酢酸エチル 200 μ l を加え, さらに同量の無水トリフルオロ酢酸 (TFAA) を加えた。55°C で約 20 分間加温したのち窒素気流下で蒸発乾固した。残渣を酢酸エチル 50 μ l (内部標準物質 V: 0.008% v/v *n*-undecane; VI: 0.01% w/v dibenzyl; VII, VIII: 0.01% w/v xanthene 含有) に溶解した。酢酸エチル溶液の 0.2 μ l をガスクロマトグラフへ注入した。

8. GC-MS に供される還元生成物とそれらの重水素同族体化合物の調製 (1) 還元法の手順——V, VI, VII 及び VIII の pyridinium イオンに換算して 5 mg を含有する水溶液 10 ml に 10% NaBH₄ 水溶液 5 ml を少量ずつ加え, 30 分間室温で放置し, トルエン (消泡剤) 3 ml を層積し 20% NiCl₂ 水溶液 1, 2.5, 5 又は 10 ml をそれぞれ加えたのち, さらに 20% NaBH₄ 水溶液 20 ml を加え, 水素の発生が終了するまで放置した。反応終了後, 50% 水酸化ナトリウム水溶液 5 滴を加え, エーテル 20 ml で 4 回抽出し, 得られたエーテル層を合わせ塩酸数滴を加え濃縮乾固した。

同様に, V, VI, VII 及び VIII の pyridinium イオンに換算して 5 mg を含有する重水溶液 5 ml に 20% NaBD₄ 重水溶液 3 ml を少量ずつ加え, 30 分間室温で放置し, トルエン (消泡剤) 3 ml を層積し 20% 無水 NiCl₂ 重水溶液 1, 2.5, 5 又は 10 ml をそれぞれ加えたのち, さらに 20% NaBD₄ 水溶液 20 ml を加え, 重水素の発生が終了するまで放置した。以下同様に抽出し, 濃縮乾固した。

(2) V, VI, VII 及び VIII の還元生成物の濃縮の手順——前記 (1) で得られたそれぞれの残渣をメタノールに溶解し, 薄層プレート (メルク社製 Art. 13727) の原点に塗り付け, 展開溶媒は *n*-ブタノール, 酢酸, 水 (3:1:1) を用い, 平衡時間なしによる上昇法により展開を行った。

5 cm 展開後, 溶媒を十分揮散させ, V, VII 及び VIII の還元生成物のシモン試薬 (20% 炭酸ナトリウム水溶液, 1% ニトロプルシッドナトリウム水溶液を順次噴霧し, アセトアルデヒド蒸気に暴露する) 陽性反応部分 [*R_f*=副生成物 (=重水素化同族体)/V: *R_f*=0.64 (=0.57); VII: *R_f*=0.28 (=0.21); VIII: *R_f*=0.88 (=0.91)] をプレートから掻き取り, メタノールで溶出し, 溶媒を減圧下で留去し, それぞれ微量の残渣を得た。

また, V, VI, VII 及び VIII のドラーゲンドルフ試薬陽性反応部分 [*R_f*=完全還元生成物 (=重水素化同族体)/V: *R_f*=0.59 (=0.57); VI: *R_f*=0.45 (=0.51); VII: *R_f*=0.09 (=0.13); VIII: *R_f*=0.43 (=0.64)] をプレートから掻き取り, メタノールで溶出し, 溶媒を減圧下で留去し, 残渣を得た。

(3) GC-MS に供される還元生成物の調製——前記 (2) により分離精製された還元生成物の塩酸塩を微量の水に溶解後炭酸ナトリウムアルカリ性で酢酸エチルで抽出し, ガスクロマトグラフ質量分析計へ注入した。

さらに, 副生成物は 7-(2) に従って TFA 誘導体とした後, ガスクロマトグラフ質量分析計へ注入した。

9. NaBH_4 単独還元による二重結合残存生成物の調製 V, VI, VII の約 500 mg 及び VIII 約 2 g を V, VI, VIII は 100 ml の水, VII はメタノール-水 (1:1) 100 ml にそれぞれ溶解し, NaBH_4 600 mg を加え 30 分間放置した.

反応混合物に 50% 水酸化ナトリウム水溶液を加え, 強アルカリ性とし, エーテル抽出した. 得られたエーテル層は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 塩化水素ガスを導入した. 一晚冷蔵庫内に放置後, 減圧下エーテルを留去して残渣を得た. 残渣をデシケータ (乾燥剤: 水酸化ナトリウム錠剤) 内に移し, 減圧下乾燥した.

なお, VIII から得られた残渣をイソプロパノールから再結晶したところ, VIII-II (二重結合 2 個残存) が析出し, 母液中に VIII-I (二重結合 1 個残存) が残るため VIII-II の結晶を濾取したのち母液を濃縮乾固し, 残渣を再びイソプロパノールで再結晶を行い VIII-I の結晶を得た.

10. NaBH_4 単独還元による二重結合残存生成物の ^1H -, ^{13}C -NMR 測定試料の調製 塩酸塩として得られた二重結合残存生成物 V-I: 70.2 mg; VI-I: 31.6 mg; VII-I: 50.6 mg; VIII-I: 50.0 mg; VIII-II: 60.3 mg をそれぞれ小試験管にとり重クロロホルム 0.7 ml を加え, さらに飽和水酸化ナトリウム水溶液少量を加え攪拌し, 遠心分離後, 重クロロホルム層を少量の無水硫酸ナトリウムで乾燥, NMR 測定用のサンプル管に入れ ^1H - 及び ^{13}C -NMR を測定した.

11. NaBH_4 - NiCl_2 還元による完全還元生成物の調製 V, VI, VII 及び VIII のそれぞれ 500 mg を V, VI, VIII は 100 ml の水, VII はメタノール-水 (1:1) 100 ml にそれぞれ溶解し, 10% NaBH_4 水溶液 60 ml を加え 30 分間放置した. 次いで 5% NiCl_2 水溶液 100 ml 及び 10% NaBH_4 水溶液 400 ml を加え, 1 時間放置した.

以下 NaBH_4 単独還元による還元生成物の抽出と同様に操作し, 残渣を得た.

12. V, VII, VIII の副生成物の生成量と NaBH_4 , NiCl_2 の量の関係 (1) NiCl_2 - NaBH_4 直接還元 (One-step NiCl_2 - NaBH_4 Reduction)——V, VIII の 50 $\mu\text{g/ml}$ の水溶液, VII の 50 $\mu\text{g/ml}$ のメタノール-水 (1:1) 1 ml にそれぞれ 1%, 3% 又は 5% NiCl_2 水溶液 1 ml 加え, 0.3 ml のトルエン (消泡剤) を層積し, それぞれ 10%, 15% 又は 20% NaBH_4 水溶液 1 ml を加えた. 30 分間室温で放置, 水素の発生が終わった後, 50% 水酸化ナトリウム水溶液 5 滴を加え, エーテル 2 ml で 4 回抽出した. 得られたエーテル層を合し, トリフルオロ酢酸数滴を加え濃縮乾固した.

(2) NaBH_4 , NiCl_2 - NaBH_4 二段階還元 (Two-step NaBH_4 and NiCl_2 - NaBH_4 Reduction)——V, VIII の 50 $\mu\text{g/ml}$ の水溶液, VII の 50 $\mu\text{g/ml}$ のメタノール-水 (1:1) 1 ml に, 10%, 15% 又は 20% NaBH_4 水溶液 1 ml を加え, 30 分間室温で放置後, 0.3 ml のトルエンを層積し, 1%, 3% 又は 5% NiCl_2 水溶液 1 ml を加えた.

以下, 前記 (1) と同様に操作し, 濃縮乾固した.

13. V, VII, VIII の完全還元生成物及び二重結合残存生成物からの NiCl_2 - NaBH_4 系還元法による副生成物の生成の試み V, VII, VIII の完全還元生成物 1,4-dimethylpiperidine·HCl (V-II), 1-dodecylpiperidine·HCl (VII-II), 1,1',2,2',3,3',6,6'-octahydro-1,1'-diethyl-4,4'-bipyridine·2HCl (VIII-III) 及び V, VII, VIII の二重結合残存生成物 1,4-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine·HCl (V-I), 1-dodecyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine·HCl (VII-I), 1-ethyl-4-(1-ethylpiperidyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine·HCl (VIII-I), 1,1',2,2',3,3',6,6'-octahydro-1,1'-diethyl-4,4'-bipyridine·2HCl (VIII-II) のイオン量で 50 $\mu\text{g/ml}$ の水溶液 1 ml に 0.3 ml のトルエンを層積し, 10% NaBH_4 水溶液 1 ml を加え, 30 分間室温で放置後, 5% NiCl_2 水溶液 1 ml を加えた. 水素の発生が終わった後, 50% 水酸化ナトリウム水溶液 5 滴を加え, エーテル 2 ml で 4 回抽出し, 得られたエーテル層を合し, トリフルオロ酢酸数滴を加え濃縮乾固した.

結 果 と 考 察

1. I 及び II の $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$ 系還元によって得られた副生成物 III 及び IV の ^1H - 及び ^{13}C -NMR

化学シフト値並びに帰属結果は Table 1, 2 の通りである. なお, 既知脂肪族アミン, 環式アミンの NMR データ⁸⁾を基に帰属を行った.

副生成物 III は MS の結果から分子量が完全還元生成物より 2 大きいこと及び TFAA による誘導化が可能であることから, $\text{N-C}_{(10)}$ (あるいは $\text{N-C}_{(2)}$) 結合が還元的開裂した構造が推定される. ^1H -NMR における δ 0.94 の三重線, これとカップリングしている δ 1.3 のピークからエチル基の存在が確認される. さらにエチル基の存在は ^{13}C -NMR における δ 12.40 (q), 24.38 (t) のピークからも明らかである. これらの NMR データは, 副生成物 III の $\text{C}_{(11)}\text{H-C}_{(9)}\text{H}_2\text{-C}_{(10)}\text{H}_3$ に相当することが明らかとなった.

一方, 副生成物 IV も, MS の結果から分子量が完全還元生成物より 2 大きいこと及び TFAA による誘導化が可能であることから, $\text{C}_{(1)}\text{-N}$, $\text{C}_{(10)}\text{-N}$, $\text{C}_{(11)}\text{-N}$ のいずれかの結合が開裂された構造であろうと想定される.

^1H -NMR では $\text{C}_{(10)}\text{-N}$ 結合が開裂した場合に生成するエチル基の吸収は認められず, δ 0.92 の三重線 ($J=7.3\text{ Hz}$) 並びに δ 1.2—1.37, 1.51, 1.66 の吸収からブチル基の存在を確認することができた. また, ^{13}C -NMR において, 1 級炭素の吸収が δ 13.69 に観察され, さらに 2 級炭素のピークを帰属することによりブチル基の存在が確認でき, これらの NMR データは副生成物 IV の $\text{C}_{(4)}\text{H}_2\text{-C}_{(3)}\text{H}_2\text{-C}_{(2)}\text{H}_2\text{-C}_{(1)}\text{H}_3$ に相当することから, $\text{C}_{(1)}\text{-N}$ で開裂した構造であることが明確となった.

これらの結果から, 化合物 III は 4-(1-methylamino-pent-3'-yl)-1-methylpiperidine であり, 化合物 IV は 1-butyl-2-aza-perhydroquinolidine であることが確定できた.

すなわち前報で GC-MS によって推定した III 及び IV の化学構造を ^1H - 及び ^{13}C -NMR により確認することができた.

なお, 化合物 III は分取 TLC で分離精製する際に IV と同様にクロロホルム, メタノール,

Table 1. ^1H -NMR and ^{13}C -NMR Chemical Shifts of Compound III δ (ppm) in CD_3OD

Compd.	^1H -NMR (CD_3OD)	^{13}C -NMR (CD_3OD)
III	3.47 (2H, br d, $J=17.2\text{ Hz}$ $\text{C}_5\text{-HH}$, $\text{C}_7\text{-HH}$)	C-1: 34.46 (q)
	3.01 (4H, m, $\text{C}_5\text{-HH}$, $\text{C}_7\text{-HH}$ CH_2NHCH_3)	C-2: 49.77 (t)
	2.79 (3H, s, NCH_3)	C-3: 28.25 (t)
	2.70 (3H, s, NH-CH_3)	C-4, 8: 28.45 (t)
	1.9 (2H, m, $\text{C}_4\text{-HH}$, $\text{C}_8\text{-HH}$)	C-5, 7: 56.61 (t)
	1.65 (5H, m, $\text{C}_3\text{-HH}$, $\text{C}_4\text{-HH}$ $\text{C}_8\text{-HH}$, $\text{C}_{12}\text{-H}$)	C-6: 44.47 (q)
		C-9: 24.38 (t)
		C-10: 12.40 (q)
		C-11, 12: 36.96 (d), 43.08 (d)
	1.45 (1H, m, CHCH_2CH_3)	
	1.3 (2H, m, CHCH_2CH_3)	
	0.94 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, CHCH_2CH_3)	

Table 2. ^1H -NMR and ^{13}C -NMR Chemical Shifts of Compound IV δ (ppm) in CDCl_3

Compd.	^1H -NMR (CDCl_3)	^{13}C -NMR (CDCl_3)
IV	3.30 (1H, d, $J=12.4$ Hz, $\text{C}_{12}\text{-H}$)	C-1: 13.69 (q)
	3.15 (1H, t, $J=8.0$ Hz, $\text{C}_9\text{-HH}$)	C-2, 3, 4, 5, 6, 7: 22.59 (t)
	2.73—2.88 (2H, m, $\text{C}_{10}\text{-HH}$, $\text{C}_{11}\text{-H}$)	23.57 (t), 24.71 (t)
	2.69 (1H, t, $J=3.4$ Hz, $\text{C}_9\text{-HH}$)	27.07 (t), 27.53 (t)
	2.17—2.27 (2H, m, $\text{C}_8\text{-HH}$, $\text{C}_{10}\text{-HH}$)	29.60 (t)
	1.83 (2H, br d, $J=10.3$ Hz, $\text{C}_5\text{-HH}$, $\text{C}_6\text{-HH}$)	C-8, 9: 52.29 (t), 55.55 (t)
	1.73 (1H, m, $\text{C}_8\text{-HH}$)	C-10: 43.76 (t)
	1.66 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	C-11: 59.67 (d)
	1.51 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)	C-12: 63.63 (d)
	1.20—1.37 (2H, m, CH_2CH_3)	
	0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz, CH_3)	
	1.20—1.70 (4H, m, $\text{C}_5\text{-HH}$, $\text{C}_6\text{-HH}$, $\text{C}_7\text{-HH}$)	
	6.00 (This signal at 6.00 ppm was disappeared by addition of D_2O . Therefore, the signal could be assigned to NH).	

アンモニア水の混合溶媒で展開を行ったが、揮発性が高いためか収率が非常に悪かったため塩酸塩として分離精製を行った。

2. *N*-アルキルピリジニウム化合物 V, VI, VII, VIII におけるピリジン環の C-N 結合の開裂反応についての検討結果

N-アルキルピリジニウム化合物 V, VI, VII, VIII の NaBH_4 単独還元及び $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$ 系還元で得られた還元生成物の諸性質を Table 3 に示す。

NaBH_4 還元生成物 (V-I, VI-I, VII-I, VIII-I, VIII-II) の構造は ^1H -及び ^{13}C -NMR スペクトルにより決定した。なお、詳細なる帰属は二次元 NMR 測定法 (H-H cosy, C-H cosy) で行った (Table 4)。

特に、 ^1H -NMR スペクトルにおいてオレフィンプロトンに由来するピークがそれぞれ δ (ppm): 5.37 (V-I), 6.02 (VI-I), 5.85, 5.68 (VII-I), 5.41 (VIII-I), 5.69 (VIII-II) に観察された。また、 ^{13}C -NMR スペクトルにおいて2個のオレフィンカーボンのピークがそれぞれ δ (ppm) V-I: 118.13 (d), 132.44 (s); VI-I: 117.69 (d), 135.26 (s); VII-I: 122.72 (d), 125.42 (d); VIII-I: 117.62 (d), 139.71 (s); VIII-II: 119.16 (d), 134.26 (s) に観察された。

V-I のオレフィン炭素は 132.44 及び 118.13 ppm の二種類が観察され、それぞれ singlet 及び doublet であることから、 $\text{C}_{(3)}$ が 132.44 ppm, $\text{C}_{(4)}$ が 118.13 ppm に帰属される。また、エチレンの ^{13}C 化学シフト基準 δ 値は 123.3 ppm¹⁰⁾ であるが、 CH_3 の置換基効果のため 10.3 ppm 低磁場にシフトし、理論値は 133.6 ppm ($123.3 + 10.3$) となるが実測値 132.44 ppm と良く一致していることが分かり、V-I の母核となる 1,2,3,6-tetrahydropyridine 環の構造が支持された。

還元生成物 VI-I では、 ^1H -NMR スペクトルにおいて5個の芳香族プロトンが観察されるほか、V-I と同様な 1,2,3,6-tetrahydropyridine 環に対応するピークが観察されることから VI-I の

Table 3. Physicochemical Data for Reduction Products of V, VI, VII and VIII with NaBH₄ alone and NiCl₂-NaBH₄

Compd.	Isolated yield (%)	Appearance (recryst. solv.)	MS (<i>m/z</i>) ^{a)} : (QM ⁺)	mp (°C) ^{b)}	Formula	Anal. (%)		
						C	H	N
V-I	43.6	Prisms (iso C ₃ H ₇ OH)	112	154—157	C ₇ H ₁₄ ClN	56.94 (56.62)	9.56 9.62	9.49 9.41)
V-II	20.0	Needles (iso C ₃ H ₇ OH)	114	184—187	C ₇ H ₁₆ ClN · 1/10H ₂ O	55.51 (55.51)	10.78 10.84	9.25 9.30)
VI-I	52.1	Needles (iso C ₃ H ₇ OH)	174	212—215 241—243 ⁹⁾	C ₁₂ H ₁₆ ClN	68.73 (68.53)	7.69 7.87	6.68 6.68)
VI-II	8.5	Plates (iso C ₃ H ₇ OH)	176	200 (dec.)	C ₁₂ H ₁₈ ClN · 1/10H ₂ O	67.50 (67.44)	8.59 8.70	6.56 6.68)
VII-I	56.6	Needles (iso C ₃ H ₇ OH)	252	180—183	C ₁₇ H ₃₄ ClN	70.92 (70.56)	11.90 12.12	4.86 4.95)
VII-II	14.7	Needles [CHCl ₃ -(C ₂ H ₅) ₂ O]	254	147—150	C ₁₇ H ₃₆ ClN · 1/10H ₂ O	69.99 (69.82)	12.51 12.66	4.80 4.92)
VIII-I	32.1 ^{c)}	Needles (iso C ₃ H ₇ OH)	223	200 (dec.)	C ₁₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₂	56.94 (56.67)	9.56 9.49	9.49 9.44)
VIII-II	20.5 ^{c)}	Plates (iso C ₃ H ₇ OH)	221	205 (dec.)	C ₁₄ H ₂₆ Cl ₂ N ₂	57.34 (57.24)	8.94 9.04	9.55 9.54)
VIII-III	27.6	Needles (EtOH)	225	230 (dec.)	C ₁₄ H ₃₀ Cl ₂ N ₂	56.56 (56.27)	10.17 10.24	9.42 9.38)

a) Free base, b) All melting points were determined on a Yanagimoto micro point apparatus and are uncorrected. c) Integral ratio (peak height) = VIII-I: VIII-II/1:3.5.

Table 4. ¹H- and ¹³C-NMR Assignments of Compounds V-I, VI-I, VII-I, VIII-I and VIII-II in CDCl₃

Carbon No.	V-I			VI-I			VII-I			VIII-I			VIII-II		
	¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C		¹ H	¹³ C	
1	2.64 (2H, t, <i>J</i> = 5.9 Hz)	51.85 (t)		3.08 (2H, t, <i>J</i> = 6.4 Hz)	51.15 (t)		2.83 (2H, t, <i>J</i> = 5.8 Hz)	49.21 (t)		2.56 (2H, t, <i>J</i> = 5.9 Hz)	49.97 (t)		2.62 (2H, t, <i>J</i> = 5.9 Hz)	51.99 (t)	
2	2.17 (2H, m)	30.13 (t)		2.81 (2H, m)	25.76 (t)		2.35 (2H, m)	25.66 (t)		2.15 (2H, m)	27.31 (t)		2.36 (2H, br s)	25.90 (t)	
3	—	132.44 (s)		—	135.26 (s)		5.85 (1H, br d, <i>J</i> = 10.2 Hz)	122.72 (d)		—	139.71 (s)		—	134.26 (s)	
4	5.37 (1H, m)	118.13 (d)		6.02 (1H, m)	117.69 (d)		5.68 (1H, br d, <i>J</i> = 10.2 Hz)	125.42 (d)		5.41 (1H, m)	117.62 (d)		5.69 (1H, br s)	119.16 (d)	
5	3.00 (2H, m)	54.00 (t)		3.51 (2H, m)	53.18 (t)		3.24 (2H, m)	51.30 (t)		2.96 (2H, m)	52.38 (t)		3.10 (2H, br d, <i>J</i> = 2.0 Hz)	52.59 (t)	
6	2.43 (3H, s)	45.17 (q)		2.69 (3H, s)	43.69 (q)		2.64 (2H, m)	57.44 (t)		2.43 (2H, q, <i>J</i> = 7.3 Hz)	52.09 (t)		2.51 (2H, q, <i>J</i> = 7.3 Hz)	52.00 (t)	
7	1.70 (3H, s)	22.78 (q)		—	139.37 (s)		1.69 (2H, m)	27.27 (t)		1.12 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz)	12.13 (q)		1.14 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz)	12.17 (q)	
8 (12)	—	—		—	124.99 (d)		—	22.61 (t)		1.94 (1H, m)	53.61 (t)		—	—	
9 (11)	—	—		—	128.45 (d)		—	24.21 (t)		3.05 (1H, m)	30.33 (t)		—	—	
10	—	—		—	127.78 (d)		—	29.26 (t)		1.60 (1H, m)	42.66 (d)		—	—	
13	—	—		—	—		—	29.30 (t)		1.70 (1H, m)	—		—	—	
14	—	—		—	—		—	29.44 (t)		1.84 (1H, m)	—		—	—	
15 (16)	—	—		—	—		—	29.48 (t)		2.47 (2H, q, <i>J</i> = 7.3 Hz)	52.53 (t)		—	—	
17	—	—		—	—		—	29.54 (t)		1.11 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz)	11.84 (q)		—	—	
							0.88 (3H, t, <i>J</i> = 6.8 Hz)	14.04 (q)		—	—		—	—	

Table 5. Retention Times and Relative Retention Times of Reduction Products of Related *N*-Alkylpyridinium Derivatives of I with NaBH₄ alone and NaBH₄-NiCl₂ Reduction System

Compd.	Perhydrogenated product	By-product	TFA derivative of by-product	Intermediate product		Internal standard
				Monoene	Diene	
V	2.10 (0.58)	2.34 (0.64)	4.98 (1.37)	2.67 (0.73)	—	3.64 ^{a)} (1)
VI	2.89 (0.76)	N.D.	—	3.66 (0.96)	—	3.81 ^{b)} (1)
VII	4.76 (0.79)	4.49 (0.75)	6.37 (1.06)	5.60 (0.94)	—	5.99 ^{c)} (1)
VIII	4.29 (0.72)	3.59 (0.60)	5.58 (0.93)	4.88 (0.82)	7.72 (1.29)	5.99 ^{c)} (1)

a) 0.008% v/v *n*-undecane, b) 0.01% w/v dibenzyl, c) 0.01% xanthene. ( ): Relative retention time against to internal standard. N.D., not detected.

構造が支持される。

還元生成物 VII-I の二重結合の位置は ¹H-NMR スペクトルにおけるメチレン基の化学シフト及びカップリング定数などの V-I や VI-I のそれらとの類似性から C₍₃₎, C₍₄₎ 位と決定し, VII-I の構造が確定した。また, VII-I のオレフィンプロトンのカップリング定数は 10.2 Hz であり, シス型であることとよく一致している。

還元生成物 VIII-I のピペリジン環の C₍₈₎ 又は C₍₁₂₎ のメチレンプロトンのうち 1 個が異常に低磁場シフトしているのは, おそらくオレフィン結合の磁気異方性効果によるものと推定される。

還元生成物 VIII-II は二重結合が 2 個存在し, ¹³C-NMR スペクトルでは, 吸収ピークは 7 本観察されるのみであることから, 対称性の構造をもつと考えられ, VIII-II の構造が支持される。

次に, NaBH₄ 単独還元で得られた還元生成物, NiCl₂-NaBH₄ 系還元で得られた還元生成物及びそのトリフルオロアセチル誘導体のガスクロマトグラフィーの結果を Table 5 に示す。

また, NaBH₄-NiCl₂ 系還元生成物及びそのトリフルオロアセチル誘導体のマスペクトルに関するフラグメントイオンを Table 6 に示す。

NaBH₄-NiCl₂ 系還元生成物 V-II 及び V-III に関するマスペクトルの開裂経路を Chart 3 に示す。

V-II と V-III の基準ピークは, それぞれ *m/z* 112 と *m/z* 44 であり, 顕著な差異が認められた。

V-II は, まず窒素原子の隣の結合が切れ α-H 原子 1 個を失って, 基準ピーク *m/z* 112 (=113-H) を与えた。つづいて *m/z* 70 (=112-C₃H₆) へと至る開裂経路が考えられた¹¹⁾ (Chart 3 A)。

また, 置換基は環への接続点で切れることから *m/z* 98 (=113-CH₃) のピークを与え (Chart 3 B), さらに, *m/z* 57 (=113- -CH₃) の経路が考えられた (Chart 3 C)。

V-III は CI 法により (M+1)⁺ が *m/z* 116 (D 化 *m/z* 122) であり, 重水素化によって重水素原子が 6 個導入されたことが判明した。

ここで, 重水素化同族体には重水素原子が 7 個導入される可能性があるにもかかわらず 6 個導入されたのは重水素化還元生成物を分取 TLC にて濃縮する際に -ND- から -NH- に交換され

Table 6. Mass Spectra of Reduction Products Arising from *N*-Alkylpyridinium Derivatives Related Compounds of I and II with NaBH₄-NiCl₂ Reduction System

Compd.	Mol. formula	Mol. wt.	Fragment ion peaks (<i>m/z</i>)
V-II	C ₇ H ₁₅ N	113	112, 70, 57, 98
V-II d.a.	C ₇ H ₁₀ D ₅ N	118	117, 73, 59, 103
V-III	C ₇ H ₁₇ N	115	44
V-III d.a.	C ₇ H ₁₁ D ₆ N	121	45
V-IV	C ₉ H ₁₆ F ₃ NO	211	140, 69, 55, 72, 128, 112, 110, 97, 90, 84, 78, 72
V-IV d.a.	C ₉ H ₁₀ D ₆ F ₃ NO	217	142, 69, 58, 74, 129, 112, 110, 97, 90(91), 89(90), 78, 74
VI-II	C ₁₂ H ₁₇ N	175	70, 174, 57, 97, 91, 83, 77, 104, 117
VI-II d.a.	C ₁₂ H ₁₂ D ₅ N	180	73, 179, 59, 101(102), 92, 86(87), 77, 106, 119(120)
VII-II	C ₁₇ H ₃₅ N	253	98
VII-II d.a.	C ₁₇ H ₃₀ D ₅ N	258	103
VII-III	C ₁₇ H ₃₇ N	255	100, 198, 69, 57
VII-III d.a.	C ₁₇ H ₃₁ D ₆ N	261	106, 199, 69, 59
VII-IV	C ₁₉ H ₃₆ F ₃ NO	351	140, 282, 294, 69, 196, 57, 128, 83, 97, 114
VII-IV d.a.	C ₁₉ H ₃₀ D ₆ F ₃ NO	357	141, 288, 295, 69, 202, 57, 134, 83, 97, 120
VIII-III	C ₁₄ H ₂₈ N ₂	224	110, 58, 84, 72, 195, 209, 224, 98, 96, 112, 166, 138, 152
VIII-III d.a.	C ₁₄ H ₁₈ D ₁₀ N ₂	234	113(114), 59, 87, 75, 206, 219, 234, 102, 98(99), 117, 174(175), 144(145), 159(160)
VIII-IV	C ₁₄ H ₃₀ N ₂	226	58, 140, 110, 168, 72, 84, 112, 154, 98, 226, 197, 182, 126, 96
VIII-IV d.a.	C ₁₄ H ₁₈ D ₁₂ N ₂	238	59, 148, 113(114), 178, 75, 87, 117, 163, 102, 238, 209, 193, 133, 99
VIII-V	C ₁₆ H ₂₉ F ₃ N ₂ O	322	168, 307, 58, 110, 98, 154, 84, 293, 321, 112, 126, 225, 182, 140, 72, 96
VIII-V d.a.	C ₁₆ H ₁₈ D ₁₁ F ₃ N ₂ O	333	178, 318, 59, 113(114), 102, 163, 87, 304, 332, 117, 131, 236, 193, 147, 75, 99

d.a., deuterium analogue.

Chart 3. Dissociation Routes of Mass Fragments of Perhydrogenated Product (V-II) and By-Product (V-III)

a) Number of residual deuterium atoms assigned from fragment of deuterium analogue.

たため、結果として6個の重水素原子が導入されたものと考えられた。

脂肪族アミンである V-III は第二級アミンであり α -炭素原子に結合している一番大きな枝が優先的に切れ m/z 44 [= 115 - (CH₂ + CH(CH₃) + CH₂ + CH₃)] の強い基準ピークを与えた (Chart 3 D). V-III を TFA 誘導化した V-IV は、CI 法により (M+1)⁺ が m/z 212 (D 化 m/z 218) であり、質量数が 96 増加したことから -NH- から -NCOCF₃- へとトリフルオロアセチル化されたことがわかる。これらの結果から、V-II は完全還元生成物 1,4-dimethylpiperidine, V-III は還元的開裂生成物 methyl-3-methylpentylamine と推定した。

還元生成物 VI-II に関するマスペクトルの開裂経路を Chart 4 に示す。

VI の還元生成物 VI-II は、CI 法により (M+1)⁺ が m/z 176 (D 化: m/z 181) であり、重水素化された還元物の親ピークは 5 大きいため、重水素原子が 5 個導入されたことが判明した。

完全還元生成物のマスパターンには 2 経路が考えられた。第 1 の開裂経路は m/z 97 [= 175 - (C₆H₅ + H)], m/z 83 (= 97 - CH₂), m/z 70 (= 83 - CH), m/z 57 (= 70 - CH) へと開裂が進むと考えられた。

なお、 m/z 77 は VI-II より m/z 97 へ開裂が進行する際に生成するフェニル基に由来するフラグメントイオンと考えられた (Chart 4 A)。

第 2 の開裂経路は m/z 174 (D 化: 179) は重水素が 5 個導入されたフラグメントイオンで、重水素原子の減少が認められなかったため単に水素原子 1 個が開裂した H₅C₆-C₅H₉N-C⁺H₂ が推定された (Chart 4 B)。

Chart 4. Dissociation Routes of Mass Fragments of Perhydrogenated Product (VI-II)

a) Number of residual deuterium atoms assigned from fragment of deuterium analogue.

また, m/z 70 (D 化: m/z 73) は重水素原子が 3 個残存していることから $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}^+\text{CH}_2$ と考えられた。

また, m/z 174 から m/z 70 へ開裂が進行する際に生成する m/z 104 もフラグメントイオンとして検出された (Chart 4 B+B₁)。

m/z 117 [= 174 - {(CH₂)₂ + N + CH₂ + H}], m/z 104 (= 117 - CH), m/z 91 [= 104 - (CH₂) + H] と開裂が進行すると考えられた (Chart 4 B+B₂)。

第 1 及び第 2 の経路から, 基準ピークである m/z 70 は 2 種類のフラグメントイオンの総和であることが示唆された。これらの結果 VI-II は 1-methyl-4-phenylpiperidine と推定した。

なお, VI は除草剤¹²⁾として使用されている化合物であるが, その分析法として Khan ら¹³⁾は, 土中の除草剤 VI (cyperquat) を PtO₂ を用いた接触還元法で 1-methyl-4-cyclohexylpiperidine へ導き, GC で検出 (回収率 (添加実験); 0.5 ppm: 77.1%, 1 ppm: 85.2%) している。

その際, 触媒として使用されている PtO₂ の量が少ないと VI-II の生成も認められると報告している。今回, 化合物 VI に対し, 我々の NaBH₄-NiCl₂ 還元法を適用し, 還元生成物 VI-II のみ

を得たことから, Khan らのような接触還元法による煩雑な操作や複雑な装置を用いることなく微量の VI を容易, 迅速かつ高収率で検出することができるものと期待できる。

なお, Barbean ら¹⁴⁾の研究によれば, 両生類に対し VI-I を使用するとヒトのパーキンソン氏病と同様の症状の発現が観察されることが報告されている。

VII の $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2$ 還元生成物に関するマスペクトルの開裂経路を Chart 5 に示す。

VII の還元生成物 VII-II は, CI 法により $(M+1)^+$ が m/z 254 (D 化: m/z 259) であり, 重水素化によって重水素原子が 5 個導入されたことが判明した。

また, EI 法により基準ピークが m/z 98 (D 化: m/z 103) で重水素原子が 5 個残存するフラグメントイオンであり, $-\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ が解離した安定イオン $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N-C}^+\text{H}_2$ と考えられた¹⁵⁾ (Chart 5 A)。

還元生成物 VII-III は CI 法により $(M+1)^+$ が m/z 256 (D 化: m/z 262) であり, 重水素化によって重水素原子が 6 個導入されたことが判明した。

ここで, 重水素化同族体には重水素原子が 7 個導入される可能性があるにもかかわらず, 6 個導入したとする理由は, m/z 198 (D 化: m/z 199), m/z 100 (D 化: m/z 106) の各フラグメントイオンが検出され, 分取 TLC にて精製時に $\text{CHD}_2\text{-(CHD)}_4\text{-ND-C}_{12}\text{H}_{25}$ として得られず, $\text{CHD}_2\text{-(CHD)}_4\text{-NH-C}_{12}\text{H}_{25}$ として得られたためと考えられた。

上記の推定の詳細は m/z 198 $\text{H}_2\text{C}^+\text{-NH-C}_{12}\text{H}_{25}$ (D 化: m/z 199 $\text{DHC}^+\text{-NH-C}_{12}\text{H}_{25}$) 及び m/z 100 $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_4\text{-NH-C}^+\text{H}_2$ (D 化: m/z 106 $\text{CHD}_2\text{-(CHD)}_4\text{-NH-C}^+\text{H}_2$) のフラグメントイオンの存在から考えられた。

開裂経路は 2 つ考えられ, 第 1 は開裂生成物より m/z 100 ($=255-\text{C}_{11}\text{H}_{23}$) を経由して m/z 57 [$=100-(\text{CH}_2+\text{NH}+\text{CH}_3)$] に至るもの (Chart 5 B) で, 第 2 は m/z 198 [$255-\{(\text{CH}_2)_3+\text{CH}_3\}$] を経て m/z 69 [$=198-\{(\text{CH}_2)_8+\text{CH}_3+2\text{H}\}$] に至るものが考えられた (Chart 5 C)。

Chart 5. Dissociation Routes of Mass Fragments of Perhydrogenated Product (VII-II) and By-Product (VII-III)

a) Number of residual deuterium atoms assigned from fragment of deuterium analogue.

VII-III の TFA 誘導体 VII-IV は CI 法により $(M+1)^+$ が m/z 352 (D 化 m/z 358) であり, $-\text{NH}-$ から $-\text{NCOCF}_3-$ へとトリフルオロアセチル化が進行した. これらの結果より, VII-II は完全還元物質 1-dodecylpiperidine, VII-III は還元的開裂物質 *N*-pentyldodecanamine と推定した.

還元生成物 VIII-III, VIII-IV に関するマスペクトルの開裂経路を Chart 6 に示す.

NaBH_4 - NiCl_2 系還元生成物 VIII-III は, CI 法により $(M+1)^+$ が m/z 225 (D 化 m/z 235) であり, 重水素化された還元物の親ピークは 10 大きいと, 重水素原子が 10 個導入されたことが判明した. m/z 112 は VIII-III の中央で半分に開裂したフラグメントイオンに相当し (Chart 6 A), m/z 209 ($=224-\text{CH}_3$), m/z 195 ($=209-\text{CH}_2$), m/z 166 [$=195-(\text{N}+\text{CH}_2+\text{H})$], m/z 152 ($=166-\text{CH}_2$), m/z 138 ($=152-\text{CH}_2$), m/z 112 ($=138-\text{C}_2\text{H}_2$) (Chart 6 B).

VIII-IV は 12 個の重水素原子が導入されたことが判明した. m/z 197 ($=226-\text{C}_2\text{H}_5$), m/z 182

Chart 6. Dissociation Routes of Mass Fragments of Perhydrogenated Product (VIII-III) and By-Product (VIII-IV)

a) Number of residual deuterium atoms assigned from fragment of deuterium analogue.

(=197-NH), m/z 168 (=182-CH₂), m/z 154 (=168-CH₂), m/z 140 (=154-CH₂), m/z 126 (=140-CH₂), m/z 112 (=126-CH₂) (Chart 6 C).

m/z 112 で集約されたフラグメントイオンはさらに2経路を経て開裂する. 1つは m/z 110 (=112-2H), m/z 96 (=110-CH₂), m/z 58 [=96-(CH=C-CH₂)+H] (Chart 6 D) で他は m/z 98 (=112-CH₂), m/z 84 (=98-CH₂), m/z 58 [=84-(CH-CH₂)] (Chart 6 E) である. VIII-IV の誘導体 VIII-V は11個の重水素原子が導入されたことが判明した.

VIII-IV の TFA 誘導体 VIII-V は CI 法により (M+1)⁺ が m/z 323 (D 化 m/z 334) であり, -NH- から -NCOCF₃- へとトリフルオロアセチル化が進行した.

一方, I の完全還元生成物のフラグメントイオンである m/z 98, 181, 152³⁾ に相当する類似のフラグメントイオンである m/z 112, 195, 166 が VIII-III に認められた.

これらのフラグメントイオンの関係は I の完全還元生成物の N-CH_3 と VIII-III の $\text{N-CH}_2\text{-CH}_3$ における CH₂ の増加分に相当する. また, I の開裂物質のフラグメントイオンである m/z 168, 154, 140 に相当する類似のフラグメントイオンである m/z 182, 168, 154 が VIII-IV に認められた. これらのフラグメントイオンも同様に CH₂ の増加分に相当するものとする. したがって, I 及び VIII の開裂パターンは酷似していることが認められた.

これらの結果から VIII-III は完全還元物質 1,1'-diethyl-4,4'-bipiperidine, VIII-IV は還元的開裂物質 4-(1-ethylamino-pent-3'-yl)-1-ethylpiperidine と推定した.

V, VI, VII, VIII の NaBH₄-NiCl₂ 系還元生成物及びそれらの重水素化同族体の GC-MS における副生成物と副生成物の TFA 誘導体のマススペクトルの解析, 二級アミンの呈色反応¹⁶⁾ (シモン反応) の結果から V, VII 及び VIII の化合物からはピリジン環の C-N 結合が開裂した副生成物が得られることが示唆された.

すなわち, ピリジニウム環の *p* 位に CH₃ 基をもつ V 及び *p* 位に置換基をもたず ω 位に長鎖のアルキル基をもつ VII の還元の場合には, いずれも C-N 結合において開裂することが認められた. また, I の2個の methyl 基を ethyl 基に置換した VIII の場合には, 完全還元物質及びピペリジン環の開裂体 (TFA 体を含む) とともに, I の場合と同様の開裂パターンを示し, C-N 結合での開裂が認められた.

一方, I, II, V, VII, VIII 由来の副生成物が出現する条件でピリジン環の *p* 位に phenyl 基を有する VI を還元したところ, VI 由来の完全還元生成物が得られるのみで, ピリジン環の C-N 結合での開裂物質の出現が認められなかった.

したがって, ピリジン環の *p* 位に phenyl 基を導入することによって二重結合1個を含む還元生成物 (VI-I) 中の phenyl 基の立体障害により後述のようにニッケル錯体が形成され難いことによるものと考えられた.

V 及び VIII では 1%, 3%, 5% NiCl₂ 水溶液と 10, 15, 20% NaBH₄ 水溶液を用いた one-step 及び two-step いずれの還元法でも C-N 結合の開環副生成物が得られた.

One-step 還元法より two-step 還元法の方が副生成物の生成比が大きく, one-step 還元法では副生成物の生成比がほぼ一定であるが, two-step 還元法では NiCl₂ 水溶液の濃度が濃いほど, NaBH₄ 水溶液の濃度が薄いほど副生成物の生成比は大きくなった.

VII 50 $\mu\text{g/ml}$ の水溶液 1 ml では 1%, 3%, 5% NiCl₂ 水溶液と 10, 15, 20% NaBH₄ 水溶液を用いた one-step 及び two-step いずれも完全還元生成物に由来するピークが認められるのみで, 副生成物に由来するピークが認められなかった.

また, H₂O-メタノール 1:1 中 50 $\mu\text{g/ml}$ を含有する場合には one-step 還元法では副生成物に

Table 7. Integral Ratio of By-Product against to Perhydrogenated Product of V and VIII in One-Step Reduction

Compd.	NiCl ₂ (aqueous solution; %)	NaBH ₄ (aqueous solution; %)		
		10	15	20
V	1	1:0.06	1:0.04	1:0.03
	3	1:0.05	1:0.03	1:0.04
	5	1:0.04	1:0.03	1:0.03
VIII	1	1:0.09	1:0.10	1:0.11
	3	1:0.09	1:0.08	1:0.08
	5	1:0.04	1:0.05	1:0.06

Table 8. Integral Ratio of By-Product against to Perhydrogenated Product of V, VII and VIII in Two-Step Reduction

Compd.	NiCl ₂ (aqueous solution; %)	NaBH ₄ (aqueous solution; %)		
		10	15	20
V	1	1:0.17	1:0.12	1:0.12
	3	1:0.24	1:0.17	1:0.16
	5	1:0.30	1:0.24	1:0.17
VII	1	—	—	—
	3	1:0.02	1:0.03	1:0.03
	5	1:0.03	1:0.03	1:0.06
VIII	1	1:0.34	1:0.30	1:0.27
	3	1:0.40	1:0.35	1:0.28
	5	1:0.41	1:0.36	1:0.32

由来するピークが認められなかった。

Table 8 に示すように、VII の水溶液中の反応において two-step 還元法では 1% NiCl₂ 水溶液で NaBH₄ 10%, 15%, 20% の条件では副生成物の保持曲線が認められなかったが 3%, 5% NiCl₂ 水溶液で 10, 15, 20% の NaBH₄ 水溶液の条件では副生成物に由来するピークを認めた。

また、VII の還元時の溶媒は、H₂O より H₂O-メタノールの混合溶媒のほうが還元が進みやすく、one-step 還元法では副生成物に由来するピークが認められず、two-step 還元法では副生成物の生成が認められたが、V 及び VIII に関する完全還元物質に対する副生成物の生成比に比べ小さいことが明らかとなった。したがって、VII は、I 又は II の NaBH₄-NiCl₂ 系還元法による分析法で反応性のある内部標準物質として使用可能と考えられた。

以上のように、副生成物の比から開裂反応が進行する化合物において、two-step 還元法の方が one-step 還元法よりも強い還元法であることが推察できた。

また、化合物 V-I, VI-I, VII-I, VIII-I, VIII-II 及び V-II, VI-II, VII-II, VIII-III についてそれぞれ開環副生成物の生成比が多くなる条件下、two-step 還元を行ったところ VI-I 及び VI-II 以外の化合物では完全還元生成物と共に開環副生成物に由来するピークが検出された。

しかし、完全還元生成物を同様条件で還元した場合には、開環副生成物に由来するピークは検出されなかった。

副生成物の生成は、前報で提唱したように、二重結合が残存する中間還元生成物 V-I, VII-I, VIII-I, VIII-II と NiCl₂ との錯体を経由し進行するものと考えられる。

今回の報告の内容を Chart 7 で総括した。

Chart 7. Reduction Process of V, VI, VII and VIII with $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$ Reduction System

引用文献

- 1) Summers L. A., "The Bipyridinium Herbicides," Academic Press, London, 1980; Pasi A., "The Toxicology of Paraquat, Diquat and Morphamquat," Hans Huber Publishers, Bern, 1978; Bullivant C. M., *Br. Med. J.*, **1966**, 1272; *idem, ibid.*, **1967**, 721; Carson E. D., *J. Forens. Sci. Soc.*, **12**, 437 (1972).
- 2) "薬物による中毒事故等の発生状況, 第 10—第 37 報," 科学警察研究所編, 東京, 1967—1994.
- 3) Kanno S., Takekoshi Y., Kawase S., Ukai S., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 956 (1991).

- 4) Bergmann E. D., Crane Jr. R. E., Fuoss R. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5979 (1952).
- 5) Gessner W., Brossi A., Shen R., Fritz R. R., Abell C. W., *Helv. Chem. Acta*, **67**, 2037 (1984).
- 6) Draffan G. H., Clare R. A., Davies D. L., Hawksworth G., Murray S., Davies D. S., *J. Chromatogr.*, **139**, 311 (1977).
- 7) Ukai S., Hirose K., Kawase S., *Eisei Kagaku*, **23**, 32 (1977); Ukai S., Kawase S., Kanno S., Kiho T., Kido M., Miura I., *Heterocycles*, **22**, 803 (1984).
- 8) Pouchert C. J., Behnke J., "The Aldrich Library of ^{13}C and ^1H FT NMR Spectra," Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, 1993.
- 9) Ziering A., Berger L., Heineman S. D., Lee J., *J. Org. Chem.*, **12**, 894 (1947).
- 10) Abraham R. J., Loftus P. 著, 竹内敬人訳 " ^1H 及び ^{13}C NMR 概説," 化学同人, 京都, 1981, p. 29.
- 11) Хмельницкий Р. А., Ключез Н. А., Никитина С. Б., Виноградова А. И., *Zh. Org. Khim.*, **2**, 391 (1971).
- 12) Okezie A. I., *Weed Res.*, **21**, 273 (1981); 日本雑草学会編, "改訂・雑草学用語集," 日本雑草学会, 東京, 1991, p. 158.
- 13) Khan Shahamat U., Lee Kyu S., *J. Agric. Food Chem.*, **24**, 684 (1976).
- 14) Barbeau A., Dallaire L., Buu N. T., Veilleux F., Boyer H., De Lanney L. E., Irwin I., Langston E. B., Langston J. W., *Life Sci.*, **36**, 1125 (1985).
- 15) Kliger G. A., Glebov L. S., Shuikin A. N., Loktev S. M., *Khim. Tverd. Topl.*, **4**, 115 (1992).
- 16) 岸 徹, 狐塚 寛, 科学警察研究所報告, **27**, 22 (1974).
- 17) Silverstein R. M., Bassler G. C. 著, 荒木 峻, 益子洋一郎訳 "有機化合物のスペクトルによる同定法, 第2版," 東京化学同人, 東京, 1974, p. 25.