1-Methyl-3-cyano-1,4-dihydropyridine (VI) I 4.96 g. を水 30 ml. に溶解攪拌, 別途 Na_2CO_3 3.2 g. を水 60 ml. に溶解, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 5.2 g. を加えたものを滴下, 0° で 1 hr. 反応後 CHCl_3 抽出, 無水 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去, 減圧蒸留 b.p._{0.5} 98~100° 黄色油分 (VI). 1.1 g. (47%). UV: $\lambda_{\text{max}}^{50\% \text{ EtOH}}$ 342.5 m μ ($\log \epsilon$ 3.86), 文献記載と一致.

1,3-Dimethylpyridinium iodide (II) のメタノール中 NaBH_4 による還元 II 7.5 g. (0.032 mole) を MeOH 25 ml. に溶解, 氷冷攪拌しながら NaBH_4 1.2 g. (0.032 mole) を少量宛加えて行く. 3 hr. 反応後, 水 150 ml. を加え, Et_2O 抽出, Et_2O 層を固型 NaOH で十分乾燥後, 溶媒を留去, 常圧油浴上蒸留し b.p. 128~134° 無色油分 (C) 1.8 g. (得量 50%), IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1695, 1658 (Fig. 2) C 0.6 g. (0.0054 mole), $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 100 mg., EtOH 30 ml. 接触還元, H_2 吸収量 120 ml. (0.0054 mole) 還元成績体の picrate m.p. 165°. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_9$. Anal. Calcd.: C, 45.60; H, 5.30; N, 16.33. Found: C, 45.63; H, 5.27; N, 16.29. 文献⁹⁾記載の 1,3-dimethylpiperidine (IX) の picrate に一致.

II の水酸化ナトリウムアルカリ性メタノール中 NaBH_4 による還元 NaOH 2.4 g. (0.06 mole) を MeOH 25 ml. に溶解, NaBH_4 0.6 g. (0.016 mole) を加え氷冷攪拌一挙に II 7.5 g. (0.032 mole) を加え 1 hr. 反応後水 150 ml. を加え, Et_2O で抽出, 固型 NaOH で十分乾燥後溶媒を留去, 蒸留 b.p. 138~144° 淡黄色油分 (D) 1.8 g. (50%) を得, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ ($\log \epsilon$): 263 (2.53), 369 (2.32) (Fig. 1). IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1701, 1680, 1667, 1639, 1600 (Fig. 2). D 0.6 g. (0.0054 mole) $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 100 mg., EtOH 30 ml. 中, 接触還元, H_2 吸収量 225 ml. (0.010 mole). 成績体の picrate は上記 IX picrate に一致.

終わりに本研究に当たり種々御助言を戴いた 浜名政和教授に深謝し, 元素分析を担当して戴いた本学科元素分析室の 松葉, 白水の両氏, 吸収スペクトル測定を実施された本学科薬品分析化学教室の 疋田, 松井の各氏に謝意を表します.

九州大学医学部薬学科

UDC 547.821.3.07:542.942

24. 木下洋夫, 川崎敏男: 置換ピリジニウム塩類の NaBH_4 による還元 (第4報^{*1})

1-Methyl-2-methoxycarbonylpyridinium Iodide の NaBH_4 による還元

Nadao Kinoshita and Toshio Kawasaki: Reduction of Substituted Pyridinium Salts with NaBH_4 . IV. Reduction of 1-Methyl-2-methoxycarbonylpyridinium Iodide with NaBH_4 .

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University^{*2})

The reduction of 1-methyl-2-methoxycarbonylpyridinium iodide by NaBH_4 in methanol gave 1-methyl-2-methoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine and 1-methyl-2-methoxycarbonyl-1,6-dihydropyridine and the reduction in sodium hydroxide alkali methanol gave only 1,6-dihydro compound. The reduction of 2-methoxycarbonyl derivative (I) by NaBH_4 gave, different from the case of the 3- or 4-substitute, 1,6-dihydro compound firstly, reduced only from Ib structure, a part of which will be further reduced to 1,2,3,6-tetrahydro compound.

The structure of tetrahydro compound has been determined by the NMR measurement of its methyl iodide salt in heavy water and that of dihydro compound by the IR spectrum analysis.

(Received June 30, 1962)

先に 3- および 4-methoxycarbonyl 基¹⁾ および 3-methyl 基,^{*1} 3-cyano 基^{*1} を有する pyridinium 塩の NaBH_4 還元生成体の構造ならびに還元様式について報告した.

今回, さらに 2-置換体すなわち 1-methyl-2-methoxycarbonylpyridinium iodide (I) の NaBH_4 還元

^{*1} 日本薬学会九州支部例会発表 (1961, 2), 第3報: 本誌, 83, 123 (1963).

^{*2} Katakasu, Fukuoka.

1) 木下, 浜名, 川崎: 本誌, 83, 115 (1963).

ついて検討を行ない, 二, 三の知見を得たので報告する.

Ferles は 1,2-dimethylpyridinium iodide²⁾ と 1-methyl-2-ethoxycarbonylpyridinium iodide³⁾ (II) の NaBH_4 による還元を行ない, 前者からは 1,2-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine と 1,2-dimethylpiperidine を, 後者からは 1-methyl-2-ethoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (III) を得たと述べ, III の構造については既知物質である 1,2-dimethyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine のピクラートに誘導して証明している. しかしながら著者が II について Ferles の方法を追試した結果, 生成体は, その UV スペクトルより考えて, 相当量の dihydro 体を含むことを示している.

著者は既報¹⁾のように I をメタノール中 1.05 mole の NaBH_4 で還元し, 生成した塩基を減圧蒸留したところ二成分を得た. すなわち前留分は b.p._{4.5} 62~64° の油 (A) (16~22%) で, 分解しやすく, 酸化白金で接触還元を行なうと 1 mole の水素を吸収して 1-methyl-2-methoxycarbonylpiperidine (VI) となり, またヨードメチラート (VII) は m.p. 163~165° で $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NI}$ の組成に一致するゆえ, tetrahydro 体に相当する. 後留分は b.p._{4.5} 70~72° の黄色油 (B) (28~36%) で A よりもさらに不安定で空气中瞬時に赤色樹脂化が起り, 安定なピクラート, ヨードメチラート, ハロゲン化水素酸塩等の誘導体を形成しない. UV λ_{max} m μ (log ϵ): 264.5 (3.60), 327 (3.41). IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1729, 1675, $\nu_{\text{C-O}}$ 1240, 1096 を示し, 酸化白金による接触還元で 2 mole の水素を吸収して VI となることより dihydropyridine 体と考えられる.

また 0.8N 水酸化ナトリウムアルカリ性メタノール溶液中 0.5 mole の NaBH_4 により I を還元すると tetrahydro 体は得られず b.p._{4.5} 72° の黄色油 (49%) 一種類のみを得るが, このものは UV, IR とともに B と全く一致した.

2) M. Ferles: Chem. Listy, **51**, 474 (1957).

3) M. Ferles, M. Prystas: Coll. czechoslow. Chem. Commun., **24**, 3326 (1959) (C. A., **54**, 4575g (1960)).

I の NaBH_4 による還元を 3- または 4-置換 pyridinium 塩の場合と同様に考えると一応, 反応は Chart 1 のように進行すると思われる.

Chart 1.

したがって dihydropyridine 体 (B) は 1-methyl-2-methoxycarbonyl-1,2-dihydropyridine (Va) か 1-methyl-2-methoxycarbonyl-1,6-dihydropyridine (Vb) あるいは両者の混合物, tetrahydropyridine 体 (A) は 1-methyl-2-methoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (IVa) か 1-methyl-2-methoxycarbonyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (IVb) あるいは両者の混合物のいずれかの構造が考えられる. しかるに B の IR スペクトル中, 1729 cm^{-1} の吸収は二重結合と共軛したエステルカルボニルの存在を示し, 1675 cm^{-1} の中程度の吸収はエステルと共軛した二重結合の吸収と思われる. また C-O 逆対称伸縮振動が 1240 cm^{-1} と高波数に shift していること, その他飽和エステルの吸収が全然認められないことなどを考え合わせると B は 1,6-dihydropyridine 構造 (Vb) をとっているといえる.

Fig. 1. NMR Spectrum of 1-methyl-2-methoxycarbonylpiperidine Methiodide (VIII) in D_2O

Fig. 2. NMR Spectrum of 1-methyl-2-methoxycarbonyltetrahydropyridine Methiodide (VII) in D_2O

一方 tetrahydro 体 (A) については, そのヨードメチラート (VII) の IR スペクトルがエステル吸収は二重結合と共軛してないことを示し A が IVa または IVb のいずれかであることを裏書きしている. 水酸化ナトリウムアルカリ性メタノール中還元により dihydro 体 (Vb) のみ得られること, また Ferles が 2-ethoxycarbonyl 体 (II) において 1,2,3,6-tetrahydro 体 (III) を得ていることから, A もまた恐らく IVb 構造を有するものと考えられるが, その積極的証明を得るため 1-methyl-2-methoxycarbonylpiperidine methiodide (VIII) を比較対照として tetrahydro 体 (A) のヨードメチラート (VII) の重水溶液中 NMR スペクトルを測定^{*3}の結果 (Fig. 1, 2) A は明らかに IVb 構造であることが解った.

すなわち VIII (Fig. 1) の環状 >CH_2 基 (3, 4, 5 位) のスペクトル (i) (j) は VII (Fig. 2) では完全に消失して $\text{H}^+\text{>C}=\text{C}^{\text{H}}$ (a) と環状 >CH_2 (h) を生じており, さらにこの二重結合による影響は, VIII および VII のそれぞれの N-CH_2 (6 位) スペクトル, すなわち VIII では f (1.15 p.p.m.), VII では d (0.54 p.p.m.) として現われ 0.61 p.p.m. の shift がある. これは VII の二重結合の位置は 3,4-位間でなく N-CH_2 に隣接する 4,5 位間であることを示している.^{*4}

以上の結果 2-methoxycarbonyl 誘導体 (I) の NaBH_4 による還元は, 3 または 4 置換体の場合と異なり, 常に 6 位のみから起りメタノール溶媒中では生じた 1,6-dihydro 体 (Vb) の一部がさらに 1,2,3,6-tetrahydro 体 (IVb) まで還元を受け, 水酸化ナトリウムアルカリ性メタノール中では tetrahydro 体の還元は全く起らず, 1,6-dihydro 体 (Vb) のみが得られること, すなわち本還元反応においては I は Ib の構造のみからしか還元を受けないことがわかった.

実 験 の 部

1-Methyl-2-ethoxycarbonylpyridinium iodide (II) の無水エタノール中 NaBH_4 還元 II 3.6 g を abs. EtOH 30 ml. に溶解, 氷冷攪拌下 20 min. に NaBH_4 0.8 g. を少量宛加えて行く, 1 hr. 反応後, 低温減圧下 EtOH を留去, Na_2CO_3 水を加え Et_2O 抽出, Et_2O 層を無水 K_2CO_3 で乾燥後 N_2 気流中減圧蒸留 b.p. 84~94° 黄色油分 0.7 g. を得. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ (ϵ): 262 (1900), 328 (1320).

1-Methyl-2-methoxycarbonylpyridinium iodide (I) のメタノール NaBH_4 還元 I 2.8 g. (0.01 mole) を MeOH 25 ml. に溶解, 氷冷攪拌下, NaBH_4 0.4 g. (0.0105 mole) を加えて行く. この間反応液の温度は 10° 以下に保つ. 1 hr. 反応後, 減圧下溶媒留去, 水 50 ml. を加え Et_2O 抽出, Et_2O 層を無水 K_2CO_3 で乾燥後 N_2 気流中減圧蒸留, Fr. 1. b.p._{4.5} 62~64° 淡黄色油 0.34 g. (22%) と Fr. 2 b.p._{4.5} 70~72° 黄色油 0.56 g. (38%) を得. Fr. 1 を再留 b.p._{4.5} 62° 無色油 (A) となる. (Me)₂CO 中 CH_3I 塩 (VII) を生成, VII は無色針状晶 m.p. 163~165° (EtOH-Et₂O). $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NI}$ Anal. Calcd.: C, 36.37; H, 5.41; N, 4.71. Found: C, 36.48; H, 5.44; N, 4.60. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1748 (Nujol), $\nu_{\text{C=C}}$ 1669 (Nujol). NMR スペクトル (Fig. 2). A 0.17 g. (0.0011 mole) を EtOH 30 ml. 中 $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 50 mg. で接触還元. 27 ml. (0.0012 mole) の H_2 を吸収, 溶媒留去後, 減圧蒸留 b.p.₅ 62°, 無色油分 (VI) を得. CH_3I 塩 (VIII) m.p. 137° (EtOH-Et₂O) 無色結晶, IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1748 (Nujol). $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{NI}$ Anal. Calcd.: C, 36.40; H, 6.60; N, 4.69. Found: C, 36.40; H, 5.99; N, 4.60. NMR スペクトル (Fig. 1). また picrate は m.p. 151° (EtOH). $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_9\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 43.52; H, 4.70; N, 14.50. Found: C, 43.79; H, 4.74; N, 14.59. VI の塩酸加水分解物は m.p. 205° (EtOH-Et₂O). DL-1-methyl-pipecolic acid HCl 塩の文献⁴⁾と一致, $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 46.80; H, 7.86; N, 7.79. Found: C, 46.94; H, 7.84; N, 7.40. Fr. 2 は再蒸留 b.p._{4.5} 72° 黄色油 (B) となる. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ ($\log \epsilon$): 264.5 (3.60), 327 (3.41). IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1729, $\nu_{\text{C=C}}$ 1625, $\nu_{\text{C-O}}$ 1240, 1096, きわめて不安定で空气中直ちに赤色樹脂化, CH_3I 塩, picrate, ハロゲン化水素酸塩等誘導体を形成しない. B 0.46 g. (0.003 mole) $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 50 mg. EtOH 30 ml. 中 H_2 の吸収量 65 ml. (0.0029 mole) 溶媒留去後蒸留 b.p._{5.5} 61~62° 無色油分 0.35 g. を得. CH_3I 塩 m.p. 136~137° (EtOH-Et₂O) は VIII と融点, IR 共に一致, 混融により融点降下なし.

I の水酸化ナトリウムアルカリ性メタノール中 NaBH_4 による還元 NaOH 0.8 g. を MeOH 25 ml. に溶解 NaBH_4 0.2 g. を加え氷冷下攪拌し, I 2.8 g. を一挙に加え 30 min 後 MeOH を低温減圧下留去, 氷水 50 ml. を加え Et_2O 抽出, 無水 K_2CO_3 乾燥後低温減圧下留去残留分を窒素気流中減圧蒸留 b.p._{4.5} 70~72° 黄色油

^{*3} バリアン NMR スペクトル測定装置 56.4 Mc 使用. なおスペクトルの測定ならびに assign. をお願いしたカナダニューブルンスウィック大学 Z. Valenta 教授, 九大医学部薬学科衛生裁判化学教室 吉村英敏助教授に深謝致します.

^{*4} Fig. 2 中 C (2 位の >CH) のスペクトルの splitting から二重結合の位置が決定される筈であるが, 標準として入れた水のプロトンによるスペクトル (b) と重なり使用できなかった.

4) R. Lukes, *et al.*: Chem. Listy, 50, 1466 (1956).

分 0.9 g. (59%) を得。UV, IR 共 B に一致, またその 0.6 g. (0.0038 mole) を EtOH 50 ml. 中 $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 100 mg. で接触還元を行ない 170 ml. (0.0076 mole) の水素を吸収, 減圧蒸留 b.p. 62° 無色油分 0.53 g. を得。 CH_3I 塩は VIII と完全に一致。

本研究に際し, 種々御助言を戴いた 浜名政和教授に深謝致します。なお実験に協力された 大山和子氏, IR, UV スペクトル測定の方をとりれた本学科薬品分析化学教室 正田, 松井の両氏, 元素分析を担当して戴いた本学科元素分析室の 松葉, 白水の諸氏に謝意を表します。

九州大学医学部薬学科

UDC 615.778[547.466.2'53]

25. (故)近藤 薫, 早崎孝則: N-Arylglycine 系化学療法剤の研究 (第4報^{*1})

2-(*p*-Methoxyphenylamino)acetohydroxamic Acid, 2-(*p*-Methoxyphenylamino)acetamide 誘導体の合成について

(The Late) Kaoru Kondō and Takanori Hayazaki: Studies on N-Arylglycine Series Chemotherapeutics. IV. Syntheses of 2-(*p*-Methoxyphenylamino)acetohydroxamic Acid, 2-(*p*-Methoxyphenylamino)acetamide and Their Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Meiji^{*2})

2-(*p*-methoxyphenylamino)acetohydroxamic acid (IIa) and 2-[N-(*p*-methoxyphenyl)phenylsulfonamido]acetohydroxamic acid (IIb) were obtained by reacting N-(*p*-methoxyphenyl)glycine ethyl ester (Ia) and N-(*p*-methoxyphenyl)-N-phenylsulfonylglycine ethyl ester (Ib) with hydroxylamine. When Ia and Ib were reacted with methanolic ammonia under pressure, 2-(*p*-methoxyphenylamino)acetanilide (IIIa) and 2-[N-(*p*-methoxyphenyl)phenylsulfonamido]acetamide (IIIb) were obtained.

IIa is also obtainable by reacting either IIIa or N-(*p*-methoxyphenyl)glycine hydrazide (IVa) with hydroxylamine hydrochloride. On the other hand, IIIa and IIIb are also obtainable either by the reaction of methanolic ammonia under pressure, or by reacting IVa and N-(*p*-methoxyphenyl)-N-phenylsulfonylglycine hydrazide (IVb) with potassium ferricyanate. When IIa and IIb were reacted with benzenesulfonyl chloride in pyridine, they gave the substance VII, m.p. 176° (decomp.), which was assumed to be 1,3-bis{[N-(*p*-methoxyphenyl)phenylsulfonamido]methyl}urea by the qualitative and elemental analysis. If VII was treated with hydrazinehydrate, it decomposed into N-(*p*-methoxyphenyl)benzenesulfonamide.

(Received May 26, 1961)

久田等¹⁾ は結核菌発育阻止作用物質として有効な各種芳香族酸ヒドラジド誘導体と同型の母体をもつヒドロキサム酸誘導体を合成して *in vitro* の試験を行ない, 効力は酸ヒドラジドとほとんど同等であるが毒性が著しく減少することを認めている。

著者等は前報までに N-arylglycine 系の各種誘導体を合成してきたが, さらに有効かつ毒性の低い結核化学療法剤を得る目的で久田等の報告を参酌して N-(*p*-methoxyphenyl)glycine ethyl ester (Ia), N-(*p*-methoxyphenyl)-N-phenylsulfonylglycine ethyl ester (Ib) にヒドロキシルアミンを反応させて 2-(*p*-methoxyphenylamino)acetohydroxamic acid (IIa), 2-[N-(*p*-methoxyphenyl)phenylsulfonamido]acetohydroxamic acid (IIb) を合成し, さらにこれら物質と 2-(*p*-methoxyphenylamino)acetamide (IIIa), 2-[N-(*p*-methoxyphenyl)-

*1 第3報: 本誌, 81, 105 (1961).

*2 Tenpaku-cho, Showa-ku, Nagoya.

1) 久田, 羽土: 名古屋市立大学医学会雑誌, 11, 120 (1961).