交換樹脂 Amberlite IR-100 で分離後、さらにセルローズパウダーによる分配クロマトグラフィーによって、分離・精製している。また Zacharius 等は、アミノ酸フラクションを銅塩に導き、炭酸銅および酸化アルミニウムの混合物を吸着剤として液体クロマトグラフィーによって分離している。

本報においては、L-pipecolic acid の分離法を検討した結果、L-pipecolic acid が結晶性の picrate (柱状晶, m.p. 144~146°) を与えることを見だし、L-proline の存在しない場合、あるいは L-proline の含量の少ない場合には、中性アミノ酸のフラクションから、picrate に導いて、picrate の再結晶によって、純粋な L-pipecolic acid を収量よく分離できることが明らかになった。

実 験 の 部

Asparagine の分離 生姜 1 kg. を細切し、50% EtOH 約 2 L. で温浸。抽出液を約 500 ml. に濃縮し、Amberlite IR-120 (H⁺ 型) に通導し、吸着部を N-アンモニア水約 2 L. で溶出。溶出液を濃縮後、さらに Amberlite IR-120 (NH₄⁺ 型) に通導し、非吸着部を約 50 ml. に濃縮し、氷室中に放置すれば、針状晶が析出する。水から再結晶, m.p. 214~216°(decomp.) IR, Rf 値は標品 asparagine と全く一致する。収量 500 mg.

Pipecolic acid の分離 asparagine の再結晶液は常法により picrate に導き、水から再結晶して, m.p. 144~146° の柱状晶約 320 mg. を得る。picrate を分解後、希 acetone から再結晶し, m.p. 258~259°(decomp.) の針状晶(塩酸塩)約 62 mg. を得た。本物質は IR, Rf 値 0.42, 0.42 (L-pipecolic acid) (BuOH-AcOH-H₂O (4:1:5)); 0.87, 0.85 (L-pipecolic acid) (phenol-H₂O (4:2)) 標品 L-pipecolic acid に一致する。picrate の分子式 C₁₂H₁₄O₉N₄ Anal. Calcd.: C, 40.23; H, 3.94; N, 15.64. Found: C, 40.35; H, 4.01; N, 15.70.

東京理科大学薬学部, 明治大学農学部

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (9) 846 ~ 850 (1965)

UDC 547.879.07 : 547.821.07

辻川輝昭：塩化シアヌールとピリジンとの反応成績体について

**Teruaki Tsujikawa: Studies on the Reaction of
Cyanuric Chloride with Pyridine.**

(Chemical Research Laboratories, Research and Development Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.*¹)

Saure¹⁾ carried out a reaction of aqueous pyridine with cyanuric chloride to produce 6-(2(or 4)-pyridyl)-1,3,5-triazine-2,4-diol (II) and 1-[4-hydroxy-6-(2(or 4)-pyridyl)-1,3,5-triazin-2-yl]pyridinium chloride (III) at room temperature and 100°, separately. However, by various chemical and physical methods, their structures were proved to be 1-(4,6-dihydroxy-1,3,5-triazine-2-yl)pyridinium hydroxide, inner salt (X) and 1,1'-(6-hydroxy-1,3,5-triazine-2,4-diyl)dipyridinium chloride hydroxide, inner salt (XI), respectively. The whole route of the examinations is indicated in Chart 2.

(Received April 15, 1965)

著者はさきにトリアジン系抗菌性物質の合成を試みたが、その際 Saure¹⁾ が cyanuric chloride (I) から合成した 6-(2(or 4)-pyridyl)-1,3,5-triazine-2,4-diol (II) および 1-[4-hydroxy-6-(2(or 4)-pyridyl)-1,3,5-triazin-2-yl]pyridinium chloride (III) に興味を持ち、これを追試して 2, 3 検討した結果これらの構造式がいずれも誤りであることが明らかになった。

Saure¹⁾ は I に水の存在下ピリジンを室温で反応させると組成 C₈H₆O₂N₄ を示す物質が得られ、またこの反応を 100° で行なうと組成 C₁₃H₁₀ON₅Cl を示す物質が生成することを認め、これら 2 物質に対しそれぞれ II およ

*¹ Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) S. Saure: Chem. Ber., 83, 335 (1950).

び III の構造を与えた。また Menon 等²⁾ は III を長時間水と煮沸すると II に変化することを報告している (Chart 1)。

著者はまず Saure の III の合成法を追試して同様な結果を得たが、一方 II の合成法として記載された条件下でもやはり生成物は II ではなく III であることを認めた。しかしそれは I に水の存在下ピリジンを室温で反応させたのちに行なう濃縮処理を室温あるいは少なくとも 50° 以下ぐらいで実施した場合に限られ、この濃縮処理を高濃度で時間をかけて行なうと Saure の報告のように II が得られる。これは一度生成した III が濃縮中過剰に存在するピリジンの触媒作用により加水分解されて II となるためと考えられるので別に III を過剰の 15% ピリジンと 55~60° に 3 時間加温したところ II が好収量で生成した。したがって Saure の述べている 2 種の反応は実際にはいずれも III の合成法であり、反応後の処理条件によって II が得られることが判明した。また II は 6-chloro-1,3,5-triazine-2,4-diol のモノナトリウム塩 (IV)³⁾ に過剰の 50% ピリジンを室温で反応させるか、あるいは III を炭酸カリ水溶液と室温で処理することによっても容易に得られる。後者の反応では II とともにピリジンの生成が証明できた。

つぎに II をテトラリン中で五硫化リンと加熱して OH 基を SH 基に変えようと試みたところ、予期に反し 1,3,5-triazine-2,4,6-trithiol (V) が生成し、また II を 10% 塩酸と水浴上で 5 分間加温した結果 cyanuric acid (VI) が捕捉された。さらに II は 40% ヒドラジンヒドレートと室温で容易に反応して 6-hydrazino-1,3,5-triazine-2,4-diol (VII) が好収率で得られ、同時にピリジンも捕捉された。VII は別に IV とヒドラジンヒドレートとの反応によっても合成したが、高融点のため同定しがたいのでいずれも acetylacetone を縮合させて 6-[3,5-dimethyl-1-pyrazolyl]-1,3,5-triazine-2,4-diol (VIII) に導いて同一物質であることを確認した。II にエチルアミンを作用させて 6-ethylamino-1,3,5-triazine-2,4-diol (IX) を得たが、本品は IV とエチルアミンとの反応によっても得られた。Saure の与えた構造式 (II) が正しいとすると以上の反応でトリアジン核に結合したピリジル基がメルカプト、ヒドロキシルまたはアミノ基と置換されたことになるが両核間の炭素-炭素結合の切断がこのように容易におこるとは考えがたく、Bredereck 等⁴⁾ が 4-chlorouracil とピリジンとから合成した 4-pyridinium uracil betaine と類似の構造を与えるのが妥当である。すなわち Saure の与えた II 式は誤りで 1-(4,6-dihydroxy-1,3,5-triazin-2-yl)pyridinium hydroxide, inner salt (X) の構造式に訂正されるべきものとする。

つぎに III の化合物は前記のように炭酸カリ水溶液で処理すると容易に 1 個のピリジンが脱離して Saure の II 式の化合物すなわち X に移行し、また 10% 塩酸と加温すると容易にかつほとんど定量的に VI が生成する事実から本物質においては分子中の 2 個のピリジンはいずれもピリジニウム塩の形でトリアジン核に結合していることは明らかである。さらに重水中で測定した本物質の NMR スペクトル (Fig. 1)^{*2} においてピリジン核の α (-0.07τ), β (ca. 1.6τ) および γ 位 (ca. 1.1τ) の水素が 2:2:1 の割合で存在し、したがって 2 個のピリジン核はいずれも α , β あるいは γ 位ではなく窒素においてトリアジン核に結合していること、すなわちピリジニウム塩の構造を有することが確かめられた。よって Saure の与えた III 式も当然誤りでありその構造は組成式

*2 Varian 社製 A 60 型使用。

2) M. C. Menon, *et al.*: Chem. & Ind. (London), 1956, 717.

3) 松井, 坂本: 有機合成化学協会誌, 18, 182 (1960).

4) H. Bredereck, *et al.*: Angew. Chem., 72, 708 (1960).

$C_{13}H_{10}ON_6Cl$ にしたがって 1,1'-(6-hydroxy-1,3,5-triazin-2,4-diyl)dipyridinium chloride hydroxide, inner salt (XI) と訂正すべきである。以上の反応を整理すれば Chart 2 に示すようになる。

Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of 1,1'-(6-Hydroxy-1,3,5-triazin-2,4-diyl)dipyridinium chloride hydroxide, inner salt (XI) (60 Mc., D_2O)

融点が異なっているが多分同一物質と思われる m.p. 230°(decomp.) の picrate を得た。しかしながら本品の組成は X の picrate ではなく XI の picrate, すなわち 1,1'-(6-hydroxy-1,3,5-triazin-2,4-diyl)dipyridinium hydroxide picrate, inner salt (XII) であることを示している。

おそらく Saure は窒素の分析値のみによって判断したためこれを X の picrate と誤認したものと推測される。

実験の部^{*3}

1,1'-(6-Hydroxy-1,3,5-triazin-2,4-diyl)dipyridinium chloride hydroxide, inner salt (XI) a) Saure¹⁾ の報告にした

*3 融点はすべて未補正。

がい I 5g. を水 25 ml. と煮沸しはじめるまで加熱、ただちにピリジン 30 ml. を加え放冷する。析出結晶を集め希ジオキサンから再結晶すると無色微小状晶 (XI) を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 3g. $C_{13}H_{10}ON_5Cl$ Anal. Calcd.: C, 54.26; H, 3.51; N, 24.34. Found: C, 54.11; H, 3.37; N, 24.33.

EtOH 中で当量のピクリン酸を作用し得られた粗品を水から再結晶すると黄色微小状晶の picrate (XII) が得られる。本品は 200° 付近から褐色に変色しはじめ 230° で分解する。 $(C_{13}H_{10}ON_5)^+ \cdot (C_6H_2O_7N_3)^-$ Anal. Calcd.: C, 47.51; H, 2.52; N, 23.33. Found: C, 47.34; H, 2.30; N, 23.09.

b) ピリジン 100 ml. と水 500 ml. の混液に I 18.5 g. を室温で攪拌しながら加え、30 min. 放置後、rotary evaporator を使用し室温で濃縮乾固。残留物を水から再結晶すると無色プリズム状晶を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 16g. 本品の IR は (a) で得た標品 (XI) のそれと一致。

1-(4,6-Dihydroxy-1,3,5-triazin-2-yl)pyridinium hydroxide, inner salt (X) a) ピリジン 100 ml. と水 500 ml. の混液に I 18.5 g. を室温でかきまぜながら加え、30 min. 放置後、 $60\sim75^\circ$ の水浴で結晶の析出がはじまるまで減圧濃縮。十分冷却し結晶を集めて水から再結晶すると無色針状晶 (X) を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 5.5 g. $C_8H_6O_2N_4$ Anal. Calcd.: N, 29.53. Found: N, 29.18. 本物質を水に溶解し、当量のピクリン酸を加えて picrate の合成を試み m.p. $>300^\circ$ を示すほとんど無色の微小状晶 (水から再結晶) を得たが IR から picrate ではなく単に原品を回収したに過ぎないことを認めた。

b) 5 ml. の 50% ピリジンに (IV)³⁾ 0.5 g. を加え室温でかきまぜると発熱して IV は溶失するとともに針状晶が析出、冷時濾取し水から再結晶すると無色針状晶を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.4 g. 本品の IR は (a) で得た標品 (X) のそれとよく一致。 $C_8H_6O_2N_4$ Anal. Calcd.: C, 50.53; H, 3.18. Found: C, 50.22; H, 3.40.

c) 水 10 ml. に XI 0.7 g. を溶解しかきまぜながら pH 8 になるまで K_2CO_3 を加え少時放置すると次第に針状晶が析出する。この際強いピリジン臭を認める。冷時結晶を濾取し水から再結晶すると無色針状晶を得。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.4 g. 本品の IR は (a) で得た標品 (X) のそれと一致。 $C_8H_6O_2N_4$ Anal. Calcd.: C, 50.53; H, 3.18. Found: C, 50.82; H, 3.15. また上記の粗品を分離した際の濾液をエーテルで抽出、 Na_2SO_4 で乾燥後濃縮し、残った油状物にピクリン酸を作用させると黄色針状晶 (EtOH) を得る。m.p. $164\sim165^\circ$. 本品は別途合成によるピリジンピクラートと混融しても融点降下は示さない。

d) XI 1g. をピリジン 2 ml., 水 10 ml. の混合物に加え $55\sim60^\circ$ に 3 hr. 加温した後、 60° 以下で減圧濃縮、残留物を水から再結晶する。無色針状晶。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.6 g. 本品の IR は (a) で得た標品 (X) のそれと一致。

X と五硫化リンとの反応 X 2g., P_2S_5 10g. をテトラリン 100 ml. に加え、攪拌しながら $180\sim190^\circ$ に 4 hr. 加熱する。冷時傾瀉法で不溶物を分取し 10% KOH 100 ml. に溶解、残存するテトラリンをベンゼンで抽出除去したのも水層を AcOH で中和、析出物を含む $CH_3OCH_2CH_2OH$ から再結晶すると茶褐色微小状晶の 1,3,5-triazin-2,4,6-trithiol (V) を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.3 g. $C_3H_3N_3S_3$ Anal. Calcd.: C, 20.35; H, 1.71; N, 23.73. Found: C, 20.60; H, 2.04; N, 23.51.

X と塩酸との反応 X 0.5g. を 10% HCl 10 ml. に加え水浴上で加温すると X は一旦溶失しすぐ微小状晶が析出。5 min. 加温後冷却して結晶を集め、水から再結晶すると無色微小プリズム状晶の cyanuric acid (VI) を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.3 g. $C_3H_3O_3N_3$ Anal. Calcd.: C, 27.91; H, 2.34. Found: C, 27.82; H, 2.46.

XI と HCl との反応 XI 0.5g. を 10% HCl 10 ml. に加え 5 min. 水浴上で加温後、濃縮乾固、残留物を水から再結晶すると無色プリズム状晶を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.2 g. 本品の IR は X から得た標品 (VI) のそれと一致。 $C_3H_3O_3N_3$ Anal. Calcd.: C, 27.91; H, 2.34. Found: C, 27.94; H, 2.45.

6-Ethylamino-1,3,5-triazin-2,4-diol (IX) a) 70% エチルアミン 10 ml. に IV 0.5g. を加え 20 min. 煮沸後減圧濃縮、残留物を水から再結晶すると無色微小状晶 (IX) を得る。m.p. $>300^\circ$. $C_5H_5O_2N_4$ Anal. Calcd.: C, 38.46; H, 5.16. Found: C, 38.64; H, 5.19.

b) 70% エチルアミン 2 ml. と水 10 ml. との混液に X 1g. を加え少時ふりまぜると X は次第に溶失、完全に溶解後減圧濃縮し、残留物を 50 ml. の熱湯で抽出。抽出液を再度濃縮して得られる粗品を水から繰返し再結晶すると無色微小状晶。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.2 g. 本品の IR は (a) で得た標品 (IX) のそれと一致。 $C_5H_5O_2N_4$ Anal. Calcd.: C, 38.46; H, 5.16. Found: C, 38.18; H, 5.17.

6-(3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl)-1,3,5-triazine-2,4-diol (VIII) a) IV 1g. を 40% $N_2H_4 \cdot H_2O$ 10 ml. と水浴上で 2 hr. 加熱し減圧濃縮、残留物を水から再結晶すると無色微小状晶の 6-hydrazino-1,3,5-triazine-2,4-diol (VII) を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.7 g. $C_3H_5O_2N_5$ Anal. Calcd.: C, 25.18; H, 3.52. Found: C, 25.06; H, 3.46.

VII 0.4g., acetylacetone 0.3 g. を水 10 ml. に加え 3 hr. 煮沸後冷時析出する結晶を EtOH から再結晶すると無色柱状晶 (VIII) を得る。m.p. $234\sim235^\circ$ (decomp.). 収量 0.3 g. $C_8H_9O_2N_5$ Anal. Calcd.: C, 46.37; H, 4.38. Found: C, 46.22; H, 4.62.

b) X 1g. を 40% $N_2H_4 \cdot H_2O$ 20 ml. に加え攪拌するとすぐ発熱して溶失、同時に強いピリジン臭を認める。30 min. 放置後エーテルで十分抽出し、水層を減圧濃縮し、残留物を水から再結晶すると無色微小状晶 (VII) を得る。m.p. $>300^\circ$. 収量 0.6 g. $C_3H_5O_2N_5$ Anal. Calcd.: C, 25.18; H, 3.52. Found: C, 25.08; H, 3.39. 本

品 0.4 g., acetylacetone 0.3 g. を水 10 ml. に加え, 3 hr. 煮沸後冷時析出する結晶を集め, EtOH から再結晶すると無色柱状晶を得る. m.p. 235°(decomp.). 収量 0.3 g. 本品の IR は (a) で得た標品 (VIII) のそれと一致し, 混融しても融点降下は認めない. $C_8H_9O_2N_5$. Anal. Calcd.: C, 46.37; H, 4.38. Found: C, 46.52; H, 4.48. 先に得たエーテル抽出液は Na_2SO_4 で乾燥, エーテルを留去し残留する油状物にピクリン酸を作用させると黄色針状晶 (EtOH) が得られる. m.p. 165~167°. 本品は別途合成のビリジンピクラートと混融しても融点降下は認めない.

本研究に際し発表の機会を与えられた武田薬品工業株式会社に深謝するとともに終始御指導御鞭撻を賜った武田薬工研究開発本部化学研究所長 阿部泰夫博士, ならびに主任研究員 白川研蔵博士に深甚の謝意を表します. また NMR スペクトルの測定をされた朝日豊博士, さらに元素分析の労をとられた菅, 塚本, その他の諸氏また理化学的測定を担当していただいた仲町, 平塚の両氏に感謝いたします.

武田薬品工業株式会社研究開発本部化学研究所

〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (9) 850 ~ 854 (1965)

UDC 547.833.3.07

古川 宏 : 1-Benzyl-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydro-
isoquinoline の液体アンモニア中金属ナトリウムによる反応

Hiroshi Furukawa : Cleavage of 1-Benzyl-2-methyl-6,7-methylenedioxy-
1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline by Metallic Sodium in Liquid Ammonia.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*¹)

Cleavage reaction of methylenedioxy group in 1-benzyl-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) with metallic sodium in liquid ammonia had been carried out by Sasaki and others²⁾ who assumed that the product (as picrate of m.p. 172~174°) is a 7-hydroxy compound (VI, R=H). This reaction was examined in detail and the products obtained were found to be the 6-hydroxy compound (VII, R=H. Picrate, m.p. 179~181°) and 7-hydroxy compound (VI, R=H), m.p. 166~168°, indicating that the reaction progresses in two direction. The 7-hydroxy compound (VI) was identified by comparison of the infrared ($CHCl_3$) and NMR spectra of its O-methyl ether (VI, R=CH₃) with 1-benzyl-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XV) (picrate, m.p. 159~161°) synthesized by the route shown in Chart 1.

(Received April 18, 1965)

tetrahydroisoquinoline 骨格の 6,7- 位に methylenedioxy 基を持つ化合物の液体アンモニア中金属ナトリウムによる methylenedioxy 基の開裂反応は 1949 年 Clayson¹⁾ が hydrocotarnine (I) について行ない, 6-hydroxyl 体 (II) を捕捉し報告している. また佐々木等²⁾ は分子内に methylenedioxy 基を有する biscoclaurine 型塩基である cepharanthine の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応と関連して 1-(*p*-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III) に対し同様の反応を行なうときは, hydrocotarnine (I) の場合とは逆方向に開裂反応が進行し 7-hydroxyl 体 (IV) が得られることを証明し, またその際 benzyl 基に置換基のない 1-benzyl-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) に対しても同様の反応を行ない picrate として m.p. 172~174° の結晶一種のみを得, さきに述べた III に対する開裂反応と同様に反応が進行したものと考え, これを 7-hydroxyl 体 (VI, R=H) であると推測し報告している.

今回著者は 1-benzyl-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) の液体アンモニア

*¹ Sakyo-ku, Kyoto.

1) D. B. Clayson : J. Chem. Soc. 1949, 2016.

2) Y. Sasaki, H. Ohnishi, N. Satoh : Pharm. Bull. (Japan), 3, 178 (1955).