[薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (11) 1298 ~ 1303 (1967)]

UDC 542.953 : 547.26-11.04

217. 亀谷哲治,*¹ 早坂鉄太郎,*² 気賀沢和雄*² : 新アルキル化反応 (第5報*³)

カルボン酸エステルによる新メチル化反応 カルボン酸

メチルエステルによる2級アミンのN-メチル化反応

(複素環式化合物の合成研究 第200報*⁴)

Tetsuji Kametani,*¹ Tetsutaro Hayasaka,*² and Kazuo Kigasawa*² : A Novel Alkylation. V.*³ Novel Methylation with Carboxylic Acid Ester.

N-Methylation of Secondary Amines with Methyl

Carboxylate. (Studies on the Syntheses of

Heterocyclic Compounds. CC*⁴).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine*¹ and
Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.*²)

In the reaction between secondary amines and methyl carboxylate that between secondary amines like 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (I) and N-methylbenzylamine (II) and methyl ester of aliphatic carboxylic acids like dimethyl oxalate (VIII) and dimethyl fumarate (IX) afforded amides as the main product, with by-product formation of tertiary amines and quarternary ammonium compounds. On the contrary, in the reaction of I and II with methyl esters of aromatic carboxylic acids like methyl *o*-nitrobenzoate (VI) and methyl benzoate (VII), and of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (III), N-methylaniline (IV), and diphenylamine (V) with VIII and IX, the main products were tertiary amines and quarternary ammonium compounds, and amides were obtained as a by-product. It was also found that the reaction of III and IV with VII afforded only the tertiary amines.

(Received November 29, 1966)

われわれはさきにカルボン酸エステルと3級アミンとの反応により4級アンモニウムカルボキシレートが得られたことから,¹⁾ カルボン酸エステルをアルキル化剤と考え、サリチル酸メチルエステルと数種の2級アミンとの反応を試みたところ、一般反応と考えられるアミドは極めて低収率でしか得られないか、または全然得られず、主生成体はN-メチル化された3級アミンであることを報告した。²⁾ そこで今回数種のカルボン酸メチルエステルと数種の2級アミンとの反応生成物について検討し、若干の知見を得たので報告する。

原料の2級アミンとしては1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (I), N-methylbenzylamine (II), 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (III), N-methylaniline (IV) および diphenylamine (V) などを使用した。カルボン酸メチルエステルは芳香族カルボン酸メチルとして methyl *o*-nitrobenzoate (VI) および methyl benzoate (VII) を、脂肪族カルボン酸メチルとして dimethyl oxalate (VIII) および dimethyl fumarate (IX) を使用した。

反応温度は最初は 130° で行ない、原料回収に終わった場合には 160°, さらに 200° の三段階で行なった。反応時間は I と VI との反応において VI が検出*⁴ (反応液の一部に hydroxylamine を反応させてエステルを hydroxamic acid とし、これを FeCl₃ でぶどう酒色に呈色させて検出³⁾) されなくなった時 (約4時間後) を反応の終末とし、その他の反応の場合にも反応時間を4時間に統一した。使用量は2級アミンおよびカルボン酸メチルともに 0.03 モル宛を用い、無溶媒で加熱した。上述の5種類のアミンと VI, VII, VIII および IX との反応生成

*¹ No. 85, Kitayobancho, Sendai.

*² Shinmachi-4-chome, Setagaya-ku, Tokyo.

*³ 第4報 : 本誌, 87, 265 (1967).

*⁴ 第199報 : 本誌, 87, 1195 (1967).

1) T. Kametani, *et al.* : Tetrahedron Letters, 1965, 1817; J. Heterocyclic Chem., 3, 129 (1966).

2) T. Kametani, *et al.* : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 15, 613 (1967).

3) R. E. Buckles, C. J. Thelen : Anal. Chem., 22, 675 (1950).

TABLE I. The Reaction of Secondary Amines with Methyl *o*-Nitrobenzoate (VI) (5.4 g.) for 4 hr.

Reaction No.	Secondary amine (g.)	Temperature (°C)	Amide (g. (%))	Tertiary amine (g. (%))
1	I (4.0)	130	0	0.9 (20.3), picrate ⁴⁾ m.p. 152~154°(decomp.), yellow prisms (EtOH)
1A ^{a)}	I (4.0)	130	0	2.5 (56.7)
2	II (3.6)	130	0	0.9 (23.0), picrate ⁷⁾ m.p. 96°, yellow prisms (EtOH)
3	III (4.0)	160	0	0.9 (20.3), picrate ¹⁰⁾ m.p. 125°, yellow prisms (EtOH)
4	IV (3.2)	160	0	1.1 (30.3), picrate ¹²⁾ m.p. 163~164° yellowish-orange leaves (EtOH)

Reaction No.	Ammonium salt (g. (%))	<i>o</i> -Nitrobenzoic acid (g. (%))	Recovered ester (g. (%))	Acetyl derivative of recovered secondary amine (g. (%))
1	3.3 (23.3), chloroplatinate, ⁵⁾ m.p. 227°(decomp.), yellowish-orange needles (H ₂ O)	4.5 (90.8)	0	2.1 (40.0), m.p. 46° ⁶⁾ (ligroin)
1A ^{a)}	0	4.4 (87.7)	0	0.9 (17.1)
2	1.5 (13.3), picrate ⁸⁾ m.p. 168°, yellow needles (H ₂ O)	4.4 (86.7)	0.7 (13.0)	1.9 (40.0), HCl salt ⁹⁾ m.p. 129°, colorless plates (EtOH-Et ₂ O)
3	0	0.95 (19.0)	3.0 (56.7)	3.0 (56.7), b.p. ₅ 135° ¹¹⁾
4	0	2.1 (43.3)	2.7 (50.0)	2.7 (60.0), m.p. 101~102° ¹³⁾ colorless leaves (ligroin)

a) In this case the reaction was carried under stirring in dry xylene (30 ml.) in the presence of K₂CO₃ (12.4 g.) for 17 hr.

TABLE II. The Reaction of Secondary Amines with Methyl Benzoate (VII) (4.1 g.) for 4 hr.

Reaction No.	Secondary amine (g.)	Temp. (°C)	Amide (g. (%))	Tertiary amine (g. (%))	Quarternary ammonium salt (g. (%))	Benzoic acid (g. (%))	Recovered ester (g. (%))	Acetyl derivative of recovered secondary amine (g. (%))
5	I (4.0)	130	0	0.3 (6.7)	0	0.5 (13.7)	3.4 (82.9)	4.5 (85.7)
6	II (3.6)	160	0.1 ^{a)} (1.4)	0.7 (17.3)	0	0.7 (19.0)	2.5 (66.0)	3.3 (66.7)

4) E. Wedekind, R. Oechslen : Ber., **34**, 3987 (1901).

5) J. von Braun, F. Zobell : Ber., **56**, 2151 (1923).

6) E. Banberger, W. Dickmann : Ber., **26**, 1213 (1893).

7) J. von Braun, M. Kühn, O. Goll : Ber., **59**, 2335 (1926).

8) T. S. Stevens, E. M. Creighton, A. B. Gordon, M. MacNicol : J. Chem. Soc., **1928**, 3196.

9) M. W. Gross, W. Wilson : J. Chem. Soc., **1955**, 2371.

10) P. T. Scheuer, W. I. Kimoto, K. Ohinata : J. Am. Chem. Soc., **75**, 3029 (1953).

11) G. Wagner : Ber., **13**, 2400 (1880).

12) B. K. Singh : J. Chem. Soc., **109**, 789 (1916).

13) A. Kaufmann : Ber., **42**, 3482 (1909).

7	III (4.0)	reflux (199.6)	0	1.4 (31.7)	0	1.4 (38.0)	2.3 (56.1)	2.2 (42.0)
8	IV (3.2)	reflux (196.1)	0	0.4 (11.0)	0	0.5 (13.7)	3.4 (82.9)	3.5 (78.1)

a) b.p._{II} 213~214°¹⁴⁾

TABLE III. The Reaction of Secondary Amines with Dimethyl Oxalate (VIII) (3.5 g.) for 4 hr.

Reaction No.	Secondary amine (g.)	Temp. (°C)	Monoamide (g. (%))	Tertiary amine (g. (%))	Quarternary ammonium salt (g. (%))	Oxalic acid (g. (%))	Recovered ester (g. (%))	Acetyl derivative of recovered secondary amine (g. (%))
9	I (4.0)	130	3.6 (54.7) colorless oil, b.p. ₂ 180° ^{a)}	0	chloro- platinate 1.3 (11.8)	0.36 (9.8)	0	0
9A ^{b)}	I (4.0)	reflux (163.5)	3.8 (57.7)	0	chloro- platinate 1.3 (11.8)	0.33 (8.7)	0	0
10	II (3.6)	130	3.0 (48.3) colorless oil, b.p. ₂ 160° ^{c)}	0	picrate 1.8 (15.9)	0.9 (23.7)	0	0
10A ^{d)}	II (3.6)	130 (163.5)	2.3 (37.0)	0	picrate 2.5 (22.2)	1.0 (26.7)	0	0
11	III (4.0)	130	^{e)}	1.1 (24.9)	picrate, 2.7 (23.1), m.p. 124° ¹⁷⁾ colorless scales (EtOH-Et ₂ O)	0.75 (19.9)	0.5 (14.3)	0.8 (15.0)
11A	III (4.0)	reflux (163.5)	^{e)}	2.8 (63.6)	0	0	0	0
12	IV (3.2)	130	0.6 (10.3) b.p. ₁₃ 173° ¹⁸⁾ yellow oil	1.0 (27.5)	picrate, 0.4 (3.7), m.p. 121~ 122° ¹⁹⁾ yellow needles (EtOH)	0.3 (7.9)	0.2 (5.7)	1.3 (29.0)
12A	IV (3.2)	reflux (163.5)	0.6 (10.3)	2.3 (63.3)	0	0	0	0
13	V (5.1)	reflux (163.5)	0.3 (3.3), m.p. 110~ 112° ¹⁷⁾ colorless needles (EtOH)	chloro- platinate, m.p. 207~ 209° ²⁰⁾ orange cubes (EtOH-HCl)	0	0	2.6 (73.3)	4.4 (88.0) as secondary amine

a) Since this oil could not be purified, 28% aq. NH₄OH solution (1.0 g.) was added to a solution of the oil (1.2 g.) in MeOH, and the mixture was allowed to stand overnight. After the above mixture had been heated under reflux for 4 hr. and treated as usual, 2-oxamoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1 g.; 90.9%) was obtained as colorless prisms, m.p. 148~150° (EtOH). C₁₁H₁₂O₂N₂ Anal. Calcd.: C, 64.69; H, 5.92. Found: C, 64.68; H, 5.89. IR cm⁻¹ (KBr): ν_{NH₂} 3390, 3150, ν_{C=O} 1685, 1640.

b) In this reaction 2-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline¹⁵⁾ was obtained as a colorless viscous oil (0.6 g.; 12.3%), b.p.₈ 150~152° as by-product.

14) G. D. Lander: J. Chem. Soc., **83**, 407 (1903).

15) L. G. Yudin, A. N. Kost, Yu. A. Berlin, A. E. Slipov: Zhur. Obschei Khim., **27**, 3021 (1957); Chem. Abstr., **52**, 8142f (1958).

16) M. Sekiya: Yakugaku Zasshi, **70**, 520 (1950).

17) H. Decker: Ber., **36**, 2570 (1903).

18) N. A. Valyashko, I. T. Depeshko: Zhur. Obschei Khim., **20**, 1667 (1950); Chem. Abstr., **45**, 3342i (1951).

19) E. Hertel, J. Van Cleef: Ber., **61**, 1546 (1928).

20) C. S. Gilson, O. C. Vinig: J. Chem. Soc., **123**, 835 (1923).

- c) $C_{11}H_{18}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 63.75; H, 6.32. Found: C, 63.91; H, 6.79. IR cm^{-1} (liquid): $\nu_{C=O}$ 1740, $\nu_{C=O}$ 1660.
 d) In this reaction N-benzyl-N-methylformamide¹⁶⁾ (0.5 g.; 11.0%) was obtained as a colorless oil, b.p.₂ 126°.
 e) In this case 0.4 g. (8.3%) of 1-formyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline was obtained as a colorless viscous oil, b.p.₂ 128~132°, which was solidified to give colorless plates, m.p. 38.5°. The IR spectrum was identical with an authentic sample [A.N. Kost, L.G. Yudin: Zhur. Obschei Khim., **25**, 1947 (1955) (C.A., **50**, 8644i (1956))].
 f) $C_{15}H_{18}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 70.58; H, 5.13. Found: C, 70.73; H, 5.20. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{C=O}$ 1740 (ester), $\nu_{C=O}$ 1670 (amide).

TABLE IV. The Reaction of Secondary Amines with Dimethyl Fumarate (X) (4.3 g.) for 4 hr.

Reaction No.	Secondary amine (g.)	Temp. (°C)	Monoamide (g. (%))	Tertiary amine (g. (%))	Quarternary ammonium salt (g. (%))	Monomethyl fumarate (g. (%))	Recovered ester (g. (%))	Acetyl derivative of recovered secondary amine (g. (%))
14 ^{a)}	I (4.0)	130	0.3 (4.0), b.p. ₄ 220~225°, ^{b)} yellow oil	0	0	0	0.5 (11.6)	0.4 (7.5)
15 ^{c)}	II (3.6)	130	0.4 (5.7), b.p. ₄ 196~202°, ^{d)} pale yellow oil	0	0	0	0.6 (14.0)	0.4 (8.3)
16 ^{e)}	III (4.0)	160		1.1 (24.9)	1.1 (24.9)	0	unrecognized	1.1 (20.7)
17	IV (3.2)	reflux (192)	1.2 (18.0), b.p. ₄ 164°, m.p. 84~85°, ^{f)} colorless needles (ligroin) diamide: 0.3 (6.6), m.p. 187~188°, ²¹⁾ colorless needles (EtOH)	0.6 (16.5)	0	0.8 (20.5) m.p. 144.5°, ²²⁾ colorless prisms (EtOH)	1.0 (23.3)	0.6 (13.4)

- a) In this reaction dimethyl 2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino)-succinate (5.5 g.; 66.3%), b.p.₂ 185°, was obtained as by-product. Recrystallisation from ligroin gave colorless prisms, m.p. 56~58°. $C_{15}H_{18}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 64.96; H, 6.91; N, 5.05. Found: C, 65.22; H, 7.13; N, 5.20. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{C=O}$ 1720.
 b) Amidation of this oil was attempted because of its difficulty in purification. A solution of 1.0 g. of this oil in MeOH containing 1.0 g. of NH_3 was allowed to stand at room temperature for 3 days, and the resultant solution was treated as usual, to give 0.8 g. (85%) of 2-(2-carbamoylacryloyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, as colorless cubes, m.p. 204~205° (EtOH). IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH_2} 3330, 3310, $\nu_{C=O}$ 1690, 1650. $C_{18}H_{14}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.17. Found: C, 68.07; H, 6.42; N, 12.19.
 c) In this reaction dimethyl N-benzyl-N-methylaminosuccinate (4.8 g.; 60.8%) was obtained as a colorless oil, b.p.₂ 162~164°. $C_{14}H_{18}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28. Found: C, 63.26; H, 7.16; N, 5.30.
 d) Since purification of this oil was so difficult, its amidation was carried out as follows. After a mixture of 0.4 g. of this oil, 10 g. of 28% aq. NH_4OH solution and MeOH had been allowed to stand at room temperature for 6 days, the reaction mixture was treated as usual, to give 0.3 g. (81.0%) of N-benzyl-N-methylfumaramide as colorless needles, m.p. 192~194° (EtOH). IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH_2} 3350, 3150, $\nu_{C=O}$ 1690, 1640. $C_{12}H_{14}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 66.03; H, 6.47; N, 12.84. Found: C, 66.01; H, 6.87; N, 13.11.
 e) In this reaction 0.7 g. of (0.8%) of dimethyl 1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolino)-succinate was obtained as a pale yellow oil, b.p.₂ 137°. IR cm^{-1} (liquid): $\nu_{C=O}$ 1772 (ester). The NH absorption band could not be detected. $C_{15}H_{18}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 64.96; H, 6.91; N, 5.05. Found: C, 64.50; H, 7.07; N, 4.96.
 f) $C_{12}H_{18}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.86; H, 6.21; N, 6.49. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{C=O}$ 1720; $\nu_{C=O}$ 1660; $\nu_{C=C}$ 1640.

物をそれぞれ Table I, II, III および IV に表記した。ただし V と VI, VII および IX との反応はそれぞれ 200°, 199.6° (還流温度) および 192° (還流温度) で原料回収におわったので省略した。得られた反応生成物は元素分析および IR スペクトルにより, または別途合成品と混融試験により同定確認した。

Table I においてはアミドは全然得られず, 化合物 (III および IV) は N-メチル化されてそれぞれ kairolone

21) W. H. Warren, M. R. Grose: J. Am. Chem. Soc., **34**, 1600 (1912).

22) H. Brelemmeyer, W. Schoenauer: Helv. Chim. Acta, **20**, 1008 (1937).

および N,N-dimethylaniline となり, その収率に相当する *o*-nitrobenzoic acid が得られた. I および II は N-メチル化されてそれぞれ isokairolone および N,N-dimethylbenzylamine となり, さらにこれらが一部 4 級アルキル化されてそれぞれ N-methylisokairolinium salt (chloroplatinate として確認) および benzyltrimethylammonium salt (picrate として確認) が得られた. これを防ぐため反応 1A で xylene (30 ml.) 中に炭酸カリウム (12.4 g.) を懸濁させて VI の検出反応³⁾ が陰性となるまで 17 時間攪拌したところ, isokairolone の収率が向上し, しかも 4 級アンモニウム化合物の生成が抑制された. すなわち VI と I および II との反応では 3 級アミンおよび 4 級アンモニウム化合物が主生成物として得られ, III および IV との反応では 3 級アミンのみが生成することが判明した.

Table II においては 3 級アミンが主生成物として得られ, 生成したアミドは N-benzyl-N-methylbenzamide のみであった. すなわち VII と I および II との反応では 3 級アミンが主生成物として得られ, III および IV との反応では 3 級アミンのみが得られることが分った.

Table III においては 130° で反応を行なったところ, いずれも (V の場合を除く) 4 級アンモニウム化合物が生成したが, III および IV の場合には還流下の温度で反応させたところ炭酸ガスを発生し 4 級アンモニウム化合物の生成は認められなかった. そこで I および II の場合にも加熱還流を行なってみたが, 130° で反応した場合と同様の結果が得られ, むしろ加水分解後脱炭酸したと考えられる 1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolinecarboxaldehyde および N-benzyl-N-methylformamide がそれぞれ副生した. すなわち VIII と I および II との反応では monoamide が主生成物として得られ, 4 級アンモニウム化合物が副生し, III, IV および V との反応では 3 級アミンおよび 4 級アンモニウム化合物が主生成物として得られ, monoamide が副生することが判明した.

Table IV の IX と I および II との反応では 3 級アミンは得られず monoamide が低収率で得られ, 大部分は amine が fumaric acid ester に付加したと考えられる dimethyl [2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino)]succinate および dimethyl 2-(N-benzyl-N-methylamino)succinate であった. III および IV との反応では 3 級アミンとともに amide も得られた. なお反応 18 では若干樹脂化を来たし monomethyl fumarate を確認できなかった.

以上の結果を総合すると Table V のようになる. すなわち Chart 1 に示した反応式 (a) および (b) のいずれが優先するかによって生成物に差異が出てくるものと思われる.

なお以上述べた各種エステルと各種アミンとの反応によって, 反応式 (a) を主としてとるかあるいは (b) をとるかの機構については, 目下各エステル類と 1 級アミンとの反応について検討中であるので, これらを総合してその反応機構を論じたいと思う.

TABLE V. The Summary of the Reaction of Secondary Amine with Methyl Carboxylate

Secondary amine	Methyl carboxylate			
	Aromatic acid ester VI, VII		Aliphatic acid ester VIII, IX	
	Main product	By-product	Main product	By-product
I, II	tertiary amine and ammonium salt	amide	amide	tertiary amine and ammonium salt
III, IV, V	tertiary amine	—	tertiary amine and ammonium salt	amide

Chart 1.

Chart 2. Treatment of the Reaction Products between Secondary Amines and Methyl Carboxylate

実験の部

2級アミンとカルボン酸メチル^{*5}との反応 Table I~II に示した条件下に反応させたのち、Chart 2 のように処理した。すなわち内容物を ether 可溶物と 10% HCl 可溶物とに分離し、ether 層を NaHCO₃ 水で洗浄したのち ether を留去して得られた物質を減圧蒸留し、原料のエステルおよびアミドを得。つぎに NaHCO₃ 水溶液を HCl 酸性とし、ether 抽出してカルボン酸を得。最初の 10% HCl 水溶液を NaOH アルカリ性とし、ether 抽出して得られた塩基性物質に Ac₂O を作用させ、常法処理して N-メチル化された 3級アミンおよび原料である 2級アミンのアセチル体を分留。反応 (14) および反応 (15) の場合はそれぞれ dimethyl 2-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino)]succinate および dimethyl 2-(N-benzyl-N-methylamino)succinate を得。ついで NaOH 水溶液を HCl 酸性とし減圧濃縮して EtOH を加え、NaCl を汙去したのち EtOH を留去して得られた 4級アンモニウム化合物を picrate または chloroplatinate として確認した。

2級アミンと dimethyl oxalate (VIII) との反応 Table III の条件下に得られた反応物を ether 可溶物と ether 不溶物とに分離し、ether 層については前述の Chart 2 の最初の ether 層と同様に処理し、反応 9A および反応 10A の場合には副生成物としてそれぞれ 1,2,3,4-tetrahydro-2-isoquinolinecarboxaldehyde および N-benzyl-N-methylformamide を得。つぎに ether 不溶物を HCl 酸性とし ether 抽出して得られた物質を水より再結晶して oxalic acid を得。母液中に存在する 4級アンモニウム塩は濃縮したのち picrate または chloroplatinate として確認した。

Diphenylamine (V) と dimethyl oxalate (VIII) との反応 Table III の条件下に得られた反応物を減圧蒸留に付し b.p.₅₀ 80° の VIII を回収したのち、b.p.₂ 124~126° の V と N-methyldiphenylamine の混合物を得た。残留物を EtOH より再結晶し methyl N,N-diphenyloxamate を得。上記の混合物に conc. HCl を加えて生じた V の HCl 塩を汉取したのち、汉液を NaOH アルカリ性として ether 抽出し N-methyldiphenylamine を得。

東北大学医学部薬学科
グレラン製薬研究所

^{*5} この場合 dimethyl oxalate (VIII) は除く。