ether 留去すると m.p. 160~164° の褐色結晶 600 mg. (55%) を得. これを MeOH-petr. ether より再結晶すると Beilstein 反応陽性の m.p. 167~168° の褐色プリズム晶を得. $C_{16}H_{19}O_3N_2Cl$ Anal. Calcd.: C, 59.53; H, 5.93; N, 8.64. Found: C, 59.34; H, 5.50; N, 8.72.

終わりにのぞみ元素分析を施行された当教室 小林礼子嬢ならびに 東北大学薬学科 分析センター の皆様に感謝する. また NMR スペクトルの測定をして頂いた東北大学理学部 NMR スペクトル測定室ならびに東北大学薬学科 分析センターの方々に深謝する.

東北大学医学部薬学科

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 265 ~ 270 (1967)

UDC 547.587.81.04

43. 亀谷哲治,*¹ 気賀沢和雄, 早坂鉄太郎*²: 新アルキル化反応 (第4報*³)

サリチル酸メチルによる2級アミンのN-アルキル化反応

(複素環式化合物の合成研究 第171報*⁴)

Tetsuji Kametani,*¹ Kazuo Kigasawa, and Tetsutaro Hayasaka*²: A Novel Alkylation. IV.*³ N-Alkylation of Secondary Amines with Methyl Salicylate. (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CLXXI*⁴).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine*³ and Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.*⁴)

Fusion reaction of methyl salicylate and secondary amines afforded salicylamide compounds in a low yield only in the case of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (I) and piperidine, and the amide compound was not obtained in the case of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (II), N-methylbenzylamine (III), N-methylaniline (IV), and diphenylamine (V), forming N-methylated tertiary amines as the main product. Further, when such tertiary amines were 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) and N,N-dimethylbenzylamine, quaternary ammonium salicylate was also formed. When the secondary amine was a comparatively strong base like I, salicylate of I was also found to be formed as a by-product.

(Received June 4, 1966)

われわれはすで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ることを報告した。^{1a-1b)} たとえばサリチル酸メチルと2-dimethylaminoethanolとを有機溶媒中あるいは無溶媒で加熱反応せしめて医薬品として知られるcholine salicylate (N-hydroxyethyl-N,N,N-trimethylammonium salicylate) を合成した反応はその1例である. 本報においては2級アミンとサリチル酸メチルとの反応を検討し, 若干の知見を得たので報告する.

一般にカルボン酸エステルと3級アミン以外のアミンとの溶融反応はアミドの製法としてひろく知られているところであるが, 上述のようにカルボン酸エステルと3級アミンとより4級アンモニウム塩が得られた事実から, カルボン酸エステルをアルキル化剤と考え, サリチル酸メチルと数種の2級アミンとの加熱反応(無溶媒)によ

*¹ No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

*² Shinmachi-3-chome, Setagayaku, Tokyo.

*³ 第3報, T. Kametani, K. Kigasawa, H. Sugahara, M. Hiiragi, T. Hayasaka, T. Iwata, H. Ishimaru: J. Heterocyclic Chem., 3, 129 (1966).

*⁴ 本研究第170報: 本誌, 87, 260 (1967).

1) a) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, H. Sugahara, T. Hayasaka, T. Iwata, H. Ishimaru: Tetrahedron Letters, No. 23, 1817 (1965).

b) *Idem.*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 投稿中.

TABLE I. The Reaction Products between Methyl Salicylate (4.5 g.) and Secondary Amines

Secondary amine (g.)	Time (hr.)	Temp. (°C)	Salicylamide derivatives (g. (%))	Tertiary amines (g. (%))	Quarternary ammonium salts (g. (%))	Salicylate of secondary amine (g. (%))	Salicylic acid (g. (%))	Phenol (g. (%))	Recovered ester (g. (%))	Acetyl derivative of recovered secondary amine (g. (%))
1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline (I) 4.0	7	130	0.6 (8.0) m.p. 132~133°*5 colorless prisms (EtOH)	0.6 (13.7) picrate ³ m.p. 152~154° (decomp.) pale yellow cubes (EtOH)	chloroplatinate ³ 2.8 (25.3) m.p. 227° (decomp.) yellowish-orange needles (H ₂ O)	3.8 (47.0) m.p. 182~184°*6 colorless plates (EtOH)	0	0	0	0
N-Methylbenzylamine (III) 3.6	7	130	0	0.8 (20.0) picrate ⁴ m.p. 96° yellow cubes (EtOH)	salicylate*7 2.3 (29.0) m.p. 169~170° colorless scales (ether-EtOH)	0	2.4 (58.0)	0	0.1	1.3 (26.7) HCl salt ⁵ m.p. 129° colorless plates (EtOH-ether)
1,2,3,4-Tetrahydro-quinoline (II) 4.0	7	200	0	3.3 (74.7) picrate ⁶ m.p. 125° yellow cubes (EtOH)	0	0	0	2.15 (76.0)	0	0.2 b.p. 135° ^{or}
N-Methylaniline (IV) 3.2	7	refl. (196)	0	2.8 (77.0) picrate ⁸ m.p. 163~164° yellowish-orange leaves (EtOH)	0	0	0	2.5 (88.0)	0.1	0.1 m.p. 101~102° ⁹ colorless leaves (ligroin)
Diphenylamine (V) 5.1	7	refl. (220)	0	1.6 (29.0) chloroplatinate ¹⁰ m.p. 207~209° (decomp.) orange cubes (EtOH-HCl)	0	0	0	0.4 (14.0)	2.5 (53.3)	3.7 (58.3) m.p. 100° ⁹ colorless cubes (ligroin)

*5 C₁₆H₁₆O₂N Anal. Calcd.: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53. Found: C, 76.11; H, 6.36; N, 5.53. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3200 (OH), 1610 (C=O).

*6 C₁₆H₁₇O₃N Anal. Calcd.: C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 70.81; H, 6.58; N, 5.11. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3080 (OH), 1650 (C=O).

*7 C₁₇H₂₁O₃N Anal. Calcd.: C, 71.05; H, 7.37; N, 4.87. Found: C, 70.89; H, 7.41; N, 4.76. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1640 (C=O).

2) H. Emde: Ann., **391**, 97 (1912).

3) J. V. Braun, F. Zobel: Ber., **56**, 2151 (1923).

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

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

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

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

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

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

10) C. S. Gibson, D. C. Vining: J. Chem. Soc., **123**, 835 (1923).

る生成物について検討したところ、N-メチル化された3級アミン、さらに反応が進行して4級アンモニウム塩も生成することが判明した。

2級アミンは複素環状化合物として 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (I), 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (II) および piperidine, アラルキルアミンとして N-methylbenzylamine (III), さらに芳香族アミンとして N-methylaniline (IV) および diphenylamine (V) などを用いて検討した。すなわち反応はサリチル酸メチルと2級アミンとをそれぞれ等モルずつ使用した。まず piperidine の場合を除く他の5種類の2級アミンについて、7時間 130[°]*8 で反応を試みたところ I および III が反応し、II, IV および V の3種のアミンは原料回収に終わった。つぎにこれら3種のアミン (II, IV, V) について7時間、200[°] で加熱したところ II および IV が反応し V は原料回収であった。そこで V とエステルとを7時間、サリチル酸メチルの沸点 220~224[°] で加熱還流したところ V も N-メチル化されることが判明した。これらの反応生成物は Table I に表示した。

まず I とサリチル酸メチルとの反応では 2-salicylo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium salicylate (chloroplatinate として確認) および I のサリチル酸塩が得られ、III の場合には N,N-dimethylbenzylamine, N-benzyl-N,N,N-trimethylammonium salicylate およびサリチル酸が得られた。さらに II, IV および V の場合にはそれぞれ 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline, N,N-dimethylaniline および N-methyldiphenylamine が生成するとともに、いずれの場合にもサリチル酸が脱炭酸したと考えられるフェノールが副生した。これらの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および IR スペクトルの比較により同定確認した。

以上の結果非芳香族2級アミンはサリチル酸メチルにより N-メチル化を受けやすく、しかも生成した3級アミンがさらに4級アルキル化されやすいこと、および芳香族2級アミンは比較的高温で N-メチル化を受けて3級アミンのみが高収率で生成することが判明した。piperidine の場合には N-salicylopiperidine の製法として文献¹¹⁾記載どおり2時間加熱還流したのち水中に投入し塩酸酸性にして24.3%の収率でアミド体を得、さらに母液について検討したが、piperidine 誘導体がきわめて水溶性のため精査し得なかった。

サリチル酸メチル誘導体と2級アミンとからアミド体を得る反応に関しては、Faust 等¹²⁾は一般に反応速度が遅いかまたは反応しないことを報告している。われわれの実験結果では I とサリチル酸メチルとから 2-salicylo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline はわずか8%しか得られず、II, III, IV および V からはそれぞれ相当するアミド体は得られなかった。なお、2-salicylo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline,¹³⁾ N-benzyl-N-methylsalicylamide,¹²⁾ N-salicylo-N-methylanilide¹⁴⁾ および N,N-diphenylsalicylamide¹⁵⁾ はそれぞれ II, III, IV および V と salol との反応によって得られており、このことは electron releasing group としてのメチル基と electron attracting group としてのフェニル基との反応性の違いによるものと考えられる。

つぎに I とサリチル酸メチルとの反応生成物 (chart 1) と反応時間との関係を薄層クロマトグラフィーを併用

Chart 1.

*8 後述のようにサリチル酸の脱炭酸を防ぐためその沸点以下の温度で反応させた。

11) C. Schotten: Ber., **21**, 2252 (1888).

12) J. A. Faust, L. H. Tules, M. Suhyun: J. Am. Pharm. Assoc., **45**, 514 (1956).

13) J. A. Van Allan: J. Am. Chem. Soc., **69**, 2913 (1947).

14) H. O. Chaplin, L. Hunter: J. Chem. Soc., **1939**, 484.

15) G. Cohn: J. prakt. Chem., [2], **61**, 548 (1900).

TABLE II. The Reaction Products of Methyl Salicylate (4.6 g.) with Compound I (4.0 g.) after several Hours

Time (hr.)	Temp. (°C)	VI (g. (%))	VII (g. (%))	VIII (g. (%))	IX (g. (%))	Acetyl-derivative of I (g. (%)) ^{a)}	Recovered ester (g. (%))
1	130	0.5 (7.7)	0.8 (18.0)	1.7 (15.3)	3.3 (40.0)	0.65 (12.3)	1.0 (22.0)
3	130	0.6 (8.0)	0.6 (13.7)	2.4 (22.0)	3.6 (43.0)	0.2 (4.0)	0.3 (6.7)
5	130	0.6 (8.0)	0.6 (13.7)	2.7 (24.7)	3.8 (47.0)	0	0.1 (2.0)
7	130	0.6 (8.0)	0.6 (13.7)	2.8 (25.3)	3.8 (47.0)	0	0

a) during treatment with acetic anhydride as described in the experimental section the acetyl-derivative of I was formed¹⁶⁾

Fig. 1. Thin-layer Chromatography of the Reaction Products of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline with Methyl Salicylate after several Hours (WAKOGEL B-O activated at 105~110° for 2 hr., and the spots were detected by iodine)

Fig. 2. The Curves of the Yields during the Reaction between Compound (I) and Methyl Salicylate for several Hours

— IX
 - - - VIII
 --- VII
 — VI
 - - - acetyl-derivative of I
 --- recovered ester

して検討したところ, Fig. 1, Table II および Fig. 2 に示すような結果を得た. すなわち Fig. 1 でわかるようにサリチル酸メチルのスポットは7時間経過後に消失し, 反応が終結したことを示している. また遊離サリチル酸のスポットが3時間以後に見られたが, 実際に処理した結果では痕跡程度しか得られなかった. Table II および Fig. 2 で 2-salicylo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) は3時間以後ではほとんど増加していないが, これは3時間後に原料の I およびサリチル酸メチルがほとんど残留していないためと考えられる. 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline すなわち isokaino-line (VII) の生成量は1時間後より3時間後に逆に減少しているが, これはさらに4級アルキル化を受けているためと考えられる. 2,2-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium salicylate (VIII) および 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium salicylate (IX) は反応時間経過とともに増加し, I およびサリチル酸メチルは次第に減少している.

最後に2級アミンとサリチル酸メチルとの反応を一般式で示すと chart 2 のようである.

実 験 の 部

サリチル酸メチルと2級アミン (V を除く) との反応 Table I の条件下に得られた反応成績体を chart 3 に示すように処理した. すなわちまず ether 500 ml. で抽出し, 可溶性物質と不溶性物質とに分け, ether 層は 10% HCl で抽出して塩基性物質を分離し, これを常法処理して得られた塩基性油状物に Ac₂O を作用させ, 常法処理して減圧蒸留し3級アミンと2級アミンのアセチル体とを分離した. つぎに 10% HCl で塩基性物質を抽出分離した ether 層より飽和 NaHCO₃ 水でサリチル酸を抽出したのち, ether を留去して得られた物質を減圧蒸

16) E. Bamberger, W. Dieckmann: Ber., 26, 1213 (1893).

Chart 2.

留し、フェノールおよび（または）サリチル酸メチルを得、残渣としてアミド体を得た。さらに始めの ether 不溶物を I の場合には EtOH より再結晶して 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinium salicylate (IX) を得、母液の 4 級アンモニウム塩は chloroplatinate として捕捉した。また III の場合には ether 不溶物は 4 級アンモニウムサリチレートであることを確認した。

サリチル酸メチルと Diphenylamine (V) との反応 Table I の条件下に反応後、減圧蒸留し b.p.₂₀ 90° でフェノールおよび b.p.₂₀ 120° でサリチル酸メチルを分取したのち、b.p.₁₀ 155~160° で留出する部分を集めた。本成分は V と N-methyldiphenylamine との混合物であり、Ac₂O を作用させて常法処理して N-acetyldiphenylamine と N-methyldiphenylamine とを分離し、おのおの確認した。約 0.1 g. の残留物の構造は未確認であった。

Chart 3. General Treatment of the Reaction Products of Secondary Amines^{a)} with Methyl Salicylate

a) In this case treatment of compound (V) is removed since it is different from the above procedure

終わりにのぞみ本研究に対して種々御便宜を与えられたグレラン製薬株式会社 柳沢昭社長ならびに高木修研究部長に深謝する。また元素分析を担当された当教室小林礼子嬢および東北大学薬学科 分析センターの方々に感謝する。

東北大学医学部薬学科, グレラン製薬研究部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 270 ~ 274 (1967)

UDC 612.398.145

44. 藤本康夫, 成瀬正織: ヌクレオチドの合成 (第3報^{*1}) オキソ塩化リン
によるリボヌクレオシドの選択的リン酸化反応^{*2}

Yasuo Fujimoto and Masao Naruse: Synthesis of Nucleotides. III.^{*1}
Selective Phosphorylation of Ribonucleoside with
Phosphorus Oxychloride.^{*2}

(Tokyo Research Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.^{*3})

Phosphorus oxychloride employed as an efficient phosphorylating agent in the synthesis of nucleotides was found to be an excellent catalyst for the conversion of ribonucleosides to their 2',3'-O-isopropylidene derivatives. 2',3'-O-Isopropylidene was obtained in a high yield. This fact has led to the establishment of a novel, single-step conversion of ribonucleosides to 5'-ribonucleotides in a high yield using phosphorus oxychloride, acetone, and pyridine, without isolation of the 2',3'-O-isopropylidene derivatives.

(Received June 6, 1966)

第2報において, 2-cyanoethylphosphate (2-CEP) を触媒としてヌクレオシドの 2'-OH と 3'-OH のイソプロピリデン化を行なった後, 2-CEP をリン酸化剤として再活用してリン酸化を行ない, リボヌクレオシドより 5'-モノヌクレオチドを合成する方法を報告したが, 2-CEP にかわりオキソ塩化リンを使用して同じような手法 (Chart 1) でリボヌクレオシドより 5'-モノヌクレオチドを合成したのでその結果について報告する.^{*4}

イソプロピリデン化反応 オキソ塩化リンはリン酸化剤として, またクロル化剤として知られているが, アセトンの存在下オキソ塩化リンがこれら諸反応に優先してイソプロピリデン化反応の触媒作用を示すかどうかについて調べた。イノシン, グアノシンに代表されるプリンヌクレオシドを室温でアセトンと反応させると収率よくイソプロピリデンイノシン (Ip-IR), イソプロピリデングアノシン (Ip-GR) が得られた。一方アセトンを添加しないで, アセトニトリル中, オキソ塩化リンとプリンヌクレオシド [I] を反応させ, その結果をペーパークロマトグラフィーにより調べると, R_f 値が 3'-リン酸エステルによく一致するスポットが認められた。このスポットに有機リンの存在が認められたが, シッフの反応が陰性であった。この成績体 [V] は, アセトンを添加することにより対応するイソプロピリデン体 [II] に転換した。イノシン, グアノシンをピリジン存在下でリン酸化すると種々のリン酸化成績体得られるが, これにアセトンを添加しても対応するイソプロピリデン体は得られなかった (Chart 2)。

さらに adenosine-3'-phosphate, および guanosine-3'-phosphate をオキソ塩化リンの存在下, アセトンと反応

^{*1} 第2報: 本誌, 86, 192 (1966)。

^{*2} 日本薬学会第 84 年年会で発表。(1964 年 4 月)

^{*3} 3-6-6 Asahimachi, Machida-shi, Tokyo。

^{*4} 著者等が日本薬学会第 84 年年会で発表したのち, 同様な試みが発表された。森等¹⁾ はイノシンのイソプロピリデン化とリン酸化をオキソ塩化リンに少量の水を加えて行なっている。また吉川等²⁾ はアセトン以外のカルボニル化合物とリボヌクレオシドとの反応をオキソ塩化リンを使用して検討している。

1) 森, 吉川, 高瀬, 加藤, 竹西, 日本農芸化学会, 昭和 39 年度大会 (1964 年 7 月 21 日)。

2) 吉川, 森, 草塩, 加藤, 竹西, 日本農芸化学会, 昭和 39 年度大会 (1964 年 7 月 21 日)。