Lithium-Diphenyl 錯体による Piperidinium 塩類の還元的環開裂反応¹⁾

北辻栄太郎

富山大学薬学部²⁾

Reductive Ring Cleavage of Piperidinium Salts with Lithium-Diphenyl Adduct¹⁾

EITARO KITATSUJI

Faculty of Pharmaceutical Sciences University of Toyama²⁾

(Received September 20, 1971)

Piperidinium iodide and some alkyl-substituted piperidinium iodides were treated with lithium-diphenyl adduct in anhydrous tetrahydrofuran in order to study the possible reductive cleavage reaction of the piperidine ring. 1,1-Dimethyl-2-nonylpiperidinium iodide (I_4) was found to undergo reductive ring cleavage and yield 5-(N,N-dimethylamino)-tetradecane (2%) and N,N-dimethyltetradecylamine (36%), together with N-methyl-2-nonylpiperidine (21%) and 1-dimethylamino-5-tetradecene (36%). In the reaction of I_4 with lithium aromatic hydrocarbons, the ease of reductive ring cleavage increased with decrease in the electron affinity of the hydrocarbons.

さきに NTU 頁岩油に含まれる中間層塩基の構造研究³⁾の一環として N,N-dimethyl-2-alkyl-2,6-dialkyl-2,4,6-trialkylpiperidinium hydroxide の Hofmann 分解について報告⁴⁾したが、今回著者はこれに関連して、若干の piperidinium 塩の還元的環開裂反応について検討を行ない、lithium-diphenyl 錯体⁵⁾との反応が還元的環開裂反応として、かなり有効であることを見いだした。

第四級アンモニウム塩類の還元的開裂反応としては、Na-amalgam 還元⁶⁾ Na あるいは Li-liq. NH_3 系による開裂反応⁷⁾が最もよく研究されているが、その他接触還元⁸⁾ $LiAlH_4$ 還元⁹⁾ ジオキサン中 Na による還元¹⁰⁾ liq. NH_3 中における電解還元¹¹⁾ thiophenol との反応¹²⁾が報告されている。しかしながら、これらの反応ではいずれも脱メチル反応や脱ベンジル反応が優勢で、たとえば N,N-dimethylpiperidinium 塩の piperidine 環の開裂反応には応用できない。事実 1,1-dimethyl-piperidinium iodide (I_1) および 1,1-dimethyl-2-nonylpiperidinium iodide (I_4) と Na-liq. NH_3 との反応を試みたが、脱メチル体が少量生成したのみであった。

- 1) 日本薬学会第 91 年会で発表，福岡，1971 年 4 月。
- 2) Location: Gofuku, Toyama.
- 3) a) 飯田武夫，薬誌，**82**, 144 (1962); b) 飯田武夫，*ibid.*, **82**, 150 (1962); c) 北辻栄太郎，吉井英一，飯田武夫，*ibid.*, **92**, 665 (1972).
- 4) 北辻栄太郎，平田卓郎，吉井英一，飯田武夫，薬誌，**91**, 713 (1971).
- 5) a) J.J. Eisch, W.C. Kaska, *Chem. Ind. (London)*, **1961** 470; b) J.J. Eisch, W.C. Kaska, *J. Org. Chem.*, **27**, 3745 (1962); c) W.P. Closson, S.Ji, S. Schulenberg, *J. Am. Chem.Soc.*, **92**, 650 (1970).
- 6) H. Emde, *Chem. Ber.*, **42**, 2590 (1909); H. Emde, *Ann.*, **391**, 88 (1912).
- 7) a) E. Grovenstein, Jr., R. W. Stevenson, *J. Am. Chem.Soc.*, **81**, 4850 (1959); b) E. Grovenstein, Jr., L.C. Rogers, *ibid.*, **86**, 854 (1964); c) E. Grovenstein, Jr., S. Chandra, C.E. Collum, W.E. Vavis, Jr., *ibid.*, **88**, 1275 (1966); d) E. Leete, *Chem. Ind. (London)*, **1960** 692; e) L.J. Dolby, D.L. Booth, *J. Org. Chem.*, **30**, 1550 (1965); f) L.J. Dolby, G.W. Gribble, *ibid.*, **32**, 1391 (1967).
- 8) L. Birkofer, *Chem. Ber.*, **75**, 429 (1942).
- 9) L.J. Dolby, S. Sakai, *Tetrahedron*, **23**, 1 (1967).
- 10) E. Grovenstein, Jr., E.P. Blanchard, Jr., D.A. Gordon, R.W. Stevenson, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4842 (1959).
- 11) a) J.J. Wröbel, A.S. Bien, K.M. Pazdro, *Chem. Ind. (London)*, **1966**, 1759; b) *idem*, *ibid.*, 1760 (1966); c) J.T. Wröbel, A.R. Krawczyk, *ibid.*, 656 (1969).
- 12) a) M. Shamma, N.C. Deno, J.F. Remar, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 1375; b) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, K. Wakisaka, *ibid.*, **1969**, 635.

しかるに piperidinium iodide (I_{1-6}) につき lithium-diphenyl 錯体 (II) との反応を試みたところ, Chart 1 に示すごとく, 脱メチル化体 (III-C), 脱アルキル化体 (III-D) をともなうが, 還元的に Piperidine 環が開裂した成績体 (III-A, III-B) が, かなりの収率で得られた. また 2 位に側鎖を有する場合には, Hofmann 分解型の脱離反応による III-E の生成も認められた.

Chart 1

Diphenyl (1 当量) と 2—3 当量の lithium (2 当量以下を用いた場合は III の収率が著しく低下した) を tetrahydrofuran (THF) 中で窒素を通じながら攪拌還流すると, II の暗緑色溶液が得られる.^{5a)} この溶液に 1 当量の piperidinium iodide を加え, 4 時間加熱還流し, 反応混合物から塩酸抽出またはシリカゲルカラムクロマトによりアミンを分離し, ガスクロマトグラフィー (GLC) によって各成分を分取した. かくて得られた成分については, 別途合成した標品と, picrate の混融試験, および赤外線吸収 (IR) スペクトル, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを比較することにより同定確認した. 各成績体の生成パーセントは GLC のピーク面積の測定により求め, Table I の結果を得た.

TABLE I. Reaction of Piperidinium Iodide Derivatives (I_1 — I_6) with Lithium-Diphenyl Adduct^{a)}

	Piperidinium iodide (mole)	Diphenyl (mole)	Metal lithium (g atom)	Yield of <i>tert</i> -amine (III) (%) ^{b)}					
				A	B	C	D	E	F
I ₁	0.004	0.004	0.01	27		32		4	19
I ₂	0.004	0.004	0.01		67	3		16	
I ₃	0.0038	0.0038	0.0076		37	10		32	
I ₄	0.0014	0.0014	0.0014	2		2		5	
I ₄	0.0014	0.0014	0.0028	2	30	16		28	
I ₄	0.0014	0.0014	0.0042	2	36	21		36	
I ₅	0.005	0.005	0.015	15		9	61		
I ₆	0.005	0.005	0.01	14		11	47		

a) All reactions were carried out in tetrahydrofuran by refluxing for 4—5 hours under a nitrogen atmosphere.

b) The indicated yields were calculated from the peak areas of GLC.

1,1-Dimethylpiperidinium iodide (I_1) と II との反応では, 得られた塩基性成分は, 四成分よりなり, GLC における流出順に, 1-methylpiperidine (III₁-C), 5-dimethylamino-1-pentene (III₁-E), N,N-dimethylpentylamine (III₁-A) および methyl 基が 1,2-転位して生成したと考えられる 1,2-dimethylpiperidine (III₁-F) であった.

1,1,2-Trimethylpiperidinium iodide (I_2) および 1,1,2,6-tetramethylpiperidinium iodide (I_3) の反応では, それぞれ III₂-B, III₂-C, III₂-E と, III₃-B, III₃-C, III₃-E が得られたが, III₂-E, III₃-E の二重結合の位置異性体である nonterminal olefinic amine (2-hexene または 2-heptene 誘導体) は見いだされず, また I_1 と II との反応で生成した N-methyl 基が, 1,2-転位した成績体もみとめられなかった.

1,1-Dimethyl-2-nonylpiperidinium iodide (I_4) の反応からは, III_4 -A, III_4 -B, III_4 -C および III_4 -E が生成した. この場合には piperidine 環の還元的開裂成績体として, III_4 -A (2%) と III_4 -B (36%) が得られたが, 明らかにアルキル基を有する 2 位の炭素と窒素間の結合が切れ易く, C_6 -N 間の開裂はわずかであった. この結果は I_2 の反応の結果 (III_2 -A の不生成) とよく一致する. 同様な結果は脱離反応の成績体である aminoalkene 体についてもみられ, C_2 -N 間が開裂した III_4 -E が 36% 生成したのに対して, C_6 -N 間が開裂した terminal olefinic amine, 5-dimethylamino-1-tetradecene は見出されなかった. この III_4 -E の二重結合の位置を調べるため, III_4 -E をオゾニドに導き, これを還元したところ, aldehyde として nonyl aldehyde のみを得, 二重結合は α -alkyl 置換基の方向にのみ生成したことが確認された.

さらに 1-methyl-1-ethylpiperidinium iodide (I_5) および 1-methyl-1-butylpiperidinium iodide (I_6) について THF 中における II との反応を行ない, 興味ある結果を得た. すなわち I_5 では piperidine 環の開裂 (15%) および脱メチル化反応 (9%) よりも, 脱エチル化反応が優勢で, 61% の収率で III_5 -D が生成した. 1-butyl 体 (I_6) でも全く同様な傾向がみられる. ここに得られた結果からは, N-alkyl 基の開裂の容易さは $CH_3 < C_4H_9 < C_2H_5$ であり, これは tetraalkylammonium halide の Na-liq. NH_3 系による開裂の容易さの順序 $CH_3 > C_4H_9 > C_2H_5$ ^{7a,13)} と逆であり, このことは 1,1-dimethylpiperidinium 塩 (I_1 - I_4) と II との反応で, 脱メチル化反応より環開裂の方が一般に優勢であること, さらに 2-alkyl 置換体 (I_2 - I_4) では C_2 -N 間の開裂が最も進行しやすいことと密接な関係を有するものと考えられる.

Diphenyl 以外の多環芳香族化合物について, 電子親和力と還元的環開裂反応との関係を検討するため, 多環芳香族化合物として naphthalene, phenanthrene, *p*-terphenyl および anthracene について, またアルカリ金属として sodium および potassium について, II と同様な反応を I_4 について試み Table II の結果を得た. 電子受容体として diphenyl を用いた場合に, 環開裂成績体 (III_4 -A, III_4 -B) が最も多く得られたが, これに対して anthracene を用いた場合は, 環開裂が起こらず, 脱メチル体 (III_4 -C) のみが生成した. すなわち電子親和力が小さいほど, 電荷移動錯体の還元力が大きく, piperidine 環の還元的開裂に有利に働くものと考えられる. Potassium を用いると lithium の場合と比較して, aminoalkene (III_4 -E) の割合が増加することが認められ, また III_4 -B の生成は $K < Na < Li$ の順に増加することが認められた.

TABLE II. Reaction of 1,1-Dimethyl-2-nonylpiperidinium Iodide (I_4) with Alkali Metal Aromatic Hydrocarbons^{a)}

Aromatic hydrocarbon	$-m_{n+1}$ ^{b)}	Hydrocarbon (mole)	Alkali metal	Metal (g atom)	Yield of <i>tert</i> -amine (III) ^{c)} (%)			
					A	B	C	E
Diphenyl	0.705	0.0014	Li	0.0042	2	36	21	36
Diphenyl		0.0014	Na	0.0042	2	26	22	36
Diphenyl		0.0014	K	0.0042	3	25	9	46
Naphthalene	0.618	0.003	Li	0.006	3	27	32	27
Phenanthrene	0.605	0.0014	Li	0.0035	4	28	26	27
Phenanthrene		0.00084	Na	0.0025	3	26	2	50
<i>p</i> -Terphenyl	0.593	0.0014	Li	0.0035	1	29	36	28
Anthracene	0.414	0.003	Li	0.006			71	
Anthracene		0.0014	Na	0.0028			45	45

a) The molar ratio of hydrocarbon to I_4 is 1.0. All reactions were carried out in tetrahydrofuran by refluxing for 4—5 hours under a nitrogen atmosphere.

b) Coefficient of lowest vacant orbital energy ($E_{LV} = \alpha + m_{n+1}\beta$).

c) The indicated yields were calculated from the peak areas of GLC.

他方, 第四級 ammonium iodide はある種の有機リチウム化合物によって, オレフィン体を生成することが知られているが,¹⁴⁾ II の反応と比較するため, phenyl lithium および 1-naphthyl lithium と I_4 との反応を吟味

13) D.A. Hazlehurst, A.K. Holliday, G. Pass, *J. Chem. Soc.*, 1956, 4653.

14) G. Wittig, R. Polster, *Ann.*, 612, 102 (1958); G. Wittig, T. F. Burger, *Ann.*, 632, 85 (1960).

した。その結果は Table III に示したごとく、いずれも aminoalkene (III₄-E) と脱メチル体 (III₄-C) のみを生じ、II の反応にみられた piperidine 環の開裂生成体は生成しなかった。この場合の III₄-E の二重結合も、2 位のアルキル基の方向にのみ生成していることが確かめられた。

TABLE III. Comparison of Organolithium Compounds with Lithium-Diphenyl Adduct (II) in the Reaction with 1,1-Dimethyl-2-nonylpiperidinium iodide (I₄)^{a)}

	Hydrocarbon (mole)	Lithium (g atom)	Yield of <i>tert</i> -amine (III) ^{b)} (%)			
			A	B	C	E
0.0014	0.0042	2	36	21	36
0.018	0.036			20	54
0.018	0.036			6	60

a) The molar ratio of Hydrocarbon to I₄ is 1.0.

b) The indicated yields were calculated from the peak areas of GLC.

現段階では、Chart 1 に示したすべての反応の機構につき明確な結論を下すことはできないが、若干の推論は可能である (Chart 2)。

代表的な例として、2-nonylpiperidinium iodide (I₄) の場合を考察すると、まず還元的環開裂による III₄-A, III₄-

B の生成は、lithium-diphenyl 錯体の特徴的反応とみなされ、まず I₄ が II から 1 箇の電子を得て C₂-N 間が開裂し、ラジカル中間体 (IV) を生成する段階が最も重要な段階と考えられる。IV がその後溶媒から水素ラジカルをひきぬいて III₄-B となるかあるいはさらに 1 箇の電子を得てアニオン中間体 (V) となり、V が溶媒からプロトンをつきぬいて III₄-B になるかという点については不明である。しかしながら I₂-₄、特に I₄ の反応にみられるように、C-N 結合の開裂がアルキル置換基を有する C₂-N 間で圧倒的に生起することは、第一段階で生成するラジカルの安定性によって反応の方向が支配されることを示し、さらに I₁ の場合を除き、脱メチル体、

III-C が環開裂体, III-A, III-B より少ないことも, また I_5 , I_6 における脱エチル化反応, 脱ブチル化反応の方が脱メチル化反応よりも優勢なことも, ラジカル生成の難易さによるものとして説明できよう。

他方 aminoalkene (III_4 -E) の生成においては, 二重結合の生成方向は, phenyl lithium を用いた modified Hofmann degradation¹⁴⁾ の場合と一致, 常に C_2 と側鎖の α 位間に二重結合が生成し, piperidine 環の C_3 - C_2 間に生成しないことは, I_4 の methohydroxide を Hofmann 分解にかけた場合の二重結合形成の方向性⁴⁾ と逆である。この結果は II によって I_4 からプロトンが引きぬかれ, まず piperidinium methylide (VI) となり, α' - β 脱離機構によって III_4 -E が生成するコースによって, 合理的に説明される。一方部分還元された diphenyl は, I_4 からさらにプロトンを引きぬき, 最終的には phenylcyclohexane となる。^{5b)} 事実 I_4 との反応で, phenylcyclohexane を証明することに成功した。ここで III_4 -E の生成の機構としては, ラジカル中間体 (IV) の不均化反応, ならびにカルバニオン (V) が塩基として I からプロトンを引きぬく可能性も一応考慮されなければならない。しかしながら IV の不均化反応によっては, III_4 -E における二重結合生成の方向性は説明し得ない。また V の関与を調べるため, II と I_4 との反応にプロトン源として ethylbenzene または tetraline を加えて吟味したが, III_4 -E の生成率は変化せず, この機構も否定された。

N-Methyl 基の 1,2-転位は, I_1 の場合にだけ観察され, α 位に置換基のある場合 (I_{2-4}) や, N に ethyl 基, butyl 基の存在する場合 (I_{5-6}) には認められなかった。この転位はまず 2 位のプロトンが引きぬかれ, Stevens 転位型の反応によって進行するものと考えられるが, butyl lithium と I_1 の反応¹⁵⁾ では, N-ethylpiperidine (収率 22%) が得られるのに対して, II との反応では, piperidine 環への Stevens 転位がみられたことは興味深い。

実験の部¹⁶⁾

ガスクロマトグラフィーは島津 4APT 型, 熱伝導度検出器を用いた。固定相: SE-30 (5%) on chromosorb W. カラム: 1.5m $\times$ 4 mm. キャリヤー・ガス: H_2 . NMR スペクトル測定には日本電子 C-60A を使用, Mass スペクトル測定には日本電子 JMS-01SG を使用した。Tetrahydrofuran は NaOH と振とうし, 線状 sodium metal の存在下 8 hr 加熱還流した後, 蒸留して使用した。Lithium wire (Merck 製) は不活性油を濾紙でふきとった後細かく切断して直ちに用いた。反応生成体 (III) の収率は, GLC の各ピークの面積比を切抜秤量法により求め, ピーク面積比=重量比と置くことにより求めた。

Piperidinium Iodide 類の合成法 1,1-Dimethylpiperidinium Iodide (I_1)—Eschweiler¹⁷⁾-Clark¹⁸⁾ 法により formaldehyde と formic acid を用いて piperidine の N-methyl 化を行ない, 1-methylpiperidine を得た。bp 106—107°. Picrate mp 150° (lit.¹⁹⁾ mp 148°). 収率 80%. Ether 中 2 当量の CH_3 I と反応させ methiodide (I_1) を得た。mp 330° (分解, methanol-ether, lit.²⁰⁾ mp 340°). 収率 83%。

1,1,2-Trimethylpiperidinium Iodide (I_2)—2-Methylpyridine (0.2 mole) を Raney Ni (5 g) 触媒で, 高圧接触還元して 2-methylpiperidine とした。溶媒 dioxane, H_2 150 kg/cm², 温度 160°. bp 116°. Picrate mp 210° (lit.²¹⁾ mp 210°). 収率 78%. Eschweiler¹⁷⁾-Clark¹⁸⁾ 法により 1,2-dimethylpiperidine を得た。bp 125—126°. Picrate mp 230° (lit.²²⁾ 231°). 収率 76%. Methiodide (I_2) mp 320° (分解, ethanol, lit.²²⁾ mp 290° 以上). 収率 81%。

1,1,2,6-Tetramethylpiperidinium Iodide (I_3)—2,6-Dimethylpyridine を I_2 と同様に高圧接触還元して, 2,6-dimethylpiperidine とした。bp 126—127°, Picrate mp 164° (lit.²³⁾ mp 162—164°). 収率 90%. Eschweiler¹⁷⁾-Clark¹⁸⁾ 法により 1,2,6-trimethylpiperidine を得た。bp 143—145°. Picrate mp 225° (lit.²²⁾ 226—227°). 収率 85%. Methiodide (I_3) mp 293° (分解, ethanol, lit.²²⁾ mp 300° 以上). 収率 73%。

1,1-Dimethyl-2-nonylpiperidinium Iodide (I_4)—北辻ら⁴⁾ の方法により 2-nonylpyridine を得た。bp 118° (5 mmHg). 収率 70%. I_2 と同様に高圧接触還元して 2-nonylpiperidine とした。bp 106—108° (3 mmHg). 収率 75%. Eschweiler¹⁷⁾-Clark¹⁸⁾ 法により 1-methyl-2-nonylpiperidine を得た。bp 110—115° (14 mmHg).

15) G. Wittig, T.F. Bürger, *Ann.*, **632**, 85 (1960).

16) mp および bp はいずれも未補正。

17) W. Eschweiler, *Chem. Ber.*, **38**, 380 (1905).

18) H.T. Clark, H.B. Gillespie, S.Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 4571 (1933).

19) F. Haase, R. Wolfenstein, *Chem. Ber.*, **37**, 3228 (1904).

20) A.P. Phillips, J. Mentha, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6393 (1955).

21) S.M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 2837 (1927).

22) Y. Sawa, K. Inoue, *Ann. Rept. Shionogi Research Lab.*, **4**, 26 (1954); *C.A.*, **50**, 15530a.

23) A. Marcuse, R. Wolfenstein, *Chem. Ber.*, **32**, 2525 (1899).

収率 60%. Methiodide (I_4) mp 155° (methanol, lit.⁴⁾ mp 153—156°. 収率 87%. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{34}NI$: C, 52.31; H, 9.33; N, 3.81. Found: C, 51.95; H, 9.21; N, 3.43.

1-Methyl-1-ethylpiperidinium Iodide (I_5)—Piperidine ((0.5 mole) と ethyl bromide (0.5 mole) を, NaOH (0.5 mole) の含水メタノール溶液に加え, 水浴上 3 hr 加熱還流. 常法によりアミンを分離し, 1-ethylpiperidide を得た. bp 130°. Picrate mp 169° (Lit.²⁴) mp 168—169°. 収率 69%. Methiodide (I_5) mp 303° (methanol-ether, lit.²⁰) mp 304—305°. 収率 87%. *Anal.* Calcd. $C_8H_{18}NI$: C, 37.74; H, 7.20; N, 5.49. Found: C, 37.31; H, 7.33; N, 5.41.

1-Methyl-1-butylpiperidinium Iodide (I_6)—Piperidine と butyl bromide から I_5 と同様にして, 1-butylpiperidine を得た. bp 77° (33 mmHg). Picrate mp 133° (lit.²⁵) mp 132°. 収率 74%. Methiodide (I_6) mp 205° (methanol-ether, Lit.²⁶) mp 198°. 収率 70%. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{22}NI$: C, 42.40; H, 7.85; N, 4.91. Found: C, 42.08; H, 7.98; N, 4.62.

1,1-Dimethylpiperidinium Iodide (I_1) と Lithium Diphenyl 錯体 (II) との反応 Diphenyl 0.62 g (0.004 mole) を乾燥 THF 10 ml に溶解し, lithium metal 0.07 g (0.01 g atom) を細片として加え, 窒素気流中 1 hr 加熱攪拌. 溶液は直ちに暗緑色を呈する. I_1 0.97 g (0.004 mole) を加え, 4 hr 加熱還流. 溶液は赤褐色となるが, 後再び暗緑色を呈する. H_2O を加えて分解後, 10% HCl で常法により amine 体を分離する. bp 140° (浴温) の無色液体 350 mg を得た. GLC (t_R , min) (column temp. 50°): 4.3; 1-methylpiperidine (III_1 -C), 5.8; 5-dimethylamino-1-pentene (III_1 -E), 6.4; N,N-dimethylpentylamine (III_1 -A), 8.0; 1,2-dimethylpiperidine (III_1 -F). III_1 -C, III_1 -A および III_1 -F は GLC で分取, 単離した. III_1 -C; picrate mp 169°. III_1 -F; picrate mp 231°. Mass Spectrum m/e : 113 (M^+), 98 (M^+-CH_3). 以上別途合成した標品と, picrate の混融試験, IR, NMR スペクトルにより一致確認した. III_1 -E は別途合成した標品と GLC で t_R 値が一致すること, および反応混合物 (amine 体) を Pd-C 触媒で還元すると, III_1 -E のピークが GLC で消失し, III_1 -A に一致することから確認した.

1,1,2-Trimethylpiperidinium Iodide (I_2) と II との反応 Diphenyl 0.62 g (0.004 mole), Lithium metal 0.07 g (0.01 g atom), I_2 1 g (0.004 mole), THF 10 ml を用いて, I_1 と同様な操作で反応を行なった. Amine 体として bp 140° (浴温) の無色液体 440 mg を得た. GLC (t_R) (column temp. 50°): 5.2; 1,2-dimethylpiperidine (III_2 -C), 8.7; 6-dimethylamino-1-hexene (III_2 -E), 9.6; N,N-dimethylhexylamine (III_2 -B). III_2 -E および III_2 -B は GLC で分取, 単離し, 別途合成した標品と, IR および NMR スペクトルにより一致確認した. III_2 -C は, 標品と GLC で t_R 値が一致することから確認した.

1,1,2,6-Tetramethylpiperidinium Iodide (I_3) と II との反応 Diphenyl 0.59 g (0.0038 mole), lithium metal 0.053 g (0.0076 g atom), I_3 1 g (0.0038 mole), THF 10 ml を用いて I_1 と同様な操作で反応を行なった. Amine 体として bp 140—150° (浴温) の無色液体 420 mg を得た. GLC (t_R) (column temp. 60°): 4.5; 1,2,6-trimethylpiperidine (III_3 -C), 8.5; 6-dimethylamino-1-heptene (III_3 -E), 9.4; 2-dimethylaminoheptane (III_3 -B). GLC で三成分を分取, 単離し, 別途合成した標品と, IR および NMR スペクトルにより一致確認した.

1,1-Dimethyl-2-nonylpiperidinium Iodide (I_4) と II との反応 Diphenyl 0.22 g (0.0014 mole), lithium metal 0.03 g (0.0042 g atom), I_4 0.5 g (0.0014 mole), THF 10 ml を用いて I_1 と同様な操作で反応を行なった. 反応混合物をシリカゲルカラムクロマトにかけ, diphenyl (溶媒 benzene) と amine (溶媒 methanol) を分離した. Amine 体として, bp 140—145° (5 mmHg) (浴温) の無色液体 314 mg を得た. GLC (t_R) (column temp. 160°): 8.4; 5-dimethylaminotetradecane (III_4 -A), 9.5; 1-methyl-2-nonylpiperidine (III_4 -C), 11.3; 1-dimethylamino-5-tetradecene (III_4 -E), 12.3; N,N-dimethyltetradecylamine (III_4 -B). GLC で III_4 -C, III_4 -E および III_4 -B を分取, 単離し, 別途合成した標品と, IR, NMR スペクトルおよび GLC の t_R 値の一致により確認した. III_4 -A は, 標品と GLC で t_R 値が一致することから確認した.

III_4 -E の二重結合の位置の検討——北辻ら⁴⁾の方法にしたがい, III_4 (amine 混合物) 0.3 g を用いて, aminoalkene (III_4 -E) をオゾン分解し, 得られた脂肪酸を CH_3N_2 で methyl ester とした. GLC にて, 1 箇のピークのみ出現し, 炭素数と保持容量との関係²⁷⁾ から, methyl nonanoate に一致した. さらに Beroza ら²⁸⁾の方法にしたがって, 先に GLC で分取した III_4 -E を CS_2 中 ozonide に導き, triphenylphosphine で還元して aldehyde として GLC にかけた所, 標品の nonaldehyde と t_R 値が一致するピークを 1 箇得た. 以上のことから III_4 -E の二重結合の位置は 5 位であることを確認した.

1-Methyl-1-ethylpiperidinium Iodide (I_5) と II との反応 Diphenyl 0.77 g (0.005 mole), lithium metal 0.11 g (0.015 g atom), I_5 1.25 g (0.005 mole), THF 10 ml を用いて I_1 と同様に反応を行なった. Amine 体として, bp 130°—135° (浴温) の無色液体 440 mg を得た. GLC (t_R) (column temp. 50°): 2.5; 1-methylpiperidine

24) V.M. Micovic, M.L. Mihailovic, *J. Org. Chem.*, **18**, 1190 (1953).

25) D.T. Gibson, A.K. Macbeth, *J. Chem. Soc.*, **119**, 438 (1921).

26) J. von Braun, *Chem. Ber.*, **42**, 2535 (1909).

27) 荒木峻, “実験化学講座,” 続 9 巻, 日本化学会編, 丸善, 東京, 1965, p. 108.

28) M. Beroza, B.A. Bierl, *Anal. Chem.*, **39**, 1131 (1967).

(III₅-D), 5.2; 1-ethylpiperidine (III₅-C), 7.4; N-methyl-N-ethylpentylamine (III₅-A). GLC で三者を分取, 単離した. III₅-D; picrate mp 149°. III₅-C; picrate mp 168°. III₅-A; NMR (ppm) (CDCl₃): 1.15 (3H, triplet, NCH₂CH₃, $J=7.0$ cps), 2.23 (3H, singlet, NCH₃), 2.45 (2H, quartet, NCH₂CH₃, $J=7.0$ cps), Mass Spectrum m/e : 129 (M⁺), 144 (M⁺-CH₃), 72 (M⁺-C₄H₉). III₅-D, III₅-C は別途合成した標品と, Picrate の混融試験, IR, NMR スペクトルにより一致確認した.

1-Methyl-1-butylpiperidinium Iodide (I₆) と II との反応 Diphenyl 0.77 g (0.005 mole), lithium metal 0.07 g (0.01 g atom), I₆ 1.2 g (0.005 mole), THF 10 ml を用いて, I₁ と同様に反応を行なった. Amine 体として bp 160—180° (浴温) の無色液体 410 mg を得た. GLC (t_R) (Column temp. 85°): 1.0; 1-methylpiperidine (III₆-D), 6.6; 1-butylpiperidine (III₆-C), 8.3; N-methyl-N-butylpentylamine (III₆-A). GLC で三成分を分取, 単離した. III₆-D; picrate mp 149°. III₆-C; picrate mp 167—168°. III₆-A; NMR (ppm) (CDCl₃): 2.23 (3H, singlet, N-CH₃), Mass Spectrum m/e : 157 (M⁺), 114 (M⁺-C₃H₇), 100 (M⁺-C₄H₉), 58 (M⁺-C₇H₁₅). III₆-D, III₆-C は別途合成した標品と, picrate の混融試験, IR, NMR スペクトルにより一致確認した.

I₄ と II との反応成績体から Phenylcyclohexane の分離 Diphenyl 0.44 g (0.0028 mole), lithium metal 0.06 g (0.0084 g atom), I₄ 1 g (0.0028 mole) を用いて反応を行ない, 反応混合物をシリカゲルカラムクロマトにかけ, benzene 溶出部を GLC にて分取, 二成分を単離した. t_R 値の大きい方の成分は, mp 70°, IR スペクトルは市販 diphenyl に一致し, 融点降下を認めなかった. t_R 値の小さい方の成分は, IR, NMR スペクトルで共に市販の phenylcyclohexane に一致した. Methanol 溶出部から得られた amine 体は先にのべた実験結果に一致した.

I₄ と Phenyl Lithium との反応 Bromobenzene 2.8 g (0.018 mole), lithium metal 0.25 g (0.036 g atom) を用いて, 常法により無水エーテル中 phenyl lithium を合成し, 窒素気流中 I₄ 2.2 g を加えて加熱還流 5 hr. H₂O を加えて分解, ether 層を乾燥後溶媒留去. 蒸留して bp 140—145° (5 mmHg) の無色液体 0.85 g を得た. GLC で 2 箇のピークを示し, それぞれを分取, 単離した. GLC (column temp. 160°) で t_R 9.5 min の成分は, IR, NMR スペクトルで 1-methyl-2-nonylpiperidine (III₄-C) に一致した. t_R 11.3 min. の成分の IR スペクトルは I₄ の Hofmann 分解成績体から得られた nonterminal olefinic amine⁴⁾ にほぼ一致する. Beroza²⁹⁾ の方法にしたがってオゾン分解を行ない, 生成した aldehyde を GLC で検討した結果, 1-dimethylamino-5-tetradecene (III₄-E) であることを確認した. III₄-C; 17%. III₄-E; 48%.

I₄ の Na-Liq. NH₃ による還元 I₄ 0.5 g を liq. NH₃ 100 ml に加え, これに sodium 0.3 g を加えて 3 hr 攪拌する. のち反応液を放置してアンモニアを揮散させる. 残留物に少量の H₂O と ether を加えると, ether 中に白色結晶析出. 結晶を濾過後 methanol で再結晶. I₄ と融点降下を認めなかった. I₄ 回収率 64%. Ether 層は乾燥後溶媒留去. 無色液体 65 mg を得た. GLC で 1-methyl-2-nonylpiperidine の標品と t_R 値が一致した. 収率 21%.

5-Dimethylamino-1-pentene (III₁-E) AgNO₃ 2 g および NaOH から新たに作った Ag₂O に I₂ 2 g を加え 1 hr 攪拌, 濾過. 濾液を窒素気流中濃縮し, 130° で加熱分解する. 生成物を蒸留して bp 140° (浴温) の無色液体 0.7 g を得た. Picrate の再結晶により精製し, III₁-E 0.4 g を得た. Picrate mp 79° (lit.²⁹⁾ mp 79—81°).

N,N-Dimethylpentylamine (III₁-A) bp 122—124°. Picrate mp 101° (lit.³⁰⁾ mp 101°).

6-Dimethylamino-1-hexene (III₂-E) III₁-E と同様な操作で I₂ 2.6 g の Hofmann 分解を行ない, III₂-E 0.65 g を得た. bp 145°. Picrate mp 90° (lit.²⁹⁾ mp 91—92°).

N,N-Dimethylhexylamine (III₂-B) bp 145—147°. Picrate mp 100° (lit.³⁾ mp 101°).

6-Dimethylamino-1-heptene (III₃-E) III₁-E と同様な操作で I₂ 5.7 g の Hofmann 分解を行ない, III₃-E 1.5 g を得た. bp 160°. Anal. Calcd. C₉H₁₉N: C, 76.50; H, 13.59; N, 9.91. Found: C, 76.32; H, 13.70; N, 9.91.

2-Dimethylaminoheptane (III₃-B) III₃-E を Pd-C 触媒で接触還元し, 無色液体, III₃-B とした. bp 170°. Anal. Calcd. C₉H₂₁N: C, 75.44; H, 14.79; N, 9.77. Found: C, 75.08; H, 15.15; N, 9.70.

5-Dimethylaminotetradecane (III₄-A) I₄ 3 g を用いて, Hofmann 分解⁴⁾ を行ない, 反応成績体から GLC により, 5-dimethyl-1-tetradecene を分取, 単離した. これを Pd-C 触媒で接触還元することにより III₄-A とした.

N,N-Dimethyltetradecylamine (III₄-B) 先にのべた I₄ と phenyl lithium との反応成績体から III₄-E を GLC によって分取, 単離し, Pd-C 触媒で接触還元することにより III₄-B とした.

III₄-A, III₄-B は, とともに IR, NMR スペクトルで二重結合の吸収が消失したことから確認した.

謝辞 終わりに臨み本研究に終始御激励を賜った九大薬学部 浜名政和教授に感謝いたします. また終始有益な示唆を与えられた, 本学 飯田武夫元教授, 吉井英一教授に感謝いたします. Mass を測定して下さいました, 金沢大学, 質量分析室 北川志津子氏, NMR を測定して下さいました本学 森 腰正弘氏, 元素分析を施行して下さいました本学 高見春男氏に感謝します.

29) G. Wittig, T.F. Burger, *Ann.*, **632**, 85 (1960).

30) Beilstein 記載値.