

1-置換 2-ピペリドン類と塩化ホスホリルとの反応 (第4報¹⁾) β -ケトアミドと4級塩の相互変換赤星三彌,^{2a)} 久津間輝雄^{2b)}東京大学薬学部²⁾Reaction of 1-Substituted 2-Piperidones with Phosphoryl Chloride. IV.¹⁾Interconversion of the β -Keto-amide and the Quaternary SaltSANYA AKABOSHI^{2a)} and TERUO KUTSUMA^{2b)}Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo²⁾

(Received October 6, 1967)

1,5-Dibenzyl-2,3,4,4a,5,6,7,8(or 2,3,4,5,6,7,8,8a)-octahydrocyclobuta[1,2-*b*: 3,4-*b'*]dipyridin-1-ium salt(IIIb) was converted into 1-benzyl-2-(1-benzyl-2-oxo-3-piperidyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium salt(IV) by allowing it to stand for a week or so in 20% hydrochloric acid at room temperature. IV was also formed by heating 1-benzyl-3-(5-benzylaminovaleryl)-2-piperidone(IIb) hydrochloride at about 150° or by leaving it in ethanol at room temperature. IV was transformed into IIb by hydrolysis with alkali and into IIIb by treatment with phosphoryl chloride. It was clear from these results that IIb and IIIb were interconvertible *via* IV.

1-置換 2-ピペリドン (I) 類のうちで、とくに 1-benzyl-2-piperidone (Ib) と塩化ホスホリルとの反応で得られる β -ケトアミド (IIb) と四級塩 (IIIb) の相互変換について検討を加えた。

IIIb (X=Cl) を 20% 塩酸中室温に放置すると、約 1 週間で IIIb の特性吸収 (301 m μ) が消失し、benzenoid 吸収のみとなる。塩酸の約 1/5 量を炭酸水素カリウムで中和し、これに過剰のヨウ化カリウムを加えると、mp178° の C₂₄H₂₉N₂OI に相当する結晶 (IV, X=I) が生成する。IV の構造は赤外線吸収 (IR) スペクトルで 1660 cm⁻¹ ($\nu_{N^+=C}$) および 1640 cm⁻¹ (アミドの $\nu_{C=O}$) の吸収が認められること、および白金触媒による接触還元で 1 モル

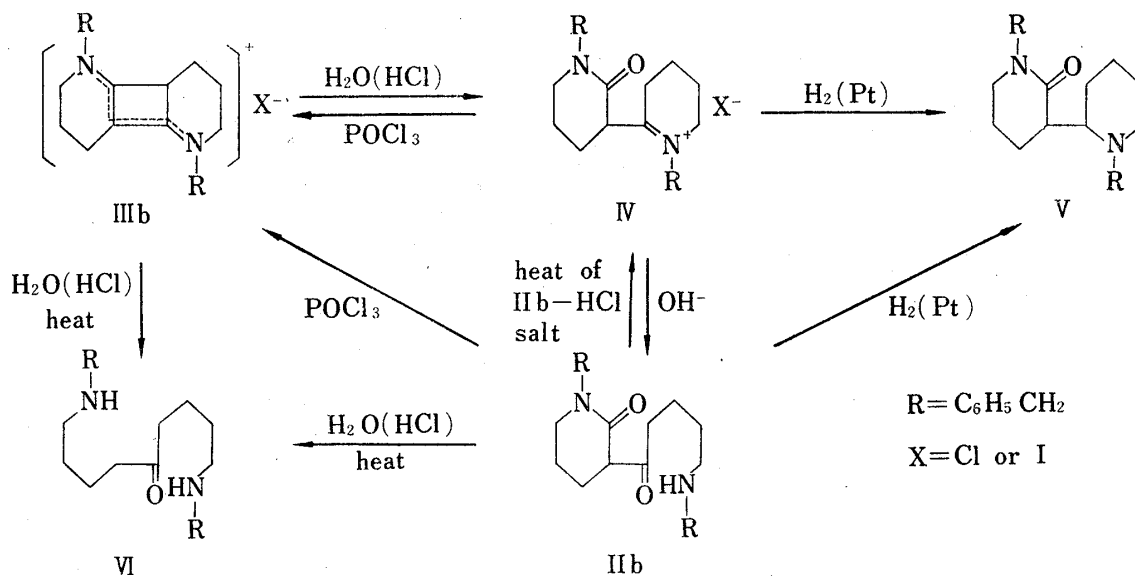


Chart 1

1) 第3報: 赤星三彌, 久津間輝雄, 薬誌, 89, 1039 (1969).

2) Location: Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo; Present address: a) National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba; b) Tokyo College of Pharmacy, Kashiwagi, Shinjuku-ku, Tokyo.

の水素を吸収し, 1-benzyl-3-(1-benzyl-2-piperidyl)-2-piperidone³⁾ (V) を生成することから, 1-benzyl-2-(1-benzyl-2-oxo-3-piperidyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium 塩であると決定される。

一方 IIb の塩酸塩を減圧下にその融点 (150°) まで加熱すると発泡 (脱水) し, この生成物をクロロホルム中, ヨウ化カリウムと処理すると IV (X=I) が得られる。さらに IIb-塩酸塩をエタノール中に長時間放置しても IV に変化する。すなわち IIb の塩酸塩の特性吸収 [$\lambda_{\text{max}}^{\text{dioxane}}$ 268 m μ (log ϵ , 3.87)] はエタノール中では経時的に変化し,⁴⁾ 数日間で IV の紫外線 (UV) 吸収に似てくる。エタノールを留去した残部を, 同様にヨウ化カリウムと処理すると IV (X=I) が得られる。

IV はアルカリで処理するとただちに IIb に変化し, 塩化ホスホリルで処理すると IIIb を生成する。IIb を直接塩化ホスホリルと加熱しても IIIb が生成する。以上の結果から, IIb および IIIb はそれぞれ中間に IV を経て相互に変換し得ることが判明した。また IIIb (X=Cl) を塩酸と加熱すると, 1,9-bis(benzylamino)-5-nonanone 塩酸塩³⁾ (VI) を生成するが, この反応も中間に IV を経由することが考えられる。

なお, 検討は加えなかったが, 1-phenethyl-2-piperidone (Ia) および 1-methyl-2-piperidone (Ic) と塩化ホスホリルとの反応によって得られる対応するケトアミド (IIa, c) および 4 級塩 (IIIa, c) についても, 同様に IV に対応する化合物を経て相互変換し得るであろうことが推定される。

Bredereck 等は脂肪族第 3 アミドと塩化ホスホリルとの反応で, N,N-2 置換 β -ケトアミド類を得,⁵⁾ その生成

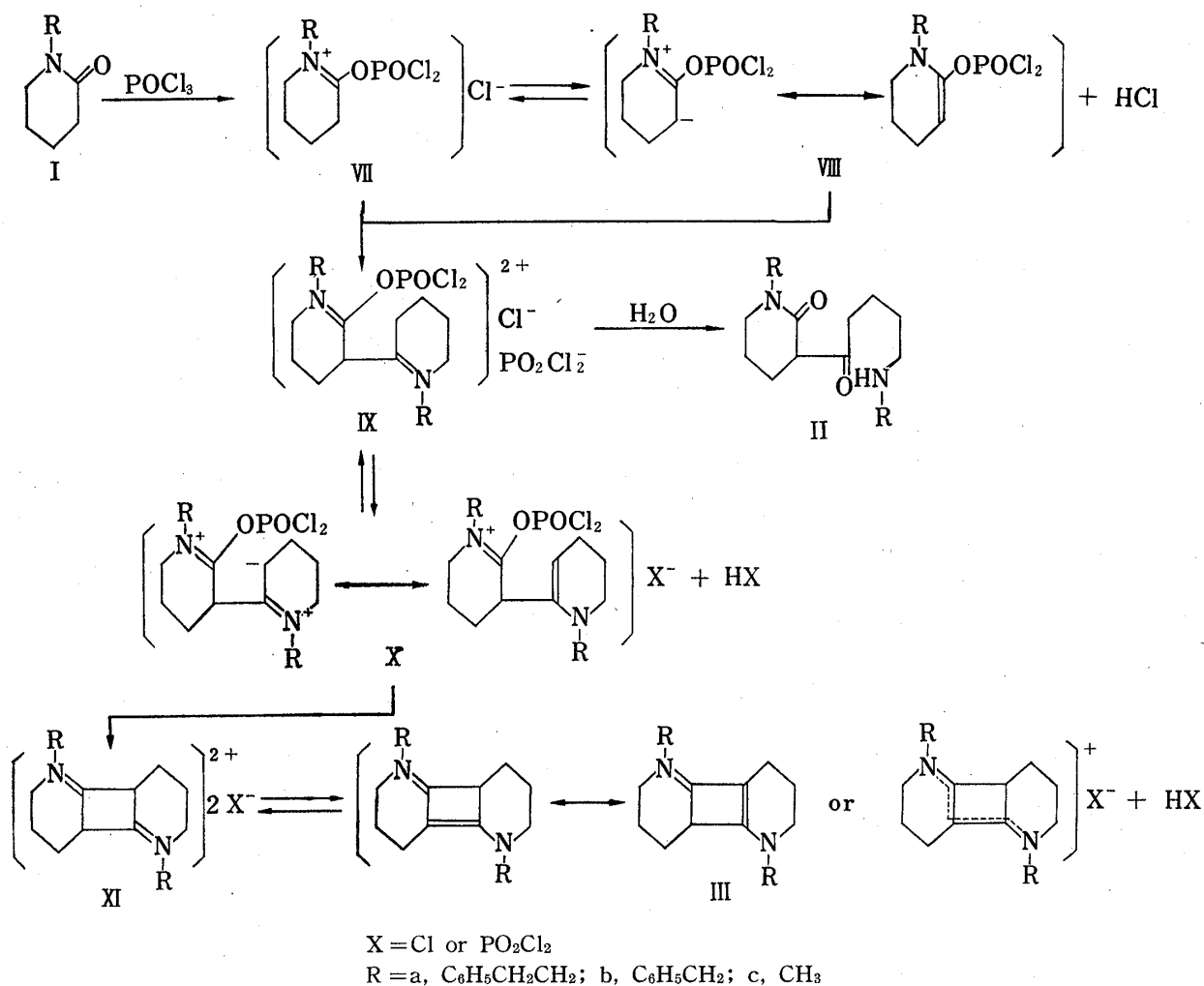


Chart 2

3) 赤星三彌, 久津間輝雄, 薬誌, 89, 1029 (1969).

4) この変化は少量の塩酸の添加で促進される。またエタノール中よりもメタノール中の方が変化が速い。

機構を推論している。^{5a)} 1-置換 2-ピペリドン類 (I) と塩化ホスホリルとの反応は、以上にのべた著者等の実験データおよび Brederick 等 ^{5a)} の機構から説明することができる。すなわち Chart 2 に示すように、I と塩化ホスホリルとからできる付加体 (VII), および VII から生成し得る求核体 (VIII) との反応で IX が形成される。IX は IV 型化合物に塩化ホスホリルが付加した形に対応する。IX は反応の後処理中に加水分解を受けると II を生成する。さらに IX から、VII および VIII に類似の性質をあわせ有する X が形成され、X が分子内で縮合をおこした XI を経て、III が生成するものと考えられる。

実 験 の 部

1-Benzyl-2-(1-benzyl-2-oxo-3-piperidyl)-3,4,5,6-tetrahydropyridinium Iodide (IV, X=I) i) IIIb (X=Cl)³⁾ 1 g を 2 ml の EtOH に加温してとかし、冷後 20% HCl 25 ml を加えて室温に 7 日間放置する。KHCO₃ 2 g を加えて若干中和し、KI 5 g を加えると白濁する。CHCl₃ で抽出し、CHCl₃ を乾燥後留去すると微黄色結晶 1.0 g を得る。アセトン 10 ml で洗い mp 178° の白色結晶 0.7 g を得る。アセトンより再結し mp 178° の白色針状晶を得る。Anal. Calcd. C₂₄H₂₉ON₂I: C, 59.02; H, 5.98; N, 5.74. Found: C, 58.82; H, 5.88; N, 5.73.

ii) IIb の塩酸塩³⁾ 0.5 g を減圧下 140—150° に加熱すると盛んに発泡する。発泡がやむと微黄色透明なガラス様物質となる。冷後 50 ml の CHCl₃ にとかし、KI の水溶液と十分振盪し、CHCl₃ を留去すると 0.7 g の淡橙色アメ状物を得る。アセトン 10 ml と加温すると結晶化し、mp 178° の白色結晶 0.6 g を得る。i) で得た IV-iodide と混融し融点降下を認めず。

iii) IIb-塩酸塩 0.5 g を EtOH 20 ml に溶解し、5 日間放置後、1 hr 加熱還流する。EtOH を留去し、残部を ii) と同様に処理すると mp 178° の白色結晶 0.45 g を得る。混融により i) 法で得た IV-iodide と一致した。

1-Benzyl-3-(1-benzyl-2-piperidyl)-2-piperidone (V) IV (X=I) 0.3 g を 10 ml の水にとかし、0.1 g の PtO₂ より得た Pt 黒で接触還元する。急速に 15 ml の水素 (1 モルに相当) を吸収する。還元中に V のヨウ化水素酸塩が析出する。これを加温してとかし、Pt を分別後放冷すると微黄色結晶を得る。10 ml の EtOH より再結し、mp 198° の微黄色針状晶 0.26 g を得る。Anal. Calcd. C₂₄H₃₁ON₂I: C, 58.77; H, 6.37; N, 5.71. Found: C, 58.75; H, 6.36; N, 5.72. この HI 塩を K₂CO₃ 水溶液で中和し、生じた結晶をエーテルから再結すると mp 95° の無色プリズム晶が得られる。IIb の還元で得られた V³⁾ と混融し一致した。

IV より IIIb の生成 IIb-塩酸塩 0.6 g を減圧下、150° に加熱して得た IV-chloride に POCl₃ 2 ml を加え 2 hr 還流する。減圧下に POCl₃ を留去し、残部を CHCl₃ 50 ml にとかし、KHCO₃ 水溶液と CO₂ の発生しなくなるまで振盪する。つぎにこの CHCl₃ 層を KI 水溶液と振り、CHCl₃ 層を乾燥後、CHCl₃ を留去する。得られた暗褐色残部を冷アセトン 10 ml で洗うと、mp 146—148° の微黄色結晶 0.5 g を得る。アセトン-AcOEt 混液より再結し、mp 150° の微黄色プリズム晶を得る。IIIb (X=I)³⁾ と混融により一致した。

IV より IIb の生成 IV (X=I) 0.5 g を水 20 ml にとかし、K₂CO₃ を加えると混濁する。生じた油状物をベンゼンで抽出し、ベンゼン層を無水 Na₂SO₄ で乾燥する。このベンゼン溶液に乾燥塩化水素を通ずると、白色結晶 0.36 g が得られる。mp 150—151°。本結晶は混融により IIb-塩酸塩であることを確認した。

IIb より IIIb の生成 IIb-塩酸塩 1.0 g を POCl₃ 5 ml と 2 hr 加熱還流し、IV と POCl₃ との反応例にしたがって処理することにより、mp 150° の微黄色プリズム晶 0.78 g を得た。IIIb (X=I) と混融し融点の降下を認めず。

1,9-Bis(benzylamino)-5-nonanone Dihydrochloride (VI) IIIb (X=Cl) 0.5 g を 30 ml の 20% HCl と 10 hr 加熱還流し、減圧下濃縮すると 0.5 g の白色結晶を得る。EtOH より再結し mp 194—195° の白色針状晶を得る。IIb を塩酸と加熱して得られた塩酸塩³⁾ (VI) と混融により一致した。

謝辞 本研究に際し御指導を賜りました菅澤重彦名誉教授、山田俊一教授に謹謝致します。有益な御助言を寄せられた千葉大学薬学部 日野 亨教授、金沢大学薬学部 藤井澄三教授に深く感謝致します。元素分析および赤外線吸収スペクトル測定の労をとられた本学部分析室の諸氏に厚く御礼申し上げます。

5) a) H. Brederick, R. Gompper, K. Klemm, *Angew. Chem.*, **71**, 32 (1959); b) *Idem, ibid.*, **71**, 772 (1959); c) *Idem, Chem. Ber.*, **92**, 1456 (1959).