UDC 547.834.2.07

121. 村越 勇：アミノ酸より環状含窒素化合物の合成 (第 6 報*)

dl-4-(2-Piperidyl)butyric Acid より 4 位置換 Quinolizidine 誘導体の合成

Isamu Murakoshi: Studies on the Syntheses of Cyclic Nitrogenous Compounds from Amino Acids. VI. Syntheses of 4-Substituted Quinolizidine Derivatives from *dl*-4-(2-Piperidyl)butyric Acid.

(Pharmaceutical Faculty, University of Chiba**)

When acetyl, benzoyl, and phenylacetyl derivatives of ethyl *dl*-4-(2-piperidyl)butyrate are dry distilled with the same or twice the amount of soda lime, 4-methyl-, 4-phenyl-, and 4-benzyl- Δ^3 -dehydroquinolizidines are obtained in respective yield of 97%, 93%, and 95%, with generation of slight ammonia odor. These bases are unstable and colored in the air but their picrates and perchlorates form stable dehydroquinolizidinium salts and do not undergo any change even when heated in air at 120~130°.

Catalytic reduction of these bases in ethanol with palladium-carbon catalyst easily afforded 4-alkyl- or 4-arylquinolizidines in quantitative yield. It was found from these facts that this kind of cyclization reactions reported to date do not necessarily require the formation of enol type by the carbonyl group of the acid amide.

(Received December 14, 1957)

前報において 5-aminovaleric acid および 4-aminobutyric acid の acyl 誘導体を縮合剤として soda lime 或いは酸化カルシウム等と乾留すると比較的高収量で対応する 2 位置換 pyridine および 1-pyrroline 誘導体の生成する事を報告したり、即ち

この反応の生成機構としては塩基 (I) および (II) の得られる事から酸アミドの carbonyl 基が enol 型を形成してカルボン酸の 2 位の methylene 炭素間で分子内脱水閉環し次いで脱炭酸されるものと推定して来たが、この種の反応で enol 型を形成出来ない第二級アミンの acyl 誘導体については閉環するか否か明確にする必要がある。

そこで原料の第二級アミンとして *dl*-4-(2-piperidyl)butyric acid を選びその acyl 誘導体を前報同様に soda lime と乾留したところ高収量で 4-alkyl- 及び 4-aryl- Δ^3 -dehydroquinolizidine が得られたのでこれについて報告する。従来 quinolizidine 核の合成法については幾つか知られているが 4 位置換体の合成法³⁾についてはその数は少なく文献未知のものが多。

著者は前報に準じて 2-vinylpyridine と diethyl malonate の Michael 縮合体³⁾ から容易に得られる ethyl *dl*-4-(2-piperidyl)butyrate の acyl 化合物を 1~2 倍量の soda lime と混合して乾留すると水蒸気とともに僅かのアンモニア臭気を発し乍ら淡黄色の油状物質が得られ、これを非塩基部 (微量) と分離した塩基は非常に酸

* 第 5 報: 本誌 77, 1062(1957).

** Inohana-machi, Chiba.

1) 本誌 77, 490, 1062(1957).

2) V. Boekelheide, et al.: J. Am. Chem. Soc. 69, 3149(1947); 71, 879(1949); N.J. Leonard: Ibid. 73, 5210(1951).

3) V. Boekelheide: Ibid. 71, 879(1949); 大木, 他: Pharm. Bull. (Tokyo) 1, 260(1953).

化され易く空气中で直ちに着色し漸時樹脂化する不安定な物質であるがその塩類例えば picrate および perchlorate は安定で空气中 120~130° に長時間加熱しても変化しない。

この乾留に依り得られる生成塩基の構造は acetyl 化合物から得られたものについて検討した。即ち acetyl 化合物 (III) を乾留して得られる塩基は carbonyl 基が methyl 基の水素と enol 型を形成して閉環する可能性も一応考慮すると生成塩基の構造には 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine (V) とその exo 型 (IV) 式が予想されるがこれは次の方法等で決定した。その化学的性質の相互関係を示すと Chart 1 の如くである。

Chart 1.

(III) の乾留生成塩基 (IV) 若しくは (V) の赤外部吸収スペクトルを測定すると 1650 cm^{-1} に >C=C< の stretching vibration が明瞭に現われ perchlorate にするとその吸収は短波長にずれて 1672 cm^{-1} に ternary iminium 基 ($\text{>C=N}^+\text{<}$) の吸収が現われる事は 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine についての Leonard 等⁴⁾の詳細な報文と一致する事、更に picrate (mp 140~141°), perchlorate (mp 172~173°) は 4-oxoquinolizidine (VIII) と CH_3MgI より別途合成せる 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine (V) の picrate (mp 140~141°) および perchlorate (mp 172~173°) のそれと混融して融点降下しない事、また乾留塩基と合成塩基の両者の赤外部吸収スペクトルは完全に一致する事は生成塩基の構造 (V) を決定づけるものである。

更に perchlorate および picrate の構造として Δ^3 -dehydro 体 (V) の二重結合が転位した 4-methyl- Δ^4 -dehydroquinolizidinium 塩の (VI) 式が妥当なものであるなら unconjugated ternary iminium 基は共鳴効果で $\text{>C=N}^+\text{<} \leftrightarrow \text{C}^+=\text{N}^-$ となりその炭素即ち 4 位の炭素は求核試薬と反応する事は既知の事実⁵⁾であるので、この perchlorate を KCN の濃厚水溶液と数分振盪すると無色の油状物質が得られその赤外部吸収スペクトルを見ると 1650 cm^{-1} の >C=C< の吸収は完全に消えて 2227 cm^{-1} に CN の stretching vibration が新たに現われて来る事から 4-cyano-4-methylquinolizidine (VII) 式は確実に塩基 (V) の perchlorate は (VI) 式となり安定化しているものである。

4-cyano-4-methylquinolizidine (VII) はエーテル溶液から淡黄色プリズム晶の picrate (mp 116~117°) を生成するがこれはエタノールより再結晶すると HCN を脱離し乍ら橙黄色プリズム晶の Δ^3 -dehydro 体 (V) の picrate (mp 140~141°) 即ち 4-methyl- Δ^4 -dehydroquinolizidinium picrate (VI) に転移する。

次に考慮すべき転位は Δ^3 -dehydro 体 (V) およびその exo 型 (IV) 間の isomerisation であるが乾留生成したままの塩基と picrate 或いは perchlorate として精製し再びアルカリで遊離せしめた塩基の赤外部吸収スペクトルは完全に一致する事から操作中酸、アルカリによる (V) および (IV) 間の isomerisation は考えられない。以上の結果から acetyl 化合物 (III) から得られる塩基の構造は 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine (V) である。

同様にして ethyl *dl*-4-(1-benzoyl-2-piperidyl)butyrate (X. $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) より得られる 4-phenyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine (XI. $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) の赤外部吸収スペクトルは 1634 cm^{-1} に >C=C< の吸収がありその perchlo-

4) N. J. Leonard, et al. : J. Am. Chem. Soc. **76**, 2781(1954); ibid. **78**, 3457(1956).

5) N. J. Leonard, et al. : Ibid. **78**, 1984(1956).

rate は 1642 cm^{-1} に ternary iminium 基の stretching vibration が明瞭に現われ全体的に長波長にずれていることは二重結合が benzene 核と共軛しているためと考えられる。また 4-benzyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine (XI, $R=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$) 或いはその exo 型の二重結合の stretching vibration は 1642 cm^{-1} に明瞭に記載され、その perchlorate は 1658 cm^{-1} に ternary iminium 基の吸収を示すが遊離塩基の二重結合の位置は明確でない。以下生成塩基の収量を示すと Table I の如くである。

Table I.

		R	Yield (%)
(X)	(XI)	CH_3-	97
		C_6H_5-	93
		$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$	95

かくして得られる 4-alkyl-, aryl- Δ^3 -dehydroquinolizidine (XI) はエタノール溶液でパラジウム炭素を触媒として接触還元すると定量的収量で容易に 4-alkyl-, aryl-quinolizidine (IX, $\text{CH}_3=\text{R}$) となるが picrate として 1 種類の diastereoisomer しか得られなかつたが混在するもう 1 種類の isomer の相対比は極く少量の事と考えられる。

以上の結果よりこの種の閉環反応は酸アミドの carbonyl 基が enol 型の形成を必ずしも必要としない事が判明した。

終りに御懇篤な御指導を賜つた蒔庭教授に深甚なる感謝を捧げる。なお原料の 2-(2-pyridyl)ethanol に御配慮頂いた東大薬学部大木貞雄博士並びに赤外部吸収スペクトルの測定に種々御便宜を受けた三共株式会社高峰研究所進藤英世氏、元素分析の労をとられた東大薬学部元素分析室の諸氏に深く感謝します。

実 験 の 部

Ethyl *dl*-4-(2-piperidyl)butyrate 及びその acyl 誘導体の合成 i). ethyl *dl*-4-(2-piperidyl)butyrate 2-vinylpyridine と diethyl malonate から既知の方法に依り合成せる diethyl 2-(2-pyridyl)ethyl-malonate を Raney Ni を触媒として初圧 120~140 気圧, 160° 前後で 1 時間接触還元すると完全に 3-ethoxycarbonyl-4-quinolizidinone (bp_2 $162\sim 165^\circ$) となり, これを 20% HCl と 4~5 時間煮沸すると開環, 脱 ethoxycarbonyl が起り最初から換算して 40~50% の得量で *dl*-4-(2-piperidyl)butyric acid が得られる。HCl 塩: 白色針状晶 mp 199° この HCl 塩を無水 $\text{EtOH}\cdot\text{HCl}$ でエステル化すると 85~90% の収量で ethyl ester が得られるがこのエステルは水に比較的易溶なるため, 抽出は冷時無水 K_2CO_3 を飽和して行う。無色ピペリジン臭気を持つ液体 bp_4 $113\sim 115^\circ$ 。このエステルは高温時は勿論常温に於いても二, 三日放置すると容易に閉環して 4-quinolizidinone (bp_3 $103\sim 105^\circ$) となる。

ii). ethyl *dl*-4-(1-acetyl-2-piperidyl)butyrate 前記の ethyl piperidylbutyrate を直ちに無水 K_2CO_3 の存在下無水 Et_2O 溶液中, 当量の acetyl chloride を滴下し水浴上 1 時間軽く煮沸。冷後, 氷水中に加え更に攪拌下 0.5 mol の acetyl chloride を追加して acetyl 化を完結させる。反応液は Et_2O にて数回抽出し蒸留に依り精製, 収量 70~75%, 無色油状物質, bp_3 $155\sim 156^\circ$ 。

iii). ethyl *dl*-4-(1-benzoyl-2-piperidyl)butyrate 上記同様にして benzoyl 化すると 85% の得量で無色油状物質を得。 bp_4 $210\sim 215^\circ$ 。

iv). ethyl *dl*-4-(1-phenylacetyl-2-piperidyl)butyrate 前記同様に phenylacetyl 化する。無色油状物質, bp_4 $226\sim 230^\circ$ 。

閉環 (塩基の生成) i). 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine ethyl *dl*-4-(1-acetyl-2-piperidyl)butyrate 3 g を同量の soda lime と良く混和し枝付フラスコで最初は徐々に直火で加熱すると水蒸気と共に若干の NH_3 臭気を発しながら $140\sim 220^\circ$ 間に大半の淡黄色油状物質が留出。これを Et_2O に溶解後, dil. HCl に転溶して非塩基部 (微量) と分離し酸性溶液はアルカリで中和, 更に無水 K_2CO_3 を飽和して析出せる油状物質は Et_2O にて数回抽出, 蒸留精製。無色油状物質 1.8 g を得。収量 95~97%, bp_{27} $110\sim 115^\circ$ 。I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Liq}}$ 1650 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{C}<$)。この塩基は空気中直ちに着色し暫時樹脂化するが picrate, perchlorate は安定でありこれはアルカリで再び元の塩基にもどる (I. R. で同定。) picrate: 橙黄色ブリズム晶 mp $140\sim 141^\circ$ (文献 $135\sim 136^\circ$)⁴⁾。 $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{N}_4$ 計算値 C 50.53, H 5.26, N 14.74, 実験値 C 50.93, H 5.37, N 14.53. perchlorate: 無色針状晶 mp $172\sim 173^\circ$ (文献 $176\sim 177^\circ$)⁴⁾。 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NCl}$ 計算値 C 47.71, H 7.16, N 5.56, 実験値 C 47.71, H 7.21, N 5.43. I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 1672 cm^{-1} ($>\text{C}=\text{N}<$)。この perchlorate の濃厚水溶液を 1.5 mol の KCN 水溶液中に室温で攪拌下滴下すると暫時無色油状物質が析出しこれを Et_2O にて抽出すると 85~90% の得量で 4-cyano-4-methylquinolizidine を得。 bp_{12} $120\sim 123^\circ$ 。I. R. $\nu_{\text{max}}^{\text{Liq}}$ 2227 cm^{-1} ($-\text{CN}$)。これは Et_2O 溶液で淡黄色ブリズム晶の picrate (mp

116~117°) を生成するが EtOH より再結晶すると HCN を発生しながら橙黄色プリズム晶の 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine の picrate (mp 140~141°) に転移する。これらの性状は次に記載する別途合成せる 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine のそれと I.R. 及び混融試験は全く同一である。

ii). 4-phenyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine 上記同様にして ethyl *dl*-4-(1-benzoyl-2-piperidyl)butyrate を soda lime と乾留すると 180~220° 間に大半の淡黄色油状物質を留出するので常法通り処理し蒸留精製すると無色油状物質を得。bp₁₆ 158~163°. I.R. $\nu_{\max}^{\text{Liq.}}$ 1634 cm⁻¹ (>C=C<). この塩基も methyl 体と同様に不安定であるが picrate, perchlorate は安定である。picrate: 橙黄色プリズム晶, mp 128~129°. C₂₁H₂₂O₇N₄ 計算値 C 57.01, H 4.97, N 12.67, 実験値 C 56.83, H 4.84, N 12.50. perchlorate: 無色針状晶, mp 179~180°. C₁₅H₂₀O₄NCl 計算値 C 57.45, H 6.38, N 4.46, 実験値 C 57.15, H 6.12, N 4.27. I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1642 cm⁻¹ (>C=N<-).

iii). 4-benzyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine 前記同様にして ethyl *dl*-4-(1-phenylacetyl-2-piperidyl)butyrate を同量の soda lime と乾留。無色液体。収量 94~96%. bp₂ 125~128°. I.R. $\nu_{\max}^{\text{Liq.}}$ 1642 cm⁻¹ (>C=C<). この塩基も不安定で直ちに着色し暫時樹脂化。perchlorate: 無色針状晶, mp 138~139°. C₁₆H₂₂O₄NCl 計算値 C 58.63, H 6.72, N 4.27, 実験値 C 58.42, H 6.61, N 4.41. I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1658 cm⁻¹ (>C=N<-).

Δ^3 -Dehydroquinolizidine 誘導体の還元 i). 4-methylquinolizidine 4-methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine の EtOH 溶液を Pd-C を触媒として接触還元すると急速に 1 mol の H₂ を吸収して反応は終る。触媒を分別後, HCl 酸性として減圧下 EtOH を留去し, アルカリ性となし更に無水 K₂CO₃ を飽和して Et₂O にて数回抽出後蒸留精製すると無色油状物質を定量的収量で得。bp₁₀ 80~85°. I.R. 1650 cm⁻¹ の >C=C< の吸収は完全に消失して 739 cm⁻¹ に quinolizidine 核の骨格振動と考えられる吸収が明瞭に現われる。picrate: 黄色プリズム晶, mp 195~196. C₁₆H₂₂O₇N₄ 計算値 C 50.26, H 5.77, N 14.66, 実験値 C 49.98, H 5.69, N 14.90. この picrate は Leonard 等により報告されている 2 つの diastereoisomer の高融点部に一致し, Et₂O 溶液からの析出部が直ちに 192~193° を示し, 赤外部吸収スペクトルも高融点部の塩基スペクトルに一致していることから混在する他の diastereoisomer は極少量のことと考えられる。

ii). 4-phenylquinolizidine 上記同様にして 4-phenyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine を還元し, 定量的収量で得。無色油状物質, bp_{6.5} 135~137° picrate: 淡黄色針状晶 mp 218° (文献 214⁶⁾). C₂₁H₂₄O₇N₄ 計算値 C 56.76, H 5.41, N 12.61, 実験値 C 56.52, H 4.98, N 12.36.

iii). 4-benzylquinolizidine 前記同様 4-benzyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine を還元し蒸留精製し, 無色油状物質を定量的収量で得。bp₃ 142~143°. picrate: 黄色柱状晶, mp 165°. C₂₂H₂₆O₇N₄ 計算値 C 57.64, H 5.68, N 12.23, 実験値 C 57.49, H 6.06, N 12.19. 以上 (ii) 及び (iii) の 2 種類の diastereoisomer の中も 1 種の isomer は picrate の再結晶等試みたが確認出来なかつた。これは還元後 EtOH を留去する際, 塩基の揮散を防ぐために HCl 酸性で加熱したので安定な一方の型に移行したためとも考えられる。

4-Methyl- Δ^3 -dehydroquinolizidine の合成 CH₃I 2.9 g より製せる Grignard 試薬中に徐々に 4-quinolizidinone 1.5 g を加え更に 1 時間加温後一夜放置。Et₂O を留去した残渣を水浴上 1 時間加熱。冷後, NH₄Cl 冷飽和溶液を注加し過剰の Grignard 試薬を分解し更に飽和 NaF 水溶液を加えて MgF を分離した。母液は苛性アルカリ性とし更に無水 K₂CO₃ を飽和して Et₂O で数回抽出, 蒸留により精製。無色油状物質, bp₁₄ 98~103°. この塩基は空气中不安定で直ちに着色し暫時樹脂化する。I.R. $\nu_{\max}^{\text{Liq.}}$ 1650 cm⁻¹ (>C=C<). picrate: 橙黄色プリズム晶 mp 140~141°. perchlorate: 白色針状晶 mp 172~173°. I.R. $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ 1672 cm⁻¹ (>C=N<-).

千葉大学薬学部