UDC 547.836.2.07

269. 鈴木幸男： Benzoquinolizine 誘導体の合成 (第1報*) 3-Dimethylaminoalkyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine 類の合成

Yukio Suzuta: Syntheses of Benzoquinolizine Derivatives. I. Syntheses of 3-Dimethylaminoalkyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizines.

(Kobe Women's College of Pharmacy**)

In order to find synthetic anti-ameba agent, hydrogenated benzoquinolizines (A) with basic side chain of $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$ type were prepared. The quaternary salt (I), obtained from nicotine monohydrochloride and 2,4-dimethoxyphenethyl bromide, was oxidized to the pyridone (II), hydrogenated to the piperidone (III), and submitted to the Hofmann degradation to the methine base, which was found to have the formula (IV) from optical rotation, infrared spectrum, and behavior of its methiodide to oxidation with potassium permanganate or ozone. The second Hofmann degradation of (IV) was carried out to confirm the presence of trimethylamine and a butadiene compound (VI) was obtained. The permanganate oxidation of its butene compound (VII) to the compound (IX) with carboxymethyl side chain, and its cyclization and reduction afforded the quinolizine ester (X). From its amide (XI), the amide (XIII) of (A) type with $n=2$ was obtained. Cyclization of the hydrogenated product (XIV) of (IV) with phosphoryl chloride afforded the amine (XV) of (A) type with $n=4$. The Hofmann degradation of (XIV) afforded an unsaturated neutral substance (XVI) whose structure was also confirmed. Oxidation of (XVI) with potassium permanganate gave a compound with $-(CH_2)_2-COOH$ side chain and an amine (XX) of (A) type with $n=3$ was obtained from it by the same procedure as with (IX).

(Received December 23, 1958)

先に菅澤および協力者等¹⁾は3位に環状塩基性側鎖を有する多数の水素加ベンゾキノリチン類を合成したが、それらはいずれも大なり小なり抗アメーバ作用を有することが判った。そこでかかる環状側鎖のものに対し未知の鎖状塩基性側鎖を有する水素加ベンゾキノリチン類の薬理作用およびその側鎖の長さや作用との関係について検討する為に一般式 (A) で表される如き3位の $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$ 型化合物の $-(CH_2)_n$ の数 $n=2, 3, 4$ のものを合成した。また最近神経節遮断剤として取り上げられているものには一般式 (B) で表される如き対称型 polymethylene bisquaternary ammonium 塩が多いが、式 (A) の dimethiodide 類は構造的に見て式 (B) の半分がキノリチン環の部分的構成に与った非対称型のものとも見做されるので、その薬理作用を対称型のものと比較検討中である。以上の化合物の合成においてニコチンが良好な出発原料となり得ることが判ったのでこれを利用し、Chart 1 の反応経路により目的物を得た。

3,4-dimethoxyphenethyl bromide とニコチンモノ塩酸塩とを縮合せしめて得られる四級塩 (I) を強アルカリ性下に赤血塩酸化しピリドン体 (II) を得た。この際の酸化方向についてはすでに菅澤、辰野²⁾のモデル実験により (II) の方向であることが証明されており、今回の実験においても同一型の酸化成績体を得た。(II) を水酢酸中 PtO_2 触媒で接触還元してピペリドン体 (III) としたが、(II) および (III) の各 methiodide 結晶はそれぞれ $[\alpha]_D: +90^\circ$ および $+87^\circ$ であることから (III) $\cdot CH_3I$ はピペリドン部に新生したアッメ炭素についてはラセミであると思われる。(III) $\cdot CH_3I$ をホフマン分解して得た淡褐色油状のメチン塩基の構造としては (IV), (IV'), (IV'') の三通りが考えられるが、その決定は次の如く行なった。(1) メチン塩基の methiodide は収率 85%, mp $170 \sim 171^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D: -2^\circ$ のほとんど光学不活性のラセミ体で、その IR には vinyl 基 $990, 910\text{ cm}^{-1}$ がなくて $trans\ R-CH=CH-R$ 965 cm^{-1} があり、(2) $KMnO_4$ 酸化成績体から得た酸性物質は mp 189° で、別途に構造既知の 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-3-carboxy-6(1H)-pyridone (C)⁴⁾ を接触還元して得た標品 (V) と一

* 第78回日本薬学会年会で発表 (1958).

** Motoyama-cho, Higashinada-ku, Kobe.

1) 菅澤、斎藤：本誌 65乙, 452(1945); 68, 93(1948); 菅澤、辰野：本誌 72, 248(1952).

2) dimethoxy の代りに methylenedioxy で $n=0, 1$ のものは、菅澤、富澤 (本誌 72, 804(1952)) により合成。

3) 菅澤、辰野：本誌 72, 248(1952).

4) R. Wiley, et al.: J. Am. Chem. Soc. 75, 4482(1953); 桐澤：Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 7, 35(1959).

致し、(3) メチン塩基の塩酸水溶液をオゾン酸化したが、ホルマリンはジメドン、2,4-dinitrophenylhydrazine、クロモトロブ酸のいずれによっても検出されなかった。以上の結果からこのメチン塩基に対しては式 (IV) が妥当と考えられ、以後の実験においても矛盾する事実を認めなかった。

Chart 1.

つぎに (IV) の methiodide を第二次 Hofmann 分解に付して diene 体 (VI) を得た。この際、分解ガスを塩酸に吸収せしめたものから $N(CH_3)_3$ をピクラー特および金塩として捕捉確認したが、更に構造証明の為に diene 合成を試み、*p*-キノンを dienophile としベンゼン溶液で封管中加熱して分析値の (VII) に一致する橙色結晶を得た。つぎに (VI) を湿エーテル中アルミニウムアマルガムで還元して水素の 1,4 付加を行なわしめ butene 体 (VIII) とし、これをアセトン溶液中 1% $KMnO_4$ 溶液で酸化してピペリドンカルボン酸 (IX) を得た。(IX) をオキシン塩化燐閉環し、生成せる四級アンモニウム塩を iodide を経て精製後 chloride に戻して PtO_2 触媒で接触還元しキノリチンエステル (X) とし、そのアミド (XI) をテトラヒドロフラン溶媒中 $LiAlH_4$ で還元して 3 位の側鎖 $-(CH_2)_n-$ の $n=2$ なるアミン (XII) を得た。更にホルマリン-義酸法により対応するジメチルアミノ体 (XIII) を得た。

一方先のメチン塩基 (IV) をエタノール中ラネーニッケルで接触還元して飽和体 (dihydro 体) (XIV) とし、これを過剰のオキシン塩化燐中で穏かに煮沸閉環せしめ、ついで接触還元して側鎖 $-(CH_2)_n-$ の $n=4$ なるアミン (XV) を得た。また (IV) を更に第二次 Hofmann 分解に付して不飽和中性物質 (XVI) を得たが、この際にも $N(CH_3)_3$ を捕捉確認し、かつ (XVI) のクロロホルム溶液を冷時オゾン酸化してホルマリンをホルマルジメドンおよび 2,4-dinitrophenylhydrazon として顕著に捕捉したので、式 (XVI) が構造証明され更に遡って (XIV), (IV) 式も証明された。つぎに (XVI) を前と同様に過マンガン酸カリ酸化してカルボン酸 (XVII)⁵⁾ とし、更に (IX)→(XIII) の場合とほぼ同様に処理し側鎖 $-(CH_2)_n-$ の $n=3$ なるアミン (XX) を得た。

終りに臨み終始御指導を賜わった東大薬学部菅澤重彦先生に厚く御礼申し上げる。また元素分析を施行された神戸女子薬大高尾佐知子氏に感謝する。

実 験 の 部

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)pyridinium Bromide Hydrochloride (I)

ニコチンジ塩酸塩 2.9 g と遊離ニコチン 2 g とを混和して得たニコチンモノ塩酸塩を無水 *n*-BuOH に温溶し、3,4-dimethoxyphenethyl bromide 6 g を加え油浴中 130~140° に少なくとも 24 時間加熱還流後 BuOH を完全に減圧留去。粘稠なる赤橙色飴状物 11.0 g を得。dipicrate: 黄色針状晶 (Me_2CO), mp 182°(decomp). $C_{20}H_{27}O_2N_2 \cdot C_{12}H_5O_4N_6$ 計算値 C 48.98, H 4.11, N 14.28, 実験値 C 48.99, H 4.19, N 14.28.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-2(1*H*)-pyridone (II) (I) 4 g を水 40 cc にとかし、0~5° で攪拌しつつ赤血塩 8 g の濃水溶液を滴下。つぎにベンゼン 100 cc を積層し攪拌下に粒状 NaOH 42 g を 1 時間を要して少しずつ投入す。添加後 40° で 1 時間攪拌せば水層は淡黄色に、ベンゼン層は淡褐色となり若干の黒褐色樹脂状物を析出す。ベンゼン層を分ち、水層はベンゼンで 2 回抽出して合し、 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去。得たる褐色飴状物を高度減圧蒸留。bp_{0.002} 208~210° (浴温 240°), 無色、著しく粘稠な飴状物 2.0 g (65%) を得。perchlorate: 無色稜柱状晶 ($MeOH$), mp 199°(decomp). $C_{20}H_{27}O_7N_2Cl$ 計算値 C 54.24, H 6.14, N 6.32, 実験値 C 53.92, H 6.01, N 6.31. methiodide: 白色板状晶 ($AcOEt \cdot Me_2CO$), mp 218°(decomp), $[\alpha]_D^{20}$: +90° (c=1.33, $MeOH$).

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)-2-piperidone (III) (II) 2 g を氷酢酸 20 cc にとかし、 PtO_2 - $PdCl_2$ 混合触媒で 40° に加温しつつ接触還元すると約 2 時間で H_2 2 mol (272 cc) を吸収して止る。溶媒留去し、無色シロップ状残渣を 10% NaOH アルカリ性でベンゼン抽出。 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去し高度減圧蒸留。bp_{0.002} 225° (浴温 250°), 無色やや粘稠の飴状。収量 1.9 g. methiodide は白色針状晶 ($MeOH \cdot AcOEt$), mp 168.5~170°(decomp), $[\alpha]_D^{20}$: +87° (c=1.33, $MeOH$) にしてピペリドン部の新生アシメ炭素についてはラセミ体と思われる。 $C_{21}H_{33}O_3N_2I$ 計算値 C 51.64, H 6.82, N 5.74, 実験値 C 51.34, H 6.66, N 5.69.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-(4-dimethylamino-1-butenyl)-2-piperidone (IV) 第一次 Hofmann 分解 (III) の methiodide 3.8 g を EtOH 中 $AgNO_3$ 1.4 g より製した Ag_2O と混和して 30 分間加温後 AgI を汙去し、溶媒留去し、残渣を 16 mm Hg で 120° に加熱すると約 15 分間で発泡分解終了。内容物を 10% HCl にとかしベンゼンで洗浄後汙過し、汙液を 10% NaOH アルカリ性にすると白濁して油状物を析出。ベンゼン抽出し K_2CO_3 乾燥後溶媒留去し淡褐色油状物 2.1 g を得。これから methiodide 結晶 2.5 g (85%) を得。白色板状晶 ($AcOEt$), mp 170~171°(decomp), $[\alpha]_D^{20}$: -2° (c=1.33, $MeOH$). $C_{22}H_{35}O_3N_2I$ 計算値 C 52.59, H 7.03, N 5.58, 実験値 C 52.45, H 6.99, N 5.51. IR ν_{max}^{Nujol} 965 cm^{-1} (*trans*-R-CH=CH-R). この吸収は後の dihydro 体 (XIV) では消失。perchlorate: 白色顆粒状晶 ($MeOH$), mp 175°(decomp). $C_{21}H_{33}O_7N_2Cl$ 計算値 C 54.72, H 7.22, N 6.08, 実験値 C 54.34, H 7.38, N 6.15.

KMnO₄ 酸化 (IV) 0.2 g の Me_2CO (2 cc) 溶液に室温で攪拌下に $KMnO_4$ 0.27 g の 1% 水溶液を滴下せば

速やかに脱色。析出 MnO_2 を戸別し、熱湯で浸出して母液に合し、約 2 cc に濃縮後 HCl 酸性とすれば白色沈殿約 60 mg を得。mp 188~189° (含水 EtOH)。1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-carboxy-2-piperidone (V) として $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 62.52, H 6.88, N 4.56, 実験値 C 62.48, H 6.86, N 4.61。本品は対応する既知の pyridone 体 (C)⁴⁾ mp 207.5~209° を NaHCO_3 水にとかし、Raney Ni 触媒で接触還元して得た piperidone 体 mp 189° と混融して融点降下せず。

オゾン酸化 メチン塩基 (IV) 0.5 g を 10% HCl 10 cc にとかし氷冷下に O_3 約 3% 含有 O_2 を 1 時間導通すると液は微赤橙色となる。水で希釈し少時加熱後、約半量に濃縮し、加熱中の発生ガスおよび留出液につきジメドン、2,4-dinitrophenylhydrazine, クロモトロブ酸等にてホルマンを検したるも全く陰性。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-(1,3-butadienyl)-2-piperidone (VI) (IV) の methiodide を Ag_2O で処理後 20 mm Hg で 110° に 20 分間加熱して第 2 次 Hofmann 分解を行ない、生成物をベンゼンにとかし 5% HCl, 5% Na_2CO_3 , 水の順に洗浄後 Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し無色油状の中性不飽和物質 1.3 g (85%) を得。この際分解ガスを 20% HCl に吸収せしめて蒸発乾固し、その白色結晶性残渣から製したビクラートは黄色針状晶, mp 216~217°(decomp), Au 塩は mp 231~234°(decomp) にして $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ の記載に一致す。

Diene 合成 (VI) 0.2 g と純 α -キノロン 0.07 g とを無水ベンゼン 2 cc にとかし封管中沸騰水浴上に加熱すれば約 30 分間で液は赤黒色となり、さらに 2~3 時間後には黒褐色沈殿物を生ず。5 時間後に開封し、内容物を Me_2CO で溶出して母液を、暗褐色母液を炭末精製すれば橙色液となり、溶媒留去すれば残渣は結晶化す。橙色針状晶 ($\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{MeOH}$), mp 279~281°(decomp)。1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5-(4a,5,8a-tetrahydro-1,4-naphthoquinon-5-yl)-2-piperidone (VII) として $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 70.90, H 6.90, N 3.31, 実験値 C 70.66, H 6.59, N 3.23. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mp (log ϵ) 276 (4.03), 350 (3.22)。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-(2-butenyl)-2-piperidone (VIII) (VI) 0.32 g を湿 Et_2O 30 cc にとかし, Al 箔 0.27 g より製したアマルガムを加えて 6 時間還流。未反応の Al を除き脱水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去し微黄色油状物 0.25 g を得。KMnO₄ 溶液および Br₂ 溶液を直ちに脱色する。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-6-oxo-3-piperidineacetic Acid (IX) 粗 (VIII) 0.1 g の Me_2CO 溶液を常法通り KMnO₄ 0.13 g の 1% 水溶液で酸化し、MnO₂ を戸別し、1% Na_2CO_3 で温浸して母液に合し、約 3 cc に濃縮して HCl 酸性とし CHCl_3 抽出。脱水 MgSO_4 で乾燥後溶媒留去し残渣を氷室に放置せば結晶化す。無色簇柱状晶 (Me_2CO), mp 55~56° (結晶水含有)。硫酸デシケート中で容易に mp 96° の無水物に変わる。C₁₇H₂₃O₅N 計算値 C 63.53, H 7.21, N 4.36, 実験値 C 63.30, H 7.37, N 4.44。

Ethyl 9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-acetate (X) (IX) (mp 96°) 1.5 g を無水ベンゼン中 POCl₃ 3 cc と 90° に 2 時間還流すれば赤橙色鉛状物を析出す。過剰の POCl₃ を減圧留去し、残渣を無水 EtOH と少時加熱してエステル化後溶媒留去。残渣を氷水にとかし Et_2O 洗浄後母液を、得たる淡黄色母液に KI を加え、析出する黄色結晶を母液を、母液は CHCl_3 で抽出して合す。この iodide を chloride に戻し炭末精製後 PtO₂ 触媒で接触還元するに、約 15 分間で H₂ 105 cc を吸収し始めの螢光消失す。溶媒留去し、残渣を水にとかし母液を、KHCO₃ アルカリ性でベンゼン抽出。黄色油状物 1.2 g を得。picrolonate: 黄色針状晶 (EtOH), mp 146~147°(decomp)。C₂₉H₃₅O₅N₅ 計算値 C 58.29, H 5.86, N 11.72, 実験値 C 58.13, H 6.04, N 11.71。この再結晶母液よりラセミ異性体として黄色針状晶 (EtOH), mp 178°(decomp) の picrolonate を微量得た。実験値 C 57.85, H 5.81, N 11.88。

9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-acetamide (XI) (X) のラセミ混合物 0.8 g を 10% HCl 8 cc と穏かに 30 分煮沸後減圧乾固。残渣をよく乾燥後純 SOCl₂ 5 cc を加えて徐々に加熱し 60° で 1 時間保ち、最後は 70° とす。過剰の SOCl₂ を減圧留去し、さらに無水ベンゼンを加えて留去し、得たる橙色結晶状の酸クロリド-HCl 塩を無水 CHCl_3 5 cc にとかし過剰の NH_4OH 水中に氷冷攪拌しつつ滴下せば白色結晶を析出す。母液を、水洗乾燥し収量 0.44 g (61%)。無色顆粒状晶 (EtOH), mp 187°。C₁₇H₂₄O₃N₂ 計算値 C 67.08, H 7.95, N 9.20, 実験値 C 67.11, H 7.89, N 9.23。

3-(2-Aminoethyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (XII) (XI) (mp 187°) 0.2 g のテトラヒドロフラン (10 cc) 溶液を LiAlH₄ 0.13 g の無水 Et_2O (20 cc) 溶液に冷却攪拌しつつ滴下し、後 10 時間還流。過剰の LiAlH₄ を水で分解後液層を分取し、白色沈殿物は 10% NaOH にとかし Et_2O 抽出して合す。K₂CO₃ 乾燥後溶媒留去し、残渣を無水ベンゼンにとかし Al₂O₃ によるクロマト精製を行ない無色 wax 状のアミン 0.16 g (81%) を得。dipicrolonate: 淡黄色針状晶 (EtOH), mp 177~179°(decomp)。C₃₇H₄₂O₁₂N₁₀ 計算値 C 54.27, H 5.17, N 17.10, 実験値 C 54.08, H 5.49, N 17.14。

3-(2-Dimethylaminoethyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (XIII) (XII) 0.28 g に 30% ホルマリン水 0.20 g, 80% 義酸 0.11 g を加え沸騰水浴上 3 時間加熱すれば CO₂ の発生終る。後 5% HCl を加えて母液を、減圧乾固し、10% NaOH アルカリ性でベンゼン抽出。クロマト精製し微黄色油状物 0.26 g (84%) を得。空気酸化され易く青褐色化す。diperchlorate: 無色稜柱状晶 (MeOH), mp 194~195°(decomp)。C₁₉H₃₂O₁₀N₂Cl₂ 計算値 C 43.93, H 6.22, N 5.40, 実験値 C 43.66, H 6.33, N 5.13. chloroplatinate: 淡橙色板状晶 (HCl 含有 EtOH), mp 225~227°(decomp)。C₁₉H₃₂O₂N₂Cl₆Pt 計算値 C 31.31, H 4.39, N 3.84, Pt 26.78, 実験値 C 31.00, H 4.52, N 3.64, Pt 26.49. dimethiodide: 無色簇柱状晶 ($\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{AcOEt}$), mp 177~178°(decomp)。C₂₁H₃₆O₂N₂I₂ 計算値 C 41.88, H 6.03, N 4.69, 実験値 C 41.83, H 6.01, N 4.70。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-(4-dimethylaminobutyl)-2-piperidone (XIV) (IV) 1.2 g を EtOH にとかし, Raney Ni 触媒で接触還元すれば H_2 1 mol (76 cc) を吸収して止る. 溶媒留去し, 残渣を 10% HCl にとかして汙過し, 汙液を 10% NaOH アルカリ性で K_2CO_3 塩析下にベンゼン抽出. 殆んど無色の油状物 1.1 g を得. perchlorate: 無色針状晶 (MeOH), mp 169~170°(decomp). $C_{21}H_{35}O_7N_2Cl$ 計算値 C 54.47, H 7.62, N 6.06, 実験値 C 53.97, H 7.58, N 5.82.

3-(4-Dimethylaminobutyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (XV) (XIV) 0.8 g を新たに蒸留した $POCl_3$ 8 cc にとかし, 油浴中 110~115° に穏かに 2 時間還流. 50° 以下で過剰の $POCl_3$ を減圧留去し, 残渣を氷水で分解し, 析出する少量のタールを汙去し, 汙液を Et_2O 洗浄後 $NaHCO_3$ で酸性を弱め KI を加えれば黄濁し沈殿を生ず. $CHCl_3$ で抽出し橙色半結晶状の iodide-HI 塩 1.0 g を得. これを EtOH 中 AgCl と処理して chloride-HCl 塩とし PtO_2 触媒で接触還元すると数分で H_2 1 mol (30 cc) を吸収して止る. 溶媒留去し, 残渣を 10% NaOH アルカリ性で K_2CO_3 塩析下にベンゼン抽出. K_2CO_3 乾燥後 Al_2O_3 によるクロマト精製し微黄色油状物 0.4 g (52%) を得. 遊離塩基は不安定で速やかに暗赤色化する. dipicrate: 黄色針状晶 (AcOEt), mp 184~185°(decomp). $C_{33}H_{46}O_{16}N_8$ 計算値 C 49.24, H 5.01, N 13.93, 実験値 C 48.94, H 5.10, N 14.14. dimethiodide: 微黄色板状晶 (EtOH), mp 162.5~164°(decomp). $C_{23}H_{40}O_2N_2I_2$ 計算値 C 43.82, H 6.40, N 4.45, 実験値 C 43.72, H 6.33, N 4.26. これ等は二つのラセミ異性体の一つの塩に対応するものと思われる.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-(3-butenyl)-2-piperidone (XVI) (XIV) 2.6 g から製した methiodide (mp 172°) を hydroxide に変え, 20 mg Hg で 110° に加熱すれば 20 分間で分解終了. 生成物をベンゼンにとかし, 5% HCl, 5% NaOH, 水の順に洗浄し Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去. 微黄色油状の中性物質 1.7 g (74%) を得. また分解ガスを HCl に吸収せしめたものから製したピクラートは mp 215~216°, Au 塩は mp 232~235°(decomp) にて $N(CH_3)_3$ の記載に一致.

オゾン酸化 (XVI) 0.5 g を精製無水 $CHCl_3$ 20 cc にとかし, 氷冷下に約 3% O_3 含有 O_2 を 1 時間導通せば無色飽和物を析出. 溶媒留去し, 残渣に水を加え 80° に 30 分間加熱してオゾンドを分解後, 弱い減圧で約 1/3 量に濃縮し, 留出液を氷冷受器に集め, これにジメドン溶液を加えて水浴上 30 分間加熱せば無色針状晶を多量析出す. 一夜放置後汙取, 水洗し MeOH から再結晶. mp 188°, 収量約 180 mg. また 2,4-dinitrophenylhydrazine 試液を加えても直ちに黄色結晶析出し, 95% EtOH から再結晶すれば黄色長針状晶, mp 163°(decomp) を得. 両者ともホルマリンから製した標品と混融して融点降下せず.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-6-oxo-3-piperidinepropionic acid (XVII)⁵⁾ (XVI) 0.3 g を Me_2CO 3 cc にとかし, $KMnO_4$ 0.5 g の 1% 水溶液を室温で滴下すれば直ちに脱色する. 以下 (VIII)→(IX) と同様に処理す. 無色棱柱状晶 ($Me_2CO \cdot H_2O$), mp 57~59°. $C_{18}H_{25}O_5N \cdot 2H_2O$ 計算値 C 58.20, H 7.87, N 3.77, 実験値 C 58.10, H 7.67, N 3.68.

Ethyl 9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-propionate (XVIII) (XVII) 1.5 g を無水ベンゼン中 $POCl_3$ 3 cc と 1.5 時間還流後, (X) と同様に処理して白色板状晶 (MeOH), mp 167~168°(decomp) の iodide を得. chloride をへて接触還元後 $KHCO_3$ アルカリ性でベンゼン抽出し淡橙色油状物 1.2 g を得. perchlorate: 無色針状晶 (MeOH), mp 174°(decomp). $C_{20}H_{30}O_8NCl$ 計算値 C 53.63, H 6.75, N 3.13, 実験値 C 53.53, H 6.84, N 3.05. 二つのラセミ異性体の一つに対応するものと思われる.

N,N-Dimethyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-propionamide (XIX) (XVIII) のラセミ混合物 0.6 g を 10% HCl 20 cc と煮沸後減圧乾固し, 得たる白色結晶状カルボン酸-HCl 塩に $SOCl_2$ 6 cc を加え 70° に 2 時間保つた後, 過剰の $SOCl_2$ を減圧留去し酸クロリド-HCl 塩の赤橙色結晶塊 0.7 g を得. これを $CHCl_3$ 2 cc にとかし, 過剰の $(CH_3)_2NH$ の無水ベンゼン (20 cc) 溶液と反応せしめ, 後 10% NaOH で洗浄, K_2CO_3 乾燥後溶媒留去すれば微赤色油状物 0.41 g (68%) を得. 結晶化困難のためそのままつぎの反応へ.

3-(3-Dimethylaminopropyl)-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (XX) (XIX) 0.2 g の無水 Et_2O 溶液を $LiAlH_4$ 0.12 g の無水 Et_2O 溶液に滴下し, 水浴上 8 時間還流後 (XII) と同様に処理し微黄色油状物 1.5 g (79%) を得. dipicronate は淡黄色針状晶 (AcOH) で 230° 付近より湿潤し 235~237° で熔融分解. $C_{40}H_{45}O_{12}N_{10}$ 計算値 C 55.80, H 5.62, N 16.27, 実験値 C 55.89, H 5.84, N 16.01. dimethiodide は白色簇柱状晶 ($Me_2CO \cdot AcOEt$) 162° より褐変湿潤し 166.5~169° で熔融分解. $C_{22}H_{38}O_2N_2I_2$ 計算値 C 42.86, H 6.22, N 4.54, 実験値 C 42.59, H 6.20, N 4.39. 融点よりみて両者共ラセミ混合物の塩と思われる.