UDC 547.836.2.07

270. 鈴田幸男：Benzoquinolizine 誘導体の合成 (第2報*) 2-Dimethylaminoethyl-3-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine の合成**

Yukio Suzuta: Syntheses of Benzoquinolizine Derivatives. II. Synthesis of 2-Dimethylaminoethyl-3-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine.

(Kobe Women's College of Pharmacy***)

In order to obtain amebacidal agent, 2-dimethylaminoethyl-3-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (IX) was prepared. Dieckmann condensation of ethyl N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-N-(ethoxycarbonylpropyl)malonamate (I) afforded a β -ketoester (II), soluble in dilute sodium hydroxide solution and giving positive reaction to ferric chloride. Ketonic decomposition of (II) with 10% acetic acid followed by dehydrative condensation with ethyl cyanoacetate, and subsequent esterification, decarboxylation, and reduction afforded the carboxylic acid (VI). Cyclization and reduction of (VI) gave the quinolizine ester which was further derived to the amine (IX). The condensate (Xa) obtained from 3,4-dimethoxyphenethylamine, 1,1,2-ethanetricarboxylic acid, and formaldehyde underwent automatic decarboxylation to form an aminodicarboxylic acid (XIa). Its esterification and condensation with ethoxycarbonylacetyl chloride gave the amide (XII) which was derived to the ketoester (XIV) as above, converted to the thioketal, and desulfurized and reduced to the homo acid (XVI). The use of 1,1,3-propanetricarboxylic acid gave an aminotricarboxylic acid (Xb) which was boiled with 60% acetic acid to effect decarboxylation and cyclization to form the lactam (XVIII) and its Arndt reaction gave the homo acid amide (XX). The compounds (XVI) and (XX) are intermediate for the preparation of the objective amine¹⁾ (A).

(Received December 23, 1958)

表題の物質 (IX) の合成に関しては前報* において対応する 3 位の dimethylaminoalkyl 側鎖化合物につきニコチンが良好な出発原料となり得ることを報告したが、2 位についてはニコチンに対応する適当な原料が見当らなかったのを伴¹⁾の emetine 合成法に準拠し Mannich 反応を利用してつぎの合成経路により目的物を得た。さらにこの方法を 3 位についても適用し前報の 3-dimethylaminoethyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (A) の中間体 (XVI) および (XX) を別途合成した。

メチルマロン酸とホルマリンおよび 3,4-dimethoxyphenethylamine との Mannich 反応により得られる 2-methyl-2-(3,4-dimethoxyphenethylaminomethyl)malonic acid を脱炭酸後エステル化し、ついで ethoxycarbonylacetyl chloride と縮合せしめて ethyl N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-N-(2-ethoxycarbonylpropyl)malonamate (I)*¹ を得た。(I) を無水キシレン中粉末ナトリウムにより Dieckmann 縮合して閉環体 (II) を得た。(II) は青緑色蛍光を有し、10% 苛性ソーダに可溶、過クロール鉄反応陽性の油状物であって、これを 10% 酢酸と煮沸してケトン分解を行ないケトン体 (III) を得た。(III) を Cope の反応により水酢酸および酢酸アンモンの存在下に ethyl cyanoacetate と脱水縮合せしめ ethyl piperidylidenecyanoacetate (IV) を得た。(IV) をエステル化し、ついで水酢酸・塩酸混液と煮沸して鹼化および脱炭酸を行なわしめ不飽和カルボン酸 (V) とし、これを酸化白金触媒で接触還元し、得たる飽和カルボン酸 (VI) をさらに常法によりオキシン塩化燐閉環、還元、アミド化、LiAlH₄ 還元等の行程を経て 2 位に dimethylaminoethyl 側鎖を有する目的のアミン (IX) を得た。

また 3 位置換体についてはメチルマロン酸の代りに 1,1,2-エタントリカルボン酸を用い含水エタノール中で Mannich 反応を行なった。この際一旦アミノトリカルボン酸 (Xa) がほとんど定量的に結晶粥状に析出したが、

* 第1報：本誌 79, 1314(1959).

** 第76回日本薬学会年会で発表 (1956).

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

1) 伴：Pharm. Bull. (Japan) 3, 53(1955).

*¹ 水上 (Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 312(1958)) も rac-dihydroisorotundine 合成の中間体として同一物質を発表。

実験の部

Ethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2,4-dioxo-5-methyl-3-piperidinecarboxylate (II) アミド (I) 18 g を無水キシレン 36 cc にとかし、粉末 Na 1.0 g の無水キシレン suspension に加えると発熱下に H_2 気泡を発生し自熱で反応進行し橙色飴状の Na 塩を析出す。反応収まれば油浴中 110° に 1 時間加熱、キシレン層を傾瀉し、残渣を水にとかし Et_2O 洗浄後 $\overline{H_2O}$ 過、橙色 $\overline{H_2O}$ 液を HCl 酸性とし析出油状物をベンゼン抽出し Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去。青緑色螢光を有する淡黄色油状物 15 g (94%) を得。 $FeCl_3$ 反応赤色。10% Na_2CO_3 に可溶、 $NaHCO_3$ 水に不溶。そのままつぎの反応に用いる。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2,4-dioxo-5-methylpiperidine (III) 粗ケトエステル (II) 8.5 g に 10% AcOH 85 cc を加え油浴中加熱すれば 90° で脱炭酸が始まり、 110° に 2 時間保てば均一な透明液となり CO_2 発生終了。AcOH を減圧留去、残渣をベンゼンにとかし $NaHCO_3$ 水で洗い Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去。螢光ある黄色油状物 6.4 g (95%) を得。10% NaOH に可溶、10% Na_2CO_3 に難溶、 $NaHCO_3$ 水に不溶。phenylhydrazine: 黄色針状晶 (EtOH), mp $160\sim 161^\circ$ (decomp). $C_{22}H_{27}O_3N_3$ 計算値 C 69.27, H 7.13, N 11.02, 実験値 C 68.89, H 7.28, N 11.02.

Ethyl 2-[1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-oxo-5-methyl-4-piperidylidene]-2-cyanoacetate (IV) ケトン (III) 10 g を無水ベンゼン 30 cc にとかし、ethyl cyanoacetate 4 g, AcOH 2 g, $AcONH_4$ 1 g を加え、連続水分離器を用いて油浴中 110° に保てば 3 時間で水 (約 2 cc) の析出終了。ベンゼン溶液を 10% NaOH と数回振つて未反応のケトンを除き、その際析出する暗赤色油状物を分取し、 $AcOEt$ にとかし水洗乾燥後溶媒留去。淡赤色油状物 11.1 g (84%) を得。結晶化困難のためそのままつぎの反応に用いる。本縮合反応をトルエン溶媒で行なえば水の析出は 1 時間で終るが、ケトン体の重合によると思われる黒色タール状物質の生成が多く収量は著しく悪い。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-oxo-5-methyl-4-piperidylidenecarboxylic acid (V) 粗 cyanoacetate (IV) 11.1 g を無水 EtOH 80 cc にとかし、乾燥 HCl ガスを導通しつつ還流すれば 3 時間で NH_4Cl の析出を終る。溶媒留去し、残渣に AcOH および 15% HCl の等量混液 80 cc を加え油浴中で加熱すれば 130° で脱炭酸が始まり、同温度に 5 時間保てば CO_2 の発生終了。全体を減圧留去、赤褐色シロップ状残渣を 5% Na_2CO_3 にとかし、 $CHCl_3$ でよく洗い洗液が着色しなくなれば水層を $\overline{H_2O}$ 過し dil HCl 酸性とす。析出する油状物を $AcOEt$ で抽出し水洗後 Na_2SO_4 で乾燥し炭末精製して溶媒留去。無色飴状物 5.4 g (56%) を得。 $KMnO_4$ 溶液および Br_2 溶液を速やかに脱色する。そのまま次の反応に用う。

Ethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-oxo-5-methyl-4-piperidineacetate (VI) 粗不飽和酸 (V) 2.0 g を無水 EtOH 20 cc にとかし PtO_2 触媒で接触還元すれば速やかに H_2 1 mol (133 cc) を吸収して止る。触媒を $\overline{H_2O}$ 去し、 $\overline{H_2O}$ 液に乾燥 HCl ガスを飽和して 1 時間還流後溶媒留去、残渣を Na_2CO_3 アルカリ性でベンゼン抽出。減圧蒸留し bp_{0.05} $215\sim 220^\circ$ (浴温 240°)、無色粘稠の飴状物 2.0 g を得。 $C_{20}H_{29}O_5N$ 計算値 C 66.12, H 7.99, N 3.86, 実験値 C 65.97, H 8.01, N 3.88.

Ethyl 3-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-2-acetate (VII) 飽和エステル (VI) 2.0 g を無水ベンゼン中 $POCl_3$ 6 g と水浴上 2 時間加熱すれば橙色飴状物を析出。反応物を減圧留去、残渣を水にとかし Et_2O 洗浄後 $\overline{H_2O}$ 過し、 $\overline{H_2O}$ 液に KI を加え、得た iodide の橙色粗結晶を chloride に戻し、 PtO_2 触媒で接触還元すれば速やかに H_2 106 cc を吸収し液は無色となり螢光も消失す。溶媒留去し、残渣を水にとかし Et_2O 洗浄後 $\overline{H_2O}$ 過。 $\overline{H_2O}$ 液を $KHCO_3$ アルカリ性でベンゼン抽出し、 K_2CO_3 乾燥後クロマト精製して微橙色油状物 1.4 g (85.4%) を得。picrolonate は黄色針状晶 (EtOH), mp $178\sim 179^\circ$ (decomp) で 4 つのラセミ体の一つの塩と思われる。その母液より他の異性体の飴状 picrolonate 混合物を得たが、結晶化出来なかつた。 $C_{30}H_{37}O_9N_5$ 計算値 C 58.91, H 6.09, N 11.45, 実験値 C 58.54, H 6.05, N 11.30.

N,N-Dimethyl-3-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-2-acetamide (VIII) エステル (VII) のラセミ混合物 4.4 g を EtOH 性カリ (KOH 1.3 g および EtOH 15 cc) と水浴上 3 時間還流後溶媒留去、残渣を水にとかし Et_2O 洗浄後 $\overline{H_2O}$ 過、 $\overline{H_2O}$ 液を HCl 酸性とすれば結晶析出。得たるカルボン酸-HCl 塩 4.0 g に $SOCl_2$ 5 cc を加え室温で 1 時間放置後徐々に加温し 50° で 20 分保つ。過剰の $SOCl_2$ を減圧留去、さらに無水ベンゼンを加えて留去、得たる酸クロリド-HCl 塩の結晶を少量の無水 $CHCl_3$ にとかし、冷却しつつ過剰の $NHMe_2$ の無水ベンゼン溶液と反応せしめ 10% NaOH で洗浄、 K_2CO_3 乾燥後クロマト精製して淡黄色飴状物 3.2 g (82%) を得。結晶化困難のためそのまま次反応に用いる。

2-(2-Dimethylaminoethyl)-3-methyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (IX) アミド (VIII) のラセミ混合物 1 g をテトラヒドロフラン 6 cc にとかし、 $LiAlH_4$ 0.15 g の無水 Et_2O (30 cc) 溶液中に滴下し、後 10 時間還流。水を加えて過剰の $LiAlH_4$ を分解し、 Et_2O 層を分ち、白色沈殿物は 5% NaOH にとかし Et_2O 抽出して合し、 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去。微黄色油状物 0.7 g を得。dipicrate: 黄色針状晶 (EtOH· Me_2CO), 174° 付近より湿潤し $180\sim 182^\circ$ で分解熔融。 $C_{32}H_{35}O_4N_3$ 計算値 C 48.60, H 4.81, N 14.17, 実験値 C 48.36, H 4.68, N 13.71. dimethiodide: 白色顆粒状晶 (MeOH), 260° で褐変収縮し $269\sim 271^\circ$ で分解熔融。 $C_{22}H_{35}O_2N_3I_2$ 計算値 C 42.86, H 6.22, N 4.54, 実験値 C 42.54, H 5.98, N 4.55. これ等の picrate および methiodide はその融点より見てラセミ異性体の混合物の塩と思われる。

3-(3,4-Dimethoxyphenethylamino)-1,2-propanedicarboxylic acid (XIa) 1,1,2-エタントリカルボン酸 10 g を水, EtOH 等量混液 30 cc にとかし, 冷却攪拌下に 3,4-dimethoxyphenethylamine 9.3 g, ついで 32 %ホルマリン 4.8 g を加える. 室温で放置すれば約 10 分後より微細な CO_2 気泡を発生しつつ白色結晶粥となる. 一夜放置し脱炭酸完了後ろ取, 少量の水, ついで EtOH で洗浄, 乾燥. 収量 11.2 g (71%). 無色プリズム晶 (水), mp 158°(decomp). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$ 計算値 C 57.86, H 6.80, N 4.50, 実験値 C 57.51, H 6.81, N 4.46. Liebermann 反応陽性. この反応で脱炭酸が起り始めた時氷-食塩で強冷しつつ刺戟すれば直ちに白色結晶析出し, アミノトリカルボン酸 (Xa) が mp 89° の無色針状晶として得られた.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-5-oxo-3-pyrrolidinecarboxylic acid (XVII) (XIa) 5 g を無水 EtOH 50 cc に懸濁し, 冷時乾燥 HCl ガスを飽和し一夜放置後水浴上 4 時間還流. 溶媒留去し, 赤橙色シロップ状残渣を水にとかし, 10% NaOH アルカリ性で K_2CO_3 塩析下にベンゼン抽出し淡黄色油状アミノエステル 4.3 g (72%) を得. picrate: 黄色針状晶 (EtOH), mp 129°(decomp). $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{13}\text{N}_4$ 計算値 C 50.33, H 5.41, N 9.40, 実験値 C 49.90, H 5.37, N 9.44. このエステルを減圧蒸留すればラクタム閉環し酸に不溶の中性エステルとなる. bp₁ 212~214°, 無色粘稠の始状. さらに 5% EtOH 性カリで鹼化してカルボン酸 (XVII) を得. 無色柱状晶 (ベンゼン・ CHCl_3), mp 125°. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 61.42, H 6.53, N 4.78, 実験値 C 61.49, H 6.40, N 4.95.

Ethyl N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-N-(1,2-diethoxycarbonylpropyl)malonamate (XII) (XIa) の粗エステル 9 g のベンゼン溶液に冷却攪拌しつつ ethoxycarbonylacetylchloride 5.6 g の無水ベンゼン溶液および Na_2CO_3 3.5 g の 10% 水溶液を液性が常に微アルカリ性を保つように調節しつつ同時に滴下し, さらに室温で 15 分攪拌後ベンゼン層を分取し, 水層はベンゼンで抽出して合し, 5% HCl および水で洗い乾燥後溶媒留去. 微黄色油 11.2 g (95%). ニトロプルシッドソーダ反応陽性 (活性メチレン). そのままつぎの反応に用いる.

Ethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4,6-dioxo-5-ethoxycarbonyl-3-piperidineacetate (XIII) 粗アミド (XII) 10.5 g を無水キシレン 30 cc にとかし, 粉末 Na 0.5 g の無水キシレン suspension に加えて 120° に 2 時間保つた後, (II) と同様に処理し螢光ある淡黄色油状物 8.6 g (91%) を得. FeCl_3 反応赤色, 10% NaOH に可溶, 10% Na_2CO_3 に難溶, NaHCO_3 水に不溶.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4,6-dioxo-3-piperidineacetic acid (XIV) 粗ケトエステル (XIII) 5.5 g に 10% AcOH 55 cc を加え油浴中で加熱すると 90° で鹼化および脱炭酸が始まり 110° に 1.5 時間保てば CO_2 発生終了. AcOH を減圧留去し, シロップ状残渣を NaHCO_3 水にとかし, 戸過後 HCl 酸性で CHCl_3 抽出し微橙色始状物 3.2 g (76%) を得. 氷室中で徐々に結晶化す. 無色板状晶 (CHCl_3), mp 104°. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$ 計算値 C 60.88, H 6.31, N 4.18, 実験値 C 60.53, H 6.28, N 4.17.

Ethyl 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-oxo-4,4-bis(ethylthio)-3-piperidineacetate (XV) ケト酸 (XIV) 3.2 g をエステル化後クロマト精製して無色油状物 3.0 g を得. これに EtSH 3 cc, 熔融 ZnCl_2 1 g, 脱水 Na_2SO_4 1 g を混和, 密栓して時々振盪しつつ室温で 75 時間放置すれば粘稠なゼリー状となる. EtSH を留去, 残渣に氷水を加えて CHCl_3 抽出し, 10% NaOH と振つて未反応ケトンを除き, Na_2SO_4 で乾燥後炭末と振つて戸過. 無色油状物 3.2 g (83%) を得. そのままつぎの反応に用いる.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-6-oxo-3-piperidineacetic acid (XVI) 粗チオケタール (XV) 2.0 g を 95% EtOH 40 cc にとかし Mazingo の Raney Ni 20 g と 3 時間還流して脱硫還元後 Ni を戸別し EtOH で洗って合し溶媒留去. 残渣をベンゼンにとかし K_2CO_3 乾燥後炭末と振つて戸過し溶媒留去すれば無色始状物 1.5 g を得. これを 5% EtOH 性カリで鹼化後 HCl 酸性で CHCl_3 抽出し, 得たる始状物を氷室に放置すれば結晶化す. 収量 1.3 g. 無色簇晶 (Me_2CO), mp 56° (結晶水含有). 硫酸デンケータ中で容易に mp 96° の無水物に変る. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$ (無水物) 計算値 C 63.53, H 7.21, N 4.36, 実験値 C 63.09, H 7.12, N 4.49. 本品は前報の別途合成の標品と一致し, 混融して融点降下せず.

4-(3,4-Dimethoxyphenethylamino)-1,3-butanedicarboxylic acid (XIb) 1,1,3-プロバントリカルボン酸 21.6 g, 3,4-dimethoxyphenethylamine 18.6 g, 30%ホルマリン 10.2 g につき前と同様に Mannich 反応を行なうと約 10 分後に結晶析出し始め 30 分で殆んど析出を終る. アミノトリカルボン酸 (Xb) は無色柱状晶, mp 110°(decomp) で収量殆んど定量的. (Xb) を 10 倍量の 60% AcOH と加熱すれば 130° で脱炭酸起り約 2 時間で完了. AcOH を減圧留去すれば残渣は結晶化す. 白色鱗片状晶 (水), mp 216°(decomp). $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$ 計算値 C 59.06, H 7.13, N 4.31, 実験値 C 58.89, H 7.13, N 4.26.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-6-oxo-3-piperidinecarboxylic acid (XVIII) 酸 (XIb) 10 g を EtOH 中乾燥 HCl ガスを通じてエステル化し, EtOH 留去後 10% Na_2CO_3 アルカリ性でベンゼン抽出し橙色油状物 8.6 g を得たが, これは HCl に不溶の中性ラクタムエステルで, 鹼化すれば無色顆粒状晶 (水), mp 189° のカルボン酸を得. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 62.52, H 6.88, N 4.56, 実験値 C 62.46, H 7.15, N 4.60. また (Xb) の脱炭酸の際浴温を 150° にあげると一挙にラクタム閉環まで進行し, 同じ (XVIII) を得.

Ethyl 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-carboxylate (XIX) 酸 (XVIII) を常法通り POCl_3 閉環後エステル化および接触還元すれば橙色シロップ状遊離塩基を得. 一部は結晶化. 結晶物質をろ取し, EtOH より再結晶すれば無色板状晶, mp 83~84° を得. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 67.71, H 7.84, N 4.38, 実験値 C 67.74, H 7.79, N 4.41. picrolonate: 黄色小針状晶 (EtOH), mp 231~232°(decomp). $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_9\text{N}_5$

計算値 C 57.62, H 5.70, N 12.00, 実験値 C 57.63, H 6.04, N 11.71. またシロップ状物質の picrolonate は黄色針状晶 (EtOH), mp 208~209°(decomp), 実験値 C 57.48, H 5.72, N 11.80. 結晶とシロップとの生成比はほぼ 1:1 であり, 分析値よりこれ等は二つの diastereoracemate である.

9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-acetamide (XX) 結晶性エステル (XIX) 5 g を 10% HCl 50 cc と 1 時間おだやかに煮沸鹼化後, 減圧濃縮して氷室に放置すればカルボン酸-HCl 塩が析出. 無色プリズム晶 (含水 EtOH), mp 275°. $C_{16}H_{22}O_4NCl$ 計算値 C 58.62, H 6.76, N 4.27, 実験値 C 59.02, H 6.83, N 4.30. この HCl 塩 4 g を $SOCl_2$ 20 cc にとかし徐々に加温して 65° で 2 時間保つ. 過剰の $SOCl_2$ を除去し酸クロリド-HCl 塩の橙色結晶塊 4.2 g を得. これを無水 $CHCl_3$ 20 cc にとかし, 過剰の CH_2N_2 のベンゼン溶液 (ニトロソメチル尿素 20 g, 50% KOH 50 cc, ベンゼン 250 cc より製す) 中に冷却攪拌しつつ滴下すれば N_2 気泡を激しく発して反応し液は褐色となる. 室温で 1 時間攪拌後一夜放置し少量の析出物を濾去, 母液を室温で減圧留去, 褐色結晶性残渣 3.1 g を得. 一部をとり dil HCl を加えると N_2 気泡を発生し黄色液となる. 粗ジアゾケトン 3.0 g を EtOH 100 cc にとかし 28% NH_4OH 水 25 cc および $AgNO_3$ 1 g の飽和水溶液を加えて攪拌下に加熱すれば N_2 気泡を発生しつつ液は黒褐色となり Ag 鏡を生ず. 70° に 1 時間保ち, $AgNO_3$ 0.5 g を追加してなお 1 時間煮沸. 冷後炭末処理して濾過, 母液を減圧留去して褐色鉛状残渣を得. これを 5% HCl にとかしさらに炭末精製後濾過すれば橙色透明液となる. Na_2CO_3 アルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出し橙色結晶 2.3 g を得. 無色板状晶 (含水 EtOH), mp 187°. $C_{17}H_{24}O_3N_2$ 計算値 C 67.08, H 7.95, N 9.20, 実験値 C 66.96, H 7.92, N 9.33. 本品は前報¹⁾の別途合成の標品と一致し, 混融して融点降下せず.

神戸女子薬科大学

UDC 547.837.2.07

271. 菅澤重彦*, 鈴田幸男**: 1-Aza-bicycloammonium 誘導体の合成

Shigehiko Sugasawa* and Yukio Suzuta**: Syntheses of 1-Aza-bicycloammonium Derivatives.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo,* and Kobe Women's College of Pharmacy**)

Ethyl 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-acetate¹⁾ (I) was submitted to reduction with lithium aluminum hydride and the alcohol compound (III) so obtained was derived to the bromide (III). Heating of this bromide in benzene produced intramolecular ammonium salt and 1-aza-bicyclo[3.3.1]-type compound (IV) was obtained in high yield. Similar reaction, starting with quino-line ester (V) afforded 1-azabicyclo[2.2.2]-type compound (IX).

(Received December 23, 1958)

先に著者は 2 位又は 3 位に鎖状塩基性中心を有する若干の水素加ベンゾキノリジン誘導体を合成し, その中間体として ethyl 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-propionate (I)¹⁾ を得たが, 今回 (I) を出発原料として $LiAlH_4$ 還元により 91% 収率で対応するアルコール体 (II) とし, (II) をクロロホルム溶媒中三臭化リンと反応せしめて 82% 収率で 3 位に $-(CH_2)_3Br$ 側鎖を有する化合物 (III) の臭化水素酸塩 mp 207° を得た. (III) は構造から見て分子内 ammonium 塩を生成すれば, 新たに D 環を形成してキヌクリジン様骨格を有する 1-aza-bicyclo[3.3.1] 型 ammonium 塩 (IV) を生ずる筈であるが, 実験の結果はこの反応が極めて円滑 (88% 収率) に進行することを知った.

更に 3 位におけるこの反応を 2 位についても比較検討するために, 既知の ethyl 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-2-carboxylate (V)²⁾ を Arndt-Eistert 反応に付し対応するホモ酸アミド (VI) とし, そのエステル (VII) から上記と同様の反応を経て 2 位に $-(CH_2)_3Br$ 側鎖を有する化合物 (IX) の臭化水素酸塩 mp 197~199° を得たが, (IX) もまた容易に分子内 ammonium 塩を生成して真正キヌクリジン骨格を有する 1-aza-bicyclo[2.2.2] 型 ammonium 塩を 90% 収率で得た.

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

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

1) 鈴田: 本誌 79, 1318(1959).

2) S. Sugasawa, K. Oka: Pharm. Bull. (Japan), 1, 230(1953); M. Pailer, et al.: C. A. 47, 2186(1953).