zonium 塩溶液に新らしく製した Gattermann-Cu 粉 0.5 g を投入し、1 時間加熱還流。以後 (その 2) の場合と同様に処理し、(その 2) とほぼ同一の結果を得。

4-Nitrosoamino-3-methylanisole (XXI) 3-methyl-4-nitroanisole (XVIII) を還元、ついでアセチル化して得た 4-acetamido 体 (XX) 3.6 g を AcOH 70 cc, conc HCl 30 cc の混液に溶解、NaNO₂ 3.6 g の水溶液を攪拌下 -2~0° で滴下、なお 1 時間反応続行後冷水 180 cc 中に注入し、氷室に数時間放置後冷時に濾過、冷水で洗浄し silicagel 上室温で減圧乾燥、mp 85°(effer.), 淡黄色針状晶、収量 1.9 g. C₈H₁₀N₂O₂ 計算値 C 57.82, H 6.07, 実験値 C 53.00, H 5.94.

5-Methoxyindiazole (XI) (XXI) 1.9 g を無水ベンゼン 13 cc に溶解し室温で 36 時間放置後、水浴上 1 時間加熱還流。反応終了後約半量の溶媒を留去し放冷、ここに析出する帯黄色柱状晶を濾取しベンゼンにて洗浄、mp 166° の粗製品 1.05 g を得。ベンゼンより再結晶すれば mp 167° の純品 0.85 g を得。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 251, 305 m μ (log ϵ 3.70, 3.65). C₈H₈N₂O 計算値 C 64.85, H 5.44, N 18.91, 実験値 C 65.05, H 5.50, N 19.07.

5-Methoxyindiazole (XI) の酸性およびアルカリ性における加熱処理 i) (XI) 0.05 g を MeOH 5 cc, 2N H₂SO₄ 5 cc の混液に溶解、新らしく製した Gattermann-Cu 粉 0.05 g を添加し 1 時間加熱還流した後熱時濾過、濾液を減圧にて MeOH を留去、残渣を Et₂O にて抽出、無水 Na₂SO₄ で乾燥後 Et₂O を留去。帯微黄色柱状晶。mp 163~165°. 収量 0.04 g. 本品を 0.6 mm, 90~100° にて 10 分間減圧昇華*³ して無色柱状晶 0.01 g を得、mp 172~173°. 原物質 (XI) と混融するも融点降下を示さず。ii) (XI) 0.05 g を 2% NaOH とともに沸騰水浴上 20 分間加熱、冷後濾過して不変性の原料を除去し濾液を HCl 酸性に变じ Et₂O で抽出。以後 i) と同様に処理。昇華物微量を得。mp 165~169°.

京都大学医学部薬学科

*³ この条件においてはフェノール物質 (XIV) (mp 72°) は容易に昇華する。

UDC 547.836.3.07

206. 山崎高応：Azabenzquinolizine 類の合成研究 (第2報*) 9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrazo[2,1-a]isoquinoline 類の合成

Takao Yamazaki: Synthesis in the Azabenzquinolizine Group. II. Synthesis of 9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrazo[2,1-a]isoquinoline Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Toyama**)

1-Aminomethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, obtained by the author's improved method, was reacted with ethylene bromide and gave 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrazo[2,1-a]isoquinoline (VI). Reductive methylation of (VI) with formaldehyde and formic acid afforded 2-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrazo[2,1-a]isoquinoline (VII), which was also obtained by the Bischler-Napieralski reaction of 1-homoveratryl-4-methyl-2-oxopiperazine, formed by the Tafel electrolytic reduction of the corresponding 2,6-dioxopiperazine, followed by catalytic reduction over platinum oxide catalyst. Physiological actions of the hydrochlorides of (VI) and (VII) are now being examined.

(Received January 23, 1959)

benzoquinolizine の C 環に塩基性側鎖を導入した物質 (a) はエメチン類似化合物として、従来菅沢および協力者等によつて数種が合成され、一部は生理作用の検討が行なわれ、いずれもエメチン作用および多少の興味ある生理作用を示すことが報告¹⁻³⁾ されているが、この塩基性側鎖の代りに窒素原子を C 環に導入した化合物 (b) は自然界に発見されないアルカロイド様化合物として興味ある物質と考えられる。すでに菅沢および河野⁴⁾ は 4-

* S. Sugasawa, K. Kohno: Pharm. Bull. (Tokyo) 4, 477(1956) における "Synthesis in the Azabenzquinolizine Group. I." につづき本研究を第2報とする。

** 5-Okuda, Toyama-shi.

1) 菅沢, 鈴田: 本誌 71, 1160(1951).

2) 菅沢, 富沢: 本誌 72, 805(1952).

3) 富松: 本誌 73, 79(1953).

4) S. Sugasawa, K. Kohno: Pharm. Bull. (Tokyo) 4, 477(1956).

azabenz[*a*]quinolizine 誘導体を合成したが、著者もこれに興味を抱き、2-azabenz[*a*]quinolizine(pyrazo[2,1-*a*]isoquinoline) 類の合成を企て、二法によつてその目的を達した。第一法は Chart 1 に示す如く、(V) が既知であるので、これを piperazine 閉環するものであり、第二法は (IX) を isoquinoline 閉環するものである。

まず第一法で (V) を好収量で得るために Harwood の方法⁵⁾ を改良した。同法では Chart 2 の如く、3,4-dimethoxyphenethylamine と phthalimidoacetyl chloride とから Schotten-Baumann 法によりアミド体 (II) に導いたが、著者は Chart 1 に示す如く文献⁶⁾ の方法により N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-chloroacetamide (I) を作り、これをフタルイミドカリと 150~200° で熔融して容易に好収量で (II) を得た。(II) は文献⁵⁾ に融点を明記していないが mp 189° を示し元素分析により確認した。(II) を isoquinoline 閉環して (III) の塩酸塩が得られたが、文献⁵⁾ は磷酸塩として捕捉し、硫酸塩として確認している。(III) は、文献⁵⁾ により 3 気圧程度の中圧還元により (IV) 磷酸塩として捕捉されているが、著者は (III) 塩酸塩を常圧下で接触還元して、極めて速かに好収量で (IV) 塩酸塩を捕捉確認した。(IV) を文献⁵⁾ とは多少異なる条件で、hydrazine hydrate で分解して、蒸留によつて (V) 遊離塩基を捕捉し、dibenzoate, ジ塩酸塩として確認したが、文献⁵⁾ は硫酸塩として確認している。著者も硫酸塩を作り、文献⁵⁾ のそれと同一の融点を示すことを確認した。なお遊離塩基 (V) は空气中炭酸塩を生成する。かくて (V) を ethylene bromide と反応せしめ 40% の収量で目的物 (VI) すなわち 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11*bH*-pyrazo[2,1-*a*]isoquinoline を得たが条件如何によつては収量の向上も可能であろう。(VI) は $b_{p_{0.003}}$ 160~165°, mp 114~115° の物質で、元素分析、分子量測定、Liebermann 反応によつて確認された。(VI) はホルマリン、義酸によりメチル化されて好収量で (VII) すなわち 2-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11*bH*-pyrazo[2,1-*a*]isoquinoline が得られた。(VII) は mp 84~85° にして塩酸塩として分析値一致した。本合成法においては (V) から (VI) への収量が約 40% であつた以外、各過程はいずれも収量極めて良好である。

つぎに第二法は、菅沢、小林⁷⁾ によれば Chart 4 の如く、 α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine 2 mol を diethyl methyliminodiacetate 1 mol と熔融して、(VIII') に該当する diamide 体を得んとし得られず、(VIII) に対応する imide 体を得ているが、著者はこれに着目して Chart 1 の如く 3,4-dimethoxyphenethylamine を diethyl methyliminodiacetate とそれぞれ 1 mol ずつ熔融したが、文献⁷⁾ の場合と異なり、(VIII') を副生しつつ (VIII) をかなりの収量で得ることが出来た。(VIII) はエーテルに可溶の mp 76° の物質であり、(VIII') はエーテル不溶の mp 122° の物質であるので、両者の分離は容易であり、また減圧蒸留によつて (VIII) は蒸留可能であるが、(VIII') は蒸留不能であり、いずれにしても分離は容易であつた。(VIII) は dicarboxylic acid imide 類特有の赤外部吸収スペクトル (1670, 1720 cm^{-1}) を示した。ついで (VIII) の電解還元であるが、従来の文献の一例⁸⁾ にもある如く、Chart 4 に示す如く、dicarboxylic acid imide 類を Tafel 電解すると、2 個の carbonyl 基のうち 1 個のみが methylene 基に還元され、他は還元を受けず、主に lactam を生成するといわれる。この点に着目して、二、三の 1-aralkyl-4-methyl-2,6-dioxo-piperazine を Tafel 還元すると、期待に反して lactam のみを撰択的に得ることが出来ず、つぎの結論が得られた。すなわち鉛両極、50% H_2SO_4 陰極液、20% H_2SO_4 陽極液、陰極電流密度 0.07~0.08 A/cm^2 では、piperazine 体かなりの収量で得られ、目的の lactam は得られず、鉛両極、30% H_2SO_4 陰極液、20% H_2SO_4 陽極液、陰極電流密度 0.04~0.05 A/cm^2 では 20~35% の収量で lactam が得られたが、piperazine 体の副生を回避出来ず、原料 dicarboxylic acid imide の加水分解も著しく、かなり多量の aralkylamine が回収され、これは acetyl 体として捕捉確認された (Table I

5) H. J. Harwood, J. B. Johnson : J. Am. Chem. Soc. 55, 4178(1933).

6) R. Child, F. L. Pyman : J. Chem. Soc. 1931, 35.

7) 菅沢、小林 : 本誌 65, 376(1945).

8) 菅沢、桜井、杉本 : 本誌 59, 247(1939).

参照). しかし一応第一の目的が達成されたので, 得られた lactam (IX) を酸塩化磷で isoquinoline 閉環した. すなわち 115° , 2 時間反応せしめた後石油エーテルを加え 過剰の酸塩化磷を除去し, ついで氷水で分解後希塩酸酸性とし, 数回炭末処理した後, 沃度加里を加え, (X) の四級アンモニウム沃化物を固形に得んとしたが, 多少濁る程度で目的を達しなかつた. そこで (X) の炭末処理液をそのまま常圧接触還元せるに, 計算量の約 20% の水素を吸収して還元は止り, これを減圧濃縮してシロップ状とした後塩基を捕捉し, 減圧蒸留し, 得たる飴状物質をエーテル処理して mp $82\sim83^{\circ}$ の結晶を得た. さきに第一法によつて得た (VII) と混融して融点降下を認めなかつた. (VI), (VII) の塩酸塩は目下生理試験提出中である.

Chart 1. Syntheses of Pyrazo[2,1-a]isoquinolines

Chart 2.

Chart 3.

Chart 4.

Table I. Reaction Products formed by the Tafel Electrolytic Reduction of

			(0.04~0.05 A/cm ² 30% H ₂ SO ₄ (-) 極 電流効率 50%, 15°)		(0.07~0.08 A/cm ² 50% H ₂ SO ₄ (-) 極 電流効率 30%, 15°)	
R = C ₆ H ₅ -CH ₂ -	bp ₁₋₂ 155~160° base m.p. 68° picrate m.p. 192° C ₁₅ H ₁₄ O ₂ N ₂ ·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 48.3 48.6 H 3.8 3.9	bp ₁₋₂ 147~148° picrate m.p. 143° C ₁₂ H ₁₆ ON ₂ ·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 49.9 49.8 H 4.4 4.5 N 16.2 15.9 Y=32%	picrate m.p. 252° C ₁₂ H ₁₅ N ₂ ·2C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 44.4 44.2 H 3.4 3.5 Y=75%
R = C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₂ -	bp ₁₋₂ 160~165° base m.p. 85~86° picrate m.p. 187~188° C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂ ·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 49.5 49.4 H 4.1 4.3	bp ₁ 147° picrate m.p. 134~135° C ₁₃ H ₁₈ ON ₂ ·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 51.1 51.1 H 4.7 4.9 N 15.7 16.5 Y=35%	picrate m.p. 245° C ₁₃ H ₂₀ N ₂ ·2C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 45.2 45.3 H 4.0 4.2 Y=73%
R =	bp _{0.003} 180~185° base m.p. 75~76° picrate m.p. 161~162° C ₁₅ H ₂₀ O ₄ N ₂ ·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 48.4 48.3 H 4.1 4.5	bp _{0.005} 180~185° picrate m.p. 136° C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂ ·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 49.7 49.8 H 4.9 4.8 N 13.4 13.7 Y=20%	picrate m.p. 247° C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₂ ·2C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 44.9 44.9 H 4.2 4.5 Y=80%
R =	base m.p. 101~102° C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₂	計 実 C 61.0 61.0 H 5.8 5.8	picrate m.p. 143° C ₁₄ H ₁₈ O ₃ N ₂ ·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 48.7 48.3 H 4.3 4.5 N 14.3 14.0 Y=23%	picrate m.p. 250° C ₁₄ H ₂₀ O ₂ N ₂ ·2C ₆ H ₅ O ₇ N ₃	計 実 C 44.2 44.1 H 3.7 3.5 Y=82%

註) 両極は鉛板とし、陽極液は 20% H₂SO₄ とした。

Y: Yield.

終りにのぞみ終始御懇篤なる御指導を忝うした恩師東大教授菅沢重彦先生, 御激励を賜わった本学部長横田嘉右衛門先生, 終始実験に献身的協力を惜しまなかつた助手永田正典氏に衷心より感謝の意を表します。なお元素分析を担当された本学部本田嬢, 東京大学薬学部中央元素分析室の諸氏, 田辺製薬東京研究所元素分析室の諸氏, 赤外吸収測定にあたられた阪大薬学部鈴木氏, 東大薬学部谷川氏に厚く御礼を申し上げます。

実 験 の 部

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-phthalimidoacetamide (II) N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-chloroacetamide (I) 52 g, フタルイミドカリ 42 g を乳鉢中充分混和し, さらに篩で均一に混じ, 耐熱フラスコに入れ, 150° の油浴中に浸し, 浴温を 200° 付近まで急激に上昇すれば内容物は次第に熔融し, 約 10 分で全体はほぼ均一透明にとけ, 再び固化し約 20 分で完全に固化, KCl および目的物を析出する。冷後多量の水を加え水浴上加温し, 振りまぜながら結晶を碎き, 冷後結晶を濾取, 水および EtOH で数回洗浄し, 乾燥後ただちにつぎの反応に用いる。60% AcOH より再結, mp 189° の無色鱗片状晶 71 g (95%) を得。C₂₀H₂₀O₅N₂ 計算値 C 65.2, H 5.4, N 7.6, 実験値 C 65.2, H 5.4, N 7.6。

1-Phthalimidomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (III) 上記 amide (II) 37 g に, POCl₃ 100 cc を加え, 油浴中 115~120° で 2 時間反応せしめ, 冷後石油エーテルで過剰の POCl₃ を除去すると黄色結晶を得。氷水分解後 10% HCl 40 cc を加え, 温湯に溶解し, 冷却すれば淡黄色 HCl 塩 37 g (95%) を得。母液を塩基性にしても得られる遊離塩基は少量にすぎず。含水 EtOH より再結すれば mp 230° の微黄色板状晶。C₂₀H₁₈O₄N₂·HCl 計算値 C 62.1, H 4.9, 実験値 C 61.7, H 4.7。

1-Phthalimidomethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) 上記 (III) HCl 塩 37 g を 60% AcOH 250 cc に温時溶解し, PtO₂ 1 g とともに常圧接触還元すれば, ほぼ 2.5 L の H₂ を速かに吸収し, 一部目的物 (IV) の HCl 塩を析出。還元液を加温してこれを溶解し, 触媒を濾去した後, 濾液を濃縮, EtOH を加えて放冷すれば約 30 g の無色の HCl 塩を得。母液からさらに 6 g, 計 36 g の HCl 塩を得 (97%)。含水 EtOH より再結すれば mp 245° の無色小針状晶となる。C₂₀H₂₀O₄N₂·HCl 計算値 C 61.8, H 5.4, 実験値 C 61.9, H 5.2。

1-Aminomethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) 上記 (IV) HCl 塩 36 g を EtOH 200 cc に懸濁, 80% NH₂NH₂·H₂O 15 g を加えると一時内容物は溶解するが, ただちに粥状物質が析出。これを水浴上 50 分間加温, ついで 10% HCl 500 cc を加え, 水浴上 3 時間加温, 粉末状析出物を濾去, 濾液を減圧濃縮, 50% NaOH を加えて塩基性とし, benzene 抽出。KOH 乾燥, 溶媒留去後蒸留して, bp_{6.003} 145~150° の無色粘稠な液体 12 g (75%) を得。H₂SO₄ 塩の mp 275°(decomp) で, 文献⁹⁾の記載に一致。遊離塩基は空气中で炭酸塩を生成す。

HCl 塩: 含水 EtOH より mp 265°(decomp)。C₁₂H₁₈O₂N₂·2 HCl·H₂O (3 mm, 20°, 15時間乾燥) 計算値 C 46.0, H 7.0, 実験値 C 46.1, H 7.0,

dibenzoyl 体: 含水 EtOH より mp 181° の菱柱状晶。C₂₆H₂₆O₄N₂ 計算値 C 72.6, H 6.0, 実験値 C 72.4, H 6.1。

9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrazo[2,1-a]isoquinoline (VI) 上記 (V) 25 g を toluene 100 cc にとかし, BrCH₂CH₂Br 21 g を加えるとただちに発熱し, 原料 (V) ないしは目的物 (VI) 等の HBr 塩と思われる物質を析出するが, これにさらに K₂CO₃ 20 g を加え, 攪拌下水浴上 3 時間反応せしめ, 冷後 (Beilstein-test 消失) 無機物を濾去し, 溶媒留去後, 減圧蒸留すれば bp_{0.003} 160~165 の極めて粘稠なる餡状物質 9.8 g (40%) を得。少量の Et₂O で処理すれば結晶化, mp 114~115°。遊離塩基の分子量 計算値 248, 実験値 245 (Rast 法)。

HCl 塩: 95% EtOH より精製再結して, mp 255°(decomp) の無色柱状晶。C₁₄H₂₀O₂N₂·2 HCl 計算値 C 52.3, H 6.9, N 8.7, 実験値 C 52.5, H 7.0, N 8.5。

dipicrate: 95% EtOH より mp 223°(decomp) の黄色粉末。C₁₄H₂₀O₂N₂·2 C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 44.2, H 3.7, 実験値 C 44.1, H 3.7。

2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrazo[2,1-a]isoquinoline (VII) 上記 (VI) 5 g を 35% HCHO 2 g, 80% HCOOH 1.5 g とともに水浴上 5 時間加温, CO₂ の発生止んだ後 50% NaOH で塩基性とし, K₂CO₃ で塩析, benzene 抽出, KOH 乾燥, 溶媒留去後, Al₂O₃ で精製して mp 84~85° の針状晶 4.5 g (90%) を得。

HCl 塩: 95% EtOH より mp 240°(decomp) の板状晶。C₁₅H₂₂O₂N₂·2 HCl 計算値 C 53.7, H 7.2, N 8.4, 実験値 C 53.5, H 7.3, N 8.6。

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-methyl-2,6-dioxo-piperazine (VIII) および diamide 体 (VIII') 3,4-dimethoxyphenethylamine 36.2 g と diethyl methyliminodiacetate 46 g を Claisen フラスコの中で H₂ 気流を通じ, 10° で 2 時間, 160° で 6 時間, 180° で 3 時間, 200° で 2 時間熔融融合させ, ついで 2 mm, 200~210° で未反応の diethyl methyliminodiacetate 約 15 g (1/3) を留去し, 残留物を AcOEt に溶解し, これを 3% HCl で抽出。抽出液を炭灰処理後 K₂CO₃ アルカリ性で Et₂O 抽出するに (Ⅷ) は Et₂O に移行, (Ⅷ') は

Et₂O に移行せず、数回 Et₂O 抽出後、K₂CO₃ 乾燥、Et₂O 留去後 (VIII) 約 20 g を得 (使用された 3,4-dimethoxyphenethylamine の約 1/3 が (VIII) の生成に寄与した). abs. EtOH, hexane より再結して mp 76° の板状晶. IR $\nu_{\text{N}-\text{CO}}$ 1670, 1720 cm⁻¹ (Nujol). oxalate: EtOH より再結して mp 156° の板状晶. C₁₅H₂₀O₄N₂·(COOH)₂ 計算値 C 53.4, H 5.8, N 7.3, 実験値 C 53.4, H 5.6, N 7.1. 一方 Et₂O に移行しなかつた油状物を AcOEt で抽出、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒留去し約 30 g の半固形物質を得. 含水 EtOH より再結して、mp 122° の板状晶を得. (C₁₂H₁₆O₃N)₂N·CH₃ (VIII') 計算値 C 63.4, H 7.4, N 8.9, 実験値 C 63.2, H 7.6, N 9.1.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-methyl-2-oxo-piperazine (IX) 上記 (VIII) を Table I の如く、50% H₂SO₄ 陰極液、0.07~0.08 A/cm² で Tafel の電解還元に付すと、比較的好収量で (IX') を得るが (IX) が得られなかつたので条件を変えた. すなわち (VIII) 10 g を 30% H₂SO₄ 170 cc にとかし陰極液とし、20% H₂SO₄ を陽極液、Pb を両極として、陰極電流密度 0.04~0.05 A/cm²、15° で 2 時間 (電流効率を 50% とする) 電解還元し、ついで 50% NaOH で冷時中和、K₂CO₃ 塩析、benzene 抽出を行なつた. 溶媒留去後餾状物質約 5 g を得. ついでこれに 5% NaOH 20 cc、および少量の EtOH を加えて溶解し、水浴上 30 分間加温して原料 (VIII) を分解し、ついで EtOH を留去し、K₂CO₃ 塩析して benzene 抽出. K₂CO₃ 乾燥後 benzene を留去し、得たる餾状物質に Ac₂O 5 cc を加えて加水分解によつて生成した最初の原料 3,4-dimethoxyphenethylamine を acetyl 化し、AcOH, Ac₂O を可及的に留去後 3% HCl で酸性とし、可及的に中性物質を AcOEt で抽出除去し、再び K₂CO₃ アルカリ性で Et₂O 抽出し、Et₂O 留去後餾状物質を得. これを 90% EtOH 少量に溶解し、修酸の 10% EtOH 溶液少量を加え生成する (IX') の難溶性修酸塩 (mp 238°) を汙去、汙液を再び濃縮後 K₂CO₃ アルカリ性とし、benzene 抽出、K₂CO₃ 乾燥後 benzene を留去すれば餾状物質約 2.3 g を得. これをさらに Al₂O₃ にて精製すれば淡黄色餾状物質約 2 g を得 (20%). これはつぎの反応にただちに用いたが減圧蒸留すれば bp_{0.005} 180~185° の餾状物質である. IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1630 cm⁻¹ (paste).

picrate: EtOH より再結晶して mp 136° の柱状晶. C₁₅H₂₂O₃N₂·C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 49.7, H 4.9, N 13.4, 実験値 C 49.3, H 4.8, N 13.7.

2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrazo[2,1-a]isoquinoline (VII) 上記 (IX) 10 g に POCl₃ 30 cc を加え 115° で 2 時間反応すれば、反応液は黒褐色となる. 冷後石油エーテルを加えて過剰の POCl₃ を除去し、氷水分解し、ついで HCl 酸性とした後 3 回炭末処理後、ただちに PtO₂ 0.1 g を触媒として接触還元すれば計算量の約 20% の H₂ (約 200 cc) を吸収して止まる. 反応液から触媒を除去、濃縮餾状とし、50% NaOH にてアルカリ性とし、benzene 抽出、KOH 乾燥後減圧蒸留するに bp_{0.003} 165° の餾状物質 1.8 g の目的物 (VII) を得 (18%). 少量の Et₂O で処理すれば mp 82~83° の針状晶となる. 先に得た (VII) と混融して融点降下せず.

富山大学薬学部

UDC 547.836.3.07

207. 山崎高応: Azabenzquinolizine 類の合成研究 (第 3 報*) 9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrimido[4,3-a]isoquinoline 類の合成

Takao Yamazaki: Synthesis in Azabenzquinolizine Group. III. Synthesis of 9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrimido[4,3-a]isoquinoline Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Toyama**)

Reaction of 1-ethoxycarbonylmethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline with urea gave 2,4-dioxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrimido[4,3-a]-isoquinoline (II), which was reduced to 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-pyrimido[4,3-a]isoquinoline (III) with lithium aluminum hydride at 60°, but to 1-methylaminoethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) at 80°. Reductive methylation of (III), suffering fission of the hydropyrimidine ring, with formaldehyde and formic acid, or by formaldehyde and hydrogenation over Raney nickel under high pressure, gave 1-(2-dimethylaminoethyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V), identical with the compound obtained by the reaction of (IV) with formaldehyde and formic acid. Hydrolysis of (III), with mineral acid gave 1-(2-aminoethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII), which was reversibly converted into (III) on treatment with formaldehyde. Reaction of (IV) with formaldehyde or vanillin

* 第 2 報: 本誌 79, 1003(1959).

** 5 Okuda, Toyama.