mA・sec の電気量に対応することになる。ただし装置がやや複雑高価となるのは止むを得ない。

なお第 2 回からの滴定は前回の滴定終了液の上に直接検液を加えて滴定すれば良い。ただし余り液量が大きくなり過ぎては具合いが悪いから 3~5 回ごとに新しくやり直す必要がある。

IV) 滴定結果

滴定結果をまとめて Table I に示す。表から明らかなように、本法では僅か数分間の滴定で変動係数 0.1% 程度の極めて優れた結果が得られた。しかも試料量は 0.1~10 mg のように相当広範囲にわたり、この範囲は電解電流値をさらに広くとることによつて当然ずつと広くすることができる。

本装置の試作に関しては東亜電波工業株式会社に種々御協力を頂いたので、ここに厚く感謝します。また本研究の機会を与えられた大阪薬科大学理事長 高木誠司博士、同学長 柿沼三郎博士に厚く感謝します。

大阪薬科大学

UDC 547.856.07

295. 永田正典: Azabenzoc[*c*]quinolizine 類の合成研究 (第 1 報) 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyrimido[3,4-*a*]quinoline の合成

Masanori Nagata: Synthesis in Azabenzoc[*c*]quinolizine Group. I. Synthesis of 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyrimido[3,4-*a*]quinoline.

(Pharmaceutical Faculty, University of Toyama^{*1})

2-(2-Aminoethyl)quinoline (V), obtained by selective catalytic reduction of 2-quinolineacetonitrile (I) over Raney nickel catalyst under high pressure, was reacted with ethyl chlorocarbonate and gave the corresponding urethan (VIII). 1,2,3,4-Tetrahydro compound (IX), obtained by the reduction of (VIII) over platinum oxide catalyst, was cyclized by fusion at 200° to 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrimido[3,4-*a*]quinolin-1-one (X), which was reduced by lithium aluminium hydride to 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrimido[3,4-*a*]quinoline (XI). (XI) was readily hydrolyzed by mineral acid to 2-(2-aminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (VI) and formaldehyde.

(Received January 22, 1960)

benzo[*a*]quinolizine の C 環に塩基性側鎖を導入した物質 (a) は emetine 類似化合物として、従来菅沢および協力者等¹⁾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 emetine 様作用、および多少の興味ある生理作用を示すことが報告されている。また菅沢、河野²⁾および山崎³⁾は C 環の塩基性側鎖の代わりに C 環に窒素原子を導入した、いわば azabenzoc[*a*]quinolizine 類 (b) の合成法を確立し、目下その生理作用を検討しているが、これに関連して著者は azabenzoc[*a*]quinolizine 環における isoquinoline 環を quinoline 環に置換した (c) をもつて示される一連の azabenzoc[*c*]quinolizine 類を合成し、その生理作用を (a), (b) 両群のそれと比較検討する目的を持つて本研究を開始し、先ずそれらのうち Chart 1 の如く pyrimido[3,4-*a*]quinoline 類の合成を企て、ほぼその目的を達成した。

*1 Okuda 5, Toyama.

1) 菅沢、鈴田: 本誌 **71**, 1160(1951); 菅沢、富沢: 本誌 **72**, 805(1952); 富沢: 本誌 **73**, 79(1953).

2) S. Sugawara, K. Kohono: Pharm. Bull. (Tokyo) **4**, 477(1956).

3) 山崎: 本誌 **79**, 1003~1018(1959).

Chart 1.

Synthesis of 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyrimido[3,4-*a*]quinoline Derivatives

Chart 2.

先ず著者は Chart 1 に示す如く、三つの構想を持つて合成を企てた。すなわち、山崎が pyrimido[4,3-*a*]isoquinoline の合成に際し、Chart 2 の如く ethyl tetrahydro-1-isoquinolineacetate 体を尿素と縮合せしめているので、これにならない quinaldine を原料として小林⁴⁾、Boekelheid⁵⁾ に従い、2-quinolinemethanol ついで三塩化磷により対応するクロリド、さらに Chart 1 の如くニトリル (I) とした。文献⁶⁾ によれば、このニトリルは対応するプロミドから得ているが、クロリドからも常法により好収量で得られることがわかった。ついでこれをエステル化して (II) とした。(II) は Adams 白金で高圧接触還元すれば対応する tetrahydro 体 (III) を与えたが、(III) は尿素との縮合に際し、樹脂状物質と化し目的とする (IV) を得ることが出来なかつた。

そこで第二の手段として (I) を Raney Ni 触媒下高圧接触還元すると、ニトリル基のみが選択的に還元され、淡黄色油状物 2-(2-aminoethyl)quinoline (V) が好収量で得られた。(V) は文献⁷⁾ によれば対応するアルコールからプロミドを経て合成されているが、前者の方法が優れていると考えられる。(V) の picrate は mp 202° で文献記載⁷⁾ に一致した。また piperonal と好収量でシッフ氏塩基を与える。ついで塩酸塩の水溶液を Adams 白金触媒下高圧還元すると tetrahydro 体 (VI) が好収量で得られ、蒸留して bp₁ 145~147° の無色油状物として得られた。文献⁸⁾ によれば一般に ethylenediamine 類は 2 個の窒素のうち少なくとも 1 個が二級であるときは、アルデヒドと縮合して imidazolidine 環を形成することが記され、また山崎⁹⁾ が 2 個の窒素原子が共に脂肪族で、かつ少なくとも 1 個が二級の propylenediamine 型の化合物の場合に vanillin と縮合して、pyrimido[4,3-*a*]isoquinoline を合成しているのにならない、(VI) を piperonal とベンゼン中で反応させると容易に脱水縮合して定量的に mp 54° の白色板状晶の (VII) または (VII') と考えられる物質を得たが IR 測定の結果 ν_{NH} と思われる 3300 cm⁻¹, $\nu_{\text{C=N}}$ と思われる 1650 cm⁻¹ に吸収を示すことから閉環されずに単にシッフ氏塩基を形成する (VII) であることを確認した。したがって著者の propylenediamine 型化合物の場合は、1 個の窒素が芳香族アミンであるためか hydropyrimidine 環を形成しないことが分つた。

そこで第三の方法として (V) を ethyl chlorocarbonate と反応せしめて対応するウレタン (VIII) とした。この物質はウレタン特有の赤外吸収を示した。(VIII) をさらに Adams 白金触媒下高圧接触還元して tetrahydro 体 (IX) とし、蒸留精製品は (VIII) とは異なる特有の赤外吸収を示し、また蒸留中に脱アルコールしていないことがエステル基の赤外吸収から確認されたので、これを油浴中 200° で 10 時間熔融したところ脱アルコール反応完結し、反応物を放冷すると直ちに mp 200° の白色結晶を析出した。本品は (X) と考えられ、これも尿素誘導体特有と考えられる赤外吸収を示した。ついで (X) は Chart 2 (II) の例にならない、また開裂的還元を考慮して 55~60° にて LiAlH₄ で還元したところ bp₁ 180~182° の無色飴状物質を好収量で得た。本品は放冷すると結晶化し、mp 52° を示した。本品は Hinsenberg 法によつて benzenesulfonyl 化するに mp 87° の塩基性 benzenesulfonyl 体を与えるが、アルカリに不溶で mp 201° の塩酸塩を与えることは、二級窒素 1 個、三級窒素 1 個を有しているものと考えられ、したがって LiAlH₄ による還元および benzenesulfonyl 化に際して開環することなく hydropyrimidine 環が保持され (XI)、および benzenesulfonyl 体を与えたものということが出来る。しかしながら (XI) は鉍酸によつて加水分解をうけると同時に hydropyrimidine 環が開環をうけ容易にホルムアルデヒドを生成することは、山崎の合成した hydropyrimido[4,3-*a*]isoquinoline 類⁹⁾ と全く同様の化学的性質ということが出来る。かくて著者は目的とする pyrimidoquinoline の合成に成功し、併せて hydropyrimidine 環の安定性について山崎⁹⁾ および Winterfeld, Göbel⁹⁾ の場合と同様 hydropyrimidine は希鉍酸酸性で少時加温すればアルデヒドとして脱離し開環しやすいことがわかった。

実 験 の 部

2-Quinolineacetonitrile (I) 1-(chloromethyl)quinoline⁴⁾ 28 g, EtOH 100 cc に攪拌下 NaCN 16 g の 30% 水溶液を滴下した後 2 hr 還流反応させ、冷後析出せる NaCl を汫別、汫液を減圧濃縮し、蒸留残渣を少量の水で希釈した後 benzene 抽出、水洗、Na₂SO₄ 乾燥、溶媒留去、減圧蒸留、bp₂ 150° (I) 21 g を得。picrate

4) 小林：本誌 74, 791(1954).

5) V. Boekelheid, W. Linn: J. Am. Chem. Soc. 76, 1290(1954).

6) W. Borsche, R. Manteuffel: Ann. 526, 36(1936).

7) S. Loewe: D. R. P. 380918 (C. A. 18, 1446(1924)).

8) H. W. Wanzlick, W. Lochol: Ber. 86, 1463(1953).

9) K. Winterfeld, W. Göbel: Ber. 92, 637(1959).

176°. 文献⁹⁾と一致。

Ethyl 2-quinolineacetate (II) 上記(I) 21 g を abs EtOH 200 cc に溶解し、水浴中 40~50° に加温下乾燥 HCl ガスを 2 hr 通じた後減圧下溶媒留去し、ついで少量の水で希釈し、Na₂CO₃ アルカリ性とし benzene 抽出、水洗、乾燥後溶媒留去、淡褐色油状物(II) 21 g を得、bp 162°. picrate mp 152°. 文献⁶⁾と一致。

Ethyl 1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolineacetate (III) 上記(II) 20 g を abs EtOH 100 cc, PtO₂ 1 g, 初圧 80 atm, 常温で接触還元するに 1 hr で計算量の H₂ を吸収した。後触媒を分離溶媒を減圧留去、黄色油状物(III) 18 g を得、bp_i 144~145°. C₁₃H₁₇O₂N 計算値 C 71.2, H 7.8, N 6.4, 実験値 C 71.0, H 7.5, N 6.1。

2-(2-Aminoethyl)quinoline (V) 上記(I) 7 g を NH₃ ガス飽和 abs EtOH 50 cc, Raney Ni 3 g とともに初圧 100 atm, 温度 95~100° で高圧接触還元するに 2 mol の H₂ を吸収し 10 min で完了、後触媒を分離、減圧下溶媒留去、減圧蒸留して bp_i 150~153° 無色油状物 5 g を得。picrate: EtOH より黄色板状晶 mp 202°, 文献⁷⁾に一致。Schiff 塩基: piperonal と benzene 溶媒中で製し、aq EtOH で再結晶無色柱状晶, mp 123°. C₁₉H₁₆O₂N₂ 計算値 C 75.0, H 5.3, N 9.2, 実験値 C 75.0, H 5.4, N 9.3。

2-(2-Aminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (VI) 上記(V) の HCl 塩 5 g を水 40 cc, PtO₂ 0.6 g とともに初圧 90 atm, 温度 80° で高圧還元せるに約 30 min で計算量の H₂ を吸収した。なお 30 min 持続した後常法通り処理し、減圧蒸留して無色の油状物質 5 g を得。bp_i 145~147°. dipicrate: 黄色柱状結晶 mp 182° (EtOH)。C₁₁H₁₆N₂·2C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 43.5, H 3.5, N 17.7, 実験値 C 43.6, H 3.6, N 17.4。

(VI) の Schiff 塩基 (VII) 上記(VI) 2 g, piperonal 1.6 g に abs benzene 20 cc を加えて水浴上で反応させ、10 min で水の析出して来るのを認め、なお 3 hr 還流反応させて後、溶媒留去、褐色飴状物を得。これを ligroine·Et₂O 混液を加えて氷室に 2 日間放置、白色結晶析出、分離し、ligroine·Et₂O 混液で再結晶、無色板状晶 mp 54°. IR ν_{NH} 3300 (Nujol) ν_{C=N} 1650 cm⁻¹ (Nujol)。C₁₈H₂₀O₂N₂ 計算値 C 74.0, H 6.5, N 9.1, 実験値 C 74.0, H 6.7, N 9.3。

Ethyl N-[2-(2-quinolyl)ethyl]carbamate (VIII) 上記(V) 6.5 g を 50 cc benzene に溶解し、15% Na₂CO₃ 水溶液 50 cc に懸濁し、45~50° で ClCOOEt 5.3 g を攪拌下滴下、2 hr 反応せしめ、Beilstein test 陰性になった後 benzene 層を分取し、さらに水層を benzene 抽出し、水洗、Na₂SO₄ 乾燥、溶媒留去、褐色粘稠な油状物 8 g を得。これを 1 回 benzene を用いクロマトで精製し、直ちにつぎの反応に使用した。picrate: 黄色柱状結晶, mp 186° (aq EtOH)。C₁₄H₁₆O₂N₂·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 50.7, H 4.0, N 14.8, 実験値 C 50.4, H 4.1, N 14.7。

Ethyl N-[2-(1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolyl)ethyl]carbamate (IX) 上記(VIII) 8 g を EtOH 40 cc に溶解し、PtO₂ 0.3 g とともに初圧 100 atm, 温度 100° で高圧還元するに H₂ の吸収は約 20 min で完了したがなお 60 min 還元を続行。冷後触媒を分離し、溶媒留去後 bp_{0.05} 184~186° 無色の油状物 6 g を得、油状物のまま分析。IR ν_{C=O} 1700 (CHCl₃), ν_{NH} 3400 cm⁻¹ (CHCl₃)。C₁₄H₂₀O₂N₂ 計算値 C 67.7, H 8.0, N 11.3, 実験値 C 67.5, H 8.2, N 11.0。

2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1H-pyrimido[3,4-a]quinolin-1-one (X) 上記(IX) 6 g を油浴 190~200° 中で熔融するに 60 min で EtOH の還流するを認む、10 hr 後冷却すれば直ちに結晶析出、benzene を加えて溶解し、放冷、結晶分離 mp 195°. 2 g を得、aq EtOH より再結晶、白色粉末状結晶, mp 199~200°. IR ν_{C=O} 1650 (Nujol) ν_{NH} 3300 cm⁻¹ (Nujol)。C₁₂H₁₄O₂N₂ 計算値 C 71.4, H 6.9, N 13.9, 実験値 C 71.1, H 7.1, N 14.3。

2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1H-pyrimido[3,4-a]quinoline (XI) とその加水分解 LiAlH₄ 0.4 g を 100 cc の dioxane に懸濁し、50° で攪拌しながら上記(X) 2 g を少量ずつ添加し、50~60° で 6 hr 反応させると反応液は淡黄色に変わる。なお 3 hr 続行した後、冷時ほぼ計算量の水 0.5 cc を含んだ 50% dioxane を滴下し、添加物を分解し、さらに Et₂O 20 cc を加え良く攪拌した後、Al(OH)₃ を汙別、Al(OH)₃ の層を 10% 酒石酸カリナトリウム水溶液に溶解して Et₂O 抽出、抽出液と反応汙液を合して K₂CO₃ 乾燥、溶媒留去。淡褐色油状物 1.5 g を得、減圧蒸留 bp_i 180~182° 無色油状物を得、冷後結晶化す。mp 52°. IR ν_{NH} 3300 cm⁻¹ (CCl₄)。benzene-sulfonyl 体: Hinsberg 法にて製し、aq EtOH より再結晶、白色板状結晶 mp 82°. C₁₈H₂₀O₂N₂S 計算値 C 65.9, H 6.1, N 8.5, 実験値 C 65.6, H 6.5, N 8.6。

上記油状物 0.1 g に 10% HCl 1 cc を加えて水浴上で加温、約 10 min 後 CH₂O をはなつて分解をはじめる。なお 30 min 反応させた後、冷後 NaOH アルカリ性とし Et₂O 抽出、KOH 乾燥、溶媒留去し褐色飴状物質を得。常法にしたがい picrate を製し mp 182° 黄色柱状結晶を得。このものは上記(VI) の dipicrate と混融するも融点降下せず。

本研究に際し、終始多大の示唆を与えられた東大名譽教授 菅沢重彦博士、御激励を賜わった本学部長 横田嘉右衛門先生、実験に御協力下された山崎高広先生に衷心より感謝の意を表します。なお分析を担当された本学部 本田陸子嬢、赤外部吸収測定に御便宜を賜わった阪大教授堀井善一博士に厚く御礼申し上げます。