UDC 547.834.2.07

218. 松尾市郎：3-位置換 Quinolizidine 誘導体の合成 その 2^{*1} (Quinolizidine 誘導体の合成研究 第 11 報^{*2}) Quinolizidinylisoquinoline 類の合成

Ichiro Matuo : Synthesis of Quinolizidine Derivatives. XI. Synthesis of 3-Substituted Quinolizidine Derivatives. (2). Synthesis of Quinolizidinylisoquinoline-type Compounds.

(Medical Depot, Self Defense Force^{*3})

The compounds (I) and (II) were prepared in order to examine uterus-contracting and antibacterial actions. Condensation of ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (III) and homoveratrylamine or homopiperonylamine afforded the acid amide compounds (Va and Vb) which were submitted to Bischler-Napieralski cyclization to form 1-substituted 3,4-dihydroisoquinoline compounds (VIa) and (VIb). Reduction of (VI) with lithium aluminium hydride finally gave (I) and (II). It was found that (III) used as the starting material contained over 80% of axial ethoxycarbonyl group and it was considered that (Va) and (Vb) obtained as only one kind of crystals has an axially bonded side chain.

(Received December 12, 1960)

前報^{*1} に引続き同一目的をもつて 1-(3-quinolizidinyl)-6,7-dimethoxy- および 1-(3-quinolizidinyl)-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (I), (II) を合成した。

合成法は次式の通りである。

Ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (III)¹⁾ と homoveratrylamine (IVa) および homopiperonylamine (IVb) を縮合して酸アミド体 (Va) および (Vb) を得る。(Va) は無色板状晶 mp 128°, (Vb) は無色針状晶 mp 157° として各々一種類の結晶を得たが、これらの結晶の収率はそれぞれ 86.6% および 73.3% であった。後述のように (III) が 2 種の異性体 (IIIa) および (IIIb) として存在し得るならば (Va), (Vb) はそれぞれ 2 種の異性体の混合物として得られるはずである。しかるに (Va), (Vb) としてそれぞれ一種類の結晶を圧倒的に多く得たこ

^{*1} その 1 : 本誌 **81**, 1075(1961).

^{*2} 本研究は大木貞雄 : Quinolizidine 誘導体の合成研究 (S. Ohki : Synthesis of Quinolizidine Derivatives) の一部である。第 10 報 : 本誌 **81**, 1075(1961).

^{*3} Akebono-cho, Tachikawa, Tokyo.

1) a) 大木, 野池 : 本誌 **72**, 490(1952); b) S. Ohki, I. Matuo : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **7**, 892 (1959); c) V. Boekelheide, S. Rothchild : J. Am. Chem. Soc. **71**, 879(1949); d) S. Ohki, K. Yamakawa : Pharm. Bull. (Japan) **1**, 260(1953).

とは (III) がすでに一方の異性体をより多量含有することを示唆するものである。(Va) の IR スペクトル (KBr) は ν_{NH} 3330 cm^{-1} , 第二アミドの吸収 1658, 1548, 1340 cm^{-1} および lactam の吸収 1634 cm^{-1} を示す。(Vb) は ν_{NH} 3320 cm^{-1} , 第二アミドの吸収 1660, 1546, 1330 cm^{-1} および lactam の吸収 1633 cm^{-1} を示す。(Va,b) の Bischler-Napieralski 閉環反応による oxoquinolizidinylidihydroisoquinoline 類 (Via,b) の合成は種々の条件について検討したが, (Va) はポリリン酸・オキシン塩化リン混液により, (Vb) は無水トルエンあるいは無水クロホルム溶液中オキシン塩化リンにより閉環しそれぞれ良好な結果を得た。(V) のような lactam 環をもつ酸アミド体の閉環反応は Barash 等³⁾ の報告に例をみることができるが, 上記の条件による閉環反応においても lactam 環は未変化のまま残る。たとえば (Via) では lactam の吸収 1634 cm^{-1} が残る。(Va) の上記試薬による閉環反応を 90~95° で行なうと黄褐色油状物, monopicate mp 189° (黄色板状晶) を得るが, 130° で行なうと橙紅色飴状物, monopicate mp 219° (黄色板状晶) を得る^{*3}。両 picate は混融により融点降下する。quinolizidine 環の C₍₃₎ における立体配位の相異にもとづく異性体とみられる。(Vib) は橙紅色飴状物質として得たが唯一種の monopicate mp 212° (黄色板状晶) を与える。(Via) の UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 279(3.90), 309(3.73), 0.1N HCl-EtOH 溶液では λ_{max} 253, 312, 362 を示し, また (Vib) は $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 272(3.74), 319(3.85) を示しそれぞれ 6,7-dimethoxy- および 6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline 類の吸収³⁾ を示している。つぎに monopicate mp 189° を与える (Via) を LiAlH₄ で還元し目的物 (I) を得たが, その dipicate は mp 118° および 200~202° の 2 種を与える。還元により isoquinoline 環の C₍₁₎ に不斉中心が新生し立体異性体が生じたものと考え。この両 dipicate より導いた遊離塩基の UV スペクトルはそれぞれ $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 282 m μ (log ϵ 3.63) および 282(3.58) を示し 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体に還元されたことを示している³⁾。(Vib) の同様の還元で目的物 (II) を得るが dipicate mp 197~208° (黄色微細板状晶) を与える。これは異性体の混合物とみられるが分離するに至らなかった。UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 295 m μ である。

前述のように, (Va, b) をそれぞれ一種の結晶として好収率で得たが, これは原料 (III) の立体構造に関連するものと考え, (III) について若干の考察を試みた。(III) の母核 quinolizidine が安定型の *trans*-decalin-type をとるとすれば (III) には 2 種のラセミ体 (IIIa) (axial-COOEt) および (IIIb) (equatorial-COOEt) が存在すると考えられる。すなわち (III) の 4 位のカルボニル基は第三級窒素に隣接しているため真の β -keto-ester の性質を示さず, C₍₃₎ に結合した水素のエノール化が妨げられる^{1a), 4)}。その結果 (IIIa), (IIIb) 間の転移が妨げられてそれぞれがある程度安定な化合物として存在し得るとみられる。

さて (III) は最初に Boeckelheide 等^{1c)} により diethyl 2-(2-pyridyl)ethylmalonate (VII) を Raney Ni 触媒, 145°, 200 atm の条件で還元的に閉環して合成されたもので, bp_{0.5} 145~155° 淡黄色油状物として記載された。その後大木等^{1d)} は (VII) を還元して piperidyl 体 (VIII) とし, これを 200~210° に加熱脱アルコール閉環して (III) を得, これを 2 留分におよそ分離して bp₂ 140~150° の無色油と bp₂ 160~165° の黄色油を得たとし, これらが大体 2 種の異性体に該当するものであろうと推測した。さきの (V) の合成原料に用いた (III) は後者の条件によつて合成したもので, ほぼ同様の無色および黄色の 2 留分に分離することができた。よつてこの 2 留分につきつぎの検討を試みた。分析値はそれぞれ (III) に一致し, 塩酸との加熱によるけん化, 脱炭酸ではともに 2-piperidinebutyric acid-HCl 塩 (mp 191°) を 72 および 65% の収率で与え, それぞれが (III) の構造式を

*3 その後同一条件で閉環を行ない monopicate mp 219° を与える物質を得ようと試みたが成功せず, mp 189° のものを得るに止まった。

2) M. Barash, J. M. Osbond: Chem. & Ind. (London) **1958**, 490.

3) Y. Ban, O. Yonemitsu, M. Terashima: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **8**, 194(1960); J.L. Bills, C. R. Noller: J. Am. Chem. Soc. **70**, 957(1948).

4) H.R. Lewis, C. W. Shoppee: J. Chem. Soc. **1956**, 313.

もつことが認められた。しかし両者の IR スペクトルを比較したところ極めてよく近似し、異性体による差ないしはその混合比による差を認めることができなかった。よつて比較的多量の留分である黄色油分 (bp₂ 160~165°) につきさらにクロマト法による分離精製を試みたところ微量の黄紅色油と無色油に分離し得た。この無色油の IR スペクトルも前記の無色油分 (bp₂ 140~150°) のそれとほとんど一致することが認められた。以上により (III) の 2 留分はともに (III_A), (III_B) の混合物であつて、通常の蒸留操作では両異性体の分留は困難であり、また後留部分が黄色を呈するのは微量の黄紅色物質が不純物として混入するため、(III) は元来無色の物質であると結論される。

つぎに原料 (III) (bp₂ 140~165°) について (III_A), (III_B) の混合比を検討した。(III) は LiAlH₄ の還元により 3-quinolizidinemethanol (3-lupinine) (IX) を与えるが^{10,4,5)}, (IX) の 2 種のラセミ体 (IX_A), (IX_B) の立体構造は多数の研究者によつて決定されている⁵⁻⁸⁾。よつて (III) より (IX) を導き、その 2 種の異性体 (IX_A) (IX_B) を分離し、

その比を検すれば、逆に (III_A) (III_B) の混合比が推定しうるはずである。ただしつぎの条件が前提となる。すなわち LiAlH₄ による還元は緩和な条件下で進行し、一般に異性化を伴わぬ反応とされているので、本還元反応においても異性化は起こらないものとする。また (III_A) および (III_B) は LiAlH₄ 還元によつて同程度の収率で (IX_A) および (IX_B) を与えるものとする⁴⁾。(III) を還元して得た (IX) の異性体分離は Šorm 等⁷⁾ の方法にしたがいアルミナクロマト法によつたが、約 80% の収率で mp 59° の 3-lupinine (IX_A) (axial-CH₂OH) を分離し得た。一方 mp 30° の 3-epilupininelupinine (IX_B) (equatorial-CH₂OH) は単離し得ず、picrate が mp 126° である油状物質を約 15% の収率で得た。文献によれば (IX_A) と (IX_B) の混合物の picrate は mp 126° であると記載されているが⁵⁾, これを分別結晶によつて分離することは困難であつた。しかし (IX_B) が油状物質の中にある割合で含有されていることは確実である。よつてつぎの分離法を試み (IX_B) の存在を証明した。3-lupinine tosylate ((IX_A) の -CH₂OH $\longrightarrow$ -CH₂OTs) と 3-epilupininelupinine tosylate ((IX_B) の -CH₂OH $\longrightarrow$ -CH₂OTs) は化学的性質が著しく相違し、前者は加熱により分子内閉環して第四級塩基を形成し無極性溶媒に不溶となるが、後者は閉環せず、可溶でまた蒸留が可能である⁸⁾。よつてこの油状物質を tosyl 化し、無極性溶媒中で加熱して析出する物質を除き、溶解している物質をクロマト法で精製し、少量ながら 3-epilupininelupinine tosylate (picrate mp 183~184°)⁸⁾ を得て (IX_B) の存在を確かめた。

以上のことから本合成の原料に使用した (III) は axial 結合の (III_A) を圧倒的に多く 80% 以上の割合で含有することが認められた。なお一般には equatorial 結合のものが axial-結合のものより熱力学的により安定型であ

⁴⁾ 文献⁵⁾ によれば ethyl 3-quinolizidinecarboxylate の 2 種のラセミ体を LiAlH₄ 還元して 3-quinolizidinemethanol とする場合、それぞれの収率には優劣が認められなかつた。

⁵⁾ 文献^{4,8)} によれば 3-lupinine (mp 59°) の picrate は mp 137~138°, 3-*epi*-lupinine (mp 30°) の picrate は mp 154~155° であつて、両者の混合物の picrate として mp 126° が記載されている。

5) J. Ratuský, F. Šorm; Chem. listy **47**, 1491(1953).

6) K. Winterfeld, C. Heinen: Ann. **573**, 85(1951); **578**, 171(1952).

7) J. Ratuský, F. Šorm: Collection Czechoslov. Chem. Commun. **20**, 798(1955).

8) S. Ohki, Y. Noike: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **7**, 708(1959).

るとされるので、(Ⅲ)→(Ⅸ) への反応で axial 結合の (ⅨA) が圧倒的に優勢に生成したことは LiAlH_4 還元で異性化が伴わなかったことを示すものであり、前述の前提条件の一つは考慮する必要のないものとする。

(Ⅷ)→(Ⅲ) の閉環で axial 結合の (ⅢA) をより多く生成したことは、さきに Winterfeld 等⁹⁾ が (X) の閉環で axial 結合の (Ⅺ) を得、3-lupinine (mp 59°) (Ⅸ) のみを得たことと合せて興味あることである。

上記の結果から (Va, b) としてそれぞれ種類の結晶を比較的好収率で得たことが説明されるときに、これらが axial-結合の側鎖をもつ oxoquinolizidine であることが推定され得る。また (Va) の比較的高温における Bischler-Napieralski 反応で、別種の (Ⅵa) を得たのは axial 結合のものからより安定な equatorial 結合のものへ転移したものであると考えられる。

実 験 の 部

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-oxo-3-quinolizidinecarboxamide (Va) ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (Ⅲ) 4.0 g と homoveratrylamine (Ⅳa) 4.0 g を混じ 180~210° で 7 hr 加熱、脱アルコール縮合を行なった後減圧下 (2 mmHg) 原料を留去。冷後反応液を無水ベンゼンに溶かし無水石油エーテルを加えて放置すれば結晶を析出。無水 MeOH より再結晶。mp 128° の無色板状晶 5.2 g (収率 86.6%)。C₂₀H₂₈O₄N₂ Anal. Calcd. C 66.66, H 7.77, N 7.77. Found C 66.63, H 7.36, N 8.06.

N-(3,4-Methylenedioxyphenethyl)-4-oxo-3-quinolizidinecarboxamide (Vb) ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (Ⅲ) 5.0 g に homopiperonylamine (Ⅳb) 6.0 g を混じ 180° に加熱すれば反応液はエタノールを留去しながら紅色に変化する。5 hr 加熱後減圧下 (2 mmHg) に原料を除く。この中に無水ベンゼン 20 cc を加えて放置すれば結晶が析出。結晶を採取して無水 Me₂CO より再結晶。mp 157° の白色針状晶。収率 5.5 g (73.3%)。C₁₉H₂₄O₄N₂ Anal. Calcd. C 66.26, H 7.02, N 8.13. Found C 66.13, H 6.80, N 8.29.

1-(4-Oxo-3-quinolizidinyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (Ⅵa) 前述の (Va) の Bischler-Napieralski 閉環反応はポリ磷酸と POCl₃ の混液を用い高温閉環法と低温閉環法によつた。

a) 高温閉環法 粗製の amide (Va) の 0.55 g, ポリ磷酸 5.5 g および POCl₃ 0.5 cc を混じ 130° で 1.5 hr 還流。放冷後氷水および NH₄OH を加えて弱アルカリ性とし、K₂CO₃ で塩析後ベンゼンで抽出、ベンゼン層を飽和 NaCl 水で洗浄ついで Na₂SO₄ 乾燥後 Na₂SO₄ 濾別。濾液を Al₂O₃ 層中を通してベンゼンで展開精製。ベンゼン留去。0.18 g の橙紅色鉛状物 0.18 g を得。monopicrate mp 219°。黄色板状晶。AcOH から再結晶。C₂₀H₂₆O₃N₂・C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd. C 54.64, H 5.07, N 12.25. Found C 54.70, H 5.11, N 12.43.

b) 低温閉環法 上記同様に粗製の amide (Va) の 0.89 g, ポリ磷酸 9.0 g および POCl₃ 2 cc を混じ攪拌下に水浴上 90~95° で 45~50 min 加熱。放冷後 10 cc の氷水を加え NH₄OH でアルカリ性とした後ベンゼン抽出。ベンゼン層を飽和 NaCl 水で洗浄後 Na₂SO₄ 乾燥。ベンゼンを留去して得た紅褐色残留物を Al₂O₃ 層中でベンゼン・Me₂CO 混液 (99:1) を用いて展開精製し、溶媒を留去すれば、黄褐色鉛状物 0.62 g を得る。monopicrate mp 189°。緑色螢光を有する黄色板状晶。EtOH・AcOEt 混液より再結晶。C₂₀H₂₆O₃N₂・C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd. C 54.64, H 5.07, N 12.25. Found C 54.20, H 4.79, N 12.27.

1-(4-Oxo-3-quinolizidinyl)-3,4-dihydro-6,7-methylenedioxyisoquinoline (Ⅵb) 上記 (Vb) の 2.0 g を無水トルエン 30 cc に溶かし新製 POCl₃ 4 cc を加えて 120° に 5 hr 加熱還流する。冷後氷水を加えて POCl₃ を分解し水層を分取。トルエン層を温 dil HCl 30 cc で充分抽出し、先の水層と HCl 層とを合併して骨炭を加えて加熱脱色後濾過する。濾液を NH₄OH でアルカリ性となし、K₂CO₃ で塩析してベンゼン抽出。抽出液を飽和 NaCl 水で洗浄後 Na₂SO₄ 乾燥。ベンゼンを減圧留去して紅色粘稠液 0.7 g を得。Al₂O₃ 層を通してベンゼンで展開精製し、ベンゼン留去 0.6 g の淡橙紅色鉛状物を得。monopicrate mp 212°。黄色板状晶。多量の EtOH または AcOH より再結晶。C₂₅H₂₅O₁₀N₅ Anal. Calcd. C 54.05, H 4.50, N 12.61. Found C 54.32, H 4.65, N 12.82. 上記閉環反応でトルエンの代わりに無水 CHCl₃ を用いる際は上記と同様の処方では反応時間は 5 hr 反温度 65° ではば同様の結果を得た。

1-(3-Quinolizidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (Ⅰ) 前述の (Ⅵa) の粗製品 0.42 g を無水テトラヒドロフラン中 LiAlH_4 0.2 g と約 8 hr 水浴上還流。冷後反応液に水を加え、さらに 10% Na₂CO₃ でアルカリ性とした後、Et₂O 若干量を加えて抽出し、抽出液を Na₂SO₄ 乾燥後濾過。濾液を減圧下に濃縮し紅

9) K. Winterfeld, C. Heinen: Ann. 573, 85(1951); 578, 171(1953).

色銑状物を得。これを Al_2O_3 層中無水ベンゼン・ Me_2CO 混液 (99:1) を溶媒として通過させて精製する。溶媒を留去して黄橙色銑状物 0.30 g を得。dipicrate mp 118°. 黄色微細板状晶。EtOH より再結晶。 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 48.73, H 4.56, N 14.21. Found C 48.41, H 4.45, N 14.31. EtOH に難溶の dipicrate mp 200~202°. 黄色微細板状晶。AcOH より再結晶。Anal. Found C 48.68, H 4.63, N 13.87. 上記 2 種の dipicrate は混融により融点が降下し、かつ picrate より導いた各々の遊離塩基は空気にふれ紅色になる傾向があるがその UV スペクトルは dipicrate mp 118° を与えるものは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 282 m μ (log ϵ 3.58), dipicrate mp 200~202° を与えるものは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 282 m μ (log ϵ 3.63) を示す。

1-(3-Quinolizidinyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-methylenedioxyisoquinoline (II) 前述の (VIb) の粗製品 0.19 g を無水テトラヒドロフランを溶媒にして LiAlH_4 0.2 g と約 6 hr 水浴上で還流して還元。反応液に氷水を加えさらに 10% Na_2CO_3 でアルカリ性とした後さらに Et_2O 若干量を加えて抽出し、抽出液を Na_2SO_4 乾燥後濾過し濾液を濃縮し Al_2O_3 層中無水ベンゼンを溶媒として通過精製する。溶媒を留去して淡橙紅色銑状物 0.10 g を得。dipicrate mp 197~208°. 黄色微細板状晶。AcOH より再結晶。 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 48.18, H 4.14, N 14.50. Found C 48.29, H 4.01, N 14.50. この dipicrate は 2 種の異性体の混合物と思われる。

Ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (III) ethyl 2-(2-pyridyl)ethylmalonate (VII) をロジウム-アルミナ触媒で常温常圧で還元し、得た piperidyl 体 (VIII) を 200~210° に加熱脱アルコール閉環して合成した。無色油 bp₂ 140~145° および黄色油 bp₂ 160~165° の 2 留分におよそ分留し得た。 $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd. C 63.97, H 8.50. Found bp₂ 140~145° の無色油: C 63.79, H 8.86, bp₂ 160~165° の黄色油: C 64.16, H 8.46. 無色油および黄色油をそれぞれ 20% HCl と 5 hr 140~145° で還流。溶液を減圧留去、淡褐色銑状残留物を得。dehyd EtOH・ Et_2O (あるいは $\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{H}_2\text{O}$) より再結晶すれば mp 191° の 2-piperidinebutyric acid・HCl を得。収率、無色油より 72%, 黄色油より 65%。 $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ Anal. Calcd. C 52.04, H 8.73, N 6.74. Found C 52.00, H 8.68, N 6.56.

無色油と黄色油の IR スペクトルはほとんど同一で有意の差を認めない。

Ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (III) のクロマト法による分離 (I) の黄色油 bp₂ 160~165°, 5.20 g をあらかじめ Et_2O を通過させたアルミナ層中 (メルク標準品 100.0 g) で同溶媒を用いてクロマト法による分離を行なう。

区 分	溶 媒	容量 (cc)	状 態	重量 (g)
1~2	無水 Et_2O	50	—	—
3~5	無水 Et_2O	200	無色油	4.62
6~9	無水 Et_2O	100	無色油	0.25
10~11	無水 MeOH	100	黄紅色油	0.15
計	—	—	—	5.02

ついで無色油 bp₂ 140~145° について同様にクロマト法を行なつたところ、 Et_2O 展開部分より定量的に無色油を得た。

3-Quinolizidinemethanol (IX) 無色油 (III) bp₂ 140~145°, 6.00 g を LiAlH_4 4.0 g で無水 Et_2O 200 cc 中で還元¹⁴⁾。bp₄ 115~117° の無色油 3.06 g を得る。収率 67.8%。picrate mp 126°. 黄色板状晶。EtOH・ Et_2O より再結晶。 $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 48.24, H 5.52, N 14.07. Found C 48.02, H 5.43, N 14.23.

黄色油 bp₂ 160~165° の (III) 3.00 g より同様にして (IX) の 1.50 g を得。収率 55.0%。picrate mp 126°. 前の picrate と混融して融点の降下を起こさない。

3-Quinolizidinemethanol (IX) のクロマト法による異性体の分離 アルミナ (メルク製 200 メッシュ) 100 g を無水石油エーテルの適当量に懸濁させた液を、クロマト管中に注加し石油エーテルがほとんど注加し終われば (IX) (bp₂ 140~165° の (III) を還元して得たもの) 2.00 g を無水石油エーテル 30 cc に溶かした液を注加し、以後つぎの要領でクロマト法を行なう。

区 分	溶 媒	容量 (cc)	重量 (g)	状 態	収率 (%)
1~4	無水石油エーテル	400	1.60	結晶 (mp 53~57°)	80
5~6	無水 Et_2O	200	0.20	黄褐色粘稠油	—
7~9	無水 MeOH	300	0.15	褐色粘稠油	—
計	—	—	1.95	—	—

上記結晶 (mp 53~57°) を無水石油エーテルより再結晶して無色板状晶 mp 58~59° を得。既知のサンプルと混融して融点の降下を起こさない。picrate mp 137~138°. 黄色プリズム晶。AcOEt より再結晶。 $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 48.24, H 5.52, N 14.07. Found C 48.32, H 5.48, N 14.23. 区分 (5~6) より結晶を捕捉せず。再蒸留 bp₄ 125~130° の微黄色粘稠油。picrate mp 126°. EtOH・ Et_2O より再結晶。(IX) の picrate と混融して融点の降下を認めない。したがって (IX) の 2 種の異性体 (IX_A), (IX_B) の混合物である。

3-Epilupinine tosylate (IX_B: $\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{OTs}$) の分離 上記の 3-lupinine (mp 59°) を分離した残

りの油状物 0.2 g を無水ピリジン 1.6 cc に溶解し、これに氷冷下 tosyl chloride 0.2 g の無水ピリジン 1.2 cc 溶液を加え 6~8° で 1 昼夜放置する。さらに tosyl chloride 0.2 g の無水ピリジン 1.2 cc 溶液を加え 48 hr 放置する。ピリジンを減圧下留去し、50% NaOH でアルカリ性とし、キシレンで振取り。飽和 NaCl 水で洗浄後 Na₂SO₄ で乾燥。キシレン溶液を 140~150° で約 5 hr 加熱後、過。キシレンを留去し、ベンゼン溶媒でクロマト法を行なう。飴状物質を得。picrate mp 183~184° (EtOH より再結晶)。既知の 3-*epi*-lupinine tosylate の picrate³⁾ と混融して融点の降下を認めない。C₁₇H₂₅O₃NS•C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd. C 50.00, H 5.07, N 10.14. Found C 50.32, H 5.37, N 10.30.

本研究に際して御鞭撻を頂いた京大 富田真雄教授、鈴木友二教授に深謝の意を表します。また御指導を得た東京薬大 大木貞雄教授に感謝します。さらに自衛隊中央病院々長 小島 憲博士、同研究部長 神子 謙博士、自衛隊衛生補給所々長 青井平次氏に感謝の意を表します。IR の測定をされた東京薬大 馬場茂雄博士、元素分析を施行された同女子部 馬場芳子、岡部和子両氏に感謝します。

陸上自衛隊衛生補給処

UDC 547.834.2.07

219. 松尾市郎：3-位置換 Quinolizidine 誘導体の合成 その 3^{*1} 3-Alkyl-, Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, Aminomethyl-quinolizidine 類および 4-Oxo-3-quinolizidinecarboxamide 類の合成 (Quinolizidine 誘導体の合成研究 第12報^{*2})

Ichiro Matuo: Synthesis of Quinolizidine Derivatives. XII. Synthesis of 3-Substituted Quinolizidine Derivatives. (3). Synthesis of 3-Alkyl-, Aralkyl-, Aryloxyalkyl-, and Aminomethyl-quinolizidine, and 4-Oxo-3-quinolizidinecarboxamides.

(Medical Depot, Self Defense Force^{*3})

The present series of synthetic work was carried out in order to obtain compounds having uterus contracting action or analgesic-sedative action. Condensation of the potassium salt of ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (I) and alkyl halide, followed by saponification and decarboxylation, afforded 3-substituted 4-quinolizidinone (III) whose reduction with lithium aluminium hydride gave 3-alkylquinolizidine (IV). Amide compounds (V) were obtained by condensation of (I) and amines, and reduction of (V) gave 3-aminomethylquinolizidines (VI). (VI) was also obtained by the condensation of 3-lupinine tosylate and amines.

(December 12, 1960)

さきに単純な quinolizidine 誘導体が sparteine ようの子宮収縮作用をもつことを知つたが、特に 3-(4-phenoxybutyl)quinolizidine¹⁾ は硫酸スパールティンに比し約 2.5 倍の作用を示し^{*4}、3-aryloxyalkylquinolizidine 類 (IV) の薬理作用に興味をもたれた。今回前記の薬理作用を検討する目的で、3-aryloxyalkylquinolizidine およびその他の 3-位置換 quinolizidine 類 (IV) の合成を行なつた。なおこれらの化合物は octahydroisoquinoline 系化合物と対比して鎮痛、鎮静作用が期待される。また中間体の 4-oxo-3-quinolizidinecarboxamide 類 (V) にも同作用が期待される。これ等の薬理作用についても検討する予定である。

(A) 3-Alkyl-, Aralkyl-, Aryloxyalkyl-quinolizidine 類 (IV) の合成 (Table, I, II).

本報その 1 その他の方法²⁾ に準じて次式のように合成した。

^{*1} その 2: 本誌 **81**, 1078(1961).

^{*2} 本研究は大木貞雄: Quinolizidine 誘導体の合成研究 (S. Ohki: Synthesis of Quinolizidine Derivatives) の一部である。第11報: 本誌 **81**, 1078(1961).

^{*3} Akebono-cho, Tachikawa, Tokyo.

^{*4} 家兎子宮を用いて比較した。薬理作用試験は藤沢薬工研究所田村三郎氏により行なわれた。

1) S. Ohki, I. Matuo: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **7**, 892(1959).

2) 大木, 野池: 本誌 **72**, 490(1952).