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).

例えば 3-propylquinolizidine (IV: $R=\text{propyl}$) は ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (I) のカリウム塩と propyl bromide を縮合して (II: $R=\text{propyl}$) とし、けん化後脱炭酸して 3-propyl-4-quinolizidinone (III: $R=\text{propyl}$) を得、これを LiAlH_4 で還元して得られる。(III: $R=\text{propyl}$) の IR スペクトルは 1650 cm^{-1} に lactam の吸収を示し、(IV: $R=\text{propyl}$) においては消失する。(IV: $R=\text{propyl}$) には 2 種の diastereomer が存在するはずであるが³⁾、実際に picrate として mp 108° (黄色針状晶) と mp $124\sim 125^\circ$ (黄緑色板状晶) の 2 種を分離し得た。なお異性体の分離は他に 3-pentylquinolizidine (IV: $R=\text{amyl}$) について行なつた。

(B) 4-oxo-3-quinolizidinecarboxamide 類および 3-aminomethylquinolizidine 類の合成 (Table III, IV)

(I) と種々のアミン類とを加熱脱アルコール縮合し、酸アミド体 (V) を得、これを LiAlH_4 で還元して 3-aminomethylquinolizidine 類 (VI) が得られる。(V) および (VI) には前記同様にそれぞれ 2 種のラセミ体の存在が考えられるが、結晶状に得られた (V) も比較的融点に巾があるものが多く、異性体の混合物とみられるがあえて分離を行なわなかつた。ついで合成した (VI) は液状または飴状物で結晶化しなかつた。これらの中 (VI: $R=\text{H}$, $R'=1\text{-naphthyl}$) の picrolonate および (VI: $R=\text{H}$, $R'=o\text{-tolyl}$) の picrate について異性体の分離を試みた。両者は融点に巾のある結晶として得られるが、分別結晶により前者から mp $222\sim 224^\circ$ の picrolonate を、後者から mp $138\sim 144^\circ$ の picrate を得た。しかし各々からさらに別の結晶を捕捉することはできなかつた。さきに、大木等⁴⁾ は立体配位の確実な 3-lupinine tosylate (*axial* の $-\text{CH}_2\text{OTs}$) (VIIa) および 3-*epi*-lupinine tosylate (*equatorial* の $-\text{CH}_2\text{OTs}$) (VIIb) の合成を報告したが、同一方法により合成した (VIIa) と 1-naphthylamine および *o*-toluidine を縮合し (VI: $R=\text{H}$, $R'=1\text{-naphthyl}$) (picrolonate mp $223\sim 225^\circ$) および (VI: $R=\text{H}$, $R'=o\text{-tolyl}$) (picrate mp $153\sim 154^\circ$) を得た。これらはしたがつていずれも *axial*-結合の側鎖をもつものである。

前記の 2 種の方法で得られた (VI: $R=\text{H}$, $R'=1\text{-naphthyl}$) の picrolonate は混融により融点降下せず、立体配位を同じくする同一物質である。前報^{*1}に記載したように (I) は *axial*-COOEt 結合のものが優勢であり、

3) (IV: $R=\text{propyl}$) の IR スペクトルは $2700\sim 2800\text{ cm}^{-1}$ に trans-quinolizidine 環の吸収 (cf. Bohlmann, Chem. Ber., **91**, 2157, (1958)) を示し、したがつて異性体としては 2 種のラセミ体に限定される。他の本系列の化合物も同様と考えられる。

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

Table I. 3-Alkyl, Arylalkyl-, and Aryloxyalkyl-4-quinolizidinones

Compd. No.	R	Yield from (I) (%)	Appearance	b.p. (°C/mmHg) (m.p. (°C))	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
1	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	55	yellow oil	115/2	C ₁₃ H ₂₁ ON	73.84	10.76	7.17	73.52	10.90	7.54
2	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	47	yellow oil	135/2	C ₁₃ H ₂₃ ON	74.64	11.00	6.70	74.95	10.92	6.91
3	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	55	yellow oil	140~145/3	C ₁₄ H ₂₅ ON	75.33	11.21	6.27	75.52	11.09	6.50
4	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	42.2	greenish oil	150~153/3	C ₁₄ H ₂₅ ON	75.33	11.21	6.27	75.30	11.50	6.42
5	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	42	greenish yellow oil	150~155/3	C ₁₅ H ₂₇ ON	—	—	5.90	—	—	6.20
6	-CH ₂ -C ₆ H ₅	40	yellow oil	135/4	C ₁₆ H ₂₁ ON	—	—	5.70	—	—	6.02
7	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	30	yellow oil	170/4	C ₁₇ H ₂₃ ON	—	—	5.44	—	—	5.02
8	-CH ₂ -C ₆ H ₄ (OMe) ₂ (3,4)	60	dark red syrupy oil (chromatographed)	—	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N	—	—	—	—	—	—
9	-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₅	80	white crystals ^{a)}	(103)	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N	74.72	8.41	5.12	74.85	8.56	4.95
10	-(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₅	79	colorless plates ^{a)}	(94~96)	C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N	—	—	4.65	—	—	4.99
11	-(CH ₂) ₅ -O-C ₆ H ₅	47	dark red syrupy oil (chromatographed)	—	C ₂₀ H ₂₉ O ₂ N	—	—	—	—	—	—

* Recrystn. solvent EtOH, — は還元体のみを分析.

Table II. 3-Alkyl, Arylalkyl-, and Aryloxyalkyl-quinolizidines

Compd. No.	R	Yield from (III) (%)	Appearance	b.p. (°C/mmHg) (m.p. (°C))	Derivatives	Formula (free base or derivative)	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
1	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	72	colorless oil	130~135/40	picrate, m.p. 110~118° yellow plates ^{a)}	C ₁₃ H ₂₀ O ₇ N ₄	52.68	6.34	13.65	52.85	6.20	13.53
2	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	74	∅	120~122/12	picrate, m.p. 95~119° greenish yellow plates ^{a)}	C ₁₆ H ₂₈ O ₇ N ₄	53.77	6.60	13.20	53.97	6.90	13.19
3	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	85	∅	123/8	picrate, m.p. 95~97° greenish yellow plates ^{b)}	C ₂₀ H ₃₀ O ₇ N ₄	54.79	6.84	12.78	54.54	6.68	12.54
4	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	66.5	faint yellow oil	145/36	HCl-salt, m.p. 153° colorless plates ^{c)}	C ₁₄ H ₂₇ N•HCl	68.43	11.40	5.70	68.41	11.32	6.13
5	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	74	colorless oil	130/7	ethiodide, m.p. 148° colorless plates ^{c)}	C ₁₇ H ₃₄ NI	53.68	8.94	3.68	53.53	9.10	3.51

6	-CH ₂ -C ₆ H ₅	76	"	145/7	picrate m.p. 161° yellow plates ^{a)}	C ₂₂ H ₂₀ O ₇ N ₄	57.81	5.67	12.22	57.81	5.71	11.99
7	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	61	"	140/2	HCl salt m.p.(s.p.) 168° colorless plates ^{a)}	C ₁₇ H ₂₅ N·HCl	72.85	8.92	5.00	72.98	9.48	4.56
8	-CH ₂ -C ₆ H ₄ - (OMe) ₂ (3,4)	80	yellowish viscous oil	185/4	—	C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N	74.54	9.34	4.85	74.02	9.17	5.10
9	-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₅	85	yellowish syrupy oil	—	HCl salt m.p. 237° white crystals ^{b)}	C ₁₇ H ₂₅ ON·HCl	69.03	8.78	4.73	69.18	8.67	4.80
10	-(CH ₂) ₄ -O-C ₆ H ₅	79	colorless plate	(68~70) ^{c)}	—	C ₁₉ H ₂₉ ON	79.39	10.17	4.87	79.50	9.80	5.25
11	-(CH ₂) ₅ -O-C ₆ H ₅	77	yellowish viscous oil	145/4	picronate m.p. 149° yellow plates ^{c)}	C ₃₀ H ₃₉ O ₈ N ₅	63.89	6.90	12.38	63.79	6.98	12.10

Recrystn. solvent a) EtOH·Me₂CO, b) EtOH·Et₂O, c) Me₂CO·Et₂O, d) EtOH, e) EtOH·AcOEt.

Table III. 4-Oxo-3-quinolizidinecarboxamides

Compd. No.	R	R'	Amine used	Yield from (1) (%)	Appearance	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.		Found			
1	H	-C ₆ H ₅	N ₂ N-C ₆ H ₅	50	hell scarlet oil	—	C ₁₆ H ₂₀ O ₂ N ₂	—	—	—	—	—	—
2	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	H ₂ NH ₂ -C ₆ H ₅	60	colorless plates ^{a)}	125~128	C ₁₇ H ₂₂ O ₂ N ₂	71.32	7.62	9.79	71.46	7.69	10.06
3	H	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	H ₂ N(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	62	hell scarlet oil	—	C ₁₈ H ₂₄ O ₂ N ₂	—	—	—	—	—	—
4	H	-C ₆ H ₄ -N<CH ₃ (p) CH ₃ (p)	H ₂ N-C ₆ H ₄ -N<CH ₃ (p) CH ₃ (p)	60	colorless needles ^{a)}	140~143	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃	68.57	7.93	13.33	68.21	7.89	13.36
5	H	2-pyridyl-	2-aminopyridine	61	hell scarlet oil	—	C ₁₅ H ₁₉ O ₂ N ₃	—	—	—	—	—	—
6	H	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (o)	<i>o</i> -toluidine	90	"	—	C ₁₇ H ₂₂ O ₂ N ₂	—	—	—	—	—	—
7	H	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>m</i>)	<i>m</i> -	71	white crystals ^{c)}	123~125	"	71.32	7.62	9.79	71.57	7.69	9.83
8	H	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>p</i>)	<i>p</i> -	65	orange syrupy oil	—	"	—	—	—	—	—	—
9	H	-C ₆ H ₄ -OCH ₃ (o)	<i>o</i> -anisidine	62	"	—	C ₁₇ H ₂₂ O ₃ N ₂	—	—	—	—	—	—
10	H	-C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i>)	<i>p</i> -	61	colorless crystals ^{a)}	158~162	"	67.54	7.28	9.27	67.87	7.40	9.15
11	H	-C ₁₀ H ₇ (2)	2-naphthylamine	70	white crystals ^{a)}	148~150	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂	74.53	6.83	8.69	74.20	7.10	8.62
12	H	-C ₁₀ H ₇ (1)	1-	72	coloreless needles ^{a)}	142~149	"	74.53	6.83	8.69	74.39	7.16	8.46
13	H	-C ₆ H ₁₁	cyclohexylamine	68	white needles ^{c)}	104~131(s.p.)	C ₁₆ H ₂₀ O ₂ N ₂	69.06	9.35	10.07	69.46	9.40	10.21
14	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		morpholine	90	dark reddish syrupy oil	—	C ₁₄ H ₂₃ O ₃ N ₂	—	—	—	—	—	—

1) Recrystn. solvent a) Me₂CO, b) tetrahydrofuran, c) Me₂CO·Et₂O, d) EtOH·Me₂CO.

2) Refining of oil was carried by chromatography on alumina. 3) Reduction product (Table IV) of the oils was analyzed.

Table IV. 3-Aminomethylquinolizidine

Comp. No.	R	R'	Yield from (I) (%)	Appearance	b.p. (°C/mmHg)	Derivatives	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
1	H	-C ₆ H ₅	43.4	hell yellowish oil	168/2	HCl salt, m.p. 180~184° white plates ^{b)}	C ₁₆ H ₂₃ N ₂	68.49	8.91	10.00	68.76	8.86	10.00
2	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	59.2	"	160/4	HCl salt, m.p. 258~260° colorless plates ^{b)}	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ ·2HCl·H ₂ O	60.19	8.59	8.01	60.00	8.58	7.70
3	H	-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	48.0	"	170/2	HCl salt, m.p. 194~198° (s.p.) white crystals ^{b)}	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ ·2HCl·H ₂ O	59.50	8.81	7.71	60.02	9.13	7.46
5	H	2-pyridyl-	61.0	greenish yellow oil	150/1	dipicrate, m.p. 115~117° greenish yellow crystals ^{c)}	C ₂₇ H ₂₉ O ₁₄ N ₆	46.08	4.12	17.92	45.92	4.02	17.43
6	H	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>o</i>)	87.0	yellow oil	175/2	picrate, m.p. 138~144° yellowish green crystals ^{d)}	C ₂₃ H ₂₉ O ₇ N ₅	56.67	5.95	14.37	57.01	6.02	14.02
7	H	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>m</i>)	43.5	yellow oil	175/2	picrolonate, m.p. 210~213° yellow plates ^{e)}	C ₂₇ H ₃₄ O ₆ N ₆	62.06	6.51	16.09	61.65	6.56	15.86
8	H	-C ₆ H ₄ -CH ₃ (<i>p</i>)	65.0	orange syrup	chromatographed ^{e)}	picrate, m.p. 155~159° orange crystals ^{f)}	C ₂₃ H ₂₉ O ₇ N ₅	79.06	10.07	10.85	79.43	10.40	10.37
9	H	-C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>o</i>)	41.0	hell yellowish syrup	chromatographed ^{e)}	picrolonate, m.p. 220~221° hell yellowish crystals ^{f)}	C ₂₇ H ₃₄ O ₆ N ₆	60.22	6.32	15.61	60.51	6.30	15.49
10	H	-C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i>)	53.5	yellow oil	97~103/3	HCl salt, m.p. 195~198° colorless crystals ^{g)}	C ₁₇ H ₂₆ ON ₂ ·2HCl	61.04	8.58	8.90	61.21	8.91	9.01
12	H	-C ₁₀ H ₇ (1)	63.0	scarlet sirup	chromatographed ^{e)}	picrolonate, m.p. 190~201° yellowish orange crystals ^{f)}	C ₃₀ H ₃₄ O ₅ N ₅	58.78	8.07	8.07	58.46	8.48	7.96
14		-N	44.0	greenish yellow oil	132/4.5	dipicrolonate, m.p. 200~204° yellow crystals ^{g)}	C ₃₄ H ₄₂ O ₁₁ N ₁₀	53.86	5.41	—	54.40	5.77	—

1) a) Chromatographed on alumina with benzene.

2) Recrystn. solvent b) EtOH·Me₂CO, c) AcOH d) EtOH·AcOEt, e) EtOH·Et₂O, f) EtOH, g) Me₂CO·Et₂O.

したがって (V) および (VI) もともに *axial*-結合の側鎖をもつものが多く生成していると考えられるが, (VI: R=H, R₁=1-naphthyl) の picrolonate の分別結晶によつて *axial*-結合のものを捕捉し得たのはこのためと考えられる。

(VI: R=H, R'₁=*o*-tolyl) の picrate は sharp な融点のものとして捕捉することが困難であつたので *axial*-結合の mp 153~154° のものと直接比較することができなかった。

合成品の薬理作用は目下検討中である。

実 験 の 部

Ethyl 3-propyl-4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (II: R=propyl, R'=CO₂Et, R''=O) 金属 K 1.9 g を 150 cc の無水トルエン中で粉状にした後, この液を加熱攪拌しながら, この中に ethyl 4-oxo-3-quinolizidinecarboxylate (I) 11.3 g を無水トルエン 20 cc に溶かした液を約 30 min で徐々に滴下。なお約 2 hr 攪拌を続けると紅色のほとんど透明な (I) の K 塩溶液を得。この液を 90° に保ち, さらに propyl bromide 6.2 g を無水トルエン 15 cc に溶かした液を滴下し, 滴下後 100~110° で 6 hr 攪拌。KBr の沈殿を生ずる。KBr を濾去。濾液を減圧濃縮し 12 g の紅色粘稠油 (II) を得。以下 (II) の合成には RBr を用い R=butyl は dehyd. xylene 中 120°, R=amyl は 130° その他は 140° で加熱縮合した。加熱時間はすべて 6 hr である。

3-Propyl-4-quinolizidinone (III: R=propyl, R'=H, R''=O) (Table I) 上記 12 g をアルコール性 KOH (KOH 3.2 g の 90%アルコール 60 cc 溶液) と 8 hr 還流。EtOH を減圧留去。残留物を水 4 cc に溶解。Et₂O 20 cc で振とう抽出し未けん化物を抽出し去る。水液を AcOH 酸性としベンゼン 20 cc で 3 回抽出。ベンゼン溶液を減圧留去, さらに残留物を弱い減圧下に 160~170° で 1 hr 加熱し脱炭酸する。紅褐色粘稠液を残留。Et₂O 50 cc で抽出し, dil NaOH 液, ついで飽和 NaCl 液で洗浄する。Et₂O 溶液を分取, Na₂SO₄ 乾燥。Et₂O 留去後減圧蒸留。bp₂ 115° の淡黄色油 (III) の 4.0 g を得。収率 (I) より 55%。C₁₂H₂₁ON Anal. Calcd. C 73.84, H 10.76, N 7.17. Found C 73.52, H 10.90, N 7.54.

3-Propylquinolizidine (IV: R=propyl, R'=H, R''=H) (Table II) (III) の淡黄色油 1.95 g の無水 Et₂O 30 cc 溶液を LiAlH₄ 0.3 g の無水 Et₂O 20 cc 液に加え水浴上約 5 hr 還流して還元する。常法により処理し, bp₄₀ 130~135° の無色油 (IV) の 1.3 g を得る。収率 (III) より 72%。picrate: EtOH より作成。EtOH-Et₂O より再結晶。mp 110~118°. C₁₈H₂₆O₇N₄ Anal. Calcd. C 52.68, H 6.34, N 13.65. Found C 52.85, H 6.20, N 13.53. HCl 塩: EtOH-HCl より作成。EtOH-Me₂CO より再結晶。mp(s.p.) 132~160° の無色板状晶。C₁₂H₂₄NCl Anal. Calcd. N 6.43. Found N 6.37. (III: R=ph O-(CH₂)₂-, R'=H, R''=O) の還元には tetrahydrofuran を溶媒としたが他はすべて ether を使用した。

3-Propylquinolizidine の 2 種の picrate の分解 3-propylquinolizidine (IV) と picric acid とを Me₂CO 中で加温, 放置して粗 picrate mp 94~104° を得。Me₂CO-hexane の混合溶媒で再結晶。比較的可溶の mp 108°, 比較的難溶の mp 124~125° のそれぞれ緑色螢光を有する黄色板状晶。収量は (IV) の 1.9 g より mp 108°: 0.48 g, mp 124~125°: 0.39 g。C₁₂H₂₃N₄O₇ Anal. Calcd. C 52.68, H 6.34, N 13.65. Found mp 108°: C 52.90, H 6.48, N 13.52, mp 124~125°: C 53.06, H 6.35, N 13.42.

3-Pentylquinolizidine の 2 種の picrate の分離 3-pentylquinolizidine (IV) 1.7 g と picric acid 1.75 g とより Me₂CO 中で picrate を作成。Me₂CO-Et₂O より再結晶。mp 118° の黄緑色板状晶 1.00 g を得。先の Me₂CO 濾液を濃縮して得た結晶を Me₂CO-hexane より再結晶。mp 108° の黄色針状晶 50 mg を得。C₂₀H₃₀O₇N₄ Anal. Calcd. C 54.79, H 6.64, N 12.79. Found mp 118°: C 54.28, H 6.25, N 12.76, mp 108°: C 54.30, H 6.64, N 12.79. 上記の 3-propyl- および 3-pentyl-quinolizidine のそれぞれ 2 種の picrate は cross seeding および顕微鏡下の加熱による結晶相互間の転移の検討を行なつたが dimorphism ではない。したがってそれぞれ 2 種の異性体である。

4-Oxo-3-quinolizidinecarboxanilide (V: R=H, R'=Ph) (Table III) (I) 2.0 g と aniline 1.0 g とを混じ弱い減圧下に 180~190° で 2 hr 加熱すれば EtOH を留出して (V) の紅色鉛状物を得。これを無水 Et₂O を溶媒として Al₂O₃ 層中を通して精製し, Et₂O 留去。淡紅色鉛状物 2.30 g を得。

(I) と各種アミンとの加熱温度および時間はつぎの通り。No. 2: 170~180°, 2.5 hr, No. 3: 160~170°, 2.5, No. 4: 180~190°, 2, No. 5: 160~170°, 2.5, No. 6: 170~180°, 2, No. 7: 160~170°, 2.5, No. 8: 160~170°, 2.5, No. 9: 170°, 3, No. 10: 180°, 3, No. 11, 170°, 2.5, No. 12: 170°, 2.5, No. 13: 80° (in benzene), 2, No. 14: 170°, 2, No. 15: 170°, 3.

3-Anilinomethylquinolizidine (VI: R=H, R'=Ph) (Table IV) 上記 (V) の粗製品 1.30 g を無水 Et₂O を溶媒として LiAlH₄ 1.5 g で約 8 hr 還流させて還元。常法により処理して蒸留。bp₂ 168° の淡黄色油 (VI) の 1.00 g を得。収率 (I) より 43.4%。HCl 塩 mp 180~184°. 白色板状晶。EtOH-Me₂CO より再結晶。C₁₆H₂₄N₂·HCl Anal. Calcd. C 68.49, H 8.91, N 10.00. Found C 68.76, H 8.86, N 10.08.

還元時の溶媒は No. 3, No. 15 は Et₂O その他はすべて tetrahydrofuran を用い還元時間はすべて 8 hr で行なつた。

N-1-Naphthyl-4-oxo-3-quinolizidinecarboxamide (V : R=H, R'=1-naphthyl-) (Table III, compd. No. 12) (I) 2.25 g と 1-naphthylamine 1.4 g とを 170° で 2 hr 加熱して脱アルコール縮合を行なう。紅色飴状物を得るが Et₂O を加えると結晶化。mp 142~149° の無色柱状晶。EtOH-Me₂CO より再結晶。収率 72%。C₂₀H₂₃O₂N₂ Anal. Calcd. C 74.53, H 6.83, N 8.69, Found C 74.39, H 7.16, N 8.46.

3-(1-Naphthylaminomethyl)quinolizidine (VI : R=H, R'=1-naphthyl-) (Table IV, compd. No. 12) 上記 mp 142°~149° の結晶 480 mg を LiAlH₄ 0.2 g を用い無水テトラヒドロフラン 50 cc を溶媒として 8 hr 還流。常法通り処理して溶媒留去。無水ベンゼンを溶媒として Al₂O₃ クロマトで精製。溶媒留去、淡紅色粘稠油 0.41 g を得。収率 (V) より 93%。picrolonate 粗製品, mp 180~201°. EtOH より再結晶し 222~224°. 当初黄橙色微細板状晶を呈するが再結晶を行なう度毎に橙色は褪色し mp 222~224° の結晶は殆んど黄色を呈する。C₂₀H₂₆N₂•C₁₀H₈O₅N₂ Anal. Calcd. C 64.51, H 6.07, N 15.05, Found (mp 180~201°) C 64.03, H 5.96, N 15.07.

axial 3-(1-Naphthylaminomethyl)quinolizidine (VI : R=H, R'=1-naphthyl-, axial 配位) 3-lupine (mp 59°) を tosyl 化して得た mp 83~85° の 3-quinolizidinemethanol tosylate (VIIa)⁵⁾ の 190 mg と 1-naphthylamine 84 mg とを dimethylformamide 25 cc を溶媒として水浴上で 8 hr 加温。つぎに油浴中 120° 以下の温度で溶媒を減圧留去。残留結晶を石油エーテルより再結晶。mp 126° の白色板状晶またはサイコロ状結晶 140 mg を得。C₂₀H₂₆N₂ Anal. Calcd. C 81.68, H 8.84, N 9.52. Found C 81.96, H 8.62, N 9.32. picrolonate mp 223~225°. EtOH より再結晶。黄色微細板状晶。C₂₀H₂₆N₂•C₁₀H₈O₅N₂ Anal. Calcd. C 64.51, H 6.07. Found C 64.11, H 5.72.

4-Oxo-3-quinolizidinecarboxa-o-toluidide (V : R=H, R'=o-tolyl-) (Table III, compd. No. 6) (I) 2.25 g と o-toluidine 1.10 g とを 170~180° で 2 hr 加熱して脱アルコール縮合を行なう。ここに得た紅色飴状物を Al₂O₃ クロマト法により無水ベンゼンを溶媒として精製。溶媒を留去。淡紅色飴状物 2.4 g (収率 90%) を得。

3-o-Toluidinomethylquinolizidine (VI : R=H, R'=o-tolyl-) (Table IV, compd. No. 6) 上記 2.4 g の飴状物を無水テトラヒドロフランを溶媒として LiAlH₄ 0.6 g を用いて 8 hr 還流して還元。後常法通り処理して蒸留。bp₂ 173° の黄色油 1.9 g (収率 87%) を得。picrolonate mp 210~213°. EtOH-Et₂O より再結晶。C₂₇H₃₄O₅N₆ Anal. Calcd. C 62.06, H 6.51, N 16.09. Found C 61.65, H 6.56, N 15.86. picrate 粗製品 mp 100~112°, 138~144°. 数回 EtOH より再結晶し mp 138~144° となる。帯緑黄色結晶。C₁₇H₂₆N₂•C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. C 56.67, H 5.95, N 14.37. Found (mp 138~144°) C 57.01, H 6.02, N 14.02.

axial 3-o-Toluidinomethylquinolizidine (VI : R=H, R'=o-toluidino-, axial 配位) (VIIa) 160 mg と o-toluidine 54 mg とを dimethylformamide 25 cc を溶媒として水浴上で 8 hr 加温。つぎに油浴中 120° 以下の温度で溶媒を減圧留去。紅色飴状残留物を水少量で溶かし dil NaOH 液でアルカリ性とした後、K₂CO₃ で塩析後、ベンゼンで抽出。ベンゼン溶液を飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ 乾燥。母液を Al₂O₃ クロマトにより同溶媒で展開精製。溶媒を減圧留去。淡紅色飴状物 117 mg を得。picrate mp 152~153°. EtOH より再結晶。C₁₇H₂₆N₂•C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. C 56.67, H 5.95, N 14.37. Found C 57.11, H 6.20, N 13.97.

本研究に際して御鞭撻を頂いた京大 富田真雄教授、同 鈴木友二教授ならびに御指導を得た東京薬科大学(女子部)大木貞雄教授に深謝の意を表します。御激励を賜わった自衛隊中央病院々長 小島憲博士、同研究部長 神子謙博士、自衛隊衛生補給処々長 青井平次氏に感謝の意を表します。元素分析を施行された東京薬科大学(女子部)馬場芳子、岡部和子両氏、IR の測定をされた東京薬科大学 馬場茂雄博士に感謝します。

陸上自衛隊衛生補給処