UDC 547.834.2.07

264. 荒田義雄, 浅岡陽子, 葛西正俊: 4-Quinolizidinemethanol の合成

Yoshio Arata, Yoko Asaoka, and Masatoshi Kassai: Synthesis of 4-Quinolizidinemethanol.

(Faculty of Pharmacy, Kanazawa University*1)

4-Quinolizidinone (IV) and ethyl oxalate were reacted to 3-ethoxalyl compound (V), and further hydrolyzed to α -ketonic acid (VI). The contactive reduction of ester (VII) of (VI) gave ethyl 4-quinolizidine carboxylate (X_A) and (X_B). In the latter, an absorption at $2700\sim 2800\text{ cm}^{-1}$, that is corresponding to *trans*-quinolizidine, has been observed, though it was not found in the former. By the LiAlH_4 reduction of (X_A) and (X_B), both compounds were converted to (XI_A) and (XI_B), which showed the band at $2700\sim 2800\text{ cm}^{-1}$.

The IR measurement of both compounds in various concentrations of carbon tetrachloride showed that, though the former showed the band at 3370 and 3600 cm^{-1} , the band at 3370 cm^{-1} was weakend and contrary the band at 3600 cm^{-1} was appeared to be strengthened. In the latter compound, a strong band was always found at 3430 cm^{-1} .

(Received May 26, 1962)

さきに荒田等²⁾は川骨アルカロイド deoxynupharidine³⁾ (I) をオゾン酸化して α -アミノ酸 (II) に、さらに (II) の methyl ester を LiAlH_4 で還元してアルコール体 (III) に誘導した。

(I) は Bohlmann³⁾ が指摘した *trans*-quinolizidine に起因する $2700\sim 2800\text{ cm}^{-1}$ の吸収帯を示し、(II) は Lutz の法則⁴⁾ を適用して α -アミノ酸であるとし、さらに (III) の各種濃度溶液における IR 測定によって (III) は分子内水素結合をしていると判断した。以上の事実から deoxynupharidine (I) に対し (I') 式を提出した。

今回は二種の ethyl 4-quinolizidinecarboxylate (X) を合成し、さらにそれぞれから 4-quinolizidine methanol (XI) に誘導し、これらの構造に検討を加え、また deoxynupharidine が (I') 式で示されることを側面的に確かめ得たので報告する。

sodium hydride の存在下 4-quinolizidinone (IV) にシュウ酸エチルを作用させると塩化第二鉄液で赤紫色を呈する 3-ethoxalyl-4-quinolizidinone (V) (mp $79\sim 80^\circ$) が得られる。(V) は希塩酸と加熱加水分解を行なうと脱炭酸を起して (VI) であらわされる塩酸塩 (mp $143\sim 144^\circ(\text{decomp})$) に誘導される。(VI) を乾燥塩酸ガスを飽和したエタノール中で、あるいはエタノール・硫酸でエステル化して塩酸塩 (VII) (mp $120.5\sim 121^\circ$) を得た。(VII) を炭酸カリアルカリ性とし、得られた遊離塩基は元素分析および IR 吸収測定の結果から (VII) および (IX) の混合体と推定される。この塩基をふたたび塩酸塩に誘導すると (VII) にかえる。この際当然 (VII) は iminium salt ($\text{C}=\text{N}^+$) を形成するであろうことが予想されながら (VII) が得られたに過ぎなかった。したがって (VII) からの遊離塩基の精査については今後の問題としたい。

(VII) は酸化白金の存在下接触還元を行なうと 2 種の ethyl 4-quinolizidine carboxylate (X) (X_A) : picolo-

*1 Tsutitoriba-naga-machi, Kanazawa.

1) 荒田, 他: 本誌 82, 326(1962).

2) 荒田: 本誌 76, 1447(1956); 荒田, 他: 本誌 77, 236(1957); M. Kotake, *et al.*: Ann. 606, 148(1957).

3) F. Bohlmann: Angew. Chem. 69, 641(1957).

4) O. Lutz: Ber. 62, 1916(1926); O. Lutz, *et al.*: Ibid. 63, 448(1930), 64, 1221(1931).

nate mp 171° (153° で収縮結晶状態となる); (X_B): picrolonate mp 157~158°)が得られる. (X_A) および (X_B) の生成比は 1:2 である. (X_A) および (X_B) についてそれぞれ IR を測定したところ, 後者には *trans*-quinolizidine に起因する 2770, 2800 cm⁻¹ の吸収帯を認められるが, 前者にはこれらが認められない. (VII) の接触還元によって 4-位置置換基を *axial* および *equatorial* に結合する quinolizidine (X_{A'}) および (X_B) の二種化合物を生成し, さらに前者はそれのもつ窒素の lone pair の可動性のために環の反転を起して *cis* 体 (X_A) を生成したものと考えられる. すでに荒田等⁵⁾ は *rac*-deoxynupharidine の合成の際 *cis* 異性体を捕えている. yohimbine, reserpine 系統のような縮合環のついた quinolizidine 系化合物では *cis* 体の存在がすでに知られているが, このような簡単な置換基をもつ化合物から *cis* 体 that 得られることは興味ある事実と思う.

他方 (VI) を NaBH₄ で還元後エタノール・硫酸でエステル化し (X_B) の生成を picrolonate (mp 157~158°) として確認することができた.

cis 体 (X_A) および *trans* 体 (X_B) をそれぞれ LiAlH₄ で還元すると (XI_A) (mp 73~74°, picrolonate: mp 209~210°(decomp)) および (XI_B) (picrolonate: mp 214°(decomp)) が得られる. 前者 (XI_A) は IR 測定の結果 2770, 2790 cm⁻¹ に *trans*-quinolizidine 特有の吸収を示すところから (X_A) の還元の際 (XI_{A'}) を一旦生成

5) Y. Arata, T. Nakanishi, Y. Asaoka: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) **10**, 675(1962).

するがさらに環が反転して *trans* 体すなわち (XIa) で示すような構造をとったものと考えられる。(XIa) を各種濃度の四塩化炭素溶液中で IR を測定したところ, 濃度の高い溶液中では 3370 cm^{-1} (m, br) に吸収を示すが, 希薄溶液になるにつれて 3370 cm^{-1} の吸収が弱まり, 他方 3600 cm^{-1} の吸収が強くなっていく。この事実は分子間の水素結合によるもので, いいかえれば (XIa) 式で示すような窒素のもつ lone pair と 4 位 hydroxy-methyl 基が *trans* 配位をとっているものと解釈できる。後者 (XIb) は IR 測定の結果 $2750, 2780\text{ cm}^{-1}$ に *trans*-quinolizidine 系化合物特有の吸収を示す。

また (XIb) について各種濃度の四塩化炭素溶液中で IR を測定したところ常に 3430 cm^{-1} に強い吸収を認める。したがって (XIb) 式で示すように分子内水素結合によるものと判断できる。(XIb) にみられる事実は deoxy-nupharidine (I) から誘導した (III) について IR 測定の場合と同様な結果である。

実験の部

3-Ethoxalyl-4-quinolizidinone (V) 4-quinolizidinone (IV) 6.2 g を無水ベンゼン 20 cc に溶解, NaH in oil (濃度 54.5%) 3.9 g を追加, 攪拌しながらシュウ酸エチル 6.0 g を滴下後 2 hr さらにかくはん。つぎに $60\sim 80^\circ$ の油浴上 4 hr 加熱。加熱中に一時激しく発泡するのを止み, 反応液は赤褐色澄明となる。反応後 EtOH の少量を加えて過剰の NaH を分解, HCl 酸性とし, Et₂O と 3 回振とう。Et₂O 層を K₂CO₃ 溶液, 水で洗う。Na₂SO₄ 脱水後 Et₂O 留去。9 mmHg の減圧下 $200\sim 206^\circ$ で留出する淡黄色液体 (NaH 中に含まれていた油が混合してくる) 6.8 g を得。後固化。EtOH から再結晶。mp $79\sim 80^\circ$ の無色板状晶。C₁₃H₁₉O₄N (V) Anal. Calcd. C 61.64, H 7.56, N 5.53. Found C 61.46, H 7.64, N 5.51. 本品の EtOH 溶液は FeCl₃ 液によって赤紫色を呈す。

α -Oxo-2-piperidine valeric acid hydrochloride (VI) 粗製の (V) 6.8 g を 10% HCl 48 cc とともに還流冷却下 6 hr 加熱。冷後反応液は Et₂O と振とう。NaH 中に含まれていた油状物質は Et₂O 中に移行。水層は減圧乾固。残渣に水を加えて再度減圧乾固。粗結晶 5 g を得。少量の温 MeOH に溶解し, Me₂CO を加えると mp $143\sim 144^\circ$ (decomp) の白色菊花状晶を得。C₁₀H₁₅O₃NCl (VI) Anal. Calcd. C 50.93, H 7.70, N 5.95. Found C 51.33, H 7.74, N 5.67. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720; $\nu_{\text{O-H}}$ 3200 (Nujol)。

前項 (V) の合成の際の K₂CO₃ 処理液および水洗液は合併して過剰の HCl で酸性とし Et₂O と 3 回振とう。Et₂O 蒸発残渣 2.3 g は 10% HCl 20 cc と 5 hr 加熱。上記同様に処理して (VI) の粗結晶 1.5 g を得。

Ethyl α -oxo-2-piperidine valerate hydrochloride (VII) 1) (VI) 8 g を無水 EtOH 80 cc に溶解し乾燥 HCl ガスを通じて冷時飽和後水浴上 4 hr 加熱。反応液から減圧下過半の溶媒を留去。濃縮液は氷冷下 K₂CO₃ 液でアルカリ性とし, Et₂O と振とう。Et₂O 層は水洗, Na₂SO₄ 脱水, Et₂O 蒸発残渣から bp₃ $115\sim 117^\circ$ の無色液体 5.1 g を得。留液の全量を EtOH に溶解 methyl orange を指示薬として conc HCl 含有の EtOH で中和。減圧乾固。残留物を Me₂CO から再結晶。mp $120.5\sim 121^\circ$ の無色葉状晶 2.3 g を得。C₁₂H₂₂O₃NCl (VII) Anal. Calcd. C 54.62, H 8.41, N 5.31. Found C 54.36, H 8.55, N 5.42. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1718; $\delta_{\text{NH}_2^+}$ 1582 (Nujol)。

精製した (VII) から遊離した塩基は bp₃ $117\sim 119^\circ$ の無色液体である。元素分析の結果 C 66.49, H 9.09 を示し, また IR 測定の結果からも単一物質とは考えられない。

この塩基から誘導した HCl 塩は (VII) と混融して融点降下を示さなかった。picrolonate: (VII) からの遊離塩基の picrolonate は EtOH から再結晶。mp $134\sim 135^\circ$ の黄色粉末様結晶。C₂₂H₂₉O₃N₅ (picrolonate of ethyl 2-piperidine valerate) Anal. Calcd. C 53.76, H 5.95, N 14.25. Found C 54.10, H 6.17, N 13.82。

2) (VI) 5 g を無水 EtOH 30 cc に溶解, H₂SO₄ 3 cc を追加して水浴上 4 hr 加熱。反応液は冷後 K₂CO₃ 液でアルカリ性とし, 析出物を Et₂O 中に振取。Et₂O 層は水洗, 脱水, Et₂O 蒸発残渣は bp₃ 119° , 得量 3.2 g。HCl 塩 (VII) は Me₂CO から再結晶。mp $120.5\sim 121^\circ$ 。

Ethyl 4-quinolizidinecarboxylate (X) 1) (VII) 2.7 g を EtOH 15 cc に溶解, これに PtO₂ 0.2 g を加えて H₂ 気流中で接触還元を行なう。25 hr で計算量の H₂ を吸収。反応液は吸着して触媒を別。濾液は減圧下乾固。白色固化物残留。これを水に溶解, K₂CO₃ アルカリ性とし析出物を Et₂O 中に振取。Et₂O 層は水洗, Na₂SO₄ 脱水, Et₂O を蒸発すると油状物質 2 g を得。本液体に Ac₂O 5 cc, 無水 AcONa 0.5 g を加えて加熱 1 hr。反応液は減圧下蒸留して未反応の Ac₂O を留去。冷後 dil HCl 酸性とし Et₂O と振とう, 分取した水層は K₂CO₃ アルカリ性とし析出物を Et₂O 中に振取。Et₂O 層は水洗, Na₂SO₄ 脱水, Et₂O 蒸留残渣から 5 mmHg の減圧下浴温 110° で留出する無色液体 1.6 g を得。

picrolonate ((Xa) および (Xb) の分離): 上記液体全量から誘導した picrolonate はまず EtOH から再結晶を繰返すと 153° で収縮結晶状態となり 171° で溶融する淡黄色板状晶 ((Xa) の picrolonate) が得られる。C₂₂H₂₉O₇N₅ (picrolonate of (Xa)) Anal. Calcd. C 55.57, H 6.15, N 14.73. Found C 55.77, H 6.40, N 14.64。

EtOH からの再結晶母液は一旦減圧下乾固。残留物は AcOEt から再結晶を繰返す。mp $157\sim 158^\circ$ の黄色針

晶 ((X_B) の picrolonate) が得られる。C₂₂H₂₉O₇N₅ (picrolonate of (X_B)) Anal. Calcd. C 55.57, H 6.15, N 14.73. Found C 55.51, H 6.09, N 14.74.

両者の生成比は (X_A) 1 に対し (X_B) 2 の割合である。両者の picrolonate は混融すると明らかに融点降下する。

(X_A) : 精製 picrolonate (mp 171°) から遊離した塩基は 5 mmHg の減圧下浴温 115° で留出。無色液体。IR cm⁻¹ : $\nu_{C=O}$ 1723 (liq).

(X_B) : 精製 picrolonate (mp 157~158°) から遊離した塩基は 5 mmHg の減圧下浴温 115~120° で留出。無色液体。IR cm⁻¹ : $\nu_{C=O}$ 1745, 1725 (sh); *trans*-quinolizidine 2800, 2770 (liq).

2) HCl 塩 1 g を温 EtOH に溶解, これに NaBH₄ 0.5 g を加えて 5 hr 攪拌。反応液は HCl 酸性とし減圧下乾固。残留物に H₂SO₄ 1.3 cc および EtOH 10 cc を加えて 4 hr 加熱。冷後氷水を加えて K₂CO₃ アルカリ性とし, 析出物を Et₂O 中に振取。Et₂O 層は水洗。Na₂SO₄ 脱水。Et₂O 蒸発残渣は 2 mmHg の減圧下浴温 95~120° で留出。無色液体。得量 0.25 g。全量を picrolonate とし AcOEt から再結晶。mp 157~158° の黄色針晶。本品は 1) の方法で得られた (X_B) の picrolonate と混融して融点降下を認めなかった。

4-Quinolizidinemethanol (XI) (XI_A) : (X_A) 0.2 g を無水 Et₂O 20 cc に溶解, これに LiAlH₄ 0.15 g を加えて常温で 2 hr 攪はん後, 水浴上 4 hr 加温。後反応液に氷片を加えて過剰の LiAlH₄ を分解。Et₂O 層を分取。Et₂O 層は Na₂SO₄ で脱水後溶媒留去。5 mmHg 減圧下浴温 115~120° の留液 0.13 g を得。後固化。mp 73~74°。一旦 picrolonate とし精製の過程を経て得られた塩基 (XI_A) について IR 測定, IR cm⁻¹ : *trans*-quinolizidine 2790, 2770; $\nu_{free, O-H}$ 3600 (w, sharp); $\nu_{bond, O-H}$ 3370 (s, br) (CCl₄ 0.3 mol 濃度); ν_{O-H} 3600 (m, sharp), 3370 (m, br) (CCl₄ 0.03 mol 濃度); ν_{O-H} 3600 (s, sharp), 3370 (w) (CCl₄ 0.005 mol 濃度)。

picrolonate : EtOH から再結晶。mp 209~210°(decomp) の黄色鱗片状晶。C₂₀H₂₇O₆N₅ (picrolonate of (XI_A)) Anal. Calcd. C 55.41, H 6.28, N 16.16. Found C 55.80, H 6.62, N 16.39.

(XI_B) : (X_B) 0.9 g を無水 Et₂O 30 cc に溶解, LiAlH₄ 0.6 g を加えて (XI_A) 生成の場合と同一条件で反応。5 mmHg 減圧下浴温 115~120° の留液 0.5 g を得。無色液体。一旦 picrolonate とし, 精製の過程を経て得られた塩基 (XI_B) について IR 測定, IR cm⁻¹ : *trans*-quinolizidine 2780, 2750, ν_{O-H} 3430 (s, br) (CCl₄, 0.05 mol から 0.003 mol 濃度まで測定)。

picrolonate : EtOH から再結晶。mp 214°(decomp) の黄色鱗片状晶。C₂₀H₂₇O₆N₅ (picrolonate of (XI_B)) Anal. Calcd. C 55.41, H 6.28, N 16.16. Found C 55.08, H 6.39, N 16.00.

本研究に当たり, IR スペクトルを測定された大橋 力助教授, ならびに元素分析を担当された板谷芳京氏に感謝します。

金沢大学薬学部

UDC 612.124:616-006.6

265. 宮木高明, 布施幸子, 市原淑子 : ガン患者血液の Phosphatidylamine について (第1報)

Komei Miyaki, Yukiko Fuse, and Toshiko Ichihara : Phosphatidylamine in Blood of Cancer Patients. I.

(Pharmaceutical Faculty, Chiba University*1)

IR analysis of serum and total lipid separation in blood of the cancer patients showed generally a decrease of phospholipids. When the binding ratio of serine, ethanolamine and choline, as component of phospholipids, was examined, it has a tendency with cancer patient to increase serine and to decrease choline.

(Received April 12, 1962)

ガン患者あるいは担ガン動物のガン組織や血液中のリン脂質の異常性をつきとめようとした研究は少なくはない。1937 年すでに Outhouse¹⁾ はガン組織中に phosphorylethanolamine が著しく増加することを報じ, 宮木,

*1 Yahagi, Chiba.

1) E.L. Outhouse : Biochem. J. 31, 1459(1937).