175°(decomp.) の粗製フェノール塩基 (XVI) 100 mg. を得. ベンゼンより再結晶して m.p. 176~177° の淡黄色鱗状晶を与える. $C_{11}H_{13}NO_2$ (XVI). *Anal.* Calcd.: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.33. Found: C, 68.86; H, 6.88; N, 7.37.

1-Methyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XVII) フェノール塩基 (XVI) 30 mg. を少量の MeOH に溶かし過剰の CH_2N_2 の Et_2O 溶液を加え一夜放置後, 過剰の CH_2N_2 を AcOH を加えて分解し $NaHCO_3$ で洗浄, Et_2O 層を K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去し, 淡褐色飴状物として XVII を得. 収量定量的. 本物質の picrate は N-(3,4-dimethoxyphenethyl)acetamide を文献記載⁹⁾ の方法で Bischler-Napieralski 反応により得た標品の picrate と IR スペクトルが完全に一致し, さらに混融により同定した. EtOH より再結晶して m.p. 205° の黄色針状晶. XVII の HCl 塩: $Me_2CO-EtOH$ より再結晶し m.p. 200° の無色針状晶を得. (文献¹⁰⁾ 記載 m.p. 200°).

本研究にあたり元素分析を担当された東北大学医学部薬学科元素分析センターの菅原悦子, 宮地春江の両氏, IR スペクトルの労をとられた本学分析室の大泉祥子氏に謝意を表します.

東北大学医学部薬学科

- 9) E. Späth F. Dengel: *Ber.*, **71**, 113 (1938); "Org. Reaction" **6**, 108 (1951).
10) A. Kaufmann, R. Radosevic: *Ber.*, **49**, 675 (1916).

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
83 (11) 1039 ~ 1042

UDC 547.836.3.07

189. 亀谷哲治, 柳瀬良文: N 置換イミドの閉環反応

(複素環式化合物の合成研究 第 88 報^{*1})

Tetsuji Kametani and Ryobun Yanase: Ring Closure Reaction of N-Substituted Imide Derivative. (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. LXXXVIII.)

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*2})

There are comparatively few examples of cyclization of cyclic N-phenethylimides by phosphoryl chloride. Haworth and others carried out this reaction but failed to obtain the cyclized product, the reaction affording a chlorinated product. An attempt was made in the present series of work to obtain benzoquinolizine derivatives by cyclization of cyclic N-phenethylimide. Cyclization reaction of N-(β -3,4-dimethoxyphenethyl)-glutarimide (I) with phosphoryl chloride produced the tautomer (II) and some structurally unknown substance. By a different synthetic route, 4H-benzo[a]quinolizine derivative (VI) was prepared and its dehydrogenation was attempted but without avail. Catalytic reduction of the tautomer (II) afforded a product identical with VI. This lactam (VI) was derived to the known 9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (VIII), which gave a picrate melting at the same temperature as that reported in the literature. The cyclized product of the imide (I) was derived to its picrate without alkali treatment and the picrate of the intermediate chlorinated compound (IX) was obtained. IX proved that the imide formed its tautomer (II) by alkali treatment.

(Received April 30, 1963)

従来, Bischler-Napieralski 反応は β -phenethylamine の acyl 誘導体とその対象となり, N置換イミド類を直接本反応に付している例¹⁾ は比較的少ない. 著者等は N-phenethylglutarimide の閉環反応を検討し, benzoquinolizine 誘導体を得る目的で本研究を行なった.

^{*1} 第 87 報: 本誌, **83**, 1035 (1963).

^{*2} Kita-4-bancho, Sendai.

1) D.R. Haworth, W.H. Perkin, H.S. Pink: *J. Chem. Soc.*, **127**, 1709 (1925).

まず, N-(3,4-dimethoxyphenethyl)glutarimide (I) を無水キシレン中オキシ塩化リンとともに 160~170° で 10 時間加熱還流後, 常法処理して得られる赤色塩酸溶液を 10% 水酸化ナトリウムで中和して生ずる橙色沈殿および褐色樹脂状物をおのおのベンゼンとクロロホルムで抽出し, 前者の抽出液より淡橙色結晶, 後者の抽出液より塩基性を有する褐色粉末を得るとともに約 60% の原料が回収された. そこで同様反応を 180~190° で 20~30 時間行なったところ約 60% の収率で淡橙色結晶および褐色樹脂状物が得られ原料は殆んど回収されなかった. ここに得られた淡橙色結晶はエタノールより再結晶すると m.p. 172~173° の黄色針状ないしは鱗片状晶となり, IR スペクトルの測定結果 1648 cm⁻¹ にラクタムカルボニルの吸収を示す. この物質のエタノール溶液は過クロル鉄反応が陽性 (赤褐色を呈す. 対照として用いたラクタム X^{*3} は黄色) であり, 濃塩酸または希塩酸に容易に溶けて直ちに微黄色塩酸塩を生じ, エタノール-エーテル混液より再結晶して m.p. 188°(decomp.) の黄色粒状晶を得. 本物質は IR スペクトルの測定結果ではラクタムカルボニルの吸収が消失し, 3010 cm⁻¹ 付近を中心

Fig. 1.

に巾広い水酸基の吸収と 1628 cm⁻¹ に $\nu_{C=N}$ の吸収を示す. さらに元素分析の結果はペタイン (IIb) より誘導される塩酸塩 (III) に一致する. さらに遊離塩基を中性エタノールおよび 3N 塩酸-エタノール混液中で UV 吸収スペクトルを測定した結果, λ_{max} (log ϵ): 269 (3.80), 351 (4.31) および 269 (4.04), 357 (4.29) の吸収を示しほぼ同形であった (Fig. 1). 以上の事実と元素分析の結果より本物質は互変異性体 (II) と考えられる.

つぎにイミド (I) の閉環している事実を確めるために II の別途合成を検討した. すなわち, homoveratrylamine と ethyl glutaric acid chloride とを常法 Schotten-Baumann 反応に付してアミドエステルを得. 本物質は b.p._{0.005} 204~205° の黄色粘稠油で, IR スペクトルの測定結果, ν_{NH} 3333 cm⁻¹, ν_{CO} 1740 (エステル), 1640 (アミド) cm⁻¹ の吸収を認め, 元素分析の結果と合わせて IV であることを確認した. この黄色油を無水トルエン中オ

キシ塩化リンと Bischler-Napieralski 反応に付し, m.p. 68~69° の黄色針状晶を得. 本物質の IR スペクトルの測定結果, ν_{NH} およびアミドカルボニルの吸収は欠除し, 1629 cm⁻¹ に $\nu_{C=N}$ および 1740 cm⁻¹ にエステルの吸収を有し, さらに元素分析の結果と合わせて, 本物質は ethyl 6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1-isoquinoline butyrate (V) と確認した. これをエタノール中酸化白金を触媒として接触還元を行なうと水素 1 モルを吸収し, 淡黄色粘稠油を得. 高度真空蒸留に付すと b.p._{0.02} 193° で留出し, 放置すると一部固化するが, 結晶化は不成功に終わった. 本物質の IR スペクトルの測定結果, ν_{NH} およびエステルの吸収を認めず, 1630 cm⁻¹ にラクタムカルボニルの吸収を示し, 本物質は元素分析の結果と合わせてラクタム (VI) と考えられる. これを種々の条件下に脱水素反応を試みたが, いずれの場合にも原料が回収され目的とする II は得られなかった.

つぎに II を塩酸-エタノール混液中で酸化白金を触媒として接触還元を行なったところ, 水素 2 モルを吸収して, 淡黄色粘稠油を得. 本物質の IR スペクトルの測定結果は別途合成したラクタム (VI) のそれと全く一致した. したがって原料イミドが閉環している事実を確認した. さらにこのラクタムを五硫化リンと硫化カリウムの混合物と加熱して²⁾ m.p. 163~164° の黄色針状チオラクタムを得, 無水エタノール中ラネー・ニックル³⁾ で脱硫反応に付し benzoquinolizine 誘導体 (VII) を得. 本物質はピクラートの融点が文献⁴⁾ 記載のものに一致し, 念のためピクラートを元素分析に付して確認した. なお粗製塩基 (II) をエタノール中ラネー・ニックルを触媒として高圧還元に付して得られる褐色飴状物よりピクラートを製したところ別途合成品 (VII) のピクラートと IR スペクトルの全く一致するものが得られた.

つぎに前述したクロロホルム抽出液より得られる褐色塩基性物質をアルミナカラム上クロロホルムおよびメタ

*3 亀谷, 柳瀬, 小林: 本誌, 83, 171 (1963). m.p. 180~182°.

2) 菅沢, 掛見: 本誌, 57, 745 (1937).

3) C. Kornferd: J. Org. Chem., 16, 131 (1951).

4) 菅沢, 赤星, 山田: 本誌, 71, 1341 (1951).

ノールを用いてクロマトグラフィーに付し, 赤色粉末 (m.p. 115~135°(decomp.)) と黒褐色粉末 (m.p. 95~105°(decomp.)) を分離溶出したが, 結晶化による精製は不成功に終り, 種々の誘導体も精製困難のために精査できなかった。

つぎに閉環反応に際して得られる赤色銩状物を直接にエタノールに溶解し, ピクリン酸ソーダを加えて直ちに生ずる黄色無晶形沈殿をまず分離し, 母液を放置して m.p. 195~196°(decomp.) の黄色針状晶を得。本物質は Beilstein 反応が陽性であり, IR スペクトルの測定結果 ν_{OH} またはカルボニルの吸収を認めず, 元素分析の結果はクロル化体 (IX) のピクラートに一致し, アルカリ処理によって容易に II を生成する。この事実はさきに亀谷および野村⁵⁾ によっても指摘されたように 2-chloropyridinium 塩がアルカリ処理によって容易にピリドン体に戻ることと一致し, 推定構造式 IX を支持するものと考えられる。なお前記黄色無晶形沈殿は不安定で精製困難のため精査できなかった。

原料イミドの閉環反応に際してはまず閉環後, 残存するカルボニル基が過剰に存在するオキシン塩化リンによってクロルに置換されるとともに反応中のかなりの高温のために pyrrolysis を受けて IX を生成するか, または Osbond 等⁶⁾ の例のように閉環後直ちに pyrrolysis を受けて IX を生ずるものと考えられるが, 反応機構の詳細は不明である。

つぎに II をヨードメチルとともに封管中 100° で3時間加熱して, m.p. 199°(decomp.) の無色針状晶を得たが不安定のために再結晶による精製は不成功に終わり, 粗結晶を直接に接触還元剤に付して常法処理後, 前述したラクタム (VI) と IR スペクトルの結果が全く一致する黄色油を得たが, 無色針状晶の構造については目下検討中である。

実験の部

N-(β-3,4-Dimethoxyphenethyl)glutarimide (I) homoveratrylamine 17.8 g. と無水グルタル酸 11.2 g. を混合し, 水浴上 1.5 hr. 加熱後直ちに AcCl 60 ml. を加えて水浴上 1.5 hr. 加熱還流後 AcCl を留去して残留する黄色反応混合物に注意して H₂O を加え, 生じた無色結晶を吸出し, ベンゼンより再結晶し, m.p. 114~115° の無色針状晶 23.0 g. を得。文献記載⁷⁾ の m.p. 113.5~114° に一致。

イミド (I) の閉環反応 (互変異性体 II の生成) イミド (I) 1.0 g. を POCl₃ 4 ml. (約 10 当量) と無水キ

5) T. Kametani, Y. Nomura: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 8, 741 (1960).

6) J. M. Osbond: J. Chem. Soc., 1961, 4711.

7) 菅沢, 桜井, 杉本: 本誌, 59, 247 (1939).

シレン 10 ml. の混液中 160~170° で 10 hr. 加熱還流, 反応後赤色反応成績体は下層に分離するが, ヘキサンを加えて一夜放置, ヘキサンを傾瀉して分離, 溶媒留去して原料と混融して融点降下を示さない結晶 0.6 g. を回収. 赤色反応混合物を 10% HCl で抽出, 濾過後赤色水溶液を 10% NaOH で中和, 生ずる橙色沈殿および褐色樹脂状物をおのおのベンゼンと CHCl_3 で抽出, 前者の抽出液より溶媒留去して橙色粉末 0.2 g., 後者の抽出液より溶媒留去して構造未確認の褐色樹脂状物 0.1 g. を得. 前者は EtOH より再結晶して m.p. 172~173° の淡橙色鱗片状晶を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ (II). *Anal.* Calcd.: C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44. Found: C, 70.47; H, 5.82; N, 5.32. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1648 (C=O). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 269 (3.80), 351 (4.31), UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{3N/HCl-EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 269 (4.04), 357 (4.29). 上記結晶少量に 10% HCl を加えると徐々に溶解し, これを刺激すると直ちに無色結晶を生ず. EtOH-Et₂O 混液より再結晶して黄色粒状晶を得. m.p. 188° (decomp.). $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (III). *Anal.* Calcd.: C, 61.33; H, 5.49; N, 4.76. Found: C, 61.46; H, 5.91; N, 4.73. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3010 (OH) (broad), 1628 (C=N).

つぎにイミド (I) 2.0 g. を POCl_3 8 ml. と無水キシレン 20 ml. の混液中前と同様に 20~30 hr. 反応させ, 前記の方法と同様に処理した結果, 原料は回収せず, ベンゼン層より粗結晶 (II) 1.2 g. を得. また CHCl_3 層より構造未確認の褐色樹脂状物 0.4 g. を得.

Ethyl 4-[(3,4-dimethoxyphenethyl)carbamoyl]butyrate (IV) homoveratrylamine 13.3 g. (2 mole) を無水ベンゼン 50 ml. に溶解, 防湿下激しく攪拌しつつ ethyl 4-chlorocarbonylglutarate 6.0 g. (1 mole) を徐々に滴下後, 1 hr. 攪拌, 生じた原料アミン HCl 塩を濾去, ベンゼン層を 10% HCl, H_2O で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し黄色油 8.7 g. を得. この油を高度真空蒸留に付し b.p._{0.005} 204~205° の黄色粘稠なアミドエステルが留出. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ (IV). *Anal.* Calcd.: C, 63.14; H, 7.79; N, 4.33. Found: C, 63.28; H, 7.98; N, 4.49. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 3333 (NH), 1740, 1640 (C=O).

Ethyl 6,7-dimethoxy-3,4-dihydro-1-isoquinolinebutyrate (V) (アミドエステル IV の閉環反応) アミドエステル 2.5 g. を POCl_3 7.5 ml. と無水トルエン 25 ml. の混液中, 油浴中 130~140° で加熱還流後, 溶媒および過剰の POCl_3 を減圧下留去, 赤色残渣を常法処理後 10% NaOH で中和, 生ずる綿状沈殿をベンゼンで抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去して赤色油 1.4 g. を得. Et₂O より再結晶して m.p. 68~69° の黄色針状晶を得. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ (V). *Anal.* Calcd.: C, 66.86; H, 7.59; N, 4.55. Found: C, 67.06; H, 7.61; N, 4.55. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1740 (C=O), 1629 (C=N).

イソキノリン体 (V) の接触還元 (ラクタム (VI) の生成) 上記結晶 (V) 1.0 g. を EtOH 20 ml. に溶解, PtO_2 0.1 g. を用いて接触還元, H_2 75 ml. を吸収 (計算値 73.4 ml.). 反応後触媒を濾別, 溶媒留去して淡黄色油 0.9 g. を得. この油を高度真空蒸留に付し, b.p._{0.02} 193° の黄色油を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ (VI). *Anal.* Calcd.: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36. Found: C, 68.55; H, 7.26; N, 5.54. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 1630 (C=O).

9,10-Dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine (VIII) (チオラクタム (VII) の生成とその脱硫反応) 前記ラクタム (VI) 0.50 g. を無水トルエン 5 ml. に溶解, P_2S_5 0.39 g. と K_2S 0.57 g. の混合粉末を加え防湿下水浴上ときどき揺動しながら 3 hr. 加熱後, 溶媒層を傾瀉分離, さらに残渣を無水トルエンで抽出, 抽出液を合し溶媒留去して黄色粉末 0.35 g. を得. 無水キシレンより再結晶し m.p. 163~164° の黄色針状晶を得. この黄色針状晶 0.1 g. を abs. EtOH 2 ml. に溶解, Raney Ni 約 0.5 g. を加えて水浴上 1 hr. 加熱還流, 反応後 Raney Ni を濾別し溶媒留去, 赤色粘稠残留物約 50 mg. を得. 常法にしたがって picrate を作り MeOH より再結晶, m.p. 171~172° (decomp.) の黄色針状晶を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$. *Anal.* Calcd.: C, 52.94; H, 5.08; N, 11.76. Found: C, 52.59; H, 5.14; N, 11.75.

互変異性体 (II) の接触還元 II 0.16 g. を EtOH 20 ml. 中 PtO_2 0.2 g. を触媒として HCl 酸性で接触還元, H_2 28.2 ml. を吸収 (計算値; 2 mole, 28.2 ml.), 反応後触媒を濾別, 溶媒留去して黄色油 0.16 g. を得. IR スペクトルの結果は別途合成品 (VI) とまったく一致.

3-Chloro-9,10-dimethoxy-6,7-dihydrobenzo[a]quinolizinium picrate (IX) の生成 イミド (I) 5.0 g. を前記同様閉環反応に付し, 多量のヘキサンを加え, 上澄液を傾瀉分離して残留した赤色反応成績体を EtOH 適量に溶解, 若干の不溶物を濾去後, 赤色 EtOH 溶液に過剰のピクリン酸ソーダを加え, 直ちに生成する黄色無晶形沈殿 1.25 g. を濾別, 母液を長時間放置すると赤色針状晶を生成. 収量 2.5 g. 後者を Me_2CO -EtOH 混液より再結晶し, m.p. 195~196° (decomp.) の黄色針状晶を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NCl} \cdot \text{C}_6\text{H}_2\text{O}_7\text{N}_3$. *Anal.* Calcd.: C, 49.96; H, 3.83; N, 11.09. Found: C, 50.15; H, 3.83; N, 11.06.

つぎにこの黄色針状晶 0.1 g. を 10% NaOH に溶解, 褐色水溶液をベンゼンで抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去して II と混融して融点降下を示さない黄色針状晶 50 mg. を得. 前記黄色無晶形沈殿は放置すると褐色飴状となり, 精製困難.

本研究に際して元素分析の労をとられた東北大学医学部薬学科 宮地春江, 菅原悦子, 南条信子嬢および IR スペクトルの測定を担当された大泉祥子嬢の諸氏に深謝する.