合して K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去, 淡褐色油状物 1.2 g. を得, 減圧蒸留 $b.p._{2-3}$ $162\sim 165^\circ$ 淡黄色油状物を得. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3240 (Cap). picrate: EtOH より再結晶して, 黄色針晶 m.p. 169° , picrolonate: AcOH より再結晶して, 赤褐色柱状晶 m.p. 253° . $C_{12}H_{18}N_2 \cdot C_{10}H_8O_5N_4$ Anal. Calcd.: C, 58.14; H, 5.77; N, 18.49. Found: C, 57.93; H, 5.39; N, 18.50. Rupe 等の方法で製した picrate, picrolonate, と同上記と同一の融点を示し混融しても融点降下せず, IR もまた同一の吸収を示し確認した.

4,4a,5,6-Tetrahydro-3H-pyrazino[1,2-a]quinoline-1,2-dione (I) の $LiAlH_4$ による還元 $LiAlH_4$ 1 g. の dioxane 100 cc. 懸濁溶液に I 2.2 g. (Rupe 等の方法で製し m.p. 218° 無色柱晶 IR cm^{-1} : ν_{NH} 3220, $\nu_{C=O}$ 1680 (Nujol) $1700\ cm^{-1}$ を使用) を加え, 攪拌下徐々に加温すると $70\sim 75^\circ$ で付加物の生成を認めその際温度も急激に上昇し反応し始める. $75\sim 80^\circ$ で $10\sim 12$ hr. 反応した後, 冷時ほぼ計算量の水を含んだ 50% dioxane を加えて付加物を分解し, さらに Et_2O 100 cc. を加えて攪拌した後析出する $Al(OH)_3$ を汙過し, $Al(OH)_3$ 層を数回少量の Et_2O で洗浄し, 反応汙液と洗液を合して K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去, 淡褐色油状物 1.3 g. を得, 本品は上記 VIII を $LiAlH_4$ 還元した IV および Rupe 等の方法で製したものと picrate, および IR で確認した.

本研究に際し, 終始御指導, 御鞭撻を戴いた東大教授 山田俊一先生に衷心より感謝の意を表します. なお元素分析, 吸収スペクトル測定を担当された東京大学薬学部中央分析室の諸氏に感謝します.

富山大学薬学部

UDC 547.836.3

132. 永田正典, 山崎高応: Azabenzoc[quinolizine] 類の合成研究 (第3報^{*1})

2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]quinoline 類の合成

Masanori Nagata and Takao Yamazaki: Synthesis in Azabenzoc[quinolizine] Group. III. Synthesis of 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]quinoline Derivatives.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*2})

Reaction of 2-chloroquinoline with 3-amino propanol gave 2-(3-hydroxypropylamino)-quinoline (I). I was treated with phosphoryl chloride to give the corresponding 4-azabenzoc[quinolizine] derivative (III). III was reduced to 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]quinoline (IVa) over platinum oxide catalyst.

The hydrochloride of IVa absorbed one mole of hydrogen over platinum oxide catalyst to give 1-(3-aminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (IVb), whose structure was elucidated by another method of its synthesis. The compound IVa was prepared also by another method, according to the following process. 2-Aminoquinoline was reacted with ethyl 3-chloropropionate to give 1,2-dihydro-3H-pyrimido[1,2-a]quinolin-3-one (VII), followed by its catalytic reduction over platinum oxide catalyst to give 1,2,4,4a,5,6-hexahydro-3H-pyrimido[1,2-a]quinolin-3-one (XIII), which was reduced with lithium aluminum hydride to IVa.

(Received January 26, 1963)

前報^{*1,1)} につづき 4-azabenzoc[quinolizine] 類の合成に着手した. 4-azabenzoc[quinolizine] 誘導体に関して, 文献では Antaki 等²⁾ の 3-methyl-1H-pyrimido[1,2-a]quinolin-1-one, および 1-oxo-1H-pyrimido[1,2-a]quinoline-2-carbonitrile³⁾ が合成されているのみで題記のような水素によって飽和された誘導体については記載されていない. 著者等の目的は飽和環状誘導体の合成にある. 実験方法は出発原料として 2-chloroquinoline および 2-aminoquinoline を選び Chart 1 および Chart 2 に示すような二方法で計画し, とともに成

*1 第2報: 本誌, 83, 679 (1963).

*2 Okuda-5, Toyama.

1) 永田: 本誌, 80, 1414 (1960).

2) H. Antaki, V. Perow: J. Chem. Soc., 1951, 551.

3) H. Antaki: J. Am. Chem. Soc., 80, 3066 (1958).

功し、興味ある化学的知見を得たので報告する。すなわち第一方法としては Osbond⁴⁾ が Chart 3 に示すように 2,4-bis[(2-hydroxyethyl)amino]quinoline と過剰のオキシ塩化リンと処理して imidazo[1,2-*a*]quinoline 環ができることを明らかにしている。

Chart 3.

著者等はこの点に着目し、2-[(3-hydroxypropyl)amino]quinoline も同様簡単に 1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinoline 環を形成するものと予想し着手した。

すなわち 2-chloroquinoline と 3-aminopropanol より対応する m.p. 84° の 2-[(3-hydroxypropyl)amino]-quinoline (I) を得た。また I を別途に 2-aminoquinoline と ethyl acrylate より Chart 2 に示すように ethyl 3-(2-quinoly)aminopropionate (IX) とし、IX を LiAlH₄ で還元して製した m.p. 84° の結晶 (I) を捕捉し、混融確認した。ついで I に過剰のオキシ塩化リンを加え油浴中 110~120° で 2 時間反応させた後炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム抽出して m.p. 241° の無色粉末状晶を好収率で捕捉した。本品の元素分析値は II または IIIa あるいは IIIb に一致し、水に可溶で UV 吸収は Fig. 1 に示すように I の塩酸塩 Fig. 1 (2) の吸収に類似していることから II でなくて IIIa, IIIb の共鳴混成体と考えられるが IR 吸収は三級塩特有の吸収が見られないことから IIIb よりむしろ IIIa と考えた方が良いと思われる。このことは炭酸水素ナトリウム中和後クロロホルム抽出の際遊離塩基 (III) が得られないことも符号する。なお本品より製した picrate は m.p. 208° の黄色針状晶で Beilstein 試験陰性でクロロイオンの消失した III の monopicate または IIIa の O-picrate の分析値に一致した。IIIa または IIIb を水酸化ナトリウムアルカリ性にして b.p.₂₋₃ 176° の淡黄色油状物を得た。これより製した picrate は m.p. 208° の黄色針状晶で、分析値は III の monopicate に一致し、前記 picrate と融点降下を示さず、IR 吸収で 3300 cm⁻¹ 位の NH 吸収見られず、UV 吸収は Fig. 2 に示すように I の吸収が 240, 350 mμ に極大吸収を示し、III の吸収は 240, 370 mμ に極大吸収を示す。すなわち長波長側の 350 mμ が 370 mμ に移行している。このことは恐らく 1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinoline 骨核に起因するものと考えられ、III の構造を支持するものと思われる。また I にオキシ塩化リンを反応した後直ちに水酸化ナトリウムで直接処理しても全く同一物 III を得たことから前述した Osbond の場合と軌を一にするものであり、2,3-dihydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinoline (III) に間違いないものと確信する。ついで III の接触還元を試みた。酸性還元においては Adams 白金触媒で種々の条件下で試みたが原料回収か、または樹脂状物を得たのみで IVa, IVb または IVc 等の還元体を捕捉し得なかった。III の中性還元、すなわち III を Adams 白金触媒で初圧 50~70 気圧、温度 110~120° で接触還元を行なって低収率ながら還元体と思われる b.p.₂₋₃ 145°, m.p. 51° の無色柱状晶 (A) を得た。A の塩酸塩は m.p. 171°, 針状晶で分析値は IVa のモノ塩酸塩に正確に一致した。A の予想される構造物質 IVa, IVb, IVc のうちモノ塩酸塩を作るものとしては山崎⁵⁾ Beke, Töke⁶⁾ 等の場合と同様に IVa のみと考えられることから A は IVa であろうと推定されるが、もし IVa であるならば hydrastinium 塩および cotarnium 塩と同様に Chart 1 に示すような化学的性質を有することが予想され、またこれと極めて類似した化合物として山崎⁵⁾ が Chart 4 に示すように i が鉍酸で容易に ii になることを明らかにし、

4) T. M. Osbond: J. Chem. Soc., 1950, 1850.

5) 山崎: 本誌, 79, 1014 (1959).

6) D. Beke, L. Töke: Ber., 95, 2122 (1962).

また Beke, Töke⁶⁾ 等が imidazo[2,1-*a*]isoquinoline および pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline 誘導体を合成し、山崎と同様の化学的性質を有することを述べている。

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of
2,3-Dihydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quino-
linium chloride (IIIa) or (IIIb) and
2-(3-Hydroxypropyl)amino-
quinoline hydrochloride
(I)·HCl (in EtOH)
(1): IIIa or IIIb
(2): I·HCl

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of 2,3-Dihydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinoline (III) and 2-(3-Hydroxypropyl)aminoquinoline (I) (in EtOH)

(1) : III

(2) : I

Fig. 3. Ultraviolet Absorption Spectra of
2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1*H*-pyrimido-
[1,2-*a*]quinoline hydrochloride
(IVa)•HCl (in 0.1*N* HCl)

(1) : $\text{IVa} \cdot \text{HCl}$

(2): after warming IVa·HCl for
2 hr. at 50~60°

Fig. 4. Ultraviolet Absorption Spectra of Betaine of 2-Imino-1,2-dihydro-1-quinolinepropionic acid (XII), 2-Oxo-1,2-dihydro-1-quinolinepropionic acid (X) and 1,2-Dihydro-3H-pyrimido[1,2-*a*]quinolin-3-one (VII) (in EtOH)

(1) : XII

(2) : X

(3) : VII

著者等の得た A が IVa ならば塩酸によって当然ジ塩酸塩 (V) が得られるべきであるが結晶として捕捉し得なかった。しかし A を 0.1N 塩酸に溶解し、UV 吸収を測定したところ Fig. 3 に示すように溶解直後測定した場合は 240, 290 $m\mu$ に極大吸収を示すが、この溶液を 50~60° で 3 時間加温した後測定すると長波長側の 290 $m\mu$ の吸収が 30 $m\mu$ 長波長に移行したことは塩酸により山崎, Beke, Töke 等の場合と同様に IVa が V に変化したことを示唆するものと考えられ、なお 240 $m\mu$ の吸収が上記処理後 $\log \epsilon$ 3.9 から 4.2 に増大していることは 1,2,3,4-tetrahydroquinoline と 3,4-dihydroquinoline との間にも見られる現象である。つぎに A をアルコール塩酸溶液に溶解し、Adams 白金触媒で接触還元すると約 1 mole の水素を吸収して b.p.₂₋₃ 140~142° の無色油状物を捕捉した。この油状物の benzenesulfonyl 体は m.p. 105° の無色板状晶で分析値は IVa の benzenesulfonyl 体に一致した。この benzenesulfonyl 体は別途に 1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolinepropionitrile (VI)⁷⁾ をラネー・ニッケル触媒で接触還元して得た IVb の benzenesulfonyl 体 m.p. 105° と混融試験の結果同一物であることを確認した。すなわち A が酸性で V 型の四級塩となり、ついで還元により IVb になったことは明確でありしたがって A は目的とする IVa であると確信する。しかし A の収率が非常に悪く、かつ単離精製が困難なため、第二の方法として Chart 2 に示すような合成法を試みた。すなわち 2-aminoquinoline を原料として ethyl 3-chloropropionate または ethyl acrylate と反応して 1H-pyrimido[1,2-a]quinoline 誘導体 (VII, VIII) を合成し、ついで還元して IVa とする方法である。文献によれば ethyl 3-chloropropionate または ethyl acrylate と 2-aminopyridine の反応については Kirpal,⁸⁾ Adams,⁹⁾ Kriechman,¹⁰⁾ Lappine¹¹⁾ 等によって 3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-one が好収量で得られることが報告されているが 2-aminoquinoline と ethyl 3-chloropropionate または ethyl acrylate に対する反応については見られなかったもので 2-aminopyridine の例にならって 2-aminoquinoline と ethyl 3-chloropropionate を等モル良く混和して水浴中加熱して VII または VIII の塩酸塩と思われる m.p. 300°(decomp.) の無色粉末状晶 (B) を 10~15% の収率で捕捉し、その外に原料を 75~80% 回収した。B の遊離塩基 (C) は m.p. 169° 淡黄色柱状晶で分析値は VII または VIII に一致し、C を 10% 水酸化ナトリウムで加水分解するとアンモニアガスを発生しつつ分解して m.p. 199°(decomp.) の物質が得られた。C の加水分解でアンモニアガスを発生することより C は VII と推定され、かつ分解生成体は X と思われる。事実分析値は X に一致し、かつ Chart 2 に示すように別途に carbostyryl を固型水酸化ナトリウム触媒で cyanoethyl 化して XI とし、これを 10% 硫酸で加水分解して得た X と混融試験の結果融点降下せず同一物であることを確認した。このことから C は VII であり B は VII 塩酸塩であることは明確である。また VII を熱水で処理して m.p. 174°(decomp.) 無色針状晶を捕捉した。本品は吸湿性であり、分析値は VII に一分子の水を持ったものに一致し、塩酸により VII 塩酸塩となり、かつ水酸化ナトリウムアルカリ性で加水分解するとアンモニアガスを発生しつつ分解し、分解産物として X を得た。なお UV 吸収は Fig. 4 に示すように 233, 273, 333 $m\mu$ に吸収を示し、X の吸収に類似し、かつ X の吸収は酸性およびアルカリ性で吸収は変わらないのに反して、本品の吸収はアルカリ性で長波長に移行することより恐らく XII のようなベタイン構造を取るものと考えられ、Adams⁹⁾ が Chart 5 に示すように 3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-one を熱水処理してベタイン構造を取る物質を捕捉し、著者等の場合と同様な化学的性質を示すことを述べていることから推定される。

ついで VII を Adams 白金触媒で常圧接触還元を行ない、2 mole の水素を吸収してほとんど定量的に対応する

7) F. C. Whitmore, H. S. Mosher, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **66**, 725 (1944).

8) A. Kirpal, B. Wojnar: Ber., **71**, 1261 (1938).

9) R. Adams, T. J. Pachter: J. Am. Chem. Soc., **74**, 4906 (1952); **74**, 5491 (1952).

10) M. Krischmann: Proc. Indian. Acad. Sci., **42A**, 289 (1955).

11) G. R. Lappin: J. Org. Chem., **23**, 1358 (1958).

XIII を捕捉した。本品は m.p. 171° 無色鱗片状晶で分析値は XIII に一致し, IR 吸収は NH と思われる 3240 cm^{-1} と, C=O と思われる 1640 cm^{-1} に吸収を示したことより間違いないものと考えられる。XIII を dioxane または tetrahydrofuran 溶媒中 LiAlH_4 で還元して比較的好収率で b.p.₂₋₃ 145°, m.p. 51° の無色柱状晶を得た。本品の IR 吸収は XIII の C=O と思われる 1640 cm^{-1} 吸収が全く消失し, 塩酸塩 m.p. 171° を示し, 第一の方法で製した IVa および IVa の塩酸塩と混融試験の結果, ともに融点降下せず同一物であることを確認した。したがって 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinoline (IVa) は二方法で合成され, かつ hydrastinium 塩および cotarnium 塩様の化学的性質を有することも明らかとなった。この方法は最初の行程で VII の収率が悪いが多量に必要とする場合不適と考え, 2-aminoquinoline と ethyl acrylate の反応をも試みた。すなわち両者, 等モルを 110~120° で 7~8 時間封管中で反応させてほとんど定量的に IX を得た。本品は b.p.₂₋₃ 185° 黄色油状物で IR 吸収は 3480 cm^{-1} (NH), 1710 cm^{-1} (C=O), 1610 cm^{-1} (C=N) に吸収を示し, picrate は m.p. 198° の黄色針状晶で分析値は IX に一致し, また LiAlH_4 還元により I を得たことより確認した。ついで IX を種々の条件下で脱アルコール反応を行ない VIII を得んとしたが, いずれも原料回収か, または樹脂状物質となり VIII は得られなかった。2-aminopyridine と ethyl acrylate との反応において Lappine¹¹⁾ は反応を比較的短時間行なえば 2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-one を生成し, 長時間反応を行なえば ethyl 3-(2-pyridyl)-aminopropionate を生成する, しかし pyridine の 6 位に methyl 基または methoxyl 基等の置換基がある場合には 2*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-2-one は生成せず ethyl 3-(2-pyridyl)aminopropionate 誘導体ができることを述べている。これにならって反応時間をかえているいろいろ実験を試みたが, 4 時間反応を行なってきわめて少量の VII と, 約 50% の IX, および少量の原料回収に終り, 好結果は得られなかった。すなわち ethyl acrylate の付加反応は 2-amino-6-methylpyridine の場合に類似し, benzene 核の影響で VII の生成はほとんど起こらず定量的に IX を生成するものとする。

したがって VII の収率は悪いが反応時間が短く, ほとんど完全に原料回収ができるので繰返し反応を行なって VII を捕捉すれば, これ以後の行程はきわめて簡単に分離精製可能で好収率で得られ, 2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinoline の合成法として適当と思われる。

本研究の結果合成された各化合物については目下生理試験中であるが, IVa については著しい局所麻酔性を有することも判明した。

実 験 の 部

2-(3-Hydroxypropyl)aminoquinoline (I) i) 2-chloroquinoline 16 g., 3-aminopropanol 16 cc. を油浴 140~150° で 2 hr. 加熱反応後, 300 cc. の水に注加し, 析出する結晶を CHCl_3 で数回抽出し, CHCl_3 抽出液を K_2CO_3 乾燥後 CHCl_3 を留去, 粗結晶 18 g. を得。結晶を benzene より再結晶して m.p. 84° 無色柱状晶を得。picrate: EtOH より再結晶, m.p. 151° 黄色針状晶。 $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 50.12; H, 3.97; N, 16.24. Found: C, 50.25; H, 3.72; N, 16.45. IR cm^{-1} : ν_{OH} 3360, ν_{NH} 3230, $\nu_{\text{C=N}}$ 1630 (Nujol)。

ii) ethyl 3-(quinolylamino)propionate (X) の LiAlH_4 還元による方法 LiAlH_4 1.4 g. を abs. Et_2O 50 cc. の懸濁液に 0~5° で攪拌しながら X 7 g. を abs. Et_2O 50 cc. に溶解した Et_2O 溶液を滴下し, 滴下後 2 hr. 攪拌反応させ, さらに 25~30° で 30 min. 続行して反応を完結させた後冷却し, ほぼ計算量の水を含んだ 50% dioxane を加え付加体を分解した後析出する不溶物を濾去し, 不溶物を数回 Et_2O で洗浄し, 反応濾液と洗液を合して K_2CO_3 乾燥後溶媒を留去し, 残留物 5 g. を得, 残留物を減圧蒸留して b.p.₁₋₂ 172~175° の留分を採集し, 留分は冷時結晶化, benzene より再結晶して m.p. 84° 上記の方法で製した I と混融, 同一物であることを確認した。

2,3-Dihydro-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]quinoline (III) 上記 I 10 g. に POCl_3 30 cc. をきわめて徐々に加えた後 1 hr., 油浴 110~120° で加熱反応させ, 後過剰の POCl_3 を減圧下留去し, 残留物を氷水に攪拌下注入し, NaHCO_3 で中和した後, CHCl_3 抽出し, 抽出液を Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去し, 粗結晶 9.2 g. を得。EtOH より再結晶して m.p. 241° 無色針状晶 8 g. を得 (IIIa または IIIb)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: N, 12.69. Found: N, 12.86. picrate: EtOH より再結晶して黄色針状晶 m.p. 208°. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 52.30; H, 3.66; N, 16.94. Found: C, 52.48; H, 3.63; N, 16.97. IIIa または IIIb の水溶液を 10% NaOH でアルカリ性とし, 析出する油状物を benzene 抽出し, benzene 抽出液を K_2CO_3 で乾燥後 benzene 留去, 残留物を減圧蒸留して b.p.₃₋₄ 182° の淡黄色油状物を得。picrate: EtOH より再結晶 m.p. 208° の黄色針状晶で IIIa または IIIb より製した picrate と混融, 同一物であることを確認した。perchlorate: EtOH

より再結晶して無色針状晶 m.p. 162°. $C_{12}H_{12}N_2 \cdot HClO_4$ Anal. Calcd.: C, 50.61; H, 4.56; N, 9.84. Found: C, 51.12; H, 4.47; N, 10.00. IR cm^{-1} : $\nu_{C=N}$ 1645 (KBr).

2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1H-pyrimido[1,2-a]quinoline (IVa) III 2 g. を EtOH 40 cc. に溶解し, PtO_2 0.2 g. を触媒として初圧 70~80 気圧, 温度 110~120° で 8 hr. 接触還元し, ほぼ計算量の H_2 を吸収, 冷却後触媒を濾去し, 母液を濃縮して褐色油状物 1.9 g. を得. これを benzene-hexane (9:1) を展開溶媒として Al_2O_3 クロマト分離精製し, b.p.₂₋₃ 145° の無色油状物 0.4 g. を得, この減圧蒸留物に少量の Et_2O +石油エーテルを加えて数日冷蔵庫に入れて放置すると結晶化する. hexane より再結晶して無色柱状晶 m.p. 50~51° を得. HCl 塩: EtOH+HCl より製し, 無色針状晶 m.p. 171°. $C_{12}H_{16}N_2 \cdot HCl$ Anal. Calcd.: C, 64.14; H, 7.57; N, 12.47. Found: C, 64.19; H, 7.64; N, 12.10.

IVa の酸性還元 IVa 0.5 g. を 5% HCl を含んだ EtOH 30 cc. に溶解し, PtO_2 0.2 g. を触媒として常圧接触還元, 1 mole の H_2 吸収, 後触媒を濾去, 母液を濃縮し, 残留物に少量の水を加えて溶解し 10% Na_2CO_3 で中和した後 benzene 抽出し, benzene 抽出液を K_2CO_3 で乾燥後 benzene を留去し, 褐色油状物を残留液を Al_2O_3 クロマト分離精製した後減圧蒸留, b.p.₂₋₃ 130~140° の留分 0.1 g. を得, このものを Hinsberg 法により benzenesulfonyl 化して無色鱗片状晶 m.p. 105° を得. $C_{18}H_{22}O_2N_2S$ Anal. Calcd.: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48. Found: C, 65.30; H, 6.64; N, 8.12. 本品は別途に Whitmore⁷⁾ 等の方法により 1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolinepropionitrile を製し, これを Raney Ni 触媒で還元して 1-(3-aminopropyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (IVb) b.p.₂₋₃ 134~135° 無色油状物を得, IR および benzene sulfonyl 体 m.p. 105° と混融試験で同一物であることを確認した.

1,2-Dihydro-3H-pyrimido[1,2-a]quinolin-3-one (VII) 2-aminoquinoline 10 g., ethyl 3-chloropropionate 9 g. を良く混和し, 水浴中 1 hr. 加熱後析出する結晶に熱 EtOH を加えて, EtOH に不溶性の結晶を濾別し, 結晶を数回 EtOH で洗浄し, 母液と洗液を合して溶媒留去, 褐色粘稠な餾状残留物を得, 残留物に水を加えて溶解し, 水溶液を benzene で抽出し, 水層を炭末処理後 10% NaOH を加えてアルカリ性とし, 析出する無色の結晶を濾集し, 結晶を水洗後 benzene より再結晶して無色鱗片状晶 7.5 g. を得. m.p. 131° を示し原料の 2-aminoquinoline と混融試験の結果融点降下せず原料であることを確認した. 一方熱 EtOH に不溶性の結晶 3.5 g. を得, 結晶を aq. EtOH より再結晶して m.p. 300°(decomp.) 無色針状晶 VII·HCl 塩を得. $C_{12}H_{10}ON_2 \cdot HCl$ Anal. Calcd.: C, 61.41; H, 4.69; N, 11.94. Found: C, 61.29; H, 4.81; N, 11.67. この VII·HCl 塩 3 g. に水 30 cc. を加えて懸濁溶液とし, これに固形 K_2CO_3 を加えてアルカリ性とし, 析出する淡黄色結晶を多量の $CHCl_3$ で抽出し, $CHCl_3$ 抽出液を K_2CO_3 で乾燥後 $CHCl_3$ を留去し, 黄色結晶 2.1 g. を得. 結晶を EtOH より再結晶して淡黄色柱状晶 m.p. 171° を得. $C_{12}H_{10}ON_2$ Anal. Calcd.: C, 72.71; H, 5.09; N, 14.13. Found: C, 72.41; H, 5.10; N, 13.86.

VII の加水分解 i) 中性 VII 0.5 g. に水 10 cc. を加えて 2 hr. 還流後減圧濃縮して析出する結晶を EtOH により再結晶して無色針状晶 m.p. 174°(decomp.) (XII) を得. $C_{12}H_{12}O_2N_2 \cdot H_2O$ Anal. Calcd.: C, 61.52; H, 6.02; N, 11.96. Found: C, 61.40; H, 6.35; N, 11.67.

XII 0.2 g. に conc. HCl 1 cc. を加えて溶解し, 数分間放置, 結晶析出. 結晶を濾集し, EtOH で再結晶 m.p. 298°(decomp.) の針状晶を得, このものは IR より VII·HCl 塩であることを確認した.

ii) アルカリ性 VII 0.5 g. に 10% NaOH 10 cc. を加えて 2 hr. 還流 (加熱数分後より NH_3 ガス発生し始める) 後冷却, 反応液を AcOH 酸性にし, 析出する結晶を濾集し, 結晶を EtOH より再結晶 m.p. 199° 無色針状晶 (X) を得. $C_{12}H_{11}O_2N$ Anal. Calcd.: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45. Found: C, 66.24; H, 5.09; N, 6.22. 本品を別途に Adams, Jonsene¹²⁾ 等の 2(1H)-pyridone の cyanoethyl 化にならない, carbostyryl 5 g., acrylonitrile 3 g. 粉末の NaOH 0.5 g., dioxane 100 cc. の混合液を振盪しつつ 2 hr. 還流した後冷却, 未反応の carbostyryl が析出してくるからこれを濾去し, 母液を減圧濃縮, 無色の結晶 2-oxo-1,2-dihydro-1-quinolinepropionitrile (XI) 4 g. を得, EtOH より再結晶して m.p. 137° の無色針状晶を得. $C_{12}H_{10}ON_2$ Anal. Calcd.: C, 72.71; H, 5.09; N, 14.13. Found: C, 72.87; H, 5.23; N, 13.85. IR cm^{-1} : $\nu_{C=N}$ 2240, $\nu_{C=O}$ 1640 (KBr). ついで XI 2 g. を 10% H_2SO_4 20 cc. を加えて加熱, 結晶徐々に溶解し, 溶解し終わって後数分後に再び結晶一時に析出してくる. この間 30 min., 冷後結晶を濾集し, EtOH により再結晶, 1.8 g. 針状結晶を得. m.p. 199°(decomp.), 本品は上記 VII の加水分解で得た XI と混融試験の結果融点降下せず同一物であることを確認した.

Ethyl 3-(2-quinolylamino)propionate (X) 2-aminoquinoline 5 g., ethyl acrylate 3 g. を封管中で油浴 110~120° で 8~9 hr. 加熱後, benzene に溶解し, benzene 溶液を 5% HCl で抽出し, 抽出液を炭末処理した後 K_2CO_3 アルカリ性とし析出する油状物を benzene 抽出して, benzene 抽出液を水洗後 K_2CO_3 で乾燥, benzene を留出して残留物褐色油状物を得た. picrate: 黄色針状晶 m.p. 198°. $C_{14}H_{16}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 50.74; H, 4.05; N, 14.80. Found: C, 50.43; H, 4.25; N, 14.52.

1,2,4,4a,5,6-Hexahydro-3H-pyrimido[1,2-a]quinolin-3-one (XIII) 上記 VII 2 g. を EtOH 150 cc. に溶解し, これに PtO_2 0.2 g. を加え, 常圧接触還元して, H_2 2 mole 吸収して止まる. 還元後 PtO_2 を濾去し, 反

応液を濃縮, 鱗片状晶 m.p. 171° を得. $C_{12}H_{14}ON_2$ Anal. Calcd.: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85. Found: C, 71.05; H, 6.84; N, 13.97. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3240, $\nu_{C=O}$ 1640 (KBr).

XIII の $LiAlH_4$ 還元による IVa の製法 $LiAlH_4$ 1 g. を 100 cc. の無水 dioxane の懸濁溶液に上記 XIII 2 g. を加え攪拌しつつ 65~70° で 8~9 hr. 反応を行ない, 後氷水浴にかえて冷却し, ほぼ計算量の水を含んだ 50% dioxane を加え, 付加体を分解し, さらに反応液に Et_2O 100 cc. を加えて後析出する不溶性物質を濾別し, 不溶性物質を数回 Et_2O で洗浄し, 濾液と洗液を合して K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去して褐色油状物 1.5 g. を得. これを減圧蒸留して b.p.₂₋₃ 145° の留分 1.2 g. を得. 油状物を冷却すると固化す. 結晶を hexane より再結晶して無色板状晶 m.p. 51° を得. 本品は上記 III の接触還元により製した IVa と混融試験の結果融点降下せず同一物であることを確認した. なお反応溶媒に tetrahydrofurane を用いても同様の結果を得た.

本研究に際し終始御懇篤な御指導を賜わった東大教授 山田俊一先生に深甚の謝意を表します. また元素分析, 吸収スペクトル測定を担当された東京大学薬学部中央分析教室の諸氏, ならびに当薬学部の清水, 森腰氏に感謝します.

富山大学薬学部

UDC 615.782-012

133. 気賀沢和雄, 菅原 宏, 柊木峯治: 鎮痛剤の合成研究(第1報)

N-(Dimethylaminoalkyl)aniline 系化合物の合成

Kazuo Kigasawa, Hiroshi Sugahara, and Mineharu Hiiragi: Syntheses of Analgesics. I. Syntheses of N-(Dimethylaminoalkyl)anilines.

(Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.*1)

By the reaction of N,N-dimethyl-2-chloropropylamine (or N,N-1-trimethyl-2-chloroethylamine), $Y-C_6H_4NRH$ ($Y=H, OC_2H_5$; $R=H, CH_3, CH_2C_6H_5$) represented by the general formula produced a mixture of two kinds of $Y-C_6H_4NRCH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$ (III) and $Y-C_6H_4NRCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ (IV). A series of such compounds (III) and (IV) was synthesized aiming the analgesics shown in Table I and II. A mixture of two kinds was separated by recrystallization as maleates and picrates and the structure was determined by the method shown in Chart 2.

In order to obtain the III-type compound, N-(1-methyl-2-dimethylaminoethyl)-*p*-phenetidine was prepared by the reductive reaction of *p*-phenetidine and $CH_3COCH_2N(CH_3)_2$ in the presence of PtO_2 catalyst.

(Received September 8, 1962)

一般式 $Y-C_6H_4NRH$ (I) なる芳香族アミンと N,N-dimethyl-2-chloropropylamine (II) (b.p.₁₀₀ 62~63°, 塩酸塩 m.p. 190~191°) は反応して $Y-C_6H_4NRCH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$ (III) と $Y-C_6H_4NRCH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$ (IV) の 2 異性体の混合物を生ずる.

同様に I と N,N,1-trimethyl-2-chloroethylamine (V) (塩酸塩 m.p. 103~104°) とを反応させると同様な 2

Chart 1.

*1 Shinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.