〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (12) 1220 ~ 1222 (1964)

UDC 547.945.1.07 : 615.711.7

堀井善一, 岩田宙造, 伊藤允好, 田村恭光 : 麦角アルカロイドおよび関連化合物の研究
(第9報^{*1}) 4-Methyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[*f*]quinolin-1(2*H*)-one.

Ethyl 3-[(3,4-Dihydro-2-naphthyl)methylamino]-
propionate の閉環反応の副成績体

Zen-ichi Horii, Chuzo Iwata, Masayoshi Ito, and Yasumitsu Tamura : Studies
on Ergot Alkaloids and Related Compounds. IX. 4-Methyl-3,4,5,6-
tetrahydrobenzo[*f*]quinolin-1(2*H*)-one. A Minor Product of
Cyclization of Ethyl 3-[(3,4-Dihydro-2-naphthyl)-
methylamino]propionate.

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

It was reported that the enamine-ester (III), prepared by the condensation of 2-tetralone and ethyl 3-(methylamino)propionate, undergoes rearrangement on heating in ethylene glycol, to give 4-methyl-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[*f*]quinolin-3(4*H*)-one (I) as a sole product. Reinvestigation of this reaction revealed that it produced also a small amount of 4-methyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[*f*]quinolin-1(2*H*)-one (II) as a minor by product. The structure of II was proved by conversion to its dihydro derivative (IV) synthesized.

(Received July 16, 1964)

Nelson, Ladbury, Hsi 等¹⁾は1958年 2-tetralone と methyl 3-(methylamino)propionate との縮合閉環反応を行ないその成績体に 4-methyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[*f*]quinolin-1(2*H*)-one (II) なる構造式を与えた。最近、著者等²⁾はこの成績体の構造式に疑問点を発見、Nelson 等と協同研究の結果成績体は II ではなく 4-methyl-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[*f*]quinolin-3(4*H*)-one (I) であることを証明した。その後この反応の成績体をしらべたところ化合物 (II) も少量ではあるが生成していることがわかり、この反応が前報で考察したとおり中間体 (III) を経て大部分は転位を起こして enamine-lactam (I) を生成、他方一部は enamine とエステル基が直接に反応して vinylogous lactam (II) を与えることが明らかにされた。本報では副成績体 (II) の単離とその構造の証明について報告する。

Chart 1.

2-tetralone と ethyl 3-(methylamino)propionate との反応は Nelson 等の方法¹⁾に準拠して行なった。すなわち両者の等モル混合物を窒素気流中9時間トルエンを溶媒として還流し、溶媒を留去すると中間体の enamine-ester (III) が得られる。ついで III をエチレングリコール中8時間還流して閉環を行なう。反応液をエーテルついでベンゼンで抽出する。エーテル抽出液より I を 48% の収率で得。ベンゼン抽出液は濃縮後酸化アルミニウム

^{*1} 文献2を第8報とする。第7報：本誌，84，142 (1964)。

^{*2} Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

1) N. A. Nelson, J. E. Ladbury, R. S. P. Hsi : J. Am. Chem. Soc., 80, 6633 (1958).

2) Z. Horii, C. Iwata, Y. Tamura, N. A. Nelson, G. H. Rasmussen : J. Org. Chem., 29, 2768 (1964).

を用いてカラムクロマトグラフィーを行なって II を 0.4% の収率で得た。

成績体 (II) の構造については, II を液体アンモニウム中金属リチウムを用いて還元³⁾して 4-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]quinolin-1(2H)-one (IV) に導き, 本品を別途合成した IV の標品と同一物であることによって証明した. すなわち 3',4'-dihydro-1'-acetonaphthone,⁴⁾ ジエチルアミン塩酸塩, paraformaldehyde を isoamyl alcohol 中 1 時間還流し,⁵⁾ 得られた粗 3-(diethylamino)-3',4'-dihydro-1'-propionaphthone にメチルアミンの 30% 水溶液を加え 30° で 2 時間振湯ついで 2 時間加熱する⁶⁾ と IV が 19% の収率で得られる. IV はまた上記粗(diethylamino)propionaphthone を減圧蒸留していったん vinyl ketone 体となし, これにメチルアミンの 30% 水溶液を封管中 24 時間水浴上に加熱しても得られる. ここに得た IV は II の Birch 還元で得られた成績体と picrate の融点 (m.p. 160~161°) および IR スペクトルの比較の結果同一物質であることが確認された. IV の構造はその IR, NMR, dipole moment の測定の結果と矛盾せず, また IV を得た反応条件より考えて安定な *trans*-体と考えられる.

Chart 2.

実験の部

2-Tetralone と ethyl 3-(methylamino)propionate との反応 2-tetralone 57 g. と ethyl 3-(methylamino)propionate 51 g. とを無水トルエン 600 ml. に溶解し, N₂ 気流中攪拌還流する. この際生じる水は Dean-Stark の装置を使って除く. 計算量の水が生成したら (約 9 hr.) N₂ を通じながら減圧下トルエンを留去して粗 ethyl 3-[(3,4-dihydro-2-naphthyl)methylamino]propionate を得る. これを精製することなくエチレングリコール 480 ml. に加えさらに 8 hr. 攪拌還流する. 冷後 Et₂O ついでベンゼンで抽出する. Et₂O 抽出液はよく水洗し Na₂SO₄ で乾燥. Et₂O を留去し残渣を EtOH ついで Et₂O で洗浄して m.p. 105~106° の無色結晶, 4-methyl-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[f]quinolin-3(4H)-one (I), 25 g. (30%) を得る. EtOH および Et₂O 洗液は溶媒留去後残渣をカラムクロマトグラフィー (Al₂O₃-ベンゼン) で精製すると m.p. 104~106° の I をさらに 15 g. (18%) 得る. ここに得た I は別途合成した標品 (m.p. 106~107°)²⁾ と混融, IR の比較で確認した. ベンゼン抽出液は Et₂O 抽出液と同様に処理しベンゼンを留去した残渣をカラムクロマトグラフィー (Al₂O₃-ベンゼン) で精製すると, m.p. 96.5~97.5° の淡黄緑色結晶 4-methyl-3,4,5,6-tetrahydrobenzo[f]quinolin-1(2H)-one (II) 0.3 g. (0.4%) を得る. C₁₄H₁₅ON Anal. Calcd.: C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57. Found: C, 78.95; H, 7.09; N, 6.57. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1613 (s), 1553 (vs). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ ($\epsilon \times 10^3$): 280 (15.3), 356 (10.5); $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH+HCl}}$ m μ ($\epsilon \times 10^3$): 252.5 (18.4), 353 (6.3). FeCl₃ 反応: 緑青色.

4-Methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]quinolin-1(2H)-one (IV) (A) 3',4'-Dihydro-1'-acetonaphthone からの合成 3',4'-dihydro-1'-acetonaphthone 5.8 g., Et₂NH·HCl 3.7 g., paraformaldehyde 1.3 g., conc. HCl 0.15 ml. および iso-AmOH 4 ml. の混液を 1 hr. 還流する. 冷後水を加え, 水溶液を Et₂O で洗浄 Na₂CO₃ でアルカリ性にした後 Et₂O で抽出, 水洗後 MgSO₄ で乾燥. Et₂O を留去し粗 3-(diethylamino)-3',4'-

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

4) A. J. Birch: *Ibid.*, 1944, 503.

5) S. W. Pelletier: J. Org. Chem., 17, 313 (1952).

6) I. N. Nazarov, E. A. Misstrjukov: Izvest. Akad. Nauk. SSSR., Otdel. Khim. Nauk, 1953, 489 (C. A. 48, 9371 (1954)).

dihydro-1'-propionaphthone 5 g. (IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 1670) を得る. i) 本品 2.5 g. を 30% メチルアミン水溶液 2 ml. と混じ 30° 前後で 2 hr. 振盪, ついで 2 hr. 水浴上で加熱する. 冷後 K_2CO_3 を飽和させ AcOEt で抽出する. AcOEt 層は水洗後 10% HCl で抽出する. ついで HCl 溶液を NaHCO_3 でアルカリ性にして AcOEt で抽出する. AcOEt 層は水洗後 MgSO_4 で乾燥. AcOEt を留去し残渣をカラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 -ベンゼン) で精製すると m.p. 88~90° の無色結晶 IV, 0.7 g. (over all 19%) を得る. ヘキサンから再結晶, m.p. 89~90°. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ON}$ Anal. Calcd.: C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51. Found: C, 78.32; H, 8.26; N, 6.39. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1709; $\nu_{\text{max}}^{\text{C}=\text{O}}$ cm^{-1} : 1715. NMR: 7.56 τ (N-CH₃).⁷⁾

IV の picrate は EtOH より再結晶, m.p. 160~161°. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 54.05; H, 4.54; N, 12.61. Found: C, 54.01; H, 4.36; N, 12.64. IV の methiodide は EtOH-Et₂O から再結晶, m.p. 166~167°. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ONI}$ Anal. Calcd.: C, 50.43; H, 5.64. Found: C, 50.65; H, 5.73.

ii) 粗 3-(diethylamino)-3',4'-dihydro-1'-propionaphthone 460 mg. を 160~170°/3 mm.Hg で蒸留して得られる vinyl ketone を 30% CH_3NH_2 水溶液 0.5 ml. と混じ封管中水浴上で 24 hr. 加熱する. 冷後前記 i) と同様の後処理を行なって m.p. 88~90° の IV, 80 mg. (over all 12%) を得る. 混融試験および IR の比較から i) で得た IV と同一物質であることを確認した.

(B) Vinylogous lactam (II) の Birch 還元 vinylogous lactam (II) 100 mg. を anhyd. Et₂O 10 ml. に懸濁させこれを金属 Li 50 mg., lig. NH_3 100 ml. の溶液に加える. 7 min. 攪拌した後 (この間反応液は青色) NH_4Cl 2 g. を加え 20 min. 攪拌する. NH_3 を留去した後 Et₂O, 水を加え Et₂O 層を分離する. 水層をさらに Et₂O で抽出し, Et₂O 層を合して水洗後 Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去し残渣をカラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 -ベンゼン) で精製する. 粗 IV 60 mg. (60%) を得る. picrate は EtOH から再結晶して 45 mg. (22%), m.p. 160~161° を得る. 本品は A の i) で得た IV の picrate と融点および IR の比較により同定した.

Amino-ketone (IV) の誘電率の測定 誘電率の測定は 25.2° でベンゼン溶液中で測定した. 電子分極と原子分極の合計は Na の D 線に対する分子屈折から算出した.⁸⁾ 下記の a, b, ϵ_0 , d_0 の記号および双極子能率の算出は千葉等⁹⁾ の方法によった. 下記結果から IV に対し 2.80 D なる双極子能率の値が得られたがこの値は Leonard⁹⁾ 等が報告している 1-ethyl-4-piperidinone の計算値 2.7 D および実測値 2.95 D とよく一致する.

TABLE I.

Concentration	Dielectric constant	Specific gravity
0	2.2724	0.8763
0.00271	2.2854	0.8767
0.00351	2.2878	0.8769
0.00489	2.2946	0.8771
$a=4.16 \quad b=0.17 \quad \epsilon_0=2.2736 \quad d_0=0.8763$		

終わりに双極子能率測定に御配慮と助言を戴いた大阪大学産業科学研究所 桐山良一教授, 伊藤一夫助教授, 河合七雄博士に感謝します. また NMR 吸収の測定をして戴いた塩野義製薬研究所 通博士に感謝します.

本研究の経費の一部は日本学術振興会の奨励研究費を充当しましたのでここに記し謝意を表します.

大阪大学薬学部

7) H. Weitkamp, F. Korte: Chem. Ber., 95, 2896 (1962).

8) 千葉, 下沢, 外山: 化学領域, 11, 803 (1957).

9) N. J. Leonard, et al.: J. Am. Chem. Soc., 79, 5476 (1957).