〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (12) 1087 ~ 1089 (1965)

UDC 547.834.2.07 : 615.782

亀谷哲治, 野村幸雄, 大久保一三: 2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11*b*H-benzo[*a*]quinolizine-3-methanol Phenylcarbamate
の合成 (複素環式化合物の合成研究 第128報^{*1})

Tetsuji Kametani, Yukio Nomura, and Kazumi Ohkubo: A Synthesis of
2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11*b*H-benzo[*a*]-
quinolizine-3-methanol Phenylcarbamate. (Studies on
the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CXXVⅢ.).

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

Reduction of ethyl 2-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11*b*H-benzo[*a*]quinolizine-3-carboxylate (Ⅶ) gave the carbinol derivative (Ⅰ), which was also recognized as the methiodide (Ⅱ). Condensation of Ⅰ with phenyl isocyanate in benzene afforded the urethan (Ⅲ) as crystals, m.p. 195~197°.

(Received March 8, 1965)

著者等はすでに benzoquinolizine 誘導体として Ⅰ を合成したが,¹⁾ 近年 2-oxo-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11*b*H-benzo[*a*]quinolizine (Ⅱ) が reserpine 様の神経安定作用を有することが明らかにされている。²⁾ そこでさきに合成した ester (Ⅶ) を原料として carbinol (Ⅰ) および urethan (Ⅲ) を合成し, これらの薬理作用を検討するとともに原料 lactam (Ⅴa および Ⅴb) の合成法をも再検討し, 若干の知見を得たので報告する。

Ⅰ

Ⅱ

まず ester (Ⅶ) の最初の原料である lactam (Ⅴ) は ethyl crotonate と ethyl cyanoacetate の Michael 縮合で得られた化合物 (Ⅲ) を高压還元することによって得られるが,³⁾ 今回は Cope 反応で比較的好収率で得られた diethyl 2-cyano-3-methylglutaconate (Ⅳ) を直接高压還元して lactam (Ⅴ) を得た。この場合に前報³⁾ 同様に 2 種の異性体 Ⅴa (m.p. 112° の針状晶) および Ⅴb (m.p. 103° の板状晶) を得た。なお Ⅳ をパラジウム炭を触媒として接触還元すると Ⅲ が得られる (Chart 1)。

この際, Ⅴa および Ⅴb 間の立体的関係を明らかにするため, これらを potassium butoxide で処理して不安定型より安定型への転位を試みたが, 前者の場合 lactam 環が開裂するためか不成功に終わった。また水素化ナトリウムを用いた場合にも好結果が得られなかった。

つぎに既述の方法³⁾ によって Ⅴa を原料として水素化ナトリウムの存在下 3,4-dimethoxyphenethyl bromide

*1 本研究第127報: T. Kametani, K. Ohkubo: Tetrahedron Letters, 1965. 4317.

*2 No. 85, Kitayobancho, Sendai.

1) T. Kametani, Y. Nomura: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 8, 658 (1960); 9, 139 (1961).

2) A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter, O. Schnider: Helv. Chim. Acta, 41, 119 (1958).

3) 亀谷, 野村: 薬学研究, 31, 678 (1959).

Chart 1.

と縮合させて **VI** とし, Bischler-Napieralski 反応で閉環して benzoquinolizinium perchlorate (**VI**) とし, これを還元して **VII** を得た. これを LiAlH_4 で還元して carbinol (**X**), さらに phenyl isocyanate を作用せしめてウレタン (**X**) を合成した. なおウレタン (**X**) をパラジウム炭で還元してメチル体 (**XI**) を得んとしたが原料回収に終わった.

Chart 2.

上記 ester (**VIII**) の IR スペクトルは 2778, 2817 および 2857 cm^{-1} 付近に 3 本の *trans*-quinolizidine の特異の吸収を示しており, *trans*-type を示しているものと考えられ,⁴⁾ さらにカルビノール (**IX**) は 3 級窒素とカルビノール間の chelation の相異によって CH_2OH 基の配位を決定できるものと考え, クロロホルム中での IR を検討した.

さてカルビノール (**IX**) をクロロホルム中で IR を測定すると 3650 cm^{-1} に OH の吸収がみられるがこの位置からでは水素結合があるようにみられず, また濃度変化を行なってもその位置の顕著な shift はみられない. この事実から IR だけでは OH の configuration は決められないことが判明した. なおカルビノール

4) F. Bohrlmann : Angew. Chem., **69**, 645 (1957); *Idem* : Chem. Ber., **91**, 2157 (1958).

ル (K) を methiodide のような 4 級塩 (XII) とすれば窒素の lone pair がおさえられるので, クロロホルム中での IR を測定すればその間の事情が判明するものと考え, methiodide の IR 測定を試みんとしたが, CHCl_3 , CCl_4 などの溶媒に不溶のため測定不可能であった.

実験の部

Diethyl 2-cyano-3-methylglutaconate (IV) ethyl cyanoacetate 85 g., ethyl acetoacetate 98 g., AcONH_4 13 g., AcOH 40 g. およびベンゼン 200 ml. の混合物を 7 hr. 加熱還流 (浴温 $145\sim 155^\circ$) 後, さらに AcONH_4 2 g. を添加する. 約 1 hr. 加熱後に約 20 ml. の AcOH と水の混合物の留出が認められた. 反応液は黄橙色を呈する. 留出物がなくなって後, 放冷し, 300 ml. のベンゼンを加え, conc. Na_2CO_3 液で中和し, ベンゼン層を分取し, 水層をふたたびベンゼン 200 ml. で 2 回抽出, ベンゼン液は合わせて一度水洗後, 飽和 NaCl 水で洗浄後, Na_2SO_4 乾燥. 溶媒留去後残留せる橙色液を蒸留し, b.p.₂₋₃ $120\sim 140^\circ$ の油状物 117.6 g. (69.2%) を得た.

Diethyl 2-cyano-3-methylglutarate (III) diethyl 2-cyano-3-methylglutaconate (IV) 15 g. を無水 EtOH 50 ml. に溶かし, Pd-C 5 g. で接触還元を行ない, 反応後 Pd-C を判別. EtOH を留去し, 残留物をエーテルに溶かし, dil. HCl で洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥, エーテル留去. 真空蒸留に付し, b.p._{0.05} $100\sim 102^\circ$ の留分*⁴ 11.25 g. (74.3%) を得た.

Ethyl 2-oxo-4-methyl-5-piperidinecarboxylate (Va および Vb) 前記 glutaconate (IV) 50 g., Raney Ni 15 g. および EtOH 100 ml. の混合物をオートクレーブに入れ, 初圧 50 気圧 (20°), 最高温度 80° で高圧接触還元に付し, 1 夜放置後, 触媒を判別, EtOH を留去し, 残留する黄色油状物を真空蒸留に付し, b.p.₂₋₃ $170\sim 180^\circ$ の黄色油状物³⁾ 21.2 g. (51.2%) を得た.

Lactam (Va および Vb) の分離 上記 b.p.₂₋₃ $170\sim 185^\circ$ の留分をエーテルより再結晶すると m.p. $111\sim 112^\circ$ の針状晶を得. 母液を濃縮すると板状晶と針状晶の混合物 (76° で軟化し, 83° で熔融) が得られ, これをエーテルに溶かし, 白濁するまでヘキサンを加え結晶形を大きくするとともに自然に乾燥蒸発させ, 機械的に分割を行ない, プリズム晶のみを集める. この操作を 4~5 回行ないエーテル-ヘキサンより再結晶し, m.p. 103° のプリズム晶³⁾ を得た. なお両者 (Va および Vb) の赤外吸収スペクトルを比較するとつぎのように若干の差異が認められた. 高融点物質 Va: IR cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1736 (ester C=O), 1681 (lactam C=O); 低融点物質 Vb: IR cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 1739 (ester C=O), 1669 (lactam C=O).

2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-methanol (IX) ethyl 2-methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-carboxylate (VIII) 165.4 mg. をエーテル 100 ml. に溶解し, 一方 LiAlH_4 300 mg. をエーテル 150 ml. に懸濁せしめ, 上記溶液を室温にて攪拌下に 30 min. で滴下する. 以後同様 2 hr. 攪拌反応せしめ, 1 夜放置後, 過剰の LiAlH_4 を含水エーテルで分解し, 溶媒層を分取, K_2CO_3 で乾燥する. 溶媒を留去後 m.p. $155\sim 160^\circ$ の無色結晶 123.5 mg. (85.5%) が得られる. これをベンゼンから再結晶して化合物 (K) が m.p. $168\sim 169^\circ$ の無色鱗片状晶として得られた. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81. Found: C, 70.41; H, 8.72; N, 4.74.

2-Methyl-3-hydroxymethyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizinium iodide (XII) 前記化合物 (K) より MeOH 中 CH_3I で常法により methiodide を製し, EtOH より再結晶するも融点が下降しかえて不純となり, 精製不可能のため分析用として精製した前記遊離塩基 (K) をヨウ化メチルで処理後, 十分エーテルで洗浄して分析に供した. m.p. $250\sim 251^\circ$ (無色針状晶). $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{NI}$ Anal. Calcd.: C, 49.89; H, 6.51; N, 3.23. Found: C, 49.37; H, 6.47; N, 3.19.

2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizine-3-methanol phenylcarbamate (X) 前記 carbinol (K) 190.5 mg., 無水ベンゼン 40 ml., phenyl isocyanate 78 mg. を混じ, 2 hr. 還流後, 1 夜放置する. ベンゼンを留去すれば m.p. $178\sim 182^\circ$ の淡黄褐色粉末が得られた. これを EtOH から再結晶すると m.p. $195\sim 197^\circ$ の無色結晶 175 mg. が得られた. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 69.93; H, 7.51; N, 6.98.

東北大学医学部薬学科

*⁴ 本物質は authentic sample³⁾ と IR がまったく一致した.