薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (11) 1359 ~ 1363 (1967)

UDC 547.834.2.07

227. 大木貞雄, 島田(榎本)裕子,*¹ 杉本和朗*²: キノリチン誘導体の合成 (第17報*³)

2-Spiro-置換 3-Oxa-1-azabicyclo[4, 4, 0]decane の合成

Sadao Ohki, Hiroko Shimada (née Masumoto),*¹ and Kazuro Sugimoto*²:

Synthesis of Quinolizine Derivatives. XVII.*³ Synthesis of

2-Spiro-substituted 3-Oxa-1-azabicyclo[4, 4, 0]decane.

(Tokyo College of Pharmacy,*¹ and Medical Department, Self Defense Force*²)

In order to examine their pharmacological action, 2-spiro-substituted 3-oxa-1-azabicyclo-[4,4,0]decanes (IV to X) were synthesized from 2-piperidineethanol and cyclic ketones.

(Received June 1, 1967)

近年 1,3-oxazine 誘導体の薬理作用が注目されているが,¹⁾ Tilford 等²⁾ は多数の 3-oxa-1-azabicyclo[4,4,0]-decane 誘導体を合成し, とくに 4-phenyl-4-cyclohexyl 体 (I) が強い利尿作用を呈することを見出している。著者等は同様の趣旨により 2-spiro-置換 3-oxa-1-azabicyclo[4,4,0]decane (IV~X) の薬理作用を検討する目的

Chart 1.

*¹ 1-10-19 Ueno-Sakuragi, Taito-ku, Tokyo.

*² 9 Ikejiri, Setagaya-ku, Tokyo.

*³ 第16報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **14**, 691 (1966). 本報は日本薬学会第 85 年年会にて発表 (1965 年 10 月).

1) A. R. Katritzky: "Advances in Heterocyclic Chemistry" Vol. **2**, p. 311. Academic Press, New York, London.

2) C. H. Tilford, M. G. van Campen, Jr.: J. Am. Chem. Soc., **76**, 2432 (1954).

でその合成を行なった.

合成は Chart 1 の経路によった.

2-piperidineethanol (III) およびその誘導体とアルデヒドの縮合により 2-モノ置換 3-oxa-1-azabicyclo[4,4,0]-decane 類が得られることは前記の Tilford 等³⁾ のほかに Goodson 等,⁴⁾ Rink 等⁴⁾ が報告している. しかし環状ケトンとの縮合については例をみない. 最近 Schneider 等⁵⁾ が (±)-homocalycotomine の環状 N,O-acetal の 1 つとして spiro-oxazine (XII: $n=2$) を合成したことを知ったが, これは (±)-calycotomine の同種 acetal (XII: $n=1$) の合成⁶⁾ に関連したものである.

Chart 2.

3) L. H. Goodson, H. Christopher : *Ibid.*, **72**, 358 (1950).

4) M. Rink, H. W. Eich : *Arch. Pharm.*, **293**, 74 (1960).

5) W. Schneider, K. Schilken : *Ibid.*, **299**, 997 (1966).

6) *Idem* : *Ibid.*, **296**, 389 (1963).

Ⅲと環状ケトンの縮合はベンゼン類を溶媒とし、少量のパラトルエンスルホン酸を触媒として加え、還流して生成する H_2O を絶えず留去しながら行なった。cyclopentanone, cyclohexanone および methyl 4-oxocyclohexanecarboxylate⁷⁾ との縮合で Ⅳ, Ⅴ および Ⅵ をそれぞれ 76.7, 63.7 および 70.0% の収率で得た。しかし camphor との縮合体は得られなかった。これは立体障害によるためとみられる。Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ の赤外吸収 (IR) スペクトルは *trans*-quinolizidine の吸収 ($2700\sim 2800\text{ cm}^{-1}$) を示すが、強度が比較的弱く 3-oxaquinolizidine 環の歪みが予想される。^{*4} なお Ⅵ に2種の diastereoisomer が考えられるが1種のみを捕捉した。Ⅲと 1-methyl-,⁸⁾ および ethyl-4-oxopiperidine⁹⁾ との縮合は Ⅶ および Ⅷ を与えるがその収率はそれぞれ 26.8, 34.0% に止った。

近時 azasteroid の薬理作用が注目されているが、例えば oxazolidine 環をもつサマンダリン系 steroidalkaloid のストリキニーネ様毒性をあげることができる。このような観点から steroid の A 環に oxazine 環の導入を企図した。Ⅲと cholestan-3-one より m.p. $153\sim 155^\circ$ の結晶を得たが、これは薄層クロマトグラフィーで 2 spot を示す混合物である。遊離塩基の分離は困難であるが、塩酸塩はメタノール-エーテルより分別結晶し、析出した結晶 ($\text{Kb}\cdot\text{HCl}$) (m.p. $228\sim 229^\circ$) と母液より得られた結晶 ($\text{Ka}\cdot\text{HCl}$) (m.p. $228\sim 229^\circ$) に分離し得た。両者は同融点で、元素分析値はともに $\text{C}_{34}\text{H}_{60}\text{ONCl}$ 一致するが混融して降下し、IR スペクトルは著しく異なる。 $\text{Ka}\cdot\text{HCl}$ は $1500\sim 1800\text{ cm}^{-1}$ に吸収がなく、 $\text{Kb}\cdot\text{HCl}$ は 1680 cm^{-1} に強い吸収を示し、 3431 cm^{-1} に ν_{OH} の吸収が認められる。 $\text{Kb}\cdot\text{HCl}$ には iminium chloride または enamine hydrochloride の構造が推定される。*sec*-amine と ketone から 1,3-oxazine が生成するには α -aminoalcohol 体を経由するとみられるが、⁶⁾ Ⅲと cholestanone との反応は Ⅲが立体障害の少ない *equatorial* 方向から主として攻撃し、aminoalcohol 体 (Ⅺ) を経て脱水閉環し Ka が生成するものとみられる。 Ka に a, b 2種の isomer が考えられるが実際は1種を捕捉したに止った。しかしながらこの種の isomer の分離は極めて困難なことも予想されるので Ka が a, b の混合物である可能性を強く否定することはできない。

Kb は Ⅲの1部が *axial* 方向から入り、ついで脱水閉環が立体的に障害されて aminoalcohol (Ⅻ) ないし enamine となり、塩酸により $\text{Kb}\cdot\text{HCl}$ になったものと推定される。しかしながら $\text{Kb}\cdot\text{HCl}$ は数回実験を繰返したにも拘らず1回のみ少量捕捉したに止り、精査して構造を確実にするを得なかった。

Ⅲと androstane-17 β -ol-3-one からは同様にして spiro-quinolizidine 体 (X) が得られたが、塩酸塩は m.p. 223° の結晶で1種である。

一般に tetrahydro-1,3-oxazine 類は酸により環開裂を受け易い。^{10,11)} 例えば 2-phenyl 体 (ⅪV) は 10% 塩酸と加温することにより容易に Ⅲと benzaldehyde になる。しかし 2-spirocyclohexane 体 (Ⅴ) は 10% 塩酸と 60° , 45 分間加温しても Ⅴを約 60% 回収し、かなり安定である。また benzoyl chloride による環開裂¹⁰⁾ をうけない。2位の spiro 環によって oxazine 環が安定化されたものと考え、このことはまた cyclic ketone の N,O-ketal をつくることにより、弱酸中の ketone 基の保護が可能であることを示唆している。

Chart 3.

*4 この点に関しては NMR スペクトルについて検討中である。

- 7) R. H. Martin, R. Robinson: J. Chem. Soc., **1943**, 496. cf. T. Kutsuma, S. Sugawara: Tetrahedron, **3**, 175 (1958).
- 8) S. M. McElvain, K. Rorig: J. Am. Chem. Soc., **70**, 1820 (1948).
- 9) R. H. K. Foster, A. J. Carman: C. A., **42**, 984 (1948).
- 10) W. Schneider, B. Müller: Arch. Pharm., **295**, 571 (1962).
- 11) W. Schneider, E. Kämmer: Ibid., **299**, 817 (1966).

N~X のうち薬理作用を示すものとして V, VI および X をあげうる. V は筋弛緩作用を示すが毒性も強い. VI は鎮痛作用を示す. また X は挙筋重量, 前立腺重量の増加作用がありテストステロンと作用傾向が類似している. しかし testosterone propionate よりも作用が弱い.

実 験 の 部

3-Oxa-1-azabicyclo[4,4,0]decane-2-spirocyclopentane (IV) β -2-piperidineethanol (III) 2.0 g. (0.0155 mole) と cyclopentanone 1.3 g. (0.0155 mole) を abs. toluene 12 ml. に溶解し, これに *p*-toluenesulfonic acid を少量加え, 20 hr. 加熱還流する. 反応中に生成する H_2O は toluene との共沸混合物として絶えず留去して行なう. 少量の Na_2CO_3 水溶液で洗浄後, K_2CO_3 で乾燥し, toluene を留去する. 残留物を蒸留する. 無色の液体. b._{p12} 123°. 収量 2.3 g. (76.7%). picrate: 黄色針状晶 (EtOH より再結晶), m.p. 103~104°(decomp.). $C_{18}H_{24}O_8N_4$ Anal. Calcd.: C, 50.94; H, 5.70; N, 13.20. Found: C, 50.75; H, 5.95; N, 12.87.

3-Oxa-1-azabicyclo[4,4,0]decane-2-spirocyclohexane (V) III 3 g. (0.023 mole), cyclohexanone 2.3 g. (0.023 mole) より同上条件で反応, 処理し, b._{p10} 129~130° の無色液体 3.1 g. (収率 63.7%) を得る. picrate, 黄色柱状晶 (EtOH より再結晶), m.p. 171~172°(decomp.). 塩酸塩: 無色針状晶 (EtOH-エーテルより再結晶), m.p. 198°(decomp.). $C_{13}H_{24}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 63.52; H, 9.84; N, 5.70. Found: C, 63.07; H, 9.58; N, 6.03.

3-Oxa-1-azabicyclo[4,4,0]decane-2-spiro-4'-methoxycarbonylcyclohexane (VI) III 2.46 g. (0.019 mole), methyl 4-oxocyclohexanecarboxylate⁷⁾ 3.0 g. (0.019 mole) を abs. toluene (15 ml.) 中少量の *p*-toluenesulfonic acid を添加して 18 hr. 還流し, 同上のごとく処理して b._{p2} 154° の無色液体を得る. 収量 3.56 g. (70.0%). 塩酸塩: 無色針状晶 (EtOH-エーテルより再結晶), m.p. 193~196°(decomp.). picrate: 黄色針状晶 (EtOH より再結晶), m.p. 166~167°(decomp.). $C_{21}H_{28}O_{10}N_4$ Anal. Calcd.: C, 50.80; H, 5.68; N, 11.29. Found: C, 50.49; H, 6.13; N, 11.06.

3-Oxa-1-azabicyclo[4,4,0]decane-2-spiro-(1'-methyl- and -ethyl-4'-piperidine) (VII, VIII) 1-methyl-4-piperidone⁸⁾ 0.30 g. (0.0027 mole) と III 0.33 g. (0.0027 mole) および 1-ethyl-4-piperidone⁹⁾ 0.9 g. (0.0071 mole) と III 0.9 g. (0.0071 mole) をそれぞれ V の製法に準じて行なう. 両者とも abs. toluene 中約 20 hr. 還流して反応せしめた.

VII: 無色液体, b._{p9} 97°, 収量 0.16 g. (26.8%). dipicrate: 黄色結晶 (EtOH より再結晶), m.p. 186~187°(decomp.). $C_{25}H_{30}O_{15}N_8$ Anal. Calcd.: C, 43.99; H, 4.43; N, 16.42. Found: C, 44.04; H, 4.92; N, 16.07.

VIII: 無色液体, b._{p5} 123°, 収量 0.65 g. (34%). 塩酸塩: 無色針状晶, m.p. 166~167°. dipicrate: 黄色柱状晶 (EtOH より再結晶), m.p. 192°(decomp.). $C_{26}H_{32}O_{15}N_8$: C, 44.83; H, 4.63; N, 16.09. Found: C, 44.84; H, 4.35; N, 16.17.

3-Oxa-1-azabicyclo[4,4,0]decane-2-spiro-3'-cholestane (IX) III 0.17 g. (0.0013 mole) と cholestanone 0.5 g. (0.0013 mole) を abs. xylene 15 ml. に溶解し, 極少量の *p*-toluenesulfonic acid を添加し, 油浴中 160~170° に 20 hr. 脱水しながら加熱還流する. 溶媒を留去後, 10% Na_2CO_3 で中和し, エーテルで抽出する. エーテルを留去し, 残留粗結晶 (0.37 g.) を benzene および benzene-アセトンより再結晶を繰返したが薄層クロマトグラフィーで認められた 2 spot の混合物を分離し得なかった. この混合物を abs. エーテルに溶解し, 乾燥 HCl ガスを導通し塩酸塩として分離精製した. すなわち MeOH-abs. エーテルより再結晶し, 初めに晶出した無色結晶 (Kb·HCl) (収率 9%) と母液より得られた無色結晶 (Ka·HCl) (収率 17%) に分離した. Ka·HCl: m.p. 228~229°. $C_{34}H_{60}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 76.43; H, 11.32; N, 2.62. Found: C, 76.62; H, 11.26; N, 2.77. Kb·HCl: m.p. 228~229°. IR cm^{-1} : 1680, 3431 (OH). $C_{34}H_{60}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 76.43; H, 11.32; N, 2.62. Found: C, 76.32; H, 11.22; N, 2.41.

Ka·HCl と Kb·HCl は混融して融点の降下を認める. Kb·HCl は 10% HCl と加熱したが加水分解されない. $NaBH_4$ で還元され 1680 cm^{-1} の吸収が消失する. Kb·HCl は数回の実験で 1 回捕捉したに止り, 以後の検討を中止した.

3-Oxa-1-azabicyclo[4,4,0]decane-2-spiro(3'-androstan-17 β -ol) (X) III 0.18 g. (0.0014 mole) と androstan-17 β -ol-3-one 0.4 g. (0.0014 mole) を *p*-toluenesulfonic acid 少量を加え abs. xylene 中 170~180°, 20 hr. 加熱還流し, IX と同様に処理して塩酸塩をうる. 無色結晶 (EtOH-エーテルより), m.p. 223°. 収率 16%. $C_{26}H_{44}O_2NCl$ Anal. Calcd.: C, 71.28; H, 10.12; N, 3.20. Found: C, 71.24; H, 10.32; N, 3.22.

Tetrahydro-1,3-oxazine 類の環開裂反応 2-phenyl-3-oxa-1-azabicyclo[4.4.0]decane³⁾ (XIV) の酸による分解: XIV 0.1 g. を 10% HCl に溶解し, 50~60° に 45 min. 加温後アルカリ性とし, エーテルで振取す. XIV を回収せず, III (HCl 塩 m.p. 121°) と benzaldehyde (phenylhydrazone: m.p. 154~155°) を確認した. XIV の picrate: 黄緑色針状晶. m.p. 182~184°. $C_{20}H_{22}O_8N_4$ Anal. Calcd.: N, 12.55. Found: N, 12.07.

V の酸による分解: V 0.1 g. を 10% HCl に溶解し, 60°, 45 min. 加温す. エーテルで数回振盪し少量の cyclohexanone (2,4-dinitrophenylhydrazone m.p. 160°) を得る. 酸溶液をアルカリ性とし, エーテルで振取す. ピクリン酸を加え picrate を浮取す. V を picrate (m.p. 171~172°(decomp.)) として約 60% 回収した.

V の benzoyl chloride による環開裂の試み：V 0.30 g. に benzoyl chloride 0.20 g. を加える．発熱して白沈を生成する．EtOH を加え 30 min. 煮沸する．V の塩酸塩 (m.p. 195°(decomp.)) 0.325 g. を得る．環開裂による III, cyclohexanone の生成は認められなかった．

teststerone および cholestanone を分与して戴いた本学 原昭二教授および一部の薬理作用を検討して戴いた名古屋市大薬学部 福田英臣教授に深謝する．

実験に協力された柴田 (旧姓砂川) 則および平井 (旧姓田中) 久子氏に感謝する．また元素分析を施行された本学元素分析室 馬場芳子, 島田明子, 鈴木茂諸氏に感謝する．

東京薬科大学
自衛隊中央病院研究部