薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (6) 663 ~ 667 (1967)

UDC 547.856.07

113. 山崎高応, 永田正典, 菅野 紘, 井上 信: Azaquinolizine 類の合成研究
(第1報) 2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1H-pyrido[1,2-c]-
pyrimidine 誘導体の新合成法

Takao Yamazaki, Masanori Nagata, Hiroshi Sugano, and Nobu Inoue:
Synthesis in Azaquinolizine Group. I. A New Synthesis
of 2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1H-pyrido[2,3-c]-
pyrimidine Derivative.

(Faculty of Pharmaceutical Science, University of Toyama*¹)

2-(2-Aminoethyl)pyridine (XII), obtained by the reduction of 2-(cyanomethyl)pyridine (XI) over Raney nickel catalyst at 80° at a high pressure, was derived to an urethan (XIV) by ethyl chlorocarbonate. The urethan was hydrogenated over Raney nickel catalyst at 130° at a high pressure, followed by ring closure to 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1H-pyrido[1,2-c]-pyrimidin-1-one (IV), which was reduced with lithium aluminium hydride to 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidine (I).

I and its 4-substituted derivatives (Ia~I) were also obtained from the corresponding aldehydes and 2-(β-aminoethyl)piperidine.

(Received September 5, 1966)

数年来著者等の山崎,¹⁾ 永田²⁾等は azabenzquinolizine 類の合成研究を行ない, その生理作用を検討し, 弱いながら興味ある薬理作用を示すことが判明したことからこれに関連し azabenzquinolizine の A 環である benzene 環を除去した azaquinolizine 類の合成研究を行ない, かつその生理作用をも比較検討する目的で本研究を企画した。

azaquinolizine 類には窒素の位置により 1-, 2-, 3-, 4-azaquinolizine 類の4種の異性体が考えられるが, まず 3-azaquinolizidine, すなわち 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidine (I). およびその誘導体の合成に着手し, 2, 3 の知見を得たので報告する。

3-azaquinolizine およびその誘導体に関してすでに Winterfeld 等³⁾ が Chart 1 に示すような方法, すなわち methyl (2-piperidyl)acetate (II) をシアン酸と反応させ, 対応する 4,4a,5,6,7,8-hexahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidine-1,3(2H)-dione (III) となし, ついで LiAlH₄ で還元して目的の 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidine を得ている。また II をアンモニア, または ethylamine で処理して対応する amino-体 (V) および VII とし, ついで LiAlH₄ で還元して対応する aminoethyl 体 (VI) および VIII とし, ついで formaldehyde, または芳香族アルデヒドと脱水縮合に付し I およびその誘導体 IX, X を合成している。なお III の LiAlH₄ による還元の際, I とともに少量の m.p. 146° の無色結晶性物質を捕捉し, このものは元素分析, IR よりなお 1 個のカルボニル基を有し, その構造は, おそらく 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1-one (IV) と推定し, 積極的証明がなされていない。著者等は Chart 2 に示すように Winterfeld 等の方法とは別途の方法で合成し, 前述の IV の構造をも明らかにし得た。

まず第一の方法として 2-picoline を原料として小林,⁴⁾ Boekelheide⁵⁾ にしたがって 2-pyridinemethanol, ついで板井, 小倉⁶⁾等の方法によりクロル化した後ニトリル化して 2-(cyanomethyl)pyridine (XI) とした。XI をアン

*¹ Gofuku-Toyama.

1) 山崎: 本誌, **79**, 1003 (1959).

2) 永田: 本誌, **80**, 1414 (1960).

3) K. Winterfeld, W. Göbel: Ber., **92**, 637 (1959).

4) 小林: Pharm. Bull. (Tokyo), **1**, 347 (1953).

5) V. Boekelheide, W. J. Linn: J. Am. Chem. Soc., **76**, 1286 (1954).

6) 板井, 小倉: 本誌, **75**, 296 (1955).

Chart 1.

Chart 2. A New Synthesis of 2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidine Derivative

モニア飽和無水エタノールに溶解し, Raney Ni 触媒下初圧 80 気圧, 反応温度 80° にて接触還元すればニトリル基のみが選択的に還元され 2-(2-aminoethyl)pyridine (XII) が好収量で得られた. 本品の picrate は m.p. 220° を示し, 元素分析値は XII の dipicrate に一致した. ついで XII を ethyl chlorocarbonate と反応せしめて対応するウレタン (XIV) とした. このものは m.p. 54° の無色結晶で分析値は XIV に一致し, IR はウレタン特有の吸収を示すことより確認した. XIV を無水エタノール中, Raney Ni 触媒下初圧 120 気圧, 反応温度 130° にて高圧接触還元すれば pyridine 環の還元と同時に脱エタノールにより閉環が起こり b.p. $145\sim 151^{\circ}$ の無色油状物を捕捉した. 本品は冷後固化し m.p. 146° の無色針状晶で元素分析値および IR より 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidin-1-one (IV) であることを確認した. これはさきに Winterfeld 等が III の還元の際に副生した 3-azaquinolizidone (IV or IV') の構造は一般に尿素誘導体のカルボニル基の還元はアミド誘導体のカルボニル基の還元より困難であることからおそらく IV の構造であろうと推定しているが, 著者等の合成した IV の融点と一致することから Winterfeld 等の推定構造が正しいものと考え. ついで IV を $60\sim 75^{\circ}$ にて LiAlH_4 で還元し b.p. $68\sim 70^{\circ}$ の無色油状物を捕捉し, このものは水冷すると固化し, IR スペクトルは *trans*-quinolizidine 特有の Bohlmann 吸収を示し, また Hinsberg 法により benzenesulfonyl 化すると油状の benzenesulfonyl 体を与えるが, アルカリに不溶で m.p. 215° の monopicrate を与えることから, 2 級窒素 1 個, 3 級窒素 1 個を

有しているものと考えられ、したがって LiAlH_4 還元および benzenesulfonyl 化に際し開環することなく hydro-pyrimidine 環が保持され I およびその benzenesulfonyl 体を与えたものといえることができる。

第2法として XII の塩酸塩の含水アルコール溶液を酸化白金触媒下、常圧接触還元すると 3 mole の水素を吸収して対応する b.p. $84\sim 86^\circ$ の hexahydro-体 (VI) が好収量で得られた。本品の picrate は m.p. 193° でその元素分析値、IR スペクトルよりさきに Winterfeld が V を還元して得たものと一致する。かくして得られた VI は Table I に示す脂肪族アルデヒド、芳香族アルデヒドを作用させ、それぞれ対応する脱水縮合体 I, Ia~h を得た。本品の IR スペクトルとは、いずれも ν 2750~2800 cm^{-1} に *trans*-quinolizidine に特有の Bohlmann 吸収が認められ、かつ ν 1600~1700 cm^{-1} に >C=N< に相当する吸収が認められないことから schiff 塩基 (XIII) を形成せず I および Ia~h に閉環していることは明白である。また VI に cyclohexanone を作用させ、対応するスピロ化合物 (XV) を得た、また一方 VI に無水エタノール中、各種の iminoether を作用させ、淡黄色油状物を得た。本品の IR スペクトルはいずれも ν 1620~1630 cm^{-1} に >C=N< に相当する吸収が認められ、また picrate の元素分析値の結果より環状アミジン XVIa~d であることを確認した。

以上で 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*c*]pyrimidine 誘導体の一般合成法を確立したのであるが、これらは塩酸酸性では不安定で対応するアルデヒドを遊離し、原料アミン VI が回収される。このことはさきに Winterfeld 等が報告した事実と一致する。これに対して環状アミジン体は塩酸酸性では安定であった。

実験の部

2-(2-Aminoethyl)pyridine (XII) 2-pyridineacetonitrile⁴⁾ 42.2 g. を 300 ml. の NH_3 飽和 abs. EtOH, Raney Ni 15 g. とともに初圧 80 気圧、反応温度 80° で接触還元を行なう、反応後触媒を濾別し、母液を減圧下溶媒留去、残留物を減圧蒸留し、b.p. $85\sim 95^\circ$ の無色油状物 34 g. を得、IR ν_{NH_2} 3420 cm^{-1} , dipicrate; m.p. 220° . $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 39.31; H, 2.75; N, 19.31. Found: C, 39.60; H, 3.03; N, 19.47.

Ethyl N-[2-(2-pyridyl)ethyl]carbamate (XIV) 上記 XII 6.1 g. を benzene 70 ml. に溶解したものと、10% Na_2CO_3 水溶液 100 ml. とを激しく攪拌し、 $5\sim 10^\circ$ にて ClCOOEt 9.8 g. を滴下し、後 45° にて 10 min. 反応せしめ、benzene 層が Beilstein 反応を呈さなくなる点を終末点とする。benzene 層を分取し、水層を benzene で3回抽出し、benzene 層を合し、水洗、 MgSO_4 乾燥、溶媒留去す。残渣は冷後固化する。m.p. 54° の無色結晶性物質 8.6 g. を得。IR: $\nu_{\text{C=O}}$ 1700 cm^{-1} , ν_{NH} 3400 cm^{-1} (KBr), $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ Anal. Calcd.: C, 61.93; H, 7.27; N, 14.42. Found: C, 61.81; H, 7.53; N, 14.99. picrate; m.p. 130. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 45.39; H, 4.05; N, 16.54. Found: C, 45.60; H, 4.14; N, 17.09.

2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*c*]pyrimidine-1-one (IV) 上記 XIV 16 g. を 80 ml. の abs. EtOH, 10 g. の Raney Ni とともに、初圧 120 気圧、温度 130° で高圧接触還元をする。約 6 hr. で 3 mole の H_2 を吸収し、後触媒を分離し、溶媒留去後、減圧蒸留し、b.p. $145\sim 150^\circ$ の油状物 7 g. を得、冷後固化する。ligroin-xylene で再結晶、無色針状晶 m.p. 146° . IR: ν_{NH} 3240 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=N}}$ 1660 cm^{-1} (KBr). $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 62.30; H, 9.15; N, 18.17. Found: C, 62.47; H, 9.27; N, 18.45.

2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*c*]pyrimidine (I) 上記 IV 3.4 g. を 200 ml. の abs. dioxane に溶解し、これに LiAlH_4 1.25 g. を加えて、 $60\sim 75^\circ$ で 8 hr. 還元を続ける。冷後水 2.5 ml. と dioxane 2.5 ml. の混液で加水分解し、さらにエーテル 30 ml. を加えてよく攪拌したのち、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ を濾別、 $\text{Al}(\text{OH})_3$ を 10% 酒石酸カリナトリウム水溶液にて溶解してエーテル抽出、抽出液と反応液を合して K_2CO_3 乾燥、溶媒留去、減圧蒸留し、b.p. $68\sim 70^\circ$ 、無色油状物 28 g. を得 (氷冷すると固化) IR: ν_{NH} 3230 cm^{-1} , ν 2750~2800 cm^{-1} に Bohlmann の吸収あり、 $\nu_{\text{N=C}}$ 1600~1700 cm^{-1} なし、benzenesulfonyl 体; Hinsberg 法にて製し、benzene 抽出し、benzene 層を 2% HCl にて抽出し、HCl 層を 2% NaOH にてアルカリ性としたのち、benzene 抽出、 MgSO_4 乾燥、溶媒留去、淡黄色油状物を得、picrate; m.p. 215° . $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 47.15; H, 4.51; N, 13.75. Found: C, 47.15; H, 4.54; N, 14.06.

2-(2-Aminoethyl)piperidine (VI) XII 25.9 g. を 10% HCl-EtOH 溶液 270 ml. を水 50 ml. の混液に溶解し、 PtO_2 1.5 g. の存在下常圧接触還元をする。8 hr. で 3 mole の H_2 を吸収する。後触媒を分離、減圧濃縮後 50% NaOH でアルカリ性とし、エーテルで連続抽出する、エーテル抽出液を KOH 乾燥し、後溶媒留去、減圧蒸留し b.p. $84\sim 86^\circ$ 無色油状物 23.8 g. を得。IR: ν_{NH} 3280 cm^{-1} (film), dipicrate; m.p. 193° . $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 38.90; H, 3.75; N, 19.10. Found: C, 39.18; H, 3.80; N, 18.97.

2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1*H*-pyrido[1,2-*c*]pyrimidine 誘導体 (I, Ia~h) 上記 VI 2 g. を benzene 10 ml. に溶解し、これに H $\cdot$ CHO および Table I に示すアルデヒド類または cyclohexanone の当量を加え水浴上で所定時間加熱還流を続ける、生成水を benzene と共沸にて除去し、残渣が液体の場合は蒸留し固体の場合は再結晶する。Table I にその結果を示す。

TABLE I.

No.	R	Reaction time (hr.)	m.p. or b.p. (°C)	mmHg	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
I	H	0.25	68~70	3	colorless oil	50							
Ia	-CH ₃	0.25	83~85	6	colorless oil	60	C ₉ H ₁₈ N ₂	70.07	11.76	18.16	69.92	11.76	17.70
Ib	-C ₂ H ₅	0.25	95~98	9	colorless oil	60	C ₁₀ H ₂₀ N ₂	71.37	11.98	16.65	71.82	11.70	16.22
Ic	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.5	90~91.5	3	colorless oil	60	C ₁₁ H ₂₂ N ₂	72.42	12.16	15.37	72.16	11.72	15.02
Id	-CH(CH ₃) ₂	0.5	98~100	6	colorless oil	45	C ₁₁ H ₂₂ N ₂	72.47	12.16	15.37	72.09	11.86	15.50
Ie		2	58~60 (m.p.)		colorless prism	65	C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂	69.20	7.74	10.76	68.92	7.52	10.59
If		4	161~162	0.03	colorless oil	75	C ₁₆ H ₂₄ O ₂ N ₂	69.53	8.75	10.14	68.99	8.37	9.73
Ig		3	135~136 (m.p.)		colorless powder	60	C ₁₅ H ₂₂ O ₂ N ₂	68.67	8.45	10.68	68.87	8.32	10.71
Ih		4	59~60 (m.p.)		colorless needles	65	C ₁₄ H ₂₀ N ₂	77.73	9.32	12.95	77.73	9.09	12.69
XV		2	131~133		colorless oil	70	C ₁₃ H ₂₄ N ₂	74.94	11.61	13.45	74.72	11.44	13.61

3,4,4a,5,6,7-Hexahydro-8H-pyrido[1,2-c]pyrimidine 誘導体 (XIVa~h) VI 2 g. を abs. EtOH 10 ml. に溶解し、冷却下これに Table II に示す iminoether-HCl 類⁶⁾の当量を加え、水浴上で加熱する。NH₃ を発生し 3 hr. で反応完了、溶媒留去し、残渣を 5% HCl に溶解し、不溶分を chloroform で抽出し去り、HCl 層を Na₂CO₃ アルカリ性としたのち、chloroform で抽出し、MgSO₄ 乾燥、溶媒留去し、淡黄色油状物を得、本品を chloroform を展開溶媒とし、Al₂O₃-カラムクロマトにより精製する。IR および picrate の元素分析により確認した。Table II にその結果を示す。

TABLE II.

No.	Iminoether -HCl	Reaction time (hr.)	Appearance	Yield (%)	IR (liq.) $\nu_{C=H}$ cm ⁻¹
XVIa		3	pale brown oil	65	1620
XVIb		3	pale brown oil	70	1620
XVIc		3	pale brown oil	75	1630
XVIId		3	pale brown oil	70	1630

No.	m.p. (°C)	Formula	Picrate					
			Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
XVIa	165~167	C ₁₅ H ₁₉ O ₇ N ₅	47.24	5.02	18.37	47.45	5.04	18.05
XVIb	162~163	C ₁₆ H ₂₁ O ₇ N ₅	48.60	5.38	17.72	48.28	5.08	17.45
XVIc	140~141	C ₂₀ H ₂₁ O ₇ N ₅	54.17	4.77	15.80	54.34	4.77	15.59
XVIId	115~117	C ₂₁ H ₂₃ O ₇ N ₅	55.14	5.07	15.31	54.64	5.26	15.46

2,3,4,4a,5,6,7,8-Octahydro-1H-pyrido[1,2-c]pyrimidine 誘導体の加水分解 I, Ia~h 各 0.1 g. に 10% HCl 2 ml. を加えて水浴上で加温、約 10 min. 後対応するアルデヒドをはなれて分解をはじめ、なお 30 min. 反応させたのち、chloroform にて遊離したアルデヒド類を抽出し去り、水層を NaOH アルカリ性としエーテル抽出し、KOH 乾燥、溶媒留去して褐色油状物を得、常法にしたがって picrate を製し m.p. 193° の黄色結晶を得、このものは VI の dipicrate と混融しても融点降下せず。

本研究の元素分析を担当された当学部分析教室の森腰正弘氏に感謝申し上げます。なお文部省 各個研究費の 1 部を充当した。あわせて謝意を表します。

富山大学薬学部