薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (8) 961 ~ 966 (1967)

UDC 547.387.04.07

163. 加藤鉄三, 熱海駿雄: ケテンおよびその誘導体の研究 (第20報^{*1})

Diketene と 2-Pyridylacetonitrile との反応

Tetsuzo Kato and Toshio Atsumi: Studies on Ketene and its Derivatives.

XX.^{*1} Reaction of Diketene with 2-Pyridylacetonitrile.(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

The reaction of 2-pyridylacetonitrile (I) and diketene gives 2-(2-pyridyl)-2-acetoacetylacetonitrile (II) and 4-methyl-2-oxo-(2H)-quinolizine-1-carbonitrile (III). II transits to III when heated with acid or alkali. Hydrolysis of III gives 4-methyl-2-oxo-(2H)-quinolizine-1-carboxamide (IV) while a more drastic condition results in the hydrolysis of III to 4-methyl-(2H)-quinolizine-2-one (V).

The carboxylic acid (V), obtained by treatment of IV with nitrous acid, also afforded VI on being heated in quinoline. Catalytic reduction of VI over platinum oxide affords 4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-2-one (VII) whose further high-pressure reduction over Raney nickel gives 2-hydroxy-4-methyl-(2H)-octahydroquinolizine (VIII). Oxidation of VIII with chromium trioxide gave a compound which was assumed to be 4-methyl-(2H)-octahydroquinolizine-2-one (IX).

Catalytic reduction of III over palladium-carbon affords 4-methyl-2-oxo-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-1-carbonitrile (X) whose hydrolysis gives the amido compound (XI). Reduction of the latter with lithium aluminum hydride gave a compound corresponding to 2-hydroxy-4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-1-carboxamide (XII).

(Received December 13, 1966)

従来 diketene の反応性に関しては多くの報告がなされているが, その多くはアミノ基, 水酸基, メルカプト基などヘテロ原子につく活性水素と反応しそれぞれ N, O あるいは S-acetoacetate 生成が主である. しかし活性メチルあるいはメチレンなど炭素に直結した活性水素と反応し C-acetoacetate を生成する例は文献上ほとんど未開拓である. 浜元等¹⁾は diketene と acetylacetone とを酸触媒下反応せしめ O-acetoacetate の生成を期待した所,

Chart 1.

*¹ 第 19 報: 加藤, 山中, 柴田: 本誌 87, 955 (1967).*² Kita-4, Sendai.

1) 浜元, 磯島, 吉岡: 日化, 79, 840 (1958).

3-acetyl-2,6-dimethyl-4-pyrone を得たと報告している. この反応は中間体として acetylacetone の活性メチレンと反応した C-acetoacetate すなわち 3-acetyl-hepta-2,4,6-trione の生成が考えられるが単離はしていない.

著者等は 2-pyridylacetonitrile (I) の反応性検討中, これが容易に diketene と反応してその C-acetoacetate (II) を与えること, ならびにその成績体の反応に関し興味ある知見を得たのでその間の経過を報告する.

I と diketene とを溶媒にとかし, 還流すると塩化鉄 反応陽性の m.p. 126~127° の淡黄色結晶, $C_{11}H_{10}O_2N_2$ (II), が得られる. また溶媒を用いず I を過剰の diketene と室温にて長時間放置すると II 以外に m.p. 276~278° の黄色結晶, $C_{11}H_8ON_2$ (III), が得られる. これらの反応条件および結果は Table I に示すとおりである. すなわちアセトン中還流すると II が最も収率よく得られ, triethylamine あるいは sodium ethoxide を触媒に用いると II, III は得られず diketene の重合体のみを捕捉した. また III の収率については Table に示すように時間の経過とともに向上し, 同時に II の収率が減少している. このことはまず II が生成し次に III に脱水閉環することが考えられる. 事実 II を希硫酸あるいは 2*N*-炭酸ソーダと加熱すると容易に III に移行することが判明した.

I (g.)	Diketene (g.)	Solvent (ml.)	Time	Temp.	Yield (%)	
					II	III
3.86	7.5	benzene (40)	3.5 hr.	reflux	4.7	—
2.77	5.4	benzene (30)	12 "	reflux	10	—
1.08	1.68	acetonitrile (30)	6.5 "	reflux	10	—
1.08	1.68	acetone (30)	7 "	reflux	16	—
5.4	8.4	acetone (15)	4 "	reflux	33	—
10.8	16.8	acetone (30)	4 "	reflux	25	—
18	24	acetone (50)	5 "	reflux	22	—
1.08	1.68	acetone ^{a)} (20)	4 "	reflux	—	—
1.08	1.68	acetone ^{b)} (20)	5 "	reflux	—	—
10.3	14.8	none	2 days	room temp.	19.3	10
11.8	16.8	none	3 "	room temp.	15	16
23.6	33.6	none	5 "	room temp.	5	15
1.08	1.68	none	14 "	room temp.	—	21

a) in the presence of Et_3N

b) in the presence of $EtONa$

II の構造については元素分析, 分子量測定 あるいはこれが容易に III に移行することより 2-(2-pyridyl)-2-acetoacetylacetonitrile (II) であることは明らかであるが, 赤外あるいは核磁気共鳴 (NMR) 吸収スペクトルによれば keto-enol による寄与が認められる. すなわち II のクロロホルム中赤外吸収スペクトルにおいて 2174 cm^{-1} に共役ニトリル, 1712 cm^{-1} に methyl ketone に由来すると考えられる吸収が認められる. また $CDCl_3$ 中 NMR 吸収スペクトルには, 7.72 τ (singlet) に methyl, 6.17 τ (singlet) に methylene, 3.2~1.9 τ (multiplet) にピリジン環の 4 ケ分のプロトンさらに -6.5 τ (broad) にキレートした 1 ケ分のプロトンの吸収が認められるが, メチンプロトンの存在は認められない. 赤外において共役ニトリルを認めること, NMR においてメチンプロトンを認めないことは, 少くともクロロホルム中において II は A あるいは B 型構造を考えるのが妥当と思われる. しかもまた, NMR スペクトルにおいて上記の signal と同時に 8.03 τ (singlet) に methyl, 4.26 τ (singlet)

に olefinic proton, -4.1τ (broad) にキレートしたと考えられる enol proton の吸収が, 上記の methyl (7.72τ), methylene (6.17τ) に対し約 30% の強度で認められる. この事実は Chart 1 に示したように, A あるいは B がさらに enol 型をとった A' あるいは B' と平衡状態にあるものと考えられるが, A および B の確認はできなかった.

さらに興味あることは, II をエタノールより再結晶すれば m.p. $126.5\sim 127^\circ$ の黄色針状晶をまた benzene より再結晶すれば m.p. $127\sim 127.5^\circ$ の淡黄色針状晶が得られる. 両者は融点がほぼ等しくまた共融により融点降下も認めない. クロホルム中の赤外スペクトル, CDCl_3 中の NMR スペクトルはまったく同一であるが, KBr での赤外スペクトルは Fig. 1 に示すように明らかに異っている. これは keto-enol によるものか, 結晶構造によるものかその理由を明らかにすることはできなかった.

次に III の構造については元素分析, 分子量測定, 赤外および NMR 吸収スペクトルなどにより 2-oxo-4-methyl-(2H)-quinolizine-1-carbonitrile (III) を与えた. すなわち赤外スペクトル (KBr) において 2183 cm^{-1} に共役ニトリル, 1646 cm^{-1} に γ -ピリドン型カルボニルの吸収を認める. 一般に γ -ピリドン型カルボニル (1650 cm^{-1} 以下) は α -ピリドンのそれ (1650 cm^{-1} 以上) に比べ低波数に吸収が認められることはよく知られている. 事実佐藤²⁾ は 4-oxo-9-methoxymethyl-(4H)-quinolizine-1-carbonitrile の α -ピリ

ドン型カルボニルは 1675 cm^{-1} にその吸収を認めることを報告している. これらの事実より III 式の妥当性は納得できるものとする. また NMR 吸収スペクトルにおいても methyl (6.91τ , singlet), 3 位プロトン (2.26τ , singlet), 6~9 位プロトン ($2.1\sim 1\tau$, multiplet) の signal を認め, III 式で矛盾なく説明できる.

さらに Chart 2 に示すように III についての反応を試みた.

III を 75% 硫酸中, 水浴で加温すれば対応するアミド体, 2-oxo-4-methyl-(2H)-quinolizine-1-carboxamide (IV) を与える. このものは硫酸酸性で亜硝酸ソーダと処理すると対応するカルボン酸 (V) に移行し, さらに V をキノリン中加熱還流すれば脱炭酸して m.p. $47\sim 48^\circ$ の 4-methyl-2-(2H)-quinolizinone (VI) を得ることができた. このものは III を 75% 硫酸と $160\sim 170^\circ$ に加熱することにより直接得ることもできた.

次に還元反応を検討した. まず VI をエタノール中酸化白金触媒下接触還元すると 2 mole の水素を吸収して m.p. $85\sim 87^\circ$ の無色結晶を与える. このものの UV 吸収スペクトルは $263\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4.53$) に最大吸収を示す. これは N-methyl-4-pyridone が $262.5\text{ m}\mu$ に最大吸収を示す事実³⁾から, pyridone 環は保持されているものと考えられる. また赤外吸収スペクトルは 1629 cm^{-1} に γ -pyridone 型カルボニルの存在を示しており, さらに NMR 吸収スペクトルは 4 個の olefinic プロトンの吸収が消失し, 8.13τ (multiplet, 7, 8 位), 7.29τ (triplet, 9 位, $J=7\text{ c.p.s.}$), 6.19τ (triplet, 6 位, $J=7\text{ c.p.s.}$) に methylene プロトンの吸収が新生している. これらの事実よりこのものの構造は 2-4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizinone (VII) であることは明らかであろう. このことはまた γ -ピリドン型化合物例えば 1,2,6-trimethyl-4-pyridone は Raney Nickel により高圧下還元されるが, 著者等の条件すなわちエタノール中酸化白金触媒では還元を抵抗する事実⁴⁾と一致している.

次に VII を Raney Nickel 触媒下, 高圧還元を行なった所 b.p. $100\sim 106^\circ$ の油状物質を得た. このものの IR 吸収スペクトルにはカルボニルにもとづく吸収は認められず 2800 cm^{-1} 付近に *trans*-quinolizidine に由来する

Fig. 1. Infrared Spectrum of II

2) Y. Sato: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **6**, 222 (1958).

3) M. Chang, B. Johnson: J. Biol. Chem., **234**, 1817 (1959).

4) K. Campbell: J. Org. Chem., **15**, 337 (1950).

Chart 2.

いわゆる Bohlman 吸収帯が認められ、NMR スペクトルにおいても Bohlmann 等⁵⁾によるキノリチジン誘導体の解釈にもとづき矛盾なく説明できる点より、このものは 2-hydroxy-4-methyl-quinolizine (VIII) であることは明らかであろう。さらに VIII を無水クロム酸で酸化した所、淡黄色液体が得られた。このものの赤外スペクトルにおいて原料 VIII に認められなかった 1715 cm^{-1} の強い吸収が示されていることより、4-methyl-(2H)-octahydroquinolizine-2-one (IX)⁶⁾ の生成を推定したが、微量のためそれ以上の確認はできなかった。

最後に III をエタノール中パラジウム炭を触媒として接触還元を行なった所、2 mole の水素を吸収して 2-oxo-4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-1-carbonitrile (X) に移行、X はさらに 75% 硫酸と水浴上加温することにより対応するアミド体 (XI) に移行した。このものは IV をエタノール中酸化白金を触媒として接触還元しても得ることができた。

XI はさらに LiAlH_4 で還元した所、m.p. $166\sim 168^\circ$ の結晶を得た。このものの赤外スペクトルではピリドンカルボニルの吸収が消失している所から、2-hydroxy-4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-1-carboxamide (XII) が生成したことは明らかであろう。

なお XI の加水分解により VII を得んとしたが不成功であった。また XII をさらに還元せんとしたが、還元体と思われるものは得られなかった。

5) F. Bohlmann, D. Schumann, H. Schulz: Tetrahedron Letters, 1965, 173.

6) E. Anet, G. Hughes, E. Ritchie: Australian J. Sci. Research, 3A, 635 (1950).

実 験 の 部

Diketene と 2-Pyridylacetonitrile (I) との反応 1) アセトン中における反応 I 5.4 g. (0.046 mole), diketene 8.4 g., (0.1 mole) をアセトン 15 ml. に溶かし, この溶液を水浴上 4 hr. 加熱還流する. アセトンおよび未反応 diketene を減圧下留去後, 少量の冷 benzene で洗浄し得られる粗結晶を EtOH より再結晶して m.p. 126.5~127° の黄色針状晶を得る. なお benzene より再結晶すれば m.p. 127~127.5° の淡黄色針状晶. 収量, 3 g. (33%). $C_{11}H_{10}O_2N_2$ (II) Anal. Calcd.: C, 65.33; H, 4.98; N, 13.86. Found: C, 65.12; H, 4.94; N, 14.00. NMR ($CDCl_3$, TMS): 8.03 τ (<1H, singlet, enolmethyl), 7.72 τ (<3H, singlet, acetylmethyl), 6.17 τ (<2H, singlet, methylene), 4.26 τ (<1H, singlet, olefinic proton), 1.9~3.2 τ (4H, multiplet, ring proton), -4.1 τ (<1H, broad, chelated OH), -6.5 τ (1H, broad, chelated NH or OH). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 246 (3.82), 298 (4.04), 326 (3.7), 380 (4.03).

2) 溶媒を用いない反応 I 11.8 g. を diketene 16.3 g. に溶かし室温にて約 3 日間放置すると, 褐色の樹脂状物質とともに黄色針状晶が析出してくる. アセトンを加えると樹脂状物質はとけ結晶は不溶残渣として得られる. m.p. 276~278°, 2.9 g. (16%). H_2O より再結晶して m.p. 277~278° の淡黄色針状晶 (III) を得る. $C_{11}H_9ON_2$ (III) Anal. Calcd.: C, 71.72; H, 4.38; N, 15.21. Found: C, 71.83; H, 4.49; N, 15.27. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2183, 1646, 1630, 770. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 236 (4.6), 255 (shoulder), 298 (4.09), 309 (4.1), 366 (3.80). NMR (CF_3COOH , TMS) 6.91 τ (3H, singlet, methyl), 2.26 τ (1H, singlet, 3-位 proton), 2.1~1.0 τ (4H, multiplet, ring proton).

アセトン可溶分は濃縮, 蒸留により b.p. 90~96° の原料 I を回収する. 5.7 g. (48%). 蒸留残渣は結晶性であり, EtOH より再結晶により精製し, m.p. 126~127° の II を得る. 3.1 g. (15%). 前に得たものと混融して同定.

II の脱水閉環反応 1) II 0.07 g. を $2N Na_2CO_3$ 1 ml. と水浴上 1 hr. 加温すると黄色針状晶が析出す. EtOH より再結晶して m.p. 276~278° の III, 0.04 g. (62%) を得る. 標品と, IR, 混融試験により同定.

2) I 3.2 g. を約 20% H_2SO_4 10 ml. 中 160~170° にて 4 hr. 加熱後, 氷冷しながら NH_4OH でアルカリ性になると, 淡黄色結晶が析出する. EtOH より再結晶して m.p. 276~278° の III 1.94 g. (66%) を得る.

III の反応 2-Oxo-4-methyl-(2H)-quinolizine-1-carboxamide (IV) III 0.86 g. を約 75% H_2SO_4 3 ml. に加え水浴上 80~90° にて 4 hr. 加温後, 氷水に注ぎ NH_4OH アルカリ性とする. 析出する白色結晶を濾取後濾液を $CHCl_3$ で抽出する. $CHCl_3$ 層を濃縮して得られる結晶性物質を先に得た結晶と合し, $CHCl_3$ より再結晶により精製して m.p. 247~249° の淡黄色針状晶 (IV), 0.7 g. (74%) を得る. $C_{11}H_{10}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (IV) Anal. Calcd.: C, 62.56; H, 5.21; N, 13.27. Found: C, 62.77; H, 5.44; N, 13.43. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1650, 1642, 1637. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 227 (4.24), 236 (4.27), 255 (shoulder), 300 (3.67), 310 (3.69), 363 (3.57). NMR (CF_3COOH , TMS): 6.95 τ (3H, singlet, methyl), 2.3 τ (1H, olefinic proton), 2.27~1.07 τ (4H, multiplet, ring proton).

4-Methyl-2-(2H)-quinolizinone (VI) 1) IV 0.32 g. を 98% H_2SO_4 4 ml., AcOH 1 ml., H_2O 1 ml. の混液に加え, 暫時加温溶解させ $NaNO_2$ 0.4 g. を加える. 4 hr. 後, NH_4OH を加えて pH 1 にすると黄色結晶が析出する. 再結晶により分析可能な純品にすることはできなかったが, 赤外スペクトルに 2500~3000 cm^{-1} 領域に COOH 特有の吸収を認めること, 1695 cm^{-1} にカルボニルの吸収を認めることより 2-oxo-4-methyl-(2H)-quinolizine-1-carboxylic acid (V) と推定. m.p. 293°, 0.9 g. (59%).

次にこのものを 0.5 g. quinoline 10 ml. 中 3 hr. 加熱還流後, 減圧下 quinoline を留去する. 残渣をクロロホルムでアルミナ層を通過後得た粗結晶を $CHCl_3$ -AcOEt より再結晶して吸湿性無色板状晶 (m.p. 47~48°) を得る. $C_{10}H_9ON \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (VI) Anal. Calcd.: C, 71.43; H, 5.95; N, 8.33. mol. wt. 168. Found: C, 71.02; H, 6.27; N, 8.23. mol. wt. (Rast), 161. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 227 (4.38), 233 (4.41), 302 (3.97), 311 (4.00), 350 (3.49). NMR ($CDCl_3$, TMS): 7.49 τ (3H, singlet, methyl), 6.95 τ (<1H, singlet, 結晶水) 2.18~3.54 τ (multiplet, ringproton).

2) III 1.52 g. を約 75% H_2SO_4 8 ml. に加え油浴中 160~170° で 4 hr. 加熱する. CO_2 の発生を認める ($BaCO_3$ として確認). CO_2 gas の発生終了後氷水に注ぎ NH_4OH にてアルカリ性となし $CHCl_3$ にて抽出する. $CHCl_3$ 移行分より m.p. 47~48° の吸湿性結晶 (VI), 1.14 g. (66%) を得る. 前に得た VI と IR 比較, 混融により同定.

2-4-Methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizinone (VII) VI 1.16 g. の EtOH 30 ml. 溶液に PtO_2 0.2 g. を加え水素気流中常温常圧下還元する. 3 hr. で 2 mole の水素を吸収後, 触媒を濾去し濾液を濃縮すると淡黄色粘稠液体を得る. エーテルを加え摩擦すると結晶化し, benzene より再結晶して m.p. 85~87° の吸湿性白色鱗片状晶 (VII), 1.17 g. (98%) を得る. $C_{10}H_{13}ON \cdot H_2O$ (VII) Anal. Calcd.: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73. Found: C, 65.87; H, 8.52; N, 7.80. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 263 (4.53). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400~3190, 2967, 1629, 1550. NMR ($CDCl_3$, TMS): 8.13 τ (4H, multiplet, methylene), 7.73 τ (3H, singlet, methyl), 7.29 τ (2H, triplet, methylene, J=7 c.p.s.), 6.6 τ (1H, singlet, 結晶水), 6.19 τ (2H, triplet, methylene, J=7 c.p.s.), 3.87 τ (2H, quartet, olefinic proton). 減圧下 85° にて 10 hr. 乾燥後の NMR においては, 6.6 τ の OH proton の吸収は消失する.

2-Hydroxy-4-methyl-(2H)-octahydroquinolizine (VIII) VII 0.68 g. を EtOH 25 ml. に溶かし, Raney Ni

0.2 g. を加え初圧 125 kg./cm², 120° にて 5 hr. 還元を行なう。1 夜放置後反応液を濾過し濾液を濃縮し結晶性液体を得る。低融点で結晶化困難、蒸留により精製し, b.p. 100~106° の無色粘稠液体 (VIII) を得る。収量, 0.54 g. (78%). C₁₀H₁₀ON (VIII) *Anal.* Calcd.: N, 8.28. Found: N, 8.23. IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3400~3200, 2940, 2900, 2800, 2750 (shoulder).

VIII 0.2 g. を無水クロム酸 0.32 g., 98% H₂SO₄ 0.39 g., H₂O 1 ml. 混液に加え, 水浴上 (50°) 5 hr. 加温する。1 夜放置後 K₂CO₃ にてアルカリ性となし, CHCl₃ にて抽出する。CHCl₃ 移行分より常法処理し淡黄色液体 0.015 g. 得る。IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2920, 2850, 2750 (shoulder), 1715.

2-Oxo-4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-1-carbonitrile (X) III 1.14 g. を EtOH 150 ml. に溶かし 5% Pd-C 0.3 g. 触媒下常圧接触還元を行なう。40~50° に加温しながら約 2 mole の水素を吸収せしめ (9 hr.), 触媒を濾去する。溶媒を留去し残渣を EtOH より再結晶して m.p. 248~250° の無色針状晶を得る。収量, 1.09 g. (94%). C₁₁H₁₂ON₂ (X) *Anal.* Calcd.: C, 70.18; H, 6.43; N, 14.88. Found: C, 69.84; H, 6.30; N, 14.73. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2950, 2907, 2882, 2208, 1639, 1580. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 225 (4.31), 258 (4.25), 290 (3.76, shoulder), 366 (2.79). NMR (CF₃COOH, TMS): 7.81 τ (4H, multiplet, methylene), 7.23 τ (3H, singlet, methyl), 6.56 τ (2H, triplet, J=5.5 c.p.s., methylene), 5.63 τ (2H, triplet J=5.5 c.p.s., methylene), 2.66 τ (1H, singlet, olefinic proton).

2-Oxo-4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-1-carboxamide (XI) 1) IV 0.41 g., conc. HCl 8 ml., EtOH 30 ml. の溶液を PtO₂ 0.05 g. 触媒下, 加温しながら (40~50°) 水素気流中 5 hr. 振盪する。触媒を濾去後常法処理して得られる結晶性残渣に K₂CO₃ を加えアルカリ性となし, 熱時 CHCl₃ にて抽出する。これより得られる白色結晶を CHCl₃-EtOH より再結晶して m.p. 250~252° の無色針状晶を得る。C₁₁H₁₄O₂N₂ (XI) *Anal.* Calcd.: C, 64.06; H, 6.84; N, 13.58; mol. wt., 206. Found: C, 63.78; H, 7.05; N, 13.70; mol. wt., 190 (Rast). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3257, 3106, 2967, 2882, 1668, 1621. UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 224 (4.29), 261 (4.21). NMR (CF₃COOH, TMS): 8.08~7.7 τ (4H, multiplet, methylene), 7.28 τ (3H, singlet, methyl), 6.7 τ (2H, triplet, J=6 c.p.s., methylene), 5.67 τ (2H, triplet, J=6 c.p.s., methylene), 2.76 τ (1H, singlet, olefinic proton).

2) X 1.54 g. を 75% H₂SO₄ 6 ml. に加え水浴上 80~90° にて 8 hr. 加熱後水中に注ぎ NH₄OH でアルカリ性にする。析出する白色結晶を濾別し, 濾液を 3NH₂SO₄ で中和後減圧濃縮する。残渣を熱時 CHCl₃ で抽出, CHCl₃ 抽出液を濃縮して白色結晶を得る。前に得た結晶と合せ CHCl₃-EtOH より再結晶して m.p. 248~250° の無色針状晶を得る。前に得た XI と IR 比較, 混融により同定。収量, 1.37 g. (81%).

2-Hydroxy-4-methyl-(2H)-6,7,8,9-tetrahydroquinolizine-1-carboxamide (XII) 無水 tetrahydrofuran 20 ml. に LiAlH₄ 0.5 g. を懸濁せしめ, これに XI 1.36 g. を加え攪拌しながら 3.5 hr. 加熱還流する。反応後溶媒を留去し NH₄Cl 飽和溶液を加え CHCl₃ で抽出する。CHCl₃ 層は Na₂SO₄ で乾燥後, 濃縮すると白色結晶を得る。AcOEt-MeOH より再結晶して無色小柱状晶, m.p. 247~249°, を得る。混融により原料 XI と確認, 回収率 0.58 g. (43%). 再結晶母液を濃縮し得られる黄色結晶性残渣をアセトンまたは AcOEt より再結晶をくり返し m.p. 166~168° の淡黄色柱状晶を得る。収量, 0.32 g. (24%). C₁₁H₁₆O₂N₂ (XII) *Anal.* Calcd.: C, 63.44; H, 7.74; N, 13.45. Found: C, 63.15; H, 7.66; N, 13.45. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3356; 3195, 2967, 1684, 1603.

本研究費の 1 部は文部省科学研究費によるものである。また元素分析, 赤外, NMR 測定は本学薬学科中央分析室の諸氏によるものであり, 併せてここに厚く御礼申し上げる。

東北大学医学部薬学科