**1-Azabicyclo 化合物の研究 (第 21 報¹⁾) 1,2,3,10,11,11a-Hexahydro-5H-pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-one および 5,6,6a,7,8,9,10,12-Octahydro-
pyrido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-6-one から中環状 Amino-
lactam および Spiroaminolactam 体の合成²⁾**

加藤日出男, 越中栄一,^{3a)} 荒田義雄, 花岡美代次^{3b)}
北陸製薬株式会社研究所,^{3a)} 金沢大学薬学部^{3b)}

**Studies on 1-Azabicyclo Compounds. XXI.¹⁾ Synthesis of Medium Ring Amino-
lactams and Spiroaminolactams from 1,2,3,10,11,11a-Hexahydro-
5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-one and 5,6,-
6a,7,8,9,10,12-Octahydropyrido[2,1-c][1,4]-
benzodiazepin-6-one²⁾**

HIDEO KATO, EIICHI KOSHINAKA,^{3a)} YOSHIO ARATA and MIYOJI HANAOKA^{3b)}
*Research Laboratories, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd^{3a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University^{3b)}*

(Received April 22, 1974)

Reduction of the methiodides (VI and XV) with sodium amalgam gave the medium ring aminolactams (VII and XVI respectively) in an excellent yield. Treatment of VI and XV with phenyllithium resulted in the rearrangement to afford the spiroamino-lactams (XI and XX), which were reduced with lithium aluminum hydride to the spiro-diamines (XII and XXI, respectively). The spirodiamine (XII) was also obtained directly from VI on treatment with lithium aluminum hydride.

1-Azabicyclo 系化合物研究の一環として、今回 1,2,3,10,11,11a-hexahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-one (IV) および 5,6,6a,7,8,9,10,12-octahydropyrido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-6-one (XIII) から誘導された methiodide (VI, XVa, XVb) を種々の還元反応に付し、両者間の反応の異同について検討しながら、10 および 11 員環状 aminolactam 体 (VII, XVI) および spiroaminolactam 体 (XI, XX) の合成を行ったのでここに報告する。

L-Proline の ethylester (I) と 2-nitrobenzyl chloride との縮合体 (II) を酸化白金による接触還元を行い amine 体 (III) とし、さらに加熱閉環して、pyrrololactam 体 (IV), mp 141—142°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660 (CO-N), NMR τ : 0.72 (1H, broad, NH, D₂O 添加で消失), 2.55—3.10 (4H, multiplet, aromatic proton), 6.03, 6.40 (2H, AB-quartet, $J=12.0$ cps, 5 位 -CH₂-) に誘導した。IV は lithium aluminum hydride (LAH) 還元および methyl iodide による四級化によってそれぞれ diamine 体 (V), mp 109—110° および単一の methiodide (VI), mp 233—234°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1680 (CO-N), NMR τ : 6.81 (3H, singlet, N-methyl) を与えた。

VI はエタノール中 sodium amalgam (Na-Hg) 還元を行ったところ、Emde分解を起こして、C_{11a}-N 結合が開裂して 10 員環状 aminolactam 体 (VII), mp 96—98° を 88% の収率で生成した。VII は元素分析および mass スペクトルから分子式 C₁₃H₁₈ON₂(m/e 218 (M⁺)) を与えた。赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて 3300 cm⁻¹ に amino 基, 1660 cm⁻¹ に lactam に起因する吸収を示し、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルでは、7.60 τ (3H, singlet) および 6.43 τ (2H, singlet) に N-methyl および 8 位の methylene のシグナルをそれぞれ示したが、C-methyl のシグナルは認められなかった。さらに VII の LAH 還元により 10 員環状 diamine 体 (VIII),

1) 第 20 報: 加藤日出男, 越中栄一, 西川公康, 荒田義雄, 薬誌, 94, 934 (1974).

2) 日本薬学会北陸支部第 37 回例会発表, 富山, 1973 年 10 月.

3) Location: a) Tatekawa-machi, Katsuyama, Fukui, 911, Japan; b) Takara-machi, Kanazawa, 920, Japan.

IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3250 (NH), NMR τ : 7.70 (3H, singlet, N-methyl), 6.28 (2H, singlet, 8 位 $-\text{CH}_2-$), 塩酸塩 mp 165—167° に誘導した。

次に VI の液体アンモニア中金属 lithium による還元を行ったところ, C_5 -N 結合が hydrogenolysis を起こした amide 体 (IX), 塩酸塩 mp 195—196° および VII をそれぞれ 26% および 14% の収率で生成した。後者の IR スペクトルは VI の Emde 分解で生成した VII のそれと合致し, 両者は混融して融点降下を示さなかった。IX の構造は元素分析値および次に示すスペクトル値に基いて確められた。IX の IR スペクトルでは 3250 cm^{-1} および 1680 cm^{-1} にそれぞれ amino 基および amide に起因する吸収を, また NMR スペクトルでは 7.50 τ (3H, singlet) および 7.74 τ (3H, singlet) に N-methyl および C-methyl のシグナルを示した。IX の LAH 還元体 (X) は IR スペクトルでは, 3370 cm^{-1} に amino 基に起因する吸収を示し, amide に起因する吸収は消失した。また NMR スペクトルでは, 7.65 τ (3H, singlet) および 7.85 τ (3H, singlet) に N-methyl および C-methyl のシグナルが認められた。

他方, VI を tetrahydrofuran (THF) 中過剰の LAH で処理したところ, mp 100—101° および bp 105° (1 mmHg) を示す amine 体 (XII) および X をそれぞれ 17% および 55% の収率で生成した。後者 (X) の IR および NMR スペクトルは IX の LAH 還元体 (X) のそれと合致した。前者 (XII) は元素分析値および高分解能 mass スペクトルから分子式 $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (m/e 202 (M^+)) を与え, IR スペクトルでは, 3250 cm^{-1} に amino 基に起因する吸収を示した。NMR スペクトルでは, 6.71 と 7.10 τ (2H, AB-quartet, $J=11.0$ cps), 7.00 と 7.58 τ (2H, AB-quartet, $J=16.0$ cps) および 7.63 τ (3H, singlet) に 2' および 4' 位の methylene および N-methyl のシグナルがそれぞれ認められたが, C-methyl のシグナルは認められなかった。以上のデータから

Chart 2

本物質の構造を spirodiamine 体, 1',4'-dihydro-1-methyl-spiro[pyrrolidine-2,3'(2'H)-quinoline]⁴⁾ と推定した。Chart 4 に示す様に mass スペクトルの fragmentation から XII 式を支持している。

XII の構造は別途合成によって確認された。即ち, VI に phenyl lithium (Ph-Li) を作用させたところ, Stevens 転位を起こして spiroaminolactam 体 (XI), mp 129—130° を 39% の収率で生成した。XI は元素分析値および mass スペクトルから分子式 $C_{13}H_{16}ON_2$ (m/e 216 (M^+)) を与えた。IR スペクトルでは 1670 cm^{-1} に lactam に起因する吸収を示し, NMR スペクトルでは 6.74 と 7.29τ (2H, AB-quartet, $J=15.0$ cps) および 7.54τ (3H, singlet) に 4' 位の methylene および N-methyl によるシグナルをそれぞれ示した。XI の LAH による還元体 (XII) の IR および NMR スペクトルは, VI の LAH 還元成績体 (XII) のそれと合致し, 両者は混融して融点降下を示さなかった。

これらの事実から VI の LAH 還元では C₅-N 結合の hydrogenolysis の傍ら一部 Stevens 転位が起こり, 中間体 spiroaminolactam (XI) を経由して XII に誘導されたものと推察される。

ここにおいて Doebel 等⁵⁾ の方法に従って, ethyl pipercolinate および 2-nitrobenzyl chloride から出発して pyridolactam 体 (XIII) を合成した。XIII の LAH 還元によって diamine 体 (XIV) を生成した。XIII はメタノール中 methyl iodide との反応によって, 2 種の methiodide, XVa, mp 241—243°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690 (CO-N) および XVb, mp 155—157°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1690 (CO-N) を 1:1 で生成した。XVa および XVb の NMR スペクトルでは, 6.76τ (3H, singlet) および 6.66 (3H, singlet) にそれぞれ N-methyl のシグナルを示した。両 methiodide (XVa, XVb) は quinolizidine 系化合物の四級化反応においてしばしば生成する *cis* および *trans* 型の立体異性体と推察されるが, 両者の立体構造についてはここで解明しなかった。

ここにおいて, XVa および XVb について VI の場合と同様の還元反応, 並びに Stevens 転位を行い, 両者間の反応の異同について検討した。XVa および XVb の Na-Hg による Emde 分解では, C₆ α -N 結合が開裂

4) 1,3,4,6,11,11a-Hexahydro-2H-pyrazino[1,2-b]isoquinolin-1-one methiodide の LAH 還元では, 1'-methylindan-2-spiro-2'-piperazine を与えた (H. Kato, E. Koshinaka, Y. Arata, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 21, 2661 (1973)).

5) K.J. Doebel, H. Pfenninger, *Fr. Patent* 1389526 [*C.A.* 63, 620 (1965)].

した 11 員環状 lactam 体 (XVI), mp 114—115°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1650 (CO-N) をそれぞれ 41% および 47% の収率で生成した. XVI の NMR スペクトルでは 6.28 τ (2H, singlet) および 7.82 τ (3H, singlet) に 9 位の methylene および N-methyl によるシグナルを示したが, C-methyl によるシグナルは認められなかった. XVI の LAH 還元により, 11 員環状 diamine 体 (XVII), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250 (NH), NMR τ : 7.70 (3H, singlet, N-methyl), 塩酸塩 mp 202—203° に誘導した. 即ち 4 級アンモニウム塩 (VI, XVa, XVb) の Emde 分解では選択的に central C-N 結合が開裂した中環状化合物 (VII, XVI) を生成することが明らかとなった.

次に XVa および XVb を液体アンモニア中金属 lithium による還元を行ったところ, C₁₂-N 結合が hydrogenolysis を起こして amide 体 (XVIII), mp 110—111°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1650 (CO-N) をそれぞれ 81% および 62% の収率で生成した. XVIII の NMR スペクトルにおいて 7.67 τ (3H, singlet) および 7.72 τ (3H, singlet) に N-methyl および C-methyl のシグナルが認められた. XVIII の LAH 還元体 (XIX) の IR スペクトルでは 3400 cm^{-1} に amino 基に起因する吸収を, また NMR スペクトルでは 7.75 τ (3H, singlet) および 7.84 τ (3H, singlet) に N-methyl および C-methyl のシグナルを示した.

かくして VI の液体アンモニア中金属 lithium による還元では, benzylamine 部位の hydrogenolysis および C_{11a}-N 結合の開裂を起こしてそれぞれ IX および 10 員環状 aminolactam 体 (VII) を生成したが, XVa および XVb の場合 hydrogenolysis 体 (XVIII) を生成したに過ぎなかった.

更に XVa および XVb を THF 中過剰の LAH で処理したところ, 還元体 (XIX) をそれぞれ 78% および 68% の収率で生成した. 本物質の IR および NMR スペクトルは XVIII の LAH 還元で得られた XIX のそれと全ての点で合致した. 即ち XVa および XVb の LAH 還元では, hydrogenolysis 更に amide が還元された piperidine 体 (XIX) を得たにすぎず, VI の LAH 還元結果から当然予想される Stevens 転位成績体 (XXI) を捕捉することは出来なかった.

最後に, XVa および XVb に Ph-Li を作用させたところ, 予期した通りの Stevens 転位を起こして 1',4'-dihydro-1-methyl-spiro[piperidine-2,3'(2'H)quinolin]-2'-one (XX), mp 157—159° をそれぞれ 17% および 9% の低収率で生成した. XX は元素分析値および mass スペクトルから分子式 C₁₄H₁₈ON₂ (m/e 230 (M^+)) を与えた. IR スペクトルでは 1680 cm^{-1} に lactam に起因する吸収が, また NMR スペクトルでは 6.64 と

Chart 3

Chart 4

7.12 τ (2H, AB-quartet, $J=15.0$ cps) に 4' 位の methylene, 7.50 τ (3H, singlet) に N-methyl のシグナルが認められたが, C-methyl のシグナルは認められなかった. 更に XX を LAH 還元して 1',4'-dihydro-1-methyl-spiro[piperidine-2,3'(2'H)-quinoline] (XXI), mp 89—90°, IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3250 (NH), NMR τ : 7.62 (3H, singlet, N-methyl) に誘導した. Chart 3 および 4 に示す mass スペクトルの fragment peak からも XX および XXI 構造が確認された. 即ち, 5 員環 aminolactam の methiodide (VI) は比較的容易に Stevens 転位を起こしたのに反し, 6 員環 aminolactam の methiodide (XVa および XVb) では同じ条件下で LAH による Stevens 転位を起さず, また Ph-Li による転位成績体の収率も悪かった.

かくして VI の還元態度は XVa および XVb のそれに比較して若干の差違が認められた.

実験の部⁶⁾

1,2,3,10,11,11a-Hexahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-11-one (IV) 無水 benzene 100 ml 中 L-proline ethylester (I) 14.3 g, 2-nitrobenzyl chloride 17.2 g および無水 K_2CO_3 16.0 g を 5 時間攪拌下還流する. 後, 汙過. 汙液は 10% HCl と振とう, 水層は K_2CO_3 でアルカリ性となし, ether と振とう. Ether 層は水洗脱水する. 溶媒を留去する. 残留物から, bp 153—155° (1 mmHg) の黄色液体, ethyl 1-(2-nitro-benzyl)-2-pyrrolidinecarboxylate (II), $[\alpha]_D^{20} +36.0^\circ$ ($c=1$, EtOH), 22.0 g (80.9%) を得る. II を EtOH 200 ml に溶解し, 酸化白金 200 mg を触媒として常温常圧下にて接触還元を行なう. 理論量の水素 (5.44 liter) を吸収した所で反応を止め, 触媒を汙別する. 溶媒を留去する. 残留物から bp 148—150° (1 mmHg) の淡黄色液体, ethyl 1-(2-aminobenzyl)-2-pyrrolidinecarboxylate (III), $[\alpha]_D^{20} -103^\circ$ ($c=1$, EtOH), 17.8 g (88.6%) を得る. III を 10% HCl 200 ml に溶解し, 100°, 5 時間加熱する. 後, K_2CO_3 でアルカリ性となし, $CHCl_3$ と振とう. $CHCl_3$ 層は水洗, 脱水する. 溶媒を留去する. 残留物は EtOH から再結晶して, mp 141—142° の無色針状晶 (IV) 5.03 g

6) 融点は未補正. 脱水には無水 Na_2SO_4 を用いる. 融点は柳本製作所製微量融点測定器, IR スペクトルは日本分光工業社製 IR A-2 型, NMR スペクトルは日立製作所製 R-20B 型 (内部標準として, $(CH_3)_4Si$ および D_2O の場合 DSS を使用, mass スペクトルは日立製作所製 RMU-7M 型, 元素分析は柳本製作所製 MT-2 型, 旋光度は Perkin-Elmer 141 型にて測定を行なう.

4(34.7%)を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1660 (CO-N). NMR (in CDCl_3) τ : 0.72 (1H, br, NH, D_2O 添加で消失), 2.55—3.10 (4H, m, Aromatic proton), 6.03, 6.40 (2H, AB-quartet, $J=12.0$ cps, 5 位 $-\text{CH}_2-$), $[\alpha]_D^{20}+507^\circ$ ($c=0.1$, MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_2$: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85. Found: C, 71.53; H, 7.34; N, 13.89.

Methiodide (VI)——無色鱗片状晶, mp 233—234° (MeOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1680 (CO-N). NMR (in D_2O) τ : 6.81 (3H, s, N- CH_3). $[\alpha]_D^{20}+317^\circ$ ($c=0.1$, MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{I}$: C, 45.36; H, 4.98; N, 8.14. Found: C, 45.06; H, 4.84; N, 8.01.

1,2,3,10,11,11a-Hexahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (V) LAH 0.3 g の無水 ether 50 ml 懸濁液に IV 0.5 g の無水 ether 30 ml 溶液を滴加後, 16 時間攪拌下還流する。後, 水を加えて過剰の LAH を分解する。Ether 層は傾斜によって分離し, 水層は ether と振とう。合併した ether 層は水洗, 脱水する。溶媒を留去する。残留物 0.36 g (77.4%) は EtOH から再結晶して, mp 109—110° の無色柱状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3280 (NH). NMR (in CDCl_3) τ : 2.80—3.42 (4H, m, Aromatic proton), 6.16 (1H, s, NH, D_2O 添加で消失), 6.17, 6.73 (2H, AB-quartet, $J=13.5$ cps, 5 位 $-\text{CH}_2-$), $[\alpha]_D^{20}-219^\circ$ ($c=0.1$, MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$: C, 76.55; H, 8.57; N, 14.88. Found: C, 76.30; H, 8.74; N, 14.69.

7-Methyloctahydro[1,7]benzodiazecin-2-one (VII) VI 1 g の 80% EtOH (30 ml) 溶液中に攪拌しながら 5% Na-Hg 5 g を徐々に加える。16 時間室温にて攪拌する。後, 析出水銀と分別する。母液は減圧乾固する。残渣に水を加えて ether と振とう。Ether 層は水洗, 脱水する。溶媒を留去する。残留物 0.56 g (88.3%) は (iso-Pr) $_2\text{O}$ から再結晶して, mp 96—98° の無色針状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 1660 (CO-N). NMR (in CDCl_3) τ : -1.55 (1H, br, NH, D_2O 添加で消失), 2.35—3.00 (4H, m, Aromatic proton), 6.43 (2H, s, 8 位 $-\text{CH}_2-$), 7.60 (3H, s, N- CH_3). Mass Spectrum m/e : 218 (M^+), 203, 189, 175, 161, 147, 134, 119. Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$: C, 71.52; H, 8.31; N, 12.83. Found: C, 71.37; H, 8.25; N, 12.52.

7-Methyloctahydro[1,7]benzodiazecin (VIII) LAH 0.15 g の無水 ether (30 ml) 懸濁液に VII 0.2 g の無水 ether 20 ml 溶液を滴加後, 16 時間攪拌下還流する。後, 水を加えて過剰の LAH を分解する。Ether 層は傾斜によって分離し, 水層は ether と振とう。合併した ether 層は水洗, 脱水する。溶液を留去して, 無色液体 0.15 g (80.2%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250 (NH). NMR (in CDCl_3) τ : 2.70—3.50 (4H, m, Aromatic proton), 6.28 (2H, s, 8 位 $-\text{CH}_2-$), 7.70 (3H, s, N- CH_3). 塩酸塩: 無色針状晶, mp 165—167° (EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$: C, 56.32; H, 8.00; N, 10.10. Found: C, 56.01; H, 7.87; N, 10.30.

VI の液体 NH_3 中金属 Li による還元 [1-Methyl-N-(*o*-tolyl)-2-pyrrolidinecarboxamide (IX) と 7-Methyloctahydro[1,7]benzodiazecin-2-one (VII) の生成] VI 1.72 g の液体 NH_3 (200 ml) 溶液に金属 Li 0.3 g を加え, 10 分間激しく振る。後, 室温にて NH_3 を揮散させる。残留物に少量の水を加え, ether と振とう。Ether 層は水洗, 脱水する。溶媒を留去して得られる残留物はカラムクロマトグラフィー (CCG) (Wakogel C-200, 展開溶媒: ether) により分離する。その初流出部から, 淡黄色液体 (IX) 0.28 g (25.7%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250 (NH), 1680 (CO-N). NMR (in CDCl_3) τ : 0.55 (1H, br, NH, D_2O の添加で消失), 1.85—2.00 (1H, m, Aromatic proton), 2.50—3.00 (3H, m, Aromatic proton), 7.50 (3H, s, N- CH_3 あるいは C- CH_3), 7.74 (3H, s, N- CH_3 あるいは C- CH_3). 塩酸塩: 無色針状晶, mp 195—196° (EtOH-ether). $[\alpha]_D^{20}-41^\circ$ ($c=0.1$, MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 61.29; H, 7.52; N, 11.00. Found: C, 61.50; H, 7.58; N, 10.87.

後流部から溶媒を留去する。残留物 (VII) 0.15 g (13.8%) は (iso-Pr) $_2\text{O}$ から再結晶して, mp 96—98° の無色針状晶を得る。本物質の IR スペクトルは VI の Emde 分解で得られた VII のそれと合致し, また両者を混融して融点降下を示さない。

1-Methyl-2-(*o*-toluidinomethyl)pyrrolidine (X) LAH 0.1 g の無水 ether (20 ml) 懸濁液に IX 0.1 g の無水 ether 10 ml 溶液を加え, 16 時間攪拌下還流する。後, 水を加えて過剰の LAH を分解する。Ether 層は傾斜によって分離し, 水層は ether と振とう。合併した ether 層は水洗, 脱水する。溶媒を留去して, 無色液体 80 mg (85.5%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370 (NH). NMR (in CDCl_3) τ : 2.70—3.50 (4H, m, Aromatic proton), 5.90 (1H, br, NH, D_2O 添加で消失), 7.65 (3H, s, N- CH_3 あるいは C- CH_3), 7.85 (3H, s, N- CH_3 あるいは C- CH_3). $[\alpha]_D^{20}-69^\circ$ ($c=0.1$, MeOH).

1',4'-Dihydro-1-methyl-spiro[pyrrolidine-2,3'(2'H)quinoline] (XII) a) LAH 1.9 g の無水 THF (50 ml) 懸濁液に VI 3.44 g を加え, 16 時間攪拌下還流する。後, 水を加えて過剰の LAH を分解する。母液は減圧乾固する。残留物に水を加えて ether と振とう。Ether 層は水洗, 脱水する。溶媒を留去して得られる残留物は CCG (Wakogel C-200, 展開溶媒: ether) で分離する。初流部から, bp 105° (1 mmHg) の無色液体 (X) 1.12 g (54.9%) を得る。 $[\alpha]_D^{20}-49^\circ$ ($c=0.1$, MeOH). 本品の IR および NMR スペクトルは X のそれと合致する。

次いで CHCl_3 -MeOH 4:1 の混合溶媒での流出部分を乾固して得られる残留物 (XII) 0.35 g (17.3%) は (iso-Pr) $_2\text{O}$ から再結晶して, mp 100—101° の無色針状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250 (NH). NMR (in CDCl_3) τ : 2.90—3.65 (4H, m, Aromatic proton), 6.05 (1H, br, NH, D_2O 添加で消失), 6.71, 7.10, (2H, AB-quartet, $J=11.0$ cps, 2' 位 $-\text{CH}_2-$), 7.00, 7.58 (2H, AB-quartet, $J=16.0$ cps, 4' 位 $-\text{CH}_2-$), 7.63 (3H, s, N- CH_3). Mass Spectrum m/e : 202 (M^+). $[\alpha]_D^{20}+33^\circ$ ($c=0.1$, MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C, 77.18; H, 8.97; N, 13.85. Found: C, 76.95; H, 9.23; N, 13.69.

b) LAH 0.1 g の無水 ether (30 ml) 懸濁液に XI 0.1 g の無水 ether 10 ml 溶液を加え、16 時間攪拌下還流する。後、水を加えて過剰の LAH を分解する。Ether 層は傾斜によって分離し、水層は ether と振とう。合併した ether 層は水洗、脱水する。溶媒を留去する。残留物 70 mg (74.9%) は (iso-Pr)₂O から再結晶して、mp 100—101° の無色針状晶を得る。[α]_D²⁰+47° (c=0.1, MeOH)。本物質の IR スペクトルは a) 項で得られたそれと合致し、両者は混融して融点降下を示さない。

1',4'-Dihydro-1-methyl-spiro[pyrrolidine-2,3'(2'H)quinolin]-2'-one (XI) Ph-Li (Li 0.35 g, ブロムベンゼン 4.71 g から製する) の ether (100 ml) 溶液に VI 3.44 g の無水 THF 50 ml の懸濁液を加え、17 時間室温にて攪拌する。後、溶媒を減圧乾固する。残留物は 10% HCl に溶解し、これを ether で洗浄する。水層は K₂CO₃ でアルカリ性となし、ether と振とう。Ether 層は水洗、脱水する。溶媒を留去する。残留物は CCG (Wakogel C-200, 展開溶媒: ether) で精製する。残留物 0.85 g (39.4%) は (iso-Pr)₂O から再結晶して、mp 129—130° の無色プリズム晶 (XI) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1670 (CO-N)。NMR (in CDCl₃) τ : 0.35 (1H, br, NH, D₂O 添加で消失), 2.70—3.23 (4H, m, Aromatic proton), 6.74, 7.29 (2H, AB-quartet, *J*=15.0 cps, 4' 位 -CH₂-), 7.54 (3H, s, N-CH₃)。Mass Spectrum *m/e*: 216 (M⁺)。[α]_D²⁰-7° (c=0.1, MeOH)。Anal. Calcd. C₁₃H₁₆ON₂: C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95. Found: C, 71.94; H, 7.66; N, 12.66.

5,6,6a,7,8,9,10,12-Octahydropyrido[2,1-c][1,4]benzodiazepin-6-one (XIII) Doebel 等⁵⁾ の方法に従って合成する。無色針状晶 (XIII), mp 182—183° (EtOH) (文献⁵⁾ mp 182—183°)。

Methiodide (XV)——XIII 10 g をアセトン 600 ml に溶解し、これに CH₃I 19.7 g を加えて放置する。析出結晶は濾取する。MeOH から再結晶して、mp 241—243° の無色針状晶 (XVa) 6.2 g (37.3%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1690 (CO-N)。NMR (in D₂O) τ : 6.76 (3H, s, N-CH₃)。Anal. Calcd. C₁₄H₁₉ON₂I: C, 46.94; H, 5.35; N, 7.82. Found: C, 46.74; H, 5.36; N, 7.53.

再結晶母液は減圧乾固する。残留物は MeOH から再結晶して、mp 157—159° の微黄色柱状晶 (XVb) 6.0 g (36.1%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1690 (CO-N)。NMR (in D₂O) τ : 6.66 (3H, s, N-CH₃)。Anal. Calcd. C₁₄H₁₉ON₂I: C, 46.94; H, 5.35; N, 7.82. Found: C, 46.78; H, 5.64; N, 7.87.

5,6,6a,7,8,9,10,12-Octahydropyrido[2,1-c][1,4]benzodiazepine (XIV) LAH 0.5 g の無水 THF (30 ml) の懸濁液に XIII 0.5 g を加えて、17 時間攪拌下還流する。後、水を加えて過剰の LAH を分解する。濾過する。濾液上の残留物は THF で洗浄する。濾液と洗液を合し、減圧乾固する。残留物に水を加えて ether と振とう。Ether 層は水洗、脱水する。溶媒を留去する。残留物 0.43 g (91.9%) は (iso-Pr)₂O から再結晶して、mp 103—104° の無色鱗片状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300 (NH)。NMR (in CDCl₃) τ : 2.80—3.40 (4H, m, Aromatic proton), 6.30 (1H, br, NH, D₂O 添加で消失), 6.40 (2H, s, 12 位 -CH₂-)。Anal. Calcd. C₁₃H₁₈N₂: C, 77.18; H, 8.97; N, 13.85. Found: C, 77.05; H, 8.93; N, 13.64.

8-Methyloctahydro-1H-[1,8]benzodiazacycloundecin-2-one (XVI) a) XVa 1.79 g, 80% EtOH 100 ml および 5% Na-Hg 10 g を用いて VII と同様に処理する。得られた残留物 0.47 g (40.5%) は EtOH から再結晶して、mp 114—115° の無色針状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300 (NH), 1650 (CO-N)。NMR (in CDCl₃) τ : -2.25 (1H, br, NH, D₂O 添加で消失), 6.28 (2H, s, 9 位 -CH₂-), 7.82 (3H, s, N-CH₃)。Mass Spectrum *m/e*: 232 (M⁺), 189, 175, 160, 147, 106. Anal. Calcd. C₁₄H₂₀ON₂: C, 72.38; H, 8.68; N, 12.06. Found: C, 72.49; H, 8.73; N, 11.76.

b) XVb 1.79 g を用いて a) 項と同様に処理する。XVI の収量: 0.55 g (47.4%)。本物質の IR スペクトルは a) 項で得られたそれと合致し、両者は混融して融点降下を示さない。

8-Methyloctahydro-1H-[1,8]benzodiazacycloundecine (XVII) LAH 0.4 g, 無水 ether 30 ml および XVI 0.5 g を用いて VIII と同様に処理する。無色液体 0.35 g (74.5%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3250 (NH)。NMR (in CDCl₃) τ : 2.73—3.58 (4H, m, Aromatic proton), 6.40 (2H, s, 9 位 -CH₂-), 7.70 (3H, s, N-CH₃)。塩酸塩: mp 202—203° (EtOH)。Anal. Calcd. C₁₄H₂₂N₂·2HCl: C, 57.73; H, 8.31; N, 9.62. Found: C, 57.61; H, 8.47; N, 9.80.

1-Methyl-N-(o-tolyl)pipecolamide (XVIII) a) XVa 1.79 g の液体 NH₃ (300 ml) 溶液に金属 Li 0.5 g を加え、10 分間激しく振る。後、室温にて NH₃ を揮散させる。残留物に少量の水を加え、ether と振とう。Ether 層は水洗、脱水する。溶媒を留去する。残留物 0.94 g (81.0%) は (iso-Pr)₂O から再結晶して、mp 114—115° の無色針状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3250 (NH), 1650 (CO-N)。NMR (in CDCl₃) τ : 1.35 (1H, br, NH, D₂O 添加で消失), 1.94—2.10 (1H, m, Aromatic proton), 2.62—3.00 (3H, m, Aromatic proton), 7.67 (3H, s, N-CH₃), あるいは C-CH₃), 7.72 (3H, s, N-CH₃ あるいは C-CH₃)。Anal. Calcd. C₁₄H₂₀ON₂: C, 72.38; H, 8.68; N, 12.06. Found: C, 72.18; H, 8.91; N, 11.79.

b) XVb 1.79 g, 液体 NH₃ 300 ml および金属 Li 0.5 g を用いて a) 項と同様の処理を行なう。XVIII の収量: 0.72 g (62.1%)。本物質の IR スペクトルは a) 項で得られたそれと合致し、混融して融点降下を示さない。

1-Methyl-2-(o-toluidinomethyl)piperidine (XIX) a) LAH 0.2 g, 無水 ether 30 ml および XVIII 0.2 g を用いて X と同様に処理する。無色液体 0.15 g (79.8%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3400 (NH)。NMR (in CDCl₃) τ : 2.76—3.65 (4H, m, Aromatic proton), 5.80 (1H, br, NH, D₂O 添加で消失), 7.75 (3H, s, N-CH₃ あるいは C-CH₃), 7.84 (3H, s, N-CH₃ あるいは C-CH₃)。

TABLE I. Exact Masses and Compositions of Peaks in Mass Spectrum of XI, XII, XX and XXI

XI	<i>m/e</i> observed	<i>m/e</i> calculated	Composition	XX	<i>m/e</i> observed	<i>m/e</i> calculated	Composition
	216.1249	216.1263	C ₁₃ H ₁₆ ON ₂		230.1455	230.1419	C ₁₄ H ₁₈ ON ₂
	188.1330	188.1313	C ₁₂ H ₁₆ N ₂		202.1487	202.1470	C ₁₃ H ₁₈ N ₂
	173.1094	173.1079	C ₁₁ H ₁₃ N ₂		187.1236	187.1235	C ₁₂ H ₁₅ N ₂
	158.0951	158.0970	C ₁₁ H ₁₂ N		172.1107	172.1126	C ₁₂ H ₁₄ N
	144.0808	144.0813	C ₁₀ H ₁₀ N		158.0975	158.0970	C ₁₁ H ₁₂ N
	131.0733	131.0735	C ₉ H ₉ N		144.0798	144.0813	C ₁₀ H ₁₀ N
	130.0660	130.0657	C ₉ H ₈ N		131.0699	131.0735	C ₉ H ₉ N
					130.0671	130.0657	C ₉ H ₈ N
XII	<i>m/e</i> observed	<i>m/e</i> calculated	Composition	XXI	<i>m/e</i> observed	<i>m/e</i> calculated	Composition
	202.1487	202.1470	C ₁₃ H ₁₈ N ₂		216.1614	216.1626	C ₁₄ H ₂₀ N ₂
	187.1236	187.1235	C ₁₂ H ₁₅ N ₂		201.1404	201.1392	C ₁₃ H ₁₇ N ₂
	172.1112	172.1126	C ₁₂ H ₁₄ N		186.1266	186.1283	C ₁₃ H ₁₆ N
	158.0964	158.0970	C ₁₁ H ₁₂ N		172.1112	172.1126	C ₁₂ H ₁₄ N
	145.0886	145.0891	C ₁₀ H ₁₁ N		158.0964	158.0970	C ₁₁ H ₁₂ N
	144.0812	144.0813	C ₁₀ H ₁₀ N		145.0856	145.0891	C ₁₀ H ₁₁ N
	97.0882	97.0891	C ₈ H ₁₁ N		144.0813	144.0813	C ₁₀ H ₁₀ N
	84.0806	84.0813	C ₈ H ₁₀ N		111.1091	111.1048	C ₇ H ₁₃ N
					98.0982	98.0970	C ₆ H ₁₂ N

b) LAH 1.13 g, 無水 THF 50 ml および XVa 2 g を用いて XII a) 項と同様に処理を行う。得られた残留物は CCG (Wakogel C-200, 展開溶媒: ether) で精製し, bp 105° (1 mmHg) の無色液体 0.95 g (77.9%) を得る。本物質の IR および NMR スペクトルは a) 項で得られたそれと合致する。

c) LAH 1.13 g, 無水 THF 50 ml および XVb 2 g を用いて b) 項と同様の処理を行なう。収量: 0.83 g (68.0%)。本物質の IR および NMR スペクトルは a) 項で得られたそれと合致する。

1',4'-Dihydro-1-methyl-spiro[piperidine-2,3'(2'H)quinolin]-2'-one (XX) a) Ph-Li (Li 0.35 g とブロムベンゼン 4.71 g から製する) の ether 溶液 100 ml, XVa 3.58 g および無水 THF 50 ml を用いて XI と同様に処理する。残留物は CCG (Wakogel C-200, 展開溶媒: ether) で精製する。溶媒を乾固して得られる残留物 0.4 g (17.4%) は (iso-Pr)₂O から再結晶して, mp 157—159° の淡黄色板状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1680 (CO-N). NMR (in CDCl₃) τ : 0.66 (1H, br, NH, D₂O 添加で消失), 2.75—3.19 (4H, m, Aromatic proton), 6.64, 7.12 (2H, AB-quartet, *J* = 15.0 cps, 4' 位 -CH₂-), 7.50 (3H, s, N-CH₃). Mass Spectrum *m/e*: 230 (M⁺). Anal. Calcd. C₁₄H₁₈ON₂: C, 73.01; H, 7.88; N, 12.17. Found: C, 72.80; H, 8.00; N, 11.85.

b) XVb 3.58 g を用いて a) 項と同様の処理を行なう。収量: 0.2 g (8.7%)。本物質の IR スペクトルは a) 項で得られたそれと合致し, 両者は混融して融点降下を示さない。

1',4'-Dihydro-1-methyl-spiro[piperidine-2,3'(2'H)quinoline] (XXI) LAH 0.2 g, 無水 ether 30 ml および XX 0.2 g を用いて XII b) 項と同様に処理を行なう。残留物 0.14 g (74.5%) は (iso-Pr)₂O から再結晶して, mp 89—90° の無色針状晶を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3250 (NH). NMR (in CDCl₃) τ : 2.90—3.62 (4H, m, Aromatic proton), 6.15 (1H, br, NH, D₂O 添加で消失), 6.62, 6.98 (2H, AB-quartet, *J* = 11.3 cps, 2' 位 -CH₂-), 6.69, 7.23 (2H, AB-quartet, *J* = 19.5 cps, 4' 位 -CH₂-), 7.62 (3H, s, N-CH₃). Mass Spectrum *m/e*: 216 (M⁺). Anal. Calcd. C₁₄H₂₀N₂: C, 77.73; H, 9.32; N, 12.95. Found: C, 77.56; H, 9.39; N, 12.79.

謝辞 本研究に当り mass スペクトルを測定された日立製作所に感謝する。