鎮痙剤の研究 (第2報¹⁾) 3位置換 Quinolizidine 類の簡便な新合成法と
それらの立体構造について

越中栄一, 小川信男, 山岸輝里, 加藤日出男,^{2a)} 花岡美代次^{2b)}

北陸製薬株式会社中央研究所,^{2a)} 金沢大学薬学部^{2b)}

Studies on Antispasmodics. II.¹⁾ An Alternative and Convenient Synthetic
Method and Stereochemistry of 3-Substituted Quinolizidines

EIICHI KOSHINAKA, NOBUO OGAWA, KAGARI YAMAGISHI,
HIDEO KATO,^{2a)} and MIYOJI HANAOKA^{2b)}

Research Laboratories, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.^{2a)} and Faculty of
Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University^{2b)}

(Received July 26, 1979)

A convenient synthesis of 3-substituted quinolizidines was developed. Cyclization of 3-[2-(2-chloroethyl)piperidin-1-yl]propionitrile (10) with a base afforded 3-cyanoquinolizidines (13a and 13b) in good yield, which have been transformed to 5-alkyl-3-diarylmethylenequinolizidinium bromides (5), novel antispasmodics. 3-Cyanoquinolizidines (13a and 13b) were converted to 3-ethoxycarbonyl- (14a and 14b), 3-benzoyl- (17a and 17b) and 3-(2-thenoyl)-quinolizidines (18a and 18b), respectively. 3-Ethoxycarbonyl- (14a and 14b) and 3-benzoyl-quinolizidines (17a and 17b) were also obtained by cyclization of the chloroester (11) and the chlorobenzoyl (12), respectively. The stereochemistry of the 3-substituted quinolizidines synthesized here was determined.

Keywords—antispasmodics; 3-substituted quinolizidines; cyclization; diastereoisomer; stereochemistry

前報¹⁾において著者らは新しい鎮痙剤を開発する目的で diphebanil methylsulfate (1) および timepidium bromide (2) の conformation を固定化した誘導体と考えられる alkyldiarylmethylenequinolizidinium bromides (3—5) を合成し, そのうち幾つかの化合物が atropine と同等あるいはそれ以上の強い抗アセチルコリン活性を有することを報告した.

さらに 3-diarylmethylene 体 (5) の原料である 3-ethoxycarbonylquinolizidine (14)³⁾ の新合成法についても報告した. すなわち, chloronitrile 体 (10) を水素化ナトリウム (NaH) で閉環して 3-cyanoquinolizidine (13)

Chart 1

- 1) 第1報: E. Koshinaka, N. Ogawa, S. Kurata, K. Yamagishi, S. Kubo, I. Matsubara, H. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **27**, 1454 (1979).
- 2) Location: a) Inokuchi, Katsuyama, Fukui, 911, Japan; b) Takara-machi, Kanazawa, 920, Japan.
- 3) a) J. Ratusky, A. Reiser, F. Sorm, *Chem. Listy*, **48**, 1794 (1954); b) S. Ohki, Y. Noike, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **7**, 708 (1959).

Chart 2

を得、次いで 14 に導く方法である。この反応において 13 および 14 はそれぞれ 2 種の diastereoisomer の混合物として得られるが、前報ではこれらの分離および立体構造の検索は行っていない。本報では、上記新合成法開発の基礎となった 2-chloroethylpiperidine 類 (10, 11, 12) の閉環反応と閉環体である 3 位置換 quinolizidine 類 (13, 14, 17, 18) の diastereoisomer の分離および立体構造について報告する。

まず、10¹⁾ をジメチルホルムアミド (DMF) 中、NaH、ナトリウムアミド (NaNH₂) あるいはカリウム *tert*-ブトキシド (*tert*-BuOK) を用いて 13 への閉環反応を検討した (Table I)。2 倍 mol 当量の NaH を用いた場合、短時間で反応が進行したことから他の塩基も 2 倍 mol 当量用いた。その結果、NaH および *tert*-BuOK を用いた場合それぞれ好収率で 13 が生成した。溶媒を benzene に変えると NaH または NaNH₂ を用いた場合、目的の 13 はほとんど生成せず原料回収に終わったが、*tert*-BuOK を用いた場合 63% で 13 を生成した。得られた 13, bp₂ 103—106° は gas chromatography (GC) で two peaks (retention time (*t_R*)=1.56, 2.36 min) を示し、gas chromatograph-mass spectroscopy (GC-MS) において両 peak 共 *m/e* 164 に分子 ion peak (M⁺) を

TABLE I. Cyclization of 2-Chloroethylpiperidines

Compd. No.	($\times 10^{-2}$ mol)	Base	($\times 10^{-2}$ mol)	Solvent	Temp. (C°)	Time (hr)	Yield (%)	Ratio of ^{a)} Isomers
(13a : 13b)								
10	(2)	NaH	(2.4)	DMF	60	3.5	70	1 : 1
10	(2)	NaH	(4)	DMF	60	1	75 ^{b)}	1 : 1
10	(2)	NaNH ₂	(4)	DMF	60	10	23	1 : 1
10	(2)	<i>tert</i> -BuOK	(4)	DMF	60	1	73	1 : 1
10	(2)	NaH	(4)	Benzene	Reflux	16	0 ^{c)}	—
10	(2)	NaNH ₂	(4)	Benzene	Reflux	16	3 ^{c)}	1 : 2.5
10	(2)	<i>tert</i> -BuOK	(4)	Benzene	Reflux	16	63	1 : 2
(14a : 14b)								
11	(2)	NaH	(4)	DMF	60	1	26	1 : 4
11	(2)	<i>tert</i> -BuOK	(4)	DMF	60	0.5	47 ^{d)}	1 : 3
(17a : 17b)								
12	(2)	NaH	(4)	DMF	60	1	76	1 : 1
12	(2)	<i>tert</i> -BuOK	(4)	DMF	60	1	73	1 : 1.5

a) Ratio of isomers was determined by GC.

b) Yield was little changed by addition of a few drops of EtOH. Much more yield was obtained in larger scale experiment.¹⁾

c) Starting material (10) was recovered.

d) Although the obtained product was a mixture of 14 and *tert*-butoxycarbonylquinolizidines, yield was calculated as 14.

示したことから 13 は 2 種の diastereoisomer の混合物であることが判明した。そこでこの 13 を column chromatography (CCG) で分離し, 13a, mp 74—75° および 13b, mp 51—52° を得た。赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて 13a は 2770, 2750, 2730, 2680 (Bohlmann bands), 2250 cm⁻¹ (CN) に, 13b は 2780 (Bohlmann band), 2250 cm⁻¹ (CN) に吸収を示した。次に 13a および 13b をそれぞれ ester 体に誘導した。13a の場合, 成績体は GC で two peaks (*t*_R=1.89, 2.84 min, 含有比=5:1) を示し, GC—MS で両 peak 共 *m/e* 211 (M⁺) を示したので ester 体を CCG で分離し, 14a, bp₂ 95—97° (GC, *t*_R=1.89 min), IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 2760, 2740, 2680 (Bohlmann bands), 1730 (CO), picrate: mp 157.5—159.5° および 14b, bp₂ 95—96° (GC, *t*_R=2.84 min), IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 2760, 2740, 2680 (Bohlmann bands), 1730 (CO), picrate: mp 162—164° を得た。他方, 13b の場合は 14b のみが生成した。ここに得た 14a および 14b をそれぞれ *cis* (3*H*, 9*aH*)-3-ethoxycarbonylquinolizidine⁴⁾ および *trans* (3*H*, 9*aH*)-3-ethoxycarbonylquinolizidine⁴⁾ の標品と IR スペクトル並びに picrate の混融により同定し, それぞれの立体構造を決定した。従って nitrile 体 (13a および 13b) の立体構造は cyano 基がそれぞれ axial および equatorial に配置した *trans*-quinolizidine であることが判明した。Ester 体 (14a) に phenylmagnesium bromide (PhMgBr) および 2-thienylmagnesium bromide (ThiMgBr) を作用させると分子内水素結合した水酸基を有する diarylmethanol 体 (15a および 16a)¹⁾ をそれぞれ与え, 一方, 14b は分子内水素結合しない水酸基を有する diarylmethanol 体 (15b および 16b)¹⁾ を与えた。

次に 13a および 13b を aroylquinolizidine (17 および 18) へ誘導した。Equatorial-nitrile 体 (13b) と PhMgBr との反応では equatorial-benzoyl 体 (17b), mp 57—58°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2780, 2750, 2730 (Bohlmann bands), 1670 (CO), *m/e* 243 (M⁺) のみを, 他方, axial-nitrile 体 (13a) からは axial-benzoyl 体 (17a), mp 113—114°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2770, 2740, 2680 (Bohlmann bands), 1675 (CO), *m/e* 243 (M⁺) および 17b を 2.5:1 の割合で生成した。ThiMgBr との反応でも 13b からは equatorial-thenoyl 体 (18b), bp₃ 166—168°, IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 2770 (Bohlmann band), 1655 (CO), *m/e* 249 (M⁺), picrate: mp 226—228° (dec.) のみを, 13a からは axial-thenoyl 体 (18a), mp 81—82°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2790, 2750, 2720, 2670 (Bohlmann bands), 1650 (CO), *m/e* 249 (M⁺) および 18b を 6:1 の割合で生成した。Axial 体 (17a および 18a) は MeOH 中 NaOH との処理で安定な equatorial 体 (17b および 18b) にそれぞれ容易に異性化した。また, 17a および 17b は PhMgBr と

4) 荒田義雄, 加藤日出男, 塩田登美子, 薬誌, 88, 614 (1968).

の反応で diphenylmethanol 体 (15a および 15b) をそれぞれ与え, 18a および 18b は ThiMgBr との反応で dithienylmethanol 体 (16a および 16b) を与えた.

最後に chloronitrile 体 (10) の cyano 基を ethoxycarbonyl 基あるいは benzoyl 基に変換した化合物 (11, 12) の閉環反応を 10 のそれと比較検討した (Table I). その結果, chlorobenzoyl 体 (12) の閉環収率は 10 の場合とほぼ同等であったが, chloroester 体 (11) のそれは 10 に比して劣っていた. また, 10 および 12 の閉環反応で得られる quinolizidine の 2 種の立体異性体の生成比は約 1:1 であった.

以上, 簡便且つ好収率で chloroethylpiperidine 類 (10 および 12) から 3 位置換 quinolizidine 類へ導く新合成法を確立することが出来ると共に, 強い抗アセチルコリン活性を有する 3-diarylmethylene 体 (5) の有利な合成経路を開拓することが出来た.

実 験 の 部⁵⁾

Ethyl 3-[2-(2-Chloroethyl)piperidin-1-yl]propionate (11) 2-Piperidineethanol (6, 40.3 g) の abs. benzene (200 ml) 溶液に ethyl 3-bromopropionate (28.3 g) の abs. benzene (50 ml) 溶液を滴加後, 1 時間攪拌還流. 10% HCl を加えて振とう. 水層は aq. K_2CO_3 でアルカリ性となし, CHCl_3 抽出. CHCl_3 層は水洗, 脱水. 溶媒留去. 残留物を蒸留して bp_3 141—145° の無色液体 (8), 19.6 g (27%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3400 (OH), 1730 (CO). 8 (19.6 g) の CHCl_3 (200 ml) 溶液に SOCl_2 (8 ml) を滴加後, 50° で 1 時間加熱. 溶媒留去. 水を加え, aq. K_2CO_3 でアルカリ性となし, ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去. 残留物を蒸留して bp_4 135—138° の無色液体 (11), 18.0 g (85%) を得る, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1730 (CO).

3-[2-(2-Chloroethyl)piperidin-1-yl]propiophenone (12) 6 (18.0 g) の abs. benzene (200 ml) 溶液に 3-chloropropiophenone (11.8 g) の abs. benzene (30 ml) 溶液を滴加後, 1.5 時間攪拌還流. 10% HCl を加えて振とう. 水層は aq. K_2CO_3 でアルカリ性となし CHCl_3 抽出. CHCl_3 層は水洗, 脱水. 溶媒留去. 残留物を蒸留して bp_3 113—115° の無色液体 (9), 15.3 g (42%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3350 (OH), 1680 (CO). 9 (14.7 g) の CHCl_3 (70 ml) 溶液に SOCl_2 (8 ml) を滴加後, 10 分間攪拌還流. 水を加え, aq. K_2CO_3 でアルカリ性となし ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去して赤褐色液体 (12), 11.1 g (71%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1680 (CO).

10 の閉環反応 (cis(3H, 9aH)-3-Cyanoquinolizidine (13a) および trans(3H, 9aH)-3-Cyanoquinolizidine (13b) の生成) (Table I 参照) 1) DMF 中——50% 油性 NaH, NaNH_2 あるいは *tert*-BuOK の DMF (30 ml) 懸濁液に 10 を滴加後, 加熱攪拌. 冷後, 水 (600 ml) 中に注ぎ ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去. 残留物を蒸留して bp_2 103—106° の無色液体 (13) を得る. GC (column temp. 130°): two peaks (t_R =1.56 (13b), 2.36 min (13a)), GC-MS m/e : 13b, 164 (M^+), 13a, 164 (M^+).

2) Benzene 中——50% 油性 NaH, NaNH_2 あるいは *tert*-BuOK の abs. benzene (30 ml) 懸濁液に 10 を滴加後, 攪拌還流. 冷後, 水を加えて benzene 層を分離, 水層は ether 抽出. Benzene 層と ether 層を合し, 水洗, 脱水. 溶媒留去. 残留物を蒸留する. NaH-DMF から得た 13 (3.34 g) を CCG (silica gel, 展開溶媒: ether) で分離し, 初流部から 13a, 1.16 g (35%) および後流部から 13b, 1.33 g (40%) を得る. 13a: mp 74—75° (hexane), 無色板状晶. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2770, 2750, 2730, 2680 [(Bohlmann bands), 2250 (CN). Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$: C, 73.13; H, 9.82; N, 17.06. Found: C, 72.86; H, 9.94; N, 16.94. 13b: mp 51—52° (hexane), 無色板状晶. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2780 (Bohlmann band), 2250 (CN). Anal. Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$: C, 73.13; H, 9.82; N, 17.06. Found: C, 73.00; H, 10.05; N, 17.02.

cis(3H, 9aH)-3-Ethoxycarbonylquinolizidine (14a) および trans(3H, 9aH)-3-Ethoxycarbonylquinolizidine (14b) 1) 13a から——13a (10.0 g) の飽和 HCl-EtOH (50 ml) 溶液を 1.5 時間攪拌還流. 溶媒留去. 残留物に水を加え, aq. K_2CO_3 でアルカリ性となし ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去して淡黄色液体 (10.8 g, 84%) を得る. GC (column temp. 110°): two peaks (t_R =1.89 (14a), 2.84 min (14b), 含有比 (14a: 14b)=5:1). GC-MS m/e : 14a, 211 (M^+), 14b, 211 (M^+). CCG (silica gel, 展開溶媒: ether) で分離し, 初流部から 14a, 7.12 g (55%) および後流部から 14b, 0.62 g (5%) を得る. 14a: bp_2 95—97°, 無色液体. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 2760, 2740, 2680 (Bohlmann bands), 1730 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, J =7 Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.16 (2H, q, J =7 Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$). MS m/e : 211 (M^+). Picrate: mp 157.5—159.5° (EtOH), (lit.⁴⁾ mp 158—159° (EtOH)),

5) 融点および沸点は未補正. 脱水には無水 Na_2SO_4 を用いた. Column chromatography には silica gel (Kieselgel 60, 70—230 mesh, Merck) を用いた. 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 IRA-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 TMS を使用), MS および GC-MS は日立製作所製 RMU-6MG 型, GC は日立製作所製 063 型 (2% QF-1, 1.5 m×3 mm, carrier gas: N_2 , 1 kg/cm²) で測定した. NMR の記載は次の略号によった. d-d=doublet of doublets, m=multiplet, q=quartet, s=singlet, t=triplet.

黄色板状晶. *Anal.* Calcd. for $C_{18}H_{24}N_4O_9$: C, 49.09; H, 5.49; N, 12.72. Found: C, 49.00; H, 5.50; N, 12.79. **14b**: bp₂ 95—96°, 無色液体. IR $\nu_{\max}^{H_2O}$ cm⁻¹: 2760, 2740, 2680 (Bohlmann bands), 1730 (CO). NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, $J=7$ Hz, $-OCH_2CH_3$), 4.11 (2H, q, $J=7$ Hz, $-OCH_2CH_3$). MS m/e : 211 (M^+). Picrate: mp 162—164° (EtOH) (lit.⁴) mp 161—162° (EtOH), 黄色針状晶. *Anal.* Calcd. for $C_{18}H_{24}N_4O_9$: C, 49.09; H, 5.49; N, 12.72. Found: C, 48.80; H, 5.46; N, 12.59. **14a** および **14b** はそれぞれ標品⁴⁾と IR スペクトルが一致し, picrate は混融して融点降下を示さない.

2) **13b** から——**13b** (10.0 g) の飽和 HCl-EtOH (50 ml) 溶液を 30 分間攪拌還流. 溶媒留去. 残留物に水を加え, aq. K₂CO₃ でアルカリ性となし ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去した残留物 (GC: one peak ($t_R=2.84$ min)) を蒸留して bp₂ 95—97° の無色液体 (**14b**), 10.4 g (81%) を得る. 本品は **13a** から得た **14b** と IR スペクトルが一致し, その picrate は混融して融点降下を示さない.

3) **11** の閉環反応 (Table I 参照)——50% 油性 NaH あるいは *tert*-BuOK の DMF (40 ml) 懸濁液に **11** を滴加後, 加熱攪拌. 冷後, 水 (700 ml) 中に注ぎ ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去. 残留物を蒸留して bp₂ 95—97° の無色液体を得る. NaH 処理で得られた成績体は GC-MS から 2 種の diastereoisomer の混合物である: $t_R=1.89$ (m/e 211 (M^+)) および 2.84 (m/e 211 (M^+)). 一方, *tert*-BuOK 処理で得られた成績体は GC-MS から 4 種 (2 種の ethyl ester および 2 種の *tert*-butyl ester) の混合物である: $t_R=1.89$ (m/e 239 (M^+)), m/e 211 (M^+)), 2.84 (m/e 211 (M^+)), 3.20 min (m/e 239 (M^+)). NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (s, $-OC(CH_3)_3$), 4.11 (q, $J=7$ Hz, $-OCH_2CH_3$), 4.16 (q, $J=7$ Hz, $-OCH_2CH_3$).

cis(3H, 9aH)-3-Diphenylhydroxymethylquinolizidine (15a) 1) **14a** から——PhMgBr (Mg (1.00 g) および PhBr (6.28 g) から製する) の abs. ether (100 ml) 溶液に **14a** (2.11 g) の abs. ether (20 ml) 溶液を滴加後, 室温にて 1 時間攪拌. 10% HCl を加えて振とう. 水層は aq. K₂CO₃ でアルカリ性となし ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒を留去して **15a**, 2.83 g (88%) を得, iso-PrOH から再結晶して mp 188—189.5° の無色針状晶を得る. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹ (2×10^{-1} M solution): ca. 3100 (bonded OH), 2770 (Bohlmann band). 本品は標品¹⁾と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

2) **17a** から——PhMgBr (Mg (0.10 g) および PhBr (0.65 g) から製する) の abs. ether (50 ml) 溶液と **17a** (0.50 g) とを用いて 1) の場合と同様の操作を行い, **15a**, 0.63 g (95%) を得る. 本品は **14a** から得た **15a** と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

trans(3H, 9aH)-3-Diphenylhydroxymethylquinolizidine (15b) 1) **14b** から——**14b** (2.11 g) を用いて **14a** から **15a** への反応と同様の操作を行い, **15b**, 3.01 g (94%) を得, iso-PrOH から再結晶して mp 166—167° の無色板状晶を得る. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹ (2×10^{-1} M solution): 3600 (OH), 2780 (Bohlmann band). 本品は標品¹⁾と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

2) **17b** から——**17b** (0.50 g) を用いて **17a** から **15a** への反応と同様の操作を行い, **15b**, 0.61 g (92%) を得る. 本品は **14b** から得た **15b** と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

cis(3H, 9aH)-3-(Di-2-thienylhydroxymethyl)quinolizidine (16a) 1) **14a** から——ThiMgBr (Mg (1.00 g) および ThiBr (6.52 g) から製する) の abs. ether (100 ml) 溶液に **14a** (2.11 g) の abs. ether (20 ml) 溶液を滴加後, 室温にて 1 時間攪拌. 10% HCl を加えて振とう. 水層は aq. K₂CO₃ でアルカリ性となし ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒を留去して **16a**, 2.34 g (70%) を得, (iso-Pr)₂O から再結晶して mp 147—148° の無色針状晶を得る. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹ (2×10^{-1} M solution): ca. 3100 (bonded OH), 2780 (Bohlmann band). 本品は標品¹⁾と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

2) **18a** から——ThiMgBr (Mg (0.10 g) および ThiBr (0.65 g) から製する) の abs. ether (50 ml) 溶液と **18a** (0.50 g) とを用いて 1) の場合と同様の操作を行い, **16a**, 0.58 g (87%) を得る. 本品は **14a** から得た **16a** と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

trans(3H, 9aH)-3-(Di-2-thienylhydroxymethyl)quinolizidine (16b) 1) **14b** から——**14b** (2.11 g) を用いて **14a** から **16a** への反応と同様の操作を行い, **16b**, 3.00 g (90%) を得, benzene から再結晶して mp 176—177° の無色針状晶を得る. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹ (2×10^{-1} M solution): 3590 (OH), 2770 (Bohlmann band). 本品は標品¹⁾と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

2) **18b** から——**18b** (0.50 g) を用いて **18a** から **16a** への反応と同様の操作を行い, **16b**, 0.64 g (96%) を得る. 本品は **14b** から得た **16b** と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

cis(3H, 9aH)-3-Benzoylquinolizidine (17a) および trans(3H, 9aH)-3-Benzoylquinolizidine (17b) 1) **13b** から——PhMgBr (Mg (1.52 g) および PhBr (9.42 g) から製する) の abs. ether (100 ml) 溶液に **13b** (5.00 g) の abs. ether (50 ml) 溶液を滴加後, 室温にて 1 時間攪拌. 10% HCl を加えて振とう. 水層は aq. K₂CO₃ でアルカリ性となし ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒を留去して **17b**, 6.64 g (90%) を得る. GC (column temp. 170°): one peak ($t_R=1.97$ min). Hexane から再結晶して mp 57—58° の無色板状晶を得る. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm⁻¹: 2780, 2750, 2730 (Bohlmann bands), 1670 (CO). NMR (CDCl₃) δ : 7.25—7.58 (3H, m, aromatic protons), 7.85—8.05 (2H, m, aromatic protons). MS m/e : 243 (M^+). *Anal.* Calcd. for $C_{16}H_{21}NO$: C, 78.97; H, 8.70; N, 5.76. Found: C, 78.93; H, 8.88; N, 5.83.

2) **13a** から——**13a** (5.00 g) を用いて 1) の場合と同様の操作を行って残留物 (6.33 g, 85%) を得る. GC:

two peaks ($t_R=1.69$ (17a), 1.97 min (17b), 含有比 (17a: 17b)=2.5: 1). CCG (silica gel, 展開溶媒: CHCl_3 -MeOH (9: 1, v/v)) で分離し, 初流部から 17b, 0.59 g (8%) および後流部から 17a, 2.73 g (37%) を得る. 17b は先に 13b から得た 17b と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない. 17a を hexane から再結晶して mp 113—114° の無色板状晶を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2770, 2740, 2680 (Bohlmann bands), 1675 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 7.30—7.55 (3H, m, aromatic protons), 7.75—7.92 (2H, m, aromatic protons). MS m/e : 243 (M^+). Anal. Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 78.97; H, 8.70; N, 5.76. Found: C, 78.76; H, 8.78; N, 5.61.

3) 17a から 17b への異性化反応——17a (100 mg) の 5% NaOH (1.5 ml) および MeOH (15 ml) 溶液を 65° で 1 時間加熱攪拌. 溶媒留去. 残留物に水を加えて ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去して 17b (97 mg) を得る. GC: one peak ($t_R=1.97$ min). 本品は 13b から得た 17b と IR スペクトルが一致し, 混融して融点降下を示さない.

4) 12 の閉環反応 (Table I 参照)——50% 油性 NaH あるいは *tert*-BuOK の DMF 懸濁液に 12 を滴加後, 攪拌加熱. 冷後, 水 (800 ml) 中に注ぎ ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去. 残留物を蒸留して bp₂ 152—155° の淡黄色液体を得る.

cis(3H, 9aH)-3-(2-Thenoyl)quinolizidine(18a) および trans(3H, 9aH)-3-(2-Thenoyl)quinolizidine (18b) 1) 13b から——ThiMgBr (Mg(1.52 g) および ThiBr(9.78 g) から製する) の abs. ether (100 ml) 溶液に 13b (5.00 g) の abs. ether (30 ml) 溶液を滴加後, 1 時間室温にて攪拌. 10% HCl を加えて振とう. 水層は aq. K_2CO_3 でアルカリ性となし ether 抽出. Ether 層は水洗, 脱水. 溶媒留去して 18b, 7.04 g (93%) を得る. GC (column temp. 170°): one peak ($t_R=2.31$ min). bp₃ 166—168°, 淡黄色液体. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2770 (Bohlmann band), 1655 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 7.10 (1H, d-d, $J=5$; 4 Hz, $\text{H}^{\text{H}}_{\text{S}}^{\text{H}}$), 7.61 (1H, d-d, $J=5$; 1 Hz, $\text{H}^{\text{H}}_{\text{S}}^{\text{H}}$), 7.76 (1H, d-d, $J=4$; 1 Hz, $\text{H}^{\text{H}}_{\text{S}}^{\text{H}}$). MS m/e : 249 (M^+). Pirat: mp 226—228° (dec.) (MeOH), 黄色針状晶. Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$: C, 50.21; H, 4.63; N, 11.71. Found: C, 49.98; H, 4.72; N, 11.38.

2) 13a から——13a (5.00 g) を用いて 1) の場合と同様の操作を行って残留物 (6.64 g, 87%) を得る. GC: two peaks ($t_R=2.08$ (18a), 2.31 min (18b), 含有比 (18a: 18b)=6: 1). 本品を (iso-Pr)₂O から 2 回再結晶して mp 81—82° の無色鱗片状晶 (18a), 2.80 g (37%) を得る. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2790, 2750, 2720, 2670 (Bohlmann bands), 1650 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 7.08 (1H, d-d, $J=5$; 4 Hz, $\text{H}^{\text{H}}_{\text{S}}^{\text{H}}$), 7.55 (1H, d-d, $J=5$; 1 Hz, $\text{H}^{\text{H}}_{\text{S}}^{\text{H}}$), 7.63 (1H, d-d, $J=4$; 1 Hz, $\text{H}^{\text{H}}_{\text{S}}^{\text{H}}$). MS m/e : 249 (M^+). Anal. Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NOS}$: C, 67.43; H, 7.68; N, 5.62. Found: C, 67.16; H, 7.78; N, 5.29. 18b は単離しなかった.

3) 18a から 18b への異性化反応——18a (100 mg) を用いて 17a から 17b への反応と同様の操作を行い, 18b (96 mg) を得る. GC: one peak ($t_R=2.31$ min). 本品は 13b から得た 18b と IR スペクトルが一致し, それらの picrate を混融して融点降下を示さない.

謝辞 本研究に際し, 御指導を賜りました北陸大学薬学部 荒田義雄学長に深謝致します. また, 実験に協力いただいた当研究所 倉田 栄氏に感謝致します.