

含窒素環状化合物の新合成法（第 15 報<sup>1)</sup>） 1,2,4,4a,5,6,7,7a-octahydropyrrolo-[2,1,5-cd]indolizine 誘導体の合成

村越 勇, 高田邦夫, 萩庭丈寿  
千葉大学薬学部<sup>2)</sup>

## A New Synthetic Method of Cyclic Nitrogenous Compounds.

XV.<sup>1)</sup> Syntheses of 1,2,4,4a,5,6,7,7a-Octahydropyrrolo-[2,1,5-cd]indolizine Derivatives

ISAMU MURAKOSHI, KUNIO TAKADA and JOJU HAGINIWA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba<sup>2)</sup>

(Received June 3, 1969)

Dry distillation of ethyl 3-oxoindolizidine-5-propionate (I) with the same amount of soda lime as reported previously affords 1,2,4,4a,5,6,7,7a-octahydropyrrolo[2,1,5-cd]indolizine (II) in 48% yield.

In order to confirm the  $\alpha, \beta$ -enamine structure of II, conc. potassium cyanide solution was added dropwise with stirring to a solution of the perchlorate (III) of II. In this case, the cyano compound (IV) was also obtained in a quantitative yield.

Attempted recrystallization of the picrate of IV from hot ethanol yielded the picrate of II by elimination of hydrocyanic acid as shown in Chart 1.

前報<sup>1)</sup> の pyrido[2,1,6-de]guinolizine 誘導体の合成に引き続き、著者等の含窒素環状化合物の新合成法を pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine 誘導体の合成に応用したので、それについて報告する。<sup>3)</sup>

Pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine (V) は、すでに Boekelheide 等<sup>4)</sup> により別途合成されており、その諸性状は塩基性なく芳香性を示すといわれる大変興味ある化合物である。

著者等は、著者等の新閉環反応を Chart 1 のごとく、ethyl 3-oxoindolizidine-5-propionate (I) に応用して pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine (V) の骨格である 1,2,4,4a,5,6,7,7a-octahydropyrrolo[2,1,5-cd]indolizine (II) を 48% の収量で得た。この方法は、I を soda lime と乾留するだけの非常に簡易なものである。著者等の合成法は、一般的には得量も 80—95% の高収量を示す実用的な方法で、川骨アルカロイドの desoxynupharidine もこの方法によって合成されたのが最初である。<sup>5)</sup>

II は、IR スペクトルで  $1682\text{ cm}^{-1}$  (KBr) に  $>\text{C}=\overset{\downarrow}{\text{C}}-\text{N}<$  基の吸収を示し、その perchlorate (III) は  $1708\text{ cm}^{-1}$  に  $>\overset{\downarrow}{\text{C}}=\text{N}<$  基の吸収を示す事から、II が  $\alpha, \beta$ -エナミン型の構造を有する事を示唆している。さらに、乾留生成塩基が (II) 式の  $\alpha, \beta$ -エナミン構造を有する確認のために、perchlorate (III) をシアノ化カリウムの濃厚水溶液と数分間振盪すると無色のシアノ体 (IV) が油状となって析出して来る。IV の IR を測定すると  $1682\text{ cm}^{-1}$  の  $>\text{C}=\overset{\downarrow}{\text{C}}-\text{N}<$  基の吸収は完全に消失して、新たに  $2230\text{ cm}^{-1}$  にニトリル基の吸収が明瞭に現れて来る。この現象は perchlorate (III) の  $>\overset{\downarrow}{\text{C}}=\text{N}<$  基の共鳴効果 ( $\overset{\downarrow}{\text{C}}=\text{N}<\rightleftharpoons\overset{\downarrow}{\text{C}}-\text{N}<$ ) に基く求核置換反応で、 $\alpha, \beta$ -エナミン基の証明には簡単な反応である。シアノ体 (IV) はピクラートを生成するが熱エタノールで再結晶すると脱青

1) 第 14 報 : I. Murakoshi, A. Kubo, J. Saito, J. Haginiwa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **12**, 747 (1964);  
村越 勇, 久保陽徳, 斎藤諄一, 萩庭丈寿, 薬誌, **88**, 900 (1968).

2) Location: Yayoi-cho, Chiba.

3) 日本薬学会第 88 年会で発表, 東京, 1968 年 4 月.

4) R.J. Windgassen, Jr., W.H. Saunders, Jr., V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1459 (1959).

5) M. Kotaka, I. Kawasaki, T. Okamoto, S. Kusumoto, T. Kaneko, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 892 (1959);  
F. Bohlmann, E. Winterfeldt, P. Studt, H. Laurent, G. Boroschewski, K.-M. Kleine, *Chem. Ber.*, **94**, 3151 (1961).

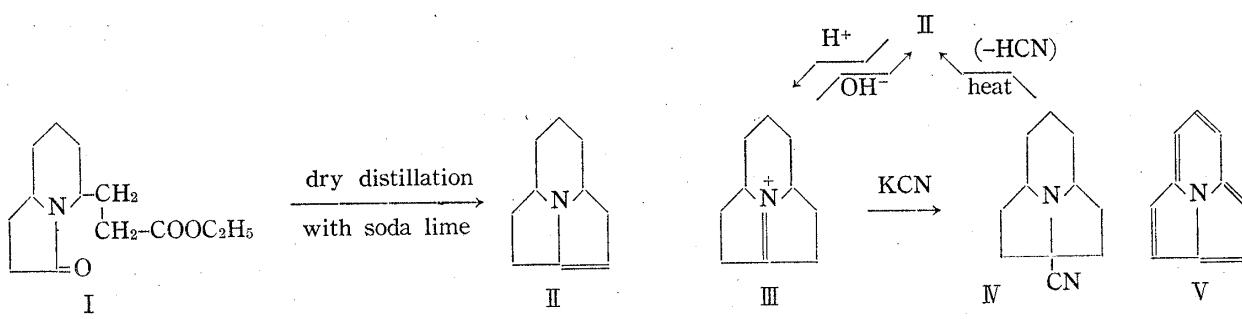


Chart 1

酸しながら II のピクラート (III) に変る。この II-III-IV の相関関係は、前報の 1,2,3,3a,4,5,6,6a,7,8-decahydropyrido[2,1,6-de]quinolizine<sup>1)</sup> 4-substituted-1,2,5,6,7,8,9-heptahydroquinolizine,<sup>6)</sup> 3-substituted-1,4,5,6,-hexahydroindolizine<sup>7)</sup> などと全く同じである。本反応の出発原料である I は、Chart 2 のごとく、Boekelheide,<sup>8)</sup> 加藤<sup>9)</sup> および Leonard<sup>10)</sup> 等の方法に準じて IX を合成した。IX は比較的精製し難いので直ちに diethylester (X) に導き、蒸留精製後 Raney-Ni を触媒として高温高圧接触還元を行ない一挙に I を合成した。1,2,4,4a,5,6,7,7a-octahydpyrrolo[2,1,5-cd]indolizine (II) の pyrrolo[2,1,5-cd]indolizine (V) への脱水素条件は目下検討中である。

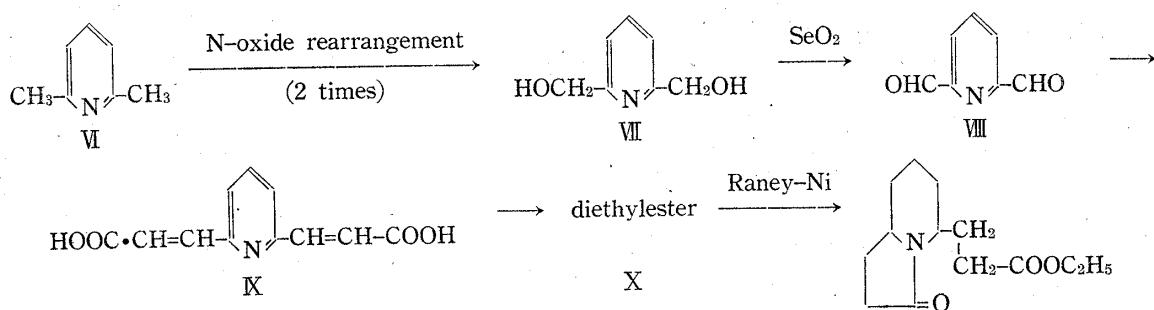


Chart 2

I

## 実験の部

**2,6-Dihydroxymethylpyridine (VII)** 小林<sup>11)</sup> 加藤<sup>9)</sup> Boekelheide<sup>8)</sup> 等の方法にしたがい、2,6-lutidine の N-oxide の転位反応を 2 回行なって得た 2,6-bis(acetoxyethyl)pyridine (bp 125—129° (0.15 mmHg), mp 163—164°) 24 g に 38% HCl 60 ml 加え、油浴上 8 hr 還流させた後、HCl, AcOH などをできるだけ留去する。残渣を 50% MeOH-H<sub>2</sub>O に溶し、IRA-410 (OH 型) カラムに通して酸類を除き、流出液は減圧下濃縮乾固する。残渣を熱ベンゼン抽出、冷後析出する結晶を集め、さらに熱ベンゼンより再結晶すると無色針状晶として得られる。得量 5.5 g (33%). mp 114—115°. Anal. Calcd. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>N: C, 60.43; H, 6.47; N, 10.07. Found: C, 60.99; H, 6.65; N, 9.93.

**Pyridine-2,6-dialdehyde (VIII)<sup>12)</sup>** 2,6-Dihydroxymethylpyridine (VII) 7 g を pyridine 130 ml 中に溶し、SeO<sub>2</sub> 6.1 g を加えて 100°, 4 hr 加熱。この間、時々振盪する。冷後析出した Se を沪別し、沪液を減圧濃縮してピリジンをできるだけ除く。残渣の dialdehyde (VIII) は減圧蒸留に依り精製。bp 152—154° (103 mmHg)。ベンゼンより再結晶すると無色板状晶として得られる。得量 5.4 g (77%) mp 124°.

**Pyridine-2,6-diacylic Acid (IX)** Pyridine-2,6-dialdehyde (VIII) 5.4 g にマロン酸 16.2 g, pyridine 40 ml および piperidine 数滴を加え、水浴上 3 hr 加熱し、さらに油浴上 30 min 静かに還流させて脱炭酸を完結させる。反応液は減圧乾固し、残渣は dimethylformamide に溶し、活性炭で脱色後、20 ml 位まで濃縮

6) 村越 勇, 薬誌, 78, 594 (1958).

7) 村越 勇, 薬誌, 78, 598 (1958).

8) V. Boekelheide, W.J. Linn, J. Am. Chem. Soc., 76, 1286 (1954).

9) 加藤鉄三, 北川常宏, 柴田徹一, 中居健介, 薬誌, 82, 1647 (1962).

10) N.J. Leonard, D.F. Morrow, M.T. Rogers, J. Am. Chem. Soc., 79, 5476 (1957).

11) 小林五郎, 古川 淳, 川田裕溢, 薬誌, 74, 790 (1954).

12) W. Mathers, W. Sauermilch, T. Kleinn, Chem. Ber., 86, 584 (1953).

して少量の  $\text{H}_2\text{O}$  を加えて放置すると結晶が析出してくれる。含水 dimethylformamide から再結晶すると無色針状晶として得られる。得量 4.9 g (56%). mp 300° 以上。<sup>10)</sup> Anal. Calcd.  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$ : C, 60.27; H, 4.14; N, 6.39. Found: C, 59.67; H, 4.04; N, 6.76. この結晶は比較的精製し難いので、次のごとく、エステル化し、蒸留により精製した。

**Diethyl Pyridine-2,6-diacrylate (X)** Pyridine-2,6-diacrylic acid (IX) 3 g を無水 EtOH-HCl 100 ml と 4 hr 加熱。EtOH 等留去し、残渣を冰冷下  $\text{K}_2\text{CO}_3$  アルカリ性にして AcOEt 抽出。乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 後、AcOEt を留去すると結晶が析出するが蒸留により精製。bp 210° (5 mmHg)。さらに MeOH より再結晶すると無色針状晶となる。mp 110—111°。得量 3.5 g (88%). Anal. Calcd.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ : C, 65.45; H, 6.18; N, 5.09. Found: C, 65.58; H, 6.10; N, 5.09.

**Ethyl 3-oxoindolizidine-5-propionate (1)** Diethyl pyridine-2,6-diacrylate (X) 3.5 g を無水 EtOH 30 ml 中に溶し、Raney Ni を触媒として接触還元 (初圧 100kg/cm<sup>2</sup>, 150—160°, 5 hr)。触媒を汎別後、蒸留により精製。bp 161—162° (2 mmHg)。得量 2.2 g (69%). IR  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Liquid cm}^{-1}}$ : 1735 (ester), 1674 (>N-CO-)。MS ( $m/e$ ): 239 ( $\text{M}^+$ )。

**閉環反応 (1,2,4,4a,5,6,7,7a-octahydropyrrolo[2,1,5-cd]indolizine の合成)** Ethyl 3-oxo-indolizidine-5-propionate (I) 1 g を枝付きコルベン中、1—1.5 g の soda lime とよく混和し、直火で徐々に乾留する。留出液は無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を飽和して ether 抽出。乾燥 ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) 後、ether を留去し、小量の ether 存在下放置すると無色針状晶が析出する。ether より再結晶。mp 93°。得量 0.3 g (48%). Anal. Calcd.  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$ : C, 80.54; H, 10.07; N, 9.40. Found: C, 80.58; H, 10.21; N, 9.61. IR  $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1682 (>C=C-N<)。MS ( $m/e$ ): 149 ( $\text{M}^+$ )。Perchlorate (III): 無色針状晶 (EtOH-ether より再結晶)。mp 172° (decomp.)。Anal. Calcd.  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NCl}$ : C, 48.10; H, 6.45; N, 5.61. Found: C, 48.01; H, 6.54; N, 5.87. IR  $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr cm}^{-1}}$ : 1708 (>C=N<). Picrate: 黄色プリズム晶 (EtOH より再結晶) mp 172—173°。Anal. Calcd.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_4$ : C, 50.79; H, 4.76; N, 14.81. Found: C, 50.91; H, 4.53; N, 14.70.

**II の Perchlorate (III) と KCN の反応** Perchlorate (III) を少量の  $\text{H}_2\text{O}$  に溶し (比較的難溶)，強く攪拌しながら KCN の濃厚水溶液を少量づつ滴下し，反応液が明らかにアルカリ性になるまで加える。数分後，析出せる油状の cyano 体 (IV) を ether 抽出し、蒸留により精製。無色液体。bp 120—126° (5 mmHg) (浴温)。IR  $\lambda_{\text{max}}^{\text{Liquid cm}^{-1}}$ : 2230 (CN)。Cyano 体 (IV) の picrate は，熱 EtOH より再結晶すると，HCN を発生しながら，II の picrate (黄色プリズム晶，mp 172—173°) に変る。

**謝辞** 終わりに、元素分析を御願いした当薬学部元素分析室の奥 昌子氏に感謝します。