

含窒素環状化合物の新合成法 (第14報¹⁾) 1,2,3,5,6,6a,7,8,9,9a-Decahydro-
pyrido[2,1,6-*de*]quinolizine 誘導体の合成

村越 勇, 久保陽徳, 斎藤諄一, 萩庭丈寿
千葉大学薬学部²⁾

A New Synthetic Method of Cyclic Nitrogenous Compounds. XIV.¹⁾
Syntheses of 1,2,3,5,6,6a,7,8,9,9a-Decahydropyrido-
[2,1,6-*de*]quinolizine Derivatives

ISAMU MURAKOSHI, AKINORI KUBO, JUNICHI
SAITO, and JOJU HAGIWA
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Chiba²⁾

(Received December 19, 1967)

Dry distillation of (VI) with the same amount of soda lime as reported previously affords (VII) as the perchlorate (VIII) in 30% yield.

In order to confirm the α,β -enamine structure of (VII), to a solution of the perchlorate (VIII) was added conc. potassium cyanide solution dropwise with stirring. In this case, the cyanocompound (IX) was also obtained in a quantitative yield.

Attempted recrystallization of the picrate of (IX) from hot ethanol yielded the picrate of (VII) by elimination of hydrocyanic acid as shown in Chart 3.

前報等において, Chart 1 のごとき一般式 1, 2, 3 で示される含窒素環状化合物の新合成法について報告した.

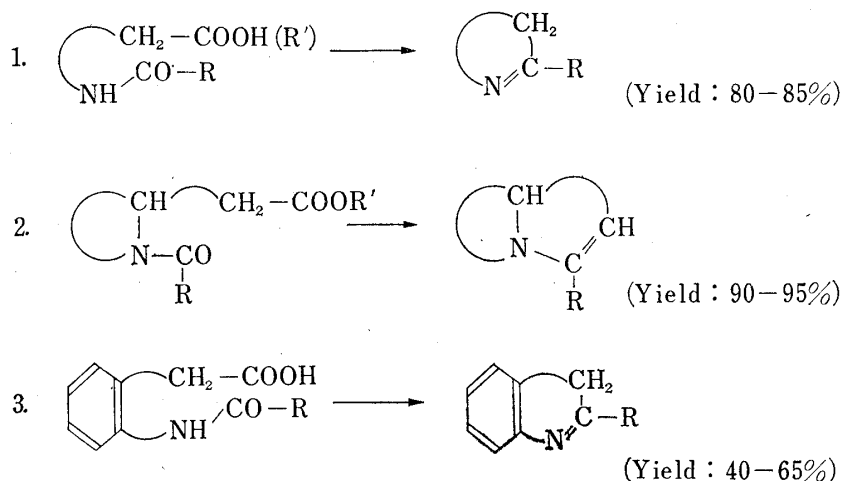


Chart 1

この新合成反応は原料のアミド-カルボン酸類をソーダ・ライム (あるいは, 酸化カルシューム) と乾留するだけの非常に簡易なもので, たとえば, 2-R-3,4,5,6-tetrahydropyridine (γ -coniceine),³⁾ 2-R-3,4-dihydro-2H-

1) 第13報: 萩庭丈寿, 村越勇, 鷲見常夫, 薬誌, **84**, 685 (1964).

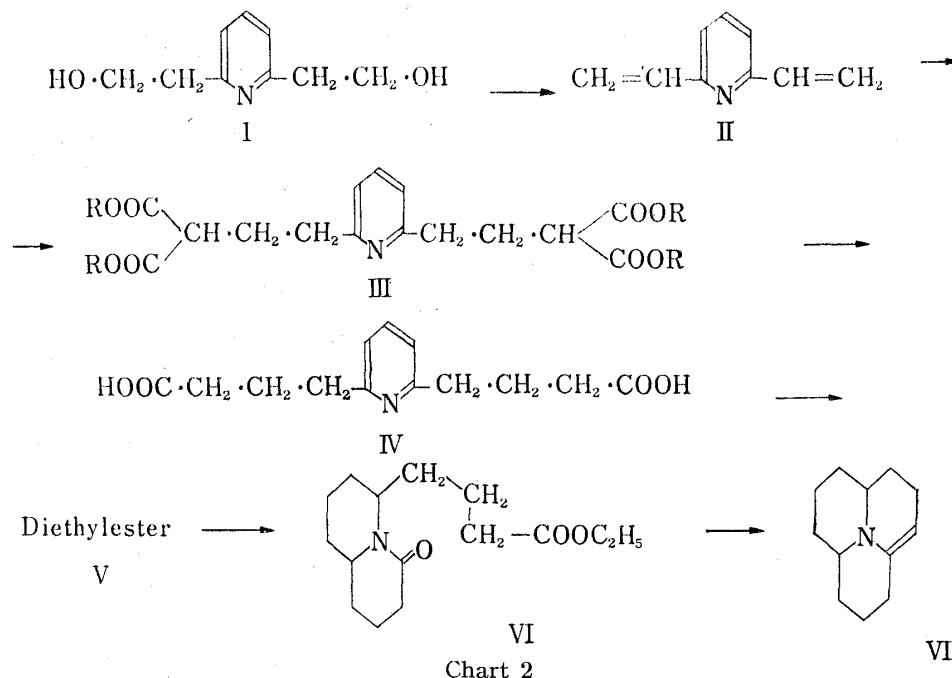
速報: 村越勇, 久保陽徳, 斎藤諄一, 萩庭丈寿, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **12**, 747 (1964).

2) Location: Yayoi-cho, Chiba.

3) 村越勇, 薬誌, **77**, 490 (1957); **79**, 76 (1959).

4) 村越勇, 薬誌, **77**, 1062 (1957).

pyrrole (myosmine),⁴⁾ 4-R-3,4-dehydroquinolizidine⁵⁾ (desoxynupharidine),⁶⁾ 3-R-2,3-dehydropyrrolizidine,⁷⁾ 3-R-2,3-dehydroindolizidine,⁷⁾ 2-R-indole,⁸⁾ 2-R-1,4- or 3,4-dihydroquinoline⁸⁾ および 3-R-isoquinoline⁹⁾ 誘導体が高収量で得られる実用的な合成法である。



Type 2 の反応を decahydrocycl(3.3.3)azine (VII) の合成に応用したので、それについて報告する。

本反応の最終原料である VI は、Chart 2 のように合成した。すなわち、2,6-divinylpyridine¹⁰⁾ (II) をジメチルホルムアミド (DMF) 中、第三級-カリウム-ブトキシドの存在下、マロン酸ジエチルエステルと反応させて、テトラエステル (III) を作り、これを濃塩酸と加熱して、加水分解、脱炭酸を行なって IV 塩酸塩に導き、さらに無水エタノール-塩酸で、ジエチルエステル (V) に誘導した。

V は無水エタノール中、ラネーニッケルを触媒として接触還元 (初圧 100—110 kg/cm², 150—160°) すると還元と同時に閉環して原料の VI が 85—90% の得量で得られる。

VI を同量のソーダ・ライムと乾留すると過塩素酸塩 (VIII) として 30% の得量で decahydrocycl(3.3.3)azine (VII) が得られる。過塩素酸塩 (VIII) の赤外吸収 (IR) スペクトルを測定すると 1663 cm⁻¹ に >C=N⁺< 基の吸収を示し、その遊離塩基 (VII) は 2790, 2840 cm⁻¹ (trans-quinolizidine) および 1652 cm⁻¹ に >C=C-N< 基の吸収を示し、乾留生成塩基が (VII) 式の α,β-エナミン構造を有することを示唆している。

さらに VII 式の構造を確認するために過塩素酸塩 (VIII) の水溶液にシアン化カリウムの濃厚水溶液を攪拌下滴下すると、この場合も定量的収量でシアノ体 (IX) を形成する。この unconjugated ternary iminium 基 (>C=N⁺<) に対する求核置換反応は Leonard 等¹¹⁾ により示されたもので化学的な α,β-エナミン基の証明には簡便なものである。

シアノ体 (IX) の IR スペクトルを測定すると、(VII) 式の α,β-エナミン基に起因する 1652cm⁻¹ の吸収は完全に消失して、2250 cm⁻¹ にニトリル基の吸収が新たに現われることより乾留生成塩基の構造は VII 式で示

5) 村越勇, 薬誌, **78**, 594 (1958).

6) 小竹無二雄, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 892 (1959); F. Bohlmann, *Chem. Ber.*, **94**, 3151 (1961).

7) 村越勇, 薬誌, **78**, 598 (1958).

8) 村越勇, 薬誌, **79**, 72 (1959).

9) 村越勇, 薬誌, **79**, 1578 (1959); 萩庭丈寿, 村越勇, 鷺見常夫, 薬誌, **84**, 685 (1964).

10) J. Michalski, *et al.*, *Roczniki Chem.*, **29**, 1141 (1955) [*C.A.*, **50**, 12044 (1956)].

11) N.J. Leonard, A. S. Hay, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1984 (1956).

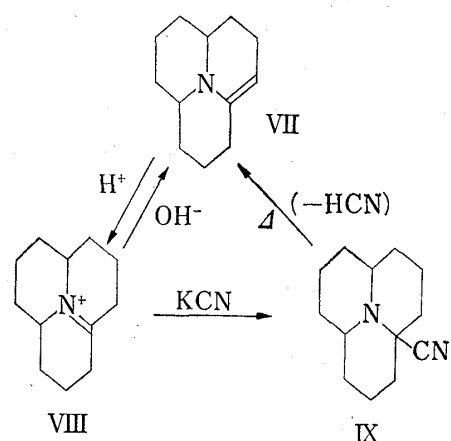


Chart 3

等を除き、無水 K_2CO_3 を飽和して $CHCl_3$ 抽出。 $CHCl_3$ 抽出液は、無水 K_2CO_3 で乾燥後、 $CHCl_3$ を留去し、残渣を減圧下、分留により精製。得量 11g. bp 142—150° (3mm Hg). Picrate 黄色プリズム晶 mp 131—132° (EtOH より再結晶)。この際、低沸点部に、2-methyl-6-(2'-hydroxyethyl)pyridine (bp 100—104° (3 mmHg), picrate: 黄色プリズム晶 mp 102°) を 10 g 生成する。

2,6-Divinylpyridine (II) 反応容器に、粉末 KOH 20—25 g を入れて、170—180°, 20 mmHg に保ち、滴下ロートより 2,6-bis(2-hydroxyethyl)pyridine (I) 26 g を少量ずつ滴下させて、生成した 2,6-divinylpyridine (II) を直ちに反応系外に留出させるようにする。留出物を ether 抽出し、無水 K_2CO_3 で乾燥後、ether を留去し蒸留により精製。得量 11 g (54%)。淡黄色液体。bp 87—92°, (15mm Hg) picrate 黄色板状結晶 mp 139—140° (dil. EtOH より再結晶)。

Tetraethylester (III) K 2 g より製した *tert*-BuOK に DMF 100 ml を加えて溶し、ethyl malonate 21.8 g および 2,6-divinylpyridine (II) 4.5 g を加え、 N_2 気流中、140°, 12 hr わずかに還流する。この間反応液は黄褐色に変わる。冷後、減圧下 DMF を留去し残渣に氷水を加えて ether 抽出。Ether 抽出液は dil. HCl と振盪して塩基を転溶し、 H_2O 層を冷時 K_2CO_3 アルカリ性にして析出する淡黄色油状物を ether 抽出。乾燥 (Na_2SO_4) 後、ether を留去し、残渣を減圧蒸留で精製、得量 4.9 g (32%) bp 186—188° (0.03 mmHg)。

Pyridine-2,6-dibutyl⁹ Acid (IV) およびその Diethylester (V) III を 20% HCl と 3—4 hr 加熱後、減圧下乾固。 H_2O -acetone より再結晶すると無色プリズム晶の IV·HCl 塩を得。mp 156—158°。Anal. Calcd. $C_{13}H_{18}NO_4Cl$: C, 54.26; H, 6.30; N, 4.87. Found: C, 54.19; H, 6.48; N, 5.18。

IV·HCl 塩を無水 EtOH-HCl と 4—5 hr 加熱すると diethylester (V) を得。bp 150—158° (0.1 mmHg)。

Ethyl 4-Oxoquinolizidine-5-butyrate (VI) V を少量の無水 EtOH に溶し、Raney Ni を触媒として接触還元 (初圧 115 kg/cm², 150—160°, 4 hr)。蒸留により精製。収量 85—90%。bp 117—120° (0.12 mmHg)。

閉環 (1,2,3,5,6,6a,7,8,9,9a-Decahydropyrido[2,1,6-*de*]quinolizidine (VII) の合成 VI 1.1 g を同量の soda lime (1 g) と short neck のフラスコ中でよく混和し、直火で徐々に乾留すると、水蒸気と共に淡黄褐色油状物が留出する。留出塩基を ether 抽出し、乾燥 (K_2CO_3) 後、ether を留去。残留塩基は、直ちに perchlorate として分離。EtOH より再結晶。得量 0.34 g (30%)。perchlorate (VIII) 無色針状晶 mp 298—304° (decomp.)。Anal. Calcd. $C_{12}H_{20}NO_4Cl$: C, 51.89; H, 7.26; N, 5.01. Found: C, 52.13; H, 7.19; N, 4.86. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1663 (>C=N<). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (ϵ): 266 (242). Free base (VII): bp 120—121° (10mmHg). UV λ_{max}^{EtOH} m μ (ϵ): 228 (3520). IR λ_{max}^{Liquid} cm⁻¹: 2710, 2740 (shoulder), 2790, 2840 (*trans*-quinolizidine), 1652 (>C=C-N<).

Picrate 黄色プリズム晶 (EtOH より再結晶) mp 128—129°。Anal. Calcd. $C_{18}H_{22}N_4O_7$: C, 53.20; H, 5.42; N, 13.79. Found: C, 53.14; H, 5.63; N, 13.96。

VII の Perchlorate (VIII) と KCN の反応 Perchlorate (VIII) 30 mg を 2—3 ml の H_2O に溶し、強力に攪拌下、KCN 30 mg の水溶液 (1 ml) を滴下すると白濁しながら淡褐色油状物が析出してくる。Ether 抽出し、蒸留により精製。無色液体。bp 135—138 (3mmHg) (浴温)。IR λ_{max}^{Liquid} cm⁻¹: 2730, 2807 (*trans*-quinolizidine), 2250 (CN)。

Cyano 体 (IX) の picrate (淡黄色プリズム晶, mp 120—122°) は、熱 EtOH より再結晶すると、HCN を発生しながら、VII の picrate (黄色プリズム晶, mp 128—129°) に変わる。

謝辞 終わりに、原料の 2,6-lutidine 等を頂いた東京大学応用微生物研究所 津田恭介先生始め大木英二博士に感謝致します。また、元素分析を御願ひした当薬学部元素分析室の奥 昌子氏に感謝致します。

12) K. Löffler, F. Thiel, *Chem. Ber.*, **42**, 132 (1909).

されることは確実である。シアノ体 (IX) はピクラーートを形成し、熱エタノールより再結晶すると、脱青酸しながら VII のピクラーート VIII になる。VII—VIII—IX の相互変化は Chart 3 のごとくである。

1,2,3,5,6,6a,7,8,9,9a-Decahydropyrido[2,1,6-*de*]quinolizidine (VII) から cycl(3.3.3)azine への誘導は目下検討中であるが現段階では成功していない。

実験の部

2,6-Bis(2-hydroxyethyl)pyridine (I) Löffler 等¹²⁾ の方法を改良したもので、2,6-lutidine 50 g paraformaldehyde 2.9 g および H_2O 55 ml の混合物を、オートクレーブ中、12—14 hr 加熱。冷後、反応物を水蒸気蒸留して、未反応の lutidine