

1-Azabicyclo 化合物の研究 その 6¹⁾ Octahydroquinolizine の 1 改良合成法
ならびにその脱水素化反応について²⁾

荒田義雄, 塩田登美子, 山田順子, 林 保子

金沢大学薬学部³⁾

Studies on 1-Azabicyclo Compounds. VI.¹⁾ A Convenient Synthesis and
Dehydrogenation of Octahydroquinolizine²⁾

YOSHIO ARATA, TOMIKO SHIODA, JUNKO YAMADA, and YASUKO HAYASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University³⁾

(Received September 12, 1968)

Catalytic reduction of ethyl 2-ethoxycarbonyl-4-(2-pyridyl)butanoate (I) over platinum-rhodium followed by distillation led to III which, on heating with barium hydroxide, gave V in good yield. The action of N-bromosuccinimide on VI derived from V afforded IX. An N-oxide(X) derived from VI was warmed in a tartaric acid solution containing ferric nitrate to give VIII and IX.

Octahydroquinolizine (VI) は $\Delta^{1,10}$ -dehydro 体 (IX) を経て天然物への誘導を含めた octahydroquinolizine 系化合物の合成に広く利用されてきた。Octahydroquinolizine (VI) の合成についてはこれまでにいくつかの方法が開発されており, とくに vinyl pyridine からの合成法⁴⁻⁸⁾ は広く用いられてきたものの, なお改良すべき余地を残しているように思われた。著者等は Chart 1 に示された合成法の反応に検討を加え, さらにその脱水素化を

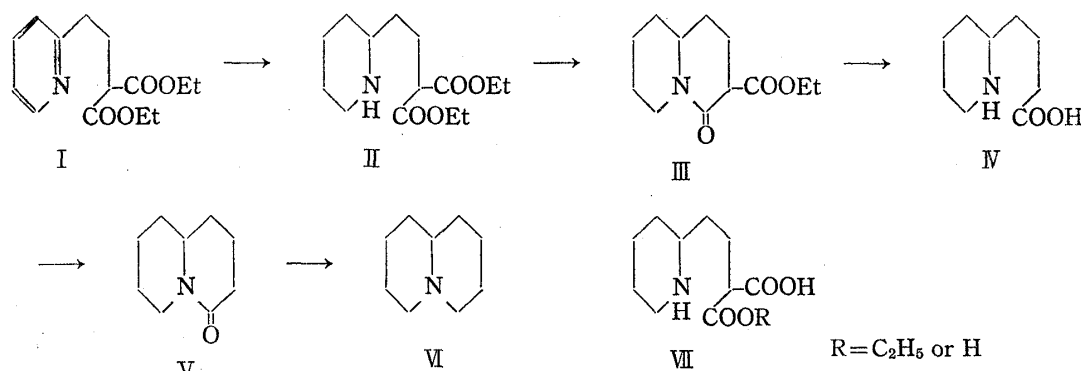


Chart 1

試みたのでここに報告する。Sodium ethoxide の存在のもとで vinyl pyridine とマロン酸ジエチルとの Michael 縮合によってえられる $I^{4,6)}$ を氷酢・エタノール混液中で酸化白金による接触還元⁸⁾ を行なうと II の生成に長時間を要する。また還元時間が長くかかればかかるほど, II の生成量 (20—86%) が減少する傾向が認められる。このことは恐らく還元進行中に I または生成した II が酢酸とエステル交換を行なって, 最終的に II の加水分

1) その 5: 荒田義雄, 加藤日出男, 塩田登美子, 薬誌, 88, 614 (1968).

2) 日本薬学会北陸支部例会, 1967 年 10 月.

3) Location: Takara-machi, Kanazawa.

4) V. Boekelheide, S. Rothchild, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 879 (1949).

5) V. Boekelheide, S. Rothchild, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 3149 (1947).

6) W.E. Doering, R.A.N. Weil, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2461 (1947).

7) K. Winterfeld, C. Heinen, *Ann.*, 573, 85 (1951).

8) K. Winterfeld, G. Schulz, *Arch. Pharm.*, 291, 616 (1958).

解物 VII を 1 部生成したことに起因するゆえと思われる。したがってかような還元後の操作過程で、反応液をアルカリ性となし II をエーテルに転溶させるかたわら、水層に残存する VII を無視することができない。ここにおいて還元時間の短縮化をはかった。さきに西村⁹⁾が開発したロジウム-白金 (3:1) 触媒を用いて、氷酢-エタノール溶液中で I の還元を試みたところ、上述の白金を用いた場合に比べて所要時間を著しく短くすることができ、II を 83—86% の収率でえることができた。水層から VII を単離しなかったが、そのまま酸による加水分解、エステル化、蒸留の過程を経て V に誘導し、その存在を約 5% と推定した。

II の蒸留によってラクタム (III) が、つぎに塩酸による加水分解によってアミノ酸 (IV) の塩酸塩がえられた。さらに脱塩化水素の目的で塩酸塩の水溶液を炭酸銀¹⁰⁾で、ついで硫化水素で処理、あるいはイオン交換樹脂 amberlite 120 を用いて、それぞれ IV が定量的にえられたが、いずれの場合も操作時間の短縮には役立たなかった。さらに IV を加熱蒸留して V⁴⁾に誘導できるが、ここにおいて III から直接 V への生成反応を試みた。III をか性ソーダ、ソーダ石灰、消石灰あるいは水酸化バリウムとともに乾留すると常に低収率ながら V が生成されることが判明した。この反応条件をさらに検討したところ、III 2 モルおよび Ba(OH)₂·8H₂O 1 モルの混合物を枝付コルベンにいれて強熱することによって、V が 83—93% の収率でえられた。かくして III から一挙に V を有利に合成することが可能となった。V は銅クロム酸化物を触媒とした接触還元⁴⁾または lithium aluminium hydride (LAH) 還元¹¹⁾によって octahydroquinolizine (VI) に誘導される。後者の反応において VI の生成に必要な計算量あるいは小過剰の試薬を用いた V の還元は目的物を低収率で得るにすぎなかったが、大過剰量の LAH を使用することによって VI を 89% 以上の収率で誘導することができた。かようにして vinyl pyridine から VI の簡易合成の途をひらくことができた。

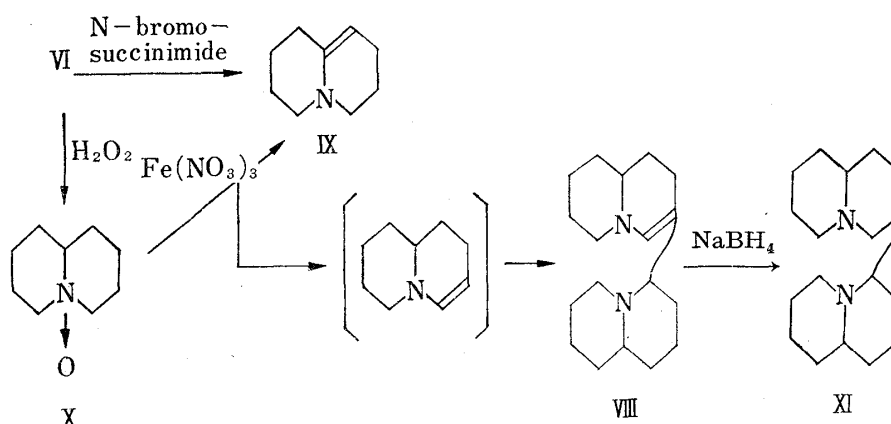


Chart 2

さらに VI の脱水素化反応についての実験を試みた。VI の酢酸第二水銀酸化¹²⁾によって $\Delta^{1,10}$ -dehydro 体 (IX) が約 50% の収率で生成される。ここにおいて dioxane・水混液中 VI に N-bromosuccinimide を加えて放置すると、IX が 42% の収率でえられた。その過塩素酸塩 (mp 234.0—235.5° (decomp.)) の赤外線吸収スペクトルは iminium に基因する 1680 cm⁻¹ の吸収を与え、また VI の酢酸第二水銀酸化¹²⁾によりえられた IX の過塩素酸塩のそれと合致した。

他方 VI の過酸化水素酸化によって N-oxide (X) (picrate: mp 199—200° (decomp.)) に誘導し、これを硝酸第二鉄を含有する酒石酸水溶液中に加熱して、IX (過塩素酸塩: mp 234—235° (decomp.)) および VIII (picrolonate: mp 146—148°) をそれぞれ 45% および 16% の収率でえた。後者の赤外線吸収スペクトルは V の LAH 還元の際にえられる二量体¹¹⁾(VIII) のそれと合致し、また両者の picrolonate は混融によって融点降下を示さなかった。さらにメタノール中両者をそれぞれ sodium borohydride 還元を行なってえられた dihydro 体 (XI) (dipicrolonate: mp 215—216°) は混融によって融点降下を示さなかった。

9) S. Nishimura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 566 (1960); **34**, 32 (1961).

10) E. Ochiai, K. Tsuda, J. Yokoyama, *Ber.*, **68**, 2291 (1935).

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

12) N.J. Leonard, D.F. Morrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 371 (1957).

実験の部¹³⁾

Ethyl 4-Oxo-octahydroquinolizine-3-carboxylate (III) Ethyl 2-ethoxycarbonyl-4-(2-pyridyl)butanoate (I) 84 g を EtOH-AcOH (1:1) 混液 160 ml に溶解し、これに酸化白金-酸化ロジウム (1:3) 混合触媒 0.2 g を加えて接触還元を行なう。3.5—20 hr で計算量の H_2 を吸収。反応液は遠心分離機にかけ、上澄液は減圧のもとで加温して溶媒を留去。Na₂CO₃ 溶液でアルカリ性となしエーテルと振とう。エーテル層は脱水、溶媒留去、残留物から bp 154° (3 mmHg) の淡黄色液体 (III) (収率 83—86%) がえられた。IR^{liq}cm⁻¹: 1635 (lactam), 1725, 1260, 1175 (ester)。

アルカリ性の水層は HCl 酸性となし 8 hr 加熱。反応液から水を減圧のもとに留去。EtOH と処理して不溶の NaCl を浮別。浮液は減圧乾固。残留物に無水 EtOH を加えて 5 hr 加温。EtOH 留去。残留物は Na₂CO₃ アルカリ性となしエーテルと振とう。エーテル層から bp 148° (25 mmHg) 無色液体 (V) 約 4 g がえられた。

I 84 g を上記の場合と同じ条件のもとで酸化白金 0.5 g を触媒とした接触還元においては 30—80 hr を要した。ただし 1 日 8—10 hr の割合で還元を続行した。III の収率 20—86%。

Octahydroquinolizine-4-one (V) 枝付コルベンに III 40 g および Ba(OH)₂·8H₂O 28 g をいれ強熱する。まず水および EtOH を、ついで 250° 付近で淡黄色液体 (V) を留出した。得量 24 g (収率 89%) IR^{liq}cm⁻¹: 1625 (lactam)。本品は octahydroquinolizine-4-one の赤外線吸収スペクトルに合致した。

III 1 g をソーダ石灰 1.5 g, NaOH 1.5 g, 消石灰 1.5 g あるいは Ba(OH)₂ 1.5 g とともに乾留するとそれぞれ 66%, 51%, 35% あるいは 54% の収率で V がえられた。

Octahydroquinolizine (VI) Octahydroquinolizine-4-one (V) 10 g を無水エーテルに溶解し、これを LAH 3.5 g の無水エーテルけん濁液中に滴下。10 hr かきまぜたのち水を加えて未反応の LAH を分解。エーテルを加えて振取。エーテル層は脱水のち溶媒留去。残留物から bp 73—75° (17 mmHg) の無色液体 (VI) 8.1 g (収率 89%) がえられた。

3,4,6,7,8,9-2H-Hexahydroquinolizine (IX) N-Bromosuccinimide 6.2 g を dioxane-水 (3:1) 混液 47 ml に溶解し、これを VI 3.1 g を dioxane-水 (2:1) 50 ml 混液に溶解した液中に滴下、窒素ガス気流中に 3 hr 放置。反応液を HCl 酸性となし溶媒留去。残留物に NaOH 水溶液を加えてアルカリ性となしエーテルと数回振とう。エーテル層は脱水のち溶媒留去。エーテル蒸発残留物は窒素気流中で蒸留。bp 97° (18 mmHg) 淡黄色液体 (IX) 1.3 g (収率 42%) をえた。IR^{liq}cm⁻¹: 1640 (enamine)。

過塩素酸塩: EtOH から再結晶して mp 234—235.5° (decomp.) 無色鱗片状晶をえた。Anal. Calcd. C₉H₁₅N·HClO₄: C, 45.46; H, 6.77. Found: C, 45.53; H, 6.88. IR^{NaJOl}cm⁻¹: 1680 (iminium)。本品は IX 過塩素酸塩の標品の赤外線吸収スペクトルと合致した。

Octahydroquinolizine-5-oxide (X) Octahydroquinolizine (VI) 5 g の 80 ml アセトン溶液に 30% 過酸化水素水 25 ml およびアセトン 7 ml 混液を滴下。のち 60°, 9.5 hr 加温。過剰の過酸化水素は少量の酸化白金で分解のちアセトンを留去。残留物は Na₂CO₃ アルカリ性となし、エーテルを加えて振とう。水層はクロロホルムで数回振とう。クロロホルム層は脱水、溶媒を留去した。固化物 (X) 3.4 g (収率 59%) を残留した。無色板状晶、吸湿性。

Picrate: EtOH から再結晶して黄色針状晶, mp 199—200° (decomp.) がえられた。Anal. Calcd. C₉H₁₇ON·C₆H₃O₇N₃: C, 46.87; H, 5.25; N, 14.58. Found: C, 47.00; H, 5.20; N, 14.91。

N-Oxide (X) から 3,4,6,7,8,9-2H-Hexahydroquinolizine (IX) および 3-(4-Octahydroquinoliziny)-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-2H-quinolizine (VIII) の生成 N-Oxide (X) 1 g を Fe(NO₃)₃·9H₂O 7.5 g, 酒石酸 10 g および H₂O 30 ml からなる溶液に加えて 80°, 1.5 hr 加熱。のち NaOH 水溶液でアルカリ性となし析出物をエーテル中に振取。エーテル層は脱水、エーテル蒸発残留物は窒素気流中で蒸留して bp 100—110° (15 mmHg) (bath temp.) の淡黄色液体 (IX) 0.4 g (収率 45%), IR^{liq}cm⁻¹: 1640 (enamine) および bp 160—180° (3 mmHg) (bath temp.) の淡黄色液体 (VIII) 0.15 g (収率 16%)。IR^{liq}cm⁻¹: 2800 (s), 2750 (sh) (*trans* quinolizidine), 1650 (enamine) をえた。IX の過塩素酸塩: EtOH から再結晶して無色鱗片状晶, mp 234—235° (decomp.) をえた。IR^{NaJOl}cm⁻¹: 1680 (iminium)。本品および IX の過塩素酸塩の赤外線吸収スペクトルは合致した。VIII の monopicrolonate: EtOH から再結晶して黄色砂状晶, mp 146—148° をえた。本品は octahydroquinolizine-4-one (V) の LAH 還元でえられた VIII の monopicrolonate の標品と混融して融点降下を認めなかった。

さらに文献¹¹⁾ にしたがって VIII の塩酸塩を sodium borohydride 還元してえられた dihydro 体 (XI) の赤外線吸収スペクトルは XI の標品のそれと合致した。IR^{liq}cm⁻¹: 2800 (s), 2750 (sh) (*trans*-quinolizidine) また両者の dipicrolonate (mp 215—216°) は混融して融点降下が認められなかった。

謝辞 本研究において元素分析を担当された板谷芳京氏および今井美恵子嬢に厚くお礼申し上げます。

13) 融点の測定はすべて柳本製マイクロ融点測定装置を、また赤外線吸収スペクトル測定は日本分光工業株式会社製 S 型-赤外分光光度計を使用した。