

2,4-Dioxypyrimido[2,1-*a*]isoquinoline および 2,4-Dioxypyrimido[6,1-*a*]-isoquinoline 誘導体の合成

金子秀彦, 長束 輝

大日本製薬株式会社中央研究所¹⁾

Syntheses of 2,4-Dioxypyrimido[2,1-*a*]isoquinoline and 2,4-Dioxypyrimido[6,1-*a*]isoquinoline Derivatives

HIDEHIKO KANEKO and KAGAYAKI NATSUKA

Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received August 19, 1968)

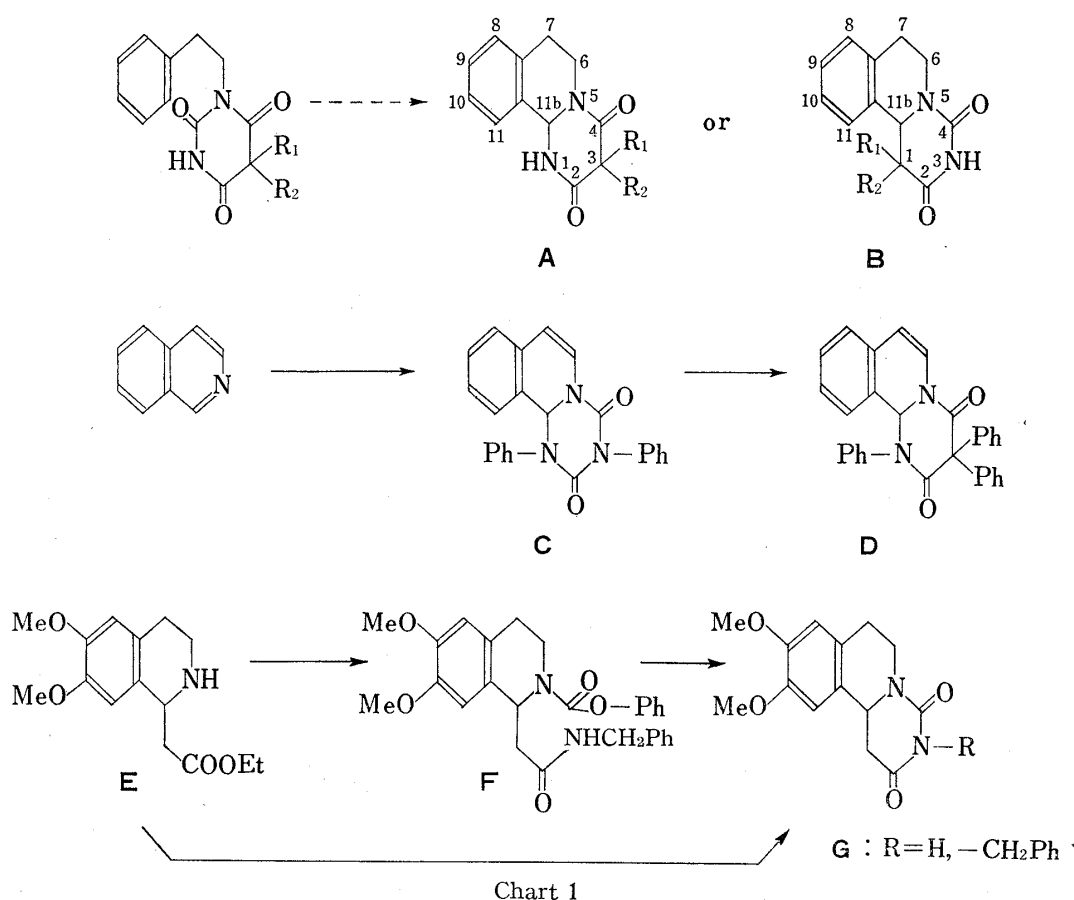
From the reaction of 1-aminoisoquinoline with C-ethylated diethyl malonate and/or monoethyl diethylmalonate chloride, 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2*H*-pyrimido[2,1-*a*]isoquinolines (IIa—c) were obtained which easily converted to the corresponding tetrahydro compounds (IXa—c) by catalytic hydrogenation, while treatment of ethyl α,α -diethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolineacetate with cyanic acid, isocyanate, or isothiocyanate afforded the corresponding carbamoyl compounds and thiocarbamoyl compounds (XIXa—f). Intramolecular cyclization of XIXa—f in the presence of sodium ethoxide resulted in formation of the desired products, hexahydro-2,4-dioxo-2*H*-pyrimido[6,1-*a*]isoquinolines (XXa—f).

Benzo[*a*]quinolizine 骨格を有する tetrabenazine,²⁾ benzquinamide³⁾ は向精神薬として知られている。一方 benzo[*a*]quinolizine 骨格の C 環がピリミジン核よりなる azabenzo[*a*]quinolizine 類のなかではわずかに pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline 誘導体⁴⁾ に 1 部トランキライザー作用を示すものが報告されているにすぎない。著者等は azabenzo[*a*]quinolizine 系化合物の薬理作用, 特に N-phenethyl-5,5-dialkylbarbituric acid の分子内閉環体に相当する 3,3-dialkyl-2,4-dioxypyrimido[2,1-*a*]isoquinoline (A) または 1,1-dialkyl-2,4-dioxypyrimido[6,1-*a*]isoquinoline (B) (Chart 1) の薬理活性を検討する目的をもって本合成を行なった。

2,4-Dioxypyrimido[2,1-*a*]isoquinoline 誘導体すなわち A 型化合物の合成については, 最近 Huisgen 等⁵⁾ によりイソキノリンにフェニルイソシアナートを作用させて得た化合物 (C) にジフェニルケテンを作用させることにより, 化合物 (D) が得られたという報告があるのみであり, 一方, 2,4-dioxypyrimido[6,1-*a*]isoquinoline 誘導体すなわち B 型化合物については, すでに山崎⁶⁾ は ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-isoquinolineacetate (E) と尿素との熔融反応により, また Lombardino 等⁷⁾ は化合物 (E) に benzylamine ついで phenylchloroformate を作用させて得た化合物 (F) をナトリウムアミドで閉環させることにより化合物 (G) を得ている (Chart 1)。

今回著者等は特に A 型化合物の 3,3-dialkyl 体および B 型化合物の 1,1-dialkyl 体の合成を企画して Chart 1 に示すように N-phenethylbarbital より直接縮合剤としてオキシン塩化リンと五酸化リン, ポリリン酸またはポリリン酸エステル (PPE) などによる Bischler-Napieralski 反応によって分子内閉環を行ない一挙に A 型あるいは B 型化合物に導くことを試みたが不成功に終わった。よって以下に記載するような方法により目的化合物が

- 1) Location: Ebie-Kami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.
- 2) A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 119 (1958).
- 3) J.R. Tretter, U.S. Patent 3053845 (1962) [*C. A.*, **58**, 3404 (1963)].
- 4) J.G. Lombardino, J.I. Bodin, C.F. Gerber, W.M. McLamore, G.D. Laubach, *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 505 (1961).
- 5) R. Huisgen, M. Morikawa, K. Herbig, E. Brunn, *Chem. Ber.*, **100**, 1107 (1967).
- 6) 山崎高広, 薬誌, **79**, 1008 (1959).
- 7) J.G. Lombardino, W.M. McLamore, G.D. Laubach, U.S. Patent 3081306 (1963) [*C. A.*, **60**, 1769 (1964)].



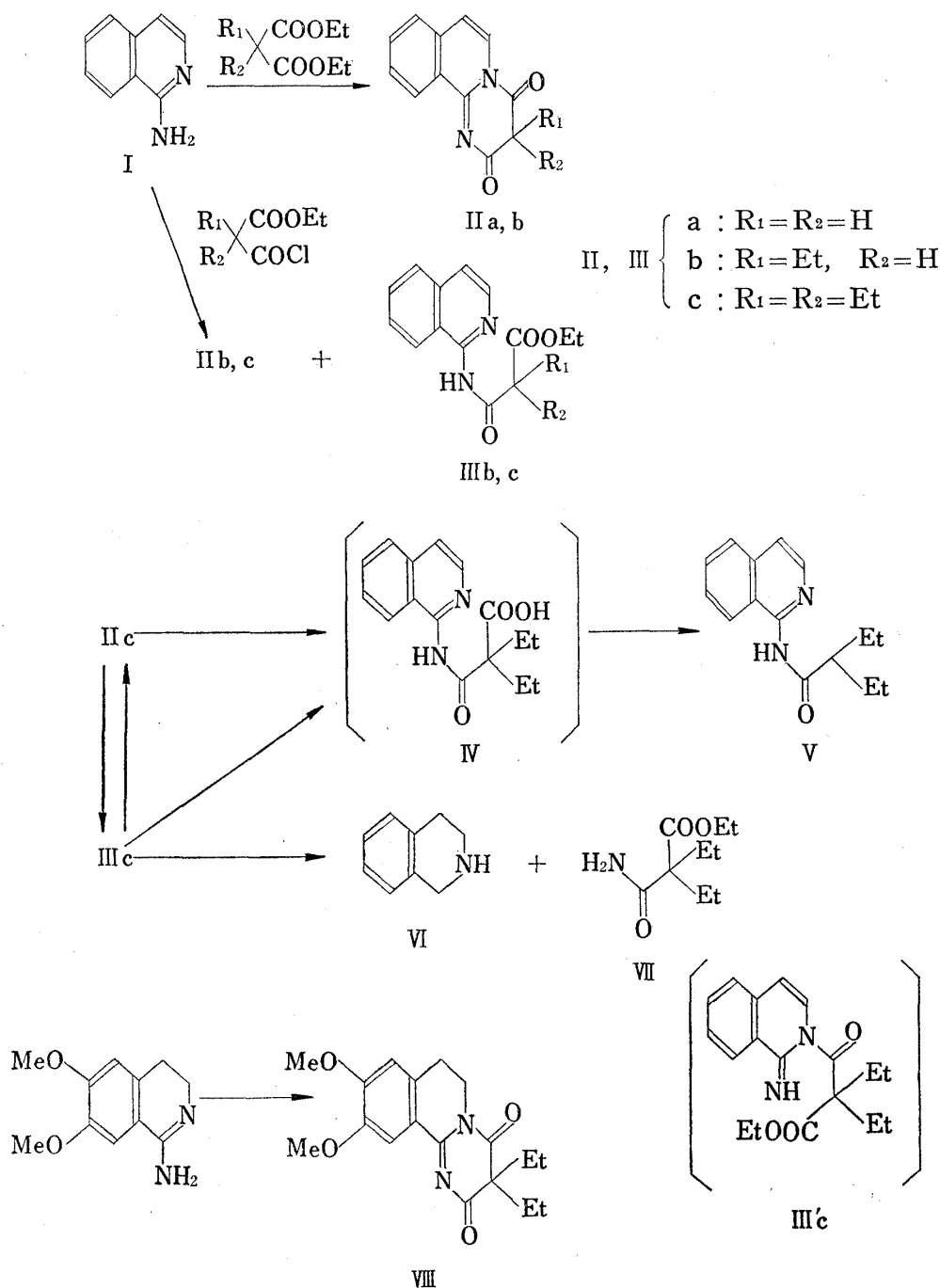
比較的容易に得られたのでこれらの知見について報告する。

まず A 型化合物の合成法として Chart 2 に示すように 1-アミノイソキノリン (I) とマロン酸ジエチルエステルまたはその C-モノエチル体を 180—190° に加熱縮合させることにより 3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido [2,1-a]isoquinoline (IIa) またはその 3-monoethyl 体 (IIb) が一挙に好収率で得られたが、ジエチルマロン酸ジエチルエステルを用い同様の条件で反応を行なった場合は目的とする 3,3-diethyl 体 (IIc) がまったく得られず原料回収に終った。一方 I とモノエチルマロン酸モノエチルエステルクロリドをピリジン中、室温で反応させたところ、ethyl 2-ethyl-N-(1-isoquinolyl)malonamate (IIIb) の塩酸塩とともに閉環体 (IIb) が得られ、同様に I にジエチルマロン酸モノエチルエステルクロリドを作用させることにより、少量の ethyl 2,2-diethyl-N-(1-isoquinolyl)malonamate (IIIc) の塩酸塩とともに目的とする閉環体 (IIc) が約 55% の収率で得られた。IIc は興味あることに IIa, IIb と異なり酸あるいは塩基触媒の存在で容易に開環し、たとえばアルコール性塩酸により室温でただちに alcoholysis を受けて定量的に IIIc の塩酸塩を与え、またピペリジンと 70—80° に数分加温すると容易に加水分解を受けカルボン酸 (IV) を経てさらに脱炭酸されたと考えられる V を与える。IIIc の塩酸塩は IIIb と異なり単に 200° に熔融するのみでは閉環体 (IIc) を与えず熱分解を起した V のみを与えるが、IIIc を酢酸の存在下 170° に熔融すると IIc を生成する。

なおエステルアミド (IIIc) の構造は赤外吸収 (IR) スペクトルで 1732 cm⁻¹ にエステル・カルボニル, 1688 cm⁻¹ にアミド・カルボニルの吸収があり, (I) 式のイミノ型の 2 位がアシル化された異性体 (III'c) の構造も考えられるが, I とクロル炭酸エチルとの同様の条件下での反応⁸⁾ では 1-ethoxycarbonylamino 体を得られることおよび IIIc の塩酸塩を酸化白金触媒下接触還元を行なうと, C-N 結合の hydrogenolysis をおこして 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) の塩酸塩と ethyl 2,2-diethylmalonamate (VII)⁹⁾ を与えることなどから III'c の構造は否定される。

8) 谷田 博, 薬誌, **79**, 1063 (1959).

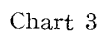
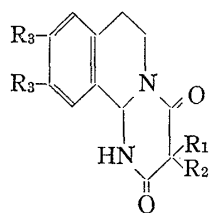
9) M. Conrad, A. Zart, *Ann.*, **340**, 335 (1905).



さらに 1-amino-3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isoquinoline¹⁰⁾ についても IIc と同様にジエチルマロン酸モノエチルエステルクロリドを作用させることにより IIc の 6,7-dihydro-9,10-dimethoxy 体に相当する閉環体 (VIII) が得られた。

つぎに IIa を 10% パラジウム-炭素あるいは酸化白金触媒下エタノール中接触還元を行ない約 2 mole の水素を吸収させることにより目的とする tetrahydro 体 (IXa) のみが得られた. IXa の構造は核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで 6.12 ppm に 11b 位の angular プロトンが認められること, IR スペクトルで 1696, 1665 cm^{-1} にカルボニルの吸収を示すことより確認された. 同様に IIb, IIc および VIII をそれぞれ酸化白金触媒下エタ

10) 山崎高広, 永田正典, 薬誌, **82**, 352 (1962).

TABLE I. 2,4-Dioxo-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline Derivatives

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
Xa	H	H	H	60	colorless needles	229—231	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂	66.65	5.59	12.96	66.60	5.88	12.65
Xb	Et	H	H	38	colorless needles	197—198	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₂	68.83	6.60	11.47	68.54	6.79	11.28
Xc	Et	Et	H	63	colorless pillars	209—211	C ₁₆ H ₂₀ O ₂ N ₂	70.56	7.40	10.29	70.50	7.32	10.21
Xd	Et	Et	MeO	65	colorless scales	184—185	C ₁₈ H ₂₄ O ₄ N ₂	65.04	7.28	8.43	65.38	7.34	8.34

ノールあるいはジオキサン中接触還元を行ない IXb,¹¹⁾ IXc および IXd に導いたが (Chart 3, Table I), IIb より IXb への還元の際には mp 237—238° の結晶および mp 256—258° の結晶が副生した。前者の分析値は IIb の dihydro 体 $C_{14}H_{14}O_2N_2$ に一致し, NMR スペクトルで 11b 位プロトンに相当する signal が認められず, 6 位, 7 位のメチレンのプロトンの signal が 4.34, 3.05 ppm に認められることなどから 6,7-dihydro 体 (X) と推定, 後者は $C_{14}H_{16}O_2N_2$ の分析値を示し, NMR スペクトルで 11b 位およびベンゼン環のプロトンに相当する signal が認められず, 1.85—2.05 ppm および 2.80—3.10 ppm に 8 位—11 位のメチレンの 8 個のプロトンに基づく multiplet が認められることおよび 8.98, 6.97 ppm に AB type quartet として 6 位, 7 位のプロトンの signal が認められることなどより A 環のみが飽和された 8,9,10,11-tetrahydro 体 (XI) と推定された。一方 IIc より IXc への還元の際には少量の mp 197—198° (decomp.) の結晶が副生した。このものの元素分析値は IIc の dihydro 体 $C_{16}H_{18}O_2N_2$ に一致し, NMR スペクトルで 5.38 ppm に 11b 位のプロトンが認められることならびに 8.56, 6.96 ppm に AB type quartet として 6 位, 7 位プロトンを有することから 1,11b-dihydro 体 (XII) と推定された。このように IIb と IIc とで還元生成物に差違が見られることは興味深い。さらに IXc, IXd が立体構造的に興味あることは, Table II に示すように NMR スペクトルにおいて 3 位の 2 個のエチル基のうち 1 個のエチル基のメチルプロトンが 0.57, 0.59 ppm という異常な高磁場にそれぞれ triplet として認められ, 6 位メチレンの 1 個のプロトンが 4.89, 5.00 ppm なる低磁場に multiplet あるいは quartet として現われていることである。しかるに IIc, VIII では 3 位エチル基のメチルプロトンの異常なシフ

TABLE II. NMR and IR Spectral Data of Pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline and Pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline Derivatives^{a)}

Compd. No.	Chemical shifts (δ) and coupling constants <i>J</i> (cps, in parentheses)						$\nu_{C=O}^{KBr}$ cm ⁻¹
	α -CH ₂ CH ₃	β -CH ₂ CH ₃	H _{6α}	H _{6β}	H ₇	H _{11b}	
Kb	1.01 (t, 3H) (7.4)		4.60 (m, 1H)	2.7—3.3 (m, 3H)		6.07 (s)	1703 1660
Kc	0.57 (t) (7.5)	0.95 (t) (7.5)	4.89 (m, 1H)	2.6—3.3 (m, 3H)		6.03 (s)	1682 1641
Kd	0.59 (t) (7.4)	0.91 (t) (7.4)	5.00 (q, 1H) (2.5, 8.8)	2.6—3.2 (m, 3H)		6.04 (s)	1677 1644
X	1.17 (t, 3H) (7.5)		4.34 (t, 2H) (6.9)		3.05 (t, 2H) (6.9)	—	1634
VIII	0.86 (t, 6H) (7.4)		4.17 (t, 2H) (6.2)		3.02 (t, 2H) (6.2)	—	1703 1664
IIc	0.90 (t, 6H) (7.5)		8.07 (d, 1H) (7.9)		6.88 (d, 1H) (7.9)	—	1736 1663
XIV	0.80 (t) (7.5)	0.91 (t) (7.5)		1.9—3.3 (m, 4H)		3.81 (bs) ^{b)} W _{1/2} =4.0	—
XXa	0.77 (m) ^{c)}	1.23 (m) ^{c)}	4.71 (m, 1H)	2.6—3.2 (m, 3H)		5.15 (s)	1707 1670

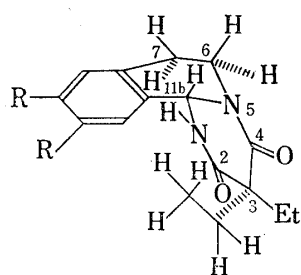
a) NMR spectra were measured in CDCl₃. Peak multiplicities are represented by s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet).

b) bs (broad singlet) with half-height signal width (W_{1/2}) in cps

c) the highest peak in A₂B₃ system

トが認められないことより IXc, IXd の conformation として IIc, VIII の還元により新たに生成する IXc, IXd の C_{11b} の不斉中心の影響により 3 α -エチル基のメチルプロトンが 2 位および 4 位カルボニル基の上方におかれると同時にベンゼン環の平面の上方にもくるような構造 IX' (Chart 4) を考えると, 2 個のカルボニルおよびベンゼン環の異方性効果が重なることにより異常な高磁場シフトがよく説明されうる。一方 6 α -プロトンの低磁場シフトは 4 位カルボニル基と同一平面をつくるためそれによる deshielding effect と説明され, このことは VIII や後述の 4 位カルボニルを除いた化合物 (XIV) では 6 α -プロトンの低磁場シフトが認められないことから確認される。したがって IXc, IXd の立体構造は Chart 4 に示すように 5 位窒素原子がベンゼン環と同一

11) IXb には 2 種の diastereoisomer が考えられるが, 1 種の異性体しか得られていない。



IX' c: R=H
d: R=OMe

Chart 4

平面をつくらず, 3 α -エチル基のメチルプロトンがベンゼン環の平面の上方にくる IX' の conformation を持つものと推定される。

つぎに IXc にアルカリ性条件下, 3-dimethylaminopropyl chloride を作用させて 1-(3-dimethylaminopropyl) 体 (XIII) を得, また IXc を lithium aluminum hydride で還元すると油状の塩基 (XIV) を得た。本塩基は薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略) で 1 spot であり, NMR スペクトルで 3.81 ppm に 11b 位プロトンおよび 1.85 ppm に -NH- の signal を有すること, 遊離塩基および dipicrate の元素分析より確認した。本塩基は IR スペクトルで 2805, 2760 cm⁻¹ に Bohlmann 吸収がみられるところから, B/C 結合は *trans* であると推定された。なお XIV は鉍酸には不安定で, エタノール性塩酸を室温で作用させると容易に開環し四級塩 (XV) を与える。XV は NMR スペクトルで 9.03 ppm に -CH=N⁺ の signal が認められ, IR スペクトルで 1642 cm⁻¹ にインモニウムイオンの吸収, UV スペクトルで 294 m μ に -CH=N⁺ なる共役系に基づく吸収を示す。一方 XV を水溶液中苛性アルカリ性とするとき容易に閉環し XIV に戻る。このような可逆的な開環あるいは閉環反応はすでに山崎¹²⁾により 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-2H-pyrimido [2,1-a]isoquinoline について報告されており本塩基の興味ある性質と考えられる。

つぎに著者等は Chart 5 に示す経路で目的とする 2,4-dioxo-pyrimido[6,1-a]isoquinoline 誘導体すなわち B 型化合物の合成を行なった。

まず ethyl α,α -diethyl-3,4-dihydro-1-isoquinolineacetate (XVII) は β -フェネチルアミンとジエチルマロン酸モノエチルエステルクロリドとの反応により得られる amide 体 (XVI) を Bischler-Napieralski 閉環反応に

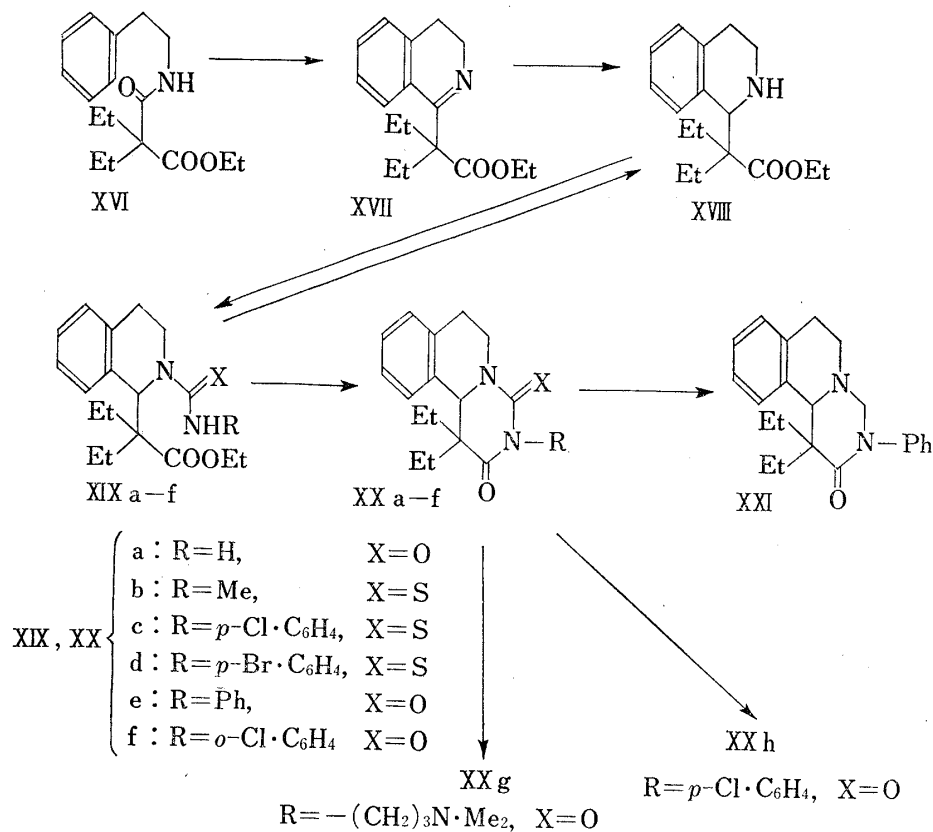
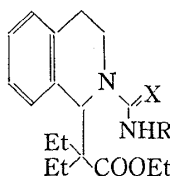


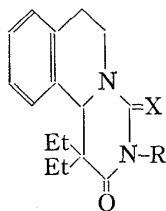
Chart 5

12) 山崎高広, 薬誌, 79, 1014 (1959).

かけることにより導かれた。脱水縮合剤として五酸化リンとオキシン塩化リンを用いた場合、収率が著しく悪いいため本法では PPE を用いて 49% の収率で XVII を得ることができた。3,4-Dihydro 体 (XVII) から 1,2,3,4-tetrahydro 体 (XVIII) への還元として、まず sodium borohydride 還元を試みたがまったく原料回収に終わったため、酸化白金触媒下酢酸中接触還元を行なって高収率で XVIII を得た。ついで山崎の方法⁶⁾にしたがい、XVIII と尿素、チオ尿素あるいはメチル尿素とを直接熔融反応にかけ閉環を試みたが、目的とする pyrimido

TABLE III. 2-Substituted α,α -Diethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolineacetic Acid Ethyl Ester

Compd. No.	R	X	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)							
							Calcd.				Found			
							C	H	N	S	C	H	N	S
XIXa	H	O	62	colorless needles	153—154	$C_{18}H_{26}O_3N_2$	67.90	8.23	8.80		68.18	8.21	8.75	
XIXb	Me	S	97	colorless plates	165—166	$C_{19}H_{28}O_2N_2S$	65.48	8.10	8.04	9.20	65.70	8.15	8.06	9.18
XIXc	<i>p</i> -Cl·C ₆ H ₄	S	91	colorless needles	162—163	$C_{24}H_{29}O_2N_2SCl$	64.77	6.57	6.30	7.21	65.15	6.56	6.12	7.28
XIXd	<i>p</i> -Br·C ₆ H ₄	S	87	colorless needles	156—157	$C_{24}H_{29}O_2N_2SBr$	58.89	5.97	5.72	6.55	58.82	6.09	5.72	6.44
XIXe	Ph	O	74	colorless needles	142—143	$C_{24}H_{30}O_3N_2$	73.06	7.67	7.10		73.33	7.57	7.11	
XIXf	<i>o</i> -Cl·C ₆ H ₄	O	85	colorless pillars	99—100	$C_{24}H_{29}O_3N_2Cl$	67.20	6.81	6.53		67.07	6.70	6.26	

TABLE IV. 2,4-Dioxo-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline Derivatives

Compd. No.	R	X	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)							
							Calcd.				Found			
							C	H	N	S	C	H	N	S
XXa	H	O	92	colorless needles	209—210	$C_{16}H_{20}O_2N_2$	70.56	7.40	10.29		70.48	7.52	10.34	
XXb	Me	S	74	colorless pillars	131—132	$C_{17}H_{22}ON_2S$	67.51	7.33	9.26	10.60	67.42	7.43	9.00	10.36
XXc	<i>p</i> -Cl·C ₆ H ₄	S	77	colorless pillars	161—162	$C_{22}H_{23}ON_2SCl$	66.23	5.81	7.02	8.04	66.53	6.02	6.78	7.81
XXd	<i>p</i> -Br·C ₆ H ₄	S	65	colorless pillars	144—145	$C_{22}H_{23}ON_2SBr$	59.59	5.23	6.32	7.23	59.54	5.34	6.01	7.30
XXe	Ph	O	67	colorless cubes	168—169	$C_{22}H_{24}O_2N_2$	75.83	6.94	8.04		75.92	7.20	7.76	
XXf	<i>o</i> -Cl·C ₆ H ₄	O	79	colorless needles	146—147	$C_{22}H_{23}O_2N_2Cl$	69.01	6.06	7.32		69.14	6.15	7.15	

[6,1-*a*]isoquinoline 誘導体はいずれもまったく得られなかった。そこで XVIII にシアン酸, aryl isocyanate および alkyl または aryl isothiocyanate を室温あるいは加温して作用させ 2-carbamoyl 体および 2-thiocarbamoyl 体 (XIXa—f) に導き (Table III), ついで等モルのナトリウムエチラート存在下エタノール中加熱閉環させることにより好収率で目的とする 2,4-dioxypyrimido[6,1-*a*]isoquinoline 誘導体および 2-oxo-4-thioxo 体 (XXa—f) を合成した (Table IV). XXa は NMR スペクトルで XIXa でみられた 3.82 ppm の $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Me}$ および 4.90 ppm の $-\text{NH}_2$ の signal は消失し, 8.75 ppm に $-\text{NH}-$ の 1 個のプロトンに相当する signal を示すことからその構造が確認された。XXb—f の IR スペクトルでは XIXb—f でみられた約 1720 cm^{-1} のエステル・カルボニルおよび約 3300 cm^{-1} の NH の吸収は消失し, 2,4-dioxo 体では約 $1715, 1670-1680\text{ cm}^{-1}$ に, 2-oxo-4-thioxo 体では 1695 cm^{-1} にそれぞれラクタム・カルボニルの吸収を示す。なお XIXe をエタノール性塩酸中加熱した場合は, phenylcarbamoyl 基の脱離した XVIII の塩酸塩および carbanilide を単離したのみで目的の閉環体 (XXe) は得られなかった。

つぎに XXa に水素化ナトリウム存在下 3-dimethylaminopropyl chloride を作用させることにより mp $174-175.5^\circ$ の結晶が得られた。本塩基は IR スペクトルで $1705, 1664\text{ cm}^{-1}$ にカルボニルの吸収を示すことより O-アルキル化は否定され生成物は N-(3-dimethylaminopropyl) 体 (XXg) の構造とされた。つぎに XXc を酢酸第二水銀と加熱脱硫して 4-oxo 体 (XXh) に導いた。また XXd を Raney Ni とエタノール中加熱することにより還元的脱硫および脱ハロゲンを起し, 塩基 (XXI) が得られた。本塩基は TLC で 1 spot であり, IR スペクトルで $2805, 2760\text{ cm}^{-1}$ に Bohlmann 吸収がみられ, B/C *trans* であると推定される。

実験の部¹³⁾

3,4-Dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline (IIa) 1-アミノイソキノリン (I) 7.0 g とマロン酸ジエチルエステル 7.8 g の混合物を $180-190^\circ$ に 1 hr 加熱すると結晶析出, 冷後結晶を EtOH, ether で洗い未反応の原料を除いた後, DMF から再結晶し mp $286-288^\circ$ (decomp.) の黄褐色針状晶 5.20 g (50.5%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$: C, 67.92; H, 3.80; N, 13.20. Found: C, 67.58; H, 4.10; N, 13.51. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaIol}}$ cm^{-1} : 3100 (broad, $-\text{OH}$), 1690 ($-\text{CON}<$), 1620 (broad). NMR (TFA) δ : 6.38 (1H, singlet, D 化により消失, $-\text{OH}$) (エノール型)。

3-Ethyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline (IIb) i) I とモノエチルマロン酸ジエチルエステルとより IIa と同様にして製し, mp $276-278^\circ$ (decomp.) の淡黄色リン片状晶を 63.5% の収率で得。Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 69.99; H, 5.03; N, 11.66. Found: C, 69.68; H, 5.04; N, 11.57. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaIol}}$ cm^{-1} : 3200, 1638, 1596 (エノール型)。

ii) I 7.21 g とモノエチルマロン酸モノエチルエステルクロリド 8.93 g とより後述の IIc の場合と同様にして製す。EtOH より再結晶し mp $275-277^\circ$ (decomp.) の淡黄色針状晶 2.3 g (32.0%) を得, 本品は前述の IIb 標品と混融して融点降下を示さずまた IR スペクトルもまったく一致した。なお IIb 汙別後の母液に ether を加えるとさらに結晶析出, EtOH-ether から再結晶して mp $187-188^\circ$ (decomp.) の ethyl 2-ethyl-N-(1-isoquinolyl)-malonamate (IIIb)・hydrochloride の淡黄色針状晶 3.2 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 59.53; H, 5.93; N, 8.68; Cl, 10.98. Found: C, 59.61; H, 6.11; N, 8.51; Cl, 10.98. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740, 1700 (KBr)。

IIIb より IIb の生成 IIIb・HCl を 200° に 0.5 hr 加熱し, 冷後 EtOH から再結晶すると mp $275-277^\circ$ (decomp.) の淡黄色針状晶を得。本品は IIb 標品と混融, IR スペクトルにより同定, 収率 98%。

3,3-Diethyl-3,4-dihydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-*a*]isoquinoline (IIc) I 13.3 g を無水ピリジン 50 ml に溶解し氷冷攪拌下ジエチルマロン酸モノエチルエステルクロリド 19.1 g を滴下した後, 室温にて 4 hr 攪拌し 1 夜放置, 析出した I・HCl を汙去し, 汙液の溶媒留去, 残渣を熱ベンゼンで抽出しベンゼン可溶部は汙過, 汙液を濃縮放冷すると結晶析出, ベンゼンより再結晶し mp $107-108^\circ$ の黄色プリズム晶 6.81 g (55.0%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. Found: C, 71.85; H, 6.22; N, 10.31. ベンゼン不溶部は EtOH より再結晶し mp $169-170^\circ$ (decomp.) の無色針状晶 0.05 g を得。本品は後述の ethyl 2,2-diethyl-N-(1-isoquinolyl)malonamate (IIIc)・hydrochloride 標品と混融して融点降下を示さずまた IR スペクトルもまったく一致した。

IIc の分解 i) Alcoholysis—IIc に過剰のアルコール性塩酸を室温に加え溶媒留去, 残渣を EtOH から再結晶すると mp $169-170^\circ$ (decomp.) の無色針状晶を得, 本品は ethyl 2,2-diethyl-N-(1-isoquinolyl)malonamate (IIIc)・hydrochloride に一致。収率 98%。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 61.62; H, 6.61; N, 7.99;

13) 融点はすべて未補正, NMR スペクトルは Varian A-60 型を用い, TMS を内部標準とし特記なきかぎり CDCl_3 溶液中で測定。

Cl, 10.11. Found: C, 61.99; H, 6.63; N, 8.33; Cl, 9.86. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1737, 1698 (KBr), IIIc の遊離塩基: EtOH より再結晶し mp 73—74° の無色プリズム晶. Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 68.77; H, 7.05; N, 8.91. Found: C, 69.04; H, 6.96; N, 9.18. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1732, 1688 (KBr).

ii) ピペリジンによる分解—IIC 650 mg とピペリジン 1.3 g を水浴上 70—80° に 3—5 min 加温して溶解させた後、放冷すると mp 155—156° (decomp.) の結晶析出、この結晶をベンゼンから再結晶すると mp 126—127° の無色針状晶 420 mg (71.5%) を得、本品は 1-(2-ethylbutyramido)isoquinoline (V) に一致. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ON}_2$: C, 74.35; H, 7.49; N, 11.56. Found: C, 74.40; H, 7.41; N, 11.74. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1665, ν_{NH} 3250 (KBr).

IIIc より IIC の生成 IIIc 3.30 g に AcOH 0.25 ml を加え 160—170° で 4.5 hr 加熱還流した後、減圧下 EtOH, AcOH を留去し残渣をベンゼンから再結晶すると mp 107—108.5° の黄色プリズム晶 0.35 g を得。本品は IIC 標品と混融して融点降下を示さずまた IR スペクトルもまったく一致した。

IIIc の分解 i) Pyrolysis—IIIc·HCl 1.45 g を 190—200° に 1 hr 加熱し、冷後残渣をベンゼンで抽出、不溶物を濾去し濾液を濃縮放冷すると結晶析出、ベンゼンから再結晶すると mp 125—126° の無色プリズム晶 0.55 g (55.0%) を得、本品は 1-(2-ethylbutyramido)isoquinoline (V) の標品と混融、IR スペクトルで同定。

ii) Hydrogenolysis—IIIc·HCl 1.75 g を EtOH 30 ml に溶解し PtO_2 90 mg を触媒として常圧常圧で接触還元すると 400 ml (約 3 mole 当量) の水素を吸収して止み、ついで触媒を濾去し濾液の溶媒留去、残渣を ether で抽出し ether 可溶部は濾過、濾液の溶媒留去、残渣を EtOH から再結晶し mp 78—79° の無色針状晶 0.60 g (64.2%) を得、本品は ethyl 2,2-diethylmalonamate (VII) (文献値⁹⁾ mp 79°) に一致. Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$: C, 57.73; H, 9.15; N, 7.48. Found: C, 57.84; H, 9.15; N, 7.65. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1722, 1667; ν_{NH} 3240; δ_{NH} 1632 (KBr). Ether 不溶部は EtOH より再結晶し mp 195—196° の無色リン片状晶 0.74 g (87.2%) を得、本品は 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI)·HCl の標品 (mp 195—197°) と混融して融点降下を示さず、また IR スペクトルもまったく一致した。

3,3-Diethyl-3,4,6,7-tetrahydro-9,10-dimethoxy-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (VIII) 1-Amino-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline¹⁰⁾ 1.53 g より IIC の場合と同様にして製す。AcOEt から再結晶し mp 183—184° の淡黄色針状晶 450 mg (37.5%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 65.44; H, 6.71; N, 8.48. Found: C, 64.94; H, 6.45; N, 8.71.

1,3,4,6,7,11b-Hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (IXa) IIa 1.0 g を EtOH 300 ml に溶解し 10% Pd-C 0.50 g¹⁴⁾ を加え常圧で加温しつつ接触還元を行ない、水素 250 ml (約 2mole 当量) を吸収したところで還元を中止し、触媒を濾去、濾液の溶媒留去、残渣を EtOH から再結晶して IXa 0.65 g を得、IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1696, 1665 (KBr). NMR (DMSO- d_6) δ : 8.76 (1H, broad, D 化消失, -NH-); 7.2—7.4 (4H, multiplet, arom. H); 6.12 (1H, broad singlet, $W_{1/2}$ 4.5 cps, D 化により singlet, C_{11b} -H); 4.35 (1H, multiplet, C_{6a} -H).

3-Ethyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (IXb) IIb 1.2 g を触媒に PtO_2 300 mg を用いる以外は前記 IXa の場合と同様に接触還元し、溶媒留去残渣を中性アルミナ (Merck) カラムクロマトグラフィーに付す、最初の ether- CHCl_3 (1:1, v/v) 流出部より析出する結晶を EtOH から再結晶し IXb 460 mg を得、つぎの CHCl_3 -MeOH (85:15, v/v) 流出部より析出する結晶を EtOH から再結晶すると mp 256—258° の 3-ethyl-3,4,8,9,10,11-hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (XI) の黄色針状晶 150 mg を得、Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. Found: C, 68.76; H, 6.74; N, 11.54. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3080, 1676, 1606. NMR (δ): 11.0 (1H, broad, D 化消失, -OH); 8.98, 6.97 (各 1H, doublet, $J=7.0$ cps, $\text{C}_{6,7}$ -H); 1.85—2.05, 2.80—3.10 (8H, multiplet, C_{8-11} -H). XI を濾去した母液よりさらに結晶析出、EtOH より再結晶して mp 237—238° の 3-ethyl-3,4,6,7-tetrahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (X) の無色プリズム晶 60 mg を得、Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 69.40; H, 5.83; N, 11.56. Found: C, 69.52; H, 5.80; N, 11.58.

3,3-Diethyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (IXc) IIc 10.0 g を dioxane 200 ml に溶解し、 PtO_2 600 mg を加え、常圧常圧にて接触還元を行なうと 2050 ml (約 2 mole 当量) の水素を吸収して止み、ついで触媒を濾去し濾液の溶媒留去、残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィーに付す、ether ついで CHCl_3 にて順次溶出する各 fraction を合して MeOH より再結晶し mp 209—211° の IXc 6.38 g を得、つぎに MeOH- CHCl_3 (1:9, v/v) 溶出部を EtOH から再結晶し mp 197—198° (decomp.) の 3,3-diethyl-1,3,4,11b-tetrahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (XII) の無色柱状晶 150 mg を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Found: C, 71.07; H, 6.77; N, 10.42. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3075—3175; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1652, 1636; $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1621 (KBr). NMR (DMSO- d_6) δ : 7.26 (1H, doublet, $J=5.0$ cps, D 化消失, -NH-); 8.56, 6.96 (各 1H, doublet, $J=7.2$ cps, $\text{C}_{6,7}$ -H); 5.38 (1H, doublet, $J=5.0$ cps, D 化により singlet, C_{11b} -H).

3,3-Diethyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-9,10-dimethoxy-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (IXd) VIII 410 mg を前記 IXc の場合と同様、接触還元を行なうと計算量の水素を吸収して止み、以下常法処理、AcOEt

14) 10% Pd-C の代わりに PtO_2 を用いた場合も同様の結果を得た。

から再結晶して IXd 270 mg を得.

1-(3-Dimethylaminopropyl)-3,3-diethyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (XIII) IXc 8.0 g を abs. dioxane 170 ml に溶解し, NaH (53% in oil) 2.5 g を加え攪拌下 4 hr 加熱還流した後, 室温に戻し, γ -dimethylaminopropyl chloride 15 g と abs. dioxane 30 ml の溶液を加え 12 hr 加熱還流, その後食塩を濾去し濾液の溶媒留去, 残渣に 5% HCl を加えて酸性とし, AcOEt で洗浄後水層を Na_2CO_3 アルカリ性とし, AcOEt 抽出. Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去, 残渣をエタノール性塩酸で塩酸塩とし acetone から再結晶して mp 192—193° の無色針状晶 2.0 g を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3\cdot\text{HCl}$: C, 64.02; H, 8.19; N, 10.67; Cl, 9.00. Found: C, 63.78; H, 8.32; N, 10.48; Cl, 9.24. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1697, 1645 (KBr).

3,3-Diethyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-pyrimido[2,1-a]isoquinoline (XIV) IXc 2.0 g を無水テトラヒドロフラン (THF) 50 ml に溶解し, LiAlH_4 2.0 g と abs. THF 30 ml との懸濁液に滴下し 70° で 9 hr 攪拌下還流した後 1 夜室温放置, その後水で分解し THF 層を Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去, 残渣を EtOH に溶解し dipicrate とし, EtOH から再結晶する mp 177—178° (decomp.) の黄色針状晶 3.35 g (65.0%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\cdot 2\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$: C, 47.86; H, 4.30; N, 15.95. Found: C, 48.39; H, 4.57; N, 15.98. XIV・遊離塩基; XIV・dipicrate より製し微黄色油状物, IXc より収量 1.07 g (60.0%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$: C, 78.63; H, 9.90; N, 11.46. Found: C, 78.79; H, 10.08; N, 11.25. IR cm^{-1} : ν_{CH} 2805, 2760 (CCl_4) (*trans*-isomer), NMR (δ): 1.85 (1H, broad, D 化消失, $-\text{NH}-$). 本品は TLC¹⁵⁾ で 1 spot を与える (*Rf* 0.66).

XIV の分解 XIV を室温で過剰のエタノール性塩酸で処理し吸湿性の淡黄色無晶形粉末を得, 本品は 2-(3-amino-2,2-diethylpropyl)-3,4-dihydroisoquinolinium chloride・hydrochloride (XV) に一致. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\cdot 2\text{HCl}$: C, 60.56; H, 8.26; N, 8.83; Cl, 22.35. Found: C, 61.02; H, 8.22; N, 8.37; Cl, 22.41. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1642 (KBr). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 294 $\text{m}\mu$ ($\epsilon=13000$) (- $\text{CH}=\text{N}^+$), NMR (D_2O) δ : 9.03 (1H, broad singlet, $-\text{CH}=\text{N}^+$).

XV より XIV の生成 XV・HCl を水に溶解し NaOH アルカリ性として ether 抽出, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去, 残渣の油を中性アルミナ・カラムを通して精製し微黄色油状物を得, 収率 85.0%. 本品は XIV 標品と IR スペクトル (liq. film) および TLC¹⁵⁾ を比較し完全に一致した. また本品の dipicrate は mp 177—178° (decomp.) を示し, XIV の dipicrate の標品と混融および IR スペクトルの比較により同定.

Ethyl N- β -Phenethyl-2,2-diethylmalonamate (XVI) β -Phenethylamine 149 g を abs. ether 600 ml に溶解し氷冷攪拌下ジエチルマロン酸モノエチルエステルクロリド 137 g の abs. ether 溶液を滴下し, 4 hr 室温で攪拌後 1 夜放置, 析出した β -phenethylamine・HCl を濾去し, 濾液を 10% HCl, 5% Na_2CO_3 , 水の順で洗浄し, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去, 残渣を石油エーテルから再結晶し mp 64—65° の無色針状晶 107 g (60.0%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$: C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81. Found: C, 69.88; H, 8.54; N, 4.96. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1737, 1632 (KBr).

Ethyl α,α -Diethyl-3,4-dihydro-1-isoquinolineacetate (XVII) XVI 29.1 g と PPE 150 g の混合物を攪拌下油浴温度 120° に 5 hr 加熱し, 冷後水で PPE を分解し HCl 酸性として ether で抽出して XVI を除き, 水層を Na_2CO_3 アルカリ性として AcOEt 抽出, 水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後溶媒留去, 残渣を EtOH から再結晶し mp 81—82° の無色プリズム晶 13.4 g (49.1%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$: C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12. Found: C, 74.51; H, 8.45; N, 5.22. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1722, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1616 (KBr).

Ethyl α,α -Diethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolineacetate (XVIII)・Hydrochloride XVII 26.8 g を AcOH 180 ml に溶解し PtO_2 900 mg を加え, 常圧常圧で接触還元すると計算量の水素を吸収して止み, ついで触媒を濾去し濾液の溶媒留去, 残渣をエタノール性塩酸で酸性とすると結晶析出, abs. EtOH から再結晶し mp 187—188° (decomp.) の無色針状晶 26.6 g (87.0%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 65.47; H, 8.40; N, 4.49; Cl, 11.37. Found: C, 65.33; H, 8.40; N, 4.33; Cl, 11.50.

Ethyl 2-Carbamoyl- α,α -diethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolineacetate (XIXa) XVIII・HCl 7.50 g を水に溶解しシアン酸カリ 7.0 g の水溶液を加え, 室温で 6 hr, さらに 70° で 2 hr 攪拌し, 冷後析出した結晶を EtOH から再結晶, IR cm^{-1} : ν_{NH} 3190, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1704, 1674 (KBr). NMR (δ): 4.90 (2H, broad singlet, D 化消失 $-\text{NH}_2$); 3.82 (2H, quartet, $J=7.0$ cps, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Me}$).

2-Methyl[orp-chloro(or bromo)phenyl]thiocarbamoyl-, 2-phenyl(or o-chlorophenyl)carbamoyl- α,α -diethyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolineacetic Acid Ethyl Ester (XIXb-f) XVIII 2.75 g (0.010 mole) を cyclohexane 45 ml に溶解し methylisothiocyanate (あるいはそれぞれ対応する isothiocyanate または isocyanate) 0.011 mole の cyclohexane 溶液を加え, 0.5 hr 室温で攪拌または水浴上還流した後 1 夜放置すると結晶析出. いずれも EtOH から再結晶する. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$; cm^{-1} : XIXc, 3220, 1717; XIXe, 3345, 1721, 1635.

1,1-Diethyl-1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[6,1-a]isoquinoline (XXa) Na 125 mg (0.0055 g 原子) を abs. EtOH 50 ml に溶解し, XIXa 1.59 g (0.005 mole) を加えて水浴上 5 hr 還流した後, 1

15) TLC は Merck 製 Kieselgel G nach Stahl, 0.25 mm 上 EtOH- CHCl_3 (1:9, v/v) で展開し, Dragendorff 試薬および iodine vapor にて検出.

夜室温放置。その後エタノール性塩酸で酸性とし溶媒留去。残渣を水洗後 EtOH から再結晶して XXa を得。NMR (δ): 8.75 (1H, broad, D化消失, $-\text{NH}-$) (Table II).

3-Methyl-, 3-[*p*-chloro(or bromo)phenyl]-1,1-diethyl-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2-oxo-4-thioxo-2H-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline (XXb—d) XIXb—d を前記 XXa の場合と同様に反応させ、1夜放冷すると結晶析出、いずれも EtOH より再結晶する。IR cm^{-1} : いずれも $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1695 (KBr).

1,1-Diethyl-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2,4-dioxo-3-phenyl (or *o*-chlorophenyl)-2H-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline (XXe,f) XIXe,f より前記 XXb—d と同様に製す。IR cm^{-1} : XXe, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1714, 1674 (KBr).

XIXe の分解 XIXe 1.2 g を EtOH に溶解し 39% エタノール性塩酸 5 ml を加え水浴上 4.5 hr 加熱還流した後、濃縮すると結晶析出、EtOH から再結晶し mp 187—188° (decomp.) の無色針状晶 0.62 g (65.4%) を得、本品は XVIII•HCl 標品と混融、IR スペクトルより同定、XVIII•HCl 母液後の母液よりさらに結晶析出、EtOH から再結晶し mp 238—239° の無色柱状晶 70 mg を得、本品は carbanilide 標品と混融、IR により同定。

3-(3-Dimethylaminopropyl)-1, 1-diethyl-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[6, 1-*a*]isoquinoline (XXg)•Hydrochloride XXa より前記 XIII の場合と反応溶媒にトルエンを用いる以外は同様に製し、EtOH—ether から再結晶し mp 174—175.5° の無色針状晶を得、収率 52.3%。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3\cdot\text{HCl}$: C, 64.02; H, 8.19; N, 10.67; Cl, 9.00. Found: C, 64.03; H, 8.41; N, 10.38; Cl, 9.16. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1705, 1664 (KBr).

3-(*p*-Chlorophenyl)-1,1-diethyl-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2,4-dioxo-2H-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline (XXh) XXc 650 mg と酢酸第二水銀 1.04 g を AcOH 30 ml に溶解し 8 hr 加熱還流した後、HgS を濾去し濾液の溶媒留去。残渣を CHCl_3 で抽出し水洗、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去、残渣を EtOH より再結晶し mp 179—180° の無色針状晶 600 mg (96.1%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$: C, 69.01; H, 6.06; N, 7.32; Cl, 9.26. Found: C, 69.25; H, 6.30; N, 6.96; Cl, 9.14. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1713, 1676 (KBr).

1,1-Diethyl-1,3,4,6,7,11*b*-hexahydro-2-oxo-3-phenyl-2H-pyrimido[6,1-*a*]isoquinoline (XXI) XXd 900 mg を EtOH 70 ml に溶解し、Raney Ni (W-2) 5 g を加え水浴上 1.5 hr 加熱還流した後、濾過し濾液の溶媒留去、残渣に 5% HCl を加え AcOEt で抽出して非塩基性成分を除き、水層を NaOH アルカリ性として AcOEt 抽出し Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去、残渣をエタノール性塩酸で処理し、abs. EtOH から再結晶して mp 153—154° の無色針状晶 300 mg (40%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ON}_2\cdot\text{HCl}$: C, 71.24; H, 7.34; N, 7.55; Cl, 9.56. Found: C, 71.01; H, 7.51; N, 7.64; Cl, 9.06. IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1662 (KBr). 遊離塩基: 無色油状物。Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ON}_2$: C, 79.00; H, 7.84; N, 8.38. Found: C, 79.23; H, 7.99; N, 8.15. IR cm^{-1} : ν_{CH} 2805, 2760 (CHCl_3) (*trans*-isomer). 本品は TLC¹⁵⁾ で 1 spot を与える (*R_f* 0.78).

謝辞 本研究に際し御鞭撻を頂いた於勢真輔所長、高松秀二副所長に深謝致します。また元素分析、NMR スペクトル測定の方をとりられた当所分析室の諸氏に感謝します。