OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Benzoquinolizine誘導体の合成研究（rac-Tetrahydrorotundineの合成）
Author(s)	野村, 幸雄
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27726
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

Benzoquinolizine
誘導体の合成研究

(rac-Tetrahydrorotundine の合成)

野　村　幸　雄

Benzoquinolizine
誘導体の合成研究

(rac-Tetrahydrorotundine の合成)

Benzoquinolizine 誘導体の合成研究

（rac-Tetrahydrorotundine の合成）

目　　次

総　　論 …… 1

第一章　Rotundine 誘導体の合成 …… 15

第一節　N-Alkyl-2-chloropyridinium salt のアルカリ処理による N-Alkyl-α-pyridone の生成 …… 15

第二節　アルカリ処理によるキノロンおよびイソキノロンの生成 …… 19

第三節　クロトン酸エステルとシアン酢酸エステルトの縮合条件、Michael 縮合におけるエステル交換および 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-piperidone の合成 …… 22

第四節　ジアゾ化法によるフェネチルアルコール類の合成について …… 33

第五節　Homoveratrylamine と Diethyl α-cyano-β-methylglutarate との高圧還元による縮合について …… 36

第六節　rac-Tetrahydrorotundine の合成　40

第二章　実験の部 …… 47

第一節　第一章　第一節の実験 …… 47

第二節　第一章　第二節の実験 …… 50

第三節　第一章　第三節の実験 …… 52

第四節　第一章　第四節の実験 …… 58
第五節　第一章　第五節の実験 …… 60
第六節　第一章　第六節の実験 …… 63

引用文献 …… 74

総　　論

benzoquinolizine 核は emetine はじめ種々の植物塩基の骨格として重要である。1944年近藤、松野[1]は交趾支那を除く佛領印度支那産防己科植物で玉咲つづらふぢと同一の葉をもつ *Stephania rotunda Loureiro* の巨大な暗茶褐色塊根*から主アルカロイドとして、水に難溶性塩酸塩を分離し、これにロツンジン（Rotundine）（I）と命名し、この塩基について研究した。rotundine は mp 140～141°，紫外線下に強い黄緑色蛍光彩を放つ無色六角盤状晶で空気中で暫時黄変，元素分析ならびに分子量測定結果 $C_{17}H_{21}O_3N$ に一致，$[\alpha]_D^{23}=-262°$（エタノール溶液）を有する。結晶性のハロゲン化水素酸塩、硫酸塩，亜硝酸塩の中、特に塩酸塩 $C_{17}H_{21}O_3N\cdot HCl\cdot H_2O$ は極めて水に難溶性で mp 261～262°（dec.）の光輝ある無色三角盤状晶である。またその methiodide は mp 258～259°（dec）の無色盤状晶で $C_{17}H_{21}O_3N\cdot CH_3I$ なる組成を有する。

rotundine は Zeisel 法により methoxyl 基3個、C-methyl 基1個を有し，N-methyl 基を含有せず，水酸化アルカリに不溶、塩化第二鉄溶液で冷時温時ともに呈色せず，diazo 反応，Gaebel's methylenedioxy 反応は共に陰性，且つ Liebermann's nitroso 反応を呈せず、しかも N-methyl 基を有しないため本塩基は≡N を含有するものと推定される。したがって次の様な示性式で示される。

$$C_{17}H_{21}O_3N = C_{13}H_9(OCH_3)_3(CH_3)(\equiv N)$$

rotundine methiodide（II）を常法で methyl hydroxide に誘導し、これを140°で油浴中30分間減圧加熱 Hofmann 分

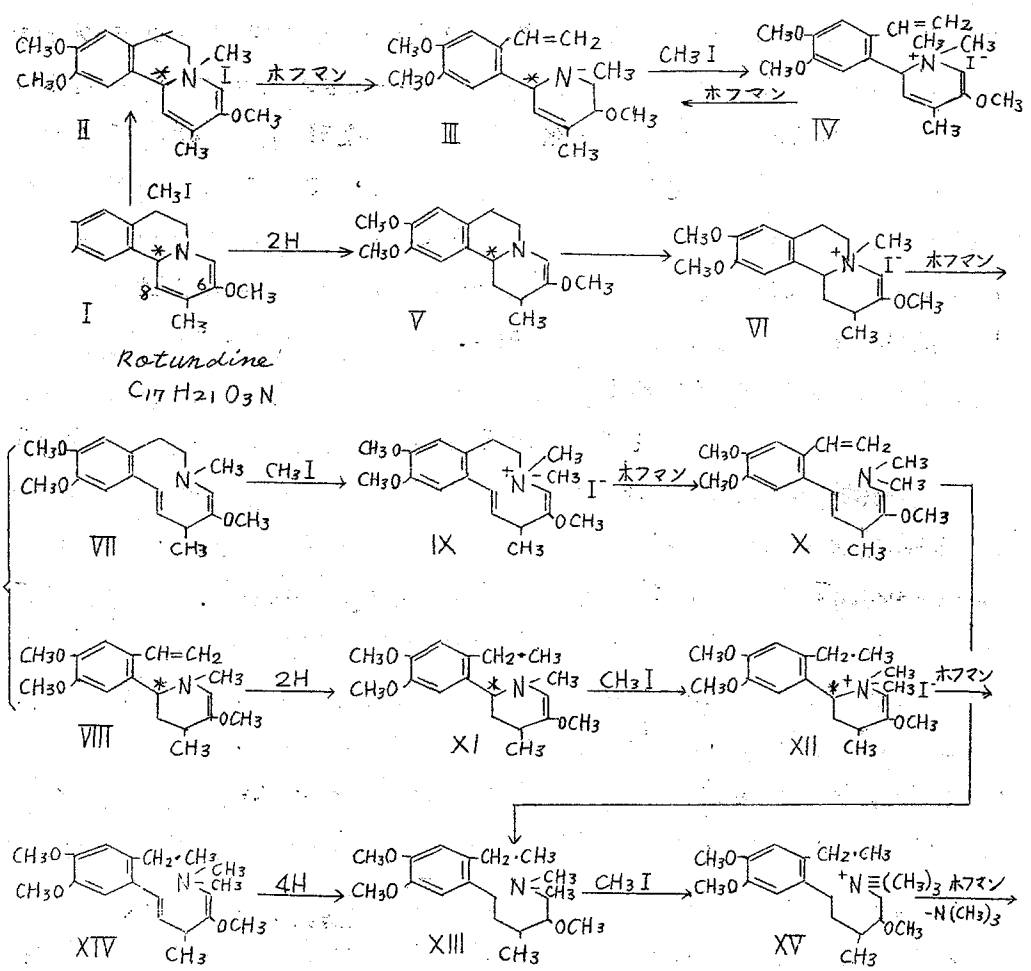
---

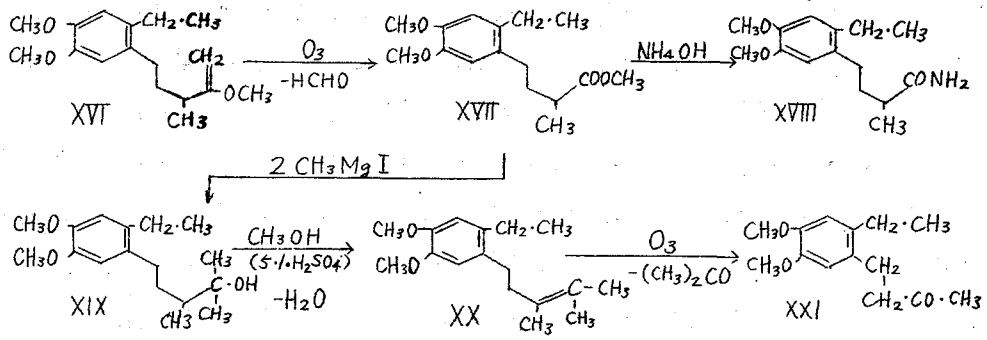
* 民間薬として肺結核，喘息，赤痢など一般に熱病薬として使用される。
cf Catalogne des produits de Indochine Come V. Produits medicinaux X p 24.

解し、唯一種のメチン塩基 $C_{18}H_{23}O_3N$（Ⅲ）に一致する m.p. 115～116° の無色板状晶を得た。本物質は比旋光度 $[\alpha]_D^{23} = -9.9°$（エタノール溶液）で多少の旋光性を有することを知った。

このように容易に Hofmann 分解をうけてメチン塩基の得られることは rotundine が水素化イソキノリン核を含むと推定するに足り、rotundine に比して甚だ微弱ではあるが旋光性を有することより isoquinoline 核の開裂後なお少くとも1個の不斉炭素原子を有することがわかる。（第1表（Ⅱ），（Ⅲ）参照）

第 1 表





4.5-dimethoxy-2-ethyl-benzylacetone

rotundine methylmethine methiodide $C_{18}H_{23}O_3N\cdot CH_3I$ (IV) は mp 228～230° の無色小柱状晶で、これを第二次 Hofmann 分解に付したところメタノールを放出して原メチン塩基を回収した。すなわち窒素原子に隣接した両炭素結合には水酸基と共に水として脱離し得る水素原子をもたないものと思われる。(第1表(IV)(III)参照)

次に rotundine (I) を氷酢酸中，ブロム・氷酢酸液を滴下，1モルのブロムを吸収させて得られる mp 161～162° の絹糸状晶は $C_{17}H_{21}O_3NBr_2$ に一致し，rotundine dibromide に相当する。また rotundine (I) を氷酢酸中 Adam's Pt を触媒として接触還元すれば水素1モルを吸収し，mp 148～149° の光沢ある無色菱板状晶で $C_{17}H_{23}O_3N$ なる組成をもつ dihydro-rotundine (V) を得たので rotundine には1個の不飽和二重結合を有するようであるが、得られた dihydrorotundine を Wijs 法により不飽和二重結合を測定するにさらに1個の二重結合のあることを示した。

前記 Hofmann 分解の結果と考え合わせて、rotundine には2個の不飽和二重結合を有し、その中1個は接触還元によって容易に水素化されないものと思われる。(第1表 (I)(V) 参照)

rotundine は Hofmann 分解で水素化イソキノリン核の開裂を起したけで結局無窒素性物質に到着し得なかったが、dihydro-

rotundine について再度 Hofmann 分解を行い所期の目的を達した。

dihydrorotundine methiodide (VI) は無色菱板状晶 (mp 262~263° (dec.)) で $C_{17}H_{23}O_3N \cdot CH_3I$ の組成を有する。これを methyl hydroxide に変え 40 分間 145° に減圧加熱し、エーテル可溶性メチン塩基と難溶性メチン塩基を得た。可溶性メチン塩基は無色柱状晶 (mp 119~120°), 比旋光度 $[\alpha]_D^{30} = -3°$ (クロロホルム溶液) である。難溶性メチン塩基は無色針状晶 (mp 134°) で旋光性はない。これら2種のメチン塩基は窒素を含む核の開裂の方向が異ることから生成するためで、かりにエーテル可溶性のものを α-メチン (VIII) とし、そうでないものを β-メチン (VII) とする。(第1表 (VI) (VII) (VIII) 参照)

α-メチン塩基を氷酢酸溶液中 Pd-炭で接触還元すれば水素1モルを速かに吸収し、無色柱状晶 (mp 109~110°) の hydro-methylmethine 塩基を得る。本物質の methiodide (XII) は針状晶 (mp 237~238° (dec.)) で、これを methyl hydroxide とし、前同様第二次 Hofmann 分解にかけると α-dimethylmethine (XIV) (mp 96~97°, $C_{19}H_{29}O_3N$, 不旋性) を生成する。以上 α-メチン塩基の第二次 Hofmann 分解は窒素と不斉炭素との連鎖の開裂をおこし、開放された窒素原子を最末端とする長連鎖化合体を生じたものと思われる。(第1表 (VIII), (XI), (XII), (XIV) 参照)

β-メチン塩基の methiodide (IX) (mp 274~275° (dec.)) から得られる methyl hydroxide をα-メチンの場合と同様 Hofmann 分解に付すると無色小柱状晶 (mp 116~117°) の β-dimethylmethine (X) を得た。この分解に際し、一方にビニル基を生じ、他方には窒素原子を最末端とした長連鎖化合体を生成したものと見なされる。(第1表 (VII), (IX), (X) 参照)

hexahydrodimethylmethine methiodide (XV) (mp 219~220° (dec.)) を methyl hydroxide を経

由して第三次 Hofmann 分解にかけると trimethylamine および無色針状晶（mp 102～103°）の Des-N-Base (XVI) を得る．これは $C_{17}H_{26}O_3 \cdot H_2O$ に相当し，Zeisel 法で methoxyl 基3個を有することが解った。

（第1表（XVIII），（XV），（XVI）参照）

以上 dihydrorotundine が3回の Hofmann 分解を受けて trimethylamine を放出して Des-N-Base (XVI) を得た事実は予想通り rotundine が水素化インキノリン核を有することおよび rotundine 中の窒素原子は三叉路に立つ第3級窒素であることを裏付けるものである。

次に dihydrorotundine の Hofmann 分解で得られた Des-N-Base (XVI) の methoxyl 基および methyl 基の位置を決定，これによって Des-N-Base の構造を確定するため、本物質のもつ長連鎖炭素結合の分解短縮を試みんとして次の反応を行った。

まず mp 102～103° の Des-N-Base をクロロホルム溶液とし、オゾン酸化を行い、生ずる Ozonide を分解し生成する黄橙色油状物質を 5% エタノール性カリで僅かに加温すれば直ちに酸化されてカリウム塩を生じ、その水溶液を酸性にして析出する白色繊状物を diazomethane でメチル化すれば再び原物質が得られる。この事実から Des-N-Base のオゾン酸化で生ずる物質は酸のメチルエステルであることは明白である。これを確認するために長時間濃アンモニア水で振盪し、無色針状晶（mp 90°）の酸アミドを得た。分析結果は $C_{15}H_{23}O_3N$（$C_{14}H_{21}O_2 \cdot CONH_2$）(XVIII) に相当し methoxyl 基は2個存在する。酸メチルエステル除去後の母液よりホルムアルデヒドをジメドン縮合体として捕捉した。すなわち Des-N-Base はオゾン酸化でホルムアルデヒドおよび酸メチルエステル（XVII）を生じたもので側鎖の先端はメチレン基を、次の炭素原子には methoxyl 基を結合する事を確定した。

（第1表（XVI），（XVII），（XVIII）参照）

かくして得られた酸メチルエステル（XVII）に対して Grignard 試薬を作用させて附加物をつくり；塩化アンモニウム飽和溶液で分解して得られた第3級アルコール（XIX）を直ちに5%硫酸含有の無水メタノールと3時間水浴上で加熱脱水し、暗赤褐色飴状物を得た。本物質は結晶化困難なためベンゼン溶液とし、クロマトグラフ精製法でカメレオン溶液を直ちに脱色し二重結合の存在を示す黄色飴状物となる。これに少量のメタノールを加えると mp 118～120° の葉状晶が得られた。

こゝに得られた olefin 体（XX）をクロロホルム溶液としオゾン酸化後、得られた ozonide を分解し淡黄色油状物を得た。本物質はフクシン亜硫酸，アンモニア・アルカリ性銀液をともに還元しないが、diazo 反応陽性で $CH_3CO\cdot CH_2-$ の存在を示すので塩酸ヒドロキシルアミンと酢酸ナトリウムにより無色針状晶（mp 117°）のオキシムを得た。分析の結果は $C_{14}H_{21}O_3N$（$C_{14}H_{20}O_2\cdot NOH$）に相当し、methoxyl 基2個の存在を示す。したがって本物質は ketone 体（XXI）であることが確定した。また methyl 基の位置も判明した。ketone 体（XXI）除去後の母液はヨードホルム反応陽性，且つ黄色結晶（mp 116°）としてこれを捕促したので olefin 体（XX）のオゾン酸化によって一方にアセトンを分離し、他方に1種の ketone 体（XXI）を生ずることが明らかとなった。（第1表（XVII），（XIX），（XX），（XXI）参照）

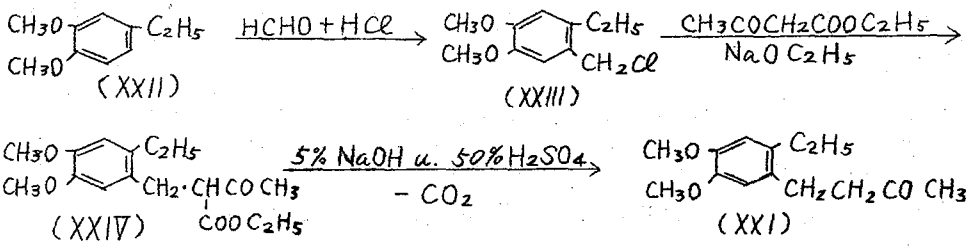
以上 Des-N-Base（XVI）に対する数次の炭素連鎖の分解短縮で1個の methyl 基と1個の methoxyl 基の位置をそれぞれ確定した。残る2個の methoxyl 基の位置を決定するため rotundine（I）のカメレオン酸化を行った。すなわち rotundine methylhydroxide の水溶液を70°でカメレオン酸化すれば5モルの酸素に相当するカメレオンを消費し無色板状晶（mp 178°）を得た。これを m-ヘミピン酸（mp 178°）と混融するも変化なく、これを 200° 以上に加熱して得た結晶（mp 174°）は m-ヘミピン酸無水物（mp 175°）の混融の結果全然同一物であることが解った。

このように rotundine のカメレオン酸化によつて m-ヘミピン酸を得た以上，上記 Des-N-Base の数次の分解で得た ketone 体 $C_{14}H_{20}O_3$ は 4,5-dimethoxy-2-ethylbenzylacetone (XXI) と推定される。したがつて rotundine の化学構造は (I) で、8位および6位にある2個の二重結合の中，前者は dihydro-rotundine 中に還元されて消滅し、後者の4還元に抵抗して残ることを知つた。

α-および β-dimethylmethine，(XIV) および (X) の接触還元ではじめから存在した6位の二重結合は他の新生した2個の二重結合とともに一挙に還元されて hexahydrodimethylmethine (XIII) になるものと説明され、推定構造式 (I) は上記 rotundine の総ての反応を満足に説明できる。

多くの防己科植物がその体内にフェニルエチルアミン系およびアリルアセチル系物質の縮合でベンジルハイドロインキノリン系あるいはさらに進んでビスコクラウリン系アルカロイドを組成する[2]に反してこゝにはフェニルエチルアミン系および脂肪族アルデヒドすなわちホルムアルデヒド、アセトアルデヒドおよびオキシアセトンの様な物質の相互縮合で rotundine を構成するという実例を得たことは興味あるものと考えられている。

次に松野[3]は dihydrorotundine，$C_{17}H_{23}O_3N$ (V) を Hofmann 分解して得られた Des-N-Base (XVI) をさらに数種の分解反応にかけ 4,5-dimethoxy-2-ethylbenzylacetone と推定される ketone 体 $C_{14}H_{20}O_3$ (XXI) を下記の経路で ethylveratrol (XXII) を原料として合成証明し、rotundine の構造を確定した。

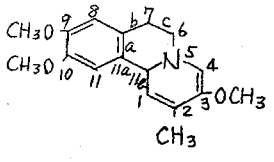


すなわち ethylveratrol (XXII) をホルマリンおよび濃塩酸とともに加熱し bp15 178° の無色刺戟臭油を得た。本物質の分析結果は $C_{11}H_{15}O_2Cl$ に一致し，chloromethyl 基の位置は松川ら[4]の 1-methyl-4-nitro-5-methoxybenzene のクロルメチル化の実例によって (XXIII) 式であることが予想されるが念のため物質 (XXIII) を常温でカメレオン酸化して m-ヘミピン酸を捕捉したので正に 4,5-dimethoxy-2-ethylbenzyl chloride (XXIII) であることを証明した。

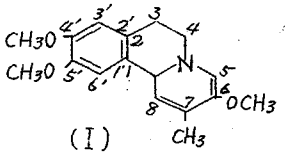
次に (XXIII) にアセト酢酸エステルを作用させ，容易にベンジルアセト酢酸エステル体 (XXIV) を得た。本エステルは黄色粘稠油で高度減圧下油浴温度 300° でも留出しないので濃アンモニア水と長時間振盪して無色小針状晶 (mp 154°) の酸アミドを得，分析の結果，$C_{15}H_{21}O_4N$ ($C_{14}H_{19}O_3\cdot CONH_2$) に一致した。他方 p-nitrophenylhydrazone の分析結果からも本エステルは (XXIV) であることがわかった。このエステルを 5% 苛性ソーダで振盪鹸化後 50% 硫酸酸性にすれば脱炭酸と共に ketone 分解が完了し，生成油状物は bp7 180～183° の黄色粘稠油で結晶化しない。分析結果は $C_{14}H_{20}O_3$ に相当し，容易に ketone 体特有の各種誘導体を生じ，diazo 反応は陽性であるので目的物質 4,5-dimethoxy-2-ethylbenzylacetone (XXI) であることは確実で，これに hydroxylamine を作用させて無色針状晶 (mp 113.5°) のオキシムとし，rotundine の分解で得られたケトオキシム (mp 116～117°) と混融し同一物質であることを確認した。こゝに rotundine は構造式 (I) のように 4',5',6-trimethoxy-7-methyl-3,4-dihydro (1',2': 1,2-benzoquinolizine)*) に相当する化学構造を有することが確

---

*) 最近の文献[5]では下記のように番号が付けられ，したがって rotundine の構造式 (I) は 2-methyl-3,9,10-trimethoxy-6,7-dihydro-11bH-benzo(a)quinolizine である．以後この命名法で論を進める。

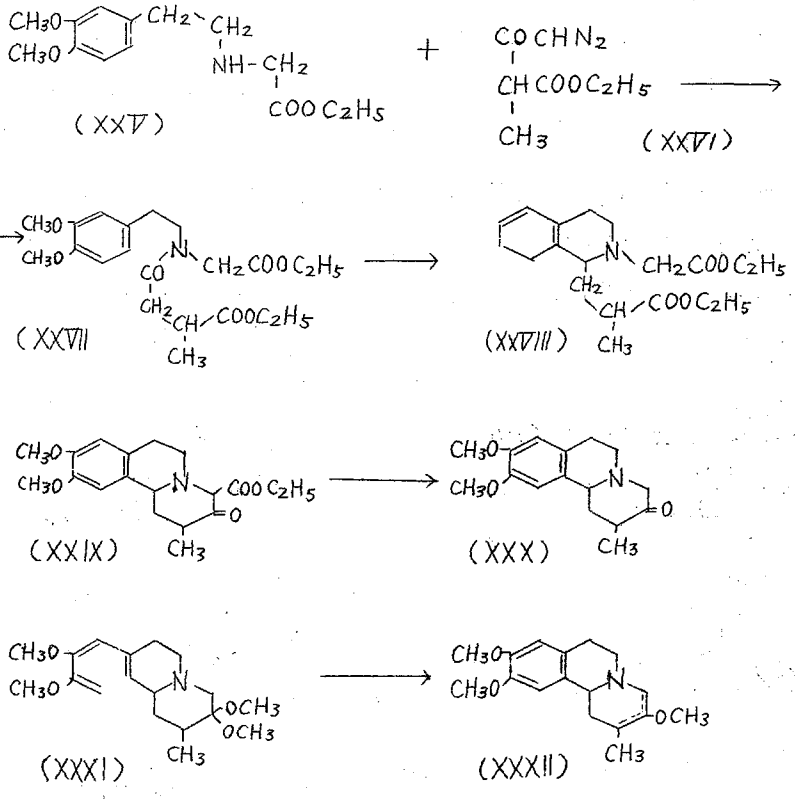


定された。



(I)

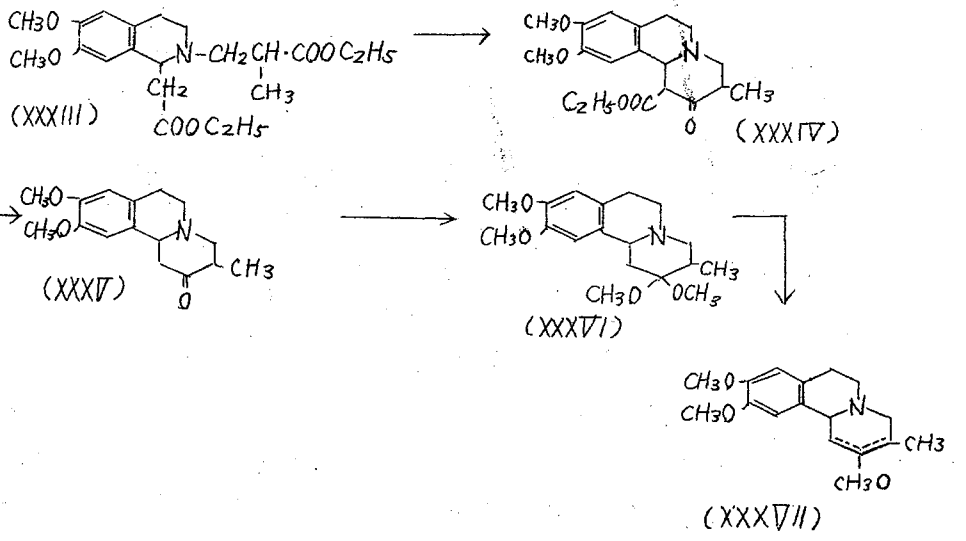
以来 rotundine 推定構造式（I）の合成的証明を目的とする努力が種々拂われ，1958年菅沢，水上[5]は下記のような合成経路で isoquinoline 誘導体の Dieckmann 反応でC環を形成して，benzoquinolizine 誘導体を得る方法で rac-dihydro-rotundine（XXXII）を合成した。



（XXV）　（XXVI）　（XXVII）　（XXVIII）　（XXIX）　（XXX）　（XXXI）　（XXXII）

すなわち homoveratrylamine を cyanomethylation して得た 3,4-dimethoxyphenethylaminoacetonitrile から，imino-ether を経て ethyl N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-

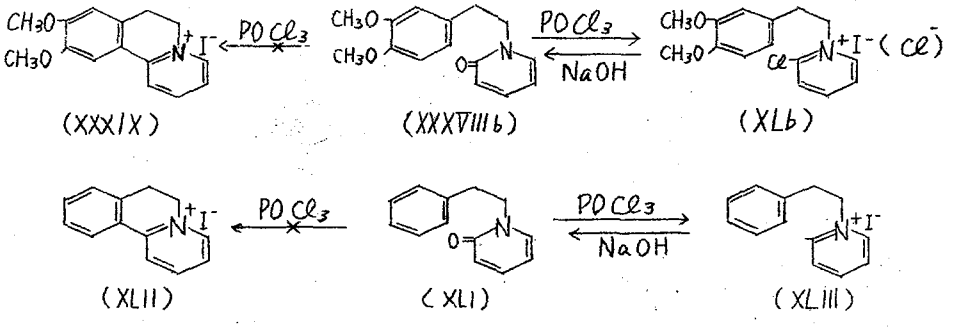
glycinate (XXV) を合成し、これに diazoketone (XXVI) を作用せしめて ethyl 2-methyl-N-ethoxycarbonylmethyl-N-(3,4-dimethoxyphenethyl) succinamidate (XXVII) とする。ここに得られた bp 0.02 230~240° の粘稠油 (XXVII) を $POCl_3$ で閉環後 Adam's Pt で還元し isoquinoline 誘導体 (XXVIII) (bp 0.05 215~225°, 黄色粘稠油, picrate: mp 114°) を得た。次に Dieckmann 反応で C 環を形成し無色針状晶 (mp 122.5°) の benzoquinolizine 誘導体 (XXIX) とし、さらに塩酸で処理して ketone 体 (XXX) を得た。本物質は不安定であるが、その methiodide (mp 230~231° (dec.)) は安定な淡黄色プリズム状晶である。この ketone 体を methyl orthoformate と乾燥塩化水素で dimethyl ketal (XXXI) (methiodide, mp 242° (dec.)) に変え, これを高度減圧蒸留することにより rac-dihydrorotundine (XXXII) を得た。本物質は bp 0.02 185~195° (浴温) の淡黄色粘稠油で methiodide は mp 246~247° (dec.) の無色プリズム状晶である。さらに水上[6]は同様にして mp 220~221° (dec.) の methiodide を与える rac-dihydroisorotundine (XXXVII) (bp 0.02 210°) を合成した。



しかし rac-dihydrorotundine (XXXII) も rac-dihydroisorotundine (XXXVII) もC環の二重結合の位置が未証明であるという弱点を有する。なお rotundine から得られた dihydrorotundine methiodide (VI) とも合致しない。

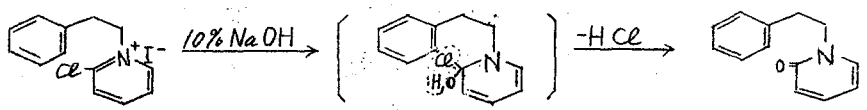
着者らは rotundine の推定構造式 (I) に相当する化合物を合成し、その推定の正否を確める目的で研究を進めてきた。

まず rotundine 合成研究の予備実験として benzoquinolizine 誘導体 (XXXIX) を合成する目的で N-(β-3,4-dimethoxyphenethyl)-2-pyridone (XXXVIIIb) を toluene 中、$POCl_3$ を用いて Bischler-Napieralski 反応に付し、閉環を試みたが目的とする化合物(XXXIX)は得られず、相当する N-置換 2-chloropyridinium 塩 (XL) が高収率で得られた。他方 N-(β-phenethyl)-2-pyridone (XLI) を $POCl_3$ と加熱還流すると閉環して benzoquinolizinium 塩(XLII)が得られるという報告[7]を追試したところ目的物 (XLII) は得られず、前例と同様 N-(β-phenethyl)-2-chloropyridinium 塩 (XLIII) が得られた。この事実は赤星[8]、および伴[9]によっても別個に確認され、また Berson, Cohen[10] によっても指摘された。



したがって誘導の benzoquinolizinium 塩 (XLII) 型化合物がアルカリの作用で容易に原料 pyridone (XLI) になるという考え方[7]を改め、実は得られた N-(β-phenethyl)-2-chloropyridinium 塩 (XLIII) が下記のような機構で水酸化アルカリにより pyridone (XLI) になる。すなわち2-位にハロゲン原子を有する

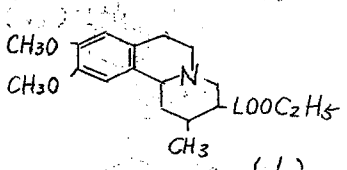
pyridinium 塩が 10% 苛性ソーダ水溶液で遊離し、直ちに中間体として carbinol base (XLIII') が生成し、これより脱塩化水素により原料の pyridone (XLI) にもどるものと考えられる。



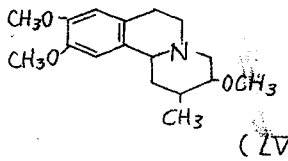
(XLIII) (XLIII') (XLI)

これらの事実を他の pyridine, quinoline および isoquinoline 体の窒素原子に対しα-位にハロゲン原子を有する第4級塩に拡張し、それぞれ対応する 2-pyridone, 2-quinolone, 1-isoquinolone 体が生成する事を知ったが、N-置換α-pyridone 体を Bischler-Napieralski 反応で閉環する方法による rotundine 合成法は非常な難点を有することを知る結果となった。そこで pyridone 体の閉環を基にした一連の合成研究を中止し、その還元誘導体である piperidone 体の閉環により、rotundine の tetrahydro 体の合成を目的として研究を進めた。

まずその合成研究において benzoquinolizine 誘導体 (L) をその合成の先駆物質と考え、この



(L)

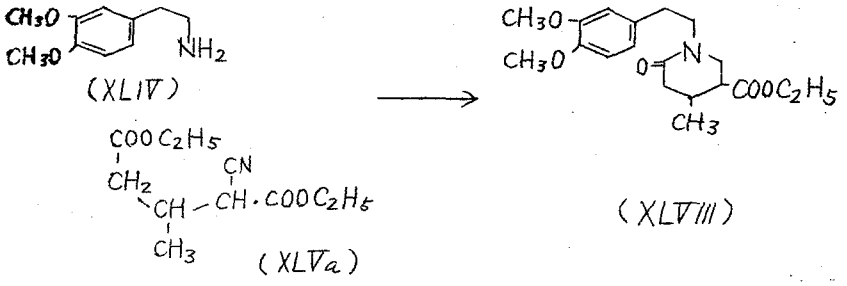


(LVI)

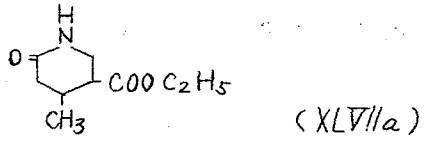
ethoxycarbonyl 基を Curtius 分解で amino 基に変えこれを亜硝酸ナトリウムで処理して hydroxyl 基にし次いで methoxyl 基を導入するか、あるいは銀塩としてブロム化し、さらに methoxyl 基を導入して rac-tetrahydrorotundine (LVI) を合成しようとした。

最初 N-置換 piperidone 誘導体 (XLVIII) を合成する目的で Preobrazhenskii [11] の方法に準じて homoveratrylamine

(XLIV) と diethyl α-cyano-β-methylglutarate (XLVa) を種々の条件で Raney nickel の存在下高圧還元的に縮合せしめたところ予期に反して N-置換-piperidone 誘導体 (XLVIII) は収率よく得られず種々の中性物質、塩基性物質が得られた。



次に ethyl cyanoacetate と ethyl crotonate を sodium ethoxide を用いて Michael 縮合[12]し得られた diethyl α-cyano-β-methylglutarate (XLVa) を高圧還元的に閉環し 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-α-piperidone (XLVII) を得た。



(XLVIIa)

本物質と diazo 化法[13], 伴法[14], または azlactone 法[15] を用いて製した 3,4-dimethoxyphenethyl bromide (XLVI) を toluene 中 sodium hydride[16] を用いて縮合させ目的とする N-置換 piperidone 体 (XLVIII) を得た。これを $POCl_3$ で閉環, 還元して benzoquinolizine 誘導体 (L) とした。本物質の ethoxycarbonyl 基を銀塩に変えブロム化[17]したのち methoxyl 基を導入する方法では銀塩が黒変し不成功であったが、第二の方法として Curtius 分解[18]で amino 基にし、これを hydroxyl 基とし[19]次いで fluoboric acid 存在下、diazomethane[20] を作用せしめてメチル化に成功し、目的とする rac-tetrahydro-

rotundine (LVI) を合成した。天然 rotundine (I) の接触還元では 1モルの水素吸収があるのみでC環の2個の二重結合の中1個は還元されずに残り、dihydrorotundine しか得られていないが、著者らが合成した rac-tetrahydrorotundine (LVI) は rotundine 誘導体として興味あるものと思われる。また本物質を何らかの方法で部分的脱水素に成功すれば rotundine (I) 合成の1つの足場ともなり得る。

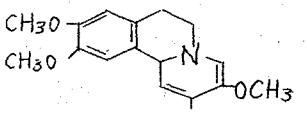
本研究に際して、終始御懇篤なる御指導を賜りました恩師東北大学教授亀谷哲治先生に心から御礼申上げます。尚、本研究の大半は大阪大学薬品製造学教室において行ったもので種々研究の便宜を計って下さいました大阪大学教授堀井善一先生に感謝致します。また大阪大学薬学部元素分析室講師福田穣先生、赤外吸収スペクトル測定および判読に協力を賜りました大阪大学分析学教室の鈴木美代子嬢、東北大学非水溶液化学研究所の池上雄作先生に感謝致します。

さらに貴重なサンプルを恵与下さいました東京田辺製薬株式会社研究所の川西正純博士に深謝いたします。

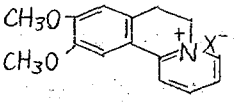
第一章　Rotundine 誘導体の合成

第一節　N-Alkyl-2-chloropyridinium塩のアルカリ処理によるN-alkyl-2-pyridoneの生成[21]

既述のようにStephania rotunda Loureiro の主アルカロイドrotundine は近藤、松野によりて2-methyl-3,9,10-trimethoxy-6,7-dihydro-11bH-benzoquinolizine (I)[1)3)] であることが推定され、この合成を目的として研究を進めてきた。

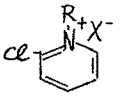


(I)

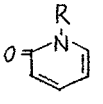


(XXXIX)

概してN-置換2-piperidone の場合と同様，N-置換2-pyridoneのBischler-Napieralski 反応による閉環も容易であると考え、rotundine 合成の予備実験としてpyridone (XXXVIII) を閉環してbenzoquinolizine 誘導体(XXXIX)を合成しようとしたが予期に反して目的物は得られなかった。[8)9)] その代りにN-置換2-chloropyridinium 塩(XL)が得られ、水酸化ナトリウム処理で容易に相当するpyridone (XXXVIII) にもどることを知った。

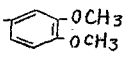


(XL)

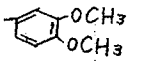


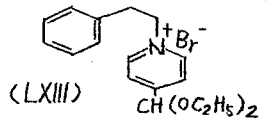
(XXXVIII)

(XLa)　R = CH_3

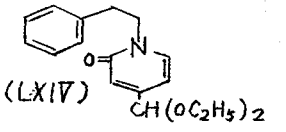
(XLb)　R = $CH_2 \cdot CH_2$ 

(XXXVIIIa)　R = CH_3

(XXXVIIIb)　R = $CH_2 \cdot CH_2$ 



(LXIII)



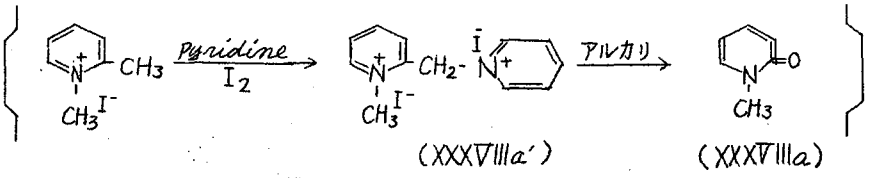
(LXIV)

したがってこの反応をその他の N-alkyl-2-chloro pyridinium iodide (XL) について検討した結果, N-alkyl-2-halopyridinium 塩から N-置換 Pyridone (XXXVIII) を得る新反応であることを発見した。従来 N-alkyl-, N-aralkyl-2-pyridone 体の合成法は多数報告されている。たとえば 1-(β-phenethyl)-4-formyl-pyridinium bromide diethyl acetal (LXIII) をベンゼン中過剰のアルカリ溶液と赤血塩で処理し相当する pyridone (LXIV) を得ている。[22] さらに Berson, Cohen[10] は 2-methylpyridine を 2-pyridone (XXXVIIIa) に変化させる方法を報告している。* この新方法では予め酸素の位置の明瞭な pyridone 体が得られる利点がある。すなわち 2-methylpyridine を methiodide に変え、これをヨウ素と pyridine で処理して得られた diiodide 体 (XXXVIIIa') を水酸化ナトリウム水溶液で冷時処理して N-methyl-2-pyridone に変える方法で、この方法では pyridine 核の α 位の methyl 基が pyridone の酸素の入る場所となる。

まず N-置換-2-pyridone 体の生成に関して、その原料となる N-alkyl-2-chloropyridinium 塩を合成するため、2-Amino-pyridine (LXVI) より Sandmeyer 反応で得られる 2-chloro-pyridine (LXVII) に methyl iodide, ethyl iodide を各々反応せしめたが、O. Fischer[23] の報告のように, 過剰の alkyl iodide の存在下 2-chloropyridine がハロゲン交換を受けて methyl chloride, ethyl chloride の生成を伴い、N-methyl-2-iodopyridinium iodide (LXVa), N-ethyl-2-iodopyridinium iodide (LXVb) を各々生成し、最初目的とした N-置換-2-chloropyridinium 塩はこの

---

*



(XXXVIIIa') (XXXVIIIa)

方法では得られなかった。

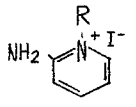
(LXVa)　R＝CH_3

(LXVb)　R＝C_2H_5

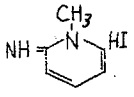
(LXVI)　X＝NH_2

(LXVII)　X＝Cl

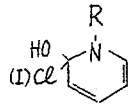
この2種のiodo体を10％水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより容易に目的とするN-methyl-, N-ethyl-2-pyridoneを各々74.0％, 95.5％の収率で得ることができた。



(LXVIIIa) R=CH_3
(LXVIIIb) R=C_2H_5



(LXIX)

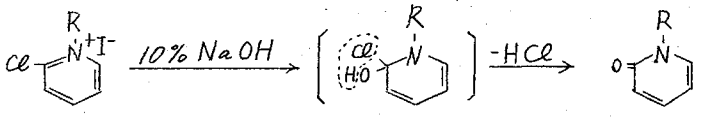


(XLIII')

通常2-chloropyridine (LXVII) はN-methyl-2-pyridone (XXXVIIIa) を$POCl_3$で処理することによりて製せられる。[23)24)] さらに2-chloropyridine と alkyl iodide の反応があまり好収率でないのでN-alkyl-2-aminopyridinium 塩 (LXVIIIa, LXVIIIb) より2-chloro体を経てN-alkyl-2-pyridoneを合成する目的で2-aminopyridine と alkyl iodide の反応を試みその成績体を濃塩酸と亜硝酸を用いてdiazo化したが不成功に終った。Chichibabin [25)] によればこの場合目的とするN-methyl-2-aminopyridinium iodide (LXVIIIa) の代りに, N-methyl-2-imino-1,2-dihydropyridine hydroiodide (LXIX) が生成し、本物質を水酸化ナトリウム水溶液と6時間還流することによりN-置換2-pyridoneが得られることが知られている。すなわち2-aminopyridine の iodoalkylation は不成功で予期した (LXVIIIa) は得られず、その代りに生成するN-alkyl-2-imino-1,2-dihydropyridine はその窒素原子にalkyl基がついているため, tautomer である2-amino型 (LXVIIIa) には変り得ず、そのためdiazo化が不成功であったものと考えられる。

次にN-alkyl-2-iodopyridinium iodide (LXVa, LXVb)

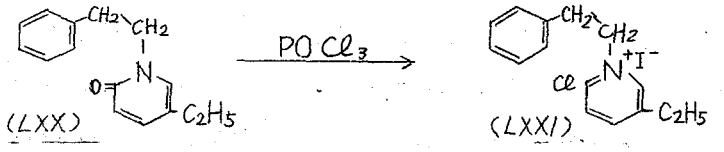
を10%水酸化ナトリウム溶液で室温または水浴上少し加温することにより，N-methyl-，N-ethyl-2-pyridoneを，またN-aralkyl-2-chloropyridinium iodideからN-aralkyl-2-pyridoneを得た。この反応機構は既述の如く第4級アンモニウム塩の10%水酸化ナトリウム水溶液処理で直ちに中間体としてCarbinol base（XLIII'）を生じ，脱塩化水素がおこつて目的とする2-pyridone誘導体（XXXVIIIa，XXXVIIIb）になるものと考えられる。



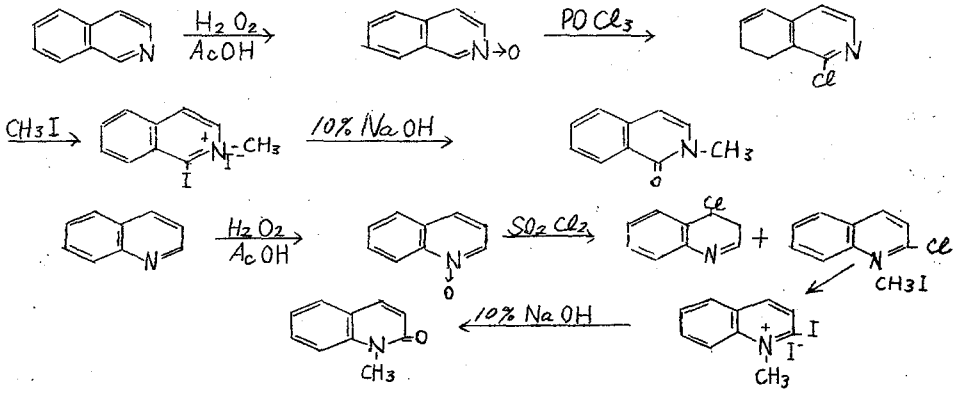
したがつてもしN-置換-2-halopyridiniumの塩，すなわちpyridine環のα-位にハロゲンを含有する第4級塩が容易に得られるならば目的とするN-置換2-pyridoneも容易に得られるものと考えられる。本法によればBerson，Cohenのpyridone合成法[10]と同様生成pyridoneの酸素位置が上記反応機構により必ず用いた原料のα-ハロゲンの位置に入るため，赤血塩酸化のようにpyridineの2個のα-位の何れへ酸素原子が導入されたか，その生成pyridoneについて検討しないですむという利点がある。

第二節　アルカリ処理によるキノロンおよびイソキノロンの生成[26]

N-(β-3,4-dimethoxyphenethyl)α-pyridone および N-(β-phenethyl)α-pyridone を常法により閉環し、benzoquinolizine 誘導体を得んと試みたが不成功に終り、その代りに相当する N-置換 2-chloropyridinium salt が得られたので N-置換 2-pyridone 体の Bischler-Napieralski 反応による閉環はそれ程容易とは考えられず，Berson，Cohen[10] も次式の如く pyridone (LXX) の閉環による benzoquinolizinium salt の合成を試みたが不成功に終っている。



前節では N-置換-α-halopyridinium salt をアルカリ処理し容易に相当する pyridone 体を得ることを明らかにした。[21] したがって本反応を他の異項環塩基の第4級塩についても検討するため，1-iodoisoquinoline methiodide，2-iodoquinoline methiodide を合成し、そのアルカリ処理を行ったところ予期したように目的とする N-methyl-1-isoquinolone および N-methyl-2-quinolone を得ることができた。



まずN-methyl-1-isoquinolone の生成に関して、常法のようにisoquinolineに過酸化水素および酢酸を作用させてN-oxideとし、これに$POCl_3$を作用させ、1-chloroisoquinolineとなし、次にmethyl iodideの過剰を作用させて水浴上2時間加熱し、文献記載のmp 227~228°(dec.)[27]と一致する黄色板状晶の1-iodoisoquinoline methiodideを55%の収率で得た。

次に本物質を10%水酸化ナトリウム水溶液と混じ、水浴上振盪しつゝ若干加熱し、生成する油状物質をエーテルで抽出し、溶媒留去後の残留物を石油エーテルで再結晶し、N-methyl-1-isoquinolone[28][29]を92.3%の収率で得た。念のため元素分析に付し、確認した。赤外吸収スペクトルには>N-CO-にもとずく吸収が1622 cm^{-1}に認められた。

次に2-chloroquinolineの合成であるがquinoline をH_2O_2で処理して常法のようにquinoline-N-oxideとし[30]これをSO_2Cl_2でクロル化し、2-および4-chloroquinolineを製し、後者をpicrateとして除去し、2-chloroquinolineのみを純粋に分離した。[31] 次に2-chloroquinolineをmethyl iodideで第4級塩とするため、文献[32]では封管中で反応せしめているが、著者らは常圧下で行った。この際、2位のクロルはmethyl chlorideを発生してヨウ素と交換し2-iodoquinolinium塩が生成する。次にこれを10%水酸化ナトリウムアルカリ性にするとisoquinolineの場合と同様に約78%の収率で目的とするN-methyl-2-quinoloneが得られた。さらに確認するために2-iodo体を文献記載の方法で尿素を作用せしめ、次にアルカリ処理して得られたquinolone体と比較し、同一物であることを確認した。次に上記quinolone, isoquinoloneのほか著者らが得たchloro体およびiodo体の10%水酸化ナトリウム水溶液処理によるpyridone体の収量を示すと、次表の通りである。

第 2 表

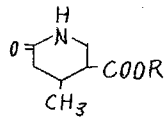
原料第4級塩	成績体	収率
N-methyl-2-iodo-pyridinium iodide	N-methyl-2-pyridone	(%) 74.0
N-ethyl-2-iodo-pyridinium iodide	N-ethyl-2-pyridone	95.5
N-(β-homoveratryl)-2-chloro-pyridinium iodide	N-(β-homoveratryl)-2-pyridone	* —
N-(β-phenethyl)-2-chloro-pyridinium chloride	N-(β-phenethyl)-2-pyridone	90.0
N-methyl-2-iodoquinolinium iodide	N-methyl-2-quinolone	71.9
N-methyl-1-iodo-isoquinolinium iodide	N-methyl-1-isoquinolone	92.3

* 収率不良

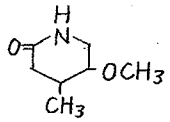
以上の結果により pyridine, quinoline および isoquinoline などの含窒素異項環状化合物の第4級塩のようにアルカリによってカルビノール塩基を生成し得る場合には、その窒素原子のオルト位のハロゲン原子は簡単に脱離して pyridone 誘導体を生成することが判明した。

第三節　クロトン酸エステルとシアン酢酸エステルとの縮合条件，Michael 縮合におけるエステル交換および 4-Methyl-5-ethoxycarbonyl-2-piperidone の合成について

既述したように N-置換-pyridone 体の Bischler-Napieralski 反応を基にした rotundine 合成計画は困難であつたために rotundine の還元成績体 tetrahydrorotundine の合成を目的として研究を進めることにした。その合成研究の原料として piperidone 体（XLVIIa）または（LXXII）が必要であったため、これら（XLVIIa）（LXXII）を第5表，第6表（30頁，32頁参照）に示した反応で合成しようとした。この反応において Michael 縮合による ethyl cyanoacetate と ethyl crotonate との縮合条件について検討した結果、使用する溶媒によつてエステル交換などが行われる点など，反応条件その他に若干の知見が得られた。



（XLVIIa）　R= C_2H_5
（XLVIIb）　R= CH_3



（LXXII）

まず Michael 縮合に際して、Snyder ら[12]は縮合剤に sodium ethoxide を用いて 45.8 % の収率で目的物質（XLVa）を得ているが、極めて長時間を要し、短時間反応させた場合には原料の回収が認められた。したがつて sodium hydride，Triton B，水酸化カリウムなどを用いて種々条件を検討した結果、CH_3OH-KOH を用いた時反応時あまり着色せず、且つ5時間加熱しただけで 56 % の収率で目的物質（XLVa）を得ることが判明した。すなわち sodium hydride とベンゼン，sodium ethoxide とエタノールおよび水酸化カリウムとメタノールを用いた実験では多くの場合文献の

収率より好結果を与えた。しかし本物質（bp$_{5}$ 140~141°）が文献記載の bp$_{0.5}$ 115°[12] と一致しないので，元素分析に付するとともに念のため加水分解、脱炭酸して β-methylglutaric acid（mp 87°）とし、さらにマロン酸エステルとクロトン酸エステルの Michael 縮合成績体を加水分解し得られたトリカルボン酸を脱炭酸した成績体と混融して融点の降下を認めず、さらに hydrazine hydrate により結晶性 dihydrazide（mp 134~135°）として元素分析により確認した。Michael 縮合の条件について種々検討した結果は第3表の通りである。すなわち当モルの原料を用い、溶媒としてはエタノール，ベンゼン，第3級ブタノールを用いるかあるいは溶媒なしで行い、縮合剤としては sodium hydride, sodium ethoxide, Triton B, 50% KOH-CH_3OH を用いた。KOH-CH_3OH を用いた場合には反応時間が短かく、反応中あまり着色がみられず収率も sodium hydride, sodium ethoxide に比して良好であつた。4時間反応した場合収率42%，5時間の場合は50% となり、反応時間を長くすることにより収率の増加が認められた。sodium ethoxide を用いた場合には反応時間が短いと原料回収に終り，21時間加熱する必要があつた。なお sodium hydride，ベンゼンを用いた場合には後処理が容易であるという利点がある。かくして NaH-C_6H_6, $NaOC_2H_5$-C_2H_5OH, KOH-CH_3OH の場合には何れも文献記載[12]の収率 45.8% より良好であつた。

$$\begin{array}{l} COOR \\ | \\ CH-CH-CH_2\,COOR \\ | \quad | \\ CN \quad CH_3 \end{array} \qquad (XLV)$$

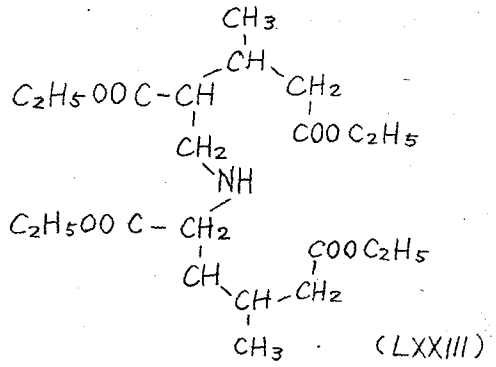
(XLVa) $R=-C_2H_5$
(XLVb) $R=-CH_3$

さらにエタノール中 methyl cyanoacetate, ethyl crotonate を Michael 縮合せしめ、得られた油状縮合成績体を高圧還元的に閉環し、methyl ester（XLVIIb）をも得んと試みたが、予想外に ethyl ester（XLVIIa）を得たのでその間のエステル交換について検討した結果、赤外吸収スペクトルその他から Michael

縮合の際にエステル交換がおこなわれていることが判明した。
はじめ methyl cyanoacetate と ethyl crotonate との縮合成績体をエタノール中 Raney-Ni 触媒を用い高圧還元に付したところ mp 103～104° の結晶を得た。本物質は当然（XLVIIb）であろうと考えたが元素分析の結果は ethyl ester（XLVIIa）に一致し、赤外吸収スペクトルの結果も 1429 cm^{-1} 以上の指紋領域において若干の差異を認めるのみで殆んど（XLVIIa）と同一の吸収を示した。これを ethyl cyanoacetate よりの縮合体から得られたラクタム（mp 111～112°）と混融するも融点の降下はないが融点が異る。これは ester 交換をおこない且つ両者とも異性体であろうと考えた。しかし Michael 縮合または高圧還元の何れの反応でエステル交換が行われたのか疑問があるので、methyl および ethyl cyanoacetate に対する Michael 縮合成績体の赤外吸収スペクトルを各々比較したところ原料の methyl および ethyl cyanoacetate の吸収が明らかに異るのに反して、成績体は全く同一の吸収スペクトルを示した。この際蒸留のみでは（XLVa）または（XLVb）の判別は困難であるので赤外吸収スペクトルを比較した。また（XLVIIa）には当然不斉炭素による立体異性体が考えられ、恐らく（XLVa）の合成に際してエステル交換が行われた場合、すなわち始めから原料として ethyl cyanoacetate を用いた場合に比較的多量の mp 111° のラクタムを生成すべき縮合成績体が得られ、エステル交換によって（XLVa）を合成した場合には他の異性体（mp 103～104°）が生成するのではないかと考えられる。

なお高圧還元に際して目的物（XLVIIa）のほかに後留分として第2級アミン（LXXIII）と考えられる物質が得られた。これは元素分析の結果計算値とほぼ一致したがその構造は未検討である。

さらに rotundine の合成原料であるラクタム（LXXII）を合成する目的で ethyl cyanoacetate と ethyl crotonate を縮合せしめ、これをブロム化し、さらに methoxyl 基を導入し、加水分解、脱炭酸、エステル化を経て（LXXVIII）とし、これを高圧



(LXXIII)

還元に付し、ラクタム（LXXII）を合成せんと試みた。まず前述の方法に準じて sodium ethoxide を用いて縮合成績体（XLVa）を合成し、これをブロム化して（LXXIV）を合成した。（第6表）

次に（XLVa）のブロム化であるが、活性メチレンの水素がブロム化されやすいものと考え、ブロム化の条件を種々検討した。その結果は第4表の通りである。すなわち（1）日光直射の下三臭化燐による場合、（2）紫外線照射下無水酢酸中ブロムを用いブロム化する場合、（3）日光直射下無水酢酸および三臭化燐による場合、（4）酢酸ナトリウムで発生する臭化水素を除きつゝブロム化する場合などの方法を考慮に入れて種々条件を変えて検討した結果、氷酢酸を溶媒としてこれに無水酢酸、三臭化燐数滴，酢酸ナトリウムを加えた場合が最良であった。酢酸ナトリウムはブロム化進行と共に発生する臭化水素を吸収させる意味と、臭化水素による副反応の防止を考慮して用いた。さらに（LXXIV）を確認するため hydrazide の合成を試みたが、hydrazine hydrate で脱ブロム化されて（XLVa）の hydrazide (LXXIX) に一致し、本ブロム体（LXXIV）は bp 2,5 135～139° の油状物で元素分析により確認した。次にブロム体（LXXIV）よりブロムを methoxyl 基と交換してメトオキシル体（LXXV）の合成を試みた。すなわち種々条件を変えて sodium methoxide を用いて反応させたところ実験の部で記載した方法が最良であった。確認するため hydrazide に誘導せんとしたが methoxyl 基が還元的に脱離したものと考えられる（LXXIX）が得られた。

第 3 表

Examination of the various condition in case of Michael condensation

$$CN\cdot CH_2COOR \quad (A) \quad + \quad CH_3\cdot CH=CHCOOC_2H_5 \quad (B) \longrightarrow \underset{CN}{\overset{COOC_2H_5}{\overset{|}{CH}}}-\underset{CH_3}{\overset{|}{CH}}-CH_2COOC_2H_5 \quad (C)$$

NO	(A)* R=C_2H_5 (g)	(B)** (g)	縮合剤	溶媒	反応時間 (hr.)	(C) 成績体	収量 (g)	備考 (収率%)
1	1.3	1.3	$NaOC_2H_5$	C_2H_5OH	6	bp8 53~83°	1.5	原料回収
2	10.0	10.2	〃	〃	21	bp5 130~135°	9.3	無色油 (c)
						bp5 180~185°	2.3	淡黄色粘稠油
3	10.0	10.2	NaH	C_6H_6	21	bp5 133~137°	11.9	無色油 (c)
						bp5 155~167°	1.3	
4	5.0	5.1	Triton B	tert-BuOH	7	bp5 135~140°	2.6	(c)
						bp5 150~168°	0.4	
						bp4~5 172~180°	2.0	
5	10.0	10.2	NaH	C_6H_6	21	bp5 75~100°	0.8	無色油
						bp5 137~145°	10.2	無色油 (c)
						bp5 155~167°	1.5	淡黄色粘稠油
6	24.8	25.0	〃	〃	21	bp6 90~130°	2.2	
						bp5~6 135~143°	32.6	無色油 (64.5%) (c)
						bp5 162~183°	3.6	淡黄色粘稠油
7	10.0	10.2	$NaOC_2H_5$	C_2H_5OH	21	bp9 152~154°	11.2	無色油 (51%) (c)
8	20.0	20.4	〃	〃	21	bp13 52~58°	4.4	〃
						bp13 150~155°	19.2	〃
						bp10 180~185°	3.2	淡黄色粘稠油(再留) (c) bp10 155~180° 3.0g

* bp 207°, bp27 107°, bp42 122°

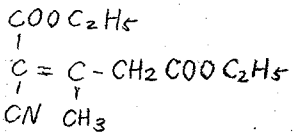
** bp 138°

（続）

NO	(A)* R=C_2H_5 (g)	(B)* (g)	縮合剤	溶媒	反応時間 (hr.)	成績体	収量 (g)	備考（収率 %）
9	30,0	30.6	$NaOC_2H_5$	C_2H_5OH	21	bp14 70～150°	1,8	無色油
						bp14 159～164°	37.4	無色油（61.7%）
						bp10 190～195°	3,3	黄色粘稠油
10	30,0	30,6	〃	〃	21	bp14 80～150°	2,5	無色油
						bp14 160～164°	34.2	無色油（57%）
						bp10 165～184°	2,5	淡黄色粘稠油
						bp10 185～196°	6,3	文献のbp0,5 115°に相当?
11	22,0	22,5	〃	〃	21	bp12 80～140°	0,6	無色油
						bp12 152～157°	23,2	無色油
						bp0,5 136～140°	1,0	高沸点残油あり
12	40,5	41.4	〃	〃	21	bp6～7 80～135°	2,1	無色油
						bp6 143～150°	50,2	無色油
						bp それ以上		少量
13	10,0	11.5	〃	〃	21	bp10 90～120°	1,1	無色油
						bp10 155～162°	11,8	無色油
14	5,0	5,0	50% 1cc KOH-CH_3OH	なし	4	bp12 142～146°	4,5	無色油（42%）
15	21,0	21,0	$NaOC_2H_5$	C_2H_5OH	21	bp5 60～130°		
						bp5 140～148°	27.8	無色油（66%）
16	10,0	11,4	KOH 1g a.c CH_3OH 1g	なし	5	bp5 60～73°	1,1	〃
						bp5 145～150°	12,0	〃 （56%）*

＊ 反応混合物はほとんど着色なし。

メトオキシル体（LXXI）のbp5 127～130°は原料ブロム体より低く、ブロム水の脱色は行われず、従って脱メタノールして二重結合が生成した化合物（LXXX）であるとは考えられない。次にブロム体を sodium methoxide



(LXXX)

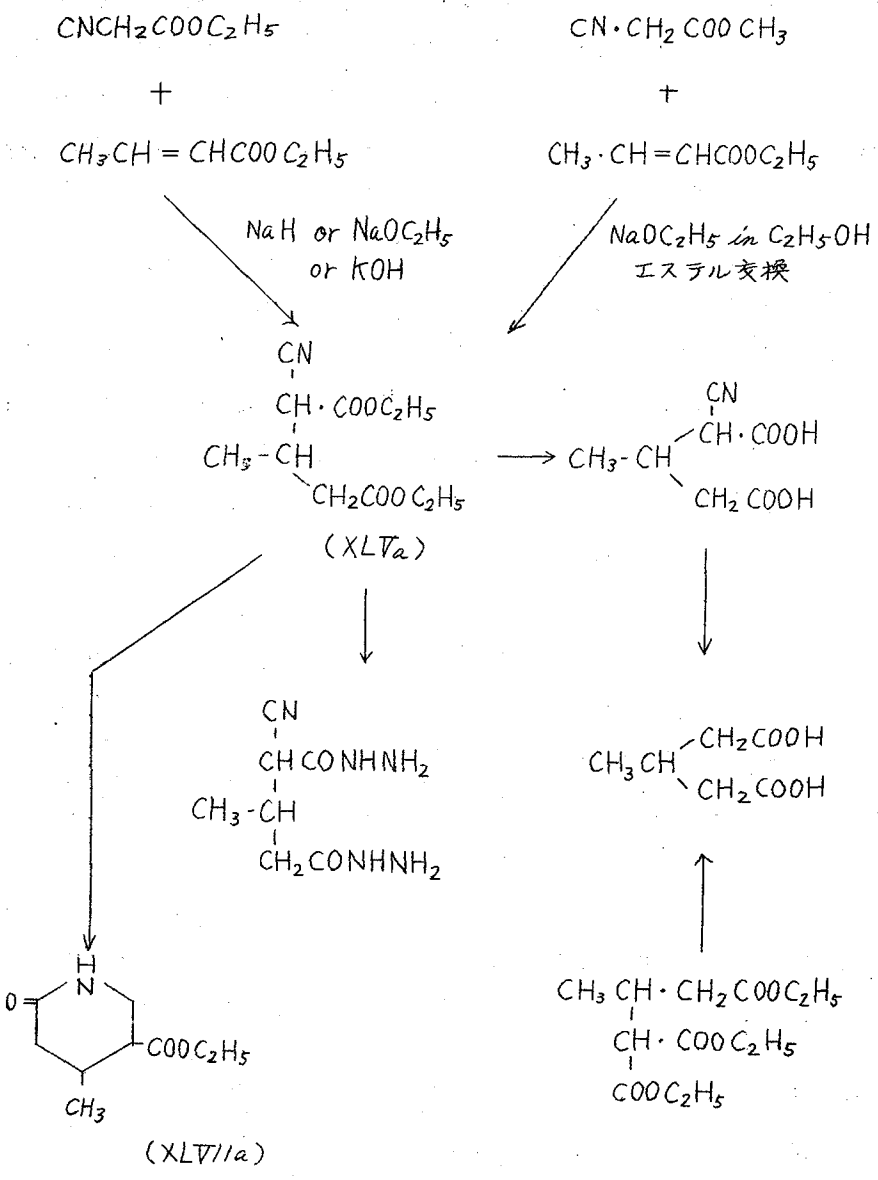
第4表 Bromination of diethyl α-

No.	化合物	Br 滴	PBr_3 滴	Ac_2O (c.c)	AcONa (g)	溶媒	Br 滴下時間 (hr)	滴下後 反応時間
1	5	3.6	2	5	—	AcOH	2	2
2	10.2	7.4	—	5	—	AcOH	3	1
3	10.0	7.3	2	5	—	AcOH	3.5	1
4	10.0	7.3	2	5	3.7	AcOH	3/4	2
5	10.0	7.3	2	5	4.0	AcOH	1	2
6	12.0	9.0	2	5	4.8	AcOH	2.5	2
7	20.0	14.6	1	10	8.0	AcOH	1	4
8	20.0	14.6	1	10	8.0	AcOH	2	3
9	40.0	29.2	2	20	16.0	AcOH	2	3
10	40.0	29.2	2	20	16.0	AcOH	2	3
11	25.8	14.6	1	10	8.0	AcOH	2	3
12	21.5	15.0	—	10	8.5	AcOH	3.5	2¼

cyano-β-methylglutarate

反応温度 (°C)	成績体	収量 (g)	収率 (%)	備考
30~40°	bp 2 132~134°	5.4	80.6	N. Halogen 陽性：日光直射反応 NH_2-NH_2·H_2O にて脱ブロムする。
60~80°	bp 2 125~130°	1.3		紫外線照射
	bp 2 133~136°	8.8	64.0	淡黄色油
50~60°	bp 4 143~146°	8.3	61.6	淡黄色油，紫外線、日光直射
40~60°	bp 3 130°迄	1.4		
	bp 2.5 134~139°	9.2	68.1	無色油、日光紫外線直射
60°	bp 2.5 105~130°	0.4		
	bp 2.5 135~139°	11.1	82.2	無色油，日光直射
50~60°	bp 2.5 135~139°	12.5		無色油、日光直射
室温-43°	bp 9 117~155°	25.8		無色油、日光直射 原料混在？
40~43°	bp 3 140~142°	20.0		日光直射，成績体は再留したもの
40~50°	bp 4 135~140°	3.2		
	bp 3 140~143°	45.0		淡黄色油、日光直射
40~43°	bp 4 135°~139°	1.7		
	bp 3 140~143°	44.5		淡黄色油，日光直射
70~80°	bp 5 145~152°	18.1		淡黄色油 {日光（くもり） 日光直射（½）
室温	bp 5 141°迄	0.5		
	bp 5 145~150°	23.5	81.0	淡黄色油，日光直射

第 5 表



mp 111~112° or mp 103~104°

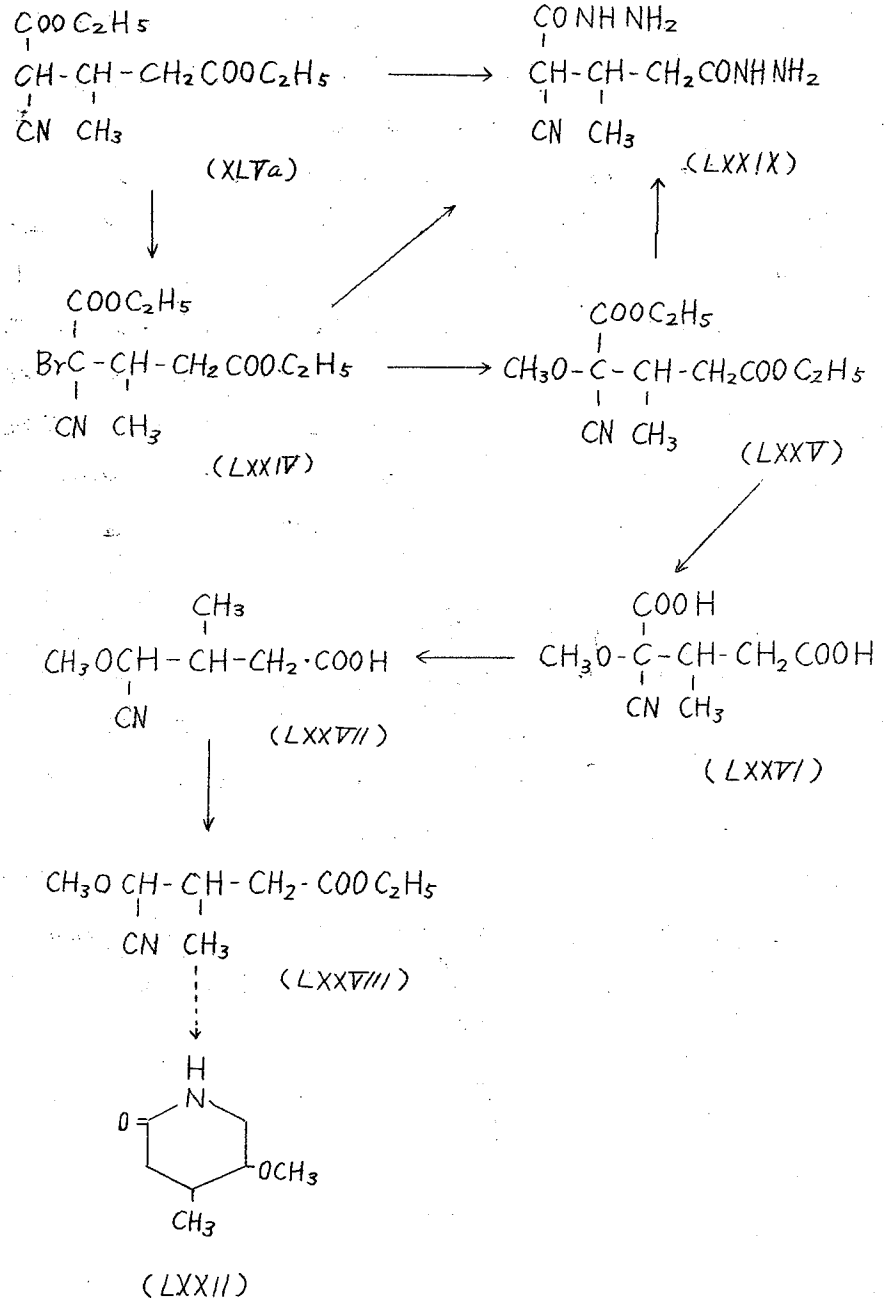
+

(LXXIII)

で処理した成績体をmicro-Zeisel法でmethoxyl基の定量を行ったが、計算値より2.39%過少の結果が出て確認し得なかったが、大体間違いないので、これを(LXXV)と考え、次の加水分解、脱炭酸、エステル化して(LXXVIII)を合成した。この場合も加水分解に水酸化カリウム、sodium methoxideなどの加水分解剤を用い種々条件を変えて検討した結果、(LXXVI)、(LXXVII)を分離せずに連続的に反応を行い比較的好結果を得た。すなわちsodium methoxideを用いて(LXXIV)をメトキシ化して(LXXV)とし、これをエタノール性カリと30°で長時間要して加水分解し、次に銅粉を触媒として脱炭酸し、さらに硫酸とエタノールでエステル化して(LXXVIII)を得た。本反応過程では加熱をできるだけさけて脱メタノールの起るのを防いだ。成績体は2種の留分bp₄₉ 140~142°, bp₄₉ 191~193°に分れ、両成分とも(LXXVIII)の計算値に分析結果がほぼ一致した。

また赤外吸収スペクトルの測定結果も2252 cm^{-1}に-CNの吸収、1724 cm^{-1}にエステルカルボニルの吸収がみとめられ、両者の赤外吸収スペクトルはほとんど一致したので異性体であると考えられる。なお本物質のhydrazideを得んとしたが、結晶化しないので確認し得なかったが、原料(LXXV)の赤外吸収スペクトルとも明らかに異るので(LXXVIII)の生成は確実と考えられる。さらに本物質を高圧還元に付したが、目的物質(LXXII)は得られなかった。またラクタム(LXXII)の合成を種々検討したが不成功に終った。

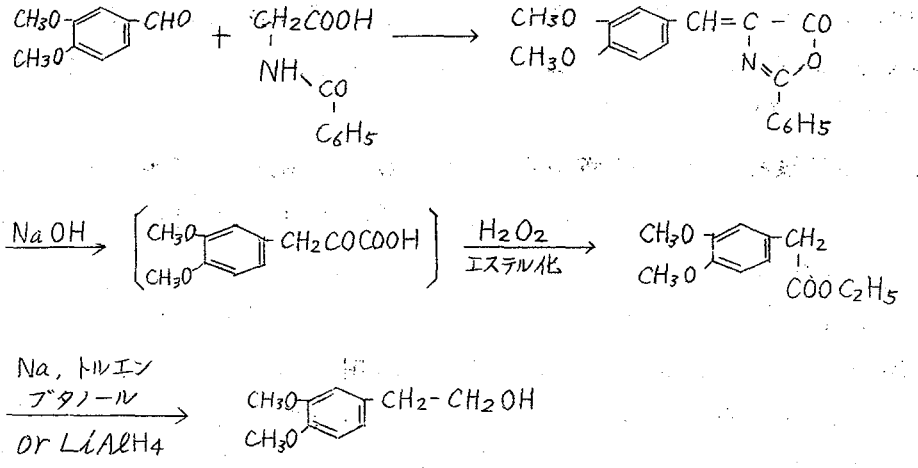
第 6 表


COOC2H5
CH-CH-CH2COOC2H5
CN CH3
(XLVa)
CONHNH2
CH-CH-CH2CONHNH2
CN CH3
(LXXIX)
COOC2H5
BrC-CH-CH2COOC2H5
CN CH3
(LXXIV)
COOC2H5
CH3O-C-CH-CH2COOC2H5
CN CH3
(LXXV)
COOH
CH3O-C-CH-CH2COOH
CN CH3
(LXXVI)
CH3
CH3OCH-CH-CH2·COOH
CN
(LXXVII)
CH3O CH-CH-CH2-COOC2H5
CN CH3
(LXXVIII)
H
N
O
OCH3
CH3
(LXXII)

第四節　ジアゾ化法によるフェネチルアルコール類の合成について[34]

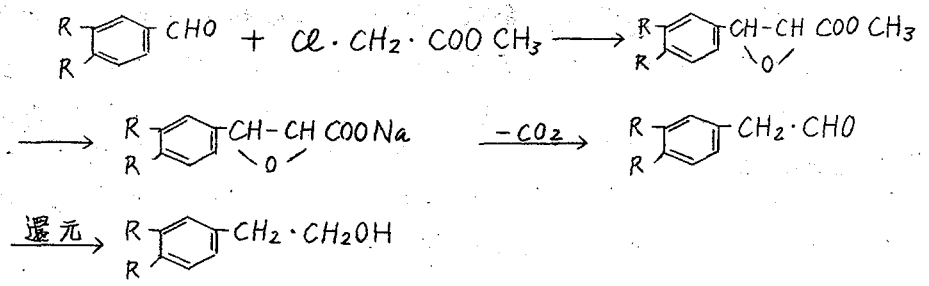
benzoquinolizine 誘導体の合成研究に必要な原料である homoveratryl bromide を得る1方法として、veratraldehyde と nitromethane を monomethylamine 存在下、Knoevenagel 法で縮合し得られる 3,4-dimethoxy-β-nitrostyrene を電解還元に付し、成績体 homoveratrylamine に周知の diazo 化法を応用検討し、比較的容易に相当する homoveratrylalcohol を得た。さらに homopiperonylamine にも応用し、同様の結果を得た。

従来2-(置換-phenyl) ethanol 類は benzoquinolizine 誘導体合成原料であるのでその合成法も数種報告されているが[35)36)37)]、何れの方法も概して収量は良好でない。これらの中最良の方法は相当するエステルを水素化リチウムアルミニウムで還元する方法であって、例えば homoveratrylalcohol を例にとれば、次式のように azlactone 法で得られている。



最近伴[14]らは Darzens 法を含む4行程で veratraldehyde および piperonal から各々相当する homoveratrylalcohol,

homopiperonylalcohol を 45～50% の収率で得ている。



a: R=CH₃O-, b: R,R=CH₂(O-)(O-) C: R=H

この方法は前者に比較して収率操作の点ですぐれているが methyl glycidate の合成条件調節の如何で収率が非常に低下することがある。

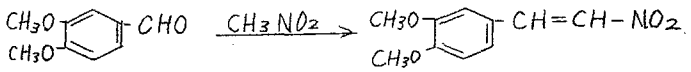
Schonigin らは[38] phenylmagnesium bromide に ethylene oxide を作用せしめ β-phenethylalcohol を 70% の収率で得ている。その他 β-phenethylalcohol は相当するエステルをトルエン存在下無水エタノールとナトリウムで還元し 47%,[39] ベンゼンに塩化アルミニウム存在下 ethylene oxide を作用させて 45～50%[40),41)] の収率で得られる。

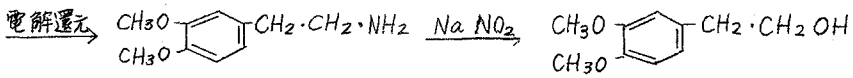
脂肪族アミンを亜硝酸の作用でアルコールに変えることは良く知られているがこの方法による β-phenethylalcohol の合成報告は少い。[42),43)]

この際鉱酸存在下亜硝酸処理した場合には概して収率が悪く，例えば α-phenylethylamine の硫酸塩を用いた時には β-phenethylalcohol の収率は 40% にも満たない。

久保松らは[44)] 有機酸、特に 50% 酢酸存在下に亜硝酸ナトリウム水溶液を β-phenethylamine に作用せしめ、若干副生するエステルを加水分解して 80% の好収率で相当するアルコールを得ている。本節ではこの方法を homoveratrylamine, homopiperonylamine に利用し、各々目的とするアルコールを 69.6%, 66.2% の収率で得、何れも methane に誘導，結晶化して確認した。原料

aldehyde からの収率は菅沢らの azlactone 法、伴らの Darzens 反応利用法と大同小異であるが合成過程が次式の如く短かく、操作が簡易である点ですぐれ、またアミンから diazo 化法で相当するアルコールに比較的好収率で変り得る可能性を確認した点で意義あるものと思われる。

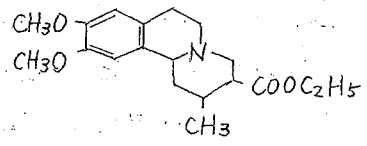




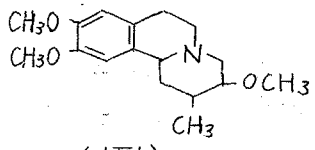
なお homoveratrylamine, homopiperonylamine などのアミンを得るために、従来の w-nitrostyrene の電解還元法、さらに水素化リチウムアルミニウム還元法および亜鉛アマルガムによる還元法も試みた。[45]

第五節　Homoveratrylamine と Diethyl α-cyano-β-methylglutarate との高圧還元による縮合について[46]

benzoquinolizine 誘導体（L）を rotundine（1）合成の先駆物質とし、この ethoxycarbonyl 基を Curtius 分解で amino 基とし、これを diazo 化してから methoxyl 基とするか、あるいは銀塩とし、これにブロムを導入し、さらに methoxyl 基を導入せしめ（LVI）を合成する目的で本研究を行つた。



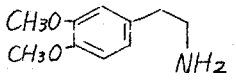
（L）



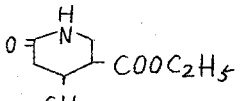
（LVI）

まず Preobrazhenskii[11] の方法に準じて homoveratylamine（XLIV）と diethyl α-cyano-β-methylglutarate（XLVa）とを高圧還元的条件下で縮合せしめたところ、予期に反してN-置換 -piperidone 誘導体（XLVIII）は好収量では得られず、減圧蒸留を行つて分離精製した結果、種々の成績体が得られた。

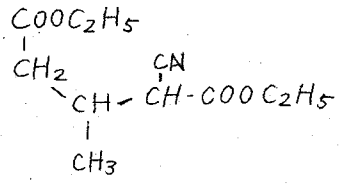
初めに Preobrazhenskii らの方法に準じて過剰の homoveratrylamine を用いて Raney Nickel の存在下初圧 115 気圧、反応温度 112～118° で反応せしめたところラクタム（XLVIIa）および未反応の原料 homoveratrylamine（XLIV）のほか、この両者よりも高沸点物質（bp 0.05 200～201°）の粘稠飴状物を得た。本物質を長時間放置すると mp 111° の結晶性物質（アルコールより再結晶）が得られ、これは mp 111～112° の（XLVIIa）と混融するも融点の降下を来し、同一物ではなく、且つ赤外吸収スペクトルも明らかに異る。なお mp 111° の結晶は picrate を生成しないが、この結晶を分離した残りの油状物質はさらに再留に付して油状のまま元素分析した結果、目的とするラクタム（XLVIII）にほぼ一致した。



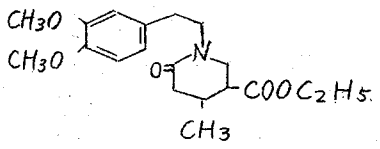
(XLIV)



(XLVIIa)

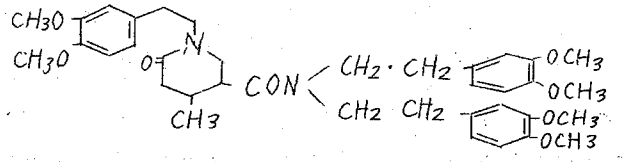


(XLVa)



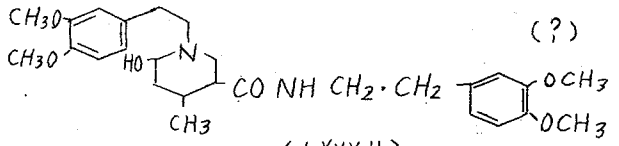
(XLVIII)

mp 111° の結晶には塩基性がなく、且つ赤外吸収スペクトル測定の結果は 1709 cm^{-1} に吸収を有するが、これはラクタム環の吸収と考えられる。エステルの場合には極めて強くあらわれるが、この場合の吸収は弱い。また 1667 cm^{-1} に強い吸収のあるのは ジ置換アミドの吸収 (1631～1667 cm^{-1}) と考えられるので、恐らく本物質の構造は (LXXXI) と考えられ、元素分析結果もよく (LXXXI) の計算値に一致した。mp 111° の物質が後述するモノ置換アミド (LXXXIII) ならば, 3175～3333 cm^{-1} および 1600 ～1669 cm^{-1}, 1499～1565 cm^{-1} に3本の吸収がなければならず、本物質は 1667 cm^{-1} 以外の吸収は欠除している。



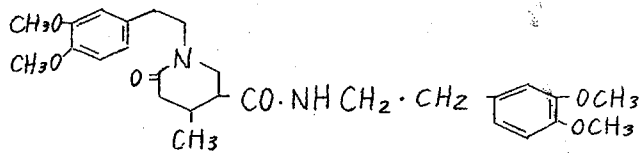
(LXXXI)

上述の場合には過剰の homoveratrylamine を用いたので、物質 (LXXXI) が生成したものと考えられる。尚 油状物質は結晶 (mp 111°) を一度沪別後、油状物より若干の塩基性物質のみを抽出し、その picrate (mp 154～156°) の元素分析または赤外吸収スペクトル測定の結果、エステルの吸収およびラクタムの吸収を欠除し、3125 cm^{-1} に -OH または $-NH_2$ の吸収を有するのでその構造は (LXXXII) とも想像される。



(LXXXII)

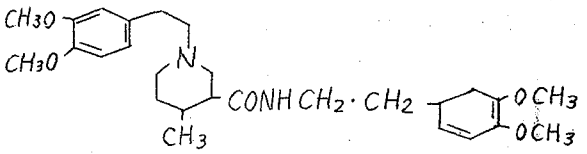
次に homoveratrylamine とエステル(XLVa)を当モル用いて前記と同様の条件下で高圧還元を行ったところ、反応成績体の前留分から未反応の homoveratrylamine と多量のラクタム(XLVIIa)が得られ、高沸点留分(少量反応せしめた場合には bp 0.015 192～195° の油状物留出)の少量と多量の蒸留残渣を得たので、この残渣を エタノール性塩酸で抽出すると mp 160.5° の塩酸不溶の中性物質と塩基性を有する bp 0.05 200～201° の油状物を得た。前者の中性物質はラクタム基(1715～1730 cm^{-1})を 1724 cm^{-1} に有し、モノ置換アミド基(3175～3333 cm^{-1}, 1600～1669 cm^{-1}, 1499～1565 cm^{-1})をそれぞれ 3300 cm^{-1}, 1650 cm^{-1}, および 1555 cm^{-1} (この 1555 cm^{-1} の吸収は前述の(LXXXI) には欠除)に認めることができる。したがって本物質は(LXXXIII) と考えることができ、元素分析結果も一致する。



(LXXXIII)

次に上記油状物の picrate を精製すると mp 157～158° の物質と mp 177～178° の両物質が分離された。前者の低融点物質は前記(LXXXII)の picrate と混融するも融点の降下を認めず、同一物であることが判明した。後者の高融点物質は -OH の吸収がなく、ラクタム(XLVIIa) または(LXXXII) がさらに還元された(LXXXIV) とも考えられるが検討不十分のため想像の域を出ないので、後日再検討したい。また両 picrate は異性体とも考えたが、赤外吸収スペクトル測定結果が異性体のそれとは異り、異性体とは考えられな

い。

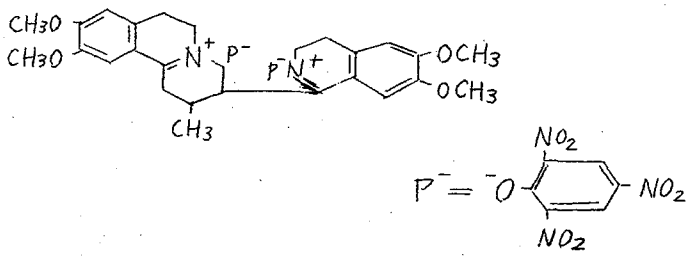


(?)

(LXXXIV)

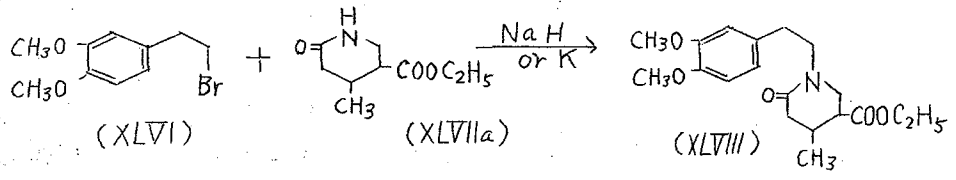
当モルづつ反応せしめた場合に油浴中250°で0,05mmHgでも留出しない部分は化合物(LXXXIII)と考えてこれを常法通りPOCl3でBischler-Napieralski反応に付したところ、予期した通り4',5'-dimethoxy-7-methyl-6-[6",7"-dimethoxyisoquinolyl-(1)]-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(2,1':1,2-benzoquinolizine)(LXXXV)の計算値に相当する閉環成績体が得られ、そのO-picrateの元素分析値より前述の蒸留残渣は恐らく(LXXXIII)であろうと思われる。

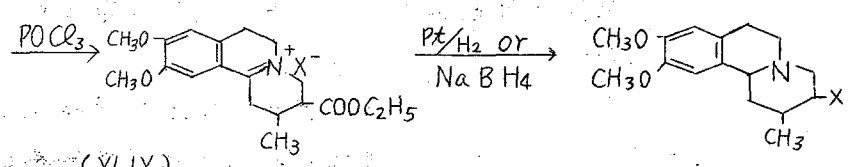
以上のように高圧下の還元的縮合によって若干の知見が得られたが、さらに目下詳細に検討中で、他日　これらの点について発表したい。



第六節　rac-Tetrahydrorotundine (LVI) の合成[61]

既述したようにpyridone体の閉環ではbenzoquinolizine体の合成は困難であったので、piperidone体を原料として目的とする1,2,3,4-tetrahydrorotundine (LVI) の合成に成功した。本物質の1,2,3,4-位の部分的脱水素が可能であれば中間体として意義あるものと思われる。その合成過程は次の式で示す。





(XLIXa)　X = ClO_4^-

(XLIXb)　X = Cl^-

(La)　X = COOH

(Lb)　X = -COOAg

(Lc)　X = -Br

(LI)　X = -CONHNH$_2$

(LII)　X = -CON$_3$

(LIII)　X = -NHCOOCH$_2$C$_6$H$_5$

(LIV)　X = -NH$_2$

(LV)　X = -OH

(LVI)　X = -OCH$_3$

(LVII)　X = -OSO$_2$CH$_3$

(XXX)　X = =O

まずN-置換-2-piperidone体 (XLVIII) をsodium hydride[16]の存在下3,4-dimethoxyphenethyl bromide (XLVI) と4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-piperidone (XLVII)[33]をトルエン溶媒中加熱還流縮合せしめて合成した。この反応を藤井

の方法[47]に従って金属カリウムを縮合剤，銅粉を触媒として試みたが収率の上では大した変化はみられなかつた。既述したようにこの piperidone 体（XLVIII）を得る目的で高圧還元法を試みたが収量が悪かつたので[11]こゝでは本法を採用した。

かくして得られた粘稠油状 piperidone（XLVIII）を常法のようにトルエンを用い Bischler-Napierlski 閉環を試み、得られた暗赤色アメ状物を希塩酸で抽出、benzoquinolizinium perchlorate（XLIXa）として結晶化しメタノールから再結晶して、mp 219～220° の無色針状晶と mp 208～209°（dec.）の淡黄色針状晶が得られたが元素分析，赤外吸収スペクトルからみて互に異性体であると考えられる。次にこの benzoquinolizinium perchlorate（XLIXa）（mp 219～220°）を 10% 水酸化ナトリウムで遊離にし、相当する chloride（XLIXb）に変え、この淡黄色アメ状物をメタノールを溶媒とし Adam's Pt 触媒を用いて接触還元後，溶媒を留去し，5% 重炭酸ナトリウムでアルカリ性としエーテル抽出し、エーテルから再結晶すると mp 128～129° の無色結晶（L）が得られ、その picrate は淡黄色砂状晶（mp 169～170°）で元素分析により確認した。またメタノール中 5～7° で直接 perchlorate のまま $NaBH_4$ で処理しても同様の還元成績体（L）が得られた。本法では（XLIXa）を chloride（XLIXb）に変える必要なく、接触還元法より操作が簡単である。なお perchlorate（XLIXa）から遊離塩基を得るために Amberlite IRA 400 による分離を試みたが好結果は得られなかつた。

次に目的とする rac-tetrahydroratundine（LVI）を合成する第一の試みとして、まずこゝに得られたエステル（L）をメタノール性カリで加水分解し、得られたカリウム塩に硝酸銀を作用させ、その銀塩（Lb）を Allen，Wilson[17]法にしたがつてブロム体（Lc）にしようとしたが、銀塩が非常に不安定で直ちに暗黒色になるので失敗に帰した。次にエステル（L）の ethoxycarbonyl 基を Curtius 反応でアミノ基にかえ、亜硝酸ナトリウムで処理し

て水酸基にした後 diazomethane でメチル化し、目的物質(LVI)を合成し得た。

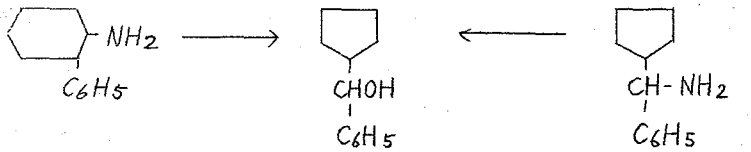
すなわちエステル(L)を hydrazine hydrate とともに油浴中130～145°で長時間加熱し、析出する無色固体をエタノールから再結晶し、mp 220～221°の無色針状晶の hydrazide (LI) を得た。これを10%塩酸に溶解し、ベンゼンをはり、冷時亜硝酸ナトリウム水溶液で処理して相当する azide (LII) とし、このベンゼン溶液を塩化カルシウムで乾燥後、やや過剰の benzyl alcohol と加熱還流し、無色の benzyl urethane (LIII) を得た。エタノールから再結晶すると mp 207～208°の無色針状晶となり、これを接触還元により分解し、アミノ体(LIV)を得んとしたが原料回収に帰したので、菅沢、青藤[18]の Curtius 分解改良法に準じて20%塩酸と氷酢酸とを1対1の混液とし、これと130～140°で1時間加熱分解し、脱炭酸後、減圧乾固して白色粉末状の amine dihydrochloride (LIV) を得た。これはエタノール・エーテルから再結晶し、mp 302～303° (dec.) の無色プリズム状晶として確認した。このように hydrazide (LI) から Curtius 分解が成功したのは、Curtius 分解は benzoquinolizine の3位の配置が axial よりも equatorial の方が円滑に進行するという野池[48]の研究と何らかの関係があるものと考えられる。本研究では2種の結晶性 perchlorate (XLIXa) が2,3-位の不斉炭素にもとずく4種異性体の中から得られており、その中 mp 219～220°の perchlorate が主として得られ、Curtius 分解の原料として用いて成功した点は興味深く考えられる。

次に amine dihydrochloride (LIV) を淡黄色水溶液とし、酢酸ナトリウムで中和後、50%酢酸酸性下、冷時亜硝酸ナトリウム水溶液で処理すると，窒素の発生を伴って暗赤色成績体が得られる。冷時中和、塩基性とし、エーテル抽出し、乾燥、溶媒留去後、得られた赤橙色アメ状物を acetone に溶解、これに methyl-iodide を反応させ、析出した淡黄色砂状晶を沪取し、その

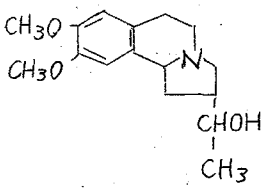
methiodide をエタノール・エーテルより再結晶すれば mp 223～225° の結晶が得られ、化合物（LV）の methiodide であることが判明した。本物質のアルコール性水酸基を確認する目的で pyridine 中 methanesulfonic chloride [49] を作用せしめ、mesyloxy 体（LVII）とし、その methiodide（mp 255～257°）を元素分析により確認した。

なお、脂肪族第1級アミンと亜硝酸との反応では環縮少、転位、脱離、加溶媒分解等の諸反応で種々の成績体が得られることが知られている。たとえば Streitwieser [50] は脂肪族アミン類のジアゾ化反応の反応機構に関して報告し、また Smith ら [51] は次式の反応がおこり物質（LX）は（LVIII）または（LIX）の何れからでも得られることを報告している。

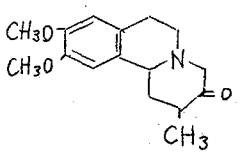
また amine dihydrochloride（LIV）を酢酸々性下亜硝酸ナトリウムで hydroxy 体 [19] に変える際，転位により benzoquinolizine 誘導体の C 環縮少反応で目的とする carbinol base（LV）の他，（LXI）も生成する可能性がある。



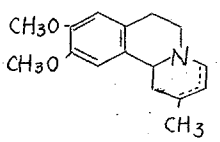
（LVII）　（LX）　（LIX）



（LXI）



（XXX）



（LXII）

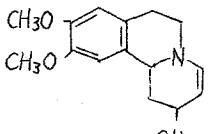
この carbinol base の構造が（LV）か（LXI）かを証明するため，まず暗赤色アメ状の hydroxy 塩基を Woodward 等の Oppenauer 酸化変法[52]に従ってベンゼン中 tert→BuOK および benzophenone を用いて酸化し，菅沢，水上が別途合成した目的とする ketone 成績体（XXX）の methiodide と同じ融点を示す mp 232～233°（dec.）の methiodide 結晶を得たが，赤外吸収スペクトル測定の結果カルボニル吸収がなく，元素分析，赤外吸収スペクトルからみて，予期に反してこの条件下で脱水的にC環に二重結合が生成した成績体（LXII）であることが判明した。本物質の収率が非常に悪いのは脱水成績体（LXII）のほかに酸化成績体がたとえ生成しても，菅沢，水上[5]が報告しているように（XXX）は非常に不安定であるので樹脂化してしまうものと考えられる。次にこの脱水成績体を Adam's Pt 触媒を用いて接触還元すれば，水素1モルを吸収し，相当する benzoquinolizine 誘導体になることも赤外吸収スペクトルからも知り得たが，菅沢，赤星ら[53]の合成した同化合物の methiodide mp 230～231° と異るので異性体とも考えられる。

なおC環が6員環か5員環かを考察するに[54] Oppenauer 酸化変法条件で得たカルボニル吸収のない脱水成績体（LXII）（mp 231～232（dec.））およびその還元成績体の赤外吸収スペクトルを比較検討した際，炭素間二重結合に基因すると思われる（LXII）にみられる 827 cm^{-1}，685 cm^{-1} の吸収はその還元成績体には見られず，前者化合物の 685 cm^{-1} の吸収は -C=C- の cis-form deformation にもとずく 675～730 cm^{-1} の範囲に入り，これに相当するのは構造式（LXIIa）のみしか考えられない。（LXIIb）の構造，すなわちC環が5員環の場合は -C=C- が3置換の二重結合で，この場合には当然 800～840 cm^{-1} に吸収がなければならない。また脂環式の二重結合による吸収，790～850 cm^{-1} は（LXIIb）の構造では考えられない。また（LXIIc）の構造も末端メチレンに相当する 890～910 cm^{-1} に強い吸収，さらに 1780～1820 cm^{-1} の弱

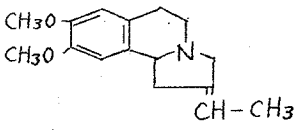
い吸収も認められないものでともに考えられない。菅沢、水上の方法で合成した ketone 体（XXX）*) を Adam's Pt を触媒として接触還元した成績体はカルビノール体（LV）であることは赤外吸収スペクトルおよび元素分析から確認された。

以上の結果より転位による benzoquinolizine 核の C 環縮少の可能性は一掃されたが、その化学的証明をするために、hydroxy 塩基を前記 Oppenauer 酸化よりも緩和な酸化条件すなわち chromic acid・pyridine [55] または chromic acid・tert-butanol [56] を用いたが、前者の酸化法で酸化成績体である ketone 体を得た。これは methiodide（mp 234～236°（dec.））として確認された。若しも着者らの得た hydroxy 塩基が正しい構造をもつならば、その酸化成績体も上述のような（XXX）の構造を有する筈である。こゝで菅沢、水上が別途合成した benzoquinolizine 骨格を有する ketone 体（XXX）の赤外吸収スペクトルと着者の得た成績体のそれは異性体のためか指紋領域において若干の差異はあるが殆んど同一であることが判明した。この事実からさきに得た hydroxy 塩基は5員環構造化合物（LXI）ではないことが明らかにされた。なお酸化して得た ketone 体は haloform 反応が陰性で、もし構造式（LXI）を有するならば、その酸化成績体は脂肪族ケトン特性のために haloform 反応は陽性である筈である。

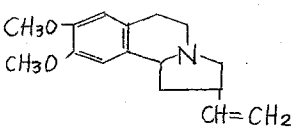
かくして amine dihydrochloride（LIV）を亜硝酸処理して得た赤橙色アメ状物は benzoquinolizine 核を有する目的とする hydroxy 体（LV）であることが証明された。



(LXIIa)



(LXIIb)



(LXIIc)

*) 田辺製薬の川西正紘氏より貴重なサンプルを恵与されたものを用いた。

そこでこの hydroxy 塩基（LV）を Johnson 法にしたがって[20] diazomethane でメチル化した。すなわち hydroxy 体の fluoborate をクロロホルムに溶解し、触媒量の fluoboric acid 濃水溶液を加え、冷時 diazomethane を導入反応させ，氷室に放置後、10% 塩酸で抽出、これを 10% 水酸化ナトリウムで中和後、直ちにクロロホルムで抽出乾燥し、減圧留去すれば淡黄褐色カラメル様粉末が得られる。これを Al_2O_3 で精製し、得られたカラメル様粉末を methiodide として結晶化した。メタノール・エーテルから再結晶すれば mp 240～241°（dec.）の無色立方状晶となる。本物質が目的とする methyl ether（LVI）すなわち rac-tetrahydrorotundine（LVI）であることは元素分析で確認した。

第二章　実験の部

第一節　第一章.第一節の実験

1-Methyl-2(1H)-pyridone (XXXVIIa)

a) 1-methyl-2-iodopyridinium salt のアルカリ処理による方法

2-chloropyridine 1g と methyl iodide 1cc を混合し acetone 5cc を溶媒として約3.5時間水浴上で加熱還流し冷後析出する淡黄色結晶を沪取し，acetone で洗滌乾燥すれば methiodide (mp 197~199° (dec.))*) **) 0.5g が得られる。本物質0.3g を室温で10% 水酸化ナトリウム水溶液で処理しエーテル・クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥，溶媒留去して得られる油状物質 0.2g は picrate を生成し，エタノールから数回再結晶し mp 141~142° の黄色針状晶を得る。本物質は文献記載の融点に一致する。[57]

b) 1-methyl-2-picolinium salt を原料として Berson法[10] を用いる方法

1-(2-picolyl)pyridinium iodide methiodide 2.2g を水10ccに溶解後，0.6N 水酸化ナトリウム水溶液で冷時処理し得られる濃血赤色溶液を常法の如く処理し picrate 0.2g を得る。本物質は上述 picrate と同一の融点を示す。

1-Ethyl-2-iodopyridinium Iodide (LXVb)

2-chloropyridine 1.8g と ethyl iodide 2.8g を混合し，水

---

*) Chichibabin はこの methiodide の融点は207°(dec.)と報告

**) この場合 蒸留の methyl iodide を用いた方が収率が増す。

浴上3時間加熱すれば可成り量の結晶が分離してくる。反応混液を1夜放置後、析出結晶を吸引沪過し、acetone で洗滌すれば mp 148～155°の無色針状晶1.3g を得る。沪液をさらに2時間加熱すれば結晶 0.2g が得られ全量 1.5g となる。赤褐色沪液を減圧乾固して未反応原料 0.5g を回収する。1-ethyl-2-iodopyridinium iodide はエタノールから再結晶すれば mp 158～159°の無色針状晶となる。

$C_7H_9NI_2$　計算値　C 23.29,　H 2.54
実験値　C 23.32,　H 2.39

1-Ethyl-2(1H)-pyridone (N-Ethyl-2-iodopyridinium Iodide のアルカリ処理による方法)

前記 1-ethyl-2-iodopyridinium iodide (LXVb) 281.3 mg を 10%水酸化ナトリウム 30cc とともに振盪すれば結晶性 iodide は徐々にアルカリに溶消し透明液を得る。最後に 30分間おだやかに加温し室温で1夜放置後、炭酸カリウムで塩析しつゝクロロホルムで抽出し、抽出液を炭酸カリウムで乾燥、溶媒留去して 127 mg の油状物質を得る。$HgCl_2$ complex mp 111～112.5° 58) 259.9 mg. (95.5%)

1-(3.4-Dimethoxyphenethyl)-2-picolinium Bromide

3.4-dimethoxyphenethyl bromide 1.5g, α-picoline 0.6 g を混じ水浴上加温すれば4時間で全体は固化する。得られた無色結晶 (mp 170～180°) 2.1g をエタノール・エーテルから再結晶すれば mp 180° (173°から湿潤する) の無色結晶となる。

$C_{16}H_{20}O_2NBr \cdot \frac{1}{2}H_2O$　計算値　C 55.34,　H 6.09
実験値　C 55.23,　H 6.05

この bromide を塩化銀とピクリン酸ナトリウムで処理し、生成した O-picrate をエタノールから再結晶すれば mp 112～113° の黄色針状晶となる。

$C_{16}H_{20}O_2N \cdot C_6H_2O_7N_3$　計算値　C 54.32,　H 4.56.
実験値　C 54.61,　H 4.48.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2(1H)-pyridone (XXXVIIIb)

1-(2-pyridylmethyl)pyridinium Iodide Methiodide の加水分解による方法

pyridine 20ccに前記 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-picolinium bromide 1.7g を懸濁し，これに加熱攪拌下にヨウ素1.3g，pyridine 10ccの溶液を10分間に滴加する。滴加後、さらに3時間加熱攪拌し、析出する固体を沪別すれば黄橙色結晶（mp 193～195°）1.7g を得る。母液を濃縮しその残渣を前結晶と合せ水30ccに溶解する。これをエーテルで抽出し過剰のヨウ素を除く。得られた 1-(2-pyridylmethyl)pyridinium iodide methiodide の溶液に水酸化ナトリウム0.5g，水5ccの溶液を冷時加え、濃血赤色溶液を得る。この際生成する血赤色物質は直ちに消失淡明赤色溶液となる。氷室で1夜放置後、炭酸カリウムで塩析しつゝクロロホルムで抽出し，抽出液を乾燥後クロロホルムを留去する。残留物を数回ベンゼンで抽出後、溶媒を留去すれば褐色粘稠油 0.8g（61.5%）が得られる。本物質は酢酸エステルに可溶である。

Chloroplatinate 黄色結晶 mp 100～103°
$C_{15}H_{17}O_3N \cdot {}^1/_2 H_2PtCl_6 \cdot 2H_2O$　計算値　C 41.70,　H 4.97
実験値　C 41.93,　H 4.65

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-chloropyridinium Iodide (XLb)

pyridone (XXXVIIIb) 0.5g，$POCl_3$ 3cc をトルエン5ccを溶媒として2時間油浴上おだやかに加熱還流すれば塩化水素発生がみられ、反応混合物は暗褐色になる。過剰の $POCl_3$ とトルエン

を減圧下留去し，残留物を水5ccに溶かし活性炭で脱色する。この水溶液にKI 0.7gを加え析出するiodideを沪取しエタノールから再結晶すればmp 160～161°の黄色針状晶が得られる。

$C_{15}H_{17}O_2NClI$　計算値　C 44.42，H 4.22，
実験値　C 44.41，44.08，H 4.48，3.99

chloroplatinate；黄色結晶でmp 192～194°(dec.)

上記iodide 108.2mgをメタノール10ccに溶解し，塩化銀300mgとともに1.5時間加熱還流し、得られるchlorideはmp 139～141°の無色粉末状物質で常法の如くO-picrateに変え，エタノールから再結晶すればmp 153～154°の褐黄色結晶を得。Beilsteinの反応は陽性である。

$C_{15}H_{16}O_2NCl \cdot C_6H_2O_7N_3$　計算値　C 49.76　H 3.78
実験値　C 49.96，H 3.74

第二節　第一章、第二節の実験

1-Methyl-2-iodoquinolinium Iodide

2-chloroquinoline 1gに.methyl iodide 2.2gを加え，赤紅色混液を1時間室温に放置すると針状晶が析出し始める。これを水浴上30分間おだやかに加熱還流後、1夜放置し析出する橙褐色針状晶を吸引沪別し，結晶を洗液が着色しなくなるまでacetoneで洗うと黄色結晶（mp 213～214°(dec.)）1.5gが得られる。（62%）これは文献記載の融点211～212°と一致する。

1-Methyl-2-quinolone

1-methyl-2-iodoquinolinium iodide 0.5gに10%水酸化ナトリウム4ccを加えて約5分間振盪した後、30分間放置すると水層は白濁し、黒紫色油状物質が生成する。ベンゼン抽出，

水洗後炭酸カリウムで乾燥し，溶媒留去すれば黒紫色飴状残留物 0.22g が得られ，リグロインから再結晶すると mp 74~75° の微黄色針状晶 120mg (77.9%) が生成する。本物質の融点は文献記載の mp 74° と一致する。なお 1-methyl-2-iodoquinolinium iodide 0.2g を熱時エタノールに溶解し，尿素 0.2g のエタノール溶液を加えて水浴上 20 分間加熱還流放冷後，水 20cc を加えて白濁状態でさらに 4 時間放置しても結晶の析出はみられないので，10% 水酸化ナトリウム水溶液で強アルカリ性とすれば無色結晶が得られる。エーテル抽出後芒硝で乾燥，溶媒留去し，微黄色粒状晶 80mg (99%) を得る。mp 61~72°。本物質の picrate はエタノールから再結晶すると mp 194~195° (187° で軟化) の褐色砂状晶で前記合成物質の picrate と混融するも融点の降下を認めない。

1-Iodo-2-methylisoquinolinium Iodide

1-chloroisoquinoline 1.5g および methyl iodide 3.0g を混合し，水浴上 2 時間加熱還流すると徐々に結晶が析出し，殆んど全体が固化する。吸引沪過後，acetone で充分洗うと iodide 2.0g が得られる。(55%) これを水から数回再結晶すると mp 227~228° (dec.) の淡黄色鱗片状結晶を得る。これは文献記載の融点 228° (dec.) と一致する。

$C_{10}H_9NI_2$　計算値　C 30.26,　H 2.29
　　実験値　C 30.44,　H 2.25

2-Methyl-1-isoquinolone

1-iodo-2-methylisoquinolinium iodide 900mg に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 50cc を加え，水浴上振盪しつゝおだやかに加温すると，結晶は徐々に黄褐色飴状物となる。約 15 分放置後エーテルで抽出し，乾燥後エーテルを留去し帯黄色油状残留物は放置すると固化する。mp 35~40° の結晶 332.2mg が得ら

れる。(92.3%) 石油エーテルから再結晶すると mp 40~41.5° の無色板状晶となる。本物質の融点は文献記載の融点 38°, 38~40°, 40°, に一致する。

$C_{10}H_9NO$　計算値　C 75.44,　H 5.70,　N 8.80
　　実験値　C 75.49,　H 5.77,　N 8.84

第三節　第一章、第三節の実験

Diethyl α-cyano-β-methylglutarate (XLVa)

無水エタノール 55cc に金属ナトリウム 2.5g を溶かし、冷後 ethyl cyanoacetate 11g を加え直ちに白色ナトリウム塩析出による白油混液に ethyl crotonate 11g を加える。少時加温すれば反応が開始発熱し、混液は黄変してくる。以後 2 ノ時間加熱還流し得られた暗赤色反応混液を冷後氷酢酸を加えて酸性とし、エタノールを減圧留去し、暗褐色粘稠残留液を氷水にあけ、析出油を分取し水層を数回エーテルで抽出し析出油と抽出液を合せ、5% 炭酸ナトリウムと水で洗滌し芒硝で乾燥後溶媒を留去し残油を減圧蒸留に付す。主留分 bp 7 142~145° で 15.5g を得る。(75%) 文献[36]では本実験と同様に縮合剤として sodium ethoxide を用いて 45.8% の収率で bp 0.5 115° の油状物質を得ている。沸点が若干異るので種々條件を変えて反応を試みたが bp 0.5 115° に相当する油状物質は 45.8% の収率で得られない。縮合剤として NaH, KOH, その他を用いた場合でも主留分は bp 5 130~140° であるので念のため再留し元素分析に付した。

$C_{11}H_{17}O_4N$　(bp 5 140~141°)
　計算値　C 58.14,　H 7.54,　N 6.17
　実験値　C 58.00,　H 7.47,　N 5.47

α-Cyano-β-methylglutaric acid dihydrazide (LXXIX)

diethyl α-cyano-β-methylglutarate (XLVa) に hydrazine hydrate を加えて還流し、冷後硝子棒で刺戟すると白色結晶が析出するので吸引沪過し、エタノールから再結晶すると mp 134~135° (dec.) の無色粒状晶を得る。

$C_7H_{13}O_2N_5 \cdot H_2O$ 計算値 C 38.71, H 6.96, N 32.24
実験値 C 38.85, H 7.10 N 32.43

β-Methylglutaric acid

diethyl α-cyano-β-methylglutarate 2g を水酸化ナトリウム 3g, 水 30cc の溶液とともに油浴中 8時間加熱還流する。この間アンモニア発生が認められる。次に 30% 塩酸 20cc で酸性とし、油浴中 8時間加熱還流後、塩化ナトリウムで塩析下エーテル抽出を行い、抽出液を P_2O_5 で乾燥後エーテルを留去し、飴状残留物をガラス棒で刺戟すると固化する。こゝに得られた mp 54°~70° の 1.2g の粗結晶を 10% 塩酸から再結晶し mp 85~86° の無色結晶を得る。文献記載[59]の融点に一致する。

β-Methyl-δ-carboxyglutaricacid triethylester[60]

無水エタノール 15cc に金属ナトリウム 0.75g を溶解し、これに ethyl malonate 32g を無水エーテル 300cc に溶解して加えるとコロイド様物質が析出してくる。さらに攪拌しつゝ ethyl crotonate 23g を加え、水浴上約5時間加熱還流すればコロイド状物質は溶消し透明となる。放冷後、水 20cc, 酢酸 2g の混合液を振盪しつゝ加える。エタノールを留去後、エーテルで抽出し、抽出液を 10% 炭酸ナトリウム水溶液、水洗後、塩化カルシウムで乾燥放置し、エーテルを留去し、残留物を減圧蒸留に付す。bp 3 135~137° の無色油状物質 46.4g を得る。収率は 84%

β-Methyl-γ-carboxyglutaric acid[60]

上記原料エステル 46.4g を 10% 水酸化ナトリウム水溶液 400cc で加水分解する。3時間油浴中還流し1夜放置後減圧濃縮し 10% 塩酸で酸性とすると白色カルボン酸が析出する。取り出すことなく次の脱炭酸を行う。

β-Methylglutaric acid

上記反応混合物を油浴中8時間加熱還流し脱炭酸せしめ、放冷後塩化ナトリウムで塩析しつゝエーテルで抽出する。この際 500cc のエーテルを5回に分けて抽出し、P_2O_5 上乾燥放置後溶媒を留去すれば白色粗成績体 17.8g を得る。10% 塩酸から再結晶し文献記載[59]の mp 87° と一致する結晶を得た。

Michael 縮合中のエステル交換

金属ナトリウム 10.5g を無水エタノール 225cc に溶解し、次に methyl cyanoacetate 50g を加えると白色析出物が生成する。これに ethyl crotonate 57.5g を加え、橙黄色の反応混液を直火で徐々に加温すれば発熱反応が開始するので一旦火をひき反応が治まって後、2時間加熱還流し得られた暗赤色反応混合液からエタノールを留去し、残留物を氷酢酸 50cc を含有する水 1000cc にあけ、析出油をベンゼン抽出し、抽出液を5%重炭酸ナトリウムで洗い、水洗し芒硝で乾燥する。溶媒留去し暗赤色残留油を減圧蒸留に付し、bp3 136~137° の留分 58.8g を得る。赤外吸収スペクトルは別に ethyl cyanoacetate と ethyl crotonate より合成した diethyl ester*) のそれと完全に一致した。またこの油を高圧還元しその成績体ラクタムは mp 103~104° で元素分析値は上記 diethylester からのラクタム mp 111~112° に一致した。この事実から Michael 縮合中にエステル交換がおこるものと思われる。

*) bp5 140~141°

Ethyl 2-oxo-4-methyl-5-piperidinecarboxylate (XLVIIa)

diethyl α-cyano-β-methylglutarate 15gを無水エタノール100ccに溶解し，Raney Nickel 触媒5.6ccを加え，水素初圧45気圧で接触還元を行う。反応温度を徐々に上昇せしめ，5時間で反応を終了する。この間最高温度100°，最高気圧60気圧を示した。反応後，触媒を沪去し，母液からアルコールを留去し，残留油状物質を減圧蒸留に付し，bp 2.5 174~180°の粘稠油状物質7.2gを得る。(72%) 放置により固化するのでこれをエーテルから再結晶し，mp 111~112°の無色針状晶を得。

$C_9H_{15}O_3N$ 計算値 C 58.36, H 8.16, N 7.56
実験値 C 58.05, H 8.08, N 7.71

高沸点留分として bp 2.5 225~235°の無色粘稠油状物質2.3gを得。再留しbp 2.5 228°の留分を元素分析に付し，第二級アミン計算値とほぼ一致したがその構造は未確認である。

$C_{22}H_{39}O_8N$ 計算値 C 59.30, H 8.82, N 3.14
実験値 C 58.31, H 8.69, N 3.78

次にmethyl cyanoacetate と ethyl crotonate を縮合せしめて製したdiethyl α-cyano-β-methyl glutarate を原料として前記と同様の方法で高圧還元に付したところ，bp 2.5 168~176°の留分6.1gが原料15gより得られ，本物質は半固状であり，固化部分をエーテルより数回再結晶し，mp 103~104°の無色針状晶を得。

$C_9H_{15}O_3N$ 計算値 C 58.36, H 8.16, N 7.56
実験値 C 58.04, H 7.88, N 7.85

この場合にも後留分として bp 2.5 210~220°の留分1.8gを得。再留して bp 2.5 223°の無色粘稠油を得たが，構造は未確認である。

Diethyl α-cyano-α-bromo-β-methylglutarate (LXXIV)

diethyl α-cyano-β-methyl glutarate 10gを氷酢酸30ccに

溶解し、これに無水酢酸 5cc, PBr_3 2滴, 無水酢酸ナトリウム粉末 4g を混合し、50～60°で撹拌しつゝブロム 9.0g を氷酢酸 40cc に溶解した溶液を日光直射で滴加反応せしめる。反応初期にはブロムは直ちに脱色されるが、徐々に脱色はおそくなる。滴加に 2.5 時間を要し、さらに 40～60°で 2 時間撹拌をつゞけ、反応後混合物を多量の水に注入し、エーテルで抽出する。抽出液を水洗、炭酸ナトリウム水溶液で洗いさらに水洗後、塩化カルシウムで乾燥する。溶媒を留去後、黄色残留物質を減圧蒸留に付し、bp 2.5 135～139°の留分 12.5g を得（82.2%）

$C_{11}H_{16}O_4NBr$ 計算値 C 43.15, H 5.27, N 4.58
実験値 C 43.54, H 5.27, N 3.84

Diethyl α-cyano-α-methoxy-β-methylglutarate (LXXV)

前記 diethyl α-cyano-α-bromo-β-methylglutarate (LXXIV) 8.8g を無水メタノール 30cc に溶解し、これに撹拌下、金属ナトリウム 0.67g とメタノール 40cc から製した溶液を 18～20°で 1 時間要して滴加反応せしめる。この際反応液は無色から黄色、橙赤色となるので、氷水で外部より冷却する。室温で 5 時間放置後、氷酢酸で弱酸性とし、低温でメタノールを留去し、残留物に水を加えてエーテル抽出する。抽出液を水、重炭酸ナトリウム、ハイポ、水の順に洗い、塩化カルシウムで乾燥後、溶媒を留去し、減圧蒸留に付し、bp 5 127～130°の無色油 3.1g を得。（42%）本物質は原料の bp 5 148～149°に比して沸点が低く、Beilstein 反応は陰性であつた。

Micro-Zeisel 法による methoxyl 基の定量

$C_{11}H_{19}O_5N$ 計算値 CH_3O- 12.61
実験値 CH_3O- 10.20

前記物質（LXXV）の加水分解，脱炭酸およびエステル化反応

無水メタノール 50cc に金属ナトリウム 0.75g を溶解し、これに原料（LXXIV）10g を無水メタノール 20cc に溶解し、撹拌下 30～40°

で20分間に滴下し，滴下後，3時間常温で攪拌し，1晩放置し，濃赤色液を減圧下留去せしめ，析出せる臭化ナトリウムを分離する。この際エーテルを加えて臭化ナトリウム 2.3g を析出分離後，暗赤色母液に 99% エタノール 25cc を加え，これに水酸化カリウム 3.7g，99% エタノール 20cc の混合液を30分間要して滴下反応せしめる。この間31°まで反応温度が上昇する。1乏時間攪拌し，1夜放置後，氷酢酸 4cc を加え，6時間攪拌すると析出固体は大部分溶解する。これに銅粉少量加えて 70～80° に攪拌加熱する。約乏時間加熱後，銅粉を沪別し，これに濃硫酸 6cc を加え，水浴上3時間半還流せしめ，ベンゼン少量を加えて水浴上蒸留し，その残液にさらに濃硫酸 1cc および無水エタノール 30cc を加え，2.5時間加熱還流後，減圧濃縮し，残留物を水に注入後，エーテル抽出し，5% 重炭酸ナトリウム水溶液で洗い，水洗後，芒硝で乾燥し，エーテルを留去し，赤色残留油を減圧蒸留に付し，bp 45 135～136° の留分 2.3g を得る。この淡黄色油状物質を乏回再留し bp 49 140～142° の留分と bp 49 191～193° の留分に分けて元素分析に付す。

$C_9H_{15}O_3N$ (bp 49 140～142°)

計算値　C 58.34,　H 8.16

実験値　C 59.41,　H 7.61

$C_9H_{15}O_3N$ (bp 49 191～193°)

計算値　C 58.34,　H 8.16

実験値　C 57.97,　H 7.18

両沸点留分の赤外吸収スペクトルは 2247 cm^{-1} にニトリル基の吸収，1724 cm^{-1} にエステル基の吸収をおのおの有し，異性体と考えられる。もちろん原料の diethyl ester とは異る吸収を示す。

第四節　第一章 第四節の実験

β-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylalcohol

β-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamine 10.5g を30°以下に保ち充分攪拌しつゝ約30分間に氷酢酸 6.2g，水 6.2cc の溶液を滴下する。次に亜硝酸ナトリウム 4.8g，水 6.7cc の溶液を30°以下で15分間要して滴下，以後約2時間 30～40°で反応を続行すれば窒素の発生は止む。1夜放置後，分離する油層を分取し，母液はエーテルで抽出する。油層，抽出液を合せ，溶媒を留去後，一部生成するエステルを加水分解するために溶媒留去残留物に水酸化カリウム 0.9g，水 1.5cc，エタノール 6cc を加え，水浴上1時間加熱還流する。エタノール留去後，エーテルで抽出し，抽出液を10%塩酸少量で洗い，芒硝で乾燥する。溶媒留去後，得られる暗赤色油状物質を減圧蒸留に付し，主留分として bp 3～4 147～155°淡黄色粘稠油 7.0g を得。(69.6%) 尚お樹脂状蒸留残渣若干みられた。この油を確認するため，benzoyl azide の benzene 溶液を加え水浴上2時間加熱還流し，3,4-dimethoxyphenethyl N-phenylcarbamate* とする。エタノールから数回再結晶し mp 99～100° の無色針状晶とする。

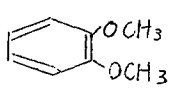
$C_{17}H_{19}O_4N$　計算値　C 67.76，H 6.36，N 4.56

実験値　C 67.45，67.78，67.54，H 6.44，6.16，6.34，N 4.81

β-(3,4-Methylenedioxyphenyl)ethylalcohol

β-(3,4-methylenedioxyphenyl)ethylamine 1.5g を攪拌しつゝ 30°以下で氷酢酸 1g，水 1cc の溶液を滴下する。次に亜硝酸ナトリウム 0.8g，水 1.1cc の混合液を約15分間に同様条件下に滴下する。直ちに窒素の発生がみられ，以後 30～40° で2時間

---

* $C_6H_5NHCOOCH_2.CH_2$  OCH_3, OCH_3

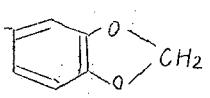
攪拌し、反応終了後、一夜放置する。分離する下層の暗赤色油分を分取し、母液をエーテルで抽出する。油分をエーテル抽出液と合せ、溶媒留去後、水酸化カリウム 0.14 g, 水 0.8 cc, エタノール 11 cc の混合液を加え、水浴上一時間加熱還流する。エタノールを留去し、得られる暗赤色油をエーテルで抽出し、抽出液を 10% 塩酸および少量の水で洗い芒硝で乾燥後、乾燥剤を沪去、母液を濃縮する。残留物を減圧蒸留すれば bp 9 150~153° の無色油状物質 1 g が得られる (66.2%)。本物質は窒素反応陰性。確認のため本物質に benzoyl azide のベンゼン溶液を加え、2時間水浴上で加熱還流し、ベンゼン留去残留物を放置すれば固化する。これに得られた 3,4-methylenedioxyphenethyl N-phenyl carbamate* をエタノールから数回再結晶し、mp 95~96° の無色針状晶とする。

$C_{16}H_{15}O_4N \cdot \frac{1}{3}H_2O$ 計算値 C 65.97, H 5.42 N 4.81
実験値 C 66.26, H 4.99, N 5.21

亜鉛アマルガムによる 3,4-dimethoxy-ω-nitrostyrene の還元[45]
(3,4-Dimethoxyphenethylamine)

亜鉛末 25 g に 5% 昇汞水 40 cc を混じ、30分間放置した後蒸留水でよく洗う。これを蒸留水 100 cc および エタノール 25 cc で三頸フラスコに移し、微粉末状 3,4-dimethoxy-ω-nitrostyrene 5 g を加え濃塩酸 41 cc を加え、さらに 15分を要して濃塩酸 100 cc を滴下する。水浴上 50° で 3時間攪拌後沪過し、沪液を減圧下 60° 以下で濃縮し、炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、析出物を沪過、沪液をベンゼンで抽出し、抽出液を炭酸カリウムで乾燥、沪過、ベンゼン留去残留油を減圧蒸留にかけ bp 4 126~137° の留分 2.05 g (47.7%) を得る。

---

* $C_6H_5NHCOOCH_2 \cdot CH_2$ 

第五節　第一章 第五節の実験

還剤の Homoveratrylamine と Diethyl-α-cyano-β-methylglutarate とを高圧還元した場合

diethyl α-cyano-β-methylglutarate 4.0g と homo-veratrylamine 17.5g とを無水エタノール 80cc に溶解し，Raney Nickel の存在下，初圧 115 気圧で還元し，反応温度 110～118° で 118 気圧に保ち 4 時間還元を行い，常法の如く処理しエタノール蒸留残留物を減圧蒸留に付す。

初めに bp 0.4 122～124° の homoveratrylamine 12.8g を回収し，次に bp 0.4 152～155° の無色粘稠油 1.7g を得る。最後に bp 0.05 192～206° の黄褐色粘稠油 1.6g を得。この留分は放置すると一部固化し，これにエタノールを加えて油分と結晶を分離し，油分をさらに減圧蒸留に付し，bp 0.05 200～201° の油を得。本油状物の元素分析値は物質（LXVIII）の計算値と一致する。本物質は別法[61]で製したものと性状がほぼ一致する。

$C_{19}H_{26}O_5N$（物質 XLVIII）

計算値　C 65.46,　H 7.47,　N 4.02

実験値　C 66.08,　H 7.62,　N 4.44

次に分離した結晶はエタノールから再結晶し，mp 111° の無色板状晶を得。mp 111～112° のラクタム（XLVIIa）と混融すると 94～100° で融点の降下を示し，塩基性を有せず，赤外吸収スペクトルその他の結果から物質（LXXXI）と想像され，（LXXXI）と仮定すれば次の結果が得られる。

$C_{37}H_{48}O_8N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$（物質 LXXXI）

計算値　C 67.58,　H 7.46,　N 4.26

実験値　C 67.29,　H 7.03,　N 4.43

なお上記反応成績体を 10% 塩酸で抽出し，アンモニアアルカリ性としてエーテルで抽出し，減圧蒸留に付し，bp 0.001 205～220° の

粘稠油を得る。このpicrateはエタノールから再結晶し，mp154～156°の黄色結晶を得る。本品を次の反応で得られた塩基性物質のpicrate (mp 154～156°) と混融するも融点の降下はなかった。なお少量のエタノールに不溶物を得たが未確認である。

当モルのhomoveratrylamineとDiethyl α-cyano -β-methylglutarateとを高圧還元した場合

(1) Homoveratrylamine 27.2g とdiethyl α-cyano-β-methylglutarate 32.0gを無水エタノール100 ccに溶解し，Raney Nickel 49gを展開して得た触媒を加え，初圧97気圧で還元し，徐々に加熱して118～121°となし，最高圧110～111気圧の條件下で約4時間反応させ1夜放置後，触媒を除き，エタノールを留去後に黄色粘稠油を得る。これを減圧蒸留に付し，bp5 145～155°のhomoveratrylamine 18.0g (初留分1.1g) が回収される。次にbp0.05 150～160°の留分12.8gを得る。これをエーテルから数回再結晶し，mp 104～105°の結晶を得たので別途合成したラクタム (XLVIIa) (mp 111°) と混融したが融点降下を示さない。ゆえに同一物であることを確認した。

$C_9H_{15}O_3N$ (XLVIIa) 計算値 C 58.36, H 8.16, N 7.56,
実験値 C 57.95, H 7.80, N 7.33

この際多量の減圧蒸留残渣があり，放置するとガラス状に固化する。これをエタノール性塩酸で温時抽出し，放置すると白色結晶を析出し，エタノールから再結晶するとmp 160.5°の無色板状晶138.7 mgを得。本物質は塩基性を有せず，赤外吸収スペクトルおよび元素分析値の結果 物質 (LXXXIII) と考えられる。

$C_{27}H_{36}O_6N_2 \cdot \frac{2}{3}H_2O$ (物質LXXXIII)

次に上記結晶を分離した酸性赤橙色母液を濃縮してエタノールを留去し，上澄液を分離し，残留油はベンゼンで洗い，その油状物と前記上澄液を合してアンモニアアルカリ性としエーテル抽出を行い，

抽出液を減圧蒸留に付して bp 0.01～0.02 192～202° の淡黄色粘稠油 1.2g を得。本物質の picrate (mp 150～156°) をエタノールから再結晶すると、エタノールに難溶性の picrate と易溶性の picrate に分離され，前者は acetone-ethanol から再結晶し，mp 177～178° の物質となり、後者をエタノールから再結晶すると mp 154～156° の picrate となる。赤外吸収スペクトル測定結果から、恐らく後者は物質（LXXXII），前者は（LXXXIV）と考えられるが．この点は充分検討していないので他日さらに再検討したい。mp 154～156° の picrate を（LXXXII）と仮定すれば $C_{27}H_{38}O_6N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

計算値　C 54.68，　H 5.84，　N 9.66

実験値　C 54.33，　H 5.33，　N 9.84

mp 177～178° の picrate を（LXXXIV）と仮定すれば

$C_{27}H_{38}O_5N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot H_2O$

計算値　C 55.22，　H 6.04，　N 9.75

実験値　C 55.09，　H 5.21　N 9.59

(2) homoveratrylamine 5.2g，diethyl α-cyano-β-methylglutarate 5.0g を無水エタノール 15cc に溶解し，Raney Nickel の存在下初気圧 90 気圧，120° で 3.5 時間反応せしめ、前記同様に処理し，減圧蒸留に付した結果，初めに bp 2.5 132～140° の未反応 homoveratrylamine* 1.6g を得。次に bp 2.5 142～160° の粘稠油 3.2g を得る。放置後固化し，エーテルから再結晶してラクタム（XLVIIa）であることを確認した。さらに bp 0.015 192～195° の微黄色粘稠油 1.6g（浴温 260°）を得。褐色透明の残留物 1.1g が得られる。bp 0.015 192～195° の留分の picrate はエタノールから再結晶すると mp 157～158°. の黄色小針状晶となり，前記物質の picrate の1種と一致し，混融するも融点降下を示さない。次にエタノールで抽出し得た減圧蒸留残渣く

---

* Chloroplatinate は mp 196° で文献記載と一致する．

エタノール中で蛍光）1/1gは物質（LXXXIII）と考え，閉環反応に付した。

4', 5'- Dimethoxy-7-methyl-6-〔6", 7"-dimethoxyisoquinolyl-(1)〕-3.4, 5, 6, 7, 8-hexahydro-(2', 1': 1, 2-benzoquinolizine)（LXXXV）

粗製物質（LXXXIII）（蛍光をもつ褐色粘稠油）1/1gをトルエン5cc, $POCl_3$ 5ccに混合し，油浴上2時間加熱還流する。溶媒および過剰の試薬を減圧下に留去し，残留暗赤色透明液をエーテルで抽出し，水層にKI 1/1gを加えて析出する暗褐色油状物をクロロホルムで抽出する。これを芒硝で乾燥後、溶媒留去後の黄褐色カルメラ状物質をメタノール30ccに溶解し，これに塩化銀1/1gを加え，水浴上2時間還流し，生成したヨウ化銀及び過剰の塩化銀を沪取し，沪液より溶媒を留去すれば赤褐色残留物1.0gを得る。これを精製するため少量の水に溶解し，ピクリン酸ナトリウム水溶液を加え，析出する黄褐色固体をアセトン・アルコールから再結晶し，mp 90~101°（dec.）の O-picrate を得。

$C_{39}H_{37}O_{16}N_8 \cdot 2H_2O$（LXXXV）

計算値	C 51.48,	H 4.54,	N 12.32
実験値	C 51.28,	H 4.45,	N 11.88

第六節　第一章 第六節の実験

1-(3', 4'- Dimethoxyphenethyl)-4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-piperidone（XLVIII）

(a) NaH による縮合

NaH 1.9gを乾燥トルエン200cc, 4-methyl-5-ethoxycarbonyl-2-piperidone[8]（XLVIIa）13.4gの混液に加え，

油浴上 3.5 時間おだやかに加熱還流し、次に 3,4-dimethoxyphenethyl bromide (XLVI) 17.5g を乾燥トルエン 50cc に溶解し、室温で上記混液に加え、さらに 3 時間加熱撹拌する。反応後、温時反応混液を沪別し、反応中生成した臭化ナトリウムを除去する。沪別した臭化ナトリウムを熱トルエンで洗い、沪液を洗液に合せ、このトルエン溶液を減圧濃縮し、得られた赤橙色粘稠油を減圧蒸留する。初留として原料 5.95g が回収され、主留分として bp 0.06~0.07 195~205° の N-置換-2-piperidone (XLVIII) 11.0g が得られる。蒸留により回収されたラクタム (XLVIIa) を計算外とすると収率 77.8% である。得られた目的の piperidone 体 (XLVIII) は無色粘稠油で結晶化しない。

本反応で触媒として銅粉を用いて長時間加熱還流しても収率には大した変化はみられなかった。

(b) 金属カリウムによる縮合

金属カリウム 1g, ベンゼン 30cc から製した粉末カリウムベンゼン混合物に撹拌しつゝ 20° 15 分間にラクタム (XLVIIa) 4.7g, トルエン 150cc の溶液を滴下すれば水素の発生を伴いつゝラクタム (XLVIIa) のカリウム塩が析出し、反応混液は橙色となる。室温で 1 時間撹拌後、30 分間加熱する。次にキシレン 20cc に 3,4-dimethoxyphenethyl bromide (XLVI) 6.2g を溶液として上記橙色反応混液に加え、110~115° で加熱すれば暫時臭化カリウムが分離し始める。9 時間加熱後、臭化カリウムを沪去し、キシレン溶液を濃縮し、得られた橙色粘稠残留物を減圧蒸留すると初留分として原料ラクタム (XLVIIa) 2.8g が回収され、主留分として bp 0.06~0.07 190~205° の粘稠油 2.7g を得た (79.4%)。得られた N-置換-2-piperidone (XLVIII) の赤外吸収スペクトル測定の結果 1724 cm^{-1} にエステル, 1639 cm^{-1} にラクタムの吸収の存在することが解った (nujol)。

2-Methyl-3-carboethoxy-9.10-dimethoxy-1,2,3,4.6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizinium Salt (XLIXa, or XLIXb)

前記 piperidone (XLVIII) 3.3g を乾燥トルエン 22cc に溶解し，これに $POCl_3$ 11cc を加えて反応混液を 2.5 時間加熱還流する。トルエンと過剰の $POCl_3$ を減圧留去し，残留物を 10% 塩酸にて抽出，沪過して得られる酸性溶液を濃過塩素酸溶液で処理する。この perchlorate は最初樹脂状であるが数時間放置すれば徐々に固化する。粗製 perchlorate (XLIXa) 6.2g，mp 98~195° が得られメタノールから再結晶すると mp 219~220° の無色針状晶 2.7g が得られる (66.7%)

$C_{19}H_{26}O_8NCl$ 計算値 C 52.48, H 6.07, N 3.24.
実験値 C 52.58, H 5.92, N 3.21

母液から淡黄色 perchlorate の結晶 (mp 208~209°(dec.)) が得られ，メタノールから数回再結晶するも融点は上記以上にならない。淡黄色針状晶である。

$C_{19}H_{26}O_8NCl$ 計算値 C 52.84, H 6.07, N 3.24
実験値 C 53.02, H 5.99, N 3.12

Ethyl 2-Methyl-9.10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine-3-carboxylate (L)

(a) adam's Pt を触媒として接触還元する方法

前記 perchlorate (XLIXa) 2.2g を 10% 水酸化ナトリウム 30cc と共にしばらく加温し，生成する遊離塩基を数回エーテルで抽出する。このエーテル抽出液を 10% 塩酸で抽出し，減圧濃縮すれば淡赤色粘稠油状の chloride (XLIXb) 1.7g が得られる。このアメ状物 (XLIXb) をメタノール 150cc に溶解し，Adam's Pt 62mg を触媒として接触還元すると水素 117.7cc を吸収して青

緑色蛍光を有する反応混液が得られる。触媒沪去母液を濃縮すれば成績体は黄橙色アメ状粗塩酸塩として 2.539g 得られる。

遊離塩基：上記粗塩酸塩を重炭酸ナトリウム水溶液で処理し，遊離塩基をエーテルで抽出。濃縮残留物をエーテルから再結晶すれば mp 128~129° の無色針状晶* 1.2g が得られる（70.6%）。

$C_{19}H_{27}O_4N$　計算値　C 68.44,　H 8.13,　N 4.20
　　実験値　C 68.80,　H 8.18,　N 4.15

Picrate：エタノールから再結晶すれば mp 169~170° の淡黄色プリズム晶となる。

$C_{19}H_{27}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$
　　計算値　C 53.76,　H 5.38,　N 9.91
　　実験値　C 53.15, 53.11,　H 5.09 5.29,　N 9.96

Perchlorate（XLIXa）1.5g を遊離するため Amberlite IRA 400 15g を用いて上述の様に Adams pt を用いて接触還元すれば目的とするエステル（L）105.8mg，mp 125~128° が得られたが 27.4% の収率にすぎなかつた。

(b) $NaBH_4$ による還元

前記 perchlorate（XLIXa）2.0g を 99% メタノール 250cc に懸濁し，これに 5~7° で撹拌下 $NaBH_4$ 4.0g を添加する。先ず $NaBH_4$ 3.3g を 20分間に添加し，以後 2~5° で 5時間放置，この間水素の発生が盛んにみられ反応液は暫時無色透明となる。さらに $NaBH_4$ 0.7g を撹拌下 10分間に加え 5° で 1時間撹拌反応せしめる。1夜放置し得られた無色透明反応液を氷酢酸で中和後減圧下蒸発乾固する。白色蒸発残渣を 5% 塩酸で抽出沪過後，抽出液を 10% 水酸化ナトリウムでアルカリ性とし，析出物をエーテルで抽出し，溶媒留去残留物をエーテルから再結晶すれば mp 126~127° の無色針状晶 1.2g が得られる。母液からさらに成績体 0.1g が得

---

* 放置すると淡黄味が出てくる。

られ、全量1.3gとなる（85.1%）。本物質と上述接触還元で得られた成績体とを混融しても融点の降下を示さない。

2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine-3-carbohydrazide(LI)

前記エステル(L) 1.5gと80% hydrazine hydrate 25ccを混じ6時間130～145°で加熱し、1夜放置後析出結晶を沪取すれば粗成績体1.4gが得られる（98%）。これをエタノールから再結晶すれば無色針状晶 mp 220～221° が得られる。

$C_{17}H_{25}O_3N_3 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

計算値　C 62.17, H 7.98, N 12.80

実験値　C 61.68, 62.25, H 7.73, 8.31, N 13.33

2-Methyl-3-carbobenzyloxyamino-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine(LIII)

hydrazide(LI) 690mgを10%塩酸6ccに溶解し、得られた淡黄色透明液にベンゼン50ccを混じ撹拌氷冷下に $NaNO_2$ 212mg，水2ccからなる溶液を10分間に滴下する。以後2時間反応させ，炭酸ナトリウムでアルカリ性にし、析出物をベンゼン抽出し，水洗後塩化カルシウムで2時間乾燥する。乾燥剤を沪別し、沪液に蒸留したてのbenzyl alcohol 2gを加え，50cc迄濃縮，以後1時間加熱還流，溶媒留去すれば粘稠残留物を得る。氷室に放置すれば暫時固化する。これにエタノール少量加えて消化し白色結晶性のbenzyl urethane(LIII) 0.7gを得（78%）。エタノールから再結晶すれば mp 207～208°の無色針状晶 490mgが得られる。

$C_{24}H_{30}O_4N_2$

計算値　C 70.22, H 7.37, N 6.82

実験値　C 69.70, H 7.19, N 7.28

2-Methyl-3-amino-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine (LIV)

benzylurethane (LIII) 490mgに20%塩酸，氷酢酸を1対1の割合に混じた溶液を35cc加え，得られた無色透明液を油浴中130～140°で1時間加熱する。この場合脱炭酸は約30分で終る。反応混液から塩酸，酢酸を減圧留去すれば，無色粉末状のamine dihydrochloride (LIV) 389.4mgが得られる (93.3%)。これをエタノール・エーテルから再結晶すればmp 302～303°(dec.)の無色プリズム晶が得られる。

$C_{16}H_{24}O_2N_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

計算値 C 53.63, H 7.51, N 7.82

実験値 C 53.25, H 7.67, N 7.99

本反応で水酸化カリウム，PtO_2 存在下 benzylurethane (LIII) を接触還元を試みたが原料回収に終り，目的とするアミノ体は得られなかった。

2-Methyl-3-hydroxy-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine (LV)

amine dihydrochloride (LIV) 451.5mgを水2ccに溶解し，得られた淡黄色溶液に無水酢酸ナトリウム475.0mg，氷酢酸2cc，50%酢酸2ccを加える。この黄色溶液を氷と塩化ナトリウムで−7～−10°に冷却し，撹拌しつゝ $NaNO_2$ 132.8mg，水1ccの溶液を10分間に滴下する。さらに同条件下で6時間撹拌し，窒素発生している反応混液をPで1夜放置し得られる暗赤色溶液をばエーテルで蔽った濃炭酸カリウム溶液に冷時撹拌しつゝ滴下し，分離生成する遊離塩基は直ちにエーテルで抽出する。エーテル抽出液を炭酸カリウムで乾燥後溶媒を留去すれば赤橙色粘稠油340.7mgが得られる (98.0%)　methiodide：遊離塩基をアセトンに溶解し，methyl iodide を室温で作用せしめ1晩放置し析出する結晶を

エタノール・エーテルから再結晶すれば mp 223~225°(dec.) の無色砂状結晶となる。

$C_{16}H_{23}O_3N \cdot CH_3I \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$

計算値　C 45.74　H 6.50,　N 3.14

実験値　C 45.77,　H 6.48,　N 4.80, 4.51

2-Methyl-3-mesyloxy-9.10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine (LVII)

粗製 hydroxy 体 (LV) 93mg を乾燥ピリジン 1cc に溶かし，赤褐色溶液を methanesulfonic chloride 58mg，ピリジン 0.5cc の混液で5分間に氷と塩化ナトリウムで −10° に冷却しつゝ処理する。得られた赤味ある混液を3乙時間氷室に放置後，氷水に注入し，クロロホルムで抽出し，抽出液を炭酸ナトリウム溶液，水にて洗滌後，炭酸カリウムで乾燥する。乾燥剤を沪別後，溶媒を減圧留去し，得られた褐色粘稠油を無水エーテルで刺戟すれば mp 155~192° の淡桃色粉末 26mg が得られる。

methiodide：メタノール・エーテルから精製すれば mp 255~257°(dec.) の無色粒状晶が得られる。

$C_{17}H_{25}O_5NS \cdot CH_3I \cdot H_2O$

計算値　C 41.99,　H 5.83

実験値　C 41.99,　H 6.04

2-Methyl-3.9.10-trimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine (rac-tetrahydrorostiondine) (LVI)

前記 hydroxy 体 (LV) 120mg，ベンゼン，メタノールおよび 8.28N HBF_4*) 水溶液 0.053 cc の混液を 25° 以下で減圧下蒸発乾

*) 市販 HBF_4 の濃度をたしかめるため，その水溶液 1cc を phenolphthalein 存在下 N-NaOH (F=0.986) で滴定するに 8.4cc 要した。故にこの水溶液の濃度は 8.28N である。

固すれば吸湿性の淡褐色粉末の fluolorate 159.5mg を得る。これをクロロホルム 50cc に溶解，得られた淡赤橙色液に HBF_4 溶液**) 2滴，すなわち 0.04cc を触媒として加え，次にこれを氷と塩化ナトリウムで −18°に冷却撹拌下に N-methyl-N-nitroso-p-toluenesulfonamide 13g から製した diazomethane を約5時間直接導入する。淡赤色溶液は徐々に褪色し，diazomethane は直ちに反応し窒素の発生がみられる。その間 polymethylene が白色不溶物として析出する。1夜氷室で放置後，反応混液を10%塩酸 7cc で充分に抽出し，橙色抽出水溶液を10%水酸化ナトリウムとクロロホルム混液中氷冷振盪下に滴加，遊離塩基（LVI）は直ちにクロロホルムに抽出される。炭酸カリウムで乾燥後，溶媒を減圧留去すれば淡褐色カラメル様粉末 518mg を得る。この粉末をベンゼンに溶解後，アルミナ層を通じ，精製すればやはり泡沫状淡褐色粉末 43.6mg が得られる。本物質をアセトン溶液とし，室温で methyl iodide を作用せしめ，1夜放置すれば暫時，無色正方結晶（LVI）mp 235~240°(dec.) が 13.4mg 析出する。これをエーテル・メタノールから再結晶し，無色正方状晶 mp 240~24 1°(dec.) 10.4mg を得る。

$C_{17}H_{25}O_3N \cdot CH_3I \cdot \frac{1}{2}H_2O$

計算値　C 48.87,　H 6.56,　N 3.17

実験値　C 48.56,　H 6.29,　N 3.34

2-Methyl-9,10-dimethoxy-1,2,6,7- or 1,4,6,7-tetrahydro-11bH-benzo(a)quinolizine (LXII)
(modified Oppenauer procedure による hydroxy base (LV) の酸化試み)

粗製 hydroxy 体（LV）186.7mg，無水ベンゼン 70cc，

**) HBF_4 試薬を作る場合，市販品を50~60°で5mmHg の減圧下濃縮し，上記同様に濃縮し N-NaOH (F=0.986) を用いて滴定すれば 14.98N- であることが解った。

benzophenone 500mgを混じ，これからベンゼン20ccを留去して得られる黄橙色溶液を金属カリウム107mg，無水tert-butanol 20cc，ベンゼン30ccを混じ加熱還流後，溶媒を減圧留去して得られるtert-BuoKの白色粉末に加え，桃色コロイド状物質含有混液を窒素気流中95~100°で3,5時間加熱反応後，暗赤色反応混液を10%塩酸で抽出し，これをベンゼンで洗滌，沪別橙色母液を炭酸カリウムとベンゼン混合液上に氷冷下に滴下中和後，直ちにベンゼンで抽出し，炭酸カリウムで乾燥し，窒素気流中溶媒を留去し，暗赤色粘稠油状物質48,3mgを得（26,1%）。

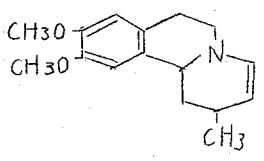
methiodide：アセトン中，室温でmethyl iodideを作用し1夜放置後析出する結晶をベンゼン・メタノールから精製し，淡黄色プリズム晶，mp 231~232°(dec.) 8,8mgを得る。その他の大量成績体は樹脂状物質として残る。このmethiodideにはカルボニルの吸収がみとめられない。

$C_{17}H_{24}O_2NI$　計算値　C 50,89，H 6,29

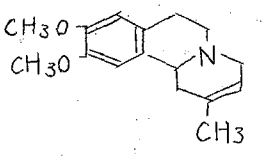
実験値　C 50,41，H 6,09

この脱水成績体（LXII）はbenzophenoneを用いずベンゼン中tert-BuoK存在下加熱することによっても得られる。

脱水により生成した物質（LXII）の構造に関して2種類の物質すなわち（LXIIa）と（LXIIa'）の可能性が考えられるのでその二重結合の位置を赤外吸収スペクトルによりて検討した。



（LXIIa）



（LXIIa'）

dihydrorotundineの場合1650cm⁻¹にみられる-C=C-吸収は認められないが685cm⁻¹に-C=C-にもとずくcis-form deformationに特有な吸収を示す。なお指紋領域に827cm⁻¹の

吸収もみられる。

685 cm^{-1} の吸収は次の様な3置換 -C=C-, 例えば(LXIIa')(LXIIb)の場合には見られないものである。またVinyl型の-C=C-化合物(LXIIc)にもとずく吸収もない。Vinyl型化合物は890~910 cm^{-1}, 1780~1820 cm^{-1} [54]の領域に吸収がみられる筈であるが, この範囲には相当する吸収が認められない。だから(LXIIc)の想像は削除される。そこでこゝに得た脱水物質(LXII)は(LXIIa)の構造, すなわちbenzoquinolizine核のC環が六員環の構造を有することが判明した。なお詳細の化学的証明は後記酸化反応で得られた。

脱水成績体を接触還元すれば水素1モルを吸収して685 cm^{-1}の吸収は消失する。

2-Methyl-3-oxo-9,10-dimethoxy-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo(a)quinolizine (XXX)

前記hydroxy base (LV) 152.3 mgをピリジン1ccに溶解し, 別にCrO_3 160 mg, ピリジン2ccから氷と塩化ナトリウムで冷時製したcrO3-pyridine complexなる黄色泥状物を-5~-10°に冷却攪拌し, 上記hydroxy base (LV)の暗褐色ピリジン溶液を20分間に滴加し, 反応混液を1夜氷室に放置する。得られた暗褐色反応混合物を氷水に注入し, ベンゼンで充分抽出する。この際ベンゼン抽出液は乳濁したので遠心分離した。得られた黄緑色ベンゼン抽出液を1%酢酸および水洗して含有するピリジンを除去し, 芒硝で乾燥後, 乾燥剤, 溶媒を留去し, 緑色を帯びた油状残留物37 mgをアセトンに溶解し, methyl iodideを加え, 室温で放置し析出する結晶を吸引沪過し, 白色立方状晶12.3 mgが得られる。メタノール・エーテルから再結晶すればmp 234~236° (dec.)の結晶が得られる。菅沢, 水上が別途合成したketone体(XXX) mp 233~234° (dec.)と混融するも融点降下はない。なお赤外吸収スペクトル測定の結果, 菅沢らの別途合成したketone

体（XXX）の赤外吸収スペクトルに指紋領域が僅かに差異はあるが殆んど一致した。菅沢、水上のサンプルはカルボニル吸収が1726cm^{-1}，着者らの合成品のカルボニル吸収は1728cm^{-1}に認められた。このmethiodideは比較的不安定で温時再結晶すれば融点の降下を示す。なおhaloform反応は陰性である。

$C_{17}H_{24}O_3NI \cdot H_2O$　計算値　C 46.91,　H 6.02

実験値　C 46.71,　H 5.96

引用文献

1. 近藤平三郎，松野俊雄 ： 薬誌 64，乙号 第2号 113 (1944)
2. 近藤平三郎，富田真雄 ： 薬誌 55，914 (1935)
3. 松野俊雄 ： 薬誌 64，甲号 第10号 52 (1944)
4. 松川泰三，松野斗正，白川研蔵 ： 薬誌 63，1 (1943)
5. S. Sugasawa, K. mizukami ： Chem. pharm. Bull 6, 359 (1958)
6. K. mizukami ： Chem. pharm. Bull. 6, 312 (1958)
7. 菅澤重彦，赤星三彌，鈴木眞言 ： 薬誌 72，1273 (1952)
8. S. Sugasawa, S Akaboshi, Y. Ban ： Chem. Pharm. Bull. 7, 263 (1959)
9. Y. Ban, O. yoremiAsu, T. Oishi, S. yokoyama, M. Nakagawa ： Chem. pharm. Bull. 7, 609 (1959)
10. J. A. Berson, J. Cohen ： J. Am. Chem. Soc. 78 416 (1956)
11. R. P. Evstigneeva, R. S. Livshits, L. I. Zakharkin, M. S. Bainova, N. A. Preobrazhenshii ： Doklady A'kad. Nauk S. S. S. R. 75, No. 4 539 (1950) cf. C. A. 45, 7577 (1951)
12. H. R. Snyder ： J. Am. Chem. Soc. 76, 35 (1954)
13. 亀谷哲治，野村幸雄 ： 薬学研究 投稿中
14. Y. Ban, T. Oishi ： Chem. pharm. Bull. 6, 574 (1958)
15. 菅澤教授報文抄 p 109
16. M. gats, G. Tschudi ： J. Am. Chem. Soc. 78, 1381 (1956)
17. C. F. H. Allen, C. V. Wilson ： Org. Syntheses 26, 52 (1946)
18. 菅澤重彦，有藤徳男 ： 薬誌 64，乙号 1号 20 (1944)
19. S. Ahiya, I. Ohsawa ： Chem. pharm. Bull. 7, 277 (1959)

20. M. Neeman, M. C. Casero, T. D. Robert, W. S. Johnson : Tetrahedron 6, 36 (1959)
21. T. Kametani, Y. Nomura : Chem. pharm. Bull. 8, 741 (1960)
22. S. Sugasawa, T. Tatsuno : Chem. pharm. Bull. 2, 193 (1954)
23. O. Fisher : Ber., 31, 611 (1898); ibid., 32, 1298 (1899)
24. R. G. Fargher, R. Furness : J. Chem. Soc., 107, 688 (1915)
25. A. E. Chichibabin, R. A. Konowalowa, A. A. Konowalowa: Ber. 54, 817 (1921)
26. 亀谷哲治, 野村幸雄, 福本圭一郎 : 薬学研究 31, 673 (1959)
27. I. N. Fischer, F. M. Hamer : J. Chem. Soc. 1934, 1905
28. H. Decker : J. prakt. Chem. 47, 28 (1893)
29. E. Bamberger, W. Frew : Ber. 27, 205 (1894)
30. 落合英二 : 実験化学講座 21, 有機化合物の合成 (Ⅲ) 下 (丸善出版) p 336 (1958)
31. B. Bohanshii : Ber., 71, 578 (1938)
32. W. Roser : Ann. 282, 376 (1894)
33. 亀谷哲治, 野村幸雄 : 薬学研究 31, 678 (1959)
34. 亀谷哲治, 野村幸雄 : 薬学研究投稿中
35. C. Schöpf, G. göttmann, E. Meisel, L. Neuroth : Ann. 563, 86 (1949)
36. 菅澤重彦, 鈴田幸男 : 薬誌 71, 1159 (1951)
37. M. puiler, K. Schneglberger, W. Reifschneider : Monatsh. 83, 513 (1952)
38. P. Schorigin, W. Issaguljanz, A. gussewa, V. Ossipowa, C. poljakowa : Ber. 64 B, 2584 (1931)
39. C. S. Leonard : J. Am. Chem. Soc. 47, 1774 (1925)

40. J. Colonge, P. Rochas : Bull. soc. chim. France (5) 15, 818, 822, 825, 827 (1948)
41. 久保田尚志：有機化合物合成法 第1集(技報堂) P94 (1949)
42. A. Wohl, E. Berthold : Ber. 43, 2175 (1910)
43. I. G. Farb. Akt-Ges., Ges. 504, 861
44. 久保田尚志：有機化合物合成法 第7集(技報堂) P82 (1955)
45. D. Beke, Cs Szantay : Acta. Chim. Acad. Sci. Hung. 14, 325 (1958) ; C.A. 53, 11275c (1959)
46. 亀谷哲治，野村幸雄：薬学研究投稿中
47. S. Fujii : Chem. pharm. Bull. 6, 591 (1958)
48. 野池美哉：薬誌 79, 1519 (1959)
49. H Irie, Y. Tsuda, S. Uyeo: J. Chem. Soc. 1952, 1446
50. A. Streitwieser : J. org. Chem. 22, 861 (1957)
51. P. A. Smith, D. R. Bier, S. N. Ege : J. Am. Chem. Soc. 76, 4514 (1954)
52. R. B. Woodward, N. L. Wendler, F. J. Brutschy : J. Am. chem. Soc. 67, 1425 (1945)
53. 菅澤重彦，赤屋三爾，高野誠一：薬学研究 26, 498 (1954)
54. K. Nakanishi : Kagakuno Ryoiki. 13, No.1 69 (1959)
L. I. Bellamy : "The Infra-red Spectra of complex Molecules" P 50~51 Richard Clay and Company Ltd., Bungay, Suffolk (1959)
55. C. Djerassi, L. E. geller, A. T. Lemin : J. Am. chem. Soc. 76, 4089 (1954)
56. A. Leo, F. H. Westheimer : J. Am. chem. Soc. 74, 4383 (1952)
57. O. Fischer, N. Neundlinger : Ber. 46, 2544 (1913)
58. V. Pechmann, O. Blatzer : Ber. 24, 3147 (1891)
59. Kent. Mc Elvain : Org. Syntheses 23, 60 (1943)
60. 大杉邦三 : 薬誌 75, 1549 (1954)
61. T. Kametani, Y. Nomura : Chem. pharm. Bull. 9, 140 (1961)