65. 龜谷哲治, 飯田英夫 : イミダツォイソキノリン誘導体の合成研究
(第1報) 9,10-Dimethoxy-3-(*p*-aminophenyl)-5,6-dihydro-
benzoglyoxalocoline の合成

Tetsuji Kametani and Hideo Iida : Syntheses of Imidazoisquinoline
Derivatives. I. Synthesis of 9,10-Dimethoxy-3-(*p*-aminophenyl)-
5,6-dihydrobenzoglyoxalocoline.

(Tokyo College of Pharmacy)

イミダツォイソキノリン型の化合物に関しては従来文献の記載例は少く、僅かに Child 及び Pyman¹⁾ に依つて発表せられただけである。両氏に依ると homoveratrylamine (I) と馬尿酸 (II) を縮合せしめて酸アミド (III) を製し、これをオキシ塩化磷を用い、トルオール 中にて閉環せるに目的とせる 1-benzamidomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (IV) が得られずに 9,10-dimethoxy-3-phenyl-5,6-dihydrobenzoglyoxalocoline (V) が得られ、これがエメチン作用を有することを報告している。更に物質 (V) を硝酸にてニトロ化し、これを濃塩酸及び錫にて還元してアミノ誘導体となし、更にジメチルアミンを作用せしめてジメチル化しているが、アミノ誘導体及びジメチルアミノ誘導体に関しては簡単に記載しているに過ぎず、融点等も明示されていない。次に Pyman に依る合成経路を示すと次の如くである。

1) J. Chem. Soc., 1931, 36.

従つて著者等はフェニル誘導体 (V) がエメチン作用を有する事より先ずアミノフェニル誘導体を別法にて合成し, その性質及び生理作用を検し, 更に各種の類似化合物を合成し, そのエメチン作用を検する目的にて本合成を試みた。

本物質 (VII) を合成するには主として次の2法が考えられる。即ちニトロ馬尿酸よりクロリドを製し, homoveratrylamine と Schotten-Baumann 反應にて酸アミドとするか, 或は 4-nitrobenzoic acid と glycine ethyl ester と縮合せしめて 4-nitrohippuric ester を製し, 更に hydrazide, azide を経て常法の如く amine と縮合せしめる。本研究においては得量その他の点で後者の方法に依つて合成した。かくして得られた *p*-nitrohippuro- β -veratrylethylamide は融点 153° 黄色針狀結晶でトルオール中オキシ塩化磷にて閉環すると融点 $200\sim 202^{\circ}$ のニトロ化合物 (Pyman の文献記載の融点と一致する) が得られた。更にニトロ化合物はメタノール溶媒にて白金を触媒として接触還元するに容易に水素を吸収し, 目的のアミノ化合物が得られる。尙塩酸塩及びピクラートは再結晶が容易である点と原料の不足に依り塩として分析した。遊離塩基は 60° にて *sintern* し, 105° にて発泡分解する。また diazo 反應は陽性である。

尙原料の関係より homoveratrylamine の代りに safrylamine を用いて同様の合成を行い, 更に詳しく性質を検討すべく目下研究中である。

終りに臨み終始御懇篤なる御指導を賜つた菅沢重彦先生に謹んで感謝し, 本研究に関し終始御鞭撻下され, 且つ研究の機会を與えられた東京薬科大学長村山義温博士に厚く感謝する。また元素分析の労をとられた東大薬学科早津了一君, 太田礼子, 落合康子嬢に感謝する。また本研究費の一部は文部省科学研究費を以つて支弁した。併せて感謝の意を表する。

実験の部

4-Nitrohippuric acid ethyl ester (VIII) パラニトロ安息香酸 10 g に SOCl_2 37 cc を加え, 更にピリジン数滴を加えて水浴上煮沸すると約1時間にして溶解し, 反應液は黄赤色となる。約2時間後に SOCl_2 を溜去し冷却するとクロリドの結晶が析出する。このクロリドにグリシンエステル 5.8 g を加え, 更にベンゾール 70 cc を加えて水浴上約6時間煮沸する。液は赤褐色を呈し, 反應が進行するにつれてグリシンエステルは徐々に溶解して透明となる。これを1晩放置後, 析出せる結晶を吸濾し, 重曹にて洗滌し, アルコールより再結晶する。得

量 7.78 g (理論の 70.69%). 融点 144° にして文献記載のものと一致する.

4-Nitrohippuric acid hydrazide (IX) 前記エステル 2 g と $\text{NH}_2\cdot\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 0.6 g を混合し, 若干のアルコールを加え, 還流冷却器を附して水浴上にて 4 時間煮沸すると液は黄色に変ずる. これを 1 晩放置し, 析出する結晶を濾別し, 水より再結晶を行うと融点 $203\sim 204^{\circ}$ のもの 1.5 g (得率 93%) が得られる.

4-Nitrohippuro- β -veratrylethylamide (X) 4-nitrohippuric acid hydrazide 3.5 g を 10% 塩酸 30 cc に溶解せしめ, 一部不溶部分を湿潤濾紙にて濾過し, 三頸コルベン中にて上部にエーテルをはり, NaNO_2 2.4 g を水 15 cc に溶解せる溶液を約 30 分を要して徐々に攪拌しつつ滴下する. 反応が進行するにつれて析出せる結晶はエーテル層に移行し, 黄色に変色する. 水溶液中には若干白色結晶が認められる. 滴下終了後, 更に 30 分間攪拌したる後, エーテル層を水溶液より分離し, 水層をもう一度エーテルにて抽出し, 前のエーテル溶液に加え, これを 2% NaHCO_3 水にて洗滌後, 約 10 分間芒硝にて乾燥後, 直ちに次の反応に使用する.

上記 azide のエーテル溶液を濾過して芒硝を除去し, これに homoveratrylamine 3.5 g のエーテル溶液を加える. エーテル溶液は乳濁状となり, 次第に橙黄色飴状物を析出すると共に黄色沈澱を生ず. 1 晩放置後, 沈澱を吸濾し, デシケーター中にて乾燥する. 得量は 5.5 g である. これをアルコールより数回再結晶すると融点 $152\sim 153^{\circ}$ の黄色針状結晶が得られる.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_3\cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 57.70, H 5.57, N 10.61, 実験値 C 58.20, H 5.82, N 10.76

9,10-Dimethoxy-3-nitrophenyl-5,6-dihydrobenzoglyoxalocoline (VI) 前記アミド 2 g を酸塩化磷 10 cc, トルオール 30 cc と共に油浴中にて 1 時間加熱還流せしめた後, 放冷し, 過剰の石油エーテルを加えて 1 晩放置する. 翌日石油エーテルを傾瀉し, 飴状に固化せるものを十分石油エーテルにて洗滌後, 10% HCl 約 50 cc を加えて数時間を要して硝子棒にて刺戟すると黄色固形物質となる. これを吸濾後, アルコールより再結晶すると黄褐色針状結晶 1 g が得られる. この塩酸塩は水に極めて難溶にして融点は $243\sim 247^{\circ}$ にて分解する. 塩酸塩を濾別せる母液をアンモニアアルカリ性とするや黄褐色の遊離塩基を沈澱する. アルコールより数回再結晶すると融点 $200\sim 201^{\circ}$ の橙黄色針状結晶が得られ, Pyman の文献記載の融点と一致し, hyrazide, azide を経て合成したものと Pyman の方法に依つて得られたものと同一なる事を確め得た. 尙キシロールを溶媒として閉環を行うと不溶物が多く, 且つこの不溶物を再結晶しても着色甚しく且つ得量も悪い.

9,10-Dimethoxy-3-(*p*-aminophenyl)-5,6-dihydrobenzoglyoxalocoline (VII) 前記ニトロ化合物 0.3 g をメタノール 60 cc に溶解し, 濃塩酸 2 cc を加えて酸化白金 0.1 g を用いて接触還元するに約 10 分間にして計算量の水素 (3 mol) 60 cc を吸収し, 更に約 3 時間還元を行い, 全く水素を吸収せざるに至り, 白金を吸濾し, 濾液を減圧濃縮すると黄色沈澱を生ず. これを吸濾濾過する. 本物質は塩酸塩にしてその得量は 0.2 g であり, 無水アルコール及び無水エーテルより再結晶するに黄色粒状結晶となる. 分解点 275° にして本塩酸塩のアルコール溶液は極めて強き螢光を有する. 塩酸塩を濾別せる母液をアンモニアアルカリ性とするや白色沈澱を生ずる. これは空気中にて飴状となるから醋酸エステルにて抽出し, 水洗, 乾燥後醋酸エステルを溜去せしめる. 尙塩酸塩を遊離塩基とするにはメタノール性塩酸にて溶解してアルカリ性とするのがよい. 溶媒を溜去せる残渣はカルメラ状の飴状物にして陶土板上にて刺戟すると粉末状となる. これは 60° にて sintern し, 105° にて発泡分解し, エーテル, ベンゾール難溶, 水に不溶である. 本塩基は少量にして再結晶困難なるため, 再結晶容易なる塩酸塩, ピクラー特として分析した. 尙, diazo 反応は陽性である.

尙ピクラー特はアルコールより再結晶すると 147° にて発泡分解する短針状黄褐色結晶が得られる.

ピクラー特 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3\cdot\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})(\text{NO}_2)_3\cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 53.77, H 4.11, N 15.05, 実験値 C 53.78, H 3.69, N 14.95

塩酸塩 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}_3\cdot 2 \text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 55.40, H 5.58, N 10.02, 実験値 C 55.60, H 5.78, N 10.47.

東京薬科大学 (昭和 24 年 9 月 17 日受理)

Summary

4-Nitrohippuro- β -veratrylethylamide was obtained by the condensation of homoveratryl-

amine and 4-nitrohippuric acid azide. The dehydration of the amide in toluene with POCl_3 gave, instead of 1-nitrobenzamidomethyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline, a compound with a further loss of one mol. of water from it. The nitro derivative was reduced catalytically.

(Received September 17, 1949)

66. 亀谷哲治, 岩片 洋: イミダツォイソキノリン誘導体の合成研究
(第2報) 9, 10-Dimethoxy-3-veratryl-5, 6-dihydro-
benzoglyoxalocoline の合成

Tetsuji Kametani and Hiroshi Iwakata: Syntheses of Imidazoisquinoline
Derivatives. II. Synthesis of 9,10-Dimethoxy-3-veratryl-
5,6-dihydrobenzoglyoxalocoline.

(Tokyo College of Pharmacy)

本物質の合成は第1報とその合成目的は同様であつて酸アミドが前法と同様に2分子脱水されるか否かを検し、これらイミダツォイソキノリン誘導体の性質を検討せんために行つた。本物質の合成は 3,4-dimethoxyhippuric acid を前法の如くチオニルクロリドに依つてクロリドとなし, amine と Schotten-Baumann 反應に依つて縮合せしめることに成功しなかつた。これはチオニルクロリドにて処理した場合、馬尿酸の場合と同様に赤色樹脂状となり、これを抽出して反應させても樹脂状となるためである。従つて前法の合成法と同様に 3,4-dimethoxyhippuric acid (I) をエステル化してエステル (II) となし、更に hydrazide (III), azide (IV) を経て homoveratrylamine と縮合せしめて 3,4-dimethoxyhippuro- β -veratrylethylamide (V) となし、無水トルオールを溶媒としオキシ塩化磷にて閉環せるに第1報の場合と同様に2分子脱水されてイミダツォイソキノリン誘導体が得