the preparation of hippuric acid compounds, cyclization was carried out with (benzoyl- β -alanyl)- β -veratrylethylamide. As expected, (2'-phenyl-4'-hydropyrimidino)-1',6'; 1,2-(3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline) was obtained which was confirmed as its picrate and hydrochloride.

(Received May 11, 1951)

305. 亀谷哲治, 織田 武: イソヒノリン誘導体の合成研究 (第 14 報)

アミノイソヒノリン誘導体の合成研究 (その 3*) 1-Phenyl-3,4-dihydro-4-(4'-dimethylaminophenyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline の合成

Tetsuji Kametani and Takeshi Oda: Syntheses of Aminoisoquinoline Derivatives. III. Synthesis of 1-Phenyl-3,4-dihydro-4-(4'-dimethylaminophenyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo and Tokyo College of Pharmacy)

アミノイソヒノリン誘導体の合成については既に本誌に於て第 1 報, 第 2 報¹⁾を發表したが, その研究途中で β -benzamido-(3,4-dimethoxy)-styrene (IV) の必要にせまれ, α -benzamido-3,4-dimethoxycinnamic acid の azlactone (I) を原料とし, 常法に依り α -benzamido-3,4-dimethoxycinnamic acid (II) を製し, これを脱炭酸して目的物 (IV) を合成せんとした. この際, 脱炭酸反應の溶媒として偶々 dimethylaniline を使用した所, 予期に反して二重結合に dimethylaniline の附加せるもの及びその他の化合物の混合物が得られた. 勿論, これは dimethylaniline の para の位置の水素が活性であるためと思われる. これら数種の化合物の中, 化合物 (V) を POCl_3 で閉環せるに dimethylanilino 基は離脱せられず, イソヒノリン誘導体 (VI) が得られた. これらの化合物は何れも文献記載がなく且つイソヒノリンの 4 位に aminophenyl 基を有するため, アミノイソヒノリン誘導体の一つとしてここに報告する.

而して脱炭酸反應に依つて生成せる化合物は上記 *N*-benzoyl- α -(4'-dimethylaminophenyl)-3,4-dimethoxyphenylethylamine の無色物質のほかに α -benzamido-3,4-dimethoxycinnamic acid の azlactone (I), この azlactone に dimethylaniline の附加せる黄色物質 (III) 及び少量の β -benzamido-(3,4-dimethoxy)-styrene (IV) 等である. なお, dimethylaniline の代りに quinoline を溶媒として脱炭酸を行くと化合物 (IV) のみが得られる. 最初化合物 (III) はカメレオン溶液で脱色する点より考えて α, β 位に二重結合を有するものと思われたが, 接触還元にて全然水素を吸収しない点, 2% NaOH で処理すると容易に溶解性となる点及び分析結果に依つて azlactone に dimethylaniline の附加せるものと考えられる. なお, 無色物質 (V) はアルカリで処理するも不溶である. また化合物 (III) をアルカリで加水分解せる物質 (VII) は分解点 235° を示し, 酸及びアルカリに溶解し, アミノ酸の性質を有する. これをアルコールより再結晶すると再び不溶の azlactone が生成し, 分解前の物質 (III) と混融するも融点の降下を示さない. なお, この現象は無色物質 (V) を再結晶した際, 若干黄色物質が析出して不思議に思われたが, これは前記の azlactone (III) の分解せるものが無色となつて混合していたため, アルコールで再結晶の際, 再び黄色物質を生成したものである.

また本反應を他の溶媒例えば diethylaniline を用いて同様に行つた結果, dimethylaniline の場合より若干得量は悪いが, azlactone (I), 化合物 (III) に対応せる黄色物質 (融点 192°) 及び化合物 (V) に相当せる無色物質 (融点 145°) 等が得られた.

なお, この脱炭酸反應において反應後の処理法として dimethylaniline の附加せるものを必要とする場合には水蒸気蒸溜に依つて dimethylaniline を除去しないで塩酸溶液となし, これをアルカリ性とし両者を遊離せしめ,

* 本報は 1951 年 3 月, 日本薬学会例会で発表. 1) 本誌 71, 329, 332 (1951).

結晶性物質のみを濾別した方がよい。而して水蒸気蒸留を行ふと樹脂状物が多くなる。

次に反應式を示すと次表の如くである。

本研究は菅沢教授の御指導のもとに行われたものでここに厚く感謝する。また研究の便宜を與えられた東薬大学長村山博士、元素分析を施行せられた東大薬学科中央元素分析室の各位に感謝の意を表する。また本研究の一部は文部省の科学研究費に依つたもので併せて感謝する。

実 験 の 部

α -Benzamido-3,4-dimethoxycinnamic acid (II) の脱炭酸反応 (1) dimethylaniline を溶媒とせる場合 原料物質 (II) 18 g を dimethylaniline 35 cc 及び銅粉 1 g と共に油浴中で加熱すると 180° 附近で盛んに水を放出する。なお同時に炭酸ガスも 180° 附近より盛んに発生する。かくて 220° に達するまで約 2 時間加熱後、反応成績体を 1 夜放置すると黄色結晶が析出する。これを吸引濾過後、アルコールより再結晶し融点 150°。 α -benzamido-3,4-dimethoxycinnamic acid の azlactone の融点と一致し、混融しても融点の降下はない。次にこの黄色結晶を濾別した母液を塩酸々性とし、濾過後、炭酸ソーダアルカリ性とするに黄色結晶と共にデメチルアニリンが析出する。これを吸濾し、水、アルコールで洗滌後、稀醋酸或はアセトンより再結晶し分解点 241~242° の黄色針状結晶 6 g を得。この際、得量少きため再結晶母液即ち稀醋酸溶液をアルカリ性として回収するため炭酸ソーダ溶液を加えたるに無色の沈澱を生じた。これをアルコールより 3 回再結晶し融点 195~200° の無色針状結晶 2 g を得。本物質は稀醋酸、アセトンに可溶で、無色物質はカメレオン溶液を脱色しないが、黄色物質は脱色する。無色物質 $C_{25}H_{28}O_3N_2 \cdot 1/2 H_2O$ 計算値 C 72.10, H 7.01, N 6.76, 実験値 C 72.10, H 6.91, N 7.06。無色物質 $C_{26}H_{26}O_4N_2 \cdot 2H_2O$ 計算値 C 67.80, H 6.44, N 6.01, 実験値 C 68.70, H 6.92, N 6.02。

(2) diethylaniline を溶媒とせる場合 原料 (II) 3 g をデエチルアニリン及び銅粉と共に 220° に約 2 時間加熱する。この際 180° 附近で炭酸ガスを発生する。反応終了後、塩酸々性となし、ベンゾールで不溶物を抽出

し, 水層は 1 度濾過後, 炭酸ソーダでアルカリ性となすに油状の diethylaniline と若干の沈澱を析出する. これを硝子棒で刺戟し, 数日間放置すると結晶性沈澱の量は多くなる. これを吸引濾過し, 少量のアルコールにて洗滌すると黄色物質を得. 次にこれを dimethylaniline の場合と同様に醋酸に溶解し, 水を加えて沈澱を析出せしめ, 稀醋酸より再結晶し融点 192° の黄色物質を得. 再結晶母液をアルカリ性とするとう色物質が沈澱する. これには黄色物質が若干含まれているから 2% NaOH で処理して不溶物のみを集め, アルコールより再結晶し融点 157° の無色物質を得. なお, 最初のベンゾール抽出液より溶媒を留去すると褐色飴状物質を得. これを稀アルコールより再結晶し azlactone (I) を得.

α -Benzamido- β -(4'-dimethylaminophenyl)-3,4-dimethoxycinnamic acid 前記黄色物質 (III) 0.1 g を 2% NaOH と共に水浴上で約 10 分間加温すると微黄色を呈して溶解する. この際, 不溶の白色絮状物質が少量析出することがある. これは黄色物質 (III) 中に無色物質 (V) が混在するためと思われる. 反応後, 1 度濾過後, 塩化アンモンの結晶を加えて振盪すると微黄色結晶が析出する. 本物質は酸, アルカリに可溶で分解点は 235° である. これを無水アルコールより再結晶するに再び黄色となり, 且つアルカリに不溶となり, 原料の azlactone の分解点 242° に一致する.

1-Phenyl-3,4-dihydro-4-(4'-dimethylanilinophenyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (VI) 酸アミド (V) 1 g に POCl_3 4 g 及びベンゾール 5 cc を加えると発熱して 2 層に分離する. 更にベンゾール 15 cc を加えて水浴上に加温すると 2 層に分離したまま塩酸ガスを発生する. 加温後, 約 30 分にして塩酸ガスの発生は止む. 冷後多量の石油エーテルを加えて 1 夜放直し, 上澄液を除き, 残渣を塩酸で抽出し, アンモニアアルカリ性となすに灰白色沈澱を生ずる. これを吸濾し, 水洗後, アルコールより数回再結晶を行うに 155° で熔融する微黄褐色物質を得. 得量 0.6 g 本物質はエーテルに易溶 (原料はエーテルに極めて難溶), アルコールに難溶, 水に不溶である. また塩酸塩, ピクラートは飴状なるも白金塩は黄色結晶で 280° 以上に加熱するも分解しない. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$ (遊離塩基) 計算値 C 75.90, H 6.85, N 7.09, 実験値 C 75.90, H 7.18, N 6.77.

東京大学医学部薬学科, 東京薬科大学

Summary

Decarboxylation of α -benzamido-3,4-dimethoxycinnamic acid in quinoline gives β -benzamido-(3,4-dimethoxy)-styrene, while the same reaction carried out in dimethylaniline as a solvent yields azulactone of α -benzamido-3,4-dimethoxycinnamic acid, because the hydrogen in the para position of dimethylaniline is very active, an yellow substance which is a compound possessing another molecule of dimethylaniline in the α -position of the former, a small amount of β -benzamido-(3,4-dimethoxy)-styrene, and a colorless compound of *N*-benzoyl- α -(4'-dimethylaminophenyl)-3,4-dimethoxyphenylethylamine. Cyclization of the last compound with phosphorus oxychloride yielded 1-phenyl-3,4-dihydro-4-(4'-dimethylaminophenyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline.

(Received May 11, 1951)