を加え水浴上に 10 時間熱する。之を石油エーテルで振り、石油エーテル液を NaOH 液で振つて不溶性の Na 塩と可溶性の Na 塩に分ける。可溶の Na 塩を含む NaOH 液を稀塩酸酸性にしてエーテルで振り、エーテル液を少量の水で水洗して蒸留すると結晶を残す。昇華すれば mp 120°。安息香酸 mp 122° と混融して mp 121~122°。前述の石油エーテルで振つて残った液に水 10 cc を加え炭酸鉛を加え放置し、濾過して水部に Ag₂O を加え少時水浴上に熱し冷後濾過して、濾液に H₂S を通じて残れる金属塩を硫化物として濾過して除き、濾液を減圧蒸発して残部に水 0.5 cc を加えてとかした。之は ninhydrin 反応強陽性。之を 80% phenol, 東洋濾紙 2 号で paper chromatography せるに Rf 0.30。同時に control として alanine Rf 0.55~0.57, glycine 0.38~0.41, serine 0.30, glutaric acid 0.17~0.28, aspartic acid 0.09 であつた。ninhydrin 反応陽性のアミノ酸は serine なることを証明した。

東京大学傳染病研究所第七研究部

Summary

The chemical structure of the base, C₁₈H₃₉O₃N, obtained by the hydrolysis of cerebrins, was confirmed to be CH₃-(CH₂)₁₃-CHOH-CHOH-CHNH₂-CH₂OH, from the data obtained by the glycol cleavage of the *N*-benzoylated base. (Received October 26, 1951)

47. 小原正郎：医薬品原料としてのサフロールの利用研究(第 4 報*)

3-アミノ及び 3-アミノメチルイソキノリンの合成

Masao Ohara: Utilization of Safrol as Medical Raw Material. IV.

Syntheses of 3-Amino- and 3-Aminomethyl-isoquinolines.

(Institute of Pharmaceutical Resources**)

先に第 1 報¹⁾として 1 位にアミノアルキル置換基を有するイソキノリン類の合成並びにその薬理作用について報告したが、今回は 3 位にアミノ基及びアミノメチル基を有するイソキノリンを合成したので報告する。合成法の大略はサフロールより製造した粗製ビベロナール(蒸留による精製のみを行つたもの)を原料として之にアセチルグリシンを縮合しアズラクトン²⁾を得て、次に之を開環³⁾して(II)を得た。(II)をそのまま常法によりイソキノリン閉環を行ふ事により直接(V)を得ようとしたが脱水剤としてオキシ塩化磷を用うときは樹脂化し、五酸化磷を用うときは逆に脱アルコール反応が起つて(I)を再生した。そこで(II)に水素添加してデヒドロ体(III)を経て後閉環し、3,4-デヒドロイソキノリン(IV)を得た。この脱水素はパラデウム黒を用うる時(桂皮酸エステルを併用するときも同様)は常に組成不明の副産物を生ずるのでアセトン中計算量の過マンガン酸カリを用いて酸化する事により得量が良好となつた。次に之よりヒドラチッド(VI)を得て Curtius 分解改良法⁴⁾により 3-アミノ体を得た。一方(VI)より phenylsulfohydrazide(X)を経て Mc Fayden 法^{5,6)}によりアルデヒドを得たが、6,7-dimethoxy-体では容易に得量よくアルデヒドが得られるのに反して、(X)の場合は構造不明の物質を相当量副生し(XI)の得量は極めて悪い。次にアルドキシム(XI)に塩酸を添加して接触還元⁷⁾に附して(XII)を得た。第 1 報に対応する(C)型の化合物を得るため 3-halogenomethyl 体(A)の製造を計り、別法として(B)に Ziegler の反應を應用する試み、及び(B)にベンツアルデヒドを縮合しようとする試みは未だ成功していない。更に(IX)を常法によりデアゾ化反應に附するときは(IX)が有つ 2 型の内イミノ体として反應するためニトロソ体 mp 133~134°のみが得られる。所が(IX)に Craig⁸⁾の方法を應用するときは(XIII)が得られる。然し(XIII)のブロムは不活性のため封管中デエチルアミンと 150°に加熱しても原料の回収に終つた。(IX)は水に難溶性の、(XII)は易溶性の塩酸塩をつくるので之等の鎮痙作用を試験した結果、(IX)はババベリンの約

* 第 3 報：本誌 71, 1244 (1951)。

1) 第 1 報：本誌 71, 575 (1951)。

3) 菅沢、掛見：本誌 55, 1285 (1935)。

5) Mc Fayden, Stevens: J. Chem. Soc. 1936(1), 584.

7) Walter, Hartung: J. Am. Chem. Soc. 1928, 3370.

** Koganei, Kitatama-gun, Tokyo.

2) 菅沢、津田：本誌 55, 1050 (1935)。

4) 菅沢、斎藤：本誌 64, 20 (1944)。

6) Panizzon: Helv. Chim. Acta XXIV, 24(1941)。

8) Craig: J. Am. Chem. Soc. 1934, 231.

半分の強さの鎮痙作用を有し、(XII) は極めて作用力が弱い、(IX) の毒力はババペリンの約 10 倍であつた。

本研究に当り終始御指導を賜つた東大薬学科菅沢教授に謹謝し、御鞭撻を載いた森所長、原料の製造をされた望月氏及び分析を施行された東大薬学科古川、早津両氏に感謝する。薬理試験は大阪医大羽野教授御指導の下に藤沢薬工田村三郎氏が実施した。本研究費の一部は文部省科学研究費を以つて支弁した。御礼申上る。

実 験 の 部

2-Methyl-4-piperonylidene-oxazolone (5) (I) ビペロナル 5 g, アセチルグリシン 3.9 g, 熔融酢酸ソーダ 3 g, 無水酢酸 12 g, ピリジン 1 滴を混じ, 135° に 3 時間加熱する。冷後析出する結晶を濾取水洗し木精より再結晶。黄色鱗片状結晶 mp 180~181°。文献の記載と一致す。得量 2 g。

Alkyl α-acetamino-3,4-methylenedioxyphenylacrylate (II) (I) 1.9 g, ソーダ灰 0.2 g, 木精或は酒精 20 cc を混じ, 水浴上 4 時間加熱し, 熱時濾過放冷するとき白色針状結晶を析出す。木精より再結晶しメチルエステルは mp 172~173°, 得量 1.4 g。エチルエステルは mp 175~176°, 得量 1.5 g。木精性苛性カリを加えて得られる遊離酸は白色微小結晶 mp 210°。

Dihydro 体 (III) (II) メチルエステル 2.5 g を氷酢 50 cc に溶解し, アダムス酸化白金 0.1 g を加え接触還元を附し, 途中水素の吸収が止るときは塩化バナヂウム 10% 溶液 1 滴を加えて還元を完了せしめる。触媒を濾去し溶媒を減圧下に留去してそのままの閉環の原料とする。2.4 g を得。稀木精より再結晶し白色針状結晶。mp 107~108°。

Methyl 1-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline-3-carboxylate (IV) (III) 粗製物 5.8 g をトルオール 25 cc に溶解し, オキシ塩化磷 18 g を加え緩かに 1 時間加熱する。冷後石油エーテルを加え沈着する赤褐色油状物質を分ち, 氷水に溶解して一度炭末を加えて濾過後アンモニヤアルカリ性とするとき赤褐色油状物質が析出する。エーテルに振取り乾燥後溶媒を留去して減圧蒸留に附す。bp_{9.5} 184~187°。粘稠やや黄色の油状物質, 2.5 g を得。ピクラーは酒精より再結晶して黄色小針状結晶, mp 174~175°。C₁₉H₁₆O₁₁N₄ 計算値 N 11.76, 実験値 N 10.99。

Methyl 1-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline-3-carboxylate (V) (IV) をキシロール溶媒中パラジウム黒 (Tausz-Putonoky 法に依る) と加熱するとき (桂皮酸或は桂皮酸エステルを加える時も同様) mp 170.5~171.5°, 小針状結晶として得る。但しこの場合は常に mp 124° 附近の不明の副生物を伴い得量 30% を越えない。別法として (IV) 3 g をアセトン 85 cc に溶解し, 過マンガン酸カリ 1.7 g を水 85 cc に溶解した液を少量づつ加え全液が褐変するとき加熱して熱時濾過して褐色を去る。濾液を冷却するとき針状結晶を析出, 木精より再結晶し mp 170.5~171.5°, 1.8 g を得。遊離酸は mp 270~275°, 同時に分解する。C₁₅H₁₁NO₄ 計算値 C 63.67, H 4.49, N 5.71, 実験値 C 63.55, H 4.41, N 5.84。

Hydrazide (VI) (V) 0.3 g にヒドラゼンヒドレート 1 g を加え 170~180° に約 2 時間加熱後酒精を加えて暫く加温し, 冷後析出する結晶を濾取する。0.2 g を得。難溶の酒精より再結晶し無色小針状結晶 mp 246~248° 同時に分解する。C₁₂H₁₁O₃N₃ 計算値 C 58.77, H 4.49, N 17.14, 実験値 C 59.35, H 4.80, N 16.89。

Curtius 分解 (VI) 0.2 g を少量の塩酸を含む稀酢酸に溶解し, 氷冷しつつ亜硝酸ソーダ 0.2 g を水 5 cc に溶解した液を加えるとき直に小針状結晶 (azide 塩酸塩) を析出して粥状となる。冷却しつつアンモニヤアルカリ

性とするとき微細な結晶性物質に変化する。之を多量のベンゾールで振取り (或は濾取乾燥してベンゾールに浮遊せしめる。azide 粗製物の mp 128° 同時に分解する) 乾燥後ベンジルアルコール 0.15 g を加え 2 時間水浴上加熱する。後ベンゾールを留去し残渣を酒精より再結晶する。benzylurethane (VIII) は無色顆粒状品 mp 184~185°, 0.2 g を得。(VIII) 0.2 g に 10% 塩酸 5 cc, 氷酢 5 cc (10% 塩酸のみにても可) を加えて 2 時間加熱する。澄明やや黄色の反応液を減圧濃縮するとき黄色小針状品析出。mp 270° 同時に黒変する。0.1 g を得。C₁₁H₁₀N₂O₂·HCl 計算値 C 55.34, H 4.61, N 11.74, Cl 14.9, 実験値 C 54.81, H 4.60, N 12.22, Cl 14.2. picrate: 氷酢より再結晶し毛髪状品 mp 248°。同時に分解する。C₁₁H₁₀N₂O₂·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 47.33, H 3.02, N 16.24, 実験値 C 47.04, H 2.96, N 15.62. (IX) 遊離塩基は mp 132~133° 及び mp 161~164° の 2 種あり。

Benzenesulfohydrazide (X) (V) 0.3 g をピリジン 5.5 cc に溶解し C₆H₅SO₂Cl 0.3 g を加えるとき発熱して液は黄色となる。溶媒を減圧留去後水を加えて析出する固形物を濾過水洗後酒精より再結晶。微黄色小針状品 mp 205~207°。同時に分解する。

McFayden 法による分解 1) (X) の代りに 6,7-dimethoxy を用いて実施した場合: ペラトラムアルデヒドとアセチルグリシンよりアツラクトン (mp 164°), メチルエステル (mp 193~195°), dihydro 体 (mp 96~98°), 3,4-dihydroisoquinoline (mp 62~64°), dehydro 体 (盤状品 mp 172~184°), hydrazide (mp 216~218°), benzenesulfohydrazide (mp 246~248° 同時に分解する) を順次前記と同様な方法により得る。benzenesulfohydrazide 0.2 g をエチレングリコール 12 cc に加温溶解し, 160° に加熱しつつソーダ灰 0.2 g を加えて 2 分間攪拌する。熱湯を加え 1 度濾過後クロロホルムで抽出し, クロロホルム留去残渣をセミカルバツォーンとする。酒精より再結晶し黄色微小針結晶 mp 228~229°。同時に分解する。0.1 g を得。(得量約 70%)。

2) (X) の場合: (X) 0.2 g をエチレングリコール 5 cc に加温溶解し, ソーダ灰 0.2 g を用いて同様に反應処理する。セミカルバツォーンは微黄色微小結晶 mp 234~236°。同時に分解する。0.05 g を得。アルドキシムは氷酢より再結晶し微黄褐色鱗片状品 mp 230°。同時に分解する。0.04 g を得。この際常に mp 237~238°。無色顆粒状品の不明の物質を副生する。分解温度を種々変え又, ソーダ灰の代りに重曹を用いたが得量は良好とならなかった。

1-Methyl-3-aminomethyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XII) (XI) 0.5 g を 30% 塩酸 1 cc を含む 70% 酒精に殆んど溶解し酸化白金 0.1 g を加えて接触還元する。水素の吸収極めて緩かで 20 時間を要する。触媒を濾去し減圧下に濃縮して, 残渣を水に溶解し不溶分を去り 1 度遊離塩基を酢酸エステルにとつて後, 溶媒を留去して残渣を更に 10% 酢酸にて処理し不溶分 (回収オキシム約 0.1 g) を分離して精製する。飴状の遊離塩基を 10% 塩酸に溶解しアセトンを加えて氷室に放置するとき無色小針状品を析出する。0.2 g。mp 260° 次第に黒変する。C₁₂H₁₂N₂O₂·2HCl 計算値 C 49.48, H 4.84, N 9.69, 実験値 C 50.02, H 5.00, N 9.43. picrate: 木精より再結晶し簇晶 mp 204~206°。同時に分解する。

1-Methyl-3-bromo-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XIII) (IX) 塩酸塩 0.3 g に 40% ブロム水素酸 2 cc, 亜臭化銅 0.3 g を加え氷冷しつつ亜硝酸ソーダ 0.25 g を水 0.5 cc に溶解した液を加えよく混和する。暫時放置後少量の水を加えて稀釈し析出物を濾取する。次に之を少量の水に懸濁してアンモニア水を加え分解後褐色析出物を濾取し, 酒精より数回再結晶する時やや黄色を帯びた簇晶 0.1 g を得。mp 216~218°。同時に分解する。C₁₁H₉O₂NBr 計算値 Br 30.05, 実験値 Br 31.13.

医薬資源研究所

Summary

1-Methyl-3-amino-6,7-methylenedioxyisoquinoline (IX) was prepared by the condensation of piperonal with acetylglycine, hydrogenation of the oxazolone (I), cyclization, dehydrogenation and Curtius reaction of methyl 1-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline-3-carboxylate (V). 3-Aminomethyl derivative (XII) was then obtained by the McFayden reaction of the hydrazide (VI) to the oxime (XI) followed by its catalytic hydrogenation with alcoholic hydrochloric acid. Physiological tests of (IX) and (XII) showed that the antispasmodic action of (IX) was approximately one-half of that of papaverine used as the control, and that such action was not found with (XII).

(Received October 26, 1951)