α -methoxy- β -nitro- α, γ -diphenylpropane, β -methoxy- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)- α -piperonylidene nitroethane and α -acetamino- β -nitro dihydrosafrol.

(Received October 17, 1951)

30. 亀谷哲治：イソキノリン誘導体の合成研究 (第 16 報)

1-Phenyl-3-veratryl-6,7-dimethoxyisoquinoline の合成

Tetsuji Kametani: Studies on the Syntheses of Isoquinoline Derivatives. XVI.

Synthesis of 1-Phenyl-3-veratryl-6,7-dimethoxyisoquinoline.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Osaka)

イソキノリンの 1 位及び 3 位に置換基を有する誘導体の一新合成法を考案し、且つ α -hydroxy- β -benzamido- α, γ -diveratrylpropane が何れの方向に閉環反応を起すかに興味を有し本合成に着手した。既に前報でその閉環方向を検討する原料として α -methoxy- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)- α -piperonylidene nitroethane を合成したが、得量の点で未だ研究の余地があるので上記の原料を使用した。而して本原料 (V) の合成に際しては最初前報で発表した α -methoxy- β -nitro- α, γ -diphenylpropane の合成に準じて製せんとしたが、最初の原料である 3,4:3',4'-tetramethoxychalcone の還元成績体が飴状にして確認し得なかつたので次の如き方法に依つて合成した。

先ず Richardson, Robinson 及び Seijo¹⁾ の方法に依り 3,4:3',4'-tetramethoxychalcone (I) を合成し、これを Pd-炭で還元して α -keto- α, γ -diveratrylpropane (II) となし、更に isonitroso 化して isonitroso-化合物 (III) となし、最後に還元してアルカミン誘導体 (IV) となし、これをアチル化して得た酸アミド (V) を閉環反応に附して目的とする isoquinoline 誘導体 (VI) を合成した。

なお isonitroso 化の際、最初 Organic Syntheses²⁾ の方法に準じて methyl nitrite を利用して酸性の isonitroso 化を試みたが、樹脂状物質を多く生成し、少量の微黄色結晶 (mp 176~178°) が得られたのみで不成功に終わった。従つて Na-ethoxide に依る amyl nitrite との縮合を行つと極めて好得量で α -keto- β -isonitroso- α, γ -diveratrylpropane (III) を得た。

次に isonitroso 化合物の還元は白金触媒のみでは約 2/3 の水素を吸収しただけで ketone をアルコールまで還元できず、これに塩化パラデウムを追加することに依つて計算量の水素を吸収せしめ、アルカミン誘導体 (IV) を得た。

次に前記アミンの acyl 化であるが、最初フォルミル化を試みて 1 位と 3 位の置換基を交換せる papaverine 類似化合物を合成せんとしたが、formyl 誘導体が飴状、閉環せるものも飴状であり、且つ塩類も結晶性に得られなかつたので benzoyl 化を行つて閉環した。

閉環反応ではベンゼン溶媒で POCl_3 で処理すると最初 2 種の化合物らしき広範囲に亘つて熔融する黄色粉末が得られ、これを稀アルコールより数回再結晶を行つと mp 184~185° の無色物質を得た。なおクロロホルム溶媒で行つとベンゼン溶媒で行つた場合と同結果となり、得量も前者に比して良好であつた。

またトルエン溶媒で閉環を行つとベンゼン及びクロロホルム溶媒で行つた場合と異なり、飴状沈澱が得られ、稀アルコールより再結晶した際、飴状物と結晶性粉末に分れる。結晶性粉末は前記低沸点溶媒で閉環した際に得られたものと一致せず、稀アルコールより再結晶すると 60° で若干軟化し、95° で発泡分解するものが得られ、飴状物を少量のアルコールで刺戟して粉末化してから再結晶すると低沸点溶媒で得られたものと同一融点のものが得られた。従つて二重結合が轉位した異性体とも考えられ、二重結合が果して轉位するものか否かに関しては目下研究中である。

1) J. Chem. Soc., 1937, 1376.

2) "Organic Syntheses" 16, 44.

本研究はすべて東大教授菅沢先生の御指導に依つたもので謹んで感謝の意を表する。また実験に協力せられた増田泰典君、元素分析を施行された東大薬学科元素分析室の諸氏に厚く感謝する。研究費の一部は文部省の科学研究費に依るもので、ここに併せて感謝の意を表する。

実 験 の 部

α -Keto- α, γ -diveratrylpropane (II) 3,4:3',4'-tetramethoxychalcone 20 g を醋酸エステル 350 cc に溶解し、塩化パラジウム 0.2 g 及び炭末 1.8 g を加えて接触還元を行うに、始め黄褐色の溶液が徐々に無色となる。約 5 時間にして 1000 cc を吸収し、更に 5 時間を要して約 500 cc を吸収した。反応後 Pd-炭素を吸濾し母液を濃縮し放置すると固化する。これをアルコールより再結晶すると mp 88° の無色結晶を得。文献記載の融点と一致する。また原料と異なり、カメレオン溶液を脱色しない。

α -Keto- β -isonitroso- α, γ -diveratrylpropane (III) 金属 Na 0.4 g を無水アルコール 10 cc に加えて製した Na-エチラートに前記 ketone 2.1 g を無水アルコール 20 cc 及びベンゼン 15 cc の混液に溶解せるものを加え、更に amyl nitrite 3 g を加えても変化がないから水浴上 2 時間還流せしめると若干乳濁状となり、最後に Na 塩が析出する。減圧下大部分の溶媒を留去し、これに水を加えて透明となし、更にエーテルを加えて抽出し、未反応原料を除去した母液に 10% HCl を加え硝子棒で刺戟し、中和すると微褐色沈澱を生ずる。これを吸濾し、水洗後乾燥すると isonitroso 化合物 2 g を得。得率 84%。稀アルコール次いでベンゼンより再結晶し mp 107~108°。これを 60~65° で 24 時間減圧乾燥せるに熔融状態となり、mp 118~119° となる。恐らく結晶水が分離せるものと考えられる。C₁₉H₂₁O₆N 計算値 C 63.50, H 5.85, N 3.91, 実験値 C 63.86, H 6.13, N 4.20。

α -Hydroxy- β -amino- α, γ -diveratrylpropane (IV) 前記 isonitroso 化合物 (III) 4.6 g をアルコール 200 cc に溶解し、これに酸化白金 0.2 g 及び塩酸 6.5 cc を加え、水素氣流中で接触還元を行うに 1 日目に水素約 750 cc を吸収し、翌日更に塩化パラジウム 0.2 g を追加するに約 320 cc を吸収した。合計 1070 cc (計算量 928 cc) を吸収した。反応後、白金及びパラジウムを濾別し母液よりアルコールを留去し残渣に稀塩酸を加えてエーテルで抽出し、塩基性物質以外のものを除去する。次に塩酸溶液を 10% NaOH で塩基性となし、K₂CO₃ で塩析しつつエーテルで抽出し、芒硝乾燥後エーテルを留去すると amine 4.1 g (理論の 92%) を得。なを一部をとって減圧蒸留するに bp₂₃ 127° で極めて少量の初留を得たのみで温度下降し、分解の傾向があるので餾状のまま Acyl 化に使用した。

α -Hydroxy- β -benzamido- α, γ -diveratrylpropane (V) 前記アミン 2.9 g を三頸コルベン中でベンゼンに溶解し、これに 10% NaOH 20 cc を加え冷却下攪拌しつつ benzoyl chloride 2 g (計算量 1.73 g, 1.5 モル) のベンゼン溶液を滴下する。徐々に白色結晶を析出し、約 2 時間反応せしめると全体が粥状となる。これを

放置後吸濾し、アルカリ、水で洗滌後、硫酸デシケーター中で乾燥した。得量 3.5 g (93 %)。これを稀アルコールより数回再結晶し無色絹糸状結晶を得。なお 127° で熔融して透明になつたものを放置すると固化し、mp 160°。分析の結果、結晶水を含有しないから水酸基が脱離せるものと考えられる。C₂₆H₂₉O₆N 計算値 C 69.12, H 6.42, N 3.10, 実験値 C 69.20, H 6.53, N 3.49。

1-Phenyl-3-veratryl-6,7-dimethoxyisoquinoline (1) ベンゼンまたはクロロホルムを溶媒とせる場合：前記酸アミド 0.5 g をベンゼン 10 cc に溶解し、これに POCl₃ 5 g を加え水浴上に約 2 時間加熱する。反応中、盛んに塩酸ガスを発生する。冷後過剰の石油エーテルを加えて 1 夜放置後、上澄液を傾瀉し 10% HCl を加えるに初めは殆んど溶解しないが、2~3 時間放置すると大部分溶解する。若干不溶物あるため、アルコール 2~3 cc を加えて溶解せしめ、1 度濾過し、赤紅色濾液を冷却しつつ 10% NaOH で中和せるに微橙色沈澱を生成する。これを吸濾し、水洗後乾燥する。得量 0.3 g。含水アルコールより数回再結晶し mp 184~185° の微黄色無晶型粉末。ピクラー트는最初沈澱として得られるが、数分後に飴状となり、上澄液を傾瀉し去り、飴状物を稀アルコールより再結晶し mp 220° (decomp) の黄色粉末を得。そのほかピクロロナートは不可。白金塩その他の塩も結晶状に得られず。C₂₆H₂₅O₄N·1 $\frac{1}{2}$ H₂O (mp 184~185° の物質) 計算値 C 70.60, H 6.34, N 3.17, 実験値 C 70.30, H 6.30, N 3.36, 3.33。なお原料 0.5 g をクロロホルム 5 cc に溶解し POCl₃ 1 g を加え、水浴上に加熱すると盛んに塩酸ガスを発生し、澄明とはならないが、4 時間後には黒褐色となる。常法の如く処理して黄色粉末 0.45 g を得。

(2) トルエンを溶媒とせる場合：前記アミド 0.45 g をトルエン 4 cc に溶解し、これに POCl₃ 1 g を加えて油浴中 120~130° に加勢して微に沸騰せしめる。反応液は紅色に着色し約 1 時間 20 分にして全く塩酸ガスの発生は止む。反応後、全体を氷水中に注入し、トルエン層を分離し、これを 10% 塩酸で 2 回洗滌し洗液をトルエンを分離せる母液 (樹脂状塩酸塩を含む) に合し少量のアルコールを加えて全溶せしめ、赤橙色の溶液を 10% NH₄OH で塩基性となすに黄色飴状沈澱を生ず。これを 1 夜放置後、吸濾し、水洗、乾燥する。得量 0.3 g。上記の飴状沈澱を稀アルコールに温時溶解し、放置すると飴状物と若干の無色結晶析出する。この結晶は 40° で軟化し、一定の融点を示さず、90° 附近で発泡分解する。これを温時溶解し、冷時若干白濁する程度に数日放置すると若干飴状物を沈着するから上澄液を傾瀉し、更に水を加えて約 2 週間以上放置せるに極めて美麗な長針状結晶 (60° で若干軟化し、95° で発泡分解) を得。

なお最初の飴状物は少量のアルコールで刺戟すると黄色粉末となり、これを含水アルコールより再結晶し mp 184~185° の結晶性粉末を得。C₂₆H₂₅NO₄·1 $\frac{1}{2}$ H₂O (95° で発泡分解する物質) 計算値 C 70.60, H 6.34, 実験値 C 70.39, H 6.64。

大阪大学医学部薬学科

Summary

A new method of synthesizing isoquinoline derivatives possessing substituents in the 1- and 3-positions was devised and studies were made as to where the cyclization occurred in α -hydroxy- β -benzamido- α, γ -diveratrylpropane. The cyclization of the acid amide yielded some yellow powder which melted over a wide range but upon recrystallization, the substance melted at 184~185° which was thought to be 1-phenyl-3-veratryl-6,7-dimethoxyisoquinoline. It was assumed that 1-phenyl-3-benzal-4-hydro-6,7-dimethoxyisoquinoline might have been formed by the migration of the double bond and examinations for such is being made.

(Received October 17, 1951)