111. 亀谷哲治, 稲垣瑞穂: イソヒノリン誘導体の合成研究 (第 28 報)

パパベリン類似化合物の合成研究 その 5

Tetsuji Kametani and Mizuho Inagaki: Studies on the Syntheses of Isoquinoline Derivatives. XXVIII. Synthesis of Papaverine Derivatives. (5).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Osaka)

従来パパベリン類似化合物として 1 位に硫黄を含有した置換基を有する化合物は比較的少ないようである。例えばスルファニルアミド誘導体として 1-(*p*-aminobenzenesulfonamidophenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline 類 3 種及び N-methyl-1-(*p*-aminobenzenesulfonamidophenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類が合成されているほか¹⁾, あまり例をみないようである。従つて著者等は最近チオフェン誘導体の鎮痛作用の顕著な例より考へてイソヒノリン誘導体の 1 位にチオフェン核を導入した場合に如何なる生理作用を有するかに興味を有したので本研究を行った。

まずイソヒノリン誘導体の合成原料として通常用いられる 3 種のアミンを用い, これらと α -thiophenecarboxylic acid chloride とを常法の如く Schotten-Baumann 反応に依つて縮合せしめ, 得られた酸アミドを Bischler-Napieralski 反応に附して目的とするイソヒノリン誘導体を得た。なおアミンとしては α -methyl- β -methoxy- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine, α -methyl- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine 及び homoveratrylamine の 3 種を用いた。

なお α -thiophenecarboxylic acid は thiophene を氷酢酸中プロムでプロム化して α -bromothiophene²⁾ となしこれを Grignard 反応³⁾ に附して次式の如く製した。更にこれをチオニルクロリドでクロル化して α -thiophenecarboxylic acid chloride⁴⁾ とした。

かくして得られた chloride を上記 3 種のアミンと常法の如く縮合せしめて次の 3 種のイソヒノリン誘導体 (I), (II) 及び (III) (但し $n=0$ の場合) を得た。

まず (I) の合成の場合には, 生成せる酸アミドは錠状であるが, そのままトルオール溶媒中イソヒノリン閉環に附すると 82.5%の収量で mp 138.5~139° の針状品を得た。この場合ベンゾール溶媒中では相当時間加熱したが, 収量は得られなかつた。

次に (II) の合成の場合には mp 103° の酸アミドを得て, これを常法イソヒノリン閉環に附すと mp 139° の無色結晶を得た。この際 (I) と (II) は殆んど同一の融点を有するが, 前者のピクラートは錠状であり, 後者のピクラートは mp 200~201° の物質であり, かつ両者を混融すると融点は降下し, 114~116° で溶融し終る。

1) 森本: 本誌 72, 92, 95 (1952).

2) Krause, Renwanz: Ber. 62, 1710 (1929).

3) Schlenk, Ochs: Ibid. 48, 679 (1915); Blicke, Zienty: J. Am. Chem. Soc. 63, 2945 (1941).

4) Jones, Hurd: J. Am. Chem. Soc. 43, 2444 (1921).

従つて両者は明らかに同一物質ではない。これは α -methyl- β -methoxy- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine の製造工程において往々にしてメトキシ基の脱離することがあり、脱離した場合には還元すると (II) の原料である α -methyl- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine が得られるから、両者すなわち (I) と (II) とが同一であることを恐れたからである。

最後に (III) の合成の場合には mp 104.7° の酸アミドが得られ、これを常法イソヒノリン閉環に附すると mp 183.5° の塩酸塩が得られた。これら 3 種のイソヒノリン誘導体の中、1-(2'-thienyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline (II) の鎮痛作用を大阪大学教授羽野寿博士の御厚意に依り検討して頂いた結果予試験で 3-dimethylamino-1,1-di-(2'-thienyl)-butene-1 の約 1/5 の鎮痛作用を有することが判明したが、目下この点に関しては検討中である。更に本物質を抗赤痢サルモネラ剤として抗菌試験を行つた結果は無効であつた。なおこれら 3 種のイソヒノリン誘導体のパバペリン作用に関しては検討中である。

本報告の合成は $n=0$ の場合であるが、 $n=1$ の場合も目下合成中で、次報で報告する。

本研究費の一部は文部省総合科学研究に依るものであり、ここに感謝の意を表する。また元素分析を施行された阪大福田氏に厚く感謝する。

実 験 の 部

N-(2-Thenoyl)- α -methyl- β -methoxy- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine α -thiophenecarboxylic acid 3.2 g にチオニルクロリド 10 cc を加え、水浴上約 2.5 時間加熱した後、過剰のチオニルクロリドを減圧下留去すると黒褐色飴状物 3.7 g を得。この粗製酸クロリドを無水エーテルに溶解し、一度汙過した澄明溶液を α -methyl- β -methoxy- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine 5 g のエーテル溶液及び 10% NaOH 25 cc の混液に冷却下激しく攪拌しつつ約 40 分を要して滴下す。滴下後 1 時間攪拌した後、エーテル層を分離し、水層を一度エーテルで抽出し前記エーテル層と合し、希塩酸、水で洗滌後脱水芒硝で乾燥し、エーテルを留去すると微黄褐色飴状物 6.3 g (アミンより計算して収率 82.5%) を得。かくして得られた酸アミドは飴状で結晶性になり難いため、そのまま次の閉環反応に附した。

1-(2'-Thienyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (I) 前記酸アミド 6.3 g, POCl₃ 18 g 及び無水トルオール 35 g の混液を油浴中 3 時間加熱すると反応液は暗緑色となり、盛んに塩酸ガスを発生しつつ反応する。後過剰の溶媒及び POCl₃ を減圧下で完全に留去して除去し、残渣に氷水を注加し、更に 10% HCl を加えて長時間を要して溶解せしめ、一度汙過後、10% NH₄OH で中和し、析出せる黄緑色沈澱をエーテルで抽出し、炭酸カリで乾燥後エーテルを留去すると黄緑色粉末 3.2 g (理論の 60.4%) を得。これを希アルコールより数回再結晶すると mp 138.5~139° の淡黄白色結晶。ピクラートは暗黄色飴状、粗製金塩は mp 98~99° の赤褐色粉末である。なお塩酸塩はアルコールより 3 回再結晶すると mp 152.7° (decomp) の淡黄色針状晶となり、水には比較的難溶。C₁₅H₁₁O₂NS·1/2 H₂O (遊離塩基) 計算値 C 64.8, H 4.22, 実験値 C 65.07, H 4.10, C₁₅H₁₁O₂NS·HCl·1/2 H₂O (塩酸塩) 計算値 C 57.2, H 4.13, 実験値 C 57.43, H 4.30。

N-(2-Thenoyl)- α -methyl- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine α -thiophenecarboxylic acid 5 g 及びチオニルクロリド 10 cc より製した酸クロリドの無水エーテル溶液と α -methyl- β -(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethylamine 4.7 g のエーテル溶液を前記アミドの製法と同様に 10% NaOH 30 cc の存在下冷却攪拌下に反応、後エーテル層を分離し、希塩酸、水で洗滌後脱水芒硝で乾燥、エーテルを留去すると黄褐色固型物を得。希アルコールより再結晶すると無色柱状晶 2.5 g を得、更に母液より 2.3 g を得。収量合計 4.8 g (収率 64%)。希アルコールより数回再結晶すると mp 103° の無色柱状晶を得。C₁₅H₁₃O₂NS 計算値 C 62.28, H 5.29, 実験値 C 62.26, H 5.29。

1-(2'-Thienyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline (II) 前記アミド 1.5 g, POCl₃ 10 g 及び無水トルオール 10 g を油浴中 1 時間 40 分加熱還流せしめると反応液は緑褐色透明となる。常法の如く処理し、10% HCl で抽出すると黄色澄明液を得。一度汙過後、10% NH₄OH で中和すると桃白色固状塊を生成。これを分離し、再び少量の 10% HCl に溶解し、10% NH₄OH で中和すると白色粉末状物質を得。これを汙別し、水洗後乾燥すると粗製品 1.4 g を得。これを希アルコールより数回再結晶すると mp 139° の無色結晶を得。ピクラートは水酢酸より再結晶すると mp 200~201° の黄色結晶。C₁₅H₁₃O₂NS (遊離塩基) 計算値 C 66.42, H 4.79, 実験値 C 65.61, H 5.06, C₁₅H₁₃O₂NS·C₆H₅O₇N₃ (ピクラート) 計算値 C 49.5, H 3.34, 実験値 C 49.40, H 3.10。

N-(2'-Thenoyl)- β -(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamine α -thiophenecarboxylic acid 2 g にチオニルクロリド 8 cc を作用せしめて得られる酸クロリドの無水エーテル溶液と homoveratrylamine 2 g のエーテル溶液を前記アミドの製法と同様に 10% NaOH 30 cc の存在下縮合せしめ、常法の如く処理し、酸アミドをエーテルで抽出し、エーテルを留去すると黄褐色結晶性粉末 2.8 g (収率 87.5%) を得。これを少量のアルコールより 4 回再結晶すると mp 104.7° の無色針状晶となる。C₁₈H₁₇O₃NS 計算値 C 61.85, H 5.84, 実験値 C 61.92,

H 5.80.

1-(2'-Thienyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (III) 前記酸アミド 1.8 g, POCl_3 10 g 及び無水トルオール 10 g の混液を油浴中約 2.5 時間加熱後, 常法の如く処理し 10% HCl で抽出した澄明水溶液を 10% NH_4OH で中和し, 析出せる沈澱を再び少量の濃塩酸で処理し, 塩酸塩として精製. 塩酸塩はアルコールより 4 回再結晶すると mp 183.5° (decomp) の黄色針状品を得. なお遊離塩基は適当な再結晶溶媒を発見し得なかつた. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 55.1, H 5.51, 実験値 C 55.04, H 5.86.

大阪大学医学部薬学科

Summary

Allied compounds of papaverine possessing a sulfur-containing substituent in 1-position are comparatively few. Considering the marked analgesic action of thiophene derivatives known recently, such compounds possessing thiophene nucleus in 1-position of isoquinoline derivatives seemed of interest as to their physiological activity. Following three compounds were prepared from ordinarily used amines and α -thiophenecarboxylic acid: 1-(2'-Thienyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (I), 1-(2'-thienyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline (II), and 1-(2'-thienyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (III). Of these, (I) showed approximately one-fifth the analgesic action of 3-dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)butene-1. The papaverine-like action of these compounds are being examined.

(Received February 24, 1954)