163. 菅澤重彦, 太刀川隆治: 6,7-Dimethoxy-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-isoquinoline の合成

Shigehiko Sugasawa and Ryuji Tachikawa: Synthesis of 6,7-Dimethoxy-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-isoquinoline.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo*)

Papaverine (I) 及び類似構造を有する人工合成塩基 Eupaverin (II)¹⁾ 及び Neupaverin (III)¹⁾ は不随意筋に対する鎮痙剤として賞用されているが、これ等はいずれも次式に示すように 1-置換 isoquinoline 誘導体である。

(I) $R = \text{OCH}_3$, $R' = \text{H}$, $R'' = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2-3,4$

(II) $R-R = -\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $R' = \text{CH}_3$, $R'' = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{CH}_2)_2-3,4$

(III) $R-R = -\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$, $R' = \text{CH}_3$, $R'' = -\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{CH}_2)_2-3,4$

三沢敬義教授等によると菅沢等によつて合成された (III) に対する 3,4-dihydro 誘導体の塩酸塩も亦不随意筋に対し優秀なる鎮痙作用を有し、(III) に特異なる催吐作用は全くなく、且つその塩酸塩も (III) の塩酸塩と異り、水に極めて易溶性なるため、製剤上遙かに (III) よりも有利である様に考えられる。

上記 (I), (II) 及び (III) 等及びそれ等の 3,4-dihydro 化合物に於いて R'' が若し 3 位を占める時、其の鎮痙作用に及ぼす影響如何と云ふ事は相当興味ある問題と思われたので我等は其等一連の 3 位異性体²⁾ の合成を企て (I) に対応する 6,7-dimethoxy-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-isoquinoline の合成を行つた。その塩酸塩及びそれに到る中間体である 3,4-dihydro 体塩酸塩に就いては目下その薬理作用検討中で、茲にはその合成法についてのみ記載する。

先に菅沢、掛見等³⁾ はその dibenzoquinolizine 類の研究に於いて homoveratric acid 鉛塩の乾留により bis-(3,4-dimethoxybenzyl) ketone (IV) を作り、之に Leuckart 反応を行つて対応 formamido 体 (V) を作り、之を isoquinoline 閉環に附して題記化合物の 3,4-dihydro 体 (VI) を合成した。従つて我等は同様にして (VI) を合成したが (V) の精製にアルミナクロマト法を用いてその得量を上げ得、又前回 (VI) の塩酸塩及びピクラーを結晶性に得る事が出来なかつたが、今回はこの両者を結晶性に得る事が出来た。

(VI) より目的物 (VII) を得るためパラジウム炭を以て種々なる条件下で脱水素反応を試みたが、実験の部記載の如く μ -シモール中 30% パラジウム炭を用い桂皮酸の存在の下に炭酸ガス気流中 1.5 時間の加熱により約 70% の得量で (VII) を得た。加熱長時に及ぶ時は結晶に導き得ぬ黄褐色飴状物質を著量に生ずる。おそらく 3 位メチレン基の酸化をも伴うものと思われる。

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) Eupaverin 及び Neupaverin は夫々 (II) 及び (III) の塩酸塩に対する E. Merck 社の商品名である。

2) 亀谷等は同様の目的で 3-Neupaverin-base を合成した。本誌 74, 621 (1954)

3) Proc. Imp. Acad. Tokyo, 15, 233 (1939); Ber. 73, 782 (1940); 掛見: 本誌 69, 11 (1940).

分析を施行された薬学科中央分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

Bis(3,4-dimethoxybenzyl) ketone 3,4-dimethoxyphenylacetic acid 10 g から作った鉛塩を減圧下 100~120° に約 2 時間加熱して結晶水を除いて得た飴状物質 14~14.5 g を水道減圧下に浴温 240~260° に熱すれば、盛に炭酸ガスを放出して 15~20 分で分解が終了する。内容は析出する酸化鉛のために白濁。放冷後 40~50 cc のベンゾールを加え油状物質を溶解し、不溶の酸化鉛を汙別、汙液は水、10%苛性ソーダ、水の順序で洗滌後芒硝で乾燥し、ベンゾールの一部を減圧留去して得られる深紅色のベンゾール溶液を内径 1.5 cm, 高さ 3~4 cm のアルミナ層を通して精製すれば微黄色となる。ベンゾールを留去して得られる黄色の残渣を放冷すれば固化, mp 96.5~98°. 収量 4.5~6 g で文献記載を上廻る。少量のアルコールより再結晶し微黄色鱗片状品, mp 98~98.5°. 文献記載と同一の oxime を与える。

6,7-Dimethoxy-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoline 文献記載の如くイソキノリン閉環を行い微黄色粘稠の油を得。本物質の塩酸塩及びピクラートは文献記載と異り、結晶として得られたが過塩素酸塩は一致した。塩酸塩：アセトンより再結晶して黄色微小針状品, mp 115.5~112.5° (decomp). $C_{20}H_{23}O_4N \cdot HCl \cdot 2H_2O$ 計算値 C 58.04, H 6.77, N 3.40, 実験値 C 57.58, H 6.79, N 3.71. ピクラート：アセトンより再結晶して黄色微小針状品, mp 176~177.5°. $C_{20}H_{23}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ 計算値 C 54.74, H 4.56, N 9.85, 実験値 C 54.98, H 4.65, N 10.40. 過塩素酸塩：水より再結晶して微黄色稜柱状品, mp 228~231.5°.

6,7-Dimethoxy-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-isoquinoline 上記 dihydroisoquinoline 1 g を *p*-cymene 20~25 cc に溶解し、桂皮酸 1 g 及びパラジウム炭 (30%重量のパラジウムを含む) 0.6 g を加えて炭酸ガス気流中 1.5 時間加熱還流。放冷後触媒を汙去し *p*-cymene の大部分を減圧留去、5%塩酸約 30 cc に溶解し不溶性物質はベンゾールで除く。塩酸溶液は 10%炭酸ソーダでアルカリ性として析出する塩基をベンゾールで抽出。芒硝乾燥後ベンゾールを留去し褐色飴状物質 0.85 g を得。無水ベンゾールに溶解し内径 1.5 cm, 高さ 5 cm のアルミナ層を通して精製しベンゾールを留去、微黄色残渣を研磨すれば固化する。hexane より再結晶して無色針状品, mp 111~111.5°, 収量 0.7 g. $C_{20}H_{21}O_4N$ 計算値 C 70.79, H 6.19, N 4.13, 実験値 C 70.63, H 5.89, N 4.08. 塩酸塩：アセトンより再結晶して微黄色板状品, mp 199~200° (decomp). $C_{20}H_{21}O_4N \cdot HCl$ 計算値 C 63.91, H 5.85, N 3.75, 実験値 C 63.49, H 6.08, N 4.08. ピクラート：アセトンより再結晶して黄色微小針状品, mp 191.5~193°. $C_{20}H_{21}O_4N \cdot C_6H_3O_7N_3$ 計算値 C 54.93, H 4.23, N 9.86, 実験値 C 54.44, H 4.00, N 10.08.

東京大学医学部薬学科

Summary

In order to test the influence of the position occupied by 3,4-dimethoxybenzyl group of papaverine upon its physiological properties, 6,7-dimethoxy-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-isoquinoline, an isomer of papaverine, was synthesized. The known 6,7-dimethoxy-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisoquinoline was dehydrogenated by boiling its *p*-cymene solution in the presence of palladium-carbon and cinnamic acid in carbon dioxide atmosphere.

(Received March 29, 1954)