U. D. C. 547.833.9.07

273. 村越 勇：アミノ酸より環状含窒素化合物の合成的研究 (第1報)

dl-Phenylalanine より Isoquinoline 及びその誘導体の合成Isamu Murakoshi: Studies on the Syntheses of Cyclic Nitrogenous Compounds from Amino Acids. I. Syntheses of Isoquinoline and its Derivatives from *dl*-Phenylalanine.

(Pharmaceutical Faculty, University of Chiba*)

A condensation agent was prepared by heating a mixture of polyphosphoric acid (30 g. of P_2O_5 in 20 cc. of 85% H_3PO_4) and phosphoryl chloride in an amount 1/3 to 1/4 of the acid for 1.5~2 hours on a water bath. Heating of formyl-, acetyl-, benzoyl-, or phenylacetyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester with 20~30 volumes of the condensation agent affords isoquinoline and 1-methyl-, 1-phenyl-, and 1-benzylisoquinolines in a respective yield of 3,40,25, and 50%. *p*-Methoxyphenylacetyl-, 3,4-dimethoxyphenylacetyl-, *p*-nitrophenylacetyl-, and α -picolinyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester, and benzoyl- and phenylacetyl-*dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine ethyl ester do not undergo cyclization under these conditions. Since this reaction involves evolution of carbon monoxide, the reaction mechanism is assumed to be the liberation of formic acid between α and β of α -amino acid, or between 3,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl groups after cyclization, forming the isoquinoline ring, and not the cyclization followed by decarboxylation and dehydrogenation or the disproportionation of the 3,4-dihydro base. The use of the same condensation agent in the Bischler-Napieralsky reaction gave 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinoline in 20% yield.

(Received July 4, 1956)

イソキノリン核の合成法に就いては種々知られているが、フェニルアラニン誘導体はその合成の出発原料として使用されたのは Hartmann¹⁾ 等に依つて行われ、続いて Harwood²⁾ が再び検討したことを始めとする。即ち両者は benzoyl-*dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine methyl ester (I) 及び benzoyl-*dl*-phenylalanine methyl ester を P_2O_5 及び $POCl_3$ を縮合剤として 6,7-dimethoxy-1-phenyl-3,4-dihydro-3-methoxycarbonylisoquinoline (II) 及び 1-phenyl-3,4-dihydro-3-methoxycarbonylisoquinoline を作っている。

その後に至り Snyder 等³⁾ は縮合剤としてのポリ燐酸の研究において *dl*-tryptophan 及び *dl*-phenylalanine の formyl 及び acetyl 体を閉環して harman (III) 及び 1-methylisoquinoline (IV) を得たと報告している。

この反応において Snyder は炭酸ガスの発生を認め、なお酸化剤としてのニトロベンゼン、クロラニール、過クロール鉄の附加は反応になら好結果を示さず、水素の行方及びその反応機構に就いては不明と記載されている。著者は *dl*-phenylalanine ethyl ester の acyl 体を原料として後記する縮合剤 (以下 PPO と略す) を用いて、同じく 1-alkylisoquinoline を acyl 基の種類に依り収量にはかなりの幅はあるが、得る事に成功した。この際 Hartman, Harwood 等の得た 3,4-dihydro-3-methoxycarbonyl (II) 類似体は、ほとんど認められず、また Snyder の確認した炭酸ガスではなく、一酸化炭素を発生しながら反応が進行する事を確認し、収量も 8 倍

* Inohana-machi, Chiba.

1) M. Hartmann: C. A. **17**, 854, 3073 (1923).2) H. J. Harwood: J. Am. Chem. Soc. **56**, 468 (1934).3) H. R. Snyder, et al: Ibid. **72**, 2962 (1950).

近く増加していることを認めた。この閉環に使用する縮合剤は Bischler-Napieralsky 反応等に従来使用されて来た P_2O_5 , $POCl_3$ だけでもキシレンのような高沸点溶媒中においては極少量ながら目的とする塩基は得られるが、大半は樹脂化し $POCl_3$ に至つては、その品質により著しい相違のある事を知つた。即ち新たに蒸留精製したものには、この反応の閉環能力はほとんどなく使い古して長期保存したようなものの方が有効であつたことは意外で、これはオキシ塩化リンが長期保存中、徐々に水分を吸収して分解しながら重合したものの存在が接触反応を促進するようにも考えられるので、ポリリン酸を縮合剤として処理した処、塩基は全然得ることが出来なかつたが、これに少量の $POCl_3$ の存在下反応を試みた処、僅かに塩基を得たが、強酸性即ち硫酸の附加は期待すべき効果は得られなかつた。そこでポリリン酸とオキシ塩化リンの関係を種々検討した結果、ポリリン酸に対して 1/3~1/4 量のオキシ塩化リンを加えて 1.5~2 時間水浴上加熱したものが、最も閉環能力が強く、満足すべき効果があつた。即ち原料の 20~30 倍量のこの縮合剤と共に浴温 $160\sim170^\circ$ 位に 2.5~3 時間加熱するのである。この縮合剤は Bischler-Napieralsky 反応に試みた処、20% 前後の収量で 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinoline を得る事が出来た。その条件及び収量を示すと Table I の如くである。

Table I. $\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)\text{NH-CO-R}$

R	Condensing Agent	Reaction temperature ($^\circ\text{C}$)	Reaction period (hrs.)	Yield (%)
$\text{CH}_3\text{-}$	aged $POCl_3$	in xylene	1.5~2	trace
$\text{CH}_3\text{-}$	P_2O_5	in xylene	1.5~2	trace
$\text{CH}_3\text{-}$	P. P. O.	$160\sim170$	2.5~3	40
H-	"	"	"	3
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	"	"	"	25
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-}$	"	"	"	50
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$	"	"	"	—
$3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{-}$	"	"	"	—
$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{-}$	"	"	"	—
$\alpha\text{-Pyridyl-}$	"	"	"	—

この表で明らかな如く $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-}$, $3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{CO-}$, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO-}$, $\alpha\text{-C}_6\text{H}_4\text{NCO-}$ *dl*-phenylalanine ethyl ester 及び benzoyl-, N-phenylacetyl-*dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine ethyl ester は、この条件では閉環出来なかつたが、後者に就いては今後の研究に供したいと考えている。この反応機構に就いては種々考えられるが、先ず Hartmann 等の如く閉環後脱炭酸し、次いで脱水素的に反応が進行するものとすれば酸化剤として砒酸及び水素受容体としてマレイン酸の如きが、反応を接触的に促進するようにも考えられるが、事実助長されるより寧ろ低下すること、また閉環後脱炭酸して生ずる可能性のある 3,4-dihydro base が反応時の比較的高温において不同変化をこうむり isoquinoline 体と tetrahydroisoquinoline 体とに別れる事も考えられるが、tetrahydrobase は得られなかつた事から isoquinoline 核の disproportionation ではない事、次いで考えられる機構は一酸化炭素を発生しながら反応が、進行する処から α -amino acid の α, β 間、若しくは Hartmann, Horwood 等の如く閉環後 3,4-dihydro-3-ethoxycarbonyl 間で脱炭酸的に反応が起り isoquinoline 核を形成するものと考えられ、その生成機構に就いては次式が推定される。

この反応において一段と興味ある事は、イソキノリン核合成に於いて従来使用されて来た Bischler-Napieralsky 反応等においては、閉環位の *p*-位、若しくは *o*-位に HO-, CH₃O-基等電子供給基の存在しない場合は非常に反応し難いものであるが、著者のこの縮合剤では、寧ろ逆にこれらの置換基のない場合は閉環するが CH₃O-基のある場合は、反応温度を種々変えても塩基は全然得られなかつた事である。

以上の研究に当たり終始御懇篤なる御指導を賜つた萩庭教授に深甚なる感謝を捧げる。なお原料のヴェラトルムアルデヒドを提供せられた高砂香料株式会社製造課長諸江辰男氏並びに実験の一部に協力下さつた4年次学生滝 稚子君に深謝する。

実験の部

縮合剤の製法 市販の磷酸 (85% 前後) 20 cc 中に 30 g の五酸化磷を少量ずつ加える。この際かなり発熱するので時々冷し乍ら 80° 以下に保つように注意し加え終つたら水浴上 1.5~2 時間、時々振盪し乍ら加熱し、これに 15~20 cc のオキシ塩化磷を加えて更に2時間加熱して溶解させる。

***dl*-Phenylalanine acyl 誘導体の合成** i) *dl*-phenylalanine ethyl ester·HCl 塩: *dl*-phenylalanine を無水アルコール中塩酸ガスを飽和させ、水浴上 3~4 時間加熱。収量 95%。白色針状品, mp 125°。

ii) formyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester: *dl*-phenylalanine ethyl ester に少量の無酢の存在下濃酸と 30~40 分煮沸。結晶せず。

iii) acetyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester: *dl*-phenylalanine ethyl ester に無酢を加えて 20~30 分水浴上加熱。収量 95%。白色柱状品, mp 68°。

iv) benzoyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester: *dl*-phenylalanine ethyl ester を希炭酸アルカリ性に於いて benzoyl chloride と Schotten-Baumann 法に依り製す。収量 85~90%。白色結晶, mp 96°。

v) N-phenylacetyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester: *dl*-phenylalanine ethyl ester に phenylacetyl chloride を (IV) と同様処理する。結晶せず。

vi) N-(*p*-methoxyphenylacetyl)-*dl*-phenylalanine ethyl ester: *dl*-phenylalanine ethyl ester に *p*-methoxyphenylacetyl chloride を (IV) と同じく製す。結晶せず。

vii) N-(3,4-dimethoxyphenylacetyl)-*dl*-phenylalanine ethyl ester: (VI) 法と同様 3,4-dimethoxyphenylacetyl chloride と処理。結晶せず。

viii) N-(*p*-nitrophenylacetyl)-*dl*-phenylalanine ethyl ester: (IV) 法と同様 *p*-nitrophenylacetyl chloride から製す。収量 80~85%。白色針状品, mp 134~135° (エタノールから再結)。

ix) α -picolinyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester: (IV) 法と同じくピコリン酸クロリドから製す。結晶せず。

***dl*-3,4-Dimethoxyphenylalanine acyl 誘導体の合成** i) benzoyl-*dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine 及びそのエチルエステル: veratraldehyde, NaOAc, hippuric acid から合成した azlactone を希苛性アルカリにて開環した α -benzamido- β -3,4-dimethoxycinnamic acid (淡黄色結晶 mp 213°) を氷酢中、若しくはそのエチルエステル (白色結晶 mp 118°) をエタノール中 Pd 炭を触媒として還元。白色鱗片品, mp 181°。C₁₈H₁₉O₅N 計算値 N 4.25, 実験値 N 4.63。エチルエステル: 白色鱗片品, mp 80~81°。C₂₀H₂₃O₅N 計算値 N 3.92, 実験値 N 3.88。

ii) *dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine ethyl ester·HCl 塩: benzoyl-*dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine を 20% 塩酸と 7 時間軽く煮沸した後水蒸気蒸留し安息香酸を完全に除去した後、脱色液を蒸発乾固し無水エタノールを加え塩酸ガスを触媒としてエステル化。大半のエタノールを留去後エーテルを加えると間もなく白色針状品析出。収量 80%。mp 143~144°。C₁₈H₂₀O₄NCl 計算値 N 4.83, 実験値 N 4.92。

iii) N-phenylacetyl-*dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine ethyl ester: *dl*-3,4-dimethoxyphenylalanine ethyl ester に希炭酸アルカリ性に於いて phenylacetyl chloride と Schotten-Baumann 法で製す。白色針状品,

mp 88~89°, 収量 85%.

Isoquinoline 体への閉環 i) 1-methylisoquinoline : acetyl-*dl*-phenylalanine ethyl ester 0.5g を 6~7 cc の縮合剤と共に最初は塩酸ガスの発生弱まる迄, 水浴上 1~1.5 時間時々振り動かし乍ら加熱. 塩酸ガスの発生が弱まつたら油浴中, 徐々に浴温 160~170° 位に上げて 2.5~3 時間保つ. この間かなり発泡するので容器は出来るだけ大きいものを使い防湿装置は勿論取付けて反応温度を均一に保つために出来るだけ振り動かす事が必要で, この間無色の粘液性のものが黒褐色の飴状に変つて来る. 反応終了後冷却して 150~200 cc の氷水中に加えて分解し水浴上飴状のものが完全に溶ける迄加熱し, 脱色後苛性アルカリにて強アルカリ性となしクロロホルム抽出. クロロホルム液を無水炭酸カリで乾燥後留去し残部を少量のエタノール溶液としてピクリン酸飽和エタノール液を加えると直ちに黄色ピクラー特析出. picrate として 0.32 g, 収量 40%. 塩基: 無色の液体, bp₈ 125~128°. picrate: 黄色針状晶, mp 230~231° (decomp). C₁₆H₁₂O₇N₄ 計算値 C 51.61, H 3.23, N 15.03, 実験値 C 51.75, H 3.38, N 14.94. 以下同様閉環し塩基の量少ないためピクラー特として分離.

ii) isoquinoline: 収量 3% (formyl 体が結晶しないため, アミノ酸から換算). ピクラー特: 黄色針状晶, mp 223° (decomp).

iii) 1-phenylisoquinoline: 収量 25%. ピクラー特: 黄色針状晶, mp 164° (decomp).

iv) 1-benzylisoquinoline: 収量 50% (phenylacetyl 体が結晶しないためアミノ酸から換算), mp 56°, bp₂ 160~162°. ピクラー特: 黄色結晶, mp 184° (decomp).

一酸化炭素の確認 この反応に於いて発生する気体にはかなりの塩酸ガスを伴っているので, 先ず 30~35% の苛性カリ溶液に通じて酸性物質を除き, 残部気体に就いて次の試験を行つた.

I. 0.2% PbCl₂ 液中に通じると黒化する.

II. 0.2% PbCl₂ 液を二割位含む燐モリブデン酸冷飽和溶液に通じると, モリブデンブルーに呈色する.

III. 塩化第一銅のアンモニヤ液に通じた残部気体は (I), (II) の反応を呈さない. この塩化第一銅アンモニヤ液を加熱して発生するガスは再び (I), (II) の反応を呈す.

IV. (I), (II) の反応は水素でも呈色するが, 一酸化炭素と比較すればかなり長時間かかる.

千葉大学薬学部