UDC 547.833.9.07

247. 富田真雄, 新美仁作: Biscoclaurine 型塩基の合成研究 (第1報)

dl-1-(4-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の合成

Masao Tomita and Jinsaku Niimi: Syntheses of Biscoclaurine Alkaloids. I.

Synthesis of *dl*-1-(4-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline.

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

Purely synthetic preparation of biscoclaurine-type bases was planned by the Ullmann condensation of two kinds of benzyl-tetrahydroisoquinoline-type bases and to effect formation of diphenyl ether linkage in the final stage. One of the starting materials for this synthesis, 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII), was prepared.

(Received April 19, 1958)

biscoclaurine 型塩基のうち diphenyl ether 結合を構成するエーテル型酸素 1 個を有する最も簡単な構造の dauricine 型塩基はすでに合成されているが, その合成法としては, 2 種の方法に分類される. 第1法は diphenyl ether-diacetic acid 型化合物と phenethyl amine 系化合物を原料として isoquinoline 閉環を行う方法で, これはすでに近藤, 成田, 上尾¹⁾ の dauricine 型塩基の合成にはじまり, 現在までに近藤及びその協力者²⁾ Plieninger³⁾, 更に Preobrazhenskii⁴⁾ 等により或る程度ラセミ型のこの系の化合物の合成が報告されている. 一方第2法は bromo 置換 benzyltetrahydroisoquinoline 型塩基とフェノール性 OH を有する benzyltetrahydroisoquinoline 型塩基の Ullmann 縮合により合成する方法で, 最近富田, 伊藤⁵⁾ により光学活性を有する O-methylauricine, O-methylmagnolamine 等の dauricine 型 biscoclaurine 塩基の数種の合成が報告されている.

著者等はこの系の dauricine 型塩基の基本体とも見做される (I) 塩基の合成を企てた. 一方著者等とは全く別個の立場からそれぞれ独立に上述の第1法により (I) 物質の合成が Plieninger³⁾ により報告されているのであるが, 著者等は第2法により同一物質の合成を行った.

著者等は第2法による合成の基礎物質の一つとして文献未記載の *dl*-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) を合成した.

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

- 1) 近藤, 成田, 上尾: 本誌 **55**, 369 (1935); Ber. **68**, 519 (1935).
- 2) 近藤, 片岡, 乙卯研 **1**, 15 (1950); **2**, 7, 11, 13 (1951); **3**, 10, 15 (1952); **4**, 20 (1953); **5**, 5,8 (1954); **6**, 13 (1955); **7**, 1 (1956); **8**, 1, 4 (1957).
- 3) H. Plieninger: Arch. Pharm. **286**, 285 (1953); D.R.P. 922,827 (1955).
- 4) N. A. Preobrazhenskii, et al.: Doklady Akad. Nauk S.S.S.R. **192**, 502 (1955); J. Gen. Chem. U.S.S.R. (Eng. Transl.) **25**, 1369, 1423 (1955); **27**, 2297, 3353, 3367, (1957); **28**, 167 (1958).
- 5) 富田, 伊藤: Pharm. Bull. (Tokyo) **3**, 449 (1955); 本誌 **78**, 103 (1958); **78**, 605 (1958).

即ち合成経路は Chart 1 に示すとおりであり先ず 3, 4-dimethoxyphenethylamine (Ⅱ) と 4-bromophenylacetyl chloride (Ⅲ) とをエーテル溶液中 Schotten-Baumann 反応により縮合せしめ amide (Ⅳ) を得る。

次いでこれをトルエン溶媒中オキシン塩化リンを縮合剤として Bischler-Napieralski 反応により閉環反応を行えば潮解性の dihydroisoquinoline (Ⅴ) 塩酸塩を得る。この dihydroisoquinoline (Ⅴ) は遊離せしめると benzyl 基のメチレンが容易に酸化されてカルボニルになる。即ち遊離塩基 (Ⅴ) はエタノールから再結晶を繰返えすと順次融点の上昇を示し、且つ色調も黄色の濃さを順次増加する。本物質は mp 134~134.5° (decomp) を示す淡黄色針状晶でその分析値も、1-(4-bromobenzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (Ⅷ) に一致し、且つその赤外部吸収スペクトルもカルボニル及びそれに共軛する C=N 結合の吸収と考えられる 5.99, 6.37 μ に吸収の極大を示す。従つて 3,4-dihydro 体 (Ⅴ) を遊離せしめることなく塩酸塩をそのまま直ちに亜鉛末・酢酸で還元して 1-(4-bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (Ⅵ) を oxalate とし精製、無色鱗片状晶, mp 204~207° (decomp) を得た。この遊離塩基は種々の溶媒で処理するも結晶しない。次に tetrahydroisoquinoline 体 (Ⅵ) を義酸・ホルマリンで常法により N-メチル化して 2-methylisoquinoline (Ⅶ) を得、picrate とし精製した。この遊離塩基は種々な操作を加えたが結晶しない。しかし dl-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (Ⅶ) picrate はエタノールから再結晶すれば黄色ブリズム晶となる。mp 183~183.5° (decomp)。

本研究に於ける研究費の一部は文部省科学研究費により支弁したものであり、ここに謝意を表する。又原料 vanillin を分与された高砂香料工業株式会社社長平泉貞吉博士、同社蒲田工場長奥田 治博士、並に赤外部吸収スペクトルの測定を担当された塩野義製薬研究所成定昌幸氏、元素分析を施行された本学元素分析センター穂積啓一郎博士並びにその協力者に感謝する。

実 験 の 部†

4-Bromophenylacetic acid 先ず *p*-toluidine を原料としてこの diazonium 塩を分解して *p*-bromotoluene, $b_{p13.5}$ 68~68.5° (文献⁶⁾ bp 183~185°) とし、次いでブロム化する。*p*-bromobenzyl bromide, mp

† 融点, 沸点はすべて未補正。

6) S. F. Acree: Ber. **37**, 990 (1904); L. A. Bigelow: Org. Syntheses Coll. Vol. **I**, 136 (1948).

63° 淡黄色針状晶。(文献⁷⁾ mp 61°). なおこの反応に於いて *p*-bromotoluene と Br₂ の mol 比を種々変化させて反応せしめ収量を比較した結果 *p*-bromotoluene 1 mol に対して 1.4~1.5mol の Br₂ を用いた場合が最も良い収量 (72.8%) で 目的物を得ることが出来た。更にこれに含水 EtOH 中で KCN を作用せしめて対応する cyanide, mp 48.5°, 淡黄色柱状結晶 (文献⁸⁾ mp 46~47°) を得、次で EtOH 性 KOH で鹼化すれば 4-bromophenylacetic acid, mp 116.5~117°, 無色針状晶 (文献⁹⁾ mp 114~115°) となる。

4-Bromophenylacetyl chloride (III) 上記 phenylacetic acid 5.3g に SOCl₂ 5g を加え温湯浴上で30分間加熱反応せしめて後減圧下過剰の SOCl₂ を除くと黄色の油状物質を残す。この酸クロリドは氷室中では針状晶となるも室温では融解油状を呈するので精製することなく次の反応の原料とした (文献⁹⁾ bp₃118°).

3,4-Dimethoxyphenethylamine oxalate¹⁰⁾ (II) 陰極液: MeOH 45cc, AcOH 15cc, conc HCl 12 cc. 陽極液: 20% H₂SO₄. 極板は何れも鉛板を使用。

陰極液中に満した素焼筒を陽極液中に浸し、素焼筒内は絶えず攪拌器で攪拌、陽極液の外側から氷水で冷却。vanillin を Me₂SO₄ でメチル化して得た veratraldehyde を MeOH 溶液中で CH₃NH₂ 触媒で CH₃NO₂ と縮合せしめて得た 3,4-dimethoxy-*o*-nitrostyrene 3g を極微細末として、徐々に素焼筒内に加え 0.065Amp/cm², 5 Volt の電流で6時間電解還元。反応完結後、液を減圧濃縮し水を加えて Et₂O と振盪洗浄した後、NaOH アルカリ性とし Et₂O 抽出。Et₂O 溶液を乾燥、Et₂O を留去し油状物質を直ちに EtOH に溶解し、これに修酸の EtOH 溶液を加えると白色沈澱を生ず。濾取、EtOH より再結晶, mp 178° (文献¹⁰⁾ mp 178°). 収量 3g (76.9%)。

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-bromophenylacetamide (IV) 3,4-dimethoxyphenethylamine (II) oxalate 6.3g を温湯に溶解し、これに conc NaOH 液を加え遊離するアミンを Et₂O により充分に抽出し、水層は更に K₂CO₃ で飽和して Et₂O 抽出を行う。合した Et₂O 液に 5% KOH 液を加え、氷にて冷却、攪拌しつつつの中へ 4-bromophenylacetyl chloride (III) の Et₂O 溶液を徐々に滴下し、滴下終了後約1時間攪拌を続ける。滴下中に液は白色に濁り始め滴下終了時には相当量の白色沈澱物を液層間に析出。反応終了後 Et₂O 層を傾斜してとり、Et₂O を留去、得られる残渣を上白色析出物を含んだ水層に合して CHCl₃ にて数回抽出 CHCl₃ 液を集め、最初水、次に dil HCl (約3%) により、最後に再び水と振盪、洗浄した後、無水 K₂CO₃ で乾燥、CHCl₃ を留去すると橙黄色油状物質を残す。これを一夜デンゲーター中に放置すれば固化、黄色の結晶となる。この粗結晶をベンゼン・石油エーテル混液から再結晶を数回繰返す。無色小針状晶, mp 127.5~128°. C₁₈H₂₀O₃NBr 計算値 C 57.15, H 5.33, N 3.70. 実験値 C 57.10, H 5.45, N 3.66. MeOH, Me₂CO, AcOEt, CHCl₃ ベンゼンに易溶。Et₂O, 石油エーテルに殆ど不溶。収量 6.8g (77.4%)。

1-(4-Bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) phenylacetamide (IV) 2g をトルエン 12cc に溶解し、これに POCl₃ 3.5g を加え、浴温 105~115°にて4時間加熱還流。反応終了時には反応液は2層を示す。減圧にてトルエン及び過剰の POCl₃ を除き、残る淡黄色塊に石油エーテルを加えてよく洗浄、傾斜して石油エーテルを分離、再び減圧にして溶媒を充分に除去。得られる 1-(4-bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (V) HCl 塩は淡黄色の結晶性粉末で mp 124~127°を示し、Me₂CO, EtOH 等に可溶、石油エーテルに不溶であり潮解性である。この粗結晶塊を dil HCl 溶液となし、NaOH にて遊離せしめ Et₂O にて抽出、Et₂O 液を無水 K₂CO₃ で乾燥。Et₂O を留去すると淡黄色の油状物質を残す。一夜デンゲーター中に放置すると固化、淡黄色の結晶塊となるのでこれを無水 EtOH から再結晶すると淡黄色の小針状晶として得られるが、この結晶は最初 mp 129~130°を示し再結晶を繰返すことにより順次融点が増し mp 134~134.5°を示すに至る。この結晶は元素分析の結果 1-(4-bromobenzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (VII) によく一致し、また赤外部吸収スペクトルもカルボニルの存在を示す。C₁₈H₁₆O₃NBr 計算値 C 57.77, H 4.31, N 3.74. 実験値 C 57.87, H 4.39, N 3.52.

従つて dihydroisoquinoline (V) を遊離させることなく、phenylacetamide (IV) 2g を閉環せしめて得た HCl 塩の粗結晶性粉末を直ちに 100cc の 50% AcOH に溶解し、Zn 末 8g を数回に分けて徐々に添加しつつ 120° で6時間還流還元。残存する Zn 末を濾去し、Zn 末は更に数回 HCl 酸性の水で洗浄、洗液を濾液に合して conc NH₄OH 水にてアルカリ性となし Et₂O 抽出。Et₂O 液を無水 K₂CO₃ にて乾燥、Et₂O を留去して得られる油状物質を Me₂CO に溶解、これに修酸の Me₂CO 飽和溶液を加えると直ちに白色結晶を析出。この結晶を濾取し、MeOH・Me₂CO 混液から再結晶。無色鱗片状晶, mp 204~207° (decomp). C₁₈H₂₀O₂NBr·½ (COOH)₂·H₂O. 計算値 C 53.65, H 5.45, N 3.29, 実験値 C 53.71, H 5.04, N 3.30. 収量 2g (87.0%)。遊離塩基は種々の溶媒と処理したが結晶しなかつた。

7) M. Weizmann, S. Patai: J. Am. Chem. Soc. **68**, 150 (1946).

8) W. Wislicenus, H. Elvert: Ber. **41**, 4121 (1908); L. Jackson, W. Lowery: Am. J. Chem. **3**, 247 (1881~1882).

9) L. R. Cerecedo, C. P. Sherwin: J. Biol. Chem. **62**, 217 (1924~1925).

10) 富田, 山口: Pharm. Bull. (Tokyo) **1**, 10 (1953); G. Barger, J. Eisenbrand, L. Eisenbrand, E. Schlittler: Ber. **66**, 453 (1933); 近藤 (平), 近藤 (竜): 本誌 **48**, 334 (1928); 伴: 本誌 **74**, 212 (1954).

1-(4-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) 上記 tetrahydroisoquinoline (VI) oxalate 1g を温湯に溶解し, NH_4OH アルカリ性として Et_2O 抽出し, Et_2O 液を無水 K_2CO_3 で乾燥, Et_2O を留去して得た遊離塩基に 83% 義酸 12cc, 37% ホルマリン 2.5cc を加え, 水浴上 4 時間加熱反応, 反応終了後減圧下にて濃縮して過剰のホルマリンを除き, 水を加えて溶解し, Et_2O と振盪洗浄した後, 水層を NH_4OH アルカリ性とし白濁するを Et_2O にて抽出. Et_2O 溶液を再び HCl 酸性の水と振盪して塩基を水層に移行せしめた後更に水層を NH_4OH アルカリ性として Et_2O 抽出. Et_2O 液を無水 K_2CO_3 で乾燥後, Et_2O を留去し, 残渣を EtOH に溶解し, ピクリン酸 EtOH 飽和溶液を加えて析出する沈澱を濾取, EtOH から再結晶数回を繰返す. 黄色ブリズム晶, mp $183\sim 183.5^\circ$ (decomp). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NBr}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$. 計算値 C 49.60, H 4.16, N 9.26, 実験値 C 49.70, H 4.41, N 9.54. 遊離塩基は活性アルミナによる精製, その他種々の溶媒との処理をしたが結晶化し得なかつた. また HCl 塩, HBr 塩も結晶しない.

京都大学医学部薬学科

UDC 547.833.9.07

248. 富田真雄, 新美仁作: Biscoclaurine 型塩基の合成研究 (第2報)

液安ナトリウム開裂反応による *dl*-Armepavine の合成並びに Bis 型塩基の合成

Masao Tomita and Jinsaku Niimi: Syntheses of Biscoclaurine Alkaloids. II.

Synthesis of *dl*-Armepavine by Sodium-Liquid Ammonia

Cleavage Reaction and Synthesis of Bis-type Base.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

dl-1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) was prepared from 3,4-dimethoxyphenethylamine (V) and 3,4-methylenedioxyphenylacetyl chloride (VI), and (IX) was decomposed with metallic sodium in liquid ammonia. The phenolic base obtained by this cleavage was proved to be *dl*-armepavine (X) from its Rf value, melting point, and infrared spectral data. The Ullmann condensation of (X) and 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) to effect diphenyl ether bonding successfully afforded 4,4'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolylmethyl) diphenyl ether (XII) by purely synthetic means, and the compound was identified through its oxalate and styphnate.

(Received April 19, 1958)

benzyl-tetrahydroisoquinoline 塩基の Ullmann 反応により biscoclaurine 型塩基を合成する目的を以て前報に於いてはその1個の component である *dl*-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) を合成したが, 更に引きつづき他の component の *dl*-armepavine(*dl*-1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)(X) を合成した. armepavine (X) はすでに数種の biscoclaurine 型塩基の液安ナトリウム開裂反応¹⁾に於いてその分解塩基としてその光学的活性体が得られ, またその *dl* 体も常法²⁾により合成されている塩基である. しかしながら著者等は *dl*-armepavine を他の方法, 即ち methylenedioxy 基を有する benzyl-tetrahydroisoquinoline 型塩基の液安ナトリウム開裂反応により同一物質の合成を試みた.

一般に従来の研究によればアルカロイド類は液安ナトリウムの作用によつて, methylenedioxy 基は還元的開裂を受け水酸基を1個残すが, その水酸基が methylenedioxy 基の2個の酸素原子の何れの位置に残るかは, 化合物によつて異なることが報告されている. 且つ切断反応がほとんど一方的に進行して唯1種のフェノール性塩

1) 富田, 藤田, 村井: 本誌 **71**, 301, 1035 (1951); 藤田, 村井: 本誌 **71**, 1043 (1951); 藤田: 本誌 **72**, 213, 217 (1952); 富田, 犬伏, 丹羽: 本誌 **72**, 220 (1952); 犬伏, 丹羽: 本誌 **72**, 762 (1952).

2) 富田, 山口: Pharm. Bull. (Tokyo) **1**, 10 (1953).