UDC 547.833.9.07

209. 富田真雄, 新美仁作: Biscoclaurine 型塩基の合成研究 (第3報*)

dl-3,4'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl Ether の合成

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

Synthesis of *dl*-3,4'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl Ether.

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

Biscoclaurine-type bases were prepared by the Ullmann reaction of two kinds of benzyl-tetrahydroisoquinoline-type bases. One of the starting materials, 1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) was prepared and it was submitted to the Ullmann condensation with 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIII) to form the fundamental skeleton of the dauricine-type bases, i.e. *dl*-3,4'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (IX).

(Received January 23, 1959)

著者等は Ullmann 縮合法による biscoclaurine 型塩基合成の系統的な研究として, 前報* に引続いて今回 dauricine 型塩基の母核である 3,4'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)-diphenyl ether (IX) を合成したので, ここにその際得た知見について報告する。

まず Ullmann 縮合の原料物質の一つとして文献未記載の 1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) を合成した。すなわちその合成経路は Chart 1 に示す通りであり, 3,4-dimethoxyphenethylamine (I) と 3-benzyloxyphenylacetyl chloride (II) とをエーテル溶液中 Schotten-Baumann 反応により縮合せしめ N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-2-(3-benzyloxyphenyl)acetamide (III) とし, 次いでこれを無水トルエン溶媒中オキソ塩化磷を縮合剤として Bischler-Napieralski 反応により閉環反応を行なえば結晶性の 1-(3-benzyloxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (IV) hydrochloride を得る。さらにこの遊離 dihydroisoquinoline (IV) をメタノール溶液中ヨードメチルにより methiodide とし, 直ちに

Chart 1.

* 第2報: 本誌 78, 1232(1958).

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

NaBH₄ あるいは 50% 酢酸・亜鉛末で還元して 1-(3-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) に誘導した。この遊離塩基は種々の溶媒と処理するも結晶しないが、その picrate は mp 164~165°(decomp) を示す黄色柱状晶である。次に dihydroisoquinoline (IV) methiodide を還元して得た (V) 塩基を粗製油状物質のまま 20% HCl と加熱して常法に従い脱ベンジル反応を行なつて 1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) を得、本物質はアセトンより再結晶を行なつて無色小柱状晶, mp 136~137.5° として純品を捕捉, また (VI) picrate はエタノールより再結晶, 黄色小柱状晶, mp 180~183°(decomp) を示す。

なお (VI) をエーテル溶液中ジアゾメタンによつてメチル化して得たメチルエーテル, 1-(3-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) は塩酸塩, 無色針状晶, mp 198~201°。沃化水素酸塩, 無色小針状晶, mp 227~230°(decomp)。

次にここに得たフェノール性塩基 (VI) と著者等¹⁾ が先に合成した 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIII) とを銅粉の触媒下で Ullmann 縮合を行ない, 3,4'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (IX) を合成した。

Chart 2.

すなわち実験の部に精述するように, 本反応によつて得られた非フェノール性塩基を集めクロマト処理精製を行なつた。その結果原料ブrom体 (VIII) の一部を回収すると同時に目的の bis 型塩基 (IX) を得た。この遊離塩基は種々取扱うも結晶し難いが, その修酸塩並びに styphnate は結晶であり元素分析の結果も目的の 3,4'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (IX) に一致する。すなわち修酸塩はメタノール・アセトン混液から結晶して得られ, 無色小針状晶, mp 185~188°(decomp), その元素分析値は C₃₈H₄₄O₈N₂·2(COOH)₂·H₂O なる組成を示し, またこの styphnate もアセトン・エタノール混液から微細プリズム状晶 mp 143~146°(decomp) として得られ, その元素分析値は C₃₈H₄₄O₈N₂·2(C₆H₃O₈N₃) に一致する。修酸塩として精製した後再び遊離させた塩基はやはり淡黄色の油状物質で結晶し難い。

本研究にお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, ここに記して謝意を表する。また原料 vanillin を分与せられた高砂香料工業株式会社蒲田工場長奥田 治博士, ならびに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, 多那瀬史代嬢, 亀苔雅子嬢に感謝する。

実 験 の 部^{*1}

3,4-Dimethoxyphenethylamine (I) vanillin を Me₂SO₄・アルカリでメチル化, veratraldehyde とし, これに MeOH 溶液中 MeNH₂ 触媒により MeNO₂ を縮合させて 3,4-dimethoxy-*o*-nitrostyrene を得。つぎに AcOH·HCl·MeOH (15:12:45) 混液中電解還元により 3,4-dimethoxyphenethylamine (I) を得。oxalate として捕捉, 精製する。mp 178° (文献²⁾ mp 178°)。

3-Benzyloxyphenylacetic acid benzaldehyde を出発原料として 3-nitrobenzaldehyde, mp 56~58° (文献³⁾ mp 58°), 3-hydroxybenzaldehyde, mp 103~104° (文献⁴⁾ 101~102°), 3-benzyloxybenzaldehyde, mp 51~54° (文献⁵⁾ mp 54°), 2-phenyl-4-(3-benzyloxybenzylidene)-2-oxazoline-5-one, mp 129~131° (文献⁵⁾ mp 129°) を経て 3-benzyloxyphenylacetic acid, mp 124~126° (文献⁵⁾ mp 126°) を得。C₁₅H₁₄O₃ 計算値 C 74.36, H 5.83, 実験値 C 74.49, H 5.81。

1) 富田, 新美: 本誌 78, 1229(1958)。

*1 融点はすべて未補正。

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

3) 山口: “実験有機化学” 275(1944)。

4) Org. Syntheses Coll. Vol. III, 453(1955)。

5) W. S. Rapson, R. Robinson: J. Chem. Soc. 1935, 1533。

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(3-benzoyloxyphenyl)acetamide (III) 上記 phenethylamine (I) oxalate 5.5 g から遊離せしめた塩基を Et_2O 溶液としてこれを 10% KOH 液 50 cc とともに三頸フラスコに入れる。一方 3-benzoyloxyphenylacetic acid 5 g を CHCl_3 20 cc に溶解し, Fieser⁶⁾ の方法にしたがって精製した SOCl_2 10 cc を加えて温湯浴上に 15 分間弱く加温反応せしめた後, 減圧下 CHCl_3 および過剰の SOCl_2 を充分に留去。黄色油状の acid chloride (II) を無水 Et_2O 適当量に溶解し, この Et_2O 溶液を上のアミン Et_2O 溶液-10% KOH 混液に氷冷攪拌下徐々に滴下反応せしめる。acid chloride 液の約半量を加えた頃より無色の小針状晶が析出し始め白濁する。全溶液滴下後なお 1 時間攪拌を継続し反応を完結。 Et_2O 層を傾斜して分取し Et_2O を留去, 残渣を水層とともに CHCl_3 にて数回抽出。抽出液を合して水, dil HCl (約 7%), 水にて順次振盪洗浄後, 無水 K_2CO_3 にて乾燥, 溶媒を留去, 残留せる油状物質を冷却固化せしめ MeOH より数回再結晶を繰返えすと mp 97~100° の無色針状晶 6 g を得 (75%)。 Et_2O , 石油エーテルおよび石油系溶媒に不溶, MeOH, EtOH に可溶。 CHCl_3 に易溶。 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 74.05, H 6.71, N 3.45, 実験値 C 74.06, H 6.79, N 3.53。

1-(3-Benzoyloxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (IV) acid amide (III) 3 g を 45 cc の無水トルエンおよび 6 cc の POCl_3 とともに油浴上弱く 1 時間半加熱還流, 冷後減圧下過剰の POCl_3 およびトルエンを留去, 残渣に石油エーテルを加えて洗浄傾斜した後再び減圧下溶媒を充分に留去。得られる帯褐黄色の固体を dil HCl 酸性の水から, つぎに EtOH から再結晶を行なえば 1-(3-benzoyloxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (IV) hydrochloride が得られる。粗収量 2.8 g (88.9%)。無色プリズム状晶, mp 203~205°(decomp)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ 計算値 C 70.82, H 6.18, N 3.30, 実験値 C 70.81, H 6.23, N 3.57。この HCl 塩を温湯に溶解し NaHCO_3 でアルカリ性とし大量の Et_2O を用いて抽出, 無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去すれば無色針状晶の遊離塩基を得。 Me_2CO より再結晶, 無色小針状晶, mp 84~86°。

遊離塩基 50 mg を EtOH に溶解しこれにピクリン酸 20 mg の EtOH 溶液を加えて得られる picrate を EtOH つぎに MeOH より再結晶, 黄色柱状晶, mp 207~209°(decomp)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 60.38, H 4.58, N 9.09, 実験値 C 60.32, H 4.60, N 9.18。

1-(3-Benzoyloxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) dihydroisoquinoline (IV) $\cdot\text{HCl}$ 250 mg を温湯に溶解し K_2CO_3 アルカリ性として Et_2O 抽出, 無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去した残渣に MeOH 少量を加えて溶解しさらに MeI 1 cc を加え 2 時間水浴上に弱く還流。反応終了後 MeOH および過剰の MeI を留去, 得られる黄褐色の残渣を再び MeOH に溶解し氷水中に冷却攪拌しつつ, 別に冷却した NaBH_4 500 mg の MeOH 溶液を徐々に滴下。滴下終了後約 50° の水浴上に 1 時間加温反応を完結せしめた後反応液を冷却, 減圧下 MeOH を留去。白色のやや飴状を帯びた残渣に水を加え, アルカリ性なることを確認した後 Et_2O 抽出, 抽出液を無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去, 淡黄色の油状物質を得。遊離塩基は種々の溶媒と処理したが結晶し難い。したがって塩基を Et_2O 溶液から picrate として沈降せしめ回収, mp 160~164°(decomp) の結晶性粉末 220 mg を得 (60%)。この picrate を Me_2CO 溶媒を用いてアルミナカラムクロマトを通して再び塩基を遊離せしめた後さらに picrate として EtOH より再結晶。黄色柱状晶, mp 164~165°(decomp)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 60.75, H 5.10, N 8.86, 実験値 C 61.03, H 5.09, N 8.64。

1-(3-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) dihydroisoquinoline (IV) HCl 1 g より得た tetrahydroisoquinoline (V) 870 mg (油状物質) にただちに 20% HCl 40 cc を加えて水浴上に 30 分間加熱。冷後酸性のまま Et_2O と振盪洗浄した後 NaHCO_3 アルカリ性として CHCl_3 抽出, CHCl_3 液を集めて 10% NaOH と振盪, フェノール性塩基を水層に転溶させ, この NaOH 液を合して結晶 NH_4Cl を加えて NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出, CHCl_3 液を無水 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣に少量の Me_2CO を加えて器壁をマサツすれば結晶析出。回収 420 mg。dihydroisoquinoline (IV) からの通算収量 57%。 Me_2CO より再結晶。無色小柱状晶, mp 136~137.5°。 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 72.82, H 7.40, N 4.47, 実験値 C 72.59, H 7.39, N 4.36。

遊離塩基を EtOH 溶液としこれにほぼ当量のピクリン酸 EtOH 溶液を加えて得られる黄色沈殿を回収, EtOH より再結晶を繰返えす。黄色小柱状晶, mp 180~183°(decomp)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 55.35, H 4.83, N 10.33, 実験値 C 55.61, H 4.64, N 10.41。

1-(3-Methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) (VI) 塩基 100 mg を少量の MeOH に溶解し, これを 1 g の nitrosomethylurea から発生させた $\text{CH}_2\text{N}_2\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 溶液に加え 2 日間室温に放置。反応終了後 Et_2O を留去, 残渣を dil HCl に溶解した後 NaOH アルカリ性として Et_2O 抽出。 Et_2O 溶液を無水 K_2CO_3 にて乾燥, 溶媒を留去, 無色油状物質を得。80 mg。遊離塩基は結晶し難い。

塩酸塩: 無色針状晶, mp 198~201°。 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 64.50, H 7.31, N 3.76, 実験値 C 64.76, H 7.57, N 3.69。沃化水素酸塩: 無色小針状晶, mp 227~230°(decomp)。

dl-3,4'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (IX) 金属 K 60 mg を約 6 cc の無水 MeOH に溶解し, これに dl-1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) 450 mg を加えて加温溶解し, ついで MeOH を減圧留去して乾固し K 塩とする。つぎに著者ら¹⁾ が先に合成した dl-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-

6) L. Fieser: "Experiments in Organic Chemistry" 345(1955)。

isoquinoline (VIII) picrate, mp 183~183.5°(decomp) 1050 mg から遊離した塩基 (VIII) を Et_2O 溶液として加え再び減圧下溶媒を十分に留去。さらにこの混合物に金属 Cu 粉末 (Natur Kupfer C) 75 mg, 無水 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (真空中 P_2O_5 上に乾燥したもの) 60 mg を加えてよく混和, これを油浴中最初油浴温度を約 15 分間を要して 180°に至らしめ, 180~185°で 30 分間, ついで 185~195°で 25 分間, 最後に 195~200°に上げて 10 分間加熱反応せしめる。反応内容物は初めしばらくの間わずかに発泡を示すがその後は殆んど激しい反応は認められない。加熱時間中約 10 分間隔で数回内容物を硝子棒を用いてよく混和する。反応混合物は強いアミン臭を発する。反応終了後内容物を冷却 (濃茶褐色固体), 出来るだけ粉碎し, Et_2O を加えて十数回温浸を繰返し Et_2O 浸出液を合し汙過, 無機物質を除去, Et_2O 溶液を適当量に濃縮。この塩基混合物を含んだ Et_2O 溶液を東洋汙紙 No. 50 を用い上昇法により $\text{BuOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{AcOH}$ (63 : 27 : 10) (調製後数日間放置の上澄液) を展開溶媒としてペーパークロマトグラフィーを行ない Dragendorff 試薬を用いて発色させ, 上より A (Rf 0.76), B (Rf 0.69), C (Rf 0.57) の 3 個のスポットを検出した。この Et_2O 溶液を 2% KOH 液にて数回振盪, フェノール性塩基を移行せしめこのアルカリ液に結晶 NH_4Cl を加えて CHCl_3 抽出, CHCl_3 液を無水 K_2CO_3 で乾燥, CHCl_3 を留去して得られる油状物質を原料フェノール性塩基 (VI) を対象として同時に, 上記と同じ汙紙, 溶媒を用いてペーパークロマトグラフィーを行なうといずれも上記 Et_2O 溶液の第 2 のスポット B に対応する 1 個のスポットを示す。この油状物質は結晶化が困難であるがピクリン酸を加えて picrate 150 mg を結晶として得。mp 180~182°(decomp). 原料フェノール性塩基 (VI) picrate との混融試験も融点降下を示さず未反応の回収塩基と考えられる。

一方フェノール性塩基を除いた非フェノール性塩基含有の Et_2O 溶液を dil HCl (約 7%) と振盪して塩基を水層に移行させた後, この酸性溶液を再び 10% KOH 溶液でアルカリ性とし析出白濁する塩基を Et_2O で充分に抽出, Et_2O 溶液は 2% KOH 液および水で振盪洗浄後無水 K_2CO_3 で乾燥し液媒を留去すれば帯褐黄色の油状物として塩基混合物約 705 mg を得。この混合物を原料に用いたブロム化合物 (VIII) を対象として, 上記と同様にペーパークロマトグラフィーを行なうと混合物は先の A および C に対応するスポットを, また原料ブロム化合物は A に対応するスポットを示す。

スポット (Rf 値)

	A (0.76)	B (0.69)	C (0.57)
Ullmann 反応成績物全塩基混合物	—	(0.69)	—
反応成績物中 2% KOH に移行するフェノール性塩基部分	—	(0.69)	—
反応成績物中 2% KOH に移行しない非フェノール性塩基部分	(0.75)	—	(0.57)
原料フェノール性塩基 (VI)	—	(0.69)	—
原料ブロム化塩基 (VIII)	(0.76)	—	—

このペーパークロマトグラムから Ullmann 反応成績物中の非フェノール性塩基部分中スポット C を示すフラクションが目的物と考えられるので, これをアルミナカラムクロマトグラフィーを行なつて分離した。すなわちこの非フェノール性塩基混合物を少量の無水ベンゼンに溶解し, 同じ無水ベンゼンを展開溶媒としてアルミナ (Merck nach Brockmann) カラムを用いてクロマトグラフィーを行ない, まず最初に流出して来る部分から原料ブロム化合物の Rf 値に相当するスポット A を示す黄色油状物質約 340 mg を得。ついで無水ベンゼンに少量の MeOH を加えて流出して来るスポット C を示す黄色油状物質約 160 mg を得。

スポット A を示す部分は Beilstein 試験陽性でハロゲン含有を示し, その picrate は再結晶すると mp 179~182°(decomp) を示し, 原料に用いた 1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIII) picrate と混融試験を行なつても融点降下を示さず回収塩基と考えられる。

スポット C を示す部分の一部を Me_2CO 溶液中ほぼ計算量の修酸を加えて修酸塩となし, 得られる白色沈殿を $\text{MeOH} \cdot \text{Me}_2\text{CO}$ 混液から数回再結晶, 無色小針状晶, mp 185~188°(decomp). MeOH に可溶, EtOH , Me_2CO に難溶。 $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot 2(\text{COOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 62.52, H 6.24, N 3.47, 実験値 C 62.68, H 6.11, N 3.61. また一部を EtOH 溶液中スチフエン酸を加えて styphnate とし, 生ずる黄色沈殿を汙取, EtOH で洗浄後 $\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{EtOH}$ 混液から再結晶を繰返す。微細ブリズム状晶, mp 143~146°(decomp). $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot 2(\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_5\text{N}_3)$ 計算値 C 54.64, H 4.59, N 10.20, 実験値 C 54.92, H 4.69, N 9.99. oxalate として精製後再び遊離塩基として種々処理を行なつたが油状を呈して結晶し難い。