UDC 547.833.9.07

172. 新美仁作: Biscoclaurine 型塩基の合成研究 (第6報^{*1}) *dl*-3,3'- および *dl*-2,3'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl Ether の合成

Jinsaku Niimi : Syntheses of Biscoclaurine Alkaloids. VI. Syntheses of *dl*-3,3'- and *dl*-2,3'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl Ether.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University*²)

Two kinds of biscoclaurine-type bases were prepared by the Ullmann reaction of two benzyl-tetrahydroisoquinoline type bases. One of the starting materials, *dl*-1-(3-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII), was prepared by the route illustrated in Chart 1 and the Ullmann condensation of (VII) with *dl*-1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) gave *dl*-3,3'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (XI). The same Ullmann condensation of (IX) and *dl*-1-(2-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XII) afforded *dl*-2,3'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (XIII).

(Received October 9, 1959)

著者は biscoclaurine 型塩基のうち diphenyl ether を構成する エーテル型酸素結合 1 個を有するいわゆる dauricine 型塩基の基本骨格化合物合成の系統的研究の一環として、今回 dauricine とは diphenyl ether を構成するエーテル型酸素結合の結合位置を異にする 2 種の化合物, *dl*-3,3'- および *dl*-2,3'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (XI, XIII) を第 2 法 (Ullmann 法¹⁾) により合成した。まず (XI) 合成の原料として Chart 1 の経路にしたがって文献未記載の *dl*-1-(3-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) を合成した。

*1 本研究は富田真雄：Biscoclaurine 型塩基の合成研究 (M. Tomita: Syntheses of Biscoclaurine Alkaloids) の一部である。第5報：(新美) 本誌 89, 451(1960)。

*2 Yoshida-konoe-chō, Sakyo-ku, Kyoto. 1) 富田, 新美: 本誌 78, 1229(1958).

すなわち 3,4-dimethoxyphenethylamine (I) と (3-bromophenyl)acetyl chloride (II) とをエーテル中 Schotten-Baumann 反応により縮合させ acetamide 体 (III) を得る. ついでこれを無水トルエン中オキシ塩化磷を縮合剤として Bischler-Napieralski 反応により閉環させれば結晶性の 3,4-dihydroisoquinoline 体 (IV) の塩酸塩を得るが本塩酸塩は潮解性であるので picrate として捕捉確認した. またこの 3,4-dihydroisoquinoline 体 (IV) は遊離させるとすでに著者が 4-bromo 異性体で観察したりと同様に benzyl 基のメチレンが容易に酸化をうけてカルボニルになる. すなわち遊離塩基は最初無色～淡黄色油状を呈して結晶し難いがやがて淡黄色の結晶を析出し, この結晶をメタノールより数回再結晶して得られた塩基は元素分析の結果 1-(3-bromobenzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (V) の組成を示し, その IR スペクトルもカルボニルおよびそれに共役する C=N 結合の吸収と考えられる吸収の極大を $1670, 1570\text{ cm}^{-1}$ (Nujol) に示す. したがって手早く遊離塩基 (IV) とした後, 直ちにヨウ化メチルによつて methiodide (VI) としこれを精製することなくメタノール中 NaBH_4 によつて還元し目的物 1-(3-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) を黄色油状物質として得, oxalate 無色針状晶, mp $198\sim 200^\circ(\text{decomp})$ および styphnate 黄色砂状晶, mp $174.5\sim 176^\circ(\text{decomp})$ として捕捉確認した.

また 3,4-dihydroisoquinoline 体 (IV) の塩酸塩を直ちにメタノール溶液中で NaBH_4 により還元して対応する二級の塩基 (VIII) とし, これを修酸塩として捕捉確認したのち, この遊離塩基をホルマリン・義酸によつて N-メチル化した. ここに得られた成績体を oxalate, styphnate として捕捉し oxalate の混融, IR スペクトル (Nujol) の比較により上記 methiodide (VI) を経て得た (VII) と全く同一物質であることを確認した.

つぎに著者は上述の 3-bromo 体 (VII) と, さきに合成した 1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX)²⁾ とを銅粉の触媒下で Ullmann 反応を行ない 3,3'-bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (XI) を合成した.

すなわち実験の部に詳述した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てアルミナクロマト処理を行ないその分離をした. 第1回の実験では bis 体はペーパークロマトグラフィー (PPC) で僅かにその生成を認め得る程度であり, また原料ブロム体 (VII) もほとんど回収せず非フェノール性塩基の大部分が picrate, 黄色鱗片状晶 mp $171\sim 174^\circ(\text{decomp})$ を示す塩基であり, 別途合成した標品^{*3} との混融試験, IR スペクトル (Nujol) の比較から (VII) 物質の脱ブロム化反応成績体である 1-benzyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (X) であることを確認した. この場合その理由, 原因は明らかでないけれども, 脱ブロム化反応が単独に進行してしまつて Ullmann 縮合が抑えられ bis 体の生成量が低下したものと考えられる. し

2) 富田, 新美: 本誌 **79**, 1019(1959).

*3 R.A. Robinson: J. Org. Chem. **16**, 1911(1951)に4級塩基についての記載のみがあり, 新たに合成した(未発表).

たがつて温度上昇, 攪拌等をさらに注意深く行なつた第2回の実験では両原料物質の回収とともに bis 体 (XI) 少量を単離することができ, styphnate 黄色微細針状晶 mp 138~142°(decomp) として捕捉確認した. なおこの場合には (X) の単離証明はできなかった.

つぎに著者は 2,3'-bis 体の合成を試みた. この場合原料として 2-hydroxy 体と 3-bromo 体および 2-bromo 体と 3-hydroxy 体の 2 つの組み合わせを考えることができるが, 前者の組み合わせは 2-hydroxy 体がカリウム塩を生成し難いことから低収量が予想される*1 ので後者の組み合わせをえらんだ.

すなわち (IX) のカリウム塩および 1-(2-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XII)³⁾ を銅粉触媒下 Ullmann 縮合を行なつて得られる成績体をフェノール性, 非フェノール性のそれぞれの塩基に分離, フェノール性塩基は picrate として回収塩基 (IX) であることを証明. 非フェノール性塩基は PPC によつて 2 種の塩基の混合物であることが示されるので, アルミナカラムクロマト処理によりその分離を行なつた. まず Beilstein ハロゲン試験陽性の黄色油状物質が流出, 本品を picrate として回収原料塩基 (XII) であることを確認した. つぎに流出してくる部分は なお両成分の混合物なので, この部分を再び同様にクロマト処理を繰り返して分離, bis 体部分を集めて styphnate, mp 144~148° (decomp) 黄色微細針状晶として捕捉確認した.

実験の部*4

3,4-Dimethoxyphenethylamine (I) vanillin を $\text{Me}_2\text{SO}_4 \cdot \text{NaOH}$ によりメチル化 veratraldehyde とし, これに MeOH 溶液中 MeNH_2 触媒により MeNO_2 を縮合させ 3,4-dimethoxy- ω -nitrostyrene を得, その tetrahydrofuran 溶液を $\text{AcOH} \cdot \text{conc HCl} \cdot \text{MeOH}$ 混液中に徐々に滴下しながら電解還元を行なつて 3,4-dimethoxyphenethylamine を得, oxalate として捕捉, 精製. mp 178° (文献¹⁾ mp 178°).

3-Bromophenylacetyl chloride (II) *m*-bromotoluene から *m*-bromobenzyl bromide bp₂₀ 135~145° (文献⁴⁾ bp₁₇ 132~134°) を経て (3-bromophenyl)acetonitrile bp₁₀ 135~137° (文献⁵⁾ bp₈ 140~142°) としこれを $\text{AcOH} \cdot \text{H}_2\text{O} \cdot \text{conc H}_2\text{SO}_4$ 混液と加熱水解して *m*-bromophenylacetic acid mp 103~104° (文献⁵⁾ mp 99~101°) 無色細長針状晶を得. ここに得た酸を CHCl_3 中精製 SOCl_2 ⁶⁾ とともに水浴上ゆるやかに 30 min 加温反応後減圧下 CHCl_3 および過剰の SOCl_2 を十分に留去, 淡黄色油状物質として acylchloride 体 (II) を得, 精製することなくつぎの反応に用いる.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(3-bromophenyl)acetamide (III) 3,4-dimethoxyphenethylamine (I) oxalate 2.7 g を温湯中 30% NaOH にて遊離させ, さらに無水 Na_2CO_3 を飽和, Et_2O にて繰り返し抽出, 抽出液を合し, 適当量に濃縮して 3頸フラスコ中の 10% KOH 40 cc に加える. 一方 3-bromophenylacetic acid 2.2 g, CHCl_3 5 cc, SOCl_2 5 cc より製した 3-bromophenylacetyl chloride (II) を無水 Et_2O 適当量に溶解し,

3) 新美：本誌 89, 451(1960).

*4 融点, 沸点はすべて未補正.

4) F. G. Mann, F. H. C. Stewart : J. Chem. Soc. 1954, 2819.

5) G. S. Misra, J. S. Schukca : C. A. 46, 1149a(1952).

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

上記 amine $\cdot$ Et₂O 溶液—10% KOH 混液に氷冷攪拌下徐々に滴下反応させる。生成する acid amide が Et₂O に難溶のため反応途中より生成物が白色結晶として析出。全溶液滴下後 1 hr 攪拌を継続し、反応を完結、暫時静置後、Et₂O を傾斜して分取、Et₂O を留去、残渣を結晶析出物含有の水層とともに CHCl₃ にて数回抽出、抽出液を合して水、dil HCl (約 7%)、水の順に振盪洗浄後、無水 K₂CO₃ 乾燥、CHCl₃ を留去、冷却固化した残渣を Me₂CO より再結晶。無色針状晶、mp 105~106.5°, 収量 3.7 g. C₁₈H₂₀O₃NBr 計算値 C 57.15, H 5.33, N 3.70, 実験値 C 57.42, H 5.49, N 3.89.

1-(3-Bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (IV) phenylacetamide (III) 3.7 g を無水トルエン 20 cc, POCl₃ 5 cc とともに 120~135° の油浴中 1.5 hr 加熱還流。冷後減圧下に過剰の POCl₃ およびトルエンを留去し、得られた黄色結晶性残渣を石油エーテルで洗浄、傾斜して石油エーテルを除去、再び減圧下溶媒を充分に留去。ここに得られた 1-(3-bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (IV) HCl 塩は淡黄色結晶性粉末で Me₂CO より再結晶、無色針状晶、mp 160~161.5°. 収量 2.5 g. 本 HCl 塩は潮解性である。この (IV) HCl 塩を dil HCl 溶液とし、NaOH 溶液を加えて遊離させ Et₂O 抽出、抽出液を無水 K₂CO₃ 乾燥後 Et₂O を留去し、淡黄色油状物質を得。このものは最初結晶し難いがやがて淡黄色針状晶を析出。MeOH より再結晶 mp 127~130°, 淡黄色針状晶を得。この結晶は元素分析の結果 1-(3-bromobenzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (V) の組成を示し、また IR (Nujol) 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 57.59, H 4.59, N 4.02. したがって dihydroisoquinoline (IV) を遊離させることなく HCl 塩水溶液にピクリン酸ナトリウム飽和水溶液を加えて得られる黄色沈殿を回収。Me₂CO $\cdot$ MeOH から再結晶、黄色柱状晶 mp 187~188°(decomp). C₁₈H₁₈O₂NBr $\cdot$ C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 48.91, H 3.59, N 9.51, 実験値 C 49.10, H 3.83, N 9.62.

1-(3-Bromobenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIII) amide 体 (III) 5 g より閉環して得た粗製 3,4-dihydroisoquinoline 体 (IV) の HCl 塩を直ちに MeOH 溶液とし、これに氷冷攪拌下 4 g の NaBH₄ を加え、一夜放置して反応完結。減圧下に MeOH を留去、残渣に水を加えて Et₂O 抽出、抽出液を無水 K₂CO₃ 乾燥後、溶媒留去、粗製油状塩基 3.7 g を得。これを EtOH 溶液中 oxalate として回収。EtOH より再結晶。無色針状晶、mp 221~222°. C₁₈H₂₀O₂NBr $\cdot$ C₂H₂O₄ 計算値 C 53.11, H 4.90, 実験値 C 52.96, H 5.14.

1-(3-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) i) dihydroisoquinoline 体 (IV) の HCl 塩 500 mg を水溶液とし、NaOH により遊離させて Et₂O 抽出、Et₂O 液を無水 K₂CO₃ 乾燥 Et₂O 留去。ここに得られる油状の遊離塩基を直ちに MeOH に溶解し過剰の MeI を加えて水浴上ゆるやかに 3 hr 加温還流後 MeOH および MeI を留去し、methiodide を黄褐色油状物質として得。この methiodide を精製することなく再び MeOH に溶解、冷却攪拌しつつ NaBH₄ 500 mg を徐々に加え、なお 1 hr, 50~55° の水浴上に加温して反応を完結。冷後減圧下に MeOH を留去、残渣の白色飴状物質を水に溶解、5% NaOH を加え Et₂O 抽出、Et₂O 溶液を無水 K₂CO₃ 乾燥、Et₂O を留去すれば約 310 mg の黄色油状物質として (VII) を得。遊離塩基は結晶し難いので oxalate、または styphnate として捕捉、精製。oxalate: Me₂CO または MeOH より再結晶、無色針状晶 mp 198~200°(decomp). C₁₉H₂₂O₂NBr $\cdot$ C₂H₂O₄ 計算値 C 54.08, H 5.19, N 3.00, 実験値 C 53.89, H 5.45, N 3.18. styphnate: Me₂CO $\cdot$ MeOH 混液より再結晶、黄色砂状晶 mp 174.5~176°(decomp). C₁₉H₂₂O₂NBr $\cdot$ C₆H₃O₈N₃ 計算値 C 48.32, H 4.06, N 9.02, 実験値 C 48.46, H 4.32, N 9.09.

ii) 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (VIII) 400 mg に 83% 義酸 12 cc, 37% ホルマリン 3 cc を加え水浴上 4 hr 加熱反応させ冷後減圧下過剰の義酸、ホルマリンを留去、水を加え NaOH アルカリ性として Et₂O 抽出、無水 K₂CO₃ 乾燥後溶媒を留去すれば淡黄色油状物質約 350 mg を得。これを oxalate, mp 202°(decomp) とし上記 i) で得た oxalate との混融、IR (Nujol) 比較を行ない同一物質であることを確認。

dl-1,3'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (XI) i) 金属 K 70 mg を無水 MeOH 6 cc に溶解、これに著者がさきに合成した dl-1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX)²⁾ 470 mg を加えて加温溶解、ついで MeOH を減圧留去して乾固させ K 塩とす。つぎに上記 dl-1-(3-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) oxalate 770 mg より遊離させた塩基の Et₂O 溶液を加え、再び減圧下溶媒を留去。さらにこの混合物に Cu 粉末 (Natur Kupfer C) 75 mg, 無水 Cu(OAc)₂ 60 mg を加え、油浴中最初浴温を約 15 min を要して 180° に至らしめる。この際冷時には固化していて混和し難いが温度の上昇につれて軟化するから硝子棒を用いて、できるだけよく混和する。ついで 180~190° で 30 min, 190~195° で 25 min, 195~200° で 10 min 加熱反応させる。この間相当激しく小泡多数を発生する。反応終了後、内容物を冷却 (濃茶褐色固化)、できるだけ粉碎し Et₂O を加えて十数回温浸を繰り返し Et₂O 液を合して回収、無機物を除去、Et₂O 液を適当量に濃縮、この Et₂O 溶液を 5% NaOH 溶液にて数回振盪、フェノール性塩基を転溶させ、このアルカリ性溶液に結晶 NH₄Cl を加えて CHCl₃ 抽出、CHCl₃ 液を無水 K₂CO₃ 乾燥、溶媒を留去し、橙黄色油状物質としてフェノール性塩基 120 mg を得。この塩基は遊離では結晶し難いがその picrate は mp 180~183° を示し原料フェノール性塩基 picrate と混融して融点降下を示さず回収塩基であることを確認。

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 Et₂O 溶液は dil HCl (約 7%) と振盪して塩基を水層に移行させた後、この HCl 酸性溶液を再び 10% KOH 溶液でアルカリ性とし塩基を Et₂O にて充分に抽

出, Et₂O 液を合して 2% KOH および水で振盪洗浄後無水 K₂CO₃ で乾燥, 溶媒を留去すれば黄色油状物質 220 mg を得. ここに得た物質は Beilstein test でハロゲンの存在はほとんど証明できない. 東洋汙紙 No. 50 を用い上昇法により BuOH·H₂O·AcOH (63:27:10) (調製後数週間静置の上澄液) を展開溶媒として PPC を行ない Dragendorff 試薬を用いて発色させると Rf 0.70 付近に非常に大きな濃い spot を示し, Rf 0.49 に極めてわずかに存在を認め得る程度の spot を得る. したがってこの両成分を分離精製するために Al₂O₃*⁵ カラムを用い無水ベンゼン, ついで無水ベンゼンに少量の MeOH を加えて展開溶媒としクロマトグラフィーを行なつた. まず Rf 0.70 の約 200 mg の黄色油状物質が得られ, picrate として MeOH より再結晶を行なえば黄色鱗片状晶 mp 171~174°(decomp) を得. 本物質は別途合成した (VII) の脱ハロゲン化によつて生じたと考えられる 1-benzyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (X)*³ picrate mp 175~176.5°(decomp) との混融, IR (Nujol) 比較の結果同一物質であることを確認.

つぎに Rf 0.49 の物質が目的物 bis 体 (XI) と考えられるのでその捕捉につとめたが樹脂状物質の混在および少量のため遂に目的を達し得なかつた.

ii) 上記 i) と同量の原料物質, 触媒を用い, 同様に反応させ, また同様の処理を行なつてフェノール性原料塩基 340 mg を茶褐色油状物質として回収, 確認. 非フェノール性塩基 (Beilstein ハロゲン試験強度陽性) 約 540 mg を茶褐色油状物質として得. この非フェノール性塩基混合物は上記のように PPC で Rf 0.74 (spot A) および Rf 0.49 (spot B) の 2 個の spot を示し, また同時に行なつた原料ブロム体 (VII) は Rf 0.73, 脱ブロム体 (X) (別途合成の標品) は Rf 0.71 を示す. ここでまた上記同様の Al₂O₃ クロマト処理の結果 spot A を示すハロゲン陽性の油状物質約 410 mg, spot A および B を示す混合物約 80 mg を得. この混合部分を再び同じように Al₂O₃ クロマト処理を繰り返し spot B を示す fraction を集めて約 40 mg の黄褐色油状物質を得. このものをさらに 1 回きわめて短い Al₂O₃ カラムを通過させ後 EtOH 中 styphnate とし汙取充分に EtOH 洗浄, Me₂CO·EtOH 混液から再結晶数回. 黄色微細針状晶. 98° でわずかに湿潤を認め 138~142° で融解と同時に発泡分解. C₃₃H₄₄O₅N₂·2(C₆H₃O₃N₃) 計算値 C 54.64, H 4.59, 実験値 C 54.44, H 4.85.

dl-2,2'-Bis(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl)diphenyl ether (XIII)

dl-1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) 470 mg, 金属 K 70 mg, 無水 MeOH 6 cc より製した (IX) K 塩と dl-1-(2-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XII) 700 mg とを Cu 粉末 (Natur Kupfer C) 70 mg, Cu(OAc)₂ 65 mg とともに上記 (IX) 合成と同様に加熱縮合させ, 冷後成績体を上記同様に処理, 黄褐色油状のフェノール性塩基 250 mg を回収, picrate として確認.

非フェノール性塩基分 670 mg は黄褐色油状を呈し Beilstein ハロゲン試験陽性, PPC (条件上記) で Rf 0.785 (spot A), Rf 0.575 (spot B) を示し, 原料ブロム体 (XII) は Rf 0.80 を示す. したがってこれを Al₂O₃*⁵ カラムクロマトグラフィーによつて分離し, まず spot A を示す 530 mg を得. このものは黄色油状で長時間放置すれば一部結晶を析出するが大部分は油状で結晶し難いので picrate として捕捉精製, 回収原料塩基 (XII) であることを混融によつて確認. ついで spot A および B を示す混合物 40 mg を油状に得. この部分を再び同様のクロマト処理を行なつて spot B のみを示す部分を集め, EtOH 中 styphnate として汙取. Me₂CO·EtOH より再結晶. 黄色微細針状晶. mp 144~148°(decomp). C₃₃H₄₄O₅N₂·2(C₆H₃O₃N₃) 計算値 C 54.64, H 4.59, 実験値 C 54.44, H 4.65.

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を頂いた恩師 富田真雄教授に衷心より感謝申し上げます. また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ここに記して謝意を表します. さらに原料 vanillin を分与せられた高砂香料工業株式会社 奥田 治博士, 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, 岩田秀子氏およびその協力者, また赤外部吸収スペクトル測定を担当された本学薬学部 内田郁子嬢の諸氏に厚く感謝します.

京都大学薬学部

*⁵ Merck 社, Aluminium oxydatum standard zur chromatographischen Absorptionsanalyse nach Brockmann を使用.