本研究に際しオウレンを津村研究所から、ヒドラスチムを札幌の水谷次郎氏から戴いた。また抗菌試験にあたり本学部 山岸三郎助教授の御助言を戴いた。ここに厚く謝意を表します。

千葉大学薬学部

UDC 547.833.9.07

128. 亀谷哲治^{*3}, 加納慎蔵^{*4}: 複素環式化合物の合成研究 (第 68 報^{*1}) パパベリン類似化合物の合成 (その 8^{*2}) 1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline の合成および 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)isoquinoline 誘導体の合成補遺

Tetsuji Kametani^{*3} and Shinzo Kano^{*4}: Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. LXVIII. Synthesis of Papaverine Derivatives. (8). Synthesis of 1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline and Supplement on Synthesis of 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)isoquinoline Derivative.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*3} and Tokyo College of Pharmacy^{*4})

Synthesis of isoquinoline derivatives with hydroxyls in 2,4- and 3,4-positions, out of the six kinds of compounds possessing two hydroxyls in 1-position of the isoquinoline ring, was already reported as part of work on the synthesis of water-soluble, papaverine-like compounds. In the present series of work, a compound with hydroxyls in 2,5-positions was synthesized. Gentisic acid dibenzyl ether was first prepared, derived to acid chloride, and condensed with α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine to form the amide, and submitted to isoquinoline cyclization with phosphoryl chloride. Debenzylation of its product with ethanolic hydrochloric acid afforded the objective 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline.

(Received July 28, 1961)

著者等はパパベリン類似化合物として 1 位の phenyl 基に 2 個の水酸基を有する化合物のうち, 2,4-dihydroxy および 3,4-dihydroxy 誘導体についてすでに報告したが,¹⁾ さらに 2,5-dihydroxy 誘導体を合成したのでここに報告する。また前報の 3,4-dihydroxy 誘導体の合成について新知見を得たので, この機会にあわせて報告する。

まず 2,5-dihydroxy 誘導体の合成については Morris 等²⁾ の方法によって gentisic acid dibenzyl ether (I) を製し, これを塩化チオニルにより酸クロリドとなし, Schotten-Baumann 反応によって α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine と縮合させて酸アミド (II) を得, これをオキシン塩化リンによって閉環し, ここに得られる dibenzyl 誘導体 (III) をエタノール性塩酸と煮沸して脱ベンジル化反応を行ない, 目的物 (IV) を得た。

酸アミド (II) をオキシン塩化リンで閉環した dibenzyl 体 (III) ははなはだしく不純物を含み, 単なる再結晶法では精製困難であるからアルミナクロマトグラフィーを応用して吸着分離したのち, EtOH より再結晶し mp

^{*1} 第 67 報: 薬学研究 33, 228(1961).

^{*2} その 7: 本誌 74, 1040(1954).

^{*3} Kita-4-bancho, Sendai, Miyagi-ken.

^{*4} Kashiwagi 4-chome, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) 亀谷, 加納: 本誌 72, 1081(1952).

2) S. G. Morris: J. Am. Chem. Soc. 71, 2059(1949).

139.5~142° の螢光を有する微黄色結晶を得た。本物質は遊離塩基，ピクラーの分析結果，IR スペクトルによる CONH 結合に基づく 1650 cm^{-1} 付近の吸収消失，さらに UV スペクトルは吉田³⁾ が 1-anisyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline などについて得たものと類似していることからイソキノリン誘導体を生成したことは確実と思われる。また dihydroxy 誘導体 (IV) の精製が困難であったので，それぞれ塩酸塩，ピクラーとして精製確認した。つぎに 3,4-dihydroxy 誘導体については前報¹⁾ に報告したようにつぎのような工程で合成したが，酸アミド (VI) は結晶として得られず飴状物として捕捉していたが，今回アルミナクロマトグラフィーによる吸着分離を応用した結果 mp $132\sim 134^\circ$ の結晶として確認することができた。また酸アミド (VI) をオキソ塩化リンによって閉環した物質 (VII) は遊離塩基，ピクラー，塩酸塩の融点が前報¹⁾ に報告したものと一致し，IR スペクトルにおける CONH 結合に基づく 1650 cm^{-1} 付近の吸収消失，前記吉田³⁾ の報告を参考とした UV スペクトルの検討結果より確実にイソキノリン閉環が行なわれたものと思われる。また dihydroxy 誘導体 (VIII) は前報¹⁾ では上記物質 (VII) の脱ベンジル化反応を行なった溶液をアンモニアアルカリ性にするることによつては得られなかったが，今回塩酸塩を再結晶法により充分精製した後，アンモニア・アルカリ性として遊離させ mp $258.5\sim 259.5^\circ$ (decomp) の淡褐色砂状晶として確認することができた。

3) 吉田：本誌 74, 638(1954).

実 験 の 部

N-(α -Methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl-2,5-bisbenzyloxy)benzamide (II) gentisic acid dibenzyl ether (I) 9 g を無水ベンゼン 20 cc, SOCl_2 20 cc と混合し 60~70° の水浴中に 4 hr 加熱後、減圧下にベンゼンと過剰の SOCl_2 を留去すれば褐色油状物を残留、これは放冷すれば固化。この粗製酸クロリドを無水ベンゼン 100 cc に溶解し、別に α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine 6.4 g のベンゼン (50 cc) 溶液と 5% NaOH 100 cc とを冷却攪拌し、これに前記酸クロリドのベンゼン溶液を約 1 hr を要して滴下、滴下終了後、さらに 30 min 攪拌、ベンゼン層を分取、水、dil HCl、水で順次洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去すれば褐色油状物を残留、放置すれば固化。少量の AcOEt を加えて固塊を充分細末化洗浄、EtOH より数回再結晶すれば mp 160~162° の無色針状晶 10.5 g を得。さらに再結晶母液を濃縮すれば mp 152~156° の粗製酸アミド 2.7 g を得。C₃₂H₃₁O₆N Anal. Calcd. C 73.12, H 5.95, N 2.67. Found C 72.94, H 5.65, N 2.84.

1-[2,5-Bis(benzyloxy)phenyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (III) 前記酸アミド (II) 9 g, 無水トルエン 100 cc, POCl_3 10 cc を混じ、浴温 140~150° の油浴中に 1 hr 加熱。反応物は濃褐色となり緑色の螢光を発す。冷後多量の石油エーテルを加え一夜放置し、石油エーテルを傾瀉し残留する黒色タール状物質を MeOH-HCl に溶解、濾過後 5% NaOH でアルカリ性としれば緑黒色油状の沈殿を生ず。ベンゼンで抽出し水洗、 Na_2SO_4 乾燥後ベンゼンを留去、約 50 cc に濃縮、直径 1.7 cm, 高さ 20 cm のアルミナ層を通過させて吸着を行ない、ベンゼンで展開溶出、全溶出液を合してベンゼンを留去すれば淡褐色飴状物 6.7 g を得。放置すれば固化。EtOH より数回再結晶して微黄色板状晶、mp 139.5~142°. C₃₁H₂₅O₄N Anal. Calcd. C 78.30, H 5.30, N 2.67. Found C 78.46, H 5.21, N 3.05. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mp (log ϵ) 239 (4.80), 283 (3.85), 339 (3.85), IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=N}}$ 1582. ピクラート: EtOH より再結晶して黄色結晶, mp 138~140°. C₃₁H₂₅O₄N·C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd. C 63.06, H 4.00, N 7.95. Found C 63.05, H 3.85, N 8.24.

1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (IV) 前記イソキノリン誘導体 (III) 2 g, conc HCl 15 cc, EtOH 20 cc の混液を水浴上 10 hr 加熱すれば次第に黄褐色の結晶を析出す。結晶を濾取し、脱色炭を用いて水から再結晶, mp 276~278°(decomp) の黄色結晶性粉末 1.1 g を得。C₁₇H₁₃O₄N·HCl·H₂O Anal. Calcd. C 58.39, H 4.61, N 4.00. Found C 58.18, H 4.56, N 4.27. ピクラート: EtOH より再結晶, 黄褐色結晶, mp 252°(decomp). C₁₇H₁₃O₄N·C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd. C 52.66, H 3.07, N 10.68. Found C 52.28, H 2.84, N 10.71. 精製塩酸塩の水溶液をアンモニアアルカリ性としれば灰色沈殿を生じ、大量の Et₂O で抽出し、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後、溶媒を留去すれば灰黒色の残留物を得るが、再結晶による精製は困難である。本物質は、Et₂O, AcOEt, CHCl_3 、ベンゼンなどに極めて難溶、MeOH, EtOH に易溶である。

N-(α -Methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-3,4-bis(benzyloxy)benzamide (VI) protocatechuic acid dibenzyl ether (V) 5 g, SOCl_2 10 cc, 無水ベンゼン 10 cc の混液を 60° に 4 hr 加熱後減圧下にベンゼンおよび過剰の SOCl_2 を留去し、褐色の残留物を得。放置すれば固化。これを無水ベンゼン 100 cc に溶解し、アミン 3.2 g のベンゼン 50 cc の溶液と 5% NaOH 50 cc の混液中に氷冷攪拌下、約 1 hr を要して滴下。滴下後さらに 30 min 攪拌し、ベンゼン層を分取、水、dil HCl、水の順で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し、褐色飴状物約 8 g を得。これをベンゼン 25 cc に溶解し直径 1.5 cm, 高さ 15 cm のアルミナ層を流下吸着させると下層黄色、中間層淡褐色、上層赤褐色の 3 帯になるから淡褐色の中間層までをベンゼンで溶出し、全溶出液からベンゼンを回収、淡黄褐色飴状物 6.6 g を得。これに少量のベンゼンを加え加熱溶解後氷室中に放置、ほとんど無色の結晶 5.4 g を得。これを数回ベンゼンより再結晶, mp 132~134° の無色針状結晶を得。C₃₂H₃₁O₆N Anal. Calcd. C 73.12, H 5.95, N 2.67. Found C 73.11, H 5.97, N 2.84.

1-[3,4-Bis(benzyloxy)phenyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (VII) 上記酸アミドを POCl_3 で閉環したイソキノリン誘導体 (VII) の遊離塩基、塩酸塩、ピクラートはそれぞれ 94° で軟化し、104° で熔融、130° で軟化し 148° で熔融, mp 122.5~127° となり前報¹⁾ のものと一致する。遊離塩基 UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ mp (log ϵ) 241 (4.71), 285 (3.55), 341 (3.55). IR cm⁻¹: $\nu_{\text{C=N}}$ 1570.

1-[3,4-Di(hydroxy)phenyl]-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (VIII) 前記イソキノリン体 (VII) 2 g, conc HCl 15 cc, EtOH 20 cc の混液を水浴上 10 hr 加熱し、黄色均一な溶液となる。反応後減圧下に溶媒の約半量を留去し、黄白色結晶性粉末が析出。濾取して水から再結晶。黄白色結晶性粉末 0.8 g を得。mp 291~293°(decomp). C₁₇H₁₃O₄N·HCl Anal. Calcd. C 61.26, H 4.24, N 4.22. Found C 61.37, H 4.36, N 4.34. 上記精製塩酸塩の水溶液をアンモニアアルカリ性とし析出する沈殿を濾取し、一旦 dil EtOH に温時溶解し脱色炭処理を行なった後、EtOH を留去して析出する結晶を集め、Me₂CO より再結晶すれば mp 258.5~259.5°(decomp) の淡褐色砂状晶となる。C₁₇H₁₃O₄N Anal. Calcd. C 69.14, H 4.44, N 4.74. Found C 69.18, H 4.26, N 5.02.

本研究に際し研究の機会を賜った東京薬科大学 村山学長に厚く感謝を表します。かつ研究に御尽力頂いた東京薬科大学助教授 飯田英夫博士に感謝します。また元素分析を施行された東京薬科大学女子部元素分析教室の各位に感謝します。