IR スペクトル 日立 EPI 2 を使用.

本研究に当たり御校閲を頂きました九州大学 百瀬 勉 教授および終始御鞭撻頂きました 竜居 研究所長に深謝し, 元素分析を担当された 石井正子氏および IR スペクトルを測定して頂いた 富井礼子氏に感謝致します.

中外製薬株式会社研究所

UDC 547.483615.783-012

亀谷哲治, 加納慎蔵: パパベリン類似化合物の合成研究 その 9^{*1} 1-(3,5-Di-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline の合成および 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)isoquinoline 誘導体の合成研究補遺 (複素環式化合物の合成研究 第 71 報^{*2})

Tetsuji Kametani^{*3} and Shinzo Kano^{*4}: Synthesis of Papaverine Derivatives. (9).
A Synthesis of 1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-isoquinoline and the Supplement on the Synthesis of 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)isoquinoline Derivative.
(Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. LXXI).

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

On the synthetic study of water soluble papaverin-like compounds, 2,4-, 3,4- and 2,5-dihydroxy derivatives out of the six kinds of the compounds which provide two hydroxyl groups attached to phenyl radical at 1 position were already synthesized.

In this report, acid chloride of α -resorcylic acid dibenzyl ether was condensed with α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine to the amide compound, which was cyclized with POCl₃ to the isoquinoline derivatives, which was followed by the debenzilation in ethanolic hydrochloric acid to give the expected 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline.

(Received September 15, 1961)

著者らは既に従来のパパベリン類似化合物の塩酸塩の難溶である欠点を改良しようと試み, イソキノリン核の 1 位にある phenyl 基に水酸基 2 個を有する理論上 possible の 6 種の誘導体のうち 1-(2,4-dihydroxyphenyl)-, 1-(3,4-dihydroxyphenyl)- および 1-(2,5-dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline の 3 種 (I, II および III) を合成した.^{1,2)} さらに今回は 1-(3,5-dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (IX) を合成し, さらに前報¹⁾ で報告した (I) の合成の際には水酸基をアセチル基で保護したが今回はベンジル基で保護し (I) のベンジル誘導体を結晶として得たほか若干の知見を得たのであわせて追加報告する.

まず methyl α -resorcyate (IV) を合成し,³⁾ これをアセトンで溶媒として benzyl chloride および炭酸カ

^{*1} その 8: 本誌 82, 731(1962).

^{*2} 本研究は 亀谷哲治: 複素環式化合物の合成研究 (T. Kametani: Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds) の一部である. 第 70 報: 本誌 82, 731(1962).

^{*3} 85, Kita-4-bancho, Sendai.

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

1) 亀谷, 加納: 本誌 72, 1081(1952).

2) 亀谷, 加納: 本誌 82 731(1962).

3) J. Herzog, S. Epstein: Monatsh. 29, 668(1908).

リウムでベンジル化を行ない、ここに得られた dibenzyl 誘導体 (V) を加水分解して α -resorcylic acid dibenzyl ether (VI) を得た. これを常法のように塩化チオニルでクロリドとし, α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine と縮合させて amide (VII) を得た. これをオキシ塩化リンによるイソキノリン閉環に付して 1-(3,5-dibenzoyloxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (VIII) を得た. 本物質 (VIII) は遊離塩基, 塩酸塩の元素分析結果および IR, UV 両スペクトルを検討した結果, 元素分析値はいずれも計算値に一致し, IR スペクトルでは -CONH- 結合に基づく 1680 cm^{-1} 付近のアミド I 吸収帯および 3300 cm^{-1} 付近のアミド II 吸収帯はいずれも認められず, 1632 cm^{-1} 付近に -C=N- 結合に基づくと思われる吸収が認められ, UV スペクトルでは $240, 285, 341\text{ m}\mu$ に極大吸収を示すことからイソキノリン閉環を行なったことは確実と考えられる. (VIII) を常法のように塩酸-エタノール混液と煮沸して脱ベンジル化を行ない, 橙白色粉末状塩酸塩および橙色板状遊離塩基を得た. 本合成の経路を示すとつぎの通りである.

さらに前報で発表した 1-(2,4-dihydroxyphenyl)- 誘導体 (I) の合成の場合には, アセチル体 (Xa) は結晶化せず, 閉環反応によって (XIa) を経ずに一度に目的とする脱アセチル体 (I) の得られることを発表した. 今回はその dibenzyl 化体 (Xb) を合成したがやはり結晶化しなかったのを, これをそのままイソキノリン閉環に付して目的とする (XIb) を結晶として得ることに成功した. 本物質 (XIb) も 3,5- 誘導体 (VIII) 同様元素分析値,

IR, UV 両スペクトルを検討した結果イソキノリン閉環を行なったことは確実と考えられる. さらに (XIb) を塩酸-エタノールで加水分解して (I) を得た. これは前報¹⁾で報告したものと同一であった.

実 験 の 部

Methyl α -resorcyate dibenzyl ether (V) methyl α -resorcyate (IV) 10 g を Me_2CO 50 cc に溶解し $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ 16 g, K_2CO_3 9 g を加えて水浴上 20 hr 煮沸すると反応液は次第に淡黄色となる. 反応後塩類を濾別し, これを温 Me_2CO で 3 回洗浄, 濾液と洗液を合わせ, 溶媒留去して, 油状物を得. これを Et_2O に溶解, 5% NaOH で洗浄して未反応のフェノール性物質を除去し, 水洗後, Na_2SO_4 で乾燥, Et_2O を留去し, 淡黄色油状物を得. 放置すれば結晶化し, MeOH より再結晶, mp 77.5~79.5° の無色針状晶 14 g を得. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Anal. Calcd. C 75.84, H 5.79. Found C 75.74, H 6.13.

α -Resorcylic acid dibenzyl ether (VI) 前記 ester (V) 10 g を MeOH 150 cc, 10% NaOH 40 cc と混合, 水浴上 7 hr 煮沸, この酸の Na 塩は水に相当難溶であるから, 反応終了後 MeOH 回収, 残留物を温時, 水-10% HCl 中に攪拌しつつ注加し, 白色結晶を得. これを EtOH より再結晶, mp 209~211° の無色針状晶 8.2 g を得. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ Anal. Calcd. C 75.43, H 5.43. Found C 75.43, H 5.68.

N-(α -Methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-3,5-dibenzoyloxybenzamide (VII) 前記カルボン酸 (VI) 5 g に SOCl_2 15 cc およびベンゼン 30 cc を加え, 水浴中 70~80° で 5 hr 加温すると液は黄色となる. 減圧下に過剰の SOCl_2 およびベンゼンを留去, 残留酸クロリドを無水ベンゼン 50 cc に溶解し, 直ちに次の反応に用いる.

次に α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine 3.15 g をベンゼン 20 cc に溶解, 5% NaOH の存在下常法のように Schotten-Baumann 反応で前記酸クロリドのベンゼン溶液を約 1 hr を要して滴下, さらに 30 min 攪拌, 反応後ベンゼン層を十分水, 5% HCl , 水の順で洗浄, Na_2SO_4 で乾燥後ベンゼンを留去, 橙色飴状物 7.8 g を得. EtOH より再結晶, mp 136~137.5° の無色針状晶 6.7 g を得. $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}$ Anal. Calcd. C 73.12, H 5.95, N 2.67. Found C 72.88, H 5.74, N 3.01.

1-(3,5-Dibenzoyloxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (VIII) 前記酸アミド (VII) 6.5 g を無水トルエン 60 cc に温時溶解, POCl_3 15 cc を加え, 油浴中 (130~140°), 1.5 hr 加熱すると反応液は黄緑色螢光をおびる. 反応後, 石油エーテルを加えて一夜放置, 上澄み液を傾瀉, 残留する黒緑色飴状物を MeOH - HCl で抽出, これを冷却した 5% NaOH 中に攪拌しつつ注加, 析出物をベンゼンで抽出, 水洗後 K_2CO_3 で乾燥, ベンゼン留去, 飴状物 4.9 g を得.

この粗塩基を精製するため少量のベンゼンに溶解, 径 1.2 cm, 長さ 20 cm の Al_2O_3 層を通して吸着させた後, ベンゼンで溶出し, 黒褐色物質と分離, 黄色粘稠油状物を得, 放置後固化. これを少量の EtOH を加えて刺激し, 粉末化して吸出し, (VIII) 3.8 g を得. EtOH より再結晶, mp 108.5~109° の無色針状晶. 本塩基は水に不溶, EtOH に温時可溶, ベンゼンに易溶. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd. C 78.30, H 5.30, N 2.95. Found C 78.44, H 5.16, N 3.13. IR cm^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1632. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 240 (4.66), 285 (3.51), 341 (3.50). 塩酸塩は dil EtOH より再結晶して黄白色結晶 mp 211~212° を得. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. C 71.07, H 5.22, N 2.69. Found. C 71.23, H 5.30, N 2.97.

1-(3,5-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (IX) 前記イソキノリン体 (VIII) 2 g を 36% HCl 15 cc, EtOH 20 cc と水浴上 10 hr 煮沸. 結晶は漸次溶解し, 液は橙色となる. 反応後 EtOH を留去し, 水を加えて酸性を弱めると橙白色沈殿を生じ, これを吸出し, 水より再結晶すれば mp 291° (decomp) の橙白色粉末 1.3 g を得. 遊離塩基は dil EtOH より再結晶, 240° で変色し, 252° で黒変分解する橙白色板状晶を得. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd. C 65.37, H 5.16. Found C 65.36, H 5.01. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (HCl 塩) Anal. Calcd. C 55.81, H 4.89. Found C 55.68, H 4.88.

β -Resorcylic acid dibenzyl ether methyl β -resorcyate⁴⁾ 16.8 g を新たに蒸留したアセトフェノン 100 cc に加温溶解, 攪拌下 120° に加熱, これに無水 K_2CO_3 30 g を一度に加え, 120~140° に保ち, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ 28 cc を約 1.5 hr を要して滴下. 滴下後 140~150° で 7 hr 攪拌, 冷後水を加えて塩類を溶解し, 油状物を Et_2O で抽出, Et_2O 層は 1% NaOH がもはや着色しなくなるまで反覆洗浄し, 水洗後 Et_2O 留去, 残留油状物を水蒸気蒸留に付しアセトフェノンを留去し, 残留橙褐色油状物をベンゼンで抽出, これを Na_2SO_4 で乾燥後, 脱色炭で処理しベンゼンを回収すれば橙色油状物約 26 g を得. この油状物に EtOH 100 cc, 10% NaOH 100 cc の混液を加え 7 hr 煮沸し, 温時濾過, 直ちに dil HCl 酸性とし, 速かに冷却すればはじめ黄白色油状物が析出し, 漸次固化. 吸引濾過して集め素焼板上で乾燥後, 少量の Et_2O を加え攪拌粉碎すればほとんど白色の粉末となる. 吸引濾集し, 少量の Et_2O で洗浄, MeOH より再結晶. mp 118.5~122° の無色針状晶 18.2 g を得. さらに 95% EtOH より再結晶. mp 122.5~123.5°. 無色針状晶. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ Anal. Calcd. C 75.43, H 5.43. Found C 75.57, H 5.16.

N-(α -Methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-2,4-dibenzoyloxybenzamide (Xb) 前記 β -re-

4) A. Bayer: Ann. 372, 85(1910).

sorcylic acid dibenzyl ether 8.5 g, SOCl_2 20 cc, 無水ベンゼン 20 cc を混合し水浴上に 5 hr 煮沸後減圧下過剰の SOCl_2 およびベンゼンを留去, 残留粗製酸クロリドを無水ベンゼン 50 cc に溶解, 直ちにつぎの反応に使用. α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethylamine 4.5 g をベンゼン 50 cc に溶解, 5% NaOH 100 cc を加え 5° 付近に冷却し, はげしく攪拌しつつ上記酸クロリドのベンゼン溶液を約 1.5 hr を要して滴下. 滴下後さらに 1 hr 攪拌, ベンゼン層を分取し, 水層は少量のベンゼンで 2 回抽出, 全ベンゼン層を合わせ, 水, 5% HCl 水で順次洗浄, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去, 黄褐色粘稠油分を得. これをベンゼンを溶媒として Al_2O_3 クロマトグラフィーにより精製しても黄色油状物 11 g を得たのみで結晶せず, そのまま次の反応に用いる.

1-(2,4-Dibenzoyloxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XIb) 前記酸アミド (Xb) 5 g 無水トルエン 80 cc, POCl_3 12 cc を混じ, 浴温 $130\sim 140^\circ$ で 2 hr 煮沸. 液は褐色となり螢光を生ず. 冷後過剰の石油エーテルを加え一夜放置, 上澄み液を傾瀉し, 黒褐色ゴム状物質を残留. これを MeOH-HCl に溶解し, 濾過後冷却しつつ 5% NaOH アルカリ性とし, 析出する灰白色沈殿をベンゼンで抽出, ベンゼン層を無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去, 黄褐色透明油状物を残留. これをベンゼンを溶媒とし Al_2O_3 層を通過させ, 溶媒を留去すれば淡黄褐色油状物を得. 氷室に放置すれば徐々に固化. 少量のベンゼンより再結晶. mp $90.5\sim 92.5^\circ$ の無色結晶 2.3 g を得. $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd. C 78.30, H 5.30, N 2.95. Found C 78.53, H 5.26, N 3.31. IR cm^{-1} $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1614. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ) 238 (4.73), 284 (3.78), 338 (3.78).

1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (I) (前記物質 (XIb) の脱ベンジル化反応) 前記物質 (XIb) 1 g, conc HCl 10 cc, EtOH 10 cc の混液を水浴上に 10 hr 煮沸, 反応後減圧下に溶媒を留去, 残留物を放置すれば固化. これを dil EtOH より再結晶. 黄色粉末 0.3 g を得. mp 175° . N-(α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-2,4-diacetoxybenzamide (Xa) を閉環したものと比較混融して同定確認.

終りにのぞみ研究の便宜を与えられた東京薬大 村山学長に深謝します. さらに元素分析を施行された東京薬大女子部元素分析室の方々に感謝します.

東北大学医学部薬学科, 東京薬科大学