薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
83 (11) 1043 ~ 1047

UDC 547.836.3.07:547.859.3

190. 亀谷哲治, 加納慎蔵: 複素環式化合物の合成研究 (第89報^{*1})2H-Pyrimido[4,3-a]isoquinoline 誘導体の生成機構^{*2}

Tetsuji Kametani and Shinzo Kano: Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. LXXXIX. Mechanism of the Formation of 2H-Pyrimido[4,3-a]isoquinoline Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*3})

Cyclization of N-[2-(3,4-dimethoxyphenethylcarbamoyl)ethyl]benzamide (I) with phosphorus pentoxide in chloroform was found to produce 1-(2-benzamidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (III). This was proved by the identification of 1-(2-aminoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline dihydrochloride (VIII), obtained by hydrolysis of III with 15% hydrochloric acid, with the product obtained by 15% hydrochloric acid hydrolysis of 1-(2-phthalimidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (VII), formed by cyclization of N-[2-(3,4-dimethoxyphenethylcarbamoyl)ethyl]phthalimide (VI) with phosphoryl chloride, VI being obtained by the condensation of 3-phthalimido-propionyl chloride and 3,4-dimethoxyphenethylamine. The product obtained by the cyclization of III with phosphoryl chloride was proved to be identical with 4-phenyl-9,10-dimethoxy-6,7-dihydro-2H-pyrimido[4,3-a]isoquinoline (II), formed by direct cyclization of its cyclization product (I) with phosphoryl chloride.

Cyclization of the amide (I) with phosphoryl chloride was examined under various conditions and III was found to be formed when heating was made at a comparatively low temperature and for a short period of time. These facts proved that III is an intermediate product during the process of formation of II from I.

2-Phenyl-3-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5,6-dihydro-4(3H)-pyrimidinone was synthesized and, in order to examine its cyclization reaction, its 3,4-dimethoxyphenethylation and condensation of N-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzamidine and acrylonitrile were attempted but no anticipated result was obtained.

(Received April 30, 1963)

著者等はさきに N-[2-(3,4-dimethoxyphenethylcarbamoyl)ethyl]benzamide (I) をオキシン塩化リンによる閉環に付し一新異項環化合物である 2H-pyrimido[4,3-a]isoquinoline の誘導体と考えられる 4-phenyl-9,10-dimethoxy-6,7-dihydro-2H-pyrimido[4,3-a]isoquinoline (II) の生成について報告¹⁾ し, さらに 4-(4-nitrophenyl),²⁾ 4-(3,4-dimethoxyphenyl),³⁾ 4-(3,4-methylenedioxyphenyl)³⁾ 誘導体なども合成し, あわせて接触還元反応, IR スペクトルなども検討²⁾ して閉環の確実なことを推論してきた. 本反応においては酸アミド (I) は強力に比較的長時間反応させると一挙に2分子脱水して II が生成するが反応の機構については全く知られていない. 今回この閉環反応の内容を検討し反応機構の一端を知り得るとともに, II の生成をさらに積極的に支持するに足る若干の知見を得たので報告する.

酸アミド (I) より 2H-pyrimido[4,3-a]isoquinoline 誘導体 (II) に至る中間体としては 1-(2-benzamidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (III) と 2-phenyl-3-(3,4-dimethoxyphenethyl)-5,6-dihydro-4(3H)-pyrimidinone (IV) が考えられる. 宮道⁴⁾ によれば N-(2-ethylcarbamoyl)ethylbenzamide を五塩化リンにより閉環すれば 2-phenyl-3-ethyl-5,6-dihydro-4(3H)-pyrimidinone が生成することが知られている. —

*1 第88報: 本誌, 83, 1039 (1963).

*2 本研究は私学振興会の研修員として東北大学に派遣されて研究が行なわれ, 日本薬学会東北支部4月例会で発表.

*3 Kita-4-bancho, Sendai.

1) 亀谷, 加納: 本誌, 71, 1007 (1951).

2) 亀谷, 加多木: 本誌, 75, 710 (1955).

3) 亀谷, 飯田, 加納: 薬学研究, 33, 223 (1961).

4) 宮道: 本誌, 48, 807 (1928).

方 I は五酸化リンにより isoquinoline 閉環を行なうことも当然予想されるが、反応条件を適当に撰択することにより III または IV が得られるのではないかと予想のもとに I の五酸化リンによる閉環を試みた。すなわち I をクロロホルム中五酸化リンと $55\sim 60^\circ$ の水浴中 6 時間加温すれば m.p. $142.5\sim 144^\circ$ の無色微細柱状晶が得られる。本物質の元素分析値は I の 1 分子脱水物である $C_{20}H_{22}O_3N_2$ に相当し、UV スペクトルは $UV \lambda_{max}^{EtOH}$ m μ (log ϵ): 231 (4.50), 273 (3.96), 311 (3.88), IR スペクトルは 3240 cm^{-1} に NH 伸縮振動, 1650 cm^{-1} にアミド CO に基づくと考えられる吸収を示す。したがって本物質は III の構造を有するものと考え、つぎのようにしてその構造を決定した。

はじめに III を別途合成する目的で Harwood⁵⁾ 等が 1-(2-phthalimidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline を合成した方法に準じ Gabriel⁶⁾ の方法により製した 3-phthalimidopropionyl chloride (V) と

3,4-dimethoxyphenethylamine とを縮合させて N-[2-(3,4-dimethoxyphenethylcarbamoyl)ethyl]phthalimide (VI) を得。これをオキソ塩化リン閉環に付して 1-(2-phthalimidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (VII) とし、VII を加水分解して得られる 1-(2-aminoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (VIII) を benzoyl 化する方法を試みた。VIII の塩酸塩は m.p. $146\sim 147^\circ$ (decomp.) の淡黄色砂状晶として得られるが本物質の Schotten-Baumann 反応による benzoyl 化成績体はエタノールまたはベンゼンより数回再結晶するも m.p. $112\sim 124^\circ$ の無色結晶で I の五酸化リンによる閉環体と一致しない。したがって I の五酸化リンによる閉環体を加水分解し、その成績体が VIII と一致するか否かを検討した。すなわち I の五酸化リン閉環体を 15% HCl 塩酸と煮沸加水分解し水-アセトンより再結晶すれば m.p. $146\sim 147^\circ$ (decomp.) の淡黄色砂状晶を与え、この UV および IR 両スペクトルを VIII の塩酸塩のそれと比較したところ全く一致した。以上の結果 I の五酸化リンによる閉環体は isoquinoline 誘導体 (III) であるとの結論に達した。なお VIII の benzoyl 化成績体が III と一致しないのは VIII のアミノ基の benzoyl 化反応の他に isoquinoline 核に対し Reisert 反応と類似の反応などが起こり、反応混合物の分離が困難なためではないかと考えられる。

5) H. J. Harwood, T. B. Johnson: J. Am. Chem. Soc., 55, 4178 (1933).

6) S. Gabriel: Ber., 41, 243 (1908).

以上のようにして isoquinoline 誘導体 (III) を得たので, さらにこれをオキシン塩化リンによる閉環を行なった. すなわち III を I より II を得たのと全く同一条件下反応させると淡黄色立方晶 (II), m.p. 197~199° (decomp.) が得られ, I より直接に製した II と混融して融点降下を認めず, IR スペクトルも一致することを認めた.

以上の実験により isoquinoline 誘導体 (III) は酸アミド (I) より 2*H*-pyrimido[4,3-*a*]isoquinoline 誘導体 (II) に至る中間体として十分合理的であると考えられるので, さらに I のオキシン塩化リンによる閉環反応を種々の条件下すなわち比較的短時間かつ低温で I の Bischler-Napieralski 反応を行なった結果 Table I のようにいずれも isoquinoline 誘導体 (III) の分離確認に成功した. したがって I より II の生成過程の一つに III を中間体とする経路のあることが明らかとなった.

Table I. The Ring Closure of Amide (I) by POCl₃(I 1 g., POCl₃ 3 ml. and abs. toluene 10 ml. were used)

Temp. (°C)	Time (min.)	Yield of III (g.)
60	30	0.2
80	20	0.2
100	10	0.1
15~100 ^{a)}	7~8	0.1

a) The reaction mixture was cooled as soon as the temperature was raised from room temp. to its boiling point.

つぎに IV については Pietra⁷⁾ の方法, あるいは benzamide (m.p. 177°) と ethyl acrylate との直接縮合により製した 2-phenyl-5,6-dihydro-4(3*H*)-pyrimidinone (X) の 3,4-dimethoxyphenethyl 化を金属カリウ

7) S. Pietra: Bull. sci. fac. chim. ind. Bologna, **11**, 78 (1953); (C.A., **49**, 13975 (1955)).

8) W.F. Short, C.I. Brodrick: J. Chem. Soc., **1951**, 1343.

ム、水素化ナトリウムなどにより試み IV を得んとしたが、いずれもカリウムまたはナトリウム塩を形成せず原料回収に終わった。よって Short⁸⁾ 等の報告に基づき ethyl benzamidate 塩酸塩と 3,4-dimethoxyphenethylamine とより N-(3,4-dimethoxyphenethyl)benzamidine (XI) を製し、Pietra⁷⁾ の方法により acrylonitrile と縮合させ 2-phenyl-3-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-imino-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine (IX) を経て IV を合成せんとし、XI と acrylonitrile を反応せしめたところ、ベンゼンより再結晶し、m.p. 101~102° の無色柱状品を得、IR スペクトルにおいて 3500 cm⁻¹ 付近に鋭い吸収を示し、元素分析値が VI と一致しない物質を得るに止まった。本物質の構造ならびに IV の合成については目下さらに検討中である。

実 験 の 部

1-(2-Benzamidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (III) (I の P₂O₅ 閉環) 酸アミド (I) 2 g. を無水 CHCl₃ 20 ml. に溶解し P₂O₅ 10 g. を加え 55~60° の水浴中 6 hr. 加温。冷後水で分解し CHCl₃ 層は 3% HCl で 1 回抽出し、水層と洗液を合して 10% NH₄OH アルカリ性としれば淡黄色油状物析出。CHCl₃ 抽出し水洗。Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去。橙黄色鉛状物 1.4 g. を得。MeOH または EtOH より再結晶し、m.p. 142.5~144° の無色微細柱状品 1.1 g. を得。C₂₀H₂₂O₃N₂ Anal. Calcd.: C, 70.98; H, 6.55; N, 8.28. Found: C, 70.69; H, 6.59; N, 8.35. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 231 (4.50), 273 (3.96), 311 (3.88). IR cm⁻¹: ν_{NH} 3240, ν_{C=O} 1650.

1-(2-Aminoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline dihydrochloride (VIII) (I の P₂O₅ 閉環体の加水分解) 前記閉環体 (III) 1 g., 15% HCl 20 ml. を 8 hr. 煮沸, 3 hr. 加熱後に無色針状品が冷却器下部に昇華するのを認める。冷後析出した結晶を濾過し水溶液を水浴上減圧濃縮してシロップ状とし、少量の H₂O に溶解し不溶物を濾別。昇華物質および H₂O に不溶の物質は熱湯より再結晶し m.p. 121~122° の結晶を得、標品安息香酸と混融し融点降下せず、安息香酸と同定確認。水溶液に多量の Me₂CO を加えると淡黄色砂状品析出。H₂O-Me₂CO より反復再結晶し、m.p. 146~147°(decomp.) の淡黄色砂状品 0.6 g. を得。UV λ_{max}^{H₂O} mμ (log ε): 245 (3.90), 309 (3.68). IR cm⁻¹: ν_{C=N} 1660, ν_{NH₃⁺} 3050. 本物質は後述する VII の加水分解により得られる VIII と混融し融点降下を認めず UV, IR を比較し同定確認。

N-[2-(3,4-Dimethoxyphenethylcarbamoyl)ethyl]phthalimide (VI) 3-phthalimidopropionyl chloride (V) 10 g. を無水 CHCl₃ 100 ml. に溶解し, 3,4-dimethoxyphenethylamine 9 g., CHCl₃ 50 ml., 5% Na₂CO₃ 100 ml. の混液を 0~5° に冷却攪拌しつつ約 1.5 hr. を要して滴下。滴下終了後さらに 30 min. 攪拌し, CHCl₃ 層を分離し水層は 2 回 CHCl₃ で抽出し, 全 CHCl₃ 液を合して H₂O, 5% HCl, H₂O の順に洗浄後 Na₂SO₄ 乾燥。溶媒留去し, 黄白色結晶を得。EtOH より再結晶し, m.p. 172° の無色針状品 15.8 g. を得。C₂₁H₂₂O₅N₂ Anal. Calcd.: C, 65.95; H, 5.80; N, 7.33. Found: C, 65.71; H, 5.79; N, 7.39. IR cm⁻¹: ν_{NH} 3300, ν_{C=O} 1760, 1720.

1-(2-Phthalimidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (VII) 前記酸アミド (VI) 5 g., 無水トルエン 50 ml., POCl₃ 5 ml. の混合液を油浴中煮沸。酸アミドははじめ不溶であるが沸騰とともに速かに溶解し, ついで混濁し漸次結晶析出。1 hr. 煮沸後冷却し過剰の石油エーテルを加えて放置し, 上澄液を傾瀉し, 残留する結晶を熱湯に溶解し 10% NH₄OH アルカリ性とし CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層は水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去し残留する固塊を EtOH より再結晶, m.p. 138.5~139.5° の微黄色微細針状品 4.1 g. を得。C₂₁H₂₀O₄N₂·½H₂O Anal. Calcd.: C, 67.70; H, 5.66; N, 7.54. Found: C, 67.90; H, 5.80; N, 7.71. IR cm⁻¹: ν_{C=O} 1760, 1720. ピクラートは EtOH より再結晶, 黄色針状品, m.p. 217°(decomp.). C₂₁H₂₀O₄N₂·C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd.: C, 54.63; H, 3.90; N, 11.80. Found: C, 54.34; H, 4.05; N, 11.87.

1-(2-Aminoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline dihydrochloride (VIII) 前記イソキノリン体 (VII) 1.5 g., 15% HCl 30 ml. を 18 hr. 煮沸し冷却すれば結晶析出。吸濾し少量の H₂O で洗い熱湯より再結晶し, m.p. 204~208°(decomp.) の無色針状品 0.4 g. を得。これを昇華させると m.p. 129~130° の無色針状品となり標品無水フタル酸と混融し融点降下せず, フタル酸と同定確認。結晶を濾取した母液と洗液を合し減圧下溶媒留去しシロップ状とし少量の冷水に溶解し放置し, なお析出する少量の結晶を濾別後 Me₂CO を加え攪拌すれば淡黄色砂状品となる。H₂O-Me₂CO より再結晶し, m.p. 146~147° の淡黄色砂状品 1.1 g. を得。C₁₃H₁₈O₂N₂·2HCl·H₂O Anal. Calcd.: C, 48.00; H, 6.81; N, 8.61. Found: C, 48.12; H, 7.05; N, 8.55. UV λ_{max}^{H₂O} mμ (log ε): 245 (4.00), 309 (3.75). IR cm⁻¹: ν_{OH} 3300, ν_{C=N} 1660, ν_{NH₃⁺} 3050.

1-(2-Benzamidoethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (III) の POCl₃ 閉環 (a) イソキノリン誘導体 (III) 1 g., POCl₃ 3 ml., 無水トルエン 10 ml. を油浴中 30 min. 煮沸し, 冷石油エーテルを加えて放置し上澄液を傾瀉し残留物に少量の H₂O を加えて攪拌すれば黄色粉末となる。吸濾し EtOH より再結晶 m.p. 197~199°(decomp.) の黄色立方晶 0.3 g. を得。酸アミド (I) を POCl₃ 閉環して得られる II と混融し融点降下せず。IR cm⁻¹: ν_{C=N} 1670.

(b) 酸アミド (I) 1 g., POCl₃ 3 ml., 無水トルエン 10 ml. を 30 min. 加熱沸騰させ, 前記 III の閉環と同様に処理し, m.p. 197~199°(decomp.) の黄色立方晶 (II) 0.3 g. を得。IR cm⁻¹: ν_{C=N} 1670.

酸アミド (I) の各種条件下の POCl_3 閉環 Table I の条件下反応後石油エーテルを加えて放置し, 上澄液を傾瀉, 残留物を H_2O に溶解, 濾過後 10% NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出, 水洗 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し橙色飴状物を得. 放置すれば一部結晶となる. MeOH より再結晶し, m.p. $142.5\sim 144^\circ$ の無色針状晶 (III) を得. 酸アミド (I) の P_2O_5 閉環により得られる III と混融し融点降下せず, 同定確認.

2-Phenyl-5,6-dihydro-4(3H)-pyrimidinone (X) benzamidine 5 g., ethyl acrylate 4.2 g. を混合すれば発熱して反応, 約 50° に 1 hr. 加熱後放冷すれば固化. H_2O より再結晶し, m.p. 145° の無色板状晶 4.6 g. を得. Pietra⁷⁾ の方法により得られる 2-phenyl-4-keto-5,6-dihydropyrimidine と混融して融点降下せず同定確認.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)benzamidine (XI) と acrylonitrile との反応 N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-benzamidine·HCl⁹⁾ 1 g. を水に溶解し 10% NaOH アルカリ性とし CHCl_3 で 3 回抽出, 水洗 Na_2SO_4 乾燥後留去すれば淡褐色粘稠飴状の遊離塩基 0.8 g. を得. これを少量のベンゼンに溶解し, acrylonitrile 0.15 g. を加えると発熱して反応. 3 hr. 放置すれば無色結晶析出. ベンゼンより再結晶して, m.p. $101\sim 102^\circ$ の無色柱状晶を得たが, 構造未確認.*⁴

終わりに臨み研究の機会を与えられた東京薬科大学 村山学長に深謝するとともに元素分析, IR スペクトルを実施された東北大学医学部薬学科中央分析室の諸氏に感謝します. なお本研究費の一部は文部省科学研究費ならびに私学振興会の助成によるもので併せて感謝します.

東北大学医学部薬学科

*⁴ Found: C, 71.98; H, 6.97; N, 10.12. 推定構造式 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_2$ (Calcd.: C, 70.98; H, 6.55; N, 12.45) と一致せず.