UDC 547.833.9

73. 亀谷哲治,*¹ 加納慎藏*²: 複素環式化合物の合成研究 (第 80 報*³) パパペリン
類似化合物の合成 その 10*⁴ 1-(2,3-Dihydroxyphenyl)- および 1-(2,6-
dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline
ならびに関連化合物の合成

**Tetsuji Kametani and Shinzo Kano: Studies on the Syntheses of Heterocyclic
Compounds. LXXX. Synthesis of Papaverine Derivatives. (10).
Synthesis of 1-(2,3-Dihydroxyphenyl)- and 1-(2,6-dihydroxy-
phenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline
and its Related Compounds.**

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University*¹
and Tokyo College of Pharmacy*²)

As one of the series studies of the syntheses of water soluble papaverine analogs, amongst six derivatives possessing two hydroxyl groups in the phenyl ring at 1-position of isoquinoline ring, 2,4-, 2,5-, 3,4- and 3,5-dihydroxy compounds were already synthesized. In the present study 2,3- and 2,6-dihydroxy and 2-hydroxy-6-methoxy derivatives were synthesized. 2,3-Dihydroxy derivative was synthesized from methyl 2,3-dihydroxybenzoate via the dibenzyl ether carboxylic acid chloride. The latter was condensed with α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxy- β -phenethylamine into the amide which was subjected to a ring closure reaction with phosphorus oxychloride to isoquinoline derivative and then debenzylated. 2-Hydroxy-6-methoxy derivative was obtained from 2',6'-dihydroxyacetophenone via 2-benzoyloxy-6-methoxy compound, carboxylic acid chloride which was condensed with amine to acid amide and applied to ring closure reaction with phosphorus oxychloride and then debenzylated. 2,6-Dihydroxy derivative was synthesized by demethylation of isoquinoline derivative obtained from 2,6-dimethoxybenzoic acid. The amide which is an intermediate of 2,6-dihydroxy derivative exists in two forms, m.p. 214~215° and m.p. 130.5~132.5°.

(Received November 12, 1962)

著者等は水溶性パパペリン類似化合物の合成研究としてイソキノリン核の 1 位の phenyl 基に 2 個の水酸基を有する 6 種の化合物中, 2,4-dihydroxy, 2,5-dihydroxy, 3,4-dihydroxy, 3,5-dihydroxy 誘導体¹⁾ についてすでに報告した。今回さらに 2,3-dihydroxy, 2,6-dihydroxy, および 2-hydroxy-6-methoxy 誘導体を合成したので報告する。

2,3-dihydroxy 誘導体の合成は methyl 2,3-dihydroxybenzoate²⁾ (I) を原料とし Clinton³⁾ あるいは Morris⁴⁾ らのベンジル化変法により dibenzyl ether (II) を得た。Clinton³⁾ らはベンジル化困難なフェノール類に対しアセトフェノンを溶媒とし 140~150° に加熱攪拌しつつ炭酸カリウム存在下ベンジクロリドでベンジル化を行なっているが、著者等はシクロヘキサノンを溶媒とし攪拌せず微に煮沸することにより成功した。つぎに II を常法により加水分解してカルボン酸 (III) とし、塩化チオニルにより酸クロリドに変え、 α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxy- β -phenethylamine と Schotten-Baumann 反応により酸アミド (IV) を得、これをオキシン塩化リンにより閉環し、得られる dibenzyl 誘導体 (V) をエタノール性塩酸と煮沸して脱ベンジル化し、目的物 VI を得た。本合成中酸アミド (IV) は結晶しないが、閉環体 (V) は IR スペクトルにおいて CONH 結合に基づく 3300, 1660 cm⁻¹ 付近の吸収を認めず、UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 240 (4.73), 280

*¹ Kita-4-bancho, Sendai, Miyagi-ken.

*² Kashiwagi-4-chome, Shinjuku-ku, Tokyo.

*³ 第 79 報: 本誌, 83, 180 (1963).

*⁴ その 9: 本誌, 82, 1059 (1962).

1) 亀谷, 加納: 本誌, 72, 1081 (1952); 82, 731 (1962); 82, 1059 (1962).

2) D.R.P.: 281,214.

3) R.C. Clinton, T.A. Geissmann: J. Am. Chem. Soc., 65, 85 (1943).

(3.89), 338 (3.78) を示し, 遊離塩基, 塩酸塩の分析結果とあわせてイソキノリン核の生成を確認した.

つぎに 2,6-dihydroxy 誘導体の合成は methyl γ -resorcyate を Clinton³⁾ らの方法および著者等の変法によりベンジル化を試みたがいずれも目的とする dibenzyl ether を得ることができなかった. よって同様のベンジル化法により 2',6'-bis(benzyloxy)acetophenone (VII) を製し, これを次亜塩素酸ナトリウム酸化によりカルボン酸を得ようとして種々の条件下酸化を試みたが VII は酸化に強く抵抗しいずれも原料回収に終った. したがってまず 2,6-dihydroxy 誘導体の monomethyl 誘導体である 2-hydroxy-6-methoxy 誘導体の合成を行なった. すなわち 2',6'-dihydroxyacetophenone (VIII) を窒素気流中エタノール溶媒, 炭酸カリウム存在下ベンジクロリドと反応させ monobenzyl ether (IX) を得, これを Cartwright⁶⁾ らの方法に準じジメチル硫酸でメチル化し 2'-benzyloxy-6'-methoxyacetophenone とし次亜塩素酸ナトリウム酸化すればカルボン酸 (XI) となる. XI を塩化チオニルで酸クロリドとしてアミンと縮合させて酸アミド (XII) を製し, これを常法イソキノリン閉環に付しイソキノリン誘導体 (XIII) を得. さらにエタノール性塩酸と煮沸して脱ベンジル化し目的物 (XIV) を得た. XIII は IR スペクトルにおいて 3300, 1660 cm^{-1} 付近に吸収を認めず, UV スペクトル, 元素分析結果とあわせて閉環を確認した.

2,6-dihydroxy 誘導体の合成は前述のように 2,6-bis(benzyloxy)benzoic acid の合成が困難であったので 2,6-dimethoxybenzoic acid⁶⁾ (XV) を原料とし酸クロリドを経てアミンと縮合させて酸アミド (XVI) を製し, これを常法閉環し 2,6-dimethoxy 誘導体 (XVII) を得, これを cotarnine の選択的脱メチル化⁷⁾ に準じ 48% 臭化

V : Ar = 2,3-($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ -

VI : Ar = 2,3-(HO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ -

XIII : Ar = 2-($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$)-6-(CH_3O) C_6H_3 -

XIV : Ar = 2-(HO)-6-(CH_3O) C_6H_3 -

XVII : Ar = 2,6-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ -

XVIII : Ar = 2,6-(HO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ -

IV : Ar = 2,3-($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$) $_2\text{C}_6\text{H}_5$ -

XII : Ar = 2-($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}$)-6-(CH_3O) C_6H_3 -

XVI : Ar = 2,6-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ -

4) S. G. Morris : J. Am. Chem. Soc., **71**, 2056 (1949).

5) "Org. Syntheses," Coll. Vol. II, 1031.

6) N. J. Cartwright, J. I. Jones, D. Marimion : J. Chem. Soc., **1952**, 3499.

7) W. Roser : Ann., **245**, 321 (1888).

水素酸と加熱し低収量ではあるが dihydro 誘導体 (XVIII) を得た。XVII は元素分析値, IR, UV スペクトルよりイソキノリン核を有することを確認し, XVIII は元素分析値, monomethoxy 誘導体である XIV との比較, Feigl による methylenedioxy 基の呈色反応⁸⁾ が陽性である点を考えて dihydroxy 誘導体の生成は確実と思われる。また酸アミド (XVI) 合成の際 m.p. 214~215° と m.p. 130.5~132.5° の 2 種が得られるが, 両者とも元素分析値は酸アミドの計算値と一致し, オキシン塩化リンによる閉環体はいずれも m.p. 195~196° を示し, かつ混融により融点降下を示さず, UV スペクトルもよく一致する。以上の事実よりこの 2 種の物質は 2 個の不斉炭素に起因する異性体と考えられる。⁹⁾

この間の事情に関してはすでにイソサフロールより pseudonitrosite を経て得られるアミンは主として *threo* 系であることが知られており,¹⁰⁾ さらに菅沢法による酸アミドは *threo* 系を主とした *erythro* 系との混合物と考えられているので,¹¹⁾ 本実験で XVI の場合にはこの両者が結晶として単離されたものと思われる。しかし IV および XII の場合は単離することはできなかった。

実 験 の 部

Methyl 2,3-bis(benzyloxy)benzoate (II) methyl 2,3-dihydroxybenzoate (I) 4.5 g. を新たに蒸留したシクロヘキサノン 30 cc. に溶解し, 120° に加熱し無水 K₂CO₃ 8 g. を加え, さらに C₆H₅CH₂Cl 8 g. を約 1 hr. で滴下後 7 hr. 微に煮沸, 冷後水を加え Et₂O 抽出し水洗後 Et₂O 留去。残留物を水蒸気蒸留しシクロヘキサノンを留去すれば黄褐色油分を得。放置すれば固化。MeOH より再結晶, 無色針状晶 5.1 g., m.p. 62.5~63.5°。C₂₂H₂₀O₄ Anal. Calcd.: C, 75.84; H, 5.79. Found: C, 75.63; H, 5.84.

2,3-Bis(benzyloxy)benzoic acid (III) 前記エステル (II) 5 g., 10% NaOH 30 cc., EtOH 30 cc. を水浴上 3 hr. 煮沸。EtOH を留去し冷後 10% HCl 酸性とすれば白色結晶析出。MeOH より再結晶, 無色針状晶 4.3 g. m.p. 123.5~124.5°。C₂₁H₁₈O₄ Anal. Calcd.: C, 75.43; H, 5.43. Found: C, 75.07; H, 5.13.

N-(α -Methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-2,3-bis(benzyloxy)benzamide (IV) 前記酸 (III) 4 g., SOCl₂ 15 g., 無水ベンゼン 20 cc. の混合物を水浴中 3 hr., 約 60° に加温後減圧下に溶媒を留去すれば橙褐色油分を得。無水ベンゼン 50 cc. に溶解しただちに次の反応に用う。 α -methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxy- β -phenethylamine 2.5 g. をベンゼン 50 cc. に溶解し, 5% Na₂CO₃ の存在下冷却攪拌し前記クロリドのベンゼン溶液を約 1 hr. で滴下。後 30 min. 攪拌しベンゼン層を取り, 水, dil.HCl, 水で洗い Na₂SO₄ 乾燥。溶媒留去すれば褐色飴状物 5.8 g. を得。種々操作するも結晶せず。

1-(2,3-Bis(benzyloxy)phenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (V) 前記アミド (IV) 4 g. を無水トルエン 40 cc. に加温溶解し, POCl₃ 6 cc. を加え油浴中 1.5 hr. 煮沸。冷後過剰の石油エーテルを加え一夜放置, 上澄液を傾瀉し黒褐色沈殿を MeOH-5% HCl で抽出し NaOH アルカリ性とすれば褐色油分析出。ベンゼン抽出し無水 K₂CO₃ 乾燥後溶媒留去し, 残留物をベンゼンに溶し, アルミナカラム中を通過させ樹脂状物質を吸着分離し, ベンゼン溶液より溶媒留去すれば黄褐色残留物を得。放置すれば固化, MeOH より再結晶, 微黄色立方晶 2.4 g., m.p. 128~129°。C₃₁H₂₅O₄N Anal. Calcd.: C, 78.30; H, 5.30; N, 2.95. Found: C, 78.20; H, 4.96; N, 2.95. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 240 (4.73), 280 (3.89), 338 (3.78). 塩酸塩: aq. EtOH より再結晶, 淡黄色結晶。m.p. 85~87°。C₃₁H₂₅O₄N·HCl·3H₂O Anal. Calcd.: C, 65.76; H, 5.69; N, 2.47. Found: C, 65.40; H, 5.95; N, 2.64.

1-(2,3-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (VI) 前記 dibenzyl 誘導体 (V) 2 g., EtOH 20 cc., conc. HCl 15 cc. を水浴上 10 hr. 煮沸後 EtOH を留去し, 冷後 NH₄OH アルカリ性としベンゼン抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後濃縮すれば橙色結晶析出。ベンゼンより再結晶, ほとんど無色の立方晶 1.1 g. を得。本物質は 200° 付近で赤変し 208.5~210.5° で深紅色に熔融す。C₁₇H₁₃O₄N Anal. Calcd.: C, 69.14; H, 4.44; N, 4.79. Found: C, 69.07; H, 4.47; N, 4.64. 塩酸塩: MeOH-Me₂CO より再結晶, 黄色結晶, m.p. 249°。C₁₇H₁₃O₄N·HCl Anal. Calcd.: C, 61.24; H, 4.26; N, 4.22. Found: C, 61.20; H, 4.42; N, 4.01.

2',6'-Bis(benzyloxy)acetophenone (VII) VIII 3 g. をシクロヘキサノン 50 cc. に溶解し無水 K₂CO₃ 4 g., C₆H₅CH₂Cl 5.5 g. と油浴中 10 hr. 微に煮沸後水蒸気蒸留し, 残留油分を Et₂O 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去し残留物を減圧蒸留。b.p._{0.05} (油浴温) 210~220° で留出する淡黄色油分 3.8 g. を得。放置すれば固化。EtOH より再結晶。無色針状晶。m.p. 71~72°。C₂₂H₂₀O₃ Anal. Calcd.: C, 79.47; H, 6.06. Found: C,

8) F. Feigl: "Spot Tests in organic analysis," 6th edition, p. 207.

9) 吉田: 本誌, 74, 638 (1954).

10) V. Bruckner, G. Fodor, J. Kiss, J. Kovács: J. Chem. Soc., 1948, 885; J. Org. Chem., 14, 337 (1949).

11) 森本: 本誌, 72, 107 (1952).

79.39; H, 6.07. 本物質の酸化は NaOCl を計算量の 1.2, 2.5, 5.0 倍使用, 反応温度: 60, 70, 85°, 溶媒としてジオキサン使用も試みたがいずれも原料回収.

2'-Benzyloxy-6'-hydroxyacetophenone (IX) VIII 6.1 g., $C_6H_5CH_2Cl$ 5.3 g., 無水 K_2CO_3 6.0 g., EtOH 50 cc. の混液を N_2 気流中水浴上 6 hr. 煮沸, 熱時ろ過し冷却すれば黄色針状晶 6.4 g. を得. EtOH より再結晶, m.p. 108.5~109.5°. $C_{15}H_{14}O_3$ Anal. Calcd.: C, 74.36; H, 5.83. Found: C, 74.29; H, 5.99.

2'-Benzyloxy-6'-methoxyacetophenone (X) 前記ケトン (IX) 5 g. を 20% NaOH 20 cc. に溶解し攪拌下微に煮沸しつつ Me_2SO_4 5 g. を滴下すれば漸次淡黄色油分析出. 冷後 Et_2O 抽出し水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し残留物を減圧蒸留. b.p._{0.05} 150~152°. ほとんど無色の粘稠な液体 4.6 g. を得. $C_{16}H_{16}O_3$ Anal. Calcd.: C, 74.98; H, 6.29. Found: C, 75.00; H, 6.45.

2-Benzyloxy-6-methoxybenzoic acid (XI) 前記メチル化体 3 g. を NaOH 10 g., 水 90 cc., Cl_2 6 g. より製した NaOCl 溶液を 60° に加温した溶液中に攪拌下約 15 min. を要して滴下後温度を 85° としさらに 1.5 hr. 攪拌. 過剰の NaOCl を Me_2CO で分解後 Et_2O と振り未反応原料を去り, 水溶液を 10% HCl 酸性とすれば油状物析出する. Et_2O 抽出し, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し, 残留物をベンゼン-ヘキサンより再結晶. 無色柱状晶 2.0 g. m.p. 104~106°. $C_{15}H_{14}O_4$ Anal. Calcd.: C, 69.75; H, 5.46. Found: C, 70.04; H, 5.37.

N-(α -Methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-2-benzyloxy-6-methoxybenzamide (XII) 前記酸 1 g., $SOCl_2$ 3 cc., 無水ベンゼン 10 cc. の混合物を水浴中 60° に 2 hr. 加温後減圧下に溶媒留去し, 残留物を無水 Me_2CO 20 cc. に溶解. 別にアミン 0.8 g. を Me_2CO 30 cc. に溶解し, 3% NaOH 20 cc. と氷冷攪拌下前記クロリドの溶液を約 30 min. で滴下. さらに 1 hr. 攪拌後 Me_2CO を留去, 橙黄色残留油分をベンゼン抽出し, 水, dil. HCl, 水で洗い Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すれば橙色飴状物 1.5 g. を得. 種々操作するも結晶せず.

1-(2-Benzyloxy-6-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XIII) 前記アミド (XII) 1.2 g., 無水トルエン 20 cc., $POCl_3$ 3 cc. の混合物を油浴中 1.5 hr. 煮沸. 冷後石油エーテルを加え一夜放置後上澄液を傾瀉し残留物を MeOH-5% HCl で抽出し NaOH アルカリ性としベンゼン抽出. ベンゼン層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去. 残留物をベンゼン溶媒, アルミナカラム中を通過させ吸着精製後ベンゼンを回収すれば淡黄色粘稠物 1.0 g. を得. ピクレート: EtOH より再結晶, m.p. 204~206° (decomp.). $C_{25}H_{21}O_4N \cdot C_6H_5 \cdot O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 59.23; H, 3.84; N, 8.91. Found: C, 58.91; H, 3.93; N, 8.81. 精製ピクレートを dil. NaOH で分解しベンゼン抽出し水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し残留物を aq. EtOH より再結晶し m.p. 153~155° の遊離塩基を無色微細結晶として得. $C_{25}H_{21}O_4N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd.: C, 73.51; H, 5.43; N, 3.43. Found: C, 73.52; H, 5.67; N, 3.59. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 238 (4.69), 279 (3.86), 335 (3.78).

1-(2-Hydroxy-6-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XIV) 前記イソキノリン体 (XIII) 0.4 g., EtOH 5 cc., conc. HCl 5 cc. を水浴上 8 hr. 煮沸後減圧下に溶媒留去し, 黄色固体を得. EtOH より再結晶し m.p. 159~161° の黄色微細針状晶 0.25 g. を得. $C_{18}H_{15}O_4N \cdot HCl \cdot H_2O$ Anal. Calcd.: C, 59.42; H, 4.98; N, 3.89. Found: C, 59.62; H, 5.04; N, 4.00. HCl 塩の EtOH 溶液を 5% NH_4OH アルカリ性とし析出する沈殿を 95% EtOH より再結晶し無色鱗片状晶. m.p. 102~104° の遊離塩基を得. 本物質は 5 mm. 減圧下 10 hr. 乾燥すれば m.p. 186~187° となる. $C_{18}H_{15}O_4N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd.: C, 67.91; H, 5.06; N, 4.40. Found: C, 68.05; H, 5.15; N, 4.18.

N-(α -Methyl- β -methoxy-3,4-methylenedioxyphenethyl)-2,6-dimethoxybenzamide (XVI) 2,6-dimethoxybenzoic acid 5.5 g., $SOCl_2$ 15 cc. より製した粗製酸クロリドを無水 Et_2O 50 cc. に溶解し, アミン 6.2 g. を Et_2O 100 cc., 3% NaOH 70 cc. と氷冷攪拌した混液中に約 1 hr. で滴下しさらに 1 hr. 攪拌. 析出する白色結晶を吸出し, Et_2O , 水で洗い EtOH より再結晶し m.p. 214~215° の無色砂状晶 7.2 g. を得. $C_{20}H_{23}O_6N$ Anal. Calcd.: C, 64.33; H, 6.21; N, 3.75. Found: C, 64.05; H, 6.22; N, 3.67. Et_2O 層は水, dil. HCl, 水で洗い Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し残留物を少量の EtOH より再結晶し m.p. 211~214° のアミド 0.3 g. を得. EtOH 母液より EtOH 留去後 60% MeOH より再結晶し, m.p. 130.5~132.5° の無色板状晶 0.9 g. を得. $C_{20}H_{23}O_6N$ Anal. Calcd.: C, 64.33; H, 6.21; N, 3.75. Found: C, 64.27; H, 6.31; N, 3.86.

1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XVII) (a) m.p. 214~215° のアミドの閉環: アミド (XVI) 2 g., 無水トルエン 20 cc., $POCl_3$ 5 cc. を油浴中 2 hr. 煮沸し冷後石油エーテルを加え一夜放置. 上澄液を傾瀉し残留物を 5% HCl で抽出し 10% NaOH アルカリ性とし析出する結晶を 95% EtOH より再結晶すれば m.p. 195~196°, 無色針状晶 1.3 g. を得. $C_{19}H_{17}O_4N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd.: C, 69.29; H, 5.49; N, 4.25. Found: C, 69.45; H, 5.77; N, 4.17. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 238 (4.70), 281 (3.85), 336 (3.75). ピクレート: EtOH より再結晶し黄色結晶 m.p. 237° (decomp.). $C_{19}H_{17}O_4N \cdot C_6H_5O_7N_3$ Anal. Calcd.: C, 54.35; H, 3.65; N, 10.14. Found: C, 54.44; H, 3.78; N, 9.92.

(b) m.p. 130.5~132.5° のアミドの閉環: アミド 0.5 g., 無水トルエン 5 cc., $POCl_3$ 1.5 cc. より同様閉環して m.p. 195~196° の結晶 0.3 g. を得. 両者混融するも融点降下せず. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 238 (4.68), 281 (3.80), 334 (3.75).

1-(2,3-Dihydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XVIII) XVII 1 g., 48% HBr 8 cc.

の混液を 110~115° の油浴中 15 hr 加熱. 冷後黄褐色固塊を吸出し水に溶解, 10% NH_4OH アルカリ性とし析出物を BuOH 抽出. BuOH は Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下留去し黄色粉末を得. 少量の dil. HCl に溶解し減圧下水を留去し, 残留する HCl 塩を EtOH に溶解し倍量の Et_2O を加えれば黒褐色樹脂状物沈殿する. 溶液にさらに Et_2O を加えれば淡褐色柱状晶 50 mg. を得. $\text{EtOH-Et}_2\text{O}$ より反覆再沈殿し精製すれば 245° 付近で収縮褐変するも $\text{m.p.} > 300^\circ$. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 58.37; H, 4.61; N, 4.01. Found: C, 58.94; H, 4.51; N, 4.17. Feigl によるクロモトロープ酸- H_2SO_4 反応⁸⁾ 陽性 (紫).

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 宮地春江, 大泉祥子, 菅原悦子の諸嬢に感謝する. なお研究費の一部は私学研修会の助成と昭和 37 年度文部省科学研究費によるもので感謝の意を表する.

東北大学医学部薬学科, 東京薬科大学

UDC 547.833.9

74. 亀谷哲治, 菅原 宏: 複素環式化合物の合成研究 (第 81 報^{*1}) パパベリン類似化合物の合成 その 11 1-位にチオフェン核を有する 6,7-Methylenedioxy-3,4-dihydro- および 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の合成

Tetsuji Kametani and Hiroshi Sugahara: Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. LXXXI. Synthesis of Papaverine Derivatives. (11). Synthesis of 6,7-Methylenedioxy-3,4-dihydro- and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Derivatives possessing a Thiophene Nucleus in 1-Position.

(Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Tohoku University^{*2})

We have synthesized a series of papaverine analogs possessing thiophene nucleus in 1-position and investigated their pharmacological properties. In this report, as papaverine analogs four derivatives of 6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline (II) and four derivatives of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III) corresponding to $n=0\sim3$ were synthesized. They were prepared by the cyclization of acid amide with phosphorus oxychloride in toluene and the tetrahydro-derivatives were prepared by reduction of methiodides with sodium borohydride. The free bases of these derivatives ($n=1$) which possess one reactive methylene group were oxidized to keto compounds. The same oxidation to form keto derivatives was also observed in the cases of their picrates and hydrochlorides.

(Received November 12, 1962)

従来パパベリン類似化合物として, 1 位に硫黄を含んだ置換基を有する化合物の薬理作用に関する検討は比較的少ないようである. したがって著者等は最近チオフェン誘導体, たとえば 1-(2-thienyl)-3-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline の鎮痛作用の顕著なる例¹⁾ より考えて, イソキノリン誘導体の 1 位にチオフェン核を導入した場合いかなる生理作用を有するかに興味をもち, 著者等の 1 人はこれら誘導体を合成しすでにその数種を発表した.¹⁻³⁾

今回はさらに 6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline 類 (II) および 2-methyl-6,7-methylenedioxy-

*1 第 80 報 (その 10): 本誌, 83, 356 (1963).

*2 No. 85, Kita-4-ban-cho, Sendai, Miyagi-ken.

1) 亀谷, 稲垣: 本誌, 74, 417 (1954).

2) 亀谷, 稲垣: 本誌, 74, 1041 (1954).

3) 亀谷, 佐藤, 梅沢, 小林: 本誌, 83, 180 (1963).