0.3°/min. 以上の加熱速度なら吸引の強弱による影響はほとんど認められぬ。

つぎにナフタリン-メタジニトロベンゼン 2 成分系試料 (メタジニトロベンゼン 29.9%) の共融点の 8 回測定値は 49.9°, 50.0°, 50.1°, 50.1°, 50.0°, 50.1°, 50.1°, 50.1° であり, $\pm 0.1^\circ$ の精度が得られている。

本研究に当たり, 御便宜を賜った北海道大学 林 平三郎教授に厚く御礼申し上げる。

北海道大学医学部薬学科

UDC 547.833.9-07

富士谷憲徳, 岸本禎二, 新村繁夫: *dl*-8-Bromoarmepavine の Ullmann 反応

Kazuyoshi Fujitani, Teiji Kishimoto, and Shigeo Niimura: On the Ullmann Reaction of *dl*-8-Bromoarmepavine.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University*¹)

In order to synthesize cycleanine (I) which is one of the biscoclaurine type bases, an intermediate 1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-8-bromo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (*dl*-8-bromoarmepavine) (III) was prepared. An attempted Ullmann reaction of III failed to give I but two products, *dl*-armepavine (XIII), and *dl*-N,O,O-trimethylcoclaurine (*dl*-O-methylarmepavine) (XIV) were isolated from the reaction mixture. The former was formed by the dehalogenation while the latter by dehalogenation and O-methylation of III.

(Received September 3, 1962)

Ullmann 縮合を合成過程の最終段階とする biscoclaurine 型塩基合成法^{1,2)}のうち isochondodendrine-cycleanine 型塩基の合成に対しては 8-hydroxy-1-(4-halobenzyl)isoquinoline 誘導体, あるいは 8-halo-1-(4-hydroxybenzyl)isoquinoline 誘導体が中間原料として考えられる。

さきに犬伏, 富士谷³⁾は cycleanine (I) の合成を企図し, そのための中間原料である 1-(4-bromobenzyl)-8-hydroxy-6,7-dimethoxyisoquinoline (II) の合成を試みたが, Pomeranz-Fritsch 法による isoquinoline 閉環の際に一異常反応が進行し目的とする isoquinoline (II) が得られないことを認めこれを報告した。

今回著者等はもう一つの型の中間原料として 1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-8-bromo-6,7-dimethoxy-

*¹ Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) M. Tomita, K. Itoh, H. Yamaguchi: Pharm. Bull. (Japan), 3, 449 (1955).

2) 富田, 伊藤: 本誌, 78, 103 (1958); 78, 605 (1958); 富田, 富士谷, 岸本: 本誌, 82, 1167 (1962); 富田: “実験化学講座,” 22, 445 (1958) 丸善.

3) 犬伏, 富士谷: 本誌, 78, 486 (1958).

1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III) をえらび, これを合成し, Ullmann 反応に付してその反応成績体を検討した. その結果目的とする bis 型塩基を捕捉することはできなかったが, ここに得られた知見について報告する.

原料塩基 (III) はつぎの方法により合成した. すなわち 5-bromoveratraldehyde (IV) に nitromethane を縮合させ対応する nitrostyrene (V) とし, ついでこれを電解還元にして 3-bromo-4,5-dimethoxyphenethylamine (VI) を得, これに *p*-benzyloxyphenylacetyl chloride (VII) を Schotten-Baumann 法により縮合させて N-(3-bromo-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(4-benzyloxyphenyl)acetamide (VIII) とした. この amide (VIII) を Bischler-Napieralski 反応により閉環して 3,4-dihydroisoquinoline (IX) を得, IX の塩酸塩を NaBH₄ で還元して tetrahydroisoquinoline (X) とし, X のギ酸-ホルマリンによる N-メチル化を経由して N-methyltetrahydro 体 (XII) とするか, あるいは IX の methiodide (XI) を NaBH₄ で還元して XII に誘導した. XII を 20% 塩酸中加熱して脱ベンジル化を行ない目的の中間原料 (III) を得た.

ここに得られた III 物質を原料とし Ullmann 縮合を行ない bis 型塩基を合成しようと試みたが, 反応条件として実験の部に記載のように III のカリウム塩の銅粉触媒下の加熱, あるいはピリジン中銅粉, 炭酸カリウムの存在下還流する方法⁴⁾をとった.

この二つの条件を異にする縮合方法により得られた反応成績体は常法にしたがいそれぞれ処理し, フェノール性塩基と非フェノール性塩基に分別し, 精製を行なったところフェノール性, 非フェノール性それぞれ 1 種の塩

4) Y. K. Sawa, N. Tsuji, S. Maeda: Tetrahedron, 15, 144 (1961).

基を得た。これらは標品とその Rf 値, IR スペクトル, あるいは混融による比較の結果, それぞれ 1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (*dl*-armepavine) (XIII) および 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (*dl*-N, O, O-trimethylcoclaurine) (XIV) であることを確認した。すなわち反応条件のいずれの場合も目的の bis 型塩基を捕捉することができず, かつ原料 (III) の 8 位の脱ブロム化の進行を確認すると同時に, 非フェノール性塩基として原料 (III) の脱ブロム化のみならず 4' 位の水酸基の O-メチル化の進行したかたちの塩基 (XIV) を捕捉確認した。

カリウム塩の銅粉存在下加熱による Ullmann 反応において isoquinoline 核の 8 位のブロムが脱離しやすい例, またフェノール性水酸基が O-メチル化を受ける場合のあることはすでに富田等¹⁾ によって明らかにされている。すなわち 8-bromocorypalline (XV) の Ullmann 反応により脱ハロゲン化のみ進行了した corypalline (XVI) のほかに O-methylcorypalline (XVII) を捕捉確認している。

しかしながら Ullmann 反応の改良法であるピリジン-炭酸カリウム-銅粉法を用いた場合にもこのような副反応の進行をみることは興味あることである。

このような O-メチル化が副反応として起ることは原料塩基の脱ハロゲン化と無関係ではないようにも考えられるが, この副反応の機構についてはさらに検討が必要と考えられる。

実 験 の 部^{*2}

β -Nitro-3-bromo-4,5-dimethoxystyrene (V) vanillin をブロム化して 5-bromovanillin⁵⁾ とし, これをメチル化して得た 5-bromoveratraldehyde⁵⁾ (IV) 76 g., CH_3NO_2 81 cc. AcONH_4 32 g. を AcOH 320 cc. に溶解し, 2 hr. 還流下に加熱する。冷後水中に注ぎ析出する黄色結晶を沷取, MeOH あるいは AcOEt より再結晶。収量 60.5 g. 黄色針状晶 m.p. $157\sim 158^\circ$ (文献⁶⁾ m.p. $156\sim 158^\circ$ 。

3-Bromo-4,5-dimethoxyphenethylamine (VI) V 15 g. を MeOH 260 cc., AcOH 100 cc., tetrahydrofuran 320 cc. の混液に溶解し, さらに conc. HCl 40 cc. を加え懸濁液とし, これを陰極液とし 20% H_2SO_4 を陽極液とし鉛電極, 素焼隔膜を用いて電解還元を行なう。常法にしたがって処理し, 飴状の粗製アミン (VI) 9.7 g. を得る。シュウ酸塩。EtOH より再結晶 m.p. $210^\circ(\text{decomp.})$ (文献⁶⁾ m.p. $217^\circ(\text{decomp.})$ 。

(*p*-Benzyloxyphenyl)acetyl chloride (VII) 富田, 中口, 高木⁷⁾ の方法により (*p*-hydroxyphenyl)acetonitrile を原料とし (*p*-benzyloxyphenyl)acetonitrile を製し, これをケン化して (*p*-benzyloxyphenyl)acetic acid m.p. 121° (文献⁷⁾ m.p. 121° とする。これを SOCl_2 と水浴上 30 min. 加温し, 過剰の SOCl_2 を留去し, 少量のベンゼンを加え減圧で留去をくりかえし SOCl_2 を完全に除けば残留する VII は結晶固化する。直ちに下記の反応に用いる。

N-(3-Bromo-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(*p*-benzyloxyphenyl)acetamide (VIII) VI のシュウ酸塩 12 g. をとり 5% NaOH を加え遊離塩基とし Et_2O 約 300 cc. に溶解する。この Et_2O 溶液に 5% NaOH 100 cc. を加え氷冷攪拌しつつ, (*p*-benzyloxyphenyl)acetic acid 10 g. より製した酸塩化物 (VII) を無水 Et_2O 約 150 cc.

*2 融点はすべて未補正。

5) R. L. Shriner, P. McCutchan: J. Am. Chem. Soc., 51, 2193 (1929).

6) 近藤, 片岡, 林, 内堀: 乙卯研, 9, 4 (1958).

7) 富田, 中口, 高木: 本誌, 71, 1046 (1951).

に溶解した溶液を徐々に滴加する。滴下終了後さらに 1 hr. 氷冷撹拌をつづけた後, Et₂O 層を分取し, 析出する結晶は CHCl₃ に溶解して合併し, Et₂O-CHCl₃ 溶液を H₂O, dil. HCl, H₂O の順に洗浄し無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去, 残留物を Et₂O あるいは Et₂O-ヘキサンより再結晶。無色針状晶 m.p. 100°. 収量 17.2 g. C₂₆H₂₆O₄NBr *Anal.* Calcd.: C, 62.00; H, 5.41. Found: C, 62.20; H, 5.43.

1-(4-Benzyloxybenzyl)-8-bromo-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (IX) VIII 5 g. をトルエン 30 cc., POCl₃ 10 cc. とともに 2.5 hr. 油浴上軽く還流加熱, 冷後減圧下に過剰の POCl₃ およびトルエンを留去し, 残留物を MeOH に溶解, 脱色炭処理を行ない MeOH を留去する。NH₄OH アルカリ性として Et₂O 抽出し Et₂O 溶液を dil. HCl で振り dil. HCl 酸性液は Et₂O で洗浄後 NH₄OH アルカリ性とし Et₂O 抽出。Et₂O 溶液を無水 MgSO₄ で乾燥後溶媒を留去すると橙黄色油状の dihydroisoquinoline (IX) 4 g. が得られる。HCl 塩。Me₂CO より再結晶。無色針状晶 m.p. 182°. C₂₅H₂₄O₃NBr·HCl·½H₂O *Anal.* Calcd.: C, 58.65; H, 5.12. Found: C, 58.88; H, 5.01.

1-(4-Benzyloxybenzyl)-8-bromo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (X) IX HCl 塩 600 mg. を MeOH 40 cc. に溶解し, 室温で撹拌しつつ NaBH₄ 800 mg. を約 15 min. の間に徐々に加える。30 min. 室温で撹拌。MeOH を留去し 2% NaOH を加えて Et₂O 抽出し, Et₂O 溶液は anhyd. K₂CO₃ で乾燥後 Et₂O を留去すれば黄色の結晶が析出。収量 540 mg. MeOH より再結晶。無色砂状晶 m.p. 127°. Beilstein 反応陽性。C₂₅H₂₆O₃NBr *Anal.* Calcd.: C, 64.10; H, 5.60. Found: C, 64.06; H, 5.60.

1-(4-Benzyloxybenzyl)-2-methyl-8-bromo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XII) i) IX 4 g. を MeOH 30 cc. に溶解, MeI 10 cc. を加え水浴上 30 min. 加温還流, 冷後過剰の MeI および MeOH を留去すると黒褐色鉛状の粗製 methiodide (IX) 5 g. を得る。直ちにこれを MeOH 50 cc. に溶解し室温で撹拌しつつ NaBH₄ 3.1 g. を少量ずつ 30 min. の間に加え, 後 30 min. 室温で撹拌。MeOH を留去し残留物に 2% NaOH を加え, Et₂O, CHCl₃ で順次抽出。Et₂O 溶液, CHCl₃ 溶液はそれぞれ無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去。粗製 N-CH₃ 体 (XII) がそれぞれ 3.5, 0.7 g. 残留する。ベンゼンに溶かし中性 Al₂O₃ 柱を通過させ精製。淡黄色油状。b._p×10⁻⁴ ca. 200°. C₂₆H₂₈O₃NBr *Anal.* Calcd.: C, 64.73; H, 5.85. Found: C, 64.59; H, 5.77.

ii) X 150 mg. を 98% HCOOH 1 cc., 37% ホルマリン 1 cc. とともに水浴上 2 hr. 加熱後, 減圧下乾固し 5% NaOH でアルカリ性とし Et₂O 抽出, Et₂O 溶液は無水 K₂CO₃ で乾燥後 Et₂O を留去。淡黄色油状の XII 140 mg. を得る。ベンゼンに溶かし Al₂O₃ 柱を通過させ精製。b._p×10⁻⁵ ca. 200° 淡黄色油状。C₂₆H₂₈O₃NBr *Anal.* Calcd.: C, 64.73; H, 5.85. Found: C, 64.71; H, 5.70. IR (CHCl₃) は i) で得られたもののそれと完全に一致。

1-(4-Hydroxybenzyl)-2-methyl-8-bromo-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (*dl*-8-bromo-armepavine (III)) XII 2.1 g. を 20% HCl の過剰に溶解, 沸騰水浴上 4 hr. 加熱, 冷後 Et₂O で洗浄。5% NaOH でアルカリ性とし Et₂O 抽出。Et₂O 溶液は無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去, 析出する結晶を MeOH-Et₂O より再結晶。無色微細結晶。m.p. 163°. 収量 500 mg. アルカリ性抽出母液は NH₄Cl を加え NH₄OH アルカリ性とし Et₂O 抽出, Et₂O 溶液は無水 MgSO₄ で乾燥後溶媒留去, 析出する結晶を MeOH より再結晶。無色微細結晶 m.p. 166.5°. 収量 600 mg. m.p. 163° の結晶と混融および IR (Nujol) で比較, 同一物質であることを確認。 *Anal.* Calcd.: C, 58.17; H, 5.65. Found: C, 58.23; H, 5.42.

***dl*-8-Bromoarmepavine (III) の Ullmann 反応** i) 金属 K 0.05 g. を abs. MeOH 4 cc. に溶解, これに III 0.50 g. を溶かし, 溶媒を減圧で留去し, Cu 粉 (Natur Kupfer C) 0.05 g., 酢酸銅 0.02 g. を加え油浴上 190~197° に 30 min. 加熱する。冷後反応混合物を CHCl₃ で温浸し, CHCl₃ 溶液は 3% KOH で振り, アルカリ層は NH₄Cl を加え NH₄OH アルカリ性とした後 Et₂O 抽出。Et₂O 溶液は無水 MgSO₄ で乾燥後溶媒留去すると橙黄色油状のフェノール塩基 80 mg. を残留する。EtOH 溶媒でシュウ酸と処理するとシュウ酸塩を与える。EtOH より再結晶無色針状晶 m.p. 206~209°. C₁₉H₂₀O₃N·C₂H₂O₄ *Anal.* Calcd.: C, 62.52; H, 6.25. Found: C, 62.31; H, 6.52. 混融および IR (Nujol) の比較により *dl*-armepavine (XIII) oxalate であることを確認。フェノール塩基を除いた CHCl₃ 層は溶媒を留去し 5% HCl で温浸, 不溶物を除き 5% NaOH でアルカリ性とし Et₂O 抽出, Et₂O 溶液は無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒留去。粗非フェノール塩基, 橙赤色油状 70 mg. を残留。Multibuffered paper chromatography*³ 固着 zone pH 4.0~4.4 (very weak), pH 3.6 以下 (strong). (*l*-cycleanine の固着 zone pH 4.0~4.4). pH 4.0 の McIlvaine 緩衝液で粗非フェノール塩基の CHCl₃ 溶液を振り抽出液を NH₄OH でアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 溶液は無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒留去。黄褐色油状物質少量を残留。これをベンゼンに溶かし Al₂O₃ 柱を通過させ精製。淡黄色油状。Beilstein 反応陰性。Rf*⁴ 0.67. IR (CHCl₃) の比較により *dl*-N,O,O-trimethylcoclaurine (XIV) であることを確認。

ii) 金属 K 30 mg. を abs. MeOH 2.5 cc に溶解しこれに III 300 mg. を溶かし減圧下溶媒留去, これに Cu 粉 (Natur Kupfer C) 30 mg., 酢酸銅 10 mg. を加え油浴で加熱, 徐々に浴温を上げ約 20 min. で 195° に至

*³ McIlvaine buffer solution (double strength), 移動相 CHCl₃, 呈色試薬 Dragendorff. cf. 富田: “実験化学講座,” 22, 430 (1958) 丸善.

*⁴ 東洋紙 No. 50, BuOH-AcOH-H₂O (63:10:27) 上昇法により展開。呈色は Dragendorff 試薬 (以下 Rf 値はすべてこの処方による)。

り直ちに加熱を中止。i) とほぼ同様の処理を行ないフェノール塩基部と非フェノール塩基部に分別する。それぞれの部分より m.p. 160~163° (100 mg.) および m.p. 160~162° (70 mg.) の淡黄色微細結晶を得、両者とも Beilstein 反応陽性、混融しても融点降下せず、また原料 III と混融して融点降下を示さず、原料 III を回収したことを確認。

iii) III 1.0 g. を無水ピリジン 5 cc. に溶解、粉末無水 K_2CO_3 500 mg., Cu 粉 (Natur Kupfer C) 40 mg., KI 30 mg. を加え、油浴上浴温 $150 \pm 4^\circ$ に 15 hr. 攪拌下還流加熱。反応混合物を $CHCl_3$ に溶解、汙過後減圧濃縮すると黒褐色の残留物を得、これを 5% HCl で温浸、 Et_2O で洗浄後 5% NaOH でアルカリ性とし Et_2O , $CHCl_3$ で抽出。抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去、残留物を MeOH より再結晶。無色微細結晶 m.p. 160~164° (28 mg.) を得、これは原料 III と混融して m.p. 降下せず。NaOH アルカリ性抽出母液は NH_4Cl で NH_4OH アルカリ性とし Et_2O , $CHCl_3$ で抽出、抽出液は無水 $MgSO_4$ で乾燥後溶媒留去、残留物を Et_2O で処理すれば m.p. 161~166° の淡黄色結晶 29 mg. を得。混融により原料 III であることを確認。

iv) III 800 mg. を無水ピリジン 3 cc. に溶解、粉末無水 K_2CO_3 400 mg., KI 30 mg., Cu 粉 (市販品) 100 mg. を加え浴温 $150 \sim 155^\circ$ で 26 hr. 加熱攪拌還流。iii) におけると同様に処理しフェノール塩基と非フェノール塩基に分別。非フェノール性塩基は黄色油状 40 mg. を得。Rf 0.56, 0.74。ベンゼン溶媒で Al_2O_3 柱を通過させ精製。淡黄色油状、Beilstein 反応陰性。IR ($CHCl_3$) および Rf 値の比較より dl-N,O,O-trimethylcoclaurine (XIV) (Rf 0.75) であることを確認。一方フェノール塩基は黄色油状 5 mg., Rf 0.65。EtOH 溶媒でシュウ酸と処理し氷室に放置すると無色針状晶 m.p. 209~213° を与える。このシュウ酸塩は dl-armepavine (XIII) oxalate と混融して融点降下なく、フェノール塩基は dl-armepavine (XIII) であることを確認。

終始御懇篤なる御指導を賜った恩師 富田真雄教授に衷心より感謝の意を表します、元素分析は本学微量元素分析センター 穂積啓一郎博士ならびに協力者の方々、IR スペクトル測定は本学 町田勝之輔、浜中郁子の諸氏によって施行されたものであって、ここに記して謝意を表します。

京都大学薬学部

UDC 547.833.9.07

富士谷憲徳：8-Bromocorypalline の Ullmann 反応

Kazuyoshi Fujitani : On the Ullmann Reaction of 8-Bromocorypalline.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University*¹)

As reported by Tomita, *et al.* the usual Ullmann reaction of potassium salt of 8-bromocorypalline (I) did not give dibenzo-*p*-dioxin derivative (IV) but afforded corypalline (II) and O-methylcorypalline (III). In this report, author carried out Ullmann reaction of I with potassium carbonate and copper powder in pyridine and examined the resulting products. In this case, besides II another non-phenolic base whose analytical values corresponded with IV was obtained and product III could not be detected. Since this product whose analytical values were consistent with IV showed negative dibenzo-*p*-dioxin reaction it would be V.

(Received September 3, 1962)

すでに富田等¹⁾は 8-bromocorypalline (I) のカリウム塩を用いて Ullmann 反応を行なうとき、反応成績体は corypalline (II) および O-methylcorypalline (III) であり、脱ハロゲン化ならびに脱ハロゲン化、O-メチル化が進行することをみとめている。また前報²⁾において著者等は dl-8-bromoarmepavine を原料として Ullmann 反応を行なったときも、成績体として 2 種の塩基、すなわち dl-armepavine および dl-N,O,O-trimethylcoclaurine (dl-O-methylarmepavine) を捕捉確認し、同様に脱ハロゲン化、O-メチル化の進行することを見とめ、かつ Ullmann 反応の条件をピリジン-炭酸カリウム-銅粉法を用いて緩和しても同様にフェノール性水酸基の O-メチル化が進行する場合のあることを明らかにした。

*¹ Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) M. Tomita, K. Itoh, H. Yamaguchi : Pharm. Bull. (Japan), 3, 449 (1955).

2) 富士谷, 岸本, 新村 : 本誌, 83, 412 (1963).