薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (5) 547 ~ 549 (1967)

UDC 547.833.04.07 : 542.941.7

91. 塩谷俊作, 酒井克美, 三橋監物 : 4-Acylamino-
isoquinoline の接触還元について

Shunsaku Shiotani, Katsumi Sakai, and Kenmotsu Mitsuhashi :
On Catalytic Reduction of 4-Acylaminoisoquinolines.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama*1)

Catalytic reductions of 4-amino-, 4-acetamido-, and 4-benzamidoisoquinoline under several conditions were examined. Reduction of 4-acetamido- and 4-benzamidoisoquinoline over Adams catalyst in acetic acid or over Raney nickel in ethanol afforded the corresponding 1,2,3,4-tetrahydro derivatives; whereas their reduction over Adams catalyst in acetic acid-sulfuric acid gave the corresponding 5,6,7,8-tetrahydro derivatives. 4-Aminoisoquinoline was reduced to 5,6,7,8-tetrahydro derivative either over Adams catalyst in acetic acid or over Raney nickel in ethanol.

(Received August 11, 1966)

一般に芳香族双環状化合物の接触還元の際し、電子供与性の置換基を有する環が還元されにくいことが知られており、落合等¹⁾は 4-aminoisoquinoline, 4-isoquinolinol を硫酸を添加した酢酸中で Adams 白金を触媒として還元を行ないそれぞれ対応する Bz-テトラヒドロ体を得ている。そして電子供与性の置換基を有する環は置換基の +I 効果によって電子密度が増大し活性水素の求核的攻撃が起こりにくくなるためであろうと説明している。

一方、著者等はさきに 2-methyl-²⁾ならびに 2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-1,5-methanobenzo[f][1,4]diazocine³⁾の合成の中間原料である 4-acetamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline を 4-acetamidoisoquinoline の Raney-Ni を触媒とする加圧接触還元によって得たことを報告した。³⁾これはイソキノリンが接触還元によって Py-テトラヒドロ体を生成しやすいからアミノ基の電子供与性を減ずれば 4-aminoisoquinoline のピリジン部が還元されやすくなるだろうとの考えに基づいて行なったものである。これに関連して今回 4-amino-, 4-acetamido- および 4-benzamidoisoquinoline について 2, 3 の条件で接触還元を行なったのでその結果について報告する。

まず 4-aminoisoquinoline (I) の接触還元について落合等は硫酸を添加した酢酸中 Adams 白金を用いて Bz-テトラヒドロ体 (II) を得ているが¹⁾、媒質によって環の還元されやすさの傾向が変わるかどうかを知るために著者等はまず硫酸を加えないで上と同様に還元を行なったところ得られた物質はやはり Bz-テトラヒドロ体 (II) であった。また Raney-Ni を用いエタノール中 80° で加圧下に還元を試みた結果も同様に II のみを与えた。

つぎに 4-acetamidoisoquinoline (III) について、まずエタノール中 Raney-Ni を用い加圧下に還元して m.p. 126~128° の Py-テトラヒドロ体 (IV) を得た、また酢酸中 Adams 白金を用い常温常圧下に還元を行なった結果も同様に IV を与えた。しかし硫酸を加えた酢酸中でこの還元を行なったところ Py-テトラヒドロ体とは異なる m.p. 119~120.5° の塩基性物質 (V) を生成した。この物質は II をアセチル化して得られる 4-acetamido-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline との混融試験で融点降下しないことおよび IR スペクトルが同一であることから Bz-テトラヒドロ体であることを確かめた。

つぎに、アセチル基を電子吸引性のより強いベンゾイル基に置きかえた 4-benzamidoisoquinoline (VI) について同様に還元を検討した。まず酢酸中 Adams 白金を用い常温常圧下に接触還元して m.p. 138.5~140° の Py-テトラヒドロ体 (VII) を得た。この物質の構造は元素分析ならびに NMR スペクトル (7.64 τ , singlet (1H, N₂-H); 6.85 τ , doublet, J=3 c.p.s. (2H, C₃-H); 6.05 τ , singlet (2H, C₁-H); 4.80 τ , multiplet (1H, C₄-H); 2.10~3.20 τ , multiplet (10H, arom.-H+amide NH)) によって確認した。ついで硫酸を添加した酢酸中で上と同様にして還元

*1 Gofuku, Toyama.

1) E. Ochiai, M. Ikehara : Pharm. Bull. (Japan), 2, 72 (1954). *Idem* : *Ibid.*, 3, 454 (1955).

2) S. Shiotani, K. Mitsuhashi : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 14, 608 (1966).

3) 塩谷, 三橋 : 本誌, 84, 1032 (1964).

Chart 1. Catalytic reductions of 4-amino-, 4-acetamido- and 4-benzamido isoquinoline

を行なうと m.p. 178~181° の Bz-テトラヒドロ体 (VIII) が生成した. その構造は元素分析ならびに加水分解によって II と安息香酸とを生成することから確認した.

以上の結果はイソキノリン誘導体の一方の環の選択的還元に対する置換基および媒質の影響について興味ある一資料を提供するものと思われる.

実 験 の 部^{*2}

4-Aminoisoquinoline (I) の還元 a) I (200 mg.) を AcOH (10 ml.) に溶かし, PtO_2 (20 mg.) をあらかじめ H_2 中で還元したものに加え常温常圧下に H_2 中で振盪. 触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得られる残留物に少量の水を加え Na_2CO_3 アルカリ性とし CHCl_3 で抽出. CHCl_3 層を K_2CO_3 で乾燥したのち, 溶媒を留去し残留物をエーテルから再結晶し II を得. m.p. 126~130° (文献¹⁾ 126°), 無色針晶, 収量 95 mg.

^{*2} 融点はすべて微量融点測定装置 (柳本製作所) で測定, 未補正.

b) I (100 mg.) を EtOH (50 ml.) に溶かし Raney-Ni (W-7) を加え H_2 圧 100 kg./cm², 80° で 4.5 hr. 振盪. 触媒および溶媒を去り, 残留物を $CHCl_3$ に溶かし $NaHCO_3$ 水で洗浄後 K_2CO_3 で乾燥し $CHCl_3$ を留去, 残留物 (50 mg.) をエーテルより再結し II を得. m.p. 127~131°.

4-Acetamido-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline (V) II (50 mg.) に Ac_2O (0.2 ml.) および $AcOH$ (0.2 ml.) を加え水浴上で 2.5 hr. 加熱. 減圧下に過剰の Ac_2O と $AcOH$ を留去し残留物を水に溶かし $NaHCO_3$ アルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出. $CHCl_3$ 層を K_2CO_3 で乾燥のち $CHCl_3$ を留去, 残留物を MeOH-エーテルより再結晶. m.p. 118~120.5° (無色針晶). IR cm^{-1} (KBr): ν_{NH} 3320, $\nu_{C=O}$ 1640. $C_{11}H_{14}ON_2$ Anal. Calcd.: C, 69.44; H, 7.42; N, 14.73. Found: C, 69.71; H, 7.25; N, 15.25.

4-Acetamidoisoquinoline (III) の還元 a) III (500 mg.) を $AcOH$ (50 ml.) に溶かし PtO_2 (50 mg.) を用い I の場合と同様にして還元. 触媒を汙去し $AcOH$ を減圧留去したのち, $CHCl_3$ に溶かし 10% $NaOH$ で洗浄, K_2CO_3 で乾燥, $CHCl_3$ を留去し残留物を MeOH-エーテルより再結晶して無色針状の IV を得た.*³ m.p. 124~126.5°. 収量 267 mg. $C_{11}H_{14}ON_2$ Anal. Calcd.: C, 69.44; H, 7.42; N, 14.73. Found: C, 69.53; H, 7.35; N, 14.98. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1625.

b) III (10 g.) を EtOH (250 ml.) に溶かし Raney-Ni (W-7) を加えて H_2 圧 100 kg./cm², 80~90° で振盪. 触媒および溶媒を去り残留物を 5% HCl に溶かし $CHCl_3$ で 3 回洗浄, 水層を氷冷下に 10% $NaOH$ でアルカリ性とし K_2CO_3 を加えて塩析し $CHCl_3$ で抽出. 乾燥 (K_2CO_3) のち, $CHCl_3$ を留去して得られる残留物を MeOH-エーテルより再結晶, m.p. 124.2~125° a) において得た IV と混融するも融点降下しない. 収量 8.5 g.

c) III (500 mg.) を $AcOH$ (20 ml.) に溶かし 50% H_2SO_4 (0.5 ml.) を加え PtO_2 (50 mg.) を用い常温常圧下に還元. 触媒を汙去し汙液を減圧下に蒸発乾固. 残留物を水に溶かし 10% $NaOH$ でアルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出. K_2CO_3 で乾燥のち $CHCl_3$ を留去し残留物を MeOH-エーテルから再結晶して無色針晶 267 mg. を得た. m.p. 119~120.5°. さきに合成した V との混融で融点降下なし, また IR スペクトルも V のそれと同一である. IV と混融すると明らかに融点降下を認める.

4-Benzamidoisoquinoline (VI) の還元 a) VI (100 mg.) を $AcOH$ (10 ml.) に溶かし PtO_2 (10 mg.) を用い常温常圧下に還元. 触媒および $AcOH$ を去り残留物に少量の水を加え $NaHCO_3$ アルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出, 乾燥 (K_2CO_3) のち, $CHCl_3$ を留去し残留物を MeOH-エーテルより再結晶して m.p. 138.5~140° の無色針状の VII (57 mg.) を得た. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1625. $C_{16}H_{16}ON_2$ Anal. Calcd.: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10. Found: C, 76.06; H, 6.60; N, 10.60.

b) VI (100 mg.) を $AcOH$ (10 ml.) に溶かし 50% H_2SO_4 (0.5 ml.) を加え PtO_2 (10 mg.) を用い常温常圧下に還元. 触媒を汙去し溶媒を減圧留去して残留物を水に溶かし $NaHCO_3$ アルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出. 乾燥 (K_2CO_3) のち $CHCl_3$ を留去し残留物を MeOH-エーテルより再結晶して無色針状の VIII (35 mg.) を得た. m.p. 178~181°. IR cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1645. $C_{16}H_{16}ON_2$ Anal. Calcd.: C, 76.16; H, 6.39; N, 11.10. Found: C, 75.29; H, 6.54; N, 10.98.

VIII の加水分解 VIII (11 mg.) を 60% H_2SO_4 (1 ml.) に溶かし 1.5 hr. 還流. 冷後水で希釈し $CHCl_3$ で抽出, 乾燥 (Na_2SO_4). 水層を 30% $NaOH$ でアルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出. 乾燥 (K_2CO_3) のち $CHCl_3$ を留去して得られる結晶性残留物 (6 mg.) を *n*-ヘキサンより再結晶して mp. 128~131° の無色針晶 (4 mg.) を得た. さきに得た II と混融するも融点降下しない, また IR スペクトルも II のそれと一致する.

酸性で抽出した $CHCl_3$ 層の残留物はただちに結晶化し (m.p. 117~121°) 標品の安息香酸と混融するも融点降下なし.

本研究の元素分析の労をとられた本学部 森腰正弘氏ならびに実験に協力された山川貴和子嬢に感謝の意を表す.

富山大学薬学部

*³ 構造の確認については 3) の報告に記載.