〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (6) 682 ~ 686 (1967)

UDC 547.833.9.07

117. 亀谷哲治, 菊地豊彦: 複素環式化合物の合成研究 (第181報^{*1}) 1-(α -Hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline
誘導体の NMR スペクトルについて

Tetsuji Kametani and Toyohiko Kikuchi: Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CLXXXI.^{*1} NMR Spectra of 1-(α -Hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Derivatives.

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

Nuclear Magnetic Resonance spectrum of 5-hydroxy-1-(α -hydroxy-4-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (II) was measured and it was found that the methyl-proton of the methoxyl in 7-position and the ring proton at C-8 were shifted considerably to the higher magnetic field than their normal positions. Therefore, 1-(α -hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives (III to VII) were prepared by the oxidation of the corresponding 3,4-dihydro-isoquinolines by alumina treatment followed by the reduction of its products with sodium borohydride. Examination of the NMR spectra of these compounds gave the same result as that of I. The reason for this shift was considered to be due to the fixation of the phenyl in the benzyl group at 1-position by the formation of an intramolecular hydrogen bonding between the lone-pair electrons of the tertiary nitrogen and the α -hydroxyl group, and the magnetic anisotropy of this fixation affects the methyl proton of the methoxyl group in the 7-position and the ring proton at 8-position. The formation of this intramolecular hydrogen bonding was proved by the dilution method in infrared spectrum.

(Received September 24, 1966)

富田等はさきに 1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 型塩基の 6 位, 7 位および 4' 位に alkoxy 基, または hydroxy 基を有する塩基の NMR スペクトルについて検討した結果, 6, 7 位および 4' 位のメトキシ基のプロトンは, それぞれ 6.18~6.20 τ , 6.45~6.49 τ および 6.23~6.25 τ に存在し, 8 位の核プロトンは 3.90~4.00 τ に認められることを報告している.^{1,2)} また著者等は So-called corpaverine³⁾ の位置異性体として

Chart 1.

I: R=H
II: R=OH

VIII

III: R₁=R₂=R₃=R₄=OMe
IV: R₁=R₂=R₄=OMe, R₃=H
V: R₁=R₂=OMe, R₃=R₄=H
VI: R₁=R₃=R₄=OMe, R₂=OEt
VII: R₁=R₄=OMe, R₂=OEt, R₃=H

^{*1} 第 180 報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 15, 702(1967).

^{*2} No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

1) M. Tomita, T. Shingu: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 13, 921 (1965).

2) 富田, 新宮: 本誌, 86, 373 (1966).

3) T. Kametani, K. Ohkubo, I. Noguchi: J. Chem. Soc. (C), 1966, 715.

1-(*p*-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ol (I) を合成せんとしたが、予期に反して 1-(α -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ol (II) を得たことを報告した。⁴⁾

本物質 (II) の NMR スペクトル^{*3}を測定したところ、2位のメチル基は 7.50 τ に、3個のメトキシ基のメチル基のプロトンはそれぞれ 6.75, 6.25 および 6.12 τ に、8位の核プロトンは 5.00 τ にみられ、富田等¹⁾の報告に比べて7位のメトキシ基は 0.3 p.p.m., 8位の核プロトンは通常的位置より 1.00 p.p.m. だけ異常に高磁場に shift しており、さらに IR スペクトルにおいて 3520 cm^{-1} に遊離水酸基に基づく吸収、さらに 3450~3200 cm^{-1} に分子内水素結合に基づく吸収が dilution method によって確認された。^{*4} そこで化合物 (II) の7位にメトキシ基のメチル基のプロトンと8位の核プロトンが異常に高磁場に shift している原因は1位の α -hydroxy 基と窒素の lone pair との chelation によるものと考え、種々の類似体の NMR スペクトルを検討した。すなわち化合物 III, IV, V, VI および VII を合成し、これらの NMR スペクトルの測定結果は Table I に示した。

TABLE I. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of 1-(α -Hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Derivatives^{c)}

	C ₇ -OMe	C ₆ -OMe	C _{4'} -OMe	C _{3'} -OMe	C ₈ -H	N-Me
III	6.55	6.18	6.20	6.30	4.20	7.38
III ^{a)}	6.50	6.18	6.20	6.30	4.18	7.00
IV	6.62	6.20	6.27	—	4.33	7.39
IV ^{a)}	6.53	6.15	6.23	—	4.23	7.00
V	6.83	6.20	—	—	4.35	7.35
V ^{a)}	6.60	6.18	—	—	4.33	7.00
VI	^{b)}	6.18	6.20	6.33	4.10	7.38
VI ^{a)}	^{b)}	6.20	6.20	6.30	4.08	7.03
VII	^{b)}	6.20	6.27	—	4.22	7.38
VII ^{a)}	^{b)}	6.20	6.27	—	4.20	7.00

a) this shows the HCl salt of its corresponding free base.

b) the signal of the methylene group of C₇-OEt could not be determined because of overlapping in the methoxyl group.

c) all τ values were measured in CDCl_3 .

Table I の結果にみられるように、2位の3級窒素と α 位の OH 基の分子内水素結合のために、富田等¹⁾が isoquinoline 誘導体 (VIII) において認めた shift よりもはるかに高磁場に shift しており、その異常性が認められた。なおそれぞれ対応する塩酸塩の NMR スペクトルではいずれも遊離塩基の場合より C₇-メトキシ基のメチルプロトンは 0.05~0.09 p.p.m. だけ、C₈ 核プロトンは 0.02~0.09 p.p.m. だけ低磁場に shift している。塩酸塩の τ 値が化合物 (VIII) の場合と類似している点は、塩酸塩とすることによって chelation がこわれると同時にベンゼン環の位置は VIII の場合と同様に保たれているものと考えられる。

以上の事実は7位のメトキシ基のメチルプロトンと8位の核プロトンは 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体 (VIII) の場合よりさらにベンゼン環に接近し、ベンゼン環の磁気異方性をうけるためと考えられる。また chelation を考えた場合の form としては4種の conformer (Ka~d) が理論的に可能であるが、8位のプロトンにもっとも影響を与えるものは Ka または Kb であり、おそらく両者の混合物が生成しているものと考えられる。なお Kc と Kd の場合は前2者に比して C₇-メトキシ基のメチルプロトンと C₈-核プロトンが 1-benzyl 位の phenyl 基の磁気異方性を大きくうけないものと考えられる。

なお NMR スペクトルの測定に用いた α -hydroxy 誘導体はいずれも文献既知の 3,4-dihydroisoquinoline 誘導体をアルミナカラム処理によって酸化成績体とし、⁵⁾これを sodium borohydride で還元して目的物とした。

*4 Perkin-Elmer-125 を用いて濃度を変えて測定した。

*3 NMR スペクトルは Varinan 社製の A-60 を用い、 Me_4Si を内部規準として測定した。

4) 本誌投稿中。

5) 亀谷, 福本: 本誌, 83, 1031 (1963).

Chart 2.

Chart 3.

実験の部*

1-(α -Hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III)

1-(3,4-dimethoxybenzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline⁵⁾ より製した methiodide (m.p. 177~179°) 500 mg. を MeOH 100 ml. に溶解し, NaBH₄ 1 g. を徐々に加えると発熱して, 溶液は黄色から無色となる. さらに水浴上 20 min. 加熱還流後, 溶媒留去, 残留物を 5% NaOH 水溶液 10 ml. に溶解し, 不溶物をベンゼンで抽出. 水洗後, K₂CO₃ 乾燥. 溶媒留去し, 残留物を常法により HCl 塩とし, EtOH-ether より再結晶し, m.p. 225~227° (lit.,⁶⁾ m.p. 235~237°) の無色プリズム晶 200 mg. を得. C₂₁H₂₇O₅N·HCl Anal. Calcd.: C, 61.53; H, 6.88; N, 3.41. Found: C, 61.89; H, 7.16; N, 3.37.

1-(4-Methoxybenzoyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XVI) 3,4-dihydroisoquinoline 体 (XI)⁷⁾

2 g. をベンゼンに溶解し, これを Al₂O₃ (40 g.) カラム中に通じたのち, 常法処理し, m.p. 100~102° の黄色針状晶 1.8 g. を得. 本物質をベンゼン-*n*-hexane より再結晶し, m.p. 103~104° の無色針状晶 1.5 g. を得. C₁₉H₁₉O₄N Anal. Calcd.: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.31. Found: C, 70.13; H, 6.17; N, 4.20. IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1650 (CHCl₃).

1-(α -Hydroxy-4-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) 前記ケトン体 (XVI) 2 g. を MeOH 20 ml. および acetone 20 ml. の混液に溶解し, MeI 10 ml. を加え, 水浴上 5 hr. 加熱還流後, 溶媒留去. 残留物を ether で十分洗浄後, 残留物を MeOH 100 ml. に溶解し, NaBH₄ 2 g. を攪拌下徐々に加えると, 溶液は黄色より無色となる. さらに水浴上 20 min. 加熱還流後, 溶媒留去, 残留物を 5% NaOH 水溶液 10 ml. を加えて溶解し, 不溶物をベンゼン抽出, 水洗後, K₂CO₃ 乾燥. 溶媒留去し, 残留する鉛状物を常法にて HCl 塩とし, EtOH-ether より再結晶し, m.p. 163~165° の無色針状晶 1.8 g. を得. C₂₀H₂₅O₄N·HCl·H₂O⁷⁾ Anal. Calcd.: C, 60.87; H, 6.89; N, 3.52. Found: C, 61.00; H, 7.12; N, 3.64.

1-Benzoyl-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XVII) 3,4-dihydroisoquinoline (XII)⁷⁾ 2 g. のベンゼン溶液を Al₂O₃ (40 g.) カラムを通じ常法処理し, 無色鉛状物 2 g. を得. 本物質は結晶化しがたいために, MeOH 20 ml. および acetone 20 ml. の混液に溶解し, MeI 10 ml. を加えて水浴上 5 hr. 加熱還流後, 溶媒留去. 残留物を EtOH-ether より再結晶し m.p. 191~192° の黄色粉末 2 g. を得. C₁₉H₂₀O₃N Anal. Calcd.: C, 52.19; H, 4.61; N, 3.20. Found: C, 52.35; H, 4.56; N, 3.10. IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1640 (CHCl₃).

1-(α -Hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) XVII 2 g. を MeOH 100 ml. に溶解し, NaBH₄ 2 g. を徐々に加えると発熱し, 溶液は黄色から無色に変化し, さらに 20 min. 水浴上加熱還流後, 溶媒留去. 残留物を 5% NaOH 水溶液 10 ml. に溶解し, 不溶物をベンゼン抽出, 水洗後, K₂CO₃ 乾燥. 溶媒留去し得られる鉛状物を常法にて HCl 塩とし, EtOH-ether より再結晶し, m.p. 215~216° の無色針状晶 1.5 g. を得. C₁₉H₂₃O₃N·HCl Anal. Calcd.: C, 65.21; H, 6.63; N, 4.00. Found: C, 64.98; H, 6.84; N, 4.11.

1-(3,4-Dimethoxybenzoyl)-6-methoxy-7-ethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XVIII) 3,4-dihydroisoquinoline (XIII)⁸⁾ 2 g. をベンゼンに溶解し Al₂O₃ (40 g.) カラムに通じ常法処理し, m.p. 123~125° の黄色針状晶 1.8 g. を得. 本物質をベンゼン-*n*-hexane より再結晶すれば m.p. 126~127° の無色針状晶 1.5 g. を得. C₂₁H₂₅O₅N Anal. Calcd.: C, 68.25; H, 6.28; N, 3.79. Found: C, 68.76; H, 6.28; N, 3.81. IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1650 (CHCl₃).

1-(α -Hydroxy-3,4-dimethoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) 前記ケトン体 (XVIII) 2 g. を MeOH 20 ml. および acetone 20 ml. の混液中に溶解し, MeI 10 ml. を加えて水浴上 5 hr. 加熱還流後, 溶媒留去. 黄色残留物を ether にて十分洗浄後, MeOH 100 ml. に溶解し, NaBH₄ 2 g. を徐々に加えると溶液は黄色から無色に変化する. さらに 20 min. 水浴上加熱還流し, 溶媒留去, 残留物を 5% NaOH 水溶液に溶解し, 不溶物をベンゼン抽出, 水洗後, K₂CO₃ 乾燥. 溶媒留去すれば鉛状物を得. 常法にて HCl 塩とし, EtOH-ether より再結晶し, m.p. 220~221° の無色針状晶 1.5 g. を得. C₂₂H₂₉O₅N·HCl Anal. Calcd.: C, 62.33; H, 6.90; N, 3.30. Found: C, 62.41; H, 7.38; N, 3.31.

1-(4-Methoxybenzyl)-6-methoxy-7-ethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XIX) 3,4-dihydroisoquinoline⁹⁾ (XIV) 2 g. をベンゼンに溶解し Al₂O₃ (40 g.) カラムを通して常法処理し, 無色針状晶 1.5 g. を得. 本物質をベンゼン-*n*-hexane より再結晶し, m.p. 111~112° の無色針状晶 1.5 g. を得. C₂₀H₂₁O₄N Anal. Calcd.: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 71.11; H, 6.50; N, 4.20. IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1650 (CHCl₃).

*6 融点は未補正.

*7 減圧下 P₂O₅ 上 60° で 24 hr. 乾燥.6) K. W. Bentley, A. W. Murray: J. Chem. Soc., **1963**, 2487.7) T. R. Govindachari, K. Nagarajan: Proc. Indian Acad. Sci., **42A**, 136 (1955).8) E. R. Shepard, J. F. Noth: J. Am. Chem. Soc., **72**, 4364 (1950).9) F. V. Bruchhausen, G. Aguilar-Santos: Arch. Pharm., **293**, 785 (1960).

1-(α -Hydroxy-4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-ethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII)

前記ケトン体 (XIX) 2 g. を MeOH 20 ml. および acetone 20 ml. の混液中に溶解し, MeI 10 ml. を加え, 水浴上 5 hr. 加熱還流後, 溶媒留去. 残留物を ether にて十分に洗浄し, 残留物を MeOH 100 ml. に溶解し, これに NaBH_4 2 g. を徐々に加えると, 溶液は黄色より無色となる. さらに 20 min. 水浴上 加熱還流し, 溶媒留去, 残留物を 5% NaOH 水溶液 10 ml. に溶解し, 不溶物はベンゼン抽出, 水洗後 K_2CO_3 乾燥. 溶媒留去し得られる飴状物を常法により HCl 塩となし, EtOH-ether より再結晶し, m.p. 147~148° の無色針状晶 1.5 g. を得. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 61.23; H, 7.34; N, 3.40. Found: C, 61.18; H, 7.34; N, 3.70.

終わりにのぞみ元素分析ならびに IR および NMR スペクトルの測定をして頂いた東北大学薬学科分析センターの方々に深謝する.

東北大学医学部薬学科