薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (9) 1028 ~ 1031 (1967)

UDC 547.833.07 : 547.94.07

173. 亀谷哲治, 渋谷 皓 : Calycotomine 関連化合物の合成
(複素環式化合物の合成研究 第191報^{*1})

Tetsuji Kametani and Shiroshi Shibuya : Synthesis of Related
Compounds of Calycotomine. (Studies on the Syntheses
of Heterocyclic Compounds. CXCI.).

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

When ethyl 3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline-1-carboxylate (IV) and ethyl acetate were subjected to the Claisen condensation, V was obtained, being accompanied with dehydrogenation. With a view to synthesize calycotomine resembling compounds, as well as to examine their pharmacological actions, hydrolyzed product (VI) of V was reduced with NaBH₄ to VII, which was transferred to 1-ethylisoquinoline derivative (X) by hydrogenolysis when VII was reduced with Zn powder. VIII was prepared by acetylation of VII with acetic anhydride. Further, 3-ethoxycarbonyl compound (XII) afforded 3-hydroxymethyl compound (XIII), with which veratraldehyde were condensed to oxazoisquinoline compound (XIV). From the steric structure of XIV, substitution groups of XIII as the 1- and 3-position was assumed to be in *cis* configuration.

(Received December 26, 1966)

Calycotomine (I)¹⁻⁴⁾には narcotine 類似作用があるのでイソキノリンの1位に hydroxymethyl 基を有し, かつメチル基1個多い化合物(II)ならびにその同一組成を有する位置異性体(III)の合成を試みその薬理作用を検討するため本研究を行ない, 若干の知見を得たので報告する.

Chart 1.

まず II の原料である 1-acetyl-6,7-dimethoxyisoquinoline (VI) は ethyl 3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline-1-carboxylate (IV) より合成した. すでに著者等は IV の1位の ethoxycarbonyl 基を acetyl 基にかえる際に脱水素を伴い, VI を与える事実を証明したが,⁵⁾ IV より V を合成する工程, あるいは V より VI の工程のいずれで脱水素反応が進行するのか不明であった. そこで本反応を再検討したところ IV と ethyl acetate との Claisen 縮合生成体がすでに脱水素を伴った V である事実が判明した. すなわち IV と ethyl acetate とを無水ベンゼン中水素化ナトリウムの存在下縮合せしめて得られる餾状物をアルミナクロマトグラフィーに付し, m.p. 116° の無色針状晶を得た. 本品の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにはイソキノリンの3位および4位のメチレンにもとづくシグナルは見られず 1.72 および 2.53τ にそれぞれ doublet (J=5.5 c.p.s.) として3および4位の水素が AB type にあらわれており, 明らかに脱水素を伴なっている. さらに V を 10% 塩酸で加水分解すると高

*1 第190報 : 本誌, 87, 973 (1967).

*2 No. 85, Kitayobancho, Sendai.

1) A. R. Battersby, T. D. Edwards : J. Chem. Soc., 1959, 1909.

2) F. Benington, R. O. Morin : J. Org. Chem., 26, 194 (1961).

3) A. Chatterjee, N. Adityachaudhury : Ibid., 27, 309 (1962).

4) A. Grüssner, E. Jaeger, J. Hellerbach, O. Schnider : Helv. Chim. Acta, 42, 2431 (1959); W. Schneider, K. Schilken : Arch. Pharm., 296, 389 (1963).

5) 亀谷, 渋谷, 林 : 本誌, 86, 973 (1966).

収率で 1-acetyl 誘導体 (VI) を与え、本品の NMR スペクトルにおいても 3 および 4 位の水素にもとづくシグナルが 1.50 および 2.37 τ にそれぞれ doublet ($J=5.5$ c.p.s.) としてあらわれている。

つぎに VI をメタノール中 sodium borohydride で還元を行なうと定量的に VII を与える。さらに VII をピリジンの存在下無水酢酸を用いてアセチル化を行なうと m.p. 102~104° のアセチル化体 (VIII) が高収率で得られた。VII の NMR スペクトルにおいて水酸基の α 位の水素は 4.85 τ に quartet にあらわれているが、VIII では 1.47 p.p.m. だけ低磁場にシフトし、3.38 τ に quartet にあらわれている。さらに VII より目的とする 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (II) を得んとして VI をエタノール性塩酸および亜鉛末を用いて還元に付したところ目的とする II は得られず、単に hydrogenolysis を起こした化合物 (X)⁶⁾ が得られ、本品の NMR スペクトルにおいても 1.78 および 2.79 τ に 3 および 4 位の水素にもとづくシグナルがみられた。1-benzylisoquinoline 誘導体の α 位の水酸基が亜鉛末還元により加水素化分解されて 1-benzylisoquinoline 体を与える例は Popp 等⁷⁾ が最近報告しているが、本研究のように 1 位の置換基が脂肪族の場合においても容易に加水素化分解が起こるものと考えられる。なお K の生成も認められなかった。

Chart 2.

なお VI の塩酸塩をメタノール中 sodium borohydride で還元を試みたが、VII のみを与え II は生成しなかった。さらに VII の塩酸塩を同様還元したが原料回収であった。

つぎに III の合成法について検討した。すなわち、さきに methyl 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1-methylisoquinoline-3-carboxylate (XI) を還元して 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (XII) を合成しているので、⁸⁾ これをメタノール中 sodium borohydride により還元を行ない、m.p. 141~142° の無色針状晶として XIII を得た (文献⁹⁾ m.p. 137°)。本品の NMR スペクトルにおいて 1 位のメチル基のプロトン は 8.55 τ に doublet としてあらわれている。しかし XII において 1 位のメチル基と 3 位の ethoxycarbonyl 基が *cis* 配置のものと *trans* 配置のものと 2 種の racemate が存在する管であるが、われわれの得た XII は sharp な融点を示したので、いずれか 1 種の racemate を捕捉したものと考えられる。

以上の点に関し若干の検討を加えた。すなわち XIII を無水ベンゼン中生成する水を除去しながら 8 時間 veratraldehyde と縮合せしめると、m.p. 136~137° の無色針状晶 (XIV) が得られ、本品の NMR スペクトルにおい

6) E. Späth, N. Polgar : Monatsh., **51**, 199 (1929).

7) F.D. Popp, H.W. Gibson, A.C. Noble : J. Org. Chem., **31**, 2296 (1966).

8) 亀谷, 林, 渋谷 : 本誌, **86**, 72 (1966).

9) 松尾, 高橋, 大木 : 本誌, **84**, 715 (1964).

ではイソキノリン核の1位のメチル基のプロトンが XIII のそれより高磁場にシフトして 9.05 τ に doublet としてあらわれている。この事実は XIV のメチル基がベンゼン環のアニトロピーをうける立体構造をとっているためと考えられ、さらに XIV の IR スペクトル (KBr) を測定すると 2750 cm^{-1} に数本の Bohlmann band に帰属できると考えられる吸収を示している。このことは窒素の非共有電子対に対し *trans* の水素が2個以上存在することを示しており、したがって B/C 環は *trans*-junction であると推定される。以上の事実から XIII から XIV が生成する際に配位が変わらないとするならば XII および XIII において1および3位のメチン水素は *cis* の関係にありしたがって著者等は2種の racemate すなわち *trans* および *cis*-isomer のうち *cis* 体のみを合成したものと考えられる。

上記の新化合物の薬理作用に関しては目下検討中である。

Chart 3.

実 験 の 部*

Ethyl 3-(6,7-dimethoxy-1-isoquinolinyl)-3-oxopropionate (V) ethyl 3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline-1-carboxylate (IV) 2.0 g. を無水ベンゼン 70 ml. に溶解し、これに NaH (50% in oil) 0.5 g. を加え、さらに AcOEt 4 ml. を加えて防湿下 5 hr. 加熱還流させる。反応後、わずかに緑色に着色したベンゼン層を水洗し、さらに母液をベンゼンで抽出し、ベンゼン層を合し Na_2SO_4 で乾燥後、溶媒を留去すると褐色結状物 1.3 g. を得。アルミナクロマトグラフィーに付し CHCl_3 留分より m.p. 116° の無色針状晶 0.8 g. を得。これを EtOH より再結晶し m.p. 116.5° の無色針状晶 0.6 g. を得た。 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 63.36; H, 5.65; N, 4.62. Found: C, 63.62; H, 5.77; N, 4.55. NMR*⁴ (CDCl_3) τ : 6.03, 6.08 (6H, singlet, 2 OCH_3), 5.81 (2H, $\text{COCH}_2\text{COOEt}$), 2.53 (1H, doublet, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.72 (1H, doublet, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.10 (1H, singlet, $\text{C}_5\text{-H}$).

1-(α -Hydroxyethyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (VII) 既述の方法で V より製した 1-acetylisquinoline 体 (VI) 0.5 g. を MeOH 50 ml. に溶解し攪拌下 NaBH_4 0.5 g. を少量ずつ加える。添加後さらに 30 min. 加熱還流し、MeOH 留去後 50 ml. の水を加え、ベンゼンで抽出。ベンゼン層を水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると m.p. 113° の無色結晶を得。少量のベンゼンおよび *n*-ヘキサンより再結晶し m.p. 114° の無色粒状晶 0.4 g. を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 66.93; H, 6.48. Found: C, 66.95; H, 6.50. NMR (CDCl_3) τ : 8.55 (3H, doublet, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$), 6.08 (6H, singlet, 2 OCH_3), 4.85 (1H, quartet, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 2.72 (1H, doublet, $\text{C}_4\text{-H}$), 1.80 (1H, doublet, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.38 (1H, broad singlet, OH).

上記 VII のアセチル化体 (VIII) VII 0.2 g. を Ac_2O 1 ml. に溶解しピリジン3滴を加え、水浴上 2 hr. 加熱。反応後冷水 30 ml. を加え、1夜放置後、飽和 Na_2CO_3 水溶液を加え、アルカリ性としてベンゼンで抽出。ベンゼン層を H_2O で洗浄後、 Na_2SO_4 で乾燥。溶媒留去後得られる結状物を *n*-ヘキサンより再結晶し、m.p. 104° の無色針状晶 150 mg. を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 65.44; H, 6.22. Found: C, 65.67; H, 6.29. NMR (CDCl_3) τ : 8.22 (3H, doublet, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 8.00 (3H, singlet, $-\text{COCH}_3$), 6.12 (6H, singlet, 2 OCH_3), 3.38 (1H, quartet, $>\text{CH}-\text{CH}_3$).

1-Ethyl-6,7-dimethoxyisoquinoline (X) VII 0.2 g. を EtOH 30 ml. に溶解し conc. HCl 15 ml. を加え、

*3 融点未補正。

*4 Varian 社製 A-60 を使用。TMS を内部規準とした。

さらに Zn 末 2 g. を少量ずつ加え、水浴上 2 hr. 加熱還流する。反応後 Zn 末を濾去し、EtOH を留去後、28% NH_4OH を加えてアンモニアアルカリ性としベンゼンで抽出する。溶媒層を水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去すると m.p. $57\sim 62^\circ$ の固体を得。石油エーテルより再結晶すると m.p. $77\sim 78^\circ$ の無色針状晶 100 mg. を得、文献記載⁶⁾ の m.p. 77° に一致する。NMR (CDCl_3) τ : 8.60 (3H, triplet, CH_3CH_2-), 6.85 (2H, quartet, CH_3CH_2-), 1.78 (1H, doublet, C_8-H), 2.79 (1H, doublet, C_4-H), 6.00 (6H, singlet, 2OCH_3).

1,2,3,4-Tetrahydro-3-hydroxymethyl-6,7-dimethoxy-1-methylisoquinoline (XIII) 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (XII) 200 mg. を MeOH 30 ml. に溶解し NaBH_4 200 mg. を少量ずつ加える。さらに 30 min. 加熱還流し、MeOH を留去後、水 30 ml. を加えてベンゼンで抽出。ベンゼン層を水洗、 Na_2SO_4 乾燥後、溶媒留去し、m.p. 142° の無色針状晶を得。これを EtOH より再結晶し m.p. $141\sim 142^\circ$ の無色針状晶 150 mg. を得。(文献⁹⁾ m.p. 137°). $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 65.80; H, 8.07. Found: C, 65.41; H, 8.45. HCl 塩. m.p. $226\sim 228^\circ$ (EtOH-AcOEt) の無色針状晶。 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}\cdot\text{HCl}\cdot\frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ *⁵ Anal. Calcd.: C, 56.10; H, 7.42; N, 5.03. Found: C, 55.96; H, 7.43; N, 5.11. NMR (CDCl_3) τ : 8.55 (3H, doublet, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 6.14 (6H, singlet, $2-\text{OCH}_3$), 3.42 (1H, singlet, C_5-H or C_8-H), 3.30 (1H, singlet, C_5-H or C_8-H).

XIII と veratraldehyde との縮合体 (XIV) XIII 100 mg. を無水ベンゼン 30 ml. に溶解し、veratraldehyde 1 g. を加え、Cope 反応装置をつけて 8 hr. 加熱還流する。反応後ベンゼン 20 ml. を加え、飽和 NaHSO_3 水で洗浄後、水洗。 Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し m.p. 130° の無色針状晶を得。ベンゼン-*n*-ヘキサンまたは MeOH より再結晶し、m.p. $137\sim 138^\circ$ の無色針状晶 120 mg. を得。 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 68.55; H, 7.06; N, 3.63. Found: C, 68.32; H, 6.96; N, 3.73. NMR (CDCl_3) τ : 9.05 (3H, doublet, $>\text{CH}-\text{CH}_3$), 6.1~6.25 (12H, $4-\text{OCH}_3$), 5.08 (1H, singlet, $\begin{smallmatrix} -\text{N}- \\ -\text{O}- \end{smallmatrix} \text{C} \begin{smallmatrix} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{H} \end{smallmatrix}$), 2.83~3.5 (5H, aromatic H).

終わりにのぞみ元素分析を施行された東北大学薬学科中央分析室ならびに当教室 小林礼子嬢、IR を測定された東北大学薬学科 及川竜子嬢、NMR 測定の労をとられた東北大学理学部化学科の方々に感謝する。

東北大学医学部薬学科

*5 本品は弱吸湿性。