複素環式化合物の合成研究 (第259報¹⁾) 1-(*m*-Chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline の合成ならびにその Benzyne 反応による閉環成環体について

亀谷哲治, 照井恒一, 福本圭一郎
東北大学医学部薬学科²⁾

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCLIX.¹⁾ Synthesis of 1-(*m*-Chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline and Cyclized Product by Benzyne Reaction

TETSUJI KAMETANI, TSUNEKAZU TERUI, and KEIICHIRO FUKUMOTO
Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine²⁾

(Received March 9, 1968)

In order to examine an analgesic action of 1-chlorophenethylisoquinoline derivatives, 1-(*m*-chlorophenethyl) (XV) and 1-(*m*-chlorophenylethenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XXI) were synthesized. Benzyne reaction of the former isoquinoline derivative (XV) with sodium amide in liquid ammonia afforded a cyclized compound (XXII), whose structure was determined by its NMR spectrum.

Brossi 等³⁾ は 1-(*p*-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinoline (I) および 1-(*p*-chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinoline (II) などの, イソキノリン誘導体を合成し, その薬理効果を検討した結果, 後者の化合物にかなりの鎮痛作用のあることを報告している. そこでこれと類似化合物にも同様の薬理効果のあることを期待し, 前報⁴⁾ において 1-(*m*-chlorobenzyl)-および *p*-

1) Part CCLVIII: T. Kametani, K. Fukumoto, F. Satoh, H. Yagi, *Chem. Commun.*, 1968, 1001.

2) Location: No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

3) A. Brossi, H. Besendorf, B. Peellmant, M. Walter, O. Schnider, *Helv. Chim. Acta*, 43, 1459 (1960).

4) 亀谷哲治, 照井恒一, 福本圭一郎, 薬誌, 88, 915 (1968).

chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IIIa, IIIb) を合成した. さらに IIIb を液体アンモニア中ナトリウムアミドで処理し dibenzoindolizine 型化合物である 5,6-dihydro-2,3-dimethoxydibenzo-*[b,g]*indolizine (IV) および 5,6,12,12a-tetrahydro-2,3-dimethoxydibenzo-*[b,g]*indolizine (V) を合成し, ベンザインをへて cine substitution 型のベンザイン反応⁵⁾ の行なわれたことを明らかにした.

そこで, さらに 1-(*m*-chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XV) を合成し, その薬理作用を検討すると共にこれをベンザイン反応に付して dibenzoquinolizine 型化合物である 5,6,12,13,13a-pentahydro-2,3-dimethoxydibenzo-*[a,f]*quinolizine (XXII) を合成したので報告する.

まず既報⁶⁾ のベンザイン反応を応用して合成した *m*-chlorophenylacetic acid (VI) より出発し methyl *m*-chlorophenylacetate (VII) とし, ついで水素化アルミニウムリチウムにより還元し *m*-chlorophenethyl alcohol (VIII) とし,⁷⁾ さらに無水ベンゼン中チオニルクロリドと処理し, *m*-chlorophenethyl chloride (IX) を得,⁸⁾ これをメチルエチルケトン中ヨウ化ナトリウムの存在下シアン化ナトリウムと 64 時間, 60° で還流することによって得られた *m*-chlorophenethyl cyanide (X) を加水分解することにより *m*-chlorophenylpropionic acid (XI)⁹⁾ を合成し, つぎにこの *m*-chlorophenylpropionic acid と 3,4-dimethoxyphenethylamine (XII) を 180° にて 3 時間窒素気流中加熱溶融して, N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-*m*-chlorophenylpropionamide (XIII) を得た. つ

Chart 2

5) T. Kametani, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. (C)*, 1967, 2208.

6) 亀谷哲治, 小笠原国郎, 照井恒一, 八巻一弥, 福本圭一郎, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **16**, 1584 (1968).

7) M. Oki, H. Iwamura, *Bull. Chem. Soc. (Japan)*, **32**, 1135 (1959).

8) J.B. Bicking, J.M. Sparague, U.S. Patent 3113075 [*C.A.*, **60**, 5514^b (1964)].

9) R. Fuchs, C.A. Kaplan, J.J. Bloomfield, L.F. Hatch, *J. Org. Chem.*, **27**, 733 (1962).

いでこれをベンゼン中オキシ塩化リンを用いて, Bischler-Napieralski 反応に付し 1-(*m*-chlorophenethyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XIV) とした後, 氷冷下, 水素化ホウ素ナトリウムで還元し, 目的とする 1-(*m*-chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XV) を合成した。

つぎに *m*-chlorobenzaldehyde (XVI) をピリジン中少量のピペリジンの存在下マロン酸と加熱して *m*-chlorocinnamic acid (XVII) を得.¹⁰⁾ これを 10% 水酸化ナトリウム溶液中ニッケルアルミニウム合金により還元して *m*-chlorophenylpropionic acid (XVIII) を合成することを試みたが, 還元中脱ハロゲン化が起り目的物 XVIII は得られなかった。したがって還元せずに 3,4-dimethoxyphenethylamine と 180° で 3 時間窒素気流中加熱溶解し N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-*m*-chlorocinnamide (XIX) を得, ついでオキシ塩化リンを用いて Bischler-Napieralski 反応に付し, 1-(*m*-chlorophenylethenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XX) を得た。これを水素化ホウ素ナトリウムで還元し, 1-(*m*-chlorophenylethenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XXI) を得た。これを Adams 白金を触媒としエタノール中で接触還元を行ない目的とする 1-(*m*-chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XV) を得。本物質は前記の方法で得た製品と混融するも融点降下を認めず, また赤外吸収 (IR) スペクトルも完全に一致した。

Chart 3

最後に 1-(*m*-chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XV) を液体アンモニア中ナトリウムアミドと処理し, クロロホルムによるクロマトグラフィーにより精製したところ dibenzoquinolizine (XXII) が得られた。本成績体は Beilstein 反応陰性, IR スペクトルにて ν_{NH} の吸収は消失し, このことは核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (D_2O 置換) でも証明される。紫外線吸収 (UV) スペクトルにおいて, 232 (sh), 252, 281 $\text{m}\mu$ に極大吸収がみられ, さらに NMR スペクトルにおいて 5, 6, 12, 13 位のメチレンプロトンが 1.8—3.5 ppm に multiplet (8H) として, 2 個のメトキシル基のメチルプロトンが 3.80 ppm と 3.82 ppm にそれぞれ singlet (3H $\times$ 2) として, さらに原料 (XV) の 1 位のメチンプロトンが 1-phenethyl 基のメチレンプロトンとカップリングして A_2X 型として triplet にあらわれているが本物質 (XXII) においては 13a 位のメチンプロトンが 13 位のメチレンプロトンとカップリングして ABX 型の X 部として 4.32 ppm に quartet (1H,

10) S. Lindenfors, *Arkiv Kemi*, 12, 277 (1958).

$J_{Ax}=3.9$ cps, $J_{Bx}=8.6$ cps) として見られることより明らかに閉環したものと考えられる。なお 1 位と 4 位の核プロトンがそれぞれ singlet として 6.58 ppm および 6.71 ppm に見られる。そのほか 8, 9, 10, 11 位の核プロトンが 6.85—7.20 ppm に multiplet としてみられるところから dibenzoquinolizine の構造であることは明らかである。また化合物 XIII, XIV, XV, XIX, XX および XXI の薬理効果については目下検討中である。

実験の部¹¹⁾

***m*-Chlorophenylpropionic Acid (XI)** *m*-Chlorophenethyl alcohol (VIII) 10.5 g をベンゼン 150 ml に溶かし, SOCl_2 20 ml を加え, 2 hr 還流, ついでベンゼンを留去し残留物をベンゼンに溶かし, 水, 飽和 NaHCO_3 水溶液, 水で洗浄後ベンゼン層を CaCl_2 で乾燥, 溶媒留去, *m*-chlorophenethyl chloride (IX) (10.8 g) を黄色油として得た。これを MeCOEt 100 ml に溶かし, NaCN 10 g, NaI 10 g を加え, ついで 60° で 64 hr 加熱還流, つぎに水 100 ml を加えて水層をベンゼンで抽出, ベンゼン層は前記 MeCOEt 層に合する。これを水洗後ベンゼン層は Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去し, bp $125\text{--}130^\circ$ (4 mmHg) の無色透明油として *m*-chlorophenethyl cyanide (X) 9.8 g を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$)。

つぎに上記 nitrile (X) 5.3 g に 10% KOH - EtOH 溶液 50 ml を加え 42 hr 加熱還流, ついで, EtOH を留去し残留物に水 150 ml を加えて溶かしベンゼンで抽出, 水層を 10% HCl 水溶液にて酸性とし, ベンゼンで抽出, 抽出液を Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去。得られた褐色残留物を hexane より再結晶し mp $71.0\text{--}72.0^\circ$ の無色プリズム晶 (XI) 2.4 g を得, 本物質の mp は文献⁹⁾ 記載の mp $71.6\text{--}72.5^\circ$ に一致。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1700 ($\text{C}=\text{O}$)。

***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*m*-chlorophenylpropionamide (XIII)** 3,4-Dimethoxyphenethylamine (XII) 1.1 g と *m*-chlorophenylpropionic acid (XI) 1.1 g を N_2 気流中 180° で 3 hr 加熱熔融する。冷後褐色成績体を CHCl_3 で抽出し, CHCl_3 層を飽和 NaHCO_3 水溶液および 10% HCl 水溶液さらに水で洗浄後, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去し, 褐色固形物 1.9 g を得。これを benzene-hexane より再結晶し mp $97\text{--}98^\circ$ の黄色プリズム晶 (XIII) 1.5 g (71.8%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{NCl}$: C, 65.60; H, 6.38; N, 4.03. Found: C, 65.52; H, 6.68; N, 4.19. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 3375 (NH)。

1-(*m*-Chlorophenethyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XIV) 前記 amide (XIII) 1.2 g をベンゼン 30 ml に溶かし, POCl_3 2.5 ml を加え, 3 hr 還流, ついで過剰の POCl_3 および溶媒を留去し, 残留物を CHCl_3 に溶かし水洗。 CHCl_3 層は Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去し, 褐色残留物 0.9 g (71.4%) を得。これを 10% NH_4OH にて遊離としたのち, silica gel (15 g) によるクロマトグラフィーに付し, CHCl_3 留分より得られた褐色固形物を ether-hexane より再結晶し mp $63\text{--}64^\circ$ の無色針状晶 (IX) 0.8 g (70.2%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{NCl}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 67.35; H, 6.25. Found: C, 67.25; H, 6.09. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 2570 ($\text{C}=\text{NH}$)。

1-(*m*-Chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XV) a) 前記イソキノリン誘導体 (XIV) の HCl 塩 0.3 g を MeOH 30 ml に水 0.3 ml を添加した液に溶かし, 氷冷下攪拌しつつ, NaBH_4 0.2 g を少量ずつ加えて 30 min 攪拌し, ついで水浴上で 30 min 加温還流。反応後 MeOH を留去し, 残留物に水を加えて分解し CHCl_3 で抽出, CHCl_3 層は水洗後 K_2CO_3 乾燥。溶媒留去し褐色アメ状物を HCl 塩とし EtOH -ether より再結晶し mp $204\text{--}205^\circ$ の無色針状晶 (XV) 0.25 g (82.7%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NCl}_2$: C, 61.96; H, 6.29; N, 3.80. Found: C, 61.46; H, 6.43; N, 3.59。

b) 1-(*m*-Chlorophenylethenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XXI) 1.7 g を EtOH 250 ml 中 $\text{Pt}(\text{PtO}_2)$ 0.2 g を EtOH 30 ml 中であらかじめ還元して使用) の存在下, 計算量の H_2 (104 ml) が吸収されるまで約 4 hr 振盪したのち, 触媒を汙別し, ついで EtOH を留去, 残留物を EtOH -ether より再結晶し mp $204\text{--}205^\circ$ の無色針状晶 (XV) 1.5 g (87.7%) を得。Beilstein 反応陽性, IR スペクトルは a) 法で合成した製品と完全に一致し, 混融するも融点降下せず, 同一であることを確認した。NMR (CDCl_3) ppm: 1.9—3.5 (8H, multiplet, methylene protons), 3.78 (3H, singlet, OCH_3), 3.80 (3H, singlet, OCH_3), 4.45 (1H, triplet, $J=6.0$ cps, $\text{C}_1\text{-H}$), 6.48, 6.57 (1H $\times$ 2, two singlets, $\text{C}_5\text{-H}$ and $\text{C}_8\text{-H}$), 7.17 (4H, broad singlet, aromatic protons)。

***m*-Chlorocinnamic Acid (XVIII) の Ni-Al 合金による還元** 10% NaOH 水溶液 100 ml 中に *m*-chlorocinnamic acid (XVII)¹⁰⁾ 2.5 g を加え, $85\text{--}90^\circ$ に加温攪拌しつつ Ni-Al 合金 2.7 g を少量ずつ加える。さらに 2 hr 攪拌, ついで冷後上澄液を 10% HCl 水溶液 200 ml に加え析出する無色固形物を ether にて抽出。ether 層を水洗し, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去し mp 76° の無色針状晶を得。Beilstein 反応陰性。本化合物は標品の phenylacetic acid と混融するも融点の降下を認めなかった。

***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*m*-chlorocinnamide (XIX)** *m*-Chlorocinnamic acid (XVII) 4 g と 3,4-dimethoxyphenethylamine (XII) 4 g を N_2 気流中 180° で 3 hr 加熱熔融。冷後褐色成績体を CHCl_3 で抽出し CHCl_3 層を飽和 NaHCO_3 水溶液および 10% HCl 水溶液, さらに水で洗浄後, CHCl_3 層を Na_2SO_4 乾燥, 溶

11) 融点未補正。

媒留去, 残留した褐色固形物を MeOH-ether より再結晶し mp 110—111° の無色針状晶 (XIX) 2.8 g (36.8%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{20}O_3NCl \cdot 1/4H_2O$: C, 65.14; H, 5.90; N, 4.00. Found: C, 65.07; H, 5.85; N, 4.39. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3380 (NH), 1664 (C=O), 1625 (C=C). NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.80 (2H, triplet, $J=6.9$ cps, $ArCH_2$), 3.55 (2H, triplet, $J=6.9$ cps, $-CH_2NH-$), 3.82 (6H, singlet, $2 \times OCH_3$), 6.10 (1H, broad singlet, NH), 6.38 (1H, doublet, $J=15.5$ cps, $=CH-CO$), 6.79 (3H, singlet, aromatic protons), 7.30 (4H, singlet, aromatic protons), 7.56 (1H, doublet, $J=15.5$ cps, $Ar-CH=$).

1-(*m*-Chlorophenylethenyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XX) 前記 amide (XIX) 3.6 g をベンゼン 60 ml に溶かし, $POCl_3$ 7.0 ml を加え, 3 hr 還流, ついでベンゼンを留去し, 残留物を $CHCl_3$ に溶解し, $CHCl_3$ 層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄, $CHCl_3$ 層は Na_2SO_4 乾燥. 溶媒留去し褐色固形物を EtOH より再結晶し mp 163—164° の黄色プリズム晶 (XX) 3.15 g (83.1%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{19}O_2NCl_2 \cdot 3/4 H_2O$: C, 60.40; H, 5.26; N, 3.70. Found: C, 60.22; H, 5.60; N, 3.70. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1635 (C=N).

1-(*m*-Chlorophenylethenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (XXI) 前記イソキノリン誘導体 (XX) 2.5 g を MeOH 120 ml に水 3 ml を加えた溶液に溶かし, 氷冷下撈拌しつつ, $NaBH_4$ 1.1 g を少量ずつ加えて 30 min 撈拌, つぎに水浴上 30 min 加温還流後 MeOH を留去し, 残留物に水を加えて分解し, $CHCl_3$ 抽出. $CHCl_3$ 層は水洗後, K_2CO_3 乾燥. 溶媒留去し黄色粘稠油を得. これを HCl 塩とし, MeOH-ether より再結晶し, mp 233—234° の無色針状晶 (XXI) 2.0 g (79.7%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{21}O_2NCl_2$: C, 62.30; H, 5.78; N, 3.82. Found: C, 61.81; H, 6.00; N, 3.67. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3310 (NH), 1613 (C=C). NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.5—3.3 (4H, multiplet, methylene protons), 3.75 (3H, singlet, OCH_3), 3.82 (3H, singlet, OCH_3), 4.56 (1H, quartet, $J=6.2$ and 2.0 cps, C_1-H), 6.2—6.8 (4H, multiplet, aromatic and olefinic protons), 7.24 (4H, singlet, aromatic protons), 4.85—5.25 (1H, NH).

5,6,12,13,13a-Pentahydro-2,3-dimethoxydibenzo[*a,f*]quinolizine (XXII) Liq. NH_3 100 ml, 金属 Na 0.3 g および無水 $FeCl_3$ 0.1 g を 30 min 撈拌. ついで前記イソキノリン誘導体 (XV) 0.6 g を加え, 30 min 撈拌し, NH_3 が揮散し内容液が約 50 ml になったとき未反応の Na を除くため NH_4Cl 0.7 g を加え 5 min 撈拌, 反応生成物を $CHCl_3$ で抽出. $CHCl_3$ 層を飽和 NaCl 水溶液で洗浄後, $CHCl_3$ 層を K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去し褐色粘稠物を silica gel (15 g) クロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 流分より褐色粘稠油 0.25 g を得. hexane より再結晶し mp 141—142° の無色プリズム晶 (XXII) 0.1 g (20.8%) を得. 本物質は Beilstein 反応陰性. *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{21}O_2N$: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 76.99; H, 7.09; N, 4.59. NMR ($CDCl_3$) ppm: 1.8—3.5 (8H, multiplet, C_5-H_2 , C_6-H_2 , $C_{12}-H_2$, $C_{13}-H_2$), 3.80 (3H, singlet, OCH_3), 3.82 (3H, singlet, OCH_3), 4.32 (1H, quartet,¹²⁾ $C_{13a}-H$), 6.58, 6.71 (2H, singlet C_1-H , C_4-H), 6.85—7.20 (4H, multiplet, aromatic protons). UV $\lambda_{max}^{methanol}$ $m\mu$ (log ϵ): 232 (sh) (4.08), 252 (3.98), 281 (3.85).

謝辞 終わりに臨み NMR 吸収スペクトル測定をしていただいた本学分析センターの只野優子嬢に深謝するとともに元素分析を施行された当薬学科薬品製造学教室長谷部礼子嬢, 八巻タカ子嬢に感謝する.

12) C_{13} の proton H_A および H_B と coupling して ABX 型の X 部 ($J_{AX}=3.9$ cps, $J_{BX}=8.6$ cps) を示す.