1-(3-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isoquinoline-6-ol および 1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-7-methoxy-
2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6,8-diol の合成ならびに
その Phenol Oxidation による閉環の試み (複素環式
化合物の合成研究 第228報¹⁾)

亀谷哲治, 渋谷 皓
東北大学医学部薬学科²⁾

Syntheses of 1-(3-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydroisoquinoline-6-ol and 1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-
7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6,8-diol
and Attempt to cyclize the Isoquinoline Derivatives
by Phenol Oxidation (Studies on the Syntheses
of Heterocyclic Compounds. CCXXVIII¹⁾)

TETSUJI KAMETANI and SHIROSHI SHIBUYA
Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine²⁾

(Received September 19, 1967)

Reaction of phenethylamine (XVII) and a carboxylic acid (XVIII) afforded the amide (XIX) which was converted to the amide (XX) and submitted to the Bischler-Napieralski reaction to prepare the 3,4-dihydroisoquinoline compound (XXI). XXI was converted, via its methiodide (XXII) and 3'-hydroxyisoquinoline compound (XXIV), into 1-(3-hydroxy-4-methoxyphenethyl)-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ol (VIII).

Another reaction of the amine (XXVII) and a carboxylic acid (XXVIII) afforded the amide (XXIX) whose Bischler-Napieralski reaction gave the 3,4-dihydroisoquinoline compound (XXX), which was converted via its methiodide (XXXI) and the 2-methyl compound (XXXII) into 1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6,8-diol (XI). The amide (XIX) was derived to the secondary amine (XXVI) via the amide (XXV) and debenzoylation of XXVI afforded 3,3'-dihydroxyamine (XV). Phenolic oxidative coupling was examined with the compounds so obtained, VIII, XI, and XV, but the reaction did not materialize.

最近、亀谷等は種々のイソキノリン誘導体について phenolic oxidative coupling を検討し, glaucine,³⁾ cularine type (XIV)⁴⁾ のほか, たとえば I, II および III よりそれぞれ glaziovine (IV),⁵⁾ homoproaporphine type のイソキノリン (V) および (VI)^{6,7)} の合成に成功しているので, 今回水酸基の位置の異なるイソキノリン体 (VII, VIII および XI), さらに 2 級アミン (XV) の phenolic oxidative coupling を検討するためこれら化合物を合成し, 若干の知見を得たので報告する.

まずイソキノリン体 (VII) は文献⁸⁾ の方法により合成した. つぎに VIII の合成法に関してはまず常法にし

1) 第227報: 薬誌, 88, 573 (1968).

2) Location: Kita-4-bancho, Sendai.

3) T. Kametani, I. Noguchi, *J. Chem. Soc. (c)*, 1967, 1440.

4) T. Kametani, T. Kikuchi, K. Fukumoto, *Chem. Comm.*, 1967, 546.

5) T. Kametani, H. Yagi, *Chem. Comm.*, 1967, 366; *J. Chem. Soc. (c)*, 1967, 2182.

6) T. Kametani, K. Fukumoto, H. Yagi, F. Satoh, *Chem. Comm.*, 1967, 878.

7) T. Kametani, F. Satoh, H. Yagi, K. Fukumoto, *Chem. Comm.*, 1967, 1103.

8) R. Robinson, S. Sugawara, *J. Chem. Soc.*, 1931, 3163.

Chart 1

たがい phenethylamine (XVII)⁹⁾ とカルボン酸 (XVIII) とを加熱溶融させることによりアミド (XIX) をほぼ定量的に得た。XIX をクロル炭酸エチルを用いて XX に導きこれを常法にしたがいオキシ塩化リンを用いて Bischler-Napieralski 反応に付し好収率で 3,4-dihydroisoquinoline 体 (XXI) を得た。さらに methiodide (XXII) を sodium borohydride で還元し、XXIII を経て 3'-hydroxyisoquinoline 体 (XXIV) を定量的に得た。最後に XXIV をエタノール性塩酸により脱ベンジル化を行なうと比較的高収率でイソキノリン体 (VIII) を与えるが、VIII はアメ状物で精製し難く、かつ種々の誘導体も結晶化困難のため元素分析により確認を行なうことはできなかったが、本品の IR ($CHCl_3$) および NMR ($CDCl_3$) スペクトルはよく VIII の構造を支持している。またアミド (XIX) を常法によりベンジル化を行なってアミド (XXV) に導き、XXV をテトラヒドロフラン中 lithium aluminium hydride で還元を行なうと比較的好収率で 2 級アミン (XXVI) が得られた。XXVI をエタノール中濃塩酸を用いて脱ベンジル化を行なうとほぼ定量的に 3,3'-dihydroxyamine (XV) が得られた。

9) 富田真雄, 山口秀夫, 薬誌, 72, 1219 (1952).

Chart 2

つぎにイソキノリン (XI) の合成であるが文献記載¹⁰⁾ の方法にしたがい phenethylamine (XXVII) を合成し、XXVII とカルボン酸 (XXVIII) とを常法により加熱溶融させアミド (XXIX) を得た。XXIX を常法 Bischler-Napieralski 反応に付し、高収率で 3,4-dihydroisoquinoline 体 (XXX) を得た。XXX の遊離塩基は結晶し難く精製困難のためシュウ酸塩として精製確認した。つぎに XXX の methiodide (XXXI) を sodium borohydride で還元し付し定量的にイソキノリン体 (XXXII) を得、XXXII をエタノール性塩酸により脱ベンジル化を行ない trihydroxyisoquinoline 体 (XI) を比較的高収率で得た。

最後に前記イソキノリン体 (VII, VIII および XI) について homoaporphine の合成方法^{6,7)} にしたがひ、塩化第二鉄、赤血塩を用いて phenolic oxidative coupling を試みたが、それぞれ対応する dienone 体 (IX, X お

10) 亀谷哲治, 加納慎蔵, 菊地豊彦, 薬誌, 86, 979 (1966).

Chart 3

よび XII または XIII) の生成は認められず、かつ XI の場合には XIV の生成も認められなかった。いずれの場合にも少量の原料を回収するが樹脂状物の生成に終わった。さらに 2 級アミン (XV) より同様 phenolic oxidation によって homoerythrina type ともしうべき XVI の合成を試みたが前記同様不成功に終わったが、その条件などについてはさらに検討中である。

一般にイソワニリンより誘導されるイソキノリン骨格の場合、すなわち 6-hydroxy 誘導体の場合にはこれまでのところ phenol oxidation が極めて困難であることが判明しているが、その理由については不明であり、今後の検討にまかたい。

実験の部¹¹⁾

N-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenethyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propionamide (XIX) 3-Benzyloxy-4-methoxyphenethylamine 20 g および 3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propionic acid 18 g との混合物を窒素気流中 170—175° で 3.5 hr 加熱溶解させ、冷後 CHCl_3 に溶解し、10% HCl , 5% NaHCO_3 , 水の順に洗浄し Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去すると淡褐色固体 33 g を得。EtOH-ether より再結晶し mp 108—110° の無色針状晶 28 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$: C, 71.70; H, 6.71; N, 3.22. Found: C, 71.82; H, 6.85; N, 3.34. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$).

1-(3-Ethoxycarbonyloxy-4-methoxyphenethyl)-6-benzyloxy-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XXI) 上記アミド (XIX) 25 g を 3% NaOH 75 ml に溶解し、氷冷下攪拌しつつ ClCOOEt 6.5 g を滴下。生成する油状物を CHCl_3 で抽出、 CHCl_3 層を水洗、 Na_2SO_4 乾燥後留去すると淡褐色油状物 28 g を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} :

11) 融点未補正。

1760 (OCOOEt), 1660 (—NHCO—). 本品を精製することなく無水ベンゼン 130 ml に溶解し POCl_3 9 g を加え防湿下 2 hr 加熱還流し, 溶媒を留去後得られる褐色油状物を水に溶解し, conc. NH_4OH でアルカリ性とし CHCl_3 で抽出. 溶媒層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後留去すると 3,4-dihydroisoquinoline 体 (XXI) 25 g を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1625 ($>\text{C}=\text{N}-$), 1760 (OCOOEt). NMR (CDCl_3) (τ): 6.16, 6.23 (6H, singlet, 2OCH_3), 4.88 (2H, singlet, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-$). 本品は結晶し難く精製困難であるが, mp 170—174°(decomp.) の蓚酸塩を与え, EtOH-ether より再結晶すると mp 174—175°(decomp.) の無色針状晶を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 64.24; H, 5.74; N, 2.42. Found: C, 64.56; H, 5.98; N, 2.44.

3,4-Dihydroisoquinoline 体 (XXI) の methiodide (XXII) 上記 3,4-dihydroisoquinoline 体 (XXI) 20 g を MeOH 120 ml に溶解し, CH_3I 25 ml を加え緩やかに 3 hr 加熱還流し溶媒を留去すると淡黄色固体 25 g を得. MeOH より再結晶し mp 160—162° の淡黄色針状晶 20 g を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{NI}$: C, 57.30; H, 5.28; N, 2.22. Found: C, 57.28; H, 5.83; N, 2.45. NMR (CDCl_3) (τ): 6.48 (3H, singlet, $=\text{N}^+-\text{CH}_3$), 6.12, 6.21 (6H, 2OCH_3), 4.85 (2H, singlet, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O}-$).

1-(3-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-6-benzyloxy-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XXIV) 上記 methiodide (XXII) 18 g を MeOH 150 ml に溶解し, 室温攪拌下 NaBH_4 5 g を少量ずつ加え, 添加後さらに 30 min 加熱還流, 溶媒を留去後水を加えて分解しさらに 10% NaOH 20 ml を加え透明な溶液になるまで水浴上緩やかに加温する. 冷後 NH_4Cl を加えてアミンモニアアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出. 溶媒を水洗, Na_2SO_4 乾燥後留去すると淡褐色油状物 13 g を得. NMR (CDCl_3) (τ): 7.60 (3H, singlet, $\text{N}-\text{CH}_3$), 6.22 (6H, OCH_3), 4.95 (2H, singlet, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{O}-$), 5.45 (1H, broad singlet, OH). 本品は遊離の状態では結晶し難く, 精製困難のため蓚酸塩として精製. EtOH-ether より再結晶すると mp 137—138° の無色微針状晶を与える. Anal. Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 63.79; H, 6.53; N, 2.59. Found: C, 63.75; H, 6.23; N, 2.45.

1-(3-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ol (VIII) 上記イソキノリン体 (XXIV) 14 g を EtOH-conc. HCl (1:1) 180 ml に溶解し 3 hr 加熱還流後溶媒を留去すると淡褐色飴状物 8.5 g を得. 本塩酸塩は結晶し難く, さらに本品より得られる遊離塩基も淡褐色飴状物で極めて結晶し難く種々の誘導体も精製困難. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2750 ($\text{N}-\text{CH}_3$), 3510 (OH). NMR (CDCl_3) (τ): 7.60 (3H, singlet, $\text{N}-\text{CH}_3$), 6.21 (6H, 2OCH_3), 5.38 (2H, broad singlet, 2OH).

N-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenethyl)-3-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)propionamide (XXV) NaOH 1.8 g を含水 EtOH 150 ml に溶解し, これに前記アミド体 (XIX) 18 g を加え, さらに benzyl chloride 5 g を加えて 5 hr 加熱還流. 反応液は次第に退色してくる. 溶媒留去後残渣に水を加え CHCl_3 で抽出. CHCl_3 層を水洗, Na_2SO_4 乾燥後留去すると無色固体を得. MeOH-ether より再結晶し mp 118—120° の無色針状晶 21 g を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}$: N, 2.67. Found: N, 2.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3410 (NH), 1660 ($\text{C}=\text{O}$).

N-(3-Benzyloxy-4-methoxyphenethyl)-3-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)propylamine (XXVI) LiAlH_4 5 g を無水テトラヒドロフラン 150 ml に懸濁し, 防湿下, はげしく攪拌しつつ前記アミド (XXV) 20 g のテトラヒドロフラン溶液を滴下し, 滴下終了後さらに 5 hr 加熱還流する. 冷後氷冷下過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH を加えて分解し, 析出する無機物を濾取. 母液を留去すると淡褐色油状物を得. 本塩基を MeOH 30 ml に溶解し, HCl gas 飽和の ether を加えて析出する塩酸塩を濾取. MeOH-ether より再結晶し mp 90—92° の無色微針状晶 (暫時結晶させると粒状晶となる) 16 g を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{NCl}\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 72.31; H, 7.00; N, 2.66. Found: C, 72.42; H, 7.16; N, 2.67.

N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propylamine (XV) 上記アミン (XXVI) の塩酸塩 15 g を EtOH-conc. HCl (1:1) 150 ml に溶解し 1.5 hr 加熱還流. 溶媒を留去すると次第に無色結晶が析出してくる. さらに溶媒を完全に留去し, 得られる褐色固体を MeOH-ether より再結晶し mp 185—186° の無色微針状晶 8.5 g を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{HCl}$: C, 62.03; H, 7.13; N, 3.80. Found: C, 61.83; H, 7.22; N, 4.23. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3500 (OH).

N-(3,5-Dibenzyloxy-4-methoxyphenethyl)-2-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)acetamide (XXIX) 3,5-Dibenzyloxy-4-methoxyphenethylamine (XXVII) 6 g および 3-benzyloxy-4-methoxyphenylacetic acid (XVIII) 4 g とを窒素気流中 4 hr, 170° に加熱縮合させ, 冷後 CHCl_3 150 ml に溶解し 10% HCl , 10% NaOH , 水の順で洗浄後 Na_2SO_4 で乾燥. 溶媒を留去すると 8 g の淡褐色飴状物を得. Ether で刺激すると固化. 少量のベンゼンおよび ether から再結晶し mp 118—120° の無色針状晶 5.5 g を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}$: C, 75.83; H, 6.36. Found: C, 76.34; H, 6.68. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1660 ($\text{C}=\text{O}$).

1-(3-Benzyloxy-4-methoxybenzyl)-6,8-dibenzyloxy-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XXX) 上記アミド (XXIX) 5 g を無水ベンゼン 100 ml に溶解し, POCl_3 2.0 g を加え 2 hr 防湿下加熱還流する. 冷後多量の *n*-hexane を加え生ずる褐色飴状物を窒素気流中アミンモニアアルカリ性としベンゼンで抽出. 溶媒層は水洗, Na_2SO_4 乾燥後留去すると淡褐色飴状物 3 g を得. 本塩基は結晶し難く精製困難であるが mp 145° の蓚酸塩を与え, MeOH-ether より再結晶すると mp 146° の無色針状晶を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}\cdot\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 70.36; H, 5.91; N, 2.10. Found: C, 70.57; H, 6.02; N, 2.12.

1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6,8-diol (XI) 上記 3,4-dihydroisoquinoline 体 (XXX) 2.8 g を MeOH 50 ml に溶解し CH_3I 20 ml を加え 3 hr 加熱還流. 窒

素気流中溶媒を留去し淡褐色飴状物 3.5 g を得るが、本 methiodide は精製し難く不安定のため直ちに MeOH 100 ml に溶解し、 NaBH_4 3 g を用いて還元を行ない、室温で 30 min 攪拌後窒素気流中溶媒を留去し、残渣に水を加えて分解しベンゼンで抽出。ベンゼン層は水洗、 Na_2SO_4 乾燥後留去すると 2.6 g の淡褐色飴状物を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2780 (N-CH₃)。NMR (CDCl_3) (τ): 7.89 (3H, singlet, N-CH₃), 6.13, 6.21 (6H, 2-OCH₃)。本塩基は精製し難く、種々の誘導体も精製し難いため次の反応に付し、本塩基 2.5 g を EtOH-conc. HCl (1:1) 150 ml に溶解し 10 hr 加熱還流し、溶媒を留去するとカルメラ状淡褐色塩酸塩を得るが吸湿性のため精製出来ず、アンモニアアルカリ性とし AcOEt で抽出、溶媒を Na_2SO_4 乾燥後留去すると mp 125° の無色無晶系粉末を得。AcOEt-*n*-hexane より再結晶し mp 125—127° の粉末を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 64.39; H, 6.83; N, 3.95. Found: C, 64.61; H, 7.13; N, 4.24. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2800 (N-CH₃)。NMR (CF_3COOH) (ppm): 3.00 (3H, N-CH₃), 4.00, 3.96 (6H, 2OCH₃)。

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propionic acid (XVIII) 3-Benzoyloxy-4-methoxycinnamic acid 30 g を 10% NaOH 750 ml に溶解し、攪拌下水浴上加温しつつ Raney-Ni 50 g を少量ずつ 2.5 hr を要して加える。冷後 conc. HCl で酸性とし ether で抽出。ether 層を水洗、 Na_2SO_4 乾燥後留去すると mp 147° の無色板状晶 14 g を得。ether-*n*-hexane より再結晶。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 61.28; H, 6.17. Found: C, 61.62; H, 6.44.

謝辞 終わりにのぞみ元素分析を担当された当教室 長谷部礼子嬢、八巻タカコ嬢に感謝する。また NMR スペクトルの測定をしていただいた東北大学薬学科分析センターの方々に感謝する。