1-(3- および 4-Chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline

の合成ならびにその Benzyne 反応成績体について

(複素環式化合物の合成研究 第 241 報¹⁾)

亀谷哲治, 照井恒一, 福本圭一郎

東北大学医学部薬学科²⁾

Syntheses of 1-(3- and 4-Chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline and Cyclized Compounds by Benzyne Reaction

(Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCXLI¹⁾)

TETSUJI KAMETANI, TSUNEKAZU TERUI, and KEIICHIRO FUKUMOTO

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine²⁾

(Received December 26, 1967)

As 1-(4-chlorobenzyl)- (I) and 1-(4-chlorophenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinoline (II) are reported to possess anesthetic activities, syntheses of 1-(4-chlorobenzyl)- (IXa) and 1-(3-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IXb) from 4-chloro- (VIa) and 3-chlorophenylacetic acid (VIb), and homoveratrylamine (V) through the corresponding amides (VIIa, VIIa, and 3,4-dihydroisoquinoline (VIIIa, VIIIb) expecting the similar effects to the resembling compounds. When (IXb) is treated with sodium amide in liquid ammonia, and purified in the dark, then 2,3-dimethoxy-5,6-dihydrodibenzo[b,g]pyrrocoline (IV) is afforded. However, when it is purified through alumina chromatography with benzene, the dehydrogenated 2,3-dimethoxy dibenzo[b,q]pyrrocoline (III) is obtained. In this reaction, it is clear that the benzyne is an intermediate, for the cine-substitution type of reaction is considered to be taken place.

Brossi 等³⁾ は 1-(4-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxy-2-methylisoquinoline (I) および 1-(4-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ところ, 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. われわれはこれと類似化合物においても同様な薬理効果のあることを期待し, 1-(4-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IXa) および 1-(3-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IXb) を合成した. さらに dibenzopyrrocoline 型化合物 (III) および (IV) の薬理効果を検討すべく, 上記イソキノリン誘導体 (IXb) を benzyne 反応⁴⁾ に付して 5,6-dihydro-2,3-dimethoxydibenzo[b,g]pyrrocoline (IV) を合成したので報告する.

まず原料の *p*- および *m*-chlorophenylacetic acid (VIa) および (VIb) は前報の方法,⁵⁾ すなわち *p*- および *o*-dichlorobenzene と acetonitrile とを液体アンモニア中, ナトリウムアミドと処理して得られた *p*- および *m*-chlorobenzyl cyanide を加水分解することにより合成した. つぎに *p*- および *m*-chlorophenylacetic acid を

I : $n = 1$

II : $n = 2$

Chart 1

1) 第240報 : T. Kametani, K. Ogasawara, T. Yamanaka, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1006.

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

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

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

5) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Terui, K. Yamaki, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), in press.

Chart 2

3,4-dimethoxyphenethylamine (V) と油浴中 180° にて 3 時間加熱溶解して N-β-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-chlorophenylacetamide (VIIa) および 3-chloro- 体 (VIIb) を得た. 次いでこれらをベンゼン中オキシ塩化リンを用いて Bischler-Napieralski 反応に付し, それぞれ 1-(4-chlorobenzyl)- (VIIIa) および 1-(3-chlorobenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (VIIIb) としたのち, 氷冷下, 水素化ホウ素ナトリウムで還元し目的とする 1-(4-chlorobenzyl)- (IXa) および 1-(3-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IXb) を合成した.

Chart 3

なお Benington および Morin⁶⁾ は 7-benzyloxy-1-(2-bromo-4,5-methylenedioxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxyisoquinoline (X) を液体アンモニア中, カリウムアミドと処理して, 閉環体である 2-benzyloxy-3-methoxy-9,10-methylenedioxy-5,6,12,12a-tetrahydrodibenzo[*b,g*]pyrrocoline (XI) を合成し, benzyne 反応によって XI の生成したことを報告している. しかし上記反応ではハロゲン原子の存在している位置においてイソキノリン窒素原子と結合しているため単なる置換反応によるものか, または benzyne 中間体を経て閉環されたものかについての確証はない.

Chart 4

われわれは亀谷および小笠原³⁾の方法を利用して A 環のメタ位にハロゲンを有する IXb を液体アンモニア中, ナトリウムアミドと処理しベンゼンによるクロマトグラフィーにて精製したところ dibenzopyrrocoline (IV) が得られた. すなわちいわゆる “cine substitution” 型の反応が進行していることが判明した. 本成績体 (IV) の

6) F. Benington, R.D. Morin, *J. Org. Chem.*, **32**, 1050 (1967).

構造は Ehrlich 反応陽性であることより、インドール核の存在を強く支持し、紫外線吸収 (UV) スペクトルにおいて 326, 341 m μ に強い極大吸収が認められることより本化合物は stilbene 型であることを示し、さらに核磁気共鳴 (NMR) spectrum において、5 および 6 位のメチレンプロトンが 3.04, 4.16 ppm に A₂X₂ 型の triplet ($J = 7.8$ cps) としてみられ、12 位のプロトンは 6.7 ppm に singlet としてあらわれ、さらに 6 個の核プロトンが 6.97—7.64 ppm に multiplet としてみられることより本物質が dibenzopyrrocoline 型 (IV) であることは明らかである。

この際粗反応成績体が Ehrlich 反応陰性であったため 12,12a-dihydrodibenzopyrrocoline (III) の得られることが期待されたがベンゼンを溶媒としてアルミナクロマトグラフィーにて精製を行なったため、きわめて長時間を要し全流分は Ehrlich 反応陽性となった。したがってクロマトグラフィー中に光酸化をうけ dibenzopyrrocoline に変化したものと考えられる。この事実は Robinson および Sugawara⁷⁾ も dihydrodibenzopyrrocoline が空气中で容易に脱水素され dibenzopyrrocoline の生成することを報告しているが上記の実験結果とよく一致している。

そこで Ehrlich 反応陰性の粗反応成績体を遮光下クロロホルムを溶媒としクロマトグラフィーによる精製を行なったところ III を得ることに成功した。

実験の部⁸⁾

N- β -(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-chlorophenylacetamide (VIIa) 3,4-Dimethoxyphenethylamine (V) 8.5 g と 4-chlorophenylacetic acid (VIa) 8.0 g を油浴中 180° で 3 hr 加熱溶融する。冷後褐色成績体を CHCl₃ で抽出し、CHCl₃ 層を飽和 NaHCO₃ 溶液および 10% HCl 溶液さらに水で洗浄後、K₂CO₃ 乾燥。溶媒留去し、赤褐色粘稠物 15.6 g (99.6%) を得。これを benzene—ether—hexane より再結晶し、mp 117—118° の無色針状晶 (VIIa) を得。Anal. Calcd. C₁₈H₂₀O₃NCl: C, 65.20; H, 6.04; N, 4.20. Found: C, 65.20; H, 6.23; N, 4.05. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1650 (C=O), 3325 (NH).

1-(4-Chlorobenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (VIIIa) hydrochloride N- β -(3,4-Dimethoxyphenethyl)-4-chlorophenylacetamide (VIIa) 15.1 g をベンゼン 250 ml に溶かし、POCl₃ 25 ml を加え、3 hr 還流、ついで過剰の POCl₃ および溶媒を留去、残留物を CHCl₃ に溶かし水洗、CHCl₃ 層は Na₂SO₄ で乾燥。溶媒留去し、赤褐色ガラス状物 (VIIIa) 10.7 g (67.2%) を得。本物質およびその誘導体の結晶化を種々試みたが結晶化せず。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1635 (C=N).

1-(4-Chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IXa) 前記 (VIIIa) の塩酸塩 10.7 g を MeOH 250 ml に溶かし水冷下攪拌しつつ、NaBH₄ 3.3 g を少量ずつ加え 30 min 反応させ、ついで水浴上で 30 min 加温還流。MeOH を留去し、残留物に水を加え分解し CHCl₃ で抽出、CHCl₃ 層は水洗後 K₂CO₃ 乾燥。溶媒留去し赤褐色粘稠油 9.4 g を得。これを SiO₂ (200 g) を用いてクロマトグラフィーに付し、CHCl₃ 流分より黄色油状物 (IXa) 5.5 g (57.2%) を得。ついでこれを HCl 塩とし、EtOH—ether より再結晶し、mp 214° の無色粉末状晶を得。Anal. Calcd. C₁₈H₂₀O₂NCl₂: C, 61.02; H, 5.96; N, 3.95. Found: C, 61.05; H, 6.33; N, 3.83.

N- β -(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-chlorophenylacetamide (VIIb) 3,4-Dimethoxyphenethylamine (V) 17.0 g と 3-chlorophenylacetic acid⁵⁾ (VIb) 16.0 g を油浴中 180° で 2 hr 加熱。冷後反応成績体を CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 層を飽和 NaHCO₃ 水溶液、10% HCl 水溶液さらに水で洗浄後 Na₂SO₄ 乾燥。溶媒留去、黄橙色の残留物を ether—hexane より再結晶し、mp 84° の無色鱗片状晶 (VIIb) 14.0 g (44.7%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1650 (C=O), 3325 (NH). Anal. Calcd. C₁₈H₂₀O₃NCl: C, 64.76; H, 6.04; N, 4.20. Found: C, 64.85; H, 6.14; N, 4.37.

1-(3-Chlorobenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (VIIIb) Hydrochloride N- β -(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-chlorophenylacetamide (VIIb) 14.0 g をベンゼン 270 ml に溶かし POCl₃ 25 ml を加え 3 hr 還流。冷後析出する固型物に ether を加えて汙過、汙紙上の固型物は ether で洗浄。ついで EtOH—ether より再結晶し、mp 177—178° の黄色鱗片状晶 (VIIIb) 8.5 g (57.4%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1650 (C=N), 2525 (—C=NH^+). Anal. Calcd. C₁₈H₁₉O₂NCl₂: C, 61.37; H, 5.44; N, 3.98. Found: C, 61.81; H, 5.81; N, 3.89.

1-(3-Chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IXb) 前記イソキノリン体 (VIIIb) 7.5 g を MeOH 180 ml に溶かし、これに水冷下攪拌しつつ NaBH₄ 2.8 g を少量ずつ加え 30 min 反応せしめ、ついで水浴上で 30 min 還流する。MeOH を留去し、アメ状残留物に水 100 ml を加えて分解、CHCl₃ 120 ml で抽出。CHCl₃ 層は水で洗浄後 K₂CO₃ 乾燥。溶媒留去し、黄色アメ状物 (IXb) 6.5 g (96.2%) を得。ついでこれを

7) R. Robinson, S. Sugawara, *J. Chem. Soc.*, 1932, 789.

8) 融点未補正.

HCl 塩とし MeOH—ether より再結晶し, mp 236—236.5° の無色針状晶を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2725 ($\text{CH}-\text{NH}$).
Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{NCl}_2$: C, 61.02; H, 5.98; N, 3.95. Found: C, 60.89; H, 6.40; N, 3.88.

2,3-Dimethoxy-5,6-dihydrodibenzo[*b, g*]pyrrocoline (IV) Liq. NH_3 150 ml, 金属 Na 2.3 g および無水 FeCl_3 0.1 g を 15 min 攪拌. ついで上記イソキノリン誘導体 (IXb) 3.5 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶かした溶液を加え, 2 hr 攪拌, NH_3 が揮散して内容液が約 50 ml になったとき未反応の Na を除くため NH_4Cl 5.0 g を加え 20 min 攪拌する. ついで約 60% の含水 EtOH 20 ml さらに水 100 ml を加え 5 min 攪拌. 反応物を CHCl_3 で抽出, CHCl_3 層は水洗後 K_2CO_3 乾燥. 溶媒留去し褐色油 3.1 g を得. これを Al_2O_3 (100 g)-クロマトグラフィーに付し, ベンゼン流分より黄緑色固型物を得, これを AcOEt より再結晶し mp 183—185° の青色鱗片状晶 (IV) 1 g (32.5%) を得. 本物質は Ehrlich 反応陽性,⁹⁾ Beilstein 反応陰性. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 74.98; H, 6.29; N, 4.86. Found: C, 75.11; H, 6.13; N, 4.80. NMR (ppm) (in CDCl_3): 3.04, 4.16 (2H, triplets, $J=7.8$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.85 (3H, singlet, OCH_3), 3.90 (3H, singlet, OCH_3), 6.70 (1H, singlet, $\text{C}_{15}-\text{H}$), 6.97—7.64 (6H, multiplet, aromatic protons). UV $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 226.5 (4.341), 258 (3.815), 265 (3.794), 326 (4.128), 341 (4.105).

2,3-Dimethoxy-5,6,12,12a-tetrahydrodibenzo[*b, g*]pyrrocoline (III) Liq. NH_3 100 ml, 金属 Na 1.2 g, 無水 FeCl_3 0.1 g を 20 min 攪拌. ついで 1-(3-chlorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (IXb) 1.6 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶かした溶液を加え, 2 hr 攪拌. NH_3 が揮散し内容液が約 30 ml になったとき未反応の Na を除くため NH_4Cl 2.5 g を加え 20 min 攪拌する. ついで約 60% の含水 EtOH 10 ml さらに水 100 ml を加え 5 min 攪拌. 反応物を 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 2.0 g を得. これを遮光下 Al_2O_3 (40 g)-クロマトグラフィーに付し, CHCl_3 流分より淡褐色の固型物を得, これを AcOEt より再結晶し mp 122—124° の淡褐色プリズム晶 (III) 0.3 g (21.2%) を得. 本物質は Ehrlich 反応陰性, Beilstein 反応陰性. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$: C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98. Found: C, 76.60; H, 6.22; N, 5.31. NMR (ppm) (in CDCl_3): 2.4—3.55 (6H, C_5-H_2 , C_6-H_2 , $\text{C}_{12}-\text{H}_2$), 3.75 (3H, singlet, OCH_3), 3.84 (3H, singlet, OCH_3), 4.76 (1H, quartet,¹⁰⁾ $\text{C}_{12a}-\text{H}$), 6.42—7.10 (6H, aromatic protons). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 233 (4.137), 241 (4.05), 289 (3.828), 310 (3.592).

謝辞 終わりにのぞみ元素分析を施行された東北大学薬学科薬品製造学教室 長谷部礼子嬢, 八巻タカ子嬢に深謝するとともに NMR スペクトル測定をして頂いた本学分析センターの只野優子嬢に感謝する.

9) eluent としてベンゼンを用いたため溶出にきわめて長時間を要し, 光に直射された部分のみ変化し, 酸化をうけたものと考えられる.

10) C_{12} の proton AB と coupling して ABX 型の X 部, $J_{\text{AX}}=9.1$, $J_{\text{BX}}=5.1$ cps.