Pomeranz-Fritsch 反応による 1-置換イソキノリン誘導体および 1,4-Benzoxazepine 関連化合物の合成について (複素環式化合物の合成研究 第320報¹⁾)

亀谷哲治, 大久保一三, 高野誠一

東北大学医学部薬学科²⁾

Syntheses of 1-Substituted Isoquinoline and 1,4-Benzoxazepine Derivatives by Pomeranz-Fritsch Reaction (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCCXX¹⁾)

TETSUJI KAMETANI, KAZUMI OHKUBO, and SEIICHI TAKANO

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received April 4, 1968)

Since the compound (VI) has been well known as a peripheral vasodilator agent, synthesis of its benz[e][1,4]oxazepine derivatives was carried out in order to examine their activities. Furthermore, 1-benzylisoquinoline derivatives as well as 1,4-benzoxazepine derivatives had not yet been obtained by Pomeranz-Fritsch reaction with sulfuric acid as condensing reagent. We now have established that 1-benzylisoquinolines (XXV, XXVI, XXVII and XXVIII) as by-products and benz[e][1,4]oxazepine derivatives (XXIX, XXX, XXXI and XXXII) can be obtained by Pomeranz-Fritsch reaction with polyphosphoric acid. In addition, cyclization of XXXIV with polyphosphoric acid gave debrominated 1-benzylisoquinoline (II) together with 1,4-benzoxazepine derivative (XXXV). Although cyclization of XXXVI and XXXVII afforded 1-benzylisoquinoline derivatives (XXXVIII and XL), the expected 1,4-benzoxazepine derivatives (XLI and XLII) were not obtained in both cases.

著者等は先に so-called corpaverine (I) の合成に際して Pomeranz-Fritsch 反応によりイソキノリン体 (II) が低収率で生成し、この際主生成体として 1,4-benzoxazepine 体 (III) の得られたことを明らかにした。しかしすでに、犬伏等⁴⁾ は Schiff base (IV) を硫酸を用いて Pomeranz-Fritsch 反応に付したところ、イソキノリン閉環と同時に 1 位の *p*-bromobenzyl 基の離脱が起こり、化合物 (V) が生ずることを報告している。この事実は IV 型の Schiff base の Pomeranz-Fritsch 反応による so-called corpaverine 型塩基の合成が否定的であることを示唆している。また Schiff base (IV) のポリリン酸 (PPA) による閉環反応においてはイソキノリン閉環体は得られず、ただ中性の含窒素化合物のみを得ている。したがって現在までのところ、1-benzylisoquinoline 型塩基を Pomeranz-Fritsch 反応を用いて成功している例は他に 2 例^{3,5)} をみるのみである。

そこで今回著者等は先に報告している so-called corpaverine の合成の際に用いた条件で Schiff base を PPA を用いて閉環反応を検討すると共に、2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepine 化合物⁶⁾ (VI) が降血圧作用を有することが報告されていることより、閉環反応の際に生成する benz[e][1,4]oxazepine 体の薬理作用を検討することも合わせて意義あるものと考え本研究を行なった。

まず、原料のケトン体はほぼ犬伏等⁴⁾ の方法に従い合成した。すなわち, phenylacetic acid 誘導体のうち, *p*-chlorophenylacetic acid (Xa)⁷⁾ は *p*-chlorobenzaldehyde より azlactone 法⁷⁾ により合成し, *m*-chloro-

1) Part CCCXIX: T. Kametani, K. Kigasawa, K. WakisaKa, N. Wagatsuma, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 17, 1096 (1969).

2) Location: Aobayama, Sendai.

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

4) 犬伏康夫, 富士谷憲夫, 薬誌, 78, 486 (1958).

5) 亀谷哲治, 渋谷 皓, 野口 功, 薬誌, 85, 667 (1965).

6) B. Belleau, U.S. Patent, 2807628 (1957); *C.A.*, 52, 2940i (1958).

7) F. Mauthner, *J. Prakt. Chem.*, 95, 60 (1917).

Chart 1

phenylacetic acid (XIa) は亀谷等⁸⁾の方法により *o*-dichlorobenzene の benzyne 反応により *m*-chlorophenylacetonitrile (IXa) を経て合成した。同様に *p*-bromophenylacetic acid (Xb)⁴⁾ を *p*-dibromobenzene (VIIb) から benzyne 反応により合成すべく検討したがニトリル体 (VIIIb, IXb) およびその加水分解成績体であるカルボン酸 (Xb, XIb) において混在するメタ体⁹⁾ を分離する事が困難であったので、*p*-bromobenzaldehyde より亀谷等¹⁰⁾の方法にしたがって別途に *p*-bromophenylacetic acid (Xb)¹¹⁾ を合成した。

このようにして得られたカルボン酸 (Xa,b, XIa,b) を酸クロライド (XIII, XIV, XV, XVI) とし pyrogalloltrimethyl ether (XII)¹²⁾ と Friedel-Crafts 反応に付し、目的とする hydroxyketone 体 (XVII, XVIII, XIX, XX) を得た。³⁾ なお 5-bromo-2-hydroxy-3,4-dimethoxy-*o*-(4-methoxyphenyl)acetophenone (XXXIV)

Chart 2

8) T.Kametani, K.Ogasawara, T.Terui, K.Yamaki, K.Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.*(Tokyo), **16**, 1584(1968).

9) G.S. Misra, J.S. Shukla, *J. Indian. Chem. Soc.*, **28**, 480 (1951); *C.A.*, **41**, 11149 b (1969).

10) 亀谷哲治, 福本圭一郎, 呂正府, 薬誌, **84**, 532 (1964).

11) パラ体の NMR スペクトル (CCl_4) においては 6.49 (2H, singlet, CH_2), 2.58 (2H, doublet, $J=8.5$ cps, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$) および 2.90 (2H, doublet, $J=8.5$ cps, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$).

12) 堀井善一, 薬誌, **60**, 615 (1940).

は XXXIII をクロロホルム中酢酸ナトリウムの存在下に 1 モルの臭素を作用させて合成した。これらのケトン体はいずれも NMR スペクトル (CCl_4) で -2τ より -2.5τ にカルボニル基と水素結合を形成した phenol 性水酸基のプロトンに基づく signal が認められた。

このような方法で得られたケトン体 (XVII, XVIII, XIX, XX) にほぼ同量の aminoacetal を加え、トルエン中反応させて得られた Schiff base を精製することなく約 10—20 倍量の PPA を用いて Pomeranz-Fritsch 反応に付した。ここに得られた赤褐色反応液を常法処理すると、2.9—9.3% の収率にてイソキノリン誘導体 (XXV, XXVI, XXVII, XXVIII) を得ると共に 21.7—89.6% の収率で 1,4-benzoxazepine 誘導体 (XXIX, XXX, XXXI, XXXII) を得た。

Chart 3

しかし 5-bromo-2-hydroxy-3,4-dimethoxy- ω -(4-methoxyphenyl)acetophenone (XXXIV) の場合には, XXXV とともにイソキノリン閉環と同時に脱ブロム化されたイソキノリン体 (II) が得られた。本塩基 (II) は別途合成した標品と赤外線吸収 (IR) スペクトル (CHCl_3) および核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CDCl_3) が完全に一致し、かつ Gibbs 試薬による呈色反応も陽性 (青紫色) であった。しかし遊離塩基は飴状物質のためさらに mp 155—157° の塩酸塩として元素分析により確認した。以上のごとく本閉環反応の際に脱ブロム化反応が起きたことが明らかとなったが、閉環部位に隣接するハロゲンの脱離反応に関してはその例は見当らず興味深い。

また、mp 132—133° の橙黄色針状品として得られた 1,4-benzoxazepine 閉環体 (XXXV) の NMR スペクトル (CDCl_3) において 2.28 τ にベンゼン核の 6 位のプロトンに基づく signal が singlet として認められ、かつ Beilstein 反応陽性、元素分析などより化合物 (XXXV) であることを確認した。

Chart 4

さらに phenylacetophenone 誘導体以外の化合物として, acetophenone 体¹³⁾ (XXXVI) および benzophenone 体¹⁴⁾ (XXXVII) についても検討した. すでに Späth 等¹³⁾ により XXXVI については硫酸により閉環反応が行なわれている. そこで PPA を用いて閉環を試みたところ, 原料回収のほかにはイソキノリン体 (XXXVIII) のみを捕捉した. また benzophenone 体 (XXXVII) の場合も同様の結果を得た.

以上の結果より PPA を用いて Pomeranz-Fritsch 反応においては従来得られなかった 1-benzylisoquinoline 体が低収率ではあるが常に捕捉されることが判明した. さらに acetophenone 体 (XXXVI) および benzophenone 体 (XXXVII) の閉環においてはイソキノリン体 (XXXVIII) および (XL) が得られるにもかかわらず 1,4-benzoxazepine 体 (XLI) および (XLII) は得られなかった.

Chart 5

13) E. Späth, F. Becke, *Chem. Ber.*, **67**, 266 (1934).

14) G. B. Marini-Bettolo, A. Ballio, G. Baroni, *Gass. Chim. Ital.*, **78**, 301 (1948); *C.A.*, **41**, 3444b, (1969).

以上の事実は反応中間体である Schiff base における 2 位の水酸基とベンジル位の置換基との立体障害が本閉環反応の成績体の分岐に大きな役割を演じている事を示している。一方、化合物 (XXXVI, XXXVII) の場合にイソキノリン閉環体のみが得られた事実は 2-hydroxybiphenyl 誘導体が水酸基プロトンと *o*-位のベンゼン環 π 電子との間に A 式に示されるような相互作用を持つ事実¹⁵⁾ を考え合えると XXXIX 型の conformation をとり易くなる結果とも考えられ興味深いものと思われる。また化合物 (XXXIV) のイソキノリン閉環の際に脱プロム化が起きているが、¹⁶⁾ この異常反応については今後の検討をまちたい。

なお 1,4-benzoxazepine 体の薬理作用については目下検討中である。

実験の部¹⁷⁾

A Mixture of *m*- and *p*-Bromobenzyl Cyanide (VIIIb および IXb) Liq. NH_3 1 liter 中金属 Na 30 g より製した NaNH_2 の懸濁液に CH_3CN 27 ml, ついで *p*-dibromobenzene 50 g を加え, 3 hr 攪拌, 反応後 NH_4Cl 70 g を加え, さらに 2 hr 攪拌を続ける。 NH_3 蒸発後得られる暗褐色残留物に H_2O を加え, benzene 抽出。 Benzene 層を 10% HCl で洗浄。水層は 30% NaOH で中和し, benzene 抽出し水洗後 Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去し褐色油状物 3 g を得たが精製困難のため精査せず。 Benzene 層は水洗後 Na_2SO_4 乾燥。溶媒を留去し暗褐色油状物 25 g を得。これを減圧蒸留に付し, bp 130—135° (5—7 mmHg) の橙黄色油状物 9 g を得。 $\text{IR}_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm^{-1} : 2250 ($\text{C}\equiv\text{N}$). NMR (CCl_4) τ : 6.38 (2H, singlet, CH_2), 2.4—2.9 (4H, multiplet, ベンゼン核プロトン)。さらに bp 170—240° (4—5 mmHg) の褐色粘調油 2.2 g を得たが精製困難のため精査せず。

A Mixture of *m*- and *p*-Bromophenylacetic Acid (Xb および XIb) EtOH 130 ml に KOH 14 g を溶解させ, 上記 nitrile (VIIIb および IXb) 7.2 g を加え, 11.5 hr 加熱還流。溶媒留去後 H_2O を加え, ether にて洗浄。水層を conc. HCl により中和し, 析出する結晶を濾取。収量 7 g。本物質は NMR スペクトルによりパラ体⁹⁾ およびメタ体¹⁸⁾ の混合物と考えられるが, その分離は種々試みるも不成功に終わった。 NMR (CCl_4) τ : 6.49 (2H, singlet, CH_2), 2.5—3.0 (4H, multiplet, ベンゼン核プロトン), -2.75 (1H, singlet, OH)。

ω -(3-Chlorophenyl)-2-hydroxy-3,4-dimethoxyacetophenone (XVIII) Pyrogalloltrimethyl ether¹²⁾ (XII) 16 g および *m*-chlorophenylacetyl chloride⁹⁾ (XIV) 15.9 g を無水 CS_2 50 ml に溶解し, 無水 AlCl_3 18 g を室温にて徐々に加え, 1 夜室温に放置。水浴上 0.5 hr 加温したのち, 過剰の溶媒を傾湯により除く。赤褐色残留物を氷-conc. HCl にて分解し, 析出する結晶を濾取。MeOH より再結晶し, mp 111—112° の無色針状晶の (XVIII) 14 g を得。 NMR (CCl_4) τ : 6.26 (3H, singlet, OCH_3), 6.22 (3H, singlet, OCH_3), 5.96 (2H, singlet, CH_2), 3.67 (1H, doublet, $J=8.6$ cps, C_5H), 2.60 (1H, doublet, $J=8.6$ cps, C_6H), 2.7—2.9 (4H, multiplet, C_2' -, C_4' -, C_5' - and C_6' -H), -2.20 (1H, singlet, OH)。

XVII, XIX および XX¹⁸⁾ は全く同様な反応によって合成した。

TABLE I. 2-Hydroxy-3,4-dimethoxy- ω -phenylacetophenone Derivatives

Compd. No.	Appearance (recryst. solvt.)	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)			
					Calcd.		Found	
					C	H	C	H
XVII	pale yellow prisms (MeOH)	112—113	38.9	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$	70.57	5.92	70.44	5.74
XVIII	colorless needles (MeOH)	111—112	53.8	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Cl}$	62.65	4.93	62.48	5.01
XIX	colorless needles (MeOH)	113—114	58.9	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Cl}$	62.65	4.93	62.39	5.02

ケトン体 (XVIII) の Pomeranz-Fritsch 反応 ケトン体 (XVIII) 10 g, aminoacetal 10 g および toluene 150 ml の溶液を 6.5 hr 油浴中加熱還流後, 溶媒を留去。赤褐色残留物の Schiff base 16.7 g を得。精製することなく PPA¹⁹⁾ 250 g を加え, 水浴上 65—70° にて 2 hr, さらに 70—80° にて 2 hr 加温後, 1 夜放置。氷水

15) M. Ōki, H. Iwamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 576 (1967); *Bull. Chem. Soc. Japan*, **34**, 1391, 1395 (1961).

16) R. D. Hawarth, W.H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **127**, 1448 (1925).

17) 融点はすべて未補正。NMR スペクトルは日立製作所製 Model H-6013, IR スペクトルは日立製作所製 EPI-S2 形, 日立赤外分光光度計および UV スペクトルは Hitachi 124 Spectrophotometer を用いて測定した。

18) 化合物 (XX) は文献記載の融点⁴⁾ mp 134—135° に一致した。

19) H_3PO_4 180 ml に P_2O_5 300 g を加え沸騰水浴上 2 hr 加熱して製す。

に徐々に投入したのち常法処理。中性部分の CHCl_3 抽出液より黄色粉末 5.9 g を得。 CHCl_3 -hexane より再結晶し mp 223—226° の黄色板状晶として 5-(3-chlorobenzyl)-8,9-dimethoxy-1,4-benzoxazepine (XXX) を得 (Table III)。フェノール性塩基部分より赤橙色飴状物 0.8 g を得。精製困難のため塩酸塩とし、MeOH-ether より再結晶し、mp 146—148° の淡黄色針状晶の XXVI-HCl を得 (Table II および IV)。XVII, XIX および XX に対しても同様な方法で Pomeranz-Fritsch 反応を実施した。

TABLE II. The Formation of 1-Benzylisoquinoline Derivatives as By-product in Case of Pomeranz-Fritsch Reaction

Compd. No.	Appearance (recryst. solvt.)	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)			
					Calcd.		Found	
					C	H	C	H
XXV	colorless needles (MeOH-ether)	175—188 (sint. 165)	8.2	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	63.43	5.61	63.56	6.01
XXVI	pale yellow needles (MeOH-ether)	146—148	7.4	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{2}{3}\text{H}_2\text{O}$	57.16	4.89	56.97	5.18
XXVII	pale yellow needles (MeOH-ether)	132—133	9.3	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NCl} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	56.26	4.98	56.55	4.89
XXVIII	pale yellow needles (MeOH-ether)	140—142	9.1	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{NBr} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	51.51	4.32	51.68	4.67

TABLE III. The Syntheses of 1,4-Benzoxazepine Derivatives by Pomeranz-Fritsch Reaction

No.	Appearance (recryst. solvt.)	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)						IR (KBr) cm ⁻¹ $\nu_{\text{C=N}}$	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (log ϵ)
					Calcd.			Found				
					C	H	N	C	H	N		
XXIX	yellow prisms (C ₆ H ₆)	169—170	89.6	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	73.20	5.80	4.74	73.08	5.85	4.66	1612	220 (4.26) 254 (3.91) 344 (4.03)
XXX	yellow plates (CHCl ₃ -hexane)	224—226	54.9	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ NCl	65.56	4.89	4.25	65.19	5.14	4.09	1612	215 (4.50) 259 (4.12) 346 (4.15)
XXXI	yellow needles (C ₆ H ₆ -hexane)	162—163	15.6	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ NCl	65.56	4.89	4.25	65.18	4.78	4.32	1610	215 (4.49) 255 (4.02) 345 (4.15)
XXXII	yellow needles (C ₆ H ₆ -hexane)	185—186	9.1	C ₁₈ H ₁₆ O ₃ NBr	57.77	4.31	3.73	57.38	4.24	3.34	1612	216 (4.57) 256 (4.09) 344 (4.23)

5-Bromo-2-hydroxy-3,4-dimethoxy- ω -(4-methoxyphenyl)acetophenone (XXXIV) 2-Hydroxy-3,4-dimethoxy- ω -(4-methoxyphenyl)acetophenone (XXXIII) 30 g と溶融 NaOAc 20 g を CHCl_3 500 ml に懸濁させ、 CHCl_3 100 ml に Br_2 16 g を加えた溶液を攪拌下、室温にて徐々に加える。さらに 5 hr 攪拌を続け、1 夜放置。 H_2O を加え水洗後、 Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去後、暗赤色飴状物 40.5 g を得。Silica gel クロマトグラフィーに付し、ベンゼン留分より淡黄色結晶 26.6 g を得。MeOH より再結晶し mp 81—82° の無色プリズム晶を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{Br}$: C, 53.71; H, 4.49. Found: C, 54.09; H, 4.62. NMR (CCl_4) τ : 6.38, 6.23 および 6.11 (3×3H, 3×singlet, 3× OCH_3), 6.05 (2H, singlet, CH_2), 3.32 (2H, doublet, $J=8.6$ cps, C_3' H, C_5' H), 2.95 (2H, doublet, $J=8.6$ cps, C_2' -H, C_6' -H), 2.36 (1H, singlet, C_6 -H), -2.4 (1H, singlet, OH)。

ケトン体 (XXXIV) の Pomeranz-Fritsch 反応 ケトン体 (XXXIV) 10 g, aminoacetal 6 g, pyridine 5 滴 および toluene 150 ml の溶液を油浴中 8 hr 加熱還流後、溶媒を留去すると赤褐色粘調物 14 g を得。この Schiff base を精製することなく PPA¹⁷⁾ 240 g を加え、室温に 2 hr 時々攪拌しつつ放置、ついで水浴上 70—85° で 4 hr 加温。1 夜室温に放置後、氷水に徐々に投入したのち、常法処理。中性部分の benzene 抽出液より橙黄色結晶 3.7 g を得。Benzene より再結晶し、mp 132—133° の橙黄色針状晶として 7-bromo-5-(4-methoxybenzyl)-8,9-dimethoxy-1,4-benzoxazepine (XXXV) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{NBr}$: C, 56.45; H, 4.49; N, 3.46. Found: C, 56.76; H, 4.64; N, 3.83. IR $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1615 (C=N). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 220 (4.49), 252 (3.99), 280 (3.85), 355 (3.99)。

TABLE IV. NMR and IR Spectra of 1-Substituted Isopuinoline Derivatives

No.	R	NMR (CDCl ₃) τ				IR (KBr) cm ⁻¹ of HCl salt $\nu_{C=N^+}$	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	
		H _a	H _b	H _c	OCH ₃		ν_{OH}	$\nu_{C=N}$
XXV		3.32	2.68 (<i>J</i> =6 cps)	1.68 (<i>J</i> =6 cps)	6.06 6.13	1640	3445	1624
XXVI		3.34	2.69 (<i>J</i> =6 cps)	1.75 (<i>J</i> =6 cps)	6.12 6.27	1640	3450	1624
XXVII		3.47	2.84 (<i>J</i> =6 cps)	1.84 (<i>J</i> =6 cps)	6.12 6.22	1638	3450	1628
XXVIII		3.30	2.66 (<i>J</i> =6 cps)	1.68 (<i>J</i> =6 cps)	6.05 6.14	1640	3460	1629
II		3.34	2.70 (<i>J</i> =6 cps)	1.73 (<i>J</i> =6 cps)	6.07 6.13 6.22	1638	3450	1625
XXXVIII		3.42	2.80 (<i>J</i> =6.8 cps)	1.84 (<i>J</i> =6.8 cps)	6.08 6.15	—	3450	1625
XL		3.22	2.56 (<i>J</i> =6 cps)	1.58 (<i>J</i> =6 cps)	6.02 6.16	1632	3450	1622

フェノール性塩基部分の CHCl₃ 抽出液より得られる暗赤褐色残留物 0.9 g を silica gel クロマトグラフィーに付し, CHCl₃ 留分より赤褐色鉛状物の II 0.25 g を得. IR (CHCl₃) および NMR (CDCl₃) は標品³⁾と一致した (Table IV). 塩酸塩は MeOH-ether より再結晶し, mp 155—157^{o20)} の淡黄色針状晶を得. Anal. Calcd. C₁₉H₁₉O₄N·HCl·½H₂O: C, 58.69; H, 5.96; N, 3.60. Found: C, 58.54; H, 6.12; N, 3.55.

ケトン体 (XXXVI) の Pomeranz-Fritsch 反応¹³⁾ ケトン体 (XXXVI) 5g, aminoacetal 5g および toluene 100 ml の溶液を油浴中 8 hr 加熱還流した後溶媒を留去し, 赤褐色鉛状の残留物 6.2 g を得. この Schiff base 6.2 g に PPA¹⁹⁾ 70 g を加え, 水浴上 70—75° で 2 hr 時々攪拌しつつ, 75—80° で 0.5 hr 加熱した後 1 夜放置後氷水に投入し常法処理. 中性部分の benzene 抽出液より原料 1.6g を回収. フェノール性塩基部分の CHCl₃ 抽出液より赤褐色鉛状物を得. 少量の MeOH を加え刺激すると固化する. MeOH より再結晶し, mp 182—184° の淡黄色針状晶 (XXXVIII) 1 g (18%) を得. Anal. Calcd. C₁₂H₁₃O₃N: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 66.04; H, 6.15; N, 6.82 (Table IV).

ケトン体 (XXXVII) の Pomeranz-Fritsch 反応 ケトン体 (XXXVII) 8g, aminoacetal 6g および toluene 100 ml の溶液に pyridine 数滴を加え, 油浴中 7 hr 加熱還流後溶媒を留去し, 赤褐色の鉛状物の Schiff base

20) 文献 3 では C₁₉H₁₉O₄N·HCl·H₂O の組成を有し, mp 165—165.5° の結晶を得ている.

11.8 g を得. これに PPA¹⁹⁾ 200 g を加え, 時々攪拌しつつ 3 hr 室温に放置後氷水に投入し常法処理. 中性部分の benzene 抽出液より原料 3.4 g を回収. フェノール性塩基部分の benzene 抽出液より赤褐色飴状物 657 mg を得たが, 精製困難のため塩酸塩とし, MeOH-ether より再結晶し, mp 218—220° (decomp.) の淡黄色プリズム晶の (XL-HCl) を得. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{15}O_3N \cdot HCl$: C, 64.25; H, 5.08; N, 4.41. Found: C, 64.26; H, 5.12; N, 4.52 (Table IV).

謝辞 終りにのぞみ元素分析を担当された当教室 長谷部礼子嬢ならびに八巻タカ子嬢, NMR スペクトルを測定していただいた本学薬学科 只野優子嬢に深謝します.