1-Phenethyl-, 1-Styryl- および 1-Isopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 型化合物の合成

伊藤一男, 田中 斉, 伊藤 徹, 古川 宏
名城大学薬学部¹⁾

Syntheses of 1-Phenethyl-, 1-Styryl-, and 1-Isopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline Derivatives

KAZUO ITO, HITOSHI TANAKA, TORU ITO and HIROSHI FURUKAWA
Faculty of Pharmacy, Meijo University¹⁾

(Received May 20, 1970)

Our previous report described nuclear magnetic resonance spectra of 1-phenethyl- and 1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives. In the present series of work, these compounds (VII, VIII, XIII) were synthesized by the so-called Dobrovsky reaction and Bischler-Napieralsky reaction, followed by reduction with sodium borohydride and the application of formaldehyde and sodium borohydride.

In order to assign aromatic protons at 5- and 8-positions of the isoquinoline ring in 7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives, deuterium exchange reaction of aromatic proton was utilized but the corresponding deuterium compound of 1-styryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol (Vb') could not be obtained. This compound (Vb') was found to undergo isomerisation with alkali to XIV.

1-Phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 型化合物の合成に関しては, Battersby ら²⁾ および亀谷ら³⁾ が bisphenethylisoquinoline 型アルカロイド melanthoidine の合成原料としての本型化合物の合成について報告し, また Brossi ら⁴⁾ は薬理的な興味から数種の 1-phenethyl-, および 1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 型化合物を合成している。

今回著者らは, 1-phenethyl-, および 1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 型化合物の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを検討⁵⁾ する目的で, 数種のこれらの化合物を合成したのでここに報告する。

まず, 文献⁶⁻⁸⁾ 記載の方法によって製した phenethylamine (I) と *trans*-cinnamic acid (II) をデカリン中加熱還流し, 対応する amide 体 (III) を得た。ついでこれを phosphorous oxychloride を縮合剤として Bischler-Napieralsky 反応を行ない, 3,4-dihydroisoquinoline (IV) とし, これを単離, 精製することなく, sodium borohydride で還元し, 1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) を得た。7-Benzoyloxy 体 (Vb, $R_1 = \text{OCH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$) はこれを希塩酸と加熱して脱ベンジル化を行ない, 1-styryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol (Vb', $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$) とした。つぎに 1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) はパラジウム炭を触媒として接触還元を行ない, 1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) とし, さらに V, および VI は formalin と sodium borohydride を用いて N-メチル化してそれぞれ対応する N-メチル体 (VII および

1) Location: Yagoto, Tenpaku-cho, Showa-ku, Nagoya.

2) A.R. Battersby, R.B. Herbert, M.L. Mo, *J. Chem. Soc.*, 1967, 1739.

3) T. Kametani, S. Takano, K. Haga, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 16, 663 (1968).

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

5) 伊藤一男, 古川 宏, 田中 斉, 加藤滋子, 薬誌, 90, 1169 (1970).

6) E. Späth, A. Orechoff, F. Kuffner, *Chem. Ber.*, 67, 1214 (1934).

7) 近藤平三郎, 片岡英世, 林 佑光, 内堀徹雄, 乙卯研, 9, 1 (1958).

8) 富田真雄, 奥井 清, 薬誌, 76, 632 (1956).

Chart 1

VIII) を得た. なお 6, 7 位に置換基を持つ 1-isopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XIIIa, $R_1 = \text{OCH}_3$) および (XIIIb', $R_1 = \text{OH}$) は, phenethylamine (I, $R_1 = \text{OCH}_3$ or $\text{OCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4$) と isocaproic acid (IX) とを原料として Chart 2 に示した経路 $\text{X} \rightarrow \text{XI} \rightarrow \text{XII}$ にしたがって合成した.

つぎに NMR スペクトルで 7 位にフェノール性水酸基を有する isoquinoline 核の 8 位の aromatic proton の帰属を確認するため, 1-phenethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIb', $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$), (VIIb', $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$) および 1-isopentyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XIIb', $R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$), XIIIb' における 8 位の aromatic proton の重水素置換反応を行なった. すなわち, これらをそれぞれ重水と少量の水酸化ナトリウム存在下, 封管中加熱反応し, それぞれ目的とする重水素置換体を得, NMR スペクトル⁹⁾ によって確認した.

しかしながら 1-styryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol (Vb') について同様な反応条件で 8 位の aromatic proton の重水素置換を試みたところ目的物は得られず, 薄層クロマト¹⁰⁾ で原料とはまったく異なった

9) Varian A-60A, 溶媒: CDCl_3 , chemical shift: TMS を内部基準とした δ (ppm) 値.

Chart 2

Chart 3

spot を示す物質を得た. そこでこの物質の構造を明らかにするために Vb' の水酸化ナトリウム水溶液を加熱還流したところ, 原料とは異なるただ 1 種のフェノール性塩基を 95% の収量で得た. 本塩基は mp 153—154° を示し, その mass スペクトル¹¹⁾ は m/e 281 に molecular ion peak を示し, したがって本塩基は原料 (Vb') とまったく同じ分子量を有することが明らかとなった. また本物質の赤外吸収 (IR) スペクトル (クロロホルム) は,

10) TLC. silica gel-G, 展開溶媒: MeOH-acetone (1:1)

3520 cm^{-1} にフェノール性水酸基, 1625 cm^{-1} に炭素-窒素 2 重結合によると予想される吸収を示す. さらにその NMR スペクトルは, 7.20 (5H), 7.12 (1H), 6.67 (1H) ppm に aromatic proton に相当する signal, 3.92 (3H) ppm に methoxyl proton に相当する signal を示し, また 5.75 (1H) ppm に重水の添加により消失するフェノール性水酸基に相当する signal を示すほか, 2.97 ppm に 4 個の proton に相当する signal が singlet¹²⁾ に現われている. そこで本塩基をメタノール中 methyl iodide と還流した後, sodium borohydride で還元したところ油状の N-メチル体が得られた. 本物質は, NMR スペクトルで 3.86 ppm に O-メチル基, 2.45 ppm に N-メチル基の signal を示し, さきに合成した 1-phenethyl-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol (VIIb') とクロロホルム中の IR スペクトルが完全に一致した.

以上の実験結果から明らかなように前記の Vb' のアルカリ加熱生成塩基は 1-phenethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-7-isoquinolinol (XIV) の構造を有するものと考えられたので別に 1-styryl-6-methoxy-7-benzyloxy-3,4-dihydroisoquinoline (IVb) をパラジウム炭を触媒とし, メタノール溶液中接触還元を行なって物質 (XIV) を合成し, 両者の NMR, および IR スペクトル (クロロホルム) を比較の結果まったく一致し, さらに混融したところ融点降下を示さないことを認め, 同一物質であることが判明した. したがってここに 1-styryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol (Vb') をアルカリと加熱すれば異性化反応を起し 1-phenethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-7-isoquinolinol (XIV) となることを確認した.

実験の部

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-phenyl-acrylamide (IIIa) *trans*-Cinnamic acid 4 g, 3,4-dimethoxyphenethylamine (Ia) 5.6 g をデカリン 50 ml に溶解し, 2 hr 加熱還流. 反応終了後, 減圧下溶媒を留去. 残渣を CHCl_3 に溶解し, 希 HCl, 希アルカリ, 水にて順次洗浄. Na_2SO_4 で乾燥後溶媒留去. 結晶 4.2 g を得. Acetone-*n*-hexane から再結晶. mp 122—124°. 無色針状結晶. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50. Found: C, 73.44; H, 7.08; N, 4.67.

IIIb, IIIc, Xa, Xb についても同様にして対応する amine (I) および acid (II, IX) より製した.

TABLE I

No.	R_1	R_2	Yield (%)	Recryst. solv.	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
IIIb	$-\text{OCH}_2-$	-H	67	<i>n</i> -hexane-acetone	colorless needles	136	$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$	77.49	6.50	3.62	77.19	6.39	3.66
IIIc	$-\text{OCH}_3$	$-\text{OCH}_3$	56	ethyl acetate	colorless needles	120	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$	70.36	6.79	4.10	70.07	7.07	4.23
Xa	$-\text{OCH}_3$		88	<i>n</i> -hexane-acetone	colorless needles	68	$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$	68.78	9.02	5.01	68.76	9.16	5.09
Xb	$-\text{OCH}_2-$		43	<i>n</i> -hexane-acetone	colorless needles	105—106	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}$	74.33	8.22	3.94	74.28	8.11	3.80

1-Styryl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (Va) Amide (IIIa) 5 g を CHCl_3 20 ml に溶解. これに POCl_3 5 ml を加え 2 hr 加熱還流. 反応終了後減圧下乾固. 残渣を石油エーテルにて洗浄後, MeOH 50 ml を加え攪拌下常温で NaBH_4 1.5 g を少しずつ加える. さらに 30 min 攪拌後, 溶媒を留去. アンモニアアルカリ性にて CH_2Cl_2 で抽出. Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去して結晶 3.6 g を得. Acetone から再結晶. mp 140—142°. 無色針状結晶. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$: C, 77.26; H, 7.17; N, 4.74. Found: C, 77.28; H, 7.15; N, 4.87.

Vb, Vc, XIIa, XIIb についても同様にして対応する amide (III, X) から製し, また Bischler-Napieralsky 反応における溶媒は Vb の合成にあたっては benzene を, Vc, XIIa, XIIb の合成にあたっては toluene を用いた.

1-Styryl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol (Vb') Vb 70 mg を 20% HCl 5 ml, および EtOH 20 ml に溶解. 2 hr 加熱還流. 反応終了後溶媒を留去. 残渣をアンモニアアルカリ性にて CH_2Cl_2 で抽出.

11) Hitachi RMU-6 型にて測定.

12) Phenethyl 基における 2 つの methylene 基の 4 個の proton が全く等価に現われている.

TABLE II

No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	Recryst. solv.	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
Vb	-OCH ₂ -	-H	45	MeOH	colorless needles	220—224 (decomp.)	C ₂₅ H ₂₅ O ₂ N·HCl	73.61	6.42	3.43	73.89	6.50	3.54
Vc	-OCH ₃	-OCH ₃	53	MeOH-acetone	colorless needles	173—175	C ₂₀ H ₂₃ O ₃ N·HCl	66.38	6.69	3.87	66.38	6.99	3.94
XIIa	-OCH ₃		69	MeOH-acetone	colorless needles	210—212	C ₁₆ H ₂₅ O ₂ N·HCl	64.09	8.74	4.67	64.05	9.05	4.70
XIIb	-OCH ₂ -		62	MeOH-acetone	colorless needles	216—218 (decomp.)	C ₂₂ H ₂₉ O ₂ N·HCl	70.29	8.04	3.73	70.21	8.09	3.77

Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒留去して結晶 50 mg を得. 塩酸塩: MeOH-acetone から再結晶. mp 229—232° (decomp.). 無色微細結晶. Anal. Calcd. C₁₈H₁₉O₂N·HCl: C, 68.03; H, 6.34; N, 4.41. Found: C, 67.73; H, 6.05; N, 4.52.

XIIb' についても同様にして対応する XIIb から製した.

TABLE III

No.	R ₁	Yield (%)	Recryst. solv.	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
XIIb'	-OH	90	MeOH-acetone	colorless needles	222 (decomp.)	C ₁₅ H ₂₃ O ₂ N·HCl	63.04	8.46	4.90	62.87	8.42	4.84

1-Phenethyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIa) Va 100 mg を MeOH 20 ml に溶解し, これに 1% PdCl₂ 0.5 ml, Darco-G 50 mg を加え 水素気流中攪拌. 反応終了後, 溶媒を留去. アンモニアアルカリ性にて CH₂Cl₂ で抽出. Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒留去して結晶 85 mg を得. 塩酸塩: MeOH-acetone から再結晶. mp 186—188° (decomp.). 無色針状結晶. Anal. Calcd. C₁₉H₂₃O₂N·HCl·1/2 H₂O: C, 66.56; H, 7.35; N, 4.09. Found: C, 66.68; H, 7.10; N, 4.05.

VIb', VIc, XIV についても同様にして対応する V, IVb より製した.

TABLE IV

No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	Recryst. solv.	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
VIb'	-OH	-H	99	EtOH	colorless needles	224—229 (decomp.)	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N·HCl·1/2 H ₂ O	65.74	7.05	4.26	65.70	7.15	4.03
VIc	-OCH ₃	-OCH ₃	73	acetone	colorless needles	185—188 (decomp.)	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N·HCl	66.01	7.20	3.85	66.02	7.17	3.93
XIV	-OH	-H	98	acetone	yellow needles	153—154	C ₁₈ H ₁₉ O ₂ N	76.84	6.81	4.98	76.82	6.88	4.95

1-Phenethyl-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIIa) VIIa 2 g を MeOH 30 ml に溶解し, 常温で 37% HCHO を 1 ml 加え, 30 min 攪拌. ついでこれに NaBH₄ 1 g を少しずつ加え, 30 min 攪拌. 反応終了後溶媒を留去し, アンモニアアルカリ性にて CH₂Cl₂ で抽出. Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒留去して結晶 1.7 g を得. 臭化水素酸塩: MeOH から再結晶. mp 196—198° (decomp.).¹³⁾ 無色針状結晶. Anal. Calcd. C₂₀H₂₅

13) 文献⁴⁾ 記載の融点では 191° である.

TABLE V

No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	Recryst. solv.	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
VIIb'	-OH	-H	66	no crystallization									
VIIc	-OCH ₃	-OCH ₃	77	acetone	colorless needles	162	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N· C ₂ H ₂ O ₄ ^{a)}	64.02	6.77	3.25	63.91	6.99	3.37
VIIIa	-OCH ₃	-H	95	MeOH	colorless needles	146—147	C ₂₀ H ₂₃ O ₂ N	77.64	7.49	4.53	77.79	7.49	4.53
VIIIb'	-OH	-H	70	<i>n</i> -hexane-acetone	colorless needles	174—176 (decomp.)	C ₁₆ H ₂₁ O ₂ N	77.26	7.17	4.74	77.06	7.16	4.79
VIIIc	-OCH ₃	-OCH ₃	85	no crystallization									
XIIIa	-OCH ₃		73	EtOH	yellow needles	172	C ₁₇ H ₂₇ O ₂ N· C ₆ H ₃ O ₇ N ₃ ^{b)}	54.54	5.97	11.06	54.78	6.09	10.99
XIIIb'	-OH		75	no crystallization									

a) oxalate

b) picrate

O₂N·HBr: C, 61.23; H, 6.68; N, 3.57. Found: C, 60.98; H, 6.69; N, 3.45.

VIIb', VIIc, VIIIa, VIIIb', VIIIc, XIIIa, XIIIb' についても同様にして対応する V, VI, XII から製した.

1-Phenethyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol (VIa) のアルカリ触媒下の重水素置換反応

VIa 63 mg に 5% NaOD-D₂O 1.5 ml を加え封管中 100—110° で 20 hr 加熱. ついで 10% HCl を加えて酸性としエーテルと振とう後, アンモニアアルカリ性としエーテルで抽出. エーテル層は水洗, Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒留去して油状物 45 mg を得. NMR signal にて消失した aromatic proton (δ): 6.66 (1H, aromatic proton).

VIIb', XIIb', XIIIb' についても同様にして製した. VIIb': 6.65 (1H, aromatic proton), XIIb': 6.60 (1H, aromatic proton). XIIIb': 6.65 (1H, aromatic proton) がそれぞれ消失した.

1-Phenethyl-6-methoxy-3,4-dihydro-7-isoquinolinol (XIV) Vb' 200 mg を 5% NaOH 5 ml に溶解し, 12 hr 加熱還流. 反応終了後アンモニアアルカリ性にて CH₂Cl₂ で抽出. Na₂SO₄ で乾燥後溶媒留去. 結晶 190 mg を得. Acetone から再結晶. mp 153—154°. 淡黄色針状結晶. Anal. Calcd. C₁₈H₁₉O₂N: C, 76.84; H, 6.81; N, 4.98.

Found: C, 76.82; H, 6.88; N, 4.95. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3520 (OH), 1625 (C=N). NMR (δ): 2.47—2.72 (2H, t, -CH₂-CH₂-N), 2.97 (4H, s, -CH₂-CH₂-C), 3.52—3.78 (2H, t, -CH₂-CH₂-N), 3.92 (3H, s, OCH₃), 5.75 (1H, s, OH), 6.67 (1H, s, aromatic-H), 7.12 (1H, s, aromatic-H), 7.20 (5H, s, aromatic-H). Mass Spectrum (*m/e*): 281 (M⁺) (base peak), 265, 264, 204, 177, 162.

XIV から 1-Phenethyl-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol VIIb' の合成 XIV 70 mg を MeOH 15 ml に溶解. CH₃I 1 ml を加え 2 hr 加熱還流. 反応終了後 CH₃I 留去. さらに MeOH 20 ml に溶解し, NaBH₄ 100 mg を少しずつ加え 30 min 攪拌. 反応終了後溶媒留去. アンモニアアルカリ性にて CH₂Cl₂ 抽出. Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒留去して結晶 60 mg を得. 本物質は先に VIIb' から誘導した塩基 VIIb' と IR スペクトル (CHCl₃) が両者全く一致した.

謝辞 本研究に際し, 元素分析ならびにマスペクトルの測定を施行された本学部分析センター 出口芳彦, 野田陵子, 直井あま子の諸氏に感謝します.