含窒素複素環化合物の研究 (第 33 報¹⁾) Isoquinoline, 1,6-Naphthyridine を原料とする 3-Alkoxyisoquinoline 類, 7-,8-置換-1,6-naphthyridine の合成法濱田喜樹, 杉浦道治,^{2a)} 廣田 穰^{2b)}
名城大学薬学部,^{2a)} 横浜国立大学工学部^{2b)}Studies on Nitrogen-containing Heterocyclic Compounds. XXXIII.¹⁾ Syntheses of 3-Alkoxyisoquinolines and 7-,8-Substituted-1,6-naphthyridines from Isoquinoline and 1,6-NaphthyridineYOSHIKI HAMADA, MICHIHARU SUGIURA^{2a)} and MINORU HIROTA^{2b)}Faculty of Pharmacy, Meijo University^{2a)} and Department of Applied Chemistry,
Faculty of Engineering, Yokohama National University^{2b)}

(Received April 3, 1978)

1,3-Dialkoxy-4-bromo-2-cyano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (2ab, 8ab to 11ab) are obtained quantitatively by the addition of cyanogen bromide to isoquinoline (1) dissolved in the corresponding alcohol, followed by application of bromine and saturated sodium carbonate solution. These products are a mixture of stereoisomers with the hydrogen atoms in 3- and 4-positions in *cis* (main) and *trans* configuration.

Dehydrobromination of the *cis*-type compounds with potassium cyanide easily gives 3-alkoxyisoquinolines (7, 12—15). Hydrolysis of with conc. hydrochloric acid affords 4-bromoisoquinoline (5a) from *cis*-type compounds and 4-chloroisoquinoline (5b) from *trans*-type compounds. It had been difficult to obtain compounds 7 and 12 to 15.

4-Bromo-5-nitroisoquinoline (21) was obtained from 5-nitroisoquinoline (18) by the application of the above reaction but 3-methoxy-5-nitroisoquinoline (22) could not be obtained.

Application of this reaction to 1,6-naphthyridine easily gave 8-bromo-1,6-naphthyridine (27) and 7-methoxy-1,6-naphthyridine (28), compounds in which a substituent had been introduced into the 7- and 8-positions that had never been attempted so far.

Keywords—3-alkoxyisoquinoline; hydrolysis; dehydrobromination; von Braun reaction; bromination; 1,6-naphthyridine

我々は含窒素複素環化合物の研究の一環として、先に quinoline 類を原料とし 1-cyano-2-methoxy-1,2-dihydroquinoline 誘導体を經由させ従来より困難とされていた 3-bromo-methylquinoline 類, bromo-benzoquinoline 類の簡易合成法を報告した³⁾ (Chart 1 参照)。今回その反応を isoquinoline (1) に適用したところ 1 から一挙に 4-bromo-2-cyano-1,3-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (2) が生成した。2 の立体化学構造に検討を加えたところ、2 は従来より得るのが困難な 3-alkoxyisoquinoline 類の重要な中間体となることが判明した。同様に、1,6-naphthyridine にもこの反応を適用したところ、今迄試みがなされていない 7,8 位への置換基導入⁴⁾の新合成法となった。これらの知見を併せ報告する。

1 を MeOH に溶解し quinoline の場合³⁾と同様室温で BrCN を作用させ、反応液中に生成する 2-cyano-1-methoxy-1,2-dihydroisoquinoline (3) にそのまま Br₂ を作用させた。次いで sat-Na₂CO₃ 液と攪拌すると quinoline の場合³⁾と同様、N 原子の β 位に Br 基の導入された 4-bromo-2-cyano-1,3-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (2) と推定される化合物が mp 92—94° の結晶として定量的に得られた。2 は又 3 を一端単離

1) 第 32 報: 竹内 烈, 小沢勇夫, 尾垣敏郎, 濱田喜樹, 伊藤富由, 薬誌 98, 1279 (1978).

2) Location: a) Yagoto-Urauzma, Tempaku-cho, Tempaku-ku, Nagoya, 468, Japan; b) Minami-ku, Yokohama, 233, Japan.

3) 濱田喜樹, 杉浦道治, 薬誌, 98, 1 (1978); 濱田喜樹, 杉浦道治, 薬誌, 98, 1081 (1978).

4) 濱田喜樹, 竹内 烈, 有機合成化学, 32, 602 (1974).

後再び MeOH に溶解し Br₂ を作用させ、次いで sat. Na₂CO₃ 液で処理しても同様に得られる (Chart 2 参照). 一方 2 は Johnson ら⁵⁾ により合成され、反応条件は異なるが mp 136° の結晶として得られている化合物である. 我々の得た 2 とは上記の如く融点が変わることから興味をもち、今回得た 2 の構造に検討を加えた. 2 は gas-liquid chromatography (以下 GLC), thin-layer chromatography (以下 TLC) での分離検出は不可能であるが high-speed liquid chromatography (以下 HLC) の recycle 装置で何度も展開することによりピーク先端の分離が検出でき、2 物質の混合物であることが判明した. 2 は infrared spectrum (以下 IR スペクトル) で 2230, 2240 cm⁻¹ に特徴的な強い N≡C≡N 基の吸収, 1080 cm⁻¹ に -O- の吸収を有し, mass spectrum (以下 MS) は *m/e* 265 (M⁺-OCH₃) に Br 原子 1 個を有するフラグメントピークを示す. 元素分析値はその組成 C₁₂H₁₃BrN₂O₂ を支持する. 2 は DMF 中 *p*-toluenesulfinic acid sodium salt dihydrate と加熱すると Chart 2 に示す様に 4-*(p*-toluenesulfonyl)isoquinoline (4) のみを 72.5% で生成する. これより混合物 2 の 2 成分はお互いが Br 基の位置異性体ではなく, Br 基が N 原子の β 位に結合する立体異性体であると推定した. 2 の分離を HLC recycle 装置にて行なうと各種混合溶液にて展開条件を検討したがピーク先端の分離がわずかにあるのみであった. 又 recycle によりピーク幅の広がりが助長される為, HLC による 2 成分の分離は断念した. しかし 2 を benzene-*n*-hexane (1:1) の混合溶媒で再結晶を何度も繰り返すと、わずかに mp 93—94° の 2a が単離できた. 又この方法ではもう一方の成分 2b を単離することはできなかった.

2a の nuclear magnetic resonance spectrum (以下 NMR スペクトル) では 1,3 位に結合する O-CH₃ 基のプロトンシグナルが δ 3.52, 3.64 に 3H 分ずつそれぞれ singlet で, 3,4 位のメチンプロトンシグナルが δ 5.06, 5.16 に *J*=2 Hz で 1H 分ずつそれぞれ doublet で, 1 位のメチンプロトンシグナルが δ 5.70 に 1H 分 singlet で, 芳香環プロトンシグナルが δ 7.20—7.40 に 4H 分 multiplet で観測される. 2b の NMR スペクトルは芳香環プロトンシグナル以外は 2a の NMR スペクトルと shift 位置が異なる為, 混合物の 2 の NMR スペクトルから確認できる. その結果 1,3 位に結合する O-CH₃ 基のプロトンシグナルが δ 3.32, 3.60 に 3H 分ずつそれぞれ singlet で, 3,4 位のメチンプロトンシグナルが δ 5.10 に *J*=0 Hz で 2H 分で singlet で, 1 位のメチンプロトンシグナルが δ 5.90 に 1H 分 singlet で, 芳香環プロトンシグナルが 2a のそれと重なり δ

5) M.D. Johnson, *J. Chem. Soc.*, 1964, 200.

7.20—7.40 に 4H 分 multiplet で観測される. この様に **2a** と **2b** の NMR スペクトルに於いて 1,3,4 位のプロトンの shift 位置の相違に加え 3,4 位のプロトンの coupling constant に相違が見られる. そこで上記に示した coupling constant と分子模型による立体異性体の検討から **2a** は 3,4 位のプロトンがお互いに *cis* 型をとる化合物であり, **2b** は *trans* 型をとる化合物と推定した. 又最初に得た **2** は NMR スペクトルの 1,3,4 位のプロトン比の比較から **2a**:**2b**=3:2 の混合物と判った. そこで **2ab** の構造を下記の様に反応により確認した.

Chart 3 に示す様に **2a** を MeOH に溶解し conc. HCl と加熱環流したところ定量的に 4-bromoisoquinoline (**5a**) が得られ, 市販品と IR スペクトルにて同定した. **2ab** の混合物 **2** を同条件下加水分解反応に付したところ **5a** と共に **2b** からの生成物と思われる 4-chloroisoquinoline (**5b**) が GLC よりその生成比 3:2 で得られる. この生成比は **2** の **2a** と **2b** の混合比によく一致し **2b** から **5b** が定量的に生成したことになる. **5b** の構造は各種スペクトルデータ, 元素分析値から確認した. 尚 **2ab** を MeOH 中 conc. HBr と加熱したときは quinoline 類と同様,⁹⁾ Br 基まで脱離し **1** となった. **2b** から **5b** への反応は **2a** から **5a** の生成とは異なり, 3,4 位間での脱 MeOH 反応が **2b** の構造では *trans* 脱離できず, conc. HCl により 4 位の Br 基が Cl 原子と交換し **6** となり 3,4 位間で MeOH が *trans* 脱離し **5b** となる. この様に考えると **2ab** から **5ab** の生成をよく説明することができる.

Johnson らの得た **2** の化学的性質として文献中⁹⁾ に於いて alcohol 中塩基との反応は no reaction との記載がある. しかし我々は **2a** がその構造上 4 位 Br 基と 3 位の H 原子とが *trans* の関係にあることを考え, 条件を検討すれば塩基による脱 HBr 化反応が 3,4 位間で可能と考えた. そこで **2a** を MeOH に溶解し KCN を加え加熱還流したところ容易に反応が進行し, 対応する 3-methoxyisoquinoline (**7**) が 68% の収率で得られた. **7** は又 **2a** を EtOH 中 KCN との反応によっても得られた. 混合物 **2** からは **7** と共に少量の **2b** からの生成物 **5a** を得た. **2b** から塩基の作用で **5a** を生成するのは 3,4 位の H と Br 原子が *cis* の関係にあるため脱 HBr できず塩基性条件下 3,4 位間で脱 MeOH し加水分解したと考えると **2a** と **2b** の反応性の相違をよく説明することができる. この様に KCN による脱 HBr 反応で容易に得られる混合物 **2** の主成分 **2a** を用いて, 従来の方法⁶⁾ では合成に困難を極めていた 3-alkoxyisoquinoline が好収率で得られた. そこでこの反応の一般性に

Chart 3

- 6) D.A. Evans, G.F. Smith, M.A. Wahid, *J. Chem. Soc. (B)*, **1967**, 590; J.H. Boyer, L.T. Wolford, *J. Org. Chem.*, **21**, 1297 (1956); F.H. Case, *ibid.*, **17**, 471 (1952); A. Roe, C.E. Teague, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 687 (1951); C.E. Teague, Jr., A. Roe, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 688 (1951); R.D. Haworth, S. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 777; S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **19**, 1653, 2354 (1886); **20**, 2499 (1887).

Chart 4

TABLE I. Yield of 3-Alkoxyisoquinolines (7, 12-15, 22) and 7-Methoxy-1,6-naphthyridine (28)

Starting material compounds				Reaction time (hr)	Product	
No.	Ratio <i>cis</i> -form a	:	<i>trans</i> -form b		No.	Yield(%) ^{a)}
2	3	:	2	12	7	68.0
8	5	:	4	15	12	79.5
9	5	:	2	15	13	76.0
10	2	:	1	15	14	73.0
11	3	:	2	24	15	88.5
20	3	:	2	12	22	0.0 ^{b)}
26	1	:	1	17	28	85.0

a) These yield was calculated from *cis*-form compounds.

b) Polymerized.

検討を加えた。

Chart 4 に示す様に 1 を対応する alcohol 類に溶解し室温で BrCN を作用、後 Br₂ 次いで sat. Na₂CO₃ 液と攪拌すると 1,3-dialkoxy-4-bromo-2-cyano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline が 3,4 位の H 原子の *cis* 型 (8a-11a) と *trans* 型 (8b-11b) の混合物として定量的に得られた。 *cis* 型と *trans* 型化合物の生成比率は Table I に示した様に *cis* 型化合物を主としている。先に述べた様に 2b の様な *trans* 型化合物に於ける脱 HBr 化反応は樹脂化しやすく 5a の生成収率は悪いのでここで得られた 8a-11a と 8b-11b のそれぞれの混合物のまま MeOH 中脱 HBr 化反応に付した。その結果 Table I に示す様な収率で対応する 3-alkoxyisoquinoline (12-15) を好収率で得た。収率は *cis* 型からの収率を示す。

ここで中間体 3 から 2 への反応を NMR スペクトルにより追跡した。3 を NMR サンプルチューブ中 CDCl₃ に溶解し Br₂ の CDCl₃ 溶液を冷却下加えた。即ち NMR スペクトルで 3,4-dibromo-2-cyano-1-methoxy-1,2,3,

Chart 5

4-tetrahydroisoquinoline (**16**) と推定される化合物が確認できた (Chart 4 参照). **16** の 3,4 位の H 原子がお互いに *trans* 型をとることは NMR スペクトルに於いて $J=0$ Hz であること, 又 **2b** の NMR スペクトルとの比較により確認した. この様に **1** に於ける反応も quinoline 類と同様, 中間に double bond への Br_2 の求電子付加という step を経て反応が進行することが判明した.³⁾

次にこの反応の拡大反応として 1,6-naphthyridine (**17**) への適用を試みた. そこでまず N 原子への電子的影響が同種の 5-nitroisoquinoline (**18**) を用い基礎反応を行った. Chart 5 に示す様に **18** を MeOH に溶解し BrCN を加えたところ容易に 2-cyano-1-methoxy-5-nitro-1,2-dihydroisoquinoline (**19**) が得られた. **19** は Br_2 との反応, 次いで sat. Na_2CO_3 との反応により 4-bromo-2-cyano-1,3-dimethoxy-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**20**) となる. **20** は 3,4 位の H 原子の *cis* 型と *trans* 型が NMR スペクトルから 3:2 で共存する混合物である. **20** を MeOH 中 conc. HCl で分解したところ容易に 4-bromo-5-nitroisoquinoline (**21**) を生成した. 又 MeOH 中 KCN による脱 HBr 化反応では 3-methoxy-5-nitroisoquinoline (**22**) は生成せず樹脂化が進行した. 以上 **18** の反応性を基礎に **17** への反応の検討を行った.

既に濱田らは **17** の Reissert 反応を行い 6 位 N 原子により反応が進行した 6-benzoyl-5-cyano-5,6-dihydro-1,6-naphthyridine (**23**) を得たことを報告している.⁷⁾ **17** と BrCN との反応も同様に 6 位 N 原子により反応

7) Y. Hamada, I. Takeuchi, H. Matsuoka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1026 (1970); Y. Hamada, K. Morishita, M. Hirota, *ibid.*, **26**, 350 (1978).

が進行すると考え MeOH 中 BrCN を作用させたところ予想通り 6-cyano-5-methoxy-5,6-dihydro-1,6-naphthyridine (24) が生成し 1-cyano-2-methoxy-1,2-dihydro-1,6-naphthyridine (25) は全く得られなかった. そこで 24 を MeOH 中 Br₂ と反応, 次いで sat. Na₂CO₃ 液と反応処理したところ 8-bromo-6-cyano-5,7-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine (26) を得た. 尚 26 は NMR スペクトルから 7, 8 位の H 原子が *cis* 型と *trans* 型の 1:1 の混合物である. 26 の MeOH 中 conc. HCl による分解反応では定量的に 8-bromo-1,6-naphthyridine (27) が得られ, MeOH 中 KCN との反応では 7-methoxy-1,6-naphthyridine (28) が 85% の収率で得られた. 又 20 と 26 の KCN による脱 HBr 化反応に相違がみられるのは 20 の 5 位の NO₂ 基と 26 の 1 位の N 原子と比較し置換基の電子的影響よりもむしろ NO₂ 基の立体的影響に起因するものと思われる.

以上の結果, 我々は市販品として得やすい isoquinoline を原料とし簡易な方法で今迄得ることが困難であった 3-alkoxyisoquinoline を高収率で得る合成法が確立できた. 又その応用として 1,6-naphthyridine を原料とする 7, 8 位への置換基の導入を可能とした. 今後は他の含窒素複素環化合物へのこの方法の適用限界を検討する予定である.

実験の部

Gas chromatograph は日本電子社製 JGC 20 KFP 型 FID 検出器を使用; ステンレスカラム 3 mm φ × 1 m; 液相: 10% silicone SE-30, 3% PEG-20M, 10% silicone OV-17, 10% silicone XE-60; 固定相: chromosorb W-AW-DMCS 60—80 mesh; carrier gas: N₂ 50 ml/min. Liquid chromatograph は柳本製作所製 L-1030 型 U-212 型検出器を使用; ステンレスカラム 6 mm φ × 25 cm; 充填剤: Yanaco GEL 5510; carrier solvent: MeOH-H₂O, EtOH-H₂O, iso-PrOH-H₂O, THF-H₂O.

NMR は JEOL-PS-100 型にて測定, 内部標準として TMS を使用した.

2-Cyano-1-methoxy-1,2-dihydroisoquinoline 類 (3, 19), 6-Cyano-5-methoxy-5,6-dihydro-1,6-naphthyridine (24) 1 (または 18, 17) 0.2 mol を無水 MeOH 200 ml に溶解し攪拌冷却下 BrCN 0.12 mol を加え室温にて 24 hr 放置後氷水中に注加, CH₂Cl₂ にて抽出, 無水 MgSO₄ にて乾燥後 CH₂Cl₂ 留去, 残留物を得. 収率および物理的性質の詳細は Table II 参照. なお水層は 10% NaOH 液を加え pH 10 とし CH₂Cl₂ 抽出. 無水 MgSO₄ にて乾燥後 CH₂Cl₂ 留去, 残留物は IR スペクトルにより原料 (それぞれ 1, 18, 17) と同定, 収率は

TABLE II. Yield and Physical Properties of 2-Cyano-1-methoxy-1,2-dihydroisoquinolines (3, 19) and 6-Cyano-5-methoxy-5,6-dihydro-1,6-naphthyridine (24)

Starting material compounds No.	No.	yield (%)	Products		
			-O-	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹	
				>C=C<	>N-CN
1	3	49.5	1050	1640	2220, 2240
18	19 ^{b)}	49.9	1050	1630	2230, 2240
17	24	49.8	1040	1630	2220, 2230

Starting material compounds No.	Products							Starting material hydrobromide ^{a)} yield (%)
	NMR (10% solution in CDCl ₃) δ			Formula	Analysis (%)			
	C ₁ -H (singlet)	C ₃ -H (doublet)	C ₄ -H (doublet)		Calcd. (Found)	C		
						H	N	
1	5.88	6.32 (<i>J</i> _{3,4} =6 Hz)	5.94 (<i>J</i> _{3,4} =6 Hz)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O	70.95 (70.91)	5.41 5.55	15.05 14.82)	49.5
18	5.96	6.62 (<i>J</i> _{3,4} =8 Hz)	6.82 (<i>J</i> _{3,4} =8 Hz)	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₃	57.14 (56.88)	3.92 4.01	18.18 18.43)	49.0
17	6.12 ^{c)}	6.72 ^{d)} (<i>J</i> _{7,8} =8 Hz)	6.24 ^{e)} (<i>J</i> _{7,8} =8 Hz)	C ₁₀ H ₉ N ₃ O	64.16 (63.99)	4.85 5.00	22.45 22.73)	47.5

a) Ref. 3. b) mp 138—140° (benzene). c) C₅-H. d) C₇-H. e) C₈-H.

TABLE III. Yield and Physical Properties of 1,3-Dialkoxy-4-bromo-2-cyano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines (2,8—11,20), 8-Bromo-6-cyano-5,7-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine (26) and 3,4-Dibromo-2-cyano-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (16)

Starting material com- pounds No.	Reagent ROH	Products										
		No.	Yield ^{a)} (%)	IR ν_{max} cm ⁻¹		NMR (10% solution in CDCl ₃) δ		Formula	Analysis calcd. (Found)			Starting material hydro- bromide ^{b)} yield (%)
				-O-	N-CN	C ₁ -H (singlet)	C ₃ -H, C ₄ -H, (singlet or doublet)		C	H	N	
1	MeOH	2a	48.5	1080	2230, 2240 (2ab mixture)	5.70	5.06, 5.16 (<i>J</i> =2 Hz)	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ ^{c)} (2ab mixture)	48.50	4.41	9.43	49.9
		2b	1080	2230, 2240 (2a)	5.90	5.10, 5.10 (<i>J</i> =0 Hz)	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O ₂ ^{d)} (2a)	48.50	4.41	9.43		
3	MeOH	2a	98.5									—
		2b										
1	EtOH	8a	48.8	1060	2230, 2240	5.80	5.16, 5.20 (<i>J</i> =2 Hz)	C ₁₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	51.71	5.27	8.61	49.9
		8b			5.92	5.18, 5.18 (<i>J</i> =0 Hz)	51.96		5.53	8.39		
1	<i>n</i> -PrOH	9a	49.5	1060	2220, 2230	5.70	5.06, 5.12 (<i>J</i> =2 Hz)	C ₁₆ H ₂₁ BrN ₂ O ₂	54.40	5.99	7.93	49.9
		9b			5.84	5.10, 5.10 (<i>J</i> =0 Hz)	54.22		6.03	8.11		
1	iso-PrOH	10a	49.5	1060	2220, 2230	5.74	5.08, 5.20 (<i>J</i> =2 Hz)	C ₁₆ H ₂₁ BrN ₂ O ₂	54.40	5.99	7.93	49.9
		10b			5.96	5.10, 5.10 (<i>J</i> =0 Hz)	54.25		6.13	8.21		
1	<i>n</i> -BuOH	11a	49.9	1060	2220, 2230	5.80	5.16, 5.20 (<i>J</i> =2 Hz)	C ₁₈ H ₂₃ BrN ₂ O ₂	54.70	6.61	7.35	49.9
		11b			5.92	5.18, 5.18 (<i>J</i> =0 Hz)	54.57		6.43	7.19		
19	MeOH	20a	98.8	1060	2220, 2230	5.76	5.08, 5.16 (<i>J</i> =2 Hz)	C ₁₂ H ₁₂ BrN ₃ O ₄ ^{e)}	42.12	3.54	12.28	—
		20b			6.02	5.92, 5.92 (<i>J</i> =0 Hz)	42.31		3.29	12.00		
24	MeOH	26a	98.3	1070	2230, 2240	5.80 ^{f)}	5.20, 5.26 ^{g)} (<i>J</i> =2 Hz)	C ₁₁ H ₁₂ BrN ₃ O ₂	44.31	4.06	14.09	—
		26b			6.02 ^{f)}	5.20, 5.20 ^{g)} (<i>J</i> =0 Hz)	44.55		3.94	13.99		
3	—	16 ^{h)}				5.96	5.90, 5.50 (<i>J</i> =0 Hz)					

a) Total yield of *cis*-form and *trans*-form compounds. b) Ref. 3. c) mp 92—94°, MS m/e 265 (M⁺-OMe). d) mp 93—94°, MS m/e 265 (M⁺-OMe). e) mp 140—142° (benzene). f) C₆-H. g) C₇-H, C₈-H. h) Not isolated.

Table II を参照.

4-Bromo-2-cyano-1,3-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (2ab) (1) **1** 0.2 mol を無水 MeOH 200 ml に溶解し攪拌冷却下 BrCN 0.12 mol を加え室温にて 24 hr 放置, 氷冷下 Br₂ 0.13 mol を滴下, Na₂CO₃ 0.6 当量より調製した飽和水溶液を加え室温にて 3 hr 攪拌放置, 水中へ注加, CH₂Cl₂ にて抽出, CH₂Cl₂ 抽出液に 10% HCl を加え酸性とし CH₂Cl₂ 層を分離, 無水 MgSO₄ にて乾燥後 CH₂Cl₂ 留去. 残留物を benzene-*n*-hexane (1:1) より再結晶し mp 92—94° の **2** を得, 収率および物理的性質の詳細は Table I, III を参照. 水層は 10% NaOH 液にてアルカリ性とし CH₂Cl₂ 抽出, 無水 MgSO₄ にて乾燥後 CH₂Cl₂ 留去. 残留物は IR スペクトルにて **1** と同定. 収率は Table III を参照.

(2) **3** 0.1 mol を MeOH 200 ml に溶解, 氷冷下 Br₂ 0.13 mol を滴下, (1) と同様反応処理, **2** を得. 収率は Table III を参照.

(1), (2) の方法で得た **2** は HLC から 2 成分混合物, **2** を benzene-*n*-hexane (1:1) より再結晶, 得た結晶を再び同混合溶媒にて再結晶, この操作を HLC にてチェックしながら 5 度繰り返す. mp 93—94° の **2a** を得. 物理的性質の詳細は Table III を参照. **2b** の物理的性質は **2** と **2a** のデータの比較により求めた. **2b** の物理的性質および **2** の中の **2a** と **2b** の生成比は Table I, III を参照.

1,3-Dialkoxy-4-bromo-2-cyano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類 (8—11, 20), 8-Bromo-6-cyano-5,7-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine (26) **1** 0.2 mol を EtOH, *n*-PrOH, iso-PrOH, *n*-BuOH 200 ml にそれぞれ溶解し上記 **2ab** の合成の (1) と同様反応処理, **8—11** を得. **19, 24** 0.1 mol をそれぞれ MeOH 200 ml に溶解し上記 **2ab** の合成の (2) と同様反応処理 **20, 26** を得. **8—11, 20, 26**, の収率および物理的性質の詳細は Table I, III を参照.

3,4-Dibromo-2-cyano-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (16) **3** 0.01 mmol を CDCl₃ 2 ml に溶解し Br₂ 0.013 mmol より製した CDCl₃ 溶液を氷冷下加える. 不安定中間体 **16** を NMR スペクトルにて確認. スペクトルデータは Table III 参照.

3-Alkoxyisoquinoline 類 (7,12—15), 7-Methoxy-1,6-naphthyridine (28) **2, 2a, 8—11, 20, 26** 0.01 mol を MeOH または EtOH 50 ml に溶解し KCN, 0.1 mol, H₂O 5 ml を加え加熱還流, 後水中に注加, CH₂Cl₂ 抽出, 無水 MgSO₄ にて乾燥後 CH₂Cl₂ 留去, 残留物を SiO₂ カラムクロマトグラフィーに付し benzene にて溶出するフラクションを GLC にてチェックしながら分離, **2a, 8—11, 26** からはそれぞれ **7, 12—15, 28** を得. **2** からは **7** および **5a** を, **20** からは樹脂状物を得たのみ, 反応条件および生成物の収率, 物理的性質の詳細は Table I, IV を参照.

TABLE IV. Physical Properties of 3-Alkoxyisoquinolines (**7, 12—15**) and 7-Methoxy-1,6-naphthyridine (**28**)

Starting material com- pounds No.	Solvent ROH	Reaction time(hr)	Products							
			No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ -O-	NMR (10% solution in CDCl ₃) δ		Formula	Analysis (%)		
					C ₁ -H (singlet)	C ₄ -H (singlet)		Calcd. (Found)		
								C	H	N
2a	MeOH	12	7	1150	8.88	6.94	C ₁₀ H ₉ NO	75.45 (75.30)	5.70 5.55	8.80 8.91)
2a	EtOH	12	7							
2	MeOH	12	{ 7 ^{a)} 5a ^{a)}							
8	MeOH	15	12	1170	8.90	6.96	C ₁₁ H ₁₁ NO	76.27 (76.53)	6.40 6.18	8.09 7.92)
9	MeOH	15	13	1160	8.88	6.94	C ₁₂ H ₁₃ NO	76.97 (77.03)	7.00 6.88	7.48 7.51)
10	MeOH	15	14	1160	8.88	6.92	C ₁₂ H ₁₃ NO	76.97 (77.21)	7.00 7.24	7.48 7.51)
11	MeOH	24	15	1160	8.96	7.00	C ₁₃ H ₁₅ NO	77.58 (77.66)	7.51 7.50	6.96 6.74)
20	MeOH	12	— ^{b)}							
26	MeOH	17	28	1160	8.88 ^{c)}	7.20 ^{d)}	C ₉ H ₈ N ₂ O	67.48 (67.30)	5.03 5.24	17.49 17.54)

a) Yield of **7** was 68.0%, based on **2a**. Yield of **5a** was 12.0%, based on **2b**. b) Polymerized. c) C₆-H. d) C₈-H.

TABLE V. Yield and Physical Properties of 4-Bromo (Chloro) isoquinolines (**5a**, **21**) and 8-Bromo-1,6-naphthyridine (**27**)

Starting material Com- pounds No.	Reagent	Products								MS M ⁺ (<i>m/e</i>)	
		No.	Yield (%)	NMR (10% solution in CDCl ₃) δ		Formula	Analysis (%)				
				C ₁ -H (singlet)	C ₃ -H (singlet)		Calcd. (Found)	C	H		N
2a	conc. HCl	5a^{b)}	98.3								
2	conc. HCl	{ 5a^{b)} 5b	99.9 ^{a)}	9.04	8.50	C ₉ H ₆ ClN	66.06 (65.99)	3.69 (3.70)	8.56 (8.71)		163
2	conc. HBr	1^{b)}	99.9								
20	conc. HCl	{ 18 21	27.0 53.0	9.76	8.84	C ₉ H ₅ BrN ₂ O ₂	42.72 (42.68)	1.99 (2.21)	11.07 (10.95)		252
26	conc. HCl	27	95.0	9.10	8.92	C ₈ H ₅ BrN ₂	45.96 (46.13)	2.41 (2.29)	13.40 (13.36)		208

a) **5a**: **5b** = 3: 2 (calculated by GLC).

b) Identified by IR spectra of commercially available compounds.

4-Bromo (Chloro) isoquinoline 類 (**5a**, **21**), **8-Bromo-1,6-naphthyridine** (**27**) **2a**, **2**, **20**, **26** 0.01 mol を MeOH 20 ml に溶解し conc. HCl または conc. HBr 20 ml を加え 3 hr 加熱還流, 反応液を減圧下濃縮, 残留物に H₂O 20 ml を加え次いで 20% NaOH 液にてアルカリ性とし CH₂Cl₂ 抽出, 無水 MgSO₄ にて乾燥後 CH₂Cl₂ 留去, 残留物を得. 混合物のときは SiO₂ カラムクロマトグラフィーに付し *n*-hexane-benzene (50: 1) にて溶出するフラクションを GLC にてチェックしながら分離. 生成物を得. 反応条件, 生成物の収率および物理的性質の詳細は Table V 参照.

4-(*p*-Toluenesulfonyl)isoquinoline (**4**) *p*-Toluenesulfinic acid sodium salt dihydrate 0.1 mol, **2** 0.05 mol を DMF 150 ml 中で 70° にて 15 hr 加熱攪拌, 後反応液を水中へ注加, CH₂Cl₂ にて抽出. 無水 MgSO₄ にて乾燥後 CH₂Cl₂ 留去, 残留物を benzene より再結晶, **4** を得. mp 191—193°. 収率 72.5% NMR (10% solution in CDCl₃) δ : 2.40 (3H, singlet, CH₃) 7.24 (2H, doublet, *J* = 8 Hz, , 7.84 (2H, doublet, *J* = 8 Hz, , 7.50—8.60 (4H, multiplet, C₅—C₈-H) 9.20 (1H, singlet, C₃-H), 9.30 (1H, singlet, C₁-H). IR cm⁻¹: ν_{SO_2} 1140, 1320 (CHCl₃). MS *m/e*: 283 (M⁺). Anal. Calcd. C₁₆H₁₃NO₂S: C, 67.82; H, 4.62; N, 4.94. Found: C, 67.79; H, 4.52; N, 5.01.

謝辞 本研究に当り元素分析値の測定を担当された名城大学分析センターの諸氏に謝意を表します.