α -アドレナリン遮断作用を有するアポガランタミン類似体の合成 (第4報^{1,2)})
光化学閉環による合成 その2³⁾

小林 茂, 木原 勝, 中内康起
 徳島大学薬学部⁴⁾

Syntheses of Apogalanthamine Analogs as α -Adrenergic Blocking Agents. IV.^{1,2)}
By Photochemical Cyclization. (2)³⁾

SHIGERU KOBAYASHI, MASARU KIHARA, and YASUKI NAKAUCHI
 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University⁴⁾

(Received June 27, 1977)

The apogalanthamine analogs, 10,11-methylenedioxy- (1) and 10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (2), as α -adrenergic blocking agents were synthesized by photolysis of N-benzyl-2-bromo-4,5-methylenedioxy- (9) and N-benzyl-2-bromo-4,5-dimethoxy- β -phenethylamine (10). 2,3-Methylenedioxy- (3) and 2,3-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (4), were also prepared by photolysis of N-(2-bromo-4,5-methylenedioxybenzyl)- (11) and N-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)- β -phenethylamine (12).

Keywords—apogalanthamine analog; α -adrenergic blocking agent; tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine; photolysis; photochemical cyclization; N-benzyl- β -phenethylamine

先に著者らは、 α -アドレナリン遮断作用を有するアポガランタミン類似体⁵⁾ 10,11-methylenedioxy-10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (1 および 2), およびこれらの N-置換誘導体の合成を報告した。⁶⁾ なおその際、2,3-methylenedioxy-, および 2,3-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (3 および 4), また、それらの N-置換体も合成した。⁶⁾

その後、アポガランタミン類似体 (1—4) を N-benzyl- β -phenethylamine 誘導体のヨウ素置換体 (5—8) の光反応により合成することが出来た。³⁾ しかしヨウ素化合物 (5—8) の合成のヨウ素原子の導入は、前報³⁾ に述べたように、5 と 6 では amino 基を acetyl 基で保護して行い、7 と 8 では間接的に置換する方法によって行い、かなり行程が長く面倒である。

そこで今回、 β -phenethylamine 誘導体 (5—8) に相当する、より合成の容易な臭素化合物 (9—12) を合成し、これらの光反応を行なったところ dibenzazocine 誘導体 (1—4) を得ることが出来たので報告する。

N-Benzyl- β -phenethylamine 誘導体 (9—12) の合成

2-Bromo-4,5-methylenedioxy- β -phenethylamine (13) および 2-bromo-4,5-dimethoxy- β -phenethylamine (14) は、それぞれ 6-bromopiperonal (15) および 6-bromoveratraldehyde (16) を nitromethane と縮合して、対応する nitrostyrene 体 (17 と 18) に導き、これを Clemmensen 還元することによって合成した。

ついで、この phenethylamine 体 (13 と 14) は、それぞれ benzaldehyde (19) と縮合し、ここに得た Schiff 塩基を水素化ホウ素ナトリウム (NBH) 還元して、それぞれ 55.9% と 50.0% の収率で N-benzyl-2-bromo-

1) Part III: S. Kobayashi, M. Kihara, S. Mineo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), "in press".

2) 本報を「ベンゾ複素環化合物の合成研究第 19 報」とする。第 18 報は脚注 1 参照。

3) その 1: M. Kihara, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **26**, 155 (1978).

4) Location: 1-78, Sho-machi., Tokushima, 770 Japan.

5) Y. Ishida, K. Watanabe, S. Kobayashi, M. Kihara, *Jpn. J. Pharmacol.*, **26**, 607 (1976).

6) a) S. Kobayashi, M. Kihara, K. Yamasaki, Y. Ishida, K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 3036 (1975); b) S. Kobayashi, M. Kihara, S. Shizu, S. Katayama, H. Ikeda, K. Kitahiro, H. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 3312 (1977).

Chart 1

TABLE I. Syntheses of N-Benzyl- β -phenethylamine Derivatives (9—12)

Formation of Schiff's base				Reduction ^{a)}			Product as hydrochloride mg (%) ^{b)}
Aldehyde (mg)	Amine (mg)	Reaction temperature (°C)	Reaction time (hr)	NaBH_4 (mg)	$\text{EtOH} : \text{CHCl}_3$ (3: 2)(ml)	Reaction time (hr)	
19 (4980)	13 (330)	110—120	5	321	40	5	9 280 (55.9)
19 (844)	14 (414)	120—125	1.5	460	15	4	10 308 (50.0)
15 (2462)	20 (1157)	100	4	433	50	5.5	11 2492 (70.4)
16 (1500)	20 (764)	110—115	2	2280	100	9	12 923 (37.9)

a) Reaction at room temperature. b) Yield from the amine.

TABLE II. Hydrochlorides of N-Benzyl- β -phenethylamine Derivatives (9—12)

Hydrochloride	Appearance (recrystn. solvent)	mp (°C)	Formula	Analysis					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
9	Needles (acetone)	154—154.5	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$	51.84	4.62	3.78	51.48	4.61	3.56
10	Needles (methanol-acetone)	187.5—189	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$	52.79	5.47	3.62	52.60	5.47	3.58
11	Cubes (methanol)	196—199.5	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$	51.84	4.62	3.78	52.01	4.66	3.51
12	Needles (acetone)	177—179.5	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HCl}$	52.79	5.47	3.62	52.62	5.48	3.51

4,5-methylenedioxy- β -phenethylamine (9) および N-benzyl-2-bromo-4,5-dimethoxy- β -phenethylamine (10) が合成された。また、 β -phenethylamine 体 (11 および 12) は、6-bromopiperonal (15) および 6-bromo-veratraldehyde (16) と β -phenethylamine (20) との縮合によって得た Schiff 塩基を NBH 還元し、Table I

TABLE III. NMR Spectra of the Free Bases of N-Benzyl- β -phenethylamine Derivatives(9—12) (CDCl_3 , δ)

Compd.	Aromatic H				OCH ₃ or OCH ₂ O				ArCH ₂ N	ArCH ₂ CH ₂ N	NH
	In phenethyl group		In benzyl group		In phenethyl group		In benzyl group				
	C-3	C-6	C-3	C-6	C-4	C-5	C-4	C-5			
9	6.96 (s)	6.71 (s)			5.92 (s)				3.82 (s)	2.88 (m)	1.58 (s)
10	6.99 (s)	6.73 (s)			3.81 (s)	3.81 (s)			3.81 (s)	2.88 (b s)	1.48 (s)
11			6.94 (s)	6.83 (s)			5.90 (s)		3.74 (s)	2.84 (s)	1.78 (s)
12			6.94 (s)	6.87 (s)			3.81 (s)	3.81 (s)	3.81 (s)	2.87 (b s)	2.23 (s)

TABLE IV. Photolysis^{a)} of Hydrochlorides of N-Benzyl- β -phenethylamine Derivatives(9—12)

Hydrochloride of, (mg)	Solvent (ml)	Reaction time	Dibenzazocine mg (%)	mp (°C)	Recovery of starting material as hydrochloride mg (%)
9 (304)	H ₂ O (500)	40 min	1, 8.2(oil) (3.9) 10(picrate) (2.5)	211—216 (dec.)	9, 126(41.4)
10 (300)	2% HCl (500)	9 hr	2 5.6(oil) (2.7) 2.0(neutral styphnate) (0.7)	196—197	10, 28 (9.3)
11 (247)	H ₂ O (450)	3 hr	3, 40.2(oil) (23.8) 12.6(neutral styphnate) (5.0)	218—220 (dec.)	11, 26(10.5)
12 (260)	H ₂ O (450)	2 hr	4, 11.0(oil) (6.1) 8.7(acidic styphnate) (2.5)	194—196	12, 72(27.7)

^{a)} Reaction at room temperature.

で示すような収率で得た。ここに得た β -phenethylamine 体 (9—12) の構造は、元素分析値および核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにより確認した。

N-Benzyl- β -phenethylamine 誘導体 (9—12) の光反応

N-Benzyl- β -phenethylamine 誘導体 (11) の塩酸塩を 0.055% 水溶液とし、光照射して 23.8% の収率で油状の dibenzazocine 体 (3) を得た。本油状物質の構造は、先に合成した dibenzazocine 体 (3) の標準サンプル^{6b)} の NMR スペクトルとの比較により確認し、ついで本油状物質を mp 218—220° (dec.) の neutral styphnate に導き (Table IV), 標準サンプルの styphnate との混融試験および赤外線吸収 (IR) スペクトルの比較により同一物質であることをさらに確認した。また、この光反応では、10.5% の収率で原料 11 を回収した。

β -Phenethylamine 体 (9, 10, および 12) も同様に光反応を行って dibenzazocine 体 (1, 2, および 4) を Table IV に示すような収率で得、標準サンプルの NMR スペクトルとの比較およびこれらの picrate あるいは styphnate を標準サンプルのそれらと直接比較し、同一物質であることを確認した。

Table IV に示すように、benzyl 基に臭素原子を有する化合物 (11 および 12) の光反応による閉環生成物 (3 および 4) の収率が、phenethyl 基に臭素原子を有する化合物 (9 および 10) の場合の収率よりよかった。このことは、先のヨウ素体の光反応の結果³⁾ と一致している。

実験の部

融点は未補正。使用した機器は、IR: 日立 EPI-G2 型, NMR: 日本電子 JNM-PS-100 型 (内部標準物質として $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ を使用し, s は singlet, d は doublet, m は multiplet, bs は broad singlet を示す)。光化学

反応の光源および装置は、RIKO UVL-400H を用いた。

2-Bromo-4,5-methylenedioxy- β -nitrostyrene (17) 15 g, *n*-butylamine 20 ml を 115° で 1 時間還流。減圧濃縮し、油状物残渣に CH_3COOH 17 ml, CH_3NO_2 4.34 ml 加え室温で 1 夜放置。析出した黄色針状結晶 7.2 g をベンゼンより再結晶して、mp 154.5—155.5° の黄色針状結晶 5.1 g (85.9%) 得。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNO}_4$: C, 39.73; H, 2.22; N, 5.15. Found: C, 39.65; H, 2.12; N, 5.04. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1620 (C=C). NMR (CDCl_3) δ : 8.37 (1H, d, $J=14$ Hz, Ar-CH=), 7.43 (1H, d, $J=14$ Hz, =CH- NO_2), 7.11 (1H, s, C-3-H), 6.99 (1H, s, C-6-H), 6.05 (2H, s, OCH_2O).

2-Bromo-4,5-dimethoxy- β -nitrostyrene (18) 16 6.9 g と *n*-butylamine 25 ml を 114° で 1 時間還流。減圧濃縮し、残渣に CH_3COOH 33 ml, CH_3NO_2 9 ml 加え室温で一晩放置。析出した黄色針状結晶 6.65 g をアセトンより再結晶して mp 162—163° の黄色針状結晶 5.55 g (68.4%) 得。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$: C, 41.69; H, 3.50; N, 4.86. Found: C, 41.72; H, 3.50; N, 4.68. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1625 (C=C). NMR (CDCl_3) δ : 8.35 (1H, d, $J=14$ Hz, Ar-CH=), 7.50 (1H, d, $J=14$ Hz, =CH- NO_2), 7.09 (1H, s, C-3-H), 6.97 (1H, s, C-6-H), 3.91 and 3.89 (each 3H, s, C-4- or C-5- OCH_3).

N-Benzyl-2-bromo-4,5-methylenedioxy- β -phenethylamine (9) MeOH 10 ml と濃塩酸 6 ml の混液に、50° で 17 680 mg の EtOH 150 ml 液と亜鉛アマルガム (5% HgCl_2 液 100 ml と亜鉛末 3 g により調製) の EtOH 20 ml 懸濁液を交互に 10 分間で加え、続いて 3 時間攪拌した後常法通り処理し、油状物質として phenethylamine 体 13⁷⁾ を 399 mg (65.4%) 得。NMR (CDCl_3) δ : 6.95 (1H, s, C-3-H), 6.67 (1H, s, C-6-H), 5.90 (2H, s, OCH_2O), 2.87 (4H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.43 (2H, s, NH_2).

得られた油状物 13 330 mg と benzaldehyde (19) 4.98 g を封管中、110—120° で 5 時間加熱。減圧濃縮し得た油状残渣 544 mg を EtOH- CHCl_3 (3:2) 溶液 40 ml に溶解し、 NaBH_4 321 mg を徐々に加え室温で 5 時間攪拌。減圧濃縮後、 H_2O 3 ml 加えエーテル抽出し、15% HCl を加えると白色針状結晶析出、これをろ取りアセトンより再結晶して mp 154—154.5° の白色針状結晶として 9 の塩酸塩 280 mg (55.9%) 得 (Table II, III 参照)。

N-Benzyl-2-bromo-4,5-dimethoxy- β -phenethylamine (10) Phenethylamine 体 (14)⁸⁾ は 13 の合成と同様に、18 690 mg と亜鉛末 5 g および 5% HgCl_2 100 ml より調製した亜鉛アマルガムとにより、油状物質として 603 mg (96.8%) 得。NMR (CDCl_3) δ : 7.00 (1H, s, C-3-H), 6.72 (1H, s, C-6-H), 3.86 (6H, s, $2 \times \text{OCH}_3$), 2.85 (4H, m, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.77 (2H, bs, NH_2)。ここに得た 14 を 9 の合成と同じように処理して 10 を合成した (Table I, II, III 参照)。

N-Benzyl- β -phenethylamine 誘導体 (11 および 12) の合成 11 および 12 は、Table I に示すように、9 と同じように反応して合成した (Table II, III 参照)。

N-Benzyl- β -phenethylamine 誘導体 (9—12) の光反応 臭素化合物 9 の塩酸塩 304 mg を H_2O 500 ml にとかし、窒素ガス導入下、室温で 40 分間内部照射を行った。 Na_2CO_3 により pH 10 とし、 CHCl_3 抽出、水洗、乾燥、濃縮し黄褐色油状物 190 mg 得。Preparative TLC: SiO_2 -[CHCl_3 -MeOH (7:1)] にかき、 R_f 0.36—0.47 の部分より CHCl_3 -MeOH-acetone (1:1:1) の混合溶媒により抽出し、dibenzazocine 体 (1) を油状物として 8.2 mg 得。この油状物質の NMR スペクトルは、標準物質の azocine 体 (1) の NMR スペクトルに一致した (Table IV)。本油状物質を picrate に導き、MeOH より再結晶して mp 211—216° の黄褐色針状結晶 (azocine 1 の picrate) を 10 mg (2.5%) 得。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$: C, 54.77; H, 3.76; N, 11.62. Found: C, 54.55; H, 3.86; N, 11.28。標準サンプルの picrate と混融試験および IR スペクトルより同一物質であることを確認した。

R_f 0.74—0.85 の部分より油状物質を得、これを塩酸塩に導き、アセトンより再結晶して mp 153—156° の白色針状結晶 (9 の塩酸塩) 126 mg (41.4%) を回収した。

9 と同じように 10, 11 および 12 の塩酸塩も光反応を行い、Table V に示すように dibenzazocine 体 (2, 3, および 4) を得、これら dibenzazocine 体の構造は、それぞれ styphnate に導いて、標準サンプルの styphnate と比較して確認した。

謝辞 実験の一部に協力していただいた三宅美行氏に感謝します。

7) T.S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 1927, 178.

8) P.Rumpf, C. Viel, *Compt. rend.* 249, 886 (1965) [*C.A.*, 54, 4442e(1960)].