

[薬学雑誌]
88(2) 163-165 (1968)

UDC 547.7.07 : 547.833.07

複素環式化合物の合成研究（第212報¹⁾） 3,4-Dimethoxybenzyl Cyanide の
高圧還元による Homoveratrylamine 製造の際の副生物ならびに
2-Phenethylisoquinoline 類への誘導について

亀谷哲治, 小笠原国郎, 原田悌治

東北大学医学部薬学科²⁾

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCXII.¹⁾ By-product
in the Preparation of Homoveratrylamine by Catalytic Hydrogenation
of 3,4-Dimethoxybenzyl Cyanide and its Derivation to
2-Phenethylisoquinoline Derivatives

TETSUJI KAMETANI, KUNIO OGASAWARA, and TEIJI HARADA
Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine²⁾

(Received May 2, 1967)

The by-product formed during high-pressure reduction of 3,4-dimethoxybenzyl cyanide was examined and it was found to be a secondary amine (I) by the formation of various derivatives. This amine was utilized to prepare bis(3-hydroxy-4-methoxyphenethyl)-amine (II) and some N-phenethylisoquinoline derivatives. Pharmacological action of these compounds are being examined.

3,4-dimethoxybenzyl cyanide の高圧還元の際, homoveratrylamine とともに高沸点の残留物が得られることがしばしばある。この残留物は淡褐色粘稠油であり、一部結晶となっている場合が多い。このうち油状物は副生が予想される 2 級アミン (I) であることを種々の誘導体に導き確認した。一方結晶性物質は融点が I の塩酸塩と一致し、IR スペクトルもまったく同一であることより、I の塩酸塩であることを確認した。原料の 3,4-dimethoxybenzyl cyanide は veratraldehyde → 3,4-dimethoxybenzyl alcohol → 3,4-dimethoxybenzyl chloride の工程を経て製るので、3,4-dimethoxybenzyl chloride が混在し、これより塩酸が生じたものと推定される。実際に上記のように製した nitrile 誘導体を蒸留で精製してもハロゲンの存在が認められ、再結晶によってのみ除かれるという事実からも支持される。しかしながら、還元はアンモニア飽和のアルコール中で行なっており、どの段階で塩酸が生じたのか明らかでない。

2 級アミン (I) の部分脱メチル誘導体 (II) は erythrina alkaloid の前駆物質であると考えられ、Scott 等³⁾ や Mondon 等⁴⁾ も II の phenol oxidation により合成的なルートで erythrina alkaloid 類似体を合成しているので、他の erythrina alkaloid 類似体の合成に利用可能と考え、I より III の合成法を検討した。すなわち Hamlin 等⁵⁾ の方法に準じ液体アンモニア中金属ナトリウムによる還元的開裂を試みたところ脱メチル化し目的とするアミン (II) を約 50% の収率で得た。本法は Mondon 等⁴⁾ の方法に比し、工程数は少なく、より簡便であると考えられる。さらにこの原料となる 2 級アミン (I) のみを優先的に得る目的で還元溶媒中にアンモニアを存在させないで還元を行なったところ 1 級アミンが 60% の収率で得られるとともに 2 級アミン (I) を 31% の収率で得た。

ついで 2 級アミン (I) を用いて N-phenethylisoquinoline 誘導体の合成を試みた。まず I の塩酸塩を 28% ホルマリンに溶解し、水浴上加熱すると定量的に閉環し III を得た。また I の塩酸塩をオルト巣酸エチルと

1) 第 210 報: *Chem. Pharm. Bull.*, (Tokyo), 16, 35 (1968); 第 211 報: *Tetrahedron Letters*, 1968, 121.

2) Location: Kita-4-bancho, Sendai.

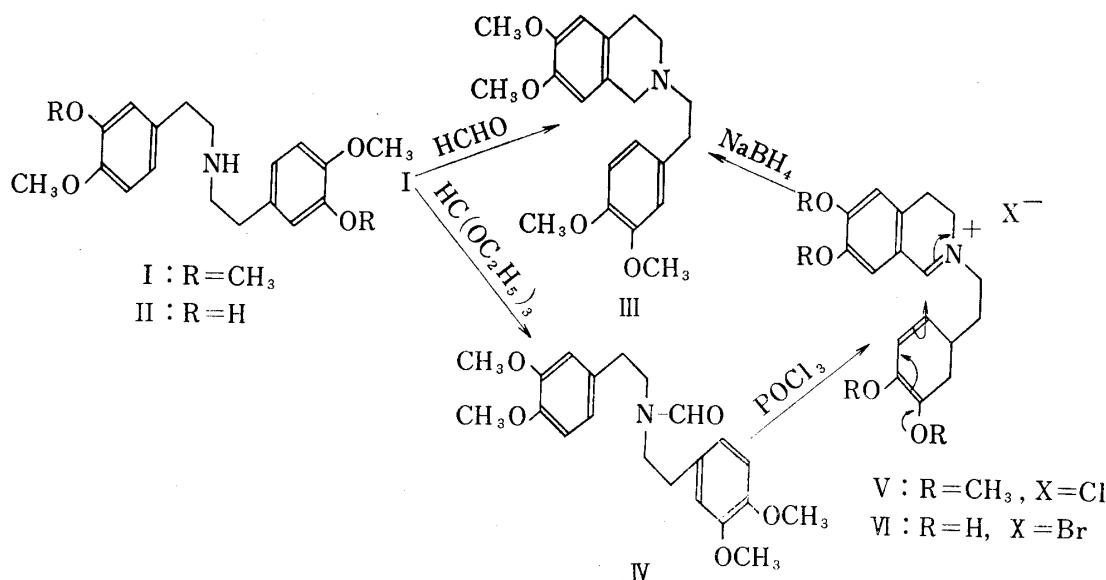
3) J.E. Gervay, F. McCapra, T. Money, G.M. Sharma, A.I. Scott, *Chem. Commun.*, 1966, 142.

4) A. Mondon, M. Ehrhardt, *Tetrahedron Letters*, 1966, 2557.

5) K.E. Hamlin, F.E. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5119 (1953).

もに水浴上加熱すると amide (IV) が好収率で得られ、ついでオキシ塩化リンにより閉環すると好収率で 4 級塩 (V) が生成する。V は Sugasawa 等⁶⁾が 6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline と 3,4-dimethoxyphenethyl bromide より製しているが、著者等の方法に比し低収率で工程数も多い。さらに V をソジウムボロヒドリッドで還元し好収率で III に誘導した。また V は Chart 1 に示されているような電子寄与が考えられるので、benzoquinolizine 型に閉環可能と推定し、水溶液中および重炭酸ナトリウム溶液中加熱したが目的物は得られなかった。また V を脱メチル化体 (VI) とすればさらに反応性が増加し、閉環可能になると考へ、48% 臭化水素酸で脱メチル化し VII となし、同様処理したが不成功であった。

Chart 1.



上記各種物質の薬理作用に関しては目下検討中である。

実験の部⁷⁾

Bis(3,4-dimethoxyphenethyl)amine (I) hydrochloride の生成 a) NH_3 を添加し、homoveratrylamine の合成を目的とした場合 3,4-dimethoxybenzyl cyanide 90 g を約 2 倍量の NH_3 ガス飽和 EtOH 中初圧 100 atm, 80° で Raney Ni (W-2) の存在下還元する。計算量の H_2 吸收後、触媒沪別、溶媒留去後 homoveratrylamine 80 g (86%) を減圧蒸留する。淡褐色油状残留物を放冷すると無色結晶が若干析出する。EtOH に可溶分を分離し、不溶分を EtOH より再結晶すると mp 200—201° の無色針状晶 3.5 g (3.7%) を得。Beilstein 反応可溶分を濃縮すると淡褐色粘稠物質を得。これに conc. HCl を加えると結晶化。この塩酸塩を EtOH より再結晶すると mp 200—201° の無色針状晶が得られ、混融、IR スペクトルの比較により前記結晶とまったく一致した。

Picrate: mp 156—157°。微黄色針状晶 (EtOH より再結晶)。Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$: C, 54.35; H, 5.27. Found: C, 54.33; H, 5.26.

Formate: mp 129.5—130.5°。無色針状晶 (benzene より再結晶)。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$: C, 64.43; H, 7.47. Found: C, 63.97; H, 7.48.

Oxalate: mp 220—221°(decomp.)。無色羽毛状晶 (含水 EtOH より再結晶)。Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{N}$: C, 60.68; H, 6.71; N, 3.23. Found: C, 60.70; H, 6.70; N, 3.43.

b) NH_3 を添加しない場合 3,4-dimethoxybenzyl cyanide 90 g を EtOH 200 ml に溶解し、Raney Ni (W-2) 60 g を加え、初水素圧 100 kg/cm² で 70—90° で還元する。計算量の H_2 吸收後、常法処理し減圧蒸留に付すと homoveratrylamine 55 g (60%) と淡褐色粘稠物が残留した。この残留物を conc. HCl と処理するとただちに結晶化し、吸引沪取により無色結晶 30 g (31%) が得られた。EtOH より再結晶すると mp 200—201° の無色針状晶となり、これは (a) 法により得たものと混融、IR スペクトルの比較によりまったく一致した。

6) S. Sugasawa, N. Sugimoto, Proc. Imp. Acad. Tokyo, 18, 658 (1942).

7) 融点未補正。

Bis(2-bromo-4,5-dimethoxyphenethyl)amine hydrobromide amine (I) 塩酸塩 1 g を AcOH 20 ml に溶解させ、AcONa 0.5 g の存在下、氷冷攪拌下に Br₂ 1 g の AcOH 5 ml 溶液を滴下。1 hr 室温にて攪拌後、析出する結晶を吸引沪取。EtOH より再結晶し、mp 180—190° の黄色針状晶 1 g を得。Anal. Calcd. C₂₀H₂₅O₄•NBr₂•HBr: C, 41.12; H, 4.49; N, 2.40. Found: C, 41.43; H, 4.86; N, 2.86. NMR (τ) (CDCl₃)⁸⁾: 3.05 (2H, singlet, 3 位の proton), 3.28 (2H, singlet, 6 位の proton), 6.21 (12H, singlet, OCH₃), 7.12 (8H, broad singlet, PhCH₂CH₂-NH).

Bis(3,4-dihydroxyphenethyl)amine hydrobromide amine (I) 塩酸塩 1.8 g を 48% HBr 10 ml に溶解し、油浴中 1 hr 加熱還流後放冷すると結晶析出。収量 1.1 g EtOH より再結晶すると mp 128—130°(decomp.) の無色プリズム晶となる。Anal. Calcd. C₁₆H₁₉O₄N•HBr• $\frac{2}{3}$ H₂O⁹⁾: C, 51.62; H, 5.87; N, 3.77. Found: C, 51.58; H, 6.32; N, 3.50.

Bis(3-hydroxy-4-methoxyphenethyl)amine (II) hydrochloride 金属 Na 3 g を liq. NH₃ 70 ml に溶解した溶液に I 1 g の THF 10 ml の溶液を攪拌下に滴下。NH₃ 蒸発後、残渣に EtOH を加え Na を分解してから、NH₄Cl 6 g の水溶液 20 ml を加え BuOH にて抽出。BuOH を減圧留去後、残渣を EtOH 少量に溶解し、これに HCl 鮫和エーテルを加えると白色結晶析出。EtOH より再結晶すると mp 200—212° の無色針状晶 0.5 g を得。さらに EtOH より再結晶すると mp 218° (文献⁴⁾: mp 224°) となる。Anal. Calcd. C₁₈H₂₃O₄N•HCl: C, 60.74; H, 6.80; N, 3.95. Found: C, 61.08; H, 6.67; N, 4.41.

2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III) a) アミン (I) 塩酸塩 0.5 g を 28% formalin 6 ml に混合し水浴上 3 hr 加熱する。やや黄色に変じた反応混合物より減圧下 formalin を留去すると無色結晶 0.5 g を得。EtOH より再結晶すると mp 247—248°(decomp.) の無色粒状晶となる。Anal. Calcd. C₂₁H₂₇O₄N•HCl: C, 64.00; H, 7.16. Found: C, 64.06; H, 6.86. 遊離塩基: mp 115—116° の無色針状晶 (EtOH より再結晶)。Anal. Calcd. C₂₁H₂₇O₄N: C, 70.56; H, 7.61. Found: C, 70.89; H, 7.53.

b) 4 級塩 (V) 0.3 g を MeOH 6 ml および H₂O 1 ml に溶解し、水冷下 NaBH₄ 0.3 g を加える。30 min 後、MeOH を留去、残留物に水を加え benzene 抽出、水洗、K₂CO₃ 乾燥後溶媒留去すると淡黄色油状物 250 mg を得。放冷すると結晶化。EtOH より再結晶すると mp 115—116° の無色針状晶となる。本品は (a) 法での合成品と融点、混融点ともに一致。

2-(3,4-Dihydroxy- β -phenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-isoquinolinediol hydrobromide 上記塩酸塩 4.5 g を 48% HBr に溶解し、油浴中 1.5 hr 還流すると油状物が析出。上澄液を傾瀉により分離し、油状物を EtOH に熱時溶解後放冷すると結晶析出。上澄液を減圧濃縮すると同一の結晶を得。結晶を合し (4.2 g)、水より再結晶すると mp 210—212° の無色粒状晶を得。Anal. Calcd. C₁₇H₁₉O₄N•HBr: C, 53.41; H, 5.28; N, 3.67. Found: C, 53.00; H, 5.78; N, 3.80.

N,N-Bis(3,4-dimethoxyphenethyl)formamide (IV) I の塩酸塩 1 g と ethyl orthoformate 1 ml を混合し、水浴上 15 hr 加熱すると無色結晶析出。これを吸引沪取し無色結晶 1 g を得。EtOH より再結晶すると mp 102.5—103.5° の無色葉片状晶となる。Anal. Calcd. C₂₁H₂₇O₅N: C, 67.54; H, 7.29. Found: C, 67.84; H, 7.44.

2-(3,4-Dimethoxy- β -phenethyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolinium chloride (V) amide (IV) 1 g を benzene 10 ml に溶解し、これに POCl₃ 3 ml を加え水浴上加熱還流すると、黄色に変じ、約 10 min で黄色結晶が析出する。さらに 30 min 還流後、吸引沪取し 0.8 g の結晶を得。EtOH より再結晶すると mp 154—155° の黄色粒状晶となる。Anal. Calcd. C₂₁H₂₅O₄NCl: N, 3.57. Found: N, 3.63.

上記 4 級塩を少量の水に溶解し、これに結晶 KI を加えると淡黄色プリズム晶が析出する。吸引沪取後 EtOH より再結晶すると mp 202—203°(decomp.) の淡黄色針状晶となる。Anal. Calcd. C₂₁H₂₇O₄NI: C, 52.30; H, 5.23; N, 2.91. Found: C, 52.52; H, 5.73; N, 2.94.

2-(3,4-Dihydroxyphenethyl)-6,7-dihydroxy-3,4-dihydroisoquinolinium bromide (VI) 前記 4 級塩 (V) 3.4 g を 48% HBr 40 ml に溶解し、油浴中 2 hr 加熱還流すると褐色油状物析出。傾斜により上澄液を分離し、減圧下濃縮すると FeCl₃ 反応陽性の黄色結晶 1.3 g を得。さらに油状物に EtOH を加えると結晶析出し、0.8 g の黄色物質を得。両者を合し EtOH より再結晶すると mp 175—176° の淡黄色プリズム晶を得。Anal. Calcd. C₁₇H₁₇O₄NBr: N, 3.70. Found: N, 3.69.

謝辞 終わりにのぞみ元素分析ならびに NMR スペクトルを測定して頂いた東北大学薬学科分析室の方々に感謝します。

8) 遊離アミンとして測定。

9) P₂O₅ 上 60°, 3 mmHg 24 hr 乾燥。