薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (1) 23-26 (1982)

アミン *N*-オキシドの関与する反応 (第 14 報¹⁾) $[\text{Fe}(\text{dipy})_3]\text{Cl}_2$
錯体触媒を用いるアミン *N*-オキシドの閉環反応

萩庭丈寿,* 樋口義洋, 森 いずみ
千葉大学薬学部

Reactions concerned in Tertiary Amine *N*-Oxides. XIV.¹⁾ Cyclization
Reactions of Amine *N*-Oxides with $[\text{Fe}(\text{dipy})_3]\text{Cl}_2$ Complex Catalyst

JOJU HAGINIWA,* YOSHIHIRO HIGUCHI, and IZUMI MORI
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University, 1-33,
Yayoicho, Chiba, 260, Japan

(Received June 16, 1981)

1-Benzylisoquinoline *N*-oxide reacts with $[\text{Fe}(\text{dipy})_3]\text{Cl}_2$ complex catalyst in dil. H_2SO_4 (pH 1.5—4.0) under N_2 atmosphere at 85—95°C to give a protoberberine type compound. Laudanosine *N*-oxide (I) gives xylopinine (IV), *O*-methylcorypalline (VI), and *N*-methylcorydaldine (VII) in the respective yields of 12.5, 3, and 15%. 3,4-Dimethoxy-*N,N*-dimethylphenethylamine *N*-oxide (III) gives a very small amount of VI under the same conditions.

Keywords—laudanosine *N*-oxide; xylopinine; *O*-methylcorypalline; *N*-methylcorydaldine; amine *N*-oxide; 2,2'-dipyridyl iron complex catalyst; cyclization reaction; 1-benzylisoquinoline *N*-oxide

近年動物あるいは植物の代謝および生合成中間体としてアミン *N*-オキシドの存在に関する報文²⁾ がたびたび見られるようになってきたが、これらの化合物の役割を解明し結論を出すためにはさらに種々の触媒存在下に *in vitro* な研究を進める必要があるものと考えらる。

1-Benzylisoquinoline アルカロイド類、例えば reticuline や orientaline は多くのイソキノリンアルカロイドの biosynthesis の重要な前駆物質とみなされており最近亀谷氏等³⁾ は中間体としてのそれらの *N*-オキシドの役割を調べるため、これらの *N*-オキシドに FeSO_4 あるいは CuCl を用いて前者より protoberberine 後より aporphine アルカロイドを導いている。しかしこれらの出発物質はいずれもフェノール性 OH 基を有しておることより、*N*-オキシド function がそれらの金属触媒を酸化しその結果生じた活性金属化合物が基質の phenol-oxidation を促進した結果生成したものと考えられ laudanosine 等フェノール性 OH 基を持たない化合物について彼らの報告はない。一方 NADPH 存在下 rat liver preparation による biotransformation⁴⁾ では laudanosine は微量ながら xylopinine に変換しており phenoloxidation を経由せぬ代謝経路の存在することを示唆しておる。他方 Polonovski 反応の応用がインドールアルカロイドの領域で近年拡大されつつある⁵⁾ なかで、著者等は *N*-オキシドの酸素はその代謝中 *N*-の隣接位に直接影響を与えるのではないかという考えのもとに生体中極めてあふりれた金属として存在する鉄を用い、その 2,2'-dipyridyl 錯体を触媒とし laudanosine *N*-oxide (I), 1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline *N*-oxide (II) のごとく phenol 性 OH 基を有しない 1-benzylisoquinoline *N*-オキシドおよび 3,4-dimethoxy-*N,N*-dimethylphenethylamine *N*-oxide (III) の挙動を検討してみたところ興味ある結果を得た。すなわち一般に *N*-オキシドを経由する biological *N*-dealkylation のモデル反応は Fe^{2+} または Fe^{3+} を用いて行われることが多いが⁶⁾ この場合は対応するアルデヒドと二級アミンのみを生成する。しかし著者等は 1-benzylisoquinoline *N*-オキシドに稀硫酸中 2,2'-dipyridyl- Fe^{2+} 錯体 ($[\text{Fe}(\text{dipy})_3]\text{Cl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) を触媒⁷⁾ に用いるときは C-C bond 形成による protoberberine をはじめとし他の鉄イオンを用いる場合とは異なった生成物を与えることを見出した。

なお、非フェノール性 1-benzylisoquinoline *N*-oxide から閉環化合物を与える例としては formic acid 中

	R ₁	R ₂		R ₁	R ₂	Yield (%)
I :	CH ₃	CH ₃	IV :	CH ₃	CH ₃	12.5
II :		CH ₂	V :		CH ₂	11.0

Chart 1

laudanoline *N*-oxide に SO_2 を作用させ xylopinine へ変換させる反応が Bather 等⁹⁾ によって行われている。

I および II は文献記載の方法で合成したアミンより CHCl_3 中 *m*-chloroperbenzoic acid により合成し CHCl_3 - CH_3OH の混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製し、その各々の *N*-オキシドは常法により飽和亜硫酸水溶液による還元で元のアミンを与えた。また III も文献記載の方法で合成したアミンを 30% 過酸化水素水により *N*-オキシドとし I, II と同様にして同定した。

このようにして合成した *N*-オキシドを 0.2 モル H_2SO_4 に溶かしこれに *N*-オキシドに対して 0.15 倍モルの $[\text{Fe}(\text{dipy})_3]\text{Cl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ を加え (このとき硫酸溶液は PH 1.5 を示す。) 窒素置換後約 2 時間 $85-95^\circ\text{C}$ に加熱反応したところ laudanoline および norlaudanoline のほかに Chart 1 の生成物を与えた。すなわち I からは Xylopinine (IV), *N*-methylcorydaldine (VII) 15%, および *O*-methylcorypalline (VI) 3% をまた II では 2,3-dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizine (V) および VI⁹⁾ 3.8%, VII⁹⁾ 16% を各々与えた。しかし III の反応により生成した化合物 VI は 1% 以下と極めて収率悪く直接単離せずガスクロマトグラフィー (GLC) でその標品と比較することにより存在を確認した。IV, VI, VII は各々単離し各種機器分析データが文献記載値に一致したことにより同定した。V は EtOH より再結晶し mp $159-160^\circ\text{C}$ の結晶でそのマススペクトル (MS) の開裂パターンが Ohashi 等の Berbine group のそれに一致することおよび紫外線吸収 (UV), 核磁気共鳴 (NMR) スペクトラム, 元素分析値よりその構造を決定した。さらに文献記載の方法に従って合成¹¹⁾ した *dl*-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline を Eschweiler-Clarke 反応に付し別途合成¹²⁾ した化合物との混融により融点降下見ず, この構造を確認した。

なお, pH 4.0 で I に対し本反応を行えば 6% の収率で IV を与えるが pH 8.0 では IV を全く生成せず, 構造未知化合物の解明と合わせ目下反応機構等検討中である。

実験の部¹⁴⁾

Laudanosine,¹⁵⁾ 1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline¹⁶⁾ および 3,4-dimethoxy-*N,N*-dimethylphenethylamine¹⁷⁾ は各々文献記載の方法に準じて合成した。

***N*-オキシドの合成** a) Laudanosine *N*-Oxide (I) の合成—Laudanosine 25 g を 40 ml CHCl_3 にとかしこれに有効活性酸素 80% として等モルの *m*-chloroperbenzoic acid 16.8 g を 200 ml CHCl_3 にとかしたものを 2 時間かけて滴下し, さらに 1.5 時間水浴上で還流する。このとき CHCl_3 - MeOH (9.5 : 0.5) を溶媒とした薄層クロマトグラフィー (TLC) より laudanoline は認められない。次に溶媒を留去することなく約 300 ml のシリカゲルを用い 10% メタノール入 CHCl_3 溶媒でカラムクロマトグラフィーに付す。0.8 g の laudanoline が流出し終えたらメタノールを 50% に増加した溶媒に変える。流出した化合物をベンゼンより再結晶 mp $137-138^\circ\text{C}$. 収量 14 g (56%). *Anal.* Calcd $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 61.59; H, 7.63; N, 3.42. Found: C, 61.65; H, 7.40; N, 3.33.

picrate mp 167—170°C (decomp.), (lit.¹⁸) mp 172.5—174°C (decomp.), darkening at 167°C).

b) 1-(3,4-Methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline *N*-Oxide (II) の合成—I に準じ対応するアミン 25 g に *m*-chloroperbenzoic acid を用い合成, 精製する. 粘稠性化合物. CHCl_3 -EtOH (9.5 : 0.5) 溶媒でアルミナ TLC に付し one spot を示す. 収量 11.6 g (46.4%). NMR (CDCl_3) δ : 3.20 (3H, s, N-CH₃), これは対応するアミンのそれと比較し 0.72 ppm 低磁場シフトしており I についても同様の事実を認めている. Picrate, EtOH より再結晶, mp 174—175°C (decomp.) Anal. Calcd $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$: C, 53.24; H, 4.47; N, 9.55. Found: C, 52.96; H, 4.53; N, 9.39.

I, II の脱酸素 *N*-オキシド (I) 500 mg を 5 ml の MeOH にとかし, これに MeOH と同量の飽和亜硫酸水溶液を加え一夜室温放置. MeOH を減圧下留去. 25% アンモニアでアルカリ性としエーテル抽出, 芒硝乾燥後溶媒留去し所期のアミンを得. 稀エタノールより再結晶 mp 115°C (lit.¹⁵) mp 115.5°C. 収量 422 mg (84.4%) II についても同スケールで同様に行う. MeOH より再結晶 mp 120°C (lit.^{16b}) mp 124—125°C lit.^{16c}) mp 116°C. 収量 451 mg (90.2%). 各々先に合成した標品と混融し融度降下を見ない.

c) 3,4-Dimethoxy-*N,N*-dimethylphenethylamine *N*-Oxide (III) の合成—対応するアミン 2.5 g より文献^{17b}) に従い 30% 過酸化水素水で *N*-オキシドとする. 粘稠性化合物 picrate mp 155—156°C (lit.^{17b}) 156—158°C. 収量 2.1 g (84%). Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_7$: C, 47.58; H, 4.88; N, 12.33. Found: C, 47.50; H, 4.90; N, 12.44. この *N*-オキシド 500 mg を I と同様に飽和亜硫酸水溶液中で一夜室温放置し還元して得た油状物は GLC¹⁹) で one peak を示し, 所期のアミンの標品と一致した. 収量 410 mg (82%).

I の反応 I, 1.9 g (5×10^{-3} M) および I の 0.15 倍モル (7.5×10^{-4} M) の $[\text{Fe}(\text{dipy})_3] \text{Cl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0.54 g を 0.2 M H_2SO_4 113 ml にとかし (混合物は pH 1.5 を示す.) 窒素置換後 90—95°C に 2 時間加熱する. 冷後酸性成分をエーテル抽出 (このときエーテル不溶固形物があるので汙去) 後, 汙液を 5% NaOH でアルカリ性としてエーテル抽出. エーテル抽出液より遊離の 2,2'-dipyridyl を除去するため 1% FeSO_4 水溶液で洗い, 水洗後芒硝乾燥. エーテル留去後, 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (PLC)²⁰) を用い 5% EtOH- CHCl_3 溶媒で展開し, xylopinine (IV) 237 mg (12.5%), *O*-methylcoripalline (VI) 36 mg (3%) および *N*-methylcoridaldine (VII) 180 mg (15%) を得る.

IV, HCl 塩として EtOH より再結晶 mp 202—204°C (decomp.), (lit.²⁴) 216—219°C (decomp.), free base として測定した NMR, MS, UV の各スペクトルデータは文献に一致.^{10,12)}

VI, *n*-ヘキサンより再結晶. mp 65—67°C (lit.²¹) 69—71°C. Picrate EtOH より再結晶 mp 160—161°C (lit.²²) 161—162°C. MS *m/e*: 207 (M^+), 164 (100%, $\text{M}^+ - \text{CH}_2 = \text{N} - \text{CH}_3$). NMR (CDCl_3) δ : 6.59 (1H, s), 6.51 (1H, s), arom. H; 3.84 (3H, s), 3.83 (3H, s), OCH_3 ; 2.44 (3H, s, N-CH₃).

VII, ベンゼン-*n*-ヘキサンより再結晶 mp 120—122°C (lit.²³) 121—122°C, NMR, MS, IR の各スペクトルデータは文献に一致.²³⁾

なお, この PLC で先端部に展開される混合物を cyclohexane-chloroform-diethylamine (7 : 2 : 1) の溶媒で再度展開し laudanosine 213 mg (11.2%) と norlaudanosine 23 mg (1.2%) を得る. 前者は先に合成した標品と混融し融点降下を見なかった. 後者は飴状物質として得る. MS²⁵) *m/e*: 343 (M^+), 197 (100%). IR_{max}^{CHCl₃} cm^{-1} : 3330 (NH).

II の反応 *N*-オキシド (II) 3.0 g を I と同様に反応処理する. 遊離の 2,2'-dipyridyl を除いた塩基性エーテル抽出液より溶媒が少量残る程度に溶媒留去. 一夜放置すれば閉環化合物 2,3-dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizine (V) を析出する. 少量のエーテルを加え汙過. EtOH より再結晶 mp 159—160°C (lit.²⁶) mp 160—161°C. 収量 330 mg (11%). Anal. Calcd: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 70.53; H, 6.25; N, 4.10. MS *m/e*: 339 (M^+), 338, 324, 190, 149, 148 (100%). NMR (CHCl_3) δ : 6.69 (1H), 6.58 (2H), 6.50 (1H), ring proton; 5.85 (2H, O-CH₂-O); 3.84 (3H), 3.88 (3H), OCH_3 . UV $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{ EtOH}}$ nm (log ϵ): 288 (3.98). 本品は文献^{16b,11,12)} に従って合成した V の標品と比較の結果一致した.

次に V を取りのぞいた塩基混合物を CHCl_3 -EtOH (9.5 : 0.5) 溶媒で PLC に付し微量の VI, VII を得. これらは先に合成した化合物と混融し融点降下を見ない. 混合物は 2-phenylbenzoxazole を内部標準物質として GLC⁹) により定量. VI 3.8%, VII 16% を得.

III の反応 III 2 g を I と同様反応処理, 塩基性エーテル抽出物 883 mg を得たが分離不能であったので, I の反応で得た化合物を標品とし GLC¹⁹) を用い VI の生成を認めた. 2-Phenylbenzoxazole を内部標準物質として定量.⁹⁾ 収率 1%.

2,3-Dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,6,13,13a-tetrahydro-*H*-dibenzo [*a,g*] quinolizine (V) の合成
富田等^{16b)} の文献に従って *N*-(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-methylenedioxyphenylacetamide から常法のよ
うに無水トルエン中オキシ塩化リンで閉環後亀谷等の文献¹¹⁾ に従い NaBH₄ で還元し溶媒留去後ただちに
Eschweiler-Clarke 反応¹²⁾ により閉環する。EtOH より再結晶し mp 159—160°C, *Anal.* Calcd C₂₀H₂₁NO₄: C,
70.78; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 70.75; H, 6.24; N, 4.07.

引用文献および注

- 1) 第 13 報: 萩庭丈寿, 樋口義洋, 池田茂夫, 薬誌, **99**, 1181 (1979).
- 2) J.D. Phillipson, S.S. Handa, *Lloydia*, **41**, 385 (1978) および引用文献.
- 3) T. Kametani, M. Ihara, *Heterocycles*, **12**, 893 (1979).
- 4) T. Kametani, M. Takemura, M. Ihara, K. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1956 (1976).
- 5) 池田正澄, 田村恭光, 有機合成協会誌, **38**, 10 (1980).
- 6) J.P. Ferris, R.D. Gerwe, G.R. Gapski, *J. Org. Chem.*, **33**, 3493 (1968).
- 7) 上野景平, 編集, “キレート化学 (5), 錯体化学実験法 [I],” 南江堂, 東京, 1976, p. 432.
- 8) P.A. Bather, J.R.L. Smith, R.O.L. Norman, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3060.
- 9) 2-Phenylbenzoxazole を内部標準としてガスクロマトグラフィーにより定量, column temp.: 190°C.
- 10) M. Ohashi, J.M. Wilson, H.H. Budzikiewicz, M. Shamma, W.A. Slusarchyk, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2807 (1963).
- 11) 亀谷哲治, 福本圭一郎, 薬誌, **83**, 1031 (1963).
- 12) 亀谷哲治, 井原正隆, 薬誌, **87**, 174 (1967).
- 13) Column temp.: 230°C.
- 14) 融点はすべて未補正. TLC は Kiesel-gel GF₂₅₄ (Merck). および Aluminiumoxid GF₂₅₄ (Merck), カラ
ムクロマトグラフィーに用いたシリカは Kiesel-gel 60, 70—230 mesh (Merck). ガスクロマトグラフィー
の測定はカラム温度以外の条件は次によった. Hitachi-164, detector: F.I.D., Carrier gas: N₂, 30 ml/
min., Column: stainless steel (1 m×3 mm) 1% Apiezon L on 5% KOH washed celite.
- 15) K.W. Bentley, A.W. Murray, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2487.
- 16) a) D.J. McCaustland, W.H. Burton, C.C. Cheng, *J. Heterocycl. Chem.*, **8**, 89 (1971); b) 富田真雄, 新美
仁作, 薬誌, **78**, 1232 (1958). 著者等は piperonylbromide の変りに piperonylchloride を経由した; c)
S.F. Dyke, M. Sainsburg, *Tetrahedron*, **21**, 1907 (1967).
- 17) a) B. Franke, G. Blaschke, *Ann*, **695**, 144 (1966); b) P.A. Bather, J.R.L. Smith, R.O.C. Norman, *J.*
Chem. Soc. (C), **1971**, 3067.
- 18) K.W. Bentley, A.W. Murray, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2491.
- 19) Column temp., 180°C.
- 20) Preparative TLC precoated plate pk 6F (500 μ thickness), Whatman.
- 21) Y. Inubushi, Y. Aoyagi, M. Matsuo, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2363.
- 22) J. Knabe, *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.*, **292**, 652 (1959).
- 23) T. Ibuka, T. Konoshima, Y. Inubushi, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 133 (1975); A.H. Jackson, G.W.
Stewart, G.A. Charnock, J.A. Martin, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1974**, 1911.
- 24) J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 335 (1959).
- 25) M. Tomita, H. Furukawa, T. Kikuchi, A. Kato, T. Ibuka, *Chem. Pharm. Bull.*, **14**, 222 (1966).
- 26) J.S. Buck, W.H. Perkin, Jr., *J. Chem. Soc.*, **1924**, 1674.