U. D. C. 547.94 : 582.675.4

19. 富田眞雄, 菊池 徹: 防己科植物アルカロイド研究 (第 147 報)

ミヤコジマツヅラフジ *Cyclea insularis* (MAKINO) DIELS のアルカロイド その 11
Cyclanoline の構造 (2)Masao Tomita and Tohru Kikuchi: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CXLVII. Alkaloids of *Cyclea insularis* (MAKINO)
DIELS. (11). Structure of Cyclanoline. (2).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

Positions of the two phenolic hydroxyls in cyclanoline were examined. Permanganate oxidation of O, O-diethylcyclanoline afforded 5-ethoxy-4-methoxyphthalic acid (I), 3-ethoxy-4-methoxyphthalic acid (II), and 7-ethoxy-6-methoxy-1-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (IV). It was found that the N-demethyl compound derived from O, O-diethylcyclanoline iodide was identical with l-O, O-diethylscoulerine, and therefore, cyclanoline was proved to be l- α -N-methylscoulerine (V).

(Received November 8, 1956)

前報で著者等は cyclanoline が tetrahydroprotoberberine 型四級塩基の一つであり, O, O-dimethylcyclanoline iodide が l-tetrahydropalmatine α -methiodide に他ならないことを報告した. 本報では cyclanoline における 2 個のフェノール性水酸基の位置について検討した.

cyclanoline chloride を C_2H_5I とエタノール性 KOH でエチル化すれば O, O-diethylcyclanoline iodide を得る. 本品は mp 208°(decomp) の無色柱状晶で分析の結果その組成は $C_{24}H_{32}O_4NI$ に一致する. また O, O-diethylcyclanoline を温時 $KMnO_4$ で酸化すれば 5-ethoxy-4-methoxyphthalic acid (I) を得る. 即ち本品は微黄色柱状晶, mp 154~156° (発泡分解) で一旦冷して再び測定すれば mp 195~196° となり, また徐々に加熱すれば mp 184° を示して文献記載の融点¹⁾に一致する. またその dimethyl ester は mp 63~64° の無色柱状晶で標本と混融して同定した. なお同時に微量の mp 160~170° の中性物質が得られたが精査出来なかつた. 次いで Dobbie, Lauder²⁾ 及び Manske, Holmes³⁾ 等の方法に従つて corydaldine 型の物質 (III) を生成する条件で

常温酸化を行つたが目的の N-methylcorydaldine 誘導体を得ることが出来ず, 母液を更に常法で $KMnO_4$ 酸化を行い微量の 3-ethoxy-4-methoxyphthalic acid (II) を得た. 本品はその anhydride が無色柱状晶, mp 100~105° で文献記載の融点⁴⁾と一致する. 第三級 tetrahydroprotoberberine 型塩基は $KMnO_4$ 酸化によつて容易に corydaldine 誘導体を生成することが知られている⁵⁾ので著者等は再び O, O-diethylcyclanoline iodide を第三級塩基に誘導した. 即ちこれを真空中昇華する時は mp 154° の微黄色柱状晶として O, O-diethyl-N-demethylcyclanoline を得る. 本品は $[\alpha]_D^{25} = -296.3^\circ$ (EtOH) で分析の結果は $C_{23}H_{29}O_4N$ に合致する. また本塩基の塩酸塩は容易に水から無色針状晶として得られ mp 255~258° (in vacuum), $[\alpha]_D^{25} = -251.2^\circ$ (50 v% EtOH).

- 1) E. Späth, A. Dobrowsky: Ber. **58**, 1274 (1925); E. Späth, R. Duschinsky: Ibid. **58**, 1939 (1925); 富田, 上尾: 日化 **64**, 77 (1943).
- 2) J. J. Dobbie, A. Lauder: J. Chem. Soc. **1899**, 670.
- 3) R. H. F. Manske, H. L. Holmes: J. Am. Chem. Soc. **67**, 95 (1945).
- 4) E. Späth, G. Burger: Ber. **59**, 1486 (1926).
- 5) R. H. F. Manske, H. L. Holmes: "The Alkaloid. Chemistry and Physiology" (Academic Press Inc.) Vol. IV, 77 (1954).

その分析値は $C_{23}H_{29}O_4N \cdot HCl$ に相当する。

O, O-diethyl-N-demethylcyclanoline を corydaldine を生成する条件^{2,3)} で $KMnO_4$ 酸化を行えば mp 192~194° を示す微黄色鱗子状結晶が捕捉される。本品は赤外吸収スペクトルに於いて Fig. 1 に示す如く 3.12, 6.04 μ に lactam -CONH-基に基因する吸収を有しかつ文献既知の 7-ethoxy-6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) の融点^{4,6)} に一致する。即ち以上の実験事実から cyclanoline に於ける 2 個のフェノール性水酸基の位置は (V) の型をとるものと推定される。

Fig. 1.
7-ethoxy-6-methoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) in Nujol

そこで更にこれを確証するため次の比較研究を行った。文献既知の OCH_3 基 2 個, OH 基 2 個を有する tetrahydroprotoberberine 型塩基には scoulerine⁶⁾ (VI) があるが, 以上の data を *l*-O, O-diethylscoulerine と比較すれば Table I の如く全く合致する。また両者は混融の結果融点降下を示さず, かつまた赤外吸収スペクトルによつて両者同一物質であることを確認した。以上の実験結果より cyclanoline の構造は (V) 式をもつて表示される *l*- α -N-methylscoulerine なることが明らかとなつた。

Table I.

	m.p. °C	$[\alpha]_D$
O, O-Diethyl-N-demethylcyclanoline	154	-296.3° (EtOH)
<i>l</i> -O, O-Diethylscoulerine	155	-283.6° (EtOH)*

tetrahydroprotoberberine 型第四級塩基の天然に於ける出現の最初としては既に古く Jewett, Pyman⁷⁾ によつて, 更に最近に於いては Cannon, Hughes, Ritchie, Taylor⁸⁾ により Rutaceae に属する *Xanthoxylum brachyacanthum* F. MUELL. から *l*- α -N-methylcanadine (VII) が単離されているが, 今回著者等がミヤコジマツツラフジに cyclanoline (V) の存在を証明したことは第 2 番目の例である。なお南方系のツツラフジ科植物には protoberberine 型塩基を含有するものが多い⁹⁾ が, 本邦九州以南に自生するミヤコジマツツラフジから同型の N-methyl 型水溶性第四級塩基である cyclanoline (V) が単離されたことは植物分類地理学上極めて興味深いことである。

終りに臨み *l*-O, O-diethylscoulerine の標本を分与された Dr. R. H. F. Manske に深く感謝する。更に赤外吸収スペクトル測定の方をとりられた塩野義製薬株式会社研究所松井芳樹, 成定昌幸両氏に謝意を表する。

6) R. H. F. Manske: Can. J. Research **18B**, 414(1940).

7) H. A. L. Jewett, F. L. Pyman: J. Chem. Soc. **1913**, 290.

8) J. R. Cannon, G. K. Hughes, E. Ritchie, W. C. Taylor: Austr. J. Chem. **6**, 86(1953).

* $c=0.371$, EtOH, 0.5 dm, 20°C (Manske より分与の標本につき測定)。

9) M. Tomita: Fortsch. Chem. Org. Naturstoffe Vol. IX, 176(1952).

実験の部

O, O-Diethylcyclanoline iodide cyclanoline chloride 1.97 g を 70% エタノール 25 cc に溶かし C_2H_5I 5 cc と 1 N エタノール性 KOH 15 cc を加えて 1 時間加熱し, 更に 1 N エタノール性 KOH 10 cc を追加して 1 時間煮沸. 反応後過剰の C_2H_5I 及びエタノールを留去し褐色残渣をエタノール-エーテル混液で再結. 無色柱状晶, mp 208°(decomp). 収量 2.57 g. $C_{24}H_{32}O_4NI$ 計算値 C 54.86, H 6.14, 実験値 C 54.63, H 6.19.

O, O-Diethylcyclanoline の酸化 i) cyclanoline chloride 0.7 g を 50% エタノール 50 cc に溶かし $(C_2H_5)_2SO_4$ 5 cc と 1 N KOH 15 cc を加え 1 時間煮沸した後エタノールと過剰の $(C_2H_5)_2SO_4$ を減圧で留去. ここに得られる水溶液に常温で 4% $KMnO_4$ を徐々に加えながら 3 時間攪拌し, 次いで水浴上浴温 70° に加熱しつつ更に $KMnO_4$ 溶液を滴下し 3 時間攪拌. 4% $KMnO_4$ の使用量の合計は約 70 cc. 反応終了後 SO_2 を通じて褐石を溶かしクロロホルムで十数回抽出し更に酢エスで数回抽出. クロロホルム溶液は希 Na_2CO_3 液で振つて酸性物質を除き, 紫色螢光を有するクロロホルム溶液を無水芒硝で乾燥後溶媒を留去すれば無色針状晶少量を得. mp 160~170°. 少量のため精査せず. 一方酢エス抽出液は希 Na_2CO_3 液で抽出し, 上述のクロロホルム溶液からの Na_2CO_3 抽出液と合し硫酸酸性に変えて酢エスで抽出, 無水芒硝で乾燥した後濃縮して放置すると徐々に結晶を析出. これを酢エスから再結. 無色柱状晶 0.022 g を得. 本品は 154~156° において発泡しつつ熔融し, 一旦冷却後再び測定すれば mp 195~196°. また徐々に加熱すれば mp 184° を示し, これを冷却すれば mp 196° となる. 本酸 0.020 g をエーテル・メタノール混液に溶かし CH_3N_2 エーテル溶液を加えて一夜放置後溶媒を留去すれば結晶を析出. これを含水メタノールで再結, mp 63~66° の無色柱状晶を得. $C_{13}H_{16}O_6$ 計算値 C 58.20, H 6.01, 実験値 C 58.98, H 5.97. 本品を dimethyl 5-ethoxy-4-methoxyphthalate 標本 (mp 67~68°) と混融, mp 65~68° を示し降下せず. 上記酸を除いた母液を 2×10^{-4} mmHg, 浴温 140~180° で真空昇華, 昇華物をアセトンより再結すれば mp 186° の淡黄色結晶を少量得. 本品は 5-ethoxy-4-methoxyphthalic anhydride の融点に一致.

Corydaldine 誘導体生成の条件における酸化 O, O-diethylcyclanoline iodide 0.6 g を含水メタノールに溶かし新たに製した $AgCl$ 約 0.6 g を少量づつ加え 1 時間振盪した後沈澱を除き, 母液を減圧で蒸発すれば淡黄色飴状の chloride 0.5 g を得. 本品は種々取扱うも結晶せず, これを水 30 cc に溶かし氷水で 10~20° に冷しながら $KMnO_4$ 0.88 g を水 30 cc に溶かした溶液を徐々に滴下して攪拌. $KMnO_4$ の紫色が消えてから (約 1 時間) 50° に 10 分加熱し冷後エーテルで数回抽出. エーテル溶液は無水芒硝で乾燥後溶媒を留去すれば褐色飴を得. これを放置すれば少量の柱状晶を析出するからアセトン・エーテル混液で処理すると無色柱状晶, mp 170° を得るが微量のため精査せず. 一方母液は約 80 cc の熱湯で浸出し, 冷後エーテルで抽出. エーテル溶液は無水芒硝で乾燥後溶媒を留去し残渣を真空で昇華, 2×10^{-4} mmHg, 浴温 130~190°. 物質の大部分は残留し少量の油状物が留出する. この油状物をアセトン・エーテル混液より再結すれば mp 182° の淡黄色柱状晶を捕捉するが微量のため精査せず. エーテルで中性及び塩基性の物質を抽出した残りの反応液を減圧でエーテル分を留去した後, 更に常温で紫色が 1 時間以上保つまで $KMnO_4$ を加えて攪拌. 次いで SO_2 を導入して褐石を溶かし酢エスで数回抽出. 酢エス抽出液は希 Na_2CO_3 液で数回抽出し Na_2CO_3 抽出液を再び硫酸酸性に変えて酢エスで抽出. 無水芒硝で乾燥後溶媒を留去し, 残渣を 1.5×10^{-4} mmHg, 浴温 90~160° で昇華. 昇華物を酢エス・アセトン混液で再結すれば少量の淡黄色四角板状晶を得. mp 191~194°. 本品は 5-ethoxy-4-methoxyphthalic anhydride の mp と一致. 上記 mp 191~194° の物質を出来るだけ除いた母液をエーテルに溶かし濃縮すると少量の針状晶を析出, これをエーテル・石油エーテル混液で再結. 無色針状晶, mp 100~105°. 本品の融点は文献記載の 3-ethoxy-4-methoxyphthalic anhydride の融点と一致.

O, O-Diethyl-N-demethylcyclanoline O, O-diethylcyclanoline iodide 1.0 g を 2×10^{-4} mmHg, 浴温 260~270° で約 15 分加熱して昇華せしめる. 昇華物をエーテルに溶かし希 KOH で洗滌後 5% HCl で抽出. HCl 抽出液を放置すれば無色針状晶を析出. mp 240~245°(decomp) 或いは mp 255~258°(in vacuum), $[\alpha]_D^{20}$: -251.2°(c=0.3105, 50 % MeOH, l=0.5 dm). 収量 0.45 g. $C_{23}H_{29}O_4N \cdot HCl$ 計算値 C 65.78, H 7.20, 実験値 C 65.59, H 7.26. 本塩酸塩を水に浮べ KOH アルカリ性となしエーテルで抽出, 無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去すれば結晶を析出, これをエーテル・石油エーテル混液で再結. 微黄色柱状晶, mp 154°. $[\alpha]_D^{20}$: -296.3°(c=0.3105, EtOH, l=0.5 dm). $C_{23}H_{29}O_4N$ 計算値 C 72.03, H 7.62, 実験値 C 72.26, H 7.86. 本品は l-O, O-diethylscoulerine 標本 (mp 150~153°) と混融するも 150~153° で熔融し融点降下を示さず, また両者の赤外吸収スペクトルは全く一致し同一物質なることを確認.

O, O-Diethyl-N-demethylcyclanoline の酸化 (7-Ethoxy-6-methoxy-1-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline の生成) O, O-diethyl-N-demethylcyclanoline 0.38 g を少量の 10% H_2SO_4 に加熱して溶かし, 水を加えて約 30 cc となし希 Na_2CO_3 液で微に白濁する程度まで中和. 次いで約 10° に冷やしながら $KMnO_4$ 0.69 g を水 30 cc に溶かした溶液を徐々に滴下しつつ攪拌 (約 1 時間). $KMnO_4$ の紫色が消えてから 60~70° に 10 分加熱し, 冷後クロロホルムで数回抽出. クロロホルム溶液は溶媒を留去して褐色残渣を熱湯 30 cc で抽出し, 母液を冷却後再びクロロホルムで抽出し無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去, 残渣を 1.2×10^{-4} mmHg, 浴温 150~190° で昇華. 昇華物をクロロホルム・エーテル混液から再結すれば無色骸子状結晶 0.020 g を得. mp 192~194°. 本品は文献記載の 7-ethoxy-6-methoxy-1-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline の融点と合致し, また l. R. スペクトルにおいても 3.12, 6.04 μ に lactam の吸収を有する. 京都大学医学部薬学科

† mp はすべて未補正. 元素分析は本学微量分析センター穂積啓一郎博士並びにその協力者によつて行われたものであり, ここに謝意を表する.