U. D. C. 547.94 : 582.675.4

44. 富田真雄*, 橘川郁男**: 防已科植物アルカロイド研究 (第148報¹⁾)コウシュウウヤク *Cocculus laurifolius* DC. のアルカロイド (遺補 11)²⁾*dl*-Magnoflorine の合成

Masao Tomita* and Ikuo Kikkawa** : Studies on the Alkaloids of Menispermaceae Plants. CXLVIII¹⁾. Alkaloids of *Cocculus laurifolius* DC. (Suppl. 11.)²⁾
Synthesis of *dl*-Magnoflorine.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto* and
Research-Laboratory Shionogi & Co., Ltd.**)

dl-Magnoflorine (N-methylcorytuberine) (IV), a phenolic, quaternary aporphine-type base which is distributed widely in the Menispermaceae, Berberidaceae, Magnoliaceae, Rutaceae, and Ranunculaceae family, was synthesized.

(Received December 10, 1956)

富田, 橘川³⁾はコウシュウウヤク *Cocculus laurifolius* DC. からフェノール性塩基として coclaurine (I), coclanoline (II), 並びに水溶性フェノール性第4級塩基として laurifoline (III) 及び picrate mp 88° の4種を得た。そしてこのうち (I), (III) の構造は決定され, (II) は推定式が提出されていた。その後著者等⁴⁾は coclanoline (II) 及び laurifoline (III) の *dl*-体の合成に成功し, また中野等⁵⁾により本植物中にも magnoflorine (IV) の含有することが証明された。一方 magnoflorine (IV) は最初に中野⁶⁾によりモクレン科 magnoliaceae に属するダイサンボク *Magnolia grandiflora* L. より単離された第4級 aporphine 型塩基で, これが *d*-N-methylcorytuberinium 化合物であることが証明されたのであるが, その後本塩基はツヅラフジ科 Menispermaceae, メギ科 Berberidaceae は勿論ミカン科 Rutaceae, キツネノボタン科 Ranunculaceae 等にもまでも広範囲にわたり含有されていることが確認されている。しかるに *dl*-corytuberine の合成に関しては文献⁷⁾にまだその記載を見ないので今回著者等は corytuberine (V) 及び magnoflorine (IV) の *dl*-体の合成を行いここに得た新知見について報告する。

magnoflorine (IV) の合成法は既報の laurifoline⁴⁾ (III) の場合と殆んど同じ方法で, 合成に当つてはフェノール性水酸基 2 ケを有するため最初より benzyl ether として水酸基を保護して合成を進行せしめた。まず合成原料として 4-benzyloxy-3-methoxyphenethylamine (VI) と 3'-benzyloxy-2-diazo-4'-methoxy-2'-nitroacetophenone (XI) の2種の component を合成した。このうち (VI) 物質の合成については既に前報⁴⁾に報告したが, 3-benzyloxy-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (VIII) の酸化は Hey, Lobs⁸⁾ の酸化銀による方法の代

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 第147報, 富田, 菊地: 本誌 **77**, 79 (1957).

2) (補遺 10). 富田, 山口: 本誌 **76**, 1048 (1956).

3) 富田, 橘川: 本誌 **72**, 280, 793 (1952); 橘川: Pharm. Bull. (Japan) **1**, 1, 5, 55, 189 (1953).

4) 富田, 橘川: Pharm. Bull. (Japan) **4**, 230 (1956).

5) 中野, 内山: Ibid. **4**, 407 (1956).

6) 中野: Ibid. **2**, 326, 329 (1954).

7) R. H. F. Manske, H. L. Holmes: "The Alkaloids," **IV**, 130 (1954).

りにアセトン溶媒にて KMnO_4 酸化により好収量にて目的の酸を得た. なお 2-diazoacetophenone 体 (XI) は著者等の得たものは mp 132~133° (decomp) を示し文献⁸⁾ 記載の mp 123~134° (decomp) よりは少しく高い融点を示すことを認めた.

かくして得られた 4-benzyloxy-3-methoxyphenethylamine (VI) 並びに 3'-benzyloxy-2-diazo-4'-methoxy-2'-nitroacetophenone (XI) は Arndt-Eistert 法により, 酸化銀触媒にてベンゼン溶媒中反応せしめて対応する acid amide 即ち 3-benzyloxy-4-methoxy-2-nitrophenyl-N-(4-benzyloxy-3-methoxyphenethyl)acetamide (XII) を得た. 次いで Bischler-Napieralski 反応により acid amide (XII) を封管中 PCl_5 を使用することにより isoquinoline 閉環の目的を達した. この反応成績体 (XIII) は塩酸塩として単離し希アンモニア水により遊離塩基 (XIV) としたが, (XIV) は空气中に於いても徐々に樹脂化分解し前報で報告した対応する物質 7-benzyloxy-1-(3-benzyloxy-4-methoxy-6-nitrobenzyl)-3,4-dihydro-6-methoxyisoquinoline⁴⁾ よりも更に不安定である. それ故塩酸塩より遊離せしめた塩基 (XIV) は精製せず直ちに過剰の CH_3I と作用せしめて安定な methiodide (XV) とした. ついでここに得られる methiodide (XV) は酢酸に溶解し低温で濃塩酸と亜鉛末で還元した. この際生成する遊離のアミン (XVI) は空気中でも分解が進み樹脂化し易い故 dipicrolonate として捕捉した.

次に 1-(2-amino-3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-7-benzyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methylisoquinoline (XVI) の dipicrolonate を冷メタノール中に懸濁し, これに濃硫酸を滴下して硫酸塩とし, 次の Pschorr の phenanthrene 閉環を行つた. 即ちメタノール性硫酸中, 低温に於いて N 亜硝酸ソーダにてジアゾ化を行い反応溶液を一旦煮沸後, 亜鉛末と濃塩酸と共に煮沸したところ, 生成体として styphnate : mp 182~

8) D. H. Hey, L. C. Lobs : J. Chem. Soc. 1954, 2246.

183° 黄色板晶と, styphnate: mp 207~208° (decomp) 黄色柱晶の 2 種が得られた. styphnate: mp 182~183° よりの遊離塩基は紫外吸収スペクトルによりアミノ基の離脱して得られる benzyloquinoline 型塩基であることがわかり, またこの styphnate: mp 182~183° は前報⁹⁾の laurifoline 合成の際の副産物である dibenzylcoclanoline (XVII) の styphnate と混融するも融点降下せず同一物質なることを確認した. 一方 styphnate: mp 207~208° (decomp) よりの遊離塩基は紫外吸収スペクトルより aporphine 型であることが確認され, 従つてこれが目的の 1,11-dibenzyl-2,10-dimethoxyaporphine (XVIII) であることは明らかである. 本物質の遊離塩基 (XVIII) は粘稠なる油状物であるが種々結晶化を試みるも結晶化し得ず, 粗製品のまま直ちに塩酸にて脱ベンチル化して 1,11-dihydroxy-2,10-dimethoxyaporphine hydrochloride (XIX) として捕捉した. (XIX) の遊離塩基もまた空気酸化され易く黒変する故, 塩酸塩として捕捉した. なお Gadamer⁹⁾等も天然の遊離 corytuberine が空气中で不安定で分解し易いことを記載している. 次いでここに得た合成塩酸塩 (XIX) と Dr. Manske より分与を受けた天然の *d*-corytuberine 塩酸塩とについてその paper chromatogram (Fig. 1 参照) 及び absorption spectra を比較した結果全く同一であることを確認した. 合成 *dl*-corytuberine 塩酸塩は空气中にて急速に 2~3 分子の結晶水を持ち易いが, 文献⁹⁾によれば天然の *d*-corytuberine も水より再結晶すると 5 分子の結晶水を持つと報告されている. 次いでかくして得られた *dl*-corytuberine hydrochloride (XIX) は遊離塩基とし再結晶することなく直ちに過剰の CH₃I と煮沸して methiodide (III) (mp 243° (decomp)) とした. この methiodide (IV) は天然の *d*-magnoflorine iodide と paper chromatogram (Fig. 1) 及び absorption spectra が一致し, また濃硫酸により微紅色を呈し, これに硝石を加えると血赤色を呈する点等天然の *d*-magnoflorine とその性状等も全く一致する.

Fig. 1

Fig. 1 に天然 *d*-corytuberine hydrochloride (a), 合成 *dl*-corytuberine hydrochloride (b) 並びに天然

9) J. Gadamer: Arch. Pharm. **240**, 94 (1902); **249**, 503, 641, 669 (1911); E. Späth, F. Berger: Ber. **64**, 2038 (1931).

d-magnoflorine iodide (c), 合成 *dl*-magnoflorine iodide (d) の paper chromatogram を示す。東洋瀝紙 No. 50 を用い上昇法により展開溶媒としては BuOH : AcOH : H₂O の混液を用いた。spot は Dragendorff 試薬により顕色せしめた。天然の *d*-corytuberine hydrochloride (a) 及び *d*-magnoflorine iodide (c) は共に spot 一つずつ生ずるのであるが、合成 *dl*-体即ち (b) 及び (d) の場合それぞれ 2 ケ所に spot を生じそれぞれの spot の大きさ及び濃さは殆んど同じであり、かつそのうちの一つの spot は *d* 体のそれと全く一致している。*dl*-corytuberine hydrochloride 及び *dl*-magnoflorine iodide に不純物の混入しているとも考えられず、物質少量のため実験的に確認出来なかつたが、この場合も前報⁹⁾に於いて著者等の報告した *dl*-laurifoline や小竹等¹⁰⁾の報告している *dl*-アミノ酸の場合の様に *dl* 体が paper chromatography によりラセミ分割が起り 2 ケ所に spot が生じたものと思われる。

終りに臨み原料フニリン並びにイソフニリンを分与された高砂香料工業株式会社社長平泉博士並びに同研究所奥田博士、並びに *d*-corytuberine を分与された Dominion Rubber Co. Research Laboratory の Dr. R. H. F. Manske の御好意に対しここに厚く御礼申し上げる。また本研究の便を賜わつた塩野義製薬株式会社研究所長武田博士並びに始終本研究に当たり御指導御鞭撻して下さい同研究所研究員浜元 要氏、及び紫外吸収測定に御協力下さつた岡崎氏、また元素分析室の宮原、家城、中井、沼本の諸氏に併せて感謝の意を表する。

実 験 の 部¹¹⁾

3-Benzylxy-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (VIII) Pschorr, Stöhrer¹²⁾の方法にしたがいイソフニリンをニトロ化し、生成した 2-nitro 化合物 (VII) 並びに 6-nitro 化合物を分離する。次いで Hey, Lobs⁸⁾の方法にて 2-nitro 化合物をベンチル化し、得られる結晶を EtOH より再結晶すれば mp 102° の殆んど無色の葉状晶 3-benzylxy-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyde を得 (文献⁸⁾ mp 102~103°)。

3-Benzylxy-4-methoxy-2-nitrobenzoic acid (IX) 3-benzylxy-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (VIII) 20 g を acetone 200 cc に溶解し、撈拌下 40° 以下に保ち乍ら 5% KMnO₄ 水溶液 150 cc を滴下、滴下後同温度にて 2 時間撈拌をつづける。反応終了後褐石を濾去し、acetone を減圧にて留去し、塩酸酸性とすれば白色晶析出。結晶を濾過水洗後、5% NaOH に溶解し活性炭を入れて濾過、濾液を 5% HCl にて酸性とすれば結晶析出。これを EtOH より再結晶。mp 185~186° の無色柱晶 18 g を得 (文献⁸⁾ mp 186°)。C₁₅H₁₃O₆N 計算値 C 58.37, H 4.32, N 4.61, 実験値 C 58.30, H 4.27, N 4.60。

3-Benzylxy-4-methoxy-2-nitrobenzoyl chloride (X) PCl₅ 3 g を無水 CHCl₃ 30 cc 中に懸濁し酸 (IX) 3 g を常温にて振盪しつつ加える。全部溶解後 1 時間放置、一旦濾過、濾液を 30° 以下において溶媒を留去する。残留物に冷無水エーテル 10 cc を加えれば mp 116~117° 無色柱晶 3 g を得。分解し易いため分析は行わず (文献⁸⁾ mp 122~123°)。

3-Benzylxy-2-diazo-4-methoxy-2-nitroacetophenone (XI) acid chloride (X) 3 g を乾燥ベンゼン 20 cc に溶解し、CH₂N₂ (nitrosomethylurea 6.5 g より作る) のエーテル溶液中に 0~2° において滴下する。3 時間ゆるく撈拌後析出せる結晶を濾過、冷エーテルにて洗滌すれば mp 132~133° (decomp) 淡黄色短柱状晶 2.8 g を得 (文献⁸⁾ mp 123~124° (decomp))。C₁₆H₁₃O₅N₃ 計算値 C 58.80, H 4.00, 実験値 C 58.56, H 4.18。

3-Benzylxy-4-methoxy-2-nitrophenyl-N-(4-benzylxy-3-methoxyphenethyl)acetamide (XII) diazoketone (XI) 2.7 g を benzene 150 cc に溶解し、撈拌しつつ 60~65° を保ちつつこれに新たに製したる酸化銀 0.3 g 及び 4-benzylxy-3-methoxyphenethylamine (VI) (修酸塩 3 g より得) の benzene 溶液を滴下する。2 時間後再び酸化銀 0.3 g を追加し 30 分間煮沸する。濾過し benzene を全部留去後、残留物を 99% EtOH 100 cc と共に煮沸後活性炭を入れ、熱時濾過、溶媒を留去すれば淡褐色油状物を得。熱 EtOH より再結晶を繰返すと mp 99~101° の淡黄褐色柱晶 1.4 g を得。なお本物質 (XII) は空気中において徐々に赤色を帯びる。C₃₂H₃₀O₇N₂ 計算値 C 69.05, H 5.80, N 5.03, 実験値 C 68.84, H 5.93, N 5.00。

1-(3-Benzylxy-4-methoxy-2-nitrobenzyl)-7-benzylxy-3,4-dihydro-6-methoxyisoquinoline hydrochloride (XIII) PCl₅ 32 g を無水 CHCl₃ 10 cc 中に懸濁し、氷水にて冷却しつつこれに acetamide (XII) 16 g を少量ずつ加えて封管し、暫時冷水中に放置後室温にて 4 日間封管放置する。次に開管して一昼夜常温放置後水 500 g 上に注加、これを 30° 以下において CHCl₃ を留去すればゴム状物質を析出す。これを濾過、冷水にて洗滌後ゴム状物質に濃塩酸 10 cc と MeOH 150 cc とを加え 10 分間煮沸後、活性炭を入れ熱時濾過、濾液を濃縮すれば結晶析出する。熱 MeOH より再結晶すれば mp 227~228° (decomp) の無色板状晶 14 g を得。C₃₂H₃₀O₆N₂·HCl 計算値 C 66.84, H 5.43, N 4.87, 実験値 C 66.67, H 5.80, N 4.74。

1-(3-Benzylxy-4-methoxy-2-nitrobenzyl)-7-benzylxy-3,4-dihydro-6-methoxyisoquinoline (XIV)

10) 小竹, 目, 中村: J. Am. Chem. Soc. 73, 2973(1951)。

11) mp はすべて未補正。

12) R. Pschorr, W. Stöhrer: Ber. 35, 4394(1902)。

上記塩酸塩 (XIII) 14 g を熱 MeOH 150 cc に溶解し 10% NH_4OH にてアルカリ性とし放冷すれば結晶 12 g を得。これを MeOH より再結晶すれば mp 89° の無色針晶となる。なお本物質は空気中にて徐々に分解して樹脂化する傾向があり精製困難である。 $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$ 計算値 C 71.36, H 5.61, N 5.20, 実験値 C 70.56, H 5.82, N 4.74.

1-(3-Benzoyloxy-4-methoxy-2-nitrobenzyl)-7-benzoyloxy-3,4-dihydro-6-methoxyisoquinoline methiodide (XV) 遊離塩基 (XIV) を過剰の MeI と 3 時間煮沸すれば結晶析出。MeI を留去後 CHCl_3 アセトン混液より再結晶すれば mp 172° 黄色板状品を得。収量殆んど定量的。 $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot \text{CH}_3\text{I}$ 計算値 C 58.24, H 4.88, N 4.12, 実験値 C 58.29, H 5.21, N 4.03.

1-(2-Amino-3-benzoyloxy-4-methoxybenzyl)-7-benzoyloxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methylisoquinoline (XVI) methiodide (XV) 0.5 g を AcOH 15 cc に溶解し 0~5° にて conc. HCl 15 cc を加え, 0~2° にて Zn 末 2.5 g を少量ずつ加える。全部加えた後更に同温度にて 4 時間攪拌を継続すれば反応液は全く無色となる。これを濾過し濾液に氷水 50 cc を加えて分液漏斗に移し上層にエーテル 30 cc を張り 15° 以下において 10% NH_4OH にてアルカリ性とする。エーテル抽出 3 回後, 無水 K_2CO_3 にて乾燥。エーテルを留去すれば赤褐色油状物を残留す。これを EtOH 10 cc に熱時溶解しこれにピクロロン酸 0.5 g の熱 EtOH 溶液 (10 cc) を加えれば黄色沈澱析出。冷後濾過, EtOH・アセトンの混液より再結晶すれば mp 177~178° 黄色細針状品 0.2 g を得。 $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4$ 計算値 C 60.45, H 5.00, N 13.30, 実験値 C 60.52, H 5.15, N 13.34.

dl-Dibenzylcocclanoline (XVII), dl-corytuberine (XIX), 及び dl-magnoflorine (III) 上記 amine (XVI) の dipicolonate 2 g を MeOH 20 cc 中に懸濁し, 氷水にて充分冷却しつつ, これに conc. H_2SO_4 1.1 cc を少量ずつ加え, ここに析出する結晶 (picrolonic acid) を濾過し少量の冷 MeOH にて洗滌後, 濾液及び洗液を合しこれに氷水 20 cc を加えてよく攪拌しつつ 0~2° にて N NaNO_2 水溶液 ($\text{NaNO}_2=0.16$ g) を滴下してジアゾ化反応を 6 時間行う。なおこの際の反応液は β -naphthol アルカリ溶液にて朱色沈澱物を生ずる。反応後得られる鮮黄色溶液を 1/2 時間煮沸すれば赤茶色溶液となり, 更に Zn 末 0.6 g と conc. HCl 1.5 cc を加えて 15 分間煮沸すれば反応液は殆んど無色となる。温時濾過し濾液を 30° 以下において濃縮し MeOH を留去, 残留分を CHCl_3 で抽出, CHCl_3 抽出液を 10% NaOH 水にて洗滌後無水 K_2CO_3 にて乾燥後 CHCl_3 を留去すれば赤褐色油状物を得。これをベンゼン溶媒にて Al_2O_3 を用いてクロマトを行えば先づベンゼン流出分より styphnate mp 182~183° 黄色板状品 (a) 20 mg を得。次いで 10% アセトン含有ベンゼン流出分より styphnate mp 207~208° 黄色柱状品 (b) 40 mg を得。黄色板状品 (a) の遊離塩基 (XVII) は無色粘稠なる油状物で U. V. absorption spectra $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 284 m μ ($\log \epsilon=3.93$) を示し benzylisoquinoline 型であることが確認され, 且 (a) 結晶は前報にて得られた dibenzylcocclanoline⁴⁾ の styphnate (mp 182°) と混融するも融点降下せず, したがって本反応においても phenanthrene 閉環が進まず脱アミノ化反応のみ進んだ dibenzylcocclanoline が得られたわけである。 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_8\text{N}_3$ 計算値 C 62.06, H 5.07, 実験値 C 62.00, H 5.21.

次に黄色柱状品 (b) の遊離塩基 (XVIII) は粘稠なる油状物で種々結晶化を試みるも結晶化し得ず, U. V. absorption spectra $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 268 m μ , 304 m μ を示しこれは aporphine 型塩基であることを示している。 $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_8\text{N}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 57.91, H 5.23, 実験値 C 57.89, 58.23, 58.02, H 4.71, 4.82, 4.67.

(b) からの遊離塩基 (XVIII) 50 mg を 20% HCl 10 cc と水浴上 1 時間加熱し熱時濾過, 減圧にて濃縮乾固, 残留分を無水 MeOH にて抽出すれば油状物を得, これを MeOH・アセトン混液より再結晶すれば mp >250° (decomp) の無色針状品 (XIX) 15 mg を得。(XIX) の U. V. absorption spectra $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 225 m μ ($\log \epsilon=4.52$), 271 (4.03), 314 (3.84). 天然の *d*-corytuberine hydrochloride $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 225 m μ ($\log \epsilon=4.50$), 271 (4.04), 314 (3.83). $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NCl} \cdot 2\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 56.45, H 6.60, N 3.46, H_2O 10.24, 実験値 C 56.38, H 6.87, N 3.53, H_2O 10.13. 次いで天然の *d*-corytuberine hydrochloride と *dl*-体塩酸塩 (XIX) との paper chromatography を行つた。すなわち東洋濾紙 No. 50 を使用し, 展開溶媒として BuOH : AcOH : H_2O (5 : 1 : 4) の混合溶媒を分液漏斗中でよく振盪した後 10 日間放置しその上層を用い上昇法によつた。Dragendorff 試薬により顕色させるところ *d*-corytuberine hydrochloride Rf 0.57, *dl*-体塩酸塩 (XIX) Rf 0.57, 0.66. (Fig. 1 参照).

次に上記塩酸塩 (XIX) を少量の温水中に溶解し 10% NH_4OH にてアルカリ性とし析出した結晶 (V) を濾過冷水にて洗滌後, (V) は空気中にて黒変し易い故精製することなく直ちに少量の MeOH に溶解し過剰の MeI と 3 時間煮沸後溶媒を留去, MeOH・アセトン混液より再結晶すれば殆んど無色の短柱状品 mp 243° (decomp) の (IV) (*dl*-magnoflorine iodide) を得。 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NI} \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 48.41, H 5.48, N 2.82, 実験値 C 48.31, H 5.32, N 3.27. U. V. absorption spectra $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 226 m μ ($\log \epsilon=4.70$), 271 (4.00), 312 (3.91). 天然の *d*-magnoflorine iodide $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ 226 m μ ($\log \epsilon=4.70$), 272 (3.98), 313 (3.92). paper chromatography は corytuberine hydrochloride の場合と全く同様な方法にて行う。天然 *d*-magnoflorine iodide Rf 0.51. 合成 *dl*-magnoflorine iodide Rf 0.51, 0.60.