N NaNO_2 溶液 ($\text{NaNO}_2=0.355$ g) を滴下しジアゾ化反応 6 時間行う。反応終了後, 反応液を加熱 1 時間行つた後, Zn 末 5 g, 濃 HCl 6 cc を加え再び 15 分間煮沸後, 温時濾過。濾液を分液ロートに移し上層にエーテルを張り 5% NaOH にてアルカリ性とする。エーテル抽出数回行い抽出液を無水 K_2CO_3 にて乾燥後, 溶媒を留去。黒褐色油状物を得。石油エーテル・ベンゼン等量の混合溶媒を用いて Al_2O_3 層を通過せしむれば流出分より picrate: mp 169° , 黄色柱晶 0.2 g を得。 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 59.44, H 4.68, N 8.67, 実験値 C 59.24, H 4.78, N 8.89. mp 169° の picrate より遊離塩基 (XIV) は石油エーテルより再結晶。 mp 64° の無色板晶。 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 293 m μ ($\log \epsilon$ 4.03). $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 74.80, H 6.52, 実験値 C 75.00, H 6.61. 上記の石油エーテル・ベンゼン混液にて流出しつくるアルミナ層を更にベンゼンで流出せしむれば流出分より picrate: mp $178\sim 179^\circ(\text{decomp})$, 黄色柱晶 0.15 g を得。 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 59.62, H 4.38, 実験値 C 59.35, H 4.67. mp $178\sim 179^\circ(\text{decomp})$ の picrate より遊離塩基 (XIII) はメタノールより再結晶, mp $128\sim 129^\circ$ 無色柱晶。 U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 281, 306 m μ ($\log \epsilon$ 4.23, 4.26). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 75.16, H 6.07, 実験値 C 75.30, H 6.03. 次いで遊離塩基 (XIII) を約 20 倍量の 20% HCl と水浴上 1 時間加熱後, 減圧にて濃縮乾固すれば粘稠なる油状物が得られこれを少量の水に溶解して分液ロートに移し上層にエーテルを張り飽和重曹水にてアルカリ性とする。エーテル抽出を繰返した後, 抽出液を無水芒硝にて乾燥, 溶媒を留去すれば白色油状物が得られ, メタノールより再結晶, mp $111\sim 113^\circ$ の無色柱晶 (V) を得。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 70.14, H 5.89, 実験値 C 70.01, H 6.05. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{EtOH}}$ 219, 282, 307 m μ ($\log \epsilon$ 4.48, 4.10, 4.16). 天然の *l*-phanostenine U.V. $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{EtOH}}$ 221, 281, 309 m μ ($\log \epsilon$ 4.49, 4.16, 4.19).

京都大学医学部薬学科, 塩野義製薬株式会社研究所

UDC 547.837:582.675.4

224. 富田眞雄, 橘川郁男: 防已科植物アルカロイド研究 (第 157 報)

紅頭ツツラフジ *Stephania Sasakii* HAYATA. のアルカロイドについて (5)

Phanostenine. の構造 その 2 *dl*-1,2-Methylenedioxy-9-methoxy-10-hydroxyaporphine の合成

Masao Tomita and Ikuo Kikkawa: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CLVII. Alkaloids of *Stephania Sasakii* HAYATA. (5). Structure of Phanostenine. (2). Synthesis of *dl*-1,2-Methylenedioxy-9-methoxy-10-hydroxyaporphine.

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

Hey and Lobs²⁾ recently synthesized *dl*-1,2-methylenedioxy-9-methoxy-10-hydroxyaporphine (III) and reported that the free base is an unstable substance melting at $126\sim 129^\circ$. Reexamination of this reaction revealed that the pure substance of (III) came in crystals of m.p. $209\sim 210^\circ$ and it was assumed that (III) obtained by Hey and Lobs is an impure substance. Comparison of ultraviolet and infrared absorption spectra of (III) obtained here with *l*-phanostenine, m.p. 210° , the alkaloid of *Stephania Sasakii* HAYATA, showed them to be identical. It follows, therefore, that the structure of *l*-phanostenine would be represented by (III).

(Received May 15, 1957)

台湾産紅頭ツツラフジ *Stephania Sasakii* HAYATA より得られるフェノール性 aporphine 型塩基である phanostenine の構造は近藤, 富田, 白井¹⁾により研究され, これをジアゾメタンにて methyl ether にすると *l*-dicentrine (I) が得られることにより (II) または (III) 式の何れかに相当することが報告されている。

著者等は前報に於いて phanostenine の構造を合成により決定せんと (II) 式の物質を合成したところ, (II) 式は phanostenine に一致しないことを報告した。

1) 近藤, 富田: 本誌 59, 542(1939); 富田, 白井: 本誌 63, 233(1943).

しかしながら (III) 物質については既に Hey, Lobs²⁾ に依り合成され、mp 126~129° の不安定な物質であると報告されている。天然の *l*-phanostenine は安定な物質で mp 210° を示して居り (III) 物質に相当しない様にも考えられるが、今回著者等は Hey, Lobs²⁾ に依り行われた (III) 物質の合成法を追試し、新発見を得た。

即ち Hey, Lobs²⁾ の合成法に従い、3-methoxy-4-benzyloxy-6-nitrophenylacetyl chloride (IV) と homopiperonylamine (V) より対応する酸アミド (VI) に導き、次いで Bishler-Napieralski 反応により isoquinoline 閉環を行い塩酸塩 (VII) を得、次いで遊離塩基を経て methiodide (VIII) とした。

次いでここに得た methiodide (VIII) を常法に従い酢酸に溶解し低温に於いて亜鉛末と濃塩酸にて還元を行つたところ、遊離アミン (IX) は mp 151~151.5° の結晶として得られたが、Hey, Lobs²⁾ の報告によれば不安定な油状物で dipicrolonate として捕捉している。

次にごうして得られる遊離アミン (IX) は 50% 含水のメタノール性硫酸溶液として低温にてジアゾ化後、銅粉を用いる Pschorr の phenanthrene 閉環を試みたところ picrate として mp 190° の黄色柱晶と、mp 146~

146.5° の板晶とが得られた。なおこの際銅粉の代りに亜鉛末を使用する³⁾と、主として得られるものは mp 190° の picrate で mp 146~146.5° の picrate は微量しか得られない。mp 146~146.5° の picrate より遊離塩基は紫外外部吸収スペクトル (Fig. 1) に依りアミノ基の離脱して得られる benzyloisoquinoline 型塩基である 1-(3-methoxy-4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (X) であることが明らかになった。一方 mp 190° の picrate より遊離塩基は紫外外部吸収スペクトル (Fig. 1) により phenanthrene 閉環の進行した aporphine 型塩基である 1,2-methylenedioxy-9-methoxy-10-benzyloxy-aporphine (XI) であることが確認され、この遊離塩基 (XI) を HCl にて脱ベンチル化すると mp 209~210° の物質 (III) が得られた。

Fig. 1. Ultraviolet Spectra (in CH₃OH)
 — 1-(3-Methoxy-4-benzyloxy-6-aminobenzyl)-
 2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetra-
 hydroisoquinoline (IX)
 ---- 1-(3-Methoxy-4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-
 6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoqu-
 inoline (X)
 - · - · 1,2-Methylenedioxy-9-methoxy-10-benzyl-
 oxyaporphine (XI)

ここに於いて合成された *dl* 体 (III) と天然の *l*-phanostenine (mp 210°) について紫外外部及び赤外部吸収スペクトル (CHCl₃ 溶液) を比較する時、共に全く一致することが認められる。即ち Hey, Lobs²⁾ の得た aporphine は不純物の混在に依つて融点が低く不安定であつたものと思われる。今回著者等の合成に依り phanostenine の構造は (III) 式を以てて表示し得る物質であること、即ち 1,2-methylenedioxy-9-methoxy-10-hydroxyaporphine に他ならぬことが確認された。

終りに臨み本研究の便を賜つた塩野義製薬株式会社研究所長武田博士、並びに終始本研究に当り御指導して下さつた同派元研究員に厚く御礼申し上げる。また赤外部及び紫外外部吸収スペクトル測定の方をとりられた成定氏及び宮崎氏、並びに元素分析室の宮原、家城、沼本の諸氏に伴せて感謝の意を表する。

実 験 の 部

3-Methoxy-4-benzyloxy-6-nitrophenylacetic acid vanillin をベンチル化して得られる benzylvanillin をアセトン溶媒中 5% KMnO₄ にて酸化すれば mp 170~171° の無色針晶の 3-methoxy-4-benzyloxybenzoic acid⁴⁾ を得 (文献²⁾ mp 171~172°)。C₁₅H₁₄O₄ 計算値 C 69.65, H 5.46, 実験値 C 69.65, H 5.43。この benzoic acid 体を Hey, Lobs²⁾ の方法に従い、mp 65~66° の benzoyl chloride 体としこれに過剰のジアゾメタンを作用し mp 99°(decomp) 淡黄色針晶の diazoacetophenone 体に通じ、dioxane 溶媒中 Ag₂O 触媒にて濃 NH₄OH を加えて反応せしめ mp 134° の phenylacetamide 体に通じ、更に mp 115° の淡黄色葉状晶の 3-methoxy-4-benzyloxyphenylacetic acid とした (文献²⁾ mp 114~115°)。この phenylacetic acid 体は Douglas, Gulland⁵⁾ の方法により AcOH 中 HNO₃ (*d*=1.38) にてニトロ化して mp 222~223° の無色針晶の 3-methoxy-4-benzyloxy-6-nitrophenylacetic acid とした (文献^{2,5)} mp 222°)。

1-(3-Methoxy-4-benzyloxy-6-aminobenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) Hey, Lobs²⁾ の方法に従い、3-methoxy-4-benzyloxy-6-nitrophenylacetic acid より誘導される phenylacetyl chloride (IV) と homopiperonylamine (V) とを CHCl₃ 溶媒中 5% NaOH を使用することにより対応する酸アミド (VI) mp 195~200° の白色針晶を得 (文献²⁾ mp 195~197°)。次いで酸アミド (VI) を PCI₅, CHCl₃ と共に封管中 4 日間常温放置し、mp 229~230° 淡黄色針晶の塩酸塩 (VII) を単離 (文献²⁾ 224~226°)。この塩酸塩 (VII) より遊離せしめた塩基をメタノールより再結晶し mp 171~172° の淡黄緑色板晶を得 (文献²⁾ 164~165°)。この遊離塩基を CHCl₃ 溶媒にて過剰の CH₃I と煮沸して mp 183°(decomp) 黄色柱晶の methiodide (VIII) とする (文献²⁾ mp 180~181°)。ここに得られた methiodide (VIII) を AcOH に溶解し 0~2°

†) 融点はすべて未補正。

3) 富田, 橋川: Pharm. Bull. (Japan) 4, 230(1956); 本誌 77, 195(1957)。

4) Hey, Lobs²⁾ は 40% NaOH 中多量の AgNO₃ と共に煮沸して酸化。

5) R. L. Douglas, J. M. Gulland: J. Chem. Soc. 1931, 2893。

に於いて Zn 末と濃 HCl にて還元を行い 10% NH_4OH にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出を繰り返す, 抽出液を濃縮すれば結晶析出, 熱メタノールより再結晶すれば mp 151~151.5° の淡黄色板柱状晶 (IX) を得. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 230, 295 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.13, 3.95) (Fig. 1). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2$ 計算値 C 72.20, H 6.53, N 6.48, 実験値 C 72.60, H 6.54, N 6.83. なお dipicrolonate は熱メタノールより再結晶, mp 178~181° の黄色細針晶となる (文献²⁾ mp 176°). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4$ 計算値 C 57.50, H 4.62, N 14.58, 実験値 C 57.91, H 4.82, N 14.69.

1-(3-Methoxy-4-benzyloxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (X) 及び dl-1,2-Methylenedioxy-9-methoxy-10-hydroxyaporphine (dl-phanostenine) (III) (a) 遊離塩基 (IX) 2 g をメタノール 60 cc に溶解し冷時濃 H_2SO_4 3 cc を滴下してジアゾ化 5 時間後, 新たに製した Gattermann Cu 1 g を投入し徐々に加温し沸騰時に於いて 1 時間加熱後温時濾過. 濾液を 5% NH_4OH にてアルカリ性とし CHCl_3 抽出し, 抽出液を 5% NaOH にて洗浄後無水 K_2CO_3 乾燥. CHCl_3 を留去すれば黒褐色油状物が得られる. ベンゼン・石油エーテル等量混合溶媒に溶解しアルミナ層を通す, この流出部の picrate: mp 146~146.5°, 黄色骸子状晶 0.15 g を得, 次いでベンゼンのみにて流出せしめた部分の picrate: 190°(decomp) 黄色柱晶 0.26 g を得. (b) 遊離塩基 (IX) 2 g を (a) の場合と同様にしてジアゾ化を行つた後, 反応液を一旦 30 分間煮沸し, 更に Zn 末 2.5 g, 濃 HCl 6 cc を加えて更に 15 分間煮沸後温時濾過し (a) の場合と同様に処理, picrate: mp 146~146.5°, 黄色骸子状晶 0.08 g. picrate: mp 190°(decomp) 黄色柱晶, 0.46 g を得.

こうして得られた mp 146~146.5° の picrate より遊離塩基 (X) は無色粘稠なる油状物で種々結晶化を試みても結晶せず. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 284 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 3.94) (Fig. 1). $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 59.44, H 4.68, N 8.67, 実験値 C 59.04, H 4.71, N 8.85. 一方 mp 190°(decomp) の picrate より遊離塩基 (XI) はメタノールより再結晶, mp 137~138° 無色針晶. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 281, 306 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.12, 4.14) (Fig. 1). $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 75.16, H 6.06, N 3.37, 実験値 C 74.99, H 6.17, N 3.82. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 59.63, H 4.38, N 8.70, 実験値 C 59.96, H 4.41, N 8.39. この遊離塩基 (XI) は 20% HCl 20 倍量と水浴上 1 時間加熱し減圧にて濃縮乾固して残留分を熱エタノールより再結晶, mp 255°(decomp) 無色針晶の塩酸塩を得. この塩酸塩を少量の水に溶解し上層にエーテルを張り飽和重曹水にてアルカリ性としエーテル抽出を繰り返す無水芒硝にて乾燥後, 溶媒を留去すれば白色粘稠なる油状物を残留す. メタノールより再結晶を繰り返すと mp 209~210° の無色長板晶 (III) となる. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 70.13, H 5.89, N 4.31, 実験値 C 69.75, H 5.81, N 4.31. U.V. $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{EtOH}}$ 221, 281, 309 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.48, 4.15, 4.19). 天然の *l*-phanostenine U.V. $\lambda_{\text{max}}^{95\% \text{EtOH}}$ 221, 281, 309 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.48, 4.14, 4.19). また合成 *dl* 体 (III) と天然の *l*-phanostenine との CHCl_3 溶液の赤外部吸収スペクトルも全く一致する.

京都大学医学部薬学科, 塩野義製薬株式会社研究部