153. 富田真雄, 平井健太郎: *dl*-1,2,8-Trimethoxyaporphine 並びに
dl-1,2,8,9-Tetramethoxyaporphine の合成Masao Tomita and Kentaro Hirai: Syntheses of *dl*-1,2,8-Trimethoxyaporphine
and *dl*-1,2,8,9-Tetramethoxyaporphine.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto*)

The ultraviolet spectra of stephanine (I) and crebanine (II), the aporphine-type bases of Menispermaceae alkaloids, show a rather characteristic absorptions compared to other known aporphine bases (Fig. 1). *dl*-1,2,8-Trimethoxyaporphine (III) and *dl*-1,2,8,9-tetramethoxyaporphine (IV), similar to but possessing dimethoxyl group in place of methylenedioxy group in (I) and (II), were prepared and their ultraviolet absorption spectra were examined. The two substances showed similar absorptions in the ultraviolet region but the broad shoulder in the region of 300 m μ seen in (I) and (II) was so weakened as to be hardly seen, although the absorption curves were similar to those of (I) and (II) (Fig. 2).

(Received December 8, 1958)

著者等はさきに熱帯産 *Stephania capitata* SPRENG. 並びに日本産ハスノハカズラ *Stephania japonica* MIERS のアルカロイド stephanine¹⁾ の構造が 1,2-methylenedioxy-8-methoxyaporphine (I) であること, また同じく *Stephania capitata* SPRENG. 並びに台湾産コウトウツヅラフジ *Stephania sasakii* HAYATA に含有される crebanine²⁾ が 1,2-methylenedioxy-8,9-dimethoxyaporphine (II) であることをそれらの *dl* 体を合成して, かつて富田, 白井³⁾ によつて提出された構造式の正しいことを積極的に証明した. また著者等と殆んど同時に Hey 等⁴⁾ は *dl*-stephanine を, また Govindachari 等⁵⁾ は *dl*-crebanine を合成したが著者等と全く同一の結論に到達している.

従来一般に知られている aporphine 型塩基は methylenedioxy 基または methoxyl 基による 1,2,10,11-あるいは 1,2,9,10-tetra 置換体, または 1,2,11-あるいは 1,2,10-tri 置換体であるが, これら塩基の UV スペクトルを見るにいずれも 275 m μ および 300 m μ 付近を中心とする 2 個の極大を示す (Fig. 1-(A)) のが通例である. しかしに stephanine 並びに crebanine の吸収は 275 m μ 付近に唯 1 個の極大が存在し一般の aporphine に見られる 300 m μ 付近の極大はこの両塩基においては唯 shoulder として幅の広い吸収帯を示すのみで他の aporphine 型のそれに比較して甚だ特異的である. 一方 stephanine 並びに crebanine の構造は aporphine の 8 位あるいは 8,9 位に methoxyl 基を有し, かつて biogenesis の見地より Manske⁶⁾ からこのような構造を有する塩基の存在を一応疑われた程 aporphine 型塩基としては他に類例を見ない特異な構造を有するもので

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

1) 富田, 平井: 本誌 77, 290(1957). 2) 富田, 平井: 本誌 78, 738(1958).

3) 富田, 白井: 本誌 62, 381(1942); 63, 233(1943); 白井: 本誌 63, 517, 532(1943); 64B, 208(1944).

4) D.H. Hey, A. Husian: J. Chem. Soc. 1958, 1876.

5) T.R. Govindachari, K. Nagarajan, C.V. Ramadas: J. Chem. Soc. 1958, 983.

6) R.H.F. Manske, H.L. Holmes: "The Alkaloids" IV, 129, 141(1954). Academic Press Inc., New York.

Fig. 1.

Ultraviolet Absorption Spectra (EtOH)

- (A) ————— Dicentrine
 (B) - - - - - Stephanine (I)
 (C) - · - · - Crebanine (II)

あり、したがってこれら両塩基の UV スペクトルの特異性はその methoxyl 基の置換位置の特異性に原因するものと思われる。著者等はこの点に興味を感じ今回 stephanine (I) および crebanine (II) の methylenedioxy 基の代りに 2 個の methoxyl 基を有する *dl*-1,2,8-trimethoxyaporphine (III) 並びに *dl*-1,2,8,9-tetramethoxyaporphine (IV) を合成し、それらの UV スペクトルを吟味した。

まず *dl*-1,2,8-trimethoxyaporphine (III) の合成に当つては (2-nitro-6-methoxyphenyl) acetic acid (IX) と 3,4-dimethoxyphenethylamine (XI) とから出発した。さきに著者等は *dl*-stephanine (I) の合成においては 2-nitro-6-methoxybenzoyl chloride (V) より Arndt-Eistert 反応により (IX) を合成したが、今回は (V) を NaBH_4 を用いて還元して benzyl alcohol (VI) とし、さらに chloride (VII) を経て nitrile (VIII) に導く。さらに最後に (VIII) を加水分解して phenylacetic acid (IX) をいずれも好収率で得ることが出来た。(IX) の chloride (X) を phenethylamine (XI) と Schotten-Baumann 反応を行うと対応する amide (XII) を得る。ついで Bischler-Napieralski 反応により (XII) を封管中五塩化燐の作用により dihydroisoquinoline (XIII) に閉環する。さらにその methiodide (XIV) を亜鉛末と塩酸で還元して対応する amine (XV) とする。ここに得た amine (XV) は dipicrolonate として捕捉した。dipicrolonate よりの遊離塩基 (XV) はメタノール性硫酸に溶解し低温でジアゾ化後、亜鉛末と塩酸とを用いて Pschorr 反応を行い、非フェノール性の反応成績体をアルミナ・クロマトにて分離し3種類の物質を単離した。A 物質は遊離塩基 mp 195° , styphnate mp $192\sim 193^\circ$ (decomp) を示し遊離塩基の紫外外部吸収スペクトル (Fig. 2) より aporphine 型塩基であることが確認され、これが *dl*-1,2,8-trimethoxyaporphine (III) である。今その UV スペクトルを stephanine (I) のそれと比較すると $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 271 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.26) で stephanine (I) の $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 272 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon$ 4.28) とよく一致しているが、(I) において見られ

Fig. 2.

Ultraviolet Absorption Spectra (EtOH)

- (A) ——— *dl*-1,2,8-Trimethoxyaporphine (III)
- (B) - - - - *dl*-1,2,8,9-Tetramethoxyaporphine (IV)
- (C) - · - · - *dl*-1-(1-Methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XVI)·HCl

る 295~325 m μ 付近の幅の広い吸収帯は (III) においてはさらに極めて弱く現われているにすぎない。ついで B 物質は C 物質と混在して流出するためペーパークロマトを利用して C 物質と分離し mp 171° の淡褐色針状晶として単離した。B 物質は極めて強い青緑色の螢光を有する物質であるが得量僅微のため精査出来なかつた。また C 物質は塩酸塩 mp 188~190°, styphnate mp 195~196°(decomp) を示し、塩酸塩の UV スペクトルにより (Fig. 2), アミノ基の脱離して得られる benzyloisoquinoline 型塩基であることが確認され、これが *dl*-1-(1-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XVI) に相当する物質と思われる。

また *dl*-1,2,8,9-tetramethoxyaporphine (IV) の合成に当つては (2-nitro-5,6-dimethoxyphenyl)acetyl chloride (XVII)²⁾ と dimethoxyphenethylamine (XI) との Schotten-Baumann 反応によりまず acetamide (XVIII) を得る。ついで Bischler-Napieralski 反応により amide (XVIII) を封管中五塩化リンを作用させて閉環し dihydroisoquinoline (XIX) を得た。(XIX) は直ちに methiodide (XX) とした後、亜鉛、塩酸で還元して対応する amine (XXI) とする。(XXI) は Pschorr 反応によりメタノール性硫酸に溶解し低温でジアゾ化後、亜鉛末、塩酸で処理、得られた非フェノール性塩基はアルミナ・クロマトで分離精製し、1,2,8,9-tetramethoxyaporphine (IV) を picrate として単離した。遊離塩基の UV スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 282 m μ (log ϵ 4.35) を示し、crebanine (II) の $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 280 m μ (log ϵ 4.38) と殆んど一致するが、crebanine (II) において見られた 305~322 m μ 付近の幅の広い吸収は (IV) では殆んど見られない。

すなわち *dl*-1,2,8-trimethoxyaporphine (III) と *dl*-1,2,8,9-tetramethoxyaporphine (IV) の UV スペクトルは両物質共によく似た吸収を示し、かつ stephanine (I) および crebanine (II) のそれと比較するときには比較的類似はしているが 300 m μ 付近における幅の広い shoulder を形成する吸収は殆んど見られなくなるまで弱まっていることを認めた。

本研究における元素分析は本学微量分析センター穂積啓一郎博士ならびにその協力者によつて施行されたものであり、ここに記して謝意を表する。

実 験 の 部^{*1}

2-Nitro-6-methoxybenzylalcohol (VI) *m*-dinitrobenzene を原料として合成した 2-nitro-6-methoxybenzoic acid⁹⁾ 2 g に SOCl₂ を作用させて得た chloride (V)¹⁾ の無水テトラヒドロフラン溶液 10 cc を NaBH₄ 1 g を含む無水テトラヒドロフラン懸濁液 10 cc 中に攪拌しつつ滴下。1 時間後さらに沸騰水浴上 40 分間還流。反応液は冷後水、ついで 5% HCl で分解。減圧で溶媒を留去し Et₂O で抽出。Et₂O 抽出液は 5% K₂CO₃ で洗浄後無水 K₂CO₃ で乾燥し溶媒を留去すると褐色結晶 1.75 g を得 (酸よりの収率 93.5%)。AcOEt に溶解、Al₂O₃ 層を通過させた後ベンゼン・石油ベンジン (bp 60~80°) 混液より再結晶して mp 81~82° の無色柱状晶 1.66 g を得。C₉H₉O₄N 計算値 C 52.46, H 4.95, 実験値 C 52.56, H 5.21。

2-Nitro-6-methoxybenzyl chloride (VII) (VI) 5.62 g を少量ずつ氷冷下 SOCl₂ 5.5 cc 中に投入。全部投入後 30 分間水浴上還流、反応液を氷 100 g 上に注加。析出結晶を濾取、水洗後乾燥。得量 6 g (97%)。ベンゼン・石油ベンジン混液より再結晶して mp 65~66° の無色針状晶 5.44 g を得。他の方法により合成した同一物質の文献⁹⁾ 記載値 mp 65~66° と一致。C₉H₉O₃NCl 計算値 C 47.70, H 4.00, 実験値 C 47.62, H 4.29。

(2-Nitro-6-methoxyphenyl)acetonitrile (VIII) (VII) 5.44 g を EtOH 40 cc に溶解し、KCN 1.83 g, 水 2 cc の溶液を加え水浴上 5 時間加熱。反応後氷 200 g 中に注加、析出結晶を濾取、水洗、乾燥。得量 4.85 g (93%)。含水 EtOH より再結晶, mp 70~76° の無色針状晶。さらにベンゼン・石油ベンジン混液で再結晶。mp 88~90° の無色針状晶 (文献⁹⁾ mp 78~79°)。C₉H₉O₃N₂ 計算値 C 56.25, H 4.20, 実験値 C 56.52, H 4.33。

(2-Nitro-6-methoxyphenyl)acetic acid (IX) (VIII) 4.8 g を conc HCl 143 cc と沸騰水浴中 6 時間加熱。放冷後析出結晶を濾取、水洗、5% Na₂CO₃ に加温溶解、脱色炭処理、濾液を conc HCl 酸性とし析出結晶を濾取、水洗後乾燥。得量 3.6 g (68.5%), mp 166~168.5°。Me₂CO・ベンゼン・石油ベンジン混液で再結晶, mp 170° の無色針状晶 3.35 g を得。さきに著者¹⁾らが Arndt-Eistert 反応で製した 2-nitro-6-methoxyphenylacetic acid mp 169.5° と混融しても融点降下を示さない。

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(2-nitro-6-methoxyphenyl)acetamide (XII) (IX) 1 g を CHCl₃ 5 cc に溶解、SOCl₂ 2 cc とともに水浴上 2 時間加熱。反応後溶媒を減圧留去して得た (2-nitro-6-methoxyphenyl)-acetyl chloride (X) を無水ベンゼン 5 cc に溶解し、3,4-dimethoxyphenethylamine (XI) (oxalate 1.4 g より遊離) の無水ベンゼン溶液 5 cc に徐々に滴下、20 分間攪拌後 10% NaOH 5 cc を滴下。析出結晶を濾取、dil HCl, 水で洗浄後乾燥。得量 1.5 g (84.5%)。EtOH より再結晶, mp 134~135° の無色針状晶。C₁₉H₂₀O₆N₂ 計

*1 mp はすべて hot stage で測定、未補正值である。

8) 高橋、浜田：本誌 75, 755, 1434(1955)。

9) C. A. Buehler, G. F. Deebel, R. Evans: J. Org. Chem. 6, 217(1941)。

算値 C 60.95, H 5.92, 実験値 C 60.97, H 6.19.

1-(2-Nitro-6-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XIII) (XII) 1.05 g を CHCl_3 8 cc に溶解, PCl_5 2 g を加え封管中常温で 4 日間放置. 反応後開管し水 30 g 上に注加, CHCl_3 層を分取し減圧で溶媒留去, 暗緑色の油状残渣を dil HCl で数回温浸, 浸液は水層と合し水冷下 NH_4OH アルカリ性とし Et_2O で抽出. 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去. 残渣の結晶を MeOH より再結晶, mp 129~130° の無色菱柱状晶を得. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2$ 計算値 C 64.03, H 5.66, 実験値 C 64.20, H 5.80.

Methiodide (XIV) 上記 (XIII) を CHCl_3 6 cc に溶解, MeI 4.5 cc とともに水浴上 4 時間加熱還流. 反応後溶媒留去, 残渣を MeOH に溶解, Et_2O を加え氷室放置して黄色結晶 1.1 g を得. MeOH- Et_2O 混液で再結晶, mp 202~203°(decomp) の鮮黄色骰子状晶. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot \text{CH}_3\text{I}$ 計算値 C 48.21, H 4.66, 実験値 C 48.43, H 5.18.

1-(2-Amino-6-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XV) dipicrolonate (XIV) 1.0 g を水 10 cc, conc HCl 20 cc に溶解, 水浴上加温しながら Zn 末 3.5 g を徐々に加える. 最初黄色の反応液は徐々に褪色してオリーブ色より遂には無色となる. さらに水浴上 45 分間煮沸した後反応液を氷冷下 NH_4OH アルカリ性とし Et_2O で抽出. 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去. 無色油状残渣に picrolonic acid 2 g の熱 EtOH 溶液 100 cc を加え水浴上加熱すると黄色沈殿を生ず. 放冷後析出結晶を濾取, 乾燥. 得量 1.92 g. EtOH より再結晶, mp 202~203°(decomp), 黄色骰子状晶. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot 2 \text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 54.05, H 4.99, 実験値 C 54.15, H 5.27.

***dl*-1,2,8-Trimethoxyaporphine (III) および *dl*-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XVI)** 上記アミン (XV) dipicrolonate 1.9 g を MeOH 10 cc に懸濁, 冷時 conc H_2SO_4 0.9 cc を滴下, 析出する picrolonic acid (1.1 g) を濾去, 濾液に氷水 12 cc を加え水冷攪拌下 NaNO_2 0.18 g を含む水溶液 2 cc を滴下, ジアゾ化を 5 時間行う. なおこの際の反応液は β -ナフトールアルカリ液で朱色の沈殿を生ず. 反応終了後 30 分間煮沸し, 反応液に Zn 末 0.75 g, conc HCl 2.2 cc を加え, さらに 15 分間煮沸すれば反応液は暗赤褐色より褪色して淡赤色透明液となる. 反応液は減圧で MeOH 留去, NH_4OH アルカリ性とし Et_2O 抽出. 抽出液は 2% NaOH で洗浄後無水 K_2CO_3 で乾燥し溶媒留去. 暗赤色油状残渣 0.79 g を得る. この油状物質を石油エーテル・ベンゼン等量混合溶液で Al_2O_3 層に展開し, CHCl_3 で溶出すると最初の流分より mp 193° の無色菊花状晶 (A 物質) を得. $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{CHCl}_3$ ・石油エーテル混液で再結晶, mp 195° の骰子状晶 10 mg を得. ペーパークロマト*2 の結果, Rf 0.70 を示す. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 271 m μ (log ϵ 4.26), かつ 320 m μ 付近迄は広い吸収を示し aporphine 型塩基 (III) なることを確認 (Fig. 2). styphnate は $\text{EtOH} \cdot \text{Me}_2\text{CO}$ 混液より再結晶, mp 192~193°(decomp) の淡黄色骰子状晶. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 53.06, H 4.80, 実験値 C 52.81, H 5.05.

つぎの流分はペーパークロマトの結果, Rf 0.50, 0.68 に 2 個の spot を生じ前者はいちじるしい螢光を示す. この流分を東洋濾紙 No. 50, 40×40 cm を用い同様にペーパークロマト分別を行い, 螢光いちじるしい部分を切り取り, 温湯で数回温浸, 浸出液は NH_4OH アルカリ性とし Et_2O 抽出. 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去. 残渣として mp 171° の褐色針状晶 (B 物質) 4 mg を得. 本物質は Rf 0.50, 青緑色のいちじるしい螢光を有し UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 251, 308, 364 m μ ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 446, 213, 194) を示すが得量僅微のためさらに追究精査できなかった.

最後に流出する Rf 0.68 を示す流分より得られた淡褐色油状物質 (C 物質) の HCl 塩は Me_2CO より再結晶, mp 188~190° の無色骰子状晶. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 281 m μ (log ϵ 3.61) (Fig. 2) で benzyloisoquinoline 型塩基 (XVI) であることが確認された. その styphnate は mp 195~196°(decomp) の黄色骰子状晶. 収量 80 mg. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 52.88, H 5.12, 実験値 C 52.86, H 4.79.

2-Nitro-5,6-dimethoxybenzamide および (2-nitro-5,6-dimethoxyphenyl)acetamide i) 2-nitro-5,6-dimethoxybenzoic acid (mp 185°) 2 g に過剰の SOCl_2 *3 を加え 65° で 2 時間反応. 反応後過剰の SOCl_2 を減圧留去. さらに無水ベンゼンを加えて減圧留去をくり返す. 残渣は淡赤褐色油状物. ここに得た acid chloride を無水ベンゼンに溶解, 過剰の CH_2N_2 (nitrosomethylurea 8 g より作る) の Et_2O 溶液中に 0~2° で滴下, 一夜放置. 減圧で過剰の CH_2N_2 および溶媒を留去. ここに得た淡赤褐色油状残渣をジオキサン 20 cc に溶解, 0.3 g の AgNO_3 より新たに製した Ag_2O と conc NH_4OH 12 cc を加え 60° で 1.5 時間加熱. さらに 0.2 g の AgNO_3 より製した Ag_2O と conc NH_4OH 5 cc を加え沸騰水浴上 1 時間煮沸還流. 反応終了後触媒を濾去, 濾液は減圧濃縮して白色結晶 0.3 g を得. EtOH より再結晶, mp 232° の無色針状晶. 先に得た²⁾ (2-nitro-5,6-dimethoxyphenyl)acetamide と混融しても融点降下なし. 減圧濃縮の際の母液をさらに濃縮, 残渣を AcOEt で処理して得た白色結晶は EtOH より再結晶, mp 156° の無色長針状晶 0.55 g を得.

ii) 2-nitro-5,6-dimethoxybenzoyl chloride 0.1 g をジオキサン 1 cc に溶解, conc NH_4OH 1 cc とともに水浴上 1 時間加熱. 反応後溶媒を減圧留去, 残渣の褐色結晶を EtOH より再結晶, mp 156° の淡黄色長針状晶 0.07 g を得. i) で得た mp 156° の針状晶と混融しても融点降下を示さず同一物質であることを確認. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5\text{N}_2$

*2 $\text{BuOH} \cdot \text{AcOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (63 : 10 : 27), 東洋濾紙 No. 50, 上昇法, Dragendorff 試薬を使用.

*3 L. F. Fieser: "Experiments in Organic Chemistry" 345(1955) (D. C. Heath & Co.) に記載の方法で精製.

計算値 N 12.39, 実験値 N 12.42.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(2-nitro-5,6-dimethoxyphenyl)acetamide (XVIII) 上記 (2-nitro-5,6-dimethoxyphenyl)acetamide を既法²⁾のごとく H_2SO_4 , NaNO_2 で処理, 加水分解して得た phenylacetic acid (mp 177°) 0.35 g に SOCl_2 1 cc を加え防湿して 2 時間放置し赤褐色となつた反応液に無水ベンゼンを少量加え 45° で 1 時間加熱. 反応液より SOCl_2 を減圧留去. 残渣に無水ベンゼンを加え減圧留去をくり返す. ここに得た赤褐色鉛状の acid chloride (XVII) を無水 Et_2O に溶解し, 3,4-dimethoxyphenethylamine (XI) (修酸塩 0.5 g より遊離) の Et_2O 溶液と 5% NaOH 10 cc の混合液中に氷冷攪拌しつつ滴下, なお 1 時間攪拌後 Et_2O 層は水, 5% HCl で洗浄. Et_2O 層は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去, 残渣を CHCl_3 に溶解, 活性アルミナによるクロマト処理後 EtOH で再結晶, mp 135~137° の無色針状晶 0.38 g を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2$ 計算値 C 59.40, H 5.98, 実験値 C 59.47, H 6.27.

1-(2-Nitro-5,6-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XIX) (XVIII) 0.37 g を CHCl_3 10 cc に溶解, PCl_5 0.74 g を加え封管中常温で 4 日間放置. 反応後開管し反応液を 20 g の氷中に注加, CHCl_3 層を分取, 溶媒を減圧留去, 残渣を 5% HCl で 3 回温浸, 浸液は水層に合す. Et_2O で洗浄後氷冷下 NH_4OH アルカリ性としここに析出する塩基を Et_2O で抽出. 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去. dihydroisoquinoline (XIX) は mp 167° の無色骸子状晶として析出. methiodide (XX): 析出する (XIX) は直ちに CHCl_3 に溶解, MeI 2.3 cc を加え 5 時間加熱還流. 反応後溶媒留去, 鉛状残渣を $\text{MeOH}\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 混液で処理, 結晶化させる. $\text{MeOH}\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 混液より再結晶, mp 170~171°(decomp) の褐色骸子状晶 0.36 g を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2\cdot\text{CH}_3\text{I}$ 計算値 C 47.17, H 4.77, 実験値 C 47.27, H 5.20.

1-(2-Amino-5,6-dimethoxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XXI) (XX) 0.42 g を水 4.6 cc, conc HCl 9.2 cc に加熱溶解, Zn 末 1.4 g を少量ずつ加える. 始め黄色の反応液は徐々にオリーブ色に変わり遂にはほとんど無色となる. さらに水浴上 1 時間加熱後熱時濾過し, 濾取した Zn 末は熱湯で数回洗浄, 洗液は濾液に合す. 放冷後 NH_4OH アルカリ性とし Et_2O で抽出, 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去し褐色鉛状残渣 0.35 g を得. ペーパークロマトの結果 R_f 0.65 に単一の spot を示す. 精製することなく直ちに下記の反応に用いる.

dl-1,2,8,9-Tetramethoxyaporphine (IV) 上に得た amine (XXI) 0.35 g を MeOH 6 cc, 10% H_2SO_4 6 cc に溶解, 氷冷攪拌下 NaNO_2 0.1 g を含む水溶液 2 cc でジアゾ化反応 3 時間行う. なおこの際の反応液は β -ナフトールアルカリ液で朱色沈殿を生ず. さらに室温で 1 時間攪拌後水浴上 30 分間煮沸還流, conc HCl 1 cc および Zn 末 0.5 g を加えさらに 45 分間煮沸還流. 反応液は暗褐色より褪色して淡褐色になる. 温時濾過し, 濾取した Zn 末は熱湯で洗浄, 洗液は濾液に合す. 放冷後 NH_4OH アルカリ性とし Et_2O 抽出をくり返す. 抽出液は 2% NaOH で洗浄後無水 K_2CO_3 で乾燥し溶媒留去. 灰褐色鉛状残渣 0.22 g を得. これを無水ベンゼンに溶解し活性アルミナクロマトを行う. まず流出する螢光を有する油状物はペーパークロマトで R_f 0.68 を示し, その picrate として mp 172~173°(decomp) の黄色骸子状晶 30 mg を得. 遊離塩基の $\text{UV } \lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 282 m μ ($\log \epsilon$ 4.35) (Fig. 2). $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 55.47, H 4.82, 実験値 C 55.50, H 5.11.

京都大学医学部薬学科