298. 平井健太郎, 原田謹爾: *dl*-1,2-Methylenedioxy-9,10,11-trimethoxy-aporphine の合成研究Kentaro Hirai and Kinji Harada: Studies on the Synthesis of *dl*-1,2-Methylenedioxy-9,10,11-trimethoxyaporphine.(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*1})

dl-1,2-Methylenedioxy-9,10,11-trimethoxyaporphine (I) was synthesized by the route shown in Chart 1. The ultraviolet spectrum of (I), as shown in Fig. 1, showed a specific absorptions for an aporphine-type bases in general, similar to those of stephanine, crebanine, and allied bases prepared to date. In the Pschorr reaction for phenanthrene cyclization during this synthesis, a by-product was obtained besides the objective (I). This by-product was 2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XV) which is assumed to have been formed by cleavage of the aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline compound (XIV) into upper and lower fragments. The usual by-product of this Pschorr reaction, the further deaminated benzyltetrahydroisoquinoline compound, was not obtained.

(Received January 28, 1960)

著者ら¹⁾はさきにツヅラフジ科植物 *Stephania capitata* SPRENG. のアルカロイド stephanine (1,2-methylenedioxy-8-methoxyaporphine) および crebanine (1,2-methylenedioxy-8,9-dimethoxyaporphine) に構造類似的の aporphine 型塩基数種を合成し, その UV スペクトルが stephanine, crebanine 同様に特異な吸収を示すことを明らかにした。今回さらに置換基の異なつた aporphine 型塩基 *dl*-1,2-methylenedioxy-9,10,11-trimethoxyaporphine (I) を合成した。

まず合成中間体として必要な (2-nitro-3,4,5-trimethoxyphenyl)acetic acid (VII) を得るため, 没食子酸より合成した 2-nitro-3,4,5-trimethoxybenzoic acid (II)²⁾ を原料として Chart 1 の経路で合成を進めた。すなわち (II) を塩化チオニルで酸塩化物 (III) とした後, テトラヒドロフラン溶媒中 NaBH₄ で還元して 2-nitro-3,4,5-trimethoxybenzyl alcohol (IV) とする。(IV) は塩化チオニルで塩化ベンジル体 (V) とし, ついでシアン化カリウムで phenylacetone nitrile (VI) とする。ここに得られた (VI) を塩酸で加水分解することによりフェニル酢酸体 (VII) を得ることができた。ついで (VII) に塩化チオニルを作用させ酸塩化物 (VIII) としたが, この際ベンゼン不溶の mp 181°(decomp) の物質 (IX) を副生する。さらに (VIII) と 3,4-methylenedioxyphenethylamine (X) との Schotten-Baumann 反応により N-(3,4-methylenedioxyphenethyl)-2-(2-nitro-3,4,5-trimethoxyphenyl)-acetamide (XI) を得た。一方フェニル酢酸体 (VII) そのものを phenethylamine (X) とキシレン溶媒中煮沸反応させると脱水縮合して同一の amide 体 (XI) を得ることができた。ここに得た (XI) は Bischler-Napieralski 反応によりクロロホルム溶媒中五塩化リンと共に封管中放置することにより isoquinoline 閉環を行ない dihydroisoquinoline 体 (XII) を単離したついでその methiodide (XIII) を精製単離することなく油状のまま濃塩酸, 亜鉛末で還元して生成する aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline (XIV) は遊離塩基は油状物質で結晶し難いのでその picrolonate を結晶として単離捕捉した。

つぎに aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline (XIV) の遊離塩基をメタノール性硫酸に溶解, 0° でジアゾ化し, 反応液を一旦煮沸してから亜鉛末と濃塩酸を加えて Pschorr のフェナンスレン閉環を行なつたところ, 反応生成体の遊離塩基は結晶しなかつたがその picrate mp 191~193°(decomp) および塩酸塩 mp 263°(decomp) をそれぞれ結晶として単離できた。mp 191~193°(decomp) の picrate より得られた遊離塩基は螢光を有する油状物質で, UV (Fig. 1) よりフェナンスレン閉環により得られる目的の aporphine 型塩基すなわち *dl*-1,2-methylenedioxy-9,10,11-trimethoxyaporphine (I) に相当する物質であることがわかる。本塩基の UV は 282 mμ に極

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

1) 富田, 平井: 本誌 77, 290(1957); 78, 738(1958); 79, 723(1959); 平井: 本誌 80, 608(1960).

2) C. J. Overmyer: J. Am. Chem. Soc. 49, 499(1927).

Chart. 1.

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectrum of
dl-1,2-Methylenedioxy-9,10,11-
trimethoxyaporphine^{a)} (I)

a) 遊離塩基は油状のため正確に秤量できなかった。

大吸収を有し 320 mμ 付近まで巾の広い吸収帯を示し、本塩基もまた stephanine, crebanine ならびにそれらの類似塩基と同様に aporphine 型塩基としては特異な吸収を示すことが明らかとなった。

一方 mp 263°C (decomp) の塩酸塩はその分析値、融点、UV、IR、Rf 値の比較により 1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XV) 塩酸塩であることを確認した。なお本反応においては Pschorr

反応における通常の副産物である脱アミノ反応の進行した benzyl-tetrahydroisoquinoline 体は捕捉できなかった。

かくの如く aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline (XIV) の Pschorr 反応によつて目的とする 1,2-methylenedioxy-9,10,11-trimethoxyaporphine (I) 以外に副生物として 1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (XV) を捕捉したが, aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline 体 (XIV) が本反応において一部上下二つの fragment に切断される最初の例が既に富田, 北村³⁾ により発見報告されており, ここに第二例を加えたことは Pschorr 反応の機構ならびに反応条件を考察吟味する上において興味ある事実であると考えられる。なお他の一方の切断副生物については目下追求検査中である。

実験の部^{*2}

2-Nitro-3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride (III) Overmyer²⁾ らの方法により合成した 2-nitro-3,4,5-trimethoxybenzoic acid (mp 166°) 2 g に SOCl₂ 2 cc, 無水ベンゼン 5 cc を加え, 水浴上 60° で 1 hr 加温。反応後溶媒を減圧留去し, さらに無水ベンゼンを加え減圧留去をくり返す。ここに得た残渣は淡褐色針状晶, mp 89~91°。Beilstein 反応陽性。本物質は不安定のため直ちにつきの反応に用いた。

2-Nitro-3,4,5-trimethoxybenzyl alcohol (IV) 粗製 (III) を無水テトラヒドロフラン 10 cc に溶解, NaBH₄ 0.8 g を含む無水テトラヒドロフラン懸濁液 10 cc 中に攪拌しながら滴下, ついで 1 hr 室温で攪拌後沸騰水浴上 1 hr 還流。反応液は乳白濁液となる。冷却後水, ついで 5% HCl で分解し減圧で溶媒留去, Et₂O 抽出。抽出液は 5% K₂CO₃ で洗浄後無水 MgSO₄ で乾燥, 溶媒を留去。残渣として黄色菊花状晶 1.6 g を得。ベンゼン・石油エーテル混液より再結晶。淡黄色針状晶。mp 69°。C₁₀H₁₃O₆N 計算値 C 49.38, H 5.39, 実験値 C 49.64, H 5.18。

2-Nitro-3,4,5-trimethoxybenzyl chloride (V) (IV) 6 g を無水ベンゼン 10 cc に溶解し SOCl₂ 4 cc を加え 60° の水浴中 30 min 加温。反応後減圧で溶媒留去。残渣は淡褐色針状晶であるが不安定のため直ちにつきの反応に用いた。

(2-Nitro-3,4,5-trimethoxyphenyl)acetonitrile (VI) 粗製 (V) 5.6 g を EtOH 40 cc に溶解し KCN 1.3 g を水 2 cc に溶解した溶液に加え, 水浴上 4 hr 煮沸還流。反応後水 300 cc 中に注加。析出結晶をろ取, 水洗, 乾燥。EtOH より再結晶。淡黄色針状晶 3.5 g を得。mp 94~98°。C₁₁H₁₂O₅N₂ 計算値 C 52.38, H 4.80, 実験値 C 52.11, H 4.71。

(2-Nitro-3,4,5-trimethoxyphenyl)acetic acid (VII) (VI) 2 g を conc HCl 60 cc と水浴上 4 hr 煮沸還流。反応後放冷し CHCl₃ 抽出。抽出液は 5% K₂CO₃ で振盪し K₂CO₃ 溶液層を conc HCl で酸性とする。析出結晶をろ取, 水洗, 乾燥。aq EtOH, ついで Me₂CO・ベンゼン混液より再結晶。淡褐色プリズム状晶 1 g を得。mp 147~149°。C₁₁H₁₃O₇N 計算値 C 48.71, H 4.83, 実験値 C 48.56, H 4.78。

Phenylacetic acid (VII) に対する SOCl₂ の作用 (VII) 0.4 g に SOCl₂ 0.5 cc, 無水ベンゼン 3 cc を加え 45° の水浴中 2 hr 加温。反応後減圧で溶媒留去。残渣を無水ベンゼンに溶解するも不溶物 0.15 g を得。ベンゼンより再結晶。黄色短柱状晶 (IX)。mp 181°(decomp)。本物質は 5% K₂CO₃ に可溶。Beilstein 反応陰性。実験値 C 52.05, H 4.35。ベンゼン可溶分よりベンゼン留去し, 目的の (VIII) を褐色油状物として得。

N-(3,4-Methylenedioxyphenethyl)-2-(2-nitro-3,4,5-trimethoxyphenyl)acetamide (XI) i) 上の反応で得た粗製 (VIII) を無水ベンゼンに溶解, 3,4-methylenedioxyphenethylamine (X) (HCl 塩 0.4 g より遊離) の無水ベンゼン溶液に攪拌しながら滴下。さらに 10% NaOH 3 cc を滴下攪拌。ベンゼン層を分取し dil HCl で洗浄後無水 MgSO₄ で乾燥, 溶媒留去。残渣を EtOH より再結晶。無色針状晶 0.17 g を得。mp 131~132°。C₂₀H₂₂O₈N₂ 計算値 C 57.41, H 5.30, 実験値 C 57.64, H 5.53。ii) 3,4-methylenedioxyphenethylamine (X) (HCl 塩 0.9 g より遊離) を無水キシレン 15 cc に溶解し (2-nitro-3,4,5-trimethoxyphenyl)acetic acid (VII) 1.1 g を加え 200° の油浴中 3.5 hr 還流。生成した水は反応系外に除く。反応後減圧で溶媒留去。残渣を CHCl₃ 抽出。抽出液は dil HCl および 5% K₂CO₃ で洗浄後無水 MgSO₄ 乾燥。溶媒留去。残渣を EtOH より再結晶。無色針状晶 1.1 g を得。mp 132°。i) で得た (XI) と混融しても融点降下を認めず同一物質であることを確認。

1-(2-Nitro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline (XII) (XI) 0.5 g を無水 CHCl₃ 6 cc に溶解, PCl₅ 1 g を加え封管中室温に 2 日間放置。反応後水中に注加し CHCl₃ 層を減圧留去。残渣を dil HCl で数回温浸。浸液は水層に合併。Et₂O で洗浄後 NH₄OH アルカリ性とし Et₂O 抽出。抽出液は無水 MgSO₄ で乾燥後溶媒留去。残渣として淡褐色プリズム状晶 0.4 g を得。MeOH より再結晶。淡黄褐色プリズム状晶。mp 138~140°。C₂₀H₂₀O₇N₂ 計算値 C 59.99, H 5.04, 実験値 C 59.73, H 5.19。

1-(2-Nitro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline methiodide (XIII) (XII) 0.8 g を MeOH・CHCl₃ 混液に溶解, MeI 3 cc を加え水浴上 5 hr 加熱還流。反応後溶媒留去。残渣は赤褐色油状物で結晶し難いため, そのままつぎの反応に用いた。

*2 融点はすべて未補正。

3) 富田, 北村: 本誌 79, 997(1959)。

1-(2-Amino-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XIV) 粗製 (XIII) 1.2 g を 20% HCl 30 cc に加温溶解, 攪拌しながら Zn 末 3 g を徐々に加える. 全部加え終つてからさらに 30 min 加熱攪拌. 無色の反応液を熱時濾過. 放冷後 NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出. 抽出液は無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒留去. 残渣の赤褐色油状物 (XIV) の一部を少量の EtOH に溶解し picrolonic acid の熱 EtOH 溶液に加え, 水浴上煮沸し放冷すると黄色結晶析出. EtOH より再結晶. mp $184^\circ(\text{decomp})$. 黄色針状晶. Picrolonate. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2 \cdot 2\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4$ 計算値 C 53.83, H 4.63, 実験値 C 54.12, H 4.91.

2-Methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XV) ならびに dl-1,2-methylenedioxy-9,10,11-trimethoxyaporphine (I) (XIV) 1 g を MeOH 20 cc, 10% H_2SO_4 20 g に溶解し, NaNO_2 0.3 g を水 4 cc に溶解した水溶液を $-5\sim 0^\circ$ で攪拌しながら滴下, さらに 1 hr 反応続行. 続いて水浴上加温して徐々に温度を上昇させ, 水浴上 30 min 煮沸, これに Zn 末 1.5 g, conc HCl 3 cc を加え再び 15 min 加熱した後熱時濾過. Zn 末は熱湯で洗浄し洗液, 濾液を合併, 放冷後 NH_4OH アルカリ性とし CHCl_3 抽出. 抽出液は 2% NaOH と振盪し少量のアルカリ可溶分を除去した後無水 MgSO_4 で脱水乾燥し溶媒を留去すれば褐色油状の残留物を得. ペーパークロマトグラフィー^{*3}の結果 Rf 0.68 と 0.48 の spot を示す. これをベンゼン溶媒で Al_2O_3 クロマトを行なうと最初の流出分より無色針状晶が析出するが各溶媒に易溶のため HCl 塩とした. MeOH $\cdot$ Me₂CO $\cdot$ AcOEt 混液より再結晶. mp $263^\circ(\text{decomp})$ の無色針状晶 0.05 g を得. Rf 0.48, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 292 m μ (log ϵ 3.66). 本物質は 2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XV) と IR (Nujol) 一致. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 58.02, H 6.19, N 6.14, 実験値 C 57.84, H 6.35, N 6.52.

つぎにベンゼンに CHCl_3 を混じり流出させれば Rf 0.68 を示す無色油状物質が得られる. その picrate は EtOH より再結晶. 淡黄色プリズム状晶. mp $191\sim 193^\circ(\text{decomp})$. 遊離塩基は UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 282 m μ かつ 320 m μ 付近までは巾の広い吸収を示し (Fig. 1), aporphine 型塩基 (I) に相当. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 54.19, H 4.38, 実験値 C 54.00, H 4.41.

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を頂いた富田真雄教授に衷心より感謝申し上げます. また赤外吸収スペクトルを測定された本学薬学部町田勝之輔, 内田郁子氏, 元素分析を施行された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深謝します.

京都大学薬学部

^{*3} Rf 値はすべて東洋濾紙 No. 50 を使用, AcOH $\cdot$ BuOH $\cdot$ H₂O (10:63:27) を振盪後数日放置した上層を展開溶媒とし, 上昇法により Dragendorff 試薬により顕色させた.