135. 内藤武男, 長瀬 脩: 18-Methoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane の還元について (第1報) *dl*-18-Oxo- $\Delta^{15(20)}$ -yohimbene の合成Takeo Naito and Osamu Nagase: Hydrogenation of 18-Methoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane. I. Synthesis of *dl*-18-Oxo- $\Delta^{15(20)}$ -yohimbene.

(Research Laboratory, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.*1)

18-Methoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane (VII) was prepared from 4-methoxyhomophthalic anhydride and tryptamine through (III), (IV), (V), and (VI), according to the general method for synthesis of hexadehydroyohimbane, and reduction of the E-ring in (VII) was examined. Reduction of (VII) with metallic sodium in liquid ammonia and *tert*-butanol gave a tetrahydro compound (VIII) and its treatment with hydrochloric acid afforded *dl*-18-oxo-15(20)-yohimbene (IX). In order to prove the position of double bond in (IX) as at 15~20 positions, the thioketal (X) of (IX) was refluxed with Raney nickel in ethanol to effect desulfurization and the structure of (IX) was established by its derivation to the known compound, *dl*-15(20)-yohimbene (XI).

(Received September 18, 1959)

Swan¹⁾ は yohimbine の Oppenauer 酸化により得られる yohimbone の構造を合成的に確定した際, 中間物として *dl*-17-oxo-15(16)-yohimbene を得, 一方 Weisenborn²⁾ はレセルビン類似化合物の合成研究中に *dl*-16-carboxy-18-oxo-15(20)-yohimbene を得ている. 前者は 17 位に methoxy を, 後者は 16 位に carboxy, 17,18-位に dimethoxy を有する 15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane より Chart 1 に示すような方法でそれぞれ上記物質を得ているが, 両者共同様の方法でその E 環の還元を行なっているにもかかわらず E 環に残存する二重結合の位置を異にしている. すなわち生成されたカルボニル基の位置の相異により二重結合がこれと共役する場合と, しまらざる場合を生じている. この事柄に関して前者は積極的な証明をしていないが, 後者は IR により吟味し 5.84 μ にカルボニルの吸収があり 6.0 μ に α,β -不飽和ケトンの吸収が見られないことから二重結合はカルボニル基と共役せずに C-15 と C-20 の間に存在するものとしている. 著者等は 18-methoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane について両者と同様の方法で還元を行ない *dl*-18-oxo-15(20)-yohimbene を得, その構造を合成的に証明し Swan の場合との差異を明らかにした.

Chart 1.

本研究の出発物質である 18-methoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane は文献未記載の物質なる故 Clemo, Swan³⁾ の hexadehydroyohimbane の合成法に準じトリプタミンと 4-メトキシホモフタル酸無水物⁴⁾ より Chart 2 に示す経路で合成し, 遊離塩基 mp 223~224°, 塩酸塩 mp 287~288° の物質として捕捉し, その E 環の還元研究を行なつた. 先ず (VII) の遊離塩基を液安中ナトリウムと *tert*-ブタノールで還元すれば (VIII)

*1 Hirakawabashi, Sumida-ku, Tokyo.

1) G. A. Swan: J. Chem. Soc. **1950**, 1534.2) F. L. Weisenborn, H. E. Applegate: J. Am. Chem. Soc. **78**, 2021(1956).3) G. R. Clemo, G. A. Swan: J. Chem. Soc. **1946**, 617; *ibid.* **1949**, 491, 1723.4) A. Horeau, *et al.*: Bull. soc. chim. France **1948**, 53 (C. A. **42**, 4174(1948)).

を得. さらに 10% HCl と水浴上短時間の加温により (IX) のみを得た. (IX) は 2,4-dinitrophenylhydrazone および 4-nitrophenylhydrazone を生成することによりケトン体なることが確かめられた. なお IR 測定の結果は前記の Weisenborn の結果と全く同様であつたのでその構造は (IX) 式が妥当であると判断した. さらに著者等は (IX) のカルボニルを除去して既知物質である *dl*-15(20)-yohimbene に誘導し, 合成的に確実に証明する目的で (IX) の thioketal (X) を合成しエタノール中ラネーニッケルと還元しその脱硫反応を試みた結果, 硫黄不含有の物質としてアルミナによるクロマトグラフィーで吸着能大なる (a) mp 192~194°, 吸着能小なる (b) mp 149~150° の二物質を捕捉した. (a) は Wenkert⁵⁾ が sempervirine 硝酸塩を NaBH₄ で還元して得た *dl*-15(20)-yohimbene (XI) と同一の融点を示すので Wenkert のサンプルと混融し融点の降下なくまた IR の比較により全く同一物であることが確認され, 著者等の合成した (IX) の二重結合の位置は D, E 環の核間に存在することが明かとなり, (IX) の構造を確定することができた. なお (b) 物質の構造については第 2 報で *dl*-alloyohimbane なることが証明された.

Chart 2.

つぎに著者等は *dl*-18-oxo-15(20)-yohimbene について二重結合とカルボニル基との共役化を試み Swan の *dl*-17-oxo-15(16)-yohimbene と比較する目的で (IX) をメタノール性塩酸中長時間の加熱, あるいはエタノール中酢酸ナトリウムによる反応を行なつたが, いずれも原料回収に終り, 本物質は共役化に対し強い抵抗を示した. Pinder^{6,7)} は 6 および 7 位にメトキシ基を有する 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline を液安中ナトリウムおよびメタノールで還元し, 硫酸で加熱処理した際, 前者では容易にカルボニル基と二重結合の共役化が完全に行なわれ 2-methyl-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,9-octahydroisoquinoline を得るのに反し, 後者では 2-methyl-7-oxo-1,2,3,4,5,6,7,10-octahydroisoquinoline の他に一部共役化されない 2-methyl-7-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroisoquinoline が存在することを認めている. 以上の事実から *dl*-18-oxo-15(20)-yohimbene と *dl*-17-oxo-15(16)-yohimbene とにおける二重結合とカルボニル基との共役化の難易について考察すれば, 17-および 18-methoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane の isoquinoline 部に存在するメトキシ基の位置関係お

5) E. Wenkert, D.K. Roychandhuri: J. Am. Chem. Soc. **80**, 1613(1958).

6) A. Marchant, A.R. Pinder: J. Chem. Soc. **1956**, 327.

7) C.B. Clarke, A.R. Pinder: *Ibid.* **1958**, 1967.

よびその還元に対する態度が Pinder のそれと類似するところから, isoquinoline の核窒素に対するカルボニル基の位置の相異により生じるものと推定する。

実 験 の 部

N-(2-Carboxy-4-methoxyphenylacetyl)tryptamine (III) 4-メトキシホモフタル酸無水物 3.0 g の CHCl_3 110 cc 溶液にトリプタミン 2.53 g の CHCl_3 70 cc 溶液を加え, 水浴上 5 hr 加熱還流冷後析出する結晶ヲ取, mp 147~148°, 3.5 g. 母液は冷 10% NaOH 50 cc で抽出, dil HCl で中和し析出する飴状固体を CHCl_3 とねりませ結晶化し EtOH 30 cc より再結, mp 146~147°, 0.8 g. 合計得量 4.3 g (77.8%). EtOH より再結晶すれば無色針晶 mp 147~148°. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ 計算値 C 68.12, H 5.68, 実験値 C 67.69, H 5.80.

N-(2-Carboxy-4-methoxyphenylacetyl)tryptamine methyl ester (IV) (III) 2.0 g を MeOH 15 cc に溶解し過剰の CH_2N_2 の Et_2O 溶液を冷時少量づつ添加. 添加中に結晶析出. 1 hr 放置後結晶ヲ取, mp 160~162°, 1.9 g (91.4%). MeOH より再結, 無色鱗片晶, mp 160~162.5°. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_2$ 計算値 C 68.85, H 6.01, N 7.65, 実験値 C 69.05, H 6.42, N 7.50.

3-Methoxy-8,13-dihydro-benz[g]indolo[2,3-a]quinolizine-5(7H)-one (V) (IV) 1.0 g, POCl_3 15 cc を油浴中 4 hr 加熱還流, 冷後析出する結晶および母液を減圧濃縮後氷水で分解して得られる結晶を MeOH より再結し mp 323~326°, 0.4 g (46.3%). MeOH よりさらに再結すれば黄色針状晶 mp 327~328°, $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ 計算値 C 75.94, H 5.06, N 8.86, 実験値 C 76.19, H 4.85, N 9.18.

3-Methoxy-5,7,8,13-tetrahydro-benz[g]indolo[2,3-a]quinolizine (VI) 無水テトラヒドロフラン 175 cc に氷冷下 LiAlH_4 末 6.5 g を加え, 内温 10° 以下で (V) 10 g のテトラヒドロフラン 1000 cc 溶液を滴下. この溶液を水浴上 5 hr 加熱還流後一夜室温放置, 溶媒を約半量に濃縮, 冷却後少量の水で過剰の LiAlH_4 を分解し, dil HCl で酸性とす, 析出する結晶ヲ取, mp 272~273°, 11 g. EtOH より再結晶すれば黄色針状晶, mp 278°(decomp). $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 N 7.85, 実験値 N 7.72.

18-Methoxy-15,16,17,18,19,20-hexadehydroyohimbane (VII) (VI) の HCl 塩 1.0 g を氷酢 80 cc Adams 白金 0.3 g とともに接触還元する. 約 1 hr で計算量の H_2 を吸収, 結晶をヲ取し熱 MeOH 約 200 cc で抽出し抽出液を濃縮, 結晶を析出せしめ, mp 287~288°(decomp). 黄色鱗片晶 0.9 g を得. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 70.48, H 6.17, N 8.22, 実験値 C 70.58, H 6.43, N 8.28. 遊離塩基: 無色針晶 (ベンゼン) mp 223~224°.

3-Methoxy-1,4,5,7,8,13,13b,14-octahydro-benz[g]indolo[2,3-a]quinolizine (VIII) 浴温 -40°~-50° で塩基 (VII) 3.0 g を液安約 150 cc に溶解し Na 6.0 g と *tert*-BuOH 24 cc を 6 回に分けて 1 hr を要して攪拌下に加える. 添加後 1.5 hr 同温度に攪拌続行, 後 MeOH を加えて脱色し, NH_3 を揮散せしめ残渣に氷水を加え結晶をヲ取. mp 215~217°, 2.7 g. EtOH より再結, 無色針状晶 mp 217~218°. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ 計算値 C 78.43, H 7.19, 実験値 C 78.88, H 6.86.

18-Oxo-15(20)-yohimbene (IX) (VIII) 1.5 g を MeOH 35 cc に温時溶解し, 10% HCl 25 cc を加え水浴上 5 min 加温した後放冷, 析出せる結晶をヲ取, mp 250°, 1.4 g. MeOH より再結, 無色針状晶 mp 250°(decomp). 遊離塩基: HCl 塩を 10% NaOH とベンゼンで振盪, ベンゼン溶液より得られる結晶を MeOH より再結, 無色鱗片晶 mp 211~212°. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ 計算値 C 78.26, H 7.04, 実験値 C 78.08, H 6.85. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 225 (4.66), 283 (3.92), 290 (3.83). $\lambda_{\text{min}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 247 (3.37), 288 (3.81). IR $\nu_{\text{C=O}}$ 1710 cm^{-1} (KBr).

2,4-dinitrophenylhydrazone: 大量の MeOH より再結晶. 橙黄色粉末 mp 234°(decomp), $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 56.48, H 5.51, 実験値 C 56.98, H 5.49.

(IX) の Thioketal (X) (IX) HCl 塩 0.2 g を AcOH 10 cc に懸垂せしめ ethanedithiol 0.4 g を加え氷水で冷却しながら HCl ガスを通じる. 一度結晶が溶消した後再び白色の結晶が析出. 15 min HCl ガスを通じた後室温に一夜放置し結晶ヲ取, 220 mg (89.5%), MeOH より再結, 無色針状晶 mp 299~301°(decomp). $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 62.30, H 6.18, N 6.92, 実験値 C 62.07, H 6.19, N 6.92. 遊離塩基: MeOH より再結, 無色針状晶, mp 129~130°(decomp).

Thioketal の脱硫反応 (X) 60 mg, 95% EtOH 15 cc, Raney Ni 0.4 g を水浴上 5 hr 攪拌還流, 触媒ヲ去母液を濃縮乾固, 残留黄色油状物をベンゼン溶媒でアルミナクロマトグラフィーによつて精製. 最初に流出する部分より mp ca 130° の結晶約 10 mg (A), ついで流出する部分より mp 180~190° の結晶約 10 mg (B) を得. 結晶 (A): MeOH より再結, 無色稜柱晶 mp 149~150°. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$ 計算値 C 81.43, H 8.57, 実験値 C 81.60, H 8.44. (第2報⁹) で得られた *dl*-alloyohimbane (mp 149~150°) と混融し融点降下せず. 結晶 (B): AcOEt より再結, 無色針状晶 mp 192~194°. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$ 計算値 C 82.01, H 7.91, N 10.07, 実験値 C 81.67, H 7.69, N 9.94. Wenkert の *dl*-15(20)-yohimbene (mp 192~194°) と混融し融点降下せず, IR も完全に一致した.

本研究に当り御鞭撻を賜わつた第一製薬株式会社社長篠田淳三博士ならびに前研究所長橋本 昶氏, 所長代理清水正夫博士に謹んで感謝する. なお貴重なサンプルを提供された Iowa State College, Wenkert 教授に感謝する. また元素分析を担当された栗原, 阿部両氏に感謝する.

第一製薬株式会社研究所