UDC 547.944.8

260. 富田真雄, 国友順一: ミカン科植物アルカロイド研究(第 10 報^{*1}) キハダ*Phellodendron amurense* RUPR. のアルカロイド その 5*dl*-Phellodendrine の異性体の合成Masao Tomita and Jun-ichi Kunitomo: Studies on the Alkaloids of Rutaceous Plants. X. Alkaloids of *Phellodendron amurense* RUPR. (5).Synthesis of *dl*-Phellodendrine Isomers.(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*2})

In continuation of previous works,^{*1} isomers of *dl*-phellodendrine (I), differing from it in the position of two methoxyl and two hydroxyl group, were synthesized as *dl*-3,11-dihydroxy-2,10-dimethoxy- (IX) and *dl*-3,10-dihydroxy-2,11-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium iodide (IXa).

(Received December 26, 1959)

前報^{*1}で著者等は *dl*-phellodendrine (I) ならびにその異性体である *dl*-2,10-dihydroxy-3,11-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium (Ia) を合成し報告した。今回さらに *dl*-phellodendrine とは 2 個の OCH₃ 基ならびに 2 個の OH 基の位置を異にする異性体である文献未記載の *dl*-3,11-dihydroxy-2,10-dimethoxy-(IX) および *dl*-3,10-dihydroxy-2,11-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium (IXa) の性質を比較吟味する目的で両者を合成した。

合成は前報^{*1}と同様フェノール性水酸基を保護するため benzyl ether として Chart 1 の経路にしたがつて行なつた。すなわち原料の一つ 3-benzyloxy-4-methoxyphenethylamine (II) は文献¹⁾にしたがいまず benzyl-isoavanillin を対応する ω -nitrostyrene に導き、これを電解還元あるいは LiAlH₄²⁾ で還元して合成した。*dl*-3,11-dihydroxy-2,10-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium (IX) は (II) と前報^{*1}で得た 3-benzyloxy-4-methoxyphenylacetyl chloride (III) の Schotten-Baumann 反応により対応する酸アミド (IV) に誘導し、ついで無水クロロホルム溶媒中五塩化リンを縮合剤として Bischler-Napieralski 反応により isoquinoline 閉環を行ない生成する 1-(3-benzyloxy-4-methoxybenzyl)-6-benzyloxy-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (V) を塩酸塩として捕捉した。本物質は合成反応条件等は異なるがすでに Robinson, Sugawara³⁾ によつて 7,4'-O,O-dimethylaudanosoline を合成する際中間物質として合成され、今回著者等によつて得られた物質と比較してその性質は全く一致し、同一物質であることを確認した。本塩酸塩は 50% 酢酸・亜鉛末で還元して tetrahydroisoquinoline 体 (VI) に誘導し、ついでエタノール中濃塩酸により脱ベンジル化すると 1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-isoquinolinol (VII) となる。つぎに (VII) 塩酸塩を塩酸性で 30% ホルマリンで閉環すると mp 232~233° の無色結晶が得られ、本物質は別報⁴⁾で述べるように norcoralydine (X) の液安中金属リチウムによる開裂反応の結果得られる開裂 B 塩基に一致することより、フェノール性水酸基の *o*-位で閉環した palmatine 誘導体でなく、フェノール性水酸基の *p*-位で閉環した 2,10-dimethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizine-3,11-diol (VIII) であることを確認した。さらに本塩基をヨウ化メチルでメチル化すれば (IX) iodide が mp 269.5~271.5°(decomp) の淡黄色ブリズム状晶として得られる。

つぎに *dl*-3,10-dihydroxy-2,11-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium (IXa) の合成はまず上記の 3-benzyloxy-4-methoxyphenethylamine (II) と前報^{*1}で得た 3-methoxy-

^{*1} 第 9 報, その 4. 本誌 81, 1238(1960).

^{*2} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) E. Späth: Ber. 67, 1214(1934).

2) 富田, 山口: 本誌 72, 1219(1952).

3) R. Robinson, S. Sugawara: J. Chem. Soc. 1931, 3163.

4) 富田, 国友, 松村 (未発表).

Chart 1.

4-benzyloxyphenylacetyl chloride (IIIa) との Schotten-Baumann 反応により対応する酸アミド (IVa) に誘導し、ついでこれを無水クロホルム溶媒中五塩化リンを縮合剤として、あるいは無水トルエン中オキシ塩化リンを縮合剤として Bischler-Napieralski 反応による isoquinoline 閉環を行ない、1-(3-methoxy-4-benzyloxybenzyl)-6-benzyloxy-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (Va) を得。ついで (Va) を常法によりメタノール中 $NaBH_4$ で還元し tetrahydroisoquinoline 誘導体 (VIa) を経て、エタノール中濃塩酸で脱ベンジル化して 1-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-isoquinolinol (VIIa) を塩酸塩として単離した。つぎに本塩酸塩に塩酸酸性で 30% ホルマリンを作用させ tetrahydroprotoberberine 型への閉環反応を行なつて mp 211.5~213.5° の淡黄色微細プリズム状品を得た。これは分析の結果、 $C_{19}H_{21}O_4N$ に一致する。しかし (VIIa) の tetrahydroprotoberberine 型への閉環反応において理論的には二種の閉環方向が考えられるが、本物質のジアゾメタンによるメチル化によつて norcoralydine (X) が得られることから、本物質の構造は 2,11-dimethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a,g]quinolizine-3,10-diol (VIIIa) であることは明らかである。ついで本物質をヨウ化メチルでメチル化して対応する (IXa) iodide に誘導し、これを mp 282°(decomp) の淡黄色プリズム状品として単離した。

実験の部^{*3}

(A) *dl*-3,11-Dihydroxy-2,10-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium iodide (IX) の合成

N-(3-Benzyl-4-methoxyphenethyl)-2-(3-benzyl-4-methoxyphenyl)acetamide (IV) 3-benzyl-4-methoxyphenethylamine (II) 2.3 g (3.6 g の oxalate^{*4} より) のベンゼン溶液に 10% NaOH を層積し、冷時攪拌しながら 3-benzyl-4-methoxyphenylacetyl chloride (III) を滴下、滴下後 1 hr 攪拌を続ける。反応終了後ベンゼン層を 10% NaOH と分離、10% HCl ついで水で洗浄、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を留去して淡黄色結晶を得。MeOH より再結晶。白色微細針状晶。mp 113.5~115°, 収量 2.5 g. C₂₂H₂₀O₂N 計算値 C 75.12, H 6.50, 実験値 C 74.92, H 6.60.

1-(3-Benzyl-4-methoxybenzyl)-6-benzyl-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (V) 酸アミド (IV) 1 g を無水 CHCl₃ 6 cc に溶解、冷時 PCI₅ 1.2 g を加え、室温で湿気を断ち 3 日間放置すると黄色結晶析出。過剰の PCI₅ を氷片を加えて分解し、CHCl₃ を 40° 以下で減圧留去すると、黒褐色樹脂様物質が残る。aq EtOH より再結晶。淡黄色微細針状晶。mp 145~148°. 収量 0.9 g (文献⁴⁾ mp 145~148°. C₂₂H₂₄O₄N·HCl·½H₂O 計算値 C 69.90, H 6.22, 実験値 C 68.92, H 5.99.

1-(3-Benzyl-4-methoxybenzyl)-6-benzyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) 3,4-dihydroisoquinoline (V) HCl 塩 0.3 g を 50% AcOH 10 cc に溶解し、Zn 末 0.5 g を加え煮沸水浴中で 10 hr 加温。反応終了後 Zn 末を濾別、熱湯で十分洗浄後、濾液を合して 10% NH₄OH でアルカリ性とし、遊離する塩基を CHCl₃ で三回抽出。CHCl₃ 層は無水 K₂CO₃ 乾燥後、溶媒を留去して赤褐色油状物質を得。粗収量 0.22 g. oxalate 多量の EtOH より再結晶。白色微細針状晶。mp 184.5~185.5° (sint. 147~148°). C₂₂H₂₈O₄N (COOH)₂·½H₂O 計算値 C 68.68, H 6.10, 実験値 C 68.95, H 6.35. HCl 塩 上記粗遊離塩基に 5% HCl 少量を加え長時間放置すると結晶析出。aq MeOH より再結晶。無色針状晶。mp 207~210° (sint. 188~190°). C₂₂H₂₈O₄N·HCl·½H₂O 計算値 C 71.03, H 6.52, 実験値 C 71.11, H 6.49.

1-(3-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-isoquinolinol (VII) (VI) HCl 塩 0.15 g を EtOH 3 cc, 20% HCl 2 cc と煮沸水浴中で 1 hr 加温。反応終了後 EtOH を減圧留去し、benzyl chloride を Et₂O で除去。HCl 酸性水溶液を 10% NaOH でアルカリ性とし、Et₂O で洗浄後、NH₄Cl を加え NH₄OH アルカリ性とし、遊離するフェノール性塩基を CHCl₃ で三回抽出。CHCl₃ 層は無水 K₂CO₃ 乾燥後、溶媒を留去して赤褐色油状物質を得。これを少量の MeOH に溶解し、10% HCl を加え放置すると結晶析出。活性炭を用い熱湯より再結晶。白色針状晶。mp 152~153° (sint. 145.5°). 収量 0.05 g. C₁₈H₂₁O₄N·HCl·H₂O 計算値 C 58.45, H 6.54, 実験値 C 58.61, H 6.63.

2,10-Dimethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizine-3,11-diol (VIII) (VII) HCl 塩 0.2 g を水 10 cc に熱時溶解、30% ホルマリン 10 cc を加え加温すると白色結晶析出。1 hr 加温後、多量の水を加え 10% NH₄OH でアルカリ性とし、Et₂O で数回抽出。Et₂O 層は無水 K₂CO₃ 乾燥、Et₂O を留去して無色油状物質を得。これに石油エーテルを加えて刺激すると結晶化。MeOH より再結晶。無色骸子状晶。mp 232~233°. 収量 0.22 g. Gibbs 試薬で濃青色。C₁₉H₂₁O₄N·H₂O 計算値 C 66.07, H 6.71, 実験値 C 66.33, H 6.84. 本物質は別報⁷で述べるように norcoralydine (X) の液安中金属リチウムによる開裂反応より得られる開裂 B 塩基 (mp 232~234°) と混融して mp 232~233° を示し、また両者の IR (Nujol) が完全に一致することより同一物質と確認。

3,11-Dihydroxy-2,10-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium iodide (IX) (XIII) 0.05 g を MeOH 2 cc に溶解し MeI 1.5 cc を加え 2 hr 水浴上で加熱還流。反応終了後溶媒を留去すると黄褐色結晶析出。多量の MeOH より再結晶。淡黄色ブリズム状晶。mp 269.5~271.5° (decomp). (sint. 263°). 収量 0.05 g. C₂₀H₂₄O₄NI 計算値 C 51.18, H 5.15, 実験値 C 51.19, H 5.27.

(B) *dl*-3,10-Dihydroxy-2,11-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8*H*-dibenzo[*a,g*]quinolizinium iodide (IXa) の合成

N-(3-Methoxy-4-benzyl-4-methoxyphenethyl)-2-(3-benzyl-4-methoxyphenyl)acetamide (IVa) 3-benzyl-4-methoxy-4-methoxyphenethylamine (II) 4.7 g をベンゼンに溶解し、これに 10% NaOH 水溶液を層積、冷時攪拌しながら 3-methoxy-4-benzyl-4-methoxyphenylacetyl chloride (IIIa) 6.2 g のベンゼン溶液を滴下、さらに 1 hr 攪拌。ベンゼン層を 10% HCl ついで水で洗浄、無水 K₂CO₃ 乾燥後、溶媒を留去して黄白色結晶を得。EtOH より再結晶。無色針状晶。mp 117~119°. 収量 7.6 g. C₂₂H₂₄O₅N 計算値 C 75.12, H 6.50, 実験値 C 75.03, H 6.61.

1-(3-Methoxy-4-benzyl-4-methoxybenzyl)-6-benzyl-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (Va) i) PCI₅ 法 酸アミド (IVa) 1.15 g を無水 CHCl₃ 5.7 cc に溶解し、冷時 PCI₅ 1.23 g を加え、湿気を断つて室温で 2 日間放置すると黄色結晶析出。これに無水 Et₂O を結晶が出なくなるまで加え、結晶を濾集。この結晶を 5 cc の EtOH

^{*3} 融点はすべて未補正

^{*4} mp 156~160°, C₁₈H₂₁O₆N 計算値 C 62.24, H 6.10, 実験値 C 62.31, H 6.24. (文献³⁾ mp 158~160° を使用。

と処理して混在する過剰の PCl_5 を分解し、白色結晶を集める。 $\text{CHCl}_3 \cdot \text{AcOEt}$ 混液より再結晶。無色針状晶。 mp 162~163°. 収量 0.85 g. $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 71.30, H 6.17, 実験値 C 71.56, H 6.15.

ii) POCl_3 法 酸アミド (IVa) 0.5 g を無水トルエン 2 cc に溶解し、精製 POCl_3 2 cc を加えて 110~120° で 2.5 hr 加熱。反応終了後過剰の POCl_3 およびトルエンを減圧留去すると黒褐色飴様物質が残る。これを石油エーテルで三回洗浄後、活性炭を用いて熱湯より再結晶すると淡黄色針状晶を得。これをさらに $\text{CHCl}_3 \cdot \text{AcOH}$ 混液より再結晶すると mp 161~163° の無色針状晶を得。i) で得られる物質と混融するに融点に変化なく同一物質と確認。収量 0.37 g.

1-(3-Methoxy-4-benzyloxybenzyl)-6-benzyloxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIa)

(Va) HCl 塩 0.5 g を常法にしたがい遊離塩基とし、 MeOH 20 cc に溶解、攪拌しながら 0.3 g の NaBH_4 を加えると盛んに発泡して反応する。反応終了後、さらに 1 hr 攪拌し溶媒を減圧留去。残渣に 10% NaOH を加えてアルカリ性とし CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 層を無水 K_2CO_3 乾燥後、溶媒を留去して淡黄色油状物質を得。粗収量 0.38 g. 遊離塩基は結晶し難い。 HCl 塩 aq MeOH より再結晶。白色微細針状晶。 mp 166~170°, $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 69.88, H 6.60, 実験値 C 70.08, H 6.68. HBr 塩 aq MeOH より再結晶。白色柱状晶。 mp 228~231°. $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HBr} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 66.16, H 5.99, 実験値 C 66.04, H 6.15. **oxalate** ジメチルホルムアミドより再結晶。白色針状叢晶。 mp 197.5~198.5°(decomp). $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N} \cdot (\text{COOH})_2$ 計算値 C 69.73, H 6.02, 実験値 C 69.53, H 6.07.

1-(3-Methoxy-4-hydroxybenzyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-6-isoquinolinol (VIIa) dibenzyl 体 (VIa) HCl 塩 0.31 g を EtOH , 20% HCl 各 3 cc と煮沸水浴中で 1 hr 加温。ついで水で希釈し benzyl chloride を Et_2O で除去。水溶液を 10% NaOH でアルカリ性とし、 Et_2O で洗浄して非フェノール性塩基を除去後、固体 NH_4Cl を加えて NH_4OH アルカリ性に変え遊離するフェノール性塩基を CHCl_3 抽出。 CHCl_3 層を Na_2SO_4 乾燥、溶媒を留去して赤褐色油状物質を得。 EtOH の少量に溶かし、20% HCl 2~3 滴を加え放置すると結晶析出。活性炭を用い熱湯より再結晶。白色小針状晶。 mp 237~238°. 収量 0.12 g. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 58.43, H 6.54, 実験値 C 58.14, H 6.54.

2,11-Dimethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a,g]quinolizine-3,10-diol (VIIIa) (VIIa) HCl 塩 0.5 g を水 10 cc に熱時溶解し 15 min 加温後、30%ホルマリン 5 cc を加え、さらに 1 hr 加温。反応終了後多量の水で希釈し、10% K_2CO_3 でアルカリ性とし遊離する塩基を CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 層を無水 K_2CO_3 乾燥、溶媒を留去して黄色油状物質を得。 MeOH を加え刺激すると結晶化。 MeOH より再結晶。淡黄色微細プリズム状晶。 mp 211.5~213.5°. 収量 0.48 g. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 69.70, H 6.47, 実験値 C 69.69, H 6.58.

(VIIIa) のメチル化 (VIIa) 0.1 g の MeOH 溶液に nitrosomethylurea 1 g より製した CH_2N_2 の Et_2O 溶液を加え室温で 2 日間放置。反応終了後常法により非フェノール性塩基を精製し、 $\text{CHCl}_3 \cdot \text{AcOEt}$ 混液より再結晶。白色針状晶。 mp 146~148°. これを norcoralydine (X) の標本と混融して融点降下を認めず、同一物質であることを確認。

3,10-Dihydroxy-2,11-dimethoxy-7-methyl-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a,g]quinolizinium iodide (IXa) (VIIa) 0.05 g を MeOH 2 cc に溶解し、 MeI 3 cc を加え、水浴上で加温すると淡黄色結晶が析出。2 hr 加温後、溶媒を留去して淡黄色結晶を得、 MeOH より再結晶。淡黄色微細プリズム状晶。 mp 282°(decomp). 収量 0.05 g. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{NI}$ 計算値 C 51.18, H 5.15, 実験値 C 51.44, H 5.47.

終りに臨み原料 isovanillin を分与された高砂香料工業株式会社 奥田博士、赤外吸収スペクトル測定を担当された本学 町田勝之輔、内田郁子両氏、ならびに元素分析を担当された本学元素分析センター 穂積啓一郎博士とその協力者に深く感謝致します。