ズム (AcOEt), 15 mg, Anal. Found C 79.23, H 5.85, N 8.63. b) mp 246~248°, 橙色プリズム (AcOEt), 32 mg, 10% HCl で紅色, 10% NaOH で退色. Anal. Found C 84.04, H 5.99, N 9.39. c) mp 196~198°, 黄色プリズム (AcOEt), 60 mg, 10% HCl で呈色せず. mol. wt. (Rast 法) 239. d) mp 248~250°, 黄色プリズム (AcOEt), 20 mg, 10% HCl で呈色せず. mol. wt. (Rast 法) 281.

以上本研究費の一部は文部省科学研究費によるものであり, 厚く御礼申し上げます. また元素分析を担当された東北大学元素分析室の宮地春江嬢, 赤外分析を担当された浅野 健氏に御礼申し上げます.

東北大学医学部薬学科

UDC 547.94 : 582.675.4

289. 富田真雄, 井深俊郎: 防已科植物アルカロイド研究 (第 192 報^{*1}) 数種の
Biscoclaurine 型第四級塩基に対する LiAlH₄ の作用

Masao Tomita and Toshiro Ibuka: Studies on the Alkaloids of
Menispermaceous Plants. CXCII. Action of LiAlH₄ on
the Biscoclaurine-Type Quaternary Bases.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*2})

A production of tertiary base has been investigated by the reaction of excess LiAlH₄ in dehydrated tetrahydrofuran with non-phenolic quaternary base, *dl*-laudanosine (III) methiodide, O,O-dimethylcorytuberine (IV) methiodide and *dl*-canadine (V) methiodide, and with biscoclaurine-type non-phenolic quaternary base, O-methyl-daurocine (VI) dimethiodide, isotetrandrine (VII) dimethiodide and insularine (VIII) dimethiodide, applying the Cope⁴⁾ method.

Methiodide of (III), (IV) and (V), having comparatively simpler structure, gave the corresponding tertiary base in better yields, however, only a few amount of desired tertiary base was produced from biscoclaurine-type base of being rather complicated in its structure. On the other hand, the reaction of aporphine type, phenolic quaternary base, corytuberine (X) methiodide and isocorydine (XI) methiodide, ended in almost complete recovery of the starting material.

(Received May 9, 1962)

かつて富田, 高野¹⁾ は第四級塩基より第三級塩基を誘導する目的をもって, benzyltetrahydroisoquinoline 型, aporphine 型ならびに biscoclaurine 型に属する非フェノール性第三級塩基の methiodide に Hünig²⁾ の方法にしたがって ethanolamine を作用させると, 環の開裂を起さずにそれぞれ対応する第三級塩基が好収量で得られること, さらに aporphine 型フェノール性第三級塩基たとえば magnoflorine iodide (corytuberine methiodide) あるいは menispermine iodide (isocorydine methiodide) に同様な反応を行なうときには環の開裂を来して methine 型塩基の生成することを報告³⁾ した.

一方最近 Cope 等⁴⁾ は種々の第四級塩基と LiAlH₄ との反応に関する研究を行ない, 好収量で第三級塩基を得たことを報告している.

今回著者等はこの反応を利用して数種の非フェノール性, およびフェノール性第三級塩基の methiodide (I) に LiAlH₄ を作用させて, 対応する第三級塩基 (II) を誘導することを試み, 二, 三の知見を得たのでここに報

*1 第 191 報: 本誌 82, 1577(1962).

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

1) 富田, 高野: 本誌 80, 301(1960).

2) S. Hünig, W. Baron: Chem. Ber. 90, 395, 403(1957).

3) 富田, 高野: 本誌 80, 1645(1960).

4) A.C. Cope, E. Ciganek, L.J. Fleckenstein, M.A.P. Meisinger: J. Am. Chem. Soc. 82, 4651 (1960).

告する。

まず基礎的実験として *dl*-laudanosine (III)⁵⁾ methiodide, *O,O*-dimethylcorytuberine (IV)⁶⁾ methiodide (*O,O*-dimethylmagnoflorine iodide⁷⁾) および *dl*-canadine (V)⁸⁾ methiodide に対する LiAlH_4 との反応を検討した。すなわち実験の部詳述の条件で過剰の LiAlH_4 を無水テトラヒドロフラン (THF と略記) 中に懸濁させ、攪拌下 40~45 時間溶媒の還流温度で反応させ、常法により処理すれば、比較的好収量で対応する第三級塩基 *dl*-laudanosine (III), *O,O*-dimethylcorytuberine (IV) および *dl*-canadine (V) を得ることができた。なお *dl*-canadine methiodide に対する反応の場合、正常成績体 (V) のほかに picrate として少量の微細砂状結晶を得た。本物質は mp 238~240°(decomp) を有し、その分析値は $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ に一致する。その遊離塩基は無色砂状結晶 mp 123~124° として得られる。本物質は一方 Perkin⁹⁾ の方法にしたがい dihydroanhydroberberine methochloride の Emde 分解で得られる粗三級塩基をアルミナクロマトグラフィーで反復精製の結果得た mp 123~124° の結晶と混融、ならびに IR (Nujol) を比較の結果一致した。しかし Perkin の報告には塩化白金塩のみ記載され、他の塩類および遊離塩基は結晶しがたいとの報告から、著者等が (V) の methiodide の LiAlH_4 との反応により得た mp 123~124° のものが dihydromethylisotetrahydroanhydroberberine か否か判然としないが、おそらく同一物質と推定される。

5) I. Heilbron, H.M. Bunbury: "Dictionary of Organic Compounds," Revised Ed., Vol. III, 167 (1953), Oxford Univ. Press.

6) a) J.M. Gulland, R.D. Haworth: J. Chem. Soc. 1928, 1834. b) E. Späth, O. Hromatka: Ber. 61, 1692(1928).

7) T. Nakano: Pharm. Bull. (Japan) 2, 329(1954).

8) R. Mizra: J. Chem. Soc. 1957, 4400.

9) W.H. Perkin: Ibid. 113, 722(1918).

ついで *biscoclaurine* 型非フェノール性塩基すなわち *O-methylclaurine* (VI)¹⁰⁾ *isotetrandrine* (VII)¹¹⁾ および *insularine* (VIII)¹²⁾ のそれぞれの dimethiodide について LiAlH_4 との反応を検討した。まず (VI) の dimethiodide について上記と同一条件で反応を行ない、常法処理すれば多量の第三級塩基を得るが *O-methylclaurine* (VI) は少量しか得られず、大部分の残りの第三級塩基は種々の分離精製法を行なっても目下単一物質を得ていない。つぎに *isotetrandrine* (VII) dimethiodide についても同様に多量の第三級塩基を生ずるが、ついでアルミナカラムクロマトグラフィー精製で単離される *isotetrandrine* (VII) は微量である。さらに本反応において (VII) のほかに副産物として mp 221~222° の無色針状結晶を微量得た。本物質の分析値は $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_6\text{N}_2$ に一致し、旋光性を持たないが、これを *isotetrandrine* (VII) の Hofmann 分解で得られる旋光性を持たない α -*isotetrandrinemethine*^{11,13a,13b)} との比較で異なる物質であることを認めたが、微量のためその構造は目下検討中である。つぎに *insularine* (VIII) dimethiodide について同様の反応を行なったが、微量の *insularine* (VIII) を得るのみで、残り大半の第三級塩基は精製、単離困難である。以上 (VI), (VII) および (VIII) の dimethiodide と LiAlH_4 との反応は Tweedie 等¹⁴⁾ がある種の第三級アミンと LiAlH_4 を THF 中、微量のニッケル塩添加により C-N 結合の切断される反応を報告していることなどから考えて相当複雑なものと思われる。

つぎに *aporphine* 型フェノール性第四級塩基 *corytuberine* (IX)¹⁵⁾ *methiodide* (*magnoflorine iodide*⁷⁾) および *isocorydine* (X)¹⁶⁾ *methiodide* (*menisperine iodide*¹⁷⁾) について本反応を非フェノール性第四級塩基の場合と同様に反応処理したが、少量の黒色タール状物質を得たが (IX) あるいは (X) そのものは捕捉できず、多量の原料回収をしたのみである。

以上著者等の行なった実験結果から比較的構造簡単な *benzyltetrahydroisoquinoline* 型非フェノール性第四級塩基に本反応を適用すればかなり好結果が得られるが、*biscoclaurine* 型非フェノール性第四級塩基、ならびに *aporphine* 型フェノール性第四級塩基への適用はかなり困難なものと思われる。

実 験 の 部^{*3}

***dl*-Laudanosine (III) methiodide と LiAlH_4 との反応** (III) methiodide 0.5 g, LiAlH_4 187 mg, 無水 THF 60 cc を三頸フラスコに入れ、除湿装置をつけて攪拌しながら 45 hr 還流、冷後氷冷下に水 4 cc を滴下して過剰の LiAlH_4 を分解、汙過し残渣を MeOH で洗液が Meyer および Dragendorff 試薬に感じなくなるまで洗浄。汙液、洗液は合併し、HCl 酸性とし減圧下溶媒留去。ついで残留物に水 30 cc を加え、一度 Et_2O で振り Et_2O 層を除き、水層は NaOH アルカリ性とし Et_2O 抽出、 Et_2O 液は水洗、無水 K_2CO_3 で乾燥後、溶媒を留去、280 mg の油状物質を得。ついで Al_2O_3 クロマトで精製、結晶固化する。EtOH より再結晶、無色針状結晶 (III) 202 mg を得。mp 112.5~114.5° (文献⁹⁾ mp 114~115°)。IR (Nujol) は *dl*-laudanosine と一致。 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd. C 70.56, H 7.61. Found C 70.41, H 7.85. (III) picrate: 黄色砂状結晶 (Me_2CO)。mp 175°(decomp). $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd. C 55.28, H 5.15, N 9.95. Found C 55.43, H 5.38, N 9.69.

***O,O*-Dimethylcorytuberine (IV) methiodide (*O,O*-Dimethylmagnoflorine iodide) と LiAlH_4 との反応** (IV) methiodide 500 mg, LiAlH_4 188 mg, 無水 THF 60 cc を混じ同様に反応を行ない常法処理すれば淡黄色油状の粗塩基 270 mg を得。ついで Al_2O_3 -クロマトで精製しても遊離塩基は結晶化困難。*l*-(IV) bitartrate: *l*-tartaric acid の EtOH 飽和溶液を遊離塩基の EtOH 溶液に加え析出する結晶汙取、EtOH より再結晶、無色針状結晶 52 mg を得。mp 222~223°(decomp) (文献 mp 219~222°(decomp),^{6a)} mp 212~214°(decomp),^{6b)} mp 221.5~223°(decomp)¹¹⁾)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ Anal. Calcd. C 59.39, H 6.18. Found C 59.18, H 6.30.

***dl*-Canadine (V) methiodide と LiAlH_4 との反応** (V) methiodide 500 mg, LiAlH_4 195 mg, 無水 THF 60 cc を混じ同様に反応を行ない、常法処理すれば粗第三級塩基 238 mg を得。 Al_2O_3 クロマトで精製、結晶固化

*3 融点はすべて未補正。微量融点測定器 (柳本製作所) による。

10) a) 犬伏, 丹羽: 本誌 72, 762(1952). b) M. Tomita, K. Ito, H. Yamaguchi: Pharm. Bull. (Japan) 3, 449(1955).

11) 近藤, 慶松: 本誌 55, 234, 894(1935).

12) 富田, 菊池: 本誌 77, 69(1957).

13) a) 富田, 石井: 本誌 76, 1322(1956). b) F.V. Bruchhausen, H. Oberembt, A. Feldhaus: Ann. 507, 144(1933).

14) V.L. Tweedie, J.C. Alabashi: J. Org. Chem. 26, 3676(1961).

15) R.H.F. Manske, H.L. Holmes: "The Alkaloids" Vol. IV, 130(1954). Academic Press Inc, New York.

16) *Idem*: *Ibid.* Vol. IV, 130(1954).

17) Hans-G. Boit: "Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960" 278(1961). Akademie-Verlag, Berlin.

した部分を合併し, EtOH より再結晶. 微黄色砂状結晶 (V) 190 mg を得. mp 172°. $C_{20}H_{21}O_4N$ Anal. Calcd. C 70.78, H 6.24, N 4.13. Found C 70.55, H 6.41, N 4.11. UV λ_{max}^{EtOH} 288 m μ ($\log \epsilon$ 3.69). ついでクロマトによっても結晶化しない部分はピクリン酸 Me_2CO 溶液を加えると結晶析出. Me_2CO より再結晶. 黄色微細砂状結晶 43 mg を得. mp 238~240°(decomp). $C_{21}H_{25}O_4N \cdot C_6H_5O_7N_3$ Anal. Calcd. C 55.48, H 4.83, N 9.58. Found C 55.65, H 4.96, N 9.49. 上記 picrate を遊離塩基とし Et_2O を加えると結晶固化する. Et_2O より再結晶, 無色砂状結晶 25 mg を得. mp 123~124°. $C_{21}H_{25}O_4N$ Anal. Calcd. C 70.96, H 7.09, N 3.94. Found C 71.25, H 6.68, N 3.74. 一方 Perkin⁹⁾ の方法にしたがって dihydroanhydroberberine methochloride の Emde 分解を行ない, 反応物を処理して得られる mp 123~124° の結晶(dihydromethylisotetrahydroanhydroberberine) と上述の著者の得た mp 123~124° の結晶を混融ならびに IR (Nujol) を比較の結果同定.

O-Methylauricine (VI) dimethiodide と $LiAlH_4$ との反応 (VI) dimethiodide 420 mg, $LiAlH_4$ 200 mg, 無水 THF 50 cc を混じ同様に反応, 常法処理し粗三級塩基 206 mg を得た. つぎに Al_2O_3 クロマトで精製後, $CHCl_3$ に溶解し pH 4.3 の McIlvaine buffer で振盪し, buffer 層は NaOH アルカリ性とし Et_2O 抽出, Et_2O 溶液は水洗, 無水 K_2CO_3 で乾燥後, Et_2O を留去すれば無色油状物 (VI) 30 mg を得. (VI) の IR ($CHCl_3$) は O-methylauricine と一致. (VI) dimethiodide: 常法により (VI) 30 mg より dimethiodide とし $Me_2CO \cdot MeOH$ (5:1) の混液¹⁸⁾ を用いて Al_2O_3 クロマトを行ない精製. EtOH より再結晶, 無色菊花状結晶 42 mg を得. mp 180~182°(decomp). (文献¹⁰⁾ mp 181~182°(decomp)). $C_{39}H_{46}O_6N_2 \cdot 2CH_3I \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd. C 50.80, H 5.89. Found C 50.86, H 5.91. 本品の IR (Nujol) は O-methylauricine dimethiodide のそれと一致. 一方 $CHCl_3$ 層は種々分離, 精製を試みても単一物質を得ない.

Isotetrandrine (VII) dimethiodide と $LiAlH_4$ との反応 (VII) dimethiodide 500 mg, $LiAlH_4$ 200 mg, 無水 THF 60 cc を混じ同様に反応を行ない粗三級塩基 273 mg を得. ついで Al_2O_3 クロマトで精製すれば, 最初に展開される部分より微量の結晶析出. hexane- Me_2CO 混液より再結晶, 無色針状結晶 9 mg を得. mp 221~222°. $[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$ ($c=1.20$, $CHCl_3$). $C_{40}H_{46}O_6N_2$ Anal. Calcd. 73.82, H 7.12, N 4.30. Found C 73.70, 73.92, H 6.88, 7.11, N 4.08. 本物質の IR ($CHCl_3$, Nujol) は α -isotetrandrine methine¹³⁾ のそれと異なる. ついで展開される部分に EtOH を加えて放置すれば微量の結晶析出. EtOH より再結晶, 無色砂状結晶 (VII) 2 mg を得. mp 181~182°. 本品は isotetrandrine の IR (Nujol) と比較同定. さらに展開される部分は種々取扱っても単一物質を得難い.

Insularine (VIII) dimethiodide と $LiAlH_4$ との反応 (VIII) dimethiodide 500 mg, $LiAlH_4$ 200 mg, 無水 THF 50 cc を混じ同様に反応を行ない, 常法処理すれば粗三級塩基 200 mg を得. ついで Al_2O_3 クロマトを行ない, EtOH に溶解して, ピクリン酸 EtOH 飽和溶液を加え析出する沈殿を濾取, $Me_2CO \cdot MeOH$ 混液より再結晶, 黄色柱状結晶 (VIII) dipicrate 12 mg を得. mp 224° (slowly heating) (decomp), mp 232° (quickly heating) (decomp). $C_{38}H_{40}O_6N_2 \cdot 2C_6H_3O_7N_3$ Anal. Calcd. C 55.66, H 4.30. Found C 55.37, H 4.57. (VIII) dipicrate を得た母液から遊離塩基多量を得るが単一物質を得難い.

Corytuberine (IX) methiodide (Magnoflorine iodide) と $LiAlH_4$ との反応 (IX) methiodide 500 mg, $LiAlH_4$ 200 mg, 無水 THF 50 cc を混じ同様に反応を行なう. 冷後水冷下に水 3 cc を滴下して過剰の $LiAlH_4$ を分解し濾過. 残渣を MeOH で反復洗浄. 濾液, 洗液は合併し HCl 酸性とし減圧下溶媒留去, 残留物を NH_4OH アルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出, $CHCl_3$ 液を Na_2SO_4 で乾燥, 減圧下に $CHCl_3$ 留去, 黒色タール状物質 10 mg を得. 本物質は種々取り扱っても結晶化し難い. 一方 NH_4OH アルカリ性水層は HCl 酸性とし減圧下濃縮乾固. 残留物は MeOH で抽出, 不溶性の無機塩を除去. ついで MeOH を減圧留去, 残留物に水 5 cc を加え溶解させ KI 300 mg を加えれば油状物質が沈殿する. 上澄液を除去し, MeOH 少量を加えると結晶析出. MeOH より再結晶. 無色針状結晶 260 mg を得. mp 248~249°(decomp) (文献⁷⁾ mp 262°(decomp)). 本品の IR (Nujol) は原料 corytuberine (IX) methiodide (magnoflorine iodide) のそれと同定.

Isocorydine (X) methiodide (Menisperine iodide) と $LiAlH_4$ との反応 (X) methiodide 300 mg, $LiAlH_4$ 150 mg, 無水 THF 30 cc を混和し, 同様に反応を行なう. 冷後水 3 cc を滴下して過剰の $LiAlH_4$ を分解, 濾過, ついで残渣を MeOH で反復洗浄, 濾液, 洗液は合併し HCl 酸性とし溶媒は減圧留去. ついで残留物は NH_4OH アルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出, Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去, 黒色タール状物質 80 mg を得. 本物質は種々取り扱うも結晶化困難. 一方 NH_4OH アルカリ性水層は常法により処理, 第四級塩基無色針状結晶 103 mg を得. mp 225°(decomp). 本品の IR (Nujol) は原料 menisperine iodide のそれと一致.

終わりに臨み種々助言を与えられた大阪大学薬学部 犬伏康夫教授に感謝いたします. また元素分析を施行された京大元素分析センター 穂積啓一郎博士, 岩田秀子氏ならびにその協力者, および IR スペクトル測定の方を取られた本学 町田勝之輔, 浜中郁子, 花井一彦, 宮島美江の諸氏に感謝します.

京都大学薬学部