UDC 547.832.5

95. (故) 太田達男, 森 陽: フロキノリン類(第23報^{*1}) マクリン
およびジヒドロコクサギニンの合成^{*2}

(The Late) Tatsuo Ohta and Yo Mori: Furoquinolines. XXIII.
Synthesis of Maculine and Dihydrokokusaginine.

(Tokyo College of Pharmacy^{*3})

A new furoquinoline base of *Flindersia maculosa* LINDL., maculine (I), was synthesized by the following route (cf. Chart 1). Condensation of 3,4-methylenedioxyaniline (II) and diethyl (2-benzyloxyethyl)malonate (III) afforded 3-(2-benzyloxyethyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (IV), which was methylated with diazomethane to the 4-methoxy compound (VI). This was cyclized by the action of polyphosphoric acid to 4-methoxy-6,7-methylenedioxy-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]quinoline (VII) and its dehydrogenation with N-bromosuccinimide to form (I). Following this process for synthesis of (I), 3-(2-benzyloxyethyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxycarbostyryl (XIV), its 4-methoxy compound (XVI), and 4,6,7-trimethoxy-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]quinoline (XVII) were synthesized by dehydrogenation of (XVII) was extremely difficult.

(Received May 12, 1961)

1954年 Brown 等¹⁾ はオーストラリア産ミカン科植物 *Flindersia maculosa* LINDL. の樹皮から一新フロキノリン塩基 maculine (I) を分離して methylenedioxydictamnine であると報告している。つづいて同研究室の Gell 等²⁾ はその hydrogenolytic product の脱メチル化体を合成して methylenedioxy 基は 6,7-位であることを明らかにした。

著者等は今回次のように maculine (I) の合成を行ない (Chart 1), Gell 等の与えた (I) の構造を立証した。まず 3,4-methylenedioxyaniline (II) と diethyl (2-benzyloxyethyl)malonate (III) をジフェニルエーテル中で縮合して 3-(2-benzyloxyethyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (IV), mp 201~203° と少量のアルカリ不溶性物質, mp 300° 以上, を得た。(IV) は無水酢酸とピリジンによる加温酢化法で mp 191~192° の O⁴-monoacetate (V) を与える。(IV) はジアゾメタンでメチル化を行ない 3-(2-benzyloxyethyl)-4-methoxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (VI), mp 185° に導いた。次にこれをポリリン酸と加熱して閉環させ, 4-methoxy-6,7-methylenedioxy-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]quinoline (VII), mp 198~199° (picrate mp 210~212°) とした。一方 (VI) を 5% パラジウム炭素と水素で脱ベンジル化すると, 3-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (VIII), mp 269~270° を与える。(VIII) は (VI) と同様ポリリン酸で閉環すると (VII) を生成する。この 2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]quinoline 体 (VII) を benzoyl peroxide の存在で N-bromosuccinimide (NBS) と処理後, collidine と煮沸して脱水素し, mp 196~197° (picrate, mp 199°(decomp)) の結晶を得た。本品の融点, UV スペクトルは文献記載の (I) に一致し, Ritchie から分与された (I) の標品と混融, IR スペクトル (Fig. 1) において全く同一であることを確かめた。なお (IV) と同時に少量生成するアルカリ不溶性物質は (III) と diethyl (2-ethoxyethyl)malonate とから別途に合成した 7,8-methylenedioxy-2,3-dihydrofuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-one (IX) と同一であつた。(IX) をオキシン塩化リンと加熱すると 4-chloro-7,8-methylenedioxy-2,3-dihydrofuro[3,2-*c*]quinoline (X), mp 206~207° と 2,4-dichloro-3-(2-chloroethyl)-6,7-methylenedioxyquinoline (XI), mp 123~124° が得られる。

さきに著者等³⁾ はヘンルーダ *Ruta graveolens* L. から skimmianine, kokusaginine (XII) を分離し, koku-

*1 第22報: 本誌 82, 508(1962).

*2 本研究の一部は東京薬大年報 10, 360(1960) に速報した。

*3 Kashiwagi 4-Chome, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) R.F.C. Brown, P.T. Gilham, G.K. Hughes, E. Ritchie: Australian J. Chem. 7, 181(1954).

2) R.J. Gell, G.K. Hughes, E. Ritchie: Ibid. 8, 422(1955).

3) 太田, 森, 野田, 青木: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 8, 377(1960).

sagine を酸化パラジウムと水素で還元して得られるジヒドロ体の合成を報告した。(I)の合成に準じて、それぞれ 3-(2-benzyloxyethyl)-4-hydroxy-6,7-dimethoxycarbostyryl (XIV)^{*4}, mp 182~183° (O⁴-monoacetate, mp 192~193° (XV)), 3-(2-benzyloxyethyl)-4,6,7-trimethoxycarbostyryl (XVI), mp 188.5~189.5°, 4,6,7-trimethoxy-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]quinoline (XVII), mp 175° を合成した。本品は天然品から誘導したジヒドロコサギニンと一致したが (XVII) から (XII) への脱水素は極めて困難で 78 mg のジヒドロ体からは (XII) を得ることはできなかった。^{*5} これはさきに合成したジヒドロスキミアニン⁴⁾ についても同様なことが観察されている。⁵⁾

Chart 1.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of Maculine

----- Natural specimen

— Synthetic specimen

*4 (XIV) と同時に 7,8-dimethoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-*c*]quinolin-4(5*H*)-one, mp 280° 以上が副生する.

*5 桑山 (長崎大学薬学部) 私信: ジヒドロ体は脱水素により大部分分解するが甚だ低収率で kokusaginine を生成する. 4) 太田, 森: Pharm. Bull. (Tokyo) 5. 87(1957).

4) 太田, 森: Pharm. Bull. (Tokyo) 5, 87(1957).

5) 太田：化学技術 2 (7), 8(1958).

実験の部^{*6}

Diethyl (2-benzyloxyethyl)malonate (III) benzyl 2-chloroethyl ether と diethyl malonate Na 塩から Kirner, Richter の方法⁶⁾ に準じて製した。

3-(2-Benzyloxyethyl)-4-hydroxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (IV) diethyl 2-benzyloxyethyl malonate 13.0 g と 3,4-methylenedioxyaniline^{*7} 6.0 g を diphenyl ether 25 cc と共に EtOH 約 2 mol が脱離するまで 30 min 直火で加熱還流させる。冷後析出した結晶を吸沬, 5% NaOH で処理し可溶部と不溶部に分ける。可溶部は HCl 酸性とし析出する結晶を MeOH から再結晶, 無色プリズム晶, mp 201~203°, 得量 7.0 g, C₁₉H₁₇O₅N Anal. Calcd. C 67.25, H 5.05, N 4.13. Found C 66.94, H 5.10, N 4.30. 不溶部は AcOH から脱色, 再結晶を繰返すと淡黄色プリズム晶, mp 300° 以上。

3-(2-Benzyloxyethyl)-4-acetoxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (V) (IV) 0.3 g に Ac₂O 3 cc, ピリジン 2 滴を加え水浴上で 1.5 hr 加熱, 冷後氷水中に投じ析出する結晶を沬取。EtOH から再結晶, 無色針晶, mp 191~192°. C₂₁H₁₉O₆N Anal. Calcd. C 66.13, H 5.02, N 3.67. Found C 66.12, H 4.76, N 3.77.

3-(2-Benzyloxyethyl)-4-methoxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (VI) (IV) 1.0 g を 30 cc の Et₂O に懸濁し, 氷冷しながら CH₂N₂ の Et₂O 溶液を作用させ, 一夜放置。過剰の CH₂N₂ を AcOH で分解後 Et₂O を回収, 残渣を 5% KOH で処理し, 不溶部を EtOH から再結晶, 無色針晶, mp 185°, 0.8 g, C₂₀H₁₉O₅N Anal. Calcd. C 67.90, H 5.42, N 3.99. Found C 68.43, H 5.30, N 3.79.

3-(2-Hydroxyethyl)-4-methoxy-6,7-methylenedioxy carbostyryl (VIII) (VI) 0.2 g を EtOH 100 cc に溶かし, 5% Pd-C の存在下 H₂ と常圧常圧で 4 hr 振盪して脱ベンジル化を行なう。反応後, 触媒を沬別, 沬液を濃縮すると結晶が析出する。EtOH から再結晶を繰返すと無色絹糸状晶, mp 269~270° となる。C₁₃H₁₃O₅N Anal. Calcd. C 59.31, H 4.98, N 5.32. Found C 59.70, H 4.99, N 5.48.

4-Methoxy-6,7-methylenedioxy-2,3-dihydrofuro[2,3-b]quinoline (VII) (VI) 0.2 g にポリリン酸^{*8} 6.0 g を加え, 水浴上で 1 hr 加温し, 冷後氷水中に投じ析出物を沬別, 沬液を NH₄OH アルカリ性とし CHCl₃ で振取, CHCl₃ を乾燥後留去, 得られた白色結晶性残渣をベンゼンに溶かし, Al₂O₃ クロマトで精製。ベンゼン蒸留残渣を含み EtOH から再結晶, mp 198~199° 白色針晶 42 mg を得。C₁₃H₁₁O₄N·½H₂O Anal. Calcd. C 61.41, H 4.76, N 5.51. Found C 61.54, H 4.96, N 5.37. picrate 黄色プリズム晶, mp 210~212°. C₁₃H₁₁O₄N·C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. N 12.02. Found N 11.76. (VIII) 0.3 g にポリリン酸 9.0 g を加え水浴上で 2 hr 加温。同様処理し, mp 198~199° の白色針晶を得。(VI) からの生成物と混融して降下なし。

4-Methoxy-6,7-methylenedioxyfuro[2,3-b]quinoline (I) (VII) 30 mg, N-bromosuccinimide 21.7 mg, benzoyl peroxide 1 mg, AcOH 0.8 cc, AcONa 174 mg, CCl₄ 10 cc と共に水浴上で 4 hr 加熱, 冷後 2% NaOH 中に投じ, CCl₄ 層を分離, 水洗後溶媒を留去, 残渣を collidine 5 cc と油浴中で 6 hr 還流。反応終了後減圧下 collidine を留去, 残渣をベンゼンに溶かし, Al₂O₃ カラムクロマトを通過, 15.4 mg の無色針晶を得 (MeOH から再結晶), mp 195~196°. Ritchie から分与を受けた標品 (I) と混融。融点の降下を認めない, UV も文献に一致した。標品と本品の IR もまた同一であった (Fig. 1)。

7,8-Methylenedioxy-2,3-dihydrofuro[3,2-c]quinolin-4(5H)-one (IX) 3,4-methylenedioxyaniline 4.6 g と diethyl (2-ethoxyethyl)malonate 9.0 g を diphenyl ether 50 cc 中で加熱。1 hr で EtOH の脱離はほとんど終了する。4 hr 加熱し, 冷後ヘキサンを加えて沈殿を完全に析出させ沬取 (8.6 g), 5% NaOH で処理し, 不溶部を AcOH から脱色, 再結晶, 淡黄色プリズム晶, mp 300° 以上。さきに (III) と (II) から製したアルカリ不溶性物質 mp 300° 以上と IR により同定。C₁₂H₉O₄N Anal. Calcd. C 62.34, H 3.92, N 6.06. Found C 62.06, H 3.87, N 5.80.

(IX) と POCl₃ との反応 (IX) の粗結晶 1.0 g に POCl₃ 5 cc を加え直火で 4 hr 加熱, POCl₃ を留去後, 残渣を氷水中に投じ, 析出する結晶を沬取, 水洗, 乾燥。ベンゼンに溶かし Al₂O₃ クロマトを行ない, トリクロル体無色針晶 (XI) mp 123~124° を得 (MeOH から再結晶)。C₁₂H₈O₂NCl₃ Anal. Calcd. C 47.32, H 2.65, N 4.60. Found C 46.96, H 2.66, N 4.61. クロマト柱はさらに Me₂CO で溶離するとモノクロル体無色針晶 (X), mp 206~207° が得られる (MeOH から再結晶)。C₁₂H₈O₃NCl Anal. Calcd. C 57.73, H 3.23, N 5.61. Found C 57.86, H 3.53, N 5.56.

3-(2-Benzyloxyethyl)-6,7-dimethoxy-4-hydroxycarbostyryl (XIV) 3,4-dimethoxyaniline (XIII)^{*7} 1.65 g, diethyl (2-benzyloxyethyl)malonate 3.0 g, diphenyl ether 20 cc を直火で 30 min 加熱, 冷後ヘキサンを加え析出する結晶泥を 5% NaOH で処理し, 不溶部と可溶部に分離する。不溶部は AcOH から再結晶, 無色プリズム晶, mp 280° 以上, 0.5 g, C₁₃H₁₃O₄N Anal. Calcd. C 63.15, H 5.30, N 5.67. Found C 63.01,

^{*6} 融点はすべて未補正。

^{*7} veratraldehyde から 3,4-dimethoxyaniline の合成法に準じて piperonal から製した (Org. Synth. Coll. Vol. II, p. 622)。

^{*8} 防湿下水浴上で P₂O₅ (30.6 g) と 85% H₃PO₄ (19.5 cc) を 2 hr 加熱して製した。

6) W.R. Kirner, G.H. Richter: J. Am. Chem. Soc. 51, 2503(1929).

H 5.54, N 5.62. 可溶部は HCl 酸性とするとアメ状物を析出するが放置すると結晶化する. 水洗後 EtOH から再結晶. 無色プリズム晶, mp 182~183°, 1.3 g. $C_{20}H_{21}O_5N$ Anal. Calcd. C 67.59, H 5.96, N 3.94. Found C 67.47, H 5.90, N 4.04.

3-(2-Benzoyloxyethyl)-4-acetoxy-6,7-dimethoxycarbostyryl (XV) (XIV) 0.1 g に Ac_2O 1 cc, ピリジン 1 滴を加える加温酢化法により常法通り処理すると無色絹糸状晶. mp 192~193° となる (EtOH から再結晶). $C_{22}H_{23}O_6N$ Anal. Calcd. C 66.49, H 5.83, N 3.52. Found C 66.60, H 5.40, N 3.52.

3-(2-Benzoyloxyethyl)-4,6,7-trimethoxycarbostyryl (XVI) (XVI) 1.1 g を 20 cc の Et_2O に懸濁, 常法通りメチル化, 析出せる結晶を分離. EtOH から再結晶, 無色針晶, mp 188.5~189.5°, 0.7 g を得. $C_{21}H_{23}O_5N$ Anal. Calcd. C 68.49, H 6.54, N 3.55. Found C 68.28, H 6.28, N 3.79. Et_2O 可溶部は Et_2O を留去後, 残渣を少量の EtOH に溶かし, ピクリン酸 Et_2O 溶液を加えると黄色プリズム晶を析出する. mp 140~141°, $C_{22}H_{25}O_5N \cdot C_6H_3O_7N$ Anal. Calcd. C 54.89, H 4.59, N 9.15. Found C 54.87, H 5.06, N 8.95. これは 3-(2-benzoyloxyethyl)-2,4,6,7-tetramethoxyquinoline picrate の分析値にほとんど一致する.

4,6,7-Trimethoxy-2,3-dihydrofuro[2,3-*b*]quinoline (XVII) (XVI) 118 mg に 30 倍量のポリリン酸を加え, 油浴中 125° で 2 hr 加熱, 常法通り処理. $CHCl_3$ 蒸留残渣は picrate として分離した. picrate は Me_2CO に溶かして Al_2O_3 クロマトで再び遊離塩基に導いた. Me_2CO 蒸留残渣は石油エーテル・ベンゼン (1:1) 混液から再結晶 mp 175°.*⁹ 無色プリズム晶 35 mg を得. これは天然品より導いたジヒドロ体と一致する.

Kokusaginine (XII) 合成の試み (XVII) 78 mg, NBS 53 mg, benzoyl peroxide 1 mg, AcOH 1.9 cc, AcONa 376 mg, CCl_4 25 cc を (I) と同様処理したが (XII) を分離することはできなかった. この場合は (I) と異なり加温後, 漸次 CCl_4 は Br_2 を遊離して褐色となる.

本研究に当たり御鞭撻を頂いた本学 村山学長ならびに貴重なる標品を恵与されたオーストラリア, シドニー大学 Ritchie 博士に深謝します. 元素分析を行なわれた 本学女子部 馬場芳子, 岡部和子両氏, 原料アミンの合成に協力された大胡恵明, 大塚利正両君に併せて感謝します.

東京薬科大学

*⁹ 先に mp 173° と報告した.³⁾

UDC 547.833.9

96. 山口秀夫, 田中千秋, 永谷富久子: *dl*-7-Methylcoclaurine の光学的分割

Hideo Yamaguchi, Chiaki Tanaka, and Fukuko Nagatani:

Resolution of *dl*-7-Methylcoclaurine.

(Osaka College of Pharmacy*¹)

Optical resolution of *dl*-7-methylcoclaurine (II) was effected with di-*p*-toluoyl-*d*- and -*l*-tartaric acid in acetone. The optically active compounds thereby obtained melted at 151~152° (oxalate, m.p. 228~230°) and had extremely low optical rotation, which was confirmed by optical dispersion, as indicated in Tables I and II. N-Methylation of the *d*- and *l*-compounds respectively afforded *d*- and *l*-armepavine (V).

(Received May 13, 1961)

前に著者等の一人山口および中野¹⁾は coclaurine (I) 類似化合物の一として *dl*-7-methylcoclaurine (II) の合成を報告した. 一方本物質の光学的活性体に関しては, かつて富田, 藤田²⁾により, epistephanine (III) に対して液安中金属ナトリウムによる開裂反応を行なった際その分解塩基の一として捕捉されたが, 微量のため遊離塩基の融点, 比旋光度などに関しては確認されるに至らなかった. 著者等は今回他の目的で本物質の光学的活性体を必要としたためその *dl*-体について光学的分割を試みた結果完全な分割に成功した.

*¹ Takaminosato, Matsubara, Osaka.

1) 山口, 中野: 本誌 79, 1106(1959).

2) M. Tomita, E. Fujita: Pharm. Bull. (Japan) 2, 378(1954)