状晶 370 mg. を得. $C_{19}H_{24}O_3NCl$ Anal. Calcd.: C, 65.20; H, 6.91. Found: C, 64.93, H, 7.10.

1-(p-Methoxybenzyl)-2-methyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIII) 上記 HCl 塩より得た遊離塩基 80 mg. に 37% HCHO 0.5 g. を MeOH 50 g. に溶解した溶液 2.5 g. を加え室温で 1.5 hr. 攪拌, 一方 Darco G-60 (脱色炭) 100 mg. に 1% $PdCl_2$ 2 cc., MeOH 5 cc. を加えたものを接触還元し, 過剰洗淨液が $AgNO_3$ 溶液で沈殿が生じなくなるまでよく洗淨し得た触媒を加え, 1 hr. 接触還元後過剰洗淨液より溶媒を留去すると 80 mg. の結晶を得. これをベンゼンに溶解し Al_2O_3 でクロマト精製し MeOH より再結晶, m.p. 117~118° の結晶を得. $C_{20}H_{25}O_3N$ (VIII) Anal. Calcd.: C, 73.36; H, 7.70. Found: C, 73.12; H, 7.50.

本研究にあたり終始御懇篤な御指導を賜った京大 富田真雄教授に心から感謝申し上げます. 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, IR スペクトルを測定された京大薬学部 町田勝之輔, 浜中郁子, 花井一彦の諸氏に謝意を表します.

大阪大学薬学部, 京都大学薬学部

UDC 547.94 : 582.675.4

59. 犬伏康夫,*¹ 野村敬一*²: 防已科植物アルカロイド研究 (第 198 報*³) Trilobine
および Isotrilobine の構造 その 14*³ Trilobine の構造

Yasuo Inubushi and Kei-ichi Nomura: Studies on the Alkaloids of
Menispermaceous Plants. CXCIII. The Structures of
Trilobine and Isotrilobine. (14). Trilobine.

(Faculty of Pharmacy, Osaka University,*¹ Faculty of Pharmacy, Kyoto University*²)

The structure of trilobine had been believed to be I formula. In order to determine the absolute configuration of its asymmetric centers and the position of its secondary nitrogen, trilobine was N-acetylated and N-acetyltrilobine (IV) was submitted to the improved cleavage reaction with sodium-sodium hydride in liquid ammonia. Two-step fission successfully afforded two coclaurine moieties constituting the trilobine molecule. The non-phenolic base afforded 1-(p-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V), m.p. 58~62°, $[\alpha]_D^{20} +128.7^\circ$ (c=0.633, 95% EtOH). Non-basic phenol was O-methylated and gave 1-(p-methoxybenzyl)-2-acetyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI), m.p. 137~142°. From these experimental results and the fact that N-methyltrilobine and isotrilobine are identical substances,⁵⁾ it became clear that the structure of trilobine would be represented by VII.

(Received September 3, 1962)

trilobine の構造についてはこれまで富田ならびにその協力者¹⁾により I 式で示されることが報告されている。しかしなおこの塩基の 2 個の不斉中心の絶対配置および第 2 級窒素の位置は未解決に残されていた。

かつてこの問題の解決のため, それまで他の大多数の biscoclaurine 型塩基に適用してその構造異性, 不斉中心の絶対配置の問題を完全に解決した液安-ナトリウムの還元的開裂反応²⁾を trilobine にも適用したが, その反応経過が複雑なもののように目的を達することが出来なかった。¹⁾ その後簡単な dibenzo-p-dioxin 誘導体について本反応の基礎研究を行ない, その結果から前報³⁾で報告したように isotrilobine をその構成単位である 2 個の coclaurine 型塩基に開裂し得た。そこで同様な反応条件で trilobine にこの反応を適用したのであるが予想

*¹ Hotarugaike, Toyonaka, Osaka.

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

*³ 本研究は富田真雄: 防已科植物アルカロイド研究 (Masao Tomita: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants) の一部である。本報告の内容は速報として Tetrahedron Letters 24, 1133(1962)に報告した。第197報。その 13: 本誌, 83, 282 (1963)。

1) H. Kondo, M. Tomita: Ann., 497, 104 (1932); 富田, 谷: 本誌, 62, 468, 481 (1942); M. Tomita, Y. Inubushi, M. Kozuka: Pharm. Bull. (Japan), 1, 360, 368 (1953); M. Tomita, Y. Inubushi: Ibid., 2, 6 (1954); Y. Inubushi: Ibid., 2, 1, 11, 215 (1954).

2) M. Tomita: Fortsch. Chem. Org. Naturstoffe, 9, 175 (1952).

て III とし, これについて液安-ナトリウム-ナトリウムヒドリドの開裂反応と同じ条件で反応を試みた. その結果脱アセチル化した II が 20% 得られ, 残り 80% が原料回収 (III) され, したがって coclaurine 型塩基の N-acetyl 体はこの反応条件ではそれ程容易に脱 acetyl 化されないことが判った. また, 最近 Grundon 等³⁾ も N-acetyl 基を有する biscoclaurin 型塩基である N-acetylsepeerine について液安-ナトリウム反応を試み脱 acetyl 化されていない成績体を得ている.

つぎに trilobine を上記の条件で N-acetyl 化し N-acetyltrilobine, m.p. 266~267°(decomp.) IV を得た. このものは 18% 塩酸では脱 acetyl 化されず原料を回収するが, 35% 塩酸では一部脱 acetyl 化がおり, trilobine を複生することを IR スペクトルの比較で確認した. また IV の IR スペクトルは 1631 cm⁻¹ に強い amide carbonyl の吸収を示した. ついで実際の部記載のように液安-ナトリウム-ナトリウムヒドリドで第一段開裂反応を行ない, 得られた成績体はほとんどフェノール性塩基でペーパークロマトグラフィー (以下 P.P.C.) で 2 種以上の混合物であることが認められ, また IR スペクトルで 1631 cm⁻¹ の吸収はなお強く存在した. しかしこの粗第一段開裂フェノール性塩基を分別単離しようとする試みはすべて成功しなかったため, ただちにジアゾメタンで O-メチル化しここに得られた非フェノール性塩基について第二段液安-ナトリウム開裂反応を行なった. 反応成績体はまずフェノール性部と非フェノール性部に分け, ついでそれぞれを塩基部と非塩基部に分けた. これ等各 fraction の P.P.C. は Table I の通りである. このうち著者等はフェノール性非塩基部と非フェノール性塩基部に注目しこれ等 fraction を追求することとした.

Table I.

	P.P.C. (Rf)* ⁴
Phenolic non-basic fract.	0.93 ^{a)}
Phenolic basic fract.	0.73, ^{a)} 0.60 ^{a)} (small)
Non-phenolic non-basic fract.	0.92, 0.82
Non-phenolic basic fract.	0.92 (small), 0.82, 0.68

a) positive to Gibbs reagent.

まず開裂非フェノール性塩基部は P.P.C. で 3 spot を示しその UV スペクトルは biphenyl 誘導体のそれとよく似ており, これは trilobine 型塩基の上記開裂反応の際異常成績体として予想されるものである. そこでアル

*⁴ 展開溶媒は AcOH-BuOH-H₂O (10:63:27), 上昇法.

3) M.F. Grundon, J.E.B. McGarvey: J. Chem. Soc., 1962, 2077.

ミナによるクロマト分離を行なうと、最初に流出する部分より *d*-1-(*p*-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V), m.p. 58~62°, $[\alpha]_D +128.7^\circ$ ($c=0.63$, 95% EtOH) が得られ標品と IR ならびに混融により同定された。つぎに流出する部分からは比較的多量の油状物質が得られたがこのものはその UV スペクトルから biphenyl 誘導体と推定される。ついで開裂フェノール性非塩基部は P.P.C. で $R_f=0.93$ に 1 spot を示しその UV スペクトルは biphenyl 誘導体の吸収を示さなかった。そこでただちにジアゾメタンで O-メチル化し、ここに得られた非フェノール性物質を中性アルミナでクロマト分離し、精製すると m.p. 137~142° の結晶 (VI) を得た。本物質は別に *dl*-1-(*p*-methoxybenzyl)-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline*³ を N-acetyl 化して得た *dl*-1-(*p*-methoxybenzyl)-2-acetyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, m.p. 117~122° と IR スペクトル (クロロホルム) で完全に一致し、また 1-(*p*-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline⁴) より誘導したその N-acetyl 体とは異物質であることが IR スペ

Chart 1.

4) 富田, 楠田: 本誌, **72**, 795 (1952).

VII

クトル(クロロホルム)で証明された。

以上の結果 N-acetyltrilobine は Chart 1 の経路で開裂反応を受けたことが推定され, したがって N-acetyl-trilobine は IV で示されることが明らかとなった。

以上の結果から trilobine の第二級窒素は構造式の左側の窒素であることが判明した。また trilobine を N-メチル化すれば isotrilobine になること⁵⁾ が明らかにされているから trilobine における2個の不斉中心の絶対配置は isotrilobine のそれ等と同じく^{*3} 両者共に S-配置で示される。したがって trilobine は VII 式で表示することができる。

実験の部^{*5}

Trilobine の液安-ナトリウム開裂反応 Trilobine の液安中ナトリウム-ナトリウムヒドリドによる第一段開裂反応 trilobine 1.60 g. を toluene 130 cc. に溶解し, liq. NH₃ 400 cc. 中 -77~-74° で反応時 NaH を添加しながら金属 Na を作用させる。滴下時間 2 hr., その後 2.5 hr. 反応を継続し, 反応終了後 NH₃ を揮散, 残留物を常法により処理すればフェノール性塩基部 1.6 g. を得た。なお非フェノール性塩基部はほとんど得られなかった。

第一段開裂フェノール塩基の第二段液安-ナトリウム開裂反応 上記開裂フェノール性開裂塩基は分離困難なため混合物のまま少量の MeOH に溶解し, CH₂N₂ の Et₂O 溶液を加え 4 日間放置, 常法により処理すると非フェノール性塩基 1.5 g. を得 (褐色油状物質)。ここに得られた第一段開裂フェノール性塩基の O-メチル化体を toluene 100 cc. に溶解し liq. NH₃ 400 cc. 中 -60~-55° で金属 Na を作用させる。滴下時間 1.5 hr., さらに 3 hr. 反応を続行し反応を終了。所要 Na 量 1.0 g., NH₃ を揮散させ残留物を常法により処理すればフェノール性塩基部 0.19 g. および非フェノール性塩基部 0.275 g. を得。

このうち非フェノール性塩基 0.275 g. を減圧蒸留すれば b.p.₁₀ 120~140° (浴温) の油状物質 81 mg. を得。これを benzene に溶解し Al₂O₃ でクロマト分離を行なえば最初に流出する部分より m.p. 64~65° の結晶を得, 本物質は isotrilobine の開裂反応により得た d-1-(p-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) と混融, IR の比較により同一物質であることを確認した。ついで流出した部分は微量の油状物質であり, さらに EtOH で elute すれば 50 mg. の油状物質を得たが単一化合物は得られなかった。また上記フェノール性第二段開裂塩基 0.19 g. を MeOH に溶解し CH₂N₂ で O-メチル化し 3 日間放置後, 常法により処理し, ここに得た非フェノール性塩基 150 mg. を Al₂O₃ (1.5 g.) で benzene でクロマトを行なえば最初に流出する部分より 86 mg. の油状物質を得。(P.P.C. で 1 spot) 本物質を N,O,O-trimethylcoclaurine と IR (CHCl₃) で比較すると全く一致し, またこのものの oxalate, m.p. 105~108° の結晶も (+)-N,O,O-trimethylcoclaurine の oxalate⁶⁾ m.p. 105° と一致した。以上のように第二級窒素有する塩基はいずれの部分よりも分離することができなかった。

dl-1-(p-Methoxybenzyl)-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (II) の N-acetyl 化 II 100 mg. を 1 cc. の MeOH に溶解し, これに 4%(w/w) Ac₂O-Et₂O 溶液 1.1 g. を加え室温で 1 hr. 攪拌, 減圧下溶媒を留去, 残留物を Et₂O に溶解し, 1% HCl および 1% NaOH で洗浄し, 水洗後 Na₂SO₄ 乾燥, Et₂O を留去, 無色油状物質 0.122 g. を得。Et₂O を加えて放置すれば結晶化, m.p. 126~127°, 無色針状晶 (hexane)。P.P.C. は R_f=0.95 に 1 spot を示す。C₂₀H₂₃O₃N III Anal. Calcd.: C, 73.82; H, 7.12; N, 4.33. Found: C, 73.58; H, 7.18; N, 4.41.

この N-acetyl 体は 18% HCl で水浴上 5 hr. 加熱または 1N NaOH-EtOH で 2 hr. 還流しても原料回収にとどまり脱 acetyl 化は進行しないことが判った。

1-(p-Methoxybenzyl)-2-acetyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (III) の液安-ナトリウム-ナトリウムヒドリドに対する挙動 III 0.167 g. を Et₂O 50 cc. に溶解し, liq. NH₃ 200 cc. を反応温度 -60~-58° に保ち, Na の小片を加え青色に呈色した中に滴下その後青色が退色すれば Na の小片を追加し, 2 hr. 攪拌を行ない, ついで NaH を 1 g. 加えて同様 1.5 hr. 反応を継続した。所要 Na 0.6 g. 反応終了後 NH₃ を揮散し, ここに得られた残渣を常法にしたがい処理すればフェノール性部は得られず中性部分 130 mg., 塩基性部 35 mg. を得た。このうち中性部は原料 III であり塩基部は脱 acetyl を受けた II であることを確認した。このことから

*5 融点はすべて未補正。

5) M. Tomita, Y. Inubushi: Pharm. Bull. (Japan), 3, 7 (1955).

6) 富田, 近藤: 本誌, 77, 1023 (1957).

78% の回収率で原料を回収し、脱 acetyl 化は容易に進行しないことを知った。

Trilobine の N-acetyl 化 trilobine 1.3 g. を MeOH 10 cc. に懸濁し、0° に冷却し 5% (w/w) Ac₂O-Et₂O 溶液 5.6 g. を 10 min. で加え、さらに 1 hr. 攪拌、析出した結晶を濾取し、濾液を減圧下室温で溶媒を留去、残留物および結晶を合併して CHCl₃ に溶解し、5% NaOH, H₂O, pH 4.0 の緩衝液、H₂O の順に洗浄し無水 K₂CO₃ で乾燥後 CHCl₃ を留去、残留物 1.3 g. を得。CHCl₃-EtOH で再結晶、m.p. 266~267°(decomp.) の無色砂状晶を得た。C₃₇H₃₆O₆N₂·½H₂O (IV) Anal. Calcd.: C, 72.37; H, 6.07; N, 4.56. Found: C, 72.14; H, 6.29; N, 4.37. ここに得られた N-acetyltrilobine を 18% HCl で 5 hr. 水浴上で加熱しても脱 acetyl 化は進行せず原料を回収し、さらに 35% HCl で 3 hr. 水浴上で加熱すれば約 30% が脱 acetyl 化を受け trilobine を複生することを確認した。

N-Acetyltrilobine (IV) の液安中金属ナトリウム-ナトリウムヒドリドによる第一段開裂反応 liq. NH₃ 500 cc. 中反応温度 -75~-74° で NaH 2 g. を加え 30 min. 攪拌後、Na の小片を加え青色に着色させ NaH を少量づつ加え退色すれば Na の小片を加えて青色に着色させついで NaH 0.1 g. を加えこれに N-acetyltrilobine 1.0 g. を少量づつ加え、これを繰り返した。所要時間 2.5 hr., Na 量 1.6 g., NaH 量 5.2 g. 反応終了後 NH₃ を揮散し、残留物を benzene 100 cc. および H₂O 50 cc. を加え、よく振盪し、分液し benzene 層は 5% NaOH で数回洗浄。水層およびアルカリ水溶液層を合し、Et₂O で洗浄し、ついで NH₄OH アルカリ性とし CHCl₃ 抽出を行ない、Na₂SO₄ で乾燥後 CHCl₃ を留去、0.913 g. の褐色無晶形粉末を得。また非フェノール性部は微量得たにすぎなかった。

N-Acetyltrilobine よりの第一段開裂フェノール性塩基の第二段液安-ナトリウム開裂反応 上記第一段開裂フェノール性塩基 0.913 g. を MeOH に溶解し nitrosomethylurea 20 g. より得た CH₂N₂ の Et₂O 溶液を加えて 3 日間放置し、O-メチル化し常法により処理すれば非フェノール性物質 0.80 g. の無晶形粉末を得。これを toluene 50 cc. に溶解し、一方 liq. NH₃ 500 cc. を -65~-62° に保ち、Na の小片を加えて着色させ塩基の toluene 溶液を滴下し、青色が退色すればさらに Na の小片を加え、ついで toluene 溶液を加える。これを繰り返して約 2 hr. で反応を終了、所要 Na 量 1.1 g. 後 NH₃ を揮散させ、得られた残留物に水 50 cc. を加えよく振盪、分液し、toluene 層と水層を分け toluene 層はさらに 5% NaOH で数回抽出した。水層およびアルカリ洗浄液は合して Et₂O で洗浄し、NH₄OH アルカリ性とし CHCl₃ で抽出。ここに得られた CHCl₃ 溶液 (フェノール性部) を 5% HCl で抽出し塩基性部をこれに転溶させ、さらに NH₄OH アルカリ性で CHCl₃ 抽出、Na₂SO₄ で乾燥、溶媒留去すれば褐色油状物質 77 mg. (フェノール性塩基部) を得。一方 CHCl₃ 溶液は Na₂SO₄ で乾燥、溶媒留去すれば 29 mg. の油状物質 (フェノール性非塩基部) を得。またさきに得た toluene 溶存部 (非フェノール部) を 5% HCl で抽出し塩基性部分を転溶させ、この水層を NH₄OH アルカリ性とし CHCl₃ 抽出、無水 K₂CO₃ で乾燥、CHCl₃ 留去、204 mg. の油状物質 (非フェノール性塩基部) を得。一方 toluene 層は無水 K₂CO₃ で乾燥、減圧下 toluene を留去、403 mg. の油状物質を得 (非フェノール性非塩基部)。

第二段開裂非フェノール性塩基部 上記非フェノール性塩基部 204 mg. を Al₂O₃ (2.0 g.) を用いて benzene 溶液でクロマト分離精製すれば m.p. 58~62° の結晶を得。本物質はさきに isotrilobine の開裂反応により得られた 1-(p-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) と混融ならびに IR (CHCl₃) の比較により同一物質であることを確認した。[α]_D²⁰ +128.7 (c=0.633, 95% EtOH, l=0.479 dm)。

第二段開裂フェノール性非塩基部 第二段開裂フェノール性非塩基部 29 mg. を少量の MeOH に溶解し、CH₂N₂ の Et₂O 溶液を加えて 2 日間放置し O-メチル化し常法により処理すれば非フェノール性部 25 mg. を得。これを中性 Al₂O₃ を用いて benzene 溶液でクロマト精製すると m.p. 137~142° の無色針状晶 (Et₂O-cyclohexane) を得た。C₂₁H₂₅O₄N Anal. Calcd.: C, 70.96; H, 7.09. Found: C, 70.37; H, 7.29.*⁶ このものはつぎにのべる dl-1-(p-methoxybenzyl)-2-acetyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline と IR (CHCl₃) で同定された。

dl-1-(p-Methoxybenzyl)-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline*³ の N-acetyl 化 上記化合物 30 mg. を少量の MeOH に溶解しこれに 4% (w/w) Ac₂O-Et₂O 溶液 0.5 cc. を加え室温で 1 hr. 攪拌後減圧下溶媒を留去し、残留物を Et₂O に溶解し、1% HCl, H₂O, 1% NaOH, H₂O の順に洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥後 Et₂O を留去、無色油状物質 32 mg. を得。Et₂O を加えて放置すれば結晶化し少量の Et₂O より再結晶、微細針状晶、m.p. 117~122° を得。C₂₁H₂₅O₄N Anal. Calcd.: C, 70.96; H, 7.09. Found: C, 70.75; H, 7.22.

本研究にあたり終始御懇篤な御指導を戴いた京大 富田真雄教授に厚く感謝します。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、IR スペクトルを測定された京大薬学部 町田勝之輔、浜中郁子、花井一彦の諸氏に謝意を表します。

大阪大学薬学部、京都大学薬学部

*⁶ 試料少量のため 1.715 mg. で分析を行なった。