UDC 547.837.6.07

60. 富田真雄, 深川 清: 数種の Aporphine 型塩基の液体アンモニア中
アルカリ金属による開裂反応

Masao Tomita and Kiyoshi Fukagawa: Studies on the Cleavage Reaction
of Aporphine Alkaloid by Metallic Alkali in Liquid Ammonia.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University*1)

Cleavage reaction with metallic sodium or lithium in liquid ammonia was carried out on aporphine-type bases, (+)-O,O-dimethylcorytuberine (X) and (+)-glaucine (XIV), and the decomposition products were examined.

The starting compound, O,O-dimethylcorytuberine (X) was prepared by derivation of the quaternary base, magnoflorine iodide (IX) to its O,O-dimethyl compound and to the tertiary base (X) by the ethanalamine method. Glaucine (XIV) was also derived from the quaternary base, laurifoline iodide (XIII), by application of lithium aluminium hydride to its O,O-dimethyl compound.

Cleavage reaction of O,O-dimethylcorytuberine (X) in ether or tetrahydrofuran, using metallic alkali in liquid ammonia, gave two kinds of decomposition product. One of them was found to be the O-methyl compound of 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (VI), obtained by the same cleavage reaction of O-methyl domesticine (V), i.e. 2,10-dimethoxyaporphine (XI). The other was identified as 2-oxo-10-methoxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (XII).

The same reaction of (+)-glaucine (XIV) under the same conditions as above was found to form the entirely identical 2,10-dimethoxyaporphine (XI) and the ketone compound (XII), as in the case of O,O-dimethylcorytuberine (X).

From the result of the foregoing experimental evidences, the absolute configuration of the steric structure of the starting bases used for this reaction, magnoflorine (IX), laurifoline (XIII), and O-methyl domesticine (V), can be related to (+)-glaucine (XIV) whose absolute configuration had already been clarified. These bases are now known to take the L-type configuration (S) as does (+)-glaucine.

(Received September 6, 1962)

aporphine 型塩基に対する文献既知の液安-アルカリ金属の反応に関しては Ayer, Taylor¹⁾ による bulbo-capsine, 富田, 北村²⁾ による domesticine および O-methyl domesticine についての報告がある。

すなわち bulbo-capsine (I) は液安-ナトリウム開裂反応により morphothebaine (II) を生成, また domesticine (III) より 2-methoxy-1,10-dihydroxyaporphine (IV) を, また O-methyl domesticine (V) よりは同一反応により 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (VI) を得てこの場合は1位のメトキシル基が酸素をともなって全く脱離する興味ある反応の起ることを認めている。また O-methyl domesticine (V) にナトリウムの代わりにリチウムを用いて同一反応を行なうときは, VI 物質の生成と同時に 2-oxo-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VII) をも生成しこの場合はナトリウムよりもリチウムを使用した方が反応が深刻に進行することを報告している。また VI 物質は液安-リチウム反応により VII 物質を生成すること, さらに VII 物質の構造についてはその Huang-Minlon 還元体 10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine ならびにその O-メチル体 (VIII) を文献既知³⁾ の対応する物質とそれぞれ比較の結果同定確認することによりその構造を証明している。

今回著者等は同じく aporphine 型塩基の液安-アルカリ金属による開裂反応の生成物についてさらに吟味を加えるため, O,O-dimethylcorytuberine (X) および glaucine (XIV) について本反応を試みた結果, 興味ある事実を認めたのでここにその際得た知見について報告する。

このうち原料である O,O-dimethylcorytuberine (X) は第4級塩基 magnoflorine (IX) iodide を O,O-

*1 Yoshida Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) W. A. Ayer, W. I. Taylor: J. Chem. Soc. 1956, 472.

2) 富田, 北村: 本誌, 80, 219, 613, 1104 (1960); 北村, 菅本: 本誌, 81, 254 (1961).

3) Y. K. Sawa, K. Kawasaki, S. Mayeda: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 8, 960 (1960).

dimethyl 体としついでこれを ethanolamine 法⁴⁾により第3級塩基(X)に誘導した. また glaucine (XIV) も第4級塩基 laurifoline (XIII) iodide を原料としてその O,O-dimethyl 体に LiAlH_4 を作用⁵⁾させることにより合成した. ここに合成された glaucine は天然の (+)-glaucine に一致する.

まず O,O-dimethylcorytuberine (X) について無水エーテルを溶媒として液安中金属リチウムあるいはナトリウムを用いて, いずれの場合も液安沸点付近の温度で開裂反応を行なった. そして実験の部記載の方法により処理した結果, 2 種の非フェノール性塩基を捕捉した. 一つはそのブロム水素酸塩が m.p. $245\sim 246^\circ(\text{decomp.})$, $[\alpha]_D^{15} + 81.6^\circ$ (エタノール), 組成 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HBr}$, 無色針状晶で, メトキシル基 2 個を検出する. しかしその遊離塩基は結晶し難い. この塩基の UV ならびに IR スペクトル (Nujol) はかつて富田, 北村²⁾が O-methyl-domesticine (V) より液安-アルカリ金属による開裂反応の結果分解物として捕捉した 2-methoxy-10-hydroxy-aporphine (VI) の O-methyl 体である 2,10-dimethoxyaporphine (XI) と比較の結果同一物質であることを確認した. またこの塩酸塩は m.p. $235^\circ(\text{decomp.})$ を示し, $[\alpha]_D^{15} + 83.7^\circ$ (エタノール). 本物質もその IR (Nujol) は 2,10-dimethoxyaporphine (XI) 塩酸塩のそれに全く一致する. 他の一つの分解塩基は m.p. 173° を示し,

4) 富田, 高野: 本誌, 80, 301 (1960).

5) A.C. Cope, E. Ciganek, L.J. Fleckenstein, M.A.P. Meisinger: J. Am. Chem. Soc., 82, 4651 (1960); 富田, 井深: 本誌, 82, 1656 (1962).

$[\alpha]_D^{25} + 120.8^\circ$ (メタノール), その組成 $C_{18}H_{23}O_2N$ に一致する. またその IR スペクトル (クロロホルム) は 1720 cm^{-1} に孤立ケトンの強い吸収を示す. ここにおいてこのケトン体はかつて富田, 北村²⁾ が O-methyl domesticine (V) に対する同一反応の結果捕捉したケトン体 (VII) の構造より類推して, XI 物質がさらに深刻に分解反応をうけて 2 位もしくは 10 位のメトキシ基がそのベンゼン核の水素化とともにケトンが生成したものと考えられるので, これを Huang-Minlon 還元³⁾ に付したところ m.p. $56\sim 59^\circ$ の無色菊花状結晶, $[\alpha]_D^{25} + 151.3^\circ$ (メタノール) を得た. 本物質の IR スペクトル (クロロホルム) は 1700 cm^{-1} 付近にもはやケトンの吸収を認めない. ここにおいて本物質を標本²⁾ の 10-methoxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VIII) と IR スペクトル (Nujol) (クロロホルム) を比較の結果完全に一致する. したがって今回得られたものとケトン体は 2-oxo-10-methoxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (XII) であることが確認された.

また O,O-dimethylcorytuberine (X) について溶媒をエーテルの代わりにテトラヒドロフランを用いて同一の液安-アルカリ金属開裂反応を行なっても上記と全く同じ分解塩基 2,10-dimethoxyaporphine (XI) を生成する.

ついで glaucine (XIV) についてテトラヒドロフランを溶媒として液安-金属リチウムによる開裂反応を行なった. 反応成績体を実験の部記載のように処理して得られる塩基を検索したところ, O,O-dimethylcorytuberine (X) の本反応の場合と全く同一の 2,10-dimethoxyaporphine (XI) の生成を UV および IR スペクトルの比較の結果から同定確認した. しかしこの場合は対応するケトン体 (XII) は R_f 値においては認められるが微量のため結晶として捕捉確認できなかった.

すなわち以上の実験結果より O,O-dimethylcorytuberine (X) に液安-アルカリ金属を作用させる時はその分解反応の経過は O-methyl domesticine (V) の場合と全くその規を一にする反応が進行し, まず 1 位および 11 位のメトキシ基はその酸素原子をともなって全く脱離して 2,10-dimethoxyaporphine (XI) を生成, そのうちの一部は分解反応がさらに進行して, tetrahydroisoquinoline 部を構成するベンゼン核が一部水素化されケトン

体(XII)にまで分解することを知った。また一方 glaucine (XIV) の反応においても全く同じ形式の分解反応が進行して1位および9位のメトキシ基が脱離して O,O-dimethylcorytuberine (X) の場合と全く同一の分解物を生成することを確認した。すなわち aporphine 型塩基に対する本反応は極めて興味ある反応というべきで、今後さらに反応例を重ねて精細に検討を加えるつもりである。

また以上の実験から O-methyl domesticine (V), O,O-dimethylcorytuberine (X) および (+)-glaucine (XIV) の液安-アルカリ金属による開裂反応によりいずれの塩基からも全く同一の立体構造を有する 2,10-dimethoxy-aporphine (XI) が誘導されることが明らかになった。一方今日すでに (+)-laudanose と天然の (+)-glaucine (XIV) はともにその不斉炭素の立体配置は同一で L 型列 (S) であることが確認⁹⁾ されている。したがって今回著者等が液安-アルカリ金属開裂反応の原料に使用した数種の塩基すなわち magnoflorine (IX),⁷⁾ laurifoline (XIII),⁸⁾ domesticine (III)²⁾ および O-methyl domesticine (V)²⁾ の立体構造は、第4級塩基を第3級塩基に誘導する反応あるいは液安-アルカリ金属による開裂反応では不斉炭素における絶対配置の変換は考えられないから、これらを (+)-glaucine (XIV) と関連づけることができたわけで、すなわちこれらの塩基はいずれも同一の L 型配置 (S) をとるものであることが明らかとなった。

実 験 の 部^{*2}

O,O-Dimethylcorytuberine (X) magnoflorine (IX) iodide を MeI, アルカリでメチル化して得られる O,O-dimethylmagnoflorine iodide (m.p. 242~243°(decomp.)) 1.0 g. を ethanolamine 1.5 cc. とよく混和, 160~165° に 0.5 hr. 加熱, 冷後 H₂O 15 cc. を加えて溶解, ついで 5% NaOH を加えてアルカリ性とし, 析出する物質を Et₂O に転溶. Et₂O 抽出液は水洗, K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去, 淡黄色の油状物 610 mg. を得. これをベンゼンに溶解しアルミナカラムを通して精製した後, 溶媒を留去, 残渣を EtOH に溶解し EtOH-HBr を滴下, これに少量の abs. Et₂O を加えて氷室に放置すれば無色針状の HBr 塩の結晶を析出. 510 mg. 本物質は文献記載⁹⁾ の (+)-corytuberine を O-メチル化して得られる O,O-dimethylcorytuberine の数値に一致する. m.p. 250.5~251.5°(decomp.). Rf 0.67±0.01. $[\alpha]_D^{25} +166.6^\circ$ (c=0.601, l=0.5 dm, 95% EtOH). C₂₁H₂₅O₄N·HBr·H₂O Anal. Calcd.: C, 55.55; H, 6.22. Found: C, 55.51; H, 6.20.

O,O-Dimethylcorytuberine (X) の液安-リチウムによる開裂反応 (溶媒エーテル) liq. NH₃ 約 500 cc. を -40~-45° に保ち, 攪拌しつつ Li 少量を加え, 一方 O,O-dimethylcorytuberine·HBr 塩 0.5 g. よりの遊離塩基を abs. Et₂O 25 cc. に溶解したものを加える。さらに反応液が持続性の青色を呈するまで Li を少量ずつ加えると内容は青色から汚緑色に変わり液面との境に白色→赤褐色の帯を生ずる。使用 Li 0.5 g. 反応時間 7 hr. 反応液は一夜常温に放置して NH₃ を気散. 残渣を水に溶解, 2% NaOH を加えて Et₂O 抽出. Et₂O 層を水洗, K₂CO₃ で乾燥し, 溶媒を留去すると淡黄色の油状物 340 mg. を得. 一方アルカリ性水層は NH₄Cl で NH₃ アルカリ性とし Et₂O 抽出. 抽出液は水洗, K₂CO₃ 乾燥, 溶媒を留去すると微桃色の油状物少量を得る. 非フェノール性油状物は Rf 0.66±0.02, 0.52 の 2 spot を示し, M.P.C. では pH 2.8, 3.2 に 2 ヶの固着 zone を検出する. ついで上記非フェノール性塩基は CHCl₃ 30 cc. に溶解し, McIlvaine 緩衝液で Meyer 試薬で検しながら, 向流式に数回抽出. pH 3.2 の fraction より Et₂O で分離抽出した部分を K₂CO₃ で乾燥後, 溶媒を留去すれば無色柱状晶を析出. MeOH より再結晶. 150 mg. m.p. 173°. Rf 0.52. $[\alpha]_D^{25} +120.8^\circ$ (c=9.26, l=0.5 dm, MeOH). IR (CHCl₃) は 1720 cm⁻¹ に >CO の吸収を示す. C₁₈H₂₃O₂N (XII) Anal. Calcd.: C, 75.74; H, 8.12. Found: C, 75.69; H, 8.06.

一方 pH 2.8 の fraction は Et₂O 処理, K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去すれば 120 mg. の油状物を得る。遊離塩基は結晶し難い。これを EtOH に溶解, EtOH 性 HBr を加えて放置すれば針状結晶を析出. EtOH より再結晶. m.p. 245~246°(decomp.) の HBr 塩の結晶 100 mg. を得. 本物質は IR (Nujol) (CHCl₃) あるいは UV ともに 2,10-dimethoxyaporphine (XI)²⁾ の標本と比較の結果一致同定. $[\alpha]_D^{25} +81.6^\circ$ (c=0.4408, l=0.5 dm, EtOH). C₁₉H₂₁O₂N·HBr Anal. Calcd.: C, 60.69; H, 5.90; OCH₃ 16.50. Found: C, 60.39; H, 6.14; OCH₃, 18.70. フェノール性塩基部は少量のため精査せず。

O,O-Dimethylcorytuberine (X) の液安-ナトリウムによる開裂反応 (溶媒エーテル) O,O-dimethylcory-

^{*2} 融点はすべて未補正. Multi-buffered Paper Chromatography は M.P.C. と略記. Rf 値はすべて東洋濾紙 No. 50 を使用, AcOH-BuOH-H₂O (10:63:27) を振盪後数日放置した上層を展開溶媒として使用, 上昇法 Dragendorff 試薬で顕色。

6) F. Faltis, E. Adler: Arch. Pharm., 284, 281 (1951); H. Corrodi, E. Hardeager: Helv. Chim. Acta, 39, 889 (1956); H.G. Boit: "Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960," 279 (1961).

7) T. Nakano: Pharm. Bull. (Japan), 2, 309 (1954).

8) M. Tomita, F. Kusuda: Pharm. Bull. (Japan), 1, 1 (1953); 富田, 石井: 本誌, 78, 1441 (1958).

9) R.H.F. Manske: "The Alkaloids," IV, 130 (1954), Academic Press, New York.

tuberine (X) HBr 塩 0.5 g. よりの遊離塩基を原料として, Li の代わりに Na を使用. 他の条件は前項と全く同様. 使用 Na 0.8 g. 反応時間 5 hr. これを処理して非フェノール性とフェノール性塩基に分別. 非フェノール性塩基は CHCl_3 に溶解し向流式に pH の差異により 2 種に分離, pH 3.2 の fraction 粗結晶 260 mg. を得て, これを MeOH より再結晶. m.p. 173° を示す無色板状結晶のケトン塩基 (XII) Rf 0.52. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 75.74; H, 8.12. Found: C, 75.92; H, 8.08. ついで pH 2.8 fraction を処理して粗塩基 120 mg. を得. その HBr 塩は m.p. $245^\circ(\text{decomp.})$. Rf 0.66. UV および IR (Nujol) よりこれは 2,10-dimethoxyaporphine (XI) であることを確認. 一方フェノール性塩基部は微量のため精査せず.

ケトン塩基 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ m.p. 173° (XII) の Huang-Minlon 還元 ケトン塩基 (XII) 40 mg. を diethylene glycol 0.4 cc. に溶解, ついで $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 2 滴を加え, 130° の油浴中で 1 hr. 加熱. ついで浴温を徐々にあげ 195° とする. ついで $195^\circ \sim 200^\circ$ で 2 hr. 加熱をつづける. 反応物は冷後内容を 5 cc. の水に溶解, Et_2O 抽出. Et_2O 抽出液は水洗後, K_2CO_3 で乾燥し, 溶媒を留去. 黄褐色の油状物 37 mg. を得. ついでこれを abs. Et_2O に溶解, アルミナクロマトで精製し, Rf 0.72 の無色油状物を得. 本物質は放置すれば菊花状の結晶を析出. m.p. $56 \sim 59^\circ$. $[\alpha]_D^{25} + 151.3^\circ$ ($c=7.40$, $l=0.5$ dm, MeOH) その IR (CHCl_3) は 1720 m^{-1} 付近にもはやケトンの吸収は認めない. これを 10-methoxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine⁹⁾ (VIII) と IR (CHCl_3) (Nujol) を比較の結果全く一致し両者同一物質であることを確認.

O,O-Dimethylcorytuberine (X) の液安-リチウムによる開裂反応 (溶媒テトラヒドロフラン) O,O-dimethylcorytuberine (X) HBr 塩 0.5 g. よりの遊離塩基をテトラヒドロフラン 20 cc. に溶解して使用. 他の反応条件は前項と同様. 使用 Li 0.5 g. 反応時間 8 hr. これを処理して非フェノール性塩基部として油状物 308 mg. を得. Rf 0.66. フェノール性塩基部油状物 3 mg., Rf 0.56. 非フェノール性塩基はベンゼンに溶解アルミナクロマトにより精製, 溶媒留去, ここに得られる油状物は結晶し難い. その HBr 塩は m.p. $245 \sim 246^\circ(\text{decomp.})$ の結晶. 230 mg. $[\alpha]_D^{25} + 83.7^\circ$ ($c=0.50$, $l=0.5$ dm, 95% EtOH). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ ($\log \epsilon$): 273 (4.11), 320 (3.82). 遊離塩基の IR (CHCl_3) あるいはその HBr 塩の IR (Nujol) とともに 2,10-dimethoxyaporphine (XI) のそれに一致. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HBr}$ Anal. Calcd.: C, 60.69; H, 5.90. Found: C, 60.66; H, 5.90. またその HCl 塩は m.p. $236^\circ(\text{decomp.})$ の結晶. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 67.35; H, 6.85. Found: C, 67.42; H, 6.90.

O,O-Dimethylcorytuberine (X) の液安-ナトリウムによる開裂反応 (溶媒テトラヒドロフラン) 前項と全く同一の処方, 反応条件による Na 0.5 g. 反応時間 4 hr. これを処理して非フェノール性塩基として 360 mg. を得. 遊離塩基は結晶し難いが Rf 0.66. その HCl 塩は m.p. $235^\circ(\text{decomp.})$ の無色針状晶. IR (Nujol) は 2,10-dimethoxyaporphine (XI) の HCl 塩に完全に一致同定. フェノール性塩基は極めて微量.

O,O-Dimethylaurifoline Iodide の LiAlH_4 の作用 (glaucine (XIV) の生成) O,O-dimethylaurifoline iodide m.p. $222.5^\circ(\text{decomp.})$ 1.0 g. をテトラヒドロフラン 40 cc., ジオキサン 20 cc. の混合溶媒に溶解, LiAlH_4 400 mg. を加え, 浴温を $80 \sim 90^\circ$ に保ちつつ 38 hr. 攪拌加熱. 反応終了後氷水 20 cc. を加えて未反応の LiAlH_4 を分解, $\text{Al}(\text{OH})_3$ を汙別, 汙液を HCl 酸性とし減圧で溶媒を除く. ついでこれを NaOH アルカリ性とし Et_2O で抽出, 水洗, MgSO_4 で乾燥した後, Et_2O を留去. 淡黄色油状物質 0.6 g. これを Et_2O に溶解しアルミナクロマトで精製, ついで溶媒を留去後, 残渣の油状物は結晶し難いのでこれに EtOH 性 HBr を加えて HBr 塩の結晶として単離. MeOH より再結晶. m.p. $236^\circ(\text{decomp.})$ 収量 120 mg. Rf 0.54 ± 0.01 . $[\alpha]_D^{25} + 90.3^\circ$ ($c=0.674$, $l=0.5$ dm, MeOH). 本物質はその UV あるいは IR (Nujol) とともに天然の (+)-glaucine の HBr 塩¹⁰⁾ と一致し, また混融しても融点降下は認められない.

Glaucine (XIV) の液安-リチウムによる開裂反応 liq. NH_3 約 250 cc. を -35° に保ち, 攪拌しつつ Li 100 mg. と glaucine 140 mg. をテトラヒドロフラン 20 cc. に溶解した溶液を加え, 青緑色を保たせつつ 5 hr. 反応. 反応成績体は常法により処理してフェノール性と非フェノール性塩基に分別. このうち非フェノール性塩基部はこれをさらにアルミナクロマトで精製し HBr 塩の結晶として捕捉. 無色針状結晶. m.p. $242^\circ(\text{decomp.})$ 収量 40 mg. 本物質の遊離塩基は結晶し難い. この遊離塩基あるいは HBr 塩の UV および IR (Nujol, CHCl_3) はともに 2,10-dimethoxyaporphine (XI) あるいはその HBr 塩と全く一致同定. さらに XI 物質を除去した母液を処理した結果 Rf においてはケトン体 (XII) に相当する spot を示す部分があるが少量のため結晶として取りだすことはできなかった.

本研究にあたり元素分析を施行された本学微量元素分析センター 穂積啓一郎博士およびその協力者, ならびに IR スペクトルを測定された本学薬学部赤外分析室 町田勝之輔, 宮島美枝の諸氏に厚く感謝いたします.

京都大学薬学部