〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (10) 1027 ~ 1029 (1964)

UDC 547.94 : 582.675.4

富田真雄, 古川 宏: 防已科植物アルカロイド研究(第207報^{*1}) Trilobine および
Isotrilobine の構造 その 17^{*2} Oxyacanthine より Isotrilobine の合成

Masao Tomita and Hiroshi Furukawa: Studies on the Alkaloids of Menis-
permaceous Plants. CCVII. Structure of Trilobine and Isotrilobine.

(17). Synthesis of Isotrilobine from Oxyacanthine.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{*3})

Following the previous work¹⁾ on the synthesis of the antipode of isotrilobine (VI) from the antipode (N-methyl-dihydroepistephanine-B) of O-methylrepandine (II), O-methyl-anhydrodemethylrepandine (VI) was synthesized from repandine (III), obtained by the treatment of oxyacanthine (I) with dilute hydrochloric acid, by demethylation with hydrogen bromide in acetic acid solution, dehydrative cyclization with saturated aqueous solution of hydrogen bromide, and subsequent O-methylation. The infrared spectrum (chloroform) of this free base (VI) was in complete agreement with that of natural isotrilobine. Its picrate of m.p. 188~190°, $[\alpha]_D^{25} + 200^\circ$ (Me₂CO), was identified with isotrilobine picrate¹⁾ through infrared spectrum (KBr) (cf. Table I).

(Received April 1, 1964)

著者らはさきに epistephanine を NaBH₄ で還元し, さらに N-メチル化することによって得られる O-methylrepandine (II) の antipode より isotrilobine (VI) の antipode を合成した.¹⁾ 今回 oxyacanthine (I) を希塩酸と処理して得られる repandine (III) を原料とし, 前回^{1,2)} と同様の方法によって isotrilobine (VI) そのものを合成したのでここに報告する.

すなわち oxyacanthine (I) より repandine (III) への異性化に関しては, 1929 年 Bruchhausen, Schultze³⁾ によりはじめて報告され, oxyacanthine (I) のエタノール溶液に 0.5 当量の 0.1N 塩酸を加え, ついで溶媒を留去し, 乾固することにより repandine (III) を得ている. その後藤田ら,⁴⁾ 富田, 犬伏ら,⁵⁾ および Knabe⁶⁾ は同様の方法で oxyacanthine (I) より repandine (III) を導いているが, 今回著者らもその方法を改良し目的の repandine (III) を得た.^{*4}

ついでここに得た repandine (III) をブロム水素酸の水酢酸溶液と封管中 100° に 30 分加熱して脱メチル化し, さらに 0° 飽和ブロム水素酸水溶液を封管中 145° に加熱して脱水閉環し, ここに dibenzo-*p*-dioxin 骨核の呈色反応^{*5} 陽性の anhydro 体 (V) を得た. なおこれら demethyl 体 (IV) および anhydro 体 (V) は一般の有機溶媒に難溶であり, 加熱または放置すると強く着色するため精製の操作を行わずにクロロホルムに懸濁し,

*1 第206報, 富田, 井深, 津山: 本誌, 84, 776 (1964).

*2 その 16. 富田, 古川: 本誌, 83, 760 (1963).

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

*4 精細に関しては別報で報告する.

*5 dibenzo-*p*-dioxin(diphenylene dioxide) 骨核を有する物質少量を conc. H₂SO₄に溶解し, 本溶液に KNO₃の少片を加えると青色または緑色に着色する. 富田: 本誌, 52, 889 (1932), 54, 891 (1934). なお本呈色反応に関しては最近 E.S.R. spectra を用いて富田, 上田らにより検討された. M. Tomita, S. Ueda, *et al.*: Tetrahedron Letters, 1189 (1963); M. Tomita, S. Ueda: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12, 33, 40 (1964); S. Ueda: *Ibid.*, 12, 212 (1964).

1) 富田, 古川: 本誌, 83, 676 (1963).

2) 富田, 古川: 本誌, 83, 760 (1963).

3) F.v. Bruchhausen, H. Schultze: Arch. Pharm., 267, 617 (1929).

4) 富田, 西条: 本誌, 72, 1232 (1952).

5) M. Tomita, Y. Inubushi, E. Fujita: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 3, 97 (1955).

6) J. Knabe: Arch. Pharm., 289, 479 (1956).

Chart 1.

ジアゾメタンで O-メチル化を行なった。ここに得られる非フェノール性油状物は *thin-layer chromatography**⁶ (以下 TLC と略記) で 6 個のスポットを示すが、実験の部に詳述する方法により *thin-layer chromatogram* 上で dibenzo-*p*-dioxin の呈色反応を行なうときは、この内の 1 個のスポットのみが青緑色に発色し、またこのスポットは isotrilobine の標品と *thin-layer chromatogram* 上で同一の展開距離を示している。そこでこの油状物質をアルミナクロマトグラフィーで精製後、さらに *thin-layer chromatography* で分離を行ない、isotrilobine の標品に対応するスポットを有するアルミナ層を集めクロロホルムで抽出を行なった。ここに得られる物質の IR スペクトル (CHCl₃) は isotrilobine のそれと完全に一致し、また本物質より導いた picrate は Table I に示すごとく融点、旋光度および IR スペクトル (KBr) より isotrilobine picrate と完全に同定した。したが

*⁶ Aluminium oxide G nach Stahl を使用。常法により薄層とし、110° で 2 hr. 乾燥後、1 夜放置したものを使用。展開溶媒: CHCl₃。Dragendorff 試薬、またはヨード蒸気により顕色。以下同様に行なう。

ってここに isotrilobine の立体構造は VI であることを再確認することができた。

TABLE I.

	Free base		Base picrate		$[\alpha]_D(\text{Me}_2\text{CO})$	IR(KBr)
	IR(CHCl_3)	TLC ^{*6}	m.p. ($^{\circ}\text{C}$) (decomp.)	Appearance		
Isotrilobine (VI)	identical	identical	188~190 ¹⁾	yellow needles	+237 ⁰¹⁾	identical
Synthetic base			188~190	yellow needles	+200 ^o	

実験の部^{*7}

Demethylrepandine (IV) repandine (無色針状結晶, m.p. 248~250^o ^{*4}) 300 mg. に HBr-AcOH (44%) 1.5 ml. を加え封管中 95~100^o に 30 min. 加熱. 冷後反応液を水 10 ml. に注入. さらに水を加えて全量 30 ml. とし放置すると無色沈殿を生ずる. 上澄液を傾瀉して除去し, 沈殿を MeOH に溶解, NH_4OH アルカリ性とし生ずる無色微細結晶を汙取. m.p. 225~228^o(decomp.). 収量 220 mg.

Anhydromethylrepandine (V) demethyl 体 IV 200 mg. に 0^o 飽和 HBr aq. sol. 5 ml. を加え封管中 140~145^o に 3 hr. 加熱後, 反応液を氷水 5 ml. 中に注入し, さらに水を加えて全量 30 ml. とし生じた褐色沈殿を汙取. 沈殿は MeOH 10 ml. に加温溶解し, 12% NH_4OH 水溶液数滴を加えアルカリ性とし, 生じた沈殿を加温溶解後, 水 10 ml. を加え放置すると淡黄色微細結晶を析出. 汙取し減圧で乾燥. m.p. 242~245^o(decomp.). 収量 150 mg. この結晶の一部を取り conc. H_2SO_4 を加えると淡褐色に着色して溶解. この溶液に KNO_3 の結晶少量を加えると緑色を呈し, 次第に黄色に変化する.

O-Methylanhydromethylrepandine (isotrilobine) (VI) anhydro 体 (V) 140 mg. を CHCl_3 10 ml. に懸濁. nitrosomethyl urea 5 g. より得た CH_2N_2 の Et_2O 溶液 30 ml. を加え, ときどきふりまぜながら 30 hr. 室温に放置後, 過剰の CH_2N_2 および溶媒を留去. 残留油状物質を 10% HCl に溶解, Et_2O と振盪後 NaOH アルカリ性として Et_2O 抽出. Et_2O 層は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒留去. 油状物質 36 mg. を得る. TLC^{*6} で 6 spot. この alumina thin-layer chromatogram に KNO_3 の 99% EtOH 飽和溶液を噴霧し, 乾燥後さらに conc. H_2SO_4 を噴霧すると isotrilobine に対応する 1 個の spot のみ瞬時青緑色に着色. そこで上の油状物をアルミナクロマト^{*8} (6×35 mm.) にかき benzene- Et_2O (4:1) で展開し精製. TLC で isotrilobine に対応する spot を有する fraction を集め, さらにアルミナクロマト (5×100 mm.) を行ない, benzene- Et_2O (9:1), benzene- Et_2O (4:1) ついで benzene- Et_2O (2:1) で順次展開し, TLC で isotrilobine に対応する spot を有する fraction を集める. これはなお TLC で isotrilobine の他に 2 個の spot を有するので, ここに得られた油状物 18 mg. を CHCl_3 1 ml. に溶解し, alumina thin-layer plates (10×20 cm., 250 μ .) 50 枚に塗布し, CHCl_3 で展開後, I_2 -vapour の充満した容器の中に plate を瞬時入れて発色させ, isotrilobine に対応する部分のアルミナを削り取って集める. ここに得たアルミナは減圧で 1 日放置後, CHCl_3 で加温浸出. 浸出液は汙過後 CHCl_3 を留去し, さらに得られる油状物質を benzene に溶解し綿栓汙過して無機物質を完全に除去. 溶媒留去. oil 3 mg. を得る. TLC で 1 spot. isotrilobine の標品との double spot においても 1 spot を示す. IR (CHCl_3) は isotrilobine のそれと完全に一致. picrate: EtOH 溶液より黄色針状結晶. m.p. 188^o~190^o(decomp.). $[\alpha]_D^{25} +200^{\circ}$ (c=0.18, Me_2CO). IR (KBr) は isotrilobine picrate のそれと完全に一致.

本研究にあたり赤外吸収スペクトルを測定下さった本学 花井一彦氏に感謝致します.

京都大学薬学部

^{*7} m.p. はすべて微量融点測定器 (柳本製作所) による.

^{*8} Aluminium oxydatum standard (Merck) を使用.