複素環式化合物の合成研究 (第255報¹⁾) Stepharotine 関連化合物の合成

亀谷哲治,^{2a)} 飯田英夫, 菊地豊彦^{2b)}

東北大学医学部薬学科,^{2a)} 東京薬科大学^{2b)}

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCLV.¹⁾
Syntheses of Stepharotine and Related Compounds

TETSUJI KAMETANI,^{2a)} HIDEO IIDA, and TOYOHICO KIKUCHI^{2b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{2a)}
and Tokyo College of Pharmacy^{2b)}

(Received March 18, 1968)

Mannich reaction of 1-(3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VII) hydrochloride with formalin afforded compound (Ia), which was cyclized in the *ortho* position of the hydroxyl group. On the other hand, Mannich reaction of O-benzyl derivative (VI) in 98% acetic acid and 37% formalin afforded both compounds (VIIIa and VIIIb), which were debenzylated with ethanolic hydrochloric acid to give stepharotine (I) and protoberberine (Ia), respectively. This fact reveals that the cyclization of VI was taken place in both positions of the *ortho* and *para* orientation against benzyloxy group.

Stepharotine (I) は *Stephania rotunda* LOUREIRO の根部より単離された $C_{21}H_{25}O_5N$ の phenolic protoberberine 型塩基で、その臭化水素酸塩は mp 227—229° の無色結晶である。また本塩基は $[\alpha]_D^{25} -203^\circ$ (MeOH) および UV $[\lambda_{\max}^{EtOH} 283 m\mu (\log \epsilon 3.72)]$ を示す。また本遊離塩基は薄層クロマトグラフィーで 1 spot を示すが結晶化しがたく、かつ Gibbs 試薬により青色を示す。その IR スペクトル ($CHCl_3$) には 3500 cm^{-1} に水酸基、 2750 cm^{-1} に Bohlmann の *trans*-quinolizidine の吸収を示すことが報告されている。³⁾ 本アルカロイドに対して富田³⁾ 等は構造式 (I) を提出したが、今回われわれは stepharotine および誘導体の合成を試み、若干の知見を得たのでここに報告する。

3,4-Dimethoxyphenethylamine (II) と methyl 3-benzyloxy-4,5-dimethoxyphenylacetate (III) よりアミド (IV) を合成し、これを常法 Bischler Napieralski 反応によって閉環し、3,4-dihydroisoquinoline 体 (V) を塩酸塩として確認した。ついで水素化ホウ素ナトリウムで還元を行ない、1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (VI) となし、シュウ酸塩として確認した。さらに VI は常法エタノール—濃塩酸 (1:1) 混液にて脱 benzyl 化して VII となしたのち、37% ホルマリンを用いて Mannich 反応に付しフェノール塩基を得た。本フェノール塩基の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル⁴⁾ には 6.13, 6.15 および 6.18 τ に 4 個の O—メチル基、3.27, 3.39 および 3.75 τ に 3 個の芳香核プロトンに基づくシグナルが見られ、stepharotine の NMR スペクトルと一致しなかった。すなわち本物質は水酸基の *o*-位に Mannich 反応が行なわれて得られたものと考えられる。その臭化水素酸塩は mp 227—228° で $C_{21}H_{25}O_5N \cdot HBr$ の分析値と一致し、赤外線吸収 (IR) スペクトル ($CHCl_3$) には 3500 cm^{-1} に水酸基、 2750 cm^{-1} に Bohlmann band の吸収を示したが、本物質は stepharotine と置換基を異にする Ia と考えられる。

I : R=H, R₁=Me

Ia : R=Me, R₁=H

Ib : R=Me, R₁=Me

Chart 1

1) 第 259 報：亀谷哲雄，桜井邦好，飯田英夫，薬誌，88，1163 (1968)。

2) Location: a) No. 85, Kita-4-bancho, Sendai; b) No. 600, 4-chome, Kashiwagi, Shinjuku, Tokyo.

3) 富田真雄，小塚陸夫，上尾庄一郎，薬誌，86，460 (1966)。

4) 日本電子社製 Spectrophotometer JNM-4H 100 を使用し，数値はすべて τ 値であらわした。溶媒は $CDCl_3$ ，内部基準は TMS を用いた。

そこで亀谷および野口⁵⁾の方法によって VI を酢酸および 37% ホルマリンを用いて Mannich 反応を行なったところ、反応成績体の薄層クロマトグラフィー⁶⁾において R_f 値 0.45 と 0.40 の 2 spot が認められた。さらに反応成績体をシリカゲルクロマトグラフィー⁷⁾に付して分離を行なった結果、 R_f 0.45 の化合物は NMR スペクトルにおいて 6.18 および 6.20 τ に 4 個の O-メチル基、4.95 τ に OCH_2Ph のメチレンに基づくシグナルが $J=2.5$ cps で doublet としてみられ、3 個の芳香核プロトンはそれぞれ 2.28, 2.40 および 2.50 τ にみられた。本物質を脱 benzyl 化して得られたフェノール塩基の NMR スペクトルは完全に前記物質 (Ia) と一致した。す

5) 亀谷哲治, 野口功, 薬誌投稿中.

6) ワコーゲル B5; 溶媒: クロロホルム-アセトン (8:1).

7) 100 メッシュの関東化学製シリカゲル (クロマトグラフィー用) を用いた.

なわち benzyloxy 基の *o*-位に Mannich 反応が行なわれたものと考えられる。

ついで *Rf* 0.40 の流分の NMR スペクトルを検討したところ 6.18 および 6.20 τ に 4 個の *O*-メチル基と、4.95 τ に OCH_2Ph のメチレンが singlet として、さらに芳香核プロトンが 2.28, 2.40 および 2.50 τ に認められた。本物質を脱 benzyl 化して得られたフェノール塩基の NMR スペクトルには 6.13, 6.15 および 6.18 τ に 4 個の *O*-メチル基, 3.27, 3.38 および 3.51 τ に 3 個の芳香核プロトンがみられ、天然の stepharotone (I) の NMR スペクトルに一致した。⁸⁾ すなわち *Rf* 0.40 を示す物質は benzyloxy 基の *p*-位に Mannich 反応が行なわれたものと考えられる。

さらに I および Ia をそれぞれエーテル溶液とし、diazomethane を作用させて得られる非フェノール塩基はそれぞれ富田等の方法によって別途合成した *O*-methylstepharotone (Ib) と IR および NMR スペクトルが一致し、それぞれの混融試験においても融点降下を示さなかった。以上の事実より VI の Mannich 反応は二方向に反応が進行するものと考えられる。

実験の部⁹⁾

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(3-benzyloxy-4,5-dimethoxyphenyl)acetamide (IV) 3,4-Dimethoxyphenethylamine (II) 2.13 g, methyl 3-benzyloxy-4,5-dimethoxyphenylacetate (III) 3 g を油浴中 150° にて約 5 hr 加熱, 冷後 CHCl_3 -ether より再結晶すれば mp 115—116° の無色針状晶 4.5 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{N}$: C, 69.65; H, 6.71; N, 3.01. Found: C, 69.31; H, 6.60; N, 3.01. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3390 (CHCl_3); $\nu_{\text{C=O}}$ 1675 (CHCl_3).

1-(3-Benzyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (V) 前記 amide (IV) 4 g を無水 benzene 50 ml に溶解し POCl_3 10 ml を加え, 水浴上 2 hr 加熱, 冷後, hexane 中へ注ぎ, 析出する結晶を MeOH より再結晶すれば mp 197—199° の無色プリズム晶 3 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HCl} \frac{2}{3} \text{H}_2\text{O}^{10)}$: C, 65.39; H, 6.37; N, 2.83. Found: C, 65.06; H, 6.03; N, 2.83.

1-(3-Benzyloxy-4,5-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (VI) 前記 V の HCl 塩 2 g を MeOH 100 ml に溶解し, NaBH_4 2 g を室温下徐々に加え, さらに 30 min 攪拌を続行。反応後減圧下溶媒留去し, 残留物を 5% NaOH 水溶液に溶解し, 不溶物を ether 抽出, ether 層の水洗後, K_2CO_3 乾燥, ether 留去後, 残留するアメ状物をシュウ酸塩とし, EtOH より再結晶すれば mp 202—204° の無色プリズム晶 1.8 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 64.55; H, 6.17; N, 2.60. Found: C, 64.94; H, 6.25; N, 2.58.

1,2,3,4-Tetrahydro-1-(3-hydroxy-4,5-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline (VII) 前記シュウ酸塩 1.5 g を常法通り 5% KOH 水溶液にて遊離塩基となし, 得られたアメ状物を EtOH—conc. HCl 混液 (1:1) 20 ml とともに水浴上 2 hr 加熱後, 減圧下溶媒留去し, 残留物はそのままつぎの反応に付す。IR cm^{-1} : ν_{OH} 3500 (CHCl_3).

9-Hydroxy-2,3,10,11-tetramethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine (Ia) VII の塩酸塩 0.8 g を H_2O 10 ml に溶解し, これに 37% HCHO 10 ml を加え水浴上 2 hr 加熱, 冷後 NH_4OH アルカリ性となし, ether 抽出, ether 層を十分水洗後, K_2CO_3 で乾燥し, ether 留去し, アメ状物 300 mg を得。種々取扱うも結晶化しがたいため HBr 塩とし確認。HBr 塩は EtOH より再結晶すれば mp 227—229° の無色粉末を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HBr}$: C, 55.76; H, 5.80; N, 3.10. Found: C, 55.60; H, 5.78; N, 3.05. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 283 (3.70). IR cm^{-1} : ν_{OH} 3500 (CHCl_3). NMR (CDCl_3) τ : 6.13, 6.15, 6.18 (12H, $4 \times \text{OCH}_3$), 3.27, 3.39, 3.75 (3H, aromatic proton, $3 \times$ singlet).

A Mixture of 11-Benzyloxy-2,3,9,10-tetramethoxy-(VIIIa) and 9-Benzyloxy-2,3,10,11-tetramethoxy-5,6-13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine (VIIIb) 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline 体 (VI) 2 g を 98% AcOH および 37% HCHO の等量混液 40 ml とともに油浴中 3 hr 加熱還流後, 水冷下 NH_4OH アルカリ性となし, ether 抽出, ether 層を十分水洗後, K_2CO_3 乾燥, ether 留去し, アメ状物 1.8 g を得。本物質の薄層クロマトグラフィー (TLC) は 2 spot を示しので, シリカゲルクロマトグラフィーにて CHCl_3 -acetone (100:2) の混液にて溶出すると *Rf* 0.45 の化合物 (VIIIb) 600 mg および *Rf* 0.40 の化合物 (VIIIa) 500 mg を得た。*Rf* 0.40 を示す化合物 (VIIIa): NMR (CDCl_3) τ : 6.18, 6.20 (12H, $4 \times \text{OCH}_3$), 4.95 (2H, singlet, OCH_2Ph), 2.28, 2.40, 2.50 (3H, aromatic proton).

Rf 0.45 を示す化合物 (VIIIb): NMR (CDCl_3) τ : 6.18, 6.20 (12H, $4 \times \text{OCH}_3$), 4.95 (2H, doublet, $J=2.5$ cps, OCH_2Ph), 2.28, 2.40, 2.50 (3H, aromatic proton).

前記化合物 (VIIIb) の加水分解 (Ia の生成) *Rf* 0.45 の物質 (VIIIb) 500 mg を EtOH—conc. HCl 混液

8) 天然の stepharotone は 6.13, 6.15, 6.18 τ (12H) に 4 個の OCH_3 のシグナルおよび 3.27, 3.39, 3.57 τ (3H) に aromatic proton がみられる⁹⁾.

9) 融点未補正。

10) ν_{max} cm^{-1} (KBr): 3350—3500 (結晶水 OH). なお本品は P_2O_5 上 50° で 24 hr 真空乾燥した。

(1:1) 20 ml とともに水浴上 2 hr 加熱後, 減圧下溶媒留去し, 残留物を少量の MeOH に溶解し, NH_4OH アルカリ性となし, ether 抽出, ether 層を水洗後, K_2CO_3 乾燥, ether 留去すれば淡黄色アメ状物 300 mg を得。本物質の IR および NMR スペクトルは前記 Ia と完全に一致した。

(±)-Stepharotine (I) R_f 0.40 の物質 (VIIIa) 300 mg を EtOH-conc. HCl 混液 (1:1) 20 ml とともに脱benzyl 化を行ない, 前記の方法に準じて処理。得られたフェノール塩基の NMR スペクトルは富田等の報告した数値⁹⁾ とほぼ一致した。NMR (CDCl_3) τ : 6.13, 6.13, 6.15, 6.18 (12H, $4 \times \text{OCH}_3$), 3.27, 3.38, 3.51 (3H, singlet, aromatic proton). さらに HBr 塩を EtOH より再結晶すれば mp 227—229° の無色粉末を得。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ (log ϵ): 283 (3.71). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HBr}$: C, 55.76; H, 5.80; N, 3.10. Found: C, 55.50; H, 5.61; N, 3.00.

(±)-O-Methylstepharotine (Ib) (a) I 100 mg を ether 10 ml に溶解し, ニトロソメチル尿素 2 g より製した CH_2N_2 の EtOH 溶液 50 ml を加え, 室温にて 5 日間放置, 常法処理して得られた非フェノール塩基 60 mg を ether より再結晶すれば mp 132—134° の無色針状晶となり, 本物質は富田⁹⁾ 等の方法によって合成した O-methylstepharotine と IR および NMR スペクトルは完全に一致し, さらに両者の混融試験の結果融点降下を示さなかった。

(b) Ia に I の場合と同様に CH_2N_2 を作用させて得られた非フェノール塩基は合成品の O-methylstepharotine と IR および NMR スペクトルは完全に一致し, 両者の混融試験を行なうも融点降下を示さなかった。

謝辞 本研究にあたり種々御便宜を頂いた東京薬科大学寺阪正信学長ならびに長瀬雄三男子部長に深謝し, また NMR スペクトルを測定された本学 NMR 測定室, 元素分析を施行された元素分析室, さらに IR スペクトルを測定された分析教室の各位に感謝する。