薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
89 (2) 279 - 282 (1969)

UDC 547.94.04

Capaurimine 関連化合物の合成研究 (第3報¹⁾) *dl*-5,6,13,13a-Tetrahydro-1,2,3,10,11-pentamethoxy-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine ならびに *dl*-5,6,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11,12-pentamethoxy-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine の合成
(複素環式化合物の合成研究 第286報²⁾)

亀谷哲治, 大久保一三
東北大学医学部薬学科³⁾

Capaurimine and Related Compounds. III.¹⁾ Syntheses of *dl*-5,6,13,13a-Tetrahydro-1,2,3,10,11-pentamethoxy-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine and *dl*-5,6,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11,12-pentamethoxy-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine
(Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCLXXXVI²⁾)

TETSUJI KAMETANI and KAZUMI OHKUBO

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine³⁾

(Received February 12, 1968)

dl-1,2,3,10,11-Pentamethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine (IV) and *dl*-2,3,10,11,12-pentamethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine (VII) were synthesized to examine if they were identical with O,O-dimethylcapaurimine but neither was the same and it was not possible to presume the structure of capaurimine from these compounds.

すでに Manske⁴⁾ は化学的な方法により capaurimine⁵⁾ に対して推定構造式 (I) を提出した。最近亀谷等⁶⁾ は *dl*-5,6,13,13a-tetrahydro-1,9-dihydroxy-2,3,10-trimethoxy-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine (I) ならびにその O,O-dimethyl ether 体 (II) を合成した。しかし両者とも capaurimine ならびに O,O-dimethyl ether 体の NMR および IR データと一致をみなかったことより, capaurimine に対して推定構造式 (I) が適切でないことを報告している。また別報にて, 亀谷等⁷⁾ は O,O-diethylcapaurimine の酸化成績体として Manske が 2-ethoxy-3,4-dimethoxy- および 2-ethoxy-3-methoxyphthalic acid を得ていることより *dl*-5,6,13,13a-tetrahydro-dihydroxy-2,3,10-trimethoxy-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine (III) を合成したが, capaurimine に一致せず, その O,O-dimethyl ether 体 (IV) も O,O-dimethylcapaurimine の IR および NMR データに一致しなかったことより本構造式を否定している。また capaurimine および capaurine⁷⁾ の NMR スペクトルにおいて 4 置換ベンゼン核上の 2 個のプロトンのシグナルが singlet を示しているに反して, 合成した I ならびに III は AB 型分裂を示していることから考えて, *dl*-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,4,10,11-pentamethoxy-8H-dibenzo[*a, g*]quinolizine (V) を合成したが, この構造式も IR ならびに NMR データが O,O-dimethylcapaurimine のそれらと不一致の結果否定された。そこで今回われわれは上記の諸データを満足する適切と思える構造式のうち,

- 1) 第2報: T. Kametani, H. Iida, T. Kikuchi, K. Ohkubo, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), in press
- 2) 第285報: T. Kametani, K. Fukumoto, T. Hayasaka, F. Satoh, K. Kigasawa, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 4.
- 3) Location: No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.
- 4) R.H.F. Manske, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 1800 (1947).
- 5) capaurimine の O,O-dimethyl ether 体は capaurine の O-methyl ether 体に一致し, capauridine は capaurine のラセミ体の関係にある。
- 6) T. Kametani, K. Fukumoto, H. Yagi, H. Iida, T. Kikuchi, *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 1178.
- 7) R.H.F. Manske, M.L. Holmes, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 95 (1945).

dl-5,6,13,13a-tetrahydro-1,2,3,10,11-pentamethoxy-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine (VI) および *dl*-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,10,11,12-pentamethoxy-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine (VII) を合成したので報告する。

- I: $R_1=R_5=OH, R_2=R_3=R_6=OCH_3, R_4=R_7=R_8=H$
 II: $R_1=R_2=R_3=R_5=R_6=OCH_3, R_4=R_7=R_8=H$
 III: $R_4=R_5=OH, R_2=R_3=R_6=OCH_3, R_1=R_7=R_8=H$
 IV: $R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=OCH_3, R_1=R_7=R_8=H$
 V: $R_2=R_3=R_4=R_6=R_7=OCH_3, R_1=R_5=R_8=H$
 VI: $R_1=R_2=R_3=R_6=R_7=OCH_3, R_4=R_5=R_8=H$
 VII: $R_2=R_3=R_6=R_7=R_8=OCH_3, R_1=R_4=R_5=H$
 XX: $R_2=R_3=R_5=R_6=OCH_3, R_7=OH, R_1=R_4=R_8=H$
 XXI: $R_2=R_3=R_5=R_6=R_7=OCH_3, R_1=R_4=R_8=H$

Chart 1

まず常法にしたがつてつぎのごとく VI を合成した。

Chart 2

Mescaline (VIII) と 3,4-dimethoxyphenylacetic acid (IX) とを溶融反応に付し、酸アミド (X) を好収率で得た。これを無水ベンゼン中オキシ塩化リンを用いて Bischler-Napieralski 反応により閉環し、3,4-dihydro-

6,7,8-trimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)isoquinoline (XI) を過塩素酸塩として捕捉した。つぎに XI の過塩素酸塩をメタノール中水素化ホウ素ナトリウムで還元して 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (XII) を得。XII の塩酸塩に 37% ホルマリン-水 (1:1) 混液を加え, Mannich 反応に付し, mp 154—155° の結晶を得た。本塩基は IR スペクトルにおいて 2700—2800 cm^{-1} に Bohlmann 吸収帯を示し, NMR スペクトルにおいてはベンゼン核プロトンに基づくシグナルを 3.57, 3.60 および 3.72 τ にそれぞれ singlet として 3 個のプロトンを示し, O-methylcapaurine および O,O-dimethylcapaurimine のそれとは一致しなかったことより否定された。

そこで別の推定式を出すにあたり, すでに富田等⁸⁾ が *Stephania rotunda* LOUREIRO より protoberberine 型塩基で D 環に 3 個の酸素置換基を有する stepharotine (XX) を単離していることより, NMR データおよび化学的データを満足する式として O-methylstepharotine (XXI) とメトキシ基の位置を異にする異性体の 1 つである化合物 (VII) の合成をつぎのように行なった。

まず 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde⁹⁾ (XIII) より対応するアズラクトン (XIV) とし, 続いて常法にしたがい XIV を分解し, 2,3,4-trimethoxyphenylacetic acid (XVb) に誘導した。XVb と 3,4-dimethoxyphenethylamine (XVI) と溶解反応に付し, 酸アミド (XVII) を好収率で得た。これを無水ベンゼン中オキシン塩化リンを用いて Bischler-Napieralski 反応により閉環し, 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)isoquinoline (XVIII) を塩酸塩として捕捉した。つぎに XVIII の塩酸塩をメタノール中水素化ホウ素ナトリウムで還元して, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (XIX) に誘導した。XIX の塩酸塩に 37% ホルマリン-水 (1:1) 混液を加え, Mannich 反応に付し, mp 109—110° の無色板状晶として VII を得た。本塩基の IR スペクトルには 2700—2800 cm^{-1} に Bohlmann 吸収帯が認められたが, NMR スペクトルではベンゼン核プロトンに基づくシグナル (3H) が 3.26, 3.45 および 3.66 τ にそれぞれ singlet としてみられた。しかし, O,O-dimethylcapaurimine のそれとは一致しなかったことよりこの式も否定されたが, 目下 capaurine および capaurimine の構造については種々の protoberberine 型塩基を合成することによりその構造を検討中である。¹⁰⁾

実験の部¹¹⁾

N-(3,4,5-Trimethoxyphenethyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetamide (X) Mescaline (VIII) 1.76 g と 3,4-dimethoxyphenylacetic acid (IX) 1.64 g を N_2 気流中 180° の油浴中 2 hr 加熱する。冷後, CHCl_3 に溶解した後 5% HCl , 5% NaOH および H_2O にて洗浄。 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去し, 橙黄色鉛状物 2.9 g を得。 EtOH

8) 富田真雄, 小塚陸夫, 上尾庄一郎, 薬誌, **86**, 460 (1966).

9) P.E. Papadakis, W. Boand, *J. Org. Chem.*, **26**, 2075 (1961).

10) 最近本報告の著者の一人は Capaurine-HBr の X線解析を行ない, Marske によって提出された Capaurine の平面構造式が正しいことを証明した (T. Kametani, *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 4251).

11) 融点はすべて未補正。

より再結晶し mp 115—116° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{27}O_5N$: C, 64.76; H, 6.99; N, 3.60. Found: C, 64.77; H, 7.07; N, 4.00. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3410 ($CHCl_3$); $\nu_{C=O}$ 1660 ($CHCl_3$).

3,4-Dihydro-6,7,8-trimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)isoquinoline (XI) 前記 X 2.6 g, 無水 benzene 60 ml, $POCl_3$ 2.6 ml の混液を水浴上 2 hr 加熱還流。減圧下に benzene および $POCl_3$ を留去し、得られる残留物をエーテルで洗浄すると橙黄色飴状物 3.2 g を得。この塩酸塩を常法にしたがい perchlorate とする。収量 2.7 g. EtOH より再結晶し, mp 236—239° の淡黄色小葉状晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{25}O_5N \cdot HClO_4$: C, 53.45; H, 5.55; N, 2.97. Found: C, 53.83; H, 5.85; N, 2.78. IR cm^{-1} : $\nu_{C=N}$ 1645 (KBr).

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7,8-trimethoxy-1-(3,4-dimethoxybenzyl)isoquinoline (XII) 前記 XI の perchlorate 2.0 g を MeOH 150 ml に懸濁させ攪拌下に $NaBH_4$ 1.0 g を冷却下に徐々に加え、さらに 1 hr 続ける。水浴上 10 min 還流後、常法処理。1.4 g の淡黄色飴状物を得。エーテルより再結晶し, mp 91—92° の無色プリズム晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{27}O_5N$: N, 3.75. Found: N, 3.58. 常法にしたがい塩酸塩とし MeOH-ether により再結晶すると mp 179—180.5° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{27}O_5N \cdot HCl$: C, 61.53; H, 6.89; N, 3.42. Found: C, 61.43; H, 7.06; N, 3.55.

dl-5,6,13,13a-Tetrahydro-1,2,3,10,11-pentamethoxy-8H-dibenzo[a, g]quinolizine (VI) 前記塩基 (XII) より製した 404 mg の塩酸塩に 37% $HCHO$ 10 ml および H_2O 10 ml を加え水浴上 1.5 hr 加温。冷後, conc. NH_4OH によりアルカリ性となし, benzene にて抽出し, 水洗, K_2CO_3 乾燥後溶媒留去。淡色飴状物 334 mg を得。Ether より再結晶し mp 154—155° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{22}H_{27}O_5N$: C, 68.55; H, 7.06; N, 3.63. Found: C, 68.39; H, 6.97; N, 3.44. IR cm^{-1} : ν_{CH} 2730, 2770, 2810 (KBr). NMR ($CDCl_3$) τ : 3.57 (1H, singlet), 3.60 (1H, singlet), 3.72 (1H, singlet).

4-(2,3,4-Trimethoxybenzylidene)-2-phenyl-2-oxazolin-5-one (XIV) 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyde (XIII) 20 g, 馬尿酸 25 g, Ac_2O 30 ml および溶融 $NaOAc$ 9 g を混合し, 油浴中 130° で 20 min 加熱溶融後, さらに水浴上 2 hr 加温する。冷後, EtOH 40 ml を加え, 1 夜放置。析出する橙黄色結晶を濾取。収量 34 g. EtOH より再結晶し, mp 149—150° の黄色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{19}H_{17}O_5N$: C, 67.25; H, 5.05; N, 4.13. Found: C, 67.66; H, 5.09; N, 4.23.

2,3,4-Trimethoxyphenylacetic Acid (XVb) 上記 azlactone (XIV) 8.5 g を 10% $NaOH$ 60 ml に懸濁させ, 油浴中 8 hr 加熱還流。氷冷下に 40% $NaOH$ 8 ml, 30% H_2O_2 8 ml および H_2O 8 ml の混液を徐々に加え, 1 夜室温に放置。濃塩酸で中和後, benzene 抽出。水洗後 Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去し, 残留物に MeOH 50 ml および conc. H_2SO_4 5 ml を加え, 3 hr 水浴上加熱還流。常法処理後減圧蒸留に付し, bp 170—174° (22 mmHg) の無色油状物である methyl ester 体 (XVa) 3.8 g を得。

上記 ester (XVa) 5.0 g を 10% $NaOH$ 50 ml に懸濁させ 2 hr 加熱還流。冷後, conc. HCl により酸性となし, 析出する結晶を濾取。収量 3.0 g. EtOH- H_2O より再結晶し, mp 101—102° の無色プリズム晶を得。Anal. Calcd. $C_{11}H_{14}O_5$: C, 58.40; H, 6.24. Found: C, 58.16; H, 6.28.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-2-(2,3,4-trimethoxyphenyl)acetamide (XVII) 3,4-Dimethoxyphenethylamine 2.0 g および 2,3,4-trimethoxyphenylacetic acid (XVb) 2.5 g を N_2 気流中 180° の油浴中 2 hr 加熱する。冷後, $CHCl_3$ に溶解した後 5% HCl , 5% $NaOH$ および H_2O にて洗浄。 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去し, 橙黄色飴状物 4.3 g を得。EtOH より再結晶し, mp 96° の淡黄色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{27}O_5N$: C, 64.76; H, 6.99; N, 3.60. Found: C, 64.39; H, 6.83; N, 3.79. IR cm^{-1} : ν_{NH} 3380 ($CHCl_3$); $\nu_{C=O}$ 1656 ($CHCl_3$).

3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)isoquinoline (XVIII) 前記アミド (XVII) 2.0 g, 無水 benzene 50 ml および $POCl_3$ 2.0 ml の混液を水浴上 2 hr 加熱還流。減圧下に benzene および $POCl_3$ を留去し, 得られる残留物をエーテルで洗浄すると橙赤色飴状物を得。少量の MeOH に溶解させ, 白濁するまでエーテルを加え, 放置。析出する淡黄色針状晶 1.9 g を得。MeOH-ether より再結晶し, mp 206—209° の淡黄色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{25}O_5N \cdot HCl$: C, 61.84; H, 6.43; N, 3.34. Found: C, 62.00; H, 6.69; N, 3.77. IR cm^{-1} : $\nu_{C=N}$ 1660 (KBr).

1,2,3,4-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)isoquinoline (XIX) 前記化合物 (XVIII) の塩酸塩 1.5 g を MeOH 100 ml に溶解させ攪拌下に $NaBH_4$ 1.0 g を室温にて徐々に加え, さらに 2 hr 続ける。水浴上 30 min 還流後常法処理, 淡黄色油状物 1.25 g を得。結晶化困難のため塩酸塩として確認。常法により製した塩酸塩を MeOH-ether により再結晶すると mp 151—152° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. $C_{21}H_{27}O_5N \cdot HCl$: C, 61.53; H, 6.89; N, 3.42. Found: C, 61.22; H, 6.93; N, 3.24.

dl-5,6,13,13a-Tetrahydro-2,3,10,11,12-pentamethoxy-8H-dibenzo[a, g]quinolizine (VII) 前記塩基 (XIX) 1.0 g より製した塩酸塩に 37% $HCHO$ 20 ml および H_2O 20 ml を加え, 水浴上 2 hr 加温。冷後, conc. NH_4OH によりアルカリ性となし, benzene にて抽出し, 水洗。 K_2CO_3 乾燥後溶媒留去。赤橙色飴状物 0.9 g を得。ether-石油エーテルより再結晶し mp 109—111° の無色板状晶を得。Anal. Calcd. $C_{22}H_{27}O_5N$: C, 68.55; H, 7.06; N, 3.63. Found: C, 68.65; H, 7.16; N, 3.58. IR cm^{-1} : 2740, 2780 (KBr). NMR ($CDCl_3$) τ : 3.26 (1H, singlet); 3.45 (1H, singlet); 3.66 (1H, singlet).

謝辞 終わりにのぞみ, 元素分析を施行された薬品製造学教室 長谷部礼子嬢および八巻タカ子嬢に深謝する。