YAKUGAKU ZASSHI
薬学雑誌
90 (6) 696—698 (1970)

UDC 547.833.04.07

Phenol Oxidation による Homoproorphine の合成
(複素環式化合物の合成研究 第 350 報¹⁾)

亀谷哲治, 水島正勝
東北大学医学部薬学科²⁾

Synthesis of Homoproorphine by Phenol Oxidation (Studies on the
Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCCL¹⁾)

TETSUJI KAMETANI and MASAKATU MIZUSHIMA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received January 5, 1970)

Phenolic oxidative coupling of 1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenethyl)-6-methoxy-2-methyl-5-isoquinolinol (X) with ferric chloride afforded a cyclohexadienone (Ia) in 60% yield.

近年著者らは biogenesis の間接的証明として実験室的な phenol oxidation によるイソキノリンアルカロイドの合成を種々検討しているが、とくに dienone を経由するイソキノリンアルカロイドの biogenetic route に関する新しい知見を報告している。³⁾ すなわち dienone-phenol 転位あるいは dienol の dienol-benzene 転位に関する興味ある事実が明らかにされている。しかしながらこれまでの研究では原料であるイソキノリン骨格の 6 および 7 位あるいは 6, 7 および 8 位に酸素置換基を有するイソキノリン誘導体の phenol oxidation のみが報告されている。そこでイソキノリン骨格の 5 位に OH 基を有するイソキノリン誘導体の phenol oxidation に対する反応性を検討すると同時に、今後天然界より発見が予想されるイソキノリン骨格の 5, 6 および 7 位に置換基を有するホモプロアボルフィン (I), および I より誘導されるホモアボルフィンアルカロイドの合成を検討するため 1,2,3,4-tetrahydro-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenethyl)-6-methoxy-2-methyl-5-isoquinolinol (X) の phenol oxidation を検討したところ興味ある知見を得たので報告する。

Ia : R₁=OH, R₂=OMe
Ib : R₁=OAc, R₂=OMe

Chart 1

まず 2-benzyloxy-3-methoxyphenethylamine (II) と 4-hydroxy-3-methoxyphenylpropionic acid (III) を溶融反応に付してアミド (IV) とし、これをエトキシカルボニル化して V とし、つぎに Bischler-Napieralski 反応で 3,4-dihydroisoquinoline 体 (VI) とし、メチル化して methiodide (VII) を得た。さらにこれをソジウムボロハイドライドで還元して 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体 (VIII) とし、33% 水酸化カリウムで加水分解して IX とし、これをエタノール性塩酸で脱ベンジル化して原料 (X) を得た。

つぎに X の塩酸塩をクロロホルム溶液中塩化第二鉄で酸化し、mp 265—266° (decomp.) の dienone (Ia) を 60% の収率で得た。その IR スペクトル (KBr) には 1665, 1630 および 1605 cm⁻¹ に dienone 特有の吸収を

示した。なお本物質は溶媒に溶けにくいいためアセチル化して核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを測定した。つぎに Ia を無水酢酸とピリジンでアセチル化して mp 179—180° の化合物 (Ib) を得た。その赤外線吸収 (IR) スペク

1) 第 349 報: T. Kametani, M. Mihara, T. Honda, *J. Chem. Soc. (C)*, 投稿中。

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) T. Kametani, K. Fukumoto, H. Yagi, F. Satoh, *Chem. Commun.*, 1967, 878; T. Kametani, I. Noguchi, *J. Chem. Soc. (C)*, 1969, 502.

Chart 2

トル (CHCl₃) には 1755 cm⁻¹ にアセチル基に基づくカルボニルの吸収および 1660, 1635 および 1605 cm⁻¹ の dienone の吸収がみられた。また NMR スペクトルには 2.3 および 2.5 ppm にアセチル基と N-メチル基に基づく 2 個のメチル基のプロトンが singlet として認められ、3.60 と 3.66 ppm に 2 個のメトキシ基に基づくメチルプロトンのシグナルが singlet として、芳香核プロトンが 6.32 ppm に singlet として、ビニールプロトン (H_x) が 6.1 ppm に doublet (*J*_{yx}=1.5 cps) として、H_z が 6.33 ppm に doublet (*J*_{yz}=9.1 cps), H_y が 6.9 ppm に一対の doublet (*J*_{yz}=9.1 cps, *J*_{yx}=1.5 cps) として認められた。

以上の事実は原料 (X) が phenol oxidation をうけて dienone 体 (Ia) が生成したことを支持している。なお dienone 体には置換基の関係から 2 種の異性体が考えられるが、本品はその薄層クロマトグラフィー (TLC) において 1 spot を示し、なおもし本品が両異性体の混合物であれば、その NMR スペクトルにおいてオレフィニックプロトンの領域がもっと複雑になるべきであるが、この事実はないので明らかに単一物が純品として得られたものと考えられる。

実験の部⁴⁾

N-(2-Benzyloxy-3-methoxyphenethyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propionamide (IV) 2-Benzyloxy-3-methoxyphenethylamine 26 g と 2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propionic acid 19 g の混合物を 160—180° で 3 hr 加熱。冷後成績体を CHCl₃ で抽出。10% HCl, 5% NaHCO₃ および H₂O の順で洗浄し、K₂CO₃ 乾燥後、溶媒留去、得られた黄褐色アメ状物 35 g を得。本物質は結晶化困難のため精製することなくつぎの反応に付した。IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{NH} 3350, ν_{C=O} 1655。

N-(2-Benzyloxy-3-methoxyphenethyl)-3-(4-ethoxycarbonyloxy-3-methoxyphenyl)propionamide (V) IV 35 g とトリエチルアミン 12.6 g を CHCl₃ 500 ml に溶かし、徐々にクロル炭酸エチル 11.2 g を攪拌下 30 min を要して加え、続いて 30 min 攪拌後、H₂O を加えたのち CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 層を 5% NaHCO₃, H₂O の順に洗浄し、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒留去し、黄褐色アメ状物 30 g を得。Ether-hexane から再結晶し、mp 60—61°

4) 融点は未補正。

の無色プリズム晶を得た。Anal. Calcd. $C_{29}H_{33}O_7N$: C, 67.86; H, 6.71; N, 2.83. Found: C, 67.86; H, 6.48; N, 2.68. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): ν_{NH} 3370, $\nu_{C=O}$ 1755 (ester C=O), $\nu_{C=O}$ 1655.

5-Benzylxy-1-(4-ethoxycarbonyloxy-3-methoxyphenethyl)-3,4-dihydro-6-methoxyisoquinoline (VI) 前記アミド (V) 30 g, 無水 benzene 200 ml および $POCl_3$ 40 ml の混液を 3 hr 還流, 冷後溶媒を留去し, 成績体を $CHCl_3$ で抽出, 5% $NaHCO_3$, 10% NH_4OH および H_2O で洗浄し, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去し, ether-hexane から再結晶し, mp 135—136° の無色プリズム晶 23 g を得た。Anal. Calcd. $C_{30}H_{31}O_6N$: C, 71.84; H, 6.23; N, 2.79. Found: C, 71.52; H, 6.23; N, 2.64. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): $\nu_{C=O}$ 1755.

5-Benzylxy-1-(4-ethoxycarbonyloxy-3-methoxyphenethyl)-3,4-dihydro-6-methoxy-2-methylisoquinolinium Iodide (VII) VI 21 g, MeOH 200 ml および MeI 30 ml の混合物を 1 hr 加熱還流後, 溶媒留去。成績体を MeOH-ether から再結晶し, mp 186—187° の黄色針状晶 18 g を得た。Anal. Calcd. $C_{30}H_{34}O_6NI \cdot H_2O^{(5)}$: C, 55.47; H, 5.59; N, 2.16. Found: C, 55.89; H, 5.21; N, 2.11. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): $\nu_{C=O}$ 1760, $\nu_{C=N}$ 1625.

5-Benzylxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2-methylisoquinoline (IX) Hydrochloride MeOH 200 ml に上記 methiodide (VII) 15 g を溶かし, これに $NaBH_4$ 7 g を少量ずつ加える。 $NaBH_4$ を加えるにつれて反応液は無色となる。この混合物に 33% KOH 30 ml を加え, 1 hr 加熱還流後, 溶媒留去し, 成績体に H_2O 100 ml を加え, つぎに NH_4Cl を加えて $CHCl_3$ 抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去し, 黄褐色アメ状物 9 g を得。IR cm^{-1} ($CHCl_3$): ν_{NCH_3} 2750. NMR ppm ($CDCl_3$): 7.27 (5H, singlet, C_6H_5), 4.97 (2H, singlet, OCH_2Ph), 3.78, 3.71 (6H, two singlets, $2 \times OCH_3$), 2.36 (3H, singlet, NCH_3). 本物質の HCl 塩を MeOH-ether から再結晶し, mp 107—108° の針状晶 7 g を得た。Anal. Calcd. $C_{26}H_{32}O_4NCl$: C, 68.18; H, 7.04; N, 3.06. Found: C, 67.89; H, 6.56; N, 2.90.

1,2,3,4-Tetrahydro-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenethyl)-6-methoxy-2-methyl-5-isoquinolinol (X) 前記 (IX) 7 g, EtOH 100 ml および conc. HCl 100 ml の混合物を 5 hr 加熱還流後, 溶媒留去し, 蒸発乾涸して無色カルメラ状物質 5 g を得。これを MeOH-ether から再結晶して mp 131—132° (decomp.) の無色針状晶 4.5 g を得た。Anal. Calcd. $C_{20}H_{26}O_4NCl \cdot \frac{1}{2}H_2O^{(6)}$: C, 62.25; H, 6.97; N, 3.63. Found: C, 62.30; H, 7.46; N, 3.69. IR cm^{-1} ($CHCl_3$) (遊離塩基): ν_{OH} 3500, ν_{NCH_3} 2770. NMR ppm ($CDCl_3$) (遊離塩基): 6.65 (5H, broad singlet, 芳香核プロトン), 3.82 (6H, singlet, $2 \times OCH_3$), 2.43 (3H, singlet, NCH_3).

Phenol Oxidation of 1,2,3,4-Tetrahydro-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenethyl)-6-methoxy-2-methyl-5-isoquinolinol (X) Hydrochloride 前記 (X) の HCl 塩 4.5 g の $CHCl_3$ 溶液 300 ml に $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 23 g の水溶液 (500 ml) を加えて室温で 1.5 hr 攪拌後 10% NH_4OH で塩基性にし, $CHCl_3$ 1 liter で抽出。水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去し, 得られた結晶を多量の $CHCl_3$ (500 ml) と少量の hexane を用いて再結晶し, dienone 体 (Ia) (2.45 g) を mp 265—266° (decomp.) のプリズム晶として得た。Anal. Calcd. $C_{20}H_{23}O_4N$: C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 69.92; H, 6.56; N, 4.02. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{C=O}$ 1665, $\nu_{C=C}$ 1630, 1605.

Acetylation of Dienone (Ia) 前記 dienone (Ia) 200 mg を $CHCl_3$ 100 ml に溶かし, これに Ac_2O 0.4 ml およびピリジン 0.2 ml を加え, 20 hr 室温に放置後, 溶媒留去, これに氷を加えて 3 hr 放置後, $CHCl_3$ 抽出し, 5% $NaHCO_3$, H_2O の順で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒留去し, エーテルから再結晶し, mp 179—180° のアセチル体 (Ib) 130 mg を無色プリズム晶として得た。Anal. Calcd. $C_{22}H_{25}O_5N \cdot H_2O^{(5)}$: C, 65.82; H, 6.78; N, 3.49. Found: C, 65.91; H, 6.52; N, 3.14. IR cm^{-1} ($CHCl_3$): ν_{NCH_3} 2750, $\nu_{C=O}$ 1755 (ester C=O), $\nu_{C=O}$ 1660, $\nu_{C=C}$ 1635, 1605. UV λ_{max}^{MeOH} m μ (log ϵ): 285 (3.60), 233 (4.30). NMR ppm ($CDCl_3$): 6.9 (1H, 一対の doublet, $J_{YZ}=9.1$ cps, $J_{YX}=1.5$ cps, H_Y), 6.33 (1H, doublet, $J_{YZ}=9.1$ cps, H_Z), 6.32 (1H, singlet, 芳香核プロトン), 6.10 (1H, doublet, $J_{YX}=1.5$ cps, H_X), 3.66, 3.60 (6H, two singlets, $2 \times OCH_3$), 2.50 (3H, singlet, NCH_3), 2.30 (3H, singlet, $OCOCH_3$).

謝辞 終わりに臨み当教室 高野誠一助教授および福本圭一郎博士に感謝するとともに元素分析を施行された本学中央分析の佐藤綾子嬢ならびに横山智恵子嬢, NMR スペクトルの測定をしていただいた本学分析センターの只野優子嬢に深謝する。

5) 100° (3 mmHg) 24 hr, P_2O_5 上乾燥。

6) 50° (3 mmHg) 48 hr, P_2O_5 上乾燥。