Deoxynupharidine 誘導体の合成

荒田義雄, 山内紘一

金沢大学薬学部¹⁾

Syntheses of Deoxynupharidine Derivatives

YOSHIO ARATA and KOUICHI YAMANOUCI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University¹⁾

(Received November 18, 1970)

Reaction of deoxynupharidine (I) with acetylchloride, nitric acid, and *p*-nitro benzene-diazonium chloride gave 5'-acetyl-(II), 5'-nitro- and 5'-(4-nitrophenyl)-derivatives, respectively, but not 2'-substituted products. Heating of II in aqueous ammonia containing ammonium chloride afforded 1,7-dimethyl-4-(3-hydroxy-2-methyl-5-pyridyl)-octahydro-quinolizine (IX).

日本薬局方収載の川骨 (*Nuphar japonicum* DC. の根茎) は浄血剤あるいは強壯剤として古くから用いられてきた民間薬である。その根茎からはすでに一群のセスキテルペンアルカロイドが単離され、それらの化学構造はすでに明かにされている。川骨アルカロイドに化学的加工を行なってえられる誘導体に生物活性を期待しながら、著者らは本研究に着手した。今回は主アルカロイドである deoxynupharidine²⁻⁴⁾ (I) のもつ furan 環に種々の官能基を導入し、さらに furan を他の芳香環に転換したのでここに報告する。

Deoxynupharidine (I) に塩化アルミニウムの存在のもとで塩化アセチルを作用させて、臭化水素酸塩, mp 204—205° を与えるアセチル体, mp 69—70° をえた。塩の赤外吸収 (IR) スペクトルは carbonyl に基づく吸収を 1667 cm⁻¹ におよび furan による吸収を 3110, 1590, 1500, 907 cm⁻¹ に示した。I の核磁気共鳴吸収 (NMR) スペクトルでは furan 核の β 位プロトンが 3.70 τ に、 α 位および α' 位プロトンがそれぞれ 2.74, および 2.82 τ に認められたが、本品の NMR スペクトルでは furan 核の α 位プロトンが 2.72 τ に、および β 位プロトンが低磁場にシフトして 3.01 τ にそれぞれ doublet ($J=0.7$ cps) として認められた。この chemical shift および両者の結合定数を Gronowitz ら⁵⁾ の報告している furan 化合物のそれらと対比したところ、ここにえられたアセチル体は 5'-acetylfuran 体と推定され、これに II 式を与えた。II から phenyl hydrazone (III), mp 166—167° および oxime (IV), mp 176—177° に誘導した。I に無水醋酸・硝酸混液を作用させ、過塩素酸塩, mp 251—252° (decomp.) を与えるニトロ体, IR cm⁻¹: 1528, 1360 (nitro), 3130, 1590, 1498, 888 (furan) をえたが、dinitro 体の生成を確認することができなかった。NMR スペクトルでは furan の β 位プロトンを 2.78 τ に、 α 位プロトンを 2.64 τ にそれぞれ doublet ($J=1.2$ cps) として認めた。Furan の α 位にニトロ基が導入されると隣接の β 位プロトンは約 1 ppm 低磁場にシフトし、 α' 位プロトンはほとんど影響を受けないと Abraham ら⁶⁾ によって報告されている。また benzene 核にニトロ基を導入すると NMR スペクトルにおいて、隣接の環

1) Location: Takara-machi, Kanazawa.

2) 荒田義雄, 薬誌, **76**, 1447 (1956).

3) D.C. Aldridge, J.J. Armstrong, R.N. Speake, W.B. Turner, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1667 は deoxynupharidine に与えられてきた絶対配位を I 式と訂正した。Dehydro-deoxynupharidine, nupharamine, anhydronupharamine および nuphamine の絶対配位は deoxynupharidine の旧式に基づいて与えたものであるから、I 式に準拠して訂正する。

4) K. Oda, H. Koyama, *J. Chem. Soc. (B)*, **1970**, 1450.

5) 2-位あるいは 3-位に CN, COCH₃, CO₂CH₃, I, Br, CH₃, OCH₃ 基などが導かれた furan 化合物の結合定数は次のとおりである。 $J_{45}=1.15$, $J_{34}=3.05-3.55$, $J_{35}=0.70-1.15$, $J_{25}=1.40-1.65$ cps (S. Gronowitz, G. Sorlin, B. Gestblom, R.A. Hoffman, *Arkiv Kemi.*, **19**, 483 (1962)).

6) R.J. Abraham, H.J. Bernstein, *Can. J. Chem.*, **39**, 905 (1961).

Chart 1

Chart 2

プロトンは主に電子密度の変化およびニトロ基の磁気異方性効果をうけて低磁場にシフトすることが知られている。よってこれらの事実に基づいて、このニトロ体に V 式を与えた。

他方、V 式を化学的に立証するため II のもつアセチル基のニトロ基への置換反応⁷⁾を試みた。II を無水酢酸・硝酸混液で処理したところ 30% の収率でニトロ体、過塩素酸塩、mp 251—252° (decomp.) がえられた。このものの IR スペクトルは I から直接誘導した V のそれに合致した。さらに反応成績体について精査したが acetyl nitro 体あるいは dinitro 体の生成を確認することができなかった。かくして I と親電子試薬の反応においては常に 5' 位置換体がえられたが、2' 位置換体はえられなかった。他方 Diels Alder 反応を試みたが原料の回収に終わった。I のもつ quinolizidine 核がその 4 位に equatorial 結合した furan 核の回転を抑制しているだろうことは I の分子模型から予想されるところであり、事実 I の接触還元によってえられる tetrahydro-deoxynupharidine から (+)-tetrahydrofuran-3-carboxylic acid⁸⁾ がえられている。したがって、I のもつ furan 核の 2' 位への試薬の接近が立体的に障害をうけているものと推察される。

I に *p*-nitrobenzene diazonium 塩を作用させたところ、picrate, mp 263.5—264.5° (decomp.) を与える成績体、IR cm^{-1} : 3070, 1630, 1610, 1512, 853, 789, 749, 712 (芳香環), 1559, 1333 (nitro) がえられた。NMR スペクトルでは furan の β -および α -位の各 1 プロトンをそれぞれ 3.45 τ および 2.57 τ (1H, doublet, $J=1.5$ cps に、ベンゼン核のプロトンを 1.70—1.83 τ (4H, multiplet) に示した。同種の反応において furan の α 位に phenyl が導入される事実⁹⁾ および I は親電子試薬によって 5' 位にのみ置換基が導入された事から判断して、この化合物に対し VI 式を与えた。Nitrofuran 系化合物の亜鉛末と酸によるアミノ体¹⁰⁾ 合成例にならって V の還元、あるいはその他還元による目的物 VII または VIII への誘導を試みたが成功しなかった。他方 oxime IV の Beckmann 転位を種々試みたが、いずれの場合においても目的物を与えなかった。

次いで II をアンモニア水と塩化アンモニウムの存在のもとで封管中で加熱して、元素分析値 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ON}_2$, マススペクトルにおいて m/e 274 (M^+) を与える mp 238—239° の成績体をえた。この物質は水、炭酸ソーダ水溶液には不溶で、苛性ソーダ水溶液に溶解した。IR スペクトルにおいてアミン塩 (N^+H) に基づく吸収を 2600—2800 cm^{-1} に、芳香環による吸収を 3080, 1610, 1590, 770 cm^{-1} に示したが、カルボニルに帰属する吸収を認めなかった。NMR スペクトルではメチルプロトン (ArCH_3) が 7.71 τ (3H, singlet) に、芳香環によるプロトンが 2.99, 2.33 τ (1H, doublet) に、および水酸基の重水添加で消滅するところの水酸基のプロトンが -1.55 τ (1H, singlet) に認められた。2-Acyl または 2-benzoyl furan にアンモニアを作用させて、2-alkyl-3-hydroxyl または 3-hydroxyl-2-phenyl pyridine¹¹⁾ がえられている事実から類推して $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ON}_2$ なる化合物に IX 式を与えた。IX のマスマスペクトルの fragmentation を検討してみると Chart 2 に示すように IX 式と矛盾しなかった。

実験の部¹²⁾

5'-Acetyl-deoxynupharidine (II) . Deoxynupharidine (I) 3 g を二硫化炭素に溶解、これに塩化アルミニウム 6.5 g および塩化アセチル 1.1 g を加え室温で 7 hr かくはんする。反応液は苛性ソーダを加えてアルカリ性となし、エーテルと振とうする。エーテル層は水洗、脱水。エーテル蒸発残留物から bp 118—123° (0.1 mmHg) の淡黄色粘稠な液体 1.3 g をえる。氷室中に放置すると固化し石油エーテルから再結晶を行ない、mp 69—70° の無色針晶として II をえる。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09. Found: C, 74.10; H, 9.25; N, 4.94. NMR (10% solution in CCl_4) τ : 3.01 (1H, doublet, $J=0.7$ cps, furan の β 位プロトン), 2.72 (1H, doublet, $J=0.7$ cps, furan の α 位プロトン)。

臭化水素酸塩: エタノール・エーテル (1:1) 混液から再結晶して mp 204—205° の無色針晶をえる。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HBr}$: C, 57.30; H, 7.36; N, 3.93. Found: C, 57.46; H, 7.39; N, 4.12. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1667

7) 佐々木 正, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **33**, 39 (1955) は 2-acetylfuran に無水酢酸・硝酸混液を作用させて、2-nitro furan および 2-acetyl-5-nitrofurane をえている。

8) 荒田義雄, 古関正意, 酒井寛吾, *薬誌*, **77**, 232 (1957)。

9) A.W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 895.

10) H.H. Hodgson, R.R. Davies, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1013.

11) H. Leditschke, *Ber.*, **85**, 202 (1952); *idem*, *ibid.*, **86**, 123, (1953)。

12) 融点の測定は柳本製マイクロ融点測定装置を、また IR スペクトル測定は日本分光工業株式会社製 402 G 型赤外分光光度計を使用した。NMR 測定は日本電子株式会社 JNM-C-60 H により、chemical shift は TMS を内部基準として値で表わした。

(carbonyl), 3110, 1590, 1500, 907 (furan).

Phenylhydrazone (III): エタノールから再結晶. 無色針状晶をえる. mp 166—167°. *Anal.* Calcd. $C_{23}H_{31}ON_3$: C, 75.58; H, 8.55; N, 11.50. Found: C, 75.25; H, 8.75; N, 11.23. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3300 (NH), 3105, 3030, 1600, 1518, 873, 808, 741 (芳香環).

Oxime (IV): エタノールから再結晶を行ない, mp 176—177° の無色柱状晶をえる. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{26}O_2N_2$: C, 70.31; H, 9.02; N, 9.65. Found: C, 70.44; H, 8.92; N, 9.62. IR $\nu_{\max}^{KBr}$: 1670 (oxime), 1595, 1505, 879 (furan).

5'-Nitro-deoxynupharidine (V) (i) Deoxynupharidine (I) のニトロ化—I 1.1 g を無水醋酸 7 ml に溶解し, 硝酸 ($d=1.42$) 6.2 g と無水醋酸 10 ml の混液を徐々に滴下する. 反応液を絶えず 5° を越えぬよう保ちながら 7 hr かくはんしたのち水 100 ml を, つぎに苛性ソーダを加えてアルカリ性となしエーテルと振とう. エーテル層は水洗, 脱水のちエーテル溜去する. 残留物から浴温 175—180° 3 mmHg で溜出する淡黄色液体 0.93 g をえる. 過塩素酸塩 (mp 251—252° (decomp.)) を経て精製したニトロ体について次の測定を行なう. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3130, 1590, 1498, 888 (furan), 1528, 1360 (nitro). NMR (40% solution in CCl_4) τ : 2.78 (1H, doublet, $J=1.2$ cps, furan の β 位プロトン), 2.64 (1H, doublet, $J=1.2$ cps, furan の α 位プロトン).

過塩素酸塩: エタノールから再結晶を行ない mp 251—252° (decomp.) の無色針晶をえる. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{22}O_3N_2 \cdot HClO_4$: C, 47.56; H, 6.15; N, 7.42. Found: C, 47.44; H, 6.22; N, 7.22.

(ii) 5'-Acetyl-deoxynupharidine (II) のニトロ化—II 275 mg の無水醋酸 (1.5 ml) 溶液を氷冷しながら, この中に硝酸 ($d=1.42$) 2.9 g の無水醋酸 (5 ml) 溶液を滴加する. 室温で 7 hr 放置のち, これに水 30 ml を加え, つぎに苛性ソーダアルカリ性となしエーテルと振とう. エーテル層は水洗, 脱水する. エーテル蒸溜残留物から浴温 175—180°, 3 mmHg で溜出する淡黄色液体 132 mg をえる. 収率 30%. 過塩素酸塩を経た精製したニトロ体の IR スペクトルは I の直接ニトロ化してえられた V のそれと合致する.

過塩素酸塩: エタノールから再結晶して mp 251—252° (decomp.) の無色針晶をえる.

ニトロ化反応成績体について薄層クロマトグラフィによる dinitro または acetylnitro 体の分離確認を試みたがこれら成績体はえられない.

5'-(4-Nitrophenyl)-deoxynupharidine (VI) I (2.33 g) のアセトン溶液 (10 ml) 中に *p*-nitrobenzene diazonium chloride (*p*-ニトロアニリン 1.38 g, 35% 塩酸 7 ml, 亜硝酸ソーダ 0.72 g から作製) を加え, これに塩化第一銅 0.5 g を添加し, 50°, 3 hr 加温する. さらに室温で一晩放置する. アセトン溜去のち残留液はエーテルを加えて振とうする. 分取した水層は苛性ソーダアルカリ性となし, エーテルとともに振とう. エーテル層は水洗, 脱水する. エーテル蒸溜残留物から浴温 130°, 3 mmHg で溜出する原料を回収し, コルベン残留物はすべてピクラートとする. ピクラートを経た精製した VI は mp 101—103° を示す. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3070, 1630, 1610, 1512, 853, 789, 749, 712 (芳香環), 1559, 1333 (nitro). NMR (5% solution in $CDCl_3$) τ : 3.45 (1H, doublet, $J=1.5$ cps, furan の β 位プロトン), 2.57 (1H, doublet, $J=1.5$ cps, furan の α 位プロトン), 1.83—1.70 (4H, multiplet, phenyl のプロトン).

ピクラート: アセトンから再結晶を行ない mp 263.5—264.5° (decomp.) の黄色針状晶 1.1 g をえる. *Anal.* Calcd. $C_{27}H_{29}O_6N_5$: C, 55.57; H, 5.01; N, 12.00. Found: C, 55.46; H, 5.21; N, 11.81.

1,7-Dimethyl-4-(3-hydroxy-2-methyl-5-pyridyl) octahydroquinolizine (IX) 5'-Acetyl-deoxynupharidine (II) 1.964 g のメタノール (18 ml) 溶液に塩化アンモニウム 1.5 g と濃アンモニア水 30 ml を加えて封管中で 180°, 18 hr 加熱する. 反応液は減圧のもとで加温し溶媒などを溜去する. 残留物は炭酸ソーダ水溶液でアルカリ性となしエーテルとともに振とう. エーテル層は水洗, 脱水のちエーテル溜去する. 残留物の得量 1.6 g. これに石油エーテルを加えて処理すると固化し, 吸引ろ過してえられる固形物はエタノール-石油エーテル (1:9) 混液から再結晶を行なう. mp 238—239°⁽¹³⁾ の昇華性の無色針状晶をえる. 本品は Ehrlich 反応陰性. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{26}ON_2$: C, 74.41; H, 9.55; N, 10.21. Found: C, 74.25; H, 9.68; N, 9.91. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 2600—2800 (N^+H), 3080, 1610, 1590, 1510, 770, 755 (芳香環). NMR (2% solution in DMSO) τ : 7.71 (3H, singlet, py-CH₃), 2.99, 2.33 (それぞれ 1H, doublet, Py-H), -1.55 (1H, singlet, Py-OH). Mass Spectrum m/e : 274 (M^+), 273, 259, 245, 231, 217, 177, 166, 135, 98.

謝辞 この研究に文部省科学研究費の支給をうけた. また元素分析および NMR 測定は本学部 板谷芳京講師ならびに今井美恵子嬢, mass spectrum の測定は北川志津子嬢が担当された. ここに厚く謝意を表する.

13) 封管中, 硫酸浴を用いて融点測定を行なった.