7,8-Disubstituted 1-Benzylisoquinoline 関連化合物の合成研究 その 2¹⁾
dl-Cularimine および *dl*-Cularine の合成について

許 弘卿, 菊地豊彦, 青柳 栄, 飯田英夫
東京薬科大学²⁾

Studies on the Syntheses of 7,8-Disubstituted 1-Benzylisoquinoline
and Related Compounds. (2¹⁾). Syntheses of
dl-Cularimine and *dl*-Cularine

HONG-CHING HSU, TOYOHICO KIKUCHI, SAKAE AOYAGI, and HIDEO IIDA
Tokyo College of Pharmacy²⁾

(Received January 22, 1972)

Bischler-Napieralski reaction of phenolic amide (V), which was obtained by condensation of 3-benzyloxy-4-methoxyphenethylamine and methyl 2-bromo-4,5-dimethoxyphenylacetate followed by bromination, afforded the isoquinoline derivative (VI), which was further reduced with sodium borohydride to the 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline compound (III). Intramolecular Ullmann reaction of III in the presence of potassium carbonate and cupric oxide in pyridine gave the expected compound (VII) which, on debromination with lithium aluminum hydride, gave *dl*-cularimine.

Similarly, *dl*-cularine was synthesized from III by subsequent N-methylation, Ullmann reaction, and debromination.

Cularimine は *Dicentra eximia* より単離されたアルカロイドで mp 102°, Manske により種々の分解反応の結果推定構造式 (I) が提出された。

Cularine についても同様 *Corydalis claviculata* より単離され, mp 115°, 種々の分解反応の結果推定構造式 (II) が提出されている。³⁻⁵⁾

Cularimine (I) はすでに亀谷⁶⁾ らにより, cularine (II) についても同様亀谷⁷⁾ および石渡⁸⁾ らによって合成されているが, 両氏らの合成経路は比較的複雑な方法である。

すでに著者らは 8-hydroxy-7-methoxyisoquinoline 誘導体が比較的簡単にしかも収率よく合成できることを報告した。¹⁾ そこでこの方法を利用して 1-benzylisoquinoline 誘

Chart 1

導体 (III) および (IV) を合成し, 分子内 Ullmann反応により cularimine (I) および cularine (II) の別途合成を比較的簡単な方法で成功したのでここに報告する。まず, 3-benzyloxy-4-methoxyphenethylamine と methyl 2-bromo-4,5-dimethoxyphenylacetate との縮合により得られたアミドをエタノール塩酸にて脱ベンジル化後, ブロム化し, フェノールアミド (V) を合成した。

本物質は mp 118—120° の無色プリズム晶で赤外吸収 (IR)

- 1) 飯田英夫, 許 弘卿, 宮野広己, 菊地豊彦, 薬学雑誌, **91**, 795 (1971).
- 2) Location: No. 20-1, 3-chome, Kitashinjuku, Shinjuku, Tokyo.
- 3) R.H.F. Manske, *Can. J. Research.*, **16B**, 81 (1938).
- 4) R.H.F. Manske, *Can. J. Research.*, **18B**, 97 (1940).
- 5) R.H.F. Manske, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 55 (1950).
- 6) T. Kametani, S. Shibuya, S. Seino, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4146.
- 7) T. Kametani, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4289.
- 8) S. Ishiwatari, T. Fujii, N. Miyaji, Y. Satoh, K. Itakura, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **18**, 1850 (1970).

スペクトル (CHCl_3) において 3580 cm^{-1} に水酸基, 3400 cm^{-1} にアミドの NH , 1680 cm^{-1} にアミドの C=O にもとづく吸収が見られ, mass スペクトルにおいても m/e 503 に M^+ イオンが見られた.

フェノールアミド (V) をアセトニトリル中オキシ塩化リンをもちいて Bischler-Napieralski 反応に付し, 3,4-dihydroisoquinoline の塩酸塩 (VI) を得た. 本物質は種々取扱うも結晶化困難であったが IR スペクトル (CHCl_3) においては 1680 cm^{-1} のアミドの C=O にもとづく吸収は完全に消失し, 新たに 1650 cm^{-1} に C=N^+ にもとづく吸収が見られた. 化合物 (VI) をメタノール中水素化ホウ素ナトリウムにて還元を行ない tetrahydroisoquinoline 誘導体 (III) を得た. 本物質は mp $121\text{--}122^\circ$ の無色プリズム晶で核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CDCl_3) において, ベンゼン核プロトンが 3.10τ (1H), 3.03τ (1H) および 3.00τ (1H) にそれぞれ singlet として見られ, mass スペクトルにおいて m/e 487 に M^+ イオンを示している.

以上の事実はフェノール性水酸基のオルト位に閉環反応が進行していることを示している.

さらに化合物 (III) をピリジン中, 炭酸カリの存在下, 酸化第二銅を触媒として, 油浴中 $150\text{--}160^\circ$ にて加熱して Ullmann 反応に付した.

約 3 hr 後, 常法のごとく処理して得られた反応生成物をシリカカラムクロマトグラフィーを用いて精製すれば, 淡黄色シロップ状となり, さらにメタノールより再結晶して mp $126\text{--}128^\circ$ の無色プリズム晶として cularimine 誘導体 (VII) を得た. 本物質の元素分析値は $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{BrN}$ に一致し, NMR スペクトル (CDCl_3) においてベンゼン核プロトンがそれぞれ singlet として 3.48τ (1H), 3.18τ (1H) および 2.95τ (1H) に見られ, また mass スペクトルにおいて m/e 406 に M^+ イオンが見られた.

さらに化合物 (VII) を水素化アルミニウムリチウムにて脱臭素化反応を行ない, 目的とする cularimine (I) を得た. 本物質をエーテルより再結晶すれば mp $141\text{--}142^\circ$ の無色針状晶となり IR (CHCl_3) および NMR (CDCl_3) スペクトルは亀谷⁶⁾らの合成した標品と一致した.

さらに, cularine (II) を合成する目的で前記化合物 (III) にて N-メチル化を行なった. N-メチル誘導体 (IV) は NMR スペクトル (CDCl_3) で N-メチル基が 7.60τ (3H), ベンゼン核プロトンが 3.10τ (1H) および 3.00τ (2H) にそれぞれ singlet として見られた.

Mass スペクトルにおいては 501 に M^+ イオンが見られた.

さらに前記化合物 (IV) をピリジン中, 炭酸カリ存在下, 酸化第二銅を触媒として Ullmann 反応に付し, 反応生成物を常法のごとく処理し, シリカカラムクロマトグラフィーをもちいて精製し, mp $129\text{--}130^\circ$ の無色プリズム晶を得た. 本物質 (VIII) は NMR スペクトル (CDCl_3) においてはベンゼン核プロトンが 3.45τ (1H), 3.13τ (1H) および 2.90τ (1H) に見られた. Mass スペクトルにおいても m/e 420 に M^+ イオンが見られた. 以上のことより生成物 (XI) は分子内 Ullmann 反応成績体であることを確認した.

ついで (VIII) をテトラヒドロフラン中, 水素化アルミニウムリチウムをもちいて脱臭素化反応を行ない目的とする dl-cularine (II) を得た.

Chart 2

本物質 (II) は石渡⁹⁾らの標品と IR スペクトル (CHCl_3) は完全に一致した.

以上の事実より比較的短い行程, かつ高収率で dl-cularimine (I) および dl-cularine (II) の合成に成功した.

実験の部⁹⁾

N-(2-Bromo-5-hydroxy-4-methoxyphenethyl)-2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetamide (V) 3-Benzyl-oxy-4-methoxyphenethylamine 2.8 g, methyl 2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl acetate 3 g を窒素気流中, 180° にて約 3 hr 加熱後, 生成物を CHCl_3 抽出, CHCl_3 層を 5% HCl , H_2O , 5% NaOH および H_2O で順次洗浄後 Na_2SO_4 乾燥, CHCl_3 留去, 残留物をただちに EtOH -conc. HCl (1:1) 混液にて 2 hr 加熱還流後, 溶媒留去, 残留物 3 g を得た. 本物質を CHCl_3 100 ml に溶解し, 室温にて攪拌下 Br_2 1 g を約 30 min 間で滴下後, さらに室温にて 30 min 攪拌を続け, CHCl_3 層は H_2O で十分に洗浄後 K_2CO_3 乾燥, CHCl_3 層を留去, 残留物を EtOH より再結晶して mp 118—120° の無色プリズム晶 3 g を得た. IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{OH} 3580; ν_{NH} 3400; $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{NBr}_2$: C, 45.35; H, 4.21; N, 2.78. Found: C, 45.65; H, 4.60; N, 2.77. Mass Spectrum m/e : 503 (M^+).

5-Bromo-1-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxy-7-methoxy Isoquinoline (III) フェノールアミド (V) 5 g をアセトニトリル 100 ml に溶解し, 加熱攪拌下, POCl_3 10 g を徐々に滴下しさらに 30 min 加熱攪拌後, 減圧下溶媒留去, 淡黄色シロップ状物 5 g を得. IR cm^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=N}^+}$ 1650.

本シロップ状物を MeOH 100 ml に溶解し室温にて攪拌下 NaBH_4 3 g を徐々に加え, さらに 30 min 攪拌し, 減圧下溶媒留去, 残留物を 5% NaOH で分解後, NH_4Cl を加え, アンモニアアルカリ性となし, CHCl_3 抽出. CHCl_3 層を H_2O で洗浄後, K_2CO_3 乾燥, CHCl_3 留去, 残留物を EtOH より再結晶し, mp 121—122° の無色プリズム晶 3 g を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NBr}_2$: C, 46.83; H, 4.35; N, 2.87. Found: C, 46.40; H, 4.44; N, 2.52. NMR (τ) (in CDCl_3): 6.22 (3H, singlet, O- CH_3), 6.20 (3H, singlet, O- CH_3), 6.18 (3H, singlet, O- CH_3), 3.10 (1H, singlet, aromatic proton), 3.03 (1H, singlet, aromatic proton), 3.00 (1H, singlet, aromatic proton). Mass Spectrum m/e : 487 (M^+).

4-Bromo-1,2,3,12,12a-pentahydro-6,9,10-trimethoxybenzoxepino[2,3,4-*i,j*]isoquinoline (VII) 前記ブロムフェノール体 (III) 300 mg, pyridine 10 ml, K_2CO_3 500 mg および CuO 300 mg を窒素気流中 150—160° にて加熱攪拌, 3 hr 後, 不溶物を汙別し不溶物をさらに CHCl_3 にて洗浄後, pyridine, CHCl_3 混液を減圧下, 完全に溶媒留去, 残留物をクロロホルムをもちいシリカカラムクロマトグラフィーにて精製し淡黄色アメ状物 100 mg を得. 本物質を MeOH より再結晶すれば mp 126—128° の無色プリズム晶となる. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NBr}$: C, 56.17; H, 4.97; N, 3.44. Found: C, 56.47; H, 5.25; N, 3.31. NMR (τ) (in CDCl_3): 6.20 (3H, singlet, O- CH_3), 6.15 (3H, singlet, O- CH_3), 6.13 (3H, singlet, O- CH_3), 3.48 (1H, singlet, aromatic proton), 3.18 (1H, singlet, aromatic proton), 2.95 (1H, singlet, aromatic proton). Mass Spectrum m/e : 406 (M^+).

dl-Cularimine (I) 前記ブロム体 (VII) 50 mg を THF 10 ml に溶解し, LiAlH_4 100 mg を加え, 水浴上 3 hr 加熱攪拌後, 5% NaOH にて過剰の LiAlH_4 を分解し沈殿物を汙別, 汙液を K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去, 残留物を ether より再結晶して mp 141—142° の無色プリズム晶 10 mg を得. High mass spectrum, Calcd: 327.147033; Found: 327.14752. NMR (τ) (in CDCl_3): 6.20 (3H, singlet, O- CH_3), 6.10 (6H, singlet, 2×O- CH_3), 3.40 (1H, singlet, aromatic proton), 3.15 (1H, doublet, $J=8.5$ Hz, aromatic proton), 3.10 (1H, singlet, aromatic proton), 3.05 (1H, doublet, $J=8.5$ Hz, aromatic proton).

5-Bromo-1-(2-bromo-4,5-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxy-2-methyl-7-methoxy Isoquinoline (IV) 前記 tetrahydroisoquinoline 体 (III) 1 g を CHCl_3 10 ml に溶解し, 33% HCHO 2 ml を加え, 室温にて約 1 hr 攪拌後 NaBH_4 3 g を徐々に加え, さらに 30 min 攪拌後減圧下溶媒留去, 残留物を 5% NaOH にて分解し NH_4Cl にてアンモニアアルカリ性となし, CHCl_3 抽出, CHCl_3 層を水洗後 K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去, 残留物を EtOH より再結晶. mp 208—209° の無色プリズム晶 800 mg を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NBr}_2$: C, 47.74; H, 4.59; N, 2.80. Found: C, 47.88; H, 4.69; N, 2.82. NMR (τ) (in CDCl_3): 7.60 (3H, singlet, N- CH_3), 6.20 (3H, singlet, O- CH_3), 6.12 (6H, singlet, O- CH_3), 3.10 (1H, singlet, aromatic proton), 3.00 (2H, singlet, aromatic protons). Mass Spectrum m/e : 501 (M^+).

4-Bromo-1,2,3,12,12a-pentahydro-6,9,10-trimethoxy-2-methylbenzoxepino[2,3,4-*i,j*]isoquinoline (VIII) 化合物 (IV) 1.0 g, pyridine 10 ml, K_2CO_3 1.0 g および CuO 1.0 g を加え窒素気流中加熱攪拌しながら 150—160° にて約 3 hr 反応後, 不溶物を汙別, 不溶物を十分に CHCl_3 にて洗浄後, pyridine- CHCl_3 層を合わせ減圧下溶媒留去, 得られた赤褐色アメ状物をクロロホルムをもちいてシリカカラムクロマトグラフィーにて精製し淡黄色アメ状物 600 mg を得. 本物質を ether より再結晶して mp 129—130° の無色プリズム晶を得る. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NBr}$: C, 57.15; H, 5.29; N, 3.48. Found: C, 57.04; H, 5.44; N, 3.35. NMR (τ) (in CDCl_3): 7.60 (3H, singlet, N- CH_3), 6.20 (3H, singlet, O- CH_3), 6.12 (6H, singlet, 2×O- CH_3), 3.10 (1H, singlet, aromatic proton), 3.00 (2H, singlet, aromatic protons). Mass Spectrum m/e : 420 (M^+).

dl-Cularine (II) 前記ブロム体 (IV) 500 mg を T.H.F. 50 ml に溶解し, LiAlH_4 1 g を加え, 水浴上 3 hr 加熱攪拌後, 5% NaOH にて過剰の LiAlH_4 を分解し沈殿物を汙別, 汙液を K_2CO_3 乾燥, 溶媒留去, 残留物を ether より再結晶し mp 130—131° の無色プリズム晶 200 mg を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$: C, 70.36; H,

9) 融点未補正.

6.79; N, 4.10. Found: C, 70.43; H, 6.78; N, 4.39. NMR (τ) (in CDCl_3): 7.40 (3H, singlet, N- CH_3), 6.20 (3H, singlet, O- CH_3), 6.15 (3H, singlet, O- CH_3), 6.12 (3H, singlet, O- CH_3), 3.49 (1H, singlet, aromatic proton), 3.24 (1H, doublet, $J=8.5$ Hz, aromatic proton), 3.15 (1H, singlet, aromatic proton), 3.13 (1H, doublet, $J=8.5$ Hz, aromatic proton).

謝辞 終りにのぞみ NMR スペクトルを測定された東京薬科大学 NMR 測定室, 元素分析を施行された有機微量分析室, IR スペクトルを測定された IR 測定室, さらに mass スペクトルを測定された Mass 測定室の各位に感謝する.