薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
93 (4) 529-531 (1973)

UDC 547.94.057.833.1.04

複素環式化合物の合成研究 (第 517 報¹⁾) Berberine 関連化合物の合成研究. II.²⁾
種々の条件下における 1-Benzylisoquinoline の Mannich 反応について

亀谷哲治,^{3a)} 田口栄子, 八巻一弥, 小塚厚人, 照井恒一^{3b)}

東北大学薬学部,^{3a)} 三丸製薬合資会社^{3b)}

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. DXVII.¹⁾ Syntheses
of Berberine and Related Compounds. II.²⁾ The Mannich Reaction
of 1-Benzylisoquinoline under Various Conditions

TETSUJI KAMETANI, EIKO TAGUCHI, KATSUYA YAMAKI,
ATSUTO KOZUKA and TSUNEKAZU TERUI

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{3a)} and Mitsumaru
Pharmaceutical Partnership Ltd.^{3b)}

(Received June 22, 1972)

Mannich reaction of 1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IX) at room temperature at pH 1.2, 6.0, 7.2, and 7.8 was examined and nandinine (II), 11-hydroxy-10-methoxy-2,3-methylenedioxytetrahydroprotoberberine (X), and 9-hydroxy-12-hydroxymethyl-10-methoxy-2,3-methylenedioxytetrahydroprotoberberine (XI) were obtained in every case. Mannich reaction of 1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XII) under heating in alkaline media also gave 9-hydroxy-12-hydroxymethyl-2,3,10-trimethoxy-7,8,13,13a-tetrahydroprotoberberine (XIII).

Berberine (I) は苦味健胃薬として古くから知られ, その全合成は Robinson ら⁴⁾ および Harworth ら⁵⁾ などによりなされているが, 著者らは Mannich 反応による nandinine (II) の合成について種々検討し若干の興味ある知見を得たので報告する.

一般に 1-benzylisoquinoline を Mannich 反応に付すと酸素置換基のパラ位に閉環が優先するが, Späth および Lang⁶⁾ は酸素置換基のパラ位をブロムで保護した 2'-bromonorlaudanosine (III) を Mannich 反応に付し, ついで脱ブロム化を行ない酸素置換基のオルト位で閉環した tetrahydropalmatine (IV) のみを得たと報告している. また亀谷ら^{7,8)} は norreticuline (V) の水酸基のパラ位をブロムでブロックした 2'-bromonorreticuline (VI) を Mannich 反応に付し, ついで脱ブロム化を行ない水酸基のオルト位で閉環した scoulerine (VII) を得, 一方 Battersby ら⁹⁾ は norreticuline を pH 6.3 において室温で Mannich 反応に付し VII および coreximine (VIII) を得ている. 著者らは前報²⁾ において 1,2,3,4-tetrahydro-1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline (IX) を加熱下 pH 1.2, 6.0, 7.2, 7.8 において Mannich 反応に付し, 水酸基のオルト位で閉環した nandinine (II), パラ位で閉環した 11-hydroxy-10-methoxy-2,3-methylenedioxytetrahydro-

1) 第 516 報 : T. Kametani, A. Ujiie, K. Takahashi, T. Nakano, T. Suzuki, K. Fukumoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 766 (1973).

2) 第 1 報 : T. Kametani, T. Terui, K. Yamaki, E. Taguchi, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2709.

3) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Miyagimachi, Miyagigun, Miyagiken.

4) W.H. Perkin, J.N. Ray, R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **127**, 740 (1925).

5) R.D. Haworth, J.B. Koepfli, W.H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **1927**, 548.

6) E. Späth, N. Lang, *Ber.*, **54**, 3064 (1921).

7) T. Kametani, M. Ihara, *J. Chem. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 530.

8) T. Kametani, M. Ihara, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1305.

9) A.R. Battersby, R. Southgate, J. Staunton, M. Hirst, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 1052.

以上の結果より nandinine (II) は pH 1.2 において加熱下好収率にて得られることが判明した。

実 験 の 部¹⁰⁾

1,2,3,4-Tetrahydro-1-(3-hydroxy-4-methoxybenzyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline (IX) の Mannich 反応

a) pH 1.2 における反応——IX 1 g を MeOH 50 ml に溶解し、これに 37% CH₂O 50 ml を加え、さらに Hp 1.2 になるように conc. HCl 数滴を加えたのち、1 hr 室温で攪拌。H₂O 50 ml を加え 10% NH₄OH でアルカリ性とした後 CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 抽出液を水洗後 Na₂SO₄ で乾燥。溶媒留去し、褐色固形物 900 mg を得。これを SiO₂ 20 g のカラムクロマトグラフィーに付し、最初 C₆H₆ で溶出させ、次いで C₆H₆-CHCl₃ (2:1) で溶出させた化合物を C₆H₆ より再結晶し mp 184—185° の II 350 mg を得。つぎに CHCl₃ で溶出させた化合物を CHCl₃-EtOH より再結晶し、mp 243—245° の X 360 mg を得。さらに CHCl₃-MeOH (100:1) で溶出させた化合物を EtOH より再結晶し mp 201—202° の XI 9 mg を得。上記三者はいずれも標品²⁾ と一致した。

b) pH 6.0 における反応——IX 1 g を MeOH 50 ml に溶解しこれに 37% CH₂O 50 ml, Clark-Lubs buffer (0.5 M) 50 ml を加えて pH 6.0 に調整し a の場合と同様に処理し II, X および XI をそれぞれ 210 mg, 434 mg, 10 mg を得た。

c) pH 7.2 における反応——IX 1 g を MeOH 50 ml に溶解しこれに 37% CH₂O 50 ml, Clark-Lubs buffer (0.5 M) 50 ml を加えて pH 7.2 に調整し a と同様に処理し II, X および XI をそれぞれ 195 mg, 460 mg, 9 mg を得た。

d) pH 7.8 における反応——IX 1 g を MeOH 50 ml に溶解しこれに 37% CH₂O 50 ml, Clark-Lubs buffer (0.5 M) 50 ml を加えて pH 7.8 に調整し a と同様に処理し II, X および XI をそれぞれ 150 mg, 510 mg, 10 mg を得た。

II より XI への変換 II 150 mg を MeOH 150 ml に溶解し、これに CH₂O 10 ml, Clark-Lubs buffer (0.5 M) 10 ml を加え、pH 7.8 に調整し 1 hr 加熱還流後、MeOH を留去し CHCl₃ で抽出。水洗後 Na₂SO₄ で乾燥。溶媒を留去し、褐色固形物 170 mg を得。これを SiO₂ 5 g を用いカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH (100:1) で溶出させて得られた化合物 50 mg (mp 201—202°) は標品²⁾ と IR および TLC の比較および混融試験により XI と確認した。

7,8,13,13a-Tetrahydro-9-hydroxy-12-hydroxymethyl-2,3,10-trimethoxyprotoberberine (XIII) XII¹¹⁾ 700 mg を MeOH 30 ml に溶解し 37% CH₂O 30 ml, Clark-Lubs buffer (0.5 M) 30 ml を加え pH 7.8 に調整し、1 hr 加熱還流後 MeOH を留去し、CHCl₃ で抽出。抽出液は水洗後、Na₂SO₄ で乾燥。溶媒を留去し、褐色固形物 650 mg を得。これを SiO₂ 10 g を用いカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH (100:1) の流分を CHCl₃ より再結晶し、mp 195° の無色針状晶として XIII 330 mg を得。Anal. Calcd. for C₂₁H₂₅O₅N·½H₂O: C, 66.30; H, 6.89; N, 3.68. Found: C, 66.64; H, 6.60; N, 3.78.

XIII のアセチル化 XIII 70 mg, Ac₂O 3 ml および AcONa 50 mg を水浴上 1 hr 加熱し、冷後 H₂O 30 ml を加え Na₂CO₃ で中和し CHCl₃ で抽出。水洗後 Na₂SO₄ で乾燥。溶媒を留去し、褐色カラメル状物質 65 mg を得。これを SiO₂ 2 g を用いカラムクロマトグラフィーに付し CHCl₃ で溶出しアセチル体 35 mg を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2850—2750 (*trans*-quinolizidine), 1765, 1735 (C=O). NMR (ppm) (in CDCl₃)¹²⁾: 2.0 (3H, s, -CH₂-OCOCH₃), 2.3 (3H, s, -OCOCH₃), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 5.1 (2H, s, -CH₂-C(=O)-), 6.70, 6.65, 6.58 (各 1H, s, aromatic protons).

謝辞 終りに NMR, 元素分析を測定していただきました東北大学薬学部中央分析室, 中外製薬株式会社総合研究所の方々に深謝いたします。

10) 融点未補正。

11) T. Kametani, K. Fukumoto, H. Agui, H. Yagi, K. Kigasawa, H. Sugahara, M. Hiiragi, T. Hayasaka, H. Ishimaru, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 112.

12) Hitachi H-60 を用い Me₄Si を内部標準とした。