〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
93 (9) 1116-1119 (1973)

UDC 547.978.057 : 615.225.2.011.5

降圧作用を有する Protoberberine 誘導体の合成研究 (第 3 報¹⁾) 10-Acyloxy-
5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo[a,g]quinolizine
の合成 (複素環式化合物の合成研究 (第 530 報²⁾))

亀谷哲治,^{3a)} 丹生淳郷, 池田茂夫, 富永俱弘, 岩城利一郎^{3b)}
東北大学薬学部,^{3a)} 日本ケミファ株式会社研究部^{3b)}

Synthesis of Protoberberine Derivatives as Hypotensives. III.¹⁾ Synthesis of 10-
Acyloxy-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo[a,g]-
quinolizine (Studies on the Syntheses of Hetero-
cyclic Compounds. DXXX²⁾)

TETSUJI KAMETANI,^{3a)} KIYOSATO NYU, SHIGEO IKEDA,
TOMOHIRO TOMINAGA, and RIICHIRO IWAKI^{3b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University,^{3a)} and Research Laboratories,
Nippon Chemiphar Co., Ltd.^{3b)}

(Received December 25, 1972)

Several 10-acyloxyprotoberberine derivatives (IXa—f), which were expected as hypotensives, were synthesized by acylation of 2,3,11-trimethoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a,g]quinolizine (VIII) with acetic anhydride and acid chloride.

すでに著者らは種々の protoberberine 誘導体を合成し、降圧作用を有する化合物を数種類見出した。^{1,4,5)} すなわち 2,3 位をメトキシ基で固定し、D 環の置換基を変換した化合物 Ia—h について、高血圧症ラット (SHR) を用いて検討し薬理活性の大きいことが判明した。

今回著者らは、より有効な化合物を得る目的で 5,6,13,13a-tetrahydro-10-hydroxy-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo[a,g]quinolizine (VIII) および その誘導体の合成を行ない、若干の知見を得たので報告する。

はじめに 10-benzyloxy-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo[a,g]quinolizine (VII) を Tedeschi の方法⁶⁾ にしたがって合成した。すなわち 3,4-dimethoxyphenethylamine (II) と 4-benzyloxy-3-methoxy-

Ia: R₁=H, R₂=OH

Ib: R₁=H, R₂=-OCOCH=CH-C₆H₃(OCH₃)₂

Ic: R₁=H, R₂=NH₂

Id: R₁=H, R₂=N(CH₃)₂

Ie: R₁=R₂=OCH₃

If: R₁=OCH₃, R₂=SCH₃

Ig: R₁=OCH₃, R₂=NH₂

Ih: R₁=OCH₃, R₂=NHCOCH₃

Chart 1

- 1) 第 2 報: 亀谷哲治, 丹生淳郷, 池田茂夫, 岩城利一郎, 薬誌, 93, 899(1973).
- 2) 第 529 報, 亀谷哲治, 福本圭一郎, 加藤保幸, 藤原充雄, 薬誌, 93, 1094(1973).
- 3) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Komagome, Bunkyo-ku, Tokyo.
- 4) 亀谷哲治, 丹生淳郷, 野口 功, 井原正隆, 薬誌, 92, 238 (1972).
- 5) S. Ishiwata, K. Itakura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 18, 763 (1970).
- 6) D.H. Tedeschi, U.S. Patent, 3272707 (1966) [C.A., 65, 20109f (1966)].

xyphenylacetic acid (III) を加熱溶融し N-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-benzyloxy-3-methoxyphenylacetamide (IV) とし, IV を無水ベンゼン中でオキシ塩化リンと加熱閉環し 1-(4-benzyloxy-3-methoxybenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (V) を得た. さらに V をメタノール中水素化ホウ素ナトリウムで還元し 1-(4-benzyloxy-3-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (VI) とし, これをギ酸-ホルマリン混液中で Eschweiler-Clarke 反応に付し VII を合成した. つぎに VII をエタノール-濃塩酸混液中で 3 時間加熱還流して脱ベンジル化を行ない, 目的とする 5,6,13,13a-tetrahydro-10-hydroxy-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo[a,g]-quinolizidine (VIII) 塩酸塩を比較的好収率で得ることができた. 本品は mp 249—250° (decomp.) を示し, 文献値⁶⁾ (mp 240—242.5°) よりもやや高いが, その赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて 2900—2800 cm^{-1} に *trans*-quinolizidine の吸収がみられ, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいてベンジルプロトンのシグナルが消失し, Mass スペクトルにおいて m/e 341 に分子イオンピークを示し元素分析値も VIII の構造を支持し, さらに Gibbs 試薬による呈色反応も陽性であった.

さらに 10 位の OH を化学修飾し薬理活性の向上を期待しアシル化について検討した. すなわちアシル化剤として無水酢酸, ピバリン酸クロリド, ニコチン酸クロリド, 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride, 3,4-dimethoxycinnamoyl chloride および 3,4,5-trimethoxycinnamoyl chloride を用い検討を行なった. アセチル化についてはピリジン中で無水酢酸を冷時作用させ目的とする化合物を得たが, IXb—f については冷時アルカリの存在下

フェノール塩基と酸クロリドを水-ベンゼンの二層系で Schotten-Baumann 反応を試みたが原料回収に終わった。そこで無水ベンゼン中でトリエチルアミンの存在下フェノール塩基と酸クロリドを加熱還流、または乾燥ピリジン中 70° で長時間加熱することにより、それぞれ目的とする化合物 IXb—f を得ることができた。VIII および IXb—f の薬理作用について目下詳細を検討中である。

実験の部⁷⁾

5,6,13,13a-Tetrahydro-10-hydroxy-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo[a,g]quinolizine (VIII) Hydrochloride O-Benzyl 誘導体 (VII)⁶⁾ 3.5 g を conc. HCl 40 ml および EtOH 40 ml の混液に溶解、水浴上 3 hr 加熱還流したのち減圧下溶媒留去し残留物を ether 洗浄、塩酸塩を MeOH-ether から再結晶し mp 249—250° (decomp.) の淡黄色針状晶 2.6 g (92.9%) を得。Anal. Calcd. $C_{20}H_{23}O_4N \cdot HCl \cdot 1/4H_2O$: C, 62.82; H, 6.98; N, 3.67. Found: C, 63.00; H, 6.90; N, 3.32. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 2900—2800 (*trans*-quinolizidine). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.56—3.72 (9H, multiplet, methylene protons), 3.88, 3.91, 3.92 (9H, each singlet, $3 \times OCH_3$), 6.64—6.80 (4H, multiplet, aromatic protons). Mass Spectrum m/e : 341 (M^+).

10-Acetoxy-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,11-trimethoxy-8H-dibenzo[a,g]quinolizine (IXa) 乾燥ピリジン 8 ml 中に VIII 0.8 g を溶解し氷冷下攪拌しながら Ac_2O 2 ml を少量ずつ滴下し室温で 5 hr 攪拌、反応後減圧下過剰の試薬を留去し残留物を $CHCl_3$ 抽出、水、1N NaOH、水で洗浄し K_2CO_3 乾燥。減圧下溶媒留去し残留物を EtOH-petr. ether から再結晶し mp 162—164° の無色針状晶 0.3 g (33.3%) を得。Anal. Calcd. $C_{22}H_{25}O_5N$: C, 68.91; H, 6.57; N, 3.65. Found: C, 68.81; H, 6.85; N, 3.57. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1765 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.30 (3H, singlet, CH_3CO-), 2.57—3.51 (9H, multiplet, methylene protons), 3.82, 3.89, 3.90 (9H, each singlet, $3 \times OCH_3$), 6.65—6.79 (4H, multiplet, aromatic protons). Mass Spectrum m/e : 383 (M^+).

フェノール性塩基 (VIII) と各種酸クロリドとの反応 (A). 無水ベンゼン中 Et_3N 存在下における反応——VIII 塩酸塩 1.9 g, 酸クロリド, Et_3N 2—8 ml および無水ベンゼン 150—200 ml の混合物を $CaCl_2$ 管を付し 3—8 hr 加熱還流、反応後減圧下溶媒留去し残留物を $CHCl_3$ 抽出、水、1N NaOH、水で洗浄し K_2CO_3 乾燥。減圧下 $CHCl_3$ 留去し残留物を ether または petr. ether で刺激すれば固化する。精製困難のため一部をとり常法により methiodide とし MeOH-ether から再結晶して IXb—f $\cdot CH_3I$ を得。試薬量、収率、融点、元素分析値は Table I に記し、IR および NMR スペクトルデータを Table II に記す。

(B). 乾燥ピリジン中における反応——VIII 塩酸塩 1.9 g から製した遊離塩基を乾燥ピリジン 20 ml に溶解、室温で攪拌しつつ酸クロリド 2.0 g を少量ずつ加え 0.5 hr 保つ。温度を徐々に上昇させ 80° で 20 hr 攪拌、冷後水 50 ml を加え $CHCl_3$ 抽出、水洗し K_2CO_3 乾燥。減圧下溶媒留去し残留物を ether または petr. ether

TABLE I. Preparation and Characterization of IXb—f Methiodide

Compd. No.	Starting materials		Yield A (g) (%) B (g) (%)	Appearance	mp (decomp.)	Formula	m/e (M^+)	Analysis (%) (Calcd.) Found		
	VIII. HCl	Acid chloride						C	H	N
	A (g) B (g)	A (g) B (g)								
Kb	4.5	4.5	3.7(76.0)	yellow needles	254—255°	$C_{25}H_{31}O_5N \cdot CH_3I$	425	(55.03) 54.96	(6.04) 6.21	(2.47) 2.34
Kc	1.9	1.0	1.1(48.9)	pale yellow powder	223—225°	$C_{26}H_{26}O_5N \cdot CH_3I \cdot 1/2H_2O$	446	(54.35)	(5.06)	(4.69)
	1.9	2.0	0.9(40.9)					54.34	5.35	4.40
Kd	1.9	2.0	1.8(66.7)	pale yellow powder	231—232°	$C_{30}H_{33}O_8N \cdot CH_3I$	535	(53.37)	(5.16)	(2.00)
	1.9	2.0	1.2(44.4)					53.44	5.35	1.73
Ke	1.9	2.0	1.2(46.2)	pale yellow powder	224—225°	$C_{31}H_{33}O_7N \cdot CH_3I \cdot 3/2H_2O$	531	(54.86)	(5.57)	(1.99)
	1.9	2.0	1.0(38.4)					55.06	5.41	1.89
Kf	1.9	2.0	1.6(57.1)	pale yellow powder	207—210°	$C_{32}H_{35}O_8N \cdot CH_3I$	561	(54.78)	(5.26)	(1.93)
	1.9	2.0	1.3(46.4)					54.52	5.40	1.63

a) The yield was calculated as its free base.

7) 融点は未補正、IR スペクトルは Hitachi-EPI-G21, NMR スペクトルは Varian S-60T で内部規準として Me_4Si を用い、Mass スペクトルは Hitachi RMU-7L を用い 70 eV で測定した。なお、IR, NMR および Mass スペクトルはすべて遊離塩基を用いて測定した。

TABLE II. IR and NMR Spectra of IXb—f

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ (C=O) cm^{-1}	NMR (CDCl_3) δ
Kb	1740	1.33(9H, singlet, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.26—3.50 (9H, multiplet, methylene protons), 3.74, 3.83, 3.86 (each 3H, each singlet, $3 \times \text{OCH}_3$), 6.58—6.69 (4H, multiplet, aromatic protons).
Kc	1740	2.47—3.63 (9H, multiplet, methylene protons), 3.83, 3.91, 3.95 (each 3H, each singlet, $3 \times \text{OCH}_3$), 6.66—6.96 (4H, multiplet, aromatic protons), 7.38—9.46 (4H, multiplet, aromatic protons due to pyridine ring).
Kd	1730	2.66—3.64 (9H, multiplet, methylene protons), 3.83, 3.87, 3.89, 3.90, 3.95, 3.97 (each 3H, each singlet, $6 \times \text{OCH}_3$), 6.63—7.47 (6H, multiplet, aromatic protons).
Ke	1730	2.59—3.52 (9H, multiplet, methylene protons), 3.83 (3H), 3.87 (3H), 3.92(6H), 3.95(3H) (each singlet, $5 \times \text{OCH}_3$), 6.64—8.06 (9H, multiplet, aromatic protons and ethylene protons).
Kf	1720	2.60—3.81 (9H, multiplet, methylene protons), 3.85, 3.88, 3.92, 3.95, 3.97, 4.00 (each 3H, each singlet, $6 \times \text{OCH}_3$), 6.46—8.15 (8H, multiplet, aromatic protons and ethylene protons).

で刺激すれば固化する。生成物は前記 (A) 法で得られたものと薄層クロマトグラフィー⁸⁾ および IR スペクトル (in CHCl_3) が全く一致した。

謝辞 終わりに本研究の元素分析, NMR スペクトルおよび Mass スペクトル測定の労をとられた東京薬科大学分析室の皆様へ感謝致します。

8) Silica gel を用い, $\text{MeOH} : \text{CHCl}_3 = 1 : 10$ を展開溶媒とし, ヨウ素で検出した。