

1,2,3,4-tetrahydro-9-acridinecarboxylate (III_d) picrate と推定. III_d 収量 1.16 g (83%).

Ie についての反応 Ie 1.00 g を用いて前同様に反応, 処理. SiO₂ カラムを通して精製. 石油ベンジンにより先に methyl 2-ethyl-3-methyl-8-benzoyloxy-4-quinolinecarboxylate (IVe, 8) が, ついでベンゼンにより methyl 2-ethyl-2-hydroxy-3-methyl-3-benzoyloxy-4-carbamoyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolinecarboxylate (IIe) が溶出される. IVe, 8 は石油ベンジンから再結晶. 無色針状結晶. mp 112—113°. *Anal.* Calcd. C₂₁H₁₉O₄N: C, 72.19; H, 5.48; N, 4.01. Found: C, 72.2; H, 5.6; N, 3.8. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 234 (4.64), 280 (3.81), 319 (3.64). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1740, 1270 (—O—C—). NMR で C⁸-H は消失. 収量 54 mg (4%). IIe は

ベンゼン-石油ベンジンから再結晶. 無色粒状結晶. mp 115—117°. *Anal.* Calcd. C₂₂H₂₄O₆N₂: C, 64.06; H, 5.87; N, 6.79. Found: C, 64.2; H, 6.1; N, 6.8. UV λ_{max}^{EtOH} mμ (log ε): 232 (4.25), 285^s (3.67), 302 (3.46). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3560 (—O—H), 3480, 3410 (—NH₂, >N—H), 1750, 1730, 1290 (2-O—C—), 1680 (—C^{NH₂}—O). 収量 86 mg (5%).

謝辞 元素分析を施行された河村久代氏に感謝する.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
97 (2) 215—217 (1977)

UDC 547.814.5.04 : 547.565.2.04 : 547.572.1.04

Isoflavone 誘導体の合成 (第 2 報¹⁾) 6-Hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone の合成

野呂忠敬, 金沢利直, 森永邦夫, 福島清吾,^{2a)} 石原広男^{2b)}
静岡薬科大学,^{2a)} 名城大学薬学部^{2b)}

Syntheses of Isoflavone Derivatives. II.¹⁾ Synthesis of 6-Hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone

TADATAKA NORO, TOSHINAO KANAZAWA, KUNIO MORINAGA,
SEIGO FUKUSHIMA,^{2a)} and HIROO ISHIHARA^{2b)}

Shizuoka College of Pharmacy,^{2a)} and Faculty of Pharmacy, Meijo University^{2b)}

(Received July 26, 1976)

2',5'-Dihydroxy-2-(2-methoxy-5-nitrophenyl) acetophenone (III) and 6-hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone (IV) were synthesized.

Keywords—nitroisoflavone; ethyl formate; ethyl orthoformate; poly phosphoric acid condensation; 2-nitrophenyl acetophenone

Pterocarpoid, rotenoid, isoflavone と天然には, isoflavone を基本骨格にもつ生理活性物質が多数存在する. これらの化合物にニトロ基やアミノ基など含窒素置換基の導入された化合物はほとんど合成されておらず, その様な化合物がどんな生理活性を発現するかまだ研究されていない. 我々はこの点に興味をもち, rotenoid や pterocarpoid の原料ともなる 2' 位に O 置換基を有する含窒素 isoflavone の合成に着手した. 前報¹⁾ においては, 7-hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone および関連化合物の合成について述べたが, 本報においては, 6-hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone (IV) およびその関連化合物 (III) を新しく合成することが出来たので報告する.

1) 日本薬学会第 95 年会で発表, 西宮, 1975 年 4 月. 第 1 報: 福島清吾, 木下政治, 野呂忠敬, 薬誌, 93, 1514 (1973).

2) Location: a) 2-2-1, Oshika, Shizuoka-shi, 422, Japan; b) 15, Yagoto-urayama, Tempaku-chō, Tempaku-ku, Nagoya-shi, 468, Japan.

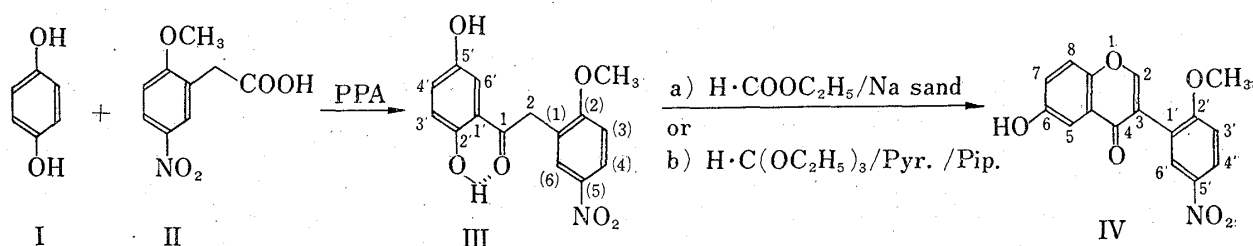


Chart 1

Hydroquinone (I) と 2-methoxy-5-nitrophenylacetic acid (II)³⁾ を, 85% リン酸と, 五酸化リン (2:1) より生成したポリリン酸 (以下 PPA と略す) 中, 120° で 3 時間攪拌することにより, 融点 216° の黄色プリズム晶の物質 (III) を得た. III は高分解能質量スペクトル (以下 MS と略す) において, m/e 303.0726 に親ピークがあらわれ, 分子式 $C_{15}H_{13}O_6N$ であることを示している. これは, I と II が脱水縮合したものに相当する. 赤外線吸収スペクトル (以下 IR と略す) において, 1645 cm^{-1} に $\alpha\beta$ -不飽和カルボニル基にもとづく吸収, $1497, 1340\text{ cm}^{-1}$ にニトロ基にもとづく吸収が認められる. 核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR と略す) においては, 2.90 ppm にフェノール性水酸基に基因する 1 プロトン, 3.92 ppm にメトキシル基, 4.43 ppm に芳香環とカルボニル基にはさまれたメチレン基, 11.32 ppm に分子内キレート結合を有する水酸基 1 個, さらに芳香環プロトン 6 個の存在を示すシグナルが認められた. 以上のことから III の構造を, 2',5'-dihydroxy-2-(2-methoxy-5-nitrophenyl)acetophenone と決定した.

III を前報同様, ギ酸エチルと砂状ナトリウムで処理することにより, 分解点 268° の淡黄色針状晶の物質 (IV) を得た. また III に無水ピリジン, ピペリジン中オルトギ酸エチルを作用させること⁴⁾ によっても, 同様の物質 (IV) を得た. IV は MS において, m/e 313.0590 に親ピークが現われ, 分子式が $C_{16}H_{11}O_6N$ であることを示している. これは III より炭素原子 1 個多く, 水素原子 2 個少ない化合物である. IR において III より 17 cm^{-1} 低波数の 1628 cm^{-1} にカルボニル基にもとづく吸収, $1495, 1335\text{ cm}^{-1}$ にニトロ基にもとづく吸収が認められた. また NMR において, III に認められたカルボニル基とフェニル基にはさまれたメチレン基にもとづく 4.43 ppm のシグナル, および分子内キレート結合をする水酸基にもとづく 11.32 ppm のシグナルが消失し, 芳香環プロトン領域に III に認められた 6 プロトン分のシグナルの他に, 新たに 8.36 ppm に 1 プロトン分のシングレットが生じている. 以上のことから, IV の構造を, III の活性メチレンがホルミル化され, さらにカルボニル基の位置の水酸基と脱水を起して閉環した 6-hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone と決定した.

実験の部

融点は未補正, 高分解能質量スペクトルは JEOL-01SG-2 型 質量分析計, IR は IRA-2 型 日本分光回折格子型赤外分光々度計, NMR⁵⁾ は R-24 型日立高分解能核磁気共鳴装置 (60M) をそれぞれ使用した.

2',5'-Dihydroxy-2-(2-methoxy-5-nitrophenyl) acetophenone (III) 85% H_3PO_4 30 g と P_2O_5 15 g より生成した PPA 中に, 2-methoxy-5-nitrophenylacetic acid (II) 0.87 g および hydroquinone (I) 1 g を加え, 攪拌下 120° にて 4 hr 加熱, 冷後, 過剰の氷水を加え, AcOEt にて抽出, AcOEt 層を 5% $NaHCO_3$ aq. および H_2O にて洗浄, Na_2SO_4 にて乾燥後, AcOEt を減圧下留去, 残留物を silica gel column chromatography (Wako gel C-200, 展開溶媒 benzene→AcOEt) にて分離精製, benzene: AcOEt=19:1 で溶出した部分を集め, AcOEt にて再結晶, mp 216° の黄色プリズム晶 273 mg を得た. Mass Spectrum m/e : 303.0726 (M^+ , $C_{15}H_{13}NO_6$), IR, ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3430 (OH), 1645 (C=O), 1497 (NO_2), 1340 (NO_2), NMR (in acetone- d_6) δ : 2.90 (1H, br, OH), 3.92 (3H, s, OCH_3), 4.43 (2H, s, CO- CH_2 -Ar), 6.72 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=1\text{ Hz}$, $H_{(3)}$), 7.02 (1H, m, $H_{(6')}$), 7.18 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$, $H_{(4')}$), 7.38 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=1\text{ Hz}$, $H_{(3')}$), 8.08 (1H, m, $H_{(6)}$), 8.18 (1H, dd, $J=8\text{ Hz}$, $J=2\text{ Hz}$, $H_{(4)}$), 11.32 (1H, s, OH...O=C).

6-Hydroxy-2'-methoxy-5'-nitroisoflavone (IV) a) III 93 mg を乾燥 ethyl formate 35 ml に溶解したものを, N_2 気流中, 氷-NaCl 寒剤にて冷しながら, toluene 少量に懸濁した砂状 Na に攪拌下滴下, 黄赤色沈殿物析出, そのまゝ一夜冷蔵庫に放置, 後反応液に氷水を加え, dil. HCl にて酸性とし, AcOEt 抽出, AcOEt 層を

3) Z. Budesinsky, A. Srab, *Chem. Listy.*, **51**, 1333 (1957) [*C.A.* **51**, 17859h (1957)].

4) 福井憲二, 中山 充, 江藤夏雄, 日化, **84**, 752 (1963).

5) 標準物質は tetramethylsilane.

水洗, Na_2SO_4 にて乾燥, 減圧下溶媒留去, 残留暗赤色油状物質を preparative thin-layer chromatography (silica gel GF₂₅₄, 展開溶媒 benzene: acetone=4:1) にて分離精製, R_f 0.4 付近をかきとり, acetone にて溶出 EtOHaq より再結晶して mp 268° (decomp.) の淡黄色針状晶 (IV) 5 mg を得た。

b) III 35 mg を無水 pyridine 10 ml, piperidine 0.5 ml, ethyl orthoformate 1.5 ml にとかし, 150° にて, 16 hr 還流, 2N HCl にて酸性とし, 析出する褐色固形物をろ取, この析出物を, a) と同様に preparative thin layer chromatography にて分離精製し, EtOHaq より再結晶して, mp 268° (decomp.) の淡黄色針状晶 (IV) 6 mg を得た。このものは a) によって得たものとスペクトルデータの比較により同一物質と同定した。Mass Spectrum m/e : 313.0590 (M^+ , $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$). IR, $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} ; 3380 (OH), 1628 (C=O), 1495 (NO_2), 1335 (NO_2). NMR (in acetone- d_6) δ : 2.77 (1H, br, OH), 3.99 (3H, s, OCH_3), 7.25 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=1$ Hz, H_3'), 7.42 (1H, m, H_5), 7.50 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=2$ Hz, H_7), 7.66 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=1$ Hz, H_8), 8.06 (1H, m, H_6'), 8.30 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=3$ Hz, H_4'), 8.36 (1H, s, H_2).

謝辞 本研究にあたり, 質量スペクトルを測定して下さった内田三夫氏に感謝いたします。

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
97 (2) 217-222 (1977)

UDC 547.94.02.04:543.422.25:581.192

Takatonine 関連化合物の合成と核磁気共鳴スペクトルについて¹⁾

富松利明, 山田省三, 湯浅龍三
徳島大学薬学部²⁾

Synthesis and Nuclear Magnetic Resonance Study of the Takatonine-Type Compounds¹⁾

TOSHIAKI TOMIMATSU, SHOZO YAMADA and RYUZO YUASA
Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokushima²⁾

(Received August 14, 1976)

The takatonine-type compounds, (\pm)-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-5-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and its derivatives were synthesized *via* the Bischler-Napieralski ring-closure reaction. Correlation between the chemical shift in NMR spectra and the conformation of these compounds and related compounds was examined. There are two stereochemical forms, called "*s-cis*" type and "*s-trans*" type conformation in the benzyl-benzene rings. It was concluded that the benzyl-benzene ring of tetrahydrotakatonine-type alkaloids takes the "*s-cis*" type conformation with respect to the benzene ring of isoquinoline moiety, while that of takatonine, papaverine, and N-methylpapaverine-type alkaloids take the "*s-trans*".

Keywords—alkaloid; benzylisoquinoline; papaverine; synthesis; Bischler-Napieralski reaction; NMR; *s-cis* or *s-trans* type conformation

最近 *Thalictrum* 属植物 (Ranunculaceae) から 5-位に置換基を有する isoquinoline 型アルカロイドが数多く発見されている。³⁾ 著者らはこれら *Thalictrum* アルカロイドの構造研究上の必要から takatonine⁴⁾ (1) 関連化合物, すなわち 1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-5-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (2) を合成し, 一連の化合物の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルから立体配座を考察し興味ある知見を得たので報告する。まず, 合成の重要な中間体 2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzaldehyde (3) は 2,3-dimethoxyphenol の dichloro-

1) 本報の要旨は日本薬学会第 96 年会 (於名古屋市) で発表した。

2) Location: *Sho-machi, Tokushima, 770, Japan.*

3) 富松利明, 生薬学雑誌, (Review), 30, 1 (1976).

4) a) 藤田栄一, 富松利明, 薬誌, 79, 1082 (1959); b) S. Kubota, T. Masui, E. Fujita, S.M. Kupchan, *J. Org. Chem.*, 31, 516 (1966).