

薬学雑誌  
YAKUGAKU ZASSHI  
86 (5) 373 ~ 375 (1966)

UDC 547.94.02 : 582.675.4

62. 富田真雄, 新宮徹朗, 古川 宏: 防己科植物アルカロイド研究 (第 221 報<sup>\*1</sup>)  
Benzyloisoquinoline 誘導体の NMR スペクトルについて その 2<sup>\*2</sup>

Masao Tomita, Tetsuro Shingu, and Hiroshi Furukawa: Studies  
on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CCXXI.<sup>\*1</sup>  
Nuclear Magnetic Resonance Spectra of  
Benzyloisoquinoline Derivatives. (2).<sup>\*3</sup>

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University<sup>\*3</sup>)

Previous report from this laboratory described the examination of NMR spectra of N-methylcoclaurine alkaloids and the assignment of the protons at 5- and 8-positions of the isoquinoline nucleus and the methoxyl group in these compounds.<sup>\*2</sup>

In the present series of work, further evidences were provided for the assignment of methoxyl group and aromatic protons utilizing trideutero-O-methylation using deuteriodiazomethane and deuterium exchange reaction of aromatic protons.

(Received July 24, 1965)

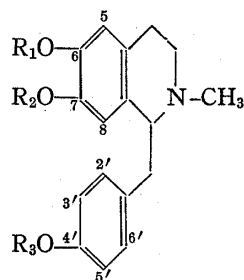
著者等は さきに 1-benzyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 型塩基のうち, その 6-, 7- 位および 4'-位に, alkoxy 基または hydroxyl 基を持つ, いわゆる N-methylcoclaurine 型塩基の NMR スペクトルについて検討し, 種々のこの種の化合物の NMR スペクトルのデータから, その methoxyl 基および aromatic proton のうち isoquinoline 核の 5 位および 8 位の proton の帰属について報告した.<sup>\*2</sup>

今回著者等は重水素化ジアゾメタン (diazomethane- $d_2$ ) によるフェノール性水酸基の O-methyl 化, および aromatic proton の重水素置換反応を利用して, 著者等がさきに報告した methoxyl 基および aromatic proton に対する帰属が正しいことを確認することができた.

diazomethane- $d_2$  によるフェノール性水酸基の methyl 化については, すでに Goldfarb, Pimentel 等<sup>1)</sup> の報告, および Gold 等<sup>2)</sup> の報告があるが, 最近では Eggers 等<sup>3)</sup> の速報がある.

著者等は Eggers 等の方法に準じ, さきに報告したように<sup>\*2</sup> ジアゾメタンのジオキサン, 重水混液に, フェノール性塩基のジオキサン, 重水混液を攪拌しながら少しずつ滴下し目的物を収量よく得, この方法によつて得た化合物を NMR スペクトルにおける methoxyl 基の proton の解析に適用した.

すなわち N-methylcoclaurine-4'-methyl ether (II) より得た化合物 III<sup>\*2</sup> の NMR スペクトルは Fig. 2a に



I :  $R_1, R_2, R_3 = \text{CH}_3$

V :  $R_2, R_3 = \text{CH}_3; R_1 = \text{CD}_3$

II :  $R_1, R_3 = \text{CH}_3; R_2 = \text{H}$

VI :  $R_1, R_2 = \text{CH}_3; R_3 = \text{H}$

III :  $R_1, R_3 = \text{CH}_3; R_2 = \text{CD}_3$

VII :  $R_1, R_2 = \text{CH}_3; R_3 = \text{CD}_3$

IV :  $R_2, R_3 = \text{CH}_3; R_1 = \text{H}$

<sup>\*1</sup> 第220報. M. Tomita, H. Furukawa, T. Kikuchi, A. Kato, T. Ibuka: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **14**, 232 (1966).

<sup>\*2</sup> その 1. M. Tomita, T. Shingu, K. Fujitani, H. Furukawa: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **13**, 921 (1965).

<sup>\*3</sup> Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto.

1) T.D. Goldfarb, G.C. Pimentel: J. Am. Chem. Soc., **82**, 1865 (1960).

2) H. Dahn, A. Donzel, A. Merbach, H. Gold: Helv. Chim. Acta, **46**, 994 (1963).

3) K.J. van der Merwe, P.S. Steyn, S.H. Eggers: Tetrahedron Letters, No. 52, 3923 (1965).

Fig. 1. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of N,O,O'-Trimethylcoclaurine

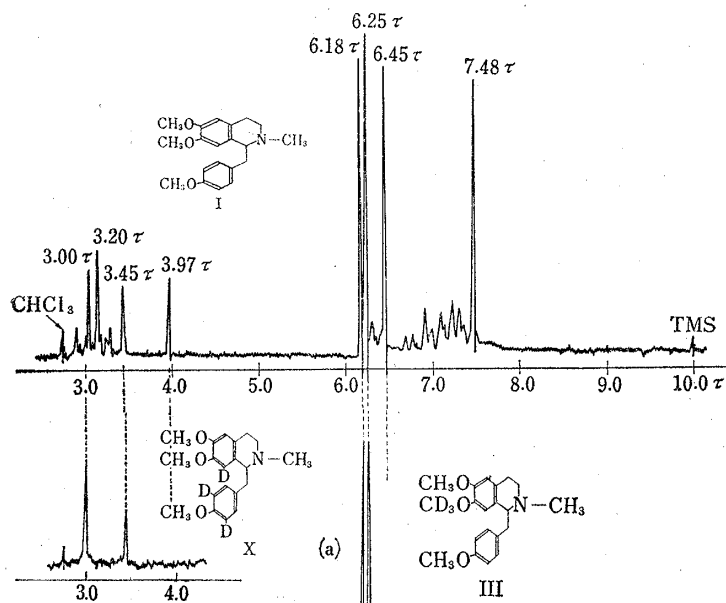


Fig. 3. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum

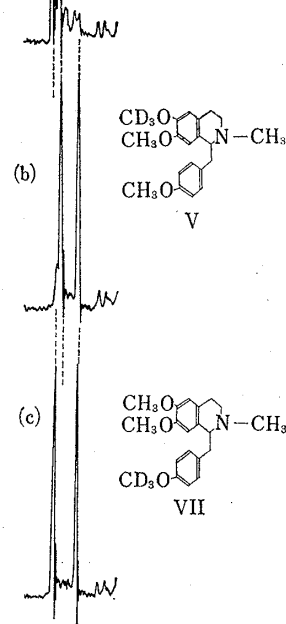


Fig. 2. Nuclear Magnetic Resonance Spectra

ている<sup>4)</sup>が、この反応をアルカロイドに適用した例は数少なく、最近では Barton 等<sup>5)</sup>が aporphine 型塩基について行なっているが詳しい反応条件については まだ報告されていない。著者等は N-methylcoclaurine (VIII) について aromatic proton の重水素置換反応を行ない、これが NMR スペクトルにおける aromatic proton の解析に非常に有効に用い得ることを知った。すなわちさきに報告したように<sup>\*2</sup> 試料を封管中 3~5% NaOD-D<sub>2</sub>O 溶液と 130° で 15~20 hr. 加熱することによりフェノール性水酸基の ortho 位が ほぼ完全に重水素置換された化合

示すように N,O,O'-trimethylcoclaurine (I) の NMR スペクトル (Fig. 1) における 6.45 τ の 3 個の proton に対応する signal が完全に消失している他は aromatic proton 領域および methylene proton 領域は全く同じである。したがって NMR スペクトル Fig. 1 における methoxyl 基の signal のうち最も高磁場側にある 6.45 τ の signal は N,O,O'-trimethylcoclaurine (I) の 7 位の methoxyl 基に帰属することができ、さきの報告<sup>\*2</sup> における著者等の推定が正しいことを確証するものである。同様にして N-methylisococlaurine-4'-methyl ether (IV) より得た化合物 V<sup>\*2</sup> の NMR スペクトル (Fig. 2b) においては Fig. 1. における 6.18 τ の signal が見られず、また armepavine (VI) より得た化合物 VII<sup>\*2</sup> の NMR スペクトル (Fig. 2c) においては Fig. 1 における 6.25 τ の signal が消失していることから、N,O,O'-trimethylcoclaurine (I) における 6 位の methoxyl 基は 6.18 τ の signal にまた 4' 位の methoxyl 基は 6.25 τ の signal にそれぞれ帰属することができ、さきの著者等の報告<sup>\*2</sup> における N,O,O'-trimethylcoclaurine (I) における methoxyl 基の signal の帰属をすべて確証することができた。

aromatic proton の重水素置換反応については古くから フェノール性水酸基の ortho および para 位の水素はアルカリ性触媒下重水と加熱することにより重水素置換されることが知られ

4) A. Murray, D.L. Williams: "Organic Syntheses with Isotopes" Part II, p. 1652. Interscience Publishers, New York (1958).

5) L.J. Haynes, K.L. Stuart, D.H.R. Barton, G.W. Kirby: Proc. Chem. Soc., 261 (1964).

物 **K** を得た. ついで本物質をジアゾメタンで O-methyl 化して得られる化合物 **X** の NMR スペクトル (Fig. 3) は N,O,O'-trimethylcoclaurine (**I**) の NMR スペクトル (Fig. 1) の aromatic proton 領域で最も高磁場側に見られた  $3.97\tau$  の signal は消失し, さらに Fig. 1 で  $A_2B_2$  type の quartet の signal のうち高磁場側の 2 本が消え, 低磁場側の 2 本の重心の位置 ( $3.00\tau$ ) に 2 個の proton に対応する singlet が見られる. この事実は消失した  $3.97\tau$  の signal

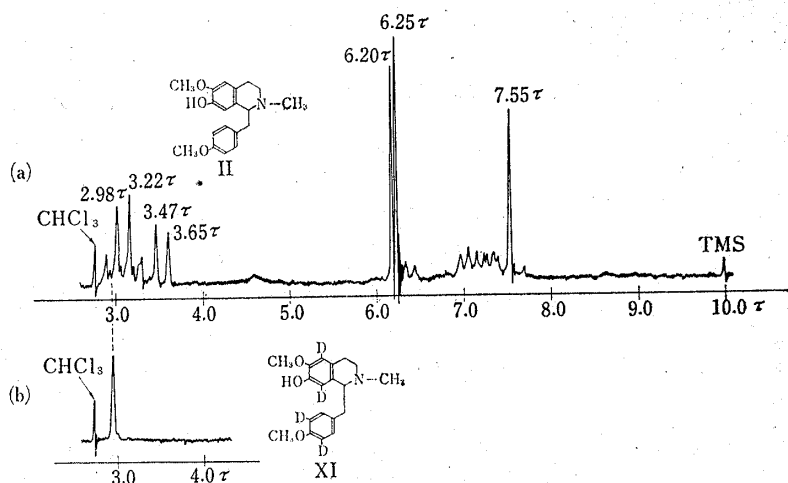
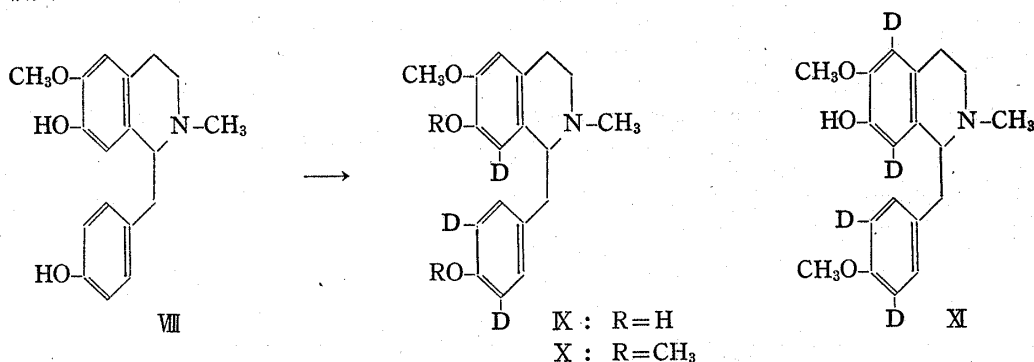


Fig. 4. Nuclear Magnetic Resonance Spectra



は isoquinoline 核の 8 位の proton, Fig. 3 において変化のなかった  $3.45\tau$  の signal は 5 位の aromatic proton, さらに Fig. 1 の quartet のうち高磁場側のものが 3',5' 位の proton, 低磁場側のものが 2',6' 位の proton に帰属できることを示している.

また aromatic proton の重水素置換反応において酸触媒を用いるときは hydroxyl 基の ortho および para 位のみならず methoxyl 基の ortho および para 位も重水素置換されることが知られている<sup>9</sup>が, この反応を N-methylcoclaurine-4'-methyl ether (**II**) について行なった. すなわち試料の 3% DCl 溶液を封管中  $100^\circ$  で 200 時間加熱し処理したところ Fig. 4b に示すように NMR スペクトルの aromatic proton 領域には  $2.98\tau$  に 2 個の proton に対応する singlet を認めるのみでありこの chemical shift は化合物 **II** の NMR スペクトル (Fig. 4a) における quartet のうち低磁場側の 2 本の重心の位置に対応している. すなわち methoxyl 基および hydroxyl 基の ortho 位の proton がすべて置換された化合物 **XI** が得られたわけである.

以上のように前報<sup>2</sup>において著者等が述べた N-methylcoclaurine 型塩基の NMR スペクトルにおける methoxyl 基および aromatic proton の帰属に対しすべて確証を与えることができた.

### 実験の部

NMR スペクトルはすべて Varian A-60 High Resolution Spectrometer を用いて測定. 溶媒:  $\text{CDCl}_3$ , chemical shift は tetramethylsilane を内部基準とした  $\tau$  値で表わした.

**N-Methylcoclaurine-4'-methyl ether (II) の酸触媒下の重水素置換反応 (化合物 XI の生成)** N-methylcoclaurine-4'-methyl ether (**II**) 400 mg. に 3% DCl- $\text{D}_2\text{O}$  溶液 1.5 ml. を加え封管中  $100\sim110^\circ$  で 200 hr. 加熱. ついで  $\text{H}_2\text{O}$  で希釈しエーテルと振盪後  $\text{NH}_4\text{OH}$  アルカリ性としエーテルで抽出. エーテル層は水洗, 無水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥, 溶媒留去. 油状物 370 mg. を得る. Alumina クロマトで  $\text{CHCl}_3$  で展開し精製. NMR signals:  $2.98\tau$  (2H, aromatic proton);  $6.20, 6.26\tau$  (6H,  $\text{OCH}_3$ );  $7.55\tau$  (3H,  $\text{NCH}_3$ ).