

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
94 (4) 478-480 (1974)

UDC 547.978.057.581.192

複素環式化合物の合成研究 (第 555 報¹⁾) Vilsmeier-Haack 反応
によるプロトベルリン誘導体の合成

亀谷哲治, 竹下光弘, 佐藤文夫,^{2a)} 丹生淳郷^{2b)}
東北大学薬学部,^{2a)} 日本ケミファ株式会社研究部^{2b)}

Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compound. DLV.¹⁾ A Synthesis of
Protoberberine Derivatives by Vilsmeier-Haack Reaction

TETSUJI KAMETANI, MITSUHIRO TAKESHITA, FUMIO SATOH,^{2a)} and KIYOSATO NYU^{2b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{2a)} and Research
Laboratories, Nippon Chemiphar Co. Ltd.^{2b)}

(Received October 4, 1973)

Vilsmeier-Haack reaction of isoquinolines and 3,4-dihydroisoquinolines gave tetrahydroprotoberberine derivatives, but the same reaction of tetrahydroisoquinolines resulted in the recovery of starting materials.

著者らは降圧作用を有する protoberberine 誘導体の合成について検討し, これまで種々の有効と思われる化合物を得ている.³⁾ Protoberberine type 化合物の合成法として, 数多くの方法が知られているが,⁴⁾ 著者らは簡単な 2,3-isoquinoline 誘導体を用いて Vilsmeier-Haack 反応⁵⁾ を利用することにより protoberberine type 化合物の合成を試み若干の知見を得たので報告する.

まず入手しやすい papaverine (I) またはその塩酸塩を文献^{4a)} にしたがってオキシン塩化リンおよびジメチルホルムアミド (以下 DMF と略す) 中反応させると, 目的とする閉環体 (II)^{4a)} を好収率で得ることに成功した. その構造は紫外線吸収 (UV) スペクトルおよび融点が文献値と一致しており, 元素分析値も (II) を支持している. さらにこの protoberberine (II) を白金触媒の存在下接触還元を行ない, 約 50% の収率で目的とする tetrahydroprotoberberine, すなわち xylopinine (III)^{4b)} を得た. そこで著者らは, 1-benzyl 基の phenyl 基に種々の置換基を持つ dihydroisoquinoline 誘導体について Vilsmeier-Haack 反応を検討した.

まず 3,4-dihydroisoquinoline 誘導体 (IV) の塩酸塩とオキシン塩化リンを DMF 中 60° で約 2 時間反応させたところ閉環体 (V) が好収率で得られた. これら化合物の赤外線吸収 (IR) スペクトルでは $>C=N^+$ の吸収, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルでは低磁場に C_{13} および C_8 位のプロトンの共鳴が観察されたが, いずれの化合物も強い吸湿性を示し精製は困難であった. つぎに水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより目的とする tetrahydroprotoberberine (VI) を得た. これらの tetrahydroprotoberberine 誘導体は富田ら⁶⁾ および亀谷ら⁷⁾ の方法に従って別途合成した化合物と諸スペクトルデータならびに融点は完全に一致した.

- 1) 第 554 報; T. Kametani, M. Takemura, K. Ogasawara, K. Fukumoto, *J. Heterocyclic Chem.*, 印刷中.
- 2) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Komagome, Bunkyo-ku, Tokyo.
- 3) D.H. Tedeschi, U.S. Patent 3272707 (1966) [*C. A.*, **65**, 20109 (1966)].
- 4) a) T. Kametani, H. Honda, M. Ihara, *Chem. Commun.*, 1970, 1253; b) W. Meise, F. Zymalkowski, *Tetrahedron Letters*, 1969, 1475; c) C.K. Bradsher, N.L. Dutta, *J. Org. Chem.*, **26**, 2231 (1961); d) R.D. Haworth, W.H. Perkin, Jr., H.S. Pink, *J. Chem. Soc.*, **127**, 1709 (1925); e) M. Paulette, G. Tean, *C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C*, **270**, 837 (1970); f) N.L. Dutta, M.S. Wadia, A.A. Bindra, *Indian J. Chem.*, **7**, 525 (1969); g) G. Tean, *C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C*, **267**, 1340 (1968); h) T. Kametani, K. Ogasawara, T. Takahashi, *Tetrahedron*, **29**, 73 (1973).
- 5) E. Campaigne, W.L. Archer, *Org. Syntheses*, **33**, 27 (1953).
- 6) 富田真雄, 新見仁作, 薬誌, **79**, 1023 (1959).
- 7) 亀谷哲治, 丹生淳郷, 池田茂夫, 富永俱弘, 岩城利一郎, 薬誌, **93**, 1120 (1973).

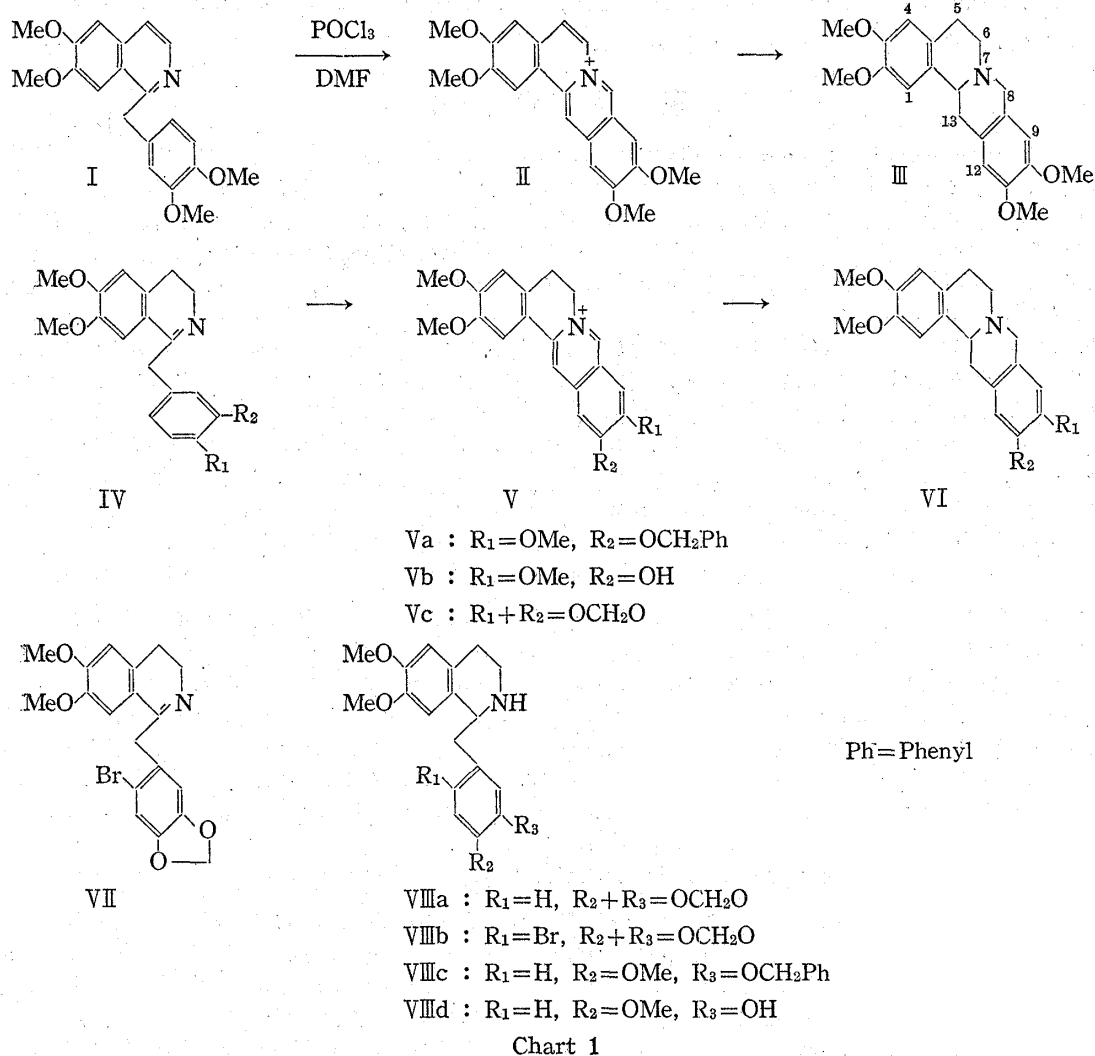


Chart 1

一般に VIII のような 1-benzylisoquinoline 誘導体から 9, 10 位に酸素置換基を有する protoberberine を通常の Mannich 反応により得ることは困難であるが,⁸⁾ 著者らは本反応を応用して 9, 10 位に酸素置換基を有する protoberberine の合成を試みた。すなわち、通常の閉環位である methylenedioxy 基のパラ位をブロムで保護した 1-(2-bromo-4,5-methylenedioxybenzyl)-3,4-dihydro-6,7-dimethoxyisoquinoline (VII) の塩酸塩を上記と同様の反応条件下で Vilsmeier-Haack 反応に付したが原料回収に終わった。また 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体 (VIII) の塩酸塩を上記と同様の条件下で Vilsmeier-Haack 反応に付したが、この場合にも原料回収に終わった。これは Vilsmeier 試薬に対し芳香核よりも isoquinoline 窒素の方が求核的に反応しやすく、amidine 中間体が生成し、後処理の段階で加水分解され、原料の isoquinoline が回収されるものと考えられる。

このように著者らは isoquinoline および dihydroisoquinoline 誘導体の Vilsmeier-Haack 反応を応用し tetra-

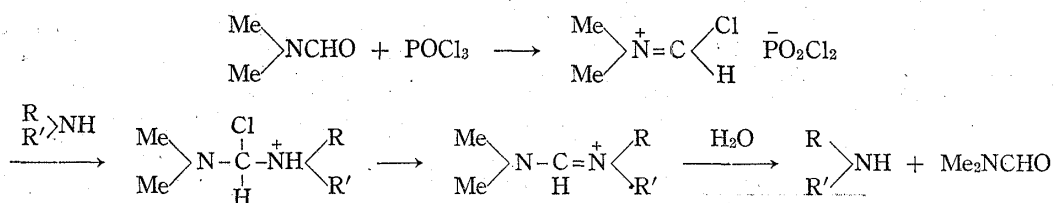


Chart 2

8) T. Kametani, I. Noguchi, K. Saito, *J. Heterocyclic Chem.*, **6**, 869 (1969).

hydroprotoberberine 誘導体を得ることに成功したが, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 化合物の Vilsmeier-Haack 反応では好結果の得られないことが判明した。

実験の部⁹⁾

2,3,10,11-Tetramethoxydibenzo[*a,g*]quinolizinium Chloride (II) 氷冷下 DMF 241 ml および POCl₃ 353 ml の混液に, 攪拌しつつ papaverine (I) HCl 100 g を少量ずつ加える。添加後, 徐々に温度を上昇させ 60° で 2 hr 加熱攪拌, 冷後氷を加えて一夜放置, 析出する結晶をろ取。水洗, 乾燥し黄色の粗成績体 105 g (定量的) を得。一部を MeOH から再結晶し mp 235—237° (decomp.) の極めて強い吸湿性を有する黄色結晶を得。Anal. Calcd. C₂₁H₂₀O₄NCl·1.25H₂O: C, 61.75; H, 5.56; N, 3.43. Found: C, 61.87; H, 5.44; N, 3.40. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 244, 280, 301, 312, 325.

(±)-Xylopinine (III) MeOH 150 ml に溶解した上記化合物 (II) 0.5 g を PtO₂ 0.1 g の存在下常圧で接触還元し, 2 hr 振盪すると H₂ 90 ml を吸収する。反応混合物をろ過し, ろ液を減圧下に濃縮し, dil. NH₄OH でアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。抽出液を水洗し K₂CO₃ 乾燥, 溶媒を留去し残留物を EtOH から再結晶し mp 156—159° の淡黄色プリズム晶 0.2 g (43.5%) を得。本品は標品と thin-layer chromatography (TLC) (SiO₂, CHCl₃: MeOH=10: 1), IR (KBr) スペクトルおよび融点を比較し, (±)-xylopinine (III)^{4b)} であることを確認した。

2,3-Dimethoxy-10,11-methylenedioxyprotoberberinium Chloride (Vc) DMF 2.56 ml, POCl₃ 3.37 ml および dihydroisoquinoline 体 (IVc) の塩酸塩 1 g を上記と同様に処理すると黄色粗結晶を得。MeOH より再結晶すると mp 290—292° (decomp.) の黄色顆粒状晶 0.44 g を得。Anal. Calcd. C₂₀H₁₈O₄NCl·0.5 H₂O: C, 63.07; H, 5.03. Found: C, 63.14; H, 5.14. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640 (>C=N⁺). NMR (CF₃COOH) δ : 4.18 (3 H), 4.13 (3 H) (each singlet, 2 × OCH₃), 6.32 (2H, singlet, OCH₂O), 7.08 (1H), 7.44 (2H), 7.62 (1H) (each singlet, aromatic protons), 8.48 (1H, singlet, C₁₃-H), 9.02 (1H, singlet, C₈-H). Mass Spectrum *m/e*: 334.

2,3-Dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine (VIc) 化合物 (Vc) 0.2 g を MeOH 20 ml に懸濁し, 攪拌下氷冷しつつ NaBH₄ 0.1 g を少量ずつ加える。以下上記と同様に処理し, mp 159—161° (lit.⁶⁾, mp 161—161.5°) のプリズム晶 (MeOH) 0.1 g を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2860—2740 (*trans*-quinolizidine). NMR (CDCl₃) δ : 3.85 (3H), 3.88 (3H) (each singlet, 2 × OCH₃), 5.89 (2H, singlet, OCH₂O), 6.54 (1H), 6.61 (2H), 6.72 (1H) (each singlet, aromatic protons).

11-Benzyloxy-2,3,10-trimethoxyprotoberberinium Chloride (Va) DMF 2 ml, POCl₃ 1.8 ml および dihydroisoquinoline (IVa) の塩酸塩 600 mg を上記と同様に処理すると黄色沈殿物を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1630 (>C=N⁺). NMR (CF₃COOH) δ : 4.06 (3H), 4.12 (3H), 4.20 (3H) (each singlet, 3 × OCH₃), 5.57 (2H, singlet, C₆H₅CH₂), 7.11 (2H), 7.22 (2H) (each singlet, aromatic protons), 7.47 (5H, singlet, aromatic protons), 8.85 (1H, singlet, C₁₃-H), 9.40 (1H, broad singlet, C₈-H). なお本成績体は精製困難なためただちに次の反応に付した。

11-Benzyloxy-5,6,13,13a-tetrahydro-2,3,10-trimethoxy-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine (VIa) 化合物 (Va) 0.2 g を MeOH 20 ml に懸濁し, 攪拌下氷冷しつつ NaBH₄ 0.1 g を少量ずつ加える。以下同様に処理し, EtOH から再結晶すると mp 138° (lit.⁷⁾ mp 139—141°) の無色針状晶 0.17 g を得。

11-Hydroxy-2,3,10-trimethoxyprotoberberinium Chloride (Vb) DMF 2.2 ml, POCl₃ 2 ml および dihydroisoquinoline (IVb) の塩酸塩 700 mg を上記と同様に処理すると黄色結晶 (0.52 g) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1630 (>C=N⁺). NMR (CF₃COOH) δ : 4.03 (3H), 4.06 (3H), 4.11 (3H) (each singlet, aromatic protons), 8.70 (1H, singlet, C₁₃-H), 9.25 (1H, broad singlet, C₈-H). なお精製困難なためただちに次の反応に付した。

5,6,13,13a-Tetrahydro-2,3,10-trimethoxy-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine (VIb) 化合物 (Vb) 0.2 g を MeOH 20 ml に溶解し, 攪拌下氷冷しつつ NaBH₄ 0.1 g を少量ずつ加える。以下同様に処理し, 常法により塩酸塩となし, MeOH-ether より再結晶すると mp 269—270° (decomp.) [lit.⁷⁾ 268—271° (decomp.)] の無色粉末 0.13 g を得。標品と一致した。

謝辞 終わりにのぞみ本研究の元素分析, NMR スペクトルおよび Mass スペクトル測定 of 労をとられた東北大学薬学部中央分析室の皆様へ感謝します。

9) 融点未補正, IR スペクトルは日立 EPI-G21 型および Hitachi EPI-S₂ にて, NMR スペクトルは日本電子 4H-100 型および Hitachi H-60 にて, UV スペクトルは日立 EPS-032 型にて, Mass スペクトルは日立 RMU-7 型を用いて測定した。なお, NMR スペクトルは tetramethylsilane を内部基準とした。