

二・三の Trimethoxyoxoaporphine の合成

國友順一, 村上宜子, 杉左近真千子
武庫川女子大学薬学部¹⁾

Synthesis of a Few Trimethoxyoxoaporphines

JUN-ICHI KUNITOMO, YOSHIKO MURAKAMI and MACHIKO SUGISAKON

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University¹⁾

(Received July 14, 1978)

Unknown compounds, 2,3,9-(I) and 1,2,9-Trimethoxyoxoaporphine (Ia) were synthesized via Bischler-Napieralski reaction and Pschorr reaction. 1,2,10-Trimethoxyoxoaporphine (Ib) was prepared from the corresponding dehydroaporphine by oxidation with peracid. Since the physical properties of the compound are not consistent with the reported data, the structure proposed for a product which was obtained by cleavage reaction with sodium in liquid ammonia of dehydrothalicarpine may be incorrect.

Keywords—2,3,9-trimethoxyoxoaporphine; 1,2,9-trimethoxyoxoaporphine; 1,2,10-trimethoxyoxoaporphine; NMR; UV and visible spectra

現在までに数多くの oxoaporphine(7-oxodibenzo[de,g]quinoline) 型塩基が単離あるいは合成されている。²⁾ このうち, trimethoxyoxoaporphine としては homomoschatoline (=1,2,3-trimethoxyoxoaporphine),³⁾ 2,9,10-⁴⁾ ならびに 1,2,10-trimethoxyoxoaporphine⁵⁾ が知られているにすぎない。今回, 著者等はその性状を吟味する目的で文献未記載の 2,3,9-ならびに 1,2,9-trimethoxyoxoaporphine の合成を行ない, その結果, 下記のような知見を得た。

これらの合成法は現在までの方法を踏襲した。²⁾ すなわち, 2,3,9-trimethoxyoxoaporphine (I) については 2,3-dimethoxyphenethylamine⁶⁾ と 5-methoxy-2-nitrophenylacetic acid (II)⁷⁾ を Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) により縮合して得られる酸アミド (III) を原料として, まず, これを Bischler-Napieralski 反応により 5,6-dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzyl)-3,4-dihydroisoquinoline (IV) に誘導した。本物質は三酸化クロムによる酸化反応により対応する benzoyl 体 (V) とし, これをパラジウム・炭素による脱水素反応を行ない対応する isoquinoline 誘導体 (VI) を得た。さらに本物質 (VI) は還元後, Pschorr 反応を行ない目的物質である 2,3,9-trimethoxyoxoaporphine (=2,3,9-trimethoxy-7-oxodibenzo[de,g]quinoline) (I) を mp 185—186° の橙赤色針状晶として単離した。本物質の紫外吸収スペクトル (以下 UV) ならびに核磁気共鳴スペクトル (以下 NMR) は Table I ならびに II に示す通りである。

一方, 1,2,9-trimethoxyoxoaporphine (Ia) の合成については 6,7-dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzyl)-3,4-dihydroisoquinoline (IVa)⁸⁾ を原料とし, これを上記の 2,3,9-trimethoxyoxoaporphine (I) の合成と同様に三酸化クロムにより対応する benzoyl 体 (Va) とした後, さらにアルカリにて処理すれば脱水素反応を受けた isoquinoline 誘導体 (VIa) が得られる。ついで, 本物質を接触還元した後, Pschorr 反応を行なって目的とする

1) Location: 4-16, Edagawa-cho, Nishinomiya-city, Hyogo, 663, Japan.

2) a) R.H.F. Manske ed., "The Alkaloids," XIV, Academic Press, New York, 1973, p. 225; b) M. Shamma, "The Isoquinoline Alkaloids," Academic Press, New York, 1972, p. 245.

3) M. Hasegawa, M. Sojo, A.L.yC. Márquez, *Acta Cient. Venezo Lana*, **23**, 165 (1972).

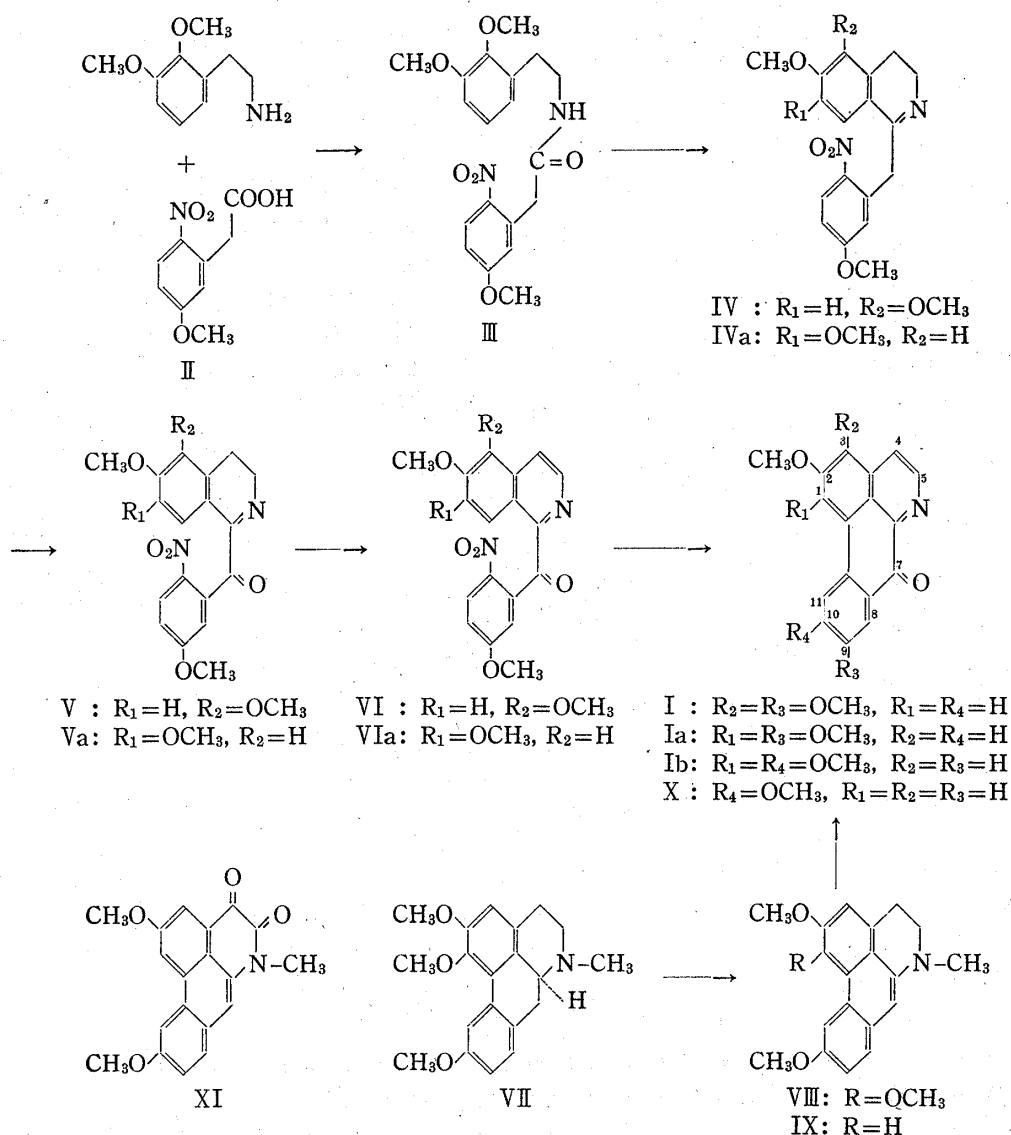
4) J. Cohen, W.I. Taylor, *J. Org. Chem.*, **28**, 3567 (1963).

5) S.M. Kupchan, T.-H. Yang, M.L. King, R.T. Borchardt, *J. Org. Chem.*, **33**, 1052 (1968).

6) A. Lindenmann, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 69 (1949).

7) C.F. Koelsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 2019 (1944).

8) 富田真雄, 北村為男, 薬誌, **79**, 997 (1959).



Chart

1,2,9-trimethoxyoxoaporphine (=1,2,9-trimethoxy-7-oxodibenzo[de,g]quinoline) (Ia) を mp 201—203° を示す黄色針状晶として単離した。本物質の UV, NMR のデータは Table I ならびに II に示す通りである。

また、1,2,10-trimethoxyoxoaporphine (Ib) はすでに Kupchan 等⁹⁾ によって dehydrothalicarpine の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応の際に生ずる副生成物として物質 (IX), (X) とともに単離されている。しかしながら、本物質の UV, NMR データに疑問がある。そこで著者等は本物質の構造を明らかにするために下記の方法により物質 (Ib) も合成した。文献⁹⁾ 記載の方法により domesticine の液相開裂による開裂塩基の *O*-メチル体 (VII) を原料とし、これをジオキサン中ヨウ素による脱水素反応¹⁰⁾ を行ない 1,2,10-trimethoxy-6a,7-dehydroaporphine (VIII) とした後、これを過酢酸による酸化反応¹⁰⁾ を行ない目的の 1,2,10-trimethoxyoxoaporphine (=1,2,10-trimethoxy-7-oxodibenzo[de,g]quinoline) (Ib) を mp 200—201° を示す黄色針状晶として単離した。本物質のデータは Table I ならびに II で示す通りで (Ib) 式で示されることは明らかである。文献⁹⁾ のサンプルを入手することができなかったため、直接比較して検討することはできないが、文献の NMR データには oxoaporphine 型塩基にみられる C-5 位の低磁場の aromatic proton が存在しないこと、また, aporphine

9) 北村為男, 薬誌, **80**, 1104 (1960).

10) M.P. Cava, A. Venkateswarlu, M. Srinivasan, D.L. Edie, *Tetrahedron*, **28**, 4299 (1972).

TABLE I. UV and Visible Spectra of Trimethoxyoxoaporphines, $C_{19}H_{15}NO_4$

	$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ (log ϵ)
2,3,9-Trimethoxyoxoaporphine (I). (mp 185—186°)	238 sh., 275, 304 sh., 355 sh., 375, 482 (4.18, 4.23, 4.14, 3.28, 3.21, 3.35)
1,2,9-Trimethoxyoxoaporphine (Ia) (mp 201—203°)	244, 271, 292 sh., 377, 444 (4.46, 4.44, 4.16, 3.68, 3.62)
1,2,10-Trimethoxyoxoaporphine (Ib) (mp 200—201°)	242, 272, 284 sh., 312, 351, 387 (4.45, 4.44, 4.19, 3.84, 4.07, 4.00)
C ₁₉ H ₁₅ NO ₄ (mp 256—258°, Kupchan <i>et al.</i>)	234, 246.5, 322, 470 (4.52, 4.61, 3.87, 3.77)

TABLE II. NMR Data of Trimethoxyoxoaporphines (CDCl_3 , δ)

	OCH ₃	C-1	C-3	C-4	C-5	C-8	C-9	C-10	C-11
(I)	3.98, 4.12, 4.17	8.06 (s)	—	8.17 (d)	8.94 (d)	7.93 (d)	—	7.21 (d,d)	8.52 (d)
(Ia)	3.98, 3.98, 4.03	—	7.19 (s)	7.72 (d)	8.81 (d)	8.01 (d)	—	7.28 (d,d)	8.99 (d)
(Ib)	3.96, 3.99, 4.03	—	7.08 (s)	7.62 (d)	8.77 (d)	8.48 (d)	7.03 (d,d)	—	8.63 (d)
(Kupchan <i>et al.</i>)									
	3.73, 4.03, 4.03			7.18—8.25 (6H)					

$$J_{4,5}=6\text{ Hz}, J_{8,9}=J_{10,11}=9\text{ Hz}, J_{8,10}=J_{9,11}=3\text{ Hz}.$$

型塩基の液相開裂反応によって C-1 位のメトキシル基が例外なく脱離する¹¹⁾ ことならびに 6a, 7-dehydroaporphine 型塩基の光酸化反応で低収率ではあるが 4, 5-dioxoaporphine 型塩基が得られる事実¹²⁾ より文献⁵⁾ の塩基は、たとえば、XI 式で示される構造を持つものと予測される。

実験の部¹³⁾

[A] 2,3,9-Trimethoxyoxoaporphine(=2,3,9-Trimethoxy-7-oxodibenzo[*de, g*]quinoline) (I) の合成

***N*-(2,3-Dimethoxyphenethyl)-2-(2-nitro-5-methoxyphenyl)acetamide (III)** 2,3-Dimethoxyphenethylamine⁶⁾ 6.34 g, 5-methoxy-2-nitrophenylacetic acid (II)⁷⁾ 7.70 g を CH₂Cl₂ 50 ml に溶解, 冷時攪拌しながら DCC 8.4 g を除々に加える. 1 hr 反応後, 反応液をろ過, ろ液は 10% 塩酸, ついで 10% NaOH 水溶液, 水で洗浄し, anhyd. MgSO₄ で乾燥後, 溶媒留去. 残渣を EtOH より再結晶. 無色針状晶. mp 112—114°, 収率 94.1%. *Anal.* Calcd. C₁₉H₂₂N₂O₆ (M.W., 374.38): C, 60.95; H, 5.92; N, 7.48. Found: C, 61.15; H, 6.04; N, 7.30. MS *m/e*: 374 (M⁺), 165, 164 (100%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3400 (-NH), 1659 (-NHCO-).

5,6-Dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzyl)-3,4-dihydroisoquinoline (IV) 上記 (III) 物質 1 g を anhyd. CHCl_3 6 ml に溶解, 冷時 PCl_5 1.1 g を加え封管中室温で 4 日間放置。その後開管し, MeOH 2 ml, 10% 塩酸数滴を加えて過剰の PCl_5 を分解後, 減圧で溶媒留去。残渣を MeOH より再結晶。淡黄色ブリズム状晶, mp 212—215°. 収率 57.6%. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$: C, 58.09; H, 5.39; N, 7.13. Found: C, 58.04; H, 5.63; N, 7.12. 常法により遊離塩基とする。 MeOH より再結晶。淡黄色柱状晶, mp 186—187°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 64.03; H, 5.66; N, 7.86. Found: C, 63.94; H, 5.79; N, 7.59. UV $^{95\% \text{ EtOH}}_{\text{max}}$ nm (log ϵ): 277 (4.33). IR $^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1639 ($\text{C}=\text{N}$).

5,6-Dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzoyl)-3,4-dihydroisoquinoline (V) 上記物質 (IV) 1.8 g を AcOH 20 ml に溶かし, 60° において CrO_3 1.8 g を加えると反応液は急激に 120° に上昇。冷後, 氷水中に加え CH_2Cl_2 で数回抽出。抽出 CH_2Cl_2 層は飽和 NaHCO_3 水溶液, ついで水で洗浄後, anhyd. MgSO_4 で乾燥。溶媒留去。残渣を $\text{MeOH} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混液より再結晶。淡黄色プリズム状晶。mp 184—186°。収率 67.4%。Anal. Calcd.

- 11) R.H.F. Manske ed., "The Alkaloids," IX, Academic Press, New York, 1967, p. 23.
- 12) J.M. Saá, M.J. Mitchell, M.P. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 601.
- 13) NMR は Varian Associates recording spectrometer (A-60) により測定し, chemical shifts は TMS を内部基準とした. また, MS は日立 RMU-6 E により測定し, Ion accel voltage 1800 V, chamber voltage 70 eV, total emission 80 μ A, target current 72 μ A, chamber temperature 200°.

$C_{19}H_{18}N_2O_6$: C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56. Found: C, 61.74; H, 4.87; N, 7.38. UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ nm (log ϵ): 317 (4.23). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1699 (conj. C=O).

5,6-Dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzoyl)isoquinoline (VI) 上記物質 (V) 1 g, 5% Pd-C 7 g を *p*-cymen 150 ml と共に N_2 気流中, $210 \pm 20^\circ$ で 20 hr 還流. 反応後, 触媒をろ過, ろ液に HCl ガスを通ずると黄色結晶析出. ろ取後, 常法により遊離塩基とする. 残渣はシリカゲルカラムクロマトで精製後, MeOH より再結晶. 淡黄色プリズム状晶. mp $192-195^\circ$. 収率 66.4%. Anal. Calcd. $C_{19}H_{16}N_2O_6$ (M.W., 368.33): C, 61.95; H, 4.38; N, 7.61. Found: C, 61.72; H, 4.38; N, 7.46. MS m/e : 368 (M^+), 324, 323, 322 (100%, M^+-NO_2), 307, 306, 278. UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ nm (log ϵ): 264 (4.32), 322 (3.91). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1685 (conj. C=O).

2,3,9-Trimethoxyoxoaporphine (I) 上記 isoquinoline 誘導体 (VI) 0.5 g を THF 100 ml に溶解し, Raney Ni 触媒の存在下, 2.8 気圧にて 20 hr 接触還元. 反応後, 触媒をろ過し, ろ液を濃縮. 赤褐色固体物質残る (アミノ化合物). ジアゾ反応陽性. このアミノ化合物は精製することなく, MeOH 8 ml ならびに 2N H_2SO_4 10 ml に溶かし, 0° にて 1N $NaNO_2$ 水溶液 10 ml を徐々に滴下. 滴下後さらに 20 min 攪拌し, これに Cu 粉 50 mg を加え, 30 min 加熱. 活性炭を加えた後, ろ過. ろ液は 10% NH_4OH 水溶液でアルカリ性として CH_2Cl_2 で抽出. 抽出 CH_2Cl_2 は水洗後, anhyd. $MgSO_4$ で乾燥. 溶媒留去. 残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製. MeOH より再結晶. 橙赤色針状晶. mp $185-186^\circ$. 収率 48.8%. Anal. Calcd. $C_{19}H_{15}NO_4$ (M.W., 321.32): C, 71.02; H, 4.71; N, 4.36. Found: C, 71.25; H, 4.61; N, 4.28. MS m/e : 321 (M^+), 320 (100%, M^+-1), 306 (M^+-CH_3), 305, 278 (M^+-CH_3-CO), 277. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1672 (conj. C=O).

[B] **1,2,9-Trimethoxyoxoaporphine (=1,2,9-Trimethoxy-7-oxodibenzo[de,g]quinoline) (Ia) の合成**

6,7-Dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzoyl)-3,4-dihydroisoquinoline (Va) 文献⁹⁾ にしたがって合成した 6,7-dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzoyl)-3,4-dihydroisoquinoline (IVa) 2 g を (V) 物質の製法と同様に CrO_3 による酸化反応を行ない, 常法により後処理する. MeOH より再結晶. 淡黄色針状晶. mp $196-198^\circ$. 収率 60.1%. Anal. Calcd. $C_{19}H_{18}N_2O_6$: C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56. Found: C, 61.81; H, 4.82; N, 7.27. UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ nm (log ϵ): 234 (4.16), 265 (sh., 4.02), 325 (3.92). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1665 (conj. C=O).

6,7-Dimethoxy-1-(5-methoxy-2-nitrobenzoyl)-isoquinoline (VIa) 上記 (Va) 物質 1.5 g を EtOH 50 ml に懸濁させ, 50% NaOH 水溶液 1 ml を加え加熱. 10 min 後に反応液は赤紫色に変色. 冷後析出した黄色結晶をろ取. EtOH より再結晶. 橙黄色針状晶. mp $226-228^\circ$. 収率 83.9%. Anal. Calcd. $C_{19}H_{16}N_2O_6$: C, 61.95; H, 4.38; N, 7.61. Found: C, 61.76; H, 4.54; N, 7.51. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1665 (conj. C=O).

1,2,9-Trimethoxyoxoaporphine (Ia) 上記 isoquinoline 誘導体 (VIa) 1 g を EtOH 50 ml に懸濁し, Raney Ni 触媒の存在下, 中圧接触還元を 20 hr 行なう. 反応後, (I) 物質の製法と同様にジアゾ化反応, さらに Pschorr 反応を行ない, 反応液は常法により処理する. アセトンより再結晶. 黄色針状晶. mp $201-203^\circ$. 収率 63.9%. Anal. Calcd. $C_{19}H_{15}NO_4$ (M.W., 321.32): C, 71.02; H, 4.71; N, 4.36. Found: C, 70.80; H, 4.85; N, 4.08. MS m/e : 321 (M^+), 320 (100%, M^+-1), 306 (M^+-CH_3), 305, 278 (M^+-CH_3-CO). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1680 (conj. C=O).

[C] **1,2,10-Trimethoxyoxoaporphine (=1,2,10-Trimethoxy-7-oxodibenzo[de,g]quinoline) (Ib) の合成**

1,2,10-Trimethoxy-6a,7-dehydroaporphine (VIII) 文献⁹⁾ にしたがって domesticine より誘導した 1,2,10-trimethoxyaporphine (VII) 0.86 g を I_2 0.71 g, anhyd. NaOAc 0.90 g とともに anhyd. ジオキサン 112 ml 中で 2 hr 還流. 反応後, 減圧で溶媒留去. 残渣はエーテルで抽出, 抽出エーテル層は 5% $NaHSO_3$ 水溶液で洗浄後, 10% 塩酸で数回抽出. 抽出塩酸層は conc. NH_4OH でアルカリ性として CH_2Cl_2 で数回抽出. 抽出 CH_2Cl_2 層は水洗後, anhyd. $MgSO_4$ で乾燥. 溶媒留去. 残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製. EtOH より再結晶. 黄色柱状晶. mp $95-97^\circ$. 収率 91.2%. Anal. Calcd. $C_{20}H_{21}NO_3$ (M.W., 323.28): C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33. Found: C, 74.09; H, 6.60; N, 4.31. MS m/e : 323 (100%, M^+), 309, 308, 265. UV $\lambda_{\max}^{95\% \text{ EtOH}}$ nm (log ϵ): 252 (4.66), 264 (sh., 4.57), 297 (3.95), 322 (4.03), 396 (3.40). NMR ($CDCl_3$) δ : 3.03 (3H, s., NCH_3), 3.27 (4H, s., $CH_2 \times 2$), 3.90 (3H, s., OCH_3), 3.95 (3H, s., OCH_3), 4.00 (3H, s., OCH_3), 6.58 (1H, s., C_7-H), 7.00 (1H, s., C_3-H), 7.14 (1H, d.d., $J=3, 9$ Hz, C_9-H), 7.58 (1H, d., $J=9$ Hz, C_8-H), 9.10 (1H, d., $J=3$ Hz, $C_{11}-H$).

1,2,10-Trimethoxyoxoaporphine (Ib) (VIII) 物質 352 mg を AcOH 9 ml に溶かし, 9% $AcOOH \cdot AcOH$ 溶液 5 ml を徐々に加え, 20 min 室温で攪拌後, $NaHSO_3$ を加え過酢酸を分解. 反応液は conc. NH_4OH でアルカリ性とし, CH_2Cl_2 で数回抽出. 抽出 CH_2Cl_2 層は水洗後, anhyd. $MgSO_4$ で乾燥. 溶媒留去. 残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製. アセトンより再結晶. 黄色針状晶. mp $200-201^\circ$. 収率 19.7%. Anal. Calcd. $C_{19}H_{15}NO_4$ (M.W., 321.32): C, 71.02; H, 4.71; N, 4.36. Found: C, 70.86; H, 4.59; N, 4.18. MS m/e : 321 (100%, M^+), 306 (M^+-CH_3), 278 (M^+-CH_3-CO), 263. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1665 (conj. C=O).

謝辞 本研究に際して種々の測定をされた本学分析センター 諏訪紀代子氏に深謝致します.