

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinolinoxy)-4,5-dimethoxy-
benzaldehyde *p*-toluenesulphonylhydrazone のアルカリ分解による
dl-Cularine 合成の一試み

石渡三郎, 高田豊造, 長坂徹夫
東京薬科大学¹⁾

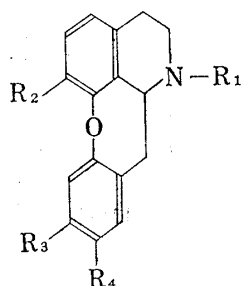
An Attempt to Synthesize *dl*-Cularine by the Decomposition of 2-(1,2,3,4-
Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinolinoxy)-4,5-dimethoxy-
benzaldehyde *p*-toluenesulphonylhydrazone
under Alkaline Condition

SABURO ISHIWATA, TOYOZO TAKADA and TETSUO NAGASAKA
*Tokyo College of Pharmacy*¹⁾

(Received March 17, 1970)

The Ullmann reaction of 8-hydroxyisoquinoline (VI) and 6-bromoveratraldehyde gave the corresponding 8-phenoxy derivative (VII). Decomposition product of *p*-toluenesulphonylhydrazone (VIII) of VII by sodium methoxide in diglyme was the benzyl methyl ether (IX), and not the desired *dl*-cularine (I).

イソキノリンアルカロイドのうち cularine 型アルカロイド I, II, III および IV は Manske により単離されており,²⁾ それらのうち I および II は亀谷らによって oxepine 環を作った後にイソキノリン環を作る方法による全合成が報告されている。³⁾ また飯田らは 1-benzylisoquinoline 体を原料として oxepine 環のエーテル結合を作る方法によって cularine 型化合物の合成に成功しているが,⁴⁾ 8-phenoxyisoquinoline 体を原料としベンゼン環の 2 位とイソキノリン環の 1 位とをメチレン橋で結び oxepine 環とする方法による cularine 型化合物の合成は成功していない。⁵⁾



- I : $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe}$ cularine
 II : $R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe}$ cularimine
 III : $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = R_4 = \text{OMe}$ cularidine
 IV : $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3, R_4 = \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array}$ cularicine

Chart 1

最近, Garner は *ortho-tert*-aminobenzaldehyde *p*-toluenesulphonylhydrazone 体をダイグライム中ナトリウムメチラートと加熱し arylcarbene を経て indoline 体を合成したと報告している。⁶⁾ そこでこの方法による oxepine 環の合成をつぎに示す反応経路により試みた。

- 1) Location: No. 600, Kashiwagi-4-chome, Shinjuku, Tokyo.
- 2) R.H.F. Manske, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 55 (1950); *idem*, *Can. J. Chem.*, **43**, 989 (1965); *idem*, *ibid.*, **44**, 561 (1966).
- 3) T. Kametani, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4289; T. Kametani, S. Shibuya, S. Seino, K. Fukumoto, *ibid.*, **1964**, 4146.
- 4) a) 飯田英夫, 菊地豊彦, 桜井邦好, 渡辺徳弘, 薬誌, **89**, 645 (1969); b) 飯田英夫, 菊地豊彦, 田中貞雄, 神保正府, 薬誌, **89**, 1169 (1969).
- 5) 亀谷哲治, 佐藤満生, 渋谷 皓, 薬誌, **87**, 1063 (1967).
- 6) R. Garner, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 221.

まず 1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-8-isoquinolinol (V)⁷⁾ をメタノール中, ホルマリンと水素化ホウ素ナトリウムにより N-メチル化を行ない, 1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinolinol (VI) を油状物質として得た. 本物質 VI をピリジン溶媒中窒素気流下, 少量の酸化第二銅と炭酸カリウムの添加の下に 6-bromo-veratraldehyde と加熱還流したところ油状物質の 2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinolinoxy)-4,5-dimethoxybenzaldehyde (VII) を得た. VII の赤外吸収 (IR) スペクトルには水酸基の吸収が消失し, アルデヒド基の吸収が認められること, およびピクラーの元素分析値より VII の構造を確認した.

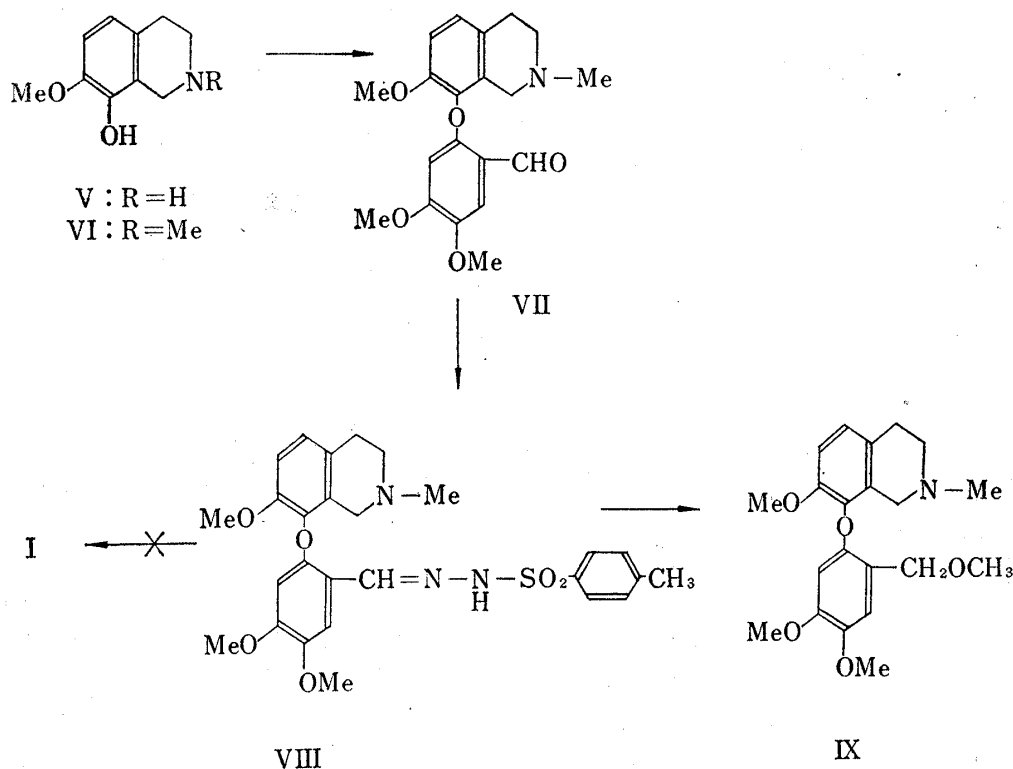


Chart 2

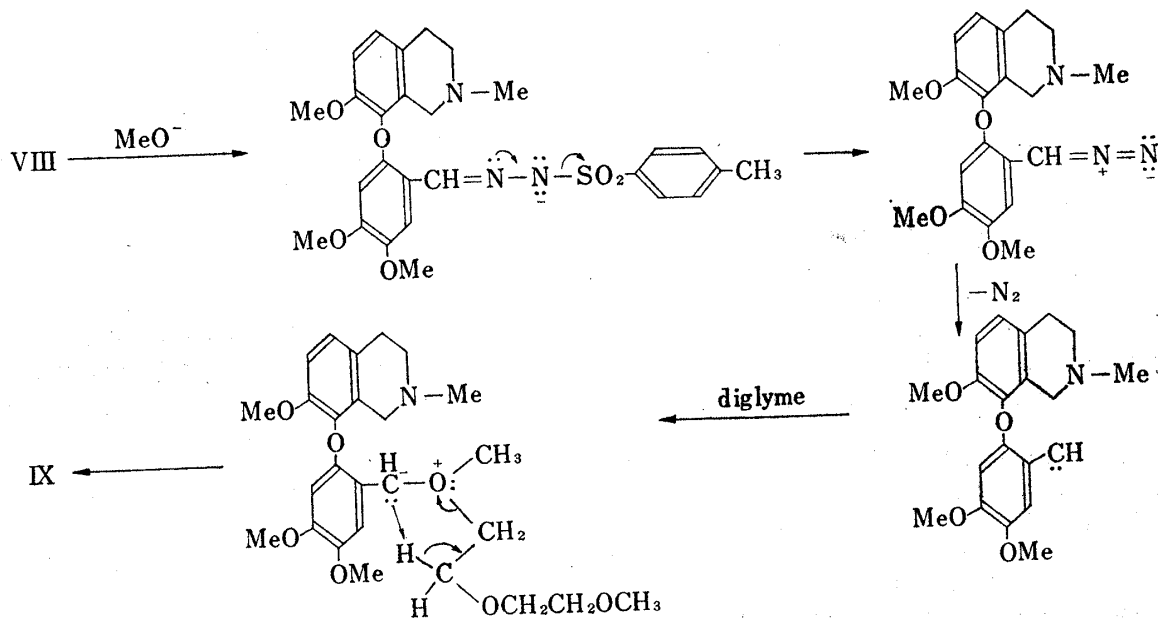


Chart 3

7) J.M. Bobbitt, J.M. Kiely, K.L. Khanna, R. Ebermann, *J. Org. Chem.*, **30**, 2247 (1965).

VII を 2 倍量の *p*-toluenesulphonylhydrazide とメタノール溶媒中、室温で 2 時間攪拌し VII の hydrazone 体 (VIII) をアメ状物質として得た。VIII を無水ダイグライム中ナトリウムメチラートと処理し、カラムクロマトを用い、分離精製したところ薄層クロマトにおいて 1 スポットを示す油状物質 (IX) を得た。IX の構造は核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいてベンジルメチルエーテルのメチルおよびメチレンプロトンのシグナルが新しく現われていること、および mass スペクトルの分子イオンピーク値より 1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-8-(2-methoxymethyl-4,5-dimethoxyphenoxy)-2-methylisoquinoline と推定した。

この反応によって cularine (I) が得られずに IX が得られた反応機構としては、phenylcarbene とエーテルとの反応⁸⁾と同様に、Chart 3 に示すごとく、脱窒素して生成したカルベンが溶媒であるダイグライムの末端のエーテル結合の酸素を攻撃して ylide 型になった後、環状機構にしたがって分解し IX が生成したものと思われる。

実験の部⁹⁾

1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinolinol (VI) V (1.2 g の塩酸塩より得たもの) を MeOH 30 ml に溶解し、ホルマリン (37% aq.) 2.4 g を加えて常法通り NaBH₄ 2.4 g で還元し、油状物質 0.99 g (92.3%) を得た。常法通り塩酸塩とし、無水 MeOH より再結晶して融点 205—208° (decomp.) の結晶を得た。IR cm⁻¹: ν_{OH} 3520 (CHCl₃)。NMR: 7.54 (3H, singlet, N-CH₃)。Anal. Calcd. C₁₁H₁₅O₂N·HCl: C, 57.52; H, 6.97; N, 6.10. Found: C, 57.61; H, 7.17; N, 6.08.

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinolinoxy)-4,5-dimethoxybenzaldehyde (VII) VI 1.3 g をピリジン 27 ml に溶解し、無水炭酸カリウム 0.5 g, 6-bromoveratraldehyde 3.5 g を加え、窒素気流下、攪拌加熱還流し浴温 120° になった時、CuO 0.5 g を加え、150±5° に保ちさらに 17 時間、加熱還流させる。冷後、少量の CHCl₃ で可溶分を集め、約 10 倍量のエーテルを加え不溶物を汫去した後、6—7 回水洗し、5% 塩酸 100 ml で 3 回抽出し、塩酸溶液をアンモニアアルカリ性にしエーテル抽出、水洗、K₂CO₃ で乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をアルミナカラムクロマトに付し CHCl₃ で溶出して、Beilstein 反応陰性の淡褐色油状物質 1.0 g (40.4%) を得た。常法によりピクレートとし無水 EtOH より再結晶して融点 212—214° (decomp.) の結晶を得た。IR cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1665 (CHCl₃)。NMR: 7.33 (3H, singlet, N-CH₃), 6.80—7.10 (4H, 3,4 位の CH₂), 6.17 (2H, singlet, 1 位の CH₂), 6.05 (6H, singlet, 2×O-CH₃), 5.87 (3H, singlet, O-CH₃), 3.87, 2.64 (各々 1H, singlet, 芳香族プロトン), 3.02, 3.07 (各々 1H, 5,6 位のプロトン), -0.50 (1H, singlet, CHO)。Anal. Calcd. C₂₀H₂₃O₅N·C₆H₅O₇N₃: C, 53.24; H, 4.44; N, 9.54. Found: C, 53.36; H, 4.68; N, 9.84.

2-(1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-8-isoquinolinoxy)-4,5-dimethoxybenzaldehyde-*p*-Toluenesulphonylhydrazone (VIII) VII 0.9 g と *p*-toluenesulphonylhydrazide 0.94 g とを無水 MeOH 20 ml に溶解し、室温で 2 時間攪拌後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、CHCl₃+EtOH (50:1) で溶出して淡黄色アメ状物質 0.62 g (46.8%) を得た。このものは種々の精製法を試みたが結晶化しないため、次の反応に付した。IR cm⁻¹: ν_{SO_2} 1170 (CHCl₃)。NMR: 7.44 (6H, singlet, N-CH₃, 核-CH₃), 6.90—7.20 (4H, 3,4 位の CH₂), 6.38 (2H, singlet, 1 位の CH₂), 6.23 (6H, singlet, 2×O-CH₃), 6.00 (3H, singlet, O-CH₃), 3.93, 2.64, 3.07, 3.13 (各々 1H, singlet, 芳香族プロトン), 2.21, 2.70 (各々 2H, doublet, 芳香族プロトン), 1.72 (1H, singlet, CH=N), 3.68 (1H, C=N-NH)。

1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-8-(2-methoxymethyl-4,5-dimethoxyphenoxy)-2-methylisoquinoline (IX)

NaOMe (Na 15 mg を無水 MeOH に溶解し、溶媒を留去して得られた残渣を減圧デシケーター中で一晩乾燥したもの) に VIII 170 mg を無水ダイグライム 2 ml に溶解した溶液を加え、徐々に加熱し、1 時間半還流させる。冷後、汫過し、残渣を無水ダイグライムで洗浄し、汫液と洗液を合一し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、CHCl₃+EtOH (100:1) で溶出して淡黄色油状物質 23 mg (19.0%) を得た。Mass Spectrum *m/e*: 373 (M⁺)。NMR: 7.42 (3H, singlet, N-CH₃), 6.85—7.18 (4H, 3,4 位の CH₂), 6.01, 6.18, 6.24 (各々 3H, singlet, 3×O-CH₃), 6.40 (3H, singlet, CH₂-O-CH₃), 6.34 (2H, singlet, 1 位の CH₂), 5.27 (2H, singlet, Ph-CH₂-O), 3.93, 2.78 (各々 1H, singlet, 芳香族プロトン), 3.05—3.20 (2H, 5,6-位の芳香族プロトン)。

謝辞 本研究に当り mass スペクトルの測定をお願いした日精産業株式会社、NMR スペクトルを測定して頂いた東京田辺製薬株式会社、IR スペクトル測定の方を執られた本学薬品分析学教室、並びに元素分析を煩わした有機微量分析研究室の方々に深謝いたします。

8) V. Franzen, L. Fikentscher, *Ann.*, **617**, 1 (1958).

9) 融点は未補正。NMR スペクトルは τ 値を表わし、重クロロホルム溶媒中、日立 H-6013 型を、mass スペクトルは日立 RMU-4 型を用いて測定した。