

7,8-Disubstituted 1-Benzylisoquinoline 関連化合物の合成研究
その 1 *dl*-Caseadine の合成

飯田英夫, 許 弘郷, 宮野広己, 菊地豊彦
東京薬科大学¹⁾

Studies on the Syntheses of 7,8-Disubstituted 1-Benzylisoquinoline and
Related Compounds. (1). Synthesis of *dl*-Caseadine

HIDEO IIDA, HONG-CHING HSU, HIROMI MIYANO and TOYOHICO KIKUCHI
Tokyo College of Pharmacy¹⁾

(Received December 18, 1970)

Bischler-Napieralski cyclization of phenolic amide (IV) followed by sodium borohydride reduction and Mannich reaction gave protoberberine (VII) which was debrominated with zinc powder to *dl*-caseadine.

7,8-Dioxy 型 isoquinoline が各種植物中より単離されているが, 7,8-dioxy 型 1-benzylisoquinoline 誘導体の合成が比較的簡単ならばこれを利用して各種アルカロイドの合成が可能となる。

一方, Brossi²⁾ 等はフェノールアミドを Bischler-Napieralski 反応に付しフェノール性 isoquinoline 誘導体を得ている。

著者らはこの方法に著目し, 7,8-dioxy 型, 1-benzylisoquinoline 誘導体を得。さらに Mannich 反応により 1,2-dioxy 型 protoberberine 誘導体である caseadine³⁾ の合成を試みた。

Caseadine は R.H.F. Manske らにより *Corydalis caseana* より単離されたフェノール性アルカロイドであり, $C_{20}H_{23}O_4N$ mp 145° の 1,2-dioxy 型 protoberberine 誘導体である。

3-Benzoyloxy-4-methoxyphenethylamine と methyl 3,4-dimethoxyphenylacetate よりアミドを合成しエタノール塩酸にて脱ベンジル化後, ブロム化し得られたフェノールアミド (IV) は種々取扱うも結晶化困難であったが Mass スペクトルにおいて m/e 423 に M^+ イオンが見られ, 赤外線吸収 (IR) スペクトル ($CHCl_3$) において 3580 cm^{-1} に水酸基, 3400 cm^{-1} にアミドの NH, 1680 cm^{-1} にアミドの C=O の吸収が顕著であり, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル ($CDCl_3$) においても O-メチル基にもとづくシグナルが 6.20 , 6.18 , および 6.16τ にそれぞれ singlet として見られ, ベンゼン核プロトンが 3.35τ (2H), 3.22τ (2H), 3.10τ (1H) として見られた。

フェノールアミド (IV) をアセトニトリル中オキシ塩化リンをもちいて Bischler-Napieralski 反応に付し, 3,4-dihydroisoquinoline の塩酸塩 (V) を得た。本物質は種々取扱うも結晶化困難であったが, IR スペクトル ($CHCl_3$) において 1680 cm^{-1} のアミドの C=O の吸収は完全に消失し, 新たに 1650 cm^{-1} に $C=N^+$ にもとづく吸収が見られた。化合物 (V) をメタノール中水素化ホウ素ナトリウムにて還元を行ない tetrahydroisoquinoline 誘導体 (VI) を得た。本物質は mp $192-194^\circ$ の無色針状晶で NMR スペクトル ($CDCl_3$) において, O-メチル基にもとづくシグナルが 6.20τ (3H), 6.18τ (6H) に, ベンゼン核プロトンが 3.20τ (3H), 3.05τ (1H) にそれぞれ singlet として見られ, Mass スペクトルにおいて m/e 408 に M^+ イオンを示している。

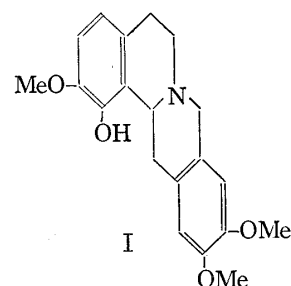


Chart 1

- 1) Location: No. 20-1, 3-chome, Kitashinjuku, Shinjuku, Tokyo.
- 2) Steitel, A. Brossi, *J. Heterocyclic Chem.*, **1968**, 825.
- 3) C-Y. Chen, D.B. Malean, R.H.F. Manske, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 349.

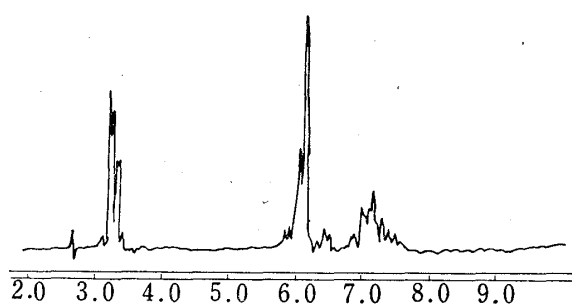


Fig. 1. The NMR Spectrum of (±) Caseadine in CDCl_3

られた。本物質の NMR スペクトルは 6.20τ (6H), 6.18τ (3H), ベンゼン核プロトンが 3.45τ (1H), 3.42τ (1H) の singlet と 3.40τ (1H), 3.25τ (1H) にそれぞれ $J=8.5\text{ Hz}$ の doublet として見られ, NMR スペクトルは天然 caseadine と完全に一致⁴⁾ した。Mass スペクトルにおいても m/e 341 に M^+ イオンが見られた。

さらにフェノール性塩基 (I) にジアゾメタンを作用させ得られた tetramethoxy 誘導体 (VIII) は石渡⁵⁾ らの標品と IR スペクトル (CHCl_3) および NMR スペクトル (CDCl_3) は完全に一致した。

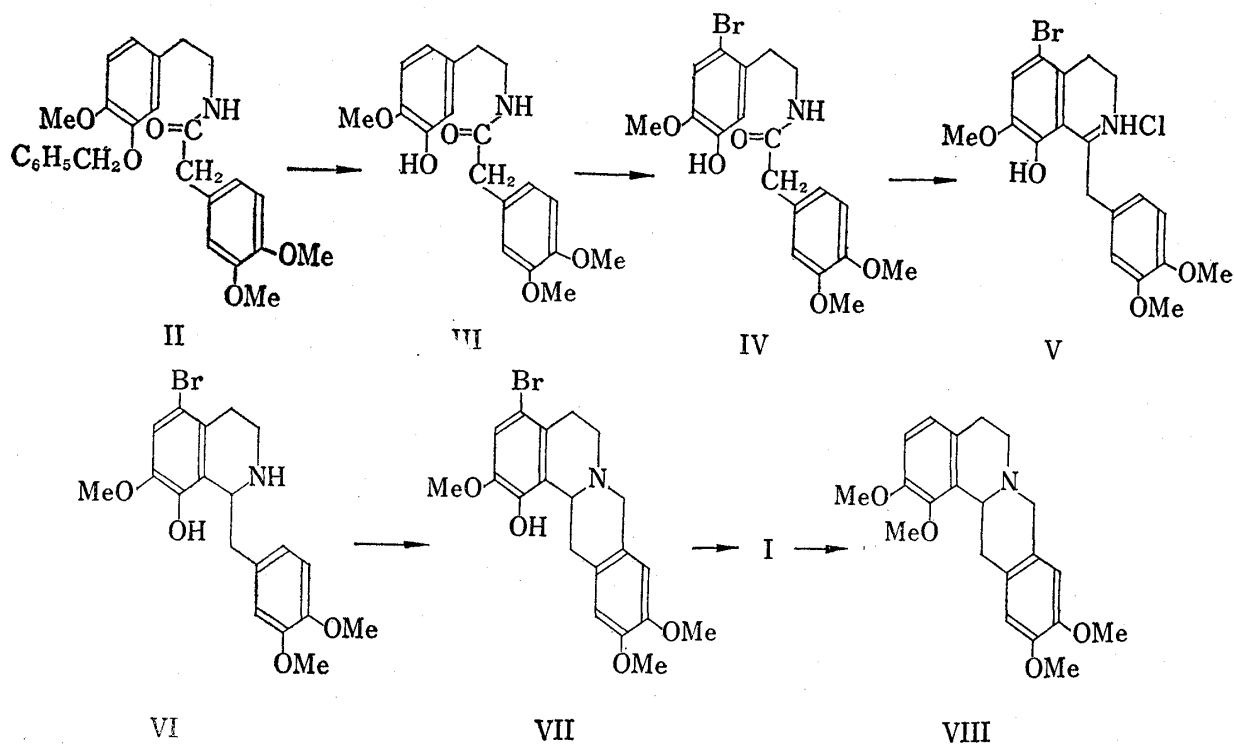


Chart 2

以上の事実よりフェノールアミド (IV) を直接 Bischler-Napieralski 反応に付していままで比較的合成困難であった 7,8-disubstituted 1-benzylisoquinoline 誘導体の合成が高収率で得られた。

実験の部⁶⁾

N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenethyl)-3,4-dimethoxyphenyl Acetamide (III) 3-Benzoyloxy-4-methoxyphenethylamine 2.6 g, methyl 3,4-dimethoxyphenylacetate 2.1 g を油浴中 160° にて約 4 時間加熱, 冷後 MeOH

4) 天然 caseadine のサンプルが入手できず IR スペクトルによる同定はできなかったが, Manske 博士より入手した IR スペクトルと当方の IR スペクトルは吸収のパターンはほぼ一致していた。

5) S. Ishiwatari, K. Itakura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1846 (1970).

6) 融点未補正。

より再結晶し mp 137—138° の無色針状晶 4.5 g を得る。IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{N-H}}$ 3400; $\nu_{\text{C=O}}$ 1680.

上記アミド 4.5 g を EtOH, conc. HCl 等量混液 200 ml とともに水浴上 2 hr 加熱還流後溶媒留去残留物を良く *n*-hexane にて洗浄後種々取扱うも結晶化しにくいために次の反応に付す。得量 3.5 g。IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{OH} 3580; ν_{NH} 3400; $\nu_{\text{C=O}}$ 1680.

N-(2-Bromo-5-hydroxy-4-methoxyphenethyl)-3,4-dimethoxyphenyl Acetamide (IV) 前記フェノールアミド 3.5 g を CHCl_3 100 ml に溶解し, Br_2 1.6 g を CHCl_3 30 ml とにかした溶液を徐々に滴下後, 室温にて約 1 hr 攪拌後, CHCl_3 層は水, 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 水の順で洗浄後 K_2CO_3 乾燥, CHCl_3 留去, 残留物は種々取扱うも結晶化困難であった。IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{OH} 3580; ν_{NH} 3400; $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. NMR (τ) (in CDCl_3): 6.20 (3H, singlet O- CH_3), 6.18 (3H, singlet O- CH_3), 6.16 (3H, singlet, O- CH_3), 3.35 (2H, singlet, aromatic protons), 3.22 (2H, singlet, aromatic protons), 3.10 (1H, singlet, aromatic proton). Mass spectrum m/e : 423.

5-Bromo-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-hydroxy-7-methoxy Isoquinoline (VI) Phenolic amide (IV) 3.5 g をアセトニトリル 100 ml. に溶解し POCl_3 3 g を加え, 1 hr 加熱攪拌後, 溶媒留去, 残留物をよく *n*-hexane にて洗浄後淡黄色シロップ状物 3.0 g を得。IR cm^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{C=N}^+}$ 1650.

本シロップ状物を MeOH 100 ml に溶解し, NaBH_4 3 g を徐々に加え, 室温にて 30 min 攪拌後溶媒留去, 残留物に水を加えて分解する。この水溶液を NH_4Cl にてアンモニアアルカリ性となし, CHCl_3 抽出, CHCl_3 層を水洗, K_2CO_3 乾燥, CHCl_3 留去, 残留物を MeOH より再結晶すれば mp 192—194°, 無色針状晶 2 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NBr}$: C, 55.88; H, 5.43; N, 3.43. Found: C, 55.85; H, 5.09; N, 3.46. NMR (τ) (in CDCl_3): 6.20 (3H, singlet, O- CH_3), 6.18 (6H, singlet, $2 \times$ O- CH_3), 3.20 (3H, singlet, aromatic protons), 3.05 (1H, singlet, aromatic proton). Mass spectrum m/e : 408 (M^+).

4-Bromo-5,6,13,13a-tetrahydro-1-hydroxy-2,10,11-trimethoxy-8H-dibenz [*a,q*]quinolizine (VII) Tetrahydro 体 (VI) 1.8 g conc. HCl 12 ml, H_2O 120 ml, 37% HCHO 100 ml とを混じり油浴中 110° にて約 2 hr 攪拌後, アンモニアアルカリ性となし CHCl_3 抽出, CHCl_3 層をよく水で洗浄後, K_2CO_3 乾燥, CHCl_3 留去, 残留物を MeOH より再結晶すれば mp 193—195° の無色プリズム晶 1.5 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NBr}$: C, 57.13; H, 5.18; N, 3.33. Found: C, 57.01; H, 5.18; N, 3.11. NMR (τ) (in CDCl_3): 6.27 (9H, singlet, $3 \times$ O- CH_3), 3.42 (2H, singlet, 2 aromatic protons), 3.00 (1H, singlet, aromatic proton). Mass spectrum m/e : 420 (M^+).

dl-Caseadine 前記ブロム化合物 (VII) 1.0 g を 20% NaOH 40 ml, Zn 末 6 g と共に油浴中 120° にて約 2 hr, 攪拌後, 沈殿物を浮別, 浮液を NH_4Cl にてアンモニアアルカリ性となし沈殿物 CHCl_3 抽出, CHCl_3 層を水洗後, K_2CO_3 乾燥, CHCl_3 留去, 残留物を EtOH より再結晶すれば mp 115—118° の無色針状晶 0.8 g を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$: C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10. Found: C, 70.06; H, 7.08; N, 4.15. NMR (τ) (in CDCl_3): 6.20 (6H, singlet, $2 \times$ OCH $_3$), 6.18 (3H, singlet O- CH_3), 3.45 (1H, singlet, aromatic proton), 3.42 (1H, singlet, aromatic proton), 3.40 (1H, doublet, $J=8.5$ Hz, aromatic proton), 3.25 (1H, doublet, $J=8.5$ Hz aromatic proton). Mass spectrum m/e : 341 (M^+).

dl-O-Methylcaseadine (VIII) dl-Caseadine 300 mg を 100 ml のエーテルに溶解し, ニトロソメチル尿素 5 g より製した CH_2N_2 の ether 溶液中 58 時間放置後エーテル留去, 残留物を EtOH より再結晶し mp 163—165° の無色針状晶 200 mg を得, 本物質の IR および NMR スペクトルは完全に石渡⁵⁾ の標品と一致した。

謝辞 終りにのぞみ, 本研究にあたり NMR スペクトルを測定された東京薬科大学の NMR 測定室, 元素分析を施行された有機微量分析室, IR スペクトルを測定された IR 測定室, さらに Mass スペクトルを測定された Mass 測定室の各位に感謝する。