

2) ブタ回虫に対する殺虫作用が強力であった化合物は N,N-dimethyl-(2-dodecyloxyethyl)-amine (No. 588), N-ethyl-N-methyl-(2-dodecyloxyethyl)amine (No. 589), N-(2-dodecyloxyethyl)pyrrolidine (No. 617), N-methyl-N'-(2-dodecyloxyethyl)piperazine (No. 620), N,N-dimethyl-(3-dodecyloxypropyl)amine (No. 629) の 5 種で、対照として用いた 4-iodothymol の 2—8 倍, DCA の 1—4 倍であった。特に No. 617 は回虫に対し強力かつ速効的作用を示した。

謝辞 本研究の遂行にあたり、終始御指導を賜りました林栄一教授ならびに山添寛助教授に衷心から感謝の意を表します。

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
92 (2) 204—206 (1972)

UDC 547.565.2.04.07

**10,11-Dihydro-2,3,7,8-tetramethoxy-10,5-(N-methyliminomethano)-
5H,12H-dibenzo[*a,d*]cyclooctene¹⁾ (Homoisopavine) の合成**
(複素環式化合物の合成研究 第 456 報²⁾)

亀谷哲治, 水島正勝, 高野誠一
東北大学医学部薬学科³⁾

**A Synthesis of 10,11-Dihydro-2,3,7,8-tetramethoxy-10,5-(N-methylimino-
methano)-5H,12H-dibenzo[*a,d*]cyclooctene¹⁾ (Homoisopavine) (Studies
on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CDLVI²⁾)**

TETSUJI KAMETANI, MASAKATSU MIZUSHIMA and SEIICHI TAKANO
Pharmaceutical Institute, Tohoku University³⁾

(Received July 28, 1971)

Treatment of N-(2,2-diethoxyethyl)-N-methyl-1,3-bis(3,4-dimethoxyphenyl)propylamine (X) with 6N hydrochloric acid at 20—25° resulted in the formation of an eight-membered ring to give homoisopavine (XI) in a good yield.

Isopavine alkaloid⁴⁾ は amuresine (I) および amuresinine (II) を始めとして最近天然界, すなわち *Roemeria refracta*⁵⁾ および *Thalictrum dasycarpum*⁶⁾ などから数多く単離されてきており, 将来 homoisopavine も天然界から発見される可能性が考えられる。一方薬理作用の面では pavine についてカエルでの中枢運動神経の麻痺,⁷⁾ マウスでは反射の影響なしに大脳の興奮作用⁷⁾ および腹水腫瘍細胞の抑制作用⁸⁾ などが知られている。なお isopavine の biogenesis においては 4-hydroxynorlaudanosoline (III) が中間体として考えられているので,⁹⁾ 今回著者らは N-(2,2-diethoxyethyl)-N-methyl-1,3-bis(3,4-dimethoxyphenyl)propylamine (X) を原料として 8 員環を有する homoisopavine の合成とその薬理作用の検討およびその biogenesis の中間体とも考えられていながら未だ性質反応性などの知られていない未知物質 1,2,3,4-tetrahydro-4-hydroxy-6,7-dimethoxy-1-(3,4-dimethoxyphenethyl)-

1) 本命名法は [Chem. Abstr., Index Guide, 71, 988G (1969)] に準じた。

2) 第 455 報: T. Kametani, S. Hibino, S. Shibuya, S. Takano, *J. Heterocyclic Chem.*, in press.

3) Location: Aobayama, Sendai.

4) T. Kametani, "The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids," 広川書店 (東京)—Elsevier Publishing Co. (Amsterdam), 1968, p. 43.

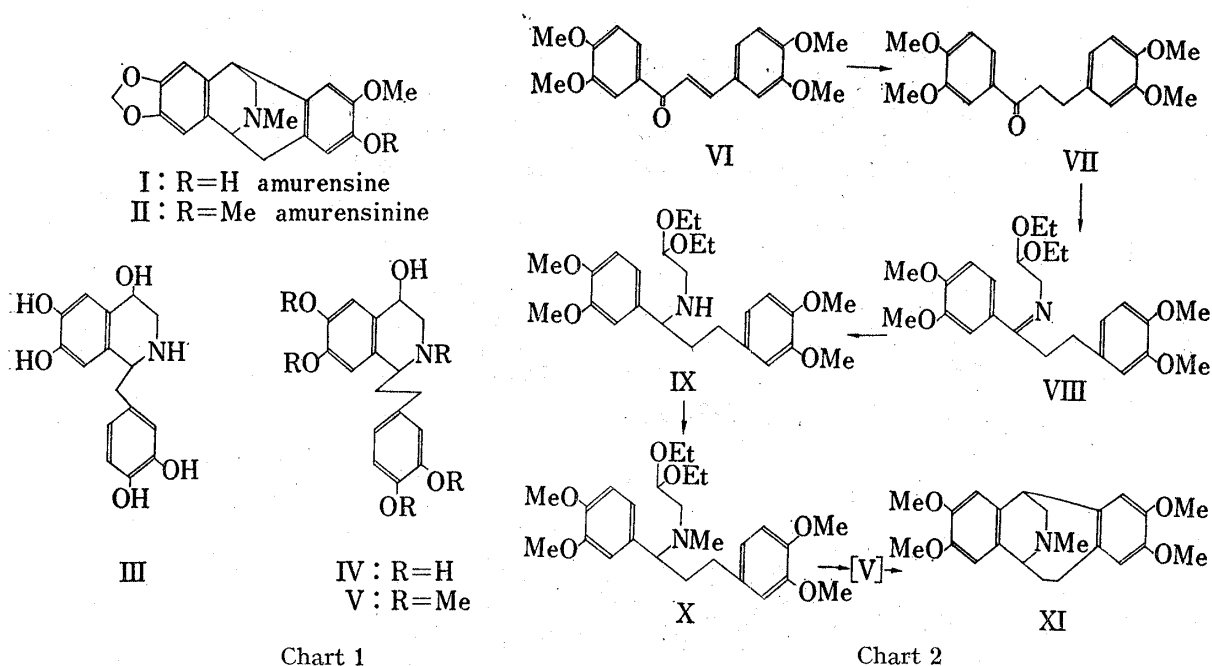
5) J. Slavik, L. Slavikova, L. Dolejs, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 33, 4066 (1968).

6) S.M. Kupchan, A. Yoshitake, *J. Org. Chem.*, 34, 1062 (1969).

7) T. Takase, *Tohoku J. Exptl. Med.*, 18, 443 (1932).

8) H. Schmitz, *Z. Krebsforsch.*, 57, 405 (1951).

9) D.W. Brown, S.F. Dyke, G. Hardy, M. Sainsbury, *Tetrahedron Letters*, 1969, 1515.



2-methylisoquinoline (V) の単離を目的として本研究を行ない、若干の知見が得られたのでここに報告する。

本実験は以下のように行なった。まず、3,4-dimethoxyphenyl 3,4-dimethoxystyryl ketone (VI) を Pd-CaCO₃¹⁰⁾ を触媒として接触還元を行ない、ケトン体 (VII) とし、これをアミノアセタールを用いて Schiff 塩基 (VIII) を合成した。これを単離せずに Raney Ni の存在下接触還元を行ない、成績体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離して IX を得た。さらに IX をエタノール中酢酸およびホルマリンの存在下酸化白金触媒を用いて接触還元に付し、N-メチル体 (X) となし、さらに 6N 塩酸に溶解して常温で 18 hr 放置することにより 8 員環を有する homoisopavine (XI) を 80% の収率で得た。なお中間体と考えられる 4-hydroxy-1-phenethylisoquinoline (V) は単離されなかった。

本物質 (XI) は元素分析およびマススペクトルより C₂₂H₂₇O₄N の分子式を有することが支持された。本物質の赤外線吸収 (IR) スペクトルでは 2750 cm⁻¹ に N-メチルの吸収がみられ、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいては 2.50 ppm に N-メチルに基づくメチルプロトンが singlet として、3.80 ppm から 3.90 ppm にかけて 4 個のメトオキシ基に基づくメチルプロトンが 3 本の singlet として、および 6.50 と 6.57 ppm にそれぞれ 1 個の芳香核プロトン、6.76 ppm に 2 個の芳香核プロトンに基づくシグナルがみられた。一方マススペクトルにおいては分子イオン (XII) が *m/e* 369 に認められ、分子イオンより脱水素したイオン (XIII) が *m/e* 368 に顕著に認められた。さらに XIV を経て 1 位および 4 位が開裂し、つづいて脱水素したイオン XV が *m/e* 204 にベースピークとして認められ本構造 (XI) をよく支持している。またイオン (XVI) *m/e* 205 の存在も認められたのでイオン (XV) *m/e* 204 の生成は Chart 3 に示すように route a あるいは route b の両者が考えられる。

実験の部¹¹⁾

3,4-Dimethoxyphenyl 3,4-Dimethoxyphenethyl Ketone (VII) 3,4-Dimethoxyphenyl 3,4-dimethoxystyryl ketone (VI) 35 g を AcOEt 500 ml および EtOH 200 ml に溶かした後、1% Pd-CaCO₃ 4 g を加えて常圧下で接触還元を行なうと、3 hr で 1 モルの水素が吸収される。触媒を濾過後、溶媒留去。MeOH から再結晶し、mp 91° の無色針状晶 30 g を得。Anal. Calcd. C₁₉H₂₃O₅: C, 69.07; H, 6.71. Found: C, 69.15; H, 6.80. IR cm⁻¹ (CHCl₃): ν_{C=O} 1665. NMR ppm (CDCl₃): 3.75 (12H, singlet, 4×OCH₃), 6.60—6.80 (6H, broad singlet, 芳香核プロトン)。

N-(2,2-Diethoxyethyl)-1,3-bis(3,4-diethoxyphenyl)propylamine (IX) 前記 VII 2.5 g, aminoacetaldehyde diethyl acetal 3 g および xylene 100 ml の混合物を Cope の装置を用いて 15 hr 加熱還流後、溶媒留去。成績体

10) M. Busch, H. Stöve, *Chem. Ber.*, **49**, 1063 (1916).

11) 融点は未補正。IR スペクトルは Hitachi EPI-S₂, NMR スペクトルは Hitachi R-20 および Mass スペクトルは Hitachi RMU-7 にて測定した。

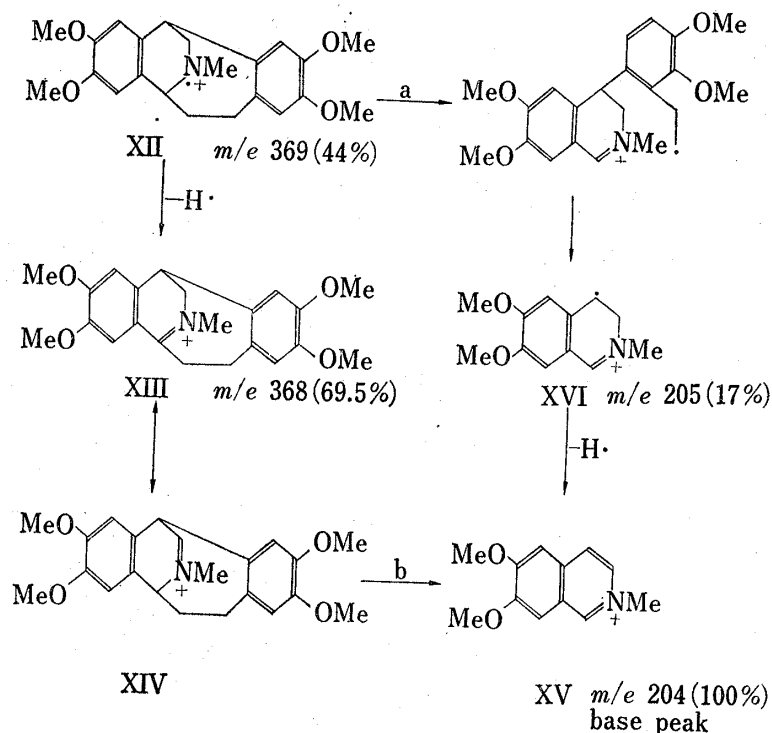


Chart 3

を無水 EtOH 100 ml に溶解した後、Raney Ni (W-5) 1 g で常圧下で接触還元を行なうと 20 hr で 170 ml の水素が吸収される。触媒を濾過後、溶媒留去。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し CHCl_3 :MeOH (99:1) の流分から黄褐色アメ状物 1.5 g を得。本物質は空气中で容易に炭酸ガスを吸収し、炭酸塩となり結晶化し、MeOH-ether から再結晶し、mp 165° の無色針状晶を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{N}$: C, 63.52; H, 7.59; N, 2.85. Found: C, 63.25; H, 7.85; N, 3.06. NMR ppm (CDCl_3): 1.0—1.3 (6H, two triplets, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.8 (12H, singlet, $4 \times \text{OCH}_3$).

N-(2,2-Diethoxyethyl)-N-methyl-1,3-bis(3,4-dimethoxyphenyl)propylamine (X) 前記 IX 1.2 g, AcOH 300 mg, 37% ホルマリン 400 mg および EtOH 200 ml の混液を PtO_2 200 mg を触媒として常圧下で接触還元を行なう。触媒を濾過後、溶媒を留去し、黄褐色アメ状物 1.1 g を得。NMR ppm (CDCl_3): 1.05—1.30 (6H, triplet, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.25 (3H, singlet, NCH_3), 3.80—3.87 (12H, two singlets, $4 \times \text{OCH}_3$). 本物質は結晶化および蒸留が困難のためシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離することにより得られたアメ状物を元素分析した。Anal. Calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}$: C, 67.65; H, 8.52; N, 3.03. Found: C, 67.32; H, 8.59; N, 3.17.

10,11-Dihydro-2,3,7,8-tetramethoxy-10,5-(N-methyliminomethano)-5H,12H-dibenzo[a,d]cyclooctene (XI) 前記 X 1 g を 6N HCl 70 ml に溶かし 18 hr 常温放置後、10% NH_4OH で塩基性にて CHCl_3 抽出、これを水洗、乾燥して溶媒留去し油状物質 800 mg を得。IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{NCH_3} 2750. NMR ppm (CDCl_3): 2.50 (3H, singlet, NCH_3), 3.80—3.90 (12H, three singlets, $4 \times \text{OCH}_3$), 6.50 (1H, singlet, 芳香核プロトン), 6.57 (1H, singlet, 芳香核プロトン), 6.76 (2H, singlet, 芳香核プロトン). マススペクトル m/e : 369 (M^+), 368 (M^+-1), 352 (M^+-17), 298 (M^+-71), 204 (M^+-165). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ m μ (log ϵ): 284 (4.52). 本 picrate は CHCl_3 -hexane より再結晶して mp 215° の黄色針状晶として得。Anal. Calcd. $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{11}\text{N}_4$: C, 56.18; H, 5.05; N, 9.36. Found: C, 55.95; H, 4.99; N, 9.10.

謝辞 本研究にあたり元素分析を施行された東北大学薬学科薬品製造学教室の河上綾子嬢、吉田知愛子嬢および NMR マススペクトルの測定をして頂いた本学分析センターの方々に感謝いたします。