藥 學 雜 誌

第五百四十九號 昭和二年十一月發行

〔報 文〕

Sinomenium 及び Cocculus 屬アルカロイドに関する研究 (第十六報)

藥學博士 近 藤 平 三 郎

H. Kondo: XVI. Mitteilung ueber die Alkaloide
von Sinomenium- und Cocculusarten.

シノメニンの構造研究 (其五) 附テバイノンの構造に就て

藥學士 落 合 英 二

E. Ochiai: Ueber die Konstitution des Sinomenins (V. Mitteilung)
und ueber die Konstitution des Thebainons

前回迄の報告に於て余はシノメニンの構造が次の二式の何れかなるを推定せり。

或は

本式に於て各酸素の位置は Dimethylsinomenol の合成¹⁾によりて既に疑なし。1 個の含窒側鎖の結合點が C_5 なるか C_{13} なるかに關しては未だ充分なる材料を有せざれども 少くも Dihydrosinomenin の側鎖が Dihydrothebainon の側鎖と同一點に於てヒドロフェナントレン核に結合せる事は疑なし。その C_{13} なるか C_5 なるかに關しては 事現今の Morphin 屬アルカロイド論争の中心點に屬し其最後の解決は將來を待ちて始めて達せらるべき事と信ず。第三の Hydrobenzol 核が果して眞に Kamphan 型を形成せるや否や即ち C_{15} が Brückenvalenz を有するや否やに關しては未だ有力なる材料を有せず唯其還元が Thebain と同様 Kamphan 型を設定する事に依りよく説明せられたるを以てに過ぎず。

然れどもシノメニンの沃度數測定の結果、メチルシノメニンが比較的カメレオンに鋭敏なる事實は 1 個の二重結合の存在を示すものにあらざるか。偶々余は Thebainon の接觸還元を行ひ從來の Thebainon 式により到底説明し能はざる事實に直面し種々考案の結果 Thebainon の構造を變更すると同時にシノメニンの構造も變更するを適當と信ずるに至れり。

Pschorr²⁾ は Thebain を強鹽酸及び亞クロール錫にて還元し $C_{18}H_{21}NO_3$ なるケトン性、フェノール性鹽基を得之をテバイノン Thebainon と命名しテバインのエーテル性酸素が開裂してフェノールとなると同時に エノールメチルエーテルが分解してケトンに變ずるものなりとせり。今之を Freund のテバイン式により示せば下の如し。

之に次で Knorr³⁾ は Kodein を酸化して得らるゝ Kodeinon を鹽酸及び亞クロール錫にて處理し Pschorr の Thebainon を得之れが有力なる證據を提供せり。

1) 本誌 539, 2) B. 38, 3160. 3) B. 38, 3171.

其後 Speyer はテバインをパラジウム水素により還元し $C_{18}H_{23}NO_3$ なるフェノール性ケトン性鹽基を得之をテバインの2水素加誘導體なりとし Dihydrothebainon と命名せり¹⁾

Wieland 及び Kotake²⁾ は之を詳細に研究し其構造次の如きを報ず。

最近 Schöpf³⁾ は此還元を詳細に くりかへし 種々の温度種々の PH に於ける得量を比較し且つ併せて Tetrahydrothebain を發見し、其反應機作をよく説明せるを認む。

1923 年 Robinson 及び Gulland⁴⁾ は Pschorr の所報によりて製造せる Thebainon をナトリウムアマルガムにて還元し Dihydrothebainon の異性體を得て之を Thebair.ol と命名せり。兩氏は Thebainol, Dihydrothebainon に夫々 (I), (II) なる構造を與へ之を綜合して Thebainon (III) に Kamphan 型核を推定せり。

Wieland 其他の研究の結果より判すれば(I)及び(II)は互に交換するを適當なりと信ず。

Robinson 及び Gulland はテバイン, モルフィンも同様 Kamphan 核を有しテバインの接觸還元により $C_{13}-C_{15}$ の Valenz 開裂し (II) を生じテバインのナトリウムアマルガム還元に於ては $C_{15}-C_8$ の Valenz 開裂し(I)を生ずとせり。(※近年 Robinson は Morphin の Kamphan 核を止め C_8-C_7 間に 2 重結合を作り側鎖は

1) B. 54, 1519, 2) A. 444, 69 3) A. 452, 349 4) J. Chem. Soc. London, 1923, 999

C₁₃ に結合する式を呈出せるが¹⁾ 文献入手不能のため其理由明かならず。又 Wieland 及び Kotake はテバインに次の二式を與へ両者が平衡状態にありと云ふ²⁾

若し Thebainon の Kamphan 核が Thebain 中に保持せられ Thebain の接觸還元により Dihydrothebainon を生ずるとせば Thebainon の接觸還元により Dihydrothebainon を得るや明かなり。即ち試みに Thebainon をパラジウム水素にて還元するに Dihydrothebainon を得る事能はず。62-64°C にて濕潤し 76° に透明に熔融する針晶を得たり。本物質はエーテルに易溶石油エーテルに稍々溶け易く比較的結晶し難き物質にして 245°C に分解する針狀のピクラートを生ず。C₁₈H₂₃NO₃ なる組成を有し 199-201° に分解するセミカルバツォーンを生ず。又ヨードメチラートを今日迄結晶性に得る能はず。即ち本物質は Dihydrothebainon の異性體にして一見 Thebainol に近きも旋光面を左旋し $[\alpha]_D^{25} = -83.94^\circ$ を示すを見れば明かに第三の異性體なる事を知る。余は之を β -Dihydrothebainon と命名せんとす。

今此三種の Dihydrothebainon 異性體を比較すれば次の如し。

Dihydrothebainon (Speyer & Siebert)	Thebainol (Robinson & Gulland)	β -Dihydrothebainon (Kondo & Ochiai)
F.p. 150-151°	F.p. 50-54°	F.p. 76°
Semicarbazon F.p. 224-225°	Semicarbazon F.p. 217-218°	Semicarbazon Z.p. 199-201°
$[\alpha]_D^{20} = -80.12^\circ$	$[\alpha]_D^{20} = +68.05^\circ$	$[\alpha]_D^{25} = -83.94^\circ$

此 3 種の異性體の存在は Kamphan 型を有する Thebinon 式にては到底説明する能はざる所なり。

余は次ののぶる理由により Thebainon の構造を次の如く訂正し此間の關係をよく説明する事を得たり。

¹⁾ Mem. and Proc. Manchester Soc. Nr10. 25 ²⁾ A. 444, 69.

今テバイン、コデインより Thebainone の形成さるゝに際し最も注目すべき點は強鹽酸存在の下に加熱する事、及びテバイン、モルフィンは強鹽酸により夫々 Morphothebain, Apomorphin 等のテトラヒドロイソヒノリン誘導體に変化する事なりとす。

即ちコデイン、テバインは先づ強鹽酸により環異状化を起してイソヒノリン型に轉位し同時に作用する亞クロール錫の還元力と Carbonyl 基の存在が相待つてベンゾール核形成をさまたけテトラヒドロイソヒノリン核を構成するものにあらざるか斯くの如き環異性化は Morphin, Thebain は勿論多くのヒドロ環状化合物にハロゲン水素酸を作用せしむる時しばしば認めらるゝ處なり。かのピネンがカムフェン型に變じ Cyclopentyl carbinol が Cyclohexanol 誘導體に變ずるが如き何れも此環異性化の可能性を示すものなり。¹⁾

故にテバインを直ちに接觸還元して得らるゝ Dihydrothebainone と既に環異性化したるテバインの接觸還元成績體と同一ならざるは當然の事なりとす。

¹⁾ S. Nametkin: B. russ. phys-chem. Ges. **47**, 1607; Wallach: A. **239**, 6

余は更に Thebainon が Octahydroisochinolin 誘導體なりとする 有力なる證據として Thebainol, β -2H-Thebainon の關係を吟味せんとす。

此兩異性體存在の謎に對して最も明快なる光明を與ふるものは最近 W. Hückel 及び其協力者により展開せられたる Bicyclisches Ringsystem の立體學化學的

研究なりとす。

Hückel の研究は E. Mohr の假説より出發す。E. Mohr ¹⁾ は Baeyer の張力説 ²⁾ がヒドロ環状化合物の説明に種々の難點あるを觀取し既に學者の記憶を去りつゝある Sachse の假説 ³⁾ を引用し巧妙に脂肪環化合物の立體化學を説明するに成功せり。

Baeyer の張力説は環状核を構成する各元素が同一平面上にありとの假説に出發す。もし此假説を棄てれば種々の全く張力なき Cyclohexan 核の存在を考ふるを得べし。Mohr は此 Sachse の種々の Cyclohexan 核が相互に轉化し得べき事を考へ種々推論の結果 Dekahydronaphthalin に二種(Cis, Trans)の異性體の存在すべき事を豫言せり。⁴⁾

Hückel の研究は此 Mohr の推論を實驗的に支持するものなり。Hückel ⁵⁾ は Ac- β -Tetralol 及び Ar- β -Tetralol を Willstätter の還元 (白金黒及び氷醋) に付し F.p. 105° の β -Dekalol(Cis型)を、ニッケルを觸媒として還元すれば F.p. 75° の β -Dekalol (Trans 型)を生じ

Ac- α -Tetralol 及び Ar- α -Tetralol を Willstätter の還元 に付すれば F.P. 93° の α -Dekalol(Cis 型)を生じ之を酸化して得らるゝ Cis- α -Dekalon (F.p. 2°, Semicarbazon F.p. 220-221°)を蒸溜すれば F.p. 33° の Trans- α -Dekalon(Semicarbazon F.p. 229-230°)に轉化する事を報ず。而して Trans, Cis-Dekalon をクレメンゼンの還元 に付すれば夫々 Trans(F.P. 36°), Cis(F.P. 51°)Dekalin を生ず。

1) J. pr. ch.[2], **98**, 315 2) B. **18**, 2279 3) B. **23**, 1363 4) Mohr's Modell,
J. pr. Ch.[2], **98**, 321; B. **55**, 230 5) A. **441**, 13.

此處に最も興味深きは Trans- α -Dekalonoxim (F.P. 168°) をアルカリ性還元に付すれば F.p. 194° の Benzoyl 誘導體を作る Trans- α -Dekalylamin を又 Willstätter の還元により F.p. 112° の Benzoyl 誘導體を生ずる Trans- α -Dekalylamin 及び前者との混合物を生ずる事なり. これオキシムとの二重結合の開裂が還元の状態により其方向を異にするためなりと考ふる事を得べし.

Hückel ¹⁾ は更に研究を異性環體の立體化學に進め テトラヒドロキノリンを沃度水素酸鹽にて還元すれば Trans-Dekahydrochinolin を生ずるもキノリンを Skita の還元に付すれば Cis, Trans. 兩型の混合物を生じ其割合は溶媒の酸度により左右せらるゝ事を報ず.

	Trans-Dekahydrochinolin	Cis-Dekahydrochinolin
	F.p. 48°	F.p. —40°
HCl-Salz	F.p. 120°	F.p. 143°
Pikrat	F.p. 158°	F.p. 142-145°
Phenylharnstoff	F.p. 153-155°	F.p. 163-165°

又 Helfer ²⁾ は 2 種の Deka-hydroisochinolin を合成し互に立體異性體なる事を報ず.

	Trans-Dekahydroisochinolin	Cis-Dekahydroisochinolin
HCl-Salz	F.p. 216°	F.p. 176°
Pikrat	F.p. 159-160°	F.p. 144-145°
Platinat	Z.p. 188-9°	Z.p. 201°

之を要するに Bicyclisches Ringsystem に於ける立體化學の進歩は Cis, Trans 兩型の異性體の存在する事を示し且又 2 重結合の開裂は還元の状態により其方向を異にする事を教ふ.

今 Thebainon の還元を考ふるに水素は C₈-C₁₄ 間の二重結合に附加する事疑なく其 2 重結合開裂の方向は還元の状態により其方向を異にすべく當然の結果として 2 種の異性體を生ぜざるべからず.

¹⁾ A. 453, 163

²⁾ Helv. chim. Acta, 6, 795; 9, 814.

Thebainol, β -Dihydrothebainon は此二種の異性體に對應すべき者にして兩者の旋光性相反するは此間の消息を語るものなるが如し。

斯くの如くにして余は Dihydrothebainon, Thebainol, β -2H-Thebainon の 3 種の異性體の性質を明かに説明する事を得たり。

若し Thebainon が二重結合を有せず Kamphan 核を構成するとせば此 3 種の異性體の存在は考ふ能はざるべし。故に Thebainon は生成の際強鹽酸の作用により環異性化を起し Octahydroisochinolin 系に轉化せりと考ふるを適當なりと信ず。從てシノメニン中に Brücken valenz を考ふるは其當を得ざるものなり。故に 1 個の二重結合存在せざるべからず。然もシノメニンの第二の OCH_3 がテバインの OCH_3 の如くエノールのメチルエーテルと考へ難き事實を考ふればモルフィンの如く $\text{C}_7\text{-C}_8$ 間に二重結合を考ふる能はず恐く Neopin, Thebain と同様 $\text{C}_8\text{-C}_{14}$ 間に存在するものと考へらる。 β の位置に 2 個の Reactiv Gruppe を有するシノメニンの第二の OCH_3 基はかくして還元の際して $>\text{C}=\text{O}$ 基に變ずる事なく却て消去せられ易き事實に一致するを認む。

上記の結果より判するにシノメニンの構造を次の如く訂正せざるべからず。

而して Desmethoxydihydrosinomeninol 及び其異性體¹⁾は此二重結合の還元
際し C_{14} に附加する水素が接觸還元とナトリウムアマルガム還元とにより其方向
を異にする結果第 2, 第 3 のヒドロベンツォール核よりなるヒドロナフタリン核の
立體異性體として説明する事を得べし。其關係を模型化して示せば下の如し。

而して此關係は二重結合が C_8-C_{14} 間に存在すとして都合よく説明せらるゝを
見る。

實驗之部

テバイノンの接觸還元。

メチルアルコールより數回再結晶せるテバイノン 3g を $N/20$ 鹽酸にて中和し之
に濃鹽酸にて灰分を除き軽く焼きたる精製獸炭 0.5 g, 1% の鹽化パラジウム溶液
3cc を加へ水素中に振盪す。約 4 時間後約 200 cc の水素を吸収して還元止る。

液を濾過しアンモニアアルカリ性となれば始めは白く次第に桃色を呈する沈澱
を生ず。之をクロロフォルムにとりクロロフォルムを乾燥後溜去すれば桃色銹狀の
殘渣を得。之をエーテルにて抽出すれば微量の殘渣を残して溶解す。エーテル溶
液を溜去し殘留物を種々の溶媒にて處理するも結晶せず。之を石油エーテルにて
温浸し石油エーテル殘渣にメチルアルコール 1 滴を滴下しエキシカートル中に放
置すれば星狀に集合する結晶塊を得たり。微に桃色を帶ぶ。之を輕き減壓下に放
置すれば 62-64° にて濕潤し 76° にて透明となる結晶を得。ヨードメチラートは
銹狀にして結晶せず。エーテル溶液にピクリン酸のエーテル溶液を加ふれば針狀
黄色のピクラートを生ず。Z. p. 245°C

¹⁾ 本誌 538.

之を減壓下五酸化磷エキシカートル中恒量を得たるものを分析す。

物質 0.1792g CO₂: 0.4718g H₂O: 0.1265g C: 71.82% H: 7.89%

C₁₈H₂₃NO₃ として

C: 71.71% H: 7.69%

C₁₈H₂₁NO₃ として

C: 72.20% H: 7.07%

比旋光度

減壓エキシカートル中恒量を得たるものにつきて測定す。

物質 0.2323g をアルコールに溶かして 20cc とす。l=2dm.

$\alpha_D^{25} = -1.95^\circ$ $[\alpha]_D^{25} = -83.94^\circ$

セミカルバツォーン

鹽基 0.5g, 鹽酸セミカルバチド 0.5g, 醋酸ソーダ 0.5g を少量の水にとかし 15 分水溶上に加熱し 3 日間室温に放置す。

液を炭酸アルカリ性とし析出する鹽基を素焼板狀に乾かし醋酸エステルにて浸出す。醋酸エステル液を濃縮しエーテル數滴を加へ注意して放置すれば分解點 199–201° の結晶性粉末を析出す。エーテルに殆ど溶解せず。

物質 0.1162g N₂: 15.2cc 21°C 750.8mm N: 14.73%

C₁₈H₂₃NO₂:N.NH.CO.NH₂

N: 15.64%

終りに臨み恩師近藤教授の御指導を謹謝す。

本研究費用の一部は帝國學士院研究補助金の一部を使用せり。

(昭和2年8月5日認む)

Sinomenium 及び Cocculus 屬アルカロイド に関する研究 (第十七報)

藥學博士 近藤平三郎

H. Kondo: XVII. Mitteilung ueber die Alkaloide
von Sinomenium-und Cocculusarten.

シノメニンの構造研究 (其六) 附 ψ-テバイノンに就て

藥學士 落合英二

E. Ochiai: Ueber die Konstitution des Sinomenins (VI. Mitteilung)
und ueber die Konstitution des ψ-Thebainons.

先に農學博士後藤格次氏¹⁾はシノメニンの緩和なる酸化によりて Dehydrosino-

¹⁾ 日本化 44 帙.

YAKUGAKUZASSHI

Journal of the Pharmaceutical Society of Japan

Editor: Y. Asahina

Subeditor: K. Hattori

E. Ochiai: *Ueber die Konstitution des Sinomenins (V. Mitteilung) und über die Konstitution des Thebainons.*

(XVI. Mitteilung über die Alkaloide von Sinomenium- und Cocculusarten von **H. Kondo**).

In der vorigen Mitteilung habe ich die Vermutung ausgesprochen, dass dem Sinomenin die Formel I zukommt:

Die Stellung der vier Sauerstoffatome in dieser Formel wurde durch die Synthese des Dimethylsinomenols¹⁾ einwandfrei festgestellt. Zwar bleibt noch ungewiss, ob der Methinkohlenstoff des stickstoffhaltigen Ringes mit dem Phenanthrenskelett in der Haftstelle 13 oder 5 verknüpft ist, aber der Umstand wenigstens ist sicher, dass die Seitenkette des Dihydrosinomenins an derselben Stelle wie beim Dihydrothebainon an dem Hydrophenanthrenkern haftet. Dass für den dritten Hydrobenzolkern die Kamphanform gewählt wurde, beruht

¹⁾ Vergl. diese Zeitschr. Nr. 539 vom Januar 1927.

darauf, dass die Reduktion von Sinomenin der des Thebainons (II) analog verläuft.¹⁾ Aber die Tatsache, dass Sinomenin ein Dihydroderivat bildet, ferner die einer Doppelbindung entsprechende Jodzahl gibt und Methylsinomenin in der Kälte Chamäleonlösung entfärbt, weist auf das Vorhandensein einer Doppelbindung hin.

Bei der Reduktion des Thebainons mit Palladium-Tierkohle erhielt ich unerwarteterweise das dritte Isomer des Dihydrothebainons²⁾ und Thebainols,³⁾ das ich β -Dihydrothebainon nannte. Die Thebainformel von Gulland und Robinson vermag nicht die Existenz von drei Isomeren dieses Dihydrothebainons zu erklären. Sollte dies darauf beruhen, dass bei der Bildung des Thebainons Thebain und Codeinon in der Hitze durch konz. Salzsäure unter Ringisomerisierung in Morphothebainform übergehen und gleichzeitig infolge der Gegenwart des Carbonyls und der reduzierenden Eigenschaft des Zinnchlorürs statt Benzolring ein Octahydroisochinolinkern entstanden ist? Ich habe dem Thebainon die Formel III erteilt, ferner ist es mir

1) Diese Zeitschr. Nr. 533 vom Dec. 1926 und Robinson und Gulland: Soc. 999 (1923).

2) Speyer: Ber. **54**, 1519.

3) Gulland und Robinson: Soc. 999 (1923).

gelungen, diese Beziehung zwischen Thebainol (rechtsdrehend) und β -Dihydrothebainon (linksdrehend) als einen Fall der Cistransisomerie des Dekahydroisochinolins aufzuklären.¹⁾

Daher halte ich es für zweckmässig, die Konstitution des Sinomenins im Sinne der Formel IV zu berichtigen. In der β -Stellung haften zwei reaktive Gruppen,²⁾ die Methoxylgruppe lässt sich durch Reduktion leicht abspalten, wie dies aus dem folgenden Schema hervorgeht:

Mithin können Desmethoxydihydrosinomeninol und dessen Isomer³⁾ als Cistransisomere betrachtet werden.

Experimenteller Teil.

β -Dihydrothebainon $C_{18}H_{23}NO_3$ stellt weisse Nadeln vom F.P. 76° dar, es sintert zwischen $62-64^\circ$. $[\alpha]_D^{27} = -83.94^\circ$.

Gef.: C% 71.82 H% 7.89; Ber. für $C_{18}H_{23}NO_3$: C% 71.71 H% 7.6.

Es liefert ein Pikrat (Z.P. 245°) und ein Semicarbazon (Z.P. $199-201^\circ$).

T. K.

¹⁾ W. Hückel: Ann. **453**, 163.

²⁾ Vorländer: Ber. **46**, 3450.

³⁾ Vergl. diese Zeitschr. Nr. 538.