加へ水浴上に少時加温, 酒精を溜去し残渣をエーテルに溶解し炭酸ソーダ液にて洗ひ乾燥後エーテルを溜去する時褐色飴状物質を得. 之を放置する時少量の針晶を析出す. 此の油状エステル 1.5g を銅粉 2.5g と密に混和し油浴中にて時々銅線を以て攪拌しつつ 250° に加熱する事 1 時間, 冷後熱酒精を以て抽出し獸炭にて脱色濃縮する時無色プリズム晶を得. 今一度酒精より再結晶して純品を得たり. 得量 0.5g, Fp. 124-125°.

本品は酒精製カリに對して極めて安定にして沸騰水浴上に 1 時間加熱するも殆んど鹼化されず.

パパヴェリン類似化合物の合成研究 (I)

dl-ホモラウダノゾリンの合成と其脱水素的酸化に就て

菅 澤 重 彦

吉 川 明 男

(帝 大 薬 學 科)

(昭和 9 年 2 月 5 日受理)

S. Sugawara & H. Yoshikawa: Synthese papaverin-ähnlicher Verbindungen (I) Synthese des dl-Homolaudanosolins und dessen Dehydrierung.

阿片鹽基中の一成分として古くより知らるるパパヴェリン Papaverin (I) は近來喘息に好果あるものとして汎く用ひらるるに至れり. 依て著者等は本鹽基と類似の構造を有する化合物を合成し以て其生理作用を検せんとして本研究に着手したり. 蓋し化學的構造と生理作用の間に總てを説明し得る定律なき現今の狀態に於ては出來得る限り多數の化合物を合成し其各々に就きて生理作用を検せざる可らざるは止むを得ざる事なるべし. 近時パパヴェリンよりも推賞せらるるメルク社製品オイパヴェリン Eupaverin (II) 及ノイパヴェリン Neupaverin (III) もかかる研究の結果の産物なるべし.

著者等の一人は曩に R. Robinson 教授の指導の下にラウダノゾリンより脱水素的酸化に依りグラウチン型化合物の合成を企てラウダノゾリン醋酸鹽の酒精溶液にクロールアニルを作用せしめ水素1分子を脱したる化合物を得たるも研究の結果該物質は新物質にしてテトラオキシデベンツォピロコリン誘導體 (IV) なる事明白となりたり (R. Robinson & S. Sugasawa: J. Chem. Soc. 1932.789). 即ち下式に示すが如し.

依て著者等は本反應をホモラウダノゾリンに應用して同様の閉環反應を企て其目的を達し得たり. 茲に得られたる物質は 2,3,11,12-テトラメトキシ-8-メチル-デベンツォテトラヒドロキノリチニウムヨード (2,3,11,12-Tetramethoxy-8-methyl-dibenzo-tetrahydroquinoliniciniumjodid) 又は 2,3,11,12-Tetramethoxy-8-methyl-dibenzopyridocolinium-jodid (Soc. 1933, 1583-85. 参照) にして其構造 (IV) 式にて表はさるべく反應の経過及其分析數等よりして誤りなきものと信ず. 此のヨード

を常法に従ひてメトクロリドとなし減壓下に加熱してクロールメチルを脱離せしむる時對應する第三級鹽基を生ず.

本鹽基の構造を見るに下記ルビニン V, ペルペリン VI, 及びヘリドニン VII, 等と類似の構造を有し其生理作用に興味を有し其實驗に着手せんとす。

本研究に用ひたる dl-ホモラウダノゾリンはヴェラトルムアルデヒドより之を合成したり。即ち一方に常法に依り β -(3,4-デメトキシフェニル)-エチルアミンを製し他方にヴェラトルムアルデヒドをマロン酸と縮合せしめて對應する桂皮酸を製し之をナトリウムアマルガムにて還元して對應するプロピオン酸となし其クロリドと上記アミンとより β' -(3,4'-デメトキシフェニルプロピオニル)- β -(3,4-デメトキシフェニル)-エチルアミド (VIII) を製し之より酸鹽化磷に依りてイソヒノリン閉環を行はしめて 1-(β -3,4'-デメトキシフェニルエチル)-6,7-デメトキシ-3,4-デヒドロイソヒノリン (IX) となし其ヨードメチラトを還元して dl-ホモラウダノジン (X) を得たり。本品は余等の實驗中 K. S. Narang, J. N. Ray & S. S. Silooja (Soc. 1932, 2510) が同法に依り合成したるものにして常溫に於ては油狀物質なり。同氏等は之をピクラートとして證明し余等は過クロール酸鹽として證明したり。

本品をデメチル化してホモラウダノゾリンとなす爲に鹽化アルミニウム、加壓下に濃鹽酸及びヨード水素酸 ($D = 1.7$) 等を試みたるにヨード水素酸最も良好なりき。得られたるホモラウダノゾリン (XI) はベンゾイル化、アセチル化等更に鹽類等となして結晶性誘導を得んとしたるも何れも失敗に歸したり。依て實驗之部に記載せる如く再び之を dl-ホモラウダノジンに變じてデメチル化反應中核の構造に變化を受けざりし事を證し得たり。

上の如くして製したる dl-ホモラウダノゾリンヨード水素酸鹽は眞空乾燥器中に充分乾燥し非結晶粉末となし之をクロールアニルにて所理して脱水素的酸化を行ふに dl-ラウダノゾリンの場合と異り酒精溶液に於ては反應の進行圓滑ならず水醋溶液に於て極めて圓滑に進行し所期のデヒドロ鹽基 (XII) を得たり。更に

之を過剰のデメチル硫酸を以てメチル化して既述の (IV) を得其クロールメチラ
トを熱分解して對應する第三級鹽基を生ずる事既述の如し.

尙余等は dl-ホモラウダノジンを上記一般法よりも簡単に製せんとしてヴェラ
トルムアルデヒドとアセトンとより H. Stobbe & R. Haertel 氏等法 [A. 370, 104
(1909)] に従ひてビスヴェラトラルアセトン (XIII) を製し之を白金接觸劑を以て
水素にて還元して $\beta, \beta'-(3,4,3',4'-\text{テトラメトキシジフェニル})$ -デエチルケトン
(XIV) となし其オキシム (XV) をトルオール溶液中酸鹽化磷を以て所理して
Beckmann 轉移と同時にイソヒノリン閉環を行はしめ前法に比し遙に簡単に且つ
良好なる得量を以て (IX) を製する事を得たり. 途中酸アミド (VIII) は之を取
り出す必要なし. (XII) 及 (XIII) は既に生薑の辛味成分研究中既に野村博士に
依り製せられたるものなり (C. 1927. II, 1745).

實 驗 之 部

 β' -(3,4'-デメトキシフェニルプロピオニル)- β -(3,4-デメ
トキシフェニル)-エチルアミド (VIII)

此合成に必要なホモヴェラトリルアミンは ω -ニトロ-3,4-デメトキシスチロールより電解還元によりて之を製し 3,4-デメトキシヒドロ桂皮酸はヴェラトルムアルデヒドとマロン酸とをピペリジンの存在に於てピリジン溶液中に縮合せしめて得たるデメチルエーテルカフェー酸をナトリウムアマルガムにて還元して之を製したり。無水ベンツォールより再結晶せしめて得たる無水酸 (Fp. 96-7°) 21.5g を無水クロロフォルム 100cc に加へ五鹽化磷 22g を加へ水浴上に 3 時間加熱反應せしめ後濕氣を遮斷しつつ減壓にてクロロフォルム及酸鹽化磷を溜去し褐色飴狀の酸クロリドを得たり。之を無水クロロフォルムに溶解し冷却しつつホモヴェラトリルアミン 17.5g, 5%苛性ソーダ溶液 200cc の混液 (其表面を酒精を含有せざるエーテル層掩ひおく) 中に攪拌しつつ滴加す。加へ終りたる後時々冷却しつつ尚 30 分間振盪を續け後空氣々流を導通してクロロフォルム及エーテルを除き醋酸エステルにて析出したる酸アミドを抽出し、液を乾燥後濃縮する時は結晶性の酸アミドを得。醋酸エステルより再結晶する時 Fp. 99-100° の無色の針晶を得。得量理論數の約 70%。

分 析

物 質	0.0663g	CO ₂ = 0.1667g	H ₂ O = 0.0461g
C ₂₁ H ₂₇ O ₅ N とし理論數		C% 67.7	H% 7.2.
實驗數		„ 67.9	„ 7.7

1-(β -3,4'-デメトキシフェニルエチル)-6,7-デメトキシ
3,4-デヒドロイソヒノリン (IX)

第一法. 上記酸アミド 15g, 無水トルオール 80cc 及新鮮なる酸鹽化磷 60g を混じ油浴中 120-25° にて 1.5 時間穏やかに煮沸せしむる時液黄色を呈し暫時にして微黄色結晶を析出し來る。冷後結晶を濾別し乾燥石油エーテルにて洗滌し洗液を濾液に合する時は油狀物質を析出す。結晶は上記デヒドロイソヒノリンの鹽酸鹽なるべく其儘にて融點 174-5° なり。該結晶は後に析出したる油狀物質と混じ熱湯に溶解し濕潤濾紙にて濾過し苛性ソーダにてアルカリ性とし析出したる鹽基を多量のエーテルを以て抽出す。エーテルを乾燥後濃縮する時長針狀晶を析出

す。即ち (IX) なり。得量 13g, 稀酒精より再結晶せしむる時無色長針晶として得らる。一度結晶したるものはエーテルに溶解し易からず。Fp. 96-97°。

分 析

物 質	0.0668g	CO ₂ = 0.1743g	H ₂ O = 0.0435g.
	0.1032g	N ₂ Vol 3.1cc (21°, 759.7mm)	
C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N とし	て理論數	C% 71.0; H% 7.1; N% 3.9.	
	實驗數	„ 71.2; „ 7.3; „ 3.5.	

第二法ビス-メチルワニラール-アセトン (XIII). 本品の製造は大體に於て H. Stobbe & R. Haertel [A. 370, 104 (1909)] 兩氏法に依りたれど用ふる酒精の濃度を高むる方縮合速度大なるが如し。即ちメチルワニリン 20g, アセトン 3.2g を酒精 160cc に溶解し之に 10% ナトロソ鹼液 10g を加へ外部より冷水にて冷却しつつ攪拌す。最初溶液は無色なるも次第に黄色を呈して油狀物質を析出し來る。約2-3時間の後油狀物質は黄色美麗なる針狀結晶に變ず。10時間の後結晶を吸濾し水洗して酒精より再結晶す。黄色針晶 Fp. 83-84°, 得量 16.5g, 理論數の 85% に當る。

之を醋酸エステルに溶液し酸化白金-白金黒を用ひて還元を行ひ水素 2-モルを吸收せしめ後常法通り所理する時對應する飽和化合物 $\beta, \beta'-(3,4,3',4'-\text{テトラメトキシシフェニル})$ -デエチルケトン (XIV) を得。融點 84° にして野村博士の記載に一致す。(C. 1925, II, 1745). 稀薄メチルアルコールより無色針晶として得らる。得量定量的なり。

上に得たるケトンを常法通りヒドロキシラミンを以て所理してオキシムを製するに熱酒精より無色絹絲様光澤を有する針晶を得。得量理論數の 95% なり。Fp. 138-139° にして野村博士の記載に一致す。

斯くして得られたるオキシム 5g を乾燥トルオール 25cc に浮遊せしめ之に酸鹽化磷 20g を加ふる時結晶は直ちに溶消して黄褐色透明の液となる。之を還流冷却器を附して約2時間 120-125° に油浴中に加熱す。冷後多量の石油エーテルを加へて暫時靜置して上澄液を傾瀉し去り殘渣を熱湯を以て抽出す。酸性水溶液を合し冷後ナトロソ鹼液を以て強アルカリ性となしエーテルを以て析出したる油を抽出しエーテル溶液を乾燥して溜去する時暫時の後固結する油狀物質を得。稀酒精にて再結晶する時 Fp. 96-97° の針晶を得第一法にて得たるものと混融して融點降下を示さず。得量 4g, 理論數の約 84% なり。

本法に依る時は生成鹽基第一法に依るもの程純粹に非るも其工程少く且つ各工程共良好なる得量を以て行ひ得るを以て第一法より遙に良好なる方法なりと信ず。

dl-ホモラウダノジン (X)

上に得たる鹽基 11.8g をメチルアルコール約 25cc に溶解し純ヨードメチル 6.5g を加へ水浴上に數時間加温し後放冷する時は對應するヨードメチラトの黃色結晶を生ず。得量 17.1g。稀メチルアルコールより再結晶せしむる時黃色針晶を得。Zp. 132.5-133.5°。

之を常法に依り新製クロール銀を以てクロールメチラトに變じ其 3g を無水酒精に溶解し酸化白金-白金黒を以て還元する時圓滑に 1 モルの水素を吸収す。後接觸劑を濾去したる濾液より酒精を去り殘渣を水に溶解し苛性ソーダにて強アルカリ性となして遊離鹽基をエーテルにて抽出す。エーテル溜去殘渣は黃色鉛狀物質にて結晶せず。(K. S. Narang: Soc. 1932, 2510 参照)。之を過クロール酸鹽となしたり。本品は熱湯に僅に溶け冷水には極めて難溶なり。熱湯より再結晶したるものは Zp. 183-5° の無色柱狀結晶なり。

分 析

物 質	0.0919g	CO ₂	0.1907g	H ₂ O	0.0554g
	0.1226g	N ₂	2.8cc (21°, 21.759.6mm)		
C ₂₂ H ₂₉ O ₄ N, HClO ₄ として理論數					
		C%	55.9;	H%	6.4;
		N%	3.0		
實驗數					
		„	55.3;	„	6.7;
				„	2.7

dl-ホモラウダノゾリン

ホモラウダノジン(粗製品) 10g, ヨード水素酸 (D. 1.7) 150g 及び無水醋酸少量を混じ油浴中にて 150° 附近に加熱しヨードメチルの發生止むに到らしむ。約 1.5-2 時間にて充分なり。後ヨード水素酸を減壓にて溜去し殘渣には更に水を加へて再び減壓にて蒸發必要に應じて尙一、二回本操作を繰返し減壓にて苛性加里上に放置する時は dl-ホモラウダノゾリン・ヨード水素酸を非結晶粉末として得らる。本品は極めて吸濕性強く他の種々なる鹽類を試みたるも結晶性に得られず。又アセチル-及ベンツォイル-誘導體も結晶性に得られざりしを以て Zeisel 法にて本品がメトキシ基を有せざる事を確め後過剰のデメチル硫酸にてメチル化し成績體にヨード加里を加へてヨードメチラトとなしたり。本ヨードメチラトに易

溶性にて沈澱せず。依て全液を真空中にて蒸發乾涸し之を油浴中 250° 附近に暫時加熱し残渣をエーテルにて抽出しエーテル溜去残渣に就て過クロール酸鹽を製したるに Zp. 183-185° の結晶を得、囊に得たるものと混融せしも變化せざるを以て上記ヨード水素酸に依る鹼化に依り dl-ホモラウダノゾリンの生成したる事を確認せり。

dl-ホモラウダノゾリンに對するクロールアニルの作用

粗製 dl-ホモラウダノゾリン・ヨード水素酸鹽 3.7g を氷醋 100cc 中に溶解せしめ別にクロールアニル 2.1g を氷醋 80cc に熱時溶解して急に冷却して微細なる粉末として析出せしめたるものを製し之を上記ホモラウダノゾリン液中に少量宛加ふ。後 30 分間水浴上に熱し一夜放置し液を減壓下に蒸溜して醋酸を溜去し残渣をエーテルにて抽出してテトラクロールヒドロヒノン除去し不溶物質をヨード水素酸々性の水より再結晶する時黄褐色の砂狀結晶を得。得量 3g, 理論數の 81% に當る。Zp. 253-254°。

分 析

物 質	0.0698g	CO ₂	0.1266g	H ₂ O	0.0280g
	0.1342g	N ₂ Vol	3.2cc (19°, 761.3mm)		
C ₁₈ H ₂₀ O ₄ NJ として理論數		C%	49.0;	H%	4.5;
				N%	3.2.
實驗數		„	49.4;	„	4.4;
				„	3.7.

即ち其分析數は C₁₈H₂₀O₄NJ (ホモラウダノゾリン・ヨード水素酸鹽) より H₂ 少きものに一致し其構造は前研究の結果(R. Robinson & S. Sugawara Soc, 1932, 789)より推して(XII)なる事疑ひなかるべし。Stelzner氏の Literatur Register 1914-1915, 年に依れば下式は之を Chinolicin と稱呼するを以て茲に得たる (XII) は

即ち下式の如く書き得るを以て之を 2,3,11,12-テトラオキシ-デベンツォ-6,7,15,16-テトラヒドロ-8-メチルヒノリチニウムヨードと稱し得べし。

2,3,-11,12-テトラメトキシデベンツォ-6,7,15,16-

テトラヒドロヒノリチン (XII 参照)

前條記載の物質 2g を水 12cc に撒布し水素を通じつつ 33%苛性カリ 20cc を加へ振盪しつつデメチル硫酸 12cc を加ふる時暫時の後發熱して反應す。今一度同様な操作を繰り返す時はメチル化完結す。必要に應じて更にアルカリを加へ過剰のデメチル硫酸を分解し去り放冷する時メトスルファートを析出し来るを以て之を濾別し濾液には過剰のヨードカリを加へて析出するヨードメチラトを取る。メトスルファートは水に溶解してヨードカリにてヨードメチラトに變じ兩ヨードメチラトを合して稀メチルアルコールより再結晶を繰り返す時黄色柱狀晶を得たり。Zp. 237-238°. 得量 2.1g.

分 析

物 質 0.0681g	CO ₂ 0.1313g	H ₂ O 0.0345g
0.1107g	N ₂ Vol. 2.8cc (19°, 763.6mm)	
C ₂₂ H ₂₈ O ₄ NJ とし理論數	C% 53.1; H% 5.6; N% 2.8	
實驗數	„ 52.6; „ 5.7; „ 2.9	

本ヨードメチラトを常法通りメトクロリドに變ずる時 Zp. 204-205° の物質を得。之を減壓下に 220° 位の油浴中にて分解し發泡終る後猶 10 分間加熱を續け冷後内容物を熱ベンツォールに溶解し濾液を減壓にて蒸發乾涸し残渣を酒精より再結晶する時無色鱗片晶を得。Fp. 153.5-154°.

本品は再結晶精製する時は無色なるも空氣に觸る時は表面次第に黃變す。物質小量にして分析の結果は次の如く豫期のものに近き値を與ふも余等は本物質の生理作用に興味を有し目下多量に製造中なるを以て充分の精製を行ひ改めて分析を施行せんと欲す。

本研究の費用は昭和八年度帝國學士院補助金を以て之を支辨したり。茲に謹んで謝意を表す。