15. 菅澤重彦, 小林勘次郎: エメチン及類似化合物の合成研究 (第 XI 報)

rac.-Emetin(-Pyman) の合成に就て

Shigehiko Sugasawa and Kanjiro Kobayashi: Syntheses of Emetine and Its Allied Compounds. XI. Synthesis of rac.-Emetine(-Pyman).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

さきに菅澤, 櫻井¹⁾ 及菅澤, 茂原²⁾ は rac.-C-nor-Emetin-Pyman の合成を報告したが, その有するエメチン作用は豫期に反し天然エメチンの 1/1000 に過ぎなかつた. 此の事實はエメチンが Pyman 式の骨格を有しないか, メチル基の無き爲によるか或は立體構造の差違によるか等の疑問を生ぜしめる. そこで現著者等は更にメチル基を有する題記化合物の合成を企て, 數多くの失敗を重ねた後前報³⁾ で述べた如く以前菅澤, 櫻井, 岡山⁴⁾ が報告した中間體合成に改良を加へ, 之を直接原料として下記に示す方法によりその目的を達した. 先づ物質(I)のカルボキシル基に Arndt-Eistert⁵⁾ による炭素の遞増反應を應用し, 之を 2 回繰返してメチレン基 2 個を延長した(II) 及 (V) の Diazoketon 體は夫々對應する酸クロリド鹽酸鹽のクロロホルム溶液を大過剰のデアゾメタン・ベンゾール溶液に作用させる事に依り好収量でえられるが, 之等の轉位は實驗の部記載の如く反應温度が高くないと収率が極めて不良である. 殊に (V) より (VI) への轉位は本行程中最も収率の悪い點で, 大過剰のアミンを用ひデオキサン中 120~130° に加熱して始めて 15.3% の収率をえた. 尙此の反應に於ては常に構造不明の銕狀鹽基が多量副生したが幸に (VI) が極めて結晶し易き爲容易に單離しえた. 次に 1,2-Dehydro-emetin-Pyman (VII) へのイソヒノリン閉環は殆ど理論的収率で行はれ, 之を鹽酸鹽 Zp 235-236.5° 白金鹽 Zp 236-240° として證しえた. その分解點の一定せる事より單一のラセミ體と考へられる. 本鹽酸鹽の含水溶液は著しい螢光を有し, 遊離鹽基は結晶化せず, 空氣中で酸化され易く比較的速かに帶赤橙色となる. 之等の性質は一般に部分的水素化イソセノリン類に多く見られる事實である. (VII) 鹽酸鹽を常法通り Adams-白金を用ひ接觸還元すると容易に 1 モルの水素を吸収し螢光を全く消失する. 還元體の鹽酸鹽は最早結晶化せず, 之を實驗の部記載の如く處理してえた遊離鹽基は Fp 138-159° で明かにラセミ體の混合物と考へられ, 還元によりイソヒノリン核の C₁ 位に新に不齊炭素 1 個増加せる事實に一致する. 上記の鹽基はアセトン・石油エーテルより再結晶して Fp 111-128° の無色毛狀簇針晶及微量の Zp 165-171° の球狀晶の二種をえた. 分析の結果前者は結晶水 1 分子, 後者は 1/2 分子を有するものに一致する. 兩鹽基の融點の不鋭敏なる事も恐らく結晶水の存在によるもので大體 2 種のラセミ體を分離したものと考へる. 尙後者は微量の爲その結晶性誘導體を検しえなかつたが, 前者よりは白金鹽, 橙黃色結晶性粉末 Zp 228° を得た.

上記の 2 個のラセミ體の性質は共に天然エメチンと比較し, 融點高く光に對し安定で, 100° 以下の温度に對しても相當安定であり, 又 Froehde 試薬に對する呈色は單なる綠色を呈する等相當異つた性質を示した.

* 菅澤: 含窒素異項環狀化合物の合成研究 第 45 報. 1) 菅澤, 櫻井: 本誌 62, 82 [昭 17]; Proc. Imp. Acad. 17, 501 [1941]. 2) 菅澤, 茂原: Proc. Imp. Acad. 20, 307 [1944]. 3) 菅澤, 小林: 本誌 4) 菅澤, 櫻井, 岡山: 本誌 62, 78 [昭 17]; Ber. 74, 537 [1941]. 5) Arndt, Eistert: Ber 68, 200, 2392 [1935]; Eistert: Ber. 69, 1074 [1936]; Z. angew. Chem. 1941, 124.

本研究費用の一部は昭和 23 年度學研風土病委員會研究補助金を以て支辨した謹みて感謝する。尙實驗に協力された伴義雄, 富澤宏, 野池美哉, 古橋隆宏諸氏及原素分析を施行された藥學科中央分析室宮原, 落合, 太田諸氏に感謝する。

實 驗 之 部

4',5'-Dimethoxy-6-diazoacetyl-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2': 1,2-benzochinolin)-zin (II) 物質 (I)³⁾ 10 g にチオニルクロリド 35cc を加へ 55~60° に加温すれば約 40 分にして, 結晶全溶す。尙 30 分加温後無水ベンゾール 70cc を混じ, 50° 以下にて減壓下にベンゾール及び過剰のチオニルクロリドを可及的完全に溜去し黄褐色, 結晶性酸クロリド鹽酸鹽を得, そのまゝ直ちに無水クロロホルム 70cc に溶解し反應に用ふ。本物質はエーテル, ベンゾールに不溶, クロロホルムに易溶, そのクロロホルム溶液を過剰のアモニアとよく振盪すれば直ちに酸アミドの無色結晶を析出す。メタノールより再結し, 無色針晶, 240—242° $C_{17}H_{24}O_3N_2$ 計算値 C 67.10, H 7.89, N 9.21. 實驗値 C 66.99, H 7.61, N 8.80.

上記酸クロリド鹽酸鹽のクロロホルム溶液を 0~5° に冷却した大過剰のジアゾメタン・ベンゾール溶液 (ニトロソメチル尿素 40g, ベンゾール 500 cc, 45% 苛性カリ 84 cc より製す) 中によく攪拌しつつ徐々に滴加すれば激しく窒素を發生しつつ反應す。滴加後 10 分間冷却, 攪拌を續け, 次いで徐々に室温となす。數時間微弱な窒素の發生持續す。一夜放置後橙黃色殆ど透明液を一度濾過して微量の絮狀不溶體を除去し, 可及的低温にて溶媒を減壓溜去すれば, 微に帶褐黃色の結晶性殘渣約 10g を得。アルコールより再結し微黃色針晶 Fp 123-123.5° (發泡分解), 純品收量率 75%。稀鹽酸には激しく窒素を放出しつつ黃色に溶解し エーテルに難溶, 冷アルコールに稍々難溶, ベンゾール, クロロホルムに易溶。光線に曝露し長く放置すれば表面より漸次褐變す。 $C_{18}H_{26}O_3N_3$

計算値 C 65.65, H 6.99, N 12.76. 實驗値 C 65.77, H 7.19, N 12.75. 數回の實驗より粗製ジアゾケトン體をそのまま次の轉位に附した方が再結晶による減量を防ぎ得て酸アミドの得量は却つて良好であつた。

[4',5'-Dimethoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2': 1,2-benzochinolizyl)-6]-essigsäureamid (III) 粗製ジアゾケトン體 (II) 10g をアルコール 300 cc に溫溶し 28% アモニア 70 cc を加へ, 硝酸銀 3.3g を少量の水に溶かし, アルコール 30 cc を混じたるものに加へ攪拌下に水浴中 70~75° に加温すれば漸次窒素を發生し始め液は泡立ち黒褐色より黑色となり銀鏡を生ず。同温度に 30 分保ちたる後更に硝酸銀 1.7g の含水アルコール溶液を追加し沸騰水浴となし 1 時間液を激しく沸騰させる。次に炭末を適量加へて 10 分煮沸, 攪拌後放冷, 吸濾し, 橙色濾液を減壓下にアルコールを溜去し, 黒褐色硬き飴狀殘渣に 10% 鹽酸 15cc, 水 50cc を加へて穩かに加温して溶解し, 炭末少量を加へて少時加温, 振盪後熱時濾過し, 冷却すればアミド鹽酸鹽の結晶を析出す。吸濾。少量の水, アルコール, エーテルにて順次洗滌す。微黃色結晶 6.3g (60%) を得。そのままにて次の反應に用ひ得る。水數滴混入のアルコールより再結すれば無色柱狀晶, Zp 242.5-243° 冷水に比較的難溶。アルコールに難溶。 $C_{18}H_{26}O_3N_2 \cdot HCl$ 計算値 C 61.01, H 7.62, N 7.90. 實驗値 C 61.06, H 7.94, N 7.88.

遊離アミド: 上記鹽酸鹽水溶液に炭酸ソーダを加へ析出する無色の半結晶性沈澱をクロロホルムにて抽出, 水洗, 乾燥, 溶媒を溜去し, 殘渣をメタノールより再結す。無色針晶, Fp 187~189° (暗赤褐色)。 $C_{18}H_{26}O_3N_2$ 計算値 C 67.92, H 8.17, N 8.80. 實驗値 C 68.22, H 8.09, N 9.18.

本轉位反應には温度が極めて重要で反應液を激しく沸騰させない時には未轉位のジアゾケトン様性質を有する樹脂狀物質を多量副生して收量著しく低下し, アミド鹽酸鹽は, 結晶性に得られず直接遊離アミドとし, 2~3g の結晶を得るに過ぎない。

[4',5'-Dimethoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2': 1,2-benzochinolizyl)-6]-essigsäure (IV.) 上記粗製酸アミド鹽酸鹽 6.3g を苛性カリ 25g, 85% アルコールと共に水浴中 7 時間穩かに煮沸後少量の水を加へて析出したカリ鹽を溶解し, 減壓下にアルコールを溜去し, 殘渣を水に均一に溶解し, (少量の水ではカリ鹽が油狀に鹽析される) 微量の不溶物を炭末と振盪して濾去し, 橙褐色透明液に稍々過剰の濃鹽酸を加へて氷室に一夜放置す。析出した鹽酸鹽の結晶を吸濾, 少量の水にて洗ひ, 次にアルコールにてよく洗滌すれば殆ど無色となる。殆ど無色の結晶 5.5g (83%) を得。Zp 248-249.5° にしてそのまま次反應に用ひ得。

含水アルコールより再結すれば無色柱狀晶, Zp 249-249.5° 水, アルコールに難溶. 遊離アミノ酸は水に易溶性で純粹に得難い. $C_{18}H_{25}O_4N \cdot HCl \cdot H_2O$ 計算値 C 57.90, H 7.50, N 3.75. 實驗値 C 57.56, H 7.36, N 3.81.

[4',5'-Dimethoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2':1,2-benzochinolizyl)-6]-methyl-diazomethylketon (V.) 物質 (IV) 鹽酸鹽 7 g を無水ベンゾール 20 cc に浮遊させ冷却下にチオニルクロリド 10cc を徐々に加ふれば氣泡を盛んに發生しつつ少時にして橙黃色透明に溶解す. 一夜放置後, 50~60°. 1 時間加温し, 可及的低温にて減壓蒸發して得られる黃褐色飴狀酸クロリド 鹽酸鹽を前記 (II) に於けると全く同様大過剰のデアゾメタン・ベンゾール溶液 (ニトロソメチル尿素 8g, ベンゾール 90cc, 45% KOH 17cc より製す) と反應させ, 橙黃色粘稠飴狀のデアゾケトン體約 2g を得. 少々刺戟性の特異臭を有し, 結晶化しない. ハロゲン銅線反應痕跡, 稀鹽酸に對し激しく窒素を發生す. エーテルに稍々難溶, ベンゾール, アルコールに易溶. 粗製物のまゝ次反應に用ふ.

β -[4',5'-Dimethoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2':1,2-benzochinolizyl)-6]-propion-säure- β -3'',4''-dimethoxyphenylthylamid (VII.) 粗製デアゾケトン體 (V) 2g, デオキサソ 50 cc の溶液に β -Homoveratrylamin 20g, デオキサソ 50cc の溶液を加へ, 更に 10% 硝酸銀水溶液 10cc を加へ時々振盪しつつ油浴中 70~80° に加温するに殆ど著明な窒素の發生を認めない. 更に同硝酸銀液 6cc を追加し同温度に 20 分待つた後硝酸銀液 6cc を加へ浴温を 120-125° とし液を盛んに沸騰させる. 1 時間後更に硝酸銀液 4cc を加へ尙 1 時間煮沸し, 次に炭末を加へて少時振盪後放冷, 吸濾し黒褐色液を減壓蒸發し, 黒褐色飴狀殘渣に氷醋酸 6.6g, 水 150cc を加へて(微弱酸性)クロロホルムで 4 回抽出し, 抽出液を醋酸數滴混入の水にて 1 回, 更に 2 回水洗して大過剰の原料アミンを除去し, 黒褐色クロロホルム液を減壓濃縮して數 cc となし, 稀鹽酸にて繰返しよく振盪抽出し, 抽出液をエーテルにて洗ひ, 次に少量の炭末にて處理し濃橙色透明液をえ, 之を苛性ソーダにてアルカリ性となし析出する橙褐色の粘稠沈澱をクロロホルムで抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を溜去し, 帶赤褐色硬き飴狀殘渣 (約 2.2g) を少量のメタノールに溫溶し, 氷室に一夜放置し, 析出結晶を吸濾, メタノール, エーテルにて洗ふ. 無色結晶 0.4g (IV の鹽酸鹽より理論の 15.3%) を得. メタノールより再結すれば無色板狀晶, Fp 168-170°. エーテルに極めて難溶, アルコール, メタノール, ベンゾールに冷時難溶. クロロホルムに易溶, 最初の再結晶母液よりえられる暗赤褐色粘稠飴狀體 (約 1.6g) は最早精製し得ず, そのまゝ次の閉環反應に附しても目的物を與へない. $C_{29}H_{40}O_5N_2$ 計算値 C 70.01, H 8.06, N 5.64. 實驗値 C 70.05, H 8.29, N 5.67.

本轉位反應の温度が低い時は, 收量極めて悪く上記の約 1/4 量を得るに過ぎない. 種々の條件で試みたが上記の場合が最良であつた. 又アミンの代りにアンモニアを用ひて行つたが殆ど目的を達しなかつた.

4',5'-Dimethoxy-8-methyl-6-[β -5'',7''-dimethoxy-3'',4''-dihydroisochinolyl-1'')- β ethyl]-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2':1,2-benzochinolizin) = rac.-1,2-Dehydro-emetin-Pyman (VII)

物質 (VI) 0.55g を無水ベンゾール 8cc に溫溶し, 酸鹽化磷 3cc を加へ水浴上煮沸すれば少時にして濁濁し褐色粘稠體析出し漸次結晶化す. 1 時間煮沸後多量の石油エーテルを加へ氷室に一夜放置し, 上澄液を傾瀉し去り, 黃褐色半結晶性殘渣を水數滴混入のアルコール・エーテル混液より 2 回再結晶す. 無色砂狀結晶, Zp 235-236.5°, 得量 0.42g. 水に溶, アルコールに極めて難溶. 本鹽酸鹽の水又は含水アルコール溶液は著しい螢光を有し, 又溶液を比較的長く加熱すれば漸次赤色を帯びる. $C_{29}H_{35}O_4N_2 \cdot 2HCl$ 計算値 C 63.15, H 7.25 N 5.08 實驗値 C 63.22, H 7.82, N 5.06.

白金鹽: 含水アルコールより黃橙色砂狀晶, Zp 236~240° $C_{29}H_{35}O_4N_2 \cdot H_2PtCl_6$ 計算値 C 39.18, H 4.50, Pt 21.95, N 3.15. 實驗値 C 39.20, H 4.91, Pt 22.04, N 3.34.

遊離鹽基: 鹽酸鹽水溶液に炭酸ソーダを加ふれば微黃色稍々粘稠性ある無晶形に沈澱す. 之をベンゾールに振取, 乾燥後溶媒を可及的低温にて減壓溜去し, 淡黃色粘稠シロップ狀にえられ, 結晶化しない. エーテルに稍々難溶, 一般有機溶媒に易溶. 空氣中にて酸化され易く放置すれば漸次帶赤橙色となり, 加熱すれば速かに着色す.

4',5'-Dimethoxy-8-methyl-6-[β -5'',7''-dimethoxy-1'',2'',3'',4''-tetrahydro-isochinolyl-

7) 結晶水 1 分子を含有するが加熱乾燥により除去し得ず, そのまゝ用ひた.

1'')-äthyl]-3,4,5,6,7,8-hexahydro- (1',2': 1,2-benzochinolizin)=rac.-Emetin-Pyman

(VIII) 物質(VII) 鹽酸鹽 0.42 g を含水アルコール 40 cc に溫溶し Adams-PtO₂にて接觸還元すれば容易に 1 モルより少々過剰の水素を吸収し螢光全く消失す。常法通り處理し、アルコールを溜去して殆ど無色の粘稠餡狀殘渣を得る。水に溶解し、微量の不溶物を濾去し、炭酸ソーダにてアルカリ性にすれば無色無晶形に遊離鹽基を沈澱す。之をエーテルに振取、炭酸カリ乾燥後室溫にてエーテルを減壓溜去し、微に粘稠性の無色無晶形固體を得。一度アルコールに溶解して微量の不溶性粉末を濾去し、アルコールを減壓溜去し、殘渣を再び稀鹽酸に溶解し、上記同様遊離させエーテルに振り取る(エーテル溶液より一度析出した鹽基はエーテルに難溶である)。乾燥後エーテルを自然蒸發させれば器壁の蒸發面に漸次無色の球狀晶(一部無晶形)及び毛狀針晶を混じて析出する。適度に濃縮された時吸濾、エーテルにて洗ふ。白色結晶性粉末で大凡 138-159° にて濃橙色透明に溶融す。之をアセトン・石油エーテル混液より氷室中數日を要して再結すれば少量の無色毛狀簇針晶を析出す。エーテルにて洗ふ。Fp 111-129°(淡褐色に溶融)。此母液を室溫にて蒸發すれば極少量の微細な球狀晶を析出す。Fp 165-171°(赤褐色に溶融)。最後の母液よりは黃色餡狀鹽基少量を得る。兩結晶性鹽基は共に稀硫酸に易溶、エーテルに難溶(鹽酸鹽水溶液より沈澱した鹽基は容易にエーテルに轉溶す)、水、石油エーテルに不溶、他の一般有機溶劑に易溶。又光に對して極めて安全で、100° 以下の溫度に對しても短時間なれば殆ど着色する傾向がない。Fröhde 試薬に對しては綠色を呈し、比較的長時間退色しない。濃硫酸には淡黃色を呈して透明に溶解し、之に濃硝酸を加へると黃赤色となり漸次橙黃色となる。結晶性誘導體としては Fp 111-128° の鹽基の白金鹽のみを結晶性に得、Fp 165-171° の鹽基に就ては量僅少の爲探索し得なかつた。

Fp 111-128° の鹽基: $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot H_2O$ 計算値 C 69.87, H 8.43, N 5.62. 實驗値 C 69.70, 69.77, H 8.39, 8.53, N 5.70.

本鹽基の結晶水定量を試みたが部分的に分解する爲目的を果さなかつた。

Fp 165-171° の鹽基: $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot 1/2 H_2O$ 計算値 C 71.16, H 8.38, N 5.72. 實驗値 C 71.63, H 8.09, 8.16, N 5.75. Fp 111-128° の鹽基の白金鹽: 橙黃色結晶性粉末, Zp 228°. 沈澱したまゝを吸濾良く水洗, 乾燥し分析に附した。 $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot H_2PtCl_6 \cdot 2H_2O$ 計算値 C 37.58, H 4.96, Pt 21.05, N 3.02, 實驗値 C 37.42, H 5.66, Pt 20.95, N 3.21.

東京大學藥學科教室

(昭和 23 年 10 月 4 日受理)

Summary

The intermediate product, 4',5'-dimethoxy-6-carboxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2': 1,2-benzoquinolizine), obtained by the improved synthetic procedure was subjected twice to Arndt-Eistert reaction and a corresponding β -homoveratrylamide was obtained. This compound was then cyclized and reduced to give two racemic compounds of rac-emetine-Pyman. Compared to natural emetine, these compounds are more stable to light and heat.

(Received October 14, 1948)

16. 小林勘次郎: rac.-Emetamin(-Pyman) の合成に就いて*

Kanjiro Kobayashi: Synthesis of rac.-Emetamine (-Pyman).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo).

「エメタミン」は「エメテン」の副アルカロイドの 1 種で 1917 年 Pyman¹⁾ により單離、命名せられ、「エメテン」より水素 4 原子少い $C_{29}H_{36}O_4N_2$ なる組成を有する Fp153-154°(低融點型は Fp 142-143°), $[\alpha]_D^{20} = +12.3^\circ (+13.6^\circ)$ (無水アルコール)の無色針狀晶である。同氏は更に 1927 年²⁾「エメテン」式の提出と同時に之に對

* 菅澤: エメテン及類似化合物の合成研究 (XII), 含窒素異項環狀化合物の合成研究 第 46 報

2) Pyman: J. Chem. Soc. **111**, 419(1917) 2) Brindley, Pyman: J. Chem. Soc. 1927, 1067.