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脂肪狀殘渣を得る。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、殘渣を再び稀硫酸に溶解し、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脂肪狀鹽基少量を得る。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°), $[\alpha]_D^{25} = +12.3^\circ (+13.6^\circ)$ (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.

し下記 (IV) の式を與へた。其の後「エメチン」の化學は全く進展を見せず、之と軌を一にして「エメタミン」も亦その構造未解決のまま現在に至つてゐるが、最近 Reichstein 等³⁾は「エメチン」の構造研究を行ひ、「エメチン」の脱水素反應により天然「エメタチン」と全く同一の鹽基を得且その反應に際し略々 2 モルに近い水素の放出せられる事等より「エメチン」及「エメタミン」に對しては Pyman 式が最も妥當なりと主張してゐる。さきに菅澤及著者⁴⁾は rac.-Emetin-Pyman の合成に成功したので、それと同一の方法により題記化合物を合成せんとした。即ち前者の場合に於ける下記 (I) の合成に當り β -Homoveratrylamin の代りに β -Methoxy- β -homoveratrylamin を用ひて同様の轉位を行へば直ちに (III) を得、更にイソヒノリン閉環により目的物に達する理である。依つて先づ本法を試みた處、(III) が非結晶性物質である爲轉位に際し常に多量副生する鹽基性脂肪物質中より單離するを得ず、目的を達しなかつた。之は該アミン中に既に不齊炭素 1 個存在する事にも一因があると考えられる。従つて一旦 (II) を純粹に得て常法通りアミド體となす方法を取り目的を達した。その経路は下記の如くである。

物質 (II) は對應する Diazoketon 體の直接轉位では得られないので精製容易な (I) を加水分解して得た。アミド體 (III) のイソヒノリン閉環は (I) の閉環の場合と異り相當樹脂化を伴ひ成績體をクロマトグラフ法により精製して始めて (IV) の鹽酸鹽を結晶性に得た。本鹽酸鹽は無色板狀晶、Zp 190-192° で 41/2 分子の結晶水⁵⁾を有する。白

金鹽は淡橙黃色無晶形粉末、Zp 248-250° で、之等の分解點の鋭敏度より單一のラセミ體を得たものと考えられる。遊離鹽基は結晶化せず、Froehde 試薬に對して褐紫色を呈した。

終りに臨み本研究に當り御指導を賜り菅澤教授に衷心より謹謝し、實驗に對し協力された伴義雄、富澤宏、野池美哉、古橋隆宏諸氏及元來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。尙原素分析の一部は傳染病研究所浮田助教授の勞を煩した。同氏に厚く感謝す。本研究費用の一部は昭和 22 年度學研風土病委員會研究補助金を以て支辨した。併せて謹謝の意を表す。

實 驗 之 部

β -[4',5'-Dimethoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2':2,1-benzochinolinizyl)-6]-propionsäure-Chlorhydrat (II) 物質 (I)⁶⁾ 0.6 g を 15% 鹽酸 20 cc に溫溶し、油浴中 5 時間煮沸し冷後微に赤色を帶びた橙色液を一度瀝過して微量の不溶體を除去し減壓下に數 cc に迄濃縮し冷却すれば無色針狀晶析出す。氷室に數時間放置後吸濾、少量の冷水にて洗ひ乾燥す。收量 0.27 g, Zp 233-235° 冷水に少々難溶少量の水より再結すれば無色針狀又は柱狀結晶として析出す。C₁₈H₂₇O₄N·HCl·1/2H₂O 計算値 C 60.31, H 7.67, N 3.70 實驗値 C 60.08, H 7.96, N 3.65。

β -4',5'-Dimethoxy-8-methyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2':1,2-benzochinolinizyl)-5]-propionsäure- β -methoxy- β -3',4'-dimethoxyphenyläthylamid. (III) 前記物質 (II) 0.25 g にチオニルクロリド 2 cc を加へれば直ちに氣泡を發しつゝ速かに黃色透明に溶解す。50-60°に 40 分加温後帶赤橙色液に無水ベンゾール 4 cc を加へ減壓下に 40° 以下にて過剰のチオニルクロリド及びベンゾールを可及的に完全に溜去し、帶赤橙色粘稠脂肪の酸クロリド鹽酸鹽を直ちに無水クロロホルム 10 cc に溶解し、之を β -Methoxy- β -homoveratrylamin 1 g, 無水クロロホルム 10 cc の溶液中に室溫にて攪拌下に徐々に滴加後尙 1 時間攪拌し

3) Ahl, Reichstein: Helv. Chim. Acta 1944, 366. 2) 菅澤, 小林: 本誌. 69, 90 (昭 24).

5) 天然エメタミン鹽酸鹽は 81/2 分子の結晶水を有す。6) 前報告參照

次に水浴上 15 分攪拌, 還流させる. 冷後橙色透明液を醋酸数滴含有の水にて 2 回, 水にて 2 回, 5% 炭酸ソーダ, 水にて順次洗滌後乾燥し, 溶媒を減壓溜去し黄褐色粘稠飴狀體約 0.35 g を得る. 結晶化せず. そのまゝ閉環反應に用ふ.

4,5'-Dimethoxy-8-methyl-6- $[\beta$ -6',7''-dimethoxyisochinoyl-1'']-äthyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-(1',2':1,2-benzochinolinizin)=rac.-Emetamin-Pyman. (IV.) 上記アミド體(II) 粗製物

0.35 g を無水ベンゾール 4cc に溶解し, 酸鹽化磷 1.5cc を加へ水浴上 1 時間煮沸す. 液は漸次暗赤色となり徐々に鹽酸ガス發生す. 冷後多量の石油エーテルを加へて氷室に一夜放置し上澄液を傾瀉し去り, 赤橙色粘稠残渣を石油エーテルにて洗ひ, 水にて數回抽出して多量の褐赤色タールを濾去し, 濾液を室温にて炭末にて處理し黄色透明液を得, 之を苛性ソーダアルカリ性となし析出する淡黄色絮狀沈澱をベンゾールに振取し, 水洗, 乾燥後減壓下に溶媒を溜去し帶褐黄色固結飴狀鹽基 0.1g を得る. 不純なる爲之よりは結晶性誘導體を得ず. 之をベンゾール 10cc に溶解し, 0.5cm $\times$ 1.0cm のアルミナ (Brockmann) 層を通過させると橙褐色の夾雜物のみ吸着され, 濾液は黄色を呈す. 尚 10cc のベンゾールにて溶出し液を合して減壓下にベンゾールを溜去すれば淡黄色粘稠飴狀鹽基 0.05g を得た. エーテルに難溶, 他の一般有機溶劑に易溶. 本遊離鹽基は結晶化せず. 之を 5~10% 鹽酸に加熱溶解し, 少量の炭末にて處理し, 冷却すれば徐々に無色板狀品となり鹽酸鹽析出す. 少量の稀鹽酸にて洗ひ乾燥す. 140° 邊より若干濕潤し 190~192° にてオレンジ色の半融體となり同時に發泡す. 全鹽酸鹽は水に易溶であるが, 稀鹽酸に冷時比較的難溶である. 飴狀鹽基に過剰の Fröhde 試薬を加へると褐紫色を呈して溶解す. $C_{29}H_{36}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 4\frac{1}{2}H_2O$ 計算値 C 55.23, H 7.46, N 4.44. 實驗値 C 55.05, H 7.88, N 4.27.

白金鹽: 淡橙黄色無晶形粉末, Zp 248-250° 再結晶不能で沈澱させたまゝを吸濾鹽酸數滴混入の水にてよく洗滌, 乾燥し分析す, $C_{29}H_{36}O_4N_2 \cdot H_2PtCl_6 \cdot 3H_2O$ 計算値 C 37.02, H 4.68, Pt 20.74, N 2.97. 實驗値 C 37.14, H 5.17, Pt 20.28, 20.61, N 2.70. 東京大學藥學科教室 (昭和 23 年 10 月 4 日受理)

Summary

Utilizing the intermediate compound obtained during synthesis of rac.-emetine-Pyman for the synthesis of isoquinoline nucleus, β -methoxy- β -homoveratrylamine was used and rac.-emetamine-Pyman was obtained.

(Received October 4, 1948)

17. 大田正樹, 金原三郎¹⁾: *p*-Nitrothiophenol 誘導體に就いて (Arylsulfone-thiazole 誘導體の合成研究 第 8 報)

Masaki Ohta and Saburo Kanehara: Syntheses of Arylsulfone-thiazole Derivatives. VIII. *p*-Nitrothiophenol Derivatives.

(Laboratory of Organic Chemistry, Tokyo Institute of Technology).

p-Nitrothiophenol を原料とする Promizole の新しい合成法については第 4 報に於て報告した. 本報では *p*-Nitrophenylmercapto-(又は-sulfone-) acetophenone (又は-acetone) を原料とした sulfone-thiazole 誘導體の合成に就て報告する. *p*-Nitrothiophenol の Na 鹽にクロロアセトフェノンを作用させて得られる *p*-Nitrophenylmercapto-acetophenone (I)(Fp 115-116°) を氷醋中でブロム化すると Fp124-125° のブロム體(II)を生じ之とチオ尿素との縮合に依つて 2-Amino-4-phenyl-5-*p*-nitrophenylmercapto-thiazole (III) (Fp 229°) を得. そのアセチル化體 (Fp 206~208°) を酸化すると相當するスルホン化合物 (V)(Fp. 258°) を生ず. *p*-Nitrobenzenesulfone-acetophenone (VI) (Fp 169°) は (I) を過マンガン酸加里又は過酸化水素で酸化して得られる. 之をブロ

1) 金澤工專, 内地研究員