1 時間還流すると橙色結晶 (diisothiuronium-HCl, dp 265°) を析出す。これを濾取し 10% NaOH 5 cc 中水浴上約 1 時間加温後脱色濾過し、酸性とすれば褐色粉末 0.75 g (85%) を得。アルカリに溶かし、酸にて再沈澱を繰り返して精製す。本品は 2,3-dihydroxyquinoxaline にキシレン中 P_2S_5 を作用せしめるか (得率 62.7%), 又は dichloroquinoxaline に 40% KSH を作用せしめても得られ (得率 66.8%), いずれも $(CH_3)_2SO_4$ と NaOH により 2,3-dimethylthioquinoxaline*, mp 134° を得る。ジメチル誘導体の分析値, $C_{10}H_{10}N_2S_2$ 計算値 C 54.01, H 4.54, 実験値 C 53.86, H 4.81.

2-Mercapto-3-methylquinoxaline (IV-3) 2-chloro-3-methylquinoxaline 1.9 g, チオ尿素 0.9 g を EtOH 10 cc 中 1 時間還流, EtOH を除き得たる赤褐色油状物に 2 N NaOH 20 cc を加え, 水浴上 30 分加温後脱色濾過後酸性となし, 析出せる沈澱を EtOH より精製す。

2-Mercapto-3-alkylquinoxaline (IV-4~8) 対応する 2-chloro-3-alkylquinoxaline を EtOH 中チオ尿素と還流し, 放置すれば黄色結晶として得られる。EtOH より精製。

抗菌力測定を実施せる新化合物の元素分析値及び mp を Table V に一括表示する。

第一製薬株式会社高槻工場

UDC 547.833.9.07

149. 山口秀夫：防己科植物アルカロイド研究（第 166 報*）

コウシウウヤクのアルカロイド（補遺 14*）*dl*-N, 4'-Dimethylisococlaurine の合成

Hideo Yamaguchi: Studies on the Alkaloids of Menispermaceae Plants.

CLXVI. Alkaloids of *Cocculus laurifolius* DC. (Suppl. 14).

Synthesis of *dl*-N, 4'-Dimethylisococlaurine.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

dl-N, 4'-Dimethylisococlaurine (VI) is the phenolic by-product obtained on cleavage of isotetrandrine (I) with metallic lithium in liquid ammonia, with dioxane as a solvent.³⁾ The racemic compound of (VI) was synthesized by the route of (IX)→(X)→(XI)→(XII)→(VI), obtained as a free base of m.p. 45° and a picrate of m.p. 138°. Infrared absorption spectra of the two showed them to have identical structure and the structure of (VI) was thus synthetically confirmed. Attempted reduction of 3,4-dihydroisoquinoline compound (X) to (XII) in one step with palladium-carbon catalyst afforded a benzoyl compound (XIII) as a by-product and its structure was identified.

(Received January 16, 1958)

富田及びその協力者¹⁾はかつて液体アンモニア中において、トルエンを溶媒として isotetrandrine (I) に金属ナトリウムまたは金属カリウムを作用せしめてそのエーテル型酸素結合の開裂を行い、その結果分解塩基として 2 個の coclaurine 型塩基, すなわち *l*-N, O, O-trimethylcoclaurine (II) (O-methylarmepavine) 及び *d*-N-methylcoclaurine (III) が得られることを証明した。

その後 Kidd, Walker²⁾は isotetrandrine (I) の光学異性体である phaeanthine (IV) に対し、トルエンの代りに dioxane を溶媒として前記富田等の開裂反応を行つた場合には、分解産物として *l*-N, O, O-trimethylcoclaurine (II) (O-methylarmepavine) 及び *l*-N-methylcoclaurine (III) の他に微量の mp 125~127° を示すフェノール性塩基を捕捉し、本物質に対し液安ナトリウム開裂反応においてエーテル型酸素結合の開裂方向を異にする分解物 (V) 式を推定した。また最近富田及び近藤³⁾は液体アンモニア中において、金属ナトリウムまたは金属カリウムの代りに金属リチウムを用いて isotetrandrine (I) の開裂を行つた場合、溶媒としてトルエンまたはベンゼンを使用した時には、既報¹⁾と同様に分解塩基として (II) 及び (III) のみを得るが、dioxane を使

* 本研究は、富田真雄：防己科植物アルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of Menispermaceae Plants) の一部である。第 165 報 (補遺 13) 山口：本誌 78, 692(1958).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 富田, 藤田, 村井：本誌 71, 226, 301, 1035, 1039(1951); 富田, 犬伏, 丹羽：本誌 72, 211(1952).

2) D.A.A. Kidd, J. Walker: J. Chem. Soc. 1954, 669.

3) 富田, 近藤：本誌 77, 1019(1957).

用した際には (II) 及び (III) の他に mp 132° (polymorphy の結果または mp 162°) を示す少量のフェノール性分解塩基を捕捉した。そして彼等は本物質は isotetrandrine (I) の開裂によつて生じた N,O,O-trimethylcoc-laurine (II) が、更に二次的分解反応により、部分的に脱メチル化を受けたものであることを明らかにし、且つこれにつき分解反応の結果、本物質が 1-N,4'-dimethylisococ-laurine (VI) に相当する物質であることを推定すると共に、この物質は前記 Kidd, Walker²⁾ の得たフェノール性分解塩基 mp 125~127° の物質と恐らく同一物質と考えられることを指摘した。今回著者は (VI) 物質の構造を更に合成的に証明する目的で本物質の合成を行つた。

すなわち isococ-laurine⁴⁾ の合成の場合に準じて得られる 3-benzyloxy-4-methoxyphenethylamine (VII) と 4-methoxyphenylacetyl chloride (VIII) を Schotten-Baumann 法により縮合せしめれば酸アミド (IX), mp 120°

~121° を得る。次いでこれを無水トルエンを溶媒とし、オキシ塩化リンを用いて Bischler-Napieralski 反応により閉環すれば対応する 3,4-dihydroisoquinoline (X) を塩酸塩 mp 167~169° の結晶として得る。本物質の紫外外部吸収スペクトルは Fig. 1 (curve 1) に示す如く 3,4-dihydroisoquinoline 体の塩酸塩の吸収に合致し、順調に閉環反応が進行したことを確認した。なお本反応は無水クロロホルムを溶媒として行つた場合には原料を回収

4) 富田, 山口 : 本誌 72, 1219(1952).

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra (in EtOH)

- 1 - - - - - (X)
2 ————— (XII)
3 - - - - - (XIII)

するのみで目的物は得られなかつた。

次に (X) の塩酸塩をパラジウム炭を触媒とし、接触還元により一挙に脱ベンジル化及び $>C=N-$ 結合の水素化を行つて 4'-methylisococlaurine (XII) に誘導することを試みた。しかしながらこの場合には 1 mol の水素は極めてすみやかに吸収するが、以後水素の吸収速度は急激に低下し、長時間振盪を行つても合計約 1.5 mol 程度の水素を吸収したところで完全に停止する。この成績体を処理したところ、フェノール性部分より mp 192° を示す微黄色針状晶を得た。本物質は分析の結果、目的物 tetrahydroisoquinoline 体 (XII) の分析値とは大いに異なり、且つまた中間成績体として考えられる (XI)、或いは (X) の脱ベンジル体の分析値とも異なることから、これは後に追求吟味することとして一応接触還元法を中止し、別法により (XII) の合成を行つた。すなわち 3,4-dihydroisoquinoline 体 (X) の塩酸塩を亜鉛、酢酸により還元すれば mp 89~90° を示す針状晶として (XI) を得る。これを 18% エタノール性塩酸と煮沸し脱ベンジル化を行つたところ遊離塩基 mp 177~178°, oxalate mp 216~217° を示す物質を得た。本物質の分析値は tetrahydroisoquinoline 体 (XII) によく合致し、またその紫外外部吸収スペクトルは Fig. 1 (curve 2) に示す如く一般の tetrahydroisoquinoline 類の吸収を示す。次にここに得られた (XII) を義酸、ホルマリンにより N-メチル化を行えば遊離塩基 mp 145°, picrate mp 138° を示す物質を得た。本物質を富田、近藤⁹⁾ がさきに isotetrandrine (I) の液安リチウム開裂反応により得た分解塩基 mp 162° の標本とクロロホルム溶媒中における赤外部吸収スペクトルを比較の結果、両者は全く同一構造を有する物質であることが確認された。従つて isotetrandrine (I) を液安中 dioxane を溶媒として金属リチウムを用いて開裂反応を行つた場合に生ずる副産物は l-N,4'-dimethylisococlaurine (l-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-6-hydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline) (VI) であることが合成的に証明確認された。

次に著者は前述の 3,4-dihydroisoquinoline 体 (X) のパラジウム炭による接触還元により得られる mp 192° を示す構造不明の物質について精査を行つた。

すなわち本物質の紫外外部吸収スペクトルを測定したところ Fig. 1 (curve 3) に示す如く多数の共軛系の存在を思わせる broad band が見られる。また赤外部吸収スペクトルを測定した結果 6.00 μ に共軛ケトン、また 6.36 μ に共軛 $>C=N-$ 結合の存在を示す吸収を有する。ここにおいて著者等は本接触還元の機構を次の如く考えた。すなわち先ず第一段階として容易に 6 位のベンジルオキシ基の脱ベンジル化反応が行われるが、その後 $>C=N-$ 結合の水素化には相当抵抗があるため水素の吸収速度は急激に低下し、必要量の水素を吸収し得ず反応を停止する。更にこの成績体を処理するに際してフェノール性部分を分取するために苛性ソーダ液にてアルカリ性となしたため、1 位のベンジル基のメチレン基がケトンに酸化されて 1-benzoyl 誘導体 (XIII) を生じたものであろうと推定した。

一方 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinoline 体は苛性ソーダアルカリ性溶液において 1-benzoyl-3,4-dihydroisoquinoline 体に酸化されることは従来しばしば報告⁹⁾ されているところであり、mp 192° 物質の分析値も benzoyl 体 (XIII) によく一致する。そこで著者はこれを積極的に証明するために別法により (XIII) の合成を行つた。

すなわち 3,4-dihydroisoquinoline (X) の塩酸塩を 18% エタノール性塩酸と煮沸して

- 5) R. S. Livshits, G. I. Bazilevskaya, M. S. Bainova, O. E. Dobrovinskaya, N. E. Preobrazhenskii : J. Gen. Chem. (U. S. S. R.) **17**, 1671(1947) (C. A. **42**, 2606(1948)); J. S. Buck, R. D. Haworth, W. H. Perkin : J. Chem. Soc. **1924**, 2176; A. Lindenmann : Helv. Chim. Acta **32**, 69(1949); 富田、佐々木 : Pharm. Bull. (Tokyo) **3**, 178(1955).

先ず脱ベンジル化を行い、次でこれを苛性ソーダに溶解して一夜放置後成績体を処理したところ、予期の如く mp 192° を示す物質が得られ、混融の結果接触還元により得た mp 192° 物質と同一物質であることが判明した。

本研究に対し終始御懇篤なる御指導を戴いた恩師富田真雄教授に衷心より感謝する。本研究における研究費の一部は文部省科学研究費により支弁したものでありここに謝意を表する。なお本研究の原料 isovanillin を分与された高砂香料工業株式会社東京工場長奥田 治博士に感謝する。又赤外部吸収スペクトルを測定された塩野義製薬株式会社研究所成定昌幸氏並びに元素分析を施行された本学元素分析センターの諸氏に感謝する。

実 験 の 部⁶⁾

N-(3-Benzoyloxy-4-methoxyphenethyl)-4-methoxyphenylacetamide (IX) 4-methoxyphenylacetic acid 1.25 g を無水リグロイン 4 cc, PCl_3 0.7 g と共に水浴上暫時加熱すれば発泡しつつ反応し均一溶液となる。冷後無水 Et_2O を加え, chloride (VIII) の Et_2O 溶液を得。一方 3-benzoyloxy-4-methoxyphenethylamine (VII) oxalate 2.5 g を分液ロート中で水に懸濁し, dil NaOH でアルカリ性とし, K_2CO_3 を飽和後 Et_2O 抽出。抽出液は未乾燥のまま約 100 cc 迄濃縮, 後三頸フラスコに移し, これに 5% NaOH 60 cc を加え, 攪拌しながら前記 chloride (VIII) の Et_2O 溶液を徐々に滴下すれば, 目的物 amide (IX) は無色針状品として析出し Et_2O 層に浮遊する。 Et_2O 層を傾瀉分取して未乾燥のまま Et_2O を留去。残留結晶は CHCl_3 に溶解。一方 Et_2O 層を傾瀉せる残液は CHCl_3 抽出, 前記目的物の CHCl_3 溶液に加え, dil NaOH, 水, dil HCl, 水で順次洗浄後無水 K_2CO_3 にて乾燥し, 溶媒を留去すれば無色結晶塊を得。 $\text{CHCl}_3 \cdot \text{AcOEt}$ 混液より再結。無色針状品。mp 120~121°。収量 2.15 g (73.6%)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 74.05, H 6.71, 実験値 C 74.23, 74.36, H 7.07, 7.11。

1-(4-Methoxybenzyl)-6-benzoyloxy-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (X) hydrochloride amide (IX) 2 g を無水トルエン 12 cc に溶解し POCl_3 3.2 g を加え油浴中徐々に加熱。盛んに発泡しつつ反応。浴温 120° 前後で 2 時間反応。冷後石油エーテルを加え一夜放置。上澄液を傾瀉し去る。更に数回石油エーテルを加えて同様の操作を繰返し後残留物物を *iso*-PrOH より再結。無色砂状品。mp 167~169°。収量 1.9 g (90%)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 67.93, H 6.38, 実験値 C 67.70, H 6.38。UV 吸収スペクトルは Fig. 1 (curve 1) に示す。

dl-1-(4-Methoxybenzyl)-6-benzoyloxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XI) 3,4-dihydroisoquinoline (X) HCl 塩 0.3 g を 50% AcOH 6 cc に溶解, これに Zn 末 0.6 g を加え, 沸騰水浴上 3.5 時間煮沸還流。溶液は始め微黄色を呈するも次第に無色となる。冷後 Zn 末を濾過, 水で希釈後 Na_2CO_3 にてアルカリ性とし, 析出せる塩基を Et_2O 抽出。 Et_2O 抽出液は無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去。残留油状物を少量の Et_2O に溶解, 石油ベンゼンを加えて氷室に放置すれば針状晶析出。mp 86~87°。更に Et_2O より再結。mp 89~90°。無色針状品。 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 77.09, H 6.99, 実験値 C 77.34, H 7.01。

dl-4'-Methylisococlaurine (XII) (XI) 物質 0.27 g を EtOH 4 cc に溶解, 36% HCl 4 cc を加え水浴上 1.5 時間煮沸還流。反応終了後 EtOH を可及的に留去後水で希釈。 Et_2O で洗浄後 NH_4OH アルカリ性とし, 析出せる塩基を CHCl_3 抽出。 CHCl_3 抽出液は蒸留水にて水洗, 無水 K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去⁷⁾。残渣は少量の CHCl_3 に溶解, 濾過後 MeOH を加え水浴上にて濃縮。濃縮液を氷室に放置すれば結晶析出。mp 174°。収量 0.17 g。更に $\text{CHCl}_3 \cdot \text{MeOH}$ 混液より再結。無色砂状品。mp 178~179°。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 72.21, H 7.07, 実験値 C 71.79, H 7.30。UV 吸収スペクトルは Fig. 1 (curve 2) に示す。oxalate: 少量の $\text{MeOH} \cdot \text{Me}_2\text{CO}$ 混液より再結。微細無色針状品。mp 216~217°。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ 計算値 C 61.69, H 5.95, 実験値 C 61.72, H 6.25。

dl-N,4'-Dimethylisococlaurine (VI) (XII) 物質 0.17 g に 80% 義酸 2 cc, 37% ホルマリン 2 cc を加え沸騰水浴上 2 時間煮沸還流。反応終了後水にて希釈し NH_4OH でアルカリ性とし, ここに析出せる塩基を CHCl_3 抽出。無水 K_2CO_3 にて乾燥後溶媒を留去。残渣を少量の Me_2CO に溶解し氷室に放置すれば短柱状品を析出。収量 0.08 g。 Me_2CO より再結。mp 136~137°。110° で乾燥すれば mp 145° に固定する。 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 72.82, H 7.40, 実験値 C 72.79, H 7.61。Gibbs 試薬による呈色反応は, 試薬を加えた瞬間には青色を呈するが, 間もなく変色し紫紅色透明溶液となる⁹⁾。本物質を富田, 近藤⁹⁾ の得た mp 162° の *l*-N,4'-dimethylisococlaurine と推定される物質と CHCl_3 中 IR 吸収スペクトルを比較の結果吸収は全く一致する。picrate: EtOH より再結。黄色針状品。mp 138°。 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 55.35, H 4.83, 実験値 C 55.19, H 4.73。

6) 融点は未補正。

7) この際フェノール性部分を分取するため CHCl_3 抽出液を 5% NaOH で振盪してもほとんど転溶し来る物質はなく, 25% NaOH で振盪して始めて目的を達する。その場合 25% NaOH 液と振盪後の CHCl_3 液を処理するに非フェノール性部分は殆んど残留しない。即ち目的物質 (XII) の水酸基の酸性度は極めて微弱なことが判明した。

8) 富田, 近藤の得たる mp 162° の物質について追試した結果も同様であつた。

3,4-Dihydroisoquinoline (X) の Pd-C による接触還元 (X) HCl 塩 0.45 g (約 0.001 mol) を EtOH 50 cc に溶解し、これに 1% PdCl₂ 5 cc, 脱色炭 0.1 g より製せる Pd-C 触媒を加え、常温にて接触還元を行えば数分以内に速やかに 26 cc の H₂ を吸収するが以後 H₂ の吸収速度は急激に低下する。さらに 6 時間振盪を続ければ 8 cc の H₂ を吸収するも以後 H₂ の吸収は全く停止。反応成績体は触媒を汙別し EtOH を留去。残留油状物を水に溶解、分液ロートに移し Et₂O で洗浄後 5% NaOH でアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。NaOH アルカリ性水溶液は H₂SO₄ 酸性とし、改めて NH₄OH アルカリ性とし、析出せる塩基を CHCl₃ 抽出。無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去。残査は放置すると固化。これを MeOH より再結。mp 188~189°。さらに少量の CHCl₃・Me₂CO 混液より再結。微黄色針状品。mp 192°。C₁₈H₁₇O₄N 計算値 C 69.44, H 5.50, N 4.50, 実験値 C 69.76, 69.27, H 5.80, 5.74, N 5.01, 4.76. IR_{max}^{Nujol} 6.00 (= $\overset{\cdot}{\text{C}}-\overset{\cdot}{\text{C}}=\text{O}$), 6.36 μ (= $\text{C}-\overset{\cdot}{\text{C}}=\text{N}-$). UV 吸収スペクトルは Fig. 1 (curve 3) に示す。一方前記の 5% NaOH 不溶部分を抽出せる CHCl₃ 抽出液は無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去。ここに得られる微量の残査は始め MeOH, 次いで CHCl₃・MeOH 混液より再結。mp 177~178°。無色砂状品。C₁₈H₂₁O₃N 計算値 C 72.21, H 7.07, 実験値 C 72.17, 72.20, H 7.18, 6.99. oxalate: MeOH・Me₂CO 混液より再結。mp 214~215°。無色微細針状品。本物質の遊離塩基及び oxalate は *dl*-4'-methylisococlaurine (XII) の遊離塩基及び oxalate とそれぞれ混融の結果融点降下せず。即ち接触還元において一部生じた (XII) 物質が、既述⁷⁾ の如くその水酸基の酸性度が弱いため 5% NaOH に転溶せず CHCl₃ 抽出液に残留せるものと判明。

3,4-Dihydroisoquinoline (X) より 1-(4-methoxybenzoyl)-6-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydroisoquinoline (XIII) の合成 (X) HCl 塩 0.3 g を EtOH 6 cc に溶解し、36% HCl 6 cc を加え水浴上 2 時間煮沸還流。反応終了後 EtOH を留去。残査を 5% NaOH に溶解し、一夜放置した後 H₂SO₄ 酸性となし、改めて Na₂CO₃ アルカリ性としてここに析出せる塩基を CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 抽出液は無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去。残査は放置すると固化、収量 0.17 g。少量の CHCl₃ に溶解し、汙過後 MeOH を加えて濃縮、冷却すると結晶析出。無色砂状品。更に CHCl₃・Me₂CO より再結。微黄色針状品。mp 192°。C₁₈H₁₇O₄N 計算値 C 69.44, H 5.50, 実験値 C 69.35, H 5.74。本物質は 3,4-dihydroisoquinoline (X) HCl 塩の接触還元により得たる mp 192° の物質と混融、融点降下せず。UV 吸収スペクトルは Fig. 1 (curve 3) に合致する。

京都大学医学部薬学科