N 10.17, Cl 6.43, 実験値 C 52.40, H 5.24, N 9.92, Cl 6.41. (2) (III β) 1 g を 0° で乾燥 HCl ガスを飽和せしめた AcOH 30 cc と封管中 80~100°, 12 時間加熱, 冷後上記 (1) と同様に後処理し mp 218~220° の picrate 800 mg を得. 収率 49.4%. $C_{24}H_{27}O_9N_4Cl$ 計算値 C 52.31, H 4.94, N 10.17, Cl 6.43, 実験値 C 52.28, H 5.08, N 10.05, Cl 6.20. 上記 (1) により得られたクロル体と混融により同定.

本研究に当り御懇篤な御指導と御鞭撻を賜わった京都大学教授富田真雄博士に謹んで感謝の意を表する. また本研究を発表する機会をあたえられた日本新薬株式会社森下 弘社長に謹謝するとともに, 元素分析, 光学測定 of 労を執られた当研究所分析室の各位に深謝する.

日本新薬株式会社研究所

UDC 547.831.3.07

3. 里田 勲, 村山正雄, 尾本敏壽, 川眞田正信: Decahydroisoquinoline 誘導体の合成研究 (第3報^{*1}) 2-Methyl-4-anisoyl-10-hydroxydecahydroisoquinoline 誘導体の合成 その 2 アセチル化および還元による誘導体について

Isao Satoda, Masao Murayama, Toshikazu Omoto, and Masanobu Kawamata: Studies on the Syntheses of Decahydroisoquinoline Derivatives. III. Syntheses of 2-Methyl-4-anisoyl-10-hydroxydecahydroisoquinoline Derivatives. (2). Derivatives by Acetylation and Reduction.

(Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.^{*2})

Acetylation of the angular OH in (IV α) and (IV β) was attempted and respective monoacetylated compounds (VII α and VII β) were produced. It was found that, similar to the dehydration and chlorination reactions reported in the preceding paper, the α -type reacted more easily than β -type in this reaction. Catalytic reduction of (IV α) and (IV β) resulted in absorption of 1 mole of hydrogen in each case to afford (IX α) and (IX β). The same difference between the two isomers was also found in this case, β -type requiring ca. 5 times longer than α -type in absorption of 1 mole of hydrogen. The difference in the reactivity of hydroxyl and carbonyl between α - and β -types is considered to be due to their steric configuration. It was found through the present series of experiments that (IV α) and (IV β) possessed one hydroxyl and one carbonyl groups in each molecule and that the isomerization does not occur by their acetylation and reduction.

(Received April 3, 1959)

Johnson¹⁾ によるステロイドの angular OH 基のアセチル化に準拠して著者等も (IV α) および (IV β) についてアセチル化を試みた. すなわちまず (IV α) を無水トルエン中で冷時塩化アセチルと反応せしめれば容易に mp 130~131° のモノアセチル体 (VII α) を生成する. しかし (IV β) の場合は冷時同一条件では原料回収に終り, 4 時間以上還流せしめることによつてはじめて mp 156~157° のモノアセチル体 (VII β) を生成した. このアセチル化の難易の差は前報において述べた angular OH 基の脱水およびクロル化の場合と基を一にするもので, α 型と β 型との立体配位差に基づくものであろう.

かようにして α 型, β 型共にその angular OH 基をアセチル化し得たが, アセチル基のように比較的 bulky な基を立体的に障碍の多い angular に入れた場合元の立体配位に変化を来たさぬか否かは甚だ疑わしい. この点を究明することは立体構造を究めるためにも重要であるので, (VII α) あるいは (VII β) を鹼化した場合果して元の (IV α) あるいは (IV β) に戻るか否か, さらに (VII α), (VII β) 相互間の異性化が可能であるか否かについて検討した. その結果 (VII α) および (VII β) の酸による鹼化 (例えば 5% 塩酸と還流) は至難である. また (VII β) をアルカリを

*1 第2報: 本誌 80, 7(1960).

*2 Kisshoin, Minami-ku, Kyoto.

1) W. S. Johnson: J. Am. Chem. Soc. 78, 6302(1956).

用いて鹼化した場合は Chart 1 に示す如く元の (IV β) を生成し, したがってアセチル化によつて配位の変化を受けていないことを確認し得たが, (VII α) をアルカリで鹼化した場合は鹼化物として (IV β) が得られ, これは鹼化により生成した (IV α) の異性化したものと推定出来るが, 配位の変化を云々するためには余りにも不確実なデータである. そこで著者等は Chart 1 に示すように水素化アルミニウムリチウムを用いて (VII α) を還元し, 得られた成績体と (IV α) の接触還元により得られる (IX α) とを同定することによつて α 型の場合もアセチル化によつて立体配位に変化を来していないことを立証した.

Chart 1.

(VII α) を冷時水素化アルミニウムリチウムで還元した場合は側鎖のカルボニル基のみが還元を受け mp 160~162° の無色板状結晶 (VIII α) を生成する. (VIII α) は (VII α) の接触還元 (白金触媒) によつても得られる. つぎに (VII α) と (VII β) との相互間の異性化についてあらゆる条件の下で検討したが, いずれも異性化出来ないことを知った. 異性化の機構が本研究の第1報²⁾ において述べた如くカルボニル基のエノール化に因るものであれば, この場合も当然 (VII α)→(VII β) の異性化が起る訳である. しかるに異性化出来ないのは恐らく立体的因子に基づくものであらうと考えられる. なお著者等は angular にアセチル基を入れた場合は立体障害によつてエノール型を組めないことを Stuart-model によつて確認した. 上述の如く α 型, β 型共にアセチル化によつてモノアセチル体を生成することを確認しその分子中に OH 1 基を有することを立証した. またこのアセチル化に際しても前報において述べた脱水反応あるいはクロル化の場合と同様に, α 型と β 型の反応性に著しい差異が認められたがこれらのデータは立体構造の究明に有力な根拠をあたえるものである.

つぎに著者等は C₄ 位側鎖のカルボニル基の反応性について同様に極性因子と立体因子の二面より考察を加えた. すでに第1報²⁾ において述べた如く (IV α) および (IV β) のカルボニル基はケトン試薬と反応しないが, その赤外部および紫外部吸収スペクトルより分子内にベンゼンに共役したカルボニル基を有することは明確である. 著者等は化学的にもカルボニル基の存在を立証するためまず (IV α) および (IV β) の接触還元を試みた. Chart 2 に示す如く (IV α) をアルコール溶媒中 Adams の酸化白金³⁾ を触媒として常温常圧で水素添加すると 1 mol の水素を吸収して吸収を停止し, mp 150~151° の無色針状結晶 (IX α) が得られる. (IX α) はその赤外部および紫外部吸収スペクトルよりカルボニル基の還元せられたヒドロール体であることを確認した. また塩酸塩 (III α) を同じ条件で接触還元した場合も同様に 1 mol の水素を吸収して mp 215~217° の無色板状結晶 (IX α) が得られ, (IX α) を冷時エーテル・塩酸と処理して得られる塩酸塩結晶と混融により同定した. 上記 (III α) あるいは (IV α) を接触還元する場合の水素の吸収速度は頗る速である. なお (IX α) は (IV α) の水素化ホウ素ナトリウムによる還元によつても得られるが, この場合は一部異性化 ((IV α)→(IV β)) して (IX β) をも副生する.

つぎに β 型の (IV β) あるいはその塩酸塩 (III β) を上述の α 型の場合と同一条件で接触還元すると同様に水素

2) 里田, 村山, 尾本, 川真田: 本誌 89, 1(1960).

3) Adams, et al.: "Org. Syntheses" Vol. I (2nd Ed.) 463(1948).

Chart 2.

1 mol を吸収して (IV β) よりは mp 170~172° の無色針状結晶 (IX β) が, また (III β) よりは mp 225~226° の無色顆粒状結晶 (X β) がそれぞれ得られる。(IX β) は (IV β) の水素化ホウ素ナトリウムによる還元によつても得られる。かように α 型, β 型共に 1 mol の水素を吸収してヒドロール体を生成することを確認し, したがつて (IV α), (IV β) はいずれもその分子中にカルボニル基 1 基を有することを化学的に立証することが出来た。ただし β 型の (III β) あるいは (IV β) を接触還元する場合の水素の吸収速度は非常に緩慢で α 型の場合の約 5 倍の時間を要している。かような還元速度の差も両者の立体配位の差に基づくものであらうと考えられる。前報において述べた angular OH 基の脱水およびクロル化速度の差および前述のアセチル化剤に対する OH 基の反応性の著しい差等を併せ考察すれば, β 型は angular OH 基と側鎖すなわちカルボニル基とが立体的に近接した配位をとり, OH 基あるいはカルボニル基への試薬の attack を互いに牽制妨害しあつているものと考えられる。これに反して α 型が OH 基, カルボニル基共に比較的自由に試薬と反応するのはそれらが β 型に較べて立体的に障碍の少ない配位をとつているためであらうと推測出来る。これを確認するため angular OH 基を脱水してカルボニル基に対する立体障碍を排除した場合のカルボニル基の還元速度および OH 基をアセチル化してカルボニル基に対する立体障碍をより大きくした場合の還元速度について比較検討した。まず脱水体 (V) を上述の (IV α) あるいは (IV β) の還元と同一条件で接触還元したところ, 水素の吸収速度は極めて速かで mp 78~79° の無色針状晶 (XI) を生成した。つぎにアセチル化した (VII α) および (VII β) をそれぞれ上記と同一条件で還元した場合は (VII α) は (IV α) あるいは上記 (V) の還元速度と殆んど等速で速かに 1 mol の水素を吸収して mp 160~162° の無色板状晶 (VII α) を生成したが, (VII β) は水素の吸収が全く認められず原料の回収に終つた。上記の事実は著者等の推測をより確かならしめるものであるが, junction の問題もからんでくるので α 型, β 型の各官能基の反応性と立体構造との関連性については立体構造を究明後総括して述べることにする。なお上述の還元により生成した (IX α) と (IX β), あるいは (X α) と (X β) の相互間の異性化は不能である。このことは第1報²⁾において述べた異性化の機構についての著者等の推定を裏づけるものである。

実 験 の 部

2-Methyl-4-anisoyl-10-acetoxycdecahydroisoquinoline (VII α) (1) (IV α) 0.5 g を無水トルエン 20 cc に溶解, 氷冷攪拌下 AcCl 2.5 cc を滴下, 後 2 時間氷冷攪拌。減圧下に溶媒留去。残渣を少量の水にとかし 10% NH₄OH でアルカリ性となし Et₂O 抽出。抽出液を常法通り処理して溶媒を除けば結晶性残渣を得。dil EtOH より再結晶。mp 130~131° の無色菱柱状晶 280 mg を得。収率 50%。C₂₀H₂₇O₄N 計算値 C 69.54, H 7.88, N 4.06, 実験値 C 69.23, H 7.94, N 4.13. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 219(4.057), 278(4.244). IR $\nu_{\text{C=O}}$ 5.80, 5.99 μ (CHCl₃). picrate: 淡黄色菱柱状晶, mp 202~204° (Me₂CO-EtOH より)。C₂₆H₃₀O₁₁N₄ 計算値 C 54.35, H 5.26, N 9.74, 実験値 C 54.69, H 5.45, N 9.63. (2) (IV α) 0.5 g を無水トルエン 20 cc に溶解, 攪拌下 AcCl 2.5 cc を滴下。4 時間攪拌還流後上記 (1) と同様に後処理し mp 130~131° の無色菱柱状晶 300 mg を得。収率 52.8%。上記 (VII α) と混融して融点降下せず。

2-Methyl-4-anisoyl-10-acetoxycdecahydroisoquinoline (VII β) (IV β) 500 mg を無水トルエン 20 cc に溶解, AcCl 2.5 cc を加え 4 時間攪拌還流後上記同様に後処理し得られた結晶性残渣を dil EtOH より再結晶。mp 156~157° の無色骸子状晶 280 mg を得。収率 50%。C₂₀H₂₇O₄N 計算値 C 69.54, H 7.88, N 4.06, 実験値 C 69.58, H 7.77, N 4.28. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 219(4.053), 277(4.238). IR $\nu_{\text{C=O}}$ 5.77, 6.01 μ (CHCl₃). HCl 塩: 無色顆粒状晶, mp 218~220°, C₂₀H₂₅O₄Cl 計算値 C 62.90, H 7.39, N 3.67, 実験値 C 62.44, H 7.37, N 3.87. picrate: 黄色板状晶, mp 202~203° (Me₂CO より)。C₂₆H₃₀O₁₁N₄ 計算値 C 54.35, H 5.26, N 9.74, 実験値 C 54.36, H 5.47, N 9.81.

2-Methyl-4-anisoyl-10-acetoxycdecahydroisoquinoline (VII α) および (VII β) の鹼化 (1) (VII α) 50 mg を MeOH 5 cc に溶解, 5% MeOH 性カリ液と 5 分間水浴上で加温後減圧下に MeOH を留去, 残渣を picrate として精製。mp 171~173° の鮮黄色板状晶 60 mg を得。(IV β) の picrate と混融により同定。(2) (VII β) 50 mg を上記 (1) と同様に反応後処理。mp 171~173° の鮮黄色板状晶 60 mg を得。(IV β) の picrate と混融して融点降下せず。

2-Methyl-4-(α -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-10-acetoxycdecahydroisoquinoline (VIII α) (1) (VII α) 6 g を EtOH 250 cc に加温溶解, 冷後 HCl 1 滴, PtO₂ 500 mg を添加し, 常温常圧で水素添加。約 2 時間で計算量の 1.1 mol の H₂ を吸収して止る。常法通り処理し得られた結晶を dil EtOH より再結晶。mp 161~162° の無色板状晶 5.4 g を得。収率 89.5%。C₂₀H₂₅O₄N 計算値 C 69.13, H 8.41, N 4.03, 実験値 C 69.36, H 8.44, N 4.38. IR $\nu_{\text{C=O}}$ 5.82 μ , $\nu_{\text{O-H}}$ 3.20 μ (Nujol mull). (2) 無水 Et₂O 5 cc に懸濁せしめた LiAlH₄ 150 mg 中に攪拌しながら 5° 以下で (VII α) 600 mg の無水 Et₂O 溶液を滴下, 後 5° 以下で 2 時間攪拌。反応後氷冷

下に水を加え常法通り後処理す。mp 160~161° の無色板状晶 400 mg を得。上記 (1) により得られた (VIII α) と混融により同定。

2-Methyl-4-(α -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-10-hydroxydecahydroisoquinoline (IX α) (1) (IV α) 2.5 g を EtOH 50 cc に溶解, PtO₂ 100 mg を添加し 25~28° で常圧接触還元す。約 40 分間で殆んど, 1 時間 40 分で完全に 1 mol の H₂ を吸収して止る。常法にしたがつて後処理し mp 150~151° の無色針状晶 (dil MeOH より) 2.3 g を得。収率 91%。C₁₈H₂₇O₃N 計算値 C 70.78, H 8.91, N 4.58, 実験値 C 70.96, H 8.86, N 4.61。IR ν_{O-H} 2.77 μ , $\nu_{assoc. O-H}$ 3.12 (broad) (CHCl₃)。HCl 塩: 無色板状晶, mp 215~217° (Me₂CO·Et₂O より)。C₁₈H₂₈O₃NCl 計算値 C 63.23, H 8.25, N 4.09, 実験値 C 63.26, H 7.96, N 4.27。IR ν_{O-H} 2.77, 2.98 μ (CHCl₃), ν_{N^+H} 3.84~4.21 μ (CHCl₃)。 (2) (IV α) 2 g を EtOH 20 cc に溶解, 室温攪拌下に NaBH₄ 1 g を EtOH 30 cc にとした溶液を加え, 2 時間弱く還流。常法にしたがつて後処理し得られた結晶を Me₂CO より再結晶。mp 150~151° の無色針状晶 1 g を得。上記 (1) により得た (IX α) と混融により同定。またその再結晶母液より mp 169~170° の無色針状晶 50 mg を得た。(IX β) と混融して融点降下せず。 (3) 無水 Et₂O 5 cc に懸濁せしめた LiAlH₄ 150 mg 中に攪拌しながら (VII α) 300 mg の無水 Et₂O 溶液を滴下, 後 2 時間攪拌還流。反応後常法通り後処理, mp 150~151° の無色針状晶 150 mg を得。(1) により得られた (IX α) と混融により同定。C₁₈H₂₇O₃N 計算値 C 70.78, H 8.91, N 4.58, 実験値 C 71.07, H 8.75, N 4.54。 (4) (VIII α) 300 mg を上記 (3) と同様に LiAlH₄ により還元すれば mp 150~151° の無色針状晶 200 mg を得。(1) により得られた (IX α) と混融により同定。

2-Methyl-4-(α -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-10-hydroxydecahydroisoquinoline hydrochloride (X α) (III α) 1.5 g を EtOH 20 cc に溶解, PtO₂ 50 mg を添加し 25~28° で常圧接触還元。約 40 分間で殆んど, 1 時間 40 分で完全に 1 mol の H₂ を吸収して止る。常法にしたがつて後処理し得られた結晶を Me₂CO·Et₂O より再結晶。mp 215~217° の無色板状晶 1.38 g を得。収率 91.4%。(IX α) の HCl 塩と混融して融点降下せず。

2-Methyl-4-(α -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-10-hydroxydecahydroisoquinoline (IX β) (1) (IV β) 2.5 g を EtOH 25 cc に溶解。PtO₂ 100 mg を添加し 25~28° で常圧接触還元。約 7 時間を要して H₂ 1 mol を吸収し吸収が止る。常法にしたがつて後処理し得られた結晶を Me₂CO より再結晶。mp 170~172° の無色針状晶 2.3 g を得。収率 91%。C₁₈H₂₇O₃N 計算値 C 70.78, H 8.91, N 4.58, 実験値 C 70.42, H 9.05, N 4.60。IR ν_{O-H} 2.77, 2.91 μ (CHCl₃)。HCl 塩: 無色顆粒状晶, mp 225~226° (decomp)。C₁₈H₂₈O₃NCl 計算値 C 63.23, H 8.25, N 4.09, 実験値 C 63.00, H 8.22, N 4.15。IR ν_{O-H} 2.76, 2.97 μ (CHCl₃), ν_{N^+H} 3.75~4.29 μ (CHCl₃)。 (2) (IV β) 5 g を EtOH 60 cc に溶解, 室温攪拌下 NaBH₄ 2.5 g を EtOH 60 cc にとした溶液を滴下。後 2 時間半弱く攪拌還流。反応後減圧濃縮し残渣を 10% AcOH にて分解。NaOH アルカリ性として CHCl₃ 抽出。抽出液を常法通り処理して得られる結晶を Me₂CO より再結晶。mp 170~171° の無色針状晶 3 g を得。(1) により得た (IX β) と混融して融点降下せず。

2-Methyl-4-(α -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-10-hydroxydecahydroisoquinoline hydrochloride (X β) (III β) 1.5 g を EtOH 20 cc に溶解, PtO₂ 50 mg を添加し 25~28° で常圧接触還元。約 7 時間を要して H₂ 1 mol を吸収し吸収が止まる。常法にしたがつて後処理し得られた結晶を MeOH·Et₂O より再結晶。mp 225~226° (decomp) の無色顆粒状晶 1.35 g を得。収率 89.4%。C₁₈H₂₈O₃NCl 計算値 C 63.23, H 8.25, N 4.09, 実験値 C 62.81, H 8.24, N 4.07。遊離アミン: 無色針状晶, mp 170~171° (dil Me₂CO より)。(IX β) と混融により同定。

2-Methyl-4-(α -hydroxy-*p*-methoxybenzyl)-1,2,3,4,5,6,7,8(or 1,2,3,4,6,7,8,9)-octahydroisoquinoline (XI) (V) 700 mg を EtOH に溶解, PtO₂ 50 mg を添加し 25~28° で常圧接触還元。1 時間半で H₂ 1 mol を吸収し吸収が止まる。常法にしたがつて後処理し得られた結晶を dil MeOH より再結晶。mp 78~79° の無色針状晶 400 mg を得。C₁₈H₂₅O₂N 計算値 C 75.25, H 8.76, N 4.87, 実験値 C 75.03, H 8.73, N 4.97。

本研究に当り終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜わった京都大学教授富田真雄博士に謹んで感謝の意を表する。また本研究を発表する機会をあたえられた日本新薬株式会社森下 弘社長に謹謝するとともに、元素分析、光学測定