UDC 547.94 : 582.675.3

56. 北村為男, 菅本もと子: ナンテンのアルカロイド その 7^{*2} O-Methyl-domesticine の液体アンモニア中金属リチウムによる開裂反応
(メギ科植物アルカロイド研究 第 31 報^{*1})

Tameo Kitamura and Motoko Sugamoto: Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants. XXXI. Alkaloids of *Nandina domestica* THUNB. (7). Cleavage of O-Methyldomesticine by Metallic Lithium in Liquid Ammonia.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*3})

Cleavage reaction of O-methyldomesticine (I) with lithium in liquid ammonia afforded two kinds of decomposition bases, A and B. The base A was obtained as its hydrochloride of needles, m.p. 256°(decomp.), and the base was found to be identical with the hydrochloride of 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (II) obtained by the action of sodium on (I) in liquid ammonia.¹⁾ Consequently, this reaction was also found to effect complete liberation of the methoxyl group in 1-position, indicating a rather interesting abnormal reaction to take place.

The base B (needles, m.p. 239°; C₁₇H₂₁O₃N) was found to be a monohydroxy-oxo-hexahydroaporphine. Wolff-Kischner reduction of this base gave a reduction product of the ketone (C₁₇H₂₃ON; $[\alpha]_D^{20} + 161.7^\circ$ (MeOH), m.p. 210~212°) and its O-methyl ether (m.p. 57~59°; $[\alpha]_D^{20} + 148^\circ$ (MeOH)). These substances were found to be identical with the synthesized (+)-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VIIa), m.p. 206~207°; $[\alpha]_D^{25} + 160.7^\circ$, and its O-methyl ether (IXa), m.p. 65~66°; $[\alpha]_D^{25} + 158.6^\circ$, by mixed melting point determination and infrared absorption spectrum (in Nujol or chloroform). The base B was therefore determined as 2-oxo-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VI).

The same lithium-liquid ammonia reaction was carried out on the base A (II) and formation of the ketone compound (VI) was also noticed in this case. This has revealed that this cleavage reaction of O-methyldomesticine (I) first produces the intermediate compound (II) which undergoes reduction to form (VI).

As one of the model experiments of this reaction, lithium-liquid ammonia reaction was carried out on 2-methoxybiphenyl (X) and it was found that the benzene ring carrying the methoxyl group submitted to partial hydrogenation.

(Received June 23, 1960)

さきに著者等の一人北村¹⁾は O-methyldomesticine (I) について液安-ナトリウムによる開裂反応を行ない、その結果ただ一種のフェノール性分解塩基を得、本物質について精査の結果 aporphine 核の 9,10-位の methylenedioxy 基は一方向的に開裂を受けて 10-位にフェノール性水酸基 1 個を新生し、さらに 1-位の OCH₃

^{*1} 本研究は富田真雄: メギ科植物アルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of Berberidaceous Plants) の一部である。第 30 報: 久郷, 田中, 寒河江: 本誌 80, 1425(1960).

^{*2} その 6 北村: 本誌 80, 1104(1960).

^{*3} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 北村: 本誌 80, 219, 613(1960).

基 1 個がその酸素をともなつて全く脱離し 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (II) を生ずることを確認証明した。

今回著者等は同じ O-methyl domesticine (I) についてナトリウムの代りにリチウムを用いて本反応を行なつたところ、前回と同様に (II) 物質の生成を認め、それとともに還元分解反応がさらに進行した副産物を捕捉したのでここに報告する。

すなわち O-methyl domesticine (I) を無水テトラヒドロフランに溶解し液体アンモニア中 -40° で過剰の金属リチウムを作用させ、反応成績体を実験の部記載の通り処理したところ Rf* 0.55, 0.44 を示す 2 種のフェノール性分解塩基の混合物を得た。ここに得た分解塩基の混合物は遊離状態においては両者の性質が近似し、おのおのの分離および精製が困難であるので一度混合物のまま塩酸塩に導き、これを熱希アルコールで抽出、可溶性の部分から A 塩基塩酸塩 (mp $255\sim 256^{\circ}$ (decomp)), 不溶性の部分から B 塩基塩酸塩 (mp 330° 以上) をそれぞれ若干量捕捉した。このうち A 塩基塩酸塩 (遊離塩基 Rf 0.55) は Gabel および Labat の methylenedioxy 基呈色反応陰性, OCH_3 基 1 個を検出, またその分析値は $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ に一致し, さらに UV スペクトルは Fig. 1 に示す通り明らかに aporphine 型塩基であることを示す。ここにおいてさきの O-methyl domesticine (I) の液安-ナトリウム反応¹⁾で得た 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (II) の塩酸塩 (mp $255\sim 256^{\circ}$ (decomp), $[\alpha]_D^{20} +123^{\circ}$ (50% EtOH)) とその融点, 混融, Rf 値, UV および IR スペクトル (in Nujol) の比較の結果両者は完全に一致し, A 塩基は 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (II) であることを確認した。

つぎに B 塩基塩酸塩は種々の溶媒に対してはなほ難溶性であり, これを再び遊離塩基としアセトン・メタノール混液より再結晶すれば mp $238\sim 239^{\circ}$ ⁵⁾, Rf 0.44 を示す無色針状晶となる。ここに得た遊離の B 塩基はもはや Gabel ならびに Labat の methylenedioxy 基呈色反応陰性であり, ジアゾ反応陽性である。また NCH_3 基 1 個を検出し, OCH_3 基は含有しない。さらにその分析値は $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ に一致, UV スペクトルは Fig. 1 に示す通り $284\text{ m}\mu$ に比較的 intensity の弱い最大吸収を示しフェノール系 1 個の存在が推定される。またその IR スペクトル (in Nujol) は Fig. 2 に示す通り 3200 cm^{-1} 付近に会合水酸基, 1720 cm^{-1} に孤立ケトンの

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra (in EtOH)

— Base (A) hydrochloride (II)
----- Base (B) (VI)

Fig. 2.
Infrared Absorption Spectra of
Base (B) (VI) (Nujol)

*4 以下 Rf 値は特に記載ある場合を除きすべて東洋汙紙 No. 50 を使用, $\text{AcOH}\cdot\text{BuOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (10 : 63 : 27) を振盪後数日間放置した上層を展開溶媒とし, 上昇法により Dragendorff 試薬で顕色させた。

*5 hot stage で測定。

強い吸収をそれぞれ示す。一方本物質は容易に対応する 2,4-dinitrophenylhydrazone (mp 259°(decomp)) を作成し、その分析値は $C_{28}H_{25}O_5N_5 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ に相当、かつその可視部吸収スペクトルは 368 m μ に最大吸収を示す。したがってこれらのことから B 塩基には孤立ケトンが存在すると考えられる²⁾。また他方 B 塩基の Pd-C による接触還元を試みたが全く水素を吸収せず原料回収に終つた。そしてその UV および IR スペクトルの検討から共役あるいは孤立脂環族 C=C 結合の存在は一応否定される。つぎに B 塩基をジアゾメタンによつて O-メチル化すれば Rf 0.59 を示す O-methyl ether を得、本物質の遊離塩基および塩酸塩は種々操作するも結晶化せず、またその styphnate も mp 135~140° の淡黄色無晶形粉末としてのみ捕捉されるが styphnate の分析値は $C_{13}H_{23}O_5N \cdot C_6H_5O_6N_3 \cdot 2H_2O$ に一致し OCH₃ 基ただ 1 個を検出する。

したがって以上の実験結果から B 塩基の構造は O-methyl domesticine (I) に含まれる 2 個のベンゼン核のうちいずれか一方が水素化を受けて biphenyl の共役系を失なつたものであり、フェノール性水酸基 1 個および孤立ケトン 1 個が存在する構造であると考えられる。

ここでフェノール性水酸基およびケトンの結合位置につき考察を進めるならば、O-methyl domesticine (I) を原料として液安-アルカリ金属による反応により (II) 物質が捕捉される上からは、これらは互いに同一のベンゼン核あるいはシクロヘキサン環に共存していないことは明らかであり、当然もとの (I) 物質の 2 個のベンゼン

核にそれぞれわかれて存在していた酸素原子に由来するものと考えられる。すなわち 4H-dibenzo[de, g]quinoline 核 (III) の A 環および B 環にフェノール性水酸基とケトンがそれぞれ分れて存在しなければならない。さらに芳香核自体には一般に変化を与えない液安-ナトリウム法⁴⁾によつて O-methyl domesticine (I) の開裂反応¹⁾を行なつた場合に得た分解フェノール性塩基 (II) が今回の液安-リチウム反応においても捕捉証明されたことから、(II) 物質 (A 塩基) がさらに還元を受けてベンゼン核に水素添加し、その結果 B 塩基が生成したものと考えられる。したがって問題の 2 個の酸素原子はそれぞれ (III) 式の 2- 位および 10- 位に結合しているとして差支えない。すなわち B 塩基の構造は (IV) 式あるいは (VI) 式で表わされ、かつその O-メチル化体は (V) または (VII) 式に相当すると考えられる。

ここにおいて著者等は B 塩基のケトンの還元反応を行ない、その結果得る還元成績体およびその O-methyl ether について、最近 Schnider 等³⁾が hydroxymorphinan の合成の途上閉環反応副成物として捕捉した 10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VIII), およびその O-methyl ether (IX) と比較検討し研究を進めた。

すなわち B 塩基について Huang-Minlon の改良法にしたがい Wolff-Kishner のケトン還元反応を行なえば好収率で対応する還元成績体を得。本物質の遊離塩基は mp 210~212°⁴⁾, Rf 0.67, $[\alpha]_D^{25} + 161.7^\circ$ (MeOH) の無色針状晶であり、その分析値は $C_{17}H_{23}ON$ に一致、IR スペクトル (in Nujol or $CHCl_3$) は 1720 cm^{-1} 付近にもはやケトンの吸収を認めずまた 1630~1680 cm^{-1} に C=C 結合の吸収を全く認めない。またその salicylate は mp 222~224°⁴⁾ を示す無色板状晶である。さらに本物質の O-メチル化体は mp 57~59°⁴⁾, $[\alpha]_D^{25} + 148^\circ$ (MeOH), Rf 0.72 の菊花状晶であり、その IR スペクトル (in Nujol or $CHCl_3$) は 3300 cm^{-1} 付近にフェノール性水酸基の吸収を認めない。つぎにここに得た B 塩基のケトン還元成績体を沢等⁴⁾より分与を受けた合成の (+)-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VIII) の 2 種の diastereoisomer のうち $[\alpha]_D^{25} + 160.7^\circ$ (EtOH), mp 206~207°; mp 215~216°⁴⁾ (VIIa) の標本と混融を行なつたところ全く融点の降下を示さず、また両者の IR スペクトル (in Nujol or $CHCl_3$) も比較検討の結果完全に一致し両者は同一物質であることを確認した。また B 塩基のケトン還元 O-メチル化塩基について (VIIa) の O-メチル化体 (IXa) (mp 65~66°, $[\alpha]_D^{25} + 148^\circ$)

⁴⁾ 液安ナトリウム法による phenol alkyl ether 類の還元反応においては、アルコール等の proton source を添加しない場合には脱アルキル化反応がまれに一部進行し、ベンゼン核は通常水素化を受けない (A. J. Birch: J. Chem. Soc. 1944, 430).

2) E. A. Braude, E. R. H. Jones: J. Chem. Soc. 1945, 498.

3) A. Grüssner, J. Hellerback, A. Brossi, O. Schnider: Helv. Chim. Acta 39, 1371(1956).

4) Y. K. Sawa, K. Kawasaki, S. Maeda: Chem. Pharm. Bull. 8, 960(1960).

+158.6° (MeOH)) の標本と混融および IR スペクトル (in Nujol or CHCl₃) の比較を行なった結果、両者は完全に一致し同一物質であることを確認した。さらに一方 B 塩基のケトン還元成績体およびその O-メチル化体を合成のもう一つの diastereoisomer, すなわち (VIIIb) ($[\alpha]_D^{20} +111.5^\circ$ (MeOH), mp 209~210°) およびその O-メチル化体 (IXb) ($[\alpha]_D^{20} +114^\circ$ (MeOH), mp 99~100°) とそれぞれの融点, 混融, および IR スペクトル (in Nujol or CHCl₃) を比較したところ両者はいずれも一致せず相異なる物質であることを確かめた。

したがって以上の実験結果から B 塩基のケトン還元成績体の構造は (+)-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VIIIa) であり, その O-メチル化体は (+)-10-methoxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (IXa) であることが確認証明された。したがってここに B 塩基の構造は 2-oxo-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VI) であることが判明した。

つぎに本反応の中間体と考えられる (II) 物質 (A 塩基) につき O-methylhomesticine (I) の場合と同様の条件で液安-リチウムによる還元反応を行ない, その結果得られる分解フェノール性塩基について実験の部記載の通り処理しケトン体 (mp 230~232°⁵⁾) を少量得た。かくてここに得たケトン体は (I) の液安開裂で得た B 塩基 (VI) と混融および IR スペクトル (in Nujol) の比較の結果両者は全く一致し, これが 2-oxo-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VI) であることを確認した。

したがって O-methylhomesticine (I) の本反応においては中間体 (II) がさらに還元を受けてケトン体 (VI) を生ずることが明らかになった。

かつて Birch⁵⁾ は 4-methylveratrole について液安-ナトリウム-アルコールによる還元反応を行ない 4-methyl-2,5-dihydroanisole を捕捉したが, 4-methyl-3,6-dihydroveratrole を液安-ナトリウム法により処理すれば 3-methyl-2,5-dihydroanisole を得ることから, 4-methylveratrole の場合においてはベンゼン核の

5) A. J. Birch: J. Chem. Soc. 1947, 102.

2-位の OCH_3 基がおそらく直接脱離し、その後核の還元が起こるのであろうと推察している。しかしながらこれは単なる推定にとどまり何ら積極的な証明がなされていない。

今回著者等はすでに述べた様に前回⁶⁾にひき続いて液安-アルカリ金属による開裂反応において、ベンゼン核に結合する OCH_3 基の脱離反応の進行を確認証明したが、これは従来のこの種の反応においては確認されていない興味ある一異常反応である。また本反応においてケトン体 (VI) の生成を証明したが、これは反応生成混合物を鉍酸の存在しない条件のもとで処理して得るフェノール性分解粗塩基の IR スペクトル (in Nujol) が 1670 cm^{-1} に孤立脂環族 $\text{C}=\text{C}$ 結合の吸収を示し、かつ 1720 cm^{-1} 付近に孤立ケトンの吸収を認めないこと、ならびにすでに述べた実験事実の検討から中間体 (II) (A 塩基) がさらに還元を受けて (III) 式の A 環に相当するベンゼン核に水素 4 原子が添加し enol ether を生じ、その上これが鉍酸との処理において加水分解を受けて enol となり、さらに keto form に異性化して (VI) 物質を生じたものと推定される。

つぎに著者等は本反応のモデル実験の一つとして 2-methoxybiphenyl (X) の液安-リチウム反応を行なった。すなわち 2-methoxybiphenyl (X)⁶⁾ について液安-リチウム反応を行ない実験の部記載の通り処理したところ、多量の中性物質と少量のフェノール性物質を得。フェノール性部分より Gibbs 反応および diazo 反応陽性の 2-hydroxybiphenyl とおもわれる物質微量を捕捉した。また中性部分はこれを分留により二等分しそれぞれ検索した。すなわち第 1 留分 (bp₁₁₀₋₁₁₃ $174\sim 190^\circ$) は *p*-benzoquinone と反応して少量の quinhedrone を生成し、また鉍酸酸性において容易に対応する 2,4-dinitrophenylhydrazones (mp $169\sim 170^\circ$) を生じ、その分析値は $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4$ に相当、可視部吸収スペクトルは $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ $386\text{ m}\mu$ を示す。したがってこれらの事実から二重結合に共役する 1 個のケトンの存在が推定²⁾され、その構造は (XI) また (XII) であろうと思われる。しかしながら第 1 留

分の IR スペクトル (in CCl_4) は 1690 cm^{-1} にケトンの吸収を示すがその intensity がかなり低いということ、ならびに液安-アルカリ金属によるベンゼン核の還元反応に関する従来の研究⁷⁾の結果からみて、原物質は大部分 enol ether の形をとつていると考えられる。また第 1 留分はその OCH_3 基を定量的結果原料 (X) の理論値の約 $\frac{1}{2}$ の値を示し、これらの実験事実および元素分析値の検討から第 1 留分には 2-phenyl-dihydroanisole、炭化水素ならびに少量の原料 (X) 等が混在していると思われる。つぎに第 2 留分 (bp₁₃₈ $205\sim 212^\circ$) はその諸性質からみて大部分が原料 (X) であることが判明した。

したがって以上のモデル実験においては biphenyl のオルト位の OCH_3 基が直接脱離する異常反応を確認することはできなかつたが、 OCH_3 基の結合する側のベンゼン核が一部水素添加を受けて biphenyl の共役系を失なうことが明らかとなり、かつこれは 4-methoxybiphenyl の液安-ナトリウム-イソプロピルアルコールによる還元反応において OCH_3 基の結合しない側のベンゼン核が水素添加され、4-cyclohexylanisole を生ずるという Wilds 等⁷⁾の報告と全く対照的である。

なお (X) 物質の液安-ナトリウム反応を行なったがほとんど反応が進行せず原料回収に終つた。

実 験 の 部^{*7)}

O-Methylhomeosticine (I) の液安 Li による開裂反応 liq NH_3 500 cc を約 -33° に保ち、攪拌下金属 Li 0.8 g と O-methylhomeosticine (I) (mp $137\sim 137.5^\circ$) 2.5 g を無水テトラヒドロフラン 30 cc に溶解した溶液を交互に少量宛加え 30 min 反応。ついで金属 Li 1.8 g を加え 3 hr 反応を続行。反応液は黒褐色となるがな

*7 融点はすべて未補正。

6) O. Hönigschmid: Monatsh. **22**, 561(1901).

7) A. J. Birch: J. Chem. Soc. **1944**, 430; **1946**, 593; A. L. Wilds, N. A. Nelson: J. Am. Chem. Soc. **75**, 5360(1953) 等。

お Li の藍色が残存する。一夜常温に放置して NH_3 を気散。残渣を 2% NaOH 150 cc に溶解。2 回 Et_2O 抽出して未反応原料を除去。水層を NH_4Cl で NH_4OH アルカリ性に変じ数回 CHCl_3 で抽出。抽出液を Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し褐色油状の粗製フェノール性分解塩基を得。本品の PPC は Rf 0.44 (B 塩基の前駆物質), 0.55 (A 塩基), 0.63 (C 塩基) の spot 3 個を示し, それらの大きさは $0.55 > 0.44 > 0.63$ の順である。またその IR スペクトル (in Nujol) は 1670 cm^{-1} に孤立脂環族 $\text{C}=\text{C}$ 結合の吸収を示し, かつ 1720 cm^{-1} 付近に孤立ケトンの吸収を全く認めない。つぎにこれを CHCl_3 15 cc に加温溶解, MeOH 性 HCl (conc HCl 1 cc + MeOH 4 cc) を熱時加えて放冷。冷後析出する HCl 塩を濾取。収量 1.19 g。ここに得たフェノール性分解塩基 HCl 塩の混合物に 70% MeOH 20 cc を加え水浴上加温しつつよくかき混ぜ, 熱時可溶の A 塩基および C 塩基の HCl 塩を抽出, 熱時濾過により不溶の B 塩基 HCl 塩を分離。この操作をもう一度反復行なった後濾液を合併, 加温して MeOH の大部分を留去放冷すれば無色針状粗製の A 塩基 HCl 塩を得。収量 0.32 g, mp $253\sim 254^\circ$ (decomp). Gabel および Labat の methylenedioxy 基呈色反応陰性。A 塩基 HCl 塩を濾取した母液は Gabel および Labat の methylenedioxy 基呈色反応わずかに陽性であり, 溶媒をさらに濃縮処理するも微量の A 塩基 HCl 塩を得るのみで C 塩基 HCl 塩は物質微量のため単離できなかった。つぎに 70% MeOH に熱時不溶性の部分より得た粗製 B 塩基 HCl 塩 (収量 0.64 g) は mp $> 330^\circ$, Labat および Gabel の methylenedioxy 基呈色反応陰性, 種々の混合溶媒に対し極めて難溶である。

a) A 塩基 HCl 塩 (2-Methoxy-10-hydroxyaporphine (II) hydrochloride) 上述の粗製 A 塩基 HCl 塩を aq MeOH より数回再結晶して mp $255\sim 256^\circ$ (decomp) の純品を得。Rf 0.55. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 276, 324 m μ (log ϵ 4.09, 3.79) (Fig. 1). 本物質はさきに (I) の liq NH_3 -Na 反応¹⁾で得た 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (II) hydrochloride (mp $255\sim 256^\circ$ (decomp), $[\alpha]_D^{20} + 123^\circ$ (50% EtOH)) と混融しても融点の降下をみず, またその UV スペクトル (Fig. 1) および IR スペクトル (in Nujol) ならびに Rf 値の比較の結果両者は全く一致。A 塩基 HCl 塩は 2-methoxy-10-hydroxyaporphine (II) hydrochloride であることを確認した。 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HCl}$ 計算値 C 68.25, H 6.32, OCH_3 9.8, 実験値 C 68.02, H 6.57, OCH_3 10.1.

b) B 塩基 (2-Oxo-10-hydroxy-1, 2, 3, 3a, 11b, 11c-hexahydroaporphine (VI)) およびその 2,4-Dinitrophenylhydrazone 粗製 B 塩基 HCl 塩を微細な粉末とし dil NH_4OH を加えよくかき混ぜ, 生ずる遊離の B 塩基を濾取。多量の $\text{Me}_2\text{CO}\cdot\text{MeOH}$ 等量混液より再結晶。収量 0.47 g, Rf 0.44. mp $133\sim 135^\circ$ (117° で湿潤)^{*5}. 本品を P_2O_5 上 80° , 10 hr 以上減圧乾燥すれば mp $238\sim 239^\circ$ ^{*5} となるが, これを再び大気中に放置すれば徐々に吸湿して mp $133\sim 135^\circ$ (effere)^{*5} となり, その分析値は $\frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$ の付加したものに一致する。また本物質は Gibbs のフェノール呈色反応陰性, 中性およびアルカリ性で FeCl_3 により呈色しないが diazo 反応陽性。 $\text{Me}_2\text{CO}\cdot\text{MeOH}$ 混液, Me_2NCHO , CHCl_3 に熱時少し可溶の他種々の溶媒に難溶。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 284 m μ (log ϵ 3.37) (Fig. 1). IR $\nu_{\text{bonded O-H}}$ $3000\sim 3300\text{ cm}^{-1}$ (Nujol); $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1} (Nujol) (Fig. 2). $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 75.24, H 7.80, N 5.16, O 11.79, NCH_3 5.4, OCH_3 0, 実験値 C 75.05, H 7.94, N 5.10, O 10.94, NCH_3 4.6, OCH_3 0. つぎに B 塩基 0.03 g を 2N H_2SO_4 1 cc, dil EtOH 2 cc に溶解し, 2,4-dinitrophenylhydrazine の H_2SO_4 酸性 dil EtOH 溶液を加えれば直ちに橙赤色微細結晶の 2,4-dinitrophenylhydrazone が析出。多量の 50% EtOH に溶解, 濃縮冷却して再結晶。mp 259° (decomp). $\lambda_{\text{max}}^{70\% \text{ EtOH}}$ 368 m μ (log ϵ 4.39^{*8}). $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_5\cdot\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 51.48, H 5.64, N 13.05, O 26.84, 実験値 C 50.45, H 5.41, N 13.80, O 26.33.

B 塩基 (VI) の Pd-C 触媒による接触還元を試み i) 50% AcOH 2 cc, 活性炭 0.01 g, 1% PdCl_2 0.2 cc を攪拌しつつ H_2 ガスを通じ触媒を作成。これに B 塩基 8.5 mg を添加, 懸濁し 27° で検圧法^{*9}により常法にしたがつて還元反応を行なつても H_2 を全く吸収せず反応の進行を認めない。1.5 hr 反応続行後一度濾過して触媒と原料の一部を除去, この濾液を処理して mp $238\sim 239^\circ$ ^{*5} の無色針状晶を得。本物質は B 塩基と混融しても融点降下を示さず同一物質であることを確認。

ii) EtOH 1 cc, N H_2SO_4 1 cc, 活性炭 0.015 g, 1% PdCl_2 0.2 cc, B 塩基 0.015 g を用い i) と同様に処理しても同じ結果に終る。

B 塩基 (VI) の CH_2N_2 による O-メチル化 (2-Oxo-10-methoxy-1, 2, 3, 3a, 11b, 11c-hexahydroaporphine (VII)) B 塩基 0.075 g を $\text{CHCl}_3\cdot\text{MeOH}$ 混液に懸濁し, 過剰の CH_2N_2 の Et_2O 溶液を加え 5 日間室温で放置。反応物を処理して得る中性部分を少量の $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{CHCl}_3$ 混液に溶解し Al_2O_3 層を通過, ついで Et_2O で展開流出させる。最初の流出分を集め溶媒を留去すれば無色油状, Rf 0.59 の O-methyl ether を得。本物質の遊離塩基は種々操作しても結晶化し難く, またその HCl 塩も結晶し難い。つぎにこの HCl 塩の水溶液に sodium styphnate の水溶液を加え処理すれば淡黄色粉末の styphnate を得。少量の EtOH を含有する水より再沈殿。収量 0.03 g, mp $135\sim 140^\circ$ (P_2O_5 上 105° , 10 hr 以上乾燥)。なお本 styphnate も種々操作しても結晶化しない。 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_6\text{N}_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 53.93, H 5.66, OCH_3 5.81, 実験値 C 54.03, H 5.52, OCH_3 6.26.

B 塩基 (VI) の Wolff-Kishner 法によるケトンの還元 ((+)-10-Hydroxy-1, 2, 3, 3a, 11b, 11c-hexahydroaporphine (VIIIa)) B 塩基 (VI) 0.1 g, NaOH (粉末) 0.07 g, diethylene glycol 0.8 cc, hydrazine hydrate

*8 分子量 536.5 として算出。

*9 石井微量接触還元・活性炭素定量装置 (穂積: 本誌 30, 410(1960)) を使用。

4 滴の混合物を油浴中 130° に 1 hr 加熱, ついで徐々に浴温を上昇し 200° とする (この際 N_2 ガスが盛んに発生する). ついで air condenser を付し $195\sim 200^{\circ}$ (浴温) で 2 hr 加熱反応を続行. 冷後反応混合物を水 5 cc に溶解, NH_4Cl を加えて NH_4OH アルカリ性とし 3 回 Et_2O 抽出. 抽出液を処理して得る無色針状晶を $EtOH$ より 2 回再結晶. mp $210\sim 212^{\circ}$ *⁵. 収量 0.07 g. Rf 0.67. $CHCl_3$, tetrahydrofuran に易溶, MeOH, $EtOH$ に比較的難溶. UV λ_{max}^{EtOH} 284 m μ ($\log \epsilon$ 3.40). IR スペクトル (in Nujol) は 1720 cm^{-1} 付近にはヤケトンの吸収を認めず, また $1630\sim 1680\text{ cm}^{-1}$ に $C=C$ 結合の吸収を認めないが 3300 cm^{-1} 付近にフェノール性水酸基に基づく吸収を示す. $[\alpha]_D^{20} +161.7^{\circ}$ ($c=0.656$, $l=1.0$ dm, MeOH). $C_{17}H_{23}NO$ 計算値 C 79.33, H 9.01, N 5.44, 実験値 C 79.15, H 9.19, N 5.61. つぎに本物質を合成の (+)-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VIII) の 2 種の diastereoisomer のうち $[\alpha]_D^{25} +160.7^{\circ}$ ($EtOH$), mp $206\sim 207^{\circ}$; mp $215\sim 216^{\circ}$ *⁵ (VIIIa) の標本と混融を行なったところ全く融点の降下を示さず. また両者の IR スペクトル (in Nujol or $CHCl_3$) も比較の結果完全に一致し両者は同一物質であることを確認した. また本物質は合成のもう一つの isomer すなわち $[\alpha]_D^{20} +111.5^{\circ}$ (MeOH), mp $209\sim 211^{\circ}$ (VIIIb) の標本と混融および IR スペクトル (in Nujol or $CHCl_3$) の比較を行なったところ両者は一致せず異なる物質であることを確認した. なお本物質の salicylate は mp $222\sim 224^{\circ}$ *⁵ (再結晶溶媒 aq $EtOH$) の無色骸子状また菱形結晶であり, (VIIIb) salicylate の文献記載値³⁾ (mp $248\sim 250^{\circ}$) とは相異なる.

B 塩基のケトン還元成績体 (VIIIa) の O-メチル化 ((+)-10-Methoxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (IXa)) 上記還元成績体 (VIIIa) 0.03 g を $MeOH$ 3 cc に溶解, 5 日間室温で CH_2N_2 により O-メチル化. 反応物を処理して得る非フェノール性部分を Al_2O_3 を用い Et_2O を展開溶媒としてクロマトグラフィーを行なう. クロマトの最初の流出分を集め溶媒を留去すれば殆んど無色の油状物質を得, これは徐々に菊花状に結晶化する. mp $57\sim 59^{\circ}$ *⁵. $[\alpha]_D^{20} +148^{\circ}$ ($c=0.400$, $l=0.5$ dm, MeOH). Rf 0.72. 収量約 0.03 g. 本 methyl ether を合成の (VIIIa) の methyl ether (IXa) の標本 $[\alpha]_D^{25} +158.6^{\circ}$ (MeOH), mp $65\sim 66^{\circ}$ と混融しても融点の降下を示さない, また IR スペクトル (in Nujol or $CHCl_3$) も比較の結果全く一致, 両者は同一物質であることを確認. また一方本物質を合成の (IXb) ($[\alpha]_D^{20} +114^{\circ}$ (MeOH), mp $99\sim 100^{\circ}$) の標本と混融および IR スペクトル (in $CHCl_3$) の比較を行なったところ両者は一致せず異なる物質であることを確認.

2-Methoxy-10-hydroxyaporphine (II) (A 塩基) の液安 Li による還元反応 liq NH_3 200 cc に攪拌下 Li 0.25 g および (II) HCl 塩 0.25 g より製した遊離塩基の無水テトラヒドロフラン溶液を交互に添加. $-35\sim -40^{\circ}$ で 4 hr 反応を続行. 反応液は黒褐色を呈する. 反応終了後 NH_3 を気散し, 以後 (I) の場合と同様に処理. A 塩基 HCl 塩 (mp 256° (decomp)) 0.02 g および B 塩基 (mp $230\sim 232^{\circ}$ *⁵) 0.02 g を得. このうち A 塩基 HCl 塩は原料物質 (II) HCl 塩 (mp 256° (decomp)) と混融しても融点の降下を示さない, また Rf 値も一致, 両者は同一物質であることを確認. また B 塩基は (I) の液安 Li 反応で得たケトン体 (VI) (mp $238\sim 239^{\circ}$ *⁵) と混融および IR スペクトル (in Nujol) の比較の結果完全に一致し, これが 2-oxo-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine (VI) であることを確認した.

2-Methoxybiphenyl (X) の液安 Li 反応 液安 500 cc に (X) 3 g の anhyd Et_2O 溶液および Li 1.5 g を攪拌下添加し -33° で 4 hr 反応を行なう. 反応終了時は黒褐色を呈するが Li の藍色は残存. NH_3 を気散後, 残渣に 2% NaOH を加え 3 回 Et_2O で抽出. Et_2O 層を合併し濃縮. 残留物を石油エーテルに溶解, これを 3 回 Claisen 溶液¹⁰⁾ で抽出. ついでアルカリ層を合併, 減圧で $MeOH$ のみを留去し濃縮. さらに HCl 酸性に変え Et_2O 抽出を行なう, 以下常法通り処理して 2% NaOH 層よりフェノール A を微量, Claisen 溶液層よりフェノール B を微量, 石油エーテル層より中性 Part 1 (bp₁₁₀₋₁₁₈ $174\sim 190^{\circ}$) 0.85 g, および Part 2 (bp₁₃₈ $205\sim 212^{\circ}$) 0.81 g をそれぞれ得た. これらのうちフェノール B は Gibbs のフェノール呈色反応陽性であり, そのジアゾベンゼンスルホン酸誘導体の PPC¹¹⁾ は Rf 0.17 を示す (2-hydroxybiphenyl の場合の Rf 0.14 に殆んど一致). つぎに中性 Part 1 は無色澄明の油であり, UV λ_{max}^{EtOH} 248 m μ を示す. またその IR スペクトルは CCl_4 溶液中 1690 cm^{-1} に弱い conj $C=O$ 結合, 1650 , 1670 cm^{-1} に $C=C$ 結合の吸収をそれぞれ認める. 実験値 C 88.20, H 9.09 O 3.16, OCH_3 7.70. 本物質はベンゼン溶液中 *p*-benzoquinone により quinhydrone の暗赤色結晶性沈殿を少量生ずる. また HCl 酸性 $EtOH$ 溶液中熱時において容易に 2,4-dinitrophenylhydrazone を若干量生成する. mp $169\sim 170^{\circ}$ ($EtOH$). 橙赤色針状晶. UV $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 386 m μ ($\log \epsilon$ 4.41). $C_{18}H_{16}O_4N_4$ 計算値 C 61.36, H 4.58, 実験値 C 61.35, H 4.84. つぎに一方中性 Part 2 は UV λ_{max}^{EtOH} 247, 283 m μ を示し, OCH_3 基の定量結果および元素分析値の検討から, その大部分が原料 (X) であることが判明. $C_{18}H_{12}O$ 計算値 C 84.75, H 6.57, O 8.68, OCH_3 16.85, 実験値 C 83.44, H 7.63, O 8.90, OCH_3 13.85.

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を賜わった恩師 富田真雄教授に心から感謝申し上げます. また (+)-10-hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine およびその O-methyl ether の貴重な試料を提供され, か

*¹⁰ KOH 350 g を水 250 cc に溶解しこれを $MeOH$ で希釈して 1 L としたアルカリ溶液 (船久保: “有機化合物確認法” 上巻 42(1944) を参照).

*¹¹ H_2O を飽和した methyl ethyl ketone を展開溶媒とし Hossfeld の方法に準じて行なった (R. L. Hossfeld: J. Am. Chem. Soc. 73, 852(1951)).

つ有益な御助言と御協力を頂いた塩野義製薬研究所 沢 芳郎博士, 川崎和彦氏, および前田 信氏に深謝します. また赤外部吸収スペクトルの測定を担当された本学 町田勝之輔氏および内田郁子嬢, 元素分析を施行された本学 元素分析センター 穂積啓一郎博士ならびにその協力者の方々に感謝の意を表します.

京都大学薬学部

UDC 615.722

57. 高木敬次郎, 福田英臣, 藤江 恭, 松井賢一郎, 佐藤道子: 鎮咳薬に関する研究
(第4報^{*1}) 各種薬物および ω -(Diphenylmethoxy)alkylamine 型化合物

Keijiro Takagi, Hideomi Fukuda, Kyo Fujie, Ken-ichiro Matsui, and
Michiko Sato: Studies on Antitussives. IV. Various Drugs
and ω -(Diphenylmethoxy)alkylamine Compounds.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*2})

Antitussive activity of several drugs, including antispasmodics, sympathomimetics, antihistamines, and some ω -(diphenylmethoxy)alkylamines, was examined against coughing produced in guinea pigs by mechanical stimulation¹⁾. A certain relationship was found to exist between chemical structure and antitussive activity of the compounds derived from ω -(diphenylmethoxy)alkylamines. In these compounds, the highest antitussive activity was found in 1-[2-(4-chloro- α -phenylbenzyloxy)ethyl]-piperidine and 4-[2-(4-chloro- α -phenylbenzyloxy)ethyl]-1-piperazineethanol, which were far more effective than codeine. Pharmacological properties of these two compounds were briefly examined.

(Received June 24, 1960)

現在鎮咳薬として多種の薬物が単独または数種配合されて用いられているが, これらの薬物がすべて鎮咳作用を有しているかどうかについては検討の余地があり, 動物実験による効力試験が必要であると思う. 著者等は亜硫酸ガス刺激法および機械的刺激法で鎮痙薬, 交感神経興奮薬, 抗ヒスタミン薬などについて鎮咳作用を調べ, その結果, ジフェンヒドラミン(DH)がかなり強い鎮咳作用を有していることに着目し数種の ω -(ジフェニルメトキシ)アルキルアミン類について鎮咳作用を試験し, さらにこの系列で作用の強い 1-[2-(4-chloro- α -phenylbenzyloxy)ethyl]piperidine (III) および 4-[2-(4-chloro- α -phenylbenzyloxy)ethyl]-1-piperazineethanol (XII) について摘出気管筋標本による抗ヒスタミン作用, 血管に対する作用, 血圧呼吸作用等を調べた.

フェノチアジン誘導体のエチレンジアミン型とプロピレンジアミン型では, 抗ヒスタミン作用は前者に属する Promethazine が強く, 中枢作用は後者に属する chlorpromazine が強い. 著者等はこのことからジフェンヒドラミン型化合物のエチレン基をプロピレン基に置換した化合物は鎮咳作用が強いのではないかと予想しこれらの薬物について鎮咳作用の検討を行なった.

実験方法

鎮咳実験 化学的刺激法(SO₂刺激)および機械的刺激法の二法¹⁾によつて ED 50 を求めた. ただし, ω -(diphenylmethoxy)alkylamine 類については機械的刺激法のみ行なった.

(III) および (XII) の一般薬理実験

抗ヒスタミン作用 モルモット摘出気管筋標本²⁾により, 常法にしたがつてマグヌス装置(37°)で実験した. 検液を与えて 3 min 後に塩酸ヒスタミン 10⁻⁵ g/cc を適用し, 塩酸ヒスタミンによる気管筋収縮に対する抑制作用を 4 点法で求めた. 薬物の濃度は (III) 2.5×10⁻⁷, 5×10⁻⁷ g/cc, (XII) 5×10⁻⁷, 10⁻⁶ g/cc, 対照として DH 5×10⁻⁸, 10⁻⁷ g/cc を用いた. ●

*1 第3報: 本誌 89, 1506(1960).

*2 Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 高木, 福田, 矢野: 本誌 80, 1497(1960).

2) K. Takagi, K. Takayanagi, K. Fujie: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 716(1958).