〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (4) 371 ~ 374 (1965)

UDC 547.833.3.02

木本正七郎, 岡本正夫: デカハイドロイソキノリン誘導体の立体化学 (第4報^{*1})*cis*-2-Methyldecahydro-5-isoquinolinol の合成

Shoshichiro Kimoto and Masao Okamoto: Stereochemistry of Decahydro-
isoquinolines and Related Compounds. IV. Synthesis of
cis-2-Methyldecahydro-5-isoquinolinol.

(Kyoto College of Pharmacy^{*2})

Hydrogenation of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinolinol (I) under high temperature and high pressure in the presence of Raney-nickel was reinvestigated and a new compound, *cis*-2-methyldecahydro-5-isoquinolinol (II), m.p. 90~92° (methiodide, m.p. 210~212°) and two *trans*-2-methyldecahydro-5-isoquinolinols (IIIa and IIIb) were obtained in the ratio of 4:4:1. On the other hand, in the presence of a catalyst of platinum oxide, phenolic base (I) was hydrogenated to give *cis*-2-methyldecahydroisoquinoline (IV) and *cis*-2-methyldecahydro-5-isoquinolinol acetate (V) in the production ratio of approximately 1:1. However, in the hydrogenation of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinolinol acetate, *cis* decahydro base (IV) was produced exclusively. The oxidation of *cis* alcoholic base (II) by chromium trioxide-pyridine complex afforded only *trans*-2-methyloctahydro-5(1*H*)-isoquinolinone (VII).

(Received December 14, 1964)

第1報¹⁾において 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinolinol (I) を Raney nickel 触媒の存在のもとに高温高圧下に水素化すると、対応する *trans* alcohol 塩基 2種が生成したことを報告したが、*cis* alcohol 塩基を発見することができなかった。これに反し第3報²⁾において 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol の同様な水素化では圧倒的に対応する *cis* alcohol 塩基 2種のみを得たことを報告した。他方 Witkop³⁾ は isoquinoline を酢酸-硫酸中白金触媒の存在下に水素化し対応する *cis*-decahydroisoquinoline を好収量で合成している。以上の観点から phenol 塩基 (I) の高温高圧水素化の追試と白金触媒の存在における酸性接触還元を再吟味することが望ましいと考えて、やや多量の原料 (I) を用いて実験を行なってみたところ期待どおり *cis*-2-methyldecahydro-5-isoquinolinol (II) が得られたほか、若干の知見を得たので報告する。

まず phenol 塩基 (I) を Raney nickel 触媒の存在のもとに高温高圧で水素化し、その生成物をアルミナクロマトグラフィーで分離精製を行なった。はじめに、m.p. 90~92° の無色プリズム結晶 (石油エーテルまたはエーテルより再結晶) が溶出され本品の methiodide は m.p. 210~212° を示し、その元素分析値は 2-methyldecahydro-5-isoquinolinol の methiodide の理論値と一致した。一方理論的に可能な *trans* alcohol 塩基 2種はすでに得られているから、本品は *cis* alcohol 塩基 2種のうちの1種であると考えられる。第二に b.p. 111~112° の無色粘稠な液体 (methiodide; m.p. 260~262°), 第三に m.p. 131~132° の無色板状結晶 (methiodide; m.p. 187~188.5°)^{*3} が溶出され、後二者はそれぞれ IR スペクトルの対照、遊離塩基または methiodide の混融によりすでに報告した *trans*-2-methyldecahydro-5-isoquinolinol (IIIa, IIIb) であることが確認された。なお、これらの alcohol II, IIIa および IIIb の生成比は 4:4:1 である。

つぎに phenol 塩基 (I) を濃硫酸を添加した酢酸中で白金触媒の存在のもとに水素化した。生成物を注意深く分留すると、はじめに b.p. 38° の無色の液体が留出し、本品はその picrate の混融により、水酸基の脱離した

*¹ 第3報: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 554 (1963).

*² Nakauchi-cho, Yamashina-misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto.

*³ 第1報において IIIb の融点を 124~126.5° と報告したが、131~132° に訂正する。その methiodide の記載がなかったが、今回 m.p. 187~188.5° の無色針状結晶を捕捉した。

1) S. Kimoto, M. Okamoto: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **9**, 480 (1961).

2) M. Okamoto, M. Yamada: *Ibid.*, **11**, 554 (1963).

3) B. Witkop: J. Am. Chem. Soc., **70**, 2617 (1948).

cis-2-methyldecahydroisoquinoline (IV) に一致した。つぎに留出した b.p. 87° の無色芳香性の液体は IR スペクトル ν_{CHCl_3} 1742 cm^{-1} (エステル) を示したので、メタノール性水酸化カリウムで加水分解すると m.p. $90\sim 92^\circ$ の結晶を与え、この結晶はさきに Raney nickel 触媒存在下の水素化で得られた *cis* alcohol 塩基 (II) に一致した。したがって b.p. 87° の液体は *cis* alcohol 塩基の acetate (V) である。なおこの水素化において decahydro 塩基 (IV) と acetate (V) の生成比は 1:1 であった。このように白金触媒存在下の水素化においてしばしば水酸基の脱離がみられる事実は多数の報告によって明らかであって、たとえば Woodward 等⁴⁾ は 2-acetyl-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol の水素化の際に酢酸中(硫酸の添加なし)比較的不活性な白金触媒によってさえも 70% の収率で 8-methyldecahydroisoquinoline を合成しており、また Shoppee 等^{5,6)} は cholest-4-en-3-ol および cholest-5-en-3-ol の酸性接触還元において前者はほとんど定量的に水酸基の脱離が起こるのに対し、後者では好収量で対応する飽和のアルコールが得られて水酸基の脱離が起こりがたいことを明らかにした。

そこで 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinolinol acetate (VI) を白金触媒の存在下に常温常圧で水素化を試みたが、この場合はベンゼン環の水素化と同時に水酸基の脱離が行なわれて *cis* decahydro 塩基 (IV) のみを捕捉した。なお念のため *cis* alcohol 塩基 (II) を 1*N* 硫酸中白金触媒の存在下に常温常圧で水素とともに振盪したが水素の吸収はまったくみられず原料を定量的に回収するにとどまった。以上のことから白金触媒による酸性接触還元において脂環状アルコールでは水酸基の脱離は困難であるが phenol 類においてはむしろその acetate のほうが遊離 phenol の場合よりも hydrogenolysis が起こりやすいことが観察されたがこの点についてはイソキノリン環を構成している窒素の塩基性その他を含めて後日さらに検討したいと思う。

かくして理論的に可能な 4 種の 2-methyldecahydro-5-isoquinolinol のうち 3 種が合成されたが、残る 1 種の *cis* alcohol 塩基を得るためにまず *cis* alcohol 塩基 (II) を対応する *cis* ketone 塩基に導くことを試みた。こ

4) R. B. Woodward, W. E. Doering: J. Am. Chem. Soc., **67**, 870 (1945).

5) C. W. Shoppee, B. D. Agashe, G. H. R. Summer: J. Chem. Soc., **1957**, 3107.

6) J. R. Lewis, C. W. Shoppee: J. Chem. Soc., **1955**, 1365.

の場合, カルボニル基が環結合部に隣接していると, その環結合部の配位が *cis* から *trans* に反転するおそれがあるので, もっとも緩和な酸化剤として繁用されているクロム酸-pyridine complex とともに室温で放置して酸化を行なったが, 生成した ketone 塩基は既知の *trans*-2-methyloctahydro-5(1*H*)-isoquinolinone (VII) に一致し, もとめる *cis* ketone 塩基を捕捉することはできなかった.

なお *cis* alcohol 塩基 (II) を pyridine 中 tosyl chloride と室温で数日放置し tosyl 化を試みたが原料が回収され, *cis* alcohol 塩基 (II) の環結合部が *cis* であることについての直接的証明はできなかったが目下実施中の反応速度, pKa 値, NMR スペクトルなどの結果をまっけてさらにその立体配位について詳細に確証する予定である.

実験の部*

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinolinol (I) の水素化 i) phenol 塩基 (I) 13 g., MeOH 100 ml., Raney Ni "W-4" (Ni-Al 合金 12.5 g. より調製したもの) を加圧釜に入れ, H₂ (初圧 106 kg./cm²) を圧入, 160~180° に加熱攪拌しながら 8 hr. 反応させた (ほぼ 3 mole 当量の H₂ を吸収). 触媒を汙去し汙液を減圧濃縮する. 残渣をエーテルに溶解しその溶液を 40% NaOH とともに振りエーテル液を KOH で乾燥後溶媒を留去し, 残渣を減圧蒸留する. b.p.₅ 105~114° の無色粘稠な液体 11 g. を得た. 本品をアルミナクロマトグラフィー (展開溶剤: CHCl₃, のちに MeOH) により分離精製した. Fr. 14~85 の結晶を石油エーテルまたはエーテルより再結晶すると m.p. 90~92° (methiodide: m.p. 210~212°) の無色プリズム結晶の *cis* alcohol 塩基 (II) 2.1 g. を得た. C₁₀H₁₉ON Anal. Calcd.: C, 70.96; H, 11.32. Found: C, 70.99; H, 11.25. Fr. 88~114 の物質は減圧蒸留する. b.p.₄ 111~112° の無色粘稠な液体 (methiodide: m.p. 260~262°) 2 g. を与えた. 本品は IR スペ

Fr. No.	Solvent	Resulted form	Weight unpurified (g.)
1~13	CHCl ₃	oily	0.5
14~85	CHCl ₃	oily and crystalline	5.4
86~87	CHCl ₃	oily and crystalline	1.0
88~114	CHCl ₃	oily	2.2
115~116	CHCl ₃		trace
117~130	MeOH	crystalline	0.6

クトルの対照および methiodide の標品との混融により *trans* alcohol 塩基 (IIIa) (文献¹⁾ の VIa) と一致した. Fr. 117~130 の結晶は CCl₄ またはエーテルより再結晶すると m.p. 131~132° の無色板状結晶 (methiodide: m.p. 187~188.5°) 0.5 g. を与え, 本品は *trans* alcohol 塩基 (IIIb) (文献¹⁾ の VIb) と一致した.

ii) phenol 塩基 (I) 2 g., AcOH 50 ml., PtO₂·H₂O 1.5 g., conc. H₂SO₄ 1 ml. の混合物を初圧 3 kg./cm² の H₂ 気流中室温で 4 hr. 振盪する. 約 3 mole 当量の H₂ を吸収して停止する. 触媒を汙去し, 汙液を減圧濃縮, 濃縮液を NaOH でアルカリ性とする. 析出した油を CHCl₃ で抽出, CHCl₃ 液を Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去して得た残渣を減圧分留するとはじめに b.p.₂ 38° (picrate: m.p. 202~204°) の無色の液体 0.6 g., が得られてついで b.p.₂ 87° の無色芳香性の液体 (IR $\nu_{\text{C=O}}^{\text{CHCl}_3}$ 1742 cm⁻¹) 0.7 g., および両者の混合物 0.2 g. を得た. b.p.₂ 38° の液体は IR スペクトルの対照およびその picrate の標品との混融により *cis* decahydro 塩基 (IV) と一致した. b.p.₂ 87° の液体を MeOH 性 KOH とともに室温で 40 hr. 放置し, 常法どおり処理しエーテルより再結晶すると m.p. 90~92° の結晶を得た. 本品は前項 i) の *cis* alcohol 塩基 (II) に一致した.

cis alcohol 塩基 (II) 200 mg., 1*N* H₂SO₄ 15 ml., PtO₂·H₂O 400 mg. の混合物を常温常圧下 H₂ 気流中 2 hr. 振盪したが 66 ml. の H₂ を吸収して停止した. 常法どおり処理して原料を定量的に回収した.

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinolinol acetate (VI) phenol 塩基 (I) 1.63 g., Ac₂O 5 ml. の混合物を水浴中 16 hr. 加熱する. 冷後 10% Na₂CO₃ でアルカリ性としエーテルで抽出する. エーテル液を Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去し残渣を減圧蒸留する. b.p.₂ 120° の無色芳香性の液体 1.5 g. を得た. (IR $\nu_{\text{C=O}}^{\text{CHCl}_3}$ 1776 cm⁻¹). methiodide: 無色針状結晶 (EtOH より再結晶), m.p. 190~192°. C₁₂H₂₁O₂N·CH₃I Anal. Calcd.: C, 44.97; H, 5.23. Found: C, 45.15; H, 5.03.

2-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5-isoquinolinol acetate (VI) の水素化 phenol 塩基の acetate (VI) 2.2 g., AcOH 60 ml., conc. H₂SO₄ 1 ml., PtO₂·H₂O 0.8 g. の混合物を常温常圧で H₂ 気流中 11 hr. 振盪する. 反応後常法どおり処理して得た液体を減圧蒸留する. b.p.₃ 50° の液体 1.0 g. と b.p.₃ 120~125° の液体 0.4 g. を得た. 前者は picrate の混融により, 後者は methiodide の混融によりそれぞれ *cis* decahydro 塩基 (IV) と原料 (VI)

*4 融点はすべて未補正.

に一致した。

cis-2-Methyldecahydro-5-isoquinolinol (II) の酸化 alcohol 塩基 (II) 0.8 g., pyridine 5 ml., CrO_3 -pyridine complex (CrO_3 1.8 g. と pyridine 15 ml. より調製したもの) の混合物を 3 日室温放置したのち, 反応液を dil. NaOH でアルカリ性とし CHCl_3 で抽出する. CHCl_3 液を Na_2SO_4 で乾燥したのち溶媒を減圧留去し残渣を減圧蒸留する. b.p. $100\sim 110^\circ$ (浴温) の無色液体 (picrate: m.p. $210\sim 212^\circ$) 0.5 g. を得た. 本品は IR スペクトルの対照および picrate の混融により *trans*-2-methyloctahydro-5(1*H*)-isoquinolinone (VII) に一致した,

終わりにのぞみ元素分析を担当された京都大学薬学部分析センターの諸氏に感謝致します. なお実験の一部に協力していただいた本学教室員ならびに学生各位に深謝致します.

京都薬科大学

〔薬 学 雜 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (4) 374 ~ 375 (1965)

UDC 615.32 : 581.19 : 547.857.4

森田直賢, 清水嶺夫, 福田昌子: 薬用資源の研究 (第24報^{*1})

知母の成分 Chimonin について^{*2}

Naokata Morita, Mineo Shimizu, and Masako Fukuta: Studies on the Medical Resources. XXIV. Chimonin in Anemarrhenae Rhizoma.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*3})

One of the components in Timo, Anemarrhenae Rhizoma, was known to be flavonoid compound, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_{11} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, m.p. $257\sim 258^\circ$ by Nakaoki and coworkers. While Shimada and coworkers reported later that it would be a xanthon derivative, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$ and perhaps mangiferin or something concerned with it, but it had not been exactly recognized since now. It was identified to be mangiferin by the authors using UV, IR, X-ray analysis etc.

(Received December 17, 1964)

Fig. 1.
Ultraviolet Absorption Spectra
----- chimonin
—— mangiferin

漢藥知母の一成分として古くからフラボン反応陽性である物質が知られ中沖等により昭和31年度文部省総合研究でchimoninと命名され $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_{11} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ m.p. $257\sim 258^\circ$ なる物質であると報告されさらに日本薬学会第80年年会(1960. 4)において嶋田等により本物質は $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_{11}$ なる分子式を有するキサントン配糖体で mangiferin と同一かまたは近似物質であろうと報告されているがいまだ確認されていない. 筆者らはこれを確認するため研究を進めてきたが UV

Fig. 2. Infrared Absorption Spectra (Nujol)

—— mangiferin
----- chimonin

*¹ 第23報: 生薬学雑誌, 18, No. 1 (1964).

*² 日本薬学会北陸支部第18回例会にて発表.

*³ 3190-Gofuku, Toyama.