つ約 20 分間に加えて冷却したまま 3 時間放置。次いで常温で thionyl chloride を減圧でとばし、残渣を乾燥クロロホルム 8 cc に溶解し、これを 14%炭酸ソーダ溶液 50 cc 中に注加。この反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を取り芒硝で乾燥後、酢酸エチルを留去し白色結晶を得。収量 1.3 g. (理論の 53%)。アルコールから再結晶。mp 166~167° 柱状晶。C₁₁H₁₂O₄N₂ 計算値 C 55.9, H 5.09, N 11.86, 実験値 C 56.12, H 4.87, N 11.75.

(b) *dl*-threo-1-*p*-nitrophenyl-2-aminopropane-1,3-diol 2.3 g (0.0108 mol) を無水アルコール 10 cc と混じ塩酸アセトイミノエチルエーテル 2.5 g (0.0206 mol) を加えると直ちに反応して一部が黄色溶液になる。0° に冷却したまま時々振盪しつつ 2 時間放置。析出する結晶並びに塩化アンモンのために全体は粥状に固まる。20 cc の水を加え、アンモニアを加えて弱アルカリ性とし、冷却して濾過。2.1 g (理論の 82%)。アルコールから再結晶。mp 166~167°, 柱状結晶。(a) で得た結晶と混融し融点降下せず。

dl-threo-1-*p*-Nitrophenyl-1-acetoxy-2-aminopropane-3-ol HCl salt (IV) (III) の物質 1.2 g を 22.9 %アルコール性塩酸 1.1 g に混じ 5 cc 乾燥クロロホルムを加え 50° に 30 分加温。1 夜放置後析出する結晶を濾取。1 g (理論の 68%) , mp 184~185° (decomp), 柱状晶 (アルコールから再結晶)。C₁₁H₁₅N₂O₅Cl 計算値 C 45.4, H 5.15, N 9.68, 実験値 C 45.57, H 5.00, N 9.54.

dl-threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-acetylaminopropane-1,3-diol (V) (IV) の物質 1 g を 5 cc の水に溶解しアンモニアアルカリ性になると白濁し間もなく針状結晶になる。メタノールから再結晶。mp 166~167°。0.7 g. 別の方法で得た相当する物質²⁾ と混融し融点降下せず。

dl-threo-1-*p*-Nitrophenyl-2-aminopropane-1,3-diol (VI) (V) の物質 1 g を 5%塩酸 10 cc と共に沸騰水浴上に 1 時間加熱し粉炭で処理して冷後アンモニアアルカリ性になると板状晶を析出。0.65 g. メタノールから再結晶し mp 144~145°。文献²⁾ 記載の別の方法で得た結晶と混融しても融点降下せず。

三共株式会社高峰研究所

Summary

Utilizing the oxazoline cyclization¹⁾ by thionyl chloride, *dl*-erythro-1-*p*-nitrophenyl-2-acetyl-amino-1,3-diol was led to *dl*-threo-1-*p*-nitrophenyl-2-acetyl-amino-1,3-diol by steric inversion.

(Received April 21, 1952)

275. 生熊 晋：アルカミン類の研究 (第4報) (一)-Ephedrine 並びに (+)- ψ -Ephedrine の立体化学

Susumu Ikuma: Studies on Alkamines. IV. Stereochemistry of
(一)-Ephedrine and (+)- ψ -Ephedrine.

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.)

光学的配位に関し従来用いられた術語の意味の混乱を避ける為、Fischer's convention に従つて L(一)-ephedrine 並びに L(+)- ψ -ephedrine の光学的配位を K. Freudenberg¹⁾ の研究を基礎にして次に記載し、その構造式に就いて水酸基並びに methylamino 基の相対的位置を問題とした時、C₁-C₂ 結合に関し *cis* の関係にあるものを *erythro*, *trans* の関係にあるものを *threo* とする。

1) J. Am. Chem. Soc. 54, 234 (1932); Ann. 510, 223 (1934).

第2報²⁾に報告した反応を ephedrine 並びに ψ -ephedrine に実施すると、先に田中の報告した所と矛盾した結果になるので、田中の報告³⁾を追試し、著者の得た見解を報告し尙又 ψ -ephedrine から ephedrine に転位する方法に就いて新知見を得ているので併せて此所に記載する。

(A) Thionyl chloride の作用に就いて

(-)-ephedrine 並びに (+)- ψ -ephedrine に thionyl chloride を作用させるとそれぞれ mp 202° の結晶が得られ同一物質である³⁾。この monochloro 体は (F) に記載する Walden 反転の結果 (-)-ephedrine (即ち D(-)-mandelic acid 配位) になるので C-Cl 結合は L 型即ち L(+)-*threo*-1-phenyl-1-chloro-2-methylamino-propane 塩酸塩 (II) でなければならない⁴⁾。

D-Mandelic acid

L-Chloromandelic acid

(B) 五塩化磷の作用

五塩化磷の作用は ephedrine の場合には thionyl chloride に依つて得たと同じ monochloro 体 (II) を得るが ψ -ephedrine の場合には mp 198° (decomp) の monochloro 体を得る³⁾。これは (II) の diastereomer (X) と推定する。五塩化磷に依る水酸基の塩素置換反応は Walden 反転を伴つて行われるのが普通で、ephedrine に就いてはその例にならつたものと考えるが、 ψ -ephedrine の場合には隣接原子団 methylamino 基の関与があるために (X) の収量が非常に悪いと思われる。実際 40%以上が (II) になる。これに就いては monochloro 体のアセチル化の所で記載する。

(C) Ethylenimine の生成に就いて

threo-1-phenyl-1-chloro-2-methylaminopropane 塩酸塩 (II) (mp 202°) をアルカリで処理すると ethylenimine を得る³⁾。ethylenimine に閉環する機構に就いて ethylene oxide の閉環と同様に考えられるので⁵⁾、S. Winstein の ethylene oxide 生成機構を基礎にして次の様に考える。

反応第一段は塩素イオンの分離で、次いで methylamino 基の C₁ に対する nucleophilic attack が行われる。従つて「塩素原子と窒素原子との近接を必要³⁾」としていない。更に *erythro*-1-phenyl-1-chloro-2-methylaminopropane (X) をアルカリで処理した場合に閉環しないのは自由回転の制限されていることが考えられる。

(D) Ethylenimine の開環に就いて

ethylenimine に塩酸或は酸クロライドを作用すると夫々 monochloro 体 (II) 或は N-acyl-monochloro 体 (III) を生ずる³⁾。

塩素イオンが C-N 結合の背面から攻撃し、Walden 反転の結果は HCl の *trans*-addition である。monohalogen 体(II)から考えると閉環で Walden 反転が行われ開環で再び反転が行われ結局偶数回の転位の結果開環で得られる monochloro 体は出発原料と同一の筈であつて実際にもその通りである (アセチル化の項参照)。若し塩素原子と methylamino 基とが近接している為に閉環したとすれば³⁾、開環に依つて得られる monochloro

2) 生熊：本誌 72, 947 (1952)。

3) 田中：本誌 70, 212, 216, 220 (1950)。

4) 反応メカニズムは第2報参照。

5) D. S. Tarbell, P. Noble, Jr. : J. Am. Chem. Soc. 72, 2657 (1950)。

6) S. Winstein, H. T. Lucas : J. Am. Chem. Soc. 61, 1576 (1939)。

体と出発原料とは配位を異にしていなければならないであろう (此の場合には一回の反転が行われたからである)。

(E) Monochloro 体 (II) のアセチル化

threo-1-phenyl-1-chloro-2-methylaminopropane (II) を F. Wolfheim⁷⁾ の方法でアセチル化すると mp 124~125° の結晶が得られ、これは ethylenimine と acetyl chloride から得た mp 124~125° の結晶³⁾ *threo*-1-phenyl-1-chloro-2-acetylmethylaminopropane (III) と同一物質である。 *erythro*-1-phenyl-1-chloro-2-methylaminopropane (X) を同一条件でアセチル化すると、 *threo* 化合物が結晶する条件では結晶析出が行われない。そこで ψ -ephedrine を PCl_5 で塩素化した時 *threo* 並びに *erythro* 系の monochloro 体が得られるが、この混合物を F. Wolfheim の方法でアセチル化すると *threo*-*N*-acetyl-monochloro 体のみが、結晶析出しその収量から *threo*-monochloro 体 (III) が 40%以上出来ていることが認められる。

(F) L(-)-Ephedrine の生成に就いて

threo-1-phenyl-1-chloro-2-acetylmethylaminopropane を水性アルコールと煮沸すると *O*-acetyl-ephedrine 塩酸塩を得³⁾、その水溶液をアルカリ性になると *N*-acetyl-ephedrine を得る。その機構は第2報の如く oxazolinium 化合物を経過すると思われる。(詳細は第2報参照)

此の反応過程に就いて (IV) の生成に先立ち *N*-acetyl-ephedrine の生成を仮定する事^{3b)}は *N*-acetyl-ephedrine が *N*→*O* acetyl-migration 或は鹼化に際して常に ψ -ephedrine に転位するので^{3a, b, c)}、反応成績体中に ψ -ephedrine がなければならない。然るに実際には ψ -ephedrine が生成しない。この事実は oxazolidinium 化合物を経過することを物語るものであろう。尙 *p*-nitrobenzoyl 誘導体に就いての記載がある^{8b)}ので、*p*-nitrobenzoyl 誘導体を製造し比較確証した。

(G) (+)-Ephedrine より (-)-ephedrine に転位する方法に就いて

上述の如く thionyl chloride により monochloro 体を製造し、F. Wolfheim の方法でアセチル化しこれを鹼化して L(-)-ephedrine に達することは ψ -ephedrine より ephedrine に転位する方法として意義があるばかりでなく ψ -ephedrine と ephedrine との混合物を原料として純粋な (-)-ephedrine に至る方法としても有利な方法である。そして田中法^{3c)}に依る ethylenimine 製造の過程を省略した事は製造上減圧蒸留の如き困難を伴う工程の無い事に有利な点がある。

(H) Conformation に就いて

C₁-C₂ の結合の「自由回転が制限」されているのではないかと云う考えは W. J. Close⁹⁾、G. Fodor¹⁰⁾ が報告

7) Ber. 47, 1442 (1914).

8) a) L. H.: J. Am. Chem. Soc. 71, 3500 (1949); b) 金尾: 本誌 102 (1927); c) W. Mitchell: J. Chem. Soc. 1153 (1940).

9) J. Org. Chem. 15, 1131 (1950).

10) G. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss, G. Óhegi: J. Org. Chem. 14, 337 (1949); G. Fodor, J. Kiss, I. Sallay: Nature: 167, 690 (1951); G. Fodor, J. Kiss, I. Sallay: J. Chem. Soc. 1951, 1858.

しており、更に *erythro*-chloro 体 (X) が ethylenimine にならないこと並びに thionyl chloride で単一の monochloro 体を生ずる事は「自由回転が制限¹¹⁾」されている事を意味している様である¹²⁾。自由回転が制限された場合光学的配位 (configuration) を示した構造式と立体構造 (conformation) を示した構造式とは必ずしも一致しない。G. Fodor, W. J. Close の指摘する様に ψ -ephedrine に於いて OH 基と methylamino 基とが接近しているとすれば phenyl 並びに CH₃ は *cis* の位置を外れた位置に安定な場所を見出している (b)。

その様な構造では ephedrine に於いて OH と methylamino とが *trans* 位になる筈で a), F. Winstein⁹⁾ 並びに A. E. Remick¹²⁾ の retention of configuration の理論からすれば thionyl chloride で D-chloromandelic acid 系の monochloro 体が生じなければならない (c)。そして c) は鹼化する時 Walden 反転の結果 ψ -ephedrine になる筈で、実際には ephedrine が得られ矛盾した事になる。然し Close⁹⁾, Fodor¹⁰⁾ の理由並びに著者が此処に記載した反応から conformation に就いての結論は得られない。側鎖に新たに原子団が結合した時、結合前と原子団の相対的な位置に変化が無いと云う何の理由も無いからである。尙村上¹³⁾ は ephedrine の構造に就いて水酸基と methylamino 基と同側にもつて来ると CH₃ と C₆H₅ とが *trans* になる様な構造を報告したが、これは Close⁹⁾ 式の ψ -ephedrine に相当するものであり、ephedrine を L 型塩基とした時 OH が L(+)-mandelic acid の配位となり Freudenberg の研究¹⁾ と矛盾するので Freudenberg の研究を基礎にしたが此処では触れることが出来ない。田中式³⁾ に就いてはそれが Configuration を表わしているとすれば村上式に相当し、conformation を表わしているとすれば Close 式に相当するもので phenyl と methyl とは *trans* 配位となるであろう。

本文の御校閲を賜った津田恭介教授並びに研究中終始御鞭撻を賜った鈴木課長に謹謝する。尙元素分析の労を執られた平井、川本、片岡の諸氏に深謝する。

実 験 の 部

L(+)-threo-1-Phenyl-1-chloro-2-methylaminopropane HCl salt (II) クロロホルム 3 cc に thionyl chloride 1 g (0.01 mol) を溶解し、L- ψ -ephedrine 0.8 g, L-ephedrine 0.8 g の混合 (総計 0.008 mol) を少量づつ加えると、間もなく淡黄色透明溶液を得。そのまま 1 夜室温に放置し、室温減圧でクロロホルムを蒸発し、紅色結晶性粉末を得。メタノール・イソプロピルアルコールから再結晶。mp 201~202°, 無色粒状結晶。1.5 g (理論の 86%)。

L(+)-threo-1-Phenyl-1-chloro-2-acetylmethylaminopropane (III) (a) (II) の物質 4 g (0.0182 mol), 水 20 cc, 無水酢酸 3.7 g (0.036 mol) の混合物を 0~10° に冷却し、重曹 4.6 g (0.0546 mol) 少量づつ 1 時間内に加える。油状物質が析出するが 30 分後には結晶性になる。2 時間上記の温度で攪拌する。結晶を汙別 mp 100~102° の結晶 3.5 g を得 (理論の 85.5%)。酢酸エチルから再結晶。mp 124~125°。C₁₂H₁₆ONCl 計算値 C 63.83, H 7.15, N 6.21, 実験値 C 63.99, H 6.81, N 5.92。

11) 此の表現は拙劣であるが、G. W. Wheland: "Advanced Organic Chemistry" John Wiley and Sons, New York (1949) p.179 の意味である。

12) A. E. Remick: "Electronic Interpretation of Organic Chemistry" 2nd ed. John Wiley and Sons, New York (1949) p.339。

13) 村上: 化学 5, No. 1, 12 (1951)。

(b) L-ephedrine HCl salt 10 g (0.0449 mol) をクロロホルム 40 cc, 五塩化リン 17 g (0.0815 mol) の混合に少量づつ加える。1夜室温に放置後、過剰の五塩化リンを分け減圧で約 $1/3$ 容に濃縮、倍量のエーテルを加え析出する結晶をろ過。10.2 g. mp 189°。これは *erythro*, *threo* の混合物の筈である。これを上記同様にアセチル化すると mp 100~103° の結晶 1.8 g を得。酢酸エーテルから再結晶。mp 124~125°。上記物質と混融しても融点降下せず。

L-(*-*)-*erythro*-1-phenyl-1-acetoxy-2-methylaminopropane HCl salt (IV) (=L-O-acetyl-ephedrine)

(II) の物質 2 g を 80% $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 10 cc と共に1時間半水浴上に加熱。始め油状に析出していたものは最後には透明溶液になる。減圧で溶媒を除く、結晶 1.7 g を得。メタノール+エーテルから再結晶。mp 167~168° の絹線光沢を有する針状晶を得。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NCl}$ 計算値 C 59.11, H 7.45, N 5.75, 実験値 C 59.56, H 7.01, N 5.86。

L-Acetyl-ephedrine (V) (IV) の物質 1 g を水 2 cc に溶解し、アンモニアアルカリ性になると無色透明の油を得。エーテルに取り水で洗い芒硝で乾燥しエーテルを飛ばすと無色透明の油を得。少量の石油エーテルと壁をこすると結晶する。収量 0.7 g, イソプロピルアルコールに溶解し石油エーテルを加えて再結晶。mp 85~86°, 柱状晶。 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 69.52, H 8.27, N 6.76, 実験値 C 69.31, H 7.72, N 6.77。

mp 103~104°

mp 85~86°

L-erythro-1-phenyl-1-O-*p*-nitrobenzoyl-2-methylaminopropane HCl salt (IV) (a) (II) の物質 1.5 g (0.0681 mol), ベンゼン 3 cc, *p*-nitrobenzoyl chloride 1.4 g (0.0756 mol) を水浴上に加熱すると盛んに塩酸ガスを発生し 1 時間で大部分が溶解する。ベンゼンを減圧で蒸発すると後に淡黄色飴状物質を得。上記の飴状物質をそのまま 89% アルコールと 2 時間加熱後、蒸発乾固しメタノールに溶出。メタノールから再結晶 mp 201~202°, 針状晶 0.75 g を得。C₁₇H₁₉N₂O₄Cl 計算値 C 58.2, H 5.41, N 7.98, 実験値 C 58.34, H 5.11, N 7.78.

(b) ψ -ephedrine 塩酸塩を五塩化リンで処理して得た *erythro*, *threo* の monochloro 体の混合 2 g を *p*-nitrobenzoyl chloride 1.7 g, ベンゼン 3 cc と共に上記と全く同様に処理し 3.2 g の油状物質を得。此の油状物質を 80% C₂H₅OH と水浴上に加熱し全溶してから濃縮し結晶性残渣 3.3 g を得。少量のメタノールに溶解し濃縮し 197~202° に熔融する結晶 1.3 g を得。これは上記の *O*-*p*-nitrobenzoyl-ephedrine 塩酸塩 (mp 201~202°) と混融しても融点降下せず。

結晶を除いた母液は溶媒を蒸発するとシラップとなり、これを水に溶解しアンモニアアルカリ性になると淡黄色油を得るが直ちに結晶。アルコールから再結晶。mp 177°. *N*-*p*-nitrobenzoyl- ψ -ephedrine (IX) と混融しても融点降下せず。C₁₇H₁₈N₂O₄ 計算値 C 65.0, H 5.74, N 8.92, 実験値 C 64.78, H 5.63, N 8.95.

L-N-*p*-Nitrobenzoyl-ephedrine (V) (IV) の物質 (mp 201~202°) 0.5 g を 10 cc の水に溶解しアンモニアアルカリ性になると白濁し黄色の油を析出。酢酸エステルで抽出し、水で洗い芒硝で乾燥し、溶媒を飛ばすと黄色油を得。熱時ベンゼンに溶解し濃縮すると結晶する。メタノール+ベンゼンから再結晶。0.4 g 淡黄色柱状晶。mp 188~189°, C₁₇H₁₈N₂O₄ 計算値 C 65.0, H 5.74, N 8.92, 実験値 C 64.96, H 5.27, N 9.09.

三共株式会社高峰研究所

Summary

It was assumed that the monochloro compound (II), m.p. 201~202°, obtained by the respective application of thionyl chloride to L(-)-ephedrine and L(+)- ψ -ephedrine was the *threo* compound, and the mechanism of the ethylenimine cyclization and its cleavage are discussed. It was considered essential that the reaction which yielded *N*-acetyl-L-ephedrine by the acetylation and saponification of this monochloro compound had to pass through an oxazolidinium compound. An advantageous rearrangement process whereby L(+)- ψ -ephedrine or a mixture of L(+)- ψ -ephedrine and L(-)-ephedrine was led to L(-)-ephedrine has been described.

(Received April 21, 1952)