15. 生熊 晋：アルカミン類の研究 (第7報*) L(+)-ψ-Ephedrine と
L(-)-Ephedrine との相互転換

Susumu Ikuma : Studies on Alkamines. VII. Interconversion of
Diastereoisomers, L(+)-ψ-Ephedrine and L(-)-Ephedrine.

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

治療的に用いられない L(+)-ψ-ephedrine を L(-)-ephedrine に改構することは古くから望まれており、塩酸と加熱する方法¹⁾、Merk の特許法²⁾ 等があるが、実用上余り有効な方法とは思われない。その後 L(+)-ψ-ephedrine 塩酸塩に thionyl chloride を作用させて、L-threo-1-phenyl-1-chloro-2-methylaminopropane 塩酸塩を造り ethylene imine を経て N-acyl 体を得るか³⁾ 或いは前記 monochloro 体を直接 N-acyl 体に誘導して⁴⁾、L(-)-ephedrine に反転せしめる方法が報告された。これは立体化学的に極めて興味のある反応であるけれども L(+)-ψ-ephedrine から計算して 40%程度が L(-)-ephedrine に改構し得るに過ぎない。著者は先に報告した chloramphenicol 並びにその類似体の立体転位の研究で erythro 系化合物を threo 系化合物に改構する反応過程⁵⁾ を L(+)-ψ-ephedrine に応用したところ、比較的良好な収量で L(-)-ephedrine 塩酸塩を得ることが出来たのでここに報告する (N-acetyl-ψ-ephedrine から計算して 70%)。即ち不斉炭素原子に結合する水酸基に対して thionyl chloride を作用させ chlorosulfinate を経て行われる Walden inversion を含む一連の反応過程に依り ephedrine と ψ-ephedrine との相互転換を行つたのである。N-acetyl-ψ-ephedrine と thionyl chloride との作用の第一段に得られると考えられる chlorosulfinate は両者の反応混合物を蒸発乾固して得られる結晶性残渣に無水エーテルを加えた時針状結晶として析出する物質であると思われるが、空気中に取り出すと瞬時に潮解するために分析することが出来なかつた。この結晶性残渣を chloroform に溶解し前報⁵⁾ の如く炭酸アルカリで処理したが目的物即ち L-ephedrine N-acyl 体は得られず、極めて少量の L-ψ-ephedrine (mp 117°) と粘調な油状物質を得た。この油状物質に就いては未だ不明である。そこで上述の chlorosulfinate と推定した化合物を 80%エタノールと水浴上に還流し蒸発乾固し少量の無水エタノールで処理すると mp 216~217° の針状結晶が得られた。これは L-ephedrine と融点が一致するので混融したところ融点の降下なく、その旋光度も L(-)-ephedrine 塩酸塩と全く一致する。即ち以上の反応過程は下に図示する様に N-acetyl 基のカルボニール酸素が C₁ に対して求核的攻撃 (nucleophilic attack) を行い Walden inversion の行われることを期待して行つたものであつて、反応混合物より L-erythro-1-phenyl-1-acetoxy-2-methylaminopropane 塩酸塩を得ることを期待したが、実際に得られた物質は反応が更に進行した L(-)-ephedrine 塩酸塩であつた。O-acetyl 体を取り出すべく緩和な条件で実験を繰り返したが該当する化合物を得ていない。然しながら反応混合物中に ψ-ephedrine の生成が認められない事並びに次報に記載する同類の反応で O-acyl 体を得ている事から下の図の様に反応が進行するものと考えるのが適当と思われる。

この一連の反応を N-acetylephedrine に就いても実施し全く同じ様に ψ-ephedrine を得ることが出来たので ephedrine 並びに ψ-ephedrine に就いて次の図の如く相互に転換することが可能である。

* 第6報：本誌 73, 284 (1953)。

** Nishi-shinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) E. Schmidt : Arch. Pharm. 246, 210 (1908).

2) D. R. P. 495,534; Friedländer 16, 2467 (1929).

3) 田中：本誌 70, 220 (1950).

4) 生熊：本誌 72, 951 (1952).

5) 生熊：本誌 72, 310 (1952); 72, 950 (1952).

本研究にあたり津田教授より絶えず御鞭撻を賜り、松居次長、鈴木室長は研究上種々便宜を与えられ、元素分析は古河、小野江両氏の御協力に依る。厚く謝意を表す。

実験の部

L(+)-N-Acetyl-ψ-ephedrine L(+)-ψ-ephedrine 10 g とエーテル 20 cc の混合に無水酢酸 8 g を少量づつ滴加すると発熱しつつ反応し透明溶液を得。30 分室温に放置、エーテルを減圧留去、残渣を水に溶解し炭酸ソーダで弱アルカリ性になると無色の油を析出。間も無く結晶する。吸引濾過し 8.9 g を得。母液はクロロホルムで抽出し芒硝で乾燥し溶媒を除き石油エーテルを加えると結晶する。1.7 g を得。収率 83.5%。含水エタノールより再結晶、mp 103~104°, 柱状品を得。[α]_D²⁵: +110.5° (c=5.74, 無水エタノール)。此の数値は文献記載⁶⁾のものと一致。

L(-)-Ephedrine·HCl L(+)-N-acetyl-ψ-ephedrine 3 g を乾燥クロロホルム 5 cc に溶解、thionyl chloride 12 g 中に滴加、発熱しつつ反応し淡黄色透明溶液を得。15 分間室温に放置し減圧濃縮すると結晶性の残渣が得られる。80%エタノールと 1 時間沸騰水浴上に還流後蒸発乾固、結晶性の残渣を得。無水エタノールに溶解しエーテルを加えると針状品を得。2.2 g。収率 75.5%。無水エタノールから再結晶、mp 216~217°。[α]_D²⁵: -34.4° (c=0.50, 水)。此処に得た結晶はエフェドリン塩酸塩(天然品)と混融しても融点降下を示さない、C₁₀H₁₆ONCl [L(-)-ephedrine·HCl] 分子量 201.5。計算値 N 6.95, 実験値 N 6.93。

L(+)-N-Acetyl-ephedrine L-ephedrine 塩酸塩 2.5 g を少量の水に溶解しエーテルを積層し、苛性ソーダで遊離塩基をエーテルに取り、エーテル層を取り出し無水酢酸 2 g を室温で滴加。発熱しつつ反応し白濁するが半量まで加えると無色透明溶液となる。30 分放置後減圧でエーテル除去、水に溶解し炭酸ソーダで弱アルカリ性となし、クロロホルムに取り芒硝で乾燥後溶媒を除くと無色の油を得。石油エーテルで処理すると結晶する。2.2 g。収率 85.5%。mp 83°。[α]_D²⁵: +6.8° (c=6.95, 無水エタノール)。

L(+)-ψ-Ephedrine·HCl thionyl chloride 4 g 中に乾燥クロロホルム 5 cc に溶解した L(+)-N-acetyl-ephedrine 1 g を氷冷下に滴加、淡黄色透明溶液を得。そのまま 15 分間放置後減圧でクロロホルム及び thionyl chloride を除くと淡黄色の油を得。80%エタノールと 30 分間 50° の水浴中に加熱後減圧、蒸発乾固すると針状品を得。メタノールとイソプロピルアルコールから再結晶すると針状結晶 0.77 g を得。mp 183°, 収率 79%。[α]_D²⁵: +61.9° (c=4.12, 水)。C₁₀H₁₆ONCl [L(+)-ψ-ephedrine] 分子量 201.5, 計算値 N 6.95, 実験値 N 6.94。この数値は天然 L(+)-ψ-ephedrine と一致。

三共株式会社高峰研究所

Summary

The sequence of following reactions was studied: L(+)-ψ-ephedrine → L(+)-N-acetyl-ψ-ephedrine → L-N-acetyl-ψ-ephedrine chlorosulfinate → L(-)-ephedrine hydrochlorid and L(-)-ephedrine → L(+)-N-acetyephedrine → L-N-acetyephedrine chlorosulfinate → L(+)-ψ-ephedrine hydrochloride. By these steps L(+)-ψ-ephedrine was converted to L(-)-ephedrine hydrochlorid, the yield of which was 70~75% of the theoretical amount based on N-acetyl-ψ-ephedrine.

(Received September 25, 1954)

6) W. Mitchell: J. Chem. Soc. 1940, 1153.