UDC 615.784.6 : 546.26.02.14

296. 長瀬雄三, 馬場茂雄, 山田泰司, 松山陽太郎: 標識化合物の合成(第1報)

dl-Ephedrine[hydroxymethylene-¹⁴C] の合成

Yûzô Nagase, Shigeo Baba, Yasuji Yamada, and Yôtarô

Matsuyama: Synthesis of Labelled Compounds. I.

dl-Ephedrine[Hydroxymethylene-¹⁴C].(Tokyo College of Pharmacy^{*1})

dl-Ephedrine[hydroxymethylene-¹⁴C] (I) was prepared from propiophenone[carbonyl-¹⁴C], obtained by the Friedel-Crafts reaction of benzene and sodium propionate [carbonyl-¹⁴C] (II). The labeled propiophenone was submitted to bromination, aminomethylation, and reduced over palladium-carbon catalyst to the objective (I), whose total yield against (II) was 46%.

(Received February 24, 1961)

dl-エフェドリンの合成についてはすでに多くの総説^{1), 2)}があり, その生合成については柴田, 今関等³⁾の研究があるが, *dl*-ephedrine[hydroxymethylene-¹⁴C] (I) の合成はまだ報告されていない. 著者等は (I) によるエフェドリンの希釈分析およびエフェドリンの生体内代謝反応に興味をもち, (I) の合成に着手した. 合成経路を Chart 1 に一括した.

Chart 1.

dl-エフェドリンの合成法としては; (i) プロピオフェノンから出発する方法⁴⁾, (ii) ベンズアルデヒドとニトロエタンから合成する方法⁵⁾, (iii) アセチルベンゾイルをメチルアミンの存在で還元する方法⁶⁾, (iv) Neuberg 発酵によつて直接 *l*-エフェドリンを合成する方法⁷⁾ などがある.

著者等が標識エフェドリンの合成に (i) の経路を選んだのはつぎの理由によるものである. propiophenone [carbonyl-¹⁴C] (III) はベンゼンと [1-¹⁴C] プロピオン酸ナトリウム (II) から合成できる⁸⁾. 全合成段階を通じて, 操作は簡単で特殊な合成装置を必要としない. 0.01 mol 前後の合成においてもプロピオン酸ナトリウムに対する全収率がつねに 40% 以上に達することがコールド実験によつて確められた. 中間体として得られる 2-methylaminopropiophenone[Carbonyl-¹⁴C] (V) は, エフェドリンの生体内代謝反応の研究で必要になると考えられる標識 ψ-エフェドリン合成原料にもなる.

Speer 等の方法⁸⁾ にしたがひ, 大過剰のベンゼン, 無水塩化アルミニウムおよび (II) の混合物を加熱還流することによつて (III) を合成した.

*¹ Kashiwagi, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) “薬品製造法全集” 第2巻 97(1949) 佐々木図書出版.

2) Manske: “The Alkaloid” III.

3) 柴田, 今関, 山崎: Pharm. Bull. (Tokyo) 5, 594(1957).

プロピオフェノン (Ⅲa) を常温で臭素化, 溶媒を回収したのち, 残留物を減圧蒸留し, 前留, 主留および残留物に分けた. 前留分には未反応の (Ⅲa) (bp₃₄ 115~116°) の混入が考えられるが, その IR (液体) は主留物, 2-ブロムプロピオフェノン (Ⅳa) (bp₁₅ 132~133°) のそれに一致し, (Ⅲa) の 1415 cm⁻¹ の吸収帯 (-CH-CO- の CH₂) を示さないで (Ⅲa) の混入は否定された. 残留物の IR も主留物のそれに一致した. 前留物, 主留物, 残留物の合計収率はつねに 96% 以上に達した. かくして (Ⅲa) の臭素化は定量的に進行することが証明されたので標識化合物の合成ではブロム体 (Ⅳ) を単離せず, メチルアミノ化に進んだ.

(Ⅳa) のメチルアミノ化にはベンゼン溶液で行なう方法⁴⁷⁾ とエタノール溶液で行なう方法⁴⁸⁾ がある. エタノール溶液中でメチルアミノ化すると反応物の着色著しく, メチルアミンの臭化水素酸塩と 2-methylaminopropiophenone (Ⅴa) との分離に複雑な操作を必要とし, さらに原料の回収もできないので, (Ⅳ) のメチルアミノ化はベンゼン溶液, 大過剰のメチルアミンを用いて行なつた. (Ⅴa) の塩酸塩はアセトンエタノールから再結晶すると mp 187° の白色結晶になるが, 粗製品を還元しても dl-エフェドリンの収率は低下しないことがわかつたので標識化合物の合成では (Ⅴ) を単離せず直ちに還元に進んだ.

(Ⅴa) をアマルガムで還元すれば主として dl-ψ-エフェドリンが, ニッケル, 白金黒, パラジウム-炭素触媒で接触還元すれば dl-エフェドリンが得られる¹⁾. 著者等はパラジウム-炭素を触媒にし, 穂積が考案したマイクロ接触還元装置⁹⁾ を用いて (Ⅴ) を還元し, (Ⅰ) を得ることができた. (Ⅰ) の IR (Nujol) は標準品に完全に一致した. なおコールド実験により, この還元は定量的に進行することが証明された. 全収率は (Ⅱ) に対して 46% であった.

合成した標識エフェドリンを過マンガン酸カリウムを用いて酸化して得られた安息香酸-(carboxy-¹⁴C) を著者等がすでに報告した方法¹⁰⁾ にしたがって分解して得られた炭酸バリウム-¹⁴C の比放射能は 5.36×10^4 cpm*² を示した. このことから (Ⅰ) における標識位置が確認され, さらにその比放射能は計算値 5.74×10^4 cpm とほぼ一致することを確かめた. この値から (Ⅰ) の比放射能を逆算すれば Table I に示した値に相当する.

Table I. Specific Activity of Ba¹⁴CO₃
(count/min., 2 cm² disk, infinite thickness)

	Calcd. (cpm)	Found (cpm)
Sodium propionate [1- ¹⁴ C], used. [Ⅱ]	—	1.34×10^5
Synthesized active ephedrine·HCl [Ⅰ]	4.02×10^4	3.75×10^4
Benzoic acid obtained from [Ⅰ]	5.74×10^4	5.36×10^4

なお (Ⅰ) を直接炭酸バリウム-¹⁴C にみちびいてその比放射能を測定しなかつた理由は, この際得られる炭酸バリウムの板は常にひび割れおよび着色して, しかも比放射能にバラッキが大きかつたため, この原因については検討中である.

実 験 の 部

propiophenone(carbonyl-¹⁴C) (Ⅲ) (1-¹⁴C) プロピオン酸ナトリウム 94.5 mg (0.982 m mole, 1 mc/m mole) に 100° で 1 hr 乾燥したプロピオン酸ナトリウム 892.1 mg (9.30 m mole) を混ぜ, 無水 AlCl₃ 5.5 g 無水ベンゼン 4.45 cc を加え, 6 hr マグネチックスターラーでかき混ぜながら加熱還流する. 冷後氷 40g, conc HCl 20 cc の混液で分解し, ベンゼン層を分取し, 水層は 2 回ベンゼンで抽出する. ベンゼン層は 5% NaOH で洗浄, 無水 Na₂SO₄ で乾燥後, ベンゼンを留去し, 残留物を減圧蒸留する. (Ⅲ) bp₂₈ 112~113°, 896 mg. 収

4a) A. Eberhard : Ar. 253, 62(1915), 258, 97(1920).

4b) T. F. Hyde, E. Browning, R. Adams : J. Chem. Soc. 50, 2289(1928).

5) 長井 : 特許, 32439, 32439, 金尾 : 本誌 540, 102(1927).

6) R. H. F. Manske, et al. : J. Am. Chem. Soc. 51, 580, 2269(1929).

A. Skita, et al. : Ber. 62, 1142(1929); 66, 1400(1933).

7) Freudenberg : J. Am. Chem. Soc. 54, 234(1932).

8) "Organic Synthesis with Isotopes" Part I, 662(1958) Interscience Publishers, Inc.

9) 穂積 : 本誌 80, 1638(1960).

10) 長瀬, 馬場 : 本誌 81, 619(1961).

*² このままでは比放射能が強すぎるので, 分解して得られる Ba¹⁴CO₃ の計数率 (cpm) が 1500 cpm 前後になるように非放射性試料で希釈して測定した (実験の部参照).

率 65.0%^{*3}.

(III) の臭素化, (IV) のメチルアミノ化 (III) 896 mg (6.65 m mole) を無水 CS₂ 10 cc に溶かし, Br₂ 1120 mg (7.00 m mole) を無水 CS₂ 10 cc に溶かした液を常温で Br₂ の色が消えなくなるまで滴加する^{*4}. 1 hr 放置後, 溶媒を留去し, 20 mmHg の減圧で 20 min 保ち CS₂ を完全に除く. 残留物を 2 cc の無水ベンゼンを用いて 100 cc の三角フラスコに移し, ト字管をつける. ト字管の上の口から MeNH₂ 1.032 g を無水ベンゼン 10 cc に溶かした液を, 氷冷し, マグネチックスターラーでかき混ぜながら加える. 他の口には NaOH 管を接続する. はじめ白色の MeNH₂·HBr が析出するが, 過剰の MeNH₂ を滴加すると MeNH₂·HBr の結晶は溶解し, 反応フラスコ底部に油状物が析出した. 室温で一晩放置後ベンゼン層をピペットでとり, 汙過して分液漏斗に移す. 油状物質は 3 cc のベンゼンで3回洗浄し, ベンゼン層を合する. ベンゼン層を 2N HCl 10 cc ずつで3回抽出し, 抽出液をベンゼンで洗浄したのち 2N NaOH 35 cc を加えてアルカリ性になると白濁する. これを Et₂O 10 cc ずつで3回抽出し, Et₂O 層を水洗後, Et₂O を留去し, 残留する油状物質を 2N HCl 7 cc を用いて蒸発皿に移す. 水浴上でこれを蒸発乾固する. 赤褐色残留物 1.075 g (5.40 m mole) を得た.

dl-Ephedrine[hydroxymethylene-¹⁴C] (V) 1.075 g を 90% EtOH 15 cc に溶かし, ミクロ還元装置に入れる. これに 2% PdCl₂ 2 cc, 活性炭 300 mg から調製した Pd-C を 90% EtOH 10 cc を用いて流し込む. 常温で接触還元すると, 140 cc の H₂ を吸収する (95 min). 触媒を汉過し, EtOH を留去する. 最後に脱水するため CHCl₃ を加えて蒸留する. (I) 954 mg (4.75 m mole) を得, その IR (Nujol) は標準品に完全に一致した. 全収率はプロピオン酸ナトリウムに対し 46% である.

比放射能測定試料の調製 (I) の希釈 (I) 13.99 mg に無標識 *dl*-エフェドリン 338.50 mg を加え, 少量の水に溶かし, MeOH を加えて蒸留した.

安息香酸[カルボキシ-¹⁴C] 上に希釈した標識エフェドリン 100 mg を水 5 cc に溶かし, 5% KMnO₄ 10 cc を加えて水浴上 30 min 加熱後汉過し, 汉液を約 1 cc まで濃縮し, 遠心分離管に移し, dil HCl で安息香酸を析出させる. 2 回水から再結晶する.

(II) の希釈 比放射能が 1 mc/1 m mole の [1-¹⁴C]-プロピオン酸ナトリウム 0.83 mg に無標識プロピオン酸ナトリウム 1013.50 mg を加え, 少量の水に溶かし水浴上で蒸発乾固する.

比放射能の測定 既報¹⁰⁾ の方法にしたがい, 試料を分解して得られる Ba¹⁴CO₃ を, 理化学研究所製の端窓型 GM 計数管の最上段において, 総計誤差が 1% 以下になるように測定した. (Table 1 参照)

本研究に当り御鞭撻を賜わった本学学長村山義温博士に深謝します.

東京薬科大学

^{*3} コールド実験では主留分の 1/6~1/6 量が蒸留フラスコに残り, その IR はプロピオフェノンに一致した. 合計収率はつねに 76% 前後であつた.

^{*4} 散光のもとでは反応は容易に開始する.