0.15 g (68%). sinomeninol-B (XI) と混融および IR の比較で同定.

Sinomeninol-B 4-acetate (XII) のアルミナクロマトグラフィーによる sinomeninol-B 6-acetate (XIII) への転移反応 (XII) 100 mg をベンゼン溶液とし Al_2O_3 2.0 g でクロマトグラフィーを行なう. ベンゼン溶出部, CHCl_3 溶出部, 吸着部に分離. その結果は Table II. すなわち 57% の収量で mp 184° の針状晶を得. このものは sinomeninol-B 6-acetate (XIII) と混融の結果変化をみず IR も全く一致.

終りにのぞみ終始御懇篤な御指導を賜わった京都大学 富田真雄教授, 上尾庄次郎教授ならびに種々御助言をいただいた東京大学名誉教授 落合英二博士に厚く御礼申し上げます. また研究に当たり種々便宜をあたえられた塩野義製薬研究所長 武田健一博士ならびに常にかたわらにあつて御指導御鞭撻をいただいた塩野義製薬研究所研究員 沢 芳郎博士に深謝致します. また IR スペクトルの測定, 旋光度の測定をしていただいた塩野義製薬研究所物理化学研究室の諸氏ならびに元素分析をしていただいた方々に厚く御礼申し上げます.

塩野義製薬株式会社研究所

UDC 547.837.6.07

261. 岡部 啓: Sinomenine の還元成績体に関する研究 (第5報^{*1})

Methylsinomeninol の加水分解

Kei Okabe: Studies on the Reduction Products of Sinomenine. V.

Hydrolysis of Methylsinomeninol.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*2)

Hydrolysis of methylsinomeninol-A and -B afforded the same (+)-6-hydroxy-7-oxo-3,4-dimethoxy-N-methyl-D-morphinan^{*3}. The acetoxyketone compound of this morphinan derivative was derived to the thioketal by the Hauptman method and desulfurized with Raney nickel to D(+)-dihydrothebainol-A methyl ether (demethoxydihydromethylsinomeninol-A). These experimental evidences suggest that a part of hydroxyl at 6-position of methylsinomeninol-B undergoes inversion to take an equatorial configuration.

(Received March 26, 1962)

著者はさきに methylsinomenine (I) の NaBH_4 還元により methylsinomeninol-A (II) および methylsinomeninol-B (III) を得た. 今回これら両物質の希酸による加水分解を検討した結果若干の知見を得た.

methylsinomeninol-A (II) および methylsinomeninol-B (III) をそれぞれ 10% 塩酸で処理した際いずれも mp $191\sim 192^\circ$ の針状晶を捕捉したがこれらの物質は混融の結果融点降下を示さず, また IR スペクトルは全く一致する. この物質はまた元素分析より (+)-6-hydroxy-7-oxo-3,4-dimethyl-N-methyl-D-morphinan (IV) と推定される. このことは methylsinomeninol-A (II) または methylsinomeninol-B (III) のいずれか一方の C_6 位 水酸基が加水分解に際して反転したことを示す. またこの α -ケトール体 (IV) は常温においても容易に無水酢酸でアセチル化が進行し一応エクトリアル配位と推定されるが, いまこのケトール体 (IV) の脱ケトン反応に成功するならばすでに配位の決定した demethoxydihydromethylsinomeninol-A [D(+)-dihydrothebainol-A methyl ether] (VIIIa) あるいはその C_6 位水酸基のエピマーである demethoxydihydromethylsinomeninol-B [D(+)-dihydrothebainol-B methyl ether] (VIIIb) のいずれかに導かれ直接比較証明し得るものと考えられる. ここにおいて α -ケトール体 (IV) の Huang-Minlon 還元を行なったがこの場合 C_6 位水酸基の消去をともない demethoxydeoxodihydromethylsinomenine (IV') を与えるので適当でないことを知った. つぎにそのアセトオキシケトン体 (V) を Hauptman 法¹⁾ によりチオケタール体 (VI) とし, ついでラネーニッケルで脱硫し

*1 第4報: 本誌 82, 1507(1962).

*2 Sagisu, Fukushima-ku, Osaka.

*3 命名に関しては第2報 (本誌 82, 1496(1962)) 脚注を参照.

1) H. Hauptman: J. Am. Chem. Soc. 72, 707, 710(1950).

Chart 1.

たところ少量の油状物を得ることができた。このものを希酸で加水分解すれば mp 184~186°, $[\alpha]_D^{20} +72.8^\circ$ の針状晶を与える。本物質は demethoxydihydromethylsinomeninol-A [ν (+)-dihydrothebainol-A methyl ether] (VIIIa) と混融の結果融点降下を認めずまた IR スペクトルも全く一致することを認めた。

以上の結果 methylsinomeninol-A (II) および methylsinomeninol-B (III) の加水分解成績体は (IV) の構造と推定され、C₆ 位水酸基はエクアトリアル配位を示すものと思われる。

実験の部

(+)-6-Hydroxy-7-oxo-3,4-dimethoxy-N-methyl-D-morphinan (IV) i) methylsinomeninol-A (II) 0.3 g を 10% HCl 3 cc と水浴上 70~80°, 3 hr 加温反応。冷後 10% NaOH でアルカリ性としベンゼン抽出。ベンゼン液は水洗乾燥後除去残留物は Al₂O₃ クロマトグラフィーで精製し mp 191~192° 骸子状晶 0.2 g. $[\alpha]_D^{25} +64.8^\circ (\pm 2^\circ)$ (c=1.076, CHCl₃), $[\alpha]_D^{24} +69.6^\circ (\pm 2^\circ)$ (c=1.100, EtOH). C₁₉H₂₅O₄N Anal. Calcd. C 68.86, H 7.60, N 4.23. Found C 68.82, H 7.58, N 3.96. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$: 3580 (OH), 1718 (C=O).

methiodide: EtOH より再結晶。mp 242~243° 骸子状晶。 $[\alpha]_D^{25} +23.7^\circ (\pm 5^\circ)$ (c=0.579, EtOH). C₁₉H₂₅O₄N•CH₃I Anal. Calcd. C 50.75, H 5.95, N 2.96, I 26.81. Found C 50.68, H 5.92, N 3.31, I 26.37.

ii) methylsinomeninol-B (III) 3.4 g を 10 倍量の 10% HCl と水浴上 3 hr 加温。i) と同様に処理する。粗塩基はベンゼンより再結晶し mp 191~192° 骸子状晶。2.0 g. $[\alpha]_D^{25} +70.4^\circ (\pm 2^\circ)$ (c=1.090, EtOH). C₁₉H₂₅O₄N Anal. Calcd. C 68.86, H 7.60, N 4.23, MeO 18.73. Found C 69.23, H 7.62, N 4.02, MeO 18.97. このものは i) で得た (+)-6-hydroxy-7-oxo-3,4-dimethoxy-N-methyl-D-morphinan (IV) と混融の結果同定。

methiodide: EtOH より mp 242~243°, $[\alpha]_D^{20} + 22.6^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c=1.058$, EtOH). $C_{16}H_{26}O_4N \cdot CH_3I$ Anal. Calcd. C 50.75, H 5.96, N 2.96, I 26.81. Found C 50.68, H 6.05, N 3.50, I 26.60.

(+)-6-Acetoxy-7-oxo-3,4-dimethoxy-N-methyl-D-morphinan (V) ケトール (IV) 0.51 g を Ac_2O 5 cc と室温に 20 hr 放置. ついで Ac_2O を低温で減圧留去. 残留物は冷却しつつ H_2O を加えて溶解, Na_2CO_3 アルカリ性とし $CHCl_3$ 抽出. $CHCl_3$ 層は水洗乾燥後留去, Al_2O_3 クロマトグラフィーで精製後さらに Et_2O より再結晶, mp 151~152° 針状晶 0.37 g. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1750 (Ac), 1730 (C=O). $[\alpha]_D^{25} + 79.3^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c=1.031$, $CHCl_3$). $C_{16}H_{24}O_4N(COCH_3)$ Anal. Calcd. C 67.54, H 7.29, N 3.75. Found C 67.82, H 7.37, N 3.62.

(+)-6-Hydroxy-7-oxo-3,4-dimethoxy-N-methyl-D-morphinan (IV) の Huang-Minlon 還元 (IV) 0.5 g を $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ 1.0 g と油浴中 110~120° に 1 hr 加温後さらに浴温を 150° まであげ過剰の $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ を留去. 冷後 KOH 0.25 g diethylene glycol 2.0 g を加え 180° に 4 hr 加熱. 反応物を処理して赤色油状物 0.32 g を得, Al_2O_3 クロマトグラフィーで精製. IR で demethoxydeoxodihydromethylsinomenine (IV') を確認.

(+)-6-Acetoxy-7-oxo-3,4-dimethoxy-N-methyl-D-morphinan の thioketal (VI) (V) 1.6 g をエタノジチオール 5.0 g に溶解し $BF_3 \cdot Et_2O$ 5.0 g を加え室温に 72 hr 放置反応. ついで内容物を氷水 100 cc 中に注下冷却しつつ 10% NaOH でアルカリ性とする. ベンゼン抽出後溶媒を乾燥留去しさらに水蒸気蒸留で揮発性物質を除去. 残留液をさらにベンゼン抽出し NaOH 溶液で洗浄後水洗乾燥, Al_2O_3 クロマトグラフィーで精製, 淡黄色油状物 1.8 g を得. Rf 0.80, IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1730 (Ac).

methiodide: EtOH· Et_2O より再結晶 mp 176~180° (decomp). $[\alpha]_D^{20} - 6.5^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c=1.091$, MeOH). $C_{23}H_{31}O_4NS_2 \cdot CH_3I \cdot H_2O$ Anal. Calcd. C 47.28, H 5.95, N 2.30. Found C 47.49, H 6.13, N 2.35.

Demethoxydihydromethylsinomeninol-A acetate [D(+)-dihydrothebainol-A methyl ether acetate] (VII)

チオケタール体 (VI) 1.2 g を MeOH 25 cc, 新たに調製した Raney-Ni 15 g と水浴上 8 hr 加温還流. 反応後 Raney Ni を汙別 MeOH 50 cc で洗浄後洗液を汙液に合する. MeOH を減圧留去後残留物を Et_2O 処理し不溶物を汙別. Et_2O を留去し淡黄色油状物 0.2 g. IR $\nu_{max}^{CHCl_3} cm^{-1}$: 1730 (Ac).

methiodide: EtOH· Et_2O より再結晶 mp 213~214° (decomp). 顆粒状. $C_{21}H_{29}O_4N \cdot CH_3I$ Anal. Calcd. C 52.70, H 6.43, N 2.79, I 25.31. Found C 53.22, H 6.88, N 2.96, I 25.21.

Demethoxydihydromethylsinomeninol-A [D(+)-dihydrothebainol-A methyl ether] (VIIa) (VII) 0.1 g を 10% HCl 5 cc と水浴上 80~90° 3 hr 加温. 反応後 Na_2CO_3 アルカリ性とし Et_2O 抽出. Et_2O 液を処理し mp 184~186° 針状晶 70 mg. 別途に合成した demethoxydihydromethylsinomeninol-A [D(+)-dihydrothebainol-A methyl ether] (VIIa) mp 186° と混融して融点降下を認めず, また IR も全く一致することより同定確認. $[\alpha]_D^{20} + 72.8^\circ (\pm 2^\circ)$ ($c=0.988$, $CHCl_3$). $C_{16}H_{27}O_3N$ Anal. Calcd. C 71.89, H 8.57, N 4.41, MeO 19.55. Found C 72.04, H 8.49, N 4.25, MeO 19.59.

終りにのぞみ終始御指導を賜った京都大学 富田真雄教授, 上尾庄次郎教授ならびに種々御助言をいただいた東大名誉教授 落合英二博士に厚く御礼申し上げます. また本研究に当たり種々便宜をあたえられた当研究所長 武田健一博士ならびに常にかたわらにあって御指導御鞭撻を戴いた当研究所研究員 沢 芳郎博士に深謝します.

塩野義製薬株式会社研究所