UDC 615.783.19:547.94

82. 関 功：モルフィナルカロイドに関する研究 (第7報^{*1}) Dihydro-thebainone の二、三の還元について

Isao Seki: Studies on the Morphine Alkaloids. VII. Some Reductions of Dihydrothebainone.

(Takamine Laboratory, Sankyo Co., Ltd.^{*2})

Ponndorf and Bouveault-Blanc reductions of 6-keto group of dihydrothebainone (VI) and its 4-methyl ether were carried out. The production ratio of the resulting 6-OH-isomers was compared with those of 6-OH-isomers obtained by the same reduction of dihydrocodeinone (III) possessing 4,5-ether ring. On Ponndorf reduction, also in 14-H-series the orientation of 6-hydroxy group of the main product i.e. alcohol was opposite with respect to the presence or absence of 4,5-ether ring. These results are identical with those of 14-OH-series.

(Received November 2, 1962)

第6報^{*1}においては14-OH系モルフィナルカロイドの6位ケト基を水酸基にする各種の還元を行ない、Ponndorf還元法では主成績体アルコールの有する6位水酸基の配位が、4,5-開環ケトン(I)の場合は6 α (アキシアル), 4,5-閉環ケトン(II)の場合は6 β (エカトリアル)であること、およびBouveault-Blanc還元法が4,5-開環ケトン(I)で円滑に進行し6 β -アルコール(エカトリアル)を主成績体として与えるのに対して、4,5-閉環ケトン(II)では著しい樹脂化をおこすことを見出して報告した。

Chart 1.

一方14-H系ではこの種の還元は文献上すでに幾つか知られているが、dihydrothebainone (VI) の Ponndorf および Bouveault-Blanc 両還元法が行なわれた報告は未だない。また4,5-エーテル環の有無が還元結果におよぼす影響を考慮の上で異性体の生成比を比較した例はない。そこで著者は先の14-OH系で見出したと同様な見地から14-H系についても6位ケト基の水酸基への還元を実施した結果、14-H系でも14-OH系と全く同一の結論を得たので報告する。

原料として使用した dihydrothebainone (VI) は水性エタノール中でアエン末と塩化アンモニウムにより還元する方法¹⁾を用いて90%の収率で dihydrocodeinone (III) から作った。なお、III はアエン末と塩酸で20分間加熱して還元すると67%の収率で一挙に単一の tetrahydrodeoxycodine (XII) になった。

還元後の反応混合物の分離は、ベンゼン-エーテル-メタノールの三者を組合せた混合溶媒を使用するアルミナクロマトグラフィー法で容易に行なわれた。各異性体の同定は既知試料との混融およびIRスペクトルの比較によって行なった。

還元の結果は Table I に示すように、どの還元法でもアルコール異性体の生成比は14-H系でも14-OH系の場合と全く同様であった。

*1 第6報：本誌，83，389 (1963)。

*2 Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) C. Schöpf, T. Pfeifer: Ann., 483, 157 (1930); 関：高峰研，13, 75 (1961)。

Bouveault-Blanc 還元法は dihydrothebainone (VI) およびその 4-メチルエーテル (IX) では円滑に実施し得たが, dihydrocodeinone (III) では相当する 14-OH 系化合物 (II) と同様に成績体の樹脂化が著しくてよい結果が得られなかった. また Ponndorf 還元法では 4,5-開環ケトン (VI) からは 21% の収率で dihydrothebainol-B (VII); 6 α -アキシアル) のみを得られ, 異性体の dihydrothebainol-A (VIII; 6 β -エカトリアル) は見出されなかった. また VI の 4-メチルエーテル (IX) からは 6 α -アルコール (アキシアル) と 6 β -アルコール (エカトリアル) はそれぞれ 65, 31% の収率で生成した. 一方 4,5-閉環ケトン (III) からは従来報告された dihydroisocodeine (V; 6 β -エカトリアル)²⁾ 63% の外に, 23% の収率で dihydrocodeine (IV; 6 α -アキシアル) の生成を確認した. したがって還元結果については 14-H および 14-OH 両系統の化合物間では全く差異がなく同一に論ずることができる.

4,5-エーテル環の有無による Bouveault-Blanc 還元の違いはつぎのような原因によると考えられる. すなわち 4,5-閉環ケトン (II, III) では 6-ケト基のエノール化によりアリールエーテル型となった 4,5-エーテル結合が

Chart 2.

Table I. Reduction Data of 6-Oxo-14-hydrogenemorphine Alkaloids

Ketones	Alcohols (6 α =axial 6 β =equatorial)	Yield (%)	
		Ponndorf's reduction	Bouveault-Blanc's reduction
IV m.p. 110~112°	23.6	
III m.p. 191~193°	V m.p. 192~195°	63
X oil	65.2	46.1
IX m.p. 116.5~117.5°	XI m.p. 181~185°	31.6	47.3
VII m.p. 166~167°	26.3	12
VI m.p. 138~148°	VIII m.p. 135~138°	0	71.7

まず還元的に開き,³⁾ これに伴って複雑な反応がおこる結果著しい樹脂化をおこすが、あらかじめ穏やかな条件で 4,5-エーテル結合のみを開いたケトン体 (I, VI, IX) では、ナトリウムとアルコールが 6 位ケト基の還元에만消費されることと、この 4 位フェノール性水酸基の異常な安定性⁴⁾ とにより反応は円滑に進むのである。

つぎに Ponndorf 還元結果の差異については還元剤の性質上、原因としてつぎの二つが考えられる。

(1) 4,5-エーテル結合の有無により 6 位ケト基が α -置換 6 員環ケトンであるか否かという点で、還元の際に受ける立体効果に差異がある。

(2) 還元成績体の熱力学的安定性に差異がある。

しかし (1) についてはつぎの二つの事実から否定される。すなわち同時に実験を行なった立体効果を受けることの大きい metal hydride 還元の結果には、4,5-エーテル結合の有無で Ponndorf 還元に見られるような差異がなく、どの型でも 6 α -アルコールと 6 β -アルコールの生成比は常に 2:1 であった。また、4,5-閉環ケトンでの Ponndorf 還元主成績体である 6 β -アルコールは、この 6 位水酸基が 4,5-エーテル結合とトランスの関係にあり、⁵⁾ α -置換 6 員環ケトンの Ponndorf 還元の場合隣接基のおよぼす立体効果の大きい程シス-アルコールを

3) R.E. Lutz, L.F. Small: J. Am. Chem. Soc., 54, 4715 (1932).

4) L.F. Small, F.L. Cohen: *Ibid.*, 54, 802 (1932).

5) H. Rapoport, G.B. Payne: J. Org. Chem., 15, 1093 (1950).

多く生成するという事実⁶⁾とは反対の結果である。この二つの事実は、4,5-エーテル結合の有無でも6位ケト基が還元の際に受ける立体効果は同等で、むしろほかの原因で差異が生じていることを示す。

つぎに(2)についてはつぎのように考えられ、この原因によるとするのが妥当である。すなわち5時間の Ponndorf 還元でも主成績体として6 β -アルコールを生じた4,5-閉環体では、6 α -アルコールはトルエン中アルミニウムイソプロポキシaidと24時間加熱すると、65%程度の収率で6 β -アルコールに異性化することが知られている²⁾が、今回の4,5-開環アルコールについての実験では、上と同一条件では両異性体間に全く異性化が起こらず、常に6 α -アルコールが主成績体であった。しかし4,5-開環体の中でも4-メチルエーテルでは、アルミニウムイソプロポキシaidとの処理時間の長短により主成績体の有する6位水酸基の配位は反対になることが観察された。すなわち5時間の処理では6 α -アルコールが主であり、この6 α -アルコールは4,5-閉環体と同一条件の24時間処理では6 β -アルコールに異性化した。一方4,5-開環ケトンの4-メチルエーテル(IX)を24時間 Ponndorf 還元にかけたときの主成績体は6 β -アルコール(XI)であることが報告されている。⁷⁾ 一般に Ponndorf 還元法はほかの還元方法よりも、熱力学的安定性の大きい異性体を与える傾向が大きいから、以上の事実より4,5-閉環体では6 β -アルコールが安定な異性体であり、4,5-開環体では6 α -アルコールが特に安定性が大きいとすると、今回見出された事実はよく説明される。ただ、4,5-エーテル結合の有無ということのみで何故にこのような安定性の相違が生ずるかは今後の課題として残る。

第6報^{*2}でシクロヘキサノン-アルミニウムイソプロポキシaidの組合わせによる Oppenauer 酸化法が、14-hydroxydihydrothebainol 異性体に対してクロム酸酸化と同様な差異を見せることを述べたが、14-H系でもトルエン中3時間の加熱で6 α -アルコール(アキシアル)のdihydrothebainol-B(VII)からは70%の収率でdihydrothebainone(VI)を得たが、6 β -アルコール(エカトリアル)であるdihydrothebainol-A(VIII)からはケトン体(VI)は得られず原料を回収するのみであった。すなわちこの条件による Oppenauer 酸化法は Ginsburg の用いた条件⁸⁾(ベンゾフェノン-カリウム第三ブトキシaid)⁹⁾と異なって、異性体によってはっきりと一般則に合致する差異を認めた。一方この試剤の組合わせによる Oppenauer 酸化法を4,5-エーテル結合のある6 α -アルコール(アキシアル)すなわちdihydrocodeine(IV)に適用した結果は、dihydrocodeinone(III)の収率はきわめて悪く20%程度であった。したがってこの試剤の組合わせは4,5-開環体には適しているが、4,5-閉環体には、むしろRapoportの方法⁹⁾がよい結果を与えるという差異が見られる。

実験の部^{*3}

Ponndorf 還元的一般法 ケトン体 0.01 mole, Al(iso-PrO)₃ 5.1 g. (0.025 mole) を乾燥 iso-PrOH 70 cc., 乾燥トルエン 95 cc. の中で1 hr. 還流した後、分留塔を立て留出温度が110°になるまでゆっくり蒸留する。途中ニトロプルシッドソーダ法で留出液中の Me₂CO を検出すると3 hr. で陰性となる。全蒸留時間は4 hr. を要す。冷却した後10% HCl 50, 20, 20 cc. で抽出し、抽出液はベンゼンで洗った後4位水酸基のある場合はロッセル塩を加えてから NH₄OH でアルカリ性とし、また4位水酸基のない場合はそのまま30% KOH で強アルカリ性とし、CHCl₃ で抽出、抽出液は水洗し Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を留去、残留物はベンゼンにとかし、溶質の20~50倍量の活性 Al₂O₃ (メルク) カラムを通し、後ベンゼン-Et₂O-MeOH の三者の容量混合比を変えて溶出を行ない異性体を分離。各異性体の溶出区分はつぎの通り。

ベンゼンで溶出されるもの。dihydrothebainone 4-methyl ether (IX)。

ベンゼン-Et₂O (9.5 : 0.5) で溶出されるもの。dihydrocodeine (IV)。

ベンゼン-Et₂O (8 : 2) で溶出されるもの。dihydrothebainol-B (VII), dihydrothebainol-B 4-methyl ether (X)。

Et₂O-MeOH (1 : 1) で溶出されるもの。dihydroisocodeine (V), dihydrothebainol-A (VIII), dihydrothebainol-A 4-methyl ether (XI)。

Bouveault-Blanc 還元的一般法 ケトン体の 0.01 mole を乾燥トルエン 20 cc. と乾燥 iso-PrOH 6 cc. にとかした液を、あらかじめ沸騰乾燥トルエン 10 cc. 中で細粒状とした金属 Na へ、激しく攪拌還流下に10 min. で滴下、さらに2 hr. 攪拌還流を続けた後氷冷水 20 cc. を加え、4位水酸基のあるときは外に NH₄Cl

*3 融点は未補正。

6) L. M. Jackman, *et al.*: J. Chem. Soc., 1949, 2641.

7) M. Yamada: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), in press.

8) D. Elad, D. Ginsburg: J. Chem. Soc., 1954, 3052.

9) H. Rapoport, *et al.*: J. Org. Chem., 15, 1103 (1950).

2 g. を加えて 10 min. 攪拌, 分液の後水層はベンゼンまたは CHCl_3 で抽出. 全有機層は 10% HCl 20, 10 cc. で抽出, 抽出液はベンゼンで洗った後 NH_4OH でアルカリ性とし CHCl_3 で抽出を行ない, CHCl_3 抽出液は水洗し Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去, 残留物は先に記したようにして Al_2O_3 クロマトにかけ異性体を分離する.

Dihydrothebainone (VI) dihydrocodeinone (III) 5 g. (0.0167 mole) を Zn 末 7 g. および NH_4Cl 7 g. と混和し, 90% EtOH 360 cc. を加え激しく攪拌下に 3 hr. 加熱還流する. 室温に冷却し汙過し残渣は EtOH で洗う. 汙液と洗液は合し減圧下に乾固して EtOH 分を完全に去り, 残留物は水にとかし過剰の NH_4OH を加え CHCl_3 抽出, CHCl_3 液は水洗し Na_2SO_4 乾燥後, CHCl_3 を減圧下留去, 残留物は Et_2O で洗うと 4.5 g. の結晶性粉末を得. 収率 90%. m.p. 138~148°. IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ μ : 2.82 ($\text{C}_4\text{-OH}$), 5.87 ($\text{C}_6\text{=CO}$), 6.22+6.32 (4,5-開環). また IR, 混融はテバインの接触還元で作ったものと全く一致した.

Tetrahydrodeoxycodine (XII) dihydrocodeinone (III) 0.9 g. (0.003 mole) を Zn 末 6 g. と混和し, conc. HCl 15 cc. を 3 回に分けて 5 min. で加える. さらに 5 min. 後発泡が静まったら 15 min. 水浴上に加熱する. 冷却し上澄液は傾瀉して取り残渣は水洗いする. 傾瀉液と水洗液は合し氷冷下に過剰の NH_4OH でアルカリ性とし CHCl_3 抽出する. CHCl_3 抽出液は水洗い後 Na_2SO_4 乾燥, CHCl_3 を留去, 残留物は Et_2O から再結晶, 0.6 g. (67.7%). m.p. 143~153°(decomp.). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ μ : 2.82 ($\text{C}_4\text{-OH}$), 6.22+6.33 (4,5-開環). deoxycodine-E の接触還元で作ったものと IR, 混融の比較を行ない一致した.

Oppenauer 酸化の一般法^{*2} 6-アルコール 0.5 g., 乾燥トルエン 15 cc., シクロヘキサノン 10 cc. の混液から 5 cc. を留去した残留物へ, $\text{Al}(\text{iso-PrO})_3$ 1.0 g. を入れ 3 hr. 還流する. 冷却し 10% HCl 20, 20 cc., で抽出する. 抽出液はベンゼンでよく洗った後ロッセル塩を加えてから NH_4OH でアルカリ性とし CHCl_3 抽出, CHCl_3 は水洗し Na_2SO_4 乾燥後 CHCl_3 を留去, 残留物は再結晶, dihydrothebainol-B (VII) からは m.p. 140~148° の dihydrothebainone (VI) 0.35 g. (70%) を得. 混融, IR の比較は全く VI と一致した. dihydrothebainol-A (VIII) からのものは m.p. 135~137° のもの 0.15 g. (30%) を得たが, これは混融, IR 比較ともに原料アルコール (VIII) に一致した. dihydrocodeine (IV) からは 0.1~0.15 g. の m.p. 178~186° のものが EtOH で反覆再結の後得られ, これは混融, IR 比較で dihydrocodeinone (III) に一致した.

終りに本研究に当たり終始厚い御鞭達を戴いた松居所長, 御指導を戴いた岩井室長に深く感謝致します. また IR スペクトルの測定をお願いした当研究所測定室の諸兄姉に御礼申し上げます.

三共株式会社高峰研究所

UDC 615.733

83. 刈米和夫: 蛔虫駆除薬の研究 (第 7 報^{*1}) 1-Benzyl-2-oxo-5-isopropyl-4-piperidineacetic Acid の合成

Kazuo Kariyone: Studies on Insecticides. VII: Synthesis of 1-Benzyl-2-oxo-5-isopropyl-4-piperidineacetic Acid.

(Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Hydrogenation of 1-benzyl-2-oxo-5-isopropyl-4^a-piperidine acetic acid (IV) with platinum oxide in methanol gave *cis*- and *trans*-1-benzyl-2-oxo-5-isopropyl-4-piperidine acetic acid (Xa and Xb). Xa was also obtained by hydrolysis and decarboxylation of diethyl *trans*-1-benzyl-2-oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate (XIII), which was prepared by the Michael condensation of diethyl malonate and 1-benzyl-5-isopropyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyridone (XII) obtained from IV by hydrogenation with sodium borohydride and subsequent dehydration in the usual manner.

IV was prepared by acylation of I with half ester of malonyl chloride into ethyl 2-[(N-ethoxycarbonylacetylbenzylamino)methyl]isovalerate (II) and subsequent cyclization by the Dieckmann condensation, followed by hydrolysis and decarboxylation.

(Received October 30, 1962)

前報^{*1} において著者は 4 あるいは 5 位に置換基を有する 3-halo-2-piperidone を中間体とする proline 類の合成について報告した.

^{*1} Part VI: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 8, 1110 (1960).

^{*2} Kashimacho, Higashiyodogawaku, Osaka.