〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84(7) 615 ~ 620

UDC 615.783.19-012

94. 関 功：モルフィンアルカロイドに関する研究(第8報^{*1})

(一)-3,4,14-トリオキシモルヒナン誘導体の製造

Isao Seki: Studies on the Morphine Alkaloids. VIII.^{*1} The Preparation of the (一)-3,4,14-Trihydroxymorphinan Derivatives.

(Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.^{*2})

(一)-3,4,14-Trihydroxymorphinan derivatives were prepared from morphine alkaloids in order to examine the pharmacological effect of the hydroxyl in the 4-position and its various ethers in the morphinan-type compounds.

(Received October 23, 1963)

モルフィンアルカロイドに特有な C₍₄₎₋₍₅₎-エーテル環を開いたときに生ずる C₍₄₎-フェノール性水酸基と薬理作用との関係については従来僅かに tetrahydrodeoxycodine (V-a; R¹=CH₃, R²=H) の薬理データが見られるのみであって,¹⁾ C₍₃₎-フェノール性水酸基と薬理作用との関係のごとき詳細な考察はこれまで全く行なわれて

Chart 1.

*¹ 第7報：本誌，83，407 (1963).*² Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.1) O.J. Braenden, *et al.*: Bull. World Health Organization, 13, 937 (1955).

TABLE I.

R	R ¹	R ²	R ³	m.p. (°C)	[α] _D (CHCl ₃)	Mole. formula	Elemental anal. Calcd./Found (%)			
							C	H	N	Cl
(1) 6-Ketone (II, III)										
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	143~144	-95.1	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N	69.54 69.42	7.88 8.05	4.06 4.06	—
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	OH	245~248 (decomp.)	—	C ₂₅ H ₂₉ C ₄ N• HCl•½H ₂ O	66.2 66.47	6.89 6.85	3.09 3.12	—
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	OH	191.5 ~192.5	-72.3	C ₂₄ H ₂₇ O ₄ N	73.26 73.13	6.92 6.86	3.56 3.61	—
CH ₃	C ₂ H ₅	H	OH	275~277 (decomp.)	—	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N• HCl	61.9 61.68	7.12 7.04	3.81 3.87	9.65 9.72
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	OH	240 (decomp.)	—	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ N• HCl•H ₂ O	64.99 64.86	6.80 7.11	3.03 3.22	7.68 7.86
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	OH	215 (decomp.)	—	C ₂₀ H ₂₇ O ₄ N• HCl•½H ₂ O	61.3 61.38	7.47 7.59	3.58 3.62	9.07 9.49
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	OH	250 (decomp.)	—	C ₂₆ H ₃₁ O ₄ N• HCl•H ₂ O	65.6 66.08	7.21 7.13	2.94 3.19	—
CH ₃	H	CH ₃	OH	211~213	-98.4	C ₁₈ H ₂₃ O ₄ N	68.12 68.30	7.31 7.47	4.41 4.33	—
CH ₃	H	C ₂ H ₅	OH	282~283 (decomp.)	—	C ₁₉ H ₂₅ O ₄ N• HCl	61.9 61.53	7.12 7.01	3.81 3.91	9.65 9.55
CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	OH	187~193 (decomp.)	—	C ₃₁ H ₃₃ O ₄ N• HCl•H ₂ O	69.2 69.16	6.74 6.74	2.62 2.87	6.59 6.8
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	OH	230~235 (decomp.)	—	C ₂₆ H ₃₁ O ₄ N• HCl•½H ₂ O	66.8 66.87	7.12 6.95	3.00 3.14	—
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OH	230~240 (decomp.)	—	C ₂₁ H ₂₉ O ₄ N• HCl•½H ₂ O	62.30 61.84	7.73 7.65	3.46 3.50	8.77 8.59
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	146.5 ~147.5	-91.7	C ₂₀ H ₂₇ O ₃ N	72.92 72.56	8.26 8.22	4.25 3.77	—
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	205~207 (decomp.)	—	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ N• HCl•H ₂ O	67.25 66.94	7.23 7.04	3.14 3.24	7.97 8.37
CH ₂ =CH=CH ₂	CH ₃	CH ₃	OH	112.5 ~113.5	-114.2	C ₂₁ H ₂₇ O ₄ N	70.56 70.33	7.61 7.60	3.92 4.15	—
CH ₂ =C≡CH	CH ₃	CH ₃	OH	205 (decomp.)	—	C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N• HCl•2½H ₂ O	57.7 57.99	7.14 6.27	3.21 3.71	—
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	OH	220~230 (decomp.)	—	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ N• HCl•H ₂ O	64.9 65.43	6.98 7.07	3.04 3.17	7.69 7.73
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	OH	113~115	-95.3	C ₂₆ H ₃₁ O ₄ N	74.08 73.85	7.41 7.32	3.32 3.24	—
(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₃	H	OH	225~230	—	C ₂₂ H ₃₁ O ₄ N• HCl•1½H ₂ O	60.5 60.5	8.07 7.73	3.2 3.34	—
(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	207~210	—	C ₂₃ H ₃₃ O ₄ N• HCl•½H ₂ O	63.75 63.79	8.13 7.86	3.22 3.09	8.18 7.95
(2) 6α-Alcohol (IV-A)										
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	230~235 (decomp.)	—	C ₂₀ H ₂₉ O ₄ N• HCl	62.5 61.87	7.9 8.01	3.65 3.41	9.25 8.97
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	OH	122.5 ~123.5	-57.3	C ₂₅ H ₃₁ O ₄ N	73.32 73.17	7.63 7.79	3.42 3.33	—
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	OH	280~283	—	C ₂₆ H ₃₃ O ₄ N• HCl	67.9 67.9	7.44 7.51	3.04 3.10	—
(3) 6β-Alcohol (IV-B)										
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	240 (decomp.)	—	C ₂₀ H ₂₉ O ₄ N• HCl•½H ₂ O	61.1 60.74	7.94 8.05	3.56 3.53	9.03 9.35
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	OH	163~164	-87.3	C ₂₅ H ₃₁ O ₄ N	73.32 73.04	7.63 7.68	3.42 3.41	—
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	OH	148.5 ~149.5	-68.7	C ₂₆ H ₃₃ O ₄ N	73.73 73.77	7.85 7.87	3.31 3.37	—

(4) 6-Unsubstituted compd. (V)

CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	OH	108~109	-65.7	C ₂₀ H ₂₉ O ₃ N	72.47	8.82	4.23	—
							72.47	8.82	4.06	—
CH ₃	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	OH	235~240 (decomp.)	—	C ₂₅ H ₃₁ O ₃ N· HCl·H ₂ O	66.9	7.65	3.12	—
							66.3	7.53	3.26	—
CH ₃	H	CH ₃	OH	207~208	-79.2	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N	71.25	8.31	4.62	—
							71.26	8.24	4.48	—
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	OH	118~120	—	C ₂₅ H ₃₁ O ₃ N	76.30	7.94	3.56	—
							75.86	7.76	3.60	—
CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	OH	248~250	—	C ₂₆ H ₃₃ O ₃ N· HCl	70.2	7.71	3.15	8.00
							69.92	7.54	3.28	8.43

(5) 4⁵-Compd. (VI)

CH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	131.5 ~132.5	-48.9	C ₁₉ H ₂₅ O ₃ N	72.35	7.99	4.44	—
							72.36	8.01	4.29	—

いない。一方これまでに合成され、かつ薬理試験が行なわれたモルヒナン誘導体は tetrahydrodeoxycodine²⁾ および 3,4-メチレンジオキシ置換体³⁾ 以外はすべて4位に置換基を有しないものであって、しかもC環はすべて置換基のない飽和6員環であった。したがってこの方面においてもC₍₄₎-水酸基と薬理作用との関係は未知のままであった。そこで著者は今回モルヒナン骨核の他の部分における種々な置換基との組み合わせの上で、このC₍₄₎-水酸基と薬理作用との関係を詳細に考察することを企図し、まずこのために必要な(-)-3,4-ジハイドロオキシモルヒナン化合物を特に14-OH系化合物に重点をおいて天然のモルフィンアルカロイドから誘導することを研究した。

その結果 Chart 1 に示す経路で Table I に示す化合物を製造し、その間に二、三の知見を得たのでここに報告する。

1. C₍₄₎₋₍₅₎-エーテル環の開裂およびC₍₄₎-水酸基のエーテル化およびエステル化について 出発原料は天然物(モルフィン、コデイン、テバイン)から容易に導かれかつつぎへの変化の手掛りを有する化合物として dihydromorphinone 誘導体(I)を選んだ。このもののC₍₄₎₋₍₅₎-エーテル環は酸性接触還元、ナトリウムとアルコール、金属と酸、アルミニウム-アマルガムと水、Wolff-Kishner 法などの各還元条件で開裂するがいずれもC₍₆₎-カルボニル基の還元を伴うので現在の目的には好ましくない。結局、C₍₆₎-カルボニル基に作用せずにC₍₄₎₋₍₅₎-エーテル環のみを収率よく開く方法として、Iを亜鉛末・塩化アンモンとともに含水エタノール中で加熱する Schöpf の方法⁴⁾を採用した。

このようにして生じたC₍₄₎-水酸基は極めてフェノール性が弱く、ジアゾメタンによるメチル化、Schotten-Baumann 法によるベンゾイル化はいずれも困難である。また、アルカリ金属塩を形成し難いからエーテル化に繁用される Williamson 法では三級窒素の四級化が先行する。またC₍₃₎-水酸基のメチル化に工業的にも盛んに応用される水酸化フェニルトリメチルアンモニウム法は、tetrahydrodeoxycodine (V-a; R¹=CH₃, R²=H)では成功しなかったが⁵⁾ 14-hydroxydihydrothebainone (II-b; R¹=CH₃)では成功したと報告されている。⁶⁾ そこで著者は先に発表した Rodionov 法の改良法⁷⁾を使用して、C₍₄₎-水酸基のメチル化の難易をC環の状況の異なる幾つかの化合物について比較してみた。その結果 Table II に見られるようにこのメチル化はC₍₆₎-ケトン体(II)でもっとも容易に行なわれて単一な成績体が好収率で得られるが、C₍₆₎-アルコール体(IV; R²=H)の反応性はやや低下し、さらにC環が飽和6員環となった化合物(V; R²=H)では反応性は著しく失われかつ生成エーテル体と未反応フェノール体との分離が極めて困難であることが判った。したがってまず dihydrothebainone 体(II)のC₍₄₎-水酸基をエーテル化した後にC₍₆₎-カルボニル基をアルコールからメチレンまで還元したり、あるいはその他の部分の変換を行なうのが有利である。メチル化・ベンジル化以外は炭素鎖の多くなるにした

2) R. Grewe, *et al.*: *Ann.*, **564**, 161 (1949); O. Schnider, J. Hellerbach: *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1437 (1950).

3) M. Sasamoto: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **8**, 324, 329, 980 (1960).

4) a) C. Schöpf, T. Pfeifer: *Ann.*, **483**, 157 (1930); b) 関: 高峰研, **13**, 75 (1961).

5) L. Small, F. L. Cohen: *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 802 (1932).

6) C. Schöpf, F. Borkowsky: *Ann.*, **452**, 249 (1927).

7) 関: 高峰研, **12**, 56 (1960).

がって四級アンモニウム水酸化物のエーテル化能力は低下するから、この場合には *p*-トルエンスルホン酸エステルの方が有効であった。たとえば 14-hydroxydihydrothebainone (II-b; $R^1=CH_3$) の $C_{(4)}$ -エチルエーテル(III-b; $R^1=CH_3$, $R^2=C_2H_5$) の収率は水酸化フェニルトリエチルアンモニウムを用いたときは 43~45% であったが、*p*-トルエンスルホン酸エチルエステルを用いたときは 61% に上昇した。

$C_{(4)}$ -エーテルの IR スペクトルはクロロホルム溶液中で $7.7\sim 7.72\mu$ に ν_{C-O} を示し、 $C_{(3)}$ -エーテルの IR スペクトル ($7.8\sim 7.85\mu$) との区別は容易である。

$C_{(4)}$ -水酸基の *p*-トルエンスルホン化は $C_{(6)}$ -ケトン体においても全く行なわれず原料回収に終わった。また 14-hydroxydihydro-6 β -thebainol (IV-B-b; $R^1=CH_3$, $R^2=H$) では 3 個の水酸基の中 6 位のみがエステル化を受けて、97% の収率で 6-O-mono-*p*-toluenesulfonate を与えた。

TABLE II. Yield of 4-Methyl Ether by Phenyltrimethylammonium Hydroxide

4-Hydroxy-compd. ($R=R^1=CH_3$; $R^2=H$)	Yield of 4-methyl ether ($R^2=CH_3$) (%)	
	$R^3=OH$	$R^3=H$
6-Ketone (II)	83.7 (III-b)	76 (III-a)
6 α -Alcohol (IV-A)	76.7 (IV-A-b)	
6 β -Alcohol (IV-B)	61.1 (IV-B-b)	
4 β -Compound (VI)	50.0 (VI-b)	
Tetrahydrodeoxycodine (V)	53 (V-b)	58 (V-a)

TABLE III. Yield of von Braun Degradation's Product of Dihydrothebainone
4-Methyl Ether (III : $R^1=R^2=CH_3$)

Product	14-OH (%)	14-H (%)
Sec. amine compd. (basic) ^{a)}	23.4	61.7
Amido type compd. (non-basic) ^{b)}	27.85	23.4

a) IR : 6.16μ none

b) IR : 6.16μ (strong) (amide I)

2. 三級窒素上の置換について 14-OH 系 dihydrothebainone 体の N-メチル基を臭化シアン法で脱メチルして二級アミンとする反応は、意外にも目的の二級アミンの収率が極めて悪かった。しかし 14-H 系では何等異常なく高収率で二級アミンが得られた (Table III)。したがって両者間のこの著しい差異の原因は 14-OH 系で見られる $C_{(14)}$ -水酸基と空間的に近い 17 位窒素の不對電子間の O-H...N 型分子内相互作用⁸⁾にあると判断される。この結果から 14-OH 系の N-置換モルヒナン誘導体を有利に製造するには dihydrocodeinone 体であらかじめ窒素上の置換を行なった後に $C_{(4)-(5)}$ -エーテル環を開いて所望の dihydrothebainone 体に導く必要がある。

14-OH 系 N-nordihydrocodeinone 体における窒素上の置換反応はフェネチル化以外は全く 14-H 系と異なることなく行なわれた。従来 14-H 系でのみ知られた N-フェネチル化は、ハロゲン化フェネチルによる二級アミンの直接フェネチル化が収率の悪いことから、N-フェニルアセチル体を $LiAlH_4$ で還元する方法が推奨された。⁹⁾しかしこの方法を 14-OH 系に適用したところ意外にも極めて悪い収率 (5~15%) を示した。この反応にも上と同様に O-H...N 型分子内相互作用が関与することが考えられる。そこで直接フェネチル化を検討し直した結果、従来使用された反応温度が低過ぎることを認め、二級アミンに $95\sim 120^\circ$ の温度で 20~24 時間ハロゲン化フェネチルを作用させれば、80% 前後の高収率で N-フェネチル置換体が得られることを知った。

ここに製造した化合物の薬理作用については別に詳細な報告が出された。¹⁰⁾

8) 関：高峰研, 13, 67 (1961).

9) L. Small, *et al.* : J. Org. Chem., 23, 1387 (1958).

10) 関, 高木, 小林 : 本誌, 84, 280 (1964).

実験の部*

C₍₄₎₋₍₅₎-エーテル環の開裂 dihydromorphinone C₍₃₎-エーテル (I) 1 mole を Zn 末 6 mole およびこれと同重量の NH₄Cl と混合し、50 倍容量の 80~90% EtOH 中で既報¹⁰⁾ のように処理すると、C₍₄₎-フェノール体 (II) が 90~95% の収率で得られる。

C₍₄₎-水酸基のエーテル化 1) Rodionov 法の改良法によるエーテル化：C₍₄₎-フェノール体 1 mole に 1.05 mole 当量の水酸化フェニルトリアルキルアンモニウムまたは水酸化フェニルジメチルベンジルアンモニウムの PrOH 液を加え、以下既報⁷⁾ のように処理して pH 12.0 以上のベンゼン抽出物をベンゼン-石油エーテル (8:2) 混合溶媒に溶かし、溶質の 10 倍重量の Al₂O₃ カラムを通し、同一溶媒で溶出されるものを集めると C₍₄₎-アルキルおよびベンジルエーテルが得られる。

2) *p*-トルエンスルホン酸エステル (TsOR) によるエーテル化：abs. EtOH 50 ml. に KOH 0.6 g. を溶解した液に TsOR 1.05 mole 当量と C₍₄₎-フェノール体 0.01 mole を加え、4 hr. 加熱還流した後 10% HCl で酸性とし水で倍量に希釈し、減圧下に EtOH 分を留去する。残留液を 30% KOH で pH 12.0 以上としベンゼン抽出、ベンゼン液は以下 1) のベンゼン液と同様に処理すると 60~80% の収率で C₍₄₎-エーテルが得られる。なお 1), 2) の方法でつぎの二種の C₍₃₎-エーテルを作った。

14-Hydroxydihydromorphinone 3-ethyl ether (I-b; R¹=C₂H₅) 収率 1) で 31.3%, 2) で 62.9%. m.p. 149~150° (EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -120.5° (c=3.12, CHCl₃). C₁₉H₂₃O₄N Anal. Calcd.: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25. Found: C, 69.45; H, 7.16; N, 4.23.

14-Hydroxydihydromorphinone 3-benzyl ether (I-b; R¹=CH₂C₆H₅) 収率 1) で 87.2%. m.p. 135.5~136.5° (CHCl₃-EtOH). $[\alpha]_D^{20}$ -186.5° (c=3.85, CHCl₃). C₂₄H₂₅O₄N Anal. Calcd.: C, 73.63; H, 6.44; N, 3.58. Found: C, 73.60; H, 6.45; N, 3.46.

C₍₆₎-ケトン体の還元 1) 6 α -アルコールの生成：C₍₆₎-ケトン体 (III) を既報¹¹⁾ のように Ponndorf 法で還元し、ベンゼン抽出物は 20 倍重量の Al₂O₃ カラムを通し、ベンゼンで溶出されるものを集めれば 70% の収率で 6 α -アルコール (N-A) が得られる。カラムはつぎに Et₂O-MeOH 同量混液で溶出を行なうと 6 β -アルコール (N-B) が 20% の収率で得られる：

2) 6 β -アルコールの生成：C₍₆₎-ケトン体 (III) を既報¹¹⁾ のように Bouveault-Blanc 法で還元し、CHCl₃ 抽出物を 1) のように Al₂O₃ カラムにかけ、ベンゼンで溶出される 6 α -アルコール (収率 15~17%) を去った後、Et₂O-MeOH 同量混液で溶出されるものを集めると 70~80% の収率で 6 β -アルコール (N-B) が得られる。

3) C₍₆₎-メチレン体の生成：C₍₆₎-ケトン体 (III) を既報¹⁰⁾ のように Zn 末と HCl で還元する。N-置換体の中には HCl 塩が難溶性なものがあるがこのときは HCl の使用量を 2~5 倍とする。C₍₆₎-メチレン体 (V) の収率は 40~60% である。

(-)-3-Hydroxy-4-alkoxy-6-oxomorphinan (III; R¹=H) の製造 (-)-3-benzyloxy-4-alkoxy-6-oxomorphinan (III; R¹=CH₂C₆H₅) 0.01 mole を 10% AcOH 50 ml. に溶解し、99% EtOH 25 ml., 活性炭 1 g., 0.5% PdCl₂ 液 17 ml. を加え、常温常圧で H₂ 気流中振盪する。8~9 hr. で計算量の H₂ を吸収したら触媒を分別し、EtOH を減圧下に留去し、NH₄OH で中和後 Na₂S₂O₄ で脱色しさらに NH₄OH で pH 9.0 とし CHCl₃ 抽出、CHCl₃ 抽出液は水洗し Na₂SO₄ で乾燥後 5~10 g. の Al₂O₃ カラムを通し、CHCl₃ で溶出されるものを集めると収率 80~83% で C₍₃₎-フェノール体 (III; R¹=H) が得られる。また III (R¹=CH₂C₆H₅) を 10% HCl 20~30 倍量と 90° の湯浴上に 1~3 hr. 加熱しても、20~30% の収率で C₍₃₎-フェノール体得られる。

14-Hydroxydihydro-6 β -thebainol 6-O-mono-*p*-toluene sulfonate 14-hydroxydihydro-6 β -thebainol (N-B-b; R¹=CH₃, R²=H) 3.2 g. をピリジン中 0~5° で TsCl 4 g. と 3 hr. 攪拌して作った。収量 3.2 g. m.p. 171.5~172.5° (MeOH). $[\alpha]_D^{20}$ -117° (c=2.88, CHCl₃). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ μ : 2.72 (C₍₄₎-OH), 2.85 (C₍₁₄₎-OH), 7.38, 8.5 (R-SO₂-R). C₂₅H₃₁O₆NS Anal. Calcd.: C, 63.4; H, 6.59; N, 2.96; S, 6.76. Found: C, 63.57; H, 6.64; N, 2.99; S, 6.47.

6-Ethylenedioxy-14-hydroxydihydrocodeinone 14-hydroxydihydrocodeinone 2.9 g. をエチレングリコール 10 ml. および TsOH 2 g. とともにベンゼン 50 ml. 中で 7 hr. 共沸脱水して作った。m.p. 195~197°. 収量 2.05 g. $[\alpha]_D^{20}$ -164.7° (c=2.07, CHCl₃). C₁₉H₂₃O₅N Anal. Calcd.: C, 66.07; H, 6.71; N, 4.07. Found: C, 66.06; H, 6.73; N, 4.01.

14-OH 系 N-フェネチル化の一般法 14-OH 系 N-nor 体 1 mole を C₆H₅CH₂CH₂Br 1.08 mole および K₂CO₃ 1.08 mole 当量とともに PrOH, iso-BuOH または sec-BuOH の中で 20~24 hr. 攪拌下に煮沸還流する。無機物を分別した液は減圧乾涸し、残留物をベンゼンに溶解し温時に dil. HCl で抽出する。抽出液はベンゼンで洗った後活性炭脱色し、NH₄OH でアルカリ性としベンゼンまたは CHCl₃ で抽出すると N-フェネチル体得られる (Table IV)。

*3 融点は未補正。

11) 関：本誌, 83, 402 (1963)。

TABLE IV. N-Phenethyl-14-hydroxymorphine Alkaloids

R ₁	R ₂	Yield (%)	m.p. (°C) (recryst. solvent)	[α] _D (CHCl ₃)	Mole. formula	Elemental anal. Calcd./Found (%)			
						C	H	N	Cl
CH ₃	=O	83.8	147~148 (EtOH-CHCl ₃)	-167.8	C ₂₅ H ₂₇ O ₄ N	74.05 73.97	6.71 6.74	3.45 3.39	—
CH ₃		48.4	157~159 (EtOH)	-141.8	C ₂₇ H ₃₁ O ₅ N	72.14 72.29	6.95 7.07	3.12 3.08	—
H	=O	60.3 ^{a)}	285~290 (decomp.)	—	C ₂₄ H ₂₆ O ₄ NCl •H ₂ O	64.7 64.04	6.33 6.45	3.14 3.63	—
CH ₃		48.2	105~106 (Et ₂ O)	-131.5	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ N	73.68 73.83	7.17 7.15	3.44 3.47	—
H		55.7 ^{a)}	243.5~247 (EtOH-CHCl ₃)	—	C ₂₄ H ₂₇ O ₄ N	73.26 72.96	6.92 6.97	3.56 3.77	—
CH ₃		44.4 ^{b)}	129~130 (Et ₂ O)	-112.7	C ₂₅ H ₂₉ O ₄ N	73.26 73.84	6.92 6.81	3.56 3.56	—
H		80.4 ^{a)}	190~200 (decomp.)	—	C ₂₄ H ₂₈ O ₄ NCl •2H ₂ O	61.8 61.72	6.93 6.76	3.01 2.41	7.26 7.69
CH ₃	=H ₂	71.8	238~241	—	C ₂₅ H ₃₀ O ₅ NCl •1/2H ₂ O	68.7 68.44	7.16 7.10	3.21 3.36	8.12 8.63

a) It was prepared from the corresponding codeine compound by the demethylation using pyridine hydrochloride.

b) It was prepared from the corresponding codeinone compound by the Ponndorf reduction and in this reduction the another epimer was obtained in the yield of 37.1%.

N-Pentyl-14-hydroxydihydronormorphinone (I: R=C₅H₁₁, R¹=H, R³=OH) C₃₀H₄₁I と 14-hydroxy-dihydronorcodeinone とから作った N-pentyl-14-hydroxydihydronorcodeinone (油状物質) を, HCl-ピリジンと加熱して脱メチルして作った. 収率 50.7%. m.p. 167~169° (Et₂O). C₂₁H₂₇O₄N Anal. Calcd.: C, 70.56; H, 7.61; N, 3.92. Found: C, 70.54; H, 7.60; N, 3.98.

N-Phenacyl-14-hydroxydihydronormorphinone (I: R=CH₂COC₆H₅, R¹=H, R³=OH) 14-hydroxy-dihydronormorphinone 8.6 g. (0.03 mole) を C₆H₅COCH₂Br 6.5 g., NaHCO₃ 3 g. とともに EtOH 中で 7 hr. 煮沸還流して作った. 塩基は油状物質. HCl 塩は d.p. 283~285°. C₂₄H₂₄O₅NCl•H₂O Anal. Calcd.: C, 62.7; H, 5.70; N, 3.05; Cl, 7.73. Found: C, 62.93; H, 5.55; N, 3.36; Cl, 7.78.

終わりに本研究に当り終始厚い御指導, 御鞭撻を戴いた津田東教授, 松居研究所長, 岩井研究所次長に深く感謝致します. また元素分析, IR スペクトル測定をお願いした当研究所担当諸兄姉にお礼申し上げます.

三共株式会社研究所