薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (7) 621 ~ 625

UDC 615.783.19-012

95. 関 功：モルフィンアルカロイドに関する研究(第9報^{*1}) Aminomorphide
誘導体について その1 エナミンの形成および
 α, β -不飽和ケトンへのアミンの付加

Isao Seki : Studies on the Morphine Alkaloids. K.^{*1} On the Amino-
morphide Compounds. (1). The Formation of Enamines and
the Addition of Amines to α, β -Unsaturated Ketones.

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

Reactivity of enamine formation between 6-ketone compounds (I and III) of morphine alkaloids and various secondary amines was compared. In codeinone-type α, β -unsaturated ketone (IV), addition of amine to its conjugated double bond was found to occur preceding enamine formation with the 6-carbonyl group.

(Received October 23, 1963)

既知のアミノ置換モルフィン誘導体はそのほとんどが1あるいは2位に置換したもので¹⁾ その薬理活性は著しく減弱していると報告されている。²⁾ 一方モルフィンアルカロイドの構造中薬理活性に大きな影響をおよぼすC環にアミノ置換したのも過去に二、三作られているが³⁾ その薬理作用に関する組織的な研究は全く行なわれていなかった。著者は今回このC環の周辺において塩基性基の増加あるいは位置移動を行なったときにモルフィンアルカロイドが元来所有する薬理作用が如何なる定性的変化を示すかを知るための研究に着手した。文献既知のいくつかのC₍₆₎-またはC₍₈₎-aminomorphide³⁾はすべてC₍₆₎-またはC₍₈₎-halogenomorphideのアミノ置換で作られたが、Stork⁴⁾はこの反応がSN₂またはSN₂'型で進むことから、これ等のアミノ基はいずれも β -配位であることを示した。したがって α -配位を有するものは未だ知られていない。そこでこの点をも併せ検討するためにまずaminomorphideの新合成法を研究した。

モルフィンアルカロイドのC₍₆₎-ケトン体は天然物(モルフィン・コデイン・テバイン)から容易に導かれる故に、このものから直接aminomorphideを作り得たならば、 α, β -両異性体が同時に得られる可能性もあり有利と考えたので、この点を研究し新知見を得たのでここに報告する。本報告ではその中からエナミンの合成について述べる。

1) 飽和ケトンと各種アミンとの反応 dihydrocodeinone 型(I)では少量の β -トルエンスルホン酸を触媒として沸騰ベンゼン中で各種二級アミンと共沸脱水下に反応させてエナミン(II)の合成を行なった。使用した二級アミンの反応性はつぎのごとき順序であった。

一般にエナミンの形成は脂環式二級アミン特にピロリジンがすぐれているが、今回の実験の場合も同様な傾向を示した。ピロリジンは1.5~2時間の反応で完全に一定組成のエナミン(II-a)を作るが、この場合 β -トルエンスルホン酸のごとき触媒または無水炭酸カリウムのごとき脱水剤の存在なしでは反応しなかった。モルホリン、ジメチルアミンの場合は6~8時間加熱後もなお微量の未反応ケトン体が存在し、生成エナミンとの分離が14-

*¹ 第8報：本誌，84，615(1964)。

*² Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) H. Wieland, P. Kappelmeier : Ann., 382, 306 (1911); 落合，中村：本誌，59，425 (1939)。

2) O. J. Braenden, et al. : Bull. World Health Organization, 13, 937 (1955)。

3) E. Vongerichten, F. Müller : Ber., 36, 1590 (1903); L. Small, F. S. Palmer : J. Am. Chem. Soc., 61, 2186 (1939); 落合，吉田：本誌，59，424 (1939)。

4) G. Stork, F. H. Clark : J. Am. Chem. Soc., 78, 4619 (1956)。

Chart 1.

Chart 2.

OH 系で特に困難であった。ピペリジンでは 8 時間以上の加熱でもエナミンの生成は不完全で、反応混合物から原料ケトン体を約 50% 回収した。またジエチルアミンでは反応の進行は一層不完全であり、ジプロピルアミンではほとんどエナミンの生成が認められなかった。エナミン (II) の生成は生成物の IR スペクトルにおける C₍₆₎-カルボニル基の吸収 (5.85 μ) の消失と、6.12~6.13 μ (エナミン)⁵⁾ および 11.1 μ (Δ^6)^{3,4)} の吸収の出現、および元素分析によって確認した。そしてこのエナミン (II) は希酸で加水分解すると、室温下 2 時間で定量的に原料ケトン体 (I) を復生する。

一方 dihydrothebainone 型 (III) では上と同様な条件では反応中の着色が著しく、かつ淡赤色非結晶性反応混合物の有する C₍₆₎-カルボニル基 (5.82 μ) の吸収強度は原料ケトン体のそれとほとんど同程度で、このものをアルミナカラムを通して脱色精製すると原料ケトン (III) の回収のみであった。

2. α, β -不飽和ケトンと各種アミンとの反応 codeinone 型 α, β -不飽和ケトン (IV) に対する二級アミンの反応も I と同様に実施し、エナミン形成の難易について I の場合と同様な結果を得た。ピロリジンは特に容易で触媒なしでも反応が進行した。しかし codeinone (IV-a) では窒素気流下の反応でも着色が著しく、その生成物はカルボニル基の IR 吸収が認められずエナミン形成が考えられるにもかかわらず、これから単一物質を結晶性に得ることができなかった。14-hydroxycodeinone (IV-b) は着色することもなく容易に m.p. 166° の結晶性ピロリジール-エナミンを与えたがその元素分析値は予想したエナミンにさらに 1 分子のアミンが付加した化合物の理論値に一致した。このエナミンは pH 5.0~7.0, 30° で 2 時間放置して加水分解すると、定量的に原料ケトン (IV-b) を復生する。一方 pH 2.0 以下の強酸性で加水分解すると、30° で 2~3 時間の条件では m.p. 165~166° の二塩基性ケトン体 (VI-a; R=OH) のみが得られたが 6 時間の放置ではこの結晶の外に同量の原料ケトン (IV-b) が得られた。この m.p. 165~166° の二塩基性ケトン (VI-a; R=OH) の IR スペクトルは正常強度の飽和 6 員環ケトンの吸収 (5.8 μ) を有し、また通常の dihydrocodeinone 型ケトン (I) に見られるように 6.12 μ と 6.22 μ との吸収強度は同一であり、かつこのものは接触還元を受けないから C 環には不飽和結合は存在しない。一方先に 1 で述べたようにジメチルアミン、モルホリン、ピペリジンの各二級アミンは飽和ケトン体 (I) と長時間加熱してもエナミン形成が不完全であった。しかし、 α, β -不飽和ケトン体 (IV) との反応では 1.5~2 時間の加熱でよく結晶する二塩基性ケトン (VI-b, VI-c, VI-d) を好収量で与えた。

これらの結果は codeinone 型ケトン (IV) では C₍₆₎-カルボニル基とのエナミン形成以前に α, β -共役不飽和系に対してアミンの付加が行なわれることを示す。一般にビニルケトンへのアミンの付加は β -アミノケトンを生ず

*3 この二重結合の位置については、エナミン (II) の接触還元の結果からも確かめられた。詳細は第 10 報で述べる。

5) 辻：化学の領域，16，183 (1962)。

るから、⁶⁾ これらの二塩基性ケトンはいずれも 8-アミノ付加物 (V-a~d) と考えられ、おのおの元素分析値も相当する VI の理論値に一致した。また 14-hydroxycodeinone (IV-b) とピロリジンの反応においては付加反応について C(8)-カルボニル基とのエナミン形成が容易に行なわれて V-a (m.p. 166°) が得られるのである。

Chart 3.

Chart 4.

二塩基性ケトン (VI) はアルコールと煮沸するとアミン臭を発して一部分解し原料ケトン体 (V) を生ずる。この傾向は 14-OH 系のモルホリノおよびピペリジノ両付加体において特に著しい。また VI は pH 5.0~7.0 で室温に 2~3 時間放置すれば定量的に原料ケトン体 (V) を復生するにもかかわらず、pH 2.0 以下の強酸性で同一時間放置しても全く変化しなかった。本付加反応が先に述べたように α, β -共役不飽和系に対するアミンの求核的付加⁶⁾ と考えられるから強酸性下において付加体 (VI) が安定化する一方、強酸性から中性 (さらに恐らくアルカリ性アルコール液) になると 8 位から急速にアミンが脱離して原料の α, β -不飽和ケトン (IV) を復生するこの現象は、たとえばアルドール縮合体、Michael 型付加体、Mannich 塩基、 β -アミノケトンなどに見られる塩基

6) a) D. Cram, G. Hammond: "Organic Chemistry," p. 278 (1959) McGraw-Hill; b) 実験化学講座, 20, 505 丸善; c) N.H. Cromwell: Chem. Revs., 38, 83 (1946).

性触媒下において容易に起こる β -脱離と同類なものと解釈される.⁷⁻¹²⁾

Ⅵ におけるアミンの付加位置が8位であることおよびその配位についての証明は 8-aminodihydrocodeinone のいくつかの反応性ととも第11報で述べる。

実 験 の 部^{*4}

エナミン製造の一般法 原料ケトン体 0.01 mole をベンゼン 70 ml. に溶解し、二級アミン 0.02 mole と α -トルエンスルホン酸 0.03 g. を入れて煮沸し共沸脱水する。反応時間はピロリジンをういたとき、1.5~2 hr., モルホリン、ピペリジン、ジメチルアミンを用いたとき 6~8 hr. である。ベンゼン液は室温に冷却し 10% Na_2CO_3 液 10 ml. ずつ2回、水 30 ml. ずつ3回で洗った後、ベンゼンを留去するとほとんどの場合結晶性残留物を得るから、適当な溶媒で再結晶して精製する (Table I)。

TABLE I. Enamines of Codeinone Type $\text{C}_{(6)}$ -Ketones

X	R	R'	R ₂ 'N	Yield (%)	m.p. (°C) (recryst. solvent)	[α] _D (CHCl ₃)	Mole. formula	Elemental analysis		
								Calcd.	Found	(%)
								C	H	N
—	H	CH ₃		85.6	155.5~156.5 (EtOH)	—352.5	C ₂₂ H ₂₈ O ₂ N ₂	74.96 74.89	8.01 7.97	7.95 8.05
—	OH	CH ₃		94.7	189~192 (EtOH)	—320.7	C ₂₂ H ₂₈ O ₃ N ₂	71.71 71.43	7.66 7.59	7.60 7.57
—	OH	CH ₂ CH ₂ -C ₆ H ₅		98.2	176.5~178.5 (EtOH)	—220.7	C ₂₉ H ₃₄ O ₃ N ₂	75.95 75.45	7.47 7.47	6.11 5.98
—	OH	H		66.7	210~212 (decomp.) (EtOH-CHCl ₃)	—	C ₂₁ H ₂₆ O ₃ N ₂	— —	— —	7.90 7.48
OH	CH ₃		94.25	166 (EtOH-Et ₂ O)	—238.8	C ₂₆ H ₃₅ O ₃ N ₃	71.36 71.02	8.06 8.23	9.60 9.49
—	H	CH ₃		81.7	176~178 (EtOH)	—321.6	C ₂₂ H ₂₈ O ₃ N ₂	71.71 71.40	7.66 7.55	7.60 7.45
—	OH	CH ₃		86.5	196~198 (EtOH)	—294.8	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂	68.72 68.44	7.34 7.33	7.29 7.22
—	H	CH ₃	Me ₂ N	50	122.5~123.5 (MeOH)	—285.7	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ N ₂	73.59 73.32	8.03 8.17	8.58 8.46
Me ₂ N	OH	CH ₃	Me ₂ N	32	148~151 (Bz-Et ₂ O)	—236.5	C ₂₂ H ₃₁ O ₃ N ₃	68.54 68.83	8.11 8.15	10.90 10.90

8-アミノ付加体製造の一般法 原料ケトン体 (Ⅳ) 0.01 mole をベンゼン中で 0.01 mole の二級アミンと 1.5~2 hr. 煮沸還流した後、ベンゼンを留去すると 8-アミノ付加体 (Ⅵ) が結晶性に残るからこれを手早く適当な溶媒 (なるべく無極性溶媒) から再結晶して精製する。14-OH 系では少量混在するエナミンが再結晶法では分離できないから、ベンゼン留去残留物を後述の 8-アミノ付加体の加水分解 (2) にしたがって処理して精製する (Table II)。

*4. 融点は未補正。

7) Ref. 6)-(a), p. 399; 6)-(c), p. 124.

8) T. Rogers : J. Chem. Soc., **1955**, 769.

9) P. Zuman, V. Horák : Collection Czechoslov. Chem. Commun., **27**, 187 (1962).

10) H. Laramona : Compt. rend., **240**, 2544 (1955).

11) H. Rivière : Ann. chim. (Paris), **5**, 1273 (1960).

12) V. Horák, et al. : Tetrahedron Letters, **1961**, 744.

TABLE II. 8-Amino-substituted Dihydrocodeinones

R	R ₂ 'N	Yield (%)	m.p. (°C) (recryst. solvent)	[α] _D (CHCl ₃)	Mole. formula	Elemental anal. Calcd./Found (%)		
						C	H	N
H		39.7	186~187 (EtOH)	-75.5	C ₂₃ H ₃₀ O ₃ N ₂	72.22 71.91	7.91 7.94	7.32 7.31
H		33.5	203 (EtOH)	-78.2	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂	68.72 68.54	7.34 7.34	7.29 7.49
OH		—	165~166 (Et ₂ O)	-151.1	C ₂₂ H ₂₈ O ₄ N ₂	68.72 68.98	7.34 7.26	7.29 7.42
OH		—	174~176 (Et ₂ O)	-158.3	C ₂₃ H ₃₀ O ₄ N ₂	69.32 68.97	7.59 7.38	7.03 6.80
OH		—	206.5~208.5 (Et ₂ O)	-178.8	C ₂₂ H ₂₈ O ₅ N ₂	65.98 66.63	7.05 6.88	7.00 6.91
OH	Me ₂ N	—	174~175 (Et ₂ O)	-187.1	C ₂₀ H ₂₆ O ₄ N ₂	67.02 66.85	7.31 7.27	7.82 7.69

8-アミノ付加体の加水分解 1) pH 5.0 以上の場合：V-a または VI-a (R=OH) 0.01 mole を水 20 ml. に入れ、10% AcOH を滴下して pH 5.0~6.0 で溶解させる。この液を 30° で 2 hr. 放置した後、氷冷しつつ NH₄OH でアルカリ性とし CHCl₃ 抽出する。CHCl₃ 液は水洗の後 Na₂SO₄ で乾燥し CHCl₃ を留去すると粗結晶 3 g. (V-a として 0.01 mole に相当) を得る。Et₂O で洗うと 2.9 g. (92.7%) の純品となる。m.p. 273~274°. 14-hydroxycodeinone (IV-a) と混融して降下せず。

2) pH 2.0 以下の場合：V-a 2.2 g. (0.005 mole) を水に入れ 10% HCl を滴下し pH 2.0 以下として全溶させる。この液を 25~30° で 2 hr. 放置した後氷冷しつつ NH₄OH でアルカリ性とし CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 液は水洗し Na₂SO₄ で乾燥の後 CHCl₃ を留去し、残留物を Et₂O で再結晶すると 1.7 g. の VI-a (R=OH) を得た。m.p. 165~166°. この場合 30° で 6 hr. 放置したときは、V-a 1.5 g. から VI-a 0.4 g. と VI-a (R=OH) 0.5 g. とを得た。

この VI-a (R=OH) 8.8 g. (0.02 mole) を水 80 ml. に入れ 10% HCl で pH 2.0 以下として溶解し、25~30° で 2 hr. 放置後上と同様にして抽出すると m.p. 166° の結晶 7.2 g. を得た。これは原料の VI-a (R=OH) と全く一致した。

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大教授、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 スペクトルの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