

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (5) 618-622 (1978)

UDC 547.466.23.04 : 541.632.04

***l*-エフェドリンのキラリティーを利用した合成：アラニンおよび
フェニルグリシンの不斉合成¹⁾**

高橋 浩, 野口博美, 富田考一, 乙益寛隆
星薬科大学²⁾

**Synthesis by Using Chirality of *l*-Ephedrine: Asymmetric Synthesis
of Alanine and Phenylglycine¹⁾**

HIROSHI TAKAHASHI, HIROMI NOGUCHI, KOUICHI TOMITA, and HIROTAKA OTOMASU

Hoshi College of Pharmacy²⁾

(Received October 5, 1977)

The chiral hydrazone compounds (IVa and IVb) were obtained by the condensation of methyl pyruvate and ethyl phenylglyoxylate with *l*-ephedrine-N-amine. Reduction of the C=N group in these compounds was carried out using Pd-C (10%) catalyst in ethanol at room temperature, followed by hydrogenolysis of the N-N linkage using the same catalyst in acidic ethanol solution under pressure of 3—4 kg/cm² at 50—60°, and amino acid esters and *l*-ephedrine were obtained.

Alanine and phenylglycine formed by hydrolysis of amino acid esters afforded *R* configuration with optical purity of 38% and 37%, respectively. The optical purity of *l*-ephedrine decreased only by 3.4% and 1.5% in several case during a cycle of the amino acid synthesis using *l*-ephedrine as a chiral reagent.

Keywords—*l*-ephedrine-N-amine; *l*-ephedrine-N-amine Schiff base; asymmetric synthesis of alanine; asymmetric synthesis of phenylglycine; asymmetric reduction of hydrazone; azomethine stereoselective reduction; hydrazone asymmetric reduction; *l*-ephedrine as chiral reagent

天然物がもっているキラリティーを利用することによって不斉化合物を合成するには、まず第一に、用いた天然物のキラリティーができるだけ効率よく合成する化合物に伝達されることである。さらに第二に、用いた天然物のキラリティーが、反応終了後にも、消失せず保存されており、繰り返し不斉反応に利用されることである。

第二の条件を満たすために、本研究では、アルカロイドのアミノ基を hydrazino 基に変換した化合物を不斉反応に利用することを計画した。このような立場からの研究は極めて少なく、1966 年 Kost ら³⁾ によって、anabesine (*Anabasis Aphylla* のアルカロイド) のキラリティーを利用し、ethyl pyruvate から L-alanine ethyl ester が合成されている。1976 年になって、(S)-bornylamine および (R)-isobornylamine を用いて、ethyl pyruvate から、L-alanine が合成されている。⁴⁾ われわれは、*l*-ephedrine のキラリティーを利用してアミノ酸の合成を試みた。

日本薬局方塩酸エフェドリン (I) を原料として用い、これを水溶液とし、亜硝酸ナトリウムを水冷下に反応させると、mp 92° の N-nitrosoephedrine (II) がえられた。この化合物 (II) の赤外吸収 (IR) スペクトルでは、原料 (I) のアミノ基の吸収が消失し、新たに、ニトロサミンに特有の吸収が観測された。また、核磁気共鳴 (NMR) および 質量 (MS) スペクトルでは、ともに、化合物 (II) がニトロ化合物であることを明白に示した。

ニトロ化合物 (II) は、希酢酸中亜鉛で還元され、N-アミノ化合物 (III) に変化した。この化合物は炭酸カリウムによる弱アルカリ性においてベンゼン溶媒で抽出することによってえられた。III は、淡黄色の油状物であって、その IR スペクトルには、II のニトロサミンの吸収が消失し、新たに、アミノ基の吸収が観測された。

1) 日本薬学会第 97 年会で発表、東京、1977 年 4 月。

2) Location: 2-4, Ebara, Shinagawa, Tokyo.

3) A.N. Kost, R.S. Sagitullin, M.A. Yurovskaja, *Chem. Ind.* (London), 1966, 1496.

4) S. Kiyooka, K. Takeshima, H. Yamamoto, K. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 49, 1897 (1976).

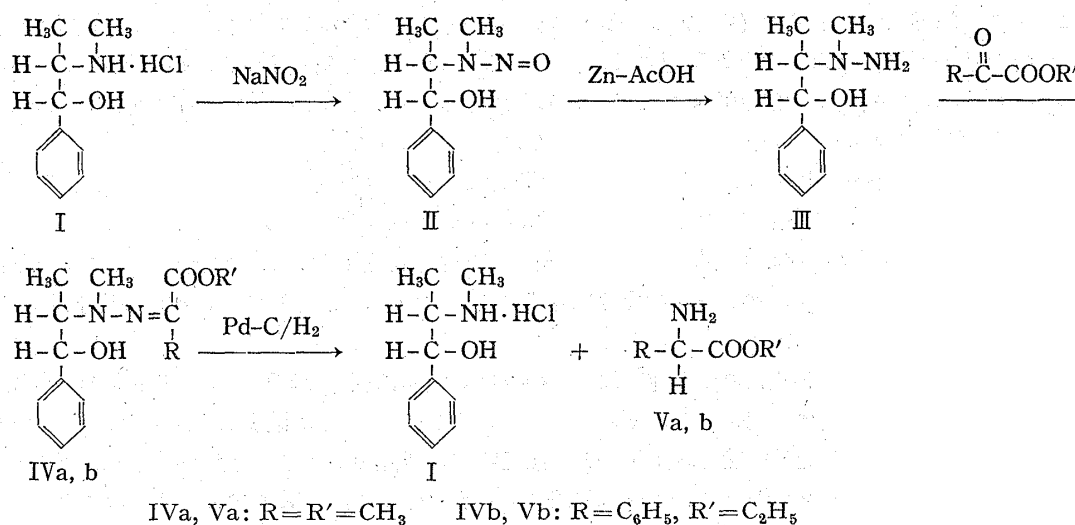


Chart 1

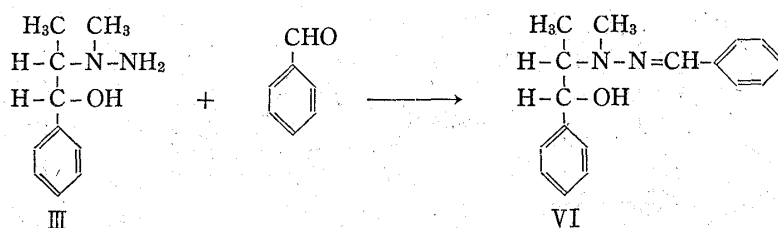


Chart 2

また、NMR および MS スペクトルにより、III の構造が確認された。この化合物 (III) は、水溶液中でアルカリ性を高めると容易に分解して、benzaldehyde に変化し、これが未変化の III のアミノ基と縮合して、N-(benzylideneamino)-*l*-ephedrine (VI) を生成した。VI の構造は、III に直接 benzaldehyde を加えて縮合させてえた化合物と同定することによって確認した。

N-アミノ化合物 (III) に methyl pyruvate を加え反応させると、アミノ基とカルボニル基が縮合し、azomethine 化合物がえられ、この反応成積体をシリカゲルクロマトグラフィーで分離精製すると、hydrazono ester 化合物 (IVa) がえられた。IVa は、IR スペクトルで、 ν_{OH} (3420 cm^{-1}) および $\nu_{\text{C=O}}$ (1700 cm^{-1}) を示し、NMR スペクトルで、エステルの O-メチル基のピーク ($\delta 3.80$) を示した。われわれは、はじめ hydrazono lactone 化合物であることを期待したが、ラクトン環に閉環することなく hydrazono ester 化合物であることが判明した。IVa の構造については、IR, NMR および MS スペクトルの結果から、N-[(α -methoxycarbonyl-ethylidene)amino]-*l*-ephedrine (IVa) であることが確認された。また、この化合物は、NMR スペクトルおよびガスクロマトグラフィーの測定の結果から、立体異性体の混合物ではないことがわかった。また、IVa を閉環して、hydrazono lactone 化合物に変換させるために、Corey ら⁵⁾の方法に従って、 NaOCH_3 存在下ベンゼン中で還流したが成功しなかった。

ケトエステル化合物として、methyl pyruvate のかわりに ethyl phenylglyoxylate を使用すると、N-アミノ化合物 (III) は、IVa の場合と同様に、hydrazono ester 化合物 (IVb) を与えた。IVb は mp 73° の無色板状晶で、IR, NMR および MS スペクトルの結果から、その構造は N-[(α -ethoxycarbonylbenzylidene)amino]-*l*-ephedrine (IVb) であることが確められた。

Hydrazono ester 化合物 (IVa および IVb) をエタノールにとかし、Pd-C を触媒として接触還元を行ない、つぎに、塩酸酸性中、加圧下で反応させると、水素化分解が進行した。反応混合物は薄層クロマトグラフィー

5) E.J. Corey, R.J. McCaully, H.S. Sachder, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2476 (1970).

(TLC) によって、塩酸エフェドリン (I)、アミノ酸エステル塩酸塩 (Va および Vb)、および出発物質 (IVa および IVb) の 3 者の混合物であることが確認された。そこで、これを分離精製すると、IVa を用いた場合には、alanine methyl ester 塩酸塩および塩酸エフェドリンがそれぞれ 56% および 57% の化学収率でえられた。このほかに、出発物質である IVa が約 30% で回収された。

同様に、IVb からは、phenylglycine ethyl ester 塩酸塩および塩酸エフェドリンが、それぞれ、58% および 64% の化学収率でえられた。このほかに、出発物質である IVb が約 30% 回収された。

アミノ酸エステルである Va および Vb は、加水分解してアミノ酸とした。ここにえられたアミノ酸の配位は、アラニンの場合およびフェニルグリシンの場合にも、R 配位であった。そして、これらの光学純度は、それぞれ、38% および 37% であった。

最後に回収された塩酸エフェドリンの光学純度は、この反応の最初に用いた塩酸エフェドリンの光学純度と比べて、IVa および IVb を経由する場合、それぞれ、3.4% および 1.5% しか減少しなかった。この値は、回収した化合物の化学純度、または光学純度を測定する際の測定誤差の問題を考慮すると無視できると考える。

以上のような塩酸エフェドリンのキラリティーを利用する合成反応では、塩酸エフェドリンのキラリティーが 37—38% 伝達されており、決して効率のいい不斉反応とはいえない。しかし、不斉源として用いた塩酸エフェドリンのキラリティーは、Chart 3 に示すような反応を一循環する間に、ほとんど減少しておらず自己犠牲的な反応ではないことが明らかになった。

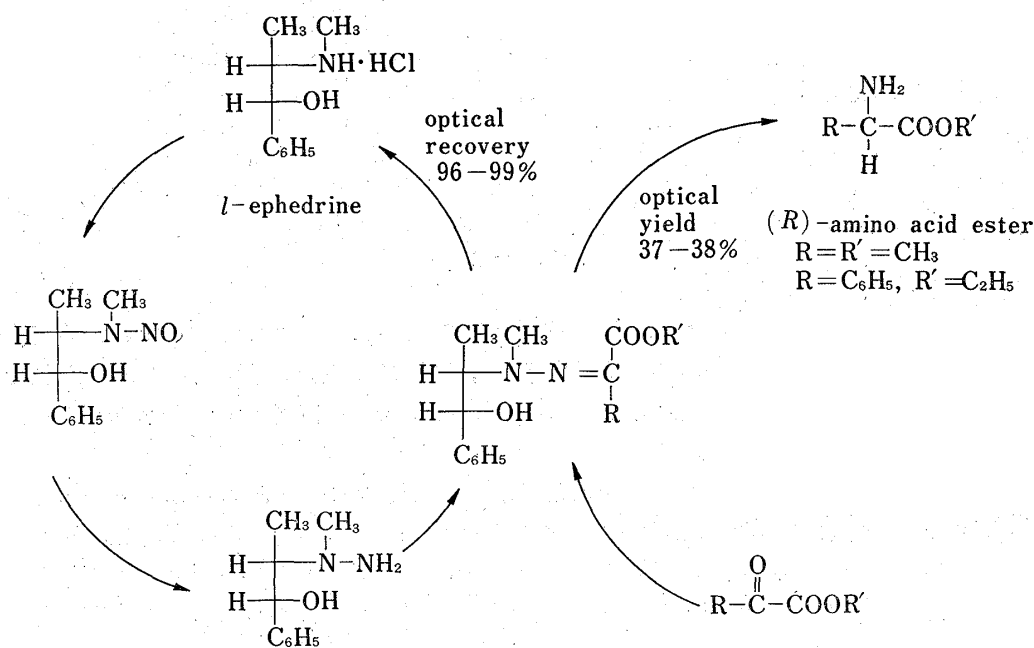


Chart 3

実 験 の 部

IR スペクトルは日立 215 型, MS スペクトルは日立 RMS-4 型で測定した. NMR スペクトルは日本電子 JNM-FX-100 型を使用し, tetramethylsilane を内部基準とし, 溶媒として CDCl_3 を用いた. 旋光度の測定は日本分光 DIP-180 型を使用した. 融点は未補正. TLC は Merck 製 Kieselgel 60 を固定相とし, 展開溶媒は CH_2Cl_2 :MeOH:28% NH_4OH 水 (90:9:1) を用いた.

N-Nitroso-*l*-ephedrine (II) 日本薬局方塩酸エフェドリン 12 g を水 50 ml にとかし, dil. HCl 2 ml を加え, 0° に冷却し, はげしく攪拌しながら, これに NaNO₂ 8.4 g を水 50 ml にとかした溶液を 1.5 時間かけて滴下する. さらに 1 時間攪拌反応させた後, 冷所に放置すると II を無色結晶としてうる. EtOH と水の混合溶媒から再結晶する. 収量 11.3 g (97%). mp 92°. 無色針状晶. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3500 (OH), 1480 (N=N=O). MS m/e : 194 (M⁺, 4%), 177 (M⁺-OH, 1%), 107 (-CH=OH⁺, 98%), 87 (M⁺--CH=OH, 15%), 79 (, 100%), NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (3H, doublet, J = 7.1 Hz, C-CH₃), 2.96 (3H, singlet, N-CH₃),

4.69 (1H, double quartet, N-CH<) 5.17 (1H, doublet, $J=5.1$ Hz, O-CH<).

***l*-Ephedrine-N-amine (III)** 亜鉛末 6 g と水 30 ml の混合液を水冷下攪拌しながら, これに II 3.88 g を酢酸 20 ml にとかした溶液を, 30 分間かけて徐々に滴下する. 滴下後, 室温で 1 時間, 80° でさらに 1 時間反応させる. 反応終了後, 不溶物をろ去し, 液量が約半量になるまで濃縮する. これに, ベンゼン約 30 ml を加え, 反応液は K_2CO_3 飽和水溶液でアルカリ性とし, 反応生成物をベンゼン層へ移行させる. ベンゼン層は $MgSO_4$ で乾燥後溶媒を留去し, 減圧蒸留すると III がえられた. bp $138-142^\circ/8$ mmHg. 収量 1.91 g (53%). 淡黄色油状液体. IR ν_{max} cm^{-1} : 3300 (OH). MS m/e : 107 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}^+$, 6.3%) 73 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}$, 100%). NMR ($CDCl_3$) δ : 0.83 (3H, doublet, $J=6.6$ Hz, C- CH_3), 2.59 (3H, singlet, N- CH_3), 2.85 (1H, double quartet, N-CH<), 5.21 (1H, doublet, $J=1.9$ Hz, O-CH<).

N-(Benzylideneamino)-*l*-ephedrine (VI) III 600 mg を少量のベンゼンにとかした溶液に, benzaldehyde 340 mg を加え, 室温で攪拌反応させる. 反応後溶媒を留去すると, VI の結晶がほとんど定量的な収率 (820 mg) でえられた. MeOH と水の混合溶媒から再結, mp $51-52^\circ$. 無色りん片状晶. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3450 (OH). MS m/e : 268 (M^+ , 2%), 161 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}$, 100%), 107 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}^+$, 4%), 104 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=N}^+$, 10%). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05 (3H, doublet, $J=6.6$ Hz, C- CH_3), 2.94 (3H, singlet, N- CH_3), 3.38 (1H, double quartet, N-CH<), 5.35 (1H, doublet, $J=2.2$ Hz, O-CH<), 7.2-7.6 (11H, multiplet, aromatic and $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=}$).

N-[(α -Methoxycarbonyl ethylidene)amino]-*l*-ephedrine (IVa) III 1.8 g と methyl pyruvate 2.04 g の混合物を, 室温で, 3 時間攪拌反応させる. 反応後, これに CH_2Cl_2 の少量を加え, $MgSO_4$ で脱水後, benzene: CH_2Cl_2 (7:3) を溶出溶媒として用い, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製すると, IVa の黄色油状液体 1.7 g (65%) をうる. IR ν_{max} cm^{-1} : 3420 (OH), 1700 (C=O). MS m/e : 264 (M^+ , 0.4%), 247 ($M^+ - OH$, 0.7%), 233 ($M^+ - OCH_3$, 1.5%), 205 ($M^+ - COOCH_3$, 4.9%), 157 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}$, 100%), 107 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}^+$, 3%). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.10 (3H, doublet, $J=6.6$ Hz, C- CH_3), 2.20 (3H, singlet, N- CH_3), 3.21 (1H, double quartet, N-CH<), 5.21 (1H, doublet, $J=1.5$ Hz, O-CH<), 3.09 (3H, singlet, C=C- CH_3), 3.80 (3H, singlet, O=C- CH_3). $[\alpha]_D^{25} -40.8^\circ$ ($c=0.4$, MeOH).

N-[(α -Ethoxycarbonyl benzylidene)amino]-*l*-ephedrine (IVb) III 1.80 g と ethyl phenylglyoxylate 3.56 g の混合物を $50-70^\circ$ で, 4 時間攪拌反応させる. 反応後, これに CH_2Cl_2 の少量を加え, $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒を留去し残渣を, benzene: CH_2Cl_2 (7:3) を溶出溶媒として用い, シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することにより, IVb の粗結晶をえた. *n*-Pentane から再結晶. 収量 1.4 g (41%). mp 73° 無色板状晶. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3410 (OH), 1700 (C=O). MS m/e : 340 (M^+ , 1.8%), 267 ($M^+ - COOC_2H_5$, 10.6%), 233 ($M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}$, 100%), 107 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=OH}^+$, 18%), 104 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=N}^+$, 9%). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.14 (3H, doublet, $J=6.6$ Hz, C- CH_3), 2.56 (3H, singlet, N- CH_3), 3.24 (1H, double quartet, N-CH<), 5.32 (1H, doublet, $J=1.6$ Hz, O-CH<), 7.34 (5H, multiplet, aromatic), 1.35 (3H, triplet, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 4.27 (2H, quartet, $J=7.1$ Hz, OCH_2CH_3). $[\alpha]_D^{25} +29.5^\circ$ ($c=0.4$, MeOH).

N-[(α -Methoxycarbonyl ethylidene)amino]-*l*-ephedrine (IVa) の還元および水素化分解 IVa 1.32 g を 80 ml の EtOH にとかし, Pd-C (10%) 触媒 150 mg を加え, 常圧水素ガス中, 室温で攪拌反応させる. この反応条件において H_2 ガスの吸収がやむと, 反応液に conc. HCl 約 0.5 ml を加え, Pd-C (10%) 100 mg を注意深く追加し, 中圧 ($3-4$ kg/cm 2) 水素ガス中, $50-60^\circ$ で 8 時間攪拌反応させる. 反応後, 触媒をろ去し, 溶媒を留去すると残渣がえられた.

この残渣に ether 約 40 ml を加え, 抽出すると ether 可溶成分がえられた. つぎに, ether 不溶物に CH_2Cl_2 約 40 ml を加え, 抽出すると CH_2Cl_2 可溶成分がえられた. 最後に, CH_2Cl_2 不溶の結晶が残った. はじめの ether 溶液は, $MgSO_4$ で乾燥後, 溶媒を留去すると, 未反応の IVa 390 mg (30%) がえられ, これは TLC および IR スペクトルで確認された. つぎに, CH_2Cl_2 溶液は, $MgSO_4$ 乾燥後, 溶媒を留去すると 500 mg の油状物がえられた. TLC の結果では, alanine methyl ester 塩酸塩のほかに, わずかの塩酸エフェドリンが混在していることがわかった. この一部をとって, 28% NH_3 水溶液を加えて遊離アミン化合物とし, ただちに ether で抽出し, 高速液体クロマトグラフィー (充填層は Lichrosorb SI 100, 溶出溶媒は ether: MeOH: 2.5% NH_3 水=17:3:0.04) を用い, 含量を測定し換算すると, CH_2Cl_2 可溶部分には alanine methyl ester 塩酸塩 (Va) 390 mg (56%) および塩酸エフェドリン 70 mg が含有されていることがわかった.

上記の CH_2Cl_2 可溶成分からえられた油状物に 14% NH_3 水溶液 20 ml を加え, 水浴上で 1 時間加温し, alanine methyl ester を加水分解した後, dil. HCl 酸性とし溶媒を減圧濃縮する. これをイオン交換樹脂 Amberlite IR-120 50 ml をつめたカラムに注ぐ. つぎに, 1N NH_4OH で流出し, 溶媒を減圧留去すると無色

結晶がえられた。この化合物は、IR スペクトルから、アラニンであることが同定確認された。この物質の旋光度は $[\alpha]_D^{25} -5.38$ ($c=0.52$, 5N-HCl 溶液) で、L-アラニンの $[\alpha]_D^{25} +14.1^6$ から計算すると光学純度は 38% である。

最後に残った CH_2Cl_2 不溶の結晶 510 mg (57%) は、IR および NMR スペクトルから、塩酸エフェドリンであることが同定確認された。これの旋光度は $[\alpha]_D^{25} -33.3^\circ$ ($c=0.4$, H_2O) で、はじめに原料として用いた塩酸エフェドリンの旋光度が $[\alpha]_D^{25} -34.5$ ($c=0.4$, H_2O) であったから、この反応によって光学純度が 3.4% 減少したことになる。

N-[(α -Ethoxycarbonylbenzylidene)amino]-l-ephedrine (IVb) の還元および水素化分解 IVb 1.70 g を 100 ml の EtOH にとかした溶液に、Pd-C (10%) 触媒 150 mg を加え、IVa の場合と同様の操作によって、はじめ常圧 H_2 ガス中で還元し、つづいて、塩酸酸性とし中圧 (3—4 kg/cm²) H_2 ガス中で水素化分解した。反応終了後、反応混合物は IVa の場合と同様の処理によって、ether 可溶部分から未反応の IVb 500 mg, CH_2Cl_2 可溶部分から phenylglycine ethyl ester 塩酸塩 (Vb) 650 mg および塩酸エフェドリン 40 mg をそれぞれえた。最後に残った CH_2Cl_2 不溶部分から塩酸エフェドリン 600 mg をえた。

ここにえられた phenylglycine ethyl ester は、IVa と同様の処理によって、phenylglycine に導き、mp および IR スペクトルで同定確認した。また、この phenylglycine の旋光度は $[\alpha]_D^{25} -53.4^\circ$ ($c=0.4$, 5N-HCl 溶液) で、D-phenylglycine の旋光度 $[\alpha]_D^{25} -145.2^7$ から計算すると光学純度は 37% である。

この反応によってえられた塩酸エフェドリンの旋光度は $[\alpha]_D^{25} -34.0^\circ$ ($c=0.4$, H_2O) で、この反応によって光学純度が 1.5% 減少したことになる。

謝辞 本研究にあたり、MS および NMR スペクトルの測定をしていただいた本学機器センターの東山公男氏に感謝します。

6) M.C. Otey, J.P. Greenstein, M. Winitz, S.M. Birnbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3112 (1955).

7) O. Lutz, *Chem. Ber.*, **65**, 1609 (1932).