

Title	Trans-Morphine環の合成研究
Author(s)	武田, 幹男
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29279">http://hdl.handle.net/11094/29279</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 3 】

氏名・(本籍) 武 田 幹 男  
たけ だ みき お

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 第 9 8 1 号

学位授与の日付 昭 和 41 年 5 月 17 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

学位論文題目 **Trans-Morphine** 環の合成研究

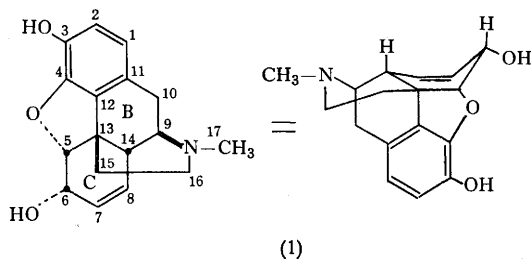
論文審査委員 (主査)  
 教 授 堀 井 善 一

(副査)  
 教 授 吉 岡 一 郎 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 田 村 恭 光

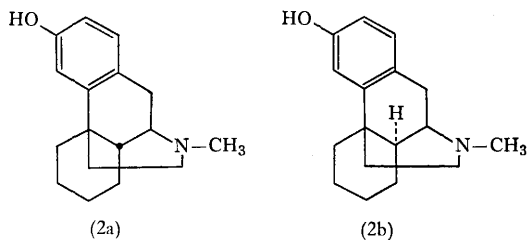
論 文 内 容 の 要 旨

序 論

morphine の立体構造はその絶対配置をも含めて (1) 式であらわされる事が確認されている。即ちその B/C 環の結合は cis-decalin 型である。

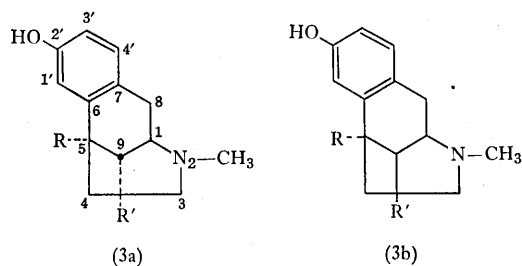


従来薬理試験に供されて来た五環性の morphine 系化合物はすべてこの B/C cis という立体的制約のもとにおかれている。一方, morphine 骨格の4-5 ether 環を除去したmorphinan骨格においてはB/C



cis及び trans の両系化合物(2a), (2b) が合成されているがこの場合 B/C trans の N-methylisomorphinan 系化合物 (2b) は強力な鎮痛作用を示すことが知られている。

又更に morphine 骨格の C 環を開裂せしめた 6,7-benzomorphan 系化合物においても 5 位及び 9 位の Alkyl 基が hydroaromatic 環について trans 配位をとる (3b) 型の化合物が対応する 5,9 -cis-dialkyl 体 (3a) よりも強い鎮痛作用を示すと報告されている。



従って B/C 環 trans 結合の morphine 骨格 (transmorphine 環) の合成は従来よりその薬理作用においても強い興味と期待がもたれて来た。

最近 Gates 等は trans-dihydrothebainone を臭素化して得られる dibromoketone 体をアルカリで閉環せしめ 4-5 ether 結合を形成し初の trans-morphine 環の合成を報告している。

著者は 6,7-benzomorphan 系化合物の合成研究に従事中、9-methylene-6,7-benzomorphan の hydroboration における 9 位 methylene 基への borane の立体特異的附加を発見し、これについて詳細な検討を加え、その機構を明らかにする事が出来た。ついでこれを morphine 系化合物に応用し morphine 骨格の 8—14 二重結合への立体特異的 hydroboration により trans-morphine 環の合成に成功した。

## 第 1 章

### 9-Methylene-2,5-dimethyl-6,7-benzomorphan の hydroboration

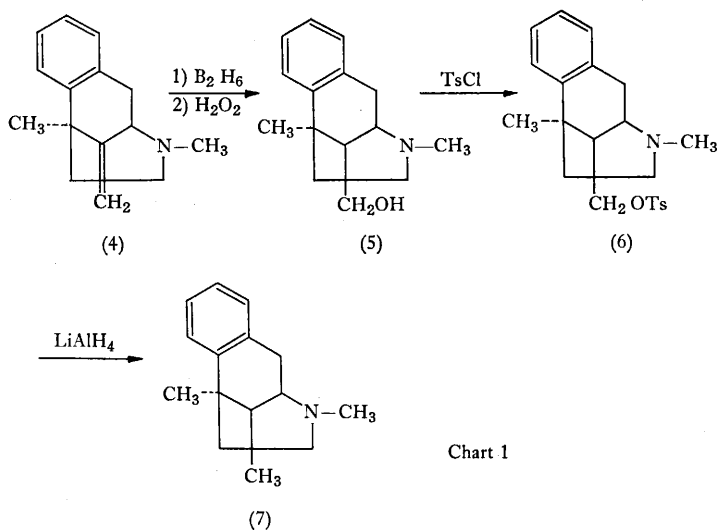


Chart 1

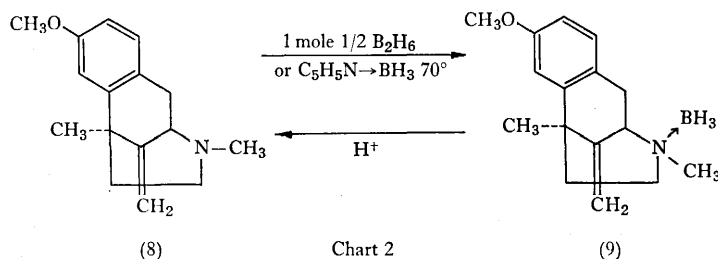
9-methylene 化合物 (4) の過剰 diborane による hydroboration を行ないついで過酸化水素酸化を実施したところ、9位の hydroxymethyl 体の可能な2種の diastereoisomerのうち一方的に一種類の成績体 (5) が得られた。(5) は p-toluenesulfonate (6) を経て 5,9-dimethyl 体 (7) に誘導すると  $\beta$ -2,5,9-trimethyl-6,7-benzomorphan の標品に一致した。従って (5) の hydroxymethyl 基は  $\beta$  配位で、5位の methyl 基とは hydroaromatic 環について trans の関係にある事が判明した。

## 第 2 章

### 2'-Methoxy-9-methylene-2,5-dimethyl-6,7-benzomorphan の hydroboration.

著者は上記の hydroboration における立体特異性に興味をもちこれはおそらく反応中におこる窒素原子への borane の配位に起因するものと推論した。含窒素化合物に hydroboration を応用した例はわりあいに少なく、不飽和結合への hydroboration と窒素原子への borane の配位の関係についてはこれまでに殆んど検討されていない。そこで本反応の立体特異性の機構を 2'-methoxy 同族体 (8) につき詳細に検討した。

#### 第 1 節 等モル比 borane の反応



9-methylene 化合物 (8) にテトラヒドロフラン中当モル比の borane を導入するか、又は (8) と当モル比の pyridine-borane をベンゼン中 70° に加熱することにより 9-methylene-benzomorphan-borane (9) を得た。

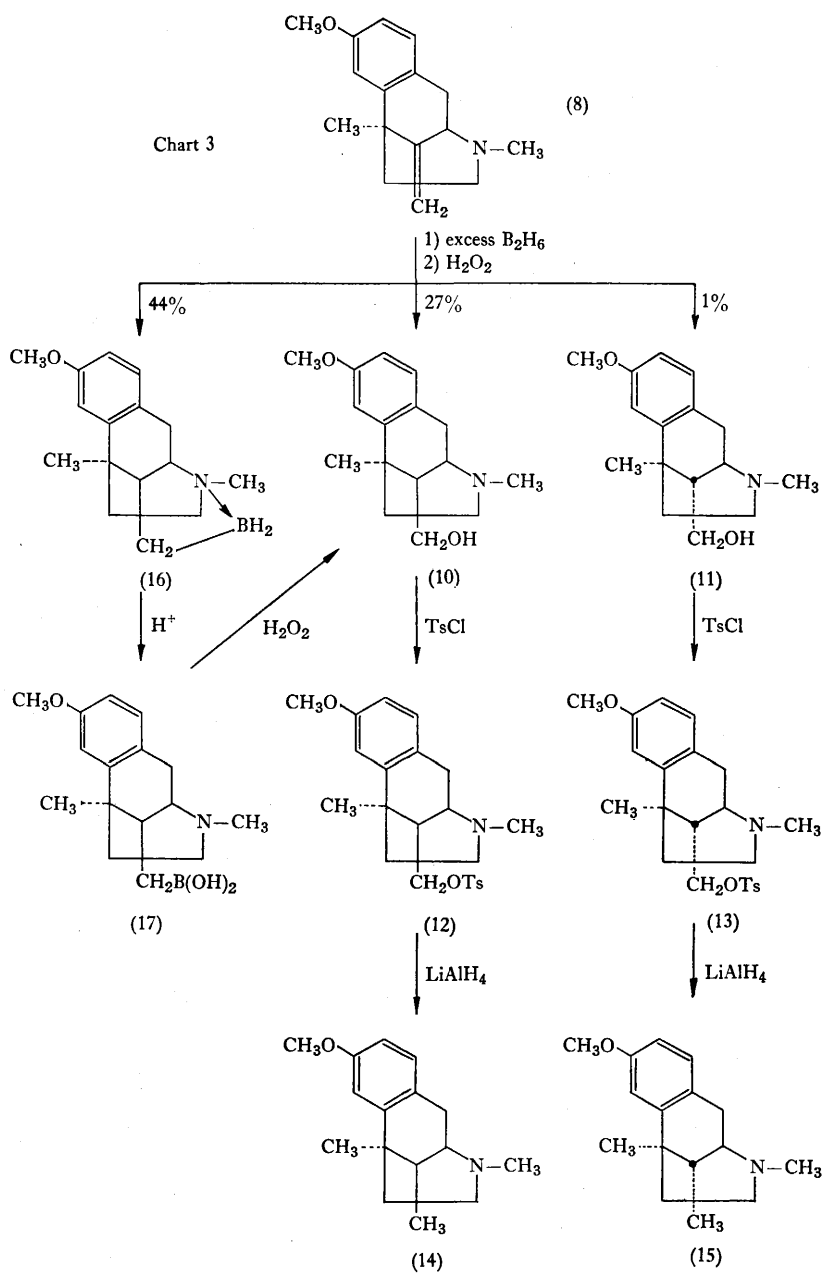
(9) の構造はその IR スペクトルに於いて配位型の  $\nu_{B-H}$  2270 $\text{cm}^{-1}$  2370 $\text{cm}^{-1}$  及び  $\nu_{=CH_2}$  930 $\text{cm}^{-1}$  の吸収を有する事、醋酸による加水分解で (8) が高収率で再生される事実から証明しえた。

従って (8) に等モル比 borane を作用せしめると不飽和結合への hydroboration よりも窒素原子への borane の配位が先行し、(9) がまず生成する事が確認された。

#### 第 2 節 過剰 borane の反応

(8) にテトラヒドロフラン中過剰の borane を導入した後  $\text{H}_2\text{O}_2$  酸化を行なうと塩基性部分として 2種の 9-hydroxymethyl 体 (10) (11) が得られた。

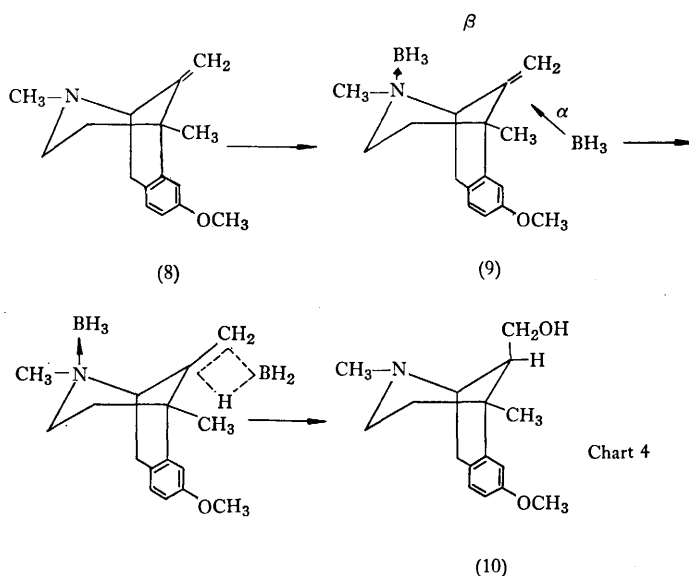
このうち主成績体 (10) から p-toluenesulfonate を経て誘導した 5,9-dimethyl 体 (14) は 2'-methoxy- $\beta$ -2,5,9-trimethyl-6,7-benzomorphan の標品に一致し、一方微量の副生体 (11) から同様に誘導した 5,9-dimethyl 体 (15) は 2'-methoxy- $\alpha$ -2,5,9-trimethyl-6,7-benzomorphan の標品に一致した。従って主成績体 (10) の hydroxymethyl 基は  $\beta$  配位で 5位の methyl 基とは hydroaromatic 環につき trans、(11) のそれは  $\alpha$  配位で 5位 methyl 基とは同様に cis の関係にある事が確認された。



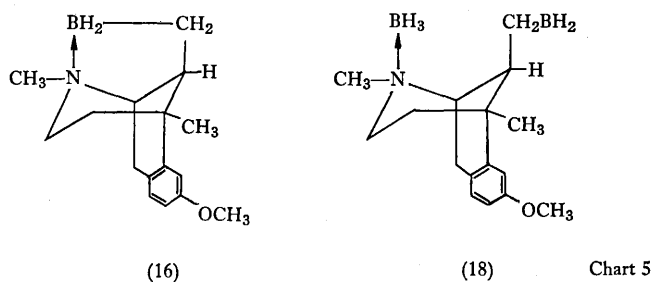
かゝるこの反応の立体特異性について考察し次のごとく結論した。

即ち本反応の最初に生成する中間体は第1節で明らかにした通り 9-methylene-amine-borane体(9)であり続いて起る過剰の borane による 9位 methylene 基への攻撃は  $\beta$ 側が amine-borane 形成のため大きく障害をうけているので less hindered の  $\alpha$ 側から cis 附加で進行し  $\beta$ -hydroxymethyl 体(10)を主生成体として生成すると考察した。

ついでこの反応で副生する中性物質について検討を加えそのIRスペクトル(配位型 B-H 2300, 2400



cm<sup>-1</sup>, O-H 欠, >=CH<sub>2</sub>, 欠), 元素分析値, 分子量測定値等からその構造は分子内配位の amine-borane 化合物 (16) である事を確認し (chart 3) これを加水分解して 9-methylboronic acid 誘導體 (17) を得た。(17)は過酸化水素酸化を行なうと 9β-hydroxymethyl 体 (10) が得られた。(16)のごとき分子内配位は 9 位の alkylborane 基が β 配位に於いてのみ可能であるから以上の結果は (10) の hydroxymethyl 基の β 配位を更に確証する。

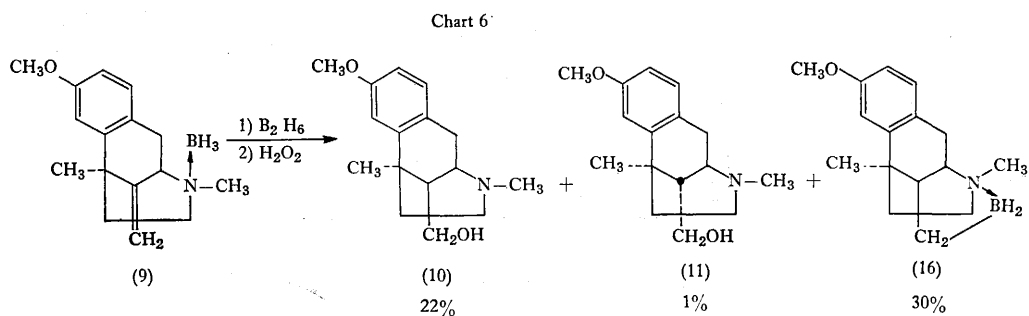


さて alkylborane 体として (18) 型化合物でなく分子内配位化合物 (16) が得られた事は先に提出した mechanism に一見矛盾するごとく考えられる。そこで先に第 1 節で得た methylene-amine-borane 化合物 (9) を原料とし, これに hydroboration を実施した。

その結果この際もやはり中性物質として先に得られたと同様の分子内配位化合物 (16) が得られる事を確認した。従って (16) の生成は一旦生成した (18) 型化合物が強い立体障害のために borane を放って安定な (16) へ変換するものと考えられる。

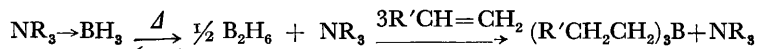
### 第 3 節 2'-Methoxy-9-methylene-2,5-dimethyl-6,7-benzomorphan-borane の分子内 hydroboration

上述のごとく (8) の過剰 diborane による hydroboration は先行する窒素原子への borane の配位の

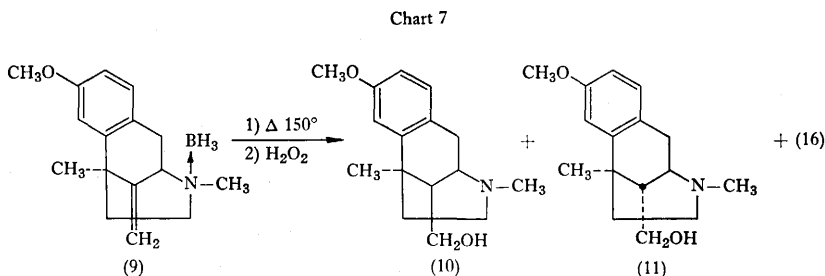


ために一方的に 9 $\beta$  体を生成すると考えられるから、かゝる窒素原子への配位のない状態での hydroboration が実施出来るならばこの際は borane は  $\beta$  側から攻撃して 9 $\alpha$ -hydroxymethyl 体の生成が期待される。

さて amine-borane は加熱による borane の発生源として hydroboration の変法に應用されている。



そこで著者は先に得た methylene-amine-borane 化合物 (9) に着目し、これを単独でアニソール中 150° に加熱し解離せる borane によって同一分子内の二重結合を攻撃せしめ、遊離型 amine への hydroboration を試みた。



1) (9)	→	26.5%	9.2%
2) (9) 100 fold dilution	→	34.6%	17.4%
3) (9) + 2 mole (8)	→	28%*	35.5%

\*(9) よりの収率

その結果は相当量の 9 $\alpha$ -hydroxymethyl 体 (11) が生成する事を知り且稀釈溶液中での反応及び遊離 amine (8) の共存下に於いては 9 $\alpha$  体 (11) の生成比が増加する事を認め、予期通り 9 $\alpha$  体の生成比が遊離型 amine への borane の攻撃によるものである事を確認し得た。

この実験で常に 9 $\beta$ -hydroxymethyl 体 (10) の生成が認められるがこれは以上の実験結果から一部未解離の methylene-amine-borane 化合物 (9) への  $\alpha$  側からの borane の攻撃により生成するものと考えられる。

即ち本反応では amine-borane (9) 及び遊離 amine (8) への competitive な borane の附加によって

Chart 8

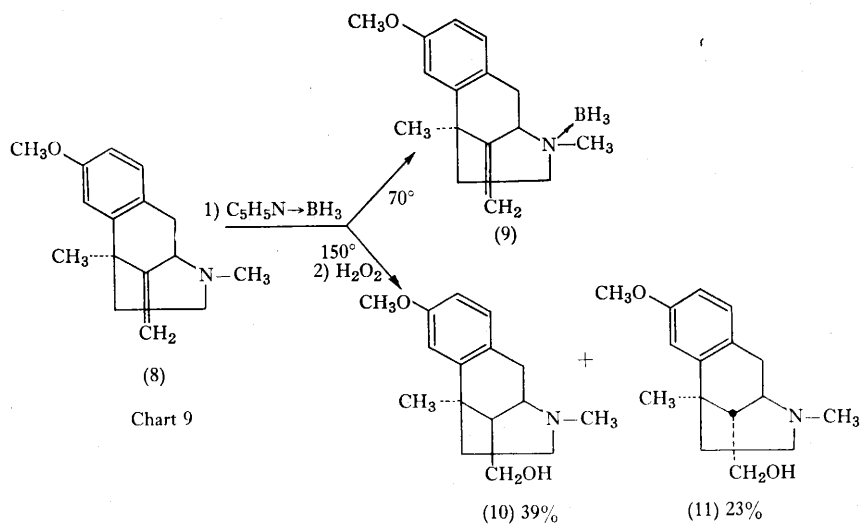
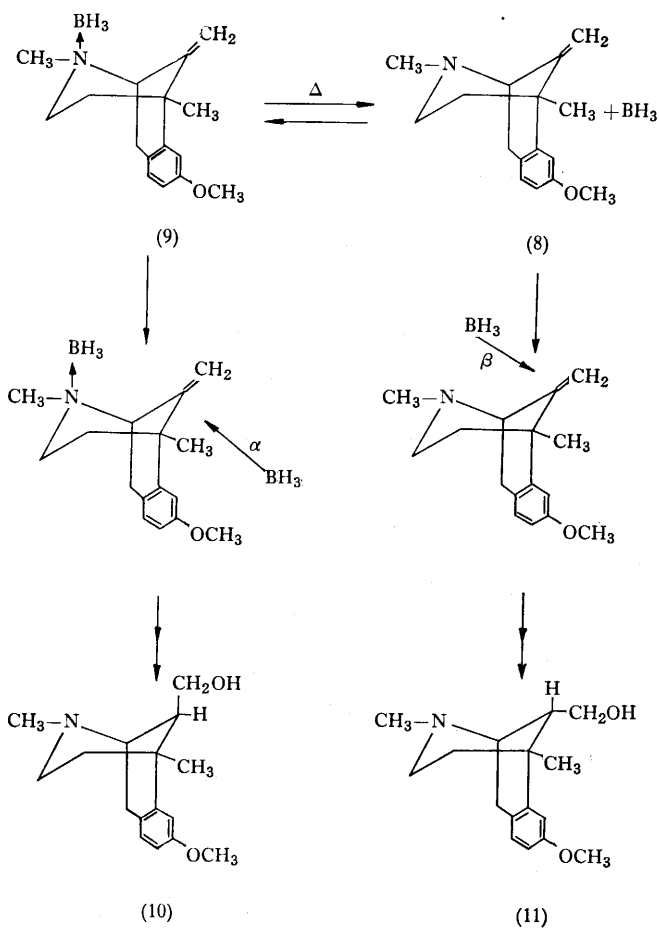


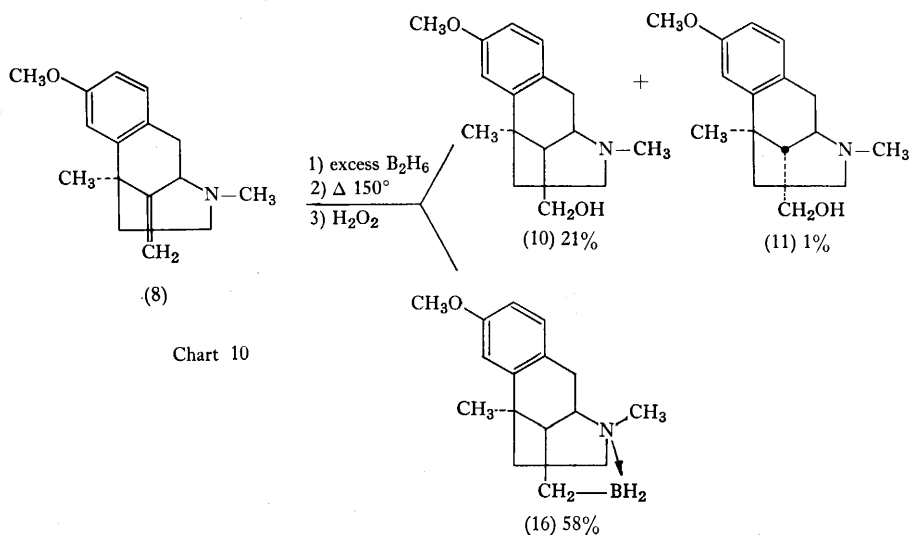


chart 8 に示すごとく 9 $\beta$ 体 (10) 及び体 9 $\alpha$ 体 (11) を生成するものと考えられる。

尚本反応で中性物質として先に得られたと同様の分子内配位化合物 (16) が副生した。

又先に 70° で行なった pyridine-borane による hydroboration を 150° で実施し、この際は 9 $\beta$  及び 9 $\alpha$ -hydroxymethyl 体を夫々得ることが出来た。

次に alkylborane は高温に於いて種々の異性化反応を行なう事が知られているので下記のごとき実験を行ない本分子内 hydroboration における 9 $\alpha$ -hydroxymethyl 体 (11) の生成が 9 $\beta$ -alkylborane 体の異性化によるものでなく予期通り反応の steric な control によるものである事を確認した。



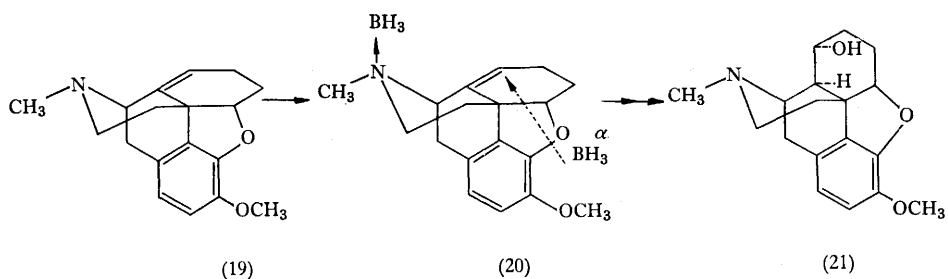
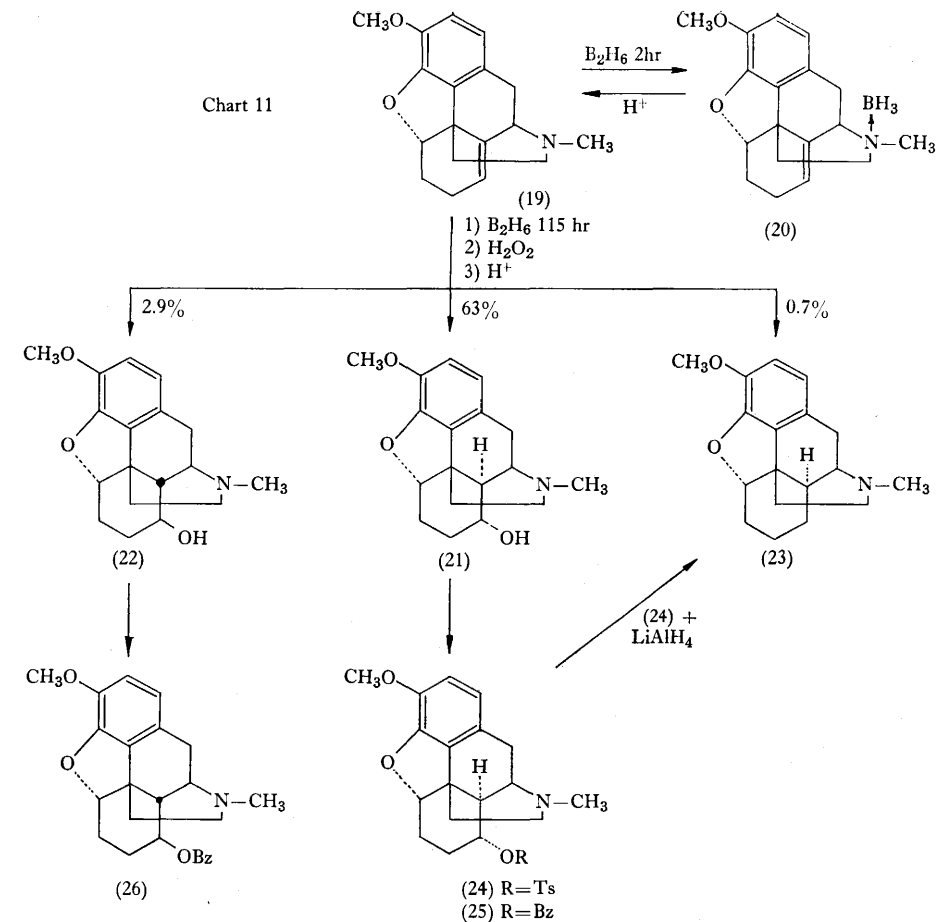
### 第 3 章 trans-Morphine 環の合成

従来 morphine 系化合物の 8—14 二重結合の接触還元においては水素の付加は  $\beta$  側から起り一方的に B/C cis 系化合物が生成する事が知られている。そこで上述した 9-methylene-6,7-benzomorphan の立体特異的 hydroboration の知見をこれに応用し  $\alpha$  側からの borane の付加による trans-Morphine 環の合成に成功した。

#### 第 1 節 Desoxycodeine-D の hydroboration

テトラヒドロフラン中過剰 diborane により desoxycodeine-D (19) の hydroboration を行なうと室温 2 時間の反応では単に desoxycodeine-D-borane (20) を得るとどまらなかつたが室温 115 時間反応させたのち過酸化水素酸化を行なうと目的の trans-8 $\alpha$ -hydroxydihydrodesoxycodeine (21) が得られ、微量の dihydropseudocodeine (22) (B/C cis 8 $\beta$ -hydroxy 体) が副生体として得られた。(22) は標品との比較で同定した。更に微量の副生体として trans-dihydrodesoxycodeine (23) が得られその構造は (21) から p-toluenesulfonate (24) を経て合成したものと一致する事により確認した。

即ち主生成体 (21) は less hindered の  $\alpha$  側からの borane の cis 付加により生成したものであり微量の副生体 (22) は  $\beta$  側からの cis 付加によるものであって先の benzomorphan 系化合物での予備実験の結果とよく一致している。



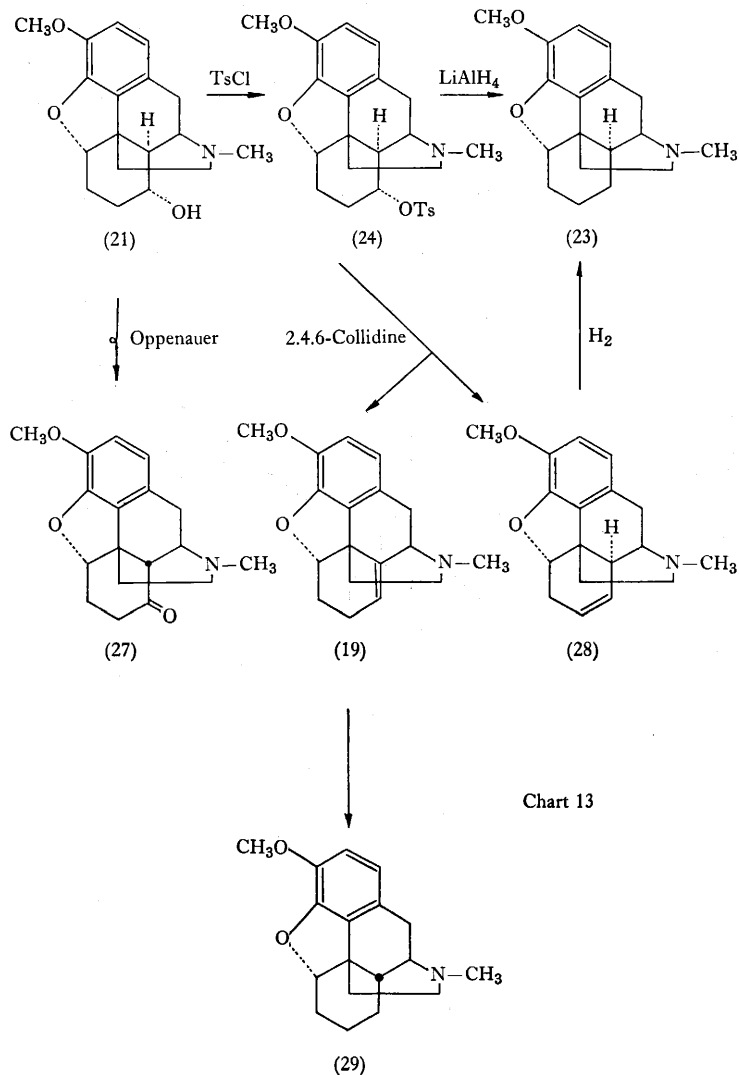
ついで (21) 及び (22) の benzoate を合成し benzoate rule の適用を試み (21) の benzoyl 化に伴う分子旋光度のシフトは負 ( $-109^\circ$ ) であり, (22) のシフトは正 ( $+207^\circ$ ) であることから (21) の  $\text{C}_9$  の絶対配置は (R) 水酸基は  $\alpha$  配位である事をたしかめた。hydroboration- $\text{H}_2\text{O}_2$  酸化反応は cis-hydration であるから以上の結果は (21) の  $\text{C}_{14}$  位水素の  $\alpha$  配位の間接的証明となるものと考えられる。

#### 第2節 trans-Morphine 環より cis-Morphine 環への誘導

trans-8 $\alpha$ -hydroxy 体 (21) の Oppenauer 酸化により dihydropseudocodeinone (B/C cis) (27) が得ら

れた。

このものは標品との比較で同定した。従って (27) の生成は反応のアルカリ性条件下で C<sub>14</sub> 位の異性化をおこしたものである。



一方 *trans*-8 $\alpha$ -*p*-toluenesulfonate (24) の 2,4,6-collidine 中の脱離反応により desoxycodine-D<sub>2</sub> (19) 及び *trans*-17-desoxycodine (28) を得、夫々接触還元によって dihydrodesoxycodine-D (29) 及び *trans*-dihydrodesoxycodine (23) を得た。後者は先の (24) の LiAlH<sub>4</sub> 還元による成績体と一致した。

以上のごとくして (21) から既知の 8-14 二重結合化合物 (19) 及び B/C *cis* 系化合物 (27), (29) が得られた事により (21) の基本骨格を確認し且つ 2 種の dihydrodesoxy 体 (23), (29) が単に C<sub>14</sub> 位の配位のみを異にする epimer である事を明らかにする事が出来た。

*trans* 系 (23) 及び *cis* 系 (29) の NMR スペクトルの比較は両者における C 環の geometry の差

Fig. 1 NMR Spectrum of *trans*-dihydrodesoxycodeine (23)

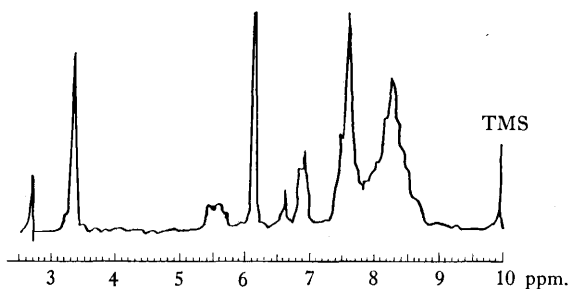
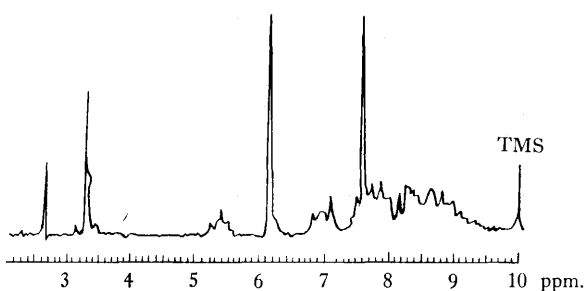
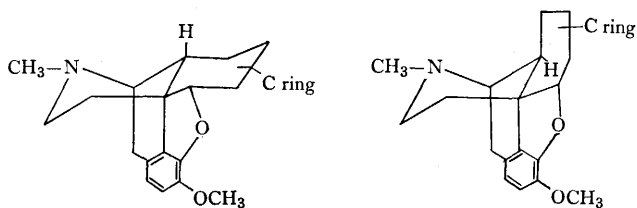


Fig. 2 NMR Spectrum of dihydrodesoxycodeine-D (29)



in  $\text{CDCl}_3$  (60 Mc)

に基づく差異が認められる。即ち  $\tau$  値 8~9 附近の  $\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$  飽和メチレン陽子のシグナルが (29) では 8~9 $\tau$  附近に広がった波形を示しているが (23) では  $\tau$  値 8.3 附近を peak とする mountain 状シグナルを形成する。



(29) B/C cis

(23) B/C trans

これは (29) ではベンゼン環に対する geometry の差により種々の異なる化学シフトを有していた C 環上の陽子が (23) ではベンゼン環とほぼ同一平面に近い同じ方向性におかれるため低磁場にシフトし互いに接近した化学シフトの値を示すものと考えられる。

## 結 論

9-methylene-6,7-benzomorphan 化合物の hydroboration の立体特異性に検討を加えその機構を明

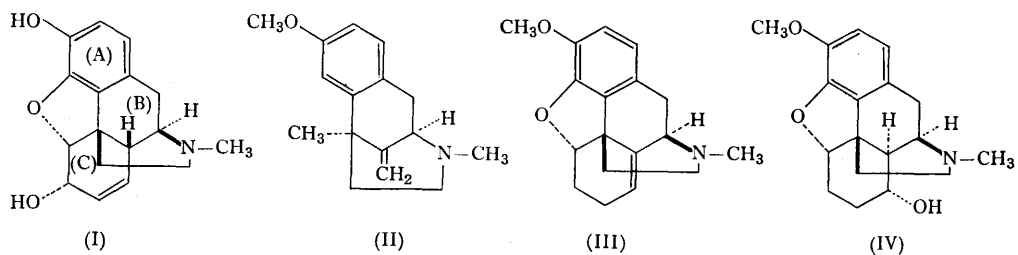
らかにする事が出来た。これを morphine 系化合物に応用しその 8—14 位二重結合への立体特異的 hydroboration により trans-morphine 環の合成に成功した。

### 論文の審査結果の要旨

Morphine (I) の B/C 環の結合は cis-decalin 型であるが morphinan の B/C 環結合は cis 結合のものより trans 結合の化合物が又 6,7-benzomorphan 系においても 5-alkyl と 9-alkyl とが hydroaromatic 環について trans 配置をとるものが cis 配置のものよりも強い鎮痛作用を示す。武田はこの観点から cis-morphine 系のものとの鎮痛作用の比較の目的で trans-morphine 環の合成方法を行なった。(II) に対する  $B_2H_6$  の反応を詳細に研究した。まず  $B_2H_6$  は N に配位する。その為二重結合に作用する  $B_2H_6$  は主として  $\alpha$ -側より作用して  $\beta$ - $CH_2OH$  体を生成し、又、II- $B_2H_6$  配位化合物の単独加熱では  $\beta$  側の障害がないので  $B_2H_6$  は  $\beta$  側から反応し  $\alpha$ - $CH_2OH$  位を生じる。

この反応を利用して (III) から (IV) を合成することが出来た。このものは対応する cis-体より強力な鎮痛効果を有する。

この反応は trans-morphine 環を合成するのに便利な方法であってモルヒン系鎮痛剤の合成に寄与する処大である。



従って本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。