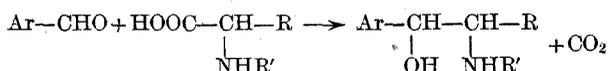


エフェドリン及びアドレナリン系 アルカミンの一新生成反應

(昭和十七年十二月八日受領)

赤 堀 四 郎 桃 谷 嘉 橘

著者等は芳香族アルデヒドとアミノ酸との混合物を加熱するときは一般に次の如く反應してアルカミンを生ずることを認めた。

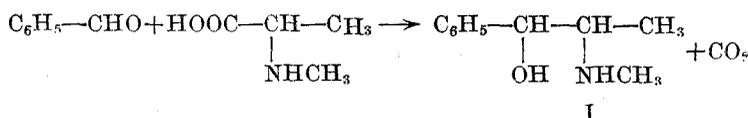


R, R' は H 或は CH₃

この反應によつてエフェドリン, ノルエフェドリン, 1-フェニル-1-オキシ-2-メチルアミノエタン, 1-アニル-1-オキシ-2-メチルアミノエタン及びメチレンアドレナリンを合成することが出来た。

エフェドリンは 1884 年故長井長義氏によつて漢藥麻黃の有効成分として発見せられたアルカロイドの一種で, アドレナリンは故高峰讓吉氏が始めて結晶性に分離した副腎ホルモンであるが, 両者は化學構造上密接な關係を有した兩者共強力な中樞神經興奮作用を示し共に藥物學上重要な物質である。従つてこの系統のアルカミンの合成に關しては從來極めて多くの方法が報告されて居る。その主なものは長井, 金尾兩氏法¹⁾, Späth 等の方法²⁾ Skita 及び Keil の方法³⁾ Knoll A-G の方法⁴⁾ 等であつてその他多くの特許がある。

著者等は天然の(-)-エフェドリンの立體化學的構造に關する研究* に於てそのフェニルカルビニール基をカルボキシル基にて置換したものは天然の l(+)-アラニンに相當すべきことを推定し得た* が故に植物體内に於てはエフェドリンとアラニンが生機的に關聯を有すべきことを想像した。そこで吾々はベンツアルデヒドと dl-N-メチルアラニンの混合物をピリジン中に於て加熱して見た所が兩者は炭酸瓦斯を發生すると共に反應して一種の鹽基を生成した。これを分離生成したものは融點 118°, 鹽酸鹽の融點 163~164° で分析の結果はエフェドリンのそれに一致し水酸化銅と紫色難溶性の錯化合物を生ずることも金尾氏によつて報告されて居る dl-ψ-エフェドリンによく一致する。即ちベンツアルデヒドと N-メチルアラニンは次の如く反應してエフェドリン(I)を生じたのである。



かくの如き簡単な反應によつて一舉にエフェドリンを生ずることは甚だ興味ある事實であつてまたエフェドリンの合成方法としても用ひ得ると思ふ。

上記の反應に於ける N-メチルアラニンの代りにザルコジンをを用ふるときはエフェドリンの低級同

1) 本誌, 32(明治 44), 426; 34(大正 2), 437; 35(大正 3), 449; 藥學雜誌, 48(昭和 2), 102, 947; 49(昭和 3), 845.

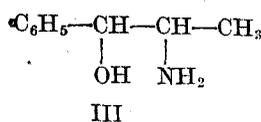
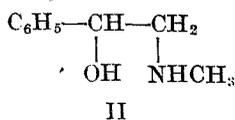
2) *Monatsch. Chem.*, 41(1920), 319; *Ber.* 58(1925), 197, 1268.

3) *Ber.*, 62(1929), 1142.

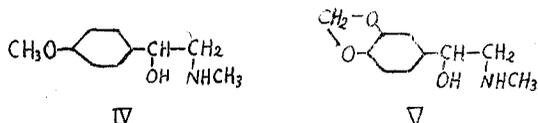
4) D.R.P. 548459 (1930).

* 未發表

族體たる 1-フェニル-1-オキシ-2-メチルアミノエタン (II) を生じ、ベンツアルデヒドとアラニンよりは少量ではあるがノルエフェドリン(III)を得た。



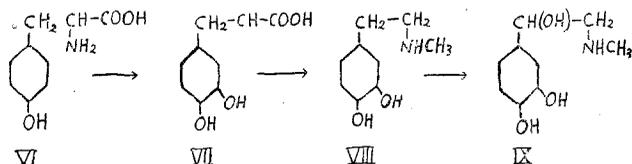
またアスアルデヒドとザルコジンよりは 1-アニル-1-オキシ-2-メチルアミノエタン(IV)を得た。最後にピペロナルとザルコジンよりはメチレンアドレナリン (V) を得たがこの場合には他の場合に比して収量高くまた溶媒としてピリデンを用ひず單にピペロナルとザルコジンの混合物を熔融するのみでも反應を起して V を生ずることを認めた。



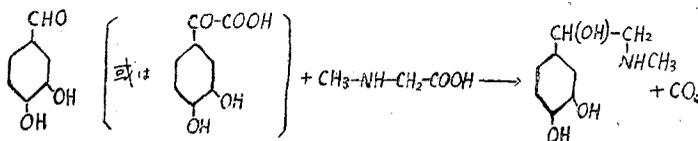
次に上記の反應に基いてエフェドリン及びアドレナリンの生体内に於ける生成機構を考へて見る。

第一にエフェドリンがベンツアルデヒドと N-メチルアラニンより簡單に生成することから植物体内に於てもこのアルカロイドが同様の機構に生成することの可能性が考へられる。アドレナリンに關してはその化學構造がチロジン (VI) 及びデオキシフェニルアラニン (VII) に酷似して居ることからアドレナリン (IX) の母體がこれらのアミノ酸であつて次の如く酵素的酸化、メチル化及び脱炭酸によつてアドレナリンを生成すると云ふことが定説となつて居る⁵⁾。

上記の變化の中 VI → VII の變化は既に實驗的に證明されて居る所であり VII → VIII の變化も生体内に於て充分可能なものであるが VIII → IX の變化は未だ實驗的に證明されて居らずまた他に生化學的



變化として類例のないものであつてこれを直に承認することは出来ない。上述の如く著者等によつて芳香族アルデヒドとザルコジンよりアリルエタノール-メチルアミンが発見された以上プロトカテクアルデヒド (或はデオキシフェニルグリオキシル酸) とザルコジンより次の如くアドレナリンを生成することも生体内に於て可能性ある機構として考慮すべきであらう。



實驗の部

(1) **N-メチルアラニン** Strecker のアミノ酸一般合成法に基き Zelinsky, Annenkoff 及び Kulikoff の行つた方法⁶⁾ に倣つてアセトアルデヒド、メチルアミン鹽酸及び靑化加里を原料として合成した。

(2) **ザルコジン** Baumann⁷⁾ はフォルマリン、メチルアミン鹽酸鹽及び靑化加里より得られる

5) Halle: Beitr. Chem. Physiol. Path., 3 (1906), 276; Raper: Biochem. J., 21(1927), 89.

6) Z. physiol. Chem., 73(1911), 459.

7) J. Biol. Chem., 21(1915), 564.

メチルアミノアセトニトリルを水酸化バリウムで鹼化して25%の收量でザルコジンを得て居るが著者等はその條件を少しく改良して約40%の收量でザルコジンを合成することが出来た。即ち186gのメチルアミン鹽酸鹽を240ccのフォルマリンに溶解しこれを氷で冷却し烈しく攪拌しつゝ100gの靑化曹達を180ccの水に溶したものを徐々に滴下する。靑化曹達溶液を加へ終つた後4約時間室溫に放置してエーテルで5回抽出しエーテル溶液を無水芒硝で乾燥しエーテルを初め常壓下に、終りに減壓下に蒸溜し去ると油狀のメチルアミノアセトニトリルを残す。これに結晶水酸化バリウム350gと水1.2lを加へ逆流冷却器を附して10時間煮沸する。これに少量のアンモニアを加へ炭酸瓦斯を充分に通じて析出する炭酸バリウムを濾別する。濾液を減壓下に約500ccに濃縮し少量の稀硫酸を加へてバリウムを完全に除き、かくして得た溶液を活性炭で脱色し減壓下に出來るだけ濃縮しアルコール200ccを加へて氷室中に放置すればザルコジンを析出する。收量73g。

(3) dl-ψ-エフェドリン(I) 6gのベンツアルデヒドを35ccのピリヂンに溶解しこれに2gのN-メチルアラエンを加へて煮沸すれば炭酸瓦斯を發生すると共にN-メチルアラエンは徐々に溶解し約1時間半で瓦斯の發生が止む。減壓下にピリヂン及び過剰のベンツアルデヒドを蒸溜し去り殘留する飴狀物質を稀鹽酸に溶解し、少量の活性炭で脱色した後苛性曹達を加へて析出する油狀物質をエーテルで抽出しエーテル溶液は更に稀鹽酸と振盪して鹽基を水層に移し。これを再び強アルカリ性としてエーテルで抽出する。エーテル溶液は無水芒硝で乾燥した後エーテルを蒸溜し去れば最初油狀の鹽基を残すがこれを乾燥器中に減壓下に放置すれば結晶性に固化する。收量0.5g。沸點45~50°の石油エーテルより再結晶すれば融點117~118°の無色の結晶を得る。

元素分析: 試料 3.267, 3.778 mg; CO₂ 8.631, 10.063 mg; H₂O 2.626, 3.156 mg

試料 4.343 mg; N₂ 0.231 cc (22.5; 763.7 mm)

實驗値 C 72.04, 72.63 %; H 8.99, 9.34 %; N 8.85 %

C₁₀H₁₅ON としての計算値 C 72.73 %; H 9.09 %; N 8.48 %

鹽酸鹽 C₁₀H₁₅ON·HCl: 上記の遊離鹽基を稀鹽酸に溶解して減壓下に蒸發乾涸し殘留する結晶をアセトンより再結晶して融點164°の結晶を得る。

元素分析: 試料 3.607, 3.856 mg; CO₂ 7.823, 8.410 mg; H₂O 2.469, 2.693 mg

實驗値 C 59.14, 59.47 %; H 7.65, 7.81 %

C₁₀H₁₅ON·HCl としての計算値 C 59.55 %; H 7.99 %

本鹽酸鹽の水溶液に硫酸銅溶液と苛性曹達を加へると紫色難溶性の結晶を析出する。

(4) l-フェニル-l-オキシ-2-メチルアミノエタン(II) ベンツアルデヒド6gとピリヂン40gとの混合液に4gのザルコジンを加へて煮沸すれば炭酸瓦斯を發生しつゝ徐々に溶解する。煮沸約2時間で瓦斯の發生が停止したとき不溶物を濾別し濾液を減壓下に濃縮してピリヂン及び未反應のベンツアルデヒドを蒸溜し去り殘渣をエフェドリンの場合と同様に處理して粗製鹽基0.9gを得る。これを少量の石油エーテルより再結晶して融點76~77°の結晶を得る。本物質はE. Merck⁸⁾の特許並びに長井氏⁹⁾の記載によれば融點77°である。

元素分析: 試料 3.174 mg; CO₂ 8.319 mg; H₂C 2.433 mg

試料 5.075 mg; N₂ 0.380 cc (13.6°, 767.3 mm)

實驗値 C 71.47 %; H 8.57 %; N 8.81 %

C₉H₁₃ON としての計算値 C 57.87 %; H 7.70 %; N 9.27 %

鹽酸鹽は吸濕性結晶であつてアセトンより結晶せしめたものは融點106~107°を示す。このものに

8) D.R.P. 469782 (1927).

9) A.P. 1973647 (1934); Chem. Centralbl, 1935 I. 751.

就ては Hyde, Browning 及び Adams¹⁰⁾ は融點 105~106° と記載して居る。

(5) *dl*- ψ -ノルエフェドリン(III) ベンツアルデヒド 15 g とピリジン 50 cc との混合液に *dl*-アレン 5.4 g を加へ 1 時間煮沸した後反應液をエフェドリンの場合と同様に處理して 1.6 g の粗製鹽基を得た。そのまゝ精製することは困難であつたのでこれを鹽酸鹽に變じ少量の無水アルコールに溶かしエーテルを加へて放置し美しい針狀結晶を得た。融點 169~169.5。金尾氏¹¹⁾によれば *dl*-ノルエフェドリン鹽酸鹽は融點 194°, *dl*- ψ -ノルエフェドリン鹽酸鹽は融點 169° と記載されて居るから著者等の得たものは後者であらう。

元素分析: 試料 3.472 mg; CO₂ 7.368 mg; H₂O 2.390 mg.

實驗値 C 57.58 %; H 7.70 %

C₉H₁₃ON·HCl としての計算値 C 57.59 %; H 7.52 %

(6) 1-アニシル-1-オキシ-2-メチルアミノエタン(IV) アニスアルデヒド 5 g を 30 cc のピリジンに溶かしこれに 3 g のザルコジンを加へ 40 分間煮沸せしめた後冷却し不溶物を濾別し濾液をエフェドリンの場合と同様に處理して 0.8 g の粗製鹽基を得た。これを石油エーテルより再結晶して融點 106.5~107.5° の結晶を得た。

元素分析: 試料 3.382 mg; CO₂ 8.203 mg; H₂O 2.531 mg

試料 5.015 mg; N₂ 0.321 cc (13.2°, 768.7 mm)

實驗値 C 66.14 %; H 8.04 %; N 7.57 %

C₁₀H₁₅O₂N としての計算値 C 66.27 %; H 8.34 %; N 7.73 %

本物質の遊離鹽基に關しては、文獻上の記載を見なかつたが鹽酸鹽に關しては Boehringer Sohn A-G の特許¹²⁾ に融點 120~121° と記載されて居る。然し乍ら吾々の得た 1-アニシル-1-オキシ-2-メチルアミノエタンの鹽酸鹽をアセトンから再結晶したものは融點 143~145° (赤變)である。

(7) メチレンアドレナリン(V) (1) ピペロナル 17 g, ザルコジン 5 g の混合物に 70 cc のピリジンを加へて 1 時間煮沸した後エフェドリンの場合と同様に處理して結晶性粗製鹽基 2.5 g を得た。これを石油エーテルより再結晶して融點 94.5~95.5° の針狀結晶を得た。Mannich¹³⁾ の記載によれば *dl*-メチレンアドレナリンの融點は 95~96° である。

元素分析: 試料 3.872, 3.737 mg; CO₂ 8.742, 8.709 mg; H₂O 2.326, 2.360 mg.

實驗値 C 61.56, 61.89 %; H 6.72, 6.88 %

C₁₀H₁₂O₃N としての計算値 61.53 %; H 6.67 %

(2) ザルコジン 3 g とピペロナル 15 g を混合し小コルベンに入れ 125~130° に 30 分間加熱し冷却後反應物にて N 鹽酸 15 cc を加へて少しく温めつゝ攪拌し更に水 25 cc を加へエーテルと振盪して未反應のピペロナルを除き水溶液は少量の活性炭で脱色した後苛性曹達でアルカリ性となし析出する鹽基をエーテルで抽出する。エーテル溶液を無水芒硝で乾燥して溶媒を蒸溜し去れば白色結晶塊 1.3 g を得る。これを石油エーテルより再結晶すればピリジンを溶媒として用ひた場合と同一の融點 94.5~95.5° のメチレンアドレナリンを得る。

(大阪帝國大學理學部化學教室, 同災害科學研究所)

10) *J. Am. Chem. Soc.*, 50(1928), 2287.

11) 藥學雜誌, 48(昭和 2), 947.

12) D.P.P. 566, 578(1931).

13) *Arch. Pharm.*, 248(1910), 160.