

Title	含水エタノール溶液中におけるエフェドリン類の旋光分散の変化とその立体配座
Sub Title	The changes of optical rotatory dispersion of ephedrines and their conformation in aqueous ethanol solution
Author	鹿島, 哲(Kashima, Tetsu) 川村, 次良(Kawamura, Jiro)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1972
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.17 (1972. ) ,p.28- 37
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000017-0028">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000017-0028</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

含水エタノール溶液中におけるエフェドリン類の  
旋光分散の変化とその立体配座\*

鹿島 哲, 川村次良\*\*

The Changes of Optical Rotatory Dispersion of Ephedrines and  
Their Conformation in Aqueous Ethanol Solution

Tetsu KASHIMA and Ziro KAWAMURA

(Received October 2, 1972)

The optical rotatory dispersion curves of (-)-ephedrine, (+)-pseudoephedrine, N-methylephedrine, dimethylaminophenylpropane, and their hydrochlorides have been measured in aqueous ethanol solution. The addition of hydrochloric acid or sodium hydroxide in the sample solution has resulted in some change of optical rotatory dispersion curves of pseudoephedrine and N-methylephedrine and inversion of Cotton effect of ephedrine and dimethylaminophenylpropane. The shape of the optical rotatory dispersion curves and their Cotton effects of the ephedrines could give some information about the conformation of the compounds in the solution. Some solvent effects on the optical rotatory dispersion curves of the samples are examined, and it has been found that solvents would have only a small influence on the conformation of the sample in the solution.

まえがき

以前エフェドリン類の旋光分散を測定したとき<sup>1)</sup>, エフェドリンとその塩酸塩とが逆の旋光分散 (ORD) 曲線を示したことから, 溶液中ではエフェドリン類の立体配座 (conformation) が変化することがあるのではないかと考え, 試料の含水エタノール溶液で遊離塩基には塩酸, 塩酸塩には水酸化ナトリウムを添加していったところ, ORD 曲線にあまり変化のない場合と Cotton 効果が逆転する場合がみつかったので, その成績と試料の立体配座との関係について考察したので報告する。

なお, エフェドリン類の立体配置 (configuration)<sup>2,3,4)</sup> および立体配座<sup>5)</sup> については X 線回折<sup>6)</sup>, 赤外吸収<sup>7)</sup>, NMR<sup>8,9)</sup> および旋光分散<sup>10,11)</sup> などの手段で研究され多くの報告があるが, まだそれらについて充分確定したといいきれず, 溶液中で立体配座が変化することについてはあまり検討されていない。

実験材料

エフェドリン (-)-ephedrine, 2-S-methylamino-3-R-hydroxy-3-phenylpropane: 塩酸エフェドリン約 0.5 g を分液漏斗に入れ, 塩化ナトリウムで飽和した水 10 ml および水酸化ナトリ

\* この報文の一部は昭和 37 年 11 月の第 16 回日本薬学大会で発表

\*\* 国立衛生試験所 (東京都世田谷区上用賀 1 丁目)

ウム試液 5 ml を加え、エーテル 25 ml で 1 回、10 ml ずつで 6 回抽出する。エーテル抽出液を全部一緒にし、塩化ナトリウムで飽和した水 5 ml ずつで 3 回洗い、エーテルを留去しエーテル臭がなくなるまで吸引すると粘性の淡黄色油状物質がえられる。これを冷蔵庫中に 12 時間放置するときえられる固体をエーテルから再結晶する<sup>2)</sup>。白色ろう状の固体，mp 40°C，結晶水 0.5 H<sub>2</sub>O。

プソイドエフェドリン，(+)-pseudoephedrine, 2-S-methylamino-3-S-hydroxy-3-phenylpropane: 塩酸プソイドエフェドリン約 0.5 g を分液漏斗に入れ、エフェドリンの場合と同じ操作を行なって得たエーテル抽出液からエーテルを留去し、アセトン溶媒で再結晶する。白色針状晶，mp 117°C。

塩酸エフェドリン，(-)-ephedrine hydrochloride: 局方適品，白色結晶性粉末，mp 218°C。

塩酸プソイドエフェドリン，(+)-pseudoephedrine hydrochloride: 白色結晶性粉末，mp 179°C。

塩酸メチルエフェドリン，N-methylephedrine hydrochloride, 2-S-dimethylamino-3-R-hydroxy-3-phenylpropane: 白色結晶性粉末，mp 193°C。

ジメチルアミノフェニルプロパン塩酸塩，2-S-dimethylamino-3-phenylpropane hydrochloride: 白色結晶性粉末，mp 187°C。

エタノール: 一級試薬のエタノールに硝酸銀と水酸化ナトリウムを加えて蒸留し，定沸点となった部分。

50% エタノール: 以上のエタノールに等体積の水を加えたもの。

ジオキサン: 特級試薬。

シクロヘキサン: 特級試薬。

#### 測定装置

旋光計: Rudolph high-precision photoelectric spectro-polarimeter, model 200 S-80。

光源: Glass-jacketed Sylvania K-100 concentrated arc Zirconium lamp および Quartz-jacketed Hanovia 10-C Xenon compact arc lamp。

検出装置: Photovolt multiplier photometer, model 520-M, 光電子増倍管は RCA 1P28 のみを使用。

電源安定装置, キセノンランプは鉄共振型の安定装置, その他のものには電子管式安定装置を用いた。

試料管: 長さ 10 cm, 口径約 6 mm, 容積約 3 ml, 試料管の中央に注入口を有するものに石英製の窓をつけて使用。

分光光度計: 日立製自記分光光度計, EPS-2 型; ベックマン製分光光度計, DU 型および赤外自記分光光度計, 光研 DS 301 型。

#### 実験方法

試料溶液の濃度は約 0.05 M とし, 24±2°C の恒温室で旋光度を測定した。試料管の石英窓はしめつけるときひずんで複屈折を生じることがあるから, 試料管の中央に注入口を有するものを使い, 旋光度測定後試料液をその口より出し, 溶媒を入れてブランク値を求めた。

溶媒により旋光度が変化するので, 比較にはすべて 50% エタノールを使用した。溶媒効果を見るため, エタノール, 水, ジオキサンおよびシクロヘキサンを使い比較した。

紫外吸収スペクトルは、遊離塩基はエタノール、塩酸塩は水を溶媒として約 0.005M 濃度で 220 nm より長波長側を測定した。

実験結果

各試料の吸収スペクトルおよび旋光分散の測定成績は次の通りである。

(-)-*Ephedrine*, absorption spectrum, 268 (shoulder), 264, 258, 252.5, 248 (shoulder), 243 nm (shoulder),  $\epsilon$  92, 154, 202, 170, 91, 83; ORD in ethanol (C: 0.050M),  $24^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ,  $[\text{M}]_{700} -12$ ,  $[\text{M}]_{589} -10$ ,  $[\text{M}]_{390} 0$ ,  $[\text{M}]_{300} +78$ ,  $[\text{M}]_{273} +548$ ,  $[\alpha]_{589} -5.7$ ; ORD in 50% ethanol (C: 0.050M),  $[\text{M}]_{700} -6$ ,  $[\text{M}]_{610} 0$ ,  $[\text{M}]_{589} +1$ ,  $[\text{M}]_{400} +24$ ,  $[\text{M}]_{300} +135$ ,  $[\text{M}]_{274} +428$ ; ORD in 50% ethanol +0.05M-HCl (C: 0.050M),  $[\text{M}]_{700} -44$ ,  $[\text{M}]_{589} -64$ ,  $[\text{M}]_{400} -170$ ,  $[\text{M}]_{300}$

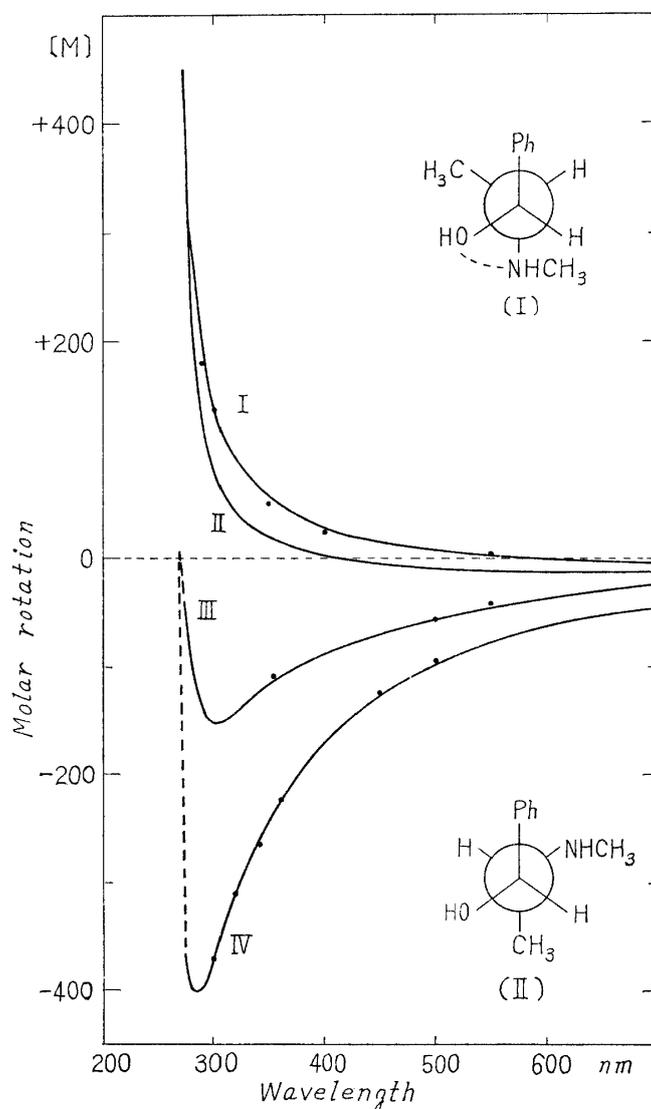


Fig. 1. Rotatory dispersion curves of (-)-ephedrine in 50% ethanol (I), in ethanol (II), in 0.025M-HCl (III), and 0.05M-HCl (IV) (Solvent: 50% ethanol)

-368,  $[M]_{285} -402$  (trough),  $[M]_{275} -370$ . (Fig. 1)

(-)-*Ephedrine hydrochloride*, absorption spectrum, 266.5 (shoulder), 263, 257, 251.5, 247.5 (shoulder), 242 nm (shoulder),  $\epsilon$  89, 154, 200, 155, 111, 74; ORD in water (C: 0.051 M),  $[M]_{700} -50$ ,  $[M]_{589} -71$ ,  $[M]_{400} -176$ ,  $[M]_{282.5} -424$  (trough),  $[M]_{272.5} -267$ ,  $[\alpha]_{589} -41$ ; ORD in 50% ethanol (C: 0.050M),  $[M]_{700} -47$ ,  $[M]_{589} -83$ ,  $[M]_{400} -200$ ,  $[M]_{285} -477$  (trough),  $[M]_{272} -372$ ; ORD in 50% ethanol +0.05M-NaOH (C: 0.050M),  $[M]_{700} -8$ ,  $[M]_{589} -9$ ,  $[M]_{400} -8$ ,  $[M]_{350} 0$ ,  $[M]_{300} +62$ ,  $[M]_{277.5} +293$ . (Fig. 2)

*N-methylephedrine hydrochloride*, absorption spectrum, 266.5 (shoulder), 263, 257, 251,

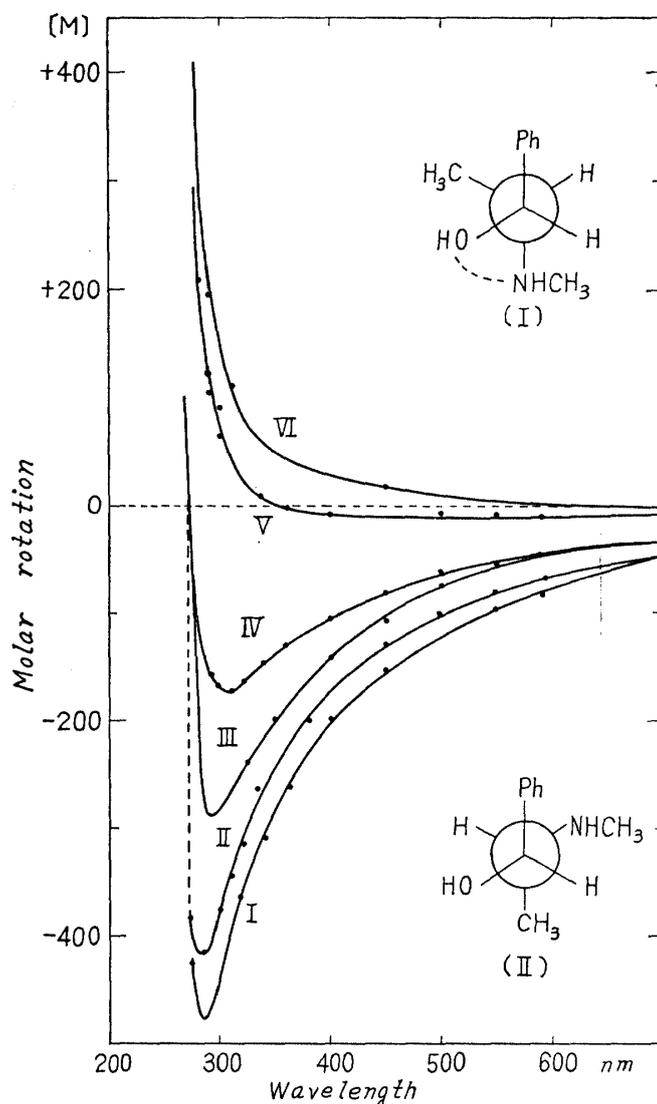


Fig. 2. Rotatory dispersion curves of (-)-ephedrine hydrochloride in 50% ethanol (I), in water (II), in dioxane (III), in 0.025M-NaOH (IV), in 0.05 M-NaOH (V), and in 0.1M-NaOH (VI) (Solvent: 50% ethanol)

247, 241.5 m $\mu$ ,  $\epsilon$  83, 159, 201, 157, 108, 72; ORD in water (C: 0.050M),  $[M]_{700}$  -46,  $[M]_{589}$  -64,  $[M]_{400}$  -159,  $[M]_{284}$  -361 (trough),  $[M]_{275}$  -345,  $[\alpha]_{589}$  -29.5; ORD in 50% ethanol (C: 0.050M)  $[M]_{700}$  -59,  $[M]_{589}$  -73,  $[M]_{400}$  -87,  $[M]_{285}$  -442 (trough),  $[M]_{273}$  -377; ORD in 50% ethanol+0.05M-NaOH (C: 0.049M),  $[M]_{700}$  -33,  $[M]_{589}$  -50,  $[M]_{400}$  -119,  $[M]_{300}$  -270,  $[M]_{287}$  -302 (trough),  $[M]_{276}$  -257. (Fig. 3)

*2-Dimethylamino-3-phenylpropane hydrochloride*, absorption spectrum, 266.5 (shoulder), 263, 257, 251, 247, 242 nm, (shoulder)  $\epsilon$  86, 156, 201, 156, 100, 73; ORD in water (C: 0.0505M),  $[M]_{700}$  -23,  $[M]_{589}$  -31,  $[M]_{400}$  -80,  $[M]_{300}$  -198,  $[M]_{273}$  -299 (trough),  $[M]_{272}$

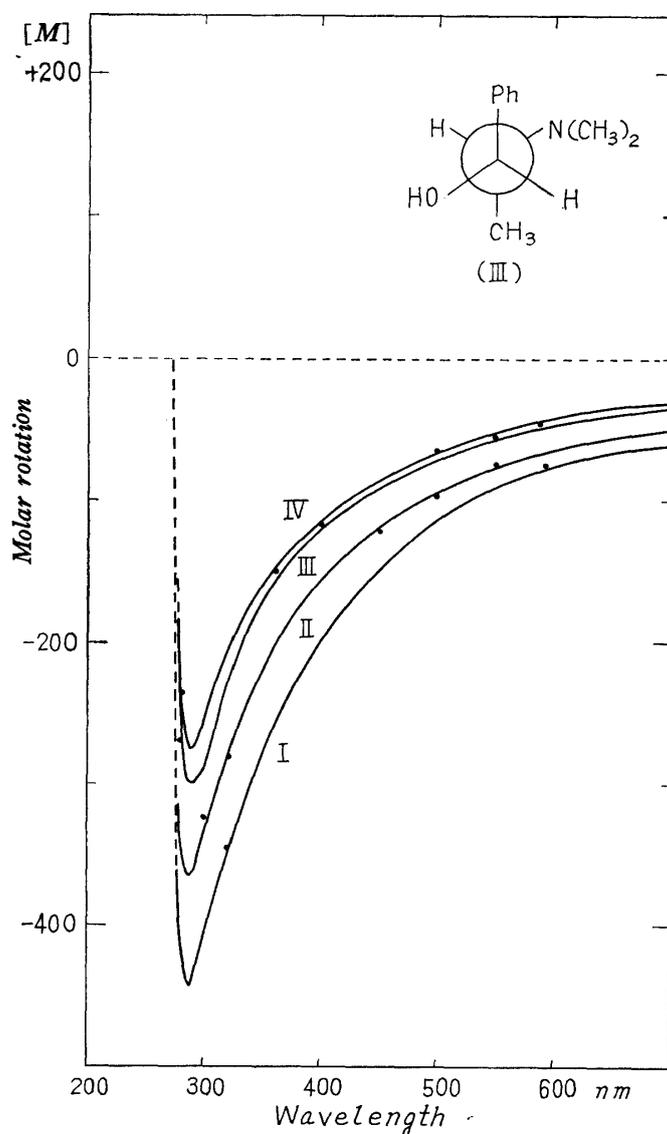


Fig. 3. Rotatory dispersion curves of N-methyl-ephedrine hydrochloride in 50% ethanol (I), in water (II), in 0.05M-NaOH (III), and in 0.1M-NaOH (IV) (Solvent: 50% ethanol)

-256,  $[\alpha]_{589} -15$ ; ORD in 50% ethanol (C: 0.050M),  $[M]_{700} -8$ ,  $[M]_{589} -11$ ,  $[M]_{400} -23$ ,  $[M]_{300} -66$ ,  $[M]_{275} -125$  (trough),  $[M]_{272} -86$ ,  $[\alpha]_{589} -5.5$ ; ORD in 50% ethanol+0.05M-NaOH (C: 0.050M),  $[M]_{700} +11$ ,  $[M]_{589} +14$ ,  $[M]_{400} +40$ ,  $[M]_{300} +85$ ,  $[M]_{295} +89$  (peak),  $[M]_{279} +75$ ,  $[\alpha]_{589} +7$ . (Fig. 4)

(+)-*Pseudoephedrine*, absorption spectrum, 267 (shoulder), 264, 258, 252, 247.5, 242.5,  $\epsilon$  73, 182, 202, 184, 112, 82; ORD in 50% ethanol (C: 0.050M),  $[M]_{700} +39$ ,  $[M]_{589} +52$ ,  $[M]_{400} +128$ ,  $[M]_{300} +268$ ,  $[M]_{286} +296$  (shoulder),  $[M]_{272} +365$ ; ORD in 50% ethanol+0.05M-HCl (C: 0.050M),  $[M]_{700} +70$ ,  $[M]_{589} +97$ ,  $[M]_{400} +230$ ,  $[M]_{300} +548$ ,  $[M]_{275} +724$ . (Fig. 5)

(+)-*Pseudoephedrine hydrochloride*, absorption spectrum, 266.5, 263, 257, 251, 246.5 (shoulder), 241.5 nm,  $\epsilon$  85, 165, 202, 155, 104, 70; ORD in water (C: 0.049M),  $[M]_{700} +81$ ,

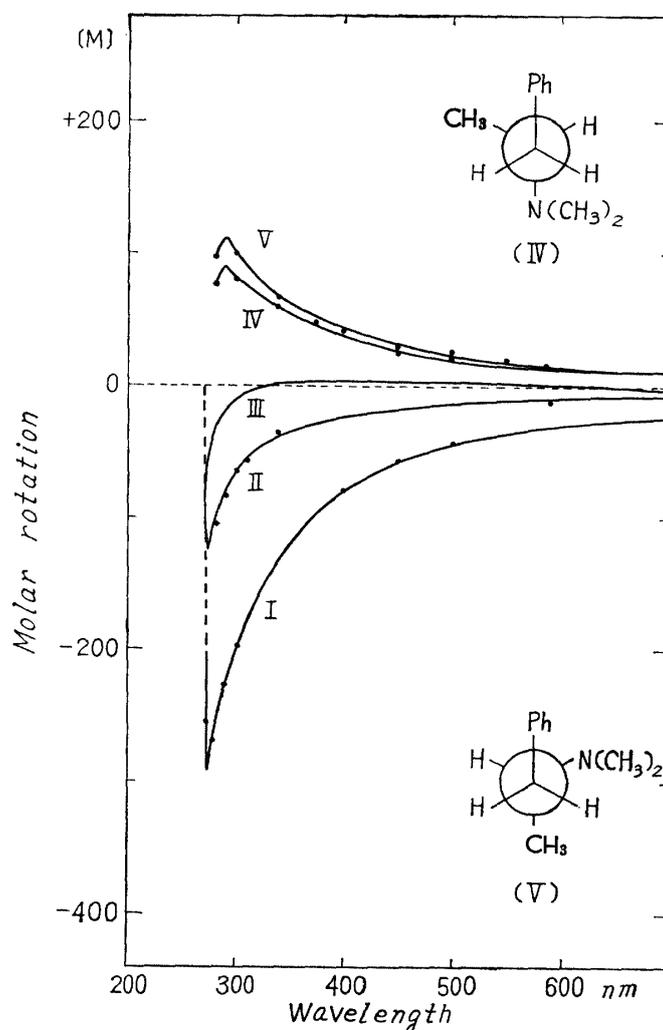


Fig. 4. Rotatory dispersion curves of 2-dimethylamino-3-phenylpropane hydrochloride in water (I), in 50% ethanol (II), in 0.025M-NaOH (III) in 0.05M-NaOH (IV), and in 0.1M-NaOH (V) (Solvent: 50% ethanol)

$[M]_{589} + 111$ ,  $[M]_{400} + 296$ ,  $[M]_{300} + 685$ ,  $[M]_{272} + 919$ ,  $[\alpha]_{589} + 55$ ; ORD in 50% ethanol (C: 0.054M),  $[M]_{700} + 97$ ,  $[M]_{589} + 120$ ,  $[M]_{400} + 305$ ,  $[M]_{300} + 715$ ,  $[M]_{285} + 849$  (shoulder),  $[M]_{272} + 1020$ ; ORD in 50% ethanol + 0.05M NaOH (C: 0.050M),  $[M]_{700} + 61$ ,  $[M]_{589} + 83$ ,  $[M]_{400} + 203$ ,  $[M]_{280} + 528$  (shoulder),  $[M]_{276} + 535$ . (Fig. 5)

塩基およびその塩酸塩の双方をよく溶かすために溶媒として 50% エタノールを使い、溶媒効果を一定にして比較した。Fig. 1 と Fig. 2 からわかるように、エフェドリン塩基試料と塩酸エフェドリンに等モル量の NaOH を加えた試料の ORD 曲線の形が類似し、また塩酸エフェド

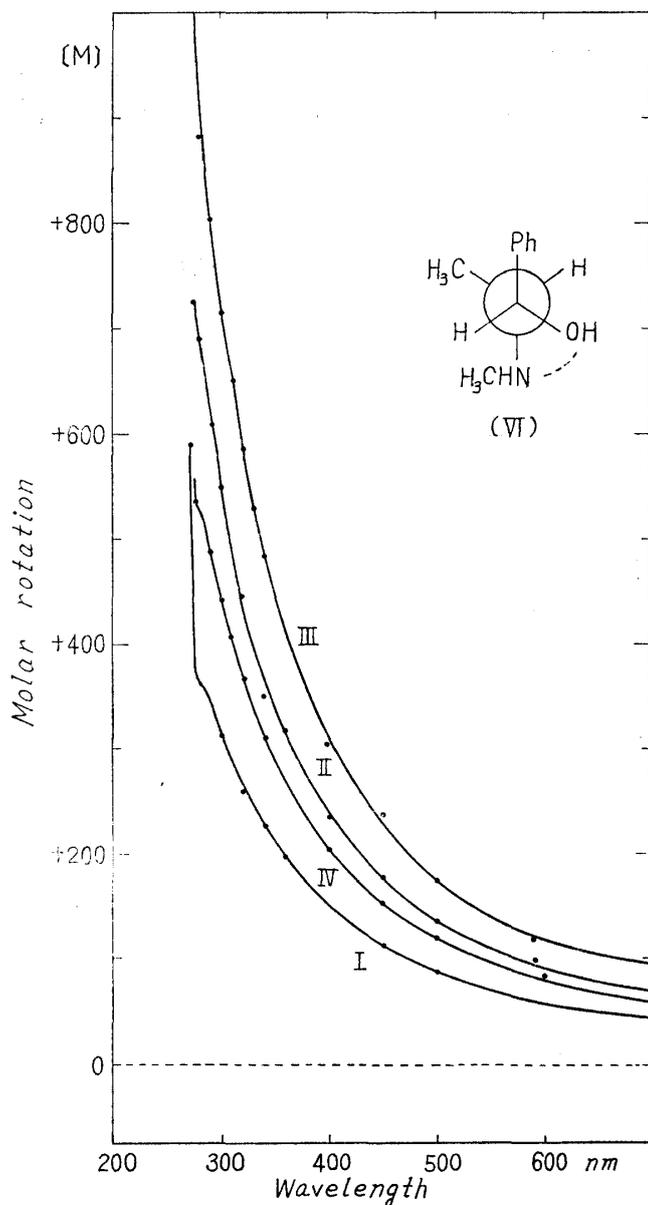


Fig. 5. Rotatory dispersion curves of (+)-pseudoephedrine (I) in ethanol, in 0.05M-HCl (II), (+)-pseudoephedrine hydrochloride (III) and in 0.05 M-NaOH (IV) (Solvent: 50% ethanol)

リン試料とエフェドリン塩基に等モル量の塩酸を加えた試料の ORD 曲線の形も類似した。また、エフェドリン塩基に2分1の当量の塩酸を加えた試料と塩酸エフェドリンに2分の1当量の NaOH を加えた試料の ORD 曲線もそれぞれ類似した形を示した。

しかし、N-メチルエフェドリンの塩酸塩に NaOH を加えても ORD 曲線の形はほとんど変わらず、NaOH の濃度が高まるにつれてモル旋光度の絶対値が少し減少するだけであった。(Fig. 3) それに対し、ジメチルアミノフェニルプロパン塩酸塩では NaOH の濃度を高めていくと、エフェドリンの場合と同じような ORD 曲線に大きな変化がみられた。(Fig. 4)

また、プソイドエフェドリンと塩酸プソイドエフェドリンでは ORD 曲線の形はほとんど変わらず、モル旋光度の値が少し変化しているだけであり、それぞれの試料に塩酸あるいは NaOH を加えても、同じような変化が更に僅か起るだけであった。(Fig. 5)

溶媒効果は Fig. 1~6 を総合して考えると ORD 曲線に僅か影響を与えるが Cotton 効果を

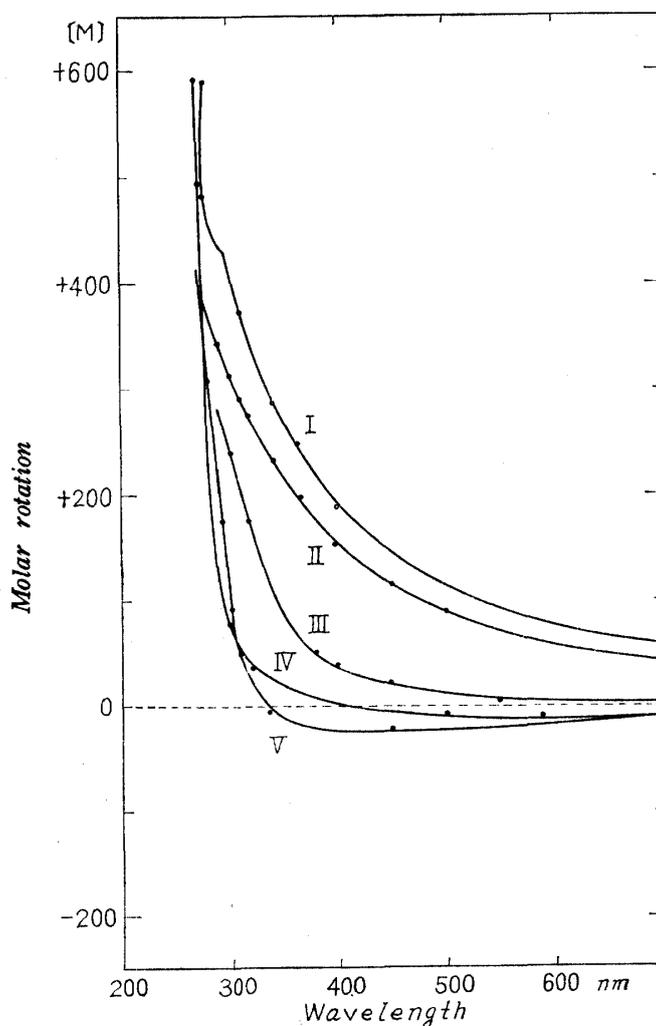


Fig. 6. Rotatory dispersion curves of (+)-pseudoephedrine in dioxane (I) and in ethanol (II), and (-)-ephedrine in cyclohexane (III), in ethanol (IV) and in dioxane (V)

逆転することではなく、モル旋光度の値を少し変えるに止まった。

### 考 察

エフェドリン類のベンゼンバンドの吸収は波長 230~270 nm の間にあり、そのモル吸光係数は 200 程度である。したがって、モル吸光係数がそれより 1 桁低いカルボニル基に起因する Cotton 効果<sup>12)</sup> とはちがいでベンゼンバンドに基づくものは測定しにくい。

塩酸エフェドリンは明らかに負の Cotton 効果を示すが、エフェドリン塩基が正の Cotton 効果を示すかは今回の測定では不明瞭であった。しかし、ジメチルアミノフェニルプロパンの ORD 曲線から推定して正であると考えられよう。エフェドリン塩基は含水エタノール溶液中で、現在認められている立体配座<sup>9)</sup> と同じ Fig. 1 の (I) のように水酸基がメチルアミノ基の窒素と水素結合をした安定な立体配座をとっているものと考えられよう。なお、エフェドリン類の赤外吸収スペクトルを、KBr 法で測定したところ、エフェドリン塩基のスペクトルのみ 3500  $\text{cm}^{-1}$  付近にやや幅広いかなり強い吸収がみられたが、これは主として結晶水に基づくものと考えられよう。塩酸エフェドリンは溶液中で弱酸性を呈するため水酸基とアミノ基との水素結合が切れ、窒素は  $\text{NH}^+$  型となるためフェニル基との親和性が生じ、回転して (II) の立体配座をとるものと考えられる。このとき C-3 の水素はメチルアミノ基の回転を阻害しないし、C-2 のメチル基は水酸基が  $\text{O}^-$  型となっているためやはり立体障害を起こさない。(Fig. 2)

N-メチルエフェドリンの立体配座は ORD 曲線から塩酸エフェドリン類似の (II) の型をとるものと考えられる。その Fig. 3 の (III) の立体配座ではジメチルアミノ基が回転しようとしてもフェニル基と立体障害をおこし、また逆向きに回転しようとしてもフェニル基および C-2 のメチル基があるため C-3 の水素とジメチルアミノ基が立体障害をおこすから回転不能になる。したがって、溶液中でも (III) という一つの立体配座しかとれないものと考えられる。

ジメチルアミノフェニルプロパンは他の化合物とちがいで不斉炭素は C-2 の 1 つしかない。そのためモル旋光度の絶対値が小さい。試料が塩酸塩のときは塩酸エフェドリンと類似の ORD 曲線を示すことから、Fig. 4 の (V) の立体配座をとると考えられるが、溶液が塩基性を帯びてくると、ジメチルアミノ基とフェニル基が対向する最も安定な (IV) の立体配座をとるものと考えられる。この化合物では回転のさまたげになる立体障害が生じることはない。

プソイドエフェドリンは溶液中でも水素結合により Fig. 5 の (VI) の型の立体配座<sup>9)</sup> をとると考えられる。溶液中でメチルアミノ基が回転しようとしても水酸基と立体障害をおこし、また逆方向に回転しようとしてもフェニル基とメチル基との立体障害により回転できないので、遊離塩基と塩酸塩とでは Cotton 効果は同じだがモル旋光度は少しちがう。これは立体障害を乗り越えてまで回転できなくても、各基間の相互作用で  $30^\circ$  以内は回転するためと考えられる。つまり各立体配座における 2 面角 (dihedral angle) は丁度  $60^\circ$  とは限らない<sup>3,9)</sup>。その回転が溶液の酸塩基性によって起こるわけだが、溶媒である水もエタノールもプロトンの移動に寄与するばかりでなく、水素結合にも関与するものと考えられる。またこれらの極性溶媒は ORD 曲線の微細構造を不明瞭にしたが Cotton 効果を逆転することにはなかった。

2 個の不斉炭素間の結合が一重結合のため、ORD 曲線のみで立体配座を決定することは困難であるが、分子モデルを組み立ててベンゼン吸収帯に及ぼす他の基の影響についてオクタント則<sup>12)</sup> を適用してみたところ、大よそ矛盾なく解釈できたが、2 面角が  $60^\circ$  からどのくらいずれているかによって結論が幾分変わることがわかった。なお、得られた ORD 曲線および Cotton

効果と液溶液中における立体配座との関係は以上述べたところと矛盾がなかったが、それを確定するには更に多種の実験事実をつみ重ねる必要がある。

### 結 論

(-)-エフェドリン, (+)-プソイドエフェドリン, N-メチルエフェドリンおよび 2-ジメチルアミノ-3-フェニルプロパンおよびそれらの塩酸塩の含水エタノール溶液の旋光分散曲線, およびそれらの試料に塩酸または水酸化ナトリウムを加えた試料の旋光分散曲線を測定した。

エフェドリンおよびジメチルアミノフェニルプロパンは溶液の酸塩基性が変化すると, その Cotton 効果が逆転したが, プソイドエフェドリンおよび N-メチルエフェドリンではその旋光分散曲線にあまり変化がみられなかった。それらの結果から溶液中におけるエフェドリン類の立体配座を推定した。なお, 溶媒効果はかなり表われたが, Cotton 効果に影響を与えるものではなかった。

### 文 献

- 1) 鹿島 哲, 川村次良: 衛生試報 **80**, 12 (1962).
- 2) H. Emde: *Helv. Chim. Acta*, **12**, 365, 377, 384, 399 (1929).
- 3) K. Freudenberg et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 234 (1932); *Ann.*, **510**, 233 (1934); "*Organische Chemie*", Elfte Aufl., (1967), Quelle Meyer, Heidelberg.
- 4) L. Reti: "*Ephedra Bases*", in "*The Alkaloids*", edited by R. H. F. Manske & H. L. Holmes, Vol. III, Chap, 23, (1953); *Academic Press*, New York.
- 5) M. Hanack: "*Conformation Theory*", *Chap.* 8, (1965); *Academic Press*, New York.
- 6) D. C. Philips: *Acta Cryst.*, **7**, 159 (1954).
- 7) T. Kanazawa: *Bull. Chem. Soc. Japan*, **29**, 398, 479, 604 (1956).
- 8) J. B. Hyne: *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6058 (1959).
- 9) J. B. Hyne: *Can. J. Chem.*, **39**, 2536 (1961).
- 10) G. G. Lyle: *J. Org. Chem.*, **25**, 1779 (1960).
- 11) J. H. Brewster, S. F. Osman: *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5754 (1960).