

[Chem. Pharm. Bull. 32, 1268 (1984)]

### Synthesis of the Novel Sulfur-containing Analgesic S-Etorphine

MIKIO HORI, TADASHI KATAOKA, HIROSHI SHIMIZU,  
EJI IMAI, TATSUNORI IWAMURA, MASAKATSU NOZAKI\*,  
MASAYUKI NIWA\*, HAJIME FUJIMURA\*\*

#### 新規含硫黄鎮痛薬 S-Etorphine の合成

堀 幹夫, 片岡 貞, 清水 洋, 今井英治, 岩村樹憲,  
野崎正勝\*, 丹羽雅之\*, 藤村 一\*\*

モルヒネの数千倍もの強力な鎮痛活性を有する etorphine に対し, そのフェノール性水酸基からベンゾイルチオ基への変換を検討した。この骨格は多数の官能基を有するため Newman-Kwart 転位に際し熱安定性が懸念されたので当初, テバインから etorphine に至る合成の各中間体に対して O-メチル化を行ったが成功しなかった。そこで etorphine 自体に対し NaH 存在下 N, N-dimethylthiocarbamoyl 化し転位を検討したところ, 300 °C 4 分間の加熱条件において N, N-dimethylcarbamoylthio 体が 60.3% で得られた。次いで, LiAlH<sub>4</sub> 処理し benzoyl 化して目的とする 3-benzoylthioetorphine を得た。マウス Haffner 法による鎮痛活性は s. c. 投与でモルヒネの 3 倍の強度を示したが, 一方, <sup>3</sup>H-naloxone を用いたラット脳ホモジネートにおける結合実験では, モルヒネの 1/1000, ペンタゾンの 1/8 であった。従って, S-etorphine は  $\mu$  以外の receptor sub-type と結合して鎮痛活性を発揮していると推察した。

\* 岐阜大学医学部 \*\* 京都薬科大学

[Chem. Pharm. Bull., 32, 2571 (1984)]

### Non-stereospecific Ring Expansion Reactions of Benzothiazoline Sulfoxides

HIROSHI SHIMIZU, NORIHIRO UEDA, TADASHI KATAOKA,  
MIKIO HORI

#### Benzothiazoline Sulfoxide 類の非立体特異的環拡大反応

清水 洋, 上田教博, 片岡 貞, 堀 幹夫

2, 2-ジ置換 3-acetylbenzothiazoline sulfoxide 類の無水酢酸による環拡大反応の立体特異性について検討した。その結果, *cis*, *trans* いずれの sulfoxide からも同一の環拡大生成物, 1,4-benzothiazine 類を与えたことから本反応は非立体特異的の反応であることが判明した。本反応条件下, sulfoxide の異性化は認められず, 又, 0-25° で無水トリフルオロ酢酸との反応からも, 非立体特異的に環拡大が進行した。次に, 本反応の非立体特異性の要因を究明する目的で以下の関連化合物の転位反応についても検討した。環内に窒素原子を有しない 1-および 2-thiochroman sulfoxide 類や硫黄原子に対し  $\gamma$  位に窒素原子を有する 1,4-benzothiazine sulfoxide 類はいずれも立体特異的に環拡大して対応する 7 員環化合物, benzothiepine 類あるいは benzothiazepine 類を与えた。これに対し, benzothiazoline 骨格同様  $\beta$  位に窒素原子を有する 1,3-benzothiazine sulfoxide 類では, 非立体特異的に反応が進行し 1,4-benzothiazepine 類を与えた。以上の実験結果を基に, benzothiazoline sulfoxide 類の非立体特異的環拡大反応の要因を以下の様に考察した。すなわち, 反応の中間体として想定される acetoxysulfonium ion の C-S 結合が  $\beta$  位の窒素原子の lone electron pair の追し出し効果によって容易に切断され, この段階で sulfoxide の立体化学が完全に消滅されるため立体特異性を失う環拡大反応が進行するものと考察される。