

## 2-Aminomethyl-1,1-diphenylbut-1-ene の合成について

(複素環式化合物の合成研究 第239報<sup>1)</sup>)

亀谷哲治, 野口 功  
東北大学医学部薬学科

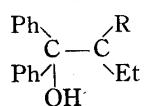
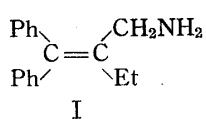
Synthesis of 2-Aminomethyl-1,1-diphenylbut-1-ene (Studies on the  
Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCXXXIX)

TETSUJI KAMETANI and ISAO NOGUCHI

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine

(Received December 21, 1967)

Ethyl  $\alpha$ -ethyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta,\beta$ -diphenylpropionate (IV) was obtained in 71% yield from Reformatsky reaction between ethyl  $\alpha$ -bromo- $n$ -butyrate (III) and benzophenone. After the dehydration of IV with phosphorous oxychloride, the resulting ethyl  $\alpha$ -ethyl- $\beta,\beta$ -diphenylacrylate (VII) was hydrolyzed to give  $\alpha$ -ethyl- $\beta,\beta$ -diphenylacrylic acid (VIII), which was reacted to acid chloride with thionyl chloride in pyridine, and it was treated with ammonia giving  $\alpha$ -ethyl- $\beta,\beta$ -diphenylacrylamide (IX). IX was reduced with lithium aluminium hydride in dehydrated tetrahydrofuran to give 2-aminomethyl-1,1-diphenylbut-1-ene (I), which was confirmed as its hydrochloride. On the other hand, as abnormal products, 1,1-diphenylbut-1-ene (V), 2-ethyl-3-phenyliden-1-one (XIII) and XI were produced and they were confirmed by the elemental analyses and spectral data.



最近血圧亢進薬として有用な化合物 2-aminomethyl-1,1-diphenylbut-1-ene (I) は Heinrich 等<sup>3)</sup> により IIa および IIb を経て合成され、その薬理作用について報告されているが、今回著者等は I の改良別途合成ならびに関連化合物の合成を検討したところ収率の向上を見ると同時に若干の知見が得られたので報告する。

まず I を合成するため Grignard 反応を検討した。すなわち  $n$ -butyraldehyde を dioxane-dibromide<sup>4)</sup> でプロム化して  $\alpha$ -bromo- $n$ -butyraldehyde<sup>5)</sup> とし無水トルエン中 morpholine と縮合させて 2-bromo-1-morpholinobut-1-ene を得、常法無水テトラヒドロフラン中 Grignard 試薬をつくり、benzophenone を反応させ 2-ethyl-3-hydroxy-1-morpholino-3,3-diphenylprop-1-ene を得んとしたが benzophenone を回収するに帰した。

そこで Reformatsky 反応を検討するため常法により ethyl  $\alpha$ -bromo- $n$ -butyrate (III) を benzophenone と亜鉛の存在下無水ベンゼン中 4 時間加熱還流し、収率 71% で ethyl  $\alpha$ -ethyl- $\beta$ -hydroxy- $\beta,\beta$ -diphenylpropionate (IV) を mp 105—106° の結晶として得た。一方本反応を無水ベンゼン-無水トルエン (1:1) の混液中行なったところ主成績体として 1,1-diphenylbut-1-ene (V) (bp 80° (3 mmHg)) が得られた。

IV を ammonolysis および脱水反応に付し、amide (IX) を得んとしたが原料回収に終った。そこで Lindenbaum の方法<sup>6)</sup> に準じてオキシ塩化リソで処理したところ収率 78% で ethyl  $\alpha$ -ethyl- $\beta,\beta$ -diphenylacrylate (VII) (bp 172° (3 mmHg)) が得られた。次いで VII を加水分解して  $\alpha$ -ethyl- $\beta,\beta$ -diphenylacrylic acid (VIII) とし、VIII の Schotten-Baumann 反応を検討した。すなわち VIII を無水ベンゼン中塩化チオニルを作用させ、

1) 第238報 : T. Kametani, K. Ogasawara, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, in press.

2) Location: No. 85, Kitayobancho, Sendai.

3) W. Heinrich, W. Heigel, Ger. Patent, 1122514.

4) L.A. Yanovskaya, A.P. Terent'ev, L.I. Belentic, *J. Gen. Chem.*, 22, 1594 (1952).5) E.D. Venus-Danilova, V.F. Kazimirova, *J. Gen. Chem.*, 16, 2099 (1946).6) S. Lindenbaum, *Ber.*, 50, 1270 (1917).

得られた成績体を濃アンモニア水で処理したところ黄色結晶性物質が得られたが、本品の赤外線吸収 (IR) スペクトルには  $1705\text{ cm}^{-1}$  にカルボニルに基づく吸収が認められ、amide (IX) に由来する吸収は認められない。一方本品の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいては 5H 相当プロトンが 7.47 ppm に singlet としてみられ、7.65—6.75 ppm に 4H 相当の複雑な signal、さらに 2.34 ppm に 2H 相当プロトンが quartet として、1.09 ppm に 3H 相当プロトンが triplet としてそれぞれ認められた。さらに窒素の定性反応は陰性を示し、本品は 2-ethyl-3-phenyliden-1-one (XIII) であると考えられる。

一方 VIII と尿素との溶融反応および VIII のアンモニウム塩の溶融により IX を得んとしたが、目的物質を得るにいたらなかった。そこで VIII を pyridine の存在下塩化チオニルを作用させたのち、アンモニアで処理を行なったところ  $\alpha$ -ethyl- $\beta,\beta$ -diphenylacrylamide (IX) が mp 181—182° の無色プリズム晶として得られた。IX を無水テトラヒドロフラン中 lithium aluminum hydride で還元してアミン (I) を得、これを mp 232—

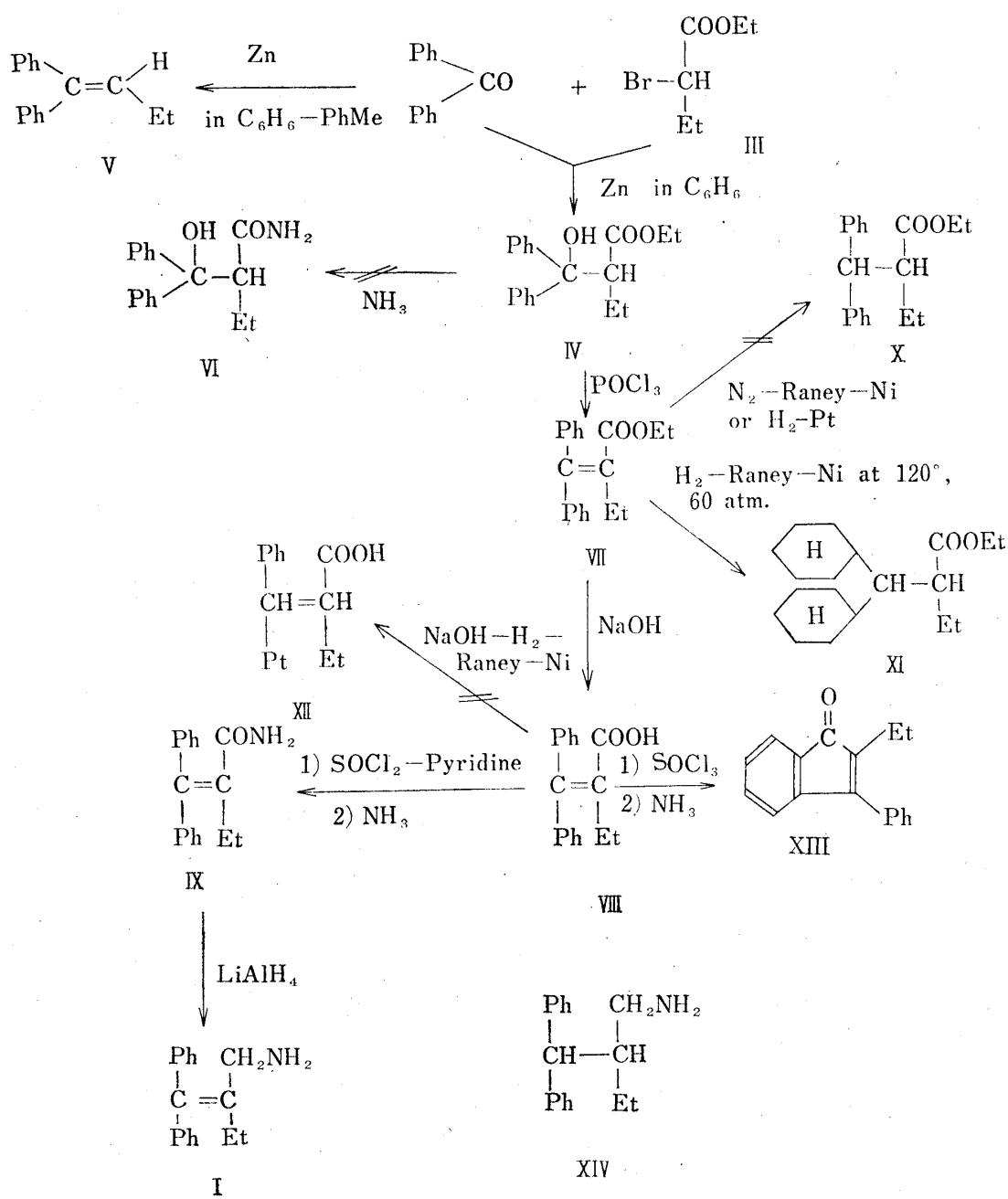


Chart 1

233° の塩酸塩として確認した。本品は標品(I)の塩酸塩と混融するも融点降下を示さず、かつNMRスペクトルにおいて完全な一致が見られることにより同一物質であることを確認した。本合成行程によるIの合成法はHeinrich等<sup>3)</sup>の方法に比して好収率かつ廉価でありIの改良合成の一法であると考えられる。

一方Iの誘導体(XIV)を得るためVIIIのRaney-Niによる還元<sup>7)</sup>およびVIIの還元を試みたがいずれも目的物質を得ることはできず、VIIのRaney-Ni触媒による高圧還元においてXIを得、IRおよびNMRスペクトルにより確認した。

### 実験の部<sup>8)</sup>

***α*-Bromo-*n*-butyraldehyde** *n*-Butyraldehyde 20 g を ether 200 ml に溶かし、5—10° に保ち攪拌下 dioxane-dibromide<sup>4)</sup> (100 g) の ether (200 ml) 溶液を滴下。反応成績体を 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 10% NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O で洗浄、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥後溶媒留去し蒸留に付し、bp 75° (40 mmHg)<sup>5)</sup> の無色油状物 7.5 gを得。

**2-Bromo-1-morpholinobut-1-ene** *α*-Bromo-*n*-butyraldehyde 4.5 g を abs. toluene 100 ml に溶かし、morpholine 5 ml を加え 4 hr 加熱還流。溶媒および過剰の morpholine を留去後蒸留に付し bp 76° (0.8 mmHg) の enamine 2.0 g を得。

**Ethyl *α*-Ethyl-*β*-hydroxy-*β*,*β*-diphenylpropionate (IV)** Benzophenone 25 g, ethyl *α*-bromo-*n*-butyrate 25 g を abs. benzene 150 ml に溶かし Zn (2% HCl, 水, EtOH, acetone, ether で洗浄, 100° で 2 hr 減圧乾燥して製す) 20 g を加え 4 hr 加熱還流。未反応の Zn を沪別し、沪液を 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で洗浄、水洗、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥。溶媒留去し蒸留に付し、bp 150° (4 mmHg) の無色油状物を得。針状晶 mp 105—106° (isoheptane)。收量 29 g (71.3%)。Anal. Calcd. C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: C, 76.44; H, 7.43. Found: C, 76.42; H, 7.86. IR cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>OH</sub> 3420, ν<sub>CO</sub> 1700. NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.85—6.95 (10H, aromatic protons), 4.69 (1H, singlet, OH), 4.00 (2H, quartet, J = 7.2 cps, -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.46 (1H, a pair of doublet, J = 4.0, 9.6 cps, respectively, >CH-), 2.15—1.10 (2H, multiplet, >CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05 (3H, triplet, J = 7.2 cps, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, triplet, J = 7.2 cps, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

**1,1-Diphenylbut-1-ene (V)** Benzophenone 2.0 g および ethyl *α*-bromo-*n*-butyrate 2.0 g を abs. benzene (10 ml)—abs. toluene (10 ml) に溶かし Zn 2.0 g を加え、3 hr 加熱還流。冷後未反応の Zn を沪別し、沪液を 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で洗浄、水洗、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥。溶媒留去し得られた無色油状物質を silicic acid 25 g を用いてクロマトグラフィーに付し、CHCl<sub>3</sub> 初流分より bp 80° (3 mmHg) の無色油状物 1.3 g を得。IR cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>C=C</sub> 1625. NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.21 (10H, broad, singlet), 6.08 (1H, triplet, J = 7.9 cps, =CH-), 2.10 (2H, quintet, J = 7.9 cps, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00 (3H, triplet, J = 7.9 cps, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

**Ethyl *α*-Ethyl-*β*,*β*-diphenylacrylate (VII)** IV 1.5 g を abs. benzene 10 ml に溶かし POCl<sub>3</sub> 1 ml を加え 1 hr 加熱還流。冰水中に注ぎ POCl<sub>3</sub> 分解後 benzene 層分取。水洗、10% NaHCO<sub>3</sub> 洗浄、水洗乾燥後溶媒留去、蒸留に付す。bp 172° (3 mmHg)。無色プリム晶、mp 83—84° (EtOH)。收量 1.1 g (78.0%)。Anal. Calcd. C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>: C, 81.39; H, 7.18. Found: C, 81.60; H, 7.24. IR cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>CO</sub> 1690, ν<sub>C=C</sub> 1620. NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.50—6.90 (10H, broad singlet, aromatic protons), 3.94 (2H, quartet, J = 6.5 cps, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.40 (2H, quartet, J = 6.3 cps, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (3H, triplet, J = 6.5 cps, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, triplet, J = 6.3 cps, C-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

***α*-Ethyl-*β*,*β*-diphenylacrylic acid (VIII)** Ester (VII) 0.4 g を 10% NaOH 30 ml および EtOH 15 ml の混液中 5 hr 加熱還流。EtOH 留去後冷水 30 ml を加え benzene 抽出。水溶液を冰冷下 conc. HCl にて酸性とし析出する結晶性物質を CHCl<sub>3</sub> 抽出。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥、溶媒留去。CHCl<sub>3</sub>—hexane より再結晶し mp 156—157° の無色針状晶 0.3 g (90.7%) を得。Anal. Calcd. C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: C, 80.28; H, 7.13. Found: C, 80.60; H, 6.91. IR cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>): ν<sub>CO</sub> 1680, ν<sub>C=C</sub> 1620. NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 10.15 (1H, multiplet, OH), 7.21 (10H, broad singlet, aromatic protons), 2.34 (2H, quartet, J = 6.5 cps, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (3H, triplet, J = 6.5 cps, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

***α*-Ethyl-*β*,*β*-diphenylacrylamide (IX)** Carboxylic acid (VIII) 1.0 g を abs. tetrahydrofuran 20 ml および abs. pyridine 20 ml に溶かし、SOCl<sub>2</sub> 2 ml を加え 30 min おだやかに加熱還流。減圧下大部分の溶媒および SOCl<sub>2</sub> を留去し、残渣を冰冷攪拌下 28% NH<sub>4</sub>OH 200 ml および CHCl<sub>3</sub> 150 ml の混液中に滴下。さらに冰冷下 1 hr, 室温で 2 hr 攪拌。CHCl<sub>3</sub> 層を分取、10% NaOH, 10% HCl で洗浄、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥、溶媒留去、ether—hexane より再結晶し mp 181—182° の無色針状晶 410 mg を得。Anal. Calcd. C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO: C, 81.24; H, 6.81; N, 5.57. Found: C, 81.61; H, 6.94; N, 5.49. IR cm<sup>-1</sup> (KBr): ν<sub>NH</sub> 3350, 3150, ν<sub>CO</sub> 1630, δ<sub>CH</sub> 755, 700. NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.24 (10H, broad singlet), 5.15 (2H, multiplet, -NH<sub>2</sub>), 2.40 (2H, quartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (3H, triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

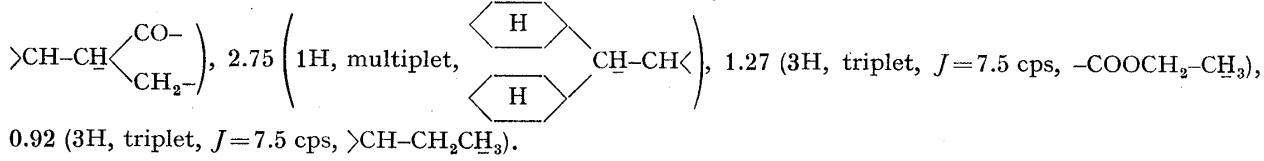
7) E. Schwenk, D. Papa, H. Hankin, H. Ginsberg, "Org. Syn.", Coll. Vol. III, 1955, p. 742.

8) 融点は全て未補正。NMRスペクトルは Hitachi Model H-60 を使用し、内部基準物質として Si(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を用いた。

**2-Aminomethyl-1,1-diphenylbut-1-ene (I) Hydrochloride** LiAlH<sub>4</sub> 200 mg を abs. tetrahydrofuran 30 ml に懸濁させ攪拌下, amide (IX) 200 mg を abs. tetrahydrofuran 30 ml に溶かした溶液を滴下。2 hr 室温で攪拌後冷却下含水 tetrahydrofuran および 30% KOH で LiAlH<sub>4</sub> を分解, 無機物を沪去し溶媒留去。残渣を ether 抽出し, 10% NaOH 洗浄, 飽和食塩水で洗浄。K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 乾燥後溶媒留去すると淡黄色油状物を得。常法により ether に溶かし HCl gas 飽和 ether を加え析出する HCl 塩を MeOH-ether (または AcOEt) より再結晶し mp 232—233° の無色綿状晶 80 mg を得。標品と混融するも融点降下を示さず, NMR スペクトルは標品のスペクトルに一致。IR cm<sup>-1</sup> (KBr):  $\nu_{\text{NH}_2}$  2800—2450,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  1620,  $\delta_{\text{CH}}$  755, 700. NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 8.60 (3H, multiplet, -NH<sub>2</sub>), 7.26 (10H, singlet, aromatic protons), 3.63 (2H, multiplet, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.38 (2H, quartet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.08 (3H, triplet, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。

**2-Ethyl-3-phenylenedione (XIII)** Carboxylic acid (VIII) 100 mg を abs. benzene 5 ml に溶かし, SOCl<sub>2</sub> 1 ml を加え 1 hr 加熱還流。溶媒および過剰の SOCl<sub>2</sub> を留去。abs. benzene 10 ml に溶かし, 冰冷攪拌下 conc. NH<sub>4</sub>OH 30 ml および benzene 30 ml の混液中に滴下。室温にて 1 hr 攪拌をつづけ benzene 層分取。10% HCl および 10% NaOH 水溶液で洗浄, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 溶媒留去後 hexane で刺激すると固化。isoheptane より再結晶し mp 89—91° の黄色針状晶 32 mg を得。Anal. Calcd. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O: C, 87.14; H, 6.02. Found: C, 87.44; H, 6.29. IR cm<sup>-1</sup> (KBr):  $\nu_{\text{C=O}}$  1700,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  1600,  $\delta_{\text{CH}}$  770, 730 (ortho-disubstituted benzene),  $\delta_{\text{CH}}$  750, 700 (monosubstituted benzene). NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 7.47 (5H, singlet, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.65—6.75 (4H, multiplet, aromatic protons), 2.34 (2H, quartet,  $J=7.6$  cps, >CH<sub>2</sub>), 1.09 (3H, triplet,  $J=7.6$  cps, -CH<sub>3</sub>)。

**Ethyl  $\beta,\beta$ -Dicyclohexyl- $\alpha$ -ethylpropionate (XI)** 前記 ester (VII) 1.0 g を abs. EtOH 15 ml に溶かし, Raney-Ni 2.0 g を加え, H<sub>2</sub> 初圧 64 atm (120°) で高圧還元に付す。30 hr 後触媒を沪別し溶媒留去。ether 抽出し Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥, 溶媒留去後蒸留に付し, bp 145° (3mm Hg) の無色油状物 0.6 g を得。IR cm<sup>-1</sup> (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{C=O}}$  1700. NMR (ppm) (CDCl<sub>3</sub>): 4.16 (2H, quartet,  $J=7.5$  cps, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (1H, quartet,  $J=7.5$  cps,



0.92 (3H, triplet,  $J=7.5$  cps, >CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)。