

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¹⁾)

亀谷哲治, 野口 功

東北大学医学部薬学科

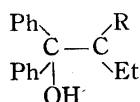
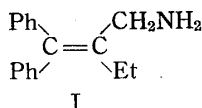
Synthesis of 2-Aminomethyl-1,1-diphenylbut-1-ene (Studies on the
Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCXXXIX)

TETSUJI KAMETANI and ISAO NOGUCHI

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine

(Received December 21, 1967)

Ethyl α -ethyl- β -hydroxy- β,β -diphenylpropionate (IV) was obtained in 71% yield from Reformatsky reaction between ethyl α -bromo-*n*-butyrate (III) and benzophenone. After the dehydration of IV with phosphorous oxychloride, the resulting ethyl α -ethyl- β,β -diphenylacrylate (VII) was hydrolyzed to give α -ethyl- β,β -diphenylacrylic acid (VIII), which was reacted to acid chloride with thionyl chloride in pyridine, and it was treated with ammonia giving α -ethyl- β,β -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.



IIa : R=CN

b : R=CH₂NH₂

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³⁾ 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-dibromide⁴⁾ でブロム化して α -bromo-*n*-butyraldehyde⁵⁾ 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 α -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 α -ethyl- β -hydroxy- $\$

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 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、 $7.65\text{--}6.75\text{ ppm}$ 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 と尿素との熔融反応および VIII のアンモニウム塩の熔融により 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 α -ethyl- β,β -diphenylacrylamide (IX) が mp $181\text{--}182^\circ$ 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--

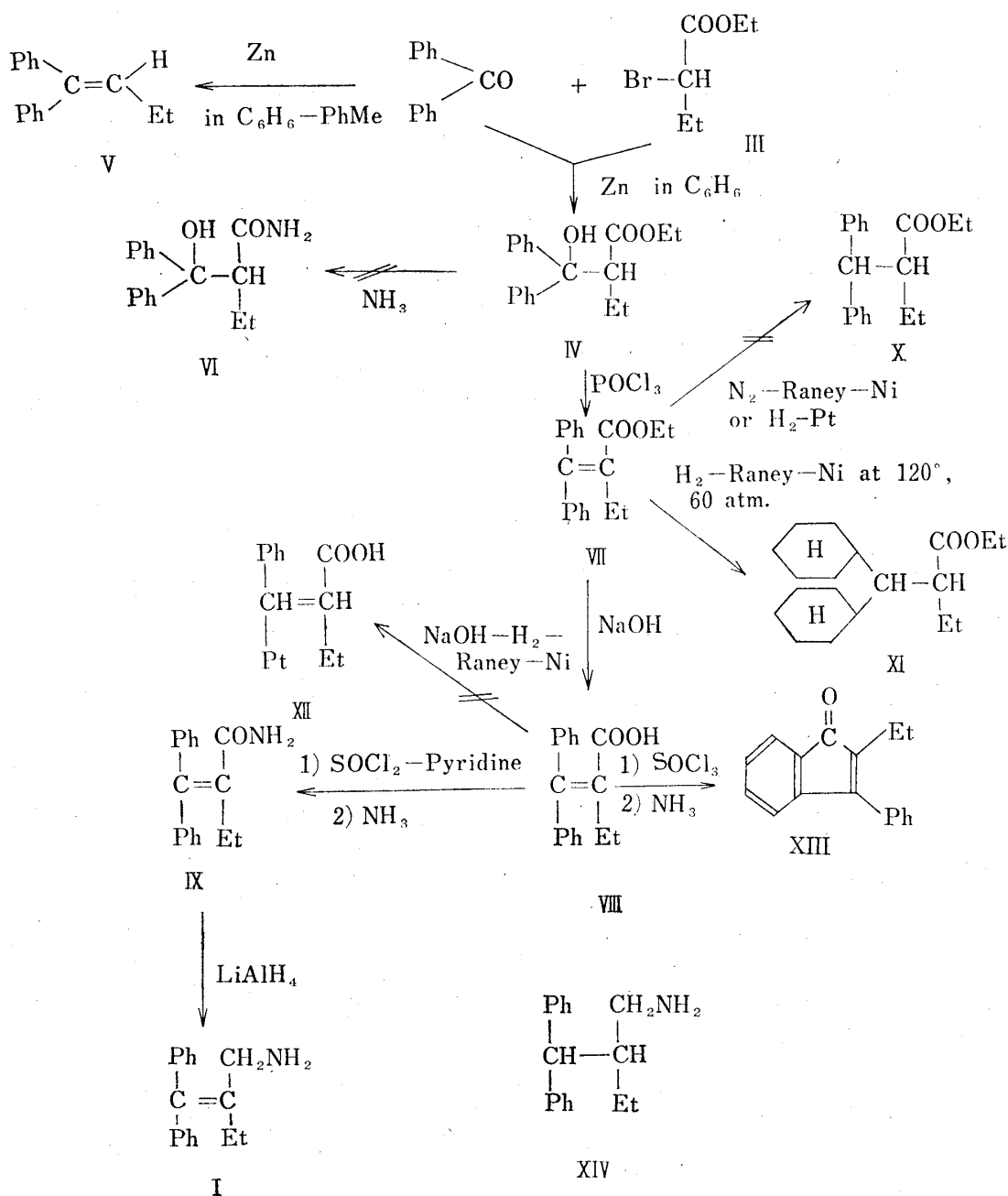


Chart 1

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³⁾ 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⁷⁾ 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⁸⁾

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-dibromide⁴⁾ (100 g) の ether (200 ml) 溶液を滴下。反応成績体を 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 10% NaHCO_3 , H_2O で洗淨, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去し蒸留に付し, bp 75° (40 mmHg)⁵⁾ 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 で洗淨, 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 を汙別し, 汙液を 10% H_2SO_4 で洗淨, 水洗, K_2CO_3 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)。収量 29 g (71.3%)。Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 76.44; H, 7.43. Found: C, 76.42; H, 7.86. IR cm^{-1} (CHCl_3): ν_{OH} 3420, ν_{CO} 1700. NMR (ppm) (CDCl_3): 7.85—6.95 (10H, aromatic protons), 4.69 (1H, singlet, OH), 4.00 (2H, quartet, $J=7.2$ cps, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.46 (1H, a pair of doublet, $J=4.0, 9.6$ cps, respectively, $>\text{CH}-$), 2.15—1.10 (2H, multiplet, $>\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.05 (3H, triplet, $J=7.2$ cps, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.87 (3H, triplet, $J=7.2$ cps, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)。

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 を汉別し, 汉液を 10% $\text{H}_$

2-Aminomethyl-1,1-diphenylbut-1-ene (I) Hydrochloride LiAlH_4 200 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_4 を分解, 無機物を汙去し溶媒留去. 残渣を ether 抽出し, 10% NaOH 洗浄, 飽和食塩水で洗浄. K_2CO_3 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^{-1} (KBr): $\nu_{\text{NH}_2^+}$ 2800—2450, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1620, δ_{CH} 755, 700. NMR (ppm) (CDCl_3): 8.60 (3H, multiplet, $-\text{NH}_3^+$), 7.26 (10H, singlet, aromatic protons), 3.63 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.38 (2H, quartet, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.08 (3H, triplet, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

2-Ethyl-3-phenyliden-1-one (XIII) Carboxylic acid (VIII) 100 mg を abs. benzene 5 ml に溶かし, SOCl_2 1 ml を加え 1 hr 加熱還流. 溶媒および過剰の SOCl_2 を留去. abs. benzene 10 ml に溶かし, 氷冷攪拌下 conc. NH_4OH 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_2SO_4 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. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 87.14; H, 6.02. Found: C, 87.44; H, 6.29. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1600, δ_{CH} 770, 730 (*ortho*-disubstituted benzene), δ_{CH} 750, 700 (monosubstituted benzene). NMR (ppm) (CDCl_3): 7.47 (5H, singlet, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.65—6.75 (4H, multiplet, aromatic protons), 2.34 (2H, quartet, $J=7.6$ cps, $>\text{CH}_2$), 1.09 (3H, triplet, $J=7.6$ cps, $-\text{CH}_3$).

Ethyl β,β -Dicyclohexyl- α -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_2 初圧 64 atm (120°) で高圧還元に付す. 30 hr 後触媒を汙別し溶媒留去. ether 抽出し Na_2SO_4 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^{-1} (CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700. NMR (ppm) (CDCl_3): 4.16 (2H, quartet, $J=7.5$ cps, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.84 (1H, quartet, $J=7.5$ cps,

$>\text{CH}-\text{CH}\left(\begin{array}{c} \text{CO-} \\ \text{CH}_2- \end{array}\right)$, 2.75 (1H, multiplet, $\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{CH}_2 \\ \text{H} \end{array}$), 1.27 (3H, triplet, $J=7.5$ cps, $-\text{COOCH}_2-\text{CH}_$