284. 平尾一郎, 八田 弘: チオフェン誘導体に関する研究 (第5報¹⁾)

3-Dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-butene-1 の合成改良法

について その3.

Ichiro Hirao and Hiroshi Hatta: Studies on Thiophene Derivatives. V.

Modified Synthesis of 3-Dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-butene-1. (3).

(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.*)

近来, 合成鎮痛剤として Dolantin, Amidon 等が知られているが, それ等の有する副作用殊に習慣性又は欲求性の為, 麻薬として使用を制限されている. 極く最近 Adamson は種々のアミノブテン系の化合物を合成し特にその中でも 3-dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-butene-1 (II) はモルフィンに匹敵する鎮痛効力を有し而も副作用が少ないと報告されている. (II) の合成法として ethyl β -dimethylaminobutyrate と 2-lithiumthiophene との反応により先ず 3-dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-butan-1-ol (I) を合成し, 次にこれを氷酢酸又は塩酸で脱水して (II) を得ている.

金属リチウムは極めて高価であり又我が国では入手困難である. また筆者等の追試によると (I) の脱水反応を塩酸, 氷酢酸で行うと黒色タール状物質が多量生成し, 後処理困難なる上に収率も低くて理論の 10%位を得たに過ぎなかつた. 従つて商品的な見地からこの化合物の研究を進め, 先ず第3報¹⁾として先に, 2-ブロムチオフェンと β -デメチルアミノ酪酸エステルとのグリニャー反応を行つて収率 70~75% で (I) を, 次に (I) の脱水反応としては塩酸などの代りにアセチルクロライドを用い低温で反応させて収率 70% で (II) を得た. 更に β -デメチルアミノ酪酸エステルの合成に就いても種々の方法を検討し, それ等の結果に就いて報告し商品化に成功した.

* Docho-machi, Higashi-ku, Osaka.

1) 1952 年 10 月関西工学会で発表, 特許出願中.

次に第4報²⁾として β -デメチルアミノ酪酸エステルと 2-ブロムチオフェンとのグリニャー反応を第3報の様に行つた後, カルビノール (I) を取出さずに反応液の中に直ちに塩酸, 硫酸, アセチルクロライド, 無水酢酸等の脱水剤を加えて処理し直ちに目的物 (II) を得る改良法に就いて行つたが, これらの脱水剤の中, 特に塩酸に依る場合は良好で全収率は 65% にも達し, 第3報に比較して多くの利点を有していると考えられる。

本報告 (第5報)³⁾ では 2-thienyl sodium を用い, β -デメチルアミノ酪酸エステルとの反応を行つて β -dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl) butan-1-ol を合成したが, その結果に就いて報告する。

先ず 2-thienyl sodium の製造法に関しては種々の方法があるが, 次の方法は最も収率よく行われると考えられる。即ちナトリウム 70% (重量比) 含有のアマルガムを用い, これを微粒子化せしめ, これに窒素気流中で低温でブロムベンゾールとチオフェンとをエーテル溶媒下に作用せしめる。2-thienyl sodium は黒色の粒子となつて生成するが, この確認にはドライアイスで, カルボン酸ソーダとなし 2-thiophenecarboxylic acid として定量すると収率は約 67% 位である。

この際, アマルガムの代りに Na のみ, 及びブロムベンゾールの代りにブロムエチルを用いた時には 2-thiophenecarboxylic acid の収量は痕跡にしか過ぎず反応は生じてないと考えられる。

次に生成した 2-thienyl sodium に同じエーテル溶媒中の β -デメチルアミノ酪酸エチルエステルを -20° 以下で滴下し, 1 夜放置後, エタノール次いで水で分解し酢酸で中和, エーテル抽出後, エーテルを蒸発せしめると生成した目的物 (I) は固化して得られる。

反応温度による収率の変化は Table I の通りであるが, 0° で 41%, -20° で 48%, -40° で 50% で殆んど変化を認められなかつた。なおブチルエステルをエチルエステルの代りに用いても大体同様の結果を得た。

カルビノール (I) の製造法としては第3報で報告したグリニャー法に比較すると幾分収率の点で劣る。

次にこうして得たカルビノール (I) を第3報の如く, アセチルクロライドで脱水すると約 70% の収率で目的物 (II) が得られる。

Table I The Preparation of 2-Thienyl Sodium and the Reaction of Ethyl β -Dimethylamino-butyrate Acid Ester with 2-Thienyl Sodium

	1	2	3	4	5	6	7	8
Na	25 g	25 g	25 g	25 g	25 g	25 g	25 g	25 g
Hg	10 "	10 "	10 "	10 "		10 "	10 "	10 "
Thiophene	42 "	50 "	63 "	50 "	50 "	50 "	50 "	50 "
Bromobenzene	78 "	78 "	78 "		78 "	78 "	78 "	78 "
C ₂ H ₅ Br				55 "				
2-Thiophenecarboxylic acid (III)	40 "	51 "	59 "	0 "	0 "			
Yield of (III)	62.5 %	67.5 %	61.5 %	0 %	0 %			
Aminoester (IV)						32 "	32 "	32 "
React. temp.						0°C	-20°C	-40°C
Carbinol (I)						23 g	27 g	28 g
Yield of (I)						41 %	48 %	50 %

2) 特許出願中。

3) 1953 年 4 月日本薬学会年会で発表。

実 験 の 部

Sodium-amalgam sand 高能率の攪拌器を附した 1 L の四頸フラスコの中に 25 g の金属ナトリウムを 200 cc の乾燥トルオール中に沈め油浴で加熱し、ナトリウムが熔融した時 (約 98°), 10 g の水銀を少量ずつ注意深く滴下。アマルガムの生成が終つてからトルオールを還流せしめつつ高速度に攪拌器を廻し少時間後、油浴をはずして常温迄放冷すると sodium amalgam sand を得。次にトルオールを傾斜流出せしめる。sodium sand の製造法もこれに準ずる。

2-Thienyl sodium a) 2-thienyl sodium: 上の方法で sodium amalgam sand を得た後、トルオールを傾斜してから 200 cc の乾燥エーテルに溶かした 50 g の純チオフェンを入れ窒素気流中で 5~10° で 78 g のブロムベンゾールを 200 cc の乾燥エーテルに溶かした溶液を滴下。滴下終了後 30~40° の湯浴にてエーテルを還流せしめつつ 1 時間反応をさせて完結せしめる。

b) 定量法: 上記の反応液を氷浴にて 0° 近く迄冷却し約 50 g のドライアイス徐徐に加える。若干の発熱と共に 2-thienyl sodium は、2-thiophenecarboxylic acid のソーダ塩になるから 1 夜放置後、5° 以下に冷却し窒素気流中で先ず 50 cc のエタノールを加えて過剰の Na を分解し次いで 200 cc の水を加えてアルコラートを分解。この水層のみを分取し塩酸酸性にすると 2-thiophenecarboxylic acid が析出。これを温水より再結晶し mp 128~129°。収率 51 g (67.5%)。既知のものと混融し融点降下せず。

3-Dimethylamino-1,1-di-(2'-thienyl)-butan-1-ol 上記の方法生じた 2-thienyl sodium のエーテル懸濁液を -20° に冷却し窒素気流中で攪拌下に 32 g の β -ジメチルアミノ酪酸エチルエステルを 100 cc の乾燥エーテルに溶かしたものを滴下。後、湯浴でエーテルを還流せしめつつ約 1 時間反応を行い、後一夜放置。分解に際しては 5° 以下に冷却し、窒素気流中で先ず 50 cc のエタノールを加え次に 200 cc の水を加えてアルコラートを分解。次に約 30 g の氷酢酸で中和しエーテル層を分液、脱水芒硝で乾燥させエーテルを留去すると目的物のカルビノール (I) は固化して得られる。収量 27 g (48%)。この反応を反応温度 -40° で行つてもカルビノール (I) の得量は 28 g で殆んど変らない。mp 89~90° の白色結晶。既知のものと混融し融点降下せず。

小野薬品工業株式会社研究部

Summary

3-Dimethylamino-1,1-di (2'-thienyl)-butene-1 was first synthesized by Adamson by the dehydration of the carbinol (I) prepared from thiophene and ethyl β -dimethylamino-butyric acid ester by the lithium method. In the present series of experiments, the carbinol (I) was obtained in approximately 50% yield from 2-thienyl sodium at a low temperature of -20° to -40°, without the use of expensive and difficult to obtain lithium. Dehydration of (I) with acetyl chloride gave the objective (II) in a good yield of approximately 70%.

(Received July 25, 1953)