平尾一郎, 水沼 清, 林 正樹: チオフェン誘導体に関する研究 (第6報*)

チエニルブタノールアミン類の合成 その1

Ichiro Hirao, Kiyoshi Mizunuma, and Masaki Hayashi: Studies on Thiophene Derivatives. VI. Synthesis of Thienylbutanolamines.

(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.**)

構造式 (I) で示される化合物の中, $R_3=CH_3$ の場合には R_1 と R_2 とが同一の基であるジチエニルブタノールアミン¹⁾ ($I: R_1=R_2=\text{thienyl}, R_3=\text{methyl}$) 及び脱水生成物であるブテニルアミン, 更にジフェニルブタノールアミン²⁾ ($I: R_1=R_2=\text{Phenyl}, R_3=\text{methyl}$) 類が合成され, その鎮痛, 鎮痙作用が研究されている. 合成法は何れも, β -アミノ酪酸エステルに対してグリニャー反応又はその類似反応を用いている.

一方, $R_3=H$ の場合には β -アミノプロピオフェノン類から合成されているので R_1 と R_2 とが異った芳香環を導入したプロパノールアミン類 ($I: R_3=H$) が多く得られている.

著者等は先のブタノールアミン類 ($I: R_3=\text{methyl}$) に R_1 と R_2 とが異った芳香環を持つ化合物を合成する目的で, 次の工程に従って, IV, VII, VIII の化合物を合成した.

即ち芳香環の一つを有する α, β -不飽和化合物である propenyl phenyl ketone³⁾ (II) をクロトニルクロライド, ベンゼン及び塩化アルミによるフリーデルクラフト反応によつて合成した. 又これと同様な方法で 2-thienyl propenyl ketone (V) を得た.

* 第5報: 本誌 73, 1058 (1953).

** Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka.

1) D. W. Adamson: J. Chem. Soc., 1950, 885. 2) 高木, 粕谷, 服部: 本誌 71, 1378 (1951).

3) Kohler: Ann., 42, 393.

(II) 及び (V) にアルコール溶媒で直接ジメチルアミンを作用せしめて、夫々 β -dimethylaminobutyrophenone (III) 並びに β -dimethylaminobutyro-2-thienone (VI) を得た。(III) 及び (VI) の化合物は熱に対して不安定で蒸留に際し、もとの化合物 (-II), (V) 及びジメチルアミンに分解するので、単離することなく塩基性分のみを反応液から分離しそのまま次の反応に用いた。(III) 及び (VI) に対し常法の如く製した 2-thienyllithium を作用させて夫々、3-dimethylamino-1-phenyl-1-(2'-thienyl)-butan-1-ol (IV), 3-dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-butan-1-ol (VII) なるブタノールアミンを合成した。一方 (VI) に対し 2-pyridyllithium⁴⁾ を作用させて、3-dimethylamino-1-(2'-thienyl)-1-(2'-pyridyl)-butan-1-ol (VIII) を合成した。

これらのアミノブタノール類は比較的熱に不安定で、蒸留に際し多少の分解を伴い、収率の減少を来した。

実 験 の 部

Propenyl 2-thienyl ketone (V) 無水塩化アルミ 24 g, クロトニルクロライド 18 g, チオフエン 21 g を二硫化炭素溶媒中で常法の如くフリーデルクラフト反応を行つた。4 時間還流後、内容物を水に投じ油状部を減圧蒸留に附した。bp₇ 111~112° の油分 18 g を得。収率 70.6%。このものの 2,4-dinitrophenylhydrozone は、mp 198~199°, C₁₄H₁₂N₄SO₄, 分析値, C 50.78, H 3.92, N 17.07. 計算値 C 50.6, H 3.62, N 16.92. 尚塩化アルミの代りに燐酸を触媒として用いた場合、収率約 43%。

β -Dimethylaminobutyrophenone (III) (II) 15 g, アルコール 40 cc 及び ジメチルアミン 15 g の混液を封管中で 50~60° で 20 時間反応せしめた。減圧にてアルコール回収後、内容物を 5%塩酸で酸性となし不溶部をエーテルで抽出して除き、次でアンモニアで塩基性となしクロロホルムで抽出。クロロホルム回収後の得量約 14 g。

β -Dimethylaminobutyro-2-thienone (VI) 前記 (V) 16 g, ジメチルアミン 15 g, アルコール 30 cc を上と同様の反応及び後処理を行つた。得量約 15 g。

3-Dimethylamino-1-phenyl-1-(2'-thienyl)-butan-1-ol (IV) チオフエン 9 g より製した 2-thienyllithium のエーテル溶液を -40° に冷却、前記 (III) 14 g を滴下、引きつづき -15° に 30 分、攪拌を続け反応後、常法の如く処理し減圧蒸留。bp_{0.1} 135~145° の油分約 5 g を得。このものの picrate: mp 158~159°, C₁₆H₂₁NSO·C₆H₃N₃O₇: 分析値; C 52.95, H 4.99, N 11.02. 計算値 C. 52.41, H 4.76, N 11.11.

3-Dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-butan-1-ol (VII) チオフエン 10 g より製した 2-thienyllithium と (VI) 6 g を上記同様に反応せしめ bp_{0.03} 138~145° の油分約 3 g を得。(V) よりの収率約 30%, 塩酸塩 mp 196~198°, picrate mp 141° で Adamson の方法で合成したものと一致し又混融の結果融点降下せず。

3-Dimethylamino-1-(2'-thienyl)-1-(2'-pyridyl)-butan-1-ol (VIII) 2-bromopyridine 8 g より 2-pyridyllithium を製し -45° にて (V) 8 g を滴下、同様に反応せしめ bp_{0.01-0.03} 135~140° で留出する油分少量を得。このものの dipicrate は mp 165~166°, C₁₅H₂₀N₂SO·C₁₂H₆N₆O₁₄, 分析値: C 44.58, H 3.88, N 15.07, 計算値; C 44.14, H 3.54, N 15.26.

小野薬品工業株式会社研究部

Summary

By the application of dimethylamine on propenyl ketones (II, V), corresponding amino ketones (III, VI) were obtained. By the application of organic lithium compound to these compounds (IV, VII, VIII), assumed to possess antispasmodic and other biological actions, were prepared.

(Received October 15, 1953)

4) D. W. Adamson: J. Chem. Soc., 1950, 1039~45.