188. 杉本典夫, 斎藤清一, 重松 暹: 合成鎮痛剤の研究 (第7報)

3,5-Bis[di(2'-thienyl)-methylene]-1,2,6-trimethylpiperidine の合成

Norio Sugimoto, Seiichi Saito, and Noboru Shigematsu: Studies on Synthetic Analgesics. VII. Synthesis of 3,5-Bis[di(2'-thienyl)-methylene]-1,2,6-trimethylpiperidine.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.)

先に我々は鎮痛作用のある化合物として種々の piperidine 誘導体¹⁾を合成したが, 今回は piperidine 環に 2 個の *tert*-carbinol 基を持った 3,5-bis[di(2'-thienyl)-hydroxymethyl]-1,2,6-trimethylpiperidine (C) 及びこれを脱水して得られる 3,5-bis[di(2'-thienyl)-methylene]-1,2,6-trimethylpiperidine (D) を合成した。

題記化合物合成の目的は先に Adamson²⁾の合成した 3-dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-3-methylpropylene-(I) (A) 化合物について, 今回我々の報告する (D) 化合物を点線の位置で切断したとすれば, Adamson の合成した (A) 化合物を 2 の位置で methylene 基で結合し, なお N-methyl の一方が共有せられた型となり, また我々が第4報³⁾に報告した化合物 3-dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-2-methylpropylene-(I) (B) は 2 の位置の methyl 基と N-methyl の一方が共に共有せられた形の化合物が形成せられ, 構造上相当に強力な鎮痛作用を期待して合成を行つたものである。合成経路は次の如し。

2,6-dimethyl-3,5-dicarbethoxypyridine (I) (R=H) 及び 2,6-dimethyl-3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydropyridine (II) (R=H) はアセト酢酸エステルより Hantzsch の pyridine 合成法及びその改良法⁴⁾でそれぞれ合成した。最初に (I) 化合物 (R=H) を常法により chloromethylate となし, 酸化白金を触媒として接触還元を施行したが, 本物質の塩基性が弱く形成された chloromethylate は精製中に於いても chloromethyl の脱離を認め, 適当な原料と認め難いので中止した。次に (I) 化合物 (R=H) をアルコール, 氷酢または酢酸エステル中に酸化白金を使用して還元を行つたが 1 mol の水素の吸収と共に溶媒が黄色に着色して中止することを認め, 計量量即ち 3 mol の水素が吸収せられなかつた。故に我々はこの溶液の一部を取出して溶媒を留去して得た黄色の

1) 本誌 73, 66 (1953); 本誌 73, 757 (1953).

3) 本誌 73, 1381 (1953).

2) D. W. Adamson: J. Chem. Soc. 1950, 885.

4) 杉本: 本誌 64, 196 (1944).

結晶は (I) 化合物 ($R=H$) に 1 mol の水素が吸収せられ dihydropyridine (II : $R=H$) であることは別法の Hantzsch の pyridine 合成法で合成した化合物と融点が同一にして混融により変化のないことより確認した。

然るに我々はこの種の dihydropyridine 類 (II) をアルコール中にて数滴の濃塩酸と加熱すれば次のような化学反応を惹起することを知っている。即ち 3 mol の dihydropyridine 体は 2 mol の pyridine 体と 1 mol の piperidine 体とに分解するのである。

故に我々は試みにアルコールを溶媒として、塩酸の少量を加えて pyridine 類 (I : $R=H, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) または dihydropyridine 類 (II : $R=H, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) を常圧下に接触還元を行つたところ予期の如くに還元は円滑に進行し 3 mol の水素の吸収を認めた。このようにして取出された 3,5-dicarbethoxy-2,6-dimethylpiperidine (III : $R=H$) は淡黄色の油状物であつて、本塩基は修酸、または塩酸とそれぞれ塩を形成するが各々の場合に於いて、結晶性修酸塩 mp 175~176° (この塩を塩酸塩にすると mp 181~182°) [III : α] と非結晶性の塩 [III : β] とに分離せられた。

この遊離塩基の [III : $R=H, \alpha$] と [III : $R=H, \beta$] について、赤外線吸収スペクトル測定の結果は図のように [III : $R=H, \alpha$] と [III : $R=H, \beta$] との間には functional group region の間に差異は認められないところから、両者の間に原子団の変化がないものと認める。

Fig. 1

Fig. 2

Infrared Absorption Spectra

然し finger print region では 9.25μ [III : $R=H, \alpha$] と 10.30μ [III : $R=H, \beta$] に吸収の差があり明らかに異つた物質で原子団の立体的位置の変化による振動がこの吸収差となつて表現せられたものと思われる。この場合 [III : $R=H, \alpha$] と [III : $R=H, \beta$] とは異性体と推定出来る。但し [III : $R=H, \beta$] については単一の誘導体として証明が出来ないので、この物質が単一の物質か或いはその他の同族異性体の混合物であるかは不明である。故に我々は単一の物質として証明出来る [III : $R=H, \alpha$] についてのみ次の実験の原料とした。

2,4,6-trimethyl-3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydropyridine (II : $R=\text{CH}_3$) 及び 2,6-dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydropyridine (II : $R=\text{C}_6\text{H}_5$) も同様に酸化白金を触媒として、塩酸・アルコールで水素気流中で接触還元を行う時は容易に 2 mol の水素を吸収し、目的とする 2,4,6-trimethyl-3,5-dicarbethoxypiperidine (III : $R=\text{CH}_3$) 及び 2,6-dimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbethoxypiperidine (III : $R=\text{C}_6\text{H}_5$) が合成せられる。この場合もそれぞれ塩として結晶性の部分と非結晶性部分が存在することにより異性体の混合物が合成せられるものと思われる。次に [III : $R=H, \alpha$] 化合物の 1 位をホルマリンで hydroxymethyl 化してパラジウム・炭素にて水素気流中接触還元して OH 基を還元して methyl 化を行つて 3,5-dicarbethoxy-1,2,6-trimethylpiperidine (III) を合成した。この塩基は mp 43~46° の無色柱状晶で塩酸塩は mp 183~184°, 修酸塩は mp 203~204° の結晶である。この場合に [III : $R=H, \beta$] 化合物も試みに同様に methyl 化をなし得たる塩基は

bp₄ 140~142° の無色の液体で, 何か誘導体として証明すべく努力を払ったが, 我々の実験範囲ではこの化合物を結晶体として取出し証明することが出来なかつた。

次に dicarbethoxy-trimethylpiperidine (IV) と thiophene lithium との反応であるが, この場合 4 mol の thiophene lithium の反応が大部分で, その間考えられる中間体としての ketone 体等の捕捉は出来なかつた。

なお我々は先に合成した β -di(2'-thienylhydroxymethyl)-N-methylpiperidine⁵⁾ の赤外線吸収スペクトルと比較して我々の捕捉した化合物 (C) は functional group region の間に殆んど差異がないところより 3 位及び 5 位に dithienyl-hydroxymethyl 基の存在が確認出来る。

Fig. 3

Fig. 4

Infrared Absorption Spectra

bis(dithienyl-hydroxymethyl)-piperidine (C) の脱水は常法通り氷酢及び塩酸中にて数十分加熱して脱水を行つたが, 予期の通り反応は進行し題記の化合物 (D) を容易に合成した。本物質は単なる再結晶法によつては精製が困難と思われたので, クロマトグラフ法で酸化アルミニウムの層を通して精製を行つた。

本研究に當つて菅沢先生並びに秦所長より御鞭撻戴いた事に感謝し, 分析を施行せられた久道富美子氏に謝意を表す。

実 験 の 部

3,5-Dicarboxy-2,6-dimethylpiperidine (III : R=H) 3,5-dicarboxy-2,6-dimethylpyridine (I : R=H) 又は 3,5-dicarboxy-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine (II : R=H) を同重量の濃塩酸を含有せる約 10 倍量のアルコールに浮遊せしめ適量の酸化白金を使用して常圧下に接触還元を行う。容易に計算量の水素を吸収し止む。白金を濾別し, アルコールを留去し氷冷下にアンモニア水にて塩酸を中和。尚炭酸加里にて塩析し, 析出する油状の塩基をエーテルにて抽出。乾燥後エーテルを留去し減圧蒸留にて精製。bp₃ 132~133° の淡黄色の液体で, 得量は 90~92% である。 **塩酸塩としての分離:** 遊離塩基 1.2 g と修酸 0.5 g を約 20 cc のアルコールと共に加熱し, 析出する結晶 mp 175~176° を濾取。結晶及びその母液は夫々水溶液として炭酸加里にて中和し塩析し, エーテルにて夫々抽出し, 乾燥後溶媒を留去し, 夫々減圧蒸留に依り精製。結晶修酸塩より得たる塩基は [III : R=H, α] 得量 0.6 g にして, 非結晶性修酸塩より得たる塩基は [III : R=H, β] 0.3 g であつた。

3,5-dicarboxy-2,4,6-trimethyl-1,4-dihydropyridine (II : R=CH₃) 及び 3,5-dicarboxy-2,6-dimethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine (II : R=C₆H₅) についても同様に還元は円滑に進行し, 夫々結晶性の塩形成部と非結晶性塩の部分に分離した。

Analyses of 3,5-Dicarboxy-2,6-dimethylpiperidine Derivatives

III	Derivative	Calcd.			Found		
		C	H	N	C	H	N
R : H	•HCl m.p. 181~182° C ₁₃ H ₂₄ O ₄ NCl colorless plates (EtOH+Et ₂ O)	53.15	8.0	4.75	53.85	7.85	4.65
R : CH ₃	Picrate m.p. 154~156° C ₂₀ H ₂₈ O ₁₁ N ₄ yellow needles (EtOH+Et ₂ O)	48.0	5.6	11.2	47.6	5.7	11.2
R : C ₆ H ₅	•HCl m.p. 182~183° C ₁₉ H ₂₈ O ₄ NCl white plates (Me ₂ CO+Et ₂ O)			3.8			3.5

5) 杉本, 釘田: 本誌 73, 757 (1953).

3,5-Dicarbethoxy-1,2,6-trimethylpiperidine (III) dicarbethoxy-2,6-dimethylpiperidine (III: R=H, α) 2.0 g をアルコール 16 cc と氷酢 1.0 cc 及び水 6.5 cc の溶液に溶解し、これに 28%ホルマリン 1.0 g を加え一度水浴上で暫らく加熱し、この溶液を 10%のバラジウム・炭素を使用して常圧で水素気流中還元を行う。1 mol の水素を容易に吸収し止む。触媒を濾過し。アルコールを留去し、残渣を炭酸加里にて中和し、析出せる塩基をエーテルで抽出。乾燥後エーテルを留去し、減圧蒸留に附す。bp₄ 139~142° で得量は 88%である。本塩基は mp 43~46° の無色柱状晶で、旋光性なくラセミ型化合物である。塩酸塩：無色針状晶、アルコール、エーテルより再結晶，mp 183~184°。C₁₄H₂₆NO₄Cl 計算値 C 54.6, H 8.5, N 4.55, 実験値 C 54.3, H 8.9, N 4.6. 修酸塩：無色針状晶，アルコールより再結晶，mp 203~204°。

3,5-Bis[di(2'-thienyl)-hydroxymethyl]-1,2,6-trimethylpiperidine (C) 金属リチウム 1.8 g とブロムベンゼン 20 g 及び無水エーテル 80 cc より作製せるフェニルリチウム溶液中に thiophene 11.5 g を加え加熱して thiophene lithium となす。この溶液中に -15~-5° の範囲で化合物 (IV) の diester を滴下し反応せしむ。常温で 1 時間加温し反応を完結。氷水を投入して分解しエーテルにて抽出し、乾燥後エーテルを留去。得たる黒褐色の結晶をアセトンに溶解し、炭末脱色後アセトンを留去。淡褐色の針状晶 6.6 g (77%) を得。アセトン・エーテルより再結晶，mp 214~216°。C₂₆H₂₆NO₃S₄ 計算値 C 83.05, H 7.5, N 2.7, 実験値 C 83.15, H 7.45, N 2.7。

3,5-Bis[di(2'-thienyl)methylene]-1,2,6-trimethylpiperidine (D) 上記 hydroxymethylpiperidine (C) 6.6 g に氷酢 140 cc と濃塩酸 47 cc を加えて 40 分間還流して得た黒褐色の溶液を減圧で氷酢を留去し、残渣をアンモニア水で中和し、エーテルで抽出。乾燥後エーテルを留去し得た褐色油状物はベンゼンに溶解し、酸化アルミニウム層を通して精製。ベンゼン溶媒を留去。リグロインより再結晶，淡褐色針状晶，mp 90~91°。計算値 C 65.1, H 5.25, N 2.9, 実験値 C 64.7, H 5.5, N 3.18。

HCl·H₂O：メタノール，エーテルより再結晶，淡黄色針状晶，mp 214~215°。計算値 C 58.4, H 5.25, 実験値 C 58.45, H 5.6。

田辺製薬株式会社大阪研究所

Summary

The synthetic methods were examined for 3,5-bis[di(2'-thienyl)methylene]-1,2,6-trimethylpiperidine, a compound in which the 2-position of the powerfully analgesic 3-dimethylamino-1,1-di(2'-thienyl)-3-methylpropylene-(1) is bonded with a methylene group and one of the N-methyl is conjugated. It was found that this compound is easily obtained by the dehydration of the dihydroxy compound prepared by the application of thienyl lithium on 3,5-diethoxycarbonyl-1,2,6-trimethylpiperidine.

(Received April 17, 1954)