Summary

1) Since saccharin does not react with alkyl halides under an ordinary pressure, alkylsaccharin has been prepared by reacting under high pressure and temperature. The condensation was successfully concluded at an ordinary pressure by the use of dimethylformamide as a solvent. By the use of this procedure, aliphatic secondary amines possessing a long, straight-chain alkyls (C_nH_{2n+1} , $n=1\sim12$) and branched-chain alkyls (isopropyl, isobutyl, and *sec*-butyl) were prepared in a good yield.

2) In the case of isopropyl and *sec*-butyl groups, the product, N-alkylsaccharin, was accompanied with its isomer, O-alkylsaccharin, but the two isomers were separable by the difference of their solubility in ethanol. The isomers can also be separated in the subsequent alkaline hydrolysis.

3) The final hydrolysis procedure was found to be the easiest in the methyl group, becoming increasingly difficult with the increase in the number of carbon atoms in the alkyl chain. When the number of carbon atoms is the same, the hydrolysis is more difficult in the branched-chain alkyl than the straight-chain.

(Received October 13, 1954)

43. 阿部久二：第2級アミンの新合成法（第6報*） β -メチルアミノ- α -フェニル
プロパン及び γ -メチルアミノ- α -フェニルブタン の合成

Kyuji Abe: A New Method for the Preparation of Secondary Amines. VI.
Synthesis of β -Methylamino- α -phenylpropane and
 γ -Methylamino- α -phenylbutane.

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

サッカリン法の特徴は、最終工程酸加水分解がアリルスルホンアミド法に比し極めて容易な点にある。サッカリン法研究の動機は陣痛促進剤 α -(3,5-dimethoxyphenyl)- β -methylaminoethanol (以下 DMAE と略す) の合成にあつた。DMAE を従来のアリルスルホンアミド法により合成せんとすると、酸加水分解即ち濃厚硫酸によるボンベンロール中高温加圧反応により S-N 結合が切れ、加水分解が行われると同時にメトキシ基も酸化を受けヒドロキシ基になり不都合である。

アリルスルホンアミド法

そこで菅沢教授並びに著者はこの加水分解の難点を打開すべく、スルホンアミドの代りにサッカリンを使用するいわゆる“サッカリン法”を提案した。我々が先ず着手した合成工程は次の如くで、最終工程酸加水分解が期待通り常圧下進行すればメトキシ基はそのまま残る事になり、DMAE の合成法としては好適な方法と思われる。

* 1954 年 10 月、日本薬学会例会発表。

サッカリン法

最初の縮合は順調に進むが次のアルカリ加水分解に難点があり、条件を種々変化して検討したが、ここに得られた酸性物質はすべて黄色結晶 1,3-diketone 体であり、目的とするカルボン酸 (B) は得られなかった。

おそらくケトン基の存在が悪影響を及ぼしているものと考えられる。現在 DMAE の合成は検討中であり後日改めて報告の予定である。著者は DMAE の研究と平行して、ケトン基の無い第2級アミンを対象とし研究を進めて来たが、今回サッカリン法の適用による医薬品合成の1例として、興奮覚醒剤 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ 及び同族体 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$ の合成を試みその目的を達した。合成経路は Table I に示す。

Table I.

β -メチルアミノ- α -フェニルプロパン (Va): β -hydroxy- α -phenylpropane (Ia) より、 PBr_3 の作用により β -bromopropylbenzene (IIa: X=Br) を製し、これとサッカリンとの縮合に就いては、i) サッカリンカリと (IIa: X=Br) ii) サッカリン、無水炭酸カリ及び (IIa: X=Br) iii) 溶媒としてベンゼン又はキシレンの有無、iv) 反応温度は沸騰水浴上又は油浴中 (150~160°) 等種々反応せしめたが、何れも目的物を握めずサッカリンを回収すると共にブロミド (IIa: X=Br) は分解し、 α -propenylbenzene $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCH}_3$ を生成した。ブロミドの代りに

tosylate (IIa: X=TsO) を使用しても、同様な結果が得られる。併し前報に準じ (IIa: X=Br, TsO) と、サッカリンカリとジメチルホルムアミド溶媒で縮合せしむれば反応順調に進み 72% 収率で N-(β -phenylisopropyl)saccharin (IIIa) 及び O-(β -phenylisopropyl)saccharin (VIa) の混合物 syrup が得られる。なお、この場合も β -bromopropylbenzene (IIa: X=Br) は分解し、 $\text{PhCH}=\text{CHCH}_3$ として反応液中に残留す。赤外線吸収スペクトル (Fig. 1) に示す如く、両異性体の混合物は主として lactam form (IIIa) より成り、lactim form (VIa) の混在は比較的少い、これを前報¹⁾に準じ直ちにアルカリ加水分解に附し、加水分解後酸性となした際の析出速度の遅速により、目的物 *o*-carboxybenzenesulfone- β -phenylisopropylamide (IVa) と *o*-carboxybenzenesulfonamide (VII) を分離す。赤外線吸収スペクトル並びに (VII) の生成量より見て lactim form の副生は 15~20% である。

Fig. 1

最終工程加水分解は若干困難となり、約 10 倍量の濃塩酸と長時間 (10 時間) 油浴中煮沸して行われ、(Va) を得。 β -bromopropylbenzene (IIa: X=Br) よりの収率は 30% である。

γ -メチルアミノ- α -フェニルブタン: (Va) (Vb) の場合と全く同様に反応進み収率も略々同一である。エーテル型の異性体 lactim form 生成の原因としては *iso*- C_3H_7 或いは *sec*- C_4H_9 同様 $\text{PhCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ 及び $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ が、何れも α 位に CH_3 が分枝している第 2 級基であるためと推定される。

最終工程酸加水分解は $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ³⁾ の場合と比較すると著しく困難であり、難易の比較は Table II に示す。

Table II. Some Data on the Last-stage Hydrolysis

Substance R	Hydrolytic conditions					Ref.
	Substance(g.)	HCl %	HCl(cc.)	Temp.(°C) ^{a)}	Time (hrs.)	
$\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$	5	20	50	130~140	2	第 3 報
$\text{PhCH}_2\text{CH}-$ CH_3	"	conc.	100	"	10	
$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$ CH_3	"	"	"	"	"	

a) Temperature of the oil bath.

本研究に当り終始御懇篤な御指導を賜った東京大学菅沢重彦教授に厚く御礼申し上げる。なお御鞭撻を賜った田辺製薬東京研究所長秦 順治氏、元素分析を担当された久道富美子、依田真治男氏、赤外線吸収スペクトル測定を担当された田辺製薬本庄工場試験課小寺啓司氏に感謝する。

実 験 の 部

β -Bromopropylbenzene (IIa: X=Br) β -hydroxy- α -phenylpropane (Ia) 16.3 g を寒剤にて冷却、これに攪拌下 PBr_3 13.5 g 滴加す (1.5 時間所要)。この間温度は 0° 以下に保つ。 PBr_3 滴加後寒剤を除き攪拌しつつ、室温迄温度上昇せしめたる後 1 昼夜放置す。次いで内容物を氷水に注ぎ 5% NaOH 液次いで水洗後、冷濃硫酸 1 cc と 2 度振り無水炭酸カリ乾燥後蒸留す。 bp_i $88\sim 89^\circ$, 12.6 g (52%) を得。

β -Phenylisopropyl *p*-toluenesulfonate (IIa: X=TsO) (Ia) 13.6 g を pyridine 60 g に溶解し、氷冷攪拌下 10° 以下に *p*-toluenesulfonyl chloride (TsCl) 23.7 g を添加す。引続き 5 時間 $10\sim 15^\circ$ 攪拌続行後、これに氷水を注加し析出する ester を濾取す。温石油エーテル ($\text{bp } 40\sim 65^\circ$) 洗滌し、未反応の TsCl を除く。 $\text{mp } 91\sim 93^\circ$, 27.5 g (94.8%) を得。

1) 第 5 報: 本誌 75, 164 (1955)。

2) 第 3 報: 阿部, 山本: 本誌 73, 1322 (1953)。

N- β -Phenylisopropylsaccharin (IIIa) O- β -Phenylisopropylsaccharin (VIa) (IIa: X=Br) 10 g (0.05 mol), サッカリンカリ 13.2 g (0.06 mol) 及びジメチルホルムアミド $\text{HCON}(\text{CH}_3)_2$ 50 cc を沸騰水浴上加温するに直ちに反応生じし、ブロムカリ析出し始める。5 時間加温後更に油浴中 (130~140°) 2 時間加温せしめたる後、減圧下ジメチルホルムアミドを留去*す。残渣には水を加えエーテル抽出し、i) エーテル抽出液より中性物質 syrup 10.7 g (72%) を得。本品は (IIIa) 及び (VIa) の混合物で、赤外線吸収スペクトルは 5.82 μ (νCO), 6.45 μ ($\nu\text{C}=\text{N}$), 7.45 μ , 8.40 μ (νSO_2), 7.85 μ , 8.90 μ ($\nu\text{C}-\text{N}$), 9.10 μ ($-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$) に吸収が認められる (Fig. 1). ii) 水及びエーテル不溶物はサッカリンで 3 g 回収。iii) 水層よりはこれを酸性となし、サッカリン 1.7 g 回収。

o-Carboxybenzenesulfone- β -phenylisopropylamide (IVa) o-Carboxybenzenesulfonamide (VII) 上記 (IIIa) と (VIa) の混合物 syrup 6 g に、エタノール性苛性ソーダ溶液 (苛性ソーダ 2 g, 水 2 cc 及びエタノール 20 cc) を加え、沸騰水浴上 2 時間煮沸後、減圧下エタノール留去し、残渣に水を加え溶解せしめ、これを氷冷塩酸中に注ぎ直ちに析出の syrup (IVa) 5.3 g, 及び徐々に析出する結晶 (VII) 0.4 g, mp 154~156° (from CH_3OH) を得。

β -Methylamino- α -phenylpropane (Va) 上記 (IVa) 5.3 g を 10% NaOH 液 20 cc に溶解し、これに重曹 1 g 及びジメチル硫酸 6 g を加え、水冷下振盪 30 分、次いで水浴上加温振盪 50~60° 1 時間、70~80° 30 分にして中性となり、syrup 状の ester 沈着す。母液を傾瀉後希苛性ソーダ水溶液洗滌し、次いでエタノール性苛性ソーダ溶液 (苛性ソーダ 1.6 g, 水 2 cc 及びエタノール 10 cc) を加え、水浴上 2 時間煮沸し鹼化す。冷後塩酸を加え酸性となし、減圧下エタノール留去して、syrup 状の酸性物質約 4 g を得。これに濃塩酸 100 cc 加え、油浴中 (130~140°) 10 時間煮沸し加水分解を行う。至後アルカリ性となし、水蒸気蒸留により留出するアミンを希塩酸中に捕集し、これを水浴上蒸発乾固して吸湿性の (Va) HCl-salt 1.2 g [from (IIa: X=Br) 30%] を得、無色葉状品, mp 131~133°³⁾ (from $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}+\text{Et}_2\text{O}$)。本品の picrate は黄色針状品, mp 122° (from MeOH)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_7\text{N}_4$ 計算値 C 50.79, H 4.79, N 14.81, 実験値 C 50.52, H 5.02, N 14.69。

γ -Methylamino- α -phenylbutane (Vb) (Va) の場合に準じ操作し、(Vb) HCl-salt を得 [from (IIb: X=Br) 28.5%]。無色葉状品, mp 97~98° (from $\text{EtOH}+\text{Et}_2\text{O}$)。 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NCl}$ 計算値 C 66.15, H 9.09, N 7.01, 実験値 C 66.27, H 9.14, N 6.93. picrolonate 黄色微細結晶, mp 164~166°。 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}_5$ 計算値 C 59.01, H 5.89, N 16.39, 実験値 C 59.15, H 5.94, N 16.62。

田辺製薬株式会社東京研究所

Summary

α -Methylphenethyl and α -methylphenylpropyl bromides or tosylates easily undergo decomposition but will undergo condensation with saccharin when dimethylformamide is used as a solvent. By the successful conclusion of this first step, preparation of β -methylamino- α -phenylpropane and γ -methylamino- α -phenylbutane by the saccharin method became possible. The final process of acid hydrolysis can be effected by boiling with conc. hydrochloric acid under an ordinary pressure but the reaction is more sluggish than in the case of a straight chain phenethyl group.

(Received October 18, 1954)

* 回収ジメチルホルムアミド溶液に水を加えるに油状物上層に浮ぶ。エーテル抽出に依り茸様臭気を有する。無色液体 2.3 g 取得, bp は約 160° で二重結合の存在, ハロゲン不含等の点から、本品を $\text{PhCH}=\text{CHCH}_3$ と断定す。

3) mp 133~135°: Armando, Novelli: Anales assoc. quim. argentina **27**, 169 (1939) [C. A. **34**, 1627 (1940)]; mp 130°: Bretschneider: Monatsh. **77**, 385 (1947) [C. A. **43**, 2602 (1949)].