U.D.C. 542.953.4

1. 奥田高千代：アルキル化剤としての Mannich 塩基に就いて（第1報）
 para置換 β -Dimethylaminopropiophenone と Morpholine との交換反応

Takachiyo Okuda : Studies on Alkylation with Mannich Bases. I.
 Exchange Reaction of *para*-Substituted β -Dimethylamino-
 propiophenone with Morpholine.

(Gifu College of Pharmacy*)

When boiled in morpholine, the Mannich bases obtained from paraformaldehyde, dimethylaniline hydrochloride, and acetophenones possessing nitro, chlorine, bromine, hydroxyl, methoxyl, or methyl as a substituent in the *para*-position, or unsubstituted, undergo substitution of the dimethylamino group with morpholino group. The yield of the reaction product, when the reaction was carried out under identical conditions, decreased in the order of methyl, methoxyl, unsubstituted, bromine, chlorine, and nitro compounds.

(Received August 8, 1955)

近年 Mannich 塩基は合成化学上アルキル化剤としてアミノ酸の合成等に重要視されるようになった。例えば tryptophan 並びに tryptophan 同族体¹⁾, pyrrole 同族体²⁾ の能率的合成法が発見された。しかし今後合成化学上の応用分野は更に開拓されるであろう。然るに Mannich 塩基による C-C アルキル化, C-N アルキル化反応の経路はまだ確定的でなく、その反応機構に関しては唯推定の範圍に止つてゐるようである³⁾。著者は Mannich 塩基をアルキル化剤として使用する場合の応用領域を開拓し、併せてその反応機構を究明するためにこの研究に着手し、先づケトン性 Mannich 塩基についてアミン相互間の交換反応、並びにアミン交換反応に及ぼす核置換基の影響について検討した。アミン交換反応についてはアセトフェノンの Mannich 塩基についての報告⁴⁾ はあるが核置換基を有するケトン性 Mannich 塩基については報告されていない。著者は先づ *p*-nitroacetophenone, パラホルムアルデヒド及び相当する第二級アミンとの縮合により得られた β -dialkylamino-*p*-nitropropiophenone についてアミン交換反応を実施した。 β -dimethylamino-*p*-nitropropiophenone (I) を沸騰モルホリン中で1時間反応させた場合には約 18%, 3 時間反応させた場合には約 50% の収率でアミン置換が行われ β -morpholino-*p*-nitropropiophenone (II) を生じたが、この (II) を沸騰ピペリジン中で3時間反応させてもアミン交換は困難で極めて少量の β -piperidino-*p*-nitropropiophenone (III) を生じたに過ぎなかつた。

この実験により (I)→(II) への反応が (II)→(III) への反応にくらべて容易に進行する事がわかつたので、次にこの型の反応について、核置換基によるアミン交換反応の難易を調べた。*p*-位にそれぞれ NO₂, Cl, Br, OCH₃, CH₃ なる置換基を有する各種アセトフェノン、パラホルムアルデヒド及びジメチルアミン塩酸塩の縮合で得た Mannich 塩基に大過剰のモルホリンを作用させて反応を擬一次反応となし、同一条件の下に反応を行い、各々の収率を調べその実験結果を Table I に一括した。またこれ等の化合物を確認するために、別に Mannich 反

* 3-Chome, Kokonoe-Cho, Gifu.

1) H. R. Snyder, C. W. Smith : J. Am. Chem. Soc. **66**, 350(1944).

2) W. Herz, K. Dittmer, S. J. Cristol : Ibid. **70**, 504(1948).

3) Brewster, Eliel : Org. Reactions, VII, 128(1953).

4) H. R. Snyder, J. H. Brewster : J. Am. Chem. Soc. **70**, 4230(1948).

応によつてこれ等を合成し, Table II に一括した. 反応を同一条件で行つた場合に取得率と反応速度とが平行すると仮定すれば Table I により定性的ではあるが置換基による影響として CH_3 , OCH_3 , H , Br , Cl , NO_2 の順にアミン交換反応が困難になることが判る.

Table I. Reaction of *para*-Substituted β -Dimethylaminopropiophenones with Morpholine

(I) $\xrightarrow{\text{morpholine}}$ (II)

A	No.	(I)-HCl (g.)	Yield		Av. Yield (%)
			(g.)	(%)	
NO_2	1	0.18	0.04	19	18
	2	0.21	"	16	
	3	0.26	0.06	19	
Cl	4	0.35	0.09	22	23
	5	0.30	"	25	
	6	0.32	0.08	21	
Br	7	0.29	0.11	32	29
	8	0.33	0.10	26	
	9	0.30	"	29	
H	10	0.18	0.10	40	37
	11	0.22	"	34	
	12	"	0.11	37	
OCH_3	13	0.27	0.18	58	58
	14	0.17	0.10	50	
	15	0.16	0.12	65	
CH_3	16	0.27	0.24	75	66
	17	0.25	0.17	59	
	18	0.24	0.18	64	

Reaction: (I)-Hydrochloride heated with 4 g. morpholine for 1 hr. at 129° .

Table II. Preparation of Mannich Bases

No.	A	Formula	m.p. (°C)	Yield (%)	Recryst. solvent	Analyses					
						C		H		N	
						Calcd.	Found	Calcd.	Found	Calcd.	Found
1	NO ₂	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₂ ·HCl ¹⁵⁾	210~212	72	EtOH+H ₂ O	51.91	51.88	5.69	5.51		
2	NO ₂	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₂	113~115		EtOH					10.60	10.69
3	Cl	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ NC1·HCl	201~202	50	⋘	53.80	53.78	5.91	5.83		
4	Cl	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ NC1	84~85		MeOH+H ₂ O					5.52	5.46
5	Br	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ NBr·HCl	213~214	48	EtOH+H ₂ O	46.65	46.49	5.12	5.19		
6	Br	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ NBr	78~80		MeOH+H ₂ O					4.69	4.55
7	OH	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N·HCl	207~208	61	H ₂ O	57.45	57.80	6.67	6.62		
8	OH	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	90~91		P. ether					5.95	5.91
9	CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N·HCl	208~209	50	EtOH	62.33	62.03	7.47	7.39		
10	CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N	51~53		P. ether					6.00	6.16
11	OCH ₃	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N·HCl	211~212	66	H ₂ O	58.84	58.74	7.05	7.03		
12	OCH ₃	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	66~67		P. ether					5.62	5.38
13	H	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N·HCl ¹⁶⁾	177~179	71	EtOH

14	CH ₃	C ₁₂ H ₁₇ ON·HCl	152~155	34	Me ₂ CO+H ₂ O	63.29	63.31	7.96	7.81
15	NO ₂	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂ ·HCl ⁹⁾	187~188	66	EtOH				
16	Cl	C ₁₁ H ₁₄ ONCl·HCl ⁷⁾	172~174	59	//				
17	Br	C ₁₁ H ₁₄ ONBr·HCl ⁸⁾	196~197	60	//				
18	H	C ₁₁ H ₁₅ ON·HCl ⁹⁾	153~155	65	Me ₂ CO				
19	OH	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N·HCl ⁸⁾	191~192	55	EtOH				
20	OCH ₃	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N·HCl ¹⁰⁾	179~180	25	Me ₂ CO				

Nos. 2~12, 14: new compounds.

本研究に際し終始御指導を賜わった京大教授石黒武雄先生に謹謝する。また本研究の実施にあたり御便宜を与えられた宮道学長及び御助言を戴いた本学中沢教授に深甚の謝意を表す。また元素分析を担当された京都大学薬学科岩田秀子氏に感謝する。

実験の部

Mannich 塩基の製造 (Table II) メチルケトン 0.1 mol, モルホリン塩酸塩 0.15 mol, パラホルムアルデヒド 0.15 mol を無水エタノール 10~20 cc 中に溶かし, この溶液に 0.5 cc の濃塩酸を加え, 水浴上に 2~7 時間加熱還流せしめ, 1 夜放置して結晶析出せるものは濾過後適当な溶媒から再結晶。1 夜放置しても結晶の析出しないものは減圧下に溶媒を留去し結晶を析出させ, 適当な溶媒から再結晶。またこうして得た塩酸塩を飽和 Na₂CO₃ 溶液で処理することにより遊離塩基を得。

アミン交換反応 (1) β -dimethylamino-*p*-nitropropiphenone (I) とモルホリンとの反応 (I→II): (I)-塩酸塩 0.20 g とモルホリン 4 g を油浴中に 3 時間加熱還流し, 冷後水 10 cc, 10% NaOH 溶液 1 cc を加えると黄橙色沈澱を生ず。濾過水洗後エタノールから再結晶, 淡黄色針状品, mp 114°, 0.10 g (49%)。別法 Mannich 反応で得た No. 2 (Table II) と混融するも融点降下を認めず。(I) と混融すると 10~15° の湿潤点降下を示す。

(2) β -morpholino-*p*-nitropropiphenone (II) と piperidine との反応 (II→III): (II) 0.24 g とピペリジン 4 g を油浴中に 3 時間加熱還流し, 冷後飽和 Na₂CO₃ 溶液を加え析出した褐色油状物をエーテル 5 cc ずつで 3 回抽出し, エーテル層を MgSO₄ で乾燥後濾過, 乾燥塩酸ガスを通じ, 析出物をエタノールとベンゾール混合溶媒 (1:1) から再結晶をくり返し少量の mp 195° の白色結晶を得。別法 Mannich 反応で得た β -piperidino-*p*-nitropropiphenone 塩酸塩と混融するも融点降下せず。(II)-塩酸塩 (Table II, No. 1) と混融すると 10° 前後湿潤点降下を示す。

(3) *p*-位に置換基を有するケトン性 Mannich 塩基のアミン交換反応 (Table I): 各ケトン性 Mannich 塩基 (約 0.001 mol) を大過剰の沸騰モルホリン (0.046 mol) 中で 1 時間反応させ, 直ちに飽和 Na₂CO₃ 溶液 20 cc 中に投入して反応物を分解し, 次いでエーテル 5 cc ずつで 3 回抽出し, エーテル層を水 5 cc ずつで 3 回水洗して混入してくるモルホリンを除き, MgSO₄ で乾燥した後エーテル層に乾燥塩酸ガスを通じ析出した原料並びに生成物の塩酸塩を各溶媒に対する溶解度の差を利用して分離精製し, 生成物を別法 Mannich 反応で得た化合物 (Table II) と混融することにより確認した。同一実験を 3~5 回くり返し, その平均値をとって置換基による影響を比較した。

岐阜薬科大学

7) Dhont, Wibaut: Rec. trav. chim. **63**, 81(1944). 8) E. B. Knott: J. Chem. Soc. **1947**, 1190.
9) C. F. Maxwell: Org. Syntheses **23**, 30(1943).
10) C. Mannich, D. Lammering: Ber. **55**, 3510(1922).