U. D. C. 547.554 : 541.653

297. 高松秀二：光学的活性フェニルプロパノールアミン誘導体に関する研究（第6報）

 α -Aminopropiophenone 類の分解反応について その 1

Hideji Takamatsu : Studies on Optically Active Phenylpropanolamine Derivatives. VI.

On the Decomposition of α -Aminopropiophenones. (1).

(Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.)

It had been observed during optical resolution of α -aminopropiophenones¹⁾ that amine salts assumed to have been formed by the severance of the C-N bond are produced. Examination of this cause revealed that when α -aminopropiophenones are heated in the presence of a weak acid, such as acetic acid, or allowed to stand with it for a long time, the propiophenones underwent decomposition into amines and phenylacetylcarbinol (I). In the presence of a strong acid, however, such decomposition hardly took place and that the decomposition also did not occur even in the presence of a weak acid if derived to quaternary ammonium salts. Since benzoylmethylcarbinol hardly undergoes rearrangement to (I) under these decomposition conditions, it seems certain that (I) was not produced secondarily. The mechanism of this decomposition reaction is proposed.

(Received April 20, 1956)

第1報¹⁾で報告したように α -aminopropiophenone 類の光学的分割の際 C-N 間が切れて生成したと考えられるアミン類を屢々得たのでその検討を行つた。 α -methylaminopropiophenone を *d*-酒石酸と共にエタノール中で水浴上に数時間加熱するとメチルアミン *d*-酒石酸塩が析出する。これを除きその母液を処理すると bp₂₀ 130~132° の中性物質が得られる。本品はセミカルバゾン並びにチオセミカルバゾンに誘導しこれを文献²⁾の方法に従つて合成した phenylacetylcarbinol (I) の対応する誘導体と比較して全く同一である事を証明した。なおこの中性物質を (I) 及び benzoylmethylcarbinol (II)³⁾ の赤外吸収スペクトルと比較するとよく (I) のそれに一致し (II) の混在は認められなかつた。また他の α -aminopropiophenone 類を上記と同様に光学的活性酸と処理して生成する分解生成物は何れも (I) である事が判明した。但し加熱せずに常温で数週間放置すると中性物質としては後述の如く (I) が空気酸化を受けた phenyl methyl diketone が大部分である事がわかつた。

次に分解の条件を検討するため α -benzylmethylaminopropiophenone を用いエタノール中加熱したが分解を認めなかつたので分解を起させるには酸の存在が必要な事が明らかとなつた。そこで酸による分解に関しその強弱による影響を見るため *p*-ニトロフェノール ($K_A 6.1 \times 10^{-8}$), 酢酸 ($K_A 1.75 \times 10^{-5}$), *d*-酒石酸 ($K_1 1.04 \times 10^{-3}$, $K_2 4.55 \times 10^{-5}$), 修酸 ($K_1 5.90 \times 10^{-2}$, $K_2 6.40 \times 10^{-5}$) 及び塩酸を用い各その 2 mol 当量の存在のもとに 5~6 倍量の水または希エタノール中水浴にて約 9 時間加熱して処理した結果, *p*-ニトロフェノール及び塩酸の場合は分解を起さなかつたがその他の酸を用いた時は何れもベンジルメチルアミン及び (I) に分解する事がわかつた。その生成量は酢酸 (分解率約 60%), *d*-酒石酸 (28%), 修酸 (6%) の順であつて即ち K_A が大であつても、又逆に甚だ小なる場合も分解は起り難く中等度の酸性を有する酸の場合に分解が顕著である。また 85%硫酸中加熱したり或いは無水ベンゼン中水酢酸を加えて煮沸するも分解は起らなかつた。次にエタノール中酢酸の量を変えて比較すると酢酸量が少ないと分解は多少減少するが大差はなく、溶媒として水、エタノール、90%アセトンを用いた処、これも著しい差は認められなかつた。次にメタノール及びアセトン中塩酸、酢酸或いはジベンゾイル *d*-酒石酸の存在で 2~3 週間室温で放置して処理すると塩酸によつては変化がなく、他の酸ではベンジルメチルアミン、安息香酸及び少量の (I) が混在せる phenyl methyl diketone (III) が得られた。ジベンゾイル *d*-酒石酸を用いアセトン中で反応を行つたのはそのベンジルメチルアミン塩が難溶であつてその析出量より分解の程度

1) 本誌 76, 1219(1956).

2) Hey : J. Chem. Soc. 1930, 1233.

3) Auwers : Ann. 526, 164(1936).

を知る事が出来るからであつたが、この場合はこの反応をアセトンの代りにメタノール中で行つた場合、またはジベンゾイル酒石酸の代りに酢酸を用いた場合に比し分解率はかなり大であつた。このことから分解反応は可逆的でありアミン塩が析出して反応系外に出る場合に反応が促進されたものと考え、(III)及び安息香酸を得たのは(I)の空気酸化によるものと考えたので反応を窒素封入した封管内で行うと(I)のみが得られ(III)や安息香酸の生成は全く認められなかつた。次にアルカリに対するアミノケトンの態度をしらべるため希エタノール中炭酸カリの存在で10時間煮沸したがこの場合は原料を回収するのみであつた。しかし10%エタノール性苛性カリによつては若干の分解が認められベンジルメチルアミン、黒褐色樹脂様中性物質及び少量の安息香酸が得られた。(I)を苛性アルカリと加熱すると同様な樹脂様物質を生ずるからこれ等は酸による場合と同様の分解反応によつて生成したものとも考えられる。更に α -benzylmethylaminopropiophenone methiodideを合成し、これ迄述べた種々の条件で分解を試みたが何れの場合も分解は起らず原料を回収した。この様にして分解の条件が明らかになつたので引続き α -amino-, α -methylamino-, α -dimethylamino-, 及び α -piperidino-propiophenoneについて検討すると、塩酸の存在では微量の(I)を得た場合もあつたが殆んど分解を認めず、酢酸の存在では α -benzylmethylamino 体の場合に比し生成量は低下するが対応するアミンと(I)が得られた。

Auwers,⁴⁾ Faworski⁵⁾, Temnikova⁶⁾ 等は(I)及び(II)の安定性について述べ(II)より(I)が安定で(II)をアルカリや強酸で処理したり或いは常圧で蒸留すると(I)に転位することを報告している。

故に分解生成物たる(I)はアミノケトン類より一次的に生成したものか或いは(II)を経て二次的に生成したものか疑問となる。そこで(II)を分解の場合と同様の条件で酢酸の存在でエタノール及びアセトン中処理した後チオセミカルバゾンに導いてしらべた結果、室温で4週間放置した場合は原料が回収され、また数時間水浴上煮沸した場合も少量の(I)が得られた以外原料の大部分は未変化であつた。依つて(II)は上記の反応条件のもとに於いては殆んど変化しない事が明らかとなり結局(I)は一次的に生成したものと考えられる。これ等の実験結果より分解の機構は次の如く推定される。

かかる機構に従うとすれば分解が起るためには窒素の遊離電子対の存在が必要であるが、本分解反応がNに完全にプロトン附加が行なわれていると考えられる強酸の存在下、或いは四級アンモニウム塩の場合に進行しない事はこれとよく符合する。

なお Bretschneider⁷⁾は α -methylaminopropiophenoneをヒドロキシルアミンと反応せしめオキシムを得たが、その際酢酸が存在すると(I)のオキシムを得たと報告し酢酸の存在下では分解して先ず(II)となり更に(I)に転位してオキシムになつたものと説明している。然しこの反応も前述の通り(II)を経る事なく一次的に(I)を生成したものとする。

実 験 の 部

α -Aminopropiophenone 類の分解 i) α -benzylmethylaminopropiophenone 2.5g を氷酢酸 3 cc, 水 15 cc に溶解し沸騰水浴中 8 時間加熱。冷後エーテルと振りエーテル層を希塩酸、希炭酸ソーダで洗い芒硝乾燥後エーテルを留去。phenylacetylcarbinol (I) 1.0 g を得。bp₂₀ 130~132°, I. R. λ_{max} 2.92, 5.81 μ . 文献²⁾により合

4) Auwers: Biochem. Z. **289**, 390(1937).

5) Faworski: J. Russ. Phys. Chim. Ges. (Russ.) **60**, 369(1928) (Chem. Zentr. **1930**, I 2536).

6) Temnikova: J. Gen. Chem. U.S.S.R. **10**, 468(1940) (C. A. **34**, 7876(1940)).

7) Bretschneider: Monatsh. **78**, 117(1948).

成した (I) のスペクトルと一致。セミカルバゾン は mp 194° の稜柱状晶 (エタノール) で標品 (mp 194°) と混融, 融点降下を認めず。C₁₀H₁₃O₂N₃ 計算値 C 58.00, H 6.30, N 20.30, 実験値 C 58.02, H 6.66, N 20.23. チオセミカルバゾン⁹⁾: mp 205°(decomp) の柱状晶 (エタノール). C₁₀H₁₃ON₃S 計算値 N 18.80, S 14.35, 実験値 N 19.18, S 14.21. 希炭酸ソーダ洗液を塩酸酸性となしエーテル抽出しエーテルを留去するも残渣なし。またエーテルで振った酢酸溶液と希塩酸洗液を合し苛性ソーダアルカリ性となし析出物をエーテルにとり蒸留. bp₁₅ 75~80° (0.6 g) 及び bp₅ 170~175° (0.5 g 原料) を得。前者にエタノール性塩酸を加えると mp 175~176° の針状晶 (エタノール) を得。benzylmethylamine 塩酸塩 (mp 175~176°) と混融, 融点降下を認めず。

ii) α-aminopropiophenone 塩酸塩 2 g, 酢酸ソーダ 1 g を水 10 cc に溶解, 10 時間水浴中加熱。上記と同様処理し (I) 0.6 g (36%) を得。エーテル抽出後の水層を苛性ソーダアルカリ性とするアンモニアを発生し析出油状物は暫時後縮合。空気酸化により mp 124~125° の 2,5-dimethyl-3,6-diphenylpyrazine⁹⁾ となる。また原料塩酸塩の水溶液あるいはそれに塩酸約 1 mol を加えて 15 時間加熱すると 4~6% の収率で (I) を得。

iii) α-methylaminopropiophenone 1.4 g を *d*-酒石酸 1.4 g, エタノール 10 cc に溶解, 7 時間水浴上加熱後析出したメチルアミン *d*-酒石酸塩 (第 1 報¹⁾ 参照) を汙去, 汙液よりエタノールを留去。上記と同様処理し (I) 0.6 g (46%) を得。この際原料を酢酸 1 mol の存在で水溶液中加熱すると 33% の収率で (I) を得。また原料塩酸塩を水溶液として 14 時間加熱すると 4% の収率で, また更に塩酸約 1 mol を加えて行くと 0.4% の収率で (I) を得。iv) α-dimethylaminopropiophenone 及び α-piperidinopropiophenone をそれぞれ酢酸約 2 mol の存在で約 6 倍量の水溶液となし 8 時間加熱。それぞれ 30% 及び 15% の収率で (I) を得。塩基性生成物としてジメチルアミン及びピペリジンの生成を認む。塩酸の存在で加熱した場合は殆んど定量的に原料を回収。v) α-benzylmethylaminopropiophenone 3.8 g を 80% メタノール 20 cc, 水酢酸 1.8 cc に溶解, 17 日間放置。減圧下室温にてメタノールを留去, 残渣を上記と同様に処理し塩基性, 酸性, 中性部分に分つ。塩基性部分は蒸留しベンジルメチルアミン 0.6 g と原料 1.5 g を得。酸性部分 0.3 g は昇華精製すると mp 120~122° で安息香酸 (mp 121~122°) と混融, 融点降下せず。中性部分 (0.6 g, I. R. λ_{max} 5.81, 5.94 μ) は蒸留して bp₂₀ 125~130° 及び bp₂₀ 130~134° の留分に分つ。前者は希エタノール中セミカルバチドにより直ちに mp 210° (decomp) の柱状晶 (エタノール) を得。過剰のセミカルバチドと約 60° に数時間加温し mp 233° (decomp) の結晶を得。また希エタノール中塩酸ヒドロキシルアミンと加熱し mp 231° (decomp) の結晶 (エタノール) を得。これ等はそれぞれ phenyl methyl diketone (III) の monosemicarbazone,¹⁰⁾ disemicarbazone¹¹⁾ 及び dioxime¹²⁾ に一致す。後留分にセミカルバチドを作用せしめると (III) monosemicarbazone を得るがチオセミカルバチドを作用せしめて得たる結晶をエタノールより再三再結晶し (I) thiosemicarbazone mp 205° (decomp) を得。α-benzylmethylaminopropiophenone 4.8 g と dibenzoyl-*d*-tartaric acid (hydrate) 7.0 g をアセトン 40 cc に溶解, 室温で放置すると benzylmethylamine 酸性塩 (第 1 報¹⁾ 参照) を 5 日後 2.7 g, 13 日後 2.3 g 合計 5.0 g (55%) 析出, その汙液を処理すると (III) 及び少量の (I) の混合 1.1 g (40%) を得。この場合アセトンの代りにメタノールを用いると (III) と (I) の混合 0.2 g (7%) を得。原料 3.3 g を回収。これ等の分解反応を窒素封入の封管内で行うと (III) 及び安息香酸は得られず (I) のみを得。

α-Benzylmethylaminopropiophenone methiodide α-benzylmethylaminopropiophenone 9 g 及び CH₃I 6 g をエタノール 30 cc 中 3 時間煮沸。エタノール留去。残渣を無水エタノールより再結晶, mp 166° の無色稜柱状晶 11 g を得。C₁₈H₂₂ONI 計算値 N 3.54, I 32.2, 実験値 N 3.36, I 33.0。

Benzoylmethylcarbinol (II)³⁾ 無水義酸カリ 19 g を無水メタノールに加温溶解し α-bromopropiophenone 32 g を加え水浴上 15 時間煮沸後メタノールを留去, 残渣を水に注加, 析出油分をエーテルにとり芒硝乾燥後蒸留. bp₁₄ 118~120°, 12 g を得。I. R. λ_{max} 2.93, 5.93 μ。チオセミカルバゾン: mp 142~143°, 針状晶 (希メタノール)。