2) 酸性磷酸加里不溶の弱塩基部

クロマト p : 試料弱塩基部 (93 mg), Al_2O_3 50 cc

1~25	ベンゾール	4	油 U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 250 m μ	34~60	CHCl_3 MeOH	41	油 U. V. λ_{max} なし
26~33	ベンゾール : ク ロロホルム 1 : 1	40	油 U. V. $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 224 m μ				

p-Nr 26~33 をエーテルに溶解 0.1 N HCl 水で抽出, U. V. 下にて強い螢光を有する無色透明の油を得る. (Fig. 1) Pikrat は Amorph 状で結晶化せず. 0.2% 酒石酸水飽和エーテルを展開剤とするペーパークロマトでは Rf 0.03, 0.25, 0.35, 0.40, 0.51, 0.56 のスポット (Dragendorff 試薬) を示し未だ相当不純である.

3) 揮発性塩基: Se 脱水素時 5% HCl に吸収させた揮発性塩基は蒸発乾固し, 再び少量の水に溶解し過 Se 様物質を除き蒸発乾固, 淡黄色粉末 52 mg を得. MeOH より再結晶, 白色粉末 32 mg (炭化せず). Nessler 試薬 ⊕, Dragendorff 試薬 ⊖, 塩化アンモンと推定する. Pikrat: 黄色針晶 (MeOH) Zp 284° (ca 250° で変色). 既知ピクリン酸アンモンと混融, 分解点ながら変化なし. $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7\text{N}_4$ 計算値 C 29.28, H 2.46, N 22.76, 実験値 C 29.13, H 2.61, N 23.48. 即ちピクリン酸アンモンと認められる.

東京大学医学部薬学科

U. D. C. 547.435'.532.07

257. 阿部久二, 山本成一郎, 松井和夫: 第二級アミンの新合成法 (第 8 報*)

フェニルアルコールアミンの合成

Kyuji Abe, Seiichiro Yamamoto, and Kazuo Matsui: A New Method for the Preparation of Secondary Amines. VIII. Synthesis of Phenylalkanolamines.

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

Synthesis of phenylalkanolamine by the saccharin method was studied and α -phenyl- β -monomethylaminoethanol, ephedrine, and α -(3,5-dimethoxyphenyl)- β -monomethylaminoethanol (DMAE) were successfully obtained. There are two methods of preparing α -phenyl- β -monomethylaminoethanol but the one involving reduction of N-phenacetylsaccharin (IIIa) to N-(α -hydroxyphenethyl)-*o*-carboxybenzenesulfonamide (XIa) and its treatment by the usual method gives better yield and requires simpler procedures. The other method of hydrolyzing (IIIa) with alkali is apt to afford a by-product, 3-benzoyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazine S-dioxide (IVa) as yellow crystals. The former method is also advantageous for the preparation of ephedrine, although the acid hydrolysis of N-methyl-N-(β -methyl- α -hydroxyphenethyl)-*o*-carboxybenzenesulfonamide (XXV) results in the formation of pseudoephedrine, as well as ephedrine. In the case of DMAE, alkaline hydrolysis by this method of (IIIb) did not afford the objective carboxylic acid but only 3-(3',5'-dimethoxybenzoyl)-4-hydroxy-1,2-benzothiazine S-dioxide (IVb) was obtained as yellow crystals and the objective was attained by the former method.

(Received June 27, 1956)

前報に引き続きサッカリン法により phenylalkanolamine 3 種 α -phenyl- β -methylaminoethanol, ephedrine 及び α -(3,5-dimethoxyphenyl)- β -methylaminoethanol (以下 DMAE と略す) を合成した.

α -phenyl- β -methylaminoethanol (IXa): N-phenacetylsaccharin (IIIa) より ω -methylaminoacetophenone (Xa) を製し最後に還元する方法と, 最初 (IIIa) を還元して N- α -hydroxyphenethylsaccharin (Xa) となし以下常法操作する方法があるが後者が有利である. (第 1 法) (IIIa) はアルカリに対し極めて不安定で従来の N-alkyl-saccharin と著しく異なる. (IIIa) のアルカリ加水分解の条件としてはメタノール性苛性アルカリと低温 (5~15°),

* 第 7 報, 阿部: 本誌 75, 168(1955).

** 1-Chome Daita, Setagaya-ku, Tokyo.

短時間 (10~20 分) 作用せしめる必要があり, 目的物無色結晶 *N*-phenacyl-*o*-carboxybenzenesulfonamide (VIa) の他に黄色結晶 3-benzoyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazine S-dioxide (3-benzoyl-1,2-benzothiazin-4-(3*H*)-one S-dioxide) と推定される酸性物質 (IVa) を生成する. 若し 40° 以上 10 分にわたる時は生成物はすべて (IVa) である. また (VIa) はメタノール性苛性アルカリ水浴上 40~50°, 10 分作用せしむれば (IVa) に変ず. また (IIIa) は無水 ethanol 中 Na ethoxide (または無水 methanol 中 Na methoxide) と 40~50°, 5 分加温すれば (IVa) に

Table I.

転移す。Eckenroth 等¹⁾は (IIIa) にメタノール性苛性カリを加え沸騰水洗上 30 分煮沸して黄色結晶 N-phenacyl-*o*-carboxybenzenesulfonamide を得たと発表しているが、著者等が追試の結果かかる条件での生成物はすべて (IVa) であり Eckenroth 等の記載は誤りである事を確めた。類似反応に N-phenacylphthalimide (III') のアルカリに対する反応がある²⁾。即ち (III') はメタノール性苛性アルカリと沸騰水浴と加温すれば無色結晶 N-phenacylphthalimidic acid (VI'), 無水 ethanol 中 Na ethoxide と加温すれば黄色結晶 1,4-dihydroxy-3-benzoylisoquinoline (4-hydroxy-3-benzoylisocarbostyryl) (IV') に転移す。(VIa) 及び (IVa) はメチル化によりそれぞれ無色 syrup (VIIa) 及び黄色結晶 (Va) となる。(VIIa) もまたアルカリに対し極めて不安定であり低温でも既に不快臭を発生し分解するため目的とする N-methyl-N-phenacyl-*o*-carboxybenzenesulfonamide をうる事が出来ず、やむなく (VIIa) を直接最終工程の酸加水分解に附した。(VIIa) を濃塩酸と沸騰水浴上加熱すれば常圧下加水分解が行われ (VIIa) を生成するが一部 N-methylsaccharin 及び (Va) を副生す。(VIIa) を還元して目的物 (IXa) を得る。(第2法) (IIIa) を Al isopropoxide で還元して (Xa) を得。(Xa) は (IIIa) と異り容易にア

Fig. 1. (IIIa)

Fig. 2. (VIa)

Fig. 3. (IVa)

Fig. 4. (IIIb)

1) Eckenroth, et al.: Ber. **29**, 329(1896).

2) Goedeckemyer: Ber. **21**, 2686(1888); Gabriel, Colman: Ber. **33**, 2633(1900).

ルカリ加水分解を受け *N*-(α -hydroxyphenethyl)-*o*-carboxybenzenesulfonamide (XIa) を生成する。(XIa) よりはサッカリン法の一般式に従い操作して (IXa) を得るが収率, 操作の点より第2法が優る。

DMAE (IXb): (IIIb) のアルカリ加水分解を種々検討したが目的とする *N*-(3,5-dimethoxyphenacyl)-*o*-carboxybenzenesulfonamide をうる事が出来ず黄色結晶 (IVb) のみを得た。併し (IIIb) を先ず還元しこれより常法操作する第2法は順調に進み最終工程の酸加水分解も所期通り進行し (IXb) を得た。

ephedrine (XXI): 第1法, 第2法何れよりも合成出来るが第2法が有利。*N*-methyl-*N*-(β -methyl- α -hydroxyphenethyl)-*o*-carboxybenzenesulfonamide (XXV) の酸加水分解で ephedrine 及び pseudoephedrine を生成した。

以上によりサッカリン法はフェニルアルカノールアミン就中メトキシ基を有する化合物の合成に適用出来る事が判明したが, 最終工程の酸加水分解中脱水が起るため収量が悪い。(Xa, b), (XXII) よりの total yield はそれぞれ 30.2%, 22%及び 30.4%である。

Fig. 5. (IVb)

Fig. 6. (XV)

Fig. 7. (XVIII)

Fig. 8. (XVI)

本研究に終始御懇篤な御指導を賜わった東大菅沢重彦教授に厚く感謝する。なお御鞭撻を賜わった東京研究所長秦 順治氏, 元素分析を担当された久道, 依田両氏, 赤外線吸収スペクトル測定を担当された加島工場小寺啓司氏に感謝する。

実 験 の 部

N-Phenacilsaccharin (IIIa) (I) 34 g と (IIa) 36 g を混じり油浴中 (140~150°), 1 時間加熱。冷後水を加え汙過。水洗後メタノール, 酢エス洗滌 (IIIa) 44 g (95%) を得。無色柱状晶, mp 193~194° (from AcOH). $C_{15}H_{11}O_4NS$ 計算値 C 59.79, H 3.68, N 4.65, 実験値 C 59.77, H 3.68, N 4.75. I.R. λ_{max} 5.8 (lactam CO), 5.9 (ketone CO), 7.55, 8.5 μ (SO_2).

N-Phenacyl-*o*-carboxybenzenesulfonamide (VIa), 3-benzoyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazine S-dioxide (IVa) (3-benzoyl-1,2-benzothiazin-4(3*H*)-one S-dioxide) a) (IIIa) 120 g を良く冷却したメタノール性苛性カリ溶液 (KOH 48 g, H_2O 24 cc 及び MeOH 90 cc) 中に攪拌下速やかに添加す。反応温度 5~15°, 所要時間 10~20 分, 次いで水を加え速やかに氷冷塩酸中に吸引汙過, 残渣 (IIIa) 48 g (40%) 回収。汙液よりは塩酸性とし析出する黄色結晶 75 g を得。これをエタノール処理して難溶物質 (IVa) 及び易溶物質 (VIa) に分離。 (VIa) 50 g (39%)。無色結晶, mp 162~164° (from EtOH). $C_{15}H_{13}O_5NS$ 計算値 C 56.42, H 4.10, N 4.38, 実験値 C 56.55, H 4.06, N 4.62。本品は炭酸ソーダ溶液に炭酸ガスを発生して溶解す。濃塩酸, $POCl_3$, CH_3COCl または $(CH_3CO)_2O$ の作用で (IIIa) に戻る。I.R. λ_{max} 3.1 (NH), 3.9 (OH), 5.85 (acid CO), 5.95 (ketone CO), 7.55, 8.6 μ (SO_2). (IVa) 15 g (12.5%)。黄色結晶, mp 163~164.5° (from EtOH). $C_{15}H_{11}O_4NS$ 計算値 C 59.79, H 3.68, N 4.65, 実験値 C 60.02, H 3.69, N 4.61。本品は苛性アルカリ及び炭酸ソーダ溶液に炭酸ガスを発生せず溶解し, 濃塩酸, $POCl_3$ の作用で不変。I.R. λ_{max} 3.13 (NH), 3.7~3.9 (OH), 7.6, 8.5 (SO_2),

6.3, 6.5 μ ($-\overset{O}{\underset{||}{C}}=\overset{O}{\underset{||}{C}}-$).

b) Na ethoxide EtOH 溶液 (Na 2.3 g, 無水 EtOH 45 cc) に (IIIa) 15 g を加え水浴上 50~60°, 3 分加温。冷後塩酸を加え酸性となし (IVa) 14.8 g (93.3%) を得。10~15°, 10 分放置の場合も同様。

N-Methyl-N-phenacyl-*o*-methoxycarbonylbenzenesulfonamide (VIIa) (VIa) を常法メチル化, 無色 syrup (91.7%)。

2-Methyl-3-benzoyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazine S-dioxide (Va) [2-methyl-3-benzoyl-1,2-benzothiazin-4(3*H*)-one S-dioxide] (IVa) を常法メチル化 (90%)。黄色結晶, mp 159~160° (from MeOH). $C_{16}H_{13}O_4NS$ 計算値 C 60.94, H 4.15, N 4.44, 実験値 C 61.12, H 4.32, N 4.45。

***o*-Methylaminoacetophenone (VIIa)** (VIIa) 8 g, 濃塩酸 50 cc 及び氷酢 70 cc を沸騰水浴上 7 時間加熱し冷後水を加え汙過。母液は減圧濃縮後過剰の飽和塩化バリウム水溶液を加え析出結晶を汙別, 母液を減圧乾固し乾燥後無水エタノール抽出。 (VIIa) 塩酸塩 0.8 g (19%) を得。無色葉状晶, mp 205~212° (decomp)³⁾。picrate: 黄色結晶, mp 143~145°⁴⁾ (from H_2O). $C_{15}H_{14}O_8N_4$ 計算値 C 47.62, H 3.73, N 14.81, 実験値 C 47.73, H 3.64, N 15.04。加水分解不溶物はエーテル抽出しエーテル層より N-methylsaccharin mp 130~131°, 0.2 g, 抽出残渣より (Va) mp 159~160°, 0.2 g を得 (元素分析値及び混融試験により確認)。

N- α -Hydroxyphenacilsaccharin (Xa) (IIIa) 10 g, Al isopropoxide 7 g, isopropanol 50 cc 及び benzene 300 cc を沸騰水浴上 10 時間加温し Meerwein 還元を行う。アセトン留出後液 2% NaOH 液 70 cc と振りたる後溶媒留去し淡黄色吸湿性結晶 (Xa) 6.5 g (65%) を得。 $C_{15}H_{13}O_4NS \cdot H_2O$ 計算値 C 56.07, H 4.67, N 4.36, 実験値 C 55.79, H 4.94, N 4.08。苛性ソーダ洗滌液よりは酸性物質 syrup 約 2 g を得。

α -Phenyl- β -monomethylaminoethanol (IXa) a) (VIIa) 塩酸塩 930 mg を 95% EtOH 10 cc に溶かし PtO_2 30 mg を触媒とし常温加圧還元 (圧力 2~3 kg/cm²)。触媒汙別後溶媒減圧留去。 (IXa) 塩酸塩 730 mg (78%) を得。無色葉状晶, mp 103~107°⁵⁾。 $C_9H_{14}ONCl$ 計算値 C 57.60, H 7.52, N 7.46, 実験値 C 57.45, H 7.69, N 7.21。picrate: 黄色針状晶, mp 155° (from H_2O). $C_{15}H_{16}O_8N_4$ 計算値 C 47.37, H 4.24, N 14.60, 実験値 C 47.22, H 4.11, N 14.67。 b) (Xa) 6 g に 10% KOH 24 cc を加え沸騰水浴上 10 分加温, 澄明に溶解。これに $(CH_3O)_2SO_2$ 5 g を加え水冷下振盪 30 分, 40~50° に 30 分加温。 (XIIa) syrup 沈着す。 5% KOH を加え微アルカリ性となし母液を傾瀉後エタノール性苛性カリ溶液 (KOH 2.4 g 及び 70% EtOH 50 cc) を加え水浴上 30 分煮沸。冷後塩酸を加えて酸性とし減圧留去し (XIIIa) syrup を得。 (XIIIa) に 20% HCl 50 cc 及び氷酢 80 cc を加え油浴中 (130~140°), 7 時間煮沸後水を加え汙過し汙液は減圧留去後苛性ソーダ液を加え析出する油状物をエーテル抽出, エーテル抽出液に塩酸を加え振盪し水層は減圧乾固し (IXa) 塩酸塩 1.1 g (30.2% from Xa) を得。

N-(3,5-Dimethoxyphenacyl)saccharin (IIIb) サッカリン 3.3 g, (IIb) 5.5 g 及び無水炭酸カリを良く混合し油浴中 100~110° に 30 分, 120~130° に 1.5 時間加熱。以下 (IIIa) 同様処理し (III b) 5.15 g (79.2%) を得。無色微細結晶, mp 204~205° (from acetone). $C_{17}H_{15}O_6NS$ 計算値 C 56.50, H 4.18, N 3.88, 実験値 C 56.73, H 4.27, N 3.73. I.R. λ_{max} 5.8 (lactam CO), 5.92 (ketone CO), 7.5, 8.45 μ (SO_2).

3-(3',5'-Dimethoxybenzoyl)-4-hydroxy-1,2-benzothiazine S-dioxide (IVb) [3-(3',5'-dimethoxy-

3) Statham: J. Chem. Soc. 1951, 213 mp 215~217° (decomp).

4) Statham: Ibid. 1951, 213 mp 143~144°; Gabriel: Ber. 42, 1336(1914) mp 136°.

5) Hyde, et al.: J. Am. Chem. Soc. 50, 2292(1928); mp 105~106°.

benzoyl)-1,2-benzothiazin-4(3H)-one S-dioxide] (IIIb) を (IIIa) 同様メタノール性苛性カリと氷冷下反応せしめて黄色結晶 (IVb) 80%を得。黄色針状晶, mp 148~149° (from MeOH). $C_{17}H_{15}O_6NS$ 計算値 C 56.50, H 4.18, N 3.88, 実験値 C 56.73, H 4.41, N 3.78. 本品は苛性アルカリ及び炭酸ソーダ溶液に炭酸ガスを発

生せず溶解し深紅色を呈す。濃塩酸, $(CH_3CO)_2O$ で不変。I.R. λ_{max} 3.7~4.1 (OH), 6.25, 6.45 μ ($\overset{O}{\parallel}C=C-\overset{O}{\parallel}C$). エノル型の吸収が顕著である。

2-Methyl-3-(3',5'-dimethoxybenzoyl)-4-hydroxy-1,2-benzothiazine S-dioxide (Vb) (2-methyl-3-(3,5-dimethoxybenzoyl)-1,2-benzothiazin-4(3H)-one S-dioxide) (IVb) を常法メチル化。90%。黄色針状晶, mp 150~151° (from MeOH). $C_{18}H_{17}O_6NS$ 計算値 C 57.60, H 4.56, N 3.73, 実験値 C 57.32, H 4.43, N 3.71.

N- α -Hydroxy-3,5-dimethoxyphenethylsaccharin (Xb) (IIIb) を Al isopropoxide で還元。 (Xb) 吸湿性結晶 (72.4%) を得。 $C_{17}H_{17}O_6NS$ 計算値 C 56.19, H 4.71, N 3.85, 実験値 C 55.89, H 5.15, N 3.91. この場合も酸性物質 syrup 若干副生。

DMAE (IXb) (Xb) 5 を (Xa) に準じ操作。 (IXb) 塩酸塩 0.74 g (22% from Xb) を得。無色葉状晶, mp 125~127°. 本品は methylbenzylamine 法⁶⁾ で得たものと混融, 降下せず。

N- α -Benzoyl ethylsaccharin (XV) (III) の合成に準じ操作 73%。無色柱状晶, mp 156~157° (from MeOH). $C_{16}H_{13}O_4NS$ 計算値 C 60.94, H 4.15, N 4.44, 実験値 C 60.78, H 4.31, N 4.52. I.R. λ_{max} 5.82 (lactam CO), 5.9 (ketone CO), 7.55, 8.5 μ (SO_2).

N-Benzoyl ethyl-*o*-carboxybenzenesulfonamide (XVIII), 3-benzoyl-3-methyl-1,2-benzothiazin-4(3H)-one S-dioxide (XVI) a) (XV) 31 g を (III) に準じ操作。酸性物質 syrup 約 28 g を得。 (XV) 3.9 g (12.4%) 回収。 syrup は 10% $NaHCO_3$ 液で処理し易溶物質 (XVIII) 及び難溶物質に分離。 (XVIII) 12.7 g (38.1%)。無色結晶, mp 141~143° (from MeOH). $C_{16}H_{15}O_5NS$ 計算値 C 57.66, H 4.54, N 4.20, 実験値 C 57.87, H 4.51, N 4.43. 本品は炭酸ソーダ溶液に炭酸ガスを発生して溶解し濃塩酸, $POCl_3$, CH_3COCl で (XV) に戻る。 I.R. λ_{max} 3.05 (NH), 3.95 (OH), 5.97 (acid CO), 7.4, 8.5 μ (SO_2). (XVI) 13.2 g (41.9%)。 syrup. 本品は炭酸ソーダ及び重曹水溶液に不溶, I.R. λ_{max} 3.05 (NH), 5.85, 5.95 (CO) 7.45, 8.60 μ (SO_2). b) (XV) を Na ethoxide EtOH 溶液中加温すれば syrup (XVI) に転移す (91%)。

N-Methyl-N-(α -benzoyl ethyl)-*o*-methoxycarbonylbenzenesulfonamide (XIX) (XVIII) 6.6 g, $(CH_3O)_2SO_2$ 6.5 g 及び水 15 cc を攪拌しつつ 10% NaOH 溶液 20 cc を滴加。反応温度 25~30°, 30 分。 (XIX) syrup 6.8 g (95%) を得。

2-Methyl-3-benzoyl-3-methyl-1,2-benzothiazin-4(3H)-one S-dioxide (XVII) (XVI) を常法メチル化。 syrup 90%。

N-(β -Methyl- α -hydroxyphenethyl)saccharin (XXII) (XV) を Al isopropoxide で還元, (XXII) 吸湿性結晶 (73.1%) を得。 $C_{16}H_{15}O_4NS$ 計算値 C 60.54, H 4.55, N 4.41, 実験値 C 60.29, H 4.82, N 4.15. 酸性物質 syrup 若干副生。

Ephedrine, pseudoephedrine (XXI) a) (XIX) 3.6 g を (VIIa) 同様加水分解に付し (XX) 塩酸塩 250 mg (12%)。 N-methylsaccharin 0.1 g (XVII) と推定される酸性物質 0.15 g. (XX) は PtO_2 常温低圧還元 (2~3 kg/cm²). ephedrine (XXI) mp 76~77°, 150 mg (7.5% from XIX). $C_{10}H_{15}ON$ 計算値 C 72.08, H 9.17, N 8.50, 実験値 C 72.21, H 9.41, N 8.24. b) (XXII) 4.8 g より (Xa) に準じ操作。最終工程の酸加水分解は 20% HCl 30 cc, AcOH 50 cc と油浴中 130~140°, 10 時間煮沸。常法処理してエーテル難溶塩基 pseudoephedrine 450 mg, エーテル易溶塩基 300 mg (30% from XXII). pseudoephedrine mp 117~118° (from H₂O). $C_{10}H_{15}ON$ 計算値 C 72.08, H 9.17, N 8.50, 実験値 C 72.11, H 9.45, N 8.77. ephedrine mp 76~77° (from ether). $C_{10}H_{15}ON$ 計算値 C 72.08, H 9.17, N 8.50, 実験値 C 72.27, H 9.43, N 8.35.

田辺製薬株式会社東京研究所