U. D. C. 547.435' 565.2.07 : 615.76

阿部久二, 山本成一郎, 佐藤七平: 子宮収縮剤 α -(3,5-Dimethoxyphenyl)- β -monomethylaminoethanol の合成*

Kyuji Abe, Seiichiro Yamamoto, and Shichihei Sato: Synthesis of α -(3,5-Dimethoxyphenyl)- β -monomethylaminoethanol, an Uterus Contraction Agent.

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

3,5-Dimethoxyphenacyl halide (IX), an important intermediate for the preparation of α -(3,5-dimethoxyphenyl)- β -monomethylaminoethanol (DMAE), can be obtained by the application of diazomethane to 3,5-dimethoxybenzoyl chloride (VI) and subsequent decomposition of the diazoketone compound (VII) so formed with mineral acid, or the application of dimethylcadmium or acylmalonic ester to (VI) and bromination of the methyl ketone compound thereby formed. (IX) is derived to the amino ketone compound (XII) by the application of methylbenzylamine, its Meerwein reduction to the amino alcohol compound (XIII), and finally by debenzylation with palladium to DMAE. Application of dimethylamine to (IX) and reduction with nickel affords methyl-DMAE. The uterus contracting action of DMAE and methyl-DMAE on excised rabbit uterus by the Magnus method and their toxicity to mice are listed in Table I. DMAE is approximately the same as 6-allyl-2-methoxyphenyl diethylaminoethyl ether (AMAE) but the potency of methyl-DMAE was very slight.

(Received June 27, 1956)

Arch. Pharm. 誌上¹⁾に α -(3,5-dimethoxyphenyl)- β -monomethylaminoethanol (以下 DMAE と略す) が顕著なる子宮収縮作用を有し, ドイツに於いて医薬に供されている旨の記載がある²⁾. phenylalkanolamine には epirenamine 及び ephedrine を始め有用な医薬品が少くないが, ベンゼン核にメトキシ基を有するものは希である. 著者等はベンゼン核の 3 位並びに 5 位にメトキシ基を有する DMAE に注目し本化合物並びにメチル体 (以下 methyl DMAE と略す) の合成を試みた. DMAE を所謂スルホンアミド法により合成せんとすれば最終工程 (濃硫酸と封管中加熱) でメトキシ基の開裂を来すため本法は適用出来ない. 下記に示す如き methylbenzylamine 法で有利に合成出来た.

従来安息香酸 (I) をスルホン化して carboxybenzene-3,5-disulfonic acid (II) とし, (II) の Ba 塩をアルカリ熔融に附し 3,5-dihydroxybenzoic acid (IV) を製しているが³⁾ [58~65% from (I)], スルホン化後食塩塩析で carboxybenzene-3,5-disulfonic acid disodium salt (III) を析出せしめ, 之をアルカリ熔融すれば収率及び操作の点より遙かに有利に (IV) が (I) から 76% の収率で得られる. (IV) のメチル化, クロロ化は常法通りでクロロ化体 (VI) よりは中間体 3,5-dimethoxydiazacetophenone (VII) 若しくは 3,5-dimethoxyacetophenone (VIII) を経る 2 方法により 3,5-dimethoxyphenacyl halide (IX) を製す. 前者は diazomethane を扱う欠点があるが, total yield 92% from (VI)⁴⁾, 一方 (VIII) は従来 (V) の amide の Grignard 反応で約 50% で得られているが⁵⁾, acylmalonic ester 法又は dimethylcadmium を使用すれば 70% 以上で得られる⁶⁾ ので之を常法通りブロモ化してえた. total yield 54~58% from (VI).

methyl DMAE (XI): (IX) に dimethylamine を作用せしめて 3,5-dimethoxydimethylaminoacetophenone (X) とし, 之を接触還元して製す⁷⁾.

DMAE: (IX) に monomethylamine を作用せしめたが, この場合副反応を起し目的とする amino ketone 体を得る事は困難であつた. (IX) と methylbenzylamine より methylbenzylamino ketone 体⁴⁾ (XII) をえ, 之を Al-isopropoxide で還元して methylbenzylamino alcohol 体 (XIII) とし, 次いで debenzylation (Pd)

* 第 76 回日本薬学会年会にて発表(1956).

1) Kunz: Arch. Pharm. 283, 208(1950).

3) Org. Syntheses 21, 27(1941).

5) Adams: J. Am. Chem. Soc. 71, 1628(1949).

** 731 1-chome, Daita, Setagaya-ku, Tokyo.

2) 商品名 Varon.

4) 特許 222381.

6) 特許 213525.

7) 特許 214785.

で (XIV) を得た。PB リポート 981 に DMAE 合成法の記載があるが、それは (XII) を debenzylization (Pd), 還元 (Ni) するもので著者等の方法と逆であり収率は略同一である。

DMAE 及び methyl DMAE の Magnus 法によるウサギ易出子宮の収縮作用及びハツカネヅミの毒性 (probit 法) は Table I に示したが, DMAE は 6-allyl-2-methoxyphenyl diethylaminoethyl ether (以下 AMAE と略す) と略同一であり, methyl DMAE は効力僅微であつた。

Table I. Uteronic Action and LD_{50}

Compounds	Uteronic action minimal concn. g./cc.	LD_{50} mg./kg. (mouce) P: 0.05			
		intravenous inject.	信頼限界	subctu. inject.	信頼限界
DMAE	10^{-5}	20.7	18.6~23.1	110.7	94.7~126.4
Methyl DMAE	10^{-3}				
Eprenamine	10^{-6}	0.21	0.17~0.26	0.56	0.48~0.67
AMAE	10^{-5}	21	19~23	78	77~79

本研究に終始御懇篤な御指導を賜わつた東大菅沢重彦教授に厚く感謝する。なお御鞭撻を賜わつた東京研究所長秦 順治氏, 薬理実験の御指導を賜わつた小沢 光博士, 元素分析を担当された久道, 依田両氏に感謝する。

実 験 の 部

3,5-Dihydroxybenzoic acid (IV) (I) 360 g 及び 35%発煙硫酸 1820 g を油浴中 $240\sim 260^\circ$, 7 時間加熱。1 夜放置後水 5400 g 中に注加し食塩 1100 g を加え塩析。2.5 時間後吸引濾取, (III) 1067 g を得。(III) 200 g, KOH 150 g 及び NaOH 150 g を油浴中 $240\sim 250^\circ$ に 30 分, $280\sim 310^\circ$ に 30 分加熱してアルカリ熔融を行う。冷後水 700 cc 中に注ぎ濾過後濃塩酸 350 cc で中和しエーテル抽出し, (IV) mp $226\sim 229^\circ$, 66 g [76.2% from (I)] を得。

3,5-Dimethoxybenzoic acid (V) (IV) をメチル化⁸⁾, mp $178\sim 180^\circ$, 79.6%。

3,5-Dimethoxybenzoyl chloride (VI) (V) をクロロ化⁹⁾, mp $35\sim 38^\circ$ (bp₅ $136\sim 138^\circ$), 84%。

3,5-Dimethoxydiazacetophenone (VII) nitrosomethylurea 35 g より製した diazomethane のエーテル溶液に約 0° で (VI) 12 g を少量ずつ添加。N₂ 瓦斯発生しつつ激しく反応進む。(VI) 添加後 $15\sim 20^\circ$ に 2~3 時間保ち反応完結。減圧下過剰の diazomethane を留去。(VII) mp $62\sim 66^\circ$, 11.3 g (97%) を得。

3,5-Dimethoxyphenacyl halogenide (IXa X=Cl): (VI) 12 g に常法通り diazomethane を反応せしめて得られた (VII) に攪拌下 濃塩酸 50 cc を徐々に加えれば N₂ 瓦斯発生しつつ (IXa) 一部析出。2 時間後エーテル抽出して (IXa) mp $74\sim 76^\circ$, 11.8 g (92.2%)⁴⁾ を得。メタノールより再結晶, mp $75\sim 76^\circ$, C₁₀H₁₁O₃Cl 計算値 C 55.95, H 5.17, 実験値 C 55.94, H 5.47。(IXb X=Br): (IXa) に準じ 濃 HBr (d 1.49) で分

8) Suter, Weston: J. Am. Chem. Soc. **61**, 232(1939).

9) Adams: Ibid. **70**, 666(1948).

解して (IXb) mp 55~56° (from MeOH), 79.2% を得⁴⁾。また (VIII) 5.4 g 及び CS₂ 20 cc に Br₂ 4.8 g 及び CS₂ 20 cc を滴加。 (IXb) bp_{0.5} 130~137°, 5.7 g (76%) を得。 C₁₀H₁₁O₃Br 計算値 C 46.33, H 4.25, 実験値 C 46.17, H 4.57。

3,5-Dimethoxyacetophenone (VIII) a) Mg 4.6 g, CH₃Br 及び無水エーテルよりグリニヤール試薬を調製し攪拌下無水塩化カドミウム 19.4 g を徐々に加え Cd(CH₃)₂ の無水エーテル溶液を作り、これに (VI) 20 g のエーテル溶液を滴加 (30 分所要)。滴加後水浴上約 2 時間緩やかに煮沸せしめ 1 夜放置後氷冷下 5% H₂SO₄ 80 cc 加えて分解、エーテル抽出 (VIII) bp_{0.5} 117~120°, 13.7 g (76.4%) を得⁵⁾。 semicarbazone: mp 188~189° (from EtOH)。 C₁₁H₁₅O₃N 計算値 C 55.68, H 6.37, N 17.71, 実験値 C 55.71, H 6.45, N 17.76。

b) Mg 1.07 g, 無水 EtOH 4 cc 及び CCl₄ 0.1 cc を混和するに直ちに発熱し反応進行。数分後無水エーテル 15 cc を加えた後水浴上 30~40° に煮沸しつつこれに ethyl malonate 7 g, 無水 EtOH 4 cc 及び無水エーテル 5 cc の溶液を滴加し 4 時間煮沸するに Mg 消失し澄明溶液となる。激しく攪拌し (VI) 8 g 及び無水エーテル 10 cc を滴加し 1.5 時間煮沸、1 夜放置後 10% H₂SO₄ を加え酸性となしエーテル抽出、エーテル留去。残渣に AcOH 12 cc, 濃 H₂SO₄ 1.5 cc 及び H₂O 8 cc を加え、油浴中 140~150° に約 4 時間加熱すると CO₂ の発生止む。冷後苛性ソーダを加えアルカリ性となしエーテル抽出、(VIII) bp 128~135° (mp 40~42°), 5.1 g (71%) を得。

3,5-Dimethoxymethylbenzylaminoacetophenone (XII) (IXa) 30 g 及び無水ベンゼン 70 cc に methylbenzylamine 30.6 g を加え常温振盪するに発熱しつつ反応し methylbenzylamine-HCl 析出し、1 夜常温放置後濾過し濾液に冷却下 濃 HCl 30 cc を徐々に加え析出結晶を濾取、ベンゼンで洗滌して無色葉状品 (XII) HCl 塩: mp 193~194°, 42.5 g (90.6%) を得⁴⁾。 C₁₈H₂₂O₃NCl 計算値 C 64.37, H 6.60, N 4.17, 実験値 C 64.36, H 6.48, N 4.21。

α-(3,5-Dimethoxyphenyl)-β-methylbenzylaminoethanol (XIII) (XII) 17 g, Al-isopropoxide 4.3 g 及び isopropanol 50 cc を水浴上加温すれば約 20 分にしてアセトンの留出終る。溶媒留去後 10% NaOH 液を加え加水分解後エーテル抽出し (XIII) bp_{1.5} 204~206°, 13.8 g (80.6%) を得。 (XIII) HCl 塩: 無色柱状品, mp 151~153° (from MeOH)。 C₁₈H₂₃O₃N·HCl 計算値 C 63.99, H 7.16, N 4.15, 実験値 C 64.75, H 7.15, N 4.19。

α-(3,5-Dimethoxyphenyl)-β-monomethylaminoethanol (XIV) (XIII) 8 g, 20% Pd-C 0.88 g 及び MeOH 30 cc で加圧還元、最初常温 4 気圧次に 100°, 15 時間加熱。Pd-C 濾別後溶媒留去。 (XIV) bp₁ 163~165° (mp 83~85°), 2.8 g (50%)。 (XIII) bp₁ 198~201°, 2.2 g 回収。 (XIV) HCl 塩: mp 125~127°。 C₁₁H₁₈O₃NCl 計算値 C 53.33, H 7.33, N 5.65, 実験値 C 53.38, H 7.13, N 5.55。 (XIV) picrate: mp 144~147°。 計算値 C 46.36, H 4.58, N 12.72, 実験値 C 46.26, H 4.57, N 13.01。

3,5-Dimethoxydimethylaminoacetophenone (X) (IXa) 4 g 及び無水ベンゼン 20 cc に dimethylamine 3 g 及び無水ベンゼン 10 cc を滴加するに NH(CH₃)₂·HCl 析出しつつ反応進む。水浴上 40~50°, 1.5 時間加温後 1 夜放置し析出結晶濾別。母液に乾燥 HCl 瓦斯導通し、(X) HCl 塩を析出せしめ、これを水に溶かしアンモニアアルカリ性としエーテル抽出して (X) bp₁ 140~142°, 3.1 g (75%) を得⁷⁾。 picrate: mp 152~154°。

α-(3,5-Dimethoxyphenyl)-β-dimethylaminoethanol (XI) (X) 2.5 g 及び EtOH 10 cc に Raney Ni 1 g を加え接触還元。脱色炭濾過後減圧下 EtOH 留去。 (XI) bp_{0.5} 144~145°, 1.8 g (72%) を得⁷⁾。 HCl 塩: mp 160~160.5°。 C₁₂H₂₀O₃NCl 計算値 C 55.06, H 7.70, N 5.35, 実験値 C 54.81, H 7.42, N 5.53。

田辺製薬株式会社東京研究所