UDC 547. 554. 07

237. 猪居 武 : Arylalkylamine 類の合成研究 (第 7 報¹⁾) α -Ethyl-2-methoxybenzylamine 類の合成

Takeshi Inoi : Studies on the Syntheses of Arylalkylamines. VII.
Syntheses of α -Ethyl-2-methoxybenzylamines.

(Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.*)

In connection with relationship between chemical structure and pharmacological activity of α -methyl-2-methoxyphenethylamines, the isomeric α -ethyl-2-methoxybenzylamines were prepared. α -Ethyl-2-methoxybenzylamines were obtained by amination of 1-chloro-1-(2-methoxyphenyl)propane, formed by addition of hydrogen chloride to 2-propenylanisole. N-Methyl- α -ethyl-2-methoxybenzylamine was obtained by reductive amination with methylamine and activated aluminum, and also by the reaction of N-(2-methoxybenzylidene)methylamine and ethylmagnesium iodide.

(Received March 10, 1958)

前報までに α -methyl-2-methoxyphenethylamine 類の異性体として 3-(2-methoxyphenyl)propylamine 類, 及び β -methyl-2-methoxyphenethylamine 類を合成し, これ等がいずれも交感神経刺激作用を有することを報告した. 本報では更に他の異性体である α -ethyl-2-methoxybenzylamine 類の合成について報告する.

α -ethyl-2-methoxybenzylamine は 2-methoxypropionophenone のオキシムの還元^{2,3)} によつて得られているがその薬理作用は知られていない. 著者は 2-propenylanisole (I) に塩化水素を附加させて得られる 1-chloro-1-(2-methoxyphenyl)propane (II) をアミン類で直接アミノ化して α -ethyl-2-methoxybenzylamine 類 (V) ~ (IX) をそれぞれ約 25% の収率で得た. しかしこの場合 (II) の大部分は塩化水素が脱離し再び 2-propenylanisole (I) として回収される. また (II) は比較的不安定で加熱等の操作により分解し易いので精製することなく粗製のままアミノ化した. 塩化水素の代りにヨウ化水素, または臭化水素では附加反応中に樹脂化して相当するハロゲン化合物を単離することは困難であつた.

* Kisshoin, Minami-ku, Kyoto.

1) 第6報 猪居 : 本誌 78, 187 (1958).

2) Davis, et al. : J. Chem. Soc. 1947, 191.

3) Haworth, et al. : Ibid. 1947, 176.

これ等のアミン類の構造はその中の N-methyl 体 (VI) につき 2-methoxypropio-phenone (XII) をメチルアミンの存在下にアルミニウムアマルガムで還元的アミノ化反応を行つて得られる N-methyl- α -ethyl-2-methoxybenzylamine と同定して確認した。また Campbell 等⁴⁾は Schiff 塩基に Grignard 試薬を反応させて α -alkylbenzylamine 類を得ているので、これに準拠して 2-methoxybenzaldehyde とメチルアミンとから Schiff 塩基を製し、これに ethylmagnesium iodide を反応させても (VI) を得た。これ等の3方法で得られた (VI) のピクラート (mp 125~126°) は混融していずれも融点降下を示さない。

同様に 1-(2-methoxy-5-methylphenyl) propene (III) に臭化水素を附加させて得られる粗製 1-bromo-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)propane (IV) をメチルアミン及びピペリジンでアミノ化して相当する α -ethyl-(2-methoxy-5-methyl)benzylamine 類 (X), (XI) を得た。

これ等のアミン類の薬理作用は現在検討中である。

本研究に際し終始御指導並びに御校閲を賜つた大阪大学薬学部堀井善一教授に謹謝する。また御鞭撻を賜つた研究所長里田 勲博士、吉田二郎博士、元素分析及び光学分析を担当された研究所各位に感謝する。

Table I. α -Ethyl-2-methoxybenzylamines and Ring-substituted Derivatives

No.	R	R ₁	R ₂	Yield (%)	b.p. (°C/mmHg)	PiCrate m.p. (°C)	Analysis(%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
(V)	H	H	H	20 ^{a)}	92~93/2	160	48.73	4.60	14.12	48.75	4.58	14.07
(VI)	H	H	CH ₃	23 ^{a)}	91~92/2	125~126	50.00	4.94	13.72	50.13	4.99	13.98
(VII)	H	CH ₃	CH ₃	28 ^{a)}	96~98/3	146	51.18	5.25	13.27	51.29	5.31	13.56
(VIII)	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	25 ^{a)}	92~93/2	125	53.33	5.82	12.44	53.26	5.61	12.82
(IX)	H	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{---CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	CH ₂	25 ^{a)}	144/2	138~139	54.54	5.67	12.12	54.60	5.80	12.13
(X)	5-CH ₃	H	CH ₃	20 ^{b)}	96~98/3	165~166 ^{c)}	62.12	7.49	4.53	62.31	7.51	4.67
(XI)	5-CH ₃	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{---CH}_2\text{CH}_2 \end{array}$	CH ₂	20 ^{b)}	148~150/2	111~112	55.45	5.92	11.76	55.62	6.15	11.71

a) By the amination of 1-chloro-1-(2-methoxyphenyl)propane (II)

b) By the amination of 1-bromo-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)propane (IV)

c) Fumarate

実 験 の 部†

2-Propenylanisole (I) 文献記載の方法⁵⁾により得られる 2-propenylphenol をジメチル硫酸によりメチル化する。bp_{13~14} 104~106°, 収率 85%。

1-(2-Methoxy-5-methylphenyl)propene (III) 堀井等の方法⁶⁾による。bp₂ 92°。

1-Chloro-1-(2-methoxyphenyl)propane (II) (I) 148 g を -15° 附近に冷却し HCl ガスを通じて約理論量の重量増加を得た後一夜氷室中に放置、リグロインでうすめ水洗、Na₂SO₄ 乾燥、溶媒留去。粗製 (II) 185 g (100%) を得る。減圧蒸留に際し分解、樹脂化するので精製することなく次のアミノ化反応に使用する。

1-Bromo-1-(2-methoxy-5-methylphenyl)propane (IV) (III) 162 g を 400 cc のリグロインに溶解し -15° 附近に冷却しながら臭化水素ガスを通じて理論量の約 2 倍の重量増加を得た後一夜氷室中に放置、水洗、Na₂SO₄ 乾燥、溶媒留去。粗製 (IV) 226 g (93%) を得る。減圧蒸留によつて bp₂ 100~110° の留分として得られるが分解し易く、粗製のまま次のアミノ化反応に使用する。

4) Campbell, et al.: J. Am. Chem. Soc. **70**, 3868 (1948).

† 融点及び沸点は未補正

5) Org. Reactions **2**, 27 (1944).

6) 堀井, 他: 本誌 **77**, 1099 (1957).

2-Methoxypropiophenone (XII) 文献記載の方法^{7,8)}による. bp₂ 109~111°

α -Ethyl-2-methoxybenzylamine 誘導體 (V)~(XI) 一般操作法 粗製の (II) または (IV) の 0.1 mol に NH₃ では 0.5 mol, 他のアミン類では 0.3 mol を MeOH を溶媒として耐圧容器中 100~110° に 5 時間加熱反応, 溶媒及び過剰のアミン類を留去, 少量の水を加え HCl 酸性として中性物質を Et₂O で抽出除去, 20% NaOH 液で強アルカリ性として遊離する塩基を抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留.

N-Methyl- α -ethyl-2-methoxybenzylamine (VI) (a) 粗製 (II) 18.5 g に 30% メチルアミン含有 MeOH 30 g を加え前記一般操作法に従って処理, bp₂ 91~92° の無色の油分 4.1 g (23%) を得る. ピクラート: mp 125~126°. C₁₁H₁₇ON·C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 50.00, H 4.94, N 13.72, 実験値 C 50.13, H 4.99, N 13.98.

(b) (XII) 16.4 g, 40% メチルアミン水溶液 25 g, EtOH 150 cc からなる混液に 1% HgCl₂ 水で処理して表面をアマルガム化した Al 片 10 g を加え 2 時間加熱還流後冷却, 濾過し濾液を常法により処理. bp₆ 103~105° の油分 11.6 g (65%) を得る. ピクラート: mp 125~126°. C₁₁H₁₇ON·C₆H₃O₇N₃ 計算値 C 50.00, H 4.94, N 13.72, 実験値 C 50.03, H 5.16, N 13.83.

(c) Campbell 等⁴⁾ の方法に従って 2-methoxybenzaldehyde とメチルアミンから得た Schiff 塩基 (bp₂ 97~98°) 14.9 g を Mg 4.9 g, ヨウ化エチル 29 g, 無水 Et₂O 200 cc から製した Grignard 試薬中に滴下, 5 時間還流, 氷と dil HCl で分解後 Et₂O 層を除去し水層を 20% NaOH 液で強アルカリ性として遊離する塩基を Et₂O 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 減圧蒸留. bp₅ 99~100°, 3.6 g (20%). ピクラート: mp 125~126°. C₁₁H₁₇ON·C₆H₃O₇N₃ 計算値 N 13.72, 実験値 N 13.51. これ等 (a), (b), (c) の各方法によつて得た塩基のピクラートはいずれも混融して融点降下を示さず一致した.

日本新薬株式会社研究所

7) Miller, Hartung : Org. Syntheses Col. Vol. II, 543 (1943).

8) Hartung, et al. : J. Am. Chem. Soc. **53**, 4155 (1931).