45. 猪居 武：Arylalkylamine 類の合成研究 (第 6 報)

 β -Methyl-2-methoxyphenethylamine 類の合成

Takeshi Inoi: Studies on the Syntheses of Arylalkylamines. VI.

Syntheses of β -Methyl-2-methoxyphenethylamines.

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

β -Methyl-2-methoxyphenethylamines, similar to α -methyl compounds, possess excellent sympathetic nerve stimulating action and these were prepared from 2-methoxyhydratropaldehyde as the intermediate. Treatment of 1-(2-methoxyphenyl)-1,2-dibromopropane with dilute acid results in concurrent hydrolysis and rearrangement to form 2-methoxyhydratropaldehyde and its reductive amination or amination by the Leuckart-Wallach reaction afforded β -methyl-2-methoxyphenethylamines. As one of related compounds, N, β -dimethyl-4-methoxyphenethylamine was prepared.

(Received November 28, 1957)

著者らは前報において 3-(2-methoxyphenyl)propylamine 類を合成し、これ等が何れも交感神経刺激剤としてその異性体である α -methyl-2-alkoxyphenethylamine 類と同等ないしはそれ以上の薬理作用を有することを報告した。本報では同じく他の一つの異性体である β -methyl-2-methoxyphenethylamine 類の合成を行つた。

phenethylamine の基本構造を有する β -methylphenethylamine 類はいわゆる sympathomimetic amine として知られ、その中 N-methyl 体は Phenylpropylmethylamine の名称で N.N.R.(1957)に収載され末梢血管収縮作用を有する交感神経刺激剤である。その核置換誘導体の中 2-, 3- 及び 4-methoxy 誘導体には気管枝筋弛緩作用、血圧上昇作用、鼻粘膜血管収縮作用等が認められアレルギー性諸症に対する優秀な薬剤であることが Graham 等¹⁻³⁾ によつて報告されている。これ等 methoxy- 誘導体の合成に関しては次の文献がある。Woodruff 等^{4,5)} は methoxyacetophenone と ethyl bromoacetate から Reformatsky 反応によつて methoxy- β -methylcinnamic acid を得、これを還元して methoxy-3-phenylbutyric acid としてその amide から Hofmann 反応で β -methyl-methoxyphenethylamine を得て更にこれから N-methyl, N-dimethyl, N-benzyl 誘導体としている。また Haworth 等⁶⁾ も 3-methoxy 誘導体について同様の合成法で一級アミンを得ている。

著者等は以上の方法とは別途の合成法として methoxyhydratropaldehyde を中間体とし、この還元的アミノ化反応及び Leuckart-Wallach 反応によつて β -methyl-methoxyphenethylamine 類を得た。

一般に hydratropaldehyde 類は 3-methylglycidic acid の ester の加水分解、脱炭酸によつて得られるが、2-methoxyhydratropaldehyde (III) は 1-(2-methoxyphenyl)-1-methyl-2-butene のオゾン酸化⁷⁾ によつて得られているのみである。著者は 1-(2-methoxyphenyl)-1,2-dibromopropane (I) を中間体とする新合成法によ

1) Graham, Kuizenga: J. Pharm. Exptl. Therap. **94**, 150(1948).2) Graham, Cartland: Ibid. **81**, 360(1944).3) Graham, et al.: Ind. Eng. Chem. **37**, 149(1945).4) Woodruff, Pierson: J. Am. Chem. Soc. **60**, 1075(1938).5) Woodruff, et al.: Ibid. **62**, 922(1940).6) Haworth, et al.: J. Chem. Soc. **1947**, 176.7) Lauer, Filbert: J. Am. Chem. Soc. **58**, 1388(1936).

つた。1,2-dihalide を加水分解してカルボニル化合物とする反応例は少く簡単な aliphatic dihalide については Frobe⁸⁾, Whitmore^{9,10)} の報告があるが, aralkyl dihalide に関する例はない。しかし aliphatic dihalide と同様な反応条件下では類似反応の起り得ることが考えられたので著者は 1-(2-methoxyphenyl)-1-propene に臭素を附加させて得られる 1-(2-methoxyphenyl)-1,2-dibromopropane (I) を溶解補助剤としてエタノールを加えた希硫酸または希塩酸と加熱することにより予期通り, 加水分解及び転位反応によつて 2-methoxyhydratropaldehyde (III) を得た。(I) の加水分解によつて生成する可能性のあるカルボニル化合物には他に 2'-methoxypropiofenone 及び 1-(2-methoxyphenyl)-2-propanone¹¹⁾ があるが, (I) の加水分解生成物の酸化銀による酸化生成物が 2-methoxyhydratropic acid であることから (III) の構造を確認した。またハロホルム反応によつても 2-methoxyhydratropic acid 以外の酸の生成を認めなかつた。また同様に 1-(4-methoxyphenyl)-1,2-dibromopropane (II) から 4-methoxyhydratropaldehyde (IV) を得た。

この様にして得られる (III) 及び (IV) は一級アミン類の存在下にアルミニウムアマルガムと希エタノールによつてアミノ化され (V)~(X), (XIV) となる。アンモニアの存在下では一級アミンは得られず bis(β -methyl-2-methoxyphenethyl)amine (XV) が生成する。また de Benneville¹²⁾ の Leuckart-Wallach 反応の変法により (III) と二級アミンの formate とを約 100° で反応させて相当する三級アミン類 (XI)~(XIII) を得た。これ等の結果を Table I に示す。

以上の β -methyl-2-methoxyphenethylamine 類の薬理作用については現在検討中であるが, 大体気管枝筋弛緩作用, 末梢血管収縮作用に関してはほぼ α -methyl-2-methoxyphenethylamine 類と同様の薬理作用を有する。

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に協力された研究所各位に感謝する。

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of 2-Methoxyhydratropaldehyde and 1-(2-Methoxyphenyl)-2-propanone¹¹⁾

Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of 4-Methoxyhydratropaldehyde and 1-(4-Methoxyphenyl)-2-propanone

8) Frobe, Hochstetter : Monatsh. **23**, 1075(1902).

9) Whitmore, et al. : J. Am. Chem. Soc. **55**, 1136(1933).

10) Whitmore, et al. : Org. Syntheses Coll. Vol. II, 408(1942).

11) 堀井, 他 : 本誌 **77**, 252(1957).

12) de Benneville, Macarthey : J. Am. Chem. Soc. **72**, 3073(1950).

Table I. β -Methyl-methoxyphenethylamines from Methoxyhydratropaldehydes

No.	OR	R ₁	R ₂	b.p. (°C/mmHg)	Yield (%)	Hydro- chloride m.p. (°C)	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
(V)	2-OCH ₃	H	CH ₃	105~107/5	75 ^{a)}	195	61.25	8.40	6.49	61.39	8.25	6.76
(VI)	2-OCH ₃	H	C ₂ H ₅	105~106/2	56 ^{a)}	180~181	62.73	8.77	6.14	62.69	8.77	6.38
(VII)	2-OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	120/7	58 ^{a)}	120~121	64.04	9.10	5.75	63.70	9.19	6.14
(VIII)	2-OCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	107~108/2	55 ^{a)}	142~143	64.04	9.10	5.75	64.03	8.86	5.76
(IX)	2-OCH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	117~118/4	52 ^{a)}	141~142 ^{c)}	64.07	8.06	4.15	63.71	7.81	4.02
(X)	2-OCH ₃	H		176~177/2	45 ^{a)}	165~166	69.98	7.59	4.81	69.86	7.61	4.71
(XI)	2-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	125~127/8	50 ^{b)}	90~91 ^{d)}	51.18	5.25	13.27	51.21	5.38	13.32
(XII)	2-OCH ₃			154~156/4	42 ^{b)}	195~196	61.86	8.16	5.15	61.59	8.11	5.10
(XIII)	2-OCH ₃			160~161/4	40 ^{b)}	165~167	66.77	8.99	5.19	66.87	9.03	5.08
(XIV)	4-OCH ₃	H	CH ₃	122~123/6	75 ^{a)}	168~169	61.25	8.40	6.49	61.35	8.48	6.25
(XV)	2-OCH ₃	CH ₃		206~208/3	40 ^{a)}	149~151	68.65	8.60	4.00	68.68	8.17	3.99

a) prepared by the reductive amination of 2- and 4-methoxyhydratropaldehyde

b) prepared by the Leuckart-Wallach reaction of 2-methoxyhydratropaldehyde

c) fumarate

d) picrate

実 験 の 部

1-(2-Methoxyphenyl)-1-propene 文献記載の方法¹³⁾ により得られる 2-propenylphenol をジメチル硫酸によりメチル化す。bp₁₃₋₁₄ 104~106°. 収率 85%.

1-(2-Methoxyphenyl)-1,2-dibromopropane (I) 1-(2-methoxyphenyl)-1-propene 74 g を乾燥エーテル 200 cc に溶解, -10° に冷却, 攪拌下に臭素 80 g を徐々に滴下, 滴下終了後 5° に 30 分攪拌, 水洗, 芒硝乾燥, エーテル留去, 減圧蒸留 bp₁ 138~139°, mp 48~49°. 116 g (75%). C₁₀H₁₂OBr₂ 計算値 C 38.98, H 3.93, 実験値 C 38.69, H 3.91.

1-(4-Methoxyphenyl)-1,2-dibromopropane (II) 1-(4-methoxyphenyl)-1-propene 74 g を乾燥リグロイン 40 cc に溶解し, -10° に冷却, 攪拌下に臭素 80 g を徐々に滴下, 滴下終了後析出した結晶を濾取, エタノールから再結晶。mp 65°. 122 g (79%).

2-Methoxyhydratropaldehyde (III) (I) 77 g, 15% 硫酸または 15% 塩酸 750 cc, エタノール 100 cc からなる混液を激しく攪拌しながら 10 時間加熱還流。冷後油分をエーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留。bp₁₀ 105~115° の留分 32 g をとり NaHSO₃ の飽和希エタノール溶液と振りまぜて析出する付加化合物を濾取, 常法により付加化合物を 10% 硫酸で分解して遊離する油分をエーテル抽出, 水洗, 芒硝乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留, bp₅ 100~101°. 26.0 g (63%). セミカルバゾン: mp 162°. C₁₁H₁₅O₂N₃ 計算値 C 59.71, H 6.83, N 18.99, 実験値 C 59.32, H 6.88, N 18.91. 2,4-dinitrophenylhydrazones: mp 123°. C₁₆H₁₆O₅N₄ 計算値 C 55.81, H 4.68, N 16.27, 実験値 C 55.70, H 4.78, N 16.35.

2-Methoxyhydratropic acid (a) 硝酸銀 7.5 g, 水 15 cc に水酸化ナトリウム 3.5 g と水 30 cc との溶液を加えて得られる酸化銀中に (III) 3.5 g を攪拌下に加える。20 分攪拌後濾過, 濾液を塩酸性とし氷室中に放置, 析出した結晶を濾取, 水から再結晶。mp 101~102°. 3.5 g (92%). C₁₀H₁₂O₃ 計算値 C 66.65, H 6.71, 実験値 C 66.25, H 6.80. 2-methoxybenzoic acid (mp 101°), 2-methoxyphenylacetic acid (mp 123~124°) と混融してそれぞれ約 15°, 及び約 20° の融点降下を認めた。

(b) 水酸化ナトリウム 8.8 g を水 20 cc に溶解し 5° で臭素 8.5 g を滴下, 次いで攪拌下に (III) 4.2 g を加え

† 融点及び沸点は未補正

13) Org. Reactions 2, 26, 27(1944).

た後 10° に 1 時間保つ。NaHSO₃ 溶液で過剰の臭素を除去、塩酸酸性として冷処に放置、析出する結晶を濾取、水から再結晶。mp 101~102°. 3.9 g (85%). (a) 法によつて得た酸と混融して融点降下を認めず。

4-Methoxyhydratropaldehyde (IV) (II) 15.4 g, 15% 硫酸 150 cc, エタノール 30 cc からなる混液を (III) と同様に処理。bp₂ 100°. 5.8 g (71%). セミカルバゾン: mp 130~131°. C₁₁H₁₅O₂N₃ 計算値 C 59.71, H 6.83, N 18.99, 実験値 C 59.77, H 6.90, N 18.61.

β-Methyl-methoxyphenethylamine 類 (V)~(XV) 一般操作法 (a) (III) または (IV) 0.1 mol, 一級アミン 0.1~0.2 mol, 90% エタノール 150 cc からなる混液に 1% 昇汞水で処理して表面をアマルガム化したアルミニウム片 10 g を加え 2 時間加熱還流後冷却、汙過、過剰のアミン及び溶媒留去、塩酸酸性としてエーテル抽出し中性物質除去、20% NaOH 液で強アルカリ性として遊離する塩基をエーテル抽出、水洗、芒硝乾燥、溶媒留去、減圧蒸留。

(b) **Leuckart-Wallach 反応による法** 98% 義酸 0.2 mol, 二級アミン 0.2 mol から得られる amine formate を 60° に加熱、攪拌下に (III) 0.1 mol を滴下、次いで水蒸気浴上に 1 時間加熱、冷後 15% 塩酸を加え直火上に 1 時間還流して分解し、エーテル抽出して中性物質除去、以下 (a) と同様に処理。

N, β-Dimethyl-2-methoxyphenethylamine (V) (III) 16.4 g, 40% CH₃NH₂ 水溶液 25 g, エタノール 150 cc からなる混液に表面をアマルガム化したアルミニウム片 10 g を加え 2 時間加熱還流後冷却、以下一般操作法 (a) に従つて処理。bp₃ 105~107° の無色の液体 13.4 g (75%) を得。塩酸塩: mp 195°.

Bis (β-methyl-2-methoxyphenethyl)amine (XV) (III) 16.4 g, 20% アンモニア含有メタノール 150 g, 水 10 cc からなる混液を (V) と同様に処理。bp₃ 206~208° の淡黄色粘稠な液体 6.3 g (40%) を得。塩酸塩: mp 149~151°.

β-Methyl-2-methoxyphenethylmorpholine (XII) 98% 義酸 9.5 g に冷却しながら morpholine 17.4 g を加えて得られる morpholine formate を約 60° に加熱し攪拌下に (III) 16.4 g を 20 分間で滴下、水蒸気浴上に 1 時間加熱、次いで 15% 塩酸 60 cc を加えて直火上に 1 時間還流、以下常法に従つて処理。bp₄ 154~156° の無色の油分 9.9 g (42%) を得。塩酸塩: mp 195~196°.

日本新薬株式会社研究所

UDC 542.973.6 : 546.92

46. 松丸秀夫: Adams の白金触媒の表面積と耐被毒性について

Hideo Matsumaru: Surface Area and Poisoning-resistance of Adams' Platinum Catalyst.

(Tokyo Factory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

Four different samples of Adams' platinum catalyst were prepared by changing the pyrolytic temperatures to 450°, 500°, 550°, and 600°, and specific surface area of these samples was measured by the gas and liquid adsorption methods. If the amount of thiourea added to the sample, at which hydrogen absorption of the catalyst becomes zero, is taken as the poisoning value, the greater the specific surface area, the greater will be the poisoning value, with consequent resistance to poisoning. Since the number of molecules adsorbed in liquid adsorption method and the number of molecules in poisoning value are in proximity, it was considered that the adsorption of a poisoning molecule on Adams' platinum catalyst was preceded by the formation of a mono molecular layer.

(Received December 25, 1957)

一般に触媒の性能は表面の状態に関係深く、他の条件が等しい場合には表面積が大きければ活性が強い¹⁾といわれている。被毒に対する触媒の強さも表面積と関連があり、Maxted 等²⁾によれば白金黒触媒に対する硫化メチルの毒作用に於いて、表面積と毒性係数の積は一定であり次式で毒性係数を説明した。

* 3-Chome, Takedaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

1) W. B. Innes: "Catalysis" (P. H. Emmett as editor) **1**, 304(1954); P. H. Emmett: Ibid. **1**, 31.

2) F. B. Maxted, K. L. Moon, E. Overgate: Discussions Faraday Soc. **8**, 135(1950).