薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (9) 797 ~ 805

UDC 547.569'233.07

125. 西村温樹, 高松秀二: Phenylalkanethiolamine の研究 (第1報)

1-Phenyl-2(or 3)-aminoalkanethiol 類の合成

Haruki Nishimura and Hideji Takamatsu: Studies on Phenylalkanethiolamine.

I. Syntheses of 1-Phenyl-2(or 3)-aminoalkanethiol Derivatives.

(Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.*1)

Various derivatives (II) of 1-phenyl-2-aminoethanol were obtained by the application of an amine to 2-bromoacetophenone followed by reduction, or by amination of 1-phenyl-2-bromoethanol, and chlorination of II afforded the corresponding 2-chloro-2-phenylethylamine derivatives (III). Application of sodium hydrosulfide, sodium thiosulfate, or thiourea to III gave the corresponding thiosulfonic acid (IV) or isothiuronium salt (V), and treatment of IV with hydrochloric acid or of V with alkali produced 1-phenyl-2-aminoethanethiol derivatives (VI), which were oxidized to the corresponding disulfides (VII). VI was also obtained by the amination of α, β -epithiostyrene (VIII), while desulfurization of IV with Raney nickel gave 2-phenylethylamine derivatives. These experiments proved that the reaction of III to IV and V was not accompanied by rearrangement-substitution. 1-Phenyl-3-alkylaminopropanethiol and its disulfide were synthesized from 1-phenyl-3-alkylaminopropanol in a similar manner.

(Received February 19, 1964)

薬理作用ならびに放射線障害防止作用を検討する目的で 1-phenyl-2(or 3)-aminoalkane-1-thiol 類を合成した。

Chart 1 に示すように, 2-bromoacetophenone を dimethylamine, diethylamine, dipropylamine, pyrrolidine, piperidine, morpholine, N-methylbenzylamine および potassium phthalimide にてアミノ化し, 必要に応じて加水分解した後, 白金またはパラジウム-炭で接触還元する (A 法) か, あるいは 1-phenyl-2-bromoethanol に ethylamine, isopropylamine を作用させて (B 法) 対応する 1-phenyl-2-aminoethanol 類 (II)^{a)} を合成した。さらに A 法に準じて 1-phenyl-2-diisopropylaminoethanol (IIi) を, また B 法にならって 1-phenyl-2-propylaminoethanol (IId) を合成した。

この B 法に関しては, 中間体として styrene oxide が考えられる。styrene oxide とアミンの反応に関しては Roth 等^{2a)} および Parker 等^{2b)} の報告にみられるごとく, アミノ基は一般に末端 $-\text{CH}_2-$ を攻撃し正常付加体アミノアルコール (II) を生ずるが, 異常付加体 2-amino-2-phenylethanol 類の副生することも考えられる。事実著者等も 2-ethylamino-2-phenylethanol を捕捉したので, 上述 B 法で得た 1-phenyl-2-ethylaminoethanol (IIc) はエチル化により diethylamino 誘導体 (IIg) とし, また 1-phenyl-2-propyl(or isopropyl)-aminoethanol (II d or IIe) はそれぞれ 1-phenyl-2-dipropyl(or diisopropyl)aminoethanol (II h or IIi) に誘導し, A 法で合成したものと同定した。

このようにして得たアミノアルコール類 (II) をチオニルクロライドまたは五塩化リンで 2-chloro-2-phenylethylamine 類 (III) とし, これにチオ硫酸ナトリウムあるいはチオ尿素を作用させて対応する 1-phenyl-2-aminoethylthiosulfonic acid (IV) または 1-phenyl-2-aminoethylisothiuronium 塩 (V) とし, 前者は塩酸で加水分解し後者は水酸化ナトリウム溶液で処理して対応する 1-phenyl-2-aminoethanethiol 類 (VI) を得た。VI

*1 Ebie-kami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

- 1) a) W. S. Emerson: J. Am. Chem. Soc., **67**, 517 (1945); b) J. F. Hyde, E. Browning, R. Adams: *Ibid.*, **50**, 2290 (1928); c) H. Bretschneider: *Monatsh.*, **78**, 83 (1948); d) W. B. Wheatley, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **72**, 1658 (1950).
2) a) H. J. Roth, A. Brandau: *Arch. Pharm.*, **292**, 761 (1959); b) R. E. Parker, N. S. Isaacs: *Chem. Rev.*, **59**, 737 (1959).

Chart 1.

$\text{R}'\text{N}-$: NH_2- (a), $\text{CH}_3\text{NH}-$ (b), $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}-$ (c), $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}-$ (d), *iso*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}-$ (e), $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}-$ (f),
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}-$ (g), $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2\text{NH}-$ (h), *iso*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}_2\text{NH}-$ (i), $\text{H}-$ (j), $\text{H}-$ (k), $\text{OH}-$ (l).

はさらに酸化して対応する bis(1-phenyl-2-aminoethyl) disulfide 類 (VII) とした。

若干のクロール体, すなわちアミノ基が dipropylamino-, 1-pyrrolidinyl および morpholino 誘導体 (III d, III j および III l) について水酸化ナトリウムを作用させ上記と同様のアミノチオール体 (VI d, VI j および VI l) を得たが, この場合は対応する bis(1-phenyl-2-aminoethyl) sulfide 類を副生した。

このようにして得たアミノチオール体 (VI) の構造については, 2-chloro-2-phenylethylamine 類 (III) より thiosulfonic acid 体 (IV) または isothiuronium 塩 (V) に誘導する際, aziridinium 体を経て internal $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により反応が進むものと考え, 中間体 aziridinium 体に求核試薬が作用する時, phenyl 基の電子吸引力により α 位の炭素 (phenyl 基に隣る炭素) は, 電子密度小となり, β 位の炭素に比して試薬の攻撃を受け易く, その結果 VI の構造を有するアミノチオールを得ることが推測される。しかし中間体 aziridinium 体を経由する際, アミノ基の転位を伴う置換反応が起こり, その結果 2-amino-2-phenylethanethiol 類を生成することも考えられる。上述のごとく合成されたアミノチオール (VI) の中で, dimethylamino-, diethylamino- および piperidino 誘導体は Bretschneider,³⁾ 吉村等⁴⁾ により III から thiosulfonic acid 体 (IV) を経て合成されているが, その構造は確められていない。そこで念のため, 上述で得た 1-phenyl-2-dimethylaminoethylthiosulfonic acid (IV f) についてアルコール中ラネーニッケルで脱硫反応を行なったところ N,N-dimethyl-2-phenylethylamine が得られた。したがって III から IV への置換反応において転位置換成績体である 2-amino-2-phenylethanethiol 誘導体は生じないことが確められた。

さらにそれらのアミノチオール体 (VI) を得る別法として α,β -epithiostyrene (VIII) のアミノ化を試みた。VIII は, Guss 等⁵⁾ が styreneoxide とロダンカリウムをジオキサン-水 (1:1) 溶液中, 60°, 1 時間反応させ約 50% の収率で得たと報告しているが, これを追試した結果は極めて低収率であり, 溶媒, 反応温度, 反応時間を検討

3) H. Bretschneider, W. Klötzer: Monatsh., 81, 583 (1950).

4) 吉村, 於勢: 特許 270338 (特公 昭 35-10859).

5) C. O. Guss, D. L. Chamberlain: J. Am. Chem. Soc., 74, 1342 (1952).

TABLE I. 1-Phenyl-2(or 3)-aminoalkanethiol Derivatives and Bis[1-phenyl-2(or 3)-aminoalkyl]disulfide Derivatives

Compd. No.	$N \begin{smallmatrix} R \\ R' \end{smallmatrix}$	m.p. of HCl salt (b.p. (°C)/mm. Hg of base)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)									
					Calcd.					Found				
					C	H	N	S	Cl	C	H	N	S	Cl
				$C_6H_5CHCH_2N \begin{smallmatrix} R \\ R' \end{smallmatrix}$ SH										
Va	$NH_2^7)$	157~160 (116~120/7)	iso-PrOH-Et ₂ O	$C_9H_{12}NSCl$	50.60	6.38	7.38	16.90	18.09	50.72	6.59	7.13	16.83	18.41
Vb	$NHCH_3$	129~133 ⁶⁾ (98~104/6)	EtOH-Et ₂ O	$C_9H_{14}NSCl$	53.05	6.93	6.88	15.74	17.40	52.98	7.05	6.59	15.41	17.00
Vc	NHC_2H_5	173 (100/4)	EtOH-Et ₂ O	$C_{10}H_{16}NSCl$	55.15	7.41	6.43	14.73	16.28	55.15	7.44	6.50	14.34	16.73
Vd	$NHC_3H_7(n)$	163 (115~117/5~6)	EtOH-Et ₂ O	$C_{11}H_{18}NSCl$	57.00	7.83	6.04	13.84	15.30	57.05	7.90	5.78	13.58	15.25
Ve	$NHC_3H_7(iso)$	175~177 (102~104/4)	EtOH-Et ₂ O	$C_{11}H_{18}NSCl$	57.00	7.83	6.04	13.84	15.30	56.51	7.72	6.09	13.55	15.27
Vf	$N \begin{smallmatrix} CH_3^{3,6)} \\ CH_3 \end{smallmatrix}$	184~185 (decomp.) (109~112/5)	MeOH-Et ₂ O	$C_{10}H_{16}NSCl$	55.15	7.41	6.43	14.73	16.28	55.62	7.72	6.48	14.90	16.07
Vg	$N \begin{smallmatrix} C_2H_5^{4,6)} \\ C_2H_5 \end{smallmatrix}$	(109~112/5.5)		$C_{12}H_{18}NS$	68.84	9.15	6.69	15.32		68.74	8.87	6.56	14.95	
Vh	$N \begin{smallmatrix} C_3H_7(n) \\ C_3H_7 \end{smallmatrix}$	(122~128/5)		$C_{14}H_{24}NS$	70.83	9.76	5.90	13.51		70.79	9.72	5.60	13.41	
Vi	$N \begin{smallmatrix} C_3H_7(iso) \\ C_3H_7 \end{smallmatrix}$	148~150 (115~118/5)	EtOH-Et ₂ O	$C_{14}H_{24}NSCl$	61.39	8.83	5.12	11.71	12.95	61.52	8.91	4.84	11.45	12.88
Vj	$N \begin{smallmatrix} H \\ H \end{smallmatrix}$	177.5~178.5 (116~119/4)	EtOH-Et ₂ O	$C_{12}H_{18}NSCl$	59.11	7.44	5.75	13.15	14.54	59.18	7.60	5.55	13.18	14.30
Vk	$N \begin{smallmatrix} H^{4,6)} \\ H \end{smallmatrix}$	179~180 (decomp.) (131~133/4)	EtOH	$C_{13}H_{20}NSCl$	60.59	7.77	5.44	12.43	13.77	60.43	7.75	5.33	12.08	13.37
Vi	$N \begin{smallmatrix} H^6) \\ H \end{smallmatrix}$	192~193 (decomp.)	MeOH-Et ₂ O	$C_{12}H_{18}ONSCl$	55.47	6.98	5.39	12.34	13.65	55.51	7.05	5.40	12.26	13.41
				$\left[C_6H_5CHCH_2N \begin{smallmatrix} R \\ R' \end{smallmatrix} \right]_2$ S										
Vla	NH_2	210~213	EtOH-Et ₂ O	$C_{10}H_{22}N_2S_2Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	49.73	6.00	7.25	16.60	18.35	49.68	6.34	7.18	16.49	17.96

VIb	NHCH_3	190~193 (decomp.)	EtOH-Et ₂ O	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	51.05	6.66	6.62	15.14	16.75	51.60	6.76	6.80	14.91	16.43
VIc	NHC_2H_5	187~190	iso-PrOH	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	55.41	6.98	6.46	14.80	16.36	55.27	7.26	6.74	14.61	16.05
VI d	$\text{NHC}_3\text{H}_7(n)$	202~204	iso-PrOH-Et ₂ O	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	57.24	7.43	6.07	13.90	15.37	57.28	7.46	5.80	13.68	15.65
VIe	$\text{NHC}_3\text{H}_7(\text{iso})$	186~190	CH ₃ CN	$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	57.24	7.43	6.07	13.90	15.37	57.13	7.38	6.06	13.69	15.06
VI f	$\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	211 (decomp.)	EtOH-AcOEt	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	55.41	6.98	6.46	14.80	16.36	55.16	7.04	6.17	14.44	16.50
VIg	$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	205~207	iso-PrOH	$\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	58.87	7.82	5.72	13.10	14.48	59.11	8.00	5.64	13.22	14.00
VIh	$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7(n) \\ \text{C}_3\text{H}_7(n) \end{array}$	209~210 (decomp.)	iso-PrOH	$\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	61.62	8.50	5.13	11.75	12.99	61.32	8.30	5.17	11.40	13.24
VI i	$\text{N} \begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7(\text{iso}) \\ \text{C}_3\text{H}_7(\text{iso}) \end{array}$	80~81 ^{b)}	MeOH-H ₂ O	$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{S}_2$	71.13	9.38	5.93	13.56		71.22	9.49	6.03	13.37	
VI j	$\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$	105~102 ^{b)}	ligroin	$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S}_2$	69.85	7.82	6.79	15.54		70.07	8.03	6.64	15.56	
VI k	$\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$	78~79 ^{b)}	MeOH	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{S}_2$	71.12	7.32	6.36	14.55		70.82	7.29	6.41	14.38	
VI l	$\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$	205~208	Me ₂ CO-AcOEt	$\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	54.74	6.70	5.32	12.18	13.47	55.03	6.96	5.34	12.10	13.12
				$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}' \end{array}$ SH										
	$\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	(109~110/8)		$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NS}$	67.64	8.76	7.17	16.43		67.30	8.86	7.17	15.91	
	$\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$	(148~150.5/5)		$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NS}$	71.45	9.00	5.95	13.60		71.38	9.17	6.06	13.43	
				$\left[\text{C}_9\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{R}' \end{array} \right]_2$ S										
	$\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$	85~90 ^{c)}	EtOH	$\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_{14}\text{N}_8\text{S}_2$	48.22	4.52	13.23	7.57		48.48	4.85	13.12	7.40	
	$\text{N} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$	95~100 ^{c)}	EtOH	$\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{O}_{14}\text{N}_8\text{S}_2$	51.83	5.00	6.92			51.63	5.17		6.77	

a) base; m.p. 67~69°

b) m.p. of base

c) m.p. of picrate

した結果, エタノール-水 (2:1) 溶液中, 60°, 1 時間の反応で約 75% の VIII を得ることができた. 反応に際して参考のため, VIII の液性に対する安定性を, 含水アルコール中, 60°, 2 時間加熱するとき pH 2.8 (酢酸酸性), pH 8.0 (酢酸カリウムアルカリ性) においては中性溶液の場合に比して VIII の回収率はそれぞれ 80%, 60% を示し, 水酸化アルカリなどを加えて強アルカリ性とする時は完全に polymer を生ずる. アルコール中 VIII とアミンを 30 分還流させると, dimethylamine, piperidine, dipropylamine など二級アミンは低収率ながら, 上述別法で得たものに一致するアミノチオール体を得た. しかし一級アミンは反応せず原料を回収するか, または VIII の polymer となった. 本実験終了後 Stewart⁹⁾ は VIII とアミン (dimethyl-, diethylamine, piperidine, morpholine) を benzene-ethanol (9:1) 中, 主として室温長時間反応させ 27~65% の収率でアミノチオール (VI) を得たと報告しているが, 一級アミンの場合は反応成績体を得なかったと述べている点, 著者等の得た結果と一致する.

つぎに 1-phenyl-3-dimethylamino(および 3-piperidino)propanol よりそれぞれ対応するクロール体とし, ついで isothiuronium 塩を経てそれぞれ対応する 1-phenyl-3-dimethylamino(および 3-piperidino)propanethiol, およびそれらの対応 disulfide 体をも合成した.

以上合成した aminothioliol 体および disulfide 体を Table I に示す.

以上合成した化合物の薬理作用を検討した結果は別に報告する予定であるが, モルモット剔出腸管を用いての抗アセチルコリン, 抗ヒスタミン, 抗バリウム作用および卵白アルブミン家兎血清を用いて被働感作したモルモットの剔出腸管を用いての抗アナフラキシー作用については α, β -aminothioliol 体およびその disulfide 体は一般に対応する aminoalcohol 体または ephedrine より強く, thiol 体と disulfide 体との比較では disulfide 体やや強い傾向にある. アミノ基の相違による作用の変化については明確な傾向は認められないが, *n*- および isopropylamino 誘導体がもっとも強いことが認められた. なお thiosulfonic acid 体 (IV) および isothiuronium 塩 (V) はいずれもほとんど作用が認められなかった.

実験の部^{*2}

2-Aminoacetophenone 類 (I) の合成 i) **2-Dipropylaminoacetophenone (Ih)** dipropylamine 406 g., ベンゼン 650 ml. の溶液中に 0~5° で phenacylbromide 278.5 g. を含むベンゼン溶液 650 ml. を約 2 hr. を要して滴下, ついで 4 hr. 攪拌, 反応液を多量の水で水洗後希 HCl で抽出, 希 HCl 層をアルカリ性として Et₂O 抽出, 水洗, 芒硝で乾燥, 蒸留 b.p.₇ 138~142° 205.9 g. の Ih を得, HCl 塩は結晶化せず. picrate; m.p. 113.5~115° (EtOH-Et₂O). C₂₀H₂₄O₈N₄ Anal. Calcd.: C, 53.57; H, 5.39; N, 12.49. Found: C, 53.44; H, 5.39; N, 12.17.

ii) **2-Diisopropylaminoacetophenone (Ii)** diisopropylamine 317 g., phenacylbromide 284 g. をベンゼン中上記同様処理, ただし反応に際しては 1.5 hr. 還流する. b.p.₅ 116~122° 107 g. の Ii を得. HCl 塩; m.p. 170~172° (Me₂CO-iso-PrOH). C₁₄H₂₂ONCl Anal. Calcd.: C, 65.73; H, 8.67; N, 5.48; Cl, 13.86. Found: C, 65.90; H, 8.73; N, 5.81; Cl, 13.72.

iii) **2-(1-Pyrrolidinyl)acetophenone (Ij)** pyrrolidine 281.8 g., phenacylbromide 263 g. より上記同様処理, b.p.₆ 133~135°, 154.8 g. の Ij を得. HCl 塩; m.p. 181~183° (CH₃CN). C₁₂H₁₆ONCl Anal. Calcd.: C, 63.85; H, 7.15; N, 6.21; Cl, 15.71. Found: C, 63.62; H, 7.25; N, 6.35; Cl, 15.82.

1-Phenyl-2-aminoethanol 類 (II) の合成 A 法) **2-Aminoacetophenone の還元** 2-aminoacetophenone. HCl 塩 1 分を EtOH または水に溶解, Pt 0.02~0.03 分または 20% Pd-C 0.1 分を加え H₂ 気流中振盪, H₂ の吸収がおそい時は適時加温下, 計算量の H₂ を吸収させた後触媒を汫去, 汫液を濃縮乾固, 残渣を再結晶するか, あるいは残渣を水に溶かしてアルカリ性とし Et₂O 抽出, 水洗, 芒硝で乾燥, 蒸留することにより精製した. つぎに合成したアミノアルコールについて用いた触媒, 収率 m.p. あるいは b.p. を記す.

C₆H₅CH(OH)CH₂NRR'; NRR'; NH₂ (IIa), Pd-C, 80%, HCl 塩 m.p. 214~216° (iso-PrOH) (lit.^{2a)} m.p. 212~213°: NHCH₃ (IIb), Pd-C, 89% HCl 塩 m.p. 104~106° (Me₂CO) (lit.^{1b), 2a)} m.p. 105~106°: N< $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ (IIc), Pt, 55%, HCl 塩 m.p. 143~145° (CH₃CN) (lit.^{2a)} m.p. 147°^{1c)} m.p. 139~142°: N< $\begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$ (IIg); Pt, 85%, b.p._{5.5} 108~113° (lit.^{1a)} b.p.₁₄ 143~145°, HCl 塩 m.p. 87.5~89.5° (AcOEt-Me₂CO). C₁₂H₂₀ONCl Anal.

*2 融点はすべて未補正.

6) J. M. Stewart: J. Org. Chem., 28, 569 (1963).

7) W. C. McCarthy, Beng. Thong Ho: J. Org. Chem., 26, 4110 (1961).

TABLE II. 2(or 3)-Chloro-2(or 3)-phenylalkylamine Derivatives

Compd. No.	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{smallmatrix}$	Reaction		Yield (%)	Hydrochloride		Formula	Analysis (%)							
		Temp.	Time (hr.)		m.p. (°C)	Recryst. solvent		Calcd.			Found				
								C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
							$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{smallmatrix}$ Cl								
III a	NH ₂	reflux	0.1	92	164~165.5 ^{a)} (decomp.)	EtOH-Et ₂ O									
III b	NHCH ₃	reflux	0.75	80	175~176 ^{b)} (decomp.)	MeOH	C ₉ H ₁₃ NCl ₂	52.44	6.36	6.80	34.40	52.23	6.50	6.67	34.59
III c	NHC ₂ H ₅	reflux	0.8	63	192 (decomp.)	iso-PrOH	C ₁₀ H ₁₅ NCl ₂	54.56	6.87	6.36	32.21	54.50	6.99	6.39	32.29
III d	NHC ₃ H ₇ (n)	reflux	0.8	94	185~186	iso-PrOH	C ₁₁ H ₁₇ NCl ₂	56.42	7.32	5.98	30.28	56.57	7.34	5.96	30.06
III e	NHC ₃ H ₇ (iso)	reflux	0.8	78	175~176	iso-PrOH	C ₁₁ H ₁₇ NCl ₂	56.42	7.32	5.98	30.28	56.45	7.34	5.81	30.29
III f	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	room temp.	1	89	206 ^{c)} (decomp.)										
III g	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	room temp.	1.5	100											
III h	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_3\text{H}_7(n) \\ \text{C}_3\text{H}_7(n) \end{smallmatrix}$	room temp.	1	48	100.5~103	AcOEt	C ₁₄ H ₂₃ NCl ₂	60.87	8.39	5.07	25.67	60.56	8.39	4.91	25.27
III i	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_3\text{H}_7(\text{iso}) \\ \text{C}_3\text{H}_7(\text{iso}) \end{smallmatrix}$	room temp.	1	55	121~124	AcOEt	C ₁₄ H ₂₃ NCl ₂	60.87	8.39	5.07	25.67	61.21	8.55	4.97	26.02
III j	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	reflux	0.75	75	181.5	iso-PrOH	C ₁₂ H ₁₇ NCl ₂	58.54	6.96	5.69	28.80	58.56	7.04	5.82	28.73
III k	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	room temp.	1	65	178~179 ^{d)} (decomp.)	iso-PrOH	C ₁₃ H ₁₉ NCl ₂	60.00	7.36	5.38	27.25	60.21	7.28	5.17	27.01
III l	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{O} \end{smallmatrix}$	room temp.	1	93	188 (decomp.)	MeOH	C ₁₂ H ₁₇ ONCl ₂	54.97	6.54	5.34	27.05	55.11	6.66	5.11	26.93
							$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{smallmatrix}$ Cl								
	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	reflux	2	72	176	MeOH-Et ₂ O	C ₁₁ H ₁₇ NCl ₂	56.42	7.32	5.98	30.28	56.38	7.59	5.92	29.75
	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$	reflux	2	71	151 ^{e)}	MeOH-Et ₂ O									

a) lit.¹⁰ m.p. 162~164°(decomp.) b) lit.¹⁰ m.p. 177°, c) lit.¹⁰ m.p. 203°(decomp.) d) lit.¹⁰ m.p. 176~178°(decomp.) e) lit.¹⁰ m.p. 158~158.5° (corr.)

Calcd.: C, 62.73; H, 8.77; N, 6.10; Cl, 15.43. Found: C, 63.00; H, 8.85; N, 5.83; Cl, 15.48. Picrate 122.5~123.5° (EtOH). $C_{18}H_{22}O_8N_4$ Anal. Calcd.: C, 51.18; H, 5.25; N, 13.27. Found: C, 50.91; H, 5.27; N, 13.14. $N\left(\begin{smallmatrix} \text{Pr} \\ \text{Pr} \end{smallmatrix}\right)\left(\begin{smallmatrix} n \\ n \end{smallmatrix}\right)$ (IIh): Pd-C, 74%, b.p._{3.5} 104~105° (lit.^{1a}) b.p.₁₈ 167~168°, HCl 塩 m.p. 97.5~99° (AcOEt). $C_{14}H_{24}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 65.22; H, 9.38; N, 5.43; Cl, 13.75. Found: C, 65.23; H, 9.46; N, 5.16; Cl, 13.70. picrate m.p. 111~112° (iso-PrOH). $C_{20}H_{16}O_8N_4$ Anal. Calcd.: C, 53.02; H, 5.82; N, 12.44. Found: C, 53.27; H, 5.78; N, 12.28. $N\left(\begin{smallmatrix} \text{Pr} \\ \text{Pr} \end{smallmatrix}\right)\left(\begin{smallmatrix} \text{iso} \\ \text{iso} \end{smallmatrix}\right)$ (IIi): Pd-C, 75%, HCl 塩 m.p. 132~133° (iso-PrOH-Me₂CO). $C_{14}H_{24}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 65.22; H, 9.38; N, 5.43; Cl, 13.75. Found: C, 65.00; H, 9.42; N, 5.56; Cl, 14.07. $N\left(\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}\right)$ (IIj): Pd-C, 81%, HCl 塩 m.p. 162~165° (iso-PrOH) (lit.^{2a}) m.p. 160~161°, $N\left(\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}\right)$ (IIk): Pt, 73%, HCl 塩 m.p. 190~191° (iso-PrOH) (lit.^{2a}) m.p. 191~192°, $N\left(\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}\right)\left(\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}\right)$ (IIl): Pd-C, 90%, HCl 塩 m.p. 187~189° (EtOH) (lit.^{2a}) m.p. 185~186°.

B 法) 1-Phenyl-2-bromoethanol と一級アミン類の反応 i) 1-Phenyl-2-ethylaminoethanol (IIc) および 2-ethylamino-2-phenylethanol EtNH₂ の 15% EtOH 溶液 90 g. を 0~5° に氷冷しつつ 1-phenyl-2-bromoethanol 20.1 g. を加え室温 50 hr. 放置, EtOH 留去, 残渣に Et₂O を加え希 HCl で抽出, 水層はアルカリ性として Et₂O 抽出, 水洗, 芒硝で乾燥, 蒸留, b.p.₄ 114~118° (lit.^{1a}) b.p.₁₄ 140~164° の結晶性物質 10 g. を得. これを HCl 塩として CH₃CN より再結晶, m.p. 130~132° (lit.^{2a}) m.p. 105~106° 3.6 g. (18%) の IIc·HCl を得. $C_{10}H_{16}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 59.54; H, 8.00; N, 6.95; Cl, 17.58. Found: C, 59.39; H, 7.91; N, 6.93; Cl, 17.52. base m.p. 83~84° (石油ベンジン) (lit.^{1a}) m.p. 76~78° このものはベンゼン中 EtBr と数時間還流することにより 1-phenyl-2-diethylaminoethanol (IIg) に導き A 法で得たものと IR および混融により同定. 一方上記 IIc·HCl の再結晶母液 (CH₃CN soln.) を濃縮, 残渣を base に戻し蒸留すると b.p.₅ 115~118° の油状物質を得, HCl 塩 m.p. 139~140° (CH₃CN) 0.6 g. (3%) を得た. 本品は上記 IIc·HCl (m.p. 130~132°) と混融して融点降下を示し, IR も異なる. $C_{10}H_{16}ONCl$ (2-ethylamino-2-phenylethanol·HCl 塩) Anal. Calcd.: C, 59.54; H, 8.00; N, 6.95; Cl, 17.58. Found: C, 59.45; H, 8.07; N, 6.76; Cl, 17.12.

ii) 1-Phenyl-2-propylaminoethanol (IIId) 1-phenyl-2-bromoethanol 100.5 g. を propylamine 120 g. に加え 24 hr. 室温放置後 i) と同様処理, b.p.₄ 107~115° の油状物 56.0 g. を得. HCl 塩として CH₃CN より再結晶, 収量 27.3 g. (25.3%). $C_{11}H_{18}ONCl$ Anal. Calcd.: C, 61.24; H, 8.41; N, 6.49; Cl, 16.44. Found: C, 61.57; H, 8.59; N, 6.33; Cl, 16.50. free base m.p. 58~58.5° (石油エーテル). 本品 base を 1/2 当量の PrBr と封管中 3 hr. 加熱 (100°) 反応させ 1-phenyl-2-dipropylaminoethanol (IIh) とし A 法で得たものと IR で同定. Pr 化の収率 35%.

iii) 1-Phenyl-2-isopropylaminoethanol (IIe) 1-phenyl-2-bromoethanol 100.5 g., iso-PrNH₂ 120 g. より ii) と同様処理, b.p.₅ 119~121° の結晶性物質 66 g. を得, 石油ベンジンより再結晶, 38 g. (42.5%) m.p. 91~92° (lit.^{1a}) m.p. 91~92.5°. 本品は 1/2 当量の iso-PrBr と封管中, 100°, 5 hr. 加熱反応させ 1-phenyl-2-diisopropylaminoethanol (IIi) とし A 法で得たものと IR および混融 (HCl 塩について) により同定. iso-Pr 化の収率 43%.

2-Chloro-2-phenylethylamine 類 (III) および 3-chloro-3-phenylpropylamine 類の合成 対応するアミノアルコール·HCl 塩 1 分を 2 倍量の CHCl₃ に溶解, SOCl₂ 1 分を含むクロロホルム溶液と冷時注意しながら混じ, 室温放置するかあるいは還流後減圧にて濃縮乾固, 再結晶により精製. diethylamino 誘導体 (IIIg) は結晶化せず, そのままつぎの反応に使用. Table II に得られたクロール体の反応条件, 収率, m.p., 分析値を示す.

1-Phenyl-2(or 3)-aminoalkylisothiuronium chloride hydrochloride 類の合成 i) 1-Phenyl-2-dimethylaminoethylisothiuronium chloride hydrochloride (Vf) IIIf·HCl 塩 4.0 g., チオ尿素 1.4 g. を MeOH 10 ml. 中 6 hr., 還流, 濃縮乾固, 残渣を MeOH より再結晶, 収量 2.3 g., m.p. 184~188°. $C_{11}H_{19}N_3SCl_2$ Anal. Calcd.: C, 44.59; H, 6.46; N, 14.18; S, 10.82; Cl, 23.94. Found: C, 44.38; H, 6.67; N, 13.86; S, 10.61; Cl, 24.04.

ii) 1-Phenyl-2-piperidinoethylisothiuronium chloride hydrochloride (Vk) IIIk·HCl 塩とチオ尿素より上記同様処理, 収率 82%, m.p. 165~169° (MeOH), 吸湿性. $C_{14}H_{23}N_3SCl_2$ Anal. Calcd.: C, 49.99; H, 6.89; N, 12.69; S, 9.54; Cl, 21.09. Found: C, 49.73; H, 7.03; N, 12.69; S, 9.24; Cl, 20.61.

iii) 1-Phenyl-3-dimethylaminopropylisothiuronium chloride hydrochloride N,N-dimethyl-3-chloro-

8) F. Wolfheim: Ber., 47, 1445 (1914).

9) H. Bretschneider: Österr. Akad. Wiss., Mathnaturw.Kl., Sitzber. Abt. II b, 159, 372 (1950) (C. A., 47, 6860g~h (1953)).

10) H. Bretschneider: Monatsh., 78, 96 (1948).

11) A. W. Ruddy, J. S. Buckley: J. Am. Chem. Soc., 72, 718 (1950).

3-phenylpropylamine·HCl とチオ尿素より上記同様処理, 収率 78%, m.p. 162° (PrOH-Me₂CO). C₁₃H₂₁N₃SCl₂. *Anal.* Calcd.: C, 46.45; H, 6.82; N, 13.54; S, 10.33; Cl, 22.85. Found: C, 46.59; H, 7.06; N, 13.60; S, 10.04; Cl, 22.69.

iv) 1-Phenyl-3-piperidinopropylisothiuronium chloride hydrochloride 1-chloro-1-phenyl-3-piperidinopropane·HCl とチオ尿素より上記同様処理, 収率 82%, m.p. 127° (PrOH-Me₂CO). C₁₅H₂₅N₃SCl₂. *Anal.* Calcd.: C, 51.42; H, 7.19; N, 11.99; S, 9.15; Cl, 20.24. Found: C, 51.21; H, 7.42; N, 11.63; S, 8.89; Cl, 20.05.

1-Phenyl-2-aminoethylthiosulfonic acid 類 (IV) の合成 2-chloro-2-phenylethylamine (III)·HCl 塩, Na₂S₂O₃·5H₂O 等モル量を 1~2 倍量の水溶液中, 30~60 min. 沸騰水浴上加熱, はじめ完溶した反応液から結晶または油状物質が析出, 後者も冷時固化する. 冷後濾取, 再結晶により精製, 収率 70~90%. 合成した 1-phenyl-2-aminoethylthiosulfonic acid 類 (IV) を Table III に示す.

Nf 1.0 g., Raney Ni (W₂) 5.0 g. を EtOH 中 1 hr. 還流. 触媒を濾去, 濾液を HCl 酸性として減圧乾固, 残渣を水に溶解, Et₂O 抽出後水層をアルカリ性とし, petr. ether 抽出, 芒硝で乾燥, 蒸留, b.p.₂₁ 98° 0.1 g. の N,N-dimethyl-2-phenylethylamine を得, HCl 塩, m.p. 161~163° (Me₂CO), picrate 136~137° (EtOH), 本品は IR および混融により標品と同道.

TABLE III. 1-Phenyl-2-aminoethylthiosulfonic Acid Derivatives

Compd. No.	N< R R'	m.p. (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)							
					Calcd.				Found			
					C	H	N	S	C	H	N	S
				$\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_2\text{N}<\begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R}' \end{smallmatrix}$ SSO ₃ H								
Na	NH ₂	213~214 (decomp.)	50% EtOH	C ₈ H ₁₁ O ₃ NS ₂	41.18	4.75	6.00	27.49	41.45	4.90	5.81	27.20
Nb	NHCH ₃	184 ^{a)} (decomp.)	H ₂ O	C ₉ H ₁₃ O ₃ NS ₂	43.70	5.30	5.66	25.93	43.65	5.43	5.67	25.83
Nc	NHC ₂ H ₅	192 (decomp.)	H ₂ O	C ₁₀ H ₁₅ O ₃ NS ₂	45.95	5.79	5.36	24.54	45.89	5.85	5.46	24.38
Nd	NHC ₃ H ₇ (<i>n</i>)	201 (decomp.)	H ₂ O	C ₁₁ H ₁₇ O ₃ NS ₂	47.97	6.22	5.08	23.29	47.72	6.25	4.70	22.98
Ne	NHC ₃ H ₇ (iso)	192 (decomp.)	H ₂ O	C ₁₁ H ₁₇ O ₃ NS ₂	47.97	6.22	5.08	23.29	47.93	6.37	4.84	23.02
Nf	N< CH ₃ CH ₃	207 ^{b)} (decomp.)	H ₂ O									
Ng	N< C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	178 ^{c)} (decomp.)	H ₂ O	C ₁₂ H ₁₉ O ₃ NS ₂	49.80	6.62	4.84	22.16	49.65	6.68	4.64	22.30
Nh	N< C ₃ H ₇ (<i>n</i>) C ₃ H ₇ (<i>n</i>)	204 (decomp.)	50% EtOH	C ₁₄ H ₂₃ O ₃ NS ₂	52.97	7.30	4.41	20.20	52.86	7.15	4.24	20.10
Ni	N< C ₃ H ₇ (iso) C ₃ H ₇ (iso)	204 (decomp.)	50% EtOH	C ₁₄ H ₂₃ O ₃ NS ₂ • 1/2 H ₂ O	51.50	7.41	4.29	19.64	51.88	7.52	3.86	19.38
Nj		187 (decomp.)	50% EtOH	C ₁₂ H ₁₇ O ₃ NS ₂	50.15	5.96	4.87	22.31	49.87	5.89	5.16	21.92
Nk		206 ^{d)} (decomp.)	H ₂ O	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ NS ₂	51.80	6.35	4.65	21.28	51.62	6.39	4.92	21.01
Nl		221 (decomp.)	50% EtOH	C ₁₂ H ₁₇ O ₄ NS ₂	47.50	5.65	4.62	21.14	47.86	5.76	4.69	21.10

a) lit.¹²⁾ m.p. 204°(decomp.), b) lit.¹²⁾ m.p. 206°(decomp.), c) lit.¹³⁾ m.p. 178~185°(decomp.), d) lit.¹⁴⁾ m.p. 200~201°(decomp.)

1-Phenyl-2-aminoethanethiol 類 (VI) および 1-phenyl-3-aminopropanethiol 類の合成 (Table I) A) Thiosulfonic acid 体 (IV) の塩酸加水分解 1-phenyl-2-aminoethylthiosulfonic acid 体 (IV) を約 3~10 倍量の 10% HCl 中 0.5~3 hr. 還流, IV が難溶の時は dioxane, または EtOH を加えて溶解還流させる. 冷後 K₂CO₃ アルカリ性として Et₂O または CHCl₃ で抽出, 減圧蒸留により VI を得, 収率 40~75% (Table I; Va,

Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg, Vh, Vi, Vj, Vk). 蒸留残渣からは対応 disulfide 体 (VII) を HCl 塩として得、収率 10~35% (Vlc, Vld, Vle, Vlf, Vlg, Vlh, Vlj, Vlk). なお morpholine 誘導体の場合は目的の SH 体 (VI) は得られず, すべて disulfide (VII)・2HCl として得られた.

B) Isothiuronium 塩のアルカリ分解 1-phenyl-3-dimethylaminopropylisothiuronium chloride・HCl 8.5 g. を水 10 ml. に溶解, NaOH 2.2 g. を加え N_2 気流中 30 min. 水浴上加熱, 冷後 Et_2O 抽出, 芒硝で乾燥, 蒸留, b.p.₈ 109~110°, 2.5 g. の 1-phenyl-3-dimethylaminopropanethiol を得. 1-phenyl-3-piperidino-propylisothiuronium chloride・HCl, 1-phenyl-2-dimethylamino(および 2-piperidino)ethylisothiuronium chloride・HCl (Vf および Vk) からも上記同様にして 60~90% の収率でそれぞれ対応する 1-phenyl-3-piperidinopropanethiol, Vf および Vk を得.

C) 2-Chloro-2-phenylethylamine 類 (III) と水硫化ナトリウムとの反応 $Na_2S \cdot 9H_2O$ 40 g., $NaHCO_3$ 14 g. より NaSH の MeOH- H_2O 溶液を作り (J. Chem. Soc., 1948, 242), 1-chloro-1-phenyl-2-morpholinoethane (III)・HCl 10.48 g. を含む MeOH 80 ml. 溶液を加え 1 hr. 還流, 冷後反応液を 400 ml. の水中に注ぎ多量の Et_2O で抽出, 水洗, K_2CO_3 で乾燥, 蒸留. b.p.₇ 110~128° 2.6 g. の対応チオール体 (VI) を得. 蒸留残渣を HCl 塩とし MeOH- Et_2O より再結晶, 2.0 g. の bis(1-phenyl-2-morpholinoethyl) sulfide・2HCl を得. m.p. 238~240°(decomp.). $C_{24}H_{34}O_2N_2SCl_2$ Anal. Calcd.: C, 59.37; H, 7.06; N, 5.77; S, 6.61; Cl, 14.61. Found: C, 58.92; H, 7.23; N, 5.68; S, 6.53; Cl, 14.34. free base m.p. 100~103° (ligroin).

上記同様 1-chloro-1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethane (IIIj)・HCl に NaSH を作用させたところ thiol 体 (Vj) は得られず蒸留残渣より bis[1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl] sulfide を得, 収率 25%, HCl 塩 m.p. 228~229°(decomp.) ($EtOH$). $C_{24}H_{34}N_2SCl_2 \cdot H_2O$ Anal. Calcd.: C, 61.13; H, 7.70; N, 5.94; S, 6.80; Cl, 15.04. Found: C, 60.94; H, 8.03; N, 5.70; S, 6.64; Cl, 14.91. free base, m.p. 77~78° (ligroin). $C_{24}H_{32}N_2S$ Anal. Calcd.: C, 75.74; H, 8.48; N, 7.36; S, 8.43. Found: C, 75.54; H, 8.68; N, 7.35; S, 8.28.

さらに N,N-diisopropyl-2-chloro-2-phenylethylamine (IIIi)・HCl についても上記同様 NaSH を作用させたが, 収率 13% で対応 thiol 体 (Vi) を得, 蒸留残渣からは少量の bis(1-phenyl-2-diisopropylaminoethyl) sulfide を得たに過ぎなかった. HCl 塩; m.p. 228~229°(decomp.) (iso- $PrOH$). $C_{28}H_{46}N_2SCl_2$ Anal. Calcd.: C, 65.46; H, 9.03; N, 5.45; S, 6.25; Cl, 13.80. Found: C, 65.19; H, 9.22; N, 5.43; S, 6.13; Cl, 13.98.

D) α,β -Thiostyrene (VIII) とアミンとの反応 styrene oxide 9 g., KSCN 10 g. を水 10 ml., $EtOH$ 20 ml. の混液中 60°, 1 hr. 加熱, 冷時反応液を氷水中に注ぎ Et_2O 抽出, 水洗, 芒硝で乾燥後 N_2 気流中, Widmer 分留管で減圧蒸留, b.p._{0.05} 50°, 7.6 g. (74.5%) の VIII を得. VIII 3.1 g., dipropylamine 3.4 g., MeOH 30 ml. の混液を 40 min. 還流, 氷水中に注ぎ HCl 酸性として Et_2O 抽出して中性物質を除き, 水層を Na_2CO_3 アルカリ性として Et_2O 抽出, 水洗, 芒硝で乾燥後蒸留, 0.5 g. (9.3%) の対応チオール体 (Vh) を得. 同様に VIII と dimethylamine を反応させて収率 19.5% で, また VIII と piperidine を微量の HCl 存在下, 60~70°, 7 hr. 加熱反応させて 26% の収率で, それぞれ対応チオール体 (Vf) および (Vk) を得た. これらチオール体はいずれも A で得たものと IR およびその HCl 塩の混融により同定.

Bis(1-phenyl-2-aminoethyl) disulfide 類 (VII) および bis(1-phenyl-3-aminopropyl) disulfide 類の合成 1-phenyl-2(or 3)-aminoalkanethiol を $EtOH$ に溶解, これにヨードを含む $EtOH$ 溶液を色の消えなくなるまで加え, 多量の水を加えて Et_2O 抽出, 水洗, 芒硝で乾燥, Et_2O 留去, 残渣を HCl 塩またはビクラートとして精製. 80~100% の収率にて対応 disulfide (Table I; VIIa, VIIb, Vlg, Vli, Vlk, bis[1-phenyl-3-dimethylamino(or piperidino)propyl]disulfide) を得. ここで得た Vlg, Vlk は A で得たものと IR により同定.

本研究にあたり御校閲, 御助言を賜わった東京大学名誉教授 菅沢重彦先生, 東京大学 山田俊一教授に厚く感謝します. また御鞭撻賜わった所長 筒井 清博士, 副所長 於勢真輔博士, 実験に協力された佐伯武治, 塚本正利両氏ならびに元素分析の労をとられた当研究所分析センターの方々に感謝します.