薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
89 (1) 104 - 107 (1969)

UDC 615.217.34.015.11

抗アセチルコリン作用物質の合成 Aminoethyl 4,4-Diphenyl-3-butenate,
4,4-Diphenyl-3-butenamide および 4,4-Diphenyl-
4-hydroxybutyramide 類の合成

大木貞雄, 笛木メ友, 吉野元世
東京薬科大学¹⁾

Synthesis of Anticholinergic Substances. Synthesis of Aminoethyl
4,4-Diphenyl-3-butenates, 4,4-Diphenyl-3-butenamides
and 4,4-Diphenyl-4-hydroxybutyramides

SADAO OHKI, SHIMETOMO FUEKI, and MOTOYO YOSHINO
Tokyo College of Pharmacy¹⁾

(Received July 15, 1968)

Aminoethyl 4,4-diphenyl-3-butenates (IV) and 4,4-diphenyl-3-butenamides (V) were prepared from 4,4-diphenyl-3-butenic acid (II). 4,4-Diphenyl-4-hydroxybutyramides (VII) were prepared from γ,γ -diphenyl- γ -butyrolactone and VII was found to be derived to V by dehydration while saponification of V afforded II. VII was also obtained by the reaction of γ -phenyl- $\Delta^{3,\gamma}$ -butenolide and piperidine to form 3-benzoylpropionyl piperidine (IX) and the Grignard reaction of IX with phenylmagnesium bromide.

The hydrochloride of IVa, b, c showed a strong action of slackening the smooth muscles *in vitro* but its action *in vivo* was not satisfactory.

Acetylcholine の antagonist として知られる atropine 中の窒素と tropic acid ester 部分の距離は、ほぼ 7Å であるが、これと近似の部分構造をもつ organic acid aminoalcohol ester 類は、しばしば同種の薬理作用を示す。Diethylaminoethyl diphenylacetate hydrochloride (adiphenine hydrochloride), diethylaminoethyl 9-xanthencarboxylate methobromide (methantheline bromide) などの例をあげることができる。最近われわれは、N, N-diethyl-2-methyl-3-diphenylmethylene pyrrolidinium bromide (I)²⁾ を合成し、これが比較的強力な atropine 作用をもつことを認めた。³⁾ これは acid ester 部分を持たないが、作用基として diphenylmethylene 基をもち、窒素との距離も前記物質と近似している。今回 I との関連から、4,4-diphenyl-3-butenic acid (II) の aminoethyl ester 類 (IVa-c) を合成しその atropine 様作用その他を検討することにした。前記の薬理作用のある aminoalcohol ester 類の acid 部分は多くの場合 tropic acid と類似構造をとっているが、II は若干趣きを異にする点で IV の薬理効果に興味を持たれる。また同様に薬理作用を検討する目的で II の誘導体として 4,4-diphenyl-3-butenamide (Va-c) および 4,4-diphenyl-4-hydroxybutyramide (VIIa-h) を合成した。IV, V および VII の合成経路を Chart I に示す。

Benzophenone と diethyl succinate の Stobbe 縮合、ついで鹼化、脱炭酸により II を得る。⁴⁾ II を塩化チオニルで処理し、酸クロリド (III) とし、III と aminoethanol 類との Schotten-Baumann 法による縮合で目的物の aminoethanol ester 類 (IVa-c) を得た。また III と amine 類との縮合により酸アミド類 (Va-c) を得た。IV および V 類の UV, IR スペクトルの一例を次に示す。IVc-HCl: UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ : 251; IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1742 (C=O). Vb: UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ : 252; IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1626 (CON<).

VII は γ,γ -dichloro- γ -butyrolactone とベンゼンとの Friedel-Crafts 反応から γ,γ -diphenyl- γ -butyrolactone

1) Location: 10-19, Ueno-Sakuragi-1-chome, Daito-ku, Tokyo.

2) S. Ohki, M. Yoshino, F. Hamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 320 (1968).

3) S. Kumada, M. Hitomi, *Jap. J. Pharmacol.*, **17**, 90 (1967).

4) G. H. Daub, W. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 418 (1948); W. S. Johnson, J. W. Petersen, W. P. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 74 (1947).

Chart 1

(VI)⁵⁾ を合成し、ついで VI と amine 類を加熱縮合して得た。これらの VII は比較的好収率で得られるので VIIb,c を脱水して Va,b に、さらにこれを II に導く別途合成法を検討した。VIIb,c の脱水反応は種々の条件で吟味したが、硫酸などの酸性脱水剤を用いると、分子内 N,O-acylmigration を起し、容易に butyrolactone (VI) に戻るため成功しなかった。結局塩化亜鉛との加熱によって好成績を得た。Va,b はエタノール性苛性カリで鹼化し比較的好収率で II を得た。いずれも V および II の合成法として有用である。また、VIIc は Cahrt 2 の方法でも合成できる。

Chart 2

5) R.E. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **49**, 1106 (1927).

3-Benzoylpropionic acid を無水酢酸で処理し, γ -phenyl- Δ^2 - γ -butenolide (VIII)⁶⁾ に導き, VIII と piperidine を pyridine の存在下反応させ 3-benzoylpropionyl piperidide (IX) を比較的好収率で得た. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ 241.5 を示し 3-benzoylpropionic acid の 241 m μ とほぼ等しく, また IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1692 (C=O); 1634 (>NCO) を示すことから IX の構造は確実である. これに関係した反応として, 古く Walton⁷⁾ は VIII とモノ置換アミンの反応を検討しているが, 予想される成体 3-benzoylpropionamide (X), hydroxypyrrolidone (XI), γ -amino- γ -butyrolactone (XII) のうち XI が妥当であることを化学的に解明している. 試みに Walton と同一の物質につき UV スペクトルをみると 241 m μ 付近およびその他に著しい吸収がない. また IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3289 (OH); 1639 (>NCO) を示し, 明らかに X, XII は否定され XI 式をとっていることがわかる. これによって第 1 アミンと第 2 アミンの VIII に対する反応差が明らかになった. なお VIII とアンモニアとの反応では, 5-oxo-2-phenyl-2-pyrroline (XIII) が得られている.⁸⁾

次に IX と phenylmagnesium bromide の Grignard 反応から VIIc が得られるが, これは Chart 1 の方法で得たものと同一物質である. この別途合成法を用いれば, VII 型化合物の 2 個の 4-aryl 基が異なるもの, あるいは 4-aryl-4-alkyl 基となったものが合成できるはずである. 薬理作用は IVa, IVb, IVc の各塩酸塩が *in vitro* において, 顕著な平滑筋弛緩作用を示すが, しかし *in vivo* においては不十分な作用にとどまる. おそらく体内では, 速やかに ester 部の分解が進行するものと考えられる. この点を是正した化合物の合成を検討中である. V および VII 型化合物はほとんど薬理作用を示さなかった.

TABLE I

Compd. a) No.	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
IVa·HCl·2H ₂ O ^{b)}	126.5—128	38	C ₂₂ H ₃₂ O ₄ NCl	64.45	7.87	3.42	64.69	7.35	—
IVb·HCl·H ₂ O	143.5—144.5	51	C ₂₂ H ₂₈ O ₃ NCl	67.76	7.24	3.59	68.01	6.94	3.55
IVc·HCl·H ₂ O	169—169.5	39.2	C ₂₃ H ₃₀ O ₃ NCl	68.38	7.48	3.47	68.55	7.49	3.45
Va	119—120	56	C ₂₀ H ₂₁ ON	82.44	7.26	4.81	—	—	4.58
Vb	91—92	61	C ₂₁ H ₂₃ ON	82.58	7.59	4.59	82.99	7.41	4.43
Vc	82.5—83.5	61	C ₂₃ H ₃₀ ON ₂	78.81	8.63	7.99	79.03	8.48	7.99
VIa	142—143	47	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N	76.29	7.47	4.94	76.43	7.63	4.91
VIb	162—164	65	C ₂₀ H ₂₃ O ₂ N	77.64	7.49	4.53	77.59	7.64	4.36
VIc	143—143.5	57	C ₂₁ H ₂₅ O ₂ N	77.98	7.79	4.33	78.22	8.25	4.65
VIId	147	65	C ₂₀ H ₂₃ O ₃ N	73.82	7.12	4.30	73.52	7.33	4.23
VIe	95—97.5	52	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N	76.73	7.80	4.71	76.83	8.00	4.56
VIIf	154—155	50	C ₂₂ H ₂₇ O ₂ N	78.30	8.07	4.15	78.43	8.13	3.99
VIIf·CH ₃ I	146—146.5	—	C ₂₂ H ₃₁ O ₂ N ₂ I	54.77	6.48	5.81	54.70	6.84	5.45
VIIf·CH ₃ I	141.5—142	—	C ₂₄ H ₃₅ O ₂ N ₂ I	56.46	6.91	5.49	56.15	7.27	5.18

a) All compounds are colorless crystals. b) hygroscopic

実 験 の 部

2-Piperidinoethyl 4,4-diphenyl-3-butenate Hydrochloride (IVc) (Table 1). 4,4-Diphenyl-3-butenic acid⁴⁾ (II) 1.0 g を, 無水ベンゼン 5 ml に溶解し, SOCl₂ 2.0 g を加え 45—60° で 1 hr, さらに 80—90° で 1 hr 還流後, 過剰の SOCl₂ およびベンゼンを完全に減圧留去する. 残渣に無水ベンゼンを加え攪拌しながら 1-piperidineethanol 0.5 g を 10° で滴下する. 滴下後 6 hr 室温で攪拌し析出する結晶を吸引ろ取する. アセトンで速やかに洗浄後, CHCl₃ とアセトンの混液で再結晶, mp 169—169.5° の無色板状晶 0.6 g (39.2%) を得. IVa, IVb, および IVd の合成は IVc と全く同様に行なった. これらは 40—50% の収率で得られる.

N-(3-Diethylaminopropyl)-4,4-diphenyl-3-butenamide (Vc) (Table 1) II 0.3 g の無水ベンゼン溶液へ SOCl₂ を加え, 前記と同様に chloride (III) とし, これを無水ベンゼン 2 ml に溶解し, 3-diethylaminopropyl-

6) Y.S. Rao, R. Filler, *J. Chem. Soc.*, 1963, 4996.

7) E. Walton, *J. Chem. Soc.*, 1940, 438.

lamine 0.1 g のベンゼン溶液と 10% NaOH 1 ml との混液へ十分攪拌しながら, 10° で滴下する. 滴下後 6 hr 室温で攪拌を続けたのちベンゼン抽出す. K_2CO_3 乾燥後溶媒留去, 残渣を *n*-hexane で再結晶 mp 82.5—83.5° の Vc 0.3 g (61%) を得.

4,4-Diphenyl-4-hydroxy-butyrrpyrrolidide (VIIb) (Table 1) γ,γ -Diphenyl- γ -butyrolactone (VI) 1.0 g とピロリジン 0.9 g の 80% 水溶液を 7 hr 85—90° で加熱後, 過剰のアミンを減圧留去し, 残渣をアセトンで再結晶し mp 162—163° の結晶 VIIb 0.85 g (65.4%) を得. 無色板状晶. VIIa-f は, すべて VIIb と全く同様に反応処理して得た.

4,4-Diphenyl-3-butenoyl Piperidide (Vb) (Table 1) 4,4-Diphenyl-4-hydroxy-butyrrpiperidide VIIc 27.2 g と無水 $ZnCl_2$ 22.9 g を 110—140° で 5 hr 加熱攪拌する. 反応後 10% HCl を加え, ベンゼン抽出し, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去する. 石油エーテルで結晶化させ, アセトン-イソプロピルエーテル混液で再結晶. mp 91—92° の柱状晶 Vb 15.7 g (61%) を得. Va は VIIb を Vb と全く同様に反応処理し 50% で得.

Vb の加水分解による II の合成: Vb の 8.4 g を, EtOH 75 ml に溶解し, 15% KOH 水溶液 75 ml を加え 15 hr 還流す. 反応終了後溶媒留去, 残渣を 10% KOH に溶解し, これを ether で洗い未反応の Vb を除去す. 次に 20% HCl で酸性にし ether 抽出, Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去, 残渣をアセトン-イソプロピルエーテル混液で再結晶し, II を 4.6 g (70.2%) を得. 同様に Va から II が得られる.

4,4-Diphenyl-4-hydroxy-butyrrpiperidide (VIIc) (Table 1) (A) VI からの合成—VI 10 g をピリジン 20 ml に溶解しビペリジン 5.4 g を加え, 85—90° で 7 hr 加熱後, 溶媒および過剰のビペリジンを減圧留去残渣をアセトン-イソプロピルエーテル混液で再結晶し, VIIc 7.8 g (57.4%) を得. mp 143° 無色板状晶.

(B) VIII からの合成—(i) VIII から 3-benzoylpropionyl piperidide (IX) の合成: VIII 10.5 g を ether 80 ml に溶解し, これにピリジン 6.2 g とビペリジン 6.7 g を加え, 3 hr 攪拌還流を続けたのち 5% HCl で洗浄, 水洗, 濃縮し, 得られる油状物質を Al_2O_3 -カラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼンで溶出し, 溶媒留去後 *n*-hexane を加え放置して結晶を得る. 桃紅色板状晶 mp 53.5—54.5°, 10.7 g (66.4%). *Anal.* Calcd.: $C_{15}H_{19}O_2N$: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71. Found: C, 73.98; H, 7.93; N, 5.64. また, ether-ピリジンのかわりに 16 倍量のトルエンとピリジンを用いて同様に行ない, 69.3% の収率で IX を得た.

(ii) IX から VIIc の合成: 無水 ether 中 Mg 0.53 g, bromobenzene 3.14 g から製したグリニャ試薬を, 0° に冷却した IX 2.4 g の無水 ether 溶液 20 ml へ激しく攪拌しながら滴下する. 0° で 30 min 攪拌を続けたのち 55—60° で 3 hr 還流, 冷後 10% HCl で分解し, ether 抽出, 10% Na_2CO_3 で洗浄後 Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去す. 残渣をアセトン-イソプロピルエーテル混液で再結晶. mp 142—143 VIIc 0.5 g (17%) を得.

N-(3-Diethylaminopropyl)-4,4-diphenyl-4-hydroxy-butyramide (VIIh) Methiodide VI 1.5 g と 3-diethylaminopropylamine 2.5 g を沸騰水浴上で, 8 hr 加熱攪拌する. 反応後過剰のアミンを減圧留去, 残渣をベンゼンに溶解し, 3% HCl で抽出し, これを 10% Na_2CO_3 でアルカリ性とする. Ether 抽出, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去する. 残渣を無水 ether に溶かし, 過剰の CH_3I を加え 30 min 還流. 一夜放置後得られる VIIh-MeI を, EtOH に溶解し中性 Al_2O_3 -カラムクロマトグラフィーに付しアセトン-*n*-hexane (10:1) で不純物を除去後, アセトン-EtOH (3:1) で溶出. 溶媒留去, 残渣にアセトンを加えて放置結晶を得る. これを EtOH-ether 混液より再結晶し, mp 141.5—142° の VIIh-MeI を得る. VIIg-MeI も VIIh-MeI の場合と同様に処理し, mp 146—146.5° の結晶を得る.

謝辞 元素分析を施行された本学元素分析室, 馬場芳子, 鈴木摂子, 鈴木茂, 若松昭秀, 島田明子諸氏に感謝します.