鎮痙剤の合成研究 (第3報¹⁾) 1-Diethylamino-3-hydroxy-2-methylbutane

のジアステレオマーの立体配位について

亀谷哲治,^{2a)} 気賀沢和雄, 柊木峯治, 我妻永利, 小萩沢利孝, 中村俊久^{2b)}

東北大学薬学部,^{2a)} グレラン製薬株式会社研究所^{2b)}

Studies on the Synthesis of Antispasmodic Agent. III.¹⁾ Configuration of Diastereoisomers of 1-Diethylamino-3-hydroxy-2-methylbutane

TETSUJI KAMETANI,^{2a)} KAZUO KIGASAWA, MINEHARU HIIRAGI, NAGATOSHI WAGATSUMA, TOSHITAKA KOHAGIZAWA and TOSHIHISA NAKAMURA^{2b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{2a)} and Research Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.^{2b)}

(Received February 9, 1976)

The configuration of diastereoisomers (III α and III β) of 1-diethylamino-3-hydroxy-2-methylbutane was determined from comparison of nuclear magnetic resonance and infrared spectra.

著者らは、ソ連においてすでに抗潰瘍薬として用いられている 3-(4-*n*-butoxybenzoyloxy)-1-diethylamino-2-methylbutane (II) の ethiodide (I)³⁾ に興味をもち、その薬理作用を検討すべく合成検討を行なった。その間に得られる 1-diethylamino-3-hydroxy-2-methylbutane (III) の 2 種の diastereoisomer を分離精製し、その configuration について検討を加えた。また還元剤の種類によるこれら 2 種の生成比率についても検討を行なったので報告する。

化合物 I の合成に関しては、ソ連の特許⁴⁾に記載があるのみで他には報告されていないようである。その中で化合物 III には当然立体異性体の存在が考えられるがこの点に関してはなんら報告がなされていない。そこで著者らはこれらを分離し、その薬理作用の違いを検討すべく、この点に留意しながら以下その合成を行なった。先ずメチルエチルケトン、ジエチルアミンおよびパラホルムアルデヒドを塩酸の存在下に Mannich 反応に付し 4-diethylamino-3-methylbutan-2-one (IV) を得た。次に化合物 IV より III への還元を検討し、はじめに文献⁴⁾記載の方法に従いナトリウムアマルガムによる還元を行なった。その結果は当初予想したごとく薄層クロマトグラフィー⁵⁾ (以下 TLC と略す) で $R_f=0.6$ および $R_f=0.4$ の 2 種の混合物が得られた。(以後 $R_f=0.6$ の化合物を III α , $R_f=0.4$ の化合物を III β とする)。化合物 III α と III β の分離は silicic acid⁶⁾ を用いてのカラムクロマトグラフィーに付し、溶出溶媒に石油エーテル : エーテル = 3 : 1 を用いて III α および III β をそれぞれ単

1) 第2報 : T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, T. Aoyama, *J. Med. Chem.*, **14**, 1235 (1971).

2) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Sakurashin-machi, Setagaya-ku, Tokyo.

3) a) S.M. Lipouskii, *Farmakol. i Toksikol.*, **26**, 684 (1963); b) L.K. Sokolov, V.F. Ivanov, N.R. Panchenkov, *Klinicheskaya Meditsina*, **50**, 68 (1972).

4) A.L. Mndzhoyan, V.G. Afrikyan, M.T. Grigoryan, N.E. Akopyan, U.S.S.R. Patent 163721 (1964) [*C.A.*, **61**, 16019 (1967)].

5) Wako Gel B-6 を使用。展開溶媒 : エチルエーテル, 28% アンモニア水 1 滴。

6) Mallinckrodt Chemical Works 製 (100 mesh).

TABLE I. Ratio of Diastereoisomers (III α and III β) on Reduction of 4-Diethylamino-3-methylbutan-2-one (IV)

Reducing agent	Relative ratio (%)	
	III α	III β
Na-Hg	42	58
NaBH ₄	48	52
Al(iso-PrO) ₃	53	47
H ₂ /PtO ₂	64	36

離することができた。これらをそれぞれ減圧蒸留に付し、III α および III β のそれぞれを bp₃ 57°, bp_{2.5} 60° の無色油状物として得た。なお生成比率はガスクロマトグラフィー⁷⁾により III α : III β =42:58 であった。同様に水素化ホウ素ナトリウム、アルミニウムイソプロポキシドおよび酸化白金触媒による接触還元を行なったところ Table I に示してあるようにいずれも III α と III β の混合物として得られ、接触還元以外はいずれもほぼ 1:1 の生成比率であった。次にこのようにして得られた化合物 III をそれぞれ 4-*n*-butoxybenzoyl chloride との Schotten-Baumann 反応に付し、エステル体 II α および II β をそれぞれ mp 115—117°, mp 104—105° の塩酸塩として得た。さらに本化合物はヨウ化エチルと反応させ、目的とする 4 級塩 I α および I β をそれぞれ mp 160—161°, mp 155—156° の結晶として得ることができた。なお本 4 級化反応の際 II β の方が II α に較べ明らかに反応速度が遅いという興味ある結果が得られた。次に、先に得られた III α および III β の configura-

7) Gas Chromatography は日立 063 型を使用し、Column: 5% PEG succinate, Temp: 100°, Carrier gas: N₂ at a flow rate of 40 ml/min の条件で行なった。

erythro-III *threo*-III

Chart 4

Fig. 1. NMR Spectra of C₂-H of *III*_α and *III*_β

tion について主として核磁気共鳴スペクトル (NMR スペクトルと略記) による検討を行なった. 化合物 *III* には Chart 3 に示されるように *erythro* および *threo* 型の 2 種の diastereoisomer が考えられる. 化合物 *III* は aminoalcohol であることから Angiolini ら⁸⁾ が報告しているように水酸基とアミノ基との分子内水素結合が考えられ Chart 4 に示す quasi-chair 型の conformation が推定される. また *erythro*-*III* の a と a' および *threo*-*III* の b と b' では a', b' のいずれにおいても C-メチル基と N-置換基との 1,3-diaxial による相互作用が考えられることから a および b が優位 conformation であると考えられる. これより *erythro* 型では H₁-H₂ は equatorial-axial の関係にあり, また一方 *threo* 型では H₁-H₂ は axial-axial の関係にある.

ここで化合物 *III*_α および *III*_β の重クロロホルム中での NMR スペクトル⁹⁾ は, それぞれ Fig. 1 に示されるように H₁ のシグナルが *III*_α では 3.50 ppm を中心として $J_{\text{H}_1-\text{CH}_3}=6 \text{ Hz}$ および $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=9 \text{ Hz}$ の一対の quartet で見られ, また *III*_β では 3.80 ppm を中心として $J_{\text{H}_2-\text{CH}_3}=6 \text{ Hz}$ および $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=3 \text{ Hz}$ の一対の quartet として見られ, また化学シフトは *III*_α の方が 0.3 ppm 高磁場に見られることなどから *III*_α を *threo*, *III*_β を *erythro* 型に帰属できるものと考えた. また分子内水素結合の証明として四塩化炭素溶媒中で赤外線吸収

Fig. 2. IR Spectra of *III*_α and *III*_β Fig. 3. NMR Spectra of C₂-H of *II*_α and *II*_β8) L. Angiolini, G. Gottarelli, *Tetrahedron*, **26**, 421 (1970).

9) NMR 測定は日本電子 PS-100 を用い, 内部標準には TMS を用いた.

スペクトル¹⁰⁾を測定(0.14, 0.07, 0.014, 0.005, 0.0025 モル濃度で測定)した。その結果は順次希釈しても Fig. 2 に示すように 3250 cm^{-1} を中心とする弱い幅広い吸収が最初より認められるのみでななら変化がなかった。このことから分子内水素結合が支持される。

一方、化合物 II においては分子内水素結合にもとづく環状構造が考えられ鎖状に存在し、Chart 5 に示す優位 conformation が推定される。したがって NMR スペクトルで H_1 の coupling pattern が変わってくるものと考え、本

化合物 II α および II β の NMR スペクトルを測定した。その結果は Fig. 3 に示されるように *threo*-II (II α) ではあきらかに (III α) とは変化してきており、 5.16 ppm を中心とする $J_{H_1-CH_3}=6\text{ Hz}$, $J_{H_1-H_2}=4\text{ Hz}$ の一対の quartet で見られるが *erythro*-II (II β) では化学シフト以外は変化が認められず、 5.23 ppm を中心とする $J_{H_1-CH_3}=6\text{ Hz}$, $J_{H_1-H_2}=3\text{ Hz}$ の一対の quartet として見られることから Chart 5 に示す優位 conformation は特にとっていないようである。

以上化合物 II および III の diastereoisomer の configuration について主として NMR スペクトルによる考察を加え、 $R_f=0.6$ の化合物 (II α) を *threo*-II, $R_f=0.4$ の化合物 II β を *erythro*-II に帰属した。また、還元剤の違いによる生成比は接触還元を除いて III α :III β =1:1 という結果であった。

実験の部¹¹⁾

4-Diethylamino-3-methylbutan-2-one (IV) Diethylamine 14.6 g, ethyl methyl ketone 28.8 g, paraformaldehyde 9 g, conc. HCl 23 ml, EtOH 20 ml の混液を攪拌下に 16 hr 加熱還流。溶媒を留去し、残留物を 50% NaOH 50 ml でアルカリ性とし、エーテル 200 ml で抽出。抽出液は飽和食塩水で洗浄後 K_2CO_3 で乾燥、溶媒を留去する。残留物を減圧蒸留に付し $bp_{16} 72-74^\circ$ の無色油状物 23.6 g (75.1%) を得る。本蒸留物は TLC (WAKO Gel B-6, 展開溶媒: エーテル 28% NH_4OH 1 滴, 発色剤: I_2) で 2 スポット認められることから蒸留物 2 g を silicic acid⁶⁾ (20 g) を用いカラムクロマトグラフィーによる精製を試み、石油エーテル: エーテル=1:1 溶出により 4-diethylamino-3-methylbutan-2-one (IV) を 1.4 g 得ることが出来た。IR $\nu_{max}^{CHCl_3}\text{ cm}^{-1}$: 1700 (C=O), NMR (neat) δ : 0.76—1.0 (9H, multiplet, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-COCH(CH_3)-$), 2.0 (3H, singlet, $-COCH_3$), 2.2—3.3 (7H, multiplet, $-CO-CH(CH_3)CH_2N(CH_2CH_3)_2$).

1-Diethylamino-3-hydroxy-2-methylbutane (III) 4-Diethylamino-3-methylbutan-2-one (IV) 5 g を MeOH 15 ml に溶解し、冷却攪拌下に $NaBH_4$ 1.1 g を少量ずつ加え、さらに室温で 3 hr 攪拌後溶媒を留去。残留物に H_2O 10 ml を加え $CHCl_3$ 100 ml で抽出、抽出液は飽和食塩水で洗浄後 $MgSO_4$ で乾燥、溶媒を留去。残留物を減圧蒸留に付し $bp_7 60-63^\circ$ の無色油状物 4.4 g を得る。本油状物は TLC⁵⁾ で $R_f=0.6$ および $R_f=0.4$ の 2 スポット見られ、silicic acid によるカラムクロマトグラフィーでの分離精製を試み、silicic acid 40 g, 蒸留物 4 g を石油エーテル: エーテル=3:1 で溶出することにより先づ $R_f=0.6$ の化合物 (III α) 500 mg を得た。これを減圧蒸留に付し $bp_3 57^\circ$ の無色油状物として得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 0.73 (3H, doublet, $J=6\text{ Hz}$, $-CH(CH_3)-CH_2N<$), 1.06 (6H, triplet, $J=6.5\text{ Hz}$, $-N(CH_2CH_3)_2$), 1.14 (3H, doublet, $J=6\text{ Hz}$, $HO-CH(CH_3)-$), 2.15—2.90 (6H, multiplet, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$), 3.50 (1H, double quartets, $J_{H_1-CH_3}=6\text{ Hz}$, $J_{H_1-H_2}=9\text{ Hz}$, $-CH(OH)-$).

次に、石油エーテル: エーテル=1:1 で溶出し $R_f=0.4$ の化合物 (III β) 600 mg を得た。これを減圧蒸留に付し $bp_{2.5} 60^\circ$ の無色油状物として (III β) を得た。NMR ($CDCl_3$) δ : 0.76 (3H, doublet, $J=6\text{ Hz}$, $-CH(CH_3)-CH_2-$), 1.05 (6H, triplet, $J=6.5\text{ Hz}$, $-N(CH_2CH_3)_2$), 1.14 (3H, doublet, $J=6\text{ Hz}$, $HO-CH(CH_3)-$), 2.16—2.88 (6H, multiplet, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$), 3.80 (1H, double quartets, $J_{H_1-CH_3}=6\text{ Hz}$, $J_{H_1-H_2}=3\text{ Hz}$, $-CH(OH)-$).

化合物 (IV) の Na-Hg 還元 化合物 IV 3.1 g を 50% AcOH 24 ml に溶解し、冷却攪拌下に 3% Na-Hg 90 g を約 15 min で滴下。さらに室温で 4 hr 攪拌後溶媒を留去し、残留物を 50% NaOH を加えてアルカリ

erythro-II

threo-II

Chart 5

10) 赤外線吸収スペクトルは日立-215 を用いて測定し、セルの厚さは 0.1, 0.5, 1.0, 3.0 mm の 4 種を用いて測定した。

11) 融点および沸点は未補正。IR 測定は日立-215 を用いた。NMR 測定は日本電子 MH-60 および PS-100 を用い、内部標準は TMS を用いた。

性としエーテル 50 ml で3回抽出。抽出液を飽和食塩水 10 ml で3回洗浄したのち、 MgSO_4 で乾燥、溶媒留去し残留物を減圧蒸留に付し bp_3 58—60° の無色油状物として化合物 $\text{III}\alpha$ および $\text{III}\beta$ の混合物を 3.1 g (90%) 得る。

化合物 IV の $\text{Al}(\text{iso-PrO})_3$ 還元 化合物 IV 3.0 g を無水 iso-PrOH 12 ml に溶解し、 $\text{Al}(\text{iso-PrO})_3$ 5 g を加え 2 hr 加熱還流する。反応後溶媒留去し H_2O 30 ml を加え、エーテル 50 ml で3回抽出。抽出液を飽和食塩水 20 ml で洗浄後 MgSO_4 で乾燥。溶媒を留去し、残留物を減圧蒸留に付すことにより bp_2 48—50° の無色油状物として化合物 $\text{III}\alpha$ および $\text{III}\beta$ の混合物を 1.7 g (56%) 得る。

化合物 (IV) の PtO_2 触媒による接触還元 化合物 (IV) 1.7 g を MeOH 20 ml に溶解し、 PtO_2 0.3 g の存在下接触還元を付し、6 hr 攪拌。反応後触媒をろ別し MeOH を留去、残留物を減圧蒸留に付し bp_2 43—45° の無色油状物として化合物 $\text{III}\alpha$ および $\text{III}\beta$ の混合物を 1.5 g (88%) を得る。

3-(4-*n*-Butoxybenzoyloxy)-1-diethylamino-2-methylbutane ($\text{II}\alpha$) 4-*n*-Butoxybenzoyl chloride¹²⁾ 3.3 g を無水 benzene 10 ml に溶解し、冷却攪拌下に 1-diethylamino-3-hydroxy-2-methylbutane ($\text{III}\alpha$) 2.8 g の無水 benzene 5 ml 溶液を滴下する。滴下終了後水浴上で 16 hr 加熱還流、氷室に放置することにより析出する結晶を吸引ろ取し化合物 $\text{II}\alpha$ の塩酸塩 4.8 g (73%) を得る。本結晶物は iso-PrOH より再結晶し mp 104—105° の無色針状晶として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1695 (C=O)。NMR (CDCl_3) δ : 5.16 (1H, double quartets, $J_{\text{H}_1-\text{CH}_2}=6$ Hz, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=4$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)。Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N HCl}$: C, 64.58; H, 9.21; N, 3.77. Found: C, 64.45; H, 9.20; N, 3.64.

3-(4-*n*-Butoxybenzoyloxy)-1-diethylamino-3-methylbutane ($\text{II}\beta$) 4-*n*-Butoxybenzoyl chloride 3.4 g, 1-diethylamino-3-hydroxy-2-methylbutane ($\text{III}\beta$) 2.9 g を用い化合物 $\text{II}\alpha$ の場合と同様に反応操作を行い、化合物 $\text{II}\beta$ の塩酸塩 5 g (74%) を得る。 iso-PrOH より再結晶し mp 115—117° の無色針状晶として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1695 (C=O)。NMR (CDCl_3) δ : 5.23 (1H, double quartets, $J_{\text{H}_1-\text{CH}_2}=6$ Hz, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}=3$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)。Anal. Found: C, 64.30; H, 9.18; N, 3.66.

化合物 ($\text{II}\alpha$) の4級塩 ($\text{I}\alpha$) 化合物 ($\text{II}\alpha$) 1.8 g に ethyl iodide 5 g を加え水浴上 14 hr 加熱還流する。放冷後析出する結晶をろ取、acetone-エーテルより再結晶し mp 160—161° の無色針状晶として化合物 $\text{I}\alpha$ 2.4 g (94%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1700 (C=O)。Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{NI}$: C, 53.77; H, 7.79; N, 2.85. Found: C, 53.85; H, 7.97; N, 2.78.

化合物 ($\text{II}\beta$) の4級塩 ($\text{I}\beta$) 化合物 $\text{I}\alpha$ と同様の反応操作を行い、化合物 $\text{II}\beta$ 1 g より mp 155—156° (acetone-エーテル) の無色針状晶として化合物 ($\text{I}\beta$) 1.4 g (91%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1680 (C=O)。Anal. Found: C, 53.78; H, 7.83; N, 2.75.

謝辞 本研究に際し、種々御助言を賜った東北大学薬学部薬品製造学教室の助教授福本圭一郎博士に感謝致します。またグレラン製薬株式会社 柳沢 昭社長ならびに高木 修研究開発本部長の御鞭撻に深謝致します。

12) a) J. B. Cohen, H. W. Dudley, *J. Chem. Soc.*, 97, 1737 (1910); b) C. Rohmann, B. Scheurle, *Arch. Pharm.*, 274, 110 (1936).