398. 加藤鉄三：4-Aminopyridin 誘導体の合成 (第2報¹⁾)

ピリデン系新抗ヒスタミン剤の合成

Tetsuzo Kato: Synthesis of 4-Aminopyridine Derivatives. II.

Synthesis of a New Antihistaminics of Pyridine Series.

(Women's Department, Tokyo College of Pharmacy*)

第1報¹⁾では3種のピリベンザミン類似化合物 (I) の合成経過並びに抗ヒスタミン作用に就いて報告した。

	R ₁	R ₂	
I a	CH ₃	CH ₃	II a
I b	H	CH ₃	II b
I c	H	H	II c

其の後 Idson²⁾ は既報の抗ヒスタミン剤を一括、詳細なる報文を発表しているが、其の間著者が合成した 4-アミノピリデン誘導体の記載は殆んど無い事を知り、茲に其後の新化合物の合成経過に就いて報告する。

著者の行つた方法は次の3法に大別できる。即ち

又此の他 4-Amino-2,6-lutidin³⁾ を原料とする法は好結果を見なかつた。¹⁾ 以上 A, B, C 3 法中 B 法は収量低く、第1報ではA法に依り目的物 (I) を得ている。此の法に依れば容易に Dimethylamino 基を Diäthyl-amino-, Piperidyl 基に代える事が出来る。即ち 4-Benzylamino-2,6-lutidin (II a) に *N*-(β-Chloräthyl)-piperidin (III), Diäthylaminoäthylchlorid (IV) を夫々常法により NaNH_2 存在下、トルオール溶媒 (又は溶媒無し) にて縮合せしめれば *N*-Benzyl-*N*-4(2,6-lutidyl)-β(1'-piperidyl)-äthylamin (V), 又は *N,N*-Di-

* Ueno-Sakuragi-cho, Daito-ku, Tokyo.

2) Bernard Idson: Chem. Rev. 17, No. 3.

1) 加藤, 太田: 本誌 71, 217 (1951).

3) 落合, 加藤: 本誌 71, 156 (1951).

äthyl-*N'*-4(2,6-lutidyl)-*N'*-benzyläthylendiamin (VI) を得る. 同様にして対応する α -Picolin 誘導体及び Pyridin 誘導体 (Table I) も容易に合成し得た.

更に著者は得量を検討する為に 4-Chlorpyridin を最後に縮合せしめんとして, 先ず *N,N*-Diäthyl-*N'*-benzyläthylendiamin (XI) を合成せんとした. 始め Benzylchlorid 及び Diäthylaminoäthylchlorid を計算量封管中加熱反應せしめると目的物の (XI) は殆んど得られず, *N,N*-Diäthyl-*N'*,*N'*-dibenzyläthylendiamin (XII) に移行した. 次に Chlorid 1 モル, アミン 2 モル用いると (XI) : (XII) = 1 : 2 の割合で得られた.

次に Benzaldehyd と Diäthylaminoäthylamin とで Schiff の塩基を作り, 木精溶媒, 塩化パラデウム又は酸化白金触媒で接触還元すれば円滑に水素を吸収して (XI) に移行した. 更に (XI) に 4-Chlor- α -picolin をトルオール溶媒中封管で反應せしめれば *N,N*-Diäthyl-*N'*-4(α -picolyl)-*N'*-benzyläthylendiamin (VIII) に移行する. 此の際 Kupferbronz 又は銅粉を入れる事により多少得量の増加を認めた. 此の法を C 法としたが, 収量は A 法 (60~80%得率) に比し多少落ちる事を認めたが, 此の法に依れば Benzyl 基の代りに容易に *p*-Methoxybenzyl, Furfuryl 基等を入れる事が出来る. 即ち Anisaldehyd 又は Furfurol を Benzaldehyd の代りに用いて, Dimethylaminoäthylamin⁴⁾ 又は Diäthylaminoäthylamin と反應せしめれば夫々対応する Schiff の塩基を経て, (VIII), (XIV), (XV) (Table II) に移行する. 此の際, Furfurol を使用する場合, 鉢酸の使用を避けて実施した. 斯くして得た Diamin に 4-Chlorpyridin 体を縮合せしめて *N,N*-Dimethyl-*N'*-4(2,6-lutidyl)-*N'*-*p*-methoxybenzyläthylendiamin (XVI), *N,N*-Diäthyl-*N'*-4(α -picolyl)-*N'*-furfuryläthylendiamin (XVII) (Table III) を合成し C 法により Dimethylaminoäthylanilin⁵⁾ より (XVIII) を得た.

Table I

	R ₁	R ₂	R ₃	Kp ⁶⁾	Salz (Fp)	Process	Ausb. %
V	—N<H>	CH ₃	CH ₃	Kp ₂ 190~200°	HBr-Salz 192°	A	77
VI	—N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₃	Kp ₇ 175~195°		A	69
VII	—N<H>	CH ₃	H	Kp ₄ 230~240° (浴温)		A	64
VIII	—N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	H	Kp ₅ 165~170°	Pikrat 186.5°	A (B)	66(44)
IX	—N<H>	H	H	Kp ₃ 170~180°		A	69
X	—N(C ₂ H ₅) ₂	H	H	Kp ₃ 200~204°	Pikrat 216°	A	67

Table II R₁-NHCH₂CH₂N(R₂)₂

	R ₁	R ₂	Kp	Salz (Fp)
XI	Benzyl	C ₂ H ₅	Kp ₃₀ 165~170° Kp ₅ 125~130°	Aurat 162~164°
XIII	<i>p</i> -Methoxybenzyl	CH ₃	Kp ₈ 140~144°	HCl-Salz 198~202° Pikrat 157~164°
XIV	<i>p</i> -Methoxybenzyl	C ₂ H ₅	Kp ₁₈ 186°	HCl-Salz 195~198° Pikrat 159~160°
XV	Furfuryl	C ₂ H ₅	Kp ₄₀ 147° Kp ₇ 108~110°	Pikrat 159~160°

4) Chem. Zentr. 1930, II 626; 大木: 本誌 70, 92 (1950).

5) Foulneau: Bull. soc. chim. France 11, 141.

6) いずれも無色粘稠液体であるが結晶水を持つて結晶化する傾向あり.

Table III $R_1-NCH_2CH_2N(R_3)_2$

$$\begin{array}{c} | \\ R_2 \end{array}$$

	R_1	R_2	R_3	Kp	Pikrat (Fp)
XVI	<i>p</i> -Methoxybenzyl	-4(2,6-lutidyl)	CH ₃	Kp ₄ 220~230°	194~196°
XVII	Furfuryl	-4(2-picolyl)	C ₂ H ₅	Kp ₈ 182°	156~158°
XVIII	Phenyl	-4(2-picolyl)	CH ₃	Kp ₇ 200~205°	195~197°
XII	Benzyl	Benzyl	C ₂ H ₅	Kp ₅ 180~190°	146~148°

以上 (V~X, XVI, XVII, XVIII) の9種の化合物の合成を行つたが、そのうち薬理作用に関し (V) に就いてはモルモット腸管に対する抗ヒスタミン性は顕著であり、又人体実験に就いては毒性は Benadryl の数分の1、抗ヒスタミン性は大体同程度、抗アセチルコリン性が強まる事が今迄の所判明した。又 (VI) に関しては動物実験の結果抗ヒスタミン性は認められなかつた。

此の実験は終始落合教授の御指導に依るもので、茲に厚く御礼を申上げる。又薬理試験をして頂いた東大医学部三沢教授、千葉大学医学部小林教授、実験に協力を頂いた興和化学東京研究所の諸氏及び分析を担当された東大薬学科中央分析室の諸氏に重ねて感謝の意を表する。

実 験 の 部

N-Benzyl-N-4(2,6-lutidyl)-β(1'-piperidyl)-äthylamin (V) i 4-Benzylamino-2,6-lutidin (IIa) 2 g に NaNH₂ 末 0.8 g を加え、湿気を避けて水浴上 15 分加温する。更に β-Chloräthylpiperidin-HCl 塩 2 g を加え油浴上徐々に温度を上げる。始め赤色になり次第に液化して還流されて来るが、液化が終り粘稠赤褐泥状物になる。浴温 140~150°, 20 分間で反応を終え、冷後内容物を水に注ぎ込み、エーテルで抽出、これを琥珀酸溶液で抽出し、再び NaOH アルカリ性となし、生ずる油状物質をエーテルで抽出、乾燥後蒸留し Kp₈ 182~220° の液体を得。蒸留を繰返し Kp₈ 188~195°, 1.8 g を得。尚塩酸、稀酸溶液で抽出処理すれば未反応の (IIa) が蒸留の際混じて来る。得率 66%。長く放置すればアセトンより Fp 75~83° の無色針状品を得。HBr 塩: Zp 191~192°, 木精、アセトンより無色柱状品。C₂₁H₂₉N₃ (Kp₈ 188~195°) 計算値 C 78.01, H 8.98, 実験値 C 77.45, H 8.53。C₂₁H₂₉N₃·2H₂O (Dihydrat Fp 75~83°) 計算値 C 69.9, H 9.2, N 11.6。実験値 C 70.0, H 9.4, N 11.7。

ii Benzylaminolutidin (IIa) 50 g に無水トルオール 50 cc を加え浴温 90° に攪拌し乍ら NaNH₂ 12 g をトルオール 36 cc に浮遊せしめて 30 分間に加える。後約1時間同温に攪拌し乍ら加温、次いで 140° 位に上げて内容を僅かに還流させ乍ら 50% β-Chloräthylpiperidin-トルオール溶液 84 cc を 30 分に滴下。尚8時間同温 (又は少しく上げるが内容は段々還流し難くなる。) で攪拌する。冷後水を加えトルオール層を分離して1夜放置。析出する結晶 (Dihydrat) はクロロホルムにとかして芒硝で乾燥、母液は水層をベンゾールで抽出したものとして芒硝で乾燥後蒸留、Kp₂ 190~200°, 58.5 g。得率78%。

N,N-Diäthyl-N'-4(2,6-lutidyl)-N'-benzyläthylendiamin (VI) 4-Benzylamino-2,6-lutidin (IIa) 2 g, NaNH₂ 0.8 g, Diäthylamino-äthylchlorid-HCl-salz 1.8 g を (V) i) と同条件で反応せしめて約 30 分加温、冷却後水に加えエーテル抽出。更に 10% HCl でエーテル層を振りアミンを遊離後蒸留す。蒸留を繰返し Kp₇ 175~195°, 2 g を得。無色粘稠液体。得率 69%。C₂₀H₂₉N₃ 計算値 C 77.1, H 9.3, 実験値 C 77.0, H 8.9。

N-Benzyl-N-4(α-picolyl)-β(1-piperidyl)-äthylamin (VII) 4-Benzylamino-α-picolin (IIb) 0.8 g, NaNH₂ 0.4 g, 無水トルオール 5 cc にとかし油浴 100°, 30 分。次に β-Chloräthylpiperidin-HCl 塩 0.8 g, NaJ 0.6 g を加えて浴温 130~140° で 3 時間加温。後前回同様処理して、Kp₄ 230~240° (浴温), 0.8 g を得。得率 66%。C₂₀H₂₇N₃ 計算値 C 77.7, H 8.7, 実験値 C 77.3, H 7.9。

N,N-Diäthyl-N'-4(α-picolyl)-N'-benzyläthylendiamin (VIII) i (A 法) 4-Benzylamino-α-picolin (IIb) 1 g, NaNH₂ 0.5 g, Diäthylaminoäthylchlorid-HCl 塩 1 g を前同様処理して Kp₈ 165~175° の無色粘稠液体約 1 g を得。得率 66%。Pikrat:Fp 185~186.5°, 醋エスより再結晶し黄色小柱品。C₁₉H₂₇N₃·2 C₆H₅N₃O₇ 計算値 C 49.2, H 4.3, 実験値 C 49.5, H 4.6。

ii (C 法) **N,N-Diäthyl-N'-benzyläthylendiamin (XI)** 2.5 g, 4-Chlor-α-picolin 0.8 g, NaJ 1g 及び Kupferbronz 0.2 g, 無水トルオール 5 cc を封管中 170° で 12 時間。開管後木精で洗い濾液を濃縮、NaOH アルカリ性となし、エーテル抽出し、更に稀酸溶液で分離後蒸留。Kp₅ ~120° を除き、Kp₅ 165~170°, 0.8 g。得率 44%。Pikrat:Fp 184~185°。i) の Pikrat と混融し融点降下を認めず。

N-Benzyl-N-4-pyridyl-β(1-piperidyl)-äthylamin (IX) 4-Benzylaminopyridin 1 g, NaNH₂ 0.5 g,

無水トルオール 5 cc を水浴上湿氣を避けて 30 分。後 β -Chloräthylpiperidin-HCl 塩を加えて同様処理。Kp₃ 165~167° の無色粘稠液体 1.1 g を得。得率 69%。C₁₉H₂₅N₃ 実験値 C 77.0, H 8.9, 計算値 C 77.2, H 8.5.

N,N-Diäthyl-*N'*-4-pyridyl-*N'*-benzyläthylendiämin (X) 4-Benzylaminopyridin 1 g, NaNH₂ 0.5 g, Diäthylaminoäthylchlorid HCl 塩 1.1 g をトルオール 6 cc にとかし油浴上 150~160° で 3 時間還流。放冷後水 50 cc に加えて前回同様処理。蒸留を繰返して Kp₆ 200~204° の主留分 1 g を得。無色粘稠液体。得率 67%。Pikrat: Fp 214~215°。アセトンより黄色柱狀品。C₁₈H₂₅N₃ 実験値 C 75.3, H 8.9, N 14.8, 計算値 C 76.2, H 8.8, N 14.8。C₁₈H₂₅N₃·2C₆H₅N₃O₇ 実験値 C 48.4, H 4.5, N 17.0, 計算値 C 48.5, H 4.2, N 17.0.

N,N-Diäthyl-*N'*,*N'*-dibenzyläthylendiämin (XII) 及び *N,N*-Diäthyl-*N'*-benzyläthylendiämin (XI) i) Diäthylaminoäthylamin 2 g, Benzylchlorid 2 g (計算量 2.1 g) を封管, 140° で 10 時間反應せしむ。開管後 NaOH アルカリ性となしエーテル抽出し, 乾燥後蒸留。Kp₅ 130°, 0.1 g; Kp₅ 180~190°, 2.3 g。後者は無色液体。Pikrat: Fp 146~148°, 黄色板狀品 (アセトンより)。C₂₀H₂₅N₂·2C₆H₅O₇N₃ 実験値 C 50.4, H 4.2, N 14.8, 計算値 C 50.8, H 4.2, N 14.8.

ii) Diäthylaminoäthylamin 1 g, Benzylchlorid 1 g, 封管 120° で 5 時間。同様処理して Kp₅ 120~130° 0.5 g, Kp₅ 170~185° 1 g を得。前者は Pikrat 結晶化困難, 塩化金塩 Fp 156~158°, 木精より再結晶し微黄色針狀品。後者は塩化金塩結晶化困難。Pikrat: Fp 145°。i) の Pikrat と混融により同一物なる事を確認。前者は分析により Menobenzyl 体 (XI) と確認す。C₁₃H₂₅N₂·2HCl·2AuCl₃ 実験値 C 18.2, H 2.8, N 3.1, 計算値 C 17.6, H 2.7, N 3.1.

iii) Diäthylaminoäthylamin 1 g, Benzaldehyd 0.9 g を直接加えると白濁発熱を伴つて反應する。エーテル 10 cc を加えて 1 夜放置。脱水芒硝で乾燥。濾過後, 濃縮しその儘木精 50 cc にとかし, パラヂウム炭 (1% 塩パラヂウム 10 cc と 0.2 g 活性炭より) 触媒で, 接触還元を行う。約 200 cc を 1 時間にて吸収して, 吸収速度緩慢になる。濾過後濃縮しエーテルに移し水洗す。次に 10% HCl で抽出す。水洗液より原料の Diamin を回収し, エーテル残渣より Benzylalkohol と考えられるものを認めた。HCl 水溶液に移行したものをよくエーテルで洗い, NaOH アルカリ性となし, 析出する油をエーテル抽出, 蒸留を繰返して Kp₃₀ 165~170° の無色液体約 3 g を得。塩化金塩: アセトンより微黄色針狀品, Fp 160~164°。ii) の Aurat と融点降下を認めず。

Dimethylaminoäthylamin⁸⁾ Dimethylaminoäthylchlorid-HCl 塩 50 g を少量ずつ, 激しく攪拌し乍ら, 500 cc 28% アモモニヤ水及び 55 g KJ の溶液中に加える。次に還流冷却器を附して水浴上加温して NH₃ を可及的飛ばして後, 塩酸にて中和, 水浴上濃縮する。生ずる結晶をコルベンに入れ, 50 g NaOH を少量の水にとかし, 充分冷却し乍ら加える。白煙を上げ発熱して液化する。後水浴上減圧蒸留に附し, 留出分を KOH で脱水後蒸留 Kp 100~110°, 20~25 g 再留して Kp 105~108°。Pikrat: Zp 215°, 黄色針狀品, 文献に一致す。

N,N-Dimethyl-*N'*-*p*-methoxybenzyläthylendiämin (XIII) Dimethylaminoäthylamin 2 g, Anisaldehyd 3.1 g を (VII) iii) 同様処理して Kp₈ 140~144°, 無色液体 1.2 g。塩酸塩 Fp 202° (Hygroscopisch), 木精アセトンより無色針狀品。Pikrat: Fp 157~164°, 黄色針狀品。C₁₂H₂₀N₂O·2HCl·H₂O 実験値 C 48.7, H 7.9, 計算値 C 48.5, H 8.0.

N,N-Diäthyl-*N'*-*p*-methoxybenzyläthylendiämin (XIV) Diäthylaminoäthylamin 3 g, Anisaldehyd 2.6 g を同様処理して Kp₁₆ 180~185°。無色液体 3 g。塩酸塩 Fp 194~196°。木精アセトンより無色柱狀品。Pikrat: Fp 158~159°, 木精より黄色針狀品。C₁₄H₂₄N₂O·2HCl 実験値 C 54.3, H 8.8, N 8.4, 計算値 C 54.4 H 8.4, N 9.0。C₁₄H₂₄N₂O·2C₆H₅N₃O₇ 実験値 C 45.0, H 4.3, N 16.4, 計算値 C 44.9, H 4.3, N 16.1.

N,N-Diäthyl-*N'*-furfuryläthylendiämin (XV) Diäthylaminoäthylamin 4.7 g, Furfurol 4.5 g を同様処理して水添。濾過後蓆酸溶液で求むる Diamin を抽出して Kp₇ 108~110° 3 g を得。無色液体。放置して置くと徐々に着色する。松村反應陽性⁹⁾。Pikrat: Fp 159~160°, アセトンより黄色針狀品。C₁₁H₂₀N₂O·2C₆H₅N₃O₇ 実験値 C 42.8, H 4.3, N 17.7, 計算値 C 42.2, H 4.0, N 17.1.

N,N-Dimethyl-*N'*-4-(2,6-lutidyl)-*N'*-*p*-methoxybenzyläthylendiämin (XVI) *N,N*-Dimethyl-*N'*-*p*-methoxybenzyläthylendiämin (XIII) 0.5 g, 4-Chlor-2,6-lutidin 0.3 g, Kupferbronz 0.1 g, Toluol 5 cc を封管 160° で 3 時間。 (VII) ii) に準じて Kp₄ 230~240° (浴温) を得。無色液体。Pikrat: Fp 198~200° アセトンより黄色針狀品。C₁₉H₂₇N₃O·2C₆H₅N₃O₇ 実験値 N 15.9, 計算値 N 16.3.

N,N-Diäthyl-*N'*-4-(α -picolyl)-*N'*-furfuryläthylendiämin (XVII) *N,N*-Diäthyl-*N'*-furfuryläthylendiämin (XV) 1.5 g, 4-Chlor- α -picolin 1 g, Kupferbronz 0.2 g, 無水アルコール 5 cc を (VII) ii) 同様処理して Kp₆ 106°, 0.2 g, (Pikrat Fp 154°, 原料 (XVI) Pikrat に一致) Kp₆ 182°. 0.6 g, 無色液体。Pikrat Fp 156~158°, 醋エスより黄色砂狀品。C₁₇H₂₅N₃O·2C₆H₅N₃O₇ 実験値 C 46.9, H 4.2, N 16.9, 計算値 C

8) Chem. Zentr. 1930. II 626.

9) Furfurol のみを同条件, 即ち酸化白金触媒, 木精溶媒, 常圧接触還元するも 1 モル以上の水素は吸収しない。

46.7, H 4.1, N 16.2.

N,N-Dimethyl-*N'*-4(α -picolyl)-*N'*-phenyläthylendiamin(XVIII) *N,N*-Dimethyl-*N'*-phenyläthylendiamin (Kp₈ 102°) 2 g, NaNH₂ 0.5 g, トルオール 6 cc, 水浴 30 分後, 4-Chlor- α -picolin 1.7 g を加えて 120~130°, 5 時間加熱還流. 後(V) と同様処理して Kp₈ 120~180°. 再留して Kp₈ 140~145° の無色液体を得. Pikrat: Fp 192°, 黄色小針状晶. C₁₆H₂₇N₃·2C₆H₃N₃O₇ 実験値 C 46.9, H 4.1, N 17.5, 計算値 C 46.5 H 3.7, N 17.4.

Summary

Nine kinds of new antihistaminics of pyridine series were synthesized. *N,N*-Diethyl-*N'*- γ -lutidyl-*N'*-benzylethylenediamine (VI) (picolyl- (VIII), pyridyl- (X)) and *N*-benzyl-*N'*- γ -lutidyl- β -(1-piperidyl)-ethylamine (V) (picolyl (VII), pyridyl (IX)) were obtained by the respective condensation of 4-benzylamino-lutidine (IIa), -picoline (IIb), and -pyridine (IIc) with diethylaminoethyl chloride and *N*- β -chloroethylpiperidine (III). Schiff's bases, obtained from anisaldehyde and dimethyl- or diethyl-aminoethylamine, were reduced to give *N,N*-dimethyl-*N'*-*p*-methoxybenzylethylenediamine (XIII) and *N,N*-diethyl compound (XIV). The use of furfural instead of anisaldehyde gave *N,N*-diethyl-*N'*-furfurylethylenediamine (XV). *N,N*-Dimethyl-*N'*- γ -lutidyl-*N'*-*p*-methoxybenzylethylenediamine (XVI) was obtained from (XIII) and 4-chlorolutidine, *N,N*-diethyl-*N'*- γ (α -picolyl)-*N'*-furfurylethylenediamine (XVII) from (XV) and 4-chloropicoline, and *N,N*-dimethyl-*N'*- γ (α -picolyl)-*N'*-phenylethylenediamine (XVIII) from *N,N*-dimethyl-*N'*-phenylethylenediamine and 4-chloro- α -picoline.

(Received July 21, 1951)

399. 落合英二, 池原森男, 加藤鉄三, 池川信夫: 石炭タール

塩基成分の一新分離精製法

Eiji Ochiai, Morio Ikehara, Tetsuzo Kato and Nobuo Ikekawa:

A New Method of Separation of Basic Components of Coal Tar.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo*)

石炭タール塩基成分の定性及び分離精製に就いては既に多数報告されている。これ等の大多数は分溜を中心に塩類の溶解度の差異を利用し、或は塩基度又は分配係数の差を利用した部分抽出等の方法を併用したものであるが、尙未解決の点が少なくない。著者等も本邦産のタール塩基成分の定性分析と分離精製の研究に着手し、その低溜分に就いては既に十余年前¹⁾ 又最近²⁾ 中溜分に就いて報告している。この中、前者はピリジン核の α 又は γ の CH₃ 基の活性を利用して之を Styryl 誘導体とし、之等のクロマトグラフにより各組成分を検出する一方、Pyridin, α -Picolin を分溜により分離し、中間溜分からは Pyridin を難溶性過塩素酸塩として分離精製し、又ルチデン溜分より 2,6-Lutidin を塩酸塩として分離する事に成功したのみで他の成分を簡単に分離する方法が解決できなかった。又後者は之を *N*-Oxyd に誘導し、ニトロ化体混合物のクロマトグラフにより各成分を探索し、又ニトロ化体の再結晶により分離精製する事を骨子としたものである。本法は著者等の教室の如くヒノリンを 4-Nitro-chinolin-*N*-oxyd として利用する場合好適であるが、他の成分の分離には不十分で且又一般向きでない。当教室

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 落合, 萩庭: 本誌 60, 442 (1940); 落合, 藤間: 本誌 62, 370 (1942).

2) 落合, 池原: 本誌 70, 265 (1950).