- (±) 発育の判明しないもの
- (+) 小量ではあるが、明かに発育しているもの
- (++) ほぼ試験管表面一杯に発育したもの
- (+++) 管壁に 3~5 mm 這い上つて発育したもの
- (####) 管壁に沿つて約 10 mm 発育し、而も菌苔の厚いもの
- (#####) 鳥型の場合、培地液面下に団子様の大菌塊を作つたもの

大阪大学医学部薬学科, 国立刀根山療養所

Summary

Examination of *in vitro* antibacterial power of isonicotinyglycine hydrazide against tubercle bacilli showed that the compound also possessed a fair amount of antibacterial action against human tubercle bacilli and, therefore, such actions were examined with various hydrazides. The samples were divided into aliphatic, aromatic, and heterocyclic compounds, and few of each group were tested. Special attention was paid to compounds containing glycine and it was found that the antibacterial action of heterocyclic compounds, especially those of pyridine series, were found to be the greatest. Aromatic compounds were found to be the next, and the aliphatic compounds possessed a very weak action. The culture medium used was a modified Kirchner medium and the strains used were H₃₇Rv, Aoyama B, Takagaki and H₂ strains of human type, Minowa strain of bovine type, and Takeo strain of avian type tubercle bacilli.

(Received May 9, 1952)

313. 妹尾三郎, 三田 周: 1-フェニル-2-デメチルアミノプロパンの光学異性体の合成*

Saburo Senoh and Itaru Mita: Synthesis of Optical Isomers of
1-Phenyl-2-dimethylaminopropane.

(Institute of Industrial & Scientific Research, University of Osaka**
and Research Laboratory, Santendo Pharmaceutical Co., Ltd.***)

1-phenyl-2-aminopropane と 1-phenyl-2-methylaminopropane とは *dl*-体並びに *d*-体が覚醒剤として使用されているが、更にメチル化された 1-phenyl-2-dimethylaminopropane は毒性及び覚醒作用が前の二者よりも著しく小さいこと¹⁾ 以外に余り薬理作用に関する報告もなく、その光学異性体の合成に就いては何等の報告もない。著者等は光学異性体と薬理作用との関係を究明する目的で合成を試み、成功したので報告する。

dl-1-phenyl-2-dimethylaminopropane の合成に関しては Temmler 社の特許²⁾ 等数種の方法³⁻⁵⁾ がある。*d*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane hydrochloride は金尾等⁶⁾ の記載があるが、その製法に就いては不明である。著者等は先ず光学活性 1-phenyl-2-methylaminopropane のメチル化を試み、常法に従つてデメチル硫酸と苛性ソーダとを作用させたが十分に目的を達せず、1-phenylpropene を得た。次にフェニルアセトンとデメ

* 日本薬学会年会 (1951 年 7 月 3 日) で発表。

** Kitahanada-cho, Sakai.

*** Shimoshinjo-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) A. Novelli, M. L. Tainter: J. Pharmacol Exptl. Therap. **77**, 324 (1943).

2) H. Temmler: Fr. Pat. 844,226; C. A. **1940**, 7997. 3) A. Novelli: C. A. **1940**, 1627.

4) E. H. Woodruff, J. P. Lambooy, W. E. Burt: J. Am. Chem. Soc. **62**, 922 (1940).

5) D. Shiho, K. Kanayama: 日化 **65**, 237 (1944).

6) 金尾, 篠原: 臨床医報 **1**, 164 (1947).

7) Braun, Heider, Neumann: Ber. **49**, 2616 (1916).

チルアミンとをニッケルを触媒とし, メタノール中で高圧接触還元して容易に *dl*-1-phenyl-2-dimethylamino-propane (I) を得た. (I) の塩酸塩は mp 157~159° で文献と一致す. 又 (I) にヨードメチルを作用させると mp 228~229.5° の *dl*-1-phenyl-2-dimethylaminopropene methiodide (II) を得る. 之は前に Braun 等⁷⁾ が 1,2-dimethyl-indoline methochloride より得たものと一致す. (II) を塩化銀と処理して *dl*-1-phenyl-2-dimethylaminopropene methochloride (III) を得た. (III) は mp 218~220° (decomp) の強吸湿性の結晶である.

さて (I) をメタノール中で酒石酸を用いて光学分割すれば mp 152~153° の *d*-1-phenyl-2-dimethylamino-propane *d*-bitartrate (IV) の結晶が析出し, 之を分解し *d*-1-phenyl-2-dimethylaminopropene hydrochloride (V) を得た. 又母液を分解して得られた塩酸塩の粗結晶をアセトンと処理することにより純粋な *l*-1-phenyl-2-dimethylaminopropene hydrochloride (VI) を得た. 茲に得られた光学異性体は (V): mp 182~183°, $[\alpha]_D^{15} + 13.1^\circ$ ($c=10.0$, water); (VI): mp 182~183°, $[\alpha]_D^{16} - 13.1^\circ$ ($c=10.0$, water) の如き物理恒数を示し, 分析値も一致す. 金尾等⁸⁾ によれば (V) は mp 180°, $[\alpha]_D^{25} + 16.41^\circ$ ($c=1.88$, water) である.

尙薬理作用に就いては現在京大薬理学教室で実験中である.

実験の部

光学活性 1-Phenyl-2-methylaminopropene のメチル化 光学活性 1-phenyl-2-methylaminopropene 0.10 mol に対してデメチル硫酸 0.055 mol, 0.11 mol; 苛性ソーダ水溶液 0.12 mol, 0.25 mol を夫々種々な条件下に作用させ, 塩基性部より光学活性 1-phenyl-2-dimethylaminopropene hydrochloride を単離せんと試みたが不成功に終つた. 即ち塩基性部より得た粗製塩酸塩結晶に種々再結晶を試みたが, 融点範囲の広いものしか得られなかつた. この際緩和な実験条件下でも必ず低沸点の中性油が得られ, 之はエーテル中で容易に臭素を消費し mp 67° の長針状品を与え, 文献記載の 1-phenyl-1,2-dibromopropene と一致する故, 中性油は 1-phenylpropene であろう.

***dl*-1-Phenyl-2-dimethylaminopropene (I)** フェニルアセトン 200 g, デメチルアミン 90 g, メタノール 120 g, ラネーニッケル触媒 20 g を振盪式オートクレーブ中で接触還元を行う. 反応温度 70°, 時間 2 時間半, 水素圧 20 気圧, 反応終了後, 触媒を汙別し, 汙液からメタノールを留去し残留物を塩酸酸性とし蒸発乾固後, 少量のアセトンを加え汙過すれば粗結晶 190 g を得. メタノールから再結晶, 少し吸湿性の無色板状品として (I) の塩酸塩 mp 157~159° を得. (文献は mp 156~158°³⁾; 159~161°⁴⁾; 157~158°⁵⁾).

尙上記粗結晶 190 g に濃アルカリを加えて析出する油を分取し, 減圧蒸留すれば bp₅ 82~86° の無色油として (I) を 140 g 得. 理論収量 58%. (文献は bp₁₈ 82°²⁾; bp₁₂ 100°⁴⁾).

***dl*-1-Phenyl-2-dimethylaminopropene methiodide (II)** (I) 2.3 g, ヨードメチル 2.7 g を寒剤で冷却して合すると全体結晶化する. 之を水 4.5 cc で 2 回再結晶し (II) の無色柱状品 4.0 g を得. mp 228~229.5°. Braun 等⁷⁾ が得た物 mp 228° と一致.

***dl*-1-Phenyl-2-dimethylaminopropene methochloride (III)** 硝酸銀 3.36 g から常法によつて製した塩化銀と温水 16 cc との中へ, (II) 4.0 g を少量づゝ攪拌し乍ら加え暫時加温後, 汙過し汙液を蒸発乾固し, 少量のアセトンを加えて汙過すると極めて吸湿性の強い無色骸子状品 1.4 g を得. mp 218~220° (decomp). C₁₂H₂₀NCl 計算値 C 67.42, H 9.43, 実験値 C 67.44, H 8.91.

***d*-1-Phenyl-2-dimethylaminopropene *d*-bitartrate (IV)** 酒石酸 46 g をメタノール 92 g に加温溶解せる溶液に (I) 50 g を加えて溶解させ, 冷所に 2~3 日間放置し析出せる結晶を汙過し, 少量のメタノールで洗滌すれば無色板状品 35.5 g を得. 倍量のメタノールから再結晶. mp 152~153°. C₁₈H₂₈NO₂ 計算値 N 4.47, 実験値 N 4.40.

***d*-1-Phenyl-2-dimethylaminopropane hydrochloride (V)** (IV) 35.5 g を温水 24 cc に溶解し冷却攪拌し乍ら苛性ソーダ 10 g を加え、析出する油を分取し減圧蒸留すると (V) の塩基を無色油として 17.2 g 得. $bp_{2.5}$ 72~74°, d_4^{22} 0.9045, $[\alpha]_D^{22} + 3.65^\circ$ ($c=100$). 之を塩酸酸性とし蒸発乾固後少量のアセトンを加えて汙過すると無色板状晶 19.5 g を得. mp 182~183°, $[\alpha]_D^{16} + 13.1^\circ$ ($c=10.0$ water), $[\alpha]_D^{23} + 14.8^\circ$ ($c=10.0$, 12.7-N HCl). $C_{11}H_{18}NCl$ 計算値 C 66.14, H 9.08, N 7.01, 実験値 C 66.26, H 8.65, N 6.84.

***l*-1-Phenyl-2-dimethylaminopropane hydrochloride (VI)** 前述 (V) の母液と洗滌液とからメタノールを留去した残液に苛性ソーダ 17 g, 水 40 cc を加え加温攪拌後静かに冷却すると、酒石酸ソーダは器底に結晶し油のみ析出。之を傾斜で取り減圧蒸留すると (VI) の粗塩基 29 g を得。之を塩酸酸性とし蒸発乾固後、アセトンを加え汙過して得られた結晶を無水エタノール 20 g から再結晶して得た結晶 11.6 g, mp 156~179° に、アセトン 80 g を加え 1 時間還流加熱後、温時汙過すればアセトンに難溶の結晶 5.0 g, mp 180~183° を得。又汉液を 1 夜冷所に放置すれば無色板状晶 3.5 g を得. mp 182~183°, $[\alpha]_D^{16} - 13.1^\circ$ ($c=10.0$ water). $C_{11}H_{18}NCl$ 計算値 N 7.01, 実験値 N 7.12.

大阪大学産業科学研究所, 参天堂製薬株式会社研究部

Summary

By the high pressure catalytic reduction of phenylacetone and dimethylamine, with a nickel catalyst, *dl*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane was obtained in 58% yield. This was resolved into optical isomers, using tartaric acid, to *d*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane hydrochloride, m.p. 182~183°, $[\alpha]_D^{16} + 13.1^\circ$, and *l*-compound, m.p. 182~183°, $[\alpha]_D^{16} - 13.1^\circ$.

(Received May 22, 1952)

314. 妹尾三郎：1-フェニル-2-デメチルアミノプロパンの立体構造並びに 1-フェニル-2-アミノプロパン同族体の旋光性に就いて*

Saburo Senoh: Absolute Configuration of 1-Phenyl-2-dimethylaminopropane and Optical Activity of Homologs of 1-Phenyl-2-aminopropane.

(Institute of Industrial & Scientific Research, University of Osaka)

著者は前報で 1-phenyl-2-dimethylaminopropane の光学異性体の合成法を報告したが、今回それらの異性体の立体構造を決定し得た。又 1-phenyl-2-aminopropane 同族体の旋光性に就いて二三の理論的考察を試みたので報告する。

前報で得た *d*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane (I) 及び *l*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane (II) に夫々ヨードメチルを作用させると、*l*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane methiodide (III) と *d*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane methiodide (IV) とが得られる。前に Freudenberg 等¹⁾ は天然系 *l*-エフェドリンより導いた *d*-1-phenyl-2-methylaminopropane にヨードメチルとタリウムアルコラートとを作用させて (III) mp 204~205°, $[\alpha]_{578} - 32.89^\circ$ ($c=2.76$ water) を、又所謂非天然系 (−)-アラニンより数工程を経て (IV) mp 198~199°, $[\alpha]_{578} + 39.65^\circ$ ($c=2.04$ water) を得ているが、著者が得た (III) は mp 197~198°, $[\alpha]_D^{18} - 3.7^\circ$ ($c=3.0$ water), $[\alpha]_{578}^{18} - 4.0^\circ$ ($c=3.0$ water); (IV) は mp 197~198°, $[\alpha]_D^{18} + 3.7^\circ$ ($c=3.0$ water) なる物理恒数を示し、Freudenberg 等の値と相違した。そこで別に合成によつて得た *d*-1-phenyl-2-methylaminopropane (V) 及び *l*-1-phenyl-2-methylaminopropane (VI) に夫々ヨードメチルと苛性ソーダとを作用させたところ、前述の (III) 及び (IV) と全く同一物質が得られた。前に Schmidt²⁾ によつて (V) の β 位の炭素が天然系エフェドリンと同一立体構造であることが証明され、又 Freudenberg 等¹⁾ によつて天然系エフェドリン

* 日本薬学会年会 (1951 年 7 月 3 日) で発表。

1) K. Freudenberg, F. Nikolai: Ann. **510**, 223 (1934).

2) E. Schmidt: Arch. Pharm. **252**, 120 (1914).