2) The pK_a of the equilibrium such as (II) in aqueous solution was found to be 3.54 for (B) which is extremely small compared to that of 9.17 for (A) and (C).

3) The pK_a of the equilibrium such as (VIII) in conc. sulfuric acid was: (A) = -6.55, (B) = -6.27, (C) = -7.11, (D) = -6.55, which showed that the values for the N-oxide compounds were larger in both cases.

The above results were explained from the resonance effect of the substituents, and the resonance energy contributed by the amino radical in (I) and (IV) were calculated as 22~23 kcal. per mole.

(Received October 28, 1952)

45. 加藤鉄三, 萩原昌彦: ピリジン系新抗ヒスタミン剤の合成 (第3報¹⁾)

4-Aminopyridin 誘導体の合成

Tetsuzo Kato and Akihiko Hagiwara: Syntheses of Antihistamines of Pyridine Series. III. Synthesis of 4-Aminopyridine Derivatives.

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

前報¹⁾で12種の4-Aminopyridin 誘導体の合成経過並びに抗ヒスタミン作用に就いて報告した。其の後新たに19種の類似化合物, 並びに6種の中間成績体を合成したので茲に報告する。

(Table I, II, III)

Aldehyd と Amin より Schiff の塩基を製し, これを蒸溜して精製後還元する法は R' が Dimethylamino (Table I) 以外は好収量で得られる。又ハロゲン誘導体は脱ハロゲン化される為この法を適用出来ず前報¹⁾に従い合成した。

次に対応する第三級アミンは, 前報に倣い (I), (II), (III), (VI) は Pyridin の 4-Halogen 置換体と封管中 Kupferbronz の存在下縮合せしめて, Table II (VII~XIII) に移行し得た。又 IV, V は Na-amid 存在下対応する Halogenid と縮合せしめ, Table II (XIV, XV, XVI, XVII) を得た。又 Benzyl 誘導体を Phenyl

誘導体に換える試みは先ず Anilin 又はその Chlor, 又は Methoxy 誘導体と Dimethylaminoäthylchlorid をトルオール溶媒, K₂CO₃ 存在下縮合せしめ第二級アミンに移行, これを NaNH₂ 存在下 4-Halogenpyridin と縮合せしめて Table II (XVIII~XXV) を得た。

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

1) 第1報: 加藤, 太田: 本誌 **71**, 217 (1951); 第2報: 加藤: 本誌 **71**, 1381 (1951).

Table I RNHR'

	R	R'	K.p. (F.p.)	Salz	Ausb. %
I		-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)	K.p. ₃₀ 165~175°	Pikr. Z.p.202°	17
II		-CH ₂ CH ₂ -N	K.p. 107°	Oxalat F.p.214°	74
III	<i>p</i> -Methoxybenzyl	-CH ₂ CH ₂ -N	K.p. ₃ 170~172°	HCl-Salz F.p. 224~225°	84
IV	<i>p</i> -Chlorbenzyl	-4-(2,6-Lutidyl)	K.p. _{0.3} 183~187° (F.p. 179~181°)	—	49
V	<i>p</i> -Chlorbenzyl	-4-Pyridyl	K.p. _{0.8} 193~196° (F.p.137.5~138.5°)	—	58
VI	<i>p</i> -Chlorbenzyl	-CH ₂ CH ₂ -N	K.p. ₇ 182~187°	HCl-Salz F.p.255~256°	39

薬理作用：Magnus 法に依りモルモットの腸管を用いて 10⁻⁶ ヒスタミン (又はアセチルコリン) に対する拮抗濃度を調べた²⁾。(XV) が最も優れ、ヒスタミン 1γ に対して 0.8 γ にて充分拮抗した (Table II)。尙おベンゾール核が N に直結する化合物 (XVIII~XXV) は抗ヒスタミン作用は弱かつた。又 R₂ が Diäthyl-amino 基 (VIII, XII, XIII) はいずれも弱かつた。

R''
Table II R·NCH₂CH₂R'

	R	R'	R''	K.p./m.m.	Salz (F.p.)	Ausb. %	Antitist.* wirkg.
VII	Frurfuryl	-N(CH ₃) ₂	4-(2,6-Lutidyl)	200°/1 (Bd.)	Pikrat 172~175°	21	
VIII	"	-N(C ₂ H ₅) ₂	"	228~232°/4	" 142~144°		(-)
IX	"	-N	"	185~190°/1			
X	"	"	4-(2-Picolyl)	200°/1			
XI	<i>p</i> -Methoxybenzyl	"	4-(2,6-Lutidyl)	174°/0.05	" 225°		80 γ
XII	"	-N(C ₂ H ₅) ₂	"	215~216°/3		30.2	(-)
XIII	"	"	4-(2-picolyl)	250~253°/4		28	(-)
XIV	<i>p</i> -Cl-benzyl	-H(CH ₃) ₂	4-(2,6-Lutidyl)	180~185°/ 0.35~0.42		86.5	6 γ
XV	"	"	4-Pyridyl	184~190°/0.3		49	0.8 γ
XVI	"	-N	4-(2,6-Lutidyl)	195~200°/0.4		45	20 γ
XVII	"	"	4-Pyridyl	202~204°/0.6		55	2 γ
XVIII	<i>p</i> -Cl-phenyl	-N(CH ₃) ₂	"	182°/2	" 221~224°	29	(-)
XIX	<i>o</i> -Cl-phenyl	"	"	170~180°/2	Oxalat 172~174°	41	(-)
XX	<i>p</i> -Methoxyphenyl	"	"	192°/1	HCl 241~243°	29	(-)
XXI	<i>o</i> -Methoxyphenyl	"	"	170~175°/2	Oxalat 190~191°	39	800 γ
XXII	Phenyl	"	4-(2,6-Lutidyl)	149~150°/1.5	Pikrat 216~218°	21	100 γ
XXIII	<i>p</i> -Methoxyphenyl	"	"	165~166°/2	" 177.5~180°	19	(-)
XXIV	<i>o</i> -Methoxyphenyl	"	"	163~164°/2	" 195~197.5°	20	(-)

* Magnus 法に依りモルモット腸管に対し、磷酸ヒスタミン 1γ に拮抗する γ 数。

以上の研究は終始落合教授の御指導に依るもので茲に厚く御礼申上げる。又薬理試験並びに臨床実験は東大 三沢教授、千葉大 小林教授、小倉、秋山氏に依るものであり重ねて感謝の意を表する。更に実験に協力された中村

2) 小倉, 秋山: 日本薬理学雑誌 47, 3, 4, 20.

徳子, 池田志津両嬢, 分析を担当された東大中央分析, 終始研究の御援助を賜った東京薬科大学 寺阪部長, 並びに興和化学東京研究所の諸氏に, 最後に研究費の一部は厚生省科学研究費に依るものであり併せて感謝の意を表する。

実 験 の 部

N,N-Dimethyl-N'-furfuryl-äthylendiamin (I) N,N-Dimethyl-äthylendiamin 3.5 g に Furfural 4 g を加える。発熱して Schiff の塩基を作る。1 日放置後木精 20 cc にかし PtO₂ 0.1 g 触媒, 還元す。3 時間で 880 cc H₂ 吸収。汙過し, 濃縮後エーテルにかし水洗後, 5%酢酸で抽出する。Na₂CO₃ で中和, 再びエーテルで抽出。乾燥後常法蒸留して Kp₈₀ 165~175°, 1.5 g. Pikrat: Zp 202°, 黄色針状晶 (アセトンより)。得率 25%。C₉H₁₆ON₂·C₆H₈O₇N₃ 計算値 C 45.3, H 4.7, 実験値 C 45.19, H 3.9。

N-Furfuryl-β-(1-piperidyl)-äthylamin (II) β-(1-Piperidyl)-äthylamin 8 g に Furfural 6 g を加える。発熱を伴う。更に無水ベンゾール 20 cc を加えて水浴上 30 分還流後, ベンゾールを留去。白濁せるベンゾール留出後, Kp₁₀ 148~151° のシッフの塩基 11.4 g を得 (得率 88.3%)。これを 10 g Pd-炭末 (10% 塩化パラジウム 5 cc 及び活性炭 0.2 g より) 触媒木精溶媒中水添。1100 cc H₂ 吸収後 (1.5 時間) 汙過し常法処理し蒸留, Kp₁ 105~110° 7 g を得。得率 74%。Oxalat: 白色柱状晶 Fp 214°。C₁₂H₂₀ON₂ 計算値 N 13.5, 実験値 N 13.34。

N-(p-Methoxybenzyl)-β-(1-piperidyl)-äthylamin (III) β-(1-Piperidyl)-äthylamin 4.95 g, p-Anisaldehyd 5.3 g を混合水浴上 1 時間加熱, ベンゾール 20 cc を加え K₂CO₃ で乾燥後蒸留 Kp₃ 177~179° 6.75 g を得る。得率 70%。ここに得たシッフの塩基を Pd-炭末で (II) の如く還元処理し, Kp₃ 170~172° 5.68 g を得。得率 84%。HCl 塩: Fp 224~225° 無色針状晶 (木精アセトンより)。C₁₅H₂₄ON₂·2HCl 計算値 N 8.7, 実験値 N 8.59。

4-(p-Chlorbenzylamino)-2,6-lutidin (IV) p-Chlorbenzylamin 4.2 g と 4-Chlor-2,6-lutidin 2.1 g を封管中 160° に 5 時間加熱。内容物を苛性ソーダアルカリ性となし, ベンゾール抽出。KOH で乾燥後蒸留し, Kp_{0.3} 183~187°, 1.82 g 得た。得率 49%, Fp 179~181.5° の無色斜方晶 (酢エスより)。C₁₄H₁₅N₂Cl 計算値 N 11.3, 実験値 N 11.07。

4-(p-Chlorbenzylamino)-pyridin (V) p-Chlorbenzylamin 2.55 g, 4-Chlorpyridin 1.7 g を封管中 160°, 5 時間。内容物を NaOH アルカリ性となし, 前と同様処理し, Kp_{0.8} 193~196°, 1.9 g. 得率 58%。Fp 137.5~138.5° (ベンゾールより無色骰子状晶)。C₁₂H₁₁N₂Cl 計算値 N 12.8, 実験値 N 13.20。

N-(p-Chlorbenzyl)-β-(1-piperidyl)-äthylamin (VI) β-(1-Piperidyl)-äthylamin 10.55 g に p-Chlorbenzylbromid 4.0 g 加え, 水浴上 10 時間加熱後, 濃 NaOH 溶液で強アルカリ性となした後ベンゾールで抽出。KOH にて乾燥後蒸留して Kp₇ 182~187°, 1.92 g を得。得率 39%。塩酸塩 Fp 255~256°, 無色針状晶 (酒精より)。C₁₄H₂₁N₂Cl·2HCl 計算値 N 8.6, 実験値 N 8.19。

N,N-Dimethyl-N'-furfuryl-N'-4-(2,6-lutidyl)-äthylendiamin (VII) (I) 1.6 g, 4-Chlor-2,6-lutidin 1.2 g 及び無水トルオール 5 cc を封管中 150~160°, 10 時間加熱。内容物を NaOH アルカリ性となし, ベンゾール抽出。これを酢酸溶液にて振り更にこれを中和後エーテルに移行せしめ Kp₁ 200° (Badtemp) 0.5 g 得。得率 21%。Pikrat: Fp 172~175°, 黄色砂状晶。C₁₆H₃₆ON₃·2C₆H₈O₇N₃ 計算値 C 45.9, H 3.9, N 17.2, 実験値 C 45.23, H 3.90, N 16.67。

N,N-Diäthyl-N'-furfuryl-N'-4-(2,6-lutidyl)-äthylendiamin (VIII) N,N-Diäthyl-N'-furfuryl-äthylendiamin²⁾ 3.1 g, 4-Chlor-2,6-lutidin 2 g, Kupferbronz 0.2 g, トルオール 5 cc を封管中 130~150° に 4 時間加熱。常法処理 Kp₄ 170~180°。C₁₈H₂₇ON₃·2C₆H₈O₇N₃ 計算値 C 47.4, H 4.3, 実験値 C 46.52, H 4.28。

N-Furfuryl-N-4-(2,6-lutidyl)-β-(1-piperidyl)-äthylamin (IX) (II) 3 g, 4-Chlor-2,6-lutidin 1.7 g, Cu-bronz 0.2 g, 無水トルオール 3 cc を封管 130~140° で 5 時間加熱。内容物をナトリウムでアルカリ性となし, エーテルで抽出。常法処理し Kp₁ 185~190°, 粘稠無色液体 0.9 g。C₁₉H₂₇ON₃ 計算値 C 72.9, H 8.6, N 13.4, 実験値 C 73.10, H 8.70, N 13.50。

N-Furfuryl-N-4-(2-picoly)-β-(1-piperidyl)-äthylamin (X) (II) 3 g, 4-Chlor-α-picolin 1.53 g, Cu-bronz 0.2 g, 無水トルオール 4 cc を封管中前と全く同様処理し Kp₁ 200° (Badtemp) の無色液体 1.1 g を得。C₁₈H₂₅ON₃ 計算値 C 72.2, H 8.4, N 14.0, 実験値 C 72.0, H 8.7, N 13.73。

N-(p-Methoxybenzyl)-N-4-(2,6-lutidyl)-β-(1-piperidyl)-äthylamin (XI) (III) 1.6 g, 4-Chlor-2,6-lutidin 1 g, Cu-bronz 0.1 g, 無水トルオール 3 cc を封管同様処理して Kp_{0.05} 174°, 無色粘稠液体を得。Pikrat: Fp 223~225° の黄色針状晶。C₂₃H₃₁ON₃ 計算値 N 13.2, 実験値 N 13.29。C₂₃H₃₁N₃O·2C₆H₈O₇N₃ 計算値 N 16.2, 実験値 N 15.90。

N,N-Diäthyl-N'-(p-methoxybenzyl)-N'-4-(2,6-lutidyl)-äthylendiamin (XII) N,N-Diäthyl-N'-

3) 加藤: 本誌 71, 1382 (1951)。

(*p*-methoxybenzyl)-äthylendiamin 3 g, 4-Chlor-2,6-lutidin 1.5 g, Cu-bronz 0.2 g, 無水トルオール 3 cc を封管同様処理して, 再留 Kp_4 215~216° の無色粘稠液体 1.3 g を得. 得率 30.2%. 再留 Kp_8 229~231° (Badtemp) を分析, $C_{21}H_{31}ON_3$ 計算値 N 12.3, 実験値 N 12.31.

N,N-Diäthyl-N'-(*p*-methoxybenzyl)-N'-4-(2-picoly)-äthylendiamin (XIII) N,N-Diäthyl-N'-(*p*-methoxybenzyl)-äthylendiamin 2 g (0.008 mol), 4-Chlor- α -picolin 0.9 g (0.007 mol), Cu-bronz 0.2 g, 無水トルオール 5 cc 封管, 同様処理して再留 Kp_4 250~253° (Badtemp), 無色粘稠液体 0.8 g, 得率 28%. $C_{20}H_{29}ON_3$ 計算値 N 12.8, 実験値 N 13.11.

N,N-Dimethyl-N'-(*p*-Chlorbenzyl)-N'-4-(2,6-lutidyl)-äthylendiamin (XIV) (IV) 1.5 g, 無水トルオール 6 cc を 90° で $NaNH_2$ 0.28 g, トルオール 2 cc の浮游液を滴下. 30 分加温. 次に温度を上げてトルオール還流下 β -Dimethylaminoäthylchlorid-Toluol 溶液 (1 cc 中 0.33 g) 3.06 cc を加え 5 時間反応後, 水を加えベンゾール抽出, K_2CO_3 乾燥後蒸留 $Kp_{0.35-0.42}$ 180~185° の無色粘稠液体 1.67 g, 得率 86.5%. $C_{15}H_{24}N_3Cl$ 計算値 C 68.1, H 7.5, N 13.2, 実験値 C 67.9, H 7.38, N 13.29.

N,N-Dimethyl-N'-(*p*-Chlorbenzyl)-N'-4-pyridyl-äthylendiamin (XV) (V) 1.7 g に無水トルオール 2 cc を加え, $NaNH_2$ 0.36 g, トルオール 2 cc を同条件滴下後, β -Dimethylaminoäthylchlorid 1 g, トルオール 2 cc の混液を滴下, 5 時間還流. 同様後処理後 $Kp_{0.3}$ 184~190° の無色粘稠液体 1.2 g 得. 得率 49%. $C_{16}H_{20}N_3Cl$ 計算値 C 66.4, H 6.9, N 14.5, 実験値 C 66.6, H 6.98, N 14.10.

N-(*p*-Chlorbenzyl)-N-4-(2,6-lutidyl)- β -(1-piperidyl)-äthylamin (XVI) (VI) 1.40 g, 4-Chlor-2,6-lutidin 0.66 g を封管中 150° 5 時間. 後ナトロソアルカリ性となしベンゾール抽出後常法蒸留. $Kp_{0.4}$ 195~200°, 0.9 g の無色粘稠液体を得. 得率 45%. $C_{21}H_{28}N_3Cl$ 計算値 C 70.4, H 7.8, N 11.7, 実験値 C 70.68, H 8.09, N 11.96.

N-(*p*-Chlorbenzyl)-N-4-pyridyl- β -(1-piperidyl)-äthylamin (XVII) (V) 1.50 g, 無水トルオール 3 cc の溶液を攪拌下 90° に於て $NaNH_2$ 0.32 g, トルオール 2 cc の浮游液を滴下, 30 分加温, 次にトルオールを置流しつつ β -(1-piperidyl)-äthylamin 0.88 g, トルオール 2 cc の混液を滴下, 5 時間反応せしむ. 冷後水を加えベンゾールで抽出. K_2CO_3 乾燥後蒸留す. $Kp_{0.6}$ 202~204°, 無色粘稠の液体 1.35 g を得. 得率 55%. $C_{19}H_{24}N_3Cl$ 計算値 C 68.7, H 7.2, N 12.6, 実験値 C 69.75, H 7.28, N 12.68.

N,N-Dimethyl-N'-(*p*-Chlorphenyl)-N'-4-pyridyläthylendiamin (XVIII) N,N-Dimethyl-N'-(*p*-chlorphenyl)-äthylendiamin 0.5 g, $NaNH_2$ 0.1 g, トルオール 0.2 cc, 4-Chlorpyridin (1 cc 中 0.5 g) 0.56 cc を前と同様反応せしめ, 0.25 g (50%) の原料 Diamin を回収後 Kp_2 182° の無色液体 0.2 g 得る. 得率 29%. Pikrat: Fp 221~224°, 黄色稜柱状晶. $C_{15}H_{18}N_3Cl$ 計算値 N 17.6, 実験値 N 17.12.

N,N-Dimethyl-N'-(*o*-Chlorphenyl)-N'-4-pyridyläthylendiamin (XIX) N,N-Dimethyl-N'-(*o*-chlorphenyl)-äthylendiamin 0.7 g, $NaNH_2$ 0.15 g を水浴上 30 分加温, 4-Chlorpyridin (1 cc 中 0.4 g) 1.12 cc を加え 4 時間還流後, 同様処理, 0.19 g (27%) の原料 Diamin 回収後 Kp_2 170~180°, 無色液体 0.39 g 得. 得率 41%. Oxalat: Fp 172~174° 無色板状晶 (稀アセトンより). $C_{15}H_{18}N_3Cl \cdot 1\frac{1}{2} C_2H_4O_4$ 計算値 C 52.6, H 5.2, N 10.2, 実験値 C 52.21, H 5.88, N 10.52.

N,N-Dimethyl-N'-(*p*-methoxyphenyl)-N'-4-pyridyläthylendiamin (XX) N,N-Dimethyl-N'-(*p*-methoxyphenyl)-äthylendiamin⁴⁾ 0.97 g, $NaNH_2$ 0.20 g, トルオール 0.5 cc, 4-Chlorpyridin (1 cc 中 0.4 g) 1.45 cc を (XVIII) 同様処理して回収原料 Diamin 0.25 g (26%) 以外, Kp_1 192° の無色液体 0.44 g を得. 得率 29%. 塩酸塩 Fp 241~243° 無色針状晶 (酒精アセトンより). $C_{13}H_{21}ON_3 \cdot 2HCl$ 計算値 N 12.2, 実験値 N 12.48.

N,N-Dimethyl-N'-(*o*-methoxyphenyl)-N'-4-pyridyläthylendiamin (XXI) N,N-Dimethyl-N'-(*o*-methoxyphenyl)-äthylendiamin⁵⁾ 0.93 g に $NaNH_2$ 0.19 g, トルオール 0.5 cc を加え 100° 2 時間, 4-Chlorpyridin-Toluol 溶液 (1 cc 中 0.4 g) 1.35 cc を加え 5 時間還流. 水を加えてエーテル抽出, 芒硝にて乾燥後蒸留. 0.41 g (44%) の原料回収後 Kp_2 170~175° の無色液体 0.5 g を得. 得率 39%. Oxalat: Fp 190~191° (発泡) (稀アセトンより無色針状晶). $C_{16}H_{21}ON_3 \cdot 1\frac{1}{2} C_2H_4O_4 \cdot H_2O$ 計算値 C 53.8, H 6.1, N 9.9, 実験値 C 54.55, H 6.16, N 9.65.

N,N-Dimethyl-N'-phenyl-N'-4-(2,6-lutidyl)-äthylendiamin (XXII) β -Dimethylaminoäthylanilin 1.21 g に $NaNH_2$ 0.29 g を加え水浴上発泡が無くなる迄 (約 30 分) 加温後, 更にトルオール 1 cc を加え油浴上 100°, 30 分. これに 4-Chlor-2,6-lutidin-Toluol 溶液 (1 cc 中 0.5 g) 1.05 cc を加え 4 時間還流. 同様処理して 0.63 g (52%) の原料回収後 $Kp_{1.5}$ 149~150° の無色液体 0.41 g 得. 得率 21%. Pikrat Fp 216~218°, 黄色稜柱状晶 (アセトンより). $C_{17}H_{23}N_3 \cdot 2C_6H_5O_7N_3$ 計算値 C 47.9, H 4.3, 実験値 C 47.59, H 3.97.

N,N-Dimethyl-N'-(*p*-methoxyphenyl)-N'-4-(2,6-lutidyl)-äthylendiamin (XXIII) N,N-Dimethyl-N'-(*p*-methoxyphenyl)-äthylendiamin 1.02 g, $NaNH_2$ 0.20 g, 4-Chlorlutidin-Toluol 溶液 (1 cc 中 0.5 g) 1.76 cc を全く同様処理し 0.55 g (54%) の原料回収後 Kp_2 165~166° の無色液体 0.3 g 得る. 得率

4) Kp_5 135~140°, Pikrat Fp 108~111°.

5) Kp_{12} 149~153°, Pikrat 133~136°.

19%. Pikrat: Fp 177.5~180° (アセトンより黄色稜柱状品). $C_{18}H_{25}ON_3 \cdot 2C_3H_5O_7N_3$ 計算値 C 47.6, H 4.1, N 16.7, 実験値 C 47.30, H 4.61, N 17.37.

N,N-Dimethyl-N'-(*o*-methoxyphenyl)-N'-4-(2,6-lutidyl)-äthylendiamin (XXIV) N,N-Dimethyl-N'-(*o*-methoxyphenyl)-äthylendiamin 1.50 g, $NaNH_2$ 0.30 g, 4-Chlorlutidin-Toluol 溶液 (1 cc 中 0.5 g) 1.1 cc を全く同様処理して 0.95 g (63%) の原料回収後 Kp_2 163~164° の無色液体 0.47 g を得. 得率 20%. Pikrat: Fp 195~197.5°, 黄色板状品 (アセトン, エーテルより). $C_{18}H_{25}ON_3 \cdot 2C_3H_5O_7N_3$ 計算値 N 16.7, 実験値 N 17.01.

東京薬科大学女子部

Summary

A powerful antihistamine had previously been obtained in ethylenediamine series, are γ -substituted derivatives of pyridine homologs. In a similar manner, 18 kinds of compounds were obtained including N,N-dimethyl-N'-furfuryl-N'-4-(2,6-lutidyl)-ethylenediamine, N,N-dimethyl-N'-(*p*-chlorobenzyl)-N'-4-pyridylethylenediamine, N,N-dimethyl-N'-phenyl-N'-4-(2,6-lutidyl)-ethylenediamine, and allied compounds.

(Received October 28, 1952)

46. 加藤鉄三：メチルピリジン誘導体の合成（第2報¹⁾）4-Phenyl-4-[4-(2,6-lutidyl)]-6-dimethylamino-3-hexanone の合成

Tetsuzo Kato: Synthesis of Methylpyridine Derivatives. II. Synthesis of 4-Phenyl-4-[4-(2,6-lutidyl)]-6-dimethylamino-3-hexanone.

(Women's Department, Tokyo College of Pharmacy)

本研究はタール塩基中のピリジン同族体の利用研究の一環として実施したものである。Morphin 類似の生理作用を示す合成薬品として Amidon (I)²⁾ は夙に注目を浴びているが、最近その Phenyl 基を Pyridin, Thiazol 等芳香性異項環化合物で置換する企てが Brown³⁾, Moscher⁴⁾ 等により試みられ夫々成果を得ている。

著者は先に 2,6-Lutidin の 4-Halogen 置換体が容易に合成される事を知り⁵⁾、これより誘導して Amidon 類似化合物の合成を企図し、予期の鎮痛作用を有する事を知った。茲にその概要を報告する。

Hartmann⁶⁾ は Benzylcyanid 及び α -Chlorpyridin をトルオール溶媒中、 $NaNH_2$ の存在で α -Phenyl- α -(2-pyridyl)-acetonitril を合成している。著者は 4-Chlor-2,6-lutidin を代用して好収率を以つて α -Phenyl- α -(4-lutidyl)-acetonitril (II) を得た。此の際蒸溜成績体より Phenyl-酢酸アミド以外に Fp 82°, 無色板状品, Pikrat Fp 175° の物質を、又蒸溜残渣よりエーテル不溶の α -Phenyl- α -(4-(2,6-lutidyl))-acetamid (III) の副生を見る。更に反応温度をトルオール沸点以上にすると高沸点の Dilutidyl 体と思惟せられるものが主産される。尙お α -Phenyl- α -(4-lutidyl)-acetonitril (II) を濃硫酸で処理し、対応する酸アミド (III) は確認出来たが、更に対応するカルボン酸は捕捉出来なかつた。

次に α -Phenyl- α -(4-lutidyl)-acetonitril (II) 及び Dimethylaminoäthylchlorid (塩酸塩) をトルオール溶媒中 $NaNH_2$ の存在で反応せしめると 2-Phenyl-2-[4-(2,6-lutidyl)]-4-dimethylaminobutyronitril (IV) に移行する。更に (IV) をグリニヤル試薬に依り常法処理して、容易に 4-Phenyl-4-[4-(2,6-lutidyl)]-6-dimethyl-

1) 第1報：落合、加藤：本誌 **71**, 156 (1951)。

2) Morrison: J. Chem. Soc. **1950**, 1478.

3) Brown, Cook, Heilbron: J. Chem. Soc. **1949**, 106. 4) Moscher: J. Am. Chem. Soc. **73**, 4925 (1951)。

5) 加藤、太田：本誌 **71**, 218 (1951)。

6) Hartmann, Panizzon: C. A. **44**, 8379 (1950)。