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, NaNH₂ 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 Kp₂ 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, NaNH₂ 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 NaNH₂ 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)。

amino-3-hexanon (V) が得られた。なお Benzylcyanid 及び Dimethylaminoäthylchlorid (又はその塩酸塩) をトルオール溶液中、 NaNH_2 の存在で得られる 2-Phenyl-4-dimethylaminobutyronitril (VI) を同様 4-Chlorlutidin と縮合せしめ、好収率にて (IV) に移行せしめ得た。

尙オマウスを使用して予試験的に、熱板法に依り鎮痛作用の検定を行つた結果は、塩酸モルヒネの 1/20 程度であつた。

本研究は終始落合教授の御指導に依るもので茲に厚く謝意を表する。尙薬理試験は東大薬学科高木助教授の御好意に依る。併せて謝意を表する。更に実験に協力された浜口美子嬢、池田志津嬢、分析を担当された東大薬学科中央分析室の諸氏、又研究の便宜を与えられた東京薬科大学女子部長 寺阪教授に感謝の意を表する。又本研究費用の一部は厚生省科学研究費に依つた。併せて感謝の意を表する。

実 験 の 部

α -Phenyl- α -[4-(2,6-lutidyl)]-acetonitril 4-Chlor-2,6-lutidin 5 g, Benzylcyanid 8.3 g 及び無水トルオール 50 cc を攪拌、氷冷下湿気を避けて NaNH_2 末 2.8 g を滴下。液温 10° 以下に保ちつつ加え終つたら徐々に加温し、 $100\sim 110^\circ$ で 1 時間反応せしめる。冷後、内容物を氷水 100 cc に注ぎ、これをベンゾールで抽出。芒硝で乾燥後、溶媒を留去し蒸留。初留に 4-Chlorlutidin 少量、及び Benzylcyanid 約 4 g を回収。更に Kp_2 $140\sim 170^\circ$ の粘稠微黄色液体 7 g を得。これによりエーテル不溶の無色葉状品、 Fp 156° , 0.5 g を得。これはフェニル酢酸アミドと混融、融点降下なし。再留を重ね $\text{Kp}_{0.5}$ $140\sim 145^\circ$ の微黄色粘稠液体 5.5 g を得。エーテル難溶であり、エーテルを加えて摩擦するに Fp $103\sim 106^\circ$ の微黄色針状品を得。 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (II) 計算値 C 81.1, H 6.3, N 12.6, 実験値 C 80.89, H 6.55, N 12.87。更に此のエーテル母液より Fp $80\sim 82^\circ$ の無色板状品 (Pikrat Fp $173\sim 175^\circ$) を得たが未精査。又蒸留残渣よりエーテル不溶の Fp $155\sim 158^\circ$ の白色柱状品を得たが、分析の結果 α -Phenyl- α -(4-lutidyl)-acetamid である。 $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ON}_2$ (III) 計算値 C 75.0, H 6.7, N 11.6, 実験値 C 75.27, H 6.62, N 11.59。尙同時に Fp $188\sim 193^\circ$ の白色柱状品も捕捉したが未精査。

2-Phenyl-4-dimethylaminobutyronitril Benzylcyanid 21.5 g, Dimethylaminoäthylchlorid 塩酸塩 13.6 g を無水トルオール中に攪拌下氷冷し乍ら NaNH_2 粉末 10.6 g を滴下、前同様後処理して Kp_2 $115\sim 119^\circ$ の無色液体 11 g を得。得率 64%。Pikrat: Fp $159\sim 160^\circ$ の黄色針状品 (酢エスより)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ON}_5$ (IV-Pikrat) 計算値 C 51.8, H 4.5, N 16.5, 実験値 C 51.50, H 4.50, N 16.13。

2-Phenyl-2-[4-(2,6-lutidyl)]-4-dimethylaminobutyronitril 1) α -Phenyl- α -(4-lutidyl)-acetonitril 4 g, 無水トルオール 10 cc 溶液中に NaNH_2 0.9 g を滴下、攪拌下緩和に還流する。後 Dimethylaminoäthylchlorid 2.5 g をトルオール 5 cc に溶かし滴下する。温度 $100\sim 110^\circ$, 3 時間。茶褐色沈澱が微赤色液状となり

白色沈澱を生ずる。冷後濾過しベンゾールで洗い、洗液を合し芒硝で乾燥後、溶媒を留去し蒸留に附す。Kp₂ 170~185°, 2 g. 再留を重ねて Kp₂ 175~180°, 微黄色粘稠液体 1.5 g. Pikrat: Fp 138~142°, 黄色針状晶。C₁₉H₂₃N₃ (IV) 計算値 C 77.8, H 7.8, N 14.6, 実験値 C 77.26, H 7.72, N 14.20. C₁₉H₂₃N₃·2C₃H₅O₇N₃ (IV-Pikrat) 計算値 C 49.5, H 3.8, N 16.7, 実験値 C 49.52, H 4.43, N 16.01.

2) 2-Phenyl-4-dimethylaminobutyronitril 5 g, 無水トルオール 40 cc 溶液に氷冷下、撈拌し乍ら NaNH₂ 粉末 1.03 g を滴下。次にトルオール倍積の 4-Chlor-2,6-lutidin 4.1 g を滴下、徐々に 110° 迄加温、1 時間。放冷後前同様後処理を行い Kp₁ 160~169°, 淡黄色粘稠液体 3 g を得。Pikrat: Fp 138~140°, 先の Pikrat と混融するに融点降下なし。

4-Phenyl-4-[4-(2,6-lutidin)]-6-dimethylamino-3-hexanon 金属マグネシウム 0.73 g, 無水エーテル 50 cc, 臭化エチル 3.3 g より製したグリニヤ試薬に 2-Phenyl-2-(4-lutidyl)-4-dimethylaminobutyronitril 2.2 g のトルオール倍積溶液を撈拌下滴下する。後エーテルを留去し、無水トルオール 50 cc を追加し、100~110° で 6 時間加温する。冷後 20%塩酸 100 cc 中に静かに加え、トルオール層を分離除去し、アンモニヤ水で中和し、生ずる黄色油状物質をベンゾールで抽出、芒硝で乾燥後溶媒を留去す。求むる塩基は Kp_{0.5} 175~180° で分解を伴いつつ蒸留。塩化白金塩：水より再結晶し淡黄色針状晶。Zp 241~242°. C₂₁H₂₈ON₂·H₂PtCl₆·HCl (V-塩化白金塩) 計算値 C 32.7, H 4.0, N 3.6, 灰分 25.3, 実験値 C 32.91, H 4.26, N 3.88, 灰分 25.37.

東京薬科大学女子部

Summary

Starting with 4-chlorolutidine, 4-phenyl-4-[4-(2,6-lutidyl)]-6-dimethylamino-3-hexanon (V) was prepared via α -phenyl- α -4-(2,6-lutidyl)-acetonitrile (II) and 2-phenyl-2-[4-(2,6-lutidyl)]-4-dimethylaminobutyronitrile (IV). Animal tests showed that the compound (V) possessed a somewhat remarkable action of killing pain.

(Received October 28, 1952)

47. 伊藤四十二, 鶴藤 丞：唾液腺ホルモンの研究 (第 23 報*)

パロチンの血清蛋白濃度に及ぼす影響について**

Yosoji Ito and Susumu Tsurufuji: Studies on the Salivary Gland Hormones. XXIII.

Effect of Parotin on the Serum Protein Level.

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

成熟雄家兎を使つてパロチンが血清蛋白濃度に及ぼす影響を検討した。先ず採血が血清蛋白濃度に及ぼす影響について検討したところ、採血量が少い場合は血清蛋白濃度に変化がないが採血量が少し多くなると明らかに血清蛋白濃度が低下する、しかし約 6 時間後にはもとの値に回復することを認めた。これは生理学上容易に首肯し得るところである。すなわち失血による血液容積の減少を補う為に組織の水分が血管内に移動して血清蛋白濃度の一時的低下を来すが血清蛋白濃度の低下に伴う血液コロイド滲透圧の低下によつて一旦血管内に入つた水分が再び血管外に失われることと、血清蛋白自体の回復も亦極めて迅速に行われるり 為に血清蛋白濃度は迅速に復旧するのだと推察される。このように血清蛋白濃度は採血によつて変化するから採血の影響があらわれないような条件で実験を進めた。その結果パロチンによつて血清蛋白濃度が低下することが明らかとなつたが、それが如何なる機序によつて招来されるかという事はいまだ不明であつて今後の研究にまたねばならないが、蛋白代謝の面からばかりでなく水分代謝の面からも検討を要すると考えている。

本研究の費用の一部は文部省科学研究費によつた。

* 第 22 報：本誌 72, 1514 (1952)。

** 日本薬学会年会で講演 (1949)。

*** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) G. H. Wipple: Physiol. Rev. 20, 194 (1940)。