133. 高橋西蔵, 堀 幹夫: 除痛性薬剤の合成 (第1報) α -アミノフェニルアセト
ニトリルの α -ジアルキルアミノアチル及び β -ジエチルアミノエチル
誘導体について

Torizo Takahashi and Mikio Hori: Synthesis of Analgesics. I.
 α -Dialkylaminoacyl and β -Diethylaminoethyl Derivatives
of α -Aminophenylacetonitrile.

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

Goodson 氏等¹⁾は鎮痛剤に供する目的で芳香族原子団を含むアミノケトン誘導体 (I) の合成について発表している。又先に著者等²⁾は4-位にジアルキルアミノアチルアミノ基を有する一群のアンチピリン誘導体 (II) の合成結果を報告した。そして荻生, 藤村氏等³⁾は (II) に関する薬理作用を検明し, そのあるものは著しい鎮痛性を現わすことを公表している。尙鎮痛作用を具有する“Avacan” (III) の薬理試験結果に関しては Brock 氏⁴⁾の外 Blömer 氏等⁴⁾の文献がある。本合成における著者等の考案は (I) のアミノケトン骨格の代りにアミノニトリル骨格を用い, そのアミノ基に (II) における如く α -ジアルキルアミノアチルを置換した形の α -(α' -ジアルキルアミノアチル)-アミノフェニルアセトニトリル類 (IX)~(XVII) を, 又 (III) のアミノ酸骨格の代りにアミノニトリル骨格を用いて α -(β' -ジエチルアミノエチル)-アミノフェニルアセトニトリル (XVIII) を得るにある。

エーテル又はクロロホルム溶液中, 無水炭酸カリウムの存在下に α -Aminophenylacetonitril⁵⁾ に夫々 Chloroacetylchlorid⁶⁾, α -Bromopropionylbromid⁷⁾, α -Brombutyrylbromid, α -Bromvaleryl bromid⁷⁾ 及び α -Bromisovaleryl bromid⁷⁾ を縮合して α -Chloroacetylaminophenylacetonitril (IV), α -(α' -Bromopropionyl)-aminophenylacetonitril (V), α -(α' -Brombutyryl)-aminophenylacetonitril (VI), α -(α' -Bromvaleryl)-aminophenylacetonitril (VII) 及び α -(α' -Bromisovaleryl)-aminophenylacetonitril (VIII) を合成し得た。ついでベンゾール溶液中 (IV)~(VIII) に夫々ジメチルアミン又はジエチルアミンを作用させると α -Dimethylaminoacetylaminophenylacetonitril (IX), α -Diäthylaminoacetylaminophenylacetonitril (X), α -(α' -Dimethylaminopropionyl)-aminophenylacetonitril (XI), α -(α' -Diäthylaminopropionyl)-aminophenylacetonitril (XII), α -(α' -Dimethylaminobutyryl)-aminophenylacetonitril (XIII), α -(α' -Diäthylaminobutyryl)-aminophenylacetonitril (XIV), α -(α' -Dimethylaminovaleryl)-aminophenylacetonitril (XV), α -(α' -Diäthylaminovaleryl)-aminophenylacetonitril (XVI) 及び α -(α' -Diäthylaminoisovaleryl)-aminophenylacetonitril (XVII) を生ずる。

つぎに無水アルコール溶液中, 無水炭酸カリウム存在下で α -Aminophenylacetonitril 1 mol に β -Diäthylaminoäthylchlorid⁸⁾ 1 mol を作用させるか, 或はベンゾール溶液中, α -Aminophenylacetonitril 2 mol に β -Diäthylaminoäthylchlorid 1 mol を作用させて α -(β' -Diäthylaminoäthyl)-aminophenylacetonitril (XVIII) を得た。上述のジアルキルアミノ誘導体の薬理試験は目下実施中で, その結果は追つて発表する。

- * Yoshida-kenoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto. 1) Goodson, Moffett: J. Am. Chem. Soc. **71**, 3219 (1949).
2) 高橋, 千田: 本誌 **72**, 614 (1952).
3) 荻生, 藤村, 松村, 上島, 高橋, 千田: 日本薬学会近畿支部特別例会 (1952年10月18日).
4) Brock: Deutsch. med. Wochenschr. **76**, 474 (1951); Blömer, Schimert: Ibid. **76**, 477 (1951).
5) Zelinsky, Stadnikow: Ber. **39**, 1725 (1906). 6) Wilde: Ann. **130**, 372 (1864).
7) Auwers, Bernhardt: Ber. **24**, 2218 (1891). 8) Gough, King: J. Chem. Soc. **1928**, 2436.

- (IV) R=H, X=Cl (IX) R=H, R'=CH₃ (XIV) R=C₂H₅, R'=C₂H₅
 (V) =CH₃, =Br (X) =H, R'=C₂H₅ (XV) =C₃H₇, =CH₃
 (VI) =C₂H₅, =Br (XI) =CH₃, =CH₃ (XVI) =C₃H₇, =C₂H₅
 (VII) =C₃H₇, =Br (XII) =CH₃, =C₂H₅ (XVII) =*iso*-C₃H₇, =C₂H₅
 (VIII) =*iso*-C₃H₇, =Br (XIII) =C₂H₅, =CH₃

本研究は文部省科学研究費を用いて行つたものである。茲に謹謝する。又本研究に協力された森本史郎君の労に多謝する。

実験の部

α -Chloroacetylaminophenylacetoneitril (IV) α -Aminophenylacetoneitril の塩酸塩 7.7 g に過剰の濃アンモニア水を加えエーテル又はクロロホルムで振る。溶媒層を分け、無水炭酸カリウムを用いて乾燥後溶媒を留去し、残渣から真空でアンモニアを揮散させる。この遊離塩基をエーテル (クロロホルム) 30 cc に溶解し、これに無水炭酸カリウム 15.7 g を混じ、水冷しながらこれに Chloroacetylchlorid 6.3 g をエーテル 50 cc に溶解して加え、攪拌すると結晶が析出。混合物を 30 分間水浴上に還流後冷却、水を加えると本品はエーテル層にある。エーテル層を分ち無水炭酸カリウムで脱水後エーテルを留去し本品を得。エーテルから再結晶。得量 6.4 g. Fp 91° の無色針晶。C₁₀H₉ON₂Cl 計算値 N 13.43, 実験値 N 13.78.

α -(α' -Bromopropionyl)-aminophenylacetoneitril (V) (IV) と同様にして α -Aminophenylacetoneitril の塩酸塩 5 g を濃アンモニア水で分解し遊離塩基のエーテル溶液を造り、これに無水炭酸カリウム 10 g を添加し α -Bromopropionylbromid 8.2 g を作用させる。エーテルから再結晶。得量 4.2 g. Fp 134° の無色針晶。C₁₁H₁₁ON₂Br 計算値 N 10.58, 実験値 N 10.17.

α -(α' -Bromobutyryl)-aminophenylacetoneitril (VI) α -Aminophenylacetoneitril の塩酸塩 5 g, α -Bromobutyrylbromid 8.2 g 及び無水炭酸カリウム 10.5 g を用い (IV) と同様処理。エーテルから再結晶。得量 3.8 g. Fp 108° の無色針晶。C₁₂H₁₃ON₂Br 計算値 N 9.96, 実験値 N 10.20.

α -(α' -Bromovaleryl)-aminophenylacetoneitril (VII) α -Aminophenylacetoneitril の塩酸塩 5 g, α -Bromovaleryl bromid 7.3 g 及び炭酸カリウム 10.4 g を用い (IV) と同様処理。本品は淡赤色の舍利別。元素分析を施さずに下述 (XV) の原料に用いた。

α -(α' -Bromisovaleryl)-aminophenylacetoneitril (VIII) α -Aminophenylacetoneitril の塩酸塩 15 g, α -Bromisovaleryl bromid 26 g 及び炭酸カリウム 30.3 g を用いて (IV) と同様に処理する。エーテルから再結晶。得量 11 g. Fp 118° の無色針晶。C₁₃H₁₅ON₂Br 計算値 N 9.49, 実験値 N 9.44.

α -Dimethylaminoacetylaminophenylacetoneitril (IX) (IV) 2.7 g をベンゾール 30 cc に溶解、これにジメチルアミン 1.8 g をベンゾール 7 cc に溶解して加え、封管 (100°) 内で 3 時間反応。冷却後ジメチルアミンの塩酸塩を汙別、汙液を 10% 塩酸と振つて塩基を水層に移行させ、塩酸酸性の水溶液を分ち、これに濃アンモニア水を加えてアルカリ性となし、エーテルで抽出。抽出物をエーテルから再結晶。得量 1.95 g. Fp 83° の無色針晶。C₁₂H₁₅ON₃ 計算値 N 19.34, 実験値 N 19.17.

α -Diethylaminoacetylaminophenylacetoneitril (X) (IV) 2 g 及びジエチルアミン 1.7 g をベンゾール 30 cc に溶解し、(IX) と同様に処理したる後本品を蒸留する。得量 1.45 g. Kp_{0.1} 153~155°, Fp 51° の無色針晶。C₁₄H₁₉ON₃ 計算値 N 17.08, 実験値 N 16.67.

α -(α' -Dimethylaminopropionyl)-aminophenylacetoneitril (XI) (V) 3 g 及びジメチルアミン 1.5 g をベンゾール 36 cc に溶解、(IX) と同様に処理後本品を蒸留。得量 1.5 g. Kp_{0.7-0.8} 168°, Fp 46° の無色針晶。C₁₃H₁₇ON₃ 計算値 C 67.50, H 7.41, 実験値 C 67.15, H 7.06.

α -(α' -Diethylaminopropionyl)-aminophenylacetoneitril (XII) (V) 3 g 及びジエチルアミン 2.5 g をベンゾール 30 cc に溶解、(IX) と同様に処理後本品を蒸留。得量 0.4 g. Kp_{2.7} 175° の淡黄色舍利別。C₁₅H₂₁ON₃ 計算値 C 69.47, H 8.16, 実験値 C 69.84, H 8.12.

α -(α' -Dimethylaminobutyryl)-aminophenylacetoneitril (XIII) (VI) 3 g 及びジメチルアミン 1.5 g をベンゾール 36 cc に溶解、(IX) と同様に処理後本品を蒸留。得量 1.6 g. Kp_{0.1} 162~164°, Fp 95° の無色結晶。C₁₄H₁₉ON₃ 計算値 N 17.13, 実験値 N 17.13.

α -(α' -Diethylaminobutyryl)-aminophenylacetoneitril (XIV) (VI) 2.5 g 及びジエチルアミン 2 g をベンゾール 30 cc に溶解、(IX) と同様に処理後本品を蒸留。得量 1.2 g. Kp_{0.25} 133~135° の淡黄色油。C₁₆H₂₃ON₃ 計算値 C 70.29, H 8.48, 実験値 C 70.32, H 8.73.

α -(α' -Dimethylaminovaleryl)-aminophenylacetoneitril (XV) (VII) 3 g 及びジメチルアミン 1.4 g

をベンゼール 36 cc に溶解, (IX) と同様に処理後本品を蒸留. 但し反応時間 6 時間. 得量 0.2 g. $Kp_{0.27}$ 153° の淡黄色舍利別. $C_{15}H_{21}ON_3$ 計算値 C 69.46, H 8.16, 実験値 C 69.34, H 7.89.

α -(α' -Diäthylaminovaleryl)-aminophenylacetoneitril (XVI) (VII) 6 g 及びジエチルアミン 5 g をベンゼール 30 cc に溶解, (IX) と同様に処理. 得量 1.65 g. $Kp_{0.25}$ $148\sim 151^{\circ}$. 淡黄色の油. $C_{17}H_{25}ON_3$ 計算値 C 71.04, H 8.77, 実験値 C 70.99, H 8.63.

α -(α' -Diäthylaminoisovaleryl)-aminophenylacetoneitril (XVII) (VIII) 5 g 及びジエチルアミン 4 g をベンゼール 30 cc に溶解, (IX) と同様に処理. 得量 1.3 g. $Kp_{0.09}$ 143° の淡黄色油. $C_{17}H_{25}ON_3$ 計算値 C 71.04, H 8.77, 実験値 C 71.09, H 8.79.

α -(β' -Diäthylaminoäthyl)-aminophenylacetoneitril (XVIII) i) α -Aminophenylacetoneitril 11.8 g, β -Diäthylaminoäthylchlorid 11.8 g 及び無水炭酸カリウム 17.5 g を無水アルコール 100 cc に加え 6 時間水浴上に還流, 冷却後アルコールを留去, 残渣をエーテルで抽出. この抽出物を蒸留し本品を得. 得量 1.5 g. $Kp_{0.5}$ 103° の淡黄色油.

ii) α -Aminophenylacetoneitril 6 g 及び β -Diäthylaminoäthylchlorid 3 g を無水ベンゼール 30 cc に溶解し, 封管 (100°) 内で 6 時間加熱. 冷却後析出する α -Aminophenylacetoneitril の塩酸塩を汙別, 汙液からベンゼールを留去. この残留物を蒸留して本品を得. 得量 0.8 g. $Kp_{0.5}$ 103° の淡黄色油, 上述 i) の物質と混合して蒸留するも沸点の変化を認めない. $C_{14}H_{21}N_3$ 計算値 C 72.68, H 9.15, 実験値 C 72.63, H 9.39.

京都大学医学部薬学科

Summary

Respective application of chloroacetyl chloride, α -bromopropionyl bromide, and α -bromo-(normal and iso)valeryl bromide to α -aminophenylacetoneitrile, in ether or chloroform solvent, yielded the corresponding α -(α' -haloacyl)-aminophenylacetoneitriles. These were condensed with dimethylamine or diethylamine to the corresponding α -(α' -dialkylaminoacyl)-aminophenylacetoneitriles. Application of β -diethylaminoethyl chloride to α -aminophenylacetoneitrile in dehydrated alcohol or benzene yielded α -(β' -diethylaminoethyl)-aminophenylacetoneitrile.

(Received January 30, 1953)