UDC 547.233.4 : 615.782

107. 粕谷 豊：鎮痙作用の薬品作用学的研究 (第 11 報*)

アラルキルアミンおよびその四級アンモニウム誘導体の合成

Yutaka Kasuya: Chemicopharmacological Studies on Antispasmodic Action. XI. Syntheses of Aralkylamines and their Quaternary Ammonium Derivatives.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo**).

In order to examine the relationship between chemical structure and its atropine- and papaverine-like actions, derivatives of 1,1-diphenyl-3-aminobutanol, 1,1-diphenyl-3-aminobutene, and diphenylpyridylmethanol were prepared.

(Received November 28, 1957)

一般に合成鎮痙剤は atropine 作用と papaverine 作用とを併有し、いずれか一方の作用のみを示す物は知られていない。atropine 作用の強度と化学構造との関係については Rávento's¹⁾, Cusic²⁾, Lands³⁾ その他により多くの知見が得られているが、papaverine 作用に関してはその化合物のいかなる性質が大きな因子となつてゐるか殆んどわかつていない。著者はさきに一連の diphenylbutanolamine 類を合成してその鎮痙作用をしらべたのであるが、これ等は atropine 作用 papaverine 作用共に比較的強力であつた。そこで主としてこれ等アミノアルコールの四級アンモニウム塩及び近似化合物について窒素置換基の種類、-OH の存否、OH と N との距離、光学異性体、物理化学的性質等と上記 2 作用との関連を追究せんとして下記の化合物を合成した。

1,1-Diphenyl-3-aminobutanol^{4,5)} の四級塩 これ等の四級化反応は室温でヨードアルキルを働かせた場合、長時間を要するか又は全く反応せず、水浴上でハロゲンアルキルの過剰と還流煮沸して反応させた (Table I).

Table I.

No.	NR ₂	R'	X	m.p. (°C) (decomp)	還流(放置) 時間 (hrs.)	Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
I	N(CH ₃) ₂	CH ₃	I	254	(12)	55.46	6.38	3.41	55.42	6.47	
II	N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	I	217	1/3 (24)	56.45	6.64	3.29	56.21	7.08	3.09
III	N(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	I	205	6	57.38	6.88	3.18	57.14	6.88	3.19
IV	N(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	I	187	10	58.25	7.11	3.09	57.89	7.02	2.92
V	NC ₅ H ₁₀ *	CH ₃	I	237	10	58.51	6.70		58.29	6.80	
VI	NC ₅ H ₁₀ *	CH ₃	Cl	230	—	73.39	8.40		73.46	8.56	

* NC₅H₁₀: piperidyl

Table II.

No.	NR ₂	Salt	m.p. (°C)	Ethiodide
			Methiodide	
VII	N(CH ₃) ₂	95(HCl) ⁵⁾	208	181
VIII	N(C ₂ H ₅) ₂	103(tartrate)	152	122~123
IX	NC ₅ H ₁₀	139(HCl) ⁵⁾	182	159

1,1-Diphenyl-3-amino-1-butene 及びその四級塩 アミノブタノールを乾燥ベンゼンに溶かし thionyl chlo-

* 第 10 報：本誌 78, 553(1958).

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

1) Rávento's: Quart. J. Exptl. Physiol. 26, 361(1936~1937).

2) J. W. Cusic, K. A. Jensen: Acta Chem. Scand. 2, 381(1948).

3) A. M. Lands: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 86, 129(1946).

4) 高木, 粕谷, 服部: 本誌 72, 1592(1952).

5) A. C. Kjaer, P. V. Petersen: Acta Chem. Scand. 5, 1145(1951) (C. A. 46, 5010d(1952)).

ride を加え加熱還流後減圧で濃縮乾固せしめ水溶液に苛性カリを加えエーテル抽出，炭酸カリで乾燥後塩酸ガスまたは酒石酸を含むエーテルを加えて塩を析出せしめた．いずれも過マンガン酸カリ溶液を脱色する．塩基にハロゲンアルキルを働かせると前項の場合より容易に反応し，メタノールまたはアセトン溶媒中室温で四級塩を析出する (Table II).

1,1-Diphenyl-3-piperidinobutanol の光学的分割 アミンの温メタノール溶液に *d*-酒石酸当 mol の温メタノール溶液を加え室温に放置すると冷後 *l*-amine *d*-tartrate に富む結晶を析出，母液を濃縮しエーテルを加えて析出する結晶は *d*-amine *d*-tartrate が多い．両者各々につき分割再結晶を行い光学活性体を分離した (Table III).

Table III.
(C₆H₅)₂C(OH)CH₂CH(NC₅H₁₀)CH₃

No.	<i>d</i> -Tartrate		Base		Hydrochloride	
	m.p.(°C)	[α] _D ²⁰ (MeOH)	m.p.(°C)	[α] _D ²⁰ (EtOH)	m.p.(°C)	[α] _D ²⁰ (MeOH)
X <i>l</i>	205	-38.2	96	-64.6	234	-53.1
XI <i>d</i>	161	+43.3	96	+53.5	234	+52.1

Diphenylpyridylmethanol 類の合成

XII, XVI は文献既知であるが より Grignard 反

た．塩基にヨードメチルの過剰を加えて放置し四級塩を得た (Table IV).

Table IV.

No.	Substituted at		m.p. (°C)	Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
XII	2	Base	105 ⁶⁾						
XIII	2	Methiodide	175			3.48			3.20
XIV	3	Base	115	72.58	5.41	4.70	72.47	5.52	5.09
XV	3	Methiodide	250	56.56	4.50	3.48	56.07	4.63	3.75
XVI	4	Base	235 ⁶⁾						
XVII	4	Methiodide	230			3.48			3.35

1-Methyl-3-piperonylpropylamine 類の合成

Table V.

No.	NR ₂	Salt	m.p. (°C)	Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
XVIII	NHCH ₃	HCl	124			5.7			6.1
		HCl	180						
XIX	N(CH ₃) ₂	HI	121			4.0			4.2
XX	N(CH ₃) ₂	Methiodide	176	46.26	6.10	3.9	45.93	6.11	4.2

6) A. E. Tschitschibabin : Ber. **61**, 551(1928).

溶かしアルミニウムアマルガムで還元して XVIII を得。これをヨードメチルでメチル化した (Table V)。

本研究に当り終始御指導を賜わった高木教授に謹謝する。

実 験 の 部

1,1-Diphenyl-3-aminobutanol の四級塩 (I~VI) 対応するアミン 0.1 g をヨウ化アルキル 5 cc に溶かし還流煮沸後放置、過剰のヨウ化アルキルを留去。結晶は Et_2O で洗い $\text{MeOH} \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で再結。methochloride は対応する methiodide の水溶液を当量の AgCl と振盪 AgI を汙別、濃縮して得。

1,1-Diphenyl-3-dimethylamino-1-butene (VII) 1,1-diphenyl-3-dimethylaminobutanol 1 g, ベンゼン 10 cc, SOCl_2 1 g を 90 分還流, 減圧で濃縮乾固, H_2O に溶かし KOH で析出する油分を Et_2O 抽出, HCl 塩; mp 95° , 吸湿性強し。methiodide; mp 208° , $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NI}$, 計算値 C 58.0, H 6.15, N 3.56, 実験値 C 57.46, H 6.24, N 3.50. ethiodide; mp 181° , $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{HI}$ 計算値 C 58.94, H 6.43, N 3.44, 実験値 C 58.92, H 6.01, N 3.48.

1,1-Diphenyl-3-diethylamino-1-butene (VIII) 1,1-diphenyl-3-diethylaminobutanol を (VII) と同様に処理して得。HCl 塩は結晶し難いので酒石酸の温 MeOH 溶液に加え冷後 Et_2O を加えて酸性酒石酸塩を得。mp 103° , $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_6$, 計算値 C 67.10, H 7.28, N 3.26, 実験値 C 67.29, H 7.49, N 3.16. methiodide; mp 205° (decomp), $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NI}$ 計算値 C 59.83, H 6.70, N 3.32, 実験値 C 60.02, H 7.18, N 3.44. ethiodide; mp $122 \sim 123^\circ$ $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NI}$ 計算値 N 3.22, 実験値 N 3.52.

1,1-Diphenyl-3-piperidino-1-butene (IX) 3-piperidino 化合物につき上と同様に処理し塩基を得。dil. HCl を加えると結晶析出。アセトンより再結, mp 92° 実験値 C 69.49, H 8.28, N 3.35, 2 mol の結晶水を含む HCl 塩。 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 69.28, H 8.31, N 3.85. と思われる。減圧下 100° , 2 時間で mp 139° となる。HCl 塩 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NCl}$ に一致。計算値 N 4.27, 実験値 N 4.49. methiodide; mp 182° $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NI}$ 計算値 C 60.95, H 6.51, N 3.23, 実験値 C 60.8, H 6.23, N 3.25. ethiodide; mp 159° $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NI}$ 計算値 C 61.72, H 6.76, 実験値 C 61.73, H 6.76.

1,1-Diphenyl-3-piperidinobutanol の光学的分割 d -酒石酸 1 g を MeOH 5 cc に加温溶解, 1,1-diphenyl-3-piperidinobutanol 2 g を加えて放冷, 12 時間後結晶 (A) 1.3 g を析出, 汙別して僅かに白濁するまで Et_2O を加え 12 時間後析出する結晶を除いた母液を濃縮, Et_2O 多量を加えて沈殿する結晶を (B) とす。結晶 (A) を MeOH より数度再結。mp 206° , $[\alpha]_D^{16} = -38.2^\circ$ (MeOH) の無色針状品を得。計算値 C 65.32, H 7.24, N 3.05, 実験値 C 65.51, H 7.06, N 3.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6$ 酸性 d -酒石酸塩である。水溶液に K_2CO_3 を加え Et_2O 抽出, Et_2O を濃縮放置すると mp 96° の無色長針品を析出。1,1-diphenyl-3-piperidino-1-butanol $[\alpha]_D^{16} = -64.6^\circ$ (EtOH). HCl 塩; mp 234° , $[\alpha]_D^{18} = -53.1^\circ$ (MeOH). 結晶 (B) を Me_2CO より再結 mp 161° 計算値 N 3.05, 実験値 N 3.15. d 体の酸性 d -酒石酸塩である。遊離塩基は mp 96° $[\alpha]_D^{18} = 53.6^\circ$ (MeOH). HCl 塩 mp 234° $[\alpha]_D^{18} = +52.1^\circ$ (MeOH). methiodide; mp 237° .

Diphenyl-2-pyridylmethanol (XII) Mg 5.4 g, ブロムベンゼン 34.3 g より製したグリニヤ試薬の Et_2O 溶液を寒剤で冷却, 攪拌下に ethyl picolinate 11 g の Et_2O 溶液 50 cc を 2 時間を要して滴下, 更に 0° で 1 時間攪拌, 室温一夜放置, 寒剤冷却下 NH_4Cl 11.7 g の水溶液を滴下攪拌して分解, Et_2O 層を分別, 10% HCl で振盪抽出, K_2CO_3 アルカリ性として析出する塩基を Et_2O に転溶, 乾燥後 Et_2O を留去し結晶を得。EtOH から再結, 無色針品 mp 105° (文献に一致) 収率 21%. methiodide; 塩基 5 g, CH_3I 13 g を 10 時間加温還流, Et_2O を加えると油を析出。放置するも結晶せず, 水 10 cc を加え氷室放置。黄色結晶が析出。水より再結。mp 175° 淡黄色。

Diphenyl-3-pyridylmethanol (XIV) Mg 3.38 g, ブロムベンゼン 22 g より製したグリニヤ試薬に ethyl nicotinate 7 g を 0° で滴下攪拌, 黄色結晶を析出, 2 時間加温還流, 以下前項に準じ 7.4 g の NH_4Cl で分解処理。塩基は mp 115° . 収率 25%. HCl 塩; mp 232° (EtOH), methiodide; 白色 mp 250° ($\text{Me}_2\text{CO} \cdot \text{EtOH}$)

Diphenyl-4-pyridylmethanol (XVI) Mg 9.6 g ブロムベンゼン 62.2 g ethyl isonicotinate 20 g を (XII) の項に準じて反応せしめ 10% HCl で分解処理, AcOEt より再結 mp 235° , 収率 28%. methiodide; $\text{AcOEt} \cdot \text{EtOH}$ (3:1) に加温溶解, Et_2O を加えて再結, mp 230° 黄色柱晶。

1-Piperonyl-2-methylaminopropane (XVIII) piperonylaceton⁷⁾ 1.5 g を 94% EtOH 11 g に溶解, CH_3NH_2 35% 水溶液 1.2 g と Al-Hg 0.5 g を加え $50 \sim 60^\circ$ に 5 時間加温, Al(OH)_3 を汙別, Al(OH)_3 は EtOH で洗い, 汙液に加え減圧濃縮, 5% HCl を加え, Et_2O で洗い, NaOH アルカリ性とし, 析出する油を Et_2O にとり脱水後 HCl 塩ガスを含む Et_2O を加え HCl 塩を得。 Me_2CO より再結。mp 124° 収率 78%

1-Piperonyl-2-dimethylaminopropane (XIX) (XVIII) 0.5 g を常法により義酸ホルマリンでメチル化, 収率 65%, HCl 塩; mp 180° , HI 塩; (XVIII) 塩基に計算量の CH_3I を加え 5 分間加温還流, Et_2O を加えて析出する結晶を Me_2CO で再結。mp 121° . methiodide (XX); mp 176° .

東京大学薬学部

7) A. Kaufman: Ber. 49, 679(1916).