(Rf 0.28) に一致する. Rf 0.49 に相当する部分の濾紙を切り取り水で抽出. 抽出液について濾紙電気泳動を行うと陽極側に泳動する物質の存在がニンヒドリン反応で認められるから本品は未反応の (V) と考えられる.

Rf 0.28 に相当する部分について同様に処理すると陰極側および陽極側に泳動する物質の存在が認められるから本品は (VII) と L- α -allohydroxykainic acid [前駆物質は (VIII)] との混合物で, (V) を HCl と加熱するとまず (VII) および (VIII) が生成し, ついで Ag_2CO_3 および脱銀処理によつて (VIII) のみが開環⁹⁾ してオキシ酸になったものと考えられる.

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 547.565.2'233.3

183. 高橋酉蔵, 堀 幹夫, 浜島好男: 塩基性フェニルアルキルエーテル類の合成 (第 12 報*)

Torizo Takahashi, Mikio Hori, and Yoshio Hamashima: Syntheses of Basic Phenyl Alkyl Ethers. XII.

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

Four kinds of the known N,N-diethyl-2-(6-allyl-2-R-phenoxy)ethylamines [R: methoxy (A), methoxycarbonyl (B), propionyl (C), and phenyliminomethyl (D)] show excellent uterus contracting action, while N-2-chloroethyl-N-ethyl-2-(2-benzylphenoxy)ethylamine (E) and N,N-diethyl-2-(2-benzyl-6-chlorophenoxy)ethylamine (F) possess strong antiadrenaline action. Various kinds of N,N-dialkyl-2-(*o*-allylaryloxy)ethylamines (XV to XXXII) were synthesized in order to examine the variation in physiological activity on the introduction of allyl, chlorine, nitro, or amino radical, relation between allyl and chlorine, and increase of molecular weight and changes in aromaticity, based on the foregoing facts.

(Received February 14, 1958)

高橋, 小山, 千田等は前報迄に合成子宮緊縮剤 N,N-diethyl-2-(2-methoxy-6-allylphenoxy)ethylamine (A) 即ち Gravitol 系化合物として種々の塩基性フェニルアルキルエーテル類を合成したが, その中で (B), (C) 及び (D) は (A) に近いまたはやや強い作用を有することが判明した.

R = -OCH₃, -CO₂CH₃, -COC₂H₅, -CH=NC₆H₅

(A) (B) (C) (D)

今回は更に他の置換基即ち -Cl, -NO₂, -NHCOCH₃ 基を導入したもの, (B) の N,N-diallyl 体及び分子量の増大と核の芳香性の増減による生理作用への影響を検するために母核である benzene 核を tetrahydronaphthalene, naphthalene, diphenylmethane に変えた種々の化合物を合成した.

即ちアセトン溶媒中 *m*-chlorophenol, 5,6,7,8-tetrahydro-1(または 2)-naphthol, *o*(または *p*)-benzylphenol に無水炭酸カリウムの存在下, 或いは ethyl(または allyl) 2-hydroxynaphthalene-3-carboxylate に水酸化ナトリウムと少量の水の存在下に allyl bromide を加え, 数時間加熱還流し, 1-allyloxy-3-chlorobenzene (I), 5(または 6)-allyloxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene (II), (III), 1-allyloxy-2(または 4)-benzylbenzene (IV), (V), ethyl(または allyl)2-allyloxynaphthalene-3-carboxylate (VI), (VII) を得, これ等に常法により Claisen 転位を行い, それぞれ 2-allyl-5-chlorophenol (VIII), 2(または 1)-allyl-5,6,7,8-tetrahydro-1(または 2)-naphthol (IX), (X), 2-allyl-6(または 4)-benzylphenol (XI), (XII), ethyl(または allyl) 1-allyl-2-hydroxynaphthalene-3-carboxylate (XIII), (XIV) を得た.

ついで (VIII)~(XIV) 及び 2-allyl-6(または 4)-chlorophenol^{1,2)}, 2-allyl-6(または 4)-nitrophenol³⁾, 3(または

* 第 11 報: 本誌 74, 48(1954).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) Tarbell, Wilson: J. Am. Chem. Soc. 64, 1066(1942).

2) Claisen, Eisleb: Ann. 401, 79(1913).

5) Bergmann, Berlin : J. Org. Chem. **3**, 246(1938).

Table II.

Compd. No.	Material No.	React. time (hr.)	Bath temp. (°C)	Solv.	Yield (%)	b.p. °C/mmHg	Appearance	Formula	Anal. (%)		
									Calcd.	Found	
(VIII)	(I)	1/3	230~235		88	98/5	colorless oil	C ₉ H ₉ O	64.05	5.38	63.75 5.69
(IX)	(II)	8	230	dimethylaniline or paraffine liq.	2	115/0.8	yellow oil	C ₁₃ H ₁₆ O	82.93	8.57	82.73 8.65
(X)	(III)	5	220~230		71	125/1.0	pale yellow oil	C ₁₃ H ₁₆ O	82.93	8.57	82.85 8.39
(XI)	(IV)	3	220~230		65	154~155/0.9	yellow oil	C ₁₆ H ₁₆ O	85.66	7.19	85.37 7.15
(XII)	(V)				62	148~149/0.6	colorless oil	C ₁₆ H ₁₆ O	85.66	7.19	85.85 7.29
(XIII)	(VI)				85	170~172/0.4	pale yellow oil	C ₁₆ H ₁₆ O ₃	74.98	6.29	75.00 6.40
(XIV)	(VII)				87	182~183/0.2	yellow oil	C ₁₇ H ₁₆ O ₃	76.12	5.97	76.35 6.20

Table III.

Compd. No.	Material	React. time (hr.)	Yield (%)	b.p. °C/mmHg	m.p. °C	Appearance (solvent of recrystn.)	Formula	Anal. (%)		
								Calcd.	Found	
(XV)	2-allyl-6-chlorophenol	6	75	129~130/0.4		pale yellow oil	C ₁₃ H ₂₂ ONCl	67.27	8.28	5.23
(XVI)	(VIII)	6	70	143/0.5	117	colorless needles (AcOEt)	C ₁₃ H ₂₂ ONCl·HCl	59.21	7.62	4.60
(XVII)	2-allyl-4-chlorophenol	10	73	135~136/0.3	122	colorless needles (AcOEt)	C ₁₃ H ₂₂ ONCl	67.27	8.28	
(XVIII)	2-allyl-6-nitrophenol	8	67	145~155/0.9	72	colorless needles (AcOEt)	C ₁₃ H ₂₂ ONCl·HCl·H ₂ O	55.90	7.82	4.35
(XIX)	2-allyl-4-nitrophenol	15	64	175/0.6	42	pale yellow plates (AcOEt)	C ₁₃ H ₂₂ O ₃ N ₃	54.12	7.60	8.42
(XXI)	3-acetamido-6-allylphenol	8	52	142	122	yellow plates (Me ₂ CO)	C ₁₃ H ₂₂ O ₃ N ₃ ·HCl			8.90
(XXII)	4-acetamido-6-allylphenol	15	48	80	142	colorless needles (petr. ether)	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ N ₂	70.31	9.02	9.65
(XXIII)	(IX)	6	60	98~101		colorless needles (AcOEt)	C ₁₃ H ₂₂ ON·HCl	79.39	10.17	4.32
(XXIV)	(X)	8	62	163~165/0.7	117	pale yellow oil	C ₁₃ H ₂₂ ON·HCl			4.32
(XXV)	(XI)	6	80	155~156/0.02	93	colorless needles (AcOEt)	C ₂₂ H ₃₀ ON	60.86	5.84	4.33
(XXVI)	(XII)	10	63	175~180/0.2	109~110	yellow pillars (MeOH)	C ₂₂ H ₃₀ ON·C ₆ H ₅ O ₇ N ₃ (picrate)			
(XXVII)	methyl 1-allyl-2-hydroxy-naphthalene-3-carboxylate	10	35	138~139		colorless needles (AcOEt)	C ₂₂ H ₃₀ ON·HCl	73.41	8.40	3.89
(XXVIII)	(XIII)	10	71	133~134		white pillars (MeOH)	C ₃₁ H ₂₇ O ₃ N·HCl	66.74	7.47	3.71
(XXIX)	(XIV)	15	42	188/0.05		pale yellow plates (EtOH)	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N·HCl	67.42	7.66	3.57
(XXX)	methyl 2-hydroxy-3-allylbenzoate	10	61	158~159/0.03		yellow oil	C ₂₃ H ₃₀ O ₃ N			3.81
(XXXI)	(XIII)	5	40	204/0.05		pale yellow oil	C ₁₉ H ₂₅ O ₃ N			4.44
(XXXII)	(XIV)	7	20	202/0.03		yellow oil	C ₂₄ H ₂₉ O ₃ N			3.69
						yellow oil	C ₂₅ H ₂₉ O ₃ N			3.58

なお詳細な薬理結果については京都大学化学研究所荻生研究室（藤村 一助教授）より追つて本誌に発表される予定である。

終りに元素分析の労をとられた京大元素分析センターの諸氏に深謝する。

実 験 の 部

1-Allyloxy-3-chlorobenzene (I), 5(または 6)-allyloxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene(II), (III), 1-allyloxy-2(または 4)-benzylbenzene(IV), (V), alkyl 2-allyloxynaphthalene-3-carboxylate(VI), (VII) (Table I) それぞれ対応するフェノール 1 mol を Me_2CO 中無水 K_2CO_3 1.5 mol [(VI), (VII) は 1.1 mol の NaOH と少量の水] 存在下 $\text{C}_3\text{H}_5\text{Br}$ 1.2 mol と数時間加熱還流, 溶媒を留去, Et_2O 抽出, アルカリ洗浄, 減圧蒸留。

Table I.

Compd. No.	Material	Yield. (%)	b.p. °C/mmHg	Appearance	Formula	Anal. (%)			
						Calcd.		Found	
						C	H	C	H
(I)	<i>m</i> -chlorophenol	79	89/7	colorless liquid	$\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}$	64.05	5.38	64.19	5.40
(II)	5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthol	60	108~110/0.3	pale yellow liquid	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$	82.93	8.57	83.08	8.35
(III)	5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthol	81	115/1.0	pale yellow liquid	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$	82.93	8.57	82.69	8.43
(IV)	<i>o</i> -benzyl-phenol	60	152~155/0.7	colorless liquid	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$	85.66	7.19	85.83	7.18

(V), (VI), (VII) は単離せず減圧蒸留のみで転位。

2-Allyl-5-chlorophenol (VIII), 2(または 1)-allyl-5,6,7,8-tetrahydro-1(または 2)-naphthol (IX), (X), 2-allyl-6(または 4)-benzylphenol (XI), (XII), alkyl 1-allyl-2-hydroxynaphthalene-3-carboxylate 類 (XIII), (XIV) (Table II) (I)~(VII) をそれぞれ無溶媒, dimethylaniline, 流動パラフィン中 200~230° で数時間加熱または単に減圧蒸留。

N,N-Dialkyl-2-(*o*-allylaryloxy)ethylamine 類 (XV)~(XIX), (XXI)~(XXXII) (Table III) 封管中無水 EtOH [methyl 2-hydroxy-3-allylbenzoate, methyl 1-allyl-2-hydroxynaphthalene-3-carboxylate の場合は MeOH を, 又 (XIV) の場合は $\text{C}_3\text{H}_5\text{OH}$] を溶媒とし, Na 1.1 atom, 2-diethyl(diallyl)aminoethyl chloride 1.5 mol と 100° に加熱, NaCl を除去, 溶媒を留去, 酸ついでアルカリ処理, Et_2O 抽出, 減圧蒸留。

N,N-Diethyl-2-(2-acetamido-6-allylphenoxy)ethylamine (XX) (XVIII) 4 g を 5% Pd-C 1 g で還元, $\text{bp}_{0.4}$ 131~132°. 淡黄色の油。 $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ 計算値 C 62.47, H 8.33, 実験値 C 72.53, H 9.74, N 11.28, 実験値 C 72.94, H 9.89, N 10.91. ついで無水酢酸, 酢酸混液にてアセチル化。 HCl 塩 mp 148°. 無色針晶。 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2\cdot\text{HCl}$ 計算値 C 62.47, H 8.33, 実験値 C 62.23, H 8.37.

2-Allyl-5-chlorophenyl *p*-nitrobenzoate (I) の転位生成物をベンゼン中当 mol の *p*-nitrobenzoyl chloride と反応。 MeOH より再結晶により精製。 mp 82°, 淡黄色針晶。 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{NCl}$ 計算値 C 60.48, H 3.81, N 4.41, 実験値 C 60.30, H 3.78, N 4.53. mp 85°, 淡黄色柱晶。 計算値 C 60.48, H 3.81, N 4.41, 実験値 C 60.30, H 3.81, N 4.22. の 2 種の化合物を得。 一方 3-acetamido-6-allylphenol を脱アセチル後常法によりジアゾ化して (VIII) となし, その *p*-nitrobenzoate を MeOH より再結晶。 mp 82°, 淡黄色針晶。 計算値 C 60.48, H 3.81, N 4.41, 実験値 C 60.21, H 3.81, N 4.53. 前者の mp 82° の物質と混融, 融点降下なし。

N,N-Diethyl-2-(2,4-dichlorophenoxy)ethylamine (XXXIII) 2,4-dichlorophenol 5 g, Na 0.85 g, 2-diethylaminoethyl chloride 6.5 g を無水 EtOH 中水浴上に 5 時間加熱。 NaCl を除去。 減圧蒸留。 $\text{bp}_{0.2}$ 130~131°. 無色の液体。 収量 5 g. $\text{MeOH}\cdot\text{HCl}$ により HCl 塩となす。 HCl 塩: mp 128°, 無色柱晶。 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ONCl}_2$ 計算値 C 48.26, H 6.10, 実験値 C 48.35, H 6.13.