UDC 547.554.07:615.782-092.259

60. 荻生規矩夫, 藤村 一, 山川 豊 : Diphenylalkylamine 誘導体に関する
研究 (第1報) 1,2-Diphenylethylamine 誘導体について

Kikuo Ogiu, Hajime Fujimura, and Yutaka Yamakawa : Studies on
Diphenylalkylamine Derivatives. I. 1,2-Diphenylethylamine
Derivatives.

(Institute for Chemical Research, University of Kyoto^{*1})

In order to clarify the relationship between chemical structure and analgesic action, the structure of morphine was simplified and 1,2-diphenylethylamine derivatives were taken up. These derivatives have already been studied by Dodds, *et al.* who found no such activities. Primary amines, N-methylated, N,N-dimethylated, and optically active compounds of these derivatives were newly synthesized, and their toxicity and analgesic action were examined by the Haffner and D'Amour-Smith methods. Of these nine kinds of amine derivative, all racemic compounds had weak action and tertiary amines showed slight analgesic action. All dextrorotatory compounds had no activity, while levorotatory compounds showed the activity, the action being the strongest in the N,N-dimethylated compound.

(Received July 13, 1959)

diphenylethylamine 誘導体に関する既往の研究は大略次の3方向に大別し得ると考えられる。(1) Dodds 等¹⁾が estradiol から stilbestrol の誘導に成功して以来同じく phenanthrene 環を有する morphine に目をつけ、その環を開いて構造の簡易化を計った。(2) また Dodds 等²⁾がこれらの誘導体の臨床試験を行なった結果、癌末期の圧迫痛にのみ効果があることを認めた。一方このものは Windaus の誤った colchicine の構造式から誘導されるので抗癌作用の試験に提供された³⁾。(3) adrenergic amine に鎮痛剤に対する協力作用およびある種の鎮痛作用のあることが認められた⁴⁾。したがって本誘導体はエフェドリンあるいはプロパミンにおける α -位のメチルをベンゼン核で置換したものと考えられる。

しかし以上の構想に基づいてなされた研究はすべて成功を見るに至らずに終わったようである。著者等は鎮痛剤に関する研究の一部として morphine の複雑多岐な作用点に कांगみ、その構造を簡易化することにより作用点をも分析し得るのではないかと考えから、まず morphine 構造中の単独鎮痛作用を発現し得る最少の単位構造として diphenylethylamine 骨格を取りあげてみた。なおすでに用いられているこの種誘導体のほとんどはラセミ体であり、そのアミノ基は一級および二級である点に着目し、これら誘導体を光学分割し、アミノ基を三級化することを試みたところ、動物実験においても明瞭な単独鎮痛作用を捕捉し得た。

^{*1} Kosobe, Takatsuki, Ōsaka-fu.

1) E. C. Dodds, *et al.* : J. Physiol. 104, 47(1945).

2) E. C. Dodds, *et al.* : Nature 151, 614(1943).

3) J. L. Hartwell, *et al.* : J. Am. Chem. Soc. 67, 1606(1945).

4) A. Burger : "Medicinal Chemistry" Vol. I, 345(1951). Interscience Publishers, Inc., New York.

N,N-dimethyl-1,2-diphenylethylamine (I)^{5,6)} は 2-dimethylamino-2-phenylacetonitrile と benzylmagnesium halide との反応により合成し、これを *d*-カンファースルホン酸で光学分割を行なった。すなわち *d*-カンファースルホン酸を温時メチルエチルケトンに溶解し、(I) 当 mol を加え室温に放置すると冷後 *l*-amine *d*-camphorsulfonate に富む結晶を析出する。母液を濃縮し析出する結晶は *d*-amine *d*-camphorsulfonate が多い。両者各々につき分割再結晶を行ない、光学活性体 (II) および (III) を分離した (Table I)。

Table I.

Compd.	<i>d</i> -Camphorsulfonate		Hydrochloride		Base	
	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (H ₂ O)	m.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (H ₂ O)	b.p. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ (EtOH)
<i>l</i>	106~107	-44.5°	218~219	-91.7°	142~147	-124.2° (II)
<i>d</i>	120~121	+58.3°	218~219	+90.3°	142~147	+122.3° (III)

また (I) をジベンゾイル-*d*-酒石酸により光学分割を行なつて (II) を得た。

つぎに desoxybenzoin の Leuckart 反応により 1,2-diphenylethylamine (VII)⁷⁾ を合成し、これを *d*-酒石酸で光学分割して (VIII) および (IX)⁸⁾ を得た。さらに (VIII) あるいは (IX) にメチル化剤を作用させて (II) あるいは (III) を得た。メチル化は義酸およびホルマリンとの加熱、ホルマリンと共に水素添加、ジメチル硫酸あるいはメチルハライドを反応させる等の手段を適用した。つぎに (VIII) あるいは (IX) にベンズアルデヒドを作用させ、得たるベンジリデン体によりヨードメチルを反応させてヨードメチラートとし、これを加水分解して光学活性 N-methyl-1,2-diphenylethylamine (V) あるいは (VI) を得た。(IV)⁹⁾ は C₆H₅CH:NCH₃ と C₆H₅CH₂MgX の反応により得た。

実 験 の 部

合 成

l-N,N-Dimethyl-1,2-diphenylethylamine (II)·HCl

a) *d*-カンファースルホン酸 24 g を MeCOEt 80 cc に加温溶解し、(I) 23 g を徐々に加え放冷、析出する結晶 (A) 25 g を得。母液を濃縮、析出する結晶 (B) 10 g を得。結晶 (A) を MeCOEt より再結。収量 15 g。無色柱晶。mp 106~107°, $[\alpha]_D^{20}$ -44.5° (c=2, H₂O)。C₁₆H₁₉N·C₁₀H₁₆O₄S 計算値 C 68.22, H 7.71, 実験値 C 68.02, H 7.83。得たる *l*-amine *d*-camphorsulfonate 15 g を水に溶解し、NaOH 水溶液を加えアルカリ性とし Et₂O で抽出。Et₂O 層を分取、水洗、乾燥後 Et₂O を留去、残渣を減圧蒸留し bp₆ 142~147° の留分 6 g を得。 $[\alpha]_D^{20}$ -124.2° (c=1, EtOH)。塩基を無水 Et₂O に溶解し、乾燥 HCl ガスを導入、析出する結晶を水より再結。無色針晶。mp 218~219°, $[\alpha]_D^{20}$ -91.7° (c=2,

5) T. S. Steven, *et al.*: J. Chem. Soc. **1931**, 2568.

6) L. H. Goodson, H. Christopher: J. Am. Chem. Soc. **72**, 358(1950).

7) R. Leuckart, H. Janssen: Ber. **22**, 1402(1889).

8) R. Söderquist: J. prakt. Chem. [2] **101**, 297(1921).

9) R. B. Moffett, W. M. Hoehn: J. Am. Chem. Soc. **69**, 1792(1947).

H₂O). C₁₆H₁₉N·HCl·½H₂O (P₂O₅ 上 60° にて 1 hr 減圧乾燥) 計算値 C 70.96, H 7.82, N 5.17, 実験値 C 70.69, H 7.83, N 4.86.

b) ジベンズイル-*d*-酒石酸¹⁰⁾ 45 g, (I) 56 g を MeOH 150 cc に加温溶解し, Et₂O 450 cc を加え放冷すると *l*-amine *d*-dibenzoyltartrate が析出する. 収量 30 g. mp 147~148°. (C₁₆H₁₉N)₂·C₁₈H₁₄O₈ 計算値 C 74.24, H 6.48, 実験値 C 74.32, H 6.55. つぎにこの塩に *N* NaOH 200 cc を加え, Et₂O で抽出. Et₂O 層を分取, 水洗, 乾燥後乾燥 HCl ガスを通じ析出する結晶を水より再結. mp 218~219°, [α]_D²⁰ -91°. 上記 (II) と混融により融点降下を認めず.

c) (VIII) 酒石酸塩 (mp 231~232°) 10 g, 80% HCOOH 21 g, 30% HCHO 16 g および HCOONa 5 g を混合し, 水浴上 5 hr 加熱, 冷後 NaOH 水溶液を加えて強アルカリ性とし, 析出する油状物を Et₂O で抽出, Et₂O 層を分取, 水洗, 乾燥後乾燥 HCl ガスを通じ析出する結晶を水より再結. 収量 8 g. mp 218~219°, [α]_D²⁰ -91° (c=2, H₂O). C₁₆H₁₉N·HCl·½H₂O 計算値 N 5.17, 実験値 N 4.90.

d) (VIII) 6 g を 30% HCHO 10 g, MeOH 100 cc と混合, Raney Ni 2 g を加え, H₂ 50~80 気圧で 4 hr, 100° で接解還元を行なう. 反応終了後 MeOH を留去, 残渣を減圧蒸留し bp₈ 142~147° の留分を得. HCl 塩: mp 218~219°. 収量 4 g. [α]_D²⁰ -90° (c=2, H₂O). 混融の結果上記 (II) に一致.

***d*-N,N-Dimethyl-1,2-diphenylethylamine (III)·HCl** a) (II) に記載の結晶 (B) をメチルイソブチルケトン・リグロインより再結, 無色柱晶. mp 120~121° の *d*-amine *d*-camphorsulfonate 8 g を得. [α]_D²⁰ +58.3° (c=2, H₂O). C₁₆H₁₉N·C₁₀H₁₆O₄S 計算値 N 3.06, 実験値 N 3.15. 以下 (I) (a) と同処理. 塩基: bp₈ 142~147°, [α]_D²⁰ +122.3° (c=1, EtOH). HCl 塩: mp 218~219°, [α]_D²⁰ +90.5° (c=2, H₂O). C₁₆H₁₉N·HCl·½H₂O 計算値 C 70.96, H 7.82, 実験値 C 70.72, H 7.85.

b) (IX) 4 g を Et₂O 30 cc に溶解し, Me₂SO₄ 5 g を滴下後 1 hr 加熱還流. 冷後 NaOH 水溶液を加えて加熱還流. 冷後 Et₂O で抽出, Et₂O 層を分取, 水洗, 乾燥後乾燥 HCl ガスを通じ, 析出する結晶を水より再結, 無色針晶. mp 218~219°, [α]_D²⁰ +90.3° (c=2, H₂O). 混融の結果上記 (III) に一致.

***l*-N-Methyl-1,2-diphenylethylamine (V)·HCl** (VIII) 4 g, ベンズアルデヒド 2 g および EtOH 30 cc を水浴上, 1 hr 加熱還流, EtOH を留去, 残留物に MeI 4 g を加え封管中 (100°) 6 hr 加熱, 反応物に水を加え 1 hr 加熱. 冷後 AcOH 酸性とし, ベンゼンで抽出, 水層を分取し NaOH 水溶液を加え, Et₂O で抽出, Et₂O 層を分取, 水洗, 乾燥後乾燥 HCl ガスを通じ, 析出する結晶を水より再結. 収量 3.5 g. mp 221~222°. [α]_D²⁰ -84.8° (c=2, H₂O). C₁₅H₁₇N·HCl 計算値 C 72.71, H 7.32, 実験値 C 72.78, H 7.34.

***d*-N-Methyl-1,2-diphenylethylamine (VI)·HCl** (IX) より (V) と同操作により得. mp 221~222°, [α]_D²⁰ +83.2° (c=2, H₂O). C₁₅H₁₇N·HCl 計算値 C 72.71, H 7.32, 実験値 C 72.62, H 7.53.

薬理試験

実験方法 実験動物として体重 14±1 g の健康ハツカネズミを用い, 毒性の観察には 6 匹を 1 群として 5 用量以上について被検薬を腹腔内投与により, また鎮痛作用の観察には 10 匹を 1 群として Haffner 法および D'Amour-Smith 法によつた. なお Haffner 法は単独作用のほかに関与量 morphine (0.05 mg/10 g) の皮下投与と同時に被検薬を腹腔内投与した場合の鎮痛作用をもうかがつた. D'Amour-Smith 法は 250 W 95 V の赤外線ランプを用い 15 sec 以上反応しないものを作用陽性とした. 薬物はすべて HCl 塩として用い, LD₅₀ および ED₅₀ は Litchfield-Wilcoxon 法により危険率 5% の信頼限界を算定した.

鎮痛作用 Haffner 法による単独作用はラセミ体の一級アミン (VII) および二級アミン (IV) では鎮痛作用が出現しないが, 三級アミン (I) はその 0.5 mg/10 g 投与で約 20% の陽性率を示した. これを光学分割した場合左旋体の一級アミン (VIII) および二級アミン (V) はそれらのラセミ体に比較して作用の出現を認めたが, ED₅₀

Table II. Toxicity and Analgesic Action in Mice

Compd.	LD ₅₀ (95% limits) mg./10 g. i.p.	ED ₅₀ ^{a)} (95% limits) mg./10 g. i.p.	
		Single	with morphine ^{b)}
(I)·HCl	1.23 (1.02~1.49)	0.5→ca. 20%	0.16 (0.13~0.21)
(II)·HCl	1.30 (1.20~1.41)	0.35 (0.25~0.48)	0.11 (0.07~0.18)
(III)·HCl	1.45 (1.32~1.58)	0	0.5→ca. 50%
(IV)·HCl	1.32 (1.17~1.49)	0	0.3→ca. 20%
(V)·HCl	1.15 (0.96~1.38)	0.3→ca. 40%	0.11 (0.07~0.187)
(VI)·HCl	1.32 (1.14~1.52)	0	0.3→ca. 30%
(VII)·HCl	1.23 (1.00~1.52)	0	0.2→ca. 20%
(VIII)·HCl	1.50 (1.39~1.62)	0.5→ca. 20%	0.19 (0.10~0.36)
(IX)·HCl	1.80 (1.66~1.95)	0	0.3→ca. 10%

^{a)} By the Haffner method.

^{b)} The threshold dose (0.05 mg./10 g. s.c.).

10) C. L. Bulter, L. H. Cretcher: J. Am. Chem. Soc. 55, 2605(1933); H. J. Lucas, W. Baumgarten: *Ibid.* 66, 1653(1941).

算出は不能であつた。左旋体の三級アミン (II) は ED_{50} 0.35 mg/10 g を示した。一方右旋体はすべて陰性であつた。閾値量 morphine 加の場合ラセミ体でも陽性となるが、三級アミン (I) のみが ED_{50} 0.16 mg/10 g を示した。左旋体においては ED_{50} は一級アミン (VIII) は 0.19 mg/10 g, 二級アミン (V) および三級アミン (II) はともに 0.11 mg/10 g を示し、右旋体も三級アミン (III) は 0.5 mg/10 g 投与で約 50% の陽性を認めた (Table II)。

なお D'Amour-Smith 法では左旋体の各 0.5 mg/10 g 投与で一級アミン (VIII) 約 10%, 二級アミン (V) 40%, 三級アミン (II) 55% の陽性率を示した。以上の成績からラセミ体では明瞭な鎮痛効果を発見し得ないことは実験方法を異にするとはいえ Dodds 等の報告と同様であつて、これを光学分割することによりその左旋体が鎮痛作用を有し、しかも一、二、三級の順に強力となることが認められたことははなはだ興味がある。

毒 性 いずれの被検薬も少量では鎮静状を呈し、増量にしたがつて興奮状となり、歩行活発時々四肢の強剛を認める。ついで強直性痙攣に間代性痙攣を交えてくるがその程度は強くない。ついで横臥、四肢脱力、呼吸麻痺により死亡する。なお鎮静状態から興奮状態に移行する投与量は大概 0.4~0.5 mg/10 g で、0.6 mg/10 g 以上では痙攣を生ずる。24 hr 後の LD_{50} は Table II に示す如くアミンの級間および異性体間に著差なく、ただ鎮痛作用を有する左旋体の方が右旋体に比して一般にやや毒性強い傾向を示した。

終わりに臨み御校閲を賜つた京都大学薬学科高橋教授に深謝する。

京都大学化学研究所

UDC 547.554.07:615.782-092.259

61. 藤村 一, 山川 豊: Diphenylalkylamine 誘導体に関する研究 (第 2 報^{*1}) N-Methyl-N-alkyl-1,2-diphenylethylamine 類について

Hajime Fujimura and Yutaka Yamakawa: Studies on Diphenylalkylamine Derivatives. II. N-Methyl-N-alkyl-1,2-diphenylethylamines

(Institute for Chemical Research, University of Kyoto^{*2})

Various kinds of alkyl halide were reacted with *dl*-N-methyl-1,2-diphenylethylamine or its levorotatory isomer and N-alkyl-N-methyl-1,2-diphenylethylamine derivatives and their levorotatory isomers were synthesized. The toxicity and analgesic action of these derivatives were examined. Analgesic action as examined by the Haffner method was negative in all racemic compounds alone and a slight action was observed in the *p*-aminophenylethyl derivative (XII) examined by the Haffner method added with morphine. Levorotatory derivatives, (III), (V), (IX), and (XI), showed analgesic activity, the action being the strongest in the *p*-aminophenethyl derivative (XI). This action, however, was somewhat weaker than that of *l*-N,N-dimethyl-1,2-diphenylethylamine.

(Received July 13, 1959)

前報で diphenylethylamine 誘導体の中で特に三級アミン, さらに光学分割の結果左旋体すなわち *l*-N,N-dimethyl-1,2-diphenylethylamine が明瞭な鎮痛作用を有することを発見したので, 今回はさらにその作用増強の目的をもつて N-methyl-N-alkyl-1,2-diphenylethylamine およびその左旋光学活性体を合成し, その薬理作用を比較検討した。すなわち 1,1-dithienyl-3-dialkylamino-1-butene の場合, N-メチル-N-エチル誘導体¹⁾ が N,N-ジメチル体より鎮痛作用が強力となること。また塩酸オペリジン構造中の N-メチルを N-モルホリノエチル, N-フェネチル, あるいは N-パラアミノフェネチルに置換することにより鎮痛作用が増強する²⁾ といわれることより著者等はつぎの如き N-置換体の合成ならびに薬理試験を行なつた。

*1 第 1 報: 本誌 80, 283(1960)。

*2 Kosobe, Takatsuki, Osaka-fu.

1) N.B. Eddy, D. Leimbach: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 107, 385(1953)。

2) T.D. Perrine, N.B. Eddy: J. Org. Chem. 21, 125(1956); R.A. Millar, R.P. Stephenson: Brit. J. Pharmacol. 11, 27(1956); A.F. Green, N.B. Ward: Ibid. 11, 32(1956); B. Elperin, et al.: J. Am. Chem. Soc. 79, 1951(1957); P.D. Orahovats, et al.: J. Pharmacol. Exptl. Therap. 119, 26(1957)。