に比較してより強力であるとはいえない (Table I).

毒性 中毒症状については前報に記述した症状と著差を認めなかつた。24 hr 後の致死量についてはラセミ体において piperidinoethyl 誘導体 (XIV) がやや毒性強く, morpholinoethyl 誘導体 (XVI) は弱かつたが, 他は殆んど有意差を認めなかつた。一般に左旋体の毒性はラセミ体のそれと大差なかつたが, やや弱い傾向を認めた (Table I).

終わりに臨み終始御指導を賜わつた恩師荻生教授に深謝する。また御校閲を賜わつた京都大学薬学科高橋教授に厚く感謝する。また種々御援助を戴いた参天製薬三田博士に感謝する。さらに元素分析を担当された京大元素分析センターの諸氏ならびに当研究所東氏に併せて謝意を表する。

京都大学化学研究所

UDC 547.544.07:615.782-092.259

62. 山川 豊：Diphenylalkylamine 誘導体に関する研究 (第3報^{*1})

置換 1,2-Diphenylethylamine 誘導体について その 1

Yutaka Yamakawa: Studies on Diphenylalkylamine Derivatives. III.

Substituted 1,2-Diphenylethylamine Derivatives. (I).

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

N,N-Dimethyl-1,2-diphenylethylamine derivatives possessing various kinds of substituent in the 4-position of the benzene ring at 2-position of ethylamine, and their toxicity and analgesic action (Haffner method) were examined. The substituent present was nitro, amino, methoxyl, hydroxyl, or chlorine. The synthesis followed the Leuckart, Grignard, or Hofmann reaction. Single administration by the Haffner method showed that the hydroxyl derivative (II) had a slight action and all other derivatives were negative. In the case of the Haffner method added with threshold amount of morphine, (II) showed a slight action but all other derivatives were weak. It was thereby found that these derivatives with any of the substituents had lower activity than N,N-dimethyl-1,2-diphenylethylamine, with about the same degree of toxicity.

(Received July 13, 1959)

前報では 1,2-diphenylethylamine のアミノ基の置換体について検討したが, 今回はその 2 位のベンゼン核に置換基を有する誘導体を合成し, その鎮痛効果および毒性を検索した。

これらの誘導体の *p*-位置換体については McPhee 等¹⁾ の報告があるが, 彼等が対象とした誘導体は一級アミンや二級アミンであつて三級アミンについて研究しておらない。しかも最も鎮痛効果のあつたものは 1-phenyl-2-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)ethylamine hydrochloride であるとしているがその詳細は不明である。著者は三級アミンに重点をおき, *p*-位置換基としては methoxy, hydroxy, nitro, amino および chloro をえらんだ。

合成法には種々の反応を用いた。すなわち 2-dimethylamino-2-phenylacetonitrile²⁾ と *p*-methoxybenzylmagnesium chloride の反応により N,N-dimethyl-1-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (I) を合成した。さらに (I) を臭化水素酸で脱メチルを行ない N,N-dimethyl-1-phenyl-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamine (II) を得た。

^{*1} 第2報：本誌 89, 286(1960).

^{*2} Kosobe, Takatsuki, Osaka-fu.

1) W. D. McPhee, E. S. Erickson: J. Am. Chem. Soc. 68, 624(1946).

2) L. H. Goodson, H. Christopher: Ibid. 72, 358(1950).

また 2-phenyl-3-(4-methoxyphenyl)propionic acid よりその acid amide に導き Hofmann 反応を行なつて 1-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (III)¹⁾ を得. これを義酸とホルマリンで処理して (I) を得. ついで脱メチル化して (II) を得た.

つぎに 2-dimethylamino-2-phenylacetonitrile と *p*-chlorobenzylmagnesium chloride の反応により N,N-dimethyl-1-phenyl-2-(4-chlorophenyl)ethylamine (IV) を得た.

nitro あるいは amino 誘導体は Leuckart 反応³⁾ により *p*-nitrobenzyl phenyl ketone⁴⁾ と義酸アンモンと加熱して得た反応物を塩酸で分解して 1-phenyl-2-(4-nitrophenyl)ethylamine (V) を得. これを義酸とホルマリンでジメチル化し N,N-dimethyl-1-phenyl-2-(4-nitrophenyl)ethylamine (VI) を得た. つぎに (VI) を接触還元して N,N-dimethyl-1-phenyl-2-(4-aminophenyl)ethylamine (VII) を得た. (VII) を常法でジアゾ化し反応液を加熱して (II) に導いた.

実 験 の 部

合 成

N,N-Dimethyl-1-phenyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamine (I) a) 金属 Mg 5 g, *p*-methoxybenzyl chloride 24 g より作つた Grignard 試薬に 2-dimethylamino-2-phenylacetonitrile 8 g を無水 Et₂O 50 cc に溶解したものを攪拌下に滴下後 3 hr 加熱還流. 反応物を氷と HCl の混合物中に注加, 水層を分取, NaOH 水溶液でアルカリ性とし Et₂O で抽出, Et₂O 層を水洗, 乾燥後修酸の Me₃CO 溶液を加え析出する結晶を MeCOEt より再結. 修酸塩の収量 4 g. 無色針晶. mp 137~138°. C₁₇H₂₁ON·C₂H₅O₄·½H₂O (P₂O₅ 上 60° にて 1 hr 減圧乾燥) 計算値 C 64.38, H 6.54, 実験値 C 64.39, H 6.50. HCl 塩: 吸湿性結晶. mp 185~186°.

b) (III)^{1,5)} 2.5 g, 35% HCHO 2 g, 98% HCOOH 2.5 g および HCOONa 2 g を水浴上 3 hr 加熱. 冷後 NaOH 水溶液でアルカリ性とし, 析出する塩基を Et₂O で抽出, Et₂O 層を分取, 水洗, 乾燥後修酸の Me₃CO 溶液を加え, 析出する結晶を MeCOEt より再結. 修酸塩の収量 2 g. 無色針晶. mp 137~138°. C₁₇H₂₁ON·C₂H₅O₄·½H₂O (P₂O₅ 上 60° にて 1 hr 減圧乾燥) 計算値 N 3.95, 実験値 N 4.05.

N,N-Dimethyl-1-phenyl-2-(4-hydroxyphenyl)ethylamine (II) a) (I) 2.5 g を AcOH 15 cc, 50% HBr 6 cc とともに 4 hr 加熱還流. 放冷後 NH₄OH でアルカリ性とし, 析出する固体をベンゼン・リグロインより再結. 収量 1 g. 無色柱晶. mp 152~153°. C₁₆H₁₉ON 計算値 C 79.61, H 7.93, 実験値 C 80.03, H 8.15. HCl 塩: 吸湿性結晶, mp 221~222°.

b) (VII) 5 g に水 30 cc, conc HCl 10 g を加え, 攪拌下水冷しつつ NaNO₂ 1.5 g の水 5 cc に溶解したものを滴下, 2 hr 攪拌後水浴上 1 hr 加熱. 反応液に脱色炭処理を施して濾過, 濾液を NH₄OH でアルカリ性とし析出する結晶をベンゼン・リグロインより再結. 無色柱晶. mp 152~153°. C₁₆H₁₉ON 計算値 N 5.80, 実験値 N 5.84.

3) R. Leuckart, H. Janssen: Ber. **22**, 1407(1889).

4) P. Petrenko-Kritschenko: Ibid. **25**, 2242(1892).

5) W. J. P. Neish: Rec. trac. chim. **68**, 337(1949) (C. A. **44**, 7008(1949)).

N,N-Dimethyl-1-phenyl-2-(4-chlorophenyl)ethylamine (IV)·HCl 金属 Mg 2.5 g, *p*-chlorobenzyl chloride 15 g より作った Grignard 試薬に 2-dimethylamino-2-phenylacetonitrile 8 g を無水 Et₂O 50 cc に溶解したものを攪拌下に滴下。3 hr 加熱還流。反応液を氷と conc HCl の混合物中に注加, 水層を分取, NaOH 水溶液でアルカリ性とし, 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 Me₂CO より再結, 収量 9 g. 無色針晶。mp 216~217°. C₁₆H₁₈NCI·HCl 計算値 C 64.86, H 6.46, 実験値 C 64.72, H 6.70.

1-Phenyl-2-(4-nitrophenyl)ethylamine (V)·HCl *p*-nitrobenzyl phenyl ketone 24 g と HCOONH₄ 22 g とを 180° で 5 hr 加熱。反応物を水に注加。固形物を濾取。これを conc HCl 20 cc とともに 1 hr 加熱。反応物に水を加え不溶物を濾去し, 濾液を NaOH 水溶液でアルカリ性とし 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 Me₂CO·EtOH より再結。収量 14 g. 無色針晶。mp 251~252°. C₁₄H₁₄O₂N₂·HCl 計算値 N 10.05, 実験値 N 10.07.

N,N-Dimethyl-1-phenyl-2-(4-nitrophenyl)ethylamine (VI)·HCl (V) 12 g, 98% HCOOH 13 g, 35% HCHO 10 g および HCOONa 9 g を水浴上 5 hr 加熱。冷後 NaOH 水溶液でアルカリ性とし, Et₂O で抽出。Et₂O 層を分取, 水洗, 乾燥後乾燥 HCl ガスを導入し, 析出する結晶を MeCOEt より再結。収量 10 g. 無色針晶。mp 206~207°. C₁₆H₁₈O₂N₂·HCl 計算値 C 62.64, H 6.24, 実験値 C 62.73, H 6.42.

N,N-Dimethyl-1-phenyl-2-(4-aminophenyl)ethylamine (VII) (VI)·HCl 10 g を EtOH 100 cc に溶解, Raney Ni 1 g を加え室温常圧で H₂ 添加。反応終了後触媒を濾別し, EtOH を留去。残渣を水に溶解, NaOH 水溶液でアルカリ性とし析出する結晶をリグロインより再結。収量 5 g. 無色鱗片晶。mp 84°. C₁₆H₂₀N₂ 計算値 C 79.94, H 8.39, 実験値 C 79.88, H 8.40. HCl 塩: 吸湿性結晶, mp 177~178°.

薬理試験

実験方法 第1報に記述せる方法によつた。

鎮痛作用 Haffner 法単独投与では hydroxy 置換体 (II) のみが 0.5 mg/10 g でわずかに作用を認められ, 他の誘導体はすべて陰性であつた。また閾値量 morphine 加 Haffner 法の場合 (II) のみが ED₅₀ 0.4 mg/10 g を示すのみで他はすべて 0.3~0.5 mg/10 g で大略 50% の陽性を示す程度で, これ以上の量では中毒症状の出現で ED₅₀ の算定不能であつた。これを第1報の置換基を有しない誘導体と比較すると, むしろ作用の低下を招いたことになる (Table I).

毒性 中毒症状ならびに致死量については置換基の導入によつて特記すべき変化は認められなかつた。methoxy 誘導体 (I) および chloro 誘導体 (IV) は毒性弱く, hydroxy 置換体 (II) および amino 置換体は強い傾向を示したが著しい差は認められない。24 hr 後の LD₅₀ は Table I に示した。

Table I. 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	1.60 (1.47~1.74)	0	0.5→ca. 50%
(II)·HCl	0.82 (0.65~1.03)	0.5→ca. 10%	0.45 (0.22~0.74)
(III)·HCl	1.40 (1.19~1.65)	0	0.5→ca. 40%
(IV)·HCl	1.45 (1.17~1.80)	0	0.5→ca. 30%
(V)·HCl	1.05 (0.83~1.33)	0	0.3→ca. 30%
(VI)·HCl	0.90 (0.75~1.08)	0	0.3→ca. 20%
(VII)·2HCl	0.74 (0.57~0.96)	0	0.3→ca. 50%

^{a)} By the Haffner method.

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

終わりに臨み終始御指導を賜わつた恩師荻生教授ならびに藤村助教授に深謝する。また御校閲を賜わつた京都大学薬学科高橋教授に厚く感謝する。さらに元素分析を担当された京大元素分析センターの諸氏ならびに研究に協力された当研究所東氏に併せて謝意を表する。