UDC 547.466.2'233.2 : 615.782

189. 高橋西蔵^{*2}, 里田 勲, 福井富次郎, 松尾義治, 山本泰男^{*3}: 解熱鎮痛剤の合成研究
(第3報^{*1}) N-アルコキシフェニルグリシンアミド誘導体の合成 その 1

Torizo Takahashi, Isao Satoda, Tomijiro Fukui, Yoshiharu Matsuo, and Yasuo

Yamamoto: Studies on the Synthesis of Antipyretic Analgesic. III.

Synthesis of N-Alkoxyphenylglycine

Amide Derivatives. (1).

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University,^{*2} and Research Laboratory,
Nippon Shinyaku Co., Ltd.^{*3})

Following the discovery of few compounds useful as antipyretic-analgesic among dimethylamide derivatives of N-substituted glycine, dimethylamide (X to XV) of N-*p*-alkoxyphenylglycine and dimethylamides (XVIII to XXV) of N-acetyl-N-*p*-alkoxyphenylglycine were prepared in order to examine variation in pharmacological effect and toxicity by the increase or decrease in number of carbons of the alkyl group of ethoxyl in N,N-dimethyl-2-(*p*-ethoxyanilino)acetamide.

(Received October 15, 1959)

著者等は前報で N 置換グリシンジメチルアミド誘導体の合成について報告したが、その後藤村等¹⁾はそれらの化合物の薬理作用を検討し、それらの内二、三の化合物が卓越せる鎮痛作用を持つていることを見出した。

著者等は今回特にこれらの化合物の内 N,N-dimethyl-2-(*p*-ethoxyanilino)acetamide の *p*-位にあるエトオキシ基のアルキル炭素数を増減することによつて、その鎮痛作用および毒性にどのような影響が見られるかを調べる目的で、種々なる N-*p*-alkoxyphenylglycine dimethylamide [N,N-dimethyl-2-(*p*-alkoxyanilino)acetamide] 類およびその関連化合物として N-acetyl-N-*p*-alkoxyphenylglycine dimethylamide [N,N-dimethyl-2-(*p*-alkoxyphenylacetamido)acetamide] 類を合成した。

まず N,N-dimethyl-2-(*p*-alkoxyanilino)acetamide を合成するには *p*-alkoxyaniline から 2-(*p*-alkoxyanilino)acetate に導き、これをアミド化して得る方法 (A 法) と *p*-alkoxyaniline から直接アミド体に誘導する方法 (B 法) が考えられる。

まず原料 *p*-alkoxyaniline (I)~(VI) は文献記載²⁻⁵⁾の方法によつて *p*-aminophenol より得た。

著者等は A 法としてこれら *p*-alkoxyaniline (I)~(III) を酢酸ソーダを脱酸剤として 2-chloroacetic ester と反応せしめ中間体 ethyl 2-(*p*-alkoxyanilino)acetate (VII)~(IX) を得た。ここに得られたエステル体は不安定で少時間空气中に放置すると褐変する。そこで元素分析を行なうことなくつぎの反応に用いた。すなわち (VII)~(IX) はジメチルアミンでアミド化し N,N-dimethyl-2-(*p*-methoxyanilino)acetamide (X), N,N-dimethyl-2-(*p*-propoxyanilino)acetamide (XI), N,N-dimethyl-2-(*p*-butoxyanilino)acetamide (XII) を得た。

別途合成 B 法は *p*-alkoxyaniline (IV)~(VI) を脱酸剤として酢酸ソーダの存在下 N,N-dimethyl-2-chloroacetamide⁶⁾ と直接反応せしめ N,N-dimethyl-2-(*p*-isopropoxyanilino)acetamide (XIII), N,N-dimethyl-2-(*p*-isopentyloxyanilino)acetamide (XIV), N,N-dimethyl-2-(*p*-allyloxyanilino)acetamide を得た。

つぎにその関連化合物として N-acetyl-N-*p*-alkoxyphenylglycine dimethylamide [N,N-dimethyl-2-(N-*p*-alkoxyphenyl-acetamido)acetamide] 類はアミド体 (X)~(XV) を無水酢酸でアセチル化して N,N-dimethyl-2-(N-*p*-methoxyphenyl-acetamido)acetamide (XVIII), N,N-dimethyl-2-(N-*p*-propoxyphenyl-acetamido)acet-

*1 第2報: 本誌 80, 639(1960).

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

*3 Kisshōin, Minami-ku, Kyoto.

1) 藤村, 他: 第32回薬理学会総会発表.

2) L. Spiegel, *et al.*: *Ber.* 34, 1937(1901).

3) J. Büchi, *et al.*: *Helv. Chim. Acta* 34, 282(1951).

4) J. O. Gutekunst: *J. Am. Chem. Soc.* 44, 1742(1922).

5) J. O. Gutekunst: *Ibid.* 44, 1743(1922).

6) K. Freudenberg: *Ber.* 60, 2452(1927).

Chart 1.

Table I.

<div>RO- -N(R1)-CH2CON(CH3)2</div>												
No.	Substituents		Yield (%)	m.p. (°C) (b.p. (°C) /mm.)	Appearance	Formula	Analysis (%)					
	R	R ₁					Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
(X)	-CH ₃	-H	73 ^{a)}	89~90	colorless plates ^{c)}	C ₁₁ H ₁₆ O ₂ N ₂	63.44	7.44	13.45	63.44	7.76	13.65
(XI)	- <i>n</i> -C ₃ H ₇	-H	86.6 ^{a)}	115~116	colorless granules ^{c)}	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ N ₂	66.07	8.53	11.86	66.16	8.53	11.89
(XII)	- <i>n</i> -C ₄ H ₉	-H	61 ^{a)}	98~99	colorless granules ^{c)}	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ N ₂	67.17	8.86	11.19	67.22	8.78	11.29
(XIII)	- <i>iso</i> -C ₃ H ₇	-H	48 ^{b)}	94~95	colorless plates ^{c)}	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ N ₂	66.07	8.53	11.86	66.21	8.65	11.87
(XIV)	- <i>iso</i> -C ₅ H ₁₁	-H	51.6 ^{b)}	106~107	colorless plates ^{c)}	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ N ₂	68.15	9.15	10.60	68.25	9.08	10.80
(XV)	-CH ₂ -CH=CH ₂	-H	48 ^{b)}	98~99	colorless granules ^{d)}	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ N ₂	66.64	7.74	11.96	66.60	7.68	11.87
(XVIII)	-CH ₃	-COCH ₃	83.3	62~64	colorless plates ^{d)}	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	62.38	7.25	11.19	62.37	7.25	11.29
(XIX)	- <i>n</i> -C ₃ H ₇	-COCH ₃	69	63~64	colorless plates ^{d)}	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂	66.07	8.53	11.86	66.16	8.53	11.89
(XX)	- <i>n</i> -C ₄ H ₉	-COCH ₃	61	60~61	colorless plates ^{d)}	C ₁₆ H ₂₄ O ₃ N ₂	65.72	8.27	9.58	65.83	8.28	9.63
(XXI)	- <i>iso</i> -C ₃ H ₇	-COCH ₃	85.3	112~113	colorless plates ^{d)}	C ₁₅ H ₂₂ O ₃ N ₂	64.72	7.97	10.07	64.99	7.97	10.46
(XXII)	- <i>iso</i> -C ₅ H ₁₁	-COCH ₃	90	90~91	colorless plates ^{d)}	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ N ₂	66.64	8.55	9.14	67.14	8.55	9.24
(XXIII)	-CH ₂ -CH=CH ₂	-COCH ₃	76	(190~191/1)	oil	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂	65.19	7.30	10.14	64.83	7.43	10.47
(XXIV)		-COCH ₃	56	128.5~129.5	colorless plates ^{d)}	C ₁₈ H ₂₆ O ₃ N ₂	67.90	8.23	8.80	67.69	8.24	8.97
(XXV)	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-COCH ₃	—	125~127	colorless needles ^{e)}	C ₁₉ H ₂₂ O ₃ N ₂	69.92	6.79	8.58	70.14	6.80	9.06

a) prepared by A method.

b) prepared by B method.

c) recrystallized from MeOH.

d) recrystallized from EtOH.

e) recrystallized from benzene • n-hexane.

amide (XIX), N,N-dimethyl-2-(N-*p*-butoxyphenyl-acetamido)acetamide (XX), N,N-dimethyl-2-(N-*p*-isopropoxyphenyl-acetamido)acetamide (XXI), N,N-dimethyl-2-(N-*p*-isopentyloxyphenyl-acetamido)acetamide (XXII), N,N-dimethyl-2-(N-*p*-allyloxyphenyl-acetamido)acetamide (XXIII) を得た。

ここで (XXIII) は 160~180° の油浴中減圧蒸留を行なうと蒸留されない mp 114~115° の結晶が得られる。この化合物は元素分析と Millon 試薬⁷⁾ による OH 基の検出が陽性であつたことから Claisen 等⁸⁾ が 4-aminophenyl allyl ether について述べているようにアリル転位をした N,N-dimethyl-2-[N-(4-hydroxy-3-allylphenyl)acetamido]acetamide (XXVI) と思われる。

N-*p*-cyclohexyloxyphenylglycine dimethylamide [N,N-dimethyl-2-(*p*-cyclohexyloxyanilino)acetamide] の誘導体は *p*-acetamidophenol と cyclohexyl bromide を反応せしめ *p*-cyclohexyloxyacetanilide (XVI) を得、これを脱アセチル化して原料アミン体を得ようとしたが分解を起し、遊離アミンは得られなかつた。そこで (XVI) を直接ナトリウムアミドの存在下 N,N-dimethyl-2-chloroacetamide と反応せしめ N,N-dimethyl-2-(N-*p*-cyclohexyloxyphenyl-acetamido)acetamide (XXIV) を得た。

また同様にして *p*-benzyloxyacetanilide⁵⁾ (XVII) を N,N-dimethyl-2-chloroacetamide と反応せしめ N,N-dimethyl-2-(N-*p*-benzyloxyphenyl-acetamido)acetamide (XXV) を得た。

本化合物の薬理実験は目下、京大化学研究所藤村研究室において検討中である。

実 験 の 部

N-*p*-Alkoxyphenylglycine ester 類 (VII)~(IX) 一般操作法: *p*-alkoxyaniline (I)~(III) 1 mol を MeOH または EtOH に溶解し、NaOAc 1.1 mol を加え、攪拌下水浴中還流しつつ chloroacetic ester 1.1 mol を滴下、4 hr 同温度に反応。冷後水を加え析出する無機物を溶解し、ベンゼン抽出、抽出液を常法処理して減圧蒸留。(VII)⁹⁾: bp 147°/4 mm, (VIII): bp 150~160°/4 mm, (IX): bp 145~168°/4 mm.*⁴

N-*p*-Alkoxyphenylglycine dimethylamide 類 (X)~(XV) 一般操作法: A 法 エステル体 (VII)~(IX) を同量または倍量の 40%ジメチルアミン MeOH 溶液と封管中 7 hr 90~100° で反応。ついで溶媒を留去し残渣を再結晶。B 法 アミン類 (IV)~(VI) 1 mol を MeOH または EtOH に溶解し、NaI 1.1 mol, AcONa 1.1 mol を加え、攪拌下水浴中還流せしめ、これに N,N-dimethyl-2-chloroacetamide 1.1 mol を滴下し、8 hr 同温度で反応。冷後水を加え CHCl₃ で抽出、CHCl₃ 層を常法処理し、得られる粗製体を再結晶。

***p*-Cyclohexyloxyacetanilide (XVI)** Na 28 g を EtOH 550 cc に溶解し、これに *p*-acetamidophenol 151 g を添加し、その Na 塩を得。つぎにこれを取り出すことなく cyclohexyl bromide 192 g を加え、10 hr 水浴中還流。溶媒留去後水を加え無機物を溶解、CHCl₃ 抽出。抽出液は常法処理して粗製体を得。EtOH より再結晶。mp 154~155°, 収量 25 g (10.7%)。C₁₄H₁₉O₂N 計算値 C 72.07, H 8.21, N 6.00, 実験値 C 72.17, H 8.36, N 6.09。

N-*p*-Alkoxyphenyl-N-acetylglycine dimethylamide 類 (XVIII)~(XXV) 一般操作法: a) (X)~(XV) 1 mol を Ac₂O 1.3 mol とともに油浴中 100~130° に 2~4 hr 反応、冷後水を加え、過剰の Ac₂O を分解せしめ、炭酸アルカリでアルカリ性とし、CHCl₃ 抽出、抽出液は乾燥、溶媒留去後残渣を再結晶。b) (XVI), (XVII) 1 mol, NaNH₂ 1.5 mol をキシレン中 120~130° で反応せしめ、その Na 塩を得。ついで室温に冷却し、N,N-dimethyl-2-chloroacetamide 1.2 mol を加え、再び 80~100° で 2 hr 反応、冷後水を加えキシレン層を分離、水層は CHCl₃ 抽出。抽出液とキシレン層は合せ、乾燥後溶媒を留去、残渣を再結晶。

N-(4-Hydroxy-3-allylphenyl)-N-acetylglycine dimethylamide (XXVI) (XXIII) の蒸留残渣を苛性アルカリで抽出し、抽出液を HCl で中和、析出する結晶を EtOH より再結晶。mp 114~115°。C₁₅H₂₀O₃N₂·H₂O (P₂O₅ デンケータ中室温で減圧乾燥) 計算値 C 61.20, H 7.53, N 9.52, 実験値 C 61.35, H 7.54, N 9.53。

本化合物は Millon 試薬により紅色を呈する。(XXIII) は同試薬により黄色であつた。

終りに臨み本研究の発表の許可をあたえられた日本新薬株式会社森下 弘社長に厚く感謝致します。また実験に協力された山本好春、立脇信清、北口宏二の諸氏、ならびに元素分析を担当された木下盛雄、新田暢子の諸氏に感謝します。

京都大学薬学部 日本新薬株式会社研究所

7) L. Millon: Compt. rend. 28, 40(1849).

8) L. Claisen: Ann. 418, 111(1919).

9) J. Halberkann: Ber. 54, 1156(1921).

*⁴ これらのエステル体はいずれも不安定で元素分析を行なうことなくつぎの反応に使用した。