Found C 46.58, H 2.64, N 12.54.

***p*-Nitrophenyl 2-(2-methylacetamido)-6-benzothiazolyl sulfone (XI)** Na 0.1 g を無水 EtOH 10 cc に溶かし、これに *p*-nitrophenyl 2-acetamido-6-benzothiazolyl sulfone 1 g を徐々に加え、水浴上 30 min 加熱、一夜放置すると結晶析出 (Na 塩)。60% EtOH より再結、黄色結晶。この Na 塩 1 g に CH₃I 3 g と dimethylformamide 5 cc を混じ、水浴上 8 hr 加熱後、1 夜放置、析出する沈殿を濾取、60% EtOH より再結、黄色砂状晶、mp 113°, 収量 0.3 g. C₁₆H₁₃O₅N₃S₂ Anal. Calcd. C 49.10, H 3.38. Found C 49.27, H 3.32.

***p*-aminophenyl 2-lepidyl sulfide** SnCl₂·4H₂O 4 g を conc HCl 6 cc に溶かした液中に攪拌下 4-nitrophenyl 2-lepidyl sulfide 1 g, conc HCl 2 cc および EtOH 40 cc の混液を徐々に加え、さらに 1 hr 攪拌すると沈殿析出、30% NaOH を加え Sn 塩を分解、析出する沈殿を濾取、水洗、乾燥、abs EtOH で抽出、EtOH を留去、残渣を EtOH で再結、黄色無晶形粉末、mp 155°, 収量 0.4 g.

***p*-acetamidophenyl 2-lepidyl sulfide** 前記 sulfide 0.5 g を Ac₂O 2.5 cc と水浴上、30 min 加熱、冷後、これを水中に注入、結晶析出、濾取、70% EtOH より再結、淡黄色無晶形粉末、mp 160~162°, 収量 0.3 g.

***p*-Acetamidophenyl 2-lepidyl sulfone (XII)** 前記アセチル化体 0.3 g を AcOH 10 cc に溶かし、KMnO₄ 0.3 g で (I) とほぼ同様に酸化、abs EtOH より再結、淡黄色針晶、mp 238~240°. C₁₈H₁₆O₃N₂S Anal. Calcd. C 63.53, H 4.71, N 8.24. Found C 63.40, H 4.81, N 8.02.

***p*-Aminophenyl 2-lepidyl sulfone (XIII)** *p*-nitrophenyl 2-lepidyl sulfone 0.5 g を EtOH 160 cc に懸濁し、Raney-Ni 触媒 0.3 g を加えて接触還元を行なうと反応の進行につれて、液はコロイド状を呈し、ついに絹糸状結晶を析出 (水素量 150 cc), 1 夜放置、濾取、残渣を EtOH 約 500 cc で熱時抽出、EtOH を留去し、残渣を Me₂CO より再結、白色針晶、mp 255° (decomp), 収量 0.3 g. C₁₆H₁₄O₂N₂S Anal. Calcd. C 64.42, H 4.73, N 9.39. Found C 64.57, H 4.86, N 8.94.

***p*-Nitrophenyl 2-chloro-6-lepidyl sulfone (XIV)** *p*-nitrophenyl 2-hydroxy-6-lepidyl sulfone 1.5 g に POCl₃ 2.4 cc を加え、水浴上 90°, 1.5 hr 加熱、冷後水中に注入すると結晶析出、液を 10% Na₂CO₃ で中和、結晶を濾取、水洗、乾燥、Me₂CO より再結、白色針晶、mp 238°. C₁₆H₁₁O₄N₂SCl Anal. Calcd. C 52.67, H 3.06, N 7.72. Found C 53.06, H 3.17, N 7.32.

本研究について終始御指導を与えられた乙卯研究所 落合教授ならびに種々御援助を与えられた東大薬学部 岡本教授に深謝し、また元素分析その他に多大の御配慮を煩わしたエーザイ研究所 横山部長、高橋 通氏、ならびに田辺製薬東京研究所 阿部所長に厚く感謝します。

東京大学医学部付属病院分院薬局

UDC 615.766-012

355. 堀井善一, 渡辺利郎: 子宮緊縮剤の合成研究 (第2報^{*1}) 2-[(1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionic Acid 誘導体の合成

Zen-ichi Horii and Toshio Watanabe: Studies on the Syntheses of Oxytocics. II. Synthesis of 2-[(1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionic Acid Derivatives.

(School of Pharmacy, Osaka University^{*2})

A number of 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionic acid derivatives were prepared and tested of their oxytocic activity. Methyl 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionate showed the maximum activity so far observed in this series.

(Received September 9, 1961)

著者等は天然麦角アルカロイドの構成成分 lysergic acid の部分骨格を持ち、しかも子宮緊縮作用を有する構造簡単な化合物の合成を企図した。今回はまず lysergic acid の B 環ピロール部を除き、9, 10 の二重結合部を切り、N-メチルを切つたと想定される物質 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionic acid (II) およびそのメチルエステル (I) の合成を行なつた。そしてその子宮緊縮作用を試験したところ、(I) にエルゴメトリンの約 1/25 の作用のあることを認めた。そこでこの β-アミノ酸およびその N-メチル体の各種エ

*1 第1報: 本誌 81, 636(1961).

*2 Toneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

R=H or Me
R'=H or alkyl

ステル (Table I) およびアミド (Table II) を多数合成し, その薬理作用を検討した.

(I) は 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamine に methyl methacrylate を Michael¹⁾型縮合を行なつて合成した. 遊離アミノ酸 (II) は (I) をアルカリで加水分解して得た.

(III), (IV) はそれぞれ (I) のメタノールまたは (II) の水溶液にホルマリンを加え, 10% パラジウム炭素の存在下接触還元を行なつて N-メチル化する方法で合成した. また別法として N-methyl-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amine と methyl methacrylate を反応させてエステル体を得たが, そのシュウ酸塩は (III) のシュウ酸塩と一致し, 加水分解物の融点は (IV) と一致した. (IV) は熱には比較的安定であるが鉍酸には極めて弱く, 氷冷下塩化水素を含むエーテルを加えるだけで分解して N-methyl-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amine の塩酸塩を与えた. (III) および (VI) の塩酸塩が得られないのは, いずれもこのような塩酸による分解のためであると考えられる.

(V) および (VII) 以下は (II) を Fischer 法によりエステル化して, いずれも収量よく得られた. (VI) は N-methyl-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amine に ethyl methacrylate を加えエタノール中で長時間加熱して得た. 以上の反応の概略を Chart 1 に示す.

アミド (XIX) は (I) をアンモニア飽和メタノールと加圧釜中で加熱して得ることができた. しかしジメチル

Chart 1.

アミン、ジエチルアミンは同様の方法で反応しなかつた。そこで Fischer の halogenoacyl halides 法を試みた。すなわち Chart 2 のように Clemo の方法¹⁾にしたがつて methyl methacrylate に臭化水素を付加して得られた methyl 2-bromomethylpropionate を酸性加水分解した後、塩化チオニルを作用して 2-bromomethylpropionyl chloride を作った。これは anilide として元素分析により確認した。ここに得られた halogenoacyl halide にジメチルアミン、ジエチルアミンを反応させ、それぞれ対応する amide とし、これに 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamine を縮合して目的の N,N-dimethylamide (XX), N,N-diethylamide (XXI) を得た。ピペリジン、モルホリン、2-アミノエタノールでもそれぞれに対応する 2-bromomethylpropinamide は得られたが、1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamine との縮合反応は原料アミンの臭化水素酸塩を得たのみで成功しなかつた。これは分子内脱臭化水素を起して生成する methacrylamide が重合するためであると考えられ、実験の際重合物と思われる多量の蒸留不能の中性物質を得た。

Chart 2.

以上得られた物質について第 1 報と同様の方法にしたがつて、マレイン酸エルゴメトリンとの子宮緊縮作用の比較を行なつた。その結果を Table I, II に示す。薬理試験の結果では最初得た物質 (I) がこの系列では最も有効であつて、(I) を加水分解して遊離アミノ酸にしたり、高級アルコールのエステルに変えたり、エステルをアミドに変えたり、N に Me 基を導入したりすることにより、いずれも殆んど作用が失われることが判明した。また 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamine に methyl acrylate を縮合して得た化合物 N-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)- β -alanine methyl ester の薬理作用をしらべたところ、これも殆んど子宮緊縮作用を持たないことが判つた。そこで COOMe 基の α 位の Me 基は作用発現上必要なものであると考えられる。

実 験 の 部

Methyl 2-[(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionate (I) 1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamine 29.4 g (0.2 mol), methyl methacrylate 80.8 g (0.8 mol), MeOH 100 cc を混合, 28 hr 水浴上加熱攪拌。反応終了後溶媒および未反応 methyl methacrylate を水浴上減圧留去, 残留粘稠物を減圧蒸留。bp_{0.02} 126°, 殆んど無色の油, 収量 38 g (77%)。

2-[(1,2,3,4-Tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionic acid (II) (I) 4.9 g を 3% KOH 50 cc と 30 min 煮沸。加水分解後冷却, アルカリ不溶部を Et₂O で抽出して除き, 10% HCl で中和 pH 5.6 とし減圧濃縮。残留物を熱時 EtOH で抽出, 無機物を除き適当に濃縮放冷すると (II) が析出。EtOH より再結晶。mp 185~186°。収量 3.3 g (70%)。

Methyl 2-[N-methyl-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionate (III) (I) 4.8 g, 37% HCHO 4.4 g を MeOH 20 cc に溶解, 10% Pd-C 2.5 g を加え接触還元, H₂ の吸収止まれば触媒濾去, 濾液を水浴上減圧濃縮し大部分の MeOH を除いた後冷却, 水 30 cc を加え Et₂O 抽出, MgSO₄ で乾燥, Et₂O 留去, 残留黄赤色油に Ac₂O 10 cc 加え 30 min 水浴上加熱してメチル化されなかつたアミノ体をアセチル化し, 減圧で Ac₂O 留去, 残留物を氷水で冷しながら 10% AcOH に溶解, 不溶物を Et₂O で除き, 得られた AcOH 溶液を冷却しながら conc K₂CO₃ でアルカリ性にし, 遊離油状物を Et₂O 抽出, MgSO₄ 乾燥, Et₂O 留去, 減圧蒸留, bp_{0.06} 137~138°。無色の油。収量 3.5 g (67%)。

別法: N-methyl-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amine 16.1 g (0.1 mol), methyl methacrylate 40 g (0.4 mol), MeOH 40 cc に AcOH 2~3 滴加え約 50 hr 水浴上加熱攪拌後 methyl methacrylate 20 g (0.2

1) G. R. Clemo, T. A. Melrose: J. Chem. Soc. 1942, 424.

Table I.

No.	R	R'	b.p.(°C/mm.Hg)	m.p.(°C)	Appearance (Crystn. solvent)	Formula	Analysis(%)					Oxyto- cic N activity ^{a)}	
							C	H	Calcd.	N	Found C H N		
(I)	H	Me	126/0.02	hydrochloride 169~171	powder (EtOH·AcOEt)	C ₁₃ H ₂₁ O ₂ N·HCl	63.48	7.81	4.94	63.79	7.84	5.37	1/25
(II)	H	H		185~186	powder (EtOH)	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N	72.02	8.21	6.00	72.31	8.22	5.98	0
(III)	Me	Me	137~138/0.06	oxalate 165.5~166	powder (MeOH)	C ₁₆ H ₂₃ O ₂ N·C ₂ H ₂ O ₄	61.52	7.17	3.99	61.08	7.26	4.12	0
(IV)	Me	H		123~125	needles (ligroin)	C ₁₃ H ₂₁ O ₂ N	72.84	8.56	5.66	72.85	8.54	5.82	+
(V)	H	Et	163~167/2	hydrochloride 119	needles (AcOEt)	C ₁₆ H ₂₃ O ₂ N·HCl	64.52	8.12	4.70	64.30	8.13	4.86	<1/400
(VI)	Me	Et	118~123/0.03	oxalate 156~157	powder (EtOH)	C ₁₇ H ₂₅ O ₂ N·C ₂ H ₂ O ₄	62.54	7.45	3.83	62.48	7.35	3.55	0
(VII)	H	Pr	177/2	hydrochloride 114~115	powder (PrOH·Et ₂ O)	C ₁₇ H ₂₅ O ₂ N·HCl	65.47	8.41	4.49	65.38	8.37	4.56	0
(VIII)	H	iso-Pr	170~174/2	hydrochloride 122~123	powder (Me ₂ CO·Et ₂ O)	C ₁₇ H ₂₅ O ₂ N·HCl	65.47	8.41	4.49	65.38	8.35	4.39	0
(IX)	H	Bu	180~184/2	hydrochloride 111~113	powder (BuOH·Et ₂ O)	C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N·HCl	66.34	8.66	4.30	66.01	8.68	4.42	0
(X)	H	iso-Bu	181/2	hydrochloride 131~132	needles (Me ₂ CO)	C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N·HCl	66.34	8.66	4.30	66.21	8.67	4.47	0
(XI)	H	sec-Bu	176~178/2	hydrochloride 111~113	granules (Me ₂ CO·Et ₂ O)	C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N·HCl	66.34	8.66	4.30	66.13	8.57	4.33	0
(XII)	H	Am	174~176/2	hydrochloride 112~113	powder (Me ₂ CO)	C ₁₉ H ₂₉ O ₂ N·HCl	67.13	8.90	4.12	67.06	9.14	4.34	0
(XIII)	H	iso-Am	154~158/1	hydrochloride 116~117	powder (Me ₂ CO·Et ₂ O)	C ₁₉ H ₂₉ O ₂ N·HCl	67.13	8.90	4.12	66.99	8.93	4.10	0

(XIV) H	C ₆ H ₁₁	177~182/2	oxalate 146~147	powder (Me ₂ CO)	C ₂₀ H ₃₁ O ₂ N•C ₂ H ₅ O ₄	64.84	8.16	3.44	65.02	8.14	3.67	0
(XV) H	-⟨H⟩	183~189/2	hydrochloride 135~136	granules (Me ₂ CO)	C ₂₀ H ₃₁ O ₂ N•HCl	67.87	9.11	3.96	67.90	8.99	4.29	0
(XVI) H	-CH ₂ CH ₂ OMe	167/2	picrotonate 175~177	needles (EtOH)	C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N•C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₄	58.36	5.99	12.61	58.30	5.96	12.34	+
(XVII) H	-CH ₂ CH ₂ OEt	180~183/2	picrotonate 191	needles (EtOH)	C ₁₈ H ₂₇ O ₃ N•C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₄	59.04	6.19	12.30	58.83	6.20	12.44	1/400
(XVIII) H	-CH ₂ CH ₂ OBu	183~185/2	picrotonate 157~159	needles (EtOH)	C ₂₀ H ₃₁ O ₃ N•C ₁₀ H ₈ O ₄ N ₄	60.29	6.58	11.72	60.10	6.63	11.68	0

^{a)} Ergometrine malate=1

Table II.

No.	R''	b.p.(°C/mm.Hg)	m.p.(°C)	Appearance (Crystn. solvent)	Formula	Analysis(%)						Oxytocic activity ^{a)}
						Calcd.		Found				
						C	H	N	C	H	N	
(XIX)	H	176~180/0.08	hydrochloride 222~223	needles (EtOH)	C ₁₄ H ₂₀ ON ₂ •HCl	62.55	7.88	10.42	62.66	8.13	10.56	0
(XX)	Me	168~170/0.01	perchlorate 177~178.5	needles (EtOH•AcOEt)	C ₁₆ H ₂₄ ON ₂ •HClO ₄	52.53	6.98	7.75	52.87	6.89	7.87	0
(XXI)	Et	145~147/0.07	hydrochloride 185~186	needles (AcOEt)	C ₁₈ H ₂₈ ON ₂ •HCl	66.54	9.00	8.62	66.86	8.86	8.90	1/200

^{a)} Ergometrine malate=1

^{a)} Ergometrine malate=1

mol) を追加, さらに 50 hr 反応. MeOH および低沸点部を水浴上減圧で除き, 減圧蒸留. $bp_{0.04}$ 136~145°, 無色の油, 収量 15.1 g (58%).

2-[N-Methyl-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionic acid (IV) (III) 1.3 g を 10% KOH 10 cc と 4~5 hr 油滴が消失する迄加熱後冷却, 10% HCl で中和 pH 6.0 にした後濃縮乾固, 無水 EtOH 抽出を行なつて無機物を除き, EtOH 留去, 粗製の (IV) を得. 黄赤色鉛状. これを 0.1 mmHg 100~120° で昇華, 無色針状晶 0.6 g を得. mp 123~125°.

別法: (II) 2.3 g (0.01 mol) を水 40 cc に溶かし, 37% HCHO 2.2 g, 10% Pd-C 2.5 g を加え接触還元, 触媒を濾去, 減圧濃縮, 残留物を減圧昇華して (IV) を得. 収量 2 g (81%).

(IV) の塩酸による分解 (IV) 0.5 g を MeOH 5 cc に溶解, 氷冷しながら HCl の Et₂O 溶液を滴下し酸性とした後, 熱を加えることなく減圧で Et₂O, MeOH を留去すれば methacrylic acid の臭気のする液状物を残す. これを数日放置すれば結晶が析出する. 結晶を濾取. Et₂O で洗つて Et₂O·EtOH より再結晶, mp 212° (193~195° より湿潤) の無色結晶を得. N-methyl-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)amine·HCl と混融して融点の降下を示さなかつた. C₁₁H₁₅N·HCl Anal. Calcd. C 66.82, H 8.16, N 7.09. Found C 66.79, H 8.12, N 6.85.

Ethyl 2-[N-methyl-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionate (VI) N-methyl-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)amine 16.1 g (0.1 mol), EtOH 20 cc, ethyl methacrylate 45.6 g (0.4 mol) に AcOH 1~2 滴加え約 100 hr 水浴上で加熱. 以後 methyl ester の場合 (III) の別法) と同様に処理. $bp_{0.03}$ 118~123° の油 2.3 g (8.4%) を得.

(II) のエステル化一般法 (II) 2 g をアルコール 15 cc に溶解し, 乾燥 HCl ガスを吹き込みながら 3 hr 水浴上で加熱, アルコールを減圧で除き残留物に conc K₂CO₃ を加え, 遊離した油を Et₂O で抽出. Na₂SO₄ 乾燥. Et₂O 留去後減圧蒸留.

2-[(1, 2, 3, 4-Tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionamide (XIX) (I) 4.9 g を 0° で NH₃ を飽和した MeOH 50 cc と加圧釜中に入れ 120~130° 8 hr 加熱. MeOH 留去. 減圧蒸留 $bp_{0.08}$ 176~185°, 収量 2.3 g (50%). AcOEt より再結晶. mp 91~92°. 無色結晶. 空気により紫赤色に変化.

2-Bromomethylpropionic acid methyl 2-bromomethylpropionate 67 g (0.4 mol) を 40% HBr 188 cc (1.2 mol) と 1 hr 加熱, 加水分解後室温まで冷却, ベンゼン抽出, 水洗 2 回. Na₂SO₄ 乾燥. 減圧蒸留 bp_{14} 115°. 収量 44.9 g (66%). 長時間放置すると重合してガラス状となる.

2-Bromomethylpropionyl chloride 上記酸 33.4 g (0.2 mol) に SOCl₂ 26 g (0.22 mol) を加え, HCl の発生が止む迄水浴上加熱後, 減圧蒸留, bp_{27} 72~73°. 収量 29 g (78%).

2-Bromomethylpropionanilide アニリン 0.46 g, 8% NaOH 10 cc を混合, 0~5° で強く攪拌しながら, 2-bromomethylpropionyl chloride 0.8 g を滴下, 析出した結晶を濾取水洗, 含水 EtOH より再結晶し, mp 109~111° の無色針状晶を得. C₁₀H₁₂ONBr Anal. Calcd. C 49.61, H 5.00. Found C 49.66, H 4.91.

N,N-Dimethyl-2-bromomethylpropionamide 8% NaOH 50 cc を 0° に冷し, Me₂NH·HCl 4 g (0.05 mol) を徐々に加え, さらに 2-bromomethylpropionyl chloride 9.3 g (0.05 mol) を滴下, NaCl 塩析, Et₂O 抽出. Na₂SO₄ 乾燥. 溶媒留去, 減圧蒸留 bp_3 94~95°, 無色油 7.5 g (77%) を得.

N,N-Diethyl-2-bromomethylpropionamide Et₂NH 3.7 g (0.1 mol), 8% NaOH 25 cc を混合, 0~5° に冷却し, 2-bromomethylpropionyl chloride 9.3 g を滴下. Et₂O 抽出, Na₂SO₄ 乾燥, Et₂O 留去, 減圧蒸留 $bp_{0.2}$ 85°, 収量 9 g (81%).

N,N-Dimethyl-2-[(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionamide (XX) 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthylamine 14.7 g (0.1 mol), N,N-dimethyl-2-bromomethylpropionamide 9.7 g (0.05 mol), CHCl₃ 50 cc を水浴上 4 hr 加熱, 析出した HBr 塩を濾去, CHCl₃ でよく洗い, 濾液と洗液を合わせ 10% HCl で抽出, 以下常法にしたがつて処理, $bp_{0.01}$ 168~170° 黄色粘稠油 3.4 g (26%) を得た.

N,N-Diethyl-2-[(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)aminomethyl]propionamide (XXI) 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthylamine 11.7 g (0.08 mol), N,N-diethyl-2-bromomethylpropionamide 8.8 g (0.04 mol) を使つて (XX) と同様に処理し, $bp_{0.05}$ 205~220° の黄色粘稠油 7 g (61%) を得.

N-(1, 2, 3, 4-Tetrahydro-2-naphthyl)-β-alanine methyl ester²⁾ 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthylamine 14.7 g (0.1 mol), methyl acrylate 10 g (0.1 mol), MeOH 100 cc を混合, 室温で 3 日放置後 MeOH 留去, 減圧蒸留, $bp_{0.1}$ 154~157°, 収量 21 g (90%). HCl 塩: iso-PrOH より再結晶, mp 152~153° の無色粉末状結晶. C₁₄H₁₉O₂N·HCl Anal. Calcd. C 62.33, H 7.47, N 5.19. Found C 62.26, H 7.39, N 5.34.

本研究に当たり薬理試験を担当された本学 青沼教授に深謝します. なお本研究費の一部は昭和 33 年度文部省科学研究費によつたのでここに付記して感謝の意を表わします.

大阪大学薬学部

2) G. B. Marini-Bettólo, *et al.*: Rend. ist. super. sanita 15, 862(1952) (C.A. 48, 4488(1954)).