HCl 150 cc, AcOH 380 cc を加え, 1 hr 還流下で反応した後, 濃縮し, 残渣を Et₂O で抽出, Na₂CO₃ 溶液, 水で十分洗浄後乾燥, Et₂O 留去, 残渣を石油ベンジン (300, 50, 30 cc) 抽出, 石油ベンジン層を蒸留する. bp₃₋₄ 165~173° の留分 23 g を得. これを再留し精製して bp₄ 170~173°, 20.2 g (29%) を得. C₁₄H₁₄O₂S₂ 計算値 C 60.39, H 5.07, 実験値 C 60.00, H 4.99.

Ethyl 2-aminomethyl-3,3-di(2-thienyl)acrylate 類 (IV) の合成 ethyl 2-methyl-3,3-di(2-thienyl)-acrylate (III) 7 g, NBS 4.7 g, benzoyl peroxide 0.1 g および CCl₄ 70 cc の混合物を 1 hr 還流下に反応し液の上層に浮遊してくる succinimide を汨取, 母液を留去, 残渣はベンゼン 50 cc に溶解し対応する第 2 級アミン 4 mol を加え 3 hr, 加圧下あるいは還流下に加熱反応する. 冷後 10% HCl で抽出し, 水層は K₂CO₃ で中和し析出する油状物を Et₂O で抽出, 乾燥後溶媒を留去. 得た油状物は減圧蒸留で精製.

No.	B	Yield (%)	b.p. (°C/mmHg)	Derivatives			Formula	Analysis (%)					
				m. p. (°C)				Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
1		55.0	160~163 /0.6~0.7	picrate	110~112 (MeOH)	yellow prisms	C ₂₂ H ₂₂ O ₉ N ₄ S ₂	47.95	4.00	10.17	47.61	3.75	9.76
2		62.0	160~165 /0.4~0.5	picrolonate	139~141 (EtOH)	yellow needles	C ₂₈ H ₃₁ O ₇ N ₅ S ₂	54.76	5.05	11.41	54.71	4.65	11.29
3		60.2	180~185 /0.7	picrate	127~129 (MeOH)	yellow prisms	C ₂₅ H ₂₆ O ₉ N ₄ S ₂	50.80	4.40	9.48	50.53	4.35	9.05
4		57.2	195~198 /0.8~0.9	picrate	134~136 (MeOH)	yellow prisms	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₀ N ₄ S ₂	48.60	4.05	9.45	48.48	4.05	9.05
5		50.0	188~192 /0.4~0.5	dipicrate	207~209 (dioxane)	yellow needles	C ₃₁ H ₃₀ O ₁₆ N ₈ S ₂	44.56	3.59	13.41	44.62	3.79	13.12

本研究に当たり御鞭撻を賜りました研究室長 藤沢正男博士, 直接御指導を賜りました研究所長 杉本典夫博士ならびに元素分析を施行された 久道富美子, 依田貞治男, 河野武郎の諸氏に感謝します。

田辺製薬株式会社大阪研究所

UDC 615.782-012

90. 重松 暹：合成鎮痛剤の研究（第 14 報^{*1}） Ethyl N-(2-*tert*-Aminoalkyl)-carbanilate および N-(2-*tert*-Aminoalkyl)ethanesulfonanilide 誘導体の合成

Noboru Shigematsu: Studies on Synthetic Analgesics. XIV.

Synthesis of Ethyl N-(2-*tert*-Aminoalkyl)carbanilates and

N-(2-*tert*-Aminoalkyl)ethanesulfonanilides.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.^{*2})

The derivatives of ethyl N-(2-*tert*-aminoalkyl)carbanilates and N-(2-*tert*-aminoalkyl)ethanesulfonanilides were prepared. These compounds were planned to agree with general rules for analgesics and to have a tertiary nitrogen with one less phenyl group in place of the quaternary carbon in the analgesic skeleton. Pharmacological action of these compounds will be reported elsewhere.

(Received July 4, 1960)

^{*1} 第 13 報：本誌 81, 421(1961).

^{*2} Kashima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

Wright¹⁾ および協力者は, methadone または isomethadone の骨格中の phenyl に直結する第 4 級炭素に代わつて, phenyl 基の 1 個少ない窒素化合物によつて指示される化合物 (I) の一群が強い鎮痛作用を示すことを報告している。

Fig. 1.

著者は鎮痛剤の通則として, ethyl ketone に代えて ethoxycarbonyl 基を導入することによつても同様な強い効果を期待し得ると思ひ, この種の誘導体 (II) を合成した。

また amidone または ketobemidone 等に見られる propionyl 基に代えて ethylsulfonyl 基を導入した化合物^{2,3)} も, これまでに強い作用のあることが知られているので同様にこの種の誘導体 (III) も合成して薬理試験を行なつた。本化合物群の合成経路はつぎのとおりである。

Fig. 2.

まず 2-*tert*-aminopropionanilide (V) および 2-anilinopropionamide (IV) を tetrahydrofuran 中で LiAlH_4 を使用して還元を行ないそれぞれ対応する N-2-*tert*-aminoalkylaniline (VI) を合成した。この化合物に, pyridine を脱酸剤として, 直接 ethyl chlorocarbonate あるいは ethanesulfonyl chloride を作用させてそれぞれ対応する ethyl N-aminoalkylcarbanilate 類 (II) または N-aminoalkylethanesulfonanilide 類 (III) を合成した。

しかしながら (III) 化合物の合成において ethanesulfonyl chloride を作用させた場合は非常に収量が悪いので, Fig. 2 に示す通り ethanesulfonanilide の sodium salt に 2-*tert*-aminopropyl chloride を作用させることによつて好収量で目的物 (III) の合成を達成した。また propionanilide の sodium salt に 2-*tert*-aminopropyl chloride を作用させても同様に好収量で目的物を得た。なお base としては dimethylamine, diethylamine, piperidine, morpholine および N-methylphenethylamine を使用した。これらの合成された化合物の薬理作用については一括して別に報告する。

実 験 の 部

原料の 2-(N-methylphenethylamino)propionanilide,¹⁾ 2-(dimethylamino)propionanilide,⁴⁾ 2-(diethylamino)propionanilide,⁴⁾ 1-(2-anilinopropionyl)piperidine,^{1,5)} 4-(2-anilinopropionyl)morpholine,⁵⁾ は Wri-

1) W. B. Wright, H. J. Brabander, R. A. Hardy : J. Am Chem. Soc. **81**, 1518(1959).

2) M. M. Klenk, C. M. Suter, S. Archer : *Ibid.* **70**, 3846(1948).

3) J. Büchi, M. Prost, E. Eichenberger, R. Lieberherr : *Helv. Chim. Acta* **36**, 819(1953).

4) H. Erdtmann, N. Löfgren : *Svensk Kem. Tidskr.* **49**, 163(1937) (C.A. **31**, 7854(1937)).

5) A. Larizza G. Brancaccio : *Gazz. chim. ital.* **89**, 2402(1959).

ght¹⁾の方法に準じて合成した。同様に N,N-dimethyl-2-anilinopropionamide, mp 129°, 2-piperidinopropionanilide, bp₂ 205~208, 2-morpholinopropionanilide, bp_{0.08} 150~152° も同方法に準じて合成した。

N-(2-tert-Aminoalkyl)aniline 類 (VI) の合成 被還元 amide (IV または V) 0.05 mol, tetrahydrofuran 120 cc および LiAlH₄ 0.1 mol の混合物を 8 hr 水浴上加熱還流させ、反応後水で常法通り分解、無機物を濾去後母液を留去、減圧蒸留。収率 75~85%。

Table I.

No.	R	R'	b.p. (°C/mmHg)	Derivatives			Formula	Analysis (%)									
				m.p. (°C)				Calcd.			Found						
								C	H	N	C	H	N				
1	H	CH ₃	112~ 116/2	dipic- rate	133~134 (EtOH)	yellow prisms	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₄ N ₈	43.40	3.80	17.60	43.78	3.85	17.54				
2	CH ₃	H	72~ 73/1	mono- picrate	159~161 (EtOH)	yellow needles	C ₁₇ H ₂₁ O ₇ N ₅	50.12	5.20	17.19	50.13	5.23	17.30				
3	H	CH ₃	129~ 133/3	mono- picrate	139~140 (EtOH)	orange red prisms	C ₁₉ H ₂₅ O ₇ N ₅	52.41	5.79	16.09	52.12	5.08	16.32				
4	CH ₃	H	105~ 107/1				5)										
5	H	CH ₃	132~ 138/2	mono- picrate	145~146 (EtOH)	red prisms	C ₂₀ H ₂₅ O ₇ N ₅	53.68	5.63	15.65	53.92	5.93	15.40				
6	CH ₃	H	108~ 112/0.4				1)										
7	H	CH ₃	133~ 136/0.4	mono- picrate	154~155 (EtOH)	red prisms	C ₁₉ H ₂₃ O ₈ N ₅	50.78	5.16	15.58	51.38	5.25	15.55				
8	CH ₃	H	111~ 112/0.08	dipic- rate	160~161 (EtOH)	yellow prisms	C ₂₅ H ₂₆ O ₁₅ N ₈	44.26	3.87	16.52	44.14	4.26	16.47				
9	H	CH ₃	165~ 168/0.6				1)										
B : No. 1 -N<														No. 2 -N<	No. 3 -N<	No. 4 -N<	No. 5 -N<
No. 6 -N<														No. 7 -N<	No. 8 -N<	No. 9

Ethyl N-(2-tert-aminoalkyl)carbanilate (II) 類の合成 N-(2-tert-aminoalkyl)aniline (VI) 0.01 mol, pyridine 20 cc の溶液中へ ethyl chlorocarbonate 0.012 mol, Me₂CO 5 cc の溶液を水冷下に滴下し後 3~4 hr 水浴上加熱還流。その後溶媒を留去し残渣を水に溶解し炭酸アルカリ性とし Et₂O 抽出、水洗、乾燥後減圧蒸留。収率 80~90%。

Table II.

No.	R	R'	b.p. (°C/mmHg)	Derivatives			Formula	Analysis (%)					
				m.p. (°C)				Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
1	H	CH ₃	135~ 140/0.9	oxalate	156~158 (EtOH)	colorless prisms	C ₁₆ H ₂₄ O ₆ N ₂	56.46	7.11	8.23	56.51	7.40	8.40
2	CH ₃	H	112~ 114/1	picrolon- ate	164~165 (EtOH)	yellow prisms	C ₂₄ H ₃₀ O ₇ N ₆	56.02	5.88	16.33	56.12	5.84	16.20
3	H	CH ₃	120~ 125/0.5	base		colorless oil	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₂	69.03	9.41	10.06	68.85	9.03	10.58
4	CH ₃	H	125~ 130/1	base		colorless oil	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ N ₂	69.03	9.41	10.06	69.06	9.47	9.99
5	H	CH ₃	172~ 178/0.8	oxalate	170~172 (EtOH)	colorless prisms	C ₁₉ H ₂₈ O ₆ N ₂	59.98	7.42	7.36	60.21	7.32	7.27
6	CH ₃	H	140~ 143/0.8	picrolon- ate	156~158 (EtOH)	yellow prisms	C ₂₇ H ₃₄ O ₇ N ₆	58.47	6.18	15.15	58.23	5.89	14.73

7	H	CH ₃	145~ 148/0.4	oxalate	178~180 (EtOH)	colorless prisms	C ₁₃ H ₂₆ O ₇ N ₂	56.53	6.85	7.33	56.56	6.86	7.45
8	CH ₃	H	125~ 131/0.07	picrolo- nate	176~177 (EtOH)	yellow prisms	C ₂₆ H ₃₂ O ₉ N ₆	56.11	5.80	15.10	56.04	5.74	14.88
9	H	CH ₃	148~ 152/0.07	oxalate	135~137 (EtOH)	colorless prisms	C ₂₃ H ₃₀ O ₆ N ₂	64.17	7.02	6.51	64.06	6.99	6.59
10	H	H	130~ 132/2	picrate	123~125 (EtOH)	yellow needles	C ₁₉ H ₂₃ O ₉ N ₅	49.03	4.98	15.05	49.26	4.92	15.05

a) No. 10 の原料は N-(2-dimethylaminoethyl)aniline⁶⁾

N-(2-*tert*-Aminopropyl)ethanesulfonanilide 類 (III) の合成 a) N-(2-*tert*-aminopropyl)aniline 0.01 mol, pyridine 2 cc の溶液中へ ethanesulfonyl chloride 0.012 mol, Me₂CO 25 cc を氷冷下に混合し常温で一夜放置後還流下に 5 hr 反応させる。後溶媒を留去し残渣を水に溶解後炭酸アルカリ性とし Et₂O で抽出、水洗、乾燥後減圧蒸留。

b) 2-*tert*-amino-1-propanol 0.03 mol, CHCl₃ 20 cc の溶液に SOCl₂ 0.045 mol を滴下し 2 hr 還流下に反応させる。後溶媒を留去、残渣を水に溶解させトルエン 50 cc を加え氷冷下に dil NaOH 溶液で中和、トルエン層を分取し、乾燥、2-*tert*-aminopropyl chloride のトルエン溶液を調製する。一方 ethanesulfonanilide 0.03 mol を無水トルエン 30 cc に溶解、NaH 0.03 mol の無水トルエン 50 cc 浮遊液中に 20~30° で滴下後攪拌しながら 1 hr 90° に加熱して反応を完結させ ethanesulfonanilide の sodium salt を調製する。この溶液中に前に調製した 2-*tert*-aminopropyl chloride のトルエン溶液を滴下し 90° 前後で 4 hr 反応、冷後氷水中に注入しトルエン層を分取、水洗、乾燥後溶媒を留去、減圧蒸留。

Table III.

No.	Method	Yield (%)	b.p. (°C/mmHg)	Derivatives			Formula	Analysis (%)					
				m.p. (°C)				Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
1	a	16.2	140~ 145/0.5	oxalate	190~192 (EtOH)	colorless prisms	C ₁₈ H ₂₈ O ₆ N ₂ S	53.99	7.05	7.00	53.79	6.93	6.54
2	a	16.0	170~ 175/0.4	oxalate	200~202 (EtOH)	colorless prisms	C ₁₇ H ₂₆ O ₇ N ₂ S	50.74	6.51	6.96	50.77	6.90	6.92
3	b	82.0	130~ 135/0.5	oxalate	159~161 (EtOH)	colorless prisms	C ₁₅ H ₂₄ O ₆ N ₂ S	49.99	6.71	7.77	50.10	6.42	7.57
4	b	80.3	195~ 198/0.1	oxalate	153~155 (EtOH)	colorless prisms	C ₂₂ H ₃₀ O ₆ N ₂ S	58.65	6.71	6.22	58.84	6.82	5.85

註) b 法の原料 2-dimethylamino-1-propanol⁷⁾, 2-(N-methylphenethylamino)-1-propanol, bp₃ 129~132°, は ethyl 2-*tert*-aminopropionate を LiAlH₄ で Et₂O 中還元して調製。

本研究に当たり御鞭撻を賜りました研究室長 藤沢正男博士、直接御指導を賜りました研究所長 杉本典夫博士、ならびに元素分析を施行された 久道富美子、依田貞治男、河野武郎の諸氏に感謝します。

田辺製薬株式会社大阪研究所

6) S. G. Fridmann: Zhur. Obshech Khim. **23**, 278(1953) (C. A. **48**, 3344(1954)).

7) P. Karrer: Helv. Chim. Acta **5**, 477(1922).