214. 河原茂実, 川上英世: 鎮痙作用を有する α -アミノフェニル
酢酸誘導体およびその関連化合物の研究(第1報) N-Substituted α -Amino-
cyclohexaneacetic Acid, 2-(*p*-Halophenyl)glycine,
2,2-Diphenylglycine の Ester 類について

Shigemi Kawahara and Hideyo Kawakami: Studies on α -Aminophenylacetic Acid
Derivatives having Antispasmodic Activity and their Related Compounds. I.
Esters of N-Substituted α -Aminocyclohexaneacetic Acid,
2-(*p*-Halophenyl)glycine, and 2,2-Diphenylglycine.

(Research Division, Yamanouchi Pharmaceutical Co.*1)

A new synthetic method for alkyl esters of N-(2-diethylaminoethyl)-2-phenylglycine was described. A series of alkyl esters of α -(2-diethylaminoethyl)-2-(*p*-halophenyl)glycine and N-(2-dimethylaminoethyl)-2,2-diphenylglycine were prepared and their antispasmodic activity was examined against barium chloride, histamine, and acetylcholine on isolated rabbit intestine and guinea pig ileum. Some of these esters showed two or three times greater spasmolytic action than papaverine.

(Received December 7, 1960)

鎮痙作用を有するアミノ酸系の物質としては、古く Billman 等¹⁾が N,N'-substituted aminodiphenylacetamides を合成し、その最も簡単な 2-amino-2,2-diphenylacetamide (I) が、その中では最も強い鎮痙作用を示すと報じている。さらに 2-phenylglycine isopentyl ester (II) が実用に供せられ²⁾、これらを端緒として、この系統の化合物で鎮痙作用を有する物質が種々研究された。

その後 (II) のアミノ基を 2-diethylaminoethyl 化した物質 (III) が発表され³⁾、近年ではさらにこの置換アミノ基を (2-dialkylaminoalkyl)alkylamino-, すなわち α -位の炭素に結合しているアミノ基をアルキル化して第三級とすることによつて、papaverine 様鎮痙作用が (III) の 4~5 倍に増加する旨の発表があり⁴⁾、あるいは 2-(1-pyrrolidinyl)ethylamino に変化した物質が papaverine 以上の作用を有することが報告されている⁵⁾。

まず (III) の合成法として、すでに発表された方法としては、まず 2-phenylglycine の ester を合成し、このものに 2-chlorotriethylamine を反応させる方法と⁶⁾、halophenylacetic acid の ester に N,N-diethylethylenediamine を反応させる方法⁷⁾ がある。

*1 Azusawa-cho, Itabashi-ku, Tokyo.

1) J. H. Billman, P. H. Hidy: J. Am. Chem. Soc. **65**, 760(1943).

2) J. Klossa: Arch. Pharm. **285/57**, 332(1952).

3) M. Schmeisser, E. Kúhas, N. Brock: Ger. Pat. 842,206.

4) Asta-Werke A.G.: Ger. Pat. 1,008,308.

5) B. K. Edwards, A. A. Goldberg, A. H. Wragg: J. Pharm. and Pharmacol. **12**, 179(1960).

6) M. Schmeisser, E. Kúhas, N. Brock (Asta-Werke): Ger. Pat. 842,206.

7) A. Wander A.G.: Swiss. Pat. 311,412.

著者等は、A) 法における比較的合成収率の悪い (通常 40~50%) 2-phenylglycine を原料とする方法为避免、B) 法の bromophenylacetic acid ester より出発して isoamyl alcohol を溶媒としてアンモニアガスを通し、2-phenylglycine ester を生成させ、この ester を系外に単離することなく、同一反応系内に 2-chlorotriethylamine を作用させる方法によつて約 30% の収率で目的物 (III) を得ることに成功した。本法によれば、いずれも合成または入手容易な原料を使用し、連続的に操作することによつて比較的容易に目的物が得られる利点がある。

つぎに Trasentin-H の例により、(III) の phenyl 核にかえて cyclohexyl 核をもつてすることを試みた。この場合も、 α -aminocyclohexaneacetic acid を合成し、その ester へ導いて、A) 法によつて合成することも考えられるが、 α -aminocyclohexaneacetic acid を相当量合成するのによい方法がないので B) 法によつた。まずマロン酸合成を経過して cyclohexaneacetic acid を得⁸⁾、これより

のような経路によつて α -bromocyclohexaneacetic acid ester に導き、これと N,N-diethylethylenediamine を縮合させた。この際、粗製の bromoacyl chloride にアルコール類を反応させて、一たん ester 類を単離した後、これとエステル化に使用したアルコールまたはベンゼンを溶媒としてアミンと縮合させる方法、または単にアルコール類と反応させて得た ester のアルコール溶液に、生じた塩化水素酸に対応する炭酸カリウムを加えた後ただちにアミンを反応させる方法によつて目的物を得た。

Table I. Esters of α -Bromocyclohexaneacetic Acid

R	b.p. (°C/mmHg)	Yield (%)	C		H	
			Calcd.	Found	Calcd.	Found
CH ₃	108~110/5	80.9	45.97	45.76	6.43	6.21
C ₂ H ₅	117~120/4.5 ^{a)}	80.0	48.21	48.03	6.88	6.59
C ₃ H ₇	107~109/3	96.9	50.20	50.07	7.28	7.52
iso-C ₃ H ₇	85~87/1	84.7	50.20	50.42	7.28	7.46
C ₄ H ₉	113~115/2	83.0	51.99	51.73	7.64	7.80
iso-C ₅ H ₁₁	118~119/2.5	72.2	53.62	53.81	7.96	8.23

a) b.p. 133~135°/15 mmHg (v. Braun : Ber. **56**, 2183(1923))

Table II. Esters of α -(2-Diethylaminoethylamino)cyclohexaneacetic Acid

R	b.p. (°C/mmHg)	Yield (%)	Picrate m.p. (°C)	N	
				Calcd.	Found
CH ₃	148~154/2.5	28.6	166~167	15.58	15.60
C ₂ H ₅	135~139/3	30.4	133~134	15.30	15.20
C ₃ H ₇	161~165/4	40.3	146~148	15.03	14.98
iso-C ₃ H ₇	148~152/2.5	38.4	129~130	15.03	14.85
C ₄ H ₉	163~167/2.5	39.2	163~164	14.53	14.63
iso-C ₅ H ₁₁	168~175/3	39.9	164~165	14.29	14.38

なお α -aminocyclohexaneacetic acid の合成については、文献によれば、cyclohexanecarboxaldehyde より出発して Strecker 法により得る方法⁹⁾ と、 α -bromocyclohexaneacetic acid にアンモニアを働かす方法¹⁰⁾ が

8) 石渡, 鈴木 : 本誌 **71**, 1262(1951).

9) H. Zelinsky, G. Stadnikow : Ber. **39**, 1727(1906).

10) D. Rudman, A. Meister, J.P. Greenstein : J. Am. Chem. Soc. **66**, 725(1944).

あるが、後者では α -bromocyclohexanepropionic acid より α -aminocyclohexanepropionic acid を得ると同様に得られるとしか記載されていない。しかもこの場合 α -位に臭素を入れるために、原料酸をオキソ塩化リンを触媒としてブロム化し、実に 48 時間の長きにわたって反応させて、ようやく bromo acid を得ている。著者等はこの方法を簡易化するため、容易かつ短時間に合成し得る前記粗製の α -bromocyclohexaneacetyl chloride を含水アセトンと約 2 時間煮沸して容易に α -bromocyclohexaneacetic acid を得。これを大量の濃アンモニア水と放置する方法で α -aminocyclohexaneacetic acid を得た。

つぎに (III) の phenyl 核の p -位に halogen を置換した系統の化合物の合成を試みた。この系統の化合物の合成法としては、当然 p -halobenzaldehyde より出発して Strecker 法によりアミノ酸を合成し、これを経由する方法も考えられるが、原料アルデヒドの合成が量的に容易でないので B) 法によることとし、つぎのような経路によって合成した。

まず文献記載の方法¹¹⁾により、 p -bromoacetophenone へ導き、さらに p -bromomandelic acid へ導く。ついで文献未載の ester を常法により得。さらに三臭化リンで hydroxyl 基を臭素に変えて、 p -bromophenylbromoacetic acid の ester へ導びき、最後に、N,N-diethylethylenediamine と反応させて目的物を得た。 p -chloro-化合物も全く同様にして合成し得る。

Table III. Esters of p -Halomandelic Acid

				C		H	
				Calcd.	Found	Calcd.	Found
X	R	b.p. or m.p. (°C)	Yield (%)				
Br	C ₂ H ₅	m.p. 77~79	65.5	46.35	46.54	4.25	4.43
Br	iso-C ₅ H ₁₁	b.p. ₃ 148~152	81.0	51.84	52.23	5.69	5.80
Cl	C ₂ H ₅	m.p. 65~67	65.7	55.96	55.87	5.17	5.31
Cl	iso-C ₅ H ₁₁	b.p. ₃ 133~136	98.0	60.82	61.28	6.67	6.88

Table IV. Esters of p -halophenylbromoacetic Acid

		b.p.(°C/mmHg)	Yield(%)
X	R		
Br	C ₂ H ₅	119~120/1	38
Br	iso-C ₅ H ₁₁	155~157/2	62
Cl	C ₂ H ₅	114.5~118/1.5	43
Cl	iso-C ₅ H ₁₁	125~128/1	35

つぎに (III) の α -位の炭素と結合している水素原子を phenyl 基で置換した 2,2-diphenylglycine 系統の物質 (IV) の合成を企画した。合成鎮痙剤において、Trasentin, 2-diethylaminoethyl benzilate 等のように、diphenylacetic acid 型のものは、すでに実用に供せられているので、(IV) の系統の ester も興味あるものと考えられた。またこの型の ester よりカルボン酸エステル部を欠いたとも考えられる N,N-diethyl-N'-diphenyl-

11) J. J. Klingenberg: Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 109.

$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})_2)-\text{COOR}$						
X	R	b.p. (°C/mmHg)	Yield (%)	Salt (m.p. °C)	N	
					Calcd.	Found
Br	iso-C ₅ H ₁₁	171~175/1	60.5	HCl (167~169)	5.93	6.08
Cl	iso-C ₅ H ₁₁	165~172/2	55.8	Picrate (145~147)	13.78	13.65

(IV)

(V)

15) Seltur, Kothare, Naakarny : J. Univ. Bombay **12A**, pt.3, 68.

Table VI. Antispasmodic Activity
against Barium Chloride, Histamine, or Acetylcholine
on the Isolated Rabbit Intestine and Guinea Pig Ileum

		R-CH-COOR' NH·CH ₂ CH ₂ N ^{Et} _{Et}					
R	R'	vs. BaCl ₂ (papaverine=1)		vs. Histamine (diphenhydramine=1)		vs. Acetylcholine (atropine=1)	
		Rabbit intestine	Guinea pig ileum	Rabbit intestine	Guinea pig ileum	Rabbit intestine	Guinea pig ileum
Cyclohexyl	CH ₃	1	1.5	2.5 × 10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
"	C ₆ H ₅	2	2	7 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻³	5 × 10 ⁻³
"	C ₃ H ₇	1~2	1~2	7 × 10 ⁻⁴	7 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻³	5 × 10 ⁻³
"	iso-C ₃ H ₇	1.6~2	2	3 × 10 ⁻³	7 × 10 ⁻⁴	10 ⁻³	5 × 10 ⁻³
"	C ₄ H ₉	1.6~2	3	3 × 10 ⁻²	3 × 10 ⁻²	2.5 × 10 ⁻³	5 × 10 ⁻³
"	iso-C ₃ H ₁₁	1	1	3 × 10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻³	10 ⁻³
p-Bromo-phenyl	iso-C ₃ H ₁₁	0.5	0.5	5 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻⁴	2.5 × 10 ⁻³	10 ⁻³
p-Chloro-phenyl	iso-C ₃ H ₁₁	0.5	0.5	5 × 10 ⁻⁴	5 × 10 ⁻⁴	2.5 × 10 ⁻³	2.5 × 10 ⁻³
N-(2-Diethylaminoethyl)-2,2-diphenylglycine methyl ester		0.04	0.08	4 × 10 ⁻²	0.7	3.5 × 10 ⁻⁴	3.5 × 10 ⁻⁴

実験の部

N-(2-Diethylaminoethyl)-2-phenylglycine isopentyl ester (III) isopentyl bromophenylacetate 28.5 g (0.1 mol) を iso-AmOH 200 cc に溶解し, 無水 K₂CO₃ 14 g (0.1 mol) を加え, 攪拌しながら, NH₃ を 1.5 hr 通じ, 後 36 hr 密栓放置する. つぎに水浴上 3.5 hr 加温攪拌し, さらに水浴を油浴に変えて加温攪拌還流させつつ, 2-chlorotriethylamine 14 g (0.1 mol) を徐々に滴下し 8 hr 攪拌還流を続行する. 冷後, 10% NaOH 100 cc を加え有機層を分液, 有機液を水流減圧で濃縮して iso-AmOH を回収. 残留分に 10% HCl 150 cc を加えて抽出し, 浮遊する有機分は Et₂O で抽出除去. HCl 層に conc NH₄OH を加え分離する有機層を Et₂O で抽出し, Et₂O 抽出液を無水 Na₂SO₄ で脱水後, Et₂O を留去し減圧蒸留する. bp₃ 163~169° の留分 9.3 g (収率 29.1%) を得. HCl 塩は mp 173~175°. 既知法で合成した物質と混融して融点降下を認めず.

Isopentyl α -bromocyclohexaneacetate cyclohexaneacetic acid 28.4 g (0.2 mol) と SOCl₂ 42.5 cc (ca 71.5 g, 0.6 mol) を加温還流させ, もはや HCl gas の発生ほとんど止むに到り, 緩和な還流のもとに臭素 11 cc (ca 35 g, 0.22 mol) を徐々に加え, 滴加後 3 hr 還流させるとほとんど臭素の色は消失する. つぎに水流減圧で可及的に SOCl₂ を回収し, 放冷後, 水で冷却した iso AmOH 100 cc 中に, こうして得た粗製の α -bromocyclohexaneacetyl chloride を加え約 1 hr 加温還流させる. 水流減圧で過剰の iso-AmOH を留去し, 内容に水を加えて分離する ester 層を Et₂O で抽出, 水洗後, 脱水し Et₂O を留去, 減圧蒸留する. bp_{2.5} 118~119°, 収量 42 g.

Isopentyl α -(2-diethylaminoethylamino)cyclohexaneacetate isopentyl α -bromocyclohexaneacetate 14.6 g (0.05 mol), N,N-diethylethylenediamine 11.6 g (0.1 mol) および iso-AmOH 50 cc を合して油浴で加温しながら, 約 10 hr 還流させ, ついで水流減圧で溶剤等を留去した後, 内容に Et₂O を積層し, 外部より氷冷しつつ 20% HCl 70 cc を攪拌しながら加え, Et₂O 層を除き HCl 層に 10% NaOH を加えてアルカリ性とし浮ぶ濃赤褐色有機層を Et₂O 抽出し, 脱水後 Et₂O を留去して減圧蒸留. bp₃ 168~175° の粘稠油状分 6.5 g を得. picrate は MeOH より再結晶して mp 164~165° の小針状晶となる. C₁₉H₃₅O₂N₂·2C₆H₅O₇N₃ Anal. Calcd. C 47.42 H 5.65, N 14.29. Found C 47.48, H 5.56, N 14.38.

α -Bromocyclohexaneacetic acid cyclohexaneacetic acid 28.4 g より合成した粗製の bromo acid chloride を dil Na₂CO₃ 溶液で洗浄後, 20% 含水 Me₂CO 150 cc と約 2 hr 水浴上で還流し, つぎに水流減圧で Me₂CO, 水を回収. 放冷すると着色した結晶を生ずるが, そのまま Et₂O で抽出し脱水後減圧蒸留. bp₃ 139~143° 収量 32 g. たちちに結晶化する. dil MeOH より再結晶して mp 91~92° の微細針状晶を得. C₈H₁₃O₂Br Anal. Calcd. C 43.44, H 5.73. Found C 43.84, H 5.94. 中和当量による分子量測定. Calcd. 221.0, Found 221.4.

α -Aminocyclohexaneacetic acid α -bromocyclohexaneacetic acid 35 g に conc NH₄OH 200 cc を加え, 約 1 週間放置すると一たん溶液となつた内容より結晶が析出. 汙取, 水, Et₂O で順次洗つて風乾. 収量 8 g. 大量の水より再結晶して, mp 289~290° の小針状晶を得. C₈H₁₃O₂N Anal. Calcd. C 61.10, H 9.62, N 8.91. Found C 60.84, H 9.54, N 8.82. なお結晶汙取した母液に HCl を加えると未反応の bromo acid 8.5 g を回

収し得た。

Isopentyl *p*-bromomandelate *p*-bromomandelic acid 40 g, iso-AmOH 200 cc を合して HCl gas を通じながら、約 6 hr 還流させ、ついで水流減圧で過剰の iso-AmOH を留去し、水を加えて benzene 抽出し、dil Na₂CO₃ 溶液、水で順次洗う。脱水後、溶剤をとばし減圧蒸留すれば bp₃ 148~152° の留分 42 g を得。再留して bp₃ 150~151° の留分は C₁₃H₁₇O₃Br Anal. Calcd. C 51.84, H 5.69. Found C 52.23, H 5.80.

Isopentyl (*p*-bromophenyl)bromoacetate isopentyl *p*-bromomandelate 40 g を無水 benzene 200 cc に溶解。攪拌還流させつつ、PBr₃ 90 g を約 1 hr を要して滴下し、さらに 8 hr 加温攪拌還流させ、冷後 500 cc の氷水に内容を注ぎ、有機層を分液、水層を 2 回 benzene 抽出し、両者を合し水、dil Na₂CO₃ 溶液、水で順次洗った後、脱水、さらに溶剤をとばして減圧蒸留。bp₂ 153~157° の留分 30 g を得。

N-(2-Diethylaminoethyl)-2-*p*-bromophenylglycine isopentyl ester isopentyl (*p*-bromophenyl)bromoacetate 30 g, N,N-diethylethylenediamine 20 g, 無水 benzene 30 cc を合し、水浴上加温攪拌還流させること約 8 hr. ついで冷後、10% HCl で抽出、HCl 層をさらに Et₂O で抽出して、未反応 ester 等を除いた後、外部より氷冷しながら HCl 酸性溶液に 10% NaOH を加えてアルカリ性とし、分離する有機層を Et₂O 抽出、脱水後 Et₂O をとばして減圧蒸留する。bp₁ 171~175° の留分 20 g を得。その一部にエタノール性 HCl を加え、エタノールを減圧留去し、残った餾状物質に Me₂CO を加えて器壁をこすると結晶化する。Me₂CO·EtOH 混液より再結晶して mp 167~169° の小針状晶を得。C₁₉H₃₁O₂N₂Br·2HCl Anal. Calcd. C 48.32, H 6.62, N 5.93. Found C 48.58, H 6.68, N 6.08.

N-(2-Diethylaminoethyl)-2,2-diphenylglycine methyl ester methyl bromodiphenylacetate 22 g, 無水 benzene 40 cc を合し、これに N,N-diethylethylenediamine 17 g を加え、上と同様に操作して bp_{0.3} 160~170° の留分 7 g を得。picrate は油状、HCl 塩、蓚酸塩を作らず、再蒸留して bp_{0.3} 166~167° の留分を得。C₂₁H₂₅O₂N₂ Anal. Calcd. C 74.08, H 8.29, N 8.23. Found C 73.74, H 8.35, N 8.26.

2,2-Diphenylglycine 無水 MeOH 250 cc に外部より氷冷しながら NH₃ gas を通じ、重量増加 54 g を見た後、chlorodiphenylacetic acid 30 g を加え密栓して 1 週間 20° 付近を保つて放置。つぎに内容を一たん汙過し、汙液を減圧して冷時 MeOH をとばすと漸次結晶を析出。充分に MeOH をとばした後、水を加えて不溶分を汙取し、さらに Et₂O で洗う。mp 242~243° の結晶 8 g を得。大量の MeOH より再結晶して白色小針状晶を得。C₁₄H₁₃O₂N Anal. Calcd. C 74.00, H 5.73, N 6.17. Found C 74.16, H 5.93, N 6.13.

本研究の実施に当つて、終始御懇篤な御鞭撻を賜わつた恩師刈米国立衛生試験所長、また御激励を戴いた山之内製薬 森沢基礎研究部長、渡辺生産部長に厚く御礼申上げ、さらに元素分析を担当願つた山崎純子、細田富子氏に感謝いたします。

山之内製薬株式会社基礎研究所