薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 797 ~ 802 (1966)

UDC 542.976 : 547.56.04.07

130. 掛見喜一郎, 有田隆一, 堀 了平, 武仲 宏, 中川 寛: 抗酸化剤の研究
(第4報^{*1}) ω, ω' -Bis-*p*-aminophenol 誘導体の
合成ならびにその抗酸化性

Kiichiro Kakemi, Takaichi Arita, Ryohei Hori, Hiroshi Takenaka, and
Hiroshi Nakagawa: Studies on Antioxidants. IV. Syntheses
of ω, ω' -Bis-*p*-aminophenol Derivatives and
Their Antioxidant Activities.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University^{*2})

Following the systematic syntheses of various phenol derivatives and examination of a relation the kind, number, and position of their substituents to the antioxidant action of these compounds, systematic syntheses were carried out to obtain compounds having an amino group with marked electron-donating nature. The compounds synthesized were *p*-aminophenol derivatives of ω, ω' -bis(2-hydroxy-5-aminophenyl)alkanes (A), ω, ω' -bis(2-hydroxy-5-dimethylaminophenyl)alkanes (C), ω, ω' -bis(2-hydroxy-4-methyl-5-aminophenyl)alkanes (D), and ω, ω' -bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-aminophenyl)alkanes (E), with 5, 7, and 10 carbons in the alkanes. Compounds of (A), (D), and (E) series were obtained by deriving the corresponding phenols to azo compounds and reduced with sodium thiosulfate. Compounds of (B) series were obtained by formylation of (A) compounds and reduction of its products with lithium aluminum hydride. Compounds of (C) series were obtained by catalytic reduction of (A) compounds in the presence of formaldehyde.

Examination of the antioxidant activity of these compounds was examined as in the preceding work, and all the compounds showed a fairly good antioxidant effect, especially those of the (B) series.

(Received October 21, 1965)

著者等は前報^{*3}において従来抗酸化剤の活性中心と考えられているフェノール性水酸基に注目してこれにメチル基, メトキシ基, 水酸基, およびアルキル鎖などの電子供与性のラジカルを導入し, 種々のフェノール誘導体を合成してこれらの抗酸化能と置換基の位置および数の影響などの関係の検討を行ってきたが, 今回は Chart 1 に示すごとくさらに電子供与性の著しいアミノ基を導入した *p*-aminophenol 誘導体5系列について系統的合成を

Chart 1.

*1 第3報: 本誌, 86, 791, (1966).

*2 Yoshida, Shimo-adachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

*3 第1, 2, 3報: 本誌, 86, 778, (1966).

行なった。

なおこれらの誘導体について前報³⁾と同様に被酸化物質として vitamin A acetate を用いて効力試験を行なった結果、従来の抗酸化剤に比べ、優れた抗酸化効果が認められた。すなわち [A] 類の合成は Chart 2 のように ω, ω' -bis(2-hydroxyphenyl)alkane 類 (VII~IX) をスルファニル酸のジアゾニウム塩とカップリングしてアゾ化合物となし、これをハイドロサルファイトによって還元して目的物 (X~XII) を得た。¹⁾

Chart 2.

なお第3報¹⁾においては VII~IX を Fries 転位を経て合成したが、この方法によると多量の異性体が生成して目的とする o, o' -転位生成物の収率が非常に低かったため、今回は Chart 2 のように p -chloroanisole を出発物質とし Friedel-Crafts 反応によって ω, ω' -bis(2-methoxy-5-chlorobenzoyl)alkane²⁾ 類 (I~III) となし、これを酢酸-酢酸ナトリウム buffer 中で接触還元を行なうとケトンの還元と同時に脱クロル化反応が起こり、 ω, ω' -bis(2-methoxyphenyl)alkane 類 (IV~VI) を得ることができた。次いでこれを酢酸溶媒中でヨウ化水素酸と赤リンによって脱メチル化反応を行なうと好収率で目的物の ω, ω' -bis(2-hydroxyphenyl)alkane 類 (VII~IX) を得ることができた。なおこの場合臭化水素酸では脱メチル化されない。

Chart 3.

1) L. F. Fieser : J. Am. Chem. Soc., **62**, 2966 (1946).

2) R. A. Barnes : J. Am. Chem. Soc., **72**, 5308 (1950).

次に〔B〕類の XVI~XVIII の合成は Chart 3 に示すように〔A〕類をギ酸によってホルミル化し, これをテトラヒドロフラン溶媒中で LiAlH_4 によって還元して目的物〔B〕類 (XVI~XVIII) を得た.³⁾ なお〔C〕類 (XIX~XXI) は Chart 3 に示すようにメタノール溶媒中でホルマリシと縮合し, パラジウム炭素を触媒として接触還元し目的物を得た. 〔D〕類 (XXII~XXIV) の合成は第3報で得た ω, ω' -bis(2-hydroxy-4-methylphenyl)alkane 類を〔A〕類の場合と同様にアミノ化して目的物 (XXII~XXIV) を得た. なおこの場合アミノ基が副生する重亜硫酸ナトリウムと付加物を生成し遊離のアミノ化合物の収率が非常に低いため, いったん濃塩酸と煮沸還流し加水分解すれば高収率で遊離のアミノ化合物を得ることができた. また〔E〕類の XXVIII~XXX の合成は第1報³⁾ で得た ω, ω' -bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzoyl)alkane 類を酢酸ナトリウムを触媒として無水酢酸によりアセチル化した後パラジウム炭素を触媒として接触還元し ω, ω' -bis(2-acetoxy-3,4-dimethoxyphenyl)alkane 類となし, これを加水分解して ω, ω' -bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)alkane 類 (XXVIII~XXX) を得た. これを〔A〕類の場合と同様な方法によりアミノ化して目的物〔E〕類 (XXXI~XXXIII) を得ることができた.

効力試験 前報³⁾ と同様に被酸化物質として vitamin A acetate を用いて効力試験を行なった. Fig. 1 は control と比較のため BHT, NDGA を添加した場合と, 今回合成した 1,5-bis(2-hydroxy-5-methylamino-phenyl)pentane (XVI) をそれぞれ添加した時の vitamin A acetate の経時変化を示したものである. また Table I は control が 50% 分解される3時間後における各種化合物を添加した時の vitamin A acetate の残存率をまとめたものである. これによれば ω, ω' -bis-*p*-aminophenol 誘導体はいずれも vitamin A acetate に対し抗酸化効果が認められた. なお今回の試験は虐待試験であるため化学構造と抗酸化能との関係を論ずるためにはより精密な試験法を必要とするが, ここに得られた結果からは, N にアルキル基の入っていない誘導体〔A〕類, N に1個アルキル基を導入した N-モノメチル誘導体〔B〕類および N-ジメチル誘導体〔C〕類の抗酸化効果は〔B〕類>〔C〕類>〔A〕類の順位がみられる. また核にメチル基を導入した〔D〕類およびメトキシ基を導入した〔E〕類ではメトキシ基を導入した〔E〕類がより高い効果が認められた. 以上被酸化物質として vitamin A acetate を用い種々のフェノール誘導体の抗酸化効果について検討を行ってきたが抗酸化剤の効力は分子自身のもつ電子

Table I. Antioxidant Activity

	Compd. No.	<i>n</i>	Residual vitamin A acetate (3 hr.)
〔A〕	X	5	84%
	XI	7	85
	XII	10	74
〔B〕	XVI	5	92
	XVII	7	85
	XVIII	10	90
〔C〕	XIX	5	83
	XX	7	85
	XXI	10	88
〔D〕	XXII	5	75
	XXIII	7	74
	XXIV	10	76
〔E〕	XXXI	5	73
	XXXII	7	80
	XXXIII	10	86

control50%
 NDGA76%
 BHT72%

3) J. Ehrlich: J. Am. Chem. Soc., **70**, 2286 (1948).

Fig. 1. Antioxidant Activity on Vitamin A acetate

供給効果, 立体効果などがその因子と考えられる. しかしながらその適用条件すなわち被酸化性物質の種類, 温度などによりその効力が異なった挙動を示すことも考えられるので酸化機構の異なった物質, および種々の異なった反応条件下における抗酸化効果について今後さらに検討する.

実 験 の 部*

[A] ω, ω' -Bis(2-hydroxy-5-aminophenyl)alkane 類 (X~XII) の合成 ω, ω' -Bis(2-methoxy-5-chlorobenzoyl)alkane (I~III)

四塩化エタンを溶媒として氷冷下であらたに粉末にした AlCl_3 (2.2 mole) にグルタル酸, ピメリン酸およびセバチン酸の酸クロリド (1 mole) を1度に加えて, あらかじめ AlCl_3 と酸クロリドの complex を作り, これに *p*-クロルアニソール (2.5 mole) を徐々に滴下する. 塩酸ガスの発生がやや弱まってから氷浴を取りさり, 室温で 3~4 hr. 攪拌反応する. 反応物を氷と濃

HCl で分解後水蒸気蒸留により溶媒を留去し, 残渣を少量の EtOH で洗浄し, ついで 10% Na_2CO_3 水溶液で洗浄する. ここに得られた粗結晶は一部脱メチル化した後, AcOH から再結晶すれば ω, ω' -bis(2-methoxy-5-chlorobenzoyl)alkane 類 (I~III) の白色針状結晶が得られる. 収率 50~60%.

1,3-Bis(2-methoxy-5-chlorobenzoyl)propane (I) m.p. 129°. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 59.86; H, 4.76. Found: C, 59.55; H, 4.91.

1,5-Bis(2-methoxy-5-chlorobenzoyl)pentane (II) m.p. 108°. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 61.62; H, 5.42. Found: C, 61.89; H, 5.43.

1,8-Bis(3-methoxy-5-chlorobenzoyl)octane (III) m.p. 125°. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Cl}_2$ Anal. Calcd.: C, 63.86; H, 6.25. Found: C, 63.57; H, 6.32.

ω, ω' -Bis(2-methoxyphenyl)alkanes (IV~VI) I~III 0.1 mole AcONa 0.3 mole を AcOH 200 ml. に熱して溶解し, これに 5% Pd-C 5 g. を添加して, 常圧, 加温の条件下に接触還元を行なうと, 理論量の H_2 の $\frac{2}{3}$ はきわめて急速に反応し, 残り $\frac{1}{3}$ は徐々に反応して理論量の H_2 を吸収する. 触媒を濾別し, 減圧下に AcOH を留去して, 残渣に水を加えて AcONa を溶解し, 油状物をベンゼン抽出する. ベンゼン層を水洗後, Na_2SO_4 で乾燥しベンゼンを留去すれば淡黄色油状物が得られる. これをそのままつぎの脱メチル化反応に用いた.

ω, ω' -Bis(2-hydroxyphenyl)alkanes (VII~IX) IV~VI 30 g. に対してヨウ化水素酸 250 ml., AcOH 300 ml., 赤リン 5 g. を 5 hr. 加熱還流し, 冷後析出した白色針晶を濾取し, これをベンゼンに溶解して赤リンと分離する. ベンゼン溶液を Na_2SO_4 で乾燥後, ベンゼンを留去し残渣を活性炭処理した後ベンゼンまたはベンゼンリグロインで再結晶する. 収率 60~80%. なおここに得た物質は第3報^{*)}において Fries 転位を経て合成した物質と混融試験を行なった結果, 融点降下を示さず, また IR 吸収スペクトルも完全に一致した.

ω, ω' -Bis(2-hydroxy-5-aminophenyl)alkane (X~XII) スルファニル酸 (2 水和物) 0.1 mole., 無水炭素ナトリウム 0.05 mole を水 100 ml. に加温して溶解し, 氷冷後これに亜硝酸ナトリウム 0.11 mole を水 20 ml. に溶解して加え, これを1度に濃 HCl ($d=1.18$) 21 ml. と氷約 100 g. に加えて約 30 min. 氷冷下に放置し, *p*-ベンゼンジアゾニウムスルホン酸塩を調製する. 一方 NaOH 0.5 mole を水 120 ml. に溶解し, これに VII~IX 0.05 mole を加えてナトリウム塩とする. 冷後少量の水を加え攪拌下に, 先に調製したジアゾニウム塩の懸濁液を加え, 約 2 hr. 放置すれば暗紫色のアゾ色素が生成する. つぎに得られたアゾ色素溶液を 70° に加温し, ハイドロサルファイト 0.22 mole を加えて還元すれば目的物の *p*-アミノフェノール誘導体が黄色結晶として析出してくる. 結晶を濾取し, 1% NaHSO_3 溶液で洗浄後, ついで希 HCl に粗結晶を溶解して活性炭処理を行ない, 濃 HCl を加えれば, ω, ω' -bis(2-hydroxy-5-aminophenyl) 類 (X~XII) の HCl 塩が得られる. これを適当な濃度の HCl 溶液から再結晶すれば白色針状結晶が得られる. 収率 50~70%. また減圧下に蒸留すれば昇華して遊離のアミノフェノール誘導体が得られる.

1,5-Bis(2-hydroxy-5-aminophenyl)pentane hydrochloride (X) m.p. 270~275°(decomp.) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: C, 51.65; H, 7.16; N, 7.09. Found: C, 51.35; H, 7.17; N, 6.92.

1,5-Bis(2-hydroxy-5-aminophenyl)pentane (X') m.p. 214°(decomp.) $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78. Found: C, 71.78; H, 7.67; N, 9.48.

1,7-Bis(2-hydroxy-5-aminophenyl)heptane (XI') m.p. 160°(decomp.) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91. Found: C, 72.28; H, 8.21; N, 9.03.

1,10-Bis(2-hydroxy-5-aminophenyl)decane hydrochloride (XII) m.p. 211°(decomp.) $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$

* 融点は未補正.

Anal. Calcd.: C, 61.53; H, 7.98; N, 6.53. Found: C, 61.76; H, 8.26; N, 6.45.

[B] ω, ω' -Bis(2-hydroxy-5-methylaminophenyl)alkane (XVI~XVIII) 類の合成 ω, ω' -Bis(2-hydroxy-5-formylaminophenyl)alkane 類 (XIII~XV) 遊離の X~XII 5 g. を 99~100% ギ酸 1.5 ml. と 40 min. 加熱還流し冷後氷水中に注ぎ析出した結晶を希 EtOH より 1 回再結晶し, これをさらに精製することなくつぎの還元反応に用いた.

ω, ω' -Bis(2-hydroxy-5-methylaminophenyl)alkanes (XVI~XVIII) LiAlH_4 0.05 モル を 40 ml. のテトラヒドロフランに溶解し, XIII~XV 0.01 モルのテトラヒドロフラン溶液を氷冷下に攪拌しながら徐々に滴下する. 滴下後 65° で 10 min. 加温して反応を完結させた後再度氷冷下に希 HCl を加え過剰の LiAlH_4 を分解する. ついで減圧下にテトラヒドロフランを留去して放冷すれば目的物の塩の HCl 結晶が析出する. これを水に溶解し, 安定剤として少量の NaHSO_3 を加えて NaHCO_3 で中和し, 析出した結晶を希 EtOH から再結晶して遊離の目的物 (XVI~XXIII) を得た. 収率 60~70%.

1,5-Bis(2-hydroxy-5-methylaminophenyl)pentane (XVI) m.p. 216°(decomp.) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91. Found: C, 72.81; H, 8.58; N, 8.88.

1,7-Bis(2-hydroxy-5-methylaminophenyl)heptane (XVII) m.p. 161° (decomp.) $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 73.64; H, 8.83; N, 8.18. Found: C, 73.66; H, 8.72; N, 7.93.

1,10-Bis(2-hydroxy-5-methylaminophenyl)decane (XVIII) m.p. 165°(decomp.) $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{N}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 74.96; H, 9.44; N, 7.29. Found: C, 74.72; H, 9.54; N, 7.02.

[C] ω, ω' -Bis(2-hydroxy-5-demethylaminophenyl)alkane 類 (XIX~XXI) の合成 X~XII の HCl 塩 1 g. を MeOH に溶解し, 37% ホルマリン 5 ml., Pd-C 500 mg. を加えて常温, 常圧の条件下に接触還元すれば 30~40 min. で理論量の H_2 を吸収し反応は完結する. 触媒を濾別し, 減圧下に溶媒を留去し, 安定剤として NaHSO_3 を少量加えて NaHCO_3 で中和しエーテル抽出する. エーテル層を水洗, 乾燥後, 溶媒を留去すれば淡褐色結晶また黄色油状物が得られる. これらをベンゼンから再結晶法 ($n=5$), また微量蒸留法 ($n=7, 10$) によって精製する.

1,5-Bis(2-hydroxy-5-dimethylaminophenyl)pentane (XIX) m.p. 150° $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 73.64; H, 8.83; N, 8.18. Found: C, 73.72; H, 8.73; N, 7.90.

1,7-Bis(2-hydroxy-5-dimethylaminophenyl)heptane (XX) b.p. 250~260°. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 74.55; H, 9.25; N, 7.56. Found: C, 74.84; H, 9.29; N, 7.42.

1,10-Bis(2-hydroxy-5-dimethylaminophenyl)decane (XXI) b.p. 270~280° $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{N}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 75.68; H, 9.77; N, 6.79. Found: C, 75.82; H, 9.90; N, 6.70.

[D] ω, ω' -Bis(2-hydroxy-4-methyl-5-aminophenyl)alkane 類 (XXII~XXIV) の合成 第3報^{*1} で得た ω, ω' -bis(2-hydroxy-4-methylphenyl)alkane 類から [I] 類の場合と同様にしてアミノ化を行なった. しかしながらこの場合は塩酸不溶物が多量に生成するため目的物の収率が低い.

そこでいったん不溶物を 30 min. 塩酸で加熱還流することにより収率 60~70% で目的物 (XXII~XXIV) を得ることができた.

1,5-Bis(2-hydroxy-4-methyl-5-aminophenyl)pentane hydrochloride (XXII) m.p. 250 以上 (decomp.) $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ *Anal.* Calcd.: C, 53.90; H, 7.62; N, 6.62. Found: C, 53.79; H, 7.91; N, 6.36.

1,5-Bis(2-hydroxy-4-methyl-5-aminophenyl)pentane (XXII') m.p. 252°(decomp.) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91. Found: C, 72.84; H, 8.26; N, 8.68.

1,7-Bis(2-hydroxy-4-methyl-5-aminophenyl)heptane hydrochloride (XXIII) m.p. 250° 以上 (decomp.) $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 60.71; H, 7.77; N, 6.74. Found: C, 61.01; H, 7.98; N, 6.46.

1,10-Bis(2-hydroxy-4-methyl-5-aminophenyl)decane hydrochloride (XXIV) m.p. 250° 以上 (decomp.) $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$ *Anal.* Calcd.: C, 63.01; H, 8.37; N, 6.12. Found: C, 63.31; H, 8.20; N, 5.87.

[E] ω, ω' -Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-aminophenyl)alkane 類 (XXXI~XXXIII) の合成 ω, ω' -Bis(2-acetoxy-3,4-dimethoxybenzoyl)alkane 類 (XXV~XXVII) 第1報^{*3} で得た ω, ω' -bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxybenzoyl)alkane 類 10 g., 無水酢酸ナトリウム 15 g., 無水酢酸 75 ml. を 1 hr. 加熱還流し, 冷後氷水に注ぎ析出する結晶を EtOH から再結晶して精製する.

1,3-Bis(2-acetoxy-3,4-dimethoxybenzoyl)propane (XXV) m.p. 126°. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_{10}$ *Anal.* Calcd.: C, 61.47; H, 5.78. Found: C, 61.29; H, 5.58.

1,5-Bis(2-acetoxy-3,4-dimethoxybenzoyl)pentane (XXVI) m.p. 126°. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$ *Anal.* Calcd.: C, 62.78; H, 6.24. Found: C, 63.06; H, 6.54.

1,8-Bis(2-acetoxy-3,4-dimethoxybenzoyl)octane (XXVII) m.p. 107°. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$ *Anal.* Calcd.: C, 64.50; H, 6.86. Found: C, 64.80; H, 6.65.

ω, ω' -Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)alkane (XXVIII~XXX) XXV~XXVII 10 g. に Pd-C 1.5 g., AcOH 100 ml. を加え常圧, 加温の条件下に接触還元を行なえば ω, ω' -bis(2-acetoxy-3,4-dimethoxyphenyl)alkane 類が得られる. これらを 10% KOH 溶液で水浴中 10~20 min. 加温して脱アセチル化した後, 氷冷下 HCl 酸性にすれば結晶が析出して来る. なお n が 5 および 7 の場合は少量のアルカリ不溶物が混在するので 1 度エー

テル抽出して不溶物を分離し、同様に処理した後、希 AcOH から再結晶し精製する。

1,5-Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)pentane (XXVIII) m.p. 98°. $C_{21}H_{28}O_6$ Anal. Calcd.: C, 67.00; H, 7.50. Found: C, 67.30; H, 7.52.

1,7-Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)heptane (XXIX) m.p. 109°. $C_{23}H_{32}O_6$ Anal. Calcd.: C, 68.29; H, 7.97. Found: C, 68.59; H, 7.98.

1,10-Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)decane (XXX) m.p. 103°. $C_{26}H_{38}O_6$ Anal. Calcd.: C, 69.93; H, 8.58. Found: C, 69.82; H, 8.45.

ω,ω' -Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-aminophenyl)alkane (XXXI~XXXII) XXVIII~XXX から [I] 類の場合と同様な方法により、アミノ化して目的物 (XXXI~XXXIII) を得た。

1,5-Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-aminophenyl)pentane hydrochloride (XXXI) m.p. 250°(decomp.) $C_{21}H_{32}O_6N_2Cl_2$ Anal. Calcd.: C, 52.61; H, 6.73; N, 5.85. Found: C, 52.58; H, 6.88; N, 5.91.

1,7-Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-aminophenyl)heptane hydrochloride (XXXII) m.p. 245°(decomp.) $C_{23}H_{36}O_6N_2Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd.: C, 53.48; H, 7.22; N, 5.43. Found: C, 53.33; H, 7.59; N, 5.18.

1,10-Bis(2-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-aminophenyl)decane hydrochloride (XXXIII) m.p. 89° $C_{26}H_{42}O_6N_2Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd.: C, 55.91; H, 7.76; N, 5.02. Found: C, 55.90; H, 7.75; N, 4.85.

本研究にあたり元素分析を担当されました京都大学元素分析センターの方々に感謝致します。

京都大学薬学部

薬 学 雜 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (9) 802 ~ 809 (1966)

UDC 547.495.9 : 541.69

131. 小澤 光, 佐藤 進: Guanidine 誘導体の構造-活性相関に関する
研究 (第2報^{*1,2}) Aminoethylguanidine 誘導体の
Adrenergic Mechanisms における作用

Hikaru Ozawa and Susumu Sato: Studies on Structure-Activity Relationships of Guanidine Derivatives. II. Actions of Aminoethylguanidine Derivatives in Adrenergic Mechanisms.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*3})

Pharmacological properties, mainly in adrenergic mechanisms, of several geanethidine analogues were comparatively examined with the following compounds: [2-(hexahydro-1-azepinyl)ethyl]guanidine sulfate (G-7), [2-(1-piperidino)ethyl]guanidine sulfate (G-6), [2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]guanidine sulfate (G-5), [2-(diethylamino)ethyl]guanidine sulfate (I), [2-(dipropylamino)ethyl]guanidine sulfate (II), [2-(diisopropylamino)ethyl]guanidine sulfate (III), [2-(dibutylamino)ethyl]guanidine sulfate (IV), [2-(methylphenylamino)ethyl]guanidine sulfate (V), [2-(diphenylamino)ethyl]guanidine sulfate (VI), [2-(dibenzylamino)ethyl]guanidine sulfate (VII), and [2-(methylcyclohexylamino)ethyl]guanidine sulfate (VIII).

The antagonistic action of the compounds against inhibitory effect of adrenergic nerve stimulation on isolated rabbit ileum was examined. The pyrrolidinyl (G-5) and piperidino analogues (G-6) possessed only moderate activities which increased in the hexahydro-1-azepinyl analogue (G-7) and reached a maximum in the eight-membered ring (guanethidine). The compound with the nitrogen atom outside the ring, *viz.*, methylcyclohexylamino analogue (VIII) had a reduced activity. The diethylamino analogue (I) possessed only a moderate activity, which declined with larger dialkylamino analogue (II, III, IV), and the activity was completely lost by replacement of the two alkyl groups with aromatic (VI) or aralkyl (VII) group.

Guanethidine, G-7, G-6, G-5, I, and V caused supersensitivity to noradrenaline or adrenaline, and subsensitivity to tyramine in rat blood pressure and cat nictitating mem-

*1 日本薬学会東北支部会にて発表 (1965. 10. 3).

*2 第1報: 本誌, 84, 421 (1964).

*3 Kita-4-bancho, Sendai.