

8-Ethoxy-1- α -*n*-butylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (22) (14) 5 g と *n*-C₄H₉NH₂ 4.4 g. を(10)と同様反応. b. p. 180°. 収率 2.3 g. 本品の塩酸塩はMeOH-CH₃CO₂C₂H₅ より m. p. 185° の無色針晶C₁₇H₂₆O₂N₂ Anal. Calcd.: C, 70.31; H, 9.02. Found: C, 70.02; H, 9.39. C₁₇H₂₆O₂N₂. HCl. Anal. Calcd.: C, 62.46; H, 8.32; N, 8.57. Found: C, 62.60; H, 8.31; N, 8.40.

8-Butoxy-1- α -dimethylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (23) A法 (15) 5.6 g. と(CH₃)₂NH 2.7 g. をベンゼン中, (10)と同様に反応処理. b. p. 175°. 収率 2.6 g. C₁₇H₂₆O₂N₂ Anal. Calcd.: C, 70.31; H, 9.02. Found: C, 70.38; H, 9.18.

(B)法 (11) 2.5 g. dimethylglycine 4.5 g., または methyl dimethylaminoacetate 4.8 g., P₂O₅ 4.5g. を油浴(140—150°)中, 30分間加熱, 冷後アルカリ性にまで10% NaOH を加えてベンゼン抽出, K₂CO₃ で乾燥. b. p. 173°, 収率 1.5 g.

8-Butoxy-1- α -*n*-butylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (24) (15) 5.6 g. と *n*-C₄H₉NH₂ 4.4 g. を(10)と同様に処理. b. p. 165°, 収率 2.8 g. C₁₉H₃₀O₂N₂ Anal. Calcd.: C, 71.66; H, 9.50. Found: C, 71.38; H, 9.48.

* 岐阜大学医学部

** 京大化学研究所

*** 日本特許 昭和 35—40433, 404351.

第1報: *J. Med. Chem.* 投稿中

1) E. Bamberger, P. Wulz, *Ber.*, **24**, 2061(1891)

2) Claus, Schöller, *J. pr* (2) **48**, 141(1893)

3) O. Fischer, *Ber*, **16**, 718(1883); J. Kawahata, H. Koibuchi, T. Itoh, S. Toyoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, (Tokyo) **8**, 788(1960)

堀 幹夫, 藤村 一*, 山川 豊**, 森川訓行, 陣内(光野)美和子:

ベンズアザチクロアルカン誘導体の合成研究 第3報***

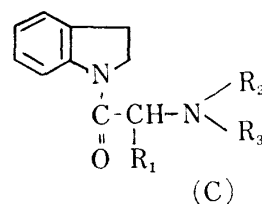
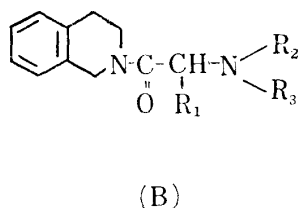
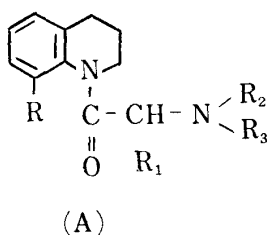
Mikio Hori, Hajime Fujimura, Yutaka Yamakawa, Noriyuki Morikawa and

Miwako Jin-nai(Mituno): Benzazacycloalkane Derivatives III.

For the purpose of elucidating the relationship between 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline with 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline and 2, 3-dihydroindole derivatives for local anaesthetic activity, several compounds possessing N- α -alkyl or dialkylaminoacyl groups were synthesized.

前報迄に著者らは現在賞用されている局所麻酔剤と新基化合物である Benzazacycloalkane derivatives の中, 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline を母核とする化合物群 (A) について報告した. 構造と生物活性の類似性を考察することは現段階における新薬発見への一方法とも云える. かかる見地から, 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline 体 (A) の N-

移項異性体である 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 体 (B) と前者の縮環化合物である 2, 3-dihydroindole 体 (C) を骨格とする対応化合物の合成を計画した。



既知文献によって原料塩基, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline¹⁾, 2, 3-dihydroindole²⁾ を合成し, 前報と同様にし
て, 2- α -chloroacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (1), 2- α -bromopropionyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline
(2), 1- α -chloroacetyl-2, 3-dihydroindole (6) および 1- α -bromopropionyl-2, 3-dihydroindole (7) を合成, 次いで

Table I
Compounds

(1) ClCH ₂ CO—	(6) Cl·CH ₂ CO—
(2) BrCHCO— CH ₃	(7) BrCHCO— CH ₃
(3) C ₄ H ₉ NHCH ₂ CO—	(8) C ₄ H ₉ NHCH ₂ CO—
(4) (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CO—	(9) (C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CO—
(5)	(10) (C ₂ H ₅) ₂ NCHCO— CH ₃
	(11) C ₄ H ₉ NHCHCO— CH ₃

生成物に各種アミン類を縮合させて, 2- α -*n*-butylaminoacetyl-, 2- α -diethylaminoacetyl-, 2- α -morpholinopropionyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinolinoline および 1- α -*n*-butylaminoacetyl-, 1- α -diethylaminoacetyl, 1- α -diethylaminopropionyl, 1- α -*n*-butylaminopropionyl-2, 3-dihydroindole (3)~(5), (8)~(11) を合成した. 詳細な薬理結果は他誌に記されるがインドール系に強い局所麻酔作用が顕れるのに反し, イソキノリン系にはその活性度が弱められている. また原料のハロゲン化合物は全て強い皮ふ刺戟性を有している.

終りに元素分析を担当された本学元素分析室の諸氏に御礼申上げる.

実験の部

2- α -*n*-Butylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (3) 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 26.6 g. をエーテル 300 ml, 10% NaOH 560 g. の混液に加え, これに冷却, 攪拌下, α -chloroacetyl chloride 68 g. を滴下する. 滴下後 1~2 hrs, 常温下に攪拌後, エーテル層を分取し, 5% HCl, 次いで水で洗浄し, MgSO₄ で乾燥, エーテル留去すれば皮ふ刺戟性の強い粘潤な油状の 2- α -chloroacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroiso-

quinoline (1) 33 g. を得る. (1) 5.5 g. と $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$ 5.8 g. をベンゼン中に加え, 封管(100°)に 25 hrs. 加熱する. 冷後 5% HCl で酸性となし, 水層をアルカリ性としてエーテル抽出, K_2CO_3 で乾燥. b. p. 0.7 208° 無色油状物質 4.0 g. を得る. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 72.37; H, 8.68. Found: C, 72.50; H, 8.70.

2- α -Diethylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (4) (1) 5.3 g. と $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ 5.52 g. とを用い (3) と同様に反応処理. . b. p. 0.75 180° の無色油状物質 3.8 g. を得る. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 73.13; H, 9.00; N, 11.37. Found: C, 73.20; H, 9.19; N, 11.45.

2- α -Morpholinopropionyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (5) 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 26.6 g., α -bromopropionyl bromide 70 g. から(1)と同様の反応処理にて粘稠油 2- α -bromopropionyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (2) 45 g. を得る. 尚本化合物 (2)は K_2CO_3 13.8 g. の存在下, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 13.3 g にクロロホルム中 α -bromopropionyl bromide 26 g. を冷時反応させても得られる. 収率 15 g. (2) 5.3g. と morpholine 5.2 g. をベンゼン中 (3)と同様に処理, 1.2 g. の油状物 b. p. 0.25 158° (5)を得,

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ Anal. Calcd.: N, 10.21., Found: N, 10.32.

1- α -*n*-Butylaminoacetyl-2, 3-dihydroindole (8) 2, 3-dihydroindole 2 g. をエーテル 40 ml. に溶かし, 10% NaOH 72 g. の混液に α -chloroacetyl chloride 2.5 g を含むエーテル溶液を氷冷, 攪拌下に滴下する. 反応は後, 室温にて 2 hrs. エーテル層を 5% HCl で, 次に水洗後 MgSO_4 で乾燥. m. p. 134.5° 白色針状晶 1- α -chloroacetyl -2-3-dihydroindole (6) 2.3 g. を得る. 本品は 2-3-dihydroindole 2 g. に α -chloroacetyl chloride 4 g. を加え, 水浴上にベンゼン溶液として 5 hrs, 加熱, 冷後アルカリ性としてベンゼン層を乾燥後溶媒を留去, 残物をエーテルより再結晶, 収率 2.2 g. または原料塩基 2 g. をクロロホルム中, α -chloroacetyl chloride 1 g. と水浴上に 3 hrs, 加熱しても, 1.8 g. の収率で (6) が得られる.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ONCl}$ Anal. Calcd.: C, 61.38; H, 6.14; N, 7.16. Found: C, 61.50; H, 6.09, N, 7.14.

次に (6) 2 g. と $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$ 3.7 g. を (3)と同様にして反応処理. b. p. 0.01 171° の無色油状物質 (8) 1.2 g. を得る.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 72.38; H, 8.68; N, 12.06. Found: C, 72.11; H, 8.83; N, 12.14.

1- α -Diethylaminoacetyl-2, 3-dihydroindole (9) (6) 2 g. と $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ 3.7 g. を (3)と同様に反応処理, b. p. 0.01 162° 無色油状物質 1 g. を得,

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 72.38; H, 8.68; N, 12.06. Found: C, 72.21; H, 8.72; N, 12.13.

1- α -Diethylaminopropionyl-2, 3-dihydroindole (10) 2, 3-dihydroindole 12 g., K_2CO_3 13.8 g., α -bromopropionyl bromide 26 g. を無水クロロホルム中反応, (6)と同様に処理, エーテルより再結晶, m. p. 142° の白色針晶の (7) 15 g. を得, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ONBr}$ Anal. Calcd.: N, 5.51. Found: 5.41,

(7) 5.1 g. と $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ 4.5 g. を(3)と同様に反応処理. b. p. 0.01 162° の無色油状物質 (10) 3.6 g. を得,

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: N, 11.37. Found: N, 11.40.

1- α -*n*-Butylamiopropionyl-2, 3-dihydroindole(11) (7) 5.1 g と $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$ 4.4 g を (3)と同様にし て反応処理, b. p. 0.3 185° の無色油状物質 3.5 g を得, $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 73.13; H, 9.00, Found: C, 72.28; H, 8.82. 本品の塩酸塩は $\text{MeOH}-\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ より再結晶, 白色針晶, m. p. 237°,

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ON}_2\cdot\text{HCl}$ Anal. Calcd.: C, 63.70; H, 8.19. Found: C, 63.68; H, 8.20.

- * 岐阜大学医学部
 ** 京大化学研究所
 *** 日本特許 昭和 35—40433, 40435.
 第 2 報: 本誌 16. 21 (1966)

- 1) N. Cromwell, D. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 301 (1943)
 2) H. Adkins, H. Coonrabt, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1563 (1941)

堀 幹夫, 藤村 一*, 山川 豊**大野正義, 天野 彪:

ベンズアザチクロアルカン誘導体の合成研究 第 4 報***

Mikio Hori, Hajime Fujimura, Yutaka Yamakawa, Masayoshi Ohno and
 Takeshi Amano: Benzazacycloalkane Derivatives IV.

In order to make further studies on the relationship between general pharmacological activity and structure of benzazacycloalkanes, 2-(1', 2', 3', 4' tetrahydroisoquinolyl-2')-3-N-propionylanilinopropane (G) were prepared.

著者らはアニリン誘導体を alkyl chain で環化した異項環, Benzazacycloalkane derivatives に N-aminoacyl group, N-COCH(R₁)N(R₂)(R₃) の導入によって優れた局所麻酔作用の顕れることを見出したが, 今回医薬品開発の常法としてこの様な作用機能団の側鎖と異性関係にある glycide type, N-CH(R₁)CON(R₂)(R₃)(B) の合成を計画した. またかかる母核の医薬品は殆んど類をみない為, 局所麻酔作用にとどまらず, その他の生理作用も含めた一般薬理作用検索に供すべく ethylene diamine type (D) も併せて合成した.

他方, 著者らのかかる試みは, 1959 年 W. Wright¹⁾ らが新鎮痛剤として報告した Diampromide とその構造作用関係を検討してみる面も含む訳で, 上記 glycide 体は (G) 合成の中間物に相当する. 即ち, Diampromide の N-CH₃ とベンゼン環とを直接結べば (G) となり, 前報迄の結果から推しても甚だ興味深く思れる. 合成法は α-(1', 2', 3', 4'-tetrahydroisoquinolyl-2') propionylanilide (E) を LiAlH₄ 還元により 2-(1', 2', 3', 4'-tetrahydroisoquinolyl-2')-1-anilinopropane (F) を得, これを, propionic anhydride と加熱して 2-(1', 2', 3', 4'-tetrahydroisoquinolyl-2')-1-N-propionylanilinopropane (G) を合成した. ここに得られた化合物群は目下薬理試験中である. なお本研究に対し, 元素分析を担当下さいました京大元素分析室および本学同室の諸氏に深謝致します.

実験の部

1-β-Diethylaminoethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline—一般合成法

(A) 当モル比の methyl α-chloroacetate, (alkyl α-haloacylate) と K₂CO₃ をジメチルホルマミドまたはベンゼン中, 120°, 20 hrs. 反応, 冷後 dil. HCl で抽出し, 分液して水層をアルカリ性としてエーテル抽出,