

- * 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.

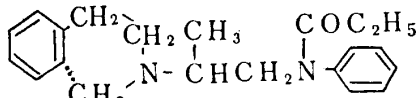
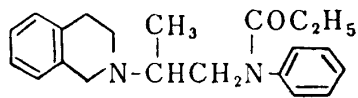
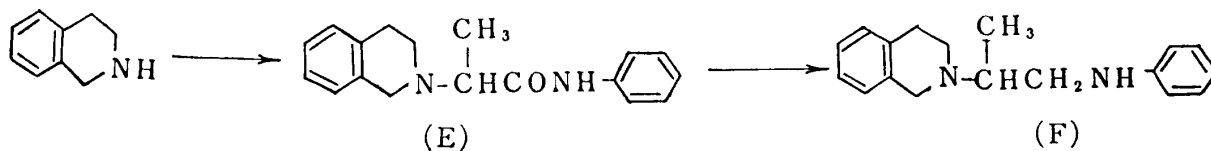
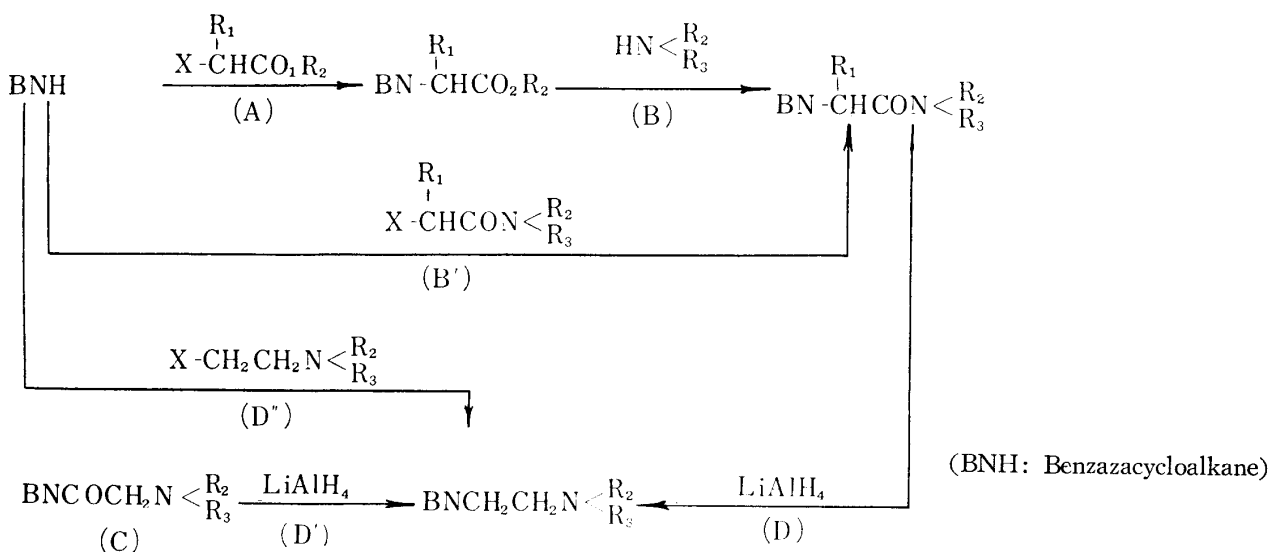
著者らはアニリン誘導体を alkyl chain で環化した異項環, Benzazacycloalkane derivatives に N-aminoacyl group, N-COCH(R₁)N(R₂)(R₃) の導入によって優れた局所麻酔作用の顕れることを見出したが, 今回医薬品開発の常法としてこの様な作用機能団の側鎖と異性関係にある glycide type, N-CH(R₁)CON(R₂)(R₃)(B) の合成を計画した. またかかる母核の医薬品は殆んど類をみない為, 局所麻酔作用にとどまらず, その他の生理作用も含めた一般薬理作用検索に供すべく ethylene diamine type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



b. p. 0.1 110°, 収率 70% で methyl α -1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolylacetate を得, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 69.86; H, 7.51; N, 6.19 Found: C, 69.80; H, 7.50; N, 6.20.

(B) methyl α -1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolylacetate に過剰の $\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ のメタノール溶液を加え, 封管 (100°), 5 hrs. 反応, 溶媒を留去後, 残留物をエーテル抽出, b. p. 0.4 87°, 収率 60% で N, N-diethyl α -1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolylacetamide を得. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ON}_2$ Anal. Calcd.: C, 71.52; H, 8.31; N, 12.83. Found: C, 71.35; H, 8.42; N, 12.91.

(B') N, N-diethyl α -chloroacetamide, (N, N-disub. α -haloacylamide), pyridine (あるいは triethyl amine または K_2CO_3) の当モルをベンゼンに加へ, 封管 (100°) 5 hrs. 反応, 冷後 dil. HCl で酸性となし, 水層をアルカリ性として (B) と同様な処理をする. 収率 50%. b. p. 0.4 87—90° の N, N-diethyl α -1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolylacetamide を得る.

(D) N, N-diethyl α -1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolylacetamide を無水エーテルに溶かし, 過剰の LiAlH_4 エーテル溶液と 2hrs. 還流, 反応後酸性として水層を分取, アルカリ性としてエーテル抽出, b. p. 0.4 156°.

収率 75% で 1- β -diethylaminoethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline を得, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 77.53; H, 10.41; N, 12.06. Found C, 77.50; H, 10.45; N, 12.10

(D') 1- α -diethylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (C) を(D)法と同様にして LiAlH_4 で還元する. b. p. 0.5 160° 収率 70% で (D) と同一物質を得.

(D'') K_2CO_3 の存在下, 無水エタノール中へ 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline と diethylaminoethyl chl-

oride の当モルを加え, 16 hrs. 還流反応後エタノールを留去し, エーテル抽出. (D) 法と同様処理, b. p. 0.5
161° 収率 50% で (D) と同一物質を得.

以上と同様な方法 (A)~(D') を経て合成された化合物を一掲して Table I に記載する.

Table I

Compounds	Method	b. p(m. p.)		Yield (%)	Formula	Anal. (%)					
		mm	Hg°C			Calcd.			Found.		
						C	H	N	C	H	N
*QNCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	(A)	0.1	130	72	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N	71.20	7.82	6.39	71.18	7.90	6.28
iQNCH(CH ₃)CO ₂ CH ₃	(A)	1.0	160	75	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N	71.20	7.82	6.39	71.18	7.90	6.45
QNCH ₂ CON(CH ₃) ₂	(B), (B')	0.4	87	62, 60	C ₁₃ H ₁₈ ON ₂	71.52	8.31	12.83	71.35	8.42	12.91
QNCH(CH ₃)CON(CH ₃) ₂	(B')	0.3	87-91	63	C ₁₄ H ₂₀ ON ₂	72.38	8.68		72.45	8.79	
QNCH(CH ₃)CONHC ₄ H ₉	(B')	1.0	120	65	C ₁₆ H ₂₄ ON ₂	73.83	9.29	10.72	73.80	9.21	10.71
QNCH(C ₂ H ₅)CON(C ₂ H ₅) ₂	(B')	0.9	70	60	C ₁₇ H ₂₆ ON ₂	74.41	9.55	10.21	74.40	9.50	10.19
8-CH ₃ QNCH ₂ CON(C ₂ H ₅) ₂	(B')	0.7	102	58	C ₁₆ H ₂₄ ON ₂	73.83	9.29	10.72	73.85	9.10	10.82
8-CH ₃ QNCH(CH ₃)CON(CH ₃) ₂	(B')	0.7	102	58	C ₁₅ H ₂₂ ON ₂	73.14	9.00	11.37	73.10	9.15	10.99
iQNCH(CH ₃)CONHC ₆ H ₅ (E)	(B')	(101)		50	C ₁₈ H ₂₀ ON ₂	77.71	7.19	9.99	77.61	7.10	10.00
INCH ₂ CON(CH ₃) ₂	(B')	0.8	180	62	C ₁₂ H ₁₆ ON ₂	70.53	7.90	13.71	70.52	7.80	13.51
iQNCH(CH ₃)CH ₂ NHC ₆ H ₅ (F)	(D)	1	218	76	C ₁₈ H ₂₂ N ₂	81.17	8.33	10.52	81.18	8.30	10.53

* QN=1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline, iQN=1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline, IN=2, 3-dihydroindole の略.

2-(1', 2', 3', 4'-tetrahydroisoquinolyl-2')-1-N-propionylanilinopropane (G)

2-(1', 2', 3', 4'-tetrahydroisoquinolyl-2')-1-anilinopropane (F) 3g. と propionic anhydride 4.8g. を 100° で 3 hrs. 加熱する. 反応物を水に注ぎ, これをアルカリ性としてベンゼン抽出, 抽出液を K₂CO₃ で乾燥. b. p. 0.1 225°. 無色油状物質 3.2 g. を得, C₂₁H₂₆ON₂ Anal. Calcd.: N, 8.69. Found: N, 8.50.

* 岐阜大学医学部

** 京大化学研究所

*** 第3報: 本誌 16, 25 (1966).

1) W. Wright et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1518 (1959)

2) Gopalakrishna et, al, *Indian Pat.* 76,681, Mar.17 (1962), appl. May 15 (1961); *C. A.* **57**, 15081 i (1962).