

脂肪族アミノ酸アニリド類局所麻酔剤の合成研究<sup>1)</sup>

藤原充雄, 平倉 実, 溝口富茂, 川西正純,<sup>2a)</sup> 杉原礼雄, 大城 進<sup>2b)</sup>

田辺製薬株式会社有機化学研究所,<sup>2a)</sup> 化成研究所<sup>2b)</sup>

The Synthesis and Evaluation of the Local Anesthetic Activity of a Series of Aliphatic Amino Acid Anilides<sup>1)</sup>

MICHIO FUJIHARA, MINORU HIRAKURA, TOMISHIGE MIZOGUCHI, MASAZUMI

KAWANISHI,<sup>2a)</sup> YUKIO SUGIHARA, and SUSUMU OHSHIRO<sup>2b)</sup>

Organic Chemistry Research Laboratory,<sup>2a)</sup> Chemical Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.<sup>2b)</sup>

(Received July 6, 1968)

Some eighty N-alkyl- $\alpha$ -methyl propionanilide derivatives were synthesized for evaluation as local anesthetic, from which 2-methyl-2-propylamino propiono-*o*-toluidide hydrochloride was selected as the one most valuable for clinical use. A convenient synthesis of the latter was also described.

Lidocaine をその代表的なものとする anilide 系局所麻酔剤は、ここ数年来各国にて多数合成され、注目すべきものも数多く発見されている。しかしながらその副作用面より実用化されるに到ったものは数少なく、なお lidocaine に勝る anilide 系局所麻酔剤開発に多くの道が残されている現状である。

著者等は、これら anilide 系局所麻酔剤中、4 級炭素直結のカルボン酸アニリド誘導体が文献上にその類をみない事、ならびに近時  $\alpha$ -アルキル置換  $\alpha$ -アミノ酸が生物活性上興味のかかれていた現状に着目し、これら一連の誘導体による局所麻酔剤の開発に着手した。その結果、生物活性、化学的安定性等の総合的な面より観て、既存の局所麻酔剤に勝るとも劣らぬ有望な新局所麻酔剤 LA-O12 (2-methyl-2-*n*-propylaminopropiono-*o*-toluidide hydrochloride) を得た。

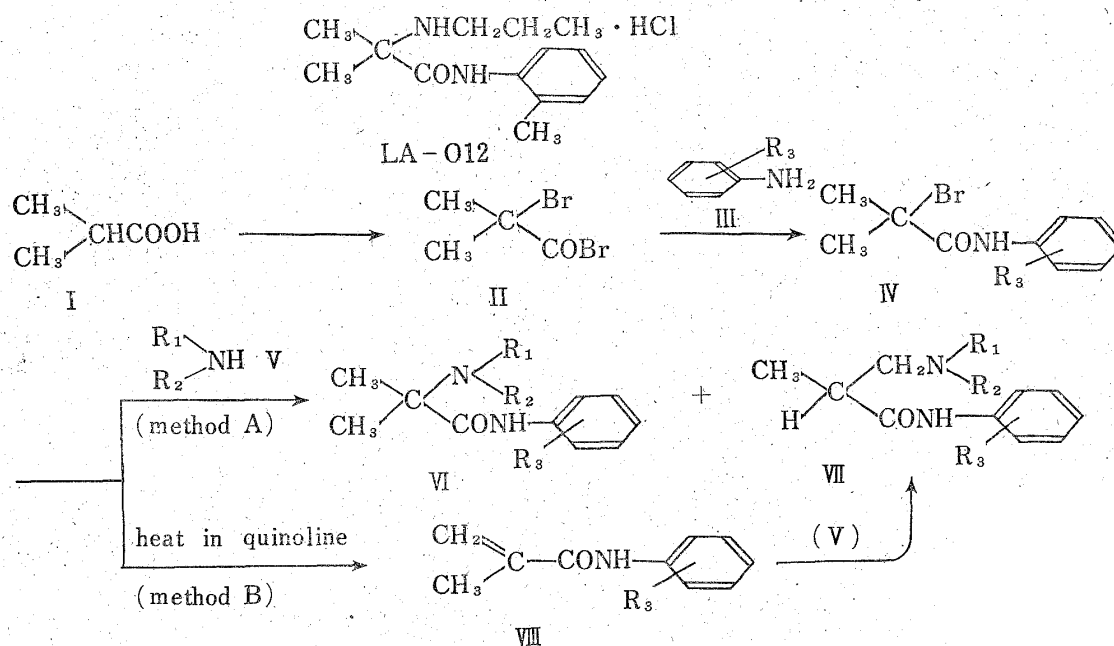


Chart 1

1) 日本薬学会第 88 年会で発表, 東京, 1968 年 4 月.

2) Location: a) Kawagishi, Toda-shi, Saitama; b) Kashima-cho, Higashi-Yodogawa-ku, Osaka.

dide) を発見するに到ったのでここに報告する次第である。

まず目的とする誘導体の基本骨格として, Chart 1 に示す一般式 (VI) を選びその合成に着手した。

すなわち isobutyric acid (I) を常法にしたがい赤燐の存在下  $\text{Br}_2$  にてブロム化し  $\alpha$ -bromo-isobutyric bromide (II)<sup>3)</sup> とし, これとアニリンまたは置換アニリン誘導体 (III) と酢酸ソーダ存在下 Schotten-Baumann 法で縮合して 2-methyl-2-bromo propionanilide 体 (IV) を製した。この amide 体 (IV) に alkylamine あるいは飽和異項環第 2 級アミン類 (V) を室温あるいは加温下反応せしめた。

その結果, 本法にては全般的に 2 種の反応成績体を捕捉した。それら成績体のうち, 一方は目的物 2-methyl-2-amino propionanilide 体 (VI) で, 他方は 2-methyl-3-amino propionanilide 体 (VII) であると推定された。すなわち, 後者は bromoamide 体 (IV) の 1 部から塩基により  $\text{HBr}$  が脱離し生成した methacrylanilide 体 (VIII) にアミン (V) が Michael 型に付加して副生したものと解釈される。試みに, 常法にしたがい bromoamide 体 (IV) を quinoline 中加熱脱  $\text{HBr}$  化して (VIII) を製し, 次いでこれに amine (V) を反応せしめると, その反応成績体は著者等の推定どおり (VII) に一致した。なお, 本法によれば収率よく (VII) 誘導体を製し得ることが判った。

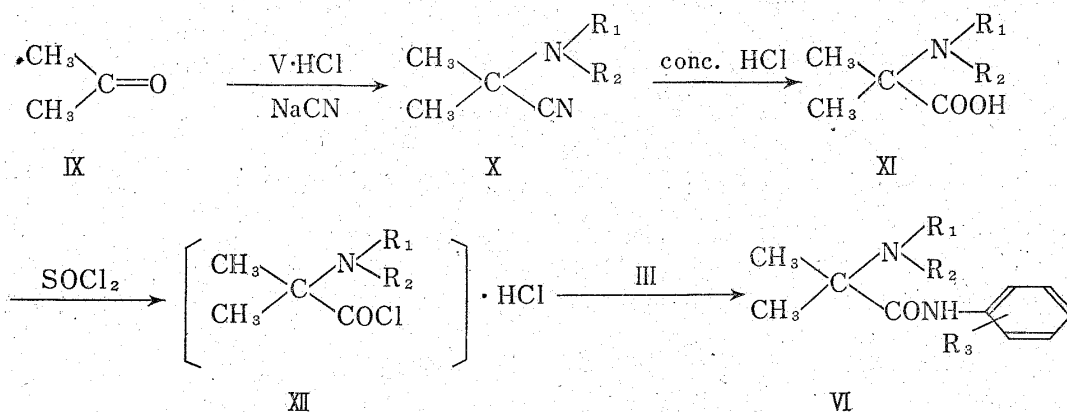
これら VI, VII 両者間には IR 上  $-\text{CONH}-$  の  $\nu_{\text{NH}}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}$  の吸収にある程度の規則性の認められる事より両者の類推も可能であり, また NMR 上でも, たとえば Chart 1 に示す LA-O12 においては, 4 級炭素に結合せる 2 個のメチル基に相当する singlet の吸収が  $8.63\tau$  に, また VII ( $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=n\text{-Pr}$ ,  $\text{R}_3=2\text{-CH}_3$ ) においては 3 級炭素に結合する 1 個のメチル基による doublet の吸収が  $8.82\tau$  に, ならびにその  $\alpha$  位の methine 基による multiplet の吸収が  $8.4\tau$  に認められることにより VI, VII 両者を確認する事ができる。また両者の生成率は, あるものは  $\text{VI} > \text{VII}$  を示す場合もあるが, 大部分は VII の生成率が大で, なかには VI の捕捉不可能の場合もあった。

これは bromoamide 体 (IV) の置換基  $\text{R}_3$  の数, ならびに置換の位置による立体障害に反応の方向が影響される模様で, たとえば  $\text{R}_3=2,6\text{-dimethyl}$  などの場合は反応成績体は VII 型のみであった。

反応成績体中より VI, VII の分離は, まず free base を分留し, 次いで塩酸塩としてのち分別再結晶によって行なった。また LA-O12 および VII ( $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=n\text{-Pr}$ ,  $\text{R}_3=2\text{-CH}_3$ ) について検討の結果, まず両者の混合比を屈折率より求め, 次いで両者の  $\text{pK}_a$  差を利用して至適 pH における溶媒抽出法によって分留操作の手間なく, 容易に両者を分離しうる事が判ったが, この詳細については本報では省略する。

このようにして著者等は数 10 種の誘導体を合成し, その生物活性を検討の結果, VI group よりもっとも有望な LA-O12 を発見し, さらに開発面よりみて VI group のみを工業的に有利に合成し得る別途合成法の検討に着手した。その結果 Chart 2 に示す方法によりその目的を達することができた。

(Method C)



すなわち, acetone (IX), amine (V) 塩酸塩および  $\text{NaCN}$  より Strecker 反応によって  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -alkyl-

3) C. W. Smith, D. G. Norton, *Org. Syn.*, **33**, 29 (1953).

aminopropionitrile (X)<sup>4)</sup> を得て、これを濃塩酸中、熱時加水分解し  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -alkylamino propionic acid (XI) とした。ついで XI は  $\text{SOCl}_2$ -DMF によってクロル化し  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -alkylamino propionyl chloride (XII) 塩酸塩<sup>5)</sup> とした。XII は反応後 *n*-hexane で洗浄結晶化して取り出すか、または低温で  $\text{SOCl}_2$  を留去して、そのまま次の工程に使用し得る。XII を無水クロロホルムに溶解し、これにアニリン類 (III) の過剰を脱酸剤も兼ねて作用せしめる事により収率よく目的とする VI の各種誘導体を製し得た。Chart 1 の A 法では合成困難なものの 10 数種は本 C 法により合成した。

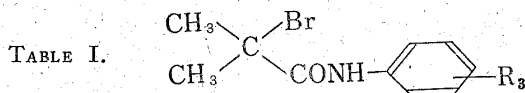
以上合成した VI, VII に属する各種誘導体はいずれも局所麻酔作用を示すが、VII group に属するものは刺激作用が強く、かつその amide 結合の加水分解速度は総合的に VI group に比して速いという結果が観られた。これらの詳細は後刻、共同研究者の高田等によって報告される予定である。

なお、LA-O12 の薬理学的研究の詳細は田中、多田、清本<sup>6)</sup> 等によってすでに報告されている。

### 実 験 の 部

本実験例に関しては LA-O12 を代表として記し、他誘導体については Table 上にまとめて記載した。

**2-Methyl-2-bromopropiono-*o*-toluidide (IV:  $\text{R}_3=2\text{-CH}_3$ )** *o*-Toluidine 100 g をベンゼン 500 ml に溶解、これに  $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  159 g の水 500 ml に溶かした液を加え、内温  $5\text{--}7^\circ$  で攪拌下 bromide (II) 214 g を少量ずつ滴加、のち室温で 3 hr 攪拌、ベンゼン層を分取、水、5% HCl、水、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水、水の順に洗浄後芒硝で乾燥、溶媒を留去すると残留物固化、これを約 1.5 倍量の *n*-ヘキサンより再結晶すると mp  $66.0\text{--}67.0^\circ$  の無色針状晶として (IV) 223 g (92.7%) を得る。



| Compd.<br>No. | $\text{R}_3$                | Yield<br>(%) | Appearance | mp<br>( $^\circ\text{C}$ ) | Formula                                     | Analysis (%) |      |          |       |      |         |
|---------------|-----------------------------|--------------|------------|----------------------------|---------------------------------------------|--------------|------|----------|-------|------|---------|
|               |                             |              |            |                            |                                             | Calcd.       |      |          | Found |      |         |
|               |                             |              |            |                            |                                             | C            | H    | H alogen | C     | H    | Halogen |
| 1             | H                           | 82.5         | prisms     | 83.5—<br>84.0              | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ONBr}^a)$  | —            | —    | —        | —     | —    | —       |
| 2             | 2- $\text{CH}_3$            | 92.7         | needles    | 66.0—<br>67.0              | $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ONBr}$     | 51.58        | 5.51 | 31.20    | 51.59 | 5.54 | 31.25   |
| 3             | 2,6-di- $\text{CH}_3$       | 91.0         | prisms     | 129—130                    | $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ONBr}$     | 53.31        | 5.97 | 29.58    | 53.73 | 5.54 | 29.58   |
| 4             | 2,3-di- $\text{CH}_3$       | 95.3         | needles    | 79—80.5                    | $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ONBr}$     | 53.31        | 5.97 | 29.58    | 53.58 | 5.84 | 29.47   |
| 5             | 3,4-di- $\text{CH}_3$       | quant.       | leaves     | 107—108                    | $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ONBr}$     | 53.31        | 5.97 | 29.58    | 53.58 | 6.15 | 28.31   |
| 6             | 2-Cl                        | 96.8         | oil        | bp 104—107<br>(1 mmHg)     | $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ONBrCl}$   | —            | —    | —        | —     | —    | —       |
| 7             | 3-Cl                        | quant.       | needles    | 91—92                      | $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ONBrCl}$   | 43.42        | 4.01 | 41.72    | 43.43 | 3.56 | 42.00   |
| 8             | 4-Cl                        | quant.       | needles    | 114.5—<br>115.5            | $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ONBrCl}$   | 43.42        | 4.01 | 41.72    | 43.43 | 3.79 | 42.14   |
| 9             | 2,5-di-Cl                   | 97.3         | needles    | 44—45                      | $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ONBrCl}_2$ | 38.60        | 3.24 | 48.48    | 39.05 | 3.07 | 48.94   |
| 10            | 2- $\text{CH}_3$ , 4-Cl     | 91.2         | needles    | 94—96                      | $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ONBrCl}$   | —            | —    | —        | —     | —    | —       |
| 11            | 2-O $\text{CH}_3$ ,<br>5-Cl | quant.       | needles    | 74—75                      | $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ONBrCl}$   | 42.80        | 4.24 | 37.39    | 43.22 | 3.88 | 37.78   |

4) H. Cook, S.F. Cox, *J. Chem. Soc.*, 1949, 2334; H.T. Clarke, H.J. Bean, *Org. Syn.*, 11, 4.

5) H. Meyer-Döring, *Arzneimittel Forsch.*, 10, 381 (1960).

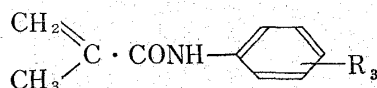
6) 高田利一, 多田美智子, 清本昭夫, 日薬理, 62, 64 (1966).

|    |                                             |        |         |                           |                                                    |       |      |       |       |      |       |
|----|---------------------------------------------|--------|---------|---------------------------|----------------------------------------------------|-------|------|-------|-------|------|-------|
| 12 | 2-Br                                        | 87.0   | oil     | —                         | C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> ON <sub>2</sub> Br | —     | —    | —     | —     | —    | —     |
| 13 | 2-OCH <sub>3</sub>                          | quant. | oil     | bp 127—130<br>(3.5 mmHg)  | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ONBr               | —     | —    | —     | —     | —    | —     |
| 14 | 4-OCH <sub>3</sub>                          | quant. | needles | 88—89                     | C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> ONBr               | 48.54 | 5.19 | 29.36 | 48.85 | 4.82 | 29.72 |
| 15 | 2,5-di-OCH <sub>3</sub>                     | 91.8   | oil     | —                         | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ONBr               | —     | —    | —     | —     | —    | —     |
| 16 | 2-OCH <sub>3</sub> ,<br>5-CH <sub>3</sub>   | 96.0   | prisms  | 39.5—<br>40.5             | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ONBr               | 50.36 | 5.64 | 27.92 | 50.68 | 5.31 | 27.87 |
| 17 | 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>n</i> | quant. | oil     | bp 144—147<br>(0.04 mmHg) | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ONBr               | —     | —    | —     | —     | —    | —     |
| 18 | 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>n</i> | quant. | needles | 87—88                     | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ONBr               | 53.50 | 6.41 | 25.43 | 53.79 | 6.29 | 24.78 |

a) lit.<sup>7)</sup> mp 83°

**2'-Methyl-methacrylanilide (VIII: R<sub>3</sub>=2-CH<sub>3</sub>)** 2-Methyl-2-bromopropiono-*o*-toluidide (IV) 35.7 g を quinoline 100 ml 中, 浴温 175—180° で 1 hr 加熱, 次いでベンゼンを加え 10% HCl で quinoline を除去, ベンゼン層は水洗, 芒硝で乾燥後留去, 残留物結晶化. これを *n*-ヘキサンから再結晶すると mp 94—96° の微褐色針状晶として (VIII) を 19.5 g (80%) 得る. *Anal.* Calcd.: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ON: C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99. Found: C, 75.55; H, 7.37; N, 7.68.

TABLE II.



| No. | Compd.<br>R <sub>3</sub>               | Yield<br>(%) | Appearance | mp<br>(°C)          | IR ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> |      |                   |
|-----|----------------------------------------|--------------|------------|---------------------|--------------------------------------|------|-------------------|
|     |                                        |              |            |                     | C=O                                  | C=C  | Base              |
| 1   | H                                      | 86.0         | needles    | 86—87 <sup>a)</sup> | 1680                                 | 1630 | CHCl <sub>3</sub> |
| 2   | 2-CH <sub>3</sub>                      | 80.0         | needles    | 94—96               | 1665                                 | 1630 | Nujol             |
| 3   | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                 | 78.6         | needles    | 115—116             | 1680                                 | 1630 | CHCl <sub>3</sub> |
| 4   | 2-Cl                                   | 85.0         | needles    | 53—54.5             | 1665                                 | 1625 | Nujol             |
| 5   | 2-Br                                   | 89.0         | oil        | —                   | 1680                                 | 1630 | CHCl <sub>3</sub> |
| 6   | 2,5-di-Cl                              | 87.0         | needles    | 64—64.5             | 1685                                 | 1630 | CHCl <sub>3</sub> |
| 7   | 2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl               | 91.5         | needles    | 111—112.5           | 1665                                 | 1628 | Nujol             |
| 8   | 2-OCH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub> | 95.5         | oil        | —                   | 1683                                 | 1635 | Liquid            |
| 9   | 2,5-di-OCH <sub>3</sub>                | 89.8         | oil        | —                   | 1683                                 | 1635 | Liquid            |

a) lit.<sup>8)</sup> mp 87°

**2-Methyl-2-bromopropiono-*o*-toluidide (IV: R=2-CH<sub>3</sub>) と *n*-Propylamine (V: R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=*n*-Pr) との反応.** VI (R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=*n*-Pr, R<sub>3</sub>=2-CH<sub>3</sub>) と VII (R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=*n*-Pr, R<sub>3</sub>=2-CH<sub>3</sub>) の合成 [A 法] Amide 体 (IV) 30 g および *n*-propylamine 20.8 g を浴温 60° で 15 hr 反応後, ベンゼンおよび酢酸エチルエステルを添加, 水洗, ベンゼン層に濃塩酸 18 ml および水 40 ml を加え抽出, 水層を分取, ベンゼン, 酢酸エチルエステルで洗浄後, 苛性ソーダで強アルカリ性となし, 析出塩基はベンゼン抽出, 芒硝で乾燥後留去, 残留物を減圧蒸留に付す.

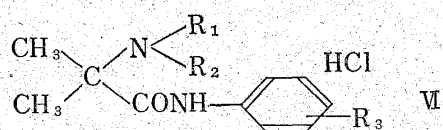
bp 145—160° (1 mmHg) 留分 11 g (a), および bp 161—173° (1 mmHg) 留分 9.8 g (b) を得る. (a) 留分を常法にて塩酸塩となし, EtOH-iso-Pr<sub>2</sub>O より再結晶を繰り返すと無色プリズム晶として mp 209—211° の VI 塩酸塩 9.1 g (28.7%) を得る. IR ν<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> cm<sup>-1</sup>: 3195 (NH), 1680, 1522 (CONH); UV λ<sub>max</sub><sup>ethanol</sup> mμ (ε): 225 (6461.8); pK<sub>a</sub>, 8.17 (H<sub>2</sub>O, 25°); n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5184.

(b) 留分を同様に塩酸塩となし, EtOH より再結晶すると無色針状晶として mp 194—196° の VII 塩酸塩 9.0 g (28.4%) を得る. IR ν<sub>max</sub><sup>Nujol</sup> cm<sup>-1</sup>: 3280 (NH), 1660, 1531 (CONH); UV λ<sub>max</sub><sup>ethanol</sup> mμ (ε): 231 (8322.4); pK<sub>a</sub>, 8.94 (H<sub>2</sub>O, 25°); n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.5244. 本反応は室温にて数日間放置しても, 同様の結果を与える. 同様反応例は Table III, IV に示す.

7) C.A. Bischoff, *Chem. Ber.*, **24**, 1045 (1891).8) W. Autenrieth, C. Pretzell, *Chem. Ber.*, **36**, 1269 (1903).

TABLE III.

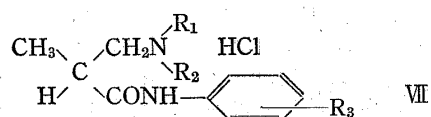
| No. | Compd.          |                                                                                     |                                             | Method | Yield (%)  | Appearance | mp (°C)   |
|-----|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|------------|------------|-----------|
|     | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>                                                                      | R <sub>3</sub>                              |        |            |            |           |
| 1   | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | H                                           | C      | 69.0       | needles    | 217—218   |
| 2   | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | H                                           | C      | 75.0       | prisms     | 190       |
| 3   | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | H                                           | A      | 43.0       | prisms     | 169.5—171 |
| 4   | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | H                                           | A      | 10.9       | needles    | 179—180   |
| 5   | H               |    | H                                           | A      | 71.3       | prisms     | 250—251   |
| 6   | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 3.6        | prisms     | 221—222   |
| 7   | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                                                                     | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 15.3       | prisms     | 197—198   |
| 8   | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 14.0       | prisms     | 184—186   |
| 9   | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2-CH <sub>3</sub>                           | A; C   | 35.0; 70.5 | prisms     | 210—211   |
| 10  | H               | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                   | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 24.0       | needles    | 167—168   |
| 11  | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 36.0       | prisms     | 157—158.5 |
| 12  | H               | iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                   | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 50.0       | needles    | 198—199   |
| 13  | H               |   | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 16.4       | blocks     | 203—204   |
| 14  | —               |  | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 26.0       | prisms     | 181.5—183 |
| 15  | —               |  | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 28.0       | needles    | 196—197   |
| 16  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 3-CH <sub>3</sub>                           | C      | 77.0       | needles    | 201—203   |
| 17  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 3-CH <sub>3</sub>                           | C      | 76.4       | needles    | 184—185   |
| 18  | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 3-CH <sub>3</sub>                           | C      | 73.9       | prisms     | 147—148   |
| 19  | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | 4-CH <sub>3</sub>                           | C      | 75.1       | needles    | 259—260   |
| 20  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 4-CH <sub>3</sub>                           | C      | 67.8       | prisms     | 190—191   |
| 21  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 4-CH <sub>3</sub>                           | C      | 58.0       | needles    | 108—110   |
| 22  | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 4-CH <sub>3</sub>                           | C      | 78.4       | needles    | 167—168   |
| 23  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                      | C      | 50.0       | prisms     | 200—201   |
| 24  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 23.5       | prisms     | 203—205   |
| 25  | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 10.0       | blocks     | 187—188   |
| 26  | H               |  | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 12.5       | needles    | 209—210   |
| 27  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 3,4-di-CH <sub>3</sub>                      | C      | 83.0       | prisms     | 197—199   |
| 28  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 3,4-di-CH <sub>3</sub>                      | C      | 70.0       | needles    | 208—209   |
| 29  | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 3,4-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 13.1       | needles    | 199—200   |
| 30  | H               |  | 3,4-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 4.1        | needles    | 242—243   |
| 31  | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | 2-Cl                                        | C      | 71.0       | prisms     | 108—109   |
| 32  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2-Cl                                        | A      | 9.9        | prisms     | 226—227   |
| 33  | H               | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                   | 2-Cl                                        | A      | 10.8       | prisms     | 186—188   |
| 34  | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2-Cl                                        | A      | 18.6       | prisms     | 200—202   |
| 35  | H               |  | 2-Cl                                        | A      | 5.0        | needles    | 203—204   |
| 36  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 3-Cl                                        | C      | 66.7       | prisms     | 213—214   |
| 37  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 3-Cl                                        | A      | 54.0       | needles    | 199.5—200 |
| 38  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 4-Cl                                        | C      | 80.0       | needles    | 200—201   |
| 39  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 4-Cl                                        | A      | 51.4       | prisms     | 188—190   |
| 40  | H               | CH <sub>3</sub>                                                                     | 2-OCH <sub>3</sub>                          | C      | 59.9       | needles    | 191—193   |
| 41  | H               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 4-OCH <sub>3</sub>                          | C      | 74.6       | prisms     | 189—191   |
| 42  | H               | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 4-OCH <sub>3</sub>                          | A      | 42.0       | prisms     | 173—174   |
| 43  | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>n</i> | A      | 13.7       | blocks     | 123—124   |



| Formula                                                               | Analysis (%) |      |       |         |       |      |       |         |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------|------|-------|---------|-------|------|-------|---------|
|                                                                       | Calcd.       |      |       |         | Found |      |       |         |
|                                                                       | C            | H    | N     | Halogen | C     | H    | N     | Halogen |
| C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 57.83        | 7.56 | 12.25 | —       | 58.05 | 7.43 | 12.04 | —       |
| C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 59.37        | 7.82 | 11.54 | —       | 59.71 | 7.87 | 11.36 | —       |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 60.80        | 8.24 | 10.91 | 13.80   | 60.67 | 7.94 | 10.83 | 14.27   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 62.09        | 8.52 | 10.34 | 13.09   | 62.30 | 8.39 | 10.24 | 13.24   |
| C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 64.73        | 8.48 | 9.43  | 11.94   | 64.75 | 8.50 | 9.65  | 12.15   |
| C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 59.37        | 7.88 | 11.54 | 14.60   | 59.37 | 7.81 | 11.47 | 14.55   |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 60.80        | 8.24 | 10.91 | 13.80   | 60.77 | 7.98 | 10.85 | 13.90   |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 60.80        | 8.24 | 10.91 | —       | 60.77 | 8.25 | 10.99 | —       |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 62.09        | 8.56 | 10.35 | 13.09   | 62.15 | 8.36 | 10.39 | 13.17   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 62.09        | 8.56 | 10.35 | —       | 62.39 | 7.89 | 10.38 | —       |
| C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 63.24        | 8.84 | 9.83  | 12.44   | 63.01 | 8.68 | 9.72  | 12.51   |
| C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 63.24        | 8.84 | 9.83  | 12.44   | 62.93 | 8.39 | 9.99  | 12.48   |
| C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 65.68        | 8.75 | 9.00  | 11.40   | 65.71 | 8.81 | 8.86  | 11.38   |
| C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 64.73        | 8.48 | 9.43  | 11.94   | 64.49 | 8.12 | 9.28  | 12.34   |
| C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 60.28        | 7.75 | 9.37  | 11.86   | 60.23 | 7.27 | 9.23  | 11.64   |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 60.81        | 8.24 | 10.90 | —       | 60.78 | 8.00 | 10.74 | —       |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 62.09        | 8.56 | 10.35 | —       | 62.42 | 8.29 | 10.12 | —       |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 63.25        | 8.85 | 9.84  | —       | 63.48 | 8.43 | 9.81  | —       |
| C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 59.37        | 7.89 | 11.54 | —       | 59.52 | 7.77 | 11.41 | —       |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 60.81        | 8.24 | 10.90 | —       | 60.82 | 8.01 | 10.71 | —       |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl·1½H <sub>2</sub> O | 56.47        | 8.74 | 9.41  | —       | 56.34 | 8.86 | 9.48  | —       |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 63.25        | 8.85 | 9.84  | —       | 63.28 | 8.57 | 9.72  | —       |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 62.09        | 8.56 | 10.35 | —       | 62.19 | 8.10 | 10.56 | —       |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 63.24        | 8.84 | 9.83  | 12.44   | 63.36 | 8.55 | 9.78  | 12.67   |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 64.30        | 9.10 | 9.37  | 11.86   | 63.97 | 8.75 | 9.20  | 11.78   |
| C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 66.54        | 8.99 | 8.62  | 10.91   | 66.68 | 8.59 | 8.67  | 10.89   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 62.09        | 8.56 | 10.35 | —       | 62.34 | 8.20 | 10.15 | —       |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 63.25        | 8.85 | 9.84  | —       | 63.13 | 8.99 | 9.66  | —       |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> Cl·½H <sub>2</sub> O  | 62.42        | 9.16 | 9.10  | 11.51   | 62.23 | 8.87 | 9.19  | 11.82   |
| C <sub>16</sub> H <sub>29</sub> ON <sub>2</sub> Cl                    | 66.54        | 8.99 | 8.62  | 10.91   | 66.12 | 8.77 | 8.64  | 10.79   |
| C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 50.20        | 6.13 | 10.65 | —       | 49.76 | 6.02 | 10.61 | —       |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 53.43        | 6.90 | 9.59  | 24.27   | 53.78 | 6.55 | 9.62  | 24.38   |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 53.43        | 6.90 | 9.59  | 24.27   | 53.45 | 6.89 | 10.05 | 24.41   |
| C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | —            | —    | 9.17  | 23.23   | —     | —    | 9.20  | 23.04   |
| C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 58.00        | 7.30 | 8.45  | 21.40   | 58.26 | 7.21 | 8.56  | 21.46   |
| C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 51.99        | 6.55 | 10.11 | —       | 52.07 | 6.26 | 10.08 | —       |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | —            | —    | 9.59  | 24.27   | —     | —    | 9.84  | 24.27   |
| C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 51.99        | 6.55 | 10.11 | —       | 52.09 | 6.04 | 10.01 | —       |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>       | 53.43        | 6.90 | 9.59  | 24.27   | 52.56 | 6.78 | 9.80  | 24.26   |
| C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl      | 55.70        | 7.40 | 10.83 | —       | 55.16 | 7.02 | 10.70 | —       |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl      | 57.24        | 7.76 | 10.27 | —       | 57.08 | 7.47 | 10.58 | —       |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl      | 58.62        | 8.08 | 9.76  | 12.36   | 58.94 | 7.99 | 10.10 | 12.70   |
| C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl      | 63.04        | 9.11 | 8.17  | 10.34   | 62.69 | 8.80 | 8.09  | 10.53   |

TABLE IV.

| No. | Compd.                        |                                                                                     |                                             | Method | Yield (%)  | Appearance | mp (°C)     |
|-----|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|------------|------------|-------------|
|     | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub>                                                                      | R <sub>3</sub>                              |        |            |            |             |
| 1   | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | H                                           | A; B   | 30.5; 50.0 | needles    | 175—176     |
| 2   | H                             | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                   | H                                           | A      | 2.7        | prisms     | 206—207     |
| 3   | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | H                                           | A; B   | 10.0; 56.0 | needles    | 175—176     |
| 4   | H                             |    | H                                           | A; B   | 7.7; 48.5  | needles    | 194—196     |
| 5   | H                             | CH <sub>3</sub>                                                                     | 2-CH <sub>3</sub>                           | A; B   | 31.9; 65.0 | needles    | 188—189     |
| 6   | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub>                                                                     | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 56.8       | prisms     | 175—175.5   |
| 7   | H                             | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 2-CH <sub>3</sub>                           | A; B   | 6.5; 53.5  | needles    | 198.5—200   |
| 8   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                       | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 17.1       | needles    | 94—96       |
| 9   | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2-CH <sub>3</sub>                           | A; B   | 28.4; 62.0 | needles    | 194.5—196   |
| 10  | H                             | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                   | 2-CH <sub>3</sub>                           | A; B   | 23.8; 46.0 | needles    | 149—150.5   |
| 11  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 18.8       | prisms     | 152—153     |
| 12  | H                             | iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                   | 2-CH <sub>3</sub>                           | A; B   | 22.2; 44.5 | needles    | 196—197     |
| 13  | H                             |    | 2-CH <sub>3</sub>                           | A; B   | 9.2; 53.0  | needles    | 182—183     |
| 14  | —                             |   | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 55.6       | needles    | 176—176.5   |
| 15  | —                             |  | 2-CH <sub>3</sub>                           | A      | 16.8       | needles    | 192.5—193.5 |
| 16  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                      | A; B   | 18.1; 58.5 | needles    | 186—187     |
| 17  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2,6-di-CH <sub>3</sub>                      | A; B   | 23.8; 53.0 | needles    | 182—183     |
| 18  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 36.6       | needles    | 161—162     |
| 19  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 12.7       | needles    | 171—172     |
| 20  | H                             |  | 2,3-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 6.6        | needles    | 186—187     |
| 21  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 3,4-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 25.2       | needles    | 193—194     |
| 22  | H                             |  | 3,4-di-CH <sub>3</sub>                      | A      | 5.5        | needles    | 215—216     |
| 23  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2-Cl                                        | A; B   | 11.8; 58.5 | needles    | 182—184     |
| 24  | H                             | iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                                   | 2-Cl                                        | A; B   | 36.6; 45.5 | needles    | 165—166     |
| 25  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2-Cl                                        | A; B   | 18.6; 54.0 | needles    | 182.5—183.5 |
| 26  | H                             |  | 2-Cl                                        | B      | 52.0       | needles    | 167—168     |
| 27  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 3-Cl                                        | A      | 34.7       | needles    | 154—155     |
| 28  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 4-Cl                                        | A      | 6.6        | needles    | 203—204     |
| 29  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2-OCH <sub>3</sub> , 5-Cl                   | A      | 18.4       | needles    | 172—173     |
| 30  | H                             |  | 2-Br                                        | B      | 62.0       | needles    | 189—190     |
| 31  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2,5-di-Cl                                   | B      | 66.3       | needles    | 196—197     |
| 32  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2-OCH <sub>3</sub>                          | A      | 8.9        | needles    | 125—126     |
| 33  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2-OCH <sub>3</sub>                          | A      | 32.9       | needles    | 111—112     |
| 34  | H                             |  | 2-OCH <sub>3</sub>                          | A      | 18.2       | needles    | 139—140     |
| 35  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 4-OCH <sub>3</sub>                          | A      | 21.8       | needles    | 179—180.5   |
| 36  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>n</i> | A      | 39.4       | needles    | 134—135     |
| 37  | H                             |  | 2-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>n</i> | A      | 6.5        | needles    | 133—134     |
| 38  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <i>n</i> | A      | 15.5       | needles    | 199—200     |
| 39  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2-OCH <sub>3</sub> , 5-CH <sub>3</sub>      | B      | 78.0       | needles    | 156—157     |
| 40  | H                             | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                             | 2,5-di-OCH <sub>3</sub>                     | B      | 92.0       | needles    | 150—151     |
| 41  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl                    | B      | 59.0       | needles    | 203.5—205   |
| 42  | H                             | <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>                                             | 2,5-di-OCH <sub>3</sub>                     | B      | 60.2       | needles    | 159—160     |
| 43  | H                             | iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>                                                   | 2,5-di-OCH <sub>3</sub>                     | B      | 42.8       | needles    | 99—101      |
| 44  | H                             |  | 2,5-di-OCH <sub>3</sub>                     | B      | 37.2       | needles    | 171—172     |

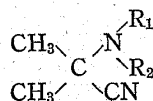


| Formula                                                                           | Analysis (%) |      |       |         |       |      |       |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|-------|---------|-------|------|-------|---------|
|                                                                                   | Calcd.       |      |       |         | Found |      |       |         |
|                                                                                   | C            | H    | N     | Halogen | C     | H    | N     | Halogen |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 60.80        | 8.24 | 10.91 | 13.80   | 60.70 | 7.84 | 10.78 | 13.62   |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 60.80        | 8.24 | 10.91 | 13.80   | 60.82 | 8.23 | 10.86 | 13.84   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 62.09        | 8.52 | 10.34 | 13.09   | 61.98 | 8.52 | 10.23 | 13.25   |
| C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 64.73        | 8.48 | 9.43  | 11.94   | 64.50 | 8.62 | 9.39  | 12.27   |
| C <sub>12</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 59.37        | 7.88 | 11.54 | 14.60   | 59.30 | 7.93 | 11.52 | 14.90   |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 60.80        | 8.24 | 10.91 | 13.80   | 60.70 | 8.11 | 10.79 | 13.89   |
| C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 60.80        | 8.24 | 10.91 | 13.80   | 60.42 | 7.79 | 10.81 | 13.66   |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 63.25        | 8.85 | 9.84  | 12.45   | 62.94 | 8.69 | 9.91  | 12.11   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 62.09        | 8.56 | 10.35 | 13.09   | 61.83 | 8.61 | 10.27 | 13.28   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 62.09        | 8.56 | 10.35 | 13.09   | 62.36 | 8.20 | 10.25 | 12.88   |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 63.24        | 8.84 | 9.83  | 12.44   | 62.93 | 8.74 | 9.89  | 12.41   |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 63.24        | 8.84 | 9.83  | 12.44   | 62.93 | 8.69 | 9.99  | 12.48   |
| C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 65.67        | 8.74 | 9.01  | 11.40   | 65.40 | 8.67 | 9.01  | 11.31   |
| C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 64.73        | 8.48 | 9.43  | 11.94   | 64.54 | 8.32 | 9.29  | 11.95   |
| C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 60.28        | 7.75 | 9.37  | 11.86   | 60.22 | 7.48 | 9.25  | 11.32   |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 63.24        | 8.84 | 9.83  | 12.44   | 63.09 | 8.71 | 9.57  | 12.51   |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 64.30        | 9.10 | 9.37  | 11.86   | 64.09 | 9.04 | 9.46  | 11.91   |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 63.24        | 8.84 | 9.83  | —       | 63.54 | 8.71 | 10.25 | —       |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 64.30        | 9.10 | 9.37  | 11.86   | 64.00 | 8.56 | 9.68  | 11.70   |
| C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 66.54        | 8.99 | 8.62  | 10.91   | 65.93 | 8.55 | 8.86  | 10.96   |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 64.30        | 9.10 | 9.37  | 11.86   | 63.65 | 9.10 | 9.41  | 11.91   |
| C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 66.54        | 8.99 | 8.62  | 10.91   | 66.61 | 9.02 | 8.72  | 10.74   |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 53.43        | 6.90 | 9.59  | 24.27   | 53.59 | 6.56 | 9.57  | 24.43   |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 53.43        | 6.90 | 9.59  | 24.27   | 53.21 | 6.79 | 9.38  | 24.10   |
| C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 55.08        | 7.26 | 9.17  | 23.23   | 55.37 | 7.73 | 9.09  | 23.08   |
| C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 58.00        | 7.30 | 8.45  | 21.40   | 58.24 | 7.36 | 8.39  | 21.26   |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                   | 53.43        | 6.90 | 9.59  | 24.27   | 54.05 | 6.71 | 9.56  | 24.36   |
| C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                   | —            | —    | 9.59  | 24.27   | —     | —    | 9.86  | 24.90   |
| C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>     | 52.33        | 6.90 | 8.72  | 22.07   | 52.47 | 6.86 | 8.62  | 22.19   |
| C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> ON <sub>2</sub> BrCl                              | 50.95        | 6.43 | 7.47  | 30.69   | 50.78 | 6.46 | 7.33  | 30.23   |
| C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> ON <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>                   | 47.94        | 5.88 | 8.60  | 32.66   | 47.93 | 5.66 | 8.70  | 33.02   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 58.62        | 8.08 | 9.76  | 12.36   | 59.22 | 8.10 | 9.80  | 12.86   |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 59.88        | 8.37 | 9.30  | 11.78   | 58.77 | 8.24 | 9.18  | 11.75   |
| C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 62.46        | 8.32 | 8.57  | 10.84   | 62.08 | 8.54 | 8.38  | 10.98   |
| C <sub>14</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 58.62        | 8.08 | 9.76  | 12.36   | 58.81 | 7.86 | 9.63  | 12.76   |
| C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 63.04        | 9.11 | 8.17  | 10.34   | 63.01 | 9.00 | 8.47  | 10.28   |
| C <sub>20</sub> H <sub>33</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 65.10        | 9.01 | 7.59  | 9.61    | 65.12 | 9.04 | 7.69  | 9.54    |
| C <sub>18</sub> H <sub>31</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 63.04        | 9.11 | 8.17  | 10.34   | 62.63 | 8.81 | 8.03  | 10.29   |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 61.03        | 8.64 | 8.89  | 11.26   | 60.72 | 8.51 | 9.31  | 11.52   |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 58.08        | 8.22 | 8.46  | 10.76   | 58.29 | 7.95 | 8.77  | 10.70   |
| C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> ON <sub>2</sub> Cl                                | 55.08        | 7.26 | 9.17  | 23.23   | 55.45 | 6.90 | 9.45  | 23.12   |
| C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 56.86        | 7.95 | 8.84  | 11.19   | 57.52 | 7.95 | 9.04  | 11.49   |
| C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl·H <sub>2</sub> O | 55.17        | 7.76 | 8.03  | 10.17   | 55.47 | 8.07 | 8.47  | 10.01   |
| C <sub>18</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub> Cl                  | 60.57        | 8.19 | 7.85  | 9.93    | 60.85 | 7.94 | 7.98  | 9.10    |

**2'-Methyl-methacrylanilide (VIII:  $R_3=2\cdot CH_3$ ) と *n*-Propylamine (V;  $R_1=H$ ,  $R_2=n\text{-Pr}$ ) との反応 VII ( $R_1=H$ ,  $R_2=n\text{-Pr}$ ,  $R_3=2\cdot CH_3$ ) の合成 [B 法]** Amide 体 (VIII) 3 g および  $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$  5 g を浴温 65—70° で 15 hr 加熱反応, のち過剰の  $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$  を減圧留去, 残留物をベンゼンに溶解, これを 10% HCl で抽出, 水層を分取してこれを NaOH で強アルカリ性となし析出油をベンゼン抽出, ベンゼン層は水洗, 芒硝乾燥後留去. 残留物を減圧蒸留に付す. bp 170—171° (1 mmHg), 1.64 g, 本品を常法にて HCl 塩となし EtOH から再結晶すると微細針状晶として mp 194.5—195° の (VII) 1.5 g (32.4%) を得る. 本品は A 法で得た VII と混融試験, IR 吸収スペクトル上全く一致した. 同様反応例は Table IV に示す.

**2-Methyl-2-*n*-propylamino Propionitrile (X:  $R_1=H$ ,  $R_2=n\text{-Pr}$ )**  $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$  118 g に 10° 以下で conc. HCl 208 g +  $\text{H}_2\text{O}$  80 ml を攪拌下滴加, 次いでアセトン (IX) 128 g を同温度で滴下する. 30 min 攪拌後, 同温度で NaCN 溶液 (NaCN 78 g +  $\text{H}_2\text{O}$  200 ml) を滴加する. 室温 30 min, さらに 55° 前後で 3 hr 反応し冷後上層の油状物を分取し飽和食塩水で洗浄, 芒硝乾燥後, 減圧蒸留に付す. bp 74—78° (35 mmHg), 無色油状物 218 g (86.6%).

TABLE V.

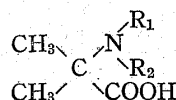


| No. | Compd. |                          | Yield (%) | bp °C/mmHg             |
|-----|--------|--------------------------|-----------|------------------------|
|     | $R_1$  | $R_2$                    |           |                        |
| 1   | H      | $\text{CH}_3$            | 56.2      | 75/61 <sup>a)</sup>    |
| 2   | H      | $\text{C}_2\text{H}_5$   | 88.0      | 96—98/40 <sup>b)</sup> |
| 3   | H      | $n\text{-C}_3\text{H}_7$ | 86.6      | 74—78/35               |
| 4   | H      | $n\text{-C}_4\text{H}_9$ | 83.6      | 117/13                 |

a) lit.<sup>9)</sup> bp 140°b) lit.<sup>10)</sup> bp 143—144°

**2-Methyl-2-*n*-propylamino Propionic Acid (XI;  $R_1=H$ ,  $R_2=n\text{-Pr}$ )** Nitrile 体 (X) 600 g を conc. HCl 18 liter に溶解し, これに冷時 HCl gas を飽和する. 徐々に加熱し 6 hr 還流する. 冷後析出する  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を濾別, 濾液は減圧濃縮して可及的に HCl を除去, 残渣は水を加えて全量を 20 liter とし Amberlite IR-120 ( $\text{H}^+$  型) のカラム中を流下して吸着させ, 水洗後 5%  $\text{NH}_4\text{OH}$  にて溶出する. 溶出液は減圧下濃縮し, 析出結晶を MeOH で浸漬濾取, 乾燥する. 収量 545 g (79.1%). 本品は含水 70% EtOH より再結晶すると分解点 300° 以上の無色プリズム晶である.

TABLE VI.



| No. | Compd. |                          | Yield (%) | mp (°C)               |
|-----|--------|--------------------------|-----------|-----------------------|
|     | $R_1$  | $R_2$                    |           |                       |
| 1   | H      | $\text{CH}_3$            | 91.3      | 264—266 <sup>a)</sup> |
| 2   | H      | $\text{C}_2\text{H}_5$   | 34.0      | 309 <sup>b)</sup>     |
| 3   | H      | $n\text{-C}_3\text{H}_7$ | 79.1      | 300                   |
| 4   | H      | $n\text{-C}_4\text{H}_9$ | 42.7      | 301—303               |

a) lit.<sup>9,11)</sup>b) lit.<sup>10)</sup> mp 249—251°

**2-Methyl-2-*n*-propylamino Propiono-*o*-toluidide (VI:  $R_1=n\text{-Pr}$ ,  $R_2=H$ ,  $R_3=2\cdot CH_3$ ) [C 法]** 攪拌下  $\text{SOCl}_2$  714 g に dimethyl formamide 29 g を加え, 次いで acid (XI:  $R=H$ ,  $R_2=n\text{-Pr}$ ) 290 g を徐々に加える. 室温で 5 hr 攪拌し得られる透明な反応液に  $n\text{-hexane}$  を加え攪拌すると酸クロリド塩酸塩 (XII:  $R_1=H$ ,  $R_2=n\text{-Pr}$ ) が結晶として析出する. 上澄液を傾瀉して除き, 結晶は  $n\text{-hexane}$  で洗浄後, 無水  $\text{CHCl}_3$  1 liter に溶解し,

9) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **47**, 2923 (1914).10) E. Immendörfer, *Chem. Ber.*, **48**, 611 (1915).11) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **46**, 1355 (1913).

これに 10° 以下で攪拌下 *o*-toluidine 856 g, 無水  $\text{CHCl}_3$  2 liter の溶液を滴下する。滴下後, 室温で 4 hr 反応し, 次いで水 1 liter+conc. HCl 100 ml で反応液を抽出, 水層を分取し 30% NaOH でアルカリ性とし析出油はベンゼンで抽出, ベンゼン層は水洗, 芒硝乾燥後留去。残留物を減圧蒸留に付す。bp 140—145° (2 mmHg), 収量 330 g (70.8%)。本品を常法にて HCl 塩とし EtOH より再結晶すると mp 210—211° の無色プリズム晶で, 別途 A 法で得た (VI) と混融試験, IR 吸収スペクトルともに完全に一致した。同様反応例は Table III に示す。

**謝辞** 本研究に際し, 種々御鞭撻を賜った中央検査研究所長杉本典夫博士, 元有機化学研究所長岩尾順一博士, 当山崎道雄所長, また種々御指示をいただいた藤田公司博士に深謝します。また終始実験に協力された若林俊助, 関口俊夫の両氏, また IR, NMR の測定並びに元素分析を担当された分析室の諸氏に感謝します。