

鎮座作用を有する芳香族塩基性エーテルに関する研究 (第 1 報) 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether

誘導体の合成と抗 Ach 作用

吉田昭義, 守田 実, 小川俊太郎

ロート製薬株式会社研究所¹⁾

Studies on Aromatic Basic Ethers with Antispasmodic Activity. I. Synthesis and Anticholinergic Activities of 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether Derivatives

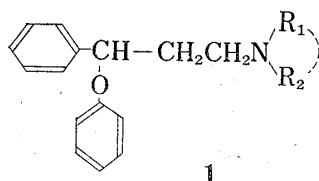
AKIYOSHI YOSHIDA, MINORU MORITA and SHUNTARO OGAWA

The Research Laboratories of Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received November 16, 1972)

Several kinds of 3-(N,N-disubstituted amino)-1-phenylpropyl phenyl ethers were prepared according to the reaction scheme shown in Chart 1 (Substituted amino groups were dimethylamino, diethylamino, diisopropylamino, piperidino, morpholino, methylpiperidino, etc.). A related compound having a sulfonium group instead of amino group was also synthesized. In the case of 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl phenyl ether and 3-(2-ethylpiperidino)-1-phenylpropyl phenyl ether, two kinds of diastereoisomers were respectively separated. The anticholinergic and mydriatic activities of 28 new compounds were examined. Piperidino, 2-ethylpiperidino, and 2-methylpiperidinopropyl phenyl ether derivatives showed a stronger activity than other compounds.

アトロピンをもって代表される抗アセチルコリン作用 (以下抗 Ach 作用と略す) 物質としては, 多数の物質が提供されているが, 臨床薬物としてはそれぞれ一長一短があり, 今日にいたるものなおさらに効力が強く副作用の少ない, いわば選択的作用を持つ物質の出現が望まれている。²⁻⁵⁾ 抗 Ach 作用物質の化学構造は抗ヒスタミン剤, 鎮痛剤あるいは局所麻酔剤などと共通点を持ち, 分子構造中に塩基性カチオンヘッドとエーテル, アミド, エステル, アルコール, ケトンなどの酸素原子を有する極性基を有するものが多く, その構造と作用との相関について検討した報告も少なくない。⁶⁾



著者らは, この種の化学構造を持つ物質について抗 Ach 作用の有無を検索するうちに, 3-aminopropanol の 1 位にフェニル基を導入し, さらにアルコール性水酸基をエーテル化した芳香族塩基性エーテルたる 3-amino-1-phenylpropyl phenyl ether 誘導体 (1) が, フェニル基を有しないもの, あるいはエーテル化を施さぬものに比し強い抗 Ach 作用, 抗バリウム作用を有することを見いだした。

1) Location: Tatsumi Nishiajiro-cho, Ikuno-ku, Osaka.

2) J.J. Denton, R.J. Turner, W.B. Neier, V.A. Lawson, H.P. Schedl, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2048 (1949).

3) R.W. Cunningham, B.K. Harned, M.C. Clark, R.R. Cosgrove, N.S. Daugherty, C.H. Hine, R.E. Vessey, N.N. Yuda, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **96**, 151 (1949).

4) A.W. Ruddy, S. Buckley, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 718 (1950).

5) 高木敬次郎, 粕谷 豊, 服部和夫, 薬誌, **72**, 1592 (1952).

6) A.W. Lands, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **86**, 129 (1946); J.W. Cusic, K.A. Jensen, *Acta Chem. Scand.*, **2**, 381 (1948); Rávento's, *Quart. J. Exptl. Physiol.*, **26**, 361 (1936); E. Schlager, A.J. Lindenmann, *Schweiz. Apoth. Ztg.*, **102**, 617 (1964); R.W. Brimblecombe, T.D. Inch, *J. Pharm. Pharmacol.*, **22**, 881 (1970).

1 式に示すような塩基性エーテルは、構造的にはエーテルの一方が芳香族置換基（主としてフェニル基）で、他方が脂肪族系の側鎖からなり、その脂肪族側鎖にさらにフェニル基が置換された特徴を有し、この種の化合物はまだ文献上に記載がない。しかも従来の塩基性エーテル化合物は、diphenhydramine のように抗ヒスタミン作用を示すものが主であり、鎮痙作用を有する芳香族塩基性エーテルは比較的少ない。⁷⁻¹¹⁾ それらの化合物では分子内エーテル結合と塩基部分との間の結合が直鎖のアルキレン基（炭素数 1—3）、または単にメチル基の分枝を有するものに限定されている。そこでまず塩基性エーテルの基本骨格として 1 を想定し、これに種々の構造的変化、化学的修飾などを施すことにより、さらに強い作用を有する物質を求めようと企図した。

これらの化合物は Chart 1 に示す経路により合成した。

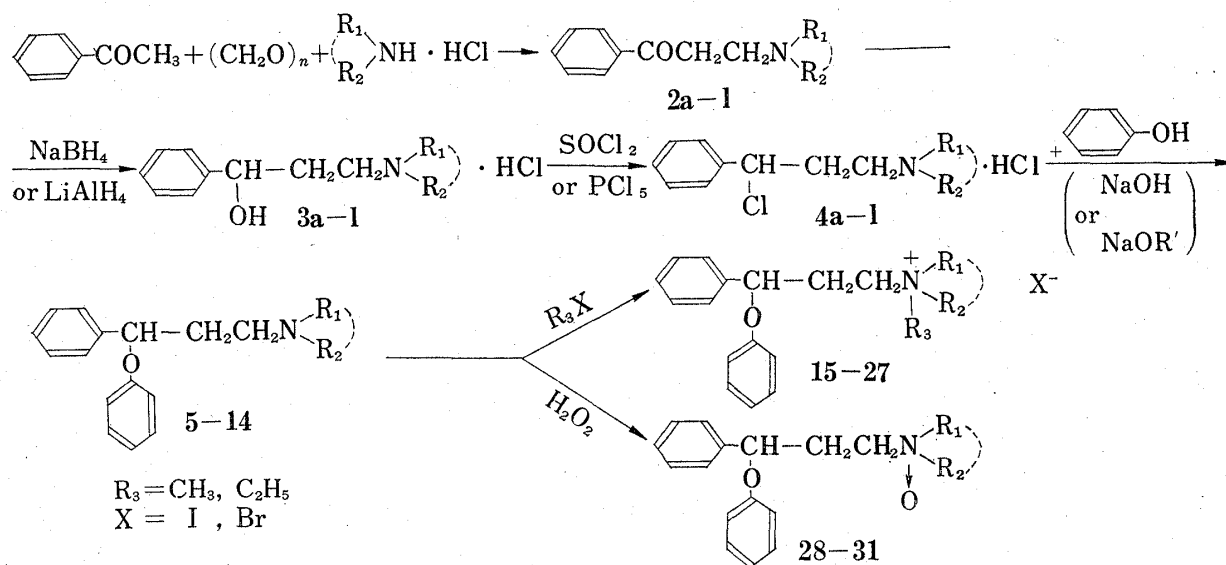


Chart 1

すなわち acetophenone と第二級アミン塩酸塩との Mannich 反応により aminoketone (2a-1) となし、 NaBH_4 または LiAlH_4 で還元して対応する aminopropanol (3a-1) とし、ついで SOCl_2 または PCl_5 によりクロル化して aminopropyl chloride (4a-1) とした。ここに得た化合物 2—4 の置換アミノ基としては、dimethylamino (2a—4a), diethylamino (2b—4b), diisopropylamino (2c—4c), pyrrolidino (2d—4d), morpholino (2e—4e), piperidino (2f—4f), 2-methylpiperidino (2g—4g), 3-methylpiperidino (2h—4h), 4-methylpiperidino (2i—4i), 2,6-dimethylpiperidino (2j—4j), 2-ethylpiperidino (2k—4k), hexamethylenimino (2l—4l) である。4a-1 はフェノールとアルカリ存在下に縮合して aminoether 類 (5—14) を合成した (Table I)。また 2a-1 は phenylvinylketone にアミン類の付加反応、もしくは β -dimethylaminopropiophenone とアミン類とのアミノ基交換反応¹²⁾ によっても得ることができるが、この場合収率はよくない。かくして合成した三級アミノエーテル類 (5—14) はハロゲン化アルキルを反応せしめて対応する四級塩 (15—27) とした (Table II)。なお薬理効果の比較のため、三級アミノエーテル化合物の一部には H_2O_2 を作用せしめて N→oxide 化合物 (28—31) に導いた。 (Table III)。さらにアンモニウム基を他のオニウム基であるスルホニウム基で置換した場合の影響¹³⁾ をもあわせて検討するため

7) D.Paolo, V. Lucia, S. Ivo, *J. Med. Chem.*, **10**, 266 (1967).

8) E. Lindner, *Arz. For.*, **6**, 124 (1956).

9) W.B. Wheatley, C.T. Holdrege, *J. Org. Chem.*, **23**, 568 (1958); W.B. Wheatley, W.E. Fitzgibobn, Jr., W.F. Minor, R.R. Smith, L.C. Cheney, *J. Org. Chem.*, **23**, 1360 (1958).

10) 豊島昭二, 田中 悟, 大郷利治, 橋本和典, 小荷田孟史, 薬誌, **89**, 1078 (1969).

11) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 伊藤秀雄, 薬誌, **88**, 21 (1968).

12) 奥田高千代, 薬誌, **76**, 1, 4 (1956); J.C. Crag, M. Moyle, *J. Org. Chem.*, **29**, 410 (1964).

13) アンモニウム基の代わりにスルホニウム基を有する抗 Ach 作用物質については, H.A.Luts, J.F. Grattan, S.Z. Haidri, W.L. Nobles, *J. Pharm. Science.*, **57**, 578 (1968); T.E. Neeshy, R. Fuhrmann, A.W. Pircio, U.S. Patent 2989561 (1961) [*C.A.*, **50**, 7140 (1956)]; M.J. Weiss, U.S. Patent 2785204 (1957) [*C.A.*, **47**, 4299f, 9928e (1953)] らの報告があり, 比較的良好な結果を得ている。

に, Chart 2 に示すように β -dimethylaminopropiophenone とメチルメルカプタンのナトリウム塩との交換反応によりスルフィド化合物 (32) となし, この化合物を NaBH_4 で還元してベンジルアルコール誘導体 (33) を得た. 33 は油状物質のためヨウ化メチルを反応させてスルホニウム化合物 (34) に導いて確認した. 33 は SOCl_2 によりクロル化したのち, 直ちにフェノールと縮合してエーテル化合物 (36) となし, ヨウ化メチルを反応せしめてスルホニウム化合物 (37) を合成した.

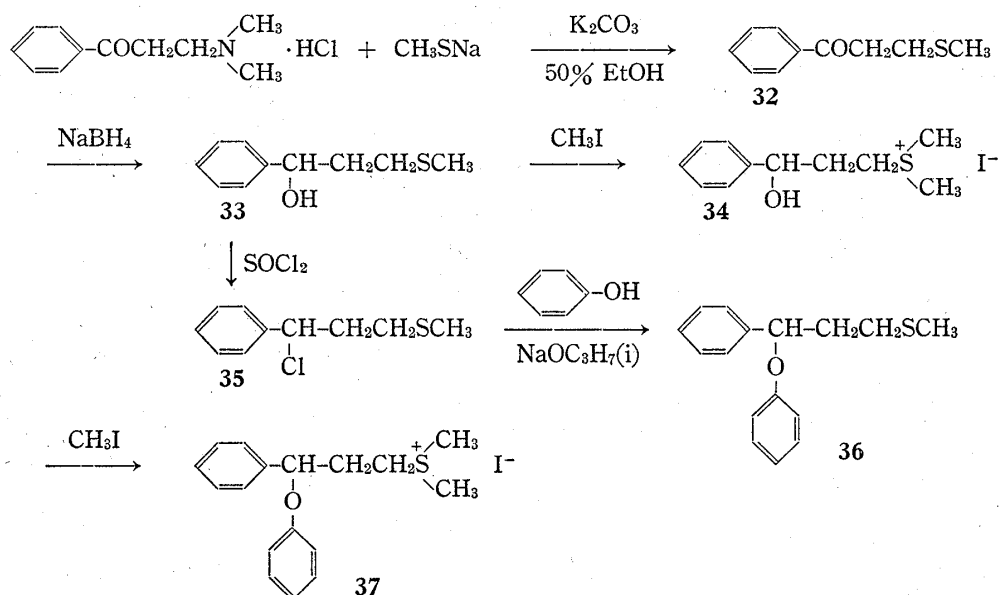


Chart 2

また 1 のプロトタイプである未置換アミンを合成するため, benzoylacetonitrile を出発原料とし, Chart 3 に示すように, 3 工程を経てこれを合成した.

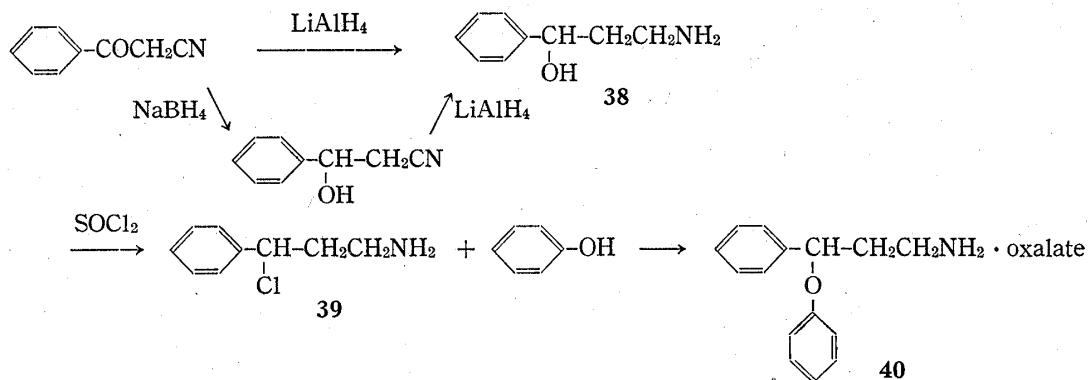


Chart 3

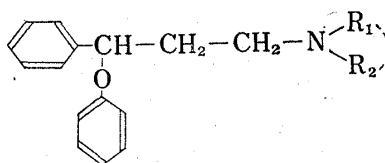
ここに合成した化合物のうち, 分子中に 2 個以上の不斉原子を有している化合物には, その構造式から diastereoisomer の存在が予想される. このうち塩基が 2-methylpiperidino および 2-ethylpiperidino 化合物からは四級塩として 2 種の diastereoisomer (22α , 22β および 26α , 26β) をそれぞれ得た. 2-Methylpiperidino 化合物の場合には, 原料たる 1-chloro-3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropane (4g) を塩酸塩として結晶化する化合物と非結晶性の化合物とに分離することができ, 両者から誘導されるエーテル化合物のメトアイオダイドとして 22α (mp 223—223.5° (decomp.)) と 22β (mp 200—201° (decomp.)) の異性体を単離した. 2-Ethylpiperidino 化合物の場合には, 1-chloro-3-(2-ethylpiperidino)-1-phenylpropane (4k) を 2 種に分離することも, 薄層クロマトグラフィ (TLC)¹⁴⁾ 上で確認することもできなかったが, エーテル縮合した化合物のメトアイオダイドとして

14) 薄層クロマトグラフィ (TLC) は WAKO Gel B-10 を使用. Dragendorff 試薬にて顕色

26 α (mp 196—198°) と **26 β** (mp 164—165.5°) との異性体を得ることができた。これらの異性体の赤外線 (IR) 吸収スペクトル (KBr) をそれぞれ比較したところ, 1400 cm⁻¹, 1120 cm⁻¹, 1020 cm⁻¹ および 960—920 cm⁻¹ 付近で α -体と β -体とは相違を示し, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル¹⁵⁾ を測定して比較すると, **22 α** 化合物はピペリジン環の 2 位メチル基およびエーテル結合しているメチン基にもとづく化学シフトが 1.27 ppm と 5.55 ppm に doublet および triplet にあらわれ, **22 β** 化合物ではこれが 1.22 ppm と, 5.51 ppm と, やや高磁場にシフトしている。しかし N-メチル基にもとづく化学シフトは全く同一で 2.98 ppm にあらわれている。また **26 α** 化合物はピペリジン環の 2 位エチル基のメチル基およびエーテル結合しているメチン基にもとづく化学シフトが 0.92 ppm と 5.56 ppm とに triplet にあらわれ, **26 β** 化合物ではこれが 0.87 ppm と 5.52 ppm と, やや高磁場側にシフトしており, 同じく N-メチル基にもとづく化学シフトは全く同一で 2.98 ppm にあらわれている。すなわち, α -体と β -体とでは N-メチル基に関する化学シフトは全く同一であるが, ピペリジン環上のメチル基およびエーテル結合しているメチン基にもとづく化学シフトにおいて, β -体の方が α -体よりやや高磁場側にあらわれることが判明した。この IR および NMR スペクトルから **22 α** と **26 α** および **22 β** と **26 β** は同じ配位を持つ化合物であることを確認した。

文献上多くの化合物につき diastereoisomer の分離が報告されており, 置換ピペリジン化合物の四級化により

TABLE I. 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether Derivatives



Compd. No.	N $\begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}$ · Salt	mp (°C) ^{a)}	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
5	N $\begin{pmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{pmatrix}$ · HCl	165—167	EtOH-C ₆ H ₆	A	C ₁₇ H ₂₁ ON · HCl	70.00 (70.40)	7.55 (7.79)	4.80 (4.26)
6	N $\begin{pmatrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{pmatrix}$ · HCl	170—171	EtOH-ether	A	C ₁₉ H ₂₅ ON · HCl	71.36 (71.22)	8.14 (8.26)	4.38 (4.07)
7	N $\begin{pmatrix} C_3H_7(i) \\ C_3H_7(i) \end{pmatrix}$ · [(C ₆ H ₅) ₄ B] ^{b)}	176—177	MeOH-EtOH	C	C ₂₁ H ₂₉ ON · C ₂₄ H ₂₀ B	85.70 (85.01)	7.83 (7.95)	2.22 (2.44)
8	N $\begin{pmatrix} \text{piperidine} \end{pmatrix}$ · HCl	150.5—151.5	EtOH-ether	A	C ₁₉ H ₂₃ ON · HCl	71.80 (71.51)	7.61 (7.65)	4.41 (4.51)
9	N $\begin{pmatrix} \text{morpholine} \end{pmatrix}$ · HCl	182—183	EtOH-ether	B	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N · HCl	68.35 (68.53)	7.25 (7.49)	4.20 (4.37)
10	N $\begin{pmatrix} \text{piperidine} \end{pmatrix}$ · HCl	201—202	EtOH-ether	A	C ₂₀ H ₂₅ ON · HCl	72.38 (72.12)	7.90 (7.91)	4.22 (4.39)
11	N $\begin{pmatrix} \text{piperidine} \end{pmatrix}$ · HCl	171—172	EtOH-ether	C	C ₂₁ H ₂₇ ON · HCl	72.92 (73.23)	8.16 (8.16)	4.05 (4.18)
12	N $\begin{pmatrix} \text{piperidine} \end{pmatrix}$ -CH ₃ · HCl	191—192	EtOH-ether	A	C ₂₁ H ₂₇ ON · HCl	72.92 (72.67)	8.16 (8.21)	4.05 (4.12)
13	N $\begin{pmatrix} \text{piperidine} \end{pmatrix}$ · HCl	201—203	MeOH-AcOEt	C	C ₂₂ H ₂₉ ON · HCl · H ₂ O	71.62 (71.76)	8.47 (8.41)	3.80 (3.75)
14	N $\begin{pmatrix} \text{piperidine} \end{pmatrix}$ · HCl	176—117	EtOH-ether	A	C ₂₁ H ₂₇ ON · HCl	72.92 (72.93)	8.16 (8.18)	4.05 (3.89)

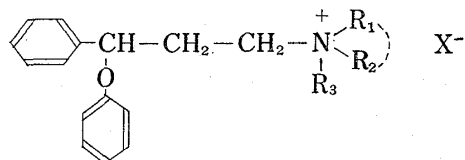
a) uncorrected

b) tetraphenylborate

15) NMR スペクトルは日立 R-20B および Varian A-60 Spectrometer で TMS を内部標準として測定した(δ 値)。

生じる diastereoisomer の研究に関しても Fodor,¹⁶⁾ Closs,¹⁷⁾ McKenna¹⁸⁾ らの報告がある。最近, Andrisano ら,¹⁹⁾ Cannata ら²⁰⁾ が β -(2-methylpiperidino) propiophenone の LiAlH_4 による還元の際, diastereoisomer の

TABLE II. 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether Alkyl Halides



Compd. No.	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{pmatrix} \cdot \text{R}_3\text{X}$	mp ($^{\circ}\text{C}$) ^{a)}	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
15	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	110—114	EtOH	E	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	53.21 (53.18)	6.20 (6.35)	3.45 (3.02)
16	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	113—116	EtOH-ether	E	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	56.47 (56.74)	6.59 (6.75)	3.29 (3.04)
17	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{C}_3\text{H}_7^{(i)} \\ \text{C}_3\text{H}_7^{(i)} \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	176—177	EtOH-ether	E	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	58.28 (58.27)	7.11 (7.15)	3.09 (2.84)
18	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	114.5—116	EtOH-ether	E	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	56.74 (56.40)	6.19 (6.39)	3.31 (3.36)
19	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{Br}$	157—158	EtOH-ether	F	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{CH}_3\text{Br}$	61.23 (60.92)	6.68 (6.91)	3.57 (3.28)
20	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	187—189	EtOH	E	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	57.67 (57.89)	6.45 (6.48)	3.20 (2.95)
21	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{pmatrix} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$	67—68	AcOEt-hexane	G	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ON} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$	62.08 (62.52)	7.64 (7.77)	3.32 (3.23)
22 α	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	223—223.5 (decomp.)	EtOH-ether	A, E	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	58.54 (58.90)	6.70 (6.84)	3.10 (3.35)
22 β	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	200—201 (decomp.)	EtOH-ether	D, E	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	58.54 (58.63)	6.70 (6.77)	3.10 (2.73)
23	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	145—146	acetone-ether	E	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	58.54 (58.27)	6.70 (6.85)	3.10 (2.85)
24	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	228—229	EtOH-ether	E	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	58.54 (58.57)	6.70 (6.77)	3.10 (2.75)
25	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	216.5—217.5	EtOH	E	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	59.36 (59.51)	6.93 (6.72)	3.01 (2.83)
26 α	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	196—198	EtOH-ether	A, E	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	59.36 (59.23)	6.93 (7.12)	3.01 (2.73)
26 β	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	164—166.5	EtOH-ether	A, E	$\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	59.36 (59.41)	6.93 (7.08)	3.01 (2.81)
27	$\text{N} \begin{pmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{pmatrix} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	180—181	EtOH	E	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON} \cdot \text{CH}_3\text{I}$	58.54 (58.56)	6.70 (6.74)	3.10 (3.06)

a) uncorrected

16) G. Fodor, *Tetrahedron*, **1**, 87 (1957).

17) G.L. Closs, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5456 (1959).

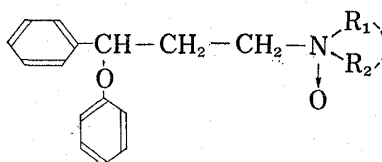
18) J. McKenna, J.M. McKenna, A. Tulley, J. White, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1711; J.K. Becconsall, R.A.Y. Jones, J. McKenna, *ibid.*, **1965**, 1729.

19) R. Andrisano, P. Bizzarri, T. Tramontini, *Tetrahedron*, **26**, 3959 (1970).

20) V. Cannata, B. Samori, M. Tramontini, *Tetrahedron*, **27**, 5247 (1971).

存在を認めたことを報告しているが、単離したという詳しい報告はない。著者らも β -(2-methylpiperidino) propiophenone の NaBH_4 による還元体について diastereoisomer の存在を TLC 上で確認し、これらを単離するためアルミナカラムクロマトグラフィ、シリカゲルカラムクロマトグラフィを試みたが成功しなかった。しかし上述のエーテル化合物(四級塩)に導くことにより diastereoisomer を単離することができた。三級アミンの四級化により理論的には 4 種の diastereoisomer が生成するはずであるが、ここでは、22 と 26 につき各 2 種の

TABLE III. 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether Oxides



Compd. No.	N $\begin{pmatrix} R_1 \\ R_2 \end{pmatrix}$	Salt	mp (°C) ^{a)}	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
28		—	123—124	acetone	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	68.44 (68.61)	8.16 (8.53)	4.20 (4.41)
29		$\cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3^b$	140—142	EtOH	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$	57.03 (57.44)	4.98 (5.25)	10.64 (11.01)
30		$\cdot \text{HCl}$	158—160 (decomp.)	EtOH-ether	H	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{HCl}$	69.05 (69.05)	7.53 (7.46)	4.03 (4.11)
31		$\cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3^b$	176—178	EtOH	H	$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$	57.77 (57.98)	5.22 (5.26)	10.37 (10.89)

a) uncorrected

b) picrate

TABLE IV. Anticholinergic Activities and Mydriatic Activities of Synthesized Compounds

Compd. No.	Anticholinergic ^{a)} activity(%)	Mydriatic ^{b)} activity	Compd. No.	Anticholinergic activity(%)	Mydriatic ^{b)} activity
5	0.8	++(1%)	21	25.1	0(1%)
6	4.4	0(1%)	22 α	46.2	0(1%)
8	6.0	+++ (1%)	22 β	53.4	
		++(0.25%)	23	4.9	
9	0.1		24	1.9	
10	2.0	0(0.5%)	25	12.9	1.1 ^{c)}
11	1.9	0.4 ^{c)}	26 α	21.0	
12	1.7	0(0.5%)	26 β	17.9	
13	1.3	0(1%)	27	8.5	0(1%)
14	2.2	+(1%)	28	0.1	
15	0.9		30	1.2	0(1%)
16	8.3		37	7.7	0(1%)
17	19.8	2.7 ^{c)}	40	0.2	
18	7.8	0(0.5%)	Atropine sulfate	100.0	+++ (0.1%)
19	1.7				++ (0.01%)
20	11.5				100.0 ^{c)}

a) comparative inhibition (atropine sulfate=100%) to the contraction of the isolated guinea pig ileum induced by acetylcholine chloride

b) mydriatic activity in the rabbit eyes: 0=inactive; +=poor; ++=moderate; +++=good

c) mydriatic activity in the mouse (i.p.), comparative activity (atropine sulfate=100%)

diastereoisomer が単離された。これは NMR スペクトルの検討より四級化反応がほとんど立体選択的に進行したためと考えられる。²¹⁾

なお 11, 13, 23, 25 の化合物にも同様に diastereoisomer の存在が考えられるが、これらの化合物については、結晶が 1 種しか得られず、得られた結晶が diastereoisomer の 1 種かあるいは混合物かについて、とくに精査しなかった。

ここで合成した化合物の抗 Ach 作用、さらに一部の化合物については抗 Ach 作用の選択性をみるための基準として、鎮痙剤の主たる副作用である散瞳作用を調べた。その結果を Table IV に示した。

考 察

ここで得られた新規化合物のうち 28 種の抗 Ach 作用のスクリーニングの結果から、その構造と活性の相関を考察すると、抗 Ach 作用の強さは 3 位に置換した三級アミンによりかなりの相違を示し、一般に四級塩 (15—27) は相対的にその三級塩 (5—14) より効力が強いが、四級化による効力の増加は必ずしも一様ではない。N→oxide 化合物 (28—31) は三級アミノ化合物 (5—14) よりも効力がかなり減退するが、アンモニウム基の代わりにスルホニウム基 (37) としてもかなりの効力を有することがわかった。またピペリジン環の置換アルキル基もその置換の位置により効力にかなりの相違を示した。たとえば四級アミノ化合物 (15—27) において 2-methylpiperidino 化合物 (22 α , 22 β) は 3-methylpiperidino (23), 4-methylpiperidino (24), 2,6-dimethylpiperidino (25) 化合物類より効力がかなり強く、構造的因子の影響が大きいことが理解された。²²⁾ 本報で報じた化合物中では、三級アミンとして piperidine, 2-methylpiperidine, 2-ethylpiperidine を置換したものが、その他のものよりも抗 Ach 作用が強力であった。

実 験 の 部²³⁾

合成

β -(N,N-Disubstituted Amino) propiophenone (2a—l) Hydrochloride 類 2a,^{24a)} 2b,^{24b)} 2d,^{24c)} 2e,^{24d)} 2f,^{24e)} 2g,^{24f)} 2h,^{24g)} 2j^{24h)} は文献の方法による。2c, 2k は文献 24a) の方法に準じて反応させたが、結晶化しないため、原料を回収したのち、遊離の塩基となしてつぎの反応に用いた。文献未知で確認した、2i, 2l について記述する。

β -(4-Methylpiperidino) propiophenone (2i) Hydrochloride Acetophenone 14 g, paraformaldehyde 5 g, 4-methylpiperidine hydrochloride 22g, conc. HCl 3 滴を EtOH 30 ml 中で 5 時間還流。文献 24 a) と同様に処理。EtOH—acetone より再結晶。収量 20.5 g (65%)。mp 150—152°。Anal. Calcd. C₁₅H₂₁ON·HCl: C, 67.28; H, 8.28; N, 5.23. Found: C, 67.18; H, 8.41; N, 4.95.

β -Hexamethyleniminopropiophenone (2l) Hydrochloride Acetophenone 24 g, paraformaldehyde 9 g, hexamethylenimine hydrochloride 33 g, conc. HCl 2 滴, EtOH 80 ml より 2i と同様に反応処理。EtOH—acetone より再結晶。収量 37 g (70%)。mp 161—162°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1680 (C=O)。Anal. Calcd. C₁₅H₂₁ON·HCl: C, 67.28; H, 8.28; N, 5.23. Found: C, 67.01; H, 8.33; N, 4.98.

3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropanol-1 Hydrochloride (3a—l) の一般合成法 Aminoketone (2a—l) 0.1 mole を MeOH 100 ml に溶解し、氷冷攪拌下に NaBH₄ 0.05 mole を少量ずつ加える。全部加えたのち、室温にてそのまま 1 時間攪拌する。減圧下に MeOH を留去。残渣に水を加え ether 100 ml 2 回抽出、常法により水洗、乾燥後溶媒留去。無色—淡黄色液体を得る。Ether 性 HCl を加えて塩酸塩とし、EtOH—ether より再結晶。塩酸塩が非結晶性のは、塩酸塩の油状物 (3c, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k) のまま真空デシケータ中乾燥しつぎの

21) α -体、 β -体の両者の構造の帰属については、四級化にもとづく diastereoisomer などの関係も含めて、第 3 報にて報告する予定。

22) diastereoisomer などの立体的因子の活性におよぼす影響については後報にて論じる予定。

23) 融点、沸点は未補正。

24) a) C. Mannich, G. Heilner, *Ber.*, **55**, 356 (1922); b) F.F. Blicke, J. Burckhalter, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 451 (1942); c) D.W. Adamson, J.W. Billington, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1039; d) J.J. Denton, R.J. Turner, W.B. Neier, V.A. Lawson, H.P. Schedle, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2050, 2053 (1949); e) C. Mannich, D. Lammering, *Ber.*, **55**, 3510 (1922); f) S.B. Britton, H.C. Caldwell, W.L. Nobles, *J. Am. Chem. Soc.*, **43**, 641 (1954); g) I.T. Turdymukhamedova, A.S. Safaev, A.G. Makhsumov, *Uzb. Khim., Zh.*, **14**, 50 (1970) [*C.A.*, **73**, 130846y (1970)]; h) K. Nador, J. Pórszasz, *Arz. Forsch.*, **8**, 313 (1958).

反応に用いた. **3a, 3b, 3d, 3e, 3f** は文献既知²⁵⁾ (還元方法は異なる) 化合物である.

3-(N, N-Disubstituted Amino)-1-chloro-1-phenylpropane Hydrochloride (4a—l) 類 **4a, 4e, 4f** は文献²⁶⁾ の方法によった. 他はつぎの a) 法, b) 法のいずれかにより合成した. 得られた aminopropyl chloride 類の融点, 再結晶媒, 元素分析値を Table V に示す.

a) **3a—l** 0.1 mole を CHCl_3 100 ml に溶解または懸濁し, 永冷下に SOCl_2 0.15 mole を徐々に滴下, 後 30 分—1 時間水浴上還流, 減圧下溶媒留去. Ether または AcOEt を加えて結晶析出させる. 吸引濾過し十分洗浄乾燥後 EtOH -ether より 2—3 回再結晶. 収率 50—80%. 溶媒減圧留去後 ether または AcOEt を加えても結晶化しない場合は (**4c, 4k**), AcOEt を加えて 3 回溶媒減圧留去を繰り返し, 真空デシケータ中十分乾燥してつぎの反応に用いた.

b) Aminopropanol 塩酸塩 (**3f, 3g**) 0.1 mole の CHCl_3 溶液を 0.15 mole の PCl_5 の CHCl_3 懸濁液中に氷冷下に少しずつ加えていく. 全部加えたのち水浴上 CaCl_2 で防湿下 30 分還流. 冷後減圧下に CHCl_3 を留去, 残留する油状物に EtOH を加えて過剰の PCl_5 を分解後 AcOEt または ether を加えて放置すると結晶析出. 収率 50—80% (**4f, 4g**).

TABLE V. 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-chloro-1-phenylpropane Hydrochlorides

$$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}(\text{Cl})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2) \cdot \text{HCl}$$

Compd. No.	$\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$	mp(°C) ^{a)}	Recryst. solvent	Method	Formula	Analysis(%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
4b	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	111—113	EtOH -ether	a	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$	59.54 (59.01)	8.02 (7.97)	5.34 (5.13)
4d	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	149—150	MeOH - AcOEt	a	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$	60.01 (59.77)	7.36 (7.31)	5.38 (5.12)
4g	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	147—148.5	EtOH -ether	b	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$	62.50 (62.39)	8.04 (8.02)	4.86 (4.73)
4h	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	154—155	EtOH -ether	a	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$	62.50 (62.61)	8.04 (8.08)	4.86 (4.59)
4i	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	170—171	EtOH -ether	a	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$	62.50 (62.70)	8.04 (8.14)	4.86 (5.01)
4j	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	167—168	EtOH -ether	a	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$	63.57 (63.28)	8.34 (8.37)	4.63 (4.41)
4l	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	143—144	EtOH -ether	a	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NCl} \cdot \text{HCl}$	62.50 (62.40)	8.04 (8.03)	4.86 (5.02)

a) uncorrected

1-Chloro-3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropane Hydrochloride(4g) **3g** 23.3 g の CHCl_3 溶液を PCl_5 30 g の CHCl_3 溶液中に氷冷下徐々に滴下. 後防湿下水浴上 30 分還流. 減圧下 CHCl_3 留去. 過剰の PCl_5 を EtOH で分解. AcOEt と ether を加え放置. 析出せる結晶を吸引濾過. 母液に ether を加え放置するとさらに結晶析出. この操作を繰り返し, もはや結晶が析出しなくなるまで行なう. 結晶を含し, EtOH -ether より再結晶. 塩酸塩として収量 16.7 g (58%). 白色板状晶. mp, 元素分析値は Table V に示す. NMR (δ in d_6 -DMSO):

25) C.L. Rose, H.R. Sullivan, A. Pohland, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **44**, 766 (1955); J.H. Burckhalter, S.H. Johnson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4827 (1951); R.E. Lutz, R.H. Jordan, W.L. Truett, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4085 (1950); N. Nazarov, E.M. Cherkasova, *Zhur. Obshchei Khim.*, **25**, 1536 (1955) [*C.A.*, **50**, 4824b (1956)].

26) a) 西村温樹, 高松秀二, 薬誌, **84**, 797 (1964); b) A.W. Ruddy, J.S. Buckley, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 718 (1950).

7.50 (5H, m, aromatic H), 5.40 (1H, t, $J=7.0$ Hz, O-CH-), 1.35 (3H, d, $J=6.5$ Hz, $>-CH_3$). ここに得られた結晶体は, aminoether の四級塩に導いた結果, diastereoisomer の一つ, α -isomer (仮称) と考えられる. 母液中には β -isomer (仮称) が存在するが, 種々検討するも結晶化しないため, そのままつぎの反応に用いた.

3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether (5—14) (Table I) Method A)——金属ナトリウム 0.04 atom を $CaCl_2$ で防湿下 iso-PrOH 80 ml に加熱溶解し, これに C_6H_5OH 0.02 mole と 3-(N,N-disubstituted amino)-1-chloro-1-phenylpropane 塩酸塩 (**4a—1**) 0.02 mole を加え, 水浴中 $CaCl_2$ 防湿下に 8—16 時間加熱還流する. 減圧下に溶媒を留去, 残渣に dil. H_2SO_4 を加えて溶解. Ether 100 ml 2 回抽出. 未反応 C_6H_5OH を除去. 水層を NaOH アルカリ性とし ether 100 ml 3 回抽出. Ether 層は水洗, 無水 K_2CO_3 乾燥後 ether 留去. 無色—淡黄色油状物残留. エーテル性 HCl を加えると固化. 一度吸引ろ過し ether にて洗浄. EtOH-ether より再結晶. 収率 60—90%. 塩酸塩の結晶しないものは遊離の塩基となし, 四級塩に導いて確認した.

Method B)——1-Chloro-3-morpholino-1-phenylpropane hydrochloride (**4e**) 5.52 g, C_6H_5OH 1.88 g を dioxane 100 ml に溶解し, NaOH 1.6 g を少量の水にとかしてこれに加える. 沸騰水浴中 7 時間加熱. 減圧下に dioxane を留去, 残渣を塩酸酸性とし ether 抽出. 水層は NaOH アルカリ性となし ether 100 ml 2 回抽出. 以下 Method A) と同様に処理して無色の油状物を得る. エーテル性 HCl を加えて塩酸塩とする. EtOH-ether より 2 回再結晶. 3-Morpholino-1-phenylpropyl phenyl ether hydrochloride (**9**) 5 g (75%) を得る. mp 182—183°. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1225 (=C—O—C).

Method C)——Aminopropyl chloride hydrochloride (**4c**, **4h**, **4j**) 0.02 mole, C_6H_5OH 0.02 mole を EtOH 60 ml に溶解し, NaOH (0.04 mole $\rightarrow$ 15 ml H_2O) を加え, 水浴中 5—8 時間加熱還流. 冷後減圧下に EtOH を留去. 残渣に NaOH 水溶液を加えてアルカリ性とし ether 150 ml 3 回抽出. 以下 Method A) と同様に処理してエーテル化合物 (**7**, **11**, **13**) を収率 58—90% で得る.

Method D)——金属 Na 0.46 g を iso-PrOH 50 ml に加熱溶解し, 1-chloro-3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropane (β -isomer) 3.6 g を加え, 水浴中 $CaCl_2$ 防湿下に, 8 時間還流する. 減圧下溶媒留去, 残渣に水を加えて ether 100 ml 3 回抽出. Ether 層は常法どおりに水洗, 乾燥, 留去. 残留する油状物は種々塩として結晶化を試みるが結晶化せず 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl phenyl ether methiodide (**22 β**) として元素分析一致させ確認した. Anal. Calcd. $C_{21}H_{27}ON \cdot CH_3I$: C, 58.54; H, 6.70; N, 3.10. Found: C, 58.63; H, 6.77; N, 2.73. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1230 (=C—O—C). NMR (δ in d^6 -DMSO): 5.51 (1H, t, $J=6.5$ Hz, O-CH-), 2.98 (3H, s, $-N^+-CH_3$), 1.22 (3H, d, $J=6.5$ Hz, $>-CH_3$).

Phenyl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Hydrochloride (10) (Method A) 金属 Na 0.92 g を iso-PrOH 70 ml に加熱溶解し, これに C_6H_5OH 1.88 g と 1-chloro-1-phenyl-3-piperidinopropane hydrochloride^{26b)} 5.48 g を加え, 水浴中 $CaCl_2$ にて防湿して 8 時間加熱還流. 減圧下溶媒留去, 残渣に NaOH 水溶液を加えアルカリ性とし ether 100 ml 2 回抽出, Ether 層は常法どおりに処理して ether 留去. 残留する淡黄色油状物にエーテル性 HCl を加え塩酸塩とする. EtOH-ether より 2 回再結晶. 収量 5.28 g (80%). mp 201—202° 白色針状晶. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1228 (=C—O—C). NMR (δ in $CDCl_3$): 7.20 (5H, s, aromatic H), 7.01 (5H, m, aromatic H), 5.20 (1H, t, $J=7$ Hz, O-CH-).

3-Diisopropylamino-1-phenylpropyl Phenyl Ether Tetraphenylborate (7) (Method C) 1-Chloro-3-diisopropylamino-1-phenylpropane hydrochloride (**4c**) 5.8 g, C_6H_5OH 1.88 g を EtOH 60 ml に溶解し, NaOH (1.6 g $\rightarrow$ 15 ml H_2O) を加え, 水浴中 5 時間還流, 以下 Method C) にしたがって処理しエーテル化合物を得る. 種々の酸と結晶化を試みるも結晶化せず. MeOH 中 tetraphenylboron と塩を形成させ, MeOH より再結晶. mp 176—177° 白色粉末状晶.

Method A)—D) と同様の方法で Table I に示した種々の三級塩基性エーテルを得た.

Phenyl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Methiodide (15—27) (Method E) Phenyl 1-phenyl-3-piperidinopropyl ether の塩酸塩 (**10**) (mp 201—202°) 2.4 g より遊離塩基を MeOH 30 ml に溶解し, 過剰の CH_3I を加えて密栓し, 室温一夜放置. 減圧下 MeOH を留去. 粗結晶 2.6 g (73%) を得る. EtOH から再結晶. mp 187—189° の白色柱状晶. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1225 (=C—O—C). NMR (δ in $CDCl_3$): 7.12 (10H, m, aromatic H), 5.52 (1H, t, $J=6.5$ Hz, O-CH-), 3.31 (3H, s, $-N^+-CH_3$).

3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether Methiodide (22 α) 1-Chloro-3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropane hydrochloride (**4g**) (mp 147—148.5°) と C_6H_5OH より Method A) により得た 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl phenyl ether 3 g を Method E) にしたがって反応させて, methiodide を得る. EtOH-ether より再結晶. 収量 3.4 g (80%). mp 223—223.5° (decomp.). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1225 (=C—O—C). NMR (δ in d^6 -DMSO): 5.55 (1H, t, $J=6$ Hz, O-CH-), 2.98 (3H, s, $-N^+-CH_3$), 1.27 (3H, d, $J=6.5$ Hz, $>-CH_3$).

3-(2-Ethylpiperidino)-1-phenylpropyl Phenyl Ether Methiodide (26 α , 26 β) 1-Chloro-3-(2-ethylpiperidino)-1-phenylpropane hydrochloride (**4k**) 6.04 g, C_6H_5OH 1.88 g を EtOH 60 ml に溶解し, NaOH (1.6 g $\rightarrow$ 15 ml H_2O) を加え, 水浴中 6 時間加熱還流する. 減圧下 EtOH を留去, 以下 Method B) と同様に処理. 3-(2-Ethyl-

piperidino)-1-phenylpropyl phenyl ether を黄褐色油状物として得る。これを EtOH 30 ml に溶解し、過剰の CH_3I を加え密栓一夜放置。析出せる結晶を吸引濾過。EtOH 洗浄、乾燥、EtOH より再結晶。mp 196—198° の α -isomer 2.6 g を得る。濾液に ether を加えて放置すると結晶析出 (α , β -isomer 混合物)。吸引濾過。濾液にさらに ether を加え析出せる結晶を吸引濾過。EtOH-ether より再結晶。mp 164—165.5° の β -isomer 2 g を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1225 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$) (α -isomer); 1230 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$) (β -isomer). NMR (δ in d^6 -DMSO): 5.56 (1H, t, $J=6$ Hz, $\text{O}-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 2.98 (3H, s, $-\text{N}^+-\text{CH}_3$), 0.92 (3H, t, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) (α -isomer); 5.52 (1H, t, $J=5.5$ Hz, $\text{O}-\dot{\text{C}}\text{H}-$), 2.98 (3H, s, $-\text{N}^+-\text{CH}_3$), 0.87 (3H, t, $J=7.3$ Hz, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) (β -isomer).

同様の方法により Table II に示した種々の methiodide を得た。

3-Morpholino-1-phenylpropyl Phenyl Ether Methobromide (19) (Method F) 3-Morpholino-1-phenylpropyl phenyl ether の塩酸塩 (9) (mp 182—183°) 3.34 g よりの遊離塩基を MeOH 40 ml に溶解、氷冷下に CH_3Br の過剰量を加え密栓して冷蔵庫に 5° 一夜放置。減圧下 MeOH 留去。真空デシケーター中に一昼夜放置すると結晶化。EtOH-ether より再結晶。無色針状晶。収量 2.9 g (74%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1225 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$)。

Phenyl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Ethylbromide (21) (Method G) Phenyl 1-phenyl-3-piperidinopropyl ether hydrochloride (10) 3.3 g よりの遊離塩基を acetone に溶解し、過剰の $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ を加え水浴上 2.5 時間還流。溶媒および過剰の $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ を留去。残留物を AcOEt-hexane から再結晶。mp 67—68° の白色粉末状晶を得る。

Phenyl 1-Phenyl-3-pyrrolidinopropyl Ether Oxide (28) (Method H) Phenyl 1-phenyl-3-pyrrolidinopropyl ether 2 g に 30% H_2O_2 水 20 ml を加え密栓して室温に 12 時間十分に攪拌する。一昼夜放置後固化した反応物を吸引濾過し、少量の水で洗浄、乾燥。Acetone-ether より結晶化させ、同一溶媒で再結晶。無色針状晶。収量 0.9 g (46%)。mp 123—123.5°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1233 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 980 ($\text{N} \rightarrow \text{O}$)。NMR (δ in CDCl_3): 7.33 (5H, s, aromatic H), 7.01 (5H, m, aromatic H), 5.34 (1H, q, $J=4.2$ Hz, $\text{O}-\dot{\text{C}}\text{H}-$)。これを少量の EtOH にとかし、ピクリン酸の EtOH 溶液を滴下すると picrate を形成。EtOH より再結晶。mp 140—142° の黄色針状晶。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1225 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 980 ($\text{N} \rightarrow \text{O}$)。

2-Benzoyl ethyl Methyl Sulfide (32) β -Dimethylaminopropiophenone hydrochloride 64.1 g を 50% EtOH 150 ml に溶解し、これに methylmercaptane Na 塩 (20% 水溶液) 200 ml を加え、攪拌しつつ K_2CO_3 41.4 g の水溶液で中和する。そのまま室温で 5 時間攪拌すると結晶析出。吸引濾過し十分水洗。粗結晶 43.5 g (80%) を得る。70% EtOH より再結晶。白色針状晶。mp 36—38° Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OS}$: C, 66.63; H, 6.71; S, 17.79. Found: C, 66.80; H, 6.32; S, 17.80.

3-Methylthio-1-phenylpropanol-1 (33) 32 36 g を MeOH 100 ml に溶解し、室温攪拌下に NaBH_4 3.78 g を徐々に加え、全部添加後さらに室温にて 1 時間攪拌。減圧下 MeOH 留去、酢酸にて過剰の NaBH_4 を分解したのち、ether 抽出。Ether 層は水洗、無水 Na_2SO_4 乾燥後 ether 留去。残留する油状物を減圧蒸留。bp 137—139°/2—3 mmHg の無色の液体 31 g (85%) を得る。IR ν_{max} cm^{-1} : 3400 (OH). 33 3.6 g に過剰の CH_3I を加え密栓して 1 時間放置すると発熱して反応固化。EtOH より 2 回再結晶。mp 111—113° の白色結晶。5.1 g (80%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{OS}$. CH_3I : C, 40.75; H, 5.29; S, 9.89. Found: C, 41.04; H, 5.44; S, 9.50.

1-Chloro-3-methylthio-1-phenylpropane (35) 33 30 g を乾燥 CHCl_3 に溶解。室温攪拌下に SOCl_2 22 g の乾燥 CHCl_3 溶液を約 1 時間を要して滴下。滴下後さらに 1 時間攪拌する。減圧下 CHCl_3 と過剰の SOCl_2 を留去、残留油状物を直ちに減圧蒸留。bp 110—112°/3—4 mmHg の淡黄色液体 27 g (81%) を得る。IR ν_{max} cm^{-1} : 3030—3060, 1490 (phenyl)。

3-Methylthio-1-phenylpropyl Phenyl Ether (36) 金属 Na 2.3 g を CaCl_2 で防湿下 iso-PrOH 150 ml に加熱溶解し、これに $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 9.41 g, 35 20 g を加え、水浴中 10 時間還流。減圧下に溶媒を留去、残留物に水を加えて ether 抽出。Ether 層は 10% NaOH 水溶液、ついで水洗、無水 Na_2SO_4 乾燥後 ether 留去。残留する油状物を減圧蒸留。bp 148—151°/2—3 mmHg の淡黄色液体 15 g (58%) を得る。IR ν_{max} cm^{-1} : 1235 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$)。

Dimethyl 3-Phenoxy-3-phenylpropyl Sulfonium Iodide (37) 36 2.6 g を MeOH 30 ml に溶解し、過剰の CH_3I を加え水浴上 3 時間加熱。減圧下溶媒留去、残留油状物を乾燥 ether で 2 回洗浄したのち、乾燥 ether 30 ml を加えて氷室に放置。徐々に結晶化。結晶を吸引濾過。乾燥 ether にて洗浄乾燥後、EtOH-ether より再結晶。淡黄色板状晶。2 g (53%) を得る。mp 116—117°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1230 ($=\text{C}-\text{O}-\text{C}$)。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{OS} \cdot \text{CH}_3\text{I}$: C, 51.00; H, 5.29; S, 8.01. Found: C, 51.17; H, 5.45; S, 7.99.

3-Amino-1-phenylpropyl Phenyl Ether Oxalate (40) 39²⁷⁾ 4.1 g, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 1.9 g より Method C) と同様に反応、処理して 3-amino-1-phenylpropyl phenyl ether 4.2 g を得る。MeOH 中で oxalate とし、MeOH より再結晶。mp 195—196°。Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ON} \cdot \frac{1}{2} \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 70.57; H, 6.66; N, 5.14. Found: C, 70.84; H, 6.79; N, 4.89.

薬理

方法 1) 抗 Ach 作用——モルモットの摘出回腸部を用い、Tyrode 液中で Magnus 法により調べた。浴温

27) J. Klosa, *J. Prakt. Chem.*, **34**, 312 (1966).

$28 \pm 1^\circ$, agonist として acetylcholine chloride を 2×10^{-7} g/ml の濃度となるように栄養液中に添加した。Ach によって摘出回腸の攣縮が最大に達したとき、被検薬物を栄養液中に添加し、添加 3 分後の腸管の収縮高と添加前の最大収縮時の高さの比から、緩解作用の ED_{50} 値を算出し、atropine についての同様な数値に対する比から atropine の作用を 100 とした場合の比較活性値を算出した。

2) 散瞳作用——a) マウスに検体を腹腔内投与して、一定照度下に実体顕微鏡でその瞳孔径を測定した。対照として atropine を用い、マウス瞳孔の最大反応の 20—40% および 60—80% の散大をきたす濃度を検体および atropine について求め、平行 4 点法により効力比を算出した。各検体についてはあらかじめ作用の時間経過を調べ、最大の散瞳を示す時間に測定した。b) 家兎眼に検体の生理食塩水溶液 2 滴を点眼し、一定照度下に家兎眼の瞳孔径を時間の経過とともに測定した。対照として atropine を用い、その 0.01—0.1% 溶液を 2 滴点眼してその作用を比較した。家兎眼最大散瞳反応の 40% 以下の散瞳をきたすものを +: poor, 40—70% の散瞳をきたすものを ++: moderate, 70% 以上の散瞳をきたすものを +++: good, 変化なしを 0: inactive として活性を示した。

謝辞 本研究発表の機会を与えられたロート製薬株式会社 山田輝郎社長、ご校閲ならびにご鞭撻をいただいた岐阜薬大 千田重男教授に感謝いたします。薬理試験にご協力いただいた本研究所 松田弘幸博士、小宮山智子氏、元素分析を担当された木村和代氏、また NMR を測定していただいた名城大学薬学部 伊藤一男教授、田中 斉氏、岐阜薬大 広田耕作氏他の諸氏に感謝いたします。