

Diphenylmethane 誘導体の研究 (第 3 報¹⁾) N-Substituted-1-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1-(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methylamine 誘導体の合成

伊藤磯雄, 織田範一, 若山孝熙

名古屋市立大学薬学部²⁾**Studies on Diphenylmethane Derivatives. III.¹⁾ Synthesis of N-Substituted-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methylamine Derivatives**

ISOO ITO, NORIICHI ODA and TAKAHIRO WAKAYAMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University²⁾

(Received May 13, 1974)

N-Alkyl-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3-, or 4-substituted phenyl)methylamines (XI—XLI) were synthesized from 2,3-dimethoxybenzaldehyde (II) using the Grignard reaction, followed by halogenation and amination with various alkylamines. Of the compounds synthesized and tested, XXI, XXII, and XXVII were found to possess a weak antitussive activity, and XI, to XV, XVII, XXI, XXII, and XXVII showed a marked local anesthetic activity.

1,1-Diphenylmethylamine 類の 2,3 または 3,4 に dimethoxyl 基を有する化合物が強い局所麻酔作用を有することはすでに報告した。³⁾

今回は 2,3-dimethoxyphenyl-1-phenylmethyl amine 誘導体の合成を行ない、鎮咳作用、局所麻酔作用等の検討をしたので報告する。

o-Vanilline (I) を出発原料とし、Buck⁴⁾ の方法に従いメチル化を行ない、2,3-dimethoxybenzaldehyde (II) とし、II に Grignard 反応を行ない 1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,3-or 4-substituted phenyl)-methanol (III—VI) を得た。この diphenyl methanol 体 (III—VI) をクロロホルム溶媒中 thionyl chloride でクロール化し対応する α -chloro-diphenylmethane 体 (VII—X) を得、この chlor 体 (VII—X) を各種の第一級および第二級アミンと反応させ diphenylmethylamine 誘導体 (XI—XLI) を得た。 α -Chlorodiphenylmethane (VII—X) とメチルおよびエチルアミンは加圧下水浴上で加熱することにより、またプロピルアミンおよびブチルアミン等は油浴上で加熱還流することにより目的物 (XI—XXVIII) を得た。別にエチレンジアミン型アミンならびに 1,3-ジアミノプロパン型アミンとの反応は、これらのジアミン体と α -Chloro-diphenylmethane 体 (VII—X) のクロロホルム溶液を室温に数日間放置したのち、油浴上で 1—2 時間加熱還流することにより目的物 (XXIX—XLI) を得ることができた。室温に放置することなく直ちに加熱還流した場合は反応液は黒褐色となり、収率は前述の方法の 10 分の 1 程度であった。

薬理的検索の一部は前報¹⁾ にて報告したが別に鎮咳作用、トレモリン振せんに対する作用も検討した。

1) 鎮咳作用については高木ら⁵⁾ の機械的刺激法で、XXI, XXII, XXVII に弱い作用を認めた。

2) 被検薬 50 mg/kg 腹腔内投与でトレモリンによる振せんを抑制しなかった。

3) 抗 acetylcholine 作用と抗 histamine 作用をそれぞれ atropine sulfate と diphenhydramine hydro-

1) 第 2 報：伊藤磯雄, 織田範一, 植田泰誠, 若山孝熙, 薬誌, 95, 17 (1975)。

2) Location: Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

3) 長坂光昭, 寺島美佐子, 浅井 肇, 伊藤磯雄, 薬誌, 92, 681 (1972)。

4) J.S. Buck, "Organic Syntheses," Coll. Vol. II. ed. by A.H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y., 1950, p. 619.

5) 高木敬次郎, 福田英臣, 矢野剋二, 薬誌, 80, 1497 (1960)。

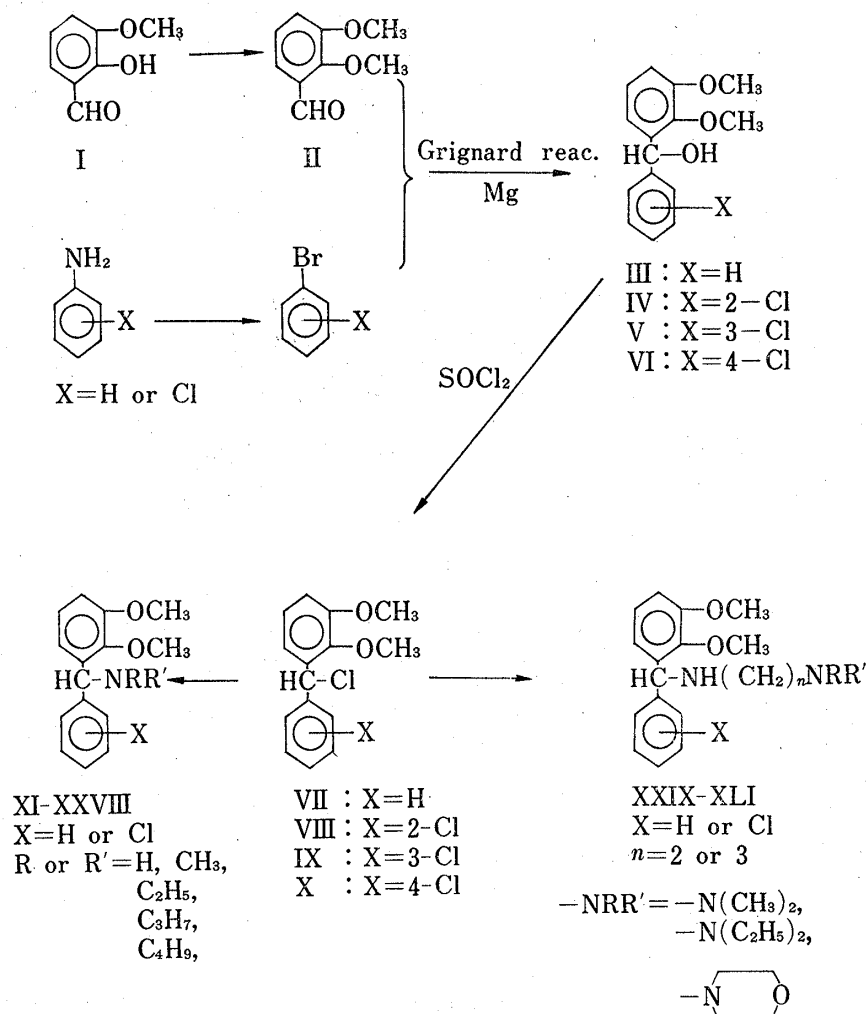


Chart 1

chloride と比較した結果, いずれも非常に弱かった。

4) 局所麻酔作用は XI, XII, XIII, XIV, XV, XVII, XXI, XXII および XXVII に強く認められ procaine の 2.0—9.5 倍であった。XVI は procaine と同程度であり, 他の被検薬は procaine より弱い, 麻酔作用を示さなかった。

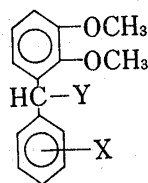
実験の部⁶⁾

1-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3- or 4-chlorophenyl)methanol 類 (IV—VI) の一般的製法 (Table I) 2,3-Dimethoxybenzaldehyde (II) 5 g の無水 ether 溶液を金属マグネシウム 1 g と 2-, 3- or 4-chlorobromobenzene 8 g と無水 ether 100 ml より得た Grignard 試薬中に加え 1 時間加熱還流し, 冷後反応液を氷を含む 10% HCl 溶液中に加え分解し ether 層を分取し, 希 NaHCO_3 溶液で洗浄, 水洗, Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し, 得られた油状物を減圧蒸留し, diphenylmethanol 体 (IV—VI) を得た。

α -Chloro- α -(2,3-dimethoxyphenyl)- α -(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methane 類 (VII—X) の一般的製法 (Table I) Diphenylmethanol 体 (III—VI) 0.02 mole のクロロホルム溶液中に thionyl chloride 0.04 mole を加え, HCl ガスおよび SO_2 ガスの発生がおさまるまで室温に放置したのち水浴上で 1 時間加熱還流し, 減圧下溶媒と過剰の thionyl chloride を除去し, α -chloro-diphenylmethane 体 (VIII—X) を減圧蒸留した。

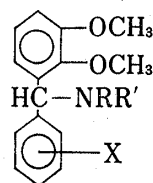
N-Alkyl or N,N-dialkyl-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methylamine 類 (XI—XXVIII) の一般的製法 (Table II) α -Chloro-diphenylmethane 体 (VII—X) 0.008 mole と対応する第一級および第二級アミン (例えばメチルアミン, エチルアミン, プロピルアミン, ブチルアミン等) 4—5 倍 mole の

6) 融点は Micro Melting Point Apparatus (Yanaco) により測定した未補正值である。

TABLE I. α -Substituted-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methanes

Compd. No.	Substituents		mp (bp/mmHg) (°C)	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)			
	X	Y					Calcd.		Found	
							C	H	C	H
IV	2-Cl	OH	85—87	colorless prisms	61	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ Cl	64.64	5.42	64.77	5.64
V	3-Cl	OH	bp 170/0.5	colorless oil	80	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ Cl	64.64	5.42	64.67	5.40
VI	4-Cl	OH	bp 159/0.4	colorless oil	72	C ₁₅ H ₁₅ O ₃ Cl	64.64	5.42	64.63	5.43
VIII	2-Cl	Cl	77—79	colorless prisms	75	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ Cl ₂	60.62	4.75	60.43	4.85
IX	3-Cl	Cl	bp 156/0.3	pale yellow oil	94	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ Cl ₂	60.62	4.75	60.58	4.81
X	4-Cl	Cl	bp 154/0.2	pale yellow oil	80	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ Cl ₂	60.62	4.75	60.69	4.73

TABLE II. N-Alkyl or N,N-Dialkyl-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methylamines



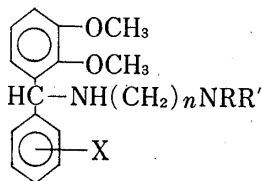
Compd. No.	Substituents		mp (°C)	Appearance	Procedure	Formula	Analysis (%)		
	X	-NRR'					Calcd. (Found)		
							C	H	N
XI	H	-NHC ₂ H ₅	198—200 ^a	colorless prisms	A	C ₁₇ H ₂₁ O ₂ N·HCl	66.33 (66.16)	7.20 7.26	4.55 4.50
XII	H	-N(C ₂ H ₅) ₂	201—204 ^a	colorless prisms	B	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N·HCl	67.94 (67.94)	7.80 7.64	4.17 4.24
XIII	H	-NH-(<i>n</i>)-C ₃ H ₇	211—213 ^a (decomp.)	colorless plates	B	C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N·HCl	67.17 (67.06)	7.52 7.68	4.35 4.30
XIV	H	-NH-(<i>iso</i>)-C ₃ H ₇	212—215 ^a	colorless prisms	B	C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N·HCl	67.17 (67.11)	7.52 7.57	4.35 4.53
XV	H	-NH-(<i>n</i>)-C ₄ H ₉	167—172 ^a	colorless needles	B	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N·HCl	67.94 (67.68)	7.80 7.59	4.17 4.42
XVI	H	-NH-(<i>iso</i>)-C ₄ H ₉	166—168 ^a	colorless prisms	B	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N·HCl	67.94 (67.74)	7.80 7.95	4.17 4.31
XVII	H	-NH-(<i>sec</i>)-C ₄ H ₉	184—187 ^a	colorless prisms	B	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N·HCl	67.94 (67.89)	7.80 8.02	4.17 4.29
XVIII	H	-N 	239—240 ^a (decomp.)	colorless needles	B	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N·HCl	69.05 (68.81)	7.53 7.71	4.03 3.79
XIX	H	-N 	241—244 ^a (decomp.)	colorless needles	B	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N·HCl	65.23 (65.13)	6.86 7.00	4.00 3.90
XX	H	-NHCH ₂ CH ₂ OH	82—85	colorless needles	B	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ N	71.06 (71.21)	7.37 7.47	4.87 5.02
XXI	2-Cl	-NHCH ₃	238—242 ^a (decomp.)	colorless prisms	A	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ NCl·HCl	58.55 (58.56)	5.83 5.93	4.27 4.35
XXII	2-Cl	-NHC ₂ H ₅	232—234 ^a (decomp.)	colorless needles	A	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ NCl·HCl	59.66 (59.58)	6.18 6.21	4.09 4.15

XXIII	3-Cl	-NHCH ₃	208—213 ^{a)} (decomp.)	colorless needles	A	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ NCl· HCl	58.55 (58.31)	5.83 (5.73)	4.27 (4.29)
XXIV	3-Cl	-NHC ₂ H ₅	204—207 ^{a)} (decomp.)	colorless needles	A	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ NCl· HCl	59.66 (59.42)	6.18 (6.10)	4.09 (4.01)
XXV	3-Cl	-N(C ₂ H ₅) ₂	196—199 ^{a)} (decomp.)	colorless needles	A	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ NCl· HCl	61.63 (61.33)	6.80 (6.98)	3.78 (3.96)
XXVI	4-Cl	-NHCH ₃	233—237 ^{a)} (decomp.)	white powder	A	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ NCl· HCl	58.55 (58.56)	5.83 (5.92)	4.27 (4.30)
XXVII	4-Cl	-NHC ₂ H ₅	196—198 ^{a)}	white powder	A	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ NCl· HCl	59.66 (59.38)	6.18 (6.14)	4.09 (4.08)
XXVIII	4-Cl	-N(C ₂ H ₅) ₂	197—203 ^{a)} (decomp.)	white powder	A	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ NCl· HCl	61.63 (61.33)	6.80 (6.99)	3.78 (3.89)

a) hydrochloride

混液を (A 法): オートクレープ中に入れ水浴上で加熱 (B 法): 油浴上 120—140° で 10—20 時間加熱還流, つぎに以上の方法により得た反応液を減圧下過剰のアミンを除去し得た残液を 10% HCl に溶解させ不溶の油状物を benzene で抽出除去, 10% HCl 溶液を Na₂CO₃ でアルカリ性とし benzene で抽出, Na₂SO₄ で乾燥後, 溶

TABLE III. N-Dialkylaminoalkyl-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methylamines



Compd. No.	Substituents		mp (bp/ mmHg) (°C)	Appea- rance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
	X	-(CH ₂) _n NRR'					Calcd. (Found)	C	H N
XXIX	H	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	bp 150— 154/0.08	pale yellow oil	28	C ₂₁ H ₃₀ O ₂ N ₂	73.65 (73.47)	8.83 (8.75)	8.18 (8.44)
XXX	H	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	bp 160/ 0.25	pale yellow oil	66	C ₂₀ H ₂₈ O ₂ N ₂	73.14 (72.73)	8.59 (8.64)	8.53 (8.22)
XXXI	H	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	192—196 ^{a)}	colorless needles	37	C ₂₂ H ₃₂ O ₂ N ₂ · 2HCl	61.53 (61.25)	7.98 (8.02)	6.52 (6.78)
XXXII	H	-(CH ₂) ₃ -N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array}$ O	195—198 ^{a)}	colorless needles	58	C ₂₂ H ₃₀ O ₃ N ₂ · 2HCl	59.59 (59.37)	7.27 (7.53)	6.32 (6.55)
XXXIII	2-Cl	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	192—193 ^{b)}	yellow prisms	61	C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N ₂ Cl· 2C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	47.61 (47.50)	4.22 (4.30)	13.42 (13.51)
XXXIV	2-Cl	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	173—175 ^{b)}	yellow prisms	38	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₂ Cl· 2C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	46.81 (47.10)	4.05 (4.21)	13.65 (13.94)
XXXV	2-Cl	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	171—175 ^{b)}	yellow prisms	51	C ₂₂ H ₃₁ O ₂ N ₂ Cl· 2C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	48.09 (48.41)	4.39 (4.61)	13.20 (13.37)
XXXVI	3-Cl	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	180—183 ^{b)}	yellow prisms	78	C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N ₂ Cl· 2C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	47.61 (47.67)	4.22 (4.32)	13.42 (13.77)
XXXVII	3-Cl	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	bp 169/0.2	pale yellow oil	70	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₂ Cl	66.19 (66.11)	7.50 (7.63)	7.72 (7.73)
XXXVIII	3-Cl	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	115—118 ^{b)}	yellow prisms	79	C ₂₂ H ₃₁ O ₂ N ₂ Cl· 2C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	48.09 (47.81)	4.39 (4.30)	13.20 (12.90)
XXXIX	4-Cl	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	168—196 ^{b)}	yellow prisms	61	C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N ₂ Cl· 2C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	47.61 (47.54)	4.22 (4.37)	13.42 (13.28)
XL	4-Cl	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	bp 154/0.2	pale yellow oil	37	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N ₂ Cl	66.19 (66.16)	7.50 (7.34)	7.72 (8.02)
XLI	4-Cl	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	bp 186— 188/0.2	pale yellow oil	73	C ₂₂ H ₃₁ O ₂ N ₂ Cl	67.59 (67.36)	7.99 (8.04)	7.17 (7.14)

a) dihydrochloride salts

b) dipicric acid salts

媒を留去し、化合物 XI—XXVIII を得た。それぞれ塩酸塩とし、MeOH, EtOH より再結晶した。

N-Dialkylaminoalkyl-1-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2-, 3- or 4-substituted phenyl)methylamine 類 (XXIX—XLI) の一般的製法 (Table III) α -Chlorodiphenylmethane 体 (VII—X) 0.01 mole のクロホルム溶液を対応するジアルキルアミン (β -diethylaminoethylamine, γ -dimethylaminopropyl amine, γ -diethylaminopylamine) 2—3 倍 mole の溶液中に加え室温に 5—7 日間放置後、油浴上 100—120° で約 10 時間加熱還流したのち、減圧下溶媒と過剰のジアルキルアミンを留去し、得られた油状物を 10% HCl 溶液に溶解させ不溶の油状物を benzene で抽出除去し、分取した 10% HCl 溶液を Na_2CO_3 でアルカリ性とし、benzene で抽出; Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し、化合物 XXIX—XLI を油状物として得た。塩酸塩または picrate として結晶化させた。

謝辞 終りに薬理試験を担当されたマルコ製薬株式会社 浅井 肇氏, 長坂光昭氏, 寺島美佐子氏, ならびに元素分析を施行された本学総合機器分析施設 山岸民枝氏, 伊藤節子氏に感謝いたします。