

- 33) Favre, *Compt. rend.*, **119**, 284 (1894)
- 34) Hess, K., and Dorner, K., *Ber.*, **50**, 390 (1917)
- 35) a) Rupe, H., *Ber.*, **28**, 251 (1895); b) Adickes, F., et al., *J. prakt. Chem.*, [ii] **150**, 81 (1938)
- 36) a) Einhorn and Feibelmann, *Ann.*, **361**, 145 (1908); b) Audrieth and Seveda, *Org. Synth.*, **20**, 62; c) Golden, M., Miller, T.G., and Day, A.R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 1245 (1949)
- 37) a) Kaji, K., and Nagashime, H., *Yakugaku Zasshi*, **76**, 1371 (1956); b) Czaplicki, S., Kostanecki, St.v., and Lempe, V., *Ber.*, **42**, 828 (1909)
- 38) Bistrzcki, A., Paulus, J., and Perrin, R., *Ber.*, **44**, 2596 (1911)
- 39) Kaji, K., *Yakugaku Zasshi*, **77**, 851 (1957)
- 40) Campbell, N., and Mckail, J.E., *J. Chem. Soc.*, 1251 (1949)
- 41) Shishido, K., and Nozaki, H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **70**, 3326 (1948)
- 42) Campbell, N., and Clinton, R. O., *J. Amer. Chem. Soc.*, **67**, 1222 (1945)
- 43) Campbell, N., and Khanna, N.M., *J. Chem. Soc.*, (1949) Suppl. Issue (1) 33
- 44) a) Steinkopf, *Ann.*, **413**, 343 (1917); b) Standnikoff, G., and Rakowsky, W., *Ber.*, **61**, 268 (1928)
- 45) Kipnis, F., and Ornfelt, J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 2734 (1946)
- 46) Klages, A., *Ber.*, **36**, 3584 (1903); Stobbe, H., and Toepfer, K., *ibid.*, **57**, 484 (1924)
- 47) a) Tiffenau, *Ann. chim.*, [8], **10**, 349; b) Tutin, F., Carton, F.W., and Hahn, A.C.O., *J. Chem. Soc.*, **95**, 2124 (1910)
- 48) Quelet, *Bull. soc. chim. France*, [4], **45**, 88 (12, 192)
- 49) a) Attenburrow, J., Cameron, A.F.B., Chapman, J.H., Evans, R.M., Hems, B.A., Jansen, A.B.A., and Walker, T., *J. Chem. Soc.*, 1104 (1952); Sugawara, S., and Mizukami, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **2**, 343 (1954)
- 50) a) Hartough, H.D., Kosak, A.I., Saldella J.J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 1012 (1947); b) Ramonczai, J. and Vargha., *ibid.*, **72**, 2737 (1957)
- 51) *Org. Synth.*, **36**, 3 (1956)
- 52) Meyer, *Ann.*, **220**, 44 (1883)
- 53) Temnikowa, T.J., and Kropachewa, E.N., *Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R.*, **78**, 29 (1951) [*C. A.*, **46**, 2009 (1952)]

---

堀 幹夫, 藤村 一\*, 山川 豊\*\*, 原 千秋, 北井國雄:

ベンズアザチクロアルカン誘導体の合成研究 第2報

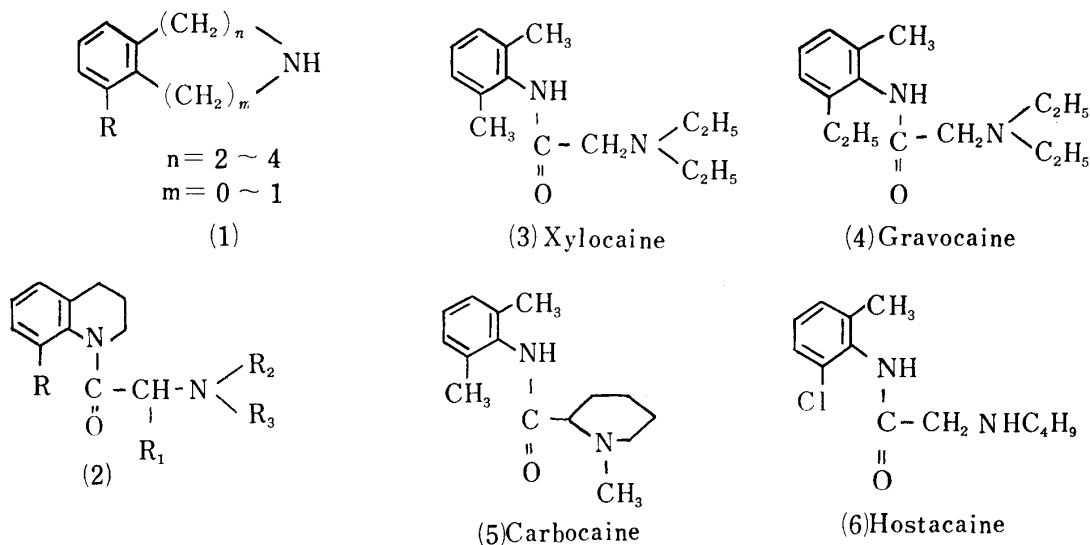
**Mikio Hori, Hajime Fujimura, Yutaka Yamakawa, Chiaki Hara and Kunio Kitai**

Benzazacycloalkane Derivatives II.

Condensation of 8-methyl-, 8-chloro-, 8-ethoxy- and 8-butoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines with  $\alpha$ -chloroacetyl chloride, mono chloroacetic acid or monochloroacetic anhydride gave a series of

8-sub.-1- $\alpha$ -chloro-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines. Application of these chloro compounds, afforded the corresponding 8-sub.-1- $\alpha$ -aminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines. Some of the above compounds were found to possess striking local anaesthetic action.

著者らは強力鎮痛剤の研究途上, 一般式 (1) なる Benzazacycloalkane 類の合成を必要とした。これら 2, 3-dihydroindole, 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline, 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline および 1, 2, 3, 4-tetrahydro-5H-benzazepine などを母核とする化合物と, 既存医薬品との類似性を考察するとき, 局所麻酔剤として賞用されている下記薬剤が関連性を有するものと思われ, 前報において, 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline を母核とする 30 数種の誘導体 R : H (2) を合成した。

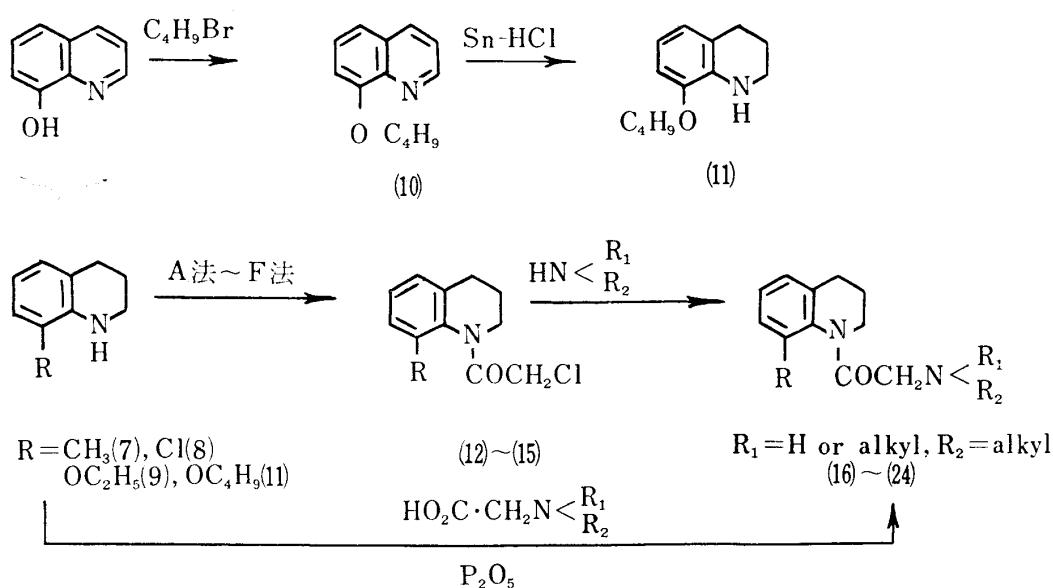


これら化合物の構造は, 一方では置換 aminoacylaniline derivative となし得るが, 他方では(3)~(6)の様な既存医薬品のアミノ基とベンゼン核置換メチル基を更にアルキル基で環化した水素化異項環状化合物でもある。そしてその局所麻酔作用も予想通り(3)~(6)などに優るとも劣らないで, その中数種の化合物は(3)に対して 1.5 倍強の作用度が認められている。このことは構造作用相関々係なる面から考察して極めて興味深いものと云えよう。

今回著者らは 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline derivative の 8 位に  $\text{CH}_3$ -,  $\text{Cl}$ -,  $\text{RO}$  ( $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{C}_4\text{H}_9$ ) 基を導入して一層その構造を(3)~(6)に類似させた同族体を合成したので報告する。なお, これらの薬理作用の詳細は統報で他誌に報告するが, 本報で得た化合物はそれぞれ対応する 8 位無置換化合物に比較して局所麻酔作用の増強が認められている。

8 位置換水素化キノリン類は既知方法即ち Skraup 反応で合成したキノリン誘導体の  $\text{Na}\cdot\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  還元<sup>1)</sup> 或は  $\text{Sn}\cdot\text{HCl}$  還元<sup>2)</sup> で 8-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (7), 8-chloro-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (8), および 8-ethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (9)<sup>3)</sup> を得た。8-butoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (11) は文献未記載であり, 8-hydroxyquinoline と  $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$  から 8-butoxyquinoline (10) を得, ついで  $\text{Sn}\cdot\text{HCl}$  還元で合成した。

**$\alpha$ -クロロアセチル基の導入:** 次の 9 法即 A) Sahotten-Baumann 法 B) クロロホルム中  $\text{K}_2\text{CO}_3$  を脱酸剤とする方法 C) ベンゼン中, 塩基 1 mol. に対して 0.5 mol の  $\alpha$ -chloroacetyl chloride の使用 D) mono-chloroacetic acid を  $\text{P}_2\text{O}_5$  で縮合する E) alkyl mono-chloroacetate を  $\text{P}_2\text{O}_5$  で縮合する F) mono-chloroacetic anhydride との反応などから 8-sub.-1- $\alpha$ -chloroacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines (12~15) の合成検討を行った結果, B 法が製造法としては最適であった。



次いで目的物の合成は上記(12)~(15)と各種アミン類をベンゼンまたはメタノール中常法に従って縮合させ、8-sub. -1- $\alpha$ -aminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines (16)~(24)を合成した。なお、これらの化合物はアルキルグリシンを  $\text{P}_2\text{O}_5$  の存在下、(7)~(11)と反応させても合成される。一連の題記化合物の構造に関しては前報における IR, NMR などから推して異論は無い。

元素分析を担当された本学元素分析室の諸氏に謝意を表す。

## 実験の部

**8-Butoxyquinoline (10)** エタノール中、8-hydroxyquinoline, NaOH および *n*- $\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$  各当モルを 1 hr, 還流反応後エタノールを留去, 残留物に水を加えてエーテル抽出。  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥後溶媒留去。 bp. 25 183°. 冷却固化。収率 80%. m. p. 49°.  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$  Anal. Calcd.: C, 77.55; H, 7.51; N, 6.96. Found: C, 77.61; H, 7.50; ; N, 6.70.

**8-Butoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline(11)** conc. HCl 21. の中へ (10) 100 g. を加え, 水浴上に加熱, 攪拌下更に粒状亜鉛 280 g を加えて 3 hrs. 還流反応後 HCl を減圧下に留去。 NaOH アルカリ性としてベンゼン抽出。  $\text{K}_2\text{CO}_3$  で乾燥。 b. p. 0.4 148° 収率 40g. 本品の塩酸塩 m. p. 193°.  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO} \cdot \text{HCl}$  Anal. Calcd.: C, 64.6; H, 8.34; N, 5.80. Found: C, 64.70; H, 8.40; N, 5.60.

**8-methyl-1- $\alpha$ -chloroacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (12) A法** (7) 58.8 g をエーテル 300 ml. と 10% NaOH 480 g の混液に加え, これに氷冷, 攪拌下,  $\alpha$ -chloroacetyl chloride 68 g を滴下する。滴下後 1~2 hrs. 室温下に攪拌し, 後エーテル層を分取, 5% HCl ついで水で洗浄後乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), b. p. 0.5 155°, 収率 55 g. 本品は冷却固化, エーテルより再結晶。 m. p. 91.5° の無色針晶。  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOCl}$  Anal Calcd.: C, 64.48; H, 6.31; N, 6.26. Found: C, 64.50; H, 6.51; N, 6.19.

**B法** (7) 0.1 モル,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  0.1 モル. を無水クロロホルム 40 ml. に加え, 冷却下更に  $\alpha$ -chloroacetyl chloride 0.12 モルを滴下後, 水浴上で 3 hrs 還流反応を完結させる。次いで冷却下に水を加え, クロロホルム層を分取, A 法と同様に処理。収率 85%.

**C法** (7) 0.2 モルをベンゼンに溶解, これに  $\alpha$ -chloroacetyl chloride 0.1 モルを冷却, 攪拌下に滴下, 1 hr.

水浴上に還流後冷却，沈殿物を除去，ベンゼン層をA法と同様に処理。収率40%（塩基を基準として計算）。

**D法** (7) 2 g,  $P_2O_5$  3.85 g. monochloroacetic acid 3.85 g. を油浴 (140—150°) 中30分間加熱，冷後アルカリ性になるまで10% NaOHを加え，エーテル抽出，エーテル層を  $MgSO_4$  で乾燥，収率0.8 g.

**E法** (7) 2 g. methyl (又は ethyl)  $\alpha$ -chloroacetate 7 g. および  $P_2O_5$  2 g. を用いD法と同様処理，0.7 gの目的物を得。m. p. 91.5°

**F法** (7) 2 g. をベンゼン 20 ml. に溶解し，これに  $\alpha$ -chloroacetic anhydride 3.8 g. を加え，水浴上に3 hrs. 加熱，冷後  $Na_2CO_3$  でアルカリ性となし，ベンゼン層を乾燥後除去，折出物をエーテルより再結晶。m. p. 91.5°。収率2.3 g.

**8-chloro-1- $\alpha$ -chloroacetyl-1, 2, 3, 6-tetrahydroquinoline (13)** (8) 16.8 g.,  $K_2CO_3$  13.8 g.,  $\alpha$ -chloroacetyl chloride 12.4 g. を用い，A法と同様反応処理する。粘濁油状物質18 g. を得，本品は結晶せず，直ちに (20) の合成に供す。

**8-Ethoxy-1- $\alpha$ -chloroacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (14)** (9) 17.7 g.,  $K_2CO_3$  13.8 g.,  $\alpha$ -chloroacetyl chloride 12.4 g. を用い，A法で処理，収率20 g. エーテルより再結晶，m. p. 59° の無色針晶。 $C_{13}H_{16}O_2NCl$  Anal. Calcd.: N, 5.50. Found: N, 5.32.

**8-Butoxy-1- $\alpha$ -chloroacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (15)** (11) 20.5 g.,  $K_2CO_3$  13.8 g.,  $\alpha$ -chloroacetyl chloride 12.4 g. を用いA法で処理，収率20 g. エーテルより再結晶，m. p. 75° の無色針晶。

$C_{15}H_{20}O_2NCl$  Anal. Calcd.: C, 63.59; H, 7.10. Found: C, 63.32; H, 7.29.

**8-methyl-1- $\alpha$ -dimethylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (16)** (12) 7.0 g. と  $(CH_3)_2NH$  4.34 g. をベンゼン中，封管 (100°) 5 hrs. 反応，冷後折出物を除去。b. p. 0.6 158°. 無色抽状物質4.5 g. を得。 $C_{14}H_{20}ON_2$  Anal. Calcd.: C, 72.28; H, 8.68; N, 12.06. Found: C, 72.22; H, 8.51; N, 12.13.

**8-methyl-1- $\alpha$ -diethylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (17)** (12) 5 g. と  $(C_2H_5)_2NH$  3.26 g. をベンゼン中 (16) と同様反応。b. p. 0.8 171°, 収率4.3 g.  $C_{16}H_{24}ON_2$  Anal. Calcd.: H, 73.80; H, 9.29; 10.76. Found; C, 74.10; H, 10.19; N, 10.82.

**8-methyl-1- $\alpha$ -morpholinoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (18)** (12) 6 g. と morpholine 4.7 g. をベンゼン中 (16) と同様反応。b. p. 0.9 192°, 収率3.8 g.  $C_{16}H_{18}O_2N_2$  Anal. Calcd.: C, 71.09; H, 6.91; N, 10.36. Found: C, 71.28; H, 6.97; N, 10.42.

**8-methyl-1- $\alpha$ -n-butylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (19)** (12) 3.28 g と n- $C_4H_9NH_2$  2.14 g. を (16) と同様反応 b. p. 1 187°, 収率2.5 g. 本品の塩酸塩は MeOH- $CH_3CO_2C_2H_5$  より再結晶，m. p. 196°.

$C_{16}H_{24}ON_2 \cdot HCl$  Anal. Calcd.: C, 64.77; H, 8.48; N, 9.43. Found: C, 65.01; H, 8.40; N, 9.40.

**8-Chloro-1- $\alpha$ -n-butylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (20)** (13) 4.9 g. と n- $C_4H_9NH_2$  4.4 g. をベンゼン中 (16) と同様反応，b. p. 0.8 170°. 収率1.8 g.  $C_{15}H_{22}ON_2Cl$  Anal. Calcd.: N, 9.94. Found: N, 9.82.

**8-Ethoxy-1- $\alpha$ -diethylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (21)** (14) 5 g. と  $(C_2H_5)_2NH$  4.5 g. を (16) と同様反応。b. p. 3 175°. 収率2.2 g.  $C_{17}H_{26}O_2N_2$  Anal. Calcd.: C, 70.31; H, 9.02. Found: H, 70.56; H, 9.13.

**8-Ethoxy-1- $\alpha$ -*n*-butylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (22)** (14) 5 g と *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>2</sub> 4.4 g. を(10)と同様反応. b. p. 180°. 収率 2.3 g. 本品の塩酸塩はMeOH-CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> より m. p. 185° の無色針晶C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Anal. Calcd.: C, 70.31; H, 9.02. Found: C, 70.02; H, 9.39. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. HCl. Anal. Calcd.: C, 62.46; H, 8.32; N, 8.57. Found: C, 62.60; H, 8.31; N, 8.40.

**8-Butoxy-1- $\alpha$ -dimethylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (23)** A法 (15) 5.6 g. と(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH 2.7 g. をベンゼン中, (10)と同様に反応処理. b. p. 175°. 収率 2.6 g. C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Anal. Calcd.: C, 70.31; H, 9.02. Found: C, 70.38; H, 9.18.

(B)法 (11) 2.5 g. dimethylglycine 4.5 g., または methyl dimethylaminoacetate 4.8 g., P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 4.5g. を油浴(140—150°)中, 30分間加熱, 冷後アルカリ性にまで10% NaOH を加えてベンゼン抽出, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で乾燥. b. p. 173°, 収率 1.5 g.

**8-Butoxy-1- $\alpha$ -*n*-butylaminoacetyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline (24)** (15) 5.6 g. と *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NH<sub>2</sub> 4.4 g. を(10)と同様に処理. b. p. 165°, 収率 2.8 g. C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> Anal. Calcd.: C, 71.66; H, 9.50. Found: C, 71.38; H, 9.48.

\* 岐阜大学医学部

\*\* 京大化学研究所

\*\*\* 日本特許 昭和 35—40433, 404351.

第1報: *J. Med. Chem.* 投稿中

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

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

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

堀 幹夫, 藤村 一\*, 山川 豊\*\*, 森川訓行, 陣内(光野)美和子:

ベンズアザチクロアルカン誘導体の合成研究 第3報\*\*\*

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

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

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

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