356. 寺川敏治, 辻井宏吉: 鎮痙剤の研究 (第3報) α -(1-アルキルピペラチル-4)-
フェニル酢酸エステル及び β -(1-アルキルピペラチル-4)-フェニルエチル
アルコール誘導体の合成

Toshiji Terakawa and Hirokichi Tsujii: Antispasmodics. III. Synthesis
of α -(1-Alkylpiperazyl-4)-phenylacetic Ester and β -(1-Alkyl-
piperazyl-4)-phenylethyl Alcohol.

(Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd. and Pharmaceutical
Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

著者等は前報に続き α -(1-Alkylpiperazyl-4)-phenylessigester 及び β -(1-Alkylpiperazyl-4)-phenyläthyl-
alkohol 誘導体を合成したので報告する。新鎮痙剤 Avacan (I) が Äthylendiain 系であるに対し、更に
Äthylen 鎖を加えて環を形成している piperazin 誘導体 (II) は構造的に良く類似している。又多くの鎮痙剤の
中には2個の環を分子中に有するものが多い。かような意味で著者等は題記の如き Piperazin 化合物 (II) に興
味を覚え、その誘導体を合成した。

前報に於いて報告した如く Monoalkylamin と Äthylenoxyd を適当な条件で反応させるとほぼ等量の Mono-
äthanolamin と Diäthanolamin が得られる。後者の bis 体に常法によりクロロホルム中でチオニルクロリドを
作用させて Alkylbischloräthanolamin 塩酸塩 (III) を得る。 α -Aminophenylessigester (IV) 及び β -Amino-
phenyläthylalkohol (V) から Piperazin 化合物の合成は (III) 水溶液に濃厚苛性ソーダ溶液を加えて抽出した
遊離アミントルオール溶液と (IV) 又は (V) のトルオール溶液と反応させるか、或いは (III) のアルコール
溶液を (IV) 又は (V) のアルコール溶液中に徐々に加えて還流させ、冷時炭酸アルカリを加えて部分的に中

Table I $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11}$
 $\text{N} \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}_2 \\ | \quad | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2 \end{array} \text{N}-\text{R}$

No.	R	Kp °C (mm.)	誘 導 体 Fp °C
VI	CH ₃	174~178 (5)	Pikrat 187~188
VII	C ₂ H ₅	184~185 (6.5)	Pikrat 172~173
VIII	C ₃ H ₇	181~183 (5)	塩酸塩 211 (Zp)
IX	C ₃ H ₇ (iso)	185 (4.5)	Pikrat 159~161
X	-CH ₂ -CH=CH ₂	183~187 (5.5)	Pikrat 184~185
XI	C ₄ H ₉ (iso)	205 (6)	塩酸塩 198 (Zp)
XII	C ₅ H ₁₁ (iso)	208~209 (5.5)	塩酸塩 184 (Zp)
XIII		229 (5.5)	塩酸塩 171~172

Table II $C_6H_5CHCH_2OH$

No.	R	Kp °C (mm.)	誘 導 体 Fp °C
XIV	CH ₃	205~210 (6)	Pikrat 217~218
XV	C ₃ H ₅	160~165 (5)	Pikrat 215.5
XVI	C ₃ H ₇	166~169 (6)	Oxalat 197 (Zp)
XVII	C ₃ H ₇ (iso)	187 (4.5)	Oxalat 184
XVIII	-CH ₂ -CH=CH ₂	163~169 (4.5)	Pikrat 219
XIX	C ₄ H ₉	178~181 (5.5)	Pikrat 219~220.5
XX	C ₅ H ₁₁ (iso)	185 (5)	Pikrat 236~237
XXI		203 (4.5)	Oxarat 176 (Zp)

和し更に数時間反応して Piperazin 化合物を合成した。この化合物のアルキル基としては Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Allyl, Butyl, Isoamyl, Cyclohexyl 基を選んだ。これ等の実験結果は Table I, II に示す。生成物は全く粘稠性油状物なので結晶性誘導体に導き分析した。

これ等の化合物の薬理作用は九州大学医学部貫研究室に依頼中で結果は追つて報告する。

本研究に当り終始御指導と御鞭撻を賜つた刈米教授に謹謝すると共に御激励を賜つた植田高三, 宮崎道治, 小原正郎の三氏並びに元素分析の勞をとられた京大岩田秀子氏に感謝する。

実 験 の 部

α -(1-Methylpiperazyl-4)-phenylessig-isoamylester (VI) Methylbis- β -chloräthylamin 塩酸塩 7 g を冷時 30%苛性ソーダで中和し, トルオール 40 cc で抽出し無水炭酸カリで乾燥した溶液を (IV) 8 g に加え, 4 時間攪拌還流。冷後ソーダ灰 2 g を加え再び 4 時間反応する。次で 10%苛性ソーダでアルカリ性となし, エーテル抽出し無水炭酸カリで乾燥後溶媒を留去し減圧蒸留に附す。Kp₅ 174~178°, 得量 2 g. Pikrat はメタノールから再結, 黄色板状晶, Fp 187~188°. $C_{20}H_{34}O_2N_8$ 計算値 C 47.24, H 4.49, N 14.69, 実験値 C 44.27, H 4.60, N 14.47.

α -(1-Äthylpiperazyl-4)-phenylessig-isoamylester (VII) (IV) 7 g をアミルアルコール 5 cc に溶かし加温しつつ Äthylbischloräthylamin 塩酸塩 6.5 g をアミルアルコール 20 cc に溶かした溶液を加え 2 時間攪拌還流する。冷後ソーダ灰 1.9 g を加え更に 10 時間反応する。酸媒を留去し 10%苛性ソーダでアルカリ性としエーテル抽出して無水炭酸カリで乾燥する。溶媒を留去して減圧蒸留に附す。Kp_{5.5} 184~185°, 得量 2.5 g. Pikrat はメタノールから再結, 黄色小板状晶, Fp 172~173°. $C_{31}H_{36}O_2N_8$ 計算値 C 47.94, H 4.67, N 14.43, 実験値 C 47.94, H 4.82, N 14.26.

α -(1-Propylpiperazyl-4)-phenylessig-isoamylester (VIII) (IV) 8 g とアミルアルコール 8 cc 及び Propylbischloräthylamin 塩酸塩 8 g とアミルアルコール 25 cc の溶液から (VII) と同様に反応処理。Kp₅ 181~183°, 得量 3.5 g. 塩酸塩はメタノール, アセトン混液から再結, Zp 211°. $C_{20}H_{34}O_2N_8Cl_2$ 計算値 C 59.25, H 8.45, N 6.91, 実験値 C 59.12, H 8.24, N 6.92.

α -(1-Isopropylpiperazyl-4)-phenylessig-isoamylester (IX) (IV) 8 g とアミルアルコール 8 cc 及び Isopropylbischloräthylamin 塩酸塩 8.1 g とアミルアルコール 50 cc の溶液とを (VII) と同様に反応処理。Kp_{4.5} 185°. Pikrat はメタノールから再結, Fp 156~161°. $C_{32}H_{38}O_2N_8$ 計算値 C 48.61, H 4.84, N 14.17, 実験値 C 48.72, H 4.97, N 14.26.

α -(1-Allylpiperazyl-4)-phenylessig-isoamylester (X) (IV) 8 g とブタノール 10 cc 及び Allylbischloräthylamin 塩酸塩 8 g とブタノール 25 cc の溶液とを (VII) と同様に反応処理。Kp_{5.5} 183~187°, 得量 3 g. Pikrat はメタノールから再結, 黄色板状晶, Fp 184~185°. $C_{32}H_{36}O_2N_8$ 計算値 C 48.72, H 4.60, N 14.20, 実験値 C 48.59, H 4.49, N 14.36.

α -(1-Butylpiperazyl-4)-phenylessig-isoamylester (XI) (IV) 8 g とアミルアルコール 5 cc 及び Butylbischloräthylamin 塩酸塩 8.5 g とアミルアルコール 25 cc の溶液とを (VII) と同様に反応処理。Kp₆ 203~207°. 得量 3 g. 塩酸塩はアセトンから再結。無色針状晶, Zp 198°. $C_{21}H_{36}O_2N_8 \cdot 2H_2O$ 計算値 C 55.38, H 8.85, N 6.15, 実験値 C 55.15, H 8.80, N 6.19.

α -(1-Isoamylpiperazyl-4)-phenylessig-isoamylester (XII) (IV) 8 g とアミルアルコール 5 cc 及び Isoamylbischloräthylamin 塩酸塩 9 g とアミルアルコール 25 cc の溶液とから (VII) と同様に反応処理。Kp_{5.5}

208~209°, 得量 3.2 g. 塩酸塩はアセトンから再結, 無色針状品, Zp 183.5~184°. $C_{22}H_{35}O_2N_3Cl_2 \cdot H_2O$ 計算値 C 58.60, H 8.88, N 6.22, 実験値 C 58.96, H 8.95, N 6.48.

α -(1-Cyclohexylpiperazyl-4)-phenyläthyl-isoamylester (XIII) (VII) 8 g とアミルアルコール 7 cc 及び Cyclohexylbischloräthylamin 塩酸塩 9.4 g とアミルアルコール 35 cc の溶液とから (VII) と同様に反応処理. $Kp_{5.5}$ 228~231°, 得量 3 g. 塩酸塩はアセトンから再結, 無色板状品, Fp 171~172°. $C_{23}H_{35}O_2N_3Cl_2$ 計算値 C 62.01, H 8.60, N 6.29, 実験値 C 61.92, H 8.78, N 6.20.

β -(1-Methylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XIV) Methylbischloräthylamin 塩酸塩 11 g から冷時 30%苛性ソーダ溶液で中和して抽出した遊離アミンのトルオール溶液に (V) 8 g を加え 4 時間攪拌還流. 次いでピリジン 5 cc を追加して 3 時間反応する. 冷時結晶が析出するからトルオール層を去り 30%苛性ソーダで冷時アルカリ性となしエーテルで抽出. 無水炭酸カリで乾燥し減圧蒸留, Kp_6 205~210°. Pikrat はメタノールから再結, 黄色針状品, Fp 217~218°. $C_{25}H_{35}O_2N_3$ 計算値 C 44.26, H 3.86, N 16.51, 実験値 C 44.52, H 3.94, N 16.41.

β -(1-Äthylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XV) (V) 5 g をブタノール 5 cc に溶かし加温しつつ Äthylbischloräthylamin 塩酸塩 7.5 g をブタノール 22 cc に溶かした溶液を加え 2 時間攪拌還流し冷後ソーダ灰 2 g を添加し更に 10 時間反応させる. 反応後溶媒を留去し 10%苛性ソーダでアルカリ性となし, エーテルで抽出. 無水炭酸カリで乾燥し減圧蒸留, Kp_6 160~165°. Pikrat はエタノールから再結, 黄色針状品, Fp 215.5°. $C_{25}H_{35}O_2N_3$ 計算値 C 45.09, H 4.08, N 16.18, 実験値 C 45.49, H 4.33, N 16.12.

β -(1-Propylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XVI) (V) 5 g とブタノール 7 cc 及び Propylbischloräthylamin 塩酸塩 8 g とブタノール 30 cc の溶液とから (XV) と同様に反応処理. Kp_6 166~175°, 得量 2.7 g. Oxalat は無色小板状品, Zp 197°. $C_{19}H_{25}O_3N_2$ 計算値 C 53.27, H 6.59, N 6.54, 実験値 C 53.30, H 6.51, N 6.82.

β -(1-Isopropylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XVII) (V) 4.4 g とブタノール 5 cc 及び Iso-propylbischloräthylamin 塩酸塩 7 g とブタノール 30 cc の溶液とから (XV) と同様に反応処理. $Kp_{4.5}$ 187°, 得量 1.9 g. Oxalat は含水メタノールから再結, 無色プリズム品, Fp 184°. $C_{19}H_{25}O_3N_2$ 計算値 C 53.28, H 6.59, N 6.54, 実験値 C 53.14, H 6.86, N 6.39.

β -(1-Allylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XVIII) (V) 5 g とブタノール 10 cc 及び Allylbischloräthylamin 塩酸塩 8 g とブタノール 25 cc の溶液とから (XV) と同様に反応処理. $Kp_{4.5}$ 163~169°, 得量 3 g. Pikrat はメタノールから再結, 黄色プリズム品, Fp 219°. $C_{27}H_{35}O_2N_3$ 計算値 C 46.02, H 4.00, N 15.90, 実験値 C 45.88, H 3.93, N 16.09.

β -(1-Butylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XIX) (V) 5 g とブタノール 5 cc 及び Butylbischloräthylamin 塩酸塩 8.6 g とブタノール 20 cc 溶液とから (XV) と同様に反応処理. $Kp_{5.5}$ 178~181°, 得量 2.8 g. Pikrat は大量のエタノールから再結, 黄色針状品, Fp 219~220.5°. $C_{28}H_{39}O_2N_3$ 計算値 C 46.67, H 4.47, N 15.50, 実験値 C 47.07, H 4.33, N 15.30.

β -(1-Isoamylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XX) (V) 5 g とブタノール 5 cc 及び Isoamylbischloräthylamin 塩酸塩 9.1 g とブタノール 22 cc の溶液とから (XV) と同様に反応処理. Kp_6 184~187°, 得量 3.5 g. Pikrat はエタノールから再結, 黄色小板状品, Fp 236~237°. $C_{29}H_{41}O_2N_3$ 計算値 C 47.41, H 4.66, N 15.25, 実験値 C 47.68, H 4.85, N 15.27.

β -(1-Cyclohexylpiperazyl-4)-phenyläthylalkohol (XXI) (V) 5 g とブタノール 5 g 及び Cyclohexylbischloräthylamin 塩酸塩 9.5 g とブタノール 35 cc の溶液とから (XV) と同様に反応処理. $Kp_{4.5}$ 202~205°, 得量 2.8 g. Oxalat は 90%メタノールから再結, 白色針状品, Zp 176°. $C_{22}H_{33}O_3N_2$ 計算値 C 56.39, H 6.89, N 5.93, 実験値 C 56.11, H 7.19, N 5.82.

藤沢薬品工業株式会社京都研究所 京都大学医学部薬学科

Summary

Alkyldiethanolamine was prepared from monoalkylamine and ethylene oxide, and by the reaction of the amine chloride with α -aminophenylacetic acid ester or β -aminophenylethyl alcohol, eight kinds of corresponding esters of α -(1-alkylpiperazyl-4)-phenylacetic acid and eight kinds of β -(1-alkylpiperazyl-4)-phenylethyl alcohols were prepared.

(Received October 1, 1953)