212. 杉本典夫, 斎藤清一: 合成鎮痛剤の研究* (第3報**)

Norio Sugimoto and Seiiti Saito: Studies on Synthetic Analgesics. III.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.***)

合成鎮痛剤として知られている Amidon (A), 及び最近 Adamson が新しい型の 3-piperidino-1,1-di(2'-thienyl)-3-methylpropylene-(1)¹⁾ (B) を合成しているが, これ等の化合物の特徴は側鎖の $-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HN} < \begin{smallmatrix} \text{R} \\ \text{R} \end{smallmatrix}$ 基にあつて, このメチル基と N-R の R との間を数個のメチレン基で結合して, ピペリジン環を形成せしめた

ら, 尚一層強力なる鎮痛作用を有する化合物が合成出来るのではないかと思ひ, 今回次の合成を行つた. 合成経路は次の如し.

N-methyl-2-phenacylpiperidine (I) は 2-phenacylpyridine²⁾ methochloride の白金触媒による接触還元により合成した. この還元については, 既に Howton³⁾, Marion⁴⁾ 等の報告があるが, 何れも 3 mol 以上の水素を吸収せしめていて, その結果については両者必ずしも一致していない. 我々は 3 mol の水素を吸収せしめるとそれ以上は急激に水素の吸収速度が鈍る点に着目して, 3 mol のみで還元をやめ目的物 phenacylpiperidine (I) を合成し, Marion⁴⁾ の報告せるピクラート mp 155~157° と一致した.

* Piperidylcarbinol 類の合成改題.

** 第2報: 本誌 73, 71 (1953).

*** Honjo-kawasaki, Oyodo-ku, Osaka.

1) D. W. Adamson: J. Chem. Soc. 1949, 144; ibid. 1950, 885.

2) A. E. Chichibabin: C. A. 32, 7459 (1938).

3) D. R. Howton, D. R. V. Golding: J. Org. Chem. 15, 1 (1950).

4) Leo Marion, Robert Lavigne, Lionel Lemay: Chem. Zentr. 1952, 1010.

ethyl N-methylpiperidyl-2-acetate(III)は ethyl pyridyl-2-acetate (II)⁵⁾ のヨードメチラートを白金触媒で接触還元して合成した。

グリニヤ試薬又は Li 化合物に依るカルピノール類 (IV, V, VI) の合成であるが, diphenyl-(N-methyl-2-pipecolyl)-carbinol (IV) は phenacylpiperidine (I) 或はピペリジン酢酸エステル (III) に計算量の 1.5 倍の phenylmagnesium halide を作用せしめて合成した。phenyl-(2'-thienyl)-(N-methyl-2-pipecolyl)-carbinol (V) は phenacylpiperidine (I) に 2-thienylmagnesium iodide を作用せしめたのであるが, この時反応の完結温度が低いときは原料の回収に止まり, 完結温度を 130° まで上昇させ 10 時間加熱して始めて 9% の得量で目的物を合成した。グリニヤ試薬に依るが故に得量が悪いのではないかと思ひ, thienyl-Li を使用したが得量は 5% に過ぎなかつた。di(2'-thienyl)-(N-methyl-2-pipecolyl)-carbinol (VI) の合成はピペリジン酢酸エステル (III) に thienyl-Li を作用せしめて 80% の収量で得たのであるが, この場合 thienylmagnesium halide を作用せしめると, 目的物の収量は悪く中間体の N-methyl-2-pipecolyl-2'-thienyl ketone が相当量生成されている様である。

次はこれ等のカルピノール類 (IV, V, VI) の脱水であるが, この脱水法としては, 義酸, 80% 硫酸, 硫酸, ヨード, 酸性硫酸カリ等に依る方法が種々知られているが, 我々は氷酢中濃塩酸を加えて水浴上又は油浴中に加熱煮沸する方法¹⁾ を応用して容易に目的物 1,1-diphenyl-2-(N-methyl-2'-piperidyl)-ethylene (VII), 1-phenyl-1-(2'-thienyl)-2-(N-methyl-2''-piperidyl)-ethylene (VIII), 1,1-di(2'-thienyl)-2-(N-methyl-2''-piperidyl)-ethylene (IX) を合成した。

本研究に當つて東大菅沢教授の御指導を得たことを深謝し, 分析を担当された田辺製薬東京研究所久道富美子氏に感謝する。

実 験 の 部

N-Methyl-2-phenacylpiperidine (I) の合成 2-phenacylpyridine 20 g, ヨードメチル 25 g, メタノール 40 cc を加圧瓶中沸騰水浴で 1 時間反応させ, 冷後析出せる結晶を濾取, 更に母液を濃縮して析出せる結晶を濾取する。mp 186~189°, 無色菱柱状晶のヨードメチラート 27 g を得。収率 80%。これを塩化銀 24 g と処理して淡黄色柱状晶のクロロメチラート 20 g を得。これを 90% アルコール 400 cc に溶解し, 酸化白金 0.3 g を用いて 3 mol の水素を吸収せしめ, 触媒を濾別後溶媒を減去し残渣を少量の水に溶かし, 濃アムモニヤ水にてアルカリ性となし, クロロホルムで抽出し炭酸カリ乾燥後, クロロホルムを留去して減圧蒸留に附し, bp₆ 150~152°, 黄色溶体, 得量 12 g, 70%。ピクラート: mp 155~157°, Marion⁴⁾ の報告と一致。

Ethyl N-methylpiperidyl-2-acetate (III) の合成 ethyl pyridyl-2-acetate (II) 19 g, ヨードメチル 29 g, 無水アルコール 15 cc を加圧瓶中沸騰水浴で 1 時間反応させ, 冷後析出せる結晶を濾取し, アセトン, エーテルで洗滌すると微黄色柱状晶のヨードメチラート 29 g を得。収率 78%。このヨードメチラート 20 g を 95% アルコール 200 cc に溶解し, 酸化白金 0.4 g を用いて 30° で 3 mol の水素を吸収せしめ, 触媒を濾別後溶媒を留去し, 残渣を少量の水に溶かし濃アムモニヤ水でアルカリ性となし, 炭酸カリで塩析しエーテル抽出, 芒硝乾燥後エーテルを留去し減圧蒸留に附する。bp₈ 98~100°, 無色の液体, 11.3 g, 収率 94%。ピクラート: 黄色柱状晶, mp 110~111° (アルコール)。C₁₀H₉O₂·C₆H₅O₇N₃ 計算値 C 46.35, H 5.35, N 13.5, 実験値 C 46.7, H 5.45, N 13.2。

グリニヤ試薬又は Li 化合物によるカルピノール類 (IV, V, VI) の合成 a) **グリニヤ法** N-methyl-2-phenacylpiperidine (I) 或はピペリジン酢酸エステル (III) に対して 7~10 倍量のエーテル中で phenyl magnesium bromide 又は 2-thienylmagnesium iodide を作り, 氷冷下 (I) 或は (II) を 10~15 倍量のトルエン又はキシレンに溶解した溶液を滴下し, 要すればエーテルを留去して, 70~130° に加温反応させる。反応後塩化アムモン氷水にて分解し, 水層は分離し, 有機溶媒層を希酢酸と振盪して転溶させ, 希酢酸溶液は炭末脱色後アムモニア水でアルカリ性となし, エーテル抽出し芒硝乾燥後エーテルを留去して得た粗結晶を再結晶。

b) **Li 法** 常法通り phenyl-Li エーテル溶液を作り, これに等 mol のチオフェンを加えて 2 時間還流攪拌して 2-thienyl-Li 溶液を作る。これを -20° に冷却してケトン或はエステルのエーテル溶液を加え室温 25° で 1 時間攪拌反応させ, 氷水で分解し, エーテル抽出し以下 a) と同様に処理。

Diphenyl-(N-methyl-2-pipecolyl)-carbinol (IV) ケトン (I), エステル (II) から合成した化合物は共に石油エーテルより再結晶して mp 117~118.5° の無色針状晶, 混融しても融点降下せず。C₂₀H₂₅ON 計算値 C 81.3, H 8.55, N 4.75, 実験値 C 81.2, H 8.55, N 5.2。

5) Org. Syntheses 29, 44.

Table I

	原 料	グ リ ニ ャ 試 薬 或 は Li 化 合 物 (mol)	溶 媒	温 度 (°C)	時 間 (hr)	生 成 物	収 率 (%)	Mp (°C)
1	Ketone (I)	C ₆ H ₅ MgBr 1.5	トルエン	70	2.5	IV	30	117~118.5
2	Ester (III)	C ₆ H ₅ MgBr 3	〃	90	5	IV	80	〃
3	Ketone (I)	C ₄ H ₄ SMgI 1.5	〃	75	2.5	原 料	—	—
4	〃	C ₄ H ₄ SMgI 1.5	キシレン	130	10	V	9	98~100
5	〃	C ₄ H ₄ SLi 1.5	エーテル	30	1.5	V	5	〃
6	Ester (III)	C ₄ H ₄ SLi 3	〃	30	1.5	VI	80	98

Phenyl-(2'-thienyl)-(N-methyl-2-pipecolyl)-carbinol (V) 石油エーテルより再結晶し mp 98~100° の無色針状晶.

Di-(2'-thienyl)-(N-methyl-2-pipecolyl)-carbinol (VI) アルコールより再結晶し mp 98° の無色針状晶
C₁₆H₂₁NOS₂ 計算値 C 62.5, H 6.9, N 4.55, 実験値 C 62.4, H 6.85, N 4.75.

カルビノール類の脱水によるエチレン化合物 (VII, VIII, IX) の合成 カルビノール又はその塩酸塩を氷酢に溶解し, 濃塩酸を加えて還流又は水浴上暫時加温後, 減圧で溶媒を留去し, その残渣に少量の水を加えて濃アンモニヤ水でアルカリ性にしてエーテル抽出し, 芒硝で乾燥後エーテルを留去して減圧蒸留に附する.

Table II

	原 料 (g)	氷 酢 (cc)	濃塩酸 (cc)	反応条件	bp (°C)	生 成 物	得量及び収率
1	IV-HCl 2.3	15	4	還流 30 分	bp ₃ 161~163	R=R'=C ₆ H ₅ (VII)	1.3 g 70%
2	V 0.6	5	1	〃	bp ₅ 170~174	R=C ₆ H ₅ R'=C ₄ H ₄ S (VIII)	0.4 g 76%
3	VI 2.2	13	4	水浴上 20分	bp ₄ 175~180	R=R'=C ₄ H ₄ S (IX)	1.7 g 79%

Table III

化合物	状 体			計 算 値			実 験 値		
				C	H	N	C	H	N
VII	黄色粘稠油	ピクラー ト mp 167~169° (アセトンエーテル)	C ₂₆ H ₂₆ O ₇ N ₄	61.7	5.2	11.1	61.7	5.3	11.3
VIII	〃	〃 mp 134~136° (アルコール)	C ₂₄ H ₂₄ O ₇ N ₄ S	56.2	4.7	11.0	56.3	4.8	11.2
IX	〃	塩酸塩 mp 107~109° (アセトンエーテル)	C ₁₆ H ₂₀ NS ₂ Cl·H ₂ O	55.9	6.5	4.1	55.8	6.7	4.2

田辺製薬株式会社大阪研究所

Summary

Six kinds of compounds, of the following general formulae, were prepared in order to find a powerful analgesic.

For their preparation, Grignard reagent or lithium compound was applied to N-me-

thyl-2-phenacylpiperidine or ethyl N-methylpiperidyl-2-acetate, and the carbinols thereby formed were boiled with hydrochloric acid in glacial acetic acid solution to form the corresponding ethylene compounds.

(Received May 27, 1953)

213. 富田真雄, 高橋孝三: Diphenyl Ether を基核とする数種のアンモニウム化合物の合成

Masao Tomita and Kohzo Takahashi: Syntheses of Ammonium Compounds Containing Diphenyl Ether Nucleus.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto*)

最近外科領域に於て tubocurarine chloride (I) が筋弛緩剤として使用されるに至るや, クラール様作用を有する化合物の合成に関する研究が多数報告¹⁾されている. tubocurarine chloride は diphenyl ether を構成するエーテル型酸素をその分子中に有する biscoclaurine 型塩基の一つであり, その化学構造とクラール様作用の関係についても種々論議が行われ, 例えばこの型の分子に於ける2個の窒素原子間の距離がクラール様作用の発現に重要な一因子である等の報告がある. しかし一般にアンモニウム型化合物にはその作用の強弱, 或いは副作用の差異こそあれ多少なりともクラール様作用を有するものが多い.

著者等は diphenyl ether を基核とするアンモニウム化合物についてそのクラール様作用を試験する目的を以て文献未記載の数種のこの型の化合物を合成したのでここに報告する. 今回著者等の合成した物質は 4,4'-bis(dimethylamino)diphenyl ether dimethiodide (II), 4,4'-bis(dimethylaminomethyl)diphenyl ether dimethiodide (III) 及び 2-methoxy-5,4'-bis(dimethylaminomethyl)diphenyl ether dimethiodide (IV) の3種並びに尙比較のための 4,4'-bis(dimethylaminomethyl)biphenyl dimethiodide (V) である.

この中で 4,4'-bis(dimethylamino)diphenyl ether は既に Reynolds²⁾ により合成されているが, その dimethiodide (II) に関しては文献に記載がない. 同氏は 4,4'-dinitrodiphenyl ether を還元するのに Raney-Ni を使用しているが著者等は錫と塩酸を用いて 78% の良好な収量を以て対応する 4,4'-diamino 体を得, 次で常法により目的の (II) 物質を合成した.

又 (III), (IV) 及び (V) 物質の合成法は実験の部に記載したように diphenyl ether, 2-methoxydiphenyl

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 熊谷, 小沢, 恩田: “薬学の進歩” 第I集 (1) 31 (1952); 熊谷, 江橋: “薬学の進歩” 第I集 (2) 53 (1952).

2) G. A. Reynolds: J. Am. Chem. Soc. **73**, 4996 (1951).