80. 寺川敏治：鎮痙剤の研究（第4報） α -アミノフェニル酢酸エステル及び
 β -アミノフェニルエチルアルコールの N-第3級アミノアセチル誘導体の合成

Toshiji Terakawa: Antispasmodics. IV. Synthesis of N-*tert*-Aminoacetyl
 Derivatives of α -Aminophenylacetic Ester and β -Aminophenylethyl Alcohol.

(Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.*)

著者は第1報**に於いて α -Aminophenylessigester 及び β -Aminophenyläthylalkohol の N-*tert*-Aminoäthyl 誘導体を合成したが今回は N-*tert*-Aminoäthyl 基を N-*tert*-Aminoacetyl 基に代えた題記化合物を合成した。

モノクロル酢酸メチルエステルに各種アミンを作用させて N-*tert*-Aminoessigmethylester を合成し之と α -Aminophenylessigisoamylester (I) 又は β -Aminophenyläthylalkohol (III) と作用させて題記化合物を合成し之等のメトブロミド及びアセチル誘導体を合成した。モノクロル酢酸のエステル化は硫酸を附加剤として行つたが¹⁾ 収率を向上させる目的で更に無水硫酸アルミニウムを添加してみたが²⁾ 殆んど其の効果を認めなかつた。モノクロル酢酸メチルエステルに各種アミン例えばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン及びピペリジンに作用して夫々 Dimethylamino-, Diäthylamino- 及び Piperidino-essigmethylester を合成した³⁾。但しジイソプロピルアミンのみはモノクロル酢酸エステルとは反応せずモノブロム酢酸メチルエステル⁴⁾ と反応して Diisopropylaminoessigmethylester を合成した。之等の各種第3級アミノ酢酸エステルと α -aminophenylessigisoamylester (I) 又は β -Aminophenyläthylalkohol (III) と溶媒なしに煮沸反応させて夫々 N-Dimethylaminoacetyl-, N-Diäthylaminoacetyl-, N-Diisopropylaminoacetyl-, N-Piperidinoacetyl- の α -Aminophenylessigisoamylester 誘導体 (II) 及び β -Aminophenyläthylalkohol 誘導体 (IV) を合成した。(IV) 合成の別法として β -Aminophenyläthylalkohol にモノクロル酢酸クロリドを作用させて N-Chloracetyl-amino- β -aminophenyläthylalkohol (V) を作り之にジメチルアミンを作用させて (VI) を合成する事が出来た。然し (IV) の合成に於いてアミノアチル基が (III) の N 位か、O 位か何れにも縮合する可能性が考えられるが (IV) の第4級アンモニウム塩が生成する事から N 位に縮合していると思われる。上記縮合物 (II) 及び (IV) にメチルブロミドを作用させて各種の第4級アンモニウム塩を合成した。この中、4種が結晶し1種 O-Pikrat として結晶し3種は結晶しなかつた、又 (IV) をアセチル化して各種の O-Acetyl 化合物を合成した。之等の実験結果は Table I, II に示した。

Table I. $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCOOC}_5\text{H}_{11}(\text{iso})$

No.	NR	Kp °C (mm)	NHCOCH_2NR	Fp °C	メトブロミド Fp °C
VII	N(CH ₃) ₂	167~170(0.25)	過塩素酸塩	127~128	224~225
VIII	N(C ₂ H ₅) ₂	186~189(0.28)	Styphnat	134~135	167~168
IX	N(<i>iso</i> C ₃ H ₇) ₂	179~186(0.01)	Styphnat	137~138	O-Pikrat 139.5~140.5
X	N	194 (0.2)	Oxalat	154~155	79.5~80.5

* Hiwada-cho, Shimokyo-ku, Kyoto.

1) Conrad: Ann. 188, 218 (1877).

3) Wedekind: Ber. 35, 182 (1902).

** 本誌 73, 1327, 1330, 1334 (1953).

2) 小竹, 藤田: 理研彙報 7, 736 (1928).

4) Auwers, Bernhardt: Ibid. 24, 2218 (1891).

Table II. $C_6H_5CHCH_2OH$
 $NHCOCH_2NR$

No.	NR	Kp °C (mm)	Fp °C	メチルプロミド Fp °C	アセチル体	
					Kp °C (mm.)	Fp °C
XI	$N(CH_3)_2$	184~188(5.5)	Pikrat	201 (Zp)	180 (6)	Styphnat 142~143
XIV	$N(C_2H_5)_2$	197~200(6)	Pikrat	154	195~196(5.5)	Pikrat 147~148
XV	$N(iso-C_3H_7)_2$	181~183(0.06)	Styphnat	192~194 195	169~173(0.07)	Pikrat 158~160
XVI	$N\langle H \rangle$	212~214(5)	Styphnat	167	205 (5.5)	

これ等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って報告する。本研究に終始御指導、御鞭撻を賜わった刈米教授に謹謝すると共に御激励を賜わった植田高三、宮崎道治、小原正郎の諸氏、御助力をいただいた辻井安吉氏並びに元素分析の労をとられた岩田秀子氏に感謝する。

実 験 の 部

第3級アミノ酢酸メチルエステルの合成 各種第2級アミン 2 mol を 10 倍量のベンゾールに溶解しモノクロル (又はブロム) 酢酸メチルエステル 1 mol を氷冷しつつ徐々に加え時々振盪して一夜放置。水浴中に半時間還流せしめ冷後塩酸酸性となしベンゾール層を除きエーテルで洗滌後苛性ソーダアルカリ性となしエーテル抽出す。無水炭酸カリで乾燥後減圧蒸留す。著者の行つた化合物の沸点及び収率次の如し。 $(CH_3)_2NCH_2COOCH_3$, 50~53° (30 mm), 55.8%; $(C_2H_5)_2NCH_2COOCH_3$, 84.5~85.5° (57 mm), 61.6%; $(iso-C_3H_7)_2NCH_2COOCH_3$, 81~83° (21 mm), 61.6%; $\langle H \rangle N-CH_2COOCH_3$, 60~62.5° (5 mm), 79.9%。

N-Dimethylaminoacetyl- α -aminophenylessigisoamylester (VII) (I) 4.3 g と Dimethylaminoessigester 3 g とを浴温 190~200° に 4 時間加熱し減圧蒸留。Kp_{0.25} 167~170°, 収量 1.5 g, 過塩素酸塩は含水メタノールから再結、無色針状品, Fp 127~128°, $C_{17}H_{27}O_7N_2Cl$ 計算値 C 50.47, H 6.69, N 6.89, 実験値 C 50.47, H 6.83, N 6.92。

Brommethylat: (VII) 1 g とメチルプロミドの 20%メタノール溶液 1.6 g を合すると結晶析出, 封管中に 6 時間 100° に加熱。反応後水に溶かして不溶分を除き水溶液を乾固しアセトン, メタノール混液から再結, 無色鱗片状品, Fp 224~225°, $C_{18}H_{29}O_8N_2Br$ 計算値 N 6.98, 実験値 N 6.67。

N-Diäthylaminoacetyl- α -aminophenylessigisoamylester (VIII) (I) 2 g と Diäthylaminoessigmethylester 5 g とから (VII) と同様に反応処理。Kp_{0.4} 190~195°, 収量 1 g, Styphnat はアルコールから再結, 黄色針状品, Fp 134~135°, $C_{25}H_{33}O_{11}N_5$ 計算値 C 51.81, H 5.74, N 12.09, 実験値 C 51.97, H 5.59, N 11.93。

Brommethylat: (VIII) 2 g とメチルプロミドの 20%メタノール溶液 3 g とから (VII) の場合と同様に反応処理, 析出した結晶はアセトンから再結, 無色柱状品, Fp 167~168°, 上尾阪本法によりブロムを定量。 $C_{30}H_{33}O_9N_2Br$ 計算値 Br 18.47, 実験値 Br 18.47。

N-Diisopropylaminoacetyl- α -aminophenylessigisoamylester (IX) (I) 4 g と Diisopropylaminoessigmethylester 6 g とから (VII) と同様に反応処理。Kp_{0.01} 179~186°, 収量 1.3 g, Styphnat はアルコールから再結, 黄色板状品, Fp 137~138°, $C_{27}H_{37}O_{11}N_5$ 計算値 C 53.37, H 6.14, N 11.53, 実験値 C 53.22, H 6.04, N 11.80。

Brommethylat: (IX) 1 g とメチルプロミドの 20%メタノール溶液 1.5 g とから (VII) の場合と同様に反応処理, 結晶しない為 O-Pikrat とす。含水アセトンより再結, 黄色針状品, Fp 139.5~140.5°, $C_{28}H_{39}O_{10}N_5$ 計算値 N 11.56, 実験値 N 11.56。

N-Piperidinoacetyl- α -aminophenylessigisoamylester (X) (I) 10 g と Piperidinoessigmethylester 9.4 g から (VII) と同様に反応処理, Kp_{0.2} 194°, 収量 7.1 g, Oxalat はアセトン, メタノール混液から再結, Fp 154~155°, $C_{22}H_{32}O_7N_2$ 計算値 C 60.51, H 7.39, N 6.42, 実験値 C 60.33, H 7.09, N 6.52。

Brommethylat: (X) 2 g とメチルプロミドの 20%メタノール溶液 2.8 g から (VII) の場合と同様に反応処理, 析出した結晶はアセトンから再結, 無色針状品, Fp 79.5~80.5°, $C_{21}H_{33}O_9N_2Br$ 計算値 N 6.35, 実験値 N 6.14。

N-Dimethylaminoacetyl- β -aminophenyläthylalkohol (XI) (III) 6 g と Dimethylaminoessigmethylester 6 g とを浴温 185~195° に 4 時間還流し減圧蒸留, Kp_{5.5} 184~188°, 収量 6.4 g, Pikrat はメタノールから再結, 黄色針状品, Zp 201°, $C_{18}H_{21}O_9N_5$ 計算値 C 47.88, H 4.69, N 15.52, 実験値 C 48.17, H 4.78, N 15.80。

Acetyl 体: (XI) 2 g, 無水酢酸 2 g 及びピリジン 5 cc を混じ数分間水浴中に加温し減圧蒸留, Kp₆ 180°, 収量 2 g, Styphnat はアルコールから再結, 黄色針状品, Fp 142~143°. $C_{20}H_{25}O_{11}N_5$ 計算値 N 13.75, 実験

値 N 13.35.

Brommethylat: (XI) 1 g とメチルプロミドの 20%メタノール溶液 2.2 g を 100° に 6 時間反応し水に溶かして不溶物を除き母液を蒸発乾固 O-Pikrat $C_{19}H_{25}O_9N_5$ 計算値 N 15.05, 実験値 N 14.81.

N-Chloroacetyl- β -aminophenyläthylalkohol (XII) (III) 7.5 g のベンゾール 50 cc 溶液に炭酸カリ 13 g を加え酢酸クロリド 6.1 g のベンゾール 10 cc 溶液を氷冷しつつ徐々に加える, 水浴中で 15 分間煮沸すると液性は酸性から弱アルカリ性となる. 冷後析出した結晶を母液に水を加えて炭酸カリを溶かし吸母す. 残渣はベンゾールから再結, 白色板状晶, Fp 112~113°, 収量 5.5 g, $C_{10}H_{12}O_2NCl$ 計算値 N 6.55, 実験値 N 6.66.

N-Dimethylaminoacetyl- β -aminophenyläthylalkohol (XIII) (VII) 5 g をベンゾール 100 cc にとかしジメチルアミン 3.5 g をベンゾール 20 cc に吸収させた溶液と合し封管内 (100°) で 8 時間半反応, 冷後析出したジメチルアミン塩酸塩を母液に母液はベンゾールを留去し減圧蒸留, Kp₆ 180°, Pikrat は Zp 200°, (IX) の Pikrat と混融するも融点降下せず.

N-Diäthylaminoacetyl- β -aminophenyläthylalkohol (XIV) (III) 4 g と Diäthylaminoessigmethyl-ester 4 g から (XI) と同様に反応処理, Kp_{5.5} 200~203°, 収量 4.5 g, Pikrat はメタノールから再結, 黄色ブリズム晶, Fp 154°, $C_{20}H_{25}O_9N_5$ 計算値 C 50.10, H 5.25, N 14.60, 実験値 C 50.14, H 5.11, N 14.78.

Acetyl 体: (XIV) 2 g, 無水酢酸 2 g 及びピリジン 5 cc を (XI) の場合と同様に反応処理, Kp_{5.5} 195~196°, Pikrat は黄色葉状晶として含水メタノールから再結, Fp 147~148°, $C_{22}H_{27}O_{11}N_5$ 計算値 C 49.16, H 5.06, N 13.03, 実験値 C 49.45, H 5.36, N 13.05.

Brommethylat: (XIV) 1 g, メチルプロミドの 20%メタノール溶液 1.9 g から (XI) の場合と同様に反応処理, O-Pikrat とす. $C_{21}H_{27}O_9N_5$ 計算値 N 14.19, 実験値 N 13.91.

N-Diisopropylaminoacetyl- β -aminophenyläthylalkohol (XV) (III) 5 g と Diisopropylaminoessigmethyl-ester 5.5 g とを (XI) と同様に反応処理, Kp_{0.06} 181~183°, 収量 4.5 g, Styphnat はアルコールから再結, 黄色ブリズム晶, [Zp 192~194°, $C_{20}H_{29}O_{10}N_5$ 計算値 C 50.46, H 5.58, N 13.38, 実験値 C 50.31, H 5.79, N 13.17.

Acetyl 体: (XV) 1.5 g, 無水酢酸 1.5 g 及びピリジン 5 cc から (XI) の場合と同様に反応処理, Kp_{0.07} 169~173°, Pikrat はメタノールから再結, 黄色針状晶, Fp 158~160°, $C_{24}H_{31}O_{10}N_5$ 計算値 N 12.75, 実験値 N 12.78.

Brommethylat: (XV) 1 g とメチルプロミドの 20%メタノール溶液 1.5 g から (XI) の場合と同様に反応処理, O-Pikrat は含水アセトンより再結, 黄色針状晶, Fp 139.5~141.5°, $C_{28}H_{39}O_{10}N_5$ 計算値 N 11.56, 実験値 N 11.56.

N-Piperidinoacetyl- β -aminophenyläthylalkohol (XVI) (III) 2 g と Piperidinoessigmethyl-ester 2.3 g とを (XI) と同様に反応処理, Kp₅ 210~214°, 収量 2.0 g, Styphnat はメタノールから再結, 黄色板状晶, Fp 167°, $C_{21}H_{25}O_{10}N_5$ 計算値 C 49.70, H 4.96, N 13.80, 実験値 C 49.71, H 4.83, N 13.89.

Acetyl 体: (XVI) 2 g, 無水酢酸 2 g 及びピリジン 5 cc とから (XI) の場合と同様に反応処理, Kp_{5.5} 202~205°, 1.3 g 微黄色粘稠油, $C_{17}H_{24}O_3N_2$ 計算値 N 9.20, 実験値 N 9.14.

Brommethylat (XVI) 1 g, メチルプロミドの 20%メタノール溶液 1.8 g から (XI) の場合と同様に反応処理, O-Pikrat とす. $C_{23}H_{27}O_9N_5$ 計算値 N 13.86, 実験値 N 13.91.

藤沢薬品工業株式会社研究所

Summary

Methyl esters of tertiary aminoacetic acids were prepared by the application of various secondary amines to methyl monochloroacetate. Reaction of the former with isoamyl α -aminophenylacetate yielded four kinds of isoamyl N-*tert*-aminoacetyl- α -aminophenylacetate from which their respective methobromides were obtained. Four kinds of N-*tert*-aminoacetyl- β -aminophenylethyl alcohols and their acetyl compounds and methobromides were prepared by the reaction of methyl *tert*-aminoacetate and β -aminophenylethyl alcohol.

(Received January 20, 1954)