202. 栗原藤三郎, 丹羽弘司, 千葉勝一: γ -アルキルアミノプロパノール類の合成Tozaburo Kurihara, Hiroshi Niwa, and Katsuichi Chiba: Synthesis of γ -Alkylaminopropanols.

(Tohoku College of Pharmacy*)

γ -アルキルアミノプロパノール類は米国などでは麻酔剤, 鎮痛剤等¹⁾の側鎖として, しばしば用いられその誘導体はかなり有効な生理作用を示しているが, 我が国では殆んど用いられていない。これは本物質の合成が困難である事も一つの理由と考えられる。即ち従来は α, γ -プロピレングリコール²⁾からの誘導, エチレンチアンヒドリンの接触還元³⁾等によつて原料や収量などの点で困難があるためと思われる。著者等はアリルアルコールに直接アミン類を附加させて γ -アルキルアミノプロパノール類を得る方法を試みた。一般にアンモニア, アミン等は isolated double bond には附加困難であるが, アリルアルコールでは弱いながらも β 炭素は +I 効果を受けて居り, アクリル酸⁴⁾, アクリルニトリル⁵⁾等のように附加が容易ではないとしても尙おアミン類の附加を受けなくはないと推定され, 又 Hromatka⁶⁾等によつても若干の報告がなされている。附加の位置も OH の電子親和力により γ 位と推定したが実験によつても γ 体が得られた。次に本反応の過程及び後処理は次の如くである。アリルアルコールをオートクレーブに入れ, ナトリウム等の触媒及びアミン類を加え 100~150° に Table I に示した時間油浴中に加熱し, 冷後反応混合物を取り出し先ず過剰のアミンを留去し更にアリルアルコールを蒸留回収する。しかしナトリウムが多く用いられた際にはアリルアルコールとの固塊を生成しているから温湯でこれを溶かし希塩酸酸性とし浮上する油分は分液し, 次いで水溶液の部分をアルカリ性として析出する塩基を分け更にエーテルで反覆抽出を行い, これを合して炭酸カリで乾燥後減圧下に蒸留を行つて目的物質を分離し更に塩酸塩又はピクラート等として確認した。触媒としては極性物質即ちナトリウム, アルコラート, 苛性カリ, 硫酸アンモン, 酢酸アンモン等を使用した。これらの性能を比較するとナトリウム, 酢酸アンモンが最も有効で他のものは殆んど無効力であつた。ナトリウムはアリルアルコールに対して 1/10~1/20 量が好適であるが, ナトリウムの過剰は油状物の生成を多くする。この油状物はナトリウム過量の場合や加熱温度の上昇によつて増大し, この部分を精溜すると bp 175~180° で分子量測定では 166.9 を示し窒素を含まないことからアリルアルコールの重合体とも考えられるがその詳細は未検討である。さてアンモニア及び第1級, 第2級アミンの場合の生成物を見ると Table I のようにプロピル, ブチルアミン等が最高収量を示した。一般に原料アミン量を多くし温度を低くすると収量が増加する。高次反応体としては高沸点のアルキルジプロパノールアミン等を生成したが, これは分留や Hinsberg 法などで確認した。しかし此れ等第2, 3級アミンの生成は予想外に少ないのは本附加反応の困難性によると考えられる。炭素数が大きい脂肪族アミンや芳香系のアミンは反応を起さず原料の回収に止つた。又液体アンモニアとの反応はアリルアルコールに対し計算量の4倍の新たに蒸留した液体アンモニアを常温又は 90°, 85 気圧で反応させたが何れも反応不十分と思われ, アミノプロパノールの生成は僅少に止まつた。次に第2級アミンのアリルアルコールに対する反応は Table II に示す如くジエチルアミンが最も収量よく反応生成物を与えた。この場合第一級アミンに於ける様に高次反応体は見られなかつた。ビベリジン, モルホリン等はアミンとしての活性が大きく, イオン化恒数⁷⁾も 1.6×10^{-3} , 2.4×10^{-6} でジエチルアミンの 1.2×10^{-3} と接近した値をもつに拘らず, ジエチルアミンの場合よりも収量が低下することは分子の形態によるものと考えられる。次いでアリルアルコール誘導体としてのアリルベンゾエート及び p -ニトロアリルベンゾエートに対するジメチルアミン, ジエチルアミンの直接附加反応をも行つたが $-\text{COOCH}=\text{CH}_2$ のカルボニルがアリル基の二

* Nankozawa, Odahara, haramachi Sendai.

1) New and Nonofficial Remedies 1950, 1952: Mervill. E. Speeter: J. Am. Chem. Soc. 71, 59 (1949).

2) C. G. Derick: Ibid. 40, 545 (1918); C. S. Marvel: Ibid. 49, 2299 (1927).

3) 津田: 本誌 63, 544 (1943).

4) Allen, Drewitt: U. S. Pat. 2,527,510.

5) Whitmore: J. Am. Chem. Soc. 66, 725 (1944); Tarbell, Shakespear: J. Am. Chem. Soc. 68, 1217 (1946).

6) Otto Hromatka: Ber. 75 B, 131 (1942).

7) H. A. Bruson: "Org. Reactions" V 84; Burckhalter, Jones: J. Am. Chem. Soc. 65, 2014 (1943).

Table I. Reaction of Allyl Alcohol with Primary Amines

Amines	Catalyst	Time (hr.)	Temp. (°C)	Product	b.p. °C/mm.	Picrate m.p.(°C)	Yield (%)
NH ₃	Na	10	110~140	H ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	186	222	48
				HN(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂	107/9		2
				N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₃	127~128/5		trace
	CH ₃ COONH ₄	10					15
	C ₂ H ₅ ONa	10	110~125				12
	(NH ₄) ₂ SO ₄	10		H ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH			—
	(NH ₄) ₂ MoO ₄	10					—
	CaCl ₂ ·2 NH ₃	10					—
CH ₃ NH ₂	Na	10	120~150	CH ₃ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	167~169	92~94	30
				CH ₃ N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH) ₂	164~165/13	136	2
C ₂ H ₅ NH ₂	Na	10	120~150	C ₂ H ₅ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH*	87/16	86~87	35
C ₃ H ₇ NH ₂	Na + CH ₃ COONH ₄	7~10	120~150	C ₃ H ₇ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH*	199~200	92~93	60
C ₄ H ₉ NH ₂	Na	6~10	110~140	C ₄ H ₉ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH*	213~215	66~67	60
C ₅ H ₁₁ NH ₂	Na	10	110~150	C ₅ H ₁₁ NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH*	233	61~63	42
C ₁₀ H ₂₁ NH ₂	Na	10	110~150	—	—	—	—
CH ₂ NH ₂	Na	10	120~150	—	—	—	—
Liq. NH ₃	—	5	13	H ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH			trace
Liq. NH ₃	Na	2	90	H ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH			trace

アミンはアリルアルコール 1 mol に対して 1.5 mol の割合に使用した。

* ジブロパノールアミン類は未検討。

Table II. Reaction of Allyl Alcohol with Primary Amines

Amines	Catalyst	Time (hr.)	Temp. (°C)	Product	b.p. °C/mm.	Yield (%)
$\text{CH}_3 > \text{NH}$	Na	10	120~140	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	163~164	30
$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{NH}$	Na	5~10	120~150	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	78/12	50
	CH ₃ COONH ₄					
	C ₂ H ₅ ONa NaOH	10	120~150	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	78/12	50
$\text{C}_3\text{H}_7 > \text{NH}$	Na	10	120~150	(C ₃ H ₇)NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	210~220	30
$\text{C}_4\text{H}_9 > \text{NH}$	Na	10	120~150	(C ₄ H ₉) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	115~116/8	28
$\text{C}_5\text{H}_{11} > \text{NH}$	Na	10	120~150	(C ₅ H ₁₁) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	103~105/1.8	30
NH	Na	3~8	120~150	NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	149/68	34
NH	Na	10	120~150	NCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	126~163	30

Table III. Reaction of Allyl benzoate with Amines

Amines	Catalyst	Time (hr.)	Temp. (°C)	Product	Hydrochloride m.p.(°C)	Yield (%)
COOCH ₂ CH=CH ₂	$\text{CH}_3 > \text{NH}$	Na	8 110~130	$\text{CH}_3 > \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$	154	30
	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{NH}$	Na	8 110~130	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OOC}$	169	25
COOCH ₂ CH=CH ₂	$\text{CH}_3 > \text{NH}$	Na	8 110~130	$\text{CH}_3 > \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OOC}$	161	40
	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{NH}$	Na	8 110~130	$\text{C}_2\text{H}_5 > \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OOC}$	185	51

重結合に影響を与え附加を容易にすると推定したからである。この結果は Table III に示す如くアリルベンゾエートの場合収量は不良であるが、*p*-ニトロ体では収率が上昇する。本物質は既にかなり強い麻酔性を示した。又この場合に触媒を用いずに拘わらず mp 207~209° の黄色結晶を得たが、分子量 410 であり 2 分子重合体と考えられる。

本研究に際して液安使用の便を与えられた東北大学非水化学研究所島海所長に謝意を表し、元素分析を行われた戸田氏に感謝する。

実 験 の 部

γ -アミノプロパノール (I) 無水メタノール 20 cc に乾燥アンモニアガスを導入して 6 g 相当量を含有せしめるようにする。これをアリルアルコール 8.2 g に金属ナトリウム 0.2 g を加え溶解せしめた溶液に加えてステンレス製オートクレーブに入れ油浴中に 100~120° に 10 時間加熱反応させる。冷後内容物を取り出して過剰のアンモニアを去り少量の水を加えてアリルアルコールを分解し上層層を取り、乾燥しメタノール及びアリルアルコールを分解する。次いで温度を上昇させ bp 185~187° のアミノプロパノールを集める。収量 3.9 g、このものの少量にピクリン酸のメタノール溶液を加えると直ちに黄色針状結晶を析出する。これをアルコールから再結晶すると mp 222° で文献記載⁸⁾の融点と一致する。bp₅ 127~128° で蒸留する 1.4 g のアミンはジプロパノールアミンである。アンモニア性メタノールの代りに新に蒸留した液体アンモニア 33 cc にアリルアルコール 16.5 g を加えて 90° に 85 気圧で 5 時間反応させ、冷後液安を去り残留物を分留した際には収量は僅微であった。

γ -プロピルアミノプロパノール (II) アリルアルコール 10 g にナトリウム 0.2 g を加えてとかし、更に酢酸アンモン 0.1 g を触媒として加える。これにプロピルアミン 15 g を加えオートクレーブ中で 7 時間 130~150° に加熱、後反応物からプロピルアミンを蒸留し残渣に希塩酸少量を加えて塩基を溶解させ水層を分取し、エーテルで振り水に溶解したアリルアルコールを除き、次いで苛性ソーダでアルカリ性として塩析し塩基を可及的に浮上させる。これを分液し水層はエーテルで 3 回抽出し両者を合して芒硝で乾燥後エーテルを去り、残留した塩基を分取し蒸留し bp 199~200° のプロピルアミノプロパノール 4.3 g を得た。ピクラートは mp 92~93°。黄色葉状結晶。C₁₂H₁₈O₃N₄ 計算値 N 16.18, 実験値 N 16.33。残留する物質は bp₇₄ 153~156° で蒸留するやや重い塩基でトルエンスルホクロライドと反応して mp 56~59° の *p*-トルエン- γ -プロピルジプロパノールスルホンアマイドを与えるが、本品はアルカリにも溶解せず第 2 級アミンの性質を示す。

塩基性を有しない油分の検討 (III) 附加反応の際に酸及び水に溶解しない油分が多少とも生成するが、これを集めて蒸留し、アリルアルコールを回収し次に bp 175~180° の部分を集める。これはメントール様臭気をもちアリルアルコールのような刺戟臭はなく、生成量は不定である。無極性溶媒によく溶解する。ベンゼン中で氷点降下を測定すると分子量 166.9 を与える。

γ -モルホリノプロパノール (IV) モルホリン 7 g をアリルアルコール 17 g にナトリウム 1 g を溶解させた液に加えて 150° に 6 時間反応させ、反応後上記と同様に処理蒸留して bp 162~163° の部を集める。収量 3.4 g。C₇H₁₅O₃N 計算値 N 9.65, 実験値 N 9.59。

γ -ジェチルアミノプロピル-*p*-ニトロベンゾエート塩酸塩 (V) アリル-*p*-ニトロベンゾエート⁹⁾ 3.5 g にジェチルアミン 0.8 g を加えてオートクレーブ中に 3 時間 80~90° に加温する。反応混合物から過剰のジェチルアミンを留去し残渣をエーテルに溶解し希塩酸で振盪し塩基を移行させる。水層を分取してアルカリ性になると黄色油状物が析出するが放置すると固化する。アセトンから再結晶し乾燥エーテルに溶解し乾燥塩酸ガスを導入すると塩酸塩が沈澱する。無水アルコールから再結晶すると mp 189° のものを得る。収量 1.5 g。このものは文献所載¹⁰⁾の *p*-ニトロ安息香酸ジェチルアミノプロピルエステルと一致する。

γ -ジェチルアミノプロピルベンゾエート (VI) 安息香酸アリルエステル 5 g にジェチルアミン 2.5 g を混じ、ナトリウム 0.1 g を加えて 100~110° に 5 時間加圧庫中に加熱反応させ、冷後ジェチルアミンを留去し残部をエーテルにとかし希塩酸で振盪する。水層をアルカリ性として析出する物質をエーテルで抽出し、エーテル液を芒硝にて乾燥後塩酸ガスを通じ塩酸塩を沈澱させる。mp 169°, 収量 2 g ナトリウムの添加を行わずに反応を行った際にも反応生成物には大差なかった。

重合体の検索 (VII) (V) の反応で塩酸に溶解せずエーテルにも比較的難溶な固体を生ずる。ベンゾールから再結晶すると mp 207~208° の淡黄色の針状結晶を得た。ベンゾール溶液で分子量を測定すると 410 である。C₂₀H₁₈O₃N₂ 計算値 N 6.76, 実験値 N 6.17。

東北薬科大学

8) Ludwig Knorr : Ber. **31**, 1071 (1898).

9) Adams, Mitbarb; J. Am. Chem. Soc. **48**, 1768 (1926); Fairbourn, Foster : J. Chem. Soc. **1926**, 3147.

10) Oliver, Kamm : J. Am. Chem. Soc. **43**, 1031 (1920).

Summary

γ -Amino- and γ -alkylamino-propanols were obtained by the direct addition of ammonia, liquid ammonia, or primary and secondary amines to allyl alcohol, with sodium alkoxide or ammonium acetate as a catalyst, by heating in a pressurized vessel for 7~10 hours at 100~150°. Aminopropanols were obtained in 20~60% yield in the reaction with ammonia and primary amines, but dipropanolamine was also formed as a by-product. Moreover, some non-basic oily substance, assumed to be the polymer of allyl alcohol, was also obtained. By the addition of an amine to allyl *p*-nitrobenzoate, dialkylaminopropyl *p*-nitrobenzoate was obtained in one step.

(Received April 30, 1954)

203. 藤田路一, 古谷 力*, 川名 明**: 番椒の研究 (第1報)***

Capsaicin の新定量法

Mitiiti Fujita, Tsutomu Furuya*, and Akira Kawana**: Studies on Japanese Capsicum. I. Colorimetric Determination of Capsaicin by Paper Partition Chromatography.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo,* and Chiba Forestry Experimental Station, Agricultural Faculty, University of Tokyo**)

番椒は香味料及び薬用の目的に生産され輸出品としても重要である。国内栽培のトウガラシ *Capsicum annuum* L. には多くの種類があり。従つて番椒の市場における品種名及び産地による商品名も少くないが、これらはヤブサ var. *fasciculatum* Irish. とタカノツメ var. *parvo-acuminatum* Makino の2系統に分類される。それらの品質は特産地の名称を重視し辛味と外観、色沢によつて等級をつけているが現在では色彩の良否だけに依存し辛味の強弱については何等の科学的方法も用いられていない。著者等は辛味成分とされる capsaicin の至適な定量法を見出す目的で本実験を行つた。その際試料の果実は純糸度が最も高く辛味その他の品質が優秀と認められているヤブサ系八房とタカノツメ系鷹ノ爪を選び、また両種を暖地において逐年的に隔離栽培し得た次代の果実を比較し更に市販のトウガラシチンキにつき測定を試み好結果を得た。著者等の方法はエキスその他の製剤にも利用可能であることを実験的に認めた。

capsaicin の定量法に関しては従来 Wasicky, Klein¹⁾ の辛味性の比較や Fodor²⁾ の vanadium oxytrichloride 及び Büchi, Hippenmeier³⁾ の phosphomolybdic acid による比色法が知られている。Wasicky 等の方法は人間の味覚に訴えるため極めて不正確であり、Fodor の法は Tice⁴⁾ が推奨したが Hayden, Jordan⁵⁾ は結果を信用し難いとし、また Büchi 等のそれは操作が複雑でかつ capsaicin の分離が不十分な点で精確度は疑わしい。

著者等は実験の部に記す操作で Büchi 等の法を改変し、番椒のアセトンエキスから paper partition chromatography により純粋分離した capsaicin を Beckman spectrophotometer で比色し、迅速かつ適確に定量することが出来た。

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

** Amatsu-machi, Awa-gun, Chiba-ken.

*** 日本薬学会年会講演 (1954 年 4 月).

1) Wasicky, Klein: Festschr. für A. Tschirch 357 (1926).

2) Fodor: Z. Untersuch. Lebensm. **61**, 94 (1931).

3) Büchi, Hippenmeier: Pharm. Acta Helv. **23**, 327, 353 (1948).

4) Tice: Am. J. Pharm. **105**, 320 (1933).

5) Hayden, Jordan: J. Am. Pharm. Assoc. **30**, 107 (1941).