band である。また *p*-nitrobenzeneazoresorcinol が $\text{Mg}(\text{OH})_2$ に吸着された青色は 620 $\text{m}\mu$ 近辺に band があらわれた時の色であるからこの場合の構造を以上述べたイオンの共鳴構造とは別に互変異性体の問題とするのは正しいであろう。前頁にイオンの共鳴構造を示した。

終りに御鞭撻を賜わった鶴飼先生に感謝する。またスペクトル測定に協力下さった野村氏に感謝する。

実 験 の 部

azoresorcinol は第 6 報において報告した際製造したものを使用した, 吸収スペクトル測定には UD 型 Beckmann spectrophotometer を使用し可視部は 10 $\text{m}\mu$ 間隔に, 紫外部は 5 $\text{m}\mu$ 間隔に吸光度を測定した。4-*o*-tolylazoresorcinol 系化合物は酸性, アルカリ性溶媒は共に 50% エタノールと, 0.1 *N* 塩酸あるいは 0.1 *N* 苛性ソーダの等量混合物であるが, *p*-nitrobenzeneazoresorcinol 系及び 4-phenylazoresorcinol 系では無水エタノールと, 0.1 *N* 塩酸あるいは 0.1 *N* 苛性ソーダの等量混合溶媒を使用した。

金沢大学薬学部

U.D.C. 547.586.2 : 615.782

66. 杉本典夫, 釘田博至, 重松 遷: 合成鎮痛剤の研究 (第 9 報*)

α -Phenyl- γ -*tert*-aminocroton 酸 ester 類の合成

Norio Sugimoto, Hiroshi Kugita, and Noboru Shigematsu: Studies on Synthetic Analgesics. IX. Preparation of Alkyl α -Phenyl- γ -*tert*-aminocrotonates.

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

Alkyl α -phenyl- γ -*tert*-aminocrotonates were synthesized as having the characteristic structures of the known synthetic analgesics, 4-phenyl-4-ethoxycarbonyl-N-methylpiperidine and 1,1-di(2'-thienyl)-3-dimethylaminobut-1-ene. Pharmacological tests revealed that (III) possessed the strongest action though it seemed to be much weaker than that of morphine.

(Received November 16, 1955)

1939 年 Eisleb 及び Schaumann¹⁾ が 4-phenyl-4-ethoxycarbonyl-N-methylpiperidine (I) を morphine 骨格の一部を形成する新しい誘導体として合成した。これが合成鎮痛剤として最初の化合物であつて, 次いでその他数種の合成鎮痛剤がここ数十年間に合成され臨床に利用されて来た。

その中で従来にない型の化合物として 1,1-di(2'-thienyl)-3-*tert*-aminobut-1-ene (II)²⁾ を挙げる事が出来る。この化合物は作用が morphine と同等か或いはそれ以上といわれている。

この種の 2 つの型の化合物を熟視すると phenyl 基または thienyl 基に直結する炭素は水素を所有しない事及びこの炭素より計算して第 3 番目の炭素に第 3 級塩基を所有する事が共に共通点であるといえよう。

今回われわれはこの 2 つの化合物の特徴を選択的に取入れた型即ち (I) 化合物及び (II) 化合物の点線位より矢印部を取り集めた alkyl α -phenyl- γ -*tert*-amino- γ -alkylcrotonate 類の化合物を合成し, 薬理試験を施行する事は非常に興味ある事と思われる。

* 第 8 報: 本誌 75, 658(1955).

** Honjo-Kawasaki, Ohyodo-ku, Osaka.

1) O. Eisleb, O. Schaumann: Deutsch. Medit. Wochenschrift 65, 967(1939).

2) D. W. Adamson, A. F. Green: Nature 165, 122(1950).

最初に α -phenylcrotonic acid 及び α -phenylethylideneacetic acid の合成であるが、これ等の化合物の合成法は Murray, Cloke³⁾ 法 (benzyl cyanide に propionaldehyde を縮合させ α -phenylethylideneacetoneitrile を合成しこれを鹼化する) に困難性が考えられるので Phillips⁴⁾ 法によつた。この方法は α -phenyl-*n*-aliphatic acid chloride にブロムを作用せしめ α -bromo 化合物とする。これをエタノールと加熱して α -bromo 酸 ester として一度精製し、過剰のエタノール性苛性カリと加熱する事により脱ブロム水素酸と共に鹼化して目的の酸を合成した。

このようにして合成された α -phenylcrotonic acid 及び phenylethylideneacetic acid は SOCl_2 と作用せしめ酸塩化物となし、各種の alcohol と加熱反応する事により対応する ester をそれぞれ合成した。

この ester 類は Karrer⁵⁾ 等の方法で N-bromosuccinimide と benzoyl peroxide を四塩化炭素中で反応して二重結合の隣位の methyl または methylene 基にブロムを導入した。この化合物は結晶化出来ずまた他の誘導体にも導けなかつたので、このまま次の反応に利用した。第二級アミン類を低温で一晩放置後 60~70° に加温して目的とする alkyl α -phenyl- γ -tert-amino- γ -alkylcrotonate 類を合成した。

Fig. 2.

収量は $\text{R}' = \text{H}$ の時は分子内でブロム水素酸として脱離する水素を所有しないので収量も良好であつたが、 $\text{R}' = \text{CH}_3$ の時は副反応として生成する分子内脱ブロム水素酸反応によつて収量は約 1/2 量に減少した。

薬理試験 京都大学医学部薬理学教室藤村 一博士によつて Haffner 法でマウスを使用して施行された結果は次のようであつた。

$\text{LD}_{50} = 1.5 \sim 2.2 \text{ mg/10 g}$ で毒性はやや強いようである。

				使用量 10 g 当り 0.5 mg
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{C}=\text{CH}-\text{CH}-\text{R}' \\ \quad \\ \text{R}''\text{OOC} \quad \text{NR}_2''' \end{array}$				効果
				分母：使用匹数；分子：有効匹数
1	$\text{R}' = \text{H}$	$\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$	$\text{R}''' = \text{CH}_3$	0/10
2	$\text{R}' = \text{H}$	$\text{R}'' = \text{iso-C}_3\text{H}_7$	$\text{R}''' = \text{H}$	3/10
3	$\text{R}' = \text{CH}_3$	$\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$	$\text{R}''' = \text{H}$	0
4	$\text{R}' = \text{H}$	$\text{R}'' = \text{H}$	$\text{R}''' = \text{C}_2\text{H}_5$	1/10
5	$\text{R}' = \text{H}$	$\text{R}'' = \text{iso-C}_3\text{H}_7$	$\text{R}''' = \text{CH}_3$	0
6	$\text{R}' = \text{H}$	$\text{R}'' = \text{iso-C}_4\text{H}_9$	$\text{R}''' = \text{H}$	2/10
対照	Morphine			0.1 mg/10 g 当り 5/10

作用の一番強いのは $\text{R}' = \text{CH}_3$, $\text{R}'' = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}''' = \text{CH}_3$ の場合であるが morphine と比較して相当に弱いようである。しかし morphine とは互に相乗的に作用を示す。

本研究に当り御鞭撻を賜つた菅沢教授並びに藤沢所長に謝意を表す。分析は東京研究所久道富美子、依田貞治男両氏により施行せられた。併せて感謝する。

実 験 の 部

Alkyl α -phenylcrotonate の合成 α -phenylcrotonic acid 1 mol に対し 1.1 mol のチオニルクロライド

3) J. V. Murray, J. B. Cloke : J. Am. Chem. Soc. 58, 2014(1936).

4) M. A. Phillips : J. Chem. Soc. 1942, 220.

5) P. Karrer : Helv. Chim. Acta 29, 573, 1191(1946).

ドを徐々に加えながら水浴上で加温反応せしむ。塩酸ガス及び亜硫酸ガスの発生止むに至ればそのまま夫々対応するアルコール類 (エチール, イソプロピル, 及びイソブチル) を 3~4 mol 加え水浴上で数時間加熱反応。反応後減圧下にアルコールを留去し残渣を水中に投入し, 析出する油状物はエーテル抽出し, 炭酸アルカリで洗滌, 水洗後乾燥。エーテルを留去, 残渣は減圧蒸留で精製。収量は 80~85%。

R'	R''	b.p. (°C) mm.
H	C ₂ H ₅	122~125 ₁₀
"	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	135~138 ₁₉
CH ₃	C ₂ H ₅	130~131 ₁₂
"	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	130~132 ₁₁
"	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	130~131 _{3.5}

Alkyl α -phenyl- γ -bromocrotonate の合成 一例を挙げ他の化合物も分子量の割合に応じて使用量を加減すれば反応は同様に進行する。

ethyl α -phenyl- γ -bromocrotonate: ethyl α -phenylcrotonate 4.8 g (1 mol), N-bromosuccinimide 4.7 g (1.05 mol), benzoyl peroxide 0.1 g 及び四塩化炭素 30 cc を加えて水浴上で加熱沸騰せしむ。bromo-succinimide は底部より次第に液面に浮遊し, 1.5~2.0 時間で反応は完結。冷却し遊離中の succinimide を浮取し, 母液を減圧下に留去す。残留物は 6.6 g 結晶化せず。また他の誘導体として証明され難いので次の反応にこのまま利用した。収量は定量的であるが純度は不明である。

Alkyl α -phenyl- γ -tert-aminocrotonate の合成 上記 alkyl bromocrotonate (1 mol) に約 4 mol の第二級アミンのベンゾール溶液を加え加圧瓶中に入れ, 常温で一夜放置し, 翌日ブローム水素酸塩の析出を認めるが水浴上で 60~70° で 3 時間反応せしめて反応を完結。冷却後水中に投入し, 希塩酸で酸性とし塩基性物質を抽出。塩酸水溶液はアルカリ性とし炭酸カリで塩析し析出する油をエーテルにて抽出。炭酸カリでエーテル層を乾燥し, エーテルを留去し, 残渣を減圧蒸留で精製。

R'	R''	R'''	b.p. (°C) mm.	収量 (%)	誘導体	計 算 値			実 験 値				
						C	H	N	C	H	N		
1	H	C ₂ H ₅	CH ₃	138~142 ₃	73	picrate m.p. 130~132° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₀ H ₂₂ O ₉ N ₄	51.95	4.8	12.15	51.65	5.0	12.15
2	#	iso-C ₃ H ₇	#	134~137 ₂	60	oxalate m.p. 152~153° 無色板状 (エタノール)	C ₁₇ H ₂₃ O ₆ N	60.5	6.85	41.5	60.3	6.85	4.35
3	CH ₃	C ₂ H ₅	#	137~140 ₃	47	picrate m.p. 160~161° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₁ H ₂₄ O ₉ N ₄	52.95	5.1	11.75	52.8	5.3	12.05
4	#	#	C ₂ H ₅	137~141 ₃	39	なし	C ₁₇ H ₂₅ O ₂ N	74.15	9.15	5.1	73.8	9.3	5.45
5	#	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	132~138 _{2.5}	33.5	picrate m.p. 128~129° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₂ H ₂₆ O ₉ N ₄	53.85	5.35	11.45	53.5	5.35	11.65
6	#	iso-C ₄ H ₉	#	152~156 ₂	34	picrate m.p. 137~139° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₃ H ₂₅ O ₉ N ₄	54.7	5.6	11.1	54.2	5.65	11.3

田辺製薬株式会社大阪研究所