U.D.C. [547.29' 26' 861.3+547.29' 26' 867.4]: 615.782

67. 杉本典夫, 重松 暹, 今戸佐太郎: 合成鎮痛剤の研究 (第 10 報)

 α -(N-Methylpiperazino) 又は α -Morpholino 脂肪酸エステル類の合成Norio Sugimoto, Noboru Shigematsu, and Sataro Imado: Studies on Synthetic Analgesics. X. Synthesis of Esters of α -(N-Methylpiperazino) or Morpholino-Aliphatic Acids.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tnabe & Co., Ltd.)

For the analgesic effect of analgesics, Prof. Ogyu forwarded a theory that there is a close relationship between the adrenergic and anticholinergic activities. Attempts were made to find two kinds of drugs each having such activities but not possessing any habituation tendencies in order to obtain a new analgesic without the fear of habituation. As a compound having such anticholinergic activity, fatty acid esters with N-methylpiperazino or morpholino groups in α -position were prepared.

(Received November 16, 1955)

現在までに知られている鎮痛剤は残念な事に耽溺性があつて場合によつてはこれが悪用せられて社会に害毒を流す原因となる恐れのある医薬品となり、ここに麻薬として指示されて現在に至っている。

われわれはこの種の合成鎮痛剤 (麻薬一般) の欠点である耽溺性を除去した新しい鎮痛剤の発見にここ数年来努力して来たが鎮痛剤の鎮痛効果についてはいろいろ仮説があり、京都大学医学部薬理教室の荻生教授等¹⁾はアドレナリン作働性と抗コリン作働性に密接な関係があると発表されている。われわれはこの二つの作用を一種の薬品から得る事なく、耽溺性の無いアドレナリン作働性物質と抗コリン作働性物質とをそれぞれ作製し、この両者を混合したこの両者の相乗的な作用により耽溺性を持たない新しい型の鎮痛剤が発見せらる事を予想してこの研究を始めたものである。

今回この内の抗コリン作働性作用の強力な新化合物の一連として題記化合物を合成した。これ等題記化合物の合成は全く一般的な方法で合成せられるが方法としては一般 aldehyde 類にチアン水素を附加し aldehyde cyanohydrin を合成し、これにアミン類を作用して α -tert-aminoaliphatic acid nitrile となしエタノール性塩酸で加熱して題記の化合物も合成したが一般脂肪属アルデヒド類の入手が困難なので結局は脂肪酸を原料とした。

即ち脂肪酸中に赤燐を加えて置き加温しながらブロムを作用せしめ α -bromoaliphatic acid bromide を合成した。このまま各種の alcohol 類と加熱すれば α -bromo 脂肪酸エステルを、またアンモニア水または第二級アミン類と反応せしむると α -bromo 脂肪酸アミドが合成される。一般にエステル類は減圧蒸留により、酸アミド類は再結晶法で精製した。

これ等の α -bromo 化合物はエタノール、アセトンまたは酢酸エステルの溶媒中で N-methylpiperazine または morpholine と炭酸アルカリの存在下に加熱して反応せしめ塩基部を抽出して減圧蒸留で精製した。一般に脂肪酸の炭素数の増大と共に反応時間は延長せしむるを要し従つて収量も悪くなるようである。

R: $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2\text{---}$, R': C_2H_5 の場合は D. D. Phillips²⁾ の方法で α -bromo 脂肪酸エステルを合成した。薬理試験は京都大学医学部薬理教室藤村 一博士の許で施行せられたが結果については後日別紙で発表される。

1) 本誌: 74, 1026 (1954).

2) J. Am. Chem. Soc. 76, 5385 (1954).

本研究に当り御鞭撻を賜わつた菅沢教授並びに藤沢研究所長に深謝し, 分析を施行せられた東京研究所の久道富美子, 依田貞治男両氏に併せて感謝の意を表す。

R ₁	R ₂	b.p. Yield (°C, mm)(%)	Derivat.	Formula	Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
1 C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	95~ 99 ₅	81.7 202° 黄色針状 (ジオキサン)	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₂ N ₁₀	50.15	5.15	18.85	50.0	5.3	18.75
2 C ₃ H ₇	"	116~ 119 ₇	73.7 209° 黄色板状 (アセトン)	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₆ N ₈	42.0	4.4	16.35	42.2	4.8	16.65
3 $\text{CH}_3 > \text{CH}$ CH ₃	"	113~ 118 ₇	19.7 188° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₆ N ₈	"	"	"	42.05	4.3	16.15
4 C ₄ H ₉	CH ₃	115~ 119 ₆	78.0 206° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₆ N ₈	"	"	"	41.8	4.7	16.35
5 "	C ₂ H ₅	114~ 117 _{3.5}	84.5 205° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₆ N ₈	42.9	4.6	16.0	42.1	4.7	15.9
6 "	C ₃ H ₇	130~ 134 ₅	73.0 193° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₆ N ₈	43.7	4.75	15.7	43.45	4.85	16.1
7 "	$\text{CH}_3 > \text{CH}$ CH ₃	128~ 131 ₅	79.4 203° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₆ N ₈	"	"	"	"	4.75	15.7
8 "	CH ₂ CH=CH ₂	117~ 123 _{3.5}	73.0 191° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₆ N ₈	43.8	4.5	15.75	43.6	4.8	16.0
9 "	C ₄ H ₉	137~ 142 ₆	72.8 188° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₆ N ₈	44.5	4.95	15.4	44.1	5.0	15.65
10 "	$\text{CH}_2\text{CH} < \text{CH}_3$ CH ₃	133~ 137 ₄	72.5 195° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₆ N ₈	"	"	"	44.6	5.2	15.4
11 "	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH} < \text{CH}_3$ CH ₃	139~ 145 _{3.5}	72.0 187° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₈ H ₃₈ O ₁₆ N ₈	45.3	5.15	15.1	45.5	5.5	15.4
12 C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	125~ 127 ₅	69.0 189° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₆ N ₈	43.7	4.75	15.7	43.35	4.9	15.85
13 C ₆ H ₁₃	"	146~ 147 ₆	90.5 189° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₆ N ₈	44.3	4.95	15.4	44.2	5.1	15.4
14 "	$\text{CH} < \text{CH}_3$ CH ₃	134~ 138 ₃	79.2 192° 黄色板状 (アセトン)	C ₂₈ H ₃₈ O ₁₆ N ₈	45.3	5.1	15.05	45.1	5.0	15.0
15 C ₇ H ₁₅	C ₂ H ₅	158~ 161 ₆	78.5 183° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₈ H ₃₈ O ₁₆ N ₈	"	"	"	45.3	5.5	15.2
16 C ₈ H ₁₇	"	154~ 158 ₅	76.5 188° 黄色板状 (酢エス)	C ₃₇ H ₄₀ O ₁₂ N ₁₀	53.0	6.05	17.1	53.1	6.05	17.05
17 C ₆ H ₅	"	173~ 176 ₉	60.2 212° 黄色針状 (アセトン)	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₆ N ₈	45.0	3.85	15.55	45.3	4.05	15.55
18 cyclo C ₆ H ₁₁	"	163~ 165 ₁₃	30.2 211° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆ N ₈	44.5	4.7	15.4	44.4	5.0	15.35

19	$C_2H_5OCH_2$	//	115~ 119 ₃	76.7	pic. mp 199~ 200 黄色針状 (アセトン)	$C_{24}H_{30}O_{17}N_8$	41.05	4.25	15.95	41.45	4.2	15.7
20	$CH_2=CHCH_2$	//	135~ 139 ₇	61.2	pic. mp 188~ 190° 黄色板状 (アセトン)	$C_{24}H_{28}O_{16}N_8$	42.1	4.1	16.35	42.15	4.2	16.05
21	C_4H_9	$OR_2:$ NH_2	mp 115~ 117	67.0	無色針状 (酢エス)	$C_{11}H_{23}ON_3$	61.95	10.9	19.7	61.65	10.95	19.45
22	//	$OR_2:$ $N \begin{cases} CH_3 \\ CH_2 \end{cases}$	Oil	88.0	pic. mp 238~ 239° 黄色針状 (水酢)	$C_{25}H_{33}O_{15}N_9$	42.9	4.7	18.0	42.7	4.7	18.0

picl.: picrolonate, pic.: picrate.

picrate, picrolonate は共に 2 分子附加塩である.

R ₁	R ₂	b.p. Yield (°C,mm)(%)	Derivat.	Formula	Calcd.			Found			
					C	H	N	C	H	N	
1 C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	87~ 89 ₂	73.6	picl. mp 176~ 178° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₁ H ₂₉ O ₈ N ₅	52.6	6.1	14.6	52.45	6.0	14.8
2 C ₄ H ₉	〃	127~ 130 ₇	60.0	picl. mp 174~ 177° 黄色針状 (ジオキサン)	C ₂₂ H ₃₁ O ₈ N ₅	53.55	6.35	14.2	53.2	6.5	14.3
3 C ₅ H ₁₁	〃	125~ 129 ₄	57.8	picl. mp 170~ 172° 黄色針状 (ジオキサン)	C ₂₃ H ₃₃ O ₈ N ₅	54.45	6.55	13.8	54.7	6.35	14.05
4 C ₆ H ₁₃	〃	135~ 140 ₅	75.0	picl. mp 161~ 163° 黄色針状 (ジオキサン)	C ₂₄ H ₃₅ O ₈ N ₅	55.25	6.75	13.45	55.7	7.0	13.6
5 CH ₃ CH ₂ OCH ₂	〃	110~ 115 ₄	78.0	HCl mp 94~ 96° 無色針状 (アセトン)	C ₁₁ H ₂₂ O ₄ NCI	49.35	8.2	5.2	49.4	8.3	5.0
6 CH ₂ =CHCH ₂	〃	105~ 110 ₄	62.6	picl. mp 139~ 141° 黄色針状 (エタノール)	C ₂₁ H ₂₇ O ₈ N ₅	52.8	5.7	14.65	52.6	5.4	14.15

実 験 の 部

α -Bromo 脂肪酸エステル並びに酸アミドの合成 原料の脂肪酸に計算量の赤燐を加え、加温しながら計算量のブロムを滴下反応。過剰のブロムは加温により駆逐し残存せる酸ブロミドに計算量の 3~4 倍の alcohol を加えて数時間加熱反応、反応後水中に投入し、油状物はエーテルにて抽出し炭酸アルカリ水溶液で洗滌、水洗して芒硝で乾燥。エーテルを留去して減圧蒸留で精製。

また alcohol のかわりに 25~30% のアンモニアまたはジメチルアミンの水溶液中に冷却下に投入すると α -bromo 酸アミド類の結晶が析出する。これは再結晶して精製。

α -tert-amino 脂肪酸エステル類の合成 一例を挙げて以下他の化合物も大体これに順ずる。

Ethyl α -(N-methylpiperazino)butyrate の合成 ethyl α -bromobutyrate 7.8 g, N-methylpiperazine 4.8 g 炭酸カリ 2.8 g 及びエタノール 20 cc を加えて水浴上で加熱沸騰せしむ。約 8~14 時間で内容物の炭酸カリの変化を明白に認められるので中止する。そのまま水中に投入し、塩酸で酸性として中性物を抽出除去。塩酸水溶液は再び中和。アルカリ性とし、エーテルで析出油状物を抽出。エーテル層は炭酸カリで乾燥後エーテルを留去。酸アミド類以外は減圧蒸留で精製。

R: $CH_2=CHCH_2$ -, R': C_2H_5 化合物の場合は時々攪拌しながら 4~5 日間大過剰の N-methylpiperazine と放置することによって得られる。