薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
83 (12) 1175 ~ 1179

UDC 615.786-011

入倉 勉, 増沢国泰, 多田 護, 内田博章: 中枢神経抑制剤の研究 (第1報^{*1})

アルコール類と炭酸誘導体との反応および生成物の熱力学的活性について

Tutomu Irikura, Kuniyoshi Masuzawa, Mamoru Tada, and Hiroaki Uchida:

Studies on Central Nervous System Depressants. I. Reaction of Alcohols with Carbonic Acid Derivatives and Thermodynamic Activity of the Products.

(Kyorin Chemical Laboratory^{*2})

Fusion reaction of 3-arylpropanols, 3-aryloxy-1,2-propanediols, and ethylene glycol with urea was carried out and over ten kinds of derivatives of carbamates (I to VII) and 5-substituted 2-oxazolidinones (IX to XIX) were synthesized. Examinations were made especially on the formation and decomposition process of 5-(2-methoxy-4-allylphenoxy-methyl)- and (2-methoxy-4-propylphenoxy-methyl)-2-oxazolidinones among these synthesized products, as well as their reactivity with hydrogen and anhydrous hydrazine. Thermodynamic activity measured with guppy showed the greatest activity in IV of the carbamate group and XII in 2-oxazolidinone group.

(Received May 8, 1963)

著者等は中枢神経抑制剤に属する N,N-diethyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide (2-M-4-A と略) 誘導体の合成ならびにその麻酔作用を検討し報告した¹⁾.

一方 carbamate, cyclic carbamate の中には特異な中枢神経抑制作用を示す化合物があることが報告²⁾ されているので 2-M-4-A の麻酔作用に必要な基であろうと予想した $\text{O}=\text{C}-\text{N}=\text{}$ 結合を有すこれら化合物に 2-methoxy-4-allylphenol, 2-methoxy-4-propylphenol を導入した誘導体に興味を持ち, この点を検討すべく実験を開始した. carbamate の合成法については多くの報文があるが今回はアルコール類と尿素を中心とする炭酸誘導体との熱溶融反応を行ない, 得られた化合物のグッピー麻酔作用におよぼす置換基の影響を調べ, 三の知見を得たので報告する.

一価アルコールと炭酸誘導体を加熱溶融して得た 3-arylpropyl carbamates³⁾ の合成は Chart 1 に示したとおり行なった. この種化合物は特別新しい物ではないが薬理的興味から合成した. 尿素およびウレタンの熱解離

*1 本報の一部は第 16 回日本薬学会大会で発表 (1962).

*2 1~3, Ukima, Kita-ku, Tokyo

1) 入倉: 本誌, 82, 356, 364, 371, 379 (1962).

2) M.N. Caroll: Arch. int. Pharmacodyn., 130, 280 (1961).

3) W. Surber, et al.: Arz. Forsch., 9, 143 (1959).

Chart 2.

反応は酸、塩基によって促進されることが明らかにされているが⁴⁾, ethyl carbamate を使用した場合 Al-isopropoxide を添加すると目的物の収率が上昇する。水から再結晶するといずれも光沢ある鱗片晶を示し元素分析値は計算値と一致する。

Chart 2 に示した 3-substituted-1,2-propanediol と尿素の反応⁵⁾ は両者を融点以上に加熱するため目的とする 5-substituted-2-oxazolidinone (XV) の他に副生物が考えられる中で, (i) 反応物を直接減圧蒸留して得られる b.p._{0.5} 190~200° の留分をアルコールから再結晶すると m.p. 52~53° の 4-[(2-methoxy-4-propylphenoxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-one. (C₁₄H₁₈O₅ Anal. Calcd.: C, 63.14; H, 6.81. Found: C, 62.97; H, 6.87).

(ii) 反応物を熱湯抽出処理して biuret m.p. 188~190° (アルコールより再結晶), 2-hydroxy-3-(2-methoxy-4-propylphenoxy)propyl carbamate (VII) m.p. 79~80° (水より再結晶) などを単離し Chart 2 のように合成した物と対比確認した。

収率良く目的物を得るには propanediol 1 mole と尿素 2 mole を 180~200° に 4~5 時間加熱反応するのであるが尿素を 1 mole 用いた場合は主として第一級 OH が反応して carbamate (VII) が得られることは Chart 1 と同様である。2 mole 以上の尿素を用いても収率の増加は認められなかった。

Jones⁶⁾ は 2-oxazolidinone を 200° に加熱すると熱分解を起こして ethyleneimine 等が生ずることを認めているが著者等の行った 5-substituted-2-oxazolidinone の合成においても反応温度を 230° 以上にすると目的物の収率が減じクロロホルム可溶の樹脂状物が増加してくる。しかし 5 位に置換基を有する方が 2-oxazolidinone よりも安定で窒素気流中 320~340° に加熱すると急激に炭酸ガスを発して分解する。分解生成物として imino 化合物, phenol 類, arylalkylether などの存在が推定されるのでこの問題については検討中である。さらに 5-(2-methoxy-4-allylphenoxy)methyl-2-oxazolidinone (XII) を常温、常圧下漆原ニッケルを用いて還元すると oxazolidinone 部分は変化を受けず 4-propyl 体 (XV) が約 80% の収率で得られる。また XV はアルコール中水酸化ナトリウム、塩酸と加熱すると開環してアミノアルコール (XVI) を生じ、無水ヒドラジンを作用するとき

4) 向山: 有機合成化学協会誌, **16**, 55 (1958).

5) C.D. Lunsford, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **82**, 1166 (1960).

6) J.I. Jones: Chem. & Ind., 1454 (1956).

Table I. 2-Oxazolidinone and 5-Aryloxymethyl-2-oxazolidinones

Compd. No.	Substituent R	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
VIII	H	89.5~91 ^{a)}	colorless needles	36	C ₃ H ₅ O ₂ N	41.38	5.79	16.09	41.57	6.00	16.06
XI		105~106 ^{b)}	colorless needles	42	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ N	60.75	6.37	5.90	60.66	6.43	6.09
XII		109~110 ^{c)}	colorless needles	61	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N	63.86	6.84	5.32	63.72	6.60	5.17
XIII		109~110 ^{c)}	colorless needles	39	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N	63.86	6.84	5.32	63.55	6.75	5.60
XIV		107~109 ^{d)}	colorless needles	41	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N	63.86	6.84	5.32	63.70	6.68	5.50
XV		106~108 ^{c)}	colorless needles	63	C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N	63.38	7.22	5.28	63.51	7.18	5.38
XVIII		133~134 ^{b)}	colorless plates	56	C ₁₃ H ₁₅ O ₄ N	66.93	6.48	6.01	66.66	6.46	6.27
XIX		185~187 ^{b)}	colorless plates	53	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ N	69.12	5.37	5.75	69.01	5.49	5.78

recrystallized from a) CHCl₃, b) EtOH, c) AcOEt, d) Et₂O

は置換セミカルバジッド (XVII) が得られる。分子内に反応性が等しいと考えられる水酸基を二個有す ethylene-glycol と尿素を 185~200° に 5 時間加熱反応すると 35.6% の収率で 2-oxazolidinone を生ずる。IR スペクトルを測定すると IR cm^{-1} (KBr): 3310, 1720, 1490, 1410, 1260, 1235, 1090, 1025, 971, 924, 700 に特異な吸収を示し。クロロホルム中で測定すると -NH- の吸収が IR cm^{-1} 3480 に、会合状態にあることを示す吸収が 3300 (broad), 3140 に現われ別途合成した物の IR スペクトルと一致した。この場合の開環過程は 1,2-propanediol のときと異なり ethylenecarbonate, carbamate を経て進行すると考えられる。

以上述べた中で 2-oxazolidinone 誘導体の性質、収率、元素分析値を Table I に示した。

Table II. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ and Thermodynamic Activity (at 25°)

Compd. No.	$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ	Ts (min. sec.)	St/Ss	Compd. No.	$\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$ m μ	Ts (min. sec.)	St/Ss
I	261	0'18"	0.15	XI	274	11'30"	1.00
II	272	0'40"	0.16	XII	279	1'08"	0.42
III	276	1'40"	0.66	XIII	258	23'38"	—
IV	272	0'35"	0.11	XIV	257	17'53"	—
V	279	7'00"	0.80	XV	279~280	23'00"	—
VI	278	2'10"	0.49	XVIII	279	90'00"	—
IX	268~269	6'00"	0.90	XIX	259	—	—
X	274	126'00"	—				

Ss(M): saturated concentration

St(M): minimum anesthetic concentration on guppy (10 min.)

Ts(min., sec.): induction period in Ss

つぎに得られた化合物につきグッピーを使用して Fergson⁷⁾ が提出した熱力学的活量の近似値を示したのが Table II である。

この実験結果から考察すると i) 2-oxazolidinone (VIII) は 1 g. が水 1 ml. 以下に溶け (他薬剤は水に対する飽和溶解度 0.2% 以下) 特別に高濃度であるゆえ、飽和溶液にグッピーを投入すると外界からの刺激に感ぜず、腹を上に向けていわゆる麻酔状態に入ったように見えるので直ちに同温度の水に戻しても死亡するグッピーが多いため他薬剤とは作用態度が異なるものと考え除外した。

ii) carbamate の場合はいずれも麻酔作用を有するが置換基を導入して水溶性が減ずる割に効力は減少しないのではないかとと思われる。置換基と麻酔作用間に一般的な傾向は見出し得なかった。

iii) 2-oxazolidinone の 5 位に phenyl 基を導入すると明らかに麻酔作用を示し、特に 2-methoxy-4-allyl-phenol 化合物 (XII) が活性大であった。

Table II に示した化合物の barbituric acid 麻酔時間延長作用、抗けいれん作用、鎮痛作用については後日報告する予定である。

実 験 の 部^{*3}

合 成

2-Oxazolidinone (VIII) ethyleneglycol (b.p. 193~197°) 6.4 g. (0.1 mole), urea 12.0 g. (0.2 mole) を混じ 185~200° に 5 hr. 内容物がゆるやかに還流するように加熱反応させる。続いて減圧蒸留に付し b.p. 135~140° の留分を集め室温放置して固化しない部分に EtOH 10 ml. を加え析出した結晶を濾集し、CHCl₃ より再結晶を行なう。(文献値⁸⁾ m.p. 87~89°)。

5-(Phenoxymethyl) or 5-[(2-Methoxyphenoxy)methyl]-2-oxazolidinone (IX, X) Lunsford⁵⁾ の方法により合成 IX の m.p. 120~121° X の m.p. 143~144° で文献値と一致する。

5-[(2-Methoxy-4-propylphenoxy)methyl]-2-oxazolidinone (XV) 3-(2-methoxy-4-propylphenoxy)-1, 2-propanediol (VI) 24.0 g. (0.1 mole) と urea 12.0 g. (0.2 mole) を充分混合し内温 180~200° に至らしめると盛んに NH₃ を発して反応するからこれがほとんど発生しなくなるまで約 4~5 hr. 加熱する。反応終了後熱湯を加えて水溶性物質を除き、不溶の粘稠物を CHCl₃ 抽出、水洗後 Na₂SO₄ 脱水、溶媒を留去すると黄褐色油状

*3 融点はすべて未補正。

7) J. Fergson: Proc. Roy. Soc., 127, 367 (1939).

8) S. Frankel, et al.: Ber., 51, 1654 (1920); A.H. Homeyer: U.S. Pat. 2,399,118, Apr. 23 (1946) (C. A., 40, 4084 (1946)).

物が残る。これを AcOEt より再結晶精製する。

その他の誘導体についても同様操作し(時として反応生成物を熱時 CHCl_3 抽出) 目的物を得る。詳細な結果は Table I のとおりである。

2-Hydroxy-3-(2-methoxy-4-propylphenoxy)propyl carbamate (VII) 4-[(2-methoxy-4-propylphenoxy)methyl]-1,3-dioxolan-2-one 5.0 g. と EtOH 20 ml. の混合物に 28% NH_3 soln. 25 ml. を加え 25~30° で 6 hr. 攪拌し, 後減圧で過剰の NH_3 , EtOH を留去, 放冷すると結晶析出する。この結晶を H_2O 190 ml., EtOH 10 ml. の混液から活性炭を用いて再結晶, 無色針状結晶を得る。収量 3.82 g. (72.0%) m.p. 79~80°. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 59.34; H, 7.47; N, 4.80. Found: C, 59.40; H, 7.73; N, 5.09.

5-(2-Methoxy-4-allylphenoxymethyl)-2-oxazolidinone (XII) の還元 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 5 g. より調製した漆原 Ni-B を用い XII 5.26 g. (0.02 mole) を MeOH 150 ml. 中常温, 常圧還元すると約 2 hr. で理論量よりやや過剰の H_2 を吸収する。反応終了後触媒を H_2O 別し減圧下 MeOH を留去, 残留物を AcOEt から再結晶して無色針状結晶を得る。収量 4.2 g. (79.2%) m.p. 106~107°.

3-(2-methoxy-4-propylphenoxy)-1,2-propanediol より合成した XV と混融して融点降下せず, IR, 元素分析値も完全に一致する。

4-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-4-propylphenoxy)propyl]semicarbazide (XVII) XV 10.6 g. (0.04 mole) を abs. EtOH 100 ml. に溶し hydrazine 3.2 g. (0.1 mole) を加え水浴上 7 hr. ゆるやかに加熱還流する。減圧で溶媒を留去, 残留物に AcOEt を加え加温溶解後 H_2O 過し徐々に冷却して 30° までに析出した結晶を集める。 H_2O 液を放置する時未反応の XV が析出する。この操作を更に 2 回行なって結晶性粉末 7.9 g. (67.0%) を得。m.p. 106~107°. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 56.54; H, 7.79; N, 14.13. Found: C, 56.50; H, 8.03; N, 14.30.

熱力学的活量の測定¹⁾

実験方法は文献 1) と同様雌雄を混じた一群 5 匹からなるグッピーの成魚が 25° に於て飽和溶液 (Ss) (各薬剤共水に対する溶解度が極めて小さいので UV 吸収 ($\log \epsilon$) を利用してモル濃度を決定した。) 中, 麻酔に入るまでに要す時間 Ts, 10 min. 以内に麻酔に入る薬剤についてはその最小麻酔濃度 (St) と先の Ss より活量 St/Ss を求めた。

本研究の発表を許可されました荻原所長に深謝します。また元素分析の労をとられた当研究所 成瀬敬二氏に感謝します。

杏林化学研究所