乾燥後エーテル留去すれば結晶が析出。これを石油エーテルによる再結晶し m.p. 145~146° の無色柱状晶 200 mg. を得。C₁₃H₁₆N₂ Anal. Calcd.: C, 76.55; H, 8.57; N, 14.88. Found: C, 76.77; H, 8.37; N, 15.12. IR (KBr): ν_{NH} 3220. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 250 (4.01), 3.02 (3.34). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH-HCl}}$ m μ (log ϵ): 241 (4.07), 291 (3.32). picrate は MeOH から再結晶し m.p. 131~132°(decomp.) の橙褐色針状晶。

本研究に際し、便宜を与えられたグレラン製薬 柳沢 昭社長に感謝し、元素分析を担当された東北大学薬学科の元素分析室ならびに IR スペクトルを測定された IR 測定室の諸氏に深謝する。

東北大学医学部薬学科, グレラン製薬株式会社研究部

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (10) 875 ~ 878 (1965)

UDC 547.495.3.07; 615.782

130. 梅本 進, 高松秀二: (Phenylacetyl) carbamate 類の合成

Susumu Umemoto and Hideji Takamatsu: Syntheses of
(Phenylacetyl) carbamate Derivatives.

(Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.*¹)

In order to examine their anticonvulsive action, (phenylacetyl) carbamates were synthesized by the reaction of phenylacetyl isocyanate or 2-phenylbutyryl isocyanate with monohydric or dihydric alcohols. Some of the (phenylacetyl)carbamates showed a strong anti-convulsive action but derivatives of dihydric alcohols had only a weak effect.

(Received November 9, 1964)

さきに 4-(phenylacetyl)allophanate 類を合成し、その抗けいれん作用について報告¹⁾した。

今回、薬理作用を比較検討するために類似の構造である一連の (phenylacetyl)carbamate 類の合成を行なった。これらを合成するために ethyl (phenylacetyl) carbamate (Table I, No. 1) については、ethyl carbamate と phenylacetyl chloride の反応²⁾ および ethyl phenylacetate の反応³⁾ についても検討して目的物を得たが、今回の著者等の場合には主として種々のタイプの ester 部分をもつ alkyl (phenylacetyl) carbamate 類の合成を目的としたので、もっぱら phenylacetyl isocyanate 類と alcohol 類あるいは diol 類の反応によることとした。

すなわち、phenylacetyl- あるいは 2-phenylbutyryl isocyanate と 1 級、2 級、3 級 alcohol 類の当量量を石油ベンジン中反応せしめて、それぞれ対応する (phenylacetyl)carbamate 類 (Table I, No. 1~36) を合成した。

同様に上記の isocyanate 類の 2 モル当量と 2-methyl-2-propyl-1,3-propanediol, 3-*o*-tolyl-1,2-propanediol, 1,1'-ethynylendicyclohexanol および 2,5-dimethyl-3-hexyne-2,5-diol を反応せしめ対応する bis[(phenylacetyl) carbamate] 誘導体 (Table II, No. 37~42) を得た。

ところで、上記反応において、多くの場合には目的物は容易に結晶として捕捉できたが、2-phenylbutyrylcarbamate 類の若干のものは油状であったので精製する目的で減圧蒸留したところ、1 級、2 級 alcohol 類の ester では目的物が得られたが、*tert*-amyl alcohol, α,α -dimethylphenethyl alcohol, 3-methyl-3-pentanol, 3-ethyl-3-pentanol のように 3 級 alcohol 類の場合は目的物が得られず、いずれも 2-phenylbutyramide が得られた。

このように 2-phenylbutyryl isocyanate と 3 級 alcohol 類の反応によって 2-phenylbutyramide が得られたのは、2-phenylbutyryl isocyanate による 3 級 alcohol 類の脱水反応の結果とも、または、いったん生成した

*¹ Ebie-kami-2-chome, Fukushima-ku, Osaka.

1) 梅本, 高松: 本誌 83, 917 (1963).

2) S. Basterfield, E. L. Wood, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 48, 2371 (1926).

3) O. Diels: Ber., 36, 746 (1903).

TABLE I. (Phenylacetyl) carbamate Derivatives

No.	R	m.p. (°C) (b.p. (°C/mm))	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
C₆H₅CH₂CONHCOOR										
1 ^{2,3)}	C ₂ H ₅	111~112	EtOH	C ₁₂ H ₁₁ O ₃ N	66.35	5.10	6.45	65.93	5.05	6.40
2	-CH ₂ -C≡CH	112~113	EtOH	C ₁₂ H ₁₀ O ₃ N	65.14	6.83	6.33	65.05	6.61	6.40
3	-CH(CH ₃) ₂	97~99	EtOH-H ₂ O	C ₂₂ H ₁₉ O ₃ N	76.50	5.55	4.06	76.23	5.39	3.95
4	-CH(C ₆ H ₅) ₂	132~134	EtOH	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	66.36	7.28	5.95	66.02	7.18	6.02
5	-C(CH ₃) ₃	95~96	EtOH-H ₂ O	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	67.44	7.68	5.62	67.79	7.54	5.49
6	-C(CH ₃) ₂ •C ₂ H ₅	60~62	EtOH-H ₂ O	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	68.55	6.16	5.71	68.47	6.19	5.51
7	-C(CH ₃) ₂ •C≡CH	117~119	EtOH	C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N	68.41	8.04	5.32	68.51	7.99	5.12
8	-C(CH ₃) ₂ •CH(CH ₃) ₂	98~100	EtOH	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N	69.28	8.36	5.05	69.35	8.60	4.80
9	-C(CH ₃) ₂ •(CH ₂) ₃ CH ₃	70~72	EtOH-H ₂ O	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N	72.70	6.44	4.71	73.10	6.88	4.44
10	-C(CH ₃) ₂ •C ₆ H ₅	87~88	EtOH-H ₂ O	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N	71.25	8.31	4.62	71.09	8.36	4.70
11	-C(CH ₃) ₂ •C ₂ H ₁₁	132~133	EtOH-H ₂ O	C ₁₉ H ₂₇ O ₃ N	73.29	6.80	4.50	73.29	6.78	4.55
12	-C(CH ₃) ₂ •CH ₂ C ₆ H ₅	87~89	EtOH-H ₂ O	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N	68.41	8.04	5.32	68.56	8.01	5.32
13	-C(C ₂ H ₅) ₂ •CH ₃	73~75	EtOH	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N	69.28	8.36	5.05	69.12	8.50	4.98
14	-C(C ₂ H ₅) ₃	98~99	EtOH	C ₁₉ H ₂₉ O ₃ N	71.44	9.15	4.39	71.41	9.12	4.34
15	-C(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₃	130~132	EtOH-H ₂ O	C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N	71.56	6.71	4.91	71.47	6.71	4.86
16		85~87	EtOH-H ₂ O							
C₆H₅CH(C₂H₅)CONHCOOR										
17	C ₂ H ₅	53~55 (154~155/3)	EtOH-H ₂ O	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	66.36	7.28	5.95	66.52	7.46	6.02
18	-CH ₂ -CH=CH ₂	(155~156/4)		C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N	67.99	6.93	5.66	67.95	6.83	5.73
19	-CH ₂ -C≡CH	81~82	EtOH-H ₂ O	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N	68.55	6.16	5.71	68.54	6.07	5.78
20	-CH ₂ CHCl	170~173/5		C ₁₃ H ₁₆ O ₃ NCl	57.88	5.98	5.20	58.59	6.12	5.55
21	-CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	165~168/4		C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N	70.07	8.65	4.81	69.81	8.51	4.66
22	-C ₆ H ₁₁	168~172/0.3		C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N	70.56	8.01	4.84	70.50	7.78	4.79
23	-C ₆ H ₁₁ •Br (<i>p</i>)	155~157	EtOH	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ NBr	56.36	4.45	3.87	56.31	4.38	3.69
24	-C ₆ H ₁₁ •COOH (<i>p</i>)	175~177	EtOH-H ₂ O	C ₁₈ H ₁₇ O ₃ N	66.05	5.24	4.28	65.05	5.40	4.21
25	-CH(CH ₃) ₂	103~104	EtOH-H ₂ O	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N	67.44	7.68	5.62	67.29	7.82	5.55
26	-C(CH ₃) ₃	120~121	EtOH-H ₂ O	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N	68.41	8.04	5.32	68.34	7.95	5.47
27	-C(CH ₃) ₂ •C≡CH	139~140	EtOH	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N	70.31	7.01	5.13	70.60	6.92	5.10
28	-C(CH ₃) ₂ •CH ₂ CH ₂ CH ₃	110~112	EtOH-H ₂ O	C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N	70.07	8.65	4.81	69.61	8.71	4.94
29	-C(CH ₃) ₂ •CH ₂ •CH=CH ₂	oil	(EtOH-benzin)	C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N	70.56	8.01	4.84	70.70	7.78	5.51
30	-C(CH ₃) ₂ •(CH ₂) ₃ CH ₃	90~93	EtOH-H ₂ O	C ₁₈ H ₂₇ O ₃ N	70.79	8.91	4.59	70.74	8.95	4.60

TABLE II. Bis[(phenylacetyl) carbamate] Derivatives of Dihydric Alcohols

No.	Compound	m.p. (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
31	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CN}$	105~108		$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}_2$	65.67	6.61	10.21	65.33	6.48	9.82
32	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C}(\text{Cl})_3$	145~146		$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{NCl}_3$	49.13	4.95	3.82	49.29	5.08	3.77
33	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_{11}$	125~126		$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$	72.47	8.82	4.23	79.58	8.94	4.16
34	$-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$	95~97		$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$	72.58	9.57	4.03	73.08	9.60	3.98
35	$-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2 \cdot \text{COOH}$	117~118 (decomp.)		$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$	71.93	5.55	3.36	71.49	5.53	3.14
36	$\text{CH} \equiv \text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	106~108		$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$	72.82	7.40	4.47	72.53	7.18	4.37
37	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONHCOOCH}_2 \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONHCOOCH}_2 \diagup \text{CH}_3$	176~178	EtOH	$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}_2$	66.06	6.65	6.16	65.97	6.71	5.89
38	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONHCOO-CH}_2$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONHCOO-CH-CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ (o)	147~148	EtOH	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{N}_2$	66.65	5.59	5.55	66.47	5.54	5.41
39	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONHCOOCH}_2 \diagdown \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONHCOOCH}_2 \diagup \text{CH}_3$	150~153 (decomp.)	EtOH	$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}_2$	68.21	7.50	5.49	68.55	7.52	5.40
40	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COO-CH}_2$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COO-CH-CH}_2\text{-O-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ (o)	133~135	EtOH	$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{N}_2$	68.55	6.47	5.00	68.13	6.39	5.08
41	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONHCOO-} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONHCOO-} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	157 (decomp.)	EtOH-H ₂ O	$\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_2$	71.97	7.38	4.66	71.68	7.43	4.66
42	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONHCOO-} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CONHCOO-} \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{array}$	164~165 (decomp.)	EtOH	$\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}_2$	69.21	6.97	5.38	69.05	6.98	5.44

2-phenylbutyrylcarbamate 類の熱分解の結果とも考えられる。

そこで、これをたしかめるために 2-phenylbutyryl isocyanate と α,α -dimethylphenethyl alcohol を石油ベンジン中反応させたのち、減圧下 100° 以下で濃縮して得られる油状物について検討したところ、その IR スペクトルには (phenylbutyryl) carbamate 類のエステル吸収 ($\nu_{C=O}$ 1755 cm^{-1}) が強く認められ、一方 2-phenylbutyramide のアミド吸収 ($\nu_{C=O}$ 1650 cm^{-1}) がみられないことから、目的の 2-phenylbutyrylcarbamate が生成していることが明らかである。

つぎに、この油状物を加熱すると 110° 付近より炭酸ガスを発生しつつ分解して 2-phenylbutyramide と β,β -dimethylstyrene が得られた。

同様に 2-phenylbutyryl isocyanate と 3-ethyl-3-pentanol の反応成績体 (IR: $\nu_{C=O}$ 1754 cm^{-1}) を加熱すると炭酸ガス、2-phenylbutyramide および 3-ethyl-2-pentene が得られた。

以上合成した化合物のハツカネズミにおける抗電撃ショック作用、抗ペンテトラゾールけいれん作用を、前報¹⁾の方法にしたがって検討した。

一般に alcohol 類の誘導体 (Table I) は対応する alkyl carbamate 類と比較して著しく強い抗けいれん作用を示した。すなわち抗電撃ショック作用については No. 5, 17, 18, 19, 20, 22, 29, 35 が、抗ペンテトラゾールけいれん作用については No. 18, 25, 29, 35 が、とくに有効でいずれもそれぞれの ED_{50} が 100 mg./kg. 以下を示した。

このように (phenylacetyl) 基よりも 2-phenylbutyryl 基の方が効果的であり、また ester 部の変化については 1 級および 2 級 alcohol 残基の場合に有効な場合が多い。3 級 alcohol 残基の場合は一般に低級 alkyl の場合に有効であるが高級 alkyl の場合は効力が弱かった。

一方、diol 類の誘導体 (Table II) は毒性が非常に小さいが、いずれも ED_{50} が 2000 mg./kg. 以上を示し効力は弱かった。

実 験 の 部

(Phenylacetyl) carbamate 類 (Table I, II) (一般合成法) 1.2 mole 当量の alcohol 類あるいは 0.5 mole 当量の diol 類を約 5 倍量の石油ベンジンと混合し、1.0 mole 当量の phenylacetyl isocyanate あるいは 2-phenylbutyryl isocyanate を滴下攪拌する。0.5 hr. 還流したのち石油ベンジンを留去し残渣を再結晶。油状の場合は蒸留するかエタノールにとかし石油ベンジンで再沈殿。収率 60~80%。

2-Phenylbutyryl isocyanate と 3 級 alcohol 類の反応 α,α -dimethylphenethyl alcohol 6.0 g. を石油ベンジン 35 ml. に加え、氷冷しつつ 2-phenylbutyryl isocyanate 7.0 g. を滴下、0.5 hr. 還流、石油ベンジンを留去後 1 mm. Hg の減圧下で 100° 以下で濃縮し油状物を得。本品の IR cm^{-1} (liq.): $\nu_{C=O}$ 1755. この油状物を還流冷却管を付したコルベン中、油浴温 $110\sim 120^\circ$ に加熱すると CO_2 (水酸化バリウム水で白沈) を発生。1 hr. 後に残留物を蒸留して b.p.₂₁ $70\sim 72^\circ$ の無色液体 2.5 g. を得。C₁₀H₁₂ Anal. Calcd.: C, 90.85; H, 9.15. Found: C, 90.92; H, 8.98. IR cm^{-1} (liq.): $\nu_{C=CH}$ 1670. UV $\lambda_{\text{isooctane max}}$ m μ (log ϵ): 245 (4.01). 本品の UV は β,β -dimethylstyrene の文献値⁴⁾ (UV $\lambda_{\text{isooctane max}}$ m μ : 245) に一致。

つぎに蒸留残渣をベンゼンから再結晶して m.p. $84\sim 85^\circ$ の結晶 3.2 g. を得。本品は 2-phenylbutyramide の標品 (m.p. $84\sim 85^\circ$) と混融して融点降下せず、また IR も一致。

上記と同様に、2-phenylbutyryl isocyanate と 3-ethyl-3-pentanol を反応、処理して油状物 (IR cm^{-1} (liq.): $\nu_{C=O}$ 1754) を得。これを前記と同様に加熱して CO_2 、2-phenylbutyramide および b.p. $96\sim 98^\circ$ の無色液体を得。C₇H₁₄ Anal. Calcd.: C, 85.63; H, 14.37. Found: C, 85.52; H, 14.45. 本品は 3-ethyl-2-penten の標品⁵⁾ と IR 一致。

終わりに臨み本研究に際して御鞭撻を頂いた当社常務 筒井 清博士、当所所長 於勢真輔博士、薬理試験を担当された中村圭二博士等の薬理研究室の諸氏、元素分析の労をとられた分析室の諸氏、実験の 1 部に協力された中村恭久、景本昭の両氏に深謝致します。

大日本製薬株式会社中央研究所

4) W. H. Urry, M. S. Kharasch: J. Am. Chem. Soc., **66**, 1438 (1944).

5) M. Saytzeff: J. prakt. Chem., **57**, 38 (1898).