〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
98 (12) 1619-1628 (1978)

UDC 547.551.42.057.09 : 615.212.3.011.5.015.11

N-(2-Piperazinoethyl)propionanilide 類の合成¹⁾

岡田寿太郎, 嶋林正治

京都大学薬学部²⁾

Synthesis of N-(2-Piperazinoethyl)propionanilides¹⁾

JUTARO OKADA and MASAHARU SHIMABAYASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University²⁾

(Received May 22, 1978)

N-(2-Piperazinoethyl)propionanilides were synthesized by the reduction of piperazinoacetanilide or the condensation of N-(β-bromoethyl)aniline hydrobromide and piperazines. Comparing the two methods, the condensation method is superior from the point of yield and easiness. The analgesic activity test showed that (A) N-[1-methyl-2-(4-methylpiperazino)ethyl]propionanilide (7a) possessed *ca.* 1/9 of the analgesic effect of morphine, and N-[2-(4-phenethylpiperazino)ethyl]propionanilide (7e) and N-[2-(3-methyl-4-phenethylpiperazino)ethyl]propionanilide (7i) possessed *ca.* 1/2 of the analgesic effect of pentazocine; (B) the compound (7a), (7e), (7i) showed strong acute toxicities; (C) methyl group at the 3-position of piperazine ring decreased analgesic activity; (D) phenyl group at the 3-position of piperazine ring deactivated the analgesics.

Keywords—synthesis of analgesics; synthesis of N-(2-piperazinoethyl)propionanilides; reduction of piperazinoacetanilides; piperazines; anilines; propionic anhydride

W.B. Wright ら³⁾が, 合成鎮痛剤 phenampromid, diampromid を発表して以来, 一般構造式 (1) で示される多数の誘導体が合成され, さらにそれらの鎮痛効果について検討されてきた。⁴⁾

林 五朗⁵⁾は, 1 の構造を有する化合物の中で鎮痛効果の強いものは, *tert*-amino 基 (R₄) に methylphenethylamino 基を有する化合物であり, piperidyl 基を有するものはこれに次ぐことを報告している。OTis E. Fancher ら⁶⁾は, 2 の化合物が morphine の約 150 倍鎮痛効果が大いことを報告している。著者らは, *tert*-amino 基 (R₄) に piperazino 基を有した化合物の合成例が少ないことに注目し, N-(2-piperazinoethyl)propionanilide 類を合成し, それらの薬理試験を行なった。

W.B. Wright らの方法³⁾に準じて, N-[1-methyl-2-(4-methylpiperazino)ethyl]propionanilide (7a) と N-[2-(4-methylpiperazino)ethyl]propionanilide (7b) を合成した (Chart 1)。

次に, piperazine 環にメチル基を有する化合物 N-[2-(4-alkyl-3-methylpiperazino)ethyl]propionanilide (7f,

1

2

- 1) 第 27 回日本薬学会近畿支部大会で発表, 1977 年 11 月.
- 2) Location: Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.
- 3) W.B. Wright, Jr., H.J. Brabander, R.A. Hardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1518 (1959).
- 4) a) 重松 暹, 薬誌, **81**, 421 (1961); *ibid.*, **81**, 423 (1961); *ibid.*, **81**, 815 (1961); b) 気賀沢和雄, *ibid.*, **83**, 689 (1963); *ibid.*, **83**, 696 (1963); c) W.B. Wright, Jr., Herbert, J. Brabander, Robert A. Hardy, Jr., *J. Org. Chem.*, **26**, 476 (1961); *ibid.*, **26**, 485 (1961); d) George de Stevens, "Analgetics," Medicinal Chemistry a series of monographs Vol. 5, 1965, pp. 263—268.
- 5) 林 五朗, 重松 暹, 甲和良夫, 薬誌, **83**, 62 (1963).
- 6) OTis E. Fancher, Shin Hayao, Wallace G. Strycker, L.F. Sancilio, *J. Med. Chem.*, **7** (6) 721 (1964).

7g, 7h) を合成した (Chart 2, Chart 3). 2-Methylpiperazine (8) と bromoacetanilide をモル比 1:1 で、アルコール中炭酸ナトリウムを脱臭化水素酸剤として加熱還流 6 時間反応させて、モノ置換誘導体 2-(3-methylpiperazino)acetanilide (5c) を 65.1%, ジ置換誘導体 (5d) を 21.2% の収率で同時に得た。ところが、モル比 1:2 で反応させると、ジ置換誘導体 (5d) のみが、58.5% の収率で生成した。

5c の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CDCl_3 , 100 MHz) において、piperazine 環の 4 位の NH プロトンのシグナルは、化学シフト値 (δ) 1.90 にするどい singlet のピークとして現われ、重水処理によって消失した。アミドの CONH プロトンのシグナルは、 δ 9.16 に broad singlet として現われた。さらに、二重共鳴法により、メチル基の根元のプロトンのシグナルを δ 2.93 に帰属することができた。

5c には 5c' のような異性体が考えられたので、5c のメチル基の位置を決定するために、5c をホルムアルデヒドとギ酸で N-メチル化して得た化合物 (5e) と、1,2-dimethylpiperazine (9)⁷⁾ と bromoacetanilide を反応さ

7) a) H.W. Stewart, R.J. Turner and J.J. Denton, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **13**, 134 (1948); b) Karl M. Beck, K.E. Hamlin, Arthur W. Weston, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 605 (1952).

Chart 3

 TABLE I. $\text{Ph-NHCOCH}_2\text{N}(\text{Me})\text{NR}_1$

Compd. No.	R ₁	R ₂	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H N
5b	Me	H	44.8	100—102	Ether	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O	66.95 (66.62)	8.15 (8.08)	18.03 (18.09)
5c	H	Me	65.1 ^{a)}	86—87	EtOH	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O	66.95 (66.69)	8.15 (8.21)	18.03 (17.82)
5d	PhNHCOCH ₂	Me	21.2 ^{a)} 58.5 ^{b)}	232 (Subl.)	THF-H ₂ O	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₂	68.85 (68.46)	7.11 (7.27)	15.30 (14.89)
5e	Me	Me	57.7	62.4—63	Ether	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O	67.97 (67.80)	8.56 (8.42)	17.00 (16.79)
5f	Et	Me	62.5	50—52	Ether	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O	68.91 (69.08)	8.87 (8.78)	16.09 (15.96)
5g	CH ₂ Ph	Me	64.2	68—70	Ether	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O	74.25 (75.11)	7.80 (7.99)	13.00 (13.22)

a) Bromoacetyl bromide: 2-methylpiperazine=1:1.

b) Bromoacetyl bromide: 2-methylpiperazine=2:1.

Chart 4

せて得た化合物 (5e) とが、同一の化合物であることを、両者の赤外吸収 (IR) スペクトル、NMR スペクトルの一致および混融試験で融点降下しなかったことから確認した。このことより、5c のメチル基は、piperazine 環の 3 位にあることがわかった。

8 と bromoacetanilide の反応は、逐次反応と考えることができ、5d は 5c を経て生成するのであり、メチル基の立体障害のために 5c' は生成しないものとする。

以上合成した 5b—5g のデータを一括して Table I に示す。

7g と 7h は、Chart 3 に示すように、5f と 5g を、LiAlH₄ で還元して 6g と 6h とした後、無水プロピオン酸で N-プロピオニル化して合成した。

Chart 3 に示した **7h** の合成に当り, **5c** の N-ベンジル化の反応条件を種々検討した結果, アルコール中炭酸ナトリウム存在下, **5c** にベンジルクロリドを作用させて, 2-(4-benzyl-3-methylpiperazino)acetanilide (**5g**) を 64.2% の収率で合成することができた. しかし, **5g** が結晶化し難いことから, カラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 , CHCl_3) で分離精製しなければならず, 一度に大量の **5g** を合成することが困難であり, しかも, 次の行程の LiAlH_4 による還元も反応が円滑でなかった. 従って, 別法による **7h** の合成を, Chart 4, 5 に示す方法で試みた.

TABLE II.

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Yield (%)	bp °C (mmHg)	MS m/e (M ⁺)
6a	Me	H	Me	77.5	150 (4)	
6b	Me	H	H	78.9	172 (8)	219
6c	Et	H	H	74.3	155—156 (3)	233
6d	CH ₂ Ph	H	H	53.7	193.5—195 (2)	295
6e	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	79.1	195 (0.4)	309
6f	Me	Me	H	83.9	151 (2)	233
6g	Et	Me	H	74.0 ^{a)} 75.2 ^{b)}	155 (2)	247
6h	CH ₂ Ph	Me	H	57.3	186 (0.07)	309
6i	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	H	77.2	212 (0.3)	323
6j	Et	Ph	H	83.0	151 (0.1)	309
6k	CH ₂ Ph	Ph	H	69.8	162 (0.5)	371

Compd. No.	Formula	mp (°C) (Recryst.solv.)	Analysis (%)		
			Calcd. (Found)	C	H
6a	C ₁₄ H ₂₃ N ₃		72.10 (72.32)	9.87 9.72	18.03 17.84)
6b	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	217—219 (Dioxane-H ₂ O)	51.10 (51.40)	6.31 6.50	10.53 10.25)
6c	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	241 (Dioxane-H ₂ O)	52.30 (52.35)	6.54 6.60	10.17 9.93)
6d	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	232—232.5 (Dioxane-H ₂ O)	58.10 (58.26)	6.11 6.20	8.84 8.81)
6e	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	222—223 (Dioxane-H ₂ O)	58.89 (58.62)	6.34 6.40	8.59 8.40)
6f	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	141—142 (MeOH)	52.30 (51.93)	6.54 6.89	10.17 10.15)
6g	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	196 (dec.) (MeOH)	53.40 (53.05)	6.79 7.18	9.83 9.83)
6h	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	121—122 (Dioxane-H ₂ O)	58.89 (58.66)	6.34 6.62	8.59 8.29)
6i	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄	210 (Dioxane-H ₂ O)	59.64 (59.21)	6.56 6.67	8.35 7.99)
6j	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ ·2C ₂ H ₂ O ₄ ·3/2H ₂ O	128—129 (Dioxane)	55.81 (55.67)	6.59 6.25	8.14 7.52)
6k	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ ·C ₂ H ₂ O ₄ ·1/2H ₂ O	107—108 (Dioxane-H ₂ O)	68.94 (68.35)	6.81 7.03	8.94 8.26)

a) Method A, b) Method B:

TABLE III.

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Yield (%)	bp °C (mmHg)	MS <i>m/e</i> (M ⁺)
7a	Me	H	Me	87.4	150 (2)	289
7b	Me	H	H	73.3	154—155 (0.1)	275
7c	Et	H	H	94.1	140—145 (0.2)	289
7d	CH ₂ Ph	H	H	75.9	204—205 (0.03)	351
7e	CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	84.7	219 (0.03)	365
7f	Me	Me	H	86.0	175—179 (0.6)	289
7g	Et	Me	H	91.1	140—145 (0.2)	303
7h	CH ₂ Ph	Me	H	97.0	211 (0.1)	365
7i	CH ₂ CH ₂ Ph	Me	H	67.3	210 (0.1)	379
7j	Et	Ph	H	77.9	183—184 (0.06)	365
7k	CH ₂ Ph	Ph	H	56.1	205 (0.2)	427

Compd. No.	Formula	mp (°C) (Recryst. solv.)	Analysis (%)			
			Calcd. (Found)			
			C	H	Cl	N

7a	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O · 2HCl · H ₂ O	227—228 (iso-PrOH)	53.69 (53.58)	8.16 (8.29)	18.68 (18.58)	11.05 (10.95)
7b	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O · 2HCl · 1/2H ₂ O	221 (EtOH)	53.78 (53.13)	7.84 (8.62)	19.89 (20.16)	11.77 (11.59)
7c	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O · 2HCl · 1/2H ₂ O	215—217 (EtOH)	54.99 (55.27)	8.09 (8.13)	19.14 (19.32)	11.32 (11.39)
7d	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O · 2HCl · 1/2H ₂ O	239 (EtOH)	60.97 (60.95)	7.39 (7.41)	16.40 (16.82)	9.70 (9.63)
7e	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O · 2HCl	244 (EtOH)	63.01 (63.17)	7.54 (7.76)	16.31 (16.31)	9.30 (9.30)
7f	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O · 2HCl · H ₂ O	151 (EtOH)	53.69 (53.27)	8.16 (8.32)	18.68 (19.42)	11.05 (10.98)
7g	C ₁₈ H ₂₉ N ₃ O · 2HCl · H ₂ O	121 (EtOH—ether)	54.82 (55.05)	8.38 (8.73)	18.02 (18.83)	10.66 (10.87)
7h	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O · 2HCl · 2H ₂ O	116 (EtOH)	58.22 (58.99)	7.81 (7.73)	14.98 (15.41)	8.86 (8.86)
7i	C ₂₄ H ₃₃ N ₃ O · 2HCl	209 (EtOH—ether)	63.72 (63.07)	7.74 (8.05)	15.71 (15.55)	9.29 (9.25)
7j	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O · 2HCl · H ₂ O	200—201 (EtOH)	60.52 (60.94)	7.68 (7.77)	15.57 (15.69)	9.21 (9.29)
7k	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ O · 2HCl · H ₂ O ^{a)}					

a) Estimated formula.

すなわち, Chart 4 に示したように, 3 に bromoacetanilide を作用させて 5b とした後, 還元して 6b とするという方法では, 3 から 5b の収率が 44.8%, 5b から 6b の収率が 78.9% であり, 二行程の総収率は, わずか 35.3% であった. また, 5b の合成の際, カラムクロマトグラフィー (Al₂O₃, CHCl₃) で分離精製しなければならないなど, 操作上やや煩雑であったのに対し, Chart 5 に示す方法, すなわち, N-(β-bromoethyl) aniline hydrobromide に 3 倍モルの 3 を作用させる方法では, 一行程で 6b を 55.6% の収率で合成することができた. この方法は, 操作上の簡便さ, 収率の点で他の方法よりもすぐれていることが明らかとなった. しかし, この方法では, 原料の N-(β-bromoethyl) aniline hydrobromide に対して 3 倍モルの piperazine 誘導体が必要であり, 従って貴重な piperazine 誘導体や合成し難い piperazine 誘導体を原料にする場合には, その過剰の pi-

perazine 誘導体の回収率が問題となる。今回の実験では、85% から 96% の回収率であった。また、アルコールを溶媒とし、脱臭化水素酸剤に炭酸ナトリウム、沈降性炭酸カルシウム、トリエチルアミン等を用いて、モル比 1:1 で反応させた場合には、6b を収率よく得ることができなかった。

以上合成した 6a—6k, 7a—7k のデータを一括して Table II, III に示す。

薬理試験

7a—7k の 11 種の塩酸塩について、マウスを用い酢酸 stretching 法、Haffner 法⁸⁾ により鎮痛試験を行なった結果を一括して Table IV に示す。

TABLE IV. Analgesic Activity

Compd. No.	Route	mg/kg	Stretching		Haffner		Toxicity mg/kg (s.c.)
			number	Inh. (%) ^{c)}	(+)/total	Inh. (%)	
7a ^{a)}	s.c.	30			3/10	30.0	150 Convulsion
	s.c.	50			5/10	50.0	200 Convulsion
	s.c.	80			8/10	80.0	Dyspnoea
	s.c.	100			10/10	100.0	Death
7b	s.c.	30	17.6±4.8	11.6	0/5	0	100 Convulsion Trembling
7c	s.c.	100	13.7±4.2	31.2	0/6	0	300 Sedation
7d	s.c.	30	17.0±5.4	14.6	0/5	0	100 Convulsion
7e	s.c.	30			1/6	16.7	50—100 Convulsion
	s.c.	2.5	20.6±4.5	30.4			
	s.c.	5	14.4±4.9	51.4			
	s.c.	10	13.5±3.8	54.4			
7f	p.o.	300	2.2±2.0	88.3	1/5	20.0	
	s.c.	100	9.3±3.6	53.3	0/6	0	300 Sedation 1000 Death
7g	s.c.	100	15.0±4.6	24.6	0/5	0	300 Ataxia Dyspnoea
7h	s.c.	30	14.0±6.0	29.6	0/6	0	100 Convulsion Trembling Mydriasis
	s.c.	2.5	23.0±2.1	22.3			30 Convulsion
	s.c.	5	15.8±6.0	46.6			100 Convulsion
7i	s.c.	10	11.6±3.1	60.8			Death
	s.c.	30	22.8±5.3	—14.6	0/5	0	300 Death
	s.c.	100	23.0±4.6	—15.6	0/5	0	
Amino-pyrene	s.c.	100	0.0	100.0	1/3	33.3	
	p.o.	100	3.8±1.8	79.8	0/5	0	
Pentazocine	s.c.	2.5	16.8±5.8	43.2			150 Convulsion
	s.c.	5	15.8±4.9	46.6			Trembling
	s.c.	10	6.4±2.9	78.4			Mydriasis
	s.c.	30	0.2±0.2	98.9	4/5	80.0	
Morphine ^{b)}	s.c.	2.5			2/10	20.0	
	s.c.	5			4/10	40.0	
	s.c.	10			8/10	80.0	
	s.c.	15			10/10	100.0	

ED₅₀ (95% confidence limits) mg/kg (s.c.): a) 47.0 (67.2—32.9), b) 5.4 (8.02—3.6).

c) The percent inhibition was given by $I = M_1 - M_2 / M_1 \times 100$
where M_1 was the control and M_2 was the observed data.

8) F. Haffner, *Dtsch. Med. Wschr.*, **55**, 731 (1929).

Chart 5

Fig. 1. Relationship between the Effect and the Dose by Stretching Method

A: Pentazocine ED_{50} : ED_{50} 4.0 mg/kg, s.c.
 B: (7e): ED_{50} 5.4 mg/kg, s.c.
 C: (7i): ED_{50} 6.6 mg/kg, s.c.

Fig. 2. Relationship between the Effect and the Dose by Haffner Method

A: Morphine single injection.
 B: (7a) single injection.
 C: (7a) + nalorphine 5 mg/kg.

また、7e と 7i の投与量-反応曲線を Fig. 1 に、7a の投与量-反応曲線と nalorphine との拮抗関係を Fig. 2 にそれぞれ図示した。Fig. 1 は縦軸に酢酸 stretching 法における抑制率の・probit、横軸に被検薬物の投与量の対数を取り、Fig. 2 は縦軸に Haffner 法における鎮痛発現率の probit、横軸に被検薬物の投与量の対数をとった。

以上の実験成績から次のことが明らかとなった。

- (1) 11 種の塩酸塩の中では、7a が morphine の約 1/9 の鎮痛効果をもち、7e と 7i が pentazocine の約 1/2 の鎮痛効果をもつこと。
- (2) 急性毒性の点で、7a, 7e, 7i はそれぞれ同程度の強い毒性があること。
- (3) 投与量-反応曲線 (Fig. 1) から、7e と 7i は morphine と類似の作用機構をもつこと。
- (4) 投与量-反応曲線 (Fig. 2) から、7a は nalorphine 5 mg/kg の前投与 (被検薬物投与 5 分前) により、その効果が拮抗され、7a も morphine と類似の作用機構をもつこと。
- (5) 7a のみは morphine を対照として薬理試験を行なったが、7a は morphine に比し onset が早く、duration が短い化合物であること。
- (6) piperazine 環の 3 位に methyl 基を導入すると、鎮痛効果は減少する傾向を示すこと。
- (7) piperazine 環の 3 位に phenyl 基を導入すると、鎮痛効果は消失すること。

実験の部⁹⁾

原料の 1-ethylpiperazine,¹⁰⁾ 1-benzylpiperazine,¹⁰⁾ 1-phenethylpiperazine,¹⁰⁾ 1-ethyl-2-phenylpiperazine,¹¹⁾

9) 融点は未補正。NMR スペクトルは tetramethylsilane を内部標準として 60 MHz で測定した。なお、singlet, doublet, triplet, quartet は、それぞれ s, d, t, q. と略記した。

10) 池田喜明, 新田義博, 山田 澄, 薬誌, **89**, 669 (1969)。

11) William R. Roderick, Howard J. Platte, C.B. Pollard, *J. Med. Chem.*, **9**, 181 (1966)。

1-benzyl-2-phenylpiperazine¹¹⁾ は、それぞれ文献記載の方法で合成した。なお、1-ethyl-2-methylpiperazine, 1-benzyl-2-methylpiperazine, 2-methyl-1-phenethylpiperazine は、1,2-dimethylpiperazine⁷⁾ の合成方法に準じて合成した。

1-(2-Anilinopropionyl)-4-methylpiperazine (5a) 1-Methylpiperazine 18 g を ether 100 ml に溶解, α -bromopropionyl bromide 20 g (ether 200 ml に溶解) を 5° で攪拌下, 約 1 時間に滴加後, 5° で攪拌 2 時間 30 分反応。生じた沈殿をろ取した後, ろ液を減圧濃縮し黄橙色液体 (4) 17 g (80.4%) を得た。4 17 g を benzene 150 ml に溶解, K_2CO_3 10 g と aniline 6.7 g を加えて, 加熱還流 7 時間反応。生じた沈殿と上澄液をデカンテーションにより分離し, 上澄液を減圧濃縮し, 得られた結晶を isopropyl alcohol (iso-PrOH) から再結晶して 5a 13 g (72.8%) を得た。mp 131—132° (iso-PrOH). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1620 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.36 (3H, d., $J=6$ Hz, $CHCH_3$), 2.30 (3H, s., NCH_3). Anal. Calcd. $C_{14}H_{21}N_3O$: C, 68.02; H, 8.50; N, 17.00. Found: C, 67.89; H, 8.47; N, 16.75.

2-Piperazinoacetanilides 2-(4-Methylpiperazino)acetanilide (5b) — 1-Methylpiperazine (3) 1 g と chloracetanilide 1.695 g を EtOH 5 ml に溶解。Na₂CO₃ 1.06 g を加え, 加熱還流 10 時間反応。熱時ろ過。ろ液を減圧濃縮し, カラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 , $CHCl_3$) に付し, mp 82—83° の無色結晶 1.361 g (58.4%) を得た。これを ether から再結晶し, 無色粉末状結晶 (5b) 1.044 g (44.8%) を得た。mp 100—102°. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1670 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.31 (3H, s., CH_3), 3.13 (2H, s., $COCH_2$), 9.11 (1H, broad s., NH). Anal. Calcd. $C_{13}H_{19}N_3O$: Table I.

2-(3-Methylpiperazino)acetanilide (5c) — 2-Methylpiperazine (8) 30 g を EtOH 600 ml に溶解。Na₂CO₃ 31.8 g を加える。Bromoacetanilide 64.2 g (EtOH 1200 ml に溶解) を還流下, 3 時間に滴加後, 加熱還流 7 時間反応。熱時ろ過。ろ液を減圧濃縮。蒸留水を加えて激しく振とう後, 不溶物 (5d) をろ別。ろ液を蒸発乾固して得た無色結晶を EtOH から再結晶して, 無色粉末状結晶 (5c) 45.5 g (65.1%) を得た。mp 86—87°. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1650 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.07 (3H, d., $J=6.1$ Hz, CH_3), 1.85 (1H, s., NH), 3.10 (2H, s., $COCH_2$), 9.13 (1H, broad s., NHCO). MS m/e : 233 (M^+). Anal. Calcd. $C_{13}H_{19}N_3O$: Table I.

一方, 水に不溶の残渣を THF-H₂O から再結晶して, 無色粉末状結晶 (5d) 23.3 g (21.2%) を得た。mp 232° (subl.). IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1655 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.15 (3H, d., $J=6$ Hz, CH_3), 9.14 (2H, broad s., NH 2). MS m/e : 366 (M^+). Anal. Calcd. $C_{21}H_{26}N_4O_2$: Table I.

2-(3,4-Dimethylpiperazino)acetanilide (5e) — 5c 5 g をギ酸 10 ml に溶解。0—5° 下 37% ホルマリン溶液 1.745 g を滴加。80°, 1 時間加熱後, 常法により処理。アルカリ性で $CHCl_3$ 抽出し, カラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 , AcOEt) により分離精製し, 得られた無色結晶を ether から再結晶して, 無色粉末状結晶 (5e) 3.06 g (57.7%) を得た。mp 62.4—63°. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1680 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.07 (3H, d., $J=6$ Hz, CH_3), 2.32 (3H, s., NCH_3), 3.10 (2H, s., $COCH_2$), 9.11 (1H, broad s., NHCO). MS m/e : 247 (M^+). Anal. Calcd. $C_{14}H_{21}N_3O$: Table I.

2-(4-Ethyl-3-methylpiperazino)acetanilide (5f) — 5c 2 g と EtBr 2 g を EtOH 20 ml に溶解。K₂CO₃ 1.2 g を加え, 加熱還流 9 時間反応。熱時ろ過。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 , AcOEt) に付し, 得られた結晶を ether から再結晶して, 無色粉末状結晶 (5f) 1.4 g (62.5%) を得た。mp 50—52°. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1658 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.06 (3H, t., $J=7$ Hz, NCH_2CH_3), 1.07 (3H, d., CH_3), 3.09 (2H, s., $COCH_2$), 9.12 (1H, broad s., NHCO). Anal. Calcd. $C_{15}H_{23}N_3O$: Table I.

2-(4-Benzyl-3-methylpiperazino)acetanilide (5g) — 5c 2 g と benzyl chloride 1.086 g を EtOH 40 ml に溶解。Na₂CO₃ 0.91 g を加え, 加熱還流 6 時間。熱時ろ過。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (Al_2O_3 , $CHCl_3$: benzene=9:1) に付し, 得られた結晶を ether から再結晶して, 淡赤色粉末状結晶 (5g) 1.78 g (64.2%) 得た。mp 68—70°. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 1680 (C=O). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18 (3H, d., $J=6$ Hz, CH_3), 3.09 (2H, s., $COCH_2$), 7.3 (5H, s., NCH_2Ph), 9.11 (1H, broad s., NHCO). Anal. Calcd. $C_{20}H_{25}N_3O$: Table I.

N-(piperazinoethyl)anilines Method A — 2-Piperazinoacetanilides (5a, 5b, 5e, 5f) を, 無水 THF 中 $LiAlH_4$ で還元して N-(piperazinoethyl)anilines (6a, 6b, 6f, 6g) を合成。

N-(3,4-Dimethylpiperazino)ethylaniline (6f): $LiAlH_4$ 3.684 g を無水 THF 100 ml に溶解。5e 12 g (無水 THF 50 ml に溶解) を滴加後, 攪拌下加熱還流 10 時間。常法により処理。減圧蒸留し, 6f 9.5 g (83.9%) 得た。bp 151° (2 mmHg). IR ν_{max}^{Film} cm^{-1} : 1600 (benzene nucleus). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.03 (3H, d., CH_3), 2.28 (3H, s., NCH_3), 4.20 (1H, broad s., NH). MS m/e : 233 (M^+). Anal. Calcd. $C_{14}H_{23}N_3 \cdot 2C_2H_2O_4$: Table II.

N-[1-Methyl-2-(4-methylpiperazino)ethyl]aniline (6a): Yield 77.5%. bp 150° (4 mmHg). IR ν_{max}^{Film} cm^{-1} : 1600 (benzene nucleus). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.19 (3H, d., $J=6$ Hz, $CHCH_3$), 2.26 (3H, s., NCH_3). Anal. Calcd. $C_{14}H_{23}N_3$: Table II.

N-(4-Methylpiperazino)ethylaniline (6b): Yield 78.9%. bp 172° (8 mmHg). IR ν_{max}^{Film} cm^{-1} : 1592 (benzene nucleus). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.28 (3H, s., CH_3), 2.47 (8H, s., piperazine ring), 4.28 (1H, broad s., NH). MS m/e : 219 (M^+). Anal. Calcd. $C_{13}H_{21}N_3 \cdot 2C_2H_2O_4$: Table II.

N-(4-Ethyl-3-methylpiperazino) ethylaniline (**6g**)¹²⁾: Yield 74%. bp 155° (2 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1600 (benzene nucleus). NMR (CDCl_3) δ : 1.01 (3H, d., $J=6$ Hz, CH_3), 1.01 (3H, t., $J=7$ Hz, NCH_2CH_3), 4.25 (1H, broad s., NH). Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: Table II.

Method B—Piperazine 誘導体 (**10**) と N-(β -bromoethyl)aniline hydrobromide (**11**) を EtOH 中モル比 1:3 で反応させて, N-(piperazinoethyl)anilines (**6c**, **6d**, **6e**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**, **6k**) を合成.

N-(4-Phenethylpiperazino) ethylaniline (**6e**): 1-Phenethylpiperazine⁹⁾ 20.3 g と N-(β -bromoethyl) aniline hydrobromide 10 g を EtOH 100 ml に溶解. 加熱還流 5 時間反応後, 無水エーテル 300 ml で処理. 不溶物 (原料の塩酸塩) をろ別. ろ液を減圧蒸留し, **6e** 8.7 g (79.1%) を得た. bp 195° (0.4 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1600 (benzene nucleus). NMR (CDCl_3) δ : 4.28 (1H, broad s., NH), 7.21 (5H, s., $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$). MS m/e : 309 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: Table II.

エーテルに不溶の残渣を H_2O 40 ml に溶解し, 25% NaOH aq. でアルカリ性 (pH 8) にし, CHCl_3 抽出. 未反応原料 1-phenethylpiperazine 13 g (回収率 96.1%) を得た.

N-(4-Ethylpiperazino) ethylaniline (**6c**): Yield 74.3%. bp 155—156° (3 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1593 (benzene nucleus). NMR (CHCl_3) δ : 1.07 (3H, t., $J=7$ Hz, NCH_2CH_3), 2.50 (8H, s., piperazine ring), 4.27 (1H, broad s., NH). MS m/e : 233 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: Table II.

N-(4-Benzylpiperazino) ethylaniline (**6d**): Yield 53.7%. bp 193.5—195° (2 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1585 (benzene nucleus). NMR (CDCl_3) δ : 3.5 (2H, s., NCH_2Ph), 4.2 (1H, broad s., NH), 7.28 (5H, s., NCH_2Ph). MS m/e : 295 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: Table II.

N-(4-Benzyl-3-methylpiperano) ethylaniline (**6h**): Yield 57.3%. bp 186° (0.07 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1600 (benzene nucleus). NMR (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, d., $J=6$ Hz, CH_3), 7.28 (5H, s., NCH_2Ph). MS m/e : 309 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: Table II.

N-(3-Methyl-4-phenethylpiperazino) ethylaniline (**6i**): Yield 77.2%. bp 212° (0.3 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1600 (benzene nucleus). NMR (CDCl_3) δ : 1.06 (3H, d., $J=6$ Hz, CH_3), 7.24 (5H, s., $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$). MS m/e : 323 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: Table II.

N-(4-Ethyl-3-phenylpiperazino) ethylaniline (**6j**): Yield 83%. bp 151° (0.1 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1598 (benzene nucleus). NMR (CDCl_3) δ : 0.94 (3H, triplet, $J=7$ Hz, NCH_2CH_3), 4.2 (1H, broad s., NH), 7.31 (5H, s., CHPh). MS m/e : 309 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$: Table II.

N-(4-Benzyl-3-phenylpiperazino) ethylaniline (**6k**): Yield 69.8%. bp 162° (0.5 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1598 (benzene nucleus). NMR (CDCl_3) δ : Exact values can not be read because of broadening or overlapping. MS m/e : 371 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: Table II.

N-(2-Piperazinoethyl)propionanilides—N-(Piperazinoethyl)anilines (**6a**, **6b**, **6c**, **6d**, **6e**, **6f**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**, **6k**) 0.012—0.023 mol と無水プロピオン酸 10 ml を混ぜ, 水浴上 2—3 時間加熱後, 減圧蒸留して, N-(2-piperazinoethyl)propionanilides (**7a**, **7b**, **7c**, **7d**, **7e**, **7f**, **7g**, **7h**, **7i**, **7j**, **7k**) を合成.

N-[1-Methyl-2-(4-methylpiperazino) ethyl]propionanilide (**7a**)—Yield 87.4%. bp 150° (2 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1649 (C=O). Hydrochloride: mp 227—228° (iso-PrOH). NMR (D_2O) δ : 0.97 (3H, t., $J=7$ Hz, COCH_2CH_3), 1.10 (3H, d., $J=7$ Hz, CHCH_3), 2.08 (2H, q., $J=7$ Hz, COCH_2CH_3), 3.08 (3H, s., NCH_3). MS m/e : 289 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: Table III.

N-[2-(4-Methylpiperazino) ethyl]propionanilide (**7b**)—Yield 73.3%. bp 154—155° (0.1 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1645 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.02 (3H, t., $J=7$ Hz, CH_3), 2.25 (3H, s., NCH_3), 3.85 (2H, d., $\text{PhNCH}_2\text{CH}_2$). MS m/e : 275 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: Table III.

N-[2-(4-Ethylpiperazino) ethyl]propionanilide (**7c**)—Yield 94.1%. bp 140—145° (0.2 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1630 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.0 (3H, t., $J=7$ Hz, NCH_2CH_3), 1.46 (3H, t., $J=7$ Hz, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$), 2.17 (2H, q., $\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$). MS m/e : 289 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: Table III.

N-[2-(4-Benzylpiperazino) ethyl]propionanilide (**7d**)—Yield 75.9%. bp 204—205° (0.03 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1645 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t., $J=7$ Hz, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$), 2.16 (2H, q., $J=7$ Hz, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$), 7.59 (5H, s., NCH_2Ph). MS m/e : 351. Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: Table III.

N-[2-(4-Phenethylpiperazino) ethyl]propionanilide (**7e**)—Yield 84.7%. bp 219° (0.03 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1645 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t., $J=7$ Hz, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$), 2.05 (2H, q., $J=7$ Hz, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$), 3.85 (2H, t., PhNCH_2). MS m/e : 365 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$: Table III.

N-[2-(3,4-Dimethylpiperazino) ethyl]propionanilide (**7f**)—Yield 86.0%. bp 175—179° (0.6 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm^{-1} : 1650 (C=O). NMR (CDCl_3) δ : 1.0 (3H, d., $J=6$ Hz, $\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (3H, t., $J=7$ Hz, $\text{NCOCH}_2\text{CH}_3$), 2.25 (3H, s., NCH_3), 3.84 (2H, t., $J=7$ Hz, NCH_2CH_2). MS m/e : 289 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot$

12) Method B で合成した場合は, Yield 75.2%.

2HCl·H₂O: Table III.

N-[2-(4-Ethyl-3-methylpiperazino)ethyl]propionanilide (7g) — Yield 91.1%. bp 140—145° (0.2 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm⁻¹: 1650 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : Exact values can not be read because of broadening or overlapping. MS m/e : 303 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₁₈H₂₉N₃O·2HCl·H₂O: Table III.

N-[2-(4-Benzyl-3-methylpiperazino)ethyl]propionaniline (7h) — Yield 97.0%. bp 211° (0.1 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm⁻¹: 1645 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : Exact values can not be read because of broadening or overlapping. MS m/e : 365 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₂₃H₃₁N₃O·2HCl·2H₂O: Table III.

N-[2-(3-Methyl-4-phenethylpiperazino)ethyl]propionanilide (7i) — Yield 67.3%. bp 210° (0.1 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm⁻¹: 1645 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : Exact values can not be read because of broadening or overlapping. MS m/e : 379 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₂₄H₃₃N₃O·2HCl: Table III.

N-[2-(4-Ethyl-3-phenylpiperazino)ethyl]propionanilide (7j) — Yield 77.9%, bp 183—184° (0.06 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm⁻¹: 1640 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : Exact values can be read because of broadening or overlapping. MS m/e : 365 (M⁺). *Anal.* Calcd. C₂₃H₃₁N₃O·2HCl·H₂O: Table III.

N-[2-(4-Benzyl-3-phenylpiperazino)ethyl]propionanilide (7k) — Yield 56.1%. bp 205° (0.2 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{Film}}$ cm⁻¹: 1630 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 1.12 (3H, t., $J=7$ Hz, NCOCH₂CH₃), MS m/e : 427 (M⁺).

謝辞 本研究にあたり元素分析を担当された本学元素分析センターの諸氏, 質量分析を担当された加藤 旭博士, NMR スペクトルを測定された黒田義弘博士, 山口律子薬学士, 薬理試験を担当された京都大学薬学部薬理学教室の諸氏, 並びに持田製薬研究所 大西治夫博士に深謝致します。