

Phenol 類 및 有機酸類와 Piperazine 鹽의 製造

蔡 東 圭

Dong Kyu Chae: Preparation of Piperazine Salts with
Some Phenols and Organic Carboxylic Acids

(College of Pharmacy, Seoul National University)

The piperazine salts with 24 kinds of phenols and 6 kinds of organic carboxylic acids were prepared. The test of anthelmintic effect against *Ascaris suilla*, *in vitro*, for Hexachlorophene-piperazine salt, Bithionol-piperazine salt, Kainic acid-piperazine salt were also carried out compared with Piperazine, Hexachlorophene, Bithionol and Kainic acid.

(Received November 10, 1962)

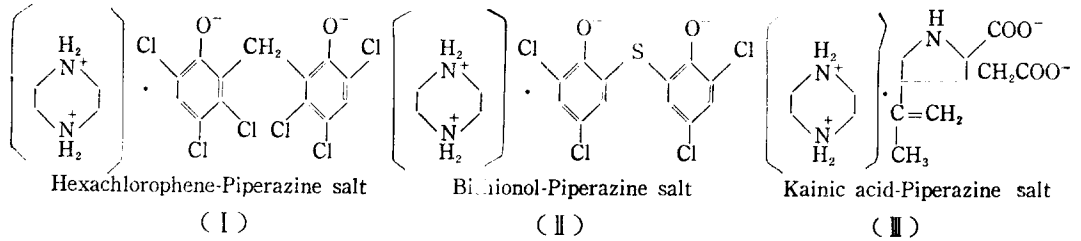
緒 論

最近 새로운 驅虫劑의 發展에 있어서 많은 進歩를 보고 있으나 蛔虫(Ascaris), 十二指腸虫(Hookworm), 및 鞭虫(Whipworm)驅除에 있어서 더욱 增大된 驅虫效果를 가지는 物質을 發見한다는 것이 尙今도 必要視되는 問題로 남아있다. Piperazine 및 흔히 사용되는 Piperazine 鹽類(Citrate¹⁾, Adipate, Tartrate²⁾, Malate 등)가 人體內에 寄生하는 蛔虫, 蟯虫(Pinworm)의 驅除에 사용되고 있으나, 十二指腸虫 및 鞭虫에 對한 驅虫作用은 微弱하거나 거의 없는 것으로 알려져 있다. 一方 Phenol 類에 屬하는 驅虫劑 (Thymol, Hexylresorcinol 등)도 實用되고 있기는 하나, 毒性이 強하여 使用上的 缺點이 있고 또한 Piperazine 의 色다른鹽으로서 Piperazine-Carbon disulfide salt³⁾는 獸醫科領域에서 사용되고 있을 뿐 人體에 對한 使用例는 尙今도 報告된 바가 없다. 元來 Phenol 및 그 Halogen 및 Alkyl derivatives 는 殺菌劑로 사용되고 있고 이들이 가지는 殺菌力과 驅虫作用과의 關係를 斷的으로 結論짓기는 困難하지만 實地에 있어서 Phenol 類中에서 驅虫作用을 가지는 物質이 적지 않다. Phenol, Pyrocatechol, Alkyl phenols 등은 皮膚 및 呼吸器를 刺戟하는 性質이 있고 특히 그 alcoholic solution 은 發泡性이 있어 Hexylresorcinol 에서 볼 수 있는 使用上的 缺陷의 原因이 되고 있다.

Phenol 類와 Piperazine 과의 鹽類에 關하여는 Piperazine-alkyl (hexyl, isoamyl) resorcinolate 의 製造가 簡單히 報告되어 있다⁴⁾. 이 Piperazine alkyl resorcinol 鹽은 優秀한 驅虫作用을 發見하는 同時에 Phenol 類特有的 皮膚刺戟性이 消失됨을 報告하고 있다. Short, Elslager⁵⁾는 broad-spectrum anthelmintics 를 찾을 目的으로 各種의 새로운 Phenol piperazine salts 를 製造하여 mice, rats, dogs, men 등에 投與試驗한 結果 Bis-(2,4,5-trichlorophenol)-piperazine salt (m.p. 109~110°C)가 가장 強力한 驅虫作用을 發見함을 報告하였다. 卽 2,4,5-Trichlorophenol-piperazine salt 는 犬蛔虫 또는 十二指腸虫에 對하여 Hexylresorcinol 과 對等한 驅虫作用이 있고 鞭虫에 對하여는 他藥品보다 越等 效果가 있다는 것을 認知하게 되었다⁶⁾. 人體試驗에 있어서도 Trichlorophenol-piperazine 은 broad-spectrum anthelmintic activity 를 發見한다. 一回 35~50 mg/kg 使用量으로 蛔虫, 十二指腸虫에 對하여 強力한 效果를 나타내고, Enterobius 蟯虫, Trichuris 鞭虫에 對해서는 中程度의 效果를, Strongyloides 毛樣腺虫에 對해서는 微弱한 效果를 나타내지 마는 使用量도 Piperazine 보다 少量이고 副作用도 僅少함을 報告하고 있다⁷⁻⁸⁾.

著者は 現在까지 文獻에 記載되어 있지 않은 Piperazine salt 를 製造할 目的으로 強力한 殺菌力을 가진 各種 Phenol 類 및 Carboxylic acid 類 특히 Hexachlorophene (G-11), Bithionol, Guaiacol, Thymol, Benzoic acid, Salicylic acid, Cinnamic acid 및 海人草의 有效成分인 Kainic acid 등과 Piperazine salt 를 좋은 收得率로 製造하였다.

이들 Phenol 類 및 Carboxylic acid 類는 Piperazine 과 2:1 또는 1:1 (Dihydric phenols, Salicylic acid, Kainic acid)로 結合했으며 生成한 鹽類는 물 및 有機溶劑에 對한 溶解度의 增大는 크지 못했다.



今般 製造한 Phenol 및 Carboxylic acid-piperazine salts 中 特히 蛔虫에 對하여 強力한 驅虫作用이 豫測되
는 Hexachlorophene-piperazine salt(I), Bithionol-piperazine salt(II), Kainic acid-piperazine salt(III)의 豚
蛔虫에 對한 *in vitro* 驅虫試驗을 Piperazine, Hexachlorophene, Bithionol, Kainic acid 單獨試料과 比較實驗
하였기 아울러 報告하는 바이다.

實 驗

1. 試 藥

各種 Phenol 類 및 Carboxylic acid 類는 市販品을 精製 또는 純粹品을 使用하였으며, Piperazine 은 Piperazine hydrate $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ (m.p. 44° , b.p. $125^\circ - 130^\circ$)를 Benzene 에 溶解시켜 azeotropic distillation 에 依하여 製造한 無水 Piperazine (m.p. 106° , b.p. $145^\circ - 146^\circ$)을 使用하였다. 常壓에서 Piperazine hexahydrate 의 azeotropic distillation 의 各溜分의 b.p. 는 Table I 과 같다.

Table I. Azeotropic Distillation of Piperazine Hexahydrate at 760 mm

Fraction	%	B.p. °C
Benzene-Piperazine-Water	66.0	74.2 - 78.2
Benzene-Piperazine	19.5	100.3 - 101.2
Piperazine anhydrous	14.5	145.0 - 146.0

2. 鹽類 製造方法

Phenol 類 또는 Carboxylic acid 類의 溶解度를 考慮하여 다음 두가지方法中에서 한方法을 擇하였다.

方法 a. Phenols 및 Carboxylic acids 를 溫 無水 Ethanol 에 溶解하여 溫 無水 Piperazine 의 Ethanol 溶液 中에 注加한다. 數分間 加溫하여 濾過後 放置하면 即時 結晶이 析出한다. 1 mole 의 Piperazine 溶液에 對하여 2 mole 의 Phenol 溶液 또는 Carboxylic acid 溶液을 使用한다. (例外: Dihydric phenols, Salicylic acid 및 Kainic acid 는 1 mole).

方法 b. 無水 Ethanol 代身에 無水 Benzene 을 使用하며 結晶이 잘 析出하지 않을때에는 低沸點 Petroleum ether 를 加한다. 大概 再結晶은 不必要하다.

3. 鹽類 製造結果

各種 Phenol 類 및 Carboxylic acid 類와 Piperazine 과의 鹽類 製造 實驗結果는 Table II 및 III 과 같다.

Table I. Piperazine Salts with Phenols

No.	Phenol	Composition ·C ₄ H ₁₀ N ₂	M.p. °C	Color	Yield %	Proce- dure	Remarks
1	Phenol	2C ₆ H ₆ O	99-103	colorless	95	a	
2	Pyrocatechol	C ₆ H ₆ O ₂	101-104	colorless	80	a	
3	Resorcinol	C ₆ H ₆ O ₂	190-193	colorless	95	a	
4	Hydroquinone	C ₆ H ₆ O ₂	198-201	white	90	a	
5	Phloroglucinol	2/3C ₆ H ₆ O ₃	294-297	brown	80	b	
6	<i>o</i> -Cresol	2C ₇ H ₈ O	53-54	colorless	80	a	
7	<i>m</i> -Cresol	2C ₇ H ₈ O				b	
8	<i>p</i> -Cresol	2C ₇ H ₈ O	90-93	white	88	b	
9	4-Hexylresorcinol	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	98-101	white	90	b	4)
10	Resacetophenone	C ₈ H ₈ O ₃	121-124	white	85	b	
11	Salol	2C ₁₃ H ₁₀ O ₃	298-304	white	60	a	
12	<i>o</i> -Nitrophenol	2C ₆ H ₅ NO ₃	68-71	deep yellow	90	a	
13	<i>m</i> -Nitrophenol	2C ₆ H ₅ NO ₃	99-102	yellow	87	b	
14	<i>p</i> -Nitrophenol	2C ₆ H ₅ NO ₃	107-110	light yellow	93	a	
15	2, 4-Dinitrophenol	2C ₆ H ₄ N ₂ O ₅	232-235	deep yellow	90	b	
16	<i>p</i> -Chlorophenol	2C ₆ H ₅ ClO	88-91	white	87	b	
17	Hexachlorophene	C ₁₃ H ₆ Cl ₆ O ₂	226-229	white	95	a	
18	Bithionol	C ₁₂ H ₆ Cl ₄ O ₂ S	230-233	white	90	a	
19	α -Naphthol	2C ₁₀ H ₈ O	89-93	white	85	b	
20	β -Naphthol	2C ₁₀ H ₈ O	112-115	white	90	a	
21	1-Bromo-2-naphthol	2C ₁₀ H ₇ BrO	93-95	brown	87	b	4)
22	4-Hydroxycoumarin	2C ₉ H ₆ O ₃	189-193	yellow	85	b	
23	Guaiacol	2C ₇ H ₈ O ₂	82-85	white	87	a	
24	Thymol	2C ₁₀ H ₁₄ O	90-92	colorless	75	a	

Table II. Piperazine Salts with Carboxylic Acids

No.	Acid	Composition ·C ₄ H ₁₀ N ₂	M.p. °C	Color	Yield %	Proce- dure	Remarks
1	Benzoic acid	2C ₇ H ₆ O ₂	121-123	colorless	85	a	
2	Salicylic acid	2C ₇ H ₆ O ₃	224-226	white	90	a	
3	<i>o</i> -Aminobenzoic acid	2C ₇ H ₇ NO ₂	171-174	white	87	a	
4	<i>p</i> -Aminobenzoic acid	2C ₇ H ₇ NO ₂	178-181	colorless	92	a	
5	Cinnamic acid	2C ₉ H ₈ O ₂	210-213	white	95	a	
6	Kainic acid	C ₁₀ H ₁₅ NO ₄	112-116	white	90	a	

4. 豚蛔虫에 對한 驅虫實驗

吳⁹⁾, 稻垣等¹⁰⁾의 方法에 依하여 屠殺場에서 豚蛔虫(Ascaris suilla)를 採集하여 37~38°C에 調整된 孵卵器 內에서 Bunge 氏 液中에서 그 運動狀態 및 致死까지의 時間을 觀察하였다. 每群 成熟한 豚蛔虫 3匹을 使用하 였으며, Bunge 氏液 200 ml로 試料의 200倍, 1,000倍, 10,000倍, 100,000倍液을 調製하였다. Bunge 氏液 에 不溶性의 試料는 10倍假量의 Tween 80에 溶解한뒤 Bunge 氏液을 채워 全量 200 ml로 만들었다. 對照 群으로 Bunge 氏液에 Tween 80을 混合한 溶液을 使用하였다. 實驗結果는 Table IV 및 V와 같다

結 論

24 種의 Phenol 類 및 6 種의 Carboxylic acid 類와 Piperazine 과의 鹽을 製造하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Phenol 類 및 Carboxylic acid 類는 Piperazine 과 2 : 1 또는 1 : 1 의 mole 比로 鹽을 生成하며 生成된 鹽은 大端히 安定하다.

2. 鹽類의 m.p. 는 元 Phenol 類 및 Carboxylic acid 類의 m.p. 보다 大概 40° ~ 100° 높다.

3. Piperazine 鹽의 溶解度는 水, 有機 溶劑에 對하여 多少 增加하나 顯著한 差異는 나타내지 않는다.

4. 豚蛔虫에 對하여 *in vitro* 驅虫實驗結果는 Bithionol-Piperazine salt, Hexachlorophene-Piperazine salt, Bithionol, Kainic acid-Piperazine salt, Piperazine, Hexachlorophene, Kainic acid 의 順이다.

(서울大學校藥學大學 有機藥化學教室)

文 獻

- 1) J.J. Hefferren, G.Schrotenboer, W.Wolman: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **44**, 678(1955).
- 2) R.E. Booth, E.H. Jensen: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, **45**, 535(1956).
- 3) Toyama Chemical Industry Co., Ltd. (by H. Uota, A. Takai): *C.A.*, **55**, 10482 (1961); *J. Patent* 11,045 (1960).
- 4) F.W. Short, E. F. Elslager: *J. Med. & Pharm. Chem.*, **5**, 642 (1962); *U.S. Patent* 2,980,681 (1961).
- 5) P.E. Thomson, D.E. Worley, P. McClay: *J. Parasitol.*, in press.
- 6) A.P.Chavarria, K.O.Courtney, P.E. Thompson: Meeting, American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Washington, D.C., November 1~6, 1961.
- 7) E.D. Wagner: *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **10**, 521 (1961).
- 8) E.A. Gunders: *Am. Found. Trop. Med.*, **1960** p. 84.
- 9) 吳: *Jap. J. Med. Sci. & Pharmacology*, **13**, 95 (1940)
- 10) 稻垣, 江島, 山西: *日本藥理雜誌*, **69**, 174 (1949).