208. 栗原藤三郎, 丹羽弘司: 局所麻酔剤の研究 (第2報*) 桂皮酸誘導体の合成

Tozaburo Kurihara*** and Hiroshi Niwa: Studies on the Local-anesthetics. II. Synthesis of Cinnamic Acid Derivatives.

(Gifu College of Pharmacy**)

桂皮酸系の局所麻酔剤としては Apothecin $C_6H_5CH=CHCOO(CH_2)_3N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ が知られ毒性僅少でコカインより少々弱い麻酔作用が徐々に継続するとされているが¹⁾, この物質のパラ位に, 通常麻酔性増強原子団と考えられているアミノ基やアルコキシ基を導入してもあまり顕著な変化を現わさないようである²⁾. 著者等は先ずこのアミノ基をブチルアミノ化した物質を合成したが, このものも特記する程の効力を有しなかつた. そこで次にチオアルキル基が作用増強のためにかなり有力と認められている事実から³⁾, 此の原子団をパラの位置に置換してその影響を精査すると共に有力な局所麻酔剤を得ようとした. 合成経路は桂皮酸の硝化物をエステル化してオルト及びパラ体を分離し, パラ体を還元後デアゾ化して水硫化カリによつてメルカプト桂皮酸とするか, 或はデアゾ液に二硫化ソーダを加えて桂皮酸デスルフィドを製し, これを還元してメルカプタンを得た. 収量は後者の方が稍優るようである. これを硫酸アルキルでアルキル化後, 常法のように処理して Table I に示した物質を合成した. これらの塩酸塩はいずれも水溶性大きく舌上で局所麻酔性を示し刺激性は皆無である. 最も強力と思われる β -piperidylethyl p -ethylmercaptocinnamate, γ -diethylaminopropyl p -ethylmercaptocinnamate hydrochloride に就いて家兎角膜による表面麻酔力を検したところ Table II に示したように効力発現迅速で持続性もコカインより少々勝れていることが判つた. なお桂皮酸の側鎖が飽和したヒドロ桂皮酸のアルカミンエステルは効力微弱なので⁴⁾ この側鎖に更に作用増強性基の導入を試みた. 即ち桂皮酸とヒドロオキシルアミンによつて

Table I Properties of thioalkylcinnamic acid derivatives

Substance	m. p.	Activity
(I) p - $CH_3SC_6H_4CH=CHCOO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$	116	+
(II) p - $C_2H_5SC_6H_4CH=CHCOO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$	86	+
(III) p - $C_2H_5SC_6H_4CH=CHCOO(CH_2)_3N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$	102	+ S
(IV) p - $CH_3SC_6H_4CH=CHCOO(CH_2)_2NC_5H_{10} \cdot HCl$	106	+
(V) p - $C_2H_5SC_6H_4CH=CHCOO(CH_2)_2NC_5H_{10} \cdot HCl$	135	+ S
(VI) p - $CH_3SC_6H_4CH=CHCONC_5H_{10}$	104	+ W
(VII) p - $C_2H_5SC_6H_4CH=CHCONC_5H_{10}$	224.5	+ W
(VIII) p - n - $C_4H_9HNC_6H_4CH=CHCOO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$	183	+

W.....Weak

S.....Strong

Table II Duration of anesthesia on rabbit cornea

Substance	pH of 1% sol.	Duration of anesthesia (min.)								
		3	5	10	15	20	25	30	32	35
(III)	5.85	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Cocain	5.10	-	+	+	+	+	+	-	-	-
(V)	6.0	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Cocain	5.10	-	+	+	+	+	+	+	-	-

* 第1報: 本誌 72, 76 (1952).

** Kokonoe-cho, Gifu.

*** Present address: Tohoku College of Pharmacy, Haramachi, Sendai.

1) Hamilton: C. A. 13, 480 (1919); Copeland: C. A. 20, 240 (1926).

2) McIntyre: C. A. 33, 4319 (1939).

3) Donleary: J. Am. Chem. Soc. 62, 220 (1940); J. Am. Chem. Soc. 69, 1781 (1947).

4) Brill: J. Am. Chem. Soc. 55, 2062 (1933). 5) "Org. Synthesis" 22, 26.

Table III Properties of hydrocinnamic acid derivatives

Substance	m. p.	Activity
(IX) $C_6H_5CHCH_2COO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ NH ₂	122.5°	+ W
(X) $C_6H_5CHCH_2COO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ N(CH ₃) ₂	125°	—
(XI) $C_6H_5CHCH_2COOH$ NHCOCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	110°	—
(XII) $C_6H_5CHCH_2COO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ NHCOCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	117°	—

* W.....Weak

得られる β -フェニル- β' -アミノプロピオン酸⁵⁾を原料として Table III の4種の物質を合成した。然るにこれらの物質は (IX) が微弱な麻酔性を示す他はいずれも作用を有しなかつた。

以上の結果からチオアルキル基の導入は桂皮酸に於いても相当有効なことが認められると共に、ベンゼン核とカルボキシル基の間へのメチレン群の挿入は局所麻酔性の発現には不利であり、桂皮酸のように芳香共鳴系を有する方が薬理的に有利であろうという示唆が与えられる。尚上記の物質の毒性については別報に報告する予定である。

本研究に御鞭達した賜つを京大高木教授並びに研究の便宜を与えられた宮道学長に謹謝し、元素分析の一部を行われた京大薬学科教室の諸氏に謝意を表する。

実 験 の 部

***p*-Mercaptocinnamic acid** A 法] *p*-アミノ桂皮酸 2 g を濃塩酸 3 cc, 水 9 cc に溶解し、亜硝酸ソーダ溶液 (亜硝酸ソーダ 1 g を 3 cc の水に溶解) でジアゾ化し、5° 以下に保ち計算量の水硫化ソーダを加え析出する沈澱を濾過し、稀アルカリ液に溶解し、塩酸で中和する。析出した沈澱を集めアルコールから再結晶し、淡黄色小針状結晶。収量 1.3 g. mp 95~96°. $C_9H_8O_2S$ 計算値 S 17.77, 実験値 S 17.82.

B 法] *p*-aminocinnamic acid 5 g を濃塩酸 7 cc 水 15 cc に溶解し、亜硝酸ソーダ溶液 (亜硝酸ソーダ 2.5 g を水 10 cc に溶解) で 0~2° 附近でジアゾ化し、予め調製した二硫化ソーダ液中 (結晶硫化ソーダ 7.9 g 硫黄 1.1 g を水 9 cc に煮沸溶解せるものに苛性ソーダ 1.2 g を水 4 cc に溶解せるものを加える) に 3° 以下を保ちながら徐々に加える。1時間室温に放置後、コンゴロートに対して酸性となるまで稀塩酸を加える。ここに析出する絮状の沈澱を濾過水洗して 3%炭酸ソーダ溶液と煮沸するまで加熱し熱時濾過後塩酸で中和する。析出した沈澱を濾取、10%苛性ソーダ 50 cc, 亜鉛 5 g と共に4時間煮沸し濾液を塩酸々性とし、析出した沈澱を別しアルコールから再結晶する。淡黄色小針状結晶。収量 3.5 g, mp 95~96°.

***p*-Methylmercaptocinnamic acid** *p*-mercaptocinnamic acid 1 g を 32%苛性ソーダ溶液 2 cc デメチル硫酸 0.7 g と水浴上で1時間加温析出する沈澱をアルコールから再結晶。収量 1.2 g. mp 102°. $C_{10}H_{10}O_2S$ 計算値 S 16.49, 実験値 S 16.40.

Diethylaminoethyl *p*-methylmercaptocinnamate hydrochloride (I) *p*-methylmercaptocinnamic acid を2倍量の三塩化磷と水浴上に2時間加温し過剰の三塩化磷を留去し、酸クロリド 1 g をジエチルアミノエチルアルコール 3 g 中に加え水浴上 30 分間加温し1晝夜放置後アルカリ性の水中に投じ、エーテルで抽出しエーテル抽出液を脱水炭酸カリで乾燥後、塩酸ガスを導入すれば沈澱を生ずる。

之を濾集し無水アルコールから再結晶する。白色小針状結晶。吸湿性。mp 116°. 収量 0.6 g. $C_{16}H_{24}O_2NCIS$ 計算値 C 58.54, H 7.32, 実験値 C 58.82, H 7.91.

Piperidinoethyl *p*-methylmercaptocinnamate hydrochloride (IV) メチルメルカプト桂皮酸クロリド 1 g を 3 g のピペリデルエタノールと共に油浴中に 130~140° に 1.5 時間加熱後過剰のピペリデルエタノールを減圧下留去し残渣に 10%アルカリを加えエーテル抽出する。エーテル抽出液を脱水炭酸カリで乾燥後塩酸ガスを導入し生ずる結晶を濾取し無水アルコールより再結晶。白色小針状結晶。吸湿性。mp 106°. 収量 0.7 g. $C_{17}H_{24}O_2NCIS$ 計算値 C 59.82, H 7.03, 実験値 C 60.10, H 7.18.

***p*-Methylmercaptocinnamic acid piperidylamide (VI)** 酸クロリド 1 g を 3.5 g のピペリデン中に加え水浴上に2時間加温後、水中に投じ生ずる沈澱を濾取、アセトンにて再結晶、淡褐色小針状結晶。収量 0.7 g. mp 104°. $C_{10}H_{19}NOS$ 計算値 N 5.89, 実験値 N 5.91.

γ -Diethylaminopropyl *p*-ethylmercaptocinnamate hydrochloride (III) エチルメルカプト桂皮酸ク

ロリド 1 g を 2.5 g のジエチルアミノプロパノールと共にベンゾール 5 cc を溶媒とし水浴上に 2 時間加温後、減圧下でベンゾール及び過剰のジエチルアミノプロパノールを留去し、残渣に 10% アルカリ溶液を加えエーテルで抽出する。エーテル抽出液を脱水炭酸カリで乾燥後、塩酸ガスを導入し生ずる沈澱を汙集する。アセトンから再結晶。白色針状結晶。吸湿性。収量 0.8 g. mp 102°. $C_{18}H_{20}O_2NCl$ 計算値 C 60.50, H 7.84, 実験値 C 60.62 H 7.86.

***N*-β-Diethylaminoethyl β-dimethylaminohydrocinnamate hydrochloride (X)** β-Dimethylaminohydrocinnamic acid⁶⁾ をチオニルクロリドで酸クロリドとしその 1 g を取りジエチルアミノエタノール 5 g と 1.5 時間水浴上に加温後、過剰のジエチルアミノエタノールを留去し、10% アルカリ溶液中に投じ、エーテルで抽出し、抽出液を乾燥後、塩酸ガスを導入して白色針状結晶 0.3 g を得。mp 125°. アルコールから再結晶。 $C_{17}H_{29}O_2N_2Cl$ 計算値 N 8.52, 実験値 N 8.50.

β-Diethylaminoacethylaminohydrocinnamic acid (XI) β-aminohydrocinnamic acid 5 g を 38.3 cc の N 苛性ソーダに溶解し、8.5 g のクロルアセチルクロリドと N 苛性ソーダ 135 cc とを 5° 以下で交互に加える。始めは油状物が析出するが水冷放置すると結晶化する。これを 1.2 g のジエチルアミンとアルコール溶媒中で 3 時間水浴上で反応せしめる。アルコールを留去し、去得た結晶をアルコールから再結晶する。収量 2 g. 白色針状結晶。mp 110°. $C_{15}H_{25}O_3N_2$ 計算値 N 10.10, 実験値 N 10.27.

β-Diethylaminoethyl *p*-butylaminocinnamate hydrochloride (VIII) β-diethylaminoethyl *p*-aminocinnamate 2 g を臭化ブチル 1.5 g と共に水浴上 3 時間加温後未反応の臭化ブチルを留去し、残渣を稀アルカリ溶液中に投じエーテルで抽出後、脱水炭酸カリで乾燥し、エーテル抽出液に塩酸ガスを導入、生ずる沈澱をアルコールから再結晶。収量 1.7 g. 黄色小板状結晶。mp 183°. $C_{19}H_{31}O_2N_2Cl$ 計算値 N 8.77, 実験値 N 8.82.

岐阜薬科大学

Summary

Seven kinds of alkamine esters of *p*-alkylmercaptocinnamic acid were prepared in order to examine the efficacy of thioalkyl group as the local anesthetic group and the influence of the unsaturated bonding in the alkamine side-chain. Of the compounds synthesized, β-piperidylethyl and γ-diethylaminopropyl *p*-ethylmercaptocinnamate hydrochlorides were most effective, being slightly better than cocaine as a local anesthesia against rabbit cornea and possessing no irritating action. On the other hand, four kinds of compounds were synthesized in which local anesthetic group was introduced into the β-position of the hydrocinnamic acid but none showed any anesthetic action.

(Received March 12, 1952)

6) Clarke: J. Am. Chem. Soc. 55, 4580 (1933).