Summary

Mold preventing action against soy sauce was tested with 23 kinds of synthetically prepared arylthioureas. Of the compounds tested, 2-hydroxyphenylthiourea showed the strongest action but was far weaker than that of butyl *p*-hydroxybenzoate used as the control.

(Received April 3, 1952)

262. 田口胤三： *dl*-2-Dialkylaminocyclohexyl 基をもつ医薬品の合成 (第3報¹⁾)
芳香酸 *dl*-*trans*-2-Diethylaminocyclohexyl Ester の合成

Tanezo Taguchi*: Syntheses of *dl*-2-Dialkylaminocyclohexyl
Derivatives valuable as Medicines. III. Syntheses of
dl-*trans*-2-Diethylaminocyclohexyl Esters of
Aromatic Carboxylic Acids.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

アミノアルコールのカルボン酸エステルの中で医薬として知られているものにはプロカインの如き局所麻酔剤，トラセンチナの如き鎮痛鎮痙剤がある。著者はこれら薬理上有効な既知化合物の構造を参考として Table I に示すような *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol の芳香酸エステル (II~XVII) を合成した。

原料の *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol (I) は hexene oxide とジエチルアミンとを加圧下 170~180°, 10 時間加熱することによつて 95% の好収率でえられる。文献²⁾ にはエタノールを溶剤として加圧下 130° 6 時間加熱する方法が記載されているが、この温度では長時間加熱しても収量はよくない。かくして生成した *dl*-2-diethylaminocyclohexanol は Beilstein³⁾ にはミスと記載されているが、前報¹⁾ の如くそれは誤りであつてトランスであることが明かになった。

エステルの合成法は一般に *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol と対応する酸塩化物とを無水溶媒中で反応させるのであるが、その際溶媒の選び方と原料の mol 比とが問題になる。溶媒にエーテルを用いる場合は反応によつて生ずる塩酸を原料のアミノアルコールが取つて反応系外に出るので、酸塩化物 1 mol に対しアミノアルコール 2 mol を用いるのが常識になつてゐる。溶媒にベンゼンを用いる場合には酸塩化物 1 mol に対しアミノアルコールを 1 mol 用いても 2 mol 用いても余り収量に変化がない。この理由は生成する塩酸を原料のアミノアル

* Present Address: Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu, Fukuoka.

1) The 2-Aminocyclohexanols. I. *N*-Ethylation. etc. (J. Am. Chem. Soc. **73**, 5679 (1951)) を第1報とする。第2報：本誌 **72**, 159 (1952)。

2) Brunel: Ann. Chim. (8) **6**, 259 (1905)。

3) Beilstein XIII, 348.

Table I

No.	Compound	m. p.	No.	Compound	m. p.
II		HCl 217°	III		HCl 170° picrate 181~182°
IV		picrate 184°	V		H2O·HCl 166~167°
VI		picrate 153°	VII		picrate 113~115°
VIII		HCl 204~205°	IX		HCl 156°
X		HCl 148°	XI		H2O·HBr 110°
XII		HCl 192°	XIII		picrate 189.5°
XIV		picrate 177°	XV		141°
XVI		picrate 141°	XVII		picrate 161°

* Hydrochloride: m. p. 175° by Osterberg & Kendall

コールが取るがその塩酸塩は幾分ベンゼンに溶けるので更に反応が進行する。それ故本合成に於ては酸塩化物 1 mol に対し *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 1 mol を採り無水ベンゼン中で水浴上 1~2 時間煮沸反応せしめる事にした。

但し合成した化合物中 benzilate (VIII) は酸塩化物を作る際 -OH も -Cl に代るおそれがある。それ故ベンジル酸ソーダと diethylaminocyclohexyl chloride とを 70%イソプロパノール中で 10 時間煮沸、または融閉管中 130° に数時間加熱してみたが反応しない。これは aminocyclohexyl chloride の Cl が反応性にとぼしいためであつて、このことは McCasland⁴⁾ も認め AgO, Ag acetate によつても反応し難いことを報告している。そこで著者は diphenyl(chloro)-acetyl chloride と原料のアミノアルコールとを前述の一般合成法に準じて反応せしめ mp 190~191° (HCl 塩) の物質をえたが、このものは diphenyl(chloro) acetate と benzilate とも分析値が一致しない。この理由は Cl が OH に代つたものが一部混在するためと思われる。そこでこの生成

物を水に溶解し水浴上5分間温めると mp 204° のものに変化し、このものは分析が benzilate 塩酸塩と一致する。しかし水と加熱しなくても反応物を水の存在で処理している内に Cl が全部 OH に代ることがあるが、念のため水と加熱した方がよい。

以上合成した化合物のうち核にニトロ基のあるものは 40° を越えざる温度で錫と濃塩酸によるか、或いは氷醋に溶解しこれに $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ を加え乾燥塩酸ガスを通じて還元した。

さて 2-diethylaminocyclohexanol のカルボン酸エステルを文献に探してみると 1921 年に A. E. Osterberg と E. C. Kendall⁵⁾ が唯一つ *p*-aminobenzoate を合成している。その記載によると *p*-nitrobenzoyl chloride 1 mol と *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol 1 mol とをエーテル中冷時に反応させ析出する結晶から *p*-nitrobenzoate 塩酸塩 mp 175° (収率 80%) をえている。この方法を追試してみると mp 172° の無色針状晶と mp 192° の黄色板状晶とが得られる。前者は混融の結果 *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol の塩酸塩と一致し、後者は分析の結果 *p*-nitrobenzoate の塩酸塩と一致する。これは Osterberg-Kendall の得たものと約 20° の融点の開きがあり且つその合成法からみても原料*の塩酸塩の混入が考えられるので純粋のものとは思えない。

さて今迄にえられたエステル類はその遊離塩基を真空蒸留するために加熱するとすべて 130° 位より分解しはじめるので蒸留は不可である。従つてその精製は結晶しやすい塩に導き再結晶法によつた。

本研究中御指導を賜つた東大薬学科の故浅野 (三) 教授、柴田教授並びに種々御教示を賜つた落合教授、菅沢教授に厚く御礼申し上げる。また分析をして下さつた東大薬学科中央及び分析教室、伝研、薬理研の分析担当の方々に感謝する。本研究の費用の一部は文部省科学研究費を充当した。

実 験 の 部

***dl*-*trans*-2-Diethylaminocyclohexanol (I)** cyclohexene oxide 10 g とジエチルアミン 9 g とを融閉管中で 170~180°, 10 時間加熱す。未反応物を留去後減圧で bp₁₈ 108~111° の留分を集める。収量 18 g (94%)。塩酸塩: mp 172~173°。

***dl*-*trans*-2-Diethylaminocyclohexyl phenylcarbamate (II)** *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol 5.7 g を無水エーテル 20 cc に溶解、これに phenylisocyanate 4 g を加え水浴上 20 分煮沸後、更に 1 g の phenylisocyanate を追加、再び水浴上 10 分煮沸、冷後析出する結晶が溶消するまで無水エーテルを加う。これに乾燥塩酸ガスを通ずれば固形物析出、汙取、稀アセトンより再結、無色柱状晶。mp 217°, 収量 10 g (91%)。C₁₇H₂₆N₂O₂·HCl 計算値 C 62.48, H 8.27, N 8.58, 実験値 C 62.57, H 8.41, N 8.86。

***dl*-*trans*-2-Diethylaminocyclohexyl furoate (III)** pyromucyl chloride⁶⁾ 4.5 g を無水ベンゼン 15 cc に溶解、これに *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol 5.8 g を含む 15 cc 無水ベンゼン溶液を水冷しつつ少量づつ加える。後水浴上 1 時間煮沸、放冷すれば塩酸塩析出。汙取、醋エス、アセトン混液より再結、吸湿性、無色針状晶 mp 170° (P₂O₅ 上 80° 減圧乾燥)、収量 7.5 g (61%)。ピクレート: (エタノールより) 黄色稜柱状晶 mp 181~182°。C₁₅H₂₃NO₃·C₆H₅N₃O₇ 計算値 C 51.01, H 5.26, N 11.34, 実験値 C 51.44, H 5.24 N 11.44。

***dl*-*trans*-2-Diethylaminocyclohexyl benzoate (IV)** benzoyl chloride 1.7 g と *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol 2.0 g とを無水ベンゼン中で III の製法に準じ反応せしめ、冷後ベンゼンを減圧留去すれば飴状物質を得。無水エーテルで洗つた後水に溶解して汙過、汙液に飽和ピクリン酸ソーダ水溶液を加うればピクレートが析出。エタノールより再結。鮮黄色菱形晶 mp 184°, 収量 3.8 g (65%)。C₁₇H₂₅NO₂·C₆H₅N₃O₇ 計算値 C 54.76, H 5.56, N 11.11, 実験値 C 54.35, H 5.66, N 11.36。

***dl*-*trans*-2-Diethylaminocyclohexyl diphenylacetate (V)** diphenylacetic acid 5 g にチオニルクロリド 8.5 g を加え常温にて一夜放置後 10 分間水浴上微に煮沸、過剰のチオニルクロリドを減圧にて留去、更に無水ベンゼンを加え残存するチオニルクロリドを共に留去する。この粗製の酸塩化物を無水ベンゼン 20 cc に溶解し、これに *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol 4 g を含む無水ベンゼン溶液 20 cc を水冷しながら少量づつ加えると結晶が析出。これを 30 分水浴上に煮沸すれば溶消。放冷するも結晶析出せず。反応液よりベンゼンを減圧留去し、少量のエーテルを加えて器壁を摩擦すれば固化す。汉取、醋酸エーテルより再結、無色柱状晶 mp 166~167°, 収量 8 g (86%)。C₂₄H₃₁NO₂·HCl·H₂O 計算値 C 68.65, H 8.11, N 3.34, 実験値 C 68.55 H 8.16, N 3.29。

4) McCasland, Carter: J. Am. Chem. Soc. **71**, 637 (1949)。

5) A. E. Osterberg, E. C. Kendall: J. Am. Chem. Soc. **43**, 1370 (1921)。

* 立体構造も著者のものと同じである。

6) Baum: Ber. **37**, 2949 (1904)。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl hexahydrodiphenylacetate (VI) hexahydroacetic acid^{7,8)} 6 g を酸塩化物とし *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 4.7 g を加えて V と同様にエステル化す。ベンゼンを減圧留去後、残存する粘稠性物質を水に溶解、エーテルで振った後水溶液を汫過、汫液を粉末炭酸ソーダでアルカリ性とし、析出する油をエーテルに取る。水洗、芒硝脱水、これに飽和ピクリン酸エーテル溶液を加えるとビクレートが沈澱。アルコールより再結、黄色柱状晶 mp 153°, 収量 9.4 g (58%)。C₂₄H₃₇NO₂·C₆H₅N₃O₇ 計算値 C 60.00, H 6.67, N 9.34, 実験値 C 59.65, H 6.66, N 9.66。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl *p,p'*-dichlorodiphenylacetate (VII) *p,p'*-dichlorodiphenylacetic acid⁹⁾ 8.5 g と *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 5.2 g とを VI と全く同様に反応処理して橙黄色柱状晶のビクレート (稀アルコールより) を得。mp 113~115°, 収量 12 g (60%)。C₂₄H₂₉NO₂Cl₂·C₆H₅N₃O₇ 計算値 C 54.30, H 4.83, N 8.44, 実験値 C 54.66, H 5.05, N 8.54。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl benzilate (VIII) diphenyl(chloro)acetyl chloride⁹⁾ 5.5 g と *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 3.8 g とを IV と同様にエステル化しベンゼンを減圧で留去、水に溶解、汫過、汫液を粉末炭酸ソーダでアルカリ性とし析出する油をエーテルに取る。水洗、芒硝脱水後エーテルを留去、再び無水エーテルに溶解し乾燥塩酸ガスを通ずれば塩酸塩析出。エーテルを傾斜して去り醋酸エチルより再結。mp 190~191° (decomp)*。このものを水に溶解し 5 分間水浴上に温め、冷後固形炭酸ソーダでアルカリ性とし析出する塩基を上記同様に塩酸塩に導く。無色柱状晶 (醋酸エチルより) mp 204~205° (decomp)。C₂₁H₃₁O₃N·HCl 計算値 C 68.98, H 7.66, N 3.35, 実験値 C 68.97, H 7.73, N 3.75。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl 1'-phenylcyclopentanecarboxylate (IX) 1-phenylcyclopentanecarboxylic acid¹⁰⁾ 2.2 g と *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 1.9 g とを VI と同様にエステル化及爾後の操作を行い塩基 IX をうる。無水エーテル溶液に乾燥塩酸ガスを通じ塩を形成。醋酸エチルより再結、無色柱状晶 mp 151°, 収量 2.7 g (63%)。C₂₂H₃₃NO₂·HCl 計算値 C 69.57, H 8.93, N 3.68, 実験値 C 69.79 H 8.90, N 3.75。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl 1'-phenylcyclobutanecarboxylate (X) 1-phenylcyclobutanecarboxylic acid¹¹⁾ 5 g, *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 4.3 g より V の製法に準じて操作し X の塩酸塩を得。無色大稜柱状晶 (ベンゼンより) mp 148°, 収量 7.5 g (82%)。C₂₁H₃₁NO₂·HCl 計算値 C 68.95 H 8.76, N 3.83, 実験値 C 69.30, H 8.99, N 3.94。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl 1'-phenylcyclopropanecarboxylate (XI) 1-phenylcyclopropanecarboxylic acid¹⁰⁾ 2.5 g, *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 2.7 g より IX の製法と同様に操作して XI のプロム水素酸塩を得。無色稜柱状晶 (ベンゼンより) mp 110°, 収量 3.2 g (51%)。C₂₀H₂₉NO₂·HBr·H₂O 計算値 C 57.97, H 7.73, N 3.38, 実験値 C 58.04, H 8.17, N 3.34。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl *p*-nitrobenzoate (XII) a) *p*-nitrobenzoyl chloride 2.8 g と *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 2.6 g (mol 比 1:1) とをそれぞれ無水エーテルに溶解し、冷却下後者を前者に少量ずつ加える。1 日室温で放置。析出する固形物を汫取、醋酸エチルより再結し mp 170~172° の無色針状晶と mp 192° の黄色板状晶 (収量 1.7 g) を得。前者は混融の結果 *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol の塩酸塩と一致。C₁₇H₂₄O₄N₂·HCl 計算値 C 57.22, H 7.01, N 7.85, 実験値 C 57.15, H 7.06, N 7.99。

b) *p*-nitrobenzoyl chloride 3.2 g と *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 2.9 g より III の製法と同様に操作し XII の塩酸塩を得。黄色板状晶 (醋酸エチルより) mp 192°, 収量 3.6 g (64%)。このものは (a) で得られた標品と混融の結果一致する。

dl-trans-2-Diethylaminocyclohexyl *p*-aminobenzoate (XIII) *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexyl *p*-nitrobenzoate の塩酸塩 4.8 g を濃塩酸 30 cc に大体溶解し、これに 35° 以下で錫 3.2 g を徐々に加える。錫が溶消すると白色の沈澱が析出。この沈澱の溶消するまで水を加え粉末炭酸ソーダで pH を落し硫化水素を通ずれば硫化錫が沈着。汫過、汫液を 10% 苛性ソーダでアルカリ性に分離する油をエーテルに取る。水洗、芒硝乾燥後エーテルを留去、再び無水エーテルに溶解、乾燥塩酸ガスを通ずれば塩酸塩が析出。再結不能。故に水に溶かし、飽和ピクリン酸ソーダ溶液を加えビクレートに導く。橙黄色柱状晶 (アセトンより) mp 189.5°, 収量 4.9 g (70%)。C₁₇H₂₆N₂O₂·C₆H₅N₃O₇ 計算値 C 53.18, H 5.59, N 13.49, 実験値 C 53.46, H 5.49, N 13.45。

I-Methyl-2-(*dl-trans*-2-diethylaminocyclohexyl)-4-nitrophthalate (XIV) 1-methyl-4-nitro acid phthalate¹¹⁾ 9.3 g にチオニルクロリド 10 g を加え 1 夜放置後 10 分間水浴上微に煮沸、過剰のチオニルクロリドを可及的に減圧留去。無水ベンゼン 20 cc に溶解、これに *dl-trans*-2-diethylaminocyclohexanol 7.8 g を含む無水ベンゼン溶液 15 cc を冷却下徐々に加える。2 時間水浴上煮沸、冷後無水石油エーテルを少量加え析

7) "Org. Syn." Vol. XXVI, 21.

8) C. A. 32, 2925 (1938).

9) Bickel: Ber. 22, 1538 (1899).

* この塩酸塩は diphenyl(chloro)acetate と benzilate とともに分析が一致しない。

10) F. H. Case: J. Am. Chem. Soc. 56, 715 (1934).

11) Wegscheider: Ber. 35, 4330 (1902).

出する油から溶媒を傾斜して去る。水に溶解, エーテルで振り, 水層を汫過, 汫液を炭酸ソーダアルカリ性とする。析出する油をエーテルに取り, 水洗, 芒硝脱水後, ピクリン酸飽和エーテル溶液を加えるとピクレートが析出する。黄色稜柱状晶 (稀アセトンより) mp 177°, 収量 17.2 g (61%)。C₁₉H₂₆N₂O₆·C₆H₃N₃O₇ 計算値 N 11.53, 実験値 N 11.73。

ピクレートより塩基を遊離するには乳鉢にピクレートとやや過剰の炭酸ソーダを入れよく研磨しつつ水を加え大体ピクリン酸ソーダが溶解するまで水の量を増しエーテルで振り, エーテル層を水洗, 芒硝脱水後エーテルを留去すれば微黄色の油を得。

1-Methyl-2-(*dl*-*trans*-2'-diethylaminocyclohexyl)-4-aminophthalate (XV) ニトロ体 (XIV) 1.5 g を氷醋酸 15 cc に溶解し, これに粉末亜クロル錫 2 水加物 10 g を 40° 以下で加えれば殆んど溶解する。この混液に同じ温度で乾燥塩酸ガスを通ずると亜クロル錫は全溶し液色は黄色から無色になる。1 夜氷室に放置, 析出する結晶を汫取, 氷冷しつつ 10%苛性ソーダを加え常法通り塩基を遊離し速かにエーテルに取る。水洗, 芒硝脱水後エーテルを留去すれば固化す。稀エタノールより再結, 無色長柱状晶 mp 141°, 収量 1.2 g (87%)。C₁₉H₂₈N₂O₄ 計算値 C 65.52, H 8.05, 実験値 C 65.54, H 8.25。

1-Ethyl-2-(*dl*-*trans*-2'-diethylaminocyclohexyl)-4-nitrophthalate (XVI) 1-ethyl-4-nitro acid-phthalate¹¹⁾ 10 g, *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol 7 g とより XIV と同様な反応操作によりピクレートを得。黄色柱状晶 (エタノールより) mp 133°, 収量 17.5 g (69%)。C₂₀H₂₈N₂O₆·C₆H₃N₃O₇ 計算値 N 11.27, 実験値 N 11.43。ピクレートより塩基を遊離するには XIV と同様に処理する。

1-Ethyl-2-(*dl*-*trans*-2'-diethylaminocyclohexyl)-4-aminophthalate (XVII) ニトロ体 (XVI) 3 g を XV と同様に還元し油状のアミノ体を得。塩酸は再結晶不成功, 故に水にとかしピクリン酸ソーダによりピクレートに導く。橙黄色稜柱状晶 mp 161°. 収量 3.7 g (82%)。計算値 C 52.80, H 5.59, N 11.84, 実験値 C 53.24, H 5.70, N 11.73。

東京大学医学部薬学科

Summary

Several *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexyl esters were prepared from *dl*-*trans*-2-diethylaminocyclohexanol and aromatic acid chlorides (cf. Table I), and molar ratio and the solvents used were examined. A new synthetic procedure for the preparation of benzilate was also described. Of the compounds prepared, *p*-nitrobenzoate was obtained by Osterberg and Kendall who noted the melting point as 175°, 17° lower than that of the sample obtained by the author.

(Received April 7, 1952)