288. 田鹿義雄, 倉成雅夫: β -Diethylaminoethyl-*p*-nitrobenzamide の
電解還元による Procainamide の製法

Yoshio Tajika and Masao Kuranari: Preparation of Procainamide by
Electrolytic Reduction of β -Diethylaminoethyl-*p*-nitrobenzamide.

(Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.*)

Procainamide の合成については山崎, 北川等によつて最近発表されたが¹⁾, いずれの製法もその工程中 β -diethylaminoethyl-*p*-nitrobenzamide のニトロ基を還元してアミノ基に変え procainamide とする点は同一である。その還元方法はラネーニッケル触媒により, 常圧又は高圧で還元を行うものであり, 其他この還元については塩酸アルコール溶液中で接触還元することが発表されているが詳細は明かでない²⁾。そこで著者等はパラニトロ安息香酸エステル³⁾, トリニトロ安息香酸エステル⁴⁾, パラニトロサリチル酸⁵⁾ は錫を陰極とするか, 塩化第一錫を還元体として鉛等を陰極とし, 電解液に希塩酸を用いてニトロ基を良好な収量でアミノ基に電解還元し得ることに着目し, これらを参照して電解還元を試みたところ工業的に実施し得べき結果を得たのでここに報告する。

先ずこの電解還元法の工業的成否を考えて見ると錫を陰極とし, 塩酸を電解液とすれば, 後述するごとく錫は溶解し還元体として作用するものであるから, 還元反応が終れば溶解した錫は陰極上に析出して来るが, 樹枝状に析出して来るためにそのままでは次の電解に連続して使用することは不可能である。したがつて工業的に錫を還元体とする電解還元を行うことは不溶性陰極と錫塩の還元体を用いることが出来なければ意味がない。著者等はかかる意図に基いて先ず錫陰極による実験を行い, 次いで鉛陰極, 塩化第一錫還元体の実験を行つた。即ち錫陰極の場合は塩酸酸性溶液に電極及び隔膜を挿入し, 所要温度, 所要電流で陰極液中にニトロ体を添加還元する。又鉛陰極の場合は塩酸酸性溶液に塩化第一錫を添加し, 通電後ニトロ体を加え還元する。いずれの場合も烈しく水素を発生する点を終末点として電流を止め陰極液を取り出し, 減圧濃縮後強アルカリ性とし, 酢酸エチルで抽出乾燥後蒸留し, bp_{2-3} 215~220° の餾状物質を得た。本物質は遊離の procainamide 塩基であつて常法により塩酸塩とした。還元に於ける電流効率率は 70~80%, procainamide 塩基の収量も 70~80%, 水素の吸収率は 100% に達する様に思われた。したがつてこの方法ではアゾ, アゾキシ化合物等の副反応物を生成することなく還元が行われるものと思われる。

次にこの還元機構を考えて見ると, 実験結果からもわかる様に原子水素の電極界面に於ける還元作用ではなくて錫による間接的な還元と考えられる。即ち

なる四反応が起ると考えられ, このことは錫極を用いた場合ニトロ体添加前には錫イオンを認めず, ニトロ体添加後初めて錫イオンを認め得ることによつて, 又鉛極, 錫を還元体として用いた場合でも適当条件下で還元が終了し, 烈しく水素が発生して来る時には錫は陰極鉛上に析出するので殆んど液中に錫イオンを認めないことによつても首肯できると思う。

実 験 の 部

原料及び装置 原料ニトロ体塩酸塩は *p*-nitrobenzoic acid chloride と diethylaminoethylamine を縮合させて製した mp 150~160° のものを使用した。装置は錫を陰極とする場合は錫板の代りに銅製の電解槽を使用し

* Takata-minami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

1) 山崎, 北川: 本誌 73, 294 (1953).

2) J. Am. Chem. Soc. 64, 2231 (1942).

3) 河田: 薬品製造法全集 5, 479; R. W. Lewis, et al.: Trans. Electrochem. Soc. 84, 145 (1943).

4) Ravenscroft, R. W. Lewis, O. W. Brown: Trans. Electrochem. Soc. 84, 135 (1943).

5) 本多, 横内, 菊地: 電化 20, 15 (1952).

その内面を錫鍍して用いた。隔膜には素焼円筒を使用し、内部を陽極室とし、陽極には白金を用いた。

錫陰極の場合 実験条件及び結果は Table I の通りであるが、陰極室を気密とし、水素ガスの発生状況を検べた所では理論電量と、水素発生を認むるまでの通電量は表の如くで、No. 4~7 では殆んど 100% のガス吸収率を示した。尙 No. 4 についてニトロ体を添加する前に電流を通じたところ烈しく水素を発生したが、ニトロ体を添加し温度を 40° から次第に 60° まで上げると全く水素発生は止み、理論の電流を通じ終ると急激に水素発生が起つた。この間 1 度溶解して運伝体として作用した錫は再び陰極上に析出し、硫化ソーダにより陰極液を試験するも殆んど錫イオンを認めない。従つてのこの点を還元を終末点とし、電解を止め、前述の如く処理し塩酸塩とした。塩酸塩の融点は 165~168° で他法によつて得たものと混融して融点の降下を認めず。No. 6 について元素分析を行つた結果は N 15.14 (計算値 15.46) であつた。

尙 Table I No. 1~2 の如く 30~40° でニトロ体濃度が低いと反応 (1), (2) が遅く、電流は Sn^{++} , Sn^{++++} の還元を使用されず、水素発生が起ると考えられる。

Table I

No.	陰 極 液 cc	ニトロ 体塩酸 塩 g	温 度 °C	陰極電流 密 度 Amp/dm ²	理論 電量 A. H.	水素発 生ま での電 量 A. H.	アミド 塩 基 g	電流 効率 %	材料 収率 %	塩酸塩 収 量 g	塩酸塩収 率 (塩基 より) %	備考
1	10% HCl 150	3	30	2~3	1.61	約 0.8	0.9	76	38			
2	5% HCl 150	3.5	40	"	1.87	約 1.0	1.2	82	44			
3	2% HCl 150	3	50	"	1.61	約 1.3	1.5	74	64			
4	5% HCl 150	15	(40, 50) 60	5~6	8.1	約 8	8.8	75	75	7.8	77	隔膜連続使用
5	"	"	70	"	"	"	9.5	81	81	8.4	77	
6	"	"	70	2~3	"	"	9.0	77	77	8.2	79	
7	"	"	70	"	"	"	9.7	83	83	9.1	81	

鉛陰極を用いた場合 鉛を陰極とし、塩化第一錫を運伝体とした場合を Table II に示すが、錫極を用いた場合を参照して温度は 40° 以上、又陰極液は 5% 塩酸溶液にて行つた。先づ塩酸溶液のみで通電すれば烈しく水素を発生するが塩化第一錫を加えると、水素と錫が同時に発生析出する。しかし、ここでニトロ体を添加すると No. 3~8 では理論電量を通じ終るまで、水素発生を見なかつた。又 No. 1 を見てもわかる様に、この場合は 25 g のニトロ体に対し塩化第一錫を化学的に還元する場合の必要量 (56.1 g) の約 1/2 を用いたが No. 1 と No. 2 との収量に大差なく、No. 3~8 の如き条件で塩化第一錫の添加量はニトロ体の 25 g に対し 5 g で充分なことを知つた。又ニトロ体を添加すると錫は最初析出しないが次第に析出しはじめ、水素を烈しく発生し始める頃には全く析出し、殆んど液中に錫イオンを認めない。したがつてこの点をもつて電解を終了した。又鉛を陰極とすれば不溶性である上に、析出した錫は Table II No. 3~8 の如く運伝体として連続して使用し得るので 1 度塩化第一錫を運伝体として加えれば後は殆んど加えることなく電解を行い得る。電解後の処理は前述の如くで、塩酸塩の融点は 165~168°、混融による降下なく Table II No. 6 について元素分析を行つた結果は N 15.62 (計算値 15.46) であつた。

尙 No. 1 で収量が塩化第一錫の量に比してよくないのは、この条件ではニトロ体の還元速度が遅く $\text{Sn}^{++} \rightarrow \text{Sn}$ が起り、又錫による還元 (1) が遅いためと考えられ、電流効率の低下は錫の析出の電量を要したためと思はれる。

Table II

No.	陰 極 液 cc	塩化第 一錫 g	ニトロ 体塩酸 塩 g	温 度 °C	陰極電流 密 度 Amp/dm ²	理論 電流 A. H.	水素発 生ま での電 量 A. H.	アミド 塩 基 g	電流 効率 %	材料 収率 %	塩酸塩 収 量 g	塩酸塩収 率 (塩基 より) %	備考
1	5% HCl 250	30	25	40	2~3	13.4	約 20	10.6	36.5	54.5	9.5	77.5	隔膜添加剤連続使用
2	"	5	"	50	"	"	約 11	11.4	70	58.5	9.8	74.5	
3	"	5	"	60	5~6	"	約 13.5	13.7	70	70	12.7	80	
4	"	連続 +1	"	"	2~3	"	"	14.2	73	73	12.5	76	
5	"	連続添加 せず	"	"	"	"	"	14.7	75.5	75.5	12.8	75.5	
6	"	"	"	70	"	"	"	15.0	77	77	13.2	76	
7	"	連続 +1	"	"	5~6	"	"	15.3	78.5	78.5	14.5	82	
8	5% HCl 200	"	20	"	2~3	10.7	約 10.5	13.0	83.5	83.5	11.3	75.5	

Summary

As one step in the preparation of procainamide, electrolytic reduction of the nitro group in β -diethylaminoethyl-*p*-nitrobenzamide was carried out with diluted hydrochloric acid as the electrolytic solution, with tin as the cathode or lead as a cathode and stannous chloride as the carrier, and procainamide was obtained in a good yield.

(Received July 31, 1953)

289. 高橋酉藏, 西垣貞男: 含窒素環化合物の合成 (第 85 報*) 2-メルカプト-5-アミノチアゾール誘導体について その 4 **

Torizo Takahashi and Sadao Nishigaki: Syntheses of Heterocyclic Compounds of Nitrogen. LXXXV. 2-Mercapto-5-aminothiazole Derivatives. (4).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto***)

以前著者等¹⁾は水素気流中, 酢酸エチルを溶媒とし反応温度 2° 以下で *dl*- α -Amino- β -äthylidenpropionitril (I) に二硫化炭素を縮合し 2-Mercapto-4-propenyl-5-aminothiazol (II) 及び 2,4-Dithio-5-propenylhydantoin (III) を得た。又 (I), 芳香族アルデヒド及び二硫化炭素をアルコール溶液中で煮ると 2-Mercapto-4-propenyl-5-ärylidenaminothiazol (IV) のみを生じ, ジチオヒダントイン誘導体の生成を見なかつた^{1,2)}。そしてこれらの反応機構として先ず (I) に二硫化炭素が働いてジチオカルバミン酸誘導体を生じ, これから (II) 及び (III) を生成し, 尚 (IV) の合成の場合ジチオヒダントイン誘導体の副生を見ないことから考えて (IV) は (II) に芳香族アルデヒドが縮合したものでなく, ジチオカルバミン酸誘導体に芳香族アルデヒドが縮合した結果生成したものであらうと説明した²⁾。

一方 Davis 等³⁾は Aminoacetonitril, ベンズアルデヒド及び二硫化炭素から 2-Mercapto-5-benzylidenaminothiazol (VIII) を生ずる機構に就いて最初 Aminoacetonitril 及びベンズアルデヒドから Schiff 塩基 (V) を生成し, これは共存する水分 (Schiff 塩基生成の場合の水分でも可) により原物質に加水分解され, この場合の Aminoacetonitril に二硫化炭素が働いてジチオカルバミン酸誘導体 (VI) を形成し, ついで 2-Mercapto-5-aminothiazol (VII) に閉環し, 後者にベンズアルデヒドが作用して Schiff 塩基 (VIII) に到るものとし, 実験的にこの想定を証明し (V) を含水溶媒中, 二硫化炭素と反応させて (VII) を合成している。但しこの場合無水溶媒を用いると (VII) を生じないという。

著者等は上述 Davis 等の実験を追試し同結果を得たが, (VIII) の生成には中間体として必ずしも (V) を経過するとは限らないと思う。これを裏づける事実として Aminoacetonitril のエーテル溶液に過剰の五酸化リンを添加し, 之にベンズアルデヒド及び二硫化炭素を働かせると容易に (VIII) を生ずる。即ちこの実験では殆んど完全な無水状態にあるので (V) が加水分解して一旦 Aminoacetonitril を生じ, ついで (VI) 及び (VII) を経て (VIII) に到ることは成立し難い。又一度 (V) ができて之れに二硫化炭素が縮合して (VIII) を生ずることも考え得られるが, これは無水状態では起らない。これに対する実験は上述のように Davis 等も行っている。著者等も (V) のエーテル溶液に五酸化リンを添加し, これに二硫化炭素を加える場合反応が起らないことを確めた。

更に上述 Davis 等の考えのように最初 (V) を生じ, ついで (VII) を生じ, これにベンズアルデヒドが縮合して (VIII) に到るとすれば (I), ベンズアルデヒド及び二硫化炭素と一緒に反応させると Schiff 塩基 (IV) の他にジチオヒダントイン誘導体 (III) を共成する筈だが, 実際には (IV) のみを生ずる。

* 第 84 報: 本誌 73, 802 (1953).

*** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

2) 西垣, 高橋: 本誌 71, 1248 (1951).

** その 3 (第 60 報): 本誌 71, 1252 (1951).

1) 西垣, 高橋: 本誌 71, 771 (1951).

3) Davis, Levy: J. Chem. Soc. 1951, 3479.