203. 栗原藤三郎, 丹羽弘司, 呂 勝雄, 千葉勝一: 局所麻酔剤の研究
(第4報*) アミヂン類の合成**

Tozaburo Kurihara, Hiroshi Niwa, Katsuo Ro, and Katsuichi Chiba :
Studies on Local Anesthetics. IV. Syntheses of Amidines.

(Tohoku College of Pharmacy***)

著者等は先にエステル型の局所麻酔剤¹⁾に於いて置換基として S-アルキル群を導入する時かなり効力が増強され、従つてこの原子団は局所麻酔性補助原子団として有望であることを認めたので更に他の型式の局所麻酔剤に於てこの原子団が有効な補助効果を現わすかどうか、に就いて検討するために先ずチオアルキル群を有するベンツアミゼン系化合物の合成を試みた。アミゼンは N,N'-ジアルキル化合物及び N, N'-ジアルキル化合物が考えられる。N,N'-ジアルキルアミゼン類はチオアルキル安息香酸から対応するアルキルアミド又はアリルアミドを経て合成した。

この系列のアミザン類の塩酸塩を見ると R 及び R' が芳香族の場合には水に対する溶解度が一般的に少ないので局所麻酔剤として実用に適しまいと思われる。又効力も弱いようである。R, R' を脂肪族に変えると溶解性は極めて良好になり局所麻酔性も少し改善される。

次に N,N-デアアルキルベンツアミチンの合成は対応するニトリルを経過する次の行程によつた。

本製法中で困難な過程はニトリル及びアミヂンであるが、ニトリルからアミヂンを得るグリニャール反応の収量は40~60%であつた。こゝに得られた物質はN,N'-化合物よりも溶解度が大であり、従つて吸湿性をもっている。麻醉効力も前者よりも優れるようである。

次に N,N'-ジアルキルナフトアミジン及びアセトナフトアミジン類を合成した。この中 N,N'-ジアルキルナフトアミジンは既に Lorz, Baltly²⁾ によつて報告されているところの N,N'-ジアルキルナフトアミジン化合物と比較検討する目的で合成し、又一方アセトナフトアミジン類はアミジン系に於いて芳香族とアミジン群の間のメチレン基導入に効力に及ぼす影響に関する知見を得る目的をもつて合成したものである。これらの合成はベンツアミジンの場合と略と同様にして行つたが収量的にはベンツアミジン類より良好であつた。以上の諸物質の物理恒数及び分析値は Table I, II, III, IV に示した如くである。

終りに元素分析を施行された東北大学理学部に謝意を表する。又本研究費の一部は文部省科学研究費によつてゐる。記して深謝の意を表する。

* 第3報：本誌 72, 1541 (1952).

** 日本薬学会年会講演 (1953); 日本薬学会例会講演 (Nov. 1952).

*** Nan'kozawa, Odawara, Sendai.

1) 栗原, 丹羽: 本誌 **72**, 76 (1952); 栗原, 丹羽, 北村: 本誌 **72**, 700 (1952).

2) E. Lorz, R. Baltly: J. Am. Chem. Soc. **73**, 93 (1951).

Table I N,N'-Disubstituted Alkylthiobenzamidines $\text{RS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{NHR}')=\text{NR}'' \cdot \text{HCl}$

No.	R	R'	R''	m.p. (°C)	Yield (%)	Empirical formula	Analysis N (%)	
							Calcd.	Found
1	-CH ₃			192	65	C ₂₄ H ₂₇ O ₂ N ₂ SCl	6.32	6.28
2	-C ₂ H ₅			167	70	C ₂₅ H ₂₉ O ₂ N ₂ SCl	6.13	6.21
3	-C ₄ H ₉			212	82	C ₂₇ H ₃₃ O ₂ N ₂ SCl	5.79	5.89
4	-CH ₃			228	75	C ₂₂ H ₂₂ ON ₂ SClBr	5.86	5.87
5	-C ₂ H ₅			204	80	C ₂₃ H ₂₄ ON ₂ SClBr	5.69	5.58
6	-C ₄ H ₉			196~197	85	C ₂₅ H ₂₈ ON ₂ SClBr	5.39	5.42
7	-C ₄ H ₉	-C ₃ H ₇		112~114	60	C ₂₂ H ₃₁ ON ₂ SCl	6.89	6.91

Table II N,N'-Disubstituted Ethylthiobenzamidines $\text{H}_5\text{C}_2\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{NH})=\text{N}(\text{R})(\text{R}') \cdot \text{HCl}$

No.	R	R'	Method	m.p.	Yield (%)	Empirical formula	Analysis N (%)	
							Calcd.	Found
1	-C ₃ H ₇ (<i>iso</i>)		A	154~155	63	C ₁₈ H ₂₃ N ₂ SCl	8.37	8.43
2	-C ₄ H ₉		A	140~142	25	C ₁₉ H ₂₅ N ₂ SCl	8.03	8.06
3	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	A	127	58	C ₁₇ H ₂₃ N ₂ SCl	8.52	8.57
4	-C ₅ H ₁₁ (<i>iso</i>)		B	200.5	52	C ₂₀ H ₂₇ N ₂ SCl	7.72	7.69

Table III N,N'-Disubstituted β -Naphthamidines $\text{C}_{10}\text{H}_7-\text{C}(\text{NHR}')=\text{NR}'' \cdot \text{HCl}$

No.	R	R'	m.p.	Yield (%)	Empirical formula	Analysis N (%)	
						Calcd.	Found
1	-CH ₃		194	70	C ₂₀ H ₂₁ ON ₂ Cl	8.22	8.31
2	-C ₃ H ₇		163.5	66	C ₂₂ H ₂₅ ON ₂ Cl	7.59	7.58
3	-C ₃ H ₇		199	65.1	C ₂₁ H ₂₃ ON ₂ Cl	7.90	8.00
4	-C ₄ H ₉		161.5	76	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ Cl	8.27	8.29
5	-C ₃ H ₇		124.5	60	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ Cl ₂	7.80	7.78
6	-C ₄ H ₉		115	63	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ Cl ₂	7.50	7.58

7	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{OC}_2\text{H}_5$	149	65	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ON}_2\text{Cl}$	7.59	7.51
8	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_6\text{H}_{10}-\text{Br}$	203	73	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{ClBr}$	6.70	6.74
9	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$	165	94	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$	6.24	6.35
10	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Br}$	163	92	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ON}_2\text{ClBr}$	5.81	5.84

Table IV N,N-Disubstituted α -Acetonaphthamidines

No.	R	R'	Method	M.p. (°C)	Yield (%)	Empirical formula	Analysis N (%)	
							Calcd.	Found
1	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	A	137.5	20	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Cl}$	10.12	10.14
2	$-\text{C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_6\text{H}_{10}$	B	107	32	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$	7.94	7.99
3	$-\text{iso}-\text{C}_5\text{H}_{11}$	$-\text{C}_6\text{H}_{10}$	B	94	34	$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{Cl}$	7.64	7.65
4	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}$	$-\text{C}_6\text{H}_{10}$	B	202.5	87	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$	7.23	7.31

実 験 の 部

p-Aminothiophenol³⁾ 硫化ソーダ 480 g を 2 L の水に溶解し *p*-クロロニトロベンゼン 128 g と 8 時間煮沸. 生ずる少量の油状物を冷後エーテルにて抽出除去後, 水溶液を食塩で飽和し氷酢 24 g を加えると油状物が析出. これをエーテルで数回振盪抽出. エーテル抽出液を無水芒硝で乾燥後エーテルを留去し, 次いで減圧蒸留 bp₁₇ 143~146° の留分 70 g を得.

p-Acetaminothiophenol *p*-アミノチオフェノール 5 g を 25 g の無水酢酸の中に少量宛加え. 発熱して溶解. 更に水浴上に 10 分間加温し冷後水中に投入, 析出する物質を濾過し希アルコールから再結晶. 収量 5.5 g. mp 137~138°. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NOS}$ 計算値 N 8.33, 実験値 N 8.39.

Ethyl 4-acetaminophenyl sulfide *p*-アセトアミノチオフェノール 5 g を 25 cc のアルコールに溶解しこれにジエチル硫酸 4.2 g とアルカリ溶液 (苛性ソーダ 1.2 g を水 3 cc に溶解する) を交互に撈拌しつつ加え後 30 分間水浴上で加温. 冷後析出する物質を濾取, アルコールから再結晶, 収量 4 g. mp 107°.

Ethyl 4-aminophenyl sulfide hydrochloride ethyl 4-acetaminophenyl sulfide 4 g に 15%塩酸 20 cc を加え 1 時間煮沸, 冷後析出する結晶を濾取して水から再結晶. 収量 2 g. mp 191°. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOS}$ 計算値 N 7.17, 実験値 N 7.21.

4-Ethylmercaptobenzonitrile 24.9 g の硫酸銅から塩化第一銅を製し, これを 50 cc の水に懸垂し撈拌しつつシアン化ソーダ溶液 (青酸ソーダ 12.8 g を水 17.5 cc に溶解する) を少量づつ加えると発熱して溶解. これを氷冷. 次に ethyl 4-aminophenyl sulfide hydrochloride 12 g を 30%塩酸 26.3 g と混合し, 碎氷 120 g を加え撈拌しながら亜硝酸ソーダ 5.5 g, 水 15 cc の溶液を 5° 以下に保ち滴下し, 沃化加里澱粉試験紙で終末点を確め, 予め製した冷シアン化第一銅溶液にベンゼン 25 cc を混和し激しく撈拌しつつ之にジアゾ溶液を 50° 前後にて加える. 加え終つて後此の温度で更に 30 分間撈拌し, 室温になるまで放置. 次いで水浴上で加温し褐色の内容物が溶解するまで数回ベンゼンを加えて抽出. ベンゼン抽出液からベンゼンを留去, 減圧下に蒸留し bp₁₀ 120~125°⁴⁾ の留分 5 g を得.

N,N-Disubstituted amidine 類の一般的製法 ニトリルの 50%過剰のエチルマグネシウムブロマイドの溶液に少過剰の第二級アミンのエーテル溶液を徐々に加えエタンが発生しなくなるまで 30~60 分, 更に水浴上で 30~60 分間加温し冷後ニトリルのエーテル溶液を加え 3~4 時間還流. 反応混液には氷と塩化アンモンを加えグリニャル化合物を分解. 分解後のアミジンの抽出は A, B 2 種の方法で行い個々のものについては Table II, IV に示した.

3) Lantz : Chem. Zentr. 1932, 1829.

4) Bull. soc. chim. France 139, 47 (1946).

A 法 分解液を強アルカリ性にしてエーテルで抽出し、エーテル抽出液を合して無水炭酸カリで乾燥後真空蒸留を行い過剰の第二級アミンと分離。これをエーテルに溶かし 15%塩酸で振り水層にアミヂンを移行させ脱色後アルカリ性にして再びアミヂンを析出。此の操作を 2~3 回行えば殆んど純粋な塩基を得。次いでこれをエーテルに溶解し無水炭酸カリで乾燥後、乾燥塩酸ガスを通じて塩酸塩を得。

B 法 グリニヤール反応の分解液をアルカリ性にして水蒸気蒸留を行い第二級アミンを分離。蒸留残渣を強アルカリ性にしエーテルに移行させ、以下 A 法と同様に処理。第二級アミンの分離不充分の場合は適当濃度の塩酸でアミヂン及びアミンの塩基度を利用し分別抽出を行った。

***p*-Ethylmercaptobenzoic acid**⁶⁾ *p*-aminobenzoic acid 2 g を 20% HCl 21 cc (計算量の 4 倍) に溶かし攪拌しながら亜硝酸ソーダ 1.1 g を 10% の水に溶解したものを徐々に滴下し温度を 0~5° に保ちジアゾ化ジアゾ液中の過剰の酸を中和するに要する炭酸ソーダ 7.3 g とキサントゲン酸カリウム 2.3 g を 25 cc の水に溶したものに温度 70° を保ちながらジアゾ液を攪拌しつつ注加。30~50 分間窒素ガスの発生を認めなくなるまで加温後 0.6 g の NaOH を 15 cc の水に溶したものを加え 30 分煮沸、冷後デエチル硫酸 2.2 g を加え 1 時間還流。冷後濾過し塩酸性とし析出する結晶をアルコールから再結晶。収量 1.5 g. mp 145°. 白黄色結晶。

***p*-Butylmercaptobenzoic acid** *p*-mercaptobenzoic acid のナトリウム塩 7 g をアルコール 35 cc に溶解し、ブロムブチル 10.6 g 及び 10%苛性ソーダ 10 cc と共に 2 時間還流、冷後塩酸性にし析出する結晶を希アルコールから再結晶。収量 2.2 g. mp 115°. 白黄色結晶。

***p*-Ethylmercaptobenzoic phenethylamide** *p*-ethylmercaptobenzoic acid 1.2 g に五塩化燐 2 g を加えると激しく反応し液状となる。これを 2 時間水浴上で加温後オキシ塩化燐を減圧下に留去し、残留した粗酸クロライドをベンゼンに溶かし、フェネチデン 1.2 g を加え 5 時間還流。反応終了後ベンゼンを留去し、得た結晶をアルコールより再結晶。収量 1.2 g. mp 174~176°. $C_{17}H_{19}NO_2S$ 計算値 N 4.65, 実験値 N 4.59。

***N,N'*-di-*p*-Phenethylethylmercaptobenzamidine hydrochloride** 五塩化燐 0.5 g をベンゼン 5 cc に溶し塩酸ガスの発生止むまで水浴上加温冷後 *p*-ethylmercaptobenzoic phenethylamide 0.5 g を加え、1.5 時間還流せしめて後 *p*-フェネチデン 1.4 g を加え再び塩酸ガスの出なくなるまで加温後、ベンゼンを留去し残渣に苛性ソーダ溶液を加えアルカリ性としエーテルで抽出し、エーテル液を乾燥後塩酸ガスを通じ沈澱する塩酸塩を濾取乾燥後無水アルコールから再結晶。収量 0.8 g. mp 167~170°, 帯緑白色結晶。

Propyl β -naphthoic amide β -naphthoic acid 5 g と五塩化燐 8 g を混ざると激しく反応するが、これを水浴上に 1.5 時間加温し反応を完結させた後オキシ塩化燐を留去し、残留した粗酸クロライド 4 g をベンゼン 25 cc に溶したものをプロピルアミン 2.5 g, 重曹 1.7 g 及びベンゼン 20 cc の混液中に攪拌下 18° で滴下。析出する結晶をベンゼンより再結晶。収量 1 g. mp 131~133°. 白色針状晶。 $C_{14}H_{15}NO$ 計算値 N 6.57 実験値 N 6.55。

***N,N'*-Propyl-*p*-phenethyl- β -naphthoic amidine hydrochloride** β -ナフタリン酸プロピルアミド 1 g を予めベンゼン 30 cc に五塩化燐 1.5 g を加え塩酸ガス発生止むまで水浴上加温した溶液に加え 1.5 時間還流せしめ冷後 *p*-phenethylidene 0.7 g を加え 2 時間加温すれば結晶析出。これをアンモニアアルカリ性としてエーテルで抽出しエーテル液を乾燥後塩酸ガスを通じて塩酸塩を生ぜしめる。ベンゼンより再結晶。収量 0.5 g. mp 163.5°, 白色結晶。

東北薬科大学

Summary

In order to find out the influence of the S-alkyl group on the effect, 7 kinds of *N,N'*-disubstituted benzamidines, 4 kinds of *N,N*-disubstituted benzamidines, and 14 kinds of naphthoamidines, all possessing a thioalkyl group, were synthesized. Preparation of *N,N'*-disubstituted compounds was carried out by the halogenation and amination of the corresponding thioalkylbenzoic acid alkylamides, and the *N,N*-compounds by the Grignard reaction of the corresponding benzonitriles. The hydrochlorides of the former were of low hydrophilic properties when the alkyl in *N* and *N'* were of aromatic nucleus and were assumed to be unsuitable as local anesthetics. On the other hand, the physical properties of the *N,N*-disubstituents were found to be more suitable for such application. Their pharmacological actions are shown in Report V.

(Received May 8, 1953)

5) Donleavy, English: J. Am. Chem. Soc. 62, 220 (1940).