3-benzoate, and progesterone 3-monosemicarbazone were synthesized and their melting points were confirmed as being respectively at $227\sim 231^\circ$ and at $226\sim 229^\circ$ (decomp.), the structures being confirmed from ultraviolet absorption spectra and other analytical data.

(Received April 5, 1955)

阿部久二：チオバルビツール酸系静注麻酔剤の研究(第1報) ソジウム 5- Δ^2 -シクロヘキセニル 5-アリル 2-チオバルビタール及び類似化合物の合成

Kyuji Abe: Intravenous Anesthetics of Thiobarbital Series. I.
Syntheses of Sodium 5- Δ^2 -Cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbital
and its Analogs.

(Tokyo Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd*.)

チオバルビツール酸系化合物はバルビツール酸系に比し催眠効力が強力であり、且つ生体内に於ける分解が早く持続が短いので、催眠剤としてよりも麻酔剤としての条件に適い、近時静注麻酔剤としての研究が進められつつある。市販品として著者が最初知った化合物は sodium 5- Δ^2 -cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbiturate** で、効力は sodium methylhexabital と同程度、毒性はむしろ少く従つて安定度が大きいといわれる¹⁾。バルビツール酸系の麻酔剤又は催眠剤としては sodium methylhexabital の他 sodium ethylhexabital が知られているが、之等は何れも Δ^1 -cyclohexenyl 基を有しており、 Δ^2 -cyclohexenyl 基を有するものとしては本化合物が最初である。著者は優秀なるチオバルビツール酸系静注麻酔剤を発見する目的を以て本化合物及び sodium 5- Δ^1 -cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbiturate, sodium 5- Δ^1 -cyclohexenyl-5-ethyl-2-thiobarbiturate の合成を試みた。

5- Δ^2 -cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbituric acid (XI): ethyl Δ^2 -cyclohexenylallylmalonate (X) は Δ^2 -cyclohexenyl 基及び allyl 基の導入順序により 2 製法あり、(X) よりは常法通りチオ尿素と結合せしめ (XI) を得る。

5- Δ^1 -cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbituric acid (XIXa): ethyl cyanoacetate (XIII) と cyclohexanone (XIV) より ethyl cyclohexylidenecyanoacetate (XV) を製す。従来 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, ZnCl_2 , NaOC_2H_5 , $\text{NaOC}_2\text{H}_5 + \text{pyridine}$ 等が縮合剤として使用されているが、氷酢中 acetamide を使用する Cope²⁾ の方法が最も優れている。(XV) のアリル化は常法通り進め 20% NaHSO_3 液^{3,4,5)} 或いは濃アンモニア水^{3,6,7)} と振盪し未反応の原料 (XV) を除き ethyl Δ^1 -cyclohexenyl allylcyanoacetate (XVIIa) を得る³⁾。但し (XVIIa) は 170° 以上加熱すると rearrangement を起し ethyl (2-allylcyclohexylidene) cyanoacetate を生成する故、可及的低圧で蒸留せねばならぬ³⁾。(XVIIa) は常法通りチオ尿素と縮合せしめイミノ体 (XVIIIa) となし、次いで鉱酸と加熱し加水分解を行つて (XIXa) を得る。

5- Δ^1 -cyclohexenyl-5-ethyl-2-thiobarbituric acid (XIXb): (XIXa) 同様操作して製す。

以上 3 種のチオバルビツール酸は之に当量の sodium methoxide を反応せしめ溶媒を減圧留出したる後、真

* 731 1-Chome, Daita, Setagaya-ku, Tokyo.

** 本化合物は Imperial Chemical Industries 社より “Kemithal Sodium” として発売されている。

1) Carrington, Ravensós: Brit. J. pharmacol **1**, 215 (1946); C. A. **41**, 1389 (1947).

2) Cope: J. Am. Chem. Soc. **59**, 2327 (1937).

3) Cope, Hoyle, Heyl: J. Am. Chem. Soc. **63**, 1843 (1941).

4) Lapworth, McRae: J. Chem. Soc. **121**, 2745 (1922).

5) Cope, Hoyle: J. Am. Chem. Soc. **63**, 733 (1941).

6) Cope, Hartung, Hancock, Crossley: Ibid **62**, 314 (1940).

7) Cope, Hardy: Ibid Soc. **62**, 441 (1940).

空乾燥し sodium salt を製す。sodium salt は淡黄色結晶性粉末にして水に易溶である。上記 3 種の sodium salt 及び sodium methylhexabital のマウス腹腔内注射による催眠作用並びに毒性を Table III に表示したが、静注麻酔剤としては (XII) 最も優り、以下 sodium methylhexabital, (XXa) の順で、(XXb) は不適であつた。

Table I

Table II

Table III. 麻酔作用並びに毒性 (マウス腹腔内注射)

化合物	最小催眠量 mg/kg	最小致死量 mg/kg	確 実 催 眠 量			震 顫 痙 攣
			mg/kg	発 現	持 続	
(XII)	80~100	300	100~120	3~4 分	20~30 分	—
(XXa)	80	200	"	5~10	40~240	+
(XXb)	"	300	"	6~10	58~75	++
(XXI)	"	240	"	4~8	30	+

本研究に当り終始懇篤な御指導を賜つた東大菅沢重彦教授に厚く感謝する。なお御鞭撻を賜つた田辺尙文博士、薬理実験の御指導を賜つた小沢 光博士、並びに元素分析を担当された東大中央分析室の諸氏に感謝する。

実験の部

Cyclohexene (II) cyclohexanol (I) を濃硫酸にて脱水す。bp 81~83° (85%)⁸⁾.

1,2-Dibromocyclohexane (III) (II) をブロム化す。bp₂₅ 108~112° (93%)⁹⁾.

1-Bromo-4²-cyclohexene (IV) (II) を N-bromosuccinimide にてブロム化す。bp₄₀ 74~76° (87%)¹⁰⁾.

Ethyl 4²-cyclohexenylmalonate (VIII) ナトリウム末 4.6 g に無水キシレン 20 cc 加え、これに ethyl malonate (V) 16 g 滴加しナトリウムを溶消せしめ、沸騰水浴上煮沸しつつ (III) 25 g 滴加 (30 分所要)。滴加後 3 時間煮沸したる後、冷後水を加え塩酸性となしエーテル抽出。無水芒硝乾燥後蒸留、(VIII) bp₁ 118~121°, 18 g (75%) を得。(VIII) をエタノール性苛性アルカリで酸化すれば 4²-cyclohexenylmalonic acid を得。mp 165~167° (発泡)。C₉H₁₂O₄ 計算値 C 58.58, H 6.52, 実験値 C 58.67, H 6.51.

Ethyl allylmalonate (VI) ナトリウムの純エタノール溶液 (Na 7.7 g + abs. C₂H₅OH 100 cc) に (V) 53 g 加え、これに allyl bromide (VII) 40.5 g 滴加し沸騰水浴上 1 時間煮沸、以下常法処理、(VI) bp₁₃ 104~107°, 50 g (75.1%) を得。

Ethyl 4²-cyclohexenyl-allylmalonate (X) a) from (VIII) : ナトリウムの純エタノール溶液 (Na 3.8 g + abs. C₂H₅OH 60 cc) に (VIII) 36.5 g 加え、これに (VII) 27.6 g を一気に加え沸騰水浴上 1 時間煮沸。以下常法処理、(X) bp_{2.5-3} 143~147°, 23.5 g (73.4%) を得。b) from (VI) : ナトリウムの純エタノール溶液 (Na 0.7 g + abs. C₂H₅OH 15 cc) に (VI) 6 g 加え、これに (IV) 4.8 g を一気に加え沸騰水浴上 1 時間煮沸、以下常法処理、(X) 5.4 g (64.3%) を得。

5-4²-Cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbituric acid (XI) ナトリウムの純メタノール溶液 (Na 1.35 g + abs. CH₃OH 35 cc) に (X) 5.6 g 及びチオ尿素 2.8 g 加え、水浴上 80~85°, 7 時間煮沸後、減圧下溶媒留去し残渣に希硫酸を加え酸性となし析出物を再結し、(XI) 無色柱状品, mp 129~132° (from CH₃OH) 3.6 g (69%) を得。C₁₃H₁₆O₂N₂S 計算値 C 59.06, H 6.10, N 10.60, 実験値 C 59.17, H 6.34, N 10.71.

5-4²-Cyclohexenyl 2-thiobarbituric acid (IX) (VIII) より常法処理、無色柱状品, mp 154~155° (from CH₃OH). C₁₀H₁₂O₂N₂S 計算値 C 53.57, H 5.36, N 12.50, 実験値 C 53.67, H 5.48, N 12.42.

Ethyl cyclohexylideneacyanoacetate (XV) ethyl cyanoacetate (XIII) 45 g, cyclohexanone (XIV) 47.1 g 及び acetamide 5 g を水酢 96 cc に溶解し直火にて加熱し、留出温度 108~115°, 留出速度 4 時間 90 cc なる如く調節す。減圧蒸留し (XV) bp₇ 143~147°, 58.8 g (76.6%) を得。

Ethyl 4¹-cyclohexenylallylcyanoacetate (XVIIa) ナトリウムの純エタノール溶液 (Na 2.42 g + abs. C₂H₅OH 30 cc) に (XV) 19.3 g 加え、これに (VII) 13.3 g 滴加す (30 分所要)。滴加後沸騰水浴上 30 分煮沸後冷後希塩酸を加え酸性となし、上層のエステルは 20% NaHSO₃ 液と 3 時間常温振盪後常法処理、(XVIIa) bp₁₁ 155~157°, 16.7 g (71.7%) を得。

Ethyl 4¹-cyclohexenylethylcyanoacetate (XVIIb) (XVIIa) と同様操作す。bp₇ 132~134° (62.8%)。

5-4¹-Cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbituric acid (XIXa) ナトリウムの純メタノール溶液 (Na 4.6 g + abs. CH₃OH 80 cc) に (XVII) 23.3 g 及びチオ尿素 20 g 加え、沸騰水浴上 5 時間煮沸後 30% AcOH を加え微酸性となし減圧下溶媒留去すれば黄色結晶イミノ体 (XVIIIa) を析出。mp 230° (from CH₃OH)。イミノ体に 30% H₂SO₄ 60 cc 加え、溶解せしめ沸騰水浴上 3 時間加熱すれば (XIXa) 析出, 16 g (60.6%), 無色柱状品, mp 169~170°。C₁₃H₁₆O₂N₂S 計算値 C 59.06, H 6.10, N 10.60. 実験値 C 59.23, H 6.49, N 10.78.

5-4¹-Cyclohexenyl-5-ethyl-2-thiobarbituric acid (XIXb) (XIXa) と同様操作す。無色柱状品, mp 188~189° (from CH₃OH) (57.5%)。C₁₂H₁₆O₂N₂S 計算値 C 57.14, H 6.43, N 11.11, 実験値 C 57.29, H 6.21, N 11.21.

5-4¹-Cyclohexenyl-2-thiobarbituric acid (XVI) (XV) より常法操作す。無色柱状品, mp 226~228° (from CH₃OH). C₁₀H₁₂O₂N₂S 計算値 C 53.57, H 5.36, N 12.50, 実験値 C 53.53, H 5.61, N 12.44.

田辺製薬株式会社東京研究所

Summary

Three compounds of the thiobarbituric acid series, containing a cyclohexenyl group, were synthesized and their intravenous anesthetic effect was compared with that of sodium methylhexabital.

1) Sodium 5-allyl-5-(4²-cyclohexenyl)-2-thiobarbiturate is better than sodium methylhexabital and this is the first compound with 4²-cyclohexenyl group to possess

8) 邦訳 Org. Syntheses I 191.

9) 邦訳 Org. Syntheses II 227.

10) Ziegler et al.: Ann. 551, 80 (1942).

hypnotic action.

2) Δ^1 -Cyclohexenyl derivative is somewhat inferior.

3) Sodium 5-ethyl-5-(Δ^1 -cyclohexenyl)-2-thiobarbiturate was found to be unsuitable as the intravenous anesthetic.

(Received April 6, 1955)

阿部久二, 石坂哲夫, 恩田政行, 久慈光亮, 開 誠治, 塚本義二: チオバルビツール
酸系静注麻酔剤の研究 (第2報) チオペンタールソジウムの合成 その1

Kyuji Abe, Tetsuo Ishisaka, Masayuki Onda, Kosuke Kuji, Seiji Hiraki,
and Yoshiji Tuskamoto: Intravenous Anesthetics of Thiobarbital Series. II.
Synthesis of Thiopental Sodium.

(Tokyo Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.)

Sodium 5- Δ^2 -cyclohexenyl-5-allyl-2-thiobarbiturate 研究の途次, 著者等は強力静注麻酔剤 sodium 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate (Thiopental Sodium U. S. P.) の出現を知つたので, 其の合成を開始した. 本化合物は現今米国に於いて静注麻酔剤として最も広く使用されているものである.

(A) マロン酸エステル法: 2-pentanol (V) は重要な中間原料であり, 米国では石油から大規模に製造¹⁾されているが, 我国ではこの方法による事は困難である. 合成法としては種々考えられるが, 著者等の発明にかかる日本特許²⁾ CH_3MgX (X: ハロゲン) と $\text{C}_3\text{H}_7\text{CHO}$ (III) の Grignard 反応が最適である. (V) のハロゲン化は iodo 化最も収率良く bromo 化及び chloro 化は若干劣る. 2-halopentane (VI) による pentyl 化は chloride の場合収率著しく低下するので bromide (VIa) 及び iodide (VIb) を使用した. ethyl (1-methylbutyl) ethylmalonate (XII) の合成法としてはアルキル基の導入順序により 2 方法あり, 初め ethyl malonate (VII) を pentyl 化 (X) し, 次いで ethyl 化 (XII) すれば ethyl 基の導入困難並びに生成物 (XII) と原料 (X) の沸点近似のため分離困難である. 著者等は先ず ethyl 化 (IX) し, 爾後 pentyl 化する方法を採用した. 但し (IX) の pentyl 化は常法通り文献³⁾に準じ, 金属ナトリウムと純エタノール中行う時は収率 20~30%であるが, 著者等⁴⁾はベンゼン系溶媒中金属ナトリウム末を使用する事により収率を著しく上昇せしめる事が出来た. (XII) よりは常法通りチオ尿素と縮合せしめ目的物 thiopental (XIII) を得るが, 文献⁵⁾方法即ち金属ナトリウムの純エタノール中反応の場合収率約 30%に過ぎぬが, 純メタノールを使用して 60%に上昇せしめる事が出来た.

(B) シアン醋酸エステル法: ethyl (1-methylbutyl)cianoacetate (XX) の ethyl 化は (A) と異り常法通り金属ナトリウムの純エタノール中で反応進行し好収率で ethyl (1-methylbutyl) ethylcianoacetate (XXI) が得られる⁶⁾. (XXI) はアルキル化順序を逆にしても同様製せられる. 但し ethyl ethylcianoacetate (XIX) を ethyl cyanoacetate (XVIII) より直接得んとすれば ethyl diethylcianoacetate を相当量生成し之と (XVIII), (XIX) の分離が困難の爲, 純粋な (XIX) は伸々得難い. 確実に ethyl 基1箇導入した (XIX) は酪酸 (XV) より ethyl α -bromobutyrate (XVI) を経て製せられるが収率不良である⁷⁾. 著者等は之を改良し, 先ず (XV) を bromo 化して α -bromobutyric acid (XVII) となし NaCN を作用せしめたる後エステル化を行つて (XIX) を得る方法を考案⁸⁾した. 本法は (XIX) の合成法としては好適の方法と思われる. (XXI) よりは常法通りチオ尿

1) 邦訳 Org. Syntheses (1) 468.

2) 日本特許第 198,850 号.

3) Volwiler, Tabern: J. Am. Chem. Soc. **52**, 1679 (1930).

4) 日本特許第 200,281 号.

5) Tabern, Volwiler: Ibid **57**, 1961 (1935).

6) Tabern, Volwiler: Ibid. **56**, 1139 (1934).

7) Wisicenus, Urech: Ann. **165**, 93 (1873).

8) 日本特許第 198,510 号.