阿部久二, 加藤信幸, 開 誠治: チオバルビツール酸系静注麻酔剤の研究 (第4報)
チオペンタルソジウムの合成 その2

Kyuji Abe, Sinkō Katō, and Seiji Hiraki: Intravenous Anesthetics of
Thiobarbital Series. IV. Synthesis of Thiopental Sodium.

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

Pines 等¹⁾によれば, 1) 2-pentanol をブロム水素ガス, ブロム水素酸と濃硫酸, 3 臭化磷でブロム化すれば異性化が起るため目的物 2-bromopentane 以外に 3-bromopentane を最小限 10%副生し両者は沸点同一のため蒸留で分離出来ない. 2) 純 2-bromopentane は 2-pentanol の tosylate にブロムソーダを作用せしめて約 30%収率で得られる.

著者等は前報²⁾で Thiopental Sodium の合成を報告したが, ここで使用した 2-bromo 及び 2-iodopentane の赤外線吸収スペクトルを測定したところ明らかに異性体 3-halopentane の夾雑が認められた (Fig. 1 及び Fig. 2). 従つて Thiopental 中に異性体 5-ethyl-5-(1-ethylpropyl)-2-thiobarbituric acid (以下 isothiopental と呼称) の混在が懸念されるので, 著者等は異性化を起す事無く 1-methylbutyl 基を確実に導入する Thiopental の新合成を試み, ここに得られた Thiopental と前報不純 2-halopentane を原料とする thiopental の純度を比較した. 1-methylbutyl 基の確実な導入方法としては純 2-pentanol の tosylate 或いは halide が考えられるが tosylate の場合は pentyl 化の困難, halogenide はその製法の繁雑のためこれ等を使用せず, methyl propyl ketone (III) と ethyl cyanoacetate (IV) を縮合 (1-methylbutylidene) せしめ, 次いで還元 (1-methylbutyl) する方法を採用した. (III) と (IV) を縮合せしめて ethyl (1-methylbutylidene) cyanoacetate (V) これを還元して ethyl (1-methylbutyl)cyanoacetate (VI) を得. この際縮合, 還元を一挙に行ふ事も出来る. (VI) は常法通り ethyl 化して ethyl (1-methylbutyl) ethylcyanoacetate (VII) を得. 又 (VII) は (V) を ethyl 化 (VIII) した後還元しても得られるが, この方法は収率若干劣る. (VIII) よりは前報に準じチオ尿素と縮合せしめイミノ体 (IX) を経て thiopental (X) を得. 本品の mp は 156~157° で前報で得たものと融点同一且つ混融するも融点降下を認めず. 又赤外線吸収スペクトルも全く同一である (Fig. 3). 又 (VI) より得られる 5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbituric acid (XI) も前報のものと同じである. diethyl ketone (XII) よりは同様に反応進め isothiopental (XV) を得. 本品は mp 180~181° を示し, 赤外線吸収スペクトルは thiopental と比較して吸収殆ど同一であるが僅かに 12.55 μ , 13.30 μ の吸収が相異なる (Fig. 4).

Fig. 1

Fig. 2

1) Pines, et al.: J. Am. Chem. Soc. 74, 4063 (1952).

2) 第2報: 本誌 75, 888(1955).

Fig. 3. Thiopental

Fig. 4. Isothiopental

前報, 不純 2-halopentane より得られる ethyl (1-methylbutyl)ethylmalonate の初溜及び主溜の赤外線吸収スペクトルを観察すれば 2-bromopentane と 3-bromopentane (Fig. 1), ethyl (1-methylbutyl)-cyanoacetate (VI) と ethyl (1-ethylpropyl)cyanoacetate (XIII) (Fig. 6) の吸収の相異より判断し, 1-ethyl-propyl 基の吸収が初溜に強く (7.65, 11, 11.6, 12.4 μ) 主溜は僅微である (Fig. 5). 即ち pentyl 化工程で大部分の異性体が除かれる訳で, 次の最終工程で isothiopental が微量副生するが再結晶により除去されるため, 純 thiopental が得られるものと思われる.

Fig. 5

Fig. 6

本研究に当り終始懇篤な御指導を賜わった東大菅沢重彦教授に厚く感謝する。なお御鞭撻を賜わった東京研究所長秦 順治氏, 元素分析を担当された久道富美子氏, 依田貞治男氏並びに赤外線吸収スペクトル測定を担当された田辺製薬本庄工場小寺啓司氏に感謝する。

実 験 の 部

赤外線吸収スペクトル Fig. の説明 Fig. 1: 2-bromopentane 及び 3-bromopentane¹⁾. Fig. 2: 異性体含有の 2-bromopentane 及び 2-iodopentane²⁾ (2-pentanol + PBr₃, 2-pentanol + P + I₂). Fig. 3: thiopental. Fig. 4: isothiopental. Fig. 5: 不純 ethyl (1-methylbutyl)ethylmalonate²⁾ の初溜並びに主溜 (ethyl ethylmalonate + 異性体含有 2-halogenopentane). Fig. 6: ethyl (1-methylbutyl)cyanoacetate 及び ethyl (1-ethylpropyl)cyanoacetate.

Methyl propyl ketone (III) ethyl ethylacetoacetate (II) 79 g に 15% NaOH 液 600 cc 加え, 沸騰水浴上攪拌下 6 時間加熱し冷後上層のケトン分取し飽和塩化カルシウム液にて 2 回洗滌後無水塩化カルシウム乾燥し (III) bp 100~104°, 25.4 g (59.1%) を得.

Ethyl (1-methylbutylidene)cianoacetate (V) ethyl cyanoacetate (IV) 11.3 g, (III) 10.3 g, 氷酢 1.2 g 及び酢酸アンモン 0.8 g をベンゼン 40 cc に溶解し油浴中 (140~160°) 煮沸し反応の進行と共に生成する水を分離す。還流 3 時間にして水の生成は止み反応完了す。冷後水と振り無水芒硝乾燥, (V) bp_{3-4} 89~91°, 14.9 g (82.3%) を得³⁾。

Ethyl (1-methylbutyl)cianoacetate (VI) a) from (V): (V) 13.1 g, 10% Pd-C 1 g にエタノール 50 cc 加え常圧下接触還元 (室温 12°)。約 5 時間にして H_2 1.720 cc 吸収。触媒を除き蒸留, (VI) $bp_{1.5}$ 85~88°, 12.5 g (94.5%) を得。 b) from (IV): (IV) 11.3 g, (III) 10.3 g, 氷酢 1.2 g, 酢酸アンモン 0.8 g 及び 10% Pd-C 1.5 g にエタノール 20 cc 加えオートクレープ中加圧 (2~3 気圧) 還元 (反応温度 20~25°)。 H_2 2.400 cc 吸収。常法処理, (VI) 11.6 g (63.4%) を得。

Ethyl (1-methylbutenyl) ethylecyanoacetate (VII) ナトリウムの純イソプロピルアルコール溶液 (Na 2.3 g + abs. iso-C₃H₇OH 100 cc) に (V) 18.1 g 加え, これにヨードエチル 13.1 g 一気に加え沸騰水浴上 1 時間煮沸す。溶媒留去し水にあげベンゼン抽出。 bp_{2-3} 90~100°, 11 g を得。これを 20% NaHSO₃ 液と 11 時間振盪し原料 (V) を除き (VIII) bp_2 94~97°, 8.4 g (42%) を得。

Ethyl (1-methylbutyl) ethylecyanoacetate (VIII) a) from (VI): 前報²⁾ 参照 (84%)。 b) from (VII): (VII) 7.2 g, 10% Pd-C 2 g をエタノール 50 cc に加え常圧接触還元, bp_{1-2} 84~90°, 5.9 g (78.2%) を得。

5-Ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbituric acid (X) (VIII) より前報²⁾ 同様操作し (X) mp 156~157° (from CH₃OH)。本品は前報の製品と混融するも融点の降下を認めず。また赤外線吸収スペクトルも同一である。

5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbituric acid (XI) (VI) より前報同様操作, mp 151° (from CH₃OH)。本品は前報の製品と混融するも融点の降下を認めず。

Ethyl (1-ethylpropyl)cianoacetate (XIII) (IV), diethyl ketone (XII), 氷酢, 酢酸アンモン, Pd-C より (VI) 同様操作して製せられる。 bp_5 97~19°。

Ethyl (1-ethylpropyl) ethylecyanoacetate (XV) (VIII) 同様操作, bp_3 92~96° (70%)。

5-Ethyl-5-(1-ethylpropyl)-2-thiobarbituric acid (XV) (X) 同様操作。 mp 180~181° (from CH₃OH) (60%)。 C₁₁H₁₈O₃N₂S 計算値 C 54.52, H 7.48, N 11.56, 実験値 C 54.81, H 7.48, N 11.78。

Table I

田辺製薬株式会社東京研究所

3) Cope et al.: J. Am. Chem. Soc. **63**, 3452 (1941).

4) Lapworth, McRae: J. Chem. Soc. **121**, 2741 (1922).

Summary

Ethyl (1-methylbutyl) ethylmalonate (XII) is an important intermediate for the preparation of Thiopental Sodium and is obtained by the pentylation of ethyl ethylmalonate (IX) but in a poor yield. Improvement was effected by carrying out the reaction in benzene series solvent and in the presence of metallic sodium, greatly increasing the yield. There are many methods of preparing Thiopental Sodium but the most advantageous is that through (VII) $\rightarrow$ (IX) $\rightarrow$ (XII) $\rightarrow$ (XIII) $\rightarrow$ (XIV). Hypnotic effect of Thiopental Sodium is far stronger than that of sodium 5-allyl-5-(4²-cyclohexenyl)-2-thiobarbiturate¹⁵⁾ and sodium methylhexabital, and is most well adapted for intravenous anesthetic.

(Received April 6, 1955)

阿部久二, 松井和夫: チオバルビツール酸系静注麻酔剤の研究 (第 5 報) ソジウム
5-(2-メチルチオエチル)-5-(1-メチルブチル)-2-チオバルビツレート の合成

Kyuji Abe and Kazuo Matsui: Intravenous Anesthetics of Thiobarbital
Series. V. Synthesis of Sodium 5-(2-Methylthioethyl)-
5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate.

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

近着の Deutsche Medizinische Wochenschrift¹⁾ によれば sodium 5-(2-methylthioethyl)-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate は、1) Thiopental Sodium に比較すると催眠作用の発現は早く持続も短い、2) 生体内で急速に分解しメチオンを生成するためメチオン作用を呈する、3) 急速静注麻酔剤としては Thiopental Sodium よりも優れている。著者等は前報に引続き本化合物の合成を試みた。本化合物は Thiopental の ethyl 基が 2-methylthioethyl 基に代つたもので Thiopental に準じマロン酸エステル法、シアン酢酸エステル法何れよりも合成出来、収率も略同様である。後者の場合イミノ体 (VII) は予期に反し鉍酸に溶解しないが加水分解の進行と共に淡黄色結晶性のイミノ体は漸次無色 syrup 状の目的物 (XI) に変わるので反応の終末は明瞭である。thiopental, 本化合物 (XI) 及びそのイミノ体 (VII) の紫外吸収スペクトルを比較すれば前二者は近似しイミノ体と著しく異なる。従つて目的物はイミノ体を全く含まず純品である。(XI) よりは常法通り当量の sodium methoxide を反応せしめ溶媒を減圧留去したる後、真空乾燥すれば淡黄色結晶性の sodium salt を得。本品は吸湿性にして水に易溶である。本化合物の薬理作用は目下検討中である。

本研究に当り終始御懇篤な御指導を賜わつた東大菅沢重彦教授に厚く感謝する。なお御鞭撻を賜わつた東京研究所長 順治氏、元素分析を担当された久道富美子氏、依田貞治男氏に感謝する。

実 験 の 部

Ethyl (1-methylbutyl)cyanoacetate (IV) a) from ethyl cyanoacetate (1) + methyl propyl ketone (III): 63.4%²⁾. b) from (1) + 2-halopentane (II): 61%³⁾.

1) Deutsche Medizinische Wochenschrift **79**, (16) 638 (1954).

2) 第 4 報: 本誌 **75**, 893(1955).

3) 第 2 報: 本誌 **75**, 888(1955).