4) 2,4-dinitrophenol, di-DNP-thyroxine, di-DNP-diiodotyrosine をそれぞれ 3 mg シロネズミに連続投与すると 2,4-dinitrophenol では肝臓 B_1 量の増加がみられ, di-DNP-thyroxine では thyroxine 同様肝臓, 腎臓中 B_1 量が減少し, さらに心臓 B_1 量をも減少させる. 一方 di-DNP-diiodotyrosine は diiodotyrosine と全く同様に心臓 B_1 量のみを減少させる.

5) thyroxine 1 mg を家兎に 4 日間連続投与するとシロネズミの場合と同様に肝臓, 腎臓中 B_1 量を減少する. この際尿中 B_1 量は第 1 日目に著しく排泄量が増加し, 第 3 日目には殆んど排泄されなくなる.

6) 家兎の甲状腺を摘出すると第 6 週目に肝臓 B_1 量の増加がみられ, この間尿中 B_1 量は摘出 3 日後に一時減少, 1 週間目頃に一時回復するが後漸次減少の傾向を示す.

終りにビタミン B_1 定量法など種々御便宜をいただいた大阪大学薬学部 川崎近太郎教授に深く感謝します.

大阪大学薬学部

UDC 615.782.54-012

168. 岡田寿太郎,^{*1} 藤村 一,^{*2} 上田善子^{*1}: 1-フェニル-2-チオバルビツール酸誘導体の合成とその鎮痛作用

Jutaro Okada, Hajime Fujimura, and Yoshiko Ueda: Syntheses of 1-Phenyl-2-thiobarbituric Acid Derivatives and their Analgesic Activity.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University,^{*1} and Institute for Chemical Research, Kyoto University^{*2})

5-Alkylamino-2-thiobarbituric acid derivatives containing a *p*-substituted phenyl group in the nitrogen were synthesized in order to examine the presence of analgesic action in a compound by the introduction of two kinds of atom group, one having a pyrolytic and the other hypnotic activity, in one molecule. Attempt for further introduction of an alkyl group in the carbon atom at 5-position failed. Pharmacological test of 19 kinds of the barbituric acid derivatives synthesized showed that none of them had a strong analgesic action.

(Received october 9, 1961)

解熱剤と催眠剤との配合により, 鎮静鎮痛作用が現われることは, 尿素系催眠剤とフェナセチンあるいはアミノピリンとの混合製剤に見られる如くである. 著者等は同一分子内に解熱作用と催眠作用を現わすと思われる 2 種の原子団を導入して, 果して鎮痛作用が出現するかどうかを検討する試みとして 1-フェニルバルビツール酸および 2-チオ誘導体 (Ia, Ib) を合成した.

すなわち (I) の骨格はバルビツール酸であるが, 同時にフェナセチン類の

なる部分構造を有している.

合成法はフェニル尿素 (IIa) およびチオ尿素 (IIb)¹⁾ とマロン酸エステル類 (III) とを, 無水エタノール中

^{*1} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

^{*2} Kosobe, Takatsuki-shi, Osaka-fu.

ナトリウムエチラートの存在下に縮合させた.

(III) のうち ethyl diethylaminomalonate は ethyl bromomalonate²⁾ とジエチルアミンとの縮合により合成した. 他は既知である.^{3,4)}

さらに (I) の 5 位を四級化した化合物, すなわち 1-*p*-ethoxyphenyl-5-ethyl-5-diethylamino-2-thiobarbituric acid (IV) の合成を試みた. まず ethyl diethylaminomalonate (V) にヨードエチルを反応させて, ethyl ethyl(diethylamino)malonate (VI) を得ようとしたが, 生成物の沸点が原料 (V) に近似していたため, 再度エチル化を繰返した後, ガスクロマトグラフィーにより調べたところ, 生成物 (VI) の中に一部 (12%) の (V) が混在することを認めた. やむなくこの (VI) と (V) との混合物を用いて, 上記と同様に *p*-ethoxyphenylthiourea (VII) との縮合を行なったところ, 目的とした (IV) は得られず, 1-*p*-ethoxyphenyl-5-ethyl-2-thiobarbituric acid (VIII) が得られ, 同時に 1-*p*-ethoxyphenyl-5-diethylamino-2-thiobarbituric acid (IX) を副生した. 前者 (VIII) は (X) と (VII) とを縮合して得られるものと混融および IR スペクトルの比較により同定確認した. また後者 (IX) は先に合成した (I) (R=C₂H₅O, R'=(C₂H₅)₂N) と IR スペクトルの比較をして同定した.

後者 (IX) の副生は原料 (VI) 中に (V) が混在したことより首肯できる. 一方前者の生成原因はガスクロマトグラフィーで明らかのように, 原料 (VI) の中に ethyl ethylmalonate (X) は混在していないから, (VI) と (VII) とが反応中にジエチルアミノ基を脱離することによるものと考えられる.

かくして合成した 1-フェニルバルビツール酸および 2-チオ誘導体 (Ia, b) 19 種の毒性ならびに鎮痛作用を, ハツカネズミを用いて検査した. 急性毒性試験においては, これら化合物の致死量投与に対しても特記すべき症状が認められず漸次衰弱して 24 時間後に死亡する. また閾値量の塩酸モルヒネ (0.025 mg/10 g s.c.) 併用

1) F. Kurzer: "Org. Syntheses," **31**, 21(1951).

2) C. S. Palmer, P. W. McWhorter: *Ibid.* Coll. Vol. **1**, 240.

3) E. R. H. Jones, W. Wilson: *J. Chem. Soc.* **1949**, 547.

4) O. J. Magidson, I. Th. Strukow: *Arch. Pharm.* **271**, 569(1933).

Haffner 法により鎮痛作用を測定したところ、3 種の化合物 (Table I の No. 9, 15, 17) を除いた以外の物質では、増量しても陽性率が 50% 以上とはならず ED₅₀ の算定は不可能である。この 3 種に対しては ED₅₀ を求めた。

以上の薬理試験結果を一括して Table I に示す。Table I より明らかなように本誘導体に対しては、鎮痛作用が期待できない。

Table I. Acute Toxicity and Analgesic Activity in Mice

Compd. No.	R	R'	X	LD ₅₀ ^a mg./10 g., i.p. (95% limits)	Analgesic percent (%; dose 1 mg./10 g., i.p.)	ED ₅₀ mg./10g., i.p. (95% limits)
1	CH ₃ O	H	S	16.8 (14.5~19.5)	30	
2	C ₂ H ₅ O	H	S	9.2 (8.37~10.1)	40	
3	Cl	H	S	5.9 (3.81~10.1)	30	
4	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N	S	1.2 (1.00~1.51)	40	
5	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N	S	4.5 (3.54~5.72)	30	
6	Cl	(CH ₃) ₂ N	S	4.3 (3.40~5.31)	50	
7	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N	O	6.2 (5.00~7.64)	10	
8	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ N	S	3.5 (2.32~5.25)	40	
9	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N	S	12.0 (9.84~14.6)		0.19 (0.15~0.26)
10	Cl	(C ₂ H ₅) ₂ N	S	7.2 (5.55~9.38)	40	
11	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N	O	6.2 (5.30~7.26)	20	
12	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	S	6.0 (5.50~6.54)	10	
13	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	S	5.7 (5.20~6.18)	20	
14	Cl	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	S	5.7 (5.26~6.13)	20	
15	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	O	5.5 (4.95~6.10)		1.08 (0.89~1.32)
16	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	S	ca. 8.0	20	
17	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	S	7.8 (7.02~8.14)		0.87 (0.74~1.02)
18	Cl	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	S	6.6 (5.31~8.31)	20	
19	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	O	9.5 (7.34~12.4)	20	

a) LD₅₀ and ED₅₀ were calculated by Litchfield-Wilcoxon method.

実 験 の 部

Ethyl diethylaminomalonate (V) ethyl bromomalonate 30 g (1 mol) を EtOH 50 cc に溶解, Et₂NH 17 g (2 mol) を EtOH 15 cc で希釈した溶液を徐々に加え、水浴 (60°) 上 1 hr 加温。冷後 Et₂O 50 cc を加え、析出する Et₂NH·HBr を濾去、濾液より溶媒を留去、残液に水を加え Et₂O 抽出。CaCl₂ 乾燥後 Et₂O を留去、減圧蒸留。bp₁₂ 118~120°。ピクラート作らず。C₁₁H₂₁O₄N Anal. Calcd. C 57.12, H 9.15. Found C 56.84, H 9.25.

1-Phenylbarbituric acid および誘導体 (Ia, b) abs EtOH 20 cc に金属 Na 0.46 g (0.02 atom) を溶解, 40° 以下に放冷後、マロン酸エステルまたは置換マロン酸エステル類 (III) 0.01 mol を加え、さらにパラ置換フェニル (チオ) 尿素類 (II) 0.012 mol を加えて水浴上加熱還流。冷後、10% HCl で中和、生じる沈殿を濾取、EtOH および水で洗浄、残渣を 5% KOH に溶解、不溶物 (原料) を濾去。濾液を HCl で中和、沈殿をとり再結晶 (Table II)。

Ethyl ethyl(diethylamino)malonate (VI) abs EtOH 150 cc に金属 Na 5 g を溶解, 40° に放冷後、(V) 50 g を加え、さらに EtI 50 g を加えて、水浴上 8 hr 加熱還流。冷後 EtOH を減圧留去。残液に水を加えて Et₂O 抽出。CaCl₂ 乾燥後 Et₂O を留去。減圧蒸留, bp₁₂ 125~142°, 収量 34 g。原料 (V) と沸点の差が殆んどないため再度エチル化を繰返し精留, bp₄ 98~101°。ガスクロマトグラフィーによると原料 (V) が 12% 混在する。(VI) C₁₃H₂₅O₄N 88%, (V) C₁₁H₂₁O₄N 12% の混合物 Anal. Calcd. C 59.85, H 9.65. Found C 59.78, H 9.35.

(VI) と *p*-Ethoxyphenylthiourea の反応 abs EtOH 20 cc に金属 Na 0.4 g (0.02 atom) を溶解, 40° 以下に放冷後、前項に得た (VI)+(V) 2 g (0.01 mol), *p*-ethoxyphenylthiourea (VII) 2 g (0.012 mol) を加え、

Compd. No.	R	R'	X	React. time (hr.)	Yield (%)	m.p. (decomp.) (°C)	Appearance	Recrystn. solv.	Formula	Analysis (%)			
										Calcd.	Found		
										C	H	C	H
1	CH ₃ O	H	S	9	98	240~240.5	needles	dil. AcOH	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ N ₂ S	52.79	4.03	52.55	4.27
2	C ₂ H ₅ O	H	S	9	58	214~215	scales	EtOH	C ₁₂ H ₁₂ O ₃ N ₂ S	54.53	4.58	54.43	4.79
3	Cl	H	S	6	31	196~200	prisms	dil. AcOH	C ₁₀ H ₇ O ₂ N ₂ SCl	47.15	2.77	46.80	2.97
4	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N	S			>300	needles	EtOH•Pyridine	C ₁₃ H ₁₅ O ₃ N ₃ S	53.23	5.15	53.39	5.07
5	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N	S	9	67	288	pillars	dil. AcOH	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ N ₃ S	54.70	5.58	54.97	5.78
6	Cl	(CH ₃) ₂ N	S	7	70	278	scales	dil. AcOH	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N ₃ SCl•H ₂ O	45.79	4.13	45.75	4.33
7	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N	O	8	52	240	needles	dil. AcOH	C ₁₄ H ₁₇ O ₄ N ₃	57.72	5.88	57.74	6.08
8	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ N	S	6	94	>300	prisms	dil. AcOH	C ₁₅ H ₁₉ O ₃ N ₃ S	56.05	5.96	56.30	6.03
9	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N	S	7	96	>300	scales	dil. AcOH	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	57.29	6.31	57.14	6.44
10	Cl	(C ₂ H ₅) ₂ N	S	8	54	>300	needles	dil. AcOH	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₃ SCl• $\frac{1}{2}$ H ₂ O	50.23	5.13	50.09	5.36
11	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N	O	2.5	54	>300	pillars	dil. AcOH	C ₁₆ H ₂₁ O ₄ N ₃	60.17	6.63	60.32	6.85
12	CH ₃ O	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	S	5	63	266	pillars	dil. AcOH	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ S• $\frac{1}{2}$ H ₂ O	54.52	6.10	54.37	6.13
13	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	S	9	99	274~275	prisms	dil. AcOH	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N ₃ S	57.26	6.31	56.95	6.57
14	Cl	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	S	8	80	276	pillars	dil. AcOH	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N ₃ SCl	51.60	4.95	51.88	4.91
15	C ₂ H ₅ O	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂	O	8	41	272	scales	H ₂ O	C ₁₆ H ₂₁ O ₄ N ₃ • $\frac{3}{2}$ H ₂ O	52.73	7.19	52.80	7.34
16	CH ₃ O	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	S			265	needles	EtOH•pyridine	C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N ₃ S	58.66	6.50	58.43	6.63
17	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	S	9	59	262	needles	dil. AcOH	C ₁₈ H ₂₅ O ₃ N ₃ S•H ₂ O	56.68	7.14	56.39	6.99
18	Cl	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	S	9	34	258.5	prisms	dil. AcOH	C ₁₆ H ₂₀ O ₂ N ₃ SCl	54.31	5.70	54.02	5.98
19	C ₂ H ₅ O	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	O	8	47	268.5	needles	dil. AcOH	C ₁₈ H ₂₅ O ₄ N ₃ •2H ₂ O	57.89	7.83	58.23	7.78

- a) 水浴上 9 hr 加熱還流
- b) 封管中 120° に 7 hr 加熱
- c) 封管中 130° に 7 hr 加熱

いずれも放冷後, HCl で中和, 沈殿と母液に分ける. 沈殿を 5% KOH に溶解, 母液後 HCl で中和すると, a), b) の場合は痕跡量, c) の場合は 0.2 g の白沈を得. dil. AcOH から再結晶. 分析値 C 57.49, H 6.49 で 1-*p*-ethoxyphenyl-5-diethylamino-2-thiobarbituric acid に一致する. 前述の合成品 (Table II, No. 9) と IR を比較して同定した.

一方母液より EtOH を留去. 残渣を 5% KOH に溶解母液後, HCl で中和. 飴状沈殿を得. a), b) の場合は 0.6 g, c) の場合は 0.8 g である. これをベンゼンに溶解, アルミナカラムクロマトで精製, dil EtOH から再結晶. mp 148~149°. $C_{14}H_{16}O_3N_2S$ (VIII) Anal. Calcd. N 9.58. Found N 9.88. 次項で合成したものと混融および IR の比較により 1-*p*-ethoxyphenyl-5-ethyl-2-thiobarbituric acid なることを確認.

1-*p*-Ethoxyphenyl-5-ethyl-2-thiobarbituric acid (VIII) abs EtOH 20 cc に金属 Na 0.24 g を溶解, エチルマロン酸エチルエステル (IX) 2 g, (VII) 2 g を加えて水浴上 5 hr 加熱還流, 冷後 HCl で中和. 生じる沈殿を母液より EtOH を留去. 5% KOH に溶解母液後, HCl で中和, 淡黄色沈殿を得. 20% EtOH から再結晶, 淡黄色ブリズム晶, mp 148~150°. $C_{14}H_{16}O_3N_2S$ Anal. Calcd. C 57.50, H 5.52. Found C 57.32, H 5.56. 前項の実験による生成物と混融して融点の降下を見ない.

元素分析を担当された京都大学元素分析センターの各位に謹謝する.

京都大学薬学部, 京都大学化学研究所