

# 一些具有局部麻醉作用的哌啶基 酰基苯胺的合成

宗汝实 嵇汝运

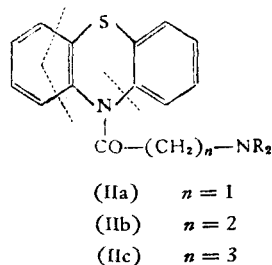
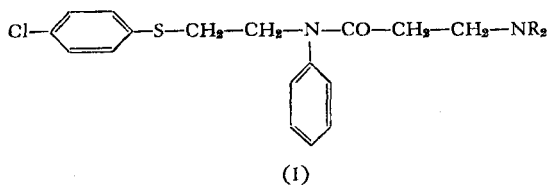
(中国科学院药物研究所, 上海)

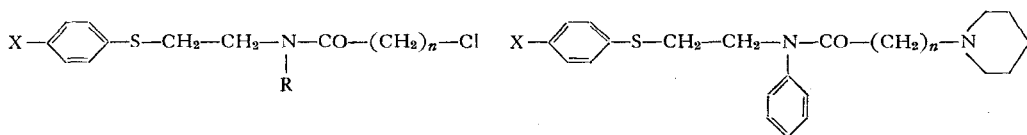
**提要** N-(β-苯硫乙基)-苯胺和N-(β-对氯苯硫乙基)-苯胺分别用氯乙酰氯、β-氯丙酰氯和γ-氯丁酰氯酰化, 生成的氯代酰胺(IIIa—e)用哌啶处理, 得到一系列N-(β-苯硫乙基)-哌啶基酰基苯胺(IVa—c)和N-(β-对氯苯硫乙基)-哌啶基酰基苯胺(IVd, e)。药理学试验表明化合物IVa—c有很强的局部麻醉作用。

作者前曾报导一些N-(β-对氯苯硫乙基)-β'-二烷基氨基丙酰基苯胺(I)具有很强的局部麻醉作用<sup>[1]</sup>, 例如N-(β-对氯苯硫乙基)-β'-哌啶基丙酰基苯胺(I, —NR<sub>2</sub> = —C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N)在兔角膜试验中局部麻醉作用强度与辛可卡因相仿, 而毒性较低。在结构上, 这些化合物可以被认为是10-β-二烷基氨基丙酰基吩噻嗪(IIb)按照式中虚线所示方式裂环而成的类似物。Dahlbom等曾报告IIb类化合物具有局部麻醉、抗组织胺和抗痉作用<sup>[2]</sup>, 并且10-α-二烷基氨基乙酰基吩噻嗪(IIa)<sup>[2]</sup>和10-γ-二烷基氨基丁酰基吩噻嗪(IIc)<sup>[3]</sup>也都有很强的类似作用。为了阐明在I类化合物中结构上作相应改变对其药理性质有何影响, 在本工作中合成了一些N-(β-苯硫乙基)-哌啶基酰基苯胺(IVa—c)和N-(β-对氯苯硫乙基)-哌啶基酰基苯胺(IVd, e)。

N-(β-苯硫乙基)-苯胺和N-(β-对氯苯硫乙基)-苯胺分别用氯乙酰氯、β-氯丙酰氯和γ-氯丁酰氯酰化, 生成的氯代酰胺(IIIa—e)用哌啶处理即得到化合物IVa—e。另外, 用苯基β-氯乙基硫醚与β-氯丙酰氯作用, 合成了N-(β-苯硫乙基)-β'-氯丙酰胺(IIIf)。

所合成的哌啶基酰基苯胺IVa—e中有些未能获得结晶的盐酸盐, 所以又制备了它们的过氧酸盐。但这些过氧酸盐在水中的溶解度极小, 因而对药理学试验不甚适宜。



(IIIa) X = H, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n = 1(IIIb) X = H, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n = 2(IIIc) X = H, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n = 3(IIId) X = Cl, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n = 1(IIIe) X = Cl, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, n = 3

(IIIf) X = H, R = H, n = 2

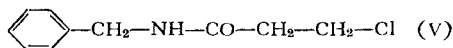
(IVa) X = H, n = 1

(IVb) X = H, n = 2

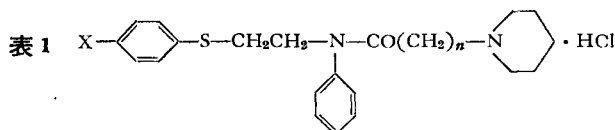
(IVc) X = H, n = 3

(IVd) X = Cl, n = 1

(IVe) X = Cl, n = 3



化合物 IVa—e 曾經本所藥理室进行藥理試驗，詳細結果已另发表<sup>[6]</sup>。簡單來說，這些化合物在兔角膜試驗中都表現頗強的局部麻醉作用，但其作用強度均不及 N-(β-对氯苯硫乙基)-β'-哌啶基丙酰基苯胺 (I, -NR<sub>2</sub> = -C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N)，而分別為後者的 9% 至 70% (見表 1)。



編 号	X	n	剂 量 (浓 度 %)	1 小时麻醉指数
IVa	H	1	0.005	0.14
IVb	H	2	0.005	0.19
IVc	H	3	0.01	0.53
IVd	Cl	1	0.01	0.70
IVe	Cl	3	0.01	0.09
	Cl	2	0.01	1.00

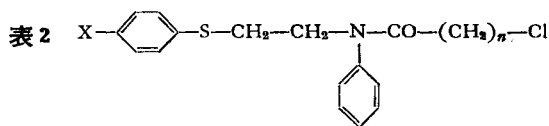
虽然某些氯代酰胺如 β-氯丙酰基苯胺 (V) (hibicon) 具有抗惊作用<sup>[5]</sup>，但藥理試驗表明化合物 IIIa—f 均无抗惊作用。

## 实 驗 部 分

### N-(β-苯硫乙基)-氯代酰基苯胺 (IIIa—c) 和 N-(β-对氯苯硫乙基)-氯代酰基苯胺 (IIId—e)

N-(β-对氯苯硫乙基)-苯胺 5.3 克 (0.02 克分子)<sup>[1]</sup>、吡啶 2 克 (0.025 克分子) 溶于干燥乙醚 30 毫升中，在冰冷下滴加氯乙酰氯 (2.5 克)。室温放置 7 小时，用盐酸酸化，得到 N-(β-对氯苯硫乙基)-氯乙酰基苯胺 (IIId) 的白色固体 5.2 克。醚液經水洗及硫酸鈉干燥后濃縮，又得 1 克，总计产量 6.2 克 (91%)。用乙醇重结晶后熔点 72—74°C。

其他类似化合物 (IIIa—c, e) 系以同样方法将相应的胺用氯乙酰氯、β-氯丙酰氯或 γ-氯丁酰氯<sup>[4]</sup>酰化而得。但酸化后均无固体生成，产物皆溶解于醚中，将醚层分离后，水层用醚提取一次，提取液与醚层合并，然后照上述方法处理，所得化合物的物理常数和析数据列于表 2 中。



編 号	IIIa	IIIb	IIIc	III d	III e	
X	H	H	H	Cl	Cl	
n	1	2	3	1	3	
实 驗 式	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> NOClS	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> NOClS	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> NOClS	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NOCl <sub>2</sub> S	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NOCl <sub>2</sub> S	
产 率 (%)	82	44	66	91	95	
熔点或沸点(°C)	50—51	40—42	226/0.9 毫米	72—74	60—62	
放置时间(小时)	5	8	5	7	6	
重 結 晶 溶 剂	乙 醇	异 丙 醇		乙 醇	甲 醇 或 乙 醇	
形 状	巨大柱状结晶	菱片状结晶	淡黄色稠厚液体, 放置后变红, 并有绿色荧光			
計算值 (%)	C	62.8	63.8	64.8	56.5	58.7
	H	5.3	5.7	6.0	4.4	5.2
	N	4.6	4.4	4.2	4.1	3.8
	Cl	11.6	11.1	10.6	20.8	19.25
实驗值 (%)	C	62.5	63.65	64.8	56.5	59.0
	H	5.1	5.7	5.9	4.3	5.15
	N	4.4	4.2	4.3	4.2	3.8
	Cl	11.4	10.8	10.6	20.6	19.0

### N-(β-苯硫乙基)-β'-氯丙酰胺(III f)

按照与上述相似方法制备, 产率 48%, 用乙醇重结晶后熔点 114—116°C.

分析 C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>NOClS

計算值, % C 54.2; H 5.8; N 5.75; Cl 14.5

实驗值, % C 54.5; H 5.8; N 5.9; Cl 14.3

### N-(β-苯硫乙基)-嘧啶基乙酰基苯胺(IV a)

化合物 IIIa 9.2 克(0.03 克分子)、嘧啶 6.4 克(0.075 克分子)溶于苯(30 毫升)中, 在水浴上回流 3 小时。用 2N 盐酸提取, 盐酸溶液用碳酸钠碱化, 生成的油状物用苯提取, 苯溶液經水洗、硫酸钠干燥后蒸去苯, 将剩余物减压蒸馏, 产物为极淡黄色的稠厚液体, 沸点 230°C/0.9 毫米, 产量 10 克(94%)。

分析 C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS

計算值, % C 71.15; H 7.4; N 7.9; S 9.0

实驗值, % C 71.2; H 7.4; N 7.9; S 9.0

将游离碱溶于乙醇中, 加入 60% 过氯酸水溶液, IVa 之过氯酸盐成油状物析出, 在冰箱中放置后变为固体。用乙醇重结晶后熔点 133—134°C.

分析 C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS · HClO<sub>4</sub>

計算值, % C 55.4; H 6.0; N 6.2; Cl 7.8

实驗值, % C 55.7; H 5.8; N 6.4; Cl 7.7

**N-( $\beta$ -苯硫乙基)- $\beta'$ -哌啶基丙酰基苯胺(IVb)**

从化合物 IIIb 开始, 用与上述相似方法制得。回流时间 4 小时, 产率 87%, 产物为近乎无色(略带极淡黄色)的稠厚液体, 沸点 248°C/1.3 毫米。

分析  $C_{22}H_{28}N_2OS$

计算值, % C 71.7; H 7.7; N 7.6; S 8.7

实验值, % C 71.6; H 7.9; N 7.4; S 8.8

过氧酸盐用乙醇重结晶, 熔点 111.5—112.5°C。

分析  $C_{22}H_{28}N_2OS \cdot HClO_4$

计算值, % C 56.3; H 6.2; N 6.0; Cl 7.6

实验值, % C 56.5; H 5.7; N 6.1; Cl 7.6

**N-( $\beta$ -苯硫乙基)- $\gamma$ -哌啶基丁酰基苯胺(IVc)**

回流时间 4 小时, 产率 61%。产物为淡黄色稠厚液体, 沸点 256°C/1.4 毫米。

分析  $C_{23}H_{30}N_2OS$

计算值, % N 7.3; S 8.4

实验值, % N 7.3; S 8.4

过氧酸盐用 95% 乙醇重结晶, 为白色片状结晶, 熔点 173—174°C。

分析  $C_{23}H_{30}N_2OS \cdot HClO_4$

计算值, % C 57.2; H 6.5; N 5.8; Cl 7.3

实验值, % C 56.95; H 6.3; N 5.8; Cl 7.2

将游离胺溶于无水乙醚, 加入氯化氢乙醚溶液, 获得白色固体的盐酸盐。用乙酸乙酯重结晶后为白色羽簇状结晶, 熔点 149.5—150.5°C。

分析  $C_{23}H_{30}N_2OS \cdot HCl$

计算值, % C 65.9; H 7.5; N 6.7; Cl 8.5

实验值, % C 65.6; H 7.5; N 6.6; Cl 8.3

**N-( $\beta$ -对氯苯硫乙基)-哌啶基乙酰基苯胺(IVd)**

回流时间 3.5 小时, 冷后用盐酸酸化, IVd 盐酸盐之白色固体即析出, 近于理论产率。用乙酸乙酯-乙醇重结晶后熔点 149—151°C。

分析  $C_{21}H_{25}N_2OClS \cdot HCl$

计算值, % C 59.3; H 6.2; N 6.6; Cl 16.7

实验值, % C 59.2; H 6.3; N 6.4; Cl 16.6

将此盐酸盐溶于水中, 用碳酸钠碱化, 析出游离碱。用石油醚(沸点 60—90°C)重结晶后熔点 53—55°C。

分析  $C_{21}H_{25}N_2OClS$

计算值, % C 64.85; H 6.5; N 7.2; Cl 9.1

实验值, % C 65.1; H 6.6; N 7.6; Cl 9.0

游离碱溶于乙醇中, 加入过量 *d, l*-苹果酸的乙醇溶液, 挥发至干, 用乙醚洗去过量的苹果酸。将得到的苹果酸盐用乙酸乙酯-乙醇重结晶, 熔点 126—128°C。

分析  $C_{21}H_{25}N_2OClS \cdot C_4H_6O_5$

计算值, % C 57.4; H 6.0; N 5.4

实验值, % C 56.9; H 6.1; N 5.4

过氧酸盐用乙醇重结晶后熔点 147—148°C.

分析  $C_{21}H_{25}N_2OClS \cdot HClO_4$

计算值, % C 51.5; H 5.35; N 5.7; Cl 14.5

实验值, % C 51.15; H 5.3; N 5.7; Cl 14.5

### N-(β-对氯苯硫乙基)-γ-哌啶基丁酰基苯胺(IVe)

回流时间 5 小时。冷后,用盐酸酸化, IVe 盐酸盐成油状物析出,冷却并括擦后结晶。产率 60%。用乙酸乙酯-乙醇重结晶后熔点 158—160°C.

分析  $C_{23}H_{29}N_2OClS \cdot HCl$

计算值, % C 60.9; H 6.7; N 6.2; Cl 15.6

实验值, % C 61.2; H 6.7; N 6.4; Cl 15.6

过氧酸盐用乙醇重结晶后为白色长针状结晶,熔点 166—167°C.

分析  $C_{23}H_{29}N_2OClS \cdot HClO_4$

计算值, % C 53.4; H 5.8; N 5.4; Cl 13.7

实验值, % C 53.4; H 5.9; N 5.7; Cl 13.8

**致谢：**药理试验采唐希灿等同志所作,本所分析室诸同志代作微量分析,殷敦祥同志参加技术工作;特此表示深切谢意。

### 参 考 文 献

- [1] 宗汝实、嵇汝运：氯丙噻裂环类似物的合成,化学学报,1963, **29**, 8.
- [2] Dahlbom, R. and Ekstrand, T.: 10-Aminoacylphenothiazines I. Aminoacetyl and Aminopropionyl Derivatives. *Acta Chem. Scan.*, 1951, **5**, 102.
- [3] Dahlbom, R. and Ekstrand, T.: 10-Aminoacylphenothiazines II. Aminobutyryl Derivatives. *ibid.*, 1952, **6**, 1285.
- [4] Blicke, F. F. *et al.*: The Action of Heat on γ-Alkoxybutyryl Chlorides. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, **63**, 2488.
- [5] Cassell, R. T. and Kushner, S.: N-benzyl-β-halopropionamides. *U. S. Pat.* 1951, 2,569,288.
- [6] 唐希灿、金国章、胥 彬：氯丙噻裂环类似物的神经药理作用,药学报,1963, **10**, 30.

## THE SYNTHESIS OF SOME PIPERIDINO-ACYL ANILIDES WITH MARKED LOCAL ANESTHETIC ACTIVITY

TSUNG JU-SHIH AND KYI ZU-YOONG

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

### ABSTRACT

In a previous paper, it was reported by the present authors that certain N-[ $\beta$ -(*p*-chlorophenylmercapto)-ethyl]- $\beta'$ -dialkylaminopropionanilides were found to have pronounced local anesthetic activity, the most potent one, N-[ $\beta$ -(*p*-chlorophenylmercapto)-ethyl]- $\beta'$ -piperidino-propionanilide, being comparable to cinchocaine in potency. In the present work, a series of N-( $\beta$ -phenylmercaptoethyl) and N-[ $\beta$ -(*p*-chlorophenylmercapto)-ethyl]- $\beta'$ -piperidino-acyl anilides has been synthesized to see whether more potent local anesthetics could be found.

N-( $\beta$ -phenylmercaptoethyl)-aniline and N-[ $\beta$ -(*p*-chlorophenylmercapto)-ethyl]-aniline were acylated with chloroacetyl chloride,  $\beta$ -chloropropionyl chloride or  $\gamma$ -chlorobutyryl chloride respectively. The desired compounds (IVa—e) were obtained by treating the chloroamides thus formed (IIIa—e) with piperidine.

Pharmacological examinations revealed that compounds IVa—e had marked local anesthetic activity but none were as active as cinchocaine.

The chloroamides IIIa—f which bear some structural relationship to the anticonvulsant hibicon (V) proved to be devoid of anticonvulsant activity.