〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
100 (3) 280-288 (1980)

鎮痛剤の合成研究 (第 8 報¹⁾) 2-Aminomethyl-3-anilino-2-cyclohexen-1-one 誘導体の還元について

加藤武司, 川井清尚, 澤 陽一²⁾

武田薬品工業株式会社中央研究所医薬研究所²⁾

Studies on the Syntheses of Analgesics. VIII.¹⁾ On the Reduction of 2-Aminomethyl-3-anilino-2-cyclohexen-1-ones

TAKESHI KATO, KIYOHISA KAWAI, and YOICHI SAWA²⁾

Medicinal Research Laboratories, Central Research Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.²⁾

(Received August 10, 1979)

In a search for new synthetic non-narcotic analgesics, the reduction of 2-aminomethyl-3-anilino-2-cyclohexen-1-ones (I) which had both analgesic and narcotic activities was studied. 2-Aminomethyl-3-anilinocyclohexanols (IV), (6-anilino-1-cyclohexenyl)methylamines (VI) and (2-anilinocyclohexyl)methylamines (VIII) were obtained by reduction of the corresponding I with lithium aluminum hydride. Configurations of IV and VIII were determined by analysis of the NMR spectra of IV, VIII and their acyl derivatives. 3-(2-Chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethylcyclohexanol (IVc) exhibited the most potent analgesic activity among the compounds synthesized. However, it was impossible to separate the analgesic from the narcotic activities in these compounds.

Keywords—reduction of enaminone; cyclohexylimine; cyclohexenemethylamine; cyclohexanemethylamine; aminomethylcyclohexanol; configuration; non-narcotic analgesic; lithium aluminum hydride

宮野³⁾は 2-aminomethyl-3-anilino-2-cyclohexen-1-one 誘導体, たとえば 3-(2-chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-one (A) などが, 従来の麻薬性鎮痛薬とは構造上の類似性に乏しいにもかかわらず morphine 類似の鎮痛作用を有することを発表した. これよりさき早野らは 1-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylaminomethylcyclohexanol (B) が morphine と異なり, 身体依存性をほとんど認めない中枢性鎮痛剤であることを,⁴⁾ また Herrmain らは ethyl 2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexene-1-carboxylate (C) が習慣性のない鎮痛剤であると報告するとともに化合物 C の phenyl 基と dimethylamino 基は *cis* 配位である⁵⁾ことを示した. そこで A 関連化合物について carbonyl 基と二重結合の有無, aminomethyl 基と anilino 基の *cis*, *trans* 配位および anilino 基の塩基性などが鎮痛活性にどのような影響を示すかを調べるにより, 鎮痛活性を保持し, かつ身体依存性のない非麻薬性鎮痛活性物質が得られるのではないかと考え, 本研究を開始した. まず A 関連化合物の還元反応を検討し, 生成物の立体化学的考察を行うとともに鎮痛活性をしらべた.

これまで enamine や enaminone の還元についてはいろいろ報告されているが,⁶⁾ 3-anilino-2-propen-1-one 誘導体あるいは enaminone の Mannich 塩基誘導体の還元に関する報告は見あたらない.

一般に enamine の還元は過塩素酸などの酸を加え, imonium 塩として水素化アルミニウムリチウム (LiAlH₄) で行なわれている例^{6b)}が多いが, その他に LiAlH₄ と無水塩化アルミニウム (AlCl₃) の混合物^{6c)}によるものが

1) 第 7 報: 澤 陽一, 増田 亨, 堀 幹夫, 藤村 一, 薬誌, **96**, 401 (1976).

2) Location: 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka, 532, Japan.

3) 宮野成二, 安倍宣博, 日本薬学会第 94 年会講演要旨集, II 分冊, 仙台, 1974 年 4 月, p. 2.

4) a) 早野泰造, 日薬理, **65**, 604 (1969); b) 河原慶昌, 中村光日女, 加藤 靖, 鈴木秀雄, 松熊美知, 基礎と臨床, **6**, 1427 (1972).

5) M. Herrmain, W. Steinbrecher, W. Heldt, *Arzneimittel Forsch.*, **20**, 977 (1970).

6) a) A.G. Cook, "Enamines," Mercel Dekker, Inc., New York, 1969, pp. 428-434; b) D. Cabaret, G. Chanviere, Z. Welvart, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4109; c) J.W. Lewis, P.P. Lynch, *Proc. Chem. Soc.*, **1963**, 19.

Chart 1

ある。一方 enaminone 誘導体については酸化白金を触媒とする接触還元,^{6d)} あるいは LiAlH_4 による還元^{6e)} が報告されている。

まず Rynbrandt ら^{6d)} の方法を参考にして enaminone の二重結合を還元する目的で 3-(4-methylanilino)-2-piperidinomethyl-2-cyclonexen-1-one をエタノール中酸化白金を触媒として水素圧 4.0 kg/cm^2 で室温 -50° あるいは水素圧 100 kg/cm^2 で室温下、接触還元を試みたが原料回収に終わった。また水素化ホウ酸ナトリウム (NaBH_4) による carbonyl 基の還元を試みたがこれも原料回収に終わった。すなわちこれらの還元方法では目的は達せられないと思われた。

そこで Walker^{6e)} が enaminone 誘導体を LiAlH_4 で還元して β -aminoketone 体を得ていることから、3-anilinocyclohexanone 体 (II') を得る目的で 3-anilino-2-dimethylaminomethyl-2-cyclohexen-1-one (Ia) を LiAlH_4 で還元した。すなわちエチルエーテル中で 3 モルの LiAlH_4 と加熱還流して得た油状物をアルミナクロマトグラフィーにより精製して淡黄色油状物 2 種をそれぞれ 42% および 8% の収率で単離した。前者の赤外吸収 (IR) スペクトル (film) は 3250 cm^{-1} に NH 基, 1665 cm^{-1} に $\text{C}=\text{C}$ に由来する吸収を示し、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (CCl_4) で 4.00δ に anilino 基のつけ根のプロトン, 4.40δ に $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$, そして 5.62δ にオレフィンプロトンがそれぞれ 1H 相当の multiplet として観測されることから、本品を N,N-dimethyl(6-anilino-1-cyclohexenyl)methylamine (VIa) と推定した。一方後者は IR スペクトル (film) で 3400 および 3250 cm^{-1} に OH および NH 基の吸収を認めるが, 1650 cm^{-1} 前後の吸収が認められないこと, NMR スペクトル (CCl_4) で 3.35δ に OH 基のつけ根のプロトンが 1H 相当の multiplet として観測され、さらにその二塩酸塩の元素分析値が $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ に一致したことから 3-anilino-2-dimethylaminomethylcyclohexanol (IVa) と推定した。すなわちこの還元では目的とした II' は得られなかった。

一方 3-anilino-5,5-dimethyl-2-dimethylaminomethyl-2-cyclohexen-1-one (Ib) を Ia と同様に還元して得られた油状物の IR スペクトル (film) は 1655 cm^{-1} に強い吸収を示した。この吸収は N-cyclohexylideneaniline に認められる $\text{C}=\text{N}$ の吸収 (1658 cm^{-1})⁷⁾ と考えられるので、この油状物を再度エチルエーテル中 LiAlH_4 で還元すると, 1655 cm^{-1} の強い吸収は消失して $\text{C}=\text{C}$ にもとづくと考えられる弱い吸収だけになり、新たに 3300 cm^{-1} に NH 基の吸収を示した。このものを減圧蒸留したのち塩酸塩とし結晶化させた。この結晶は NMR スペクトルから N,N-dimethyl(2-anilino-4,4-dimethylcyclohexyl)methylamine (VIIIb) と N,N-dimethyl(6-anilino-4,4-dimethyl-1-cyclohexenyl)methylamine (VIb) の塩酸塩の混合物 (4:1) と推定された。両者を再結晶法で分離できなかったため、混合物のまま酸化白金を触媒として常温常圧で接触還元を行ない, VIIIb の塩酸塩を Ib から 35% で得た。

VIb はアリル型アミン ($=\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}$) の部分構造を持つので、二重結合への水素添加と加水素分解⁸⁾ が同時に起る可能性がある。そこで加水素分解の割合が低いと言われている酸化白金⁹⁾ を用いたが、前記混合物の還元後に得られた結晶の収率が 72% (重量比) と低く、かつ VIIIb が容易に分離されることから VIb は加水素分解されたと考えられる。これは 1-[4,4-dimethyl-6-(3-methylanilino)-1-cyclohexenyl]methylpiperidine (VIe) の

6) d) R.H. Rynbrandt, F.L. Schmidt, *J. Med. Chem.*, **14**, 54 (1971); e) G. Walker, *J. Org. Chem.*, **27**, 4227 (1962).

7) H. Saito, K. Nukada, *Tetrahedron*, **22**, 3313 (1966).

8) W.H. Hartung, R. Simonof, "Organic Reactions," Vol. 7, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1953, p. 263.

9) 西村重夫, 有合化, **19**, 499 (1961).

Chart 2

酸化白金を触媒とする接触還元で目的とする cyclohexylmethylpiperidine 体 (VIIIf) が得られなかったことから確かめられた。

VIIIb の構造は一塩酸塩の IR スペクトル (KBr) で 3370 cm^{-1} に NH 基の吸収が認められること, NMR スペクトル (CCl_4) で 3.65δ に anilino 基のつけ根のプロトンが multiplet, 5.72δ に $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ が broad singlet でそれぞれ 1H に相当するシグナルとして観測され, 元素分析値も一致したことから確認した。したがって Ib の最初の LiAlH_4 による還元で得られた油状物の主成分は予想したように N-(5,5-dimethyl-2-dimethylamino-methylcyclohexylidene)aniline (VIIb) と考えられ, 1655 cm^{-1} の強い吸収は $\text{C}=\text{N}$ に由来することがわかった。

Ic についても同様に還元し, Ib の場合と異なり直ちにアルミナクロマトグラフィーで精製すると, IR スペクトル (film) で 1665 cm^{-1} に強い吸収を示すことから, 2-chloro-N-(5,5-dimethyl-2-piperidinomethylcyclohexylidene)aniline (VIIc) が主成分と推定される油状物および 3-(2-chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethylcyclohexanol (IVc) 塩酸塩をそれぞれ約 33 および 8.9% で得た。VIIc の塩による結晶化を試みたが,

いずれも分解して成功しなかった。例えばエタノール中 VIIc の picrate の生成¹⁰⁾を試みたが、5,5-dimethyl-2-piperidinomethylcyclohexanone (X) の picrate を得たにとどまった。

LiAlH₄ に AlCl₃ を添加した場合、LiAlH₄ 単独と比較して還元能力が変わってくるということが知られている。¹¹⁾ そこで I のような enaminone が LiAlH₄-AlCl₃ の還元に対し、LiAlH₄ と異なるかどうか調べるために Ic の LiAlH₄-AlCl₃ による還元を行なった。まず Ic の エーテル懸濁液に AlCl₃ (1.7 mol) および LiAlH₄ (4.4 mol) を加え加熱還流したのち処理し、VIIb と同様にさらに LiAlH₄ で還元して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、元素分析値が 1-[2-(2-chloroanilino)-5,5-dimethylcyclohexyl]methylpiperidine (C₂₀H₃₁ClN₂) に一致し、VIIb と NMR スペクトルのよく似た融点 103—105° を示す化合物 (VIIIc, 収率 22%) と融点 77—78° を示す化合物 (IXc, 収率 1.1%) の 2 種類の結晶を得た。

LiAlH₄-AlCl₃ による還元でも生成物の収率に若干の差はあるものの生成物そのものについて LiAlH₄ による還元成績体と差は認められなかった。

TABLE I. (Cyclohexyl and Cyclohexenyl)methylamines

Compd.	mp (°C)	Recryst. solvent ^{a)}	Yield (%)	Formula	Analysis(%)		
					Calcd	Found	
					C	H	N
IVa	158—160	A	6.4	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O·2HCl·H ₂ O	53.10 (53.03)	8.32 8.53	8.26 8.37
IVc	189—191	A	8.9	C ₂₀ H ₃₁ ClN ₂ O·HCl	62.01 (61.81)	8.33 8.22	7.23 7.32
VIa	161—163	A	34	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ ·2HCl	59.41 (59.12)	7.98 8.05	9.24 9.24
VIId	160—162	A	7.2	C ₂₀ H ₂₉ ClN ₂ ·HCl	65.03 (64.81)	8.19 8.04	7.58 7.48
VIe	191—192	A	6.1	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ ·HCl	72.28 (71.96)	9.53 9.81	8.03 8.01
VIIf	168—169	A	5.7	C ₂₁ H ₂₉ F ₃ N ₂ ·HCl	62.60 (62.68)	7.50 7.72	6.95 7.01
VIg	162—164	A	7.1	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O·2HCl	65.90 (65.61)	7.83 7.80	6.40 6.75
VIIIb	219—221	B	35	C ₁₇ H ₂₈ N ₂ ·HCl	68.78 (68.40)	9.85 10.09	9.44 9.44
VIIIc	103—105	C	22	C ₂₀ H ₃₁ ClN ₂	71.72 (71.73)	9.33 9.36	8.36 8.21
IXc	77—78	C	1.1	C ₂₀ H ₃₁ ClN ₂	71.72 (71.52)	9.33 9.35	8.36 8.12
XIg	194—196	A	84	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₂ ·HCl	70.49 (70.23)	7.96 7.89	6.32 6.28
XIIb	216—218 ^{b)}	A	59	C ₁₉ H ₃₀ N ₂ O·HCl·1/4H ₂ O	66.45 (66.40)	9.25 9.35	8.16 8.02
XIIIb	185—187	D	68	C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O·HCl·1/2H ₂ O	66.37 (66.29)	9.47 9.25	7.74 7.78
XIVb	199—201	A	78	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O·HCl·1/2H ₂ O	67.45 (67.17)	9.16 9.26	7.49 7.38
XVb	106—109	E	44	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O·HCl·1/2H ₂ O	70.31 (70.53)	8.36 8.53	6.83 6.67
XVIb	222—224 ^{b)}	A	84	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ ·2HCl·H ₂ O	60.15 (60.36)	9.56 9.31	7.38 7.34

a) A: AcOEt; B: H₂O; C: hexane; D: acetone; E: Et₂O-MeOH.

b) Decomposition.

10) L.A. Neiman, V.I. Mainmind, M.M. Shemyakin, *Izv. Akad. Nauk SSSR. Khim. Nauk*, **1962**, 1498 [*C.A.*, **58**, 2399 c (1963)].

11) L.F. and M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, p. 595.

Id—g についても同様に還元を行ない (Table I), cyclohexenylmethylamine 体 (VId—g) を得たが収率は悪かった. 低収率の原因の 1 つとして生成物 VII が不安定で後処理中に加水分解をうけることがあげられる. 例えば If の場合, 加水分解をうけて生成したと考えられる X が 22% の収率で単離されている. なお一般的に cyclohexylideneaniline は不安定であることが知られている.¹²⁾

以上の成績は Mannich 塩基を有する 3-anilino-2-en-1-one ($C_6H_5NH-C=C-C=O$) の部分構造を有する enamino-one の還元では従来知られている酸化白金を触媒とする接触還元による二重結合の還元^{6d)} や $NaBH_4$ による carbonyl 基の還元は進行しなかったことを示し, 一方 $LiAlH_4$ による還元でも, ややおもむきを異にし, 化合物の構造により多少のちがいは見られるが, I の carbonyl 基はアルコール体ないしメチレン基まで還元が進行することを示した.

つぎにこの還元反応の進み方を原料化合物と生成物の関係から考察した. まず考えられる I の還元様式を Chart 2 に示した. 一般に $C_6H_5NH-C=C$ のような enamine は二重結合がほかの基に共役しているときに可能で, 共役していないときは phenylimine 体 ($C_6H_5N=C$) として存在する.¹³⁾ したがって I の場合まず carbonyl 基が還元されると二重結合の移動をおこし, III' あるいは脱水反応をともなつて V へ変化すると考えられる. III' の imino 基が還元されたものが IV である. V へは aluminium hydride の付加がおこるが, これには 1, 2-および 1,4-付加の 2 つの方向があり競合的と考えられる.¹⁴⁾ Ia の場合は Va の 1,2-付加が優先的に起こるが, Ib—g の場合は 5 位のジメチル基の立体障害のために Vb—g の 1,4-付加が優先的に起こると考えた. すなわち, 1,2-付加の場合は VI が生成し, 1,4-付加の場合は VII' を経て VII に変化する. したがって Ib—g では VII が主成分となり, VIIb,c が単離されたが, VIId—g では VII の不安定性のため分解がおこり主生成物ではない VId—g が単離された.

つぎに anilino 基の塩基性の生理活性におよぼす影響を調べるため, また IV あるいは VIII の立体配位をきめるため, これら還元成績体のアシル誘導体を合成した. すなわち Schotten Baumann 法により VIg を acetyl chloride と処理してアセチル体 (XIg) に, また VIIIb を acetyl chloride, propionic anhydride, cyclopropylcarbonyl chloride および benzoyl chloride と処理して VIIIb のアセチル体 (XIIb), プロピオニル体 (XIIIb), シクロプロピルカルボニル体 (XIVb) およびベンゾイル体 (XVb) に導いた (Table I). IVa を acetic anhydride と 60° に加熱すると容易に O,N-ジアセチル体 (XVIIa) を生成したが, IVc は acetic anhydride と 80—90° に加熱しても O-アセチル体 (XVIIIc) のみを与え, acetyl chloride ではじめて O,N-ジアセチル体 (XIXc) を与えた. VIIIb のアセチル体 (XIIb) を $LiAlH_4$ で還元して N-エチル体 (XVIb) とした.

IV, VIII およびアシル誘導体の NMR スペクトルデータを Table II に示した.

まず IVc の立体構造を推定した (Fig. 1). 1 位のプロトン (C^1-H) は 3.64 δ に double doublet で観測され, その結合定数は 4 および 12 Hz であるから, それぞれ axial 水素と equatorial 水素の結合定数 (J_{ax-eq}) およ

Chart 3

12) J.R. Bull, D.G. Hey, R.D. Meakins, (Mrs) E.E. Richards, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 2077.

13) a) D.L. Ostercamp, *J. Org. Chem.*, **35**, 1632 (1970); b) W. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2873 (1956).

14) H. Handel, J.L. Pierre, *Tetrahedron*, **31**, 2799 (1975).

TABLE II. NMR Spectra of Cyclohexanols (IV), Cyclohexylamines (VIII) and Acyl Derivatives (δ)

Compd. ^{a)}	R ₁	R ₃	Solvent ^{b)}	C ¹ -H	C ³ -H	C ⁵ -CH ₃	C ² -CH ₂ -R ₂
IVa	OH	H	A	3.35 (m)			2.18, 2.71 (2H, J_{AB} =14 Hz)
IVc	OH	H	B	3.64 (dd, J =4, 12 Hz)		0.97, 1.12	2.38, 2.84 (2H, J_{AB} =14 Hz)
XVIIa	OAc	Ac	A	4.93 (dd, J =5, 13 Hz)			2.54, 2.96 (2H, J_{AB} =15 Hz)
XVIIIc	OAc	H	B	4.72 (dd, J =5, 12 Hz)		0.94, 1.17	2.64, 2.98 (2H, J_{AB} =15 Hz)
XIXc	OAc	Ac	B	4.89 (dd, J =5, 13 Hz)		0.98, 1.07	2.78, 3.12 (2H, J_{AB} =14 Hz)
VIIIb	H	H	B		3.65 (m)	0.94, 1.03	2.82 (1H, dd, J =8, 11 Hz)
VIIIc	H	H	A		3.68 (m)	0.94, 1.06	2.95 (1H, dd, J =10, 12 Hz)
IXc	H	H	A		3.15 (m)	0.92, 1.05	
XIIb	H	Ac	A		4.57 (m)	0.81, 0.97	2.50 (1H, d, J =11 Hz)
XIVb	H	CO-	B		4.50 (m)	0.83, 0.97	2.38 (1H, d, J =11 Hz)

a) a: R=H, R₂=N(CH₃)₂, R₄=H; b: R=CH₃, R₂=N(CH₃)₂, R₄=H; c: R=CH₃, R₂=, R₄=2-Cl.
 b) A: CCl₄; B: CDCl₃.

Fig. 1

び J_{ax-ax}^{15} と考えられ C¹-H は axial である。つぎに 6 位のメチレンプロトン (1.69 δ) をデカップリングすると C¹-H のシグナルは doublet (J =10 Hz) へ変化した。これは C²-H との結合定数で J_{ax-ax} と考えられるので C²-H も axial である。したがって水酸基と piperidinomethyl 基は diequatorial で 1,2-*trans* 配位となる。3 位の chloroanilino 基は 5 位の axial メチル基とのこみ合いを避けるため equatorial で存在すると考えられるが,¹⁶⁾ equatorial であることはつぎのことからも推定される。すなわち IVc を O-アセチル化 (XVIIIc), さらに O,N-ジアセチル化 (XIXc) するにしたがって piperidinomethyl 基のメチレンプロトンは低磁場にシフトする (Table II)。これは piperidinomethyl 基のメチレンプロトンが acetoxyl 基と acetylanilino 基の両方に影響をうける位置であることを示し,¹⁷⁾ chloroanilino 基が equatorial 配位とすれば説明できる。したがって IVc は水酸基, piperidinomethyl 基および chloroanilino 基がすべて equatorial 配位の 1,2-*trans*-2,3-*trans* 配位である。

つぎに VIIIb の立体構造を推定した (Fig. 1)。まず C²-H (2.22 δ) をデカップリングすると 3.65 δ に multi-

- 15) J.A. Pople, W.G. Schneider, H.J. Bernstein, "High Resolution Nuclear Magnetic Resonance," McGraw-Hill, New York, 1959, pp. 193-197.
- 16) E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal, G.A. Morrison, "Conformational Analysis," John Wiley and Sons, Inc., New York, 1965, pp. 50-53.
- 17) 大木道則, 後藤俊夫, 通 和夫, "実験化学講座続 12 巻, 核磁気共鳴吸収," 日本化学会編, 丸善, 東京, 1967, p. 265.

plet で観測されていた C^3-H は double doublet ($J=4, 10$ Hz) へ変化し、同時に 2.82δ に double doublet ($J=8, 11$ Hz) で観測されていたシグナルは complex doublet ($J=6$ Hz) へと変化した C^3-H の 10 Hz の結合定数は J_{ax-ax} と考えられるので C^3-H は axial である。また 2.82δ のシグナルは aminoethyl 基のメチレンのうちの 1 個である。つぎに VIIIb と同じ配位と考えられる、N-シクロプロピルカルボニル体 (XIVb) の C^4-H (1.19δ) をデカップリングすると C^3-H は doublet ($J=4$ Hz) で観測された。これは C^2-H との結合定数で J_{ax-eq} と考えられるので C^2-H は equatorial となる。したがって VIIIb は dimethylaminomethyl 基が axial そして anilino 基が equatorial の 1,2-*cis* 配位である。また VIIIb と同じように 2.95δ に double doublet で 1 H 分に相当するシグナルが観測される VIIIc は VIIIb と同じ 1,2-*cis* 配位と考えられる (Table II)。そして VIIIc の異性体で 2.8δ 前後に 1 H 分のシグナルが認められない IXc は逆の 1,2-*trans* 体と考えられ、VIIb,c の還元では *cis* 体 (VIIb,c) が比較的選択的に得られた。

合成した化合物の鎮痛活性については別に報告する予定であるが、作用は phenylquinone または acetic acid による writhing 法でしらべた。試験した化合物のうち最も活性の強かった化合物は IVc で codeine phosphate よりやや弱い活性を示した。他の化合物もそれぞれある程度の鎮痛活性を示したが、特に活性を強く発現するための特徴的基本構造を見い出すことはできなかった。また anilino 基のアシル体の作用発現にも一般性はなく、例えば XIIb—XVIb では VIIIb より活性が低下したのに対し、XIg では逆に VIg より強化され、anilino 基の塩基性と鎮痛活性との相関性のうすいこともわかった。

実 験 の 部¹⁸⁾

3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-2-cyclohexen-1-one (Ia) の還元 Ia (7.82 g, 32 mmol) と乾燥エーテル (100 ml) の混液に $LiAlH_4$ (3.6 g, 96 mmol) を加え、かき混ぜながら 8 hr 加熱還流した後、氷冷下 AcOEt および 水を加えて分解。エーテル層を分取。水洗後 K_2CO_3 で乾燥。溶媒留去して油状物 7.1 g を得。アルミナクロマトグラフィー (150 g, 直径 3.5 cm $\times$ 15 cm) に付し、 C_6H_6 -ligroin (1:1) 溶出部に N,N-dimethyl(6-anilino-1-cyclohexenyl)methylamine (VIa) 3.3 g (42%) および 3-anilino-2-dimethylaminomethylcyclohexanol (IVa) 0.7 g (8%) を油状物として得。IVa, IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 3400 (OH), 3250 (NH). VIa, IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 3250 (NH), 1665 (C=C); NMR (CCl_4) δ : 2.15 (6H, s, N (CH_3)₂), 2.62, 2.92 (each 1H, AB type q, $J_{AB}=10$ Hz, C^1-CH_2N), 4.00 (1H, m, C^6-H), 4.40 (1H, m, NH). 5.62 (1H, m, C^2-H). IVa および VIa を EtOH に溶かし、濃塩酸 0.6 g および 3.3 g をそれぞれに加えたのち濃縮乾固。AcOEt-MeOH から再結晶してそれぞれ無色プリズム晶および無色針状晶として IVa $\cdot 2HCl \cdot H_2O$ (0.7 g, 6.4%) および VIa $\cdot 2HCl$ (3.3 g, 34%) を得 (Table I)。

N,N-Dimethyl(2-anilino-4,4-dimethylcyclohexyl)methylamine (VIIIb) $LiAlH_4$ (23.0 g 0.61 mol) を乾燥エーテル (600 ml) に懸濁し、氷冷下かき混ぜながら Ib (50 g, 0.18 mol) を少量ずつ加えた後、 15 hr 加熱還流。氷冷下 AcOEt および $(NH_4)_2SO_4$ 水溶液で分解。エーテル層を分取。水洗。 K_2CO_3 で乾燥後濃縮して赤褐色油状物 48 g を得。IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 1655 (C=N, C=C). 20 g を乾燥エーテル (300 ml) に溶かし、かき混ぜながら $LiAlH_4$ (4.4 g, 0.11 mol) を少しずつ加え、 1.5 hr 加熱還流。前項と同様に処理して黄色油状物 19.5 g を得。減圧蒸留し bp $150-163^\circ$ (1 mmHg) の画分をあつめた。収量 13.5 g. IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 3300 (NH), 1655 (C=C). EtOH (100 ml) に溶かし濃塩酸 4.9 g を加えて濃縮乾固。AcOEt-Me₂CO を加えてろ取 (11 g) した後 MeOH (60 ml) に溶かし、 PtO_2 (0.8 g) を加え常温常圧で水素添加 (約 10 mmol の H_2 を吸収)。触媒をろ別後 MeOH を留去。残留物を水から再結晶。無色針状晶として VIIb $\cdot HCl$ を得。収量 7.9 g (35%). mp $219-221^\circ$. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3370 (NH)。

3-(2-Chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-one (Ic) の還元 1) $LiAlH_4$ 法: $LiAlH_4$ (7.8 g, 0.21 mol) を乾燥テトラヒドロフラン (THF) (40 ml) に懸濁し、氷冷下かき混ぜながら Ic (20 g, 58 mmol) の THF (100 ml) 溶液を滴下した後 $50-55^\circ$ で 8 hr かき混ぜた。AcOEt で分解後、飽和 $(NH_4)_2SO_4$ 溶液を加えて THF 層を分取。溶媒を留去して得た 17.4 g の淡黄色油状物をアルミナクロマトグラフィー (300 g, 直径 4 cm $\times$ 25 cm) に付し、ligroin- C_6H_6 (10:1) 溶出部に 3-(2-chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethylcyclohexanol (IVc) 3.2 g (16%) および 2-chloro-N-(5,5-dimethyl-2-piperidinomethylcyclohexylidene) aniline (VIIc) が主成分である油状物 6.3 g (約 33%) を得。IVc を EtOH (20 ml) に溶かし、濃塩酸 1.0 g を加えて濃縮乾固。AcOEt-MeOH から再結晶して IVc $\cdot HCl$ を淡黄色針状晶として得。収量 2.0 g (8.9%). mp $189-191^\circ$. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3375 (OH), 3225 (NH). MS m/e : 350 (M^+), 332 (M^+-18). VIIc, IR ν_{max}^{film} cm^{-1} : 1665

18) 融点 (ガラス毛細管法) はすべて未補正。IR は EPI-S2 型 (日立製) で測定。MS は RMS-4 型 (日立製) で測定。NMR は R-20 型 (日立製) および XL-100 (Varian Associates) を使用し、 $Si(CH_3)_4$ を内部標準とし化学シフト値は δ 値で示した。なおつぎの略号を使用した。s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, b=broad.

(C=N). VIIc (0.6 g) と picric acid (0.6 g) を EtOH (8 ml) に溶かし室温に静置し析出する黄色プリズム晶をろ取. 収量 0.4 g. mp 144—146°. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1700 (C=O). 常法により遊離塩基とし hexane から再結晶して 5,5-dimethyl-2-piperidinomethylcyclohexanone (X) を得. 収量 0.13 g. mp 55—56°. Anal. Calcd C₁₄H₂₃NO: C, 75.28; H, 11.28; N, 6.27. Found: C, 75.29; H, 11.22; N, 6.26.

2) LiAlH₄ + AlCl₃ 法: Ic (38 g, 0.11 mol), 乾燥エーテル (700 ml) の混合物をかき混ぜながら AlCl₃ (24.5 g, 0.18 mol) および LiAlH₄ (21 g, 0.55 mol) を加えた後, 3 hr 加熱還流. 氷冷下 AcOEt で分解し, 飽和 NH₄Cl 溶液 (200 ml) を加えてエーテル層を分取. エーテル層を水洗, K₂CO₃ で乾燥後濃縮して得た 35 g の油状物を再度エーテル (400 ml) に溶解. LiAlH₄ (4.0 g, 0.11 mol) を加え, かき混ぜながら 3 hr 加熱還流後, 前項の通り処理して暗褐色油状物 32 g を得た. シリカゲルクロマトグラフィー (220 g, 直径 4 cm × 40 cm) に付し C₆H₆ 溶出部に得た結晶を hexane から再結晶して 8.0 g (22%) の 1,2-*cis*-1-[2-(2-chloroanilino)-5,5-dimethylcyclohexyl]methylpiperidine (VIIIc) および 0.4 g (1.1%) の 1,2-*trans* 体 (IXc) をそれぞれ無色針状晶で得 (Table I). VIIIc, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3250 (NH). IXc, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3275 (NH).

2-Aminomethyl-3-anilino-2-cyclohexen-1-one (Id—g) の還元 Id—f と乾燥 THF [I の 13 倍量 (v/w)] の混合物をかき混ぜながら AlCl₃ (1.5 mol) および LiAlH₄ (3 mol) を加えた後, 3 hr 加熱還流, あるいは Ig と THF (10 v/w) の混合物に LiAlH₄ (3.5 mol) を加えて同様に 10 hr 反応した. 氷冷下 AcOEt で分解後, 飽和 (NH₄)₂SO₄ 溶液を加えて THF 層を分取. THF を留去して得た油状物を乾燥エーテル (4 v/w) に溶かし, かき混ぜながら LiAlH₄ (1 mol) の乾燥エーテル (7 v/w) 懸濁液へ滴下したのち 3 hr 加熱還流. 前項と同様に処理して得た油状物をアルミナクロマトグラフィーに付し, hexane-C₆H₆ (10:1) で溶出して得た油状物を常法により塩酸塩として再結晶し, VIId—g·HCl を得 (Table I).

1-[4,4-Dimethyl-6-(3-methylanilino)-1-cyclohexenyl]methylpiperidine (VIe) の PtO₂ による接触還元 VIe·HCl (1.4 g, 4.0 mmol) を MeOH (20 ml) に溶かし PtO₂ (0.2 g) を加え常温常圧で水素添加 (約 4 mmol の H₂ を吸収). 触媒をろ別後 MeOH を留去. 残留物に H₂O を加えアンモニアアルカリ性とし C₆H₆ で抽出. 水洗, MgSO₄ で乾燥後濃縮して赤色油状物 (0.8 g) を得. シリカゲルクロマトグラフィー (10 g) に付し, C₆H₆ で溶出して N-(2,5,5-trimethyl-2-cyclohexenyl)-3-methylaniline (0.4 g, 44%) を油状物として得. IR $\nu_{\max}^{\text{film}}$ cm⁻¹: 3375 (NH). NMR (CDCl₃) δ : 0.95 (6H, s, C⁵-CH₃ × 2), 1.76 (3H, s, C²-CH₃), 2.23 (3H, s, 3-CH₃), 3.12 (1H, m, NH), 3.85 (1H, m, C¹-H), 5.42 (1H, m, C³-H), 6.2—7.1 (4H, m, C₆H₄). Anal. Calcd C₁₆H₂₃N: C, 83.79; H, 10.11; N, 6.11. Found: C, 83.53; H, 9.98; N, 6.38.

N,N-Dimethyl[2-(N-cyclopropylcarbonylanilino)-4,4-dimethylcyclohexyl]methylamine (XIVb) VIIIb (3.0 g, 12 mmol), CHCl₃ (15 ml), K₂CO₃ (3.0 g) および水 (6 ml) の混合物に cyclopropylcarbonylchloride (2.4 g, 17 mmol) を加え室温で 2.5 hr かき混ぜた後, CHCl₃ 層を分取. CHCl₃ 層を水洗, MgSO₄ で乾燥後濃縮して得た油状物 (4.1 g) を EtOH (20 ml) に溶かし, 1 N 塩酸 (13 ml) を加え濃縮乾固. エーテル-EtOH から結晶化, AcOEt-MeOH から再結晶して XIVb·HCl を無色針状晶として得. 収量 3.35 g (78%). mp 199—201°. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640 (C=O).

N-Benzyl-N-methyl[6-(N-acetyl-3-methoxyanilino)-4,4-dimethyl-1-cyclohexenyl]methylamine (XIg), N,N-Dimethyl[2-(N-acetylanilino)-4,4-dimethylcyclohexyl]methylamine (XIIb), N,N-Dimethyl[2-(N-benzolanilino)-4,4-dimethylcyclohexyl]methylamine (XVb) N-Benzyl-N-methyl[6-(3-methoxyanilino)-4,4-dimethyl-1-cyclohexenyl]methylamine (VIg) と CH₃COCl より, VIIIb と CH₃COCl より, そして VIIIb と benzoyl chloride より前項と同様にして XIg, XIIb および XVb を得 (Table I).

N,N-Dimethyl[2-(N-propionylanilino)-4,4-dimethylcyclohexyl]methylamine (XIIIb) VIIIb (2.0 g, 7.7 mmol), propionic anhydride (1.6 g, 12 mmol) および C₆H₆ (25 ml) をかき混ぜながら 9 hr 加熱還流. 水を加えアンモニアアルカリ性とし C₆H₆ で抽出, C₆H₆ 層を水洗後濃縮して得た残留物を EtOH (20 ml) に溶かし 1 N 塩酸 (8 ml) を加え濃縮乾固. AcOEt を加えて結晶を分離後, (CH₃)₂CO から再結晶して無色針状晶の XIIIb·HCl を得. 収量 1.9 g (68%). mp 185—187°. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660 (C=O). XIIIb, NMR (CDCl₃) δ : 0.91, 1.08 (each 3H, s, C⁴-CH₃), 1.08 (3H, t, *J* = 8 Hz, CH₂CH₃), 2.27 (6H, s, N(CH₃)₂), 4.70 (1H, m, C²-H), 7.0—7.7 (5H, m, C₆H₅).

N,N-Dimethyl[2-(N-ethylanilino)-4,4-dimethylcyclohexyl]methylamine (XVIb) XIIb (2.8 g, 9.3 mmol) を乾燥エーテル (15 ml) に溶かし, LiAlH₄ (0.5 g, 13 mmol) を加え, かき混ぜながら 4 hr 加熱還流. 氷冷下水で分解, エーテルで抽出, エーテル層を水洗, K₂CO₃ で乾燥後濃縮して得た油状物を常法により塩酸塩とし, AcOEt-MeOH から再結晶して XVIb·HCl を無色針状晶として得. 収量 3.0 g (84%). mp 222—224° (decomp.). XVIb, NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (6H, s, C⁴-CH₃ × 2), 1.19 (3H, t, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃), 2.11 (6H, s, N(CH₃)₂), 3.36 (2H, q, *J* = 7 Hz, CH₂CH₃), 4.00 (1H, m, C²-H).

3-(N-Acetylanilino)-2-dimethylaminomethyl-1-cyclohexyl Acetate (XVIIa) IVa (0.24 g, 1.0 mmol) と (CH₃CO)₂O (2 ml) を 60—70° で 5 hr かき混ぜた. 水を加え, NaHCO₃ アルカリ性とし AcOEt で抽出. AcOEt 層を水洗後濃縮して得た油状物 (0.29 g) を常法により塩酸塩とし, AcOEt-MeOH から再結晶して XVIIa·HCl を無色針状晶として得. 収量 0.21 g (54%). mp 168—170°. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740, 1665 (C=O). MS *m/e*: 332 (M⁺). Anal. Calcd C₁₉H₂₈N₂O₃·HCl·1/2 H₂O: C, 60.39; H, 8.00; N, 7.41. Found: C, 60.15; H, 8.19; N, 7.30.

3-(2-Chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-1-cyclohexyl Acetate (XVIIIc) IVc (0.26 g, 0.75 mmol) と $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ (2 ml) を $80-90^\circ$ で 2 hr かき混ぜた。希アンモニア水を加え AcOEt で抽出。AcOEt 層を水洗, MgSO_4 で乾燥後濃縮して得た油状物をアルミナクロマトグラフィー (5 g) に付し, hexane-AcOEt (10:1) 溶出部に無色油状物を得 (Table II)。収量 0.20 g (67%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ cm^{-1} : 3275 (NH), 1735 (C=O)。

3-(N-Acetyl-2-chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-1-cyclohexyl Acetate (XIXc) XVIIIc (0.11 g, 0.28 mmol) と CH_3COCl (1 ml) を 5 hr 加熱還流。過剰の CH_3COCl を減圧留去, 残留物に希アンモニア水を加え AcOEt で抽出。AcOEt 層を水洗, MgSO_4 で乾燥後濃縮。残留物を hexane から再結晶して無色プリズム晶を得 (Table II)。収量 0.06 g (49%)。mp $131-134^\circ$ 。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740, 1665 (C=O)。Anal. Calcd $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$: C, 66.27; H, 8.11; N, 6.44. Found: C, 66.32; H, 8.12; N, 6.33。

謝辞 本研究の遂行と発表を許可された当社中央研究所所長 大村栄之助博士, 医薬研究所所長 森田 桂博士に深謝します。また実験に協力された今井千太郎, 勝部 進の両氏ならびに元素分析, NMR などの測定の労をとられた諸氏に感謝します。