薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
109 (11) 823-826 (1989)

ϵ -カプロラクタムから α -置換ヒドロアゼピン誘導体の合成

長坂達夫,* 古石裕治, 林 秀樹, 保田洋子, 濱口文子

東京薬科大学

Synthesis of α -Substituted Hydroazepine Derivatives from ϵ -Caprolactam

Tatsuo NAGASAKA,* Yuji KOSEKI, Hideki HAYASHI, Yoko YASUDA,
and Fumiko HAMAGUCHI

Tokyo College of Pharmacy, 1432-1 Horinouchi, Hachioji,
Tokyo 192-03, Japan

(Received June 28, 1989)

Reduction of *N*-ethoxycarbonyl- ϵ -caprolactam with sodium borohydride- H^+ in ethanol afforded 2-ethoxy-1-ethoxycarbonyl-hexahydro-1*H*-azepine in good yield, which was converted to various hexahydro-1*H*-azepine derivatives having *O*-, *N*-, *S*-, and *C*-functional groups at the α -position of the azepine ring.

Keywords— ϵ -caprolactam; sodium borohydride reduction; α -ethoxycarbamate; synthesis; α -substituted hexahydro-1*H*-azepine

環状アミンの α 位に置換基をもつ (又は融合環を有する) 誘導体は、アルカロイド、抗生物質、合成医薬品において数多く知られている。¹⁾ したがって、環状アミンの α 位に任意の置換基を導入することが意義ある研究分野となっている。我々はその観点から、市販のラクタムを用いてそのラクタムカルボニル基を化学変換して α 置換ピロリジン、ピペリジン誘導体を簡便に合成する方法を研究してきた。^{2,3)} 薬理作用を有するアゼピン化合物⁴⁾ が種々知られていることから、今回、七員ラクタム (ϵ -カプロラクタム) を出発物質として α 置換ヘキサヒドロアゼピン誘導体の合成を検討した。

検討した結果を Chart 1 に示した。 ϵ -カプロラクタム (1) をベンゼン中水素化ナトリウムの存在下クロルギ酸エチルと反応させると、 α -ケトカルバメイト (2) を 74% の収率で得た。化合物 2 の赤外吸収 (IR) スペクトルは 1760 及び 1705 cm^{-1} にカルボニル基の吸収を示し、ラクタムカルボニル基がイミドカルボニル基に活性化されているのが認められた。2 をエタノール中 0°C で水素化ホウ素ナトリウムにより酸を加えつつ還元²⁾ すると、 α -エトキシカルバメイト (3) を 78% の収率で得た。3 を水溶液中当モルの酢酸と共に 5 時間還流すると、アルデヒド (4) を定量的収率で与えた。五員及び六員の α -エトキシカルバメイトの同様の反応では α -ヒドロキシカルバメイト (5 及び 6) しか与えないが、^{3a)} 七員環では α -ヒドロキシ体 (7) が不安定で容易に開環し 4 を与えたものと思われる。

α -エトキシ体 (3) をジクロロメタン中触媒量の塩化亜鉛の存在下トリメチルシリルアジドを作用させると、定量的収率でアジド (8) を与えた。同様に塩化亜鉛を触媒として 3 にトリメチルシリルシアニドを作用させると、59% の収率で α -シアノ体 (9) を与えた。9 をリチウムジイソプロピルアミド (LDA) を塩基としてベンズアルデヒドと反応させると、アズラクトン (10, 11) を diastereomer の混合物として得た。この混合物はシリカゲルクロマトグラフィーにより分離され、先に溶出される異性体を 14%, 後から溶出される異性体を 60% 得た。両者の水素-核磁気共鳴 (^1H -NMR) スペクトルを比較すると、ベンジル位のプロトンが前者は 5.78 ppm に、後者は 5.12 ppm にそれぞれ singlet として示されるところから前者は CN 基と Ph 基が *trans* に、後者は *cis* に配位したものと考えられ、それぞれの構造を 10 及び 11 と推定した。11 を濃塩酸中一夜還流したところカルボン酸 (12) を 28% の収率で得た。

3 を酢酸中当モルのインドールと一夜反応させると α 位にインドールが導入されたカルバメイト (13) を 55%

Chart 1

の収率で得た。

アルデヒド (4) を Wittig 試薬と共にトルエン中 5 時間還流すると α, β -不飽和エステル (14) を 77% の収率で得た。14 はトルエン中水素化ナトリウムと共に加熱すると閉環し、カルバマイト (15) を 31% の収率で与えた。またアルデヒド (4) に触媒量の三フッ化ホウ素エーテラートの存在でプロパンジチオールを作用させるとチオール (16) を 73%、ジチアン (17) を 19% の収率で与えた。

化合物 (4) とアセト酢酸エチルとの縮合反応を種々の塩基の存在下試みたが、反応は複雑となり縮合物は得られなかった。これは五員及び六員のヒドロキシカルバマイト (5, 6) の場合と異なる結果となった。⁸⁾

以上をまとめると、 ϵ -カプロラクタムを出発原料として七員環状アミン (ヘキサヒドロアゼピン) の α 位に酸素、窒素、硫黄、炭素の各種官能基を導入することに成功した。

実験の部

融点は柳本微量融点装置にて測定し、未補正である。IR スペクトル、質量 (MS) スペクトル、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトル [内部標準にテトラメチルシラン (TMS) を使用] はそれぞれ日立 200-10 型分光光度計、日立 M-80 質量分析計、Varian EM-390 型核磁気共鳴装置を使用した。

1-Ethoxycarbonylhexahydro-2H-azepin-2-one (2) ϵ -Caprolactam (1, 10 g, 88.5 mmol) を無水ベンゼン (250 ml) に溶解し、NaH (4.25 g, 106 mmol) を加えて室温にて一夜攪拌後、ClCOOEt (9.6 g, 88.5 mmol) を冷却

下加え, 3 h 攪拌. 反応終了後, sat. NaHCO_3 溶液で洗浄, ついで水洗後 MgSO_4 で乾燥, 溶媒を減圧下留去すると oil を得, 蒸留にて精製し無色 oil 12.2 g (74%), bp 118°C (5 mmHg) を得た. *Anal.* Calcd $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56. Found: C, 58.59; H, 8.30; N, 7.82. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1760, 1705. MS m/z : 185 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.70 (6H, br s, $\text{CH}_2\times 3$), 2.65 (2H, br, CH_2CO), 3.80 (2H, br, CH_2N), 4.25 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2).

2-Ethoxy-1-ethoxycarbonylhexahydro-1H-azepine (3) Carbamate (2, 12.2 g, 65.9 mmol) の無水 EtOH 溶液 (200 ml) を 0°C に冷却し, これに NaBH_4 (2.50 g, 65.9 mmol) と指示薬 bromocresol green を少量加えた. $0-10^\circ\text{C}$ 内で 2 h 攪拌, その間 10 分毎に 1—2 滴の sat. HCl-EtOH 溶液を加えた. 更に同温にて sat. HCl-EtOH 溶液により pH 3 (反応液が黄色を呈したのち少量の HCl-EtOH 溶液の添加を要する) とした後, 直ちに sat. KOH-EtOH 溶液にて pH 6—7 とした (反応液は再び青色となる). 50°C 以下で減圧下溶媒を留去し, 残渣をエーテルで抽出した. 溶媒を留去後, 残渣の oil を減圧蒸留し, 無色 oil 10.97 g (78%), bp $90-92^\circ\text{C}$ (3 mmHg), を得た. *Anal.* Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 61.36; H, 9.83; N, 6.51. Found: C, 61.22; H, 9.65; N, 6.98. IR (neat) cm^{-1} : 1700. MS m/z : 215 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.25 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.30—2.50 (8H, m, $\text{CH}_2\times 4$), 2.75—3.80 (2H, m, CH_2N), 3.48 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2CH_3), 4.15 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2CH_3), 5.40 (1H, m, CHOC_2H_5).

6-Ethoxycarbonylamino-hexanal (4) Ethoxycarbamate (3, 215 mg, 1 mmol) を水 (10 ml) と AcOH (72 mg, 1.2 mmol) の混液に入れ, 5 h 還流, 冷後 NaCl で飽和して CHCl_3 (全量 200 ml) で 10 回抽出, 抽出液を NaHCO_3 溶液次いで NaCl 溶液で洗浄し, MgSO_4 で乾燥後減圧下溶媒を留去した. 蒸留により精製し, 無色 oil 186 mg (100%), bp 130°C (3 mmHg), を得た. *Anal.* Calcd $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 57.73; H, 9.15; N, 7.48. Found: C, 57.96; H, 9.37; N, 7.47. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3450, 1720. MS (CI) m/z : 188 (M^++1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.20—1.80 (6H, m, $\text{CH}_2\times 3$), 2.43 (2H, t, $J=6$ Hz, CH_2CHO), 3.15 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH_2N), 4.10 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 4.80 (1H, br, NH), 9.73 (1H, s, CHO).

2-Azido-1-ethoxycarbonylhexahydro-1H-azepine (8) Carbamate (3, 215 mg, 1 mmol) を CH_2Cl_2 (5 ml) に溶かし, TMS-N_3 (127 mg, 1.1 mmol) と ZnCl_2 (5 mg) を加え, アルゴン気流下室温で一晩攪拌. 反応溶液に CH_2Cl_2 (100 ml) を加え, 水洗後 MgSO_4 で乾燥し, 30°C 以下で溶媒を減圧下留去すると無色 oil 215 mg (100%) を得た. 本品は蒸留により分解するため精製できないが, 薄層クロマトグラフィー (TLC) (ヘキサン—アセトン 5:1) で one spot を示し, また各種スペクトルは 8 であることを示した. MS m/z : 170 (M^+-N_3). IR (neat) cm^{-1} : 2100, 1700. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.30—2.50 (8H, m, $\text{CH}_2\times 4$), 2.80—4.05 (2H, m, CH_2N), 4.20 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 5.70 (1H, m, CHN_3).

1-Ethoxycarbonylhexahydro-1H-azepine-2-carbonitrile (9) Carbamate (3, 430 mg, 2 mmol) を無水 CH_2Cl_2 (10 ml) に溶解し, 0°C に冷却, アルゴン気流下 ZnCl_2 (280 mg, 2 mmol) を加えた後, 直ちに TMS-CN (0.27 ml, 2 mmol) を約 10 min で滴下, 0°C で 1 h, 更に室温で 1 h 攪拌後, CHCl_3 (100 ml) を加えて水洗, MgSO_4 で乾燥し, 減圧下溶媒を留去した. 残渣の oil をシリカゲルカラム (Wako C-200) を用いてヘキサン—アセトン (20:1) で溶出すると 9 を 246 mg 得た. クーゲルロールにて蒸留し, 無色 oil 232 mg (59%), bp $100-102^\circ\text{C}$ (2 mmHg), を得た. *Anal.* Calcd $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 61.20; H, 8.22; N, 14.28. Found: C, 61.06; H, 8.26; N, 14.08. IR (neat) cm^{-1} : 2250, 1698. MS m/z : 196 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.30—2.50 (8H, m, $\text{CH}_2\times 4$), 3.05 (1H, m, HCHN), 3.85 (1H, m, HCHN), 4.20 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 5.05 (1H, m, CHCN).

trans- 及び cis-3-Oxo-1-phenylhexahydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]azepine-9a-carbonitrile (10 及び 11) アルゴン気流下 diisopropylamine (222 mg, 2.2 mmol) の無水 THF (5 ml) 溶液を -78°C に冷却し, これに $n\text{-BuLi}$ (1.21 mmol) を加え同温にて 20 min 攪拌. これに nitrile (9, 215 mg, 1.1 mmol) と HMPA (0.18 ml, 1 mmol) を無水 THF (0.6 ml) に溶かした溶液を注射器で滴下し, -70°C で 1 h 攪拌した. NH_4Cl 溶液で pH 7 とし, エーテルで 5 回抽出, エーテル層を水洗, MgSO_4 で乾燥し溶媒を留去すれば 396 mg の固体を得た. 本品をシリカゲルカラムにてヘキサン—アセトン (30:1) で溶出すれば, 先に 39 mg (14%) の 10 が, 後から 168 mg (60%) の 11 が得られた. 両者は各種スペクトルが酷似しているため, 立体異性体と考えられる. 10: oil. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1759. MS m/z : 256 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15—2.20 (8H, m, $\text{CH}_2\times 4$), 3.50 (1H, m, HCHN), 3.80 (1H, m, HCHN), 5.78 (s, 1H, CHPh), 7.40 (s, 5H, Ph). 11: 無色プリズム (アセトンから再結晶), mp $148-149^\circ\text{C}$. *Anal.* Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: 70.50; H, 6.28; N, 10.96. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1759. MS m/z : 256 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30—2.50 (8H, m, $\text{CH}_2\times 4$), 3.20 (1H,

m, HCHN), 3.90 (1H, m, HCHN), 5.12 (1H, s, CHPh), 7.45 (5H, s, Ph).

cis-3-Oxo-1-phenylhexahydro-1H,3H-oxazolo[3,4-a]azepine-9a-carboxylic Acid (12) Nitrile (**11**, 69 mg) に conc. HCl (5 ml) を加え, 12 h 還流, 冷後黄色結晶を濾別しシリカゲルカラムを用いて CHCl_3 -MeOH (20 : 1) で溶出して結晶を得た. アセトンから再結晶 (無色プリズム 19 mg (28%), 昇華点 200°C , を得た. *Anal.* Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 65.66; H, 6.24; N, 5.21. IR (KBr) cm^{-1} : 2950—2500, 1740, 1710. MS m/z : 230 ($\text{M}^+ - \text{COOH}$). $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -アセトン) δ : 1.36—2.45 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.90 (1H, m, HCHN), 3.82 (1H, m, HCHN), 5.33 (s, 1H, CHPh), 7.40 (s, 5H, Ph).

2-(3-Indolyl)-1-ethoxycarbonylhexahydro-1H-azepine (13) Carbamate (3,400 mg, 1.86 mmol) と indole (218 mg, 1.86 mmol) を AcOH (8 ml) に溶かし, 室温で一夜攪拌, 減圧下 AcOH を留去して残渣の赤色 oil をシリカゲルカラムを用いてヘキサン-アセトン (20 : 1) で溶出し, **13** を oil として 293 mg (55%) 得た. High MS Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z : 286.1680. Found: 286.1684. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 2475, 1670. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.40—2.67 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.86 (1H, m, HCHN), 3.75 (1H, m, HCHN), 4.23 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 5.60 (1H, m, NCH-indole), 6.90 (1H, s, indole-2 位), 7.0—7.35 (3H, m, indole-5,6,7-位), 7.80 (1H, m, indole-4 位), 8.85 (1H, br, indole-NH).

Methyl 8-Ethoxycarbonylamino-2-octenoate (14) Aldehyde (**4**, 186 mg, 1 mmol) と methyl phosphonoacetate (334 mg, 1 mmol) のトルエン (10 ml) 溶液をアルゴン気流下 5 h 還流, 減圧下溶媒を留去後, シリカゲルカラムを用いてベンゼン-アセトン (30 : 1) で溶出し **14** を oil として 187 mg (77%) を得た. IR (neat) cm^{-1} : 3340, 1720, 1700, 1658. MS m/z : 244 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.20—1.70 (6H, m, $\text{CH}_2 \times 3$), 2.20 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH=}$), 3.13 (2H, q, $J=7.5$ Hz, CH_2N), 3.70 (3H, s, OCH_3), 4.07 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 4.70 (1H, br, NH), 5.80 (1H, dt, $J=15, 1.5$ Hz, $=\text{CHCOOCH}_3$), 6.95 (1H, dt, $J=15, 7.5$ Hz, CH=CHCOOCH_3).

Methyl 1-Ethoxycarbonyl-1H-hexahydroazepine-2-acetate (15) Ester (**14**, 506 mg, 2 mmol) と NaH (4 mmol) をトルエン (10 ml) 中一夜還流, 冷後水洗, MgSO_4 で乾燥し, 溶媒を留去した後, シリカゲルカラムを用いてヘキサン-アセトン (30 : 1) で溶出し, **15** を oil として 155 mg (31%), bp 125°C (3 mmHg), 得た. *Anal.* Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: C, 59.24; H, 8.70; N, 5.76. Found: C, 59.50; H, 8.89; N, 5.47. IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1730, 1680. MS m/z : 243 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.30—1.90 (8H, m, $\text{CH}_2 \times 4$), 2.45 (2H, m, CH_2CO), 2.80 (1H, m, HCHN), 3.66 (3H, s, OCH_3), 3.67 (1H, m, HCHN), 4.13 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 4.40 (1H, m, CHN).

1-Ethoxycarbonyl-2-(3-mercaptopropyl)thio-1H-hexahydroazepine (16) と 2-(5-Ethoxycarbonylamino-pentyl)-1,3-dithiane (17) Aldehyde (**4**, 90 mg, 0.48 mmol) と propanedithiol (52 mg, 0.48 mmol) のベンゼン (50 ml) 溶液に $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を 1 滴加え室温で一夜攪拌, 水洗後 MgSO_4 で乾燥し減圧下溶媒を留去し oil を得た. この oil をシリカゲルカラムを用いてヘキサン-アセトン (20 : 1) で溶出すると, 先の fraction より **16** を 97 mg (73%), 後の fraction より **17** を 25 mg (19%) それぞれ oil として得た. **16**: IR (CHCl_3) cm^{-1} : 1680. MS m/z : 277 (M^+ , 1%), 170 ($\text{M}^+ - \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, base peak). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.30—2.10 (10H, m, $\text{CH}_2 \times 5$), 2.60 (4H, m, $\text{CH}_2\text{S} \times 2$), 3.05 (1H, m, HCHN), 3.70 (1H, m, HCHN), 4.15 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 5.05 (1H, m, NCHS). **17**: IR (CHCl_3) cm^{-1} : 3450, 1700. High MS Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}_2$ m/z : 277.1169. Found: 277.1158. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.5$ Hz, CH_3), 1.20—2.30 (10H, m, $\text{CH}_2 \times 5$), 2.86 (4H, m, $\text{CH}_2\text{S} \times 2$), 3.18 (2H, m, CH_2N), 4.03 (1H, m, SCH_2S), 4.10 (2H, q, $J=7.5$ Hz, OCH_2), 4.60 (1H, br, NH).

引用文献

- 1) A. R. Katritzky, C. W. R. Ress (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry," Vol. 1—8, Pergamon Press, Oxford, 1984.
- 2) T. Nagasaka, H. Tamano, F. Hamaguchi, *Heterocycles*, **24**, 1231 (1986).
- 3) a) T. Nagasaka, H. Tamano, T. Maekawa, F. Hamaguchi, *Heterocycles*, **26**, 617 (1987); b) T. Nagasaka, H. Hayashi, F. Hamaguchi, *ibid.*, **27**, 1685 (1988); c) T. Nagasaka, H. Yamamoto, H. Hayashi, M. Watanabe, F. Hamaguchi, *ibid.*, **29**, 155 (1989).
- 4) W. Haefely, E. Kyburz, M. Gerecke, H. Möhler, "Advances in Drug Research," Vol. 14, ed. by B. Testa, Academic Press, London, 1985, pp. 165—322.