334. 高橋西蔵, 堀 幹夫, 鶴羽 肇: 除痛剤の合成 (第 7 報)

アミノクロヘキサン誘導体について その 4

Torizo Takahashi, Mikio Hori, and Hajime Tsuruha: Syntheses of Analgesics. VII. Aminocyclohexane Derivatives. (4).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

既往の除痛剤を見ると, 母体にハロゲンを置換してその作用の増減を試み, 或いは特種な薬理効果を発現せしめている。即ち monochloroacetylmethadol¹⁾, 2-chloroprocaine²⁾, *p*-dihalomethadone³⁾ 及び chlorpromazine⁴⁾ 等のごとくである。

著者等は既に各種のアミノクロヘキサン誘導体の合成について報告した⁵⁾。今回はその中, 鎮痛作用⁶⁾の強い 1-ethyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol (I) の benzoate 及び 1-phenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol (II) にハロゲンを導入し, これが薬理作用に及ぼす影響を比較検討する目的で下述の化合物の合成を行った。

先ず (I) の benzoate において芳香酸部にハロゲンを置換した 1-ethyl-1-halobenzoyloxy-2-dimethylaminomethylcyclohexane (III) 及び (IV) は熱ベンゾール溶媒中, (I) にそれぞれ *p*-chlorobenzoyl chloride⁷⁾ 及び *m*-bromobenzoyl chloride⁷⁾ を作用せしむると目的物の塩酸塩を生ずる。

つぎに 1-bromo-2-chlorobenzene⁸⁾, 2-chloro-4-iodotoluene⁹⁾, 1-chloro-2-iodobenzene¹⁰⁾, *m*-dibromobenzene¹¹⁾ 及び *p*-dibromobenzene¹¹⁾ を原料に用いて Grignard 試薬を造り, これ等の各 1.3~1.5 mol に 2-dimethylaminomethylcyclohexanone 1 mol を反応せしめて対応する 1-halophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol (V)~(IX) を得た。ついで熱アセトン溶媒中, オキシ化合物 (II) 及び (VII) の各 1 mol に塩化ベンズイル 1.2 mol を作用せしめてエステル (X) 及び (XI) を造つた。このエステル化において溶媒として熱ベンゾールを用いると原料オキシアミン体の塩酸塩のみを生じ, 目的のエステルが得られなかつた。(X) 及び (XI) の薬理作用は原料に供した (II) 及び (VII) のそれに比し, 著しく減少する。

更にクロロホルム溶媒中, (I) 及び (II) の各 1 mol に塩化チオニル 2 mol を反応せしめて 1-クロル誘導体 (XII) 及び (XIII) を得た。これらのクロルは反応性乏しく, (XII) 及び (XIII) にそれぞれ sodium ethoxide, isopropoxide 及び dialkylamine を加え, 封管 (130°) 内で 8 時間反応せしめたが, 変化を認め得なかつた。

なお (I) の *p*-ethoxycarbonylaminobenzoate は procaine の 2 倍に相当する局所麻酔作用⁶⁾ を現わす。よつてこれと比較するため, (I) に *m*-nitrobenzoyl chloride⁸⁾ を働かせて造つた *m*-nitrobenzoate (XIV) を還元して *m*-aminobenzoate (XV) に変化し, これにクロル炭酸エチルを縮合して *m*-ethoxycarbonylamino-benzoate (XVI) を合成した。

1) S. B. Binkley et al.: J. Am. Chem. Soc. **72**, 1659(1950).

2) M. Martin: U. S. Pat. 2,450,139.

3) P. Weiss et al.: J. Am. Chem. Soc. **71**, 2650(1949); D. Shapio: J. Org. Chem. **14**, 839(1949).4) P. Viaud: J. Pharm. and Pharmacol. **6**(6), 361(1954).5) 高橋, 堀: 本誌 **74**, 52,354,1141(1954).6) 荻生, 藤村, et al.: 本誌 **74**, 1026(1954); 本誌 **75**, 336(1955).7) H. Meyer: Monatsh. **22**, 778(1901).8) Org. Syntheses **24**, 22(1944).9) 10) と同様にして得た。bp₅ 90°, 淡黄色の液体。10) M. Gomberg, L. H. Cone: Ber. **39**, 3281(1906).

11) Beilstein V, 211.

(V)	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	OH	(XII)	C ₂ H ₅	Cl
(VI)	<i>p</i> -CH ₃ - <i>m</i> -ClC ₆ H ₃	〃	(XIII)	C ₆ H ₅	〃
(VII)	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	〃	(XIV)	C ₂ H ₅	<i>m</i> -OCOC ₆ H ₄ NO ₂
(VIII)	<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	〃	(XV)	〃	<i>m</i> -OCOC ₆ H ₄ NH ₂
(IX)	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	〃	(XVI)	〃	<i>m</i> -OCOC ₆ H ₄ NHCOOC ₂ H ₅

実 験 の 部

1-Ethyl-1-*p*-chlorobenzoyloxy-2-dimethylaminomethylcyclohexane (III) (I) 1 g をベンゾール 3 cc に溶解し, これに *p*-chlorobenzoyl chloride 1.3 g をベンゾール 15 cc に溶解して加え, 混合物を油浴 (100~110°) 内で 6 時間還流, 冷後析出せる結晶を吸濾し, 酢酸エチルより再結晶, 得量 1.3 g. 無色の針晶, mp 201°. C₁₈H₂₆O₂NCl·HCl 計算値 N 3.89, 実験値 N 4.17.

1-Ethyl-1-*m*-bromobenzoyloxy-2-dimethylaminomethylcyclohexane (IV) (I) 1 g 及び *m*-bromobenzoyl chloride 1.56 g をベンゾールに溶解し, 上述 (III) と同様にして 1 時間還流, 酢酸エチル・メタノールより再結晶, 得量 1.7 g, 無色の微細針晶, mp 184°. C₁₈H₂₆O₂NBr·HCl 計算値 N 3.46, 実験値 N 3.58.

1-*p*-Chlorophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol (VII) マグネシウム 2.35 g 及び 1-chloro-4-iodobenzene 23 g を用いて Grignard 試薬を造り, 水冷, 攪拌下, これに 2-dimethylaminomethylcyclohexanone 10 g を同容積のエーテルに溶解して滴下し, ついで混合物を水浴上に 7 時間煮沸, 冷後混合物に氷片を含む 15% 酢酸または 10% 塩酸を加えて攪拌し, この際の水層を分け, 濃炭酸ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし, エーテル抽出, 抽出物を蒸留して純品を得. 得量 6.8 g. 無色の粘稠油, デシケーター中に放置すると低融点の結晶に変化する. bp_{0.04} 151°. C₁₅H₂₂ONCl 計算値 N 5.23, 実験値 N 4.94. 本品は塩酸塩を形成する. 酢酸エチル・メタノールより再結晶, 無色の結晶, mp 260°(decomp). C₁₅H₂₂ONCl·HCl 計算値 C 59.42, H 7.62, 実験値 C 59.44, H 7.57. (V), (VI), (VIII) 及び (IX) は何れも無色の油で塩酸塩は無色の結晶. そしてそれ等の合成法は本品と同様 (Table I 参照).

Table I.

物質	原料 (g)	得量 (g)	bp °C/mm (mp °C)	分子式	計算値 N	実験値 N
(V) 1- <i>o</i> -Chlorophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol	Mg 2.4, <i>o</i> -ClC ₆ H ₄ I 24, 2-dimethylaminomethylcyclohexanone 13	3.6	153/0.04 (195)	C ₁₅ H ₂₂ ONCl B·HCl	5.23 4.63	5.13 4.51
(VI) 1- <i>p</i> -Methyl- <i>m</i> -chlorophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol	Mg 1, <i>p</i> -CH ₃ - <i>m</i> -ClC ₆ H ₃ I 9.5, 2-dimethylaminomethylcyclohexanone 5	2.2	156/0.04 (206)	C ₁₆ H ₂₄ ONCl B·HCl	4.97 4.17	4.66 4.40
(VIII) 1- <i>m</i> -Bromophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol	Mg 3, <i>m</i> -Br ₂ C ₆ H ₄ 30, 2-dimethylaminomethylcyclohexanone 20	12.8	143/0.5	C ₁₅ H ₂₂ ONBr	4.48	4.19
(IX) 1- <i>p</i> -Bromophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol	Mg 2.3, <i>p</i> -Br ₂ C ₆ H ₄ 23.5, 2-dimethylaminomethylcyclohexanone 11	2	142/0.04 (253(decomp))	C ₁₅ H ₂₂ ONBr B·HCl	4.48 4.01	4.47 4.02

1-Benzoyloxy-1-phenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexane (X) (II) 25 g をアセトン 30 cc に溶解し, これに塩化ベンゾイル 3.3 g をアセトン 10 cc に溶解して加える. 混合物を水浴上に 6 時間煮沸. 冷後アセトンを留去し舍利別状の残渣に水を加えて溶解し, エーテル抽出. この場合の水層を分け, これに炭酸ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性となし, 再びエーテルと振る. 抽出物をエタノールより再結晶, 得量 2.6 g. 無色針状晶, mp 115.5°. C₂₂H₂₂ON 計算値 N 4.15, 実験値 N 4.42.

1-Benzoyloxy-1-*p*-chlorophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexane (XI) (V) 2 g 及び塩化ベンゾイル 1.2 g を (X) と同様処理する. 冷後析出せる少量の沈澱を濾別し, 酢酸エチル・メタノールより再結晶して無色針状晶 0.1 g を得た. これは mp 260°(decomp) を示し, (V) の塩酸塩である. C₁₅H₂₂ONCl·HCl 計算値 N 4.60, 実験値 H 4.43. この結晶を濾別せる濾液よりアセトンを留去し, 残渣にエーテルを加えて攪拌し, この際生ずる粉末を酢酸エチルより再結晶, 得量 2 g. 無色針状晶, mp 203°. C₂₂H₂₆O₂N·HCl 計算値 C 64.70, H 3.67, N 3.43, 実験値 C 64.65, H 6.77, N 3.71.

1-Chloro-1-ethyl-2-dimethylaminomethylcyclohexane (XII) (I) 11.5 g を 3 倍容積のクロロホルムに溶解し, 攪拌下, 0° に保ちながら, これに塩化チオニル 14.7 g を 3 倍容積のクロロホルムに溶解して滴下する. ついで混合物を水浴上に 4 時間煮沸後溶媒を留去し, 残渣を水に溶解して活性炭処理を施す. ついで水溶液をエーテルと振つて不純物を除き, この場合の水層を分け, 濃炭酸ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性となし, 再びエーテル抽出. 抽出物を蒸留して精製. 得量 3.5 g. 無色の油, bp₇ 74°. C₁₁H₂₂NCl 計算値 N 6.88, 実験値 N 7.09.

1-Chloro-1-phenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexane (XIII) (XII)と同様, クロロホルム溶媒中, (II) 10 g に塩化チオニル 11 g を加えたる後, 更に常温において 3 時間攪拌する. ついで溶媒を留去し, 残渣を水に溶解してエーテルと振る. この際の水溶液を炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ性となし, 再びエーテルで抽出. 得量 5.5 g. 無色の粘稠油, bp_{0.4} 118°. C₁₅H₂₂NCI 計算値 N 5.57, 実験値 N 5.32.

1-Ethyl-1-*m*-nitrobenzoyloxy-2-dimethylaminomethylcyclohexane (XIV) *m*-nitrobenzoyl chloride 3.4 g をベンゾール 30 cc に溶解し, これに (I) 3 g を数倍容積のベンゾールに溶解して加える. この混合物を油浴 (100~110°) 内で 1 時間反応せしめる. 冷後析出せる結晶を吸濾し, 酢酸エチル・メタノールより再結晶, 得量 5.7 g, 淡黄色柱状晶, mp 213.5°(decomp). C₁₈H₂₆O₄N₂ 計算値 N 7.55, 実験値 N 7.73.

1-Ethyl-1-*m*-aminobenzoyloxy-2-dimethylaminomethylcyclohexane (XV) (XIV) の塩酸塩 3 g をメタノール 30 cc に溶解し, これにパラジウム炭 (Pd 5%) 1 g を添加して接触還元を行うと水素 492 cc を吸収. 反応後メタノールを留去し, 残渣にナトリウム滴液を加えてアルカリ性となしエーテルで抽出. 抽出物は無色の油状物質である. 粗得量 5.2 g. これは元素分析を行わないでつぎの原料に用いた.

1-Ethyl-1-*m*-ethoxycarbonylamino-2-dimethylaminomethylcyclohexane (XVI) (XV) 0.8 g をベンゾール 15 cc に溶解し, 攪拌下, これにクロル炭酸エチル 1.2 g をベンゾール 100 cc に溶解して滴下. 10 分間放置後, 攪拌しながら混合物に濃重曹水溶液 25 cc を滴下. ついでベンゾール層を分け, 無水炭酸カリウムで脱水後, ベンゾールを留去. 油状の残渣をエーテルに溶解し, 乾燥塩酸ガスを導入して塩酸塩を得. 酢酸エチル・メタノールより再結晶, 得量 0.5 g. 無色粒状晶, mp 197°(decomp). C₂₁H₃₂O₄N₂·HCl 計算値 C 61.07, H 8.05, 実験値 C 61.28, H 7.95.

京都大学医学部薬学科

Summary

1) Application of benzoyl, *p*-chlorobenzoyl, or *m*-bromobenzoyl chloride to 1-ethyl-, 1-phenyl-, and 1-*p*-chlorophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol, afforded the corresponding benzoates. Treatment of 1-ethyl- and 1-phenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol with thionyl chloride afforded 1-chloro derivatives.

2) Grignard reagents were prepared from *o*-chlorobromobenzene, *p*-methyl-*m*-chloriodobenzene, *p*-chloriodobenzene, *m*-dibromobenzene, and *p*-dibromobenzene, these were respectively reacted with 2-dimethylaminomethylcyclohexanone, and the corresponding 1-halophenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanols were prepared.

3) *m*-Nitrobenzoate obtained by the condensation of 1-ethyl-2-dimethylaminomethylcyclohexanol and *m*-nitrobenzoyl chloride was reduced to the amino derivative and condensed with ethyl chlorocarbonate to obtain *m*-ethoxycarbonylamino derivative.

(Received July 1, 1955)