UDC 547.592.1

3. 堀 幹夫：アミノクロヘキサン誘導体について その 8 (除痛剤の合成 第 14 報*)

Mikio Hori: Syntheses of Analgesics. XIV.
Aminocyclohexane Derivatives. (8).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

Ethyl cyclohexylidenecyanoacetates (VI), obtained by the Cope condensation of cyclohexanone derivatives (V), was reacted with the Grignard reagent of phenyl bromide to form ethyl α -cyano-1-phenylcyclohexaneacetates (VII) and their decarboxylation afforded the 1-phenylcyclohexaneacetonitriles (VIII). Hydrolysis of (VIII) gave 1-phenylcyclohexaneacetic acids (XI), while the reduction of (VIII) followed by dimethylation, or the condensation of (XI) and dimethylamine followed by reduction, afforded N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexaneethylamines (X and III). 1-(1-Phenylcyclohexyl)trimethylamine (IV) was prepared by the Curtius degradation of (XI) and subsequent dimethylation.

(Received May 18, 1957)

前報に於いて著者等は N-methylmorphinan (I) 類の B 及び D 環を開環し、その第四級炭素と第三級窒素間の原子間距離を増減せしめた一連の化合物 (II) について発表した¹⁾が、今回著者は (II) を (I) 類の有効部分構造に一層近接させんとして更に N,N-dimethyl-1-phenyl-2-ethylcyclohexaneethylamine (III) 及び 1-(1-phenyl-2-ethylcyclohexyl)trimethylamine (IV) の合成を試みた。

著者は目的物の合成を 1-phenyl-2-ethylcyclohexaneacetic acid (XI-b) より誘導せんとして Chart 1 に示す合成経路を計画し、先ず cyclohexanone に依り予備実験を実施して好収率に 1-phenylcyclohexaneacetic acid (XI-a) 並びにその関連化合物を合成した。

即ち cyclohexanone (V-a) に酢酸アンモンを触媒として ethyl cyanoacetate を縮合して得られる ethyl 2-cyclohexylidene-2-cyanoacetate (VI-a)¹⁾ にベンゼン中、bromobenzene の Grignard 試薬 1 mol を附加せしめて ethyl α -cyano-1-phenylcyclohexaneacetate (VII-a) を 92% の得量で合成した。ついで ethylene glycol 中 2 mol の苛性カリと油浴中に 3 時間加熱、還流、脱炭酸を行い、1-phenylcyclohexaneacetonitrile (VIII-a) を 88% の得量で得た。本物質を更に同様にして ethylene glycol 中、苛性カリと 6 時間加熱、還流して加水分解を行い、(XI-a) を 90% の得量で合成した。

本品の確認に対しては次の諸反応を実施した。即ち (XI-a) を濃硫酸にて閉環縮合すれば 3-oxoindane-1-spiro-

* 本研究は、高橋酉蔵：除痛剤の合成 (Torizo Takahashi: Syntheses of Analgesics) の一部である。

1) S.F. Birch, G.A. Kon: J. Chem. Soc. **1923**, 2444; A.C. Cope, et al.: J. Am. Chem. Soc. **63**, 3452(1941); O. Schnider, J. Hellerbach: Helv. Chim. Acta **33**, 1437(1950).

1'-cyclohexane (XVIII) が得られる。その oxime (XIX) は mp 138° を示し既知文献²⁾ と等しい。また (VIII-a) をベンゼン中 LiAlH_4 にて還元すれば mp 84° の 1-phenylcyclohexaneethylamine (IX-a)^{3,4)} を得る。更に (IX-a) の義酸とホルマリンによるジメチル化からは N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexaneethylamine (X) を得るが、(X) はまた (XI-a) を PCl_5 と反応せしめて得られる酸塩化物 (XII-a) をジメチルアミンとベンゼン中封管内にて縮合、得られた N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexaneacetamide (XIII-a) を LiAlH_4 にて還元しても合成する事が出来た。なお (IX-a) 及び (XI-a) は既知文献による 1-phenylcyclohexanepropionic acid (XVII) の Curtius 分解反応⁵⁾、Barbier-Wieland 分解反応⁴⁾ より得た物質と混融、融点降下を認めない。

以上の結果より (V-a) と同様に 2-ethylcyclohexanone (V-b) を原料物質として ethyl cyanoacetate と Cope の縮合反応を行い、ethyl 2-(2-ethylcyclohexylidene)-2-cyanoacetate (VI-b) を合成した。ついで bromobenzene の Grignard 試薬の附加反応より ethyl α -cyano-1-phenyl-2-ethylcyclohexaneacetate (VII-b) を得、これを ethylene glycol 中、苛性カリと 3 時間還流して 1-phenyl-2-ethylcyclohexaneacetonitrile (VIII-b) を合成した。本品をベンゼン中 LiAlH_4 にて還元して好収量に 1-phenyl-2-ethylcyclohexaneethylamine (IX-b) を得た。また (VIII-b) を (VIII-a) と同様に 10 時間 ethylene glycol 中にて苛性カリと還流、

Chart 1.

加水分解を行い (XI-b) を合成した。本品は油状物質にて単離は出来なかつたが、 PCl_5 にて酸塩化物 (XII-b) とし、更にジメチルアミンとベンゼン中封管 (60°) 内に縮合して得られた N,N-dimethyl-1-phenyl-2-ethylcyclohexaneacetamide (XIII-b) を LiAlH_4 にて還元して目的物 (III) を合成した。なお (III) は (IX-b) のジメチル化からも合成した。

次ぎに (IV) の合成には (XI-b) を SOCl_2 にて酸塩化物 (XII-b) に変じ、更に NaN_3 とアセトン水溶液中にて縮合、得られた 1-phenyl-2-ethylcyclohexaneacetyl azide (XIV) を氷酢酸ついで濃塩酸により加水分解して 1-phenyl-2-ethylcyclohexanemethylamine (XV) を合成し、そのジメチル化にて目的を達した。

2) L.H. Schwarzman : J. Org. Chem. **15**, 517(1950); M. Levitz, D. Perlman, M.T. Bogert : Ibid. **6**, 105(1941).

3) W.E. Bachmann, E.J. Fornfeld : J. Am. Chem. Soc. **73**, 51(1951).

4) E.B. Carton, et al. : Ibid. **74**, 5126(1952).

なお cyclohexanone 類 (V-a)~(V-d) に対する Cope 縮合反応は (V-a)~(V-c) が容易に進行して (VI-a)~(VI-c)⁵⁾ を与えるに反し, 2 位の四級化された 2-ethyl-2-phenylcyclohexanone (V-d) は全く原料回収に終る. 然し ethyl cyanoacetate の代りに malonodinitrile⁶⁾ を用うれば 21%前後の収率で 2-(2-ethyl-2-phenylcyclohexylidene)malonodinitrile (XVI) を得る事が出来る.

終りに本研究に当り終始御指導を賜わつた高橋西蔵教授に深謝する. 又元素分析を施行せられた京大元素分析センターの諸氏に感謝する.

実 験 の 部

Ethyl 2-(2-ethylcyclohexylidene)-2-cyanoacetate (VI-b) 2-ethylcyclohexanone 58.6 g, ethyl cyanoacetate 53 g, 酢酸アンモン 4.0 g 及び氷酢酸 6.5 cc を無水ベンゼン 70 cc と共に油浴 (160°) 中 Barrett-type water separator を附して 6 時間加熱, 還流. 脱水完了後反応物を 100 cc の水にて 2 回洗浄, 乾燥 (MgSO₄) 後蒸留. bp_{0.8} 128° の無色油状物質 53 g を得. C₁₃H₁₉O₂N 計算値 N 6.33, 実験値 N 6.32.

Ethyl α-cyano-1-phenylcyclohexaneacetate (VII-a) 常法にて無水エーテル中金属 Mg 8.3 g 及び bromobenzene 54 g より Grignard 試薬を作り, 冷却, 撈拌下これに (VI-a) 55 g を無水ベンゼン 50 cc に溶解して滴加, 次いでエーテルを留去後無水ベンゼン 70 cc を加えて 8 時間加熱, 還流. 冷後氷水にて反応物を分解. 20%硫酸にて酸性として振盪後ベンゼン層を分取. 水, 食塩水各 100 cc にて洗浄後乾燥 (MgSO₄). bp_{0.5} 173° の無色油状物質 70 g を得. C₁₇H₂₁O₂N 計算値 N 5.16, 実験値 N 5.09.

Ethyl α-cyano-1-phenyl-2-ethylcyclohexaneacetate (VII-b) 金属Mg 7.0 g 及び bromobenzene 45.5 g より作れる Grignard 試薬に (VI-b) 53.5 g を無水ベンゼン 60 cc に溶解して滴加. 溶媒をベンゼンに置換し, 5 時間反応後 (VII-a) と同様に操作. bp_{0.5} 190° の無色油状物質 44 g を得. C₁₉H₂₅O₂N 計算値 N 4.68, 実験値 N 4.84.

1-Phenylcyclohexaneacetoneitrile (VIII-a) (VII-a) 53 g, 苛性カリ 21.9 g 及び ethylene glycol 122 cc を油浴 (180°) 内に 3 時間加熱, 還流. 冷後水 350 cc を加えてエーテル抽出. エーテル層を食塩水にて洗浄後乾燥 (芒硝). bp_{0.6} 148° の無色油状物質 34.3 g を得. C₁₄H₁₇N 計算値 C 84.37, H 8.60, 実験値 C 84.45, H 8.72.

1-Phenyl-2-ethylcyclohexaneacetoneitrile (VIII-b) (VII-b) 44 g, 苛性カリ 16.4 g 及び ethylene glycol 100 cc を (VIII-a) と同様に反応後処理. bp_{0.3} 153° の無色油状物質 29 g を得. C₁₆H₂₀N 計算値 C 84.53, H 9.31, 実験値 C 84.30, H 9.37.

1-Phenylcyclohexaneethylamine (IX-a) (VIII-a) 3 g を無水エーテル 30 cc に溶解してこれを LiAlH₄ 0.51 g を含む無水エーテル溶液 100 cc 中に氷冷, 撈拌下に滴加. 次いで無水ベンゼン 50 cc を加えてエーテルを留去後更にベンゼン 50 cc を加えて 3 時間加熱, 還流. 冷後氷水を加えて分解後ベンゼン層を分取. 水層をエーテル抽出してベンゼン層に合し, 溶媒を留去. 残留油分に 10%塩酸及びエーテルを加えて振盪. 水層を分取後苛性ソーダアルカリ性としてエーテル抽出. 乾燥 (K₂CO₃) 後エーテル留去. 冷所に放置して析出物を得. 石油ベンジンより再結晶. mp 84° の無色針状晶 2.9 g を得. 本品は (XVII) の Curtius 分解より得た物質と混融, 融点降下を認めない. C₁₄H₂₁N 計算値 N 6.89, 実験値 N 7.12.

1-Phenyl-2-ethylcyclohexaneethylamine (IX-b) (VIII-b) 6 g を (IX-a) と同様にして LiAlH₄ 0.91 g と処理. エーテル抽出物に塩酸ガスを導入して得られる白色沈澱物を濾取. 酢酸エチル・メタノールより再結晶. mp 215°(decomp) の無色針状晶 6.2 g を得. C₁₆H₂₅N·HCl 計算値 C 71.77, H 9.73, 実験値 C 71.69, H 9.86.

1-Phenylcyclohexaneacetic acid (XI-a) (VIII-a) 25 g, 苛性カリ 28 g 及び ethylene glycol 100 cc を油浴 (190°) 中 6 時間加熱, 還流. 冷後均一層となつた反応物に各 400 cc の水及びエーテルを加えて振盪. 水層を分取. エーテル層を 2 回 75 cc の水で抽出して水層に合し, congo red 酸性まで希塩酸を加える. 析出結晶を濾取. 含水メタノールより再結晶. mp 83° の無色針状晶 24.8 g を得. 本品は (XVII) の Barbier-Wieland 分解にて得た物質と混融, 融点降下を認めない. C₁₄H₁₈O₂ 計算値 C 77.03, H 8.31, 実験値 C 76.78, H 8.51.

3-Oxindane-1-spiro-1'-cyclohexane oxime (XIX) (X-a) 3 g を文献²⁾ 通り 80 cc の濃硫酸にて閉環縮合. bp₄ 145° の油状物質 (XVIII) 2 g を得. 本品を NH₂OH·HCl 2.34 g 及びピリジン 4.3 cc と共に無水エタノール 11 cc 中 3 時間加熱して反応完結後溶媒留去. 析出物をエタノールより再結晶. mp 139° の無色針状晶 2.1 g を得. 文献記載値に一致. C₁₄H₁₇ON 計算値 C 78.10, H 8.00, 実験値 C 78.14, H 8.08.

1-Phenyl-2-ethylcyclohexaneacetic acid (XI-b) (VIII-b) 16.5 g, 苛性カリ 16.5 g 及び ethylene glycol 60 cc を油浴 (190°) 中に 10 時間加熱, 還流. (XI-a) と同様に操作. 得量 14 g. 本品はアルカリ溶液に転溶精製後放置しても油状物質故そのまま次の原料に供す.

N,N-Dimethyl-1-phenylcyclohexaneethylamine (X) a) (VIII-a) 1.0 g, 80%義酸 5 cc 及びホルマリン 3 cc を油浴 (110~120°) 内に 8 時間加熱. 冷後塩酸 10 cc を加えて減圧濃縮. 残留物に水及びエーテルを加えて振盪後水層を分取. 苛性ソーダアルカリ性となしてエーテル抽出. bp_{0.03} 113° の無色油状物質 0.8 g を得. 塩酸

5) R.P. Linstead, R.R. Whetstone, P. Levine: J. Am. Chem. Soc. **64**, 2014(1942).

6) B.B. Corson, R.W. Scott, C.E. Vose: Org. Syntheses **10**, 66(1930).

塩 mp 178^{cd}). b) (XI-a) 3 g に PCl_3 5 g を加えて水浴上に 3 時間加熱, 還流後 PCl_3 を減圧留去. 残留物 (XII) に無水ベンゼン 50 cc を加えて再び減圧留去後無水ベンゼン 10 cc を加える. 次いでジメチルアミン 1.6 g を含むベンゼン溶液と共に封管 (60°) 内に 4 時間加熱. 冷後濃重曹溶液と共に振盪後ベンゼン層を分取. 乾燥 (MgSO_4) 後溶媒留去. 得られた油状物質 (XIII) をベンゼン 10 cc に溶解してこれを LiAlH_4 1 g 含有エーテル溶液 80 cc 中へ冷却, 攪拌下に滴加する. 溶媒をベンゼンに置換後 3 時間加熱, 還流. 冷後水にて分解後ベンゼン層を分取. 乾燥 (K_2CO_3) 後蒸留にて精製. bp_{0.025} 110° の無色油状物質 1.5 g を得. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}$ 計算値 N 6.05, 実験値 N 6.12.

N,N-Dimethyl-1-phenyl-2-ethylcyclohexaneethylamine (III) a) (IX-b) 2 g, 90% 義酸 16 cc 及びホルマリン 8 cc より (III-a) と同様に反応後操作. bp_{0.09} 138° の無色油状物質 2 g を得. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}$ 計算値 C 83.33, H 11.27, 実験値 C 83.06, H 11.05. b) (X-b) と全く同様にして (XI-b) 3 g を PCl_3 6.0 g と共に水浴上に加熱, 還流. 得られた酸塩化物 (XII-b) をジメチルアミン 1.5 g と共に封管 (60°) 内に加熱反応. 生成物 (XIII-b) を LiAlH_4 1 g にて還元. bp_{0.06} 135° の油状物質 2.1 g を得. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}$ 計算値 N 5.40, 実験値 N 5.30. picrate: mp 139° の黄色粒状品 (エタノール). $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 N 11.47, 実験値 N 11.37. 塩酸塩: mp 189~190° の無色針状品 (メタノール・酢酸エチル). $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N} \cdot \text{HCl}$ 計算値 C 73.96, H 10.55, 実験値 C 73.73, H 10.42.

1-Phenyl-2-ethylcyclohexanemethylamine (XV) (XI-b) 5 g を SOCl_2 10 g と共にアセトン 100 cc 中に 3 時間加熱, 還流. 反応後溶媒を減圧留去. 残留油分 (XII-b) を 60 cc のアセトンに溶解し, これに NaN_3 5 g を含む水溶液 50 cc を冷却下に滴加. 20 分放置後多量の水で希釈してエーテル抽出. 抽出液を重曹溶液で洗浄後乾燥 (芒硝). エーテル留去. 残留物 (XIV) に氷酢酸 60 cc を加えて数時間油浴中に加熱. 窒素ガス発生終了後 20 時間 80 cc の濃塩酸と共に加熱, 還流. 冷後水で希釈後エーテルと共に振盪. 水層を分取して苛性ソーダアルカリ性としてエーテル抽出. 乾燥 (K_2CO_3) 後蒸留. bp_{0.8} 138° の無色油状物質 3 g を得. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}$ 計算値 C 82.89, H 10.67, N 6.45, 実験値 C 82.66, H 10.54, N 6.20.

1-(1-Phenyl-2-ethylcyclohexyl)trimethylamine (IV) (XV) 2 g, 80% 義酸 16 cc 及びホルマリン 8 cc を (III-a) と同様に反応後操作. bp_{0.3} 132° の無色油状物質 1.5 g を得. picrate: 油状. 塩酸塩: 吸湿性. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}$ 計算値 C 83.20, H 11.09, N 5.70, 実験値 C 83.10, H 11.20, N 5.40.

2-(2-Ethyl-2-phenylcyclohexylidene)malonodinitrile (XVI) (V-d) 15 g, malonodinitrile 4.9 g, 酢酸アンモン 1.45 g, 氷酢酸 3.1 cc 及び無水ベンゼン 40 cc を (VI-b) と同様に操作. bp_{0.7} 168° の淡黄色粘稠油 4 g を得. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$ 計算値 N 11.19, 実験値 N 11.19.

京都大学医学部薬学科