UDC 547.592.1

2. 高橋西蔵, 堀 幹夫, 浜島好男: 除痛剤の合成 (第 13 報)

アミノクロヘキサン誘導体について その 7

Torizo Takahashi, Mikio Hori, and Yoshio Hamashima: Syntheses of Analgesics. XIII. Aminocyclohexane Derivatives. (7).

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto)

For the purpose of elucidating the relationship between effective partial structure of morphine skeleton and analgesic action, several compounds possessing the A-C rings in the morphine skeleton as the basic structure were synthesized. The compounds prepared were 1-dimethylaminoalkyl-1-phenylcyclohexanes (XIII, XVIII, XXV, and XXXII) and 2-dimethylaminoalkyl-2-phenylcyclohexanols (XIV, XXI, XXIX, and XXXV).

(Received May 18, 1957)

著者等はモルフィン骨格 (I) の有効部分構造と鎮痛作用間の関係究明を目的として従来の強力合成鎮痛剤の構造と作用を総合的に比較検討した結果, モルフィン様活性を得るには第四級炭素及びモルフィン骨格の有効環 (A, C, E)¹⁾ を保持または模倣配位を形成すべきであるとの観点より先ず C 環に着目して前報²⁾ まで各種 amino-cyclohexane 誘導体類を合成, 該系列に於ける第四級炭素と第三級窒素の原子間距離が薬理作用に及ぼす影響を考察した。

今回著者等は更に基本骨格をモルフィン骨格中の A-C 環とせる化合物即ち強力鎮痛剤 Levorphanol (II) の B 及び D 環を開裂し且つ第四級炭素と第三級窒素間の炭数素を増減せしめた一連の aminocyclohexane 誘導体 (III) の合成を企図した。

一般式 (III) の $n=2, 3$ の化合物は Chart 1 に示す経路にて合成した。1950 年 Bachmann³⁾ 等は 2-phenylcyclohexanone (IV) に Triton B を触媒として acrylonitrile を付加して 1-phenyl-2-oxocyclohexanepropionitrile (V) を得, ついで濃塩酸, 氷酢酸混液と長時間加熱し 1-phenyl-2-oxocyclohexanepropionic acid (VII) を合成しているが, 著者等は本反応を追試, 苛性ソーダを触媒として同様の結果を得ると共に更に (IV) に苛性ソーダ存在下 ethyl acrylate の付加反応或いは NaNH_2 にて ethyl 3-bromopropionate⁴⁾ を縮合せしめて ethyl 1-phenyl-2-oxocyclohexanepropionate (VI) を得, ついで苛性ソーダ溶液にて約 2 時間加水分解, 好収量で (VII) を合成した。(VII) の Wolff-Kishner 反応にて得られる 1-phenylcyclohexanepropionic acid (VIII)^{5,6)} を SOCl_2 にて酸塩化物に変じ, アンモニア水及び封管中ジメチルアミンと処理, 1-phenylcyclohexanepropionamide (IX) 及び N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexanepropionamide (X) を合成した。また (VII) を過剰の PCl_3 と処理して得られる酸塩化物をアンモニア水と反応せしめて 1-phenyl-2-oxocyclohexanepropionamide (XI) を得た。ついで (X), (XI) をベンゼン中 LiAlH_4 にて還元, N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexanepropylamine (XIII) 及び 2-(3-aminopropyl)-2-phenylcyclohexanol (XII) を合成した。後者はまた (V) を同様に還元しても得られた。(XII) を義酸, ホルマリンでジメチル化を行い, 2-(3-dimethylaminopropyl)-2-phenylcyclohexanol (XIV) を得た。

化合物 (XIII), (XIV) はまた (IV) に N,N-dimethyl- ω -haloalkylamine を NaNH_2 で縮合させて得られる 2-(3-dimethylaminopropyl)-2-phenylcyclohexanone (XV) の Wolff-Kishner 還元及び Pt 触媒による接触還

1) J. Lee: "Medicinal Chemistry," John Wiley & Son. Inc. I, 463(1951).

2) 本誌: 76, 56(1956).

3) W.E. Bachmann, L.B. Wick: J. Am. Chem. Soc. 72, 3388(1950).

4) R. Mazingo, L.A. Patterson: Org. Syntheses 20, 64(1940).

5) Huang-Minlon: J. Am. Chem. Soc. 68, 2487(1946).

6) W.E. Bachmann, E.J. Fornfeld: Ibid. 73, 51(1951).

7) E.L. May, J.G. Murphy: J. Org. Chem. 19, 615(1954).

元にも合成可能であるが (XV) の合成は収率の悪いことが予想される。最近 May 等⁷⁾ は上記反応で N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexaneethylamine (XVIII) 及び 2-(3-dimethylaminoethyl)-2-phenylcyclohexanol (XXI) を得たが果して (XVI) の収率は余り良好でない。従つて著者等は (XVIII) 及び (XXI) を次の如く合成した。即ち (VIII) の酸塩化物物を NaN_3 と処理して得られた酸アチド体を Curtius 分解して 1-phenylcyclohexaneethylamine (XVII)^{6,8)} を得、これのジメチル化によつて (XVIII) を合成した。また (XXI) の中間体、2-(2-aminoethyl)-2-phenyl-

Chart 1.

Chart 2.

8) E.B. Carton, et al.: J. Am. Chem. Soc. **74**, 5126(1952).

cyclohexanol (XX) の合成には既に 1-phenyl-2-oxocyclohexanecarbonitrile (XIX) に対する接触還元法 (Pt 触媒, 初圧 3 気圧) の記載⁹⁾ があるが, 収率悪く且つ多量の副生物 (XXII) を生ずる. よって (XIX) を LiAlH_4 にて還元し, 好収量で (XX) を得た.

(VIII) の Barbier-Wieland 法にて得られる 1-phenylcyclohexanecarboxylic acid (XXIII)⁸⁾ を Curtius 分解して 1-phenylcyclohexanemethylamine (XXIV) を合成, 更にそのジメチル化で 1-(1-phenylcyclohexyl)trimethylamine (XXV) を得た. 2-dimethylaminomethyl-2-phenylcyclohexanol (XXIX) は (IV) を NaNH_2 で cyanogen bromide と縮合して 1-phenyl-2-oxocyclohexanecarbonitrile (XXVI) を作り, その LiAlH_4 による還元にて 2-aminomethyl-2-phenylcyclohexanol (XXVIII) を得, ついで義酸, ホルマリンと処理して合成した. なお本品は (XXVI) と同様にして (IV) と ethyl chloroformate より ethyl 1-phenyl-2-oxocyclohexanecarboxylate (XXVII) を合成, そのアミド体からも得ようと試みたが不成功であつた. これは ethyl 2-benzoylisobutyrate¹⁰⁾ が ammonolysis に抵抗する例と近似する.

phenylcyclohexane (XXX) の合成には種々あるが^{9,11)}, (IV) の Kishner 還元及び triethylene glycol 中 Wolff-Kishner 還元反応を実施した. 次いで四塩化炭素中 (XXX) を N-bromosuccinimide と処理して 1-bromo-1-phenylcyclohexane (XXXI) を合成した. (XXXI) および 2-bromo-2-phenylcyclohexanone (XXXIII)¹²⁾ をジメチルアミンと縮合させて N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexylamine (XXXII) 及び 2-dimethylamino-2-phenylcyclohexanone (XXXIV) を得, 後者を LiAlH_4 で還元し, 2-dimethylamino-2-phenylcyclohexanol (XXXV) を合成した. 以上を Chart 2 に図示する.

上記化合物の詳細なる薬理結果については追つて京大化学研究所荻生研究室 (藤村博士) より発表の予定であるが, Haffner 法 (マウス) に於ける鎮痛試験では (XVIII) が 0.5 mg/10 g i.p. (マウス) で 10% の陽性率を示し, 他は無効である. なお (XVIII) のメタ位フェノール体はその活性度を (XVIII) に比し $\frac{1}{3}$ 以下に減少するという¹³⁾.

本研究に関して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深謝する.

実 験 の 部

1-Phenyl-2-oxocyclohexanepropionic acid (VII) a) 無水エーテル 50 cc に NaNH_2 5 g を懸濁, 水浴上に攪拌, 還流下 (IV) 15 g を無水エーテル 40 cc に溶解して滴加. アンモニア発生終了後溶媒をベンゼンに置換し, 冷却下 ethyl 3-bromopropionate 31.2 g を同量のベンゼンに溶解して加える. 水浴上に 2 時間加熱, 還流. 冷後, 水を加えてベンゼンを分取. 乾燥 (MgSO_4) 後蒸留. 黄色粘稠性油. bp_{0.02} 155°. 得量 12 g. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (ethyl 1-phenyl-2-oxocyclohexanepropionate (VI)) 計算値 C 74.43, H 8.08, 実験値 C 74.66, H 8.30. 次いで (VI) を 10% 苛性ソーダ溶液と油滴の溶消迄加熱, 還流. 冷液エーテルと振盪して水層を分取. 塩酸酸性として析出する結晶を含水メタノールより再結晶. mp 113° の無色鱗片状晶. 得量 91~95%. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 計算値 C 73.24, H 7.37, 実験値 C 73.24, H 7.45. b) (IV) 1 mol 及び粉末苛性ソーダ 0.5 mol をエーテルに加え, これに氷冷, 攪拌下 ethyl acrylate 1 mol のエーテル溶液を滴加. 水浴 (45°) 内に 3 時間反応. 水を加えて苛性ソーダを溶消後酢酸にて中和. エーテル層を分取. 水洗, 乾燥 (MgSO_4) 後蒸留. 得量 63%. (VI) を a) と同様処理. c) (IV) 10 g, 苛性ソーダ 0.5 g 及び acrylonitrile 3.1 g より b) と同様の操作を実施. 得量 10 g. (V) を文献⁹⁾ の如く加水分解. a), b), c) より得た (VII) は共に等しい.

1-Phenylcyclohexanepropionamide (IX) (VIII) 2.8 g を同量の SOCl_2 と共に 8 時間加熱, 還流. 減圧濃縮後残渣 (酸塩化物) を少量のアセトンに溶解し, 氷冷 (寒剤) 下アンモニア水中に滴加. 析出結晶をエーテルより再結晶. mp 69~70° の淡褐色プリズム晶. 得量 90%. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ON}$ 計算値 N 6.05, 実験値 N 5.98.

N,N-Dimethyl-1-phenylcyclohexanepropionamide (X) (IX) と同様にして (VIII) 3.5 g より得た酸塩化物

9) V. Boekelheide, W.M. Schilling: J. Am. Chem. Soc. **72**, 712(1950).

10) J.T. Abrams, F.S. Kipping: J. Chem. Soc. 1990(1934). $\xrightarrow{\quad}$ R=R'=alkyl の場合にアミド化を障害する.

11) B.B. Corson, V.N. Ipatieff: Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 151(1943); Buu-Hoï, Cagniant: Bull. soc. chim. France. (5) **11**, 131(1944); Neunhoeffer: J. prakt. Chem. **133**, 105(1932); Case: J. Am. Chem. Soc. **56**, 716(1934).

12) W.E. Bachmann, L.B. Wick: Ibid. **72**, 3390(1950).

13) E.L. May, J.G. Murphy: J. Org. Chem. **20**, 1198(1955).

をベンゼン中過剰のジメチルアミンと封管 (40°) 内に加熱. 水, 苛性ソーダ水溶液, 水で順次洗浄後乾燥 (MgSO_4). 本品は結晶化せず. (XIII) の原料とする. 得量 2.5 g.

1-Phenyl-2-oxocyclohexanepropionamide (XI) (VII) を過剰の PCl_3 と 8 時間加熱, 還流. 減圧濃縮後残留油分を少量のアセトンに溶解してアンモニア水中に滴加. (IX) と同様に処理. mp 118° の無色柱状晶. 得量 90%. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 N 5.71, 実験値 N 5.90.

1-Phenylcyclohexanemethylamine (XXIV) (XXIII) 5 g に PCl_3 5 g を加えて水浴上に加熱, 還流. 後減圧濃縮. 残留油分にあセトン 80 cc を加え, 冷却下 NaN_3 5 g を水 50 cc の溶液として滴加. 常温に 20 分間放置後多量の水を加えて (XXIII) の azide をエーテル抽出. 濃重曹溶液と振盪後エーテル層を乾燥 (芒硝). エーテル除去後, 残分に 60 cc の氷酢酸を加えて窒素ガス発生終了迄 (数時間) 加熱. 次いで 80 cc の濃塩酸と 20 時間加熱. 冷後水を加えて苛性ソーダアルカリ性となしエーテル抽出. 塩酸にて精製後, 蒸留. 無色油状物質. bp_{0.01} 96°. 得量 3 g. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$ 計算値 N 7.40, 実験値 N 7.51.

1-Phenyl-2-oxocyclohexanecarbonitrile (XXVI) NaNH_2 3.4 g, (IV) 15 g 及び cyanogen bromide 9.1 g を (VII-a) と同様に処理. 本品は油状物質にて直ちに (XXVIII) の原料とする. 得量 6 g.

Ethyl 1-phenyl-2-oxocyclohexanecarboxylate (XXVII) NaNH_2 3.7 g, (IV) 16.5 g 及び ethyl chloroformate 11.1 g を (VII-a) と同様に処理. 無色油状物質. bp_{0.5} 135°. 得量 15 g. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 計算値 C 73.14, H 7.37, 実験値 C 73.41, H 7.57.

Phenylcyclohexane (XXX) a) (IV) の semicarbazone¹⁴⁾ 9 g を粉末苛性カリウム 7.0 g に混和し, 徐々に直火にて熔融後 200° に 2 時間加熱. 冷後水を加えてエーテル抽出. 乾燥 (K_2CO_3). 無色油状物質. bp₁₈ 125°. 得量 5 g. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}$ 計算値 C 89.94, H 10.06, 実験値 C 90.14, H 10.32. b) (IV) 8 g, 80% $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 20 g, 苛性カリウム 5.6 g を triethylene glycol 中に 11 時間加熱, 還流. 更に徐々に油浴温を 195° 迄高めて過剰の $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び水分を留去後 4 時間同温度にて反応. 冷後水を加えてエーテル抽出. 得量殆んど定量的. 2,4-dinitrophenylcyclohexane mp 57°⁹⁾ として確認.

N,N-Dimethyl-1-phenylcyclohexylamine (XXXII) (XXX) 4 g, N-bromosuccinimide¹⁵⁾ 3.85 g を四塩化炭素 50 cc に加え, 水浴上に 2 時間加熱, 還流. 濾過後, 濾液を減圧濃縮. 油状物質 (XXXI) 5 g を得. 本品は直ちにベンゼン中過剰のジメチルアミンと封管 (100°) 内に 3 時間加熱. 冷後溶媒を減圧濃縮. 10% 塩酸及びエーテルと振盪. 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 (K_2CO_3) 後蒸留. bp₃ 143° の無色油状物質 3 g を得. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}$ 計算値 N 6.89, 実験値 N 7.02. picrate: mp 133° の黄色短柱状晶 (エタノール). $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ 計算値 C 55.55, H 5.59, N 12.96, 実験値 C 55.40, H 5.60, N 12.77.

2-Dimethylamino-2-phenylcyclohexanone (XXXIV) (XXXIII) 13 g, ジメチルアミン 5 g をベンゼン中封管 (60~70°) 内に 3 時間反応. 冷後 (XXXII) と同様に処理. bp_{0.3} 138° の無色油状物質 8 g を得. 本品は放置すれば結晶化. mp 43° の無色針状晶. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}$ 計算値 C 77.38, H 8.81, N 6.45, 実験値 C 77.48, H 8.88, N 6.71.

2-ω-Aminoalkyl-2-phenylcyclohexanol 類 (XII), (XX), (XXVIII) 及び N,N-dimethyl-1-phenylcyclohexanepropylamine (XIII), 2-Dimethylamino-2-phenylcyclohexanol (XXXV) の合成 LiAlH_4 のエーテル溶液に対応する化合物のエーテル溶液を氷冷, 攪拌下に滴加. 水浴上に 2 時間加熱, 更に溶媒をベンゼンに置換して 5 時間加熱, 還流. 冷後氷水で分解し, ベンゼン層を分取. 10% 塩酸と共に振盪後水層を分離. 苛性ソーダアルカリ性としてエーテル抽出. 乾燥 (K_2CO_3) (Table I 参照).

Table I.

Compd. No.	Material (g.)	Yield (g.)	b.p.(°C) (mm.) m.p.(°C)	Appearance (Solvent of recrystn.)	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	N	C	H	N
(XII)	(V) 3.0, LiAlH_4 0.75	1.3	143(0.01)	pale yellow oil	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ON}$	77.20	9.94	6.00	76.64	10.26	5.72
	(XI) 2.5, "	0.6	"	"	"						
			186	white plates (petr. ether)	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ON} \cdot \text{HCl}$			5.19			5.15
(XIII)	(X) 2.5, "	0.5	118~119 (0.02)	colorless oil	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}$			5.70			5.68
			152~154	colorless needles (AcOEt)	$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N} \cdot \text{HCl}$			4.97			4.78
(XX)	(XIX) 3, LiAlH_4 0.73	1.7	132*	colorless needles (petr. ether)	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ON}$			6.39			6.41
(XXVIII)	(XXVI) 6, "	1.55	103	" (petr. benzene)	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}$			6.89			6.65

14) M.S. Neuman, M.D. Farbman: J. Am.Chem. Soc. **66**, 1550(1944).

15) 堀井: “有機合成” (共立出版) 219(1954).

(XXXV) (XXXIV) 3, LiAlH₄ 0.25 2.0 90(3) colorless oil C₁₄H₂₁ON 6.39 6.50

* 文献値 91⁰⁸, 本品粗結晶 91°, 両者共石油エーテルより精製される。

2- ω -Dimethylaminoalkyl-2-phenylcyclohexanol 類 (XIV), (XXI), (XXIX) 及び N,N-dimethyl-2-(1-phenylcyclohexyl)ethylamine (XVIII), 1-(1-Phenylcyclohexyl)trimethylamine (XXV) の合成 対応するアミノ化合物 1 mol に 80% 義酸 5 mol, ホルマリン 3 mol を混じて油浴 (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エーテル抽出。蒸留して精製 (Table II 参照)。

Table II.

Compd. No.	Material (g.)	Yield (g.)	b.p.(°C) (mm.) m.p.(°C)	Appearance (Solvent of recrystn.)	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	N	C	H	N
(XIV)	(XII) 1.0	0.5	91	colorless needles (AcOEt)	C ₁₇ H ₂₇ ON·HCl			4.69			4.50
			141~143 (0.02)	colorless oil							
(XVIII)	(XVII) 1.5	0.8	178	colorless needles (AcOEt)	C ₁₆ H ₂₅ N·HCl			5.27			4.93
			115(0.04)	colorless oil							
(XXI)	(XX) 1.5	0.7	147~148(0.05)	colorless oil	C ₁₆ H ₂₅ ON			5.66			5.36
(XXV)	(XXIV) 2.0	1.7	138 (0.8)	"	C ₁₅ H ₂₃ N	82.89	10.67	6.45	82.66	10.54	5.89
			208(decomp)	yellow pillars (EtOH)	C ₁₅ H ₂₃ N·C ₆ H ₃ O ₇ N ₃ (XXV) picrate			12.35			12.32
(XXIX)	(XXVIII) 2.0		122(0.05)	colorless oil	C ₁₅ H ₂₃ ON			6.00			6.14

京都大学医学部薬学科