に感謝申し上げます。また測定に供したサンプルの一部を恵与された帝国臓器製薬株式会社 森 弘, 安田喜久男の両氏に感謝致します。

大阪大学薬学部, 東北大学医学部薬学科, 日立製作所那珂工場

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (5) 382 ~ 387 (1965)

UDC 547.891.2.07 : 615 : 786

59. 大石篤郎 : 2,4'-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrospiro[5*H*-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane]-7,8-diol の合成^{*1}

Tokuro Oh-ishi : Synthesis of 2,4'-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrospiro[5*H*-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane]-7,8-diol.

(Tokyo Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.*2)

Gаланthamine (I) and lycoramine (II), the substances that inhibit cholinesterase activity, have a fundamental skeleton of 1,2,3,4-tetrahydrospiro[5*H*-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane] (III). In order to examine the pharmacological action of the derivatives of III, the title compound (IV) was synthesized through the route shown in Chart 2 and its pharmacological action is now being tested.

(Received June 11, 1964)

galanthamine (I), lycoramine (II) およびそれらの関連化合物に cholinesterase 阻害作用のあることが報告されている。¹⁾ また一方三級アミンをもつスピロ化合物に鎮痛作用のあることも報告されている。²⁾ 著者は I および II に共通な 1,2,3,4-tetrahydrospiro[5*H*-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane] 骨格 (III) をもつ化合物の薬理

Chart 1.

*1 日本薬学会第84年年会で発表 (1964, 4).

*2 Toda-machi, Kita-adachi-gun, Saitama-ken.

- 1) R. L. Irwin, H. J. Smith : Arch. intern. Pharmacodyn., **127**, 314 (1960); 久我哲郎 : 医学のあゆみ, **37**, 98 (1961).
- 2) L. H. Schwartzman : J. Org. Chem., **15**, 517 (1950); W. C. Wildman : J. Am. Chem. Soc., **78**, 4180 (1956).

作用に興味をもち表題化合物 (IV) の合成を行なった。

富田, 南は同目的で 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrospiro[5H-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane]-7-ol (V) の合成を行ない, その塩酸塩および methiodide に galanthamine (I) に匹敵する cholinesterase 阻害作用のあることを報告している。³⁾ 富田等は 1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexaneethylamine (VI) を *N*-formyl 化後 Bischler-Napieralski 反応で閉環し V に導いている。これは 3-phenylpropylamine 類を Bischler-Napieralski 反応で 7 員環に閉環し 2-benzazepine 類とした最初の成功例であるが収量の点で不満な感じがする。^{*3}

著者は III の骨格を合成する他の 2, 3 の方法を試みた結果容易に得られる出発物質から Chart 2 に示す経路により比較的好収量で IV の合成に成功したのでここに報告する。

Chart 2.

まず 3-methyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexenone (VII) を藤沢⁴⁾ の方法に準じ 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propanone⁵⁾ と 4-diethylamino-2-butanone の methiodide から Robinson annelation 反応により得

*3 その後金岡等は PPE を用いて Bischler-Napieralski 反応により好収量で 2-phenylpropylamine 類を 2-benzazepine 類に導いている。“第19回日本薬学大会講演要旨集”, p. 264 (1964).

3) 富田, 南: 本誌, 83, 1022 (1963).

4) 藤沢: 本誌, 79, 783 (1959); W.S. Johnson, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 78, 6285 (1956).

5) I. A. Pearl, D. L. Beyer: J. Org. Chem., 16, 221 (1951); E. R. Shepard, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., 74, 4611 (1952).

た. ここに得られた VII をパラジウム炭を用い接触還元すると VII の dihydro 体 (VIII) が得られるがこれは m.p. 68° (VIII A) と m.p. 74° (VIII B) のジアステレオマーの混合物である. 両者は混融により明瞭に融点降下を示し, IR スペクトル (CHCl_3) は指紋領域に差が認められた. またガスクロマトグラフィーで異なる retention time を示すことがわかった. そこでガスクロマトグラフィーで両者の相対比を調べることによりつぎのような知見を得ることができた. VII の還元成績体中の VIII A, VIII B の存在比は約 3:2 で VIII A が優先していた. VIII A をエーテル中粉末水酸化ナトリウムと 30 分還流させると異性化が起こり VIII A, VIII B の混合物となるが VIII B が優先して得られていた. VIII B を同条件で処理すると少量の VIII A の存在も認められるが大部分は異性化せずに VIII B がそのまま回収されていることがわかった. ゆえに VIII A は不安定型すなわちアリル基とメチル基が *cis* の異性体, 一方 VIII B は安定型の *trans* 異性体であると推定される. なお 2-arylcyclohexanone 類の合成法として, bromobenzene 誘導体と 2-chlorocyclohexanone 誘導体をマグネシウムの存在で縮合させる方法,⁶⁾ β -nitrostyrene 誘導体に butadiene 誘導体を付加後, Nef 反応により 6-aryl-2-cyclohexenone としこれを接触還元する方法⁷⁾ などがよく知られている. これらの方法により芳香環, cyclohexane 環上の種々の位置に置換基をもった 2-aryl-cyclohexanone 誘導体の合成が可能であるが, 著者は別の目的で vanillin から導いた 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propanone を所持していたので上記方法により VIII を合成しこれを出発物質とした.

VIII をジアステレオマー混合物のまま^{*4} 水酸化ナトリウム存在下 ethyl acrylate と Michael 付加反応を行ない ethyl 3-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-4-methylcyclohexyl]propionate (K) とし, ついでけん化しカルボン酸 (X) に導く.⁸⁾ X を Huang-Minlon 還元すると XI が赤褐色のきわめて粘稠な飴状物として得られるがこれは精製せずそのままリン酸で処理して 4-methyl-6',7'-dimethoxy-2,3-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-naphthalene]-4'(1H)-one (XII) とした.

XII につき K 以降存在すると考えられる立体異性体の分離を試みたが m.p. 100.5° の一種類の異性体しか単離できなかった. 再結晶母液について薄層クロマトグラフィーを行なうと m.p. 100.5° のものによる spot (Rf 0.65) と Rf 0.45 に別の微量の spot が認められるが単離, 精製ができなかったものでこれがもう一つの異性体によるものかどうかは不明である.

XII をナトリウムメチレートまたはカリウム第 4 級ブチレートの下亜硝酸アルキルを作用させ XII の α -ketoxime 体 (XIII) とした. この際ナトリウムメチレートの場合は加熱を要するがカリウム第 4 級ブチレートの場合は室温で反応が進行することがわかった. α -ketoxime 体 (XIII) は “second order” Beckmann 転移⁹⁾ により好収量で 2-(1-cyanomethyl-4-methylcyclohexyl)-4,5-dimethoxybenzoic acid (XIV) に導くことができた. XIV の IR スペクトルは 2290 cm^{-1} (CHCl_3), 2300 cm^{-1} (Nujol) にニトリルの吸収を示す. 通常の $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ ¹⁰⁾ にくらべやや高波数であるが前後の化合物, 元素分析値からみて XIV の構造に間違いはないと思われる. XIV の還元は塩酸を加えた含水アルコール中酸化白金を用いて行なった. アルコールのみで中性で行なうと生成したアミノ酸 (XV) が溶媒に難溶なため析出して触媒の表面をおおい還元を妨げる.

このようにして得た還元成績体 2-[1-(2-aminoethyl)-4-methylcyclohexyl]-4,5-dimethoxybenzoic acid (XV) は 220~230° で 5 分間加熱熔融すると容易に脱水閉環して 7 員環ラクタム (XVI) となる. XVI は常法通り¹¹⁾ ナトリウム水素, ヨウ化メチルで N-メチル化後 LiAlH_4 で還元して 2,4'-dimethyl-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrospiro[5H-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane] (XVII) とした.

XVIII を臭化水素酸と加熱すると目的の IV が無色微細結晶として得られるが, ベンゼン, メタノールなどで再

*4 VIII (A), VIII (B) の分離は非常に難しく得量が悪い. また Michael 付加反応の条件で VIII (A) が VIII (B) に epimerization を起こすことが予想されるので混合物のまま用いた.

6) M. S. Newman, M. D. Farbman: J. Am. Chem. Soc., **66**, 1550 (1944); W. E. Bachmann, G. I. Fujimoto, L. B. Wick: *Ibid.*, **72**, 1997 (1950).

7) W. C. Wildman, et al.: J. Org. Chem., **17**, 581 (1952).

8) 高橋, 堀: 本誌, **78**, 6 (1958).

9) Org. Reactions, Vol. 11, p. 38 (1960); J. B. Koepfel, W. H. Perkin: J. Chem. Soc., **1928**, 2989.

10) L. J. Bellamy: “The Infrared Spectra of Complex Molecules”, 2nd Ed. 263 (1958), Methuen & Co., Ltd., London.

11) M. Gates, G. Tsudi: J. Am. Chem. Soc., **78**, 1380 (1956).

結晶中著しく着色するので臭化水素酸塩 (m.p. 231°) のまま精製確認した。

以上合成した XVⅢ, IV の薬理作用については目下検討中で別の機会に報告する予定である。

実験の部*

3-Methyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-cyclohexenone (VII) 4-diethylamino-2-butanone 86 g. を溶解したベンゼン 340 ml. を氷冷攪拌, これに CH_3I 86 g. を滴下し, 後 30 min. 攪拌を続けると内容は二層となる。一晚氷室放置後 MeOH 125 ml. を加え均一溶液とする。

一方 Na 17.5 g., MeOH 390 ml. より製せる MeONa 溶液に N_2 gas 導通下氷冷攪拌しながら 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propanone 97 g. を約 5 min. で加える。これにさきの methiodide 溶液を 2 hr. を要して滴下。この間内温 $0\sim 2^\circ$ に保つ。同温度でさらに 1 hr. 攪拌し, 最後に 30 min. 緩く還流する。冷後 $2N$ H_2SO_4 で酸性とし H_2O を加えベンゼン層を分取する。ベンゼン層を dil. HCl, 飽和 NaHCO_3 水, 水の順に洗浄, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去。減圧蒸留, b.p._{0.01} $175\sim 195^\circ$, 79.8 g. の粘稠な黄色油状物を得る。これはすぐ固化する。m.p. $71\sim 74^\circ$, EtOH から再結晶。70.6 g. (57.3%). m.p. $74\sim 76^\circ$. 無色針状品。 $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 73.15; H, 7.37. Found: C, 73.02; H, 7.12.

IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (共役) 1660 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1630 cm^{-1} (Nujol) m.p. ca. 86° の無色柱状品として得られることがあるが IR スペクトル (CHCl_3) は完全に m.p. 76° のものと一致するので dimorphism と考えられる。semicarbazone: EtOH より再結晶。m.p. 204° (decomp.). $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 62.93; H, 7.59; N, 13.76. Found: C, 62.62; H, 7.14; N, 13.62.

3-Methyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexanone (VIII) VII 56.5 g. を EtOH 565 ml. に懸濁。10% Pd 炭 3.0 g. を加え常温常圧下接触還元するにすみやかに計算量の H_2 を吸う。触媒汜去, 溶媒留去, 減圧蒸留。b.p._{0.01} $171\sim 174^\circ$, 54.9 g. (96.5%). IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1710 cm^{-1} . これはこのままつぎの反応に用いたが一部を isopropyl ether から繰り返し分別再結晶すると (A) m.p. $66.5\sim 68^\circ$, (B) m.p. $71.5\sim 74^\circ$ の二種類のジアステレオマーに分別できる。(A) と (B) を混融する $51\sim 59^\circ$ で融解する。 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 72.55; H, 8.15. Found: (A) C, 72.61; H, 8.10. (B) C, 72.88; H, 7.86.

Gas chromatography 装置: 島津 GC-1B, カラム: U 型, ステンレス製, $\phi=4\text{ mm.}$, 1.5 m., 充填剤: SE 52, 1% on Chromosorb W, カラム温度 185° , carrier gas: N_2 , 50 ml./min., 検出器: 水素焰イオン化法, 試料は約 0.5% アセトン溶液とした。

測定: 試料と得られた retention time (Tr (min.)) ならびに存在比 (%) を示す。存在比は二つの peak の裾が重なるため大まかな値である。a) VIII (A) m.p. $66.5\sim 68^\circ$, Tr 3.90. b) VIII (B) m.p. $71.5\sim 74^\circ$, Tr 4.25. c) VII の還元成績体 b.p._{0.01} $171\sim 174^\circ$ (VIII), Tr 3.90 (59.3%) と 4.20 (40.7%). d) VIII (A) 124 mg. をエーテル 11 ml. に溶かし粉末 NaOH 20 mg. を加えて 30 min. 還流, 冷後水を加え NaOH を溶解し 10% HCl で中和, 水洗, Na_2SO_4 乾燥, エーテル留去。銹状物 124 mg. を得る。これをガスクロマトグラフィーにかける。Tr 3.90 (40.5%) と 4.25 (59.5%). e) d) で得た試料に VIII (A) を混合, Tr 3.90 と 4.20. f) d) で得た試料に VIII (B) を混合, Tr 3.90 と 4.24. g) VIII (B) 124 mg. を d) と同条件で処理すると銹状物 120 mg. が得られる。暫時にして固化。Tr 4.25 とそれに先行する留出部分が shoulder として認められる。h) g) で得た試料に VIII (A) を混合, Tr 3.89 と 4.19. i) g) で得た試料に VIII (B) を混合, Tr 4.20 とそれに先行する留出部分が shoulder として認められる。以上のデータより VIII (B) が VIII (A) より安定型であると考えた。

Ethyl 3-[1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-oxo-4-methylcyclohexyl]propionate (IX) VIII 54.9 g. を無水エーテル 370 ml. に溶解, 粉末 NaOH 4.45 g. を加え氷冷攪拌, これに ethyl acrylate 25.0 g. を無水エーテル 125 ml. に溶解したものを滴下する。滴下終了後室温で 1.5 hr. 攪拌を続けた後 3 hr. 還流させる。冷後 H_2O で NaOH を溶解し AcOH で中和, エーテル層分取, 飽和 NaHCO_3 水, 水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去。減圧蒸留。b.p._{0.01} $215\sim 220^\circ$. 68.0 g. (88.5%). IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ cm^{-1} : 1710, 1730 (liq.).

3-[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-oxo-4-methylcyclohexyl]propionic acid (X) K 68.5 g. に 10% NaOH 水溶液を加え, 3 hr. 還流する。冷後エーテルで洗浄後水層を 10% HCl で中和。析出油状分をエーテル抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去。残留固型分を MeOH から再結晶。m.p. $110\sim 115^\circ$, 54.3 g. (86.5%). 粗結晶のままつぎの反応に進む。分析サンプルは m.p. $119\sim 119.5^\circ$. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$ Anal. Calcd.: C, 67.48; H, 7.55. Found: C, 67.50; H, 7.47.

4-Methyl-6',7'-dimethoxy-2,3-dihydrospiro[cyclohexane-1,1'-naphthalene]-4'(1'H)-one (XII) ケトカルボン酸 (X) 43.0 g., エチレングリコール 200 ml., KOH 40 g., 80% ヒドラチンヒドレート 34 ml. の混液を 2 hr. 還流後, H_2O を蒸留して除き液温が 195° を越えるようにする。さらに 3 hr. 加熱還流を続ける。冷後 H_2O で希釈, エーテルで洗浄後ジメチル硫酸 70 ml. を攪拌下加える。この間 50% KOH をときどき加え常に液性をアルカリ性に保つ。最後に 1 hr. 還流しエーテルで洗浄後 10% HCl で中和, 析出油状分をエーテル抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去。赤褐色銹 40.5 g. を得る。これに PPA 400 g. を加えよく混合, $60\sim 65^\circ$ に

*5 融点はすべて未補正值。

30 min. 加温後氷水を加えベンゼンで3回抽出, 抽出液を5% NaOH, 水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去. 希黄色餡が残る. これは暫時にして固化. EtOH から再結晶. m.p. $93\sim 95^\circ$, 31.2 g. TLC (シリカゲル: ベンゼン-AcOEt (4:1) で展開) Rf 0.65 に1 spot. 再結晶母液 Rf 0.65 と0.45 の2 spots. 0.45 のspot は微量である. 分析サンプルは m.p. 100.5° . 無色柱状晶. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ Anal. Calcd.: C, 74.97; H, 8.39. Found: C, 74.81; H, 8.26. IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1675 cm^{-1} (Nujol).

4-Methyl-6',7'-dimethoxy Spiro[cyclohexane-1,1'-naphthalene]-3',4'(1'H,2'H)-dione 3'-oxime (XIII)

a) Na 15.0 g., MeOH 500 ml. より製せる MeONa 溶液に XII 15.0 g. を溶解, 亜硝酸アミル 15 ml. を加え加熱還流する. さらに亜硝酸アミル 17.5 ml. を滴下しながら 6 hr. 還流後 MeOH 約 250 ml. を減圧留去, H_2O 500 ml. を加えエーテルで2回洗浄, 氷冷下濃 HCl で中和, 析出黄色結晶を濾取, ベンゼン+石油エーテルから再結晶. m.p. $191\sim 195^\circ$ (decomp.), 9.9 g. (60.0%). ベンゼン+石油エーテルより再結晶. 希黄色針状晶 m.p. $192\sim 193^\circ$ (decomp.). $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 68.12; H, 7.31; N, 4.41. Found: C, 68.29; H, 7.21; N, 4.90. IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1650 cm^{-1} , ν_{OH} 3200 cm^{-1} (Nujol).

b) K 0.75 g., *tert*-BuOH 30 ml. より製せる *tert*-BuOK 溶液に XII 0.5 g. を溶解, これに亜硝酸ブチル 0.5 ml. を加え室温で攪拌. 2 hr. 後 0.2 ml., さらに 2 hr. 後 0.2 ml. の亜硝酸ブチルを加えた後 2 hr. 攪拌を続ける. a) 法に準じて処理. m.p. ca. 185° (decomp.) の結晶 0.40 g. を得た. a) 法で得たものと IR スペクトル完全に一致.

2-(1-Cyanomethyl-4-methylcyclohexyl)-4,5-dimethoxybenzoic acid (XIV) XIII 2.7 g., 5% NaOH 27 ml., TsCl 3.0 g. を混合すると黄色泥状となる. これを 60° に加温し攪拌すると赤色稠明液となり約 10~15 min. 後には褪色して希黄色溶液になる. その後 1 hr. 70° で攪拌する. 冷後濾過, 濾液を 10% HCl で中和し析出結晶を濾取. ベンゼン+石油エーテルより再結. m.p. $133\sim 135^\circ$, 25.8 g. (95.7%). 分析サンプルは m.p. $137\sim 138^\circ$, 無色プリズム晶. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 68.12; H, 7.31; N, 4.41. Found: C, 68.37; H, 7.22; N, 4.43. IR ν_{OH} 3440 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 2300 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1695 cm^{-1} (Nujol).

2-[1-(2-Aminoethyl)-4-methylcyclohexyl]-4,5-dimethoxybenzoic acid (XV) XIV 2.2 g. を 75% 含水 EtOH 67 ml. に溶解, 濃 HCl 1 ml. を加え PtO_2 0.2 g. 存在下常圧で接触還元するに, 7 hr. で計算量の H_2 を吸う. 触媒濾去, EtOH 留去, 残留水溶液に結晶酢酸ソーダを加え冷却し析出結晶を濾取, 水洗, 乾燥. 2.29 g. m.p. 220° (decomp.). 含水 MeOH より再結晶. 無色微細結晶. m.p. $228\sim 229^\circ$. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 67.26; H, 8.47; N, 4.36. Found: C, 67.27; H, 8.03; N, 4.67. IR $\nu\text{ cm}^{-1}$ 2700~2500, 2130, 1630, 1550 (amino acid) (Nujol).

4'-Methyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydrospiro[5H-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane]-1(2H)-one (XVI) アミノ酸 (XV) 560 mg. を $230\sim 235^\circ$ に加熱溶融する. 冷後温ベンゼンに溶解, 濾過後冷却し析出結晶を濾取. 430 mg. m.p. $197\sim 199^\circ$, 母液は酸, アルカリで洗浄後乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去, 残渣をベンゼンから再結晶するとさらに 40 mg. m.p. 199° の結晶が得られる. 計 470 mg. (89.0%) 分析サンプルは m.p. $199\sim 200^\circ$, 無色板状晶. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 71.25; H, 8.31; N, 4.62. Found: C, 71.68; H, 8.19; N, 4.62. IR ν_{NH} 3180 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (lactam) 1655 cm^{-1} (Nujol).

2,4'-Dimethyl-7,8-dimethoxy-3,4-dihydrospiro[5H-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane]-1(2H)-one (XVII) XVI 1.44 g. を無水トルエン 125 ml. に溶解, ナトリウム水素 140 mg. を加え 2 hr. 還流, 冷後 CH_3I 7 ml. を加え 1 hr. 還流後 H_2O を加え析出せる NaI を溶解, トルエン層を分取し水洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去, 残留結晶をベンゼン+*n*-ヘキサンから再結晶. m.p. $189\sim 190^\circ$, 1.39 g. (92.3%). 無色針状晶. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 71.89; H, 8.58; N, 4.41. Found: C, 71.91; H, 8.29; N, 4.47. IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (lactam) 1645 cm^{-1} ; $\text{N}-\text{CH}_3$ ν_{CH} $2720\sim 2360\text{ cm}^{-1}$ (Nujol); ν_{NH} (消失).

2,4'-Dimethyl-7,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrospiro[5H-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane] (XVIII) a) XVII より XVII 1.13 g. を無水エーテル 120 ml. に溶解, LiAlH_4 0.5 g. を加え 47 hr. 還流. AcOEt で過剰の LiAlH_4 を分解, 20% NaOH を加え稠明液としこれをエーテル抽出, エーテル抽出液は水洗後 10% HCl で3回抽出. 固型 NaOH でアルカリ性とし析出した塩基性油状分をエーテル抽出, 水洗, 乾燥 (Na_2SO_4), 溶媒留去. 0.98 g. m.p. ca. 87° *n*-ヘキサンより再結晶. m.p. $87.5\sim 88.5^\circ$, 0.74 g. (68.5%). 分析サンプルは m.p. $88\sim 89^\circ$, 無色柱状晶. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 75.20; H, 9.64; N, 4.62. Found: C, 75.55; H, 9.39; N, 4.61. IR $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (消失). HCl 塩: EtOH+エーテルから再結晶. m.p. $232\sim 234^\circ$. 無色綿状晶. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NCl}$ Anal. Calcd.: C, 67.14; H, 8.90; N, 4.12; Cl, 10.43. Found: C, 67.46; H, 8.56; N, 4.21; Cl, 10.43. picrate: EtOH から再結晶. m.p. $230\sim 231^\circ$ (decomp.) 黄色プリズム晶. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{N}_4$ Anal. Calcd.: C, 56.38; H, 6.06; N, 10.52. Found: C, 56.65; H, 6.10; N, 10.82.

b) XVI より XVI 1.0 g. を無水トルエン 55 ml. 中でナトリウム水素 98 mg. と CH_3I 7 ml. で *N*-メチル化後トルエンの約半量を留去する. *N*-メチル体を isolate せずこの反応液に LiAlH_4 1.2 g. を無水エーテル 80 ml. に懸濁させたものを加え a) と同様に反応, 処理する. m.p. ca. 86° , 0.80 g. *n*-ヘキサンから再結晶. m.p. $86\sim 88.2^\circ$, 0.69 g. (69.0%).

2,4'-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydrospiro[5H-2-benzazepine-5,1'-cyclohexane]-7,8-diol (IV) XVIII 734 mg. に 48% 臭化水素酸 5 ml. を加え 75 min. 還流. 冷後析出結晶を濾取. m.p. 225° (decomp.) 0.70 g. EtOH+エー

テルから再結晶. m.p. 230~231°(decomp.) HBr 塩も再結晶中若干着色し再結晶得量はよくない. $C_{17}H_{25}O_2NBr$
Anal. Calcd.: C, 57.30; H, 7.36; N, 3.93; Br, 22.43. Found: C, 57.23; H, 7.23; N, 3.99; Br, 22.34. IR
 ν_{OH} 3200 cm^{-1} ; ν_{NH} 2720 cm^{-1} (Nujol).

本研究は東京大学 菅沢重彦名誉教授の御指導の下に行ないました. 衷心より御礼申し上げます. また終始御鞭撻賜りました当研究所長 阿部久二博士, 岡 孝二博士に深謝致します. さらに元素分析 IR スペクトル測定の
 労をとられた当研究所の久道, 河野, 武田, 村田の諸氏に感謝します.

田辺製薬株式会社東京研究所

薬学雑誌
 YAKUGAKU ZASSHI
 85 (5) 387 ~ 390 (1965)

UDC 547.313.2'279.2

60. 桑山良像, 片岡正剛: ケテンチオアセタール類の反応(第1報) アミン類 および活性メチレン化合物に対する反応について

Yoshikata Kuwayama and Seigo Kataoka: Reactions of Ketenethioacetals. I.
 Its Reaction with Some Amines and Active Methylene Compounds.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki^{*1})

As to the reaction of amines with thioacetals (I) and their derivatives, following findings have been obtained.

1) When morpholine, and piperidine were reacted with I, respective ethyl 2-methylthio-2-morpholino-1-cyanoacrylate (II) and ethyl 2-methylthio-2-piperidino-1-cyanoacrylate (III) were obtained.

2) The reaction between ethanolamine and I afforded oxazolidine compounds, IV and V. VIa and VIb of ketene-S,N-acetal derivative gave VII and VIII of ketene-N,N-acetal derivatives easily.

3) By reacting methanolic ammonia, methyl 2-carboethoxymethylamino-2-methylthio-1-cyanoacrylate (X) afforded 2-(cyanocarbomethoxymethylene)imidazolidone-(4) (XI).

4) When methanolic ammonia, of XIIa and XIIb, reaction products between I and active methylene compound, dimethyl 2-cyano-3-amino-glutaconate (XIII) and 2-cyano-3-methylthio-3-carbomethoxy-glutaconimide (XIV) were produced and the reaction of 47% hydrobromide with XIIa gave 2-carbomethoxy-3-methylthioglutaconimide (XV).

(Received June 26, 1964)

Kendall 等,¹⁾ Gompper 等²⁾ は活性メチレン化合物のアルカリ塩と二硫化炭素の反応によりジチオカルボン酸塩を得, これをアルキル化してケテンチオアセタール類(I)を合成し, そのメチルチオ基のアミン類や活性メチレンを有する化合物による置換反応を報告している.

著者等はこのような誘導体の薬理作用について興味をもちこの置換反応を追試検討して新たな誘導体を若干合成したので報告する.

Gompper 等によれば, 1,1-bis(methylthio)-2,2-X,Y-ethylene 型化合物(I) (X=CN, Y=CN, -COOCH₃, あるいは-COOC₂H₅)は一級, 二級アミンとかなり容易に反応し, ケテン-S,N-アセタール型化合物を生成した. また ethylenediamine, o-phenylenediamine では, イミダゾリジン環を形成した.

そこで著者等は ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate (Ia) に対し, morpholine, piperidine を作用させて, それぞれ対応する ethyl 2-cyano-3-methylthio-3-morpholinoacrylate (II), ethyl 2-cyano-3-methylthio-3-piperidinoacrylate (III) を得たが, Ia または 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylonitrile (Ib) に対する ethanolamine の反応は, それぞれ対応する ethyl α-cyano-Δ^{2,α}-oxazolidineacetate (IV), Δ^{2,α}-oxazolidine malono-

^{*1} Showa-machi, Nagasaki.

1) J. D. Kendall, H. D. Edwards: Brit. Pat. 597446 (1948) (C. A. 42, 4604 (1948)).

2) R. Gompper, W. Töpfel: Chem. Ber., 95, 2861 (1962).