〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
91 (3) 363 - 383 (1971)

UDC 547.824.04.07

ピペリジン誘導体の研究 (第 3 報¹⁾) 3-Oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]
decane 誘導体の合成研究 その 1²⁾

中西美智夫, 有村勝男

吉富製薬株式会社研究所³⁾

Studies on Piperidine Derivatives. III.¹⁾ Studies on the Synthesis of
3-Oxo-1-thia-4,8-diazaspiro [4,5] decane Derivatives. (1)²⁾

MICHIO NAKANISHI and KATSUO ARIMURA

Research Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.³⁾

(Received November 11, 1970)

3-Oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane derivatives (IV, VI) were prepared from 1-substituted 4-piperidones (I), primary amines (II-1, R²=H; II-2, R²=alkyl; II-3, R²=arylalkyl; II-4, R²=aryl), and mercapto acids (III-1, A=CH₂-; III-3, A=-(CH₃)CH-; III-4, A=-(C₆H₅)CH-; III-5, A=-(CH₃)₂C-; III-6, A=-(C₆H₅)₂C-). Similarly, 4-oxo-1-thia-5,9-diazaspiro[5,5]undecane derivatives (VII) were prepared, though in low yields, from I, II-1, and 3-mercaptopropionic acid (III-2), but corresponding products were not obtained from I, II-2—II-4, and III-2. Sulfoxides (XI) and sulfones (XII) of IV, VI, and VII were also prepared.

Reaction condition, byproducts and reaction mechanism were briefly examined.

医薬品, 特に, 中枢神経系に作用する薬物の中には, その化学構造中に何らかの形で, piperidine 基を含むものが多く, piperidine 基を導入することによって, 本来の作用が増強されたり, あるいは, まったく新しい特徴を生ずることが知られており,⁴⁾ 新しい生理活性物質の開発を目的として piperidine 誘導体の合成を試みることは興味あることである. 近年, 1-substituted-4-piperidone 類 (I) のケトン部を種々の反応に付し, 4,4-disubstituted piperidine 誘導体に導き, さらに, 1 位に種々の置換基を導入することによって, 数多くの医薬品が開発されている.⁵⁾ 今回, 著者らも I を出発物質に選び, 新規な 3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane 誘導体 (IV, VI) および 4-oxo-1-thia-5,9-diazaspiro[5,5]undecane 誘導体 (VII) を合成し, さらに, IV, VI および VII の sulfoxide 類 (X) および sulfone 類 (XI) を合成するとともに反応条件, 副生成物および反応機構について若干の検討を試みたので報告する.

Surrey ら⁶⁾ は aldehyde 類および ketone 類に一級アミン (II) および thioglycolic acid (III-1) を反応せしめて thiazolidine-3-one 類を, また, aldehyde 類に II および 3-mercaptopropionic acid (III-2) を反応せしめて tetrahydro-4H-1,3-thiazin-4-one 類を合成し, さらに, これらの化合物を sulfone 体に導き, 得られた一連の化合物の薬理作用を検討することにより, 筋弛緩作用, 精神安定作用を有する chlormezanone を開発してい

1) 第 2 報: 中西美智夫, 有村勝男, 薬誌, 90, 1324 (1970).

2) 日本薬学会九州支部第 68 回例会で一部を発表, 福岡, 1970 年 6 月.

3) Location: 955, Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikujogun, Fukuoka.

4) Y. Kase, *J. Med. Chem.*, **6**, 118 (1963); Y. Kase, T. Yuizono, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **7**, 378 (1951).

5) P.A.J. Janssen, U.S. Patent 3155669 (1962) [*C.A.*, **62**, 9142e (1965)]; *idem*, U.S. Patent 3161644 (1962) [*C.A.*, **63**, 9952e (1965)]; Science Union et Cie.-Societe Francaise de Recherche Medicale, Dutch Patent 6504602 (1965) [*C.A.*, **64**, 12679d (1966)]; M. Nakanishi, C. Tashiro, T. Munakata, K. Araki, T. Tsumagari, H. Imamura, *J. Med. Chem.*, **13**, 644 (1970); C. van de Westeringh, P. van Dael, B. Hermans, C. van der Eycken, J. Boy, P.A.J. Janssen, *J. Med. Chem.*, **7**, 619 (1964); Sandoz Ltd., Belg. Patent 609766 [*C.A.*, 3403d (1961)]; *idem*, Belg. Patent 666965 [*C.A.* **65**, 15394a (1966)]; 中西美智夫, 栗山経渡, 有村勝男, 特許公報 昭 42-24589 (1967); *etc.*

6) a) A.R. Surrey, R.A. Cutler, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 576 (1954); b) A.R. Surrey, *ibid.*, **69**, 2911 (1947); c) A.R. Surrey, W.G. Webb, R.M. Gesler, *ibid.*, **80**, 3469 (1958).

Chart 1

る (Chart 1). しかし, 本閉環反応を cyclic ketone に対して試みた例はわずかに, Crossley ら⁷⁾ が cyclohexanone に適用し, 3-oxo-1-thia-4-azaspiro[4,5]decane を合成しているにとどまり, heterocyclic ketone に適用した例は見られない. 著者らは本反応に対する合成化学的研究と生理活性物質の開発を意図して, 本反応を I に適用し以下の研究を行なった.

まず, Surrey らの方法^{6a)} に従って, 1-benzyl-4-piperidone (I-1, $R^1 = C_6H_5CH_2$) をベンゼン中 III-1 および炭酸アンモニウム (II-1, $R^2 = H$)⁸⁾ を反応せしめ mp 183—185° の白色結晶を 45.8% の収率で得るとともに, 元素分析値, 赤外吸収スペクトル (IR), 核磁気共鳴スペクトル (NMR) を検討し, 本品が 8-benzyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-1) の構造を有することを確認した. 同様の方法を ethyl 4-oxo-1-piperidinecarboxylate (I-9, $R^1 = C_2H_5OCO$) に対して試み, 8-ethoxycarbonyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-9) を 90.3% 収率で得た. 他の I (I-2, $R^1 = C_6H_5CH_2CH_2$; I-3, $R^1 = CH_3$; I-4, $R^1 = n-C_4H_9$; I-5, $R^1 = n-C_{12}H_{25}$; I-6, $R^1 = CH_3CO$; I-7, $R^1 = C_6H_5CO$; I-8, $R^1 = 3,4,5-(CH_3O)_3C_6H_2CO$; I-10, $R^1 = iso-C_4H_9OCO$; I-11, $R^1 = C_6H_5CH_2OCO$) についても同様に相当する生成物 IV-2—IV-8, IV-10, IV-11 を得た. 概して塩基性を有するグループ (I-1—I-5) にあっては, 反応中赤褐色の油状物が分離し, 塩基性を有しないグループ (I-6—I-11) の場合にくらべ収率も悪く, 50% 以下にとどまった. アミン源として alkyl amine (II-2) を用いた場合も同様の方法で相当する生成物 IV-12—IV-19 を得た. アミン源として arylalkyl amine (II-3) および aryl amine (II-4) を用いた場合は, Surrey^{6b)} の方法に従って, いったんこれを imines あるいは anils (V) に導き, ついでこれを III-1 と反応せしめることによって相当する生成物 IV-20—IV-54 を得た. この場合も塩基性を有する I との反応では収率は悪く, たとえば, I-9, *p*-toluidine (II-4a, $R^2 = p-CH_3C_6H_4-$) および III-1 との反応で得られる IV-33 ($R^1 = C_2H_5OCO$, $R^2 = p-CH_3C_6H_4-$, $A = -CH_2-$) の収率は 93.4% であるのに対し, I-1 との反応で得られる IV-29 ($R^1 = C_6H_5CH_2$, $R^2 = p-CH_3C_6H_4-$, $A = -CH_2-$) の場合は 10.8% であった. 以上の反応径路をまとめて Chart 2 に示し, 得られた生成物 IV-1—IV-54 を Table I に総括した. つぎにメルカプト酸 (III) として, 2-mercaptopropionic acid (III-3), thiomandelic acid (III-4), 2-mercaptoisobutyric acid (III-5) および thio-benzilic acid (III-6) を用いて同様に相当する生成物 (IV-1—IV-20) を得た (Chart 2, Table II).

さらに, III として III-2 を用い, 同様に反応させた. この場合はアミン源として II-1 を用いた場合のみ, 低収率ではあるが, 相当する生成物 VII-1—VII-4 を得ることができたが, II-2—II-4 を用いた場合は, 目的物

7) N.S. Crossley, C. Djerassi, M.A. Kielczewski, *J. Chem. Soc.*, 1965, 6253.

8) NH_3 源として炭酸アンモニウムを使用.

TABLE I. 4,8-Disubstituted-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decanes

Compd. No.	R ¹	R ²	Yield ^{a)} (%)	Appearance (Recryst. solvt. ^{b)})	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
N-1		H	45.8	prisms(A)	183—185 ^{c)}	C ₁₄ H ₁₈ ON ₂ S	64.10	6.92	10.68	63.96	6.89	10.60
2		H	39.6	prisms(B)	176—178 ^{d)}	C ₁₅ H ₂₀ ON ₂ S	65.19	7.30	10.14	65.47	7.28	9.68
3	CH ₃	H	12.8	needles(C)	240—243 (decomp.) (HCl salt)	C ₈ H ₁₄ ON ₂ S·HCl	43.14	6.79	12.58	43.14	6.83	12.79
4	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	36.5	needles(D)	133—135 ^{e)}	C ₁₁ H ₂₀ ON ₂ S	57.86	8.83	12.27	57.63	8.83	12.00
5	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	H	23.1	needles(C)	140—141 (decomp.) (maleate) ^{f)}	C ₁₉ H ₃₆ ON ₂ S·C ₄ H ₄ O ₄	60.50	8.83	6.14	60.48	9.19	5.99
6	CH ₃ CO	H	61.4	plates(B)	182—185	C ₉ H ₁₄ O ₂ N ₂ S	50.45	5.59	13.08	50.40	5.60	13.10
7		H	68.8	prisms(B)	176—178	C ₁₄ H ₁₆ O ₂ N ₂ S	60.85	5.84	10.14	60.86	5.76	9.69
8		H	69.2	powders(E)	131—132	C ₁₇ H ₂₂ O ₅ N ₂ S·2/3H ₂ O	53.96	6.22	7.40	53.96	6.46	7.29
9	C ₂ H ₅ OCO	H	90.3	needles(B)	140—141	C ₁₀ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	49.17	6.60	11.47	49.39	6.50	11.60
10	iso-C ₄ H ₉ OCO	H	83.2	needles(B)	158—160	C ₁₂ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	52.92	7.40	10.29	52.72	7.20	10.45
11		H	81.4	needles(B)	129—130	C ₁₅ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	58.81	5.92	9.15	59.10	6.04	8.83
12		CH ₃	21.0	needles(A)	285—290 (decomp.) (HCl salt)	C ₁₅ H ₂₀ ON ₂ S·HCl·1/2H ₂ O	57.79	6.79	8.99	57.99	6.80	8.83
13	CH ₃	CH ₃	36.3	needles(C)	274—276 (decomp.) (HCl salt)	C ₉ H ₁₆ ON ₂ S·HCl	45.65	7.24	11.83	45.21	7.36	11.89
14		CH ₃	70.6	prisms(B)	158—161	C ₁₅ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	62.05	6.25	9.65	61.99	6.22	9.67
15	C ₂ H ₅ OCO	CH ₃	64.6	needles(E)	92—93	C ₁₁ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	51.15	7.02	10.85	50.84	7.15	11.06
16	C ₂ H ₅ OCO	C ₂ H ₅	57.6	needles(E)	65—70	C ₁₂ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	52.92	7.40	10.29	52.95	7.46	10.35
17	C ₂ H ₅ OCO	<i>n</i> -C ₃ H ₇	54.8	needles(F)	67—71	C ₁₃ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	54.52	7.74	9.78	54.29	7.68	9.71
18		<i>n</i> -C ₄ H ₉	21.0	needles(C)	254—256 (decomp.) (HCl salt)	C ₁₈ H ₂₈ ON ₂ S·HCl	60.91	7.67	7.89	61.06	7.74	8.04

19	C_2H_5OCO	$n-C_4H_9$	53.3	needles(F)	70—74	$C_{14}H_{24}O_3N_2S$	55.98	8.05	9.33	55.69	8.01	9.27
20			11.7	prisms(B)	214—216 (decomp.) (HCl salt)	$C_{21}H_{21}ON_2S \cdot HCl$	64.84	6.47	7.20	64.91	6.54	7.23
21	CH_3		9.0	prisms(C)	181—183 (maleate)	$C_{15}H_{20}ON_2S \cdot C_4H_4O_4$	58.15	6.16	7.14	57.97	6.16	7.24
22			67.8	prisms(G)	115—118	$C_{21}H_{22}O_2N_2S$	68.83	6.05	7.65	68.73	6.04	7.62
23	C_3H_5OCO		74.3	needles(B)	143—146	$C_{17}H_{22}O_3N_2S$	61.06	6.63	8.38	60.89	6.55	8.15
24			18.4	needles(C)	179—181 (maleate)	$C_{22}H_{26}ON_2S \cdot C_4H_4O_4$	64.72	6.27	5.81	64.71	6.32	5.74
25	CH_3		3.7	needles(B)	171—172 (maleate)	$C_{16}H_{22}ON_2S \cdot C_4H_4O_4$	59.09	6.45	6.89	59.14	6.43	6.92
26	C_3H_5OCO		69.5	needles(B)	129—132	$C_{18}H_{24}O_3N_2S$	62.02	6.94	8.04	61.99	7.06	7.88
27			13.6	needles(A)	275—278 (decomp.) ⁹⁾ (HCl salt)	$C_{20}H_{22}ON_2S \cdot HCl$	64.03	6.18	7.47	64.06	6.18	7.54
28	C_3H_5OCO		63.2	needles(B)	130—132	$C_{16}H_{20}O_3N_2S$	59.98	6.29	8.74	60.21	6.17	8.74
29			10.8	needles(B)	185—187 ^{b)}	$C_{21}H_{24}ON_2S$	71.56	6.86	7.95	71.56	6.82	8.04
30	CH_3		2.8	needles(C)	226—228 (decomp.) (maleate)	$C_{15}H_{20}ON_2S \cdot C_4H_4O_4$	58.16	6.16	7.14	58.49	6.13	7.28
31	CH_3CO		61.3	plates(B)	182—183	$C_{16}H_{20}O_2N_2S$	63.13	6.62	9.20	63.33	6.45	9.49
32			67.4	needles(B)	188—189	$C_{21}H_{22}O_2N_2S$	68.83	6.05	7.65	68.94	5.90	7.76
33	C_2H_5OCO		93.4	needles(A)	172—174	$C_{17}H_{22}O_3N_2S$	61.06	6.63	8.38	60.97	6.63	8.13
34	iso- C_4H_9OCO		60.0	prisms(B)	165—167	$C_{19}H_{26}O_3N_2S$	62.96	7.23	7.73	63.07	7.27	7.87
35			87.2	needles(B)	153—155	$C_{22}H_{24}O_3N_2S$	66.64	6.10	7.07	66.73	6.13	7.18
36	C_2H_5OCO		57.8	prisms(B)	137—139	$C_{17}H_{22}O_3N_2S$	61.06	6.63	8.38	60.93	6.68	8.21
37			7.0	needles(B)	189—190 ^{b)}	$C_{20}H_{21}ON_2SCl$	64.40	5.68	7.51	64.30	5.54	7.46
38	CH_3		1.3	needles(B)	143—145	$C_{14}H_{17}ON_2SCl$	56.65	5.77	9.49	56.61	5.84	9.25
39	CH_3CO		56.1	plates(B)	177—180	$C_{15}H_{17}O_2N_2SCl$	55.46	5.28	8.68	55.40	5.22	8.71

40			58.3	needles(B)	180—182	$C_{20}H_{19}O_2N_2S$	62.08	4.95	7.24	61.90	4.87	7.24
41	C_3H_5OCO		84.2	needles(E)	147—150	$C_{16}H_{19}O_3N_2S \cdot 1/2 C_6H_6$	57.92	5.63	7.11	57.58	5.59	7.17
42	C_2H_5OCO		58.5	needles(B)	153—155	$C_{16}H_{19}O_3N_2S$	54.15	5.40	7.90	54.36	5.37	7.97
43			12.3	needles(A)	217—218 (decomp.) (maleate)	$C_{21}H_{21}ON_2SF_3 \cdot C_4H_4O_4$	57.47	4.82	5.36	57.41	4.71	5.34
44	CH_3		5.8	plates(C)	203—212 (decomp.) (maleate)	$C_{15}H_{27}ON_2SF_3 \cdot C_4H_4O_4$	51.11	4.74	6.28	50.74	4.74	6.48
45	CH_3CO		53.9	prisms(G)	148—150	$C_{16}H_{17}O_2N_2SF_3$	53.62	4.78	7.82	53.83	4.71	7.91
46	C_2H_5OCO		71.6	needles(B)	157—158	$C_{17}H_{19}O_3N_2SF_3$	52.57	4.87	7.14	52.59	4.87	7.14
47			40.2	prisms(B)	159—160	$C_{21}H_{24}O_2N_2S$	68.45	6.57	7.60	68.03	6.31	7.61
48	C_2H_5OCO		66.0	needles(A)	128—130	$C_{17}H_{23}O_4N_2S \cdot 1/4 H_2O$	57.53	6.39	7.90	57.21	5.91	7.84
49	C_2H_5OCO		81.2	prisms(D)	244—247	$C_{16}H_{20}O_4N_2S$	57.13	5.99	8.33	56.94	5.94	8.26
50	C_2H_5OCO		52.1	needles(B)	202—204	$C_{16}H_{19}O_5SN_3$	52.59	5.24	11.50	52.52	5.22	11.57
51	C_2H_5OCO		12.0	prisms(C)	220—223	$C_{17}H_{20}O_5N_2S$	56.03	5.53	7.69	55.85	5.47	7.64
52	C_2H_5OCO		81.7	needles(B)	140—142	$C_{18}H_{24}O_3N_2S$	62.04	6.94	8.04	62.22	6.97	7.95
53			11.5	needles(C)	187—189 (decomp.) (maleate)	$C_{23}H_{26}O_3N_2S \cdot C_4H_4O_4$	61.58	5.74	5.32	62.08	5.86	5.49
54	C_2H_5OCO		74.0	prisms(B)	124—127	$C_{16}H_{18}O_3N_2S$	49.36	4.66	7.20	49.85	5.15	6.78

a) Most of the yields indicated in this and subsequent tables are based on a single run and they do not necessarily reflect the optimum attainable.

b) A = MeOH, B = iso-PrOH, C = EtOH, D = AcOEt, E = benzene-ligroin, F = ligroin, G = AcOEt-ligroin

c) HCl salt, mp 270—272° (decomp.) (from MeOH)

d) HCl salt, mp 281—284° (decomp.) (from MeOH)

e) HCl salt, mp 267—269° (decomp.) (from EtOH)

f) maleates in this and subsequent tables are hydrogen maleates

g) base, mp 152—155° (from MeOH)

h) maleate mp 205—208° (from MeOH)

i) HCl salt, mp 174—175° (decomp.) (from MeOH)

j) NMR (CDCl₃) τ : 2.73, equivalent to 1/2 mole of benzene

TABLE II. 2,2,4,8-Tetrasubstituted-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decanes

Compd. No.	R ¹	R ²	A	Yield ^{a)} (%)	Appearance (Recryst. solvt. ^{b)})	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
V-1		H	-(CH ₃)CH-	62.0	needles(B)	167—168 ^{c)}	C ₁₅ H ₂₀ ON ₂ S	65.18	7.30	10.14	64.95	7.28	10.08
2	CH ₃	H	-(CH ₃)CH-	24.7	prisms(C)	268—270(decomp.) (HCl salt)	C ₉ H ₁₆ ON ₂ S·HCl	45.46	7.20	11.83	45.63	7.17	11.68
3	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	H	-(CH ₃)CH-	24.3	needles(C)	198—200(decomp.) (maleate)	C ₂₀ H ₃₈ ON ₂ S·C ₄ H ₄ O ₄	61.24	9.00	5.95	61.00	9.21	6.15
4	C ₂ H ₅ OCO	H	-(CH ₃)CH-	82.3	needles(B)	115—116	C ₁₁ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	51.15	7.02	10.85	50.67	6.51	10.80
5	C ₂ H ₅ OCO	CH ₃	-(CH ₃)CH-	65.3	prisms(F)	70—73	C ₁₃ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	52.92	7.40	10.29	52.35	7.40	10.26
6			-(CH ₃)CH-	13.5	needles(A)	209—211(decomp.) (maleate)	C ₂₂ H ₃₆ ON ₂ S·C ₄ H ₄ O ₄	64.71	6.27	5.81	64.88	6.07	5.71
7	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃)CH-	61.7	prisms(B)	88—89	C ₁₈ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	62.04	6.94	8.04	62.11	7.02	8.05
8	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃)CH-	59.7	needles(A)	122—124	C ₁₇ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	61.06	6.63	8.38	60.56	6.59	8.24
9	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃)CH-	70.8	needles(B)	110—112	C ₁₈ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	62.04	6.94	8.04	62.23	6.97	8.08
10	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃)CH-	68.4	prisms(B)	113—115	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ N ₂ SCl	55.35	7.74	7.60	55.42	6.00	7.37
11	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃)CH-	52.4	needles(B)	121—123	C ₁₈ H ₂₁ O ₃ NSF ₃	53.72	5.26	6.96	53.69	5.22	6.93
12	C ₂ H ₅ OCO	H		— ^{d)}	needles(C)	193—194	C ₁₆ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	59.98	6.29	8.74	60.12	6.16	8.64
13		H	-(CH ₃) ₂ C-	— ^{d)}	needles(C)	196—197	C ₁₆ H ₂₂ ON ₂ S	66.18	7.64	9.65	65.91	7.64	10.04
14	<i>n</i> -C ₄ H ₉		-(CH ₃) ₂ C-	— ^{d)}	plates(C)	197—198(decomp.) (maleate)	C ₁₉ H ₃₀ ON ₂ S	62.32	7.41	6.06	61.95	7.35	6.15
15	CH ₃ CO		-(CH ₃) ₂ C-	— ^{d)}	needles(A)	249—251	C ₁₇ H ₂₁ O ₂ N ₂ SCl	57.81	6.00	7.94	57.61	5.88	8.01
16	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃) ₂ C-	— ^{d)}	needles(B)	172—173	C ₁₉ H ₂₆ O ₃ N ₂ S	62.96	7.23	7.73	63.11	7.12	7.95

17	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃) ₂ C-	- ^d) needles(H)	203—204	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N ₂ SCl	56.46	6.05	7.32	56.30	6.08	7.16
18	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃) ₂ C-	- ^d) needles(B)	154—155	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N ₂ SF ₃	54.79	5.57	6.73	54.86	5.51	6.60
19	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃) ₂ C-	- ^d) needles(B)	152—153	C ₁₉ H ₂₆ O ₄ N ₂ S	60.30	6.93	7.40	59.76	6.76	7.75
20	C ₂ H ₅ OCO	H	-( ) ₂ C-	- ^d) needles(B)	182—183	C ₂₂ H ₂₄ O ₃ N ₂ S	66.64	6.10	7.07	66.38	6.02	7.13

a) See Table I, footnote a).

c) maleate, mp 216—217° (decomp.) (from MeOH)

b) A=MeOH, B=iso-PrOH, C=EtOH, F=ligroin, H=(i-Pr)₂O

d) Yield was not calculated because of usage of crude mercapto acid.

TABLE III. 9-Substituted-4-oxo-1-thia-5,9-diazaspiro[5,5]undecane

Compd. No.	R ¹	Yield ^{a)} (%)	Appearance (Recryst. solvt. b)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
VI-1		15.6	needles(G)	152—155 ^{c)}	C ₁₃ H ₂₀ ON ₂ S	65.19	7.30	10.14	65.59	7.40	9.96
2	CH ₃	4.6	needles(C)	201—203(decomp.) (maleate)	C ₉ H ₁₆ ON ₂ S·C ₄ H ₄ O ₄	49.35	6.37	8.86	49.22	6.42	8.72
3		20.3	prisms(B)	155—156	C ₁₁ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	51.15	7.02	10.85	51.11	7.17	10.26
4	C ₂ H ₅ OCO	32.3	needles(B)	165—167	C ₁₅ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	62.05	6.25	9.65	62.33	6.19	9.65

a) See Table I, footnote a).

b) B=iso-PrOH, C=EtOH, G=AcOEt-ligroin

c) HCl salt, mp 234—236° (decomp.) (from iso-PrOH)

を得ることはできなかった (Chart 3, Table III). Surrey ら⁶⁾ も aldehyde 類, III-2 および II-4 との反応を試みたが相当する生成物は得られなかったと報告しており, アミンが II-4 の場合については, 著者らの実験結果と一致している.

なお, 以上の反応に用いた I のうち I-1, I-2, I-4—I-6 および I-8—I-11 は Chart 4 に示した反応径路により合成したものであり, I-3 および I-7 は市販品⁹⁾である.

つぎに, IV, VI および VII を AcOH 中, 30% H_2O_2 により室温で反応させ X を, 同様に $60-70^\circ$ で反応させるか, あるいは, AcOH 中, KMnO_4 によって XI を合成した (Chart 5). 得られた X-1—X-41 および

9) Aldrich Chemical Co., Inc.

Chart 4. Synthesis of 1-Substituted-4-piperidones (I)

Chart 5

XI-1—XI-46 を Table IV および Table V に総括した。

つぎに、本閉環反応の反応条件、副生成物、反応機構について若干の検討を行なった。

反応条件の検討

Surrey らの方法⁶⁾に従って、I に II および III を反応させることによって、IV、VI および VII を合成したが、前述したように、塩基性を有する I との反応の場合、反応中、溶媒（ベンゼン）に不溶の油状物が分離し、収率はほとんど 50% 以下であった。そこで著者らは収率の向上を目的として反応条件の検討を試みた結果、Table VI に掲げたごとく、クロロホルム中、III を 2 倍当量用いることによって、若干の収率の向上をみた。すなわち、I-1、II-1 および III-1 との反応において、溶媒をベンゼンからクロロホルムに代えたところ、反応中、

10) S.M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 1721 (1924); B. Elpern, W. Wetterau, P. Carabateas, L. Grumbach, *ibid.*, **80**, 4916 (1958).

TABLE IV. Sulfoxides

Compd. No.	R ¹	R ²	A	Yield ^{a)} (%)	Appearance (Recryst. solvt. ^{b)})	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
X-1		H	-CH ₂ -	68.3	prisms(B)	146—148	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	60.41	6.52	10.07	60.60	6.34	9.85
2		H	-CH ₂ -	61.2	needles(B)	178—179	C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	61.62	6.90	9.58	61.56	6.88	9.72
3	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	-CH ₂ -	58.9	prisms(C)	197—198(decomp.) (HCl salt)	C ₁₉ H ₂₆ O ₂ N ₂ S· HCl	47.04	7.54	9.98	46.61	7.37	10.13
4	C ₂ H ₅ OCO	H	-CH ₂ -	53.8	prisms(G)	148—150	C ₁₀ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	46.14	6.20	10.76	46.19	6.31	10.57
5		CH ₃	-CH ₂ -	60.3	prisms(C)	231—233(decomp.) (HCl salt)	C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂ S· HCl	54.78	6.44	8.52	54.67	6.29	8.43
6	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -	36.3	needles(C)	215—216(decomp.) (HCl salt)	C ₉ H ₁₆ O ₂ N ₂ S·HCl	42.76	6.78	11.08	43.05	6.52	11.08
7		CH ₃	-CH ₂ -	62.6	prisms(B)	183—185	C ₁₅ H ₁₈ O ₂ N ₂ S	58.81	5.92	9.15	58.82	5.76	8.86
8	C ₂ H ₅ OCO	CH ₃	-CH ₂ -	64.4	amorphism	—	C ₁₁ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	48.16	6.62	10.21	48.55	6.49	10.08
9	C ₂ H ₅ OCO	C ₂ H ₅	-CH ₂ -	70.1	amorphism	—	C ₁₂ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	49.98	6.99	9.72	49.59	6.85	9.64
10		<i>n</i> -C ₄ H ₉	-CH ₂ -	78.6	prisms(C)	197—198(oxalate)	C ₁₈ H ₂₆ O ₂ N ₂ S· C ₂ H ₂ O ₄	56.59	6.65	6.60	56.69	6.54	6.69
11			-CH ₂ -	50.0	prisms(C)	175—177	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂ S	61.97	5.83	5.78	62.04	5.85	5.96
12			-CH ₂ -	84.2	amorphism	—	C ₂₁ H ₂₂ O ₃ N ₂ S	65.95	5.80	7.30	65.48	5.74	6.97
13	C ₂ H ₅ OCO		-CH ₂ -	73.1	prisms(B)	146—149	C ₁₇ H ₂₂ O ₄ N ₂ S	58.27	6.33	8.00	58.09	6.17	7.94
14	C ₂ H ₅ OCO		-CH ₂ -	90.6	prisms(B)	144—147	C ₁₈ H ₂₄ O ₄ N ₂ S	59.32	6.64	7.69	59.18	6.63	7.70
15			-CH ₂ -	52.4	needles(B)	180—182(maleate)	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ N ₂ S· C ₄ H ₄ O ₄	61.26	5.57	5.98	61.23	5.42	6.09
16	C ₂ H ₅ OCO		-CH ₂ -	71.3	needles(B)	132—135	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	57.13	5.99	8.33	57.06	5.88	8.16
17			-CH ₂ -	88.6	prisms(B)	183—185	C ₂₁ H ₂₄ O ₂ N ₂ S	68.45	6.57	7.60	68.65	6.65	7.77

X-18	CH ₃		-CH ₂ -	53.1 needles(A)	210—212(decomp.)	$C_{15}H_{20}O_2N_2S \cdot C_4H_4O_4$	55.87	5.92	6.86	55.74	5.84	6.81
19			-CH ₂ -	62.6 needles(B)	186—188	$C_{21}H_{22}O_2N_2S$	65.95	5.80	7.33	65.87	5.80	7.38
20	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	85.3 needles(E)	104—107	$C_{17}H_{20}O_4N_2S$	58.27	6.33	8.00	58.46	6.12	8.08
21	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	77.0 prisms(B)	118—120	$C_{17}H_{22}O_4N_2S$	58.27	6.33	8.00	58.17	6.31	7.99
22			-CH ₂ -	81.0 prisms(B)	186—188	$C_{20}H_{21}O_2N_2S$	61.76	5.44	7.12	61.91	5.39	7.13
23			-CH ₂ -	93.4 prisms(B)	194—196	$C_{20}H_{19}O_2N_2S$	59.62	4.75	6.95	59.34	4.77	6.91
24	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	90.2 needles(B)	132—134	$C_{16}H_{19}O_4N_2S$	51.81	5.16	7.56	51.56	5.01	7.61
25	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	89.1 powders(B)	147—149	$C_{16}H_{19}O_4N_2S$	51.81	5.16	7.56	51.36	5.14	7.53
26			-CH ₂ -	85.0 prisms(B)	132—133	$C_{17}H_{19}O_4N_2SF_3$	50.49	4.74	6.93	50.50	4.70	6.89
27			-CH ₂ -	87.2 prisms(B)	161—163	$C_{21}H_{24}O_3N_2S \cdot \frac{1}{3}H_2O$	64.59	6.37	7.18	64.52	6.71	7.10
28	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	81.3 needles(B)	188—190	$C_{17}H_{22}O_3N_2S$	55.72	6.05	7.65	55.94	5.98	7.92
29	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	63.2 prisms(B)	196—198	$C_{16}H_{20}O_5N_2S$	54.53	5.72	7.95	54.52	5.42	7.94
30	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	94.6 plates(B)	183—185	$C_{16}H_{18}O_6N_2S$	50.38	5.02	11.02	50.12	5.12	10.76
31	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	100 blocks(I)	128—131	$C_{18}H_{24}O_4N_2S$	59.32	6.64	7.69	59.34	6.78	7.56
32	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	93.8 needles(B)	182—183	$C_{16}H_{18}O_4N_2S$	47.41	4.48	6.91	47.21	4.37	7.13
33	C_2H_5OCO	H	-(CH ₃)CH-	68.3 amorphism	—	$C_{11}H_{18}O_4N_2S$	48.16	6.62	10.21	47.89	6.71	10.07
34	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	93.2 amorphism	—	$C_{18}H_{24}O_4N_2S$	59.32	6.64	7.69	59.51	6.59	7.54
35	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	53.1 prisms(G)	180—182	$C_{17}H_{22}O_4N_2S$	58.27	6.33	8.00	58.27	6.25	7.97
36	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	88.9 prisms(B)	167—169	$C_{18}H_{24}O_4N_2S$	59.32	6.64	7.69	59.00	6.66	7.88

X-37	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃)CH-	85.8	powders(B)	196—198	C ₁₇ H ₂₁ O ₄ N ₂ SCI	53.05	5.50	7.28	52.29	5.52	7.35
38	C ₂ H ₅ OCO		-(CH ₃)CH-	95.6	powders(I)	150—154	C ₁₈ H ₂₁ O ₄ N ₂ SF ₃	51.66	5.06	6.70	51.80	4.84	6.71
39	C ₂ H ₅ OCO	H	-( )-CH-	83.1	prisms(B)	213—214	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ N ₂ S	57.14	5.99	8.33	56.85	5.98	8.30
40	-CH ₂	H	-CH ₂ CH ₂ -	31.5	prisms(B)	172—175	C ₁₅ H ₂₀ O ₂ N ₂ S	61.62	6.90	9.58	61.45	6.94	9.81
41	C ₂ H ₅ OCO	H	-CH ₂ CH ₂ -	63.2	amorphism	—	C ₁₁ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	48.16	6.62	10.21	48.47	6.51	9.98

a) See Table I, footnote a).

b) A=MeOH, B=iso-PrOH, C=EtOH, E=benzene-ligroin, G=AcOEt-ligroin, I=iso-PrOH-(iso-Pr)₂O

TABLE V. Sulfones

Compd. No.	R ¹	R ²	A	Method ^{a)}	Yield ^{b)} (%)	Appearance (Recryst. solvt. ^{c)})	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
									Calcd.			Found		
									C	H	N	C	H	N
X-1	-CH ₂	H	-CH ₂ -	B	55.2	needles(C)	124—127 ^{d)}	C ₁₁ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	57.13	6.16	9.52	56.88	6.13	9.39
2	-CH ₂ CH ₂	H	-CH ₂ -	B	46.9	prisms(A)	193—196(decomp.) (HCl salt)	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂ S·HCl	52.24	5.85	8.12	51.96	6.05	8.05
3	CH ₃	H	-CH ₂ -	B	43.3	needles(A)	256—257(decomp.) (HCl salt)	C ₈ H ₁₄ O ₃ N ₂ S·HCl	37.71	5.94	11.00	37.53	6.13	10.89
4	-CO	H	-CH ₂ -	A	72.4	needles(B)	166—168	C ₁₁ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	54.54	5.23	9.09	54.20	5.16	8.89
5	C ₃ H ₅ OCO	H	-CH ₂ -	B	80.5	prisms(J)	160—163	C ₁₀ H ₁₆ O ₃ N ₂ S	43.47	5.84	10.14	43.43	5.73	10.06
6	-CH ₂	CH ₃	-CH ₂ -	B	60.0	plates(B)	151—154	C ₁₅ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	58.42	6.54	9.09	57.80	6.40	9.12
7	-CO	CH ₃	-CH ₂ -	A	43.8	plates(B)	193—195	C ₁₅ H ₁₈ O ₄ N ₂ S	55.89	5.63	8.69	55.54	5.61	8.51
8	C ₃ H ₅ OCO	CH ₃	-CH ₂ -	A	72.4	needles(K)	183—185	C ₁₁ H ₁₈ O ₃ N ₂ S	45.51	6.25	9.65	45.10	6.20	9.43
9	C ₃ H ₅ OCO	C ₂ H ₅	-CH ₂ -	A	77.3	prisms(B)	129—131	C ₁₂ H ₂₀ O ₃ N ₂ S	47.36	6.62	9.21	47.25	6.48	9.05

XI-10	C_2H_5OCO	$n-C_3H_7$	$-CH_2-$	A	94.5	prisms(B)	101—104	$C_{13}H_{22}O_3N_2S$	49.04	6.97	8.80	48.84	6.94	8.81
11		$n-C_4H_9$	$-CH_2-$	B	76.4	scales(B)	230—231(decomp.) (HCl salt)	$C_{18}H_{26}O_3N_2S \cdot HCl$	55.87	7.03	7.24	55.55	6.72	7.21
12		$-CH_2-$	$-CH_2-$	B	59.8	powders(A)	150—151	$C_{21}H_{24}O_3N_2S \cdot C_4H_4O_4$	59.98	5.64	5.60	59.95	5.95	5.39
13	CH_3		$-CH_2-$	B	80.7	prisms(C)	238—241(decomp.) (HCl salt)	$C_{15}H_{20}O_3N_2S \cdot HCl$	52.23	6.14	8.12	51.84	6.17	8.47
14	C_2H_5OCO		$-CH_2-$	A	94.3	prisms(B)	99—102	$C_{17}H_{22}O_3N_2S$	55.72	6.05	7.65	55.56	5.98	7.73
15	C_2H_5OCO		$-CH_2-$	A	78.9	prisms(B)	132—133	$C_{18}H_{24}O_3N_2S$	56.82	6.36	7.36	56.70	6.29	7.43
16		$-CH_2-$	$-CH_2-$	B	84.1	needles(C)	242—243(decomp.) (HCl salt)	$C_{20}H_{22}O_3N_2S \cdot HCl$	59.03	5.70	6.89	59.12	5.07	6.90
17	C_2H_5OCO		$-CH_2-$	A	87.1	scales(B)	156—158	$C_{16}H_{20}O_3N_2S$	54.53	5.72	7.95	54.34	5.74	7.79
18		$-CH_2-$	$-CH_2-$	B	78.8	prisms(B)	171—173	$C_{21}H_{24}O_3N_2S \cdot 1/4C_3H_8O_6$	65.39	6.56	7.01	64.92	6.39	7.03
19	CH_3		$-CH_2-$	B	93.6	prisms(G)	162—165	$C_{15}H_{20}O_3N_2S$	58.43	6.54	9.09	58.66	6.50	9.33
20	CH_3CO		$-CH_2-$	A	74.9	prisms(B)	210—213	$C_{16}H_{20}O_4N_2S$	57.13	5.99	8.33	56.91	5.94	8.35
21		$-CH_2-$	$-CH_2-$	A	75.5	prisms(B)	194—196	$C_{21}H_{22}O_4N_2S$	63.30	5.57	7.03	63.15	5.60	6.95
22	C_2H_5OCO		$-CH_2-$	A	62.4	prisms(B)	144—145	$C_{17}H_{22}O_3N_2S$	55.72	6.05	7.65	55.88	6.24	7.77
23	C_2H_5OCO		$-CH_2-$	A	73.3	prisms(B)	157—159	$C_{17}H_{22}O_3N_2S$	55.72	6.05	7.65	55.69	6.05	7.71
24		$-CH_2-$	$-CH_2-$	B	69.1	needles(C)	243—244(decomp.) (HCl salt)	$C_{20}H_{21}O_3N_2S \cdot HCl$	55.42	5.03	6.35	54.81	5.01	6.59
25	CH_3		$-CH_2-$	B	70.3	prisms(G)	161—163	$C_{14}H_{17}O_3N_2S \cdot HCl$	51.13	5.21	8.52	51.25	5.19	8.80
26	CH_3CO		$-CH_2-$	A	76.1	prisms(C)	223—225	$C_{13}H_{17}O_4N_2S \cdot HCl$	50.48	4.80	7.85	50.55	4.82	7.91
27		$-CH_2-$	$-CH_2-$	A	78.7	prisms(D)	234—236	$C_{20}H_{19}O_4N_2S \cdot HCl$	57.34	4.57	6.69	57.31	4.52	6.72
28	C_2H_5OCO		$-CH_2-$	A	74.1	prisms(G)	164—166	$C_{16}H_{19}O_3N_2S \cdot HCl$	49.67	4.95	7.24	49.95	5.00	7.40
29	C_2H_5OCO		$-CH_2-$	A	77.8	needles(B)	186—188	$C_{16}H_{19}O_3N_2S \cdot HCl$	49.67	4.95	7.24	49.45	4.98	7.22

XI-30	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	A	88.3	prisms(B)	182—184	$C_{17}H_{19}O_5N_2SF_3$	48.56	4.56	6.67	48.43	4.60	6.58
31		CH_3O-	-CH ₂ -	B	89.8	prisms(B)	154—157	$C_{21}H_{24}O_4N_2S$	62.98	6.04	7.00	63.11	6.06	7.03
32	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	A	77.7	powders(B)	107—109	$C_{17}H_{22}O_6N_2S$	53.39	5.80	7.33	53.65	5.71	7.06
33	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	A	69.3	prisms(B)	206—208(decomp.)	$C_{16}H_{20}O_6N_2S$	52.16	5.47	7.61	52.26	5.25	7.65
34	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	A	75.5	plates(B)	229—230	$C_{16}H_{19}O_7N_3S$	48.37	4.82	10.58	48.63	4.76	10.52
35	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	A	87.0	prisms(B)	154—156	$C_{18}H_{24}O_5N_2S$	56.82	6.36	7.36	56.63	6.41	7.46
36	C_2H_5OCO		-CH ₂ -	A	92.8	needles(B)	184—186	$C_{16}H_{18}O_3N_2SCl_2$	45.61	4.31	6.65	46.14	4.79	6.67
37	C_2H_5OCO	H	-(CH ₃)CH-	B	44.8	powders(B)	146—148	$C_{11}H_{18}O_3N_2S$	45.51	6.25	9.65	45.35	6.03	9.83
38	C_2H_5OCO	CH ₃	-(CH ₃)CH-	A	70.5	prisms(B)	101—105	$C_{12}H_{20}O_5N_2S$	47.36	6.62	9.21	46.86	6.45	9.35
39	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	A	86.8	powders(B)	96—100	$C_{18}H_{24}O_5N_2S$	56.82	6.36	7.36	56.89	6.20	7.16
40	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	A	73.8	powders(M)	114—115	$C_{17}H_{22}O_5N_2S$	55.73	6.05	7.65	55.60	6.00	7.68
41	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	A	81.6	prisms(B)	158—161	$C_{18}H_{24}O_5N_2S$	56.82	6.36	7.36	57.09	6.44	7.43
42	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	A	62.5	plates(B)	189—191	$C_{17}H_{21}O_3N_2SCl$	50.93	5.28	6.99	50.87	5.24	7.06
43	C_2H_5OCO		-(CH ₃)CH-	A	76.7	needles(B)	166—168	$C_{18}H_{21}O_3N_2SF_3$	49.76	4.87	6.45	49.39	4.88	6.52
44		H	-(CH ₃)CH-	B	61.4	powders(B)	148—150	$C_{15}H_{20}O_3N_2S$	58.42	6.54	9.09	58.22	6.37	9.21
45		H	-CH ₂ CH ₂ -	B	73.3	prisms(B)	155—157	$C_{15}H_{18}O_4N_2S$	55.89	5.63	8.69	55.43	5.50	8.63
46	C_2H_5OCO	H	-CH ₂ CH ₂ -	B	82.0	prisms(B)	147—150	$C_{11}H_{18}O_3N_2S$	45.51	6.25	9.65	45.51	6.14	9.63

a) A=30% H_2O_2 -AcOH (60—70°), B=KMnO₄-AcOH-H₂O (at r.t.)

b) See Table I, footnote a).

c) A=MeOH, B=iso-PrOH, C=EtOH, D=AcOEt, G=AcOEt-ligroin, J=iso-PrOH-CHCl₃, K=iso-PrOH-AcOEt, L=iso-PrOH-acetone, M=AcOEt-benzene

d) HCl salt, mp 184—186° (decomp.) (from MeOH)

e) NMR (CDCl₃) τ : 8.88, equivalent to 1/4 mole of iso-PrOH

油状物は分離せず、収率は 45.8% から 57.0% に向上し、さらに、III-1 を 2 倍当量用いることによって、収率は 73.2% に向上した。I-3, II-1 および III-1 との反応、I-1, II-1 および III-3 との反応、I-1, II-1 および III-2 との反応においても同様の結果を得た。

アミン源として II-3, II-4 を用いた場合は Surrey らの方法に従って、V を経る方法（以下、A 法と呼ぶ）を採ったが、比較の為、II-1, II-2 との反応の場合と同様に、I (I-1, I-9) に II-4 [*p*-chloroaniline (II-4b, R²=*p*-ClC₆H₄-), II-4a] および III-1 を同時に反応させた（以下、この方法を B 法と呼ぶ）ところ、収率は A 法と同等あるいはそれ以上であった (Table VII)。したがって、本反応を行なうに際しては、用いるアミンの種類のいかんを問わず、B 法でよく、アミン源として II-3, II-4 を用いる場合でも、必ずしも A 法を採る必要はないことが判明した。

副生成物について

Chart 6 に掲げたごとく、I-1, III-1 および II-4b との反応において、目的物 IV-37 (R¹=C₆H₅CH₂, R²=*p*-ClC₆H₄-, A=-CH₂-) の他に、Compd. A (XII-1, 約 60%) および Compd. B (約 10%) を捕捉した。XII-1 は反応中（ベンゼンあるいはクロロホルム中）、白色結晶として析出してくるものであり、この反応における主生成物である。この化合物は mp 140—142° を示し、IR から V に III-1 が付加した化合物で、分子内塩となっているものと推定される (Chart 6)。すなわち、IR (KBr) において、1592, 1375 cm⁻¹ にカルボキシレート、3310 cm⁻¹ に二級アミンによる吸収および 2500 cm⁻¹ 付近にアンモニウム吸収帯がみられる。この化合物の構造あるいは物性等については、さらに検討中であるが、本閉環反応において、塩基性を有する I との反応の場合、反応中に XII-1 型の化合物の生成を想定すると、この化合物は分子内塩であるために、反応は進行し難く、塩基性のない I との反応の場合にくらべ、収率が低下することは容易に推定される。また、反応中分離するベンゼンに不溶の油状物は XII-1 型の化合物であると考えられ、III を 2 倍当量用いることによって、まず当量の III が I との塩形成に使われ、残りの当量の III が反応にあずかるために、収率は向上するものと考えられる。しかし、I-1, III-1 および II-4b との反応において、III-1 を 2 倍当量用いても XII-1 を生成することに関しては、さ

TABLE VI. Effect of the Variation of Solvent and Molar Ratio

Compd.	Solvent	III/I	II/I ^{a)}	Yield(%)
IV-1	C ₆ H ₆	1.3 ^{b)}	1.5	45.8
	CHCl ₃	1.3	1.5	57.0
	CHCl ₃	2.0	1.5	73.2
IV-3	C ₆ H ₆	1.3 ^{c)}	1.5	12.8
	CHCl ₃	1.3	1.5	22.5
	CHCl ₃	2.0	1.5	67.3
VI-1	C ₆ H ₆	1.3 ^{d)}	1.5	62.0
	CHCl ₃	2.0	1.5	85.8
VII-1	C ₆ H ₆	1.3 ^{e)}	1.5	15.6
	CHCl ₃	2.0	1.5	22.5

reaction time: 8 hr

a) II=(NH₄)₂CO₃

b) III=HSCH₂COOH,

I=

c) III=HSCH₂COOH,

I=

d) III=HSCH(CH₃)COOH,

I=

e) III=HSCH₂CH₂COOH,

I=

TABLE VII. Effect of the Variation of Method, Solvent and Molar Ratio

Compd.	Method ^{a)}	Solvent	III/I	Yield (%)
IV-29	A	C ₆ H ₆	1.3 ^{b)}	10.8
	B	C ₆ H ₆	1.3	12.0
	B	CHCl ₃	1.3	19.8
	B	CHCl ₃	2.0	26.4
IV-37	A	C ₆ H ₆	1.3 ^{c)}	7.0
	B	C ₆ H ₆	1.3	6.9
	B	CH ₃ C ₆ H ₅	1.3	7.5
	B	CHCl ₃	1.3	9.4
	B	CHCl ₃	2.0	19.8
IV-33	A	C ₆ H ₆	1.3 ^{d)}	93.4
	B	C ₆ H ₆	1.3	95.5
IV-41	A	C ₆ H ₆	1.3 ^{e)}	84.2
	B	C ₆ H ₆	1.3	87.6

reaction time: 8 hr, II/I=1.2 (molar ratio)

a) A: *via* Anil

B: simultaneously

らに検討の余地がある。なお, XII-1 型の化合物は I-1, III-1 と 3,4-dichloroaniline との反応および ethyl *p*-aminobenzoate との反応においても得られた。Compd. B は I-1, benzylamine および III-1 との反応によって得られる IV-20 ($R^1=R^2=C_6H_5CH_2$, $A=-CH_2-$) と同一物であり, この化合物は I-1, II-4a および III-1 との反応においても副生成物として得られる (Chart 6)。したがって, この化合物が II-4b あるいは II-4a との反応によって得られる場合は 4 位の benzyl 基は I-1 の benzyl 基に由来するもので, 反応中, I-1 が分解して生成された benzylamine が反応にあずかるものと推定されるが, さらに, この反応の普遍性については検討中である。

反応機構について

反応機構としては Chart 7 に掲げた 4 種の可能性が考えられる。まず, XII-1 が得られること, および, アミンに II-4 を用いた場合, A 法, B 法にほとんど収率の差がないことから, Surrey らの報告している V を経る機構^{6a)} (route 1), あるいは, V を経ずに I と II の付加体 (XIII) と III が直接脱水して XII を経る機構 (route 2) が一応妥当と考えられるが, この他に spiro-1,3-thioxolane-3-one (XIV) を経る機構 (route 3) および mercaptoacetamide 体 (XV) を経る機構 (route 4) も否定できない。そこで著者らは本反応の反応機構を明らかにするため, route 3 および route 4 について検討した。モデル実験として 1-9 および III-1 より合成した 8-ethoxycarbonyl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4,5]decane (XIV-1, $R^1=C_2H_5OCO$) を II-4a と反応させ

Chart 6

Chart 7. Mechanism of the Reaction

たが (route 3), IV-33 は得られず, また, mercaptoacetanilide (XV-1, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{A}=-\text{CH}_2-$) と I-9 との反応 (route 4) においても IV-28 ($\text{R}^1=\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{A}=-\text{CH}_2-$) は得られなかった. 以上の結果から本閉環反応は route 1 あるいは route 2 によって進行するものと考えられる.

実験の部¹¹⁾

1-Lauryl-4-piperidone (I-5) 4,4-Diethoxypiperidine (VIII)¹²⁾ 17.3 g, lauryl bromide 24.9 g, Na₂CO₃ 21 g を EtOH 200 ml に加え, 24 hr 攪拌下還流. 冷後, 不溶物を濾去, 濾液を減圧濃縮後, 5% HCl 300 ml さらに 20% HCl 100 ml を加え,¹³⁾ 3 hr 還流. 冷後, NaOH でアルカリ性にし分離する油状物を benzene で抽出, 水洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 後 benzene を減圧留去し赤褐色油状物 25.0 g を得, 精製することなく反応に用いた. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 1727 (C=O).

4-Piperidone Hydrate Hydrochloride (IX) Conc. HCl 1.4 kg, H₂O 3.5 l に氷冷攪拌下 1-benzyl-4-piperidone (I-1) 5 kg を溶かし, 5% Pd-C 700 g を加え, 40—50° で接触還元を行なう. 12 hr で H₂ 約 500 liter を吸収. 触媒を濾去, 濾液を減圧濃縮. 析出した白色結晶を濾取, 濾液をさらに濃縮して析出した結晶を濾取. 合計 2.4 kg を得. 精製することなくつぎの反応に用いた.

1-Acetyl-4-piperidone (I-6) IX 45 g, K₂CO₃ 41.4 g を CHCl₃ 500 ml に加え, 氷冷攪拌下 Ac₂O を徐々に滴下, 室温で 12 hr 攪拌. 不溶物を濾去. 濾液を減圧蒸留して淡黄色油状物 23 g を得. bp 122—123° (1.2 mmHg) [lit.¹⁴⁾ bp 124—128° (0.2 mmHg)]. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 1725 (C=O), 1650 (—CON—).

1-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl)-4-piperidone (I-8) VIII 17.3 g, 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride 23.1 g, Et₃N 15 g を benzene 400 ml に加え, 室温 1 hr 攪拌後, 3 hr 還流. 冷後, H₂O, NaHCO₃—H₂O, H₂O で洗浄, 乾燥 (Na₂SO₄) 後, benzene を減圧留去, 残渣に 5% HCl 180 ml を加え, 80—90° に 10 min 加温後, 1 hr 還流. 冷後, AcOEt で抽出. H₂O, NaHCO₃—H₂O, H₂O で洗浄, 乾燥 (Na₂SO₄) 後, AcOEt を減圧留去し赤褐色油状物 21 g を得. 精製することなく反応に用いた. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm⁻¹: 1723 (C=O), 1645 (—CON—), 1232 (C—O—C=C).

8-Benzyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-1) i) I-1 18.9 g, ammonium carbonate (II-1) 14.8 g を benzene 300 ml に加え, 攪拌下, 90% thioglycolic acid (III-1) 13.6 g を滴下, 水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流. 冷後, NaHCO₃—H₂O, H₂O で洗浄, 乾燥 (MgSO₄) 後, 減圧濃縮. 残渣を MeOH より再結晶して白色プリズム晶 12 g を得. mp 183—185°. NMR (CDCl₃) τ : 7.0—8.3 (8H, m, C_(6,7,9,10)H₂), 6.52 (2H, s, PhCH₂), 6.46 (2H, s, C₍₂₎H₂), 1.29 (1H, broad, N₍₄₎H). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1688, 1654 (CONH).

上記残渣を CHCl₃ 100 ml に溶かし, 氷冷下, 乾燥 HCl ガスを導入, 減圧濃縮後 iso-PrOH 50 ml を加え白色結晶を濾取. iso-PrOH で洗浄後 MeOH より再結晶して白色針状晶 14.4 g を得. mp 270—272° (decomp.). Anal. Calcd. C₁₄H₁₉ON₂SCl: C, 56.29; H, 6.41; N, 9.38. Found: C, 56.22; H, 6.24; N, 9.55 (Table I).

ii) I-1 18.9 g, II-1 14.8 g を CHCl₃ 300 ml に加え, 攪拌下 III-1 13.6 g を滴下. 水分離器を付して i) と同様反応, 処理を行なう. 得量 15 g (Table VI).

8-Substituted-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-2—IV-11, Table I), 8-Substituted-2-methyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (VI-1—VI-4, Table II) および 9-Substituted-4-oxo-1-thia-5,9-diazaspiro[5,5]undecane (VII-1—VII-4, Table III) IV-1 の i) に準じ合成.

8-Benzoyl-4-methyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-14) 1-Benzoyl-4-piperidone (I-7) 15.2 g, 13% CH₃NH₂—benzene 38.6 g を benzene 150 ml に加え, 攪拌下 III-1 8.3 g を滴下, 水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流. 冷後, NaHCO₃—H₂O, H₂O で洗浄. 乾燥 (MgSO₄) 後, 減圧濃縮, 残渣を iso-PrOH より再結晶して白色プリズム晶 15.3 g を得. mp 158—161°. NMR (CDCl₃) τ : 7.60—8.45 (4H, m, C_(6,10)H₂), 7.18 (3H, s, CH₃), 6.70—7.15 (2H, m, C_(8,9)Ha), 6.51 (2H, s, C₍₂₎H₂), 4.95—6.35 (2H, broad, C_(8,9)Hb), 2.65 (5H, s, aromatic proton) (Table I).

8-Substituted-4-alkyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-12—IV-19, Table I) および 8-Ethoxycarbonyl-2,4-dimethyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (VI-5, Table II) IV-14 に準じ合成.

8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-4-p-tolyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-33) i) A 法: Ethyl 4-oxopiperidinecarboxylate (I-9) 17.1 g, *p*-toluidine (II-4a) 12.6 g, *p*-TsOH¹⁵⁾ 0.1 g を benzene 200 ml に加え, 水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流. 冷後, III-1 13.6 g を攪拌下滴下, 再び 8 hr 攪拌下還流. 冷後, NaHCO₃—H₂O で洗浄すると黄白色結晶が析出する.¹⁶⁾ 結晶を濾取, H₂O, iso-PrOH で洗浄, MeOH¹⁷⁾ より再結晶すると白色針状晶 31 g を得. mp 172—174°. NMR (CDCl₃) τ : 8.86 (3H, t, *J*=7.2, CH₃), 8.18 (4H, m, C_(6,10)H₂), 7.71 (3H, s, CH₃), 7.06 (2H, m, C_(7,9)Ha), 6.39 (2H, s, C₍₂₎H₂), 6.06 (2H, q, *J*=7.2, MeCH₂), 6.00 (2H, m, C_(7,9)-

11) 融点は未補正, NMR は 60 MHz で, TMS を内部標準として測定し, 結合定数はヘルツ (Hz) で表わした. 略号: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet.

12) Societe des Usines Chimiques Rhone-Poulenc, Brit. Patent 886037 (1962) [C.A., 57, 16631 g (1962)].

13) HCl 水を加えると白色結晶が析出するが, 加熱すると次第に溶解する.

14) S.M. McElvain, J.F. Vogga, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 896 (1949).

15) *p*-Toluenesulfonic acid.

16) 反応 mixture をそのまま 1 夜放置しても結晶は析出する.

17) Benzene—AcOEt より再結晶すると benzene を結晶溶媒として含有 (1/3 分子). NMR (CDCl₃) τ : 2.73 (singlet).

Hb), 3.01, 2.72 (2H×2, dd, $J=8.7$, aromatic proton) (Table I).

ii) B 法: I-9 17.1 g, II-4a 12.6 g, *p*-TsOH 0.1 g を benzene 200 ml に加え, 攪拌下 III-1 13.6 g を滴下, 水分離器を付して 8 hr 還流. 冷後 A 法と同様の処理を行なう. 得量 32 g (Table VII).

8-Substituted-4-aryl(or arylalkyl)-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-20—IV-54, Table I) および 8-Substituted-4-aryl(or arylalkyl)-2-methyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-6—IV-11, Table II)

IV-33 の A 法に準じ合成.

8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-2-phenyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (VI-12) H_2O 1 liter 中に 40% NaSH 420 g を溶かし, 室温攪拌下 2-bromophenylacetic acid 291 g を少量ずつ加え, 室温, 30 min 攪拌後, 90—100°, 2 hr 加熱. 冷後, dil. HCl で酸性にし, 分離した油状物を $CHCl_3$ で抽出, 水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後 $CHCl_3$ を減圧留去して淡褐色油状物, 粗 thiomandelic acid (III-4) 206 g を得. 粗 III-4 206 g を I-9 210 g, II-1 150 g とともに toluene 3.5 liter に加え, 水分離器を付して 11 hr 攪拌下還流. 冷後, H_2O , $NaHCO_3-H_2O$, H_2O で洗浄, 析出した結晶を濾取. H_2O , AcOEt で洗浄. 濾液を水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後, 溶媒を減圧濃縮. 残渣は放置すると結晶化する. AcOEt を加え結晶を濾取. 両結晶を合し, EtOH より再結晶して白色針状晶 190 g を得. mp 193—194°. NMR ($CDCl_3$) τ : 8.77 (3H, t, $J=7.2$, CH_3), 7.8—8.3 (4H, broad, $C_{(6,10)}H_2$), 6.5—7.8 (2H, m, $C_{(7,9)}Ha$), 5.8—6.4 (2H, m, $C_{(7,9)}Hb$), 5.98 (2H, q, $J=7.2$, $MeCH_2$), 5.04 (1H, s, $C_{(2)}H$), 2.67 (5H, s, aromatic proton), 1.96 (1H, broad, $N_{(4)}H$) (Table II).

8-Benzyl-2,2-dimethyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (VI-13) H_2O 1.3 liter 中に 70% NaSH 182 g を溶かし, 室温, 30 min 攪拌後, 90—100°, 1.5 hr 加熱. 冷後, conc. $CHCl$ で酸性にし, 分離した油状物を ether で抽出, NaCl 飽和水中で洗浄, 乾燥 ($MgSO_4$) 後, ether を留去して淡黄色油状物, 粗 2-mercaptoisobutyric acid (III-5) 50 g を得. 粗 III-5 を I-1 15 g, II-1 10 g とともに toluene 200 ml に加え, 水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流. 冷後, H_2O , $NaHCO_3-H_2O$, H_2O で洗浄, 乾燥 ($MgSO_4$) 後, 溶媒を減圧留去. 残渣に少量の EtOH を加え析出した結晶を濾取. EtOH より再結晶して白色針状晶 1 g を得. mp 196—197°. NMR ($CDCl_3$) τ : 8.48 (6H, s, $C_{(2)}(CH_3)_2$), 6.9—8.3 (8H, m, $C_{(6,7,9,10)}H_2$), 6.56 (2H, s, $PhCH_2$), 2.74 (5H, s, aromatic proton), 2.02 (1H, broad, $N_{(4)}H$) (Table II).

2,2-Dimethyl-8-ethoxycarbonyl-4-*p*-methoxyphenyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (VI-19) 粗 III-5 12 g, *p*-anisidine 12.3 g, *p*-TsOH 0.1 g とともに toluene 200 ml に加え, 水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流. 冷後, H_2O , $NaHCO_3-H_2O$, H_2O , dil. HCl, H_2O で洗浄, 乾燥 ($MgSO_4$) 後, 溶媒を減圧留去. 残渣は水冷すると結晶化する. iso-PrOH を加え結晶を濾取. iso-PrOH より再結晶して白色針状晶 11 g を得. mp 152—153°. NMR ($CDCl_3$) τ : 8.82 (3H, t, $J=7.2$, CH_3), 8.36 [6H, s, $C_{(2)}(CH_3)_2$], 7.9—8.3 (4H, m, $C_{(6,10)}H_2$), 6.6—7.4 (2H, m, $C_{(7,9)}Ha$), 6.22 (3H, s, OCH_3), 5.98 (2H, q, $J=7.2$, $MeCH_2$), 5.6—6.2 (2H, m, $C_{(7,9)}Hb$), 3.04 (4H, s, aromatic proton) (Table II).

2,2-Diphenyl-8-ethoxy-carbonyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (VI-20) AcOH 40 ml に benzilic acid 45.6 g, $PhNCS$ 34 g を加え, 氷冷攪拌下 H_2SO_4 20 ml を滴下. 室温, 5 hr 攪拌後一夜放置. 反応混合物を氷水中にあげ, 沈殿物を濾取, 水洗後, KOH 28 g, H_2O 100 ml, EtOH 100 ml の溶液に加えて, 5 hr 還流. 溶媒を減圧留去後. 残渣を H_2O に溶かし HCl で酸性にする. 分離した油状物を ether で抽出, 水洗, 乾燥 ($MgSO_4$) 後, ether を留去して淡褐色油状物, 粗 thiobenzilic acid (III-6) 15 g を得. 粗 III-6 14 g を I-9 11 g, II-1 10 g とともに toluene 150 ml に加え, 水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流. 冷後, H_2O , $NaHCO_3-H_2O$, H_2O , H_2O で洗浄, 乾燥 ($MgSO_4$) 後, 溶媒を減圧留去. 残渣に少量の iso-PrOH を加え析出した白色結晶を濾取. iso-PrOH より再結晶して白色針状晶 2 g を得. mp 182—183°. NMR ($CDCl_3$) τ : 8.80 (3H, t, $J=7.2$, CH_3), 8.20 (4H, m, $C_{(6,10)}H_2$), 6.5—7.3 (2H, m, $C_{(7,9)}Ha$), 5.8—6.5 (2H, m, $C_{(7,9)}Hb$), 5.96 (2H, q, $J=7.2$, $MeCH_2$), 2.7 (10H, m, aromatic proton) (Table II).

8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-4-phenyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane-1-oxide (X-16) 8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-4-phenyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-28) 3.2 g を AcOH 10 ml に溶かし, 攪拌下 20° 以下で 30% H_2O_2 を滴下, 室温で 3 hr 攪拌. H_2O 50 ml を加えて, 氷冷下 K_2CO_3 で中和後 AcOEt で抽出. 抽出液を H_2O , $NaHSO_3-H_2O$, H_2O で洗浄, 乾燥 ($MgSO_4$) 後, 溶媒を減圧留去. 残渣に iso-PrOH を加えて析出した結晶を濾取. iso-PrOH より再結晶して白色針状晶 2.4 g を得. mp 132—135°. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} 1053 (SO). NMR ($CDCl_3$) τ : 8.84 (3H, t, $J=7.1$, CH_3), 7.5—8.6 (4H, m, $C_{(6,10)}H_2$), 6.6—7.3 (2H, m, $C_{(7,9)}Ha$), 6.56, 6.08 (1H×2, dd, $J=17.1$, $C_{(2)}H_2$), 5.99 (2H, q, $J=7.1$, $MeCH_2$), 5.6—6.2 (2H, m, $C_{(7,9)}Hb$), 2.3—3.1 (5H, m, aromatic proton) (Table IV).

IV, VI, VIII の Sulfoxides (X, Table IV) X-16 の合成法に準じて合成.

8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane 1,1-Dioxide (XI-1) 8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-9) 49 g を AcOH 140 ml に溶かし, 氷冷攪拌下 $KMnO_4$ 42 g を含む水溶液 600 ml を滴下, 室温, 10 min 攪拌後, $NaHSO_3$ 40 g を加えて析出した淡褐色結晶を濾取. 水洗後 iso-PrOH- $CHCl_3$ (1:1) より再結晶 (脱色炭使用) して白色プリズム晶 44.2 g を得. mp 160—163°. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} 1323, 1131 (SO_2). NMR (CD_3SOCD_3) τ : 8.84 (3H, t, $J=7.1$, CH_3), 8.1 (4H, m, $C_{(6,10)}H_2$), 6.5 (4H, m, $C_{(7,9)}H_2$), 5.96 (2H, q, $J=7.1$, $MeCH_2$), 5.83 (2H, s, $C_{(2)}H_2$) (Table V).

4-*p*-Chlorophenyl-8-methyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane 1,1-Dioxide (XI-25) 4-*p*-Chlorophenyl-8-methyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-38) 2.9 g を AcOH 15 ml に溶かし、水冷攪拌下 KMnO₄ 2.4 g を含む水溶液 40 ml を滴下。滴下後 NaHSO₃ 1.6 g を加え Na₂CO₃ で中和。AcOEt で抽出、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧留去。残渣を *i*-PrOH より再結晶して白色プリズム晶 2.3 g を得。mp 161—163°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1322, 1130 (SO₂). NMR (CDCl₃) τ : 7.1—8.3 (8H, m, C_(6,7,9,10)H₂), 7.76 (3H, s, CH₃N), 6.07 (2H, s, C₍₂₎H₂) 2.96, 2.55 (2H×2, dd, $J=8.4$, aromatic proton) (Table V).

8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-4-phenyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane-1,1-Dioxide (XI-17) 8-Ethoxycarbonyl-3-oxo-4-phenyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-28) 3.2 g を AcOH 10 ml に溶かし、60—70° に加温攪拌下、30% H₂O₂ 5.6 g を滴下しそのまま 4 hr 攪拌。冷後、X-16 と同様処理して白色針状晶 3.1 g を得。mp 156—158°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1323, 1127 (SO₂). NMR (CDCl₃) τ : 8.86 (3H, t, $J=7.1$, CH₃), 7.4—8.5 (4H, m, C_(6,10)H₂), 6.4—7.1, 5.7—6.7 (2H×2, mm, C_(7,9)H₂), 6.07 (2H, s, C₍₂₎H₂), 6.01 (2H, q, $J=7.1$, MeCH₂), 2.5—3.0 (5H, m, aromatic proton) (Table V).

IV, VI, VII の Sulfones (XI, Table V) XI-1, XI-25 および XI-17 の合成法に準じて合成。

I-1 と III-1 および *p*-Chloroaniline (II-4b) との反応 i) I-1 18.9 g, II-4b 15.3 g, *p*-TsOH 0.1 g を benzene 250 ml に溶かし、攪拌下 III-1 13.6 g を滴下、水分離器を付して攪拌下 8 hr 還流。約 30 min で白色結晶¹⁸⁾ (Compd. A) が析出し、約 5 hr で結晶は油状となり容器に付着する。冷後、NaHCO₃-H₂O, H₂O で洗浄。乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧留去。残渣に *iso*-PrOH を加え結晶を回収。iso-PrOH より再結晶して白色針状晶 8-benzyl-4-*p*-chlorophenyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-37) 2.6 g を得。mp 189—190°. NMR (CDCl₃) τ : 7.0—8.5 (8H, m, C_(6,7,9,10)H₂), 6.64 (2H, s, C₍₂₎H₂), 6.43 (2H, s, PhCH₂), 3.06, 2.66 (2H×2, dd, $J=8.4$, *p*-chlorophenyl proton), 2.86 (5H, s, phenyl proton)。

母液を減圧濃縮後 CHCl₃ 50 ml に溶かし、氷冷下 30% HCl-EtOH 10 ml を加え減圧濃縮。残渣に *iso*-PrOH を加え析出する白色結晶を回収。iso-PrOH より再結晶して白色プリズム晶、4,8-dibenzyl-3-oxo-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (Compd. B, IV-20) 塩酸塩¹⁹⁾ 5.0 g を得。mp 214—216° (decomp.). Anal. Calcd. C₂₁H₂₅ON₂SCl: C, 64.84; H, 6.47; N, 7.20. Found: C, 64.92; H, 6.51; N, 7.37. NMR (CDCl₃) τ : 8.0—8.6 (2H, m, C_(6,10)H_a), 6.2—8.0 (6H, m, C_(6,10)H_b, C_(7,9)H₂), 6.38 (2H, s, C₍₂₎H₂), 5.86 (2H, broad d, PhCH₂N₍₈₎), 5.38 (2H, s, PhCH₂N₍₄₎), 2.1—2.9 (10H, m, aromatic proton)。

ii) I-1 18.9 g, II-4b 15.3 g, *p*-TsOH 0.1 g を CHCl₃ 250 ml に溶かし、攪拌下 III-1 13.6 g を滴下、水分離器を付して攪拌下 8 hr 還流。冷後、反応中析出した白色結晶 (Compd. A) を回収、iso-PrOH で洗浄、1-benzyl-4-carboxymethylthio-4-*p*-chloroanilinopiperidine (XII-1)²⁰⁾ 22 g を得。mp 140—142° (decomp.). Anal. Calcd. C₂₀H₂₃O₂N₂SCl: C, 61.44; H, 5.93; N, 7.17. Found: C, 60.92; H, 5.77; N, 7.48. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3310 (NH), 2500 (broad, N⁺H), 1592, 1375 (COO⁻)。

母液を NaHCO₃-H₂O, H₂O で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧濃縮。残渣に *iso*-PrOH を加え析出する白色結晶を回収。IV-37 2.6 g を得。母液を減圧濃縮。残渣を acetone 10 ml に溶かし、maleic acid 4.6 g を含む acetone 溶液を加え析出する白色結晶を回収。結晶に NaHCO₃-H₂O を加え CHCl₃ 抽出、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧留去。残渣に *i*-PrOH を加え析出する白色結晶を回収。IV-37 0.9 g を得。母液を濃縮し、i) と同様の方法で IV-20 塩酸塩 2.8 g を得。

I-1 と III-1 および II-4a との反応 I-1 18.9 g, II-4a 12.6 g, *p*-TsOH 0.1 g を benzene 250 ml に溶かし、攪拌下 III-1 12.6 g を滴下、水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流。冷後、5% NaHCO₃ 80 ml を加え 1.5 hr 攪拌し反応中分離した赤褐色油状物を溶かす。水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、減圧濃縮。残渣に *iso*-PrOH を加え析出する結晶を回収。4.1 g. *iso*-PrOH より再結晶して白色針状晶 8-benzyl-3-oxo-4-*p*-tolyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]decane (IV-29) を得。mp 185—187°. NMR (CDCl₃) τ : 7.9—8.3 (4H, m, C_(6,10)H₂), 7.20 (3H, s, CH₃), 7.1—7.8 (4H, m, C_(7,9)H₂), 6.64 (2H, s, C₍₂₎H₂), 6.42 (2H, s, PhCH₂), 3.12, 2.81 (2H×2, dd, $J=8.7$, tolyl proton), 2.86 (5H, s, phenyl proton)。

母液を減圧濃縮。残渣を acetone 20 ml に溶かし、maleic acid 3.9 g を含む acetone 溶液を加え析出する白色結晶を回収。結晶に NaHCO₃-H₂O を加え CHCl₃ 抽出、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧留去。残渣に *iso*-PrOH を加え析出する白色結晶を回収。IV-29 6 g を得。母液を減圧濃縮後、CHCl₃ 20 ml に溶かし、氷冷下、30% HCl-EtOH 10 ml を加え減圧濃縮。残渣に *iso*-PrOH を加え析出する黄白色結晶を回収。iso-PrOH より再結晶して白色プリズム晶、IV-20 塩酸塩 0.7 g を得。mp 214—216° (decomp.).

8-Ethoxycarbonyl-2-oxo-1-oxa-4-thia-8-azaspiro[4,5]decane (XIV-1) I-9 17.1 g, III-1 11 g, *p*-TsOH 0.3 g を benzene 200 ml に加え、水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流。冷後、H₂O, NaHCO₃-H₂O, H₂O で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、残渣を減圧蒸留して淡黄色液体 17 g を得。bp 177—179° (0.2 mmHg). n_D^{25} 1.520. Anal.

18) この化合物は ii) で得られる XII-1 と同一化合物である。

19) この化合物は I-1, III-1 および benzylamine との反応によって得られる化合物 IV-20 塩酸塩と同一物である。Table I。

20) IR および Anal. data より推定。

Calcd. $C_{10}H_{15}O_4NS$: C, 48.97; H, 6.17, N, 5.71. Found: C, 49.09; H, 6.25; N, 5.62. IR $\nu_{\max}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1800 (lactone), 1700, 1689 (EtOCON). NMR (CDCl_3) τ : 8.76 (3H, t, $J=7.2$, CH_3), 7.97 (4H, m, $\text{C}_{(6,10)}\text{H}_2$), 6.42 (4H, m, $\text{C}_{(7,9)}\text{H}_2$), 5.89 (2H, q, $J=7.2$, MeCH_2).

XIV-1 と II-4a との反応 XIV-1 2.5 g, II-4a, 1.2 g, *p*-TsOH 0.1 g を benzene 80 ml に加え, 水分離器を付して 16 hr 攪拌下還流したが IV-33 の生成は認められなかった (TLC²¹⁾ により確認).

I-9 と Mercaptoacetanilide (XV-1) との反応 I-9 1.7 g, XV-1²²⁾ 1.8 g, *p*-TsOH 0.1 g を benzene 80 ml に加え, 水分離器を付して 8 hr 攪拌下還流したが 8-ethoxycarbonyl-3-oxo-4-phenyl-1-thia-4,8-diazaspiro[4,5]-decane (IV-28) の生成は認められなかった (TLC²¹⁾ により確認).

謝辞 最後に本研究に協力された当研究所の諸氏に感謝します.

21) 薄層クロマトグラフィー, シリカゲルプレート, 展開溶媒: AcOEt, 発色剤: I_2 .

22) N. Misra, S.S. Guha-Sircar, *J. Indian Chem. Soc.*, 33, 523 (1956) [*C.A.*, 52, 7947a (1958)].