1,5-Benzothiazepine 誘導体の合成 (第 4 報¹⁾) *dl-cis*-3-Acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one Hydrochloride の光学分割

井上博純, 竹尾 聡, 河津光高, 釘田博至

田辺製薬株式会社有機化学研究所²⁾

Synthesis of 1,5-Benzothiazepine Derivatives. IV.¹⁾ Resolution of *dl-cis*-3-Acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one Hydrochloride

HIROZUMI INOUE, SATOSHI TAKEO, MITSUTAKA KAWAZU and HIROSHI KUGITA

Organic Chemistry Research Laboratory of Tanabe Seiyaku Co., Ltd.²⁾

(Received September 20, 1972)

Preparation of *d-cis*-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one hydrochloride (III*d*) with potent coronary vasodilatory activity is described. Attempted resolution of III, IX, and VI with various optically active acids was unsuccessful. VIII*d* was barely obtained by numerous repeated recrystallization of *d*-10-camphorsulfonate of VIII in a low yield. On the other hand, resolution of V with cinchonidine was carried out successfully. VI*l* was also obtained by resolution of VI with ephedrine. III*d* and III*l* were easily prepared from V*d* and VI*l*, respectively.

著者らはニトロチオフェノールとフェニールグリシッド酸エステルの縮合によって得られるニトロエステル体より 5 行程で各種ベンゾチアゼピン誘導体の合成を報告した.^{1,3,4)} このベンゾチアゼピン誘導体は水酸基 (アセトキシル基) およびフェニール基のつけ根 (C-2, C-3) に 2 個の不斉炭素を持つため 2 種類のジアステレオアイソマーが存在する. これら異性体は反応条件を適当に選ぶことにより作りわけることができた. すなわち, 触媒なしでニトロチオフェノールとフェニールグリシッド酸エステルとを縮合して得られるニトロエステルは閉環すると 2-Ph と 3-OH が *cis* のベンゾチアゼピン体 (I) を与えるが, NaHCO₃, BF₃ 等の触媒を用いて縮合したときに得られるニトロエステルを閉環すると *trans* の異性体 (II) が得られることがわかった.⁴⁾

これらの誘導体の薬理作用を検討したところ優れた冠血管拡張作用と脳波覚醒作用を有することが判明し, この作用は *cis* 体のみ存在し, とくに *cis*-3-acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one (III) がもっとも優れていることがわかった.

Chart 1

- 1) Part III: H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, M. Konda, S. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 595 (1971).
- 2) Location: Kawagishi Toda-shi, Saitama.
- 3) H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, S. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 2028 (1970).
- 4) H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, M. Konda, S. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 2284 (1970).

Chart 2.

さらに, III を光学分割したところ, *d* 体 (III*d*) はラセミ体に比して冠血管拡張作用は 2 倍, 脳波覚醒作用は 1/4 で, *l* 体 (III*l*) は冠血管拡張作用はなく脳波覚醒作用のみを示した. すなわち, 光学分割によって 2 つの作用を分離することができたことになる. ラセミ体 (III) と光学活性体 (III*d*, III*l*) の LD₅₀ は同一であった.

今回は光学活性の III*d*, III*l* の合成を報告する.

まず, 最終目的物に近い所での光学活性有機酸塩による分割を試みた. III については *d*-酒石酸, キナ酸, ジベンゾイル-*d*-酒石酸, *d*-10-カンファースルホン酸, また, VIII については *d*-酒石酸, ジベンゾイル-*d*-酒石酸, キナ酸, リンゴ酸, *d*-10-カンファースルホン酸, 各種アシルアミノ酸を用いて分割を行なったが, 分割は困難であった. わずかに *d*-10-カンファースルホン酸を用いて VIII を分割したとき, 析出する結晶を 50% メタノールで 15 回再結晶を繰返すことにより, きわめて少量の *d* 体 (VIII*d*) の *d*-10-カンファースルホン酸塩 (mp 162—163°, $[\alpha]_D^{25} + 99.1^\circ$ (MeOH, $c=0.23$), 遊離塩基は油状物, $[\alpha]_D^{25} + 183^\circ$ (MeOH, $c=0.53$)) が得られるのみで, 対掌体である *l* 体 (VIII*l*) の *d*-10-カンファースルホン酸塩は結晶化せず, 純品として単離出来なかった.⁵⁾ また, アミノエステル (IX) の光学活性有機酸塩による光学分割もころみだが不成功であった.

つぎに, 中間体のニトロカルボン酸 (V) およびアミノカルボン酸 (VI) の光学活性塩基塩による光学分割をころみたところ, きわめて容易に収率よく分割出来ることがわかった.

すなわち, ニトロカルボン酸 (V) についてはシンコニジン, シンコニン, エフェドリン塩による方法を行なった. いずれも分割可能であるが, シンコニジン塩による方法がもっとも有利である.

ラセミ型ニトロカルボン酸 (V) のエタノール溶液に等モルのシンコニジンを加えると, ただちに *l* 型ニトロカルボン酸 (VI) のシンコニジン塩が難溶なために温時析出する. これを温時ろ取り DMF-H₂O より 2 回再結晶をしたのち希塩酸で遊離塩基にすると純品として *l* 型ニトロカルボン酸, mp 107—109°, $[\alpha]_D^{25} - 120^\circ$ が得られた. 一方, 難溶性塩をろ過した母液を濃縮し析出する易溶性塩, *d* 型ニトロカルボン酸 (Vd) のシンコニジン塩をエタノールより再結晶を行なったのち, 遊離塩基にすると *d* 型ニトロカルボン酸 (Vd), mp 106—109°, $[\alpha]_D^{25} + 119.5^\circ$ が得られた.

5) VIII*l* の多く含まれる部分を他の塩にして精製するころみは不成功であった.

Vd を酢酸中 Pd-C 触媒で接触還元してアミノカルボン酸 (VIId) とし、キシレン中で加熱閉環してラクタム体 (VIIId) を得る。この VIIId を DMSO 中で NaH 触媒でジメチルアミノエチルクロリドでアルキル化し、ついで無水酢酸でアセチル化すると IIIId, mp 206—209°, $[\alpha]_D^{25} + 98^\circ$ が得られ,⁶⁾ 先に VIII の *d*-10-カンファースルホン酸による分割で得た VIIIId をアセチル化して得たものと完全に一致した。

一方, *l* 型ニトロカルボン酸 (VI) も同様に誘導し, IIII, $[\alpha]_D^{25} - 97^\circ$ を得た。

また, アミノカルボン酸 (VI) の分割は光学活性酸 (*d*-酒石酸) による分割は不成功であったが, エフェドリンを用いて行なうと *l* 型アミノカルボン酸 (VI) のエフェドリン塩が結晶として析出し, 一回再結精製するとほぼ純粋な塩が得られた (遊離塩基 (VIId) は $[\alpha]_D^{25} - 334^\circ$ を示す)。

VII を EtOH-HCl でエステル化すると *l* 型アミノエステル (IXI), $[\alpha]_D^{30} - 286^\circ$ が得られた。

ここに得られた IIIId はその HBr 塩を X 線結晶解析をした結果, Fig. 1 に示すように 2(S), 3(S) であることが判明した。X 線結晶解析については別に報告する予定である。

本報で報告したニトロカルボン酸 (V) のシンコニジンによる光学分割法は操作がきわめて容易であり収率が良いので光学活性のベンゾチアセピン (IIIId) の大量合成を容易に実施できた。

Fig. 1. Molecular Structure of *d*-cis-3-Acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one

実験の部

***dl*-cis-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one (VIII) の光学分割** VIII 3.1 g と *d*-10-カンファースルホン酸 2.06 g を水 30 ml に溶解し放冷する。析出する結晶を濾取し, 50% メタノールから 15 回再結晶を繰返し, さらに母液より得られる結晶を繰返し再結晶を重ねて集めると mp 162—163° の針状晶として VIIIId-*d*-10-カンファースルホン酸塩, $[\alpha]_D^{25} + 99.1^\circ$ (MeOH, *c*=0.23) が得られた。これを NH₄OH アルカリ性とし ether で抽出, 水洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 後, ether を留去すると油状物として遊離の VIIIId 460 mg が得られた。 $[\alpha]_D^{25} + 183^\circ$ (MeOH, *c*=0.53)。一方, *l* 体 (VIIIId) の *d*-10-カンファースルホン酸塩は結晶として単離出来なかった。

***d*-cis-3-Acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one 塩酸塩 (IIIId)** VIIIId 460 mg を Ac₂O 7 ml に溶解し 90—100° で 4 hr 加熱したのち, 減圧で留去し残った油状物を水とエーテルに溶かし, NH₄OH でアルカリ性としエーテルで抽出する。エーテル層を水洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 後留去すると針状結晶が残る (mp 93—95°, 500 mg)。

これを HCl 塩にかえエタノールから再結晶をすると mp 209—210° の結晶 500 mg (90.0%) が得られた。 $[\alpha]_D^{25} + 97.5^\circ$ (MeOH, *c*=0.17)。 IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 2550, 2510, 2400, 1740, 1680. NMR (in CDCl₃) δ : 1.87 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 3.5 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 5.55 (m, 2H), 5.15 (ABq, 2H), 6.90 (d, 2H, 9 Hz), 7.42 (d, 2H, 9 Hz), 7.9—7.2 (m, 4H)。 UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ mμ(e): 238 (24100)。 Anal. Calcd. C₂₂H₂₆O₃SN₂ HCl: C, 57.43; H, 6.21; N, 6.03. Found: C, 57.87; H, 6.27; N, 6.04。

***dl*-α-2-Hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-3-(*o*-nitrophenylthio)-propionic Acid (V)⁷⁾ の光学分割** シンコニジン 5.03 g をエタノール 1 liter に加熱溶解し, V 6 g を加える。ただちに結晶が析出するからこれを温時濾取し, 含水 DMF より再結晶を 2 回行なうと mp 224—226° の黄色結晶として *l*-α-2-hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-3-(*o*-nitrophenylthio)-propionic acid (VI) のシンコニジン塩 4.64 g が得られた。 Anal. Calcd. C₁₆H₁₅O₆NS·C₁₉H₂₂ON₂: C, 65.30; H, 5.80; N, 6.53. Found: C, 64.99; H, 5.83; N, 6.36。

これをエーテルに懸濁し稀塩酸と振りまぜて, エーテル層を分取し, 水層をエーテルで抽出する。エーテル層を集めて水洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 後エーテルを留去すると mp 107—109° (83—86° で一たんとして再び固まる) の VI 2.4 g が得られた。 $[\alpha]_D^{25} - 120^\circ$ (CHCl₃, *c*=1.0)。

一方, VI のシンコニジン塩を濾取した母液を半分濃縮し析出する黄色針状晶をメタノールから再結晶をする

6) 光学純度の悪い Vd($[\alpha]_D^{25} + 100^\circ$) を用いて IIIId まで誘導しても光学的に高純度の IIIId が得られた。

7) ニトロカルボン酸を誘導しベンゾチアセピン体にみちびいたとき 2 位のフェニル基と 3 位の水酸基が *cis* の系列を α , *trans* の系列を β と呼ぶ。³⁾

と, mp 215—217° の *d*- α -2-hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-3-(*o*-nitrophenylthio)-propionic acid (Vd) のシンコジン塩 3.5 g が得られた。Anal. Calcd. $C_{16}H_{15}O_6NS \cdot C_{19}H_{22}ON_2$: C, 65.30; H, 5.80; N, 6.53. Found: C, 65.33; H, 5.88; N, 6.34.

本品を VI と同様に処理すると mp 106—109° (83—86° で一たんつけて再び固まる) の Vd 1.8 g が得られた。 $[\alpha]_D^{25} + 119.5^\circ$ (CHCl₃, *c*=1.0). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3440, 3400, 2600, 1715.

***d*-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one (VII_d)** Vd 8.5 g を氷酢酸 120 ml に溶解し 10% Pd-C 1.2 g を加えて常温常圧で接触還元する。反応後触媒を濾去し、減圧で酢酸を留去し、残渣をベンゼンで処理すると mp 132—133° の *d*- α -3-(*o*-aminophenylthio)-2-hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-propionic acid (VI_d) 5.8 g が得られた。 $[\alpha]_D^{25} + 346^\circ$ (EtOH, *c*=0.356). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3400, 3330, 3130, 2600, 1690. VI_d にキシレン 100 ml を加え水を除去しつつ 12 hr 還流する。反応後キシレンを留去する。残渣をエタノールより再結晶をすると mp 196—198° の VII_d 4.5 g が得られた。 $[\alpha]_D^{25} + 129^\circ$ (EtOH, *c*=0.486). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3320, 3130, 3080, 1665.

***l*-cis-2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one (VII_e)** VI 12 g を氷酢酸 200 ml に溶解し、10% Pd-C 2 g を加え接触還元する。VI_d と同様に処理すると mp 131—133° の *l*- α -3-(*o*-aminophenylthio)-2-hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-propionic acid (VI_l) 8.4 g が得られた。 $[\alpha]_D^{25} - 348^\circ$ (EtOH, *c*=0.335).

VI_l をキシレン 220 ml 中で 12 hr 還流する。反応終了後減圧でキシレンを留去し、ベンゼンで処理すると、mp 195—197° の VII_l 6.5 g が得られた。 $[\alpha]_D^{25} - 128^\circ$ (EtOH, *c*=0.480).

***d*-cis-Acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one 塩酸塩 (III_d)** N₂ 気流中で 64% NaH 1.07 g を DMSO 77 ml に加えて 70° で 1 hr 加熱し、得られたジメチルスルフィウムカルバニオンの溶液に VII_d 7.8 g を室温で加える。反応液を 25—26° で 1 hr 攪拌したのち、 β -ジメチルアミノエチルクロリド 3.06 g を滴加し室温で一晩攪拌後、45° で 30 min 加熱後、反応液を氷水中に注加し、ベンゼンで抽出する。ベンゼン層を 10% HCl で抽出し、水層を NH₄OH でアルカリ性としベンゼンで抽出する。ベンゼン層を水洗、乾燥 (Na₂SO₄) 後留去し、油状物として VIII_d 8 g が得られた。

VIII_d を Ac₂O 170 ml 中で 4 hr 加熱 (水浴上) する。反応終了後 Ac₂O を留去し、残渣をベンゼンに溶かし、飽和 NaHCO₃ 水で洗浄し乾燥後留去する。残った油状物をエーテルにとかし、HCl 塩にする。この結晶をエタノールから再結晶をすると mp 206—209° の III_d・塩酸塩が 7.76 g 得られた。 $[\alpha]_D^{25} + 97.4^\circ$ (MeOH, *c*=0.225)。ここで得られた III_d・塩酸塩は先に VIII_l を *d*-10-カンファースルホン酸を用いて分割して得た III_d・塩酸塩と混融および赤外線吸収 (IR) スペクトルで完全に一致した。

***l*-cis-3-Acetoxy-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-one 塩酸塩 (III_l)** N₂ 気流中 64% NaH 7.33 g と DMSO 400 ml より作った溶液に VII_l 53.5 g を室温で加え Na 塩とし、これにジメチルアミノエチルクロリド 21 g を加え、上記 *d* 体と同様に反応処理すれば、VIII_l 59.5 g が油状物として得られる。これに Ac₂O 1.2 l を加え水浴上で加熱したのち得られた油状物を HCl 塩にし、エタノールより再結晶をすると mp 206—207° の III_l 42.7 g が得られた。 $[\alpha]_D^{25} - 94.7^\circ$ (MeOH, *c*=0.320). Anal. Calcd. $C_{22}H_{27}O_4N_2SCl$: C, 57.48; H, 6.21; N, 6.03. Found: C, 57.79; H, 6.16; N, 6.27.

***dl*- α -3-(*o*-Aminophenylthio)-2-hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-propionic Acid (VI) の光学分割** VI 2 g とエフェドリン 1 g をメタノール 4 ml 中に溶解し、氷室中に放置し析出する結晶を濾取し、エタノールより再結晶をすると mp 104—106° の VI_l のエフェドリン塩 1.1 g が得られた。これの遊離塩基は $[\alpha]_D^{25} - 334^\circ$ (EtOH, *c*=0.567) を示した。

***l*- α -Methyl 3-(*o*-aminophenylthio)-2-hydroxy-3-(*p*-methoxyphenyl)-propionate (IX_l)** VII 150 mg をメタノール 3 ml に溶解し、HCl ガスを飽和させたのち、水浴上で 2.5 hr 還流加熱したのち減圧で留去する。残部をエーテルに溶かし 10% Na₂CO₃ 水で洗い、水洗、乾燥 (Na₂SO₄) 後留去すると、針状結晶が残る。これを iso-プロピルエーテルより再結晶をすると mp 106—107° の IX_l の結晶 130 mg が得られた。 $[\alpha]_D^{25} - 286^\circ$ (MeOH, *c*=0.197). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3450, 3380, 3280, 1735. Anal. Calcd. $C_{17}H_{19}O_4NS$: C, 61.27; H, 5.92; N, 4.22. Found: C, 61.24; H, 5.74; N, 4.20.

謝辞 本研究を行なうにあたり終始御鞭撻を賜った当研究所長 山崎道雄氏に深謝します。又、元素分析 NMR, IR, X 線回折を測定下さった研究総務室分析センター部の方々に感謝致します。