Diphenyl Ether の研究 (第 5 報¹⁾) Dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine の合成

田中 悟, 橋本和典, 渡辺英明

エーザイ株式会社研究所²⁾

Studies on Diphenyl Ether Derivatives. V.¹⁾ Synthesis of Dibenz[*b,g*][1,5]thiazocines

SATORU TANAKA, KAZUNORI HASHIMOTO and HIDEAKI WATANABE

Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.³⁾

(Received November 27, 1972)

New tricyclic dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine derivatives (III) were synthesized by the route shown in Chart 1. In this condensation reaction, a 16-membered ring compound (IX) formed as a by-product, the formation ratio of which varied under reaction conditions. Heating of dibenzylamine (X) with sulfur afforded thiobenzoylbenzylamine (XII) and not 6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (XI). 6-(ω -Alkylaminoalkyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (XVIII) derivative was synthesized by the route shown in Chart 4.

Phenothiazine,³⁾ dibenzthiazepine³⁾ などの骨格との関連から著者らは新規な 6,6,8-系三環性化合物の合成を試みその薬理活性特に向精神作用を検索せんとしている。前報¹⁾ においては dibenz[*b,g*][1,5]oxazocine 誘導体の合成を報告したが今回は dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine 誘導体 (III) の合成に関して得た知見を報告する。

Chart 1

Chart 1 に示すごとく bis(2-bromomethylphenyl)sulfide (I) と一級 amine (II) を反応させると目的とする 6-置換 6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (III) を得るが I と II がそれぞれ 2 分子ずつで縮合した 16 員環化合物, 5,13-ジ置換 2,3-, 7,8-, 10,11-, 15,16-tetrabenzo-1,9-dithia-5,13-diazacyclohexadeca-2,7,10,15-tetraene (IV) を副成する。このことは前報で報告した dibenz[*b,g*][1,5]oxazocine¹⁾ の場合と全く同様である。IV は普通 III に比べ融点が 200° 以上と高く通常の溶媒に難溶性で薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略す) で高 R_f 値を示す。両者は分別再結晶で分離できるが必要ならカラムクロマトグラフィーを用いて分離する。両者の他に塩基性の油状物質も生成するが結晶化困難で精査していない。III および IV はマスマスペクトル⁴⁾ の M^+ から確認された。核磁気共鳴 (NMR) スペクトル⁵⁾ において III の 5,7-位の 4 コの benzyl proton は δ :

1) 第 4 報: 田中 悟, 橋本和典, 薬誌, 93, 982 (1973).

2) Location: 4 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo.

3) K. Stach, "Fortschritte der Arzneimittelforschung," Vol. 9, Birkhäuser Verlag Basel und Stuttgart, 1966, pp. 129-190.

4) JMS-O1SG-2 (JEOL) or RMS-4 (Hitachi) were used for measurements.

5) JNM-PS100 (JEOL) was used for measurements.

R	React. ^{a)} method	Compd. No.	mp (°C)	Recryst. solvent	Yield (%)	M ⁺	Formula	Analysis (%)		
								Calcd. (Found)	C	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	b)	III-1	103—104	AcOEt	^{a)}	285	C ₁₇ H ₁₉ ONS	71.54 (71.28)	6.72 (6.80)	4.92 (5.22)
		IV-1	238—240	DMF	^{a)}	570	C ₃₄ H ₃₈ O ₂ N ₂ S ₂	71.54 (71.36)	6.72 (6.55)	4.92 (4.94)
CH ₂ CH ₂ OH	B	III-2	96—97	AcOEt	21	271	C ₁₆ H ₁₇ ONS	70.81 (70.89)	6.32 (6.50)	5.17 (5.20)
		IV-2	224—226 (decomp.)	DMF- acetone	4.4	542	C ₃₂ H ₃₄ O ₂ N ₂ S ₂	70.81 (70.35)	6.32 (6.40)	5.17 (4.90)
CH ₂ -	B	III-3	92—93	EtOH	15.0	317	C ₂₁ H ₁₉ NS	79.46 (79.15)	6.04 (6.19)	4.42 (4.22)
		IV-3	170—172	EtOH	3.2	634	C ₄₂ H ₃₈ N ₂ S ₂	79.46 (79.20)	6.04 (6.08)	4.42 (4.42)
CH ₃	A	III-4	68—69	iso-PrOH	16.6	241	C ₁₅ H ₁₅ NS	74.63 (74.77)	6.27 (6.25)	5.81 (5.57)
		IV-4	290—291 (decomp.)	CHCl ₃	24.9	482	C ₃₀ H ₃₀ N ₂ S ₂	74.63 (74.58)	6.27 (6.33)	5.81 (5.67)
CH ₂ CH ₃	A	III-5	69—70	EtOH	31.3	255	C ₁₆ H ₁₇ NS	75.25 (74.96)	6.71 (6.74)	5.49 (5.32)
		IV-5	234—236 (decomp.)	CHCl ₃	7.8	510	C ₃₂ H ₃₄ N ₂ S ₂	75.25 (75.40)	6.71 (6.73)	5.49 (5.11)
CH ₂ CH ₂ CH ₃	A	III-6	55—56	EtOH	14.8	269	C ₁₇ H ₁₉ NS	75.78 (75.60)	7.11 (6.98)	5.20 (4.91)
		IV-6	232—234	CHCl ₃	9.3	538	C ₃₄ H ₃₈ N ₂ S ₂	75.78 (75.07)	7.11 (6.89)	5.20 (5.24)
CH ₂ CH=CH ₂	A	III-7	84—85	EtOH	33.7	267	C ₁₇ H ₁₇ NS	76.36 (76.08)	6.42 (6.43)	5.24 (5.35)
		IV-7	234—236	CHCl ₃	11.2	534	C ₃₄ H ₃₄ N ₂ S ₂	76.36 (75.99)	6.42 (6.35)	5.24 (5.19)

^{a)} refer Experimental; ^{b)} refer Table II

3.5—5.5 ppm 付近に非常に幅広い broad な山型の吸収となって現われるが、IV の 4,6,12,14-位の 8 コの benzyl proton は δ :3.8 ppm 付近に sharp な singlet として現われることは特徴的である。III の 5-および 7-benzyl proton が broad な山なりの吸収を与えることは dibenz[b,g][1,5]thiazocine 骨格がかなり rigid な構造をとり回転障害を受けているためと考えられる。III および IV に関する NMR スペクトル, mass スペクトルおよび立体構造に関しては別報で報告する予定である。Chart 1 にしたがって合成した III および IV を Table I に示した。

Chart 1 の縮合反応は反応条件のちがいで III と IV の生成比が大きくなりうことは dibenz[b,g][1,5]oxazocine¹⁾ の場合と同様である。一般にいえば I:II を 1:3 mole 比で反応する (A 法) 方が脱酸剤存在下に 1:1 mole 比で反応させる (B 法) よりも 2 分子体 (IV) の生成が増加する。溶媒として DMF を用いると IV の生成は減少するが dibenz[b,g][1,5]oxazocine の場合¹⁾ 程顕著な差はなかった。一例として Table II に I と 3-aminopropanol (V) の縮合反応における反応条件の差による生成物の収量の差を示した。Table I および Table II に見られるごとく全般に thiazocine 系は oxazocine 系よりも収量が低く (A) 法の方が IV も増えるが III の収量も大きい。

出発原料として用いた I は Chart 2 の工程にしたがって合成した。すなわち bis(o-tolyl)sulfide (VI) を紫外線

TABLE II. Product Ratio at Various Conditions in the Reaction of

React. No.	I g (mole)	V g (mole)	Triethyl- amine g (mole)	Solvent	Reaction conditions	Yield	
						III-1 g (%)	IV-1 g (%)
1	18.6 (0.05)	11.3 (0.15)	—	CHCl ₃	add at room temperature reflux, 4 hr	6.6 (46.2)	3.9 (27.3)
2	18.6 (0.05)	3.8 (0.05)	15.1 (0.15)	CHCl ₃	add at room temperature reflux, 4 hr	1.9 (13.3)	0.8 (5.6)
3	18.6 (0.05)	3.8 (0.05)	15.1 (0.15)	CHCl ₃	add and react. under reflux, 1 hr	3.4 (25.9)	0.6 (3.8)
4	18.6 (0.05)	11.3 (0.15)	—	DMF	react. at 4—8°, 2 hr	5.7 (39.9)	1.9 (13.3)
5	18.6 (0.05)	11.3 (0.15)	—	DMF	react. at 82—96°, 15 min	2.1 (14.7)	0.7 (4.9)
6	18.6 (0.05)	3.8 (0.05)	15.1 (0.15)	DMF	react. at 6—8°, 5 hr	1.5 (10.5)	0.3 (2.1)
7	18.6 (0.05)	3.8 (0.05)	15.1 (0.15)	DMF	add at room temperature react. at 80°, 40 min	3.2 (22.4)	0.6 (4.2)

Chart 2

Chart 3

(UV) 照射下に brom 化すれば一挙に I が得られるが、本反応は収率が低く一定しないために量産方法としては不適である。Thiosalicylic acid と *o*-chlorobenzoic acid から容易に得られる diphenylsulfide-2,2'-dicarboxylic acid (VII) を ester 化し lithium aluminium hydride または sodium dihydrobis(2-methoxyethoxy)aluminate⁶⁾ を用いて還元し bis(2-hydroxymethylphenyl)sulfide (IX) を得る。IX を三臭化リンで brom 化すれば高収率で (I) を得ることが出来る。

さて diphenylamine と硫黄を少量のヨードまたは無水塩化アルミニウムの存在下に約 170° に加熱すると盛んに硫化水素を発生して反応し高収量で phenothiazine を与えることが知られている。^{7,8)} 著者らもこれにない

6) Vitride® (VSH) as 70% benzene solution, Eastman Kodak.

7) F. Kehrman, J.H. Dardel, *Ber.*, **55B**, 2346 (1922).

8) S.P. Massie, *Chem. Rev.*, **54**, 797 (1954).

dibenzylamine (X) を 2 当量の硫黄と少量のヨードを加えて加熱してみた。約 130° で反応が起こり盛んに硫化水素を発生し反応液は冷後固化する。再結して融点 $85-86^{\circ}$ の黄白色結晶が高収量で得られる。本品の元素分析値は 6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (XI) に一致し Raney Ni と加熱すると原料 (X) に戻る。しかし NMR スペクトルで benzyl proton 2H のみを示し XI でないことは明かである。生成物は過酸化水素

Chart 4

TABLE III. 6-(ω -Alkylaminoalkyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (XVIII)

Compd. No.	<i>n</i>	$\begin{matrix} R \\ \\ N \\ \\ R' \end{matrix}$	mp ($^{\circ}$ C)	Recryst. solvent	Yield (%)	Formula (salt)	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H
1	2	NHCH ₃	237—239 (decomp.)	EtOH	28.0	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ S ·2HCl	57.14 (57.11)	6.21 (6.13)	7.85 (7.74)
2	2	N(CH ₃) ₂	254—255 (decomp.)	MeOH	48.4	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S ·2HCl	58.23 (57.98)	6.51 (6.53)	7.54 (7.51)
3	2	N(C ₂ H ₅) ₂	204—206 (decomp.)	iso-PrOH-ether	27.6	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ S ·2HCl	60.14 (59.92)	7.04 (7.20)	7.01 (6.86)
4	2		179—180 (decomp.)	iso-PrOH-ether	14.8	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ S ·2HCl·1/2H ₂ O	59.11 (59.00)	6.70 (6.98)	6.89 (6.85)
5	2		227—228 (decomp.)	iso-PrOH-ether	28.0	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ·2HCl·H ₂ O	58.72 (58.92)	7.04 (7.14)	6.53 (6.63)
6	2		242—243 (decomp.)	EtOH	38.0	C ₂₀ H ₂₄ ON ₂ S ·2HCl·1/2H ₂ O	56.85 (57.39)	6.44 (6.64)	6.63 (6.61)
7	2		225—227 (decomp.)	EtOH	57.5	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ S ·3HCl·H ₂ O	52.43 (52.12)	6.71 (7.12)	8.74 (9.04)
8	2		218—220 (decomp.)	MeOH	48.4	C ₂₂ H ₂₉ ON ₃ S ·3HCl·2H ₂ O	49.95 (49.98)	6.86 (6.98)	7.94 (7.77)
9	3	NHCH ₃	208—210 (decomp.)	iso-PrOH-ether	26.4	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ S ·2HCl·1/2H ₂ O	56.84 (57.39)	6.63 (6.91)	7.36 (7.10)
10	3	N(CH ₃) ₂	222—224 (decomp.)	iso-PrOH	55.5	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ S ·2HCl·H ₂ O	56.57 (57.04)	7.00 (7.22)	6.94 (7.13)
11	3	N(C ₂ H ₅) ₂	225—227 (decomp.)	iso-PrOH-ether	50.8	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ S ·2HCl·1/2H ₂ O	59.70 (59.78)	7.40 (7.81)	6.63 (6.40)
12	3		144—146 (decomp.)	iso-PrOH-ether	67.3	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S ·2HCl·1/2H ₂ O	59.99 (59.69)	6.95 (7.23)	6.66 (6.52)
13	3		189—190 (decomp.)	iso-PrOH-ether	47.7	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ S ·2HCl·1/2H ₂ O	60.81 (60.81)	7.19 (7.46)	6.45 (6.28)
14	3		234—236 (decomp.)	iso-PrOH-ether	24.2	C ₂₁ H ₂₆ ON ₂ S ·2HCl·1/2H ₂ O	57.78 (57.61)	6.70 (6.87)	6.42 (6.42)
15	3		165—168 (decomp.)	EtOH	66.7	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ S ·3HCl·H ₂ O	53.38 (53.09)	6.92 (7.17)	8.49 (8.49)
16	3		125—127 (decomp.)	EtOH	70.0	C ₂₃ H ₃₁ ON ₃ S ·3HCl·H ₂ O	52.62 (52.69)	6.91 (7.24)	8.00 (8.01)

と処理すると benzoylbenzylamine (XIII) を与える。Benzoyl 化し弱く過マンガン酸カリで処理すると N,N-dibenzoylbenzylamine (XV) を与える。文献既知の XII, XIII, XV の融点の比較, IR, NMR スペクトル等の比較からそれぞれは Chart 3 のごとくに確認された。Levi⁹⁾ は benzylamine と硫黄を加熱して N-thiobenzoylbenzylamine (XII) が生成することを報告している。X と硫黄の反応においては benzene 核の脱水素は進行せず 1 コの benzyl 基が優先的に脱水素されて XII を生成したのであろう。一方 benzylaniline, benzenesulfonylaniline, N-acetyl-dibenzylamine, azobenzene および tribenzylamine は少量のヨードの存在下硫黄と同じように加熱しても反応は進行しないか樹脂化するのみであった。

さて最も薬理活性が期待される 6-(ω -alkylaminoalkyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[b,g][1,5]thiazocine (XVIII) は Chart 4 にしたがって合成された。すなわち 6-(ω -hydroxyalkyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[b,g][1,5]thiazocine (III-1,2) を thionyl chloride で chlor 化し 6-(ω -chloroalkyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[b,g][1,5]thiazocine (XVI) を得る。XVI を alkylamine (XVII) と反応させると目的の XVIII が得られる。ここに得られた化合物群を Table III に示した。これらの化合物の薬理スクリーニングの結果は別の機会に発表する予定である。

実験の部¹⁰⁾

Bis(2-bromomethylphenyl)sulfide (I) と Amine (II) の縮合反応 (i) Method A——(I) 0.05 mole の CHCl_3 100 ml 溶液をかくはんしながら II 0.15 mole の CHCl_3 50 ml 溶液を滴加する。発熱し滴加終了後約 15 分後に 45° に達する。その後 TLC で I の spot が消失するまで加熱還流する。通常 2—3 時間を要する。反応液は減圧濃縮し残渣に 10% 炭酸カリ水液 100 ml を加え CHCl_3 で 3 回抽出する。 CHCl_3 に難溶性の白色粉末が析出することがある。このものは IV であって別に処理する。 CHCl_3 層は TLC (シリカゲル, AcOEt 展開) で通常 3 spots を示す。Rf 値 0.8 付近の物質は IV, 0.4 付近は III で Rf 値 0 のものは塩基性油状物質である。シリカゲルカラムに CHCl_3 溶液を通し AcOEt で展開流出させると III および IV を分離出来る。最後にカラムを EtOH-HCl で elute すれば Rf:0 の物質を得るが結晶化困難であった。III および IV は acetone, AcOEt, IPA などを用いて難溶性の IV を分離することによっても分けることができる。なお本反応において使用する amine が低沸点の場合は大沢式耐圧瓶を使用する。

(ii) Method B——(I) 0.05 mole の CHCl_3 100 ml 溶液に amine (II), 0.05 mole, triethylamine 0.1 mole の CHCl_3 30 ml 混液を滴加する。その後 2—3 時間加熱還流し反応液を水洗 3 回, 10% 炭酸カリ水溶液洗浄 1 回。 K_2CO_3 乾燥後 Method A に準じて後処理する。Table I および Table II 参照。

Diphenylsulfide-2,2'-dicarboxylic Acid (VII) Gilman¹¹⁾ 法を改良して用いた。KOH 37 g の EtOH 250 ml 溶液に o-chlorobenzoic acid 101.6 g を加え沸とう水浴上減圧乾固する。一方 KOH 73 g の EtOH 300 ml 溶液に thiosalicylic acid 100 g を加え沸とう水浴上減圧乾固する。乾燥した両者を DMF 500 g にとかし銅粉 5 g を加えて 10 時間加熱還流かくはんする。反応液は減圧濃縮し残渣に氷水 1 liter を加え塩酸酸性とするに結晶が析出する。MeOH- H_2O で再結。mp $225-227^\circ$ (lit.¹¹⁾ mp $233-234^\circ$, 147 g (83%)。

Bis(2-carbomethoxyphenyl)sulfide (VIII) VII 22 g, MeOH 200 ml, conc. H_2SO_4 5 ml を 15 時間加熱還流, 反応液は減圧濃縮し水を加え benzene 抽出。benzene 層は dil. NaOH, 水で洗い乾燥後濃縮。残渣を MeOH で再結。mp 80° (lit.¹²⁾ mp 84° : (81%)。

Bis(2-hydroxymethylphenyl)sulfide (IX) VIII 17.7 g を benzene 100 ml にとかし氷冷下 Vitride⁹⁾ 39 g の benzene 50 ml 溶液を滴加する。滴加後 4 時間室温でかくはん後濃縮し残渣に水を加えると白色結晶が析出する。MeOH- H_2O で再結するに mp $103-105^\circ$, 12.2 g (85.4%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$: C, 68.28; H, 5.73. Found: C, 67.84; H, 5.72. 本化合物は Reissert¹³⁾ らが o-aminobenzylalcohol をジアゾ化し Na_2S で処理して o-hydroxymethylthiophenol (60%) の副産物として他のものとともに生成し mp 164° (EtOH- H_2O) と報告されている。

Bis(2-bromomethylphenyl)sulfide (I) (i) IX 73 g の CHCl_3 250 ml 懸濁液を氷冷かくはんしながら PBr_3 69.5 g の CHCl_3 40 ml 溶液を滴加する。すぐに反応液は澄明となる。室温で 1 時間かくはん後 3 時間加熱還流する。反応液は氷水を加え CHCl_3 層を分取, 水洗 3 回。MgSO₄ 乾燥後 CHCl_3 を留去。残渣は固化し n-hexane 再結。mp $71-72^\circ$, 97 g (88%)。Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{S}$: C, 45.19; H, 3.25. Found: C, 44.96; H, 3.27.

(ii) Bis(o-tolyl)sulfide (VI) 32 g の ethylene bromide 150 ml 溶液を加熱還流かくはんしながら UV ランプ

9) T.G. Levi, *Gazzetta Chim. Ital.*, **59**, 549; cf. Beilsteins Handbuch der Org. Chem., Vol. 12, 1045.

10) 融点および沸点はすべて未補正。

11) H. Gilman, D.L. Esmay, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 280 (1952).

12) F. Gialdi, R. Ponci, A. Baruffini, *Farmaco (Pavia) Ed. Sci.*, **14**, 830 (1959).

13) A. Reissert, K. Cramer, *Chem. Ber.*, **61B**, 2562 (1928).

照射 (10W) 下に Br_2 48 g の ethylene bromide 30 ml 溶液を滴下する。約 2 時間を要して滴下しそのまま 30 分間反応を続ける。反応液は冷後水を加えて下層を分取。3 回水洗、乾燥後溶媒を留去後に蒸留する。黄色油、bp 190—234° (1.0 mmHg), 34 g を得る。この oil に *n*-hexane 少量を加え放置するに結晶析出する。ろ取り *n*-hexane 再結。11.8 g (21.3%)。

Dibenzylamine (X) と Sulfur の反応 X 10 g, S 3.2 g, I_2 0.1 g をかくはんしながら徐々に加熱する。内温 120° で液化し H_2S が発生し始める。内温 165—175° で 1 時間加熱する。反応液は冷後固化する。EtOH より 4 回再結すると mp 85—86° の黄白色針状晶 8.8 g (76.5%) を得る。Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NS}$: C, 73.97; H, 5.77; N, 6.17. Found: C, 74.04; H, 5.71; N, 5.91. IR $_{\text{nujol}}$ cm^{-1} : 3310 (NH), 1525 (—CSNH—). NMR δ (CDCl_3) 5.01 (doublet, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.23—7.82 (multiplet, 10H, C_6H_5), 7.7 (singlet, 1H, NH). 本物質は thiobenzoylbenzyl amine (XII) であって融点も lit.¹⁴⁾ mp 86° に一致する。この XII 2 g の EtOH 50 ml 溶液に Raney Ni 4 ml を加え 2 時間加熱還流しろ過しろ液に塩酸ガスを吹込み濃縮すると mp 255—256° の結晶が得られる。本品を市販 benzylamine より製した dibenzylamine 塩酸塩 mp 255—256° (lit.¹⁵⁾ mp 256°) と混融しても融点降下せず IR も全く一致する。XII 1 g を acetone 50 ml 中 30% H_2O_2 5 ml を加え 1 時間加熱還流すると benzoylbenzylamine (XIII), mp 105—106° を得る (lit.¹⁶⁾ mp 105°)。また XII は pyridin 中 benzoyl 化すれば N-benzoyl-N-thiobenzoylbenzylamine (XIV), mp 105—106° (EtOH) の橙赤色針状晶を与える。Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ONS}$: C, 76.10; H, 5.18; N, 4.23. Found: C, 76.29; H, 5.42; N, 4.34. XIV 1 g を AcOH 30 ml 中 40—50° で KMnO_4 1 g の水溶液 20 ml を滴加し 30 分間かくはんすると mp 108—109° の N,N-dibenzoylbenzylamine (XV) が得られる (lit.¹⁷⁾ mp 107—108°)。なお X と S の反応に於て I_2 のかわりに AlCl_3 を用いると収率は減る。X 10 g, AlCl_3 2 g, S 3.2 g より XII, 1.6 g (15%) を得る。無触媒で X 10 g, S 3.2 g を 150—170° に 1 時間加熱しても XII, 3.5 g (31%) を得る。

6-(2'-Chloroethyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (XVI, *n*=2) (III-2) 10 g の CHCl_3 100 ml 溶液に SOCl_2 10 ml の CHCl_3 20 ml 溶液を滴加し 1 時間加熱還流する。反応液は減圧乾固し残渣を CHCl_3 -ether で再結晶する。mp 211—213° (decomp.), 9.3 g (72.9%)。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NSCl} \cdot \text{HCl}$: C, 58.90; H, 5.26; N, 4.30. Found: C, 58.87; H, 5.23; N, 4.60。

6-(3'-Chloropropyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (XVI, *n*=3) III-1 11 g を SOCl_2 9 ml で CHCl_3 120 ml 中 2 時間加熱還流して chlor 化する。反応液は減圧乾固し残渣を CHCl_3 -ether で再結する。mp 195—197°, 12.2 g (93%)。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NSClHCl}$: C, 59.93; H, 5.63; N, 4.12. Found: C, 60.13; H, 5.69; N, 4.26。

6-(ω -Alkylaminoalkyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[*b,g*][1,5]thiazocine (XVIII) XVI HCl 0.01 mole, alkylamine (XVII), 0.04 mole を EtOH 100 ml 中かくはんしながら加熱還流する。(XVI) が消失する迄約 8—10 時間反応を続ける。反応液は減圧乾固し残渣に 10% 炭酸カリ水溶液 100 ml を加え CHCl_3 抽出 3 回。 CHCl_3 層は炭酸カリ乾燥後減圧濃縮する。残渣の油状物質を HCl 塩として精製する。Table III 参照。本反応において XVII が piperazine 誘導体の場合は XVI HCl を遊離塩基とし、XVI:XVII を 1:1 mole で EtOH 中反応させた。

謝辞 本研究の発表の機会を与えられたエーザイ株式会社 内藤祐次社長、内藤達雄 研開本部長、激励をいただいた有江弘行 製薬研究所長、豊島昭二 研開管理部長に感謝します。元素分析、NMR, mass スペクトルを測定された石井正子氏、坂口健哉氏およびその協力者に感謝します。

14) T.G. Levi, *Gazz. Chim. Ital.*, **59**, 549 (1929) [*C. A.*, **24**, 353 (1930)].

15) Beilsteins Handbuch der Org. Chem., Vol. 12, 453.

16) A.E. Martell, R.M. Herbst, *J. Org. Chem.*, **6**, 878 (1941).

17) Beilsteins Handbuch der Org. Chem., Vol. 12, 1045.