2-Amino-1-benzocycloalkanol 誘導体の立体化学 2-Acylamino-1-benzocycloalkanol と塩化チオニルならびに濃硫酸との反応

平田康文, 柳沢 勲, 間瀬年康, 久保一夫, 高橋孝三, 村上増雄
山之内製薬株式会社中央研究所¹⁾

Stereochemistry of 2-Amino-1-benzocycloalkanol Derivatives Reaction of 2-Acylamino-1-benzocycloalkanol with Thionyl Chloride or Concentrated Sulfuric Acid

YASUFUMI HIRATA, ISAO YANAGISAWA, TOSHIYASU MASE, KAZUO KUBO,
KOZO TAKAHASHI, and MASUO MURAKAMI

Central Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received April 23, 1977)

As a method for conversion of configuration in 2-amino-1-benzocycloalkanol (I) via oxazoline derivative (V), reaction of *cis*- and *trans*-2-acylamino-1-benzocycloalkanol (IVa—d) with thionyl chloride or concentrated sulfuric acid was examined. On treatment of IV with thionyl chloride, all of *trans* isomers (*trans*-IVa—d) afforded *cis*-Va—d in a high yield, *cis* isomers of five- and six-membered ring derivatives (*cis*-IVa—c) gave *cis*-Va—c and *cis*-chloride (*cis*-VIa—c), while *cis*-isomer of seven-membered ring (*cis*-IVd) gave rise to *trans*-Vd besides *cis*-Vd and VI d. On the other hand, treatment of IV with cold concentrated sulfuric acid gave only *cis*-V regardless of ring size or conformation. Under the same reaction condition, isomerization of *cis*-Vd to *trans*-Vd was observed.

Keywords—oxazoline; acylaminoindanol; acylaminotetralol; acylaminobenzocycloheptanol; configuration; thionyl chloride; sulfuric acid

2-Amino-1-benzocycloalkanol (I)²⁾ およびその誘導体は ephedrine との関連において興味ある化合物であり, また著者らは前報³⁾ において, procaine 型局所麻酔剤における benzoyloxy 基と dialkylamino 基の立体的な関係が局所麻酔作用におよぼす影響について検討した際, conformation が rigid なモデル化合物として *cis*- および *trans*-1-benzoyloxy-2-dialkylaminobenzocycloalkane を対応する I から合成した。

I の合成に関しては Chart 1 に示すように次の 2 種の方法が知られている。³⁾ 1) Hydroxyiminoketone (II) または aminoketone (III) を適当な条件下で還元する。2) II または III から *trans*-2-acylaminoalcohol (*trans*-IV) を合成し, これを酸またはアルカリと処理してそれぞれ *cis*- または *trans*-I を得る。これらの方法のうち 1) は行程が短い利点はあるが生成物が一定しない場合が報告されている。^{4h)} また, 2) の方法においては *trans*-I は容易に合成されるが, *cis*-I の合成に関しては次のような難点があると思われる。すなわち, I およびその誘導体は酸触媒による benzyl hydroxyl 基に起因する *cis*⇌*trans* の異性化,^{4c,g-f)} および β-keto 化合物の生

1) Location: 1-1-8, Azusawa, Itabashi-ku, Tokyo.

2) I およびその誘導体を一般式で表わす場合は便宜上 Chart 1 に示す numbering により物質名を記す。従って一般式の 1 位, 2 位, …, は 7 員環誘導体の 5 位, 6 位, …, に対応する。

3) 日本薬学会第 95 年会 (西宮, 1975 年 4 月) で発表, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 1060 (1977).

4) a) H.T. Rimek, T. Yupraphat, F. Zymalkowski, *Ann.*, **725**, 116 (1969); b) R.I. Trift, *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 288; c) C.F. Huebner, E.M. Donoghue, C.J. Novak, L. Dorfman, E. Wenkert, *J. Org. Chem.*, **35**, 1149 (1970); d) F. Zymalkowski, H.T. Rimek, *Arch. Pharm.*, **294**, 581 (1961); e) R. Violland, N. Violland-Duperret, H. Pacheco, *Chim. Ther.*, **1969**, 95; f) T. Chiemprasert, H.J. Rimek, F. Zymalkowski, *Ann.*, **685**, 141 (1965); g) T. Yupraphat, H.J. Rimek, F. Zymalkowski, *Ann.*, **738**, 79 (1970); h) J.M. Khanna, J. Bolger, Nitya Anand, *Indian J. Chem.*, **7**, 550 (1969); i) Bansi Lal, J.M. Khanna, Nitya Anand, *J. Med. Chem.*, **15**, 23 (1972); j) J.M. Khanna, Bansi Lal, V.K. Tandon, Nitya Anand, *J. Indian Chem. Soc.*, **51**, 289 (1974).

Chart 1

成^{4a,b,f,j}が知られており, *cis*-I を得るには *trans*-IV を非常に希薄な酸と処理する必要がある. さらにまた, IV の誘導体のうち 2-acetylamino-6-methoxy-1-tetralol は希薄な酸と処理しても β -keto 体のみを与え I の誘導体は得ることができないことが報告されている.^{4f)}

今回著者は, 上記 2) の改良法として oxazoline 誘導体 (V) を経由する単一な configuration を有する I またはその誘導体の簡便な合成法の検討を意図し, 4 種の 2-acylamino-1-benzocycloalkanol (IV) の *cis* および *trans* 体と塩化チオニルあるいは濃硫酸との反応を試み, これらの反応が *cis* configuration を有する化合物群の合成法として有用なことを見出した. その際, これらの反応生成物の検討から IV の oxazoline 環形成反応における立体的因子(環の大きさ, configuration) および試薬の種類の影響について若干の知見を得たので併せて報告する.

2-Acylamino-1-benzocycloalkanol (IV) と塩化チオニルの反応

鎖状の acylaminoethanol 誘導体と塩化チオニルの反応はその構造と反応条件により oxazoline または acylaminoethyl chloride を与えることが知られている.⁵⁾ 2-Acyaminocyclopentanol および 2-acylamino-cyclohexanol のとき環状の化合物においては特に立体構造による影響が大きく hydroxyl 基と acylamino 基が *trans* の場合は oxazoline 誘導体を与えるのに対して, *cis* の場合は oxazoline 誘導体と acylamino chloride が得られている.⁶⁾ ただし, 2-benzoylamino-cyclohexanol と塩化チオニルを長時間反応させた場合は *cis* と *trans* の両異性体とも *trans*-2-chlorocyclohexanol をほぼ定量的に与える.^{6e)} 2-acylamino-1-benzocycloalkanol (IV) に関しては, Khanna ら^{4b,j)} によって *cis*-IVd と塩化チオニルの反応が試みられ *cis*-oxazoline 誘導体を得たと報告されているが構造に関する積極的な証明はなされておらず, 後述するように著者らの結果と相違している.

まず文献記載の方法⁴⁾ またはそれに準じて合成した *cis*- および *trans*-acylamino-benzocycloalkanol (IVa—d) に氷冷下塩化チオニルを作用させ, *trans*-IVa—d からは *cis*-oxazoline (*cis*-Va—c) を, *cis*-IVa—c からは *cis*-

5) J.A. Frump, *Chem. Rev.*, **71**, 483 (1971).

6) a) G. Fordor, J. Kiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 637 (1949); b) G.E. McCasland, D.A. Smith, *ibid.*, **72**, 2190 (1950); c) W.S. Johnson, E.N. Schbert, *ibid.*, **72**, 2187 (1950); d) S. Winstein, R. Boschan, *ibid.*, **72**, 4669 (1950); e) 小島正治, 薬誌, **79**, 1 (1959).

Chart 2

Va-c および *cis*-chloride (*cis*-IVa-c) を, また *cis*-IVd からは *trans*-Vd と *cis*-Vd の混合物および chloride (VIId) を得た (Chart 2).

V の構造は NMR スペクトル,⁷⁾ mass スペクトルおよび元素分析値 (Table I) から推定した. *cis*-V のスピ
ン結合定数 $J_{1,2}$ は 1,2-置換 benzocycloalkane の *cis* 異性体の通常値 (4 Hz 以下) より大きな値 (8—12 Hz)
を示すが, これは oxazoline 環形成により H-C₁-C₂-H 部分の dihedral angle が零に近づいたとして説明でき
る.⁸⁾ さらに V の configuration は V を加水分解して得られる O-acyl 体 (VII) の NMR スペクトル (Table
II) およびこの VII をアルカリ性にして得られる IV と別途合成した IV の標品を NMR で比較することによ
り確認した (Chart 3, Table III). V のうちで *trans*-Vd は *cis*-Vd との混合物として得られるため単離するこ
とができなかったが, *cis*-IVd と塩化チオニルの反応混合物の NMR スペクトルからその構造を推定することが
できた. すなわち, NMR スペクトルにおいて VIId および *cis*-Vd の signal のほかに *trans*-Vd の C-1 proton
に基づくと考えられる signal が δ 5.24 (d, $J=12.5$ Hz) に認められたこと, およびこの反応混合物中の Vd の
cis と *trans* の割合と, この反応混合物の塩酸可溶部分を上記 VII を得た場合と同様な方法で加水分解後アルカ

7) NMR スペクトルに関して, S は singlet, d は doublet, t は triplet, q は quartet, dd は double doublet, b は broad を示し, 特に明記しない場合は CDCl_3 を測定溶媒として用いた.

8) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2870 (1963).

TABLE I. Oxazoline Derivative (V)

V	Compounds			mp °C (Solvent ^a) of recrystalln.)	Formula	Analysis %		
	Configu- ration	n	R			Calcd. (Found)	C	H
<i>cis</i> -Va	<i>cis</i>	1	CH ₃	64—65 (h)	C ₁₁ H ₁₁ NO	76.28 (76.61)	6.40 6.36	8.09 8.07
<i>cis</i> -Va hydrochloride	<i>cis</i>	1	CH ₃	161—162 (e+a)	C ₁₁ H ₁₂ ClNO	63.01 (63.06)	5.77 5.82	6.68 6.53
<i>cis</i> -Vb	<i>cis</i>	2	CH ₃	63—65 (h)	C ₁₂ H ₁₃ NO	76.98 (76.73)	7.00 6.99	7.48 7.61
<i>cis</i> -Vb hydrochloride	<i>cis</i>	2	CH ₃	148—149 (e+a)	C ₁₂ H ₁₄ ClNO	—	—	—
<i>cis</i> -Vc	<i>cis</i>	2	C ₆ H ₅	oil	C ₁₇ H ₁₅ NO	—	—	—
<i>cis</i> -Vc hydrochloride	<i>cis</i>	2	C ₆ H ₅	133—134 (e+a)	C ₁₇ H ₁₆ ClNO	71.45 (71.12)	5.62 5.41	4.90 4.63
<i>cis</i> -Vd	<i>cis</i>	3	CH ₃	oil	—	—	—	—
<i>cis</i> -Vd <i>picrate</i>	<i>cis</i>	3	CH ₃	169—170 (b+e)	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₈	53.03 (52.83)	4.22 3.70	13.02 12.03

V	NMR (in CDCl ₃) δ		
	1-H (<i>J</i> _{1,2}) ^b	2-H	CH ₃
<i>cis</i> -Va	5.82 (d, 8)	4.86 (b, t)	1.91 (s)
<i>cis</i> -Vb	5.50 (d, 9.5)	4.50 (m)	1.97 (s)
<i>cis</i> -Vc	5.68 (d, 10)	4.72 (m)	—
<i>cis</i> -Vd	5.68 (d, 11)	4.22 (m)	2.08 (s)
<i>trans</i> -Vd	5.24 (d, 12.5)	—	—

a) a=ether, b=benzene, e=ethanol, h=hexane.

b) The numerical values in parentheses are coupling constant in Hz.

Chart 3

TABLE II. Hydrochloride of *O*-Acyl Derivative (VII)

VII	Compounds			mp ^{a)} (°C)	Formula	Analysis (%)		
	Configu- ration	<i>n</i>	R			Calcd. (Found)	C	H
<i>cis</i> -VIIa hydrochloride	<i>cis</i>	1	CH ₃	171—172	C ₁₁ H ₁₄ ClNO ₂	58.03 (57.95)	6.20 6.34	6.15 6.13)
<i>cis</i> -VIIb hydrochloride	<i>cis</i>	2	CH ₃	200—202	C ₁₂ H ₁₆ ClNO ₂	59.63 (59.56)	6.67 6.65	5.79 5.91)
<i>cis</i> -VIIc hydrochloride	<i>cis</i>	2	C ₆ H ₅	183—184	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₂	67.21 (67.47)	5.97 5.90	4.61 4.51)
<i>cis</i> -VIId hydrochloride	<i>cis</i>	3	CH ₃	185—186 ^{b)}	C ₁₃ H ₁₃ ClNO ₂	—	—	—
<i>trans</i> -VIId hydrochloride	<i>trans</i>	3	CH ₃	158—160 ^{c)}	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂	—	—	—

VII	NMR (in DMSO- <i>d</i> ₆) δ				IR (KBr) cm ⁻¹ -C(=O)-
	1-H (<i>J</i> _{1,2}) ^{d)}	2-H	CH ₃	NH ₃ ⁺	
<i>cis</i> -VIIa hydrochloride	6.17 (d, 6)	4.10 (m)	2.08 (s)	8.72 (b)	1738
<i>cis</i> -VIIb hydrochloride	6.09 (d, 3)	3.64 (m)	2.07 (s)	8.60 (b)	1740
<i>cis</i> -VIIc hydrochloride	6.40 (d, 3)	3.80 (m)	—	8.85 (b)	1715
<i>cis</i> -VIId hydrochloride	6.03 (s)	3.40 (m)	2.06	8.55 (b)	—
<i>trans</i> -VIId hydrochloride	5.90 (d, 9)	3.32 (m)	2.21	8.55 (b)	—

a) All compounds were recrystallized from EtOH-ether.

b) Reported^{4b)} mp 192—194°.

c) Reported^{4b)} mp 192—193°.

d) The numerical values in parentheses are coupling constant in Hz.

リ性にして得られる IVd の *cis* と *trans* の割合がほぼ一致したことから *trans*-Vd が生成していることは間違いないと考えられる。

VI の構造は NMR スペクトル, mass スペクトルおよび元素分析値 (Table IV) から推定し, その configuration は VI と sodium methoxide の反応生成物の検討から *cis* と推定した。⁹⁾ VI のうちで *trans*-VIId は低収率のため単離できなかったが, *cis*-IVd と塩化チオニルの反応混合物の NMR スペクトルにおける δ 5.12 (d, *J*=6 Hz) の signal は *trans*-VIId の C-1 proton に基づくものと考えられる。

以上のように IV と塩化チオニルの反応ではその構造により V および VI が生成することで判明したが, さらに種々の反応条件下での V と VI の生成割合を反応混合物の NMR スペクトルにより求めた結果は Table V に示すとおりであり, この結果は次のようにまとめることができる。

1) *trans*-IV と塩化チオニルの反応では 5 および 6 員環誘導体 (*trans*-IVa—c) はほぼ定量的に *cis*-oxazoline (*cis*-Va—c) のみを与えるのに対し, 7 員環 (*trans*-IVd) では *cis*-Vd と VIId を生成し, テトラヒドロフラン (THF) を溶媒として用いた場合は前者が, また溶媒を用いない場合は後者が主生成物となる。

9) この反応による配位の証明は別途報告する。

TABLE III. NMR Spectra of 2-Acylamino-1-benzocycloalkanol (IV) in DMSO- d_6

IV	Compounds			Chemical shift (δ)				Coupling constant (Hz) ^{a)} $J_{1,2}$
	Configu- ration	n	R	1-H	2-H	CH_3	OH	
<i>cis</i> -IVa	<i>cis</i>	1	CH_3	4.88	4.35	1.87	5.23	6
<i>trans</i> -IVa	<i>trans</i>	1	CH_3	4.92	4.15	1.84	5.50	6
<i>cis</i> -IVb	<i>cis</i>	2	CH_3	4.50	3.90	1.86	5.20	3
<i>trans</i> -IVb	<i>trans</i>	2	CH_3	4.40	3.85	1.83	5.28	8
<i>cis</i> -IVc	<i>cis</i>	2	C_6H_5	4.66	4.10	—	5.32	3
<i>trans</i> -IVc	<i>trans</i>	2	C_6H_5	4.71	4.08	—	5.40	8.5
<i>cis</i> -IVd	<i>cis</i>	3	CH_3	4.65	3.94	1.78	5.48	<0.5
<i>trans</i> -IVd	<i>trans</i>	3	CH_3	4.62	3.95	1.80	5.32	8

a) Determined after sample deuteration with CD_3OD .

TABLE IV. Chloride (VI)

VI	Compounds			Yield (%)	mp $^{\circ}\text{C}$ (Solvent ^{a)} of recrystalln.)	Formula	Analysis %		
	Configu- ration	n	R				Calcd. (Found)	C	H
<i>cis</i> -VIa	<i>cis</i>	1	CH_3	61.2	127—128 (c+h)	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}$	63.01 (63.08)	5.77 5.95	6.68 6.49
<i>cis</i> -VIb	<i>cis</i>	2	CH_3	51.4	136—137 (b)	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$	64.43 (64.27)	6.31 6.32	6.26 6.09
<i>cis</i> -VIc	<i>cis</i>	2	C_6H_5	59.5	149—150 (b+h)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$	71.45 (71.31)	5.67 5.51	4.90 4.66
<i>cis</i> -VIId	<i>cis</i>	3	CH_3	39.2	161—163 (b)	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}$	65.68 (65.89)	6.78 6.96	5.89 5.66

VI	NMR (in CDCl_3) δ			IR (KBr) cm^{-1}	
	1-H($J_{1,2}$) ^{b)}	2-H	CH_3	—C— $\parallel$ O	
<i>cis</i> -VIa	5.41 (d, 6)	4.84 (m)	2.03 (s)	1630	1550
<i>cis</i> -VIb	5.36 (d, 6)	4.50 (m)	2.40 (s)	1630	1545
<i>cis</i> -VIc	5.48 (d, 3)	4.72 (m)	—	1630	1525
<i>cis</i> -VIId	5.23 (d, 1.5)	4.32 (m)	1.99	1630	1560

a) b=benzene, c=chloroform, h=hexane.

b) The numerical number in parentheses are coupling constant in Hz.

TABLE V. Reaction of IV with Thionyl Chloride

IV	Reaction condition				Product distribution ^{a)}			
	THF (ml)/ IV(g)	Mola ratio (SOCl ₂ /IV)	Temp. ^{b)} (°C)	Time (hr)	V		VI	
					Compd. No.	%	Compd. No.	%
<i>is</i> -IVa	16	1.7	A	4	<i>cis</i> -Va	30	<i>cis</i> -VIa	70
<i>cis</i> -IVa	16	1.7	B	2	<i>cis</i> -Va	20	<i>cis</i> -VIa	80
<i>cis</i> -IVa	—	ca. 27	A	1	<i>cis</i> -Va	15	<i>cis</i> -VIa	85
<i>trans</i> -IVa	10	1.7	B	2	<i>cis</i> -Va	100		—
<i>cis</i> -IVb	10	1.7	A	4	<i>cis</i> -Vb	40	<i>cis</i> -VIb	60
<i>cis</i> -IVb	10	1.7	B	1	<i>cis</i> -Vb	20	<i>cis</i> -VIb	80
<i>cis</i> -IVb	—	ca. 27	A	2	<i>cis</i> -Vb	10	<i>cis</i> -VIb	90
<i>trans</i> -IVb	14	1.7	B	4	<i>cis</i> -Vb	100		—
<i>cis</i> -IVc	10	1.7	A	4	<i>cis</i> -Vc	35	<i>cis</i> -VIc	65
<i>cis</i> -IVc	10	1.7	B	1.5	<i>cis</i> -Vc	15	<i>cis</i> -VIc	85
<i>cis</i> -IVc	—	ca. 27	A	2	<i>cis</i> -Vc	5	<i>cis</i> -VIc	95
<i>trans</i> -IVc	10	1.7	B	1	<i>cis</i> -Vc	100		—
<i>cis</i> -IVd	10	1.7	A	2	<i>cis</i> -Vd	15	<i>cis</i> -VID	35
					<i>trans</i> -Vd	50	<i>trans</i> -VID ^{c)}	trace
<i>cis</i> -IVd	10	1.7	B	1	<i>cis</i> -Vd	15	<i>cis</i> -VID	40
					<i>trans</i> -Vd	45	<i>trans</i> -VID ^{c)}	trace
<i>cis</i> -IVd	—	ca. 27	A	2		—	<i>cis</i> -VID	70
							<i>trans</i> -VID ^{c)}	30
<i>trans</i> -IVd	10	1.7	A	2	<i>cis</i> -Vd	85	<i>cis</i> -VID	10
							<i>trans</i> -VID ^{c)}	5
<i>trans</i> -IVd	10	1.7	B	1	<i>cis</i> -Vd	85	<i>cis</i> -VID	10
							<i>trans</i> -VID ^{c)}	10
<i>trans</i> -IVd	—	ca. 27	A	1	<i>cis</i> -Vd	15	<i>cis</i> -VID	35
							<i>trans</i> -VID ^{c)}	50

a) The product distribution was determined by the NMR integration of C-1 proton of the crude mixture.

b) A: -15—-10°, B: 25—30°.

c) Although pure *trans*-VID could not be isolated, the data were analyzed on the basis of the signal at δ 5.12 ($J=6$ Hz, in CDCl₃), which should be attributed to C-1 proton of *trans*-VID.

2) *cis*-IV の場合は 5—7 員環誘導体 (*cis*-IVa—d) すべてが V と VI の両者を生成し、V の VI に対する割合は次のようになる。5 員環 $\approx$ 6 員環 < 7 員環, acetyl 基 $\approx$ benzoyl 基, 低温 > 高温, THF を溶媒として用いた場合 > 溶媒を用いない場合。ただし、この場合の V の configuration は 5 および 6 員環では *cis*, 7 員環では *trans* (major component) と *cis* (minor component) の混合である。

以上の結果から反応経路は Chart 4 に示すように推測され、IV の立体構造により中間体 (A) または (B) の関与する割合が異なり、これが生成物の種類および生成比に関係していると考えられる。すなわち、*trans*-IV の場合は A から path (1) により *cis*-V を生成し、7 員環 (*trans*-IVd) の場合のみ一部 path (2) または (4) により VID を副生する。一方、*cis*-IV の場合は 5 および 6 員環 (*cis*-IVa—c) では B を経由する path (3) による *cis*-Va—c の生成および path (2) または (4) による *cis*-VIa—c の生成が認められるのに対して、7 員環 (*cis*-IVd) では *trans*-Vd が生成し、置換基の conformation が *cis* であるにもかかわらず分子内 S_N2 と見做され

Chart 4

TABLE VI. Reaction of IV with Conc. Sulfuric Acid

IV	Reaction condition			Yield (%)	Product distribution ^{a)}			
	H_2SO_4 (ml)/ IV(g)	Temp. (°C)	Time (min)		<i>cis</i> V %	<i>trans</i> V %		
<i>cis</i> - and <i>trans</i> - IVa—c	10	5—10	30	Quant.	<i>cis</i> -Va—c	100	—	—
<i>cis</i> -IVd	10	—5—10	10	Quant.	<i>cis</i> -Vd	100	<i>trans</i> -Va	trace
<i>cis</i> -IVd	10	0—5	30	90	<i>cis</i> -Vd	96	<i>trans</i> -Vd	4
<i>cis</i> -IVd	10	0—5	270	70	<i>cis</i> -Vd	77	<i>trans</i> -Vd	23
<i>trans</i> -IVd	10	—5—10	10	Quant.	<i>cis</i> -Vd	100	—	—
<i>trans</i> -IVd	10	0—5	30	90	<i>cis</i> -Vd	94	<i>trans</i> -Vd	6
<i>trans</i> -IVd	10	0—5	270	66	<i>cis</i> -Vd	85	<i>trans</i> -Vd	15

a) The product distribution was determined by the NMR integration of C-1 proton of the crude mixture.

る path (1) が主径路となることは興味深い。しかし、この *cis*-IVd の反応は *trans*-IVd の場合ほど反応径路の選択性はなく B を経由する path (3) による *cis*-Vd および path (2) または (4) による VId の生成がかなり認められる。

IV と濃硫酸の反応

一般に acylaminoethanol は濃硫酸により oxazoline 誘導体を与えることが知られている⁵⁾ が、IV またはその誘導体で検討された例は見当たらない。そこで、著者らは *cis*-および *trans*-IVa—d と濃硫酸の反応を検討し Table VI に示す結果を得た。すなわち、5 および 6 員環誘導体 (*cis*- および *trans*-IVa—c) はほぼ定量的に *cis*-Va—c を与えた。しかし、7 員環誘導体 (*cis*- および *trans*-IVd) は低温で短時間反応した場合はほぼ定量的に *cis*-Vd を与えたが、反応時間が長くなるに従って *trans*-Vd が増加するとともに Vd (*cis*+*trans*) の収率が低下

した。これは異性化と同時に水溶性物質の生成していることを示唆しているがこれについては精査しなかった。

この IV と硫酸の反応は *cis* と *trans* が全く同様な挙動を示すことから carbonium ion 中間体 (Chart 4, B) を経由していると推測される。なお, *cis*-Vd から *trans*-Vd への異性化については, Vd は *cis* のほうが安定と考えられることおよび水溶性物質が生成していると考えられることから, 一旦生成した *trans*-Vd が B を経由して *cis* configuration を有する中間体 (C) を生成し, ついで C から分子内 S_N2 により *trans*-Vd が生成したと考えられる。

実験の部¹⁰⁾

***trans*-2-Acetylamino-1-indanol (*trans*-IVa)** mp 192—193° (lit. 188—189°, ^{4a)} 191°^{4b)}).

***cis*-2-Acetylamino-1-indanol (*cis*-IVa)** *trans*-2-Acetylamino-1-indanol (*trans*-IVa) 4.7 g を氷冷下 conc. H_2SO_4 14 ml 中に加え同温度で 3 hr 攪拌後, K_2CO_3 60 g を含む氷水中に注ぎ ether で抽出, K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去。残渣を 1N HCl 25 ml に溶解し一夜室温に放置後, ether 抽出。水層に K_2CO_3 を加えアルカリ性とし AcOEt で抽出。 K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去し *cis*-IVa を得。収量 3.4 g (72.3%), benzene-hexane から再結晶。mp 184—186°. Anal. Calcd. $C_{11}H_{13}NO_2$: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Found: C, 69.02; H, 6.73; N, 7.04.

cis-2-Amino-1-indanol^{4b)} と Ac_2O を通常の Schotten-Baumann の条件を用いて反応し上記 *cis*-IVa を得た。

***trans*-2-Acetylamino-1-tetralol (*trans*-IVb)** mp 181—182° (lit. ^{4b, c)} 175—176°).

***cis*-2-Acetylamino-1-tetralol (*cis*-IVb)** mp 153—154° (lit. ^{4b)} 151°).

***cis*-2-Benzoylamino-1-tetralol (*cis*-IVc)** *cis*-2-Amino-1-tetralol 塩酸塩^{4b)} 2.65 g を水 30 ml に溶解し, 氷冷攪拌下 benzoyl chloride 2.2 g と 1N NaOH を交互に加え, 反応液の pH を 9—10 に保つ。さらに 2 hr 攪拌後 pH 11 として室温で 1 hr 攪拌し, 析出した結晶をろ取, 水, EtOH で洗浄後乾燥。EtOH から再結晶して *cis*-IVa を得。収量 2.0 g (56.4%). mp 226—227°. Anal. Calcd. $C_{17}H_{15}NO$: C, 76.38; H, 6.41; N, 5.42. Found: C, 76.16; H, 6.43; N, 5.01.

***trans*-2-Benzoylamino-1-tetralol (*trans*-IVc)** *trans*-2-Amino-1-tetralol 塩酸塩^{4b)} から *cis*-IVa と同様な方法に準じて合成。EtOH から再結晶。mp 201—202°. Anal. Calcd. $C_{17}H_{15}NO$: C, 76.38; H, 6.41; N, 5.24. Found: C, 76.42; H, 6.38; N, 5.34.

***cis*-6-Acetylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol (*cis*-IVd)** mp 160—162° (lit. 149—150°^{4g)}, 156—158°^{4h)}).

***trans*-6-Acetylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol (*trans*-IVd)** mp 173—174° (lit. 165—166°^{4g)}, 168—169°^{4h)}).

以上の化合物の NMR スペクトルは Table III に示した。

IV と塩化チオニルの反応 a) *cis*-Oxazoline (*cis*-IV) の単離——*trans*-IV 0.0015 mol を THF 2 ml に懸濁し, THF 0.5 ml に溶解した $SOCl_2$ 0.002 mol を氷冷攪拌下に滴下。室温で 3 hr 攪拌後, 反応液に無水 ether および hexane を加え (IVc および IVd の場合は反応液を濃縮。残渣に ether および hexane を加え) 析出する *cis*-V 塩酸塩をろ取。収率 80—95%。 *cis*-V 塩酸塩を 10% K_2CO_3 中に加え, CH_2Cl_2 で抽出, K_2CO_3 で乾燥, 溶媒を留去し *cis*-V を得。 *cis*-Vc および *cis*-Vd は結晶化できなかったため前者は塩酸塩, 後者は picrate として確認した。これらの化合物の諸データは Table I に示した。

b) *cis*-Chloride (*cis*-VI) の単離——*cis*-IV 0.001 mol を THF 2 ml に懸濁し, THF 0.5 ml に溶解した $SOCl_2$ 0.0015 mol を攪拌下に滴下し, さらに 1 hr 攪拌。反応液を減圧下に濃縮。残渣を CH_2Cl_2 (*cis*-IVd の場合は ether) に溶解し, 水で 3—4 回洗浄。有機層を $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒を留去。残渣を SiO_2 クロマトグラフィーに付し, AcOEt で溶出。得られる固体を再結晶。収率, および諸データは Table IV に記載した。

c) 生成物またはその生成比に及ぼす反応条件の影響に関する検討——IV 0.0003—0.0005 mol を Table V の条件を用いて反応し, 反応液を減圧下に濃縮。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し 1N $NaHCO_3$ で洗浄, $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒を留去。残渣の全量を $CDCl_3$ 0.2—0.4 ml に溶解し (溶解しにくい場合は少量の $DMSO-d_6$ を加える), NMR スペクトルを測定し, C-1 proton の面積強度により反応混合物中の V と VI の割合を求めた。Vd については, 反応液を減圧下に濃縮して得られる残渣に, ether と 1N HCl を加え振とう, 水層を K_2CO_3 でアルカリ性にした後 $CHCl_3$ で抽出し, $MgSO_4$ で乾燥, 溶媒を留去して得られる IVd の粗収量と ether 層を $MgSO_4$ で乾燥後溶媒を留去して得られる Vd の粗収量の比を Vd と VI d の生成比とした (Table V)。

10) 融点はすべて未補正。融点は柳本微量融点測定器で測定。スペクトル類は次の機器により測定。IR: 日立 EPI-G3. mass: 日立 RMU-6MG. NMR: 日本電子 JNM-MH-100. ケミカルシフトは内部標準の Me_4Si からの ppm で, 結合定数 (J) は Hz で表わした。

cis-V の加水分解 *cis*-V を 0.1N HCl に溶解し、室温で一夜放置後、反応液を減圧下に濃縮して得られる VII の塩酸塩を EtOH-ether から再結晶。この *cis*-VII の塩酸塩の諸データは Table II に記載した。なお、*cis*-VII の塩酸塩を水に溶解し、0.1N NaOH を加え析出する結晶をろ取り *cis*-IV を得た。

IV と濃硫酸の反応 IV 0.001 mole を Table VI に示す条件に従って、攪拌下 conc. H₂SO₄ と反応し、反応液を K₂CO₃ 5 g を含む氷水中に注ぐ。CH₂Cl₂ で抽出、K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去し、得られる粗結晶 (Va, b) または油状物 (Vc, d) の重量から収率を求めた。Vd の場合は、このようにして得られる油状物の全量を CDCl₃ に溶解して NMR スペクトルを測定し、C-1 proton の積分強度から *cis* と *trans* の比率を求めた。以上の結果は Table VI に示した。

謝辞 本研究にあたり終始御鞭撻を賜った当社取締役開発研究所 長河原茂実博士に深謝致します。また元素分析ならびに各種スペクトルを担当された測定室の諸氏に感謝致します。