2-Amino-1-benzocycloalkanol 誘導体の立体化学 2-Acylamino-1-benzocycloalkanol
の立体配座および水酸基水素の核磁気共鳴

平田康文

山之内製薬株式会社中央研究所¹⁾Stereochemistry of 2-Amino-1-benzocycloalkanol Derivatives.
Conformation and Hydroxyl Proton Magnetic Resonance
of 2-Acylamino-1-benzocycloalkanol

YASUFUMI HIRATA

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

(Received May 20, 1977)

The hydroxyl and acylamino groups on four sets of *cis*- and *trans*-isomers of five-, six-, and seven-membered 2-acylamino-1-benzocycloalkanol (I—IV) have been assigned preferred conformations of axial (a)-equatorial (e) for the *cis*-isomers and e-e for the *trans* ones on the basis of their nuclear magnetic resonance (NMR) spectra in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. In each set of isomers of five- (I) and six-membered systems (II and III), hydroxyl-carbinol proton coupling constants (J_{HCOH}) of the *cis*-isomers (a-OH proton) are found to be smaller than their *trans* counterparts (e-OH proton), and the chemical shifts of hydroxyl proton (δ_{OH}) of the former are found at higher field than the latter. However, the reverse relationship between the configurations of the substituents and both of J_{HCOH} and δ_{OH} was observed in the seven-membered ring system. The difference between the five- and six-membered and the seven-membered ring systems may be related to the effect of Ar-C₁-C₂ angle (θ). NMR and infrared spectra in CDCl_3 indicated the presence of intramolecular -OH...O=C-NH hydrogen bonds in the *trans*-five-(Ib) and six-membered (IIb and IIIb) and the *cis*-seven-membered (IVa) ring derivatives.

Keywords—indanol acylamino; tetralol acylamino; tetrahydrobenzocycloheptenol acylamino; conformation; configuration; hydroxyl-carbinol proton coupling constant; hydroxyl proton chemical shift; NMR; IR spectra; hydrogen bond

Cycloalkanol 類の一対の epimer の dimethyl sulfoxide- d_6 (DMSO- d_6) 中の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおける hydroxyl proton (OH proton) の化学シフト値 (δ_{OH}) は axial hydroxyl (a-OH) proton の方が equatorial hydroxyl (e-OH) proton より高磁場に現れ, OH proton と carbinol proton 間の結合定数 (J_{HCOH}) は e-OH proton の方が a-OH proton より大きい値を示す.²⁾ NMR スペクトルにおけるこのような OH 基の性質は cyclohexanol 類等の立体配座および配座の解析に応用されているが,²⁾ benzocycloalkanol の OH 基に関する報告は見当たらないようである.

著者らは局所麻酔作用の構造活性相関を検討した際, 原料化合物として 5—7 員環を有する 4 種の 2-acylamino-1-benzocycloalkanol (I—IV)³⁾ の *cis* および *trans* 体を合成した.⁴⁾ これらの化合物の DMSO- d_6 中の

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

2) a) O.L. Chapman, R.W. King, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1256 (1964); b) R.J. Ouellete, *ibid.*, **86**, 4378 (1964); c) C.P. Rader, *ibid.*, **88**, 1713 (1966); d) J.J. Uebel, H.W. Goodwin, *J. Org. Chem.*, **31**, 2040 (1966); e) C.P. Rader, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3248 (1969); f) R.K. Sehgal, R.U. Koenigberger, T.J. Howard, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4173; g) A. Zschunke, F.-J. Strüber, R. Borsdorf, *Tetrahedron*, **24**, 4403 (1968).

3) I—IV を一般式で表わす場合便宜上 Table I に示す numbering により物質名を記載する. したがって, 一般式の 1 位, 2 位, ..., は 7 員環誘導体 (IV) の場合には 5 位, 6 位, ..., に対応する. また, I—IV における立体配座は quasi を省略して表示し, axial を a, equatorial を e と略記する.

4) 日本薬学会第 95 年会 (西宮, 1975 年 4 月) で発表; Y. Hirata, I. Yanagisawa, M. Takeda, H. Ino, K. Takahashi, M. Murakami, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **25**, 1060 (1977).

TABLE I. NMR Spectra of I—IV in DMSO- d_6

Chemical shift^{a)}

Compd. No.	Configu- ration	<i>n</i>	R	Chemical shift ^{a)}						
				CH ₃	H ₁ ^{b)}	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	Aromatic proton
Ia	<i>cis</i>	1	CH ₃	1.87 (s)		4.35 (m)	2.79 (q) 3.01 (q)	$J_{\alpha\beta} = 15.5$ Hz	$J_{2\alpha} = 8.0$ Hz $J_{2\beta} = 7.5$ Hz	7.05—7.60
Ib	<i>trans</i>	1	CH ₃	1.84 (s)		4.15 (m)	2.56 (q) 3.14 (q)	$J_{\alpha\beta} = 16.0$ Hz	$J_{2\alpha} = J_{2\beta}$ $= 8.0$ Hz	7.10—7.50
IIa	<i>cis</i>	2	CH ₃	1.86 (s)		3.90 (m)	1.40—2.20		2.80 (m)	7.96—7.40
IIb	<i>trans</i>	2	CH ₃	1.83 (s)		3.85 (m)	1.40—2.20		2.79 (t)	6.96—7.30 (3H) 7.30—7.53 (1H)
IIIa	<i>cis</i>	2	C ₆ H ₅	—		4.10 (m)	1.60—2.40		2.85 (m)	7.00—7.60 (7H) 7.80—8.10 (2H)
IIIb	<i>trans</i>	2	C ₆ H ₅	—		4.08 (m)	1.50—2.15		2.84 (b)	6.95—7.70 (7H) 7.70—8.10 (2H)
IVa	<i>cis</i>	3	CH ₃	1.78 (s)		3.94 (m)	1.20—2.20		2.40—3.30	6.90—7.28
IVb	<i>trans</i>	3	CH ₃	1.80 (s)		3.95 (m)	1.20—2.15		2.50—3.20	7.00—7.30 (3H) 7.30—7.50 (1H)

a) Expressed in ppm relative to internal TMS (δ). b) Shown in Table II.

A
Ia, a-e

C
IIa and IIIa, a-e

E
IVa, a-e

B
Ib, e-e

D
IIb and IIIb, e-e

F
IVb, e-e

G

abbreviations: a, quasi-axial; b, quasi-equatorial.

Fig. 1. Preferred Conformation of I—IV

NMR スペクトルにおいてはいずれの場合にも OH proton と carbinol proton とのスピン結合に基づく分裂が観察された。更にこの OH proton の signal に関しては、5(I) および 6 員環誘導体 (II および III) では cyclohexanol 類と同様に J_{HCOH} は *cis* 体 (a-OH proton) の方が *trans* 体 (e-OH proton) より小さい値を示し、 δ_{OH} は *cis* 体の方が *trans* 体より高磁場に現れるのに対して、7 員環誘導体 (IV) の場合 J_{COH} および δ_{OH} の値と置換基の配位 (または OH 基の立体配座) とは前記 5 および 6 員環の場合と逆の関係を示すことを見出した。本報では I—IV の DMSO- d_6 中における立体配座と J_{HCOH} および δ_{OH} との関係ならびに CDCl_3 中における立体配座に関する若干の知見について報告する。

2-Acylamino-1-benzocycloalkanol (I—IV) の DMSO- d_6 中における立体配座

Indan 類の cyclopentene 部分は非平面的で、1,2-置換誘導体において置換基の配位が *cis* の場合は a—e または e—a, *trans* の場合は a—a または e—e の立体配座が考えられ、各配位においていずれの配座が優先するかは置換基の性質によると見做されている。⁵⁾ 2-Acetylamino-1-indanol (I) の $\text{C}_1\text{—C}_2\text{—C}_3$ を含む面と芳香環を含む面が約 20° の角度をなしているとして、⁵⁾ $J_{2\alpha}$ と $J_{2\beta}$ ⁶⁾ を分子模型の dihedral angle から定性的に見た場合、⁸⁾ 2 位の acetylamino 基を axial とすると $J_{2\alpha} \gg J_{2\beta}$, equatorial とすると $J_{2\alpha} \approx J_{2\beta}$ の関係が推定される。DMSO- d_6 中における実測値は *cis* 体 (Ia) および *trans* 体 (Ib) の両者で $J_{2\alpha} \approx J_{2\beta} = 7\text{—}8\text{ Hz}$ となり後者に一致する (Table I)。従って 2 位の acetylamino 基の優位な立体配座は、Ia および Ib の両者共 equatorial でこれに対応する Ia および Ib の 1 位の OH 基はそれぞれ axial および equatorial であると考えられる (Fig. 1A および B)。

Tetraline 誘導体 (II および III) の *cis* 体および *trans* 体の立体配座は以下の考察からそれぞれ Fig. 1C および D のように表示できると思われる。Tetralin 誘導体の cyclohexene 部分の立体配座は half-chair 型が安定型とされており、⁹⁾ 置換基の立体配座に関しては *cis* 体および *trans* 体の両者において OH 基よりかさ高い acylamino 基は equatorial が優位であると思われる。一方、II および III の DMSO- d_6 中における *cis* 体と *trans* 体の J_{12} はそれぞれ 3 および $8\text{—}8.5\text{ Hz}$ の値を示した (Table I)。この J_{12} の値と $\text{H}_1\text{—C}_1\text{—C}_2\text{—H}_2$ 部分の dihedral angle⁸⁾ を分子模型から考察すると、*cis* 体 (IIa および IIIa) および *trans* 体 (IIb および IIIb) の H_1 の優位立体配座はそれぞれ equatorial および axial と考えられる。従って II および III の *cis* 体および *trans* 体における OH 基と acylamino 基の優位立体配座はそれぞれ a—e および e—e と推察される。¹⁰⁾ これは II の DMSO- d_6 中の NMR スペクトルにおいて *trans* 体の場合にのみ OH 基に対して peri 位の aromatic proton が他の aromatic proton より低磁場にシフトすることからも支持される。

次に 7 員環誘導体 (IV) の *cis* 体および *trans* 体の立体配座はそれぞれ Fig. 1E および F のように表示されるものと考えられる。即ち、IV の DMSO- d_6 中の NMR スペクトルにおいて *cis* 体 (IVa) および *trans* 体 (IVb) の J_{12} はそれぞれ 0.5 および 8 Hz の値を示し、*trans* 体の場合のみ peri 位の aromatic proton が他の aromatic proton より低磁場に現れた (Table I)。従って 6 員環の場合と同様な考察から IV の *cis* 体および *trans* 体の OH 基と acetylamino 基の優位立体配座はそれぞれ a—e および e—e と推定される。なお, ben-

5) R.A. Austin, C.P. Lillya, *J. Org. Chem.*, **34**, 1327 (1969).

6) Indane 誘導体の cyclopentene 部分の proton は隣接する置換基と *cis* の関係にある場合は、置換基の shielding 効果により高磁場側にシフトすることが報告されているが、^{5,7)} 置換基の種類によっては必ずしも明確でないようである。著者は、2-acetylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene の NMR スペクトルにおいて acetylamino 基と *cis* の関係にあると考えられる axial proton が高磁場側に現れたことから (未発表データ)、Fig. 1 に示すように H_α および H_β をそれぞれ高磁場側および低磁場側の proton に帰属した (Fig. 1A および B)。

7) J. MacMillan, I.L. Martin, D.J. Morris, *Tetrahedron*, **25**, 905 (1969); M. Hiscock, G.B. Porter, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 1631.

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

9) N.L. Allinger, J.A. Hirsch, M.A. Miller, I.J. Tyminski, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 5773 (1968); J.F. Chiang, S.H. Bauer, *ibid.*, **91**, 1898 (1969).

10) 2-Methyl- および 2-phenyl-1-tetralol の *cis* 体および *trans* 体に関して IR スペクトル (CCl_4 溶液)¹¹⁾ および NMR スペクトル (CDCl_3 溶液)¹²⁾ から同様な優位立体配座が推定されている。

11) H. Iwamura, K. Hanaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **43**, 3901 (1970); K. Hanaya, S. Onodera, H. Kudo, *ibid.*, **47**, 2607 (1974).

12) S. Mitsui, A. Kasahara, K. Hanaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **41**, 2526 (1968).

TABLE II. Solvent Dependence of Chemical Shifts and Coupling Constants for I—IV

Compd. No.	Chemical shift ^{a)}							
	in DMSO- <i>d</i> ₆				in CDCl ₃			
	H ₁ (<i>J</i> ₁₂) ^{c,d)}	OH (<i>J</i> _{HCOH}) ^{c)}	NH (<i>J</i> _{HCONH}) ^{c)}	H _p ^{b)}	H ₁ (<i>J</i> ₁₂) ^{c,d)}	OH (<i>J</i> _{HCOH}) ^{c)}	NH (<i>J</i> _{HCONH}) ^{c)}	H _p ^{b)}
Ia	4.88 (t, 6.0)	5.23 (d, 5.5)	7.67 (d, e)	e)	5.02 (d, 6.0)	3.15 e)	6.44 e)	+
Ib	4.92 (t, 6.0)	5.50 (d, 6.0)	8.23 (bd, 6.0)	—	ca. 5.04 (d, ca. 6)	e)	e)	e)
IIa	4.50 (b, 3.0)	5.20 (bd, 5.0)	7.64 (bd, 8.0)	—	4.36 (dd, 4.0)	2.78 (d, 6.0)	6.30 (b)	—
IIb	4.40 (bt, 8.0)	5.28 (bd, 6.0)	7.77 (bd, 8.0)	+	4.56 (t, 6.0)	3.92 (bd, 6.0)	5.87 (b)	+
IIIa	4.65 (b, 3.0)	5.32 (d, 5.5)	e)	e)	4.76 (dd, 3.5)	2.02 (bd, 5.5)	6.84 (b)	e)
IIIb	4.71 (t, 8.5)	5.40 (d, 6.5)	8.28 (d, 8.0)	e)	4.70 (e, 4.0)	3.64 (d, 5.5)	6.28 (b)	e)
IVa	4.65 (d, 0.5)	5.48 (d, 4.5)	7.60 (d, 8.0)	—	5.01 (d, 0.5)	4.65 (bd, 6.0)	5.50 (b)	+
IVb	4.62 (dd, 8.0)	5.32 (d, 4.0)	7.56 (d, 8.0)	+	4.76 (dd, 8.0)	3.60 (bd, 4.0)	5.64 (b)	+

a) Expressed in ppm relative to internal TMS (δ).

b) + : aromatic proton peri to hydroxyl group (H_p) shifts to lower field than other aromatic protons; — : H_p overlaps with other aromatic protons.

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

d) Determined by the double-resonance technique or after sample deuteration with CD₃OD.

e) Exact values can not be read because of broadening or overlapping.

Fig. 2. Rotational Isomers of Hydroxyl Group about C—O Bond

zocycloheptene 類は chair 型配座が優位であるとされており,¹³⁾ IV の場合も同様であると思われる。

以上の考察から 2-acylamino-1-benzocycloalkanol (I—IV) の DMSO-*d*₆ 中における OH 基と acylamino 基の立体配座は環の大きさに関係なく *cis* 体の場合 a—e, *trans* 体の場合は e—e 配座が優位であることおよび I—IV の *cis* 体と *trans* 体の OH 基は epimer の関係にあることが判明した。

DMSO-*d*₆ 中における 2-Acylamino-1-benzocycloalkanol (I—IV) の Hydroxyl Proton の NMR スペクトル

DMSO-*d*₆ 中における cyclohexanol 誘導体の *J*_{HCOH} は、一対の epimer の間では、e—OH proton (4.2—6.6 Hz) の方が a—OH proton (3.0—4.8 Hz) より大きい値を示す。^{2a-f)} このような規則性は cyclopentanol 類においても成立する。^{2f)} しかし、cycloheptanol 類においては置換基の種類によって上記規則性を示す場合、^{2g)} *cis* 体と *trans* 体で *J*_{HCOH} に差が認められるが解釈が困難な場合^{2g)} および差が認められない場合^{2f)} が報告されている。ところで *J*_{HCOH} は H—C—C—H の系と同様に H—C—O—H 部分の dihedral angle に依存し、これは C—O 結合に関する回転異性体 (Fig. 2A, B および C) の *anti* 型 (A, 180°) と *gauche* 型 (B および C, それぞれ 60° および 300°) の寄与の割合として説明され、回転異性体 A の存在する確率が高くなれば *J*_{HCOH} の値は大きくなると考えられている。²⁾

DMSO-*d*₆ 中における *J*_{HCOH} および後述する δ_{OH}¹⁴⁾ と OH 基の立体配座に関する規則性は OH 基と DMSO-*d*₆

13) E. Grunwald, E. Price, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3139 (1965); S. Kabuss, H. Friebolin, H. Schmid, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 469; J.M. Khanna, Bansil Lal, V.K. Tandon, Nitya Anand, *J. Indian Chem. Soc.*, **51**, 289 (1974).

14) δ_{OH} に関しては CCl₄ 液溶においても a—OH 基の方が e—OH 基より高磁場に現れる。^{2b)}

との水素結合が前提となっている。²⁾ それ故, polar な置換基を有する化合物においては分子内水素結合を形成する場合が知られており,¹⁵⁾ 同様な取扱いには注意が必要である。

I—IV の場合は次のような考察から, alkyl 置換 cycloalkanol と同様な比較ができるものと思われる。Table II に示すように I—IV の δ_{OH} は DMSO- d_6 中 (5.20—5.50 ppm) の方が CDCl_3 中 (2.20—4.15 ppm) よりかなり低磁場に観察された。また, DMSO- d_6 中の δ_{OH} は測定濃度 (0.2—0.4 molar) を変えてもほぼ一定値を示した。¹⁶⁾ 一般に alcohol の δ_{OH} は水素結合が強くなるに従って低磁場側にシフトすることから,²⁾ 定性的には, I—IV の OH 基は DMSO- d_6 と分子間水素結合を形成しており, これに対する 2 位の acylamino 基の影響は無視できるものと考えられる。

I—IV の DMSO- d_6 中の J_{HCOH} は, 5(I) および 6 員環誘導体 (II および III) の場合 cyclohexanol 類と同様に *trans* 体 (e-OH proton, 6—6.5 Hz) の方が *cis* 体 (a-OH proton, 5.0—5.5 Hz) より大きい値を示すのに対して, 7 員環誘導体の場合は逆に *trans* 体 (e-OH proton, 4 Hz) の方が *cis* 体 (a-OH proton, 4.5 Hz) より小さい値を示した。この様に I—IV の J_{HCOH} が e-OH と a-OH proton で異なることから, benzocycloalkanol 類においても DMSO- d_6 中の J_{HCOH} が立体配座解析に有用であることが示唆される。なお, この 7 員環の特異な性質は回転異性体の存在確率と J_{HCOH} の関係²⁾ および IV の立体構造から次のように解釈することができると思われる。7 員環 (IV) の場合は, cycloheptene 部分を chair 型とした時の角 (θ) 芳香環 $-\text{C}_1-\text{C}_2$ (Fig. 2G) は他の環の場合より小さくなっている。¹⁷⁾ このため IV の場合には, 1 位の e-OH 基は peri 位の aromatic proton の立体的な反撥を受け易く, 更に equatorial acylamino 基の影響と相俟って e-OH 基の方が a-OH 基より立体障害が大きいことおよび IV の e-OH 基に対するこのような立体的な反撥は *anti* 型回転異性体 (Fig. 2A) の場合に最も大きいことが推定される。IV においてはこのような立体障害のために *anti* 型回転異性体として存在する確率は e-OH 基の方が a-OH 基より低くなり, e-OH proton の J_{HCOH} が a-OH proton の場合より小さくなるものと考えられる。

Cyclohexanol 類の DMSO- d_6 中における δ_{OH} は低濃度では一定値を示し,¹⁶⁾ 各 epimer 間では a-OH proton が e-OH proton より高磁場側 (0.12—0.27 ppm) で観察される。^{2a-f)} またこのような OH 基の立体配座と δ_{OH} の相関関係は cyclopentanol 類^{2f)} および cycloheptanol 類^{2f, g)} の両者においても認められており, このような a-OH と e-OH proton の化学シフト値の違いは立体的な影響に起因すると考えられている。²⁾

I—IV の DMSO- d_6 の δ_{OH} は, 5 および 6 員環の場合は cycloalkanol と同様に *cis* 体 (a-OH proton) の方が *trans* 体 (e-OH proton) より 0.08—0.27 ppm 高磁場側に現れたが, 7 員環の場合は *cis* 体の方が *trans* 体より 0.16 ppm 低磁場側に現れた (Table II)。このようなデータから benzocycloalkanol においても δ_{OH} は J_{HCOH} と同様に立体配座解析に有用であることが示唆される。また, 7 員環化合物 (IV) の δ_{OH} と置換基の配位の関係が他の環 (I—III) の場合と逆になることは, 前記 J_{HCOH} の場合と同様な考察から立体的な反撥のために OH 基と DMSO- d_6 の水素結合が equatorial の方が axial より弱くなることに起因すると考えられる。

2-Acylamino-1-benzocycloalkanol (I—IV) の CDCl_3 中における立体配座

I—IV の CDCl_3 中 (0.2 molar 以下) の NMR スペクトル (Table II) は, これらが CDCl_3 に難溶で同一の濃度または種々の濃度で測定することができなかった (特に I の場合は解析できるデータは得られなかった)。しかし, 各対の異性体のうち的一方 (IIb, IIIb および IVa) の OH 基だけが分子内水素結合を形成していることが示唆された。

まず, II—IV の CDCl_3 中における置換基および飽和環部分の優位立体配座は *cis* 体と *trans* 体の J_{12} の比較から DMSO- d_6 中の場合と同様であることが推定できる。次に II—IV の CDCl_3 中と DMSO- d_6 中における NMR スペクトルのパラメーターを比較すると以下の様になる。 CDCl_3 中における II—IV の δ_{OH} および δ_{NH} は共に DMSO- d_6 中より高磁場に現れる。 CDCl_3 中においては *cis* 体 (a-OH proton) と *trans* 体 (e-OH proton)

15) L.N. Bauld, Y.S. Rim, *J. Org. Chem.*, **33**, 1303 (1968); R.D. Stolow, A.A. Gallo, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3331; A.L. Ternay, Jr.; D.W. Chasar, *J. Org. Chem.*, **33**, 2237 (1968).

16) Cyclohexanol 類の DMSO- d_6 中における δ_{OH} は低濃度 (0.12 mol fraction 以下) では一定値を示し, このように δ_{OH} が一定値を示す濃度では溶質—溶質間の水素結合は無視できる。^{2d)}

17) θ が 120° の場合に peri 位の aromatic proton と 1 位の OH 基が同一平面になり立体的な反撥は最も大きくなると考えられる。

Fig. 3. ν_{OH} Absorption of I—IV in CDCl_3

Concentration: I, II and III 0.02 M; IV 0.012 M.

成していることが推定される。そして IIb および IVa における CDCl_3 中の H_1 の化学シフトが $\text{DMSO}-d_6$ 中の場合よりかなり低磁場にシフトするのは 2 位の acylamino 基の carbonyl 基の影響によるものと推定されることから,¹⁸⁾ これらの化合物の OH 基は分子内水素結合 ($-\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}-\text{NH}$) を形成していることが予想された。

そこでこの水素結合の性質を明らかにする目的で、IVa の CDCl_3 中 (0.11 molar) における赤外線吸収 (IR) スペクトルを測定したところ、3604, 3438 および 3323 cm^{-1} にそれぞれ自由状態の OH (free ν_{OH}), acylamino 基の NH (ν_{NH}) および水素結合の OH (bonded ν_{OH}) の伸縮振動の吸収が認められた。これらのうち ν_{NH} の吸収の位置は濃度によってほとんど変化しなかったため、 ν_{NH} に対する bonded ν_{OH} の吸光度 ($\log I_0/I$) の比を求めたところ、0.11, 0.021 および 0.0043 molar の各濃度でそれぞれ 0.52, 0.40 および 0.39 の値を示した。この結果から IVa の OH 基は約 0.02 molar 以下の濃度では自由状態および分子内水素結合の OH として存在しており、約 0.1 molar 以上の濃度では自由状態、分子間および分子内の水素結合の OH として存在しているものと推察される。これに対して、*trans* 体 (IVb) の CDCl_3 中 (0.02 molar) における IR スペクトルでは bonded ν_{OH} の吸収はほとんど認められなかった。I—III についても CDCl_3 中の IR スペクトル (0.02—0.001 molar) を測定したところ IV の場合とは逆に *trans* 体 (Ib, IIb, IIIb) において、bonded ν_{OH} の吸収波数に若干差があるが、分子内水素結合の存在が認められた。これらの IR スペクトルのうち $1-2 \times 10^{-2}$ molar における I—IV の *cis* 体と *trans* 体の例を Fig. 3 に示す。

以上の結果から 5 および 6 員環では *trans* 体 (e-OH 基)、7 員環では *cis* 体 (a-OH 基) の OH 基と 2 位の equatorial acylamino 基は分子内水素結合 ($-\text{OH}\cdots\text{O}=\text{C}-\text{NH}$) を形成するが 5 および 6 員環の *cis* 体 (a-OH 基) および 7 員環の *trans* 体 (e-OH 基) の OH 基はこのような分子内水素結合を形成しないと考えられる。

この様に 2-acylamino-1-benzocycloalkanol においては、分子内水素結合形成と置換基の配位の関係についても、先の NMR スペクトルにおける J_{HCOH} および δ_{OH} の場合と同様に 5 および 6 員環と 7 員環で異った挙動を示すことは興味深い事であると思われる。

実験の部

試料 2-Acylamino-1-benzocycloalkanol (I—IV) の合成ならびに物理化学的性質は前報¹⁹⁾ に記載した。溶媒は Merck 社製 CDCl_3 および $\text{DMSO}-d_6$ を使用した。

装置および測定条件 NMR スペクトルは日本電子 JNM-MH-100 (100 MC) を使用し内部標準物質として

18) CDCl_3 中における 2-methyl-1-tetralol の H_1 は II の場合とは逆に *cis* 体の方が *trans* 体より低磁場側で観察されており、¹²⁾ このデータからも II の H_1 が carbonyl 基の影響を受けていることが示唆される。

19) 平田康文, 柳沢 勲, 間瀬年康, 久保一夫, 高橋孝三, 村上増雄, 薬誌, 97, 1091 (1977).

tetramethylsilane を用いて 30° で測定した。DMSO- d_6 溶媒の場合約 0.2—0.4 M,¹⁶⁾ CDCl_3 溶媒の場合 0.2 M 以下の濃度で測定した。IR スペクトルは日立 EPI-G 3 を使用し KCl-1 mm および Quartz-10 mm を用い CDCl_3 溶液 (0.11—0.001 M) で測定した。

謝辞 本研究にあたり終始御鞭撻を賜った当社相談役 村上増雄博士，取締役開発研究所長 河原茂実博士，中央研究所長 高橋孝三博士に深謝致します。また，NMR スペクトルを測定していただいた測定室の諸氏に感謝致します。