鎮痛剤の合成研究 (第 47 報¹⁾) ガランタミン関連化合物の合成およびアミド
アルコールの閉環反応 (複素環式化合物の合成研究 第 708 報²⁾)

亀谷哲治,^{3a)} 気賀沢和雄, 柊木峯治, 我妻永利, 小萩沢利孝, 中村俊久^{3b)}
東北大学薬学部,^{3a)} グレラン製薬株式会社研究所^{3b)}

Studies on the Synthesis of Analgesics. XLVII.¹⁾ Syntheses of Galanthamine
Analogues and Cyclization Reaction of Amidealcohol (Studies on the
Syntheses of Heterocyclic Compounds. DCCVIII²⁾)

TETSUJI KAMETANI,^{3a)} KAZUO KIGASAWA, MINEHARU HIIRAGI, NAGATOSHI
WAGATSUMA, TOSHITAKA KOHAGIZAWA, and TOSHIHISA NAKAMURA^{3b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{3a)} and Research
Laboratories, Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.^{3b)}

(Received November 18, 1976)

In order to synthesize new analgesics, 1,2,3,4-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5-spirocyclohexan-2'-ol (I) was synthesized. During this work it was found that the secondary amide (VII) possessing a hydroxyl group at γ -position cyclized with formaldehyde and HCl to give the 1,3-oxazepine derivative (VIII) which was transformed to the 5H-2-benzazepine (I).

Keywords—synthesis of analgesics; galanthamine analogues; cyclization of aminoalcohols; 1,3-oxazepin-4-one deriv; 5-spirobenzazepine deriv

Galanthamine (A), lycoramine (B), demethyldeoxylycoramine (C) 等に cholinesterase 阻害作用ならびに鎮痛作用のあることはすでに知られている。⁴⁾

また (C) のエーテル結合を除去した化合物 (D) についても同様の薬理作用が認められている。⁵⁾ そこで著者らは鎮痛作用を有する化合物の検索を目的として化合物 (C) の関連化合物で水酸基を 9 位に有する benzazepine 型化合物, すなわち 1,2,3,4-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5-spirocyclohexan-2'-ol (I) の合成を行なったので, その間に得られた知見とともに報告する。

Chart 1

- 1) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, K. Wakisaka, T. Uryu, H. Sugi, S. Saitoh, H. Ishimaru, S. Haga, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **24**, 1246 (1976).
- 2) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, K. Wakisaka, O. Kusama, H. Sugi, K. Kawasaki, *Heterocycles*, **6**, 529 (1977).
- 3) Location: a) Aobayama, Sendai, 980, Japan; b) Sakurashinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.
- 4) a) W.C. Wildman, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4180 (1956); b) R.L. Irwin, H.J. Smith, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **127**, 314 (1960).
- 5) 富田真次, 南 新作, 薬誌, **83**, 1022 (1963).

数多くの鎮痛作用を有する化合物を含む morphinan 誘導体においては A 環の 2, 3 および 4 位に水酸基を有する化合物はすでに多く知られているが 1 位に水酸基を有する誘導体は Wittekind ら⁶⁾ によって合成されているのみである。

同様に tetrahydro-2-benzazepine 型の化合物は近年薬理作用検索を目的として多数合成されており、特に 5 位に 4 級炭素を有し、7 位に水酸基を持つ化合物では強力な鎮痛作用を有する化合物がいくつか見出されている。

が、⁷⁾ 芳香核の 9 位に置換基を有する化合物はほとんど合成されておらず、また 9 位に水酸基を有する化合物は全く知られていない。したがって上記化合物 (I) の合成はこのような見地からも興味深いものと思われる。

目的化合物 (I) は Chart 3 に示すように出発原料として 2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanone を用いて合成した 2-(3-hydroxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (II) より導いた。

すなわち II を臭素化することによりフェノール性水酸基のpara位に臭素を導入し、さらにホルマリン、塩酸による Mannich 反応に付すことにより 40% の収率で閉環体 (IV) を得ることができた。近年佐藤ら⁸⁾ は 3-hydroxyphenethyl alcohol 類とカルボニル化合物とを *p*-toluenesulfonic acid などの酸の存在下閉環反応を行ない benzopyran 誘導体を得ており、また著者ら⁹⁾ は酸触媒なしに phenolic cyclization により同様の閉環反応を行なっている。

6) R. R. Wittekind, T. Capiris, S. Lazarus, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1441 (1972).

7) 堀 幹夫, 藤村 一, 増田 享, 沢 陽一, 薬誌, **95**, 131 (1975).

8) 佐藤大助, 橋本敏弘, 青山清美, 薬誌, **94**, 774 (1974).

9) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, H. Ishimaru, N. Wagatsuma, S. Haga, O. Kusama, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 851 (1975).

さて上記化合物 (III) にはアミノ基とともに水酸基をもつため水酸基による閉環反応の可能性も考えられたが、III の場合に陽性を示した二級アミンの定性反応が IV において陰性であること、また IV をピリジン中無水酢酸によりアセチル化したところモノアセチル体 (V) が得られ、本化合物の赤外線吸収 (IR) スペクトルにはアセトキシ基に基づくエステルの吸収が 1730 cm^{-1} にみられるが、アセトアミドによるカルボニル基の吸収はみられず、また 3400 cm^{-1} 付近に幅広い水酸基に基づく吸収が認められることより閉環は目的とする窒素側で起こっていることが判明した。アセチル化の位置は本化合物がフェノールの定性反応が陽性であること、また核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにてアルコール性水酸基のつけ根のプロトンの chemical shift が 4.17 ppm であったものがアセチル化することにより 5.66 ppm に低磁場シフトしていること、さらに IV と V の芳香核プロトンの chemical shift がほとんど変わらないことなどからシクロヘキサン環の水酸基がアセチル化を受けていることが明らかとなった。フェノール性水酸基のアセチル基は後処理中に脱離しモノアセチル体となったものと思われる。閉環体 (IV) の脱臭素化はパラジウム炭素を触媒とする接触還元により行なった。NMR スペクトルにおいては化合物 (III) の核プロトンが $6.93, 7.17, 7.37\text{ ppm}$ に $J=8\text{ Hz}, 2\text{ Hz}$ の ABX type で現われており、Mannich 反応による閉環体 (IV) では $6.86, 7.24\text{ ppm}$ に $J=9\text{ Hz}$ の一対の doublet で現われていること、また本化合物の脱臭素化物である I では $6.4\text{--}7.0\text{ ppm}$ に三連水素として現われていることから臭素化の位置がフェノール性水酸基のパラ位であることを確認した。

本合成中間体 (II) の合成は Chart 4 に示すように行なった。

先の報告¹⁰⁾ に従って得られた N-alkylcarbamoyl 誘導体 (VII) を塩酸の存在下ホルマリンと反応させて oxazepine 型化合物 (VIII) を得た。さらに VIIIa を LiAlH_4 で還元し IXa へと導き、パラジウム炭素を触媒とする接触還元により II を得た。化合物 (VIIIa) の構造は先に dibenzopyran 誘導体と assign したが、¹⁰⁾ さらに検討を加えた結果 oxazepine の構造をとっていることが明らかとなったので訂正する。分子内に水酸基および一級アミドを有する化合物が酸の存在下カルボニル化合物と反応し、oxazine, oxazolidine, azepine などを生成することはすでに知られているが、¹¹⁾ 比較的報告例は少なく、1,3-oxazepin-4-one 型 7 員環の閉環例は見当たらない。しかしながら化合物 (VIII) は IR スペクトルにおいてアミドの NH の吸収が全く見られないこと、また

Chart 4

- 10) 亀谷哲治, 気賀沢和雄, 柊木峯治, 我妻永利, 草間 攻, 瓜生恒夫, 中村俊久, 小萩沢利孝, 芳賀清次, 薬誌, **96**, 550 (1976).
 11) a) H.O.L. Fisher, G. Dangshat, H. Stettiner, *Ber.*, **65**, 1032 (1932); b) K. Ito, M. Sekiya, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **20**, 1762 (1972); c) K. Thewalt, G. Renckhoff, *Fette, Seifen, Ausprichem.*, **70**, 648 (1968).

Chart 5

Fig. 1

VIIIb の NMR スペクトルにおいて芳香核プロトンが 9 箇所見られること, VIII の LiAlH_4 還元成績体ではいずれも N-CH_3 と思われる signal が新たに観察されることより, 窒素および酸素間で閉環したものと考えられた. そこで本構造 (VIII) を確認するため Chart 5 に示すように化合物 (II) および (XIII) への誘導を検討した.

まず 2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanone に Boekelheide ら¹²⁾ の方法に準じてナトリウムアミド存在下ヨードアセトニトリルを反応させニトリル体となし, 本成績体は原料との分離が困難のため精製することなく LiAlH_4 により還元し aminoalcohol (X) に導いた. 本品を Eschweiler-Clarke 反応に付したところジメチル体 (IXb) が得られ, 本品は VIIIb を LiAlH_4 還元したものと IR スペクトルおよび薄層クロマトグラフィーにおいて完全に一致した. さらに脱ベンジルを行ない XIII に導き標品との混融試験を行なったが融点降下は全くみられなかった. また X を無水酢酸, ギ酸によりホルミル化を行なって XI とし, 本品を LiAlH_4 還元することによりモノメチル誘導体 (XII) とし, さらに接触還元により II へと導くことができたことから VIII の構造を確認した. VIII の還元は tetrahydro-4*H*-1,3-oxazin-4-one あるいは 4-oxazolidinone の還元^{11b)} と同様に C-O 結合の hydrogenolysis が起こったものと思われる.

Benzazepine (I) の水酸基およびフェニル基の相対配位は以下のように決定することができた. 本合成中間体である VI のフェニル基と水酸基は *cis* 配位をとり, 酸による加熱, あるいは塩化チオニルなどによって相当するラクトン (A とする) に導くことができる¹⁰⁾. 一方 VIIa に塩化チオニルを反応させたところ立体特異的にラクトン (A) の立体異性体と思われるラクトン (B とする) が得られた. NMR スペクトルにおいてラクトン (A)

Chart 6

12) V. Boekelheide, W. M. Schilling, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 712 (1950).

では 4.30 ppm に $J=10.5$ Hz の coupling constant を示す -O- のつけ根のプロトンの signal が現われており、ラクトン (B) では 4.80 ppm に broad singlet 様に現われている。ところでフェニル基と水酸基が *cis* 配位の VI より導かれたラクトンは、Fig. 1 に示すように立体的にフェニル基が *axial* に固定されており、-O- のつけ根のプロトンは *axial* 配位をとり、隣接のメチレンプロトンの 1 つとは *trans diaxial* の関係にある。

一方これの立体異性体においてはフェニル基が *axial* および *equatorial* 配位をとる二通りの conformation が可能となるが NMR スペクトルにおいてメチンプロトンがラクトン (A) より 0.5 ppm 低磁場で共鳴し、かつ broad singlet として観察されることより -O- のつけ根のプロトンは *equatorial* 配位をとると考えられる。このことより A においてはフェニルおよび -O- が *cis*, B では *trans* 配位と assign することができ、また B のフェニル基は *axial* 配位をとることがわかった。したがって VI より誘導した I の立体構造もフェニル基と水酸基が *cis* となっていることがわかった。

なおカルボン酸 (VI) およびアミド (VIIa) より立体特異的にラクトン (A) あるいはラクトン (B) が生成する機構は Chart 6 のように推察される。

以上のように分子内に二級アミドおよびγ水酸基が存在する場合、塩酸存在下ホルマリンにより容易に閉環し、7 員環の oxazepine 誘導体が生成すること、また分子内にオルトおよびパラ位のあいているフェノールおよびアミノ基を有する場合にパラ位を臭素で保護した後 Mannich 反応を行なうことにより容易にオルト位での 7 員環閉環が起こり、9 位に水酸基を有する benzazepine 誘導体の合成が可能であることが判明した。なお本研究で得られた新化合物の鎮痛作用は目下検討中である。

実験の部¹³⁾

2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-(N-methylcarbamoylmethyl)cyclohexanol (VIIb) 2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-carboxymethylcyclohexanol (VI)¹⁰⁾ 45 g および CH_3NH_2 の 40% MeOH 溶液 100 ml の混合物を autoclave 中 180—210° (40—60 kg/cm²) で 7.5 hr 加熱したのち溶媒留去し、EtOH より再結晶を行なうことにより mp 138—140° の無色プリズム晶として (VIIb) 32.5 g (69.5%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3270 (NH or OH), 1625 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 2.38 (2H, singlet, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.46 (3H, singlet, N- CH_3), 3.94 (1H, triplet, $J=6\text{Hz}$, $>\text{CHOH}$), 4.50 (1H, broad singlet, $-\text{OH}$), 5.05 (2H, singlet, PhCH_2O), 5.17 (1H, broad singlet, CONH). Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: C, 74.75; H, 7.70; N, 3.96. Found: C, 74.48; H, 7.72; N, 4.04.

Lactone (B) 2-(N-Benzylcarbamoylmethyl)-2-(3-benzoyloxyphenyl)cyclohexanol (VIIa)¹⁰⁾ 30 g に SOCl_2 40 ml を加え 5 min 穏やかに加熱還流を行なったのち過剰の SOCl_2 を留去する。残留物に氷水を加え、benzene 200 ml にて抽出し、水および 1N KOH で洗浄後 MgSO_4 で乾燥する。溶媒留去後 CHCl_3 を溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 流出物として無色油状物を得た。本品は ether より結晶化、再結晶を行ない mp 81—82° の無色プリズム晶として lactone (B) 15.7 g (69.7%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1755 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 2.62 (2H, singlet, $-\text{CH}_2\text{CO}$), 4.80 (1H, broad singlet, $>\text{CHO}-$), 5.02 (2H, singlet, PhCH_2O). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 78.23; H, 6.88. Found: C, 78.28; H, 6.87.

Lactone (B) の脱ベンジル化 Lactone (B) 2.0 g を EtOH 50 ml に溶解し、30% Pd-C 500 mg の存在下、常温常圧で接触還元が付した後、触媒をろ別後 EtOH を留去し、ether より結晶化、再結晶を行ない mp 110—112° の無色プリズム晶として脱ベンジル体 1.2 g (83.3%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300 (OH), 1740 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 2.70 (2H, singlet, CH_2CO), 4.86 (1H, broad singlet, $>\text{CHO}-$). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 72.39; H, 6.94. Found: C, 72.54; H, 6.86.

5a-(3-Benzoyloxyphenyl)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahydro-3-methyl-1,3-benzoxazepin-4-one (VIIIb) 2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-(N-methylcarbamoylmethyl)cyclohexanol (VIIb) 2.4 g, EtOH 50 ml, conc. HCl 1 ml, 37% HCHO 25 ml の混合物を 4 hr 加熱還流したのち EtOH を減圧留去し、水 20 ml を加える。benzene 50 ml で 2 回抽出を行ない、抽出液を水洗および 10% NaOH 水で洗浄後、さらに水洗を行ない MgSO_4 で乾燥。溶媒留去したのち ether より結晶化、AcOEt-ether より再結晶を行ない mp 119—120° の無色プリズム晶として (VIIIb) 1.8 g (72.5%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640, 1655 (CO). 本化合物は多晶形を示し、EtOH-ether より結晶化すると mp 114—115° のプリズム晶が得られる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660 (CO). NMR (CDCl_3) δ : 2.50, 2.96 (each 1H, each doublet, $J=14$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.80 (3H, singlet, N- CH_3), 3.60 (1H, doublet of doublet, $J=9\text{Hz}$, 6Hz, $>\text{CHO}-$), 4.73, 5.07 (each 1H, each doublet, $J=13$ Hz, O- CH_2 -N), 4.99 (2H, singlet, PhCH_2O). Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$: C, 75.59; H, 7.45; N, 3.83. Found: C, 75.67; H, 7.61; N, 3.68.

2-[2-N-Benzyl-N-methylamino]ethyl]-2-(3-benzoyloxyphenyl)cyclohexanol (IXa) LiAlH_4 5.0 g を dioxane

13) mp はすべて微量融点測定器 (柳本製作所) で測定、IR スペクトルは日立 215, NMR スペクトルは日本電子 JNM-PMX-60 および PS-100 を用い、内部標準物質として tetramethylsilane を使用した。

200 ml に懸濁させ、加熱攪拌下 3-benzyl-5a-(3-benzyloxyphenyl)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahydro-1,3-benzoxazepin-4-one (VIIIa)¹⁰⁾ 18 g の dioxane 溶液を滴下し、さらに 6 hr 加熱攪拌下還流する。反応終了後過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH で分解し、有機層をセライトろ過し、 K_2CO_3 で乾燥する。さらに氷冷下 HCl ガスを導入後、溶媒を留去し、 EtOH -ether より再結晶を行ない mp 184—186° の無色針状晶として化合物 (IXa) の塩酸塩 13.5 g (70.7%) を得た。

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370 (OH), 2600 (NH). NMR (CDCl_3) δ : 2.53 (3H, singlet, N-CH_3), 4.00 (2H, broad singlet, $\text{N-CH}_2\text{-Ph}$), 5.04 (2H, singlet, $\text{Ph-CH}_2\text{-O}$). Anal. Calcd. $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 74.73; H, 7.79; N, 3.01. Found: C, 74.63; H, 7.75; N, 2.92.

2-(3-Benzyloxyphenyl)-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]cyclohexanol (IXb) LiAlH_4 500 mg を dioxane 25 ml に懸濁させ、加熱攪拌下、5a-(3-benzyloxyphenyl)-2,3,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahydro-3-methyl-1,3-benzoxazepin-4-one (VIII b) 1.3 g の dioxane 溶液を滴下する。滴下終了後加熱攪拌を 8 hr 続け、冷後過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH で分解し、有機層をセライトろ過後、 K_2CO_3 で乾燥し、溶媒留去する。さらに HCl ガス飽和 EtOH を加え、塩酸塩とした後、溶媒を留去し、 EtOH -ether より再結晶を行ない、mp 201—207° の無色針状晶として化合物 (IXb) の塩酸塩 800 mg (57.7%) を得た。本品は化合物 (X) より導いた (IXb) と薄層クロマトグラフィーおよび IR スペクトルが完全に一致したことより構造を確認した。

2-(3-Hydroxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (II) 2-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)ethyl]-2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanol (IXa) の塩酸塩 12 g を EtOH 400 ml に溶解し、30% Pd-C 5.5 g 存在下、常温常圧にて接触還元付したのち触媒をろ別し、 EtOH を留去する。残留物を 10% HCl 200 ml に溶解し、ether 100 ml で洗浄し、 NH_4OH でアルカリ性としたのち CHCl_3 200 ml で 5 回抽出を行ない MgSO_4 乾燥後溶媒留去。Ether より再結晶を行ない mp 125—126° の無色プリズム晶として化合物 (II) 4.4 g を得た。さらに CHCl_3 抽出母液は ether による連続抽出を行ない (II) 1.35 g を得た。収量 5.75 g (88.8%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2550 (broad). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.13 (singlet, N-CH_3), 0.8—2.4 (15H, multiplet), 3.62 (1H, broad, CH-OH), 6.3—7.3 (4H, multiplet, aromatic protons). Mass Spectrum m/e : 249 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C, 72.25; H, 9.30; N, 5.62. Found: C, 72.03; H, 9.34; N, 5.66.

2-(3-Hydroxyphenyl)-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]cyclohexanol (XIII) 2-(3-Hydroxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (II) 1.0 g, HCOOH 930 mg, 37% HCHO 720 mg を約 130—140° で 4 hr 加熱したのち水約 20 ml および NH_4OH を加えアルカリ性とし、 CHCl_3 50 ml で 4 回抽出を行ない、抽出液を飽和 NaCl 水で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥し溶媒留去する。残留物を CHCl_3 を溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、10% MeOH 含有 CHCl_3 350 ml で溶出し、ether より再結晶を行ない mp 158.5—160° の無色プリズム晶として化合物 (XIII) 200 mg (18.9%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2400—2800 ($\frac{\text{H}}{\text{N}^+}$). NMR (CDCl_3) δ : 2.14 (6H, singlet, $\text{N}(\text{-CH}_3)_2$), 3.74 (1H, triplet, $J=8$ Hz, CHOH), 6.5—8.0 (4H, multiplet, aromatic protons), 9.45 (2H, broad, $-\text{OH}$, PhOH). Mass Spectrum m/e : 263 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: C, 72.96; H, 9.57; N, 5.32. Found: C, 72.96; H, 9.51; N, 5.26.

2-(2-Aminoethyl)-2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanol (X) 細かく砕いた NaNH_2 28 g の ether 懸濁液に加熱攪拌下 2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanone 155 g の benzene 溶液を滴下し、10 hr 加熱還流を行なう。さらに ICH_2CN 120 g を滴下し、加熱攪拌を 5 hr 続ける。冷後過剰の NaNH_2 を 200 ml の水にて分解し、有機層を分取。水層をさらに ether 500 ml で抽出し、抽出液を有機層に合し、飽和 NaCl 水で洗浄後 MgSO_4 にて乾燥、溶媒留去し、淡黄色油状物を得。次に LiAlH_4 40 g の dioxane 懸濁液に加熱攪拌下上記油状物の dioxane 200 ml 溶液を滴下し、さらに 3 hr 加熱還流する。過剰の LiAlH_4 を氷冷下 30% NaOH 約 200 ml で分解し、有機層をセライトろ過後、 MgSO_4 で乾燥。氷冷下 HCl ガスを導入し溶媒を留去後 ether より結晶化し、 EtOH -ether より再結晶することにより mp 209—211° の無色粉末として化合物 (X) の塩酸塩 63.7 g (31.4%) を得た。さらに本品の一部分を 5% MeOH 含有 CHCl_3 を溶出液とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し mp 215—216° の無色リン片状晶として化合物 (X) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370 (OH). NMR (CD_3OD) δ : 1.0—3.1 (12H, multiplet, aliphatic protons), 3.90 (1H, broad, $>\text{CHOH}$), 5.08 (2H, singlet, $\text{PhCH}_2\text{O-}$), 6.7—7.6 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 69.69; H, 7.80; N, 3.87. Found: C, 69.85; H, 7.74; N, 4.10.

化合物 (X) のホルミル化 Huebner ら¹⁴⁾ の方法に準じて行なった。 Ac_2O 15 ml, HCOOH 6.5 ml の混合物を 60° の水浴にて 2 hr 加温し、これに 2-(2-aminoethyl)-2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanol (X) 25 g を氷冷下加え、室温で 3 hr 攪拌を行なう。さらに benzene 200 ml を加え一夜放置したのち溶媒を留去する。benzene 300 ml を加え K_2CO_3 により乾燥し再び溶媒を留去する。本品をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 CHCl_3 300 ml および 3% MeOH 含有 CHCl_3 により溶出し淡黄色油状物としてホルミル体 (XI) 24.4 g (83.3%) を得た。Mass Spectrum m/e : 381 (M^+).

2-(3-Benzyloxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (XII) LiAlH_4 6.0 g を dioxane 100 ml

14) C. F. Huebner, E. M. Donoghue, A. J. Plummer, P. A. Furness, *J. Med. Chem.*, **9**, 830 (1966).

に懸濁させ、加熱攪拌下ホルミル体 (XI) 22.0 g の dioxane 溶液を滴下し、さらに 6 hr 加熱攪拌還流を行なう。過剰の LiAlH_4 を氷冷下 30% NaOH にて分解し、有機層をセライトろ過後 K_2CO_3 で乾燥、溶媒を留去する。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、まず CHCl_3 にて吸着させ、あらかじめ CHCl_3 500 ml および 3% MeOH 含有 CHCl_3 1.2 liter で流出させた後、3% MeOH 含有 CHCl_3 1.2 liter および EtOH 700 ml で溶出し、塩酸塩となし、mp 180—181° の無色リン片状晶として化合物 (XII) の塩酸塩 8.5 g (39.2%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420 (OH), 2780 $\left(\begin{smallmatrix} \text{H} \\ -\text{N}^+ \end{smallmatrix}\right)$. NMR (CD_3OD) δ : 2.37 (singlet, N-CH_3), 0.9—3.1 (10 H, multiplet, aliphatic protons), 3.90 (1H, triplet, $J=6\text{Hz}$, CHOH), 5.05 (2H, singlet PhCH_2O), 6.6—7.6 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 70.29; H, 8.04; N, 3.73. Found: C, 69.83; H, 8.00; N, 3.97.

XII より II への誘導 2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (XII) 7.5 g を EtOH 200 ml に溶解し、30% Pd-C 2.0 g 存在下常温常圧にて接触還元付したのち、触媒をろ別し EtOH を留去する。 NH_4OH 20 ml を加え、 CHCl_3 150 ml で 2 回抽出し、抽出液を MgSO_4 で乾燥後溶媒留去。Ether より精製し、無色粉末 5.0 g (定量的) を得た。本品は薄層クロマトグラフィーおよび IR スペクトルにおいて標品と完全に一致したことにより構造を確認した。

X より IXb への誘導 2-(2-Aminoethyl)-2-(3-benzoyloxyphenyl)cyclohexanol (X) 2.7 g, 37% HCHO 1.5 g, HCOOH 2.4 g の混合物を約 120° で 5 hr 加熱。冷後水約 30 ml を加え、 NH_4OH でアルカリ性としたのち、benzene 100 ml で 2 回および 50 ml で 2 回抽出し、抽出液を水洗、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒留去する。残留物に HCl ガス飽和 EtOH を加え、溶媒を留去後、 EtOH -ether より再結晶し、mp 198—205° の無色結晶 2.5 g (77.3%) を得た。本品はさらに精製することなく次の反応に供した。本品の一部 (400 mg) を CHCl_3 を溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2% MeOH 含有 CHCl_3 で溶出させ、 HCl ガス飽和 EtOH により塩酸塩となし、 EtOH -ether より再結晶して mp 210—212° の無色針状晶として (IXb) の塩酸塩 340 mg を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350 (OH), 2600 $\left(\begin{smallmatrix} \text{H} \\ -\text{N}^+ \end{smallmatrix}\right)$. NMR (CD_3OD) δ : 2.64, 2.73 (each 3H, each singlet, $-\text{N}^+\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$), 1.20—3.10 (12 H, multiplet, aliphatic protons), 3.90 (1H, triplet, $J=6\text{ Hz}$, $>\text{CHOH}$), 5.10 (2H, singlet, PhCH_2O), 6.7—7.6 (9H, multiplet, aromatic protons). Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C, 70.84; H, 8.27; N, 3.59. Found: C, 71.08; H, 8.18; N, 3.45.

IXb より XIII への誘導 2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]cyclohexanol (IXb) 1.5 g を EtOH 100 ml に溶解し、30% Pd-C 500 mg 存在下常温常圧下接触還元付したのち、触媒をろ別し EtOH を留去する。残留物に NH_4OH を加え、 CHCl_3 50 ml で 4 回抽出を行ない、抽出液を MgSO_4 乾燥後溶媒を留去する。残留物を ether より再結晶し、mp 159—161° の無色プリズム晶として (XIII) 700 mg (69.1%) を得た。本品の IR スペクトルおよび NMR スペクトルは、標品のそれと完全に一致し、混融試験を行なっても融点降下がみられなかった。

2-(2-Bromo-5-hydroxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (III) 2-(3-Hydroxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (II) 500 mg を AcOH 20 ml に溶解し、攪拌下室温で Br_2 1 ml を AcOH で 10 倍に希釈した溶液 1.3 ml を加え、30 min 攪拌を続ける。析出した結晶をろ取し、 EtOH -ether より再結晶を行ない mp 231—233° (decomp.) の無色プリズム晶として (III) の HBr 塩 720 mg (87.8%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370 (OH), 3230 (OH), 2790 ($-\text{NH}$). NMR (CD_3OD) δ : 2.56 (3H, singlet, N-CH_3), 3.86 (1H, triplet

or quartet, $-\text{CHOH}$), 6.93 $\left(1\text{H, doublet of doublet, } J=2\text{ Hz, } 8\text{ Hz, HO-}\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{Br} \end{array}\right)$, 7.17 $\left(1\text{H, doublet, } J=2\text{ Hz, } \begin{array}{c} \text{HO} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{Br} \end{array}\right)$, 7.37 $\left(1\text{H, doublet, } J=8\text{ Hz, } \begin{array}{c} \text{HO} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_3\text{Br} \end{array}\right)$. Mass Spectrum m/e : 329 (M^+-HBr , isotope

peak), 327 (M^+-HBr). Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2 \cdot \text{HBr}$: C, 44.03; H, 5.67; N, 3.42. Found: C, 44.11; H, 5.93; N, 3.31.

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5-spirocyclohexan-2'-ol (IV) 2-(2-Bromo-5-hydroxyphenyl)-2-[2-(N-methylamino)ethyl]cyclohexanol (III) の HBr 塩 4.0 g, 37% HCHO 120 ml, conc. HCl 4 ml, EtOH 120 ml の混合物を 6 hr 加熱還流したのち EtOH を留去し、 NH_4OH でアルカリ性とし、 CHCl_3 200 ml で 2 回および 100 ml で抽出する。抽出液を MgSO_4 乾燥後溶媒留去し、残留物を EtOH より再結晶を行ない mp 156—158° の無色プリズム晶として化合物 (IV) 1.5 g (40%) を得た。本品は EtOH を結晶溶媒として 1 mole 含有する。さらに 2 回再結晶をくり返し mp 170—172° の無色プリズム晶を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (OH), 3150 (OH). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.06 (3H, triplet, $J=7\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), 2.18 (3H, singlet, N-CH_3), 3.46 (2H, quartet, $J=7\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), 3.81, 4.07 (2H, each doublet, $J=15\text{ Hz}$, $\text{N-CH}_2\text{-Ph}$), 4.17 (1H, broad, CHOH), 6.86, 7.24 (each 1 H, each doublet, $J=9\text{ Hz}$, aromatic protons). Mass Spectrum m/e : 341

($M^+ + 2$), 339(M^+). *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{22}BrNO_2 \cdot C_2H_5OH$: C, 55.96; H, 7.31; N, 3.63. Found: C, 55.92; H, 7.39; N, 3.55.

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5-spirocyclohexan-2'-yl acetate (V) 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5-spirocyclohexan-2'-ol (IV) 200 mg, Ac_2O 2 ml, pyridine 2 ml を混和し、一夜放置したのち減圧下溶媒を留去する。残留物を $CHCl_3$ を溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、2% MeOH を含有する $CHCl_3$ により溶出させ、2 回同様にくり返し ether-petr ether より結晶化を行なうことにより mp 87—89° の微黄色針状晶として化合物 (V) 80 mg (36.1%) を得た。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400 (OH), 1730 (CO). NMR ($CDCl_3$) δ : 1.71 (3H, single, $COCH_3$), 2.33 (3H, singlet, $N-CH_3$), 3.99, 4.44 (2H, each doublet, $J=15$ Hz, $N-CH_2-Ph$), 4.07 (1H, singlet, $-OH$), 5.66 (1H, broad singlet, $CHOAc$), 6.87, 7.29 (2H, each doublet, $J=9$ Hz, aromatic protons). 本品は再結晶を試みたが分解を伴い、元素分析を合わせるに致らなかった。

1,2,3,4-Tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5-spirocyclohexan-2'-ol (I) 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-9-hydroxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5-spirocyclohexan-2'-ol (IV) 500 mg を EtOH 50 ml に溶解し、これに $AcONa$ 500 mg を加え、30% Pd-C 200 mg 存在下、常温常圧にて接触還元が付したのち触媒をろ別し、EtOH を留去する。残留物に NH_4OH を加え $CHCl_3$ 100 ml で 3 回抽出し、抽出液を $MgSO_4$ で乾燥後溶媒を留去する。残留物を EtOH-ether より再結晶して mp 194—196° の無色プリズム晶として化合物 (I) 250 mg (73.9%) を得た。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3150 (OH). NMR ($DMSO-d_6$) δ : 2.15 (3H, singlet, $N-CH_3$), 3.70, 4.01 (2H, each doublet, $J=15$ Hz, NCH_2Ph), 4.17 (1H, broad, $CHOH$), 6.4—7.0 (3H, multiplet, aromatic protons). Mass Spectrum m/e : 261 (M^+). *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{23}NO_2$: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36. Found: C, 73.08; H, 8.65; N, 5.32.

二級アミンの定性反応 ニトロプルシッドソーダ法を用い、検体は希塩酸溶液として使用した。(IXa), (—); (II), (+), 青紫色: (III), (+), 暗青紫色: (IV), (—).

フェノールの定性反応 $FeCl_3$ 1 g を $CHCl_3$ 100 ml に溶解し、pyridine 8 ml を加え 5 min 攪拌し、ろ過してろ液を検液として使用した。(VII) a, b; (VIII) a, b; (XI), a, b はいずれも陰性を示し、(I), (II), (IV), (V), (XIII) 等は橙色～赤色の呈色を示し陽性を示した。

謝辞 本研究に際し、種々御助言を賜った東北大学薬学部薬品製造学教室助教授 福本圭一郎博士、元素分析の労をとられた小林玲子氏、末永玲子氏および中央分析室の小柳智恵子氏、虫明久美子氏に感謝致します。

またグレラン製薬株式会社 柳沢昭社長ならびに高木修研究開発本部長の御協力に深謝致します。