α -アドレナリン遮断作用を有するアポガランタミン類似体の Conformation について¹⁾

木原 勝, 小林 茂,^{2a)} 新宮徹朗^{2b)}
徳島大学薬学部,^{2a)} 神戸学院大学薬学部^{2b)}

Conformation of Apogalanthamine Analogs as α -Adrenergic Blocking Agents¹⁾

MASARU KIHARA, SHIGERU KOBAYASHI,^{2a)} and TETSURO SHINGU^{2b)}
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University^{2a)} and School of
Pharmacy, Kobe Gakuin University^{2b)}

(Received September 24, 1977)

Studies on nuclear magnetic double resonance (NMDR) and homonuclear INDOR spectra of the apogalanthamine analogs indicated that the azocine ring in the apogalanthamine analogs existed predominantly in a half-tub conformation.

Keywords—apogalanthamine analog; α -adrenergic blocking agent; tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine; conformation; NMR; homonuclear INDOR

すでに著者らは、 α -アドレナリン遮断作用を有するアポガランタミン類似体^{3,4)} 5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine, 10,11-methylenedioxy- および 10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine(1, 2 および 3) およびこれらの N-置換誘導体の合成を報告した。⁵⁻⁷⁾ その際 2,3-methylenedioxy- および 2,3-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (4 および 5), またこれらの N-置換誘導体も合成した。^{5,7)}

さらに、N-benzyl- β -phenethylamine 誘導体のヨウ素化合物 (6—9)⁸⁾ および臭素化合物 (10—13)¹⁾ の光反応によってもアポガランタミン類似体 (2—5) を合成しうることを報告した。

以上のように合成した dibenz[*c,e*]azocine 体の骨格の conformation は、これらの核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおける C₅ 位のプロトンの化学シフトの差などより half-tub conformation⁹⁾ をとっているものと推定した。⁷⁾ そこで先に報告した N-acetyl-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (14)⁵⁾ の homonuclear INDOR 法による NMR スペクトルおよび今回合成した dibenz[*c,e*]azocine 体の N-acyl 誘導体 (15—17), さきに報告した N-alkyl 誘導体 (18,⁵⁾ 19⁵⁾, 20⁷⁾—27⁷⁾) および今回合成した N-alkyl 誘導体 (28—31) の NMR スペクトルを

- 1) ベンゾフェン素環化合物の合成研究, 第 20 報 (小林 茂), 第 19 報: 小林 茂, 木原 勝, 中内康起, 薬誌, 98, 161 (1978).
- 2) Location: a) *Sho-machi, Tokushima, 770, Japan*; b) *Ikawadani, Tarumiku, Kobe, 673, Japan*.
- 3) Y. Ishida, K. Watanabe, S. Kobayashi, M. Kihara, *Jpn. J. Pharmacol.*, **26**, 607 (1976).
- 4) Y. Ishida, K. Watanabe, S. Kobayashi, M. Kihara, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 1851 (1977).
- 5) S. Kobayashi, M. Kihara, S. Mineo, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **26**, 635 (1978).
- 6) S. Kobayashi, M. Kihara, K. Yamasaki, Y. Ishida, K. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 3036 (1975).
- 7) S. Kobayashi, M. Kihara, S. Shizu, S. Katayama, H. Ikeda, K. Kitahiro, H. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 3312 (1977).
- 8) M. Kihara, S. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **26**, 155 (1978).
- 9) P.W. Jeffs, J.F. Hansen, G.A. Brine, *J. Org. Chem.*, **40**, 2883 (1975).
- 10) Jeffs ら⁹⁾ は、引用している half-tub conformation について何ら具体的に示していないので、著者らは本文に以下述べるように、この conformation を解釈した。
- 11) NMR スペクトルに関して、s は singlet, d は doublet, t は triplet, q は quartet, bs は broad singlet, m は multiplet をそれぞれ示す。
- 12) 本化合物の生成機構は不明である。
- 13) R₁, R₂ のいずれか 1 つは孤立電子対になるが、これは後述するように決定されるのでここでは議論しないこととする。

よく検討して, dibenz[*c,e*]azocine 誘導体の優位な conformation は, Fig. 1 の構造 Ia で示す half-tub conformation¹⁰⁾ であろうという結論に到達したので報告する。

先ず dibenz[*c,e*]azocine 体の N-acyl および N-alkyl 誘導体は次のようにして合成した。Dibenz[*c,e*]azocine 体 (3) を benzoyl chloride と処理して mp 171—172° の 3 の benzoyl 体 (15) を得, これをエーテル中, 水素化アルミニウムリチウム (LAH) 還元し, 主生成物として 3 の benzyl 体 (28) を得た。同時に, mp 108—112° の酸性 styphnate⁷⁾ $C_{23}H_{23}NO \cdot C_6H_5N_3O_8 \cdot H_2O$ を副生成物として単離した。本 styphnate の NMR スペクトル¹¹⁾ ($CDCl_3$) において, δ 8.95 (1H, s, styphnic acid の aromatic H), δ 4.54 と 3.73 (各 1H, d, $J=12$ Hz, C-5 H_2 の AB type), δ 3.80 (3H, s, OCH_3) および δ 3.41 (2H, s, $N-CH_2-C_6H_5$) の吸収を示した。また本品の遊離塩基の NMR スペクトルの methoxyl 基のメチルプロトン領域においても δ 3.83 (3H, s) に唯 1 個の signal がみられた。この signal は, azocine 系化合物 (3, 22 および 23) の NMR スペクトル⁷⁾ の C_{10} 位および C_{11} 位の methoxyl 基の signal と比較して C-11- OCH_3 であると推定し, 副生成物は 6-benzyl-11-methoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (31)¹² であると考えた。

この副生成物 31 の構造確認は, 次のように行った。11-Methoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (32)⁷⁾ を benzoyl chloride により mp 160—162.5° の benzoyl 体 (17) に導き, ついでエーテル中 LAH 還元して油状の 31 を得た。本油状物を mp 109—112° の酸性 styphnate に導き, 15 の還元により得た 31 の styphnate と直接比較して, 同一物質であることを確認した。

Chart 1

TABLE I. Elemental Analysis of Dibenz[*c,e*]azocine Derivatives (15—17, 28—31)

Compd. No.	Formula	Analysis (%)					
		Calcd.			Found		
		C	H	N	C	H	N
15	C ₂₄ H ₂₃ NO ₃	77.19	6.21	3.75	77.08	6.14	3.73
16	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	74.75	6.87	4.15	74.51	6.85	4.19
17	C ₂₃ H ₂₁ NO ₂	80.44	6.16	4.08	80.15	6.21	4.43
28	C ₂₄ H ₂₅ NO ₂ ·C ₆ H ₃ N ₃ O ₈	59.60	4.67	9.27	59.25	4.61	8.97
29	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ ·C ₆ H ₃ N ₃ O ₈	57.04	4.96	9.86	56.71	4.96	9.60
30	C ₂₀ H ₂₃ NO ₂ ·C ₆ H ₃ N ₃ O ₈	56.31	4.73	10.10	56.64	4.92	9.76
31	C ₂₃ H ₂₃ NO·C ₆ H ₃ N ₃ O ₈ ^{a)}	60.62	4.56	9.75	60.92	4.53	9.43

a) mp 161—163°.

TABLE II. Chemical Shifts^{a)} of the Free Bases of Dibenz[*c,e*]azocines (15—17, 28—30) (δ, CDCl₃)

Compd. No.	Aromatic H			C-5 H ₂ ^{b)}		OCH ₃		N-R
	C-4 ^{c)}	C-9	C-12	Lower	Higher	C-10	C-11	
15	8.05	6.70	6.86	5.53	3.45	3.90	3.90	
16	7.83	6.85	6.91	5.30 ^{d)}	3.28 ^{d)}	3.94	3.89	
17	8.00			5.50 ^{e)}	3.34		3.82	
28		6.73	6.80	3.73	3.10	3.93	3.88	
29		6.72	6.79	3.93	3.05	3.96	3.92	0.62 and 0.16 (each 2H, m, -CH ₂ CH ₂)
30		6.71	6.78	3.75 ^{d)}	2.98 ^{d)}	3.95	3.91	6.00 (1H, m, -CH ₂ -CH=CH ₂)

a) Signals are for singlets except for those of C-5 H₂.

b) Signals are for AB-type doublets having a coupling constant of 14 Hz.

c) Chemical shifts of C-4-H in 3 and 32 at δ 7.33 and 7.32, respectively.

d) Signals are for AB-type doublets having a coupling constant of 13 Hz.

e) Chemical shifts of C-5-H (lower) in 32 at δ 3.84.

TABLE III. Chemical Shifts of C-5 H₂ in Dibenz[*c,e*]azocines (δ, CDCl₃)

Compd. No.	R in N-R	Lower		Higher		Compd. No.	R in N-R	Lower		Higher	
		Shift	Δν ^{c)}	Shift	Δν ^{c)}			Shift	Δν ^{c)}	Shift	Δν ^{c)}
1 ^{a)}	H	3.90		3.14		23 ^{b)}	Et	3.69	0.26	2.99	0.23
14 ^{a)}	Ac	5.32		3.22		4 ^{b)}	H	3.81		3.07	
18 ^{a)}	Me	3.59	0.31	3.12	0.02	24 ^{b)}	Et	3.52	0.29	2.88	0.19
19 ^{a)}	Et	3.67	0.23	2.91	0.23	5 ^{b)}	H	3.88		3.13	
2 ^{b)}	H	3.88		3.17		25 ^{b)}	Me	3.50	0.38	3.04	0.09
20 ^{b)}	Me	3.58	0.30	3.14	0.03	34 ^{b)}	H	3.85		3.21	
21 ^{b)}	Et	3.62	0.26	2.91	0.26	26 ^{b)}	Me	3.55	0.30	3.13	0.08
3 ^{b)}	H	3.95		3.22		27 ^{b)}	Et	3.62	0.23	2.95	0.26
22 ^{b)}	Me	3.63	0.32	3.16	0.06						

a) Ref. 5.

b) Ref. 7.

c) Difference between the chemical shifts in N-alkylated dibenz[*c,e*]azocines and those of the corresponding azocines having a secondary amino group.

また, dibenz[*c,e*]azocine 体 (3) を cyclopropylcarbonyl chloride と処理して, mp 155—156° の cyclopropylcarbonyl 体 (16) を得, 16 を THF (tetrahydrofuran) 中 LAH 還元し, cyclopropylmethyl 体 (29) を mp 212—215.5° の酸性 styphnate として単離した. 6-allyl 体 (30) は, 3 を allyl bromide と処理し, 油状物として得, mp 200—205° の酸性 styphnate として単離した.

以上得た N-acyl 誘導体 (15—17) および N-alkyl 誘導体 (28—31) の元素分析値および NMR スペクトルを Table I および Table II にまとめた.

次に dibenz[*c,e*]azocine 体の conformation をこれらの NMR スペクトルより, 次のように検討した.

Dibenz[*c,e*]azocine 体の窒素原子を炭素原子で置換した 1,2,3,4-dibenzo-1,3-cyclooctadiene の conformation は, Dreiding model により検討すると Fig. 2 の構造 III および IV の 2 種類しか考えられない (atropisomer は省略し, 以下の議論でも省略する). そしてこれらの構造は biphenyl 結合の中心と C₆-C₇ 結合の中心を通る図示したような C₂ 軸が存在する.

Fig. 1

Fig. 2

それ故、この構造 III の C₆ 位の炭素を窒素原子で置換した azocine 体構造 I (Fig. 1) と、構造 III の C₇ 位の炭素を窒素で置換した azocine 体構造 V とは、同じ conformation をとることになる。¹³⁾ 同様に、構造 IV の C₆ 位と C₇ 位の炭素をそれぞれ窒素で置換して考えられる構造 II と VI の conformation も同じであると考えられる。¹³⁾ 従って dibenz[*c,e*]azocine 体の可能な conformation としては、構造 I と II を考えればよいと思われる。

次に、6-acetyl-5,6,7,8-tetrahydridibenz[*c,e*]azocine (14) の C₄ 位のプロトン (C-4-H) (δ 7.89) は、INDOR 法により C-5-H (lower) の高磁場側および低磁場側のピークをモニターして掃引すると、 δ 7.89 (C-4-H) に NOE (nuclear Overhauser effect) によるピークが見られたことより確認した。

この C-4-H は、2 級アミン体 (1) の対応するプロトンよりも 0.57 ppm 低磁場シフトしている。これは主として amide の carbonyl 基の anisotropic effect¹⁴⁾ によるものと考えられる。このような carbonyl 基による anisotropic effect は、N-acyldibenz[*c,e*]azocine 体 (15—17 および 33) に見られる。すなわち、化合物 15—17 および 33^{7,15)} の C-4-H の signal は、2 級アミン体 (3, 32 および 5¹⁵⁾) の対応する signal よりそれぞれ 0.45—0.73 ppm 低磁場シフトしている (Table II 参照)。このように、C-4-H に anisotropic effect をおよぼす acetyl 基は、構造 Ia か IIa に示したように含窒素 8 員環に equatorial 的に窒素原子に結合していなければならないと考えられる。

これらの事は、N-methylpiperidine では、methyl 基は equatorial 位に配向しており、¹⁶⁾ 4—9 員環の環状アミンでも同様な配向である¹⁷⁾ ことが報告されていることとも一致する。なお、これら acyl 体 (14—17 および 33) の C-5-H (lower) も、対応するアミン体 (1, 3, 32, 5) と比較して 1.35—1.66 ppm と大きく低磁場シフトしているが、これは窒素原子の acyl 化による低磁場シフトに、carbonyl 基による anisotropic effect による低磁場シフトが加算されたものと思われる。

つぎに azocine 体 (14) の C-5-H(lower) の低磁場側のピークをモニターして掃引すると δ 3.22 [C-5-H(higher), $J_{5\text{ lower}-5\text{ higher}}=14$ Hz] に INDOR によるピークが、 δ 4.07 [C-7-H(lower), $J_{5\text{ lower}-7\text{ lower}}=1$ Hz] に long range coupling によるピークが見られた。また、 δ 4.07 [C-7-H(lower)] のピークを照射すると C-5-H(lower) の quartet が doublet となり、 δ 5.32 [C-5-H(lower)] を照射すると C-7-H(lower) の 16 本線が 8 本線になった。C-7-H(lower) の低磁場側のピークをモニターして掃引すると δ 3.23 [C-7-H(higher), $J_{7\text{ lower}-7\text{ higher}}=13.5$ Hz] と δ 2.96 [C-8-H(lower), $J_{7\text{ lower}-8\text{ lower}}=6$ Hz] とに INDOR によるピークが見られた。C-8-H (lower) (δ 2.96) の高磁場側のピークをモニターして掃引すると δ 2.43 [C-8-H(higher), $J_{8\text{ lower}-8\text{ higher}}=14$ Hz], δ 3.23 [C-7-H (higher), $J_{8\text{ lower}-7\text{ higher}}=1.5$ Hz] および δ 4.07 [C-7-H(lower), $J_{8\text{ lower}-7\text{ lower}}=6$ Hz] に INDOR によるピークが見られた。同様に、C-8-H(higher) (δ 2.43) の低磁場側のピークをモニターして掃引すると δ 2.96 [C-8-H (lower), $J_{8\text{ higher}-8\text{ lower}}=14$ Hz], δ 3.23 [C-7-H(higher), $J_{8\text{ higher}-7\text{ higher}}=10$ Hz] および δ 4.07 [C-7-H(lower), $J_{8\text{ higher}-7\text{ lower}}=2$ Hz] に INDOR のピークが見られた。

以上の INDOR 法により得た各プロトン間の結合定数¹⁸⁾ から、Karplus の式およびこの類似式¹⁹⁾ を用いて dihedral angle を計算すると、 $J_{7\text{ lower}-8\text{ lower}}=6$ Hz に相当する角度は 40—50° であり、 $J_{7\text{ lower}-8\text{ higher}}=2$ Hz, $J_{7\text{ higher}-8\text{ lower}}=1.5$ Hz, および $J_{7\text{ higher}-8\text{ higher}}=10$ Hz に相当する角度は、それぞれ 63—70°, 66—70° および 150—160° の範囲であると考えられる。これらの dihedral angle を満足する 14 の優位な conformation とし

14) J.W. ApSimon, P.V. Demarco, D.W. Mathieson, W.G. Craig, A. Karim, L. Saunders, W.B. Whalley, *Tetrahedron*, **26**, 119 (1970).

15) azocine 体 (33) の C-4-H は δ 7.30 に見られ、azocine 体 (5) の C-4-H は δ 6.85 に見られる。

16) a) T. Yonezawa, I. Morishima, Y. Ohmori, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 1267 (1970); b) I. Morishima, K. Okada, T. Yonezawa, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, 33; c) I. Morishima, K. Okada, T. Yonezawa, K. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3922 (1971).

17) 橋本幹夫, 吉川研一, 森島 績, 第 11 回, NMR 討論会要旨集, 大阪, 1972, p. 18.

18) C₇ 位と C₈ 位の coupling している各プロトン間の化学シフトの差と J 値の関係は、ほぼ $\Delta\nu > 6J$ であるが、C-8-H(lower) と C-8-H(higher) の関係だけが $\Delta\nu < 6J$ であるためみせかけの結合定数となっている。

19) a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **30**, 11 (1959); b) K.L. Williamson, W.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4623 (1961); c) R.U. Lemieux, W.J. Lown, *Can. J. Chem.*, **42**, 893 (1964); d) K. Kuriyama, E. Kondo, K. Tori, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 1485; e) R.A. Whol, *Chimica*, **18**, 213 (1964).

て half-tub conformation 構造 Ia (Fig. 1) は考えられるが, tub conformation の構造 IIa は否定される. また, このことは C-5-H(lower) と C-7-H(lower) に W 字則による long range coupling ($J=1$ Hz) が見られることによっても支持される. すなわち, 構造 IIa ではこのような long range coupling が考えられない. これらの事より他の acyl 体 (15—17 および 33) の NMR 測定条件下での優位な conformation は, 構造 Id であると推定した.

さらにまた, N-acyl 体 (14—17 および 33) に推定された優位な conformation I を N-alkylazocine 体 (18,⁵⁾ 19,⁵⁾ 20⁷⁾—27,⁷⁾ 28—31) もとっていることが次の事より支持される.

2 級アミン体 (1,⁵⁾ 2⁷⁾—5,⁷⁾ 32⁷⁾ および 34⁷⁾) の C-5-H(lower) (δ 3.88 $\pm$ 0.07) は, ベンゼン A 環により低磁場シフトを受けて C-5-H(higher) よりも低磁場に見られる. これらの N-methyl 置換体 (18, 20, 22, 25 および 26) および N-ethyl 置換体 (19, 21, 23, 24 および 27) の C-5-H(lower) の化学シフトは, 対応する 2 級アミン体のそれらの signal に比べてそれぞれ 0.30—0.32 ppm および 0.23—0.29 ppm 高磁場に見られる (Table III). また N-methyl 体, N-ethyl 体の C-5-H(higher) も対応する 2 級アミン体の C-5-H(higher) に比べて, それぞれ 0.02—0.09 ppm および 0.19—0.26 ppm 高磁場シフトを受けている (Table III). また今回合成した N-alkyl 誘導体 (28—31) の C-5-H(lower) および C-5-H(higher) も対応する 2 級アミン体 (3 および 32) に比べて, それぞれ 0.02—0.22 ppm および 0.08—0.24 ppm 高磁場シフトしている (Table II). これらの事実は, azocine 体の優位な conformation が構造 I であり, 2 級アミン体では, 構造 Ic で NH 結合が axial 的に配向し, equatorial 的に配向した窒素の孤立電子対が C-5-H(lower) を強く, C-5-H(higher) を弱く低磁場シフトさせている²⁰⁾ と考えられる. つぎに N-alkyl 化反応で孤立電子対の方向から alkyl 化が起り, 生成した N-alkyl 体では構造 Ib となり, alkyl 基が equatorial 的に配向し, 孤立電子対が axial 的に配向している^{16,17)} と考えられる. そしてこの axial 的な孤立電子対による C-5-H(lower) に対する deshielding 効果は, 2 級アミン体でみられた equatorial 的な孤立電子対のそれに比較して弱い. その結果として Ib の C-5-H(lower) が N-methyl 体では 0.30—0.32 ppm, また N-ethyl 体では 0.23—0.29 ppm 高磁場シフトしたとみなしうる. 一方, alkyl 体 Ib の C-5-H(higher) は, 孤立電子対による低磁場シフトを受けず, むしろ高磁場シフトを受ける²¹⁾ ため 2 級アミン体 Ic に比べて 0.02—0.22 ppm (N-methyl 体) および 0.08—0.24 ppm (N-ethyl 体) 高磁場シフトしたと考えられる.

しかし 2 級アミン体の優位な conformation を構造 IIc, N-alkyl 体を IIb と仮定し, 以上のように考察すると N-alkyl 体の C-5-H (higher) は, 2 級アミン体のそれに比べて低磁場シフトすると考えられ, さきの C-5-H (higher) も高磁場シフトするという事実とは矛盾するので構造 I が支持される.

Dibenz[*c,e*]azocine 体 (14) の重ピリジン中の NMR スペクトルを -40 — $+100^\circ$ で測定した. -40 — $+23^\circ$ (室温) でのスペクトルはほとんど変らない. しかし, 100° においては C_4 位の水素, C_5 および C_7 位のメチレン水素の signal の形がくずれているが, C_8 位のメチレン水素のそれには大きな変化がみとめられない. また C-4-H は約 0.2 ppm 高磁場シフトしている. これらの事は, 次のように説明できる. すなわち, 前述のように amide の N-C 結合を固定化して考察してきたが, この固定化は低い温度 (-40 — $+23^\circ$) における amide の回転束縛によるものであり, 100° においては amide の N-C 結合の free rotation が活発になると考えられる. その結果上記の現象が観察され, また C-4-H への anisotropic effect が弱まり高磁場シフトしたと考えられ, 5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine 環の conformation に 100° ではみとめられるような変化はないと思われる.

実 験 の 部

融点は未補正. 使用した機器は, 赤外吸収スペクトル (IR): 日立 EPI-G2 型, 質量分析 (MS): 日立 RMU-6E 型, NMR: 日本電子 JNM-PS-100 型および日立 R-22 型 (内部標準物質として $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ を使用した).

6-Benzoyl-10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[*c,e*]azocine (15) 3 130 mg のベンゼン 1.2 ml 溶液に, 8.8% NaOH 4 ml 加え, 攪拌下に benzoyl chloride 1.018 g のベンゼン 1.3 ml 溶液を 10 分間で加える. 32 — 33° で 1 時間, 37 — 40° で 30 分間攪拌, ベンゼン層を分離し, 水層をベンゼン抽出, 合併したベンゼン層

20) 吉川研一, 唐津正典, 森島 績, 第 15 回 NMR 討論会要旨集, 東京, 1976, p. 26.

21) H.P. Hamlow, S. Okuda, N. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.*, 1964, 2553.

を 1% HCl, H₂O で洗浄, さらに 5% Na₂CO₃ ついで H₂O 洗浄し, 乾燥, 濃縮し淡褐色油状物を得. エーテルより結晶化, 再結晶して mp 171—172° の白色粒状晶 15 151 mg 得. 収率 83.8%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1620 (C=O).

6-Cyclopropylcarbonyl-10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[c,e]azocine (16) 3 54 mg K₂CO₃ 248 mg, MeOH 3 ml および H₂O 0.3 ml の混合溶液に cyclopropylcarbonyl chloride 210 mg の MeOH 0.5 ml 溶液を 5 分間で加え, 室温で 1 時間攪拌. 反応液をろ過, ろ液を減圧濃縮し, 残渣をベンゼンに溶解させ, 水洗, ついで 1% HCl, 5% Na₂CO₃ および H₂O により洗浄後, 乾燥, 溶媒留去して mp 155—156° の結晶 61 mg 得, ベンゼンより再結晶して mp 165—167.5° の白色柱状晶 (16) を 34 mg 得, 収率 50.4%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1640 (C=O).

6-Benzoyl-11-methoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[c,e]azocine (17) 32 20 mg のベンゼン 0.2 ml 液に, benzoyl chloride 174 mg と 18% NaOH 水溶液 0.5 ml 加え, 室温で 4.5 時間攪拌. 15 と同様処理し mp 152—157° の粗結晶を得, エーテルより再結晶して mp 160—162.5° の白色板状晶 (17) を 25 mg 得. 収率 87.1%. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1630 (C=O).

6-Benzoyl-10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[c,e]azocine (15) の LiAlH₄ による還元 LiAlH₄ 428 mg の無水エーテル懸濁液に, 15 100 mg の無水エーテル 80 ml 溶液を徐々に加え, 3.5 時間, 攪拌下に還元. 常法通り処理して得た油状物を Al₂O₃-[benzene-ethylacetate (5:1)] の preparative 薄層クロマトグラフィー (TLC) にかき, R_f 0.35—0.49 の部分より, 黄褐色油状物として N-benzyl 体 (28) 55 mg を得. 収率 57.1%. MS *m/e*: 359 (M⁺). 得られた油状物を acidic styphnate に導き, MeOH より再結晶して mp 197—198.5° の黄色粒状晶 75 mg 得. 収率 46.3%.

R_f 0.53—0.61 の部分より黄褐色油状物として 31 を 4 mg 得. 収率 4.5%. MS *m/e*: 325 (M⁺). NMR スペクトルは, 別途に合成した 31 の標品の NMR スペクトルに一致した. 得られた油状物を酸性 styphnate に導き, MeOH より再結晶して mp 107—109° の黄色粒状晶 4 mg 得. 収率 2.6%. Anal. Calcd. C₂₃H₂₃NO·C₆H₅N₃O₈·H₂O: C, 58.78; H, 4.76; N, 9.46. Found: C, 58.81; H, 4.93; N, 9.13. 別途に合成した標品の styphnate (mp 109—112°) との混融試験および IR スペクトルの比較により同一物質であることを確認した.

6-Benzyl-11-methoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[c,e]azocine (31) 17 18 mg の無水エーテル 3 ml 液と LiAlH₄ 58 mg の無水エーテル 1 ml 懸濁液を 15 の還元と同様処理し, 無色油状物として 31 を得. 本油状物を酸性 styphnate に導き, MeOH より再結晶して mp 108—113° の黄色粒状晶 23 mg 得. 収率 76.4%. これをさらにエーテルより再結晶して mp 161—163° の黄色柱状晶を得 (元素分析値を Table II に示した). 本品を再び MeOH より再結晶すると mp 109—112° の黄色粒状晶が得られた.

6-Cyclopropylmethyl-10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[c,e]azocine (29) LiAlH₄ 114 mg の無水 THF 7 ml 懸濁液に, 16 74 mg の無水 THF 溶液を攪拌下, 6 分間で加え, 35° で 40 分間攪拌. 常法通り処理して黄褐色油状物 (29) を 44 mg 得. 収率 62.1%. 本油状物の一部を酸性 styphnate に導き, MeOH より再結晶して mp 212—215.5° の黄色粒状結晶を得.

6-Allyl-10,11-dimethoxy-5,6,7,8-tetrahydrodibenz[c,e]azocine (30) 3 54 mg の無水ベンゼン 3.5 ml 溶液に, K₂CO₃ 346 mg 加え, 55° で allyl bromide 97 mg 加え, 50—55° で 50 分間攪拌. 反応液をろ過, 水洗, 乾燥, 濃縮して黄褐色油状物 (30) を 54 mg 得. 収率 87.1%. 本油状物の一部を酸性 styphnate に導き, MeOH より再結晶して mp 200—205° の黄色粒状晶を得.