

チアゾロモルファン誘導体の合成

1983年

勝 浦 公 男

目次

序論	-----	1
----	-------	---

本論

オ1章	Thiazolo[4,5-f]morphane誘導体の合成	8
オ2章	Thiazolo[5,4-f]morphane誘導体の合成	18
オ3章	Thiazolo[5,4-g]morphane誘導体の合成	38
オ4章	Thiazolo[4,5-g]morphaneの合成	46
オ5章	Thiazolomorphane誘導体のスペクトル データの比較	59
オ6章	Thiazolomorphane誘導体の鎮痛作用	65

結言	-----	68
----	-------	----

謝辞	-----	69
----	-------	----

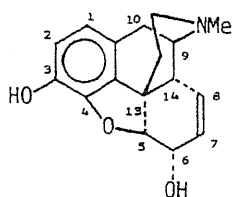
実験の部	オ1章の実験	71
	オ2章の実験	83
	オ3章の実験	98
	オ4章の実験	105

文献	-----	115
----	-------	-----

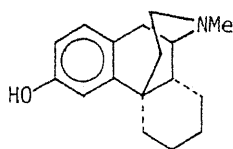
序論

アヘンアルカロイドの主成分である morphine は、ほとんどすべての疼痛に対して有効な鎮痛薬として、現在でも臨床的に用いられている。しかし呼吸抑制などの強い副作用に加えて、社会的にも重大な影響を及ぼしかねない麻薬性は、その臨床的応用を著しく制限している。morphine から麻薬性を分離した非麻薬性鎮痛薬の開発と麻薬性鎮痛薬の作用機序の解明を目的とした研究は、19世紀からの膨大な合成研究の積み重ねに加えて、1970年代の opiate receptor (麻薬受容体) と enkephalin, endorphin などの内在性モルヒネ様物質の発見によって急速に進展している。

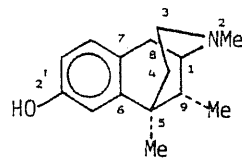
morphine 全合成のモデルとして 1946 年 Grewe によって合成された morphinan 骨格に強い鎮痛作用が認められた¹⁾。これに端を発して morphine 分子中のどの部分構造が鎮痛作用に関与するかを検索する研究が始まり、1956 年 May は morphinan の C 環を開裂してアルキル基に変換した 6,7-benzomorphan²⁾へと発展させた。6,7-benzomorphan 骨格は強い鎮痛作用を持ち、morphine の立体構造を忠実に保持した、しかも最も簡略化された鎮痛作用発現のための基本構造であると考えられ、多くの研究者によって精力



morphine



morphinan
(levorphanol)

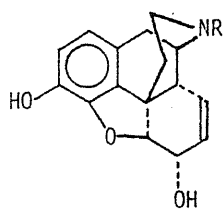


6,7-benzomorphan
(metazocine)

的な化学修飾が行われてきた。その結果より 6,7-benzomorphan 系化合物の構造-活性相関は次のようにまとめられる。³⁾

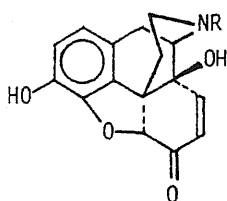
- ◎ フェノール性水酸基は麻薬性と同時に鎮痛作用を著しく増強し、この効果は 2' 位に位置特異的である。
- ◎ 5, 9 位のアルキル基は鎮痛作用発現に必須ではないが、存在した方が強められる。また 9 位アルキル基は、morphine と同じ立体配置の α (cis) 体よりも β (trans) 体の方が作用が強いが、毒性も β 体の方が強いので α 体が好ましいとされている。
- ◎ 窒素上の置換基は鎮痛作用に大きな影響を与える。例えば morphine に匹敵する metazocine の活性は、N-メチル基をエチル、プロピル、ブチル基に変換すると消失するがアミル基で完全に復活する。一方、N-フェネチル体 phenazocine は麻薬性も増加するが、metazocine の 10 倍以上の強力な鎮痛作用を示す。

ところで窒素置換基に関して更に興味深いことは、N-メチル基をアリル、シクロプロピルメチル基などに变换すると鎮痛薬 (agonist) から拮抗薬 (antagonist) へと変化することである。morphine, oxymorphone に対応するN-アリル体が nalorphine, naloxone であり、いずれも強力な antagonist である。一方、metazocine のN-イソペンチニル置換体 pentazocine⁴⁾ は、antagonist であると共に agonist としても作用し、この agonist-antagonist 混合型の化合物は一般的に麻薬性が弱く、非麻薬性鎮痛薬として期待されている。現在臨床的に用いられている鎮痛薬の中で、pentazocine は麻薬としての規制を受けない唯一の強力鎮痛薬である。しかし pentazocine にも依存性と精神作用が弱いながら認められ、より安全な鎮痛薬の開発が待たれている。



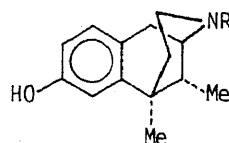
morphine: R=Me

nalorphine: R=CH₂CH=CH₂



oxymorphone: R=Me

naloxone: R=CH₂CH=CH₂



metazocine: R=Me

phenazocine: R=CH₂CH₂Ph

pentazocine: R=CH₂CH=CMe₂

現在、鎮痛作用は鎮痛薬と麻薬受容体との結合によって発現すると考えられている。Beckettらは鎮痛薬のプロトン化された N^+ が受容体上の anionic site と、そしてベンゼン環が lipophilic site と結合することによって drug-receptor complex を形成するとの説を提唱しており、⁵⁾ Opheim らもこの説を支持している。⁶⁾ これら二つの結合部位の立体的距離関係に関して数多くの合成研究がされてきた。すなわち benzomorphan 骨格における窒素原子の位置変換、及び B, C 環の縮小、拡大研究などであり、^{7,8)} それらの結果から塩谷らは、ベンゼン環が含窒素環に対して axial に固定された T 型分子構造において、窒素原子とベンゼン環の中心との距離 (4.5 ~ 4.8 Å) が鎮痛作用発現の重要因子であると推定している。⁸⁾

一方、ベンゼン環上のフェノール性水酸基は、受容体との結合の際の第一段階として重要であり、受容体上の dipolar site と水素結合を形成することによって、結合をより強化する働きを持つと考えられている。⁹⁾ この分野における今までの研究はフェノール性水酸基の位置変換⁹⁾ と、アミノ基¹⁰⁾、メルカプト基¹¹⁾ への変換である。この中でメルカプト変換体に agonist-antagonist 性が発見されて、注目されている。

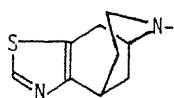
最近、lipophilic site との結合部位とされるベンゼン環

をヘテロ芳香環に変換した場合の agonist-antagonist 性への影響についての興味から pyridomorph¹²⁾, thienomorph¹³⁾ が合成された。これらの化合物の鎮痛作用を見ると、pyridomorph にはほとんど活性はなく、Thienomorph ではかなりの活性を示すもののベンゼン誘導体には劣り、antagonist 性もないことが判明した。

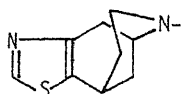
チオフェンの電子構造はベンゼンとよく似ており、両者の物理的、化学的諸性質は酷似している。一方、ピリジンは π 電子欠乏性の芳香環であり、この π 電子状態の相違が鎮痛作用に影響しているものと思われる。

チアゾールの電子構造は、ベンゼンやチオフェンとは著しく異なり、比較的ピリジンに近い。しかしチアゾールは同一環内に π 電子の過剰な箇所と不足した箇所の両方を持ち、全体として π 電子過剰の特徴ある芳香環である。そこで著者は benzomorph 骨格のベンゼン環をチアゾール環で置き換えると、鎮痛作用にどのように影響するかを調べるため、thiazolomorph の合成研究に着手した。

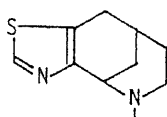
2-azabicyclo[3.3.1]nonane を morphan と称するが、morphan 骨格にチアゾール環の縮合した thiazolomorph には、Chart 1 に示すように Thiazolo[4,5-f]morph (1), Thiazolo[5,4-f]morph (2), Thiazolo[5,4-g]morph (3), Thiazolo[4,5-g]morph (4) の合計 4 種類の基本骨格が可



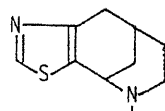
1



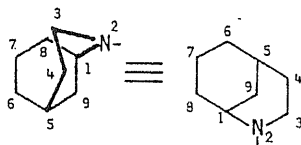
2



3



4



morphan

(2-azabicyclo[3.3.1]nonane)

Chart 1

能である。そしてそれらの合成法は、構成する3個の環の中でどの環を最後に形成するかによって、ルート A, B, C に分類できる。ルート A は benzomorphan 誘導体のテトラコンルートに相当し、ルート B は grewe 反応に代表される酸内環反応で、piperidinol から内環させる方法もこのルートに分類できる。ルート A, B はいずれも benzomorphan 誘導体の主要な合成法である。⁷⁾ ルート C は 2-azabicyclo[3.3.1]nonane (morphan) 骨格にチアゾール環を導入する方法で、三橋らはこのルートで pyridomorphan 類を合成している。^{12b, d)} 6,7-benzomorphan 骨格合成で最も有用なルート B の grewe 内環反応 (thienomorphan 類¹³⁾ もすべてこのルートによって合成されている) は、チアゾールが求電子試薬に対して反応性が高いことを考慮すると thiazolomorphan の合成には不適当であると思われる。著者は以

下の各章で述べるように、ルート A によってし、え、4の、
そしてルート C によって え の thiadolomorphan を合成する
ことに成功し、それらの鎮痛作用を測定して興味ある結
果を得ることができた。

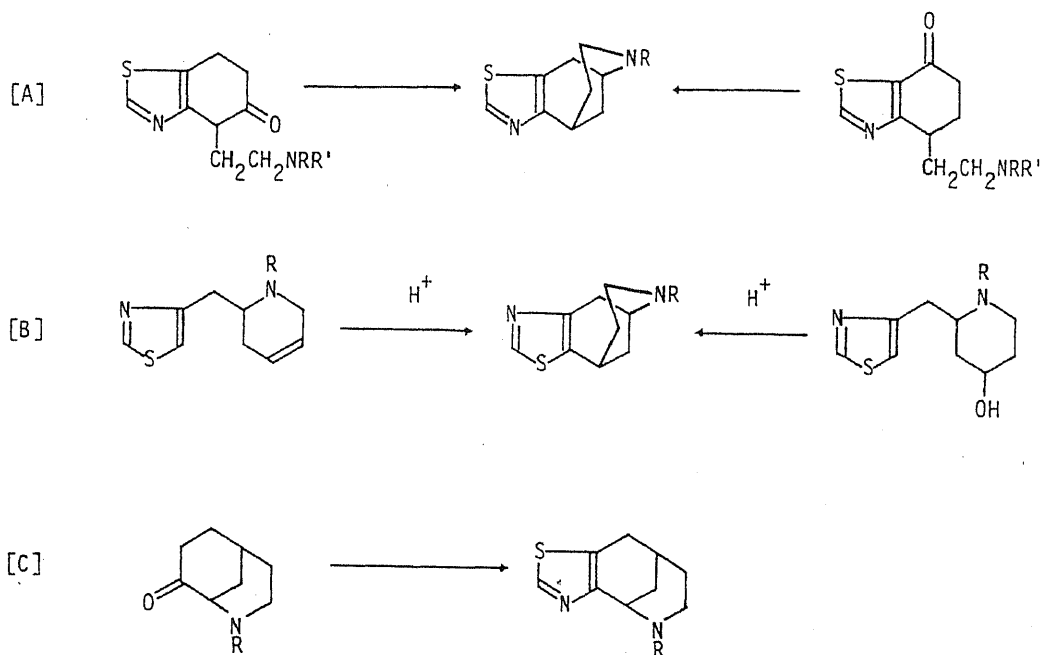
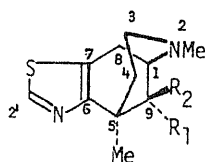


Chart 2

本論

第1章 Thiazolo [4,5-f]morphan (4,5,6,7,8,9-Hexahydro-5,9-methanoThiazolo [5,4-d]azepine) 誘導体の合成



1a: $R_1=R_2=H$

1b: $R_1=Me, R_2=H$

1c: $R_1=H, R_2=Me$

6,7-benzomorphane 骨格合成法の2-テトラロンルートは9-oxobenzomorphane (2) を経て、種々の9位置換6,7-benzomorphane 誘導体の合成に応用されている。最近 Kavadias らは、このルートによる9-オキソ体 (2) の効率的な合

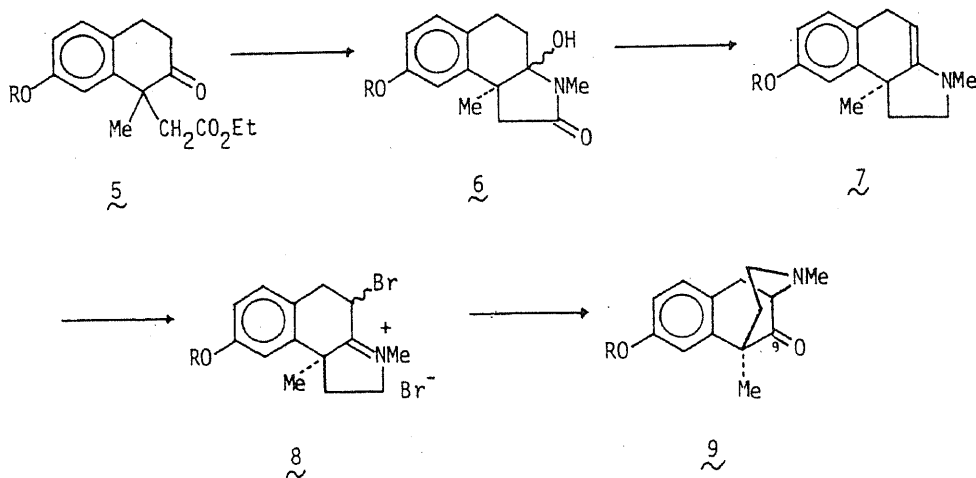


Chart 3

成を報告している。¹⁴⁾ (Chart 3)

Kavadias らの合成経路中の出発原料であるテトラロン体 (5) に対応するチアゾール誘導体 (18) は、ethyl 2-methyl-1,3-dioxo-2-cyclohexaneacetate (12) のモノブロム体 (12') を経て容易に合成できると考えられる。そこで著者は Chart 4 に示すような thiazolo[4,5-f]morphane 誘導体の合成を計画した。

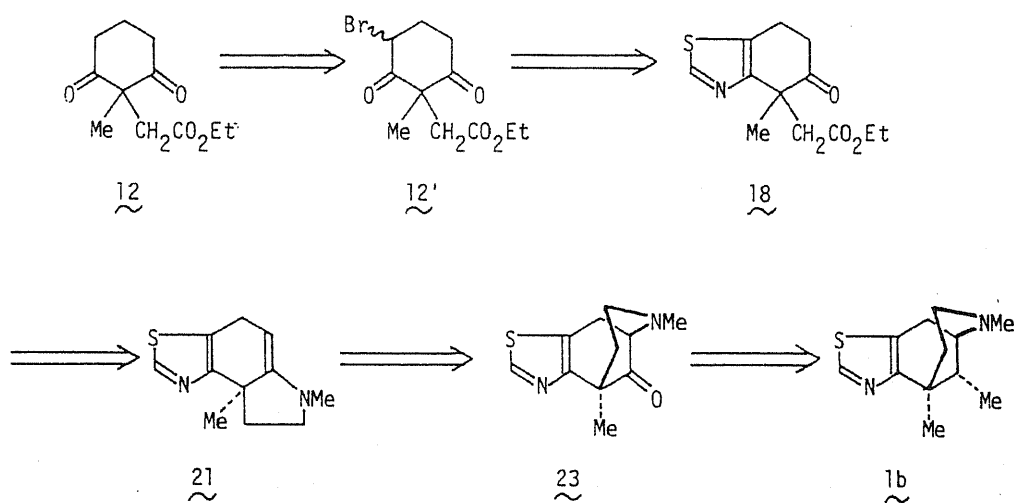


Chart 4

オ 1 節 Ethyl 4,5,6,7-Tetrahydro-4-methyl-5-oxo-4-benzothiazoleacetate (18) の合成

まず 2-methyl-1,3-cyclohexanedione (10) とアクリル酸エチルとの Michael 縮合で容易に得られる $\text{11}^{15)}$ を用いて

チアゾール環導入のモデル実験を行った。酢酸中 11 を当量の pyridinium bromide perbromide でブロム化して得られる粗生成物を単離精製することなくチオ尿素と反応させると、マスマスペクトル (MS) で m/z 282 に分子イオンピーク (M^+) を示す目的物 (13a) の他に、 m/z 338 に M^+ を示す難溶性のジチアゾール体 (14a) がそれぞれ 63% 及び 14% の収率で得られた。それらは結晶性のアセチル体に誘導して精製し、プロトン核磁気共鳴 (1H -NMR) スペクトルの解析によって構造を決定した。すなわち 13b では δ 2.33 (3H, s) に 1 個のアセチル基のシグナルが表われるのに対して、14b では δ 2.25 (6H, s) に 2 個分のアセチル基と δ 4.02 (2H, s) に 2 個のチアゾール環に付された 8 位メチレンのシグナルが観察された。更に MS と元素分析値から、それらの構造を確認した。

以上のように 2,2-dialkyl-1,3-cyclohexanedione の一方のケトンへのチアゾール環導入反応では、目的物の他に

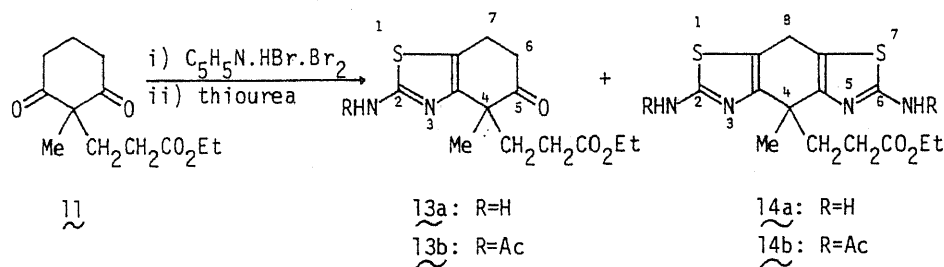


Chart 5

4.5:1の生成比で4,6-ジブロム体由来のジチアゾール体が副生したが、副生成物が通常の溶媒に極めて難溶で目的物から容易に分離でき、この反応が18の合成に応用できることが判った。

そこで次に10をブromo酢酸エチルでアルキル化して得られる12^{1b)}に対して同様の反応を行った。酢酸中12を当量の臭素(pyridinium bromide perbromideでも差はない)でブロム化し、単離精製することなくチオ尿素と処理するとM_sでm/z 268にM⁺を示す目的物(15)の結晶と難溶性のジチアゾール体(16a)がそれぞれ63%及び11%の収率で得られた。副生成物(16a)はアセチル体(16b)に誘導して結晶化により精製した。その¹H-NMRスペクトルで8.2.13の6H分のsingletと8.3.97の2H分のsingletは、2個のアセチル基と8位メチレンに帰属され、先の反応で得られた副生成物に対応するジチアゾール体であることを確認した。

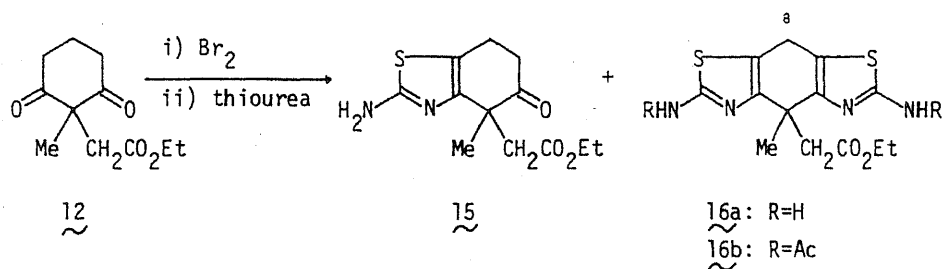


Chart 6

次に 15 の脱アミノ化反応を検討した。アミノ体 (15) のジアゾニウム塩を次亜リン酸カルシウムで処理すると、¹H-NMR スペクトルで δ 8.65 (1H, d) にチアゾール環 2 位のプロトンシグナルを示す目的物 (18) が得られたが、24% の低収率であった。そこで 18 の別途合成法を検討した。

Ganapathi ら¹⁷⁾ は 2-aminothiazole から 2-chlorothiazole への変換反応を検討し、銅粉触媒の Gattermann 反応や、塩化オロ銅を用いる通常の Sandmeyer 反応よりも、硫酸銅と食塩を用いる Hodgson らの Sandmeyer 反応の変法¹⁸⁾ が、より有用であると報告している。そこで Hodgson らの方法でアミノ体 (15) の Sandmeyer 反応を行い、得られるクロル体 (17a) の加水素化分解によって 18 を合成することを計画した。

アミノ体 (15) を Sandmeyer 反応に付すとエステル基の加水分解を伴い、目的とするクロル体 (17a) の他にカルボン酸 (17b) が 1:2 の生成比で得られた。カルボン酸 (17b) をエタノール中塩酸ガスでエステル化すると定量的に 17a を与えることから、Sandmeyer 反応の粗生成物を単離精製することなく同条件でエステル化したところ、単一生成物として 17a を 64% の収率で得ることができた。クロル体 (17a) をパラジウム炭素触媒で加水素化分解すると定量的に 18 が得られ、これは次亜リン酸法で生成した化合

物と各種スペクトルデータが完全に一致した。

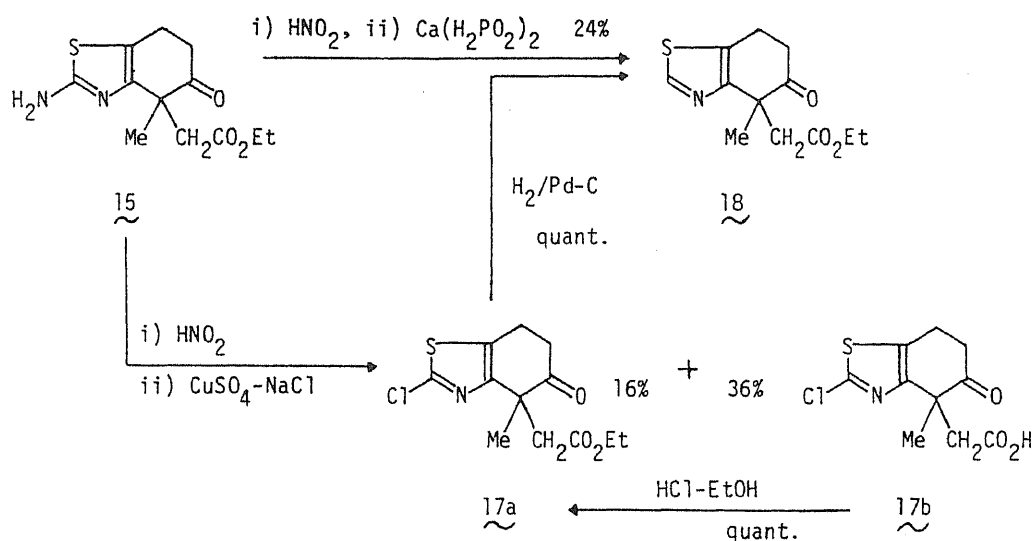


Chart 7

オ2節 9-Oxothiazolo[4,5-f]morphan (23) への誘導

テトラロン体(5)に対応するチアゾール誘導体(18)は Kavadias らの合成経路に準じて 9-oxothiazolo[4,5-f]morphan (23) へと誘導した。

まず 18 をメチルアミンのメタノール溶液中、室温に放置すると、ラクタム体(19)の結晶が78%の収率で析出した。その赤外線吸収(IR)スペクトルは 3320 cm^{-1} に水酸基、 1680 cm^{-1} に5員環ラクタムの吸収を示し、19の

構造をよく表わしている。ラクタム体(19)はトルエン中酸触媒下の共沸的脱水反応によって定量的に 20 を与えた。その¹H-NMR スペクトルにおける δ 3.60 の2H分のdoubletと δ 5.15 の1H分のtripletは、それぞれ4位メチレンと5位オレフィンプロトンに帰属され、20の構造を確認することができた。

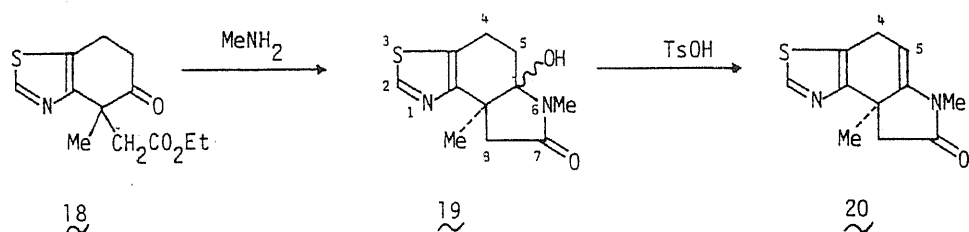
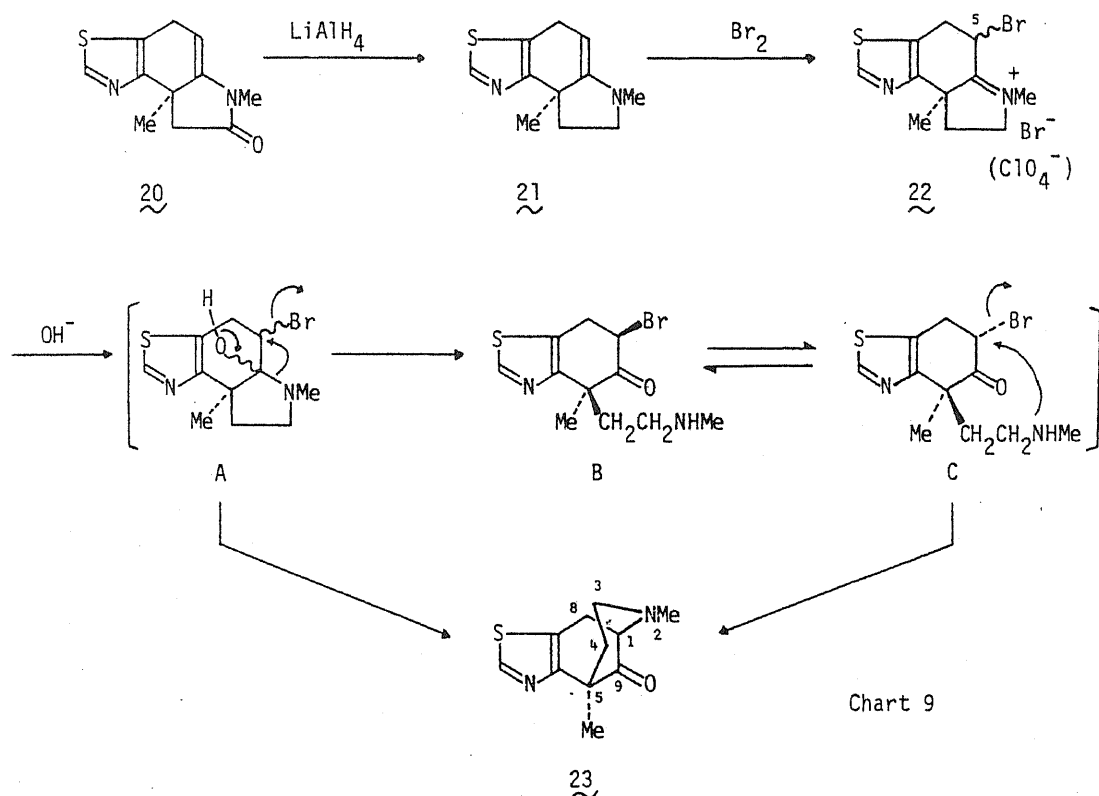


Chart 8

次に 20 を沸騰エーテル中 LiAlH_4 で還元し、油状のイナミン体(21)をほぼ定量的に得た。その構造は¹H-NMR スペクトルの δ 4.17 (1H, m) のオレフィンシグナルと、IR スペクトルの 1660 cm^{-1} のイナミン吸収から推定した。本品は空気酸化されやすく不安定なため、精製することなく当量の臭素で処理した後、粗生成物の一部を過塩素酸塩として結晶化し、IR スペクトルの 1680 cm^{-1} のインモニウム塩の吸収と元素分析値から塩(22)の生成を確認した。続いて粗生成物(22)をエタノール中重炭酸アンモニウム水溶液で処理すると、9-oxothiazolo[4,5-f]morphane

(23) がプリズム状結晶として、20 から3行程の合計収率69%で得られた。そのIRスペクトルでは 1735 cm^{-1} にケトンの吸収が新生し、他のスペクトルデータも 23 の構造を支持している。



なお 22 の 5 位ブロム基の立体配置は不明であり、cis と trans の混合物と考えるのが妥当であろう。そこで 22 から 23 への転位反応は、まずアルカリの作用で中間体 (A) が生成し、アミノ側鎖に対して trans-Br 体は A から 23 に直接転位し、cis-Br 体は α -ブromo ケトン体 (B)

に閉環した後、Trans-Br体(C)に異性化し、Cを経て23に閉環したものと推察される。

オ3節 Thiapolo[4,5-f]morphane誘導体の合成

9-オキソ体(23)は Wolff-Kishner還元によって49%の収率で2,5-dimethylthiapolo[4,5-f]morphane (1a)に導かれた。その構造はMSにおける m/z 208の M^+ とIRスペクトルにおけるカルボニル吸収の消失から推定した。

次に1aの9位メチル置換体を合成するため、23をWittig反応に付して83%の収率で9-メチレン体(24)を合成した。その 1H -NMRスペクトルは δ 4.94に2H分のsingletとしてエキソメチレン基のシグナルが新生している。次にパラジウム炭素触媒で24の接触還元を行うと9 α (cis)-メチル体(1b)と9 β (trans)-メチル体(1c)がそれぞれ75%及び9%の収率で生成した。それらの構造は 1H -NMRスペクトルで1cの9 β -メチル基が δ 1.24に表われるのに対して、1bの9 α -メチル基はチアゾール環のシールドイング効果を受けて δ 0.85に高磁場シフトすることから容易に決定された。⁷⁾

以上のようにして合成された1a~1cのthiapolo-morphane誘導体は、それぞれ修酸塩として結晶化し、元素分析に

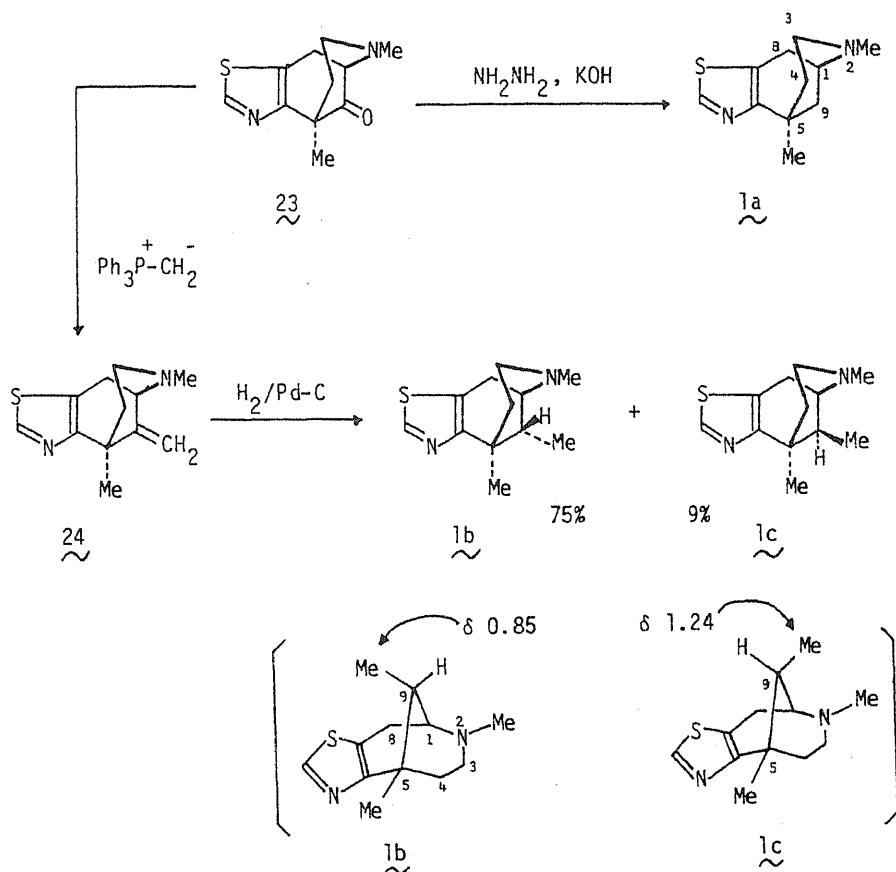
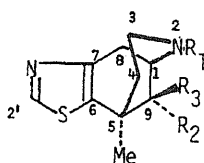


Chart 10

よって確認した。

9-メチレン体(24)の接触還元における立体選択性は、触媒と2位塩基性窒素との相互作用により、窒素側からの還元が優先すると考えるとよく説明できる。^{7,19)}なお触媒として酸化白金を使用した場合、24は還元に強く抵抗する。これはチアゾール環の硫黄原子が酸化白金に対して触媒毒として作用するためと考えられる。

第2章 Thiazolo[5,4-f]morphinan (4,5,6,7,8,9-Hexahydro-5,9-methanothiazolo[4,5-d]azocine) 誘導体の合成



2a: $R_1=H, R_2=Me, R_3=H$

2b: $R_1=Me, R_2=Me, R_3=H$

2c: $R_1=Me, R_2=H, R_3=Me$

Belleau ら²⁰⁾ のテトラロンルートによる斬新な morphinan 骨格合成法は、塩谷らによって 6,7-benzomorphinan の合成に応用されている。²¹⁾ (Chart 11) その重要段階は Wagner-Meerwein 転位によるメチル基の 1,2 シフトと、それに続くアミノオレフィン (27) から morphinan 骨格の形成反応である。ところでこの合成経路の出発物質であるテトラロ

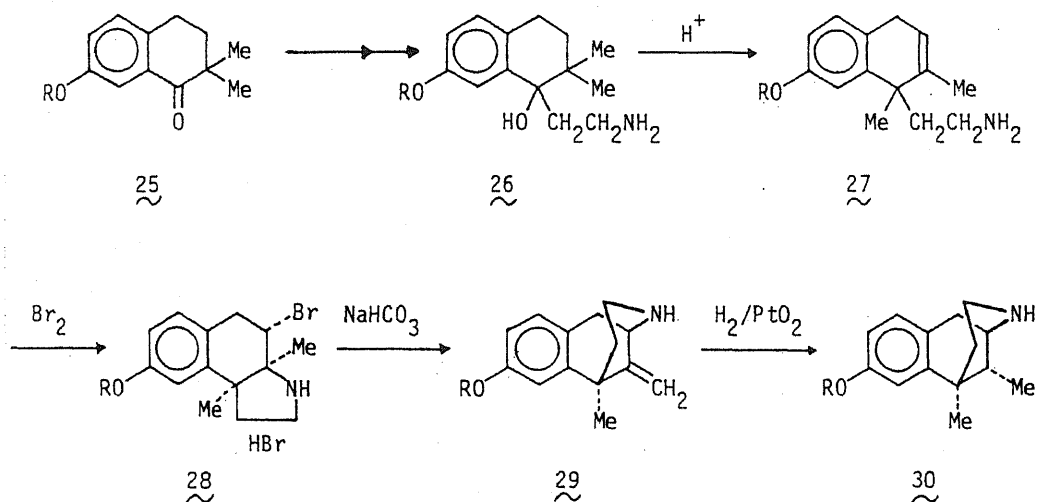


Chart 11

ニ体(25)に対応するチアゾール誘導体(38)は、ジケトン体(31)へのチアゾール環導入反応で合成可能である。そこで著者は Chart 12 に示すルートで thiagolo[5,4-f]morphan (2) を合成することを計画した。なお 38 の合成法として、32 のメチル化によるルートも考えられるが、チアゾール環の窒素もアルキル化される恐れがあるので 31 からのルートを採用することにした。

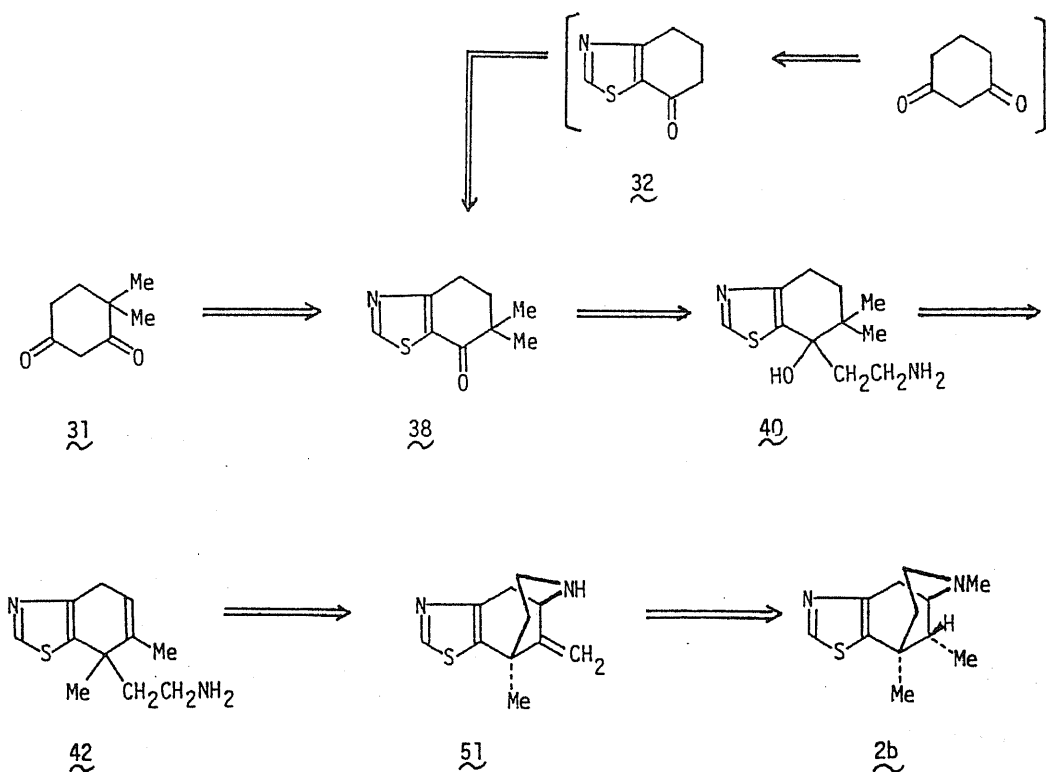


Chart 12

第1節 4,5,6,7-Tetrahydro-6,6-dimethyl-7-oxobenzo[thiazole]
(38)の合成

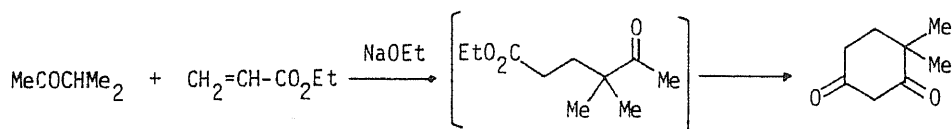


Chart 13

4,4-dimethyl-1,3-cyclohexanedione (31) の合成はすでに数例報告されているが、²²⁾ いずれも行程が長く改良の必要がある。そこで 31 の合成法から検討を開始した。

methyl isopropyl ketone は acrylonitrile と反応して容易に Michael 付加体を与えるが、²³⁾ アクリル酸類との反応に関する報告はない。そこで著者は methyl isopropyl ketone とアクリル酸エチルをエタノール中 NaOEt で処理したところ、Michael 付加と閉環反応が一挙に進行してジケトン体 (31) を 67% の収率で得ることができた。(Chart 13)

ジケトン体 (31) にチアゾール環を導入するため、31 をクロロホルム中臭素と処理してブロム体 (33) を高収率で得た。次に 33 とチオ尿素をピリジン中で反応させる

と2種類の2-aminothiazole体(34)と(35)が、それぞれ70%及び16%の収率で得られた。それらはNaBH₄でアルコール体(34')と(35')に還元し、¹H-NMRスペクトルによって構造証明を行った。すなわち34'の水酸基のつけ根の7位プロトンは δ 4.19にsingletとして観察され、主生成物が目的とする6,6-ジメチル体(34)と決定した。一方、35'の7位プロトンは δ 4.67にtripletとして観察され、副生成物は4,4-ジメチル体(35)と決定した。以上のように32とチオ尿素との反応では、メチル基の立体的効果を受け

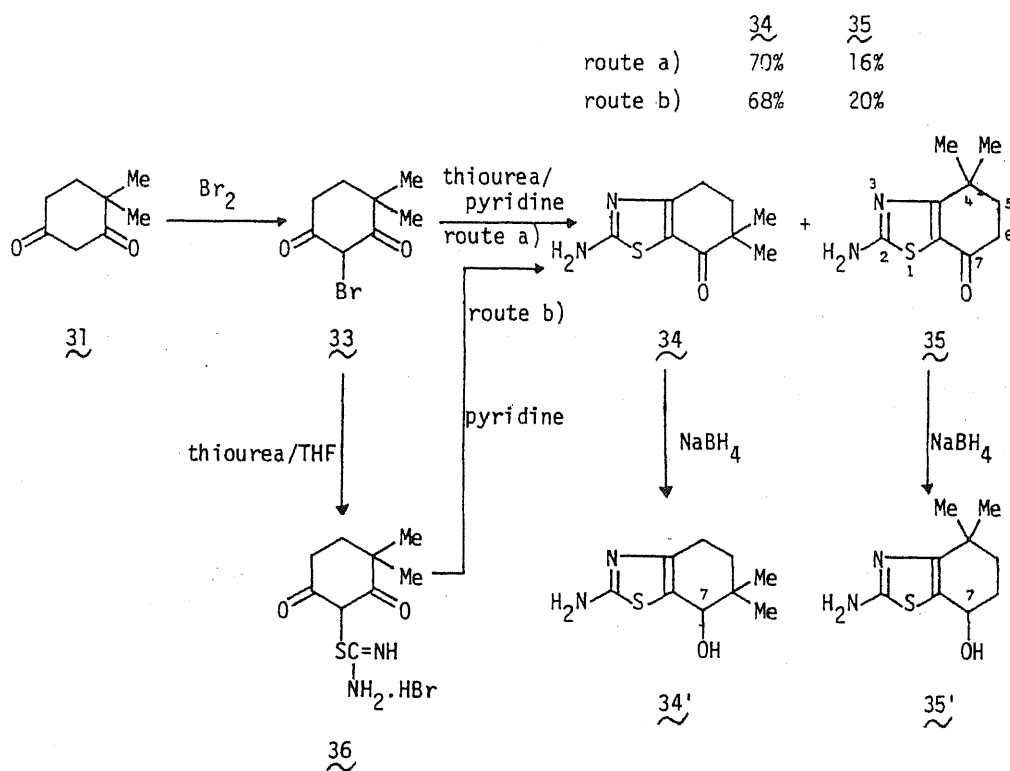


Chart 14

ない1位ケトンに対する反応が3位ケトンに優先して、目的とする6,6-ジメチル体(34)が主生成物となることが判明した。

ところで 33 とチオ尿素との反応をTHF、エタノールまたは酢酸エチル溶媒中で行うと定量的に 34 が生成した。その構造はIRスペクトルの共役したβ-ジケトンの吸収(1640, 1620, 1595 cm⁻¹)から推定し、元素分析値もこれを支持している。本品はピリジン中で加熱すると2-aminothiazole 体(34)と(35)を、それぞれ68%及び20%の収率で与えることから、チアゾール環形成反応の中間体であることが判明した。

一般にα-ハロカルボニル化合物とチオ尿素との反応は、Chart 15 に示すように、まずイソチオウロニウム塩の中間体(A)が生成し、これがβ-ジケトンの中間体(B)に肉環した後に、更に脱水して2-aminothiazoleを与えると考えられている。²⁴⁾これらの中間体は極めて希に単離されることがあり、原料としてハロ酸やハロエステルを用いた場合

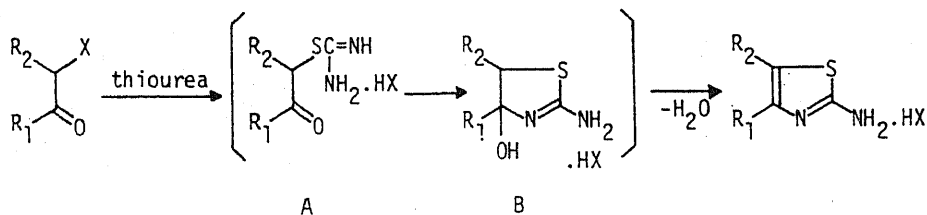


Chart 15

に中間体 (A) が、²⁵⁾そして N-アシルチオ尿素とハロケトン
 の反応で中間体 (B) が単離された例がある。²⁶⁾しかしな
 がらハロケトンとチオ尿素との反応で中間体 (A) に相当
 するイソチオウロニウム塩 (26) を単離したのは、今回が
 初めてである。

アミノ体 (34) は Sandmeyer 反応に付して 91% の高収率
 でクロル体 (37) に導びいた後、パラジウム炭素触媒で加
 水素化分解を行ない、定量的に 38 を得ることができた。
 その ¹H-NMR スペクトルで、チアゾール環 2 位のプロト
 ンが δ 8.95 に singlet として観察された。又 IR スペクト
 ルのカルボニル吸収は、34 ではアミノ基の効果で 1615
 cm^{-1} の低波数に表われるのに対して、脱アミノ体 (38) で
 は 1665 cm^{-1} に観察され、MS や元素分析も 38 の構造を
 支持している。

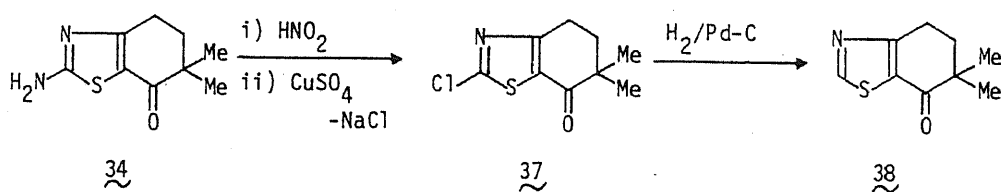


Chart 16

第2節 Wagner-Meerwein 転位による 4,7-dihydrobenzothiazole 誘導体 (42) の合成

化合物(38)をアセトニトリルのリチウム塩でシアノメチル化し81%の収率で39を得た。その構造はIRスペクトルの3200と2250 cm^{-1} の水酸基とシアノ基の吸収から推定した。シアノ体(39)を LiAlH_4 でアミノ体(40)に還元した後、単離精製することなくWagner-Meerwein転位反応を検討した。濃塩酸又は濃臭化水素酸を用いて封管中50~60°Cに加熱すると脱水生成物(41)が得られるだけで、転位生成物は認められなかった。反応温度を110~120°Cに上げると41から42への転位が進行したが、反応完了に10日間を要した。そこで50%硫酸中110~120°Cの条

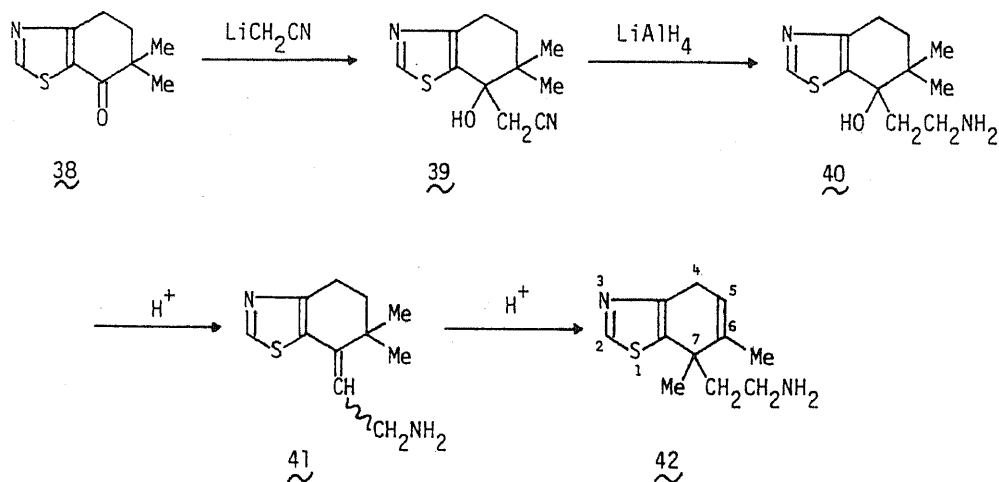


Chart 17

件を用いると3日間で反応が完結し、転位生成物(42)が得られた。いずれの反応条件でも42の収率は60%前後で、樹脂状物質の副生が認められた。化合物(41)と(42)の構造は $^1\text{H-NMR}$ スペクトルによって決定した。化合物(41)では2個のメチル基が6H分のsingletとして δ 1.16に、4,5位のメチレンはそれぞれ2H分のtripletとして δ 2.98と δ 1.74に、そしてアミノ基のプロトンは δ 1.64

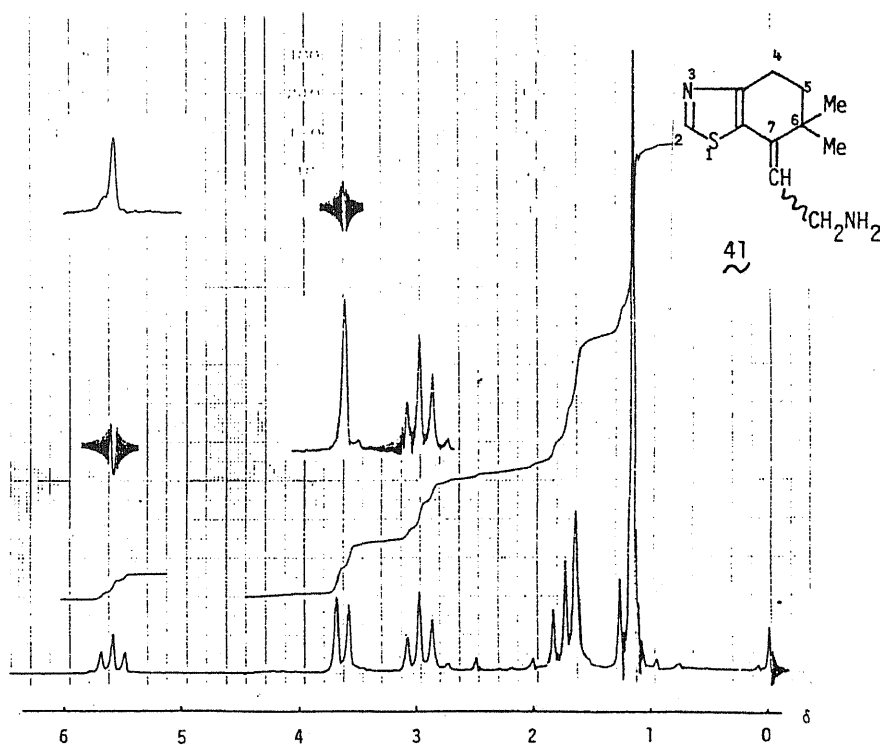


Fig. 1 $^1\text{H-NMR}$ Spectrum of 41

に5位メチレンシグナルと重なって観察され、これは重水交換によって確認された。更にアミノ基に隣接したメチレンとオレフィンプロトンに帰属される δ 3.66 の doublet と δ 5.61 の triplet のシグナルは、デカップリング法によって確認することができた。(Fig. 1)

転位生成物(43)の ^1H -NMR スペクトルでは7位メチル基が δ 1.44 に singlet として表われ、 δ 1.19 の2H分の singlet は重水処理によって消失することからアミノプロトンに帰属された。更に6位メチル、4位メチレン及び5位オレフィンの各プロトンが δ 1.79 (3H, dt, $J=0.5$, 2 Hz), δ 3.42 (2H, dq, $J=3.5$, 2 Hz), δ 5.68 (1H, tq, $J=3.5$, 0.5 Hz) に観察され、 δ 1.79 の6位メチル基のシグナルに照射すると δ 3.42 の4位メチレン及び δ 5.68 の5位オレフィンシグナルは、それぞれ doublet と triplet に変化することから、6位メチルと4位メチレンプロトンとの間に $J=2$ Hz のホモアリルカップリングの存在が認められた。(Fig. 2) 以上のスペクトルデータに加えて、そのピクリン酸塩の結晶の元素分析の結果、43 は目的とする Wagner-Meerwein 転位生成物であると決定した。

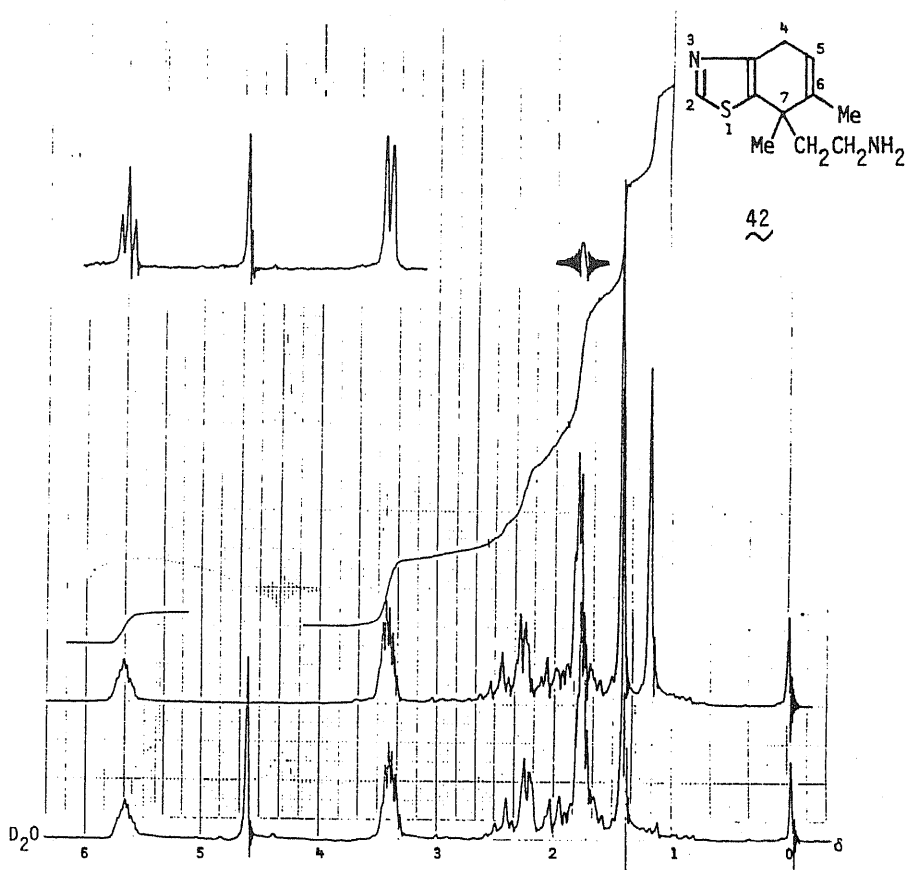


Fig. 2 ^1H -NMR Spectrum of 42

オ3節 アチリジン体(44)の開環反応とthiazolo[5,4-f]-morphan 骨格の合成

化合物(42)をクロロホルム中、2当量以上の臭素と作用させて bromocycloamination を行った。反応混合物から溶媒を留去した後、残査をエタノールとアセトンの混合溶

媒から結晶化して75%の収率で2臭化水素酸塩(43)が得られた。なお本反応では1当量の臭素を用いると、やはり2臭化水素酸塩(43)として生成物が単離されたが、22%の低収率にすぎなかった。以上の結果から、本反応は1モルの臭素によって生成した閉環体の臭化水素酸塩が、perbromideとして更にもう1モルの臭素を消費し、これが結晶化に使用されたアセトンによって分解し2臭化水素酸塩として43が析出して来たものと考えられる。

塩(43)からthiazolo[5,4-f]morphan (51)に骨格変換するため、Belleanらの条件²⁰⁾に従って43をDMF中重炭酸ソーダと共に110°Cに加熱した。しかし生成物はアチリジン体(44)を主成分とする混合物で、¹H-NMRスペクトルでは目的物(51)のエキソメチレン基に帰因する二本線

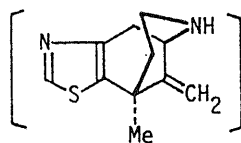
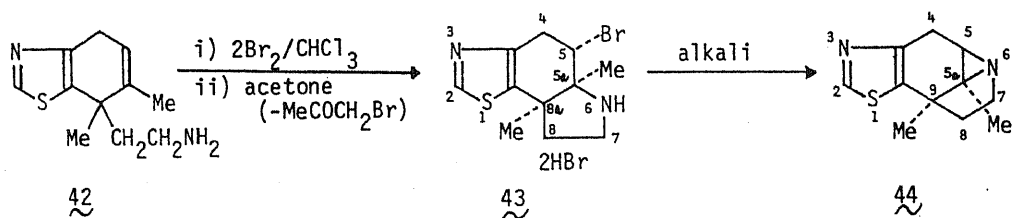


Chart 18

51

(8 4.76, 4.88) がわずかに観察できたが、これらを分離精製することはできなかった。一方、塩(43)をメタノール:クロロホルム(1:1)溶液で過剰の炭酸カリで室温下反応させると、アチリジン体(44)が純品として定量的に得られた。塩(43)の水溶液をカ性ソーダアルカリ性にしてクロロホルム抽出しても、同様に44が高収率で得られた。更にまた43をクロロホルム中triethylamine存在下臭素と反応させても、主生成物として一挙に44が得られたが、塩としての結晶化やクロマトグラフィーなどの精製手段は44が分解を受けるので使用することができなかった。なお永田らの4酢酸鉛酸化による橋状アチリジン生成法²⁷⁾を43に適用したが原料回収に終わった。

アチリジン体(44)の構造は、IRと¹H-NMRスペクトルでNHやオレフィンの存在が否定されること、そして2個のメチル基が δ 1.37, 1.63 にそれぞれsingletとして観察されることより推定した。更に¹³C-NMRスペクトルで5位, 5a位, 7位の窒素に隣接した3個の炭素が、 δ 50.6(d), 51.6(d)及び54.0(t)に観察され、これらも44の構造を支持している。

ところで塩(43)における5位, 5a位及び8a位の各置換基は、43の二重結合に対するtrans付加の反応機構からall cisと推察されるが、43から44へのアチリジン

環形成反応が極めて容易なことと 43 の cis 配置を示唆している。

なお、hasubanan と morphinan の間の骨格変換反応はよく知られ、アチリジニウム塩中間体を経て進行すると考えられている。Chart 19 に示すように、実際にこの中間体である 45²⁰⁾、46²⁸⁾ を単離した例もある。著者の単離したアチリジン体(44)も同様の変換反応の中間体と考えられるが、遊離塩基としての単離は今回が初めてである。

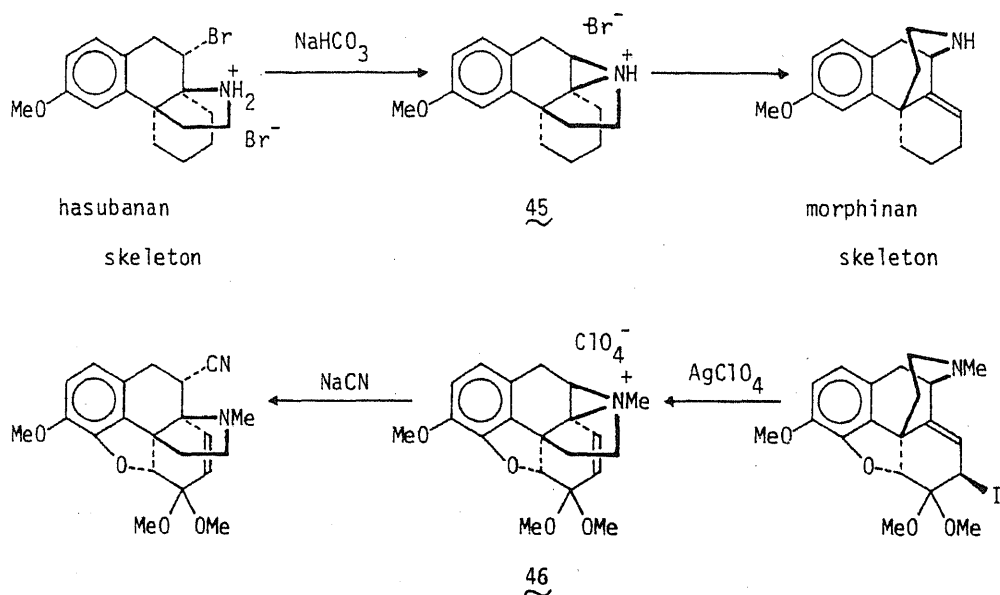


Chart 19

次にアチリジン体(44)の南環反応によるthiazolo[5,4-f]-morphinan骨格への変換を検討した。まずヨウ化メチルで44を4級化した後、Hoffmann型の反応を行った。しかしこ

の反応は複雑な混合物を与え、分離精製によって低収率(19%)ながら単離された生成物は、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける δ 5.86 と 6.72 の2個の doublet のオレフィンシグナルから、目的物とは逆方向にアチリジン環が開裂した 47 であることが判明した。化合物 (47) の生成は、より酸性な4位水素が塩基による引き抜きを受けて4,5位の間で E_2 反応が進行したことによると考えられる。

一方、アシル化剤によるアチリジン環開裂反応は、より安定なカルボニウムイオンを生成するように $\text{C}_{5a}-\text{N}_6$ の結合が切れて thiagolo[5,4-f]morphane 骨格を与えるものと期待される²⁷⁾。そこで 44 を tosyl chloride で処理したところ高収率で 48 が生成した。その構造は $^1\text{H-NMR}$ スペ

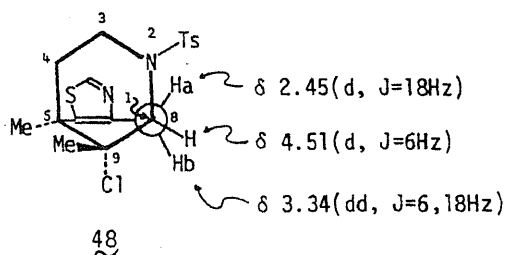
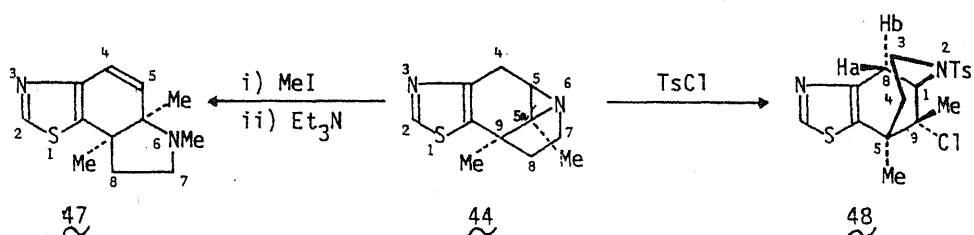


Chart 20

クトルで8位メチレンのHaが δ 2.45 (d, $J=18$ Hz)に、Hbが δ 3.34 (dd, $J=6, 18$ Hz)に、そして1位メチンプロトンが δ 4.51 (d, $J=6$ Hz)に観察されることから推定した。更にDBU処理で9位クロル基を脱離しエキソメチレン基の生成を確認することによって、48の構造を証明しようとしたが、クロル体(48)の脱離反応は進行しなかった。

そこで脱離反応のより容易なブロム体(49)を得るために、44をbenzoyl bromideと反応させたところ、高収率で49が得られた。ブロム体(49)はDMSO中DBUと共に 120°C に加熱すると、所期の脱離反応が進行して定量的に50を生成した。化合物(50)は塩酸加水分解によって定量的に51に誘導し、その $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける δ 4.82と4.93の2個のsingletのエキソメチレンシグナルを確認することによって、目的物であると決定した。

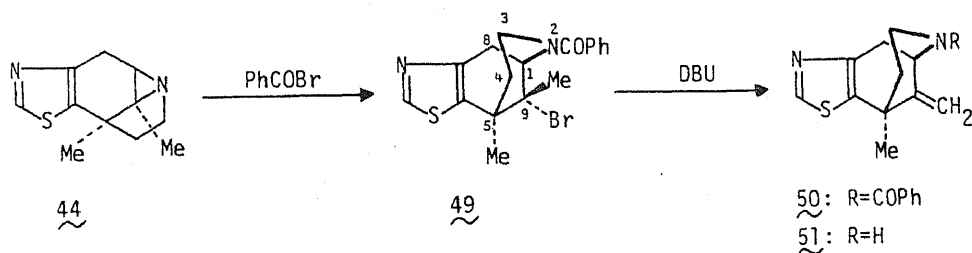


Chart 21

以上のように塩 (43) から直接合成することはできなかったものの、4 行程を経て合計 88% の高収率で 9-methylenethiazolo[5,4-f]morphan (51) を合成することに成功した。

なお化合物 (49) と (50) の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは複雑で温度依存性を示し、これらバアミド結合の回転障害による rotamer の混合物であることを示唆している。Fig. 3 に 49 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルでのメチルシグナルの温度による変化を示す。5 位メチル基のシグナルは温度に影響されず、常に δ 1.60 に singlet として表われる。一方、9 位メチル基のシグナルは温度変化による影響が著しく、室温で複雑なシグナルは、低温では 2 本、更に高温では δ

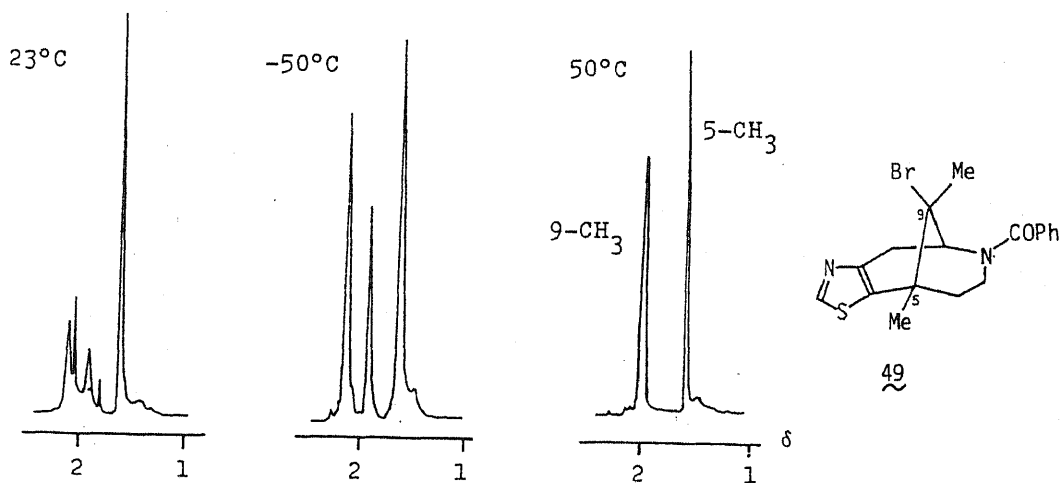


Fig. 3 Signals of Methyl Groups in the $^1\text{H-NMR}$ Spectra of 49 at Various Temperatures

2.01 にやや幅広い singlet に変化した。9位ブロム基の立体配置はブロマイドイオンの S_N2 攻撃の反応機構からアミドに対して trans と推察されるが、温度可変スペクトル解析の結果もこれを支持している。すなわち9位メチル基がアミドの回転異性の影響を強く受ける事実は、9位メチル基が立体的にアミド結合に近い β 配置であることを示唆している。

第4節 9位エキソメチレン基の接触還元と thiazolo [5,4-f]morphan 誘導体の合成

9-メチレン体(51)はパラジウム炭素触媒下スキータの装置中で中圧接触還元に付し、9 α -メチル体(2a)のみを立体選択的に90%の収率で与えた。その¹H-NMRスペクトルで9位のメチル基は、チアゾール環のシールドディング効果を受けて δ 0.85 (d, J = 7 Hz) に高磁場シフトして表われ、その立体配置は容易に α (cis) と決定された⁷⁾。続いて 2a をギ酸-ホルマリンでN-メチル化すると、最終目的物(2b)が92%の収率で生成した。(Chart 22)

一方、51のN-ベンザイル体である 50 の接触還元は 51 の還元と比較して、より強い条件を必要とし、オートクレーブ中 50 気圧の水素圧、50°C の反応条件で初

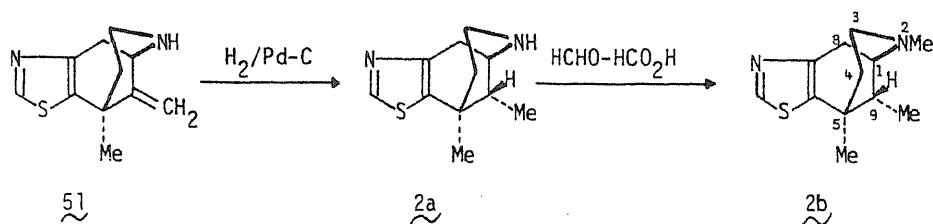


Chart 22

めて完結することができた。得られた立体異性体の混合物は、この段階で分離することができなかつたので、混合物のすま塩酸加水分解して、更に続けてN-メチル化した後、アルミナカラムによって分離した。収率23%で得られた副生成物は、IRと¹H-NMRスペクトルの比較から、先に述べた9-メチル体(2b)と同定された。収率

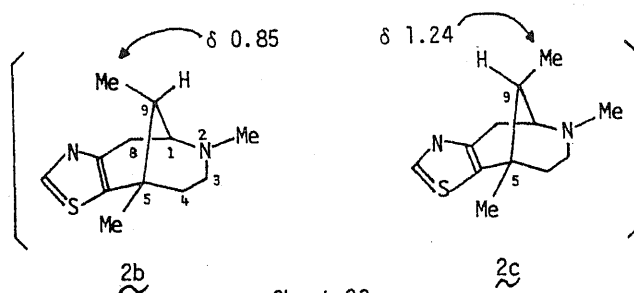
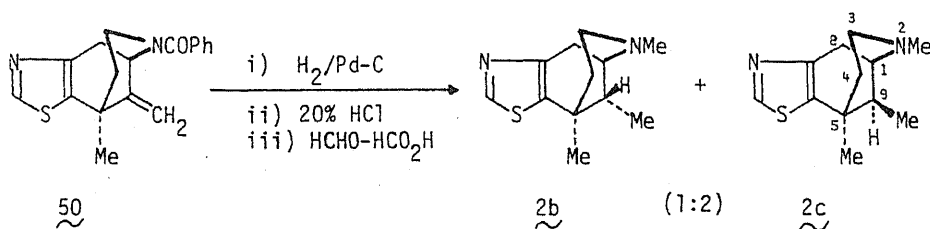


Chart 23

46%で得られた主生成物は¹H-NMRスペクトル解析の結果、9β-メチル体(2c)と決定された。すなわち 2c の9β-メチル基は δ 1.24にdoubletに表われるのに対して、2b の9α-メチル基のdoubletはチアゾール環のシールドディング効果で δ 0.85に高磁場シフトして観察され、両者の構造を容易に判別することができた。⁷⁾

以上のように、9-メチレン体(5i)の接触還元における高立体選択性は、それに対応するアミド体(5o)の還元では消失している。従って 5i の還元における立体選択性は、2位塩基性窒素との相互作用で触媒がこの位置に固定され、窒素側から還元が起こるためと結論できる。^{7,19)}

合成した3種類のthiazolo[5,4-f]morphane誘導体は、それぞれ修酸塩(2a, 2c)と塩酸塩(2b)に導びいて結晶化し、元素分析と第6章で述べる薬理試験に使用した。

更にthiazolo[5,4-f]morphane誘導体の合成過程をより確実にするため、修酸塩(2a)のX線構造解析を実施した。エタノールから析出させて得た単結晶は、Rigaku AFC-4回折計でグラファイトモノクロメーターのCuK α 線を用いて測定し、そのcrystal dataをTable Iに示す。解析は直接法によって導びいて(R因子: 0.091)²⁹⁾、Fig. 4に示す投影図が得られた。その結果、2aの構造を直接的に証明することができた。

Table 1. Crystal Data for the Oxalate of 2a

Formula	$C_{13}H_{18}N_2O_4S$
Formula Weight	298.4
Crystal System	Monoclinic
a (Å)	14.431 (2)
b (Å)	7.332 (1)
c (Å)	13.796 (1)
β (degree)	93.79 (1)
Cell Volume (Å ³)	1456.6
Z	4
Calculated Density (gcm ⁻³)	1.36
Space Group	P2 ₁ /c

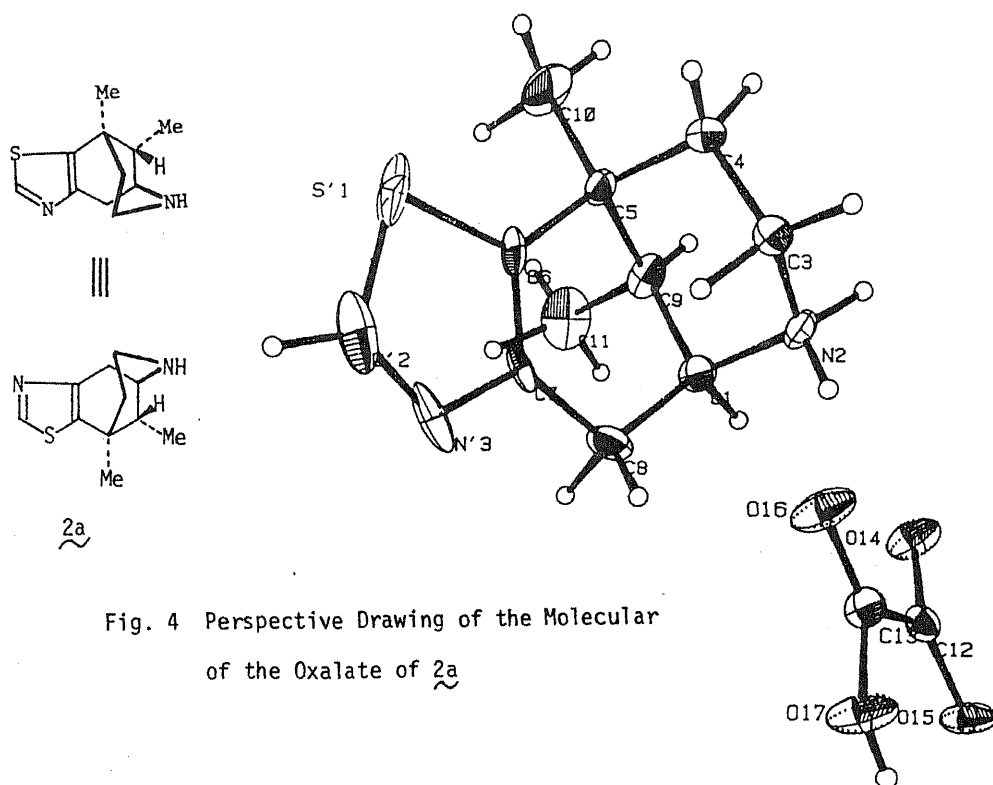
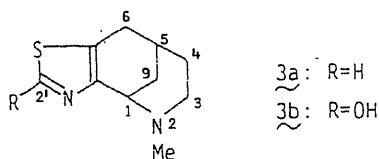


Fig. 4 Perspective Drawing of the Molecular of the Oxalate of 2a

第3章 Thiazolo[5,4-g]morphan (4,5,6,7,8,9-Hexahydro-4,8-methanothiazolo[4,5-c]azocine)誘導体の合成



本骨格化合物は morphan (2-azabicyclo[3.3.1]nonane) 骨格にチアゾール環を導入するルートによって合成した。出発物質(52)はすでに Dolby ら³⁰⁾、三橋ら³¹⁾によって合成されているが、著者は Dolby らの方法に従って 52 を合成した。ただし、文献上の最終行程、アルコール体(52)のクロム酸酸化は29%の低収率で、実際に追試してもこれより収率は上らなかった。この点を改良すべく、52 を pyridinium chlorochromate で酸化したところ、83%の収率で 2-aza-2-benzoylbicyclo[3.3.1]nonan-8-one (53) を得ることができた。

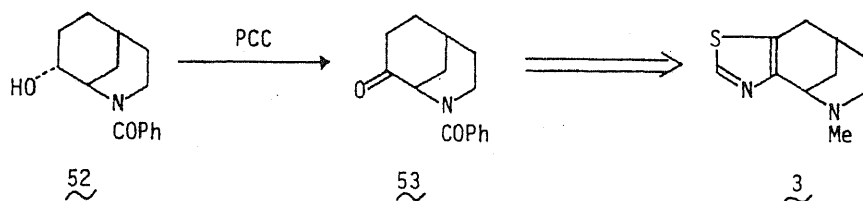


Chart 24

第1節 2-Methylthiazolo[5,4-g]morphan (3a) の合成

出発物質 (53) を1当量の pyridinium bromide perbromide でブロム化すると、単一生成物としてブロム体 (54) がほぼ定量的に得られた。その $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで7位ブロム基のつけ根のプロトンは、 δ 5.07 (dd, $J=7, 10\text{ Hz}$) に観察されたが、その立体配置を決定するには至らなかった。ブロム体 (54) をTHF中チオ尿素と反応させると 55 が79%の収率で生成した。その構造はIRスペクトルにおける 3380 cm^{-1} のアミノ基と 1605 cm^{-1} のアミド基の吸収、そしてMSにおける m/z 299 の M^+ から推定し、更に過塩素酸塩の結晶の元素分析値によって確認した。

2'-アミノ体 (55) の脱アミノ化反応は、ジアゾ化の後次亜リン酸カルシウムで処理することによって進行し、

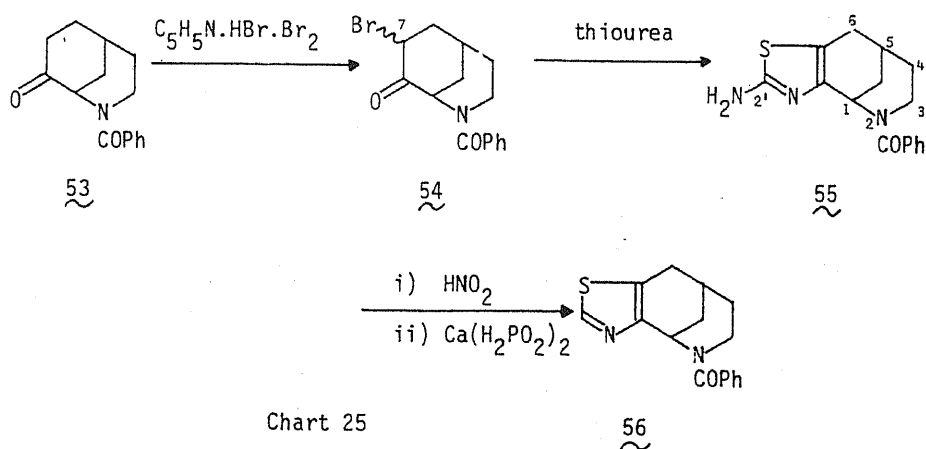


Chart 25

56 が63%の収率で得られた。一方、55 の Sandmeyer 反応は目的とする 2'-クロル体(57)のほか、2'-H 体(56)を、それぞれ57%及び16%の収率で与えた。化合物(56)はジアゾニウム基の水素ラジカルによる置換反応によって生成したと考えられ、同様の反応は Paschor 反応の副生成物として数多くの例がある。³²⁾ クロル体(57)はパラジウム炭素触媒の加水素化分解によって、高収率で 56 に誘導された。

化合物(56)の構造は $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおけるチアゾール環2位に特徴的な 8.60 の singlet のシグナルと、IR スペクトルにおける 1615 cm^{-1} のアミド基の吸収から推定し、MS や元素分析も 56 の構造を支持した。ところで 55, 56, 57 の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、アミド結合に基づく rotamer の存在によって複雑に表われ、構造解析の手段として用いることを制限している。

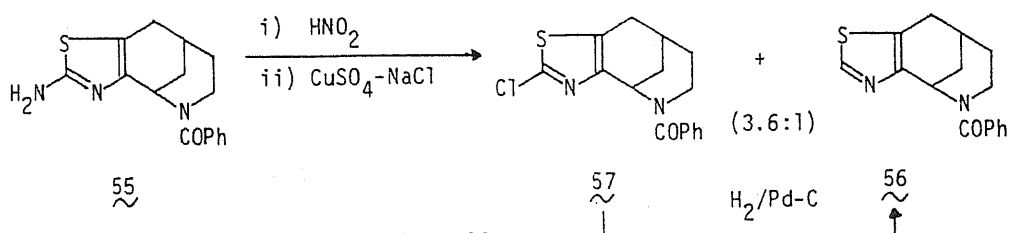


Chart 26

化合物(56)を6規定塩酸で加水分解した後 Eschweiler-Clarke 法で N-メチル化すると、最終目的物(3a)が70%の収率で得られた。その¹H-NMRスペクトルで、1位のベンジル位メチンプロトンは、前章で述べた thiazolo [5,4-f]morphinan (2b) の1位プロトン (δ 3.03) と比較して1 ppm 低磁場の δ 4.03 に triplet (J=3 Hz) として観察された。またMSや修酸塩の結晶の元素分析値も 3a の構造を支持している。

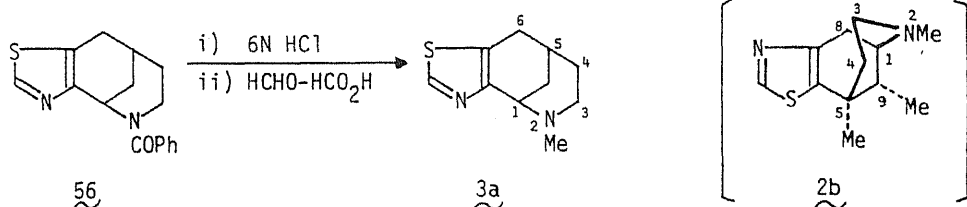


Chart 27

第2節 2'-Hydroxy-2-methylthiazolo [5,4-g]morphinan (3b) の合成

morphine, 6,7-benzomorphinan などの麻薬性鎮痛薬において、フェノール性水酸基は麻薬受容体との親和性を高めることによって、著しく鎮痛作用を増強する効果を有する。⁹⁾ そこで著者は thiazolomorphinan における水酸基にも同様の効果があるか否かを調べるため、2'-ヒドロキシ体(3b)

の合成を計画した。

前節で得られたクロル体(57)をメタノール中 NaOMe と反応させるとメトキシ体(58)が86%の収率で生成した。その¹H-NMR スペクトルで、メトキシ基に帰属される3H分のsingletが δ 4.02に観察された。メトキシ体(58)を室温下 BF₃ のメタノール溶液で処理すると、メトキシ基のみが加水分解を受けた59が生成した。そこでアミド基も同時に加水分解するため、58を6規定塩酸中で煮沸して得られた粗生成物(60)のEschweiler-Clarke、N-メチル化反応を行ったが、複雑な反応混合物を与え、目的物(3b)を得ることはできなかった。

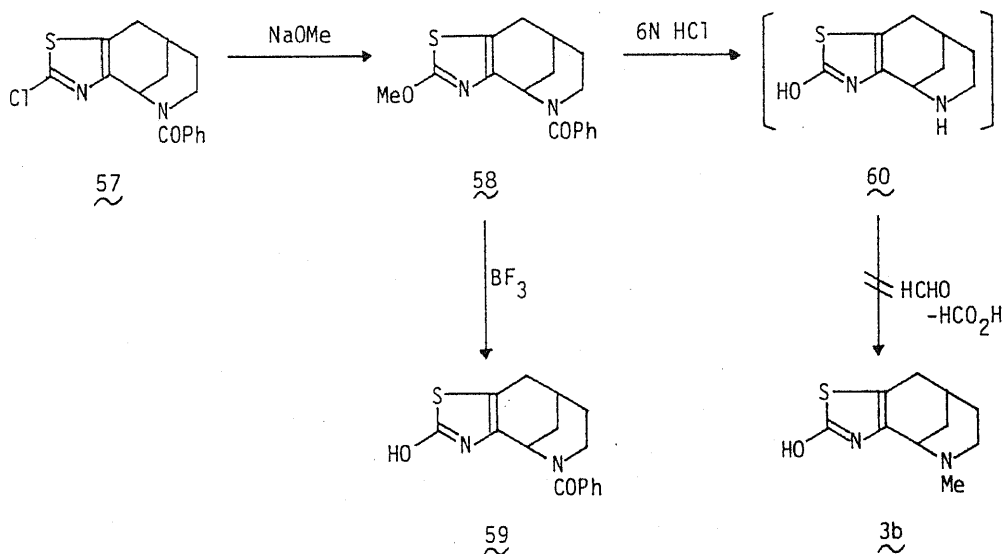
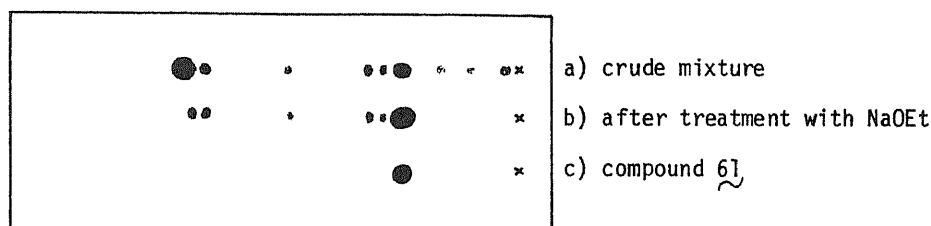


Chart 28

次にN-メチル化法として、ウレタンを経由してLiAlH₄で還元する方法を検討した。先の加水分解の粗生成物(60)を炭酸ソーダ存在下クロルギ酸エチルで処理したが、この反応生成物は薄層クロマト(TLC)でFig. 5に示すように多くのスポットが検出された。そしてその主生成物



AcOEt : n-hexane (3:1)

Fig. 5

はGC-MS分析の結果、 m/z 340にM⁺を示す62であることが推察された。そこで引き続きエタノール中NaOEtで加溶媒分解を実施した後、粗生成物をアセトンから結晶化するとウレタン体(61)の針状結晶が58から35%の

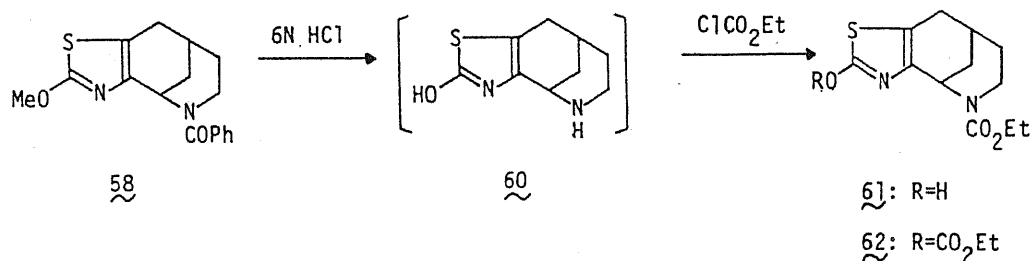


Chart 29

収率で得られた。その構造はIRスペクトルの3250, 3120, 1680, 1640 cm^{-1} の吸収、MSの m/z 268 の M^+ と元素分析値から確認した。その ^1H -NMRスペクトルはエトキシ基のシグナルを δ 1.32 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$) と δ 4.18 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$) に、そして1位メチンプロトンのシグナルを δ 4.67 (1H, dd, $J=7, 2\text{ Hz}$) に示し、6l の構造を支持している。

次にウレタン体(6l)を LiAlH_4 で還元すると目的とする2'-ヒドロキシ体(3b)の針状結晶が61%の収率で生成した。その構造はMSの m/z 210 の M^+ と元素分析値から確認した。 ^1H -NMRスペクトルでは、N-メチル基のsingletが δ 2.43に、重水交換可能な幅広いシグナルが δ 9.71に観察された。しかし1位メチンのシグナルは、前節で述べた 3a の1位プロトン (δ 4.03, t, $J=3\text{ Hz}$) と比較して、少なくとも0.8 ppm以上高磁場に移動して、他の脂肪族プロトンのシグナル群の中に重って判別でき

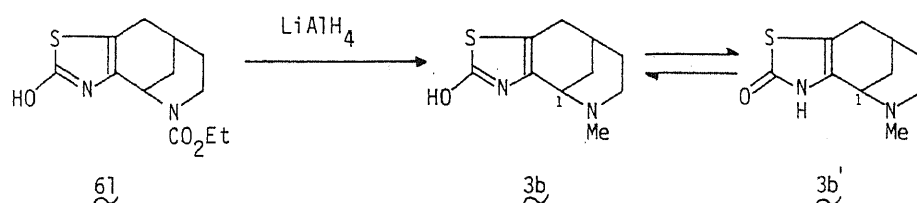
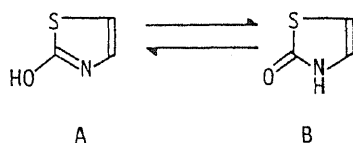


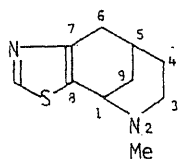
Chart 30

なかった。これはすぐ後で述べるように、この化合物が $3b'$ の型で存在し芳香性を失ったことによると考えられる。

一般的に 2-hydroxythiazole (A) は 4-thiazolin-2-one (B) と互変異性体の関係にあり、固体状態や無極性溶媒中では B 型が優先的に存在し、また極性溶媒中では A と B の混合物として存在する。³³⁾ 今回、著者の合成した化合物 ($5g$, $6l$, $3b$) の IR スペクトル (Nujol) は 1680 cm^{-1} に吸収を示し、固体状態において、これらが B 型として存在することを示唆している。



第4章 Thiazolo [4,5-g]morphan (4,5,6,7,8,9-Hexahydro-4,8-methanothiazolo [5,4-c]azocine) の合成



4

3,5-ジヒドロキシ安息香酸の芳香核の接触還元とアルコール処理によって高収率で得られる 63³⁴⁾ を出発原料とし、Chart 31 に示す経路で thiazolo [4,5-g]morphan (4) を合成することを計画した。

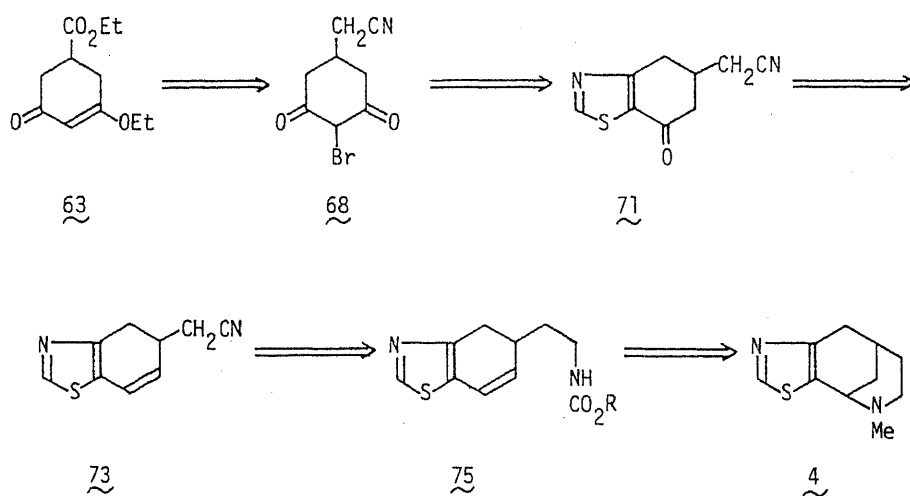


Chart 31

第1節 2-Bromo-5-cyanomethyl-1,3-cyclohexanedione (68) の 合成

出発物質 (63) のケトンを保護するため、常法に従って
ケタール化反応に付し、ジケタール体 (64) の結晶を 96 %
の収率で得た。次に化合物 (64) のエステル基を LiAlH_4 で
還元して油状のアルコール体 (65) をほぼ定量的に得た。
その構造は IR スペクトルの 3480 cm^{-1} の水酸基の吸収と
カルボニル吸収の消失、更に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの $\delta\ 3.53$
(2H, d, $J = 6\text{ Hz}$) の水酸基のつけ根のメチレンに帰属さ
れるシグナルから推定した。アルコール体 (65) は精製す
ることなく、ピリジン中 TsCl と処理して高収率
で結晶性のトシル体 (66) に誘導し、その元素分析値によ
って構造を確認した。

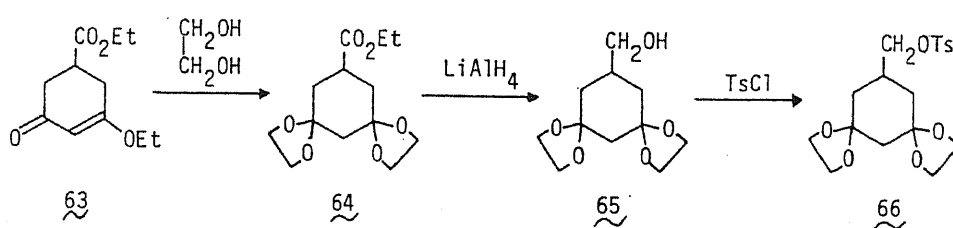


Chart 32

次にトシル体 (66) をメチルセロソルブ中、青酸ソーダ
と共に加熱すると 88 % の収率でシアノ体 (67) が得られた。

シアノ体(67)を50%酢酸中60°Cに加熱して保護基を除去した後、粗生成物を1当量の臭素でブロム化するとブロモジケトン体(68)の結晶が85%の収率で得られた。ところで、シアノ体(67)のIRスペクトルはシアノ基の吸収を示さないが、MSにおける m/z 239の M^+ と元素分析値からシアノ基の存在は示唆される。更に67から誘導された68のIRスペクトルは2220 cm^{-1} にシアノ基、そして1660, 1595 cm^{-1} に β -ジケトン(エノール型)の吸収を示し、従って67にもシアノ基が存在するのは明らかである。

以上のように出発物質(63)から5行程、いずれも高収率でブロモジケトン体(68)を合成できた。

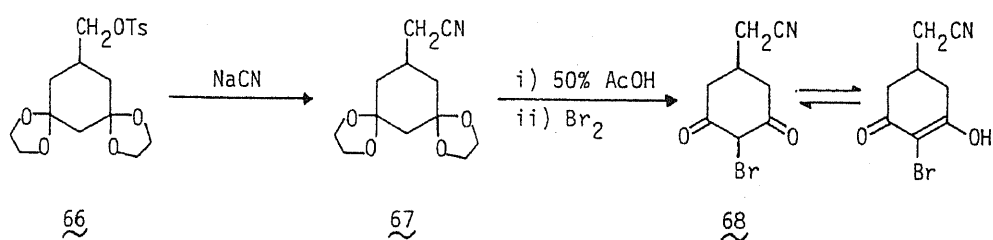
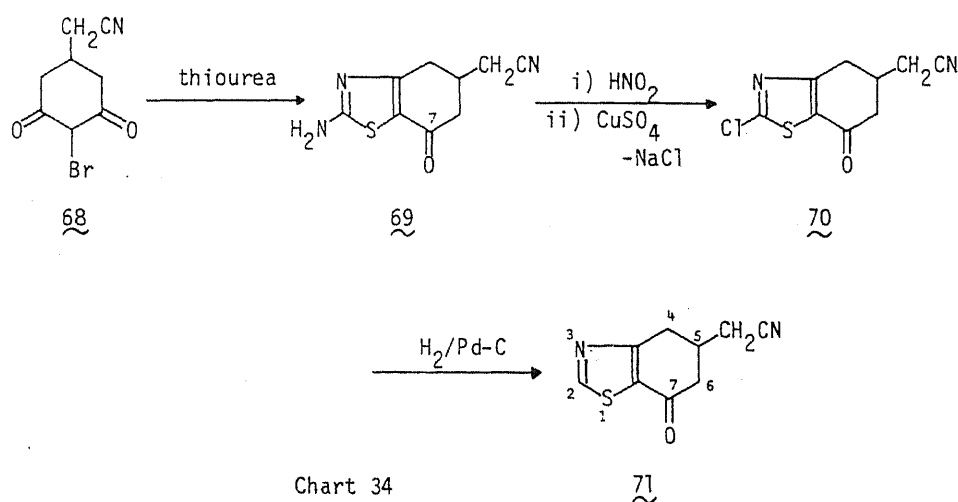


Chart 33

第2節 5-Cyanomethyl-4,5-dihydrobenzothiazole (73) の合成

化合物(68)にチアゾール環を導入するため、68をピリジン中チオ尿素と反応させると2-アミノチアゾール

体(69)が86%の収率で生成した。そのIRスペクトルは $3380, 3270\text{ cm}^{-1}$ にアミノ基, 2220 cm^{-1} にシアノ基の吸収を示し、7位のカルボニル吸収はアミノ基の影響で 1630 cm^{-1} の低波数に表われている。アミノ体(69)は Sandmeyer 反応に付して、85%の高収率でクロル体(70)に変換した後、パラジウム炭素触媒による加水素化分解によって88%の収率で71に誘導された。化合物(71)のIRスペクトルは 2225 cm^{-1} にシアノ基、そして 1675 cm^{-1} にカルボニル基の吸収を示し、更に¹H-NMRスペクトルの δ 9.04の singlet は、7位カルボニル基の影響で低磁場シフトしたチアゾール環2位のプロトンに帰属され、MSや元素分析も71の構造を支持している。



ところでアミノ体(69)のSandmeyer chlorinationは反応速度が速く非常に高収率で進行し、水素ラジカルの置換による副反応も認められない。才2章、才1節(P.23)の化合物(34)から37へのSandmeyer反応でも同様のことが観察されている。チアゾール環と共役した7位カルボニル基の電子吸引性効果は、硫酸銅と食塩を用いるSandmeyerの変法¹⁸⁾において、明らかに反応を促進している。これらの事実はnitroaniline類のSandmeyer反応におけるHodgsonの実験結果と一致している。³⁵⁾

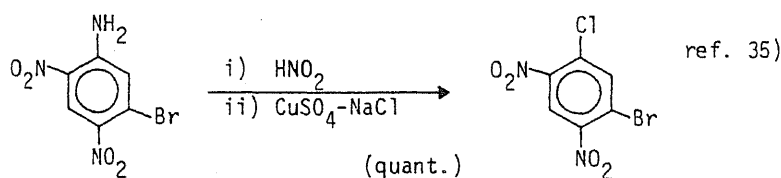
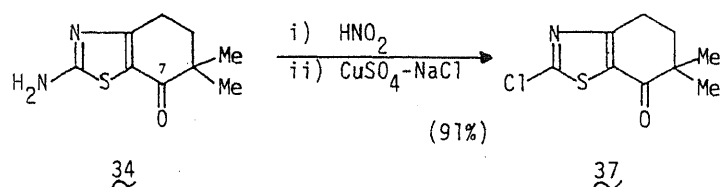


Chart 35

化合物(71)をNaBH₄で還元し、単一生成物としてアルコール体(72)を定量的に得た。その¹H-NMRスペクトルで水酸基のつけ根の7位プロトンはδ 4.99 (dd, J = 6, 9 Hz)

に観察されたが、その立体配置を決定することはできなかった。アルコール体(72)は精製することなく、トルエン中p-トルエンスルホン酸によって共沸的に脱水し、油状物として73を87%の収率で与えた。その構造は¹H-NMRスペクトルにおける δ 5.90 (1H, dm, $J=9.5$ Hz, 6-H)と δ 6.62 (1H, d, $J=9.5$ Hz, 7-H)の芳香環と共役した2個のオレフィンシグナルによって推定し、更に高分解能MS (ミリマス) によって組成式を確認した。

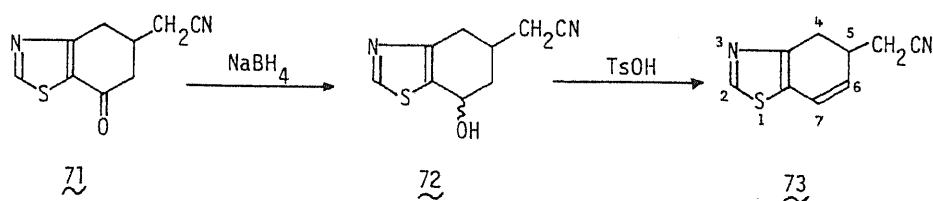


Chart 36

第3節 Selenocycloamination による Thiazolo [4,5-g]morphane 骨格の合成

化合物(73)のシアノ基をエーテル中 LiAlH_4 で還元し、油状のアミノ体(74)を65%の収率で得た。この化合物の6,7位の二重結合に対し、アミノ基の求核的閉環反応を行えば、チアゾール環に隣接した7位に優先的に閉環し

て thiazolo[4,5-g]morphane 骨格が生成するものと期待される。そこで、まず 74 の aminomercuration を検討したが、原料アミノ体 (74) は THF 中酢酸水銀または塩化水銀と錯体を形成して沈殿し、反応は進行しなかった。次に Clive らのオレフィンウレタン類の selenocycloamination³⁶⁾ を応用するため、アミノ体 (74) をウレタン体に誘導すべく実験を行った。

アミノ体 (74) を Nagasawa らのペプチド保護試薬である *p*-methoxybenzyl S-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl) thiocarbonate³⁷⁾ で処理すると、ウレタン体 (75) の結晶が 72% の収率で生成した。しかしながらクロルギ酸エチルによる 74 のウレタニ化は、複雑な反応混合物を与え、目的物を単離することはできなかった。ウレタン体 (75) の構造は IR スペクトルにおける 3460, 1715 cm^{-1} の二級ウレタンの吸収と、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける *p*-methoxybenzyl 基のシグナル [8 3.80 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.85 と 7.27 (each

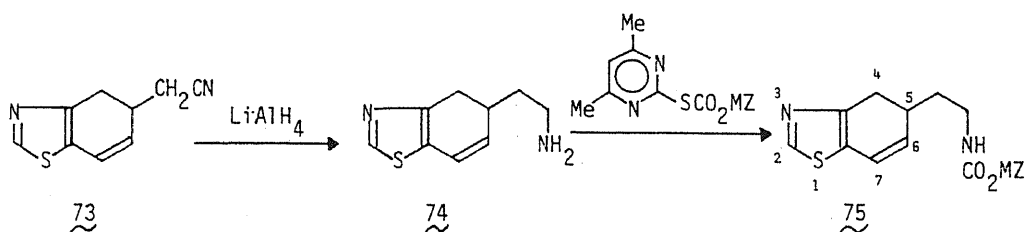


Chart 37

MZ: *p*-methoxybenzyl

2H, d, $J = 9$ Hz)]並びに6,7位のオレフィンシグナル [δ 5.84 (1H, dd, $J = 3.5, 10$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 1.5, 10$ Hz)]から推定し、更にMSと元素分析値もこれを持した。

次にウレタン体(75)の *selenocycloamination* を検討した。Cliveらの方法³⁶⁾に従って、75 をトリフロロ酢酸銀存在下 phenylselenenyl chloride で処理すると、76 が単一生成物として91%の高収率で生成した。そのIRスペクトルにおいてNHの吸収がないことから76 は南環体であることが推定された。 ^1H -NMRスペクトルは複雑で温度依存性を示すため50°Cで測定した。そのスペクトル中、9位で

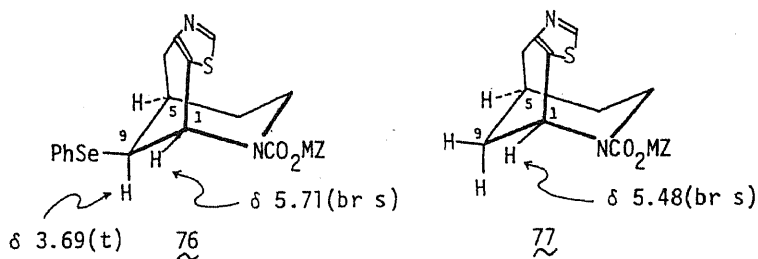
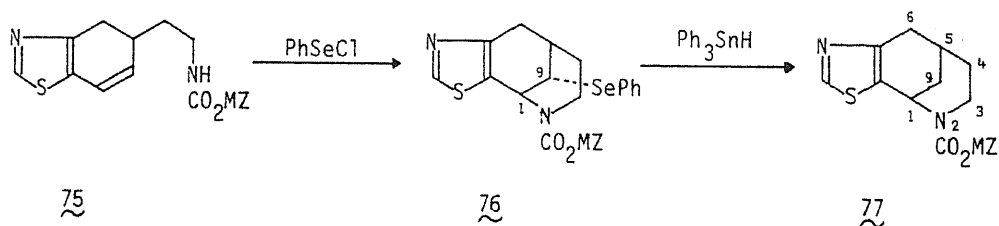


Chart 38

MZ: p-methoxybenzyl

ロトンは分子模型上1,5位のプロトンと同一の二面体角(約 60°)をなすため、 δ 3.69にtriplet ($J=3\text{ Hz}$)として観察される。一方、1位プロトンは δ 5.71に半値幅8.6 Hzの幅広いシグナルとして表われ、このシグナルに照射すると9位プロトンはdoubletに、また δ 3.69に照射すると δ 5.71の幅広い1位シグナルは鋭いsingletに変化した。以上の事実から生成物は、チアゾール環の α 位に位置選択的に閉環した目的物(76)であると推定した。化合物(76)はトルエン中 triphenyltin hydride と共に煮沸すると脱ゼレン反応を起こし、³⁸⁾ 定量的に 75 が得られた。その $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、1位プロトンは δ 5.48に半値幅9.5 Hzの幅広いシグナルとして表われており、76における δ 3.69のゼレニル基のつけ根の9位プロトンに相当するシグナルは見当らない。このことから76における1位及び9位プロトンの帰属が正しいことが明らかとなった。

ところで75から76へのselenocycloaminationでは溶媒として、濃硫酸で洗浄した乾燥塩化メチレンを使用した。硫酸洗浄をしない溶媒を使用した場合、塩化メチレン中に安定剤として含まれるメタノールが反応に参与して、目的物(76)のほかにもトキシ体(78)が等量ずつ生成した。化合物(78)の構造は、IRスペクトルの二級ウレタンの

吸収 (3455, 1715 cm^{-1}) から南環体ではないことが示唆され、更に $^1\text{H-NMR}$ スペクトルが *p*-methoxybenzyl 基のメトキシ基 (δ 3.79) 以外にもう1個のメトキシ基 (δ 3.29) のシグナルを示し、そして δ 4.59 の 1 H 分の doublet ($J=3\text{Hz}$) は 7 位メトキシ基のつけ根の equatorial プロトンに帰属できることより推定した。より確実に構造を解析すべくメトキシ体 (78) の脱ゼレン反応を行い、定量的に 79 を得た。

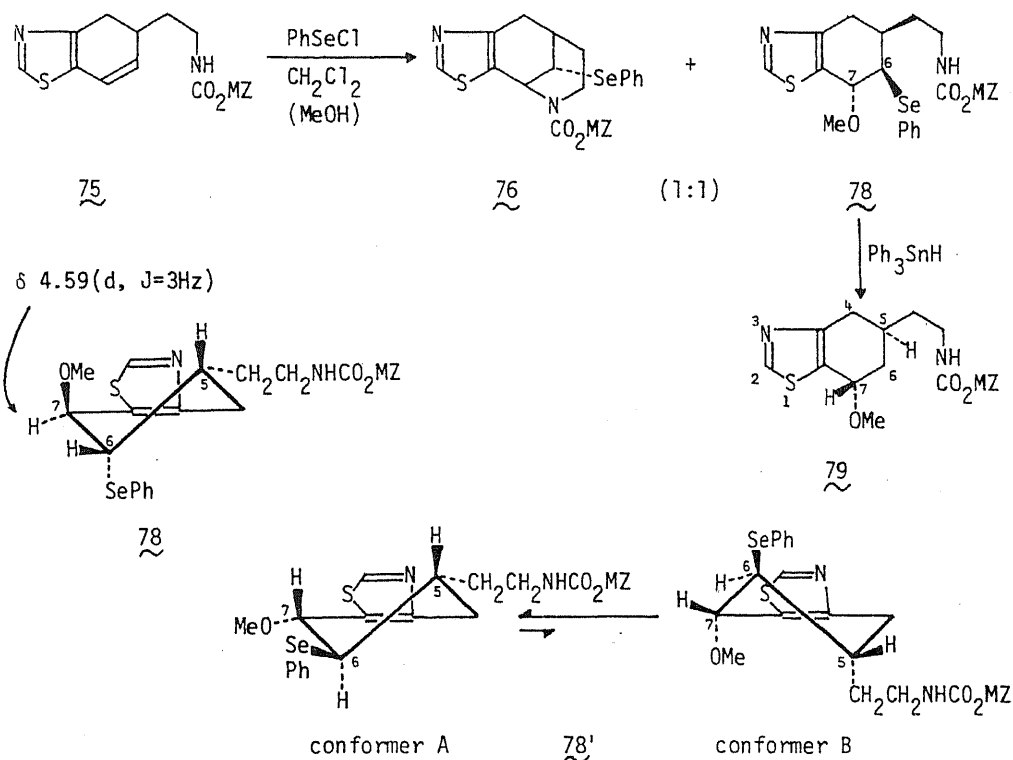
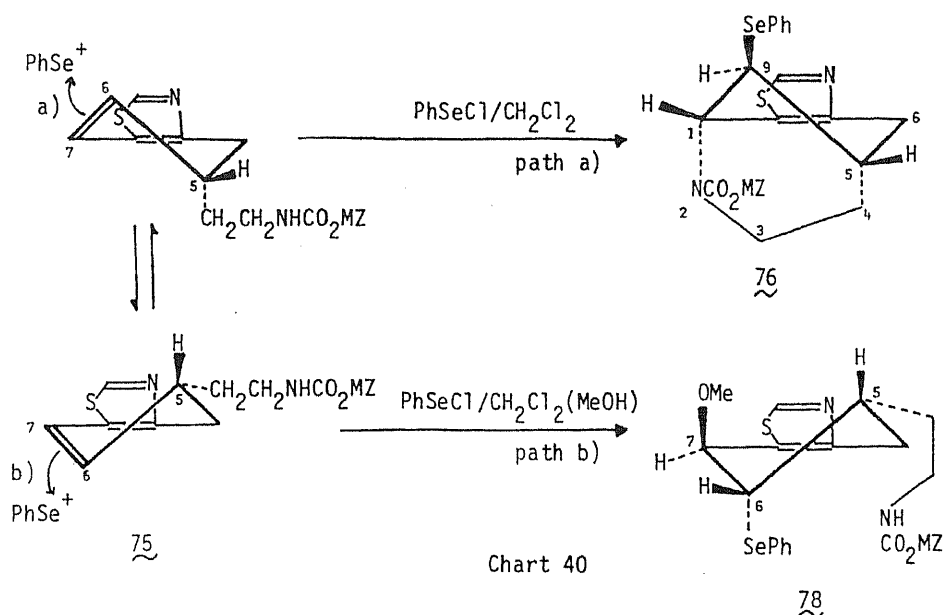


Chart 39

MZ: *p*-methoxybenzyl

化合物(79)の¹H-NMRスペクトルで、7位メトキシ基の
つけ根のプロトンは78における δ 4.59のdoubletから δ
4.44のtripletに変化し、78, 79が7位メトキシ置換体
であることを決定した。また7位の立体配置の問題に関
して、78が、6,7位逆配置の78'と仮定するとconformer
Aで存在していると考えられ、7位プロトンの結合定数
はtrans diaxial ($J=8\sim 10$ Hz)の値を示すはずである。し
かし78(d, $J=3$ Hz), 79(t, $J=3$ Hz)の7位プロトンは
同じく結合定数3 Hzで分裂し、共にequatorial水素と判定
できる。従って78'の立体配置は否定され、7位メトキ
シ基は5位側鎖に対してtransと推定された。

ウレタン体(75)のselenocycloaminationにおいて、6,7位
二重結合に対するゼレン試薬の攻撃に関して、なんら立
体的制御は存在しない。反応系にメタノールが存在する
場合、5位側鎖の反対側から試薬が攻撃すると分子内で
76に閉環し[path a)、一方5位側鎖と同じ方向から攻
撃すると分子内閉環は進行せず、メトキシ基の置換反応
[path b)]によりメトキシ体(78)が生成する。反応系にメ
タノールのような求核種がない場合は、5位側鎖の方か
ら試薬が攻撃しても反応はそれ以上進行せず、可逆平衡
で元に戻り、5位側鎖の反対方向から試薬が接近した時
にのみ反応が進行し、一方的に閉環体(76)を生成したも



のと推察される。化合物(76)と(78)のフェニルセレンル基の立体配置は以上のような反応機構の考察から推定しており、具体的な証拠はない。

なおこの selenocycloamination 反応において、トリフロロ酢酸銀を共存せず phenylselenenyl chloride を単独で使した場合、76 と共に微量の副産物の生成が認められた。これらの分離には成功しなかったが、この反応ではトリフロロ酢酸銀を添加した方が好ましいことが判った。³⁹⁾

化合物(77)をTHF中LiAlH₄で還元すると最終目的物(4)が油状物として84%の収率で得られた。その¹H-NMR スペクトルにおいてN-メチル基のシグナルがδ 2.22に

新生したほか、1位プロトンが δ 3.97に1H分のtriplet ($J=3\text{ Hz}$)として観察された。またオ3章で述べた 3a のスペクトル [δ 4.03 (1H, t, $J=3\text{ Hz}$, 1-H)] との比較によって 4 の構造の類似性が認められた。更にそのMSにおいてピペリジン環に由来する m/z 96 の顕著なフラグメントイオンが認められ、このイオンは 3a, 3b 並びにこれらと類似した構造の pyridomorphan 類にも共通して存在することから、⁴⁰⁾ 4 の構造を決定した。なお生成物 (4) は塩酸塩として結晶化し、元素分析と後述の薬理試験を行った。

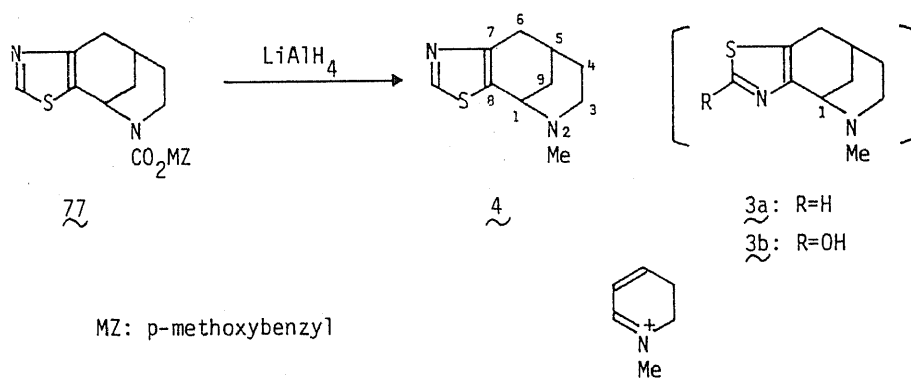
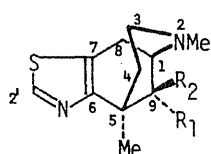


Chart 41

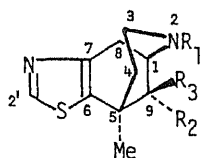
第5章 Thiazolomorphane 誘導体のスペクトルデータの比較

第1節 マススペクトル

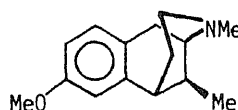
thiazolo[4,5-f]morphane (1) と thiazolo[5,4-f]morphane (2) のMSは、Table II に示すように非常に類似した fragment patternを示す。そこで 2b の高分解能MS (ミリマス) を測定し fragmentation の解析を行った。Chart 42 に示す各イオンは 1b, 1c, 2b, 2c に共通している。benzomorphane 類ではフラグメントイオンの記載はほとんどないが、80



- 1a: $R_1=R_2=H$
 1b: $R_1=Me, R_2=H$
 1c: $R_1=H, R_2=Me$



- 2a: $R_1=H, R_2=Me, R_3=H$
 2b: $R_1=Me, R_2=Me, R_3=H$
 2c: $R_1=Me, R_2=H, R_3=Me$



80

Table II MS of 1 and 2

m/z	1b	1c	2b	2c
222 (M^+)	23%	26%	36%	47%
207 (A)	27	40	38	100
124 (B)	19	23	36	20
84 (C)	100	100	100	91
42 (D)	78	44	79	52

は m/z 110, 84 にフラグメントイオンを持つことが報告されており、⁴⁾前者はイオン B ($R=H$)、後者はイオン C ($R=Me$) に一致する。また化合物 (1a) は m/z 70 に base peak を有し、これはイオン C ($R=H$) に帰属される。化合物 (2a) も m/z 70 に base peak を持つが、これは 2b のイオン C (m/z 84) の NH 体に対応する。

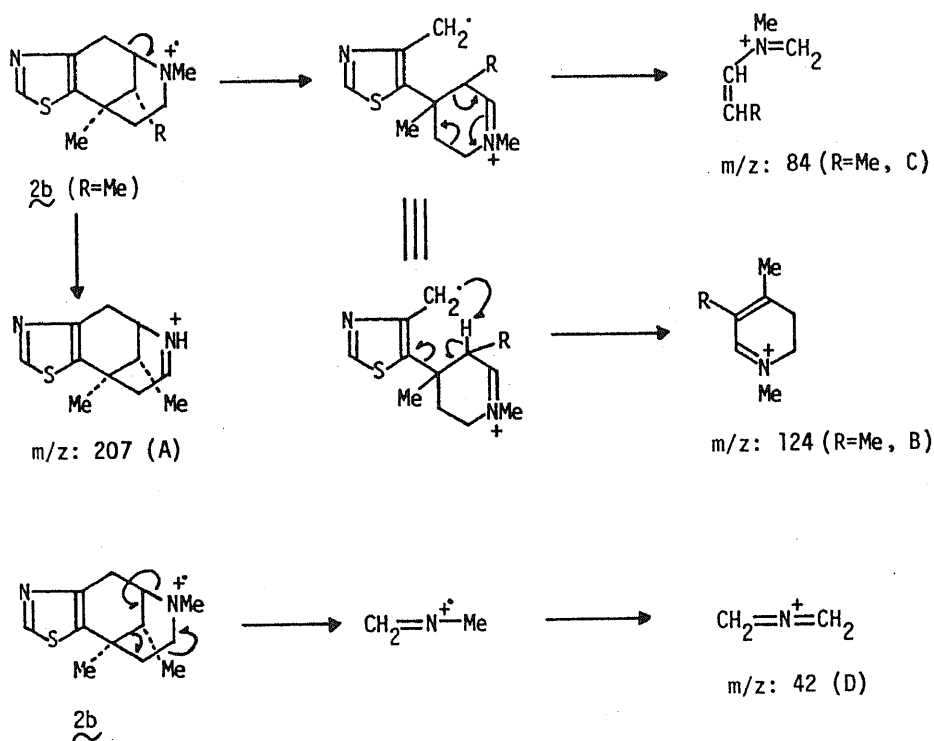


Chart 42

thiazolo [5,4-g]morphane (3a) と thiazolo [4,5-g]morphane (4) も Table III に示すようによく似た fragmentation を有して

いる。これらの骨格に類似した pyridomorphan 誘導体でフラグメントイオンが解析されており、⁴⁰⁾ それを参考にして Chart 43 に示すような分裂様式を考察した。一オゾーヒ

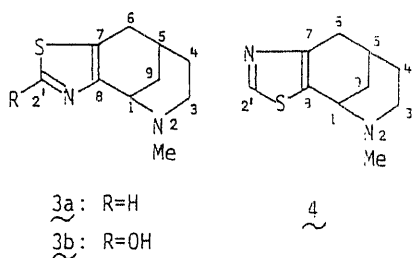


Table III MS of 3a and 4

m/z	3a	4
194 (M^+)	33%	81%
165	—	24
150 (A)	28	41
136 (B)	100	100
96 (C)	54	49
94	29	—

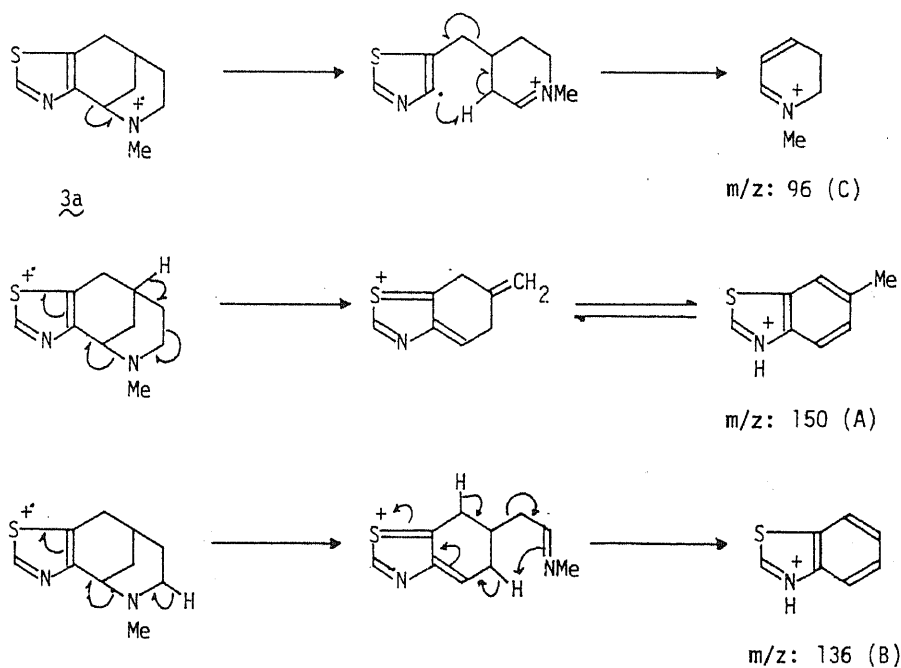


Chart 43

ドロキシ体(3b)は、3a, 4 とは違った fragment pattern を示すが、 m/z 96 のイオン C は 80% の強度比で顕著に出現している。

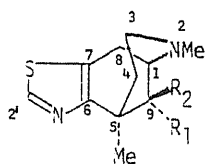
オ2節 ^{13}C -NMR スペクトル

thiazolo[4,5-f]morphan (1) と thiazolo[5,4-f]morphan (2) の ^{13}C -NMR スペクトルは、morphine アルカロイドの解析^{42,43)}を参考にして、Table IV に示すように各シグナルを帰属した。

NH 体(2a)の8位炭素は、ほかの化合物よりかなり低磁場に表われているが、これは 2a を除いて N-メチル基の強い γ 効果が8位炭素に働いているためである。また9 α -メチル基も8位炭素に対し弱い γ 効果を示し、一方、9 β -メチル基は4位炭素に対し強い γ 効果を示している。

thiazolomorphan (1) と (2) の IR, MS, ^1H -NMR スペクトルは非常によく似ており、両者を区別することは困難であるが、 ^{13}C -NMR スペクトルの芳香環炭素の化学シフトでこれらの骨格を判別することが可能である。比較のために 4,5-dimethylthiazole (81) の芳香環炭素の帰属を図に示しておく。thiazolo[5,4-f]morphan (2) 骨格の7位炭

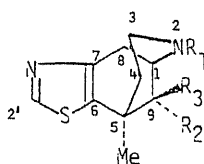
素は 81 のチアゾール環4位 (δ 150.2) とほぼ同様に δ 150.6~151.5 に観察される。ところがこれに相当するものの6位炭素は、隣接する四級炭素の影響で δ 154.7~158.2 に3.2~7.6 ppm低磁場シフトしている。化合物(81)のチアゾール環5位 (δ 126.5) に相当する炭素でも同様に、



1a: $R_1=R_2=H$

1b: $R_1=Me, R_2=H$

1c: $R_1=H, R_2=Me$



2a: $R_1=H, R_2=Me, R_3=H$

2b: $R_1=Me, R_2=Me, R_3=H$

2c: $R_1=Me, R_2=H, R_3=Me$

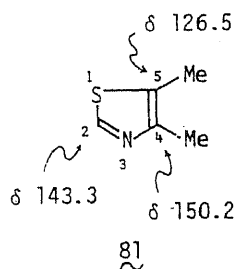


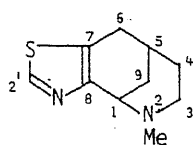
Table IV ^{13}C -NMR Spectra of 1a-c and 2a-c in $CDCl_3$

Carbon	1a	1b	1c	2a	2b	2c
1	47.8(d)	59.9(d)	60.1(d)	52.6(d)	59.7(d)	59.7(d)
3	42.7(t)	47.7(t)	47.8(t)	39.1(t)*	47.2(t)	47.1(t)
4	37.7(t)*	39.3(t)	32.2(t)	40.9(t)*	41.1(t)	33.8(t)
5	29.7(s)	36.7(s)	35.5(s)	36.6(s)	35.8(s)	34.2(s)
6	156.7(s)	154.7(s)	158.2(s)	134.6(s)	134.9(s)	138.3(s)
7	128.5(s)	127.5(s)	128.8(s)	150.6(s)	150.9(s)	151.5(s)
8	21.5(t)	18.0(t)	21.4(t)	31.2(t)	20.7(t)	24.8(t)
9	32.6(t)*	42.3(d)	39.5(d)	42.4(d)	42.5(d)	40.0(d)
2'	149.6(d)	149.9(d)	149.5(d)	149.6(d)	149.9(d)	149.6(d)
N-Me	40.4(q)	42.7(q)	43.0(q)	—	42.7(q)	42.9(q)
5-Me	26.5(q)	23.4(q)	23.2(q)	26.7(q)	26.4(q)	27.3(q)
9-Me	—	13.7(q)	13.7(q)	13.5(q)	13.6(q)	13.5(q)

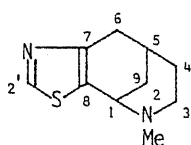
* These assignments may be interchanged in each column.

四級炭素に隣接した γ の6位炭素 (δ 134.6 ~ 138.3) は、
 β の7位炭素 (δ 127.5 ~ 128.8) より通常に低磁場 (5.8 ~ 10.8 ppm) に表われている。

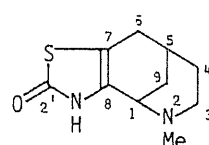
thiazolo[5,4-g]morphan (2) と thiazolo[4,5-g]morphan (4) の
 ^{13}C -NMR のデータを Table V に示した。化合物 3a, 4 に
 比べて 3b のスペクトルはかなり異っている。これは 3b
 が 4-thiazolin-2-one 型で存在するためと考えられる。



3a



4



3b

Table V ^{13}C -NMR Spectra of 3a, 3b and 4 in CDCl_3

Carbon	3a	4	3b
1	54.8(d)	52.9(d)	63.0(d)
3	47.0(t)	46.3(t)	56.0(t)
4	32.8(t)*	33.3(t)*	27.0(t)*
5	25.6(d)	24.9(d)	37.7(d)
6	29.5(t)*	32.7(t)*	22.6(t)*
7	131.7(s)	154.0(s)	110.4(s)
8	147.8(s)	122.1(s)	131.6(s)
9	32.6(t)*	33.2(t)*	29.1(t)*
2'	149.2(d)	150.5(d)	175.1(s)
N-Me	43.8(q)	43.7(q)	41.3(q)

* These assignments may be interchanged in each column.

才6章 Thiazolomorphane 誘導体の鎮痛作用

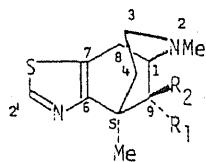
合成した9種類のthiazolomorphane誘導体の鎮痛作用を酢酸writhing法によって測定しTable VIに示す結果を得た。測定法はdd-Y系雄性マウスを使用して、被検薬を皮下投与してから20分後に0.6%酢酸生理食塩液(0.1ml/10g)を腹腔内投与した。酢酸投与後5分から15分までの10分間に生ずるwrithing回数を測定し、生理食塩水投与の対照群と比較して、その発現回数が半分以下の場合を鎮痛作用陽性と判定した。

測定の結果6,7-benzomorphane骨格に相当するthiazolo-[4,5-f]morphane(1)とthiazolo[5,4-f]morphane(2)に強い活性が認められた。更にこの両者の骨格の間にも顕著な差が認められ、チアゾール環の縮合位置の相違が鎮痛活性に大きく影響することが判明した。これはthiazolo[4,5-f]morphane(1)骨格のチアゾール環内の塩基性窒素が、受容体上のある特定の部位に対して、何らかの好ましい相互作用を発揮していることを暗示し、この作用はmorphineにおけるフェノール性水酸基の水素結合による受容体親和性の増強効果⁹⁾とは、位置的にも質的にも異なるものと思われる。

最強化合物(1b)はcodeineの11倍以上の強力な鎮痛作用

を發現し、マウスの tail-flick 法 (尾部熱線刺激法) による測定でも morphine の活性に匹敵することを確認した。

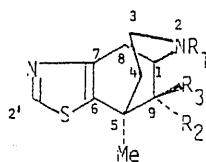
thiazolomorphans 類の構造-活性相関を benzomorphans と比較すると、N-メチル基, 9-メチル基の有無に關しては benzomorphans と同様に、存在した方がより効果的である。



1a: $R_1=R_2=H$

1b: $R_1=Me, R_2=H$

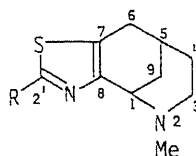
1c: $R_1=H, R_2=Me$



2a: $R_1=H, R_2=Me, R_3=H$

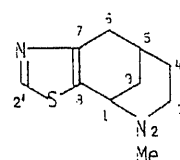
2b: $R_1=Me, R_2=Me, R_3=H$

2c: $R_1=Me, R_2=H, R_3=Me$



3a: $R=H$

3b: $R=OH$



4

Table VI Analgesic Activities of Thiazolomorphans

Comp.	Salt	Relative Potency	MLD (mg/kg)	Straub Tail Reaction
1a	$(CO_2H)_2$	2.5	100 (i.p.)	+
1b	"	11.3	>100 (i.p.)	+
1c	"	3.1		+
2a	"	0.2		
2b	2HCl	1.9	>200 (i.p.)	
2c	$(CO_2H)_2$	0.9		
3a	"	0.05	195 (s.c.)	
3b	free	inactive		
4	2HCl		20 (s.c.)	
Codeine	H_3PO_4	1.0	240 (LD ₅₀)	+

しかし 9-メチル基の立体異性体に関して benzomorphan や Thienomorphan では β (trans) 体がより強力なのに対して、Thiazolomorphan ではこれらとは逆に α (cis) 体の方が強力であり注目に値する。

芳香環と 2 位窒素との距離が 1, 2 より近い thiazolo-[5,4-g]morphan (3a) は、塩谷らの仮説⁸⁾ (P. 4) の通り、活性が著しく低下し、更に 2-ヒドロキシ体 (3b) の活性は消失した。これは 3b が 4-Thiazolin-2-one 型で存在し、チアゾール環が芳香性を失うためと考えられる。一方、3a のチアゾール環縮合位置異性体である thiazolo [4,5-g]morphan (4) は、非常に強い毒性を示し、各種生物活性作用が期待される。

結言

thiazolomorphane には4種類の基本骨格、thiazolo[4,5-f]-morphane (1), thiazolo[5,4-f]-morphane (2), thiazolo[5,4-g]-morphane (3), そして thiazolo[4,5-g]-morphane (4) が可能であるが、これらすべての新規骨格化合物を合成することに成功した。

本研究の進行中、pyrrolomorphane が報告されたが⁴⁴⁾ これを含めて現在までに合成された heteroaromatic morphane は、主として grewe 法またはこれに類似した酸肉環反応によって合成されている。それ以外は、morphane 骨格にヘテロ芳香環を導入する方法で、最近、Bosch らはこの方法を種々の heteroaromatic morphane の合成に適用している。⁴⁵⁾ 著者は cyclohexanedione にチアゾール環を導入することによってテトラコンのチアゾール類似体を容易に合成し、これより出発して 1, 2, 3 の thiazolomorphane を合成し、テトラコンルートが heteroaromatic morphane の合成に有用であることを示した。

鎮痛作用測定の結果、thiazolo[4,5-f]-morphane 骨格 (1) に強い活性が認められ、特にその9α-メチル体 (1b) の鎮痛作用は morphine に匹敵することが判明し、構造-活性相関においても興味ある新知見を得ることができた。

謝辞

本研究に際し、御懇篤なる御指導を賜わりました、今は亡き三橋監物教授に、衷心より感謝の意を表します。また、本研究に対し、貴重なる御助言と御校閲を賜わりました千葉大学、坂井進一郎教授に心から御礼申し上げます。更に、種々の御便宜と御激励を頂きました城西大学、田中昭教授、並びに、有益な御助言を頂きました千葉大学、相見則郎助教授に厚く御礼申し上げます。

実験に御協力を頂いた太田雅夫修士、薬理試験に關して、御教示と御協力を頂いた城西大学、武藤徳男博士、並びにX線構造解析を施行せられた千葉大学、山口啓一博士に深く感謝致します。

末筆ながら、各種スペクトルを測定して頂いた城西大学、機器センターの方々に、心より感謝致します。

昭和 58 年 4 月

勝浦 公男

実験の部

融点は柳本製微量融点測定器 PM-S3 を用いて測定し、全て未補正。IR スペクトルは日本分光 IRA-1 型を用いて、特記しない限り CHCl_3 溶液で測定した。 ^1H -NMR と ^{13}C -NMR スペクトルはそれぞれ日本電子 PMX-60, PS-100 と FX-270 を用いて特記しない限り CDCl_3 溶液中で測定し、化学シフトは TMS を内部標準として δ 値で示した。MS は島津 LKB-9000, 高分解能 MS (ミリマス) は日本電子 OISG を用いて測定した。

カラムクロマトはアルミナにメルク製 Aluminiumoxid 90 (activity II-III), シリカゲルに和光製 C-200 とメルク製 Kieselgel 60 (230-400 mesh) を用いた。薄層クロマトはメルク製 Kieselgel 60 F254 HPTLC プレートを用いた。

全ての有機溶液の乾燥は無水硫酸マグネシウムを使用し、又溶媒の濃縮、留去は特に記載しない限り減圧下で行った。

第1章第1節の実験

11へのチアゾール環導入反応

11 (7.97 g, 35.3 mmol) を 110 ml の酢酸に溶かし、室温下 pyridinium bromide perbromide (11.3 g, 35.3 mmol) を加えて 4 hr 攪拌後、反応液を濃縮し氷水に注加、エーテル抽出した。抽出液は水、aq. NaHCO_3 、再び水で洗浄、乾燥後溶媒を留去した。残渣を 150 ml の THF に溶かし室温下チオ尿素 (5.0 g, 66.0 mmol) を添加して 4 hr 加熱還流した。反応液を濃縮して得られる残渣を希塩酸に溶かし、エーテル洗浄後 NaHCO_3 アルカリ性にして CHCl_3 を加えて 1.5 hr 攪拌し、不溶の黄白色沈殿をろ取して CHCl_3 で洗い、1.65 g (14%) の 14a を得た。IR (Nujol): 3340, 3280, 1710 cm^{-1} . MS m/z : 338 (M^+).

ろ液と洗液を合わせて CHCl_3 層を分取し、水洗、乾燥後、溶媒を留去し 6.30 g (63%) の黄色固体 (13a) を得た。IR: 3360, 3280, 1700 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.18 (3H, t, $J=8\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.37 (3H, s, 4-Me), 1.86~2.33 (4H, m), 2.50~3.17 (4H, m), 4.08 (2H, q, $J=8\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 5.23 (2H, br s, D_2O 消失, $-\text{NH}_2$). MS m/z : 282 (M^+).

13a のアセチル化

13a (23.2g) と 無水酢酸 (30 ml) を 200 ml の乾燥ピリジンに溶かし、室温にマ一夜放置した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸酸性としてエーテル抽出した。抽出液は水、aq. NaHCO_3 、再び水で洗浄後、乾燥して溶媒を留去し、残渣をエーテル-ヘキサンから結晶化して mp 160.5 ~ 162 °C の無色針状晶として、22.2g (83%) の 13b を得た。
IR: 3400, 1700, 1640 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.20 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.37 (3H, s, 4-Me), 1.57 ~ 2.20 (4H, m), 2.33 (3H, s, COMe), 2.20 ~ 3.30 (4H, m), 4.08 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CO_3), 9.50 (1H, br s, D_2O 消失, -NH).
MS m/z : 324 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 55.54; H, 6.21; N, 8.64.
Found : C, 55.70; H, 6.09; N, 8.42.

14a のアセチル化

14a (4.52g) と 無水酢酸 (7.0 ml) を 80 ml の乾燥ピリジンに加え、2日間室温で攪拌後、13b と同様に処理して得られる残渣をアセトンから結晶化し、mp 300 °C 以上の黄褐色針状晶として 2.8g (50%) の 14b を得た。
IR (Nujol): 3160, 1720, 1655 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD} = 4:1$): 1.33 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.57

(3H, s, 4-Me), 2.25 (6H, s, 2×COMe), 3.33 (4H, m),
3.93 (2H, q, $J = 7\text{ Hz}$, $\text{OCH}_2(\text{CH}_3)$), 4.02 (2H, s, 8-H).
MS m/z : 422 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 51.17; H, 5.25; N, 13.26.

Found : C, 50.99; H, 5.19; N, 13.21.

12へのチアゾール環導入反応

12 (19.7g, 92.8 mmol) を 200 ml の酢酸に溶かし、48%
HBr を数滴加え、これに Br_2 (14.0g, 87.5 mmol) の 50 ml
酢酸溶液を氷冷攪拌下で滴下した。30 min 攪拌後、約半
量に反応液を濃縮し、氷水に注いでエーテル抽出した。
抽出液は水, aq. NaHCO_3 , 再び水で洗浄し乾燥後溶媒を留
去した。残渣を 300 ml の THF に溶かしチオ尿素 (8.4g,
110 mmol) を添加して 4 hr 加熱還流した。反応液を濃縮し
て得られる残渣を希塩酸に溶かしエーテル洗浄後 NaHCO_3
アルカリ性にして CHCl_3 を加えて 1.5 hr 攪拌し、不溶の
黄白色固体をろ取して CHCl_3 で洗い 3.2g (11%) の 16a を
得た。IR (Nujol): 3430, 3260, 1720 cm^{-1} . MS m/z : 324 (M^+).

ろ液と洗液を合わせて CHCl_3 層を分取し、水洗、乾燥
後、溶媒を留去。残渣をベンゼン-AcOEt から結晶化
し、mp 160~162°C の黄色プリズム晶として 15.6g (63%)
の 15 を得た。IR: 3500, 3400, 1720 cm^{-1} , $^1\text{H-NMR}$:

1.13 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.30 (3H, s, 4-Me),
2.63~3.20 (6H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CH_3),
5.37 (2H, br s, D_2O 消失, $-\text{NH}_2$). MS m/z : 268 (M^+).
Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 53.71; H, 6.01; N, 10.44.
Found : C, 53.49; H, 5.91; N, 10.21.

16a のアセチル化

16a (9.2g) と無水酢酸 (6.5ml) を 150 ml の乾燥ピリジンに加え、室温にて 2 日間攪拌後 14b と同様に処理して得られる残渣をメタノールから結晶化し mp 350°C 以上の黄褐色針状晶として 4.95 (43%) の 16b を得た。IR (Nujol): 3260, 1720, 1670 cm^{-1} . ^1H -NMR: ($\text{DMSO}-d_6$): 0.83 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.53 (3H, s, 4-Me), 2.13 (6H, s, $2 \times \text{COMe}$), 2.93 (2H, br s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 3.70 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 3.97 (2H, s, 8-H), 12.15 (2H, s, D_2O 消失, $2 \times \text{NH}$). MS m/z : 408 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 49.99; H, 4.94; N, 13.72.
Found : C, 49.75; H, 4.82; N, 13.71.

Ethyl 2-Chloro-4,5,6,7-tetrahydro-4-methyl-5-oxo-4-benzothiazoleacetate (17a)

a) 15 (1.0g, 3.7 mmol) の 40% 硫酸 (15 ml) 溶液を -12°C

に冷却攪拌下、 NaNO_2 (0.31g, 4.6 mmol) の 4ml 水溶液を
滴下した。冷却下で 2hr 攪拌後、反応液を $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$
と NaCl (各々 7.5g) の 15ml 水溶液に加え、更に室温で 2hr
攪拌した後 CHCl_3 で抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶
媒を留去し、 SiO_2 のカラムクロマトに付した。ベンゼン
溶出部より 170 mg (16%) の 17a を得、これをエーテルか
ら結晶化して mp $63.5 \sim 64.5^\circ\text{C}$ の無色プリズム晶を得た。
IR: 1720cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.13 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.40
(3H, s, 4-Me), 2.65 ~ 3.30 (6H, m), 3.97 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$,
 OCH_2CH_3). MS m/z : 287, 289 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 50.09; H, 4.90; N, 4.89.

Found : C, 50.07; H, 4.80; N, 4.91.

ベンゼン-AcOEt (4:1) 溶出部より 350 mg (36%) の
17b を得、これをエーテルから結晶化して mp $147 \sim 149^\circ\text{C}$
の淡黄色針状晶を得た。IR: $1780, 1720\text{cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$:
1.50 (3H, s, 4-Me), 2.10 ~ 3.20 (4H, m), 2.91 (2H, s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$).
MS m/z : 259, 261 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 46.25; H, 3.88; N, 5.39.

Found : C, 46.07; H, 3.68; N, 5.29.

17b, 190 mg を塩酸ガス飽和無水 EtOH (15ml) に溶かし
室温に一夜放置後、反応液を氷水に注加、 CHCl_3 で抽出
した。抽出液は aq. NaHCO_3 、次に水で洗い乾燥後溶媒を留

去して 206 mg (98%) の油状物を得た。このものは IR 及び $^1\text{H-NMR}$ の比較により 17a と同定した。

b) 上記の操作と同様にして 15 (30.2 g, 113 mmol), 40% 硫酸 (390 ml) と NaNO_2 (11.6 g, 168 mmol) から調製したジアゾ化溶液を、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ と NaCl (各々 220 g) の 390 ml 水溶液で処理して得られる粗生成物を塩酸ガス飽和無水 EtOH (190 ml) と共に室温で一晩放置した。反応液を約半量に濃縮後、氷水に注加、 CHCl_3 抽出し、aq. NaHCO_3 及び水で洗い、乾燥して溶媒を留去すると bp $120 \sim 125^\circ\text{C}/0.2 \text{ mmHg}$ の油状物として 20.7 g (64%) の生成物が得られ、IR 及び $^1\text{H-NMR}$ の比較により 17a と同定した。

Ethyl 4,5,6,7-Tetrahydro-4-methyl-5-oxo-4-benzothiazoleacetate (18)

a) 17a (8.15 g, 28.4 mmol), triethylamine (4 ml), 10% Pd-C (0.85 g) と 150 ml の EtOH の混合物を接触還元装置中で、常圧の水素と共に振盪した。触媒をろ過後、ろ液を濃縮し、残渣を CHCl_3 に溶かして希塩酸、次に水で洗浄、乾燥して溶媒を留去した。残渣を蒸留し bp $113 \sim 114^\circ\text{C}/0.15 \text{ mmHg}$ の無色油状物として 7.1 g (99%) の 18 を得た。

IR: 1720 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.10 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 1.45 (3H, s, 4-Me), 2.67~3.40 (6H, m), 3.94 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 8.65 (1H, s, 2-H). MS m/z : 253 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{12}H_{15}NO_3S$: C, 56.90; H, 5.97; N, 5.53.

Found : C, 57.00; H, 5.95; N, 5.54.

6) 15 (11.6g, 43.3 mmol) の 40% 硫酸 (230 ml) 溶液を -8°C に冷却攪拌下、 NaNO_2 (6.0g, 86.9 mmol) の 40 ml 水溶液を滴下した。冷却下 30 min 攪拌後、ジアゾ化溶液を $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_2)_2$ (133g) と 500 ml の水の懸濁液に加え、 0°C にて 30 min 激しく攪拌後、更に室温にて 1.5 hr 攪拌した。沈殿をろ過して CHCl_3 でよく洗い、ろ液と洗液を合わせて CHCl_3 層を分取し、水洗、乾燥して溶媒を留去した。残液を蒸留すると bp $110\sim 119^{\circ}\text{C}/0.2\text{ mmHg}$ の無色油状物が 2.58g (24%) 得られ、IR 及び $^1\text{H-NMR}$ の比較により 18 と同定した。

オ1章オ2節の実験

4, 5, 5a, 6, 7, 8a-Hexahydro-5a-hydroxy-6, 8a-dimethyl-7-oxo-8H-thiazolo[4, 5-e]indole (19)

18 (2.37g, 9.4 mmol) を 3 ml の 30% methylamine MeOH 溶液に溶かして室温に一夜放置後、析出した結晶をろ取して mp $217.5\sim 219^{\circ}\text{C}$ の無色プリズム晶として 1.73g (78%) の 19 を得た。IR (Nujol): $3320, 1680\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 4:1$): 1.50 (3H, s, 8a-Me), 2.05~3.00 (4H,

m), 2.73 (2H, s, 8-H), 2.85 (3H, s, N-Me), 8.63 (1H, s, 2-H). MS m/z : 238 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{11}H_{14}N_2O_2S$: C, 55.44; H, 5.92; N, 11.76.

Found : C, 55.55; H, 5.76; N, 11.64.

4,6,7,8a-Tetrahydro-6,8a-dimethyl-7-oxo-8H-thiazolo-[4,5-e]indole (20)

19 (8.05g, 33.8 mmol), TsOH (20 mg) と 100 ml のトルエンの混合物を、4 hr 加熱還流し Dean-Stark 管を用いて共沸的に脱水した。反応液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をベンゼン-エーテルより結晶化して mp 156~161°C の無色針状晶として 6.58g (88%) の 20 を得た。IR: 1720, 1670 cm^{-1} . 1H -NMR: 1.40 (3H, s, 8a-Me), 2.83 (2H, s, 8-H), 3.05 (3H, s, N-Me), 3.60 (2H, d, $J=4Hz$, 4-H), 5.15 (1H, t, $J=4Hz$, 5-H), 8.70 (1H, s, 2-H). MS m/z : 220 (M^+).
Anal. Calcd for $C_{11}H_{12}N_2OS$: C, 59.98; H, 5.49; N, 12.72.
Found : C, 59.84; H, 5.50; N, 12.77.

5-Bromo-4,5,7,8a-tetrahydro-8a-methyl-8H-thiazolo-[4,5-e]indole Methobromide (22)

20 (9.35g, 42.5 mmol) の 340 ml 乾燥エーテル溶液に氷冷攪拌下、 $LiAlH_4$ (2.42g, 63.8 mmol) を少量ずつ添加し

に後、アルゴン気流中 2.5 hr 加熱還流した。反応液をロッシェル塩水溶液で処理し、沈殿をろ過して CHCl_3 でよく洗った。ろ液と洗液を濃縮し、炭赤色油状物として 8.12 g の 21 を得た。IR: 1660 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.33 (3H, s, 8a-Me), 2.00~2.45 (2H, m, 8-H), 2.68 (3H, s, N-Me), 2.80~3.80 (4H, m), 4.25 (1H, m, 5-H), 8.65 (1H, s, 2-H).

粗生成物 (21) の 50 ml CH_2Cl_2 溶液を、 Br_2 (6.82 g, 42.6 mmol) の 420 ml CH_2Cl_2 溶液に、アルゴン気流中 -60°C に冷却攪拌下一度に加え、10 min 同じ温度で、更に 20 min 室温で攪拌した。反応液から溶媒を留去すると暗赤色固体として 14.9 g (96%) の 22 が得られた。

一部を過塩素酸塩として MeOH から結晶化し、mp $150\sim 152.5^\circ\text{C}$ の黄色針状晶を得た。IR (Nujol): 1680 cm^{-1} .

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrClN}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 34.26; H, 3.66; N, 7.26.

Found : C, 33.98; H, 3.48; N, 7.29.

2,5-Dimethyl-9-oxothiazolo[4,5-f]morphan (23)

22 (14.9 g, 40.7 mmol) の 95% EtOH (390 ml) 溶液に、アルゴン気流中 -10°C に冷却攪拌下 ammonium bicarbonate (3.4 g, 42.5 mmol) の 17 ml 水溶液を滴下した。反応液を同じ温度で 2 hr、更に室温で 19 hr 攪拌した後、約半分に濃縮し、 NaHCO_3 アルカリ性として CHCl_3 抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥して溶媒を留去し、黄褐色固

体として 6.50g (72%) の 23 を得た。淡黄色プリズム晶
mp 122.5 ~ 125.5 °C (from ether). IR: 1735 cm⁻¹, ¹H-NMR:
1.58 (3H, s, 5-Me), 1.95 ~ 3.80 (7H, m), 2.45 (3H, s, N-Me),
8.72 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 222 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₁H₁₄N₂O₅: C, 59.43; H, 6.35; N, 12.60.
Found: C, 59.33; H, 6.20; N, 12.65.

第1章第3節の実験

2,5-Dimethylthiazolo[4,5-f]morphan (1a)

23 (877mg, 4.0mmol), 95% 包水ヒドラジン (2ml),
KOH (2.0g) と 15ml の diethylene glycol の混合物をアルゴン
気流中 170 °C に 15 hr 加熱した。反応液を水に注加。CHCl₃
抽出し、水洗、乾燥、溶媒を留去し、残渣を SiO₂ のカ
ラムクロマトに付した。2% MeOH-CHCl₃ 溶出部より黄
色油状物として 403mg (49%) の 1a を得た。¹H-NMR: 1.48
(3H, s, 5-Me), 2.40 (3H, s, N-Me), 8.58 (1H, s, 2'-H), MS m/z :
208 (41%, M⁺), 193 (91%, M⁺-Me), 151 (30%), 110 (24%),
94 (37%), 70 (100%), 42 (31%).

1a の修酸塩は EtOH から再結晶し、mp 233.5 ~ 234 °C
(dec.) の無色針状晶を得た。

Anal. Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₄S: C, 52.33; H, 6.08; N, 9.39.
Found: C, 52.17; H, 5.89; N, 9.28.

2,5-Dimethyl-9-methylenethiazolo[4,5-f]morphan (24)

methyldiphenyl phosphonium iodide (16.7g, 41.4 mmol) の 180 ml 乾燥エーテル懸濁物に、アルゴン気流下氷冷撹拌しつつ、 n -BuLi の 15% ヘキサン溶液 (27 ml, 42.1 mmol) を滴下し、更に室温で 4 hr 撹拌した。このイリド溶液に 23 (6.1g, 27.6 mmol) の 70 ml 乾燥 THF 溶液を滴下し、室温にて 16 hr 撹拌後、2 hr 加熱還流した。反応液を 1 ml の水で処理して不溶物をろ去し、溶媒を留去した。残査は希塩酸に溶かして CHCl_3 洗浄し、次に NaHCO_3 アルカリ性にて CHCl_3 抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去し、無色油状物として 5.05g (83%) の 24 を得た。
 $^1\text{H-NMR}$: 1.67 (3H, s, 5-Me), 2.43 (3H, s, N-Me), 4.94 (2H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 8.62 (1H, s, 2'-H). $\text{MS } m/z$: 220 (M^+).

24 の修酸塩は MeOH から再結晶し、mp 243.5~244°C (dec.) の無色プリズム晶を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 54.18; H, 5.84; N, 9.02.

Found : C, 54.08; H, 5.68; N, 8.92.

(5R*,9R*)-2,5,9-Trimethylthiazolo[4,5-f]morphan (1b) and
(5R*,9S*)-2,5,9-Trimethylthiazolo[4,5-f]morphan (1c)

24 (210 mg), 10% Pd-C (140 mg) と 20 ml の EtOH の混合物を Skita の中圧還元装置中、5 気圧の水素と共に振盪し

た。触媒をろ去し、ろ液を濃縮して得られた残渣を SiO_2 のカラムクロマトに付した。2% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ 溶出部より無色油状物として 20 mg (9%) の 1c を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 1.24 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, $9\beta\text{-Me}$), 1.45 (3H, s, 5-Me), 2.33 (3H, s, N-Me), 8.53 (1H, s, 2'-H). $\text{MS } m/z$: 222 (26%, M^+), 207 (40%, M^+-Me), 124 (23%), 84 (100%), 42 (44%).

1c の修酸塩は EtOH から再結晶し、 $\text{mp } 213.5\sim 215.5^\circ\text{C}$ の無色針状晶を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 53.83; H, 6.45; N, 8.97.

Found : C, 53.67; H, 6.21; N, 8.73.

5% $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ 溶出部より無色油状物として 158 mg (75%) の 1b を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 0.85 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, $9\alpha\text{-Me}$), 1.45 (3H, s, 5-Me), 2.37 (3H, s, N-Me), 8.58 (1H, s, 2'-H). $\text{MS } m/z$: 222 (23%, M^+), 207 (27%, M^+-Me), 124 (19%), 84 (100%), 42 (78%).

1b の修酸塩は EtOH から再結晶し、 $\text{mp } 213\sim 214^\circ\text{C}$ の無色針状晶を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 53.83; H, 6.45; N, 8.97.

Found : C, 53.90; H, 6.37; N, 8.98.

第2章第1節の実験

4,4-Dimethyl-1,3-cyclohexanedione (31)

methyl isopropyl ketone (213 ml, 2.0 mol) と NaOEt (46 g の Na を 600 ml の abs. EtOH に溶解) の混合物を 40~45°C に保ちつつ, ethyl acrylate (218 ml, 2.0 mol) を 2hr で滴下し, 室温にて一夜攪拌後, 常圧で約 400 ml の EtOH を留去した。残渣を水に溶解しベンゼン洗浄後, 塩酸酸性にして CHCl_3 抽出し, 飽和食塩水で洗浄, 乾燥して溶媒を留去。残液を AcOEt-ヘキサンより結晶化し, mp 106~107°C の無色針状晶として 188 g (67%) の 31 を得た。(文献値²²⁾ mp 103~105°C)

2-Bromo-4,4-dimethyl-1,3-cyclohexanedione (33)

31 (188 g, 1.34 mol), AcONa·3H₂O (200 g, 1.47 mol) と 1,000 ml の CHCl_3 の混合物に, 氷冷攪拌下 Br_2 (70 ml, 1.36 mol) の 200 ml の CHCl_3 溶液を滴下し, 更に氷冷下にて 2hr 攪拌した。反応液に 500 ml の水を加えて結晶をろ過しよく水洗いの後, ろ液と洗液を合せて CHCl_3 層を分取し, 水洗, 乾燥, 溶媒を留去した。残渣は, 先にろ取した結晶と合せて含水 MeOH より結晶化し, mp 149.5~150.5°C の無色プリズム晶として 275 g (94%) の 33 を得た。IR (Nujol):

1595 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.22 (6H, s, 2 $\times$ Me), 1.86 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 5-H), 2.67 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 6-H), 6.78 (1H, br s, D_2O 消失).
MS m/z : 218, 220 (M^+)

Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: C, 43.86; H, 5.06.

Found: C, 43.85; H, 4.86.

2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6,6-dimethyl-7-oxobenzothiazole (34)

a) 33 (72.3g, 0.33mol), チオ尿素 (27.5g, 0.36mol) と 600ml の THF の混合物を室温で 16 hr 攪拌後, 2 hr 加熱還流した。冷後, 析出物をろ過し, mp 242~246 $^{\circ}\text{C}$ (dec.) の白色粉末として 93.3g (96%) の 36 を得た。IR (Nujol): 3385, 3320, 3240, 3050, 1640, 1620, 1595 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.04 (6H, s, 2 $\times$ Me), 1.83 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 5-H), 2.72 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 6-H), 8.57 (5H, br s, D_2O 消失).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 36.62; H, 5.12; N, 9.49.

Found: C, 36.49; H, 5.00; N, 9.28.

36 (30.7g, 0.10mol) をアルゴン気流中 150ml のピリジンと共に 2 hr 加熱還流した。ピリジンを濃縮し, CHCl_3 と水を各々 100ml 加えてよく攪拌した後, 沈殿をろ取し,

mp 196~203 $^{\circ}\text{C}$ の無色粉末として 11.7g (57%) の 34 を得た。

MeOH から再結晶すると mp 205~207 $^{\circ}\text{C}$ の無色プリズム晶が得られた。IR (Nujol): 3270, 1615 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.18

(6H, s, 2×Me), 1.95 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 5-H), 2.80 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 4-H), 3.24 (2H, br s, D_2O 消失, $-\text{NH}_2$). MS m/z : 196 (M^+).
Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 55.08; H, 6.16; N, 14.27.

Found : C, 55.37; H, 5.98; N, 14.04.

先のろ液から CHCl_3 層を分取し. 水洗, 乾燥, 溶媒を留去し. 残渣を MeOH から結晶化すると, mp $243\sim 245^\circ\text{C}$ の黄色プリズム晶として 4.0g (20%) の 35 が得られた.

IR (Nujol): $3260, 1620\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$: 1.33 (6H, s, 2×Me), 1.95 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 5-H), 2.59 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 6-H), 3.57 (2H, br s, D_2O 消失, $-\text{NH}_2$). MS m/z : 196 (M^+)

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 55.08; H, 6.16; N, 14.27.

Found : C, 55.00; H, 5.98; N, 14.33.

35 の結晶母液を. 含水ピリジンから再度結晶化すると, mp $195\sim 200^\circ\text{C}$ の淡黄色粉末として 2.3g の 34 が得られ, 34 の収量は合計 14.0g (68%) に上昇した.

6) 33 (55.0g, 0.25mol), チオ尿素 (21.0g, 0.28mol) と 500ml のピリジンの混合物を室温で 18hr 攪拌後, アルゴン気流中 1hr 加熱還流した. 反応液を約 $\frac{1}{2}$ に濃縮し 100ml の熱湯を加えた後, 放冷して析出した結晶をろ取し, mp $195\sim 201^\circ\text{C}$ の淡黄色粉末として 34.2g (70%) の 34 を得. これを更に MeOH から再結晶し, mp $205\sim 207^\circ\text{C}$ の無色プリズム晶を得た. このものは IR と混融試験によって 34

と同定された。

先のろ液を濃縮し、残渣を MeOH から結晶化して、
mp 243~245°C の橙色プリズム晶として 7.8g (16%) の生成物を得。IR と混融試験により 35 と同定した。

34 の NaBH₄ 還元

34 (950 mg, 4.8 mmol) の 30 ml MeOH 溶液に NaBH₄ (510 mg, 13.4 mmol) を加え、40 hr 室温にて攪拌還元後、反応液を濃縮し、水で希釈して CHCl₃ で抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄、乾燥し、溶媒を留去後、残渣を SiO₂ のカラムクロマトに付し、AcOEt で溶出した。最初の分画より 293 mg (31%) の原料を回収し、これを AcOEt から結晶化して、mp 203~206°C の無色プリズム晶を得。IR, TLC の比較により 34 と同定した。

次の分画より 320 mg (33%) の 34' を得、これを AcOEt から結晶化し、mp 160~162°C の無色プリズムを得た。
IR (Nujol): 3460, 3420, 3280 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD = 4:1): 1.00 (6H, s, 2×Me), 1.67 (2H, t, J=6.5 Hz, 5-H), 2.50 (2H, t, J=6.5 Hz, 4-H), 4.19 (1H, s, 7-H). MS m/z: 198 (M⁺).
Anal. Calcd for C₉H₁₄N₂O₅: C, 54.52; H, 7.12; N, 14.13.
Found : C, 54.77; H, 7.03; N, 14.11.

35 の NaBH₄ 還元

35 (816 mg, 4.2 mmol) の 30 ml EtOH 溶液に NaBH₄ (320 mg, 8.4 mmol) を添加し 15 hr 室温にて攪拌後、反応液を濃縮し、水で希釈して生ずる沈殿をろ取した。これを含水 MeOH から結晶化し、mp 173.5~174.5°C の無色プリズム晶として 371 mg (45%) の 35' を得た。IR (Nujol): 3460, 3410, 3290 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃:CD₃OD=4:1): 1.20 (3H, s, Me), 1.25 (3H, s, Me), 1.50~2.10 (4H, m), 4.67 (1H, t, J=5 Hz, 7-H). MS m/z : 198 (M⁺).

Anal. Calcd for C₉H₄N₂OS: C, 54.52; H, 7.12; N, 14.13.

Found: C, 54.55; H, 7.06; N, 14.26.

2-Chloro-4,5,6,7-tetrahydro-6,6-dimethyl-7-oxobenzothiazole (37)

34 (82.7 g, 0.42 mol) の 550 ml 40% 硫酸溶液を -10°C に保ちつつ、NaNO₂ (32 g, 0.46 mol) の 50 ml 水溶液を攪拌下滴下し、同じ温度にて 30 min 攪拌した。このジアゾ化溶液を CuSO₄·5H₂O と NaCl (各々 170 g) の 600 ml 水溶液に氷冷下、激しく攪拌しながら加えた後、40 min 室温にて攪拌を続けた。反応液を CHCl₃ で抽出し、水洗、乾燥して溶媒を留去し、残液を蒸留すると bp 92~93°C/0.43 mmHg の淡黄色油状物として 82.4 g (91%) の 37 を得た。IR: 1665 cm⁻¹. ¹H-NMR: 1.22 (6H, s, 2×Me), 2.04 (2H, t, J=6 Hz, 5-H), 3.02 (2H, t,

$J=6\text{Hz}, 4\text{-H}$). $\text{MS } m/z$: 215, 217 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNOS}$: C, 50.11; H, 4.68; N, 6.49

Found : C, 50.24; H, 4.75; N, 6.50

4,5,6,7-Tetrahydro-6,6-dimethyl-7-oxobenzothiazole (38)

37 (52.0g, 0.24 mol), triethylamine (34 ml, 0.25 mol), 10% Pd-C (3.3g) と 260 ml の EtOH の混合物を接触還元装置に入れ、常圧の水素と共に振盪した。触媒をろ過してろ液を濃縮し、残渣を AcOEt に溶解して水洗、乾燥、溶媒を留去した。残渣を蒸留し、bp $85\sim 95^\circ\text{C}/0.30\text{mmHg}$ の無色固体として 41.9g (96%) の 38 を得、更にこれをヘキサンから結晶化して、mp $105\sim 106^\circ\text{C}$ の無色プリズム晶を得た。IR: 1665cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.24 (6H, s, $2\times\text{Me}$), 2.06 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 5-H), 3.12 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 4-H), 8.95 (1H, s, 2-H). $\text{MS } m/z$: 181 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOS}$: C, 59.64; H, 6.12; N, 7.73.

Found : C, 59.45; H, 6.10; N, 7.61.

第2章第2節の実験

7-Cyanomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-7-hydroxy-6,6-dimethylbenzothiazole (39)

アルゴン気流中 -70°C に冷却攪拌下、 CH_3CN (20.5 ml, 0.39 mol), 15% n-BuLi ヘキサン溶液 (250 ml, 0.39 mol) と

350 ml の乾燥 THF より調製した LiCH_2CN の懸濁液に、**38** (59.7 g, 0.33 mol) の 100 ml 乾燥 THF 溶液を滴下した。反応液を -70°C に 35 min 攪拌した後、23 ml の酢酸を含む 100 ml の水を加えて生じた結晶をろ取。ろ液は大量の CHCl_3 で抽出し、食塩水で洗浄、乾燥して溶媒を留去した。残渣は先にろ取した結晶と合せて AcOEt から再結晶して、mp $175\sim 176^\circ\text{C}$ の無色プリズム晶として 59.3 g (81%) の **39** を得た。IR (Nujol): $3200, 2225\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD}=4:1$): 1.07 (6H, s, $2\times\text{Me}$), 1.86 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$, 5-H), 2.75~3.00 (4H, m), 8.70 (1H, s, 2-H). MS m/z : 222 (M^+).
Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: C, 59.43; H, 6.35; N, 12.60.
Found : C, 59.46; H, 6.23; N, 12.69.

7-(2-Aminoethyl)-4,7-dihydro-6,7-dimethylbenzothiazole (42)
39 (30.0 g, 0.14 mol) の 400 ml 乾燥 THF 溶液を LiAlH_4 (8.58 g, 0.23 mol) の 300 ml 乾燥エーテル懸濁液に氷冷攪拌下滴下し、更に 2 hr 氷冷下攪拌を続けた。反応液をロッシェル塩水溶液で処理して有機層を分取し、水層は CHCl_3 抽出して有機層と合せ、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、暗赤色油状の **40** を定量的に得た。 $^1\text{H-NMR}$: 0.96 (3H, s, Me), 1.09 (3H, s, Me), 1.50~2.30 (4H, m), 2.70~3.20 (4H, m), 3.35 (3H, br s, D_2O 消失, $-\text{NH}_2$).

and -OH), 8.63 (1H, s, 2-H).

粗生成物(40)の 200ml 50%硫酸溶液をアルゴン気流中 120°C に加熱。5hr 後にその一部を取り、NaOH アルカリ性にして CHCl_3 抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥して溶媒を留去し、淡黄色油状物として 41 を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 1.16 (6H, s, $2\times\text{Me}$), 1.64 (2H, s, D_2O 消失, $-\text{NH}_2$), 1.74 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 5-H), 2.98 (2H, t, $J=6\text{Hz}$, 4-H), 3.66 (2H, d, $J=6\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 5.61 (1H, t, $J=6\text{Hz}$, $\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{NH}_2$), 8.71 (1H, s, 2-H).

硫酸中での加熱を3日間続けた後、反応液を NaOH アルカリ性にして CHCl_3 抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥して溶媒を留去し、残液を蒸留すると bp 100~111°C / 0.18 mmHg の淡黄色油状物として 16.3g (58% from 39) の 42 を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 1.19 (2H, s, D_2O 消失), 1.44 (3H, s, 7-Me), 1.79 (3H, dt, $J=0.5, 2\text{Hz}$, 6-Me), 1.60~2.50 (4H, m), 3.42 (2H, dq, $J=3.5, 2\text{Hz}$, 4-H), 5.68 (1H, tq, $J=3.5, 0.5\text{Hz}$, 5-H), 8.67 (1H, s, 2-H).

42 のピクリン酸塩を EtOH から再結晶して、mp 235~237°C (dec.) の黄色針状晶を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: C, 46.68; H, 4.38; N, 16.01.
Found : C, 46.86; H, 4.32; N, 15.83.

第2章第3節の実験

42の bromocycloamination

42 (6.24 g, 30 mmol) の 40 ml CHCl_3 溶液を、氷冷撹拌下、 Br_2 (4.1 ml, 79 mmol) の 200 ml CHCl_3 溶液に滴下し、1 hr 室温にて撹拌後、反応液を濃縮した。残渣を EtOH-アセトンから結晶化して、mp 216~220°C の淡黄色粉末として 10.1 g (75%) の 43 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$): 1.92 (3H, s, Me), 1.95 (3H, s, Me), 2.55~3.00 (2H, m), 3.50~4.40 (4H, m), 5.04 (1H, dd, $J=5.5, 10\text{ Hz}$, 5-H), 10.06 (1H, s, 2-H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Br}_3\text{N}_2\text{S}$: C, 29.42; H, 3.82; N, 6.24.

Found : C, 29.64; H, 3.58; N, 6.09.

(5aR*, 8aR*)-5a,7,8,8a-Tetrahydro-5a,6,8a-trimethyl-6H-thiazolo[5,4-e]indole (47)

43 (856 mg, 1.9 mmol) と K_2CO_3 (2.0 g, 14.5 mmol) の混合物を、50 ml の MeOH- CHCl_3 (1:1) 中で 18 hr 室温にて撹拌した後、水で希釈して CHCl_3 抽出し、水洗、乾燥して溶媒を留去すると黄色固体として 420 mg (定量的) の 44 を得た。

$^1\text{H-NMR}$: 1.37 (3H, s, Me), 1.63 (3H, s, Me), 1.83~2.14 (2H, m), 2.40~2.72 (2H, m), 2.90~3.15 (2H, m), 3.50 (1H, dd, $J=19, 6.5\text{ Hz}$), 8.64 (1H, s). $^{13}\text{C-NMR}$: 21.0 (q), 23.3 (t, 4-C), 24.9 (q),

42.7(s, 9-C), 44.3(t, 8-C), 50.6(d, 5-C), 51.6(s, 5a-C), 54.0(t, 7-C), 138.0(s, 9a-C), 149.6(s, 3a-C), 151.2(d, 2-C).

MeI (0.4 ml, 6.4 mmol) の 10 ml エーテル溶液を粗生成物 (44) の 20 ml THF 溶液に加えて -15°C に 62 hr 放置。反応液を 30°C 以下の湯浴上で減圧濃縮し、残渣に triethylamine (4 ml) を含む 30 ml の THF を加えて 2 hr 空場にて攪拌後、更にアルゴン気流中 5 hr 加熱還流した。反応液を水で希釈して、 CHCl_3 抽出、水洗、乾燥し容媒を留去した。残渣をアルミナカラムに付し、10% AcOEt-ベンゼン容出部より無色油状の 47 を 79 mg (19%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$: 1.04 (3H, s, 8a-Me), 1.35 (3H, s, 5a-Me), 1.65~3.15 (4H, m), 2.41 (3H, s, N-Me), 5.86 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, 5-H), 6.72 (1H, d, $J=10\text{Hz}$, 4-H), 8.53 (1H, s, 2-H). High-resolution MS m/z Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: 220.1033 (M^+). Found: 220.1036 (M^+).

(5S*, 9R*)-9-Chloro-5,9-dimethyl-2-(p-toluenesulfonyl)thiazolo[5,4-f]morphan (48)

43 (502 mg, 1.1 mmol) から 47 合成と同様の操作で得た 44 を、10 ml CH_2Cl_2 に溶かし、TsCl (248 mg, 1.3 mmol) と triethylamine (0.1 ml) の 20 ml CH_2Cl_2 溶液に加え、室温にて 16 hr 攪拌した。反応液を CHCl_3 で希釈した後、aq. Na_2CO_3 , 水, 希塩酸, そして再び水で洗浄し、乾燥して容媒を留去した。残渣

を SiO_2 のカラムクロマトに付して、 AcOEt -ベンゼン(1:2)の容出部より 393mg (89%) の 48 を得、 AcOEt -ヘキサンから結晶化することにより、mp $151.5 \sim 153^\circ\text{C}$ の無色板状晶を得た。IR: $1350, 1165\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$: 1.55 (3H, s, 5-Me), 1.90 (3H, s, 9-Me), 2.43 (3H, s, PhMe), 2.00~2.80 (2H, m), 2.45 (1H, d, $J=18\text{ Hz}$, 8-H), 3.34 (1H, dd, $J=6, 18\text{ Hz}$, 8-H), 3.74 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$, 1-H), 7.30 and 7.67 (each 2H, d, $J=8\text{ Hz}$, aromatic H), 8.57 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 396, 398 (M^+).
Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$: C, 54.46; H, 5.33; N, 7.06.
Found : C, 54.46; H, 5.34; N, 7.06.

(5S*, 9R*)-2-Benzoyl-9-bromo-5,9-dimethylthiazolo[5,4-f]morpham (49)
43 (12.7g, 28.0mmol) から、47 合成と同様の操作で得た 44 を 10ml CHCl_3 に溶かし、benzoyl bromide (10.1g, 54.0mmol) と triethylamine (2ml) の 80ml CHCl_3 溶液に、氷冷攪拌下滴下し、更に室温にて 6hr 攪拌した。反応液は CHCl_3 で希釈し、aq. Na_2CO_3 , 水, 希塩酸, 再び水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣を SiO_2 カラムクロマトに付して、 AcOEt -ベンゼン(1:4) 容出部より 9.9g (90%) の 49 を得、 AcOEt -ヘキサンから結晶化して、mp $162.5 \sim 164^\circ\text{C}$ の淡黄色プリズム晶を得た。IR (Nujol): 1615 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.61 (3H, s, 5-Me), 1.80~2.05 (3H, m, 9-Me), 2.00~4.42 (6H, m), 4.68 ($\frac{1}{2}\text{H}$,

m), 5.57 ($\frac{1}{2}$ H, m), 7.40 (5H, s, aromatic H), 8.69 (1H, s, 2'-H).

MS m/z : 390, 392 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{18}H_{19}BrN_2OS$: C, 55.25; H, 4.89; N, 7.16.

Found : C, 55.25; H, 5.06; N, 6.97.

2-Benzoyl-5-methyl-9-methylenethiazolo[5,4-f]morphan (50)

49 (4.1g, 10.5 mmol), DBU (5.0g, 33.1 mmol) と乾燥 DMSO (10ml) の混合物を、アルゴン気流中 120°C に 3 日間加熱した。

DMSO を留去し、残渣に希塩酸を加えて酸性として CHCl_3 抽出、水洗、乾燥して溶媒を留去した。残渣を SiO_2 カラムクロマトに付して、15% AcOEt -ベンゼン溶出部より無色泡状物として 3.34g (定量的) の 50 を得た。IR: 1620 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.59 (3H, s, 5-Me), 1.90~3.60 (6H, m), 4.50~6.00 (3H, m), 7.40 (5H, s, aromatic H), 8.65 (1H, s, 2'-H).

High-resolution MS m/z Calcd for $C_{18}H_{18}N_2OS$: 310.1139 (M^+).

Found : 310.1115 (M^+).

5-Methyl-9-methylenethiazolo[5,4-f]morphan (51)

50 (3.18g, 10.3 mmol), 40ml EtOH と 80ml 6 規定塩酸の混合物を 21hr 加熱還流した後、EtOH を留去して得た水溶液を AcOEt で洗浄し、次に Na_2CO_3 アルカリ性として CHCl_3 抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を留去して、無色

固体として 2.07g (98%) の 51 を得た。IR: 3300, 3075, 1655 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.55 (3H, s, 5-Me), 1.60~1.80 (2H, m, 4-H), 2.21 (1H, br s, D_2O 消失, -NH), 2.70~2.85 (2H, m, 3-H), 3.09 (1H, dd, $J=18$, 2Hz, 8-H), 3.32 (1H, dd, $J=18$, 6Hz, 8-H), 3.89 (1H, dd, $J=6$, 2Hz, 1-H), 4.82 and 4.93 (each 1H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$), 8.62 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 206 (M^+).

修酸塩を EtOH から再結晶して、mp 201~203°C の無色プリズム晶を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 52.69; H, 5.44; N, 9.45.

Found : C, 52.57; H, 5.34; N, 9.52.

第2章第4節の実験

(5R*, 9R*)-5,9-Dimethylthiazolo[5,4-f]morphan (2a)

51 (2.07g, 10.0 mmol), 5% Pd-C (0.51g) と 50ml EtOH の混合物を Skita 中圧還元装置中で 4 気圧の水素と共に振盪した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮後、残液を SiO_2 カラムクロマトに付して、20% MeOH- CHCl_3 溶出部より無色固体として 1.89g (90%) の 2a を得た。IR: 3310 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 0.85 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, α -Me), 1.39 (3H, s, 5-Me), 1.40~2.10 (3H, m), 1.99 (1H, s, D_2O 消失, -NH), 2.40~3.40 (5H, m), 8.63 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 208 (46%, M^+), 193 (39%, M^+-Me), 139

(60%), 110(45%), 105(50%), 70(100%).

2aの修酸塩を EtOH から再結晶して. mp 222~223°C(dec.)
の無色プリズム晶を得た。

Anal. Calcd for $C_{13}H_{18}N_2O_4S$: C, 52.33; H, 6.08; N, 9.39.

Found : C, 52.39; H, 5.89; N, 9.27.

(5R*, 9R*)-2,5,9-Trimethylthiazolo[5,4-f]morphan (2b)

2a (785 mg, 3.8 mmol), ギ酸 (30 ml) と 35% ホルマリン (8 ml) の混合物を 3hr 加熱還流した後. 濃縮して得た残査を. Na_2CO_3 アルカリ性にして $CHCl_3$ 抽出した. 抽出液を水洗. 乾燥. 溶媒を留去し. 残液を Al_2O_3 カラムクロマトに付した. ベンゼン- $CHCl_3$ (3:1) 溶出部から無色油状の 2b が 768 mg (92%) 得られた. 1H -NMR: 0.85 (3H, d, $J=7$ Hz, α -Me), 1.37 (3H, s, 5-Me), 1.40~2.50 (5H, m), 2.39 (3H, s, N-Me), 2.60 (1H, dd, $J=18, 5.5$ Hz, 8-H), 3.03 (1H, dd, $J=3, 5.5$ Hz, 1-H), 3.13 (1H, d, $J=18$ Hz, 8-H), 8.59 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 222 (36%, M^+), 207 (38%, M^+-Me), 124 (36%), 84 (100%), 42 (79%).

2bの塩酸塩を EtOH から再結晶して. mp 224~227°C(dec.) の無色粉末を得た。

Anal. Calcd for $C_{12}H_{20}Cl_2N_2S \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 47.37; H, 6.96; N, 9.21.

Found : C, 47.52; H, 6.88; N, 9.16.

(5R*,9S*)-2,5,9-Trimethylthiazolo[5,4-f]morphan (2c)

50 (3.52g, 11.4mmol), 10% Pd-C (1.18g) と 150ml の EtOH の混合物をオートクレーブ中、50℃、50気圧の水素と共に振盪した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮し残渣を 150ml 20% 塩酸と 20ml EtOH と共に 2 日間加熱還流した。反応液を半分に濃縮して、残った水溶液を CHCl_3 で洗浄後、 Na_2CO_3 アルカリ性にして CHCl_3 抽出、水洗、乾燥して溶媒を留去した。残液を 50ml ギ酸と 15ml 35% ホルマリンと共に 3hr 加熱還流後、反応液を濃縮した。残渣を Na_2CO_3 アルカリ性にして CHCl_3 抽出、水洗、乾燥、溶媒の留去で得た粗生成物を Al_2O_3 カラムクロマトに付した。ベンゼン溶出部から無色油状の 2c が 1.17g (46%) 得られた。 $^1\text{H-NMR}$: 1.24 (3H, d, $J=7\text{Hz}$, 9-Me), 1.33 (3H, s, 5-Me), 1.80~2.20 (4H, m), 2.34 (3H, s, N-Me), 2.36~2.50 (1H, m), 2.62 (1H, dd, $J=18, 5.5\text{Hz}$, 8-H), 3.01 (1H, dd, $J=2.5, 5.5\text{Hz}$, 1-H), 3.25 (1H, d, $J=18\text{Hz}$, 8-H), 8.57 (1H, s, 2'-H). MS^m/z : 222 (47%, M^+), 207 (100%, M^+-Me), 124 (20%), 84 (91%), 42 (52%).

2c の修酸塩を EtOH から再結晶して、mp 228~230℃ の無色プリズム晶を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 53.83; H, 6.45; N, 8.97.

Found : C, 53.67; H, 6.30; N, 9.04.

ベンゼン- CHCl_3 (1:1) 溶出部から無色油状の 2b が 0.59g (23%) 得られ、IR, $^1\text{H-NMR}$ の比較により同定された。

第3章第1節の実験

2-Aza-2-benzoylbicyclo[3.3.1]nonan-8-one (53)

pyridinium chlorochromate (43.2 g, 0.20 mol) の 1,300 ml 乾燥 CH_2Cl_2 懸濁液に 52 (32.6 g, 0.13 mol) を室温下、一度に加え 24hr 攪拌後、反応液をデカントして沈殿を CH_2Cl_2 で洗浄し、上澄液と合せて Al_2O_3 のカラムを通過させた。溶出液を希塩酸、次に水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去して 26.8 g (83%) の 53 を得た。ベンゼン-ヘキサンから結晶化して、mp $78\sim 79^\circ\text{C}$ の無色針状晶を得た。(文献値³¹⁾ mp $72\sim 77^\circ\text{C}$)

2-Aza-2-benzoyl-7-bromobicyclo[3.3.1]nonan-8-one (54)

氷冷攪拌下、53 (3.29 g, 13.5 mmol) の 25 ml 酢酸溶液に pyridinium bromide perbromide (4.53 g, 14.2 mmol) を添加した後、一夜室温にて攪拌した。反応液に水を加えて AcOEt で抽出し、aq. NaHCO_3 、次に水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去して黄色油状の 54 を 4.24 g (97%) 得た。EtOH より結晶化して、mp $119\sim 121^\circ\text{C}$ の無色プリズム晶を得た。IR (Nujol): $1740, 1610\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$: 1.80~2.80 (7H, m), 3.40~4.00 (2H, m), 4.71 (1H, t, $J=2.5\text{ Hz}$, 1-H), 5.07 (1H, dd, $J=7, 10\text{ Hz}$, 7-H), 7.34 (5H, s, aromatic H). MS m/z : 321, 323 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$: C, 55.92; H, 5.01; N, 4.35.

Found: C, 56.00; H, 4.88; N, 4.48.

2'-Amino-2-benzoylthiazolo[5,4-g]morphan (55)

54 (3.70g, 11.0mmol) とチオ尿素 (0.91g, 12.0mmol) を 70ml の THF 中 4hr 加熱還流した後、反応液を濃縮した。残渣を希塩酸に溶かしてエーテル洗浄後、NaOH アルカリ性として CHCl_3 抽出し、水洗、乾燥、溶媒の留去によって無色泡状物として 1.20g (79%) の 55 を得た。IR: 3380, 1605 cm^{-1} . MS m/z : 299 (M^+).

55 の過塩素酸塩を MeOH から再結晶して、mp 237~238.5°C の無色プリズム晶を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 48.06; H, 4.54; N, 10.51.
Found : C, 48.06; H, 4.53; N, 10.38.

2-Benzoylthiazolo[5,4-g]morphan (56)

55 (3.59g, 12.0mmol) の 30ml 40% 硫酸溶液を -7°C に冷却攪拌下、 NaNO_2 (1.48g, 21.5mmol) の 6ml 水溶液を滴下し、更に 30min 冷却攪拌を続けた。20g の $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ と 50ml の水の懸濁物にジアゾ化溶液を加えて、0°C に 1hr 攪拌した後、不溶物をろ過して CHCl_3 でよく洗った。ろ液と洗液を合せて CHCl_3 層を分取し、水洗、乾燥後、 Al_2O_3 カラムを通過させた。溶出液の濃縮で得られた残渣を AcOEt から結晶化して、mp 152~153.5°C の淡黄色針状晶として、2.14g (63%) の 56 を得た。IR: 1615 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.60~4.75

(9H, m), 5.21 (3/2 H, m), 6.19 (1/2 H, m), 7.30~7.80 (5H, m, aromatic H), 8.60 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 284 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}N_2OS$: C, 67.58; H, 5.67; N, 9.85.

Found : C, 67.46; H, 5.74; N, 9.80.

2-Benzoyl-2'-chlorothiazolo[5,4-*b*]morphan (57)

55 (20.0g, 66.9mmol) を 100ml の 40% 硫酸に溶かし、 -12°C に冷却攪拌下、 NaNO_2 (5.53g, 80.2mmol) の 15ml 水溶液を滴下し、更に 2hr 冷却攪拌を続けた。このジアゾ化溶液を $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ と NaCl (各々 50g) の 100ml 水溶液に、氷冷攪拌下加えた後、更に 2hr 室温にて攪拌した。反応液を水で希釈して CHCl_3 抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣を SiO_2 カラムクロマトに付した。ベンゼン-AcOEt (9:1) 溶出部より黄色油状の 57 を 12.2g (57%) 得た。AcOEt-ヘキサンから結晶して、 $\text{mp } 110\sim 112^{\circ}\text{C}$ の淡黄色針状晶を得た。IR: 1615cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.50~3.40 (8H, m), 4.20~4.70 (1H, m), 5.07 (3/2 H, m), 6.00 (1/2 H, m), 7.46 (5H, m, aromatic H).

MS m/z : 318, 320 (M^+).

Anal. Calcd for $C_{16}H_{15}ClN_2OS$: C, 60.28; H, 4.74; N, 8.79.

Found : C, 60.27; H, 4.80; N, 8.83.

ベンゼン-AcOEt (7:3) 溶出部より黄色油状の 56 を 3.06g (16%) 得。AcOEt から結晶化して、 $\text{mp } 151\sim 153^{\circ}\text{C}$ の黄色針状

晶を得た。このものは IR と混融試験により 56 と同定された。

57 の加水素化分解反応

57 (318 mg, 1.0 mmol), triethylamin (120 mg, 1.2 mmol), 10% Pd-C (90 mg) と 25 ml EtOH の混合物を接触還元装置中で、常圧の水素と共に振盪した。触媒をろ過し、ろ液を濃縮後、残渣を CHCl_3 に溶かして水洗、乾燥して溶媒を留去した。得られた 255 mg (90%) の無色油状物は、IR と TLC の比較によって 56 と同定された。

2-Methylthiazolo[5,4-g]morphan (3a)

56 (4.57 g, 16.1 mmol) を 6 規定塩酸と EtOH (各々 40 ml) 中、16 hr 加熱還流後、EtOH を留去して得られた水溶液をエーテルで洗い、次に NaHCO_3 アルカリ性にして CHCl_3 で抽出した。抽出液は水洗、乾燥して溶媒を留去した後、得られた粗生成物をギ酸 (40 ml) と 35% ホルマリン (10 ml) と共に 3 hr 加熱還流した。反応液の濃縮で得られた残渣を水に溶かし、 NaHCO_3 アルカリ性にして CHCl_3 抽出、水洗、乾燥後、溶媒を留去すると淡黄色油状の 3a が 2.19 g (70%) 得られた。 $^1\text{H-NMR}$: 1.40~3.50 (9H, m), 2.25 (3H, s, N-Me), 4.03 (1H, t, $J=3\text{Hz}$, 1-H), 8.58 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 194 (33%,

M⁺), 150 (28%), 136 (100%), 96 (54%), 94 (29%).

3a の修酸塩を EtOH-エーテルから再結晶して. mp 187~191°C の無色針状晶を得た。

Anal. Calcd for C₁₂H₁₆N₂O₄S : C, 50.69 ; H, 5.67 ; N, 9.85.

Found : C, 50.52 ; H, 5.61 ; N, 9.69.

第3章第2節の実験

2-Benzoyl-2'-methoxythiazolo[5,4-g]morphan (58)

57 (17.3 g, 54.3 mmol) と NaOMe (3.0 g の Na と 200 ml の abs. MeOH から調製) の混合溶液をアルゴン気流中 17 hr 加熱還流した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶かしてエーテル抽出し、水洗、乾燥、溶媒を留去して黄色油状の 58 を、

14.6 g (86%) 得た。エーテル-ヘキサンから結晶化して mp 99~100°C の無色プリズム晶を得た。IR: 1610 cm⁻¹. ¹H-NMR: 1.40~3.50 (8H, m), 4.02 (3H, s, OMe), 4.20~4.70 (1H, m), 4.84 (2/3 H, m), 5.83 (1/3 H, m), 7.40~7.60 (5H, m, aromatic H). MS m/z : 314 (M⁺).

Anal. Calcd for C₁₇H₁₈N₂O₂S : C, 64.94 ; H, 5.77 ; N, 8.91.

Found : C, 64.79 ; H, 5.76 ; N, 8.99.

2-Benzoyl-2'-hydroxythiazolo[5,4-g]morphan (59)

58 (1.93 g, 6.15 mmol), BF_3 -etherate (10 ml) と 50 ml の abs. MeOH 溶液を 24 hr 室温に放置した。反応液を氷水に注加。 CHCl_3 抽出し、水洗、乾燥、溶媒を留去して得られる残渣を MeOH から結晶化して、mp 244~246°C の無色針状晶として 0.92 g (50%) の 59 を得た。 IR (Nujol): 3140, 3060, 1680, 1605 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.50~3.60 (9H, m), 5.35 (1H, m, $W_H = 9\text{Hz}$, 1-H), 7.34 (5H, s, aromatic H), 10.06 (1H, br s, D_2O 消失). MS m/z : 300 (M^+).
Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 63.98; H, 5.37; N, 9.33.
Found : C, 64.02; H, 5.31; N, 9.25.

2-Ethoxycarbonyl-2'-hydroxythiazolo[5,4-g]morphan (61)

58 (7.01 g, 22.3 mmol), 6 規定塩酸 (100 ml) と 40 ml の MeOH の混合物を 20 hr 加熱還流後、MeOH を留去して得られる水溶液をエーテルで洗浄し、次に蒸発乾固した。この残渣に 10 g の Na_2CO_3 と 50 ml の水を加えて氷冷攪拌下、 ClCO_2Et (10 ml) の 30 ml CHCl_3 溶液を滴下し、更に 2 hr 室温で攪拌した。反応液を塩酸酸性にして CHCl_3 抽出し、水洗、乾燥して溶媒を留去した。残液はアルゴン気流中 NaOEt (5.5 g の Na と 200 ml の abs. EtOH より調製) と共に室温に一夜放置後、溶媒を留去し、氷水を加えて塩酸酸性にして CHCl_3 で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒を留

去した後、アセトンから結晶化することによって、mp 214~219°Cの淡黄色針状晶として 2.07g (35%)の 6l を得た。

IR (Nujol): 3250, 3120, 1680, 1640 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 : CD_3OD =20:1): 1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 1.60~3.60 (9H, m), 4.18 (2H, q, $J=7\text{Hz}$, OCH_2CH_3), 4.67 (1H, dd, $J=7, 2\text{Hz}$, 1-H). MS m/z : 268 (M^+).

2'-Hydroxy-2-methylthiazolo [5,4-g]morphan (3k)

6l (2.04g, 7.6mmol) の 250 ml 乾燥 THF 溶液に LiAlH_4 (1.00g, 26.3mmol) を少量ずつ添加した後、3hr 加熱還流した。反応液を水で処理して生ずる沈殿をろ過し、ろ液を乾燥後溶媒を留去し、残液を SiO_2 カラムクロマトに付した。

CHCl_3 -MeOH (9:1) 溶出部より 0.97g (61%) の 3k を得、AcOEt から結晶化して、mp 181~184°C の無色針状晶を得た。IR (Nujol): 3150, 3050, 2770, 2640, 1680, 1655 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 2.43 (3H, s, N-Me), 9.71 (1H, br s, D_2O 消失), MS m/z : 210 (27%, M^+), 209 (44%, M^+-H), 122 (39%), 96 (80%), 59 (100%).

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$: C, 57.11; H, 6.71; N, 13.32.

Found : C, 56.97; H, 6.67; N, 13.42.

第4章第1節の実験

13-Ethoxycarbonyl-1,4,8,11-tetraoxadispiro[4.1.4.3]tetradecane (64)

63 (10.5 g, 49 mmol), ethylene glycol (7.3 g, 118 mmol), TsOH (0.5 g) と 180 ml ベンゼンの混合物を 18 hr 加熱還流し、Dean-Stark 管を使用して共沸的に脱水した。反応液を aq. NaHCO_3 及び水で洗浄し、乾燥後溶媒を留去した。残渣をエーテル-ヘキサンから結晶化し、mp $73\sim 75^\circ\text{C}$ の無色粉末として 12.8 g (96%) の 64 を得た。IR: 1750 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.25 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$, OCH_2CH_3), 1.50~3.10 (7H, m), 3.90~4.40 (10H, m). MS m/z : 272 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 57.34; H, 7.40.

Found : C, 57.32; H, 7.27.

13-Tosyloxymethyl-1,4,8,11-tetraoxadispiro[4.1.4.3]tetradecane (66)

64 (20.0 g, 74 mmol) の 100 ml 乾燥エーテル溶液を LiAlH_4 (4.3 g, 114 mmol) の 520 ml 乾燥エーテル懸濁液に、室温攪拌下、滴下した後、1 hr 加熱還流した。反応液をロッシェル塩水溶液で処理して不溶物をろ過し、 CHCl_3 でよく洗った。ろ液と洗液を合せて、溶媒を留去し無色油状物として 16.8 g の 65 を得た。IR: 3480 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.00~2.20 (7H, m), 1.79 (1H, s, D_2O 消失, -OH), 3.53 (2H, d, $J=6\text{ Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.95

(8H, m). MS m/z : 230 (M^+).

粗生成物 (65) の 40 ml 乾燥ピリジン溶液を、氷冷攪拌下、TsCl (18.6 g, 98 mmol) の 40 ml 乾燥ピリジン溶液に滴下し、室温にて一夜放置した。反応液を濃縮後、氷水を加えて希塩酸で中和し pH 3.8 に調節して CHCl_3 抽出、水洗、乾燥、溶媒を留去した。残渣をベンゼン-ヘキサンから結晶化させ、mp $108 \sim 109.5^\circ\text{C}$ の無色板状晶として 23.3 g (83%) の 66 を得た。IR: $1370, 1180 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$: 1.05 ~ 2.20 (7H, m), 2.47 (3H, s, aromatic Me), 3.80 ~ 4.10 (10H, m), 7.38 and 7.83 (each 2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, aromatic H).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{S}$: C, 56.24 ; H, 6.29.

Found : C, 55.97 ; H, 6.20.

13-Cyanomethyl-1,4,8,11-tetraoxadispiro [4.1.4.3]tetradecane (67)

66 (150 g, 0.39 mol) と NaCN (30 g, 0.61 mol) を 700 ml の methyl cellosolve 中、アルゴン気流下 3 hr 加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣を CHCl_3 に溶かして水洗、乾燥後、 SiO_2 カラムを通過させた。溶出液から得られた無色油状物をベンゼン-ヘキサンから結晶化し、mp $123 \sim 124^\circ\text{C}$ の無色板状晶として 82.3 g (88%) の 67 を得た。 $^1\text{H-NMR}$: 1.20 ~ 2.60 (9H, m), 3.94 (8H, m). MS m/z : 239 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 60.24 ; H, 7.16 ; N, 5.85.

Found : C, 60.36 ; H, 7.21 ; N, 5.88.

2-Bromo-5-cyanomethyl-1,3-cyclohexanedione (68)

67 (75.0 g, 0.31 mol) を 400 ml の 50% 酢酸水溶液中、60°C に 18 hr 加熱した後、氷冷攪拌下、Br₂ (50.2 g, 0.31 mol) の 50 ml 酢酸溶液を滴下し、更に 15 min 冷却攪拌を続けた。反応液を濃縮し、水で希釈して生ずる白色沈殿をろ取し、含水 MeOH から結晶化し、mp 177~178.5°C の無色微細プリズム晶として 61.0 g (85%) の 68 を得た。IR (Nujol): 2220, 1660, 1595 cm⁻¹. MS m/z: 229, 231 (M⁺).

Anal. Calcd for C₈H₈BrNO₂: C, 41.77; H, 3.51; N, 6.09.

Found : C, 41.76; H, 3.22; N, 5.91.

第4章第2節の実験

2-Amino-5-cyanomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-7-oxobenzothiazole (69)

68 (40.4 g, 0.18 mol), テオ尿素 (14.7 g, 0.19 mol) と 400 ml のピリジンの混合物を 16 hr 室温にて攪拌後、アルゴン気流中更に 1 hr 加熱還流した。まだ熱い反応液に熱湯 400 ml を加えて放冷し、析出物をろ取すると、mp 253~255°C の黄褐色針状晶として 17.4 g の 69 が得られた。ろ液を濃縮し、残渣を水ですすいだ後、ろ過して得られる沈殿を希塩酸に溶解して不溶物をろ去した。ろ液を NaOH アルカリ性にして生ずる沈殿をろ取し、mp 252~254°C の黄色粉末とし

て、更に14.0gの生成物を得、69の合計収率は31.4g (86%)
に上昇した。MeOHから再結晶して、mp 253~255°Cの淡黄
色針状晶を得た。IR (Nujol): 3380, 3270, 2220, 1630 cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.40~3.00 (7H, m), 8.20 (2H, s, D_2O 消失,
- NH_2). MS m/z : 207 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$: C, 52.16; H, 4.38; N, 20.28.

Found : C, 52.19; H, 4.22; N, 20.46.

2-Chloro-5-cyanomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-7-oxobenzothiazole (70)

69 (10.0g, 48.4 mmol)を50%硫酸と濃塩酸(各々50ml)の混
液に溶かし、-12°Cに冷却攪拌下、 NaNO_2 (3.67g, 53.2 mmol)
の10ml水溶液を滴下し、更に同じ温度で1hr攪拌した。
 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ とNaCl(各々30g)の80ml水溶液を氷冷し、激
しく攪拌しつつ先のジアゾ化溶液を加えた後、更に室温
にて1hr攪拌した。反応液を(CHCl_3 抽出し、水洗、乾燥、
溶媒を留去して、黄色固体状の70を8.83g (81%)得た。

EtOHから再結晶して、mp 92~93°Cの無色針状晶を得た。

IR (Nujol): 2220, 1660 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 2.50~3.60 (7H, m).

MS m/z : 226, 228 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$: C, 47.69; H, 3.11; N, 12.36.

Found : C, 47.76; H, 3.10; N, 12.25.

5-Cyanomethyl-4,5,6,7-tetrahydro-7-oxobenzothiazole (71)

70 (2.87g, 12.7mmol), triethylamine (2.0ml, 14.5mmol), 10% Pd-C (280mg) と 50ml の EtOH の混合物をガスビュレット型常圧水添装置に入れ、70の結晶を溶かすため、70℃の湯浴上で加熱しながら、常圧の水素と共に激しく攪拌して還元した。触媒をろ過してろ液を濃縮し、残渣を CHCl_3 に溶かして水洗、乾燥し、 SiO_2 カラムを通過させた。溶出液を濃縮後、生成物を MeOH から結晶化し、mp 144~145℃ の無色板状晶として 2.13g (88%) の 71 を得た。IR: 2225, 1675 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 2.50~3.60 (7H, m), 9.04 (1H, s, 2-H). MS m/z : 192 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$: C, 56.23; H, 4.19; N, 14.57.

Found : C, 56.44; H, 4.20; N, 14.55.

5-Cyanomethyl-4,5-dihydrobenzothiazole (72)

71 (9.36g, 48.8mmol) の 70ml EtOH 溶液に NaBH_4 (1.52g, 39.9mmol) を添加して 20hr 室温にて攪拌した。反応液を水で希釈して希塩酸で過剰の試薬を分解した後、 NaHCO_3 アルカリ性にして CHCl_3 抽出。飽和食塩水で洗浄、乾燥して溶媒を留去し、淡黄色油状の 72 を 9.46g (定量的) 得た。IR: 3600, 3350, 2225 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.10~3.20 (7H, m), 4.99 (1H, dd, $J=6, 9\text{Hz}$, 7-H), 5.05 (1H, br s, D_2O 消失, -OH),

8.67 (1H, s, 2-H). MS m/z : 194 (M^+).

粗生成物 (72), TsOH (0.7g) と 350 ml のトルエンの混合物を 2 日間、煮沸還流し、Dean-Stark 管を用いて共沸的に脱水した。反応液を aq. NaHCO_3 及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮することによって淡黄色油状の 73 を 7.47g (87%) 得た。IR: 2225 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$; 2.40~3.50 (5H, m), 5.90 (1H, m, 6-H), 6.62 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$, 7-H), 8.57 (1H, s, 2-H). High-resolution MS m/z Calcd for $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{S}$: 176. 0408 (M^+).
Found : 176. 0405 (M^+).

第4章第3節の実験

2-(4,5-Dihydro-5-benzothiazolyl)-N-(p-methoxybenzyloxycarbonyl)ethylamine (75)

LiAlH_4 (4.00g, 105 mmol) の 400 ml エーテル懸濁液に、73 (9.78g 55.6 mmol) の 50 ml 乾燥 THF 溶液を、アルゴン気流中室温で攪拌下滴下し、更に 4hr 室温にて攪拌した。反応液をロッシェル塩水溶液で処理して CHCl_3 抽出、飽和食塩水で洗浄、乾燥、溶媒の留去により赤色油状の 74 を 6.54g (65%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$: 1.39 (2H, br s, D_2O 消失, $-\text{NH}_2$), 1.55~1.90 (2H, m), 2.70~3.00 (5H, m), 5.85 (1H, dd, $J=3, 10\text{ Hz}$, 6-H), 6.47 (1H, dd, $J=1.5, 10\text{ Hz}$, 7-H), 8.54 (1H, s, 2-H).

粗生成物 (74) の 200 ml CHCl_3 溶液に、室温攪拌下、

p-methoxybenzyl S-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl) thiocarbonate (11.0 g, 36.2 mmol) を添加し、更に 4hr 攪拌を続けた。反応液を aq. NaHCO_3 及び水で洗浄し、乾燥して溶媒を留去し、残液を SiO_2 カラムクロマトに付した。AcOEt-ヘキサン (4:6) 溶出部をエーテル-ヘキサンから結晶化し、mp $74\sim 75^\circ\text{C}$ の無色針状晶として 8.95 g (72%) の **75** を得た。IR: $3460, 1715\text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H-NMR}$: 1.69 (2H, m), 2.70~3.40 (5H, m), 3.80 (3H, s, PhOMe), 4.75 (1H, br s, D_2O 消失, $-\text{NH}$), 5.03 (2H, s, OCH_2Ph), 5.84 (1H, dd, $J=3.5, 10\text{ Hz}$, 6-H), 6.47 (1H, dd, $J=1.5, 10\text{ Hz}$, 7-H), 6.85 and 7.27 (each 2H, d, $J=9\text{ Hz}$, aromatic H), 8.54 (1H, s, 2-H). MS m/z : 344 (M^+).

Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: C, 62.77; H, 5.85; N, 8.13.
Found : C, 62.63; H, 5.85; N, 8.05.

75 の selenocycloamination

75 (729 mg, 2.1 mmol) と $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$ (562 mg, 2.5 mmol) の 20 ml 乾燥 CH_2Cl_2 溶液に、氷冷攪拌下、phenylselenenyl chloride (456 mg, 2.4 mmol) の 10 ml 乾燥 CH_2Cl_2 溶液を滴下し、更に 20hr 室温にて攪拌した。反応液を aq. NaHCO_3 及び水で洗浄、乾燥して溶媒を留去し、残液を SiO_2 カラムクロマトに付した。AcOEt-ヘキサン (4:6) 溶出部より無色油状物として 467 mg (44%) の **76** を得た。IR: 1685 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$

(50°C): 1.70~2.00 (2H, m), 2.40~2.96 (3H, m), 3.45 (1H, dd, $J=6.5, 18\text{ Hz}$), 3.69 (1H, t, $J=3\text{ Hz}$, 9-H), 3.81 (3H, s, PhOMe), 3.81~4.00 (1H, m), 5.06 (2H, s, OCH_2Ph), 5.71 (1H, br s, $W_H = 8.6\text{ Hz}$, 1-H), 6.80~7.60 (9H, m, aromatic H), 8.70 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 500 (M^+).

AcOEt-ヘキサン(1:1)溶出部より無色油状物として 516 mg (46%) の 78 を得た。IR: 3455, 1715 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.70~3.60 (8H, m), 3.29 (3H, s, 7-OMe), 3.79 (3H, s, PhOMe), 4.59 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$, 7-H), 4.88 (1H, br s, -NH), 5.03 (2H, s, OCH_2Ph), 6.80~7.70 (9H, m, aromatic H), 8.73 (1H, s, 2-H). MS m/z : 532 (M^+).

76 の脱ゼレン反応

76 (4.58 g, 9.2 mmol) と triphenyltin hydride (12.8 g, 36.5 mmol) を 30 ml の乾燥トルエン中、アルゴン気流下 4 hr 加熱還流後、反応液を直接 SiO_2 カラムクロマトに付した。AcOEt-ヘキサン(1:1)溶出部より得られる生成物を、更にもう一度 Al_2O_3 カラムを通過させて CHCl_3 で溶出した。溶出液を集めて溶媒を留去し、無色油状物として 3.13 g (定量的) の 77 を得た。IR: 1680 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$: 1.30~4.10 (9H, m), 3.73 (3H, s, PhOMe), 5.05 (2H, s, OCH_2Ph), 5.48 (1H, br s, $W_H = 9.5\text{ Hz}$, 1-H), 6.83 and 7.24 (each 2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$, aromatic H), 8.56 (1H, s, 2'-H).

High-resolution MS m/z Calcd for $C_{18}H_{20}N_2O_3S$: 344.1193 (M^+).
Found : 344.1167 (M^+).

78 の脱ゼレン反応

78 (251 mg, 0.5 mmol), triphenyltin hydride (1.54 g, 4.4 mmol) と 10 ml の乾燥トルエンの混合物を. 76 の脱ゼレン反応と同様に操作して. 無色油状の 79 を 178 mg (定量的) 得た. IR: 3455, 1715 cm^{-1} . 1H -NMR: 1.40~1.90 (3H, m), 2.00~3.50 (6H, m), 3.39 (3H, s, 7-OMe), 3.76 (3H, s, PhOMe), 4.44 (1H, t, $J=3$ Hz, 7-H), 5.01 (2H, s, OCH_2 Ph), 5.23 (1H, br s, -NH), 6.85 and 7.25 (each 2H, d, $J=8.5$ Hz, aromatic H), 8.66 (1H, s, 2-H).

High-resolution MS m/z Calcd for $C_{19}H_{24}N_2O_4S$: 376.1455 (M^+).
Found : 376.1450 (M^+).

75 の selenocycloamination (MeOH を除去した精製 CH_2Cl_2 を溶媒として使用)

CH_2Cl_2 を濃硫酸で洗浄後. 無水 K_2CO_3 を添加して蒸留して精製した.

75 (1.0 g, 2.9 mmol) と CF_3CO_2Ag (0.78 g, 3.5 mmol) の 15 ml 精製 CH_2Cl_2 溶液に. 氷冷攪拌下. phenylselenenyl chloride (0.63 g, 3.2 mmol) の 10 ml 精製 CH_2Cl_2 溶液を滴下し. 更に 15 hr 室温にて攪拌した. 反応液を aq. $NaHCO_3$ 及び水で洗浄. 乾燥.

溶媒を留去して、残液を SiO_2 カラムクロマトに付した。
 AcOEt -ヘキサン(1:1) 溶出部より無色油状物を 1.33g (91%) 得。IR、 $^1\text{H-NMR}$ の比較により 76 と同定した。

2-Methylthiazolo[4,5-*g*]morphan (4)

LiAlH_4 (0.95g, 25.0mmol) の 80 ml 乾燥 THF 懸濁物に 77 (3.13g, 9.1mmol) の 40 ml 乾燥 THF 溶液を室温にて滴下した後、アルゴン気流中 3hr 加熱還流した。反応液をロッシェル塩水溶液で処理した後、 CHCl_3 抽出し水洗して溶媒を留去した。残渣を希塩酸に溶かして CHCl_3 で洗浄した後、 NaOH アルカリ性にして CHCl_3 抽出し、水洗、乾燥して溶媒を留去し、淡赤色油状の 4 を 1.48g (84%) 得た。 $^1\text{H-NMR}$: 1.40~3.30 (9H, m), 2.22 (3H, s, N-Me), 3.97 (1H, t, $J=3\text{Hz}$, 1-H), 8.67 (1H, s, 2'-H). MS m/z : 194 (81%, M^+), 165 (24%), 150 (41%), 136 (100%), 96 (49%).

4 の塩酸塩を EtOH から再結晶し、 $\text{mp } 245\sim 246^\circ\text{C (dec.)}$ の淡黄色粉末を得た。

Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$: C, 44.95; H, 6.04; N, 10.48.
Found : C, 44.91; H, 5.94; N, 10.28.

- 1) R. Grewe, *Naturwissenschaften*, 33, 333 (1946); R. Grewe and A. Mondon, *Chem. Ber.*, 81, 279 (1948).
- 2) E.L. May and E.M. Fry, *J. Org. Chem.*, 22, 1366 (1957).
- 3) E.L. May and L.J. Sargent in "Analgetics," ed. by G. de Stevens, Academic Press, New York, N.Y., 1965, Chapter IV.
- 4) S. Archer, N.F. Albertson, L.S. Harris, A.K. Pierson and J.G. Bird, *J. Med. Chem.*, 7, 123 (1964).
- 5) A.H. Beckett and A.F. Casy, *J. Pharm. Pharmacol.*, 6, 986 (1954).
- 6) K.E. Opheim and B.M. Cox, *J. Med. Chem.*, 19, 857 (1976).
- 7) D.C. Palmer and M.J. Strauss, *Chem. Rev.*, 77, 1 (1977).
- 8) S. Shiotani, T. Kometani, Y. Iitaka and A. Itai, *J. Med. Chem.*, 21, 153 (1978).
- 9) O.J. Braenden, N.B. Eddy and H. Halbach, *Bull. World Health Organ.*, 13, 937 (1955); P.S. Portoghese, *J. Med. Chem.*, 8, 609 (1965).
- 10) M.P. Wentland, N.F. Albertson and A.K. Pierson, *J. Med. Chem.*, 23, 71 (1980).
- 11) 堀 幹夫, 今井 英治, 鈴木 吉成, 河村 典広, 伴 正敏, 藤村 一, 野崎 正勝,
オ5回反応と合成の進歩シンポジウム, 講演要旨集, p6 (1978).
- 12) a) D. Kishore, P.K. Khandelwal and B.C. Joshi, *Arch. Sci.*, 27, 39 (1974).
b) J. Adachi, K. Nomura, K. Shiraki and K. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 658 (1974).
c) J. Adachi, K. Nomura and K. Mitsuhashi, *ibid.*, 24, 85 (1976).
d) J. Adachi, K. Nomura, S. Yamamoto and K. Mitsuhashi, *ibid.*, 24, 2876 (1976).
- 13) a) T.A. Montzka and J.D. Matiskella, *J. Heterocycl. Chem.*, 11, 853 (1974).
b) M. Alvarez, J. Bosch and J. Canals, *An. Quim.*, 71, 807 (1975).
c) J. Bosch, R. Granados and F. Lopez, *J. Heterocycl. Chem.*, 12, 651 (1975).
d) M. Ban, Y. Baba, K. Miura, Y. Kondo, K. Suzuki and M. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, 24, 1679 (1976).
e) M. Alvarez, J. Bosch, R. Granados and F. Lopez, *J. Heterocycl. Chem.*, 15, 193 (1978).
- 14) G. Kavadias, S. Velkof and B. Belleau, *Can. J. Chem.*, 57, 1852 (1979); Idem, *ibid.*, 57, 1861 (1979).
- 15) R. Bucourt, Y. Pietrasanta, B. Pucci, J.C. Roussierou and M. Vignau, *Tetrahedron*, 31, 3041 (1975).
- 16) H. Stetter and E. Klauke, *Chem. Ber.*, 86, 513 (1953).
- 17) K. Ganapathi and A. Venkataraman, *Proc. Ind. Acad. Sci.*, 22A, 362 (1945).
- 18) H.H. Hodgson, *J. Soc. Dyers Colourists*, 42, 365 (1926); H.H. Hodgson, S. Birtwell and J. Walker, *J. Chem. Soc.*, 1941, 770.

- 19) S. Saito and E.L. May, *J. Org. Chem.*, 27, 1087 (1962); C.F. Chignell and E.L. May, *J. Med. Chem.*, 8, 385 (1965).
- 20) I. Monkovic, T.T. Conway, H. Wong, Y.G. Perron, I.J. Pachter and B. Belleau, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 7910 (1973).
- 21) S. Shiotani, T. Kometani, O. Futsukaichi and K. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 25, 1106 (1977).
- 22) a) G.R. Ensor and W. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 1956, 4068 .
b) J. Champagne, H. Favre, D. Vocelle and M.I. Zbikowski, *Can. J. Chem.*, 42, 212 (1964).
- 23) A.D. Campbell, C.L. Carter and S.N. Slater, *J. Chem. Soc.*, 1948, 1741.
- 24) G. Verrin in "Thiazole and Its Derivatives" ed. by J.V. Metzger, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1979, Chapter II.
- 25) C. Liebermann and A. Lange, *Chem. Ber.*, 12, 1588 (1879); W.J. Doran and H.A. Shonle, *J. Org. Chem.*, 3, 193 (1938); E.R.H. Jones, F.A. Robinson and M.N. Strachan, *J. Chem. Soc.*, 1946, 91.
- 26) K.M. Murav'eva and M.N. Shchukina, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 126, 1274 (1959) [*C. A.*, 54, 498 (1960)]; Idem, *Zh. Obshch. Khim.*, 30, 2327 (1960) [*C. A.*, 55, 9376 (1961)]; Idem, *ibid.*, 30, 2334 (1960) [*C. A.*, 55, 9376 (1961)].
- 27) W. Nagata, S. Hirai, K. Kawata and T. Okumura, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5046 (1967).
- 28) R.M. Allen and G.W. Kirby, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 363.
- 29) P. Main, M.M. Woolfson, L. Lessinger, G. Germain and J.P. Declercq, MULTAN 74; A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data. Univ. of York, England, and Louvain-la-Neuve, Belgium (1974). The ORTEP drawings; C.K. Johnson, ORTEP. Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Tennessee (1965).
- 30) L.J. Dolby and S.J. Nelson, *J. Org. Chem.*, 38, 2882 (1973).
- 31) J. Adachi, K. Nomura, K. Shiraki and K. Mitsuhashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 658 (1974).
- 32) D.F. DeTar in "Organic Reactions," Vol. 9, ed. by R. Adams, A.H. Blatt, A.C. Cope, D.Y. Curtin, F.C. McGrew and C. Niemann, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1957, Chapter VII.
- 33) C. Roussel, M. Chanon and R. Barone in "Thiazole and Its Derivatives," ed. by J.V. Metzger, John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y., 1979, Chapter VII.
- 34) E.E. van Tamelen and G.T. Hildahl, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 4405 (1956).
- 35) H.H. Hodgson, *J. Soc. Dyers Colourists*, 42, 367 (1926); H.H. Hodgson, *Chem. Rev.*, 40, 251 (1947).

- 36) D.L.J. Clive, C.K. Wong, W.A. Kiel and S.M. Menchen, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 379 (1978).
- 37) T. Nagasawa, K. Kuroiwa, K. Narita and Y. Isowa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, 1269 (1973).
- 38) D.L.J. Clive, G. Chittattu and C.K. Wong, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 41 (1978).
- 39) D.L.J. Clive, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 100 (1974).
- 40) J. Adachi, K. Nomura and K. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., 24, 85 (1976).
- 41) H. Inoue, T. Oh-ishi and E.L. May, J. Med. Chem., 18, 787 (1975).
- 42) Y. Terui, K. Tori, S. Maeda and Y.K. Sawa, Tetrahedron Lett., 2853 (1975).
- 43) F.I. Carroll, C.G. Moreland, G.A. Brine and J.A. Kepler, J. Org. Chem., 41, 996 (1976).
- 44) a) J. Bosch, D. Mauleon and R. Granados, J. Heterocycl. Chem., 17, 1061 (1980).
b) J. Bosch, D. Mauleon, F. Boncompte and R. Granados, *ibid.*, 18, 263 (1981).
- 45) a) J. Bosch and J. Bonjoch, Heterocycles, 14, 505 (1980).
b) J. Bosch, J. Bonjoch and I. Serret, *ibid.*, 14, 1983 (1980).
c) J. Bonjoch, N. Casamitjana and J. Bosch, Tetrahedron, 38, 2883 (1982).