

Aminoethylation (第2報¹⁾) *meso-cis*-Cyclohexenimine およびその誘導体と
Diethyl Malonate との反応 *trans*-Octahydroindole の合成

小嶋正治,²⁾ 富岡幸彦^{2a)}

九州大学薬学部²⁾

Aminoethylation. II.¹⁾ Reactions of *meso-cis*-Cyclohexenimine and Its Derivative
with Diethyl Malonate. Synthesis of *trans*-Octahydroindole

MASAHARU KOJIMA²⁾ and YUKIHIKO TOMIOKA^{2a)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University²⁾

(Received February 12, 1975)

meso-cis-Cyclohexenimine (Ia) or *N*-benzylsulfonyl-*meso-cis*-cyclohexenimine (Ib) reacted with sodium ethyl malonate in ethanol or diethyl carbonate to afford 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-*trans*-octahydroindole (IIa) or *N*-benzylsulfonyl-2-oxo-3-ethoxycarbonyl-*trans*-octahydroindole (IIa). Reduction of octahydro-2-oxoindole (IV), which was obtained after hydrolysis and decarboxylation of IIa, with LiAlH₄ gave *trans*-octahydroindole (V).

塩基性 aziridine 誘導体は種々の活性メチレンとアルカリ触媒下反応することが Stamm³⁾ により見いだされたが、小嶋⁴⁾ は aziridine を活性化するために *N*-*p*-tolylsulfonyl-あるいは *N*-benzylsulfonyl 誘導体にし diethyl malonate あるいは ethyl acetoacetate 等の活性メチレンと反応させて、それぞれ 1-*p*-tolylsulfonyl (or benzylsulfonyl)-3-ethoxycarbonyl-2-pyrrolidinone, 1-*p*-tolylsulfonyl (or benzylsulfonyl)-3-acetyl-2-pyrrolidinone が生成することを見いだした。この反応において aziridine を cyclohexenimine に拡張すれば perhydroindole 誘導体が得られることになる。Aziridine と活性メチレンの反応では aziridine の N を alkyl で保護した塩基性 aziridine か、あるいは acyl, sulfonyl 等で保護した活性化 aziridine を使用することが一般的

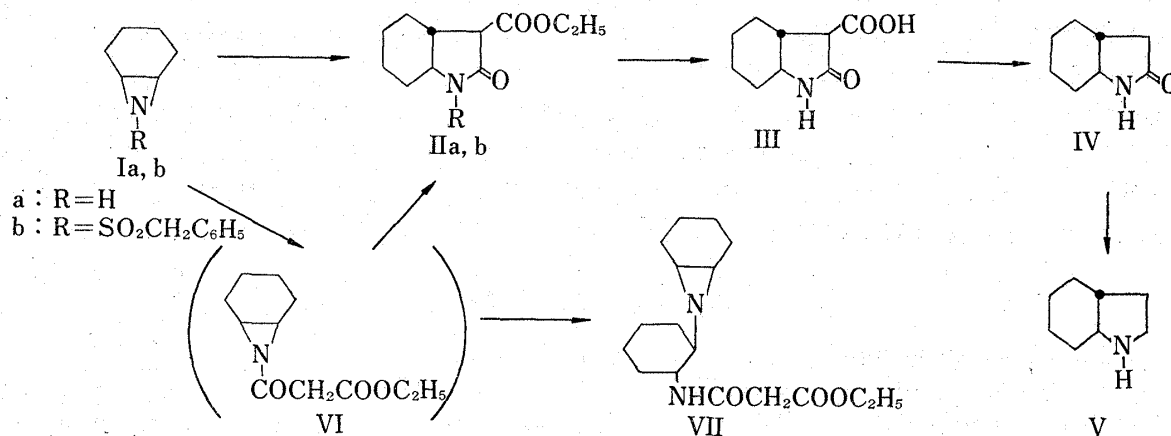


Chart 1

1) 日本薬学会第91年会, 福岡, 1971年4月.

2) Location: 3-1-1 Maedashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan; a) Present address: 11 Nanakuma, Nishi-ku, Fukuoka, 815, Japan.

3) H. Stamm, *Angew. Chem.*, **74**, 694 (1962); *idem, ibid.*, **77**, 546 (1965); *idem, Chem. Ber.*, **99**, 2556 (1966); *idem, Arch. Pharm.*, **299**, 965 (1966); *idem, Ann. Chem.*, **76**, 121 (1968); *idem, Arch. Pharm.*, **302**, 253 (1969).

4) 小嶋正治, 川北武志, 工藤恵子, 薬誌, **92**, 465 (1972).

であり、N を保護しない aziridine 自身と活性メチレンとの反応例は過去に見られない。著者らは *meso-cis*-cyclohexenimine (Ia) が比較的安定であることに注目し、まず Ia と diethyl malonate との反応を検討した。

Ia を Na 触媒下 diethyl malonate と ethanol 中で加熱還流すると 32.6% の収率で 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-*trans*-octahydroindole (IIa) (mp 124—125°) が生成するとともに、DL-*trans*-2-ethoxycarbonyl-acetamido-1-cyclohexeniminocyclohexane (VII) (mp 182—183°) が少量得られた。IIa の構造は元素分析値および質量スペクトル (MS) からその分子式が $C_{11}H_{17}O_3N$ であり、赤外吸収 (IR) スペクトルで 3254, 3152 cm^{-1} に lactam amine, 1746 cm^{-1} に ethoxycarbonyl および 1713 cm^{-1} に lactam carbonyl の吸収が認められることから決定された。また VII の構造は元素分析値からその分子式が $C_{19}H_{28}O_3N_2$ であり、IR スペクトルで 3410, 3200 cm^{-1} に amine, 1755 cm^{-1} に ethoxycarbonyl および 1648, 1598 cm^{-1} に amido の吸収が認められることから決定された。VII の生成はまず Ia と diethyl malonate が反応して N-ethoxycarbonyl-acetyl-*cis*-cyclohexenimine (VI) が生成し、これと Ia がさらに反応して生成するものと推察される。このことは Ia と diethyl malonate を ethanol 中加熱すると VII のみが 3.9% の収率で得られることから支持される。これに類似の反応として *meso-cis*-benzoylcyclohexenimine と *meso-cis*-cyclohexenimine とから DL-*trans*-2-benzamido-1-cyclohexeniminocyclohexane が生成することが知られている。⁵⁾ 前述のごとく aziridine 自身と活性メチレンとの反応で開環生成体が得られる報告は過去においてなく、Stamm の aminoethylation は aziridine の N をアルキル基で保護して成功したものである。Ia が塩基性触媒下 diethyl malonate と反応して IIa を生成する際に VII が副生することを考えると、この反応において中間体としてまず活性化 aziridine である VI が生成し、VI が分子内で開環、環拡大をして IIa を生成する経路の方が Ia に diethyl malonate の carbanion が攻撃して開環後、lactam 環を形成する経路よりもより合理的と思われる。

つぎに Ia に benzylsulfonyl 基を導入して活性化させた Ib を用い、Na 触媒下 diethyl malonate と ethanol 中で加熱すると 1-benzylsulfonyl-2-oxo-3-ethoxycarbonyl-*trans*-octahydroindole (IIb) (mp 113—114°) を 33.4% の収率で得た。溶媒として diethyl carbonate を用いると反応時間は短縮され IIb の収率も 86.7% に改善された。IIb を Raney Ni ω -4 で ethanol 中、室温で処理すると IIa を 80.8% の収率で得る。この研究の実験条件における aziridine の開環は求核置換反応機構で進行するのが一般的⁶⁾ であるので IIa および IIb の ring juncture は *trans* 配位と指摘できる。IIa を 10% NaOH で ester を加水分解しカルボン酸 (III) とし、ついで加熱脱炭酸すると mp 82—83° の *trans*-octahydro-2-oxoindole (IV) を得る。IV は Booth ら⁷⁾ が 2-allylcyclohexanone oxime を $LiAlH_4$ で還元して得た *cis* および *trans* アミノ体の混合物を benzoyl 化後再結をくり返して分離した後、得られた *trans*-1-allyl-2-benzamidocyclohexane をさらに 5 行程をへて合成した *trans*-octahydro-2-oxoindole と融点が一致している。IV を $LiAlH_4$ で還元すると *trans*-octahydroindole (V) (picrate: mp 150—151°) を得る。一般に perhydroindole を合成するには接触還元による方法があるが Willstätter ら⁸⁾ は白金触媒で、Adkins ら⁹⁾ は Raney Ni でいずれも *cis* 配位の octahydroindole を得ている。*trans* 配位の perhydroindole を得る Booth ら⁷⁾ の方法は工程が長く、著者らの方法の方が工程も短くまた収率がよい。3 位の ethoxycarbonyl 基の配位については別報でのべる。

実 験 の 部¹⁰⁾

meso-cis-Cyclohexenimine⁵⁾ (Ia) bp 60—62° (35 mm), mp 20°.

N-Benzylsulfonyl-*meso-cis*-cyclohexenimine (Ib) i) DL-*trans*-2-Aminocyclohexanol 4.662 g を pyridine 20 ml に溶解し、benzylsulfonyl chloride 15.5 g を攪拌下 0° で滴下して加え、さらに 0° で 30 min 攪拌。

5) T. Taguchi, M. Kojima, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4318 (1959).

6) P.E. Fanta, E.N. Walsh, *J. Org. Chem.*, **30**, 3574 (1965); P.E. Fanta, R.J. Smat, J.R. Krikau, *J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 419 (1968); T.A. Foglia, L.M. Gregory, G. Maerker, *J. Org. Chem.*, **35**, 3779 (1970).

7) H. Booth, F.E. King, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 2691.

8) R. Willstätter, D. Jacquet, *Chem. Ber.*, **51**, 777 (1918); R. Willstätter, *Chem. Ber.* **58**, 385 (1925).

9) H. Adkins, H.L. Coonradt, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1563 (1941).

10) 融点はすべて未補正。

H₂O 500 ml を加えさらに適量の ether を加える。不溶の結晶をろ取。MeOH 100 ml で洗う。N-Benzylsulfonyl-*trans*-2-aminocyclohexyl benzylsulfonate 6.625 g (38.1%), mp 170° を得。Acetone-EtOH より再結晶して無色板状晶。mp 170°。Anal. Calcd. C₂₀H₂₅O₅NS₂: C, 56.71; H, 5.94; N, 3.30. Found: C, 56.88; H, 6.06; N, 3.42. 上記 N,O-dibenzylsulfonate 3.9 g に 5N NaOH 水溶液 25 ml を加え 10 min 水浴上加熱。放冷後、エーテルで抽出し、エーテル層を水洗。乾燥 (Na₂SO₄) 後、溶媒を留去。2.3 g (99%) の結晶を得。mp 75—76°。Ether-pet.ether より再結晶して無色板状晶。mp 75—76°。Anal. Calcd. C₁₃H₁₇O₂NS: C, 62.12; H, 6.80; N, 5.57. Found: C, 62.30; H, 6.77; N, 5.66.

ii) DL-*trans*-2-Aminocyclohexylsulfate⁵⁾ 48.8 g の 5N NaOH (200 ml) 溶液を 1.5 hr 加熱還流。放冷後、benzene 100 ml を加え氷冷攪拌下 benzylsulfonyl chloride 48 g の benzene (200 ml) 溶液を滴下して加える。加え終わった後、室温下 1 hr 攪拌、benzene 層を分離。H₂O で 3 回洗い乾燥 (Na₂SO₄) 後、benzene を留去。46.8 g (75.4%), mp 75—78°。Ether-pet.ether より再結晶して無色板状晶。mp 75—76°。

2-Oxo-3-ethoxycarbonyl-*trans*-octahydroindole (IIa) Na 0.54 g を dry EtOH (100 ml) に溶解後、diethyl malonate 25 g を加えかきまぜて、さらに Ia 11 g を加え、攪拌下 38 hr 加熱還流。冷後、不溶の沈殿をろ去し、EtOH を減圧留去。残渣に H₂O 10 ml および Ether-pet.ether を加え不溶結晶をろ取 (10.5 g)。ろ液は水層を除去し、有機層を水洗後、濃縮すると残渣は一部結晶化する。少量のエーテルを加えてろ取 (0.8 g)。結晶を合せて、H₂O 50 ml, conc. HCl 3 ml を加え、よくかきまぜた後、ろ取り水洗する。IIa 7.8 g (32.6%) を得。mp 123—125°。EtOH-pet.ether より再結晶して無色板状晶。mp 124—125°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3254, 3152 (NH), 1746 (EtO-C=O), 1713 (N-C=O)。NMR (CDCl₃) (δ): 1.31 (3H, triplet, $J=7$ cps, -CH₂CH₃), 3.09 (1H, doublet, $J=12$ cps, C₃-H), 4.25 (2H, quartet, $J=7$ cps, -CH₂CH₃), 7.30 (1H, broad, NH)。Anal. Calcd. C₁₁H₁₇O₃N: C, 62.51; H, 8.11; N, 6.63. Found: C, 62.45; H, 7.98; N, 6.70. さらに、HCl 酸性母液を NaOH 水溶液で pH 7 に中和して 0.16 g (mp 170—174°) の結晶を得。EtOH より再結晶して無色針状晶。mp 182—183°。下記の VII と IR および混融試験により同定。

N-Ethoxycarbonylacetyl-*trans*-2-(N-cyclohexylimino)cyclohexylamine (VII) Ia 0.97 g と diethyl malonate 2 g を dry EtOH 5 ml に溶解して 23 hr 加熱還流。EtOH を減圧留去し、結晶残渣に少量のエーテルを加えてろ取。0.12 g (3.9%) の結晶を得。mp 176—177°。EtOH より再結晶して無色針状晶。mp 179—180°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3410, 3200 (NH), 1755 (EtO-C=O), 1648, 1598 (N-C=O)。Anal. Calcd. C₁₉H₂₃O₃N₂: C, 66.18; H, 9.16; N, 9.08. Found: C, 66.48; H, 9.23; N, 8.90.

1-Benzylsulfonyl-2-oxo-3-ethoxycarbonyl-*trans*-octahydroindole (IIb) i) Na 0.253 g の dry EtOH (20 ml) 溶液に diethyl malonate 1.760 g と Ib 2.510 g の dry EtOH (20 ml) 溶液を加え 9 hr 加熱還流。冷後、結晶をろ取りエーテルで洗う。結晶を H₂O 40 ml に懸濁し、AcOH 酸性にし結晶をろ取、水洗。IIb 1.224 g (33.4%) を得。mp 110—111°。Ether-pet.ether より再結晶して無色プリズム晶。mp 113—114°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1754 (N-C=O), 1736 (EtO-C=O), 1346, 1168 (SO₂)。NMR (CDCl₃) (δ): 1.32 (3H, triplet, $J=7$ cps, -CH₂CH₃), 3.09 (1H, doublet, $J=12$ cps, C₃-H), 4.27 (2H, quartet, $J=7$ cps, -CH₂CH₃), 4.61 (2H, singlet, -SO₂CH₂C₆H₅), 7.38 (5H, singlet, -C₆H₅)。Anal. Calcd. C₁₈H₂₃O₅NS: C, 59.15; H, 6.34; N, 3.83. Found: C, 59.39; H, 6.83; N, 3.97.

ii) Na 0.506 g を dry EtOH に溶解し未反応 EtOH を減圧留去。残渣に diethyl malonate 3.52 g の dry diethyl carbonate (50 ml) 溶液と Ib 5.02 g の dry diethyl carbonate (50 ml) 溶液を加え 2 hr 加熱還流。氷冷後、析出する結晶をろ取、pet.ether で洗う。H₂O 80 ml に懸濁して AcOH 酸性にし結晶をろ取。水洗後、乾燥。5.368 g。mp 108—109°。Diethyl carbonate 層は溶媒を減圧留去後、AcOH 酸性とし pet.ether で洗い、結晶化する。水洗後、乾燥。1.7 g。mp 81—88°。Ether-pet.ether より再結晶して 0.965 g。mp 106—107°。総収量 6.333 g (86.7%)。さらに ether-pet.ether より再結晶して無色プリズム晶。mp 113—114°。

IIb の Raney Ni による脱硫。IIa の生成 IIb 7.5 g の EtOH (200 ml) 溶液に Raney Ni ω -4 を 5 倍量加え 1.5 hr 室温下攪拌。セライトを通して Ni をろ去後、EtOH を減圧留去。3.504 g (80.8%) の結晶を得。mp 113.5—115°。Ether-pet.ether より再結晶して無色板状晶。mp 122—124°。

2-Oxo-3-carboxy-*trans*-octahydroindole (III) IIa 10 g を H₂O 50 ml に懸濁し、10% NaOH 25 ml を加え室温下攪拌すると 30 min で溶解。ろ過後、塩酸で中和すると結晶析出。ろ取り、水洗。8.05 g (91.7%) の結晶を得。mp 194° (decomp.)。H₂O より再結晶して無色板状晶。mp 194—195° (decomp.)。Anal. Calcd. C₉H₁₃O₃N: C, 58.86; H, 7.10; N, 7.64. Found: C, 59.05; H, 7.38; N, 7.15.

***trans*-Octahydro-2-oxoindole (IV)** III 1.82 g を 200° で加熱分解後、減圧蒸留する。1.35 g (97%) (122—124°/5 mmHg) の油状物を得。放置すると結晶化。mp 82—83° (lit.⁷⁾ mp 82—83.5°)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3200, 3100 (NH), 1695 (N-C=O)。Anal. Calcd. C₈H₁₃ON: C, 69.01; H, 9.41; N, 10.06. Found: C, 68.89; H, 9.18; N, 9.71.

***trans*-Octahydroindole (V)** IV 0.5 g の dry ether (8 ml) 溶液に LiAlH₄ 0.2 g を dry ether 10 ml に懸濁して加え、2 hr 加熱還流。冷後、H₂O 飽和エーテル、つぎに 20% NaOH 5 ml を加えエーテル層は傾斜して取り H₂O 層をエーテルで洗う。エーテルを留去し、油状残渣に picric acid-ether を加え、picrate 0.95 g

(73.0%) を得. mp 148—151°. EtOH より再結晶して黄色板状晶. mp 150—151° (lit.,⁷⁾ mp 150—152°).
Anal. Calcd. $C_{14}H_{18}O_7N_4$: C, 47.43; H, 5.12; N, 15.81. Found: C, 47.62; H, 5.29; N, 16.32.

謝辞 元素分析を担当された九州大学薬学部元素分析室の諸氏に感謝の意を表する.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
95 (7) 892—895 (1975)

UDC 547.466.64.09 : 615.21.076.9

グルタミン酸およびその関連化合物のアルキルアミドの中樞神経におよぼす 影響 (第3報¹⁾) Theanine のマウス自発運動におよぼす影響

木村良平, 栗田正子, 村田敏郎
静岡薬科大学²⁾

Influence of Alkylamides of Glutamic Acid and Related Compounds on the Central Nervous System. III.¹⁾ Effect of Theanine on Spontaneous Activity of Mice

RYOHEI KIMURA, MASAKO KURITA and TOSHIRO MURATA
Shizuoka College of Pharmacy²⁾

(Received October 18, 1974)

Both theanine (L-N-ethylglutamine) and L-glutamine were found to have a weak depressing effect on the spontaneous activity of mice and to decrease the activity enhanced by the administration of caffeine. These amides, however, did not depress the activity induced by pipradrol or methamphetamine and the hyperactivity produced with hexobarbital. Sodium glutamate did not show any depression on the activity increased by caffeine in mice, while γ -aminobutyric acid depressed it to a lesser extent than theanine. Studies on the effects of theanine and L-glutamine at various periods after administration of these chemicals suggested that the depression mechanisms of these amides might be similar on the caffeine-increased spontaneous activity of mice.

前報³⁾において, われわれは theanine (L-GluNH₂Et), L-glutamine (L-GluNH₂) が中枢興奮薬によるマウスの痙れんのうち, とくに caffeine (Caf) によって誘発される痙れんに拮抗したことを報告した. このことから, これらの化合物が Caf による中枢興奮に対して抑制作用を有することが考えられ, 引き続いてマウスの自発運動に対する L-GluNH₂Et, L-GluNH₂ の抑制作用を検討し, この実験においても Caf による運動量の増加に対してのみ有効であることを認めたので報告する.

実 験 の 部

薬物 実験に使用した薬物は以下のとおりである. L-GluNH₂Et (Furuyama, *et al.*⁴⁾ の方法により合成), L-GluNH₂, sodium glutamate, γ -aminobutyric acid (和光純薬, 特級), hexobarbital (Oltopan®-Sodium), methamphetamine (Philopon®) (大日本製薬), pentetrazole (Cardiazol®, 三共) bemegride (Antibarbi®, 田辺製薬), pipradrol (Meratran® 錠, シオノギ製薬, より炭酸ナトリウムアルカリ性でエーテル抽出後, 塩酸塩としたもの. mp >300° decomp.), Caf (日本薬局方品を再結晶したもの).

動物 測定に未経験な ddY 系雄性マウス (体重 20—25 g) を絶食することなく用いた.

自発運動量の測定 夏目製作所製 TN 式動物行動量計量装置を用い, マウスの探索期の運動量を測定した.

1) 第2報: R. Kimura, T. Murata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1301 (1971).

2) Location: *Oshika 2-2-1, Shizuoka.*

3) R. Kimura, T. Murata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1257 (1971).

4) T. Furuyama, T. Yamashita, S. Senoh, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **37**, 1078 (1964).