

ベンゾヘテロ環化合物の研究(第15報<sup>1)</sup>) ベンゾフラン誘導体の合成 その3

広瀬徳康, 栗山鎮雄, 左右田茂  
エーザイ株式会社研究所<sup>2)</sup>

**Studies on Benzoheterocyclic Derivatives. XV.<sup>1)</sup> Synthesis  
of Benzofuran Derivatives. (3)**

NORIYASU HIROSE, SHIZUO KURIYAMA, and SHIGERU SOHDA

Research Laboratories, Eisai Co, Ltd<sup>2)</sup>

(Received October 2, 1973)

With the expectation of analgesic activity, 3-substituted amino- or aminomethyl-2,3-dihydrobenzofuran derivatives were synthesized, with special emphasis on the 5-position, corresponding to *meta* position of the phenethylamine skeleton. The intermediate 3-bromo-2,2-dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran had a high reactivity and showed various interesting characteristics. Cyanation of this bromo compound was difficult but 3-cyano-2,2-dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran was obtained in a good yield by the use of copper cyanide. This type of 3-cyano-2,3-dihydrobenzofuran is a new compound. Analgesic effect of these benzofuran derivatives was equal to or less than that of aminopyrine.

神経作用アミン類には鎮痛作用の存在することが古くから知られており,<sup>3)</sup> また 2-amino indane<sup>4)</sup> (I), aletamine<sup>5)</sup> (II) 等分子中に phenethylamine 骨格を有する化合物の鎮痛作用についても報告されている。

Cavalla らは 3-arylpyrrolidine 誘導体 (IIIb)<sup>6)</sup> に鎮痛効果を見い出したが、その pyrrolidine 環を縮小した azetidine 類 (IIIa),<sup>7)</sup> および環拡大した piperidine 類 (IIIc),<sup>8)</sup> azepine 類 (IIId)<sup>9)</sup> にも強力な鎮痛作用の存在

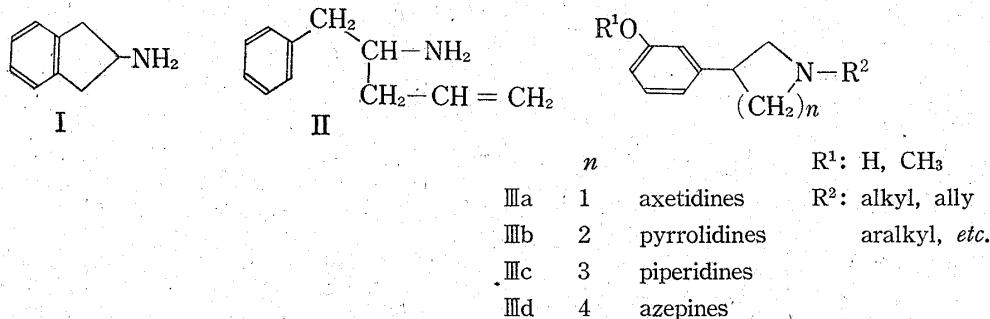


Chart 1

- 1) 第14報: N. Hirose, S. Kuriyama, S. Sohda, K. Sakaguchi, H. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 21, 1005 (1973).
- 2) Location: Koishikawa 4-6-10, Bunkyo-ku, Tokyo.
- 3) H.J. Kiessig, G. Orzechowski, *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 197, 391 (1941).
- 4) L.B. Witkin, C.F. Heubner, *J. Pharm. Exper. Ther.*, 133, 400 (1961).
- 5) I. Shemano, J.T. Hitchens, *Arch. Int. Pharmacody.*, 172, 251 (1968).
- 6) a) J.F. Cavalla, D.C. Bishop, R.A. Selway, N.E. Webb, *J. Med. Chem.*, 8, 316 (1965); b) I.M. Lockhart, N.E. Webb, M. Wright, *ibid.*, 15, 687 (1972).
- 7) D.C. Bishop, J.F. Cavalla, I.M. Lockhart, M. Wright, *J. Med. Chem.*, 11, 466 (1968).
- 8) a) H. Kugita, H. Inoue, T. Oine, G. Hayashi, S. Nurimoto, *J. Med. Chem.*, 7, 298 (1964); b) H. Kugita, T. Oine, H. Inoue, G. Hayashi, *ibid.*, 8, 313 (1965).
- 9) P.G. Goode, A.C. White, *Brit. J. Pharmacol.*, 43, 462 (1971).

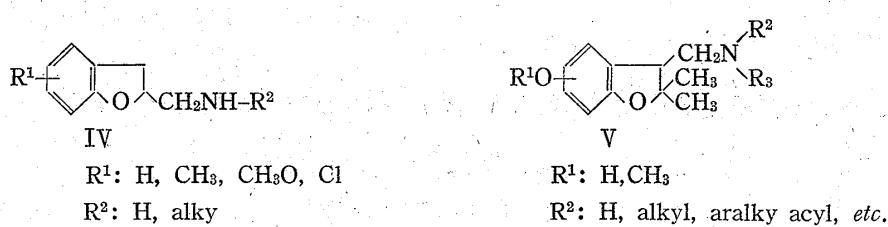


Chart 2

することが報告されている。これらは何れも分子中に phenethylamine 骨格を有しており、*m* 位に水酸基またはメトキシ基を有することが特徴である。

先に、著者らは 2-aminomethyl-2,3-dihydrobenzofuran 類 (IV) の合成を行ない、codeine とほぼ同等の鎮痛作用を有することを報告した。<sup>10)</sup>

今回はベンゾフラン誘導体における鎮痛作用の検索を目的として上に述べた作用発現のための必要条件と思われる *m*-hydroxyphenethylamine をその構造中にもつ 2,3-dihydrobenzofuran 誘導体 (V) の合成を意図した。

すなわち、Chart 3 および 4 の合成経路に図示するごとく 3-ブロム体 (X) を中間原料として 5-alkoxy-3-(N-substituted amino)methyl-2,3-dihydrobenzofuran 誘導体 (XII) およびその関連化合物の合成をおこなった。

まず、2,2-dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (IX) は John<sup>11)</sup> の方法に準じて合成を行なった。また VI から一工程で IX を合成する方法<sup>12)</sup> として、当量の isobutyraldehyde と濃硫酸の存在下トルエン中の脱水反応を検討したが樹脂化を伴ない、収率 10% と低かった。

IX を Hurd<sup>13)</sup> らの方法に従って、CCl<sub>4</sub> 中 benzoyl peroxide (BPO) の存在下 N-bromosuccinimide (NBS) と反応させることにより 3-ブロム体 (X) が得られた。X は非常に不安定であり、室温で放置すると HBr の発

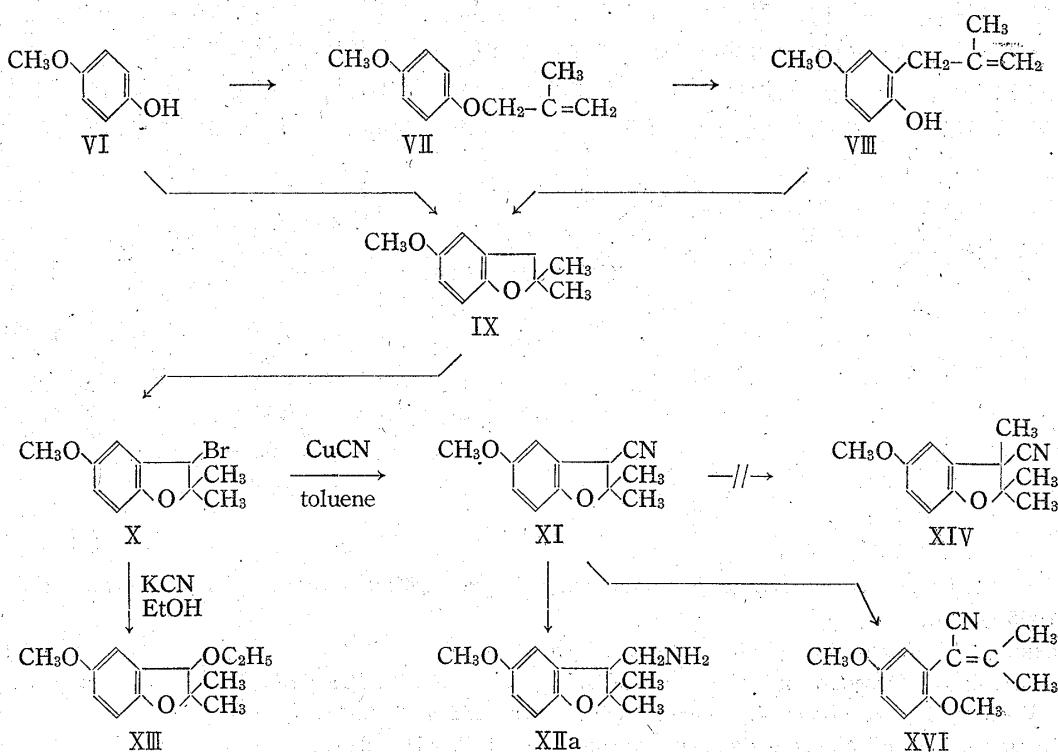


Chart 3

10) 第 10 報：大郷利治，広瀬徳康，左右田茂，豊島昭二，葉誌，91, 603 (1971).

11) G. John, S. African, Patent 6705116 [C.A., 70, 87555 (1969)].

12) J.C. Martin, N.W. Franke, G.M. Singerman, *J. Org. Chem.*, 35, 2904 (1970).

13) C.D. Hurd, R. Dowbenko, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3662 (1960).

生を伴なって分解して行く。ここで得られた X には核磁気共鳴 (NMR) スペクトルおよび薄層クロマトグラフィー (TLC) からかなりの副生成物が混在しているが、X の不安定のために精製は困難であった。

この問題はラジカル発生剤 BPO を低圧紫外線ランプの照射に変えることにより解決できた。紫外線照射下でのプロム化で得られた X は NMR スペクトルにおいて、2 位のジメチルが 1.40 および 1.60 ppm に各 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$  が 3.68 ppm に 3H,  $\text{CH}-\text{Br}$  が 5.21 ppm に 1H, ベンゼン環プロトンが 6.41—7.05 ppm に 3H 観察され、その構造を支持している。

次にシアノ化として、常法通りシアノ化カリと  $\text{EtOH}$  中反応させたところ予期に反して、アルコリシスが先行し目的物 (XI) は得られず、bp 105° (0.7 mmHg) の 3-エトキシ体 (XIII) が得られた。XIII の構造を NMR スペクトルおよびマススペクトルより確認した。

シアノ化の溶媒として、protic solvent が使用できないことがわかったので、他にアセトン、ジオキサン、トルエンについて試みたが全く反応の進行はみられなかった。ジメチルホルムアミド (DMF) 中ではかなりの樹脂化を伴なうものの 3-シアノ体 (XI) を含む混合物を得ることができた。しかし XI をこの混合物から単離することはできなかった。

次にシアノ化カリを他のシアノ化剤に代えることを試みた。すなわちシアノ化銅が不安定なハロゲン化物の置換反応に応用されている報告<sup>14)</sup>のあることから、X にシアノ化銅をトルエン中で反応させたところ収率 49% で单一な XI が得られた。この XI について 3 位へのアルキル化を検討した：イソプロパノールに金属ナトリウムを溶解させたものに XI を加えヨードメチルでメチル化を行なったところ、bp 143—146° (1.5 mmHg) の油状物が得られ、元素分析値は XIV の組成に一致した。しかしながら次の理由からこのものは環開裂した XVI と考えられる。

赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいてニトリルに基づく吸収が XI では  $2250 \text{ cm}^{-1}$  であるのに対して、アルキル化体では  $2210 \text{ cm}^{-1}$  と低波数にシフトし、これは不飽和結合と共役していることを示唆している。また NMR スペクトルでは 2 位のジメチルに基づくシグナルがベンゾフラン系では 1.5 ppm 付近にかなり近い chemical shift (0.1 ppm 程度) で 2 本観察されるのに比べて、1.75 ppm, 2.20 ppm と低磁場にシフトし、かつ二つのメチルの chemical shift の差が大きいことは不飽和結合に隣接していることを示す。さらにアルキル化体に新たに出現したメチルに基づくシグナルが 3.72 ppm であることから酸素原子に結合していると考えられる。反応

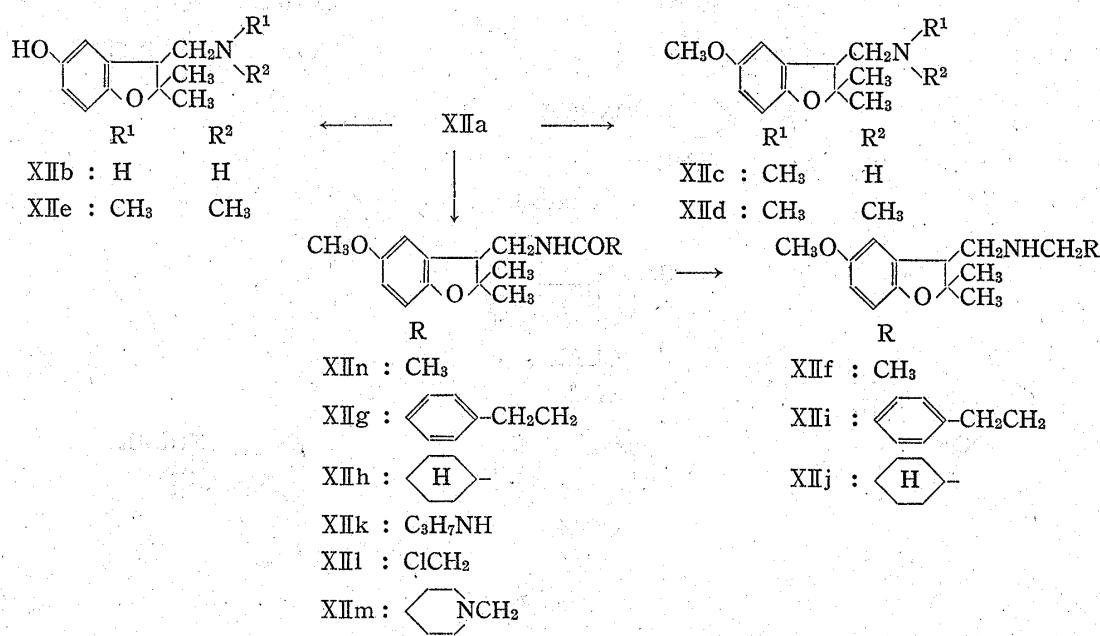


Chart 4

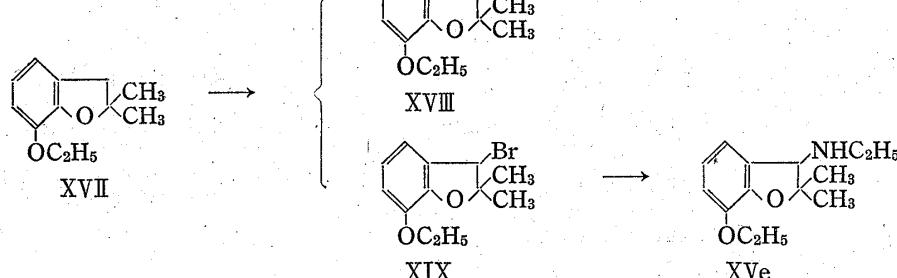
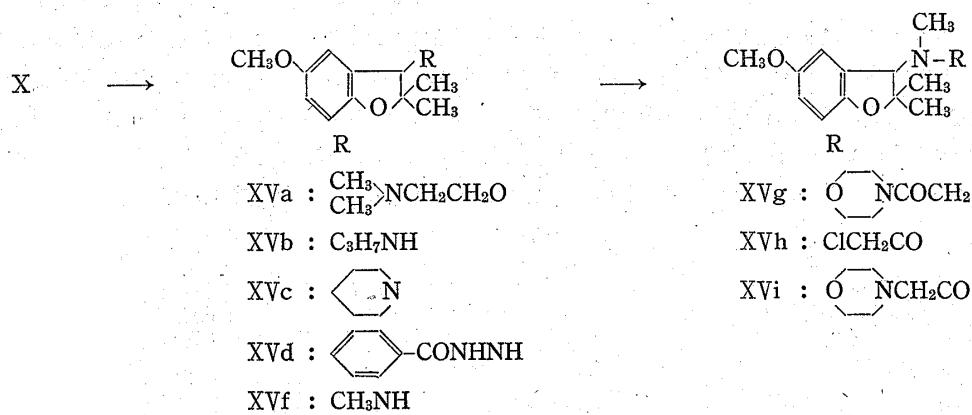
14) a) W.D. Celmer, I.A. Solomons, *J. Org. Chem.*, **75**, 3430 (1953); b) A. Mooradian, J.B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 785 (1946).

機構は 3 位の水素引抜きにより炭素-酸素結合の切断を起し、酸素アニオンがヨードメチルを攻撃したものと思われる。この異性化は 3-phenyl-6-methyl-2,3-dihydrobenzofuran をアルコール性 KOH と 200° で反応させるとそれ開裂した *unsyn* phenyl *m*-cresyl ethylene が得られたという報告<sup>15)</sup> からも妥当であろう。XVI はアミン類とは反応しないし、水素化ホウ素ナトリウムによる還元<sup>16)</sup> に対しても不活性であった。この開裂反応はアルコラート以外にナトリウムアミドや水素化ナトリウムでも同様に起った。

3-シアノ体 (XI) はアンモニア性エタノール中ラネーニッケルの存在下高压加熱接触還元により XIIa とし、Chart 4 に示す通り各種誘導体の合成への中間原料とした。

XIIa を臭化水素酸で煮沸することにより脱メチル体 (XIIb) を、クロラールと反応させた後 V.S.H<sup>17)</sup> で還元することによりモノメチル体 (XIIc) を得た。<sup>18)</sup> この時、一部ジメチル体 (XIID) が混入してくるがマレイイン酸塩として再結晶により分離することができた。XIID は Pd-C 触媒の存在下ホルマリンとの還元的アルキル化により得られ、XIIa と同様に脱メチル化して XIIe とした。アシル体は常法に従って合成した。すなわち、XIIIn は無水酢酸によりアセチル化、XIIg, h はベンゼン溶液中に氷冷下相当する酸クロライドを反応させることにより得られた。これらを V.S.H で還元して XIIIf, i, j とした。同様にクロルアセチルクロライドを反応させて XIIl を得たのちペリシンと加熱することにより XIIIm が得られた。尿素体 (XIIk) は *n*-プロピルイソシアネートを XIIa に反応させることにより合成した。

次に 3-ブロム体 (X) は興味ある反応性を有していることからアミン類、アルコール類との反応性を検討するとともに、そのいくつかの誘導体を合成した。X はエタノールのみと煮沸させても XIII を生成しないことからアルカリ性を進行させるためには塩基の存在が必要であることを示している。このことから予想できるごとく、ジメチルアミノエタノールをベンゼン中 50° に加温して反応させると XVa が得られた。また X は *n*-プロピ



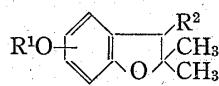
15) R. Stoermer, *Chem. Ber.*, 44, 1853 (1911).

16) J.A. Meschino, C.H. Bond, *J. Org. Chem.*, 28, 3129 (1963).

17) Sodium-bis(2-methoxyethoxy)Aluminiumhydride[NaAlH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

18) V.S. Pai, A.D. Parulkar, A.R. Martin, A.I. White, *J. Pharm. Sci.*, 60, 201 (1971).

TABLE I. 5(or 7)-Alkoxy-3-substitutedamino-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofurans (XVa—i)

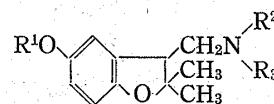


Compd. No.	R¹	R²	bp (°C/ mmHg)	Yield (%)	Salt <sup>a</sup>	mp <sup>b</sup> (°C)	Formula	Analysis (%)		
								Calcd. (Found)	C	H
										N
XVa	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> >N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	131/0.3	25	[O]	127—130	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> O <sub>7</sub> N	57.44 (57.10)	7.10 (7.05)	3.94 (4.03)
XVb	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH	120/0.5	58	[M]	120—122	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>6</sub> N	61.51 (61.21)	7.18 (7.23)	3.99 (3.89)
XVc	5-CH <sub>3</sub>		145/0.7	43	[O]	162—163	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>6</sub> N	61.51 (61.48)	7.18 (7.14)	3.99 (3.85)
XVd	5-CH <sub>3</sub>			31		126—128	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> N	69.20 (69.28)	6.47 (6.45)	8.97 (8.91)
XVe	7-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> NH	117/0.3	11	[M]	116—118	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>6</sub> N	61.51 (61.23)	7.18 (7.10)	3.99 (3.90)
XVf	5-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> NH	116/0.7	53	[M]	139—140	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> O <sub>6</sub> N	59.42 (59.37)	6.56 (6.62)	4.33 (4.34)
XVg	5-CH <sub>3</sub>		210/0.2	41	[H]	171—173	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub> Cl	58.28 (58.45)	7.35 (7.36)	7.55 (7.67)
XVi	5-CH <sub>3</sub>			50	[O]	165—166	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub>	56.58 (56.57)	6.66 (6.79)	6.60 (6.74)

a) [O], [M] and [H] represent oxalate (C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>), maleate (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) and hydrochloride respectively

b) recrystn, solvents: XVa,b,c,e,f and i (MeOH-AcOEt); XVd (EtOH); XVg (benzene)

TABLE II. 5-Alkoxy-3-substitutedaminomethyl 2,2-dimethyl 2,3-dihydrobenzofurans (XIIa—m)



Compd. No.	R¹	R²	R³	bp (°C/ mmHg)	Yield (%)	Salt <sup>a</sup>
XIIa	CH <sub>3</sub>	H	H	128/1.5	43	[M]
XIIb	H	H	H		64	[B]
XIIc	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	119/0.5	11	[M]
XIId	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	116/0.2	68	[M]
XIIe	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		40	[B]
XIIf	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	121/0.6	21	[M]
XIIG	CH <sub>3</sub>		H		92	
XIIh	CH <sub>3</sub>		H		82	
XIIi	CH <sub>3</sub>		H	200/0.7	72	[M]
XIIj	CH <sub>3</sub>		H	172/0.6	70	[M]
XIIk	CH <sub>3</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NHCO	H		50	
XIIl	CH <sub>3</sub>	ClCH <sub>2</sub> CO	H		32	
XIIm	CH <sub>3</sub>		H	218/1.5	61	[O]

Compd. No.	mp <sup>b)</sup> (°C)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
XIIa	145—146	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> O <sub>6</sub> N	59.42	6.56	4.33	59.60	6.47	4.27
XIIb	254(decomp.)	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub> NBr	48.17	5.89	5.11	48.31	5.89	5.25
XIIc	157—157.5	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> O <sub>6</sub> N	60.51	6.88	4.15	60.36	6.86	4.05
XIId	150—151	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>6</sub> N	61.51	7.19	3.99	61.47	7.09	3.98
XIIe	226—228	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> NBr	51.64	6.68	4.63	51.76	6.70	4.71
XIIf	150—151	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> O <sub>6</sub> N	61.51	7.19	3.99	61.39	7.16	3.82
XIIf	87—89	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N	74.30	7.44	4.13	74.17	7.45	4.03
XIIh	143—144	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	71.88	8.59	4.41	71.85	8.53	4.31
XIIi	147—149	C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> O <sub>6</sub> N	68.00	7.09	3.17	67.97	7.05	3.31
XIIj	143—145	C <sub>23</sub> H <sub>33</sub> O <sub>6</sub> N	65.84	7.94	3.34	65.69	7.92	3.30
XIIk	87—89	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	65.71	8.29	9.58	65.58	8.23	9.40
XIIl	103—105	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> NCl	59.25	6.41	4.94	59.17	6.38	5.01
XIIm	157—159	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub>	59.69	7.17	6.63	59.76	7.36	6.77

a) [M], [B], and [O] represent maleate (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), hydrobromide and oxalate (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) respectively

b) recrystn. solvents: XIIa,b,c,d,e,f and m (MeOH-AcOEt); XIIh (MeOH-); XIIj (AcOEt); XIIg (benzene-n-hexane); XIIi (EtOH); XIIk and l (EtOH-H<sub>2</sub>O)

ルアミン、ピペリジンおよびメチルアミンと容易に反応して、それぞれ XVb, XVc, XVf を与えた。さらに X はベンゾイルヒドラジンとも反応して XVd を生成した。XVf にクロロアセチルモルホリンを炭酸カリの存在下イソプロパノール中で煮沸することにより XVg が得られた。XVi は XVf のクロロアセチル化体 (XVh) を経て合成された。

一方、著者らは IX 以外に 7-エトオキシ体 (XVII) のプロム化も検討した。この場合、核プロム化体 (XVIII) が優先し少量の XIX を得るのみであった。

XVIII と XIX の混合物はエチルアミンと反応させると XIX のみが反応して XVe を生成し、塩基成分を希塩酸で抽出することにより分離できた。XVIII におけるプロムの位置は NMR スペクトルで *ortho* coupling がみられないこと、立体障害の少ない点からして 5 位であろう。

このようにして合成された誘導体について、それらが有する鎮痛作用を酢酸によって誘発される writhing の抑制効果によって検べた。その結果、300 mg/kg (マウス、経口投与) では XIIa, b, c, f および XVe, g, i は明らかな抑制効果を示したが、100 mg/kg では XIIa, XVe, g, i に抑制効果がみられたにすぎず、予期したほどの鎮痛効果は得られなかった。

### 実験の部<sup>19)</sup>

**p-Methallyloxyanisole (VII)** a) *p*-Hydroxyanisole 248 g, methallylchloride 200 g, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 140 g, KJ 80 g, acetone 1.2 liter の混合物を窒素気流下 18.5 hr 加熱還流する。冷却後沪過、沪液を濃縮し残渣をエーテルに溶かし、希カセイソーダ溶液、水で順次洗浄後 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧蒸留する。bp 100—101° (0.5 mmHg)。収量 236 g (66%)。Anal. Calcd. C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: C, 74.12; H, 7.93. Found: C, 74.07; H, 7.96.

**2-Methallyl-4-methoxyphenol (VIII)** VII 100 g, diethylaniline 100 ml を窒素気流下 2 hr 加熱還流し冷却後氷水中に注ぎ、濃塩酸を加えて pH 2 にする。エーテル抽出し水洗後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧蒸留。bp 94—96° (6 mmHg)。収量 94 g. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>: 3450 (OH).

**2,2-Dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (IX)** a) 90% ギ酸溶液 100 ml 中へ還流下、VIII 84 g を滴下し、さらに 2.5 hr 加熱還流を続ける。ギ酸を完全に留去し残渣を減圧蒸留。bp 78—80° (0.2 mmHg)。収量 73 g (87%). NMR (CCl<sub>4</sub>)  $\delta$ : 1.40 [6H, s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2.85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.66 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6.50—6.60 (3H, m, aromatic H).

b) VI 124 g, isobutyraldehyde 72 g をトルエン 100 ml に溶かし、濃硫酸 3 ml を加え水分離器で脱水しながら 3 hr 加熱還流する。その後低沸点物を留去し残渣をエーテルに溶かし希カセイソーダ溶液、水で順次洗浄

19) All melting points and boiling points are uncorrected.

し  $MgSO_4$  で乾燥する。減圧蒸留。bp 96° (0.4 mmHg)。収量 18 g (10%)。a) で得られた IX と IR スペクトルにて比較同定。

**2,2-Dimethyl-3-bromo-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (X)** IX 40 g, NES 40 g,  $CCl_4$  1 kg の混合物を紫外線照射下、2 hr 加熱還流する。冷却後、析出するコハク酸イミドを沪別し、沪液を飽和食塩水で洗浄、 $MgSO_4$  で乾燥する。溶媒を留去すると淡黄色の油状物が得られる。本品は精製することなく次段階の反応に使用する。

**2,2-Dimethyl-3-cyano-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XI)** IX 13 g を紫外線照射下、NBS 13 g にて  $CCl_4$  100 ml 中でブロム化して X を合成し、直ちにシアノ化銅 7.2 g とトルエン 20 ml 中で 6 hr 加熱還流する。室温にもどした黒色反応物を沪過し、沪紙上物をベンゼンで洗い流し、沪液を合せ濃縮する。残渣を減圧蒸留。bp 128—130° (1.2 mmHg)。収量 7.2 g (49%)。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 2250 (CN)。Mass Spectrum  $m/e$ : 203 ( $M^+$ )。NMR ( $CCl_4$ )  $\delta$ : 1.55 (3H, s,  $CH_3$ ), 1.60 (3H, s,  $CH_3$ ), 3.68 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.03 (1H, s, > $CH$ -CN)。Anal. Calcd.  $C_{12}H_{13}O_2N$ : C, 70.90; H, 6.45; N, 6.89. Found: C, 70.64; H, 6.44; N, 6.60.

**XI のアルキル化** イソプロパノール 100 ml に Na 1.4 g を溶かし、XI 7 g を加え室温でヨードメチル 9 g を滴下する。その後 1 hr 加熱還流し、放冷後水に投入しエーテル 200 ml で抽出、 $MgSO_4$  で乾燥後減圧蒸留。XVI に相当するものを得る。bp 143—146° (1.5 mmHg)。収量 5.0 g (67%)。Anal. Calcd.  $C_{13}H_{15}O_2N$ : C, 71.85; H, 6.97; N, 6.45. Found: C, 71.75; H, 6.98; N, 6.31.

**2,2-Dimethyl-3-aminomethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XIIa)** XI 34 g, Raney-Ni 3 g, アンモニア性エタノール 140 ml を autoclave 中  $H_2$  壓 80 kg/cm<sup>2</sup>, 90° で還元する。約 5 hr で反応は完結、触媒を沪去、沪液を濃縮する。残渣から希塩酸により塩基性成分を抽出し、希カセイソーダ溶液で塩基性にした後エーテル抽出。 $MgSO_4$  で乾燥後減圧蒸留する (Table II)。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3400, 3300 (NH<sub>2</sub>)。Mass Spectrum  $m/e$ : 177 ( $M^+$ )。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.26 (2H, s, NH<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O changeable), 1.43 [6H, s, ( $CH_3$ )<sub>2</sub>], 2.98 (3H, s, > $CH$ -CH<sub>2</sub>-N), 3.77 (3H, s,  $OCH_3$ )。

**3-Aminomethyl and 3-Dimethylaminomethyl-2,2-dimethyl-5-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran (XIIb, e)** XIIa 又は XIIId 2 g を濃 HBr 20 ml と窒素気流中 1.5 hr 加熱還流する。反応混合物を濃縮乾固 (Table II)。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3350 (OH, XIIb), 3260 (OH, XIIe)。

**3-Methylaminomethyl-2,2-dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XIIc)** XIIa 5 g の  $CHCl_3$  溶液 50 ml に 0° でクロラール 3.6 g を滴下し一夜放置してから 2 hr 加熱還流する。 $CHCl_3$  を留去し残渣をベンゼン 50 ml に溶かし、過剰の V.S.H. (64% ベンゼン溶液) 20 g を室温で滴下する。その後 5 hr 60° で攪拌を続け、冷却後水を加えて分解する。ベンゼン層を分離し、希塩酸で塩基性成分を抽出、水層を塩基性にしエーテル抽出。 $MgSO_4$  で乾燥する。粗 XIIc には XIIId の混在が認められた。マレイン酸塩にしてから分別再結晶することにより精製した (Table II)。XIIc (マレイン酸塩) の NMR スペクトルは次の通りである。NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.35, 1.40 各 3H, s, ( $CH_3$ )<sub>2</sub>], 2.65 (3H, s, >N-CH<sub>3</sub>), 3.2—3.4 (3H, m, > $CH$ -CH<sub>2</sub>N), 3.65 (3H, s,  $OCH_3$ )。

**3-Dimethylaminomethyl-2,2-dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XIIId)** XIIa 3 g, ホルマリン (37% 水溶液) 10 ml, 10% Pd-C 1 g, EtOH 50 ml を  $H_2$  壓 25 kg/cm<sup>2</sup>, 60° で 2 hr 還元的アルキル化を行なう。触媒を沪去し溶媒を留去、残渣をエーテルに溶かし水洗後  $MgSO_4$  で乾燥し減圧蒸留する (Table II)。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 2780, 2830 [N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]。

**3-Ethylaminomethyl-2,2-dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XIIIf)** XIIa 5 g のピリジン 10 ml 溶液に冷却下  $Ac_2O$  4 g を滴下し、その後 60° で 3 hr 攪拌し水中に投入する。析出する油状物をエーテル抽出し、希塩酸で洗浄後  $MgSO_4$  で乾燥する。IR スペクトルにおいて 1650 cm<sup>-1</sup> にカルボニル基の吸収を示す XIIIn が得られる。精製することなく VSH で XIIc と同様に還元し塩基性成分を抽出し減圧蒸留する (Table II)。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3340 (NH)。

**N-Acylaminomethyl-2,2-dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XIIg, h)** XIIa のベンゼン溶液に triethylamine の存在下 10° で相当する当量の酸クロライドを滴下、室温で 4 hr 攪拌後希塩酸を加え、ベンゼン層を分離、水洗し  $MgSO_4$  で乾燥。ベンゼンを留去し残渣を n-hexane から結晶化させる (Table II)。

**XIIg 及び XIIh の還元** V.S.H. を用いて XIIc におけると同様に還元を行ない XIIi, j を得る (Table II)。

**1-(2,2-Dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)methyl-3-n-propylurea (XIIk)** XIIa のジオキサン溶液 30 ml に n-propylisocyanate 1.7 g を加え、室温で一夜放置後溶媒を留去し残渣に水を加えると結晶化する (Table II)。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 1630 (C=O)。

**N-(2,2-Dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-1-piperidineacetamide (XIIIm)** XIIa 5 g のベンゼン溶液 100 ml に triethylamine 5 ml を加え氷冷下 chloroacetylchloride 3.1 g を滴下しその後 70° で 2 hr 攪拌する。水にて分解しベンゼン層を  $MgSO_4$  で乾燥し減圧蒸留することにより XIIe を得る (Table II)。得られた XIIi に piperidine 2.1 g, triethylamine 3 ml ベンゼン 100 ml を加え 20 hr 加熱還流する。XIIa と同様に塩基性成分を抽出し減圧蒸留 (Table II)。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 1680 (C=O), 3350 (NH)。

**3-Substitutedamino Derivatives (XVa, b, c, d, f)** X とベンゼン中で相当する 2 倍モルのアルキルアミン類、アミノアルコール及びベンゾイルヒドラジンを 50—60°, 3—5 hr 反応させる。XVd は希塩酸で洗浄後ベンゼン

を留去すると結晶として得られる。他は全て希塩酸で塩基性成分を抽出し希カセイソーダ溶液で塩基性にした後エーテル抽出、 $MgSO_4$  で乾燥し減圧蒸留する (Table I)。

**4-[N-(2,2-Dimethyl-5-methoxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-N-methylaminoacetyl]morpholine (XVg)** XVf 5 g, 4-chloroacetyl morpholine 4.1 g,  $K_2CO_3$  3.6 g, イソプロパノール 50 ml を 10 hr 加熱還流する。冷後沪過して無機物を除き溶媒を留去する。残渣を希塩酸に溶かしエーテルで洗浄後希カセイソーダ溶液で塩基性となし、エーテル抽出、 $MgSO_4$  で乾燥後塩化水素を通じ析出する塩酸塩を沪取する (Table I)。

**[N-(2,2-Dimethyl-5-methoxy-2,3-benzofuran-3-yl)-N-methyl]morpholineacetamide (XVi)** XVf 5 g, triethylamine 2 ml のベンゼン溶液 50 ml に 10° で chloroacetylchloride 3.1 g を滴下する。室温で 2 hr 搅拌し、希塩酸を加えベンゼン層を分離し水洗後  $MgSO_4$  で乾燥する。ベンゼンを留去すると淡黄色油状物 (XVh) が得られる。IRにおいて  $\nu_{NH}$  が消失し、 $\nu_{C=O} 1650 \text{ cm}^{-1}$  を示す。精製することなくこの XVh を morpholine 2.2 g と  $K_2CO_3$  3.5 g の存在下イソプロパノール 50 ml 中 15 hr 加熱還流する。XVg と同様に塩基性成分を抽出し、蒸留することなく oxalate として結晶化させる (Table I)。

**2,2-Dimethyl-7-ethoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XVII)** IX と同様に 2-methallyl-6-ethoxyphenol 125 g を 90% ギ酸 120 ml 溶液中で閉環する。bp 86° (0.4 mmHg)。Anal. Calcd.  $C_{12}H_{16}O_2$ : C, 74.95; H, 8.40. Found: C, 74.99; H, 8.19.

**3-Ethylamino-2,2-dimethyl-7-ethoxy-2,3-dihydrobenzofuran (XVe)** VII 19.2 g,  $CCl_4$  200 ml, NBS 18 g, BPO 0.1 g を 3 hr 加熱還流する。冷却後沪過し、沪液を飽和食塩水で洗浄し  $MgSO_4$  で乾燥。 $CCl_4$  を留去し残渣にエチルアミン 10 ml とベンゼン 100 ml を加え、70° で 5 hr 加熱反応する。後 XVa と同様にして塩基性成分を抽出し減圧蒸留する。XVeを得る (Table I)。IR  $\nu_{max}^{Nujol} \text{ cm}^{-1}$ : 3350 (NH)。又中性抽出物を減圧蒸留することにより XVIII が得られる。bp 117° (0.6 mmHg)。収量 11 g, 放冷すると結晶化する。n-Hexane から再結晶する。mp 63—65°。Mass Spectrum  $m/e$ : 270 ( $M^+$ ), 272. Anal. Calcd.  $C_{12}H_{15}O_2Br$ : C, 53.13; H, 5.58. Found: C, 53.32; H, 5.64.

**X のアルコリシス** IX 8.9 g より粗 3-ブロム体 (X) を得、KCN 3.4 g と EtOH 100 ml 中 25.5 hr 加熱還流する。冷却後沪過し沪液を濃縮し、残渣にエーテルを加え水洗し  $MgSO_4$  で乾燥する。減圧蒸留すると bp 130—134° (0.9 mmHg) の XIII が得られる。収量 5 g。再蒸留 [bp 105° (0.7 mmHg)] したが元素分析値は一致しなかった。Anal. Calcd.  $C_{13}H_{18}O_3$ : C, 70.23; H, 8.18. Found: C, 69.56; H, 7.88. NMR ( $CCl_4$ ) δ: 1.16 (3H, t,  $J=7 \text{ cps}$ ,  $CH_2CH_3$ ), 1.28, 1.40 (各 3H, s,  $>C(CH_3)_2$ ), 3.46 (2H, q,  $J=7 \text{ cps}$ ,  $OCH_2CH_3$ ), 3.66 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.33 (1H, s,  $CH-O$ )。Mass Spectrum  $m/e$ : 222 ( $M^+$ )。

**謝辞** 終わりに臨み本研究発表の機会を与えられたエーザイ株式会社 内藤祐次社長に謝意を表し元素分析、NMR スペクトル並びに質量スペクトルの測定の労をとられた機器分析室の諸氏に感謝いたします。