



Title	薬理活性を有するチアゾリジン-2, 4-ジオン誘導体の合成研究
Author(s)	左右田, 隆
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27755
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

薬理活性を有するチアゾリジン-2,4-ジオン
誘導体の合成研究

左 右 田 隆

1983年3月

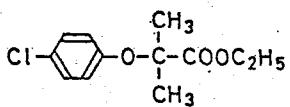
目 次

第1章 緒論	1
第2章 5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (AL-321) ならびに関連化合物の合成と 構造-活性相関	5
第1節 5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]置換誘導体の 合成	6
第2節 AL-321 関連化合物の構造-活性相関	9
第3章 5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) ならびに関連化合物の 合成と構造-活性相関	13
第1節 5-置換チアゾリジン-2,4-ジオニ誘導体の合成	13
第2節 ADD-3878 関連化合物の構造-活性相関	34
第3節 ADD-3878 の光学分割	40
第4章 ADD-3878 代謝物の立体選択的合成	50
第1節 5-[4-(cis- and trans-4-Hydroxy-1-methyl- <i>n</i> -1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-diones の立体 選択的合成	52
第2節 5-[4-(cis- and trans-3-Hydroxy-1-methyl- <i>n</i> -1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-diones の立体 選択的合成	56
第5章 5-Arylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成と Aldose Reductase 阻害作用	61
第1節 5-Arylthiazolidine-2,4-dione 誘導体の合成	63
第2節 5-(Alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 誘導体の新規 簡易合成法	74

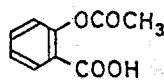
第3節 構造-活性相関	76
第6章 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成と抗潰瘍作用	79
第1節 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成	79
第2節 構造-活性相関	82
第4章 結 論	87
謝 詞	89
実 験 の 部	90
第2章に關する実験	90
第3章に關する実験	105
第4章に關する実験	129
第5章に關する実験	142
第6章に關する実験	156
参考 文 献	170

第1章 緒論

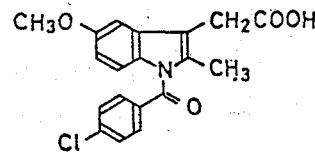
カルボン酸誘導体の中には種々の生理活性を有する化合物が知られています。医薬品としては抗脂血剤(1, clofibrate)、抗炎症剤(2, aspirin; 3, indomethacin)等にも数多くその例を見ることができます(図. 1-1)。また薬理作用発現にそのカルボキシル基が極めて重要な役割を果たす多くの研究が示すところです。



1 (clofibrate)



2 (aspirin)



3 (indomethacin)

図. 1-1

最近には、これらのカルボキシル基と薬理学的に等価な酸性プロトンを有するヘテロ環化合物を求める研究が報告されています。たとえば抗脂血剤、抗アレルギー剤におけるテトラゾール(図. 1-2)、 γ -aminobutyric acid (GABA, 5) 様物質の研究におけるヒドロキシイソキサンゾール環を有する muscimol (7)、1,2,4-オキサジアツリジン-3,5-ジオン環を有する quisqualamine (9)、ヒドロキシペロン環を有する kojic amine (10) 等の報

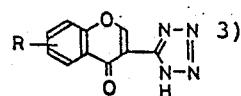
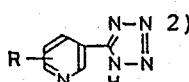
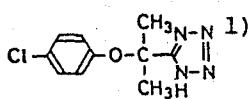


図. 1-2

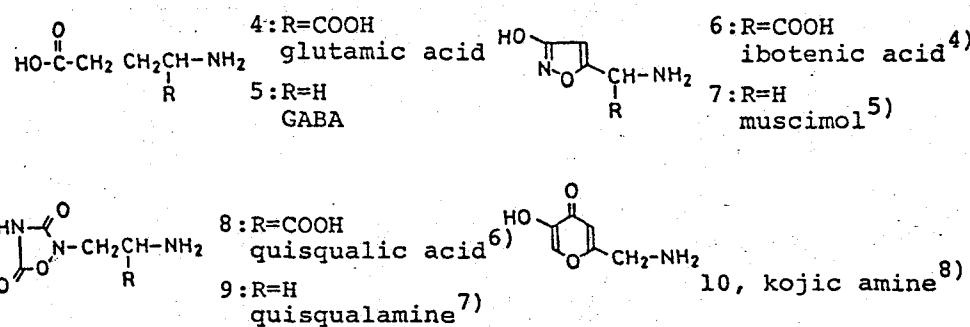


図 . 1-3

告があり、左に二点の八テロ環についてRは glutamic acid (4) と等価性のある ibotenic acid (6), quisqualic acid (8) が知らるる（図. 1-3）。二点の八テロ環はいずれもカルボキシル基と同様酸性プロトンを有しており。左の分子の形、反応性、大きさはもとより分子構造を固定化するにはコンホメーションを制限する点にあり、より有用な生理活性を指向したものと考えるニヤゲで至る。

一方、著者の所属する研究グループでは抗脂血剤の探索にあたり、疎水性グループとカルボキシル基の組合せに着目して研究を進め、血中の糖・脂質を低下させる ethyl 2-chloro-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionate (11, AL-294) (図. 1-4) をすでに見出しつつある。⁹⁾ 著者はこの 11 (AL-294) が有りて反応活性部位、2-クロロ酢酸部分ばかりにインスリニ感受性の上昇に基づく血糖低下作用に注目し、カルボキシル基に付する八テロ環の発見と2点にすぐれた活性物質の探索を目指して本研究を始めた。

まず 11 (AL-294) の2-クロロ酢酸部分の修飾を行ないカルボン酸と薬理学的に等価なグループの発見に努めた。その結果望ましい活性を有する 5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (12, AL-321) (図. 1-4) を見出すと共にチアジリジニ-2,4-ジオニギ 2-クロロ酢酸と薬理学的に等価であることを認めた（第2章）。

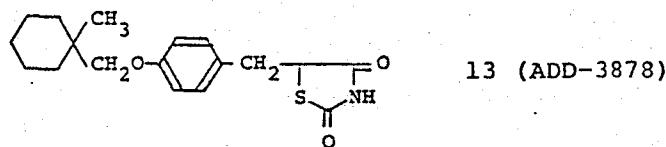
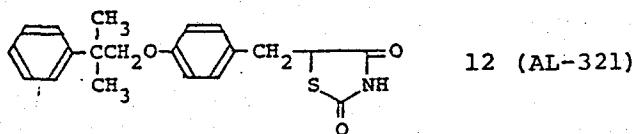
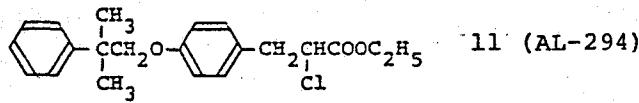


図. 1-4

第3章では12(AL-321)が有していきニスリニ作用の増強に基づく血糖低下作用をさらに強め糖尿病治療剤として有用な化合物を見出すためアザリジニースルジオン環5位の置換基の修飾を行ない、すぐれた活性を有し、しかも低毒性である5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]chiazolididine-2,4-dione(13, ADD-3878)(図.1-4)を見出した。13 (ADD-3878)については光学分割を行なうと共に光学純度の検定、絶対構造の決定を行なった。ADD-3878の光学分割に際しては、光学活性 1-phenylethylamine を用いて diastereomer salt 法により一次不斉性に認められた結果についても触れる。

また薄剤として開拓するのに必要な代謝研究と供する目的で代謝物の合成を行なった。代謝物の合成原料である3- or 4-hydroxy-1-methylcyclohexanecarboxylic acids については、その立体選択的合成法について述べる(第4章)。

チアジリジニ-2,4-ジオングテトラゾール、ヒドロキシピロニ、ヒドロキシイソキサゾール、オキサジアリジン-3,5-ジオニなどと同様カルボキシル基

と薬理学的に等しい役割を果して、ひろく十分考えらるる所の²。つぎに他の薬理作用を期待して種々の化合物を合成し、結果、ある種の 5-aryltiazolidine-2,4-dione 誘導体 [5-(3,4-dialkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 類] が糖尿病性白内障、神經障害に有用であり（第5章）、また 5-benzylthiazolidine-2,4-dione 誘導体が抗潰瘍作用を有して、ひろく見出された（第6章）。さらに第5章では薬理学的に有用な 5-(alkoxyphenyl)-thiazolidine-2,4-dione 類に対するアルキシ・ベンツアレーティド one-pot 合成する新規合成法についても言及する。

これらの結果ならびに研究金上に得られた構造-活性相関、新しい知見につい2以下に詳述する。

第2章 5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (AL-321) ならびに 関連化合物の合成と構造-活性相関¹⁰⁾

糖尿病はインスリニン作用の相対的不足により高血糖をはじめ種々の代謝異常を生じ、これが長期にわたり神經障害、腎症、白内障、網膜症などの合併症があらわれる疾患である。糖尿病は表.2-1に示すようにインスリニン依存性の有無により分類されるが、現在糖尿病患者の80~90%がインスリニン非依存性のType IIであるといわれている。

糖尿病 (Diabetes Mellitus)

- インスリニン依存型 (IDDM) ————— Type I
- インスリニン非依存型 (NIDDM) ————— Type II
 - 1. 肥満 NIDDM
 - 2. 肥満 NIDDM
 - 他の型(次のよう疾患、条件に合併12~3)
 - 1. 脳疾患、2. 内分泌疾患、3. 薬剤や薬品の作用もうけた状態、4. インスリニン受容体の異常、5. 遺伝疾患、6. その他

表.2-1 糖尿病の分類 (National Diabetes Data Group, 1979)

肥満あるいは高脂血症を伴うType II糖尿病の発症には末梢組織のインスリニン耐性が重要な要因をなし、血中のインスリニン高濃度に存在するにもかかわらず組織でのインスリニン作用不足が起こると言わなくていい。このインスリニン耐性を軽減するような薬剤はType II糖尿病の有力な治療剤となり得る二つが期待されるが、未だ開拓工山ではない。

著者は一連の高脂血症治療剤の研究過程で ethyl 2-chloro-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionate (11, AL-294) やイニスリニ耐性動物である置換性肥満型糖尿病マウス (yellow KK)¹¹⁾ を用いてスクリーニング系ですぐ高い血糖および脂質低下作用を有していることを見出した。⁹⁾ このような薬理作用はインスリン感受性の上昇に基づくものであり、Type II 糖尿病の治療剤としての有用性を示唆するものである。著者はこの点に着目しインスリン感受性を高め、糖・脂質代謝を正常化する強い作用を有する物質の探索にあたり、まず 11 の反応活性部位 2-クロロ酢酸部分の修飾より着手した (図. 2-1)。

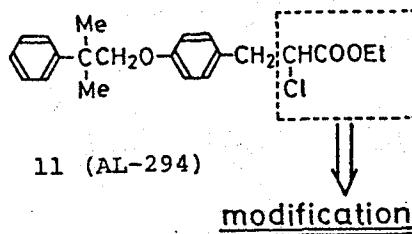


図. 2-1

第1節 4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl置換誘導体の合成

表. 2-2 に示した 4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl置換誘導体 (12, 24 ~ 41) の合成は 11 (AL-294) あるいはその誘導体 14 の活性基素原子の求核試薬による置換反応より出発した。すなわち、11 (AL-294) やすび 14 は図. 2-2 に示したルートにしたがい合成中間体 15 ~ 23 に導かれた。2-テオール体 (24, 表. 2-2) は藤野らの方法⁽²⁾ により 15 及び $Hg(OOCOCF_3)_2$ で処理して合成したが他の 2-テオール置換体は 11 (AL-294) もしくは 14 と対応するテオール誘導体との反応で得た (図. 2-2)。チアツリニカルボチアツリジン誘導体 (12, 29 ~ 32; 表. 2-2) の合成ルート

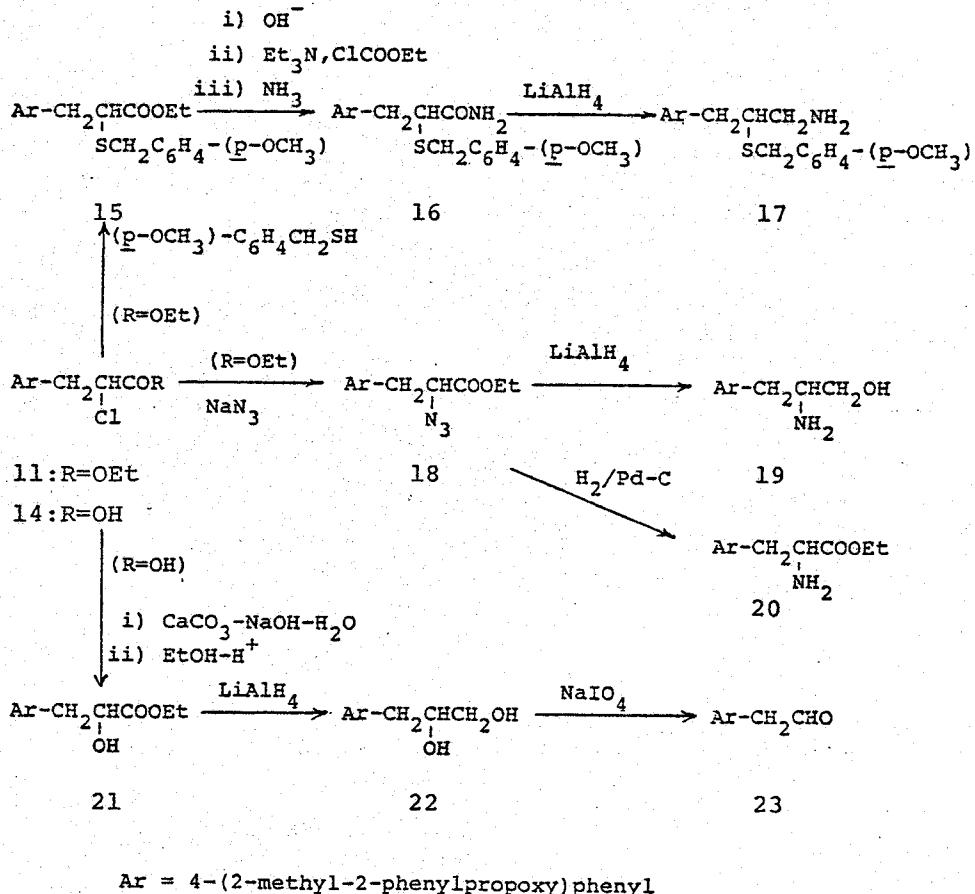
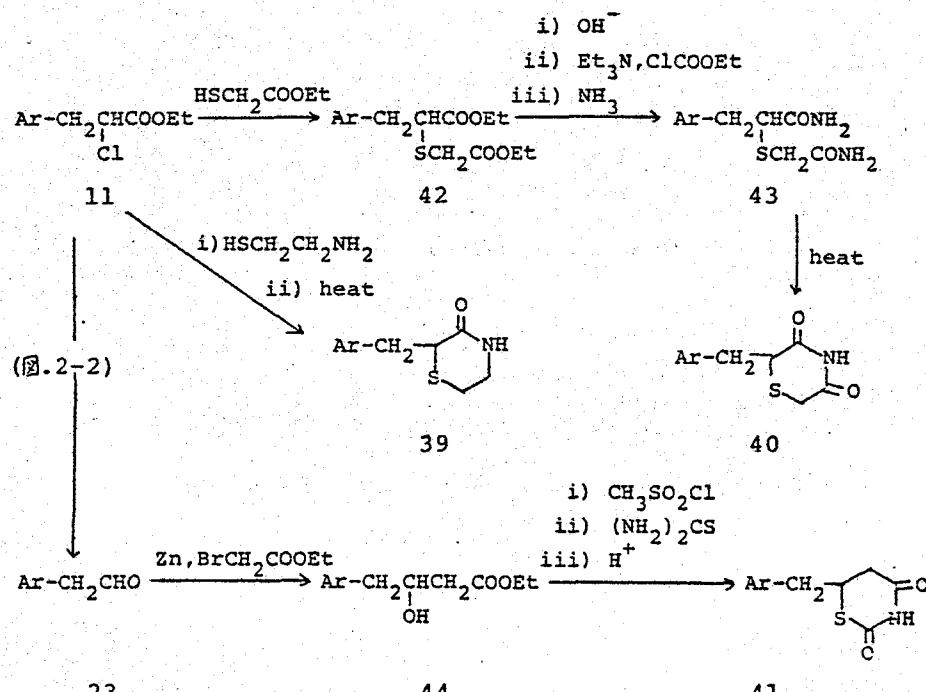
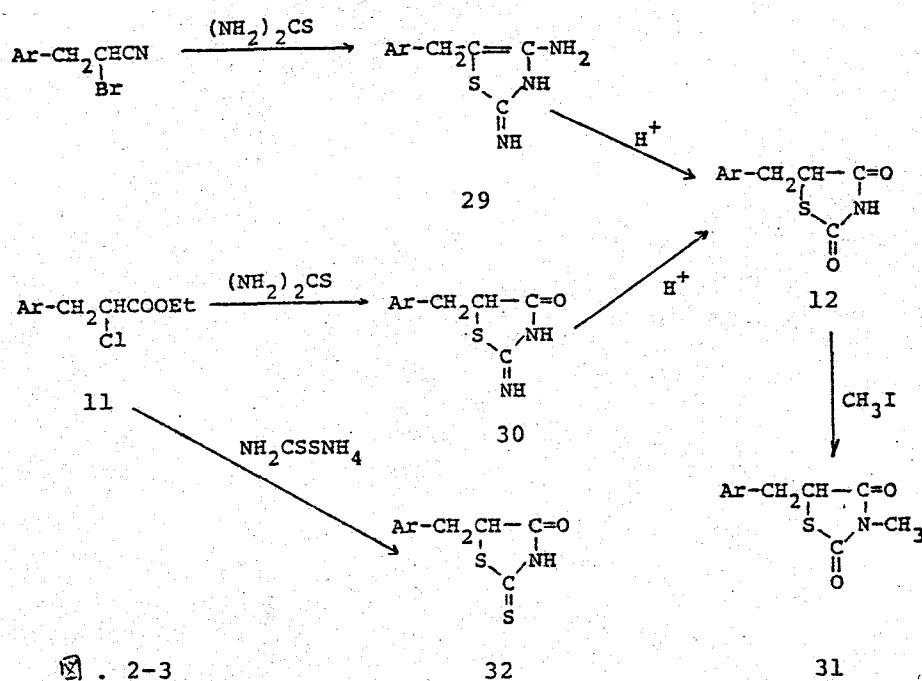


図. 2-2

は図. 2-3 に示す。¹³⁾ 11 (AL-294) はチオ尿素および三チオカルバミ二酸アミニウムとの反応でモル比 30 より 32 を与え、N-アミノ-2-イミノ- Δ^4 -チアゾリニン (29) 11 2-bromo-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionitrile = 30 の場合と同様にし、チオ尿素を反応させ得られた。29 より 30 の酸加水分解によって得られたチアゾリジニ-2,4-二オニ (12, AL-321) は通常のメチル化で N -X テル体 (31) を与えた。チアゾリジニ誘導体 (33) より (35) (表. 2-2) は 17



$\text{Ar} = 4\text{-}(2\text{-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl}$

を $Hg(OCOCF_3)_2$ で処理した後、その半量 $HCHO$ を加え $CuCl_2$ で環化して合成した。36(表. 2-2)の合成は Crawhall らの方法¹⁴⁾に準拠し、アミノアルコール(19, 図. 2-1)より 4 工程で、34(表. 2-2)は 23 と cysteamine との反応で得た(実験の部参照)。オキソジリジン-2,4-ジオン(37, 表. 2-2)はオキシ・エステル(21)およびアミノ・エステル(20)を出发物質として合成した(実験の部参照)。

チアミン誘導体(39~41; 表. 2-2)の合成は図. 2-4 に示す如く。

第2節 AL-321 関連化合物の構造-活性関係

Blood Glucose(以下 BG) および Plasma Triglyceride(以下 TG)低下作用の遺伝性肥満型糖尿病マウス(KKAY)¹¹⁾を用いて調べた。検体は 0.1% の濃度で 4 日間混餌投与し、採血後 BG 濃度は glucose oxidase 法¹⁵⁾、TG 濃度は Fletcher 法¹⁶⁾で測定した。各作用強度はコントロール値に対する検体投与群の低下率(%)で計算し表. 2-2 には低下率により 0~4 の 5 段階で表示した。

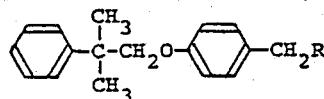
11(AL-294) の硫素原子を水酸基、メトキニ基、アミノ基等で置換した化合物については活性が失なれるとともに報告上から 3 種⁹⁾。硫素原子をチオール誘導体で置換した化合物、24~28 のうち 24 は 2-チオール体(24) に 11(AL-294) とほぼ同等の BG 低下作用を認めた。一方、11 の 2-ケロロ酢酸部分の硫黄原子を含む 5 種は 6員環を形成した化合物、12, 29~36, 39~41 では 5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione(12, AL-321) に強い BG および TG 低下作用が認められた。(しかし、12(AL-321) のチアジリジン-2,4-ジオン環のカルボニル基のうち 1つ、または 2つを修飾した化合物 2-1 体(30), 2-チオキソ体(32) の活性は 12 エリソブロムに弱く、12 の N-X フル体(31) では活性が完全に消失した。他のチアジリジン化合物 33, 34,

35 および 36 にも強い活性の認められないので、以上の結果からチアツリジン-2,4-ジオニ環の弱い酸性度が活性発現になんらかの寄与をもつものと思われる。30 および 32 に見られる弱い活性はそのため、30 の王体内での 1'sへの加水分解およびローダニニ環の弱い酸性度によるものと考えるべきの説明はつくが、12 の α -アラローグ (37)、 α -アラローグ (38) および homo アラローグ (40, 41) はいずれも弱い酸性度を有していきにもかかわらず、ほとんど不活性であり活性発現にはなんらかの他の要因が必要なのである。今後さらに検討を要す。

脂質低下作用を有すると報告されている化合物の多くには大きな脂溶性グループを有するカルボン酸誘導体 (HCG-004,¹⁷⁾ nafenopin,¹⁸⁾ halofenate¹⁹⁾ 等) が見られる。一方、テトラツリルドニコテン酸誘導体および抗炎症剤、抗アレルギー剤においてカルボキシル基と薬理学的に導いたとする研究は多い。¹⁻³⁾著者はチアツリジン-2,4-ジオニ環にも同様の効果を期待して研究をさらに進めることにした。

表. 2-2

Biological Properties of Compounds bearing
4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl Moiety



No.	R	Activity ^{a)}	
		Hypoglycemic Activity	Plasma Triglyceride Lowering Activity
11	-CHCOOEt Cl	(AL-294) 2	4
24	-CHCOOEt SH	2	0
25	-CHCOOH SCH ₃	1	0
26	-CHCOOEt SCOOCH ₃	1	0
27	-CHCOOH SCH ₂ CH(NH ₂)COOH	1	0
28	-CHCOOEt SCH ₂ CH ₂ NH ₂	1	0
29		0	0
30		2	1
12		3	3
31		0	0

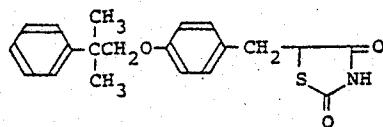
表. 2-2 (continued)

		2	0
32		1	0
33		0	0
34		1	1
35		0	0
36		1	1
37		0	0
38		0	0
39		0	0
40		0	0
41		0	1

a) Maximum reduction in blood glucose and plasma triglyceride levels at the dosage of 0.1% (w/w) in the diet was calculated as percentage from the control value; 70-89% reduction= 4 , 50-69% reduction= 3 , 30-49% reduction= 2 , 10-29% reduction = 1 , less than 9% reduction= 0 .

第3章 $5-[4-(1\text{-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione$ (ADD-3878) ならびに関連化合物の合成と構造-活性相関²⁰⁾

第2章²¹⁾ $5-[4-(2\text{-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione$ (12, AL-321) (図. 3-1) が遺伝性肥満型糖尿病マウス (yellow KK)¹¹⁾ を用いたスクリーニング系ですぐれた Blood Glucose および Plasma Triglyceride 低下作用を示し、この活性にはチアツリジン-2,4-ジオニングループが重要な役割を果たすことを明らかにした。著者は薬剤として有用な化合物の探索を目的として、主にチアツリジン-2,4-ジオニ環 5 位の置換基の修飾を行ない表. 3-1 ~ 表. 3-7 にあげた化合物を合成し、これらの構造と活性の相関について検討した。



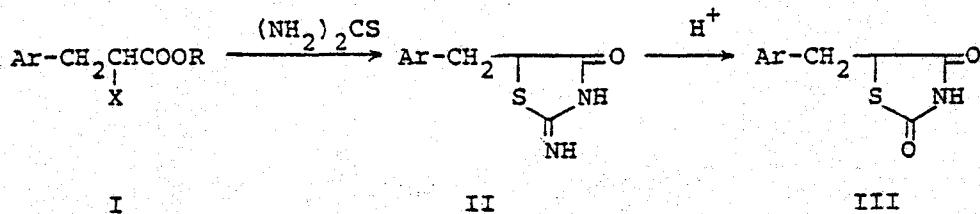
12 (AL-321)

図. 3-1

第1節 5-置換チアツリジン-2,4-ジオニン誘導体の合成

表. 3-1 ~ 表. 3-7 にあげた大部分の 5-置換チアツリジン-2,4-ジオニン誘導体 (III) は図. 3-2 に示した一般ルートで合成した。⁹⁾ 2-ハロゲン-3-フェニル(ピリジル)プロピオニ酸誘導体 (I) はチオ尿素との反応²²⁾ 2-イミチアツリジン-4-オニ (II) を与え、II は単離後 (Method 3-A) あるいは単離するところなく (Method 3-B) チアツリジン-2,4-ジオニン誘導体 (III) に導いた。チアツリジン-2,4-ジオニン (III) の一部にフロロ

Methods 3-A and 3-B

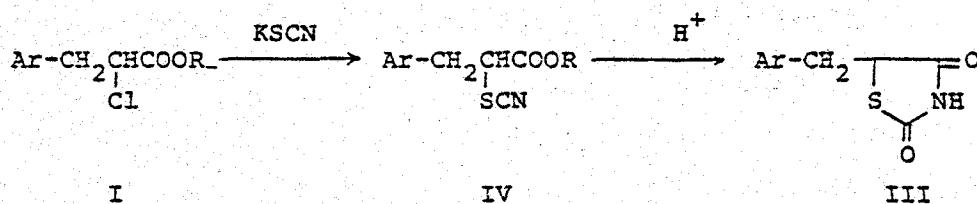


Ar = substituted phenyl, 2-alkoxy-5-pyridyl

X = Cl, Br

R = CH₃, C₂H₅

Method 3-C



Method 3-D

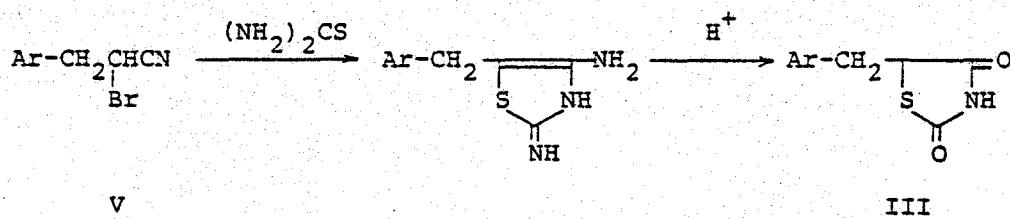
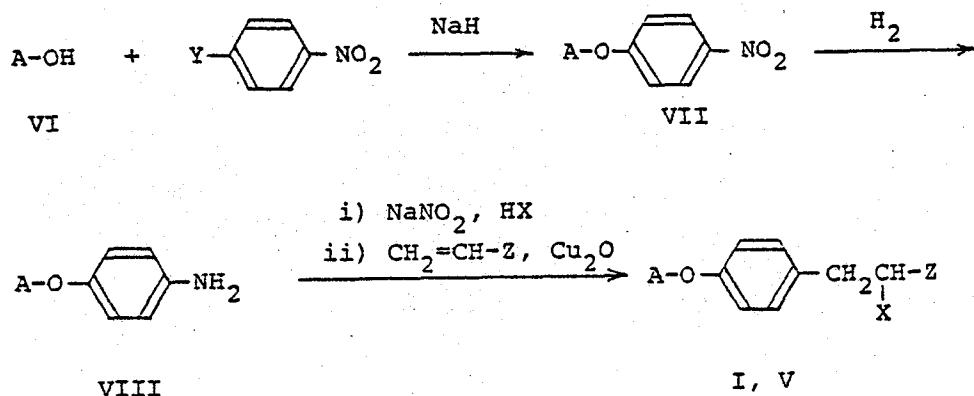


図. 3-2

3-(2-ニル-2-チオシアナトプロピオニ酸エステル(IV)の酸加水分解(Method 3-C)あるいは2-ブロモ-3-フェニルアロピオニトリル(V)とチオ尿素との反応後酸加水分解(Method 3-D)で合成した(図. 3-2)。これららの合成法はいずれもかなりの收率でチアツリジン-2,4-ジオニ(III)を与える実験操作も簡単であり、多数のリニアル合成を必要とするIIIの一般的合

成法と(2)特に問題点は見らるまい。

原料の2-ハロゲン-3-フェニル(ペリジル)アロピオニ酸誘導体(I)が
より2-ブロモ-3-フェニルアロピオニトリル誘導体(V)は図. 3-3に示
し合成法により得た。アルコール類(VI)とp-クロロ(フルオロ)ニトロ
ベンゼンの水素化ナトリウムの存在下、縮合反応を行なうニトロ体(VII)とし
た。芳香環の隣接位に水素原子を有する2-フェニル(ペリジル, チュニル,
トリル等)はチアツリル)エタノール[例えば、化合物 58, 59(表. 3-1),
70(表. 3-2), 99~101, 103~105(いずれも表. 3-4)等
の合成に用いた]とp-クロロニトロベンゼンの縮合反応では容易にエタノ
ール誘導体の脱水反応が起り縮合体(VII)が得られない。この場合には反応
性の高いp-フルオロニトロベンゼンを用い低温で反応させることにより好收
率で縮合体(VII)を得た。ニトロ体(VII)は還元(2アミノ体(VIII))と後
Heenwein Amylation 反応に付し I, V (図. 3-3)に導いた。

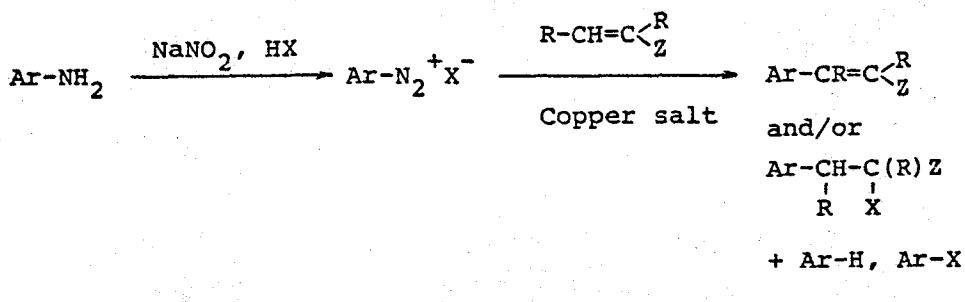


X=Cl, Br

Y=Cl, F

Z=COOR, CN

図. 3-3



$\text{Ar}=\text{aryl}$, $\text{X}=\text{halogen}$, $\text{R}=\text{H, alkyl etc.}$, $\text{Z}=\text{CN, COOR etc.}$,

図. 3-4

Meerwein Arylation 反応は古くから知られてゐる反応であり芳香族アミンを原料に 1,2 one-pot で炭素数 2~3 個の炭素鎖を導入することができる (図. 3-4)。²¹⁾ が一般に目的化合物の收率は低い。特に VIII (図. 3-3) のようにベンゼン環上のパラ位チエはオルト位に電子供与基が存在する場合、收率が低下し一般に α -ハロゲンカルボン酸誘導体 (アクリル酸誘導体の Arylation) または α -ハロゲニトリル誘導体 (アクリロニトリルの Arylation) の收率は 50% 以下である。著者は一連の化合物の合成に際し Meerwein Arylation 反応により I または V (図. 3-2) を工業的実施可能な收率で得らるるよう反応条件の検討を行つた。その結果触媒として粉末酸化オーニウム (Cu_2O) を用いることにあり好結果が得らるることを見出した。例えば 11 (AL-294) (図. 3-5) の対応する二トロ体 (144) オリ 70% の收率で得られた (図. 3-5)。実験条件の細部及び実験の部に詳述するが Meerwein Arylation 反応では常に副生し低收率の原因の一つとなる Sandmeyer 反応生成物 (145) やび脱アミノ体 (146) は本条件下においても生成するが、いずれも約 5% 程度の低收率であり 11 (AL-294) の精製は容易である。以下 Meerwein Arylation 反応の触媒として酸化オーニウムを用いた (第 3 章~第 6 章)。Meerwein Arylation 反応に用いられる触媒として塩化オーニウム (Cu_2Cl_2) が一般的であるが、本系統化合物の合成における触媒能力をほとんど示さない。Meerwein Arylation 反応の

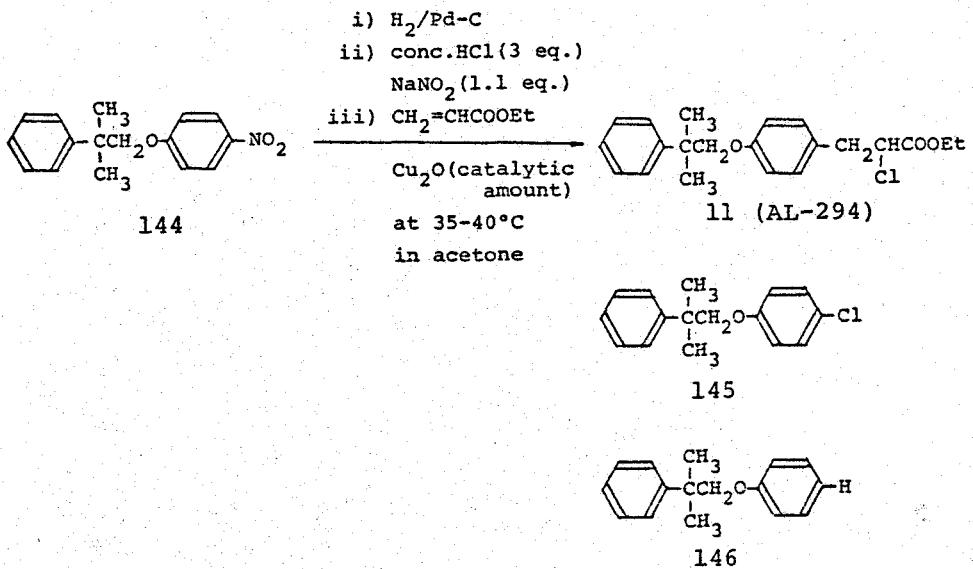
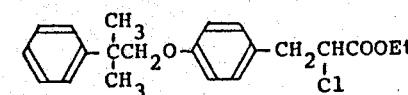
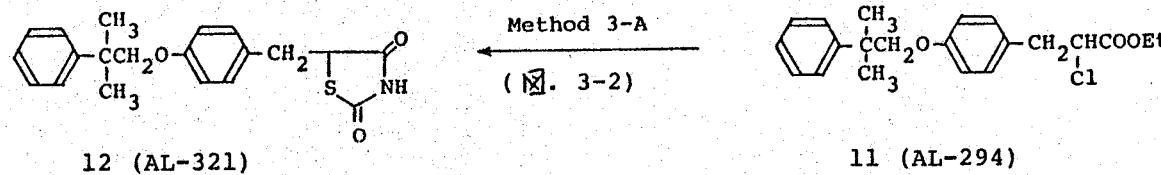
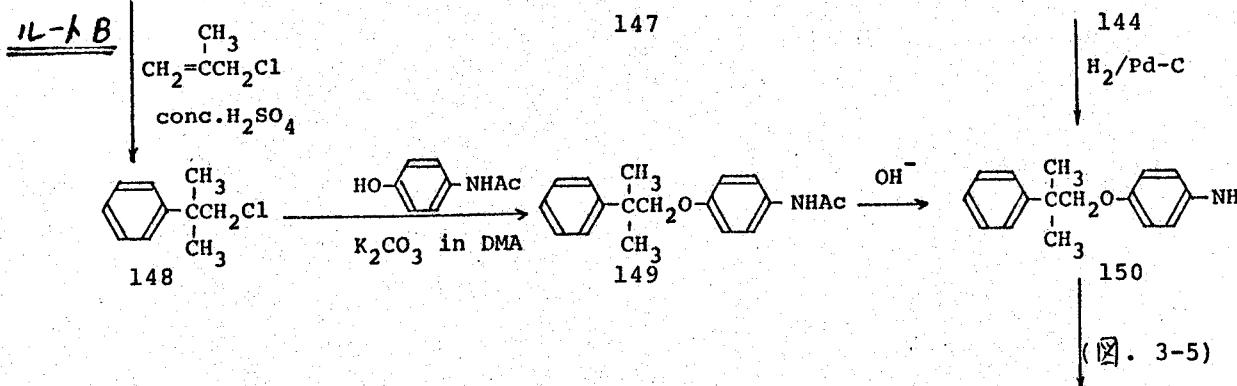
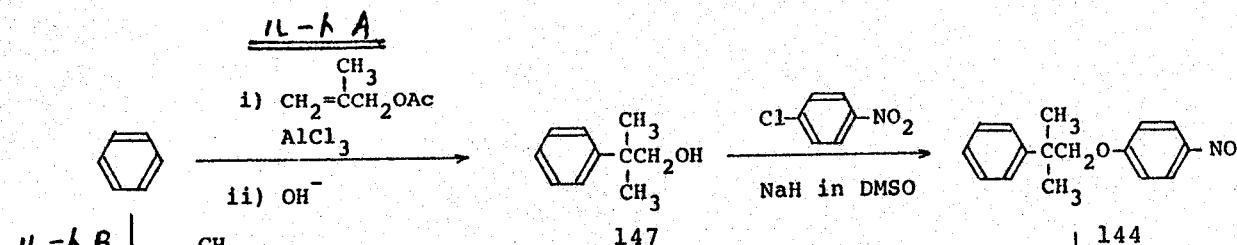


图 3-5

触媒として酸化チー銅が用いられた例はあまり知られていないが、銅化合物の種類による触媒能力は基質による差と思ゆる今後さらに検討を要す。

以上、一般的合成法につい述べたが、あくまで活性を示し大量合成を必要とする化合物についは、さらに検討を加えたい。

まず、AL-294(11)(図.3-6)から導いたAL-321(12)(図.3-6)についての検討例を図.3-6に示す。ルートAによる合成はneophyl alcohol(147)の收率が低い(約50%)ことおよび水素化ナトリウム、p-クロロニトロベニゼンの大量使用が安全面から問題となるのでルートBにつれて考慮した。Neophyl chloride(148)の塩素原子の反応性は立体障害のために非常に低く、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)中還流という高溫条件を設定してアセトアミド体(149)を好收率で得るこころえた。アミド体(150)は前述の酸化オーニッケル(Cu₂O)を触媒とし用い Meerwein-Arylation反応に付してAL-294(11)とし得た。(しかし、11(AL-294)は油状物であり大量に精製するには不都合である。そこでアクリル酸エチルのか

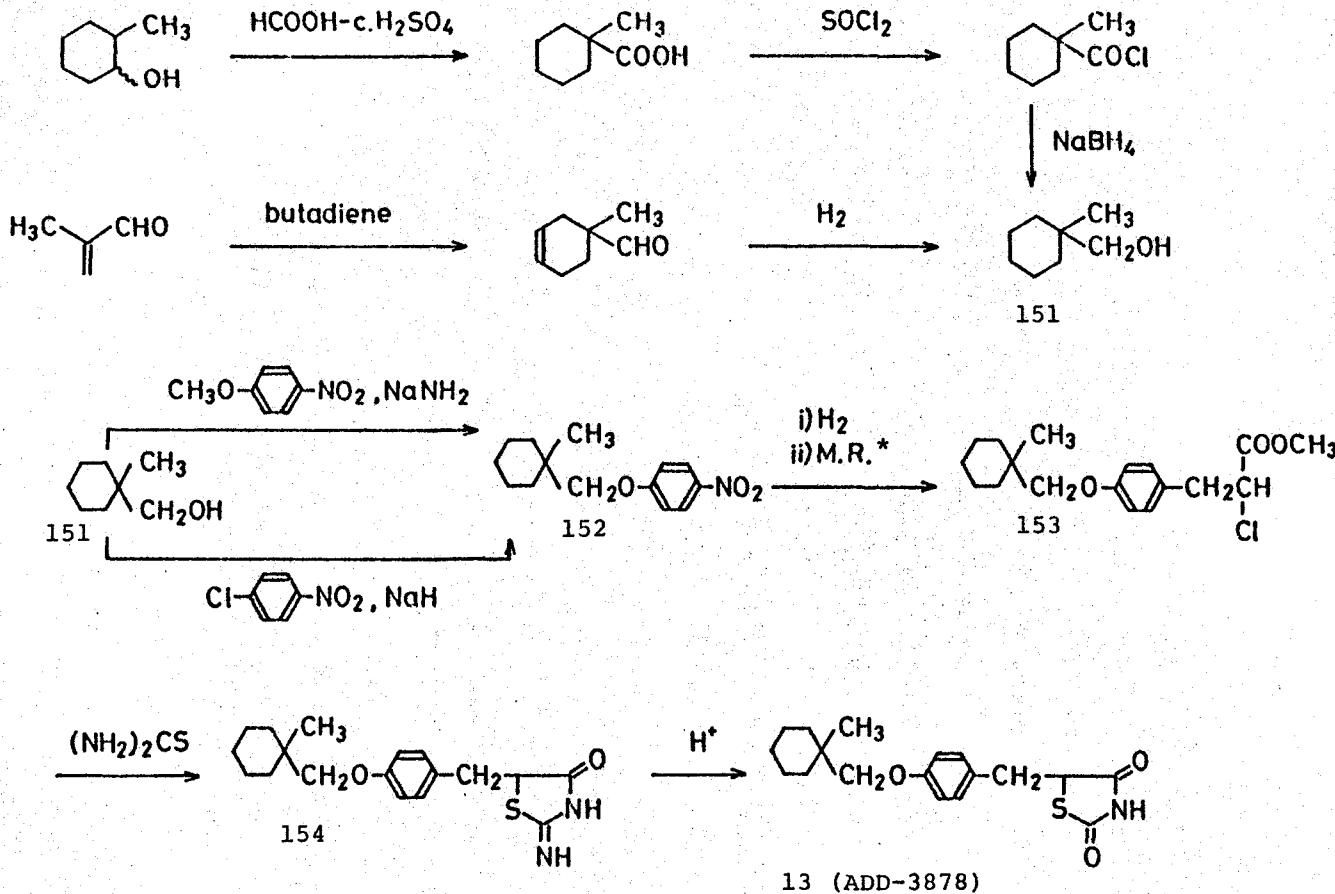


☒. 3-6

めりにアクリル酸を用いて Meerwein Arylations 反応を行なひ 11 に対応するカルボニ酸を得。結晶性のアニモニウム塩と 1,2 精製して後 11 に導いた。このアクリル酸を用いる方法は大量合成に際して問題となるアクリル酸エチルの悪臭と避けう利点を有していふ。

つぎに精査化合物と 1,2 選択反応(第 2 節参照) 13 (ADD-3878) の合成例を図. 3-7 に示す。13 (ADD-3878) 合成の原料である 1-methylcyclohexylmethanol²²⁾ (151) は図. 3-7 の両法で大量合成可能である。2-Methylcyclohexanol からの合成は工程数が多いこと、大量に濃硫酸を使用するため反応後処理に問題があり、また使用する試薬が比較的高価である等の短所があるが高純度の 151 が得られる。実験室での製法としては本法はすぐれていふ。メタクロレインとアタジエニの Diels-Alder 反応から出発する合成はアルデヒドの還元が高压が必要とし、また 151 の純度が比較的悪い等の未解決点があるが大量合成には適した方法と思われる。151 からニトロ体 (152) へは図. 3-6 の 12 (AL-321) の場合と同じ理由を考慮し、p-ニトロアニソールに触媒量のナトリウム・アミドを用い 2151 と交換反応を行なうルートに 1,2 を検討し 152 がなりの收率(約 60%) で得られるところを確認した。153 は油状物であるため精製するところなくチオ尿素と反応させ結晶性の 2-1ミ1 体 (154) を草離し (Method 3-A, 図. 3-1)、13 (ADD-3878) に導いた。工業的には種々の因子を総合的に判断して以上のルートの中から最終的な製法が選ばれるものと思われる。

図. 3-8 には最も強い血糖沈殿(リセリド)低下作用を示し、13 (ADD-3878) とともに精査化合物の一つと 1,2 選択反応した 100 (ADD-3959)(表. 3-4) の合成ルートを示した。一般ルート(図. 3-3) で述べたように 2-(6-methyl-2-pyridyl)ethanol (155) は p-NNO₂-nitrobenzen と 2-メチルピリジンに変化する。また p-クロロニトロベンゼンのかわりに、より反応性の高い p-フルオロニトロベンゼンを用い N,N-ジメチルホルムア



* : i) NaNO_2 , c. HCl ii) $\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}$, Cu_2O

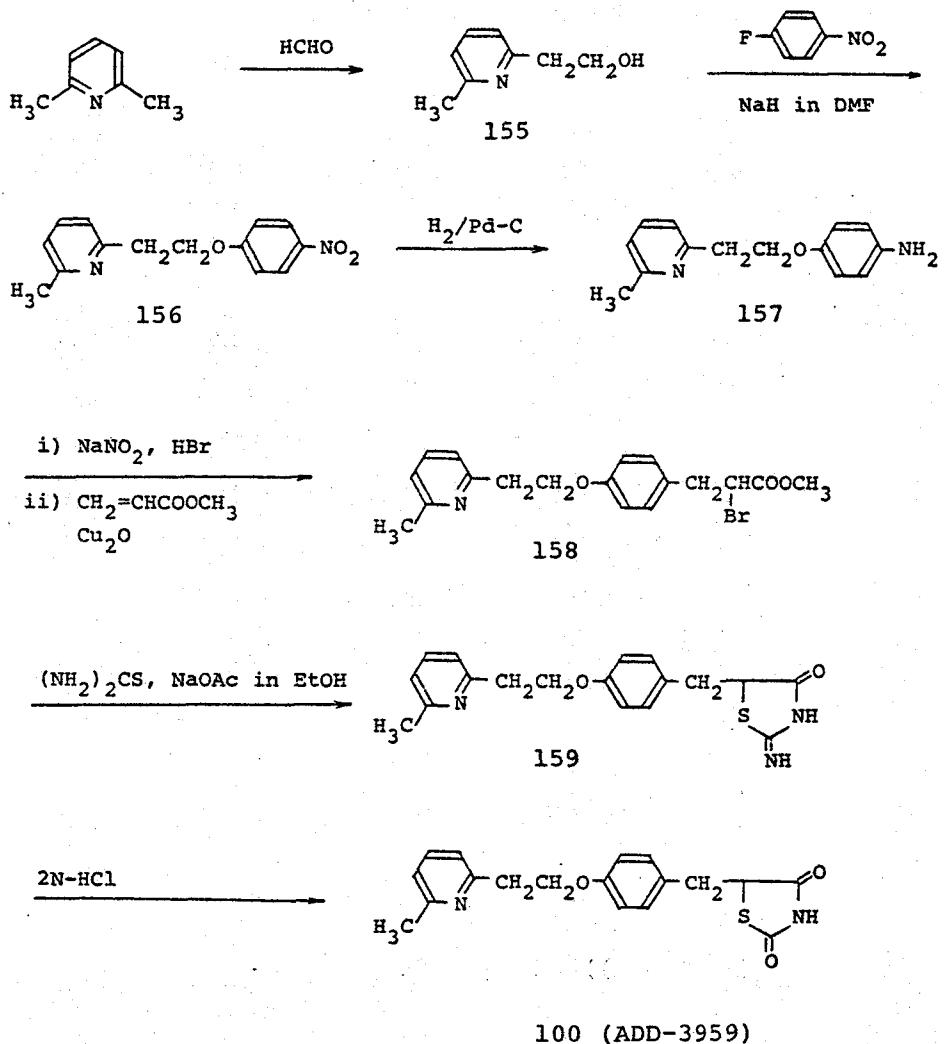


図 . 3-8

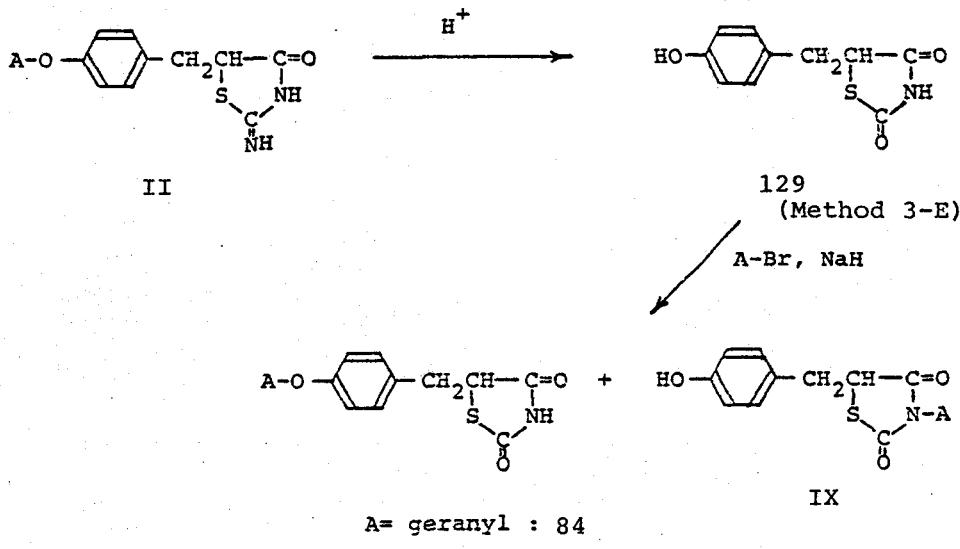
ミド(DMF)中、氷冷下、155と反応させ好収率(90%)2-ニトロ体(156)を得た。以下常法どおりニトロ体(156)は接触還元でアミノ体(157)に導き酸化ナーカー銅を触媒とする Meerwein-Amylation 反応でブロモ-エステル(158)とし、これを精製するところなく結晶性の2-イミン体(159)を得た。

(Method 3-A, 図. 3-2)。12(AL-321, 図. 3-6), 13(ADD-3878, 図. 3-7) とはじめ本系続化合物合成における Meerwein Arylation 反応では、ほとんど塩酸を用いていた。しかし 100(ADD-3959) の合成に際してはプロモエステル(I, X=Cl, 図. 3-2) を経由すると収率が低くなる(156→159 : 13%)。この低収率の原因は高温²及ぶ(エチレニゲリコールモノメチルエーテル中還流) 2-イミンの生成によるため生成した 2-イミン体(159) の分解が起こる。これが原因と判明。12(AL-321)(図. 3-6), 13(ADD-3878)(図. 3-7) の場合には何ら問題はないが、100 にもかかわらず、なぜ 159 の合成に際してのみ 159 の分解が起こるのか現在のところ不明である。しかしプロモエステル(158) とチオ尿素との反応では、エタノール中還流下に速やかに進行し 2-イミンテアツリジン-4-オニ(159) を与え、反応温度が低いため 159 の分解も認められずかなりの収率(156→159 : 40%)で 100 を得ることは可能となる。

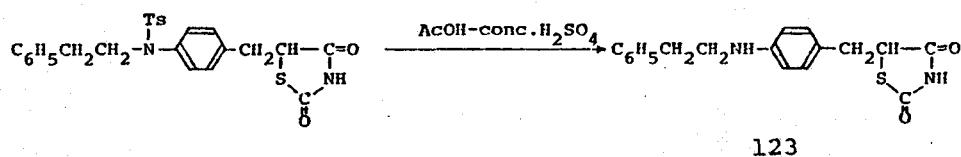
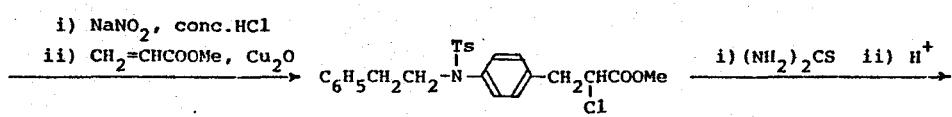
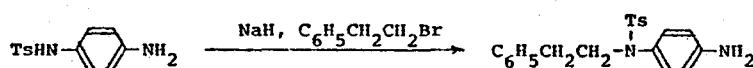
ベンジル基の置換基として 2-4-ゲラニルオキシ(geranyl oxy) ある 4-フィチルオキシ(phytyl oxy) 基を有する 2-イミンテアツリジン-4-オニ(II) (図. 3-9) の酸加水分解はエーテル結合の開裂を伴い 129(表. 3-6) を与える² 84 および 85(表. 3-3) は 129 の O-アルキル化(Method 3-E) で合成した(図. 3-9)。この場合 N-アルキル体(IX) が副生する² フラムコロトグラフィーで分離した。5-(4-Phenethtylaminobenzyl)-thiazolidine-2,4-dione(123)(表. 3-5) は図. 3-10 に示すようにアミン基をトリル基で保護し合成を進め、テアツリジン-2,4-ジオン環形成後最終段階² トリル基を酸で脱離して得た。酸による N-トリル基の脱離はかなり強烈な条件を必要とするがテアツリジン-2,4-ジオン環は酸には極めて安定であり分解は認められない(図. 3-10)。

以上述べた以外の化合物は通常の方法にて得られ、2 合成したものが実験の部に詳述する。

Method 3-E

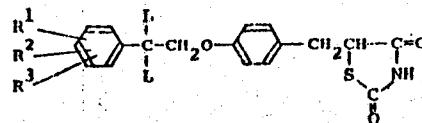


3-9



3-10

表 . 3-1 physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



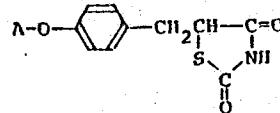
No.	L	R ¹	R ²	R ³	Method ^{a)} (3-)	Yield ^{b)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Hypoglycemic Activity ^{e)}	Plasma Trigly- ceride-Lowering Activity ^{e)}
12	CH ₃ (AL-321)	II	II	II	3-A	88.7	110-111	Et-W	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S	3	3
					B	80.8					
					C	72.5					
					D	70.4					
45	CH ₃	4-CH ₃	II	II	B	86.3	110-111	E-II	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ S	2	2
46	CH ₃	2-CH ₃ O	II	II	B	77.8	116-117	E-B	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ S	3	2
47	CH ₃	3-CH ₃ O	II	II	B	81.4	68-69	E-II	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ S	3	2
48	CH ₃	4-CH ₃ O	II	II	B	58.1	107-108	E-II	C ₂₁ H ₂₃ NO ₄ S	1	2
49	CH ₃	4-C ₂ H ₅	II	II	B	63.7	104-105	E-R	C ₂₂ H ₂₅ NO ₃ S	3	1
50	CH ₃	4-C ₂ H ₅ O	II	II	B	81.7	92-93	E-II	C ₂₂ H ₂₅ NO ₄ S	3	3
51	CH ₃	4-OH	II	II	B	67.2	157-158	E	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄ S	1	3
52	CH ₃	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	II	B	69.4	106-107	E-II	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅ S	1*	1*
53	II	H	II	II	B	69.2	93-94	B-L	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃ S	3	4
54	II	4-CH ₃	II	II	B	77.8	130-131	EA-II	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ S	3	2
55	II	2-CH ₃ O	II	II	B	59.3	72-73	A-II	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ S	3	4
56	II	4-CH ₃ O	II	II	B	71.0	104-105	EA-II	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ S	3	3
57	II	4-C ₂ H ₅	II	II	B	70.5	87-88	E-II	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S	3	2

58	II	4-C ₂ H ₅ O	II	II	B	79.5	102-103	EA-H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S	3	4
59	II	4-Cl	II	II	B	87.7	148-149	EA	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃ S	3	3
60	II	2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	II	B	78.9	92-93	EA-H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S	3	1
61	II	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	II	B	70.0	110-111	EA-H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S	3	4
62	II	3-CH ₃ O	4-CH ₃ O	5-CH ₃ O	B	43.8	109-110	EA-H	C ₂₁ H ₂₃ NO ₆ S	3	2
63	II	3,4-OCH ₂ O-	II	II	B	73.1	132-133	EA-H	C ₁₉ H ₁₇ NO ₅ S	3	3

a) See experimental section. b) Overall yield based on the corresponding 2-iminothiazolidin-4-one (II) (Method 3-A), 3-aryl-2-halogenopropionic acid (I) (Method 3-B), 3-aryl-2-thiocyanatopropionate (IV) (Method 3-C) or 2-bromo-3-aryl-propionitrile (V) (Method 3-D). c) A=acetone, B=C₆H₆, C=CHCl₃, Cy=cyclohexane, Et=EtOH, H=hexane, IPE=isopropyl ether, L=ligroin, M=MeOH, PE=petroleum ether, Pr=propanol, W=H₂O. d) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values. e) Maximum reductions in blood glucose and plasma triglyceride levels at the dosage of 0.1% (w/w) in the diet were calculated as percentage with respect to the control value; 70-89% reduction=4, 50-69% reduction=3, 30-49% reduction=2, 10-29% reduction=1, less than 9% reduction=0.

*: the dosage 0.02% (w/w).

表. 3-2 physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives

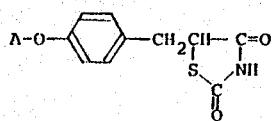


No.	A	Method ^{a)} (3-)	Yield ^{b)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Hypoglycemic Activity ^{e)}	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity ^{e)}
64	C ₆ H ₅ -	3-B	23.4	118-119	B-II	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ S	1	1
53	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ -						3	4
65	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	B	48.9	79-80	EA-Cy	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ S	2	1
		C	75.6					
66	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	B	38.4	82-83	EA-Cy	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ S	2	1
67	C ₆ H ₅ CH(CH ₃)CH ₂ -	B	78.5	oil ^{f)}	---	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ S	3	2
68	C ₆ H ₅ CH ₂ CH(CH ₃)-	B	76.7	84-85	E-II	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ S	3	3
12	C ₆ H ₅ C(CH ₃) ₂ CH ₂ - (AL-321)						3	3
69	C ₆ H ₅ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	B	85.8	107-108	EA-II	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃ S	3	2
		C	71.1					
70	(C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂ -	B	77.0	162-163	Et	C ₂₄ H ₂₂ NO ₃ S	1	1
71	(C ₆ H ₅) ₂ C(CH ₃)CH ₂ -	B	80.8	oil ^{f)}	---	C ₂₅ H ₂₄ NO ₃ S	2	3
72	C ₆ H ₅ -  CH ₂ -	B	51.0	136-137	B-L	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃ S	3	1

73	$3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4^-$	B	44.6	89-90	EA-II	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}$	2	1
74	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^-$	B	64.7	135-136	B-Cy	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$	2	2
75	$2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2^-$	B	33.0	85-86	B-II	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}$	3	2
76	$3,4-(\text{OC}_2\text{H}_5)_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{CH}_2^-$	B	44.0	176-177	C	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$	1	1

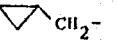
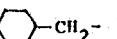
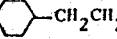
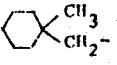
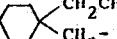
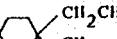
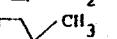
a)-e) See the corresponding footnotes in Table 3-1. f) Purified by column chromatography.

表. 3-3 Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



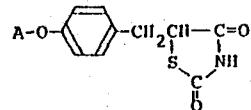
No.	A	Method ^{a)} (3-)	Yield ^{b)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Hypoglycemic Activity ^{e)}	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity ^{e)}
77	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2^-$	3-B	53.3	55-56	EA-H	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	1	1
78	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2^-$	B	64.0	91-92	EA-H	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$	1	1
79	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2^-$	B	62.0	101-102	E-II	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	2	3
		C	73.5					
80	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2^-$	B	76.9	128-129	IPE	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	3	1
81	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2^-$	B	66.7	103-104	E-II	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$	2	2
82	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2^-$	B	72.6	102-103	Cy	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$	3	2
83	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2^-$	B	65.2	101-102	Cy	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$	2	2

表. 3-3 (continued)

84	geranyl-	E	50.0 ^{f)}	55-56	Cy-II	$C_{20}H_{25}NO_3S$	1	0
85	phytyl-	E	40.9 ^{f)}	31-33	II	$C_{30}H_{47}NO_3S$	0	1
86	$CH_2=CH-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$	B	73.6	99-100	Cy	$C_{17}H_{21}NO_3S$	2	0
87	geranyl-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	B	78.4	oil ^{g)}	---	$C_{24}H_{33}NO_3S$	1	0
88		B	55.4	86-87	E-II	$C_{14}H_{15}NO_3S$	3	1
89		A	89.0	140-141	Et-W	$C_{16}H_{19}NO_3S$	1*	1*
		D	77.5					
90		A	87.3	120-121	Pr	$C_{17}H_{21}NO_3S$	2	3
91		B	67.1	82-83	Cy	$C_{18}H_{23}NO_3S$	2	2
13	 (ADD-3878)	A	88.3	130-131	Et	$C_{18}H_{23}NO_3S$	3	2
		B	57.3					
		C	70.3					
		D	80.0					
92		A	78.5	88-89	II	$C_{19}H_{25}NO_3S$	2	1
93		A	90.4	oil ^{g)}	---	$C_{20}H_{27}NO_3S$	3	2
94		A	89.2	137-138	B-L	$C_{17}H_{21}NO_3S$	3	2
95	isobornyl-	A	68.5	153-154	Et-W	$C_{20}H_{25}NO_3S$	2	2
96	bornyl-	A	71.3	144-145	L	$C_{20}H_{25}NO_3S$	2	1
97	1-menthyl	A	87.4	87-88	H	$C_{20}H_{27}NO_3S$	1	1

a)-e) See the corresponding footnotes in Table 3-1. f) Yield based on 129(Table 3-6). g) Purified by column chromatography.

表. 3-4 Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



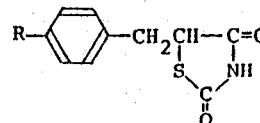
No.	A	Method ^{a)} (3-)	Yield ^{b)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Hypoglycemic Activity ^{e)}	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity ^{e)}
98		3-B	55.6	183-184	C-M	$C_{16}H_{14}N_2O_3S$	3	3
99		B	38.4	209-210	DMF-W	$C_{17}H_{16}N_2O_3S$	3	2
100		B	42.7	103-104	E-A-H	$C_{18}H_{18}N_2O_3S \cdot 1/2H_2O$	3	4
101		B	51.6	175-176	C-M	$C_{17}H_{16}N_2O_3S$	3*	2*
102		B	77.8	176-177	C-M	$C_{18}H_{18}N_2O_3S$	3	2
103		B	54.3	73-74	E-H	$C_{16}H_{15}NO_3S_2$	3	2
104		B	28.5	63-64	E-H	$C_{16}H_{15}NO_4S$	2	2
105		B	45.0	193-194	Et	$C_{16}H_{16}N_2O_3S_2$	3	3
106			33.3 ^{f)}	163-164	E-A	$C_{15}H_{18}N_2O_3S \cdot HCl$	1	1
107	$(CH_3)_2CHNH-CH_2CH_2-$	B	42.9	229-231	M-E	$C_{15}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$	1	1
108	$(CH_3)_3CNH-CH_2CH_2-$	B	52.9	260-261	Et	$C_{16}H_{22}N_2O_3S \cdot HCl$	1	1
109	$(C_2H_5)_2N-CH_2CH_2-$	B	64.3	151-152	A-E	$C_{16}H_{22}N_2O_3S$	2	1
110	$(C_3H_7)_2N-CH_2CH_2-$	B	61.5	124-125	E	$C_{18}H_{26}N_2O_3S$	2	1
111	$(isoC_3H_7)_2N-CH_2CH_2-$	B	65.2	134-135	Et	$C_{18}H_{26}N_2O_3S$	1*	2*

表 . 3-4 (continued)

112		A	92.7	188-189	DMF-W	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S	3*	2*
113		B	31.3	215-217	Et-W	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃ S· 2HCl·1/2H ₂ O	1	1
114		B	16.2	232-234	M	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃ S·HCl	3	3
115		B	80.3	244-245	M	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S·HCl	3	4

a) See the corresponding footnotes in Table 3-1. f) Overall yield based on methyl 3-[4-(1-benzoyl-2-pyrrolidinylmethoxy)-phenyl]-2-chloropropionate.

表. 3-5 Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives

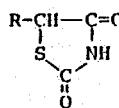


No.	R	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}	Hypoglycemic Activity ^{d)}	Plasma Trigly- ceride-Lowering Activity ^{d)}
116	H ₂ N-	88.6 ^{e)}	162-163	M	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	2	1
117	CH ₃ -  -SO ₂ NH-	95.6	224-225	M	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	2	1
118	CH ₃ CH ₂ CONH-	55.8	140-141	EA	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	2	1
119	 -CONH-	30.6	271-272	DMF-W	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	1	1
120	H ₂ NCH ₂ CH ₂ CONH-	44.6	242-243	M	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S·HBr	0	0
121	H ₂ N(CH ₂) ₅ CONH-	47.9	216-218	DMF-E	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	0	0
122	C ₂ H ₅ OCOCH ₂ NHCONH-	30.7	161-162	Et	C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₅ S	0	0
123	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ NH-	63.4	156-157	A	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂ S·HCl	1	1
124	 -OCH ₃ CONH-	48.4	221-222	M	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄ S	1	0
125	HN  -N-	6.2	221-223	M	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S· 1/2H ₂ O	0	0

a) Yield from 116. b, c, d) See footnotes c),d) and e) in Table 3-1, respectively. e) Yield based on 5-(4-nitrobenzyl)thiazolidine-2,4-dione.

表 . 3-6

Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



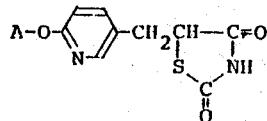
No.	R	Method ^{a)} (3-)	Yield ^{b)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Hypoglycemic Activity ^{e)}	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity ^{e)}
126			66.7 ^{f)}	79-80	EA-II	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₃ S	1	0
127			55.6 ^{g)}	118-119	EA-II	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	0	0
128		3-B	39.0	110-111	B-II	C ₁₀ H ₈ ClNO ₂ S	0	0
129		B	60.7	159-160	EA-II	C ₁₀ H ₉ NO ₃ S	0	0
130		B	47.5	133-134	EA-II	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	1	2
131		B	64.6	173-174	Et	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ S	2	0
132		B	80.4	162-164	M	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S	1	1
133		B	81.4	104-105	EA-II	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ S	0	0

a - e) See the corresponding footnotes in Table 3-1. f) Yield based on 2-chloro-6-(4-chlorophenoxy)hexanoic acid.

g) Yield from methyl 2-chloro-2-(4-phenethyloxyphenyl)acetate.

IX. 3-7

Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



No.	A	Yield ^{a)} (%)	mp. (°C)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}	Hypoglycemic Activity ^{d)}	Plasma Trigly- ceride-Lowering Activity ^{d)}
134		45.1	147-148	Et	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S·HCl	1*	1*
135		25.7	124-125	Et	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	1*	1*
136		47.3	141-142	Et	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S·HCl	3	2
137		42.2	86-87	E-PE	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	2	1
138		59.8	100-101	EA-H	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	1	1
139		29.6	161-162	Et	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	1*	1*
140		41.0	202-203	C-M	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	1	1
141		36.8	75-77	EA-L	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	3	4
142		54.5	165-166	M	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	3	2
143		4.4	167-168	Et	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	3*	3*

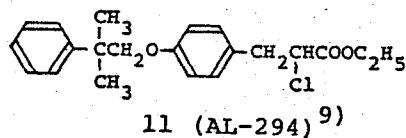
a) Yield from the corresponding methyl 3-(2-alkoxy-5-pyridyl)-2-chloropropionate. Prepared by Method 3-B.

b - d) See footnotes c), d) or e) in Table 3-1, respectively.

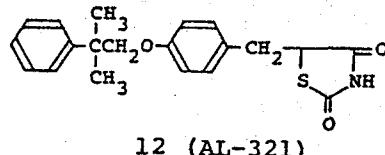
第2節 ADD-3878 関連化合物の構造-活性相関

Blood Glucose (以下 BG) 低下作用 および Plasma Triglyceride (以下 TG)
低下作用は第2章と同じ方法で調べ表.3-1～表.3-7にその活性を示した。

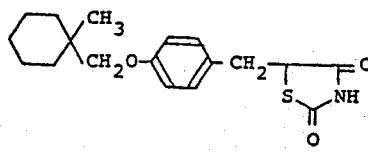
第2章で述べたように化合物 12 (AL-321) (表.3-1) に強い BG および TG
低下作用が認められ F. 12 のフェニチルグルーパの修飾から着手した。
表.3-1 ではフェニチルグルーパ側鎖へカキメル基 (表.3-1 の L 部分) および
ベンゼン環への置換基 (表.3-1 の R¹, R², R³) 導入の効果の検討を行った。F.
45～63 には一般に 12 と同程度の活性が認められ、二重らせん構造の導入は
活性に大きな影響を有していないことが判明した。AL-294 (11) (図.3-11)
を見出す端緒となる F. S-chloro-3-(4-substituted phenyl)propionic acid
誘導体の抗脂血作用の研究においては 4-フェニチルグルーパのジメチル部分
(表.3-1 の L 部分に相当する) の活性にかなりの影響を及ぼすという知見を
得た。F. 表.3-1 の結果はこれに対するものである。F.



11 (AL-294)⁹⁾



12 (AL-321)



13 (ADD-3878)

図. 3-11

表.3-2にあげた化合物(64~76)は12(表.3-1)の分子構造に存在する3つのベンゼン環を結ぶ炭素数について検討したものである。これらの活性から明らかなように炭素鎖の炭素数は2個が最も活性に望ましい(12, 53, 67, 68>64, 66, 69; 59>74; 61>76)。表.3-1, 表.3-2の化合物(45~76)のうち53, 55, 58, 61および68は12よりも強い活性を示したが、これらの化合物は長期投与でめずかな肝重量の増加を引き起こすことが判明した。長期連投を必要とする糖尿病治療薬には好ましくないこの副作用が分子構造中に存在する3つのベンゼン環に起因することも十分考えられたので、この3つのベンゼン環のうち1つと他のグループで置換することを計画した。

最初に化合物(53)(表.3-1)のフェニチル・グループを複数のアルキル基に替えた化合物(77~97)(表.3-3)について検討した。これら表.3-3の化合物は一般には表.3-1, 表.3-2の化合物に比較して活性は弱い。しかし80, 82, 90, 13, 93および94等は12(AL-321)とほぼ同等のBG低下作用を示し特にこれららの化合物には毒性の低下が顕著であった。

次にフェニキシ基の置換基としてフェニチル基, アルキル基より、より脂溶性の高いピリジル・アルキル基等の複素環を含むグループおよびアミノ・アルキル・グループ等で置換した化合物(98~115)(表.3-4)について検討した。これららの化合物のうち2つはピリジン環を有する化合物98, 99, 100, 101および環状アミニ誘導体112, 114, 115に強い活性が見られた。98, 101, 102等比較したピリジン環とベンゼン環の間の炭素数は表.3-2の結果と同様、炭素2個が活性に最も望ましい(101>98, 102)。

この他、表.3-1~表.3-4に示した化合物のチアザリジン環5位置換基、ベンジル・グループの4位エーテル結合の重要性を検討するため53(表.3-1)のazaアツローグ²である123(表.3-5)を含む4-アミノ・ベンジル誘導体(116~125)(表.3-5)を合成したがこれららのうちには強い活性は認められなかつた。化合物(123)の活性が53(表.3-1)に比較して133

がに弱いことはベンジル基の4位にエーテル結合が必須であることを示唆する。このベンジル基の4位エーテル結合の重要性は表.3-6にあげたエーテル結合を炭素-炭素結合にかえた化合物(130)および(131)が弱い活性しか示さないことからも確かめられる[74, 75(表.3-2)>130(表.3-6); 79(表.3-3)>131(表.3-6)]。化合物(126)は化合物(73)(表.3-2)の分子構造中のベンジル基のベンゼン環を直鎖炭化水素で置換した構造に相当するがほとんど活性を有していない。また化合物(127)(表.3-6)の強い活性を有してはいるが(表.3-1)のベンジル基のメチレンを除去したものである。このようにメチレンを除去してアツリジン環にフェニル基を直結せると活性は完全に消失する。化合物(133)は表.3-1～表.3-3の一連の化合物のベンジル-グレープの4位に有する疎水性グループをポリアルコキシ-グレープで用いたのが検討するためには成したが、たく不活性であり、ベンジル基4位以外へのエーテル結合の導入には効果がないことが判明。

表.3-7に示した化合物は表.3-1～表.3-4にあげた代表的化合物のベンジル基のベンゼン環とピリジン環で置き換えたものであるが、これらの中では化合物(141)および(143)に強い活性が認められEが一般に対応するベンゼン誘導体より強く合成面での難点を含めて(実験の部参照)、ピリジル-メチル誘導体(表.3-7)からはすぐれたものを見出すことはできない。

以上、表.3-1～表.3-7にあげた化合物のKKAY²ウス(yellow KK)¹¹⁾に対するBGおよびTG低下作用についての検討結果より次の点が明らかになった。

- i) 図.3-12の左側にあげた化合物は活性の認められた左側の化合物の構造の一部分について修飾を行なったものであるが、これらがほとんど活性を示さず、E-ヒドロキシ活性発現には 5-(4-oxybenzyl)thiazolidine-2, 4-dione の部分構造(X)が必須であることが判る。

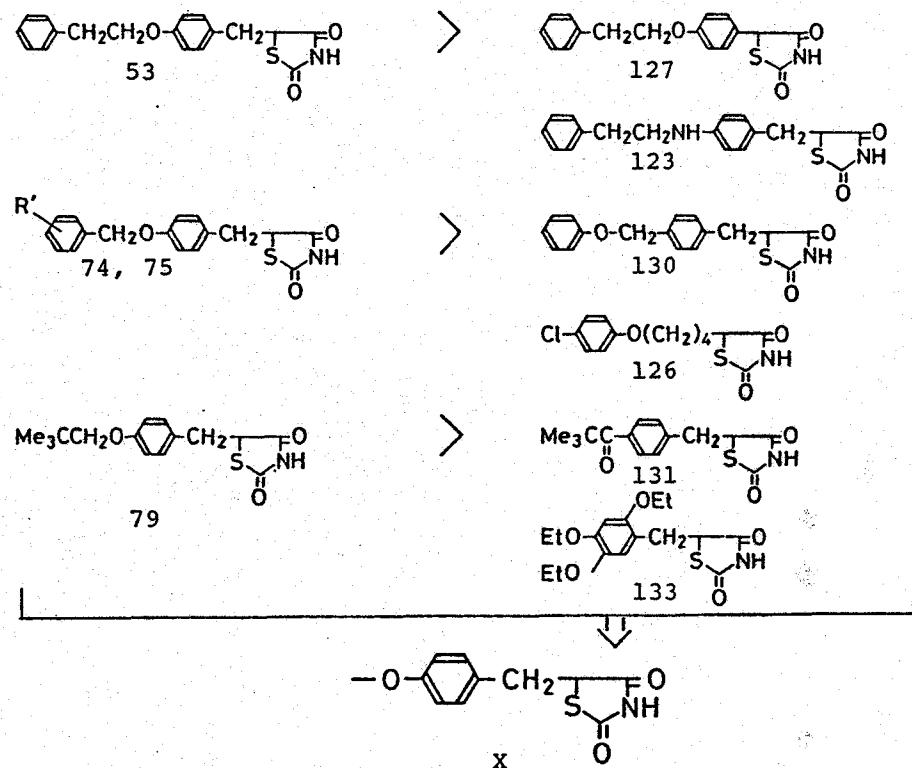


図. 3-12

ii) 活性を有し2..3 5-ベンジル(または5-ピリジル-Xチル)チアツリジニ-2,4-ジオニ誘導体は大きく図. 3-13 の5化合物群に分類できる。これらの化合物群(I-a~I-e)は一般にすぐれた活性を有し2..3倍。次の構造-活性相関が明らかである。

• 化合物群I-a

ベンゼン環上の置換基 およびアルキル側鎖へのXチル基導入は活性に大きな影響を与える。

• 化合物群I-b

$\kappa=2$ のフェニル基が望ましい。

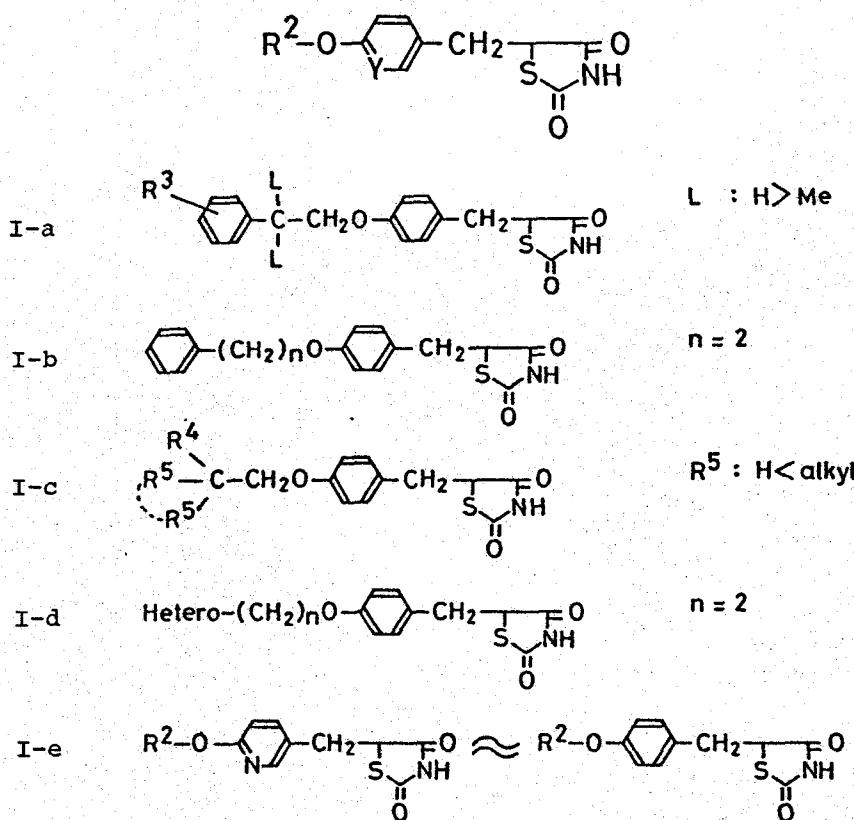


図. 3-13

・ 化合物群 I-c

炭素鎖の直鎖状 ($R^5 = H$, $R^4 = \text{アルキル}$) より分枝状 (R^4 , $R^5 = \text{アルキル}$) の方が好ましい。この場合炭素鎖の炭素数は 5~12 が適当である。
本群の化合物群は他群と比較して毒性の低下が顕著である。

・ 化合物群 I-d

ヘテロ環として 3-ピリジル基、2-ピリジル基を有するものが特に活性が強い。又は 2 が好ましく、一重のアルキルアミノ誘導体 (Hetero = アルキルアミノ) も強い活性を有している。

• 化合物群 I-e

5-(3-ペリジルメチル)誘導体の対応する 5-ベンジル誘導体とはほぼ同様の活性を有している。

以上のうち強い活性を示した化合物については薬効および毒性について精査検討し 13 (ADD-3878), 100 (ADD-3959) および 101 (ADD-3873) (図. 3-14) を精査化合物として選取した。現在、13 (ADD-3878) が武田薬品工業株式会社により II 型糖尿病治療薬として臨床試験中である。

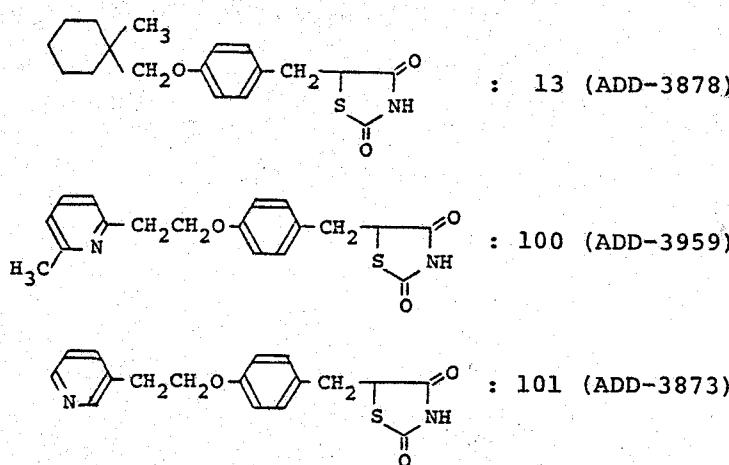


図. 3-14

第3節 ADD-3878の光学分割²³⁾

楽剤の楽理活性発現には半の受容体ごの立体配位が極めて重要な役割を果す。2つ3つとは論をまたない。しかし脂質低下剤と光学異性体間の楽理活性上の差異を論じた報告は少なく、著者らが行なった⁹⁾(AL-294, 図. 3-15)の他、²⁴⁾ ²⁵⁾ ¹⁶⁰, ¹⁶¹, ¹⁶²など数える程しかない。¹¹(AL-294), ¹⁶⁰ および ¹⁶¹について2つは光学異性体間に活性の差がない。また ¹⁶² はその差について何ら言及されていない。EE¹⁶² には光学異性体間に²"lipoprotein lipase 阻害作用につれてのみ差があると報告されている。¹⁸⁾ ADD-3878(13) はニジマラ脂質低下剤ではその性格を異にするが、脂質低下作用を持つこれらもチアツリジン環5位に不斉炭素を有しているので光学分割を行なう半の活性の差異を調べた。光学分割の過程を見出したオニ次不斉変化、光学純度の検定法ならびに絶対配置につけても述べる。

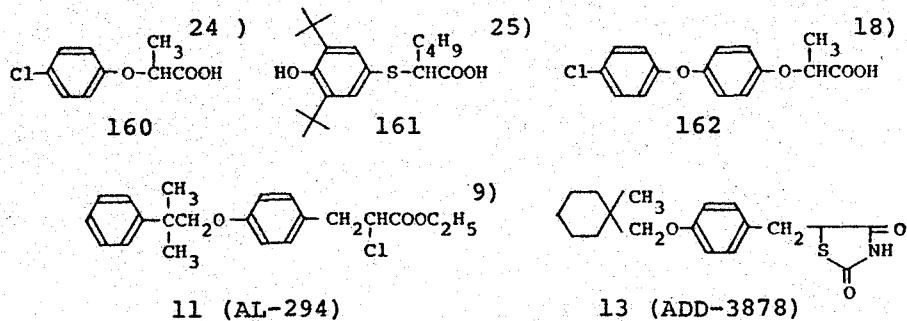


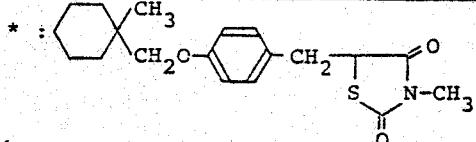
図. 3-15

(II) 光学分割

チアツリジニ-2,4-ジオニンの酸性基であるの2つ半の分割には光学活性基と用いる diastereomeric salt 法を選んだ。光学活性基として 1-phenylethylamine(以下 PEA)と、溶媒と 1,2 両酢酸エチルとを用いた。(2)-ADD-3878(10 g) を酢酸エチル(100 ml) に溶かし、等モルの [S]-

(+) - PEA を加え 2 放置し E とニラセミ体に分離 279.4% の收率²⁵ (-) - ADD-3878・(-) - PEA の結晶(10.8g) が得られた。 同様に (+) - ADD-3878 と [R] - (+) - PEA から (+) - ADD-3878・(+)-PEA セミ体に分離 279.4% の收率で得られた。 二種の PEA 塩を酢酸エチルから 3 回再結晶を繰り返すが最初の結晶と比べ融点、旋光度が変化しない、E のごく常法により脱塩処理を行ない (-) - ADD-3878, (+) - ADD-3878 とした。 二に得られた光学活性体は後述する光学純度検定によりより高純度な光学活性体であることが確認された。 一般に diastereomen salt 法による光学分割の理論收率は 50% である。 (+) - ADD-3878 と光学活性 PEA から光学活性体の塩が 79.4% の收率で得られたことは不斉変化 (asymmetric Transformation)²⁶⁾ が起こったものと思われる。 ヤニ²⁵、(-) - ADD-3878・(-) - PEA、(+)-ADD-3878・(+)-PEA の 3 液をそれぞれ濃縮し、残留物を約 10 倍量の酢酸エチルに落し放置し E とニラセミ体を予想どおり、(-) - ADD-3878・(-) - PEA および (+) - ADD-3878・(+)-PEA の結晶がともに得られた。 この操作を 2 回繰り返すことによりより純度の高い塩の收率は (-) - ADD-3878・(-) - PEA : 96.8%、(+)-ADD-3878・(+)-PEA : 96.7% と向上した。 表 3-8 に ADD-3878、ヤニの活性体および PEA 塩の融点、旋光度を示す。

Compound	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (°, CHCl ₃)	Compound	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (°, CHCl ₃)
(±) - ADD-3878	131-132		(±) - N-Me- ADD-3878*	89-90	
(+) - ADD-3878	126-127	+120	(+) - N-Me- ADD-3878*	111-112	+128
(-) - ADD-3878	126-127	-120	(-) - N-Me- ADD-3878*	111-112	-128
(+) - ADD-3878 - (+) - PEA	120-121	+104			
(-) - ADD-3878 - (-) - PEA	120-121	-104			



163 (N-Me-ADD-3878)

表 3-8

(2) 不齊変化

不齊変化が起こるばら二三体から一方の光学活性体を 100 % の比率で得ることは可能であり、光学分割の理想的な方法ともいえる。不齊変化には溶液中の立体配置の変化による変旋光現象であるオーバー不齊変化 (first-order asymmetric transformation or asymmetric activation) とジアステレオマーの結晶化による現象であるオニカス不齊変化 (second-order asymmetric transformation or asymmetric crystallization) がある。光学的に不安定な多くの化合物にわざと知られていふ。²⁷⁾ ADD-3878 のチアゾリジン環の 5 位の不齊炭素はエノール化によるエピメル化を容易に起すことが推測され光学活性 PEA と塩を形成し E 界、その diastereomer salt 間に溶解度差が存在し一方の塩が結晶化し、オニカス不齊変化が起る、E と考えられる (図. 3-16)。以下に ADD-3878・PEA の不齊変化に関する知識を得るために検討を加えた。

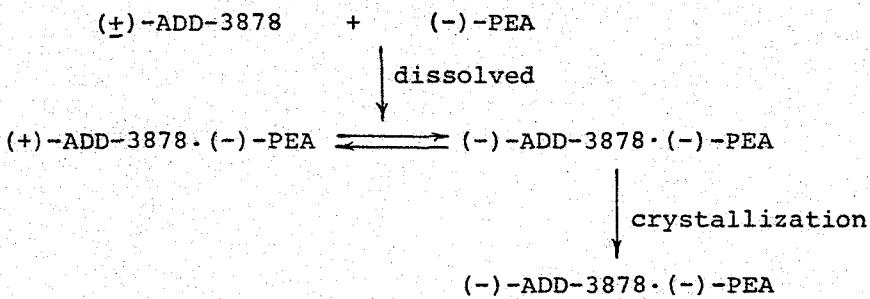


図. 3-16

(2)-1 溶媒

酢酸エチル以外の溶媒系を用い E 検討結果を表. 3-9 に示す。図. 3-16 に示すように (+)-ADD-3878・(-)-PEA と (-)-ADD-3878・(-)-PEA 間に平衡が存在し、溶解度の小小さい (-)-ADD-3878・(-)-PEA が晶出する

Solvent		(-)-ADD-3878 - (-)-PEA ^{a)}		ADD-3878 recovered from the filtrate ^{b)}	
		Yield (%)	$[\alpha]_D^{25}$ ($^{\circ}\text{CHCl}_3$)	Yield (%)	$[\alpha]_D^{25}$ ($^{\circ}\text{CHCl}_3$)
EtOH	8 ml	59.6	-104.0	33.0	0
Et ₂ O-EtOH (15:1, v/v)	16 ml	73.5	-98.2	25.0	+5.2
Et ₂ O	30 ml	56.6	-92.6	41.5	+57.4
C ₆ H ₆	30 ml	27.9	-104.0	70.2	0
Me ₂ CO-C ₆ H ₁₄ (1:2, v/v)	12 ml	38.2	-104.0	54.0	0

a) A solution of (+)-ADD-3878(1.0 g) and (-)-PEA(1 eq. 0.366 g) in the solvent was allowed to stand at r.t. for 15 hr and the crystals were filtered.

b) After filtration of (-)-ADD-3878 - (-)-PEA, the filtrate was treated with 1N HCl.

表. 3-9

ことにより不斉変化が起こると思われるが、(-)-ADD-3878 - (-)-PEA およびろ液より回収した ADD-3878 の收率、旋光度から非極性溶媒のエチルエーテルとベンゼンの場合を比較するとエチルエーテル中ではイソメル化に比べて結晶化が速く、またベンゼン中では結晶化が遅いと思われる。これら のイソメル化、結晶化の速度および溶解度を考慮合せると ADD-3878 - PEA の不斉変化に用いる溶媒としては酢酸エチルが最適と考えらる。

(2)-2 ADD-3878 - PEA のラセミ化

図. 3-17 に (-)-ADD-3878 - (-)-PEA の各種溶媒中における旋光度の経時変化を示す。 極性溶媒エタノール中での非常に速いラセミ化は前述の

図 . 3-17

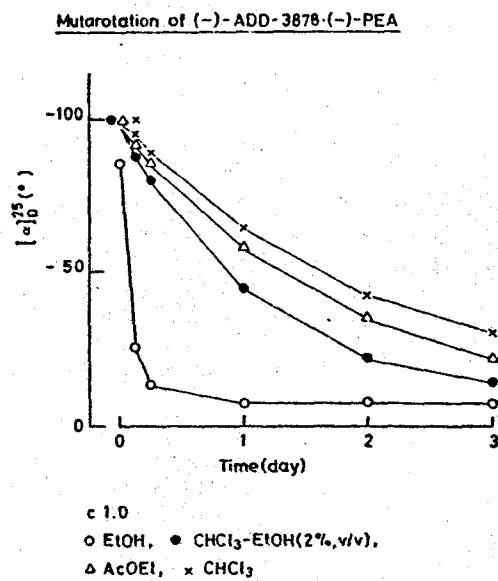


図 . 3-18

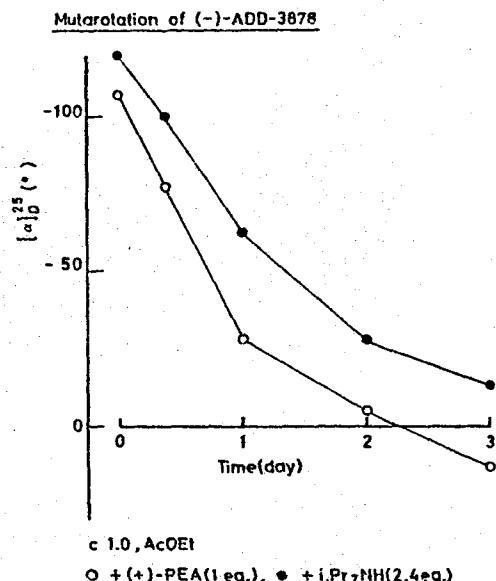
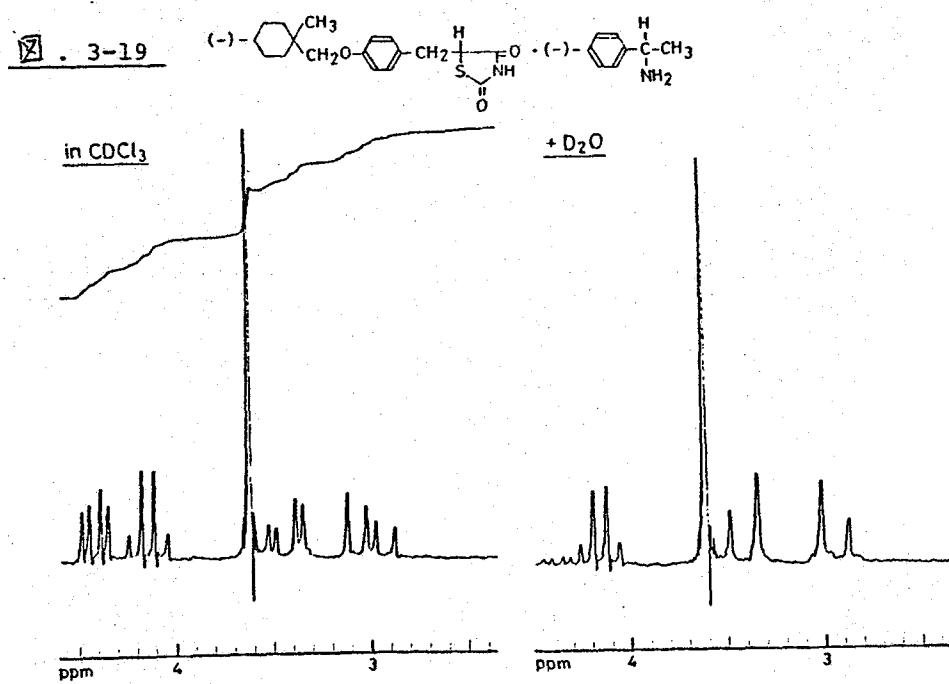


図 . 3-19



(2)-1 2^o得られた結果とよく一致する。図.3-18には(-)-ADD-3878の酢酸エチル中、塩基存在下の旋光度の経時変化を示して。(-)-ADD-3878は(-)-PEA以外の塩基によるとも容易にラセミ化することができる。図.3-19は(-)-ADD-3878・(-)-PEAのCDCl₃中およびD₂Oを添加し21時間後のNMRスペクトルである。δ: 4.4 ppm付近に観測されたチアツリジン環5位プロトンがD₂O添加により消失しておりエノール化による非常に速いラセミ化がニニ^oも観察される。

(2)-3 他の光学活性塩基による不斉変化

PEA以外の光学活性塩基、quinine, brucine および ephedrine²⁷⁾と同様に不斉変化が観察されるかどうか検討した。ADD-3878は quinine および brucine とは結晶性の塩を与えるがラセミ化が非常に速いためか、また diastereomer salt 間の溶解度差が小さいためか diastereomer salt 間の分離は認められない。また ephedrine の場合は ADD-3878との塩が結晶化せず結局、PEA以外の塩基では不斉変化は観察されない。

(3) 光学純度検定

光学活性 ADD-3878 の光学純度の検定は常法どおり chiral shift reagent を用いて NMR 法²⁸⁾で行なった。溶媒は C₆D₆。shift reagent は Eu(hfc)₃ を用いた。

(3)-1 光学活性 ADD-3878 の検定

図.3-20に示したように(+)-ADD-3878 のスペクトル²⁹⁾ 6.9 ppm に観測されるベンゼン環 H_A, H_{A'} の doublet peak に Eu(hfc)₃ を加えると大きく低磁場側にシフトし 2(-)-ADD-3878, (+)-ADD-3878 に由来する 2 組の doublet となり、さらに H_B, H_{B'} に照射し 2 デカットするとそれぞれ δ singlet となる。二のピーカーの比を利用してエナニチオマー間の混合比

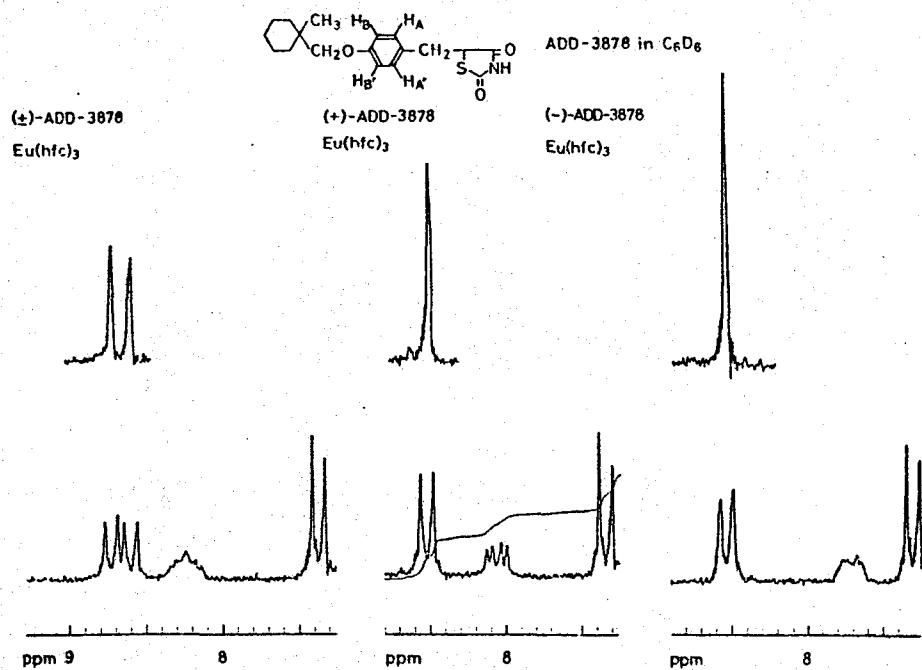


図. 3-20

(すなはち光学純度)が測定できる。この方法を前述の(±)-ADD-3878, (+)-ADD-3878に適用すると H_A , H_A' の直近に他のピークは認められず、ほぼ純粋な光学活性体であることが判明した。

3)-2 光学活性N-メチル-ADD-3878の検定

Chiral shift reagentを用いたNMR法による光学純度検定により三ヤード H_A singlet peakを利用すればさらに精度良く純度が測定できる。ADD-3878をジアゾメタンで処理して得られる N-Me-ADD-3878では配位中心に近い N-メチルの singlet peakを利用するこことより精密度の上昇が期待される。図. 3-21に示すように(±)-N-Me-ADD-3878のスペクトルで 2.6 ppm に観測される N-メチルの singlet peakが $Eu(hfc)_3$ と

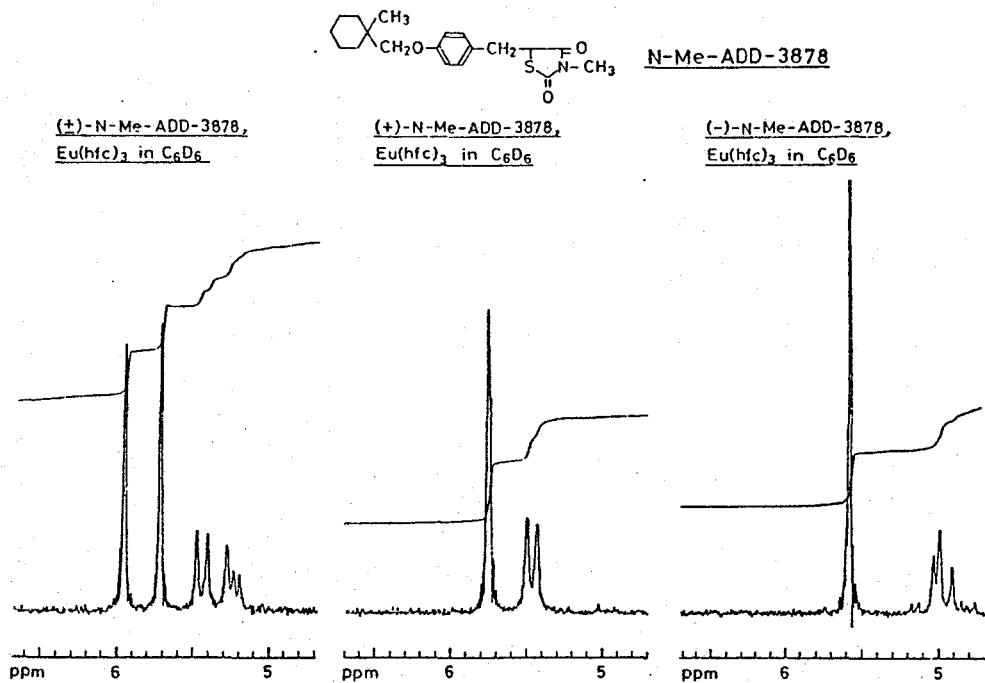
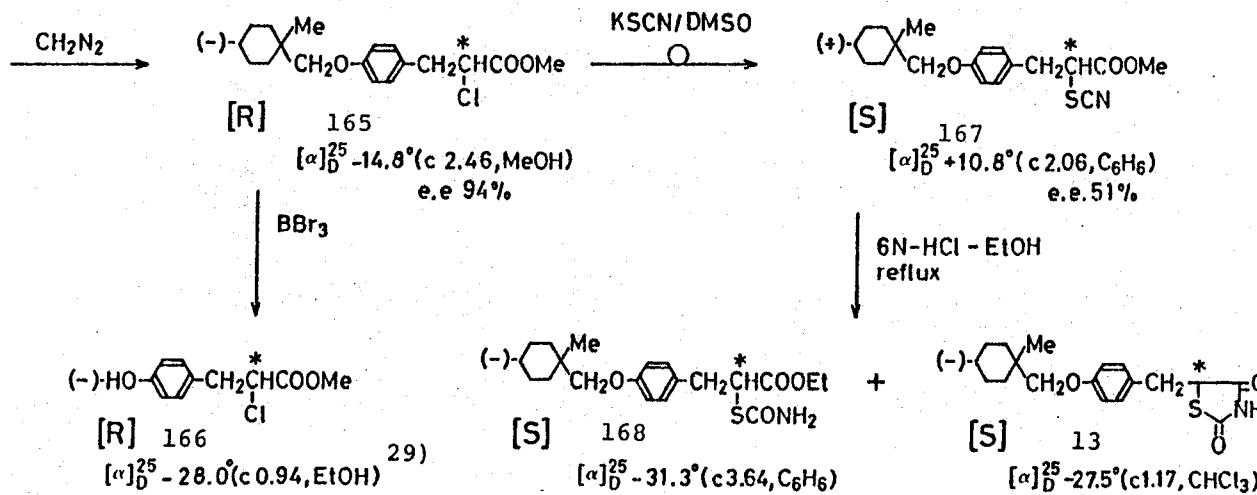
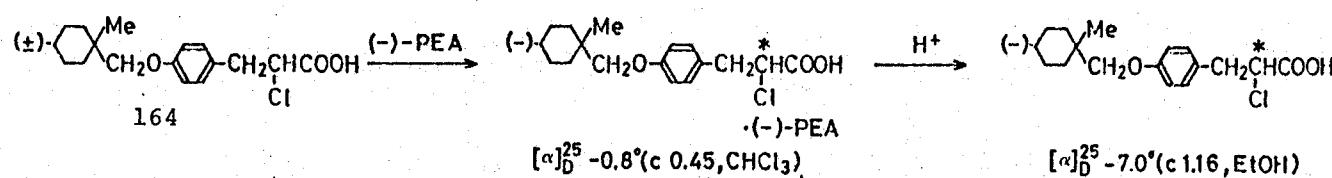


図. 3-21

加えることにより大きく低磁場側にシフトした (+) 体、(-) 体由来する 2 本の singlet peak となる。二のピークは他のピークと重なりのないシヤープなピークであり (S)-1 の場合に比べて精度は明らかに上昇する。この方法を光学活性 $\text{[D]}(+)-\text{N-Me-ADD-3878}$ 、 $\text{[D]}(-)\text{-ADD-3878}$ に適用すると、や山や山のエナニチオマーにようピークはまことに認めらるず $\text{[D]}(+)-\text{N-Me-ADD-3878}$ 、およそ $\text{[D]}(-)\text{-N-Me-ADD-3878}$ はほこんど純粋な光学活性体であることを判明した。

(4) 絶対構造

光学分割した ADD-3878 の不斉炭素の絶対配置をつきに決定した。ADD-3878 光学活性体を絶対構造既知の化合物（例えば開環体）に導くことをす



考え E が ADD-3878 の酸性条件下では極めて安定であり、一方塩基性条件下ではチアジリジン環の開環反応は進行するがラセミ化しやすいため光学活性な開環体を得るこことは困難であると判断した。チ=2^o絶対構造既知の化合物から光学活性 ADD-3878 へ導く方法について検討した。

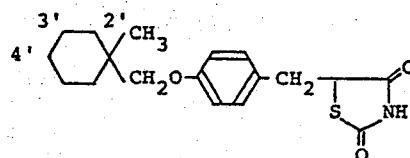
図. 3-22 に示したように (±)-2-chloro-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]propionic acid (164) を (-)-PEA を用いて分割し (-)-165 に導いた。(-)-165 の光学純度は約 94% である。ついで (-)-165 を図. 3-22 に示したルートで (-)-ADD-3878 に導いた。(-)-165 は BBr_3 2^o 絶対構造既知の [R]-(-)-166²⁹⁾ に導かれるの 2^o 絶対配置は [R] である。チオシアナト体 (167) への反応の際の Walden 転位を考慮すると (-)-ADD-3878 の絶対配置は [S] となる。以上の結果から ADD-3878 の不斉炭素の絶対配置は [S]-(-)-ADD-3878, [R]-(+)-ADD-3878 と決定されたが、この結果は X 線結晶解析による結果と一致した。³⁰⁾ なお図. 3-22 によると [R]-(-)-165 より [S]-(+)-167 への反応でかなりのラセミ化が認められ、167 の光学純度は約 51% である (実験の部参照)。またチオシアナト体 (167) の ADD-3878 への酸による開環反応にかかる光学純度の低下が認められるが、このことは ADD-3878 が酸性条件下でもかなり光学的に不安定である [(-)-ADD-3878 とチオシアナト体の開環反応と同じ条件下で處理すると光学純度は約 41% に低下する] ことに起因すると思われる。

(5) 光学活性体の血糖および血中脂質低下作用

光学活性体の血糖および血中脂質低下作用はラセミ体とほとんど変わらず有意差はないが、E が、このことは前述の不斉変化 (asymmetric Transformation) を考え合わせると興味深く、生体内で容易にひずみが一方の活性体となり作用発現と 1,2,3 可能性も示唆される。

第4章 ADD-3878 代謝物の立体選択的合成³¹⁾

ADD-3878 の代謝研究は当研究所の棚山、秋倉らにより行なわれ、テトロドotoxin にかけた主代謝物としてシクロヘキサ環酸化体と推定される5種の化合物が確認された。³²⁾ そこで著者はこれららの構造を同定することともに薬理作用を調べることを目的として13 (ADD-3878) のシクロヘキサ二環の2', 3' または4'位に水酸基またはオキソ基を導入した化合物 (169~176) (図. 4-1) を合成した。これららに化合物のうち代謝物として同定されたのは 169 (4'-oxo), 170 (cis-4'-ol), 171 (trans-4'-ol)。



13 (ADD-3878)

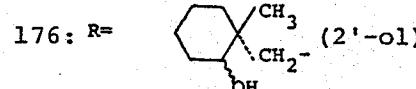
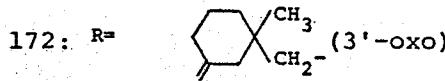
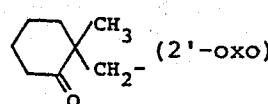
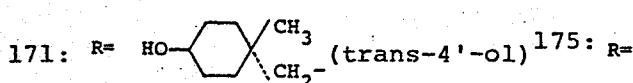
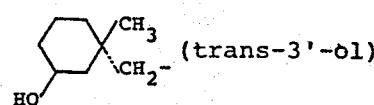
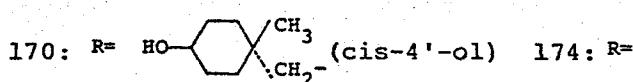
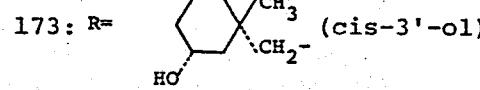
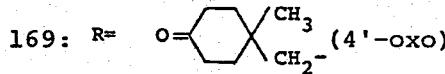
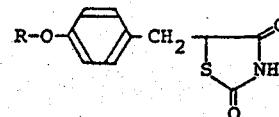
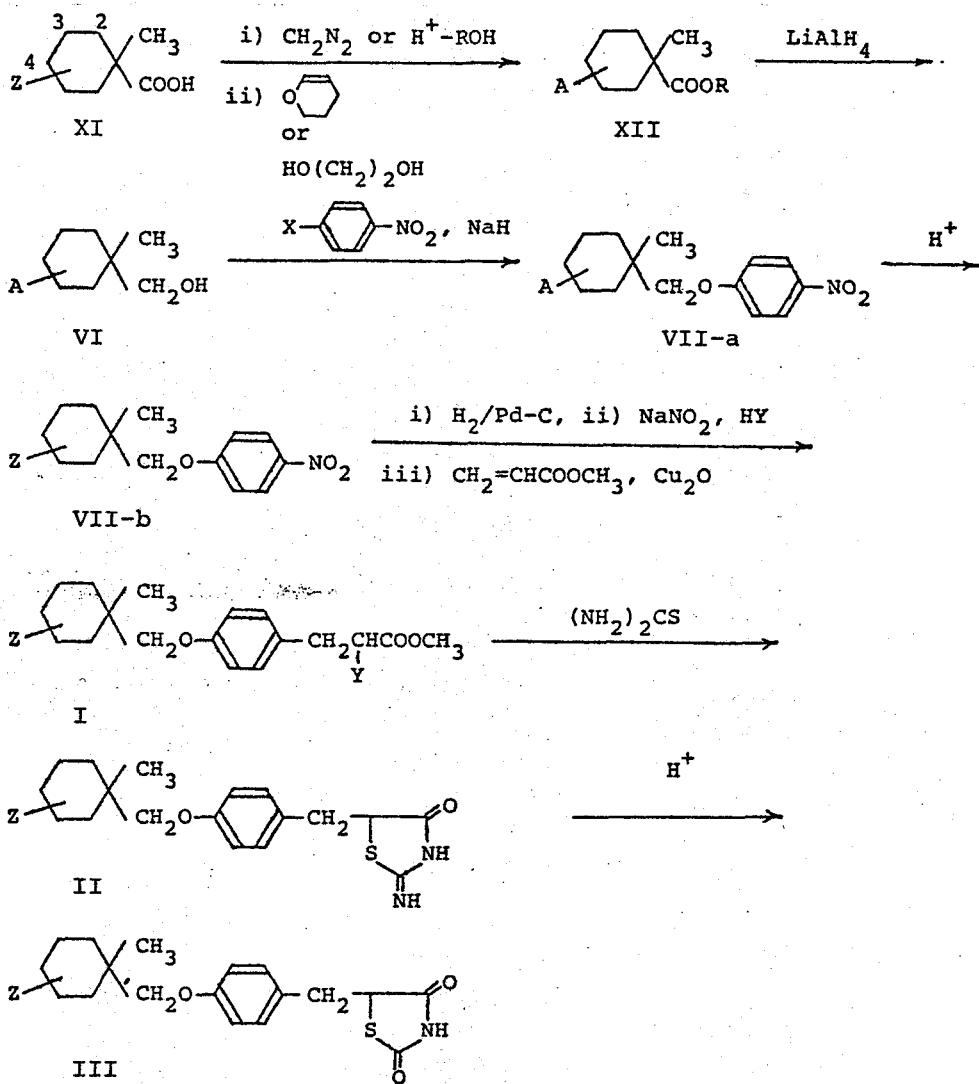


図. 4-1



$A = \text{ethylenedioxy or 2-tetrahydropyranyloxy}$

$R = \text{CH}_3 \text{ or } \text{C}_2\text{H}_5$

$X = \text{F or Cl}$

$Y = \text{Br or Cl}$

$Z = \text{oxo or hydroxy}$

173 (*cis*-3'-ol) および 174 (*trans*-3'-ol) の 5 種である。本章では第 1 节で 4' 位酸化体 (169, 170, 171)、第 2 节で 3' 位酸化体 (173, 174) の合成について述べる。これらニクロヘキリニ環酸化体の合成は酸で容易に脱離できる保護基で保護された水酸基、オキソ基を有する 1-Methyl-N-(1-methylethyl)-2-methoxybenzyl 誘導体 (VI) をまず合成し、ADD-3878 の合成ルート (図. 4-2) に沿って計画してい。

第 1 节 5-[*cis*- and *trans*-4-Hydroxy-1-methyl-*t*-1-cyclohexylmethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-diones の立体選択的合成

Methyl 1-methyl-4-oxo-2-cyclohexenecarboxylate³³⁾ (171) の接触還元により得られる methyl 1-methyl-4-oxocyclohexanecarboxylate (178) を常法によりアルコール (179) に導き図. 4-3 に示すルートで 169 (4'-oxo) を合成して。

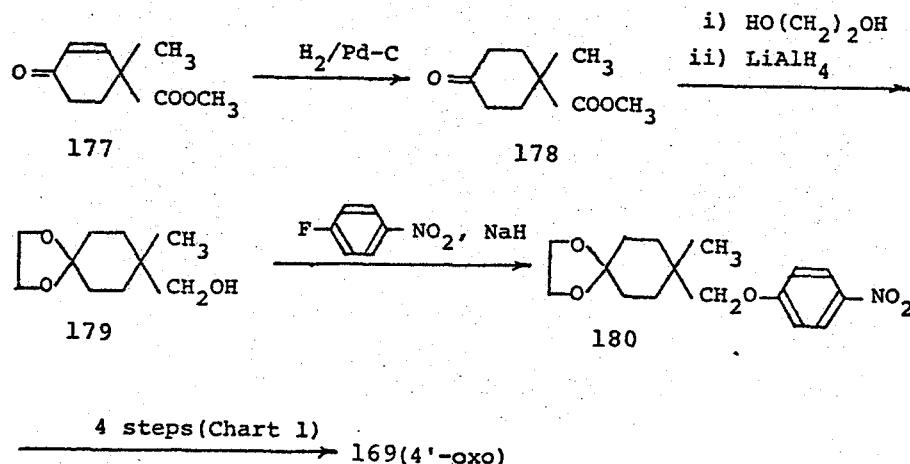
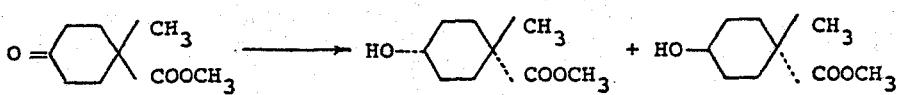


図. 4-3

次に 169 の NaBH₄ 還元により *cis*-4'-ol (170) (図. 4-1) が得られる。

trans-4'-ol (171) (図. 4-1) の合成を試みたが二つの混合物を与えるのみであり、170 および 171 の別途立体選択的合成を検討することにした。178 を種々の条件下還元すると一般にシス・アルコール (181) を主生成物と 1:2 与え (表. 4-1)。最も高い選択性認められたのは酢酸中 PtO₂ を触媒とした用いる接触還元である。この接触還元による生成物は少量含



178

181(cis)

182(trans)

Reagent	ratio (cis:trans)*
NaBH ₄ in CH ₃ OH	2.2 : 1
H ₂ /PtO ₂ in CH ₃ COOH	4.1 : 1
H ₂ /PtO ₂ in C ₂ H ₅ OH	3.8 : 1
H ₂ /PtO ₂ in CH ₃ COOC ₂ H ₅	3.3 : 1

* Ratios were determined by GLC of the corresponding (CH₃)₃Si ethers.

表. 4-1

する 182 の多くためアルカリ加水分解により結晶性の 183 とい精製し常法によりアルコール (185) に導く。185 は *p*-クロロニトロベニゼンとの縮合³²⁾ニトロ体 (186) とし、図. 4-2 のルートにて E が、2 *cis*-4'-ol (170) を合成した。³³⁾ 一方水酸基の立体配置は 183 をラクトン化し δ -ラクトン (184)³⁴⁾ に導くことにアリ確認した (図. 4-4)。

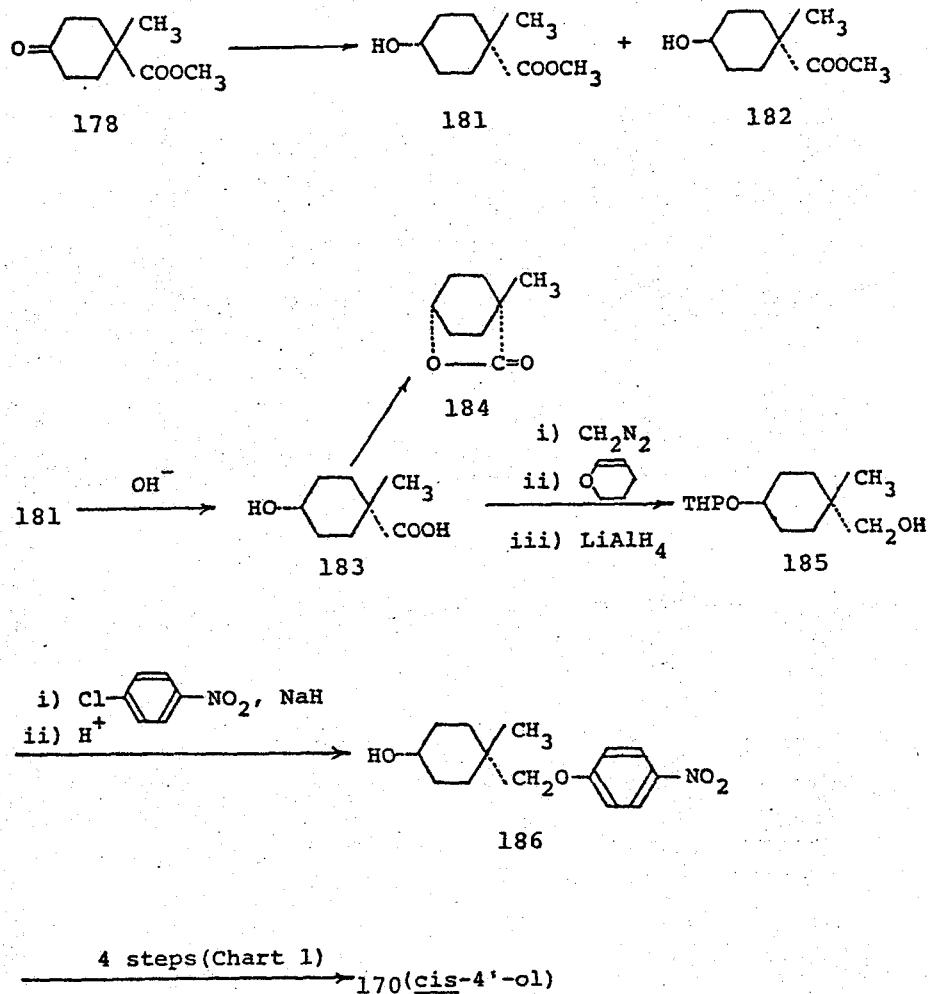


図. 4-4

先に述べたように 178 の還元によるトランス・アルコール (182) の收率は低いため trans-4'-ol (171) の合成には別法を検討した。その結果、butadiene と methyl methacrylate の Diels-Alder 反応により容易に得られた methyl 1-methyl-3-cyclohexene carboxylate³⁵⁾ (187) のオキシ水銀化

還元反応によりトランス・アルコール体(182+188)が約70%の收率で得られるこを見出した。187のオキニ水銀化²中間に生成するマーキュリニウム・イオンの開裂は熱力学的安定性に支配され、4-eg.OH、3-eg.
HgOAc体が生成するものと思われる。182は常法にアリアルコール(189)
とE後、図4-2のルートにしEが11 trans-4'-ol(191)に導いた(図
4-5)。

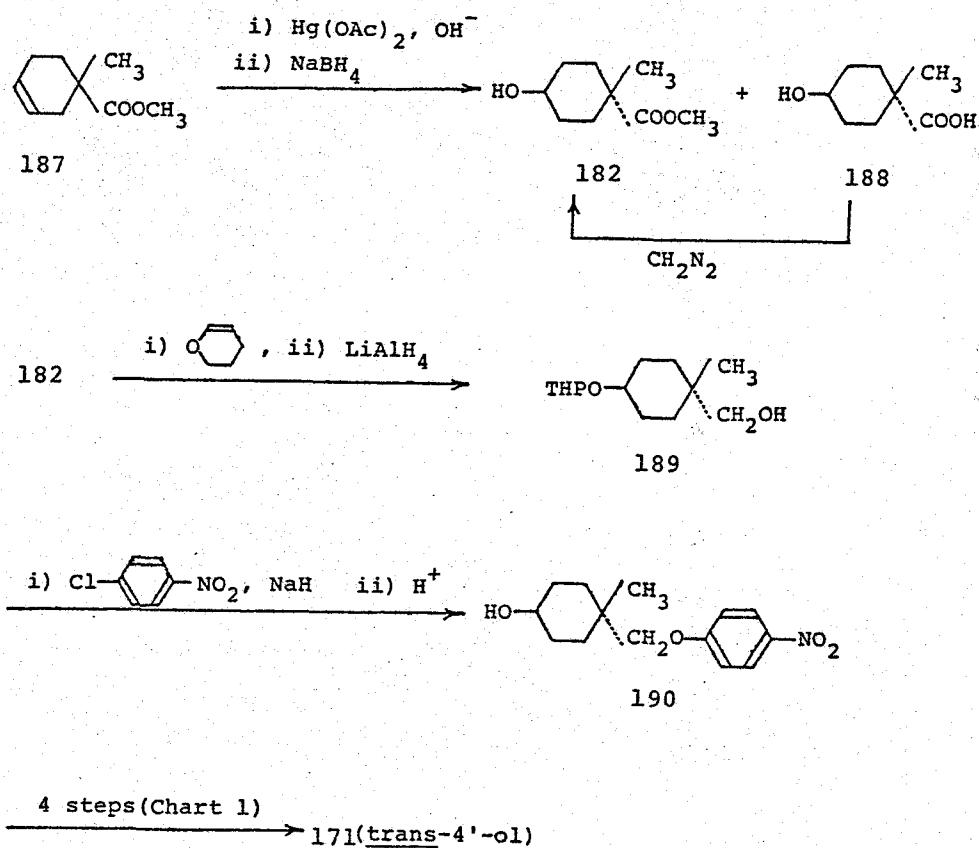
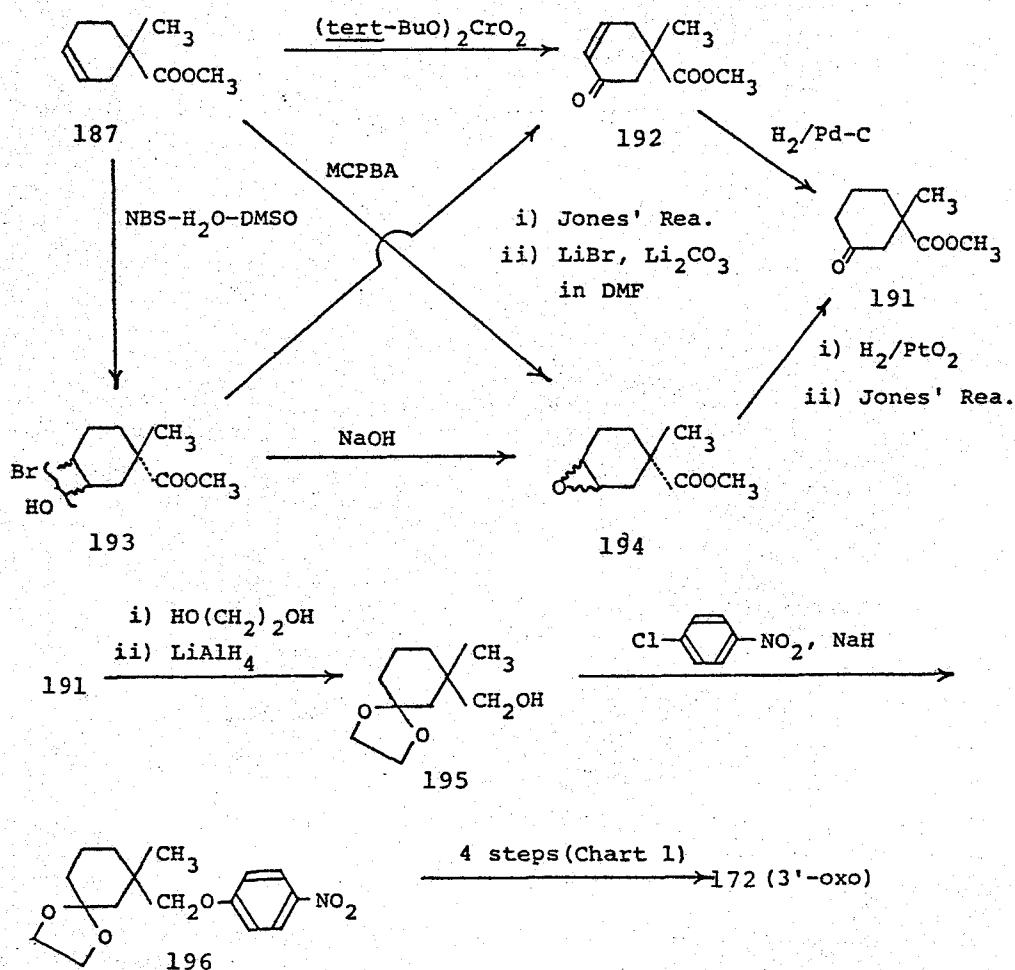


圖. 4-5

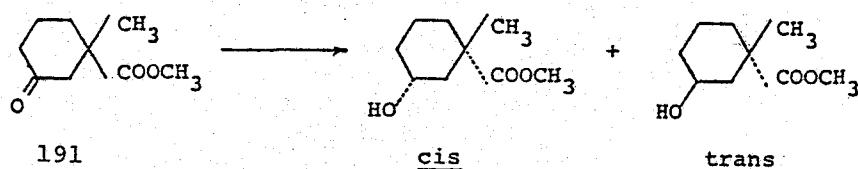
第2節 5-14-(*cis*- and *trans*-3-Hydroxy-1-methyl-*r*-1-cyclohexyl-methoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-diones の立体選択的合成

$3'$ -Oxo(172) の合成に必要な methyl 1-methyl-3-oxocyclohexane-carboxylate(191) の合成には種々のルートが考案されました。図. 4-6 に示すように 187 を出発物質として、中間体 193 および 194 の位置



異性体、立体異性体の混合物として得られ、これらを分離するに至る次の反応工程に進む。したがって 192 の 3'-オキソ (191) の精製には注意深いカラムクロマトグラフィーを行なう必要があり、191 の收率は低く大量合成には向いてゐない。しかし低收率ではあるが得られた 191 を常法によりアルコール (195) に導いた後、4-2 のルートにて 192 3'-OXO (192) を合成した (図. 4-6)。

172 の NaBH_4 還元は 169 の場合と同様、cis-3'-ol (193) および trans-3'-ol (194) の混合物を約 1:1 の比率で与え。この混合物は種々の条件を用いて TLC あるいは HPLC でも分離不可能であるが、たゞ (水酸基を修飾した後では HPLC により分離、定量が可能³⁶⁾)。一方 191 の NaBH_4 還元および接触還元では表. 4-2 に示すように、いずれも cis-アルコール、trans-アルコールの混合物を与える立体選択性が低いため 193 および 194 の合成原料とはなり得ない。半ば 193 および 194 の立体選択性的合成を別途検討した。



Reagent	ratio (cis : trans) [*]
NaBH_4 in CH_3OH	1 : 2.6
H_2/PtO_2 in CH_3COOH	2.5 : 1

* Ratios were determined by GLC of the corresponding $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ethers.

表. 4-2

1-Methyl-3-cyclohexene carboxylic acid (197) をクロロホルム中、
 -5°C で濃硫酸で処理すると約 67% の收率で γ -ラクトン (198)
 が得られる。この際少量(約 16%) の δ -ラクトン³⁴⁾ (184) も副生する
 がカラムクロロトグラフィーにより容易に分離するニードルである。198 はア
 ルカリ加水分解により容易にシス-ヒドロキシカルボン酸 (199) を与えた。
 199 は常法によりアルコール (200) に導き、4-スルホレートにして E^{+} が
 cis-3'-ol (173) を生成した(図. 4-7)。

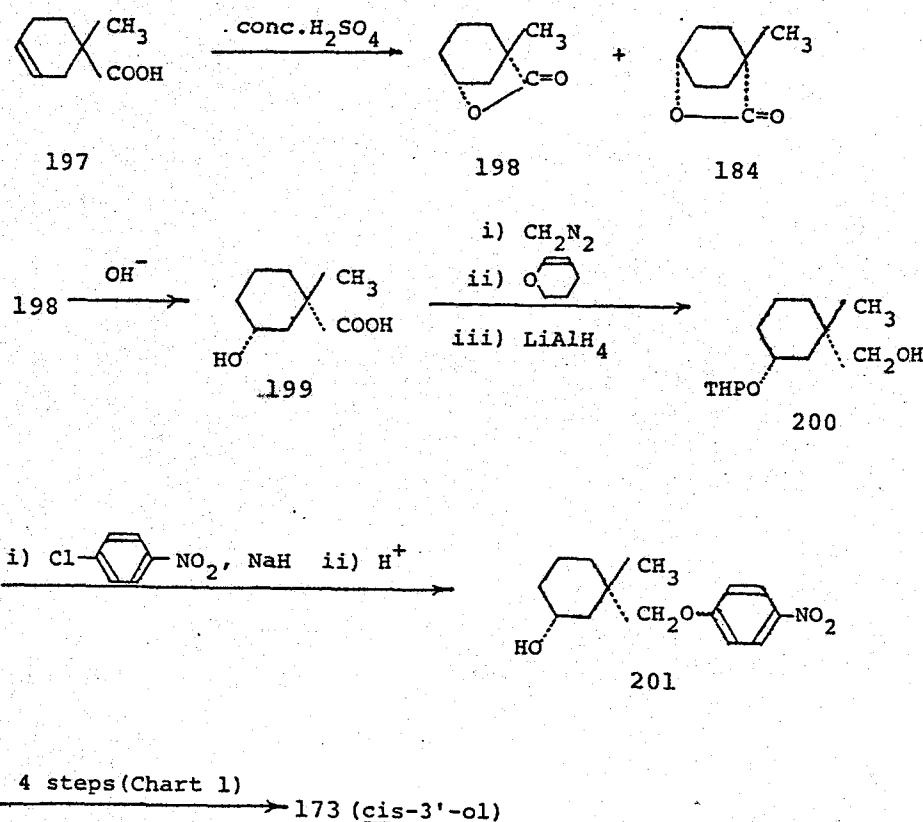
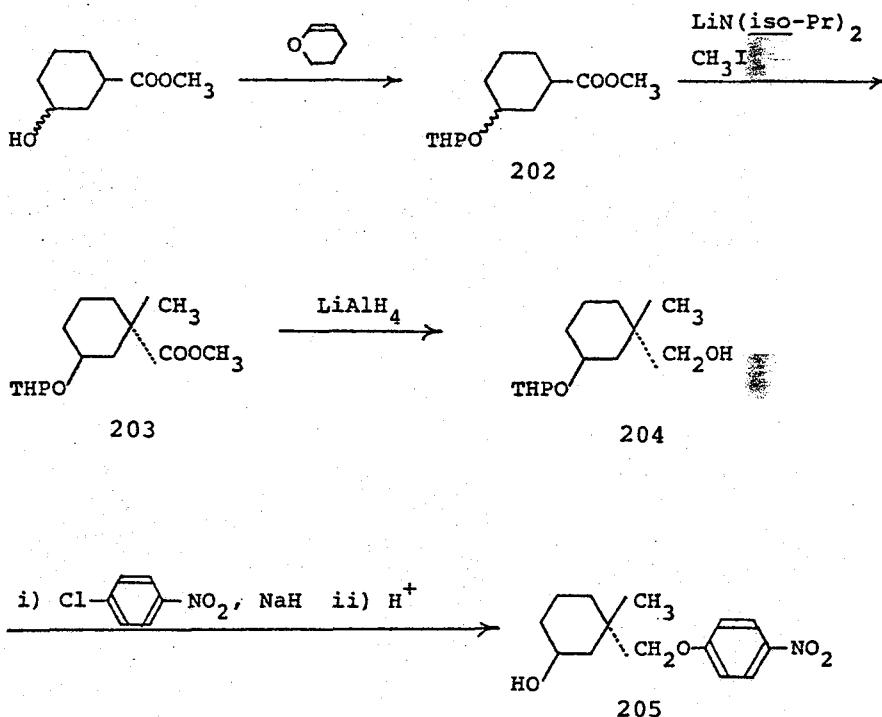


図. 4-7

Trans-3'-ol (174) は図. 4-8 に示したルートで合成した。Methyl 3-(2-tetrahydropyranyl oxy)cyclohexanecarboxylate (202) にリチウム・ジイソプロピルアミドを塩基として用いて THF 中 XeH₄ と行なうと予期に反して、トランスクロス体 (203) のみが定量的に得られたことがわかつた。Krapcho らは種々のモノ置換シクロヘキサンカルボン酸誘導体のアルキル化について考察し、methyl 3-methoxycyclohexanecarboxylate の XeH₄ ではトランスクロス = 78 : 22 の比率で XeH₄ 体が得られたことを報告している。³⁴⁾ 彼らはトランスクロス体が優先して生成する理由としてメチル基、メトキシカルボニル基の -AG'



4 steps (Chart 1) → 174 (trans-3'-ol)

図. 4-8

ゲルマニウム 1.7 および 1.3 Kcal/mol の値をあげ、遷移状態におけるπエーテル平面にめぐらしが生じ sp^3 性をもつ結果メチル基が equatorial に優先的に導入されるとした。202 のメチル化の場合、対応する三ス体が全く生成しない立体特異性を考慮すると中間に図. 4-9 のようなトラヒドロピラニル基の酸素原子の関与した中間体を考える方が適當と思われる。この点に関しては未検討である。203 は LiAlH₄ 過元でアルコール(204)に、つづいて図. 4-8 のルートで trans-3'-ol(174)に導いた。

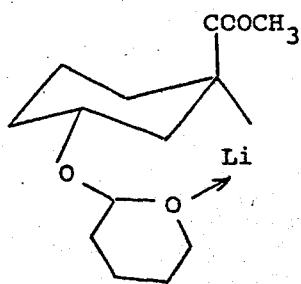


図. 4-9

第5章

5-Arylthiazolidine-2,4-dione 誘導体の合成と Aldose Reductase 阻害作用³⁹⁾

経口糖尿病治療薬として2種類の作用を有する化合物の探索は数多くなった。2種類が糖尿病の合併症である糖尿病性白内症、腎症、網膜症および神經障害について、その発生機序が明確にされ、E-N-1も、E-N-2もあり、これら疾患の予防、治療薬はほとんど知られていない。近年 Kinoshita らにより Sorbitol Pathway (図 5-1) が提唱され aldose reductase の糖尿病合併症の発症に果たす役割が注目される。³⁸⁾ それからアルドースのアトースへの代謝は polyol pathway の酵素、aldose reductase および polyol dehydrogenase により主にレニズム、座骨神経、腎臓等における行なわれる。³⁹⁾ グルコースのフラクトースへの代謝中間体であるソルビトールは細胞膜透過性が低いためグルコース過剰状態にあるこれら細胞内に蓄積する。この蓄積したソルビトールが合併症発症の原因になるところ、特にレニズムにおけるソルビトールの蓄積が透過圧の上昇を引き起し水晶体に水分が流入する結果レニズムが白濁し白内障に至ることが確かめられる。⁴⁰⁾ これらの観点からソルビ

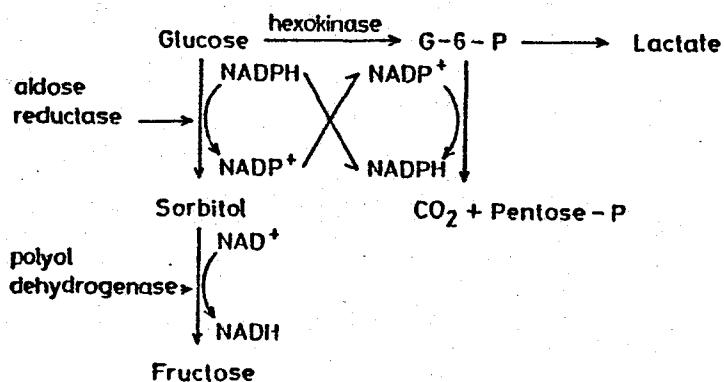


图 5-1

トールの生成を制限する aldose reductase 阻害物質の研究が行なわれたようになり種々の阻害物質が報告されるようになった。そのうちいくつかのに合物については糖尿病性白内障、神經障害の予防、治療に効果のあることが報告された。⁴¹⁾著者の所属する代謝性薬剤研究グループも糖尿病合併症予防、治療薬としての aldose reductase 阻害物質の有用性に着目し、新規阻害物質の探索に着手した。

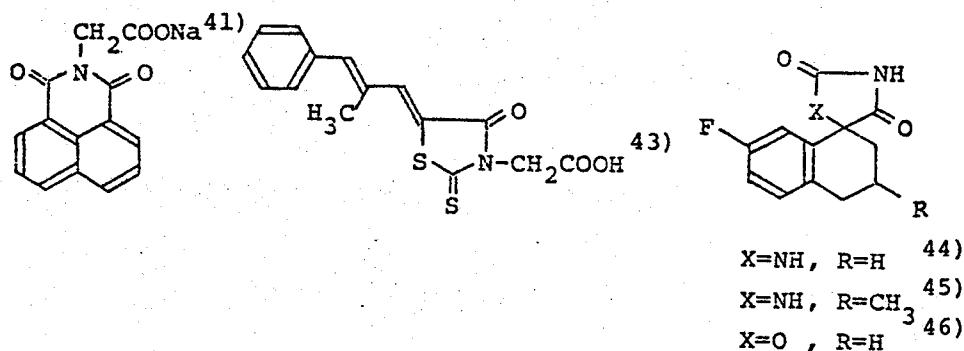
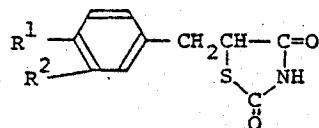


図. 5-2

Aldose reductase 阻害物質としては現在までカルボン酸誘導体^{42, 43)}、イミダゾリジニ-2,4-ジオニ類^{44, 45)}およびオキサゾリジニ-2,4-ジオニ類⁴⁶⁾等の酸性物質(図. 5-2)が報告されている。著者は第3章で述べたアゾリジニ-2,4-ジオニ類がイミダゾリジニ-2,4-ジオニ、オキサゾリジニ-2,4-ジオニと構造類似の酸性物質であることに着目し aldose reductase 阻害作用を調べたところ、やはりの活性を有したことを認めめた(表. 5-1)。また、より強い活性を示すチアゾリジニ-2,4-ジオニ環5位の修飾を行なった。その結果、5-alkylthiazolidine-2,4-dione 誘導体(表. 5-2 ～表. 5-6)、特に 5-(alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 類に強い活性を認めめた。本章では 5-arylthiazolidine-2,4-dione 類の合成

(第1節、第2節) およびこれら化合物の aldose reductase 阻害作用における構造と活性の相関(第3節)について考察する。

表. 5-1 Biological Properties of 5-Benzylthiazolidine-2,4-diones

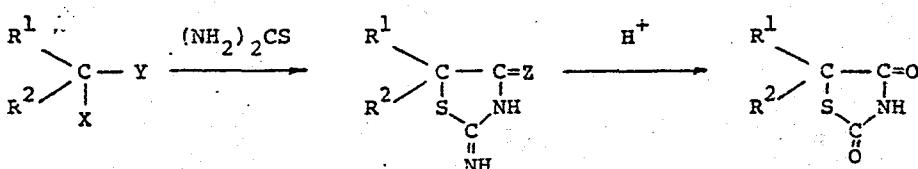


No.	R^1	R^2	Activity (% inhibition)			
			Aldose Reductase 10^{-4}M	10^{-5}M	10^{-6}M	Lens Swelling 10^{-6}M
128	Cl,	H.,	79.3	38.8	14.0	
13		H.,	38.7	0		7.1
206		$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$,		16.7		
99		H.,			18.0	6.9

第1節 5-Arylthiazolidine-2,4-dione 誘導体の合成

表. 5-2～表. 5-6 にあげたチアゾリジニ-2,4-ジオニ誘導体(XVII)の大部 分は 2-クロロアセトニトリル類(XIII)あるいは 2-ハロゲン酢酸類(XIV)とチオ尿素との反応後、酸加水分解により合成した(図. 5-3)。2-クロロアセトニトリル類(XIII)とチオ尿素との反応では、まず 2,4-ジイミノ体(XV)が得られるが XV は不安定であるため草薙するこことなく酸加水分解によりチアゾリジニ-2,4-ジオニ類(XVII)を得た(Method 5-A)。2-ハロゲン

Methods 5-A, 5-B and 5-C



XIII: X=Cl, Y=CN

XV : Z=NH

XVII

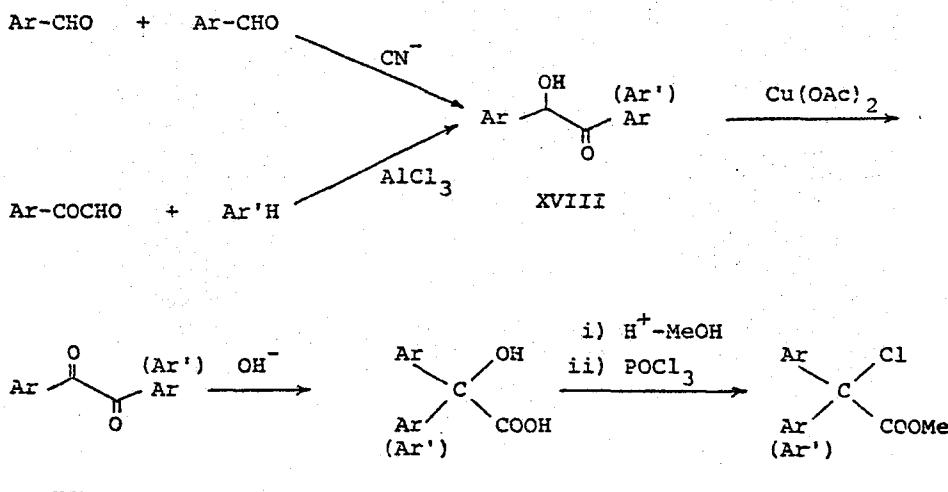
XIV : X=Cl or Br
Y=COOR

XVI : Z=O

R¹, R² = H, alkyl, aryl R = H, Me, Et

图. 5-3

Method 5-D

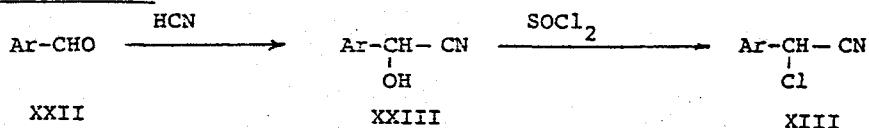


Ar, Ar' = Phenyl, substituted phenyl

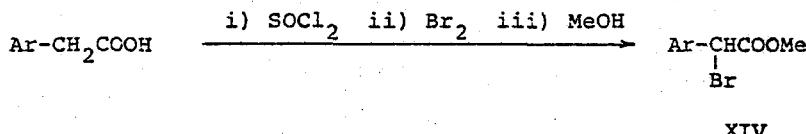
图. 5-4

酢酸類(XIV)とチオ尿素からの合成^{2) 2-13)}チアゾリジン-4-オニ誘導体(XVI)が得られる。³⁾ XVIは草離後(Method 5-B)あるいは草離する^{ニコタク}(Method 5-C)通常の酸加水分解^{2) XVII}を与える。出発物質の2-ハロゲン酢酸類(XIV)は図.5-4(Method 5-D)、図.5-5(Methods 5-E, 5-F, 5-G)に示すが、2合成した。表.5-2にあげた5,5-diarylthiazolidine-2,4-diones(207~212)の原料である。

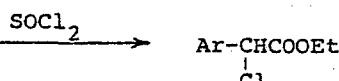
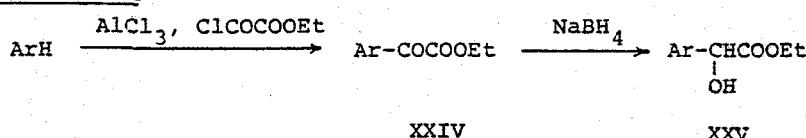
Method 5-E



Method 5-F



Method 5-G



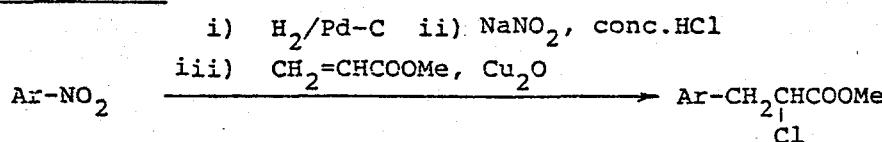
XIV

Ar = aryl

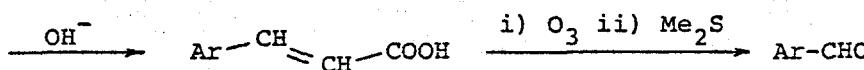
図. 5-5

methyl 2-chloro-2,2-dianylacetate は図. 5-4 に示したように対応するベニジル類のベンジル酸転位により得られるベンジル酸とズキニ塩化リニンゴクロ化ヒドロキシ化して合成した。表. 5-3 ～ 表. 5-6 における 5-aryltiazolidine-2,4-diones の合成に必要な XIII および XIV の図. 5-5 の Methods 5-E, 5-F および 5-G を用い芳香環上の置換基の影響等を考慮に入れて合成した。例えば、Method 5-F (Hell-Volhard-Zelinsky 反応) はベンゼン環上に電子供与基が存在する場合ベンゼン環へのプロム化を伴うことが予想される。5-(alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 類は主に Method 5-E を経由して合成した。Method 5-E の原料として用いたアルデヒド類 (XXII) は主に対応するヒドロキシベンツアルデヒドの通常のアルキル化により合成したが^a 234, 235 (表. 5-3), 248 (表. 5-4) および一連の 5-(2-alkoxy-5-pyridyl)thiazolidine-2,4-diones (271 ～ 275) (表. 5-5) の合成に用いたアルデヒド類 (XXII) は図. 5-6 のルートにて E が対応するニトロ化

Method 5-H



I



XXVI

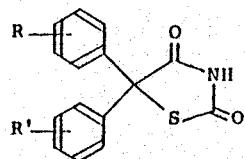
XXII

Ar = aryl

図. 5-6

5-2

Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



No.	R	R'	Method ^{a)} (S-)	(%) Yield ^{b)}	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Activity (% inhibition)		
								10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M
207	H	H	D-C	63.1	154-155	Et	C ₁₅ H ₁₁ NO ₂ S	53.3	23.8	54.1
208	3-Cl	3-Cl	D-C	20.8	150-151	Et-W	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ NO ₂ S	72.5	39.5	0
209	4-CH ₃	4-CH ₃	D-C	26.9	125-126	IPE	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂ S	22.0	0	7.2
210	4-Cl	H	D-C	48.3	110-111	Et-W	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ S	42.7	15.0	0
211	3-Cl	H	D-C	39.9	103-104	E-H	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ S	55.1	22.2	0
212	2-Cl	H	D-C	17.1	195-196	Et	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₂ S	25.1	0	7.7

a) See experimental section. b) Overall yield from the corresponding benzylic acid (XX). c) C=CHCl₃,

Cy=cyclohexane, E=Et₂O, Et=EtOH, H=hexane, IPE=isopropyl ether, M=MeOH, W=H₂O. d) All compounds were

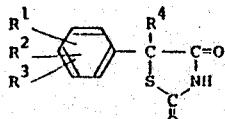
analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values.

228	4	(CH ₃) ₃ CCH ₂ O-	H	E-A	33.1**	164-165	Et-W	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃ S	50.4	16.7		7.9	7.8	
229	4	C ₇ H ₁₅ O-	H	E-A	39.7**	104-105	Et	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃ S	17.6					
230	4		H	E-A	27.0**	127-128	Et-W	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ S	53.0	15.9				
231	4	C ₁₆ H ₃₃ O-	H	E-A	22.1**	112-113	Et	C ₂₅ H ₃₉ NO ₃ S	14.3				0	
232	4	Cl-	O-	H	64.1*	174-175	Et	C ₁₅ H ₁₀ ClNO ₃ S	60.7	4.1				
233	4	Cl-	CH ₂ O-	H	E-A	58.6	135-136	M	C ₁₆ H ₁₂ ClNO ₃ S	79.7	20.0			
127	4		H	J	86.7***	136-137	Et	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	64.6	17.2	0		1.9	
234	4		H	H-E-A	50.0**	175-176	M	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	36.2				28.0	
235	4		H	H-E-A	54.5**	158-159	M	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	0					
236	4		H	E-A	31.3**	114-115	EA-H	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃ S ₂	6.5					
237	4		H	E-A	6.7**	166-167	M	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	8.1				4.0	

a) See experimental section. b) Overall yield based on the corresponding haloacetate (XIV)(*), hydroxynitrile(XXIII)
 (**), chloronitrile(XIII)(***), hydroxy acid derivative(****) or aldehyde(XXII)(*****). c,d) See the corresponding
 footnotes in Table 5-2. e) Yield based on 216. f) Yield based on 221. g) Yield based on 222. h) Yield based on
 the corresponding ester (see experimental section). i) Yield based on 226.

表 . 5-4

Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Method ^{a)} (5-)	Yield ^{b)} (%)	mp (°C)	Recrystn Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Activity (% Inhibition)				
										Aldose 10^{-6}M	Reductase 10^{-7}M	Lens 10^{-8}M	Lens 10^{-6}M	Lens 10^{-7}M
238	3-CH ₃	4-CH ₃	H	H	5-G-C	60.0 ^{e)}	121-122	Et-Cy	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	35.8	0		1.8	
239	3-OH	4-OH	H	H	Q	72.2 ^{e)}	186-187	Et-H	C ₉ H ₇ NO ₄ S	41.8	0		10.2	
					L	**** 42.0								
240	3-OCOCH ₃	4-OCOCH ₃	H	H	O	82.9 ^{f)}	134-135	Et-H	C ₁₃ H ₁₁ NO ₆ S	60.1	15.1		4.0	
241	3-OC ₂ H ₅	4-OCOCH ₃	H	H	O	59.3 ^{e)}	120-121	Et-H	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅ S	59.0	10.7	0	23.7	
242	3,4-OCH ₂ O-		H	H	E-A	30.3 ^{**}	177-178	Et-W	C ₁₀ H ₇ NO ₄ S	47.4	30.8	16.2	16.5	
243	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	E-A	14.7 ^{**}	177-178	M	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ S	57.1	15.8	0	30.3	0
244	3-OCH ₃	4-OC ₄ H ₉	H	H	E-A	32.0 ^{**}	150-151	Et-H	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S	38.7	0		49.7	
245	3-OCH ₃	4-OC ₅ H ₁₁	H	H	E-A	35.8 ^{**}	143-144	Et	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S	40.6	0		49.9	9.0
246	3-OCH ₃	4-OC ₆ H ₁₃	H	H	E-A	19.1 ^{**}	133-134	Et	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄ S	32.2	0		39.0	
247	3-OCH ₃	4-O-i-C ₆ H ₁₃	H	H	E-A	22.4 ^{**}	137-138	Et-W	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄ S	68.1	19.5		46.5	
248	3-OC ₂ H ₅	4-Cl	H	H	H-E-A	13.0 ^{***}	124-125	Et-W	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₃ S	19.5				
249	3-OC ₂ H ₅	4-OH	H	H	E-A	8.0 ^{**}	195-196	Et-EA	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ S	51.6	8.5	0	13.8	
					L	57.0 ^{***}								
250	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	H	H	E-A	73.4 ^{**}	142-143	Et	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄ S	57.0	21.7		37.0	6.2
			I			90.6 ^{***}								
			K			83.6 ^{***}								
251	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	H	Et	M	53.2 ^{g)}	79-80	E-H	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S	29.3			8.7	

252	$2-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{OC}_2\text{H}_5$	H	H	K	91.4**	137-138	E-II	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$	4.1		
253	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{OC}_3\text{H}_7$	H	H	E-A	14.7**	118-119	Et	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$	45.7	0	
254	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{OC}_4\text{H}_9$	H	H	E-A	21.2**	111-112	EA-II	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$	55.2	20.6	59.6 7.8
					J	90.9**						
255	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{OC}_5\text{H}_{11}$	H	H	E-A	56.2*	105-106	Et-W	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$	34.6	0	44.6 4.3
					I	85.8*						
					J	78.8*						
					L	68.8*						
256	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{O-i.C}_5\text{H}_{11}$	H	H	E-A	52.4**	129-130	Et-W	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$	34.0		57.2
					J	89.1**						
					L	**6.0						
257	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{OC}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H	H	E-A	25.4**	115-116	Et-W	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$	28.0		25.3
258	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{OC}_6\text{H}_{13}$	H	H	E-A	19.0**	93-94	Et-W	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$	37.7	0	33.0 0
259	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{O-i.C}_6\text{H}_{13}$	H	H	E-A	26.3**	114-115	Et-W	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$	60.6	11.5	49.2
					L	54.8**						
260	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-\text{OC}_7\text{H}_{15}$	H	H	E-A	26.2**	98-99	Et-W	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$	2.2		10.1
261	$3-\text{OC}_2\text{H}_5$	$4-(4-\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{O})-$	H	H	E-A	13.7**	125-126	M	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{S}$	19.0		22.5
262	$3-\text{OC}_3\text{H}_7$	$4-\text{OC}_3\text{H}_7$	H	H	E-A	44.0**	111-112	Et-W	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$	53.5	21.5	32.4 4.8
263	$3-\text{OC}_4\text{H}_9$	$4-\text{OC}_3\text{H}_3$	H	H	E-A	38.3**	118-119	Et-W	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$	42.9	0	37.9
264	$3-\text{OC}_4\text{H}_9$	$4-\text{OC}_4\text{H}_9$	H	H	E-A	40.0**	119-120	Et-W	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$	51.7	18.3	30.7 0
					J	81.6**						
265	$3-\text{OC}_5\text{H}_{11}$	$4-\text{OCH}_3$	H	H	E-A	22.3**	109-110	EA-II	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$	30.0	0	30.7
266	$3-\text{OC}_6\text{H}_{13}$	$4-\text{OCH}_3$	H	H	E-A	44.2**	83-84	EA-II	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$	28.0	0	31.6
267	$3-(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$	$4-(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})-$	H	H	E-A	13.5**	120-121	M	$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$	55.8		8.2

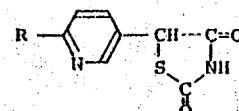
表. 5-4 (continued)

268	2-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-OC ₂ H ₅ , II	K	90.6 ^{****}	134-135	EA-II	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S	10.0	0
269	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	5-OC ₂ H ₅ , II	E-A	.41.6 ^{**}	124-125	EA-II	C ₁₅ H ₁₉ NO ₅ S	25.1	0

a-d) See the corresponding footnotes in Table 5-3. e) Yield from 249. f) Yield from 239. g) Yield from 250.

表. 5-5

Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives

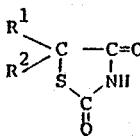


No.	R	Method ^{a)}	Yield ^{b)} (5-)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Activity (% inhibition)				
							10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M
270	H	5-C	22.2 ^{**}	219-221	W	C ₇ H ₆ N ₂ O ₂ S HCl	36.5	5.9		5.1	
271	C ₂ H ₅ O-	5-H-E-C	22.2 ^{**}	151-152	EA-II	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	67.6	21.1		18.3	
272	C ₃ H ₇ O-	H-E-C	40.3 [*]	146-147	EA-II	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	39.1	0		38.5	
273	C ₄ H ₉ O-	H-E-C	18.0 [*]	86-87	EA-II	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	43.0	0		40.0	
274	C ₅ H ₁₁ O-	H-E-C	21.0 [*]	83-84	EA-II	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	36.7				
275	C ₇ H ₁₅ O-	H-E-C	2.0 [*]	73-74	H	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	26.7				

a) See experimental section. b) Overall yield from the corresponding hydroxynitrile(XXIII)(*), aldehyde(XXII)
(**), or chloroacetate(XIV)(***). c,d) See the corresponding footnotes in Table 5-2.

表. 5-6

Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives



No.	R¹	R²	Method ^{a)}	Yield ^{b)} (g-)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Activity(% inhibition)				
								10⁻⁶ M	10⁻⁷ M	10⁻⁸ M	10⁻⁶ M	10⁻⁷ M
276	CH ₃	CH ₃	S-C	17.5*	78-79	IPE-II	C ₅ H ₇ NO ₂ S	0				
277	-(CH ₂) ₅ -		C	2.0*	126-127	M-W	C ₈ H ₁₁ NO ₂ S	0				
278		II	G-C	7.6**	108-109	C-II	C ₇ H ₅ NO ₂ S ₂	53.2	8.7		8.4	
279		II	E-A	5.5***	118-119	E-II	C ₈ H ₇ NO ₂ S ₂	31.3			10.4	
280	Cl	II	G-C	12.1**	126-127	E-II	C ₇ H ₄ ClNO ₂ S	45.7	4.6		0	

a) See experimental section. b) Overall yield from the corresponding haloacetate(XIV) (*), hydroxyacetate (XXV) (**) or hydroxynitrile(XXIII) (***) . c,d) See the corresponding footnotes in Table 5-2.

合物から合成した (Method 5-H)。

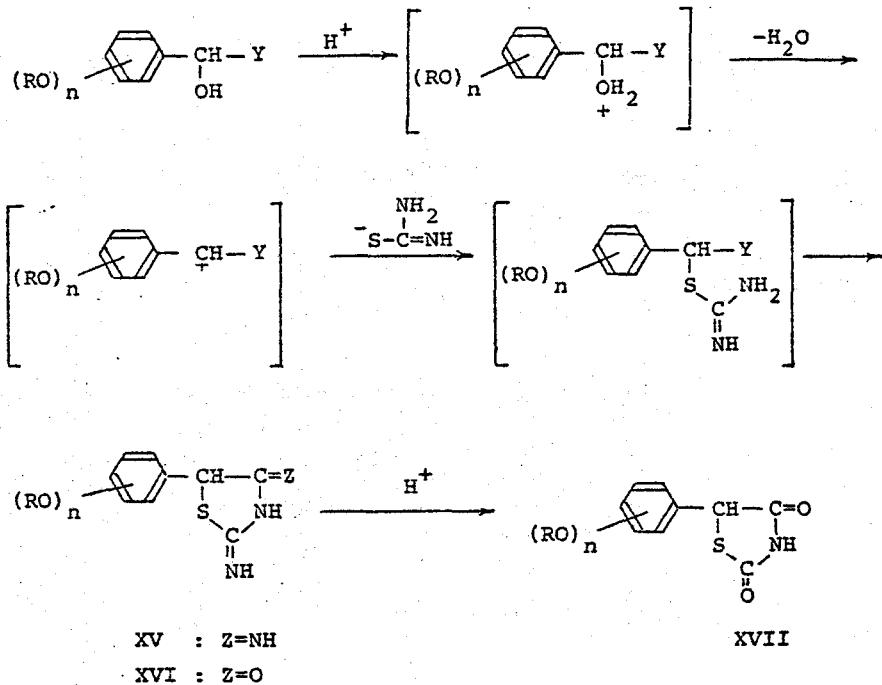
大部分の 5-aryltiazolidine-2,4-diones (XVII) は以上的一般ルートを用いて合成したが、一部の化合物については実験の部に詳述したようにこれらに誘導して合成した。

第2節 5-(Alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 誘導体の新規簡易合成法

第3節で述べたように非常にすぐれた活性を有している 5-(alkoxyphenyl)-thiazolidine-2,4-dione 類 (表. 5-3, 表. 5-4) は Method 5-E に従って Method 5-A を用いて対応するアルデヒドより合成したが、このルートに於ける合成のベンゼン環上にアルコキシ基が存在するため収率が低く、たゞ 20% 収率の次の理由によると考えられる。アルデヒド (XXII) のシアノヒドリン反応はアルコキシ基の電子効果により反応が遅く、可逆反応であるため反応が完全には終結し難い。またシアノヒドリン (XXII) のクロール化反応でアセトニトリル類とチオ尿素との反応がベンジル位にカチオンが生成しやすいため反応系中に存在する種々のアニオンと反応して副生物を考える。

すぐれた活性を示した 5-(alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 誘導体のうち、いくつかは大量に合成する必要があり、E のごく著者はアリ効率の良い別途合成法を検討した。前述のようにシアノヒドリン (XXIII) の水酸基は非常に脱離しやすくベンジル位に安定なカチオンを考えることと XXIII が SN1 反応の良い基質であり得ることを示唆している。すなわち XXIII に酸の存在下チオ尿素を反応させ、ついつい酸加水分解を行なうところ好収率でチアツリジン-2,4-ジオン (XVII) が得られた (Method 5-I)。この反応はベンジル位に生成したカチオンに強い求核性を有する S-アミニオンが攻撃し、ついつい環化加水分解して考えられる (図. 5-7)。同様の反応はヒドロキシカルボン酸 (Method 5-J), ヒドロキシエステル (Method 5-K) についても進行し好収率でチアツリジン-2,4-ジオン (XVII) を与えた。表. 5-7 に示す

Methods 5-I, 5-J and 5-K



Y = CN (Method 5-I), COOH (Method 5-J), COOC₂H₅ (Method 5-K)

n = 1 - 3

R = H, alkyl

図. 5-7

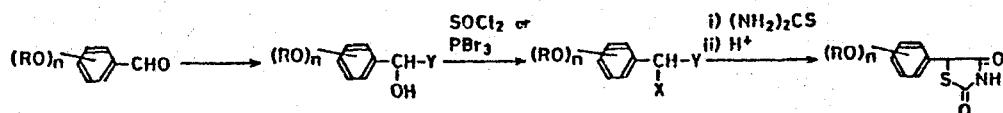
5 Methods 5-I, 5-J および 5-K を用いた合成の收率を示す。ハロゲン化後チオ尿素との反応で得られた收率 [() 内 : 表. 5-1 の下に示したルートにし F₁, F₂] と比較して工程の短縮と共に收率の著しい上昇が見られる。Method 5-I は主に封管するアルコキシベンツアルdehyド誘導体から one-pot で 5-(alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-diones をえた (Method 5-L)。すなわち、アルコキシベンツアルdehyドに酸の存在下 NaCN (F₁)

KCN 水溶液を加え、つづいて酸およびチオ尿素を加え $250 \sim 60^\circ C$ で数時間が至まじて後、還流下に加热し加水分解を行なうと好収率（70%以上）でアザリジニ-2,4-ジオン（XVII）が得られる。表. 5-7 にこの one-pot 合成の収率を示す。（）内は Method 5-E につづく Method 5-A を用いた場合の収率である。この Method 5-L は実験の部に詳述するように大量合成にも応用でき、従来法より簡便な操作ですぐ手元性を有して、 $5-(alkoxyphenyl)-thiazolidine-2,4-diones$ を合成することも可能となる。

表. 5-7

One-pot Synthesis		
$(RO)_n$	Y	Yield (%)
3,4-(OEt) ₂	CN	90.6 (49.2)
"	COOEt	83.6
3-OEt, 4-OC ₅ H ₁₁	CN	85.9 (48.2)
"	COOH	78.9
2,4,5-(OEt) ₃	COOEt	90.6 (16.4)

$(RO)_n$	Yield (%)
3-OH, 4-OH	60.0 (28.5)
3-OH, 4-OEt	70.0 (34.7)
3-OEt, 4-OC ₅ H ₁₁	77.4 (41.5)
3-OEt, 4-O ₂ C ₆ H ₅	75.0 (26.3)
4-OC ₅ H ₁₁	67.9 (31.1)



R = H or alkyl, X = Br or Cl, Y = CN, COOH or COOR'

第3節 構造-活性相関

合成した化合物（表. 5-8 ~ 表. 5-6）の aldose reductase 阻害作用は人の胎盤より分離し部分的に精製した aldose reductase を用い Hayman^{54, 55}

および Kinoshita ら⁴⁸⁾ の方法にしたがって調べ、強い活性の認められた化合物について Obazawa らの方法⁴⁹⁾にしたがってラットのレニズ培養における水分流入抑制効果を調べた。これらの活性はいずれも濃度における阻害率(%)²表. 5-2 ～ 表. 5-6 に示した。

表. 5-2 に示す 5,5-diarylthiazolidine-2,4-diones は表. 5-1 の 5-benzylthiazolidine-2,4-diones よりも強い活性を示す。特に 5,5-di-phenylthiazolidine-2,4-dione (207) には強い aldose reductase 阻害作用およびラットのレニズ培養における水分流入抑制効果が認められた。しかし 207 のベンゼン環に置換基を導入して 208 ～ 212 では活性の増加は見られず、これらの置換基導入による効果がないことが判明した。

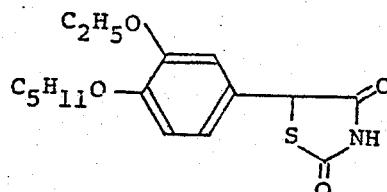
表. 5-3 には 5-(モノ置換フェニル)チアツリジン-2,4-ジオニ誘導体の活性をあげた。このうち大部分の化合物は無置換体 (213) と比較して強い活性を有しており置換基導入の効果が認められる。化合物 214 ～ 237 ではベンゼン環の電子密度の変化(例えば 219, 221 vs 226, 227) および分子の脂溶性(例えば 224 vs 229) は活性には大きな影響を与える。表. 5-3 の注目すべきのは直鎖状長鎖の炭素鎖を有する *p*-アルキルフェニル誘導体 226, 227, 228 および 230 がかなり強い活性を有してある。この炭素鎖について直鎖状、分枝状あるいは環状の間には大きな差は見られない(227 vs 228 vs 230)。炭素数の著しい増加(231)は作用の减弱を招く。また炭素鎖への芳香環(233, 127, 234, 235, 236)あるいはヘテロ環(237)の導入も活性の増強効果を有していない。これらの事実より適当な脂溶性を有するアルキルフェニル誘導体が最も効果よく思われるが、以後の検討は 5-(*p*-alkoxy-phenyl)thiazolidine-2,4-dione 誘導体を中心に行なうこと。

表. 5-4 には 5-(多置換フェニル)誘導体の活性を示した。これらのうちでは一般に 5-(3,4-dialkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-diones が最もすぐれた活性を示し、特にラットのレニズ培養における水分流入抑制効果の増

かが著しい。しかし 2,4-ジアルコキシ誘導体(252)およびトリアルコキシフェニル誘導体(268, 269)では活性の増強は見られない。3,4-ジアルコキシフェニル誘導体では炭素鎖の炭素数は 6 以下が好ましく、炭素数 7 の 260 では活性は急激に低下する。また 5-(p-アルコキシフェニル)誘導体の場合と同様、炭素鎖へのフェニル基(261, 267)、チアゾリジニ環 5 位へのアルキル基(251)の導入には効果を見出しがたい。

表. 5-2 ～ 表. 5-4 にあげた化合物の 5 位ベニゼン環をピリジン環(270～275, 表. 5-5)またはチオフェン環(278～280, 表. 5-6)で置換した化合物も合成した。これらもベニゼン誘導体とほぼ同等のすぐれた活性を有する。表. 5-5 に示す E- 連の 5-(2-alkoxy-5-pyridyl)thiazolidine-2,4-dione 羣に見られる側鎖の炭素数と活性の相関はアルコキシフェニル誘導体の場合とほぼ同じ傾向を有している。

一方、すぐれた aldose reductase 阻害作用およびラットのレニズ培養における水分流入抑制効果の認められた化合物、207, 244, 245, 247, 254, 255, 256 および 259 等につれてさらに薬効、毒性について検討し、5-(3-ethoxy-4-pentyloxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione(255, CT-112)(図. 5-8)を精査化合物として選択した。CT-112 の現在、武田薬品工業株式会社では糖尿病性白内障、神經障害予防、治療薬として開発中である。



255 (CT-112)

図. 5-8

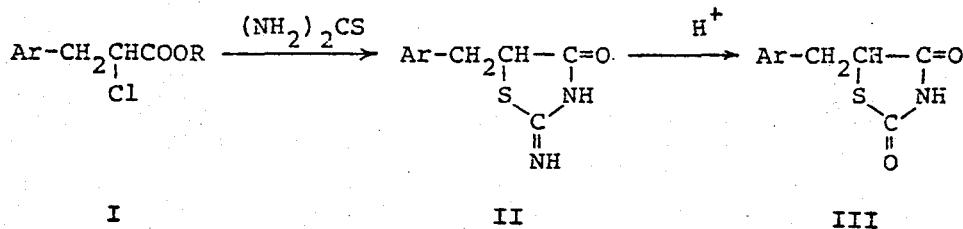
第6章 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成と抗糖尿病作用⁵⁰⁾

第3章で述べたように 5-benzylthiazolidine-2,4-dione類の血糖および血中脂質低下作用にはベンジル基へのアルコキシグループの導入が必須である。そこでベンジル基の修飾の過程で 2~3 個のアルコキシグループを導入する二と八計画し、5-(2,4,5-triethoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (133) および 5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (285) を合成した。しかしこれらの化合物は KKA_Yマウスを用いたスクリーニング系では血糖および脂質低下作用を示さず、かわりにすぐれた抗糖尿病作用を有し 2,4,5 と 3,4,5 がわからたので抗糖尿病剤として有用性に化合物の探索を目的として 5-(polyalkoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione 類(表. 6-1, 表. 6-2)を中心に行なった(第1節)、構造と活性の相関について考察した(第2節)。

第1節 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成

大部分の 5-benzylthiazolidine-2,4-dione 誘導体 (III) (表. 6-1, 表. 6-2) は第3章で述べた 5-置換チアゾリジニ-2,4-ジオニ類の一 般合成法にしてかかわらず、2-クロロ-3-(置換フェニル)プロピオニ酸 (I) とチオ尿素との反応で合成される。中間に生成する 2-イミノ体 (II) は単離後 (Method 6-A) あるいは単離することなく (Method 6-B) 酸加水分解を行ないチアゾリジン-2,4-ジオン (III) に導かれる (図. 6-1)。原料の 2-クロロ-3-(置換フェニル)プロピオニ酸 (I) の合成は 図. 6-2 に示される。またこれらの化合物について最適の合成ルートを決定する検討は行なっていながら、原料の供給およびベンゼン環上の置換基の影響等を考慮し表. 6-1, 表. 6-2 に示すよう合成法を選択した。たとえば対応するニトロ体からの合成である Meerwein Arylation 反応 (Method 6-C) はベンゼン環上のオルトまたはパラ位に電子供与基が存在する場合、收率が低下する。また同様のことび Method 6-D

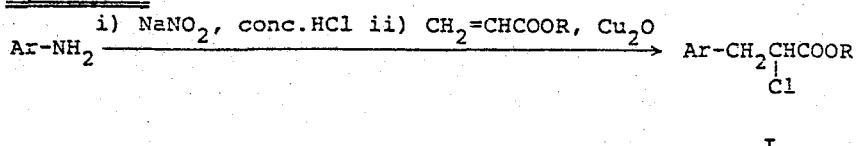
Methods 6-A and 6-B



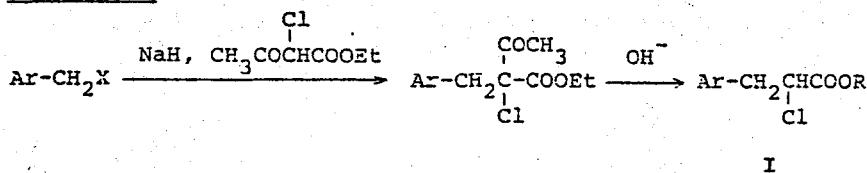
Ar = substituted phenyl, R = H, Me or Et

☒ . 6-1

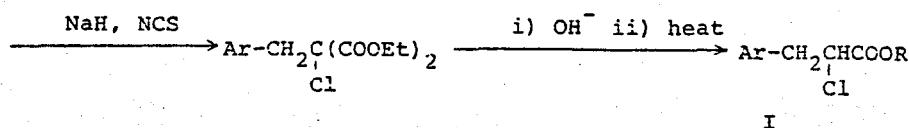
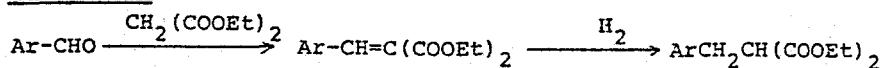
Method 6-C



Method 6-D



Method 6-E



Ar = substituted phenyl, R = H, Me or Et, X = Cl or Br

☒ . 6-2

のペニジル・ハライドの合成(ペニジル・アルコールのハロゲニ化によう)をも見られた。この場合にはどうかより Methods 6-C, 6-D の使用を避け他のルートによつて。対応するアルdehyドからの合成である Method 6-E では *N*-chlorosuccinimide (NCS) による活性メチニクロル化の際、ベンゼン環上へのクロル化を伴うことがある。287 および 288 (表. 6-1) の原料である 2-chloro-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methoxyphenyl)propanoic acid はこの副反応を用いて合成した(図. 6-3)。

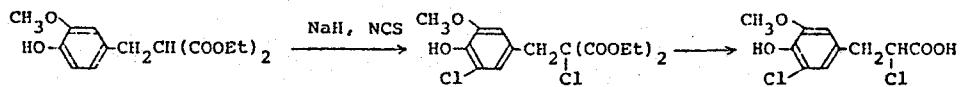


図. 6-3

5-(2,6-Dimethoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (311) (表. 6-2) は対応するニトロ体、アルdehyドの合成に困難が予想され E のルートにて $\text{E} \rightarrow 2,6\text{-dimethoxyallylbenzene}^{51)}$ より合成した。2,6-dimethoxyallylbenzene のオゾン分解で生成する 2,6-dimethoxyphenyl-acetaldehyde は不安定なため、これを草離することなく重硫酸水素ナトリウム加水分解とし E 後 NaCN を反応させニアセトドリニ (314) とした。314 のクロル化によつてクロルニトリル (315) の合成までは 316 への誘導はいずれも成功しなかつた。ニアセトドリニ (314) をトニル (*p*-toluenesulfonyl) 化することにより結晶性の O-トニル体 (317) を低收率 (27%) ながら得ることことができた。317 はオオ尿素との反応後酸加水分解で 312 に導いた(図. 6-4)。

化合物 (291), (295) および (299) はフェニル性水酸基、アミノ基を保護して合成を進め、2-1ミノチアジリジン-4-オニ (II) の酸加水分解の

際保護基を同時に脱離し2段反応(実験の部参照)。

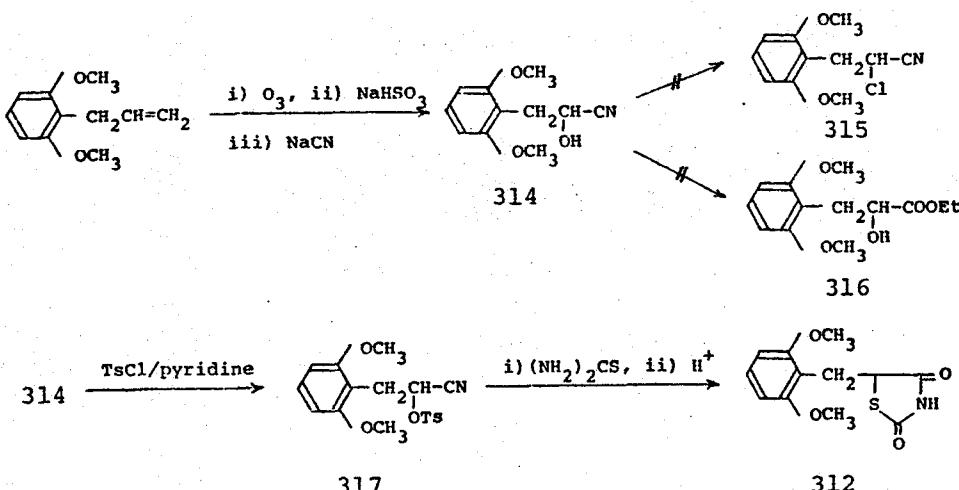


図. 6-4

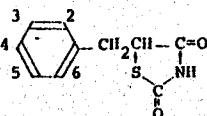
第2節 構造-活性相關

薬理作用は当研究班の牧、平田らにより水浸拘束ストレス潰瘍⁵²⁾を用い2調べられ、強い活性の認められた化合物について2)は鈴門結紮法(Shay rat)⁵³⁾により胃液分泌抑制作用も調べた。

最初に133および285に強い活性を認めたが、これらは表. 6-1に示したように毒性も強く作用と毒性の分離を目指し以下修飾を行なった化合物(281～313)を合成した。これらの構造と活性の関係について考察すると、
 i) ベニジル基の置換基としてアルキシ基が最も望ましい。
 ii) 置換位置は三置換の場合に2,4,5位置換が(282>281, 284, 285)、二置換の場合に3,4位置換が(132>301, 303, 306)。

表. 6-1

Physical and Biological Properties of 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione Derivatives



No.	Substituents					Method ^{a)}	Yield ^{b)} (6- (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Activity		Toxicity ^{g)}
	2	3	4	5	6						Antiulcer ^{e)} Activity	Antisecre- tory Activity ^{f)}	
281	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	6-D-A	40.1	92-93	F	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅ S	3	14	
282	CH ₃ O	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	E-A	57.2 ^{h)}	141-142	A	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅ S	92*** ⁱ⁾	81*	100
133	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	H	D-B	81.4	104-105	A	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ S ^{j)}	85*	19	80
283	C ₃ H ₇ O	H	C ₃ H ₇ O	C ₃ H ₇ O	H	D-B	69.3	91-92	F	C ₁₉ H ₂₇ NO ₅ S	70*	14	0
284	CH ₃ O	H	CH ₃ O	H	CH ₃ O	E-B	43.6 ^{h)}	157-158	A	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅ S	35	56	
285	H	CH ₃ O	CH ₃ O	CH ₃ O	H	D-B	66.7	161-162	A	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅ S	90*	50*	100
286	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	H	D-A	50.7	113-114	A	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅ S	40	14	
287	H	Cl	HO	CH ₃ O	H	A	33.0 ^{h)}	157-158	A	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₄ S	-19		
288	H	Cl	CH ₃ COO	CH ₃ O	H		92.3 ^{k)}	155-156	B	C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₅ S	-2		

a) See "Experimental". b) Overall yield based on the corresponding 3-aryl-2-chloropropionic acid (I). c) A=AcOEt-hexane,

D=MeOH, C=EtOH, D=cyclohexane, E=hexane, F=EtOH-H₂O, G=Et₂O-hexane, H=AcOEt-hexane, I=DMF-H₂O. d) All compounds were analyzed

for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values. e) % inhibition in the

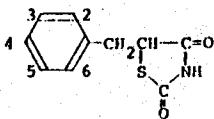
formation of water-immersion stress ulcer, 50 mg/kg(p.o.). f) % inhibition of gastric secretion in 3-hour pylorus-ligated rats,

50 mg/kg(i.d.). g) Mortality(%) in mice orally given 500 mg/kg of each compound. h) Overall yield based on the corresponding

2-benzyl-2-chloromalonate. i) Statistically significant at * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001. j) Yield based on 287.

表. 6-2

Physical and Biological Properties of 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione Derivatives



No.	Substituents					Method ^{a)} (6-)	Yield ^{b)}	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}	Activity			Toxicity ^{g)}
	2	3	4	5	6						Antiulcer ^{e)} Activity	Antisecretory ^{f)} Activity		
132	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	D-P-B	80.4	162-164	B	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S ^{h)}	76 ⁱ⁾	38*	0	
289	H	C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅ O	H	H	D-B	56.1	98-99	A	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S	67**	22	0	
290	H	C ₃ H ₇ O	C ₃ H ₇ O	H	H	D-A	63.4	79-80	G	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄ S	-13	-15		
291	H	CH ₃ O	HO	H	H	D-B	65.0	109-110	A	C ₁₁ H ₁₁ NO ₄ S	36			
292	H	CH ₃ O	CH ₃ COO	H	H		90.5 ^{j)}	142-143	A	C ₁₃ H ₁₃ NO ₅ S	5			
293	H	C ₂ H ₅ O	HO	H	H	E-A	18.5 ^{k)}	75-76	F	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S·H ₂ O	41	3		
294	H	C ₂ H ₅ O	CH ₃ COO	H	H		90.5 ^{l)}	113-114	A	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅ S	62**	24	0	
295	H	HO	HO	H	H		89.4 ^{m)}	165-166	E	C ₁₀ H ₉ NO ₄ S	63**	35	0	
296	H	CH ₃ COO	CH ₃ COO	H	H		60.1 ⁿ⁾	117-118	C	C ₁₄ H ₁₃ NO ₆ S	37	19		
297	H	CH ₃	CH ₃	H	H	C-A	35.3	119-120	B	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S	53*	23	0	
298	H	Cl	CH ₃ O	H	H	C-A	55.4	136-137	A	C ₁₁ H ₁₀ ClNO ₃ S	-38			
299	H	CH ₃ O	NH ₂	H	H	C-A	37.2	172-173	B	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	61	13	100	
300	H	CH ₃ O	CH ₃ CONH	H	H		39.2 ^{o)}	157-158	A	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	80	71***	100	
301	CH ₃ O	H	CH ₃ O	H	H	E-B	57.7	171-172	C	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S	61*	-19	0	
302	C ₂ H ₅ O	H	C ₂ H ₅ O	H	H	E-A	22.3 ^{p)}	115-116	A	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄ S	-32			
303	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	E-A	79.7	112-113	A	C ₁₂ H ₁₃ NO ₄ S	38	22		

304	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	H	H	H	D-A	54.4	71-72	G	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}$	12	
305	H	CH_3O	H	H	H	E-B	22.4	137-138	A	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$	45*	-14
306	H	CH_3O	H	CH_3O	H	C-A	49.9	110-111	A	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$	58	36
307	H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	H	E-A	37.0	121-122	C	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$	50	41
308	CH_3O	H	H	CH_3O	H	C-B	20.8 ^{q)}	123-124	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$	-2	36
309	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	H	H	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	H	C-A	45.0	109-110	A	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$	33	
310	CH_3O	H	H	CH_3	H	C-A	33.6	126-127	A	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$	35	6
311	H	- $\text{OCH}_2\text{O}-$	H	H	H	D-A	42.1	119-120 ^{r)}	C	$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$	28	
312	CH_3O	H	H	H	CH_3O		33.4 ^{s)}	152-153	F	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$	-63	30
313	H	H	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$	H	H	E-B	25.2	125-126	F	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$	89***	65*
												100

- a)-g) See the corresponding footnote in Table 6-1. h) See experimental section of Chapter 3. i) See the footnote i) in Table 6-1. j) Yield based on 291. k) Overall yield based on diethyl 2-(4-acetoxy-3-ethoxybenzyl)-2-chloromalonate. l) Yield based on 293. m) Yield of dealkylation of 293. n) Yield based on 295. o) Yield based on 299. p) Overall yield based on diethyl 2-chloro-2-(2,4-diethoxybenzyl)malonate. q) Overall yield based on 2,5-diethoxyaniline. r) lit.⁵⁴⁾ mp 116-117°C. s) Overall yield based on 3-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-(p-toluenesulfonyloxy)propionitrile.

308, 312; 289 > 302, 304, 309) が最も良い。

- iii) 側鎖アルコキ基の炭素数の増加と共に毒性は減少するが活性も减弱する。
特に胃液分泌抑制作用にその影響が著しい。
- iv) アミノベンジル体(299, 300, 313)および強い胃液分泌抑制作用を示した化合物の毒性も強い。

5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の抗潰瘍作用および胃液分泌抑制作用には以上の構造-活性相関が観察される。すなわち、5-(2,4,5-triisopropoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione(283)および5-(2,4-dimethoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione(301)は低毒性であり、かつ抗潰瘍作用と胃液分泌抑制作用が完全に分離せり。さらに運動および毒性を検討してある。

第7章 結語

本論文は薬理活性発現に極めて重要なカルボキシル基と薬理学的に等価なヘテロ環を見出すのを目的としてチアツリジニ-2,4-ジオニ誘導体の合成と構造活性相関について述べた。本研究の結果まとめるとつきの通りである。

- 1) 1ニスリニ感受性の上昇に基づく血糖低下作用および抗脂質作用を有する化合物の探索を ethyl 2-chloro-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)-phenyl]propionate (AL-294) の 2-フェノン酸部分の修飾から着手し、5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (AL-321) を見出した。また構造-活性相関によりチアツリジニ-2,4-ジオニ環が活性に必須であり、AL-294 の 2-フェノン酸部分に代りうる二つを明らかにした。
- 2) AL-321 についてはさらに糖尿病治療剤として有用な化合物の探索を目的としてチアツリジニ-2,4-ジオニ環 5 位の置換基の修飾を進め、遺伝性肥満型糖尿病マウスに対する血糖および脂質低下作用には 5 位置換基として 4-O-キシベンジル基が必須であることを見出した。5-(4-oxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione 誘導体は一般にすぐれた活性を示すが特に 4 位 oxy 基にアラルキル、アルキル、アミノアルキル、グループを導入したいくつもの化合物は薬剤として有用性が認められ、これらの中から 5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) を精査化合物として選択した。ADD-3878 は低毒性であり II 型糖尿病治療薬として臨床的応用が期待される。
- 3) ADD-3878 はチアツリジン環の 5 位に不育炭素を有しており、光学異性体間の活性の差異を調べることを目的として光学分割を行った。その結果、光学活性 1-phenylethylamine を用いる diastereomer salt 法により光学活性 ADD-3878 がほとんど定量的に得られた。これらの

チアゾリジン環5位プロトニの引き抜きによる容易なエッキル化のためオニシス不斉変化が起こり、E/Eをめぐる二つと証明した。分割した活性体の光学純度の chiral shift reagent [Eu(hfc)₃] を添加したNMR法で検定しました。その絶対配置を [R]-(+), [S]-(-) と決定した。

- 4) ADD-3878代謝物の構造を確定し、さらに薬理作用を検討することを目的として、三クロロヘキサニ環上の3' および 4' 位酸化体の合成を行った。またこれら化合物の合成に必要な 3- or 4-hydroxy-1-methyl-cyclohexanecarboxylic acids についての立体選択的合成法を確立した。
- 5) 糖尿病性白内障、神經障害の予防、治療薬發現の手段として有用と思われる Aldose Reductase 阻害作用を 5-aryltiazolidine-2,4-dione 誘導体が有ることを見出した。構造-活性相關の検討より 5位 aryl 基の置換基として炭素数 6以下のアルコキシ-グルーフ^oがよく、特に 5-(3,4-dialkoxypyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 類がすぐれた活性を示した。また 5-(alkoxypyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 類が対応する 2-ヒドロキシ酢酸類または 2-ヒドロキシアセトニトリル類に酸の存在下チオ尿素を反応させることにより従来法よりも簡単に得られる新規合成法を見出した。この合成法に対応するアルコキシベンツアーレデンドよりの one-pot 合成に応用し好結果を得た。すぐれた活性の認められた化合物のうち 5-(3-ethoxy-4-pentyloxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione (CT-112) が精査化合物となり、腫瘍工山糖尿病性白内障、神經障害の予防、治療薬として臨床的応用が期待される。
- 6) 5-(Polyalkoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione 類に抗潰瘍作用を見出し構造と活性の関係について考察した。

以上チアゾリジニ-2,4-ジオニ誘導体に 2,3 の有望な薬理作用を認め、この結果だけからチアゾリジニ-2,4-ジオニ-グルーフ^oカルボキシル-グルーフ^oと薬理学的に等価であるこの推論を押し進めるにはまだ多くの検討が必要と思われるが、チアゾリジニ-2,4-ジオニ誘導体が今後工らに多くの生理活性物質へ応用される事が期待される。

謝 評

本研究の機会を与えられ、本論文提出を許可された山田武田薬品工業株式会社取締役中央研究所長森田桂博士、同中央研究所副所長金置二郎博士並びに経営部報達と賜、中央研究所長室長西川正夫博士、化学研究所長藤野政彦博士、生物研究所副所長岩崎寿博士に深謝申し上げます。

本研究は終始、化学研究所主席研究員川松豊博士の御指導のもとに遂行されものであり、ここに深甚なる感謝を捧げます。化学研究所主任研究員日黒寛司博士には終始有益な御指導、御助言をいたしまして厚く御礼申し上げます。

また本研究に際し、御討論、御助言をいたしました、実験の一部に協力いたしました、化学会員水野克利氏、今宮栄光氏、多和田誠之氏、藻類試験を担当された山田生物研究所主任研究員藤田剛博士、同荻原孝博士、千鳥製薬株式会社並びに理化学的測定を担当された山田化学研究所分析部門の諸氏に深謝致します。

大阪大学理学部教授芝哲夫先生には本論文に関し御懇意な御指導と御配慮を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置 (hot plate) で測定し未補正である。IRはペクトルは日立分光光度計 IR-S15型で測定した。NMRスペクトルはVarian A-60型、EM-390型でEはHA-100型で測定しテトラメチルシラン (TMS) を内部基準としδ値 (ppm) で示した。 脱号は s=singlet, b.s=broad singlet, d=doublet, doubleted doublet=d.d., t=triplet, q=quartet, m=multipletを用いた。 旋光度はPerkin-Elmer 141型で測定した。

第2章に關する実験

Ethyl 2-(4-Methoxybenzylthio)-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propiionate (15)

Na (0.23g) の EtOH (10 ml) 溶液に p-methoxybenzylhydroxulfide (1.54g) の DMF (5 ml) 溶液を加え² 11° (3.6 g) の DMF (5 ml) 溶液を室温で滴下。 室温で 10 min が過ぎた後、反応液を水に注ぎ Et₂O で抽出。 抽出液を常法通り処理。 15 の油状物 (4.8 g, quant.) を得。 IR ν_{max}^{neat} cm⁻¹: 1725。 NMR (CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J=7), 1.43 (6H, s), 2.8-3.6 (3H, m), 3.98 (5H, s), 3.94 (2H, s), 4.15 (2H, q, J=7), 6.7-7.9 (13H, m)。

2-(4-Methoxybenzylthio)-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propiionamide (16)

15 (20.0 g), 2N-KOH (40 ml) を加え EtOH (200 ml) の混合物を 10 min 退流。 反応液は冰-水に注ぎ conc. HCl で酸性化後 Et₂O で抽出。 Et₂O 抽出液を常法処理。 15 の free acid の粗油状物 (25.5 g) を得。 二の油

状物を THF (200 ml) に落かし、水-食塩溶液下、 Et_3N (7.8 ml) と 2~mol ClCOOEt (5.4 ml) を滴下。反応混合物を 15 min 反応後、 NH_3 in EtOH (20%, w/w, 50 ml) を加え室温で 10 min 反応。反応液は常法処理。16 (19.5 g, 76.5%) を得。 AcOEt -ヘキサンから再結晶。mp 86-87°C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3380, 3180, 1645。NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 2.8-3.6 (3H, m), 3.65 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.20 (2H, b, s), 6.7-7.7 (13H, m)。

分析値 : C, 71.9% ; H, 6.99% ; N, 3.15

$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{S} \times 1/2$ の計算値 : C, 72.14% ; H, 6.95% ; N, 3.12

1-Amino-2-(4-methoxybenzylthio)-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)-phenyl]propane Hydrogenoxalate Hemihydrate [17-(COOH)₂ · 1/2 H₂O]

16 (12.0 g) の Et_2O (100 ml) 溶液を LiAlH_4 (3.0 g) の Et_2O (100 ml) 懸濁液に室温で滴下。還流下 1-2 hr 反応後、常法処理。17 の油状物を得。得られた油状物を EtOH (5 ml) にとかしニコウ酸 (4.0 g) の EtOH (5 ml) 溶液を加え、さらに Et_2O (100 ml) を加え析出し E 結晶を 3 回 (8.5 g, 59.4%)。 MeOH から再結晶。無色アリゲム晶。mp 132-133°C。NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.39 (6H, s), 2.6-3.4 (5H, m), 3.62 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.6-7.6 (13H, m), 9.85 (5H, broad)。

分析値 : C, 65.18% ; H, 6.76% ; N, 2.59

$\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O} \times 1/2$ の計算値

: C, 65.15% ; H, 6.79% ; N, 2.62

Ethyl 2-Azido-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionate (18)

11⁹⁾ (0.72 g) + DMSO (6 ml) = 落かし。 NaN_3 (0.2 g) と 50°C

水(5 ml)を加え、95°C 2~10 min で蒸散する。反応液を水に注ぎ Et_2O で抽出。 Et_2O 層は常法処理。18の結晶(0.62 g, 84.4%)を得。 EtOH から再結晶。無色アリズム晶。mp 65~66°C。IR $\nu_{max}^{Nujol} \text{cm}^{-1}$: 2120, 1735。NMR(CDCl_3) δ : 1.37(3H, t, $J=7$), 1.44(6H, s), 2.8~3.4(2H, m), 3.9~4.2(1H, m), 3.90(2H, s), 4.18(2H, q, $J=7$), 6.72(2H, d, $J=9$), 7.03(2H, d, $J=9$), 7.1~7.5(5H, m)。

分析値 : C, 68.66; H, 6.80; N, 11.35

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値 : C, 68.64; H, 6.86; N, 11.44

2-Amino-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]-1-propanol Oxalate [19·1/2(COOH_2)]

18(14.7 g)の Et_2O (100 ml)溶液と LiAlH_4 (3.0 g)の Et_2O (300 ml)懸濁液に室温で滴下、7~20°C で1 hr 反応後、常法処理。18の油状物(12.0 g, quant.)を得。この油状物に三塩酸(2.0 g)の EtOH (4 ml)溶液を加え oxalate の結晶(11.2 g, 81.2%)を得。 $\text{MeOH}-\text{Et}_2\text{O}$ から再結晶。無色アリズム晶。mp 187~189°C。IR $\nu_{max}^{KBr} \text{cm}^{-1}$: 3500~2500, 1575。NMR($d_6-\text{DMSO}$) δ : 1.37(6H, s), 2.8~3.7(5H, m), 3.91(2H, s), 6.77(2H, d, $J=9$), 7.07(2H, d, $J=9$), 7.2~7.5(5H, m)。

分析値 : C, 70.27; H, 7.67; N, 3.77

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot 1/2\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 計算値

: C, 70.56; H, 7.61; N, 3.92

Ethyl 2-Amino-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionate(20)

18(2.0 g)と EtOH (20 ml)中 10% Pd-C(0.2 g)の存在下、常压で接触還元し 酸媒を除去、3液を濃縮し 20の粗油状物(1.85 g, quant.)を得。

を得。 $IR \nu_{max}^{Neat cm^{-1}}: 3370, 1930$ 。 $NMR (CDCl_3) \delta: 1.23$ (3H, t, $J=7$), 1.43 (6H, s), 1.66 (2H, b.s), 2.7-3.2 (2H, s), 3.5-3.8 (1H, m), 3.96 (2H, s), 4.22 (2H, s, $J=7$), 6.87 (2H, d, $J=9$), 7.2-7.7 (5H, m)。

Ethyl 2-Hydroxy-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propiionate (21)

14⁹) (20.0 g), $CaCO_3$ (5.6 g), $NaOH$ (2.4 g), H_2O (100 ml) の混合物を 24 hr 遅流下に加えさせた後、6N HCl 2°酸性化、 Et_2O 2°抽出。 Et_2O 層は水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後溶媒を留去。 残留油状物は $EtOH$ (200 ml) に溶かし conc. H_2SO_4 (1 ml) を加え 3 hr 遅流下に加熱。 反応液は水に注ぎ、 Et_2O 2°抽出。 Et_2O 層は水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後溶媒を留去。 残留油状物はシリカゲル (200 g) を用いカラムクロロトグラフ对付す。 ニクロハキリニ-AcOEt (10:1, v/v) 2°溶出し 21 の結晶 (11.8 g, 62.4%) を得。 ハキリニから再結晶。 黒色 $T^{\circ}1$ ズム晶。 mp 52-53°C。 $IR \nu_{max}^{Neat cm^{-1}}: 3550, 1930$ 。 $NMR (CDCl_3) \delta: 1.27$ (3H, t, $J=7$), 1.45 (6H, s), 2.77 (1H, d, $J=6$), 2.7-3.4 (2H, m), 3.93 (2H, m), 4.07 (2H, s, $J=7$), 4.40 (1H, m), 6.82 (2H, d, $J=9$), 7.15 (2H, d, $J=9$), 7.4-7.6 (5H, m)。

分析値 : C, 73.86; H, 7.81

($C_{21}H_{26}O_4$ 21 計算値 : C, 73.66; H, 7.65

1,2-Dihydroxy-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propane (22)

21 (5.5 g) の Et_2O (20 ml) 溶液を $LiAlH_4$ (0.8 g) の Et_2O (30 ml) 懸濁液に滴下し室温 2° 30 min 加えさせた後常法收率。 22 の油状物 (4.2 g, 87.5%) を得。 $IR \nu_{max}^{Neat cm^{-1}}: 3350$ 。 $NMR (CDCl_3) \delta: 1.45$ (6H, s), 2.70 (2H, a, $J=6$), 2.73 (2H, b.s), 3.4-3.9 (3H, m), 3.95 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J=9$), 7.13 (2H, d, $J=9$), 7.3-7.6 (5H, m)。

4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)phenylacetaldehyde (23)

22 (4.2 g) の 80% MeOH (50 ml) 溶液に NaIO₄ (3.6 g) を加え室温 2° 30 min 待ちませて後不溶の固体を3別。3液は水に注ぎ常法処理し、油状物を得。これをシリカゲル (60 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。Et₂O-ヘキサン (1:2, v/v) で溶出し 22 の油状物 (2.7 g, 72.2%) を得。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1720。NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (6H, s), 3.58 (2H, d, J=2), 3.93 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=9), 7.12 (2H, d, J=9), 7.3 - 7.7 (5H, m), 9.80 (1H, t, J=2)。

Ethyl 2-Mercapto-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propiionate (24)

15 (4.8 g) の 80% 酢酸 (30 ml) 溶液に Hg(OCOCF₃)₂ (5.0 g) を加え室温 2° 15 hr 待ちませて3。反応液に H₂S を 15 min 導入し不溶物を3別。3液は水に注ぎ Et₂O で抽出。Et₂O 層は常法処理、残留油状物はシリカゲル (40 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。シリカヘキサン-1ソウロビルエーテル (9:1, v/v) で溶出し 24 の油状物 (2.34 g, 65.3%) を得。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1730。NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (3H, t, J=7), 1.40 (6H, s), 2.03 (1H, d, J=9), 2.6 - 3.7 (3H, m), 3.87 (2H, s), 4.08 (2H, q, J=7), 6.93 (2H, d, J=9), 7.04 (2H, d, J=9), 7.27 (5H, s)。

3-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]-2-methylthiopropionic Acid (25)

NaSCN 水溶液 (25%, w/w, 4 ml) と 14 (1.77 g) の DMAA (4 ml) 溶液に加え 80°C 2° 16 hr 待ちませて後水に注ぎ酸性化。AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理、残留油状物はシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルム-MeOH (15:1, v/v) で溶出し 25 の油状物 (1.32 g, 77.0%) を得。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3500 ~ 2500, 1700。NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (6H, s), 2.03 (3H, s),

2.8 - 3.5 (3H, m), 3.93 (2H, s), 6.83 (2H, d, J = 9), 7.18
(2H, d, J = 9), 7.2 - 7.6 (5H, m), 10.3 (1H, b.s).

分析値 : C, 69.76; H, 7.06

C₂₀H₂₄O₃S とし計算値 : C, 69.74; H, 7.02

Ethyl 2-Acetylthio-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionate (26)

11 (1.8 g). チオ酢酸(0.9 g). K₂CO₃ (1.66 g). DMF (8 ml) の混合物を室温2~2 hr 加熱後、水に注ぎ2" AcOEt 2" 抽出。AcOEt 層は常法処理。残留油状物はシリカゲル (30 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。シクロヘキサン-1ソアロピルエーテル (4:1, v/v) 2" 浸出し 26 の油状物 (1.0 g, 50.0%) を得。IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1735, 1700. NMR (CDCl₃) δ : 1.13 (3H, t, J = 7), 1.40 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.82 (1H, q, J = 14 and 7), 3.33 (1H, q, J = 14 and 7), 3.90 (2H, s), 4.16 (2H, q, J = 7), 4.44 (1H, t, J = 7), 6.7 - 7.5 (9H, m)。

分析値 : C, 68.57; H, 7.05

C₂₃H₂₈O₄S とし計算値 : C, 68.34; H, 7.03

2-(2-Amino-2-carboxyethylthio)-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]-propionic Acid Hemihydrate (27 · 1/2 H₂O)

11 (0.83 g). ニスティニ酸亜1水和物 (0.40 g). K₂CO₃ (0.69 g). 水 (3 ml). DMF (5 ml) の混合物を室温2~2 hr. 70 °C 2~5 hr 加熱後水に注ぎ2" 2N HCl 2" 酸性化後 AcOEt 2" 抽出。AcOEt 層は sat. ag. NaHCO₃ 2" 抽出する。水層を1N HCl 2" 中和後 Et₂O 2" 抽出。水層は 1N HCl 2" pH 4.5 調節し沈殿を3取し EtOH から結晶化。27 · 1/2 H₂O (0.38 g, 38.7%) を得。mp 166-167 °C. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹:

3450, 1700, 1610. NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.52 (6H.s),
2.9 (4H.m), 3.6 (2H.m), 3.93 (2H.s), 6.7 - 7.5 (13H.m).

分析値 : C, 62.27; H, 6.34; N, 3.04
 $C_{22}H_{27}N_0S \cdot 1/2 H_2O$ 計算値

: C, 61.95; H, 6.62; N, 3.28

Ethyl 2-(2-Aminoethylthio)-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]-
propionate Hydrogen Oxalate Hemihydrate [28 · (COOH)₂ · 1/2 H₂O]

11 (7.2g)、2-メルカドトエチルアミン (6.2g)、EtOH (80 ml) の混合物を 2 hr 遅流後濾液を留去、水を加え AcOEt で抽出。AcOEt 層由常法蒸留し油状物を得。この油状物を Et₂O (30 ml) に浴かしニケウ酸 (2.0 g) の EtOH (5 ml) 溶液で処理、6.5 g (65.0%) の結晶を得。EtOH-水から再結晶。mp 78 - 81 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3300,
1735, 1670, 1620. NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.15 (3H, t, J=7), 1.36 (6H.s), 2.9 (6H.broad), 3.67 (1H.t, J=7),
4.00 (2H.s), 4.05 (2H.g, J=7), 6.75 (2H.g, J=9),
7.15 (2H.d, J=9), 7.0 - 7.6 (5H.m). 7.9 (6H.broad).

分析値 : C, 59.72; H, 6.99; N, 2.84
 $C_{23}H_{31}N_0S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/2 H_2O$ 計算値

: C, 59.98; H, 6.85; N, 2.80

4-Amino-2-imino-5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]-4'-thiazoline-
Monohydrate (29 · H₂O)

2-Bromo-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionitrile (3.6 g),
チオ尿素 (0.9 g) の混合物を 120 °C 2 hr 加熱する。冷却後 AcOEt
(15 ml). sat. ag. NaHCO₃ (50 ml) を加え室温 2-5 hr 放置し、析出結晶 (1.9 g, 51.7%) を 3 取。MeOH から再結晶。無色針状晶。
mp 183 - 185 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3350, 3260, 3150.

1645. NMR ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 1.37 (6H, s), 3.00 (2H, s),
 3.93 (2H, s), 6.72 (2H, d, $J=9$), 6.75 (1H, s), 7.12 (2H,
 d, $J=9$), 7.1 - 7.5 (5H, m), 8.20 (2H, broad), 9.63 (1H, s).
 分析値 : C, 64.42; H, 6.59; N, 11.24

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{H}_2\text{O} \times 1.2$ 計算値

: C, 64.46; H, 6.78; N, 11.31

本合成に用いた 2-bromo-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionitrile は下記に示す如く得た。

2-Bromo-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionitrile

4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)nitrobenzene⁹⁾ (15.0 g) を MeOH (150 ml) 中、10% Pd-C (1g, 50% wet) の存在下常圧²接触還元。 溶媒を 3 別。 3 級を濃縮し残留する油状物をアセトニ (150 ml) に溶かす。 4% HBr 水 (28.6 g), 2% NaNO₂ (4.2 g) の水 (15 ml) 溶液を 5°C 以下²滴下し 5°C で 20 min が至まざる。 反応液に acrylonitrile (1.76 g) を加え 35°C に加熱。 粉末 Cu₂O (0.5 g) を少量ずつ加え、まざり、²まざる。 N₂ gas の発生が認められなく²、²から溶媒を留去し水を加え² Et₂O²抽出。 Et₂O 層は水洗、乾燥 (MgSO₄) 後溶媒を留去。 残留物はシリカゲル (200 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに行す。 Et₂O-Acetone (1:6, v/v)² 滴出し 12.8 g (64.6%) の油状物を得。 IR ν_{max} cm⁻¹: 2200。 NMR (CDCl_3) δ : 1.40 (6H, s), 3.10 (2H, d, $J=7$), 3.83 (2H, s), 4.15 (1H, t, $J=7$), 6.66 (2H, d, $J=9$), 6.98 (2H, d, $J=9$), 7.0 - 7.5 (5H, m)。

2-Imino-5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazole-4-one (30)

11⁹⁾ (1.08 g), 于才尿素 (0.23 g), NaOAc (0.25 g), EtOH

(5 ml) の混合物を 16 hr 遅流後水に注ぎ析出結晶を 3 取。EtOH-Pe
トニから再結晶。無色アリドム晶 (0.8 g, 75.0%) を得。mp 210-
212 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3230, 1670. NMR (d₆-DMSO)
 δ : 1.38 (6H, s), 2.85 (1H, q, J=14 and 10), 3.25
(1H, q, J=14 and 4), 3.98 (2H, s), 4.63 (1H, q,
J=10 and 4), 6.80 (2H, d, J=9), 7.15 (2H, d, J=9),
7.3-7.6 (5H, m), 8.80 (1H, b.s), 9.00 (1H, b.s).
分析値 : C, 67.56; H, 6.37; N, 7.59
 $C_{20}H_{22}N_2O_2S$ と計算値 : C, 67.77; H, 6.27; N, 7.90

5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (12)

a) 30 (0.3 g), 6N HCl (2 ml). スルホラン (2 ml) の混合物。
8110 °C 2° 5 hr 加熱後水に注ぎ析出する結晶を 3 取。80%
EtOH から再結晶。無色板状晶 (0.25 g, 83.3%) を得。mp 110-
111 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3190, 1755, 1680. NMR
(CDCl₃) δ : 1.43 (6H, s), 3.02 (1H, q, J=14 and 9),
3.48 (1H, q, J=14 and 4), 3.95 (2H, s), 4.50 (1H,
q, J=9 and 4), 6.80 (2H, d, J=9), 7.10 (2H, d, J=9),
7.2-7.5 (5H, m), 11.0 (1H, b.s).

分析値 : C, 67.90; H, 5.87; N, 3.71

$C_{20}H_{21}NO_3S$ と計算値 : C, 67.78; H, 5.95; N, 3.94

b) 29·H₂O (1.0 g) を同様に加水分解し 12 (0.78 g, 82.0%)
を得。mp 110-111 °C. 本品の IR. NMR スペクトルは a) と
したものと全く一致。

3-Methyl-5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (31)

12 (1.98 g), K_2CO_3 (0.4 g), ヨウ化メチル (0.9 ml), DMAF (5 ml) の混合物を $40^\circ C$ で 2 hr 加え、E後水に注ぎ、 $AcOEt$ で抽出。 $AcOEt$ 層は常法処理。残留物は三リカゲル (20 g) を用いてカラムクロロトゲラフィーする。ニクロハキサニ- $AcOEt$ (9:1, v/v) で溶出し 31 の油状物 (1.5 g, 80.2%) を得。IR ν_{max}^{Neat} cm^{-1} : 1750, 1690. NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (6H, s), 3.00 (1H, q, $J=14$ and 9), 3.03 (3H, s), 3.48 (1H, q, $J=14$ and 4), 3.92 (2H, s), 4.40 (1H, q, $J=9$ and 4), 6.76 (2H, d, $J=9$), 7.07 (2H, d, $J=9$), 7.2-7.6 (5H, m)。

5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]rhodanine (32)

11⁹⁾ (3.5 g), Na_2CO_3 (0.6 g), デチオカルバミン酸アミニモニア (2.0 g), 水 (10 ml), EOH (10 ml) の混合物を $0^\circ C$ で 30 min. つける。室温で 24 hr 加え、E後 conc. HCl (10 ml) を加える。及底液は 4 hr 遷流後水に注ぎ、常法処理。結晶 (1.1 g, 58.0%) を得。 $AcOEt$ -ハキサニから再結晶。無色板状晶。mp 95-96°C. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3170, 1720. NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (6H, s), 3.05 (1H, q, $J=9$ and 4), 3.50 (1H, q, $J=14$ and 4), 3.95 (2H, s), 4.58 (1H, q, $J=9$ and 4), 6.90 (2H, d, $J=9$), 7.20 (2H, d, $J=9$), 7.3-7.7 (5H, m), 9.70 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 64.87; H, 5.58; N, 3.76

$C_{20}H_{21}NO_2S_2 \cdot 1/2$ 計算値 : C, 64.66; H, 5.70; N, 3.77

5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine Hydrogen Oxalate [33 · (COOH)₂]

17 · (COOH)₂ · 1/2 H₂O (2.3 g), $Hg(OAc)_2$ (2.8 g), 80%

AcOH (20 ml) の混合物を室温で 16 hr 反応させた後 H₂S を 10 min 導入。不溶物をろ別。ろ液は濃縮し残留物を THF (10 ml) - MeOH (10 ml) に落す。ホルマリニ (1.0 ml)、AcOH (0.6 ml) を加え室温で 10 min 反応させた後水に注ぐ。常法処理。残留油状物は三リカドール (50 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。シクロヘキサニ-AcOEt (4:1, v/v) で落出し 33 の油状物を得。NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (6H, s), 2.6-3.7 (7H, m), 3.96 (2H, s), 6.73 (2H, d, J=9), 7.07 (2H, d, J=9), 7.2-7.6 (5H, m)。33 を Et₂O (20 ml) にとかし 33 の結晶 (0.3 g) の EtOH (1 ml) 落す。常法処理。結晶を得。AcOEt から再結晶。無色プリズム晶 (0.27 g, 15.0%) 得。mp 127-131°C。

分析値 : C, 63.29; H, 6.51; N, 3.37

C₂₀H₂₅NOS · C₂H₂O₄ と 1/2 計算値

: C, 63.28; H, 6.52; N, 3.36

2-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine (34)

23 (0.67 g), 2-メルカドトエチルアミン (0.39 g), AcOH (0.2 ml), MeOH (5 ml), THF (5 ml) の混合物を 5 min 遠流後。水に注ぐ。常法処理。34 の結晶 (0.6 g, 73.3%) 得。1H プロペルエーテルから再結晶。無色プリズム晶。mp 78-79°C. IR ν_{max} cm⁻¹: 3305. NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (6H, s), 2.7-3.6 (6H, m), 3.94 (2H, s), 4.70 (1H, t, J=6), 6.80 (2H, d, J=9), 7.20 (2H, d, J=9), 7.2-7.6 (5H, m)。

分析値 : C, 73.34; H, 7.96; N, 4.10

C₂₀H₂₅NOS と 1/2 計算値 : C, 73.35; H, 7.69; N, 4.28

5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazoliden-2-one (35)

17·(COOH)₂·1/2H₂O (2.3 g), Hg(OOCCH₃)₂ (2.8 g), 80% AcOH (20 ml) の混合物を室温で 16 hr 加えさせた後 H₂S を 10 min 導入。不溶物をろ別後ろ液を濃縮。水を加え 2 Et₂O で抽出。Et₂O 層は常法処理。残留油状物をベンゼン (20 ml) に落かし、冰冷下 Et₃N (1.46 ml) と 1,2-ホスゲニのトルエン溶液 (20%, w/w, 2.6 g) を加え室温で 30 min かきまぜる。及ぶ液を conc. NH₄OH (20 ml) に注ぎ有機層を分取。有機層は常法処理。残留物はシリカゲル (30 g) を用い 2 カラムクロマトグラフィーに付す。ベンゼン-アセトン (10 : 1, v/v) で溶出し 35 の結晶 (0.83 g, 56.5%) を得。AcOEt-アキサンから再結晶。無色プリズム晶。mp 103 - 104°C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹ : 3250, 1670. NMR (d₆-DMSO) δ: 1.37 (6H, s), 2.8 - 3.6 (4H, m), 3.8 - 4.2 (1H, m), 3.94 (2H, s), 6.76 (2H, d, J = 9), 7.10 (2H, J = 9), 7.1 - 7.6 (5H, m), 7.87 (1H, b.s).

分析値 : C, 70.30; H, 6.84; N, 4.30
C₂₀H₂₃NO₂S として計算値 : C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10

4-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazoliden-2-one (36)

2-Amino-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propyl methyl dithiocarbamate 塩酸塩¹⁰⁾ (2.0 g) の EtOH (40 ml) 懸濁液に 1N NaOH (14.1 ml) を加え室温で 10 min 加えさせる。及ぶ液を 2N HCl で酸性化後水に注ぐ Et₂O で抽出。Et₂O 層は常法処理。36 の結晶 (1.15 g, 71.9%) を得。MeOH から再結晶。無色プリズム晶。mp 123 - 124°C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹ : 3170, 1670. NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (6H, s), 2.85 (2H, d, J = 7), 3.0 - 3.6 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.0 (1H, m), 6.30 (1H, b.s), 6.80 (2H, d,

$J = 9$), 7.08 (2H, d, $J = 9$), 7.2 - 7.7 (5H, m)。

分析値 : C, 70.12; H, 6.81; N, 4.00

$C_{20}H_{23}NO_2S$ とし2計算値 : C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10

5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]oxazolidine-2,4-dione (37)

21 (1.26g), 硫素 (0.4g), $EtOH$ (10 ml) の混合物に $NaOHe$ (0.28 g) の $MeOH$ (1 ml) 溶液を加え、室温2° hr. 2..2 4 hr 遠流する。溶媒を留去。残留物に 2N HCl で酸性化し $AcOEt$ で抽出。 $AcOEt$ 層は常法処理。粗生成物はシリカゲル (40 g) を用いカラムクロマトグラフ对付す。 $700 \text{ ml} - MeOH$ (20 : 1, v/v) で溶出し 37 の結晶 (0.92 g, 74.0%)を得。 $EtOH$ から再結晶。無色プリズム晶. mp 87 - 88 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3420, 3230, 1820, 1750, 1720. NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (6H, s), 3.15 (2H, s, $J = 5$ and 2), 3.92 (2H, s), 5.00 (1H, t, $J = 5$), 6.80 (2H, d, $J = 9$), 7.15 (2H, d, $J = 9$), 7.2 - 7.5 (5H, m), 8.80 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 69.99; H, 6.24; N, 3.78

$C_{20}H_{21}NO_4$ とし2計算値 : C, 70.28; H, 6.24; N, 4.13

5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]imidazolidine-2,4-dione (38)

20 (2.0g) のジクロルエタン (20 ml) 溶液に氷冷下 70% 塩酸エチル (0.6 ml) を加え同温度2° 10 min 待て混ぜて後水に注ぎジクロルエタンを抽出。ジクロルエタン層を常法処理。残留物に $MeOH$ 性アニモニア (飽和溶液, 30 ml) を加え封管中 100°C 2° 6 hr 加熱。冷却後溶媒を留去。残留物に $MeOH$ (10 ml), 4N KOH (5 ml) を加え 1 hr 遠流。反応液は 2N HCl で酸性化。析出結晶を3取 (1.1g, 55.5%)。 $MeOH$ から再結晶。無色針状晶. mp 160 - 161 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3230,

1700。 NMR (CDCl_3) δ : 1.55 (6H, s), 2.6 - 3.4 (2H, m),
4.03 (2H, s), 4.35 (1H, g, $J=9$ and 4), 6.10 (1H, b.s),
6.95 (2H, d, $J=9$), 7.10 (2H, d, $J=9$), 7.4 - 7.8 (5H,
m), 8.65 (1H, b.s).

分析値 : C, 71.31; H, 6.75; N, 8.33
 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ と計算値 : C, 70.98; H, 6.55; N, 8.28

2-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]-perhydro-1,4-thiazin-3-one (39)

$28 \cdot (\text{COOH})_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ (1.5g) を常法処理 (2得) 28 の油状物を
120°C 2" 2.5 hr 加熱。残留油状物はイソアロピルエーテルで処理 (239)
の結晶 (0.9g, 84.9%)を得。イソアロピルエーテルから再結晶。無
色針状晶。mp 109 - 110°C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3330,
3300, 1675, 1625。NMR (CDCl_3) δ : 1.55 (6H, s),
2.6 - 3.9 (7H, m), 4.00 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=9$),
7.30 (2H, d, $J=9$), 7.3 - 7.8 (5H, m)。

分析値 : C, 70.81; H, 7.11; N, 3.89
 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{S}$ と計算値 : C, 70.95; H, 7.09; N, 3.94

2-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]-perhydro-1,4-thiazine-3,5-dione (40)

$43^{10)}$ (3.5g) を 200°C 2" 1.5 hr 加熱。残留物はミリカゲル (90g)
を用ひカラムクロマトグラフィーに付す。シクロヘキサニ- AcOEt (4:1,
v/v) 2" 溶出し 40 の結晶 (0.43g, 13.4%)を得。 Et_2O -ヘキサンから
再結晶。無色針状晶。mp 110 - 111°C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3190,
3090, 1715, 1680。NMR (CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s),
2.90 (1H, g, $J=14$ and 8), 3.30 (2H, s), 3.4 - 3.7 (2H,
m), 3.86 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J=9$), 7.08 (2H, d,

$J = 9$), 7.2 - 7.5 (5H, m), 8.10 (1H, b.s).

分析値 : C, 68.55; H, 6.27; N, 3.70

$C_{21}H_{23}NO_3S$ と 2 計算値 : C, 68.28; H, 6.28; N, 3.79

6-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]-perhydro-1,3-thiazine-2,4-dione (41)

$44^{10)} (2.15\text{ g})$ のピリジン (10 ml) 溶液に氷冷下 塩化メタニスルホニル (0.56 ml) を加え室温で 1 hr 反応させた後水に注いで Et_2O 抽出。 Et_2O 層は常法処理、残留油状物にスルホラン (10 ml)、チオ尿素 (0.7 g) を加える。この混合物を 110°C で 3 hr 反応させた後 6N HCl (4 ml) を加え、さらに 100°C で 16 hr 反応させる。反応液は水に注いで Et_2O 抽出。 Et_2O 層は常法処理、残留物をシリカゲル (30 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルム - MeOH (99 : 1, v/v) で溶出し 41 の結晶 (0.27 g , 12.0%) を得。 AcOEt - ヘキサンから再結晶。黒色アリズム晶。mp 95 - 96 $^\circ\text{C}$ 。IR $\nu_{max}^{Nujol\ cm^{-1}}$: 3150, 1730。
NMR (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 2.73 (1H, g, $J = 16$ and 9), 2.88 (2H, d, $J = 6$), 2.90 (1H, g, $J = 16$ and 5), 3.53 (1H, m), 3.90 (2H, s), 6.27 (2H, d, $J = 9$), 7.01 (2H, d, $J = 9$), 7.15 - 7.50 (5H, m), 8.30 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 69.92; H, 6.14; N, 3.60

$C_{21}H_{23}NO_3S$ と 2 計算値 : C, 68.28; H, 6.27; N, 3.79

生物試験法

生物試験には CE-2 固型飼料で飼育した遺伝性肥満型糖尿病マウス (KKAY¹¹⁾) 雌 9 週令を主に用いた。KKAY¹¹ マウスを 3 日間、CE-2 粉末飼料で飼育し、E 後血糖値により群分けした (各群 5 匹)。各種体の 0.1% を含む CE-2

粉末飼料を自由に 4 日間与え正後、眼窩靜脈叢より採血し血中グルコース濃度
血漿トリグリセライドレベルを測定した。血中グルコースはグルコース・オキ
シダーゼ法¹⁵⁾ 血漿トリグリセライドは Fletcher 法¹⁶⁾ によりギルバート法
LE。各作用強度は対照群に対する低下率(%)で計算した。

第3章に関する実験

ニトロ化合物 (VII)

代表的合成例をつぎに示す。

4-[2-(3-Methoxyphenyl)-2-methylpropoxy]nitrobenzene

2-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-1-propanol (10.9 g)、p-ジロニトロベニゼン (9.5 g)、DMSO (100 ml) の混合物に 40 °C 18 時間 50 % 油性水素化ナトリウム (3.2 g) を加え、さらに 70 °C 2 時間 30 分まで煮て後水に注ぐ。常法処理、12.7 g (70.2%) の結晶を得。MeOH から再結晶。無色アリズム晶。mp 69–70 °C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹ : 1585, 1345。NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (6H, s), 3.18 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.6–7.0 (3H, m), 6.83 (2H, d, J = 9), 8.17 (2H, d, J = 9)。

分析値 : C, 67.66; H, 6.37; N, 4.56
 $C_{17}H_{19}NO_4$ と計算値 : C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65

4-[2-(2-Pyridyl)ethoxy]nitrobenzene

2-(2-Pyridyl)ethanol (25.0 g)、p-ジロニトロベニゼン (28.6 g)、DMF (300 ml) の混合物に氷冷下 50 % 油性水素化ナトリウム (10 g) を少量づつ加え、同温度で 1 hr 煮てまで煮て後氷-水に注ぐ。析出結晶を3回。MeOH から再結晶。淡黄色アリズム晶 (29.0 g, 58.5%) 得。mp 74–75 °C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹ : 1500, 1335。

表. 3-10



A	X	Yield (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{a)}	Formula ^{b)}
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	80.6	78-79	M	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄
4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	32.4	66-67	M	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃
4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	70.3	59-60	M	C ₁₈ H ₂₁ NO ₄
4-C ₆ H ₅ CH ₂ O-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	83.1	120-121	M	C ₂₃ H ₂₃ NO ₄
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	60.4	62-64	M	C ₁₈ H ₂₁ NO ₅
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Cl	35.3	oil	--	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Cl	58.9	91-92	M	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Cl	72.3	56-57	M	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄
4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Cl	62.0	oil	--	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃
4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	F	77.9	85-87	M	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄
4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	F	68.0	87-88	M	C ₁₄ H ₁₂ ClNO ₃
2-CH ₃ O-, 4-CH ₃ -C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ -	F	79.2	60-61	M	C ₁₆ H ₁₇ NO ₄
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ -	Cl	55.9	93-94	M	C ₁₆ H ₁₇ NO ₅
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -CH ₂ CH ₂ -	F	60.4	109-110	M	C ₁₉ H ₂₃ NO ₆
3,4-(-OCH ₂ O)-C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ -	F	52.9	79-80	M	C ₁₅ H ₁₃ NO ₅
(C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂ -	F	80.0	132-133	Et	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃
(C ₆ H ₅) ₂ C(CH ₃)CH ₂ -	Cl	76.1	115-116	M	C ₂₁ H ₁₉ NO ₃
 -CH ₂ -	Cl	51.3	99-100	Et	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃
CH ₃ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	56.0	oil	--	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃
CH ₃ (CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	73.9	oil	--	C ₁₄ H ₂₁ NO ₃
CH ₃ (CH ₂) ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	57.9	oil	--	C ₁₅ H ₂₃ NO ₃
geranyl-	Cl	86.5	oil	--	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃
Phytyl-	F	79.5	oil	--	C ₂₆ H ₄₃ NO ₃
CH ₂ =CH-CH ₂ (CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	74.2	oil	--	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
geranyl-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Cl	61.2	oil	--	C ₂₀ H ₂₉ NO ₃
 -CH ₂ -	F	78.1	oil	--	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃
 -	F	75.0	oil	--	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃
 -	F	75.5	77-78	M	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
 -	Cl	62.0	67-68	M	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃
 -	Cl	86.9	59-60	Et-W	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃

表 . 3-10 (Continued)

	F	89.0	oil	--	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃
	Cl	73.1	oil	--	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃
	Cl	63.0	47-48	M	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
	Cl	78.5	109-110	M	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃
isobornyl-					
	Cl	78.8	107-108	M	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃
bornyl-					
	Cl	80.3	64-65	M	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃
	Cl	62.9	135-136	M	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₃
	F	70.9	61-62	M	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃
	F	75.0	104-105	M	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃
	F	75.7	86-87	M	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃
	F	67.2	63-64	M	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃ S
	F	57.2	52-54	M	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄
	F	85.6	92-93	M	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S
	F	68.2	oil	--	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄
COOC ₆ H ₅					
(CH ₃) ₂ CHNR-CH ₂ CH ₂ -	F	72.1	215-216	M-E	C ₁₁ H ₁₆ N ₂ O ₃ ·HCl
(CH ₃) ₃ CNH-CH ₂ CH ₂ -	F	74.5	243-244	M-E	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·HCl
(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	Cl	61.6	162-163	M-E	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·HCl
(C ₃ H ₇) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	Cl	71.0	oil	--	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃
(isoC ₃ H ₇) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	Cl	67.2	oil	--	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃
	F	82.4	82-83	EA-H	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃
CH ₃ -N-	Cl	69.1	201-202	Et-W	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₃ ·HCl 2H ₂ O
	Cl	53.3	195-196	Et-E	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ ·HCl
	Cl	68.6	210-211	M-E	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·HCl

a) E=Et₂O, EA=AcOEt, Et=EtOH, M=MeOH, W=H₂O. b) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values. Oily compounds were purified by column chromatography and used for the subsequent reactions.

表. 3-11



A	Yield (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{a)}	Formula ^{b)}
<chem>C1CCCC1-CH2-</chem>	55.8	61-62	M	<chem>C11H14N2O3</chem>
<chem>C1CCCC1-</chem>	57.7	oil	--	<chem>C11H14N2O3</chem>
<chem>C1(C)CCC1-CH2-</chem>	42.2	38-39	E-H	<chem>C13H18N2O3</chem>
<chem>C1CCCC1-CH2CH2-</chem>	59.9	68-69	M	<chem>C13H18N2O3</chem>
<chem>(C4H9)2N-CH2CH2-</chem>	52.1	oil	--	<chem>C15H25N3O3</chem>
<chem>C1CCN(CC1)-CH2CH2-</chem>	31.0	71-72	M	<chem>C12H17N3O3</chem>
<chem>C1=CC=CC=C1-CH2CH2-</chem>	75.0	72-73	Et	<chem>C13H12N2O3</chem>
<chem>C1=CC=CC=C1-CH2CH2-</chem>	73.5	56-57	E-H	<chem>C12H11N3O3</chem>
<chem>C1=CC=CC=C1-CH2CH2-</chem>	87.7	116-117	M	<chem>C12H11N3O3</chem>

a,b) See the corresponding footnotes in Table 3-10.

NMR (CDCl_3) δ : 3.27 (2H, t, $J=7$), 4.50 (2H, t, $J=7$), 6.90 (2H, d, $J=9$), 7.0-7.8 (3H, m), 8.13 (2H, d, $J=9$), 8.50 (1H, m).

分析値 : C, 64.14; H, 4.92; N, 11.38

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ の計算値 : C, 63.92; H, 4.95; N, 11.47

同様に表. 3-10 に示す方法で化合物 (VII) を合成した。

2-(2-Morpholinoethoxy)-5-nitropyridine

2-Chloro-5-nitropyridine (15.9 g), 2-morpholinoethanol (13.1 g),

THF (200 ml) の混合物に氷冷下 60%油性水素にナトリウム (4.4 g) を少量づつ加え。立ちに同温度で 1 hr が過ぎた後水を注いで常法処理。結晶 (20.0 g, 79.1%)を得。EtOH から再結晶。淡黄色アリズム晶。mp 77-78°C。IR ν_{max} cm⁻¹: 1575, 1345。NMR (CDCl₃) δ: 2.60 (4H, t, J=5), 3.76 (4H, t, J=7), 4.64 (2H, t, J=6), 6.92 (1H, d, J=9), 8.41 (1H, s, J=9 and 3), 9.12 (1H, d, J=3)。

分析値 : C, 52.14; H, 5.92; N, 16.47

C₁₁H₁₅N₃O₄ 計算値 : C, 52.17; H, 5.97; N, 16.59

同様にして表 3-11 に示す二トロ化物を合成した。

2-ハロゲン-3-フェニルプロピオニ酸誘導体 (I)

代表的合成例をつきに示す。

Methyl 2-Chloro-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]propionate (153)

4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)nitrobenzene (60.2 g) を MeOH (400 ml) 中 10% Pd-C (3.0 g, 50% wet) の存在下常圧で接触還元。触媒を 3 別々の溶液を濃縮し残留油状物をアセトン (500 ml) に落す。Conc. HCl (60 ml)、ついで NaNO₂ (18.2 g) の水 (40 ml) 溶液を 5°C 以下で滴下し、5°C で 30 min が過ぎる。反応液にアクリル酸メチル (12.4 g) を加え 35°C で加熱。粉末 Cu₂O (0.8 g) を少量づつ加えながら混ぜる。N₂ ガスの発生が認められなく后、反応液を留去後水を加えて常法処理。粗油状物はシリカゲル (700 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。Et₂O-ヘキサン (1:10, v/v) で溶出し 61.0 g (77.8%) の油状物を得。IR ν_{max} cm⁻¹: 1745。NMR (C₆D₆) δ: 1.0 (3H, s), 1.39 (10H, b.s.), 2.97 (1H, g, J=14 and 7), 3.17 (1H, g, J=14 and 7), 3.24 (3H,

S), 3.45 (2H, *s*), 4.30 (1H, τ , $J=7$), 6.95 (2H, *d*, $J=9$), 6.95 (2H, *d*, $J=9$)。この油状エステルを通常のアルカリ加水分解に付し、結晶性のカルボン酸(164)を得。mp 104-105°C (ヘキサン再結晶)。 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{ cm}^{-1} : 1710$ 。NMR (CDCl_3) δ : 1.0 (3H, *s*), 1.43 (10H, *b.s*), 3.05 (1H, g , $J=14$ and 7), 3.31 (1H, g , $J=14$ and 7), 3.60 (2H, *s*), 4.39 (1H, τ , $J=7$), 6.81 (2H, *d*, $J=9$), 7.10 (2H, *d*, $J=9$), 10.56 (1H, *b.s*)。

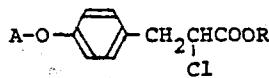
同様にして表3-12にあげた2-クロロ-3-フェニルアロピオニ酸エ斯特ルを合成した。

Methyl 2-Bromo-3-[4-[2-(6-methyl-2-pyridyl)ethoxy]phenyl]propionate
(158)

4-[2-(6-Methyl-2-pyridyl)ethoxy]aniline (157) (318 g) のアセトニ (1.5L)-MeOH (1L) 溶液に47% HBr水 (957g) を加え、50°C 以下で NaNO_2 (104g) の水 (200 mL) 溶液を滴下し、エラヒ 5°C 2~30 min かきまぜた後アクリル酸メチル (709g) を加え粉末 Cu_2O (5.0g) を少量ずつ加えはげしくかきまぜる。 N_2 の発生が認められなくなり、たら溶液を留去。conc. NH_4OH 水でアルカリ性にして AcOEt で抽出。 AcOEt 層は常法処理。158の粗油状物 (470g, 89.2%) 得。この粗油状物は生成することなく次の反応に用いた。粗油状物 (5.0g) をシリカゲル (80g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。 Et_2O -ヘキサン- Et_3N (25:25:1) で洗出し158の油状物 (3.6g) 得。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{ cm}^{-1} : 1740$ 。NMR (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, *s*), 3.07 (1H, g , $J=14$ and 7), 3.17 (2H, τ , $J=7$), 3.38 (1H, g , $J=14$ and 7), 3.67 (3H, *s*), 4.27 (2H, τ ,

表. 3-12



A	R	Yield ^{a)} (%)	Formula ^{b)}
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Me	54.0	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₄
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Me	49.0	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₄
4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Me	66.7	C ₂₁ H ₂₇ ClO ₃
4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Me	49.7	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₄
4-HO-C ₆ H ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Et	46.0	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₄
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Me	50.0	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₅
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Et	40.7	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₃
2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Me	41.4	C ₁₉ H ₂₁ ClO ₄
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Me	47.0	C ₁₉ H ₂₁ ClO ₄
4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Me	64.9	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₃
4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Me	51.7	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₄
4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂ CH ₂ -	Me	35.1	C ₁₈ H ₁₈ Cl ₂ O ₃
2-CH ₃ O-, 4-CH ₃ -C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ -	Me	68.9	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₄
3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ -	Me	46.7	C ₂₀ H ₂₃ ClO ₅
3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -CH ₂ CH ₂ -	Me	64.0	C ₂₃ H ₂₉ ClO ₆
3,4-(-OCH ₂ O-)-C ₆ H ₃ CH ₂ CH ₂ -	Me	66.7	C ₁₉ H ₁₉ ClO ₅
(C ₆ H ₅) ₂ CHCH ₂ -	Et	67.5	C ₂₄ H ₂₃ ClO ₃
(C ₆ H ₅) ₂ C(CH ₃)CH ₂ -	Et	78.0	C ₂₅ H ₂₅ ClO ₃
C ₆ H ₅ -  CH ₂ -	Et	78.5	C ₂₂ H ₂₅ ClO ₃
CH ₃ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Et	63.3	C ₁₇ H ₂₅ ClO ₃
CH ₃ (CH ₂) ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Me	60.9	C ₁₈ H ₂₇ ClO ₃
CH ₃ (CH ₂) ₄ C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	Et	64.1	C ₂₀ H ₃₁ ClO ₃
geranyl-	Et	52.8	C ₂₁ H ₂₉ ClO ₃

表. 3-12 (Continued)

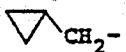
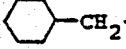
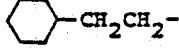
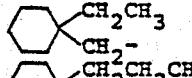
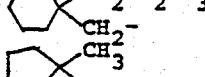
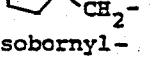
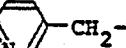
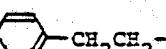
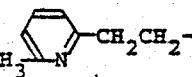
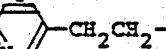
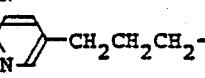
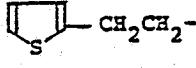
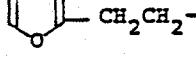
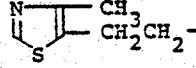
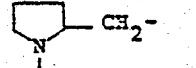
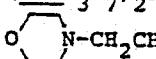
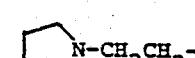
Phytyl-		Et	69.3	C ₃₁ H ₅₁ ClO ₃
CH ₂ =CH-CH ₂ (CH ₃) ₂ CH ₂ -		Et	58.0	C ₁₈ H ₂₅ ClO ₃
geranyl-C(CH ₃) ₂ CH ₂ -		Et	52.8	C ₂₅ H ₃₇ ClO ₃
 CH ₂ -		Me	54.0	C ₁₄ H ₁₇ ClO ₃
 CH ₂ -		Me	77.1	C ₁₆ H ₂₁ ClO ₃
 CH ₂ -		Me	75.4	C ₁₇ H ₂₃ ClO ₃
 CH ₂ CH ₂ -		Me	78.5	C ₁₈ H ₂₅ ClO ₃
 CH ₂ CH ₃		Me	73.2	C ₁₉ H ₂₇ ClO ₃
 CH ₂ CH ₂ CH ₃		Et	76.7	C ₂₁ H ₃₁ ClO ₃
 CH ₂ CH ₃		Me	78.1	C ₁₆ H ₂₁ ClO ₃
isobornyl-		Me	75.0	C ₂₀ H ₂₇ ClO ₃
bornyl-		Me	74.3	C ₂₀ H ₂₇ ClO ₃
1-menthyl-		Me	78.8	C ₂₀ H ₂₉ ClO ₃
 CH ₂ -		Me	54.3	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₃
 CH ₂ CH ₂ -		Me	41.2	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₃
 CH ₂ CH ₂ -		Me	30.1	C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₃
 CH ₂ CH ₂ -		Me	51.3	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₃
 CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Me	43.6	C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₃
 CH ₂ CH ₂ -		Me	72.7	C ₁₆ H ₁₇ ClO ₃ S
 CH ₂ CH ₂ -		Me	65.4	C ₁₆ H ₁₇ ClO ₄
 CH ₂ CH ₂ -		Me	67.0	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₃ S
 CH ₂ -		Me	65.1	C ₂₂ H ₂₄ ClNO ₄
				COC ₆ H ₅

表. 3-12 (Continued)

$(CH_3)_2CHNH-CH_2CH_2-$	Me	37.8	$C_{15}H_{22}ClNO_3$
$(CH_3)_3CNH-CH_2CH_2-$	Me	48.3	$C_{16}H_{24}ClNO_3$
$(C_2H_5)_2N-CH_2CH_2-$	Me	53.0	$C_{16}H_{24}ClNO_3$
$(C_3H_7)_2N-CH_2CH_2-$	Me	53.5	$C_{18}H_{28}ClNO_3$
$(isoC_3H_7)_2N-CH_2CH_2-$	Me	33.8	$C_{18}H_{28}ClNO_3$
	Me	45.1	$C_{16}H_{22}ClNO_4$
$CH_3-N\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_9 \\ \text{cyclic} \end{array}N-CH_2CH_2-$	Me	31.6	$C_{17}H_{25}ClN_2O_3$
	Me	48.1	$C_{16}H_{22}ClNO_3$
	Me	52.7	$C_{17}H_{24}ClNO_3$

a) Overall yield from the corresponding nitro compound (VII).

b) All compounds were oily products and were purified by column chromatography on silica gel.

$J=2$), 4.30 ($1H$, t , $J=2$), 6.7-7.6 ($2H$, m)。

3-(2-アリコキシ-5-ピリドイル)-2-クロロプロピオニ酸誘導体

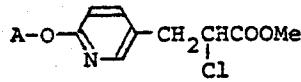
代表的合成例をつぎに示す。

Methyl 2-Chloro-3-[2-(3-pyridyl)ethoxy]-5-pyridylpropionate

5-Nitro-2-[2-(3-pyridyl)ethoxy]pyridine (15.0 g) を MeOH (150 ml) 中 10% Pd-C (2.0 g, 50% wet) の存在下常圧 H_2 接觸還元。触媒を3別。3液を濃縮し残留油状物はアセトン (100 ml) に落とする。Conc. HCl (25 ml) と 2°NaNO_2 (4.6 g) の水 (10 ml) 溶液を 5°C 以下で滴下し 5°C 30 min 待てまどろ。反応液にアクリル酸メチル (35 g) を加え 35°C に加熱。粉末 Cu_2O (1.0 g) を少量ずつ加えほげしく待てまどろ。 N_2 の発生が認められなくなると、Erl 溶媒を留去。conc. NH_4OH 水 2°ルカリ

表. 3-13

Methyl 3-(2-Alkoxy-5-pyridyl)-2-chloropropionates



A	Yield ^{a)} (%)	Formula ^{b)}
	60.2	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₃
	41.2	C ₁₅ H ₂₀ ClNO ₃
	38.7	C ₁₇ H ₂₄ ClNO ₃
	63.9	C ₁₇ H ₂₄ ClNO ₃
(C ₄ H ₉) ₂ N-CH ₂ CH ₂ -	19.6	C ₁₉ H ₃₁ ClN ₂ O ₃
	53.3	C ₁₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₃
	58.6	C ₁₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₄
	74.6	C ₁₈ H ₁₈ ClNO ₃
	21.5	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₃

a,b) See the corresponding footnotes in Table 3-12.

性で12 AcOEt²抽出。AcOEt層は常法処理し残留油状物はシリカゲル(150 g)を用いてカラムクロロトグラフ-1に付す。Et₂O-ヘキサン-Et₃N(25:25:1, v/v)で溶出し6.5 g(33.2%)の油状物を得。IR $\nu_{max}^{Neat} \text{cm}^{-1}$: 1735。NMR(CDCl₃) δ : 3.08(2H, t, J=7), 3.0-3.5(2H, m), 3.73(3H, s), 4.43(1H, t, J=7), 4.57(2H, t, J=7), 6.73(1H, d, J=8), 7.2-7.8(3H, m), 8.02(1H, d, J=2), 8.5-8.7(2H, m)。

同様にして表3-13にあげた3-(2-アルコキシ-5-ペリジル)-2-ケタロ⁷0
ジオニ酸エステルを合成した。

チアジリジン-2,4-ジオニ誘導体

代表的な合成例をつぎに示す。

Method 3-A

5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (13,
ADD-3878)

2-Jmino-5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidin-4-one
(154) (6.0 g), 2N HCl (10 ml), 2-Xトキシエタ-1ル (40 ml)
の混合物を6 hr 過流下にかき混ぜて後水に注ぎ析出結晶を3取。 85%
EtOHから再結晶。無色板状晶 (5.3 g, 83.3%)を得。mp 130 -
131°C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3160, 3050, 1950, 1685。
NMR (CDCl₃) δ : 1.03 (3H, s), 1.47 (10H, b.s.), 3.08
(1H, g, J=14 and 9), 3.48 (1H, g, J=14 and 4),
3.67 (2H, s), 4.56 (1H, g, J=9 and 4), 6.92 (2H, d,
J=9), 7.23 (2H, d, J=9), 9.12 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 64.78; H, 6.88; N, 4.10

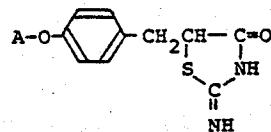
C₁₈H₂₃N₀3S と計算値 : C, 64.84; H, 6.95; N, 4.20

本合成に用いた154は下記にLEED, 2得た。

2-Jmino-5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidin-4-one (154)

153 (13.2 g), チオ尿素 (5.0 g), 酢酸ナトリウム (3.3 g),
2-Xトキシエタ-1ル (80 ml) の混合物を100°C 2~10 hr 加熱して
後濃縮。残留物を水 (50 ml) - ハキリニ (50 ml) に分配。結晶を3
取り EtOHから再結晶。無色アズム晶 (10.8 g, 80.4%)を得。mp

表. 3-14 2-Iminothiazolidin-4-ones (II)



A	Yield ^{a)} (%)	mp ^{b)} (°C)	Recrystn. Solvent ^{c)}	Formula ^{d)}
geranyl-	54.9	189-190	A	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
phytyl-	62.0	173-174	A	C ₃₀ H ₄₈ N ₂ O ₂ S
	66.7	260-261*	Et	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ S
	78.0	253-254*	Et	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S
	74.1	237-238*	Et	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
	73.0	233-234*	Et	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S
	75.6	259-260*	Et	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S
isobornyl-	79.5	263-264*	Et	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
bornyl-	86.6	259-269*	Et	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂ S
1-menthyl-	75.1	218-220*	Et	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂ S
	50.5	199-200*	Et	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S
	79.0	181-182*	Et	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S
	50.0	191-192	EA-M	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S

a) Yield from the corresponding 3-aryl-2-chloropropionic acid (I).

b) *: dec. c) A=acetone, EA=AcOEt, Et=EtOH, M=MeOH. d) All

compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained
for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values.

262-264 °C (dec.) IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3220, 1685.
NMR (d₆-DMSO) δ: 0.96 (3H, s), 1.40 (10H, b.s.),
2.19 (1H, s, J = 1H and 9), 3.28 (1H, s, J = 14 and 4),

3.62 (2H, s), 4.48 (1H, g, J = 9 and 4), 6.82 (2H, d, J = 9), 7.12 (2H, d, J = 9), 8.65 (1H, b.s), 8.85 (1H, b.s)。

分析値 : C, 64.92; H, 7.31; N, 8.27

C₁₈H₂₄N₂O₂S と 12 計算値 : C, 65.03; H, 7.28; N, 8.43

同様に(2表. 3-14) 並びに(2-1ミ)チアゾリジン-4-オニ(II)を合成した。

Method 3-B

5-[4-[2-(2-Methoxy-4-methylphenyl)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (60)

Methyl 2-chloro-3-[4-[2-(2-methoxy-4-methylphenyl)ethoxy]phenyl]-propionate (13.0 g)、チオ尿素 (5.5 g)、スルホラン (150 mL) の混合物を 120°C 2~10 hr 加熱後 2N HCl (50 mL) を加え、25~38 hr 振盪する。反応混合物は水に注いで常法処理、60 の結晶 (10.5 g, 78.9%) を得。AcOEt-ヘキサンから再結晶、無色アリズム。mp 92~93°C。IR ν_{max} cm⁻¹: 3180, 1750, 1690。NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 3.02 (1H, g, J = 14 and 9), 3.05 (2H, t, J = 7), 3.47 (1H, g, J = 14 and 4), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 7), 4.45 (1H, g, J = 9 and 4), 6.6~7.4 (7H, m), 9.15 (1H, b.s)

分析値 : C, 64.55; H, 5.59; N, 3.81

C₂₀H₂₁N₂O₄S と 12 計算値 : C, 64.68; H, 5.70; N, 3.77

Method 3-C

5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (13)

Methyl 3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]-2-thiocyanatopropionate (2.0 g), 6N HCl (20 ml), EtOH (20 ml) の混合物を 50 hr 遅流後水に注いで常法処理。13 の結晶 (1.35 g, 70.3%) を得。85% EtOH から再結晶。無色板状晶。mp 130 - 131 °C。本品の IR, NMR は Method 3-A で得たものと全く合致。

本合成に用いたチオニアナト体 (IV) の代表的合成例をつぎに示す。

Methyl 3-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)phenyl]-2-thiocyanatopropionate

153 (3.25 g), チオニアニ酸カリウム (1.46 g), DMSO (35 ml) の混合物を 100 °C で 2 hr 沸騰させ後水に注いで常法処理。3.18 g (91.6%) の結晶を得。ヘキサンから再結晶。無色針状晶。mp 54 - 55 °C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 2140, 1730。NMR (CDCl₃) δ: 1.00 (3H, s), 1.43 (10H, b.s), 3.11 (1H, s, J=14 and 7), 3.38 (1H, s, J=14 and 7), 3.62 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.94 (1H, t, J=7), 6.85 (2H, d, J=9), 7.13 (2H, d, J=9)。

分析値 : C, 65.74; H, 7.07; N, 4.16

C₁₉H₂₅NO₃S と 12 計算値 : C, 65.69; H, 7.25; N, 4.03

Method 3-D

5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (13)

2-Bromo-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]propionitrile (2.5 g), チオ尿素 (0.85 g), スルホラン (20 ml) の混合物を 110 °C で 2 hr 沸騰させ後 2N HCl (20 ml) を加え。さらに 8 hr 遅流。

反応液は水に注ぎ常法処理。13 (2.0 g, 80.0%) を得。本品のIR, NMR は Method 3-A で得たもののそれと一致。

本合成に用いた 2-ブロモ-3-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenylpropionitrile (第2章、29 の出発原料) と同様に、対応するニトロ体 (VII) を接触還元後、アクリロニトリルを用いる Meerwein Arylations を用いて得た。

Method 3-E

5-4-Geranloyloxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (84)

129 (1.12 g), 50% 油性水素化ナトリウム (0.48 g), DMSO (10 ml) の混合物を室温で 15 min かまぜた後、geranyl bromide (1.08 g) の DMSO (2 ml) 溶液を加え室温で 30 min かまぜる。反応液は水に注ぎ 2N HCl で酸性化、Et₂O で抽出。Et₂O 層は常法処理。残留油状物は三リカゼイン (30 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。シクロヘキサニーアセテート (4 : 1, v/v) で溶出し最初に溶出す部分より 3-geranyl-5-(4-hydroxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione の結晶 (0.45 g, 25.0%) を得。シクロヘキサンから再結晶。無色アリゾム晶。mp 83-84 °C。つづいて溶出す部分より 84 (0.9 g, 50.0%) を得。シクロヘキサニーアキサンから再結晶。無色アリゾム晶。mp 55-56 °C。

IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3200, 1760, 1680. NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.70 (3H, s), 2.1 (4H, m), 3.00 (1H, g, J = 14 and 9), 3.43 (1H, g, J = 14 and 4), 4.46 (1H, g, J = 9 and 4), 4.51 (2H, d, J = 7), 5.08 (1H, m), 5.28 (1H, t, J = 7), 6.80 (2H, d, J = 9), 7.10 (2H, d, J = 9), 8.93 (1H, b.s).

分析値 : C, 66.78; H, 6.81; N, 3.63

C₂₀H₂₅N₀3S × 1/2 計算値 : C, 66.82; H, 7.09; N, 3.90

5-(4-Aminobenzyl)thiazolidine-2,4-dione (116)

5-(4-Nitrobenzyl)thiazolidine-2,4-dione (10.0 g) を MeOH (150 ml) - AcOEt (150 ml) 中 10% Pd-C (50% wet, 10.0 g) の存在下常圧²接触還元。触媒を3別し、3夜を濃縮し 116 (2.8 g, 88.6%) を得。MeOH から再結晶。無色アリズム晶。mp 162-163 °C。IR ν_{max} cm⁻¹: 3360, 3300, 2650, 1735, 1690。NMR (d₆-DMSO) δ: 2.85 (1H, s, J = 14 and 8), 3.23 (1H, s, J = 14 and 4), 4.93 (1H, s, J = 8 and 4), 6.48 (2H, d, J = 9), 6.88 (2H, d, J = 9), 7.0-7.6 (3H, broad)。

分析値 : C, 54.02; H, 4.48; N, 12.08

C₁₀H₁₀N₂O₂S × 1/2 計算値 : C, 54.05; H, 4.54; N, 12.89

本合成に用いた 5-(4-nitrobenzyl)thiazolidine-2,4-dione は p-nitro-aniline を原料とし、Meerwein Arylation 反応後、Method 3-A で LED^b; 2 合成した。

5-[4-(p-Toluenesulfonylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (117)

116 (4.0 g), p-toluenesulfonylchloride (3.8 g) を 117 (6.5 g, 95.6%) を得。mp 224-225 °C (MeOH 再結晶)。

分析値 : C, 54.18; H, 4.18; N, 7.32

C₁₇H₁₆N₂O₄S₂ × 1/2 計算値 : C, 54.26; H, 4.29; N, 7.44

5-(4-Propionylamino)benzyl)thiazolidine-2,4-dione (118)

116 (2.2 g), propionyl chloride (1.0 ml) を 118 (1.55 g,

55.8%)を得。mp 140 - 141°C (AcOEt再結晶)。

分析値 : C, 55.79; H, 5.12; N, 9.83

C₁₃H₁₄N₂O₃S × 1.2 計算値 : C, 56.11; H, 5.07; N, 10.07

5-(4-Nicotinoylamino benzyl)thiazolidine-2,4-dione (119)

116 (2.2g). nicotinoyl chloride [sodium nicotinate (1.74g), オキニ酸ナトリウム (0.97g) より調製⁵⁵⁾] エタノール (1.0g, 30.6%) 得。

分析値 : C, 58.39; H, 4.01; N, 12.94

C₁₆H₁₃N₃O₃S × 1.2 計算値 : C, 58.71; H, 4.00; N, 12.84

5-[4-(3-Aminopropionylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione Hydrobromide (120·HBr)

5-[4-(3-Benzylloxycarbonylamino)propionylamino benzyl]thiazolidine-2,4-dione (1.9g). 25% HBr-AcOH溶液 (w/w, 20 ml) を室温で 30 min 振りまぜた後 Et₂O (100 ml) を加え析出結晶を3取。MeOHから再結晶。無色結晶 (1.02g, 61.4%) 得。mp 242 - 243°C.

IR ν_{max} cm⁻¹: 3300, 2700 - 2300, 1750, 1690, 1660. NMR (d₆-DMSO) δ: 2.72 (2H, t, J = 7), 2.9 - 3.5 (4H, m), 4.83 (1H, q, J = 7 and 4), 7.16 (2H, d, J = 9), 7.56 (2H, d, J = 9), 7.8 (3H, b.s), 10.17 (1H, s)。

分析値 : C, 41.25; H, 4.33; N, 11.16

C₁₃H₁₅N₃O₃S · HBr × 1.2 計算値 : C, 41.72; H, 4.31; N, 11.23

120·HBr の合成に用いた 5-[4-(3-benzylloxycarbonylamino)propionylamino]benzylthiazolidine-2,4-dione は 116 × N-benzylloxycarbonyl-

β -alanine を混合酸無水物法で総合して合成した。

5-[4-(6-Aminohexanoylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (121)

5-[4-(6-tert.Butoxycarbonylaminohexanoylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (2.6 g)、25% HBr-AcOH溶液(w/w, 20 ml) の混合物を室温で30 min 加え、その後減圧下に濃縮。残留物は Amberlite IRC-400 (AcO^-) (25 ml) を用いて精製。70% MeOH(v/v) で溶出し 121 (0.76 g, 47.9%) が得。mp 216 - 218°C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3500, 3300, 3150, 1690。NMR (d_6 -DMSO) δ : 1.1 - 1.9 (6H, m), 2.2 - 3.4 (6H, m), 4.09 (1H, m), 7.1 - 7.9 (4H, m), 7.6 (2H, m), 9.8 (1H, b.s.), 11.8 (1H, b.s.)
分析値 : C, 56.56; H, 6.46; N, 12.29
 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ と計算値 : C, 56.29; H, 6.20; N, 12.31

121 の合成は用いた 5-[4-(6-tert.butoxycarbonylaminohexanoylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione は 116 と 6-tert.butoxycarbonylamino-hexanoic acid を混合酸無水物法で総合して合成した。

5-(4-Ethoxycarbonylmethylcarbamoylaminobenzyl)thiazolidine-2,4-dione (122)

116 (1.1 g)、ethoxycarbonylmethylisocyanate (0.65 g) あり 122 (0.55 g, 30.7%) が得。mp 161 - 162°C (EtOH再結晶)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3300, 3170, 1750, 1690。NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7$), 3.01 (1H, g, $J=14$ and 8), 3.43 (1H, g, $J=14$ and 4), 3.97 (2H, d, $J=5$), 4.18 (2H, g, $J=7$), 4.53 (1H, g, $J=8$ and 4), 6.37 (1H, t, $J=5$), 7.08 (2H, d, $J=9$), 7.38 (2H, d,

$J = 9$), 8.5 (1H, *b*S), 11.8 (1H, *b*.S)。

分析値 : C, 51.12; H, 4.83; N, 11.97

$C_{15}H_{17}N_3O_5S$ と 12 計算値 : C, 51.27; H, 4.88; N, 11.96

5-(4-Phenethylaminobenzyl)thiazolidine-2,4-dione (123·HCl)

5-[4-[*N*-Phenethyl-*N*-(*p*-toluenesulfonylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (3.5 g). conc. H_2SO_4 (15 ml). $AcOH$ (15 ml) の混浴物を $100^\circ C$ 2°/1 hr 加熱後. sat. ag. $NaHCO_3$ 水中和し $AcOEt$ 層抽出。 $AcOEt$ 層は常法処理。残留油状物に HCl in Et_2O (3.5 mmol/g, 10 ml) を加え 123·HCl (1.7 g, 63.4%) が得。丙酮から再結晶。無色柱状晶。mp 156-157°C. $IR \nu_{max}^{Nujol} cm^{-1}$: 3300-2200, 1750, 1690. NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.8-3.6 (6H, *m*), 4.86 (1H, *g*, $J = 8$ and 4), 7.25 (5H, *s*), 7.28 (2H, *d*, $J = 9$), 7.40 (2H, *d*, $J = 9$), 8.1-8.7 (2H, broad), 12.0 (1H, broad).

分析値 : C, 59.88; H, 5.36; N, 7.65

$C_{18}H_{18}N_2O_2S \cdot HCl$ と 12 計算値 : C, 59.58; H, 5.28; N, 7.72

5-[4-(5-chloro-2-methoxybenzoylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione

(124)

116 (1.8 g). 5-chloro-2-methoxybenzoyl chloride [5-chloro-2-methoxybenzoic acid (1.51 g). 塩酸アリド (1.73 ml) エタノール調製] δ 124 (1.55 g, 48.4%) が得。 $MgOH$ から再結晶。無色アリド λ_{max} . mp 221-222°C. $IR \nu_{max}^{Nujol} cm^{-1}$: 3320, 3100, 1740, 1685, 1640. NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.08 (1H, *g*, $J = 14$ and 8), 3.40 (1H, *g*, $J = 14$ and 4), 4.85 (1H, *g*, $J = 8$ and 4), 7.0-7.8 (7H, *m*), 10.25 (1H, *s*),

12.1 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 55.20; H, 3.81; N, 7.26

$C_{18}H_{15}ClN_2O_4S \cdot 1/2$ 計算値 : C, 55.32; H, 3.87; N, 7.17

5-(4-Piperazinylbenzyl)thiazolidine-2,4-dione Hemihydrate ($125 \cdot 1/2 H_2O$)

124 (2.64 g), bis(2-chloroethyl)amine 鹽酸塩 (2.5 g), MeOH (15 ml) の混合物を 25 hr 過流後、濃縮。残留物は 700 ml $4 - sat.$ ag. $NaHCO_3$ に分配。700 ml 層は常法処理。 $125 \cdot 1/2 H_2O$ の結晶 (0.22 g, 6.2%) を得。MeOH から再結晶。無色ブリズム晶。mp 221 - 223°C. IR $\nu_{max}^{KBr} \text{ cm}^{-1}$: 1690. NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.7 - 3.4 (10H, m), 4.52 (1H, q, $J = 9$ and 4), 6.83 (2H, d, $J = 9$), 7.10 (2H, d, $J = 9$), 9.0 (1H, broad), 12.0 (1H, broad).

分析値 : C, 56.11; H, 5.79; N, 14.02

$C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot 1/2 H_2O \cdot 1/2$ 計算値

: C, 55.98; H, 6.04; N, 13.99

ADD-3878 (13) の光学分割

(+)-5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione

(+)-1-phenylethylamine salt [(+)-13 · (+)-PEA]

(±)-13 (10 g) の $AcOEt$ (100 ml) 溶液に (+)-1-phenylethylamine [(+)-PEA] (3.66 g) を加え室温で 2 日放置後析出結晶 (10.8 g, 79.4%) を得。mp 120 - 121°C. $[\alpha]_D^{25} + 104^\circ$ (c 0.79, $CHCl_3$). IR $\nu_{max}^{NaJol} \text{ cm}^{-1}$: 3200 - 2500 (broad), 1680. NMR ($CDCl_3$) δ : 1.04 (3H, s), 1.44 (2H, d, $J = 7$), 1.47 (10H, b.s.), 3.0 (1H, q, $J = 14$ and 9), 3.44 (1H, q, $J = 14$ and 4), 3.63 (2H, s), 4.15 (2H,

δ , $J = 9$), 4.42 (1 H, g , $J = 9$ and 4), 5.05 (3 H, s),
6.85 (2 H, d, $J = 9$), 7.15 (2 H, d, $J = 9$), 7.35 (5 H, s).

分析値 : C, 68.58; H, 7.58; N, 6.20

$C_{26}H_{34}N_2O_3S$ と 12 計算値 : C, 68.70; H, 7.54; N, 6.16

1 時間に上記 3 級を濃縮。残留物を $AcOEt$ (40 ml) に溶かし室温で 2 日放置。
析出し 2-(+)-13・(+)-PEA (1.8 g, 13.2%) を得取。 mp 120
- 121°C。 $[\alpha]_D^{25} + 104^\circ$ (c 0.95, $CHCl_3$)。 この 3 級を濃縮。
残り物を $AcOEt$ (10 ml) に溶かし室温で 2 日放置。 (+)-13・(+)-
PEA (0.57 g, 4.2%) を得。 mp 120 - 121°C。 $[\alpha]_D^{25} + 104^\circ$
(c 0.79, $CHCl_3$)。

(-)-5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione

(-)-1-phenylethylamine salt [(-)-13・(-)-PEA]

(±)-13 (10 g), (-)-PEA (3.66 g) 及び (-)-13・(-)-PEA の場合と同様に (210.8 g (99.4%), 1.8 g (13.2%), 0.58 g (4.3%)) の結晶を得。 mp 120 - 121°C。 $[\alpha]_D^{25} - 104^\circ$ (c 0.82, $CHCl_3$)。

分析値 : C, 68.62; H, 7.62; N, 6.07

$C_{26}H_{34}N_2O_3S$ と 12 計算値 : C, 68.70; H, 7.54; N, 6.16

(+)-5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione

[(+)-13]

(+)-13・(+)-PEA (4.55 g), Et_2O (50 ml) の混合物に $1N HCl$ (10 ml) を加え室温で 10 min かきまぜて後有機層と分取。 水洗。 乾燥 ($MgSO_4$) 後溶媒を留去。 (+)-13 の結晶 (3.2 g, 96.1%) を得。 mp 126 - 127°C。 $[\alpha]_D^{25} + 120^\circ$ (c 1.13, $CHCl_3$)。 IR
 ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3160, 3050, 1750, 1685。 NMR (C_6D_6)

δ : 1.0 (3H, s), 1.38 (10H, b.s), 2.65 (1H, g, $J=15$ and 9), 3.04 (1H, g, $J=15$ and 4), 3.45 (2H, s), 3.80 (1H, g, $J=9$ and 4), 6.75 (2H, d, $J=9$), 6.90 (2H, d, $J=9$)。

(-)-5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione

[(-)-13]

(-) - 13 + (-)-PEA (4.55g) を同様に 1N HCl (10 ml) 2° 加熱し、
(-) - 13 (3.15g, 94.6%) を得。 mp 126 - 127 °C. $[\alpha]_D^{25}$
- 120° (c 1.00, CHCl₃)。

(+)-3-Methyl-5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione [(+)-N-Me-ADD-3878, (+)-163]

(+) - 13 (90 mg) をジアジメタニン Et₂O 溶液 2° 加熱し (+)-163
(70 mg, 74.6%) を得。 mp 111 - 112 °C. $[\alpha]_D^{25} + 128^\circ$
(c 0.57, CHCl₃)。 IR ν_{max}^{NuJol} cm⁻¹: 1750, 1670.
NMR (C₆D₆) δ : 1.00 (3H, s), 1.38 (10H, b.s), 2.60
(3H, s), 2.66 (1H, g, $J=15$ and 9), 3.10 (1H, g,
 $J=15$ and 4), 3.44 (2H, s), 3.78 (1H, g, $J=9$ and 4),
6.75 (2H, d, $J=9$), 6.92 (2H, d, $J=9$)。

(-)-3-Methyl-5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione [(-)-N-Me-ADD-3878, (-)-163]

(-) - 13 (90 mg) をジアジメタニン Et₂O 溶液 2° 加熱し (-)-163
(70 mg, 74.6%) を得。 mp 111 - 112 °C. $[\alpha]_D^{25} - 128^\circ$
(c 0.55, CHCl₃)。

[R]-(-)-2-chloro-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]propionic Acid - (-)-1-phenylethylamine salt { [R]-(-)-164 · (-)-PEA }

(±)-164 (63 g) の EtOH (400 ml) と (-)-PEA (24.8 g) を
加え室温で4日放置後析出結晶 (51.5 g, 58.7%) を分取。mp 155-
156°C. EtOH から5回再結晶。無色アリズム晶 (10.2 g, 11.6%)
を得。mp 162-163°C. $[\alpha]_D^{25} - 0.8^\circ$ (c 0.45, CHCl_3)。
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$: 3100-2100 (broad), 1605, 1590.
 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3)$ δ : 1.0 (3H, s), 1.43 (10H, b.s), 1.46
(3H, d, $J=7$), 2.6-3.3 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.9
-4.3 (2H, m), 6.75 (2H, d, $J=9$), 7.0 (2H, d, $J=9$),
7.32 (5H, broad), 7.80 (3H, broad).

分析値 : C, 69.27; H, 7.90; N, 3.10
 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$ と計算値 : C, 69.51; H, 7.93; N, 3.24

[R]-(-)-2-chloro-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]propionic Acid { [R]-(-)-164 }

[R]-(-)-164 · (-)-PEA (9.1 g), 1N HCl (34 ml), AcOEt
(100 ml) の混合物を室温で5 min 振盪後有機層を分取し、常
法処理。6.3 g (90.0%) の結晶を得。ヘキサンから再結晶。mp 94-
95°C. $[\alpha]_D^{25} - 7.0^\circ$ (c 1.16, EtOH).

分析値 : C, 65.60; H, 7.16
 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}_3$ と計算値 : C, 65.69; H, 7.46

Methyl [R]-(-)-2-chloro-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]-
propionate { [R]-(-)-165 }

[R]-(-)-164 (6.0 g) の Et_2O (100 ml) 溶液をジアツメタンの Et_2O
溶液 (5%, w/w, 50 ml) で処理。[R]-(-)-165 の油状物 (5.9 g,

94.1%)を得。 $[\alpha]_D^{25} -14.8^\circ$ ($c 2.46$, MeOH)。 この油状物は C_6D_6 中 $Eu(hfc)_3$ 存在下の NMR スペクトルで光学純度検定を行な、E と二種約 93%²⁵ d, E。

Methyl [R]-(-)-2-Chloro-3-(4-hydroxyphenyl)propionate { [R]-(-)-166 }

[R]-(-)-165 (0.3 g) のジクロルエタン溶液に $BBBr_3$ (0.15 ml) のジクロルエタン (5 ml) 溶液を滴下後室温で 10 min かまどろ。 反応液は水に注いで常法処理。 [R]-(-)-166²⁹⁾ の結晶 (0.155 g, 78.3%) 得。 mp 82-83°C. $[\alpha]_D^{25} -28.0^\circ$ ($c 0.94$, EtOH). IR $\nu_{max}^{Nujol} \text{cm}^{-1}$: 3425, 1730. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.8-3.4 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.35 (1H, t, $J=7$), 6.75 (2H, d, $J=9$), 7.05 (2H, d, $J=9$)。

Methyl [S]-(+)-3-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)phenyl]-2-thiocyanato-propionate { [S]-(+)-167 }

[R]-(-)-165 (5.4 g), テオニアニ酸カリウム (2.42 g), DMSO (60 ml) の混合物を 90°C で 2 hr かまじて後水に注いで常法処理。 残留油状物はシリカゲル (100 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。 Et_2O -ヘキサン (1:5, v/v) で溶出し [S]-(+)-167 の結晶 (2.4 g, 41.4%) 得。 mp 59-60°C. $[\alpha]_D^{25} +10.8^\circ$ ($c 2.06$, C_6H_6)。 二ニギ得た結晶は C_6D_6 中 $Eu(hfc)_3$ 存在下の NMR スペクトルで光学純度検定を行な、E と二種約 51%²⁵ d, E。

(S)-(+)-167 の酸加水分解

(S)-(+)-167 (1.5 g), 2N HCl (50 ml), EtOH (50 ml) の混合物を 4 hr 遅流。 反応液は水に注いで常法処理。 残留油状物はシリカゲル (50 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。 Et_2O -ヘキサン

(1:3, v/v) 2^o 落出。最初に落出する部分より [S]-(-)-13 の結晶 (0.125 g, 8.7%) を得。mp 126 - 127 °C. $[\alpha]_D^{25} - 27.5^\circ$ (c 1.17, CHCl₃)。ついで落出する部分より [S]-(-)-168 の油状物 0.67 g (41.1%) を得。 $[\alpha]_D^{25} - 31.3^\circ$ (c 3.64, C₆H₆). IR $\mu_{max}^{Neat} \text{cm}^{-1}$: 3420, 3320, 3180, 1920, 1680. NMR (C₆D₆) δ : 0.87 (3H, t, J=7), 1.0 (3H, s), 1.36 (10H, b.s), 2.8 - 3.5 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.88 (2H, q, J=7), 4.56 (1H, t, J=7), 5.03 (2H, broad), 6.70 (2H, d, J=9), 7.06 (2H, d, J=9)。

第4章に関する実験

Methyl 1-Methyl-4-oxocyclohexanecarboxylate (178)

177³³⁾ (100 g) & AcOEt (600 ml) 中 10% Pd-C (50% wet, 5.0 g) の存在下常温常压 2^o 接触還元。触媒を3別。3液は濃縮後減圧蒸留に行す。178 (96.5 g, 95.4%) を得。bp 82 - 84 °C / 0.5 mmHg. IR $\mu_{max}^{Neat} \text{cm}^{-1}$: 1730, 1715. NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (3H, s), 1.5 - 2.7 (8H, m), 3.80 (3H, s).

Methyl 4,4-Ethylenedioxy-1-methylcyclohexanecarboxylate

178 (30.0 g). エチレングリコール (30.0 ml). p-toluenesulfonic acid (1.0 g). C₆H₆ (300 ml) の混合物を生成する水を分離し 1后から 3 hr 遷流。反応液は常法処理。油状物 (37.8 g, quant.) を得。IR $\mu_{max}^{Neat} \text{cm}^{-1}$: 1720. NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, s), 1.4 - 2.4 (8H, m), 3.70 (3H, s), 3.95 (4H, m)。

4,4-Ethylenedioxy-1-methylcyclohexanemethanol (179)

LiAlH₄ (6.7 g) を Et₂O 濃溶液に methyl 4-ethylenedioxy-1-methyl-cyclohexanecarboxylate (37.8 g) の Et₂O (50 ml) 溶液を滴下。 反応液は常法処理。 179 (29.5 g, 89.9%) を得。 bp 120-125 °C / 0.5 mmHg。 IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3230. NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, s), 1.3-1.9 (8H, m), 2.90 (1H, t, J=5), 3.42 (2H, t, J=5), 4.00 (4H, s)。

4-(4,4-Ethylenedioxy-1-methylcyclohexylmethoxy)nitrobenzene (180)

179 (28.8 g). p-fluoronitrobenzene (21.8 g). DMSO (250 ml) の混合物に 60% 油性水素化ナトリウム (6.8 g) を室温で加え 2 hr ぶら下せた後水に注ぎ常法処理。 180 (41.5 g, 87.2%) を得。 MeOH から再結晶。 黒色アリズム晶。 mp 78-79°C。 IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1585, 1340. NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (3H, s), 1.7 (8H, b.s), 3.78 (2H, s), 3.94 (4H, s), 6.97 (2H, d, J=9), 8.20 (2H, d, J=9)。

分析値 : C, 62.37; H, 6.77; N, 4.40

C₁₆H₂₁NO₅ と計算値 : C, 62.52; H, 6.88; N, 4.56

Methyl 2-chloro-3-[4-(1-methyl-4-oxocyclohexylmethoxy)phenyl]propionate

180 (30.0 g) を。 第3章に關する実験の部 2-112 T)-3-72 = 1V
7°12°C 二酸誘導体の合成 2-述べ一般法にしたがい、接触還元後 Meerwein
Arylation 及びに付し合成 E. 収量 19.5 g (58.7%). IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1740, 1705. NMR (CDCl₃) δ: 1.21 (3H, s), 1.6-2.1 (4H, m), 2.1-2.6 (4H, m), 3.06 (1H, q, J=14 and 7), 3.38 (1H, q, J=14 and 7), 3.74 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.46 (1H, t, J=7), 6.90 (2H, d, J=9), 7.21 (2H, d, J=9)。

5-[4-(1-Methyl-4-oxocyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione
(169, 4'-oxo)

Methyl 2-chloro-3-[4-(1-methyl-4-oxocyclohexylmethoxy)phenyl]propiionate (19.2g), テオ尿素 (6.5g), 2ルテラン (180 ml) の混合物を 120°C 12 hr 反応させ後 2N HCl (150 ml) を加え 2 hr 過流。反応液は水に注いで常法処理。169 (14.0g, 70.7%)を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 3200, 3050, 1745, 1705, 1690. NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, s), 1.6 - 2.2 (4H, m), 2.2 - 2.6 (4H, m), 3.07 (1H, q, $J = 14$ and 10), 3.46 (1H, q, $J = 14$ and 5), 3.77 (2H, s), 4.51 (1H, q, $J = 10$ and 5), 6.86 (2H, d, $J = 9$), 7.17 (2H, d, $J = 9$), 9.1 (1H, broad)。

分析値 : C, 62.44; H, 6.07; N, 4.44
 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S} \times 1/2$ 計算値 : C, 62.24; H, 6.10; N, 4.03

c-4-Hydroxy-1-methyl- γ -1-cyclohexanecarboxylic Acid (183)

178 (5.0g) を AcOH (50 ml) 中 PdO_2 (0.6 g) の存在下常温、常压で接触還元。触媒を3別、3液の濃縮。残留物に 4N KOH (20 ml), MeOH (30 ml) を加え 1 hr 過流。反応液は 6N HCl で酸性化後 AcOEt で抽出。 AcOEt 層は常法処理。残留結晶を3取し AcOEt から再結晶。183 (2.35 g, 50.5%) 得。無色アリズム晶。mp 164 - 165°C.

分析値 : C, 61.11; H, 8.92
 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3 \times 1/2$ 計算値 : C, 60.94; H, 8.59

Methyl c-4-Hydroxy-1-methyl- γ -1-cyclohexanecarboxylate

183 (67.0g) の Et_2O (300 ml) 懸濁液をジアジタノの Et_2O 溶液で処理 1273.0g (quant.) の油状物を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$:

3380, 1925. NMR (CDCl_3) δ : 1.15 (3H, s), 1.2-2.4 (8H, m), 2.62 (1H, broad), 3.55 (1H, broad), 3.67 (3H, s)。

1-Methyl- α -[4-(2-tetrahydropyranylloxy)-1-cyclohexanemethanol (185)

Methyl α -4-hydroxy- α -methyl- α -1-cyclohexanecarboxylate (72 g), 3.4-ジ α -ドロ- γ -テルン (45.7 g), p -toluenesulfonic acid (1.5 g), Et_2O (700 ml) の混合物を室温で一夜放置後水洗、乾燥 (MgSO_4)。常法処理、残留油状物は LiAlH_4 (8 g) を還元、 185 (73.5 g, 77.0%)を得。bp 128-131°C / 0.2 mmHg。IR ν_{max}^{Neat} cm^{-1} : 3400. NMR (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, s), 1.2-2.0 (14H, m), 2.30 (1H, broad), 3.4-4.0 (5H, m), 4.78 (1H, broad)。

N-(α -4-Hydroxy- α -methyl- α -1-cyclohexylmethoxy)nitrobenzene (186)

185 (72.0 g), p -chloronitrobenzene (48.2 g), DMSO (700 ml) の混合物に 60% 油性水素化ナトリウム (13.9 g) を少量ずつ室温で加え、3 hr かまし、後水に注ぐ。常法処理、残留する油状物は H_2O_2 (500 ml) に溶かし 2N HCl (500 ml) を加える。混合物は室温で 30 min 置き、水に注ぐ。 Et_2O で抽出。 Et_2O 層は常法処理、 186 (61.2 g, 73.2%) 得。 Et_2O -アキリニから再結晶。黒色アリズム晶。mp 99-100°C. IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1} : 3550, 1585, 1355. NMR (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, s), 1.1-2.0 (8H, m), 3.6-3.9 (1H, m), 3.83 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J=9$), 8.20 (2H, d, $J=9$)。

分析値 : C, 63.73; H, 7.21; N, 5.54

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28

Methyl 2-chloro-3-[4-(c-4-hydroxy-1-methyl-r-t-cyclohexylmethoxy)-phenyl]propionate

180 (10.2 g) の一般法に依り、接触還元後 Meerwein Arylation 及
応じ付し合成した。收量 11.0 g (84.6%)。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹:
3370, 1740。NMR (CDCl₃) δ : 1.0 (3H, s), 1.2-2.0
(8H, m), 2.5 (1H, s), 3.07 (1H, q, J = 14 and 7),
3.37 (1H, q, J = 14 and 7), 3.73 (3H, s), 3.7-4.0 (1H,
broad), 3.75 (2H, s), 4.43 (1H, t, J = 7), 6.88 (2H,
d, J = 9)。

5-[4-(c-4-Hydroxy-1-methyl-r-t-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-
2,4-dione (170, cis-4'-ol)

169 (4'-oxo) の合成と同様に (2 (Method 3-B) 得た。收率
60.5%。mp 120-121°C (AcOEt-アセトニトリルの結晶)。IR
 ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3350, 3180, 1745, 1685。NMR (CDCl₃)
 δ : 1.0 (3H, s), 1.1-2.0 (8H, m), 3.01 (1H, q, J = 14
and 9), 3.41 (1H, q, J = 14 and 5), 3.6-3.9 (1H, m),
3.72 (2H, s), 4.45 (1H, q, J = 9 and 5), 6.85 (2H,
d, J = 9), 7.15 (2H, d, J = 9), 9.0 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 61.73; H, 6.65; N, 4.10

C₁₈H₂₃N₀4S \approx 12 計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

Methyl 1-methyl-3-cyclohexene carboxylate (187) のアリミン化-
還元反応

Hg(OAc)₂ (100 g), THF (300 ml), 水 (300 ml) の混合
物に 187⁵⁶ (48.4 g) を加え室温で 30 min の反応後 3N NaOH
(300 ml) と 2% NaBH₄ (8.0 g) の 3N NaOH (300 ml) 溶液を

20°C 以下で漏下。析出木銀を分離し、残液は Et₂O で抽出。Et₂O 層は常法処理 182 (25.0 g, 46.2%) を得。bp 90-93°C / 0.5 mmHg。

IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1.20 (3H, s), 1.4-2.0 (8H, m), 3.68 (3H, s), 3.6-3.9 (1H, m)。70°C 水層を conc. HCl 2% 酸性化後 AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理、188 (11.7 g, 23.5%) を得。AcOEt-ヘキサンから再結晶。無色アリズム晶。mp 138-139°C。

分析値 : C, 61.11; H, 8.67

C₈H₁₄O₃ と 1.2 計算値 : C, 60.74; H, 8.92

Methyl 1-Methyl- α -[4-(2-tetrahydropyranylxy)- β - t -cyclohexanemethanol (189)

182 (79.0 g) を 185 の場合と同様の方法で 189 (94.8 g, 90.5%) を合成した。bp 130-135°C / 0.4 mmHg。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3420。NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (3H, s), 1.1-2.0 (15H, m), 3.30 (2H, b.s), 3.4-3.7 (2H, m), 3.75-4.05 (1H, m), 4.71 (1H, b.s)。

4-(α -4-Hydroxy-1-methyl- β - t -cyclohexylmethoxy)nitrobenzene (190)

189 (94.0 g) を 186 の場合と同様の方法で 190 (75.0 g, 67.3%) に導いた。Et₂O-ヘキサンから再結晶。無色板状晶。mp 91-92°C。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3260, 1590, 1335。NMR (CDCl₃) δ: 1.09 (3H, s), 1.4-2.0 (9H, m), 3.5-3.8 (1H, m), 3.72 (2H, s), 6.97 (2H, d, J=9), 8.26 (2H, d, J=9)

分析値 : C, 63.28; H, 7.05; N, 5.18

C₁₄H₁₉NO₄ と 1.2 計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28

Methyl 2-chloro-3-[4-(t-4-hydroxy-t-methyl-r-1-cyclohexylmethoxy)phenyl]-propionate

190 (9.5 g) を一般法にて TGA で加熱還元後 Meerwein Arylation 及び
に行し合成した。收量 8.0 g (65.6%)。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3350,
1740。NMR ($CDCl_3$) δ : 1.05 (3H, s), 1.3 - 2.0 (8H,
m), 2.32 (1H, s), 2.8 - 3.6 (2H, m), 3.58 (2H, s),
3.6 - 3.9 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.41 (1H, t, J=7),
6.83 (2H, d, J=9), 7.15 (2H, d, J=9)。

5-[4-(t-4-Hydroxy-t-methyl-r-1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-
2,4-dione (191, trans-4'-ol)

169 (4'-oxo) の合成と同様に (2 (Method 3-B) 合成した。收率
58.5%。mp 171 - 172°C (AcOEt-N₂キサイ再結晶)。IR ν_{max}^{Nujol}
cm⁻¹: 3490, 3130, 1740, 1690。NMR ($CDCl_3$) δ :
1.06 (3H, s), 1.3 - 2.0 (9H, m), 3.08 (1H, q, J=14
and 9), 3.45 (1H, q, J=14 and 4), 3.58 (2H, s), 3.6
(1H, m), 4.48 (1H, q, J=9 and 4), 6.85 (2H, d, J=9),
7.16 (2H, d, J=9), 8.4 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 61.64; H, 6.45; N, 3.94

$C_{18}H_{23}NO_4S$ 計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

Methyl 1-Methyl-3-oxo-4-cyclohexene carboxylate (192)

a) 189⁵⁶⁾ (11.0 g)、724 酸オミグリル (CrO₃: 18.0 g 5%) 調製
四塩化炭素溶液、Ac₂O (18 ml), AcOH (13 ml), C₆H₆ (200
ml) の混合物を 25 hr 置流。冷後、反応液に三塩酸 (15 g) の水
(200 ml) 溶液を加え有機層を分取。有機層は常法処理。残留油状物
シリカゲル (150 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。Et₂O -

ヘキサニ(2:3, v/v)2^o溶出し 192 (2.3 g, 19.3%) の油状物を得。
IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1730, 1680. NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, s), 2.0-3.0 (4H, m), 3.60 (3H, s), 5.88 (1H, d, d, J=10 and 1.5), 6.71 (1H, doublet, J=10 and 5).

b) 193 (77.0 g) のアセトニ(500 ml)溶液に 3k 冷下 Jones' 試薬 (180 ml) を滴下後室温で 30 min 加えさせ。MeOH (40 ml) で過剰の試薬を分解後不溶物を 3 別。3 液は水に注ぐ。常法処理。50.7 g (66.4%) の油状物を得。bp 127-133 °C / 2 mmHg。この油状物 (50.0 g), LiBr·H₂O (23.1 g), Li₂CO₃ (36.9 g), DMAF (400 ml) の混合物を 120 °C で 4 hr 加えさせた後氷 (1 kg)-AcOH (30 ml) に注ぐ。C₆H₆ で抽出。ベンゼン層は常法処理。残留油状物はシリカゲル (500 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付し Et₂O-ヘキサン (1:2, v/v) 2^o溶出で 192 (11.3 g, 33.6%)を得。

Methyl 1-Methyl-3-cyclohexenecarboxylate (187) の Hydroxybromination

187⁵⁶⁾ (10.0 g) の DMSO (100 ml)-水 (10 ml) 溶液に室温で N-bromosuccinimide (17.8 g) を少量ずつ加え 1 hr 加えさせた後水に注ぐ。常法処理。193 の油状物 (16.3 g, quant.) を得。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3430. NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, s), 1.5-2.5 (7H, m), 3.10 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.8-4.2 (1H, m)。

Methyl 3,4-Epoxy-1-methylcyclohexanecarboxylate (194)

193 (80 g) の C₆H₆ (500 ml) 溶液に粉末 NaOH (80 g) を加え室温で 3 hr 加えさせた後不溶物を 3 別。3 液を濃縮。194 (44.5 g, 81.1%)を得。bp 59-61 °C / 0.1 mmHg。

Methyl 1-Methyl-3-oxocyclohexanecarboxylate (191)

- a) 194 (39.0 g) を AcOH (300 ml) 中 PtO₂ (5 g) の存在下常温、常压で接触還元。触媒を3別。3液は濃縮し残留油状物はアセトン (300 ml) に溶かす。二の溶液に氷冷下 Jones' 試薬 (85 ml) を滴下、同温度で 30 min 加えさせた後常圧蒸留。残留油状物はシリカゲル (400 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。エタノール-AcOEt (4:1, v/v) で溶出し 191 (10.5 g, 26.9%) 得。bp 87-90°C / 0.3 mmHg。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1725 (broad)。NMR (CDCl₃) δ: 1.27 (3H, s), 1.6-2.9 (8H, m), 3.71 (3H, s)。
b) 192 (11.0 g) を AcOEt (100 ml) 中 10% Pd-C (50% wet, 1 g) 存在下常温、常压で接触還元。触媒を3別。3液を濃縮し 191 (11.1 g, quant.) の油状物を得。

191 は 4'-OXO (169) の合成法に準拠して 3'-OXO (172) 以下の中間体を経由して導いた。

3,3-Ethylenedioxy-1-methylcyclohexanemethanol (195)

收率: 9.2% (191 と)。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3420。NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (3H, s), 1.3-2.0 (8H, m), 2.83 (1H, b.s), 3.33 (2H, b.s), 3.87 (4H, s)。

4-(3,3-Ethylenedioxy-1-methylcyclohexylmethoxy)nitrobenzene (196)

收率: 59.2%。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1585, 1335。NMR (CDCl₃) δ: 1.12 (3H, s), 1.2-1.8 (8H, m), 3.92 (4H, s), 7.03 (2H, d, J=9), 8.28 (2H, d, J=9)。

Methyl 2-chloro-3-[4-(1-methyl-3-oxocyclohexylmethoxy)phenyl]propionate

IR_{Neat}: 71.7% (196 cm^{-1})。 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$: 1745, 1705. NMR (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, s), 1.5-2.6 (8H, m), 3.04 (1H, g, $J=14$ and 7), 3.34 (1H, g, $J=14$ and 7), 3.66 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.40 (1H, t, $J=7$), 6.82 (2H, d, $J=9$), 7.18 (2H, d, $J=9$)。

5-[4-(1-Methyl-3-oxocyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione

(172, 3'-Oxo)

IR_{Neat}: 74.0% (Method 3-B)。 mp 170-172°C ($\text{AcOEt-Ac}_2\text{O}$ 二重結晶)。 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3130, 3030, 1750, 1700. NMR ($d_6\text{-DMSO}$) δ : 1.04 (3H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.2-2.5 (4H, m), 3.06 (1H, g, $J=14$ and 9), 3.45 (1H, g, $J=14$ and 5), 3.66 (2H, s), 4.47 (1H, g, $J=9$ and 5), 6.83 (2H, d, $J=9$), 7.16 (2H, d, $J=9$), 8.90 (1H, b.s.)。

1-Methyl-3-cyclohexene carboxylic acid (197) のラクト化

197 (47.0g) の 720 ホルム酸溶液に -5°C 2° conc. H_2SO_4 (100 ml) - 720 ホルム (100 ml) を加え 0°C 2° 15 min がままで反応後 氷-水に注いで 720 ホルム層は常法処理、残留油状物をシリカゲル (400 g) を用いてカラムクロマトグラフィーにかけた。 Et_2O -ヘキサン (1:4, v/v) で溶出し 198 (28.0g, 59.6%)。 ヘキサンから再結晶。 無色柱状晶。 mp 38-39°C。 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1780. NMR (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, s), 1.3-2.3 (8H, m), 4.25 (1H, m)。 フタリ2溶出ある部分より 184³⁴⁾ (5.3g, 11.3%)を得。

c-3-Hydroxy-1-methyl-r-1-cyclohexanecarboxylic Acid (199)

198 (5.0 g). 2N KOH (30 ml). MeOH (30 ml) の混和物を
2 hr 還流。反応液は濃縮。6N HCl 2°酸性化後 AcOEt 2°抽出。AcOEt 層は
常法処理。199 (4.4 g, 78.6%) を得。AcOEt-ヘキサン再結晶。
無色アリズム晶。mp 131 - 132 °C. IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3430,
1695. NMR (d₆-DMSO) δ : 1.09 (3H, s), 1.2 - 1.8
(8H, m), 3.6 (1H, m), 3.9 (1H, m).

分析値 : C, 60.93; H, 9.02

C₈H₁₄O₃ 2(2 計算値) : C, 60.74; H, 8.92

199 は cis-4'-ol (170) の合成法に準拠 12. 以下の中間体を経由
1. cis-3'-ol (173) に導かれる。

1-Methyl-c-3-(2-tetrahydropyranloxy)-r-1-cyclohexanemethanol (200)

収率: 81.9% (199 81%). bp 130 - 132 °C / 0.2 mmHg.
IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3430. NMR (CDCl₃) δ : 0.90 (3H, s),
1.1 - 2.0 (8H, m), 2.07 (1H, broad), 3.20 (2H, s),
3.3 - 3.6 (1H, m), 3.6 - 4.1 (2H, m), 4.7 (1H, b.s.)

4-(c-3-Hydroxy-1-methylcyclohexylmethoxy)nitrobenzene (201)

収率: 68.8%. mp 120 - 121 °C (AcOEt-ヘキサン再結晶)。
IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3525, 1585, 1325. NMR (CDCl₃) δ :
1.05 (3H, s), 1.1 - 2.1 (8H, m), 3.6 - 4.0 (1H, m),
3.72 (2H, s), 6.94 (2H, d, J=9), 8.19 (2H, d, J=9).

分析値 : C, 63.40; H, 6.92; N, 5.20

C₁₄H₁₉N₀4 2(2 計算値) : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28

Methyl 2-Chloro-3-[4-(c-3-hydroxy-1-methyl-r-1-cyclohexylmethoxy)-phenyl]propionate

IR率: 52.8% (20151)。 IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 3370, 1740.
NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (3H, s), 1.1-2.1 (8H, m), 3.05
(1H, q, J=14 and 7), 3.58 (2H, s), 3.72 (3H, s),
3.6-4.0 (1H, m), 4.37 (1H, t, J=7), 6.81 (2H, d,
J=9), 7.11 (2H, d, J=9)。

5-[c-(c-3-Hydroxy-1-methyl-r-1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-
2,4-dione (173, cis-3'-ol)

IR率: 66.0% (Method 3-B)。 mp 129-130°C (AcOEt-ヘキ
サニ再結晶)。 IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3180, 3050, 1735,
1680。 NMR (CDCl₃) δ : 1.01 (3H, s), 1.1-2.0 (8H,
m), 3.03 (1H, q, J=14 and 9), 3.42 (1H, q, J=14
and 5), 3.59 (2H, s), 3.6-4.0 (1H, m), 4.42 (1H, q,
J=9 and 3), 6.82 (2H, d, J=9), 7.12 (2H, d, J=9)。
分析値 : C, 61.75; H, 6.38; N, 4.07
C₁₈H₂₃N₀S χ 12計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

Methyl t-Methyl-t-3-(2-tetrahydropyranyl oxy)-r-1-cyclohexanecarboxy-
late (203)

ジイソアロビルアミン (39.6g) の無水THF (800 ml) 溶液に窒素
気流下 -65°C 2° n-ブチルリチウム・ヘキサニ溶液 (1.62M, 229 ml) を
滴下、同温度2° 30 min が至まざて後 202 (60.0 g) の無水THF 溶液を
-60°C 以下2° 滴下し -70°C 2° 2 hr が至まざる。 冷却栓を除去、 反応液
の温度を室温にもどしE後、 氷-水に注ぎ Et₂O 2° 抽出。 Et₂O層は常法処理。
203 (61.0 g, 95.9%)を得。 bp 120-125°C / 0.3 mmHg。

$\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 1730。 NMR (CDCl_3) δ : 1.18 (3H, s), 1.1 - 2.1 (14H, m), 3.65 (3H, m), 3.3 - 4.1 (3H, m), 4.70 (1H, b.s)。

203はcis-4'-ol (170) の合成法に準拠し2.以下の中間体を経由
L. Trans-3'-ol (174) に導いた。

1-Methyl- α -3-(2-tetrahydropyranloxy)cyclohexanemethanol (204)

收率: 92.4%。 bp 130 - 133 °C / 0.1 mmHg。 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 3400。 NMR (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, s), 1.1 - 2.0 (14H, m), 3.2 - 4.1 (6H, m), 4.7 (1H, b.s)。

4-(α -3-Hydroxy-1-methyl- γ -1-cyclohexylmethoxy)nitrobenzene (205)

收率: 75.8%。 mp 114 - 115 °C ($\text{AcOEt}-\text{ヘキサニル結晶}$)。 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Nujol cm}^{-1}}$: 3525, 1335, 1225。 NMR (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, s), 1.2 - 2.1 (8H, m), 3.7 (1H, m), 3.80 (2H, s), 6.95 (2H, d, $J=9$), 8.20 (2H, d, $J=9$)。

分析値 : C, 63.48; H, 7.06; N, 5.32

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28

Methyl 2-Bromo-3-[4-(α -3-hydroxy-1-methyl- γ -1-cyclohexylmethoxy)-phenyl]propionate

收率: 96.2% (粗油状物)。 ミリカゲルを用い2カラムクロマトグラフを行ない、三クロロヘキサン- AcOEt (1:3, v/v) 2液出し3部分より油状物を得。 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{Neat cm}^{-1}}$: 3370, 1740。 NMR (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, s), 1.1 - 2.2 (8H, m), 3.13 (1H, g, $J=14$ and 7), 3.40 (1H, g, $J=14$ and 7), 3.66 (2H, s),

3.70 (3H, s), 3.75 (1H, m), 4.34 (1H, t, J=7),
6.79 (2H, d, J=9), 7.08 (2H, d, J=9)。

5-[4-(t-3-Hydroxy-t-methyl-r-1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (174, trans-3'-ol)

收率 61.3% (Method 3-B)。 mp 128 - 133 °C (AcOEt-アキサン
から再結晶)。 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3430, 3130, 1740, 1690。
NMR (CDCl_3) δ : 1.07 (3H, s), 1.1 - 2.2 (8H, m), 3.04
(1H, g, J=14 and 9), 3.42 (1H, g, J=14 and 4), 3.67
(2H, s), 3.7 - 4.0 (1H, m), 4.45 (1H, g, J=9 and 4),
6.82 (2H, d, J=9), 7.12 (2H, d, J=9), 8.12 (1H, bs),
分析値 : C, 61.95; H, 6.47; N, 4.07
 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ 計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

第5章に関する実験

チアツリジニ-2,4-ミオニ誘導体 (XVII)

代表的合成例をつづり示す。

Method 5-A

5-[4-(4-chlorobenzyl)oxy]phenyl]thiazolidine-2,4-dione (233)

2-chloro-2-[4-(4-chlorobenzyl)oxy]phenylacetonitrile (1.5g). 手
解素 (0.43g). EtOH (50 ml) の混合物を 30 min 遅流後、2N
HCl (50 ml) を加え 2 h に 15 h 遅流。 反応液は水に注ぐ。常法処理。
233 の結晶 (1.0g, 58.8%) を得。 MeOH から再結晶。 無色板状品。
mp 135 - 136 °C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3190, 3090, 1740,
1715. NMR (CDCl_3) δ : 5.04 (2H, s), 5.64 (1H, s),
6.92 (2H, d, J=9), 7.28 (2H, d, J=9), 7.35 (4H, s),

12.1 (1H, b.s)。

分析値 : C, 59.65; H, 3.51; N, 4.44

C₁₆H₁₂ClNO₃ と 12 計算値 : C, 59.57; H, 3.62; N, 4.20

Method 5-B

5-(2-chlorophenyl)-2-iminothiazolidin-4-one

Methyl 2-bromo-2-(2-chlorophenyl)acetate (13.0 g). ナトリウム
(4.5 g). EtOH (150 ml) の混合物を 1 hr 過流後 sat. ag. NaHCO₃
(300 ml) に注ぎ析出結晶 (10.2 g, 91.9%) を 3 枚。 70% EtOH
- MeOH から再結晶。無色アリズム晶. mp 269 - 270 °C. IR
 $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3270, 1685. NMR (d₆-DMSO) δ: 5.64 (1H,
s), 7.2 - 7.5 (4H, m), 8.9 (1H, b.s), 9.1 (1H, b.s).

分析値 : C, 47.79; H, 3.09; N, 12.34

C₉H₇ClNO₂S と 12 計算値 : C, 47.69; H, 3.11; N, 12.36

同様に L2 表. 5-8 の 2-imino-5-(4-nitrophenyl)thiazolidin-4-one, 2-imino-5-(3-trifluoromethylphenyl)thiazolidin-4-one を合成した。

5-(2-chlorophenyl)thiazolidine-2,4-dione (214)

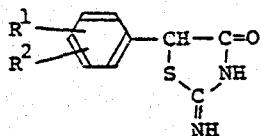
5-(2-chlorophenyl)-2-iminothiazolidin-4-one (9.0 g). 2N HCl (80
ml). EtOH (80 ml) の混合物を 12 hr 過流後水に注ぎ析出結晶 (7.5 g,
83.3%) を 3 枚。 AcOEt-アキサンから再結晶。無色アリズム晶. mp
128 - 129 °C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3270, 1690, 1660. NMR (d₆-DMSO)
δ: 6.07 (1H, s), 7.4 - 7.7 (4H, m), 12.3 (1H, b.s).

分析値 : C, 47.44; H, 2.70; N, 5.85

C₉H₆ClNO₂S と 12 計算値 : C, 47.48; H, 2.66; N, 6.15

表. 5-8

5-Aryl-2-iminothiazolidin-4-ones (XVI)



R¹	R²	Yield ^{a)} (%)	mp (°C) (dec.)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}
2-C ₂ H ₅ O-,	4-C ₂ H ₅ O-,	85.7*	190-191	i.Pr	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₃ S
3-C ₂ H ₅ O-,	4-C ₄ H ₉ O-,	82.8**	218-219	Et	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ S
3-C ₄ H ₉ O-,	4-C ₄ H ₉ O-,	46.7**	208-209	Et	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ S
3-C ₂ H ₅ O-,	4-i.C ₅ H ₁₁ O-,	43.8**	220-222	Et	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ S
4-C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ O-, H,	H,	62.5**	219-220	Et	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ S
4-NO ₂ ,	H,	93.7***	241-243	M-E	C ₉ H ₇ N ₃ O ₃ S·HBr
3-CF ₃ ,	H,	79.0***	245-246	M	C ₁₀ H ₇ F ₃ N ₂ OS

a) Yield from the corresponding mandelic acid ethyl ester (*), mandelic acid (**) or 2-bromoacetate (***) . b) E=Et₂O, Et=EtOH, i.Pr=isopropanol, M=MeOH. c) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values.

Method 5-C

5-(3-Chlorophenyl)-5-phenylthiazolidine-2,4-dione (211)

3-Chlorobenzilic acid (14.0 g), conc. H₂SO₄ (8 ml), MeOH (80 ml) の混合物を 24 hr 室温で放置後水に注ぎ Et₂O で抽出。 Et₂O 層は常法処理しメチルエステルの油状物 (11.8 g) を得。 NMR (CDCl₃) δ: 3.85 (3H, s), 4.29 (1H, s), 7.1-7.5 (9H, m).

二のメチルエステルをオキシ塩化リニ(30 ml)に溶かし 70°C 2 hr 加熱する。後水に注ぐと Et_2O 層は常法処理、残留油状物にチオ尿素(4.7 g)、カブタミル(100 ml)を加え 110°C 2 hr 加熱する。後減圧下に濃縮。残留物に EtOH (130 ml), 2N HCl(130 ml)を加え 16 hr 遅流。反応液は水に注ぐと常法処理。211の結晶(6.46 g, 39.9%)を得。 $\text{Et}_2\text{O}-\text{ヘキサン}$ から再結晶。無色プリズム晶。mp 103-104°C。IR $\nu_{max}^{Nujol} \text{cm}^{-1} = 3150, 3040, 1740, 1680$ 。
 分析値 : C, 59.30; H, 3.14; N, 4.73
 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2\text{S}$ と計算値 : C, 59.31; H, 3.32; N, 4.61

Method 5-D

Method 5-D に用いたベンジルイニン誘導体(XVIII), ベンジル誘導体(XIX), ベンジル酸誘導体(XX)は既知の方法にしたがって合成した。⁵⁹⁻⁵⁹⁾

Method 5-E

代表的な合成例をつぎに示す。

三ア) ヒドリニ(XXIII)

2-[4-(4-chlorobenzylxy)phenyl]-2-hydroxyacetonitrile

4-(4-chlorobenzylxy)benzaldehyde⁶⁰⁾ (12.2 g) の AcOEt (100 ml) 溶液に NaHSO_3 (26.0 g) の水(50 ml)溶液と 2°KCN (16.3 g) の水(30 ml)溶液を加え室温で 24 hr 加熱する。有機層を分取し、常法処理。12.0 g (87.6%) の結晶を得。 $\text{AcOEt}-\text{ヘキサン}$ から再結晶。無色板状晶。mp 102-103°C。IR $\nu_{max}^{Nujol} \text{cm}^{-1} = 3380, 2250$ 。
 $\text{NMR} (\text{d}_6-\text{DMSO}) \delta = 5.07 (2\text{H}, s), 5.55 (1\text{H}, d, J=6), 6.77 (1\text{H}, d, J=6), 6.95 (2\text{H}, d, J=9), 7.35 (2\text{H}, d, J=9), 7.37 (4\text{H}, s)$ 。

分析値 : C, 65.78; H, 4.24; N, 5.08

$C_{15}H_{12}ClNO_2$ と 2 計算値 : C, 65.82; H, 4.42; N, 5.12

2-クロロアセトニトリル(XIII)

2-chloro-2-[4-(4-chlorobenzoyloxy)phenyl]acetonitrile

2-[4-(4-Chlorobenzoyloxy)phenyl]-2-hydroxyacetonitrile (5.5 g) の
クロロホルム (80 ml) 溶液に塩化チオ = IV (2.2 ml) を加え 30 min
還流。 反応液は水洗、乾燥 ($MgSO_4$) 後溶媒を留去。 残留油状物はシリカ
ゲル (50 g) を用い 2 カラムクロマトグラフィーに付す。 Et_2O -ヘキサン
(1:3, v/v) で滲出し 1.6 g (27.4%) の結晶を得。 mp 94-95°C.
NMR (d_6 -DMSO) δ : 5.10 (2H, s), 6.48 (1H, s), 7.03
(2H, d, $J=9$), 7.37 (4H, s), 7.45 (2H, d, $J=9$)。

分析値 : C, 61.51; H, 3.75; N, 4.68

$C_{15}H_{11}Cl_2NO$ (2 計算値 : C, 61.67; H, 3.80; N, 4.79

Method 5-E に用い E アルテクト (XXII) 13 と *p*-hydroxybenzalde-
hyde, vanillin, ethyl vanillin, isovanillin, protocatechualde-
hyde のアルキル化により合成した。 代表的合成例をつぎに示す。

3-Ethoxy-4-pentyloxybenzaldehyde

Ethyl vanillin (100.5 g), 1-ブロムペニタニ (96.0 g), K_2CO_3
(91.8 g), DMA (300 ml) の混合物を 110°C 2-3 hr 反応させた
後常法処理。 127.7 g (89.4%) の油状物を得。 bp 141-143°C/
0.3 mmHg (lit.⁶¹ 195°C / 11 mmHg)。

Method 5-F

代表的合成例をつぎに示す。

Methyl 2-Bromo-2-(2-chlorophenyl)acetate

2-(2-Chlorophenyl)acetic acid (10.2 g). 塩化チオニル (7.7 g) の 1 hr 還流。及ぶ液に臭素 (9.6 g) を加え 70 °C 2° 16 hr 加熱せし後 MeOH (100 ml) に注ぐ。濾液を留去。残留物は Et₂O-水に分配し常法処理。13.2 g (quant.) の油状物を得。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1750. NMR (CDCl₃) δ : 3.77 (3H, s), 5.80 (1H, s), 7.0 - 7.4 (4H, m)。

Method 5-4

代表的合成例をつぎに示す。

グリオキシル酸エチルエステル (XXIV)

Ethyl 2,4-Diethoxyphenylglyoxylate

AlCl₃ (5.9 g) のジクロルエタン (80 ml) 懸濁液に氷冷下 ethoxalyl chloride (6.0 g) 及び *m*-ジエトキシベンゼン (7.3 g) のジクロルエタン (20 ml) 溶液を滴下。室温 2° 1 hr 加熱せし後氷-水に注ぐ。常法処理。6.5 g (55.6%) の結晶を得。Et₂O-ヘキサンから再結晶。無色板状晶。mp 56 - 57 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 1720, 1645. NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (6H, t, J=7), 1.40 (3H, t, J=7), 4.04 (4H, q, J=7), 4.30 (2H, q, J=7), 6.2 - 6.6 (2H, m), 9.75 (1H, d, J=9).

分析値 : C, 63.42; H, 6.76

C₁₄H₁₈O₅ 212 計算値 : C, 63.15; H, 6.81

2-ヒドロキシ酢酸エチルエステル (XXV) 及び グリオキシル酸エチルエステル (XXIV) を常法通り NaBH₄ 還元に行し合成せし。

2-塩化酢酸エチルエスティル(XIV)

Ethyl 2-Chloro-2-(5-chloro-2-thienyl)acetate

Ethyl 2-(5-chloro-2-thienyl)-2-hydroxyacetate (6.8 g). 塩化チオニル (4.4 ml). Et₂O (50 ml) の混合物を 2 hr 還流後濾液を留去。残留物は三リカゲル (60 g) を用いてカラムクロマトグラフィーにする。Et₂O-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出し 5.1 g (69.3%) の油状物を得。IR ν_{max}^{Neat} cm⁻¹: 1745。NMR (CDCl₃) δ : 1.33 (3H, t, J=7), 4.72 (2H, q, J=7), 5.47 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=3.5), 6.90 (1H, d, J=3.5)。

Method 5-H

代表的反応成例をつぎに示す。

3-フェニル(ピリジル)アクリル酸(XXVI)

4-[2-(6-Methyl-2-pyridyl)ethoxy]ennamic Acid

Methyl 2-Chloro-3-[4-[2-(6-methyl-2-pyridyl)ethoxy]phenyl]propionate (12.5 g), 4N KOH (100 ml), EtOH (100 ml) の混合物を 2 hr 還流後濾液を留去。残留物は AcOH 中和後水を加え 2 AcOEt 抽出。AcOEt 層を常法処理。5.55 g (52.4%) の結晶を得。AcOEt から再結晶。無色柱状晶。mp 160-161°C。IR ν_{max}^{NaOH} cm⁻¹: 1670。NMR (d₆-DMSO) δ : 2.52 (3H, s), 3.22 (2H, t, J=7), 4.47 (2H, t, J=7), 6.43 (1H, d, J=16), 7.12 (1H, d, J=16), 7.0-7.9 (9H, m)。

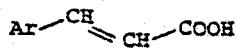
分析値 : C, 72.01; H, 6.06; N, 5.16

C₁₇H₁₇N₀3と計算値 : C, 72.06; H, 6.05; N, 4.94

同様に 12 表 5-9 の 3-フェニル(ピリジル)アクリル酸(XXVI) を合成した。

表. 5-9

3-Arylacrylic Acids (XXVI)



Ar	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}
<chem>(CH3)3CCH2Oc1ccc(cc1)C</chem>	78.5	200-202	Et	C ₁₄ H ₁₈ O ₂
<chem>CN1CC=CC=C1Cc2ccc(Oc3ccc(cc3)C)cc2</chem>	41.9	156-157	EA-H	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃
<chem>CCl(C)c1ccc(cc1)OC</chem>	45.8	127-128	Et	C ₁₁ H ₁₁ ClO ₃
<chem>COc1ccc(cc1)Nc2ccccc2</chem>	43.1	182-183	Et	C ₁₀ H ₁₁ NO ₃
<chem>CC(C)C1=CC=CC=C1O</chem>	78.0	173-174	M	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃
<chem>CC(C)C1=CC=CC=C1O</chem>	74.0	151-152	Cy-H	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃
<chem>CC(C)C1=CC=CC=C1O</chem>	55.0	136-137	M	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃
<chem>CC(C)C1=CC=CC=C1O</chem>	50.6	136-137	M	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃

a) Overall yield from the corresponding nitro compound. b) Cy=cyclohexane, EA=AcOEt, Et=EtOH, H=hexane, M=MeOH. c) See the corresponding footnote in Table 5-7.

4-[2-(6-Methyl-2-pyridyl)ethoxy]benzaldehyde

4-[2-(6-Methyl-2-pyridyl)ethoxy]cinnamic acid (5.3 g) の MeOH (300 ml)- テ'クロルエタニ (300 ml) 溶液に -70 °C でオゾンを 2 hr 過じて後テ'メチルスルフィド (10 ml) を加え -50 °C で 30 min 加圧せし。冷浴を除去、反応液は室温まで加温し減圧下に溶液を留去、残留物は

AcOEt - sat. ag. NaHCO₃ に分配し AcOEt 層を分取。 AcOEt 層は常法処理。
 3.4 g (75.6%) の結晶を得。 Et₂O - ヘキサンから再結晶。 無色板状晶。
 mp 59 - 60 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 1680. NMR (CDCl₃) δ:
 2.57 (3H, s), 3.30 (2H, t, J=7), 4.52 (2H, t, J=7), 7.0 - 8.0 (7H, m), 10.0 (1H, s).
 分析値 : C, 74.53; H, 6.19; N, 5.63
 C₁₅H₁₅N₀₂ と計算値 : C, 74.66; H, 6.27; N, 5.81

Method 5-I

代表的合成例をつまに示す。

5-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione (250)

2-(3,4-Diethoxyphenyl)-2-hydroxyacetonitrile⁶²⁾ (0.443 g) の 2-Xトキシエタノール (5 ml) 懸濁液に干冰尿素 (0.288 g), conc. HCl (0.5 ml) を加え 60 °C で 3 hr 加熱する。後 2N HCl (5 ml) を加える。二の混合物を 100 °C で 8 hr 加熱する。後水に注ぎ析出結晶を分取。 EtOH から再結晶。無色アリゾム晶 (0.51 g, 90.6%) 得。mp 140 - 141 °C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3120, 3040, 1740, 1700. NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, t, J=7), 4.01 (4H, q, J=7), 5.68 (1H, s), 6.9 (3H, m), 12.1 (1H, b.s).

分析値 : C, 55.57; H, 5.28; N, 5.13
 C₁₃H₁₅N₀₄S と計算値 : C, 55.50; H, 5.37; N, 4.98

Method 5-J

代表的合成例をつまに示す。

5-(3-Ethoxy-4-pentyloxyphenyl)-2-iminothiazolidin-4-one

2-(3-Ethoxy-4-pentyloxyphenyl)-2-hydroxyacetic acid (2.8 g) の 2-Xトキシエタノール (30 ml) 溶液に干冰尿素 (1.5 g), conc. HCl (3.3

ml) を加え 60°C 2" hr が至るまで後、反応液を sat. aq. NaHCO_3 (100 ml) に注ぎ析出結晶を 3 取。 EtOH から再結晶、無色針状晶 (1.85 g, 57.5%) を得。 mp 220 - 222 $^{\circ}\text{C}$ (dec.)。 IR $\Delta_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3250, 1680。 NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.87 (3H, t, $J=7$), 1.30 (3H, t, $J=7$), 1.2 - 1.9 (6H, m), 3.93 (2H, t, $J=7$), 3.97 (2H, g, $J=7$), 5.30 (1H, s), 6.7 - 7.0 (3H, m), 8.83 (1H, b.s), 9.07 (1H, b.s)。

分析値 : C, 59.70; H, 6.99; N, 8.74

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \approx 12$ 計算値 : C, 59.61; H, 6.88; N, 8.69

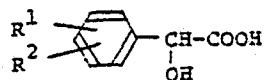
同様に 1.2 表 5-8 の 5-Aryl-2-iminothiazolidin-4-one (XVI) を合成した。これらの化合物は Method 5-B で述べた方法で容易に thiazolidine-2,4-dione (XVII) に加水分解する。Method 5-J に用ひたマンニル酸誘導体は下記に 1 倍量, 2 得た。

-(3-Ethoxy-4-pentylxyloxyphenyl)-2-hydroxyacetic Acid

3-Ethoxy-4-pentylxyloxybenzaldehyde⁶¹⁾ (22.7 g) のジオキサン (80 ml) 溶液およびアロモホルム (24.3 g) 及び KOH (21.5 g), LiCl (8.1 g) の水 (80 ml) 溶液に氷冷下加え、 -5°C 2" 25 hr、2 時間に 35°C 2" 25 hr が至るまで後、水に注ぎ 2°C Et_2O で抽出。水層は 6N HCl で酸性化後 Et_2O で抽出、水洗、乾燥 (MgSO_4)。溶媒を留去し残留結晶 (68.3%) を 3 取。 AcOEt -アセトニトリルから再結晶。無色針状晶。mp 90 - 91 $^{\circ}\text{C}$ 。IR $\Delta_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3450, 1750。NMR ($c\text{DCl}_3$) δ : 0.91 (3H, t, $J=7$), 1.37 (3H, t, $J=7$), 1.2 - 2.0 (6H, m), 3.95 (2H, t, $J=7$), 4.02 (2H, g, $J=7$), 5.10 (1H, b.s), 6.7 - 7.1 (3H, m), 7.2 (2H, b.s)。

表. 5-10

Substituted Mandelic Acids



R^1	R^2	Yield ^{a)} (%)	Recrystn. mp (°C) Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}
$3-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-$,	$4-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-$	59.1	88-89 EA-H	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$
$3-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$,	$4-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}-$	51.9	94-95 EA-H	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$
$3-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$,	$4-i.\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}-$	60.3	90-91 EA-H	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$

a) Overall yield from the corresponding aldehyde. b) EA=AcOEt,
H=hexane. c) See the corresponding footnote in Table 5-7.

分析値 : C, 63.20; H, 8.13

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$ と計算値 : C, 63.81; H, 9.85

同様にして表. 5-10 の2-ニテル酸誘導体を合成した。

Method 5-K

代表的合成例をつぎに示す。

5-(3,4-Diethoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione (250)

Ethyl 2-(3,4-diethoxyphenyl)-2-hydroxyacetate (2.8 g), ナオ尿素 (1.5 g), conc. HCl (3.3 ml), 2-メトキシエタール (30 ml) の混合物を 60 °C 2~3 hr 加熱せしめ後 2N HCl (10 ml) を加え 6 hr 遠流及応液は水に注ぐ 250 (2.35 g, 83.6%) を得。本品は Method 5-I で得たものと合致。

Method 5-L

代表的合成例をつぎに示す。

5-(3-Ethoxy-4-pentylxophenyl)thiazolidine-2,4-dione (255)

3-Ethoxy-4-pentylxophenylbenzaldehyde⁶¹⁾ (66.8 g, 2.83 mol) の 2-Xトキシエタノール (1.35 l) 溶液に AcOH (195.3 g, 3.26 mol) と 2% NaCN (16.0 g, 3.26 mol) の水 (330 ml) 溶液を 25°C 以下で滴下。室温 2~30 min かままで後 conc. HCl (1.01 l, 12.12 mol)、チオ尿素 (23.7 g, 3.11 mol) を加える。この混合物を 60°C 2~2 hr かままで後 4 hr 遅流。反応液を 20°C に冷却。水 (3 l) - ヘキサン-AcOEt (1.5: 2, v/v, 2.7 l) の混合液に注ぎ 10 min かままで後析出結晶を 3 取。EtOH (1 l) から 2 回再結晶、無色板状晶 (58.2 g, 68.3%) を得。mp 106~107°C。本品の 1R, NMR スペクトルは Method 5-J で得たもののそれと合致。

Method 5-M

5-(3,4-Diethoxyphenyl)-5-ethylthiazolidine-2,4-dione (251)

ジイソアロルアミン (1.0 g) の無水 THF (20 ml) 溶液に窒素気流下 250 (2.8 g), つゝ 2% 60% 油性水素化ナトリウム (0.44 g) を加え 50°C 2~30 min かままで後 0°C に冷却。カブチルリテウム・ヘキサン溶液 (1.6 M, 6.2 ml) を加え 30°C 2~15 min かままで、つゝ 2% ヨウ化エチル (1.6 g) の無水 THF (10 ml) 溶液を 0°C 以下で滴下。反応混合物は 35°C 2~1 hr かままで後 1N HCl (40 ml) を 15°C 以下で加え。AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理。残留物は三リカゲル (50 g) を用ひカラムクロマトグラフィーに行す。AcOEt-ニクロハキサン (1:4, v/v) で溶出 (251 (1.65 g, 53.2%)) を得。Et2O-ヘキサンから再結晶。無色アリズム晶。mp 79~80°C。1R ν_{max} cm⁻¹: 3170, 3060, 1730, 1680。NMR (CDCl₃) δ: 1.05 (3H, t, J=7),

1.42 (6H, t, J=7), 2.42 (2H, g, J=7), 4.15 (4H, g, J=7), 6.87 (1H, d, J=9), 7.1-7.4 (2H, m), 9.15 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 58.04; H, 5.99; N, 4.52

C₁₅H₁₉N₁O₂S と 1/2 計算値 : C, 58.24; H, 6.19; N, 4.53

Method 5-N

5-(4-Aminophenyl)thiazolidine-2,4-dione (222)

221 (5.0g) の MeOH (150 ml) 溶液に 10% Pd-C (50% wet, 8.0g) の存在下常温常压で接触還元。常法処理。222 (2.5g, 56.8%) を得。MeOH から再結晶。無色プリズム晶。mp 206-207°C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3475, 3320, 3150, 1735, 1670。NMR (d₆-DMSO) δ: 5.47 (1H, s), 6.47 (2H, d, J=9), 6.95 (2H, d, J=9), 6.5-8.2 (3H, broad)。

分析値 : C, 52.11; H, 3.90; N, 13.38

C₉H₈N₂O₂S と 1/2 計算値 : C, 51.92; H, 3.87; N, 13.46

Method 5-O

5-(4-Acetamidophenyl)thiazolidine-2,4-dione (223)

222 (0.5g) のエーテル (10 ml) 溶液に Ac₂O (0.3 ml) を加え一夜放置後常法処理。223 (0.47g, 78.3%) を得。MeOH から再結晶。無色柱状晶。mp 225-226°C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3300, 3170, 3030, 1745, 1685, 1660。NMR (d₆-DMSO) δ: 2.0 (3H, s), 5.62 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=9), 7.42 (2H, d, J=9), 9.83 (1H, b.s.), 12.0 (1H, b.s.)。

分析値 : C, 52.85; H, 4.09; N, 11.01

C₁₁H₁₀N₂O₃S と 1/2 計算値 : C, 52.80; H, 4.03; N, 11.20

Method 5-P

5-(4-Carboxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione (224)

5-(4-Ethoxycarbonylphenyl)thiazolidine-2,4-dione (1.7g), 2N NaOH (20 ml) の混合物を 60°C 2° 1 hr 加温させた後 2N HCl 2° 酸性化。 AcOEt 層にて常法処理。 224 (0.98 g, 65.8%) を得。 MeOH-Et₂O から再結晶。 無色プリズム晶。 mp 252-253°C (dec.)。
IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3300-3000, 1740, 1710。 NMR (d₆-DMSO) δ : 5.47 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=9), 7.93 (2H, d, J=9)。

分析値 : C, 50.57; H, 2.97; N, 5.95

C₁₀H₇NO₄S × 1/2 計算値 : C, 50.63; H, 2.97; N, 5.90

本合成に用いた 5-(4-ethoxycarbonylphenyl)thiazolidine-2,4-dione は 4-ethoxycarbonylbenzaldehyde と出发原料として Method 5-E, および Method 5-A を経由して合成した。

Method 5-Q

5-(4-Hydroxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione (225)

226 (0.71 g) のクロロホルム (30 ml) 溶液に BBr₃ (1 ml) を加え室温 2° 30 min → 112° 1 hr 反応。 反応液は水に注ぐ常法処理。 残留結晶を3回後 MeOH から再結晶。 無色プリズム晶。 0.35 g, 56.0% を得。 mp 239-240°C。 IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3340, 3210, 1710, 1670。 NMR (d₆-DMSO) δ : 5.73 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=9), 7.35 (2H, d, J=9), 9.70 (1H, s)。

分析値 : C, 51.91; H, 3.30; N, 6.74

C₉H₇NO₃S × 1/2 計算値 : C, 51.67; H, 3.37; N, 6.69

Aldose Reductase 阻害活性

Kinoshita らの方法^{47, 48)}にしたがい測定した。 Aldose Reductase は Cト胎盤のホモジネートから硫酸アミニモニウムによる塩析、緩衝液による透析、アフィニティ・クロマトグラフィーの利用などにより分離した。 Aldose Reductase の活性は基質として DL-グリセルアルデヒド、補酵素として NADPH を用い、 Aldose Reductase の還元作用により DL-グリセルアルデヒドが DL-グリセルアルコールに変化する際の NADPH の減少速度を測定し求めた。 検体の阻害率は、検体を加えることによる NADPH の減少速度の低下から求めた。

ラット水晶体培養による水分流入抑制効果⁴⁹⁾

Wistar 系雄性ラット(4週令)の水晶体をキニロース添加した培養液^{2°} 48 hr 培養後、湿重量、乾燥重量を測定し検体添加による水分量増加の抑制率と阻害率とした。

第6章に関する実験

チアツリジニ-2,4-ジオニ誘導体(III)

Method 6-A

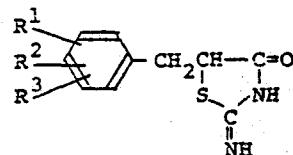
第3章、Method 3-A²述べた方法に準拠し、2-クロロ-3-(置換フェニル)プロピオニ酸誘導体(I)とチオ尿素との反応²表. 6-3 に示した 2-イミ・チアツリジニ-2,4-ジオニ(II)を得。 二山らの 2-イミ・チアツリジニ-4-オニ(II)は酸加水分解²チアツリジニ-2,4-ジオニ(III)に導いた。(表. 6-1 および表. 6-2)。

Method 6-B

第3章、Method 3-B²述べた方法に準拠し、2-クロロ-3-(置換フェニル)プロピオニ酸誘導体(I)とチオ尿素との反応後酸加水分解²

表. 6-3

5-Benzyl-2-iminothiazolidin-4-ones (II)



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}
$2,3,4-(\text{CH}_3\text{O})_3$	54.7	230-231	M	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
$3,4-(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$	65.2	171-172	Et	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$3,4-(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_2$	71.4	165-166	Et	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$3-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}, 4-\text{HO}$	32.1	205-206	Et	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$3,4-(\text{CH}_3)_2$	60.3	226-227	Et	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$
$3-\text{CH}_3\text{O}, 4-\text{Cl}$	63.3	242-243	C-M	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$
$3-\text{CH}_3\text{O}, 4-\text{CH}_3\text{CONH}$	57.5	204-205	M	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$
$3,5-(\text{CH}_3\text{O})_2$	55.7	193-194	Et	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$3,5-(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$	57.3	187-188	M	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$2,5-(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$	62.0	263-264	DMF-W	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$2-\text{CH}_3\text{O}, 5-\text{CH}_3$	53.7	238-239	C-M	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$
$2,3-(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$	59.3	215-216	M	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$3,4-(\text{OCH}_2\text{O})$	90.1	220-221	Et	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$3-\text{Cl}, 4-\text{HO}, 5-\text{CH}_3\text{O}$	35.7	250-251	DMF-W	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$
$2,4-(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$	25.2	222-223	M	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
$2,3-(\text{CH}_3\text{O})_2$	23.0	213-214	M	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

a) Yield based on the corresponding 3-aryl-2-chloropropionic acid
(I) or 2-benzyl-2-chloromalonate.

b) C=CHCl₃, DMF=

N,N-dimethylformamide, E=EtOH, M=MeOH, W=H₂O. c) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values.

チアゾリジン-2,4-ジオニ(III) (表. 6-1 および表. 6-3) に導いた。

2-クロロ-3-(置換フェニル)プロピオニ酸誘導体(I)

Method 6-C

第3章で述べたス-ハロゲノ-3-フェニルプロピオニ酸誘導体の合成法にし
て、1,4-ジアゾニウム誘導体とジアジ化後粉末酸化チー銅と触媒と共に Meen-
wein Arylation に付し表. 6-4 に示した化合物を合成した。

Method 6-D

代表的合成例をつぎに示す。

Ethyl 2-Acetyl-2-chloro-3-(3,4-methylenedioxyphe nyl)propionate

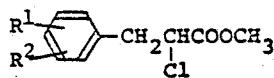
2-クロロアセト酢酸エチル (9.9 g)、60%油性水素化ナトリウム (2.4 g)、
DMA (100 ml) の混合物を室温で 20 min 以上まぜた後 3,4-methylenedioxyphe nyl chloride (10.2 g) の DMA (10 ml) 溶液を加え 60°C 2~
2 hr かきまぜる。反応液は水に注いで常法処理。残留物はシリカゲル
(150 g) を用い 2 カラムクロマトグラフィーにする。EtO-ヘキサン
(1:2, v/v) で溶出し 11.3 g (63.1%) の油状物を得。IR ν_{max}
cm⁻¹: 1740, 1720。NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, t,
J=7), 2.27 (3H, s), 3.43 (2H, s), 4.28 (2H, q,
J=7), 5.93 (2H, s), 6.7 (3H, m)。

2-Chloro-3-(3,4-methylenedioxyphe nyl)propionic Acid

Ethyl 2-acetyl-2-chloro-3-(3,4-methylenedioxyphe nyl)propionate
(11.2 g)、2N NaOH (20 ml)、EtOH (100 ml) の混合物を室
温で 30 min 以上まぜた後水に注いで conc. HCl で酸性化。析出結晶 (8.3 g,
96.5%) を3取。80% EtOH から再結晶。無色プリズム晶。mp
136~137°C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 1720。NMR (CDCl₃)

表. 6-4

3-Aryl-2-chloropropionic Acids (I)



R¹	R²	Yield ^{a)} (%)	Formula ^{b)}
3-CH ₃	4-CH ₃	66.2	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₂
3-CH ₃ O	4-Cl	72.8	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ O ₃
3-CH ₃ O	4-CH ₃ CONH	42.9	C ₁₃ H ₁₆ ClNO ₄
3-CH ₃ O	5-CH ₃ O	53.3	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₄
2-CH ₃ O	5-CH ₃ O	49.5	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₄
2-CH ₃ O	5-CH ₃	34.7	C ₁₂ H ₁₄ ClO ₃

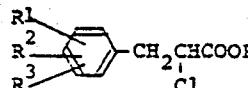
a) Yield based on the corresponding aniline derivative. b) All compounds are oil and purified by column chromatography.

δ : 3.13 (1H, q, J = 14 and 7), 3.22 (1H, q, J = 14 and 7), 4.43 (1H, t, J = 7), 5.95 (2H, s), 6.7 (3H, m) 10.6 (1H, b.s).

Ethyl 2-Chloro-3-(3,4-diethoxyphenyl)propionate

Ethyl 2-acetyl-2-chloro-3-(3,4-diethoxyphenyl)propionate (14.0 g). Ba(OH)₂ (3.5 g). EtOH (150 ml) の混合物を室温2° + 1 hr 沈澱させ E後水に注、2常法処理。12.0 g (97.6%) の油状物を得。IR λ_{max}^{neat} cm⁻¹ : 1740. NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J = 7), 1.38 (6H, t, J = 7), 3.00 (1H, q, J = 14 and 7), 3.30 (1H, q, J = 14 and 7), 4.02 (4H, q, J = 7), 4.14 (2H,

表. 6-5 3-Aryl-2-chloropropionic Acids (I)

	R ⁴	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent	Formula ^{b)}
2,3,4-(CH ₃ O) ₃	H	63.7	oil	--	C ₁₂ H ₁₅ ClO ₅
2,4,5-(C ₂ H ₅ O) ₃	H	69.6	98-99	AcOEt-hexane	C ₁₅ H ₂₁ ClO ₅
2,4,5-(C ₃ H ₇ O) ₃	Et	70.9	oil	--	C ₂₀ H ₃₁ ClO ₅
3,4,5-(CH ₃ O) ₃	Et	35.8	oil	--	C ₁₄ H ₁₉ ClO ₅
3,4,5-(C ₂ H ₅ O) ₃	Et	45.0	oil	--	C ₁₇ H ₂₅ ClO ₅
3,4-(CH ₃ O) ₂	Et	38.8	oil	--	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₄
3,4-(C ₃ H ₇ O) ₂	Et	64.5	oil	--	C ₁₇ H ₂₅ ClO ₄
3-CH ₃ O, 4-C ₂ H ₅ OCOO	Et	33.6	oil	--	C ₁₅ H ₁₉ ClO ₆
2,3-(C ₂ H ₅ O) ₂	Et	38.2	oil	--	C ₁₅ H ₂₁ ClO ₄
3,5-(C ₂ H ₅ O) ₂	H	55.4	oil	--	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₄

a) Overall yield based on the corresponding benzyl halide. b) Oily compounds were purified by column chromatography.

g, J=2), 4.33 (1H, t, J=2), 6.67 (3H, s).

同様に表. 6-5 に示す化合物を合成した。

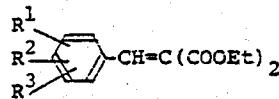
Method 6-E

代表的合成例を以下に示す。

Diethyl 2,4,5-Trimethoxybenzylidenemalonate

2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde (5.9 g), 2,2'-二酸ジエチル (4.8 g), ピペリジン (0.3 ml), 安息香酸 (0.3 g), トルエン (80 ml) の混合

表. 6-61 Benzylidene malonates



R^1, R^2, R^3	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}
2,4,6-(CH ₃ O) ₃	77.4	118-119	Et	C ₁₇ H ₂₂ O ₇
3-CH ₃ O, 4-HO	95.2	108-109	Et	C ₁₅ H ₁₈ O ₆
3-C ₂ H ₅ O, 4-HO	82.6	61-62	H	C ₁₆ H ₂₀ O ₆
2,4-(CH ₃ O) ₂	92.9	53-54	E-H	C ₁₆ H ₂₀ O ₆
2,4-(C ₂ H ₅ O) ₂	73.7	74-75	H	C ₁₈ H ₂₄ O ₆
2,3-(CH ₃ O) ₂	85.5	oil	--	C ₁₆ H ₂₀ O ₆
2-HO, 3-CH ₃ O	84.4	83-84	Et	C ₁₅ H ₁₈ O ₆
4-(CH ₃) ₂ N	87.6	108-109	EA-H	C ₁₆ H ₂₁ NO ₄

a) Yield based on the corresponding benzaldehyde. b) E=Et₂O, EA=AcOEt, Et=EtOH, H=hexane. c) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within $\pm 0.4\%$ of calculated values.

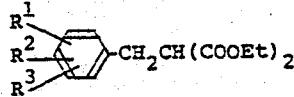
物を 4 hr 置流後減圧下に濃縮、8.9 g (87.3%) の結晶を得。AcOEt-1キリニドから再結晶。無色アリズム品。mp 99-100°C。IR
 ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 1705。NMR (CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7), 1.33 (3H, t, J=7), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.98 (2H, g, J=7), 4.01 (2H, g, J=7), 6.50 (1H, s), 7.02 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

分析値 : C, 60.73; H, 6.69

C₁₇H₂₂O₇ 212計算値 : C, 60.34; H, 6.55

表. 6-7

Benzylmalonates



R^1, R^2, R^3	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}
2,4,6-(CH ₃ O) ₃	82.4	68-69	E-H	C ₁₇ H ₂₄ O ₇ *
3-CH ₃ O, 4-HO	quant.	oil	--	C ₁₅ H ₂₀ O ₆ *
3-C ₂ H ₅ O, 4-HO	quant.	oil	--	C ₁₆ H ₂₂ O ₆ *
2,4-(CH ₃ O) ₂	quant.	oil	--	C ₁₆ H ₂₂ O ₆ *
2,4-(C ₂ H ₅ O) ₂	96.3	oil	--	C ₁₈ H ₂₆ O ₆ *
2,3-(CH ₃ O) ₂	96.1	oil	--	C ₁₆ H ₂₂ O ₆
4-(CH ₃) ₂ N	quant.	oil	--	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄ *

a) Yield based on the corresponding benzylmalonate. b), c) See the corresponding footnote in Table 6-6.* The crude oil was used for the subsequent chlorination without purification.

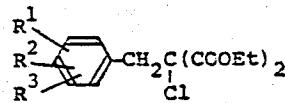
同様に12表. 6-6に示したベンジリデンヌロ酸ジエチルエステルを合成
(E.)

Diethyl 2,4,5-Tri methoxybenzylmalonate

Diethyl 2,4,5-trimethoxybenzylidenemalonate (8.5 g) を MeOH (100 ml) 中 10% Pd-C (50 % wet, 1.0 g) の存在下常温常圧で接触還元。触媒をろ別。3液は濃縮し 7.0 g (82.4%) の結晶を得。EtOH から再結晶。mp 56-57°C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹ : 1720。NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, t, J=7), 3.12 (2H, d, J=7), 3.75 (1H, t, J=7), 3.78 (6H, s), 3.85 (3H, s), 4.15

表. 6-8

2-Benzyl-2-chloromalonates



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3$	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent ^{b)}	Formula ^{c)}
$2,4,6-(\text{CH}_3\text{O})_3$	31.4	83-84	E-H	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClO}_7$
$3-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}, 4-\text{OCOCH}_3$	quant.	oil	--	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClO}_7$
$2,4-(\text{CH}_3\text{O})_2$	74.2	46-47	Et	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_7$
$2,4-(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$	quant.	oil	--	$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClO}_6^*$
$2,3-(\text{CH}_3\text{O})_2$	71.4	53-54	Et	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClO}_6$
$4-(\text{CH}_3)_2\text{N}$	84.4	oil	--	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$

a) Yield based on the corresponding benzylmalonate. b), c) See the corresponding footnote in Table 6-7.

(4H, g, $J=7$), 6.47 (1H, s), 6.68 (1H, s).

同様に2表6-7に示すベンジル2-クロロマロン酸ジエチルエステルを合成した。

Diethyl 2-chloro-2-(2,4,5-trimethoxybenzyl)malonate

Diethyl 2,4,5-trimethoxybenzylmalonate (6.5 g) の無水 THF (70 ml) 溶液に 60% 油性水素化ナトリウム (0.76 g) を加え室温で 15 min 以上まで放置後 *N*-chlorosuccinimide (2.5 g) を加える。反応液は 1 時間室温で 30 min まで放置後水に注ぎ常法処理、6.5 g (91.5%) の結晶を得。EtOH から再結晶。黒色アリゾム晶。mp 97-98 °C. IR ν_{max} cm⁻¹: 1740. NMR (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, t, $J=7$), 3.25 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86

(3H, s), 4.26 (4H, g, J=7), 6.45 (1H, s), 6.80
(1H, s)。

分析値 : C, 54.48; H, 6.02

C₁₉H₂₃ClO₇ とし計算値 : C, 54.48; H, 6.19

同様にして表6-8に示して 2-ベンジル-2-クロロエリニ酸ジエチル
エステルを合成した。

2-Jmino-5-(2,4,5-trimethoxybenzyl)thiazolidin-4-one

Diethyl 2-chloro-2-(2,4,5-trimethoxybenzyl)malonate (6.0g). 2N KOH (20 ml), MeOH (60 ml) の混合物を室温2°1 hr 加えさせた後水に注ぎ conc. HCl で酸性化し, AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理、残留するモノカルボン酸(モノエステル)およびジカルボン酸の油状物と AcOH (60 ml) に落とし 3 hr 遅流後、于オ尿素 (1.8 g) を加え 1 hr に 15 hr 遅流。減圧下に濃縮し sat. ag. NaHCO₃ (50 ml) を加え析出結晶 (4.0g, 85.1%) を得。MeOH から再結晶。無色アリズム晶。mp 207° - 208°C. IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3380, 1690, 1650. NMR (d₆-DMSO) δ : 2.63 (1H, g, J=14 and 10), 3.40 (1H, g, J=14 and 4), 3.66 (3H, s), 3.78 (6H, s), 4.49 (1H, g, J=10 and 4), 6.64 (1H, s), 6.78 (1H, s), 8.60 (1H, b.s), 8.82 (1H, b.s)。

分析値 : C, 52.57; H, 5.47; N, 9.33

C₁₃H₁₆N₂O₄S とし計算値 : C, 52.69; H, 5.44; N, 9.45

Diethyl 2-Chloro-3-(3-chloro-4-hydroxy-5-methoxybenzyl)malonate

Diethyl 4-hydroxy-3-methoxybenzylmalonate (24.7g) の無水THF (200 ml) 溶液に氷冷下 60% 過酸化水素化ナトリウム (6.66g) を加え

同温度で 30 min 加え後 N-chlorosuccinimide (22.2 g) を加え。反応液は室温で 1 hr 加え後水に注ぎ 6N HCl で酸性化し Et₂O で抽出。Et₂O 層は常法処理。残留油状物はシリカゲル (200 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。ニクロハキリニ-AcOEt (8:1, v/v) で溶出し、17.0 g (55.7%) の結晶を得。Et₂O-ハキリニから再結晶。無色アリズム晶。mp 86 - 87 °C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3450, 1735。NMR (CDCl₃) δ : 1.30 (6H, t, J=7), 3.46 (2H, s), 3.86 (3H, s), 4.27 (4H, q, J=7), 5.82 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=2), 6.80 (1H, d, J=2)。

分析値 : C, 49.15; H, 4.97

C₁₅H₁₈Cl₂O₆ と計算値 : C, 49.33; H, 4.97

本化合物はアルカリ加水分解後 Method 6-E で述べた方法に準拠し、287 (表. 6-2) に導いた。

5-(4-Hydroxy-3-methoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (291)

Ethyl 2-chloro-3-(4-ethoxycarbonyloxy-3-methoxyphenyl)propionate (7.8 g)、チオ尿素 (3.6 g)、2ルホラン (80 ml) の混合物を 110 °C で 10 hr 加え後 3N HCl (80 ml) を加えさらに 8 hr 遷流。反応液は水に注いで常法処理。291 (3.9 g, 65.0%) を得。AcOEt-ハキリニから再結晶。無色アリズム晶。mp 109 - 110 °C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3510, 3200, 3060, 1750, 1670。NMR (d₆-DMSO) δ : 2.90 (1H, q, J=14 and 9), 3.32 (1H, q, J=14 and 4), 3.73 (3H, s), 4.76 (1H, q, J=9 and 4), 6.5 - 6.8 (3H, m), 8.70 (1H, b.s), 11.7 (1H, b.s)。

分析値 : C, 52.19; H, 4.29; N, 5.31

C₁₁H₁₁NO₄S と計算値 : C, 52.16; H, 4.38; N, 5.53

5-(4-Acetoxy-3-chloro-5-methoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (288)

287 (1.7 g) のエタノール (20 ml) 溶液に Ac_2O (1.2 g) を加え、一夜放置後水に注ぐ²常法処理、288 (1.8 g, 92.3%) を得。MeOH から再結晶。無色アリズム晶。mp 155–156 °C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3160, 1760, 1745, 1620。NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.30 (3H, s), 3.03 (1H, q, J =14 and 9), 3.45 (1H, q, J =14 and 4), 3.80 (3H, s), 4.93 (1H, q, J =9 and 4), 7.0 (2H, s), 12.04 (1H, broad)。

分析値 : C, 47.25; H, 3.61; N, 4.13
 $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNO}_5$ と計算値 : C, 47.35; H, 3.67; N, 4.25

同様に 2291, 293, 295 をエタノールでアセチル化し、4.5% の 292, 294, 296 が 300°C で導かれる。

5-(3,4-Dihydroxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (295)

293 (2.0 g) のクロロホルム (20 ml) 溶液に BBr_3 (2 ml) を氷冷下に加え、5 °C で 30 min から室温で 1 hr かまざる。反応液は 2N HCl (30 ml) に注ぐ²常法処理、残留物は三日カゲル (40 g) を用いてカラムクロロトグラフーに行す。シクロヘキサン-AcOEt (1:1, v/v) で溶出し 295 (0.55 g, 25.5%) を得。Et₂O-ヘキサンから再結晶。無色アリズム晶。mp 165–166 °C。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3300, 1740, 1680。NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.85 (1H, q, J =14 and 9), 3.30 (1H, q, J =14 and 4), 4.77 (1H, q, J =9 and 4), 6.63 (3H, m), 8.73 (2H, broad), 11.7 (1H, broad)。

分析値 : C, 50.48; H, 3.97; N, 5.74
 $\text{C}_{10}\text{H}_{9}\text{NO}_4\text{S}$ と計算値 : C, 50.20; H, 3.79; N, 5.85

3-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2-hydroxypropionitrile (314)

2,6-Dimethoxyallylbenzene⁵¹⁾ (3.56 g) の MeOH (200 ml) 溶液に -70°C でオゾンを 2 hr 通じた後窒素ガスを通じ、つづいて NaHSO₃ (6.24 g) の水 (100 ml) 溶液を滴下。冷浴を除去。NaCN (3.0 g) を加え室温で 50 min 反応させた。反応液は水に注いで AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理。314 を油状物 (2.76 g, 67.0%) とし得。NMR (CDCl₃) δ: 3.36 (2H, d, J=7), 3.73 (1H, b.s), 3.91 (6H, s), 4.76 (1H, t, J=7), 6.73 (2H, m), 7.35 (1H, m)。

3-(2,6-Dimethoxyphenyl)-2-(p-toluenesulfonyloxy)propionitrile (317)

314 (2.07 g), p-toluenesulfonyl chloride (1.91 g), ピリジン (9 ml) の混合物を 5°C で 3 日放置後水に注いで常法処理。317 (2.07 g, 68.8%) とし得。シクロヘキサン-AcOEt から再結晶。無色アリズム晶、mp 126-127°C。IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 2150, 1375, 1120。NMR (CDCl₃) δ: 2.48 (3H, s), 3.37 (2H, d, J=8), 3.81 (6H, s), 5.37 (1H, t, J=8), 6.6 (2H, m), 7.3 (1H, m), 7.41 (2H, d, J=9), 7.81 (2H, d, J=9)。

分析値 : C, 59.73; H, 5.12; N, 3.91

C₁₈H₁₉NO₅S と計算値 : C, 59.82; H, 5.30; N, 3.88

5-(2,6-Dimethoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (312)

317 (8.64 g), チオ尿素 (2.28 g), 2-Xトキシエタール (100 ml) の混合物を 1 hr 還流後、conc. HCl (12 ml) を加え、さらに 5 hr 還流。反応液は水に注いで常法処理。残留結晶を 3 取。60% EtOH から再結晶。無色アリズム晶 (2.14 g, 33.4%) とし得。mp

152 - 153°C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3170, 3050, 1950,
1690. NMR (CDCl₃) δ : 3.40 (1H, q, J = 14 and 9),
3.63 (1H, q, J = 14 and 5), 3.89 (6H, s), 4.82 (1H,
q, J = 9 and 5), 6.6 (2H, m), 7.4 (1H, m), 9.30 (1H,
b.s.).

分析値 : C, 53.75; H, 4.90; N, 5.24
 $C_{12}H_{13}NO_4S$ と計算値 : C, 53.92; H, 4.76; N, 5.25

生物試験法

1. 幽門結紮法⁵³⁾

Sprague-Dawley系雌性ラット(7週令、体重190 - 240g)を24 hr 絶食し後実験に供した。但し水は自由に与えた。エーテル(輕)麻酔下にラット腹部正中線に沿って小切開を加え2開腹し幽門を結紮した。3 hr 後胃内に貯留した胃液を採取し3000 rpm² 10 min 遠心分離し上清液に7.12 mlの容量を測定後、一部をと、2酸度(acidity, $\mu\text{Eq}/\text{ml}$)を測定した。酸度測定は1/50 N NaOHで自動滴定装置を用い中和滴定により行なった。検体は5%アラビアゴム懸濁液と2幽門結紮時に十二指腸内に投与した(投与量: 50 mg/kg)。検体の抑制作用は対照無処置群(5%アラビアゴム液のみ投与)との有意差(Student t-test)ならびに%変化として求めた。

2. 水浸拘束ストレス潰瘍⁵²⁾

Sprague-Dawley系雌性ラット(7週令、体重190 - 240g)を24 hr 絶食し後実験に供した。但し水は自由に与えた。ラットをステンレス製拘束T-ジ内に入り、胸部剣状骨下まで23°Cに調節した水槽内に浸けた。5 hr 後エーテル麻酔下に胃を掏出し食道部をクリップ止め、十二指腸部より1%ホルマリニ液10 mlを胃内に注入し十二指腸部をクリップ止め、又のままで1%ホルマリニ液中に10 min 浸けた。大嚢側に切開し腺胃粘膜の

潰瘍性変化を 10 倍率の実体顕微鏡で観察し、各損傷の長径 (mm) を測り、全損傷の長さを和し潰瘍指数 (ulcer index) とした。検体は 5% アラビアゴム懸濁液と水浸 30 min 前に経口投与した (投与量: 50 mg/kg)。検体の作用は、対照無処置群 (5% アラビアゴム液のみ投与) との有意差 (Student t-test) および % 变化として求めた。

参考文献

- 1) R. L. Buchanan, V. Sprancmanis and R. A. Partyka, J. Med. Chem., 12, 1001(1969).
- 2) G. F. Holland and J. N. Pereira, J. Med. Chem., 10, 149 (1967).
- 3) A. Nohara, H. Kuriki, T. Saijo, H. Sugihara, M. Kanno and Y. Sanno, J. Med. Chem., 20, 141(1977).
- 4) T. Takemoto, T. Nakajima and R. Sakuma, J. Pharm. Soc. Japan, 84, 1233(1964); W. Theobald, O. Buch, H. A. Kunz, P. Krupp, E. G. Strenger and H. Heimann, Arzneim.-Forsch., 18, 311(1968); G. A. R. Johnston, D. R. Curtis, W. C. de Groat and A. W. Duggan, Biochem. Pharmacol., 17, 2488(1968).
- 5) C. A. Tamminga, A. Neophytides, T. N. Chase and L. A. Frohman, J. Clin. Endocrinol. Metab., 47, 1348(1978).
- 6) H. Shinozaki and S. Konishi, Neuropharmac., 13, 665(1974); T. J. Biscoe, P. M. Headley, M. R. Martin and C. A. Sterling, J. Neurol. Sci., 31, 51(1977).
- 7) R. H. Evans, A. A. Francis, K. Hunt, M. R. Martin and J. C. Watkins, J. Pharm. Pharmacol., 30, 364(1978).
- 8) J. G. Atkinson, Y. Girard, J. Rokach and C. S. Rooney, J. Med. Chem., 22, 99(1979).
- 9) Y. Kawamatsu, T. Saraie, E. Imamiya, K. Nishikawa and Y. Hamuro, Arzneim.-Forsch., 30, 454(1980); Y. Kawamatsu, H. Asakawa, T. Saraie, E. Imamiya, K. Nishikawa and Y. Hamuro, ibid., 30, 585(1980); Y. Kawamatsu, H. Asakawa, T. Saraie, K. Mizuno, E. Imamiya, K. Nishikawa and Y. Hamuro, ibid., 30, 751(1980).
- 10) T. Sohda, K. Mizuno, H. Tawada, Y. Sugiyama, T. Fujita and Y. Kawamatsu, Chem. Pharm. Bull., 30, 3563(1982).
- 11) H. Iwatsuka, S. Taketomi, T. Matsuo and Z. Suzuoki, Diabetologia, 10, 611(1974).
- 12) M. Fujino and O. Nishimura, Chem. Commun., 1976, 998.
- 13) F. C. Brown, Chem. Rev., 61, 463(1961); G. R. Newkome and A. Nayak, "Advances in Heterocyclic Chemistry" vol. 25, ed. by A. R. Katritzky and A. J. Boulton, Academic Press

- Inc., New York, 1979, pp 83-112; K. Raman and V. I. Sternberg, Chem. Rev., 81, 175(1981).
- 14) J. C. Crawhall and D. F. Elliott, J. Chem. Soc., 1952, 3094.
- 15) A. Hugget and D. A. Nixon, Lancet, 273, 368(1957).
- 16) M. J. Fletcher, Clin. Chim. Acta, 22, 393(1968).
- 17) E. Grenzer and H. Nahm, Arzneim.-Forsch., 23, 1353(1973).
- 18) R. Hess and W. L. Blencze, Experientia, 24, 418(1968).
- 19) J. L. Gifillan, V. Hunt and J. W. Huff, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136, 1274(1971).
- 20) T. Sohda, K. Mizuno, E. Imamiya, Y. Sugiyama, T. Fujita and Y. Kawamatsu, Chem. Pharm. Bull., 30, 3580(1982).
- 21) C. S. Rondestvedt, "Organic Reactions," vol. 11, ed. by A. C. Cope, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1960, pp 189-260; C. S. Rondestvedt, "Organic Reactions," vol. 24, ed. by W. G. Dauben, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1976, pp 225-259.
- 22) H. Koch and W. Haaf, Ann., 618, 251(1958).
- 23) T. Sohda, K. Mizuno and Y. Kawamatsu, "in preparation"
- 24) D. T. Witiak, T. Chun-Lun Ho and R. H. Hackney, J. Med. Chem., 11, 1086(1968).
- 25) E. R. Wagner, R. G. Dull, L. G. Mueller, B. J. Allen, A. A. Renzi, D. J. Rytter, J. W. Barnhart and C. Byers, J. Med. Chem., 20, 1007(1977).
- 26) E. E. Turner and M. M. Harris, Quart. Rev., 1, 299(1947); M. M. Harris, "Progress in Stereochemistry," vol. 2, ed. by W. Klyne and P. B. D. de la Mare, Butterworths Scientific Publications Ltd., London, 1958, pp 157-195.
- 27) M. K. Hargreaves and M. A. Khan, J. Chem. Soc. (Perkin II), 1973, 1204; J. C. Clark, G. H. Phillips and M. R. Steer, ibid., 1976, 475; S. Shibata, H. Matsushita, K. Kato, M. Noguchi, M. Saburi and S. Yoshioka, Bull. Chem. Soc. Jpn., 52, 2938(1979); S. Shibata, H. Matsushita, H. Kaneko, M. Noguchi, M. Saburi and S. Yoshioka, Heterocycles, 16, 1901(1981).
- 28) G. R. Sullivan, "Topics in Stereochemistry," vol. 10, ed. by E. L. Eliel and N. L. Allinger, John Wiley and Sons,

- Inc., New York, 1978, pp 287-329.
- 29) Derived from the corresponding ethyl ester (see ref. 9).
 - 30) Unpublished.
 - 31) T. Sohda, K. Meguro and Y. Kawamatsu, "in preparation"
 - 32) Unpublished.
 - 33) S. Danishefsky, T. Kitahara, C. F. Yan and J. Morris, J. Am. Chem. Soc., 101, 6996(1979).
 - 34) A. P. Krapcho and E. A. Dundulis, J. Org. Chem., 45, 3237 (1980).
 - 35) J. D. Roberts, A. K. Jeydel and R. Armstrong, J. Am. Chem. Soc., 71, 3248(1949).
 - 36) Unpublished.
 - 37) T. Sohda, K. Mizuno, E. Imamiya, H. Tawada, K. Meguro, Y. Kawamatsu and Y. Yamamoto, Chem. Pharm. Bull., 30, 3601 (1982).
 - 38) J. H. Kinoshita, S. Fukushi, P. Kador and L. O. Merola, Metabolism, 28, 462(1979).
 - 39) R. V. Heyning, Nature, 184, 194(1959); M. J. C. Grabbe and A. B. Halder, Clin. Biochem., 12, 281(1959); R. S. Clements and A. I. Winegrad, Biochem. Biophys. Res. Commun., 36, 1006(1969); C. N. Coder, J. G. Collins, T. S. Brannan and J. Sharma, J. Histochem. Cytochem., 25, 1(1977); M. A. Attwood and C. C. Doughty, Biochem. Biophys. Acta, 370, 358 (1974); R. S. Clements and A. I. Winegrad, Biochem. Biophys. Res. Commun., 47, 1473(1972); A. I. Winegrad, A. D. Morrison and R. S. Clements, Horm. Metals-Res., 4(suppl), 169(1972).
 - 40) J. H. Kinoshita, L. O. Merola and E. Dikmak, Exptl. Eye Res., 1, 405(1962); J. H. Kinoshita, Invest. Ophthalmol., 4, 786(1965); S. D. Varmz, S. S. Shocket and R. D. Richards, Invest. Ophthalmol., 18, 237(1979).
 - 41) D. Dvornik, "Annual Reports in Medicinal Chemistry," vol. 13, ed. by H. J. Hess, Academic Press Inc., New York, 1978, pp 159-166; C. R. Ramussen, B. E. Maryanoff and G. F. Tutwiller, "Annual Reports in Medicinal Chemistry," vol. 16, ed. by D. M. Bailey, Academic Press Inc., New York, 1981, pp 173-188.

- 42) R. Boot-Handford and H. Heath, Biochem. Pharmacol., 30, 3065(1981); K. H. Gabby, N. Spack, S. Loo, H. Hirsch and A. A. Ackil, Metabolism, 28(suppl. 1), 471(1979); Japan Patent, Kokai 56-92871(1981).
- 43) Japan Patent, Kokai 57-28074(1982); Japan Patent, Kokai 57-40478(1982).
- 44) M. J. Peterson, R. Sarges, C. E. Aldinger and D. P. MacDonald, Metabolism, 28, 456(1979).
- 45) H. Ono and K. Nomura, The Journal of the Japan Diabetic Society, 25, 360(1982).
- 46) Japan Patent, Kokai 55-28996(1980).
- 47) S. Hayman and J. H. Kinoshita, J. Biol. Chem., 240, 877 (1965).
- 48) J. H. Kinoshita, S. Fukushi, P. Kador and L. O Merola, Meatbolism, 28, 462(1979).
- 49) H. Obazawa, L. O. Merola and J. H. Kinoshita, Invest. Ophthalmol., 13, 204(1974).
- 50) T. Sohda, K. Mizuno, T. Hirata, Y. Maki and Y. Kawamatsu, Chem. Pharm. Bull., " accepted "
- 51) K. H. Boltze and H. D. Dell, Ann., 709, 63(1967).
- 52) K. Takagi and S. Okabe, Jpn. J. Pharmacol., 18, 9(1968).
- 53) H. Shay, S. A. Komorov, S. S. Fels, D. Meranze, H. Grunsstein and H. Siplet, Gasteroenterology, 5, 43(1945).
- 54) W. H. Burton, W. L. Budde and C. C. Cheng, J. Med. Chem., 13, 1009(1970).
- 55) G. Rossels, M. Peiren, J. Matteazzi, G. Wouters and M. Prost, Bull. Soc. Chim. Belg., 84, 263(1975).
- 56) J. D. Roberts, A. K. Jeydel and R. Armstrong, J. Am. Chem. Soc., 71, 3248(1949).
- 57) R. Stierlin, Chem. Ber., 22, 376(1889).
- 58) A. T. Arnold and R. C. Fuson, J. Am. Chem. Soc., 58, 1295 (1936).
- 59) C. D. Shacklet and H. A. Smith, J. Am. Chem. Soc., 75, 2654 (1953).
- 60) N. P. Hoi, M. Welsch, G. Dechamps, H. Bihan, F. Binon and N. D. Young, J. Org. Chem., 18, 121(1953).

- 61) E. Proft and U. Streinke, Arch. Pharm., 297, 282(1964).
- 62) J. Weijlard, E. F. Swanezy and E. Tashjihan, J. Am. Chem. Soc., 71, 1889(1949).