

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/27755">https://hdl.handle.net/11094/27755</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

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

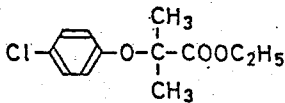
# 目 次

第1章	緒論	1
第2章	5-[4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (AL-321) ならびに関連に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 関連に化合物の構造-活性相関	9
第3章	5-[4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) ならびに関連に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-ジオン誘導体の合成	13
第2節	ADD-3878 関連に化合物の構造-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-r-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-r-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

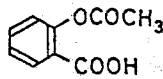
第3節 構造-活性相関	-----	76
第6章 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成と抗潰瘍作用	---	79
第1節 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成	-----	79
第2節 構造-活性相関	-----	82
第7章 結語	-----	87
謝 辞	-----	89
実 験 の 部	-----	90
第2章に関する実験	-----	90
第3章に関する実験	-----	105
第4章に関する実験	-----	129
第5章に関する実験	-----	142
第6章に関する実験	-----	156
参 考 文 献	-----	170

# 第1章 緒論

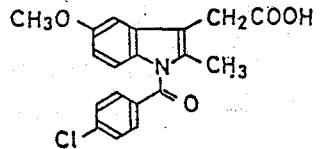
カルボニ酸誘導体の中には種々の生理活性を有する化合物が知られており、医薬品として実用化されている抗脂血剤(1, clofibrate)、抗炎症剤(2, aspirin; 3, indomethacin)等にも数多くその例を見ることが出来る(図. 1-1)。そして薬理作用発現にそのカルボキシル基が極めて重要な役割を果たしていることも多くの研究が示すところである。



1 (clofibrate)



2 (aspirin)



3 (indomethacin)

図. 1-1

最近に行なっているこのカルボキシル基と薬理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るようになってきた。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)、 $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA, 5) 様物質の研究におけるヒドロキシイソキサゾール環を有する muscimol (7)、1,2,4-オキサジアゾリジン-3,5-ジオン環を有する guisqualamine (9)、ヒドロキシペロン環を有する kojic amine (10) 等の報

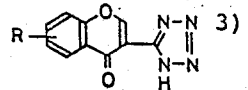
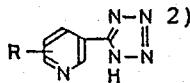
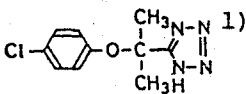


図. 1-2



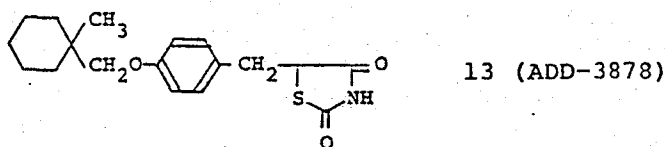
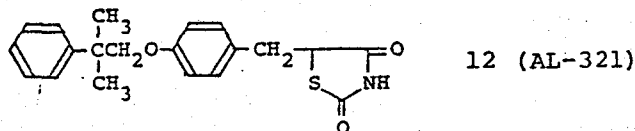
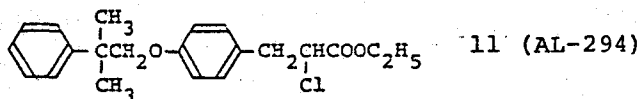


図. 1-4

第3章では12(AL-321)が有しているインスリン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  
 ザリジン-2,4-ジオン環5位の置換基の修飾を行ない、すぐには活性を有し、  
 しかも低毒性である 5-(4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl)thiazol-  
 idine-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  
 構造の決定をも行なう。ADD-3878の光学分割に際しては、光学活性  
 1-phenylethylamine を用いる diastereomer salt 法にオニ次不斉変換に認  
 めたのでその結果についても触れる。

手薬剤として開発するのに必要な代謝研究に供する目的で代謝物の合成も  
 行なう。代謝物の合成原料である 3- or 4-hydroxy-1-methylcyclo-  
 hexanecarboxylic 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)。

テアザリジン-2,4-ジオンがテトラゾール、ヒドロキシピロン、ヒドロキシ  
 イソキサゾール、オキサジアザリジン-3,5-ジオン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たしていることが十分考えられるので、つぎに他の薬理作用を期待して種々の化合物を合成した結果、ある種の 5-arylthiazolidine-2,4-dione 誘導体 [5-(3,4-dialkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 類] が糖尿病性白内障、神経障害に有用であり (第5章)、また 5-benzylthiazolidine-2,4-dione 誘導体が抗潰瘍作用を有していることを見出した (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 類に対応する アルキシ・ベンツアミド・ド・エリ one-pot で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途上に得られる構造-活性相関、新しい知見について以下に詳述する。



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<sup>10)</sup>

糖尿病はインスリ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、これが長期にわたると神経障害、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)

- インスリン依存型 (IDDM) ————— Type I
- インスリン非依存型 (NIDDM) ————— Type II
  1. 非肥満 NIDDM
  2. 肥満 NIDDM
- 他の型(次のよう疾患、条件に合併している)
  1. 膵疾患
  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ン耐性が重要な要因を占め、血中のインスリンは高濃度に存在するにもかかわらず組織でのインスリン作用不足が起こると言われている。このインスリン耐性を軽減するよう薬剤は Type II 糖尿病の有効な治療剤となり得ることが期待されるが、未だ開発されていない。

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) がインスリン耐性動物である遺伝性肥満型糖尿病マウス (yellow KK)<sup>11)</sup> を用いたスクリーニング系で多くの血糖および脂質低下作用を有していることを見出した。<sup>9)</sup> 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)。

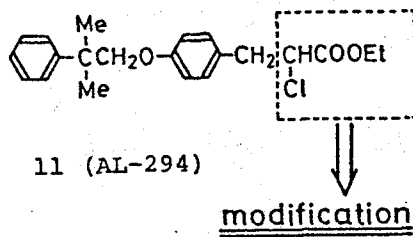
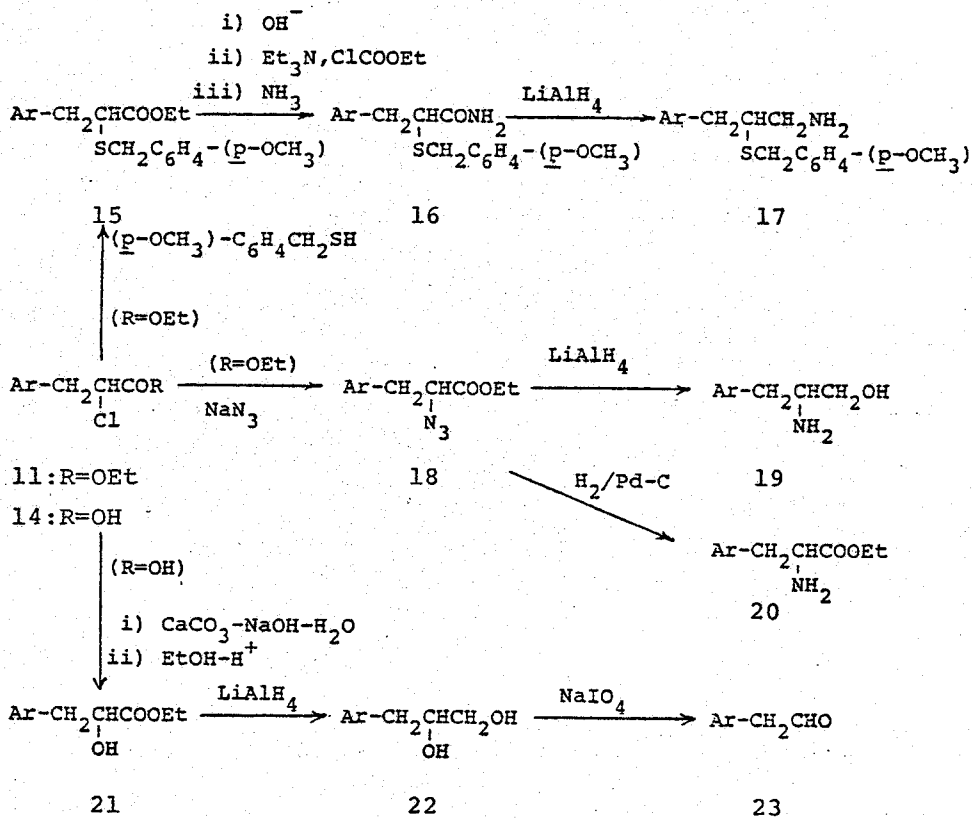


図. 2-1

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

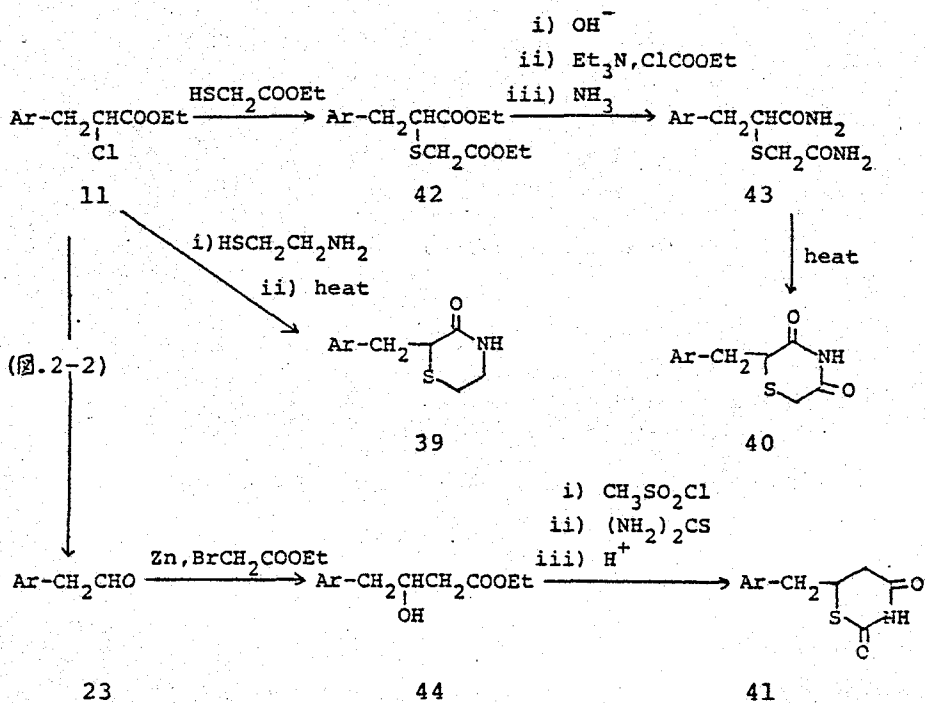
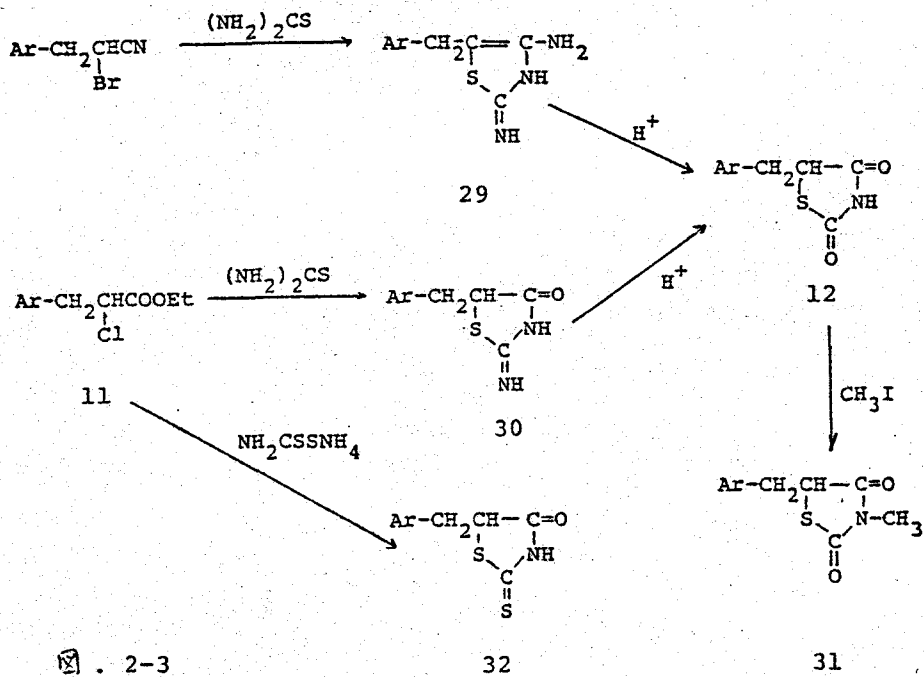
表. 2-2 に示した 4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl 置換誘導体 (12, 24~41) の合成は 11 (AL-294) あるいはその誘導体 14 の活性塩素原子の求核試薬による置換反応より出発した。すなわち、11 (AL-294) および 14 は図. 2-2 に示したルートにしたがい合成中間体 15~23 に導いた。2-チオール体 (24, 表. 2-2) は藤野らの方法<sup>12)</sup> にしたがい 15 と  $\text{Hg}(\text{OOCCH}_3)_2$  で処理して合成したが他の 2-チオ置換体は 11 (AL-294) もしくは 14 と対応するチオール誘導体との反応で得た (図. 2-2)。チアゾリンおよびチアツリジン誘導体 (12, 29~32; 表. 2-2) の合成ルート



Ar = 4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl

図. 2-2

は図. 2-3 に示す。<sup>13)</sup> 11 (AL-294) はチオ尿素 およびジチオカルバミ  
 ニ酸アニモニウムとの反応でそれぞれ 30 および 32 を与え、4-アミノ-2-  
 イミノ-Δ<sup>4</sup>-チアゾリン (29) は 2-bromo-3-[4-(2-methyl-2-phenyl-  
 propoxy)phenyl]propionitrile に 30 の場合と同様にし、チオ尿素と反  
 応して得られた。29 および 30 の酸加水分解により得られたチアゾリジ  
 ニン-2,4-ジオニ (12, AL-321) は通常のメチル化で N-メチル体 (31)  
 を与えた。チアゾリジン誘導体 (33) および (35) (表. 2-2) は 17



2-4

Ar = 4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl

を  $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$  で処理した後、その  $\text{HCHO}$  および  $\text{COCl}_2$  で環化して合成した。36 (表. 2-2) の合成は *Crawhall* らの方法<sup>14)</sup> 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)。チアゾリジン-2,4-ジオン (37, 表. 2-2) はチキエステル (21) およびアミノエステル (20) を出発物質として合成した (実験の部参照)。

チアジン誘導体 (39~41; 表. 2-2) の合成は 図. 2-4 に示した。

## 第2節 AL-321 関連化合物の構造-活性相関

*Blood Glucose* (以下 BG) および *Plasma Triglyceride* (以下 TG) 低下作用は遺伝性肥満型糖尿病マウス (KKAY)<sup>11)</sup> を用いて調べた。検体は 0.1% の濃度で 4 日間経口投与し、採血後 BG 濃度は *glucose oxidase* 法<sup>15)</sup>、TG 濃度は *Fletcher* 法<sup>16)</sup> 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を % 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。

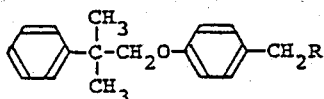
11 (AL-294) の塩素原子を水酸基、メトキシ基、アミノ基等が置換した化合物については活性が失われることがすでに報告された<sup>9)</sup>。塩素原子をチオール誘導体で置換した化合物、24~28 のうちでは 2-チオール体 (24) に 11 (AL-294) とほぼ同等の BG 低下作用を認められた。一方、11 の 2-クロロ酢酸部分で硫黄原子を含んだ 5 員環を形成させた化合物、12, 29~36, 39~41 では 5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]-thiazolidine-2,4-dione (12, AL-321) に強い BG および TG 低下作用が認められた。しかし、12 (AL-321) のチアゾリジン-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-イミノ体 (30)、2-チオキソ体 (32) の活性は 12 より弱く、12 の *N*-メチル体 (31) では活性が完全に消失した。他のチアゾリジン化合物 33, 34,

35 および 36 にも強い活性は認められない。以上の結果からチアゾリジン-2,4-ジオン環の弱い酸性度が活性発現にほんらかの寄与をしているものと思われよう。30 および 32 に見られる弱い活性はそれ以外。30 の主体内での1,2への加水分解およびロ-ダニ環の弱い酸性度によるものと考えれば一応の説明はつくが、1,2のoxa アテロ-グ(37)、aza アテロ-グ(38) および homo アテロ-グ(40, 41) はいずれも弱い酸性度を有しているにもかかわらず、ほとんど不活性であり活性発現にはほんらかの他の要因が必要なのかもしれない。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中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,<sup>17)</sup> nafenopin,<sup>18)</sup> halofenate<sup>19)</sup>等)が見られる。一方、テトラゾールニコチ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的に等価であるとする研究は多い。<sup>1-3)</sup> 著者はチアゾリジン-2,4-ジオン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。

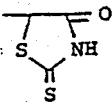




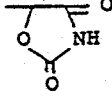
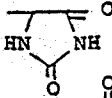
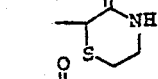
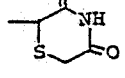
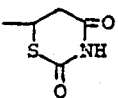
表. 2-2

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



No.	R	Activity <sup>a)</sup>	
		Hypoglycemic Activity	Plasma Triglyceride Lowering Activity
11	-CHCOOEt   Cl (AL-294)	2	4
24	-CHCOOEt   SH	2	0
25	-CHCOOH   SCH <sub>3</sub>	1	0
26	-CHCOOEt   SCOCH <sub>3</sub>	1	0
27	-CHCOOH   SCH <sub>2</sub> CH(NH <sub>2</sub> )COOH	1	0
28	-CHCOOEt   SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	1	0
29		0	0
30		2	1
12	(AL-321)	3	3
31		0	0

表. 2-2 (continued)

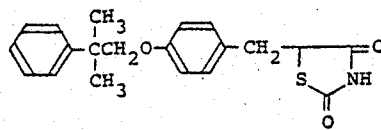
32		2	0
33		1	0
34		0	0
35		1	1
36		0	0
37		1	1
38		0	0
39		0	0
40		0	0
41		0	1

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-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<sup>20)</sup>

第2章で 5-[4-(2-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<sup>1)</sup>) を用いたスクリーニング系で血糖 (Blood Glucose) および Plasma Triglyceride 低下作用を示し、この活性にはチアゾリジン-2,4-ジオン・グループが重要な役割を果たしていることが明らかになった。著者は薬劑として有用な化合物の探索を目的として、さらにチアゾリジン-2,4-ジオン環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。



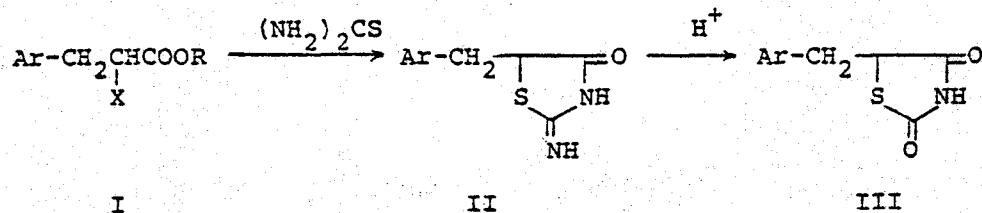
12 (AL-321)

図. 3-1

### 第1節 5-置換チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体の合成

表. 3-1 ~ 表. 3-7 にあげた大部分の 5-置換チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体 (III) は図. 3-2 に示した一般ルートで合成した。<sup>9)</sup> 2-ハロゲン-3-フェニル(ピリジル)プロピオン酸誘導体 (I) はチオ尿素との反応で 2-イミノチアゾリジン-4-オン (II) を与え、II は単離後 (Method 3-A) あるいは単離することなく (Method 3-B) チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体 (III) に導いた。チアゾリジン-2,4-ジオン (III) の一部については

Methods 3-A and 3-B

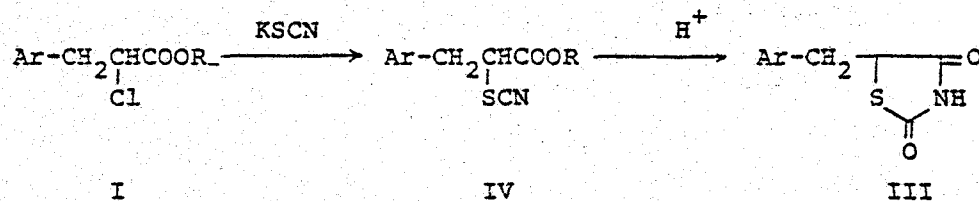


Ar = substituted phenyl, 2-alkoxy-5-pyridyl

X = Cl, Br

R = CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

Method 3-C



Method 3-D

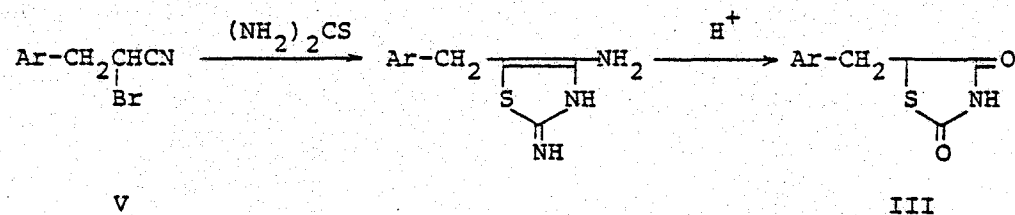
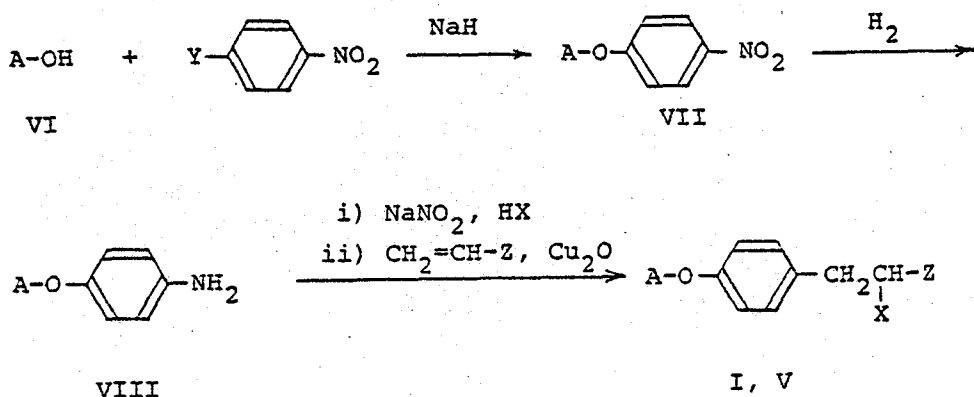


図. 3-2

3-フェニル-2-チオシアマ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-フェニルプロピオニトリル(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)。これらの合成法はいずれも残りの収率がチアツリジニン-2,4-ジオン(III)と与え実験操作も簡単であり、多数のフェニル合成を必要とするIIIの一般的合

成法として特に問題点は見られない。

原料の2-ハロゲン-3-フェニル(ペリジル)プロピオン酸誘導体(I)および2-ブロモ-3-フェニルプロピオニトリル誘導体(V)は図. 3-3に示しE合成法により得た。アルコール類(VI)とp-クロロ(フルオロ)ニトロベンゼンは水素化ナトリウムの存在下、縮合反応を行ないニトロ体(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, テニル, フリル, 又はチアツリル)エタール[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収率が縮合体(VII)を得た。ニトロ体(VII)は還元(2アミノ)体(VIII)としE後 Meerwein Aylation 反応に付し I, V (図. 3-3)に導いた。

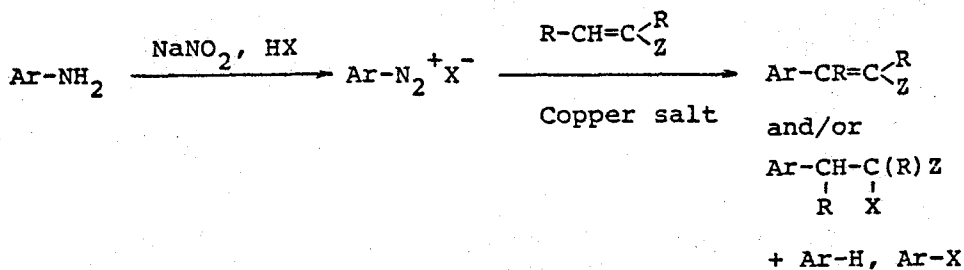


X=Cl, Br

Y=Cl, F

Z=COOR, CN

図. 3-3



Ar=aryl, X=halogen, R=H, alkyl etc., Z=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して one-pot で炭素数 2~3 個の炭素鎖を導入することが出来る (図. 3-4)<sup>21)</sup> が一般に目的化合物の収率は低い。特に VIII (図. 3-3) のようにベンゼン環上のパラ位またはオルト位に電子供与基が存在する場合、収率が低下し一般に  $\alpha$ -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  $\alpha$ -ハロゲンニトリル誘導体 (アクリロニトリルの Arylation) の収率は 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) を工業的実用可能な収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銅 (Cu<sub>2</sub>O) を用いることによ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) は対応するニトロ体 (144) より 70% の収率で得られた (図. 3-5)。実験条件の細部の実験の部に詳述するが Meerwein Arylation 反応では常に副生し低収率の原因の一つとなる Sandmeyer 反応生成物 (145) および脱アミノ体 (146) は本条件下においても生成するが、いずれも約 5% 程度の低収率であり 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銅を用いた (第 3 章 ~ 第 6 章)。Meerwein Arylation 反応に用いらるる触媒として塩化銅 (Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) が一般的であるが、本系統化合物の合成においては触媒能力をほとんど示さない。Meerwein Arylation 反応の

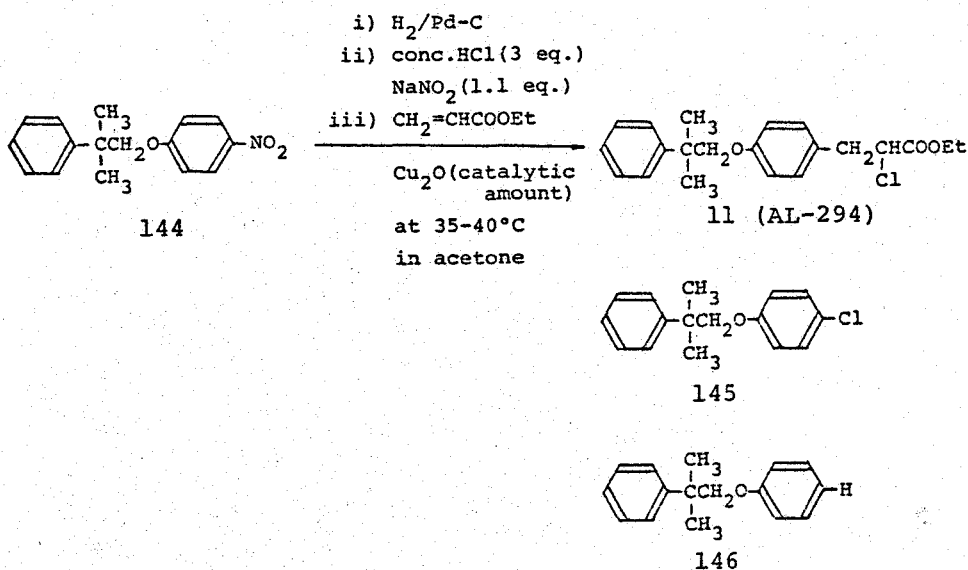
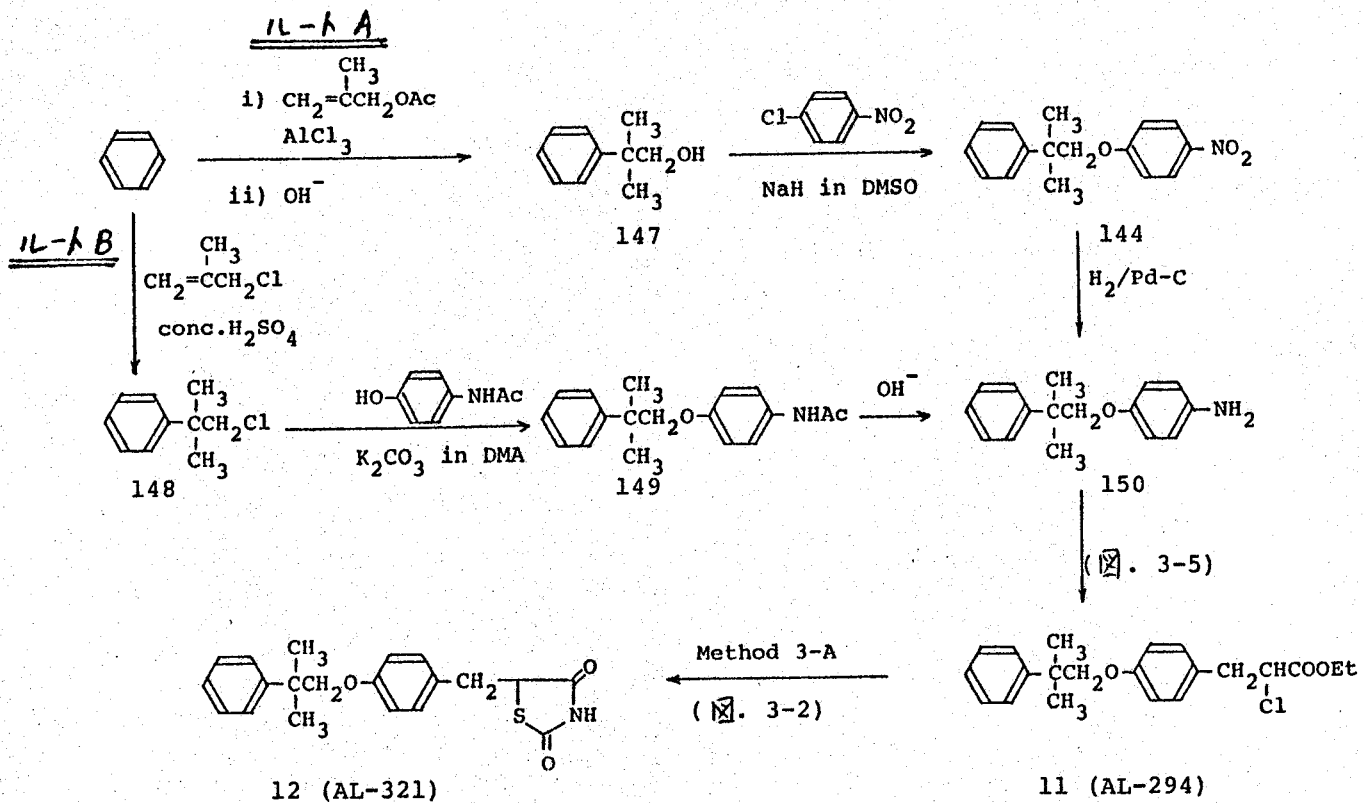


図. 3-5

触媒として酸化オ-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われ今後さらに検討を要す。

以上、一般的合成法について述べたが、あつた活性を示した大量合成を必要とした化合物についてはさらに検討を加えた。

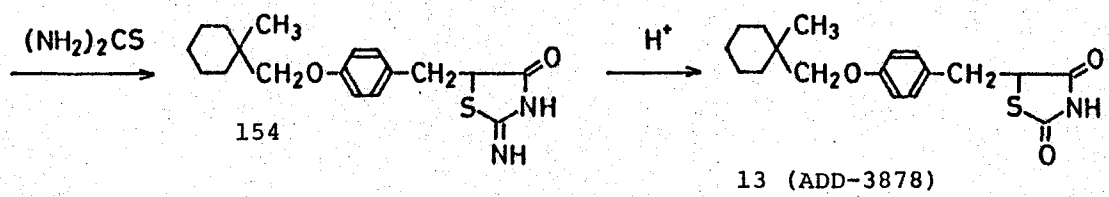
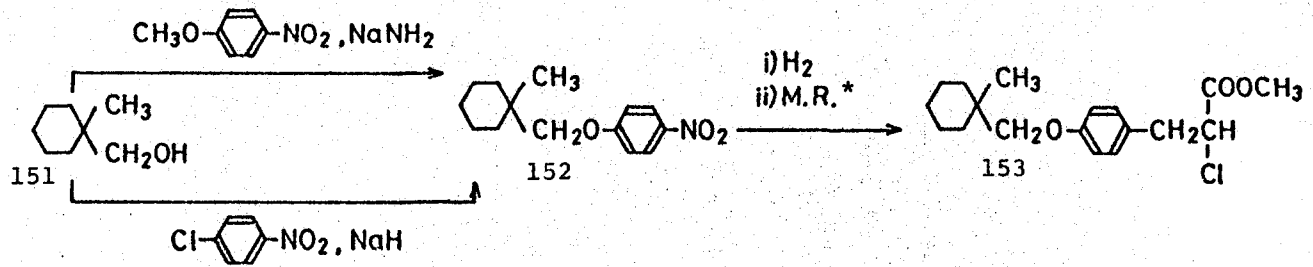
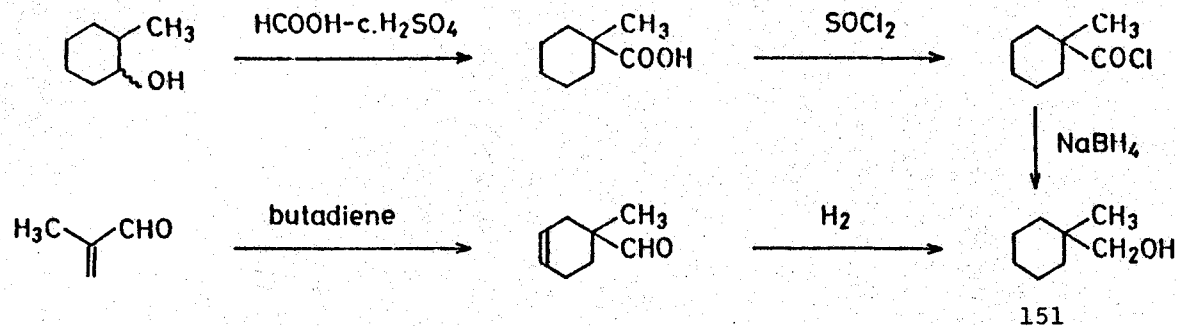
まず、AL-294 (11) (図. 3-6) から導いた AL-321 (12) (図. 3-6) についての検討例を図. 3-6 に示す。ルート A による合成は neophyl alcohol (147) の収率が低い (約 50%) ことおよび水素化ナトリウム、p-7クロロニトロベンゼンの大量使用が安全面から問題とほるのでルート B について考慮した。Neophyl chloride (148) の塩素原子の反応性は立体障害のため非常に低い、が N,N-ジメチルアセトアミド (DMA) 中還元という高温条件を設定しアセトアミド体 (149) を好収率で得ることに成功した。アミド体 (150) は前述の酸化オ-銅 ( $Cu_2O$ ) を触媒として用い Meerwein Arylation 反応に付し 11 (AL-294) とした。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



わりにアクリル酸を用いて *Heerwein Arylation* 反応を行ない 11 に対応するカルボニ酸を得。結晶性のアモニウム塩として精製した後 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を避ける利点を有している。

つぎに精査化合物として選択した(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-methylcyclohexylmethanol<sup>22)</sup> (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がすぐれている。マタクロレインとアタジエンの *Diels-Alder* 反応から出発する合成はアルデヒドの還元が高圧を必要とし、また 151 の純度が比較的低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て 151 と交換反応を行なうルートについて検討し 152 が残りの収率(約 60%) で得られることを確認した。153 は油状物であるため精製することなく尿素と反応して結晶性の 2-イミド体(154)を単離し(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に製法が選ばれるものと思われる。

図. 3-8 には最も強い血糖および脂質(トリグリセリド)低下作用を示し、13 (ADD-3878) とともに精査化合物の一つとして選択された 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*-720 ニトロベンゼンと縮合体(156)を与えず脱水反応により 2-メチル-6-ビニルピリジンに変化する。そこで *p*-720 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)  $\text{NaNO}_2, \text{c.HCl}$  ii)  $\text{CH}_2=\text{CHCOOMe}, \text{Cu}_2\text{O}$



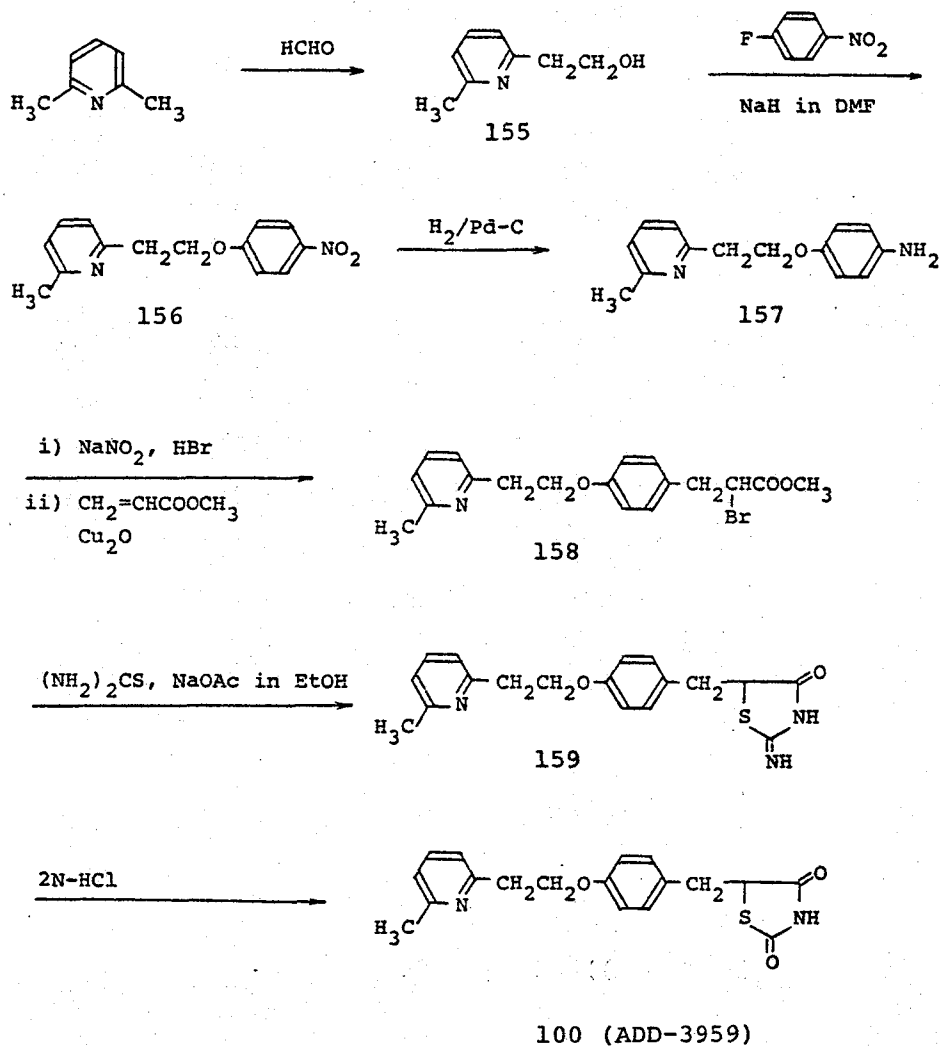


図 3-8

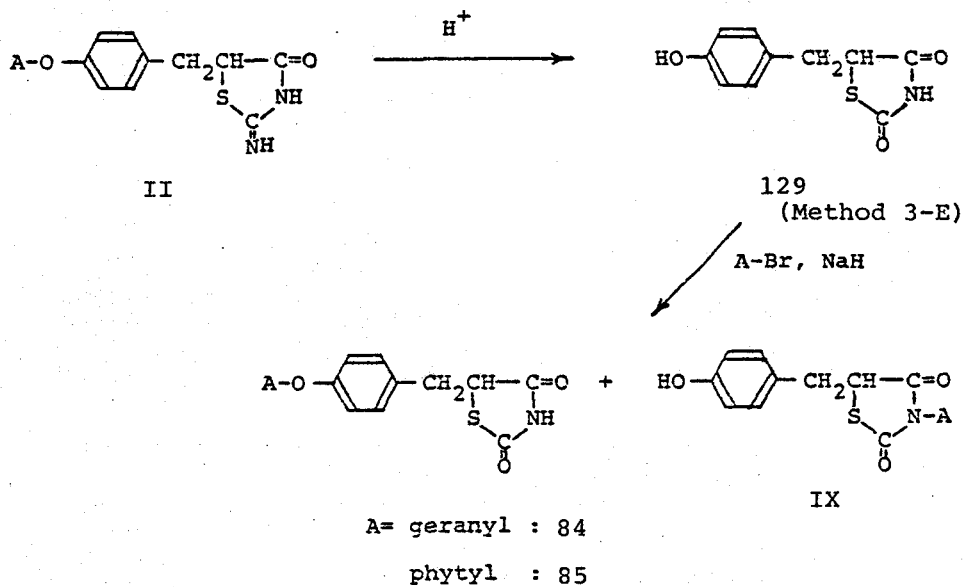
ミド (DMF) 中、氷冷下 155 と反応して好収率 (90%) の 2-ニトロ体 (156) を得た。以下常法どおりニトロ体 (156) は接触還元でアミノ体 (157) に導き酸化チタンを触媒とする Meerwein Arylation 反応でプロピルエステル (158) とし、これを精製することなく結晶性の 2-イミド体 (159) とした。

(Method 3-A, 図. 3-2)。12 (AL-321, 図. 3-6), 13 (ADD-3878, 図. 3-7) をはじめ本系統に化合物合成における Meerwein Arylation の反応では、ほとんど塩酸を用いてきた。しかし 100 (ADD-3959) の合成に際してはクロルエステル (I, X=Cl, 図. 3-2) を經由すると収率が低かった (156→159 : 13%)。この低収率の原因は高温で反応 (エチレングリコールモノキテルエーテル中還流) をせるため生成した 2-イミノ体 (159) の分解が起こったことが原因と判った。12 (AL-321) (図. 3-6), 13 (ADD-3878) (図. 3-7) の場合には何ら問題はなかったにもかかわらず、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、エタール中還流下に速やかに進行し 2-イミノテアゾリジン-4-オン (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 を得ることが可能と判った。

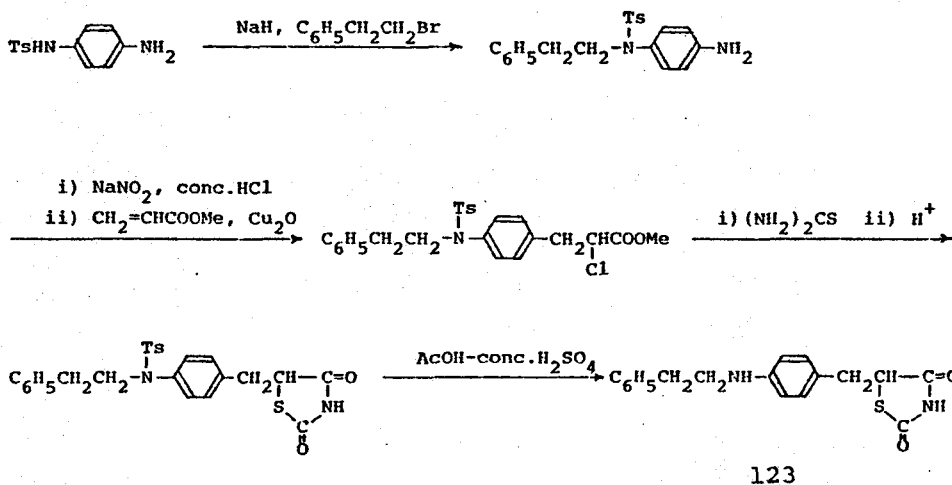
ベンジル基の置換基として 4-ゲラニルオキシ (geranyloxy) あるいは 4-フィチルオキシ (phytyloxy) 基を有する 2-イミノテアゾリジン-4-オン (II) (図. 3-9) の酸加水分解はエーテル結合の開裂を伴い 129 (表. 3-6) を与えたので 84 および 85 (表. 3-3) は 129 の O-アルキル化 (Method 3-E) で合成した (図. 3-9)。この場合 N-アルキル体 (IX) が副生するがパラムクロトグラフィーで分離した。5-(4-phenethylaminobenzyl)-thiazolidine-2,4-dione (123) (表. 3-5) は図. 3-10 に示すようにアミ基をトシル基で保護して合成を進め、テアゾリジン-2,4-ジオン環形成後最終段階でトシル基を酸で脱離して得た。酸による N-トシル基の脱離はかなりの強い条件を必要とするがテアゾリジン-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して合成したものであり、実験の部に詳述する。

Method 3-E

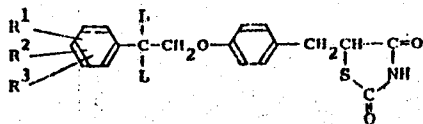


3-9



3-10

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



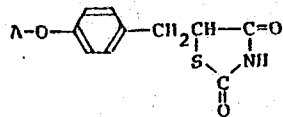
No.	L	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Method <sup>a)</sup> (3- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Hypoglycemic Activity <sup>e)</sup>	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity <sup>e)</sup>
12	CH <sub>3</sub> (AL-321)	H	H	H	3-A B C D	88.7 80.8 72.5 70.4	110-111	Et-W	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	3	3
45	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	H	B	86.3	110-111	E-II	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> S	2	2
46	CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> O	H	H	B	77.8	116-117	E-II	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	3	2
47	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> O	H	H	B	81.4	68-69	E-II	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	3	2
48	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> O	H	H	B	58.1	107-108	E-II	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	1	2
49	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	B	63.7	104-105	E-II	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S	3	1
50	CH <sub>3</sub>	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	H	B	81.7	92-93	E-II	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> S	3	3
51	CH <sub>3</sub>	4-OH	H	H	B	67.2	157-158	E	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	1	3
52	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> O	H	B	69.4	106-107	E-II	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> S	1*	1*
53	H	H	H	H	B	69.2	93-94	B-L	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	3	4
54	H	4-CH <sub>3</sub>	H	H	B	77.8	130-131	EA-II	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S	3	2
55	H	2-CH <sub>3</sub> O	H	H	B	59.3	72-73	A-II	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	3	4
56	H	4-CH <sub>3</sub> O	H	H	B	71.0	104-105	EA-II	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	3	3
57	H	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	B	78.5	87-88	E-II	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	3	2


58	II	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	II	II	B	79.5	102-103	EA-H	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	3	4
59	II	4-Cl	II	II	B	87.7	148-149	EA	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>3</sub> S	3	3
60	II	2-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub>	II	B	78.9	92-93	EA-H	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	3	1
61	II	3-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> O	II	R	70.0	110-111	EA-H	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub> S	3	4
62	II	3-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> O	5-CH <sub>3</sub> O	B	43.8	109-110	EA-H	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> S	3	2
63	II	3,4-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> O-	II		B	73.1	132-133	EA-H	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> 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-arylpropionitrile (V) (Method 3-D). c) A=acetone, B=C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, C=CHCl<sub>3</sub>, Cy=cyclohexane, Et=EtOH, H=hexane, IPE=isopropyl ether, L=ligroin, M=MeOH, PE=petroleum ether, Pr=propanol, W=H<sub>2</sub>O. 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

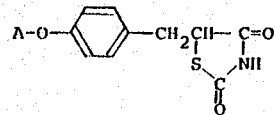


No.	A	Method <sup>a)</sup> (3- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Hypoglycemic Activity <sup>e)</sup>	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity <sup>e)</sup>
64	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	3-B	23.4	118-119	B-H	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO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

73	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	B	44.6	89-90	EA-H	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub> S	2	1
74	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	B	64.7	135-136	B-Cy	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub> S	2	2
75	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -	B	33.0	85-86	B-H	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> ClNO <sub>3</sub> S	3	2
76	3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	B	44.0	176-177	C	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S	1	1

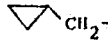

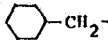
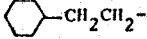
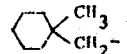
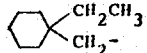
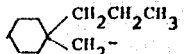
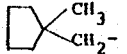
a)-e) See the corresponding footnotes in Table 3-1. f) Purified by column chromatography.

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



No.	A	Method <sup>a)</sup> (3- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Hypoglycemic Activity <sup>e)</sup>	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity <sup>e)</sup>
77	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -	3-B	53.3	55-56	EA-H	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	1	1
78	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> -	B	64.0	91-92	EA-H	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	1	1
79	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CCH <sub>2</sub> -	B	62.0	101-102	E-H	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	2	3
		C	73.5					
80	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	76.9	128-129	IPE	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	3	1
81	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	66.7	103-104	E-H	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> S	2	2
82	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	72.6	102-103	Cy	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S	3	2
83	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	65.2	101-102	Cy	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> S	2	2

表. 3-3 (continued)

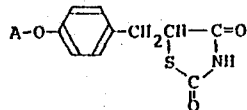
84	geranyl-	E	50.0 <sup>f)</sup>	55-56	Cy-H	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S	1	0
85	phytyl-	E	40.9 <sup>f)</sup>	31-33	H	C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>3</sub> S	0	1
86	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	73.6	99-100	Cy	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	2	0
87	geranyl-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	78.4	oil <sup>g)</sup>	---	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>3</sub> S	1	0
88	 CH <sub>2</sub> -	B	55.4	86-87	E-H	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S	3	1
89		A	89.0	140-141	Et-W	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> S	1*	1*
		D	77.5					
90	 CH <sub>2</sub> -	A	87.3	120-121	Pr	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	2	3
91	 CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	67.1	82-83	Cy	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> S	2	2
13	 CH <sub>2</sub> - (ADD-3878)	A	88.3	130-131	Et	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> S	3	2
		B	57.3					
		C	70.3					
		D	80.0					
92	 CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	A	78.5	88-89	H	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S	2	1
93	 CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	A	90.4	oil <sup>g)</sup>	---	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> S	3	2
94	 CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	A	89.2	137-138	B-L	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub> S	3	2
95	isobornyl-	A	68.5	153-154	Et-W	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S	2	2
96	bornyl-	A	71.3	144-145	L	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub> S	2	1
97	<u>i</u> -menthyl	A	87.4	87-88	H	C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub> S	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.



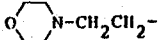
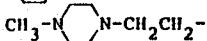
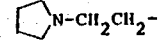
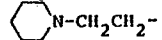
表. 3-4

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



No.	A	Method <sup>a)</sup> (3- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Hypoglycemic Activity <sup>e)</sup>	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity <sup>e)</sup>
98		3-B	55.6	183-184	C-M	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	3	3
99		B	38.4	209-210	DMF-W	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	3	2
100		B	42.7	103-104	EA-H	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S·1/2H <sub>2</sub> O	3	4
101		B	51.6	175-176	C-M	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	3*	2*
102		B	77.8	176-177	C-M	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	3	2
103		B	54.3	73-74	E-II	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	3	2
104		B	28.5	63-64	E-II	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	2	2
105		B	45.0	193-194	Et	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S <sub>2</sub>	3	3
106			33.3 <sup>f)</sup>	163-164	E-A	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S·HCl	1	1
107	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHNH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	42.9	229-231	M-E	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S·HCl	1	1
108	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CNH-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	52.9	260-261	Et	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S·HCl	1	1
109	(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	64.3	151-152	A-E	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S·HCl	2	1
110	(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	61.5	124-125	E	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	2	1
111	(isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	B	65.2	134-135	Et	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	1*	2*

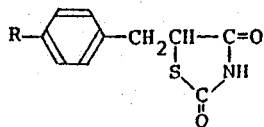
表. 3-4 (continued)

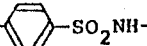
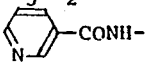
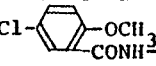

112		A	92.7	188-189	DMF-W	$C_{16}H_{20}N_2O_4S$	3*	2*
113		B	31.3	215-217	Et-W	$C_{17}H_{23}N_3O_3S \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$	1	1
114		B	16.2	232-234	M	$C_{16}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$	3	3
115		B	80.3	244-245	M	$C_{17}H_{22}N_2O_3S \cdot HCl$	3	4

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

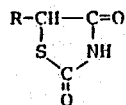
## Physical and Biological Properties of Thiazolidine-2,4-dione Derivatives

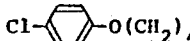
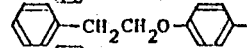
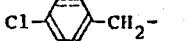
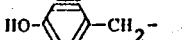
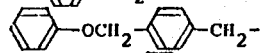
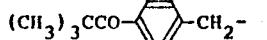
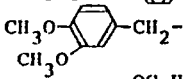
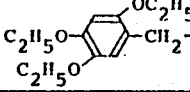


No.	R	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>b)</sup>	Formula <sup>c)</sup>	Hypoglycemic Activity <sup>d)</sup>	Plasma Trigly- ceride-lower- ing Activity <sup>d)</sup>
116	H <sub>2</sub> N-	88.6 <sup>e)</sup>	162-163	M	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	2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

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



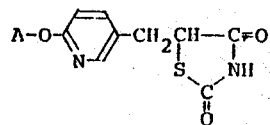
No.	R	Method <sup>a)</sup> (3- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Hypoglycemic Activity <sup>e)</sup>	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity <sup>e)</sup>
126	 -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		66.7 <sup>f)</sup>	79-80	EA-H	C <sub>13</sub> H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

表 3-7

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



No.	A	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp. (°C)	Recrystn. Solvent <sup>b)</sup>	Formula <sup>c)</sup>	Hypoglycemic Activity <sup>d)</sup>	Plasma Trigly- ceride-Lower- ing Activity <sup>d)</sup>
134		45.1	147-140	Et	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S· HCl	1*	1*
135		25.7	124-125	Et	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	1*	1*
136		47.3	141-142	Et	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S· HCl	3	2
137		42.2	86-87	E-PE	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	2	1
138		59.8	100-101	EA-H	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	1	1
139		29.6	161-162	Et	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	1*	1*
140		41.0	202-203	C-M	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	1	1
141		36.8	75-77	EA-L	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	3	4
142		54.5	165-166	M	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	3	2
143		4.4	167-168	Et	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 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たので12の7エネチルグループの修飾から着手した。表3-1では7エネチルグループ側鎖へのメチル基 (表3-1のL部分) およびベンゼン環への置換基 (表3-1のR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>) 導入の効果の検討を行った。45~63には一般に12と同程度の活性が認められ、これら置換基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) を見出す端緒となり、2-chloro-3-(4-substituted phenyl)propionic acid 誘導体の抗脂血作用の研究においては4-7エネチルグループのジメチル部分 (表3-1のL部分に相当する) は活性にかなりの影響を及ぼすという知見を得た<sup>9)</sup> 表3-1の結果はこれに反するものであった。

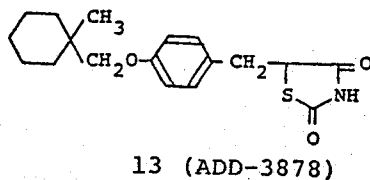
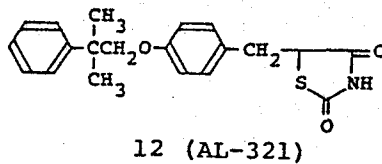
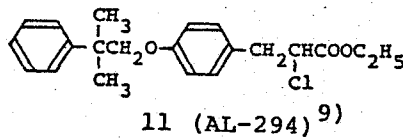


図 3-11

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 2 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になる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 よりかなり強い活性を示したが、これらの化合物は長期投与で必ずや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は分子構造中に存在する 2 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 2 つのベンゼン環のうち 1 つを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) のフェニルグループを種々のアルキル基におきかえた化合物 (77 ~ 97) (表.3-3) について検討した。これら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 B4 低下作用を示し特にこれらの化合物には毒性の低下が顕著であった。

次にフェニル基の置換基としてフェニル基, アルキル基より、より脂溶性の低いピリジニ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置換した化合物 (98 ~ 115) (表.3-4) について検討した。

これらの化合物のうちではピリジン環を有する化合物 98, 99, 100, 101 および環状アミノ誘導体 112, 114, 115 に強い活性が見られた。98, 101, 102 が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ゾリジン環 5 位置置換基、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 アテログである 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のうちには強い活性は認められなかった。化合物 (123) の活性が 53 (表.3-1) に比較してはる

か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さらに表. 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)が弱い活性を示していることから確かめられる[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)は強い活性を有している53(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ゾリジン環にフェニル基を直接と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ループの4位に有する疎水性グループをポリアキシグループで代用できるが検討するのために合成したが、全く不活性であり、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無いことが判った。

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をピリジン環で置き換えたものであるが、これらのうちでは化合物(141)および(143)に強い活性が認められるが一般に対応するベンゼン誘導体より弱く合成面での難点を合わせ(実験の部参照)、ピリジンメチル誘導体(表. 3-7)からはすぐれたものを見出すことはできなかった。

以上、表. 3-1~表. 3-7にあげた化合物のKKA<sup>4</sup>マウス(yellow KK)<sup>11)</sup>に對する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となった。

i) 図. 3-12の右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について修飾を行な、たものであるが、これらがほとんど活性を示さなかったことより活性発現には5-(4-oxylbenzyl)thiazolidine-2, 4-dioneの部分構造(X)が必須であることが判る。



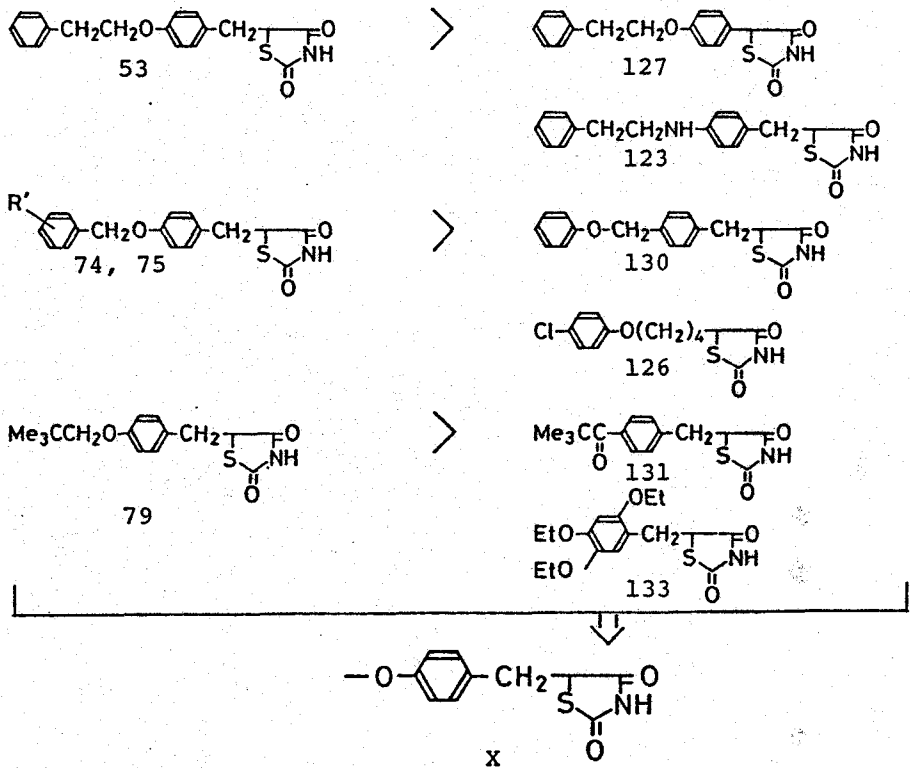


図 . 3-12

ii) 活性を有している 5-ベンジル(または 5-ペリジル)チアゾリジニ-2,4-ジオン誘導体は大きく図. 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) は一般にすべて活性を有しているが、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メチル基導入は活性に大きな影響を与えない。

• 化合物群 I-b

$n=2$  のフェニル基が望ましい。

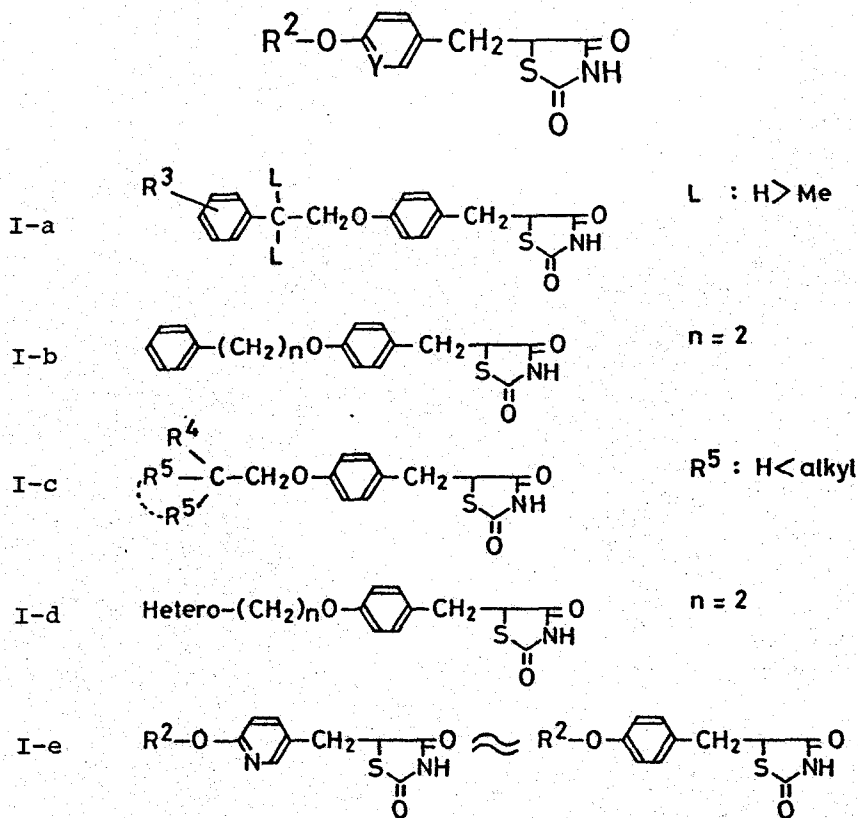


図 3-13

• 化合物群 I-c

炭素鎖は直鎖状 ( $R^5 = H$ ,  $R^4 = \text{アルキル}$ ) 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。本群の化合物は他群と比較し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。なかば 2 が好ましく、一連のアルキルアミノ誘導体 ( $\text{Hetero} = \text{アルキルアミノ}$ ) も強い活性を有している。

• 化合物群 I-e

5-(3-セリジルメチル)誘導体の対応する 5-ベンジル誘導体とほぼ同等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択した。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。

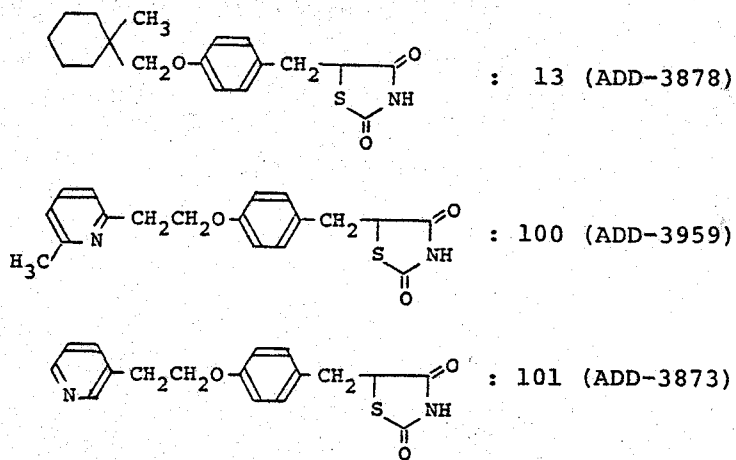


図. 3-14

### 第3節 ADD-3878の光学分割<sup>23)</sup>

薬剤の薬理活性発現にはその受容体での立体配位が極めて重要な役割を差していることは論をまたない。しかし脂質低下剤で光学異性体間の薬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<sup>9)</sup> 11 (AL-294, 図. 3-15) の他、160<sup>24)</sup>, 161<sup>25)</sup>, 162<sup>18)</sup> などを教える程しかない。11 (AL-294), 160 および 161 については光学異性体間に活性の差がなく、また 162 ではその差について何ら言及しない。また 162 には光学異性体間で *lipoprotein lipase* 阻害作用についての差があると報告されている。<sup>18)</sup> ADD-3878 (13) は二つら脂質低下剤とはその性格と異なるが、脂質低下作用を持つ二つら、しかもチアゾリジン環5位に不斉炭素を有しているので光学分割を行ないその活性の差異を調べた。光学分割の過程で見出した二次不斉変化、光学純度の検定法ならびに絶対配置について述べる。

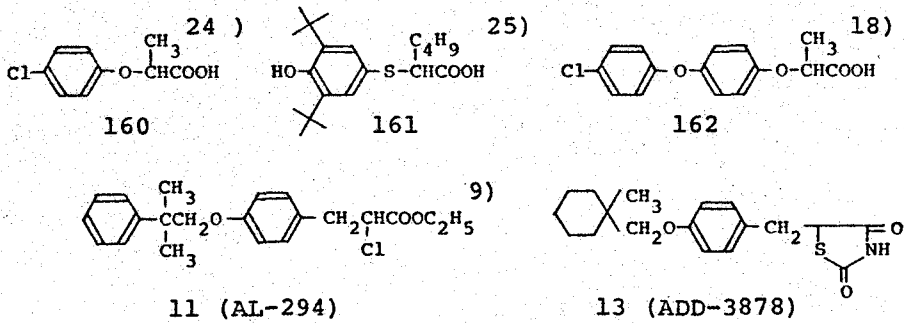


図. 3-15

#### (1) 光学分割

チアゾリジニ-2,4-ジオンは酸性基があるのでその分割には光学活性塩基を用いる *diastereomen salt* 法を選んだ。光学活性塩基としては 1-phenylethylamine (以下 PEA) を、溶媒として酢酸エチルをすす用いた。(2)-ADD-3878 (10 g) を酢酸エチル (100 ml) に溶かし、等量以下の [5]-

(+)-PEA を加えて放置したところラセミ体に対し 279.4% の収率が (-)-ADD-3878・(-)-PEA の結晶 (10.8 g) が得られた。同様に (+)-ADD-3878 と [(R)-(+)-PEA から (+)-ADD-3878・(+)-PEA がラセミ体に対し 279.4% の収率で得られた。これらの PEA 塩を酢酸エチルから 3 回再結晶を繰り返した。最初の結晶と比べ融点・旋光度が変化しなかった。第 2 法により脱塩処理を行ない (-)-ADD-3878, (+)-ADD-3878 とした。これに得られた光学活性体は後述する光学純度検定でそれぞれ高純度の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収率は 50% であり、(+)-ADD-3878 と光学活性 PEA から光学活性体の塩が 79.4% もの収率で得られたことは不斉変化 (asymmetric transformation)<sup>26)</sup> が起こったものと思われる。そこで、(-)-ADD-3878・(-)-PEA, (+)-ADD-3878・(+)-PEA のろ液をそれぞれ濃縮し、残留物を約 10 倍量の酢酸エチルに溶かし放置したところ予想どおり、(-)-ADD-3878・(-)-PEA および (+)-ADD-3878・(+)-PEA の結晶がさらに得られた。この操作を 2 回繰り返すことによりそれぞれの塩の収率は (-)-ADD-3878・(-)-PEA: 96.8%, (+)-ADD-3878・(+)-PEA: 96.7% と向上した。表 3-8 に ADD-3878, その活性体および PEA 塩の融点・旋光度を示す。

Compound	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (°, CHCl <sub>3</sub> )	Compound	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (°, CHCl <sub>3</sub> )
(±)-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			

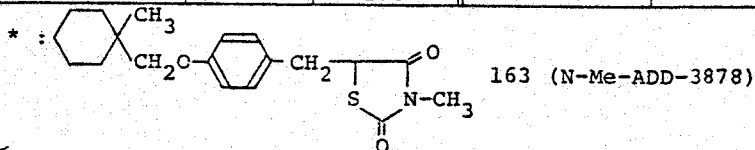


表. 3-8

(2) 不斉変化

不斉変化が起こらばラセミ体から一方の光学活性体を100%の収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。不斉変化には溶液中での立体配置の変化による変旋光現象である一次不斉変化 (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二次不斉変化 (second-order asymmetric transformation or asymmetric crystallization) とがあり、光学的に不安定な多くの化合物について知られている。<sup>27)</sup> ADD-3878 のチアゾリジン環の5位の不斉炭素はエノール化によるエポキシ化を容易に起こすことが推測され、光学活性PEAと塩を形成し、その diastereomer salt 間に溶解度差が存在し一方の塩が結晶化し、二次不斉変化が起こり、Eと考えられる(図. 3-16)。以下さらに ADD-3878・PEA の不斉変化に関する知見を得るため検討を加えた。

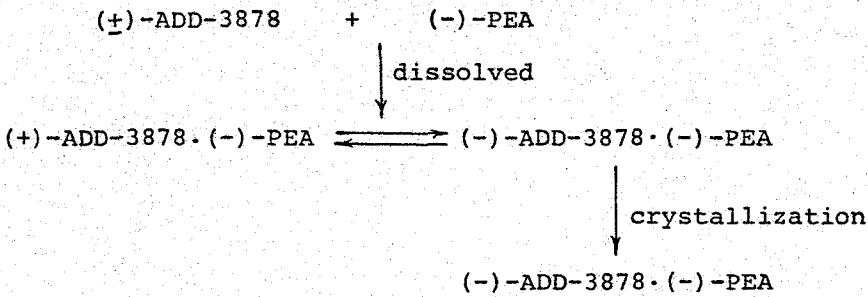


図. 3-16

(2)-1 溶媒

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

Solvent		(-)-ADD-3878·(-)-PEA <sup>a)</sup>		ADD-3878 recovered from the filtrate <sup>b)</sup>	
		Yield (%)	$[\alpha]_D^{25}$ (°, CHCl <sub>3</sub> )	Yield (%)	$[\alpha]_D^{25}$ (°, CHCl <sub>3</sub> )
EtOH	8 ml	59.6	-104.0	33.0	0
Et <sub>2</sub> O-EtOH (15:1, v/v)	16 ml	73.5	-98.2	25.0	+5.2
Et <sub>2</sub> O	30 ml	56.6	-92.6	41.5	+57.4
C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	30 ml	27.9	-104.0	70.2	0
Me <sub>2</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> (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

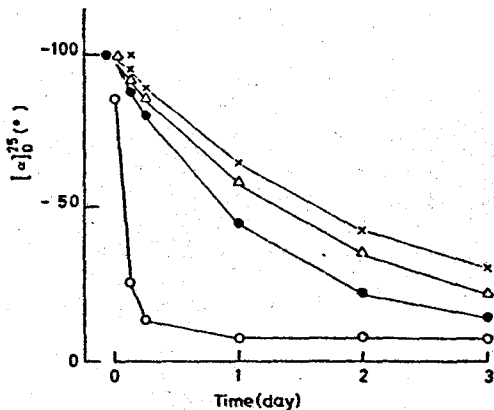
ことにより不斉変化が起こる、2 いると思われるが (-)-ADD-3878·(-)-PEA およびより回収した ADD-3878 の収率、旋光度から非極性溶媒のエチルエーテルとベンゼンの場合と比較するとエチルエーテル中ではエピメル化に比べて結晶化が速く、またベンゼン中では結晶化が遅いと思われる。これらのエピメル化、結晶化の速度および溶解度を考え合わせると ADD-3878·PEA の不斉変化に用いる溶媒としては酢酸エチルが最適と考えられる。

## (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した。極性溶媒エチルエーテル中での非常に速いラセミ化は前述の

☒ . 3-17

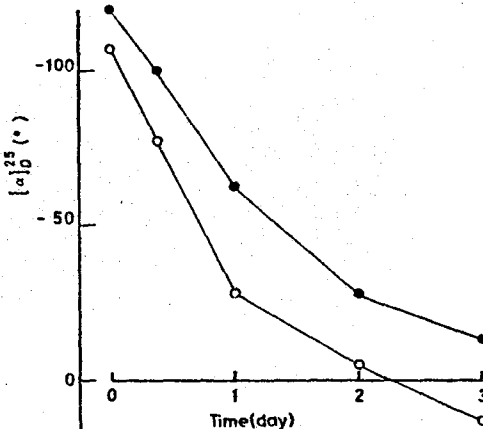
Mutarotation of (-)-ADD-3878-(-)-PEA



c 1.0  
 ○ EtOH, ● CHCl<sub>3</sub>-EtOH(2%, v/v),  
 △ AcOEt, × CHCl<sub>3</sub>

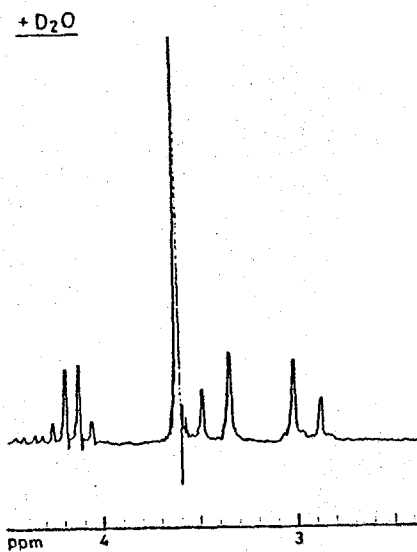
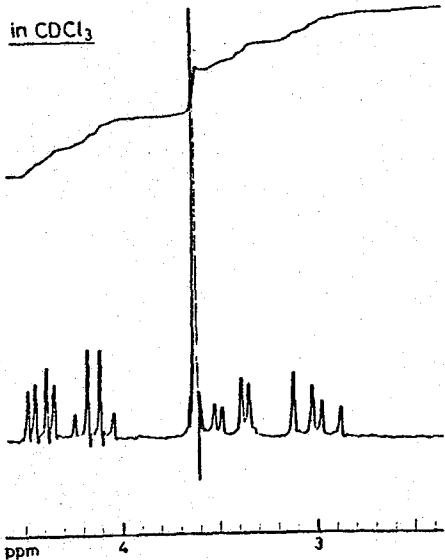
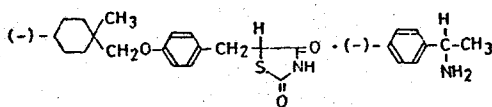
☒ . 3-18

Mutarotation of (-)-ADD-3878



c 1.0, AcOEt  
 ○ +(+)-PEA(1eq.), ● +i.Pr<sub>2</sub>NH(2.4eq.)

☒ . 3-19





(2)-1 で得られた結果とよく一致している。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た。(-)-ADD-3878 は (-)-PEA 以外の塩基によっても容易にラセミ化することがわかる。図.3-19 は (-)-ADD-3878・(-)-PEA の  $CDCl_3$  中におよび  $D_2O$  を添加して 1 時間後の NMR スペクトルである。 $\delta$ : 4.4 ppm 付近に観測されたチアゾリジン環 5 位プロトンが  $D_2O$  添加により消失し、チオリール化による非常に速いラセミ化が二つとも観察される。

### (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 ephedrine 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、手元は diastereomer salt 間の溶解度差が小さいため diastereomer salt 間の分離は認められなかった。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かった。

### (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 を用いた NMR 法<sup>28)</sup> で行なった。溶媒は  $C_6D_6$ 、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 のスペクトルで 6.9 ppm に観測されるベンゼン環  $H_A, H_A'$  の doublet peak が  $Eu(hfc)_3$  を加えると大きく低磁場側にシフトして (-)-ADD-3878, (+)-ADD-3878 に由来する 2 組の doublet となり、さらに  $H_B, H_B'$  に照射してデカップルするとそれぞれが singlet となる。このピークの比を利用すればエタニチオマー間の混合比

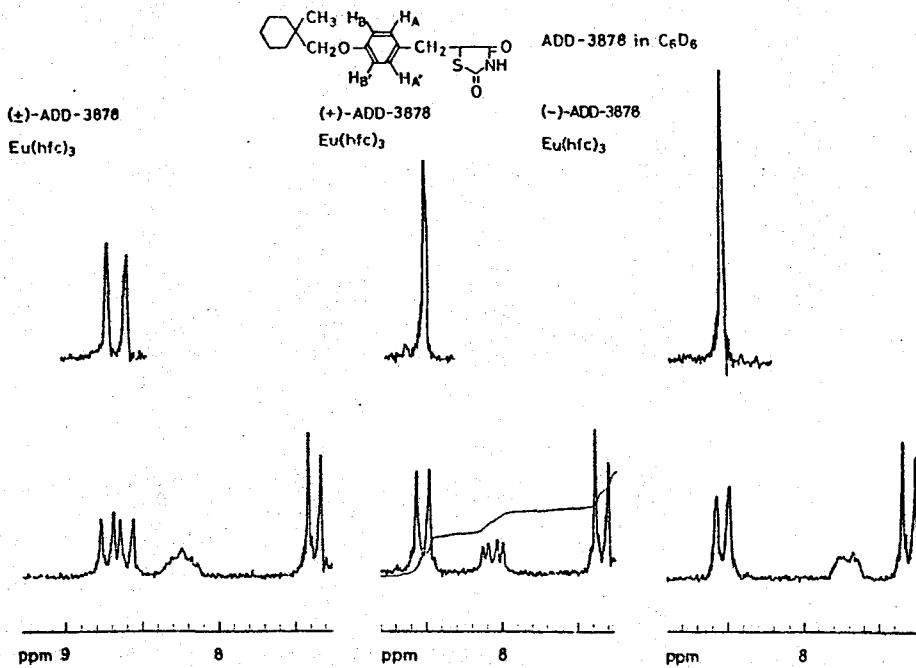


図. 3-20

(すなわち光学純度)が測定できる。この方法を前述の(+)-ADD-3878, (+)-ADD-3878 に適用すると HA, HA' の直位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はよりシャープな singlet peak が利用でき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 を利用することが精度の上昇が期待される。図. 3-21 に示したように (+)-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)<sub>3</sub> を

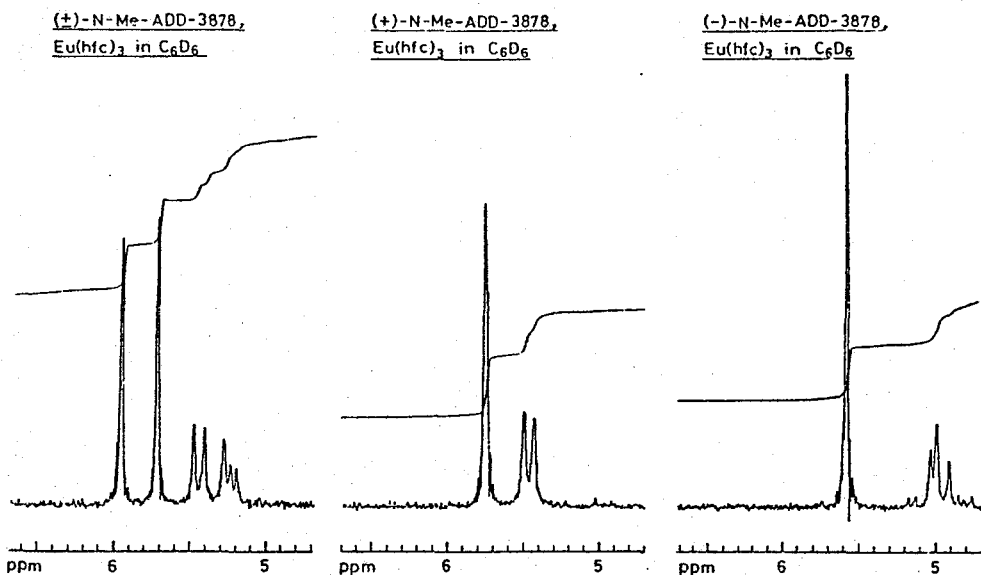
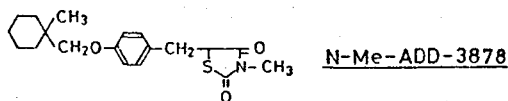
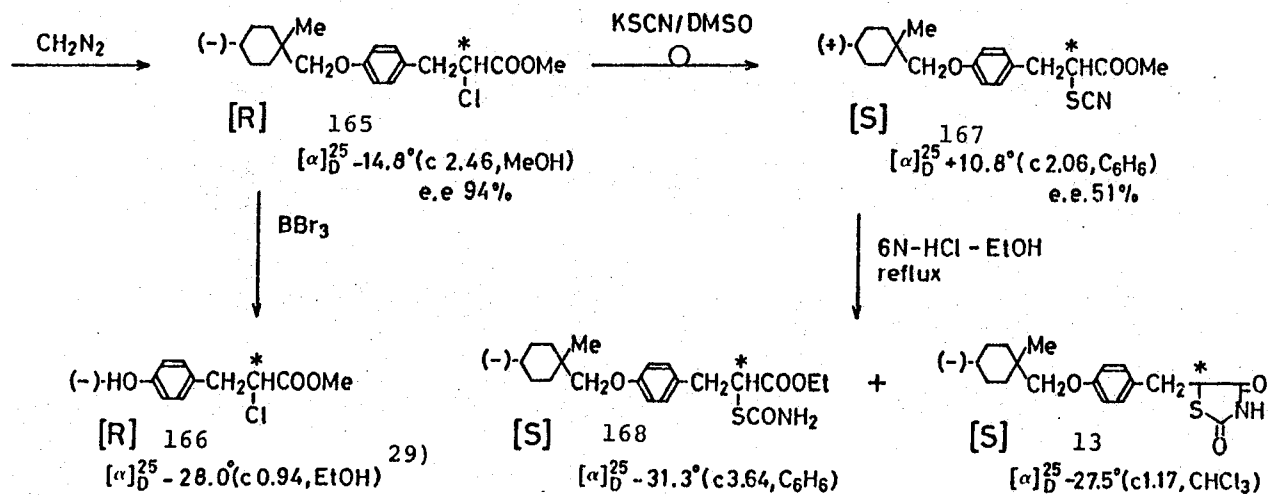
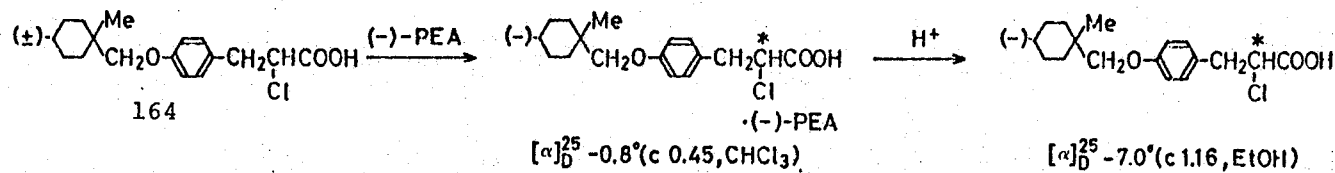


図. 3-21

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。このピークは他のピークと重なりのないシャープなピークであり (3)-1 の場合と比べて精度は明らかに上昇する。この方法を光学活性な (+)-N-Me-ADD-3878、(-)-ADD-3878 に適用すると、それぞれのエナチオマーによるピークはまったく認められず (+)-N-Me-ADD-3878。および (-)-N-Me-ADD-3878 はほとんど純粋な光学活性体であることが判った。

#### (4) 絶対構造

光学分割した ADD-3878 の不斉炭素の絶対配置を X 線に決定した。ADD-3878 光学活性体と絶対構造既知の化合物 (例えば開環体) に導くことをまず



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ゾ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とは困難であると判断した。よって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。

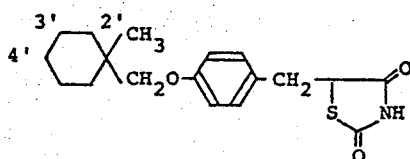
図. 3-22 に示したように (±)-2-chloro-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]propionic acid (164) を (-)-PEA を用いて分割し (-)-165 に導いた。(-)-165 の光学純度は約 94% であり、ついで (-)-165 を図. 3-22 に示したルートで (-)-ADD-3878 に導いた。(-)-165 は  $\text{BBr}_3$  で絶対構造既知の [R]-(-)-166<sup>29)</sup> に導かれるので絶対配置は [R] であり、チオシアテト体 (167) への反応の際の Walden 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 と決定した。この結果は X線結晶解析による結果と一致した。<sup>30)</sup> なお図. 3-22 において [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% であり (実験の部参照)。またチオシアテト体 (167) の ADD-3878 への酸による開環反応においても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 とチオシアテト体の開環反応と同じ条件下で処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かった。このことは前述の不斉変換 (asymmetric transformation) を考え合わせると興味深く、生体内で容易にいずれか一方の活性体となり、作用発現と異なる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<sup>31)</sup>

ADD-3878の代謝研究は当研究所の棚山、牧倉らにより行われ、マウスおよび人における主代謝物として2マイクロヘキサン環酸化物と推定される5種の化合物が確認された。<sup>32)</sup> そこで著者はこれらの構造を同定することにも薬理作用を調べることを目的として13(ADD-3878)のマイクロヘキサン環の2', 3'または4'位に水酸基またはオキシ基を導入した化合物(169~176)(図. 4-1)を合成した。これ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)

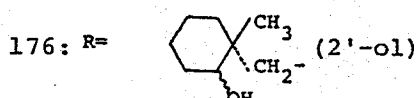
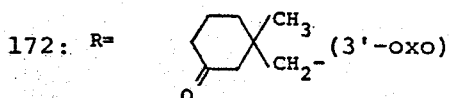
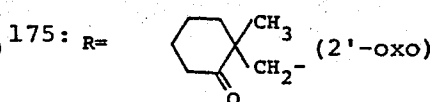
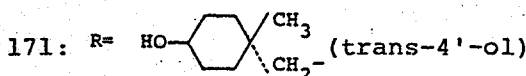
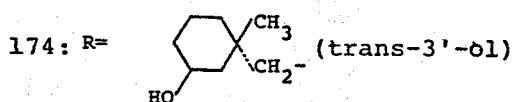
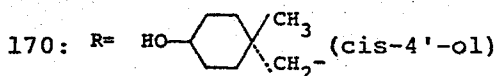
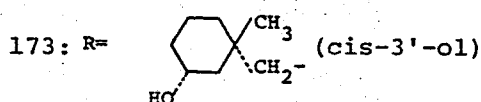
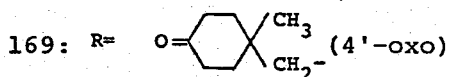
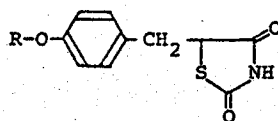
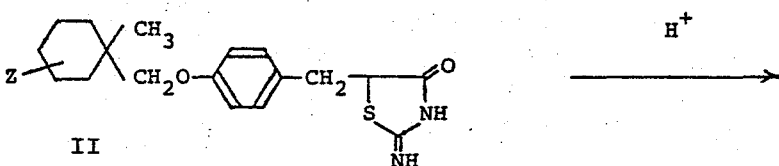
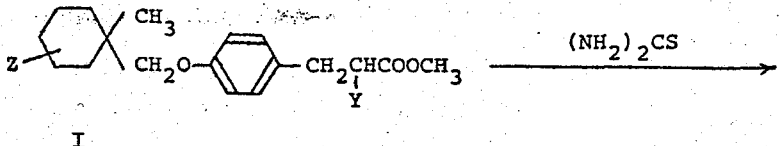
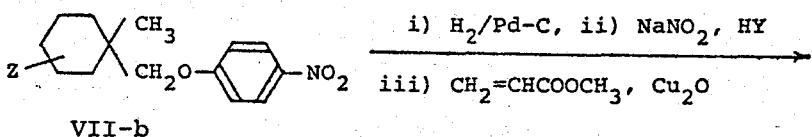
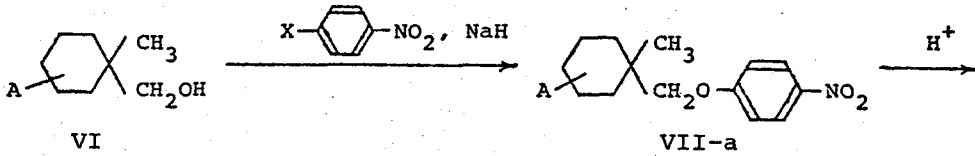
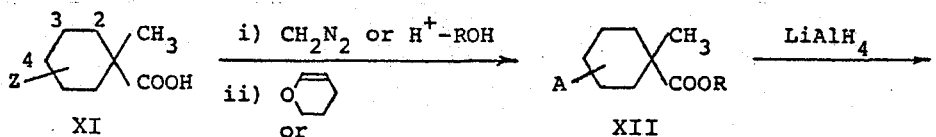


図. 4-1



A = ethylenedioxy or 2-tetrahydropyranyloxy  
 R = CH<sub>3</sub> or C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  
 X = F or Cl  
 Y = Br or Cl  
 Z = oxo or hydroxy

. 4-2

173 (*cis*-3'-ol) および 174 (*trans*-3'-ol) の5種である。本章では第1筋で4'位酸に体(169, 170, 171)、第2筋で3'位酸に体(173, 174)の合成について述べる。これからシクロヘキサニ環酸に体の合成は酸が容易に脱離できる保護基で保護された水酸基、オキシ基を有する1-メチルシクロヘキシルメタール誘導体(VI)をまず合成し、ADD-3878の合成ルート(図.4-2)にいたることを計画した。

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

Methyl 1-methyl-4-oxo-2-cyclohexanecarboxylate<sup>33)</sup>(177)の接触還元により得られる methyl 1-methyl-4-oxocyclohexanecarboxylate(178)と常法によりアルコール(179)に導き図.4-3に示したルートで169(4'-oxo)を合成した。

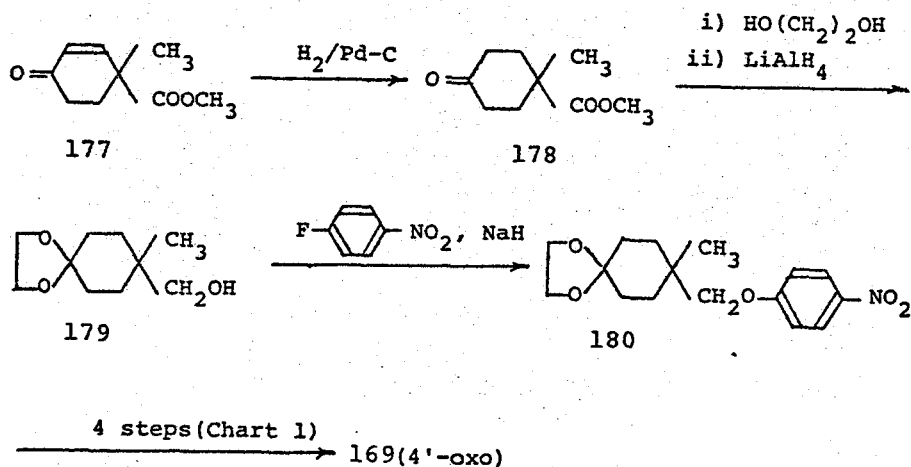
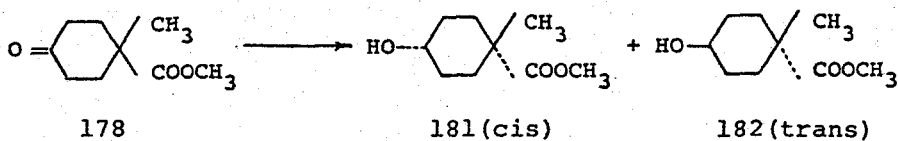


図. 4-3

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



*trans*-4'-ol (171) (図. 4-1) の合成を試みたがこれら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 を種々の条件下で還元すると一般にミスアルコール (181) を主生成物として与えた (表. 4-1)。最も高い選択性の認められたのは酢酸中 PtO<sub>2</sub> を触媒として用いた珪酸還元であった。この珪酸還元による生成物は少量含



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

\* Ratios were determined by GLC of the corresponding (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si ethers.

表. 4-1

手に入る 182 をのぞくためアルカリ加水分解により結晶性の 183 として精製し常法によりアルコール (185) に導いた。185 は *p*-クロロニトロベンゼンとの縮合でニトロ体 (186) とし、図. 4-2 のルートに依り *cis*-4'-ol (170) を合成した。なお水酸基の立体配置は 183 をラクトン化し  $\delta$ -ラクトン (184)<sup>34)</sup> に導くことにより確認した (図. 4-4)。

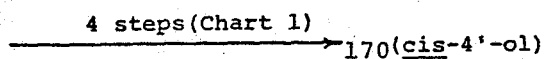
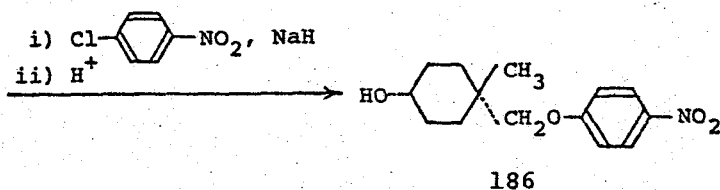
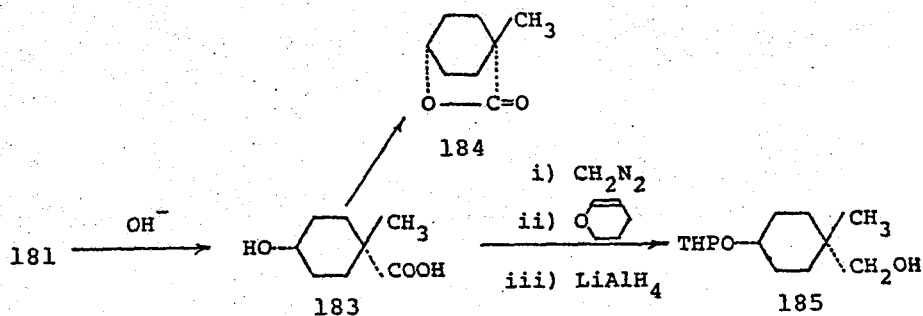
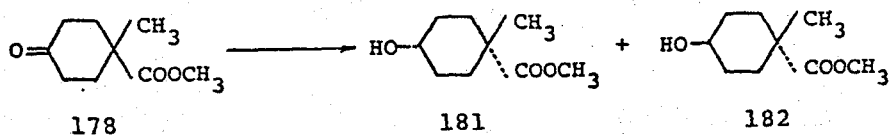


図. 4-4

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)の収率は低いため 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る methyl 1-methyl-3-cyclohexenecarboxylate<sup>35)</sup> の水銀化

還元反応 により トランス-アルコール体 (182+188) が約70%の収率で得られることを見出した。187のオキシ水銀化で中間に生成するマーケリニウムイオンの開裂は熱力学的安定性に支配され、4-*eq.*-OH、3-*eq.*-HgOAc体が生成するものと思われる。182は常法によりアルコール(189)とし(以後、図.4-5のルートに示すが) *trans*-4'-ol (171) に導いた(図.4-5)。

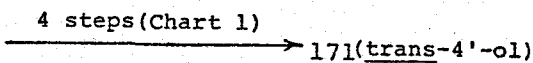
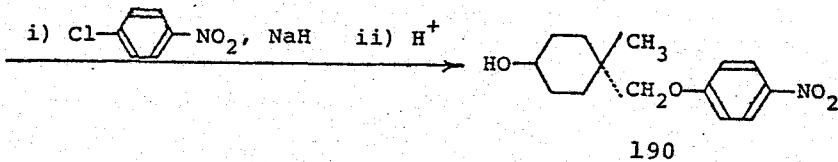
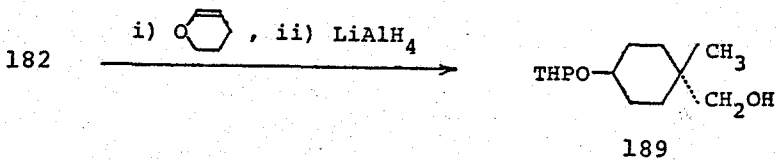
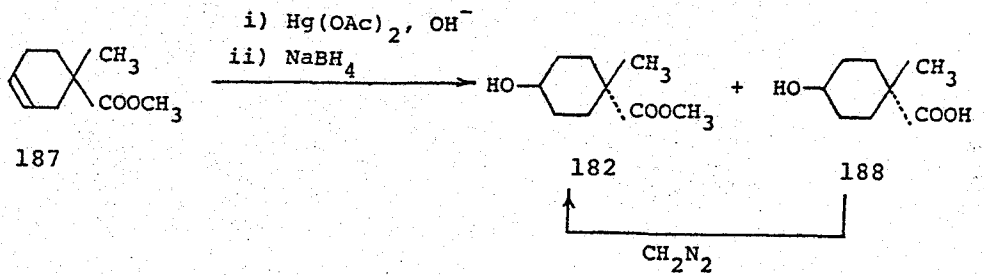


図. 4-5

第2節 5-[4-(*cis*- and *trans*-3-Hydroxy-1-methyl-*r*-1-cyclohexyl-methoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione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えられるが、図. 4-6 に示し E ように 187 を出発物質とした。中間体である 193 および 194 は位置

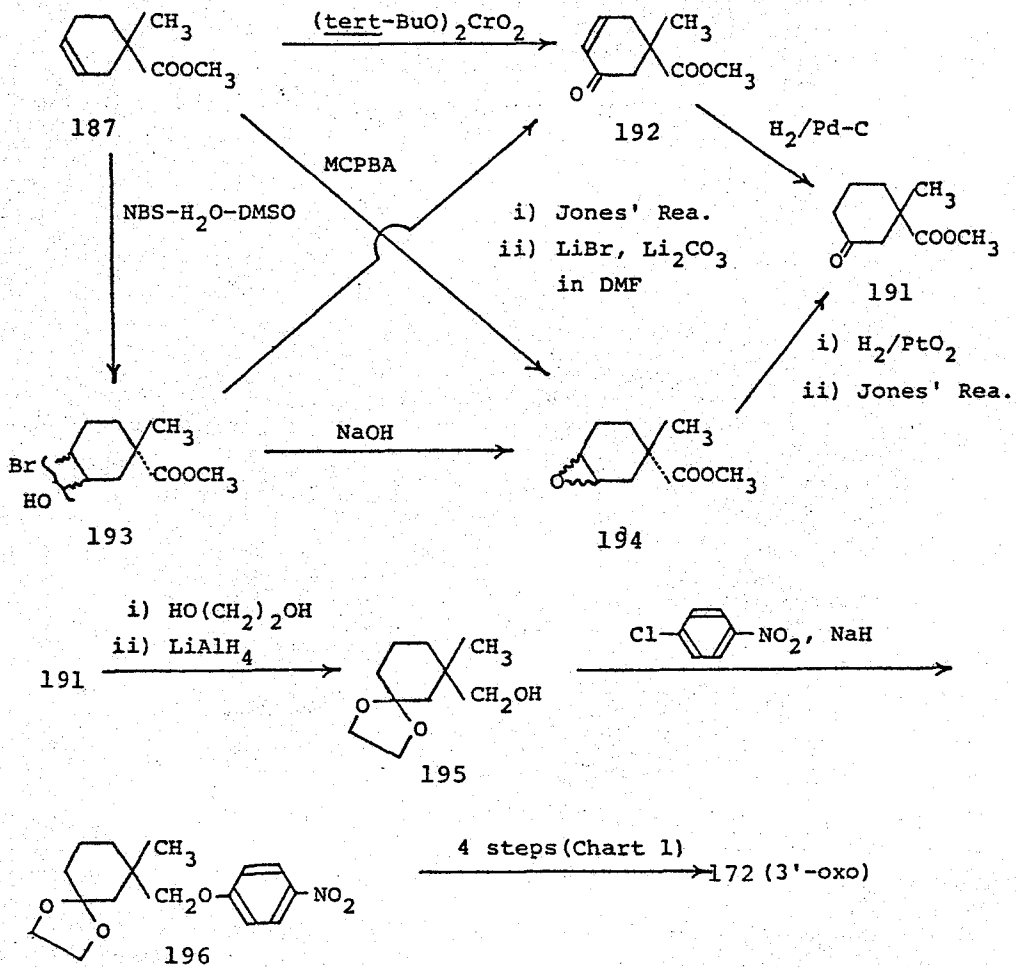
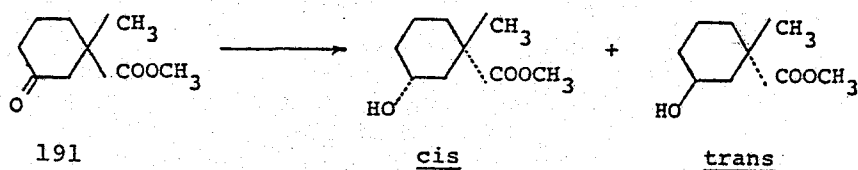


図. 4-6

異性体、立体異性体の混合物として得られ、これらを分離することは次の反応工程に進む。(したがって、2192あるいは191の精製には注意深いカラムクロマトグラフィーを行う必要がある。191の収率は低く大量合成には不向きである。しかし低収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、図4-2のルートに(したがって)23'-oxo(172)を合成し、E(図4-6)。

172のNaBH<sub>4</sub>還元は169の場合と同様、cis-3'-ol(173)およびtrans-3'-ol(174)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った(水酸基を修飾した後ではHPLCにより分離、定量が可能<sup>36)</sup>)。一方191のNaBH<sub>4</sub>還元および接触還元では表4-2に示すように、いずれもミスアルコール、トランスアルコールの混合物を与え立体選択性が低いため173および174の合成原料とはなり得ない。そこで173および174の立体選択的合成を別途検討した。



Reagent	ratio (cis : trans) *
NaBH <sub>4</sub> in CH <sub>3</sub> OH	1 : 2.6
H <sub>2</sub> /PtO <sub>2</sub> in CH <sub>3</sub> COOH	2.5 : 1

\* Ratios were determined by GLC of the corresponding (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si ethers.

表. 4-2

1-Methyl-3-cyclohexenecarboxylic acid (197) をクロロホルム中、  
 -5°C で大過剰の濃硫酸で処理すると約67%の収率で $\delta$ -ラクトン (198)  
 が得られた。この際少量(約16%)の $\delta$ -ラクトン<sup>34)</sup> (184) も副生する  
 がガラマクロエトグラフィーにより容易に分離できる。198はア  
 ルカリ加水分解により容易にミス・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、4-2のルートにしたがい  
*cis*-3'-ol (173) を合成した(図. 4-7)。

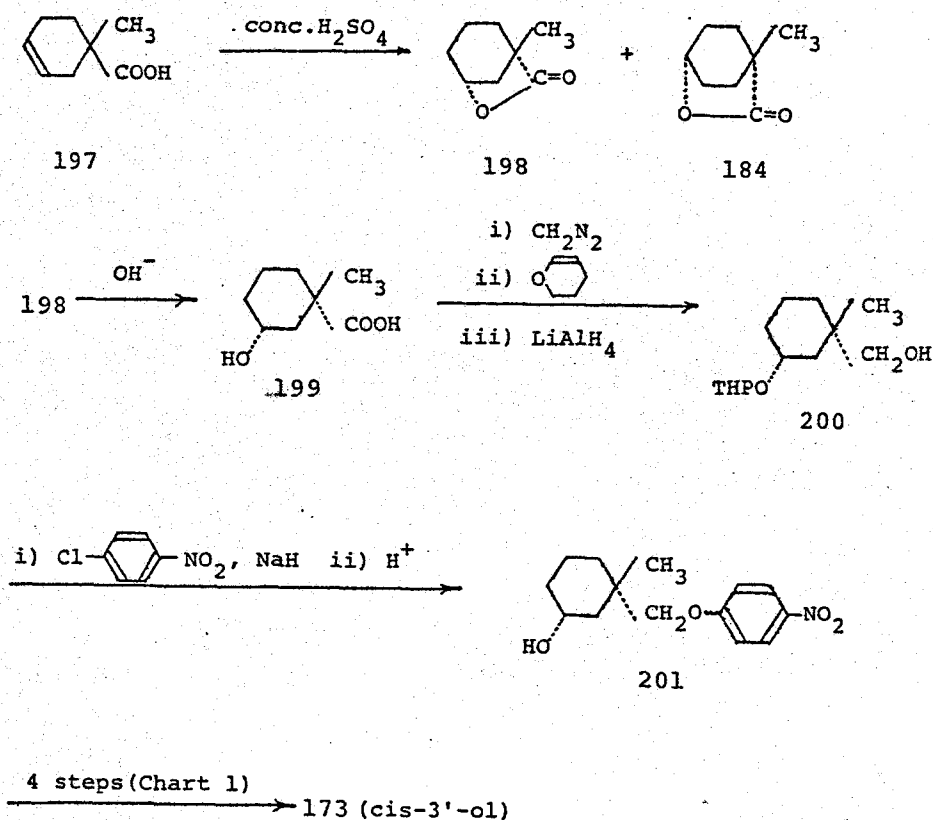


図. 4-7

Trans-3'-ol (174)は図. 4-8に示したルートで合成した。Methyl 3-(2-tetrahydropyranyloxy)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THF中メチル化を行なうと予期に反し、トランス体(203)のみが定量的に得られることがわかった。Krapchoらは種々のモノ置換シクロヘキサンカルボキシ誘導体のアルキル化について考察し、methyl 3-methoxycyclohexanecarboxylateのメチル化ではトランス：ミス = 78 : 22 の比率でメチル体を得られたことを報告している。<sup>34)</sup> 彼らはトラン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-ΔG°

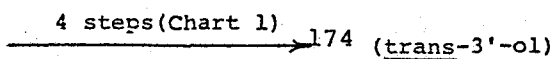
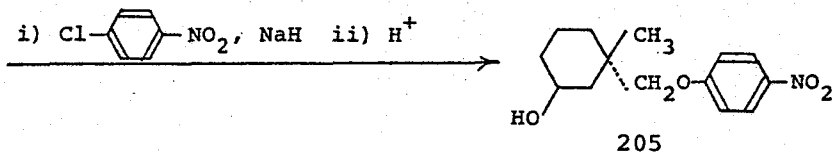
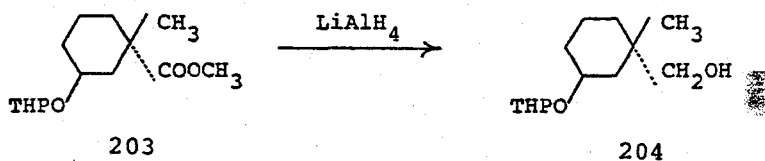
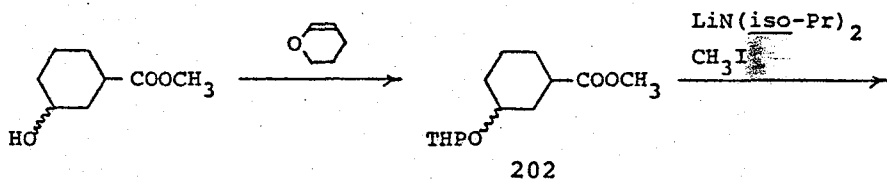


図. 4-8

がギルギル 1.7 および 1.3 Kcal/mol であることをあげ、遷移状態におい2π  
 E) レート平面にわがかなひが生じ sp<sup>3</sup> 性をおびる結果メチル基が *equa-*  
*Toriat* に優先的に導入されるとしている。202 のメチル化の場合、対応す  
 るミ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 のようなテ  
 ラヒドロペラニル基の酸素原子の関与した中間体を考える方が適当と思われ  
 るが、この点に関しては未検討である。203 は LiAlH<sub>4</sub> 還元でアルコール  
 (204) に、ついで図. 4-8 のルートで *trans-3'-ol* (174) に導いた。

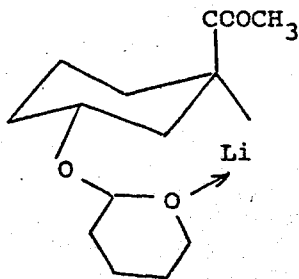
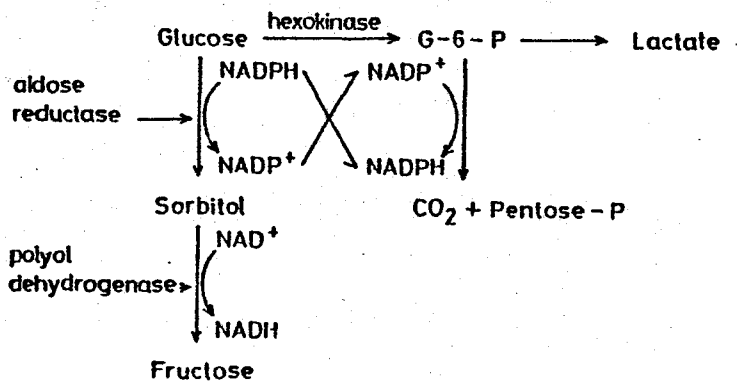


図. 4-9



第5章 5-Arylthiazolidine-2,4-dione 誘導体の合成と Aldose Reductase 阻害作用<sup>37)</sup>

経口糖尿病治療薬として血糖低下作用を有するに化合物の探索は数多く行われ  
 ているが糖尿病の合併症である糖尿病性白内障、腎症、網膜症および神経障害  
 については、その発生機序が明確にされていないが、Eこそもあり、これらの疾病  
 の予防、治療薬はほとんど知られていないが、E。近年 Kinoshita らにより  
 Sorbitol Pathway (図. 5-1) が提唱された aldehyde reductase の糖尿病合併  
 症の発症に果たす役割が注目されている。<sup>38)</sup> あるいはアロースの代謝系  
 の代謝は polyol pathway の酵素、aldose reductase および polyol dehydrogenase  
 により主にレンズ、座骨神経、腎臓等において行われるが、<sup>39)</sup> 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と細胞内に蓄積する。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いわれ、特にレンズにおいてはソルビ  
 トールの蓄積が浸透圧の上昇をひき起こし水晶体に水分が流入する結果レンズ  
 が白濁し白内障に至ることが確かめられている。<sup>40)</sup> これらの観点からソルビ



" The Sorbitol Pathway "

図. 5-1

トールの生成を制限する *aldose reductase* 阻害物質の研究が行われてきた。そのうちいくつかの化合物については糖尿病性白内障、神経障害の予防、治療に効果のあることが報告されている。<sup>41)</sup> 著者の所属する代謝性薬剤研究グループでも糖尿病合併症予防、治療薬としての *aldose reductase* 阻害物質の有効性に着目し、新規阻害物質の探索に着手した。

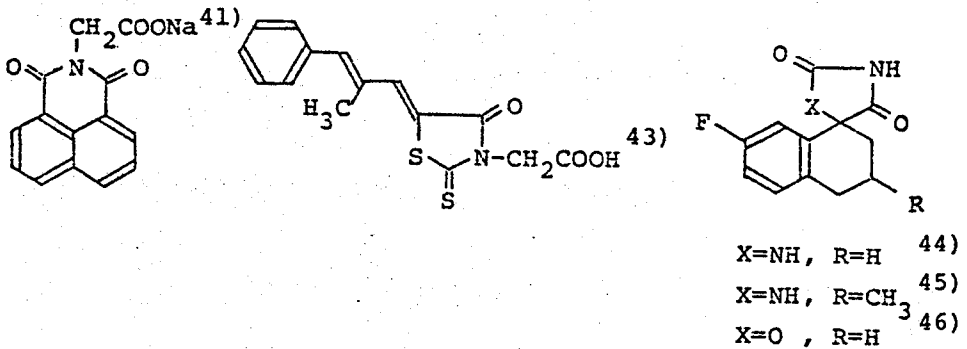
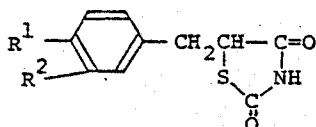


図. 5-2

*Aldose reductase* 阻害物質としては現在までカルボン酸誘導体<sup>42, 43)</sup> イミダゾリジン-2,4-ジオン類<sup>44, 45)</sup> およびオキサゾリジン-2,4-ジオン類<sup>46)</sup> 等の酸性物質(図. 5-2)が報告されている。著者は第3章で述べたチアゾリジン-2,4-ジオン類がイミダゾリジン-2,4-ジオン、オキサゾリジン-2,4-ジオン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、かなりの活性を有していることがわかった(表. 5-1)。そこでさらに強い活性を求めたチアゾリジン-2,4-ジオン環5位の修飾を行った。その結果、5-arylthiazolidine-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られた。本章では5-arylthiazolidine-2,4-dione 類の合成

(第1節, 第2節) およびこれらに化合物の *aldose reductase* 阻害作用におよぼす構造と活性の相関(第3節)について考察する。

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

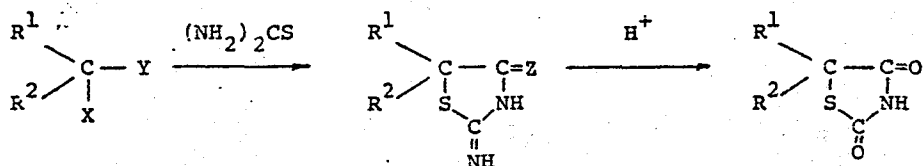


No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Activity(% inhibition)			
			Aldose Reductase			Lens Swelling
			10 <sup>-4</sup> M	10 <sup>-5</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-6</sup> M
128	Cl,	H,	79.3	38.8	14.0	
13		H,	38.7	0		7.1
206		C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-,		16.7		
99		H,			18.0	6.9

### 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-ジオン誘導体 (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単離することはなく酸加水分解に付してチアゾリジニ-2,4-ジオン類 (XVII) に導いた (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

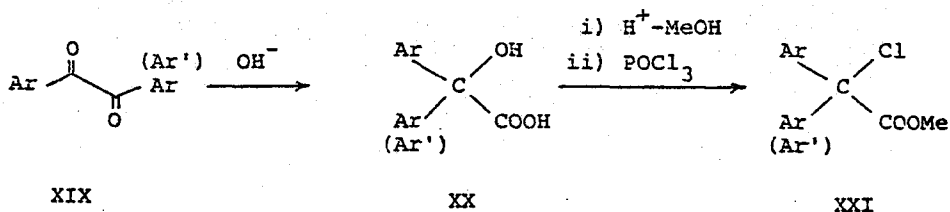
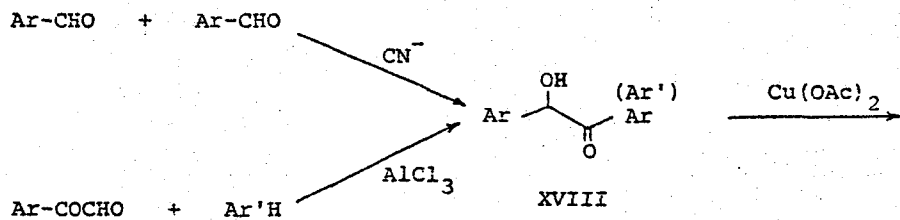
XIV: X=Cl or Br  
Y=COOR

XVI: Z=O

$R^1, R^2 = H, \text{ alkyl, aryl}$        $R = H, \text{ Me, Et}$

5-3

Method 5-D

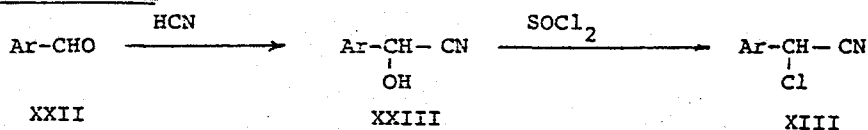


Ar, Ar' = Phenyl, substituted phenyl

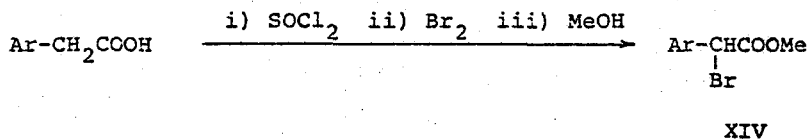
5-4

酢酸類 (XIV) とチオ尿素からの合成では 2-イミダゾリジン-4-オン誘導体 (XVI) が得られるが、XVI は単離後 (Method 5-B) あるいは単離することなく (Method 5-C) 通常の酸加水分解で XVII を与えた。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-diarylthiazolidene-2,4-diones (207~212) の原料である

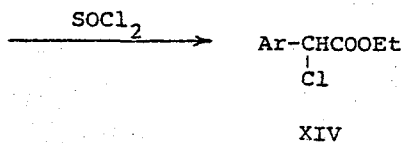
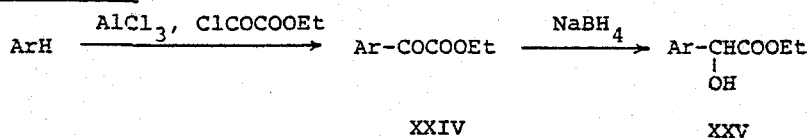
Method 5-E



Method 5-F



Method 5-G

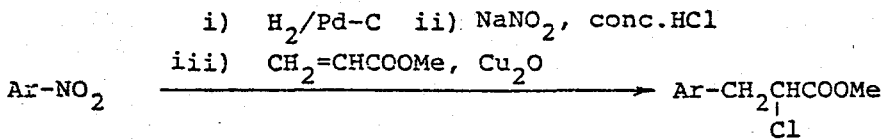


Ar = aryl

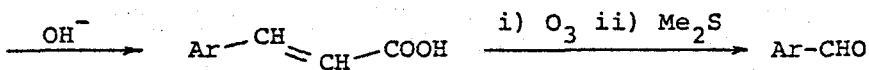
図. 5-5

methyl 2-chloro-2,2-diarylacrylate は図. 5-4 に示したように対応するベンジル類のベンジル酸転位により得られるベンジル酸をオキニ塩にリンダクロルにし合成した。表. 5-3 ~ 表. 5-6 にあげた 5-aryltiazolidine-2,4-diones の合成に必要な XIII および XIV は図. 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ブロム化を伴うことが予想されるので、5-(alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 類は主に Method 5-E を經由して合成した。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 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 のルートにしたがい対応するニトロ化

Method 5-H



I



XXVI

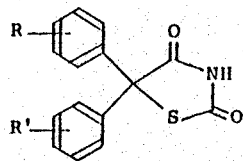
XXII

Ar = aryl

図. 5-6

表. 5-2

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

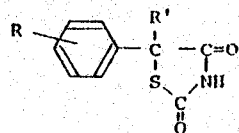


No.	R	R'	Method <sup>a)</sup> (5-)	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Activity(% Inhibition)				
								Aldose Reductase			Lens Swelling	
								10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M
207	H	H	D-C	63.1	154-155	Et	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S	53.3	23.8		54.1	5.5
208	3-Cl	3-Cl	D-C	20.8	150-151	Et-W	C <sub>15</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> S	72.5	39.5	0	0	
209	4-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	D-C	26.9	125-126	IPE	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	22.0	0		7.2	
210	4-Cl	H	D-C	48.3	110-111	Et-W	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> S	42.7	15.0	0		
211	3-Cl	H	D-C	39.9	103-104	E-H	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> S	55.1	22.2	0	7.7	
212	2-Cl	H	D-C	17.1	195-196	Et	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>2</sub> S	25.1	0			

a) See experimental section. b) Overall yield from the corresponding benzylic acid (XX). c) C=CHCl<sub>3</sub>, Cy=cyclohexane, E=Et<sub>2</sub>O, Et=EtOH, H=hexane, IPE=isopropyl ether, M=MeOH, W=H<sub>2</sub>O. d) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within ±0.4% of calculated values.

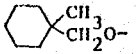

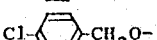
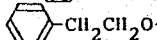
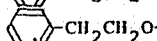
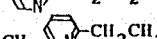
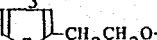
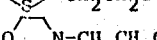
表 . 5-3

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



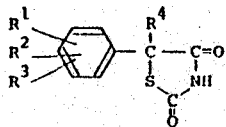
No.	Position of R	R	R'	Method <sup>a)</sup> (5- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp(°C)	Recrystn Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Activity(% inhibition)				
									Aldose Reductase			Lens Swelling	
									10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M
213	-	H	H	5-F-C	86.7 *	125-127	Et-W	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	29.2	0			
214	2	Cl-	H	F-B	76.6 *	128-129	EA-H	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>2</sub> S	59.4	4.3			
215	4	Cl-	H	F-C	89.3 *	127-129	Et-W	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> ClNO <sub>2</sub> S	48.9	13.4	0		
216	3	F-	H	E-A	40.7 ***	129-130	E-H	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> FNO <sub>2</sub> S	38.5	4.6			10.7
217	3	F-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	M	54.2 <sup>e)</sup>	90-91	E-H	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> FNO <sub>2</sub> S	38.0	6.4			
218	4	F-	H	G-C	46.9 ***	145-146	E-H	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> FNO <sub>2</sub> S	27.6	2.3			2.5
219	3	CF <sub>3</sub> -	H	F-B	73.5 *	139-140	E-H	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	39.4	0			
220	4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	H	G-C	45.1 *	122-123	Et-W	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S	45.9	6.0			
221	4	NO <sub>2</sub> -	H	F-B	58.2 *	114-115	EA-H	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	50.2	0.9			
222	4	NH <sub>2</sub> -	H	N	56.8 <sup>f)</sup>	206-207	M	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	34.7	0			
223	4	CH <sub>3</sub> CONH-	H	O	78.3 <sup>g)</sup>	225-226	M	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	64.4	7.8			
224	4	HOOC-	H	P	65.8 <sup>h)</sup>	252-253	M-E	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S	30.0				4.0
225	4	HO-	H	Q	56.0 <sup>i)</sup>	239-240	M	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub> S	49.3	2.3			0.6
226	4	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	H	E-A	35.4 **	167-168	Et	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub> S	53.6	10.4			6.0
227	4	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O-	H	E-A	48.8 ***	101-102	Et-W	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub> S	51.3	0			15.3
				L	67.9 ****								



228	4	$(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{O}-$	H	E-A	33.1 <sup>***</sup>	164-165	Et-W	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$	50.4	16.7	7.9	7.8
229	4	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}-$	H	E-A	39.7 <sup>***</sup>	104-105	Et	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	17.6			
230	4		H	E-A	27.0 <sup>**</sup>	127-128	Et-W	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$	53.0	15.9		
231	4	$\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{O}-$	H	E-A	22.1 <sup>***</sup>	112-113	Et	$\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{S}$	14.3		0	
232	4		H	G-C	64.1 <sup>*</sup>	174-175	Et	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3\text{S}$	60.7	4.1		
233	4		H	E-A	58.8 <sup>***</sup>	135-136	M	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}$	79.7	20.0		
127	4		H	J	86.7 <sup>****</sup>	136-137	Et	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$	64.6	17.2	0	1.9
234	4		H	H-E-A	50.0 <sup>**</sup>	175-176	M	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	36.2		28.0	
235	4		H	H-E-A	54.5 <sup>**</sup>	158-159	M	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	0			
236	4		H	E-A	31.3 <sup>***</sup>	114-115	EA-H	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$	6.5			
237	4		H	E-A	6.7 <sup>***</sup>	166-167	M	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	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.

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



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Method <sup>a)</sup> (5- )	Yield <sup>b)</sup>		Recrystn Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Activity (% Inhibition)				
						(%)	mp(°C)			Aldose Reductase			Lens Swelling	
										10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M
238	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	H	5-G-C	60.0 <sup>*</sup>	121-122	EA-Cy	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S	35.8	0		1.8	
239	3-OH	4-OH	H	H	Q	72.2 <sup>e)</sup>	186-187	EA-H	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S	41.8	0		10.2	
					L	42.0								
240	3-OCOCH <sub>3</sub>	4-OCOCH <sub>3</sub>	H	H	O	82.9 <sup>f)</sup>	134-135	EA-H	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>6</sub> S	60.1	15.1		4.0	
241	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OCOCH <sub>3</sub>	H	H	O	59.3 <sup>e)</sup>	120-121	EA-H	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S	59.0	10.7	0	23.7	
242	3,4-OCH <sub>2</sub> O-		H	H	E-A	30.3 <sup>**</sup>	177-178	Et-W	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub> S	47.4	30.8	16.2	16.5	
243	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	H	H	E-A	14.7 <sup>**</sup>	177-178	M	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S	57.1	15.8	0	30.3	0
244	3-OCH <sub>3</sub>	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	E-A	32.0 <sup>***</sup>	150-151	EA-H	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	38.7	0		49.7	
245	3-OCH <sub>3</sub>	4-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	H	E-A	35.8 <sup>***</sup>	143-144	Et	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	40.6	0		49.9	9.0
246	3-OCH <sub>3</sub>	4-OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	H	E-A	19.1 <sup>***</sup>	133-134	Et	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	32.2	0		39.0	
247	3-OCH <sub>3</sub>	4-O-i.C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	H	E-A	22.4 <sup>***</sup>	137-138	Et-W	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	68.1	19.5		46.5	
248	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-Cl	H	H	H-E-A	13.0 <sup>*****</sup>	124-125	Et-W	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> ClNO <sub>3</sub> S	19.5				
249	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OH	H	H	E-A	8.0 <sup>**</sup>	195-196	Et-EA	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S	51.6	8.5	0	13.8	
					L	57.0 <sup>****</sup>								
250	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	E-A	73.7 <sup>***</sup>	142-143	Et	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	57.0	21.7		37.0	6.2
					I	90.6 <sup>**</sup>								
					K	83.6 <sup>***</sup>								
251	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Et	M	53.2 <sup>g)</sup>	79-80	E-H	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	29.3			8.7	

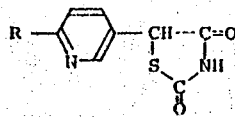
252	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	II	II	K	91.4 <sup>****</sup>	137-138	E-II	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>4</sub> S	4.1			
253	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	II	II	E-A	14.7 <sup>***</sup>	118-119	Et	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	45.7	0		
254	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	II	II	E-A	21.2 <sup>**</sup>	111-112	EA-II	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	55.2	20.6	59.6	7.8
					J	90.9 <sup>***</sup>							
255	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	II	II	E-A	56.2 <sup>**</sup>	105-106	Et-W	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	34.6	0	44.6	4.3
					I	85.9 <sup>**</sup>							
					J	78.9 <sup>**</sup>							
					L	68.9 <sup>**</sup>							
256	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-O.i.C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	II	II	E-A	52.4 <sup>***</sup>	129-130	Et-W	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	34.0		57.2	
					J	89.1 <sup>***</sup>							
					L	86.0 <sup>****</sup>							
257	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	II	II	E-A	25.4 <sup>**</sup>	115-116	Et-W	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	28.0		25.3	
258	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	II	II	E-A	19.0 <sup>**</sup>	93-94	Et-W	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	37.7	0	33.0	0
259	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-O.i.C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	II	II	E-A	26.3 <sup>***</sup>	114-115	Et-W	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	60.6	11.5	49.2	
					L	54.8 <sup>****</sup>							
260	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	II	II	E-A	26.2 <sup>**</sup>	98-99	Et-W	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> S	2.2		10.1	
261	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-(4-Cl.C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O)-	II	II	E-A	13.7 <sup>***</sup>	125-126	M	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub> S	19.0		22.5	
						44.0 <sup>****</sup>							
262	3-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	II	II	E-A	44.0 <sup>****</sup>	111-112	Et-W	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	53.5	21.5	32.4	4.8
263	3-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	II	II	E-A	38.3 <sup>***</sup>	118-119	Et-W	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	42.9	0	37.9	
264	3-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-OC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	II	II	E-A	40.0 <sup>***</sup>	119-120	Et-W	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	51.7	18.3	30.7	0
					J	81.6 <sup>****</sup>							
265	3-OC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	II	II	E-A	22.3 <sup>***</sup>	109-110	EA-II	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	30.0	0	30.7	
266	3-OC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	II	II	E-A	44.2 <sup>***</sup>	83-84	EA-II	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> S	28.0	0	31.6	
267	3-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)-	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)-	II	II	E-A	13.5 <sup>***</sup>	120-121	H	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub> S	55.8		8.2	

表. 5-4 (continued)

268	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , H	K	90.6 <sup>****</sup>	134-135	EA-H	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> S	10.0	0
269	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , H	E-A	41.6 <sup>***</sup>	124-125	EA-H	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub> 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

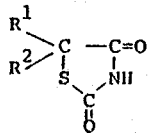


No.	R	Method <sup>a)</sup> (5- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Activity(% inhibition)				
							Aldose Reductase			Lens Swelling	
							10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M
270	H	5-C	22.2 <sup>**</sup>	219-221	W	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S· HCl	36.5	5.9		5.1	
271	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	5-H-E-C	22.2 <sup>***</sup>	151-152	EA-H	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	67.6	21.1		18.3	
272	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O-	H-E-C	40.3 <sup>*</sup>	146-147	EA-H	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	39.1	0		38.5	
273	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	H-E-C	18.0 <sup>*</sup>	86-87	EA-H	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	43.0	0		40.0	
274	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O-	H-E-C	21.0 <sup>*</sup>	83-84	EA-H	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	36.7				
275	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> O-	H-E-C	2.0 <sup>*</sup>	73-74	H	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 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.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Method <sup>a)</sup> (5- )	Yield <sup>b)</sup>		Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Activity(% inhibition)				
				(%)	mp (°C)			Aldose Reductase			Lens Swelling	
								10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M	10 <sup>-8</sup> M	10 <sup>-6</sup> M	10 <sup>-7</sup> M
276	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	5-C	17.5 <sup>*</sup>	78-79	IPE-II	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S	0				
277	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> <sup>-</sup>		C	2.0 <sup>*</sup>	126-127	M-W	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> S	0				
278		H	G-C	7.6 <sup>**</sup>	108-109	C-II	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	53.2	8.7		8.4	
279		H	E-A	5.5 <sup>***</sup>	118-119	E-II	C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	31.3			10.4	
280		H	G-C	12.1 <sup>**</sup>	126-127	E-II	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> ClNO <sub>2</sub> 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.

化合物から合成した (Method 5-H)。

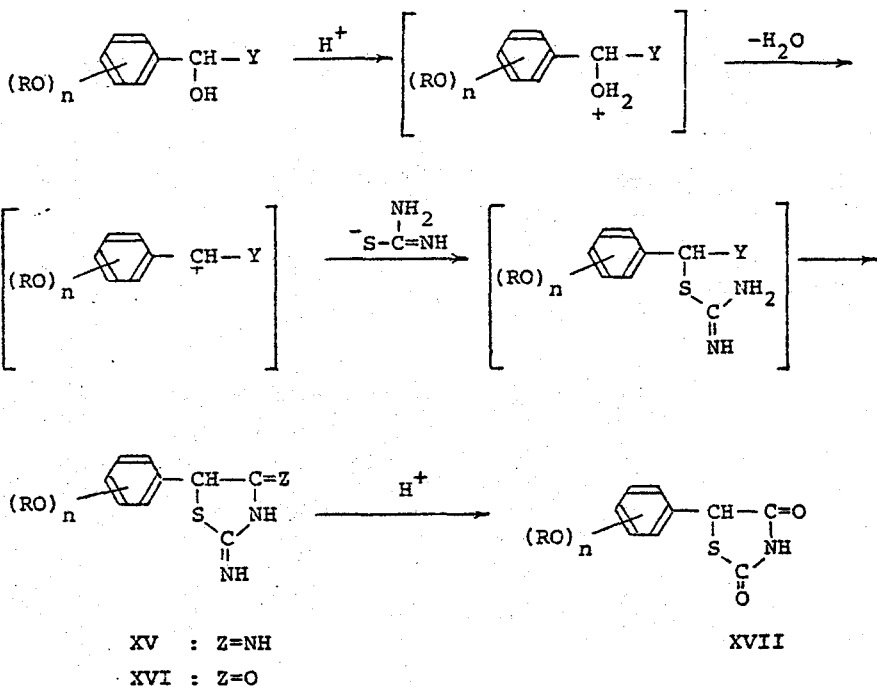
大部分の 5-arylthiazolidine-2,4-diones (XVII) は以上の一般ルートを用いて合成したが、一部の化合物については実験の部に詳述したようにさらに誘導的に合成した。

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

第3節で述べる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 につづき Method 5-A を用いて対応するアルデヒドより合成したが、このルートによる合成はベンゼン環上にアルコキシ基が存在するため低収率であった。この低収率は次の理由によると考えられる。アルデヒド (XXII) のミア) 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。またミア) ヒドリン (XXII) のクロルにおよび 2-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易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与えると考えられる。

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ったので、著者はより効率の良い別途合成法を検討した。前述のようにミア) 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与えることは XXIII が SN1 反応の良い基質であり得ることを示唆している。そこで XXIII に酸の存在下チオ尿素を反応させ、ついで酸加水分解を行なったところ好収率がチアゾリジン-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-アニオンが攻撃し、ついで環化加水分解したと考えられる (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) についても進められ、好収率がチアゾリジン-2,4-ジオン (XVII) を与えた。表. 5-7 にこれ

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



Y = CN(Method 5-I), COOH(Method 5-J), COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(Method 5-K)

n = 1 - 3

R = H, alkyl

図. 5-7

ら Methods 5-I, 5-J および 5-K を用いた合成の収率を示す。ハロゲン化後チオ尿素との反応で得られた収率 [ ( ) 内 : 表. 5-7 の下に示したルートにしたがって ] と比較して工程の短縮と共に収率の著しい上昇が見られる。Method 5-I はチオ尿素アルデヒド誘導体から one-pot 2-(5-(alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione) と与えた (Method 5-L)。すなわち、アルコキシベンツアルデヒドに酸の存在下 NaCN (チオ

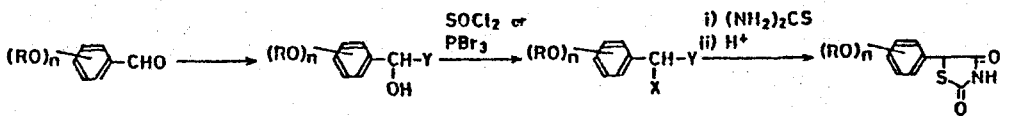
KCN)水溶液を加え、ついで酸およびチオ尿素を加え250~60°Cで数時間が至るまでE後、還元下に加熱し加水分解を行なうと好収率(70%以上)でチアゾリジン-2,4-ジオン(XVII)が得られる。表.5-7にこのone-pot合成の収率を示す。( )内はMethod 5-EにつづくMethod 5-Aを用いた場合の収率である。このMethod 5-Lは実験の部に詳述するように大量合成にも応用でき、従来法より簡便な操作でよく活性を有している5-(alkoxyphenyl)-thiazolidine-2,4-dionesを合成することが可能となつた。

表. 5-7

One-pot Synthesis		
$(RO)_n \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{CH}(\text{OH})\text{Y} \xrightarrow{\text{H}^+, (\text{NH}_2)_2\text{CS}} (RO)_n \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{S} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{matrix}$		
(RO) <sub>n</sub>	Y	Yield (%)
3,4-(OEt) <sub>2</sub>	CN	90.6 (49.2)
"	COOEt	83.6
3-OEt, 4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	85.9 (48.2)
"	COOH	78.9
2,4,5-(OEt) <sub>3</sub>	COOEt	90.6 (16.4)

One-pot Synthesis	
$(RO)_n \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{CHO} \xrightarrow[\text{ii) H}^+, (\text{NH}_2)_2\text{CS}]{\text{i) H}^+, \text{KCN}} (RO)_n \text{---} \text{C}_6\text{H}_3 \text{---} \text{S} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH} \end{matrix}$	
(RO) <sub>n</sub>	Yield (%)
3-OH, 4-OH	60.0 (28.5)
3-OH, 4-OEt	70.0 (34.7)
3-OEt, 4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	77.4 (41.5)
3-OEt, 4-Oi-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	75.0 (26.3)
4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	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.5-2~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<sup>54,7)</sup>



および Kinoshita ら<sup>48)</sup> の方法にしたがって調べ、強い活性の認めらぬ化合物については Obazawa らの方法<sup>49)</sup> にしたがってラットのレンズ培養における水分流入抑制効果を調べた。これらの活性はそれぞれの濃度における阻害率(%)で表. 5-2 ~ 表. 5-6 に示した。

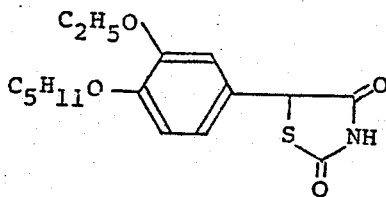
表. 5-2 に示した 5,5-dialkylthiazolidine-2,4-diones は表. 5-1 の 5-benzylthiazolidine-2,4-dione より強い活性を示した。特に 5,5-diphenylthiazolidine-2,4-dione (207) には強い aldose reductase 阻害作用およびラットのレンズ培養における水分流入抑制効果が認められた。しかし 207 のベンゼン環に置換基を導入して 208 ~ 212 では活性の増加は見られず、これらの置換基導入には効果がないことが判明した。

表. 5-3 には 5-(モノ置換フェニル)チアゾリジン-2,4-ジオン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ていない。表. 5-3 で注目されるのは適度な長さの炭素鎖を有する *p*-アロキシフェニル誘導体 226, 227, 228 および 230 がかなり強い活性を有している点である。この炭素鎖については直鎖状、分枝状あるいは環状の間には大きな差は見られないが(227 vs 228 vs 230)、炭素数の著しい増加(231)は作用の減弱を招いている。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ロキシフェニル誘導体が最も好ましく思われたので、以後の検討は 5-(*p*-alkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione 誘導体を中心に行なった。

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、特にラットのレンズ培養における水分流入抑制効果の増

加が著しい。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ず。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している。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)、チアゾリジン環5位へのアルキル基(251)の導入には効果を見出すことができない。表.5-2~表.5-4にあげた化合物の5位ベン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。これらもベンゼン誘導体とほぼ同等のあぐい活性を有している。表.5-5に示したE-連の5-(2-alkoxy-5-pyridyl)thiazolidine-2,4-dione類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。

なお、あぐい aldose reductase 阻害作用 およびラットのレン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 等についてさらに薬効、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は現在、武田薬品工業株式会社が糖尿病性白内障、神経障害予防、治療薬として開発中である。



255 (CT-112)

図. 5-8

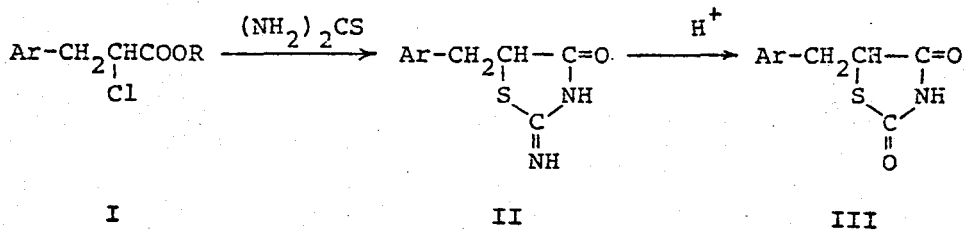
## 第6章 5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の合成と抗潰瘍作用<sup>50)</sup>

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キシグループの導入が必須であった。そこでベンジル基の修飾の過程で2~3個のアルキシグループを導入することを計画し、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、かわってすぐれた抗潰瘍作用を有していることがわかったので抗潰瘍剤として有用な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)を中心に合成を行ない(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-置換チアゾリジン-2,4-ジオン類の一般合成法にしたがい対応する 2-クロロ-3-(置換フェニル)プロピオン酸(I)とチオ尿素との反応で合成した。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)に導いた(図. 6-1)。原料の 2-クロロ-3-(置換フェニル)プロピオン酸(I)の合成は図. 6-2に示した。それぞれの化合物について最適な合成ルートを決める検討は行ない、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に示したような合成法を選択した。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、収率が低下する。また同様のことが Method 6-D

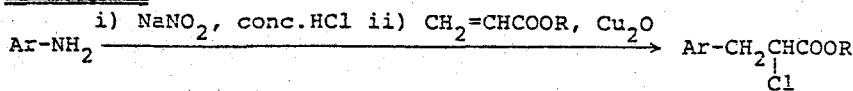
Methods 6-A and 6-B



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

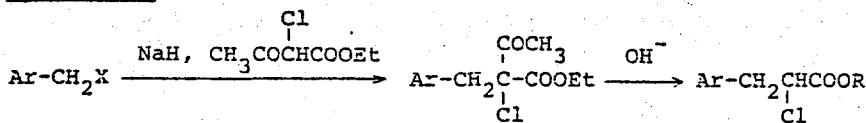
6-1

Method 6-C



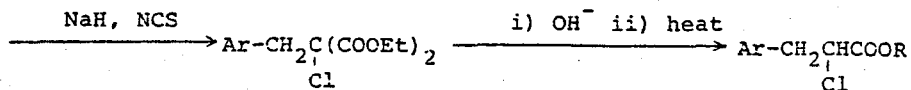
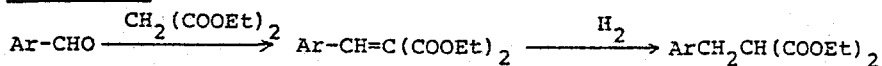
I

Method 6-D



I

Method 6-E



I

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

6-2

のバンジールハライドの合成(バンジールアルコールのハロゲン化による)でも見られた。この場合にはできるかぎり Methods 6-C, 6-D の使用を避け他のルートによる。対応するアルデヒドからの合成である Method 6-E では *N*-chlorosuccinimide (NCS) による活性メチンのクロル化の際、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)propionic acid はこの副反応を用いて合成した(図. 6-3)。

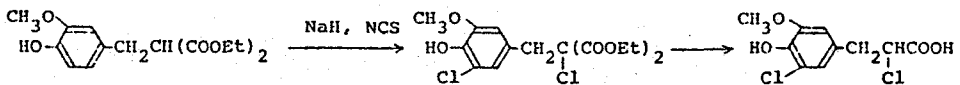


図. 6-3

5-(2,6-Dimethoxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (311) (表. 6-2) は対応するニトロ体、アルデヒドの合成に困難が予想されたので図. 6-4 のルートにしたがって 2,6-dimethoxyallylbenzene<sup>51)</sup> より合成した。2,6-dimethoxyallylbenzene のオゾン分解で生成する 2,6-dimethoxybenzyl-acetaldehyde は不安定なため、これを単離することなく亜硫酸水素ナトリウム付加物とした後 NaCN を反応させミア)ヒドリニ(314)とした。314 のクロル化によるクロルニトリル(315)の合成までは 316 への誘導はいずれも成功したが、ミア)ヒドリニ(314)をトシル(*p*-toluene-sulfonyl)にすることにより結晶性のオトシル体(317)を低収率(27%)しか得ることができなかった。317 はオチ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)ル性水酸基、アミ)基を保護して合成を進め、2-イミノチアゾリジン-4-オン(II)の酸加水分解の

際保護基を同時に脱離し得た(実験の部参照)。

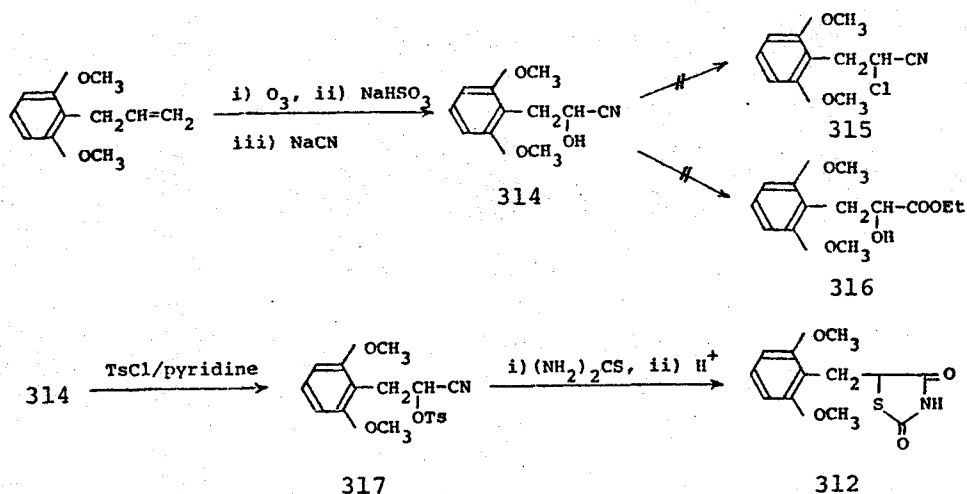


図. 6-4

## 第2節 構造-活性相関

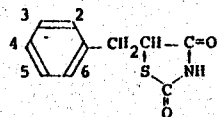
薬理作用は当研究所の牧、平田らにより水浸拘束ストレス潰瘍<sup>52)</sup>を用いて調べられ、強い活性の認めらぬ化合物について2は幽門結紮法(Shay rat)<sup>53)</sup>により胃液分泌抑制作用も調べた。

最初に133および285に強い活性を認めたと、こゝらは表. 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ひに化合物(281~313)を合成した。こゝらの構造と活性の相関について考察すると、

- i) ベンジル基の置換基としてはアルキル基が最も望ましい。
- ii) 置換位置は三置換の場合は2,4,5位置換が(282>281, 284, 285)、二置換の場合は3,4位置換が(132>301, 303, 306)。

表. 6-1

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



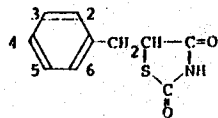
No.	Substituents					Method <sup>a)</sup> (6- )	Yield <sup>b)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>	Activity		Toxicity <sup>g)</sup>
	2	3	4	5	6						Antitumor <sup>e)</sup> Activity <sup>e)</sup>	Antisecretory <sup>f)</sup> Activity <sup>f)</sup>	
281	CH <sub>3</sub>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

a) See "Experimental". b) Overall yield based on the corresponding 3-aryl-2-chloropropionic acid (I). c) A=AcOEt-hexane, B=MeOH, C=EtOH, D=cyclohexane, E=hexane, F=EtOH-H<sub>2</sub>O, G=Et<sub>2</sub>O-hexane, H=AcOEt-hexane, I=DMF-H<sub>2</sub>O. d) All compounds were analyzed for C, H and N: analytical results obtained for these elements were within ±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.

183

表. 6-2

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



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



304	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	H	H	D-A	54.4	71-72	G	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> S	12		
305	H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	E-B	22.4	137-138	A	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S	45*	-14	
306	H	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O	H	C-A	49.9	110-111	A	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	58	36	
307	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	E-A	37.0	121-122	C	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	50	41	
308	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	C-B	20.8 <sup>q)</sup>	123-124	H	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	-2	36	
309	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	C-A	45.0	109-110	A	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub> S	33		
310	CH <sub>3</sub> O	H	H	CH <sub>3</sub>	H	C-A	33.6	126-127	A	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> S	35	6	
311	H	-OCH <sub>2</sub> O-	H	H	H	D-A	42.1	119-120 <sup>r)</sup>	C	C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub> S	28		
312	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	CH <sub>3</sub> O		33.4 <sup>s)</sup>	152-153	F	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S	-63	30	
313	H	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	H	H	E-B	25.2	125-126	F	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 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.<sup>54)</sup> mp 116-117°C. s) Overall yield based on 3-(2,6-dimethoxyphenyl)-2-(p-toluenesulfonyloxy)propionitrile.

308, 312; 289 > 302, 304, 309) が最良である。

iii) 側鎖アルキル基の炭素数の増加と共に毒性は減少するが活性も減弱する。特に胃酸分泌抑制作用にその影響が著しい。

iv) アミ・ベンジル体 (299, 300, 313) および強い胃酸分泌抑制作用を示した化合物は毒性も強い。

5-Benzylthiazolidine-2,4-dione誘導体の抗潰瘍作用および胃酸分泌抑制作用には以上の構造-活性相関が観察された。なお、5-(2,4,5-tripropoxybenzyl)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酸分泌抑制作用が完全に分離したあり、さらに薬効および毒性を検討している。

## 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的に等価なハテロ環を見出すのを目的としたチアゾリジニ-2,4-ジオン誘導体の合成と構造-活性相関について述べた。本研究の結果および意義を総括するとつぎの通りである。

- 1) インスリン感受性の上昇に基づく血糖低下作用および抗脂血作用を有するに化合物の探索を *ethyl 2-chloro-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)-phenyl]propionate* (AL-294) の 2-クロロ酢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ゾリジニ-2,4-ジオン環が活性に必須であり、AL-294 の 2-クロロ酢酸部分に代りうることを明らかにした。
- 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ゾリジニ-2,4-ジオン環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-オ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したが特に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かの化合物は薬剤として有用性が認められ、これらのうちから5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (ADD-3878) を精査に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 はチアゾリジン環の5位に不斉炭素を有し2あり、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なった。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。これは

チアゾリジン環5位プロトンの引き抜きによる容易なE-ル化のためオニク不斉変化が起こり、E/E'めであることを証明した。分割した活性体の光学純度は *chiral shift reagent* [  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  ] を添加したNMR法で検定した。その絶対配置を [R]-(+), [S]-(-) と決定した。

- 4) ADD-38の8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、シクロヘキサン環上の3'および4'位酸化体の合成を行った。またこれらの化合物の合成に必要な3- or 4-hydroxy-1-methyl-cyclohexanecarboxylic acids については立体選択的合成法を確立した。
- 5) 糖尿病性白内障、神経障害の予防、治療薬発見の手段として有用と思われる *Aldose Reductase* 阻害作用を5-arylthiazolidine-2,4-dione誘導体が有することを発見した。構造-活性相関の検討より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プが好ましく、特に5-(3,4-dialkoxyphenyl)thiazolidine-2,4-dione類がすぐれた活性を示した。またこれらの5-(alkoxyphenyl)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好成績で得られる新規合成法を見出した。この合成法を対応するアルコキシベンツアルデヒドよりのone-pot合成に応用し好結果を得た。あ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) が精査に化合物として選取され糖尿病性白内障、神経障害の予防、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相関について考察した。

以上チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体に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ン-2,4-ジオングループがカルボキシルグループと薬理的に等価であることの推論を押し進めるには手だ多くの検討が必要と思われるが、チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体が今後さ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 辞

本研究の機会を与えられ、本論文提出を許可された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鈴木二郎博士並びに終始御鞭達を賜った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塚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たものであり、ここに深甚なる感謝を捧げます。化学研究所主任研究員目黒寛司博士には終始有益なる御指導、御助言をいれたいと厚く御礼申し上げます。

また本研究に際し、御討論、御助言をいれたいと、実験の一部に協力していただいた化学研究所水野克利氏、今宮栄光氏、多和田紘之氏、薬理試験を担当された生物研究所主任研究員藤田剛博士、同我良孝博士、千寿製薬株式会社並びに理化学的測定を担当された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塚夫先生には本論文に関し御懇篤なる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 スペクトルは日立分光光度計 IR-215 型で測定した。NMR スペクトルは Varian A-60 型、EM-390 型 または HA-100 型で測定しテトラメチルシラン (TMS) を内部基準とし  $\delta$  値 (ppm) で示した。略号は s=singlet, b.s=broad singlet, d=doublet, doublet of 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 章に関する実験

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

Na (0.23 g) の EtOH (10 ml) 溶液に p-methoxybenzylhydrosulfide (1.54 g) の DMF (5 ml) 溶液をついて  $11^{\circ}$  (3.6 g) の DMF (5 ml) 溶液を室温で滴下。室温で 10 min 放置した後、反応液を水に注ぎ Et<sub>2</sub>O 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  $\nu_{\max}^{\text{Neat}} \text{cm}^{-1}$ : 1725. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.19 (3H, t, J=7), 1.43 (6H, s), 2.8-3.6 (3H, m), 3.78 (5H, s), 3.94 (2H, s), 4.15 (2H, q, J=7), 6.7-7.7 (13H, m)。

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

15 (27.0 g), 2N-KOH (40 ml) および EtOH (200 ml) の混合物を 10 min 還流。反応液は水-水に注ぎ、conc. HCl で酸性化後 Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 抽出液を常法処理。15 の free acid の粗油状物 (25.5 g) を得。この油

状物を THF (200 ml) に溶かし、氷-食塩浴冷却下、 $\text{Et}_3\text{N}$  (7.8 ml) 及び  $\text{ClCOOEt}$  (5.4 ml) を滴下。反応混合物を 15 min 攪拌した後、 $\text{NH}_3$  in EtOH (20% w/w, 50 ml) を加え室温で 10 min 攪拌する。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 ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (6H, s), 2.8-3.6 (3H, m), 3.65 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.90 (2H, s), 6.20 (2H, bs), 6.7-7.7 (13H, m)。

分析値 : C, 71.92; H, 6.99; N, 3.15  
 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_3$  と 12 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 H $_2$ O]

16 (12.0 g) の  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) 溶液を  $\text{LiAlH}_4$  (3.0 g) の  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) 懸濁液に室温で滴下。還流下に 2 hr 攪拌した後、常法処理。17 の油状物を得。得られた油状物を EtOH (5 ml) にとらしエウ酸 (4.0 g) の EtOH (5 ml) 溶液を加え、さらに  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) を加え析出し結晶を採取 (8.5 g, 59.4%)。MeOH から再結晶。無色プリズム晶。mp 132-133°C。NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.39 (6H, s), 2.6-3.4 (5H, m), 3.67 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.6-7.6 (13H, m), 7.85 (5H, broad)。

分析値 : C, 65.18; H, 6.76; N, 2.59  
 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_2\text{S} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  と 12 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)  
 11<sup>9)</sup> (0.72 g) を DMSO (6 ml) に溶かし、 $\text{NaN}_3$  (0.2 g) の EtOH

水 (5 ml) を加え、95 °C で 10 min 分を煮る。反応液を水に注ぎ Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 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  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 2120, 1735。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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  
C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> と 12 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)<sub>2</sub>]

18 (14.7 g) の Et<sub>2</sub>O (100 ml) 溶液に LiAlH<sub>4</sub> (3.0 g) の Et<sub>2</sub>O (300 ml) 懸濁液に室温で滴下。7.2 室温で 1 hr ほど反応後、常法処理。18 の油状物 (12.0 g, quant.) を得。この油状物に三つ酸 (2.0 g) の EtOH (4 ml) 溶液を加え oxalate の結晶 (11.2 g, 81.2%) を得。MeOH-Et<sub>2</sub>O から再結晶。無色アリズム晶。mp 187-189 °C。IR  $\nu_{\max}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$ : 3500~2500, 1575。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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  
C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 1/2 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> と 12 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) を EtOH (20 ml) 中 10% Pd-C (0.2 g) の存在下、常圧で接触還元し 反応を完了。3液を濃縮し 20 の粗油状物 (1.85 g, quant.)



〔得〕 IR  $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 1730. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, g,  $J=7$ ), 6.87 (2H, d,  $J=9$ ), 7.2-7.7 (5H, m).

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

14<sup>9</sup>) (20.0 g),  $\text{CaCO}_3$  (5.6 g),  $\text{NaOH}$  (2.4 g),  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) の混合物を 24 hr 還流下にかきまぜた後、6N HCl で酸性に、 $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出。  $\text{Et}_2\text{O}$  層は水洗。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後溶媒を留去。残留油状物は  $\text{EtOH}$  (200 ml) に溶かし conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 ml) を加え 3 hr 還流下に加熱。反応液は水に注ぎ、 $\text{Et}_2\text{O}$  で抽出。  $\text{Et}_2\text{O}$  層は水洗。乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後溶媒を留去。残留油状物はシリカゲル (200 g) を用い、コラムクロマトグラフィに付す。シクロヘキサノ- $\text{AcOEt}$  (10:1, v/v) で溶出し 21 の結晶 (11.8 g, 62.4%) を得。  $\Delta$  干下から再結晶。無色プリズム晶。 mp 52-53°C. IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3550, 1730. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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, g,  $J=7$ ), 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

(21H26O4) と計算値 : C, 73.66; H, 7.65

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

21 (5.5 g) の  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) 溶液を  $\text{LiAlH}_4$  (0.8 g) の  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 ml) 懸濁液に滴下し室温で 30 min かきまぜた後常法処理。 22 の油状物 (4.2 g, 87.5%) を得。 IR  $\nu_{\max}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3350. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (6H, s), 2.70 (2H, d,  $J=6$ ), 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 NaIO<sub>4</sub> (3.6 g) を加え室温で 30 min ほど混ぜた後不溶の固体をろ別。ろ液は水に注いで常法処理し。油状物を得。これをシリカゲル (60 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。Et<sub>2</sub>O-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  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 1720。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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]propionate (24)

15 (4.8 g) の 80% 酢酸 (30 ml) 溶液に Hg(OAc)<sub>2</sub> (5.0 g) を加え室温で 15 hr ほど混ぜる。反応液に H<sub>2</sub>S を 15 min 導入し不溶物をろ別。ろ液は水に注いで Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理。残留油状物はシリカゲル (40 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。シクロヘキサン-イソプロピルエーテル (9:1, v/v) で溶出し 24 の油状物 (2.34 g, 65.3%) を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 1730。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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), 6.73 (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)

NaSCH<sub>3</sub> 水溶液 (25%, w/w, 4 ml) を 14 (1.77 g) の DMF (4 ml) 溶液に加え 80 °C で 16 hr ほど混ぜた後水に注いで酸性に。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  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 3500~2500, 1700。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S 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), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.66 g), DMF (8 ml) の混合物を室温で 2 hr 加熱した後、水に注いで AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理。残留油状物はシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。エタノール-イソプロピルエーテル (4:1, v/v) で溶出し 26 の油状物 (1.0 g, 50.0%) を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 1735, 1700. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>S とし計算値 : C, 68.34; H, 7.03

2-(2-Amino-2-carboxylethylthio)-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionic Acid Hemihydrate (27 · 1/2 H<sub>2</sub>O)

11 (0.83 g), エステル二塩酸塩 1水和物 (0.40 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.69 g), 水 (3 ml), DMF (5 ml) の混合物を室温で 2 hr, 70 °C で 5 hr 加熱した後水に注いで 2N HCl で酸性化後 AcOEt で抽出。AcOEt 層は sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> で抽出する。水層を 1N HCl で中和後 Et<sub>2</sub>O で抽出。水層は 1N HCl で pH 4 に調節し沈殿をろ取り EtOH から結晶化。27 · 1/2 H<sub>2</sub>O (0.38 g, 38.7%) を得。mp 166-167 °C. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  cm<sup>-1</sup>:

3450, 1700, 1610. NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 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

( $C_{22}H_{27}NO_5S \cdot 1/2 H_2O$ ) と 12 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 ( $28 \cdot (COOH)_2 \cdot 1/2 H_2O$ )

11 (7.2 g), 2-メルカプトエチルアミン (6.2 g), EtOH (80 ml) の混合物を 2 hr 還流後溶媒を留去。水を加え AcOEt で抽出。AcOEt 層を常法処理し油状物を得。この油状物を Et<sub>2</sub>O (30 ml) に溶かし三エウ酸 (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  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3300, 1735, 1670, 1620. NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 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

( $C_{23}H_{31}NO_3S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/2 H_2O$ ) と 12 計算値

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

4-Amino-2-imino-5-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)benzyl]- $\Delta^4$ -thiazoline-Monohydrate ( $29 \cdot H_2O$ )

2-Bromo-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propionitrile (3.6 g), 干不尿素 (0.9 g) の混合物を 120 °C で 1 hr から煮る。冷却後 AcOEt (15 ml), sat. ag. NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) を加え室温で 5 hr 放置し。析出結晶 (1.9 g, 51.7%) を取り。MeOH から再結晶。無色針状晶。

mp 183-185 °C. IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 3350, 3260, 3150.

1645. NMR (d6-DMSO)  $\delta$ : 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

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O と計算値

: 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 E, 2 得 E.

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

4-(2-Methyl-2-phenylpropoxy)nitrobenzene<sup>9)</sup> (15.0 g) を MeOH (150 ml) 中、10% Pd-C (1g, 50% wet) の存在下常圧で持続還元。触媒をろ別。ろ液を濃縮し残留する油状物をアセトン (150 ml) に溶かす。4% HBr 水 (28.6 g)、7.2% NaNO<sub>2</sub> (4.2 g) の水 (15 ml) 溶液を 5°C 以下で滴下し 5°C で 20 min 放置する。反応液に acrylonitrile (17.6 g) を加え 35°C に加熱。粉末 Cu<sub>2</sub>O (0.5 g) を少量ずつ加えはじめに放置する。N<sub>2</sub> gas の発生が認められなくなる、さらに溶媒を留去し水を加え 2 Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 層は水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後溶媒を留去。残留物はシリカゲル (200 g) を用いてカラマツロマトグラフィーに付す。Et<sub>2</sub>O-ヘキサン (1:6, v/v) で溶出し 12.8 g (64.6%) の油状物を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 2200. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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]thiazolidin-4-one (30)

11<sup>9)</sup> (1.08 g), 干才尿素 (0.23 g), NaOAc (0.25 g), EtOH

(5 ml) の混合物を 16 hr 還流後水に注ぎ析出結晶を採取。EtOH-Te  
トから再結晶。無色アリウム晶 (0.8g, 75.0%) を得。mp 210-  
212°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3230, 1670。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  
 $\delta$ : 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<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S と 12 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 (0.3g), 6N HCl (2 ml), スルホラン (2 ml) の混合物。  
を 110°C 2.5 hr がちまで後水に注いで析出する結晶を採取。80%  
EtOH から再結晶。無色板状晶 (0.25g, 83.3%) を得。mp 110-  
111°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3170, 1755, 1680。NMR  
(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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, 67.70; H, 5.87; N, 3.71

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S と 12 計算値: C, 67.78; H, 5.95; N, 3.94

b) 29·H<sub>2</sub>O (1.0g) を同様に加水分解し 12 (0.78g, 82.0%)  
を得。mp 110-111°C。本品の IR, NMR スペクトルは a) で得  
たもののそれと合致。

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

(31)

12 (1.78 g),  $K_2CO_3$  (0.4 g), ヨウ化メチル (0.9 ml), DMF (5 ml) の混合物を  $40^\circ C$  で 2 hr ほど煮て後水に注いで AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理。残留物はシリカゲル (20 g) を用いてカラマクロマトグラフィーに付す。メタクロロベンゼン-AcOEt (9:1, v/v) で溶出し 3 l の油状物 (1.5 g, 80.2%) を得。IR  $\nu_{max}^{Neat} cm^{-1}$ : 1750, 1690. NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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)

11<sup>9)</sup> (3.5 g),  $Na_2CO_3$  (0.6 g), ジチオカルバミン酸アニモニウム (2.0 g), 水 (10 ml), EtOH (10 ml) の混合物を  $0^\circ C$  で 30 min の間低温で 24 hr ほど煮て後 conc. HCl (10 ml) を加える。反応液は 4 hr 還流後水に注いで常法処理。結晶 (1.1 g, 58.0%) を得。

AcOEt-メタクロベンゼンから再結晶。無色板状晶。mp  $95-96^\circ C$ 。IR  $\nu_{max}^{Nujol} cm^{-1}$ : 3170, 1720. NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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

$C_{20}H_{21}NO_2S_2$  とし計算値 : C, 64.66; H, 5.70; N, 3.77

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

17·(COOH)<sub>2</sub>·1/2 H<sub>2</sub>O (2.3 g),  $Hg(OAcF_3)_2$  (2.8 g), 80%

AcOH (20 ml) の混合物を室温で 16 hr 放置した後 H<sub>2</sub>S を 10 min 導入。不溶物を分別。ろ液は濃縮し残留物を THF (10 ml) - MeOH (10 ml) に溶かす。ホルトリン (1.0 ml)、AcOH (0.6 ml) を加え室温で 10 min 放置した後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。エクロハキロン-AcOEt (4:1, v/v) で溶出し 33 の油状物を得。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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 Et<sub>2</sub>O (20 ml) にとがし三ッウ酸 (0.3 g) の EtOH (1 ml) 溶液で処理、結晶を得。AcOEt から再結晶。無色プリズム晶 (0.27 g, 15.0%) を得。mp 127-131°C。

分析値 : C, 63.29; H, 6.51; N, 3.37

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NOS · C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 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-メルカプトエチルアミン (0.39 g)、AcOH (0.2 ml)、MeOH (5 ml)、THF (5 ml) の混合物を 5 min 還流後、水に注いで常法処理、34 の結晶 (0.6 g, 73.3%) を得。イソプロピルエーテルから再結晶。無色プリズム晶。mp 78-79°C。IR <sup>Nujol</sup> max cm<sup>-1</sup>: 3305。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NOS と 1/2 計算値 : C, 73.35; H, 7.69; N, 4.28



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

17. (COOH)<sub>2</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (2.3 g), Hg(OAc)<sub>2</sub> (2.8 g), 80% AcOH (20 ml) の混合物を室温で 16 hr 放置した後 H<sub>2</sub>S を 10 min 導入。不溶物をろ別後ろ液を濃縮。水を加えて Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理。残留油状物をベンゼン (20 ml) に溶かし、氷冷下 Et<sub>3</sub>N (1.46 ml) でホスゲンのトリエン溶液 (20%, w/w, 2.6 g) を加え室温で 30 min 放置する。反応液を conc. NH<sub>4</sub>OH (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-ヘキサンから再結晶。無色ワリズム晶。mp 103-104°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3250, 1670。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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  
C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S とし計算値 : C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10

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

2-Amino-3-[4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl]propyl methyl dithiol carbamate 塩酸塩<sup>10)</sup> (2.0 g) の EtOH (40 ml) 懸濁液に 1N NaOH (14.1 ml) を加え室温で 10 min 放置する。反応液は 2N HCl で酸性化後水に注いで Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理。36 の結晶 (1.15 g, 71.9%) を得。MeOH から再結晶。無色ワリズム晶。mp 123-124°C。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3170, 1670。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> とし計算値 : C, 70.36; H, 6.79; N, 4.10

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

21 (1.26 g), 尿素 (0.4 g), EtOH (10 ml) の混合物に NaOMe (0.28 g) の MeOH (1 ml) 溶液を加え、室温で 1 hr、70°C で 4 hr 還流する。溶媒を留去。残留物は 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) を用いたラムダクロマトグラフィーに付す。720 ml Δ-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  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 3420, 3230, 1820, 1750, 1720。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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, bs)。

分析値 : C, 69.99; H, 6.24; N, 3.78

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> とし計算値 : C, 70.28; H, 6.24; N, 4.13

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

20 (2.0 g) のジクロルメタン (20 ml) 溶液に氷冷下 720 ml 炭酸ジエチル (0.6 ml) を加え同温度で 10 min 攪拌した後水に注ぎジクロルメタンを抽出。ジクロルメタン層を常法処理。残留物に MeOH 性アセトン (飽和溶液 30 ml) を加え封管中 100°C で 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 還流。反応液は 2N HCl で酸性化。析出結晶をろ取 (1.1 g, 55.5%)。MeOH から再結晶。無色針状晶。mp 160-161°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 3230,

1700. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55 (6H, s), 2.6-3.4 (2H, m), 4.03 (2H, s), 4.35 (1H, q, 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

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S と 12 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 · (COOH)<sub>2</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (1.5 g) を常法如理 (2 得) に 28 の油状物を 120 °C で 2.5 hr 加熱。残留油状物はイソプロピルエーテルに処理し 239 の結晶 (0.9 g, 84.9%) を得。イソプロピルエーテルから再結晶。無色針状晶。mp 109-110 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3330, 3300, 1675, 1625。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S と 12 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<sup>10)</sup> (3.5 g) を 200 °C で 1.5 hr 加熱。残留物はシリカゲル (90g) を用い、カラムクロマトグラフィーに付す。エチルヘキサン-AcOEt (4=1, v/v) で溶出し 40 の結晶 (0.43 g, 13.4%) を得。Et<sub>2</sub>O-ヘキサンから再結晶。無色針状晶。mp 110-111 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3190, 3090, 1715, 1680。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (6H, s), 2.90 (1H, q, 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<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S と 12 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<sup>10)</sup> (2.15 g) のピリジン (10 ml) 溶液に氷冷下塩化マグネシウム (0.56 ml) を加え室温で 1 hr 攪拌せし後水に注いで Et<sub>2</sub>O で抽出。

Et<sub>2</sub>O 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 攪拌せし後 6N HCl (4 ml) を加え、さらに 100°C で 16 hr 攪拌せし。反応液は水に注いで Et<sub>2</sub>O

で抽出。Et<sub>2</sub>O 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。無色アクリズム晶。mp 95-96°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3150, 1730。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (6H, s), 2.73 (1H, q, J=16 and 9), 2.88 (2H, d, J=6), 2.90 (1H, q, J=16 and 5), 3.53 (1H, m), 3.90 (2H, s), 6.77 (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, 67.92; H, 6.14; N, 3.60

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S と 12 計算値 : C, 68.28; H, 6.27; N, 3.79

分析値 : C, 67.92; H, 6.14; N, 3.60

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S と 12 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 (KKA<sup>y</sup>) 雌 9 週令を主に用いた。KKA<sup>y</sup> マウスを予め 3 日間、CE-2 粉末飼料で飼育し、その後血糖値に依り群分けした (各群 5 匹)。各検体の 0.1% を含む CE-2

粉末飼料を自由に4日間与え、後、眼窩静脈叢より採血し血中グルコースおよび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<sup>15)</sup>、血漿トリグリセライドはFletcher法<sup>16)</sup>によりそれぞれ測定した。各作用強度は対照群に対する低下率(%)を計算した。

### 第3章に関する実験

#### ニトロ化合物 (VII)

代表的な合成例を下記に示す。

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

2-(3-Methoxyphenyl)-2-methyl-1-propanol (10.9 g), p-7120ニトロベンゼン (9.5 g), DMSO (100 ml) の混合物に40°C以下で50%油性水素化ナトリウム (3.2 g) を加える。さらに70°Cで30 min 反応させ、後水に注いで常法処理。12.7 g (70.2%) の結晶を得。MeOHから再結晶。無色プリズム晶。mp 69-70°C。IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1585, 1345。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (6H, s), 3.78 (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<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> の計算値 : C, 67.76; H, 6.36; N, 4.65

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

2-(2-Pyridyl)ethanol (25.0 g), p-7120ニトロベンゼン (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 反応させ、後水に注いで析出結晶をろ取。MeOHから再結晶。淡黄色プリズム晶 (29.0 g, 58.5%) を得。mp 74-75°C。IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1500, 1335。

表. 3-10









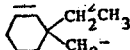
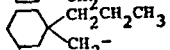
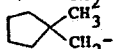
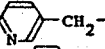
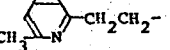
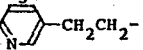
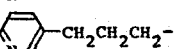
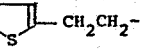
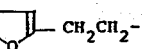
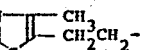
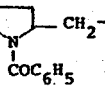
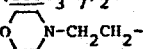
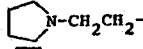
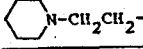
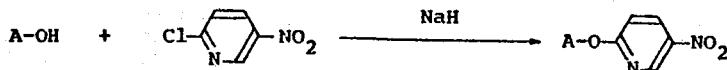
A	X	Yield (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>a)</sup>	Formula <sup>b)</sup>
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	80.6	78-79	M	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>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

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	$C_{13}H_{17}NO_3$
isobornyl-	Cl	78.5	109-110	M	$C_{16}H_{21}NO_3$
bornyl-	Cl	78.8	107-108	M	$C_{16}H_{21}NO_3$
1-menthyl-	Cl	80.3	64-65	M	$C_{16}H_{23}NO_3$
	Cl	62.9	135-136	M	$C_{12}H_{10}N_2O_3$
	F	70.9	61-62	M	$C_{14}H_{14}N_2O_3$
	F	75.0	104-105	M	$C_{13}H_{12}N_2O_3$
	F	75.7	86-87	M	$C_{14}H_{14}N_2O_3$
	F	67.2	63-64	M	$C_{12}H_{11}NO_3S$
	F	57.2	52-54	M	$C_{12}H_{11}NO_4$
	F	85.6	92-93	M	$C_{12}H_{12}N_2O_3S$
	F	68.2	oil	--	$C_{18}H_{18}N_2O_4$
$(CH_3)_2CHNH-CH_2CH_2-$	F	72.1	215-216	M-E	$C_{11}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$
$(CH_3)_3CNH-CH_2CH_2-$	F	74.5	243-244	M-E	$C_{12}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$
$(C_2H_5)_2N-CH_2CH_2-$	Cl	61.6	162-163	M-E	$C_{12}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$
$(C_3H_7)_2N-CH_2CH_2-$	Cl	71.0	oil	--	$C_{14}H_{22}N_2O_3$
$(isoc_3H_7)_2N-CH_2CH_2-$	Cl	67.2	oil	--	$C_{14}H_{22}N_2O_3$
	F	82.4	82-83	EA-H	$C_{12}H_{16}N_2O_3$
$CH_3-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} N-CH_2CH_2-$	Cl	69.1	201-202	Et-W	$C_{13}H_{19}N_3O_3 \cdot HCl$ $2H_2O$
	Cl	53.3	195-196	Et-E	$C_{12}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$
	Cl	68.6	210-211	M-E	$C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$

a) E=Et<sub>2</sub>O, EA=AcOEt, Et=EtOH, M=MeOH, W=H<sub>2</sub>O. b) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within ±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 <sup>a)</sup>	Formula <sup>b)</sup>
	55.8	61-62	M	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	57.7	oil	--	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	42.2	38-39	E-H	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	59.9	68-69	M	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	52.1	oil	--	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
	31.0	71-72	M	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
	75.0	72-73	Et	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	73.5	56-57	E-H	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
	87.7	116-117	M	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>

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

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と (2) 計算値 : C, 63.92; H, 4.95; N, 11.47

同様に (2) 表. 3-10 にあげた E-ト口化合物 (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 (4.4g) を少量づつ加え、さらに同温度で 1 hr が経過後水に注いで常法処理。

結晶 (20.0 g, 79.1%) を得。EtOH から再結晶。淡黄色アリスチム晶。

mp 77-78°C. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1575, 1345. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 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, g,  $J=9$  and 3), 9.12 (1H, d,  $J=3$ ).

分析値 : C, 52.14; H, 5.92; N, 16.47

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$  と計算値 : C, 52.17; H, 5.97; N, 16.59

同様に 2 表, 3-11 にあげたニトロ化合物を合成した。

### 2-ハロゲン-3-フェニルプロピオニ酸誘導体 (I)

代表的な合成例を下記に示す。

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

4-(1-Methylcyclohexylmethoxy)nitrobenzene (60.2 g) を MeOH (400 ml) 中 10% Pa-C (3.0 g, 50% wet) の存在下常圧で接觸還元。触媒を 3 別, 3 液を濃縮し残留油状物をアセトン (500 ml) に溶かす。

Conc. HCl (60 ml), ついで  $\text{NaNO}_2$  (18.2 g) の水 (40 ml) 溶液を 5°C 以下で滴下し, 5°C で 30 min が経過する。反応液にアクリル酸メチル

(124 g) を加え 35°C に加熱。粉末  $\text{Cu}_2\text{O}$  (0.8 g) を少量づつ加えはげしくかき混ぜる。  $\text{N}_2$  ガスの発生が認められる程度, さら触媒を除去後水を加えて常法処理。粗油状物はシリカゲル (700 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。

$\text{Et}_2\text{O}$ -ヘキサン (1:10, v/v) で溶出し 61.0 g (77.8%) の油状物を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1745. NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ )

$\delta$ : 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, t, J=7), 6.75 (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 (ハキリテ再結晶)。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1710。NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.0 (3H, s), 1.43 (10H, b.s), 3.05 (1H, q, J=14 and 7), 3.31 (1H, q, J=14 and 7), 3.60 (2H, s), 4.39 (1H, t, J=7), 6.81 (2H, d, J=9), 7.10 (2H, d, J=9), 10.56 (1H, b.s)。

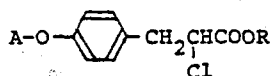
同様にし2表. 3-12にあげた2-クロロ-3-7エニルアロピオン酸エステルを合成した。

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) のアセトン (1.5 l) - MeOH (1 l) 溶液に 47% HBr 水 (957 g) を加え、50°C 以下で  $\text{NaNO}_2$  (104 g) の水 (200 ml) 溶液を滴下し、さらに 50°C で 30 min が至るまで後アクリル酸メチル (709 g) を加え粉末  $\text{Cu}_2\text{O}$  (5.0 g) を少量ずつ加えはげしくかきまぜる。N<sub>2</sub> の発生が認めらぬまで戻ら溶媒を留去。conc.  $\text{NH}_4\text{OH}$  水でアルカリ性にして  $\text{AcOEt}$  で抽出。 $\text{AcOEt}$  層は常法処理。158 の粗油状物 (470 g, 89.2%) を得。この粗油状物は生成するまで次の反応に用いた。粗油状物 (5.0 g) をシリカゲル (80 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。Et<sub>2</sub>O-ハキサン-Et<sub>3</sub>N (25:25:1) で溶出し 158 の油状物 (3.6 g) を得。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1740。NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s), 3.07 (1H, q, J=14 and 7), 3.17 (2H, t, J=7), 3.38 (1H, q, J=14 and 7), 3.67 (3H, s), 4.27 (2H, t,

表. 3-12




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

表. 3-12 (Continued)

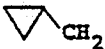

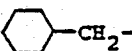
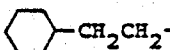
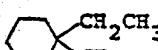
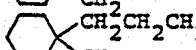

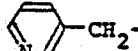
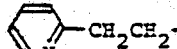
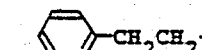
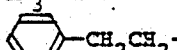

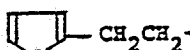
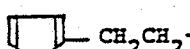
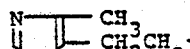
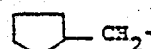
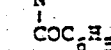
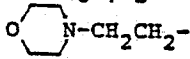
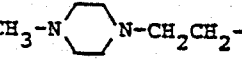
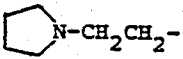
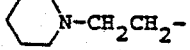
Phytyl-	Et	69.3	$C_{31}H_{51}ClO_3$
$CH_2=CH-CH_2(CH_3)_2CH_2-$	Et	58.0	$C_{18}H_{25}ClO_3$
geranyl- $C(CH_3)_2CH_2-$	Et	52.8	$C_{25}H_{37}ClO_3$
	Me	54.0	$C_{14}H_{17}ClO_3$
	Me	77.1	$C_{16}H_{21}ClO_3$
	Me	75.4	$C_{17}H_{23}ClO_3$
	Me	78.5	$C_{18}H_{25}ClO_3$
	Me	73.2	$C_{19}H_{27}ClO_3$
	Et	76.7	$C_{21}H_{31}ClO_3$
	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	$C_{20}H_{29}ClO_3$
	Me	54.3	$C_{16}H_{16}ClNO_3$
	Me	41.2	$C_{17}H_{18}ClNO_3$
	Me	30.1	$C_{18}H_{20}ClNO_3$
	Me	51.3	$C_{17}H_{18}ClNO_3$
	Me	43.6	$C_{18}H_{20}ClNO_3$
	Me	72.7	$C_{16}H_{17}ClO_3S$
	Me	65.4	$C_{16}H_{17}ClO_4$
	Me	67.0	$C_{16}H_{18}ClNO_3S$
	Me	65.1	$C_{22}H_{24}ClNO_4$
			

表. 3-12 (Continued)

$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH-CH}_2\text{CH}_2^-$	Me	37.8	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$
$(\text{CH}_3)_3\text{CNH-CH}_2\text{CH}_2^-$	Me	48.3	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$
$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2^-$	Me	53.0	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$
$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2^-$	Me	53.5	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$
$(\text{isoc}_3\text{H}_7)_2\text{N-CH}_2\text{CH}_2^-$	Me	33.8	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$
	Me	45.1	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$
$\text{CH}_3\text{-N}$ 	Me	31.6	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$
	Me	48.1	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$
	Me	52.7	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$

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

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

$J=7$ ), 4.30 (1H, t,  $J=7$ ), 6.7-7.6 (7H, m)。

3-(2-アルキルエーシ-5-ピリジン)-2-クロロプロピオン酸誘導体

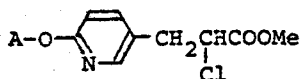
代表的な合成例をつぎに示す。

Methyl 2-chloro-3-[2-[2-(3-pyridyl)ethoxy]-5-pyridyl]propionate

5-Nitro-2-[2-(3-pyridyl)ethoxy]pyridine (15.0 g) を MeOH (150 ml) 中 10% Pd-C (2.0 g, 50% wet) の存在下常圧で接触還元。触媒を3回、ろ液を濃縮し残留油状物はアセトン (100 ml) に溶かす。Conc. HCl (25 ml) ついで  $\text{NaNO}_2$  (4.6 g) の水 (10 ml) 溶液を 5°C 以下で滴下し 5°C で 30 min がまぜる。反応液にアクリル酸メチル (35 g) を加え 35°C に加熱。粉末  $\text{Cu}_2\text{O}$  (1.0 g) を少量ずつ加えはげしくかまぜる。 $\text{N}_2$  の発生を認めればよく、 thereafter 溶媒を留去。conc.  $\text{NH}_4\text{OH}$  水でアルカリ

表. 3-13

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



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

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

性にし AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理し残留油状物はシリカゲル (150g) を用い 2 カラムクロマトグラフィーに付す。Et<sub>2</sub>O-アキロニ- Et<sub>3</sub>N (25:25:1, v/v) で溶出し 6.5g (33.2%) の油状物を得。  
 IR  $\nu_{max}^{neat}$  cm<sup>-1</sup>: 1735. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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).

同様に表. 3-13 にあげた 3-(2-アルコキシ-5-ペリジリ)-2-クロロプロ  
ポイニ酸エステルを合成した。

### チアゾリジン-2,4-ジオニ誘導体

代表的な合成例を7例に示す。

#### Method 3-A

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

2-Amino-5-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidin-4-one  
(154) (6.0 g), 2N HCl (10 ml), 2-エトキシエタール (40 ml)  
の混合物を 6 hr 還流下にかき混ぜた後水に注ぎ析出結晶をろ取。85%  
EtOH から再結晶。無色板状晶 (5.3 g, 83.3%) を得。mp 130-  
131°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3160, 3050, 1750, 1685。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (3H, s), 1.47 (10H, bs), 3.08  
(1H, q, J=14 and 9), 3.48 (1H, q, J=14 and 4),  
3.67 (2H, s), 4.56 (1H, q, J=9 and 4), 6.92 (2H, d,  
J=9), 7.23 (2H, d, J=9), 9.12 (1H, bs)。

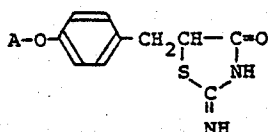
分析値 : C, 64.78; H, 6.88; N, 4.10  
C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S とし計算値 : C, 64.84; H, 6.95; N, 4.20

本合成に用いた 154 は下記に示す通り 2 得た。

#### 2-Amino-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-エトキシエタール (80 ml) の混合物を 100°C で 10 hr 反応させた  
後濃縮。残留物を水 (50 ml) - ヘキサン (50 ml) に分配。結晶をろ  
取し EtOH から再結晶。無色アリズム晶 (10.8 g, 80.4%) を得。mp

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



A	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp <sup>b)</sup> (°C)	Recrystn. Solvent <sup>c)</sup>	Formula <sup>d)</sup>
geranyl-	54.9	189-190	A	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
phytyl-	62.0	173-174	A	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
	66.7	260-261*	Et	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
	78.0	253-254*	Et	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
	74.1	237-238*	Et	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
	73.0	233-234*	Et	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
	75.6	259-260*	Et	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
	79.5	263-264*	Et	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
isobornyl-	86.6	259-269*	Et	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
bornyl-	75.1	218-220*	Et	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
1-menthyl-	50.5	199-200*	Et	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
	79.0	181-182*	Et	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S
	50.0	191-192	EA-M	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> 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  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3220, 1685.  
 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 0.96 (3H, s), 1.40 (10H, b.s),  
 2.79 (1H, q, J = 14 and 9), 3.28 (1H, q, J = 14 and 4),



3.62 (2H, s), 4.48 (1H, q, 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

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S とし計算値 : C, 65.03; H, 7.28; N, 8.43

同様にし表. 3-14 にあげた 2-1(ミ)チアゾリジン-4-オン(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), スルホラニ (150 ml) の混合物を 120°C 2-10 hr 加熱せしめその後 2N HCl (50 ml) を加え、さらに 8 hr 加熱せしめる。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 - 1 時から再結晶。無色クリスタル。mp 92-93°C。IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3180, 1750, 1690。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 3.02 (1H, q, J=14 and 9), 3.05 (2H, t, J=7), 3.47 (1H, q, J=14 and 4), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=7), 4.45 (1H, q, 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

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S とし計算値 : 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 還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 で得たものと同じと合致。

本合成に用いたチアチアト体(IV)の代表的合成例を下記に示す。

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

153 (3.25 g), チアチアト酸カリウム (1.46 g), DMSO (35 ml) の混合物を 100°C で 2 hr 攪拌後水に注いで常法処理。3.18g (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  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 2140, 1730。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (3H, s), 1.43 (10H, b.s), 3.11 (1H, g, J=14 and 7), 3.38 (1H, g, 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, 7.47; N, 4.16  
C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 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), チアチアト (0.85 g), スルホラン (20 ml) の混合物を 110°C で 2 hr 攪拌後 2N HCl (20 ml) を加え。さらに 8 hr 還流。

反応液は水に注いで常法処理、13 (2.0 g, 80.0%) を得。本品の IR, NMR は Method 3-A で得たもののやみと合致。

本合成に用いた 2-ブromo-3-フェニルプロピオニトリル類 (V) は 2-bromo-3-(4-(2-methyl-2-phenylpropoxy)phenyl)propionitrile (第2章, 29 の出発原料) と同様に、対応するニトロ体 (VII) を接触置換後、アクリロニトリルを用いる Meerwein Arylation 反応により得た。

### Method 3-E

#### 5-(4-geranyloxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione (84)

129 (1.12 g), 50%油性水素化ナトリウム (0.48 g) の DMSO (10 ml) の混合物を室温で 15 min がまきびた後、geranyl bromide (1.08 g) の DMSO (2 ml) 溶液を加え室温で 30 min がまきびる。反応液は水に注ぎ 2N HCl で酸性化、Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理。残油状物はシリカゲル (30 g) を用いた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) で溶出し最初に溶出する部分より 3-geranyl-5-(4-hydroxybenzyl)thiazolidine-2,4-dione の結晶 (0.45 g, 25.0%) を得。シクロヘキサニから再結晶。無色アリズム晶、mp 83-84 °C。つぎに 2 溶出する部分より 84 (0.9 g, 50.0%) を得。シクロヘキサニ-ヘキサニから再結晶。無色アリズム晶、mp 55-56 °C。

IR  $\Delta_{\text{Nujol}}^{\text{max}}$  cm<sup>-1</sup>: 3200, 1760, 1680。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.70 (3H, s), 2.1 (4H, m), 3.00 (1H, q, J=14 and 9), 3.43 (1H, q, J=14 and 4), 4.46 (1H, q, 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  
C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S と (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) の存在下常圧で接触還元。触媒を別。3液を濃縮し 116 (7.8 g, 88.6%) を得。MeOH から再結晶。無色アリズム晶。mp 162-163 °C。IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 3360, 3300, 2650, 1735, 1690。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 2.85 (1H, q, J = 14 and 8), 3.23 (1H, q, J = 14 and 4), 4.73 (1H, q, 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, 12.78  
C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S と (2) 計算値 : C, 54.05; H, 4.54; N, 12.81

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 に従って 2 合成した。

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

116 (4.0 g), p-toluenesulfonyl chloride (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  
C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> と (2) 計算値 : C, 54.26; H, 4.29; N, 7.44

5-(4-Propionylaminobenzyl)thiazolidine-2,4-dione (118)

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

55.8%) を得。 mp 140 - 141°C (AcOEt 再結晶)。

分析値 : C, 55.79; H, 5.12; N, 9.83

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S と 12 計算値 : C, 56.11; H, 5.07; N, 10.07

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

116 (2.2 g). nicotinoyl chloride [ sodium nicotinate (1.74 g). ナキニ塩化ニコチン (0.97 g) より調製<sup>55)</sup> ] と 119 (1.0 g, 30.6%) を得。

分析値 : C, 58.39; H, 4.01; N, 12.94

C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S と 12 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-Benzoyloxycarbonylamino propionylamino benzyl)thiazolidine-2,4-dione (1.9 g). 25% HBr-AcOH 溶液 (w/w, 20 ml) を室温で 30 min 反応させた後 Et<sub>2</sub>O (100 ml) を加え析出結晶を 3 取。MeOH 中で再結晶。無色結晶 (1.02 g, 61.4%) を得。 mp 242 - 243°C。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3300, 2700 - 2300, 1750, 1690, 1660. NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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, bs), 10.17 (1H, s)。

分析値 : C, 41.25; H, 4.33; N, 11.16

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·HBr と 12 計算値 : C, 41.72; H, 4.31; N, 11.23

120·HBr の合成に用いた 5-[4-(3-benzoyloxycarbonylamino propionylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione は 116 と N-benzoyloxycarbonyl-

$\beta$ -alanine と混合酸無水物法で縮合して合成した。

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

5-[4-(6-tert. Butoxycarbonylamino)hexanoylamino)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 攪拌した後減圧下に濃縮。残留物は Amberlite IRC-400 (AcO<sup>-</sup>) (25 ml) を用いて精製。70% MeOH (v/v) で溶出し 121 (0.76g, 47.9%) を得。mp 216-218°C。IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3500, 3300, 3150, 1670。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 1.1-1.9 (6H, m), 2.2-3.4 (6H, m), 4.77 (1H, m), 7.1-7.7 (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  
C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S として計算値 : C, 56.29; H, 6.20; N, 12.31

121 の合成に用いた 5-[4-(6-tert. butoxycarbonylamino)hexanoylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione は 116 と 6-tert. butoxycarbonylamino-hexanoic acid と混合酸無水物法で縮合して合成した。

5-(4-Ethoxycarbonylmethylcarbamoylamino)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (122)

116 (1.1 g), ethoxycarbonylmethylisocyanate (0.65 g) を用いて 122 (0.55 g, 30.7%) を得。mp 161-162°C (EtOH 再結晶)。IR  $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3300, 3170, 1750, 1690。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (3H, t, J=7), 3.01 (1H, q, J=14 and 8), 3.43 (1H, q, J=14 and 4), 3.97 (2H, d, J=5), 4.18 (2H, q, J=7), 4.53 (1H, q, 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, bs), 11.8 (1H, b.s).

分析値 : C, 51.12; H, 4.83; N, 11.77

$C_{15}H_{17}N_3O_5S$  とし計算値 : 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) の混合物を  $100^\circ C$  2 hr 加熱後. sat. aq.  $NaHCO_3$  に注いで中和し AcOEt で抽出. AcOEt 層は常法処理. 残留油状物は HCl in  $Et_2O$  (3.5 mmol/g, 10 ml) を加え 123·HCl (1.7 g, 63.4%) を得. アセトンから再結晶. 無色柱状晶. mp  $156-157^\circ C$ . IR  $\nu_{max}^{Nujol} cm^{-1}$ : 3300-2200, 1750, 1690. NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 2.8-3.6 (6H, m), 4.86 (1H, q,  $J = 8$  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

$C_{18}H_{18}N_2O_2S \cdot HCl$  とし計算値 : 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-methoxy benzoic acid (1.51 g), 塩化チオレン (1.73 ml) の調製] を用いて 124 (1.55 g, 48.4%) を得.  $MeOH$  から再結晶. 無色アリスル晶. mp  $221-222^\circ C$ . IR  $\nu_{max}^{Nujol} cm^{-1}$ : 3320, 3100, 1740, 1685, 1640. NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3.08 (1H, q,  $J = 14$  and 8), 3.40 (1H, q,  $J = 14$  and 4), 4.85 (1H, q,  $J = 8$  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

$C_{18}H_{15}ClN_2O_4S$  と 12 計算値 : C, 55.32; H, 3.87; N, 7.17

5-(4-Piperazinylbenzyl)thiazolidine-2,4-dione Hemihydrate (125·1/2H<sub>2</sub>O)

124 (2.64 g), bis(2-chloroethyl)amine 塩酸塩 (2.5 g), MeOH (15 ml) の混合物を 25 mm 還流後濃縮。残留物は 700 ホルム sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> に分配。700 ホルム層は常法処理。125·1/2 H<sub>2</sub>O の結晶 (0.22 g, 6.2%) を得。MeOH から再結晶。無色プリズム晶。mp 221 - 223 °C。IR  $\nu_{max}^{KBr}$  cm<sup>-1</sup>: 1690。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 2.7 - 3.4 (10H, m), 4.57 (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

$C_{14}H_{17}N_3O_2S \cdot 1/2 H_2O$  と 12 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。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +104° (c 0.79, CHCl<sub>3</sub>)。IR  $\nu_{max}^{NaCl}$  cm<sup>-1</sup>: 3200 - 2500 (broad), 1680。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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,



g, J=7), 4.42 (1H, q, J=9 and 4), 5.05 (3H, s),  
6.85 (2H, d, J=9), 7.15 (2H, d, J=9), 7.35 (5H, s).

分析値 : C, 68.58; H, 7.58; N, 6.20

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S と 12 計算値 : C, 68.70; H, 7.54; N, 6.16

さらに上記3液を濃縮. 残留物を AcOEt (40 ml) に溶かし室温で2日放置.

析出し2いる (+)-13・(+)-PEA (1.8 g, 13.2%) を採取. mp 120

-121°C.  $[\alpha]_D^{25} +104^\circ$  (c 0.95, CHCl<sub>3</sub>). この3液を濃縮.

残留物を 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<sub>3</sub>).

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

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

(±)-13 (10 g), (-)-PEA (3.66 g) より (-)-13・(-)-PEA の場

合と同様に (210.8 g (79.4%), 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<sub>3</sub>).

分析値

: C, 68.62; H, 7.62; N, 6.07

C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 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<sub>2</sub>O (50 ml) の混合物に 1N HCl

(10 ml) を加え室温で 10 min 攪拌後有機層を分取. 水洗.

乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後溶媒を除去. (+)-13 の結晶 (3.2 g, 96.1%) を得.

mp 126-127°C.  $[\alpha]_D^{25} +120^\circ$  (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>). IR

$\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 3160, 3050, 1750, 1685. NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)

$\delta$ : 1.0 (3H, s), 1.38 (10H, b.s), 2.65 (1H, q, J=15 and 9), 3.04 (1H, q, J=15 and 4), 3.45 (2H, s), 3.80 (1H, q, 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 (4.55 g) ) を同様に 1N HCl (10 ml) で処理し (-)-13 (3.15 g, 94.6%) を得。 mp 126-127°C。  $[\alpha]_D^{25}$  -120° (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)。

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

(+)-13 (90 mg) をジエチルエーテルの Et<sub>2</sub>O 溶液で処理し (+)-163 (70 mg, 74.6%) を得。 mp 111-112°C。  $[\alpha]_D^{25}$  +128° (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>)。 IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1750, 1670。 NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.00 (3H, s), 1.38 (10H, b.s), 2.60 (3H, s), 2.66 (1H, q, J=15 and 9), 3.10 (1H, q, J=15 and 4), 3.44 (2H, s), 3.78 (1H, q, 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) をジエチルエーテルの Et<sub>2</sub>O 溶液で処理し (-)-163 (70 mg, 74.6%) を得。 mp 111-112°C。  $[\alpha]_D^{25}$  -128° (c 0.55, CHCl<sub>3</sub>)。

[R]-(-)-2-Chloro-3-[4-(1-methylcyclohexylmethoxy)phenyl]propionic  
Acid - (-)-1-Phenylethylamine salt { [R]-(-)-164(-)-PEA }

(±)-164 (63 g) の EtOH (400 ml) に (-)-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3取。mp 155-  
156°C。EtOH から5回再結晶。無色アールム晶 (10.2 g, 11.6%)  
を得。mp 162-163°C。 $[\alpha]_D^{25} -0.8^\circ$  (c 0.45, CHCl<sub>3</sub>)。  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3100-2100 (broad), 1605, 1590。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.0 (3H, s), 1.43 (10H, bs), 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  
C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClNO<sub>3</sub> と12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 (9.7 g), 1N HCl (34 ml), AcOEt  
(100 ml) の混合物を室温で15 min のまぜた後有機層を分取し常  
法処理。6.3 g (90.0%) の結晶を得。メキロニから再結晶。mp 94  
-95°C。 $[\alpha]_D^{25} -7.0^\circ$  (c 1.16, EtOH)。

分析値 : C, 65.60; H, 7.16  
C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub> と12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<sub>2</sub>O (100 ml) 溶液をジブツクソンの Et<sub>2</sub>O  
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存, E と  $\epsilon$  と  $\epsilon$  約 93% であ, E。

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

[R]-(-)-165 (0.3 g) のジクロルメタン溶液に  $BBr_3$  (0.15 ml) のジクロルメタン (5 ml) 溶液を滴下後室温で 10 min が経過する。反応液は水に注いで常法処理。[R]-(-)-166<sup>29)</sup> の結晶 (0.155 g, 78.3%) を得。mp 82-83°C。  $[\alpha]_D^{25} -28.0^\circ$  (c 0.94, EtOH)。IR  $\nu_{max}^{Nujol} \text{ cm}^{-1}$ : 3475, 1730。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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-thiocyanatopropionate { [S]-(+)-167 }

[R]-(-)-165 (5.4 g)。チオシアニド酸カリウム (2.42 g)。DMSO (60 ml) の混合物を 90°C で 2 hr が経過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<sub>2</sub>O-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出し [S]-(+)-167 の結晶 (2.4 g, 41.4%) を得。mp 59-60°C。  $[\alpha]_D^{25} +10.8^\circ$  (c 2.06,  $C_6H_6$ )。ここで得た結晶は  $C_6D_6$  中  $Eu(hfc)_3$  存在下の NMR スペクトルで光学純度検定を行存, E と  $\epsilon$  と  $\epsilon$  約 51% であ, 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 還流。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<sub>2</sub>O-ヘキサン

(1:3, v/v) で溶出。最初に溶出する部分より [5]-(-)-13 の結晶 (0.125 g, 8.7%) を得。mp 126-127°C。  $[\alpha]_D^{25} -27.5^\circ$  (c 1.17, CHCl<sub>3</sub>)。ついで溶出する部分より [5]-(-)-168 の油状物 0.67 g (41.1%) を得。  $[\alpha]_D^{25} -31.3^\circ$  (c 3.64, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)。IR  $\nu_{max}^{Neat} \text{ cm}^{-1}$ : 3420, 3320, 3180, 1720, 1680。NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ : 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)

177<sup>33)</sup> (100 g) を AcOEt (600 ml) 中 10% Pd-C (50% wet, 5.0 g) の存在下常温常圧で接触還元。触媒を3回。3液は濃縮後減圧蒸留に付す。178 (96.5 g, 95.4%) を得。bp 82-84°C / 0.5 mmHg。IR  $\nu_{max}^{Neat} \text{ cm}^{-1}$ : 1730, 1715。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.32 (3H, s), 1.5-2.7 (8H, m), 3.80 (3H, s)。

##### Methyl 4,4-Ethylenedioxy-1-methylcyclohexanecarboxylate

178 (30.0 g), エリスニグリノール (30.0 ml), p-toluenesulfonic acid (1.0 g), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (300 ml) の混合物を生成する水を分離し15分おき3回還元。反応液は常法処理。油状物 (37.8 g, quant.) を得。IR  $\nu_{max}^{Neat} \text{ cm}^{-1}$ : 1720。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (3H, s), 1.4-2.4 (8H, m), 3.70 (3H, s), 3.95 (4H, m)。

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

LiAlH<sub>4</sub> (6.7 g) の Et<sub>2</sub>O 懸濁液に methyl 4-ethylenedioxy-1-methyl-cyclohexanecarboxylate (37.8 g) の Et<sub>2</sub>O (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  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 3230。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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% 油性水素にナトリウム (6.8 g) を室温で加え 2 hr 反応さ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。無色プリズム晶。mp 78-79°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1585, 1340。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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  
C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> 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章に関する実験の部 2-1125'-3-72=117°2C 不飽和誘導体の合成に述べた一般法にしたがって接触還元後 Meerwein Arylation 反応に付し合成した。収量 19.5 g (58.7%)。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 1740, 1705。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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]propionate (19.2 g), 千才麻素 (6.5 g), エルボラン (180 ml) の混合物を 120°C 2 12 hr 反応させた後 2N HCl (150 ml) を加えさらに 12 hr 還流。反応液は水に注いで常法処理。169 (14.0 g, 70.7%) を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3200, 3050, 1745, 1705, 1670。NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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  
C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S と 12 計算値 : C, 62.24; H, 6.10; N, 4.03

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

178 (5.0 g) を AcOH (50 ml) 中 PtO<sub>2</sub> (0.6 g) の存在下常温。常圧で接觸還元。触媒を3別、3液は蒸縮。残留物に 4N KOH (20 ml), MeOH (30 ml) を加え 1 hr 還流。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取り AcOEt から再結晶。183 (2.35 g, 50.5%) を得。無色アリズム晶。mp 164-165°C。

分析値 : C, 61.11; H, 8.92  
C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> と 12 計算値 : C, 60.74; H, 8.59

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

183 (67.0 g) の Et<sub>2</sub>O (300 ml) 懸濁液をジアジメタンの Et<sub>2</sub>O 溶液で処理 1273.0 g (quant.) の油状物を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ :

3380, 1725. NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.15 (3H, s), 1.2-2.4 (8H, m), 2.62 (1H, broad), 3.55 (1H, broad), 3.67 (3H, s).

1-Methyl-c-4-(2-tetrahydropyranyloxy)-1-cyclohexanemethanol (185)

Methyl c-4-hydroxy-1-methyl-r-1-cyclohexanecarboxylate (72 g), 3,4-ジクロロ- $\gamma$ -ピラン (45.7 g), p-toluenesulfonic acid (1.5 g), Et<sub>2</sub>O (700 ml) の混合物を室温で一夜放置後水洗, 乾燥 (MgSO<sub>4</sub>). 常法処理. 残留油状物は LiAlH<sub>4</sub> (8 g) で還元 185 (73.5 g, 77.0%) を得. bp 128-131°C / 0.2 mmHg. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 3400. NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.93 (3H, s), 1.2-2.0 (14H, m), 2.30 (1H, broad), 3.4-4.0 (5H, m), 4.78 (1H, broad).

4-(c-4-Hydroxy-1-methyl-r-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 以上反応後水に注いで常法処理. 残留する油状物は MeOH (500 ml) に溶かし 2N HCl (500 ml) を加える. 混合物は室温で 30 min 以上水に注いで Et<sub>2</sub>O で抽出. Et<sub>2</sub>O 層は常法処理. 186 (61.2 g, 73.2%) を得. Et<sub>2</sub>O-ヘキサンから再結晶. 無色アリゾム晶. mp 99-100°C. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3550, 1585, 1355. NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>4</sub>

と 12 計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28



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

180 (10.2 g) を一般法に1E<sup>D</sup>の接触還元後 Meerwein Arylation 反応に付し合成しE。収量 11.0 g (84.6%)。IR  $\Delta_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 3370, 1740。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.0 (3H, s), 1.2-2.0 (8H, m), 2.57 (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-1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (170, cis-4'-ol)

169 (4'-oxo) の合成と同様に12 (Method 3-B) 得E。収率 60.5%。mp 120-121°C (AcOEt-1 $\times$ 10<sup>-2</sup>再結晶)。IR  $\Delta_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3350, 3180, 1745, 1685。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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  
C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S と12計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

Methyl 1-methyl-3-cyclohexanecarboxylate (187) のチチ水銀化-還元反応

Hg(OAc)<sub>2</sub> (100 g), THF (300 ml), 水 (300 ml) の混合物に187<sup>56)</sup> (48.4 g) を加入室温で30 min 反応後3N NaOH (300 ml) 7.2<sup>2)</sup> NaBH<sub>4</sub> (8.0 g) の3N NaOH (300 ml) 溶液を

20°C以下で滴下，析出本銀を分離し反応液はEt<sub>2</sub>Oで抽出。Et<sub>2</sub>O層は常法処理182 (25.0 g, 46.2%)を得。bp 90-93°C/0.5 mmHg。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 1.20 (3H, s), 1.4-2.0 (8H, m), 3.68 (3H, s), 3.6-3.9 (1H, m)。7.2水層をconc. HClで酸性化後AcOEtで抽出。AcOEt層は常法処理。188 (11.7g, 23.5%)を得。AcOEt-ヘキサニから再結晶。無色プリズム晶。mp 138-139°C。

分析値 : C, 61.11; H, 8.67

(C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>)と12計算値 : C, 60.74; H, 8.92

Methyl 1-Methyl- $\alpha$ -4-(2-tetrahydropyranyloxy)- $\gamma$ -t-cyclohexanemethanol  
(189)

182 (79.0g)を185の合成で述べたE同様の方法で189 (94.8g, 90.5%)を合成した。bp 130-135°C/0.4 mmHg。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 3420。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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-( $\alpha$ -4-Hydroxy-1-methyl- $\gamma$ -t-cyclohexylmethoxy)nitrobenzene (190)

189 (94.0g)を186の場合と同様の方法で190 (75.0g, 67.3%)に導いた。Et<sub>2</sub>O-ヘキサニから再結晶。無色板状晶。mp 91-92°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3260, 1590, 1335。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

(C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>)と12計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28

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

190 (9.5 g) を一般法に依り接触還元後 Meerwein Arylation 反応に付し合成した。収量 8.0 g (65.6%)。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3350, 1740。NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-(1-Hydroxy-1-methyl-1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (171, trans-4'-ol)

169 (4'-oxo) の合成と同様に 12 (Method 3-B) 合成した。収率 58.5%。mp 171-172°C (AcOEt-ヘキサン再結晶)。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3490, 3130, 1740, 1690。NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  と計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

Methyl 1-Methyl-3-oxo-4-cyclohexenecarboxylate (192)

a) 187<sup>56)</sup> (11.0 g)、724 酸オキシゲン (CrO<sub>3</sub>: 18.0 g) の調整四塩化炭素溶液、Ac<sub>2</sub>O (18 ml), AcOH (13 ml), C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (200 ml) の混合物を 25 hr 置流。冷後、反応液にエタノール (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。残留油状物はシリカゲル (150 g) を用いカラムクロマトグラフィーに付す。Et<sub>2</sub>O -

ヘキサン(2:3, v/v)で落出し192(2.3g, 19.3%)の油状物を得。  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 1730, 1680. NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 t, J=10 and 5)。

b) 193(77.0g)のアセトン(500 ml)溶液に氷冷下 Jones' 試薬(180 ml)を滴下後室温で30 min 放置する。MeOH(40 ml)で過剰の試薬を分解後不溶物を3別。3液は水に注いで常法処理。50.7g(66.4%)の油状物を得。bp 127-133°C/2 mmHg。この油状物(50.0g), LiBr·H<sub>2</sub>O(23.1g), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(36.9g), DMF(400 ml)の混合物を120°Cで4 hr 放置した後氷(1 kg)-AcOH(30 ml)に注いでC<sub>6</sub>H<sub>6</sub>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)を用いたカラムクロマトグラフィーに付しEt<sub>2</sub>O-ヘキサン(1:2, v/v)で落出し192(11.3g, 33.6%)を得。

#### Methyl 1-Methyl-3-cyclohexanecarboxylate (187) の Hydroxybromination

187<sup>56)</sup>(10.0g)のDMSO(100 ml)-水(10 ml)溶液に室温でN-bromosuccinimide(17.8g)を少量づつ加え1 hr 放置した後水に注いで常法処理。193の油状物(16.3g, quant.)を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 3430. NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27(3H, s), 1.5-2.5(7H, m), 3.10(1H, s), 3.73(3H, s), 3.8-4.2(1H, m)。

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

193(80g)のC<sub>6</sub>H<sub>6</sub>(500 ml)溶液に粉末NaOH(80g)を加え室温で3 hr 放置した後不溶物を3別。3液を濃縮。194(44.5g, 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  $PtO_2$  (5 g) の存在下 常温、常圧で接触還元。触媒を3別。ろ液を濃縮し残留油状物はアセトン (300 ml) に溶かす。この溶液に氷冷下 Jones' 試薬 (85 ml) を滴下、同温度で 30 min 放置した後常法処理。残留油状物はシリカゲル (400 g) を用い、2カラムクロマトグラフに付す。エクロハキロン-AcOEt (4:1, v/v) で溶出し 191 (10.5 g, 26.9%) を得。bp 87-90°C/0.3 mmHg。IR  $\nu_{max}^{Neat} \text{ cm}^{-1}$ : 1725 (broad)。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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) の存在下 常温、常圧で接触還元。触媒を3別。ろ液を濃縮し 191 (11.1 g, quant.) の油状物を得。

191 は 4'-OXO (169) の合成法に準拠し 2 3'-OXO (172) に以下の中間体を經由して導く。

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

収率: 79.2% (191 81)。IR  $\nu_{max}^{Neat} \text{ cm}^{-1}$ : 3420。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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)

収率: 59.2%。IR  $\nu_{max}^{Neat} \text{ cm}^{-1}$ : 1585, 1335。NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 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

収率: 71.7% (196 81)。 IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1745, 1705.  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04 (3H, s), 1.5-2.6 (8H, m), 3.04 (1H, q,  $J=14$  and 7), 3.34 (1H, q,  $J=14$  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)

収率: 74.0% (Method 3-B)。 mp 170-172°C (AcOEt -  $\Lambda$ キリニ再結晶)。 IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3130, 3030, 1750, 1700. NMR ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 1.04 (3H, s), 1.6-2.2 (4H, m), 2.2-2.5 (4H, m), 3.06 (1H, q,  $J=14$  and 9), 3.45 (1H, q,  $J=14$  and 5), 3.66 (2H, s), 4.47 (1H, q,  $J=9$  and 5), 6.83 (2H, d,  $J=9$ ), 7.16 (2H, d,  $J=9$ ), 8.90 (1H, b.s.).

1-Methyl-3-cyclohexenecarboxylic acid (197) のラクトニ化

197 (47.0g) の720ホイルム溶液に -5°C 2" conc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (100 ml) - 720ホイルム (100 ml) を加え 0°C 2" 15 min 放置後氷-水に注いで720ホイルムを抽出。720ホイルム層は常法処理。残留油状物はシリカゲル (400g) を用いてカラマ720トグラフイーに付す。Et<sub>2</sub>O -  $\Lambda$ キサニ (1:4, v/v) で溶出し198 (28.0g, 59.6%)。  $\Lambda$ キリニから再結晶。無色柱状晶。 mp 38-39°C。 IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1780. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, s), 1.3-2.3 (8H, m), 4.75 (1H, m)。720ホイルム2層出ある部分より184<sup>34</sup> (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) の混合物を  
2 hr 還流。反応液を濃縮。6N HCl で酸性化後 AcOEt で抽出。AcOEt 層は  
常法処理。199 (4.4 g, 78.6%) を得。AcOEt-ヘキサンから再結晶。  
無色クリスタル。mp 131-132 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3430,  
1695。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> の計算値 : C, 60.74; H, 8.92

199 は cis-4'-ol (170) の合成法に準拠して、以下の中間体を経由  
し、cis-3'-ol (173) に導く。

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

収率: 81.9% (199 対)。bp 130-132 °C / 0.2 mm Hg。  
IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$  cm<sup>-1</sup>: 3430。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3525, 1585, 1325。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :  
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  
C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> の計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.20

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

収率: 57.8% (201511)。 IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3370, 1740。  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-[4-(c-3-Hydroxy-1-methyl-r-1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (173, cis-3'-ol)

収率: 66.0% (Method 3-B)。 mp 129-130°C (AcOEt-1キ)  
ナニ再結晶)。 IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3180, 3050, 1735, 1680。  
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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 5), 6.82 (2H, d,  $J=9$ ), 7.12 (2H, d,  $J=9$ )。

分析値 : C, 61.75; H, 6.38; N, 4.07  
 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$  の計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

Methyl 1-Methyl-t-3-(2-tetrahydropyranyloxy)-r-1-cyclohexanecarboxylate (203)

ジイソプロピルアミン (37.6 g) の無水THF (800 ml) 溶液に窒素  
気流下 -65°C で 20 min かけて 1.62M (229 ml) の  
滴下、同温度で 30 min かけて E 後 202 (60.0 g) の無水THF 溶液を  
-60°C 以下で滴下し -70°C で 2 hr かけて E する。冷却液を除去、反応液  
の温度を室温にもどし E 後、氷-水に注ぎ Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理、  
203 (61.0 g, 95.9%) を得。 bp 120-125°C / 0.3 mmHg。



IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{ cm}^{-1}$ : 1730. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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、以下の中間体を経由し、Trans-3'-ol (174) に導いた。

1-Methyl-*c*-3-(2-tetrahydropyranyloxy)cyclohexanemethanol (204)

収率: 92.4%. bp 130 - 133 °C / 0.1 mmHg. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{ cm}^{-1}$ : 3400. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (3H, s), 1.1 - 2.0 (14H, m), 3.2 - 4.1 (6H, m), 4.7 (1H, b.s.).

4-(*t*-3-Hydroxy-1-methyl-*r*-1-cyclohexylmethoxy)nitrobenzene (205)

収率: 75.8%. mp 114 - 115 °C (AcOEt - 1 キロニ再結晶). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 3525, 1335, 1225. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  と 12 計算値 : C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28

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

収率: 96.2% (粗油状物)。シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーを行い、エタノール- $\text{AcOEt}$  (1:3, v/v) で溶出する部分より油状物を得。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}} \text{ cm}^{-1}$ : 3370, 1740. NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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-(*trans*-3-Hydroxy-1-methyl- $\gamma$ -1-cyclohexylmethoxy)benzyl]thiazolidine-2,4-dione (174, *trans*-3'-ol).

収率 61.3% (Method 3-B). mp 128-133 °C (AcOEt- $\Lambda$ キサン  
から再結晶). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3430, 3130, 1740, 1690.  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.07 (3H, s), 1.1-2.2 (8H, m), 3.04  
(1H, q, J=14 and 9), 3.42 (1H, q, J=14 and 4), 3.67  
(2H, s), 3.7-4.0 (1H, m), 4.45 (1H, q, 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  
C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> の計算値 : C, 61.87; H, 6.63; N, 4.01

## 第5章に関する実験

チアゾリジン-2,4-ジオン誘導体 (XVII)

代表的な合成例とつぎに示す。

Method 5-A

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

2-chloro-2-[4-(4-chlorobenzoyloxy)phenyl]acetonitrile (1.5 g), チ  
チ尿素 (0.43 g), EtOH (50 ml) の混合物を 30 min 還流後, 2N  
HCl (50 ml) を加えさらに 15 hr 還流。反応液を水に注し、常法処理。  
233 の結晶 (1.0 g, 58.8%) を得。MeOH から再結晶。無色板状晶,  
mp 135-136 °C. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3190, 3090, 1740,  
1715. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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, 57.65; H, 3.51; N, 4.44  
C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub> と 12 計算値 : C, 57.57; 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), 干才尿素 (4.5 g), EtOH (150 ml) の混合物を 1 hr 還流後 sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (300 ml) に注ぎ析出結晶 (10.2 g, 91.9%) を 3 取。700 ホルム - MeOH びら再結晶。無色プリズム晶。mp 269 - 270 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3270, 1685。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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  
C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> と 12 計算値 : C, 47.69; H, 3.11; N, 12.36

同様に 12 表. 5-8 の 2-imino-5-(4-nitrophenyl)thiazolidin-4-one, 2-imino-5-(3-trifluoromethylphenyl)thiazolidin-4-one を合成し E。

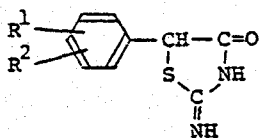
5-(2-chlorophenyl)thiazolidine-2,4-dione (214)

5-(2-chlorophenyl)-2-iminothiazolidin-4-one (9.0 g), 2N HCl (80 ml), EtOH (80 ml) の混合物を 12 hr 還流後水に注ぎ析出結晶 (7.5g, 83.3%) を 3 取。AcOEt-ヘキサンから再結晶。無色プリズム晶。mp 128 - 129 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3270, 1690, 1660。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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  
C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>ClNO<sub>2</sub>S と 12 計算値 : C, 47.48; H, 2.66; N, 6.15

表. 5-8

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



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp (°C) (dec.)	Recrystn. Solvent <sup>b)</sup>	Formula <sup>c)</sup>
2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	85.7 <sup>*</sup>	190-191	i.Pr	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	82.8 <sup>**</sup>	218-219	Et	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	46.7 <sup>**</sup>	208-209	Et	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	4-i.C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O-	43.8 <sup>**</sup>	220-222	Et	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	H	62.5 <sup>**</sup>	219-220	Et	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
4-NO <sub>2</sub> ,	H	93.7 <sup>***</sup>	241-243	M-E	C <sub>9</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S·HBr
3-CF <sub>3</sub> ,	H	79.0 <sup>***</sup>	245-246	M	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> OS

a) Yield from the corresponding mandelic acid ethyl ester(\*), mandelic acid(\*\*) or 2-bromoacetate (\*\*\*) . b) E=Et<sub>2</sub>O, 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 ±0.4% of calculated values.

Method 5-c

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

3-Chlorobenzilic acid (14.0 g), conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8 ml), MeOH (80 ml) の混合物を 24 hr 室温で放置後水に注いで Et<sub>2</sub>O を抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理し、エチルエステルの油状物 (11.8 g) を得。NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.85 (3H, s), 4.29 (1H, s), 7.1-7.5 (9H, m)。

このメチルエステルをオキシ塩化リン (30 ml) に溶かし 70°C 2 hr が  
 主まで E 後水に注いで Et<sub>2</sub>O を抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理。残留油状物にチオ尿  
 素 (4.7 g)、n-ブタノール (100 ml) を加え 110°C 2 hr が主まで  
 E 後減圧下に濃縮。残留物に EtOH (130 ml)、2N HCl (130 ml)  
 を加え 16 hr 還流。反応液は水に注いで常法処理。211 の結晶 (6.46 g,  
 39.9%) を得。Et<sub>2</sub>O-ヘキサンから再結晶。無色プリズム晶。mp 103  
 -104°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3150, 3040, 1740, 1680。  
 分析値 : C, 59.30; H, 3.14; N, 4.73  
 C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>S とし 2 計算値 : C, 59.31; H, 3.32; N, 4.61

#### Method 5-D

Method 5-D に用いたベンゾイン誘導体 (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。<sup>57-59)</sup>

#### Method 5-E

代表的な合成例を下記に示す。

#### 三ア) ヒドリン (XXIII)

##### 2-[4-(4-chlorobenzoyloxy)phenyl]-2-hydroxyacetonitrile

4-(4-chlorobenzoyloxy)benzaldehyde<sup>60)</sup> (12.2 g) の AcOEt (100 ml)  
 溶液に NaHSO<sub>3</sub> (26.0 g) の水 (50 ml) 溶液をついて KCN (16.3 g)  
 の水 (30 ml) 溶液を加え室温で 24 hr が主まで。有機層を分取し、常  
 法処理。12.0 g (87.6%) の結晶を得。AcOEt-ヘキサンから再結晶。  
 無色板状晶。mp 102-103°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3380, 2250。  
 NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 5.07 (2H, s), 5.55 (1H, d, J=6),  
 6.77 (1H, d, J=6), 6.95 (2H, d, J=9), 7.35 (2H, d, J=9),  
 7.37 (4H, s)。

分析値 : C, 65.78; H, 4.24; N, 5.08

C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>2</sub> と計算値 : 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) のクロホルム (80 ml) 溶液に塩化チオニル (2.2 ml) を加え 30 min 還流。反応液は水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 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<sub>2</sub>O-ヘキサン (1:3, v/v) で溶出し 1.6 g (27.4%) の結晶を得。mp 94-95°C。NMR (d<sub>6</sub>-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<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO (2 計算値) : C, 61.67; H, 3.80; N, 4.79

Method 5-E に用いたアルデヒド (XXII) は主に p-hydroxybenzaldehyde, vanillin, ethyl vanillin, isovanillin, protocatechualdehyde のアルキル化により合成した。代表的な合成例を下記に示す。

### 3-Ethoxy-4-pentyloxybenzaldehyde

Ethyl vanillin (100.5 g), 1-ブドウ酸ニタン (96.0 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91.8 g), DMF (300 ml) の混合物を 110°C で 3 hr 反応させ、後常法処理。127.7 g (89.4%) の油状物を得。bp 141-143°C / 0.3 mmHg (lit.<sup>61)</sup> 195°C / 11 mmHg)。

### Method 5-F

代表的な合成例を下記に示す。

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。反応液に臭素 (9.6 g) を加え 70°C 2-16 hr が至るまで後 MeOH (100 ml) に注ぐ。溶媒を留去。残留物は Et<sub>2</sub>O-水に分岐し常法処理。13.2 g (quant.) の油状物を得。IR  $\mu_{max}^{NaCl}$  cm<sup>-1</sup>: 1750. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 5.80 (1H, s), 7.0-7.4 (4H, m).

Method 5-4

代表的な合成例を下記に示す。

グリオキシル酸エチルエステル (XXIV)

Ethyl 2,4-Diethoxyphenylglyoxylate

AlCl<sub>3</sub> (5.9 g) のジクロルメタン (80 ml) 懸濁液に氷冷下 ethoxalyl chloride (6.0 g) および m-ジエトキシベンゼン (7.3 g) のジクロルメタン (20 ml) 溶液を滴下。室温で 1 hr が至るまで後氷-水に注ぎ常法処理。6.5 g (55.6%) の結晶を得。Et<sub>2</sub>O-ヘキサニから再結晶。無色板状晶。mp 56-57°C。IR  $\mu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 1720, 1645. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37 (6H, t, J=7), 1.40 (3H, t, J=7), 4.04 (4H, q, J=7), 4.30 (2H, g, J=7), 6.2-6.6 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=9).

分析値 : C, 63.42; H, 6.76

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> と計算値 : C, 63.15; H, 6.87

2-ヒドロキシ酢酸エチルエステル (XXV) は、グリオキシル酸エチルエステル (XXIV) を常法通り NaBH<sub>4</sub> 還元により合成し得。

2-クロル酢酸エチルエステル (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), Et<sub>2</sub>O (50 ml) の混合物を 2 hr 還流後溶媒を留去。残留物はシリカゲル (60 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。Et<sub>2</sub>O-ヘキサン (1:5, v/v) で溶出し 5.1 g (69.3%) の油状物を得。IR  $\nu_{max}^{Neat}$  cm<sup>-1</sup>: 1745. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

代表的な合成例を下記に示す。

3-フェニル(ピリジル)アクリル酸 (XXVI)

4-[2-(6-Methyl-2-pyridyl)ethoxy]cinnamic 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 還流後溶媒を留去。残留物は AcOH で中和後水を加えて AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理。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  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 1670。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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 (7H, m)。

分析値 : C, 72.01; H, 6.06; N, 5.16

C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub> と 12 計算値 : C, 72.06; H, 6.05; N, 4.94

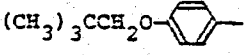
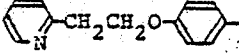
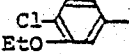
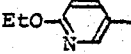
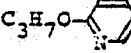
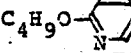
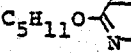
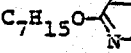
同様に 12 表. 5-9 の 3-フェニル(ピリジル)アクリル酸 (XXVI) を合成した。



表. 5-9

3-Arylacrylic Acids ( XXVI )



Ar	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>b)</sup>	Formula <sup>c)</sup>
	78.5	200-202	Et	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>
	41.9	156-157	EA-H	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>
	45.8	127-128	Et	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClO <sub>3</sub>
	43.1	182-183	Et	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>
	78.0	173-174	M	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>
	74.0	151-152	Cy-H	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>
	55.0	136-137	M	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>
	50.6	136-137	M	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>

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) - エチルピリジン (300 ml) 溶液に -70°C でオゾンを通じ、その後ジメチルスルフィド (10 ml) を加え -50°C で 30 min が至る。冷浴を除去、反応液を室温で加温し減圧下に溶媒を留去。残留物は

AcOEt - sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> 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。Et<sub>2</sub>O-ヘキサニドら再結晶。無色板状晶  
mp 59 - 60 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1680。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :  
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  
C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>02</sub> と 12 計算値 : C, 74.66; H, 6.27; N, 5.81

#### Method 5-I

代表的な合成例を以下に示す。

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

2-(3,4-Diethoxyphenyl)-2-hydroxyacetonitrile<sup>62)</sup> (0.443 g) の 2-  
Xトキニエタール (5 ml) 懸濁液に干才尿素 (0.288 g), conc. HCl  
(0.5 ml) を加え 60 °C で 3 hr ほど置いた後 2N HCl (5 ml) を加える。  
この混合物を 100 °C で 8 hr ほど置いた後水に注いで析出結晶をろ取。

EtOH から再結晶。無色アリスム晶 (0.51 g, 90.6%) を得。mp 140  
- 141 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3170, 3040, 1740, 1700。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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  
C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>04</sub>S と 12 計算値 : C, 55.50; H, 5.37; N, 4.98

#### Method 5-J

代表的な合成例を以下に示す。

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

2-(3-Ethoxy-4-pentyloxyphenyl)-2-hydroxyacetic acid (2.8 g) の 2-  
Xトキニエタール (30 ml) 溶液に干才尿素 (1.5 g), conc. HCl (3.3

ml) を加え 60°C 2~4 hr がすぎた後、反応液を sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) に注ぎ析出結晶を採取。EtOH から再結晶。無色針状晶 (1.85 g, 57.5%) を得。mp 220-222°C (dec.)。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 3250, 1680。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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  
 C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S と計算値 : C, 59.61; H, 6.88; N, 8.69

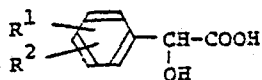
同様に 2 表. 5-8 の 5-Aryl-2-iminothiazolidin-4-one (XVI) を合成した。これらの化合物は Method 5-B で述べた方法で容易に thiazolidine-2,4-dione (XVII) に加水分解される。Method 5-J に用いたマンデル酸誘導体は下記にしたがって得た。

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

3-Ethoxy-4-pentyloxybenzaldehyde<sup>61)</sup> (22.7 g) のジエチレン (80 ml) 溶液およびプロモホルム (24.3 g) と KOH (21.5 g), LiCl (8.1 g) の水 (80 ml) 溶液に氷冷下に加え、-5°C 2~25 hr、さらに 35°C 2~25 hr がすぎた後、水に注いで Et<sub>2</sub>O で抽出。水層は 6N HCl で酸性化後 Et<sub>2</sub>O で抽出、水洗、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を留去し残留結晶 (68.3%) を採取。AcOEt-ヘキサンから再結晶。無色針状晶。mp 90-91°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 3450, 1750。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>b)</sup>	Formula <sup>c)</sup>
3-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	59.1	88-89	EA-H	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>
3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	4-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O-	51.9	94-95	EA-H	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>
3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-	4-i.C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> O-	60.3	90-91	EA-H	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>

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, 63.70; H, 8.13

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> と (2) 計算値 : C, 63.81; H, 7.85

同様に (2) 表. 5-10 のマンデル酸誘導体を合成した。

Method 5-K

代表的な合成例とつぎに示す。

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

Ethyl 2-(3,4-diethoxyphenyl)-2-hydroxyacetate (2.8 g), 干才尿素 (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 で 3 hr 加熱した後 2N HCl (10 ml) を加え 6 hr 還流。反応液は水に注いで 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

代表的合成例を下記に示す。

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

3-Ethoxy-4-pentyloxybenzaldehyde<sup>61)</sup> (668 g, 2.83 mol) の 2-XT  
キシエタ 1-ル (1.35 l) 溶液に AcOH (195.3 g, 3.26 mol) ついで  
NaCN (160 g, 3.26 mol) の水 (330 ml) 溶液を 25°C 以下で滴下。  
室温で 30 min ほど置いた後 conc. HCl (1.01 l, 12.12 mol)、チオ  
尿素 (237 g, 3.11 mol) を加える。この混合物を 60°C で 2 hr ほど  
置いた後 4 hr 還流。反応液を 70°C に冷却。水 (3 l) - ハキサニ-AcOEt  
(15:2, v/v, 2.7 l) の混合液に注ぎ 10 min ほど置いた後析出結晶  
をろ取。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 IR, 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-ethylthiazolidene-2,4-dione (251)

ジエチルアミン (1.0 g) の無水 THF (20 ml) 溶液に窒素気流  
下 250 (2.8 g)、ついで 60% 油性水素にナトリウム (0.44 g) を加え  
50°C で 30 min ほど置いた後 0°C に冷却。メチルリチウム・ハキサニ溶液  
(1.6 M, 6.2 ml) を加え 30°C で 15 min ほど置いた。ついでヨウ化エチル  
(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 で 1 hr ほど置いた後 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。AcOEt-メチルハキサニ (1:4, v/v) で溶出  
(251 (1.65 g, 53.2%) を得。Et<sub>2</sub>O-ハキサニから再結晶。無色  
プリズム晶。mp 79-80°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3170, 3060,  
1730, 1680。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S と 12 計算値 : C, 58.24; H, 6.19; N, 4.53

#### Method 5-N

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

221 (5.0 g) の MeOH (150 ml) 溶液に 10% Pa-C (50% wet, 8.0 g) の存在下常温常圧で接触還元。常法処理。222 (2.5 g, 56.8%) を得。MeOH から再結晶。無色ワックス晶。mp 206-207°C。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3475, 3370, 3150, 1735, 1670。

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S と 12 計算値 : C, 51.92; H, 3.87; N, 13.46

#### Method 5-O

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

222 (0.5 g) のペリジン (10 ml) 溶液に Ac<sub>2</sub>O (0.3 ml) を加え一夜放置後常法処理。223 (0.47 g, 78.3%) を得。MeOH から再結晶。無色柱状晶。mp 225-226°C。

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3300, 3170, 3030, 1745, 1685, 1660。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)

$\delta$ : 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

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S と 12 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 (1.7 g), 2N NaOH (20 ml) の混合物を 60 °C で 1 hr ほど煮て後 2N HCl で酸性化。AcOEt で抽出。AcOEt 層は常法処理。224 (0.98 g, 65.8%) を得。MeOH-Et<sub>2</sub>O から再結晶。無色针状晶。mp 252-253 °C (dec.)。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3300-3000, 1740, 1710。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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, 5.75  
C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S と 12 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 を出発原料にして 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) のワロホホロ (30 ml) 溶液に BBr<sub>3</sub> (1 ml) を加え室温で 30 min ほど 1 hr 還流。反応液は水に注いで常法処理。残留結晶を 3 取後 MeOH から再結晶。無色针状晶。0.35 g, 56.0% を得。mp 239-240 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3340, 3210, 1710, 1670。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 5.73 (1H, s), 6.90 (2H, d, J=9), 7.35 (2H, d, J=9), 9.70 (1H, bs)。

分析値 : C, 51.91; H, 3.30; N, 6.74  
C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S と 12 計算値 : C, 51.67; H, 3.37; N, 6.69

### Aldose Reductase 阻害活性

Kinoshita らの方法<sup>47, 48)</sup> にしたがって測定した。Aldose Reductase は  
Cト胎盤のホモジネートから硫酸アモニウムによる塩析、緩衝液による透析、  
アフィニティー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<sup>49)</sup>

Wistar 系雄性ラット (4週令) の水晶体をキシロス添加した培養液で  
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

### チアヅリジン-2,4-ジオン誘導体 (III)

#### Method 6-A

第 3 章、Method 3-A で述べた方法に準拠し、2-クロロ-3-(置換  
72ニル)プロピオン酸誘導体 (I) とチオ尿素との反応で表. 6-3 に示した  
2-イミノチアヅリジン-2,4-ジオン (II) を得。こゝらの 2-イミノチアヅ  
リジン-4-オン (II) は酸加水分解でチアヅリジン-2,4-ジオン (III) に  
導いた。(表. 6-1 および表. 6-2)。

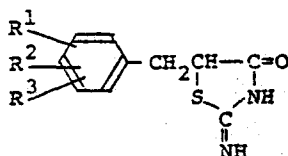
#### Method 6-B

第 3 章、Method 3-B で述べた方法に準拠し、2-クロロ-3-(置換  
72ニル)プロピオン酸誘導体 (I) とチオ尿素との反応後酸加水分解で



表. 6-3

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



R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>b)</sup>	Formula <sup>c)</sup>
2,3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>	54.7	230-231	M	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S
3,4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	65.2	171-172	Et	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3,4-(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O) <sub>2</sub>	71.4	165-166	Et	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 4-HO	32.1	205-206	Et	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60.3	226-227	Et	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3-CH <sub>3</sub> O, 4-Cl	63.3	242-243	C-M	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
3-CH <sub>3</sub> O, 4-CH <sub>3</sub> CONH	57.5	204-205	M	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S
3,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	55.7	193-194	Et	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3,5-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	57.3	187-188	M	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
2,5-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	62.0	263-264	DMF-W	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
2-CH <sub>3</sub> O, 5-CH <sub>3</sub>	53.7	238-239	C-M	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S
2,3-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	59.3	215-216	M	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	90.1	220-221	Et	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
3-Cl, 4-HO, 5-CH <sub>3</sub> O	35.7	250-251	DMF-W	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
2,4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	25.2	222-223	M	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S
2,3-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	23.0	213-214	M	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S

a) Yield based on the corresponding 3-aryl-2-chloropropionic acid

( I ) or 2-benzyl-2-chloromalonate.

b) C=CHCl<sub>3</sub>, DMF=

N,N-dimethylformamide, E=EtOH, M=MeOH, W=H<sub>2</sub>O. c) All compounds were

analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these

elements were within ±0.4% of calculated values.

チアゾリジン-2,4-ジオン(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)プロピオン酸誘導体(I)

#### Method 6-C

第3章で述べた2-ハロゲン-3-フェニルプロピオン酸誘導体の合成法にし  
てが、1,7-アズリル誘導体をジアゾ化後粉末酸化チタンと触媒として用いる Meer-  
wein Arylation に付し表.6-4 に示した化合物を合成した。

#### Method 6-D

代表的な合成例を7頁に示す。

#### Ethyl 2-Acetyl-2-chloro-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionate

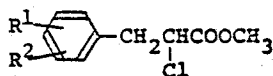
2-クロロアセト酢酸エチル(9.9g)、60%油性水素化ナトリウム(2.4g)、  
DMF(100 ml)の混合物を室温で20 min 攪拌した後3,4-methylene-  
dioxybenzyl chloride(10.2g)のDMF(10 ml)溶液を加え60°Cで  
2 hr 攪拌する。反応液は水に注いで常法処理。残留物はシリカゲル  
(150g)を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。Et<sub>2</sub>O-ヘキサン  
(1:2, v/v)で溶出し11.3g(63.1%)の油状物を得。IR <sup>Neat</sup>  
cm<sup>-1</sup>: 1740, 1720。NMR(CDCl<sub>3</sub>) 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-methylenedioxyphenyl)propionic Acid

Ethyl 2-acetyl-2-chloro-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)propionate  
(11.2g)、2N NaOH(20 ml)、EtOH(100 ml)の混合物を室  
温で30 min 攪拌した後水に注いで conc. HCl で酸性化。析出結晶(8.3g,  
96.5%)をろ取。80% EtOH から再結晶。無色プリズム晶。mp  
136-137°C。IR <sup>Nujol</sup>  
<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: 1720。NMR(CDCl<sub>3</sub>)

表. 6-4

3-Aryl-2-chloropropionic Acids ( I )



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield <sup>a)</sup> (%)	Formula <sup>b)</sup>
3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	66.2	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>2</sub>
3-CH <sub>3</sub> O	4-Cl	72.8	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
3-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> CONH	42.9	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> ClNO <sub>4</sub>
3-CH <sub>3</sub> O	5-CH <sub>3</sub> O	53.3	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>4</sub>
2-CH <sub>3</sub> O	5-CH <sub>3</sub> O	49.5	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>4</sub>
2-CH <sub>3</sub> O	5-CH <sub>3</sub>	34.7	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClO <sub>3</sub>

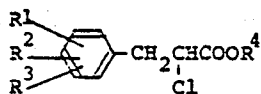
a) Yield based on the corresponding aniline derivative. b) All compounds are oil and purified by column chromatography.

$\delta$ : 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)<sub>2</sub> (3.5 g). EtOH (150 ml) の混合物を室温で1 hr 反応させ、その後水に注いで常法処理。12.0 g (97.6%) の油状物を得。IR  $\nu_{max}^{Neat}$  cm<sup>-1</sup>: 1740. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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 <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp(°C)	Recrystn. Solvent	Formula <sup>b)</sup>
2,3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>	H	63.7	oil	--	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>5</sub>
2,4,5-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>3</sub>	H	69.6	98-99	AcOEt- hexane	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>5</sub>
2,4,5-(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O) <sub>3</sub>	Et	70.9	oil	--	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> ClO <sub>5</sub>
3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>	Et	35.8	oil	--	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>5</sub>
3,4,5-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>3</sub>	Et	45.0	oil	--	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>5</sub>
3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	Et	38.8	oil	--	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>4</sub>
3,4-(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> O) <sub>2</sub>	Et	64.5	oil	--	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>4</sub>
3-CH <sub>3</sub> O, 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCOO	Et	33.6	oil	--	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>6</sub>
2,3-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	Et	38.2	oil	--	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>4</sub>
3,5-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	H	55.4	oil	--	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> ClO <sub>4</sub>

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

g, J=7), 4.33 (1H, t, J=7), 6.67 (3H, s).

同様にして表. 6-5 に示した化合物を合成した。

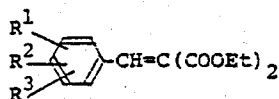
#### Method 6-E

代表的な合成例を示す。

#### Diethyl 2,4,5-Trimethoxybenzylidenemalonate

2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde (5.9 g), 20-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. 6-6 Benzylidenemalonates



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

a) Yield based on the corresponding benzaldehyde. b) E=Et<sub>2</sub>O, EA=AcOEt, Et=EtOH, H=hexane. c) All compounds were analyzed for C, H and N; analytical results obtained for these elements were within ±0.4% of calculated values.

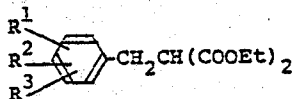
物を4カ還流後減圧下に濃縮。2.9g(87.3%)の結晶を得。AcOEt-  
 1キリニβら再結晶。無色プリズム晶。mp 99-100°C。IR  
 $\nu_{\max}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 1705。NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30(3H, t, J=7),  
 1.33(3H, t, J=7), 3.80(3H, s), 3.85(3H, s),  
 3.92(3H, s), 3.98(2H, q, J=7), 4.01(2H, q, J=7),  
 6.50(1H, s), 7.02(1H, s), 8.05(1H, s)。

分析値 : C, 60.73; H, 6.69

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> の計算値 : C, 60.34; H, 6.55

表. 6-7

Benzylmalonates



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

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

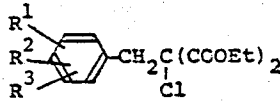
同様に表. 6-6 に示したベンジリデンマロン酸ジエチルエステルを合成した。

Diethyl 2,4,5-Triethoxybenzylmalonate

Diethyl 2,4,5-triethoxybenzylmalonate (8.5 g) を MeOH (100 ml) 中 10% Pd-C (50% wet, 1.0 g) の存在下常圧常温で接触還元。触媒をろ別。ろ液を濃縮し 7.0 g (82.4%) の結晶を得。EtOH から再結晶。mp 56-57°C。IR  $\nu_{max}^{Nujol}$  cm<sup>-1</sup>: 1720。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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



R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	Yield <sup>a)</sup> (%)	mp (°C)	Recrystn. Solvent <sup>b)</sup>	Formula <sup>c)</sup>
2,4,6-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub>	31.4	83-84	E-H	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>7</sub>
3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, 4-OCOCH <sub>3</sub>	quant.	oil	--	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>7</sub> *
2,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	74.2	46-47	Et	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>7</sub>
2,4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub>	quant.	oil	--	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> ClO <sub>6</sub> *
2,3-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub>	71.4	53-54	Et	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>6</sub>
4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	84.4	oil	--	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>4</sub>

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(表 6-7)に示したベンジル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% 油性水素にナトリウム (0.76 g) を加え室温で 15 min ほど置いた後 N-chlorosuccinimide (2.5 g) を加える。反応液のさらに室温で 30 min ほど置いた後水に注いで常法処理。6.5 g (91.5%) の結晶を得。EtOH から再結晶。無色アリズム晶。mp 97-98 °C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 1740。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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.

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>7</sub> とし 2 計算値 : C, 54.48; H, 6.19

同様にし 2 表. 6-8 に示し 2 2-ベンジル-2-クロロエドニ酸ジエチルエステルを合成した.

### 2-Amino-5-(2,4,5-trimethoxybenzyl)thiazolidin-4-one

Diethyl 2-chloro-2-(2,4,5-trimethoxybenzyl)malonate (6.0 g), 2N KOH (20 ml), MeOH (60 ml) の混合物を室温で 1 hr 攪拌した後水に注ぎ 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を AcOH (60 ml) に溶かし 3 hr 還流後, 干才尿素 (1.8 g) を加えさらに 15 hr 還流. 減圧下に濃縮し sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) を加え析出結晶 (4.0g, 85.1%) を採取. MeOH から再結晶. 無色プリズム晶. mp 207-208°C. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3380, 1690, 1650. NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S とし 2 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% 油性水素化ナトリウム (6.66g) を加え



同温度で 30 min ほど置いた後 *N*-chlorosuccinimide (22.2 g) を加える。反応液は室温で 1 hr ほど置いた後水に注ぎ 6*N* HCl で酸性にし Et<sub>2</sub>O で抽出。Et<sub>2</sub>O 層は常法処理。残留油状物はシリカゲル (200 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。エトキシベンゼン-AcOEt (8:1, v/v) で溶出し、17.0 g (55.7%) の結晶を得。Et<sub>2</sub>O-ヘキサンから再結晶。無色アリズム晶。mp 86-87°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3450, 1735。NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>6</sub> とし 2 計算値 : C, 49.33; H, 4.97

本に化合物はシリカ加水分解後 Method 6-E で逆相法に準拠し、287 (表. 6-2) に導出。

### 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), エルボラン (80 ml) の混合物を 110°C で 10 hr ほど置いた後 3*N* HCl (80 ml) を加えさらに 8 hr 還流。反応液は水に注いで常法処理。291 (3.9 g, 65.0%) を得。AcOEt-ヘキサンから再結晶。無色アリズム晶。mp 109-110°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 3510, 3200, 3060, 1750, 1670。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S とし 2 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) のピリジン (20 ml) 溶液に Ac<sub>2</sub>O (1.2 g) を加え一夜放置後水に注いで常法処理、288 (1.8 g, 92.3%) を得。MeOH から再結晶。無色プリズム晶。mp 155-156°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$ : 3160, 1760, 1745, 1670。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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  
C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>5</sub> とし計算値 : C, 47.35; H, 3.67; N, 4.25

同様にして 291, 293, 295 および 299 を得て予備的に。そのうち 292, 294, 296 および 300 に導いた。

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<sub>3</sub> (2 ml) を氷冷下に加え、5°C で 30 min ついで室温で 1 hr かきまぜる。反応液は 2N HCl (30 ml) に注いで常法処理。残留物は三カゲル (40 g) を用いてカラムクロマトグラフィーに付す。エトキシエタノール-AcOEt (1:1, v/v) で溶出し 295 (0.55 g, 25.5%) を得。Et<sub>2</sub>O-AcOEt から再結晶。無色プリズム晶。mp 165-166°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$ : 3300, 1740, 1680。NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 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  
C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>S とし計算値 : C, 50.20; H, 3.79; N, 5.85

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

2,6-Dimethoxyallylbenzene<sup>51)</sup> (3.56 g) の MeOH (200 ml) 溶液に -70°C でアジンを 2 hr 通じた後窒素ガスを通じ、7.2% NaHSO<sub>3</sub> (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 待ちさせる。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 (CDCl<sub>3</sub>) 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), ピリジニン (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%) を得。マイクロキリン-AcOEt から再結晶。無色プリズム晶、mp 126-127°C。IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  cm<sup>-1</sup>: 2150, 1375, 1120。NMR (CDCl<sub>3</sub>) 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  
C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>1</sub>O<sub>5</sub>S とし計算値 : 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-メトキシエタノール (100 ml) の混合物を 7 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。無色プリズム晶 (2.14 g, 33.4%) を得。mp

152-153°C. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{ cm}^{-1}$ : 3170, 3050, 1750, 1690. NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 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<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>0</sub>4S とし計算値 : C, 53.92; H, 4.76; N, 5.25

## 生物試験法

### 1. 幽門結紮法<sup>53)</sup>

Sprague-Dawley系雌性ラット(7週令, 体重190-240g)を24hr絶食した後実験に供した。但し水は自由に与えた。エーテル(軽)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。3hr後胃内に貯留した胃液を採取し3000 rpmで10 min 遠心分離し上清液についてその容量を測定後、一部をとって酸度(acidity,  $\mu\text{Eq/ml}$ )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して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)を求めた。

### 2. 水浸拘束ストレス潰瘍<sup>52)</sup>

Sprague-Dawley系雌性ラット(7週令, 体重190-240g)を24hr絶食した後実験に供した。但し水は自由に与えた。ラットをステンレス製拘束ケージ内に入れ、胸部剣状骨下まで23°Cに調節した水槽内に浸けた。5hr後エーテル麻酔下に胃を摘出し食道部をクリップで止め、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で止め、そのまま1%ホルマリニ液中に10 min 浸けた。大彎側に切開し腺胃粘膜の

潰瘍性変性を10倍率の实体顕微鏡で観察し、各損傷の長径(mm)を測り、全損傷の長さを和して潰瘍指数 (ulcer index) とした。検体は5%アラビアゴム懸濁液として水浸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)をおおむね%変化として求めた。

## 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. Pharmac., 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. Rondstedt, "Organic Reactions," vol. 11, ed. by A. C. Cope, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1960, pp 189-260; C. S. Rondstedt, "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. Heyningen, 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, Metabolism, 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. Grunstein and H. Sipler, Gastroenterology, 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. Xoung, 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).