薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (11) 858-862 (1987)

3-Arylamino-2-dialkylaminomethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olide 及び

その Aza 誘導体の合成

松尾圭造,* 太田昌伸, 水野成夫, 田中邦喜
近畿大学薬学部

Synthesis of 3-Arylamino-2-dialkylaminomethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olides and Their Aza Derivatives

KEIZO MATSUO*, MASANOBU OHTA, SHIGEO MIZUNO
and KUNIYOSHI TANAKA

*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University, 3-4-1
Kowakae, Higashiosaka, Osaka, 577, Japan*

(Received June 23, 1987)

3-Arylamino-2-dialkylaminomethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olides and their aza analogs were synthesized from 5,5-dimethyltetronic acid and tetramic acid, and tested analgesic and antimicrobial activities.

Keywords—tetronic acid; tetramic acid; Mannich reaction; analgesic activity; antimicrobial activity; 3-arylamino-2-dialkylaminomethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olide

宮野は enamino ンの Mannich 反応を用いて 3-arylamino-2-dialkylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one 類 (1) を合成し、それら又はその塩が鎮痛、鎮静、精神安定、解熱、抗けいれん作用などの中枢神経系に対する薬理作用及び血糖値低下作用を有していることを報告している。¹⁾ また田村らはこの宮野の方法を応用した 1 位置換 3-anilino-4-diethylaminomethyl-5-oxo-3,4-dehydropiperizine 類 (2) の合成を報告している。²⁾

一方著者らは、以前から tetronic acid, tetramic acid 類を合成素子とする生理活性の期待される複素環化合物の合成研究を行っており、それらの中にかかなり強い鎮痛作用を有する化合物を見いだしてきた。³⁾ そこで今回著者らは上述の宮野及び田村らの報告を参考にし、5,5-dimethyltetronic acid 及び tetramic acid を用いた 3-arylamino-2-dialkylaminomethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olide 及びその aza 誘導体である lactam (5) の合成を行い、2,3 の薬理活性を検討することにした。

目的化合物 (5) の合成方法は Mannich 反応を用いた上述の宮野の方法に準じることにした。Enaminolactone (4a—c) の合成は、5,5-dimethyltetronic acid (3a)^{3f)} の ethanol 溶液に対応する aniline 誘導体と少量の AcOH を加えたのち、加熱還流することにより高収率で得られた。また enaminolactam (4d—h) は benzene 環上の置換基 (R¹) の種類により 2 通りの方法を用いた。すなわち R¹ が H 又は電子供与性基の場合 (4d—f) は 4a—c と同様に、ethanol 中 5,5-dimethyltetramic acid (3b)^{3f)} と aniline 誘導体を AcOH の存在下還流し、また R¹ が電子吸引性基の場合 (4g, h), benzene 中 3b を aniline 誘導体と p-TsOH の存在下還流することにより、いずれの場合も高収率で目的物を得た。つぎに目的の 3-arylamino-2-dialkylaminomethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olide (5a—g) 及びそれらの lactam 体 (5h—p) の合成は、いずれの場合も、4 の MeOH 溶液にやや過剰の対応する amine·HCl, 35% formalin 及び AcOH の 1—3 滴を加えたのち、室温で 1—3 日間攪拌することにより行った。5 の構造は、赤外線吸収 (IR) スペクトル、核磁気共鳴 (NMR) スペクトル、質量 (MS) スペクトル並びに元素分析の結果から確認した。化合物 5 の MS スペクトルにおいて、いずれの場合もフラグメント 6 に相当するピークがベースピークとして観察された。⁴⁾ また田村らは、化合物 2 は湿気に対して不安定であり、徐々に methylenebisenaminone 誘導体 7 に変化したと報告しているが、²⁾ 5 については、そのような変化はみられなかった。

Chart 1

以上のようにして合成した化合物のうち、**5c**, **g**, **l**, **m** について phenylquinone writhing 法による鎮痛活性試験⁹⁾を行ったところ、50 mg/kg の経口投与量で、阻害率はそれぞれ 34.5, 16.1, -6.9, 0.0% であった。この結果より、これらの中では lactone 体 (**5c**, **g**) の方が lactam 体 (**5e**, **m**) より活性が強いと考えられるけれども特筆すべき活性ではない。また **5** について、グラム陽性、陰性菌並びにカビ類 (合計 20 種) に対する増殖抑制作用の試験^{9a)}を行ったが、いずれの場合も 100 mcg/ml 以下の濃度では活性を示さなかった。現在その他の薬理活性試験を実施中である。

実験の部

融点は柳本マイクロ融点測定装置 MP-S3 で測定し、未補正である。IR スペクトルは日立 260-30 型を用いて Nujol mull として、NMR スペクトルは日本電子 JNM-FX200 型で測定し、ケミカルシフトは tetramethylsilane (TMS) からの δ 値で示し、結合定数 (J) は Hz で示した。MS スペクトルは日本電子 JMS-HX100 型で測定した。

3-Anilino-4,4-dimethyl-2-buten-4-olide (4a) **3a** (0.7 g, 5.5 mmol) の EtOH (10 ml) 溶液に aniline (0.51 g, 5.5 mmol) と 3 滴の AcOH を加えたのち 2 h 加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、EtOH から再結晶して、0.961 g (87%) の **4a** を得た。無色板状晶 mp 260–261°C. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3240, 1690, 1605, 1580, 1550, 1265, 1190, 1115, 995, 795. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.56 (6H, s, 2×CH₃), 5.08 (1H, s, CH=), 7.04–7.44 (5H, m, ArH), 9.00 (1H, br s, NH). Anal. Calcd C₁₂H₁₃NO₂: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89. Found: C, 70.72; H, 6.41; N, 6.73.

これと同様にして **4b**, **c** を、また **3b** を用いて同様の反応により **4d–f** を合成した。

4b: 87%. 無色板状晶 mp 208–212°C (from EtOH). IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3230, 1690, 1610, 1580, 1545, 1285, 1255, 1190, 1115, 1060, 995, 760. NMR (DMSO-*d*₆-CDCl₃) δ : 1.62 (6H, s, 2×CH₃), 4.54 (1H, s, CH=), 7.15–7.50 (4H, m, ArH), 8.43 (1H, br s, NH). Anal. Calcd C₁₂H₁₂ClNO₂: C, 60.64; H, 5.09; N, 5.89. Found: C, 60.84; H, 5.13; N, 6.02.

TABLE I. Melting Points, Yields, and Elemental Analyses of 5

5	X	R ¹	R ²	mp (°C) (Recryst. Solvent)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) or MS (M ⁺ , m/z) Calcd (Found)		
							C	H	N
a	O	H	Dimethylamino	154—158 (benzene)	82	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₂	69.20 (69.26)	7.74 (7.60)	10.76 (10.68)
b	O	H	1-Morpholino	143—147 (CHCl ₃ -hexane)	76	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	67.75 (67.85)	7.69 (7.66)	13.94 (14.16)
c	O	H	4-Methyl-1-piper- azino	143—146 (CHCl ₃ -hexane)	98	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	68.54 (68.25)	7.99 (7.91)	13.32 (13.23)
d	O	2-Cl	1-Morpholino	145—148 (benzene)	80	C ₁₇ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	336.1241 ^{a)} (336.1229)		
e	O	2-Cl	4-Methyl-1-piper- azino	162—165 (CHCl ₃ -hexane)	83	C ₁₈ H ₂₄ ClN ₃ O ₂	61.80 (61.88)	6.91 (6.65)	12.01 (12.00)
f	O	2-CH ₃	Dimethylamino	158—161 (CHCl ₃ -hexane)	75	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂	274.1681 ^{a)} (274.1686)		
g	O	2-CH ₃	1-Morpholino	181—184 (CHCl ₃ -hexane)	98	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	68.33 (68.23)	7.65 (7.41)	8.85 (8.90)
h	NH	H	1-Morpholino	199—200 (benzene-CH ₃ OH)	57	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O	67.75 (67.85)	7.69 (7.66)	13.94 (14.16)
i	NH	H	1-Pyrrolidino	158—161 (CHCl ₃)	66	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O	71.55 (71.39)	8.12 (8.03)	14.72 (14.47)
j	NH	2-CH ₃	1-Morpholino	163—165 (CHCl ₃ -hexane)	58	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	68.54 (68.35)	7.99 (7.87)	13.32 (13.43)
k	NH	2-CH ₃	4-Methyl-1-piper- azino	155—160 (benzene-hexane)	50	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O	69.48 (69.64)	8.59 (8.54)	17.06 (17.20)
l	NH	4-OCH ₃	Dimethylamino	153—158 (benzene-CH ₃ OH)	93	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂	289.1790 ^{a)} (289.1809)		
m	NH	4-OCH ₃	1-Morpholino	192—195 (benzene-CH ₃ OH)	73	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃	65.24 (65.21)	7.60 (7.62)	12.68 (12.50)
n	NH	4-Cl	1-Morpholino	201—204 (acetone)	78	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₃ O ₂	60.80 (60.90)	6.60 (6.53)	12.51 (12.47)
o	NH	4-Cl	1-Pyrrolidino	185—191 (benzene-C ₂ H ₅ OH)	80	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₃ O	63.84 (63.80)	6.93 (6.69)	13.14 (13.04)
p	NH	4-NO ₂	1-Morpholino	223—227 (DMSO-H ₂ O)	49	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄	58.95 (58.81)	6.40 (6.38)	16.17 (15.96)

a) Satisfactory results of elemental analysis were not obtained.

4c: 55%. 無色針状晶 mp 216—217°C (from EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3250, 1695, 1615, 1585, 1550, 1300, 1625, 1200, 1110, 990, 790. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.56 (6H, s, 2×CH₃), 2.22 (3H, s, ArCH₃), 4.22 (1H, s, CH=), 7.10—7.32 (4H, m, ArH), 8.62 (1H, br s, NH). Anal. Calcd C₁₃H₁₅NO₂: C, 71.82; H, 6.96; N, 6.45. Found: C, 72.00; H, 7.04; N, 6.63.

4d: 87%. 無色プリズム晶 mp 294—297°C (from iso-PrOH-hexane). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3220, 1650, 1615, 1600, 1270, 800, 755. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.36 (6H, s, 2×CH₃), 4.94 (1H, s, CH=), 6.90—7.30 (6H, m, ArH and ArNH), 8.26 (1H, br s, NH). Anal. Calcd C₁₂H₁₄N₂O: C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85. Found: C, 71.14; H, 7.01; N, 13.85.

4e: 90%. 無色プリズム晶 mp 260—262°C (from EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3230, 3030, 1645, 1630, 1615, 1590, 1550, 795. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 1.40 (6H, s, 2×CH₃), 2.21 (3H, s, ArCH₃), 4.14 (1H, s, CH=), 6.96 (1H, br s, ArNH), 7.04—7.28 (4H, m, ArH), 7.81 (1H, br s, NH). Anal. Calcd C₁₃H₁₆N₂O: C, 72.19; H, 7.46; N, 12.95. Found: C, 72.15; H, 7.50; N, 12.93.

4f: 92%. 無色プリズム晶 mp 245—247°C (from EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3220, 3050, 1660, 1610, 1555, 1520.

TABLE II. IR and ^1H -NMR Spectral Data of 5

5	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1}	^1H -NMR δ (J in Hz) ^{a)}
a	3250, 1700, 1620, 1545, 1285, 1225, 1085, 1015, 975, 850.	(DMSO- d_6 - CDCl_3) 1.52 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.88 (6H, s, $2 \times \text{NCH}_3$), 2.79 (2H, s, CH_2), 7.12–7.38 (5H, m, ArH), 7.60 (1H, s, NH).
b	3225, 1695, 1620, 1590, 1545, 1290, 1275, 1220, 1120, 1075, 1010, 870.	(CDCl_3) 1.44 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.26 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.12 (2H, s, NCH_2), 3.57 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.10–7.43 (5H, m, ArH), 7.81 (1H, br s, NH).
c	3250, 1695, 1620, 1540, 1290, 1210, 1160, 1090, 1010, 980.	(CDCl_3) 1.39 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.24 (3H, s, NCH_3), 2.37 (8H, br s, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.21 (2H, s, CH_2), 7.12–7.42 (5H, m, ArH), 8.20 (1H, br s, NH).
d	3230, 1695, 1620, 1585, 1545, 1285, 1220, 1120, 1080, 1010, 980, 870, 745.	(CDCl_3) 1.49 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.20 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.05 (2H, s, CH_2), 3.52 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.14–7.48 (5H, m, ArH and NH).
e	3210, 1695, 1620, 1550, 1290, 1205, 1160, 1060, 1010, 980, 820, 745.	(DMSO- d_6) 1.54 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.77 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.04 (3H, s, NCH_3), 2.04 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.18 (2H, br s, CH_2), 7.18–7.52 (4H, m, ArH), 8.68 (1H, br s, NH).
f	3230, 1695, 1620, 1520, 1280, 1225, 1195, 1080, 1040, 1015, 975, 820, 760.	(CDCl_3) 1.36 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.16 (6H, s, $2 \times \text{NCH}_3$), 2.29 (3H, s, ArCH_3), 3.11 (2H, s, CH_2), 7.16–7.28 (5H, m, ArH and NH).
g	3250, 1700, 1625, 1550, 1290, 1275, 1225, 1120, 1080, 1005, 865, 760.	(CDCl_3) 1.44 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.22 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.32 (3H, s, ArCH_3), 2.99 (2H, s, CH_2), 3.56 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 7.08–7.28 (5H, m, ArH and NH).
h	3220, 1650, 1625, 1595, 1545, 1500, 1220.	(CDCl_3) 1.48 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.32 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.20 (2H, s, CH_2), 3.63 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.64 (1H, br s, ArNH), 7.01 (1H, br s, NH).
i	3200, 3050, 1650, 1595, 1540, 1500, 1450, 1180, 755.	(CDCl_3) 1.30 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.68 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.42 (4H, m, CH_2NCH_2), 3.30 (2H, s, CH_2), 5.35 (1H, br s, ArNH), 7.08–7.38 (6H, m, ArH and NH).
j	3340, 3250, 1645, 1620, 1535, 1445, 1305, 1120, 1110, 870.	(CDCl_3) 1.36 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.14 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.30 (3H, s, ArCH_3), 2.94 (2H, s, CH_2), 3.51 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.49 (1H, br s, ArNH), 6.52 (1H, br s, NH), 7.04–7.24 (4H, m, ArH).
k	3250, 1620, 1585, 1530, 1460, 1365, 1295, 1165, 1010, 820, 760.	(CDCl_3) 1.32 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.21 (3H, s, NCH_3), 2.31 (3H, s, ArCH_3), 2.14–2.40 (8H, m, $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{N}$), 5.32 (1H, br s, ArH), 6.86 (1H, br s, NH), 7.04–7.24 (4H, m, ArH).
l	3200, 3040, 1650, 1630, 1595, 1540, 1250, 1033, 833.	(CDCl_3) 1.28 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.14 (6H, s, $2 \times \text{NCH}_3$), 3.10 (2H, s, CH_2), 3.82 (3H, s, OCH_3), 5.14 (1H, br s, ArNH), 6.80–7.16 (4H, m, ArH), 7.60 (1H, br s, NH).
m	3580, 3520, 3200, 1650, 1630, 1595, 1535, 1510, 1300, 1245, 1115, 865.	(CDCl_3) 1.30 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.30 (4H, t, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.12 (2H, s, CH_2), 3.60 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.81 (3H, s, OCH_3), 5.36 (1H, br s, ArNH), 6.85 (2H, d, $J=9$, ArH), 7.10 (2H, d, $J=9$, ArH), 7.12 (1H, br s, NH).
n	3200, 3100, 3030, 1660, 1595, 1540, 1500, 1120, 870.	(DMSO- d_6 - CDCl_3) 1.42 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 2.10 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.94 (2H, s, CH_2), 3.42 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.05 (1H, br s, ArNH), 7.00 (2H, d, $J=9$, ArH), 7.24 (2H, d, $J=9$, ArH), 7.44 (1H, br s, NH).
o	3200, 1655, 1595, 1540, 1495, 1110, 830, 760.	(CDCl_3) 1.30 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.68 (4H, m, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.40 (4H, m, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.28 (2H, s, CH_2), 5.38 (1H, br s, ArNH), 7.04–7.36 (5H, m, ArH and NH).
p	3200, 3050, 1655, 1635, 1610, 1595, 1560, 1505, 1120, 855.	(DMSO- d_6) 1.34 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 1.94 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.92 (2H, s, CH_2), 3.15 (4H, t, $J=5$, $2 \times \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.97 (2H, d, $J=8$, ArH), 7.74 (1H, br s, ArNH), 8.12 (2H, d, $J=8$, ArH), 8.68 (1H, br s, NH).

a) br s, broad singlet; d, doublet; m, multiplet; s, singlet; t, triplet.

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.36 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 3.72 (3H, s, OCH_3), 4.76 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 6.84—7.16 (5H, m, ArH and ArNH), 8.16 (1H, br s, NH). Anal. Calcd: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06. Found: C, 67.40; H, 7.01; N, 12.01.

3-(4-Chloroanilino)-4,4-dimethyl-2-buten-4-lactam (4g) **3b** (0.8 g, 6.3 mmol) と 4-chloroaniline (0.8 g, 6.3 mmol) の benzene (20 ml) 懸濁液に, *p*-TsOH (35 mg) を加えたのち, Dean-Stark 装置を付して 2 h 加熱還流し, 生成する H_2O を除去した. 生成した結晶を吸引濾過したのち iso-PrOH-hexane から再結晶して 1.22 g (82%) の **4g** を得た. 無色プリズム晶 mp 252—253.5°C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3230, 3050, 1645, 1600, 1585, 1545, 1400. NMR (DMSO- d_6) δ : 1.36 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 5.02 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 7.20—7.40 (5H, m, ArH and ArNH), 8.42 (1H, br s, NH). Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$: C, 60.89; H, 5.54; N, 11.83. Found: C, 61.12; H, 5.60; N, 11.72.

これと同様にして **4h** を合成.

4h: 87%. 黄色プリズム晶 mp 295°C (from DMSO- H_2O). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3370, 3100, 1652, 1620, 1568, 1325. NMR (DMSO- d_6) δ : 1.40 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$), 5.40 (1H, s, $\text{CH}=\text{}$), 7.33—8.22 (5H, m, ArH and ArNH), 8.94 (1H, br s, NH). Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 58.29; H, 5.30; N, 16.99. Found: C, 58.23; H, 5.37; N, 16.96.

3-Arylamino-2-dialkylaminomethyl-4,4-dimethyl-2-buten-4-olide (5a—g) 及びそれらの Aza 誘導体 (5h—p) の一般的合成法 **4** (1.5 mmol), amine·HCl (1.8 mmol) 及び 35% formalin (1.6 mmol) の MeOH (5 ml) 溶液に AcOH 1—3 滴を加えたのち, 室温で 1—3 日間攪拌した. 反応溶液を減圧下濃縮し, 1 N NaOH 水溶液でアルカリ性としたのち, CHCl_3 あるいは AcOEt で抽出した. 抽出液を飽和 NaCl 水で洗浄後, Na_2SO_4 で乾燥, 減圧濃縮して粗製の **5** を得た. Table I に示した溶媒から再結晶して **5a—p** を得た. **5** の融点, 収率, 元素分析の結果を Table I に, IR 及び NMR スペクトルのデータを Table II に示す.

謝辞 元素分析並びに生物活性試験を行って下さいました武田薬品工業株式会社中央研究所, 化学研究所 大西功二氏, 同生物研究所 葛声成二博士に感謝致します.

引用文献及び注

- 1) 宮野成二, 日本公開特許公報, 495944 (1974); S. Miyano, N. Abe, German Offen., 2323301 (1973) [*Chem. Abstr.*, **80**, 70539 h (1974)].
- 2) Y. Tamura, L. C. Chen, M. Fujita, Y. Kita, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1 (1980).
- 3) a) K. Tanaka, K. Matsuo, Y. Nakaizumi, Y. Morioka, Y. Takashita, Y. Tachibana, Y. Sawamura, S. Kohda, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1901 (1979); b) K. Matsuo, I. Kitaguchi, Y. Takata, K. Tanaka, *ibid.*, **28**, 2494 (1980); c) K. Tanaka, K. Matsuo, A. Nakanishi, M. Jo, H. Shiota, M. Yamaguchi, S. Yoshino, K. Kawaguchi, *ibid.*, **32**, 3291 (1984); d) K. Matsuo, M. Kimura, T. Kinuta, N. Takai, K. Tanaka, *ibid.*, **32**, 4197 (1984); e) 松尾圭造, 田中邦喜, 薬誌, **104**, 1004 (1984); f) K. Matsuo, K. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3724 (1984); g) 松尾圭造, 高田 卯, 井上 淳, 田中邦喜, 薬誌, **106**, 715 (1986).
- 4) **5a**: MS m/z : 260 (M^+ , 2.3%), 215 (15.6), 129 (100.0); **5c**: m/z : 315 (M^+ , 1.7%), 215 (22.9), 129 (100.0); **5d**: m/z : 336 (M^+ , 0.4%), 249 (21.7), 163 (100.0); **5f**: m/z : 274 (M^+ , 4.1%), 229 (29.5), 143 (100.0); **5i**: m/z : 289 (M^+ , 0.4%), 244 (49.5), 159 (100.0).
- 5) K. Tanaka, K. Matsuo, A. Nakanishi, T. Hatano, H. Izeki, Y. Ishida, W. Mori, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2810 (1983).