薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
109 (4) 241-249 (1989)

抗潰瘍剤の合成研究 (第5報¹⁾) Dihydrobenzofuranone 誘導体の合成と抗潰瘍作用

北沢牧雄,* 赤羽増夫, 中野泰志, 早川和秀, 佐藤和明, 小林通洋

キッセイ薬品工業株式会社創製品研究所

Studies on the Synthesis of Antiulcer Agents. V.¹⁾ Synthesis and Antiulcer Activity of Dihydrobenzofuranone Derivatives

Makio KITAZAWA,* Masuo AKAHANE, Yasushi NAKANO, Kazuhide HAYAKAWA, Kazuaki SATO, and Michihiro KOBAYASHI

Research Laboratory, Kissei Pharmaceutical Co., Ltd., 19-48, Yoshino, Matsumoto, Nagano, 399, Japan

(Received October 26, 1988)

In the preceding paper,¹⁾ we reported that 1-[3-[3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]acryloyl]piperidine (**1a**) and 4-[3-[3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]acryloyl]morpholine (**1b**) have potent antiulcer activities. In this paper, propionic acid derivatives (**2, 3**) and oxyacetic acid derivatives (**4, 5, 10**) were prepared by converting the acryloyl moiety into propionyl and oxyacetyl groups, and tested for antiulcer activities. As a result, [3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yloxy]-acetamide (**4j**) exhibited significant antiulcer activities.

Keywords—antiulcer activity; dihydrobenzofuranone; oxyacetic acid; propionic acid; spiro compound; structure-activity relationship; amide

著者らは cinnamamide 骨格と dihydrobenzofuranone 骨格に着目し, 両構造を合わせ持つと考えられる化合物を合成し, 1-[3-[3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]acryloyl]piperidine (**1a**) 及び 4-[3-[3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]acryloyl]morpholine (**1b**) が強い抗潰瘍作用を有することを見出し, 先に報告した.¹⁾ 今回アクリル酸部分の二重結合を還元したプロピオン酸誘導体 (**2, 3**), 更にプロピオン酸部分の一方のメチレン基を酸素原子に変換したオキシ酢酸誘導体 (**4, 5, 10**) を合成し, その抗潰瘍作用及び構造との相関について検討を行い若干の知見を得たので報告する.

合成

文献末記載の新規なプロピオン酸誘導体を Chart 2 に示す方法で合成した. まず, ethyl 3-[3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]acrylate (**6**)¹⁾ を接触還元したのち, 加水分解し 3-[3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]propionic acid (**2b**) を合成し, 次いで塩化チオニルで酸クロリドとしたのち, アミド (**3**) に導いた (Table I).

更に, 文献末記載の新規なオキシ酢酸誘導体を Chart 3 に示す方法で合成した. 最初に, methyl 5-hydroxysalicylate (**7a**) と ethyl bromoacetate を反応させ ethyl 4-hydroxy-3-methoxycarbonylphenoxyacetate (**8a**) を合成し, 次に α -bromo- γ -butyrolactone を反応させ ethyl 3-methoxycarbonyl-4-(tetrahydro-2-oxo-3-furyloxy)phenoxyacetate (**9a**) に導いた. 次いで得られた **9a** を 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) と塩化ナトリウムを用いて Watanabe らの方法²⁾ に準じて ethyl [3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yloxy]acetate (**10a**) としたのち加水分解することにより [3-oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yloxy]acetic acid (**10c**) を合成した. また, methyl 4-hydroxysalicylate (**7b**) を原料

Chart 1

Chart 2

Chart 3

として用い、同様の操作により **10c** と置換位置の異なる [3-oxospiro[benzofuran-2(3H),1'-cyclopropan]-6-yloxy]acetic acid (**10d**) を合成した。次に **10c** を塩化チオニルで酸クロリドとしたのもエステル (**10e**) 及び種々のアミド (**4**) を、また **10d** を同様に処理してアミド (**5**) を合成した (Table II, III). なお 4-hydroxy-1-[[3-oxospiro[benzofuran-2(3H),1'-cyclopropan]-5-yloxy]acetyl]piperidine (**4d**) に塩化アセチルを反応させアセテート (**4e**) を合成し、またエステル (**4f, u**) を水酸化ナトリウムで加水分解して対応するカルボン酸 (**4g, v**) を合成した。

構造活性相関

前報¹⁾の方法に従い、Wistar 系雄性ラット (8 週齢) を用い被験薬物 (100 mg/kg) を経口投与し拘束水浸ストレス潰瘍に対する抗潰瘍活性を検定し、-, +, ++ の 3 段階評価を行った。

プロピオン酸誘導体 (**2,3**) では、カルボン酸 (**2b**) 以外は活性を示したが弱い作用であり、強い活性を示す化合物を見出すことはできなかった (Table I)。

TABLE I. Physical Properties and Antiulcer Activity of Dihydrobenzofuranone Derivatives

Compd. No.	R ¹ or NR ² R ³	Method	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)			Antiulcer activity ^{a)}
							C	H	N	
2a	Et		85.3	55—58	Hexane	C ₁₅ H ₁₈ O ₄	69.22 (69.06)	6.20 6.17)		+
2b	H	A	76.0	131—132	Ether-hexane	C ₁₃ H ₁₂ O ₄	67.23 (67.19)	5.21 5.21)		—
3a		B	73.8	169—172	EtOH-ether	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	67.76 (67.52)	6.35 6.50)	4.65 4.44)	+
3b		B ^{b)}	68.5	86—89	CH ₂ Cl ₂ -hexane	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	72.22 (71.99)	7.07 7.09)	4.68 4.39)	+
3c	NHCH ₂ CO ₂ Et		85.7	111—113	Benzene-hexane	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅	64.34 (64.57)	6.03 6.10)	4.41 4.39)	+

a) — <20% ≤ + <40%; % inhibition of restraint water-immersion stress ulcer in rat at 100 mg/kg oral administration. b) Purified by silica gel flash column chromatography. Eluent: CHCl₃.

TABLE II. Physical Properties and Antiulcer Activity of Dihydrobenzofuranone Derivatives

Compd. No.	NR ² R ³	Method	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)				Antiulcer activity ^{a)}	
							C	H	N			
<div> <div> <div>4</div> </div> <div> <div>5</div> </div> </div> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td> <td data-kind="ghost"></td>												
4a		B ^{b)}	89.4	99—101	— ^{c)}	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	67.76 (67.82)	6.35 6.40	4.65 4.61)		++	
4b		B	50.1	134—137	CHCl ₃ -hexane	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	66.89 (66.60	5.96 5.98	4.88 4.75)		+	
4c		B ^{b)}	49.4	125—128	Benzene-ether-hexane	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅	63.36 (63.10	5.65 5.66	4.62 4.58)		—	
4d		B ^{b)}	65.4	128—131	EtOH-ether	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅	64.34 (64.41	6.03 6.24	4.41 4.21)		—	
4e			98.1	Oil		C ₁₉ H ₂₁ NO ₆	—	—	— ^{d)}		++	
4f		B	98.0	87—89	CH ₂ Cl ₂ -ether	C ₂₀ H ₂₃ NO ₆	64.33 (64.20	6.21 6.26	3.75 3.48)		+	
4g		A	66.3	204—207	AcOEt-hexane	C ₁₈ H ₁₉ NO ₆	62.60 (62.45	5.55 5.49	4.06 3.86)		—	
4h		B ^{b)}	73.1	Oil		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄	—	—	— ^{d)}		+	
4i		B ^{b)}	42.6	Oil		C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	—	—	— ^{d)}		+	
4j	NH ₂	C	89.6	195—197	EtOH	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	61.80 (61.56	4.75 4.69	6.01 5.98)		++	
4k	NHCH ₃	C	83.6	149—150	Benzene	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	63.15 (63.16	5.30 5.28	5.66 5.54)		—	
4m	NHEt	C	73.1	150—152	Benzene-hexane	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	64.36 (64.46	5.79 5.87	5.36 5.49)		+	

4n		B	90.5	143—144	Benzene-hexane	C ₁₈ H ₃₁ NO ₄	68.55 (68.39)	6.71 6.77	4.44 4.24)	—
4o	NHCH ₂ CH ₂ OH	C	84.5	198—200	EtOH	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅	60.64 (60.70)	5.45 5.42	5.05 5.19)	—
4p	NHCH ₂ CH ₂ OAc	B ^{b)}	43.4	116—118	CHCl ₃ -hexane	C ₁₈ H ₁₇ NO ₆	60.18 (59.90)	5.37 5.36	4.39 4.17)	+
4q	NHCH ₂ CO ₂ Et	B	80.7	99—100	Benzene-hexane	C ₁₈ H ₁₇ NO ₆	60.18 (60.11)	5.37 5.32	4.39 4.62)	—
4r	NHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	B	72.6	97—99	Ether-hexane	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄	63.14 (62.92)	6.62 6.67	9.20 8.92)	++
4s		B ^{b)}	93.0	136—138	CH ₂ Cl ₂ -ether	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	70.92 (70.65)	6.45 6.47	6.89 6.80)	+
4t	NH-	B	69.8	176—177	EtOH-ether	C ₁₈ H ₁₅ NO ₄	69.89 (69.65)	4.89 4.92	4.53 4.45)	—
4u		B	59.9	215—217	CHCl ₃ -hexane	C ₂₁ H ₁₉ NO ₆	66.14 (65.87)	5.02 4.90	3.67 3.68)	+
4v		A	60.3	244—247	MeOH	C ₁₉ H ₁₅ NO ₆	64.59 (64.29)	4.28 4.25	3.96 4.06)	—
4w	NHCH ₂ -	B	82.2	154—156	Benzene-hexane	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	70.58 (70.46)	5.30 5.32	4.33 4.40)	—
4x	NHCH ₂ -	B	84.6	163—166	Benzene	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	66.66 (66.73)	4.97 4.93	8.64 8.47)	+
4y	NHCH ₂ -	B	76.3	135—138	EtOH-ether	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄	66.66 (66.42)	4.97 4.92	8.64 8.32)	++
5a		B ^{b)}	79.6	145—148	Benzene-hexane	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	67.76 (67.60)	6.35 6.42	4.65 4.66)	+
5b	NH ₂	C	67.7	174—177	EtOH-ether	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	61.80 (61.59)	4.75 4.74	6.01 5.86)	—

a) — <20% ≤ + <40% ≤ + + <60%; % inhibition of restraint water-immersion stress ulcer in rat at 100 mg/kg oral administration. b) Purified by silica gel flash column chromatography. Eluent: 4a, benzene: AcOEt = 5:1; 4c, p, CHCl₃: EtOH = 50:1; 4d, CHCl₃: EtOH = 30:1; 4h, AcOEt: EtOH = 20:1; 4i, CHCl₃: EtOH = 10:1; 4s, CHCl₃: EtOH = 25:1; 5a, CHCl₃. c) Not recrystallized. d) Not analyzed.

TABLE III. Physical Properties and Antiulcer Activity of Dihydrobenzofuranone Derivatives

Compd. No.	R ⁴	Position of R ⁵	Method	Yield (%)	mp (°C)	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		Antiulcer activity ^{a)}
								Calcd (Found)		
10a	Et	5			110 — 113	Benzene-hexane	C ₁₄ H ₁₄ O ₅	64.12 (63.85)	5.38 5.28	+
10b	Et	6			78 — 79	AcOEt-hexane	C ₁₄ H ₁₄ O ₅	64.12 (64.09)	5.38 5.45	—
10c	H	5	A	81.5	150 — 153	AcOEt-hexane	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	61.54 (61.46)	4.30 4.18	—
10d	H	6	A	56.3	193.5—194.5	AcOEt	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	61.54 (61.34)	4.30 4.37	—
10e	CH ₂ CO ₂ Et	5	B ^{b)}	89.7	Oil		C ₁₈ H ₁₆ O ₇	— ^{c)}		—

^{a)} — <20% ≤ + <40%; % inhibition of restraint water-immersion stress ulcer in rat at 100 mg/kg oral administration. ^{b)} Purified by silica gel flash column chromatography. Eluent: CHCl₃. ^{c)} Not analyzed.

プロピオン酸部分の一方のメチレン基を酸素原子に変換したオキシ酢酸アミド (4,5) の抗潰瘍活性を Table II に示す. 環状アミンのアミドである piperidine 誘導体 (4a) はかなりの活性を示し, pyrrolidine 誘導体 (4b) には弱いながらも活性がみられたものの, morpholine 誘導体 (4c) には活性がみられなかった. ピペリジン環上に置換基を導入した 4-acetoxy (4e) では 4a と同等のかんりの活性を示し, 4-ethoxycarbonyl (4f) には活性が認められたものの弱く, 4-hydroxy (4d) 及び 4-carboxy (4g) では活性がみられなかった. またピペリジン環内に更にもう 1 つのチッ素原子を導入した 4-置換ピペラジンのアミド (4h,i) は弱いながらも活性を示した. *N*-非置換アミド (4j) はかなりの活性を示したものの, *N*-methanamide (4k), *N*-cyclohexanamide (4n), *N*-(2-hydroxyethyl)amide (4o) 及び *N*-ethoxycarbonylmethanamide (4q) では活性がみられなかった. また *N*-ethanamide (4m) 及び *N*-(2-acetoxyethyl)amide (4p) では活性の低下がみられた. 側鎖に塩基性チッ素原子を導入した *N*-(2-dimethylaminoethyl)amide (4r) は 4j と同等のかんりの活性を示したものの, 環内に塩基性チッ素原子を導入した *N*-(1-benzyl-4-piperidinyl)amide (4s) では活性の低下がみられた. *N*-アリールアミドについて, anilide (4t) 及び 2'-carboxyanilide (4v) には活性が認められなかったものの, 2'-ethoxycarbonylanilide (4u) では弱いながらも活性がみられた. また *N*-芳香族アルキルアミドについて, *N*-benzylamide (4w) には活性が認められなかったものの, フェニル基をピリジル基に変換した *N*-(3-pyridylmethyl)amide (4x) には弱いながらも活性があり, ピリジル基の置換位置を 2 位に変換した 4y ではかなりの活性が認められた.

化合物 4 と置換位置の異なる化合物 5 において, piperidine 誘導体 (5a) 及び *N*-非置換アミド (5b) はいずれも 4a 及び 4j に比べ活性の低下を示した.

一方, エステル及びカルボン酸において, エチルエステル (10a) は弱いながらも活性を示したものの, 置換位置の異なる 10b, カルボン酸 (10c,d) 及びエトキシカルボニルメチルエステル (10e) には活性がみられなかった (Table III).

以上構造活性相関をまとめると, プロピオン酸誘導体 (2,3) には強い活性を示す化合物を見出すことができなかった. しかしながらオキシ酢酸誘導体 (4) において, piperidine 誘導体の中にはかなりの活性を示す化合物 (4a,e) があつたものの, morpholine 誘導体 (4b) には活性を見出すことができなかった. *N*-非置換アミド (4j) にはかなりの活性がみられたが, *N*-置換アミド (4k,m-q,s) では活性の減少又は消失がみられた. しかしながら塩基性チッ素原子を有する化合物 (4r) への変換においては同等の活性が認められた. *N*-アリールアミド (4t-v) には活性が弱い又は認められず, *N*-benzylamide (4w) では活性が認められないがフェニル基をピリジル基に変換することにより活性が認められた (4x,y).

現在, 上記構造活性相関の検討及びマウスでの急性毒性試験の結果より選出された 4j について抗潰瘍剤としての有用性を詳細に検討中である.

実 験 の 部³⁾

Ethyl 3-[3-Oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]propionate (2a) 6 4.55 g に EtOH 180 ml と 10% Pd/C 460 mg を加え, 室温で常圧下に計算量の水素を添加した. 生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (benzene:CHCl₃=1:1) で精製後再結晶し 2a 3.91 g (85.3%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1735, 1705 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, *J*=7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.45—1.8 (4H, m, cyclopropane), 2.63 (2H, t, *J*=7.7 Hz, CH₂CO), 2.99 (2H, t, *J*=7.7 Hz, ArCH₂), 4.13 (2H, q, *J*=7.1 Hz, CH₂CH₃), 7.09 (1H, d, *J*=8.8 Hz, Ar-H₇), 7.48 (1H, dd, *J*=1.7, 8.8 Hz, Ar-H₈), 7.55 (1H, d, *J*=1.7 Hz, Ar-H₄).

Method A: 3-[3-Oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]propionic Acid (2b) 2a 3.88 g を EtOH 40 ml に溶かし, 2*N* NaOH 9.0 ml を加え室温で 3 h 攪拌し加水分解後再結晶し 2b 2.63 g (76.0%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1700 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.5—1.8 (4H, m, cyclopropane), 2.69 (2H, t, *J*=7.7 Hz, CH₂CO), 3.00 (2H, t, *J*=7.7 Hz, ArCH₂), 7.10 (1H, d, *J*=8.8 Hz, Ar-H₇), 7.49 (1H, dd, *J*=1.7, 8.8 Hz, Ar-H₈), 7.56 (1H, d, *J*=1.7 Hz, Ar-H₄).

同様に 4g, v, 10c, d を合成した.

Method B: 4-[3-[3-Oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yl]propionyl]morpholine (3a) 2b 0.70 g に乾燥 CHCl₃ 20 ml と SOCl₂ 1.1 ml を加え, 2 h 加熱還流した. 反応液を減圧下に濃縮乾固し, この残留物の乾燥 CH₂Cl₂ 10 ml 溶液を, 氷冷攪拌下に morpholine 0.34 ml 及び Et₃N 0.55 ml の乾燥 CH₂Cl₂ 20 ml 溶液中に滴下後, 室温で 16 h 反応させた. 反応液を希 HCl, 水, 飽和 NaHCO₃ 及び水で順次洗ったのち, MgSO₄ で乾燥し

た。減圧下に溶媒を留去後、残留物を再結晶し **3a** 0.67 g (73.8%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1700, 1645 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.5—1.8 (4H, m, cyclopropane), 2.63 (2H, t, $J=7.7$ Hz, CH_2CO), 3.03 (2H, t, $J=7.7$ Hz, ArCH_2), 3.3—3.75 (8H, m, morpholine), 7.10 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H_7), 7.51 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz, Ar-H_6), 7.54 (1H, d, $J=2.2$ Hz, Ar-H_4).

同様にして **3b**, **4a—d**, **f**, **h**, **i**, **n**, **p—u**, **w—y**, **5a**, **10e** を合成した。

N-[3-[3-Oxospiro[benzofuran-2(3H), 1'-cyclopropan]-5-yl]propionyl]glycine Ethyl Ester (3c) **2b** 0.70 g に乾燥 CHCl_3 10 ml と SOCl_2 1.1 ml を加え、2 h 加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、この残留物の無水 dioxane 15 ml 溶液を、glycine ethyl ester hydrochloride 1.27 g を 1 N NaOH 9.07 ml に加え更に NaHCO_3 1.27 g と dioxane 10 ml を加えた液に氷冷攪拌下に滴下後 1 h 反応させた。減圧下に濃縮後、水を加え CH_2Cl_2 で抽出し、希 HCl, 水, 飽和 NaHCO_3 及び水で順次洗い、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を再結晶し **3c** 0.82 g (85.7%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3260 (NH), 1750, 1710, 1635 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.45—1.8 (4H, m, cyclopropane), 2.56 (2H, t, $J=7.7$ Hz, CH_2CO), 3.02 (2H, t, $J=7.7$ Hz, ArCH_2), 4.01 (2H, d, $J=5.5$ Hz, NHCH_2), 4.21 (2H, q, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 5.98 (1H, br s, NH), 7.08 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H_7), 7.49 (1H, dd, $J=1.7, 8.8$ Hz, Ar-H_6), 7.54 (1H, d, $J=1.7$ Hz, Ar-H_4).

4-Acetoxy-1-[3-oxospiro[benzofuran-2(3H), 1'-cyclopropan]-5-yloxy]acetyl]piperidine (4e) **4d** 0.72 g と Et_3N 0.63 ml の乾燥 CH_2Cl_2 50 ml 溶液に acetyl chloride 0.36 ml を加えたのち、16 h 加熱還流した。冷後反応液を希 HCl, 水, 飽和 NaHCO_3 及び水で順次洗い、 MgSO_4 で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3:\text{EtOH}=100:1$) で精製し **4e** 0.80 g (98.1%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1730, 1700, 1655 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.5—2.05 (8H, m, cyclopropane, $\text{Pi-H}_{3,5}$), 2.08 (3H, s, CH_3), 3.3—3.55 (2H, m, Pi-H_2), 3.65—4.0 (2H, m, Pi-H_6), 4.70 (2H, s, OCH_2CO), 4.95—5.05 (1H, m, Pi-H_4), 7.11 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H_7), 7.12 (1H, d, $J=2.8$ Hz, Ar-H_4), 7.34 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, Ar-H_6).

Method C: [3-Oxospiro[benzofuran-2(3H), 1'-cyclopropan]-5-yloxy]acetamide (4j) **10c** 0.93 g に無水 benzene 50 ml と SOCl_2 2.9 ml を加え、2 h 加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮乾固し、この残留物の無水 dioxane 10 ml 溶液を 25% NH_4OH 0.9 ml と dioxane 20 ml の混液に室温攪拌下に滴下後 1 h 反応させた。減圧下に濃縮後、水を加え結晶をろ取り、水洗後再結晶し **4j** 0.83 g (89.6%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420, 3230, 3180 (NH), 1685, 1655 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.4—1.55 (2H, m, cyclopropane), 1.7—1.85 (2H, m, cyclopropane), 4.48 (2H, s, OCH_2CO), 7.13 (1H, d, $J=2.8$ Hz, Ar-H_4), 7.32 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H_7), 7.40 (1H, br s, NH_2), 7.45 (1H, dd, $J=2.8, 8.8$ Hz, Ar-H_6), 7.58 (1H, br s, NH_2).

同様にして **4k**, **m**, **o**, **5b** を合成した。

Ethyl 4-Hydroxy-3-methoxycarbonylphenoxyacetate (8a) **7a** 43.5 g と ethyl bromoacetate 43.3 g を乾燥 acetone 600 ml に溶かし、 K_2CO_3 42.9 g を加え、室温で 42 h 攪拌した。不溶物をろ去し、減圧下に溶媒を留去後、残留物に水を加え CH_2Cl_2 で抽出し、水洗後 MgSO_4 で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (benzene:hexane=1:1) で精製し、mp 46—47°C の **8a** 53.5 g (81.5%) を得た。Anal. Calcd $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6$: C, 56.69; H, 5.55. Found: C, 56.61; H, 5.60. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1730, 1675 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 3.94 (3H, s, CH_3), 4.28 (2H, q, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 4.58 (2H, s, OCH_2CO), 6.93 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H_6), 7.15 (1H, dd, $J=3.3, 8.8$ Hz, Ar-H_6), 7.32 (1H, d, $J=3.3$ Hz, Ar-H_2), 10.41 (1H, s, OH).

同様にして mp 46—47.5°C の **8b** (98.2%) を合成した。

Ethyl 3-Methoxycarbonyl-4-(tetrahydro-2-oxo-3-furyloxy)phenoxyacetate (9a) **8a** 53.4 g と α -bromo- γ -butyrolactone 45.1 g を乾燥 acetone 200 ml に溶かし、 K_2CO_3 37.8 g を加え、攪拌下に 5 h 加熱還流後、更に α -bromo- γ -butyrolactone 12.5 g と K_2CO_3 10.5 g を加え 14 h 加熱還流した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後残留物に水を加え AcOEt で抽出し、水洗後 MgSO_4 で乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (benzene:AcOEt=10:1) で精製し、油状の **9a** 69.6 g (97.9%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1780, 1750, 1730 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, t, $J=7.1$ Hz, CH_2CH_3), 2.5—2.8 (2H, m, OCH_2CH_2), 3.88 (3H, s, CH_3), 4.2—4.4 (3H, m, CH_2CH_3 , OCH_2CH_2), 4.5—4.6 (1H, m, OCH_2CH_2), 4.61 (2H, s, OCH_2CO), 4.80 (1H, t, $J=7.4$ Hz, OCHCO), 7.07 (1H, dd, $J=3.3, 8.8$ Hz, Ar-H_6), 7.30 (1H, d, $J=8.8$ Hz, Ar-H_5), 7.36 (1H, d, $J=3.3$ Hz, Ar-H_2).

同様にして油状の **9b** (47.7%) を合成した。

Ethyl [3-Oxospiro[benzofuran-2(3*H*),1'-cyclopropan]-5-yloxy]acetate (10a) 9a 47.2 g を DMF 500 ml に溶かし, NaCl 10.0 g と DBU 2.1 g を加え, 攪拌下に 8 h 加熱還流した. 減圧下に濃縮後, 水を加え AcOEt で抽出し, 飽和 NaCl で洗い, MgSO₄ で乾燥した. 減圧下に溶媒を留去し, 残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (benzene : AcOEt=50 : 1) で精製後, 再結晶し **10a** 25.2 g (68.9%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1765, 1695 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31 (3H, t, *J*=7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.5–1.8 (4H, m, cyclopropane), 4.28 (2H, q, *J*=7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.63 (2H, s, CH₂), 7.08 (1H, d, *J*=2.7 Hz, Ar-H₄), 7.11 (1H, d, *J*=8.8 Hz, Ar-H₇), 7.35 (1H, dd, *J*=2.7, 8.8 Hz, Ar-H₆).

同様にして **10b** (82.9%) を合成した.

引用文献及び注

- 1) 第 4 報: 北沢牧雄, 赤羽増夫, 中野泰志, 早川和秀, 佐藤和明, 小林通洋, 薬誌, **109**, 232 (1989).
- 2) M. Watanabe, M. Kawada, T. Hirata, Y. Maki, I. Imada, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3551 (1984).
- 3) 融点は柳本微量融点測定装置で測定し, 未補正. 赤外吸収 (IR) スペクトルは日本分光 IR-810 型で測定. 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは日本電子 JNM-GX270 型で測定し, chemical shift は tetramethylsilane を内部標準とした δ 値 (ppm) を用いた. 略語; s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, br s=broad singlet, m=multiplet. 元素分析は柳本 CHN コーダー MT2 型で測定. シリカゲルは Merck 社製 Art-9385 Kieselgel 60 を用いた.