薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
96 (2) 125-131 (1976)

UDC 547.574.3.08 : 543.422.25.08

複素環化合物の研究 (第 4 報¹⁾) 2-(2,6-Dichlorobenzylidenehydrazino)-
1,4,5,6-tetrahydropyrimidine Hydrochloride および
関連ヒドラゾン化合物の幾何異性体

辻川輝昭, 水田栄治, 林 正教

武田薬品中央研究所²⁾

Studies on Heterocyclic Compounds. IV.¹⁾ Geometrical Isomers of 2-(2,6-
Dichlorobenzylidenehydrazino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine
Hydrochloride and Its Related Hydrazones

TERUAKI TSUJIKAWA, EIJI MIZUTA and MASANORI HAYASHI

Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.²⁾

(Received February 15, 1975)

The structure of a mild and durable antihypertensive agent, 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine hydrochloride (IIIa) (OT-24) was established by nuclear Overhauser effect (NOE) experiments. The *anti*-isomer (IIIa) was found to easily isomerize to the *syn*-isomer (IIIb) by irradiation of an ultraviolet ray on aqueous and methanol solution. Several related hydrazones were synthesized and their configuration was examined.

ヒドラゾン類には置換基の種類により *anti*-および *syn*-の両異性体 (以下 *E*-および *Z*-の記号で表わす) が存在する。しかし複素環を含むヒドラゾン類の幾何異性体についての報告はあまり多くはない。たとえば Schulte-Frohlinde ら³⁾ は 2-formylpyridine と phenylhydrazine とから得られる 2-formylpyridine phenylhydrazone (Ia) が *E*-体であり, Ia の光異性化反応で生成する異性体は *Z*-体 (Ib) であることを赤外線吸収 (IR) および紫外線吸収 (UV) スペクトルの分子内水素結合の有無から推定した。また権ら⁴⁾ は 2-formylpyridine と 2-hydrazinobenzothiazole とから得られる 2-formylpyridine 2-benzothiazolyldhydrazone (II) の *E*-, *Z*-両異性体を分離し, これらが光や熱反応により異性化することや *Z*-体の NH と pyridine 環 6 位のプロトンが *E*-体のそれに比べて低磁場ヘシフトしていることから *Z*-体には分子内の 6 員環水素結合があるとし, 両異性体の構造を推定した。さらに権ら⁵⁾ は 2-hydrazinobenzothiazole と *o*-aminobenzophenone 類, 2-acylfuran あるいは thiophene とから得られるヒドラゾン体の *E*-および *Z*-両異性体の構造についても報告している。

著者らは前報¹⁾ で生理活性物質の研究中 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine hydrochloride (IIIa) (OT-24) が緩和で持続性のある降圧作用を有することを認め, その合成について検討した結果, IIIa はピリミジン環の核還元反応などにより容易に合成されることを認めた。またその際きわめて微量ではあるが, 異性体と考えられる化合物 (IIIb) も分離した。さらに IIIa を光異性化反応に付すと容易に IIIb が得られ, この反応を利用して数種の関連ヒドラゾン類の幾何異性体を合成し, これらの構造について核磁気共鳴スペクトル (NMR), 特に核 Overhauser 効果 (以下 NOE と略称) を利用して決定することができた。

1) 第 3 報: 辻川輝昭, 林 正教, 増田克忠, 薬誌, 95, 1271 (1975)。

2) Location: Juso-Honmachi, Yodogawa-ku, Osaka.

3) D. Schulte-Frohlinde, R. Kuhn, W. Münzig, W. Ottig, *Ann.*, 622, 43 (1959); D. Schulte-Frohlinde, *Ann.*, 622, 47 (1959)。

4) 権 順度, 田中基明, 去来川覚三, 日本化学会誌, 1971, 1314。

5) 権 順度, 去来川覚三, 日本化学会誌, 1974, 524; 権 順度, 田中基明, 去来川覚三, 日本化学会誌, 1974, 1526。

まず異性化の条件であるが, IIIa の溶液に室温で自然光を照射すると容易に IIIb への異性化が行われるのに対し, IIIb は同じ条件下ではまったく変化されないことがわかった. この光異性化反応の溶媒としては水あるいはメタノールが用いられたが, 両者にほとんど差はなくまた光源も自然光のほかにタングステンランプ, 低圧や高圧水銀灯なども用いられる. なお IIIa または IIIb を 230° で約 30 分間加熱すると平衡混合物 (IIIa: IIIb = 3: 2) になることが薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略称) によって認められた. 同様に 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepine hydrochloride (IVa), 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)pyrimidine (Va),⁶⁾ 4-amino-6-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-1,3,5-triazine (VIa), 4-amino-6-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-methyl-1,3,5-triazine (VIIa) および 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-thiazoline hydrobromide (VIIIa) に低圧あるいは高圧水銀灯のいずれかを照射し, それぞれの異性体 IVb, Vb, VIb, VIIb および VIIIb を合成することができた.

2-(2,6-Dichlorobenzylidenehydrazino)-2-imidazoline hydrochloride (IXa)⁶⁾ および 2,6-dichlorobenzylidene-

TABLE I. Hydrazones

$$\begin{array}{ccc} \text{R}_1 \backslash & & \text{R}_1 \backslash \\ & \text{C}=\text{N} & \text{C}=\text{N} \\ \text{H} / & & \text{H} / \end{array} \begin{array}{c} \text{NHR}_2 \cdot \text{HX} \\ \text{NHR}_2 \cdot \text{HX} \end{array}$$

E-isomer *Z*-isomer

Substituents			Compd. No.	Isomer	Appearance	Recrystd. from
R ₁	R ₂	HX
HCl	IIIa IIIb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless powder colorless powder	EtOH H ₂ O
HCl	IVa IVb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless powder colorless powder	EtOH EtOH
—	Va Vb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless needles colorless prisms	EtOH dil-EtOH
—	VIa VIb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless pillars colorless needles	MeOH MeOH
—	VIIa VIIb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless prisms colorless powder	EtOH MeOH
HBr	VIIIa VIIIb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless powder colorless powder	EtOH MeOH
HCl	IXa IXb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless prisms colorless powder	CH ₃ CN H ₂ O
AcOH	Xa Xb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless needles pale yellow powder	MeOH EtOH
—	XIa XIb	<i>E</i> <i>Z</i>	colorless powder colorless powder	EtOH MeOH

6) a) Sandoz, Japan. Patent Tokukosho 45-21096 (1970); *idem*, Japan. Patent Tokukosho 47-47387 (1972); *idem* U.S. Patent 359235 (1971); b) Shell, Brit. Patent 1204631 (1967).

Compd. No.	mp (°C)	Formula	Analysis (%)						TLC <i>R_f</i> -value
			Calcd.			Found			
			C	H	N	C	H	N	
IIIa	214—215	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ Cl ₃	42.95	4.26	18.21	42.80	4.18	18.07	0.64 ^{a,b}
IIIb	229—230	C ₁₁ H ₁₃ N ₄ Cl ₃	42.95	4.26	18.21	43.10	4.12	18.33	0.53 ^{a,b}
IVa	219—220	C ₁₂ H ₁₅ N ₄ Cl ₃	44.81	4.70	17.42	44.89	4.53	17.25	0.60 ^{c,d}
IVb	194—195	C ₁₂ H ₁₅ N ₄ Cl ₃ · 1/2H ₂ O	43.59	4.88	16.94	44.10	4.68	17.00	0.47 ^{c,d}
Va	182—183	C ₁₁ H ₈ N ₄ Cl ₂	49.45	3.02	20.97	49.65	2.92	21.06	0.27 ^{e,e}
Vb	132—134	C ₁₁ H ₈ N ₄ Cl ₂	49.45	3.02	20.97	49.48	2.77	20.64	0.40 ^{e,e}
VIa	102—104 (decomp.)	C ₂₂ H ₂₄ N ₈ Cl ₂ · 3/2H ₂ O	53.02	5.46	22.48	53.41	5.29	22.30	0.36 ^{c,d}
VIb	95—96 (decomp.)	C ₂₂ H ₂₄ N ₈ Cl ₂ · H ₂ O	53.99	5.35	22.90	54.21	5.27	22.69	0.52 ^{c,d}
VIIa	122—124	C ₁₁ H ₁₀ N ₆ Cl ₂ · 1/2H ₂ O	43.16	3.62	27.45	43.55	3.62	27.56	0.38 ^{c,d}
VIIb	100—103	C ₁₁ H ₁₀ N ₆ Cl ₂	44.46	3.39		44.88	3.54		0.54 ^{c,d}
VIIIa	201—203	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ SBrCl ₂	33.83	2.84	11.83	33.78	3.06	12.12	0.81 ^{b,e}
VIIIb	201—203	C ₁₀ H ₁₀ N ₃ SBrCl ₂	33.83	2.84	11.83	33.73	2.69	11.84	0.77 ^{b,e}
IXa	230—232	C ₁₀ H ₁₁ N ₄ Cl ₃	40.91	3.78	19.08	41.01	3.69	19.08	0.62 ^{a,b}
IXb	228—230	C ₁₀ H ₁₁ N ₄ Cl ₃	40.91	3.78	19.08	40.85	3.39	18.93	0.50 ^{a,b}
Xa	191—194 (decomp.)	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₄ Cl ₂	41.26	4.15	19.24	41.24	4.09	19.25	0.70 ^{c,d}
Xb	176—177	C ₁₀ H ₁₂ O ₂ N ₄ Cl ₂	41.26	4.15	19.24	41.16	4.13	19.21	0.80 ^{c,d}
XIa	233(decomp.)	C ₈ H ₈ N ₄ Cl ₂	41.58	3.49	24.25	41.40	3.27	24.41	0.20 ^{e,f}
XIb	170—172	C ₈ H ₈ N ₄ Cl ₂	41.58	3.49	24.25	41.72	3.19	24.40	0.30 ^{e,f}

a) Eastman "Chromagram" Sheet 6060 (10 cm × 2.5 cm)

b) solvent: CHCl₃ + CH₃OH (9:1)

c) TOKYOKASEI "Spotfilm" (Silicagel-f) (10 cm × 2.5 cm)

d) solvent: CHCl₃ + CH₃OH (10:1)

e) solvent: CHCl₃

f) solvent: CHCl₃ + CH₃OH (1:1)

aminoguanidine acetate (Xa) (Wy-8678)⁷⁾ はすでに循環系治療薬剤としての可能性が示唆されている化合物であるが、著者らはこれらについても検討を加え、いずれも IIIa と類似の光異性化反応が行われて、それぞれの異性体 (IXb) および (Xb) に変化することを明らかにした。なおこの異性化の原料化合物は必ずしも塩である必要はなく、たとえば Xa のかわりにその遊離塩基 (XIa) を用いても好収率で XIb が得られる (Table II)。IVb は IIIb および IXb などと比べるとかなり不安定であって、単に融点まで加熱するだけでほとんどが IVa に変化する。同族体であるこれら三者の違いは異項環の大きさすなわち炭素数の多少だけである。したがって異項環自体の安定性が反映しているものと思われる。合成したヒドラゾン類の両異性体は Table I に示した。

ヒドラゾン類の E-および Z-両異性体の NMR スペクトルにおける大きな違いはアゾメチン (—CH=N—) プロトンのシグナルである。たとえば IIIa および IIIb ではそれぞれ δ 8.28 と 7.64 であり、IVa と IVb, IXa と IXb および Xa と Xb でも両異性体の間に 0.8—1.0 ppm のシフトが認められる。いま両者の構造を検討するため、アゾメチンプロトンと NH プロトンとの間の NOE を調べてみると、NH シグナルを二重照射して NH プロトンを飽和したとき、アゾメチンプロトンの面積強度比の増加が IIIb ではまったく認められないのに

7) a) American Home Products Corp., Brit Patent 1223491, 1223492 (1967); b) T. Baum, D.K. Eckfeld, N. Metz, J.L. Dinish, G. Rowles, R. vanPet, A.T. Shropshire, S.P. Fernandez, M.I. Gluckman, W.F. Bruce, *Experientia*, **25**, 1066 (1969); T. Baum, A.T. Shropshire, G. Rowles, R. van Pet, S.P. Fernandez, D.K. Eckfeld, M.I. Gluckman, *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, **171**, 276 (1970); G.P. Sherman, *Pharmacologist*, **13**, 192 (1971); P. Bolme, H. Corrodi, K. Fuxe, *European J. Pharmacology*, **23**, 175 (1973); R.K. Saini, A.P. Caputi, E. Marmo, *Farmaco, Ed. Prat.*, **28**, 359 (1973).

TABLE II. Isomerization of *E*-Isomer to *Z*-Isomer

Exp. No.	Starting material <i>E</i> -isomer	Product <i>Z</i> -isomer	Reaction			Yield (%)	Note
			Condition ^{a)}	Solvent	Irradiation hr (day)		
1	IIIa	IIIb	A	H ₂ O	(13)	90.0	^{b)}
2	IIIa	IIIb	B	H ₂ O	48	47.7	^{c)}
3	IIIa	IIIb	C	MeOH	17	62.0	^{c)}
4	IVa	IVb	C	MeOH	10	36.8	^{b)}
5	Va	Vb	B	MeOH	20	15.0	^{b)}
6	VIa	VIb	B	MeOH	45	45.5	^{b)}
7	VIIa	VIIb	B	EtOH	75	65.0	^{b)}
8	VIIIa	VIIIb	C	MeOH	15	56.3	^{b)}
9	IXa	IXb	A	H ₂ O	(13)	80.0	^{b), d)}
10	IXa	IXb	A	MeOH	(13)	81.5	^{e)}
11	IXa	IXb	B	H ₂ O	24	80.0	^{e)}
12	Xa	Xb	C	H ₂ O	16	62.5	^{b), f)}
13	Xa	Xb	C	MeOH	10	83.3	^{g)}
14	XIa	XIb	C	MeOH	24	20.0	^{b)}

^{a)} A: exposure to the sunlight B: low pressure UV-lamp C: high pressure UV-lamp

^{b)} Elementary analyses data of *Z*-isomer are shown in Table I.

^{c)} This compd. showed no depression of mixed melting point with IIIb obtained by Exp. No. 1 and had IR spectrum identical to that of IIIb.

^{d)} NMR: δ 8.68 (H, broad singlet, NH), 8.59 (H, singlet, NH), 7.76 (H, singlet, CH)

^{e)} This compd. showed no depression of mixed melting point with IXb obtained by Exp. No. 9 and had IR spectrum identical to that of IXb.

^{f)} NMR: δ 5.32 (H, singlet, NH), 6.07 (3H, singlet, NH+NH₂), 7.17 (H, singlet, CH)

^{g)} This compd. showed no depression of mixed melting point with Xb obtained by Exp. No. 12, and had IR spectrum identical to that of Xb.

TABLE III. Nuclear Overhauser Effect in Hydrazone Derivative

Compd. No.		NMR δ (ppm)		NOE (%)	Isomer
		-NH- Irradiated	-CH: N-Observed		
I	a	10.61	7.89	17.2	<i>E</i>
	b	10.56	^{a)}	0	<i>Z</i>
II	a	12.40	8.14	20.3	<i>E</i>
	b	14.92	7.50	0	<i>Z</i>
III	a	9.84	8.28	4.5	<i>E</i>
	b	8.80	7.64	0	<i>Z</i>
V	a	11.55	8.42	25.0	<i>E</i>
	b	10.00	7.40	0	<i>Z</i>
VI	a	11.31	8.25	21.7	<i>E</i>
	b	9.85	7.40	0	<i>Z</i>
VII	a	11.30	8.24	33.0	<i>E</i>
	b	9.87	7.18	0	<i>Z</i>

^{a)} Not distinguishable from phenyl and pyridyl protons.

反し, IIIa では 4.5% であった (Fig. 1, Table III). このことから NOE が認められた IIIa がアゾメチンプロトンと NH プロトンのより接近した構造すなわち *E*-型であり, したがって IIIb は *Z*-型であると結論できる. これはまた IIIa が IIIb に比べてより安定であるという事実ともよく一致する.

Table I の他のヒドラゾン類についても同様に NOE を検討したところ, この種の異性体の構造決定にかなり

Fig. 1. Effect of Irradiating the NH-group in IIIa

spectra taken at 100 MHz: CDCl_3 solution, TMS field/frequency lock; recorded at 2 Hz/sec., integrals at 10 Hz/sec. Figure shows superimposed spectra with (-----) and without (—) irradiation of NH-group.

Fig. 2. Effect of Irradiating the NH-group in Va

spectra taken at 100 MHz: $\text{DMSO}-d_6$ solution, TMS field/frequency lock; recorded at 2 Hz/sec., integrals at 10 Hz/sec. Figure shows superimposed spectra with (-----) and without (—) irradiation of NH-group.

広く利用できることがわかった (Table III). すなわち Va (Fig. 2), VIa および VIIa にも同様に NOE が認められ, いずれも *E*-体であることが明らかになった. 著者らはさらに Schulte-Frohlinde らの Ia および Ib についても NOE でしらべたところ, Ia にのみアゾメチン ($-\text{CH}=\text{N}-$) プロトンの面積強度比の増加が 17.2% も認められ, Ia が *E*-体であるという氏らの推定が正しいことを明らかにした (Table III). また権らの IIa および IIb についても NH シグナルを二重照射して NH プロトンを飽和した後アゾメチンプロトンの面積強度比の増加をしらべたところ, 権らが *E*-体と推定した IIa にも 20.3% の NOE が認められて, その結論の正しいことが証明された (Table III).

一般に NH シグナルを二重照射して NH プロトンを飽和した後対応するプロトンの NOE を検出するとい

Fig. 3

Fig. 4. Ultraviolet Absorption Spectra (in H_2O)

—○—○—: IIIa, —△—△—: IVa
—□—□—: IXa, —●—●—: Xa

Fig. 5. Ultraviolet Absorption Spectra (in H_2O)

—○—○—: IIIb, —△—△—: IVb
—□—□—: IXb, —●—●—: Xb

う報告はこれまでにまったく見当らず、条件さえよければヒドラゾン類にかぎらずかなり複雑な化合物にも応用できるのではないかと考えられる。ただしこの NOE 法にも若干の制限がある。すなわち NMR の測定に当り、アゾメチンと NH 両プロトンのシグナルが分離して出現するような溶媒に対して検体が少なくとも 10% 以上溶解していなければならない。

IVa, IVb, IXa, IXb, Xa および Xb の場合, CDCl_3 や d_6 -DMSO 溶液中では NH プロトンとアゾメチンプロトンとのシグナルが明確に分離してあらわれず、両者の混合溶媒を用いて測定した。その結果これらの化合物では NOE が無いのかあるいはあっても小さいためかまったく観測されなかった。この理由としては N-N 結合のまわりの回転を考えた場合、Fig. 3 に示すコンホメーションをとりうることになる。この場合アゾメチンプロトンは問題のプロトン (Ha) 以外の NH プロトン (Hb) からも緩和を受けて Ha からの影響が相対的に小さくなり、また分子内での NH 間のプロトン交換の影響もあって NOE があらわれないものと考えられる。IIIa の場合、NOE が 4.5% と比較的小さいのもこの効果が影響しているものと推察される。

なお IVa—IVb, IXa—IXb および Xa—Xb の構造については UV 吸収スペクトルで IVa, IXa, Xa が IIIa と、また IVb, IXb, Xb が IIIb とそれぞれ類似の吸収曲線を示すことから前者が E-体後者が Z-体、と決定した (Fig. 4, 5)。

実験の部⁸⁾

Hydrazone 類 (E-isomer) の合成 (Table I) 2-Formylpyridine phenylhydrazone (E-isomer) (Ia),³⁾ 2-formylpyridine 2-benzothiazolylhydrazone (E-isomer) (IIa),⁴⁾ 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine hydrochloride (E-isomer) (IIIa),¹⁾ 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)pyrimidine (E-isomer) (Va),¹⁾ 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-imidazoline hydrochloride (E-isomer) (IXa),⁴⁾ 2,6-dichlorobenzylideneaminoguanidine acetate (E-isomer) (Xa)⁷⁾ および 2,6-dichlorobenzylideneaminoguanidine (E-isomer) (XIa)⁹⁾ はそれぞれ文献の方法で、また他の化合物も下記の (A) (B) いずれかの方法で合成した。

(A) 2,6-Dichlorobenzaldehyde 3-methylisothiosemicarbazone¹⁰⁾ 104 g および 1,4-diaminobutane 200 ml を 110—120° に 6 hr 加熱後過剰のアミンを留去、残留物を H_2O 1 liter と処理し、難溶物を集めて EtOH に溶解し、不溶物を濾去する。EtOH を留去して残留物を過剰の 30% EtOH-HCl と処理、結晶を集めシリカゲル (Merck, 0.05—0.20 mm) のカラムを通し CHCl_3 および MeOH の混合溶媒 (10:1) で溶出、精製すると 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepine hydrochloride (E-isomer) (IVa) が得られる。3.7%。NMR δ : 8.30 (H, singlet, NH), 8.47 (H, singlet, CH). (B) 4-Amino-6-hydrazino-2-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-1,3,5-triazine¹¹⁾ 15 g および 2,6-dichlorobenzaldehyde 8.3 g を MeOH 100 ml と 2 hr 還流後放冷する。析出物を集めて再結晶すると 4-amino-6-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-[2-(4-phenyl-1-piperazinyl)ethyl]-1,3,5-triazine (E-isomer) (VIa) が得られる。65.0%。同様に 2,6-dichlorobenzaldehyde と 4-amino-6-hydrazino-2-methyl-1,3,5-triazine¹²⁾ および 2-hydrazino-2-thiazoline hydrobromide¹²⁾ とをそれぞれ反応させて 4-amino-6-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-methyl-1,3,5-triazine (E-isomer) (VIIa) (65.0%) および 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)-2-thiazoline hydrobromide (E-isomer) (VIIIa) (53.7%) を合成した。

E-Isomer から Z-Isomer への異性化 (Table II) 2-Formylpyridine phenylhydrazone (Z-isomer) (Ib)³⁾ および 2-formylpyridine 2-benzothiazolylhydrazone (Z-isomer) (IIb)⁴⁾ は文献の方法により合成、他のヒドラゾン誘導体 (E-isomer) については下記の光異性化反応 (A)—(C) のいずれかで Z-isomer を得た。なお Z-isomer の物理的諸性質ならびに元素分析値は Table I に E-isomer とともにまとめて記載した。

(A) IIIa 1 g を H_2O 200 ml に溶かし、戸外で日光照射したのち減圧下に濃縮、残留物を再結晶すると IIIb が得られる。

(B) IIIa 30 g を H_2O 1.6 liter に溶かし、硬質 2 号ガラス製 2 liter コルベンに入れ、ガラス壁より 5 cm のところから東芝電気製低圧水銀灯 (SHL-100 UV) を照射する。減圧下に濃縮し、残留物を H_2O から再結晶すると無色微小結晶の IIIb が得られる。mp 228—229°。本品は A 法で得た標品と混融しても融点降下を認めず、両者の IR も一致。

8) 融点はすべて未補正。NMR: Varian HA-100 を用い IIIa (CDCl_3) 以外はすべて d_6 -DMSO で測定、TMS を内部基準とした。NOE はいずれの場合にも 3—5 回測定し平均を求めた。

9) Shell, U.S. Patent 3658993 (1972)。

10) Sandoz, Ger. Offen. 1902449 [C.A., 71, 123963q (1969)]; Sandoz-Wander, U.S. Patent 3657337 (1972)。

11) 第 2 報: 辻川輝昭, 塚村和夫, 武居三郎, 白川研蔵, 千葉祐広, 名川雄児, 油井 亨, 薬誌, 95, 512 (1975)。

12) T.P. Johnston, C.R. Stringfellow, Jr., A. Gallagher, J. Org. Chem., 30, 2073 (1965)。

(C) IIIa 10 g を MeOH 1 liter に溶かし、冷却管をつけた 2 liter コルベン中に装着したウシオ電機製高圧水銀灯 (UM-103) を照射する、減圧下に濃縮し、残留物を H_2O から再結晶すると無色微小結晶の IIIb が得られる。mp 228—229°。本品は A 法で得た標品と混融しても融点降下を認めず、両者の IR も一致。

Z-Isomer から E-Isomer への異性化 (a) IIIb を H_2O , MeOH に溶かし i) 日光, ii) 低圧水銀灯, iii) 高圧水銀灯でそれぞれ 24 hr 照射後 TLC で検索したが、IIIa への異性化はほとんど認められなかった。

(b) IIIb 0.3 g を 230° に 2 hr 加熱溶解する (TLC から IIIa + IIIb = ca. 3:2)。生成物をシリカゲル (Merck, 0.05—0.20 mm) のカラムを通し、 $CHCl_3$ および MeOH の混合溶媒 (10:1) で溶出分離後精製する。無色微小結晶, mp 215—217°, 36.8%。本品を IIIa と混融しても融点降下を認めず、両者の IR, NMR, TLC も全く一致した。

謝辞 本研究に際し種々の御助言を賜った富山大学薬学部 増田克忠教授に深謝いたします。また本研究の遂行と発表を許可された当社中央研究所々長 立岡末雄博士、終始御指導御鞭撻を賜った中央研究所副所長 大村栄之助博士、医薬研究所副所長 増田 亨博士、医薬研究所 万木庄次郎博士、化学研究所 朝日 豊博士ならびに実験に協力された立田元視、笠原文子の両氏に感謝します。