化学療法剤の合成研究 (第 7 報¹⁾) 1,9b-Dihydro-2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-c][1,3]-
benzoxazine 誘導体の合成 (複素環式化合物の合成研究 第 812 報²⁾)

亀谷哲治,^{3a)} 気賀沢和雄, 柊木峯治, 脇坂菊雄, 杉 秀夫, 谷川啓造^{3b)}

東北大学薬学部,^{3a)} グレラン製薬研究所^{3b)}

Studies on the Synthesis of Chemotherapeutics. VII.¹⁾ Synthesis of 1,9b-Dihydro-
2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-c][1,3]benzoxazine Derivatives (Studies on
the Syntheses of Heterocyclic Compounds. DCCCXII)

TETSUJI KAMETANI,^{3a)} KAZUO KIGASAWA, MINEHARU HIIRAGI, KIKUO WAKISAKA,
HIDEO SUGI and KEIZO TANIGAWA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{3a)} and Research Laboratories,
Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.^{3b)}

(Received June 6, 1979)

The synthesis of novel tricyclic β -lactams, 1,9b-dihydro-2H,4H-2-oxoazeto[1,2-c][1,3]-benzoxazine-4-carboxylic acid (3), were examined by two approaches involving imine-acid chloride cycloaddition reaction as a key step. The cyclization was found to proceed stereoselectively to form 4-(4-chlorophenyl)-1,9b-dihydro-9b-methylthio-1-phenoxo-2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-c][1,3]benzoxazine (8), *cis*-1-benzyl-4-(2-benzyloxyphenyl)-3-phenoxy- and *cis*-1-benzyl-4-(2-benzyloxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimidoazetidone (16 and 17).

Keywords—synthesis of 1,9b-dihydro-2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-c][1,3]benzoxazine; synthesis of tricyclic β -lactam; imine-acid chloride cycloaddition; stereoselectivity of cycloaddition; monocyclic β -lactam

Penicillin (1) および cephalosporin (2) は優れた抗菌活性と低毒性のゆえに近年特に注目を浴び、これらの化合物の化学修飾に関する研究が精力的になされている。一方, thienamycin,⁴⁾ clavulanic acid⁵⁾ および nocardicin⁶⁾ が単離され、その興味深い抗菌活性が明らかとなるにつれ、 β -lactam 化合物の構造活性相関に対する興味と新しい合成抗菌剤への期待から、本来の penam および cepham 骨格とは異なる新規な骨格を有する β -lactam 化合物の合成研究も盛んに行われている。⁷⁾

- 1) 第 6 報: 亀谷哲治, 気賀沢和雄, 柊木峯治, 脇坂菊雄, 芳賀清次, 草間 攻, 杉 秀夫, 川崎久米雄, 谷川啓造, 薬誌, **98**, 1291 (1978).
- 2) 第 811 報: T. Kametani, K. Suzuki, H. Kurobe, H. Nemoto, *Chem. Comm.*, 印刷中.
- 3) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Sakurashinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.
- 4) Merck 社, 特開昭 52-87392 (1977).
- 5) T.T. Hawarth, A.G. Brown, T.J. King, *J.C.S. Chem. Commun.*, **1976**, 266.
- 6) M. Hashimoto, T. Komori, T. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3023 (1976).
- 7) a) B.G. Christensen, R.W. Ratcliffe, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, **11**, 271 (1976); b) D.B. Bryan, R.F. Hall, K.G. Holden, W.F. Huffman, J.G. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2357 (1977); c) T.W. Doyle, B. Belleau, B.Y. Luh, T.T. Conway, M. Menard, J.L. Douglas, D.T. Chu, G. Lim, L.R. Morris, P. Rivest, M. Casey, *Can. J. Chem.*, **55**, 484 (1977); d) T.W. Doyle, A. Martel, B.Y. Luh, *ibid.*, **55**, 2708 (1977); e) T.W. Doyle, B.Y. Luh, D.T. Chu, B. Belleau, *ibid.*, **55**, 2719 (1977); f) J. Finkelstein, K.G. Holden, R. Sneed, C.D. Perchonock, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1855; g) W.F. Huffman, K.G. Holden, T.F. Buckley, J.G. Gleason, L. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2352 (1977); h) G. Just, T.J. Liak, *Can. J. Chem.*, **56**, 211 (1978); i) S.K.F. 社, 特開昭 53-34797 (1978); j) W.F. Huffman, R.F. Hall, J.A. Grant, K.G. Holden, *J. Med. Chem.*, **21**, 413 (1978); h) J. Finkelstein, K.G. Holden, C.D. Perchonock, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1629.

著者らは新しい合成抗菌剤の探索を目的として, cepham 骨格の 1,2-位にベンゼン環が融合し, かつ 3 位が酸素原子で置換されている新規な骨格を有する 1,9b-dihydro-2H,4H-2-oxoazeto[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-4-carboxylic acid (3) を目標化合物として, 若干本化合物に関連した合成の検討を行ったので報告する. すなわち, Chart 2 お

よび Chart 3 に示すように cyclic imine-acid chloride cycloaddition approach (I) および acyclic imine-acid chloride cycloaddition approach (II) の二つの合成ルートを経由する方法で検討した.

(I) Cyclic Imine-Acid Chloride Cycloaddition Approach

本法は環状イミンを含む benzoxazine 環とケテン化合物との反応によって一挙に目的の骨格を形成する経路である. まず salicylamide より既知の方法に準じて得た salicylthioamide (4)⁸⁾ と *p*-chlorobenzaldehyde を酸触媒下脱水閉環し⁹⁾ 2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazine-4-thione (5) を 79.5% の収率で得た. また 5 は salicylamide と *p*-chlorobenzaldehyde との酸触媒脱水閉環反応によって得られる 2,3-dihydro-4H-2-oxo-1,3-benzoxazine (6)¹⁰⁾ を五硫化リンで処理する方法を用いても 21.2% の低収率ながら得ることができた. ついで, 5 を炭酸カリウムの存在下ヨウ化メチルと反応させ定量的に thioimidate (7) を得た. 7 は単離精製することなく直ちに triethylamine の存在下室温にて phenoxyacetyl chloride と反応させたところ, 目的の骨格を有する 1,9b-dihydro-2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-*c*][1,3]benzoxazine (8) を 91.4% の収率で得ることができた. 8 は赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて 1780 cm^{-1} に β -lactam carbonyl 基にもとづく吸収が認められた. 次に, 8 を Raney Ni を用いて脱硫反応に付したところ, 脱硫体 (9) および脱硫並びに脱クロル化を受けた 10 がそれぞれ 26.6%, 25.1% の収

Chart 2. (I) Cyclic Imine-Acid Chloride Cycloaddition Approach

8) G. Wagner, D. Singer, W. Weuffen, *Pharmazie*, **21**, 161 (1966).

9) S. Leistner, W. Sachse, J. Preussler, G. Wagner, *Pharmazie*, **32**, 325 (1977).

10) B.W. Horrom, H.E. Zaugg, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 721 (1950).

率で得られた。両化合物の $C_{1,9b}$ -位の立体配置は核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいて $C_{1,9b}$ -プロトンに由来するシグナルが両化合物共に $J=4.8$ Hz の AB type double doublet として観察されることから望まれた *cis* 配置であることが判明した。本脱硫反応の際 C_{9b} -位の立体配置は保持される¹¹⁾ ので、**8** の C_1 -H と C_{9b} -位の methylmercapto 基は互いに *cis* 配置であると考えられる。

一方、**8**, **9** および **10** はいずれも薄層クロマトグラフィー上で単一の spot を示し、また NMR スペクトルにおける C_4 -H のシグナルは単一のものとして観察され、shift 試薬として $\text{Pr}(\text{DPM})_3$ を添加しても diastereotopic proton を分離確認¹²⁾ することはできなかった。したがって、ここで得られた **8**, **9** および **10** の C_4 -位の立体配置については不明であるが、いずれも同一の立体配置を有する single diastereoisomer であると考えられる。

以上のように、cyclic thioimide (**7**) を用いた本 cycloaddition 反応は立体選択的に進行し、しかも望まれた配置を有する β -lactam 化合物を与えることが明らかとなった。

そこで現在、上記合成アプローチに従い、目標化合物を合成するために、salicylthioamide (**4**) と glyoxalate 誘導体 [*p*-nitrobenzyl および 2,2,2-trichloroethylglyoxalate] を反応させ脱水閉環体を得るための反応条件を種々検討中である。

Chart 3. (II) Acyclic Imine-Acid Chloride Cycloaddition Approach

11) S. Wolfe, S.K. Hasan, *Chem. Commun.*, 1970, 833.

12) A.K. Bose, B. Dayal, H.P.S. Chawla, M.S. Manhas, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 3599.

(II) Acyclic Imine-Acid Chloride Cycloaddition Approach

本法は初めに鎖状イミンとケテン化合物の反応によって単環性の β -lactam 化合物を形成し、次いで benzoxazine 環を融合させる経路である。まず本法の予備的な検索を行う目的で Chart 3 に示すように i) および ii) の反応例で検討した。N-(4-methoxybenzylidene)aniline (11) を triethylamine 存在下 phthaloylglycyl chloride と反応させると 53% の収率で単環性 β -lactam (12) が得られた。12 の IR スペクトルは 1763 cm^{-1} に β -lactam carbonyl 基にもとづく吸収が認められる。また NMR スペクトルにおいて $C_{3,4}$ -プロトンが $J=2.5\text{ Hz}$ のカップリングを示し、 $C_{3,4}$ -位は互いに *trans* 配置であると判明した。12 は N,N-dimethyl-1,3-propanediamine で処理したところ¹³⁾ 収率良く amino 体 (13) を与え、続いて acyl 化反応に付し容易に phenylacetylamino 体 (14) へと導くことができた。

次に、目標化合物 (3) へと導き得ると考えられる N-(2-benzyloxybenzylidene)amine (15) と acid chloride との cycloaddition 反応を検討した。15 と phenoxyacetyl chloride とを同様な反応に付すと、71.4% の収率で β -lactam (16) が単一成績体として得られた。本化合物は NMR スペクトルにおいて $C_{3,4}$ -プロトンが 2H 相当の singlet として観察されたが、shift 試薬として Eu(DPM)₃ を添加して測定すると AB type double doublet, $J=4.4\text{ Hz}$ のカップリング様式を示す¹⁴⁾ ことから 16 は $C_{3,4}$ -*cis* 型の成績体であることが判明した。

そこで 15 と phthaloylglycyl chloride との反応を検討したところ、立体選択的に環化反応が進行し $C_{3,4}$ -位が望む *cis* 配置を有する 17 [δ : 5.60, 5.27 (ABq, $J=5.0\text{ Hz}$, $C_{3,4}$ -H)] を 72.4% の収率で得ることに成功した。次に 17 を Pd-C を触媒として接触還元を付したところ、脱ベンジル化はほとんど進行しなかったので boron trifluoride etherate の存在下 ethyl mercaptan と反応させたところ、¹⁵⁾ 比較的容易に phenol 体 (18) が得られた。次いで、18 を Birch 反応の条件下で処理した¹⁶⁾ が複雑な成績体を与え目的とする化合物 (19) を単離するには至っていない。現在、さらにこのアプローチによる目標化合物 (3) の合成を検討中である。

実験の部¹⁷⁾

2-(4-Chlorophenyl)-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazine-4-thione (5) a) Salicylthioamide 765 mg, *p*-chloro-benzaldehyde 703 mg, *p*-toluenesulfonic acid hydrate 90 mg および C_6H_6 35 ml の混合物を Dean-Stark 装置を用い生成する水を反応系外へ除去しつつ 2 hr 還流。溶媒を減圧下留去し、得られた残留固形物に NaOH 水溶液を加え $CHCl_3$ 抽出。抽出液を水洗、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を減圧下留去し黄色固形物を得。本品を C_6H_6 -*n*-hexane より再結晶し mp $215-217^\circ$ の淡黄色針状晶として 5.1095 g (79.5%) を得。Anal. Calcd. $C_{14}H_{10}ClNOS$: C, 60.96; H, 3.66; N, 5.08. Found: C, 60.77; H, 3.77; N, 5.05. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3130, 1600, 1578, 1510. NMR (δ in $CDCl_3$ +DMSO-*d*₆): 8.37 (1H, dd, $J=8.0, 1.6\text{ Hz}$, C_5 -H), 6.14 (1H, d, $J=1.9\text{ Hz}$, C_2 -H). MS m/e : 277 ($M+2$), 275 (M^+ , base peak) [M^+ : $M+2 \div 3: 1$].

b) 2-(4-Chlorophenyl)-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-one (6)¹⁰⁾ 1.65 g, P_2S_5 2.82 g, CS_2 70 ml および CH_2Cl_2 20 ml の混合物を攪拌下 4.0 hr 還流。さらに P_2S_5 5.64 g を加え同様な条件下 2 hr 還流後、溶媒を減圧下留去。残留物に水を加え C_6H_6 抽出。抽出液を水洗、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 乾燥後減圧下溶媒を留去し黄色固形物を得。本品をシリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーにより精製を行ない C_6H_6 溶出液から淡黄色固形物を得。本品を C_6H_6 -*n*-hexane より再結晶し上記化合物 (5) 370 mg (21.2%) を得。

2-(4-Chlorophenyl)-4-methylthio-2H-1,3-benzoxazine (7) 5.275 g, MeI 1.0 g, K_2CO_3 210 mg および dry THF 20 ml の混合物を $60-70^\circ$ にて 4 hr 加熱下攪拌。溶媒を留去し得られた残留物に水を加え C_6H_6 抽出。抽出液を水洗、飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 乾燥後、溶媒を減圧下留去し淡黄色油状物 280 mg (96.5%) を得。本品は *n*-hexane-pet. ether から結晶化を行ない、mp $91-95^\circ$ の無色針状晶 (7) を得。本品は不安定なため直ちに次の反応に用いた。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1608, 1593, 1558, 1488, 1478. NMR (δ in CCl_4 + $CDCl_3$): 7.63—6.80 (8H, m, Ar-H), 6.32 (1H, s, C_2 -H), 2.44 (3H, s, SCH_3).

4-(4-Chlorophenyl)-1,9b-dihydro-9b-methylthio-1-phenoxy-2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-c][1,3]benzoxazine (8)

上記 7 160 mg, triethylamine 65 mg および dry CH_2Cl_2 4 ml の混合液中に、 -10° にて攪拌下 phenoxyacetyl chloride 104 mg を dry CH_2Cl_2 2 ml に溶かした溶液を 10 min を要して滴下。滴下終了後、同温度にて 1.2 hr

13) 藤沢薬品, 特開昭 52-65263 (1977).

14) M.S. Manhas, H.P.S. Chawla, S.G. Amin, A.K. Bose, *Synthesis*, 1977, 407.

15) 日本薬学会第 98 年会講演要旨集, p. 248 (1978)

16) J.E.T. Corrie, J.R. Hlubucek, G. Lowe, *J.C.S. Perkin I*, 1977, 1421.

17) 融点はすべて未補正, NMR スペクトルは JEOL PMX-60 を用い, tetramethylsilane を内部基準として測定した。Mass スペクトル (MS) は日立 M-52G を用いて測定した。

攪拌, 次いで室温まで徐々に温度を上げ一晩攪拌. 反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え CHCl_3 抽出. 抽出液を水洗, 飽和食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を減圧下留去し淡黄色油状物を得. 本品をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, C_6H_6 溶出液から得られる無色固形物を *n*-hexane より再結晶し mp 128—130.5° の無色プリズム晶 214 mg (91.4%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 65.16; H, 4.28; N, 3.30. Found: C, 65.19; H, 4.57; N, 3.32. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1780 (β -lactam C=O), 1595, 1585, 1490. NMR (δ in $\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$): 6.82 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.38 (1H, s, $\text{C}_1\text{-H}$), 1.53 (3H, s, SCH_3); (0.53 mol の $\text{Pr}(\text{DPM})_3$ と 1 mol の **8** 添加, δ in CDCl_3): 6.27 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.12 (1H, s, $\text{C}_1\text{-H}$), 1.40 (3H, s, SCH_3). MS *m/e*: 425 ($\text{M}^+ + 2$), 423 (M^+) [$\text{M}^+ : \text{M} + 2 \div 3 : 1$], 410, 409 (base peak), 408, 348, 346.

8 の接触還元 **8** 210 mg, Raney Ni (W_2) 1.6 ml, MeOH 15 ml および C_6H_6 5 ml の混合物を攪拌下 15 min 還流. 触媒を汙別, 汙液の溶媒を減圧下留去し無色固形物を得. 本品をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, C_6H_6 -*n*-hexane (2:1) 溶出液より無色固形物を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶し mp 194—197° の無色鱗片状晶として **9** 50 mg (26.6%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1590, 1580, 1570, 1485.

NMR (δ in CDCl_3): 7.67, 7.47 (each 2H, d, $J = 7.4$ Hz, および , 5.68 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$),

5.53, 5.10 (each 1H, d, $J = 4.8$ Hz, $\text{C}_{1,9b}\text{-H}$). MS *m/e*: 379 ($\text{M} + 2$), 377 (M^+) [$\text{M}^+ : \text{M} + 2 \div 3 : 1$], 320, 256 (base peak), 243, 166. さらに C_6H_6 -*n*-hexane (3:1) 溶出液より得られる無色結晶を C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶し mp 150—151° の無色針状晶として **10** 43 mg (25.1%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 76.95; H, 4.99; N, 4.08. Found: C, 77.39; H, 5.06; N, 3.72. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1590, 1580, 1570. NMR (δ in CDCl_3): 5.65 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.43, 5.02 (each 1H, d, $J = 4.8$ Hz, $\text{C}_{1,9b}\text{-H}$); (0.268 mol の $\text{Pr}(\text{DPM})_3$ と 1 mol の **10** 添加, δ in CDCl_3): 5.69 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.49, 5.08 (each 1H, d, $J = 4.8$ Hz, $\text{C}_{1,9b}\text{-H}$).

trans-4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-1-phenyl-3-phthalimidoazetidine (12) N-(4-Methoxybenzylidene)aniline (**11**) 1.2 g, triethylamine 0.5 g および C_6H_6 20 ml の混合物に室温攪拌下に phthaloylglycyl chloride 1.1 g を C_6H_6 10 ml に溶かした溶液を 2 hr を要して滴下. 滴下終了後, 1 hr 攪拌を続ける. 析出する結晶を汙別, 汙液を減圧下留去して得られる残留物に *n*-hexane を用いて trituration を行い無色粉末を得. 本品を CHCl_3 -MeOH より再結晶し mp 240—243° の無色プリズム晶 1.06 g (53%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72.35; H, 4.56; N, 7.03. Found: C, 72.00; H, 4.65; N, 6.83. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1763 (β -lactam C=O). NMR (δ in $\text{DMSO}-d_6$): 7.90 (4H, s, phthalimido Ar-H), 5.52, 5.25 (each 1H, d, $J = 2.5$ Hz, $\text{C}_{3,4}\text{-H}$), 3.78 (3H, s, OCH_3).

trans-3-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1-phenylazetidine (13) 上記 azetidinone 体 (**12**) 200 mg, N,N-dimethyl-1,3-propanediamine 100 mg, CHCl_3 6 ml および MeOH 10 ml の混合物を室温下 24 hr 放置. 溶媒を減圧下留去して得られる残留物に C_6H_6 を加え 1N HCl 水溶液で抽出. 抽出水溶液をアンモニアアルカリ性となし CHCl_3 抽出. 抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を減圧下留去して得られる残留物を ether から再結晶し mp 125—127° の無色プリズム晶 95 mg (70%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44. Found: C, 71.29; H, 5.71; N, 10.38. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1728 (β -lactam C=O). NMR (δ in CDCl_3): 7.45—6.85 (9H, m, Ar-H), 4.58, 4.02 (each 1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{C}_{3,4}\text{-H}$), 3.80 (3H, s, OCH_3), 1.90 (2H, s, NH_2).

trans-4-(4-Methoxyphenyl)-2-oxo-1-phenyl-3-phenylacetamidoazetidine (14) アミノ体 (**13**) 50 mg, CHCl_3 10 ml および 1N NaOH 水溶液 5 ml の混合物に 5° にて攪拌下 phenylacetyl chloride 35 mg を CHCl_3 5 ml に溶かした溶液を 30 min を要して滴下. 滴下終了後 10 min 攪拌, 反応液に水を加え CHCl_3 抽出. 抽出液を水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を減圧下留去し得られた残留固形物を MeOH から再結晶し mp 192—193° の無色針状晶 55 mg (76.5%) を得. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25. Found: C, 74.64; H, 5.68; N, 7.12. IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}): 1758 (β -lactam C=O), 1645 (amide C=O). NMR (δ in CDCl_3): 6.43 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, NH), 4.90 (1H, d, $J = 2$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.57 (1H, dd, $J = 6.5, 2$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 3.79 (3H, s, OCH_3), 3.63 (2H, s, CH_2).

N-(2-Benzyloxybenzylidene)benzylamine (15) 2-Benzyloxybenzaldehyde 2.12 g, benzylamine 1.07 g および C_6H_6 25 ml の混合物を生成する水を Dean-Stark 装置を用い共沸混合物として除去しつつ 1 hr 攪拌下加熱還流. C_6H_6 を減圧下留去. さらに dry C_6H_6 を加え, 減圧下に水を共沸混合物として留去し淡黄色油状物 2.99 g (99.3%) を得. 本品は不安定なため, 直ちに次の反応に用いた. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Neat}}$ cm^{-1} : 1630 (-C=N-). NMR (δ in CCl_4): 8.8 (1H, s, -CH=N-), 8.07 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, , 5.09 (2H, s, OCH_2), 4.77 (2H, s, NCH_2).

cis-1-Benzyl-4-(2-benzyloxyphenyl)-2-oxo-3-phenoxyazetidine (16) 上記 imine (**15**) 602 mg, triethylamine 242 mg および dry CH_2Cl_2 20 ml の混合物に, -10° にて攪拌下 phenoxyacetyl chloride 409 mg を CH_2Cl_2 5 ml に溶かした溶液を 20 min を要して滴下. 滴下終了後, 同温度にて 1.0 hr 攪拌. 次いで反応温度を室温まで徐々に上昇させ一晩攪拌. 反応液に飽和 NaHCO_3 水溶液を加え CHCl_3 抽出. 抽出液を水洗, 飽和食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を減圧下留去し淡黄色油状物を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane より結晶化し

mp 116—118° の無色針状晶 625 mg (71.8%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{29}H_{25}NO_3$: C, 79.97; H, 5.79; N, 3.22. Found: C, 79.83; H, 5.81; N, 3.16. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1750 (β -lactam C=O), 1595, 1585, 1490. NMR (δ in $CDCl_3$): 5.35 (2H, s, $C_{3,4}$ -H), 4.87 (2H, s, OCH_2), 4.89, 3.93 (each 1H, d, $J=15$ Hz, NCH_2); (0.181 mol の $Eu(DPM)_3$ と 1 mol の **16** 添加, δ in $CDCl_3$): 5.79, 5.59 (each 1H, d, $J=4.4$ Hz, $C_{3,4}$ -H), 5.19, 4.18 (each 1H, d, $J=15$ Hz, NCH_2), 4.95 (2H, s, OCH_2).

cis-1-Benzyl-4-(2-benzyloxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimidoazetidine (17) 2-Benzyloxybenzaldehyde 3.18 g, および benzylamine 1.605 g を用い上記の方法と同様にして得られた imine (**15**) および triethylamine 1.95 g を CH_2Cl_2 25 ml に溶解し, 窒素気流中 -10° にて, 攪拌下 phthaloylglycyl chloride 4.25 g を CH_2Cl_2 20 ml に溶かした溶液を 30 min を要して加える. 滴下終了後, 同温度にて 100 min 攪拌. 反応液に 1N HCl 水溶液を加え $CHCl_3$ 抽出. 抽出液を水洗, 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液, 水, 飽和食塩水の順で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 減圧下溶媒を留去し淡橙色油状物を得. 本品をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 溶出画分より淡黄色固形物を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶し mp 187—191° の無色プリズム晶 5.336 g (72.4%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{31}H_{24}N_2O_4$: C, 76.21; H, 4.95; N, 5.73. Found: C, 76.51; H, 4.89; N, 5.66. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1770, 1705 (phthalimide C=O), 1747 (β -lactam C=O). NMR (δ in $CDCl_3$): 5.60, 5.27 (each 1H, d, $J=5.0$ Hz, $C_{3,4}$ -H), 5.08, 4.24 (each 1H, d, $J=15$ Hz, NCH_2), 4.91 (2H, s, OCH_2), MS m/e : 488 (M^+), 397, 355, 342 (base peak), 303, 302, 264, 210.

cis-1-Benzyl-4-(2-hydroxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimidoazetidine (18) 上記 **17** 488 mg, $BF_3 \cdot OEt_2$ 500 mg, EtSH 1.0 ml および CH_2Cl_2 8 ml の混合物を攪拌下一晩加熱還流. 反応液に飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を加え $CHCl_3$ 抽出. 抽出液を飽和食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を減圧下留去し無色固形物を得. 本品をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ 溶出液より得られる無色固形物を $CHCl_3$ -*n*-hexane から再結晶し mp 244—246° の無色針状晶 210 mg (52.8%) を得. *Anal.* Calcd. $C_{24}H_{18}N_2O_4$: C, 72.35; H, 4.55; N, 7.03. Found: C, 72.51; H, 4.56; N, 7.04. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3300 (OH), 1770, 1710 (phthalimide C=O), 1730 (β -lactam C=O), 1455. NMR (δ in $CDCl_3$ +DMSO- d_6): 9.27 (1H, br. s, D_2O 添加により消失, -OH), 5.61, 5.11 (each 1H, d, $J=5.2$ Hz, $C_{3,4}$ -H), 5.03, 4.31 (each 1H, d, $J=15$ Hz, NCH_2).

謝辞 本研究に際し元素分析, 質量分析を担当された東北大学薬学部中央分析室の方々に深謝致します. またグレラン製薬株式会社 柳沢 昭社長および 高木 修研究開発本部長の御協力に感謝致します.