化学療法剤の合成研究 (第 8 報¹⁾), 1,9b-Dihydro-2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-c]-
[1,3]benzoxazine-4-carboxylic Acid 誘導体の立体選択的合成
(複素環式化合物の合成研究 第 813 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. VIII.¹⁾ Stereoselective Synthesis
of 1,9b-Dihydro-2H,4H-2-oxo-azeto[1,2-c][1,3] benzoxazine-4-
carboxylic Acid Derivatives (Studies on the Syntheses
of Heterocyclic Compounds. DCCCXIII)

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)

Cyclization of the diastereoisomeric mixture of 2,2,2-trichloro- and *p*-nitrobenzyl 2-hydroxy-2-[*cis*-4-(2-hydroxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimido-1-azetidiny]acetates (17 and 18) gave stereoselectively the corresponding 1,2-benzo-3-oxacephams (20 and 26) together with 21, a stereoisomer of 20. The starting compounds (17 and 18) were prepared *via* the cycloaddition reaction of *N*-(2-benzyloxybenzylidene)-2,4-dimethoxybenzylamine (8) with phthaloylglycyl chloride, followed by oxidative cleavage of 2,4-dimethoxybenzyl group of the adduct (9). Deprotection of the *N*-phthaloyl and ester groups of 20 and 26 was also investigated and 1-amino-1,9b-dihydro-2H,4H-2-oxoazeto[1,2-c][1,3]benzoxazine-4-carboxylate (22) and 1,9b-dihydro-2H,4H-2-oxo-1-phthalimidoazeto[1,2-c][1,3]benzoxazine-4-carboxylic acid (27) were obtained.

Keywords—synthesis of 1,2-benzo-3-oxacepham; synthesis of tricyclic β -lactam; imine acid chloride cycloaddition; cyclization of hemiaminal; oxidative cleavage of 2,4-dimethoxybenzyl group

前報¹⁾ に引き続き, 特異な骨格を有する 1,2-benzo-3-oxacepham 化合物 (1) の合成を検討した。1 は Chart 1 に示すように, 求核試薬の攻撃に対し安定な phenoxy anion を生成する方向に β -lactam 環が開裂し易い構造を有しており, 従来⁴⁾ によれば 1 は β -lactam 環が“活性化”されており抗菌活性を発現する上で有利な構造であると考えられる。

Chart 1

化合物 (1) の合成に際しては C_{1,9b,4}-位の不斉炭素部分の配置をすべて立体選択的に合成することを念頭に置き, 前報¹⁾ の結果をふまえて Chart 2 に示す合成アプローチを採用した。すなわち, acyclic imine (2) と substituted acetyl chloride を用いた cycloaddition 反応では立体選択的に望ましい C_{3,4}-*cis* 配置の 3 が生成することが予想される。¹⁾ さらに 4 へと誘導されるならば, 4 の閉環反応においては互いに *cis* 配置の関係にある C_{3,4}-位の両置換

- 1) 第 7 報: 亀谷哲治, 気賀沢和雄, 柊木峯治, 脇坂菊雄, 杉 秀夫, 谷川啓造, 薬誌, 99, 1126 (1979).
- 2) 第 812 報: 上記文献 2)
- 3) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Sakurashinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.
- 4) W.F. Huffman, R.F. Hall, J.F. Gant, K.G. Holden, *J. Med. Chem.*, 21, 413 (1978).

R_{1-4} : H or suitable protective group

Chart 2

基の立体効果が反応を支配する要因として働き、立体選択的に 5 が生成し、これより目的とする 1 に導くことが可能であると期待した。

最近、 β -lactam 環上の N_1 -位の保護基として 2,4-dimethoxybenzyl 基が合成上有用であることが見い出され、本保護基を用い種々の新規な骨格を有する non penam および non cephem 化合物の合成が行われている。^{5,6)} そこで著者らも本保護基を用い検討を行った。ここで、原料として用いる 2,4-dimethoxybenzylamine (7) の合成法としては相当する置換 benzonitrile あるいは benzaldehyde (6) の Raney-Ni を触媒とする高圧還元反応が知られている⁷⁾ が、今回著者らは 6 を用い、より簡便に 7 を得る還元方法を見い出した。⁸⁾ すなわち 6 の

Chart 3

- 5) a) J. Finkelstein, K.G. Holden, R. Sneed, C.D. Perchonock, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1855; b) W.F. Huffman, K.G. Holden, T.F. Buckley, J.G. Gleason, L. Wu, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2352 (1977); c) D.B. Bryan, R.F. Hall, K.G. Holden, W.F. Huffman, J.G. Gleason, *ibid.*, **99**, 2353 (1977); d) J. Finkelstein, K.G. Holden, C.D. Perchonock, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1629.
- 6) SKF 社, 特開昭 53-34797 (1978).
- 7) F. Weygand, W. Steglich, J. Bjarnason, R. Akhtar, N. Chytil, *Chem. Ber.*, **101**, 3623 (1968).
- 8) 亀谷哲治, 野村幸雄, 薬誌, **74**, 413 (1954).

aldoxime を形成させ、これを同一反応系において水酸化アルカリおよび Raney 合金で処理する還元反応に付したところ、高収率で容易に **7** が得られた。このようにして得た **7** を 2-benzyloxybenzaldehyde と加熱縮合すれば容易に imine (**8**) を与え、次いで (**8**) を triethylamine 存在下 phthaloylglycyl chloride と氷冷下反応させたところ選択的に目的とする配置を有する β -lactam (**9**) が **7** より 77.7% の収率で得られた。**9** の立体配置は核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいて、 $C_{3,4}$ -プロトンに基づくシグナルがそれぞれ $J=5.6$ Hz の doublet として観察されることから容易に *cis* と決定された。

次に化合物 (**9**) を SKF 社グループの方法^{5,6)} に従い、水性 acetonitrile 中、buffer 存在下、過硫酸カリウムで処理したところ、用いる酸化剤の量と加熱温度を調節することにより収率良く目的とする **10** を得ることに成功した。すなわち **9** を 80° にて 1.6 当量の過硫酸カリウムで処理する条件下では酸化的開裂体 (**6**) と共に **10** が 74.3% の収率で得られたが、3 当量の酸化剤を用い、加熱還流に付す条件下では目的とする **10** の他に **9** が酸化を受けて生成した中間体が開裂することなく、さらに酸化を受けて生成したと考えられる N_1 -benzoyl 体 (**11**) がかなり副生することが確認された。

次に化合物 (**10**) を N,N -dimethyl-1,3-propanediamine⁹⁾ で処理し amino 体 (**12**) を得、次いで phenoxy-acetyl chloride と反応させ acylamino 体 (**13**) とした後、保護基を除去するために **13** を Pd-C を触媒とする接触還元が付したところ、目的物である phenol 体 (**a**) は単離されず coumarin 体 (**14**) のみが得られた。**14** の生成機構として Chart 4 に示す経路が考えられる。すなわち、**13** の脱ベンジル化によって一たん生じた phenol 性酸素の攻撃によって **a** の β -lactam 環が開裂し 3,4-dihydrocoumarin (**b**) となり、¹⁰⁾ さらに脱アンモニアを受けた **c** を経て **14** が生成したものと思われる。

そこで、 C_3 -位に phthalimido 基を有する化合物 (**10**) を用い、**13** の場合と同様の条件下で接触還元を行ったところ、目的物である phenol 体 (**15**) を高収率で得ることに成功した。**15** の構造は各種機器スペクトルデータ、および **15** を benzyl bromide と反応させると **10** へと変換できることから 3,4-dihydrocoumarin (**16**) とは容易に識別された。¹¹⁾ このように **10** の脱ベンジル化では **13** の場合と異なり β -lactam 環の開裂成績体が全く得られなかった理由として、著者らは phthalimido 基自体の立体障害の他に phenol 性酸素との間に β -lactam 環への攻撃を妨げる何らかの静電的 interaction が存在しているためではないかと考えている。次に **15** を molecular sieves の存在下、90—100° にて 2,2,2-trichloroethyl glyoxalate¹²⁾ および *p*-nitrobenzyl glyoxalate¹³⁾ と

Chart 4

9) 藤沢薬品, 特開昭 52-65, 263 (1977).

10) M.S. Manhas, S.G. Amin, A.K. Bose, *Heterocycles*, **5**, 669 (1976).

11) 文献 9) において、*cis*-4-(2-hydroxyphenyl)azetidin-2-one の開裂の結果生成する dihydrocoumarin 体の 3 位および 4 位の水素の相対配置は *trans* になると記載されている。

12) R.B. Woodward, U.S. Patent, 3,468,933 (1969).

13) Merck 社, 特開昭 53-87,390 (1978).

Chart 5

反応させれば、それぞれ 78.7% および 98.8% の収率で hemiaminal (17 および 18) が 2 種の diastereomeric mixture として得られた。17 においては NMR スペクトルにおけるメチレンプロトンのシグナルの積分値から major isomer と minor isomer の生成比は約 3 対 1 であることが確認された。

一方, hemiaminal (17) を 10 から別のルートで得る方法も検討した。すなわち, 10 を 2,2,2-trichloroethyl glyoxalate と 15 の場合と同様の条件下反応させて 19 に導いた後, 19 を Pd-C の存在下接触還元付したところ, 目的とする 17 が 38% の収率で得られた他に 10 および 15 がそれぞれ 5.9%, 34.5% の収率で単離された。このように, Pd-C を触媒とする接触還元条件下では脱ベンジル化と競合して hemiaminal 結合の開裂も起こることが判明した。

次に, 4-(2-hydroxyphenyl)aminal 体の酸触媒を用いた閉環反応を検討した。まず, boron trifluoride etherate および *p*-toluenesulfonic acid を触媒とし, それぞれ Table I に示す条件下反応させたところ, いずれの場合に

TABLE 1. Stereoselective Cyclization of the Hemiaminal (17)

Reaction No.	Reagents/Solvents	Reaction time (hr)	Temp. (°C)	Yield (%)	Product ratio ^{a)} 20: 21
i)	BF ₃ ·OEt ₂ +molecular sieves/CH ₂ Cl ₂	1.0	Reflux	20.2	2.5 : 1
ii)	<i>p</i> -TsOH/dioxane+toluene	7.5	Reflux	13.0	9 : 1
iii) ^{b)}	Molecular sieves/dioxane+toluene	48	120	21.7	3 : 1
iv)	P ₂ O ₅ /dioxane	2.5	75—80	64.8	5 : 1
v)	P ₂ O ₅ /dioxane	0.25	45—50	66.3	6.5 : 1
vi)	P ₂ O ₅ /dioxane	0.4	20	74.1	9 : 1
vii)	P ₂ O ₅ /dioxane	0.75	11—13	78.8	A trace of 21 was detected on NMR

^{a)} The product ratio was determined by the isolation of the isomers in i, ii and iii, and by the NMR spectral measurement in iv, v, vi and vii.

^{b)} The compound (15) was used instead of 17.

においても閉環反応が進行し C₄-位に関する diastereomeric mixture として 1,9b-dihydro-2H,4H-2-oxoazeto-[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-4-carboxylic acid 誘導体 (20 および 21) を低収率ながら得ることができた。両異性体はシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにより分離され、赤外吸収 (IR) および NMR スペクトルはその構造を良く支持している [δ : major isomer: 6.37 (1H, s, C₄-H), 5.90, 5.07 (each 1H, d, $J=5.0$ Hz, C_{1,9b}-H), 4.82 (2H, s, CH₂); minor isomer: 5.82 (1H, s, C₄-H), 5.99, 5.28 (each 1H, d, $J=5.5$ Hz, C_{1,9b}-H), 5.25, 4.95 (each 1H, d, $J=12$ Hz, CH₂)]. また Mass スペクトルにおいても両成績体は同一の分子イオンピーク (m/e : 495) を与え、かつ類似したフラグメンテーションパターンを示した。

ところで、前述した 15 から 17 を得る反応の際に molecular sieves 存在下、反応温度を 120° に高めて行う条件下においても付加体 (17) と共に、さらに閉環反応が進行して生成した上記成績体 (20 および 21) が Table I に示す収率で直接生成することが判明した。

以上の結果をふまえて、脱水剤および酸触媒としての両作用を示す五酸化リンを用い 17 の閉環反応を種々の温度条件下で検討した。その結果、Table I に示すようにいずれの場合においても良好な収率で閉環体 (20 および 21) が得られ、しかも立体異性体の生成比は温度依存的に著明に変化し、特に低温下においては major isomer のみがほぼ選択的に得られ minor isomer は痕跡程度しか認められなかった。

以上の各種条件下における閉環反応の結果は本反応が速度論的に支配されて進行していることを示唆している。この化学的挙動および次に述べる分子モデル上の考察から major isomer は 20 であり、minor isomer は 21 と同定するのが妥当である。すなわち、既述した NMR スペクトルにおける両異性体のプロトンシグナルの挙動において、phthalimido 基および oxazine 環と融合するベンゼン環はこれらと同じ側の C₄-プロトンおよび C₄-置換基のプロトンに対して anisotropy 効果を及ぼすことが予想される。実際、両プロトン (C_{4 β} -CH₂CCl₃, および C_{4 β} -H) のシグナルは対応する他方のそれ (C_{4 α} -CH₂CCl₃ および C_{4 α} -H) と比較し顕著に低磁場にシフトして観察されている。さらに、異性体 (21) では C₄-置換基が bulky であるために phthalimido 基および benzoxazine 環との立体障害のために trichloroethyl 基の炭素-炭素結合間の free rotation がかなり阻害されていることが予想されるが、minor isomer の NMR スペクトルにおいて C₄-置換基のメチレンプロトンは 2 個の diastereotopic proton に基づくシグナルとして分離して観察された。

このようにして得た 20 の dephthaloylation を行い 22 を得る目的で、20 を N,N-dimethyl-1,3-propanediamine で処理したところ amine (23) のみが優先的に生成した。そこで活性エステル体 (20) より他のエステル体への変換を検討した。すなわち 20 を methylamine と反応させ amide (24) に導き、これを pyridine 存在下、

五塩化リンで処理し中間体に iminochloride を形成させ、続いて benzyl alcohol と反応させた後、水で処理¹⁴⁾ したところ低収率ながら benzyl ester 体 (25) を得ることができた。

活性エステル体 (20) の 1 級アミンによる dephthaloylation 反応では上述の様に amide 形成が優先するので、先にカルボン酸 (27) へ導いた後、dephthaloylation を行うことを計画した。まず 20 を種々の条件下、亜鉛末で処理したが 27 の単離は不成功に終わった。一方、先に得た *p*-nitrobenzyloxycarbonyl hemiaminal 体 (18) を 15° にて五酸化リンで処理したところ、先の例と同様に立体選択的に反応が進行し、単一の閉環体 (26) が 70.8% の収率で得られた。26 の NMR スペクトルのシグナルパターンは 21 とは異なり、20 に一致した。26 を Pd-C の存在下接触還元で付し、容易に目的とするカルボン酸 (27) を収率良く得ることができた。目下、27 および先に得た 25 を用い、1 の合成法を検討中である。

実験の部¹⁵⁾

2,4-Dimethoxybenzylamine (7) 2,4-Dimethoxybenzaldehyde (6) 3.30 g, hydroxylamine sulfate 2.00 g, NaOH 1.00 g, 水 40 ml および MeOH 50 ml の混合物を攪拌下 20 min 加熱還流。冷後、5.0 g の Raney 合金を室温にて攪拌下徐々に加えた。添加終了後、同温度にてさらに 30 min 攪拌。不溶物を濾別、濾液の溶媒を減圧下留去して得られる残留物に水を加え C₆H₆ 抽出。抽出液を水洗、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を減圧下留去し無色油状物 3.5 g を得。本品を真空蒸留に付し bp 93—94° (0.5 mmHg)¹⁶⁾ の無色油状物 2.92 g (87.9%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350 (br.), 1600, 1590. NMR (δ in CCl₄): 7.10 (1H, d, *J*=8.4 Hz, C₆-H), 6.43 (1H, s, C₃-H), 6.39 (1H, d, *J*=8.4 Hz, C₅-H), 3.81, 3.79 (each 3H, s, 2×OCH₃), 3.62 (2H, s, CH₂), 1.77 (2H, s, D₂O 添加により消失, NH₂)。

N-(2-Benzyloxybenzylidene)-2,4-dimethoxybenzylamine (8) 上記 7 2.82 g および 2-benzyloxybenzaldehyde 3.60 g を C₆H₆ 40 ml に溶かし、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攪拌下 30 min 加熱還流。C₆H₆ を減圧下留去し、得られた残留油状物に dry toluene 30 ml を加え痕跡の水を共沸留去し淡黄色油状物 6.40 g を得。本品は不安定なため直ちに次の反応に用いた。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1620, 1600,

1590, 1578. NMR (δ in CCl₄+CDCl₃): 8.84 (1H, s, N=CH-), 8.05 (1H, dd, *J*=8.0, 2.0 Hz,) 5.11 (2H, s, OCH₃), 4.77 (2H, s, NCH₂), 3.79, 3.75 (each 3H, s, 2×OCH₃)。

cis-4-(2-Benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-2-oxo-3-phthalimidoazetidine (9) 上記 8 6.40 g および triethylamine 2.57 g を CH₂Cl₂ 50 ml に溶かし -10° にて攪拌下 phthaloylglycyl chloride 5.13 g を CH₂Cl₂ 20 ml に溶かした溶液を 20 min を要して滴下。同温度にて 60 min 攪拌を続けた後、さらに triethylamine 343 mg, 次いで phthaloylglycyl chloride 570 mg を CH₂Cl₂ 5 ml に溶かした溶液を滴下。滴下終了後、同温度にて 30 min 攪拌。3% HCl 水溶液を加え、CHCl₃ 抽出。抽出液を水洗、飽和 NaHCO₃ 水、ついで飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を留去し淡黄色油状物を得。本品を C₆H₆-*n*-hexane より結晶化を行い mp 201—204° の無色プリズム晶 6.87 g (73.8%) を得。本結晶母液を濃縮しシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーにて精製、C₆H₆-CHCl₃ (1:2) 溶出液より淡黄色油状物が得られ、本品を C₆H₆-*n*-hexane より結晶化し、さらに 9 360 mg を得。総収量 7.23 g (77.7%)。Anal. Calcd. C₃₃H₂₈N₂O₆: C, 72.25; H, 5.15; N, 5.11. Found: C, 72.40; H, 5.14; N, 5.05. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1775, 1715 (phthalimido C=O), 1748 (β -lactam C=O). NMR (δ in DMSO-*d*₆): 5.56, 5.14 (each 1H, d, *J*=5.6 Hz, C_{3,4}-H), 4.94 (2H, s, OCH₃), 4.78, 4.27 (each 1H, d, *J*=15 Hz, NCH₂), 3.77, 3.61 (each 3H, s, 2×OCH₃). MS *m/e*: 548 (M⁺), 402, 355, 311, 265, 209, 210, 151 (base peak)。

9 の酸化的開裂反応 a) 9 8.768 g を熱 MeCN 550 ml に溶かし窒素気流中、攪拌下 80—83° にて K₂S₂O₈ 6.92 g (1.6 当量) および K₂HPO₄ 4.18 g (1.5 当量) を水 200 ml に溶かした溶液を 40 min を要して滴下。滴下終了後、同温度にてさらに 2.5 hr 加熱下攪拌。冷後、K₂HPO₄ を加え反応液の pH を 6—7 とした後、MeCN を減圧下留去して得られる残留物を CHCl₃ 抽出。抽出液を水洗、飽和食塩水で洗浄、Na₂SO₄ 乾燥後、溶媒を留去し黄色油状物を得。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、C₆H₆-CHCl₃ (3:1) 溶出液から微黄色針状晶として 6 2.12 g を得。さらに C₆H₆-CHCl₃ (1:2) 溶出液を減圧下留去して得られる無色固形物を C₆H₆-*n*-hexane から再結晶し mp 224—226° の無色プリズム晶として cis-4-(2-benzyloxyphenyl)-3-phthalimidoozetidin-2-one (10) 4.73 g (74.3%) を得。Anal. Calcd. C₂₄H₁₈N₂O₄: C, 72.35; H, 4.55; N, 7.03。

14) 山之内製薬, 特公昭 46-26,511 (1971); 本反応は本来 benzyl alcohol の代わりに通常 methanol を用い, β -lactam 環上の acylamino 基の deacylation 法として用いられている。

15) 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 スペクトルは日立 M-52G を用いて測定した。

16) 7 の沸点は文献 7) において bp 100° (0.1 mmHg) と記載されている。

Found: C, 72.37; H, 4.63; N, 6.90. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3200 (NH), 1775, 1715 (phthalimido C=O), 1752 (β -lactam C=O). NMR (δ in $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): 8.50 (1H, br. s, NH), 5.69, 5.33 (each 1H, d, $J=5.0$ Hz, $\text{C}_{3,4}\text{-H}$), 4.93 (2H, s, OCH_2). MS m/e : 398 (M^+), 307, 264, 251, 212 (base peak).

b) 9 10.96 g を熱 MeCN 600 ml に溶かし, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 16.218 g (3.0 当量) および K_2HPO_4 6.967 g (2.0 当量) を水 180 ml に溶かした溶液を窒素気流中, 攪拌下 90° にて 1 hr を要して滴下. 滴下終了後, 反応液を攪拌下 1 hr 加熱還流. 冷後, 反応混合液を上記 a) と同様に処理し褐色油状物を得. 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たところ, 最初の $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CHCl}_3$ (3:1) 溶出液より b 1.53 g が得られ, 次の同溶出液より淡黄緑色油状物を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane から結晶化し mp $206\text{--}209^\circ$ の無色針状晶として *cis*-4-(2-benzyloxyphenyl)-1-(2,4-dimethoxybenzoyl)-2-oxo-3-phthalimidoazetidine (11) 2.35 g (20.9%) を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 70.45; H, 4.66; N, 4.98. Found: C, 70.60; H, 4.77; N, 5.11. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1795, 1717 (phthalimido C=O), 1768 (β -lactam C=O), 1662 (N_1 -benzoyl C=O), 1600. NMR (δ in CCl_4): 5.89, 5.61 (each 1H, d, $J=6.8$ Hz, $\text{C}_{3,4}\text{-H}$), 4.90 (2H, s, OCH_2), 4.03, 3.84 (each 3H, s, $2 \times \text{OCH}_3$). MS m/e : 562 (M^+), 355, 265, 209 (base peak), 166.

さらに $\text{CHCl}_3\text{-C}_6\text{H}_6$ (3:1) 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 10 2.59 g (32.5%) を得. 本品の IR および NMR スペクトルは上記 a) で得られたもののそれと一致.

cis-3-Amino-4-(2-benzyloxyphenyl)-2-oxoazetidine (12) 10 1.194 g, N,N-dimethyl-1,3-propanediamine 1.224 g, CHCl_3 60 ml および MeOH 20 ml の混合物を $55\text{--}60^\circ$ にて 30 hr 攪拌. 溶媒を留去して得られる黄色油状物をシリカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{CHCl}_3\text{-C}_6\text{H}_6$ (2:1) 溶出液より無色針状晶を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane より再結晶し mp $135\text{--}137^\circ$ の無色針状晶 450 mg (56.0%) 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, 71.83; H, 6.01; N, 10.31. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3375, 3300 ($-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-$), 1740 (β -lactam C=O). NMR (δ in CDCl_3): 7.42 (5H, s, C_6H_5), 5.17, 4.46 (each 1H, d, $J=5.0$ Hz, $\text{C}_{3,4}\text{-H}$), 5.10 (2H, s, OCH_2), 1.13 (2H, br. s, D_2O 添加により消失, NH_2).

cis-4-(2-Benzyloxyphenyl)-2-oxo-3-phenoxyacetamidoazetidine (13) 12 350 mg および triethylamine 198 mg を CH_2Cl_2 8 ml に溶解し氷冷攪拌下 phenoxyacetyl chloride 267 mg を CH_2Cl_2 2 ml に溶かした溶液を滴下. 滴下終了後, 同温度にて 30 min 攪拌. 反応液に 3% HCl 水溶液を加え酸性とし, CHCl_3 抽出. 抽出液を水洗, 飽和 NaHCO_3 水, 飽和食塩水の順で洗浄, 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 から結晶化し mp $150\text{--}152^\circ$ の無色針状晶 490 mg (93.4%) を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 71.62; H, 5.51; N, 6.96. Found: C, 71.31; H, 5.55; N, 7.02. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3280, 3220, 1750 (β -lactam C=O), 1660 (amide C=O). NMR (δ in CDCl_3): 5.69 (1H, dd, $J=10.0, 5.0$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 5.27 (1H, d, $J=5.0$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.94 (2H, s, OCH_2), 4.38, 4.09 (each 1H, d, $J=15$ Hz, COCH_2).

13 の接触還元による脱ベンジル化 13 400 mg, 15% Pd-C 400 mg および THF 35 ml の混合物を水素気流中, 室温下 24 hr 振とう. 触媒を汙別, 汙液の溶媒を減圧下留去し淡黄色ガム状物を得. 本品をシリカゲル 15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CHCl}_3$ (3:1) 溶出液より無色固形物として, 3-phenoxyacetamidocoumarin (14) 200 mg (68.3%) を得. 本品は C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶すれば mp $169\text{--}171^\circ$ の無色プリズム晶となる. Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 69.14; H, 4.44; N, 4.74. Found: C, 69.02; H, 4.50; N, 4.76. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3360 (amide NH), 1715 (lactone C=O), 1680 (amide C=O). NMR (δ in CDCl_3): 9.22 (1H, br. s, NH), 8.69 (1H, s, $\text{C}_4\text{-H}$), 4.63 (2H, s, CH_2). MS m/e : 295 (M^+), 202, 188, 174 (base peak), 161, 145.

cis-4-(2-Hydroxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimidoazetidine (15) 10 398 mg, 15% Pd-C 250 mg, dioxane 20 ml および MeOH 10 ml の混合物を水素気流中, 室温下 5 hr 攪拌. 触媒を汉別, 汉液の溶媒を減圧下留去し無色固形物を得. 本品を C_6H_6 -dioxane から再結晶し mp $281\text{--}284^\circ$ の無色針状晶 250 mg (83.9%) を得. Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 65.41; H, 4.58; N, 8.97. Found: C, 65.59; H, 4.62; N, 8.68. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 1750 (β -lactam C=O), 1778, 1710 (phthalimido C=O). NMR (δ in $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): 9.18, 8.77 (each 1H, br. s, D_2O 添加により消失, OH および NH), 5.61, 5.14 (each 1H, d, $J=5.2$ Hz, $\text{C}_{3,4}\text{-H}$). MS m/e : 308 (M^+), 291, 263, 162, 121 (base peak), 104.

15 より 10 への変換 15 103 mg, benzyl bromide 120 mg, K_2CO_3 100 mg, dioxane 12 ml および acetone 12 ml の混合物を室温下 48 hr 攪拌. 反応混合物から不溶物を汉別, 汉液の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 $\text{CHCl}_3\text{-C}_6\text{H}_6$ (2:1) 溶出液より無色固形物として 10 42 mg (31.6%) を得. 本品の IR および NMR スペクトル, 薄層クロマトグラフィー (TLC) 上の R_f 値は標品のそれと完全に一致した.

2,2,2-Trichloroethyl α -Hydroxy-2-[cis-4-(2-hydroxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimido-1-azetidiny]acetate (17) 2,2,2-Trichloroethyl glyoxalate hydrate 2.95 g を toluene 30 ml に懸濁し 120° にて生成する水を Dean-Stark 装置を用い共沸混合物として除去しつつ攪拌下 2 hr 還流. 次に, 15 1.34 g および dioxane 50 ml を加え $90\text{--}100^\circ$ にて 24 hr 加熱下攪拌後, molecular sieves 5.0 g を加え同温度にて 24 hr 加熱下攪拌. 反応後, 不溶物を汉別, 汉液の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 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CHCl}_3$ (1:1) 溶出画分より無色油状物として 2,2,2-trichloroethyl glyoxalate 1.12 g を回収. さらに CHCl_3 溶出液より無色固形物として 17 1.75 g (78.7%) を得. 本品は C_6H_6 -dioxane から再結晶す

れば mp 185—188° の無色針状晶となる. *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{15}Cl_3N_2O_7$: C, 49.10; H, 2.94; N, 5.45. Found: C, 49.69; H, 3.07; N, 5.43. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3470, 3380 (hemiaminal-OH, phenol-OH), 1778, 1713 (phthalimido C=O), 1758 (β -lactam C=O), 1745 (ester C=O). NMR (δ in $CDCl_3 + DMSO-d_6$): 9.16, 7.5—7.1 (each 1H, br. s,

D_2O 添加により消失, phenol-OH, hemiaminal-OH), 5.85—5.5 (3H, m, $C_{3,4}$ -H, , 5.01 および 4.67 (2H, each s, 積分比 $\approx 2.7:1$, OCH_2CCl_3).

***p*-Nitrobenzyl α -Hydroxy-2-[*cis*-4-(2-hydroxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimido-1-azetidiny]acetate (18)** *p*-Nitrobenzyl glyoxalate hydrate 1.58 g を C_6H_6 60 ml に懸濁し生成する水を Dean-Stark 装置を用い共沸混合物として除去しつつ 1.5 hr 加熱還流. C_6H_6 を留去, 得られた残留油状物に 15 765 mg, molecular sieves 1.0 g および dioxane 60 ml を加え 90° にて加熱下攪拌. 上記 17 の場合と同様に処理, シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を行い, $CHCl_3$ 溶出部より無色固形物 1.270 g (98.8%) を得. 本品は dioxane-*n*-hexane から再結晶すれば mp 157—163° の無色プリズム晶となる. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3400 (br.), 1700, 1750—1735, 1715.

NMR (δ in $CDCl_3$): 8.23 (2H, d, $J=8.6$ Hz, , 7.75 (2H, d, $J=8.6$ Hz, , 7.61 (4H,

s, phthalimido Ar-H).

2,2,2-Trichloroethyl α -Hydroxy-2-[*cis*-4-(2-benzyloxyphenyl)-2-oxo-3-phthalimido-1-azetidiny]acetate (19)

2,2,2-Trichloroethyl glyoxalate hydrate 1.206 g を toluene 60 ml に懸濁し, 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攪拌下 1.5 hr 加熱還流. 次に, 10 796 mg を加え 100° にて 7.0 hr 加熱下攪拌. 溶媒を減圧下留去して得られる残留油状物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, $CHCl_3$ 溶出液より無色無晶形粉末 1.12 g (92.8%) を得. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3400, 1780—1760 (br.), 1720. NMR (δ in $CDCl_3$): 8.0 (1H, br. s, OH), 7.70 (4H, s, phthalimido Ar-H), 7.45 (5H, s, C_6H_5), 5.75 (2H, s, $C_{3,4}$ -H),

5.68, 5.61 (合わせて 1H, each s, , 5.01 (2H, s, OCH_2), 4.95, 4.74 (合わせて 2H, each s, CO_2CH_2).

19 の接触還元 19 510 mg, 15% Pd-C 450 mg, dioxane 15 ml および MeOH 10 ml の混合物を水素気流中, 室温下 10 hr 攪拌. 触媒を汙別, 汙液の溶媒を減圧下留去して得られる残留固形物をシリカゲル 10 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し C_6H_6 - $CHCl_3$ 混液, $CHCl_3$ の順で溶出した. まず C_6H_6 - $CHCl_3$ (1:1) の溶出液より 10 20 mg (5.9%) を得. 次に, 最初の $CHCl_3$ 溶出液より 17 165 mg (38.0%), さらに 2 番目の同溶出液より 15 90 mg (34.5%) を得. ここで得られた 3 種の成績体はいずれも TLC 上の *R_f* 値, IR および NMR スペクトルが標品のそれと完全に一致した.

2,2,2-Trichloroethyl 1,9b-Dihydro-2H,4H-2-oxo-1-phthalimidoazeto[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-4-carboxylate (20 および 21) (Table I 参照) i) 17 411 mg, molecular sieves 200 mg, $BF_3 \cdot OEt_2$ 400 mg および CH_2Cl_2 25 ml の混合物を 1 hr 攪拌下還流. 飽和 $NaHCO_3$ 水を加え $CHCl_3$ 抽出. 抽出液を水洗, 飽和食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し黄色ガム状物 400 mg を得. 本品をシリカゲル 10 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, 最初の C_6H_6 - $CHCl_3$ (1:1) 溶出液より淡黄色油状物を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane から結晶化し mp 218—220° の無色針状晶として 20 60 mg を得. *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{13}Cl_3N_2O_6$: C, 50.88; H, 2.64; N, 5.65. Found: C, 50.90; H, 2.67; N, 5.35. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1792, 1715 (phthalimido C=O), 1767 (β -lactam C=O), 1755 (ester C=O). NMR (δ in $CDCl_3$): 6.37 (1H, s, C_4 -H), 5.90, 5.07 (each 1H, d, $J=5.0$ Hz, $C_{1,9b}$ -H), 4.82 (2H, s, OCH_2 -). MS *m/e*: 501 ($M+6$), 499 ($M+4$), 497 ($M+2$), 495 (M^+) [M^+ : $M+2$: $M+4$: $M+6 \approx 30:30:10:1$], 469, 467, 310, 308, 291, 265, 237, 189, 188 (base peak), 133, 105.

次の C_6H_6 - $CHCl_3$ (1:1) 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 275—276° (dec.) の無色針状晶として 21 20 mg を得. *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{13}Cl_3N_2O_6 \cdot 0.5 H_2O$: C, 49.97; H, 2.79; N, 5.55. Found: C, 50.13; H, 2.65; N, 5.13. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1785 (sh.), 1770 (β -lactam C=O), 1725. NMR (δ in $CDCl_3 + DMSO-d_6$): 5.82 (1H, s, C_4 -H), 5.99, 5.28 (each 1H, d, $J=5.5$ Hz, $C_{1,9b}$ -H), 5.25, 4.95 (each 1H, d, $J=12$ Hz, OCH_2 -). Mass スペクトルは 20 のそれと良く類似.

ii) 17 1.20 g, *p*-toluenesulfonic acid hydrate 400 mg, toluene 40 ml および dioxane 20 ml の混合物を Dean-Stark 装置を用い生成する水を共沸混合物として除去しつつ 7.5 hr 攪拌下還流. 上記 i) 法と同様な処理, 分離精製を行い 20 135 mg および 21 15 mg を得.

iii) 2,2,2-Trichloroethyl glyoxalate hydrate 10.45 g を toluene 180 ml に懸濁し 120° にて生成する水を Dean-Stark 装置を用いて共沸混合物として除去しつつ 2 hr 加熱還流. 次に 15 6.68 g, molecular sieves 5.0 g および dioxane 300 ml を加え 120° にて 48 hr 加熱下攪拌. 不溶物を汙別, 汙液の溶媒を減圧下留去して得られる残留油状物をシリカゲル 200 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, C_6H_6 - $CHCl_3$ 混液, $CHCl_3$ の順で溶出した. まず最初の C_6H_6 - $CHCl_3$ (1:1) 溶出液より淡黄色固形物を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶し 20 2.55 g を得. 次の C_6H_6 - $CHCl_3$ (1:1) 溶出液より得られる無色固形物を C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶し

21 0.824 g を得. さらに CHCl_3 - C_6H_6 (2—3:1) 溶出液より得られる淡黄色固形物を C_6H_6 で洗浄し, 無色結晶として 2,2,2-trichloroethyl glyoxalate hydrate 2.40 g を回収. 続いて, 最初の CHCl_3 溶出液より得られる無色固形物を C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶し 17 4.20 g (37.7%) を得. 最後に, CHCl_3 溶出液より無色固形物として未反応の 15 100 mg を回収.

iv) 17 200 mg を dioxane 15 ml に溶かし, P_2O_5 200 mg を加え 75—80° にて 2.5 hr 加熱下攪拌. 冷後, 不溶物を濾別. 濾液の溶媒を減圧下留去して得られる残留油状物に水を加え CHCl_3 抽出. 抽出液を水洗, 飽和食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し淡黄色固形物を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶し無色針状晶 125 mg (64.8%) を得. 本品は NMR スペクトル上の積分比より Table I に示す生成比の 20 および 21 の混合成績体であることが判明.

v), vi) および vii) それぞれ Table I に示す反応条件下, 上記 iv) 法と同様な操作を用い Table I に示す結果を得た.

20 の Dephthaloylation の試み 20 248 mg および *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine 102 mg を CHCl_3 10 ml に溶かし, 室温下 1 hr 攪拌. 溶媒を減圧下留去して得られる残留固形物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 -MeOH (10:1) 溶出液より淡黄色固形物を得. 本品を C_6H_6 -dioxane から再結晶し無色結晶として 1,9b-dihydro-4-[*N*-(3-dimethylaminopropyl)carbamoyl]-2H,4H-2-oxo-1-phthalimidoazeto-[1,2-*c*][1,3]benzoxazine (23) 195 mg (70.5%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300 (amide NH), 1775, 1715 (phthalimido C=O), 1765 (β -lactam C=O), 1660 (amide C=O). NMR (δ in CDCl_3): 6.13 (1H, s, C_4 -H), 5.79, 4.92 (each 1H, d, $J=5.0$ Hz, $\text{C}_{1,9b}$ -H), 2.16 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$].

1,9b-Dihydro-4-(*N*-methylcarbamoyl)-2H,4H-2-oxo-1-phthalimidoazeto[1,2-*c*][1,3]benzoxazine (24) 23 495 mg を CH_2Cl_2 25 ml に溶かし methylamine 100 mg (40% MeOH 溶液) を加え室温下 30 min 攪拌. 溶媒を留去して得られる淡黄色固形物を C_6H_6 で洗浄し無色粉末 365 mg (96.8%) を得. 本品は C_6H_6 -dioxane から再結晶すれば mp 263—265.5° (dec.) の無色結晶となる. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 63.66; H, 4.01; N, 11.14. Found: C, 63.56; H, 3.96; N, 10.97. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3380 (amide NH), 1785, 1770, 1710, 1660 (amide C=O). NMR (δ in CDCl_3 +DMSO- d_6): 6.10 (1H, s, C_4 -H), 5.77, 4.96 (each 1H, d, $J=5.0$ Hz, $\text{C}_{1,9b}$ -H), 2.60 (3H, d, $J=4.5$ Hz, NCH_3).

Benzyl 1,9b-Dihydro-2H,4H-2-oxo-1-phthalimidoazeto[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-4-carboxylate (25) 24 200 mg, pyridine 600 mg および CH_2Cl_2 20 ml の混合物中に -10° にて PCl_5 250 mg を加え 20 min 攪拌後, 反応温度を 50—60° とし数分間攪拌, さらに室温にて 30 min 攪拌. 反応混合物を再び -10° に冷却し, benzyl alcohol 800 mg を加え 5 hr 攪拌, 反応液に水を加え CHCl_3 抽出. 抽出液を水洗, 飽和 NaHCO_3 水, 飽和食塩水の順に洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を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 - CHCl_3 (3:1) 溶出液より微黄色結晶 30 mg (12.5%) を得. 本品は C_6H_6 -*n*-hexane から再結晶すれば mp 182—184° の無色鱗片状晶となる. Anal. Calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 68.72; H, 3.99; N, 6.17. Found: C, 68.48; H, 3.81; N, 5.96. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1775, 1765, 1730 (ester C=O), 1710. NMR (δ in CDCl_3): 7.25 (5H, s, C_6H_5), 6.18 (1H, s, C_4 -H), 5.76, 4.88 (each 1H, d, $J=5.4$ Hz, $\text{C}_{1,9b}$ -H), 5.17 (2H, s, OCH_2).

p-Nitrobenzyl 1,9b-Dihydro-2H,4H-2-oxo-1-phthalimidoazeto[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-4-carboxylate (26) 18 1.20 g を dioxane 80 ml に溶解し P_2O_5 1.20 g を加え 15° にて 2 hr 攪拌. 不溶物を濾別, 濾液の溶媒を減圧下留去して得られる淡黄色固形物に飽和 NaHCO_3 水を加え CHCl_3 抽出. 抽出液を飽和食塩水で洗浄, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去し淡黄色結晶を得. 本品を C_6H_6 -*n*-hexane で洗浄し mp 174—177° の無色結晶 0.82 g (70.8%) を得. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1780 (sh.), 1765, 1740 (ester C=O), 1715. NMR (δ in CDCl_3 +DMSO- d_6):

8.16 $\left(2\text{H, d, } J=8.2 \text{ Hz, } \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{-NO}_2 \right)$, 7.42 $\left(2\text{H, d, } J=8.2 \text{ Hz, } \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{H} \end{array} \text{-NO}_2 \right)$, 6.30 (1H, s, C_4 -H), 5.87, 4.97 (each 1H, d, $J=5.3$ Hz, $\text{C}_{1,9b}$ -H), 5.33 (2H, s, OCH_2).

1,9b-Dihydro-2H,4H-2-oxo-1-phthalimidoazeto[1,2-*c*][1,3]benzoxazine-4-carboxylic Acid (27) 26 350 mg, 15% Pd-C 250 mg および dioxane 25 ml の混合物を水素気流中 4.0 hr 攪拌. 触媒を濾別, 濾液の溶媒を留去し微黄色固形物を得. 本品を熱 C_6H_6 で刺激し無色粉末 255 mg (100%) を得. 本品は AcOEt -dioxane から再結晶すれば mp 198—202° (dec.) の無色結晶となる. Anal. Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 62.64; H, 3.32; N, 7.69. Found: C, 62.50; H, 3.87; N, 7.36. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2950 (br.), 1775, 1765, 1715. NMR (δ in CDCl_3 +DMSO- d_6): 6.11 (1H, s, C_4 -H), 5.83, 4.86 (each 1H, d, $J=5.4$ Hz, $\text{C}_{1,9b}$ -H).

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と共に, 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お礼申し上げます.