縮合 Indole-4,7-dione 関連化合物の合成研究 (第 1 報) 2,3-Dichloronaphthoquinone
を出発原料とする Benz[*f*]indole-4,9-dione 誘導体の合成¹⁾

岡本正夫, 太田俊作, 寺田晋一郎

京都薬科大学²⁾

Studies on the Syntheses of Condensed Indole-4,7-dione Derivatives. I. Syntheses
of Benz[*f*]indole-4,9-diones starting from 2,3-Dichloronaphthoquinone¹⁾

MASAO OKAMOTO, SHUNSAKU OHTA and SHIN-ICHIRO TERADA

Kyoto College of Pharmacy²⁾

(Received May 21, 1979)

2,3-Dichloronaphthoquinone (3) easily reacted with active methylene compounds such as dimethyl malonate, ethyl acetoacetate, diethyl oxalacetate and a Schiff base, prepared from dimethyl β -ketoglutarate and aminoacetal, in the presence of potassium succinimide to give the corresponding substituted monochloroquinones (5a—c and 17, respectively). The chloroquinone (5a) was converted to N-substituted 2-hydroxy-3-methoxycarbonylbenz[*f*]indole-4,9-diones (9a—e) by the reaction with ammonia or various primary amines, and 5b was converted to N-substituted 3-ethoxycarbonyl-2-methylbenz[*f*]indole-4,9-diones (11a—c) in the same manner.

Keywords—mitomycin; cyclization; quinone; indole-4,7-dione; indoloquinone; chloroquinone; mitosen; naphthoquinone

Pyrrolo[1,2-*a*]indole-5,8-dione は、抗腫瘍性抗生物質、mitomycin-C (1) の構造に含まれている。1 の全合成への多くの試みが今日までになされてきたが、最近、岸らは多段階の反応を駆使して見事に porfiriomycin (2) の全合成に成功した³⁾。

1 : R = H

2 : R = CH₃

Fig. 1

著者らも 1 またはその類縁体の合成と生理活性の検討を目的として本研究に着手し、とくに、1 の基本骨格合成における行程の短縮を意図した。すなわち、従来行なわれてきた 1 の合成研究は主として、のちに aminoquinone に変換しやすい phenol 誘導体より出発して行なわれている。本論文においては、pyrrolo[1,2-*a*]indole-5,8-dione 骨格の合成に先立って、市販の 2,3-dichloronaphthoquinone (3) の塩素原子がたやすく置換されることを利用して、quinone 構造を維持したまま benz[*f*]indole-4,9-dione 誘導体を得ることができたので、この間に得られた知見について述べる。

Quinone 類の置換反応については、S. Patai の総説⁴⁾ にまとめられており、とくに、3 や chloranil (4) の塩素原子はアミンや活性メチレン化合物などの求核試剤と容易に置換し得ることが知られているが、著者らは、3 のアセトン懸濁液に塩基性触媒としてコハク酸イミドカリウム (以下、PSI と略す) の存在の下に dimethyl malonate, ethyl acetoacetate, diethyl oxalacetate または β -ketoglutarate を加えて反応させると文献記載の方

1) 本論文の一部は、第 26 回日本薬学会近畿支部総会 (昭和 51 年 10 月) において口頭発表した。

2) Location: Misasaginakauchi-cho, Yamashina-ku, Kyoto, 607 Japan.

3) F. Nakatsubo, A.J. Cocuzza, D.E. Keeley, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4835 (1977); F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A.J. Cocuzza, Y. Kishi, *ibid.*, **99**, 8115 (1977).

4) S. Patai, "The Chemistry of the Quinoid Compounds," part 2, John Wiley and Sons, London, 1974, p. 877.

5) Fr. Michel, *Chem. Ber.*, **33**, 2402 (1900); 赤塚政美, 薬誌, **90**, 160 (1970). これらの文献では 3 の EtOH 溶液中活性メチレン化合物と EtONa または NH₄OH を反応させる。

Chart 1

Chart 2

法⁵⁾よりも収率よくモノ置換体 (5a—c) および 6 をそれぞれ与えた。なお、塩基として用いた PSI そのものは 3 と全く反応せず、3 のエタノール懸濁液に PSI を加える時はエトキシ基 (EtO-) が置換した 7 を与えた。chloranil (4) に 1 モル当量の dimethyl malonate と PSI を作用させても同様にモノ置換体 (8) を与えた (Chart 1)。

5a のエタノール溶液にアンモニア、 β -アラニン、アミノエタノール、3-アミノ-1-プロパノールまたはアミノアセタールを作用させると、2-hydroxyindole-4,9-dione 誘導体 (9a—e) をそれぞれ与えた。

一方、5b のアンモニアとの反応ではイミン (10', またはエナミン 10) が 27% の収率で得られたが、このものをジメチルスルホキシド (DMSO) 中 70—80° に加熱すると塩化水素ガスを発しつつ赤紫色の結晶 (mp > 285° dec.) が析出した。本品は核磁気共鳴スペクトル (以下、PMR と略す)⁶⁾ において、 δ 3.32 (s, 1H, $\backslash$ NH'), 2.4 (s, 3H, γ -CH₃) にシグナルが観測され、また、赤外線吸収スペクトル (以下、IR と略す) において 3250—3150 cm⁻¹ (KBr) に N-H 伸縮振動吸収帯が見られるほか、元素分析値の結果からも 11a の構造の化合物が生成したことが明らかである。このことは、5b と一級アミンの反応において、アミンが quinone の二重結合に対し Michael 反応型に付加したのち閉環が起るのではなく、活性メチレン基に隣るカルボニル基との間でイミンまたはエナミンが生成されたのち閉環が起ることを示唆している。5b とアニリンまたはアミノアセタールの反応では、それぞれ、直接 11b, 11c 得られた。5c とアンモニアの反応は複雑で、粗製の反応成績体から少量の 13 が単離されたのみであった。

9c—e の場合はジアゾメタンの作用によりそれぞれ相当する 2-methoxyindole-4,9-dione 誘導体 (12c—e) となったが、9a の場合は N-メチル化も同時に起って 12a を与えた。また、11b は酢酸-塩酸混合液中加水分解すると 84.1% の収率で相当するカルボン酸 (mp > 200 dec.) となり、これをキノリン中加熱すると脱炭酸が起って 14 を与えたが、14 の Vilsmeier 反応による 3 位のホルミル化⁷⁾ は成功しなかった。

以上述べた如く 5a および 5b と一級アミンの反応により比較的容易に benz[f]indole-4, 9-dione 類が合成されることが判明した。

上述の反応で得た 11c をトリフルオロ酢酸で処理するとアルデヒド (15) を与えるが、塩基存在下における 15 のホルミル基と 2 位のメチル基との脱水縮合は成功せず、分子間縮合物と思われる物質の混合物が得られたのみで、16 に相当する化合物を捕捉することは出来なかった。これは 15 の 2 位のメチル基の活性が十分でないため、ホルミル基に隣るメチレン基との縮合が優先するものと思われる。

そこで、dimethyl β -ketoglutarate とアミノアセタールから得た Schiff 塩基を PSI の存在下に 3 に作用させると 56% の収率で 17 を与えたので、上述の 10 を加熱して 11a とする方法を 17 に応用したが、原料回収に終わった。この理由は、17 がエナミンの構造をとり、その二重結合に関して、アミノ基と quinone 残基が trans 位となって閉環し難いのではないと思われる (Chart 3)。

Chart 3

6) FMR における多重線の表示 : s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), broad. PMR は内部標準として tetramethylsilane (TMS) を用いて測定し、chemical shift は δ 値 (ppm) で表示した。

7) G.R. Allen, J.F. Polleto, M.J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **32**, 2897 (1965).

著者らは、最近アミノキノン (18) から 3 行程の反応を経て azocin-5-one 体 (19) を得る経路を開発したが、この詳細については次報で述べる。

Fig. 2

実験の部⁸⁾

2,3-Dichloronaphthoquinone (3) と活性メチレン化合物との反応 3 (4.54 g) をアセトン 150 ml に懸濁しこれに活性メチレン化合物 (dimethyl malonate, ethyl acetoacetate, diethyl oxalacetate or dimethyl β -ketoglutarate) の 22 mmol を加え、ついで、PSI の微粉末 2.80 g を加えて室温で一夜攪拌する。溶媒を減圧留去したのち、酢酸エチルと 10% HCl を加えて酸性として抽出し、酢酸エチル層を水洗、乾燥後溶媒を減圧留去すると目的物が得られる。いずれもメタノールから再結晶する。

5a: 黄～黄緑色プリズム状晶, mp 145—147° (文献値⁵⁾: mp 153.5°), 収量 5.44 g (84.3%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1750, 1733, 1675, 1665. PMR (CDCl_3) δ : 8.30—8.0 (m, 2H, arom. H), 7.95—7.70 (m, 2H, arom. H), 5.18 (s, 1H, $-\text{CH}<$), 7.83 (s, 6H, $-\text{OCH}_3 \times 2$).

5b: 黄色プリズム状晶, mp 103—105° (文献値⁵⁾: mp 107°), 収量 5.57 g (86.9%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1683, 1665, 1643, 1620. PMR (CDCl_3) δ : 13.15 (s, 1H, $-\text{CH}<$), 8.35—8.0 (m, 2H, arom. H), 7.93—7.63 (m, 2H, arom. H), 4.18 (q, 2H, $-\text{OCH}_2-$, $J=7$ Hz), 1.90 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 1.15 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz).

5c: 黄色プリズム状晶, mp 116—118° (文献値⁵⁾: mp 118°), 収量 3.36 g (44.3%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1745, 1665. PMR (CDCl_3) δ : 13.0 (s, 1H, $-\text{CH}<$), 8.3—7.68 (m, 4H, arom. H), 4.0—4.5 (q $\times 2$, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$, $J=7$ Hz), 1.23 (t $\times 2$, 6H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3 \times 2$, $J=7$ Hz).

6: 黄色針状晶, mp 149—150°, 収量 6.80 g (定量的). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1730, 1663. PMR (CDCl_3) δ : 8.5—8.25 (m, 1H, arom. H), 8.1—7.6 (m, 3H, arom. H), 4.51 (s, 1H, $>\text{CH}$), 6.08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClO}_6$: C, 58.88; H, 3.20. Found: C, 59.05; H, 3.03.

2-Chloro-3-ethoxy-1,4-naphthoquinone (7) 3 の粉末 554 mg を 99% EtOH 50 ml に溶かし、これに PSI (350 mg) を加えて攪拌すると反応液は紫青色となる。一夜放置後、KCl をろ去し、ろ液の溶媒を減圧留去した残留物をエーテル抽出する。エーテルを留去して得た残留物を石油ベンジンから再結晶すると黄色針状晶を得る。mp 96° (文献値⁹⁾: mp 97°), 収量 280 mg (48.7%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1673. PMR (CDCl_3) δ : 8.2—7.9 (m, 2H, arom. H), 7.85—7.6 (m, 2H, arom. H), 4.62 (q, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 1.47 (t, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz).

Chloranil (4) とマロン酸ジメチルの反応 4 (1.23 g) をアセトン (150 ml) に溶かし、攪拌下にマロン酸ジメチル (0.73 g) ついで PSI (0.755 g) を加え、反応液は濃青色となる。2 時間攪拌したのち一夜放置し、溶媒を減圧留去して残留物を CCl_4 で加熱下に抽出する。抽出液を冷後ろ過し、ろ液の溶媒を減圧留去して得た残留物を MeOH から再結晶する。黄色針状晶 (8), mp 118°, 収量 1.06 g (62.2%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1755, 1735, 1685, 1675. PMR (CDCl_3) δ : 5.06 (s, 1H, $-\text{CH}<$), 3.80 (s, 6H, $-\text{OCH}_3 \times 2$). Anal. Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_3\text{O}_6$: C, 38.68; H, 2.07. Found: C, 38.86; H, 1.70.

5a とアンモニアおよび一級アミンとの反応 i) 5a (1.00 g) を MeOH (60 ml) に溶かし、冷却下に過剰のアンモニアガスを通じると反応液は紫紺色となり、赤色針状晶が析出する。1 時間後塩酸酸性として得られる橙色結晶をろ取する。収量 530 mg (65.0%). 結晶の一部を DMSO-MeOH から再結晶すると黄色針状晶 (9a) となる。mp $>200^\circ$ (dec.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3170, 1670, 1630. PMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.1—7.65 (m, 5H, arom. H + NH), 3.83 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 12.9 (broad, 1H, $>\text{CH}-$). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 61.99; H, 3.34; N, 5.16. Found: C, 62.20; H, 3.13; N, 4.98.

ii) 5a (2.00 g) を MeOH (120 ml) に溶かし、これに β -アラニン (1.10 g) を 1N NaOH 6.5 ml に溶かした液を攪拌下に加えると反応液は直ちに青色となる。1 時間室温で攪拌後塩酸を加えて酸性とすると黄色結晶が析出

⁸⁾ 融点は未補正。PMR は Varian A-60A 型の測定器を用い、IR は、島津 IR-27G 型分光光度計を用いて KBr 法にて測定した。

⁹⁾ Th. Zincke, *Chem. Ber.*, 21, 1043 (1888).

するのでろ取し、水洗、乾燥する。MeOH から再結晶すると黄色針状晶 (9b) となる。収量 1.79 g (84%)。mp 165° (dec.)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1710, 1668, 1653, 1637. PMR (DMSO- d_6) δ : 8.1—7.6 (m, 4H, arom. H), 6.15 (broad, 2H, $-\text{COOH} + \text{CH}$, 重水添加で消失), 4.55 (t, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$, $J=7$ Hz), 3.64 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.77 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $J=7$ Hz). 本品は MeOH 中少量のバトリエンスルホン酸を加えて加熱し、相当するメチルエステル (mp 145° dec.) として元素分析を行なう。Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_7$: C, 60.50; H, 4.23; N, 3.92. Found: C, 60.63; H, 4.02; N, 3.86.

iii) 5a (1.00 g) を MeOH (60 ml) に溶かし約 4 倍モルの一級アミン (アミノエタノール, 3-アミノ-1-プロパノールまたはアミノアセタール) を加えて一夜攪拌したのち、攪拌しながら 10% HCl を加えて酸性とすると黄色結晶が得られるのでろ取し、水洗、乾燥する。この一部を MeOH から再結晶する。

9c: 橙黄色針状晶, mp $>185^\circ$ (dec.), 収量 810 mg (83.1%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3500, 1660. Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6$: C, 60.95; H, 4.16; N, 4.44. Found: C, 61.01; H, 3.78; N, 4.17.

9d: 黄色針状晶, mp $>120^\circ$ (dec.), 収量 850 mg (83.4%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 1660, 1640. Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 62.00; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 61.95; H, 4.31; N, 4.16.

9e: 黄色針状晶, mp 133—135°, 収量 833 mg (69.4%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1675, 1655, 1635. PMR (CDCl_3) δ : 8.25—7.95 (m, 2H, arom. H) 7.80—7.55 (m, 2H, arom. H), 5.02—4.75 (t, 1H, $-\text{CH}$), 4.53 (d, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$), 4.05 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.95—3.35 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \times 2$, $J=7.5$ Hz), 1.14 (t, 6H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \times 2$, $J=7.5$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_7$: C, 62.01; H, 5.46; N, 3.62. Found: C, 61.97; H, 5.33; N, 3.58.

9a, 9c—e とジアゾメタンの反応 9a, 9c—e の THF 懸濁液 または溶液に過剰のジアゾメタンエーテル液を加えて攪拌し、約 1 時間後に溶媒を減圧留去する。残留物を再結晶。

12a: 黄色針状晶 (MeOH), mp 133—134°. 収率 88.5%。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1707, 1680, 1650. Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5$: C, 64.21; H, 4.38; N, 4.68. Found: C, 64.26; H, 4.10; N, 4.66.

12c: 橙黄色針状晶 (MeOH), mp 139—140°. 収率 89.4%。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3460, 1705, 1655. Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_6$: C, 62.00; H, 4.59; N, 4.25. Found: C, 62.22; H, 4.34; N, 4.17.

12d: 橙色顆粒状結晶 (MeOH), mp 123—125°. 収率 86.8%。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3525, 1725, 1660. PMR (CDCl_3) δ : 8.23—7.95 (m, 2H, arom. H), 7.82—7.55 (m, 2H, arom. H), 4.53 (t, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}$, $J=7$ Hz), 4.12 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.96 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.85—3.45 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, D_2O 添加により t となる, $J=6$ Hz), 2.65 (t, 1H, $-\text{OH}$, $J=5.5$ Hz, D_2O 添加で消失), 2.3—1.75 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: C, 62.97; H, 4.99; N, 4.08. Found: C, 63.01; H, 4.73; N, 4.05.

12e: 黄色針状晶 (EtOH-*n*-hexane), mp 82—83°. 収率 91.5%。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1725, 1670, 1640. PMR (CDCl_3) δ : 8.2—7.95 (m, 2H, arom. H), 7.8—7.55 (m, 2H, arom. H), 4.83 (t, 1H, $-\text{CH}(\text{OEt})_2$, $J=5$ Hz), 4.46 (d, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2$, $J=5$ Hz), 4.15 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.98 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.6 (q, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \times 2$, $J=7$ Hz), 1.18 (t, 6H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \times 2$, $J=7$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_7$: C, 62.83; H, 5.78; N, 3.94. Found: C, 62.94; H, 5.68; N, 3.41.

5b とアンモニアの反応 (10 の生成) 5b の 2.00 g を MeOH (50 ml) に溶かし、流水で冷却下に過剰のアンモニアガスを通じると反応液は直ちに濃青色となり、しばらくして結晶性物質が析出する。3 時間室温に放置した後ろ取して MeOH で洗うと 530 mg (27%) の黄色プリズム状晶を得る。MeOH から再結晶する。mp $>140^\circ$ (dec.)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3150, 1750, 1670. PMR (DMSO- d_6) δ : 8.35—7.75 (m, 4H, arom. H), 4.15 (q 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 4.18 (s, 1H, $-\text{CH}$), 1.7 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1.2 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClNO}_4$: C, 60.29; H, 4.39; N, 4.39. Found: C, 60.15; H, 4.28; N, 4.28.

11a の合成 10 (200 mg) を DMSO (2 ml) 中 70—80° に 3 時間加熱すると反応液は紫黒色となり、黒赤色の結晶が析出する。一夜室温に放置後水 5 ml を加えてろ取し、MeOH で洗う。75 mg (42%) の結晶が得られる。AcOH から再結晶すると赤紫色針状晶となる。mp $>285^\circ$ (dec.)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3250—3150, 1720, 1690, 1643, 1610. PMR (DMSO- d_6) δ : 8.0—7.2 (m, 4H, arom. H), 4.25 (q, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 3.32 (s, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 2.4 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1.31 (t, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 67.84; H, 4.63; N, 4.93. Found: C, 67.84; H, 4.56; N, 4.95.

11c の合成 5b (3.20 g) を MeOH (50 ml) に溶かし、アミノアセタール (3.20 g) を加えて室温に放置すると反応液は濃青色から黒褐色に変化してゆく。一夜放置して析出した黄色結晶を冷 MeOH で洗うと 720 mg の結晶を得る。母液からさらに同じ結晶 (235 mg) が得られる。計 955 mg (35%)。MeOH から再結晶すると黄色針状晶となる。mp 120—121°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1695, 1670, 1655. PMR (CDCl_3) δ : 8.25—7.95 (m, 2H, arom. H), 7.8—7.5 (m, 2H, arom. H), 4.9—4.25 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3 + \text{NCH}_2$), 1.45 (t, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 1.16 (t, 6H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3 \times 2$, $J=7$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C, 66.15; H, 6.31; N, 3.51. Found: C, 66.21; H, 6.46; N, 3.51.

11b の合成 5b (2.50 g) を 50 ml の MeOH に溶かし、アニリン (1.50 g) を加えて一夜放置した後、析出した結晶をろ取する。収量 2.36 g (84.2%)。MeOH から再結晶すると黄色針状晶となる。mp 174—176°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1728, 1662. PMR (CDCl_3) δ : 8.25—7.15 (m, 9H, arom. H), 4.46 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 2.24 (s, 3H, $\text{C}-\text{CH}_3$), 1.45 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 73.53; H, 4.77; N, 3.90.

Found: C, 73.98; H, 4.27; N, 3.97.

14 の合成 **11b** (200 mg) に conc. HCl (4 ml) と AcOH (8 ml) を加えて 1.5 時間加熱還流する。冷後析出した結晶 (mp $>200^{\circ}$ dec.) をろ取り、MeOH で洗い、ついでこのものをキノリン (2 ml) に溶かし、微量の銅粉を加えて 30 分間加熱還流する。dil.-HCl を加えて酸性とし、不溶物を CHCl_3 で抽出する。 CHCl_3 層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、残留物を EtOH から再結晶すると黄緑色板状晶となる。収量 102 mg (63.8%). mp $225-227^{\circ}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1655. PMR (CDCl_3) δ : 8.2—7.3 (m, 9H, arom. H), 6.68 (q, 1H, vinylic H, $J=0.5$ Hz), 2.2 (d, 3H, $-\text{CH}_3$, $J=0.5$ Hz). Anal. Calcd.: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 79.43; H, 4.56; N, 4.87. Found: C, 79.88; H, 4.09; N, 4.78.

13 の合成 **5c** (500 mg) を MeOH (20 ml) に溶かし、これに過剰のアモニアガスを通じたのち 2 時間加熱還流する。溶媒を減圧留去し残留物に水と酢酸エチルを加えてふり、酢酸エチル層を乾燥後溶媒を留去する。残留物を少量の MeOH に溶かして放置すると少量の橙色針状晶が得られる。収量 130 mg (28.0%). MeOH から再結晶。mp $152-153^{\circ}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 3340, 1715, 1680, 1610. PMR (CDCl_3) δ : 8.25—7.4 (m, 4H, arom. H), 5.72 (broad, 2H, $-\text{NH}_2$), 4.16 (q, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 3.63 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}$), 1.25 (t, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 64.86; H, 5.05; N, 5.40. Found: C, 64.87; H, 4.86; N, 5.35.

15 の合成 **11c** (1.50 g) をトリフルオロ酢酸 20 ml に溶かして一夜放置し、水を加えて析出する物質を CHCl_3 で抽出する。 CHCl_3 層を数回水洗し、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を減圧留去して得た残留物にエーテル少量を加えると結晶化する。 CHCl_3 -EtOH から再結晶すると黄色針状晶となる。収量 980 mg (80.1%). mp $144-145^{\circ}$. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1720, 1670, 1650. PMR (CDCl_3) δ : 9.73 (s, 1H, $-\text{CHO}$), 8.2—7.9 (m, 2H, arom. H), 7.8—7.5 (m, 2H, arom. H), 5.37 (s, 2H, $>\text{N}-\text{CH}_2-$), 4.4 (q, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz), 2.37 (s, 3H, $>-\text{CH}_3$), 1.43 (t, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $J=7$ Hz). Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: C, 66.45; H, 4.65; N, 4.31. Found: C, 66.34; H, 4.68; N, 4.30.

17 の合成 Dimethyl β -ketoglutarate (1.75 g) とアミノアセタール (1.40 g) の混合物を水浴中 $70-80^{\circ}$ に約 15 分間加熱し、室温に放置すると結晶化する。一方、**3** (2.27 g) をアセトン (150 ml) に溶かし、これに上記の Schiff 塩基のアセトン溶液 (10 ml) を加え、ついで PSI (1.40 g) を加えて 2 日間攪拌する。溶媒を減圧留去して、残留物に水とエーテルを加えて不溶性の物質をろ取り、エーテル、ついで少量の MeOH で洗うと淡黄緑色の結晶が得られる。MeOH から再結晶すると淡黄色針状晶となる。mp $177-188^{\circ}$ (dec.). 収量 2.75 g (56%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3370, 1740, 1693, 1623. Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClNO}_8$: C, 57.54; H, 5.46; N, 2.92. Found: C, 57.52; H, 5.68; N, 2.85.

謝辞 本研究において、実験に協力された吉田晴行氏、堀内保直氏、PMR を測定された本学藤原靖弘助手、元素分析をして戴いた日本新薬株式会社元素分析室の方々に深謝致します。