β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第 8 報¹⁾) 7-[D(-)- α -(4-Alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetamido]cephalosporanic Acid 類の

合成ならびに構造-抗菌活性

才川 勇, 高野俊太郎, 桃井海秀, 高倉 勇, 工谷千彦, 落合裕一,
吉田長作, 保田 隆, 滝 秀雄
富山化学工業株式会社総合研究所²⁾

Studies on β -Lactam Antibiotics for Medicinal Purpose. VIII.¹⁾ Synthesis of
7-[D(-)- α -(4-Alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetamido]-
cephalosporanic Acids and Structure-Antibacterial Activity

ISAMU SAIKAWA, SHUNTARO TAKANO, KAISHU MOMONOI, ISAMU TAKAKURA,
CHIAKI KUTANI, HIROKAZU OCHIAI, CHOSAKU YOSHIDA,
TAKASHI YASUDA and HIDEO TAKI

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.²⁾

(Received April 17, 1979)

7-[D(-)- α -(4-Alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetamido]-3-substituted methyl-3-cephem-4-carboxylic acids (I) were prepared.

In vitro antibacterial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *P. vulgaris* and *K. pneumoniae* was tested and it was found to have a strong antibacterial activity against gram-negative bacilli, especially to *Ps. aeruginosa* and *P. vulgaris*.

Keywords—semisynthetic cephalosporins; antibiotics; structure-antibacterial activity; MIC; D(-)- α -(4-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic acid; 7-[D(-)- α -(4-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetamido]cephalosporanic acids

著者らは先に, aminobenzylpenicillin のアミノ基に dioxopiperazinecarbonyl 基を導入したペニシリン類を合成し,³⁾ その構造-活性相関を検討した。⁴⁾ その結果, D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-benzylpenicillin(T-1220) が緑膿菌などのグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示し, かつ安全性が高いことから臨床上有用なペニシリンであることを報告した。

今回, 著者らはこの新しい moiety である 2,3-dioxopiperazine 基を cephalosporin に導入した一般式 I の化合物をデザインし, これらの合成と構造-抗菌活性について検討した。その結果, I はペニシリンの場合と同様に広範囲スペクトラムを有し, 特に緑膿菌などのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示すことを見出したので報告する。

まず 7-[D(-)- α -(4-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetamido]-3-substituted methyl-3-cephem-4-carboxylic acids (I) の合成法を Chart 1 に示す。

I は D(-)- α -(4-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic acid 類 (II) と 7-amino-3-substituted

1) 第 7 報: 高野俊太郎, 落合裕一, 新田 純, 小松美和子, 滝 秀雄, 田井 賢, 保田 隆, 才川 勇, 薬誌, 99, 371 (1979)。

2) Location: 2-4-1, Shimookui, Toyama.

3) 第 2 報: 才川 勇, 高野俊太郎, 吉田長作, 高島億太, 桃井海秀, 保田 隆, 加須屋興子, 小松美和子, 薬誌, 97, 980 (1977)。

4) 第 3 報: 才川 勇, 保田 隆, 滝 秀雄, 田井 賢, 渡辺泰雄, 酒井広志, 高野俊太郎, 吉田長作, 加須屋興子, 薬誌, 97, 987 (1977)。

methyl-3-cephem-4-carboxylic acid (III)⁵⁾ との縮合によって得た. すなわち, II(R₂=H) に CH₂Cl₂ 中 oxalyl chloride を作用させて酸クロリドを得, これに III の trimethylsilyl 誘導体を反応させる方法で I(R₂=H) を合成した. また II(R₂=OH) は CH₂Cl₂ に難溶であるため, Et₃N を脱酸剤として 2 倍モルの Me₃SiCl を反応させて silyl 化したのち, -10—-20° で Vilsmeier reagent [Me₂N⁺=CHCl]Cl⁻ と反応させて活性化し, ついで III の silyl 誘導体と反応させて I(R₂=OH) を収率良く得ることができた. なお, 調製した Vilsmeier reagent を用いる代りに II の silyl 化溶液に DMF および ClCOOCCl₃ を順次加えることによって, カルボキシル基を活性化でき簡便であった.

- 5) G.L. Dunn, J.R.E. Hoover, D.A. Berges, J.J. Taggart, L.D. Davis, E.M. Dietz, D.R. Jakas, N. Yim, P. Actor, J.V. Uri, J.A. Weisbach, *J. Antibiotics* (Tokyo), **29**, 65 (1976); 藤沢薬品, 日特開昭52-122388; J.A. Webber, G. W. Huffman, R.E. Koehler, C.F. Murphy, C.W. Ryan, E.M. Van Heyningen, R.T. Vasileff, *J. Med. Chem.*, **14**, 113 (1971).

I の精製は MeOH, EtOH あるいは MeCN を用いる再結晶により行った。しかし再結晶法による精製が困難なものについては、I を diphenyldiazomethane で diphenylmethyl エステルに導き、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C₆H₆-AcOEt で溶出) により精製し、ついで F₃CCOOH-anisole を作用させてエステル基を脱離する方法によった。

原料である II(R₁=alkyl) は D(-)-phenylglycine 類 (IV) に Et₃N の存在下、2 倍モル (R₂=H の場合) あるいは 3 倍モル (R₂=OH の場合) の Me₃SiCl を反応させて silyl 化し、ついで 4-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonyl chloride (V)³⁾ を反応させて得た。R₁ が水素である II(R₁=R₂=H) はこの方法では合成で

TABLE I. Antibacterial Activity

MIC (μg/ml)

Ia—t

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	Organism				
				<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO3345	<i>Proteus</i> ^{a)} <i>vulgaris</i> GN3027	<i>Klebsiella</i> ^{a)} <i>pneumoniae</i> Y50
a	H	H		0.78	<0.1	12.5	3.13	0.78
b	CH ₃	H		1.56	<0.1	12.5	3.13	0.78
c	C ₂ H ₅	H		1.56	<0.1	6.25	0.78	0.39
d	C ₃ H ₇	H		1.56	<0.1	12.5	1.56	0.2
e	C ₄ H ₉	H		1.56	<0.1	12.5	1.56	0.2
f	C ₅ H ₁₁	H		1.56	0.2	12.5	1.56	0.78
g	C ₂ H ₅	OH		1.56	<0.1	3.13	0.39	<0.1
h	C ₂ H ₅	H		1.56	<0.1	12.5	1.56	0.39
i	C ₂ H ₅	OH		3.13	<0.1	6.25	0.78	0.2
j	C ₂ H ₅	H		1.56	<0.1	12.5	1.56	0.39
k	C ₂ H ₅	OH		3.13	<0.1	12.5	1.56	0.39
l	C ₂ H ₅	H		0.39	<0.1	3.13	0.78	0.39
m	C ₂ H ₅	OH		1.56	<0.1	1.56	0.78	3.13
n	C ₂ H ₅	H		0.78	<0.1	12.5	1.56	1.56
o	C ₂ H ₅	OH		1.56	<0.1	25	3.13	0.78
p	C ₂ H ₅	H		0.78	<0.1	25	3.13	3.13
q	C ₂ H ₅	H	-OCOCH ₃	1.56	<0.1	6.25	0.78	0.78
r	C ₂ H ₅	OH		1.56	<0.1	3.13	0.78	0.78
s	C ₂ H ₅	H	-OCH ₃	0.78	<0.1	>200	3.13	6.25
t	C ₂ H ₅	H	-OCONH ₂	1.56	<0.1	12.5	0.78	0.78
		CEZ		<0.1	0.78	>200	100	1.56
		CB-PC		0.39	0.78	50	1.56	200
		T-1200		0.78	<0.1	3.13	0.39	3.13

a) Clinical isolated strain.

きないので Chart 2 で示す方法によった。すなわち、N-acetylenediamine⁶⁾ に 2,4-dimethoxybenzaldehyde を反応させて N-acetyl-N'-(2,4-dimethoxybenzylidene)ethylenediamine (VI) を得、これを NaBH₄ で還元したのち KOH で加水分解して N-(2,4-dimethoxybenzyl=Dmb.)ethylenediamine (VII) に導き、ついで diethyl oxalate と反応させて 1-Dmb.-2,3-dioxopiperazine (VIII) を得た。VIII は Et₃N-Me₃SiCl で silyl 化したのち ClCOOCCl₃ を反応させて 4-Dmb.-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonyl chloride (V·R₁=Dmb.) とし、これに IV(R₂=H) の trimethylsilyl 誘導体を反応させて II(R₁=Dmb., R₂=H) を得、ついでこれを F₃CCOOH-anisole の系で Dmb. 基を脱離して II(R₁,R₂=H) を得た。

本報告で合成された化合物 I および対照として cefazolin (CEZ), carbenicillin (CB-PC) および T-1220 の *Staphylococcus aureus* FDA209P, *Escherichia coli* NIHJ, *Pseudomonas aeruginosa* IFO3345, *Proteus vulgaris* GN3027 および *Klebsiella pneumonia* Y50 に対する抗菌力を Table I に示すが、構造と抗菌作用の関係を要約すると次の通りである。

1) 化合物 I は概してグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示し、特に従来の cephalosporin が無効である *Ps. aeruginosa* およびインドール陽性の *P. vulgaris* に対しても強い抗菌力を示した。

2) 2,3-Dioxopiperazine 環の置換基 R₁ の炭素数と抗菌力の関係は Ia—f で示す通り、*S. aureus* および *E. coli* ではほとんど差がなく *Ps. aeruginosa* および *P. vulgaris* では R₁ がエチル基である Ic が最も強かった。そこで R₂ および R₃ の比較を R₁ をエチル基に固定して行った。

3) Phenyl 基の置換基 R₂ については、水素と水酸基の間で抗菌力に明確な差異は認められなかった。

4) Cephalosporin 核 C₃-methylene の置換基 R₃ が methyltetrazolylthio, thiadiazolylthio および acetoxymethyl 基の場合、*Ps. aeruginosa* ならびに *P. vulgaris* に対し強い抗菌力を示した。なお tetrazolylthio 基の alkyl 基における炭素数と抗菌力の関係は CH₃>C₂H₅>C₄H₉ の順であった。

著者らが先に報告したペニシリンの場合³⁾ 4-alkyl-2,3-dioxopiperazine の alkyl 基の炭素数と MIC との関係では、炭素数が増すにしたがい MIC が強くなる傾向がみられた。しかしながら、今回の cephalosporin 類においては C₂—C₃ の付近に抗菌力のピークが得られたことは興味深い。なお詳細な構造活性相関については次報で報告する。

実 験 の 部⁷⁾

7-[D(-)-α-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic Acid Dihydrate (In) 1) D(-)-α-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic acid monohydrate (II·R₁=C₂H₅, R₂=H)³⁾ 3.37 g を toluene 50 ml に懸濁、共沸脱水装置を付して留出する H₂O を除きながら 2 hr 還流する。Toluene を減圧下留去、残渣に CH₂Cl₂ 30 ml を加えて溶解し、氷冷下に oxalyl chloride 2.55 g および DMF 一滴を加えて室温で 1 hr 反応後、減圧下溶媒を留去して得られる結晶を C₆H₆ で洗浄すれば D(-)-α-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetyl chloride (II の酸クロリド·R₁=C₂H₅, R₂=H) 2.64 g (78%) を得。mp 126—129° (dec.). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 1790, 1690 (C=O). NMR (CDCl₃) δ: 1.20 (3H, t, J=7 Hz, CH₂CH₃), 3.30—3.70 (4H, m, piperazine ring C₅—H₂ and CH₂CH₃), 3.93—4.20 (2H, m, piperazine ring C₆—H₂), 5.66 (1H d, J=6 Hz, Cα—H), 7.41 (5H, s, C₆H₅), 9.85 (1H, d, J=6 Hz, NH).

2) 7-Amino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid 1.72 g を CH₂Cl₂ 17 ml に懸濁し、bis(trimethylsilyl)acetamide 2.03 g を加え室温で 0.5 hr 攪拌して溶解する。これに 0—5° で 1) で得た II の酸クロリド (R₁=C₂H₅, R₂=H) 1.69 g を加え、同温度で 1 hr 反応する。反応後減圧下に溶媒を留去、残渣に AcOEt 20 ml, H₂O 30 ml および NaHCO₃ を加えて pH 7.5 に調整、水層を分取しこれに MeCN 30 ml を加え 6N HCl で pH 1.5 となし、塩析後 MeCN 層を分取する。MeCN 層を NaCl 水で洗浄、活性炭処理後減圧濃縮、残渣に MeOH 10 ml を加え析出する結晶を MeOH より再結晶して白色針状晶 2.52 g (74%) を得。Anal. Calcd. C₂₆H₂₇N₇O₇S₃·2H₂O: C, 45.81; H, 4.58; N, 14.38. Found: C, 45.71; H, 4.27; N, 14.10.

3-Acetoxymethyl-7-[D(-)-α-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-α-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic Acid Monohydrate (Ir) D(-)-α-(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-α-(4-hydroxyphenyl)acetic acid (II·R₁=C₂H₅, R₂=OH) 5.0 g, CH₂Cl₂ 30 ml および Me₃SiCl 3.41 g を混合、5—

6) S.R. Aspinall, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 852 (1941).

7) 融点は未補正, IR spectrum は日立 215 型で測定, NMR spectrum は R24 型を使用し内部標準として Si(CH₃)₄ を用いた。旋光度は日本分光 DIP 181 型で測定, 元素分析は日立 026 型で測定した。

TABLE II.

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	mp (dec.) (Crystallized from)	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹ (C=O)	NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ -D ₂ O)			Protons at R ₃
						C α -H (S)	C β -H (d, <i>J</i> = 5 Hz)	C γ -H (d, <i>J</i> = 5 Hz)	
a	H	H		174—175° (MeCN-H ₂ O)	1780, 1710 1660	5.59	4.99	5.71	3.95 (3H, S, CH ₃)
b	CH ₃	H		158—160° (MeCN-H ₂ O)	1780, 1710 1670	5.52	4.95	5.63	3.95 (3H, S, CH ₃)
c	C ₂ H ₅	H		163—165° (MeOH)	1780, 1720 1675	5.59	4.97	5.70	3.95 (3H, S, CH ₃)
d	C ₃ H ₇	H		154—156° (MeCN-H ₂ O)	1780, 1720 1665	5.60	4.99	5.70	3.94 (3H, S, CH ₃)
e	C ₄ H ₉	H		155—156° (MeOH)	1780, 1710 1670	5.49	4.92	5.62	3.89 (3H, S, CH ₃)
f	C ₈ H ₁₇	H		158—159° (MeOH)	1780, 1715 1670	5.53	4.94	5.63	3.93 (3H, S, CH ₃)
g	C ₂ H ₅	OH		169—171° (MeCN-H ₂ O)	1780, 1705 1660	5.40	4.93	5.63	3.90 (3H, S, CH ₃)
h	C ₂ H ₅	H		165—173° (MeOH)	1780, 1710 1665	5.60	5.03	5.70	1.45 (3H, t, CH ₂ CH ₃)
i	C ₂ H ₅	OH		157—160° (MeOH)	1780, 1705 1665	5.48	5.00	5.70	1.42 (3H, t, CH ₂ CH ₃)
j	C ₂ H ₅	H		149—151° (MeOH-H ₂ O)	1790, 1720 1670	5.52	4.95	5.61	0.90 (3H, t, (CH ₂) ₃ CH ₃)
k	C ₂ H ₅	OH		151—153° (MeCN-H ₂ O)	1780, 1720 1670	5.51	5.01	5.73	0.91 (3H, t, (CH ₂) ₃ CH ₃)
l	C ₂ H ₅	H		165—167° (MeOH)	1780, 1710 1670	5.55	4.98	5.67	9.42 (1H, S, CH)
m	C ₂ H ₅	OH		173—176° (MeOH)	1775, 1710 1675	5.50	5.05	5.75	9.47 (1H, S, CH)
n	C ₂ H ₅	H		163—168° (MeOH)	1775, 1705 1670	5.58	4.97	5.68	2.68 (3H, S, CH ₃)
o	C ₂ H ₅	OH		169—171° (EtOH-H ₂ O)	1780, 1715 1670	5.46	5.00	5.69	2.69 (3H, S, CH ₃)
p	C ₂ H ₅	H		158—160° (MeOH)	1780, 1705 1670	5.62	4.98	5.71	2.49 (3H, S, CH ₃)
q	C ₂ H ₅	H		172—173° (MeOH)	1770, 1730 1705, 1665	5.64	4.99	5.73	2.03 (3H, S, CH ₃)
r	C ₂ H ₅	OH		178° (MeOH)	1770, 1730 1705, 1665	5.43	4.96	5.67	2.02 (3H, S, CH ₃)
s	C ₂ H ₅	H		149—152° _{a)}	1780, 1720 1670	5.60	5.00	5.68	3.21 (3H, S, CH ₃)
t	C ₂ H ₅	H		175—180° _{a)}	1780, 1710 1670	5.62	4.99	5.72	6.52 ^{b)} (2H, S, NH ₂)

a) Purified of its diphenylmethylester by means of silicagel column chromatography.

b) Measured in DMSO-*d*₆.

10° で Et_3N 3.02 g を滴下後 15—20° で 1 hr 反応して II の trimethylsilyl 化溶液を得。一方, CH_2Cl_2 30 ml と ClCOOCCl_3 1.63 g の混合液に -20° で DMF 1.09 g を加え 0—5° で 1 hr 反応後, これに -30° で II の trimethylsilyl 化溶液を加え -10—15° で 1.5 hr 反応させる。ついでこれに CH_2Cl_2 30 ml, 3-acetoxymethyl-7-amino-3-cephem-4-carboxylic acid 4.06 g の懸濁液に bis(trimethylsilyl)acetamide 6.06 g を加えて溶解した液を -10—15° で加え同温度で 1 hr 反応させる。反応液を H_2O 40 ml 中に注ぎ, NaHCO_3 で pH 7.5 に調整後水層を分取し, これに AcOMe 60 ml を加え, 6N HCl で pH 1.5 となし塩析後 AcOMe 層を分取する。 AcOMe 層を NaCl 水で洗浄, 活性炭処理後減圧濃縮, 残渣に MeOH 20 ml を加え析出する結晶を MeOH より再結晶して白色針状晶 6.3 g (70%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 49.42; H, 4.81; N, 11.53. Found: C, 49.19; H, 4.40; N, 11.18.

7-[D(-)- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic Acid Dihydrate (Ig) II ($\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{OH}$) 10.0 g, CH_2Cl_2 60 ml および Me_3SiCl 6.81 g を混合, 5—10° で Et_3N 6.04 g を滴下し 15—20° で 1 hr 反応後 -20° で DMF 2.18 g および ClCOOCCl_3 3.25 g を順次加え, -10—15° で 2 hr 反応させる。この反応液に CH_2Cl_2 98 ml, 7-amino-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylic acid 9.79 g の懸濁液に bis(trimethylsilyl)acetamide 12.11 g を加えて溶解した液を -10—15° で加え, 同温度で 1 hr 反応後これを H_2O 190 ml 中に注ぎ NaHCO_3 で pH 7.5 にする。水層を分取し, これに MeCN 70 ml を加えたのち 6N HCl で pH 5.0 となし, 活性炭処理後 45° で 6N HCl で pH 1.5 にする。徐冷後, 析出結晶をろ取, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ 中でアルカリ-酸処理により精製して白色針状晶, 14.2 g (70%) を得。Anal. Calcd. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 44.05; H, 4.58; N, 18.49. Found: C, 44.02; H, 4.02; N, 18.32.

以下, 同様の方法で合成した I の物性を Table II に示す。

D(-)- α -(4-Methyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic Acid Monohydrate (II· $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{H}$)

D(-)-Phenylglycine (IV· $\text{R}_2=\text{H}$) 15.1 g, CH_2Cl_2 150 ml および Me_3SiCl 23.9 g を混合, 5—10° で Et_3N 21.2 g を滴下し同温度で 1 hr 反応後, 4-methyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonyl chloride (V· $\text{R}_1=\text{CH}_3$)³⁾ 20 g を 5—10° で少しずつ加え, 2 hr 反応させる。反応後 H_2O 300 ml を加えて室温で 1 hr 攪拌, 析出結晶をろ取, $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$ 中でアルカリ-酸処理により精製して白色針状晶 30.4 g (94%) を得。mp 192—194° (dec.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1715, 1700, 1670 ($\text{C}=\text{O}$). NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.94 (3H, s, CH_3), 3.40—4.02 (4H, m, piperazine ring), 5.32 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{C}\alpha\text{-H}$), 7.38 (5H, s, C_6H_5), 9.85 (1H, d, $J=7$ Hz, NH). $[\alpha]_D^{25} -70.5^\circ$ ($c=2$, 80% aqueous MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 52.01; H, 5.30; N, 13.00. Found: C, 51.95; H, 5.26; N, 12.81.

同様にして D(-)- α -(4-propyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic acid sesquihydrate (II· $\text{R}_1=\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}_2=\text{H}$). acetone- H_2O より再結晶, 白色プリズム状晶, mp 75—77°. Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C, 53.33; H, 6.15; N, 11.66. Found: C, 53.14; H, 5.86; N, 11.44.

D(-)- α -(4-Butyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic acid (II· $\text{R}_1=\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{R}_2=\text{H}$). 油状物。[N, N-Dibenzylamine salt: iso-PrOH より再結晶, 白色針状晶, mp 145—146° (dec.). Anal. Calcd. $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 67.25; H, 6.74; N, 10.12. Found: C, 67.37; H, 6.84; N, 9.98.]

D(-)- α -(4-Octyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic acid (II· $\text{R}_1=\text{C}_8\text{H}_{17}$, $\text{R}_2=\text{H}$). 油状物。[N, N-Dibenzylamine salt: iso-PrOH より再結晶, 白色針状晶, mp 149° (dec.). Anal. Calcd. $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5$: C, 69.98; H, 7.38; N, 9.33. Found: C, 69.85; H, 7.36; N, 9.20.] を得。

D(-)- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetic Acid (II· $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_2=\text{OH}$) D(-)- α -(4-Hydroxyphenyl)glycine (IV· $\text{R}_2=\text{OH}$) 16.7 g, CH_2Cl_2 250 ml および Me_3SiCl 33.7 g を混合, 5—10° で Et_3N 30.4 g を滴下し 14—16° で 2 hr 反応後, 4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonyl chloride (V· $\text{R}_1=\text{C}_2\text{H}_5$)³⁾ 22.5 g を 10—15° で少しずつ加えて同温度で 2 hr 反応させる。反応後 H_2O 167 ml を加え室温で 1 hr 攪拌, 析出結晶をろ取, $\text{AcOEt-H}_2\text{O}$ 中でアルカリ-酸処理により精製して白色針状晶 29.0 g (87%) を得。mp 209—211° (dec.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1715, 1665 ($\text{C}=\text{O}$). $[\alpha]_D^{25} -88^\circ$ ($c=5$, 80% aqueous MeOH). Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 53.73; H, 5.11; N, 12.53. Found: C, 53.87; H, 5.08; N, 12.47.

N-Acetyl-N'-(2,4-dimethoxybenzylidene)ethylenediamine (VI) N-Acetyleneethylenediamine⁶⁾ 10.2 g, 2,4-dimethoxybenzaldehyde 16.6 g および C_6H_6 100 ml を混合し, 共沸脱水装置を付して留出する H_2O を除きながら 2 hr 還流する。反応液は半量まで濃縮し, 析出する結晶をろ取, C_6H_6 より再結晶して白色針状晶 21.2 g (85%) を得。mp 91—92°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1630 ($\text{C}=\text{O}$). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 62.38; H, 7.25; N, 11.19. Found: C, 62.29; H, 7.23; N, 11.11.

1-(2,4-Dimethoxybenzyl)-2,3-dioxopiperazine (VIII) VI 13.0 g を MeOH 300 ml および AcOH 44 ml の混液に溶解, これに 0—5° で NaBH_4 9.8 g を少しずつ加えて室温で 1.5 hr 反応させる。反応液に 20% NaOH を加えて pH 9 となし, 溶媒を減圧留去, 残渣に H_2O 50 ml および CH_2Cl_2 130 ml を加えて溶解, CH_2Cl_2 層を分取して水洗, MgSO_4 で乾燥後溶媒を留去して N-acetyl-N'-(2,4-dimethoxybenzyl=Dmb.)ethylenediamine 12.0 g を油状物として得。これを EtOH 96 ml に溶解し, KOH 14.4 g を加えて 5 hr 還流する。冷後析出する AcOK をろ別し, 溶媒を減圧留去, 残渣に H_2O 100 ml と CH_2Cl_2 130 ml を加えて溶解し, CH_2Cl_2 層を分取

して水洗, K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去すれば N-Dmb.-ethylenediamine (VII) 9.3 g を油状物として得. これを EtOH 46 ml に溶かし, diethyl oxalate 6.44 g を加えて 1 hr 還流後溶媒を留去し, 残渣を減圧下 145—155° で 0.5 hr 加熱すると固化する. これを EtOH より再結晶, 白色プリズム状晶 7.24 g (53%) を得. mp 168—168.5°. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1700, 1660 (C=O). *Anal.* Calcd. $C_{13}H_{16}N_2O_4$: C, 59.08; H, 6.10; N, 10.60. Found: C, 58.89; H, 6.04; N, 10.41.

D(-)- α -(2,3-Dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic Acid (II· $R_1=R_2=H$) VIII 5.0 g, CH_2Cl_2 50 ml および Me_3SiCl 2.3 g 混合し, 5—10° で Et_3N 2.0 g を滴下後室温で 1 hr 反応させる. ついで -15—-20° で $ClCOOCCl_3$ 2.3 g を加え同温度で 1 hr 反応後. 室温まで昇温し溶媒を減圧留去して 4-Dmb.-2,3-dioxo-1-piperazinecarbonyl chloride ($V\cdot R_1=Dmb.$) を $Et_3N\cdot HCl$ との混合物として得. 一方, $IV(R_2=H)$ 2.9 g, CH_2Cl_2 29 ml および Me_3SiCl 4.5 g を混合, 5—10° で Et_3N 4.0 g を滴下し同温度で 1 hr 反応後, これに 5—10° で $V(R_1=Dmb.)$ を少しずつ加えて 2 hr 反応させる. 溶媒を減圧留去し, 残渣に H_2O 80 ml と $AcOEt$ 40 ml を加え, $NaHCO_3$ で pH 7.5 となし水層を分取する. 水層に $AcOEt$ 100 ml を加え 6N HCl で pH 1.5 となし, $AcOEt$ 層を分取し水洗, $MgSO_4$ で乾燥後溶媒を減圧留去して D(-)- α -(4-Dmb.-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)phenylacetic acid ($II\cdot R_1=Dmb., R_2=H$) 7.8 g を白色結晶として得. これを anisole 16 ml および F_3CCOOH 40 ml の混液に溶解し, 7 hr 還流後減圧下乾固する. 残渣に H_2O 40 ml および $AcOEt$ 30 ml を加え $NaHCO_3$ で pH 7.5 に調整して溶解する. 水層を分取し, $AcOEt$ 30 ml を加え, ついで 40—45° で 2N HCl を加えて pH 1.5 となし析出晶をろ取する. $AcOEt-H_2O$ 中でアルカリ-酸処理により精製して白色プリズム状晶 4.0 g (73%) を得. mp 202° (dec.). IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1765, 1705, 1665 (C=O). NMR ($DMSO-d_6$) δ : 3.18—3.53 (2H, m, piperazine ring C_5-H_2), 3.70—4.02 (2H, m, piperazine ring C_6-H_2), 5.31 (1H, d, $J=7$ Hz, $C\alpha-H$), 7.32 (5H, s, C_6H_5), 8.82 (1H, s, NH), 9.87 (1H, d, $J=7$ Hz, NH). $[\alpha]_D^{25} -75^\circ$ ($c=2$, 80% aqueous MeOH). *Anal.* Calcd. $C_{13}H_{13}N_3O_5$: C, 53.61; H, 4.50; N, 14.43. Found: C, 53.52; H, 4.43; N, 14.40.

抗菌力試験 最小発育阻止濃度 (MIC) は heart infusion agar を用い, 第 1 報⁸⁾ の方法に従い寒天平板希釈法で測定した.

8) 第 1 報: 才川 勇, 高野俊太郎, 吉田長作, 高島億太, 桃井海秀, 保田 隆, 加須屋興子, 薬誌, **97**, 883 (1977).