

アミノ酸誘導体と生物活性(第1報) フェニルアラニン誘導体の合成¹⁾

竹村庄司, 寺内弘実, 小綿恵子, 中野恵子, 奥村祐市, 李 桂煥,^{2a)} 稲森善彦^{2b)}
近畿大学薬学部,^{2a)} 大阪薬科大学^{2b)}

Synthesis and Bioactivity of Amino Acid Derivatives. I.
Phenylalanine Derivatives¹⁾

SHOJI TAKEMURA, HIROMI TERAUCHI, KEIKO KOWATA, KEIKO NAKANO,
YUICHI OKUMURA, KEIKAN LI,^{2a)} and YOSHIHIKO INAMORI^{2b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kinki University^{2a)} and Osaka College of Pharmacy^{2b)}

(Received December 19, 1977)

In order to examine bioactivities, simple amino acid derivatives mainly of DL-phenylalanine were prepared. N-Alkyl or N-aralkyl derivatives of DL-phenylalanine (1—11), DL-alanine (12—13), and DL-leucine (14) were synthesized by two routes; (a) via Schiff bases prepared from amino acids and carbonyl compounds, and (b) direct reductive alkylation of the amino acids with sodium cyanoborohydride. N-Acetyl- and N-benzoxy-carbonyl-phenylalanines were coupled with various amines by the mixed anhydride procedure to give the corresponding amides (15—24). Some of the N-benzoxy-carbonyl derivatives were hydrogenolyzed to produce free amino acid amides (25—27). 4-Nitro-(28), 4-amino-(29), and 4-(4-dimethylaminophenyl)azo (30—31) derivatives of phenylalanine were synthesized. N-Pthaloylamino acids were condensed with hydrazobenzene to yield diphenylhydrazides (32—33). Compound 32 was converted to free aminoacyl-diphenylhydrazide (48). N-Diphenylacetamino acids (34—40) were prepared by the usual technique using diphenylacetyl chloride. Some cyclized derivatives of the amino acids (41—47) were also prepared.

Biological tests, including antibacterial, and the action on central nervous, circulation, muscular systems, etc., of these compounds were examined, but none of them showed much activity.

Keywords—amino acid derivatives; phenylalanine derivatives; NMR; bioactivities; synthesis

生物活性ペプチドの合成は近年著しく進歩し、合成されたペプチドの数も膨大な数に達している。しかし単一アミノ酸の誘導体、またはそのアナログには、代謝拮抗体として重要なものが少なく、たとえば cycloserine, azaserine, DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucine) など、実用段階に達しているものも多い。しかしこのような単一アミノ酸誘導体の生物活性については、ペプチド類のそれに比べ、検討されたものが比較的少ないようである。我々はアミノ酸の誘導体をやや系統的に合成し、その生物活性を検討する目的で、今回 phenylalanine の誘導体を主に合成した。これらは Table I—IV に示した 48 種の化合物である。これらの化合物群のうち、38 種は抗菌試験のスクリーニングに供したが見るべき有効性を示す物質はなかった(実験の部)。また一部の化合物については、次の各項目にわたり、スクリーニングを実施した³⁾; 急性毒性、自律神経症状、反射抑制、中枢抑制、筋弛緩、全身麻酔、抗メトラゾール、中枢興奮、抗パーキンソン、鎮痛、麻薬拮抗、血圧降下、血圧上昇、強心、β-アドレナリン刺激、β-アドレナリン抑制、腸管収縮、抗コリン、抗ヒスタミン、気管支拡張、抗潰瘍、抗 H₂ ヒスタミン。しかしいずれの項目についても、有効と認められる物質はなかった。この一般スクリーニングに供した化合物は Table I の 1—7, および 10—13, Table II の 15—18, および Table IV の 41—44 である。

1) 日本薬学会近畿支部第 27 回大会で一部を発表、神戸、1972 年 11 月 20 日。

2) Location: a) Kowakae 3-4-1, Higashi-Osaka; b) 504, Kawai-cho, Matsubara, Osaka.

3) これらのスクリーニングテストは協和醸酵株式会社、医薬研究開発第一部に依頼して行なって戴いた。謝意を表する。

Table I にまとめた化合物のうち, 1—11 はいずれも DL-phenylalanine の N-アルキル, またはアラルキル誘導体であり, 12—14 は DL-alanine の, また DL-leucine の誘導体である。これらの合成は, Chart 1 に示したように, DL-アミノ酸とカルボニル化合物の Schiff 塩基をつくり, これを水素化ホウ素ナトリウムで還元する (a) 法か, DL-アミノ酸とカルボニル化合物を直接, 水素化シアノホウ素ナトリウムの存在で還元的に縮合させる (b) 法によって合成した。(a) 法において, 比較的安定な Schiff 塩基をえたカルボニル化合物は benzaldehyde と salicylaldehyde のみで, 他は次の還元に耐える程, 安定な Schiff 塩基をえたかった。またアミノ酸とカルボニル化合物の混合物を各種の溶媒中で水素化ホウ素ナトリウムで還元しようとしたが目的を達しなかった。(b) 法は一般に収率が優れており, 操作も簡便である。Phenylalanine のこれらの誘導体は水, その他の有機溶媒にも不溶もしくは難溶のものが多く, これは生物活性には不利な条件である。

TABLE I. 

Compd. No.	R ¹	R ²	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd (Found)		
			C	H	N			
1	C ₃ H ₇	H	58 ^b	242—244 (dec.)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	69.54 (69.51)	8.27 8.24	6.76 6.79)
2	C ₄ H ₉	H	55 ^b	235—237 (dec.)	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂	70.55 (70.45)	8.65 8.74	6.33 6.43)
3	Iso-C ₃ H ₇	H	80 ^b	>280 (dec.)	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	69.54 (69.56)	8.27 8.35	6.76 6.78)
4	C ₆ H ₅ CH ₂	H	45 ^a	215—220	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂			
			81 ^b	>250 ^c	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₂	65.86 (65.86)	6.21 6.25	4.80 4.82)
5	4-Cl-C ₆ H ₄ CH ₂	H	49 ^b	245—246 (dec.)	C ₁₆ H ₁₅ ClNO ₂	66.32 (66.39)	5.57 5.52	4.83 4.82)
				>250 ^c	C ₁₆ H ₁₆ Cl ₂ NO ₂			
6	C ₆ H ₅ CH:CHCH ₂	H	53 ^b	225—227 (dec.)	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂			
				195—197 ^c	C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₂	68.03 (67.98)	6.34 6.51	4.41 4.08)
7	2-OH-C ₆ H ₄ CH ₂ H	H	30 ^a	>250 (dec.)	C ₁₆ H ₁₇ NO ₃			
			77 ^b	125—127 ^c	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₃ · 1/2H ₂ O	60.66 (60.33)	6.04 6.04	4.42 4.34)
8	α-C ₁₀ H ₇ CH ₂	H	52 ^b	196—198	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂			
				>250 ^c	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₂ · H ₂ O	66.75 (66.76)	6.16 6.05	3.89 3.76)
9	β-C ₁₀ H ₇ CH ₂	H	55 ^b	>250	C ₂₀ H ₁₉ NO ₂			
				>250	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₂	70.27 (70.16)	5.90 5.94	4.09 4.07)
10	Cyclo-C ₆ H ₁₁	H	81 ^b	260 (dec.)	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	72.84 (72.98)	8.56 8.55	5.66 5.62)
11	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ CO	80	173	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	72.70 (72.77)	6.44 6.44	4.71 4.82)
12	CHCH ₃ CHCOOH		84 ^b	236—237	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂	67.02 (67.13)	7.31 7.40	7.82 7.88)
		NHCH ₂ C ₆ H ₅						
13	CH ₃ CHCOOH		42 ^b	256—257	C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂	56.21 (56.39)	5.66 5.60	6.56 6.48)
		NHCH ₂ C ₆ H ₄ Cl(4)						
14	CH ₃ CH>CHCH ₂ CHCOOH		59 ^b	250 (dec.)	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂	70.55 (70.38)	8.65 8.56	6.33 6.51)
		NHCH ₂ C ₆ H ₅						

a) Reduction of Schiff's basis prepared from amino acids and carbonyl compounds by means of NaBH₄ (overall yield).

b) Direct reductive condensation with NaBCN₃.

c) Hydrochloride.

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$		NMR (δ) (J , Hz)		
	ν_{NH}^+	ν_{COO^-}	CH_2N	CH_2C	CHCOO^-
1	3500—2500	1580			
2	3500—2300	1570			
3	3450—2500	1590			
4	3500—2300	1595 { 2700—2100 ^d) 1700 (ν_{COOH})			
5	3400	1580			
6	3400	1600 { 2710—2100 ^d) 1720 (ν_{COOH})			
7	2700—2200	{ 2700—2000 ^d) 1695 (ν_{COOH}) 1595	4.3 (s)	3.5 (2d) (8, 6)	4.3 (m) ^f
8	3500—3000	{ 2700—2100 ^d) 1680 (ν_{COOH}) 1580	4.2 (d) (4)	3.0 (d) (7)	3.6 (t) ^e (7)
9	3500—2300	1570 { 2700—2000 ^d) 1710 (ν_{COOH})			
10	3500—2300	1570			
11	—	1730	3.7 (d) (17)	4.4 (d) (17)	3.3 (d) (9, 6.5) 4.2 (2d) ^e (9, 6.5)
12	3500—2300	1580			
13	3500—2000	1580			
14	3700—2300	1580			

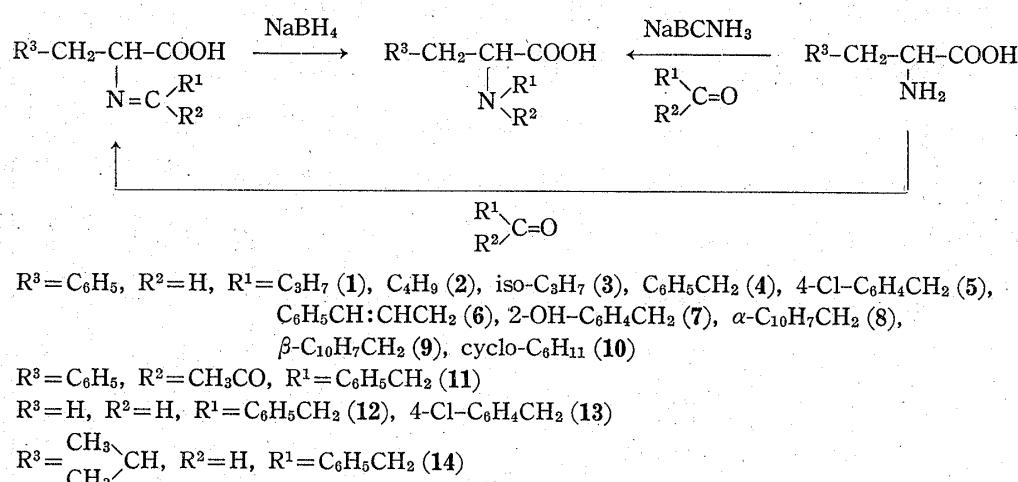
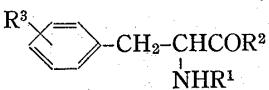
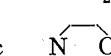
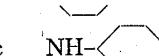
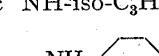
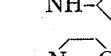
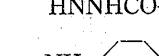
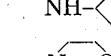
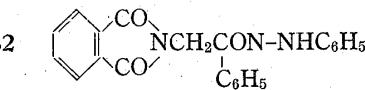
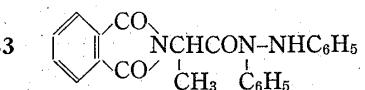
^d) Hydrochloride.^e) Measured in CDCl_3 .^f) Measured in $\text{DMSO}-d_6$.

Chart 1. (Group I)

Table II にかかげた化合物のうち、15—18 は N-acetyl-DL-phenylalanine のアミド類である。これらは常法により、N-acetylphenylalanine に tetrahydrofuran 中、triethylamine の存在下、ethoxycarbonyl chloride を作用させて混合無水物とし、これにアミン類を反応させて合成した。19—24 は N-carbobenzoxy-DL-phenylalanine を N-acetyl 体と同様にアミドに導いたものである。また 25—27 は 19, 20, 23 をパラジウム-炭素を触媒として接触還元し、脱 carbobenzoxy 基を行ない得たものである (Chart 2)。

N-Acetyl-DL-phenylalanine を濃硫酸-硝酸の混液中で 55—65°に加温し、冰水で希釈すると良好な收率で、淡黄色の結晶として N-acetyl-4-nitro-DL-phenylalanine が得られる (Table II, Chart 2). 本品の NMR は Table II に記載したほか、芳香環プロトンの領域に、それぞれ 2 水素に相当するシグナルが δ 値 7.5, および 8.2 に doublet としてあらわれ、両者は $J=9\text{ Hz}$ で互に coupling していることから、ニトロ基はフェニル基の α -位に置換していることが明らかである。つぎに 28 は酸化白金を触媒として冰酢酸中、室温、常圧で接触還元すると相当するアミノ化合物 29 (Table II) を好收率で与えた。Dimethylaminoazobenzene は強力なガン原

TABLE II. 

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)		
						C	H	N	
15	Ac	NHCH ₂ CH ₂ NET ₂	H	33	116—118	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂	66.85 (67.03)	8.91 8.86	13.76 13.54)
16	Ac		H	29	136—137	C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	65.19 (65.32)	7.30 7.20	10.14 10.17)
17	Ac	NH- 	H	42	212	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	70.80 (70.93)	8.39 3.32	9.71 9.75)
18	Ac	NH-iso-C ₃ H ₇	H	37	191	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂	67.71 (67.41)	8.12 8.10	11.28 11.07)
19	Z	NH- 	H	46	158	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃	72.60 (72.88)	7.42 7.42	7.36 7.31)
20	Z		H	32	155	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄	68.46 (68.29)	6.57 6.49	7.60 7.40)
21	Z	NHCH ₂ CH ₂ NET ₂	H	35	80—82	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₃	69.49 (69.28)	7.86 7.82	10.57 10.55)
22	Z	NHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	H	36	110—112	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₃	68.27 (68.23)	7.37 7.37	11.37 11.15)
23	Z	NH-iso-C ₃ H ₇	H	36	139—140	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃	70.56 (70.36)	7.11 7.34	8.23 8.01)
24	Z	HNNHCOC(=O)- 	H	41	185	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄	66.01 (66.13)	5.30 5.35	13.39 13.38)
25 ^{d)}	H	NH- 	H	82	250—252	C ₁₅ H ₂₃ ClN ₂ O	63.85 (64.04)	8.22 8.30	9.93 9.92)
26 ^{d)}	H		H	75	233—235	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₂	57.67 (57.50)	7.07 7.07	10.35 10.22)
27 ^{d)}	H	NH-iso-C ₃ H ₇	H	72	198	C ₁₂ H ₁₉ ClN ₂ O	59.38 (59.26)	7.89 8.02	11.54 11.54)
28	Ac	OH	4-NO ₂	90	178—180	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₅	52.38 (52.33)	4.88 4.77	11.11 11.34)
29	Ac	OH	4-NH ₂	98	193—195	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₃	59.45 (59.31)	6.35 6.42	12.60 12.77)
30	Ac	OH	4-(Me ₂ NC ₆ H ₄ N ₂) ₂	36	192 (dec.)	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ 1/2H ₂ O	62.81 (62.82)	6.34 6.24	15.43 15.71)
31 ^{d)}	H	OH	4-(Me ₂ NC ₆ H ₄ N ₂) ₂	66	>250 (dec.)	C ₁₇ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	53.30 (53.34)	5.26 5.32	14.63 14.70)
32				81	174—176	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₃	71.15 (71.11)	4.58 4.56	11.32 11.60)
33				72	162—163	C ₂₃ H ₁₉ N ₃ O ₃	71.67 (71.53)	4.97 5.02	10.90 10.91)
48		NH ₃ ⁺ CH ₂ CON-NHC ₆ H ₅	C ₆ H ₅		56	C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ ·H ₂ O	56.85 (56.85)	6.13 6.18	14.21 14.01)
		Cl ⁻							

Compd. No.	IR $\nu_{\text{Nujol}}^{\text{max}} \text{cm}^{-1}$			NMR (δ) (J , Hz)	
	NHCOR ¹	COR ²	PhCH ₂ -C	CHCOR ²	
15	3250	1640	1640	3.0 (2d) (6, 3)	4.6 (m) ^{a)}
16	3350	1670	1620	3.0 (2d) (9, 6)	4.6 (m) ^{a)}
17	3250	1630	1630	2.8 (2d) (9, 7)	4.7 (m) ^{a)}
18	3300	1640	1640	2.8 (2d) (9, 7)	4.5 (m) ^{b)}
19	3250	1680	1630	3.0 (2d) (8, 6)	4.3 (m) ^{a)}
20	3200	1700	1625	3.3 (2d) (8, 6)	4.8 (m) ^{a)}
21	3300	1675	1625	3.1 (m) ^{c)} (8, 5)	4.2 (m) ^{a)}
22	3200	1690	1625	3.1 (m) ^{c)}	4.2 (m) ^{a)}
23	3200	1670	1630	3.0 (2d) (8, 7)	4.0 (m) ^{c), a)}
24	3200	1680	1610	3.0 (2d) (8, 5)	4.4 (m) ^{b)}
25 ^{d)}		1650		3.0 (d) (7)	4.5 (m) ^{b)}
26 ^{d)}		1640		3.1 (d) (7)	4.6 (m) ^{b)}
27 ^{d)}		1610		3.1 (d) (7)	4.0 (m) ^{b)}
28	3250	1605		3.5 (2d)	4.2 (q) ^{a)}
29	3250	1625			
30	3250	1600		3.1 (2d) ^{c)}	4.2 (m) ^{b)}
31 ^{d)}	3500—2300 (ν_{NH} , COOH)				
	1710 (ν_{COOH})				
32	1770 ($\nu_{\text{N(CO)}_2\text{C}_6\text{H}_4}$)				
	1650 (ν_{CONN})				
33	1770 ($\nu_{\text{N(CO)}_2\text{C}_6\text{H}_4}$)				
	1655 (ν_{CONN})				
48 ^{d)}	3200—2550 (ν_{NH})				
	1650 (ν_{CONN})				

^{a)} Measured in CDCl₃.^{b)} Measured in DMSO-d₆.^{c)} Overlaped with other signals.^{d)} Hydrochloride. X=COOCH₂C₆H₅.

性化合物である⁴⁾ので、phenylalanine の *p*-位に dimethylaminophenylazo 基を導入すれば、興味ある生物活性が期待できると考え、29 を 30、および 31 の化合物 (Table II) に導いた。化合物 29 を亜硝酸ナトリウムと塩酸でジアゾ化し、これに dimethylaniline をカップリングさせて、N-アセチル体 (30) を橙色結晶として得た。この化合物の NMR は Table II に記載したシグナルのほか、dimethylamino 基のメチルプロトンの吸収が δ 3.0 に認められ、phenylalanine 部分の芳香環プロトンの 4 水素はそれぞれ 2 水素分の強度で δ 6.8 および 7.7 ($J=9$ Hz) に、また dimethylamino 基が結合した芳香環プロトンは δ 7.3 と 7.6 ($J=9$ Hz) にそれ

4) 寺山 宏、蛋白質・核酸・酵素、13, 1061 (1968); H. Terayama, "Aminoazo Carcinogenesis-Methods and Biochemical Problems," Methods in Center Res. 1, 399, Academic Press, New York, 1967.

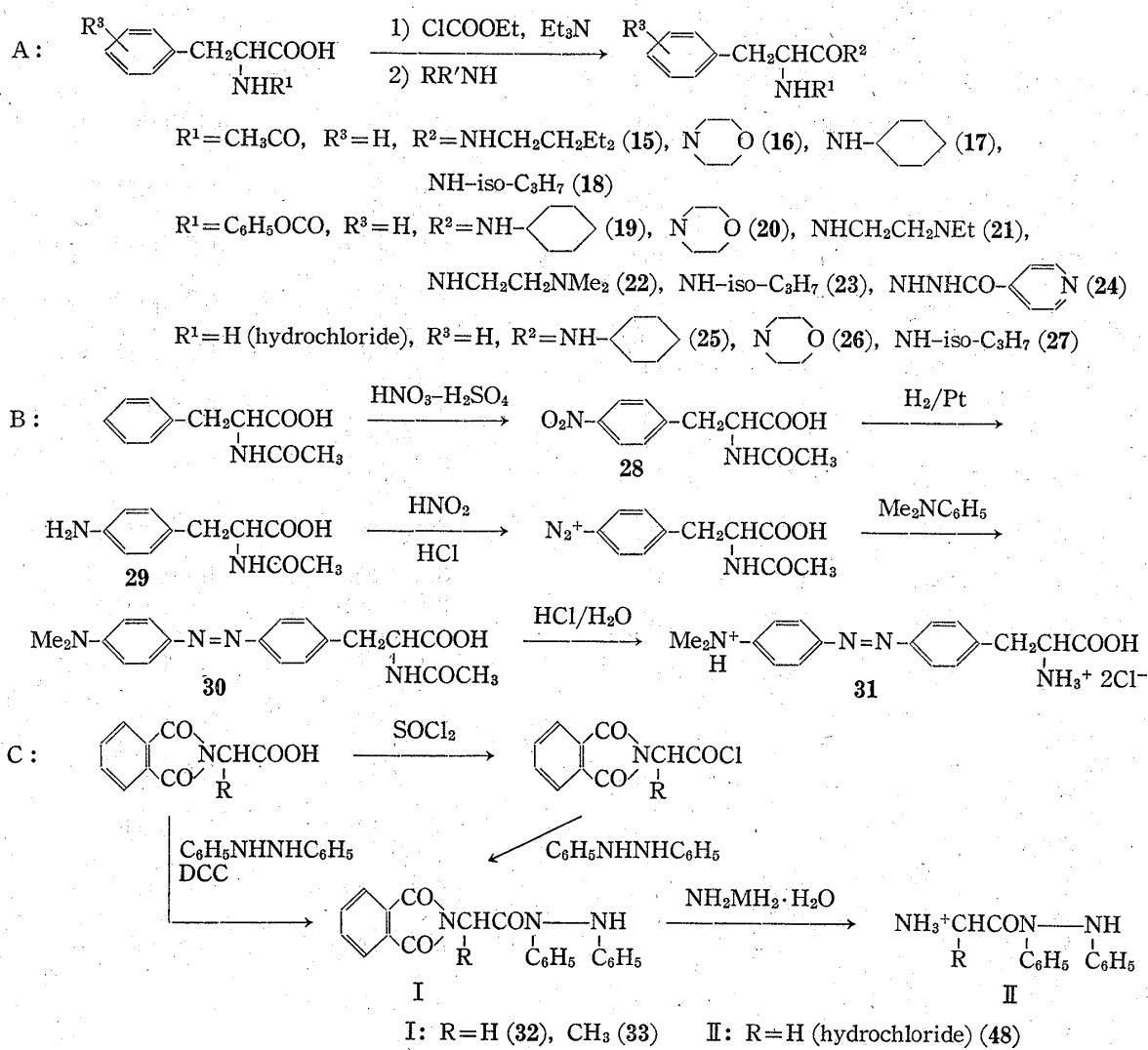


Chart 2. (Group II)

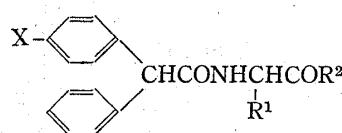
それ現われていることから、dimethylamino 基の *p*-位にジアゾカップリングが起っていることがわかった。また IR では COO^- の吸収が 1600 cm^{-1} に現われていることから、zwitter ion であることがわかる。化合物 30 は塩酸で加水分解すれば容易に脱アセチル化して 31 の塩酸塩を暗赤色の結晶として得た。30, および 31 は HeLa 細胞に対する効果を検定した⁵⁾が、見るべき活性は認められなかった。

Table II の化合物 32—34 は glycine, DL-alanine の hydrazobenzene との縮合体であるが、これらはアミノ酸を無水フタル酸と溶融して phthaloyl 化し、これらを塩化チオニルで酸クロリドに導き、hydrazobenzene と反応させるか、phthaloylamino acid を N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) の存在下縮合させて、それぞれ N,N'-diphenyl-N-(N-phthaloylglycyl)hydrazine (32), および N,N'-diphenyl-N-(N-phthaloy-DL-alanyl)-hydrazine (33) を得た。このうち 32 はエタノール中、hydrazine hydrate と加熱して脱フタロイル化し、化合物 48 を塩酸塩として得た。

アミノ酸の脂溶性を増強する目的で、diphenyl-acetyl 化を行ない、34—40 の化合物を合成した (Table III)。化合物 34—35, および 37—40 はそれぞれ glycine, DL-alanine, L-glutamine, L-asparagine および β -alanine を Schottem-Baumann 法で diphenylacetyl chloride を用い、N-アシル化したものである。化合物 36 は 35 を isopropylamine と DCC でアミド化して合成した。39 は diphenylacetyl chloride の代りに 4-chlorodiphenyl-acetyl chloride を DL-alanine に反応させて得た (Chart 3)。

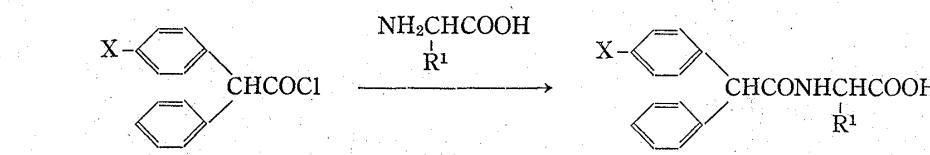
5) フナイ薬品株式会社総合研究所の御厚意による。

TABLE III.



Compd. No.	R ¹	R ²	X	Yield (%)	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H
34	H	OH	H	62	153	C ₁₆ H ₁₅ NO ₃	71.36 (71.55)	5.61 5.48	5.20 5.12
35	CH ₃	OH	H	48	159	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	72.07 (72.04)	6.05 6.06	4.94 4.92
36	CH ₃	NH-iPro	H	51	181—183	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂	74.05 (73.95)	7.46 7.54	8.64 8.71
37	CH ₂ CH ₂ CONH ₂		H	89	151—153	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ ·H ₂ O	63.67 (63.52)	6.19 6.22	7.82 7.88
38	CH ₂ CONH ₂	OH	H	66	206	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄	66.24 (66.30)	5.56 5.71	8.58 8.61
39	CH ₃	OH	Cl	52	231	C ₁₇ H ₁₆ ClNO ₃	64.25 (64.44)	5.08 5.11	4.41 4.56
40	(C ₆ H ₅) ₂ CHCONHCH ₂ CH ₂ COOH			41	115	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	72.09 (72.27)	6.05 6.23	4.94 5.02

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm ⁻¹		COOH	NMR (δ) (J, Hz) (DMSO-d ₆)	
	NHCOCH(C ₆ H ₅) ₂	Ph ₂ CH-		α -NH	
34	3250	1620	1710	5.1 (s)	8.6 (m, br.)
35	3300	1650	1720	5.1 (s)	8.6 (m, br.)
36	3250	1630		4.9 (s)	6.5 (m, br.)
37	3350	1640	1710		
	3450, 1580 (ν_{CONH_2})				
38	3200	1660	1720		
	3400, 1590 (ν_{CONH_2})				
39	3200	1630	1710	5.0 (s)	8.5 (m, br.)
40	3250	1630	1710	5.1 (s)	8.6 (m, br.)



X=H, R¹=H, R²=OH (34)

R¹=CH₃, R²=OH (35), NH-iso-C₃H₇ (36)

R¹=CH₂CH₂CONH₂, R²=OH (37)

R¹=CH₂CONH₂, R²=OH (38)

X=Cl, R¹=CH₃, R²=OH (39)



R¹

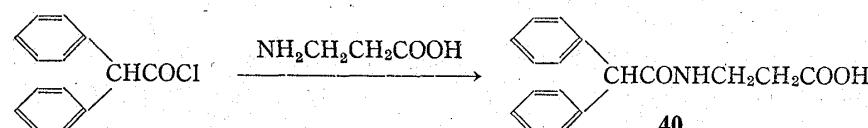


Chart 3. (Group III)

TABLE IV.
 $\begin{array}{c} \text{R}^1-\text{CH}-\text{CO} \\ | \\ \text{R}^2-\text{N} \quad \text{X}-\text{R}^3 \\ \backslash \quad / \\ \text{C} \\ || \\ \text{Y} \end{array}$

Compd. No.	R^1	R^2	R^3	X	Y	Yield (%)	mp (°C)	Formula
41	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	H	C_6H_5	N	S	52	114	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$
42	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	N	S	85	104	$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$
43	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	—	S	S	73	108	$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOS}_2$
44	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	H	N	O	83	135—136	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$
45	$4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	H	H	N	O	36	235	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$
46	CH_3	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	N	S	92	114—116	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$
47	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	$\text{C}_6\text{N}_5\text{CH}_2$	C_6H_5	N	S	81	76—77	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}$

Compd. No.	Analysis (%)			IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NuJol}}$ cm ⁻¹	NMR (δ) (J , Hz) R^1CHCO	
	Calcd. (Found)					
	C	H	N			
41	50.26 (50.23	3.82 3.80	7.32 7.33)		1735	4.2 (2d) (9, 9)
42	74.17 (74.13	5.41 5.44	7.52 7.76)		1740	4.3 (2d) (9, 9)
43	65.14 (65.31	4.82 4.79	4.47 4.53)		1730	
44	72.84 (73.05	5.75 5.81	9.99 9.78)		1710	4.1 (2d) (6, 5)
45	51.06 (51.32	3.86 3.81	17.87 17.99)		1760	4.4 (2d) (6, 6)
46	68.89 (68.87	5.44 5.33	9.46 9.48)		1750	4.0 (2d) (7, 7)
47	70.97 (71.04	6.55 6.84	8.28 8.40)		1760	4.1 (2d) (6, 6)

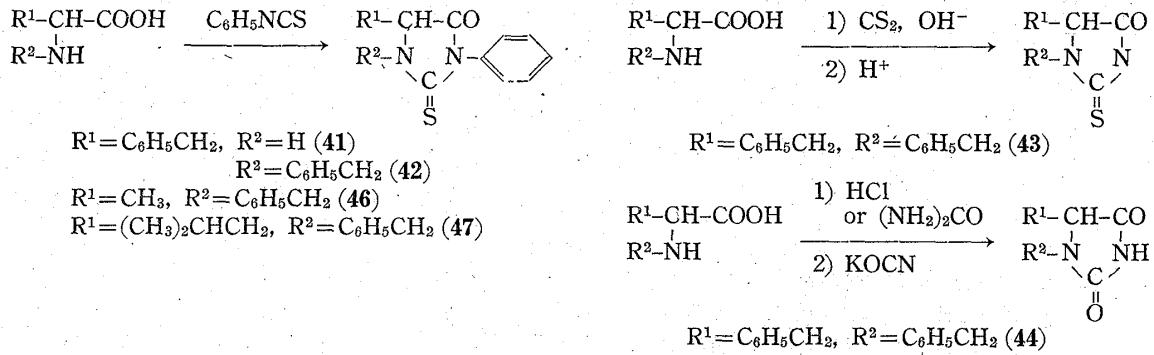


Chart 4. (Group IV)

また Table I に示した化合物の一部を原料とし、常法により、4-imidazolidine 環、および 4-thiazolidine 環に閉環させ、Table IV にかかげた化合物群を合成した (Chart 4). 化合物 41, 42, 46, および 47 は相当するアミノ酸誘導体を phenyl isothiocyanate と反応させることにより、容易に得られ、また 43 は化合物 4 をアルカリ性で二硫化炭素で処理して合成し、44、および 45 は相当するアミノ酸誘導体を塩酸々性でシアン酸カリウム

と反応させるか、尿素と加熱して得た。

以上、今回合成した化合物群には興味ある生物活性を有する物質を見出すことができなかったが、引き続きさらに他のアミノ酸誘導体を合成し、生物活性を検討したいと考えている。

実験の部

N-Propyl-DL-phenylalanine (1) (b 法) DL-Phenylalanine (1.65 g, 10 mmol), propionaldehyde (0.58 g, 10 mmol) を MeOH (10 ml) と混合し、室温で攪拌しながら NaBCN₃ (0.63 g, 10 mmol) を少量ずつ加える。1 hr 攪拌を継続した後、10% HCl を滴加して酸性とし、10% NaOH で pH 6 に調整して粗結晶を析出させる。この結晶をろ取し、冷 EtOH で洗い、熱湯から再結晶して精製品を得た。同様にして次の化合物が得られた。(化合物番号) R¹, 再結晶溶媒: (2) C₄H₉, H₂O, (3) iso-C₃H₇, MeOH; (4) C₆H₅CH₂, 不溶-塩酸塩として精製, acetone または EtOH; (5) 4-Cl-C₆H₄CH₂, 不溶-5% NaOH に溶かし、HCl で pH 6 として精製, (6) C₆H₅CH=CHCH₂ H₂O; (7) 2-OH-C₆H₄CH₂, 塩酸塩として精製, conc. HCl; (8) α-C₁₀H₇CH₂, 不溶-塩酸塩として精製, H₂O; (9) β-C₁₀H₇CH₂, 不溶-塩酸塩として精製, 1% HCl; (10) cyclo-C₆H₁₁, H₂O. これらの化合物の収率 mp, 分析値, IR, NMR は Table I に示した。

N-Benzyl-DL-phenylalanine (4) (a 法) DL-Phenylalanine (1.65 g, 10 mmol), benzaldehyde (1g, 10 mmol) を 5% NaOH (20 ml) とともに室温で 1 hr 攪拌し、析出した N-benzylidenephenylalanine の Na 塩を吸引ろ取して集め、EtOH で洗う (2.4 g, 92%). このうち 2 g を EtOH (20 ml) と混合し、NaBH₄ (0.4 g) を加え水浴上で 1.5 hr 還流させ、放冷後、吸引ろ過し、ろ液を減圧下乾固し、残留物を H₂O (1 ml) に溶かし、AcOH で pH 6.0 とすると結晶が析出する (1 g, 51%). 本品の塩酸塩は b 法で得た標品と混融、IR の比較で同定した。同様にして次の化合物が得られた。(化合物番号) R¹: (7) 2-OH-C₆H₄CH₂.

N-Acetyl-N-benzyl-DL-phenylalanine (11) 4 (1.3 g) を 10% NaOH (1 ml), H₂O (10 ml) の溶液に溶かし、氷冷下、攪拌しながら Ac₂O (1 ml) を滴加する。0.5 hr 攪拌を続け、10% HCl で酸性とし、CHCl₃ で 2 回抽出する。CHCl₃ 層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、CHCl₃ を留去して残留物をシリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーを行ない、CHCl₃ で抽出して目的物を結晶として得た。C₆H₆ から再結晶した。収率, mp, 分析値, スペクトルデータ: Table I.

N-Benzyl-DL-alanine (12), N-(4-Chloro-benzyl)-DL-alanine (13), および N-Benzyl-DL-Leucine (14) b 法により phenylalanine 誘導体と同様にして合成した。いずれも熱湯から再結晶した。収率, mp, 分析値, スペクトルデータ: Table I.

N-Acetyl-DL-phenylalanine β-Diethylaminoethylamide (15) N-Acetyl-DL-phenylalanine (2 g, 10 mmol) を THF (50 ml) と混合し、Et₃N (1 g, 10 mmol) を滴加する。混合物を 0° 以下で攪拌しながら ClCOOEt (1 g, 10 mmol) を滴加して 8 min 攪拌後、isopropylamine (0.6 g, 10 mmol) を加え、1.5 hr 攪拌を続け、一夜放置する。析出した沈殿をろ過し、n-hexane で洗い、ろ液と洗液をそれぞれ濃縮乾固し、両者を合併して CHCl₃ から再結晶して精製した。同様の方法で次の化合物が得られた。(化合物番号) R², 再結晶溶媒: (16) morpholide, C₆H₆; (17) cyclo-C₆H₁₁NH, CH₂Cl₂; (18) (CH₃)₂CHNH, CHCl₃. これらの化合物の収率, mp, 分析値, スペクトルデータは Table II に示した。

N-Carbobenzoxy-DL-phenylalanine Cyclohexyl-amide (19) Carbobenzoxy-DL-phenylalanine (3.0 g, 10 mmol) を THF (50 ml) に溶かし、Et₃N (1 g, 10 mmol) を滴加する。0° 以下で攪拌しながら、これに ClCOOEt (1 g, 10 mmol) を滴加し、8 min 攪拌を続け、cyclohexylamine (1 g, 10 mmol) を加え、冷時 6 hr 攪拌を続け、一夜放置し、沈殿をろ去し、ろ液を減圧下乾固し、残留物を CH₂Cl₂ から再結晶して精製した。同様の方法で次の化合物を合成した。(化合物番号) R², 再結晶溶媒: (20) morpholide, CH₂Cl₂; (21) Et₂NCH₂-CH₂NH, n-hexane; (22) Me₂NCH₂CH₂NH, C₆H₆; (23) (CH₃)₂CHNH, C₆H₆; (24) 4-iso-nicotinohydrazide, EtOH. これらの化合物の収率, mp, 分析値, スペクトルデータは Table II に示した。

DL-Phenylalanine Cyclohexylamide Hydrochloride (25) N-Carbobenzoxy-DL-phenylalanine cyclohexylamide (19) (1 g, 4 mmol) を EtOH (30 ml), conc. HCl (0.5 ml) 中 8.2% Pd-C を触媒として接触還元し、触媒をろ去、ろ液を濃縮して得られた結晶を EtOH から再結晶して精製した。同様にして次の化合物が得られた。(化合物番号) R², 再結晶溶媒: (26) morpholide, EtOH; (27) (CH₃)₂CHNH, CHCl₃. これらの化合物の収率, mp, 分析値, スペクトルデータは Table II に示した。

N-Acetyl-4-nitro-DL-phenylalanine (28) N-Acetyl-DL-phenylalanine (5 g) を H₂SO₄ と conc. HNO₃ ($d = 1.38$) の 1:1 の混液 20 ml 中に氷冷、攪拌しながら少量ずつ加えた後、55—65° で 1 hr, 加温攪拌した後、氷水 75 ml にそそぎ、放置して析出した結晶をろ取して得た粗製品を EtOH-H₂O から再結晶して精製した。収率, mp, 分析値, スペクトルデータは Table II に示した。

N-Acetyl-4-amino-DL-phenylalanine (29) 28 (5 g) を AcOH (50 ml) 中, PtO₂ を触媒として常圧下、接触還元し、触媒をろ去後、溶媒を減圧下留去し、H₂O を加えて再び減圧乾固して粗製の結晶を得た。これを H₂O から再結晶して精製し、分析値、スペクトルデータから (Table II, および本文), 目的物であることを確認した。

N-Acetyl-4-(4-Dimethylaminophenylazo)-DL-phenylalanine (30) 29 (3.12 g) を Na_2CO_3 (3.12 g) とともに H_2O (50 ml) に溶解させ、攪拌冷却下、 NaNO_2 (0.97 g) と 1N HCl (43 ml) を加えてジアゾ化する。氷冷攪拌を続けながら、dimethylaniline (1.71 g) を AcOH (3 ml) に溶かした溶液を滴加する。反応混合物を 10% NaOH で pH 7.0 とし、さらに 30 min 攪拌を続けた。反応液を AcOEt で抽出して不純物を除いた後、水相を AcOH で酸性とし、AcOEt で抽出し、AcOEt 相を無水 Na_2SO_4 で乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物を AcOEt に溶かし、シリカゲルカラムを用いてクロマトグラフィーを行ない、橙色の溶出部を濃縮して結晶を得た。EtOH から再結晶した精製品は分析値、スペクトルデータから目的物であることを確認した (Table II, および本文)。橙色結晶。

4-(4-Dimethylaminophenylazo)-DL-phenylalanine Hydrochloride (31) 30 (1.2 g) を 10% HCl (20 ml) とともに 1 hr 油浴中で還流させ、減圧下、 H_2O と過剰の HCl を留去し、残留物を EtOH から再結晶して暗赤色の結晶を得た。本品は分析値、スペクトルデータ (Table II) から目的物であることを確認した。

N,N'-Diphenyl-N-(N-phthaloylglycyl)hydrazine (32), および N,N'-Diphenyl-N-(N-phthaloyl-DL-alanyl)hydrazine (33) Phthaloylglycine (4 g) に SOCl_2 (15 ml) を加え、水浴上で 30 min 還流させ、反応物から減圧下、過剰の SOCl_2 を留去し、残った油状物質を放置して結晶化させた (5 g)。これを C_6H_6 から再結晶すると mp 80—82° の phthaloylglycyl chloride が得られた。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}^{\text{Kujo}}$ 1800 (ν_{COCl})、1750 ($\nu_{\text{CO}})_2\text{C}_6\text{H}_4$)。Anal. Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NO}_3\text{Cl}$: C, 53.71; H, 2.70; N, 6.26. Found: C, 53.87; H, 2.72; N, 6.22.

Hydrazobenzene (3.2 g) を THF (10 ml) に溶かし、 K_2CO_3 (2.36 g) を加え、室温で攪拌しながら上記の phthaloylglycyl chloride (3.5 g) を少量ずつ加える。5 hr 室温で攪拌を続け、 H_2O (30 ml) を加え、放置する。析出した結晶を集め、EtOH から再結晶して 32 を得た。収率、mp, 分析値、スペクトルデータは Table II に示した。

N-Phthaloyl-DL-alanine (1 g) に SOCl_2 (3 ml) を加え、DMF (3 滴) を添加し、10 min 水浴上で加温し、減圧下で過剰の SOCl_2 を留去して *n*-hexane で洗い、粗製の N-phthaloyl-DL-alanyl chloride を得た。mp 57—61°。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{max}}^{\text{Kujo}}$ 1800 (ν_{COCl}) 1740—1720 ($\nu_{\text{CO}})_2\text{C}_6\text{H}_4$)。

粗製の chloride (1.0 g) を 32 の場合と同様に hydrazobenzene と反応させ、化合物 33 を得た。収率、mp, 分析値、スペクトルデータ : Table II.

N-Phthaloyl-DL-alanine (0.5 g), hydrazobenzene (0.42 g), および DCC (0.47 g) を CHCl_3 (5 ml) 中、4 hr 還流させた後、 CHCl_3 を減圧下留去し、残留物に MeOH を加え、dicyclohexylurea をろ去し、ろ液を再び減圧乾固し、残留物を CHCl_3 に溶かし、シリカゲルカラムを用いてクロマトグラフィーを行ない、微黄色の溶出部を濃縮して 33 の結晶を得た。EtOH から再結晶して 0.21 g の結晶を得た。本品は上記 chloride と hydrazobenzene との反応で得た標品と混融、IR の比較で同定した。

N-Glycylhydrazobenzene Hydrochloride (48) 32 (0.37 g) を EtOH (1.5 ml) に加え、これに $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.06 g) を加えて水浴上で還流 (1 hr) させ、放冷後、析出した結晶をろ去し、ろ液を減圧下で乾固し、残留物に 10% HCl を加え析出した結晶を H_2O から再結晶した。本品の収率、mp, 分析値、IR は Table II に示した。

N-Diphenylacetylglycine (34) Glycine (0.75 g, 10 mmol) を 1N NaOH (10 ml) に攪拌溶解し、1N NaOH と diphenylacetyl chloride (2.3 g, 10 mmol) を用いて Schotten-Baumann 法で 1 hr を費して加え、さらに 1 hr, 水浴上で攪拌する。固体物をろ過して集め、conc. HCl (2 ml) と 1 hr, 水浴上で加熱した後、10% NaOH でアルカリ性とし、ろ過してろ液を 10% HCl で pH 1 として析出した結晶を集め。希 acetone から再結晶して精製した。収率、mp, 分析値、スペクトルデータは Table III に記載した。

N-Diphenylacetyl-DL-alanine (35) DL- α -Alanine (1.2 g, 10 mmol) を用いて 34 と同様、diphenylacetyl chloride と反応させ、反応液をろ過し、ろ液を 10% HCl で pH 1 として析出した結晶を吸引ろ過して mp 158° の結晶を得た。MeOH から再結晶して mp 159. 分析値、スペクトルデータから (Table III), 目的物であることを確認した。同様の方法で次の化合物が得られた。(化合物番号) R¹, 再結晶溶媒 : (37), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ (L-体), MeOH-H₂O; (38) CH_2CONH_2 (L-体), MeOH-H₂O; (39) CH_3 (DL-体), MeOH-H₂O; (40) N-diphenyl-acetyl- β -alanine, MeOH-H₂O。これらの化合物の収率、mp, 分析値、スペクトルデータは Table III に示した。

N-Diphenylacetyl-DL-alanine Isopropylamide (36) DCC (0.4 g) を $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ (20 ml) に溶かし、35 (0.6 g) を加え、室温で 1 hr 攪拌した後、水浴上で 1.5 hr 加熱し、析出した結晶、dicyclohexylurea をろ去し、ろ液を減圧下で蒸留して溶媒を留去し、残留した固体物を C_6H_6 から 2 回再結晶して純品を得た。収率、mp, 分析値、スペクトルデータは Table III の通りである。

1,5-Dibenzyl-2-thioxo-4-imidazolidone (42) N-Benzyl-DL-phenylalanine (4) (0.5 g, 2 mmol), phenyl isothiocyanate (0.27 g, 2 mmol) を pyridine, H_2O の混合物 (1:1, 10 ml) 中で水浴上、30 min 加温した。反応物に 10% HCl を加えて酸性とし、析出した油状物を CHCl_3 で抽出し、 CHCl_3 溶液を無水 Na_2SO_4 で乾燥後シリカゲルカラムでクロマトグラフィーを行ない、 CHCl_3 で溶出して結晶を得た。これを C_6H_6 -*n*-hexane から 2 回再結晶して精製した。本品は分析値、スペクトルデータ (Table IV) から目的物と認めた。同様の方法で次

の化合物が得られた。(化合物番号) R¹, R², 精製法 : (41) C₆H₅CH₂, H, シリカゲルクロマトグラフィー, ついで再結晶 (C₆H₆); (46) CH₃, C₆H₅CH₂, 41 と同様 : (47) (CH₃)₂CHCH₂, C₆H₅CH₂, 41 と同様。

3,4-Dibenzyl-2-thioxo-5-thiazolidone (43) N-Benzyl-DL-phenylalanine (4) (1 g) を H₂O (6 ml), 10% NaOH (1 ml) の溶液に溶かし, CS₂ (0.5 ml) を加え, 水浴上 1 hr 加熱した後, 過剰の CS₂ を留去し, 冷時 10% HCl で酸性として析出した結晶を CHCl₃ から再結晶して精製し, 分析値, スペクトルデータから (Table IV) 目的物であることを確認した。

1,5-Dibenzyl-2-oxo-4-imidazolidone (44) N-Benzyl-DL-phenylalanine (1 g, 4 mmol) に尿素 (1 g) を加え, 油浴中, 150° に 30 min 加熱溶融させ, 冷却後 10% HCl (10 ml) を加え析出した結晶をろ取し, C₆H₆ から再結晶した。分析値, スペクトルデータから目的物であることを確認した (Table IV)。

5-(4-Nitrobenzyl)-2-oxo-4-imidazolidone (45) 4-Nitro-DL-phenylalanine 塩酸塩 (3 g) に KOCN (2 g) H₂O (30 ml) を混合し, 水浴上で 30 min 加熱し, 冷後 conc. HCl (30 ml) を加えて結晶を析出させた。吸引ろ過して集めた結晶は C₆H₆-CHCl₃ から再結晶した。本品は分析値, スペクトルデータ (Table IV) から目的物であることを確認した。

抗菌試験 抗菌試験スクリーニングを行なった化合物は 1—7, 9—11, 13, 15—19, 22, 24, 28—38, 40—45 である。これらの化合物をそれぞれ 1 mg/ml の濃度になるよう調製し, 市販のディスク (東洋沪紙 8 m/m Tchik) を使用して *Staphylococcus aureus* 209-P, *Bacillus subtilis* PCI-219, *Sarcina lutea* PCI-1001, *Escherichia coli* NIHJ, *Proteus vulgaris* OX-19, *Proteus mirabilis* 219 の 6 株について paper disk method によって抗菌活性を検討したが, いずれも抗菌活性を認めなかった。

謝辞 本研究に際し, NMR を測定して戴いた近畿大学薬学部 峯松敏江氏に感謝し, また抗菌試験に御協力下さった宮闈都啓博士に深謝する。