薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (8) 748—754 (1982)

縮合 Indole-4,7-dione 関連化合物の合成研究 (第 3 報) γ -Amino-*n*-butyric
Acid および γ -Amino- β -hydroxy-*n*-butyric Acid を用いる
Pyrrole-2-acetic Acid 誘導体の合成

岡本正夫,* 太田俊作, 辻村篤彦, 田中栄一, 三谷千晶,
獅々見雅子, 西野武志, 尾花芳樹
京都薬科大学

Studies on the Syntheses of Condensed Indole-4,7-dione Derivatives. III.
Syntheses of Pyrrole-2-acetic Acid Derivatives using γ -Amino-*n*-
n-butyric Acid and γ -Amino- β -hydroxy-*n*-
butyric Acid as a Synthone of Pyrrole

MASAO OKAMOTO,* SHUNSAKU OHTA, ATSUSHIKO TSUJIMURA, EIICHI TANAKA,
CHIAKI MITANI, MASAKO SHISHIMI, TAKESHI NISHINO and YOSHIKI OBANA
Kyoto College of Pharmacy, Misasagi-Nakauchi-cho 5, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

(Received March 20, 1982)

N-Substituted 6-amino-3-oxo-1-hexanoate (**11b, c, 4a—c**), which were obtained from γ -amino-*n*-butyric acid (GABA) and γ -amino- β -hydroxy-*n*-butyric acid (GABOB), were treated with strong acid to give 2-(2-pyrrolidinylidene)acetate derivatives (**12b, c, 15a—c**) and 2-pyrroleacetic acid derivatives (**8a, b**). Though the conversion of 2-[1-(3-chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)pyrrole]acetic acid derivatives (**8a, 15c**) to methyl 3H-pyrrolo[1,2-*a*]benzo[*f*]indole-5,10-dione-11-carboxylate (**9**) was not successful, its convertible precursor **7b** was synthesized *via* azocinone derivative (**6a**), starting from methyl 6-(3-chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)amino-3-oxo-5-(2-tetrahydropyranyloxy)-1-hexanoate (**4a**).

Keywords—2-pyrroleacetic acid; γ -aminobutyric acid; γ -amino- β -hydroxybutyric acid; pyrrole[1,2-*a*]indoloquinone; cyclization; synthon of pyrrole

前報¹⁾において抗腫瘍性抗生物質 mitomycin C の類縁体としての methyl 1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-*a*]benzo[*f*]indole-5,10-dione-11-carboxylate (**7c**) を 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (**1**) から出発して短かい行程で合成する方法について報告した。本報ではそののち aziridine 環を構築すべく **7c** の 1,2-位間に二重結合を有する前駆体 **9** の合成を検討してきた成果および、この間に得た中間体 **4a** を酸処理することにより容易に pyrrole-2-acetic acid 誘導体 (**8a**) に変換されることを見出し、その反応について検討した知見などについて述べる。

前報¹⁾と同様の方法により 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone (**1**) と (±)- γ -amino- β -hydroxy-*n*-butyric acid (GABOB) から *N*-保護アミノ酸 (**2a**) を得た。**2a** の水酸基を tetrahydropyranyl (THP) 基で保護したのち前報とはほぼ同様の方法により azocinone 誘導体 (**6a**, mp 189—191°C) を経て methyl 1,2-dihydro-2-acetoxy-3H-pyrrolo[1,2-*a*]benzo[*f*]indole-5,10-dione-11-carboxylate (**7a**, mp 206—207°C) を **1** からの通算収率 22.5% で得た。本品のプロトン核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR)²⁾ では、3.35—2.82 ppm (m, 1H) に acetoxy 基の根元のプロトン (2 位) および 2.05 ppm (s, 3H) に acetyl 基のプロトンのシグナルがあるほか紫外線吸収スペクトル (UV) は **7c**¹⁾ のそれと一致することからその構造は明らかである。しかしながら、**7a** の acetoxy 基を NH₄OH-CH₃OH で加水分解後に得た **7b** (mp 235—238°C) を種々の条件下に脱水してオレフィン (**9**) を得ることを試みたが成功しなかった。

上記の合成行程中得られた β -ketoester (**4a**, mp 104—105°C) をたまたま別の目的で脱 THP するために酢酸中触媒量の trifluoroacetic acid (TFA) を加えて室温に放置した反応液から 94.8% の収率で黄色の粘稠な物質

Chart 1

を得た。本品の $^1\text{H-NMR}^2)$ では 8.43—8.02 ppm (m, 2H) および 7.99—7.68 ppm (m, 2H) にみられるベンゼン環の4個のプロトンのシグナルのほか、6.77—6.63 ppm (m, 1H) と 6.45—6.27 (m, 2H) にピロール環の3個のプロトン、3.53 ppm (s, 2H) にメチレンプロトンおよび 3.48 ppm (s, 3H) にエステル・メチル基のプロトンのシグナルが観測されることから本品は 2-pyrroleacetic acid 誘導体 (8a) であると考えられる。しかしながら、8a を種々の塩基性条件下に 9 への閉環を試みたが不成功であった。

上記の 2-pyrroleacetic acid 誘導体の合成について、文献^{3,4)} によれば pyrrole 誘導体は酸に対して不安定であると信じられてきたためにその合成は多段階の反応を要した。そこで比較的簡単に得られる上記の 2-pyrroleacetic acid 誘導体の合成法について以下のごとく検討を加えた。

N-保護 GABA (10a,¹⁾ b, 13) および N-保護-(±)-GABOB (3a, b) を常法^{1,5)} に従い合成した。3a については先に述べたが、これらの N-保護アミノ酸を Banerji-Masamune 法^{6,7)} により β -ketocarboxylic ester に変換しようと試みたところ、GABA の tosylamide (13)¹²⁾ は活性な NH を有するため *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) を添加した時点で定量的に *N*-tosyllactam (14, mp 144—145°C) になったが、他の N-保護アミノ酸 (10a, b, 3a, b) は相当する β -ketocarboxylic ester (11a,¹⁾ b, 4a, b) に変換された。11b のベンゼン溶液に触媒量の *p*-toluenesulfonic acid (TsOH·H₂O) を加えて 1 時間加熱還流した反応液から 89% の収率で mp 86—88°C の無色針状晶が得られた。本品の $^1\text{H-NMR}^2)$ では 6.58 ppm 付近にオレフィンプロトン (t, 1H, $J=2$ Hz) のシグナルがあり、また、質量分析スペクトル (MS) において $M^+=275\text{ m/e}$ が観測されること、および赤外線スペクトル (IR, KBr) において原料 (11b) に見られた NH に基づく吸収帯がないことから本品は methyl *N*-benzyloxycarbonyl-2-pyrrolidinylideneacetate (12b) であると同定したが、12b の二重結合部に関する立体化学については不明であるためチャート中には波線を用いて表示した。同様の反応条件および加熱等の条件下でも 11a は全く原料回収に終わったが、これは 11a の側鎖上のカルボニル炭素と窒素原子の接近が naphthoquinone の 3 位の塩素原子の存在のために立体障害を受けるものと考えられるが、先に述べたように 4a から 15a が得られてい

Chart 2

るのは 4a では OH の存在によりカルボニル炭素と窒素が接近するコンホーメーションをとっているものと考えられる。

GABOB から導かれた β -ketoester (4a) を TFA-CH₃OH で処理することにより 2-pyrroleacetic acid 誘導体を得たことは先に述べたが、4b について同様の処理を行ったところ、84.4% の収率で無色針状晶 (mp 159—161 °C) が得られ、このものの ¹H-NMR²⁾ では 6.63 ppm にオレフィンプロトン (t, 1H) が観測され、また、IR (KBr) において 3450 cm⁻¹ 付近に OH に基づく吸収帯が認められることから 15b であると同定した。15b を無水ベンゼン中 TsOH·H₂O の少量を加えて加熱還流すると 94.0% の収率で無色油状物質の 2-pyrroleacetic acid 誘導体 (8b) が得られ、スペクトルデータもこの構造を支持している。

また、 β -ketoester (11b, 4b) を本研究第 1 報⁸⁾ の方法に従い、dimethylsulfoxide (DMSO) 中 potassium succinimidate (PSI) の存在下に 1 と反応させるとそれぞれ黄色あめ状物質の 11c, 4c が得られる。11c は先と同様無水ベンゼン中少量の TsOH·H₂O を加えて加熱還流すると pyrrolidinylidene 体 (12c, mp 178—181 °C) を 49% の収率で得た。一方、4c をパラジウム炭素触媒の存在下常圧接触還元して脱ベンジル化後炭酸銀で酸化し、⁹⁾ ついで塩酸で処理した反応液から 63.6% の収率で mp 79—81 °C の赤色結晶 15c を得た。15c は naphthyl 基と NH 基が anti の位置にあるためか 7b もしくは 9 への閉環は成功しなかった。

なお、本研究の過程で得られた azocinone 誘導体 6a, 6b¹⁾ はグラム陽性菌に対しては若干の抗菌力が認められたが、グラム陰性菌に対しては全く抗菌力を示さず、また、抗腫瘍性は認められなかった。

実験の部⁹⁾

4-(3-Chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)amino-3-hydroxy-*n*-butyric Acid (2a) 1 (3.60 g) のメタノール懸濁液 (30 ml) に, (±)-GABOB (3.40 g) を 1 N NaOH 水溶液 (23 ml) に溶かした液を加えて 50°C で 3 時間攪拌する. 残留物を塩酸酸性とし酢酸エチルで抽出, 水洗後 MgSO₄ で乾燥, 溶媒を減圧留去して得られる結晶をそのままつぎの行程に用いる. 分析用の試料はメタノールから再結晶する. 赤色針状晶, mp 160—161°C. 収量, 3.50 g (75.4%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350, 1720, 1680. ¹H-NMR (in DMSO-*d*₆, 60 MHz): 8.12—7.56 (m, 4H, arom. H), 7.13 (br, 1H, NH), 4.30—4.00 (m, 1H, >CHOH), 3.92—3.62 (m, 2H, NHCH₂-), 2.60—2.30 (m, 2H, -CH₂COOH). Anal. Calcd C₁₅H₁₂ClNO₅: C, 54.29; H, 3.91; N, 4.52. Found: C, 54.12; H, 3.80; N, 4.34.

4-(3-Chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)amino-3-(2-tetrahydropyranyloxy)-*n*-butyric Acid (3a) 2a (3.09 g) と 2,3-dihydropyran (3.70 ml) を無水 tetrahydrofuran (THF) (40 ml) に溶かし, この溶液に TsOH·H₂O (170 mg) を加えて室温で 4 時間攪拌すると一旦 di-THP 体が生成する. ピリジン (160 mg) と酢酸 (3.0 ml) を加えてさらに一夜攪拌する. THF を減圧留去したのち, 水を加えて酢酸エチルで抽出し, 有機層を飽和 NaHCO₃ とふり, 水層を氷冷下希塩酸で pH 4—5 に調整する. 酢酸エチルで抽出, 乾燥後溶媒を減圧留去すると赤色あめ状物質が得られる. 収量, 3.74 g (95.2%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1720, 1510. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 8.23—7.92 (m, 2H, arom. H), 7.79—7.53 (m, 2H, arom. H), 7.23 (br, 2H, NH, COOH), 4.83—4.58 (m, 1H, -O-CH-O), 4.45—3.32 (m, 5H, >CH-OTHP, NHCH₂-, O-CH₂CH₂), 3.17 (d, 2H, -CH₂COOH, *J*=6 Hz), 1.98—1.25 (m, 6H, THP 中の他の methylene protons). 本品は室温での長時間保存に耐えないので元素分析を省略した.

Methyl 6-(3-Chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)amino-3-oxo-5-(2-tetrahydropyranyloxy)-1-hexanoate (4a) 3a (3.31 g) を無水 dimethylformamide (DMF) (30 ml) に溶解し, O₂ 気流下 CDI (1.78 g) を加えて 40°C で 1 時間攪拌する. ついで malonic acid half-methyl ester magnesium salt⁷⁾ (1.42 g) を加えてさらに 1.5 時間攪拌後, 酢酸エチル 50 ml を加え, 氷冷攪拌下に希塩酸を加えて pH 4—5 に調整する. 有機層を水洗後, NaHCO₃ 溶液と飽和食塩水で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥する. 溶媒を減圧留去すると赤色あめ状物質を得るがしばらくして結晶化するのでエタノールから再結晶する. 橙色針状晶, mp 104—105°C. 収量, 1.67 g (44%), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1750, 1020. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 8.20—7.83 (m, 2H, arom. H), 7.78—7.52 (m, 2H, arom. H), 4.81—4.52 (m, 1H, O-CH-O), 4.46—4.08 (m, 1H, >CHOTHP), 4.07—3.87 (m, 2H, O-CH₂CH₂), 3.43 (s, 3H, OCH₃), 3.38 (d, 2H, >CHCH₂CO, *J*=5.5 Hz), 1.97—1.22 (m, 6H, THP 中の他の methylene protons). Anal. Calcd C₂₂H₂₇ClNO₇: C, 58.73; H, 5.38; N, 3.11. Found: C, 58.70; H, 5.25; N, 3.06.

Methyl 3-Acetoxy-1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-6*H*-naphtho[2,3-*b*]azocine-5,7,12-trione-6-carboxylate (6a) 4a (675 mg) を 10% HCl (6 ml), DMF (15 ml), THF (8 ml) の混合液に溶かし室温で 3 時間攪拌したのち, 水および酢酸エチルを加えて抽出する. 有機層を水洗後 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を減圧留去して得た結晶を酢酸エチルから再結晶する. 赤色プリズム晶, mp 112—114°C. 本品は 4a の脱 THP 体である. 収量, 520 mg (91.2%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450, 3200, 1750. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 8.23—7.89 (m, 2H, arom. H), 7.81—7.53 (m, 2H, arom. H), 6.46 (br, 1H, NH), 4.13—3.87 (m, 2H, NHCH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 2H, COCH₂CO), 3.27 (br, 1H, OH), 2.84 (d, 2H, CH₂CH₂CO, *J*=5 Hz).

脱 THP 体 (1.15 g) を無水酢酸 (20 ml) に溶かし, 氷冷下 BF₃·O(C₂H₅)₂ (1.50 ml) を加えて 15 分間攪拌したのちメタノール (30 ml) を徐々に加える. さらに 30 分攪拌後水および酢酸エチルを加えて抽出する. 有機層を水洗後 Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を留去すると黄色あめ状物質の 5a が得られる. 収量, 1.30 g (脱 THP 体より 92.1%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1750, 1680, 1280. 本品はこれ以上の精製をせずつぎの行程に用いる.

5a (1.84 g) を DMSO (10 ml) に溶かし, PSI (0.62 g) を加えて室温で 20 分攪拌する. 反応後, 希塩酸および酢酸エチルを加えて抽出し, 有機層を水洗, Na₂SO₄ で乾燥, 溶媒を減圧留去すると黄色あめ状物質の 6a を得る. エタノール, *n*-hexane から結晶化するので同溶媒で再結晶する. 黄色プリズム状晶, mp 189—191°C. 収量, 1.70 g (5a より 87.4%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740, 1680, 1450. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 12.94 (br, 1H, enol OH), 8.33—8.05 (m, 2H, arom. H), 7.97—7.74 (m, 2H, arom. H), 5.28—4.88 (m, 2H, >NCH₂-), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.35—2.82 (m, 1H, >CHOCOCH₃), 2.51—2.14 (m, 2H, -CH₂COCH₂COOCH₃), 2.05 (s, 3H, OCOCH₃ or >NCOCH₃), 1.80 (s, 3H, >NCOCH₃ or OCOCH₃). Anal. Calcd C₂₁H₁₉NO₈: C, 61.02; H, 4.63; N, 3.38. Found: C, 60.78; H, 4.79; N, 3.11.

Methyl 2-Acetoxy-1,2-dihydro-3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzo[*f*]indole-5,10-dione-11-carboxylate (7a)

6a (500 mg) を酢酸 (12 ml) に溶かし, pyridinium bromide perbromide (442 mg) を加えて室温で一夜攪拌すると黄色結晶が析出する。水 (20 ml) を加えて結晶を濾取し, 水, エーテルで洗浄後乾燥する。CHCl₃-メタノールから再結晶する。黄色プリズム晶, mp 206—207°C. 収量, 385 mg (90.2%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1720, 1650. ¹H-NMR (in CDCl₃, 80 MHz): 8.25—7.90 (m, 2H, arom. H), 7.77—7.55 (m, 2H, arom. H), 5.95—5.70 (m, 1H, >CHOCOCH₃), 4.58 (d, 2H, >NCH₂-, *J*=5 Hz), 3.91 (s, 3H, COOCH₃), 3.43 (d, 1H, >CCH₂-, *J*=8 Hz), 3.36 (d, 1H, >C-CH₂-, *J*=5 Hz), 2.09 (s, 3H, COCH₃). Anal. Calcd C₁₉H₁₅NO₆: C, 64.58; H, 4.28; N, 3.96. Found: C, 64.40; H, 4.05; N, 3.90.

Methyl 2-Hydroxy-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-*a*]benzo[*f*]indole-5,10-dione-11-carboxylate (7b) **7a** (150 mg) を CHCl₃ (5 ml) とメタノール (5 ml) の混液に溶かし, 氷冷下攪拌しつつ NH₃ ガスを約 15 分間通じたのち室温下に一夜放置する。溶媒を減圧留去すると淡緑色結晶性物質を得るのでメタノール-DMF から再結晶する。黄緑色球状晶, mp 235—238°C を得る。収量, 105 mg (79.7%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450, 1720, 1650, 1270. ¹H-NMR (in DMSO-*d*₆, 80 MHz): 8.08—7.57 (m, 4H, arom. H), 5.55 (d, 1H, OH, *J*=4 Hz), 4.98—4.75 (m, 1H, >CH-OH), 4.55—4.00 (m, 2H, >NCH₂). Anal. Calcd C₁₇H₁₃NO₅: C, 65.59; H, 4.21; N, 4.50. Found: C, 65.30; H, 3.94; N, 4.89.

1-(3-Chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)-2-methoxycarbonylmethylpyrrole (8a) **4a** (180 mg) を酢酸 (5 ml) に溶かし, 数滴の TFA を加えて室温で 5 時間攪拌する。水および酢酸エチルを加えて抽出し, 有機層を NaHCO₃ 水溶液, 飽和食塩水で洗浄後 MgSO₄ で乾燥する。溶媒を減圧留去すると黄色あめ状物質を得る。収量, 125 mg (94.8%). 薄層クロマトグラフィー (PTLC) で精製する。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1730, 1685, 1275. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 8.43—8.02 (m, 2H, arom. H), 7.99—7.68 (m, 2H, arom. H), 6.77—6.63 (m, 1H, >NCH<), 6.45—6.27 (m, 2H, =CH-CH-), 3.53 (s, 2H, CH₂COOCH₃), 3.48 (s, 3H, COOCH₃). High-resolution MS *m/e*: Calcd (Found): 329.0455 (329.0451).

4-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-*n*-butyric Acid (2b) (±)-GABOB (2.38 g) を 2*N* NaOH (20 ml) に溶かし, 氷冷下攪拌しつつ benzyloxycarbonyl chloride (3.76 g) を徐々に加える。室温で約 3 時間攪拌後, エーテルで洗浄し, 水層を 10% HCl で酸性とし酢酸エチルで抽出する。有機層を水洗, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を減圧留去し, 結晶性残留物をベンゼンから再結晶する。無色針状晶 mp 98—99°C. 収量, 3.68 g (72.7%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3380, 3310, 1690, 1650. ¹H-NMR (in DMSO-*d*₆, 60 MHz): 7.33 (s, 5H, arom. H), 5.02 (s, 2H, C₆HCH₂), 4.15—3.53 (m, 1H, >CH-OH), 3.03 (d, 2H, NHCH₂-), 2.32 (d, 1H, CH(H)COOH), 2.25 (d, 1H, CH(H)COOH). Anal. Calcd C₁₂H₁₅NO₅: C, 56.91; H, 5.97; N, 5.53. Found: C, 57.07; H, 6.04; N, 5.32.

4-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-tetrahydropyranyloxy)-*n*-butyric Acid (3b) 上記 **3a** の場合と同じ方法で合成する。無色あめ状物質。収量, 1.01 g (**3b** より 78.5%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2930, 1710. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 7.98 (br, 1H, COOH), 7.33 (s, 5H, arom. H), 5.70 (br, 1H, NH), 5.15 (d, 2H, C₆H₅CH₂, *J*=3 Hz), 4.81—4.50 (m, 1H, OCH₂O), 2.60 (t-like, 2H, CH₂COOH), 1.98—1.15 (m, 6H, THP 中の他の methylene protons). 本品 **3a** と同様に室温での保存に耐えないので元素分析を省略した。

Methyl 6-Benzyloxycarbonyl-3-oxo-1-hexanoate (11b) **10b**⁽¹¹⁾ (2.37 g) を前記 **4a** の合成法に従い処理すると得られる。無色針状晶, mp 39—41°C. 収量, 2.16 g (73.6%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3285, 1745, 1705, 1685. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 7.33 (s, 5H, arom. H), 5.10 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 5.03 (br, 1H, NH), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.42 (s, 2H, COCH₂COOCH₃), 3.20 (d, 2H, NHCH₂), 2.58 (t, 2H, CH₂CH₂CO, *J*=6.5 Hz), 1.78 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂). Anal. Calcd C₁₅H₁₉NO₅: C, 61.42; H, 6.53; N, 4.78. Found: C, 61.35; H, 6.58; N, 4.47.

Methyl 6-Benzyloxycarbonylamino-5-hydroxy-3-oxo-1-hexanoate (4b) **3b** (516 mg) について前記 **4a** の合成法に従い処理すると無色あめ状の **4b** (512 mg, 85%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2945, 1725. ¹H-NMR (in CDCl₃, 60 MHz): 7.34 (s, 5H, arom. H), 5.72 (br, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, C₆H₅CH₂), 4.75—4.43 (m, 1H, OCH₂O), 4.38—3.97 (m, 1H, >CHOTHP), 3.80 (br, 2H, OCH₂CH₂), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.60—3.12 (m, 2H, NHCH₂), 3.45 (s, 2H, COCH₂COOCH₃), 2.88—2.63 (m, 2H, >CHCH₂COCH₂COOCH₃), 1.97—1.22 (m, 6H, THP の他の methylene protons). 本品はこれ以上の精製が困難であるためこのままつぎの行程に用いた。

(*N*-Toluenesulfonyl)butyrolactam (14) **4-(N-Toluenesulfonylamino)butyric Acid**⁽¹²⁾ (**13**, 1.00 g) を DMF (5 ml) にとかし, これに CDI (710 mg) を加え, N₂ 気流下 3 時間室温で攪拌したのち, 希塩酸および酢酸エチルを加えて抽出し, 有機層を NaHCO₃ 水溶液, ついで水で洗浄, Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を減圧留去

すると結晶性残留物を得る。収量, 920 mg (定量的)。ベンゼンから再結晶すると mp 144—145°C の無色針状晶となる。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 8.05—7.80 (d, 2H, arom. H, $J=8.5$ Hz), 7.50—7.15 (d, 2H, arom. H, $J=8.5$ Hz), 3.88 (t, 2H, CH_2N , $J=6.3$ Hz), 2.65—1.70 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 2.42 (s, 3H, CH_3). Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{S}$: C, 55.21; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 55.30; H, 5.43; N, 5.56.

Methyl 2-(1-Benzyloxycarbonyl-2-pyrrolidinylidene)acetate (12b) 11b (294 mg) をベンゼン (10 ml) に溶かし, 少量の $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ を加えて 1 時間加熱還流すると結晶が得られるのでエタノールから再結晶すると無色針状晶となる。mp 86—88°C。収量, 245 mg (89%)。Anal. Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 65.36; H, 6.31; N, 5.09. MS m/e : 275 (M^+). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1725, 1700, 1600. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 7.36 (s, 5H, arom. H), 6.58 (t, 1H, >CH-COOCH_3 , $J=2$ Hz), 5.22 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.75 (t, 2H, >NCH_2 , $J=7$ Hz), 3.66 (s, 3H, COOCH_3), 3.19 (dt, 2H, >CCH_2 , $J=7$ Hz, 2 Hz), 1.90 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

Methyl 2-(1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxypyrrolidinylidene)acetate (15b) 4b (560 mg) をメタノール (5 ml) に溶かし, 数滴の TFA を加えて室温で一夜放置すると結晶が浮遊してくるので結晶を濾取する。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出, 有機層を NaHCO_3 水溶液で洗ったのち MgSO_4 で乾燥する。溶媒を減圧留去すると結晶が得られるので先に得た結晶と合せてエタノールから再結晶する。無色針状結晶, mp 159—161°C。収量, 450 mg (84.4%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450, 1725, 1680, 1605. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 7.35 (s, 5H, arom. H), 6.63 (t, 1H, =CHCOOCH_3 , $J=2$ Hz), 5.22 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 4.58—4.26 (m, 1H, >CHOH), 3.82 (d, 2H, >NCH_2 , $J=4$ Hz), 3.66 (s, 3H, COOCH_3), 3.49—3.37 (m, 1H, >CCH(H)-), 3.28—3.10 (m, 1H, >CCH(H)-), 3.42 (br, 1H, OH). Anal. Calcd $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 61.85; H, 5.88; N, 4.81. Found: C, 62.20; H, 5.98; N, 4.69.

1-Benzyloxycarbonyl-2-methoxycarbonylmethylpyrrole (8b) 4b (890 mg) を無水ベンゼン (20 ml) に溶かし $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35 mg) を加えて 10 時間加熱還流する。この間, 乾燥用モレキュラーシーブ (zeolite) を充てんしたソックスレー抽出器を用いて発生した水を除く。反応液を水洗後 MgSO_4 で乾燥する。溶媒を減圧留去すると無色油状物質が得られる。収量, 580 mg (94.0%)。分析用試料は PTLC で精製する。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1745, 1315, 1135. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 7.37 (s, 5H, arom. H), 7.33 (d, 1H, >NCH= , $J=2.5$ Hz), 6.13 (d, 2H, CH=CH-CH=C< , $J=3$ Hz), 5.32 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.89 (s, 2H, $\text{>CCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.62 (s, 3H, COOCH_3). High-resolution MS m/e Calcd (Found): 273.1001 (273.0972).

Methyl 2-(1-Benzyloxycarbonyl-2-pyrrolidinylidene)-2-(3-chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)acetate (12c)

11b (1.02 g) と 1 (780 mg) を DMSO (10 ml) に溶かし, これに PSI (520 mg) を加えて室温で 3 時間攪拌する。10% HCl および酢酸エチルを加えて抽出し, 有機層を水洗, Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を減圧留去すると黄色あめ状物質の 11c を得る。収量, 1.54 g (92.2%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1715, 1675, 1275. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 13.17 (br, 1H, enol 性 OH), 8.31—7.98 (m, 2H, arom. H), 7.92—7.58 (m, 2H, arom. H), 7.28 (s, 5H, arom. H), 5.00 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.42—2.86 (m, 2H, NHCH_2), 2.38—1.58 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$).

11c (485 mg) をメタノール (7 ml) に溶かし, 5% Pd-C (200 mg) を加えて, 室温で常圧接触還元する (所用時間, 6 時間)。触媒を濾去し, メタノールを減圧留去すると赤色油状物質を得る。この油状物を CH_2Cl_2 20 ml に溶かし Ag_2CO_3 -Cellite⁹⁾ (2.0 g) を加えて 1 時間加熱還流する。不溶物を濾去し溶媒を減圧留去すると赤色ガラス状物質 (12d) を得る。収量, 295 mg (89%)。分析用試料は PTLC で精製する。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3330, 1650, 1590. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 8.62 (br, 1H, NH), 8.33—7.95 (m, 2H, arom. H), 7.84—7.63 (m, 2H, arom. H), 4.25—3.26 (m, 2H, NHCH_2), 3.60 (s, 3H, COOCH_3), 2.43 (t, 2H, >CCH_2 , $J=7$ Hz), 2.23—1.76 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). MS m/e : 331 (M^+).

Methyl 2-(1-Benzyloxycarbonyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylidene)-2-(3-chloro-1,4-dioxo-2-naphthyl)acetate (15c) 4b (430 mg), 1 (230 mg), DMSO (5 ml) および PSI (145 mg) を用い上記 11c の合成における場合と同様の方法で処理すると黄色あめ状物質 4c (550 mg, 94.2%) を得る。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1715, 1675, 1280. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 13.20 (br, 1H, enol 性 OH), 8.33—7.99 (m, 2H, arom. H), 7.95—7.64 (m, 2H, arom. H), 7.33 (s, 5H, arom. H), 5.67 (br, 1H, NH), 5.06 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$), 4.77—4.38 (m, 1H, OCHO), 4.32—3.96 (m, 1H, >CHOTHP), 3.86—2.91 (m, 4H, NHCH_2 , OCH_2CH_2), 2.67—2.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{COCHCOOCH}_3$), 1.98—1.12 (m, 6H, THP 中の他の methylene protons).

4c (410 mg) を前記 12c の合成における 11c の場合と同様に処理すると赤色油状物質を得る。このものは 15c

がもつ OH 基の THP 保護体である。収量, 285 mg (4c より定量的)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3330, 2930, 1665. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 60 MHz): 8.65 (br, 1H, NH), 8.33—8.05 (m, 2H, arom. H), 7.90—7.65 (m, 2H, arom. H), 4.90—4.16 (m, 2H, >CHOTHP , OCHO), 4.00—3.26 (m, 4H, NHCH_2 , OCH_2CH_2), 3.59 (s, 3H, COOCH_3), 2.87—2.49 (t, 2H, >CCH_2 , $J=5$ Hz), 2.11—1.23 (m, 6H, THP 中の他の methylene protons)。

本品 (83 mg) をメタノール (4.5 ml) に溶かし, 1 N HCl (0.5 ml) を加えて室温で 1 時間攪拌する。反応後, 水および酢酸エチルで抽出し, 有機層を水洗後 MgSO_4 で乾燥する。溶媒を減圧留去すると赤色ガラス状物質を得る。これを PTLC で精製する。赤色プリズム状晶 (15c)。mp 79—81°C。収量, 42 mg (63.6%)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3330, 1665, 1590. $^1\text{H-NMR}$ (in CDCl_3 , 60 MHz): 8.62 (br, 1H, NH), 8.28—8.62 (m, 2H, arom. H), 7.92—7.65 (m, 2H, arom. H), 4.73—4.30 (m, 1H, >CHOH), 3.84—3.45 (m, 2H, NHCH_2), 3.53 (s, 3H, COOCH_3), 2.83—2.42 (m, 2H, >CCH_2)。Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$: C, 58.71; H, 4.06; N, 4.03. Found: C, 58.50; H, 4.23; N, 4.12.

謝辞 $^1\text{H-NMR}$ を測定された本学 NMR 室藤原靖弘氏, MS を測定された本学質量分析室隅田芳男博士, 元素分析をしていただいた日本新薬株式会社中央研究所元素分析室の諸氏ならびに GABOB を提供していただいた小野薬品工業株式会社中央研究所に深謝いたします。

引用文献および注

- 1) M. Okamoto, S. Ohta, *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 1071 (1980).
- 2) $^1\text{H-NMR}$ は Varian CFT-20 (80 MHz) または Varian A-60A Spectrometer (60 MHz) を用いて測定し, chemical shift は δ 値 (ppm) で示した。また多重線の表示の略号は s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet), br (broad) を用いた。
- 3) W. Herz, J.L. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4921 (1951); C.D. Nenitzescu, E. Solomonica, *Chem. Ber.*, **64**, 1924 (1931).
- 4) K. Ogura, Y. Itoh, G. Tsuchihashi, *Synthesis*, **1980**, 736.
- 5) J.F.W. McOmie, "Protective Group in Organic Chemistry," Plenum Press, London, 1973, p. 43.
- 6) A. Banerji, R.B. Jones, G. Mellows, L. Phillips, K.Y. Sim, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1976**, 2221.
- 7) D.W. Brooks, L.-D. Lu, S. Mesamune, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **18**, 72 (1979).
- 8) 岡本正夫, 太田俊作, 寺田晋一郎, 薬誌, **99**, 1219 (1979).
- 9) V. Balogh, M. Fétizon, M. Golfier, *J. Org. Chem.*, **36**, 1341 (1971).
- 10) 融点は柳本製 micro-melting point apparatus を用いて測定し, 未補正である。IR は島津製 IR-420 spectrometer, MS は日立製 M-80 spectrometer を用いて測定した。
- 11) R.L. Evans, F. Irreberre, *J. Org. Chem.*, **24**, 863 (1959).
- 12) "Beilstein Handbuch der Organischen Chemie," Vol. II, EI, p. 28.