296. 山元清嗣, 刈米和夫: 駆虫薬の研究 (第2報) ピロール
 α, β -ジカルボン酸誘導体の合成 その2

Kiyotsugu Yamamoto and Kazuo Kariyone: Studies on Anthelmintics. II.
 Synthesis of α, β -Dicarboxypyrrole Derivatives. (2).

(Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.)

前報で著者等は α', β' に置換基を有する α, β -dicarboxypyrrole 誘導体の合成についてその原料の α -amino ketone を, α -アミノ酸の Dakin-West 反応 (以下 D-W 反応と記す) によつて得たことを述べた. 前報¹⁾では得られたピロール誘導体は 5 位に異種の置換基を有する 4-methyl-2,3-dicarboxypyrrole 体であつたが, 今回は更に 4 位の methyl 基を他の alkyl 及び aryl 基に変える目的で, D-W 反応に於ける酸無水物として無水プロピオン酸, 無水酪酸, 無水イソ酪酸, 無水安息香酸を用いて反応を試みた. なお α -アミノ酸は DL-alanine, DL-valine, DL-leucine, DL-phenylaminoacetic acid を用いた.

D-W 反応: 夫々の反応条件及び目的物の収率を Table I に示す. 酸無水物の種類により収率に差異を生じ無水プロピオン酸, 無水正酪酸はいずれも 50%程度の収率を示すが, 無水安息香酸は低下し, 無水イソ酪酸は殆んど所期の反応を示さず大部分アミノ基の acylation に止まつた. 一方アミノ酸の種類では DL-valine の場合にのみ著しい収率の低下を示し殆んどアミノ基の acylation に止まる.

よつて之等の場合ピリジンを β -ピコリンに代えて D-W 反応を行つたところ可成り反応収率の増加を示した. 次に phenylaminoacetic acid と無水安息香酸との D-W 反応で目的の α -phenyl- α -benzamido-acetophenone (mp 139~140²¹) が得られず, 著者等の得たものは mp 114° を示し元素分析の結果 2,4,5-triphenyloxazole に一致した. McKenzie 等が上記 benzamido 体を濃硫酸で脱水して本物質を得ている点より, 著者等の得た 2,4,5-triphenyloxazole は恐らく D-W 反応にて一旦生成せる benzodesylamide が更に脱水されて生じたものと推定される. なお該反応を数回繰返したが 2,4,5-triphenyloxazole のみを得て benzodesylamide を捕捉することが出来なかつた.

α -acylamido ketone 類の鹼化: D-W 反応によつて得た acylamido 体を鉱酸と加熱して, 対応する α -amino ketone のハロゲン水素酸塩を得ることが出来るが, propionamido, butyramido, benzamido の順に従つて脱アチル化は困難となつて来る. 著者等は propionamidoketone 類に対しては 10%塩酸を用いて 2 時間煮沸, butyramido ketone 類に対しては大過剰の 20%塩酸に少量のエタノールを混じて 4 時間煮沸することにより目的を達した. benzamido ketone 類に対しては濃厚臭化水素酸を用いた. なお著者等は 2,4,5-triphenyloxazole が濃厚臭化水素酸の作用で核開裂が行われ desylamine HBr 塩と安息香酸になることを発見した.

ピロール核縮合: 上記 α -amino ketone HX 塩と ethyl oxalacetate とを pH 6 の水溶液にて縮合せしめ ethyl α -carboxypyrrole- β -carboxylate 誘導体 8 種を製し又之等をエタノール性カリで鹼化し対応するピロールジカルボン酸を製した. 之等新化合物を Table II に示す. 以上の化合物はすべて冷時 Ehrlich 反応陰性であるが加熱によつて陽性を示す. 尙これ等ピロール誘導体の駆虫作用に関する 3 薬理学的研究の結果は統報

1) A. McKenzie, F. Barrow: J. Chem. Soc. **103**, 1331(1913).

で述べる予定である。

Table I. $R'-CO-CH-NH-CO-R'$ from Dakin-West Reaction

R	R'	b.p. (C°) (mm)	m.p. (°C)	Starting Material (mol.)			React. temp. (°C)	React. hour	Yield (%)
(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	119~121 ⁽³⁾	2,4-dinitrophenylhydrazone: 155	DL-leucine (0.06)	propionic anhydride (0.40)	pyridine (0.40)	135~140	2	50
"	C ₃ H ₇ -	140~145 ⁽⁴⁾	2,4-dinitrophenylhydrazone: 145	" (0.06)	butyric anhydride (0.63)	" (0.60)	145~150	3	59
"	(CH ₃) ₂ CH-	128~135 ⁽⁴⁾		" (0.04)	isobutyric anhydride (0.27)	" (0.27)	"	"	trace
"	"	"		" (0.04)	" (0.27)	β-picoline (0.27)	"	"	16.5
CH ₃ -	C ₃ H ₇ -	135~150 ⁽⁵⁾	2,4-dinitrophenylhydrazone: 156	DL-alanine (0.10)	butyric anhydride (0.80)	pyridine (0.80)	"	"	54
(CH ₃) ₂ CH-	"	115~118 ⁽³⁾		DL-valine (0.04)	" (0.27)	" (0.27)	"	"	4
"	"	"		" (0.04)	" (0.27)	β-picoline (0.27)	"	"	9.6
CH ₃ -			100	DL-alanine (0.068)	benzoic anhydride (0.30)	pyridine (0.30)	130~135	2.5	41
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -			111	" (0.10)	" (0.50)	" (0.50)	"	3	24
114	DL-phenyl-aminoacetic acid (0.035)	" (0.175)	pyridine (0.16)	130~140	"	25

Table II

R	R'	m.p. (°C)	m.p. (C°) (decomp)
(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂ H ₅ -	119	184
"	C ₃ H ₇ -	125	183
"	(CH ₃) ₂ CH-	129	
CH ₃ -	C ₃ H ₇ -	162	182
(CH ₃) ₂ CH-	"	177	174
CH ₃ -	C ₆ H ₅ -	180	234
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	"	201	214
C ₆ H ₅ -	"	191	231

本研究を行うに当り終始懇篤なる御指導を賜わった恩師刈米達夫教授に深謝し、また本研究の機会を与えられた藤沢薬品工業株式会社社長藤沢友吉氏に御礼申し上げる。なおまた御激励と御便宜を賜わった植田高三博士を始めとする会社各位及び元素分析を担当願った京都大学分析センター岩田秀子氏に感謝する。

実 験 の 部

Ethyl 4-ethyl-5-isobutyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) 6-methyl-4-propionamidoheptanone-3 DL-leucine 8 g を無水プロピオン酸 52 g, ピリジン 32 g と混じり 135~140° にて 2 時間強く攪拌, 水蒸気蒸留にて溶媒を留去, 析出する油分をエーテル抽出, エーテル層を炭酸ソーダで洗滌, 水洗, 乾燥, 残留物を減圧蒸留, bp₃ 119~121°. 収量 5.2 g, 2,4-dinitrophenylhydrazone: エタノールより再結, mp 155°.

$C_{17}H_{25}O_5N_5$ 計算値 C 58.81, H 6.64, N 18.46, 実験値 C 53.55, H 6.69, N 18.73.

ii) ピロール核縮合 上記 propionamido 体 5 g を 10%塩酸 100 cc と 2 時間煮沸. 炭末を加えて汙過, 減圧で濃縮乾固, 粗製の 6-methyl-4-aminoheptanone-3 塩酸塩 2 g を得. これを水 15 cc に溶解, 希アルカリで pH 2 に修正した液を, ethyl oxalacetate Na 塩 4 g を水 20 cc に溶解, 希塩酸で pH 6 に修正し 75° に加熱された溶液中に攪拌下滴下. なお滴下中反応液の pH を 6 に保つ. 目的物は直ちに結晶状に析出. 冷後結晶を汙取, 水洗. 50%希エタノールにて洗滌, 乾燥, 収量 2 g. エタノールより再結, 無色針状晶. mp 119°. $C_{14}H_{21}O_4N$ 計算値 C 62.90, H 7.92, N 5.24, 実験値 C 62.89, H 8.12, N 5.45.

iii) 4-ethyl-5-isobutyl-2,3-dicarboxypyrrole 上記 half-ester を 10 倍量の 10%エタノール性カリで鹼化すれば目的物を得. エタノールより再結 mp 184°(decomp). $C_{12}H_{17}O_4N$ 計算値 N 5.85, 実験値 N 6.11.

Ethyl 4-propyl-5-isobutyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) 7-methyl-5-butyramidoheptanone-4 DL-leucine 8 g, 無水酪酸 100 g, ピリジン 48 g の混合物を 3 時間 145~150° に加熱. 目的物は bp₄ 140~145° で留出. 収量 8 g. 2,4-dinitrophenylhydrazones: mp 145°. $C_{19}H_{29}O_5N_5$ 値算値 C 56.00, H 7.17, N 17.09, 実験値 C 55.84, H 7.16, N 17.08.

ii) ピロール核縮合 上記 butyramido 体 8 g をエタノール 70 cc, 20%塩酸 350 cc と 4 時間煮沸して粗製の α -amino ketone 体 2 g を得. これを ethyl oxalacetate Na 塩 2 g と縮合せしめ目的のピロール体 1.3 g を得. エタノールより再結, mp 125°. $C_{15}H_{23}O_4N$ 計算値 C 64.03, H 8.24, N 4.98, 実験値 C 63.87, H 8.42, N 5.30.

iii) 4-propyl-5-isobutyl-2,3-dicarboxypyrrole 10%エタノール性カリにて上記 half-ester を鹼化して得. エタノールより再結, mp 183°(decomp). $C_{13}H_{19}O_4N$ 計算値 N 5.53, 実験値 N 5.52

Ethyl 4-isopropyl-5-isobutyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) 2,6-dimethyl-4-isobutyramidoheptanone-3 DL-leucine 5.2 g, 無水イソ酪酸 43 g, β -ピコリン 25 g の混合物を 3 時間 145~150° に加熱, 前述の如く処理し bp₄ 128~135° で留出する目的物 1.5 g を得. なお炭酸ソーダ洗液を塩酸酸性となし析出する結晶 4 g を, エタノール再結, 無色柱状晶, mp 153°. $C_{10}H_{19}O_3N$ (α -isobutyramido- γ -methylvaleric acid) 計算値 N 6.96, 実験値 N 6.67. 上述の D-W 反応でピリジンをういた場合, エーテル残渣は微量にして減圧蒸留にて留出物一滴を得るに過ぎなかつた.

ii) ピロール核縮合 上記 isobutyramido 体 1.5 g をエタノール 15 cc, 20%塩酸 150 cc で鹼化し粗製の amino ketone 体 0.5 g を得. これと ethyl oxalacetate Na 塩 3 g とを縮合せしめ目的のピロール体 0.3 g を得た. エタノールより再結, mp 129°. $C_{15}H_{23}O_4N$ 計算値 C 64.03, H 8.24, N 4.98, 実験値 C 64.03, H 8.09, N 5.18.

Ethyl 4-propyl-5-methyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) 5-butyramidohexanone-4 DL-alanine 9 g を無水酪酸 125 g, ピリジン 65 g と混じり前述の如く反応処理. bp₅ 135~150° で留出する油 10 g を得. 2,4-dinitrophenylhydrazones: mp 156°. $C_{16}H_{23}O_5N_5$ 計算値 C 52.59, H 6.35, N 19.17, 実験値 C 52.44, H 6.60, N 19.30.

ii) ピロール核縮合 上記物質 10 g をエタノール 100 cc, 塩酸 350 cc と加熱. 粗製の amino ketone 体 3 g を得. これと ethyl oxalacetate Na 塩 5 g とを縮合せしめ目的のピロール体 2.2 g を得. エタノールより再結, mp 162°. $C_{12}H_{17}O_4N$ 計算値 C 60.24, H 7.16, N 5.85, 実験値 C 59.97, H 7.05, N 6.12.

iii) 4-propyl-5-methyl-2,3-dicarboxypyrrole 10%エタノール性カリにて鹼化して得る. エタノールより再結, mp 182°(decomp). $C_{10}H_{13}O_3N$ 計算値 N 6.63, 実験値 N 6.77.

Ethyl 4-propyl-5-isopropyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) 6-methyl-5-butyramidoheptanone-4 DL-valine 4.6 g, 無水酪酸 43 g, β -ピコリン 25 g の混合物を前述同様に反応処理し bp₃ 115~118° の油 0.8 g を得. なお炭酸ソーダ洗液を塩酸酸性となし 2.2 g の α -butyramido- β -methylbutyric acid を得た. エタノールより再結, mp 151°. $C_9H_{17}O_3N$ 計算値 N 7.48, 実験値 N 7.20 上記 D-W 反応をピリジンを用いて行つた場合目的物は 4%の収率で得られ一方副生 acylamido acid 体は 4%に達した.

ii) ピロール核縮合 上記 acylamido ketone 体 0.8 g を 20%塩酸及びエタノールを添加して鹼化, 粗製の amino ketone 塩酸塩を充分エーテルで洗滌した後 ethyl oxalacetate と縮合せしめ目的のピロール体 0.2 g を得た. エタノールより再結, mp 177°. $C_{14}H_{21}O_4N$ 計算値 C 62.90, H 7.92, N 5.24, 実験値 C 63.19, H 8.10, N 5.50.

iii) 4-propyl-5-isopropyl-2,3-dicarboxypyrrole 上記エステルを前述の如く鹼化すれば得, エタノールより再結, mp 174°(decomp). $C_{12}H_{17}O_4N$ 計算値 N 5.84, 実験値 N 6.05.

Ethyl 4-phenyl-5-methyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) α -benzamidopropiophenone²⁾ DL-alanine 6 g, 無水安息香酸 68 g, ピリジン 24 g の混合物を 2.5 時間, 130~135° に加熱し前述の如く処理 mp 100° の目的物 7 g を得.

ii) ピロール核縮合 次に 48%臭化水素酸 60 cc と 6 時間攪拌煮沸. 同量の水を加え放冷, 汙過, 汙液を濃縮乾固. 残渣をエーテルで洗滌して得た粗製の amino ketone 体を ethyl oxalacetate Na 塩と縮合せしめ

目的のピロール体 0.5 g を得. エタノールより再結, mp 180°. $C_{15}H_{15}O_4N$ 計算値 C 65.93, H 5.49, N 5.13, 実験値 C 66.18, H 5.65, N 5.18.

iii) 4-phenyl-5-methyl-2,3-dicarboxypyrrole 10%エタノール性カリで鹼化. エタノールより再結, mp 234°(decomp). $C_{13}H_{11}O_4N$ 計算値 N 5.71, 実験値 N 5.44.

Ethyl 4-phenyl-5-isobutyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) α -benzamido- γ -methylvalerophenone DL-leucine 13 g, 無水安息香酸 113 g, ピリジン 39 g を前述の如く反応処理し, リグロインより 1 回再結して mp 102° のもの 7 g を得. エタノールより再結, 無色針状品, mp 110°. $C_{19}H_{21}O_5N$ 計算値 C 77.26, H 7.17, N 4.74, 実験値 C 76.97, H 7.44, N 4.49.

ii) ピロール核縮合 上記物質 6 g を 48%臭化水素酸 60 cc にて鹼化して得たる粗製の amino ketone 体を ethyl oxalacetate と縮合せしめて目的物 0.4 g を得. エタノールより再結, mp 201°. $C_{18}H_{21}O_4N$ 計算値 C 68.57, H 6.67, N 4.44, 実験値 C 68.68, H 6.56, N 4.13.

iii) 4-phenyl-5-isobutyl-2,3-dicarboxypyrrole 上記エステルを 10%エタノール性カリにて鹼化. エタノールより再結, mp 214°(decomp). $C_{16}H_{17}O_4N$ 計算値 N 4.88, 実験値 N 5.12.

Ethyl 4,5-diphenyl-2-carboxypyrrole-3-carboxylate i) 2,4,5-triphenyloxazole DL-phenylaminoacetic acid 11 g, 無水安息香酸 82 g, ピリジン 26 g の混合物を 3 時間, 130~140° に加熱攪拌, 前述の如く処理. 固化結晶せるエーテル残渣をエタノールより 1 回再結し mp 113° のもの 6 g を得. エタノールより再結, mp 114°. $C_{21}H_{15}ON$ 計算値 C 84.85, H 5.05, N 4.71, 実験値 C 84.95, H 5.27, N 4.46.

ii) ピロール核縮合 上記物質 6 g を 48%臭化水素酸 80 cc と 6 時間攪拌煮沸, 同量の水で希釈, 放冷, 析出する安息香酸及び未反応物を浮別. 浮液を濃縮すれば desylamine HBr 塩析出. 浮取, 乾燥エーテルにて洗滌, mp 294°(decomp). 収量 0.8 g. HCl 塩 mp 235°(decomp)³⁾ 本物質を ethyl oxalacetate と縮合せしめ目的のピロール体を得. エタノールより再結, mp 191°. $C_{20}H_{17}O_4N$ 計算値 C 71.64, H 5.07, N 4.18, 実験値 C 71.56, H 4.88, N 4.42.

iii) 4,5-diphenyl-2,3-dicarboxypyrrole 上記エステルを 10%エタノール性カリにて鹼化すれば得. エタノールより再結, mp 231°(decomp). $C_{18}H_{13}O_4N$ 計算値 N 4.56, 実験値 N 4.89.

藤沢薬品工業株式会社研究所

Summary

1) Using α -aminoketones derived from α -amino acids by the Dakin-West reaction, ethyl α -carboxypyrrole- β -carboxylate and 15 kinds of α,β -dicarboxypyrrole derivatives were prepared.

2) As for the effect of the tertiary base addition agent in the Dakin-West reaction on the yield, β -picoline was more effective than pyridine.

3) Dakin-West reaction of phenylaminoacetic acid and benzoic anhydride afforded 2,4,5-triphenyloxazole which, on heating with conc. hydrobromic acid, gave α -amino- α -phenylacetophenone hydrobromide.

(Received June 6, 1955)

3) A. McKenzie, F. Barrow: J. Chem. Soc. **103**, 1334(1913).