amide (VII) の生成 pyrrole 体 (V) 1 g を 30% 硫酸 100 cc に溶かし、無水クロム酸 4.1 g で常法通り酸化処理して得られる粗結晶をベンゼンからくりかえし再結晶すると mp 107° の無色針状晶 100 mg を得。C₈H₉O₂N 計算値 C 52.16, H 7.88, 実験値 C 52.15, H 7.61. 本品は融点、分析値から文献記載の α -keto-isovaleric amide に一致する。

上記結晶を除いた再結晶母液を濃縮すると mp 74° の結晶が得られ、これをベンゼン・石油ベンゼンからくりかえし再結晶、mp 83° の無色プリズム晶 50 mg を得。本品は isopropylmaleinimide mp 83° との混融において融点降下せず。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Ethyl isobutyrylisonitrosoacetate (II) was prepared by the isonitrosation of ethyl isobutyrylacetate (I), used by Miyazaki *et al.*¹⁾ for the preparation of 2-methyl-4-isopropylpyrrole (V), the substance assumed by them as the zinc dust-distillation product of kainic acid. Condensation of (II) and ethyl acetoacetate yielded 2-methyl-4-isopropyl-3,5-diethoxycarbonylpyrrole (III), C₁₄H₂₁O₄N. Hydrolysis of (III) with 10% sodium hydroxide solution or conc. sulfuric acid followed by treatment with 10% potassium hydroxide solution afforded the same crystals (IV), m.p. 134°, in either case, and agreed with 2-methyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole, m.p. 134°, prepared by a different route.⁵⁾ It follows, therefore, that in both cases the ester at the α -position was saponified and decarboxylated and this is a different behavior from that of 2-methyl-4-propyl-3,5-diethoxycarbonylpyrrole (VIII) and Knorr's pyrrole. Decarboxylation of (IV) hereby obtained gave the objective (V), b.p.₁₅ 84°, C₈H₁₃N.

(Received April 8, 1955)

215. 本庄美喜男, 宮本益雄, 上柳次三郎, 那波速男, 内林政夫：Kainic Acid の分解成績体およびその関連化合物の合成 その 3 (海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 12 報*)

Mikio Honjo, Masuo Miyamoto, Jisaburo Ueyanagi, Hayao Nawa, and Masao

Uchibayashi: Studies on the Active Components of *Digenea simplex*

Ag. and Related Compounds. XII. Syntheses of the Degradation Products of Kainic Acid and their Related Compounds. (3).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Kainic acid のソーダ石灰または亜鉛末乾留¹⁾ によつて得られる pyrrole 体と比較する目的で 2-methyl-3-isopropylpyrrole を合成した。

本物質は文献にまだ知られていないので Corwin 等²⁾ の 2,3-dimethylpyrrole の合成法にならい 2-amino-4-methylpentanone-3 (VIII) と ethyl oxalyl acetate とを縮合させて 2-methyl-3-isopropyl-4-ethoxycarbonyl-5-carboxypyrrole (IX) を合成し、これを加水分解したのも脱炭酸して造つた。

* 本研究は立岡末雄：海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 (Sueo Tatsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部である

1) 上農他：本誌 75, 814 (1955).

2) A. H. Corwin, R. H. Kriebel: J. Am. Chem. Soc. 63, 1831 (1941).

縮合の原料である 2-amino-4-methylpentanone-3 (VIII) はつぎの工程に従つて造つた。すなわち isobutyric acid (I) を出発物質とし、Kent^{3,4)} 等の方法に従つて isobutyryl chloride (II), isobutyramide (III) を経て isobutyronitrile (IV) を造り、これと臭化エチルあるいはヨウ化エチルとから Hauser⁵⁾ 等の diisopropyl ketone の合成法にならい Grignard 反応で ethyl isopropyl ketone (V) を造り、これを Hartung⁶⁾ 等の isonitroso-propiophenone の合成法にならい butyronitrite でイソニトロソ化して 2-isonitroso-4-methylpentanone-3 (VI) を造つた。本物質は Aston⁷⁾ 等が ethylnitrite でイソニトロソ化したものと同一の融点 92° を有する。つぎに (VI) を Jackman⁸⁾ の方法にならつて還元フェチル化し 2-N-acetylamino-4-methylpentanone-3 (VII) となし、これを塩酸で加水分解して 2-amino-4-methylpentanone-3 (VIII) を塩酸塩として得た。ここに得たアミノケトン (VIII) を Corwin⁹⁾ 等の方法に従い ethyl oxalylacetate と縮合させ 2-methyl-3-isopropyl-4-ethoxycarbonyl-5-carboxypyrrole (IX) とし、Fischer⁹⁾, Corwin⁹⁾ 等の方法を参考とし水酸化カリウムでこれを加水分解したところピロールカルボン酸が得られた。本品がジカルボン酸かまたは α, β いずれのモノカルボン酸であるかを検討することなく、直ちに加熱して脱炭酸を行い目的の 2-methyl-3-isopropylpyrrole (X) を得た。本品の赤外吸収スペクトルは kainic acid の乾留で得られる pyrrole 体のそれとは全く異なる。本品の picrate を造つたところ、2,3-dimethylpyrrole¹⁰⁾ の場合と同様に pyrrole 体 2 mol にピクリン酸 1 mol の組成を有する結晶が得られた。

本研究に当り終始御指導御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生、所長桑田 智博士に謹謝する。また有益な御示唆を賜つた第一研究室主任研究員上農義雄博士に厚く御礼申し上げるとともに赤外吸収スペクトルを担当された神尾氏、元素分析を実施された菅、鈴木、塚本、柏木、中田の諸氏に謝意を表する。

実 験 の 部

Isobutyryl chloride (II) 滴下漏斗、還流冷却器及び温度計を付した三頸フラスコに塩化チオニル 274 g (2.3 mol) を入れ、ふりまぜながら 40~50° でイソ酪酸 176 g (2 mol) を滴加すると塩酸ガス及び二酸化硫黄を発生しつつ反応。滴加し終つたのち浴温 75~80° で 30 分間加熱し、反応液を分留して沸点 89~95° の留分をとる。これを精留すると目的物が 90~95° で留出。収量 163 g (76.5%)。

Isobutyramide (III) 攪拌器、温度計、ガス導出管及び滴下漏斗を付した四頸フラスコに 28% アンモニア水 400 cc を入れ、外部から氷と食塩で冷し、かきまぜながら 15° 以下で上記 (II) 106 g (1 mol) を滴下すると白煙を発生して反応。滴下し終つたのち少し加温してアンモニアガスを揮発させ、減圧下で水を留去すると目的物と塩化アンモニウムの混合物が残留。これを酢酸エチルで温時くりかえし抽出し、抽出液をあわせて濃縮すると白色リン片状晶 mp 127~129° を得。収量 70 g (80.5%)。

Isobutyronitrile (IV) 蒸留装置を付した内容 1 L のフラスコに五酸化リン 154 g と上記 (III) 87 g (1 mol) を入れよく混和したのち油浴中で 180° に約 30 分間加熱すると混合物は液化。さらに 1 時間加熱した

3, 4) R. E. Kent, S. M. McElvain: Org. Syntheses **25**, 58, 61 (1945).

5) C. R. Hauser, W. B. Rewtrow: J. Am. Chem. Soc. **59**, 1823 (1937).

6) W. H. Hartung, F. Crossley: Org. Syntheses. coll. vol. **II**, 583,

7) J. G. Aston, et al.: J. Am. Chem. Soc. **54**, 1530 (1932).

8) Jackman et al.: Ibid. **70**, 2886 (1948).

9) H. Fischer: 邦訳 Org. Syntheses. 合冊 **2**, 上巻 285.

10) H. Fischer: "Chemie des Pyrrols" **1**, 41 (1934). * 1954 年 3 月 14 日 特許出願 (昭 29-4954).

のち減圧にすると無色油状物 66 g が留出。これを精留すると bp 104° で (III) 61 g (77%) を得。

Ethyl isopropyl ketone (V) 金属マグネシウム 36 g (1.5 mol) にエーテル 180 cc と微量のヨウ素を加え、かきまぜながら臭化エチル 174 g (1.6 mol) をエーテル 260 cc に溶かした溶液を滴下すると発熱してマグネシウムは溶解。加え終つたのち 30 分間かきまぜ、nitrile 体 (IV) 69 g (1 mol) をエーテルが徐々に沸騰する程度に滴下し、1 夜放置すると白色の結晶が析出。これに 5% 硫酸を滴下すると粥状になるのでそのまま水蒸気蒸留に付する。留出液をエーテルで抽出し、エーテル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾かしてエーテルを留去し、残留物を蒸留すると無色の油状物 bp 111~115° を得。収量 70 g (70%)。

2-Nitroso-4-methylpentanone-3 (VI) ketone 体 (V) 100 g (1 mol) をエーテル 500 cc に溶かし、冷却下にかきまぜながら乾燥塩酸ガスを導入し、同時に亜硝酸ブチル 103 g (1 mol) を滴加すると僅かに発熱して反応。加え終つたのちさらに 30 分間塩酸ガスを通じ 1 夜放置。水 20 cc を加え、炭酸水素ナトリウムで中和したのち、傾瀉によつてエーテル層を分け、残留物を更にエーテルで抽出。エーテル溶液を合併し 10% 水酸化ナトリウム液でくりかえし抽出。水酸化ナトリウム抽出液を 15% 塩酸で pH 2 にすると結晶析出。これを濾し取り水洗後熱湯から再結晶 mp 92~93° の結晶を得。収量 59.4 g (46%)。

2-Acetamino-4-methylpentanone-3 (VII) 撈拌器、温度計を付した三頸フラスコに上記ニトロゾ体 (VI) 12.9 g (1/10 mol), 氷酢酸 13 cc, 無水酢酸 30 cc 及び水 50 cc を入れ、外部から氷水で冷し、かきまぜながら亜鉛末 15.5 g を徐々に投入すると発熱して反応し (VI) の結晶が溶解。亜鉛末を加え終つたのち 1 時間室温で放置すると反応液は白色粥状となる。これに酢酸エチル 100 cc を加えて不溶物を濾し分け、酢酸エチルで充分に洗滌。濾液の水層を分取し、これを酢酸エチルで抽出したのち、酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾かし、酢酸エチルを留去して得られる残留物を減圧蒸留すると無色油状物, bp₂ 102° を得。収量 10.9 g (70%)。C₈H₁₅O₂N 計算値 C 61.12, H 9.62, N 8.91, 実験値 C 59.85, H 9.36, N 8.86。

2-Amino-4-methylpentanone-3 hydrochloride (VIII·HCl) (VII) 15.7 g に 10% 塩酸 160 cc を加え、水浴上で 2 時間加熱。冷却後反応物をエーテルとともにふつて不純物を除き、水層を減圧下で濃縮すると飴状残留物が得られ、これにアセトンを加えると結晶化する。アセトンから再結晶白色針状晶 mp 138° を得。11 g (72.5%)。C₈H₁₃ON·HCl 計算値 C 47.51, H 9.62, N 8.91, 実験値 C 47.87, H 9.32, N 9.01。

2-Methyl-3-isopropyl-4-ethoxycarbonyl-5-carboxypyrrole (IX) 金属ナトリウム 14 g (0.61 mol) をメタノール 1500 cc に溶かし、ethyl oxalylacetate 110 g (0.55 mol) をメタノール 110 cc に溶かした溶液を加えると黄色の澄明な溶液を得。これに水 1 L を加え減圧下でメタノールを留去後塩酸を加えて pH 6 とする。この溶液を三頸フラスコに入れ、(VIII·HCl) 52 g (0.34 mol) を水 300 cc に溶かし、かきまぜながら滴加すると反応液は酸性となるので 10% 水酸化ナトリウム液を加え pH 6 に保ちながら 40~50° で反応させると結晶が析出。加え終つたのち 80~85° で 1 時間かきまぜ、冷したのち塩酸を加えて pH 3 とし、析出する結晶を濾し取り、水洗、乾燥すると mp 125~135° の粗結晶 55 g を得。これをリグロインから再結晶すると白色針状晶 mp 149~150°, 38 g (47%) となる。C₁₇O₄N 計算値 C 60.24, H 7.16, N 5.85, 実験値 C 60.54, H 6.86, N 5.34。

2-Methyl-3-isopropylpyrrole (X) pyrrole 体 (IX) 2.4 g を水酸化カリウム 10.8 g, 水 6 cc とともに油浴中で浴温 150~160° に 6 時間加熱。副生する油状物を水蒸気蒸留で除いたのち、残留液を酸性にすると白色結晶性物質が析出。これをエーテルでふりとり、エーテル溶液を水洗したのち無水硫酸ナトリウムで乾かし、エーテルを留去すると桃色の結晶が残留。これを少量のエタノールから再結晶、ピロールカルボン酸 mp 215° (decomp) を得。収量 1.5 g これを同量の珪砂とまぜレトルトに入れ、浴温 200~230° に加熱すると微黄色の油状物が留出。少し減圧にして完全に留出させたのち油状物をあつめ窒素気流中で再留すると無色油状物 bp₂₀ 90~91° を得。

picrate: 油状物 (X) をエーテルに溶かしピクリン酸を加えると褐色結晶が析出。これをエタノールから再結晶黄色プリズム晶 mp 140° を得。(C₈H₁₃N)₂·C₆H₃O₇N 計算値 C 55.57, H 6.15, N 14.73, 実験値 C 55.47, 55.47, H 6.96, 6.76, N 13.81, 13.68。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Isobutyronitrile (IV) was prepared from isobutyric acid (I) through isobutyryl chloride (II) and isobutyramide (III), and was led to isopropyl ketone by the Grignard reaction with ethyl iodide or bromide. Isonitrosation of (V) yielded 2-isonitroso-4-methylpentan-3-one (VI) which was reduced and acetylated to 2-N-acetyl-amino-4-methylpentan-3-one (VII) and followed by hydrolysis with hydrochloric acid to 2-amino-4-methylpentan-3-one (VIII), obtained as the hydrochloride. (VIII) was condensed with ethyl oxalylacetate by the method of Corwin *et al.*²⁾ to afford 2-methyl-3-isopropyl-4-

ethoxycarbonyl-5-carboxypyrrole (IX) which was hydrolyzed with potassium hydroxide and decarboxylated to (XII). This substance formed a picrate of 2 moles of (XII) and 1 mole of picric acid, as in the case of 2,3-dimethylpyrrole.

(Received April 8, 1955)

216. 須川利男, 三野 安, 栗田 章: Kainic Acid の分解成績体およびその関連化合物の合成 その 4 (海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 13 報*)

Toshio Sugawa, Yasushi Sanno, and Akira Kurita: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. XIII. Syntheses of the Degradation Products of Kainic Acid and their Related Compounds. (4).

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

上農等¹⁾は kainic acid の分子中に酢酸基の存在を推定したので著者等はこれの証明の一助として酢酸基を有する β -isopropylpyrrole 誘導体を合成した。まず Blicke²⁾ 等が methyl 3-methoxycarbonyl-4-phenyl-2-pyrrolacetate を合成した方法にならい, 1-amino-3-methylbutan-2-one hydrobromide³⁾ と ethyl acetonedicarboxylate とを縮合させて 2-ethoxycarbonylmethyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (I) を得た。このさい 2 位の酢酸エステル基のみが加水分解ならびに脱炭酸反応を受けて, さきに著者等³⁾が合成した 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (II) を副生した。この事実は上農等¹⁾が (I) をソーダ石灰とともに乾留して 2-methyl-4-isopropylpyrrole と 4-isopropylpyrrole との混合物を得たことと考えあわせて興味がある。なお (I) をエタノール性の酸化カリウムでケン化すると 2-carboxymethyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole (III) となる。

MacDonald 等⁴⁾は 2-methyl-4- β -ethoxycarbonyl-5-ethoxycarbonylpyrrole に ethyl cyanofornate を縮合させて ethyl 2-methyl-4- β -ethoxycarbonyl-5-ethoxycarbonyl-3-pyrrol glyoxalate を造り, これを酢酸-硫酸混液中パラジウム黒の存在下で水素化し, β -位が酢酸基で置換されたピロル誘導体を合成している。著者等はこれにならい 2-methoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (IV)³⁾ と ethyl cyanofornate とを縮合させて ethyl 2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-pyrrolglyoxalate (V) を合成し, これを水酸化ナトリウムでケン化して 2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-pyrrolglyoxalic acid (VI) を得た。しかし (V) を

* 本研究は立岡末雄: 海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 (Sueo Tatsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部である。

1) 上農 他: 本誌 75, 814 (1955).

2) F. F. Blicke et al.: J. Am. Chem. Soc. 66, 1675 (1944).

3) 須川 他: 本誌 75, 845 (1955).