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ー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).

McDonald 等⁴⁾ の条件および加圧下で還元を試みたが対応する 5-acetic acid 誘導体は得られなかった。

そこで Fischer 等⁵⁾ が ethyl 2,3-dimethyl-5-pyrrolyacetate を, Blicke 等²⁾ が ethyl 5-phenyl-2-pyrrolyacetate を合成した方法にならい, (IV) に ethyl diazoacetate または methyl diazoacetate を作用させ, それぞれ所期の 2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (VIIa) または 2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-methoxycarbonylmethylpyrrole (VIIb) が得られた. (VIIa) をケン化すると 2-carboxy-4-isopropyl-5-carboxymethylpyrrole (VIII) となり (VIII) にジアゾメタンを作用させて得られるジメチルエステルは前記 (VIIb) に一致する. (VIIb) にエタノール性アンモニアを反応させるとエステルアミド (IX) が得られるが, (IV) が同じ条件でアミドを与えないから (IX) は酢酸基のみがアミドとなつた 2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-pyrrolyacetamide である。

その他 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (X)³⁾, 2-methoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (XI)³⁾ 等のモノまたはジカルボン酸エステルをジアゾ酢酸エステルと縮合させると α 位に

4) S. F. MacDonald et al.: J. Am. Chem. Soc. **75**, 5448 (1953).

5) H. Fischer et al.: Ann. **521**, 1128 (1936).

酢酸基が入り、それぞれ 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XII), 2-methoxycarbonyl-3-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XIII) となる。またアルキルピロールでは β -isopropylpyrrole (XIV)⁸⁾ に 1 mol のジアゾ酢酸エステルを作用させると mono-acetic ester が得られるがその置換位置については α か α' か目下検討中である。また 2-methyl-4-isopropylpyrrole (XV)^{3, 6)} を 1 mol のジアゾ酢酸エステルと反応させると 2-methyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XVI) となり、(XVI) にさらにジアゾ酢酸エステルを作用させると β 位に酢酸基が入って 2-methyl-4-isopropyl-3,5-diethoxycarbonylmethylpyrrole (XVII)⁷⁾ が得られる。上農等⁸⁾ は (XVII) をケン化したのもクロム酸で酸化して 3-carboxymethyl-4-isopropylmaleinimide としこれが dihydrokainic acid を同様に酸化して得られるマレイノイミド体と一致することを証明した。

本研究に当り御指導御激励を賜わった朝比奈泰彦先生、所長桑田 智博士に謹謝する。また有益なる御示唆を賜わった第 2 主任研究員田中邦喜博士に深謝する。なお元素分析を担当された菅、鈴木、塚本、柏木、中田の諸氏および実験に協力された森永松雄氏に謝意を表する。

実 験 の 部

2-Ethoxycarbonylmethyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (I) 1-amino-3-methylbutan-2-one hydrobromide⁹⁾ 38 g, ethyl acetonedicarboxylate 42 g, 無水酢酸ナトリウム 17.5 g を 75% 酢酸 210 cc に加え、水浴中で 90~95° に 6 時間加熱。反応液は最初黄色であるが次第に褐色となる。反応成績体を冷後水 600 g 中に注ぐと析出する油は直ちに固化。結晶を吸引濾過して油から分ち、水洗後 65% メタノール 10 倍量から再結晶, mp 72~73° の無色板状結晶 21 g を得。C₁₄H₂₁O₄N 計算値 C 62.95, H 7.92, N 5.24, 実験値 C 62.83, H 7.64, N 5.09。なお結晶から分離した油と再結晶母液を濃縮して得られる油を合し、エーテルに溶かし、炭酸ナトリウム溶液とふりまぜて酸を除き、無水硫酸ナトリウムで乾かしたのち蒸留すると bp₅ 145~148° と bp₅ 165~169° の 2 留分を得。両者とも冷後固化して結晶となる。前者の結晶は石油エーテルから再結晶, mp 72° の無色柱状結晶 3.2 g 本品は 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (II)³⁾ と混融して降下を示さない。後留分から得られた結晶は希メタノールから再結晶, mp 72° の無色板状結晶 (2 g) となり、上記 (I) に一致する。

2-Carboxymethyl-3-carboxy-4-isopropylpyrrole (III) (I) 5 g に水酸化カリウム 11.5 g, 96% エタノール 40 cc を加え、水浴上で 3 時間加熱、還流。反応成績体を減圧下で濃縮乾固し、橙黄色の残留物を水 50 cc に溶かし、濃塩酸を加えて pH 2 にすると黄褐色の結晶が析出、これを濾し取り、15 倍の水から再結晶すると淡紫色の柱状結晶 2.3 g が得られる。本品は 170° 附近から徐々に湿潤し、204° で分解。結晶を空气中に放置すると紫色に着色して来る。C₁₀H₁₃O₄N 計算値 C 56.86, H 6.20, N 6.63, 実験値 C 56.58, H 6.17, N 6.47。

Ethyl 2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-pyrrolyglyoxalate (V) 2-methoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (IV)³⁾ 5 g を無水エーテル 50 cc に溶かし、これに ethyl cyanoformate 3 g を加え、0° でかきまぜながら乾燥塩酸ガスを導入し、飽和させたのち 1 夜放置。反応成績物からエーテルを減圧下で蒸留し去り、残留物に水を加え、わずかに温めると黄色の油状物質が析出。これをエーテルにとり、炭酸水素ナトリウム溶液、次に水で洗滌したのち無水硫酸ナトリウムで乾かしエーテルを留去。残留する油状物質を蒸留すると bp₂ 154~155° の留分 6 g が得られ、放置すると mp 47~49° の微黄色のプリズム状結晶となる。C₁₃H₁₇O₅N 計算値 C 58.42, H 6.41, N 5.24, 実験値 C 58.51, H 6.50, N 5.00。

2-Methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-pyrrolyglyoxalic acid (VI) (V) に水酸化ナトリウム 0.8 g を水 24 cc にとかして加えると直ちにケン化されて溶液となり、希硫酸を加えて弱酸性にすると結晶が析出。これを濾し取り、よく水洗したのち熱湯から再結晶すると mp 143° の微黄色針状結晶となる。C₁₁H₁₃O₅N 計算値 C 55.23, H 5.48, N 5.86, 実験値 C 55.15, H 5.76, N 5.53。

2-Methoxycarbonyl-4-isopropyl-3-ethoxycarbonylmethylpyrrole (VII a) (IV) 1.67 g に銅粉 0.1 g を加え、水浴上で加温して熔融し、ethyl diazoacetate 3 g を滴下するとはげしく窒素を発生しながら反応。反応が終つてから銅粉を濾し去り、母液を蒸留すると bp₂ 90~100° で未反応の (IV) 0.6 g が留出し、次に bp₂ 148~150° の淡黄色粘稠な液体 1.5 g を得。後者は冷却すると結晶となり、石油エーテルから再結晶, mp 72° の無色針状結晶。C₁₃H₁₉O₄N 計算値 C 61.64, H 7.56, N 5.53, 実験値 C 61.64, H 7.48, N 5.75。なお溶媒としてベンゼン、キシレンを用いた場合にも同じように反応し、収得量にも差異が認められない。

2-Carboxy-4-isopropyl-5-carboxymethylpyrrole (VIII) (VII a) 0.76 g に水酸化ナトリウム 0.4 g を水 3 cc に溶かした液を加え、2 時間加熱し還流させると油状物質は溶解。冷後希硫酸を加えて酸性にすると結晶

6) 那波他：本誌 75, 850 (1995)。

7) 1954 年 4 月 4 日特許出願 (昭 29-6771)。

8) 上農他：本誌 75, 840 (1955)。

が析出。これを濾し取り、水洗、メタノールに冷時溶解し、この溶液に少量ずつ水を加えると mp 158° (decomp) の淡紫色針状の結晶 0.6 g が析出。C₁₀H₁₃O₄N 計算値 C 56.86, H 6.20, N 6.63, 実験値 C 56.87, H 6.36, N 6.56。なおエタノール性水酸化カリウムでケン化しても同じ結果が得られる。

2-Methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-methoxycarbonylmethylpyrrole (VIIb) i) (IV) 3.4 g にベンゼン 7 cc, 銅粉 0.4 g を加え、水浴上で攪拌、還流させながら methyl diazoacetate 4 g をベンゼン 10 cc に溶かして滴下。反応終了後銅粉を濾し去り、濾液からベンゼンを減圧下で留去、残留液を蒸留すると bp₃ 150~151° の液体 2.1 g が得られ、冷却すると結晶となる。石油ベンジンから再結晶, mp 80° の無色針状結晶。C₁₂H₁₇O₄N 計算値 C 60.24, H 7.16, N 5.85, 実験値 C 60.35, H 7.30, N 5.86。

ii) (VIII) 0.5 g をエーテルに溶かし、ジアゾメタンのエーテル溶液を加え 1 夜放置後常法の通り処理する。bp₃ 151° の留液は mp 80° の結晶となり、i) で得た結晶と一致。

2-Methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-pyrrolacetamide (IX) (VIII) 0.5 g を少量のエタノールに溶かし、過剰の 0° 飽和エタノール性アンモニア溶液中に滴下し、密栓して室温で 1 夜放置。エタノールを減圧下で留去、残留物をエタノールから再結晶, mp 190° の無色針状結晶を得。C₁₁H₁₆O₃N₂ 計算値 C 58.91, H 7.19, N 12.49, 実験値 C 59.19, H 7.14, N 12.38。

2-Methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XII) 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (X) 15 g に銅粉 1.5 g を加え、100~110° に熱し、かきまぜながら ethyl diazoacetate を 1.5 時間に滴下すると窒素を発生しながら反応する。加え終つてからさらに 30 分間同温度に加熱、冷却後エーテルを加えてうすめ、銅粉を濾しとり、濾液からエーテルを留去し、残留液を蒸留すると bp_{1.7} 150° (8 g), bp_{1.7} 173~174° (10 g), bp_{1.7} 185° 以上 (少量) の 3 留分に分れる。前者は mp 72° の結晶となり原料 (X) に一致する。主留液は淡黄色の粘稠な液体である。C₁₅H₂₃O₄N 計算値 C 64.03, H 8.24, N 4.98, 実験値 C 63.25, H 8.26, N 4.96。

2-Methoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XIII) 2-methoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (XI) 2 g に銅粉 0.2 g を加え、水浴上で加温しながら ethyl diazoacetate 4 g を前項のように反応させる。反応生成体は bp₂ ~155° (0.5 g) bp₂ 155~175° (1 g), bp₂ 175~210° (0.5 g) の 3 留分に分れる。後留分を再留すると bp₂ 175° の淡黄色粘稠な液体を得。C₁₆H₂₃O₆N 計算値 C 59.06, H 7.13, N 4.31, 実験値 C 58.51, H 7.19, N 4.37。

β-Isopropylpyrrole (XIV) と ethyl diazoacetate との反応 (XIV) 2 g, 銅粉 0.2 g, ethyl diazoacetate 3 g を反応させると bp₂ ~80° (0.8 g), bp₂ 110~145° (1.2 g) の留分に分れる。後者を再留すると bp₂ 115~117° の無色澄明な液体が得られるが空气中で次第に着色して来る。C₁₁H₁₇O₂N 計算値 C 67.66, H 8.78, N 7.17, 実験値 C 67.70, H 8.79, N 6.95。したがって本品は 2- または 5-ethoxycarbonylmethyl-4-isopropylpyrrole と考えられる。

2-Methyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XVI) 2-methyl-4-isopropylpyrrole (XIV) 4 g, 銅粉 0.4 g, ethyl diazoacetate 5 g をベンゼン中で反応させる。反応生成体は bp_{1.5} ~113° (0.6 g), bp_{1.5} 113~125° (4.6 g), bp_{1.5} 125~180° (1.2 g) に分れる。主留液を再留すると bp_{1.2} 115~117° の無色澄明粘稠な液体を得。C₁₂H₁₉O₃N 計算値 C 68.86, H 9.15, N 6.69, 実験値 C 68.75, H 9.13, N 6.64。

2-Methyl-4-isopropyl-3,5-diethoxycarbonylmethylpyrrole (XVII) (XVI) 2.2 g, 銅粉 0.2 g, ethyl diazoacetate 2 g を反応させる。反応生成体は bp₂ ~125° (0.5 g) bp₂ 125~176° (1.6 g), bp₂ 175~193° (0.6 g) に分れる。主留分を再留すると bp_{1.5} 123~140° の淡黄色粘稠な液体を得。C₁₆H₂₅O₄N 計算値 C 65.06, H 8.53, N 4.74, 実験値 C 64.98, H 8.71, N 5.17。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Condensation of 1-amino-3-methylbutan-2-one and ethyl acetone-dicarboxylate yielded 2-ethoxycarbonylmethyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (I) during which 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (II) formed as a by-product by the hydrolysis and decarboxylation of the ethoxycarbonyl group at the 2-position. Respective application of ethyl diazoacetate, in the presence of copper powder, to 2-methoxycarbonyl- (IV), 2-methyl-3-ethoxycarbonyl- (X), and 2-methoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropylpyrrole (XI) resulted in the introduction of an acetyl radical at the 5-position to form 2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (VII), 2-methyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XII), and 2-methoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-5-ethoxycarbonylmethylpyrrole (XIII). Application