U. D. C. 547.747.07

92. 海尾澄則, 水野長太郎: ジヒドロ海入酸及びその関連化合物の合成研究 (第3報*)

Ethyl 3-Hydroxy-4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate の還元について

Suminori Umie and Chōtaro Mizuno: Studies on the Synthesis of Dihydrokainic Acid and its Related Compounds. III. Reduction of Ethyl 3-Hydroxy-4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate.

(Osaka Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.)

O-Substituted hydroxypyrrole compounds (II, III, and IV) were derived to O-substituted N-ethoxycarbonylhydroxypyrroles (V, VI, and VII) and catalytically hydrogenated over Raney nickel or platinum oxide at high or ordinary pressure to effect ring hydrogenation and liberation of O-substituted hydroxyl to ethyl 1-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-2-pyrrolidinecarboxylate (VIII). Hydrolysis of (VIII) gave an amino acid, 4-isopropyl-2-pyrrolidinecarboxylic acid (IX), which colors yellow with ninhydrin. (IX) was also synthesized from methyl 4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate (XI) by another route.

(Received January 25, 1957)

第1報¹⁾において ethyl 2-(ethoxycarbonylmethylaminomethyl)isovalerate の Dieckmann 反応により 3-pyrrolidone 体でなく hydroxypyrrole 体を生成することを報告した。よつて著者等はこの hydroxypyrrole 体を還元して hydroxypyrrolidine 体に導き、これよりジヒドロ海入酸を合成する方法を企図した。

Clemo²⁾は ethyl 3-hydroxy-4-methyl-2-pyrrolicarboxylate の還元を試みその還元は行われなかつたと報告している。Adkins³⁾はアシル基, カルボキシル基等の陰性基を核に有するピロール類のラネーニッケルによる高圧還元において N-ethoxycarbonyl 化することにより優先的に核が還元されることを報告し, ピロールカルボン酸エステルから対応するピロリジンカルボン酸エステルに導くことに初めて成功した。また山元⁴⁾はこの種ピロールの核還元において少量の塩酸の存在下酸化白金を触媒として室温で容易に核還元が行われ, 核置換基の影響によつてピロリンカルボン酸エステル或いはピロリジンカルボン酸エステルを生成することを報告した。著者等はこれ等の報文を基として前報* の O-置換 ethyl 3-hydroxy-4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate の N-ethoxycarbonyl 体の還元を試みたところ, 核還元と同時に 3 位の O-置換体が何れも離脱する新しい知見を得た。ここに得られた成績体は更に別の合成法により得たものと同定し, その構造は ethyl 1-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-2-pyrrolidinecarboxylate (VIII) であることを確認した。

ピロール核の窒素の ethoxycarbonyl 化は先ず金属カリウムでカリウム塩としこれに ethyl chloroformate を作用させて得られる。従つて hydroxypyrrole (I) の如く活性な水酸基を有する場合には先ずこれを保護する必要がある。しかも核還元後に水酸基に戻すために前報* に述べた様に O-acetyl (II), O-ethoxycarbonyl (III), O-benzyl (IV) を採択した。O-置換 hydroxypyrrole 体は粘稠であるのに対し, この N-ethoxycarbonyl 体は可成り粘稠性を減じ, その赤外部吸収スペクトルは Fig. 1 に見られる如くピロール核の共軛二重結合に依る吸収は可成り弱くなり, 時として認められなくなる。またエステルの吸収も短波長に移動し, イミノ基の吸収は消失する。

ここに得た O-置換 N-ethoxycarbonylpyrrole 体を種々の条件で還元を行つた。その結果は Table I に示す如く O-置換基が acetyl, ethoxycarbonyl 或いは benzyl の如何に拘らず 3 位の水酸基の脱離した ethyl 1-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-2-pyrrolidinecarboxylate (VIII) を得る。還元成績体は元素分析, 赤外部吸収スベ

* 第2報: 本誌 77, 418(1957).

1) 第1報: 本誌 77, 415(1957).

2) G. R. Clemo, T. A. Melrose: J. Chem. Soc. 1942, 424.

3) J. L. Rainey, H. Adkins: J. Am. Chem. Soc. 61, 1104(1939); F. K. Signaigo, H. Adkins: ibid. 58, 709, 1122(1936).

4) 山元: 本誌 76, 922(1956).

クトル (Fig. 2) 及び屈折率測定により確認した. また混合物及び不詳の留分については定性反応及び加水分解等により hydroxypyrrolidine 体の検索を行つたが, 何れも確認し得なかつた.

Boese⁵⁾ 等は ethyl oxalylcrotonate のエノール性水酸基の O-acetyl 及び O-ethoxycarbonyl 体の還元をエタノール中酸化白金で還元を行い, 二重結合及び O-acetyl, O-ethoxycarbonyl が離脱し還元された diethyl adipate を得たと報告しており, その還元を途中で中止した場合でも二重結合のみが還元された O-acetyl, O-ethoxycarbonyl 体は得られず, 得られたものは diethyl adipate と未反応体であつたと述べている. このことは上記の O-置換 N-ethoxycarbonylpyrrole 体の還元結果と同一である. 一方 Borsche⁶⁾ 等は上記の ethyl oxalylcrotonate の O-acetyl 体の還元を colloidal コロイド状で行い diethyl 2-acetoxyadipate を得たと発表しており, これを (V) に就いて行つたが全く水素の吸収は見られなかつた.

上記還元によつて得た (VIII) を 20% 臭化水素酸または臭化水素酸-酢酸の混液で加水分解を行い, イオン交換樹脂で処理して分解点 253° の無色プリズム晶, 4-isopropyl-2-pyrrolidinecarboxylic acid (IX) を得た. (IX) はニヒドリンで黄色を呈し, エタノール, 塩酸でエステル化するとビベリジン臭を有する bp₈ 95° の塩基性の油分 (X) を得る. (X) も同様にニヒドリンで黄色を呈し, p-nitrobenzoyl chloride を作用させると mp 102°,

5) A. B. Boese, et al.: J. Am. Chem. Soc. **56**, 949(1934).

6) W. Borsche, R. Manteuffel: Ber. **65**, 871(1932).

Fig. 1.

(VI)

(VII)

Fig. 2.

(VIII)

Table I.

物質番号	原料 (g)	溶媒	触媒	反応条件			成績体	
				反応温度(°C)	時間	気圧	(VIII) (g)	その他(g)
(V)	23.5	ジオキサン	Ni	150~170	5.5	150	6.0	(I), (II), (V) 7.0
"	5.0	エタノール	"	103~111	2.0	116~126	0.4	(V) 3.6
"	4.5	"	"	126~135	3.0	126~135	1.3	(V) 2.0
"	2.0	"	PtO ₂	室温	3.0	常圧	0.7	(V) 0.55
(VI)	1.8	"	"	"	5.0	"	0.3	(VI) 0.9
(VII)	0.8	"	"	"	1.0	"	0.25	(I) 0.2

無色針状晶の N-*p*-nitrobenzoyl 体となる。

O-置換 N-ethoxycarbonyloxypyrrole 体の核還元において水酸基が離脱し、核が還元されて (VIII) となるという新しい知見を得たが、更にこれを合成的に次の様な方法により証明した。即ち methyl 4-isopropyl-2-pyrrolecarboxylate (XI)⁷⁾ を前法の如く N-ethoxycarbonyl 体 (XII) とし、エタノール中少量の塩酸の存在下に酸化白金で還元すると容易に核還元されてピロリジン体 (XIII) を得る。(XIII) を 20% 臭化水素酸で加水分解してニヒドリンで黄色を呈する mp 252~253°(decomp) の無色プリズム晶を得た。このものの赤外部吸収スペクトルは Fig. 3 に示す如く (IX) と全く同一であった。

Fig. 3.

(IX)

(in Nujol)

本研究に際し懇篤なる御指導を賜わった恩師西海枝東雄先生に深謝し、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指導を賜わった所長宮崎道治博士を始め寺川敏治、山元清嗣両博士並びに会社各位に深謝する。なお赤外部吸収スペクトルの測定を担当された大阪市立大学山口正夫氏、元素分析を担当された岩田秀子、太田茂輝両氏及び実験に協力された中村正幸氏に謝意を表する。

7) 須川 他: 本誌 75, 845(1955).

実 験 の 部

Ethyl 1-ethoxycarbonyl-3-acetoxy-4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate (V) 金属カリウム 2.8 g を無水ベンゼン 45 cc 中窒素ガスを通じつつ加熱攪拌して細粒化し、冷後これに (II) 13 g, 無水ベンゼン 32 cc の混液を徐々に滴下すると水素ガスを発生しつつ (II) のカリウム塩が析出する。滴下後加熱し水素ガスの発生を止むまで還流、約 2 時間を要する。次いで冷却しながら ethyl chloroformate 9.5 g を加えるとカリウム塩は溶失する。滴下後 2~3 時間加熱還流を続行、冷後石油 エーテルを加え析出する塩化カリウムを濾去、減圧下に溶媒を留去、残渣を減圧蒸留、無色油状物、bp₂ 168~172° を得。収量 13 g。n_D²⁰ 1.49535。C₁₅H₂₁O₆N 計算値 C 57.86, H 6.80, N 4.50, 実験値 C 57.59, H 6.89, N 4.55。

Ethyl 1-ethoxycarbonyl-3-ethoxycarbonyloxy-4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate (VI) 金属カリウム 0.55 g, 無水ベンゼン 9 cc に (V) と同様に (III) 2.9 g, 無水ベンゼン 6 cc の混液を滴下反応させてカリウム塩とし、これに ethyl chloroformate 2.7 g を滴下、同様の反応及び処理を行い、無色油状物、bp_{0.3} 154~158° の留分 1.9 g を得。C₁₆H₂₃O₇N 計算値 C 56.29, H 6.79, N 4.10, 実験値 C 56.34, H 6.92, N 4.14。

Ethyl 1-ethoxycarbonyl-3-benzyloxy-4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate (VII) 金属カリウム 0.31 g, 無水ベンゼン 6 cc に (V) と同様に (IV) 1.7 g, 無水ベンゼン 4 cc の混液を滴下反応させて (IV) のカリウム塩を造り、これに ethyl chloroformate 1 g を滴下、同様の反応及び処理を行い、無色油状物、bp_{0.3} 165~167° を得。収量 1.5 g。C₂₀H₂₅O₅N 計算値 C 66.83, H, 7.01, N 3.90, 実験値 C 67.12, H 7.15, N 4.12。

Ethyl 1-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-2-pyrrolidinedicarboxylate (VIII) i) (V) の接触還元 (1) Raney Ni による高圧還元: (V) 23.5 g をジオキサン 70 cc に溶かし Raney Ni 5 g を加え 150~170°, 150 気圧で 5.5 時間還元を行う。冷後触媒を濾去、母液は減圧下に溶媒を留去、減圧蒸留、bp_{1.5} 120~121° の無色油を得。収量 6.0 g。なお後留分 7 g は精製し、定性反応、赤外部吸収スペクトル等より (I), (II), (V) の存在を認め、C₁₃H₂₃O₄N 計算値 C 60.68, H 9.01, N 5.44, 実験値 C 60.64, H 9.04, N 5.05。

(2) 酸化白金による還元: (V) 2 g, 無水エタノール 15 cc, 酸化白金 0.4 g に濃塩酸 1 滴を加え室温常圧で接触還元を行う。約 3 時間で 2 mol の水素を吸収する。触媒を濾去、減圧下に溶媒を留去、残渣にエーテルを加え水洗、乾燥エーテルを留去、減圧蒸留。bp₂ 121~122° の無色油、0.7 g を得。n_D¹⁰ 1.46535。

ii) (VI) の接触還元 (VI) 1.8 g, 無水エタノール 10 cc, 酸化白金 0.4 g を i)-(2) と同様に接触還元を行った。この場合水素の吸収は緩慢で反応処理後 bp₂ 121° の留分 0.3 g を得。n_D¹⁰ 1.46520。赤外部吸収スペクトルは (VIII) と同一の吸収を示す。なお後留分 (VI) 0.9 g を回収。

iii) (VII) の接触還元 (VII) 0.8 g, 酸化白金 0.16 g, 無水エタノール 7 cc, 濃塩酸 1 滴を同様に接触還元を行い、反応処理後 bp₂ 120~122° の留分 0.25 g を得。その赤外部吸収スペクトルは i)-(1) の (VIII) の吸収と同一であった。なお後留分 0.2 g は塩化第二鉄の呈色反応及びその赤外部吸収スペクトルより (I) であることを確認した。

4-Isopropyl-2-pyrrolidinedicarboxylic acid (IX) (VIII) 1 g に 48% 臭化水素酸 4 cc, 氷酢酸 6 cc を加え 2 時間半煮沸する。減圧下に溶媒を留去乾固、水を加えて不溶分を濾去、母液を IR-4 B の塔を通し脱臭化水素酸を行う。母液及び洗液を合し減圧濃縮、析出する結晶を少量の水より再結晶。無色プリズム晶、mp 253°(decomp)。ニンヒドリンで黄色を呈し、過マンガン酸カリウム水溶液を冷時脱色しない。収量 0.45 g。C₈H₁₅O₂N 計算値 C 61.12, H 9.62, N 8.91, 実験値 C 61.43, H 9.74, N 9.11。

(IX) 2 g を常法によりエタノール、塩酸でエステル化し、減圧下に溶媒を留去、残渣に少量の水及びエーテルを加え炭酸カリウムで中和塩析し、析出する油をエーテルに移行せしめる方法によりピペリジン臭を有する bp₃ 95° の塩基性の油、ethyl 4-isopropyl-2-pyrrolidinedicarboxylate (X) 0.5 g を得。(X) をピリジンの存在下に p-nitrobenzoyl chloride で N-benzoyl 化すると無色針状晶、mp 102° となる。C₁₇H₂₂O₅N₂ 計算値 C 61.06, H 6.63, N 8.38, 実験値 C 61.20, H 6.36, N 8.36。

Methyl 1-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-2-pyrrolicarboxylate (XII) 無水ベンゼン 20 cc 中に金属カリウム 1.2 g を細粒化し、(V) と同様に窒素ガスを通じつつ (XI) 3.5 g, 無水ベンゼン 10 cc の混液を滴下反応させて (XI) のカリウム塩を造り、これに ethyl chloroformate 3.25 g を滴下、同様の反応及び処理を行い、無色油状物、bp₃ 127~128° の留分 3.5 g を得。C₁₂H₁₇O₄N 計算値 C 60.24, H 7.16, N 5.85, 実験値 C 59.96, H 7.25, N 5.71。

Methyl 1-ethoxycarbonyl-4-isopropyl-2-pyrrolidinedicarboxylate (XIII) (XII) 3.2 g, 酸化白金 0.2 g, 無水エタノール 32 cc, 濃塩酸 1 滴を室温常圧で還元、2.26 mol の水素を吸収して還元は終る。触媒を濾去し、(VIII) の i)-(2) と同様の処理を行い、bp₃ 124~125° の無色の油状物を得。収量 2.9 g。C₁₂H₂₁O₄N 計算値 C 59.24, H 8.70, N 5.76, 実験値 C 59.02, H 8.97, N 5.74。

(XIII) の加水分解: (IX) の同定 (XIII) 1.2 g に 48% 臭化水素酸 4.8 cc, 氷酢酸 7.2 cc を加え (VIII) と同様の加水分解及び処理を行い、得た結晶を少量の水から再結晶。無色プリズム晶、mp 252~253°(decomp)。0.5 g を得。本物質の赤外部吸収スペクトルは上記の (IX) と全く同一である。