U. D. C. 547.747 : 582.275.54

127. 宮本益雄, 森本 浩, 須川利男, 内林政夫, 三野 安, 田中邦喜: α -Dihydro-
allokainic Acid の合成 (i)

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 39 報*)

Masuo Miyamoto, Hiroshi Morimoto, Toshio Sugawa, Masao Uchibayashi,
Yasushi Sanno, and Kuniyoshi Tanaka: Studies on the Active Components
of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. XXXIX.
Synthesis of α -Dihydroallokainic Acid. (i).

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

It was assumed that the substitution of one of the methylene group in N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)glycine ethyl ester with an isopropyl group would effect cyclization in a reverse direction to the one reported in the preceding paper¹⁾ on the Dieckmann reaction. Therefore, this reaction was carried out on N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)glycine ethyl ester (IV) and diethyl 3-oxo-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (V) was obtained as anticipated. The structure of (V) was established by the fact that the same substance is obtained by the Dieckmann reaction of ethyl 2-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonyl aminomethyl)-3-methylbutyrate (VII) followed by ethanolysis. Reduction of (V) affords the hydroxy compound (IX) which can be derived to the 3-chloro compound (XII) with thionyl chloride or the acetoxy compound (X) with acetic anhydride. Reaction of (XII) and (X) with diethyl malonate, in the presence of sodium ethoxide, afforded diethyl 1,2-diethoxycarbonyl-4-isopropyl-3-pyrrolidinemalonate (XIII).

(Received February 14, 1957)

前報¹⁾で N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)glycine ethyl ester は Dieckmann 反応により diethyl 3-oxo-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate を与えず, diethyl 4-oxo-1,3-pyrrolidinedicarboxylate を生成することが明らかになった。しかしその場合縮合にあずかる活性メチレン基の水素の一つが isopropyl 基のような alkyl 基で置換され, 縮合が他の活性メチレン基すなわち窒素原子に隣る位置で行われると所望の 3-pyrrolidone 体が得られることとなり, したがってそれを kainic acid ならびにその関連化合物の合成への好適な中間体としうることが期待される。

そこで Dieckmann 反応に付す原料を合成するため, まず ethyl 2-cyano-3-methylbutyrate (I) をラネーニッケルの存在下に高圧還元して得られた ethyl 2-aminomethyl-3-methylbutyrate (II) に ethyl iodoacetate を作用させて N-(2-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)glycine ethyl ester (III) を得た。(III) を前報¹⁾に準じて ethyl chloroformate と作用させて N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)glycine ethyl ester (IV) に導いた。(IV) についてトルエン中金属ナトリウムを用いて Dieckmann 反応を行うと, 元素分析値から diethyl 3-oxo-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (V) と思われる油状物質が得られた。本品が予期した縮合閉環体であるか否かを確証するために, つぎのような別途の合成法を試みた。すなわち (II) に iodoacetonitrile を作用させて ethyl 2-cyanomethylaminomethyl-3-methylbutyrate (VI) を得, さらに (VI) を ethyl chloroformate と処理して ethyl 2-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonylaminomethyl)-3-methylbutyrate (VII) を合成した。そして (VII) を Dieckmann 反応に付したが, この際にはニトリル基に隣るメチレン基においてのみ縮合が可能であるから成績体は当然 ethyl 2-cyano-3-oxo-4-isopropyl-1-pyrrolidinecarboxylate (VIII) でなければならない。ここに得られた (VIII) をエタノールに溶かし塩化水素を作用させてニトリル基を ethoxycarbonyl 基に変化させて得られた油状物質は前記の (V) と赤外線スペクトルにおいてわずかの差異が認められた。

* 本研究は, 矢岡末雄: 海人草有効成分並びに関連化合物の研究 (Sueo Tatsuoka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部であり, その要旨は日本学士院 1 月例会 (1957 年 1 月 12 日) で発表。Proc. Japan Acad. **33**, 47 (1957)。

1) 本誌 **77**, 568 (1957)。

が、2,4-dinitrophenylhydrazone により両者が同一物質であることを確認した。なおこの 2,4-dinitrophenylhydrazone は再結晶溶媒にエタノールおよび含水エタノールを用いると種々の融点および結晶形を示したが、溶媒をかえることによって互に変換することができるから、両者は同質異象の関係にあると推定された。

3-pyrrolidone 体 (V) を白金触媒を用いて還元し容易に diethyl 3-hydroxy-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (IX) が得られた。(IX) を無水酢酸および酢酸カリウムと煮沸して得られた油状物質は前報¹⁾の知見から pyrroline 体と予測されたが、元素分析値および赤外線スペクトルから diethyl 3-acetoxy-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (X) であることが判明した。そこで (X) を sodium ethoxide で処理して得られた (XI) は diethyl 4-isopropyl-2-pyrroline-1,2-dicarboxylate と考えられたので本品に Michael 反応により diethyl malonate または ethyl cyanoacetate を縮合させようとしたが原料の回収に終った。そこで 3-hydroxy 体 (IX) を塩化チオニルと処理して diethyl 3-chloro-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (XII) にかえ、これに sodium ethoxide の存在下に diethyl malonate を作用させて目的とする diethyl 1,2-diethoxycarbonyl-4-isopropyl-3-pyrrolidinemalonate (XIII) を合成した。しかしこの方法では収率が低く、種々検討した結果前記の acetoxy 体 (X) と diethyl malonate とを sodium ethoxide の存在下に反応させる新しい置換反応の知見を得て、高収率で (XII) を合成することができた。

実 験 の 部**

Ethyl 2-aminomethyl-3-methylbutyrate (II) ethyl 2-cyano-3-methylbutyrate (I) 20 g, Raney Ni 3.5 g, エタノール 20 cc の混合物を水素初圧 100 気圧で 100° に 3 時間反応. 反応成績体を処理し bp₁₅ 90° の無色液体 12.4 g を得. C₈H₁₇O₂N 計算値 C 60.34, H 10.76, N 8.80, 実験値 C 59.82, H 10.84, N 8.89.

N-(2-Ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)glycine ethyl ester (III) (II) 482 g に ethyl iodoacetate 320 g を氷冷下にかきまぜながら徐々に加え, さらに 1 時間室温でかきまぜるとカニ状になる. これを水 500 cc に溶かし, 炭酸カリウムを飽和させ, ベンゼン (500 cc, 300 cc, 200 cc, 200 cc, 200 cc) で抽出. 抽出液を無水硫酸ナトリウム, 無水炭酸カリウムで乾燥後蒸留, bp₁ 110~130° の無色液体 259 g を得. 分析試料 bp_{1.5} 121~123°. C₁₂H₂₃O₄N 計算値 C 58.75, H 9.45, N 5.71, 実験値 C 59.01, H 9.54, N 6.05.

N-Ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-3-methylbutyl)glycine ethyl ester (IV) (III) 171 g を ethyl chloroformate 100 cc に氷冷下にかきまぜながら滴下. これを水 150 cc に溶かし, 炭酸ナトリウム 42 g を加え, 50° で 1 時間かきまぜる. 冷後析出する油状物質をベンゼン抽出, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp₁ 150° の無色液体 196 g を得. C₁₅H₂₇O₆N 計算値 C 56.76, H 8.58, N 4.41, 実験値 C 56.98, H 8.70, N 4.77.

Ethyl 2-cyanomethylaminomethyl-3-methylbutyrate (VI) (II) 47.7 g をベンゼン 45 cc に溶かした液に iodoacetoneitrile 25.2 g を氷冷下にかきまぜながら加えたのち 50° に 2 時間加温. これに水を加え炭酸カリウムを飽和させ, ベンゼン抽出. 抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp₁ 127~130° の無色液体 16 g を得. 原料 (II) 17 g を回収. C₁₀H₁₈O₂N 計算値 C 60.58, H 9.15, N 14.13, 実験値 C 60.45, H 9.12, N 14.43.

Ethyl 2-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonylaminomethyl)-3-methylbutyrate (VII) (VI) 16 g に ethyl chloroformate 10.5 g を氷冷下にかきまぜながら滴下し, さらに炭酸ナトリウム 4.7 g を水 40 cc に溶かした液を加えて 50° に 1 時間加温. これをベンゼンで抽出, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp_{0.2} 130~133° の無色液体 19 g を得. C₁₃H₂₂O₄N₂ 計算値 C 57.76, H 8.20, N 10.36, 実験値 C 57.59, H 8.15, N 10.36.

Ethyl 2-cyano-3-oxo-4-isopropyl-1-pyrrolidinedicarboxylate (VIII) 金属ナトリウム 0.37 g とトルエン 10 cc との混合物を 100° に加熱し, これに (VII) 4.2 g をトルエン 5 cc に溶かした液をかきまぜながら徐々に滴下し, 同温度に 1.5 時間保つ. 冷後水酢酸 1.2 cc と水 20 cc を加えてベンゼン抽出, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp₁ 150° の無色液体 2.5 g を得. C₁₁H₁₆O₃N₂ 計算値 C 58.91, H 7.19, N 12.49, 実験値 C 58.66, H 7.24, N 12.41.

Diethyl 3-oxo-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (V) i) 金属ナトリウム 5.8 g とトルエン 100 cc との混合物を 110° に熱し, かきまぜながら (IV) 80 g を 1 時間を要して滴下. さらに 1 時間かきまぜると水素の発生が止まり, ナトリウムは溶解. 冷後水酢酸 15 g と水 100 cc とを加え, ベンゼン 100 cc で抽出. 抽出液を水, 炭酸水素ナトリウム溶液, さらに水で洗淨し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp₁ 142° の淡黄色液体 43.5 g を得. C₁₃H₂₁O₅N 計算値 C 57.55, H 7.80, N 5.16, 実験値 C 57.46, H 7.87, N 5.00. 2,4-dinitrophenylhydrazon: 黄色粒状結晶, mp 105° (70% エタノール). C₁₉H₂₅O₈N₅ 計算値 C 50.54, H 5.58, N 15.52, 実験値 C 50.34, H 5.58, N 15.32. この結晶は純エタノールから再結晶すると黄色鱗片状結晶 (mp 90°) となるが元素分析値 (実験値 C 50.45, H 5.94, N 15.44), 赤外線スペクトルはともにもとの結晶 (mp 105°) と一致し, X 線粉末回折図が異なるので, これらはたがいに polymorphism の関係にあると推定した. また両者をそれぞれ 95% エタノールから再結晶して黄色鱗片状結晶を得たが, 本品はやはり同じ元素分析値 (実験値 C 50.53, H 5.77, N 15.29) を与え, その融点 (mp 76~82°) は上記の 2 結晶 (mp 90°, mp 105°) を混融した際の融点と一致するので両結晶の混合物であると推測した. なおこうして得られた 3 種の結晶は再結晶溶媒をかえることによってたがいに変換が可能であつた.

ii) (VIII) 2.1 g, エタノール 15 cc 及び水 0.1 cc の溶液を 10° に保ち, かきまぜながら塩化水素を飽和させたのち, 2 時間煮沸. 反応物から塩化アンモニウムを汫去, 汫液を濃縮して得た残留物に希炭酸カリウム溶液を加えてベンゼン抽出. 抽出液を水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp₁ 142° の淡黄色液体 1.4 g を得. C₁₃H₂₁O₅N 計算値 C 57.55, H 7.80, N 5.16, 実験値 C 57.30, H 8.02, N 5.07. 2,4-dinitrophenylhydrazon: 黄色粒状結晶, mp 105° (70% エタノール). C₁₉H₂₅O₈N₅ 計算値 C 50.54, H 5.58, N 15.52, 実験値 C 50.28, H 5.37, N 15.27.

Diethyl 3-hydroxy-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (IX) (V) 20 g, エタノール 20 cc, 触媒 (酸化白金 0.3 g) の混合物を水素気流中でふりまぜると約 2 時間でほぼ計算量の水素を吸収. また (V) 20 g, エタノール 20 cc, Raney Ni 3.5 g の混合物を水素初圧 100 気圧, 100° で 2 時間反応. 前後の反応成績体をそれぞれ処理し, bp_{1.5} 160~170° の無色液体各 17 g を得. C₁₃H₂₃O₅N 計算値 C 57.12, H 8.48, N 5.13, 実験値 C 56.94, H 8.76, N 4.86.

Diethyl 3-acetoxy-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (X) (IX) 5.8 g を無水酢酸 20 cc, 酢酸カ

** 本研究における融点並びに沸点はすべて未補正である.

リウム 1 g とともに 6 時間煮沸。反応成績体を減圧下に濃縮して得られた残留物をベンゼン抽出、水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留、 $bp_{0.8}$ 148~150° の淡黄色液体 6.1 g を得。C₁₅H₂₅O₆N 計算値 C 57.13, H 7.99, N 4.44, 実験値 C 57.00, H 8.13, N 4.34.

Diethyl 4-isopropyl-2-pyrroline-1,2-dicarboxylate (XI) 金属ナトリウム 7.7 g をエタノール 200 cc に溶かし、これに (X) 63 g を滴下して 5 時間煮沸。氷酢酸 25 cc を加え、減圧下に濃縮して得られた残留物を水に溶かし、ベンゼン抽出。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留、 $bp_{0.5}$ 120° の淡黄色液体 33 g を得。C₁₃H₂₁O₄N 計算値 C 61.15, H 8.29, N 5.49, 実験値 C 61.16, H 8.31, N 5.86.

(XI) についての Michael 反応の試み i) diethyl malonate を用いて：つぎの 3 条件で反応を行い、常法によつて処理したが原料 (XI) を 100% 回収した。

a) (XI) 1 mol, 金属ナトリウム 0.55 mol, diethyl malonate 2.4 mol をエタノール中 4 時間煮沸。

b) (XI) 1 mol, 金属ナトリウム 1.5 mol, diethyl malonate 3.2 mol をエタノール中 10 時間煮沸。

c) (XI) 1 mol, 金属ナトリウム 2 mol, diethyl malonate 3 mol をベンゼン中 13 時間煮沸。

ii) ethyl cyanoacetate を用いて：(XI) 1 mol, 金属ナトリウム 2 mol, ethyl cyanoacetate 3 mol をエタノール中 10 時間煮沸したのち常法によつて処理したが原料 (XI) を 100% 回収した。

Diethyl 3-chloro-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (XII) (IX) 7.2 g を塩化チオニル 20 cc に滴下し、水浴上 3 時間煮沸したのち、減圧下に過剰の塩化チオニルを留去し、その残留物を蒸留して $bp_{1.5}$ 147~150° の無色液体 5.2 g を得。C₁₃H₂₃O₄NCI 計算値 C 53.47, H 7.59, N 4.80, 実験値 C 53.95, H 7.51, N 4.50.

Diethyl 1,2-diethoxycarbonyl-4-isopropyl-3-pyrrolidinemalonate (XIII) i) 金属ナトリウム 1 g をエタノール 25 cc に溶かした液に diethyl malonate 10 g, つぎに (XII) 9.1 g を加えて 6 時間煮沸。冷後氷酢酸 3 cc と水 10 cc を加え、減圧下に濃縮して得られた残留物をベンゼン抽出した。抽出液を蒸留して $bp_{0.8}$ 189~192° の淡黄色液体 2.8 g を得。C₂₀H₃₃O₈N 計算値 N 3.37, 実験値 N 3.80.

ii) 金属ナトリウム 2.3 g をエタノール 40 cc に溶かした液に diethyl malonate 20 g と (X) 15.5 g を加えて 4 時間煮沸。減圧下に濃縮して得られた残留物をベンゼン抽出し、蒸留して $bp_{0.8}$ 189~192° の淡黄色液体 13.2 g を得。C₂₀H₃₃O₈N 計算値 C 57.81, H 8.01, N 3.37, 実験値 C 57.72, H 7.83, N 3.70.

武田薬品工業株式会社研究所