U. D. C. 547.747.07 : 582.275.54

131. 本庄美喜男：4-Isopropylproline および 4-Isopropenylproline の合成 (i)

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 43 報*)

Mikio Honjo : Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag.
and Related Compounds. XLIII.

Syntheses of 4-Isopropylproline and 4-Isopropenylproline. (i).

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

A new amino acid, 4-isopropylproline (VI), prepared by three different routes from 2-isopropyl-1,3-dibromopropane (II), 2-isopropylacrylonitrile (VII), and diethyl 4-isopropyl-2-pyrroline-1,2-dicarboxylate (XII), was found to be identical and the other theoretically possible steric isomer was not obtained.

(Received February 14, 1957)

4 位にアルキル基を有する proline としてはすでに 4-methylproline が合成¹⁾され、また最近これがリンゴ果実中に発見²⁾されているが、4 位に isopropyl 基あるいは isopropenyl 基を有する proline 体は未知の新しいアミノ酸で、それらの生化学的、薬理学的作用には興味があり、さらに 2-carboxy-4-isopropenyl-3-pyrroline-dineacetic acid の平面構造を有する kainic acid³⁾ を合成する際に C₄ の isopropenyl 基を生成させる反応の先行実験としての意義もあるので本合成を行った。

まず diethyl isopropylmalonate から 2-isopropyl-1,3-propanediol (I) を経て 2-isopropyl-1,3-dibromopropane (II) を造り、Van Heyningen⁴⁾ が diethyl 2,2-pyrrolidinedicarboxylate 類を合成した方法にならつて、(II) と diethyl aminomalonate (III) とを sodium ethoxide または sodium amide の存在下に縮合させると diethyl 4-isopropyl-2,2-pyrrolidinedicarboxylate (IV) が得られるが収率は低かつた。そこで (III) の代りに diethyl 2-(benzyloxycarbonylamino)malonate (V) を用い、その縮合成績体について decarbobenzyloxylation を行うと (IV) がはるかに高収率で得られた。(IV) を濃塩化水素酸と加熱すると加水分解とともに脱炭酸が起り、所期の 4-isopropylproline (VI) となつた。本品は mp 237~239°(decomp) の無色針状結晶で水に易溶、メタノール、エタノール等に難溶、アセトン、エーテル等に不溶でニンヒドリン反応で黄色を呈し、濾紙電気泳動法によつて一塩基性アミノ酸の挙動を示す新しい proline 誘導体であり、その reineckate は mp 146~148°(decomp) を示した。

つぎに Albertson ら⁵⁾ が acrylonitrile から proline を合成した方法にならい 2-isopropylacrylonitrile (VII) を出発原料として (VI) を別法で合成した。(VII) は isopropylcyanoacetic acid から Mannich 反応によつて得られたが、monoalkylcyanoacetic acid についての Mannich 反応は文献上未だその例を見ない。(VII) に diethyl malonate を付加させると diethyl (2-cyano-3-methylbutyl)malonate (VIII) が生成し、(VIII) をラネーニッケルの存在下に加圧して水素添加を行うとニトリル基が還元されると共に閉環して ethyl 2-oxo-5-isopropyl-3-piperidinecarboxylate (IX) となつた。(IX) に塩化スルフルを作用させると ethyl 2-oxo-3-chloro-5-isopropyl-3-piperidinecarboxylate (X) が得られ、これを塩化水素酸とともに加熱すると開環して 2-chloro-4-aminomethyl-5-methylhexanoic acid 塩化水素酸塩 (XI) となり、(XI) を水酸化アルカリで処理すると pyrrolidine 環を形成して 4-isopropylproline (VI) が生成した。さらに第 39 報⁶⁾ で合成した diethyl 4-isopropyl-2-pyrroline-1,2-

* 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) H. D. Dakin : J. Biol. Chem. **164**, 615(1946).

2) A. C. Hulme, W. Arthington : Nature **173**, 588(1954).

3) 上農他：本誌 **75**, 840(1955).

4) E. Van Heyningen : J. Am. Chem. Soc. **76**, 3043(1954).

5) N. F. Albertson, J. H. Billman : Ibid. **71**, 2818(1949).

6) 宮本他：本誌 **77**, 571(1957).

dicarboxylate (XII) を白金触媒を用いて接触還元して生ずる diethyl 4-isopropylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (XIII) を水酸化アルカリで処理した場合にも 4-isopropylproline (VI) が得られた. 4-isopropylproline は 2 個の不斉炭素を有するから理論上 2 種のラセミ体が存在するはずであるが, 以上それぞれ異つた 3 方法で合成した (VI) はいずれもその諸性状特に赤外線スペクトル (Fig. 1) において全く一致し, 他の異性体は得られなかつた.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of 4-Isopropylproline (VI) (Nujol Mull, Perkin-Elmer Model 21 Spectrophotometer)

実 験 の 部**

2-Isopropyl-1,3-propanediol (I) LiAlH_4 80 g をエーテル 2 L に溶かし、かきまぜながら diethyl isopropylmalonate 250 g を徐々に加えて 1 時間反応。反応液を 10° 以下に冷却し 10% 硫酸 480 cc を徐々に加え、沈澱を濾去しエーテル層を少量の水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp_{18} 133° の無色液体 95 g を得。

2-Isopropyl-1,3-dibromopropane (II) 臭化水素酸 (d 1.48) 201 g に濃硫酸 32.9 cc を混じ、これに (I) 57.2 g を滴下したのち $90\sim 100^\circ$ で濃硫酸 53 cc を徐々に加えた。5 時間煮沸後水蒸気蒸留を行い留出液約 1.5 L をとりベンゼン抽出し、抽出液を無水塩化カルシウムで乾燥後蒸留, bp_{24} 102° (文献⁷⁾ bp_{13} 90°) の淡黄色液体 57.9 g を得。

Diethyl 4-isopropyl-2,2-pyrrolidinedicarboxylate (IV) i) diethyl aminomalonate 塩化水素酸塩 (mp 160° (decomp)) 32 g を水 20 cc に溶かし、炭酸水素ナトリウム 12.7 g を加えて中和したのちエーテルで充分抽出。抽出液 (約 250 cc) を少量の水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後エーテルを留去、diethyl aminomalonate (III) の淡黄色液体 24.6 g を得。金属ナトリウム 1.2 g (0.05 atom) をエタノール 25 cc に溶かし、かきまぜながらこれに (III) 8.8 g (0.05 mol) を加え、さらに (II) 24.4 g (0.1 mol) を滴下後 13 時間煮沸すると液は中性になる。減圧下濃縮して得られる残留物に水を加えたのち 10% 塩化水素酸で pH 2 にしてエーテルとふりまぜた。エーテル層を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, bp_{30} $109\sim 110^\circ$ の (II) 13.2 g を回収。水層を 10% 水酸化ナトリウム溶液で強アルカリ性にしエーテル抽出。抽出液を水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, $\text{bp}_{1.5}$ $115\sim 130^\circ$ の無色液体 2.2 g を得。分析試料 bp_1 $103\sim 105^\circ$, $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 60.68, H 9.01, N 5.44, 実験値 C 60.75, H 9.04, N 5.62, n_D^{20} 1.4463, I. R. λ_{max} 3.0 ($-\text{NH}-$), 5.75 ($-\text{CO}-\text{O}-\text{R}$), 8.43 μ ($=\text{C}-\text{O}-$)。

ii) ベンゼン 25 cc 中でナトリウムアミド 2.8 g (0.072 mol) を砕き、これを反応容器に移し (III) 6.2 g (0.035 mol) を加え窒素ガスを通じてアンモニアを追い出し、ゆるく加温しながら、さらに 2 時間窒素ガスを通じたのち (II) 10.4 g (0.043 mol) を滴下し 20 時間煮沸。反応成績体に水を加え、ベンゼン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後蒸留, $\text{bp}_{1.5}$ $55\sim 60^\circ$ の (II) 4.6 g を回収し、後留分を再留して bp_1 $103\sim 106^\circ$ の無色液体 (IV) 1.7 g を得。

iii) 金属ナトリウム 1.15 g をエタノール 75 cc に溶かした液に diethyl 2-(benzyloxycarbonylamino)malonate (V) 14.1 g, つぎに (II) 12.2 g を加えて反応液が中性になるまで (約 28 時間) 煮沸。反応液を減圧下に濃縮して得られた残留物に水を加えてエーテル抽出し、抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後蒸留, bp_{22} $96\sim 101^\circ$ の (II) 6.1 g を回収。蒸留残留物 (13.3 g) を濃塩化水素酸 7 cc, エタノール 250 cc と混じパラジウム黒 2.5 g を用いて接触還元 (debenzyloxycarbonylation) を行い (反応時間約 3.5 時間), 触媒を濾去し濾液を減圧した残留物 (酸性) に少量の水を加えてエーテルで洗浄し、つぎに水酸化ナトリウム下濃縮して得られろみ溶液でアルカリ性に変じてエーテル抽出。抽出液を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後蒸留, $\text{bp}_{2.5}$ $114\sim 119^\circ$ の無色液体 3.8 g を得。

2-Isopropylacrylonitrile (VII) isopropylcyanoacetic acid 127 g, diethylamine 塩化水素酸塩 110 g および 30% ホルマリン 127 g をかきまぜながら水浴上で加温すると激しく炭酸ガスを発生しながら反応し約 3 時間加温後発泡を認めなくなった。冷後上層を分取、水洗、無水塩化カルシウムで乾燥後蒸留, bp $126\sim 128^\circ$ (文献⁹⁾ bp $125\sim 126^\circ$) の無色液体 70.5 g を得。

Diethyl (2-cyano-3-methylbutyl)malonate (VIII) 金属ナトリウム 0.1 g をエタノール 10 cc に溶かした液に diethyl malonate 10 g, つぎに (VII) 3.1 g を滴下して 3 時間煮沸。反応成績体を減圧下濃縮して得られた残留物をベンゼンに溶かし水洗後蒸留, bp_3 $140\sim 145^\circ$ の無色液体 6 g を得。分析試料 $\text{bp}_{0.5}$ $124\sim 126^\circ$, $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 61.15, H 8.29, N 5.49, 実験値 C 61.33, H 8.50, N 5.31。

Ethyl 2-oxo-5-isopropyl-3-piperidinecarboxylate (IX) (VIII) 100 g, エタノール 500 cc および Raney Ni 35 g の混合物を水素初圧 50 気圧, 90° で 5 時間反応。反応成績体を処理し bp_1 $156\sim 158^\circ$ の無色液体 55.2 g を得。分析試料 bp_1 158° , $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 N 6.57, 実験値 N 6.27。

Ethyl 2-oxo-3-chloro-5-isopropyl-3-piperidinecarboxylate (X) (IX) 7.5 g をクロロホルム 15 cc に溶かし、これに塩化スルフルル 5.3 g をクロロホルム 13 cc に溶かした液を滴下し 2 時間ゆるやかに煮沸。反応液を減圧下濃縮して得られた残留物を蒸留 $\text{bp}_{0.9}$ $176\sim 177^\circ$ の無色液体 7.3 g を得。 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{NCl}$ 計算値 C 53.33, H 7.32, N 5.66, 実験値 C 53.08, H 7.67, N 5.42。

2-Chloro-4-aminomethyl-5-methylhexanoic acid hydrochloride (XI) (X) 2.6 g を濃塩化水素酸 15 cc と 7 時間煮沸したのち減圧下濃縮すると結晶が析出。これをエタノールから再結晶, mp 170° (decomp) の無色葉状結晶を得。 $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NCl}_2$ 計算値 N 6.09, Cl 30.82, 実験値 N 6.18, Cl 30.53。

Diethyl 4-isopropylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (XIII) diethyl 4-isopropyl-2-pyrroline-1,2-dicarboxylate⁶⁾ (XII) 5.0 g, 触媒 (酸化白金 50 mg), エタノール 50 cc の混合物を水素気流中でふりまぜると約 4 時間

** 本研究における融点ならびに沸点はすべて未補正である。

7) V. P. Golimov, N. M. Afanasev: J. Gen. Chem. U. S. S. R. 22, 2001(1952) (Engl. translation).

8) C. S. Marvel, W. R. Miller, L. C. Chou: J. Am. Chem. Soc. 72, 5408(1950).

で計算量の 92% の水素を吸収。反応成績体を処理して $bp_{0.4}$ 122~123° の無色液体 4.3 g を得。C₁₃H₂₃O₄N 計算値 C 60.68, H 9.01, N 5.44, 実験値 C 60.48, H 8.96, N 5.45.

4-Isopropylproline (VI) i) (IV) 2.0 g に濃塩化水素酸 8 cc を加えて 5 時間煮沸し、不溶物をエーテルでふりまぜて除き淡黄色の水層を減圧下蒸発乾固。白色固形物 (塩酸塩) を水 10 cc に溶かし、硝酸銀 3.4 g と炭酸ナトリウム 1.1 g とから造った炭酸銀、ついで硫化水素で処理し減圧下に蒸発乾固して白色粉末 0.9 g を得。本品はニンヒドリン反応で黄色を呈し、エタノールから再結晶し mp 237~239°(decomp) の無色針状結晶となる。アミノ窒素 (Van Slyke 法) は全く存在しない。C₈H₁₅O₂N 計算値 C 61.12, H 9.62, N 8.91, 実験値 C 60.86, H 9.56, N 8.83. 酢酸: ブタノール: 水 (1:4:5) の混合溶媒を用いるペーパー・パーチション・クロマトグラフィー (下降法) を行い Rf 0.66~0.67.

ii) (XI) 1.2 g を水 4 cc に溶かし、これに水酸化ナトリウム 0.8 g を水 2 cc に溶かした液を加え 37° に 2 日間放置。濃塩化水素酸でコンゴーレッド酸性としたのち減圧下蒸発乾固しエタノールで熱時抽出。抽出液を蒸発乾固して得られた残留物 1.2 g を水 10 cc に溶かし硝酸銀 2.6 g と炭酸ナトリウム 0.8 g とから新たに造った炭酸銀、ついで硫化水素で処理し蒸発乾固して白色粉末 (0.7 g) を得。これをエタノールから再結晶, mp 240°(decomp) の無色針状結晶を得。C₈H₁₅O₂N 計算値 C 61.12, H 9.62, N 8.91, 実験値 C 61.20, H 9.54, N 8.57. 本品はニンヒドリン反応で黄色を呈し酢酸: ブタノール: 水 (1:4:5) の混合溶媒を用いるペーパー・パーチション・クロマトグラフィー (上昇法) の Rf は 0.64~0.65 (対照として i) で得た標品の Rf は 0.65).

iii) (XII) 4.1 g に 20% 水酸化カリウム溶液 40 cc を加えて 24 時間煮沸し水 800 cc でうすめ, Amberlite IRC-50 (H 型) の塔を通しさらに水で流出液がニンヒドリン反応で呈色しなくなるまで洗浄。流出液を減圧下濃縮して得た粗結晶 1.3 g を水、さらにエタノールから再結晶, mp 240°(decomp) の無色針状結晶を得。C₈H₁₅O₂N 計算値 C 61.12, H 9.62, N 8.91, 実験値 C 61.12, H 9.40, N 8.69. reineckate: ammonium reineckate 0.5 g を温水 5 cc に溶かしこれに (VI) 0.1 g を水 3 cc に溶かした液を加え放置後 10% 塩化水素酸でコンゴーレッド酸性にし、析出する結晶を水・メタノールから再結晶, mp 146~148°(decomp) の桃色結晶を得。本品は水に比較的溶ける。

武田薬品工業株式会社研究所