U. D. C. 547.824 : 582.275.54

138. 三野 安 : Diethyl 2-Oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate の合成
(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 50 報*)

Yasushi Sanno : Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. L. Synthesis of Diethyl 2-Oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate.

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

As one method for preparing diethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate¹⁾ (XIII), an intermediate in the synthesis of dihydrokainic acid, diethyl 4-cyano-4-isopropylglutaconate (III) was prepared from diethyl 4-cyanoglutaconate (II) and selective liberation of the 4-ethoxycarbonyl group in (III) followed by Michael condensation of the product (V) with diethyl malonate gave diethyl (1-ethoxycarbonylmethyl-2-cyano-3-methylbutyl)malonate (XII). High-pressure reduction of (XII) finally gave (XIII), with formation of ethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidineacetate¹⁾ (XIV) and ethyl 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-5-isopropyl-4-piperidineacetate⁷⁾ (XV) as by-products.

(Received February 14, 1957)

著者は dihydrokainic acid 合成の一方法として diethyl (1-ethoxycarbonylmethyl-2-cyano-3-methylbutyl)malonate (XII) を合成し、そのニトリル基をアミノメチル基に還元し、ついで diethoxycarbonylmethyl 基の活性メチレン基をハロゲン化したのち pyrrolidine に閉環させようと企てた。しかしこの還元において、同時に閉環を伴い 2-piperidone の生成することも予想され、その場合には二つの構造異性体すなわち ethoxycarbonylmethyl 基で閉環した (XIII) および、diethoxycarbonylmethyl 基で閉環した (XV) の生成が考えられた。そこでまず (XII) をラネーニールによる高圧還元が付したところ、上柳 等¹⁾ が他の方法で合成した diethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate (XIII) が得られ、さらにその際他の一、二の piperidone 誘導体を副生することを知った。

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of Ethyl 4-Cyano-5-methyl-2-hexenoate (V)
(Perkin-Elmer Model 21 Spectrophotometer)

Verkade²⁾ の例にならい、ethyl cyanoacetate と ethyl sodioformylacetate (I) とをエタノール中で加熱して diethyl 4-cyanoglutaconate (II) を造つた。(II) は比較的不安定な強粘性の液体で蒸留により分解するのでそのまま sodium ethoxide の存在下で、isopropyl iodide と縮合させ diethyl 4-cyano-4-isopropylgluta-

* 本研究は立岡末雄：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 1 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, 53(1957).

1) 上柳他：本誌 77, 603(1957).

2) P. E. Verkade : Chem. Zentr. 1920, I, 798.

conate (III) を得た。この際高沸点留分 (bp_{1.5} 145~155°) は mp 81° の結晶 (IV) となった。(IV) は後報⁹⁾ で述べるようにこの反応にあずかるハロゲン化アルキルの種類とは無関係に生成する事実から、(II) が反応過程で変化を受けたものと推定されたが、その構造は目下研究中である。つぎに (III) における C₄ の ethoxycarbonyl 基を選択的に加水分解ならびに脱炭酸させる目的で、1 mol の水酸化カリウムを含むエタノール溶液中に滴下するとやや発熱しながら所期の反応が行われた。すなわちその成績体の中性部分を蒸留し、低沸点留分として得られた bp₇ 113~114° の無色液体は、その赤外線スペクトルならびに元素分析値より、ethyl 4-cyano-5-methyl-2-

hexenoate (V) (Fig. 1)であることを確認し、また高沸点留分として得られた bp₁ 170~172° の黄色強粘性の液体は分子量および元素分析値から (V) の二量体 (VI) であることがわかった。つぎに酸性部分からは強粘性の油状物質 (VII) と mp 210° の結晶 (VIII) を得た。(VII) は不安定であるので直ちに硫酸とエタノールとによりエステル化して得られる無色の液体が沸点、赤外線スペクトルにおいて (V) と全く一致することにより (VII) は 4-cyano-5-methyl-2-hexenoic acid であることを確認した。また (VIII) はその元素分析値が (IV) の1個のエステル基が加水分解されたものに一致し、エステル化により mp 81° の結晶 (IV) を与えることがわかった。(VII) を加熱するか、蒸留すると固化し mp 138° の淡黄色結晶 (IX) となるが、その赤外線スペクトルにはニトリル基の吸収が認められず酸アミドの吸収が見られる事実と元素分析値ならびに Hoffmann 等⁴⁾ の実験例から 3-isopropylglutaconimide と推定されたが、さらにこれを白金またはパラジウム炭の存在下、メタノール中で接触還元すると 3-isopropylglutarimide (X) となつた。

なお (V) の赤外線スペクトルに *trans* 配位の不飽和化合物に特有の 10.3 μ の吸収を欠き、また (VII) が容易に glutaconimide を生成する事実から (V) は C₂/C₃ において *cis* 配位をとると考えられる。また (V) を接触還元すると 1 mol の水素を吸収して ethyl 4-cyano-5-methylhexanoate (XI) となり、(V) に sodium ethoxide の存在下で diethyl malonate を作用させると Michael 縮合⁵⁾ が行われ、diethyl (1-ethoxycarbonylmethyl-2-cyano-3-methylbutyl)malonate (XII) が得られた。Verkade⁶⁾, Ingold⁶⁾ らによれば (II) のような化合物の二量体は sodium ethoxide によつて単量体に解重合するといわれているので、(VI) を (V) と同様の条件下で diethyl malonate と反応させると (XII) と全く同一物質を生成した。(XII) をラネーニッケル触媒の存在下で高圧還元にし、その反応生成物をリグロインで処理すると mp 100° の結晶 (XIII) が得られた。本品の赤外線スペクトル、元素分析値、融点がさきに上柳等¹⁾ の得た diethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate と同一物質であり、したがってニトリル基の還元とともに閉環が行われたことが明らかになった。なお (XII) からは 2-piperidone 生成の際に多数の異性体が出るはずであるにもかかわらず、ほとんど一方向的に (XIII) が得られたこととなる。つぎに (XIII) を得た母液を濃縮し、その残留物を蒸留すると bp_{0.5} 185° 付近で留出する部分から mp 75° の結晶が得られる。本品はその融点、赤外線スペクトルより (XIII) から1つの ethoxycarbonyl 基が離脱した ethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidineacetate (XIV) であることを確認した。また bp_{0.5} 195~197° の留分 (XV) は結晶化せず元素分析値は (XIII) の値に一致するが、その赤外線スペクトルが (XIII) のそれと異なるので、(XIII) の異性体と考えられた。そこで (XV) を 20% 塩酸で加水分解すると mp 156~157° の結晶が得られ、本品はさきに上柳等¹⁾ が (XII) から同様にして得た ethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidoneacetic acid (XVI) と赤外線スペクトルにおいて一致したので (XV) は (XII) の diethoxycarbonylmethyl 基が閉環にあずかつて生成した ethyl 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-5-isopropyl-4-piperidineacetate⁷⁾ であると推定した。

終りに臨み本研究に際し終始御指導御鞭撻を賜つた朝比奈泰彦先生並びに研究所長桑田 智博士に謹謝するとともに、有益な示唆を与えられた田中邦喜博士、上農義雄博士に感謝する。また赤外線スペクトルの労を執られた神尾英雄氏、高圧還元で協力頂いた石川重三郎氏及び元素分析の労を執られた分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部**

Diethyl 4-cyanoglutaconate (II) ethyl formylacetate⁸⁾ のナトリウム塩 165 g をエタノール 500 cc に浮遊させ、常温でかきまぜながら ethyl cyanoacetate 135 g を約1時間を要して加えると、やや発熱しながら反応、橙色となり析出物を認めた。水浴上で約1時間加熱後、エタノールを減圧下で留去するとナトリウム塩が残留。これを水に溶解、当量よりやや過剰の希硫酸中に注入すると多量の油が析出。これをエーテルに取り炭酸水素ナトリウム溶液、水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後エーテルを留去橙色の油を得。本品は不安定で蒸留すると分解するので、減圧度 3 mmHg、油浴温度 100° で未反応の ethyl cyanoacetate を留去 (10 g)、残留物 100 g をつぎの反応に用いた。

4) K. Hoffmann, et al.: Helv. Chim. Acta **36**, 1809(1953); C.A. **49**, 1036(1955).

5) L. I. Zakharkin, N. A. Preobrazhensky: J. Gen. Chem. U. S. S. R. **22**, 1931(1952); K. K. Kuzmina, N. A. Preobrazhensky: Ibid. **23**, 149(1953).

6) C. K. Ingold, E. A. Perren: J. Chem. Soc. **119**, 1582(1921).

7) 須川: 本誌 **77**, 332(1957).

** 本研究における融点並びに沸点はすべて未補正である。

8) W. Deuschel: Helv. Chim. Acta **35**, 1587(1952).

Diethyl 4-cyano-4-isopropylglutaconate (III) 金属ナトリウム 11 g をエタノール 300 cc に溶かした液に (II) 100 g, ついで isopropyl iodide 120 g を加え, 水浴上で 8 時間加熱. 一夜放置後減圧下で過剰の isopropyl iodide 及びエタノールを留去. 残留物はなにかば固化. これに氷水を加え, 析出した油をエーテルに取り, 水洗乾燥後蒸留, bp_3 143~145° の黄色液体を得. $C_{13}H_{19}O_4N$ 計算値 N 5.53, 実験値 N 5.58. 油を抽出した後の水溶液に硫酸を加えて酸性にすると油が析出. エーテルに取り, 炭酸水素ナトリウム溶液, 水で洗浄し乾燥後エーテルを留去. 橙赤色の強粘性の油を得. 本品は未反応の (II) と思われたので再び isopropyl 化するとさらに (III) を得. 前後の成績体を合し収量は 50 g であった. なお高沸点留分 ($bp_{1.2}$ 150~170) は大部分固化, エタノールから再結晶, mp 81° の無色プリズム状結晶 (IV) を得.

Ethyl 4-cyano-5-methyl-2-hexenoate (V) 及びその二量体 (VI) i) エタノール 500 cc に水酸化カリウム 40 g を溶解, 常温で (III) 195 g を 15 分間を要して滴下, やや発熱しつつ反応, 無色の結晶が析出. 5 分間放置後析出した結晶 ($KHCO_3$) を濾去, 濾液を濃縮, 残留物に水を加えると油が析出, エーテルに取り, 水洗乾燥後蒸留, bp_7 113~114° の無色液体 28 g を得. $C_{16}H_{23}O_2N$ 計算値 N 7.73, 実験値 N 7.59. その際黄色の高沸点留分 (bp_1 170~172°) 46 g は沸点, 分子量及び元素分析値から (V) の二量体 (VI) であった. ($C_{16}H_{23}O_2N$)₂ 計算値 C 66.27, H 8.34, 分子量 362.46, 実験値 C 66.18, H 8.20, 分子量 337.43 (Rast 法 Camphor).

ii) つぎの項の (VII) 32 g をエタノールと硫酸を用い外温 50° 以下でエステル化し, 蒸留. bp_7 114° の無色液体 20 g を得. 本品はその沸点及び赤外線スペクトルにおいて (V) に一致した.

4-Cyano-5-methyl-2-hexenoic acid (VII) i) 前項で v), vi) を抽出した際の水酸化アルカリ性水層を硫酸で酸性にすると油が析出, これをエーテルで抽出, 乾燥後エーテルを留去, 強粘性の液体を得. ここに少量混在する固体を濾し取り, 50% エタノールから再結晶すると mp 210° の無色針状結晶 (VIII) を得. 液状部は不安定で蒸留できなかつたが前項 ii) のエステル化で (V) を得たことにより (VII) であることは明らかである.

ii) (III) 7 g, 無水炭酸ナトリウム 7 g を水 63 cc に加え, 約 8 時間加熱還流. 油はほとんど溶解, 少量の不溶物をエーテルで除き, 水溶液を硫酸酸性にすると油が析出. エーテルで抽出, 抽出液を乾燥後エーテルを留去, (VII) を得. ここに得られた油も i) の項の (VII) と同様の化学的性質を有する.

3-Isopropylglutaconimide (IX) (VII) を 150° に加熱するか, または減圧下で蒸留し bp_1 130~132° の留分をとると固化. 両者いずれの方法で得た固体もメタノールから再結晶すると mp 138° の淡黄色結晶となつた. $C_8H_{11}O_2N$ 計算値 C 62.72, H 7.24, N 9.14, 実験値 C 62.49, H 7.35, N 9.02.

3-Isopropylglutarimide (X) (IX) 5 g, 触媒 (パラジウム炭または白金黒), メタノール 100 cc の混合物を水素気流中でふりまぜると, 2 時間で約 760 cc の水素を吸収. 反応成績体を処理, メタノールから再結晶, mp 130° の無色板状結晶 3.5 g を得. $C_2H_{13}O_2N$ 計算値 C 61.91, H 8.44, N 9.03, 実験値 C 61.88, H 8.30, N 8.80.

Ethyl 4-cyano-5-methylhexanoate (XI) (V) 700 mg, パラジウム炭, エタノール 20 cc の混合物を水素気流中でふりまぜると約 30 分で 80 cc の水素を吸収. 反応成績体を処理し $bp_{0.5}$ 90~91° の無色液体を得. $C_{10}H_{17}O_2N$ 計算値 C 65.54, H 9.35, 実験値 C 65.80, H 9.44.

Diethyl (1-ethoxycarbonylmethyl-2-cyano-3-methylbutyl)malonate (XII) i) エタノール 8 cc に金属ナトリウム 0.46 g を溶解し, 冷後 diethyl malonate 6.4 g, ついで (V) 3.7 g を加え, 4 時間加熱還流. 反応成績体からエタノールを留去, 残留物に氷酢酸 1.3 g とエーテルを加え, エーテル溶液を炭酸水素ナトリウム溶液, ついで水で洗い, 乾燥後蒸留. 過剰の diethyl malonate の留出後 $bp_{0.7}$ 155~160° の留分 (2.4 g) を取り, 再蒸留すると bp_1 165° の無色液体を得. $C_{17}H_{27}O_6N$ 計算値 N 4.10, 実験値 N 4.15.

ii) (VI) 1.8 g を i) と同様の条件で反応させ, bp_1 162~167° の無色液体 2 g を得. 本品はその赤外線スペクトルにおいて (XII) に一致した.

Diethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidinemalonate (XIII) (XII) 2.5 g, エタノール (またはジオキサン), トリメチルアミン数滴, Raney Ni 2 g の混合物を水素初圧 110 気圧, 135° で 3 時間反応. 反応成績体を処理, リグロインで洗浄して結晶を得. これをリグロイン・ベンゼンから再結晶, mp 100° のプリズム状結晶 1 g を得. 本品はその赤外線スペクトル及び混融の結果上柳等¹⁾ の得た (XIII) に全く一致. $C_{15}H_{25}O_5N$ 計算値 C 60.18, H 8.42, N 4.68, 実験値 C 59.83, H 8.43, N 4.68.

Ethyl 2-oxo-5-isopropyl-4-piperidineacetate (XIV) 及び ethyl 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-5-isopropyl-4-piperidineacetate (XV) 前項で (XIII) を得た洗浄液及び第 1 回再結晶母液を集めて濃縮すると強粘性の液体が残留. 本品を蒸留. $bp_{0.8}$ 185° 付近で留出する留分は固化, リグロインから再結晶, mp 74~75° の無色リン片状結晶 (XIV) を得¹⁾. また高沸点留分 ($bp_{0.6}$ 195~197°) として (XV) を得. $C_{15}H_{25}O_5N$ 計算値 N 4.68, 実験値 N 5.00.

2-Oxo-5-isopropyl-4-piperidineacetic acid (XVI) (XV) を 20% 塩酸とともに 6 時間煮沸, 濃縮して得られる残留物を少量の水に溶解, 炭酸銀つぎに硫化水素で処理, 得られた結晶をエタノール・エーテルから再結晶, mp 156~157° の無色板状結晶. $C_{10}H_{17}O_3N$ 計算値 C 60.28, H 8.60, N 7.03, 実験値 C 60.05, H 8.67, N 6.84.