U. D. C. 547.747 : 582.275.54

140. 大杉邦三 : Ethyl Pyrroline-2-carboxylate 誘導体の合成

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 52 報*)

Kunizo Osugi : Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. LII. The Synthesis of Ethyl Pyrroline-2-carboxylate Derivatives.

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

γ -Ethoxycarbonyl- γ -nitroketones (V) and (X) were prepared by the Michael condensation of α, β -unsaturated ketone (III) and ethyl nitroacetate or by the application of ethyl nitroacetate to β -*tert*-amino ketone (IV) or (IX). Catalytic reduction of these compounds with Raney nickel as a catalyst afforded several kinds of ethyl pyrroline-2-carboxylate derivatives, and their structures were discussed.

(Received February 18, 1957)

pyrroline 化合物の合成に関して従来文献に報告されている方法は該当する pyrrole 化合物の部分的還元¹⁾ か、あるいは次の諸方法の如き閉環反応によるものである。すなわち、 γ -aminoketone の閉環²⁾、cyanoketone の還元³⁾、nitroketone の還元^{4, 5)}、 γ -chlorobutyronitrile に対する Grignard 試薬の反応⁶⁾、 γ -cyanopropyl ether に対する Grignard 試薬の反応^{5, 6)}、pyrrolidone に対する Grignard 試薬の反応⁶⁾、 δ -oxo-amide の Hofmann 転位⁷⁾、 α -acetamidoketone にアンモニアの共存下 cyanoacetate または cyanoacetamide の反応⁸⁾ 等である。これらの方法で造られた pyrroline 化合物は主として pyrroline 自体あるいはその alkyl-, aryl- 置換体等であつて、およそ pyrroline-2-carboxylic acid およびその誘導体の合成に関する報告は極めて少い。僅かに 2-carbamoylpyrrole からヨウ化ホスホニウムとヨウ化水素酸による還元で pyrroline-2-carboxylic acid⁹⁾、pyrrole-2,5-dicarboxylic acid からナトリウムアマルガムによる還元で pyrroline-2,5-dicarboxylic acid¹⁰⁾ および acetylacetone から Strecker 反応で得られる cyanoaminoketone の閉環による 2,5-dimethylpyrroline-2-carboxylic acid¹¹⁾ 等の合成が報告されているに過ぎない。しかもこれらの方法^{9, 10, 11)} はいずれも合成的に利用範囲が少く満足すべき方法とはいえない。標記の ethyl pyrroline-2-carboxylate 誘導体の合成に関す

* 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 Tatsuoaka : Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部である。

- 1) (a) Ciamician, Dennstedt : Ber. **16**, 1536(1883); (b) Anderlini : Ibid. **22**, 2512(1889); (c) Knorr, Rabe : Ibid. **34**, 3491(1901); (d) Ciamician : Ibid. **34**, 3952(1901); (e) Sonn : Ibid. **68**, 148(1935); (f) Blaise : Compt. rend. **158**, 1686(1914); (g) Blaise, Cornillot : Ibid. **178**, 1617(1924); (h) Andrews, McElvain : J. Am. Chem. Soc. **51**, 887(1929); (i) Evans : Ibid. **73**, 5230(1951); (j) Wibaut, Dhont : Rec. trav. chim. **62**, 272(1943).
- 2) (a) Hielscher : Ber. **31**, 277(1898); (b) Gabriel : Ibid. **41**, 513(1908); (c) Gabriel : Ibid. **42**, 1238(1909).
- 3) (a) Rupe, Gisiger : Helv. Chim. Acta **8**, 338(1925); (b) Knott : J. Chem. Soc. **1948**, 186; (c) Allen, Wilson : Org. Syntheses **27**, 33.
- 4) (a) Sonn : Ber. **72**, 2150(1939); (b) Smith, Roger : J. Am. Chem. Soc. **73**, 3837(1951); (c) Dhont, Wibaut : Rec. trav. chim. **63**, 81(1944); (d) Kohler, Drake : J. Am. Chem. Soc. **45**, 2144(1923); (e) Kloetzel : Ibid. **69**, 2271(1947).
- 5) (a) Cloke : J. Am. Chem. Soc. **51**, 1174(1929); (b) Cloke, et al. : Ibid. **67**, 1587(1945); (c) Cloke, et al. : Ibid. **67**, 2155(1945).
- 6) (a) Lukeš : Collection Czechoslov. Chemuns. Commun. **4**, 181(1932); (b) Lukeš : Ibid. **4**, 351(1932).
- 7) Terentyev, et al. : J. Gen. Chem. U.S.S.R. **25**, 1571 (1955)(English Translation).
- 8) Ghosh, Dutta : J. Indian Chem. Soc. **32**, 719(1955); Ibid. **33**, 296(1956).
- 9) Fischer, Gerlach : Ber. **45**, 2453(1912).
- 10) Fischer : Ibid. **46**, 2506(1913).
- 11) Zelinsky, Schlesinger : Ibid. **40**, 2886(1907).

る報告は未だ文献上に全く見当たらない。著者は海人草有効成分の研究に関連して ethyl pyrroline-2-carboxylate 誘導体の合成を企図し、その数種を合成した。またそれらの構造について多少の知見を得た。

前掲の nitroketone の還元には metal-acid combination^{1,6)} の他に酸化白金^{4,6)} やラネーニッケル^{4,6)} による接触還元が用いられる。著者は ethyl nitroacetate を中間原料とし下記の二つの方法で作った γ -ethoxycarbonyl- γ -nitroketone 体をラネーニッケルを触媒とし室温、40 気圧の条件で接触還元に付し常に目的の ethyl pyrroline-2-carboxylate 誘導体を比較的好収量で合成した。この還元でさらに pyrrolidine 環まで還元が進まないのは興味ある事実である。

acetaldehyde または isobutyraldehyde (I, R=methyl または isopropyl) を水酸化ナトリウム水溶液を塩基性触剤とし冷時アセトンと Claisen-Schmidt 反応に付して得られる ketol 体 (II) を Hibbert 法により触媒量のヨウ素と加熱するかあるいは酸性硫酸カリウムと加熱して α, β -不飽和メチルケトン (III) を得た。本品を piperidine を触媒とし ethyl nitroacetate と Michael 縮合して ethyl 2-nitro-3-methyl (or isopropyl)-4-acetylbutyrate (V) を得た。また isobutylideneacetone (III, R=isopropyl) に 1 当量の piperidine を付加 (conjugate addition) して得られる 4-(1-piperidyl)-5-methyl-2-hexanone (IV, R=isopropyl) に直接 ethyl nitroacetate を作用させ第三級アミンによる C-alkylation に付しても同一の ketoester (V, R=isopropyl) が得られた。これらを上述の条件で還元に付して ethyl 3,5-dimethylpyrroline-2-carboxylate および ethyl 3-isopropyl-5-methylpyrroline-2-carboxylate (VI, R=methyl および isopropyl) を合成した。

次に別法として 2-butanone (VIII) に paraformaldehyde および dimethylamine hydrochloride を作用させて得た Mannich base (IX) に直接 ethyl nitroacetate を作用させ第三級アミンによる C-alkylation に付して別種の γ -ethoxycarbonyl- γ -nitroketone 体 (X) を得た。本品を同様の条件で接触還元に付して ethyl 4,5-dimethylpyrroline-2-carboxylate (XI) を合成した。

さて pyrroline 化合物にはその異項環中における二重結合の位置により Δ^1 -, Δ^2 - および Δ^3 - 形の 3 異性体

が存在する。γ-nitroketone の還元的閉環によつて生成する pyrroline 化合物は従来 Δ^2 -形であるとされている¹²,^{14a,b,c}). Cloke 等¹²) は γ-chlorobutyronitrile への Grignard 試薬の作用で生成する pyrroline 化合物は Δ^1 -形であることを Zerewitinoff 法による活性水素の定量から論じている。Evans¹⁴⁾ は置換 pyrrole の亜鉛および塩酸による還元で生成する置換 pyrroline には従来知られている Δ^3 -形の他に Δ^1 -および Δ^2 -形の存在することを赤外線スペクトルや化学反応から立証している。Witkop¹³⁾ は myosmine に対して従来与えられた Δ^2 -pyrroline 部分の構造を赤外線スペクトルから訂正して Δ^1 -pyrroline 形であることを報告している。著者の合成した上記3種の ethyl pyrroline-2-carboxylate 誘導体の赤外線スペクトル*(Fig. 1, Fig. 2 および Fig. 3)は

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

12) Maginnity, Cloke: J. Am. Chem. Soc. **73**, 49(1951).

13) Witkop: Ibid. **76**, 5597(1954).

* Perkin-Elmer Model 21 Spectrophotometer 使用

いずれも $3.4\ \mu$ の CH 帯より短波長の N-H 域に現われる吸収帯が微弱であり, $6.06\ \mu$ に azomethine ($>C=N-$) の吸収と思われる狭い強度の吸収があり, $5.75\sim 5.76\ \mu$ に非共軛形の ester carbonyl の吸収が認められる. また ethyl 3,5-dimethylpyrroline-2-carboxylate について行つた紫外線スペクトル (エタノール中) に $\lambda_{\max}$ $215\ m\mu$ に ϵ 3700 の吸収を認めるが α, β -不飽和エステルに見られる遙かに強度の吸収極大と比較して ethoxycarbonyl 基と共軛した α, β -不飽和構造は本質的に存在しないものと推定される. さらに本品を酸化白金を触媒とした接触還元に付すると定量的に水素を吸収して ethyl 3,5-dimethyl-2-pyrrolidinecarboxylate が得られた. その赤外線スペクトル (Fig. 4) には $6.06\ \mu$ の azomethine の吸収が全く消失し, $3\ \mu$ に遙かに明瞭な N-H の吸収が現われている. また上記 3 種の pyrroline 体について行つた Zerewitinoff 法による活性水素定量値と以上の諸事実を考え合すとこれらは (VI) および (XI) に示すように本質的に Δ^1 -形でこれに少量の割合で Δ^2 -形が平衡的に存在するものと推定される. γ -nitroketone 体の還元的閉環によつてかように Δ^1 -pyrroline 化合物の生成することは未だ文献に報告されていない事実である.

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及び研究所長桑田 智博士に謹謝する. また吸収スペクトルを撮影され助力を頂いた神尾, 島の諸氏, 元素分析を担当された菅, 鈴木, 塚本, 柏木, 中田の諸氏に感謝する.

実 験 の 部

Ethyl 2-nitro-3-methyl-4-acetylbutyrate (V, R = methyl) 2-penten-4-one^{14,15,16)} $16.8\ g$ ($0.2\ mol$) 及び ethyl nitroacetate^{17,18,19)} $26.6\ g$ ($0.2\ mol$) を無水エタノール $100\ cc$ 中 piperidine $4\ cc$ を添加して 72 時間水浴上で加熱²⁰⁾ した後, 常法で処理し淡黄色の目的物 $34\ g$ (78.3%) を得. $bp_{2.5}$ 124° . $C_9H_{15}O_5N$ 計算値 C 49.76 , H 6.96 , N 6.45 , 実験値 C 50.13 , H 7.19 , N 6.75 .

Ethyl 3,5-dimethylpyrroline-2-carboxylate (VI, R = methyl) 上記 (V) (R = methyl) $11\ g$ ($0.05\ mol$) をエタノール $50\ cc$ 中ラネーニッケル $5\ g$ を触媒として, 40 気圧, 25° で約 1 時間還元. 無水硫酸マグネシウムで乾燥後蒸留, 特有のアミン臭のある目的物 $7.2\ g$ (85%) を得. bp_2 72° , n_D^{25} 1.4500 . $C_9H_{15}O_2N$ 計算値 C 63.88 , H 8.94 , N 8.28 , 実験値 C 63.89 , H 9.21 , N 8.31 . 本品は臭素を直ちに脱色し, 過マンガン酸カリを直ちに脱色せずに暫時後脱色. picrolonate: mp 135° の黄色針状品. $C_{10}H_{23}O_2N_5$ 計算値 C 52.65 , H 5.35 , N 16.16 , 実験値 C 52.89 , H 5.18 , N 16.08 . Zerewitinoff 法活性水素定量値 (3 回平均) から本品は Δ^1 -形 84% , Δ^2 -形 16% . 上記還元の結果目的物の他に中性部分から松材反応陽性 (ピロール化合物) の蒸留残留物を得.

4-(1-Piperidyl)-5-methyl-2-hexanone (IV, R = isopropyl) 5-methyl-3-hexen-2-one²¹⁾ $22.4\ g$ ($0.2\ mol$) に piperidine $17\ g$ ($0.2\ mol$) を滴加した後 1 時間水浴上に加熱. 室温で 3 日間放置後エーテルを加え 10% 塩酸で振つた. 水層を水酸化ナトリウムでアルカリ性にし遊離する油をエーテルで振出, 乾燥後蒸留, 目的物 $28.5\ g$ (72%) を得. $bp_{1.5}$ 87° . $C_{12}H_{23}NO$ 計算値 C 73.04 , H 11.75 , N 7.10 , 実験値 C 73.08 , H 11.92 , N 6.93 .

Ethyl 2-nitro-3-isopropyl-4-acetylbutyrate (V, R = isopropyl) i) 5-methyl-3-hexen-2-one²¹⁾ $5.6\ g$ ($0.05\ mol$) 及び ethyl nitroacetate $6.7\ g$ ($0.05\ mol$) を無水エタノール $25\ cc$ 中 piperidine $1\ cc$ を添加して水浴上で 56 時間加熱. 常法で処理して目的物 $6.3\ g$ (52%) を得. $bp_{0.8}$ $124\sim 126^\circ$. $C_{11}H_{19}O_5N$ 計算値 C 53.86 , H 7.81 , N 5.71 , 実験値 C 53.40 , H 7.52 , N 5.94 . ii) (IV, R = isopropyl) $9.9\ g$ ($0.05\ mol$) に ethyl nitroacetate $6.7\ g$ ($0.05\ mol$) を滴加. 一夜放置後エーテルを加え 10% 塩酸で数回振つた. エーテル層を乾燥後蒸留, 目的物 $8.2\ g$ (67%) を得. $bp_{0.8}$ $125\sim 126^\circ$.

Ethyl 3-isopropyl-5-methylpyrroline-2-carboxylate (VI, R = isopropyl) 上記 (V) (R = isopropyl) $7\ g$ を無水エタノール $80\ cc$ 中でラネーニッケル $4\ g$ を触媒とし, 40 気圧, 32° で約 1 時間還元. 反応物を常法で処理し目的物 $3.2\ g$ (54%) を得. bp_2 90° . $C_{11}H_{19}O_2N$ 計算値 C 66.97 , H 9.71 , N 7.10 , 実験値 C 66.80 , H 9.76 , N 6.94 , n_D^{25} 1.4495 . 本品は臭素を直ちに脱色し, 過マンガン酸カリウムを直ちに脱色せず暫時後に脱色. Zerewitinoff 法活性水素定量値 (3 回平均) から本品は Δ^1 -形 70% , Δ^2 -形 30% . picrolonate: mp 198° のレモン黄色針状品. $C_{21}H_{27}O_2N_5$ 計算値 C 54.65 , H 5.90 , N 15.18 , 実験値 C 54.55 , H 6.03 , N 15.60 . 上記還元の際目的物の他に bp_2 152° の後留分 (構造未詳) $0.7\ g$ 及び中性部分の蒸留残留物 (松材反応陽性のピ

14) Grignard, Fluchaire: Ann. chim. (Paris) [10] **9**, 10(1928).

15) Rapson: J. Chem. Soc. **1936**, 1626.

16) Alexander, Coraor: J. Am. Chem. Soc. **73**, 2721(1951).

17) Feuer, Hass, Warren: Ibid. **71**, 3078(1949).

18) Steinkopf: Ann. **434**, 21(1923).

19) Arndt, Rose: J. Chem. Soc. **1935**, 1.

20) Connor, McClellan: J. Org. Chem. **3**, 570(1937).

21) Eccott, Linstead: J. Chem. Soc. **1930**, 905.

ロール化合物) 0.3 g を得.

Ethyl 3,5-dimethyl-2-pyrrolidinecarboxylate (VII, R=methyl) (VI) (R=methyl) 1 g をエタノール 10 cc に溶かし酸化白金 50 mg を触媒として接触還元. 水素を定量的に吸収, 溶媒を留去後蒸留, bp₂₃ 105° の留分 0.8 g を得. C₉H₁₇O₂N 計算値 C 63.13, H 10.00, N 8.18, 実験値 C 62.94, H 10.09, N 8.00.

Ethyl 2-nitro-4-acetylvalerate (X) 3-dimethylaminomethyl-2-butanone (IX)²²⁾ 12.9 g (0.1 mol) を石油エーテル 50 cc に溶かしこれに ethyl nitroacetate 13.3 g (0.1 mol) を滴加. 直ちに油層が器底に生成し多少の発熱が認められた. 3日間室温に放置後反応物にエーテルを加え 10% 塩酸で振った. 有機溶媒層を水洗乾燥後蒸留, 目的物 17.3 g (80%) を得. bp₃ 130°. C₉H₁₅O₅N 計算値 C 49.76, H 6.96, N 6.45, 実験値 C 50.06, H 7.09, N 6.31.

Ethyl 4,5-dimethylpyrrolidine-2-carboxylate (XI) 上記 (X) 10.9 g (0.05 mol) を無水エタノール 70 cc 中ラネーニッケル 5 g を触媒として 40 気圧, 32° で約 2 時間還元. 反応物を常法で処理し塩基性部分から目的物 7.3 g (86%) を得. bp₃ 81°, n_D²⁰ 1.4485. (VI) (R=methyl 及び isopropyl) 同様の特有のアミン臭を有し臭素を直ちに脱色し, 過マンガン酸カリウムを直ちに脱色せず暫時後に脱色. Zerewitinoff 法活性水素定量 (3 回平均) から本品は Δ¹-形 82%, Δ²-形 18%, picrolonate: mp 140° の黄色針状晶. C₁₀H₂₃O₂N₂ 計算値 C 52.65, H 5.35, N 16.16, 実験値 C 52.87, H 5.47, N 16.38. 上記還元の際中性部分から松材反応陽性の部分 (ピロール化合物) を得.

武田薬品工業株式会社研究所

22) Hagemeyer, Jr.: J. Am. Chem. Soc. **71**, 1119(1949).

U. D. C. 547.466.2 : 546.56-86

141. 石館守三, 花木 昭: N-Bis(2-chloroethyl)amino Acid 金属キレート化合物について

Morizo Ishidate and Akira Hanaki: On the Metal Chelate Compounds of N-bis(2-chloroethyl)amino Acids.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo*)

The metal chelating ability of N-bis(2-chloroethyl)-glycine and -alanine, which are cytotoxic agents, was studied comparing with that of N-bis(2-hydroxyethyl)glycine, sarcosine, and glycine. N-Bis(2-chloroethyl)-glycine and -alanine form chelate compounds only with copper and their stability constants were estimated as log *k*₁ 4.90, 4.30 and log *k*₂ 3.30, 3.02 respectively, i.e. far weaker than that of the other amino acids compared. The chlorine-liberating velocity of the chelate compound was of the same order as that of the free amino acid. These results suggest that the copper chelates of N-bis(2-chloroethyl)amino acids are unstable and transform easily under hydrolysis to the more stable N-bis(2-hydroxyethyl)amino acid chelates.

(Received February 14, 1957)

グリシン及びアラニンのアミノ基の二つの水素を 2-chloroethyl 基に置換した N-bis(2-chloroethyl)amino acid は, 著者の一人石館及び桜井, 泉¹⁾によつて合成され腫瘍細胞に対し興味ある新化合物であることが報告された. なかんずく, アラニンの誘導体は bis(2-chloroethyl)methylamine (HN₂) より作用係数 (最少有効量/50% 致死量) は極めて大で制癌剤として有望のものであつた, しかし水溶液においては極めて不安定で, 速かにクロールイオンを放出し, その作用は一過性の欠点を有するように見えた.

そこで今回これらのアミノ酸誘導体の両性イオンとしての性状と, また一般にアミノ酸が銅その他の重金属類と比較的安定なキレート化合物を生成する性状に着目し, これらの N-bis(2-chloroethyl)amino acid について Cu を初め Ni, Zn, Co, Cd 各イオンのキレート生成能ならびにそれらの安定度を検討した. 同時に比較のた

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) M. Ishidate, Y. Sakurai, M. Izumi: J. Am. Pharm. Assoc. **44**, 133(1955); M. Izumi: Pharm. Bull. (Japan) **2**, 275(1954).