Table IV. Experimental Results (employing Co_2O_3)

Sample	Wt. of sample (mg.)	Found (N %)	Calcd. (N %)	Δ (N %)
Picric acid	3.251	18.03	18.34	-0.31
V.B ₁ picrate	3.034	19.10	19.36	-0.26
V.B ₁ picrate	3.507	19.19	19.36	-0.17
C ₁₂ H ₁₆ N ₆ S ₂	3.406	26.77	27.25	-0.48
C ₁₂ H ₁₆ N ₆ S ₂	3.413	26.91	27.25	-0.34
C ₁₄ H ₉ ONSCl ₂	3.781	4.96	4.52	+0.44
C ₁₄ H ₉ ONSCl ₂	3.367	4.01	4.52	-0.52
C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ Br	3.865	9.95	9.97	-0.02
C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ Br	4.616	9.83	9.97	-0.14
C ₁₈ H ₁₇ O ₄ N ₃ S ₃	3.380	9.01	9.65	-0.64
C ₁₈ H ₁₇ O ₄ N ₃ S ₃	3.730	9.11	9.65	-0.54
C ₁₆ H ₁₅ O ₇ N ₅ S ₃	3.075	14.27	14.43	-0.16
C ₁₆ H ₁₅ O ₇ N ₅ S ₃	3.584	14.07	14.43	-0.36
C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ Cl	4.582	11.70	11.84	-0.14
C ₁₁ H ₉ O ₂ N ₂ Cl	3.337	11.67	11.84	-0.17
Thiourea	3.242	36.91	36.81	+0.10
Picric acid	3.143	17.97	18.34	-0.37
Dicyandiamide	2.055	66.54	66.64	-0.10

mean : -0.33%

塩野義製薬株式会社研究所

UDC 547.747.07

169. 内林政夫：2-Carboxy-3-pyrrolidineacetic Acid の合成 その1

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 53 報*)

Masao Uchibayashi : Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. LIII.

Synthesis of 2-Carboxy-3-pyrrolidineacetic Acid. (1).

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

Starting from ethyl 3-aminopropionate, ethyl 3-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonylamino)propionate (II) was prepared, which was converted to ethyl 2-cyano-3-oxo-1-pyrrolidinecarboxylate (III) by Dieckmann condensation. (III) was then subjected to Knoevenagel condensation with ethyl cyanoacetate, followed by catalytic hydrogenation and alkaline hydrolysis to afford 2-carboxy-3-pyrrolidinemalonic acid (IX) and 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (X). (IX) and (X), both of which were difficult to crystallize due to their hygroscopic property, were identified as the corresponding N-ethoxycarbonyl methyl ester derivatives, (XII) and (XI), respectively.

(Received February 3, 1958)

宮本¹⁾は Dieckmann 反応で得た 4-pyrrolidone 誘導体を経由して新しい二塩基性アミノ酸 4-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid を合成するに当り, N-ethoxycarbonyl-N-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)glycine ethyl ester の Dieckmann 反応生成物は diethyl 3-oxo-1,2-pyrrolidinedicarboxylate ではなくて diethyl 4-oxo-1,3-

* 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 Tatsuoaka: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds) の一部である. 第 52 報: 本誌 77, 630(1957).

** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka. 1) 宮本: 本誌 77, 568(1957).

pyrrolidinedicarboxylate であることを知り、したがって当初企図した 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid の合成を果し得なかつた。その場合反応にあずかる二つの ethoxycarbonyl 基のうちの一つを cyano 基に変えるならば閉環反応は当然 cyano 基に隣るメチレン基の位置で起ることが期待される。著者は ethyl 3-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonylamino)propionate (II) を Dieckmann 反応に付して 3-pyrrolidone 体 (III) とし、それから 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (X) の合成を試み、目的を達した。

ethyl 3-aminopropionate にベンゼン中で iodoacetonitrile を作用させて ethyl 3-cyanomethylaminopropionate (I) とし、イミノ基を保護する目的で ethyl chloroformate で処理して ethyl 3-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonylamino)propionate (II) を得た。(II) をベンゼン中 sodium hydride の存在下に加熱して Dieckmann 反応を行い ethyl 2-cyano-3-oxo-1-pyrrolidinedicarboxylate (III) を bp_{0.5} 135~137° の無色油状物質として得たが、収率低く、しかも不安定で室温に放置すると徐々に着色した。なお (III) の 2,4-dinitrophenyl-hydrazone は mp 158°(decomp) の黄褐色粒状結晶であつた。本 Dieckmann 反応の知見は第 39 報²⁾ の dihydroallokainic acid 合成に際して利用され、ethyl 2-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonylaminoethyl)-3-methylbutyrate から閉環体 ethyl 2-cyano-3-oxo-4-isopropyl-1-pyrrolidinedicarboxylate を経て diethyl 3-oxo-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate に導かれ、その構造が確認された。

つぎに (III) を sodium borohydride で還元して ethyl 2-cyano-3-hydroxy-1-pyrrolidinedicarboxylate (IV) としたのち ethanolysis を行つて diethyl 3-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (V) を得た。また (III) を ethanolysis にかけて diethyl 3-oxo-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (VI) とし、ラネーニッケルの存在下に高圧還元して (V) に導いた。しかしこれら (III)→(V) の反応は収率悪く、生成物の精製も困難であつた。したがって pyrrolidine 環の 3 位に carboxymethyl 基を導入する既報の方法、すなわち (V) の水酸基を除去して得られる pyrroline 体の Michael 反応、あるいはその水酸基を acetoxy 基にかえて diethyl malonate と置換する反応などを行わず、化合物 (III) の 3 位にある carbonyl 基について Knoevenagel 反応を試みた。すなわち Prout³⁾ の推奨する方法に従い、触媒として β-alanine と氷酢酸を用い、(III) のベンゼン溶液に ethyl cyanoacetate を加えて煮沸し、生成する水を反応系から逐次除去することによつて所期の縮合が進行した。その反応物を処理して得られた化合物 (VII) を粗製のままパラジウム炭触媒で接触還元し、予期のとおり ethyl α,2-dicyano-1-ethoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (VIII) を得ることができた。この種の Knoevenagel 反応は第 39 報²⁾ で合成された ethyl 2-cyano-3-oxo-4-isopropyl-1-pyrrolidinedicarboxylate 及び diethyl 3-oxo-4-isopropyl-1,2-pyrrolidinedicarboxylate においては進行しなかつたので、それらの 3 位の carbonyl 基の活性度や置換基の立体効果は (III) とかなり異なっていることがわかつた。

化合物 (VIII) を 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (X) に導く目的で水酸化カリウムによる加水分解を行つた。その反応生成物はペーパー・パーティション・クロマトグラフィー (酢酸・ブタノール・水=1:4:5, 上昇法) で Rf 値 0.02 と 0.15 を示す二物質、(IX) 及び (X)、の混合物であることがわかつたので、これをアルミナによるクロマトグラフィーにかけて二物質を分離することができた。しかし 2-carboxy-3-pyrrolidinemalonic acid (IX) 及び 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (X) はともに吸湿性粉末で結晶化がきわめて困難であつた。また (IX) を 140° に約 1 時間加熱して脱炭酸を試みたが Rf 値に変化がみられなかつた。そこで (X)、(IX) をそれぞれメタノール中塩化水素でエステル化し、ethyl chloroformate で N-ethoxycarbonyl 化して蒸留し methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XI) 及び dimethyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidinemalonate (XII) を得ることができた。化合物 (XI) はさらに須川⁴⁾ が別途の方法で得た同物質とその赤外部吸収スペクトルが一致した。

Linstead 等⁵⁾ は ethyl 2-oxo-cyclopentaneacetate 及び methyl 2-oxo-cyclohexanepropionate にシアン酢酸エステルを縮合させ、還元後加水分解してそれぞれ 1,2-cyclopentanediacetic acid と 2-carboxymethyl-cyclohexanepropionic acid を得、両化合物の核につく 2 置換基はともに cis 配位をとることを証明している。

2) 宮本, 他: 本誌 77, 571(1957).

3) F. S. Prout: J. Org. Chem. 18, 928(1953). 4) 須川: 本誌 78, 853(1958).

5) R. P. Linstead, E. M. Meade: J. Chem. Soc. 1934, 935; J. W. Barret, A. H. Cook, R. P. Linstead: Ibid. 1935, 1065.

また Stork, McElvain⁶⁾ は 1-benzoyl-3-ethyl-4-piperidone に同様の縮合反応をおこない、還元、加水分解を経て 3-ethyl-4-piperidineacetic acid を得てその両置換基は *cis* 配位であろうと推定している。そこでこれらの知見を考慮して今得られた化合物 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (X) の C-2 の carboxyl 基と C-3 の carboxymethyl 基はたがいに *cis* 配位をとっているのではないかと推定した。しかしその推論を裏付ける実験的事実は得るにいたらなかった。

Chart 1.

Fig. 1. Infrared Absorption Spectrum of Methyl 1-Ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XI) (Perkin-Elmer Model 21 Spectrophotometer)

6) G. Stork, S. M. McElvain: J. Am. Chem. Soc. **68**, 1053(1946).

このように所期の 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (X) は結晶状に単離し得ず、したがってその立体化学的問題を明らかにし得なかつたが、反応過程が予測どおり進行したことは誘導体である methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XI) 及び dimethyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidinemalonate (XII) によつて確認された。

本研究にあたり御指導御激励をいただいた研究所長桑田 智博士に謹謝する。また有益な示唆を与えられた田中邦喜博士、適切な助言と実験データの一部を与えられた宮本益雄博士、同定の労をわずらわした須川利男氏に感謝の意を表する。さらに、高圧還元を実施された石川重三郎氏、赤外部吸収スペクトルを測定された神尾英雄氏、および元素分析を実施された分析室の諸氏に心から御礼申しあげる。

実 験 の 部

Ethyl 3-cyanomethylaminopropionate (I) ethyl 3-aminopropionate 32 g をベンゼン 30 cc に溶かした液に iodoacetoneitrile 23 g を氷冷下にかきまぜながら加え 50° に 1 時間加温。反応物に水を加え、 K_2CO_3 を飽和させてベンゼン抽出。抽出液を無水 Na_2SO_4 で乾燥後蒸留、 $bp_{1.5}$ 110~112° の無色液体 18 g を得。 $C_7H_{12}O_2N_2$ 計算値 C 53.83, H 7.74, N 17.94, 実験値 C 53.82, H 7.78, N 17.66。

Ethyl 3-(N-cyanomethyl-N-ethoxycarbonylamino)propionate (II) (I) 3.8 g に ethyl chloroformate 3.17 g を氷冷下にかきまぜながら滴下、さらに Na_2CO_3 1.5 g を水 10 cc に溶かした液を加えて 50° に 1 時間加温。反応物をベンゼンで抽出。無水 Na_2SO_4 で乾燥後蒸留して $bp_{0.3}$ 120~124° の無色液体 3.6 g を得。 $C_{10}H_{16}O_4N_2$ 計算値 C 52.62, H 7.07, N 12.27, 実験値 C 52.79, H 6.93, N 12.25。

Ethyl 2-cyano-3-oxo-1-pyrrolidinecarboxylate (III) NaH 0.72 g とベンゼン 20 cc の混合物に水で冷しきまぜながら (II) 4.56 g を滴下し、反応を促進させるために $EtOH$ 数滴を加えて短時間加熱。一夜放置後反応物に氷酢酸 2 cc と水 10 cc を加えベンゼンで抽出。抽出液を水洗、無水 Na_2SO_4 で乾燥後蒸留、 $bp_{0.3}$ 135~137° の無色液体 0.4 g を得。 $C_8H_{10}O_3N_2$ 計算値 C 52.74, H 5.53, N 15.38, 実験値 C 52.52, H 5.73, N 15.00。2,4-dinitrophenylhydrazone: 黄褐色粒状結晶, mp 158°(decomp) (99% $EtOH$)。 $C_{14}H_{14}O_6N_6$ 計算値 C 46.41, H 3.90, N 23.20, 実験値 C 46.09, H 3.85, N 23.04。

Ethyl 2-cyano-3-hydroxy-1-pyrrolidinecarboxylate (IV) (II) 22 g, NaH 3.2 g および Et_2O 50 cc を (III) の場合と同様に処理した反応物に、 $EtOH$ 70 cc, 氷酢酸 7.7 cc さらに水 15 cc を加え、これに $NaBH_4$ 4 g を $MeOH$ 50 cc に溶かした液を 15° に保ちながら滴下。ついで氷酢酸 10 cc と水 20 cc の混合液を加えたのち減圧下に濃縮、残留物をベンゼンで抽出。抽出液を水洗、無水 Na_2SO_4 で乾燥後蒸留して $bp_{0.3}$ 160~165° の微黄色粘性液体 3.5 g を得。本品を放置すると一部分固化。 $C_8H_{12}O_3N_2$ 計算値 C 52.16, H 6.57, 実験値 C 51.93, H 6.78。

Diethyl 3-hydroxy-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (V) i) (IV) 3.5 g, $iEtOH$ 25 cc および水 0.1 cc の溶液に氷冷下にかきまぜながら HCl ガスを飽和させたのち 4 時間煮沸。反応物から NH_4Cl を濾去し、濾液を濃縮して得た残留物をベンゼン抽出。抽出液を水洗、無水 Na_2SO_4 で乾燥後蒸留して bp_1 161° の無色強粘性液体 1.3 g を得。 $C_{10}H_{17}O_5N$ 計算値 C 51.94, H 7.41, 実験値 C 51.45, H 7.45。ii) (VI) 7.0 g, Raney Ni 3.0 g, ジオキサン 50 cc の混合物を、 H_2 初圧 100 気圧, 100° で 3 時間反応。反応物を処理、 bp_1 161° の無色強粘性液体 3.2 g を得。

Diethyl 3-oxo-1,2-pyrrolidinedicarboxylate (VI) (II) 6.85 g, NaH 1.08 g およびベンゼン 30 cc を (III) の場合と同様に処理した反応物に氷酢酸 3 cc を加えて濾過。濾液からベンゼンを除いた橙色強粘性液体を $EtOH$ 30 cc に溶かし、水 0.2 cc を加えて 10° に保ちながら HCl を飽和させた。60° に 3 時間加温後 NH_4Cl を濾去し、濾液を濃縮して得た残留物をベンゼン抽出。抽出液を水洗、無水 Na_2SO_4 で乾燥後蒸留、 $bp_{0.4}$ 130° の無色液体 0.7 g を得。 $C_{10}H_{15}O_5N$ 計算値 C 52.39, H 6.60, 実験値 C 52.84, 52.94, H 6.77, 6.79。

Ethyl α ,2-dicyano-1-ethoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (VIII) (II) 6.85 g, NaH 1.08 g およびベンゼン 30 cc を (III) の場合と同様に処理。反応物に氷酢酸 3 cc を加えて濾過。このベンゼン溶液に ethyl cyanacetate 3.38 g, β -alanine 0.1 g および氷酢酸 1 cc を加えて 6 時間煮沸。生成した水を反応系から逐次除去。反応物を水洗、無水 Na_2SO_4 で乾燥後減圧下に濃縮して得られた残留物を $EtOH$ 30 cc に溶かし $Pd-C$ 触媒 ($PdCl_2$ 1.0 g と活性炭 2.5 g からつくつた) を用いて接触還元した。反応物を処理し蒸留して bp_1 190° の微黄色強粘性液体 0.8 g を得。 $C_{18}H_{17}O_4N_3$ 計算値 C 55.90, H 6.14, N 15.05, 実験値 C 55.84, H 6.21, N 14.55。

Methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XI) および dimethyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidinemalonate (XII) (VIII) 5.3 g, KOH 7.0 g, $EtOH$ 14 cc および水 7 cc の混合物を 8 時間煮沸後 $EtOH$ を留去し、水 10 cc を加えてさらに 15 時間煮沸。反応物を Amberlite IRC-50 (H 型) で処理後、減圧下に蒸発乾固。得られた残留物は、 $AcOH \cdot BuOH \cdot H_2O$ (1:4:5) の混合溶媒によるペーパー・クロマトグラフィー (上昇法) で R_f 値 0.02 と 0.15 を示す 2 物質、(IX) および (X)

† 本研究における沸点および融点はすべて未補正である。

の混合物である。そこでこれを含水 MeOH に溶かしてアルミナの塔に流し、含水 MeOH (最初 80% MeOH を用い、次第に含水量を増加) で溶出した。この場合流出分を 10 cc ずつ分取、ペーパー・クロマトグラフィーおよびニンヒドリン反応でしらべ、最初の 180 cc に Rf 0.15 の物質 (X) (1.5 g)、次の 70 cc には両者の混合物 (0.3 g) が流出、ついで Rf 0.02 の物質 (IX) (1.5 g) が流出した。(X) および (IX) をそれぞれ常法により MeOH-HCl でエステル化したのち ethyl chloroformate で N-ethoxycarbonyl 化して蒸留、bp₃ 150° の無色液体 0.7 g および bp_{0.2} 165~170° の微黄色強粘性液体 0.8 g を得。前者は (XI)、後者は (XII) である。C₁₂H₁₆O₆N (XI) 計算値 N 5.13, 実験値 N 5.09, C₁₄H₂₁O₈N (XII) 計算値 C 50.75, H 6.39, N 4.23, 実験値 C 50.69, H 6.38, N 4.20.

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 547.747.07

170. 須川利男：2-Carboxy-3-pyrrolidineacetic Acid の合成 その 2-i

(海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 54 報*)

Toshio Sugawa: Studies on the Active Components of *Digenea simplex* Ag. and Related Compounds. LIV.

Synthesis of 2-Carboxy-3-pyrrolidineacetic Acid. (2)-i.

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd**.)

As a starting material required for the synthesis of 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid, ethyl 4-cyanocrotonate (VI) was prepared by heating ethyl 4-chlorocrotonate (V) or ethyl 4-bromocrotonate (VIII) with copper cyanide. (VI) was also obtained by hydrolysis followed by decarboxylation of diethyl 2-cyanoethylmalonate (X), bromination to ethyl 2-bromo-4-cyanobutyrate (XIII), and final dehydrobromination.

(Received February 3, 1958)

海人草 (*Digenea simplex* Ag.) の有効成分として L- α -kainic acid¹⁾ 及び L- α -allokainic acid²⁾ が単離されその平面構造^{3,4)} 及び立体構造⁵⁾ が明らかにされた。つづいて L- α -kainic acid⁶⁾, L- α -allokainic acid⁷⁾ の合成が達成されるに及びその化学構造の妥当性が確立された。著者はこれらを合成する方法としてさきに Albertson 等⁸⁾ が ethyl 2-oxo-3-piperidinecarboxylate をハロゲン化して proline を得た例を応用しようと企図し、まずその先行実験として ethyl 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-4-piperidineacetate から 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid の合成を試み、その原料として必要な ethyl 4-cyanocrotonate (VI) を Chart 1 に示す反応経路で合成した。ethyl 4-cyanocrotonate (VI) は文献未載の新化合物であるが、まずその合成方法として ethyl 4-halocrotonate のハロゲンをシアノ基にかえる方法を検討した。そのハロゲン誘導体として ethyl 4-chlorocrotonate (V) を Braun⁹⁾ の方法に従ってつくつた。

* 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) の一部であり、その大要は日本薬学会近畿支部 11 月例会(1957)で発表。第 53 報：本誌 78, 845(1958)。

** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

- 1) 村上, 竹本, 清水：本誌 73, 1026(1953).
- 2) 村上, 竹本, 鄭, 醍醐, 高木：本誌 75, 1252(1955).
- 3) 宮崎：本誌 75, 695(1955).
- 4) 上農, 那波, 上柳, 森本, 中守, 松岡：本誌 75, 840(1955).
- 5) 森本：本誌 75, 901(1955); Proc. Japan Acad. 31, 372(1955); 森本, 中守：本誌 76, 294(1956); Proc. Japan Acad. 32, 41(1956).
- 6) 上農, 田中, 上柳, 那波, 三野, 本庄, 中守, 須川, 内林, 大杉, 立岡：Proc. Japan Acad. 33, 53(1957); 上柳, 那波, 本庄, 中守, 田中, 上農, 立岡：本誌 77, 613(1957).
- 7) 田中, 宮本, 本庄, 森本, 須川, 内林, 三野, 立岡：Proc. Japan Acad. 33, 47(1957); 宮本, 須川, 森本, 内林, 田中, 立岡：本誌 77, 580(1957); 本庄：本誌 77, 598(1957).
- 8) N. F. Albertson, J. L. Fillman: J. Am. Chem. Soc. 71, 2818(1949).
- 9) G. Braun: Ibid. 52, 3167(1930).