Ethyl 2-bromo-2-ethoxycarbonyl-4-cyanobutyrate (XVII) diethyl (2-cyanoethyl)malonate (X) 17 g を CCl_4 15 cc に溶かし、浴温 60° で Br_2 13.2 g を加えると激しく HBr を発生して反応した。滴下後さらに 1 時間反応させ、冷却して 5% Na_2CO_3 水溶液、つぎに水で洗い、溶媒を減圧下で留去して得られる残留物を蒸留し $\text{bp}_{0.65}$ $126\sim 128^\circ$ の無色液体 16 g を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{NBr}$ 計算値 N 4.80, Br 27.35, 実験値 N 4.97, Br 27.52.

Diethyl (2-cyanovinyl) malonate (XIX) (XVII) 14.6 g を triethylamine 17 g 中にかきまぜながら滴下すると発熱して反応し直ちに triethylamine· HBr が析出した。これを滷しとり、滷液から減圧下で triethylamine を留去し残留物をベンゼンにとかし、ベンゼン層を dil HCl , NaHCO_3 水溶液、水で順次に洗い、無水 Na_2SO_4 で乾かし、ベンゼンを留去、残留する油状物質を蒸留し $\text{bp}_{1.3}$ $111\sim 117^\circ$ の無色液体 6.5 g を得。 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ 計算値 C 56.86, H 6.20, N 6.63, 実験値 C 56.36, H 5.96, N 6.34. なお本品を EtOH に溶かし、 Pd-C を触媒として接触還元すると理論量の H_2 を吸収して $\text{bp}_{1.5}$ $120\sim 126^\circ$ の無色液体を与える。本品の赤外部吸収スペクトルは diethyl (2-cyanoethyl)malonate (X) と完全に一致した。

Ethyl 2-oxo-3-piperidinecarboxylate⁹⁾ (XXI) (i) (X) 10 g, EtOH 50 cc, Raney Ni 5 g を H_2 初圧 115 気圧, 150° で 5 時間反応させ、還元成績体から EtOH を留去して得られる油状物質を蒸留し, $\text{bp}_{0.1}$ $150\sim 160^\circ$ の無色粘性液体 5.6 g を得。本品は冷後固化し少量の EtOH に溶かし石油ベンゼンを加えて放冷すると mp $78\sim 80^\circ$ の無色板状結晶となる。 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 56.12, H 7.65, N 8.18, 実験値 C 56.36, H 7.63, N 8.48.

(ii) (XIX) 3 g, EtOH 30 cc, Raney Ni 3 g を H_2 初圧 100 気圧, 150° で 5 時間反応させ、還元成績体から EtOH を留去して得られる油状物質を蒸留し $\text{bp}_{0.1}$ $150\sim 160^\circ$ で留出する無色粘性液体 1.5 g を得。本品は冷後固化し, EtOH ・石油ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると mp $78\sim 80^\circ$ の無色板状結晶となり、その赤外部吸収スペクトルは (i) の生成物のそれと一致した。

Diethyl (2-cyanovinyl) malonate (XIX) の KOH による加水分解 (XIX) 8 g を KOH 1 当量を含む 5% 水溶液とともに加きまぜ、未反応の油を Et_2O で抽出し、水層を濃縮すると K 塩が飴状に残る。これに EtOH を加えたのち conc HCl で中和し、析出する KCl を滷しとり、滷液を濃縮すると半ば固化した。これに少量の AcOEt を加えると不溶の結晶と可溶の油にわかれた。この結晶を希 EtOH から再結晶すると mp $173\sim 175^\circ$ (decomp) の無色プリズム状結晶 (2 g) となり、その元素分析値は (2-carbamoylvinyll) malonic acid (XX) に一致。 $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_3\text{N}$ 計算値 C 41.62, H 4.07, N 8.09, 実験値 C 41.35, H 4.21, N 8.32. 油状物質を加熱して脱炭酸を行わせ、蒸留に付したが ethyl 4-cyano-3-butenate (XIV) を捕捉することはできなかった。

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 547.747.07

171. 須川利男：2-Carboxy-3-pyrrolidineacetic Acid の合成 その 2-ii (海人草有効成分ならびに関連化合物の研究 第 55 報*)

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

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

(Research Laboratories, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

Addition of diethyl malonate to ethyl 4-cyanocrotonate¹⁾ (VI), in the presence of sodium ethoxide, afforded diethyl (1-ethoxycarbonylmethyl-2-cyanoethyl) malonate (XXIV) which was submitted to high-pressure reduction to form ethyl 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-4-piperidineacetate (XXV). The 3-position in (XXV) was chlorinated with sulfonyl chloride and subsequent treatment with hot barium hydroxide gave 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (XXVIII), which was identified as methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XXIX).

(Received February 3, 1958)

著者は前報¹⁾で ethyl 4-cyanocrotonate (VI) の合成について報告した。今回これに sodium ethoxide の存在下で diethyl malonate を付加させ、その成績体 (XXIV) を高圧還元で付して piperidone 誘導体 (XXV) を得、これから Albertson 等²⁾の方法にならい Chart 1 に示す反応経路で 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (XXVIII)

* 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。
1) 須川：本誌 78, 849 (1958).

ムを溶剤として塩化スルフルルを熱時反応させると ethyl 2-oxo-3-chloro-3-ethoxycarbonyl-4-piperidineacetate (XXVII) が生成した. 粗製の (XXVII) を 5% 水酸化バリウムとともに加熱すると piperidone 環が開裂するとともに pyrrolidine 誘導体に再閉環し難溶性のバリウム塩として析出した. これを遠心分離し, 希硫酸で処理したのち水溶液に Amberlite IR-45 を加えて pH 2.8 付近とし, 濃縮すると吸湿性の粗 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (XXVIII) が得られた. 本物質は ninhydrin 反応で黄色を呈するが吸湿性のためこれをメタノールと塩酸で dimethyl ester としさらに ethyl chloroformate と反応させて methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XXIX) ($bp_{0.5}$ 120~125° の淡黄色液体) に導いた. 本物質は別法で内林³⁾ が合成したものと赤外吸収スペクトル (Fig. 1) で一致した. したがって (XXV) から (XXVIII) を生成するためには piperidone 環の 3 位の ethoxycarbonyl 基を必要とするため (XXIV) の還元によつてできる piperidone 体はさきに推定したとおりシアノ基が還元をうけてマロン酸エステル基の一つの ethoxycarbonyl 基と閉環した (XXV) であることが明らかになり (XXV) と構造異性体の diethyl 2-oxo-4-piperidinemalonate (XXVI) は捕捉できなかった. なお 2-carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (XXVIII) の立体配位については今後機会を得て検討したい.

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

実験の部

Tetraethyl 2-cyanomethyl-1,1,3,3-propanetetracarboxylate(XXII) 金属 Na 4.6 g を純 EtOH 70 cc に溶かした液に diethyl malonate 73 g を混じ, (XIX) 42.2 g をかきまぜながら加え, 水浴上 5 時間加熱する. 冷後減圧下に EtOH を留去し, 残留液に AcOH 20 cc と水を加えて析出する油状物質をベンゼンでふりとり, ベンゼン層を水, Na_2CO_3 溶液, 水で順次に洗い, 無水 Na_2SO_4 で乾燥した. ベンゼンを留去し, 残留する油状物質を蒸留し $bp_{0.8-1.0}$ 192~198° の淡黄色液体 34 g を得. これを再留し $bp_{0.5}$ 186~187° の留分を得. $C_{17}H_{25}O_8N$ 計算値 C 54.98, H 6.79, N 3.77, OC_2H_5 48.5, 実験値 C 54.70, H 6.86, N 4.11, OC_2H_5 48.2.

Diethyl 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-4-piperidinemalonate (XXIII) (XXII) 5.5 g を EtOH 50 cc に溶かし triethylamine 0.5 g を添加し, Raney Ni 5 g とともに H_2 初圧 100 気圧, 150° で 5 時間反応させた. 触媒を除去, 母液を減圧で濃縮, EtOH を留去し, 残留する無色粘性液体を蒸留し $bp_{0.1}$ 180~183° の無色強粘性液体 1.5 g を得. $C_{15}H_{23}O_7N$ 計算値 C 54.70, H 7.04, N 4.25, 実験値 C 54.99, H 7.07, N 4.11.

Diethyl(1-ethoxycarbonylmethyl-2-cyanoethyl)malonate(XXIV) (i) 金属 Na 14 g を純 EtOH に溶かし, これに diethyl malonate 180 g を加え, 冷後さらに (VI) 72 g を加えると橙黄色の濁った溶液となつた. この溶液を水浴上 40~50° に 3 時間かきまぜたのち冷却し, EtOH を減圧下に留去し, 水酢 40 cc, 水 50 cc の混合液を加え, 析出する油状物質を Et_2O で抽出し, Et_2O を水, $NaHCO_3$ 水溶液, 水で順次に洗い Na_2SO_4 で脱水, Et_2O を留去して得られる残留物を蒸留し, 低沸点で留出する diethyl malonate 96 g を回収したのち $bp_{0.5}$ 158~160° の無色液体 (XXIV) 75 g を得. $C_{14}H_{21}O_6N$ 計算値 C 56.17, H 7.07, N 4.68, 実験値 C 56.29, H 7.13, N 4.42.

3) 内林: 本誌 78, 845(1958).

† 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.

(ii) 金属 Na 2.3 g を EtOH 50 cc にとかし, diethyl malonate 37 g をかきまぜながら滴下し, 冷後 (VI') 13.9 g を徐々に加え, 水浴上 5 時間加温した. 冷後氷酢 10 cc を加え, EtOH を減圧下に留去し残留物に氷水を加えて析出する油状物質を Et₂O で抽出し, Et₂O 溶液を水, NaHCO₃ 溶液, 水で順次に洗い, 無水 Na₂SO₄ で乾かし, Et₂O を留去して得られる残留物を蒸留し diethyl malonate 27 g を回収したのち bp_{0.5} 158~162° の無色粘稠液体 10 g を得. 再留して bp_{0.5} 162~163° の留分を元素分析試料とした. C₁₄H₂₁O₆N 計算値 C 56.17, H 7.07, N 4.68, 実験値 C 56.90, H 6.84, N 4.64. 本品の赤外部吸収スペクトルは (i) の生成物 (XXIV) のそれと一致した.

Ethyl 2-oxo-3-ethoxycarbonyl-4-piperidineacetate (XXV) (XXIV) 24 g, EtOH 200 cc Raney Ni 20 g とともに H₂ 初圧 150 気圧, 150° で 5 時間反応させ, 触媒を濾し去り, 濾液を減圧で濃縮, EtOH を留去し残留する粘性液体を蒸留し bp_{0.5} 165~170° の無色粘性液体** 10 g を得. 本品は冷後結晶しベンゼン・石油ベンゼンの混合溶媒から再結晶すると mp 85~90° の無色針状結晶*** となった. C₁₂H₁₉O₅N 計算値 C 56.02, H 7.44, N 5.44, 実験値 ** C 56.30, H 7.55, N 5.35, *** C 55.44, N 7.44, N 5.73.

Ethyl 2-oxo-3-chloro-3-ethoxycarbonyl-4-piperidineacetate (XXVII) (XXV) 40 g を CHCl₃ 60 cc に溶かし, かきまぜながら SO₂Cl₂ 3.0 g を CHCl₃ 80 cc にうすめた溶液を滴下した後 2 時間加温し, 反応成績体から減圧下に CHCl₃ を留去して得られる粘性液体に少量の水を加えてベンゼンで抽出し, ベンゼン溶液を水, NaHCO₃ 溶液, 水で順次に洗い無水 Na₂SO₄ で乾かしベンゼンを留去して淡黄色の強粘性液体 45 g を得. 本物質は Beilstein 反応は陽性であるが精製困難のためそのままの反応に用いた.

2-Carboxy-3-pyrrolidineacetic acid (XXVIII) Ba(OH)₂ · 8H₂O 240 g を水 4 L に加え加熱沸騰下に (XXVII) 45 g をかきまぜながら加え 3 時間加熱還流すると反応液から熱時難溶性の Ba 塩が析出. 冷後これを遠心分離し, 水に懸垂し, これに dil H₂SO₄ を BaSO₄ の沈澱が出なくなるまで加えた. BaSO₄ を遠心分離し水溶液を Amberlite IR-45 で処理し pH 2.8~3.0 にしたのち減圧下に濃縮すると淡黄色のきわめて吸湿性の粉末約 5 g を得. 本品は ninhydrin 試薬で黄色を呈し, paper partition chromatography (AcOH · BuOH · H₂O=1:4:5) で R_f 0.12 に黄色の像を示す. 本品は結晶化困難のためそのままの反応を行った.

Ethyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-3-pyrrolidineacetate (XXIX) (XXVIII) 1.5 g を MeOH 20 cc に溶かし, 氷冷しながら HCl を飽和したのち室温で 2 時間放置し反応液から MeOH を減圧下に留去して得られる淡黄色シロップ状液体を水 15 cc に溶かし氷冷下かきまぜながら NaHCO₃ と ethyl chloroformate 1.5 g を交互に徐々に加えたのち室温で 1 時間反応させ, 析出する油状物質 1.5 g を得た. 本物質を蒸留し bp_{0.5} 120~125° の淡黄色液体を得. C₁₂H₁₉O₆N 計算値 C 52.74, H 7.01, N 5.13, 実験値 C 52.73, H 7.05, N 4.73. 本品の赤外部吸収スペクトル (Fig. 1) は別法で内林³⁾ が合成したものと一致した.

武田薬品工業株式会社研究所