に溶解し全量 100 ml としたものを原試薬とした。検液 1 ml を 25×200 mm の共栓付試験管にとり試薬 4 ml を加え混合し沸騰水浴中に 30 min 加熱後直ちに冷水で室温に冷却し吸光度を日立 EPU 2 型分光光電光度計を用いて測定。吸収曲線は日立 EPS 2 型自記分光光電光度計を用いて測定した。

FeCl₃-フロログルシン試薬による方法 HCl (sp. gr. 1.18)・AcOH=1:6 の混液に 0.1% 濃度に FeCl₃ を溶解した液を A 試薬, HCl (sp. gr. 1.18)・水・AcOH=1:1:2 の混液に 0.25% の濃度にフロログルシン(第一化学薬品特級試薬)を溶解した B 液を試薬とし、同様の共栓付試験管に検液 1 ml をとり A 試薬 8 ml を加え沸騰水浴中で加熱後冷水で室温迄冷却し、これに B 試薬 1 ml を加え沸騰水浴中で再び加熱し室温に冷却後吸光度を測定。

アニリン-AcOH 試薬による方法 同様の共栓付試験管に検液 2 ml および試薬 6 ml を入れて混合し、暗所で 25°, 24 hr 放置後吸光度を測定。原試薬は AcOH 100 cc, アニリン 16 ml, 5% 修酸 10 ml, 水 24 ml の混液。改良試薬は AcOH 50 ml, アニリン 16 ml, 5% 修酸 1 ml, 水 83 ml の混液。

Xylan の定量 xylan 20 mg に 1% NaOH 2 ml を加え水を加えて 10 cc とした溶液を原液とし適当濃度に水で希釈して比色法の検液とした。還元力測定は原液 1 ml に水 1.6 ml および HCl (sp. gr. 1.18) 0.4 ml を加え沸騰水浴中に加熱し室温に冷却後 30% NaOH を加えて中和し次亜ヨウ素酸法¹²⁾により測定を行なった。

本研究に用いた xylan を御分与下さった東京教育大学 西沢一俊助教授ならびに鈴木 恕氏に深く感謝致します。

共立薬科大学

12) 友田：本誌 80, 1696(1960).

UDC 615.733

23. 刈米和夫^{*1}： 蛔虫駆除薬の研究 (第8報^{*2}) 5-Methyl-3-pyrrolidinecarboxylic Acid の合成

Kazuo Kariyone^{*1} : Studies on Insecticides. VIII.^{*2} Synthesis of 5-Methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid.

(Research Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.^{*1})

Hydrogenation of ethyl 2-cyanovalerate with Raney nickel gave, together with ethyl 5-methyl-3-pyrrolecarboxylate (III), ethyl 2-aminomethyl-4-hydroxyvalerate (II). *cis*- and *trans*-5-Methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acids (IXa and IXb) prepared either by conversion of (II) with thionyl chloride into ethyl 2-aminomethyl-4-chlorovalerate (VI) and subsequent treatment with barium hydroxide or by treatment of (II) with acetic anhydride and anhydrous sodium acetate, followed by hydrolysis.

The ethyl ester of (IXa) gave with palladium-carbon the pyrrole (III) and inversely *cis*-5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid (IXa) was prepared by simultaneous hydrolysis and decarboxylation of diethyl *cis*-5-methyl-1,3-pyrrolidinedicarboxylate (XV), which was obtained by hydrogenation of diethyl 5-methyl-1,3-pyrroledicarboxylate (XIV) prepared from (III) in the usual manner.

(Received March 17, 1961)

前報まで^{*2}に著者は 3,4,5 位に置換基を有する 2-piperidone 類の合成、ならびにこれらを原料とする pyrrolidine 誘導体の合成について報告した。

本報においては脂肪族化合物から直接閉環反応によつて 5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid を合成する反応について報告する。

従来 3-pyrrolidinecarboxylic acid 類の合成に関して二、三の報告が知られている。すなわち Bergel,

^{*1} Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

^{*2} Part VII : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) to be published.

低波数に移動しており共役 ester carbonyl と思われる点より (III) は ethyl 5-methyl-3-pyrrolinecarboxylate (III) と推定した。本品を加水分解すれば mp 210° のカルボン酸が得られるが、これらエステルおよび酸の融点⁵⁾は他の方法⁵⁾で合成された対応する化合物のそれとよく一致する。

さて著者の得た (II) を原料に用い 5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid を合成するにあたり、第一の経路として (II) をクロロホルム中チオニルクロリドによつて OH のクロール置換を行ない、一たん塩酸でエステルを加水分解後、水酸化バリウム水溶液と加熱して閉環させ mp 214° の 5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid (IXa) を得た。

つぎに第二の経路として (II) を無水酢酸および酢酸ナトリウムと加熱して脱水反応を試みたところ、 $C_{10}H_{17}O_3N$ に相当する bp_{0.6} 142° の留分 (VIII) を得た。(VIII) を塩酸で加水分解すると mp 214° の結晶と非結晶性の粘稠性物質 (IXb) を生ずる。この結晶は混融および IR スペクトル測定の結果 (IXa) と同一物であることを認めた (Fig. 1). (IXa) および (IXb) をそれぞれ無水酢酸を用いてアセチル化すると、(IXa) からは mp 132° のアセチル体 (Xa) を得、(IXb) からは mp 145° のアセチル体 (Xb) が生成した。前者は第一の経路によつて得た mp 214°

Fig. 1.
Infrared Spectra of 5-Methyl-
3-pyrrolidinecarboxylic
Acid (IXa) (in Nujol)
from (VII)

from (VIII)

Fig. 2.
Infrared Spectra of 1-Acetyl-
5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic
Acid (in Nujol)
from (VII)

(Xa) from (VIII)

(Xa) from (XV)

(Xb) from (IXb)

5) R.G. Jones: J. Am. Chem. Soc. **77**, 4069(1955).

の 5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid をアセチル化して得た N-acetyl 体 (Xa) と同一物である。(Xb) は (Xa) と同じく $C_8H_{13}O_3N$ の実験式を与え、黄色のニンヒドリン反応を示す。また IR スペクトルも (Xa) とよく類似するが指紋領域で差異を示し (Fig. 2), かつ (Xa) との混融によつて融点降下を示すことから (Xb) と (Xa) は diastereomer と考えられる。

著者はここに得た (IXa) の構造を確証するため、それをエタノール中乾燥塩酸ガスを通じてエステルとした後、*p*-cymene 中で 40% Pd-C と加熱して脱水素反応を行なつた結果、混融および IR スペクトルにおいてさきに得た ethyl 5-methyl-3-pyrrolecaboxybate (III) に一致する化合物を得た (Fig. 3)。また (IXa) をジアゾメタンでメチル化後同様に脱水素反応にかけたところ、ジアゾメタンで N-メチル化を受けた methyl 1,5-dimethyl-3-pyrrolecaboxybate (VIII) を得た。(IXb) についても同様の反応を行なうべきであるが試料が少量でこれを行なうことができなかった。しかし他の構造は考えられない。すなわち著者は無水酢酸と無水酢酸ナトリウムによる脱水反応によつて (II) が容易に閉環をおこし、(IXa) および (IXb) なる可能な立体異性体の混合物 (VIII) を生ずることを明らかにしたのである。なお (II) をそのクロル置換体 (VI) を経て閉環させた場合も立体異性体の混合物が得られる可能性があるが著者はその中の一種しか単離できなかった。

Fig. 3.
Infrared Spectra of Ethyl
5-Methyl-3-pyrrolecaboxybate (III) (Nujol)
from (XI)

(III) from (I)

さらに第三の経路としてさきに得た (III) の核還元による pyrrolidinecarboxylic acid への誘導を試み、山元⁶⁾の方法を応用して (III) をまず xylene 中で金属カリウムを作用させてカリウム塩とし、ついで ethyl chloroformate を働かせて、diethyl 5-methyl-1,3-pyrroledicarboxylate (XIV) とした後、エタノール中濃塩酸存在下酸化白金を触媒とする常温常圧接触還元を行ない、diethyl 5-methyl-1,3-pyrrolidinecarboxylate (XV) とし、これを加水分解後無水酢酸でアセチル化して、mp 133° の 1-acetyl-5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid を得た。このものはさきに得た (Xa) と混融して融点降下をみとめず、IR スペクトルも一致したが、mp 145° の (Xb) とは融点降下をきたし、また IR スペクトルも異なることがわかつた (Fig. 2)。

さきに水野^{7,8)}は methyl 1-ethoxycarbonyl-2-methoxycarbonyl-4-isopropyl-3-pyrrolepropionate を上と同一の条件で還元し、ついで鹼化、脱炭酸して 2-carboxy-4-isopropyl-3-pyrrolidinepropionic acid を得たが、これより数行程を経て dihydro- α -kainic acid を得ているから、この接触還元によつて少なくとも isopropyl 基と propionic acid 基が *cis* 配位のものが得られたことはたしかである。また一般に⁹⁾ベンゼン誘導体においても緩和な条件で核還元を行なえば、主として all-*cis* の cyclohexane 誘導体を得られることが知られている。これらの点より考察すれば著者の得た (Xa) においては carboxyl 基と methyl 基は *cis* 型の配位をとっていると推定される。したがつて (Xb) は *trans* 型のものであらうと考えられる。

実 験 の 部

Ethyl 2-aminomethyl-4-hydroxyvalerate (II) および Ethyl 5-methyl-3-pyrrolecaboxybate (III)
ethyl 2-cyanovalerate (I) 50 g を EtOH 350 cc に溶解し Raney Ni W-2 約 2 g を加え、初圧 100 kg/cm² 100° で 5 hr 還元後触媒を濾別、分留。bp₅ 68° の (II) 25 g, bp₁ 152° の (III) 8 g を得た。

6) 山元：本誌 76, 922(1957)。

8) 水野、高野：未公表。

7) 水野：本誌 77, 428(1958)。

9) 三井：化学の領域 14, 447(1960)。

(II): $C_8H_{17}O_3N$ Anal. Calcd. C 54.83, H 9.78, N 7.99. Found C 54.86, H 9.47, N 7.92.

(III): 分析用は2回減圧昇華後石油ベンジンより再結晶, mp 72° . $C_8H_{11}O_2N$ Anal. Calcd. C 62.72, H 7.24, N 9.14. Found C 62.75, H 7.45, N 9.10.

なお本品は MeOH 性 KOH と共に 6 hr 還流後 10% H_2SO_4 で酸性とし, 生じた沈殿を 70% EtOH から再結晶すると mp 210° の 5-methyl-3-pyrrolicarboxylic acid を得る.

Methyl 5-methyl-3-pyrrolicarboxylate (V) 5-methyl-3-pyrrolicarboxylic acid (IV) 1.0 g を過剰の CH_2N_2 の Et_2O 溶液に投入, 氷室に一夜放置後 5% $NaHCO_3$ 水溶液で洗い, $MgSO_4$ で乾燥後 Et_2O を留去, 残留物を減圧昇華後石油ベンジンより再結晶. mp 118° , 得量 0.8 g. $C_7H_9O_2N$ Anal. Calcd. C 60.42, H 6.52, N 10.07. Found C 60.15, H 6.70, N 9.82.

Ethyl 2-aminomethyl-4-chlorovalerate·HCl (VI) (II) 11.0 g を $CHCl_3$ 40 cc に溶解し -5° に冷却しながら, $SOCl_2$ 10.0 g の $CHCl_3$ 2 倍希釈液を徐々に滴下, 滴下後 3 hr 放置常温とした後反応液を減圧濃縮, abs EtOH を加えて残存する $SOCl_2$ を分解後再び濃縮して目的物とする, 本品は粗製のまま直ちにつぎに用いた.

2-Aminomethyl-4-chlorovaleric acid·HCl (VII) 上記で得た (VI) を 50 cc の conc HCl に溶解し 3 hr 還流後減圧濃縮, 粘稠な残留物を得る. 本品は結晶となり難かつたので粗製のまま (IXa) の合成に用いた.

Ethyl 1-acetyl-5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylate (VIII) (II) 7.0 g に強冷下, Ac_2O 約 30 cc を徐々に滴下し, 発熱が収まつて後無水 $AcONa$ 3.0 g を加え 8 hr 還流, 後 Ac_2O を留去. 残留物をベンゼンに溶解し, 水洗後 Na_2SO_4 で乾燥, 分留. 得量 6.0 g, bp_{0.6} 142° , 淡黄色粘稠油分. $C_9H_{15}O_3N$ Anal. Calcd. C 60.28, H 8.60, N 7.03. Found C 60.04, H 8.97, N 7.15.

5-Methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid (IXa) i) 上記 (VII) を過剰の沸騰 $Ba(OH)_2$ 水溶液中に注加し 8 hr 還流後微酸性を示す迄 50% H_2SO_4 を加え, 生成する $BaSO_4$ を汙別. 汙液を Amberlite IR 4-B 充填塔を通して脱硫酸後減圧濃縮. 残留物を EtOH より結晶化, EtOH より再結晶, mp 214° , 得量 1.5 g. 無色粒晶, 吸湿性. $C_6H_{11}O_2N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd. C 55.31, H 8.65, N 10.36. Found C 53.40, H 8.92, N 10.58.

ii) 上記 (VIII) 6.0 g を conc HCl 100 cc と共に 8 hr 還流鹼化後減圧濃縮, 残留物を水 50 cc に溶解, 新製の Ag_2CO_3 約 12 g を加えて脱塩酸, $AgCl$ を汙別. 汙液に H_2S を通じて脱銀, Ag_2S を汙別, 汙液を減圧濃縮し, 残留物を EtOH-EtOAc より結晶化, EtOH より再結晶. mp 214° , 得量 2.0 g. 本品はニンヒドリン反応黄色である. $C_6H_{11}O_2N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Anal. Calcd. C 53.31, H 8.65, N 10.36. Found C 53.68, H 8.67, N 9.76.

iii) (XV) i) 1.0 g を ii) と同様 HBr を用いて処理, 本品は結晶化させず, 直ちに (IXa) ii) に用いた.

5-Methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid (IXb) 前節 ii) において (IXa) を得た母液を一旦濃縮し, 残留物を改めて abs Me_2CO に溶解し, 少しずつ濃縮して氷室に放置し (IXa) を析出させ, 最後に無溶媒として (IXa) の種を植えて氷室に放置生成する結晶を除いて目的物とする. 本品は非結晶性であるので直ちにつぎに用いた. なお本品はニンヒドリン反応黄色である.

1-Acetyl-5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid (Xa) および (Xb) (Xa): i) 前節 i) あるいは ii) に得た (IXa) 0.3 g を水 20 cc に溶解し烈しく攪拌しながら, Ac_2O 3 cc を滴下, 3 hr 攪拌後減圧濃縮. 残留物を EtOH より再結晶, 得量 0.2 g, mp 132° , 無色立方晶. $C_8H_{13}O_3N$ Anal. Calcd. C 56.12, H 7.65, N 8.18. Found C 56.02, H 7.86, N 8.12.

ii) (IXa) iii) を上記 i) 同様に処理後 EtOH- Me_2CO より再結晶 mp 132° , 得量 0.4 g. 本品は i) と混融の結果融点降下を認めなかつた. $C_8H_{13}O_2N$ Anal. Calcd. C 56.12, H 7.65, N 8.18. Found C 56.10, H 7.66, N 8.08.

(Xb): (IXb) を上記 (Xa) と同様に処理し, 残留物を Me_2CO - Et_2O より結晶化させ, Me_2CO より再結晶. mp 145° , 得量 0.8 g. 本品は (Xa) と混融の結果顕著な融点降下を来とし, かつ IR は大略類似するが, 細部において相異を示す (Fig. 2). $C_8H_{13}O_3N$ Anal. Calcd. C 56.12, H 7.65, N 8.18. Found C 56.00, H 7.64, N 8.20.

Ethyl 5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylate (XI) (IXa) 1.0 g を 50 cc の abs EtOH に懸濁しながら乾燥 HCl ガスを通じ, 3 hr 還流. 冷後 EtOH を減圧濃縮し, 残留物を少量の水に溶解し固型 K_2CO_3 で中和, 糊状にし Et_2O 抽出, Et_2O 抽出液を $MgSO_4$ で乾燥後分留. bp_{0.3} 85° , 淡黄色油分, 得量 0.6 g. $C_8H_{15}O_2N$ Anal. Calcd. C 61.12, H 9.62, N 8.91. Found C 61.16, H 9.81, N 8.86.

Ethyl 5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylate (IX) の脱水素による ethyl 5-methyl-3-pyrrolicarboxylate (III) (XI) 0.6 g を *p*-cymene 50 cc に溶解し 40% Pd-C 0.5 g を加えて 60 hr 還流後触媒を汙別, 溶媒を留去後残留物を Et_2O に溶解し, 10% HCl, 5% $NaHCO_3$, 水で順次洗い, $MgSO_4$ で乾燥後 Et_2O を留去. 残留物を減圧昇華して精製. mp 71° , 得量 0.1 g. 先に得た (III) と混融ならびに赤外吸収スペクトル測定の結果同一物と認めた.

Methyl 1,5-dimethyl-3-pyrrolicarboxylate (XIII) (IXa) 0.9 g を大過剰量の CH_2N_2 の Et_2O 溶液に懸濁し, 氷室中に 2 日放置後 Et_2O を留去. 残留物を 40 cc の *p*-cymene に溶解し 40% Pd-C 0.4 g を加えて 86 hr 還流. 触媒を汙別後溶媒を減圧留去. 残留物を減圧昇華して精製. 無色針晶. mp 67° 得量 0.1 g. C_8H_{11} -

O_2N Anal. Calcd. C 62.72, H 7.24, N 9.14. Found C 62.85, H 7.34, N 8.84.

Diethyl 5-methyl-1,3-pyrroledicarboxylate (XIV) 金属 K 0.3 g を分散した xylene 100 cc 中に (III) 2.4 g を加え, Ar ガスを通じながら 25 hr 還流. 冷後 ethyl chloroformate 5.7 g を徐々に滴下後 20 hr 還流, 冷後反応液を水洗し, Na_2SO_4 で乾燥後分留. $bp_{0.35}$ 125°, 得量 2.7 g. 無色粘稠油分, 本品は漸次固化する. mp 47°. $C_{11}H_{15}O_4N$ Anal. Calcd. C 58.66, H 6.66, N 6.22. Found C 59.10, H 6.75, N 6.87.

Diethyl 5-methyl-1,3-pyrrolidinecarboxylate (XV) i) (XIV) 2.4 g を EtOH 30 cc に溶解, PtO_2 0.3 g, conc HCl 3 滴を加えて常圧還元 H_2 900 cc を吸収させて後触媒を汙別し分留. $bp_{0.3}$ 120°, 得量 2.0 g. $C_{11}H_{19}O_4N$ Anal. Calcd. C 57.64, H 8.30, N 6.11. Found C 57.69, H 8.37, N 6.11.

本研究に際し終始御指導を賜わった京都大学名誉教授 高橋西蔵博士, ならびに御鞭撻を賜わった京都大学教授 上尾庄次郎博士に謹謝します. また研究の機会を与えられた藤沢薬品工業株式会社社長 藤沢友吉氏, 種々有益な御助言をいただいた当社大阪研究所所長 小原正郎博士ならびに山元清嗣, 海尾澄則両博士に感謝します. また元素分析および IR スペクトル測定の労をとられた京都大学薬学部 岩田, 町田, 馬野, 堀内, 当研究所 太田, 近藤, 小室の諸氏に謝意を表します.

藤沢薬品工業株式会社大阪研究所

UDC 547.787.1.07

24. 田中千秋, 斎藤徳男: オキサゾールカルボン酸誘導体の合成について

(第3報^{*1}) 4-オキサゾールカルボン酸および 2,5-ジフェニル-

2-オキサゾリン-4-カルボン酸エチルの合成

Chiaki Tanaka and Norio Saito: Syntheses of Oxazolecarboxylic Acid

Derivatives. III. Syntheses of 4-Oxazolecarboxylic Acids and

Ethyl 2,5-Diphenyl-2-oxazoline-4-carboxylate.

(Osaka College of Pharmacy^{*2})

Ethyl acetoacetate (I) and ethyl benzoylacetate (II) were each isonitrosated, reductively acylated with zinc and phenylacetyl chloride or benzoyl chloride, and submitted to dehydrative cyclization with phosphoryl chloride to form ethyl 2-R'-5-R-4-oxazole carboxylate (V: R=CH₃, R'=C₆H₅CH₂; VI: R=CH₃, R'=C₆H₅; VII: R=C₆H₅, R'=C₆H₅CH₂; VIII: R=R'=C₆H₅), and the same compound (IX) with R=C₆H₅ and R'=CH₃ was prepared by the route described in Part I¹⁾ of this series. These esters were derived to the corresponding acids and hydrazides. N,O-Dibenzoyl-3-phenylserine ethyl ester (XII) was obtained by heating *erythro*-3-phenylserine ethyl ester hydrochloride (XI) and its *threo* isomer (XI) with benzoyl chloride in benzene. In the case of the *threo* compound (XI), an oxazolone (XIII) formed as a by-product. Catalytic reduction of ethyl α -benzoylhippurate (IV) gave *erythro*-N-benzoyl-3-phenylserine ethyl ester (XIV) whose treatment with phosphoryl chloride gave ethyl *threo*-2,5-diphenyl-2-oxazoline-4-carboxylate (XV) when the reaction was carried out at room temperature and (XIII) when the reaction mixture was heated on a water bath. Application of phosphoryl chloride to (XII) at 50° afforded (XIII).

(Received February 1, 1961)

第1報¹⁾で ethyl 2-acetylacetate を酸塩化リンを用いて閉環して ethyl 2,5-dimethyl-4-oxazolecarboxylate を得た. さらにその後原料である種々の α -アチルアミノアチル酢酸エステル の合成法を検討したところ Ehrhart 法²⁾を用いて最も良好な結果を得たのでここに得た知見を報告する. すなわち ethyl acetoacetate (I) あるいは ethyl benzoylacetate (II) を常法にしたがいイソニトロソ化し, これに (I) の場合は 30% 硫酸と氷片, ついで亜鉛を一度に加えて, 後酢酸ナトリウムと phenylacetyl chloride あるいは benzoyl chloride を加

*1 第2報: 本誌 76, 307(1956).

1) 斎藤, 田中: 本誌 76, 305(1956).

*2 Takaminosato, Matsubara, Osaka-fu.

2) G. Ehrhart: Ber. 86, 715(1953).