UDC 547.517

157. 相馬信夫：七員環化合物の研究（第7報^{*1}） 2-Amino-3-bromotropone
と活性メチレン化合物の反応 その 3

Nobuo Soma : Studies on Seven-membered Ring Compounds. VII. The
Reaction of 2-Amino-3-bromotropone with Active
Methylene Compounds. (3).

(Takamine Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.*2)

Reaction of 2-amino-3-bromotropone (I) with active methylene compounds having a ketone group was examined. It was found that (I) undergoes condensation with the methylene and ketone groups in the active methylene compound and forms a cyclohepta[*b*]pyrrol-8(1*H*)-one derivative. It was also revealed that if an ester group is also present in the active methylene compound, ketone group undergoes preferential condensation. From 2-methylcyclohepta[*b*]pyrrol-8(1*H*)-one (IV) obtained by this reaction, a seven-membered compound having similar structure similar to tryptophan, 3-(2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[*b*]pyrrol-3-yl)alanine (XV), was prepared by a method same as in the preparation of indoles.

(Received September 6, 1961)

著者は第5報¹⁾で 2-amino-3-bromotropone (I) と diethyl malonate, ethyl cyanoacetate, malononitrile などエステル基または CN 基を有する活性メチレン化合物の反応を検討し、活性メチレン化合物のエステル基が縮合に関与する時は 1,3-dihydrocyclohepta[*b*]pyrrol-2,8-dione 誘導体が得られ、一方 CN 基が縮合に関与する時は 2-aminocyclohepta[*b*]pyrrol-8(1*H*)-one 誘導体が得られることを報告した。本報ではケトン基を有する活性メチレン化合物と (I) との反応について検討し、またこの反応を利用して tryptophan 類似の七員環化合物を合成することができたので報告する。

著者はケトン基を有する活性メチレン化合物としてまず acetylacetone を選び、これと (I) との反応を検討した。(I) と acetylacetone をエタノール中ナトリウムエチラート、または三級ブタノール中 *tert*-BuOK を用

Fig. 1.
Ultraviolet Spectra (in EtOH)

- 2-Methyl-3-acetylcyclohepta[*b*]pyrrol-8(1*H*)-one (II)
- Ethyl 2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[*b*]pyrrole-3-carboxylate (III)
- · - Cyclohepta[*b*]pyrrol-8(1*H*)-one

*1 第6報：本誌 82, 892(1962).

1) 相馬, 砂川：本誌 82, 418(1962).

*2 Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

いて縮合させると mp 204~206° の結晶が得られる。ただしこの場合後者による方が収率は良好である。この結晶は塩化第二鉄によって暗赤色に呈色し、ブロムを有せず、その分析値は両者が臭化水素酸と水を脱離して縮合した組成式 $C_{12}H_{11}O_2N$ に一致する。UV スペクトルは Fig. 1 に示すように cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one に類似した吸収を示し、IR スペクトルも 6.17μ に cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one 誘導体の特徴的な鋭い強い吸収を有し、また $6.40, 6.55, 6.84, 6.91\mu$ の一連の吸収も第5報¹⁾ で述べた cyclohepta[b]pyrrol-8-(1H)-one 誘導体¹⁾ が示す骨格伸縮振動の吸収に類似している。よって著者はこの結晶を 2-methyl-3-acetylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (II) と推定した。なお (II) のアセチル基は IR スペクトルで 6.09μ に吸収を示し、非常に長波長にずれているが、これはこのアセチル基が α, β -unsaturated β -aminoketone の性質を有するためと思われる。実際 3-acetylindole²⁾ でもそのアセチル基の IR 吸収が 6.09μ にあることは著者の推定を支持するものである。以上によって (I) は acetylacetone の活性メチレンおよびケトン基と縮合して cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one 骨格を形成することが示されたが、このように活性メチレン化合物のケトン基が tropone 誘導体と縮合して閉環した例は現在までに報告はなく、今回が最初である。

つぎに著者は ethyl acetoacetate と (I) の縮合について検討した。第5報¹⁾ で報告したように diethyl malonate, ethyl cyanoacetate はそのメチレンおよびエステル基で (I) と縮合し 1,3-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2,8-dione 誘導体¹⁾ が得られる。一方上述のように活性メチレン化合物のケトン基も (I) と縮合する。したがってこの ethyl acetoacetate の場合、ケトン基とエステル基のいずれが (I) との縮合に関与するかは興味ある問題である。(I) と ethyl acetoacetate をエタノール中ナトリウムエチラートまたは3級ブタノール中 *tert*-BuOK を用いて縮合させると mp 182~183° の結晶が得られる。この結晶はブロムを有せず、cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one に類似する UV 吸収を示し、分析値は両者が臭化水素酸と水を脱離して縮合した $C_{13}H_{13}O_3N$ に一致し、IR スペクトルは 5.89μ に $\nu_{C=O}$ の吸収がありまた1個のエステル基が検出される。したがってこの縮合体が ethyl 2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-carboxylate (III) であることは確実である。すなわち ethyl acetoacetate の場合にはそのエステル基ではなくケトン基が縮合に関与したことになる。なお (III) は臭化水素酸と加熱するとケン化と脱炭酸が起こり、2-methylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (IV) となる。さらに著者は同じくケトン基とエステル基の両者を持つ活性メチレン化合物 ethyl acetonedicarboxylate を

2) D. R. Liljeg-ren, K. T. Potts: Proc. Chem. Soc. 1960, 340.

(I) と縮合させた。その結果, ethyl acetonedicarboxylate もエステル基ではなくケトン基が縮合に関与し ethyl-3-ethoxycarbonyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2-acetate (V) が得られた。すなわち縮合体として, 両者が水と臭化水素酸を脱離して縮合した組成式 $C_{16}H_{17}O_5N$ を持ち, 2 個のエステル基 ($\nu_{C=O}$ 5.72 および 5.85μ) を有して UV 吸収が cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one に類似する mp 170° の結晶が得られた。以上によって (I) はケトン基を有する活性メチレン化合物とも反応し, そのメチレンおよびケトン基と縮合して cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one 誘導体¹⁾が得られ, またこの場合活性メチレン化合物にエステル基が存在してもケトン基がエステル基に優先して縮合に関与することが明らかとなった。cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one 誘導体は indole 誘導体に類似した構造の化合物であるが, indole 誘導体にはこの方法に対応すると思われるような合成法は見当らない。

つぎに ethyl methylacetoacetate を同様に (I) と反応させたところ, エステル基およびアセチル基を持たない結晶が得られ, この結晶は第 5 報¹⁾ で (I) と ethyl methylmalonate の縮合によって得られた 3-methyl-1,3-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2,8-dione (VI) と一致した。すなわち先の ethyl methylmalonate の場合には脱エステル化が起こっているのに対し, この ethyl methylacetoacetate の場合には脱アセチル化が起こっており, かつケトン基ではなくエステル基で閉環したことになるが, 著者はこの場合にはアセチル基は閉環前に脱離したものと考える。何故ならばこの反応では他の例と同様にまず (I) と ethyl methylacetoacetate が縮合して中間体 (VII) を生ずると考えられるが, この時酸分解によってアセチル基が脱離しなかったとすれば,

前述のようにケトン基とエステル基の両者がある場合にはケトン基が優先してアミノ基と縮合するのが普通である。またこれはメチル基が活性メチレンに導入されると逆になることは考えられないので (VI) が生成することは考えられないからである。このように ethyl methylacetoacetate の縮合中間体がアセチル基が脱離した後閉環しているのは, 第 5 報¹⁾ で報告した ethyl methyl-

malonate の縮合の場合に閉環体が脱エステル化していることおよび前報¹⁾ で報告した methylphenylacetone nitrile の縮合体が閉環に抵抗する事実とともに縮合中間体の炭素側鎖の α 位にメチル基がある場合にはそのままでは閉環し難いことを示していると思われる。一方第 5 報より本報までの報告で検討した活性メチレン化合物のうち閉環したものではすべて縮合中間体が (VIIIa) のように炭素側鎖の α 位に水素を有し, heptafluvene 型の構造 (VIIIb) をとり得ることは興味あることである。このことは (I) と活性メチレン化合物の反応における閉環

は前報¹⁾ で報告した quinoline 誘導体への転位の場合と同様に縮合中間体は heptafluvene 型をとって反応していることを示唆するものではないかと考える。この heptafluvene 型の構造が不安定な場合には転位を起こして quinoline 誘導体が生成するのであろう。

以上のようにして著者は indole に対応する七員環化合物である cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one 誘導体の新合成法を見出し, この方法を応用して 2-methylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (IV) を合成し得たのでこれより進んで当初よりの目的である tryptophan 類似の七員環化合物の合成を試み, つぎの通り 3-(2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-yl)alanine (XV) の合成に成功した。すなわち (IV) は水酢中でホルマリンと dimethylamine あるいは morpholine を用いて Mannich 反応を行なうとそれぞれ dimethylaminomethyl 体 (IX) および morpholinomethyl 体 (X) が得られる。この (IX) をヨードメチレート (XI) とした後, 水酸化ナトリウムアルカリ性でパラジウム炭素を用いて接触還元すると Emde 分解を受けて脱ジメチルアミノ体が得られ, このものは第 2 報³⁾ で Fisher の indole 合成法を応用して合成した 2,3-dimethylcyclo-

3) 砂川, 相馬, 中尾, 松本: 本誌 81, 1799(1961).

hepta[b]pyrrol-8(1H)-one (XII) と一致した。したがって (IV) は対応するベンゼン系化合物の 2-methylindole⁴⁾ と同じようにその 3 位が Mannich 反応に活性であることが明らかとなり、また同時に (IV) の構造の正しいことも証明され、上述の (I) とケトン基を有する活性メチレン化合物の反応によって cyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one 骨格が形成されることが確証されたことになる。(IX) および (XI) はそれぞれ gramine および gramine methiodide に類似する化合物である。よって著者は indole 誘導体の場合と同様な方法を用い、(XI) にジオキサン中でナトリウムエチラートを縮合剤として ethyl acetaminomalonate を縮合させて diethyl 2-acetamino-2-[(2-methyl-(8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-yl)methyl] malonate (XIII) とし、これを水酸化ナトリウム水溶液と加熱して N-acetyl-3-(2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-yl)-alanine (XIV) とし、(XIV) をさらに濃塩酸と加熱することによって tryptophan に類似する七員環化合物 (XV) を得ることができた。

実験の部

3-Acetyl-2-methylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (II) 2-amino-3-bromotropone (I) 1.0 g を K 0.4 g より製した *tert*-BuOK および acetylacetone 1.0 g とともに *tert*-BuOH 15 cc 中で 120° に 6 hr 加熱。冷後析出する結晶を濾取して水中に投じ HCl で pH 5.5 とし結晶を濾取。EtOH より再結晶、mp 204~206° の淡黄色ブリズム晶。得量 0.4 g。C₁₂H₁₁O₂N Anal. Calcd. C 71.62, H 5.51, N 6.96. Found C 71.70, H 5.69, N 6.95. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 229 (4.44), 279 (4.46), 342 (3.64), 358 (3.71), 376 (3.69). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr-disk}}$ μ : 3.20, 6.09, 6.17, 6.40, 6.55, 6.84, 6.91.

Ethyl 2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-carboxylate (III) (I) 6.0 g を K 2.34 g より製した *tert*-BuOK および ethyl acetoacetate 7.8 g とともに *tert*-BuOH 60 cc 中で 100° に 6 hr 加熱。冷後析出する結晶を濾取して水中に投じ、HCl で pH 5.0 とし結晶を濾取。mp 180° の淡褐色結晶 4.0 g を得。*tert*-BuOH 溶液を濃縮して水を加え同様に処理してさらに 0.5 g の結晶を得。EtOH より再結晶して mp 182~183° の白色毛状晶。C₁₃H₁₃O₃N Anal. Calcd. C 67.52, H 5.67, N 6.06, OC₂H₅ 19.49. Found C 67.57, H 5.96, N 6.33, OC₂H₅ 19.11. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 225 (4.45), 275 (4.46), 341 (3.57), 357 (3.74), 375 (3.66). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.15, 5.89, 6.15.

2-Methylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (IV) (III) 7.5 g を conc HBr 100 cc 中で 8 hr 還流。減圧で濃縮した後水を加え NaOH で pH 8.0 とし析出する結晶を濾取、EtOH より再結晶、mp 190~191° の淡黄色鱗片状晶。得量 5.2 g。C₁₀H₉ON Anal. Calcd. C 75.45, H 5.70, N 8.80. Found C 75.73, H 5.89, N 8.73. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ) 231 (4.33), 234 (4.35), 275 (4.41), 359 (3.67), 377 (3.63). IR $\lambda_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ μ : 3.21, 6.15.

Ethyl 3-ethoxycarbonyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2-acetate (V) K 0.4 g を *tert*-BuOH 15 cc に溶かし diethyl acetonedicarboxylate 2.1 g および (I) 1.0 g を加え 100° に 6 hr 加熱。冷後反応

4) J. V. Supniewsky, M. Serafin-Gajewski: Acta. Polon. Pharm. 2, 125(1938) (C. A. 34, 6410(1940)).

物を減圧濃縮，水を加え pH 9.5 として析出する結晶 0.5 g を得。EtOH より再結晶，mp 170° の白色針状晶。 $C_{16}H_{17}O_3N$ Anal. Calcd. C 63.36, H 5.65, N 4.62, OC_2H_5 29.71. Found C 63.82, H 5.58, N 4.56, OC_2H_5 29.69. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ) 225 (4.47), 272 (4.47), 340 (3.67), 356 (3.81), 373 (3.71). IR $\lambda_{\max}^{Nujol}$ μ : 3.18, 5.72, 5.85, 6.16.

2-Amino-3-bromotropone (I) と ethyl methylacetoacetate の反応: 3-methyl-1,3-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-2,8-dione (VI) の生成 K 0.8 g を *tert*-BuOH 20 cc に溶かし，ethyl 2-methylacetoacetate 2.8 g, (I) 2.0 g を加え 100° に 4 hr 加熱。冷後結晶を濾取して水中に投じ pH 4.0 とし析出する結晶を濾取して EtOH で洗浄。mp 233° の暗橙色結晶 0.6 g を得。大量の EtOH より再結晶，mp 233~234° の橙黄色ブリズム晶。 $C_{10}H_9O_2N$ Anal. Calcd. C 68.56, H 5.18, N 8.00. Found C 68.45, H 4.88, N 8.42. 3-methyl-1,3-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one¹⁾ と混融して融点降下を示さず，IR 一致。

2-Methyl-3-dimethylaminomethylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (IX) AcOH 25 cc に 40% dimethylamine 3.3 g, 38% ホルマリン 2.2 g, ついで (IV) 4.0 g を加え一晩放置後水浴上で 12 hr 加熱。減圧濃縮後水を加え pH 3.5 で不溶物を濾去，濾液を NaOH 水溶液で pH 11.0 として析出する結晶を濾取。EtOH より再結晶，mp 165° の淡黄色針状晶。収量 4.2 g。 $C_{13}H_{16}ON_2$ Anal. Calcd. C 72.19, H 7.46, N 12.95. Found C 72.35, H 7.63, N 13.06. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ) 232 (4.37), 235 (4.37), 284 (4.43), 360 (3.67), 379 (3.66). IR $\lambda_{\max}^{Nujol}$ μ : 3.16, 6.16.

2-Methyl-3-morpholinomethylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (X) AcOH 3 cc に morpholine 200 mg, 38% ホルマリン 160 mg ついで (IV) 320 mg を加え 2 日間室温で放置。水中に注ぎ NaOH で弱アルカリ性とし結晶を濾取。白色結晶 400 mg を得。EtOH より再結晶，mp 227~228° の白色針状晶を得。 $C_{15}H_{18}O_2N_2$ Anal. Calcd. C 69.74, H 7.02, N 10.85. Found C 69.78, H 7.02, N 10.93. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ) 232 (4.37), 235 (4.37), 284 (4.43), 360 (3.67), 379 (3.66). IR $\lambda_{\max}^{Nujol}$ μ : 3.18, 6.18.

2-Methyl-3-dimethylaminomethylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one methiodide (XI) (IX) 640 mg を abs EtOH 15 cc に溶かし， CH_3J 500 mg を加えて一晩放置，析出結晶を濾取。mp 225° (decomp) の白色結晶 1.0 g を得。 $C_{14}H_{19}ON_2I$ Anal. Calcd. C 46.94, H 5.35, N 7.82. Found C 46.64, H 5.46, N 8.16. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ) 221 (4.50), 273 (4.38), 357 (3.70), 375 (3.63).

2-Methyl-3-dimethylaminomethylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one methiodide (XI) の接触還元 (XI) 500 mg を aq NaOH 30 cc 中 pH 9~10 で 10% Pd-C を用いて接触還元する。 H_2 40 cc を吸収，後 $CHCl_3$ で抽出，水洗， Na_2SO_4 乾燥。 $CHCl_3$ 留去，mp 175~195° の淡黄色結晶 150 mg 残留， $CHCl_3$ 溶液として酸性アルミナクロマト，EtOH より再結晶，mp 198° の淡黄色ブリズム晶。 $C_{11}H_{11}ON$ Anal. Calcd. C 76.23, H 6.40, N 8.09. Found C 76.43, H 6.22, N 8.15. 2,3-dimethylcyclohepta[b]pyrrol-8(1H)-one (XII)³⁾ と混融して融点降下を示さず，IR も一致する。

Diethyl α -acetamino-2-[(2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-yl)methyl]malonate (XIII) Na 粒 165 mg, ethyl acetamidomalonate 1.55 g を無水ジオキサン 10 cc 中 90° で 12 hr 攪拌。(XI) 2.5 g を加えてさらに 100° で 20 hr 攪拌。熱時不溶物を濾別し，熱ジオキサンで洗浄，濾液および洗液を合して減圧で濃縮。残留物に水を加えて放置すると結晶化する。EtOH より再結晶。mp 238° (decomp) の白色針状晶。収量 2.1 g。 $C_{20}H_{24}O_6N_2$ Anal. Calcd. C 61.84, H 6.23, N 7.21. Found C 62.02, H 6.40, N 7.24. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ) 232 (4.35), 237 (4.34), 239 (4.31), 288 (4.46), 361 (3.68), 379 (3.68). IR $\lambda_{\max}^{Nujol}$ μ : 2.92, 3.14, 5.66, 5.74, 6.00, 6.16.

N-Acetyl-3-(2-methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-yl)alanine (XIV) (XIII) 500 mg を 5% NaOH 10 cc 中で水浴上 12 hr 加熱。HCl 酸性として析出する結晶を濾取し水から再結晶。mp 271~273° (decomp) の白色小針状晶。収量 320 mg。 $C_{15}H_{16}O_4N_2$ Anal. Calcd. C 62.49, H 5.59, N 9.72, CH_3CO 14.93. Found C 62.56, H 5.31, N 9.85, CH_3CO 14.89. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ) 233 (4.41), 236 (4.41), 291 (4.53), 361 (3.66), 379 (3.67).

3-(2-Methyl-8-oxo-1,8-dihydrocyclohepta[b]pyrrol-3-yl)alanine (XV) (XIV) 550 mg を conc HCl 20 cc 中，水浴上で 20 hr 加熱。減圧で HCl を留去し残留する結晶に水を加え，一旦 NH_4OH アルカリ性とした後 AcOH を加えて酸性とし析出する結晶を濾取する。得量 360 mg，水から再結晶。mp 262° (decomp) の白色小針状晶。 $C_{13}H_{14}O_3N_2$ Anal. Calcd. C 63.40, H 5.73, N 11.38. Found C 63.21, H 5.94, N 11.46. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ) 236 (4.51), 288 (4.54), 358 (3.66), 375 (3.70). IR $\lambda_{\max}^{Nujol}$ μ : 3.16, 3.30, 3.90 (broad), 4.55 (broad), 6.19. 本品は熱水溶液を徐々に冷却して結晶析出させれば二水塩となる。mp >280° の淡黄色ブリズム晶。 $C_{13}H_{14}O_3N_2 \cdot 2H_2O$ Anal. Calcd. C 55.31, H 6.41, N 9.92. Found C 55.28, H 6.55, N 9.85.

本研究について御指導と御鞭撻を賜った京都大学 上尾庄次郎教授，東北大学 野副鉄男教授，三共株式会社 高峰研究所長 松居宗俊氏，同次長 砂川玄俊氏に厚く謝意を表します。元素分析，吸収スペクトルの労をとられた元素分析室，理化学測定室の諸氏に謹謝します。