Aminoethylation (第1報¹⁾) 1-*p*-Tolylsulfonyl (or Benzylsulfonyl)aziridine と Diethyl Malonate および Ethyl Acetoacetate との反応

小嶋正治, 川北武志, 工藤恵子

九州大学薬学部²⁾

Aminoethylation. I.¹⁾ Reactions of 1-*p*-Tolylsulfonyl (or Benzylsulfonyl)- aziridine with Diethyl Malonate and Ethyl Acetoacetate

MASAHARU KOJIMA, TAKESHI KAWAKITA and KEIKO KUDO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University²⁾

(Received September 25, 1971)

1-*p*-Tolylsulfonyl- or benzylsulfonyl-aziridine (Ia or b) reacted with sodium ethyl malonate in ethanol or benzene to produce ethyl 1-*p*-tolylsulfonyl- or benzylsulfonyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (IIa or b). On the other hand, in diethyl carbonate, 2,7-bis(benzylsulfonyl)-2,7-diazaspiro[4,4]nonane-1,6-dione (VIII) was obtained from Ib. Reaction of Ia and b with sodium ethyl acetoacetate also produced 1-*p*-tolylsulfonyl- or benzylsulfonyl-3-acetyl-2-pyrrolidinone (XIa or b) but, with sodium ethyl cyanoacetate, the expected products were not obtained. The benzylsulfonyl group in II, VIII, and XI was more easily removed by heating with Raney nickel in ethanol than the *p*-tolylsulfonyl group to the corresponding pyrrolidinone derivatives.

Ethylene oxide をアルカリ触媒存在下, diethyl malonate のような活性メチレンあるいは活性メチンと反応させて carbanion を alkyl 化する方法は一般に β -oxyethylation として知られている。しかし ethylene oxide に対応する aziridine のこのような反応はごくわずかの例³⁾を除いては知られていない。その理由の一つとして aziridine は反応性のある三員環とともに、環内に $>NH$ 基を持つために、aziridine 自身の重合反応が起こり、carbanion との反応を困難にさせるものと考えられる。それゆえ aziridine の N を alkyl 化あるいは aryl 化して3級アミン誘導体とするならば、活性メチレンあるいはメチンと反応することが予想される。このような考えから Stamm⁴⁾ は aziridine の N-phenethyl 誘導体と diethyl malonate を EtOLi 触媒下反応させて ethyl 1-phenethyl 2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate の合成に成功した。その後さらに aziridine の N を *n*-butyl, *t*-butyl, β -cyanoethyl, phenyl, *o*-tolyl などで保護し, diethyl malonate, diethyl methylmalonate, diethyl ethylmalonate, diethyl phenylmalonate, diethyl *n*-butylmalonate などと反応させている。また最近では malonate 以外の種々の活性メチレンあるいはメチンとの反応に拡大し, aziridine の N-alkyl あるいは aryl 誘導体による carbanion の β -aminoethylation 法に拡大している。

環内窒素を alkyl あるいは aryl でブロックした塩基性 aziridine を用いる方法のほかに、いわゆる活性化 aziridine を用いる β -aminoethylation 法がある。活性化 aziridine とは電子吸引性の N-置換基を有する aziridine で求核試薬による aziridine 開環反応の遷移状態において、窒素原子の負電荷が電子吸引性置換基により非局在化され、安定化される。それゆえ aziridine ring の求核開環反応における活性化エネルギーは、窒素原子に電子吸引性の置換基をもたない aziridine の活性化エネルギーよりもはるかに小さい。Ham⁵⁾ はこのような

1) 日本薬学会第90年会で発表, 札幌, 1970年7月。

2) Location: Katakasu, Fukuoka.

3) a) E. Pfeil, U. Harder, *Angew. Chem.*, **79**, 188 (1967); b) R. Bucourt, M. Vignau, *Bull. Soc. Chim. (France)*, **1961**, 1190.

4) H. Stamm, *Angew. Chem.*, **74**, 694 (1962); *idem, ibid.*, **77**, 546 (1965); *idem, Chem. Ber.*, **99**, 2556 (1966); *Arch. Pharm.*, **299**, 965 (1966); *Ann. Chem.*, **716**, 121 (1968); *Arch. Pharm.*, **302**, 253 (1969).

5) G.E. Ham, *J. Org. Chem.*, **29**, 3052 (1964).

電子吸引性の N-置換基をもつ aziridine を活性化 aziridine と名付けている。

活性化 aziridine と alcohol, amine, acid などとの反応は、これまでに数多くの研究があるが, carbanion との反応についても最近研究されるようになり, ethyl 1-aziridinecarbonate と triphenylmethane, diphenylacetonitrile⁶⁾ および enamine⁷⁾ との反応, 1-benzoylaziridine と diethyl fluoromalonate との反応,⁸⁾ 1-aziridinecarboxyanilide と ethyl cyanoacetate および malononitrile との反応⁹⁾ などが報告されている。

上記の諸反応に使用された活性化 aziridine は、主に環内窒素を carbonyl 誘導体でブロックしたものであるが、前述の Stamm の使用した塩基性 aziridine と比べると、反応性の増大以外に反応生成物から N-置換基を除去できるという特徴をもっている。それゆえ、 β -aminoethylation の反応を目的とする活性化 aziridine の選択は、反応性のすぐれた点はいうまでもなく、さらに反応後 N-置換基を容易に除去出来るという点を考慮しなければならない。著者らは活性化 aziridine による広範囲な、いわゆる β -aminoethylation 法の開発を企図し研究を開始した。この研究において aziridine の N-alkyl あるいは arylsulfonyl 誘導体は carbanion との反応に活性も強く、また反応後、その除去も比較的容易であると考え、合成の容易な 1-*p*-tolylsulfonylaziridine (Ia) および 1-benzylsulfonylaziridine (Ib) と diethyl malonate および ethyl acetoacetate との反応を検討し、その目的を達することが出来た。まず Ia および Ib の合成につき Chart 1 に示す 3 方法を検討した。

Chart 1

i 法による Ia の合成は既知¹⁰⁾ であるが Ib は 78% の収率で得た。

ii 法では monoethanolamine より得た dibenzylsulfonate を NaOH で処理し、monoethanolamine より 40% の収率で Ib を得ることが出来た。

iii 法は原料ハロゲン体の水溶液と tosyl chloride あるいは benzylsulfonyl chloride の benzene 溶液を 20° 以下で攪拌混和し、 NaOH 水溶液で中和すると Ia および Ib をそれぞれ 70% 以上の収率で生成させることが出来た。

Chart 2

6) H. Stamm, *Angew. Chem.*, **77**, 546 (1965).

7) J.E. Dolfini, J.D. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4381 (1965).

8) R.L. Buchanan, F.L. M. Pattison, *Can. J. Chem.*, **43**, 3466 (1965).

9) H. Stamm, G. Führling, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 1937.

10) F.A.L. Anet, R.D. Trepka, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 357 (1967).

TABLE I

I	Reaction of I with NaCH (COOEt) ₂			Desulfurization of II by Raney Ni	
	Solvt.	Reaction time (hr)	Yield of IIa, b (%)	Reaction time(hr)	Yield of III (%)
a	EtOH	17	59	7 15	15.8 22.5
b	EtOH benzene	5 3	67.5 62.6	1.5 3	85.3 90.3

以上 3 法を比較すると収率および合成の簡便さで iii 法が最もすぐれているといえる。なお Ia は mp 64—65°, Ib は mp 79—80° で、いずれも充分精製したものは低温で比較的安定であるが、室温 (20° 以上) では約 3 ケ月で一部重合した。NaOH 水溶液と加熱すると、いずれもすみやかに重合する。

I の活性メチレンに対する反応として、まず diethyl malonate との反応を検討した。Ia あるいは Ib を Na 触媒下 diethyl malonate と、ethanol あるいは benzene 中で加熱反応させると、それぞれ対応するラクタムの Na 塩が生成する。これらを酸で中和して、Ia からは ethyl 1-*p*-tolylsulfonyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (IIa) を、Ib からは ethyl 1-benzylsulfonyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (IIb) がそれぞれ mp 67.5—68.5° および mp 75—76° の結晶として得られる。

ついで II の Raney Ni による脱硫を試みた。IIa および IIb とともに ethanol 中 Raney Ni w-4 と加熱すると、mp 75—76° の ethyl 2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (III) を生成するが、Table I に示すように N を benzylsulfonyl 基でブロックした IIb は好収率で III を生成するのに反して、*p*-tolylsulfonyl 基でブロックした IIa は長時間の加熱でも収率が低く Raney Ni による脱硫は benzylsulfonyl 基の方が容易に進行することを示している。

以上の反応で得られた III は塩酸による加水分解、あるいは LiAlH₄ による還元でそれぞれ既知の γ -aminobutyric acid HCl (IV) および 3-hydroxymethylpyrrolidine (V) を生成する。また、III を benzene 中 P₂S₅ と加熱すると mp 100° の黄色結晶として ethyl 2-thioxo-3-pyrrolidinecarboxylate (VI) を 73% の収率で得た。VI を dioxane 中 Raney Ni で脱硫すると既知の ethyl 3-pyrrolidinecarboxylate (VII) を得る。以上の結果は II および III の構造が正しいことを証明している。

Ib と diethyl malonate との反応を diethyl carbonate 溶媒中に行なうと IIb は得られず、mp 188—189° の結晶を好収率で得た。この化合物は元素分析値および MS からその分子式は C₂₁H₂₂N₂O₆S₂ を示し、その結果 2,7-bisbenzylsulfonyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,6-dione (VIII) と決定された。VIII を ethanol 中 Raney Ni で脱硫すると、mp 285—300° (decomp.) の 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,6-dione (IX) が得られる。IX は LiAlH₄ で還元して mp 38—40° の 2,7-diazaspiro[4,4]nonane (X) を得た。すでに Krow ら¹¹⁾ により得られた X の

11) G. Krow, R.K. Hill, *Chem. Comm.*, 1968, 430.

Chart 4

S-(−) 体の ditosylate は mp 133—133.5° であるが、著者らの得た racemi-X の ditosylate は mp 137—138° を示した。

つぎに Ia および Ib の ethyl acetoacetate に対する反応を diethyl malonate との反応の場合と同様な条件下で検討した。ethanol 溶媒中 Na 触媒で Ia の場合は 7 hr, Ib の場合は 3-hr 加熱反応させて、それぞれ mp 100—101° の 1-*p*-tolylsulfonyl-3-acetyl-2-pyrrolidinone (XIa), および mp 82.5—83.5° の 1-benzylsulfonyl-3-acetyl-2-pyrrolidinone (XIb) を 18.2% および 29.5% の収率で得た。また Ib の場合 benzene 中 3 hr の加熱反応で XIb の収率は 40% に改善された。XIa および XIb を Raney Ni で処理すると脱硫されるが、また同時にケトン基も還元されアルコール体になる。すなわち XIb を ethanol 中 Raney Ni で処理し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製すると 3- α -hydroxyethyl-2-pyrrolidinone (XII) の 2 種の水酸基の配位を異にする立体異性体を得る。これらは mp 84—85° と mp 102—103° の結晶で、XIb からの収率はそれぞれ 21.7% と 31.4% であった。

Chart 5

つぎに I と ethyl cyanoacetate との反応を検討した。ethanol 溶媒中 Na 触媒では Ia および Ib とも重合物が大部分で薄層クロマトグラフィー (TLC) 上いくつかの spot がみられたが縮合生成体と思われる物質を得ることは成功しなかった。また benzene を溶媒とした場合は、ethyl cyanoacetate の Na 塩が benzene に不溶のため反応はほとんど進行しなかった。I と ethyl cyanoacetate との反応については、さらに触媒および溶媒の検討を要する。

実験の部¹²⁾

1-*p*-Tolylsulfonylaziridine (Ia) a) Aziridine 5.32 g と tosyl chloride 23.6 g を用い、Anet ら¹⁰⁾ の方法で合成, 11 g (41%), mp 59—62°. Ligroin より再結晶して無色板状晶, mp 64—65° (lit.¹⁰⁾ mp 66.0—66.5°).

b) 2-Bromoethylamine HBr 20.5 g を H₂O 50 ml に溶解し, tosyl chloride 19 g の benzene (100 ml) 溶液を加えて, 氷冷下はげしく攪拌しつつ 5N NaOH 水溶液 150 ml を 15 min にわたり滴下。さらに室温で 2 hr 攪拌。Benzene 層を分取, 水洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 後 50 ml まで濃縮し pet. ether を加えると結晶が析出する。15.3 g (77.5%), mp 61—63°. Ligroin より再結晶して mp 64—65°.

1-Benzylsulfonylaziridine (Ib) a) —Benzylsulfonyl chloride 12.2 g を ether 50 ml にけんだくし, 攪拌下 aziridine 2.75 g の ether (50 ml) 溶液を 30 min にわたり滴下。つぎに 5N NaOH 水溶液 25 ml を滴下して加えた後, ether 層を分取, 水洗, 乾燥 (Na₂SO₄) 後 ether を留去。結晶残渣 9.87 g (78%) を得。mp 64—

12) 融点はすべて未補正。

74°. Ether より再結晶して無色板状晶, mp 79—80°. *Anal.* Calcd. $C_9H_{11}O_2NS$: C, 54.80; H, 5.62; N, 7.10. Found: C, 55.00; H, 5.77; N, 7.02.

b) Monoethanolamine 4.1 g を dry pyridine 35 ml に溶解し 0° 以下に冷却して, benzylsulfonyl chloride 25.6 g を 30 min にわたり加える. 0° 以下で 2 hr, 室温で 1 hr 攪拌後氷水中に注入し, 析出する結晶を濾取. 16.82 g の N,O-dibenzylsulfonylethanolamine を得. mp 141—150°. MeOH より再結晶して無色板状晶, mp 158—158.5°. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{19}O_5NS_2$: C, 52.01; H, 5.18; N, 3.78. Found: C, 51.88; H, 5.28; N, 3.69.

Dibenzylsulfonate 50 g を ether 500 ml にけんたくし, 室温ではげしく攪拌しつつ 2.5N NaOH 水溶液 500 ml を 10 min にわたり滴下. さらに室温で 2.5 hr 攪拌し, ether 層を分取. 水洗, 活性炭処理後乾燥 (Na_2SO_4) し ether を留去. 16 g (60%) の Ib を得. mp 78—80°. Ether より再結晶して mp 79—80°.

c) 2-Chloroethylamine HCl 31 g の H_2O (100 ml) 溶液と benzylsulfonyl chloride 51 g の benzene (250 ml) 溶液を合し, はげしく攪拌しつつ 20° 以下で 5N NaOH 水溶液 250 ml を滴下して加え, さらに室温で 2 hr 攪拌. Benzene 層を分取, 水洗, 乾燥後 100 ml まで減圧濃縮し, pet. ether を加えて析出する結晶を濾取. 38 g (72%), mp 76—78°. Ether より再結晶して mp 79—80°.

d) 2-Bromoethylamine-HBr 10.24 g の H_2O (20 ml) 溶液と benzylsulfonyl chloride 9.58 g の benzene (50 ml) 溶液の混合物を 5N NaOH 水溶液 50 ml で上法通り処理し, Ib 8.23 g (83.4%) を得.

Ethyl 1-p-Tolylsulfonyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (IIa) Na 7.2 g を dry EtOH 200 ml に溶解し, diethyl malonate 50 g を加え沸点まで加熱後放冷して Ia 31.25 g の dry EtOH (200 ml) 溶液を加える. 17 hr 加熱還流後 EtOH を減圧留去. 残渣は氷冷し, H_2O 30 ml 5N NaOH 水溶液 10 ml を加え析出する結晶を濾取, 冷水で洗う. 結晶を benzene 500 ml にけんたくし攪拌下希 HCl で酸性にする. Benzene 層を分取し, H_2O , $NaHCO_3$ - H_2O , H_2O の順に洗い乾燥 (Na_2SO_4). Benzene を減圧留去後残渣に少量の ether を加えると結晶する. 28.5 g (59%), mp 65—68°. Ether より再結晶して無色針状晶. mp 67.5—68.5°. IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1740 (N-C=O), 1730 (EtO-C=O), 1365, 1170 (SO_2). *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{17}O_5NS$: C, 54.05; H, 5.50; N, 4.49. Found: C, 53.99; H, 5.34; N, 3.99.

Ethyl 1-Benzylsulfonyl-2-oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (IIb) a) Na 6.9 g を dry EtOH 250 ml に溶解し, diethyl malonate 48 g を加え沸点まで加熱後放冷して, Ib 32.5 g の dry EtOH (330 ml) 溶液を加え 5 hr 加熱還流. 以下前法通り処理し IIb 34.64 g (67.5%) を得. mp 72—73°. Ether-pet. ether より再結して無色プリズム晶, mp 75—76°. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1755 (N-C=O), 1730 (EtO-C=O), 1352, 1160 (SO_2). *Anal.* Calcd. $C_{14}H_{17}O_5NS$: C, 54.05; H, 5.50; N, 4.49. Found: C, 53.91; H, 5.56; N, 4.63.

b) Dry benzene 150 ml 中 Na powder 1.91 g と diethyl malonate 14.1 g を Na が消失するまで加熱還流 (sodium diethyl malonate は不溶) 後放冷し, Ib 10 g を加えて 7 hr 加熱還流. Benzene を減圧留去し以下上法通り処理. IIb 9.8 g (62%) を得.

Ethyl 2-Oxo-3-pyrrolidinecarboxylate (III) IIa (or IIb) を 30 倍量の EtOH 中約 5 倍量の Raney Ni w-4 と煮沸. セライトを通して Ni を濾去後 EtOH を減圧留去. III の結晶を得. Ether-pet. ether より再結晶して無色柱状晶またはプリズム晶, mp 75—76°. IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 3180, 3100 (NH), 1720 (EtO-C=O), 1690 (N-C=O). *Anal.* Calcd. $C_7H_{11}O_3N$: C, 53.47; H, 7.05; N, 8.89. Found: C, 53.59; H, 6.79; N, 8.77.

γ -Aminobutyric Acid HCl (IV) III 1 g と 20% HCl 10 ml を 7 hr 加熱還流後減圧乾固. 結晶残渣を EtOH より再結晶して無色針状晶. 0.76 g (85.5%). mp 134—136° (lit.¹³) mp 135—136°.

3-Hydroxymethylpyrrolidine (V) III 1.5 g の dry ether (150 ml) 溶液に $LiAlH_4$ 1.95 g を加え 4 hr 加熱還流. 常法により処理し bp 115—120°/10 mmHg (bath temp.) の油状物 0.635 g (63.5%) を得. V-Oxalate: mp 100—101° ((-)-V-Oxalate¹⁴) mp 100—101°. *Anal.* Calcd. $C_7H_{13}O_5N$: C, 43.97; H, 6.85; N, 7.33. Found: C, 43.74; H, 7.04; N, 7.04.

Ethyl 2-Thioxo-3-pyrrolidinecarboxylate (VI) III 2.0 g と P_2S_5 3.0 g を benzene 40 ml 中 30 min 加熱還流後不溶分を濾去し benzene を減圧留去. 結晶残渣を ether より再結して黄色針状晶, mp 100°, 1.6 g (73%). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3160 (NH), 1730 (C=O), 1535 (C=S). *Anal.* Calcd. $C_7H_{11}O_2NS$: C, 48.55; H, 6.40; N, 8.09. Found: C, 48.55; H, 6.43; N, 8.12.

Ethyl 3-Pyrrolidinecarboxylate (VII) VI 0.96 g と Raney Ni w-4 10 ml を dioxane 25 ml 中 30 min 加熱還流. Ni を濾去後 dioxane を減圧留去. 残渣を減圧蒸留して 0.31 g (40%) の油状物を得. bp 95—96°/18 mmHg (bath temp.) (lit.¹⁵) bp 92—94°/17 mmHg. IR ν_{max} cm^{-1} : 1730 (EtO-C=O).

2,7-Bisbenzylsulfonyl-2,7-diazaspiro[4,4]nonan-1,6-dione (VIII) Na 0.35 g を dry EtOH 20 ml に溶解後減圧乾固し, diethyl malonate 3.05 g の diethyl carbonate (50 ml) 溶液を加えて bp 124° を示すまで蒸留 (留液約 25 ml). つぎに Ib 30.0 g diethyl malonate 15.5 g, diethyl carbonate 100 ml の混合物を加え 2 hr 加熱

13) B.A. Arbuzov, E.A. Pozhiltsova, *Bull. Acad. Sci. (U.S.S.R), Classe Sci. Chim.*, 1964, 65 [C. A., 42, 5848h (1948)].

14) D. Fles, T. Ghyczy, *Croat. Chim. Acta*, 36, 27 (1964).

15) Y.H. Wu, R.F. Feldkamp, *J. Org. Chem.*, 26, 1519 (1961).

還流。不溶物は濾去し, diethyl carbonate を減圧留去。残渣に H_2O を加え結晶を濾取, ether で洗う。24.7 g (70.2%)。Acetone より再結晶して無色針状晶, mp 188—189°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1755, 1735 (C=O), Mass Spectrum m/e : 462 (M^+). Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}_2$: C, 54.52; H, 4.79; N, 6.05. Found: C, 54.34; H, 4.71; N, 5.91.

2,7-Diazaspiro[4,4]nonan-1,6-dione (IX) VIII 0.44 g を Raney Ni w-4 (alloy 10 g より) と EtOH 50 ml 中加熱還流し Ni を濾去後 EtOH を減圧留去, 0.08 g の結晶を得。MeOH-ether より再結晶して無色プリズム晶, mp 285—300° (decomp.). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3200, 3100 (NH), 1700, 1680 (C=O). Anal. Calcd. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 54.53; H, 6.53; N, 18.17. Found: C, 54.75; H, 6.64; N, 17.73.

2,7-Diazaspiro[4,4]nonane (X) IX 1.81 g と LiAlH_4 1.47 g を THF 80 ml 中 8 hr 加熱還流後常法により処理, 油状物 0.58 g を得。bp 66—67°/4 mmHg で蒸留し放置すると結晶化。mp 38—40°.

Dipicrate mp 229—230° (decomp.). Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_{14}\text{N}_8$: C, 39.04; H, 3.44; N, 19.17. Found: C, 39.45; H, 3.67; N, 19.09.

Ditosylate 無色針状晶 (benzene), mp 137—138°. Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}_2$: C, 58.06; H, 6.03; N, 6.45. Found: C, 57.77; H, 6.17; N, 6.11.

1-p-Tolylsulfonyl-3-acetyl-2-pyrrolidinone (XIa) NaOEt-EtOH (Na 1.166 g, EtOH 100 ml) に ethyl acetoacetate 7.03 g を加え, 少時放置後 Ia 8.03 g を加えて 7 hr 加熱還流。不溶物を濾去し EtOH を減圧留去。残渣に benzene, H_2O を加えて不溶物を濾去し HCl を加えて酸性にする。Benzene 層を分取し, 水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後 benzene を留去。残渣をシリカゲルクロマトに付し, CHCl_3 で展開溶離, mp 90—94° の結晶 2.08 g (18.2%) を得。EtOH より再結晶して無色柱状晶, mp 100—101°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1726, 1709 (C=O). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$: C, 55.50; H, 5.37; N, 4.97. Found: C, 55.39; H, 5.39; N, 4.90.

1-Benzylsulfonyl-3-acetyl-2-pyrrolidinone (XIb) a) NaOEt-EtOH (Na 1.40 g, EtOH 70 ml) に ethyl acetoacetate 8.04 g を加え少時放置後 Ib 9.99 g を加えて 3 hr 加熱還流。析出する不溶物を濾去後 EtOH を減圧留去。残渣は上法通り処理しシリカゲルクロマトに付す。 CHCl_3 -ether (10:1) で展開溶離し 4.2 g (29.5%) の結晶を得。EtOH より再結晶して無色プリズム晶を得, mp 82.5—83.5°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1725, 1709 (C=O). Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$: C, 55.50; H, 5.37; N, 4.97. Found: C, 55.30; H, 5.13; N, 4.86.

b) Ethyl acetoacetate 1.59 g を dry benzene 20 ml 中 Na powder 0.27 g と攪拌。Na が完全に消失して, 白色の Na 塩が生成した後, Ib 2.02 g を加えて加熱すると Na 塩は消失する。3 hr 加熱還流後 benzene を減圧留去。残渣に ether 50 ml を加え不溶物を濾去。 H_2O 50 ml を加えた後, dil. H_2SO_4 で酸性にし, benzene で抽出。水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後 benzene を減圧留去。残渣はシリカゲルクロマトに付し CHCl_3 -ether (10:1) で展開溶離して XIb 1.17 g (40.0%) を得。

3- α -Hydroxyethyl-2-pyrrolidinone (XII) a) XIb 1.27 g を EtOH 10 ml 中 Raney Ni w-4 17 ml と 3 hr 加熱還流。Ni を濾去し EtOH を減圧留去して得られる残渣 0.7 g をシリカゲルクロマトに付し AcOEt-MeOH (10:1) で展開溶離。第 1 分画より (a) 0.21 g (21.7%), 第 2 分画より (b) 0.30 g (31.4%) の 2 種の結晶を得。それぞれ acetone-pet. ether より再結晶して (a) 無色針状晶, mp 84—85°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3405 (OH), 3215 (NH), 1670 (N-C=O). (b) 無色針状晶, mp 102—103°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3355 (OH), 3215 (NH), 1673 (N-C=O). Anal. Calcd. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$: C, 55.79; H, 8.58; N, 10.85. Found: (a) C, 55.78; H, 8.59; N, 10.67. (b) C, 55.84; H, 8.69; N, 10.86.

b) XIa 0.62 g を Raney Ni w-4 5 ml, EtOH 40 ml で上記同様処理し, mp 85—94° の結晶 0.051 g を得。 Me_2CO から再結晶して mp 104—105°. 上記 XII-(b) に一致。母液より XII-(a) を純粋に単離することは少量のため出来なかった。

I と Ethyl Cyanoacetate との反応 a) NaOEt-EtOH (Na 1.72 g, EtOH 150 ml) に ethyl cyanoacetate 9.62 g, ついで Ib 11.26 g を加え 7 hr 加熱還流。EtOH を減圧留去後残渣に benzene および H_2O を加え HCl 酸性にする。不溶沈殿を濾去し benzene 層を分取, 水洗, 乾燥 (Na_2SO_4) 後 benzene を減圧留去。約 1 g の残渣を得, TLC (シリカゲル, CHCl_3) 上 4 個のスポットを認める。シリカゲルクロマトに付し CHCl_3 で展開溶離するも目的とする化合物を得ることに成功しなかった。

b) NaOEt-EtOH (Na 0.55 g, EtOH 50 ml) 中 ethyl cyanoacetate 3.12 g, Ia 3.69 g を 6 hr 加熱反応後, 上法同様処理するも, 目的物を得ることに成功しなかった。

c) Na powder 0.288 g を dry benzene 20 ml にけんたくし, ethyl cyanoacetate 1.42 g を加えると Na は次第に消失し白色沈澱が生成する。Ib 2.04 g を加え加熱還流しても ethyl cyanoacetate の Na 塩が benzene に全く不溶で反応は進行しなかった。

謝辞 元素分析を担当された九州大学薬学部元素分析室の諸氏に感謝の意を表する。