Cyclic Imides の還元 (第 2 報¹⁾) α -置換-Succinimide および -Glutarimide の Sodium Borohydride 還元, およびその反応機構について

渡辺徳弘, 浜口文子, 大木貞雄

東京薬科大学²⁾

Reduction of Cyclic Imides. II.¹⁾ Reduction of α -Substituted Succinimides and Glutarimides by Sodium Borohydride and Their Reaction Mechanisms

TOKUHIRO WATANABE, FUMIKO HAMAGUCHI and SADA O OHKI

Tokyo College of Pharmacy²⁾

(Received September 29, 1972)

In continuation of the previously reported reduction of α -methyl- (Ia) and α,α -dimethyl-N-benzylsuccinimide (Ib) with sodium borohydride, similar reduction of α -ethyl- α -methyl- (Ic) and α -phenyl-N-benzylsuccinimide (Id), N-benzylsuccinimide (Ie), *cis*- α,α -dimethyl-N-benzylsuccinimide (XI), N-benzylglutarimide (XIII), and β -methyl- (XIV) and α -methyl-N-benzylglutarimide (XIX) was carried out with (a) 0.5 mol of sodium borohydride in isopropanol and (b) excess of sodium borohydride in isopropanol, ethanol, or methanol. Examination of the reduction products indicated that the carbonyl on the side of a substituent in succinimides was preferentially reduced and its selectivity increased in the order of isopropanol, ethanol, and methanol as the solvent, and the reverse was true in the case of glutarimides. Some discussions were made on this reduction mechanism.

前報において α -methyl-(1a) および α,α -dimethyl-N-benzylsuccinimide (1b) の sodium borohydride 還元で置換基側の carbonyl がより容易に還元され, 3-methyl-(4a) および 3,3-dimethyl-4-hydroxy-N-benzylbutyramide (4b) が主生成体となることを報告した. この場合 steric hindrance の大きい側の carbonyl がより容易に還元されることに興味をもち, さらに検討して 2, 3 の知見を得たので報告する. 前記の事実はわれわれの発表後³⁾ Bloomfield ら⁴⁾ が α -methylsuccinic anhydride の lithium aluminiumhydride 還元で β -methyl-(6a) および α -methyl- γ -butyrolactone (7a) を 2.2:1 の生成比で得たのと同一傾向を示すものである. しかしながら Tagmann ら⁵⁾ は α,α -disubst. succinimide の lithium aluminiumhydride 還元でこれらと逆の傾向を認めているが, この場合むしろ還元成績体の構造決定に疑問があるといえる. 本報では α -subst.-N-benzylsuccinimide として前報¹⁾ の 1a, 1b に加えて α -ethyl- α -methyl-(1c), α -phenyl-N-benzylsuccinimide (1d), N-benzylsuccinimide (1e) および *cis*- α,α' -dimethyl-N-benzylsuccinimide (11) を原料として次の (A), (B) 二条件の還元を吟味した.

(A): Imide 1 mole に対し 0.5 mole の sodium borohydride を用い, それが完全に消費されるまで反応させる.

(B): 過剰の sodium borohydride を用い, imide が残留しなくなるまで反応させる.

還元の溶媒としてイソプロパノール, エタノール, およびメタノールを用いた. Sodium borohydride はイソプロパノールには比較的溶解し難いが, 溶液としてかなり安定に存在する.⁶⁾ メタノールにはよく溶解するが徐々

1) 第1報: 大木貞雄, 渡辺徳弘, 内山典子, 尾沢永紀, 浜口文子, 薬誌, 93, 841 (1973).

2) Location: 10-19, Uenosakuragi, 1-chome, Taito-ku, Tokyo.

3) 日本薬学会第85年年会(徳島, 1965年10月)で発表.

4) J.J. Bloomfield, S.L. Lee, *J. Org. Chem.*, **32**, 3919 (1967).

5) E. Tagmann, E. Sury, K. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 185 (1954).

6) H.C. Brown, E. J. Mead, B.C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 6209 (1955).

Chart 1

ながら反応して分解する。⁶⁾ またエタノールに対してはこれらの中間の溶解度と安定度を示す。

一般に sodium borohydride による succinimide 類 (1) の還元は, mechanism については後述するが, 模式的には第一段階の還元で 5-hydroxy-2-pyrrolidone (2 または 3) が生成し, 第二段階で γ -hydroxybutyramide (4 または 5) が生成すると考えられる。しかして (A) 条件では one step reduction による 2 あるいは 3 の生成が, (B) 条件では two steps reduction による 4 あるいは 5 の生成が期待できる。

i) 1e の還元

(A) 条件下の還元にも拘わらず N-benzyl-4-hydroxybutyramide (4e) のみが生成した。4e の最適な生成条件はメタノール中 (B) 条件を用いた場合でその収率は 90% である。

ii) 1a の還元

前報¹⁾ で (B) 条件下のメタノール溶媒中の還元は 4a: 5a が 1.4: 1 であると報告したが, エタノールおよびイソプロパノール溶媒中ではそれぞれ 1.2: 1 および 1: 1 であった。

次に (A) 条件下, イソプロパノールを溶媒として還元を行なったところ 3 成分の生成を認めた。これをカラムクロマトグラフィー⁷⁾ で単一成分と 2 成分の混合物に分けたが, 後者の分離は成功しなかった。また前者の単一成分, 後者の混合物および後述の 12 の紫外線吸収 (UV), 赤外線吸収 (IR) スペクトルにおいて顕著な差異は認められない。前者の単一成分の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル⁸⁾ (CDCl_3) は 2.00 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.72 (2H, s,

7) Wakogel C-200 を用い, benzene にて展開した。

8) 日本電子社製 Spectrophotometer JNM-4H-100 を使用し, 内部基準はすべて TMS を用いた。

-CH₂-), 4.58 (2H, s, C₆H₅ CH₂-), 5.88 (1H, s, >CH=C<) および 7.28 ppm (5H, s, -C₆H₅) の signal を示す. これは N-benzyl-3-methyl-5-oxo-2-pyrroline (8) に相当する. また後者は混合物のまま NMR スペクトル (CDCl₃) を測定した (Fig. 1). 6.68 ppm の longrange coupling をした signal を irradiate すると 3.73, 1.84 ppm の signal は singlet となる. また 3.68 ppm 付近を irradiate すると 7.30 ppm 付近に変化が認められ, この 7.30 ppm 付近を irradiate すると 3.73 ppm 付近は broad singlet に変わる. これらのことから N-benzyl に基づく signal の 4.63 および 7.30 ppm を除くと, 1.84, 3.73, および 6.68 ppm の block と 1.93, 3.68 (d, $J=10$ Hz) および 7.30 ppm の phenyl proton と overlap した signal の block に分けられ, 前者を 5-oxo- (9), 後者を 2-oxo-N-benzyl-3-methyl-3-pyrroline (10) と推定できる. 実際に plieninger ら⁹⁾ の方法で合成した 9 のガスクロマトグラフィーの peak はこの混合物の retention time の長い方の peak に一致し, また Löffler ら¹⁰⁾ の方法で合成した 10 は retention time の短い peak に一致し, NMR の結果が正しいことを確認した. 9 と 10 の混合割合は NMR スペクトルの積分値の比およびガスクロマトグラフィーの面積強度比によればともにほぼ 1:2 を示した. この場合 (8+9) と 10 の生成比は 1:1 となり, 先の イソプロパノール中 (B) 条件下の還元で 4a: 5a が 1:1 であるのと一致する.

Fig. 1

Chart 2

1a の部分還元で 2a および 3a が生成し, ついで脱水して 8 および 10' となり, 二重結合の migration により 9 と 10 が生成したとみられる. なお 10' の存在は認めていない. 4-Hydroxy-4-methyl-2-pyrrolidone の脱水成績体が 4-methyl-3-pyrroline-2-one のみであるという例⁹⁾ からすれば 8 よりも 9 が, 10' よりも 10 が安定型とみられ, またこのような二重結合の migration は例えば 4-ethoxycarbonyl-3-hydroxy-2-pyrrolidone の脱水成績体としてもっぱら 4-ethoxycarbonyl-4-pyrroline-2-one が得られる¹¹⁾ ことでも示されよう.

9) H. Plieninger, M. Decker, *Ann.*, **598**, 198 (1956).

10) A. Löffler, F. Norris, W. Taub, K.L. Svanholt, A.S. Dereiding, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 403 (1970).

11) J. Bordner, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **30**, 3824 (1965).

iii) 1b の還元

(A) 条件下, イソプロパノール溶媒中の還元で 4,4-dimethyl-(2b) および 3,3-dimethyl-5-hydroxy-N-benzyl-2-pyrrolidone (3b) をそれぞれ結晶として収率 75% および 22% で得た.

(B) 条件下エタノール溶媒中の還元については前報¹⁾に記載した. 結局エタノール, およびイソプロパノール中では 4b:5b はそれぞれ 10:1 および 15:4 でありメタノール中では 2b を 49% の収率で得, 他に methanolysis による成績体を僅かながら捕捉した.

iv) 1c の還元

gem-Dimethyl 体 (1b) よりもさらに還元され難く, (A) 条件下イソプロパノール中煮沸したが原料を回収し, また (B) 条件下メタノール中室温で行なったが還元成績体は得られず, 大部分の原料を回収し一部 methanolysis をうけた成績体を得られた. 煮沸還流によって 5-hydroxy-2-pyrrolidone (2c, 3c) とみられるものを約 15% の収率で得たがその構造は NMR スペクトルにより推測したに止る. またこの反応生成物を混合物のまま加水分解すると 6c および 7c の混合物を 2.5% の収率で得たが, 混合比はガスクロマトグラフィーによれば 10:1 であった. 6c および 7c の混合物の IR スペクトル (liq. film) は 1770 cm^{-1} に lactone の carbonyl の吸収を示し, ガスクロマトグラフィーは β -ethyl- β -methyl- γ -butyrolactone (6c) の authentic sample¹²⁾ の peak が主生成物の peak に一致した. この結果少量の生成物を 7c と推定した.

v) 1d の還元

1d はメタノール, エタノールおよびイソプロパノールに難溶のため 80% 水性メタノールを溶媒に用い (B) 条件下で還元し収率 98% で 4d と 5d の混合物を得た. これを加水分解して β -phenyl-(6d) および α -phenyl- γ -butyrolactone (7d) の混合物を得た. これらは 6d の authentic sample¹³⁾ および γ -phenoxy- α -phenylbutyric acid より導いた 7d のガスクロマトグラフィー¹⁴⁾ の peak にそれぞれが一致することにより同定した. 6d と 7d の生成比は 4:5 であった. Bloomfield らは phenylsuccinic anhydride の lithium aluminiumhydride 還元

Fig. 2.

と同様に 6d と 7d を得たが, その比は 2:3 であるとしている.⁴⁾ なお 6d と 7d の生成比は 4d と 5d の比に平行するものと考えられる

vi) 11 の還元

(A) の条件下 11 をイソプロパノールを溶媒にして還元すると N-benzyl-3,4-dimethyl-3-pyrrolidin-2-one (12) を 96% の収率で得た.

次に glutarimide 類の sodium borohydride 還元を検討した. Kondo ら¹⁵⁾ は α -ethyl- α -phenylglutarimide (glutethimide) および α -phthalimidoglutarimide (thalidomide) を sodium borohydride 還元し, 前者から 56% の収率で立体障害のより少ない imide carbonyl が還元された ω -hydroxy- α -ethyl- α -phenylvaleramide を選択的に得, 後者からは立体障害のより少ない側の還元された δ -hydroxy- α -dihydrophthalimidevaleramide としからざる側の還元された δ -hydroxy- γ -(2-hydroxymethylbenzamido)valeramide をそれぞれ 30% と 15% の収率で得た. これはわれわれが succinimide 類で認めた傾向と逆である. そこで N-benzyl- α -methylglutarimide (19) について検討した. 一般に glutarimide 類は succinimide 類に比し著しく容易に alcoholysis を受ける. たとえば glutarimide 類 (13 および 14) をそれぞれ前記の (A) 条件下イソプロパノール中室温で 6 時間還元すると収率 65% で iso-propyl N-benzylcarbamoylbutyrate (15 および 16) を得, それぞれの還元体 δ -hydroxyvaleramide (17 および 18) は 18% および 14% の収率で得られたにすぎない. 13 および 14 を

12) S.S.G. Sircar, *J. Chem. Soc.*, **1928**, 898.

13) G.H. Depey, F.W. Breitbeil, K.L. Eilers, *J. Org. Chem.*, **29**, 2810 (1964).

14) 0.75% SE-30 を Chromosorb W (60—80 mesh) に coating しガラスカラム (4 mm×180 cm) に充填し, 水素炎イオン化 detector の Shimadzu gas chromatograph GC-1C を用いた. カラム温度 60° キャリアガス: N_2 , 38 ml/min.

15) Y. Kondo, B. Witkop, *J. Org. Chem.*, **33**, 206 (1968).

Chart 3

tetrahydrofuran 中過剰の sodium borohydride を用いて還元した場合は大部分原料回収し 17 および 18 をそれぞれ収率 8% および 10% で得られたに止まった。しかし (B) 条件下 80% 水性メタノール中室温で 3 時間反応させると 13 および 14 からそれぞれ定量的に 17 および 18 が得られた。なお 13 および 14 の還元には難易の差は認められなかった。

N-Benzyl- α -methylglutarimide (19) のイソプロパノールおよび tetrahydrofuran 溶媒での (A) 条件下の還元は 13 および 14 の前記 (A) 条件下の場合とほぼ同様の結果を得た。¹⁶⁾ また (B) 条件下 80% メタノール中では定量的収率で N-benzyl- ω -hydroxy- α -methylvaleramide (20) および N-benzyl- ω -hydroxy- γ -methylvaleramide (21) の混合物とみられるものを得た。20 と 21 の分離は困難であったので生成比は前報¹⁾ の 4 と 5 の場合と同様に NMR スペクトル (CDCl_3) のそれぞれの methyl signal の積分値から算出した (Fig. 3)。すなわち 2-methyl-*n*-pentan-1,5-diol (22) と N,N'-dibenzyl- α -methylglutardiamide (23) の methyl signal を対応させた。20 と 21 の生成比は 80% メタノールおよびイソプロパノール中の還元でそれぞれ 1:1 および 11:5 を示した。

Discussion

Horii らは phthalimide の sodium borohydride 還元機構を (a) 式で説明している。¹⁷⁾ われわれは imide carbonyl に対する alcohol の溶媒和を考慮して (b) 式の機構を考えた。溶媒和は立体障害の少ない carbonyl に起り、(A) のごとき imide system の 2 位の carbonyl に hydride addition が起こり立体障害のある側が還元される。最近 Bloomfield ら⁴⁾は succinic anhydride の lithium aluminiumhydride 還元で solvated cation の効果を想定して (c) 式の経過を提案している。

Fig. 3

16) 19 は無水メタノール中室温で 24 時間攪拌するも変化なく、当モルの水酸化ナトリウムを添加すると定量的に methanolysis され amide-ester 体となる。しかし 1a は当モルの水酸化ナトリウムの存在でも室温では変化なく、12 時間の加熱還流で定量的に methanolysis される。両者間の alcoholysis の難易が明かに認められた。

17) Z. Horii, C. Iwata, Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, **26**, 2273 (1961).

Chart 4

Sodium borohydride は alcohol 中で (d) 式のごとくイオン解離するとされているが、もし solvated sodium cation が存在して関与するとすれば (A) の代りに (C) を経由する式が考えられる。¹⁸⁾ 還元方向の選択性がメタノールにおいて最も著しく、イソプロパノールにおいて最も小さいのは alcohol の会合分子の大きさがメタノール、エタノール、イソプロパノールの順に小さくなるためとみられる。1d の場合は前記の要素のほかに phenyl 基との共役 enol form (D)¹⁹⁾ の寄与があり、phenyl 基の反対側の carbonyl に 1,2-addition が起こる結果生成比がほぼ 1:1 になったと考えられる。

18) Alcohol に比較的難溶な N-alkyl succinimide 類が、NaBH₄ あるいは NaOH の添加により速かに溶解するが、これは imide carbonyl の Na 塩がすみやかに生成する事を示唆している。

19) F.P. Hauck, Jr., J.T. Fan, *J. Org. Chem.*, **34**, 1703 (1969).

TABLE I

Compd. No.	mp or bp (°C)	Yield	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
1c	bp 160/4 mmHg	83	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N	72.70	7.41	6.06	72.36	7.29	6.28
1d	mp 69—70	94	C ₁₇ H ₁₅ O ₂ N	76.96	5.70	5.28	77.01	6.10	5.31
1e	mp 102—103	94	—	—	—	—	—	—	—
11	bp 136/15 mmHg	87	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	71.86	6.96	6.45	72.05	6.95	6.44
14	mp 70—71	78	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	71.86	6.96	6.45	71.93	6.69	6.38
19	bp 163/5 mmHg	74	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N	71.86	6.96	6.45	71.79	6.73	6.38

一方 glutarimide 類が succinimide 類と逆の傾向を示すのは 6 員環の imide system 部分が平面構造をとり難く, 5 員環 imide におけるような hydride addition が妨げられ立体障害のない側の carbonyl に 1,2-addition をするためと考えられる。

実 験 の 部

N-Benzylsuccinimide (1e), α -ethyl- α -methyl-(1c), α -phenyl-(1d) および α,α' -dimethylsuccinimide (11) の合成は前報¹⁾ と全く同じ操作で合成した (Table I)。

N-Benzylglutarimide (13) Glutaric anhydride 11.4 g を 100 ml のホルベンに入れ 30 ml の無水トルエンに溶解し氷浴で冷却しながら攪拌する。この中に benzylamine (10.7 g) の無水トルエン (30 ml) 溶液を反応温度が 20° を超えないよう注意深く加える。この時析出する mp 83—85° の無色針状晶は benzylammonium N-benzylglutamate (*Anal.* Calcd. C₁₉H₂₄O₃N₂: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.46; H, 7.03; N, 6.46). である。反応混合物は 6 時間静かに加熱還流する。反応後トルエン溶液は 10% 塩酸 5 ml で 2 回, ついで水 5 ml で 2 回洗浄し CaCl₂ で乾燥後トルエンを半量留去すると mp 109—110° の N-benzylglutaramic acid (*Anal.* Calcd. C₁₂H₁₅O₃N: C, 69.49; H, 7.37; N, 8.53. Found: C, 69.13; H, 7.71; N, 8.53) が析出するが単離せずに acetyl chloride 21 ml を加え 12 時間加熱還流する。冷後溶媒を減圧で留去し, 残渣にベンゼンを加えて溶解し, 10% 塩酸ついで 5% NaOH 溶液 5 ml で 2 回ずつ洗浄し, 水 10 ml で洗ったのち CaCl₂ で乾燥後ベンゼンを留去し残渣より析出する結晶をベンゼンより再結晶する。mp 47—48° の 13 を 17.3 g (85%) 得る。 *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₃O₂N: C, 70.91; H, 6.45; N, 6.89. Found: C, 71.01; H, 6.50; N, 6.87. また 14 および 19 は全く同様の操作で合成した (Table I)。なお N-benzyl- α -methylglutarimide (19) の合成の際に反応中トルエン不溶の無色の粉末が得られる。mp 152—153° の N,N'-dibenzylglutaramide (23) である。 *Anal.* Calcd. C₁₉H₂₂O₂N₂: C, 74.04; H, 7.40; N, 8.64. Found: C, 74.23; H, 6.98; N, 8.64. IR (KBr) cm⁻¹: 3290 (ν_{NH}), 1645, 1550 (ν_{CONH}).

N-Benzylsuccinimide (1e) の還元 (a): 1e の 567 mg を 100 ml のイソプロパノールに溶解する。また精製 NaBH₄^{6,20)} 57 mg を 100 ml のイソプロパノールに溶解し, 両者を 45° で合わせ NaBH₄ が完全に消費されるまで攪拌する。^{21a,b)} 反応後 10% 塩酸で中和しイソプロパノールを留去する。残渣に少量の水を加えエーテルで抽出後生成物をカラムクロマトグラフィー⁷⁾ にて精製単離すると原料の 1e を 96 mg および N-benzyl-4-hydroxybutyramide (4e) を 460 mg (80%) 得る。mp 70°, IR (KBr) cm⁻¹: 3350 (ν_{NH}); 1650 ($\nu_{\text{C=O}}$). *Anal.* Calcd. C₁₁H₁₅O₂N: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25. Found: C, 68.65; H, 7.80; N, 7.24.

(b): 1e の 380 mg を 30 ml のメタノールに溶解し室温で攪拌する。この中に NaBH₄ を薄層クロマトグラム上原料の imide が消失するまで少量ずつ加える。反応後 20% 塩酸で中和後メタノールを留去し残渣を前記 (a) と同じ操作を行ない 4e を 345 mg (89%) および mp 61—62° の N-benzyl-3-methoxycarbonylpropionamide (*Anal.* Calcd. C₁₂H₁₅O₃N: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33. Found: C, 65.29; H, 6.80; N, 6.35. IR (KBr) cm⁻¹: 3395 (ν_{NH}); 1730, 1645 ($\nu_{\text{C=O}}$.) を 18 mg (4%) と mp 137—138° の N-benzylsuccinamide を 19 mg (5%) を得た。

N-Benzyl- α -methylsuccinimide (1a) の還元 (a): 1a 609 mg, 精製 NaBH₄ 57 mg をイソプロパノール 100 ml に加え, 45° で NaBH₄ が完全に消費されるまで反応させ生成物をカラムクロマトグラフィー⁷⁾ にて単

20) D. Coker, T.G. Halsall, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 3441.

21) a) E.R. Garrett, D.A. Lyttle, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6051 (1953); b) D.A. Lyttle, E.H. Jensen, W.A. Steruch, *Anal. Chem.*, **24**, 1843 (1952).

離すると粘稠な液体の 1-benzyl-3-methyl-5-oxo-2-pyrroline (8) (*Anal.* Calcd. $C_{12}H_{13}ON$: C, 76.97; H, 7.00; N, 7.48. Found: C, 76.52; H, 7.08; N, 7.54) を 114 mg (20%) および 1-benzyl-4-methyl-2-oxo-3-pyrroline (9) と 1-benzyl-3-methyl-2-oxo-3-pyrroline (10) (*Anal.* Calcd. $C_{12}H_{13}ON$: N, 7.48. Found: N, 7.56) の 1:2 の混合物 340 mg (60%) を得た。

cis- α,α' -Dimethyl-N-benzylsuccinimide (11) の還元 100 ml のイソプロパノールに 11 の 651 mg と $NaBH_4$ 57 mg を加えて溶解し攪拌しながら 45° で $NaBH_4$ が消費されるまで反応させる。反応生成物はカラムクロマトグラフィー⁷⁾ で単離すると淡黄色粘稠な油状物として 12 を 573 mg (96%) と構造不明物 12 mg を得た。12: IR (liq. film) cm^{-1} : 1680 ($\nu_{C=O}$). NMR ($CDCl_3$) δ =ppm: 1.80 (3H, s, $-CH_3$), 1.90 (3H, s, $-CH_3$), 3.62 (2H, s, $-CH_2-$), 4.60 (2H, s, $-CH_2$ C_6H_5) および 7.27 (5H, s, $-C_6H_5$). *Anal.* Calcd. $C_{13}H_{15}ON$: C, 77.58; H, 7.51; N, 6.96. Found: C, 77.42; H, 7.60; N, 6.91.

N-Benzyl- α,α -dimethylsuccinimide (1b) の還元 (a): 1b 651 mg, $NaBH_4$ 57 mg を 100 ml のイソプロパノールに溶解し 45° で攪拌する。 $NaBH_4$ が完全に消費された後 10% 塩酸で中和、生成物をカラムクロマトグラフィー⁷⁾ で単離すると mp $96-97^\circ$ の結晶を 145 mg (22%) と mp $84-85^\circ$ の結晶 491 mg (75%) を得た。前者は 1-benzyl-2-hydroxy-4,4-dimethyl-5-oxo-pyrroline (3b) である。*Anal.* Calcd. $C_{13}H_{17}O_2N$: C, 71.20; H, 7.82; N, 6.39. Found: C, 70.96; H, 7.86; N, 6.43. IR (KBr) cm^{-1} : 3330 (ν_{OH}); 1668 ($\nu_{C=O}$). NMR ($CDCl_3$) δ =ppm: 1.13 (3H, s, $-CH_3$), 1.29 (3H, s, $-CH_3$), 1.97 (2H, octet, $J_{A,B}=15$ Hz, $J_{AX}=7$ Hz, $J_{BX}=3$ Hz, $>CH_A \cdot H_B$), 4.58 (2H, q, $J=15$ Hz, $>CH_2$ C_6H_5), 5.20 (1H, q, $J_{AX}=7$ Hz, $J_{BX}=3$ Hz, $>CH_X$), 7.29 (5H, s, $-C_6H_5$). 後者は 1-benzyl-2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-oxo-pyrrolidine (2b) である。*Anal.* Calcd. $C_{13}H_{17}O_2N$: C, 71.20; H, 7.82; N, 6.39. Found: C, 71.41; H, 7.79; N, 6.41. IR (KBr) cm^{-1} : 3260 (ν_{OH}); 1668 ($\nu_{C=O}$). NMR ($CDCl_3$) δ =ppm: 0.96 (3H, s, $-CH_3$), 1.10 (3H, s, $-CH_3$), 2.28 (2H, q, $J=16$ Hz, $>CH_2$), 4.46 (1H, s, $>CH$), 4.52 (2H, q, $J=15$ Hz, $>CH_2$ C_6H_5), 7.30 (5H, s, $-C_6H_5$), 7.30 (5H, s, $-C_6H_5$).

(b): エタノール溶媒での B 条件下の還元は前報に報告したが、イソプロパノール溶媒の場合 4b と 5b の混合物を 92% の収率で得た。またメタノールを用いた場合は 2b を 215 mg (49%) を得、その他 methanolysis によるとみられるアメ状の化合物 3-dimethyl-あるいは 2-dimethyl-N-benzyl-3-methoxycarbonylpropionamide (IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3400 (ν_{NH}); 1730, 1645 ($\nu_{C=O}$)) を 91 mg (18%) を得た。3b は薄層クロマトグラムにて同定したに止まった。

N-Benzyl- α -ethyl- α -methylsuccinimide (1c) の還元 (a): 1c 424 mg を 100 ml のイソプロパノールに溶解し、 $NaBH_4$ 57 mg を加え 7 日間加熱還流したが原料を回収した。

(b): 1c 420 mg を 30 ml のメタノールに溶解し $NaBH_4$ 約 2 g を用い室温で 3 日間反応したが原料と 4 mg の methanolysis されたと考えられる生成物 (IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 1735, 1650 ($\nu_{C=O}$)) を得た。また加熱還流により得られる生成物は IR スペクトルおよび NMR スペクトルから 2c と 3c の混合物と思われるものを粘稠な液体として 64 mg (IR (liq. film) cm^{-1} : 3250 (ν_{OH}); 1673 ($\nu_{C=O}$)) および 4c と 5c の混合物 (IR (liq. film) cm^{-1} : 3400 (ν_{NH}), 1650 ($\nu_{C=O}$)) を液体として 268 mg を得た。

N-Benzyl- α -phenylsuccinimide (1d) の還元 1d 800 mg を 80% 水性メタノール 5 ml に溶かし室温で攪拌しながらこの中に $NaBH_4$ 230 mg を徐々に加え 2 時間攪拌後 20% 塩酸で中和し、メタノールを留去し、少量の水を加えエーテルで抽出する。エーテル抽出液は $CaCl_2$ で乾燥後エーテルを留去すると淡黄色油状物の 4d と 5d の混合物を 785 mg (98%) を得る。これに 20% $NaOH$ 10 ml を加え室温で 6 時間攪拌後減圧で半量に濃縮し濃塩酸で中和し析出する油状物を塩析しながらエーテルで抽出すると 6d と 7d の混合物 252 mg (52%) を得る。6d と 7d は authentic sample¹³⁾ とガスクロマトグラフィーで同定した。¹⁴⁾

N-Benzylglutarimide (13) の還元 (a): 13 の 609 mg を 100 ml のイソプロパノールに溶解し、精製 $NaBH_4$ 57 mg を加え 45° で $NaBH_4$ が消費されるまで攪拌する。反応後溶媒を留去し残渣より生成物をエーテル抽出しカラムクロマトグラフィー⁷⁾ で単離精製するといずれもアメ状の N-benzyl-4-isopropylloxycarbonylbutyramide (15) を 510 mg (65%) および N-benzyl-4-hydroxyvaleramide (17) を 120 mg (18%) を得る。15: *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{21}O_3N$: C, 68.41; H, 8.04; N, 5.32. Found: C, 68.55; H, 8.21; N, 5.30. IR (liq. film) cm^{-1} : 3230 (ν_{NH}); 1725, 1650 ($\nu_{C=O}$). 17: *Anal.* Calcd. $C_{12}H_{17}O_2N$: C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76. Found: C, 70.01; H, 8.35; N, 6.75. IR ($CHCl_3$) cm^{-1} : 3230 (ν_{NH}); 1640 ($\nu_{C=O}$).

(b) 13 の 406 mg を 80% 水性メタノール 5 ml に溶解し、 $NaBH_4$ 190 mg を徐々に加えたのち室温で 3 時間攪拌後 20% 塩酸で中和し、溶媒を留去し残渣より生成物をエーテルで抽出すると 17 を 396 mg (96%) を得る。

N-Benzyl- β -methylglutarimide (14) の還元 (a) 14 651 mg, 精製 $NaBH_4$ 57 mg を 100 ml のイソプロパノールに溶解し、 45° で $NaBH_4$ が消費されるまで攪拌する。反応後溶媒を留去し生成物はカラムクロマトグラフィー⁷⁾ で単離すると mp $54-55^\circ$ の N-benzyl-4-isopropylloxycarbonyl-3-methylbutyramide (16) を 538 mg (65%) および mp $58-60^\circ$ の N-benzyl-4-hydroxy-3-methylvaleramide (18) を 93 mg (14%) を得る。16: *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{23}O_3N$: C, 69.28; H, 8.36; N, 5.05. Found: C, 68.98; H, 8.32; N, 5.09. IR (KBr) cm^{-1} : 3230 (ν_{NH}); 1725, 1640 ($\nu_{C=O}$). 18: *Anal.* Calcd. $C_{13}H_{19}O_2N$: C, 70.55; H, 8.65; N, 6.33. Found: C, 70.75; H, 8.59; N, 6.34. IR (KBr) cm^{-1} : 3225 (ν_{NH}); 640 ($\nu_{C=O}$).

(b): 14 の 435 mg を 80% メタノール 5 ml に溶解し $NaBH_4$ 190 mg を徐々に加えたのち 3 時間攪拌する。

反応後 20% 塩酸で中和し、生成物はカラムクロマトグラフィー⁷⁾で単離精製すると **18** を 430 mg (98%) 得る。

N-Benzyl- α -methylglutarimide (19) の還元 (a): **19** の 651 mg を 100 ml のイソプロパノールに溶解し精製 NaBH_4 57 mg を加え 45° で NaBH_4 が完全に消費されるまで攪拌する。反応後溶媒を留去し、残渣より生成物をエーテルで抽出しカラムクロマトグラフィーで単離精製すると alcoholysis された成体 (IR (liq. film) cm^{-1} : 3250 (ν_{NH}); 1730, 1655 ($\nu_{\text{C=O}}$)) 550 mg (66%) および **20** と **21** の混合物 (IR (liq. film) cm^{-1} : 3250 (ν_{NH}), 1640 ($\nu_{\text{C=O}}$)) を 120 mg (27%) 得た。

(b): **19** の 432 mg を 80% メタノールに溶解し NaBH_4 190 mg を徐々に加えたのち室温で 3 時間反応すると **20** と **21** の混合物を油状物として 406 mg (94%) 得る。

2-Methyl-*n*-pentan-1,5-diol (22) Dimethyl α -methylglutarate 300 mg を 5 ml の無水エーテルに溶解し 50 mg の LiAlH_4 を加え 6 時間室温で攪拌後含水エーテルで未反応の LiAlH_4 を分解し水を加えてエーテル層を分取し 5% NaOH 1 ml で 2 回ついで水 1 ml で 2 回洗浄後 CaCl_2 で乾燥しエーテルは留去すると bp_1 121—126° の **22** を 180 mg (76%) 得る。 *Anal.* Calcd. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$: C, 60.98; H, 11.94. Found: C, 60.68; H, 12.03. IR (liq. film) cm^{-1} : 3300 (ν_{OH}).

謝辞 終りに元素分析を施行された本学の馬場芳子，嶋田明子，前田啓子の諸氏ならびに NMR を測定して頂いた中央機器分析室の清永カズエ氏に感謝する。