

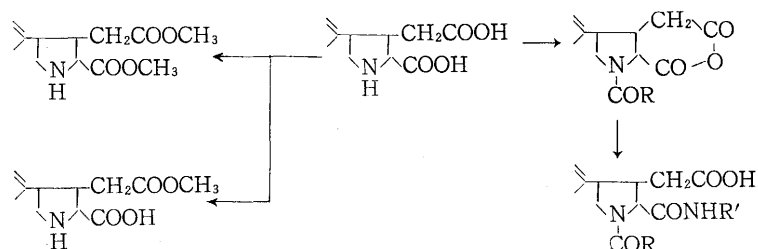
|             |                                          |
|-------------|------------------------------------------|
| 氏 名         | 刈 米 和 夫<br>かり よね かず お                    |
| 学 位 の 種 類   | 薬 学 博 士                                  |
| 学 位 記 番 号   | 論 薬 博 第 1 号                              |
| 学位授与の日付     | 昭 和 36 年 9 月 26 日                        |
| 学位授与の要件     | 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当                  |
| 学 位 論 文 題 目 | ピロリジンカルボン酸類の合成研究                         |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 上尾庄次郎 教 授 富田 真雄 教 授 掛 見 喜一郎 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

著者はカイニン酸類似化合物合成研究の一環として、カイニン酸のイミノジカルボン酸に由来する反応性を検討し、さらに ethyl 2-cyanolevulinate および 2-piperidone 類を経由する pyrrolidinecarboxylic acid 類の合成を試み、その合成法ならびに関連化合物に関して下記のごとき新知見を得た。

#### 〔I〕カイニン酸誘導体

カイニン酸は、エーテル県濁下ジアゾメタンを働かせると dimethylkainate を生ずるが、極性溶媒の存在下では  $\gamma$  位のカルボキシル基のみエステル化されることを認めた。また N-acylkainic anhydride はアミン類により酸無水物環の開裂を起こすが、生じたアミドは N-acylkainic  $\alpha$ -amide なることを PK' 値の測定により証明し、以上の実験事実からカイニン酸も一般の酸性アミノ酸と同様な反応を行なうことを明らかにした。

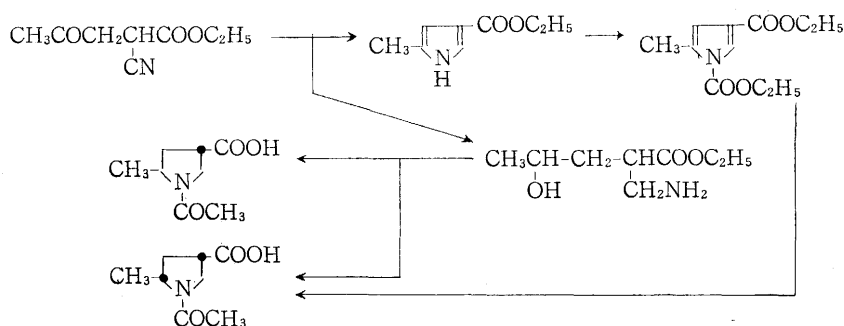


#### 〔II〕3-Pyrrolidinecarboxylic acid 類の合成

proline 合成法を拡張して 5-methyl-3-pyrrolidinecarboxylic acid の合成を試み、三つの経路によって合成することに成功した。

まずその原料を得るため ethyl 2-cyanolevulinate の還元を行なったが、その際予想される ethyl 2-aminomethyl-4-hydroxyvalerate のほかに ethyl 5-methyl-3-pyrrolecarboxylate を生ずることを見いだした。

次に前者はチオニルクロリドによりクロール化後閉環するか、あるいは無水酢酸によって閉環し、生成物をアセチル体として分離し2種の N-acetyl-5-methyl pyrrolidine carboxylic acid (cis あよび trans 体)を単離した。また後者を N-ethoxycarbonyl 体とし常圧還元後、加水分解し、つづいてアセチル化して cis-N-acetyl-5-methyl pyrrolidine carboxylic acid を得た。

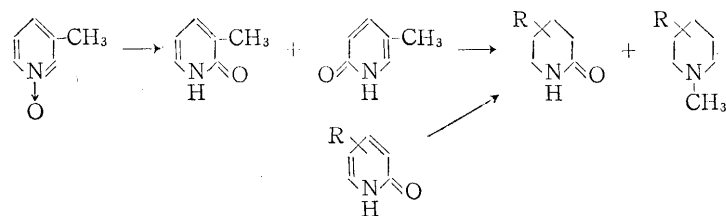


### (III) 2-Pyrrolidinecarboxylic acid 類の合成

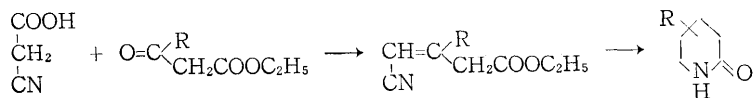
#### 1) 2-Piperidone 類の合成

著者は 2-pyrrolidinecarboxylic acid 類合成の原料とするため 2-piperidone 類を必要としたので、まず 2 (1H)-pyridone および ethyl 4-cyano butyrate 類より 2-piperidone を合成する経路を検討した。

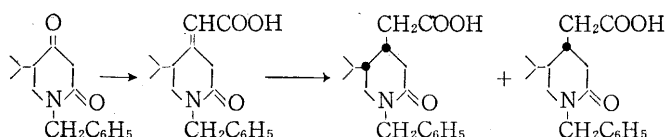
i)  $\beta$ -picoline N-oxide の無水酢酸による 3-methyl-2(1H)-pyridone への転位の際に 5-methyl-2 (1H)-pyridone が副生することを証明し、さらに 2 (1H)-pyridone 類は Raney Ni を用い 100気圧280°でメタノール中還元を行えば、主生成物として 2-piperidone 類、副生成物として N- methyl piperidine を得ることを知った。



ii) 非環状の  $\beta$ -Ketoester と遊離のシアノ酢酸の Cope 反応は円滑に進行し、縮合と同時に脱炭酸を起こして ethyl 4-cyano-3-butenate 類を生成することを見いだした。この ethyl 4-cyano-3-butenate 類を Raney Ni を用いる高圧還元によりシアノ基と二重結合を同時に還元、閉環を行なって 2-piperidone 類を得た。

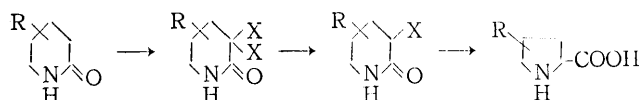


iii) 1-benzyl-5-isopropyl-2,4-dioxopiperidine の4位に Cope 反応によって酢酸基を導入し次に接触還元をおこなって cis および trans 型の 1-benzyl-5-isopropyl-2-oxo-4-piperidylacetic acid をほぼ同量収得し、その立体構造を明らかにした。



## 2) 2-Pyrrolidinecarboxylic acid 類の合成

2-piperidone を経由する proline 合成法はハロゲン化に際して 3,3-dihalide を形成し, monohalide が得られず, したがって開環, 再閉環後, さらに還元しなければならず, また収量的にもあまり良好ではない。著者はこの難点を解決し, 好収量で 3-halo-2-piperidone 類を得る方法を確立するとともに, これを原料とする 2-pyrrolidinecarboxylic acid の容易な合成法を完成した。すなわち 3,3-dihalo-2-piperidone 類を等モルの triethylamine の存在下, Raney Ni を用いて接触還元するとほとんど定量的に monodehalogenation が進行し 3-halo-2-piperidone 類となる。これを酸またはアルカリで開環, 再閉環を行ない 2-pyrrolidinecarboxylic acid 類を合成した。



## 論文審査の結果の要旨

回虫駆除剤として古くから用いられてきた海人草の有効成分カイニン酸が単離され, それがピロリジン核を基本とする一種のジカルボン酸であることが証明されたのは数年前のことであるが著者はこの事実にかんがみカイニン酸と同等またはそれ以上に有効な合成新駆虫剤をピロリジン骨格を有する化合物中に求めようとして本研究を行ったものである。

まず著者はカイニン酸の官能原子団特にその二級アミノ基およびカルボキシル基に種々な置換基を導入し50種以上の新規化合物を合成した。この間, 反応の性質上生成物の構造が不確定なものについて別途化学構造の証明を行なった。しかしここに得られた化合物の中にはカイニン酸よりすぐれた効力を有するものが発見されなかったので著者は研究対象を置換基を有するピロリジンカルボン酸に拡張し, その合成法について研究し, 種々な新規化合物の合成に成功した。すなわち 3-ピロリジンカルボン酸類の合成においては著者は 2-シアノレブリン酸エステルの高圧還元を行ない, 2'-アミノメチル-4-ヒドロキシバレリアン酸エステルを得たが, この時副産物として 5-メチル-3-ピロールカルボン酸エステルが得られることを証明した。本品はそのピロール核を還元して容易に 5-メチル-3-ピロリジンカルボン酸エステルに導くことができた。一方上記のアミノエステルは2種の新規の方法によって 5-メチル-3-ピロリジンカルボン酸に閉環した。この時いずれの場合も2種の立体異性体が生成するが著者はこれらをそれぞれ純粋に単離しその立体構造を決定した。

次に著者は 2-ピロリジンカルボン酸誘導体の合成を行なったが著者はこの目的を達するにはピペリドンの環縮少反応を用いるのが各種の置換基を有する化合物の合成に最も有利であるとの考えのもとにまずピペリドン類の合成法について研究を行い, ピリドン類の高圧還元および 4-シアノ酪酸エステル類の還

元的閉環によって目的を達した。これらの反応を実施中に著者は種々な化学反応上の新知見を得ている。

最後に著者は上記の反応で得たピペリドン系化合物にハロゲン化を行なって 3,3-ジハロゲン体とした後、トリエチルアミンの存在で接触還元して3-モノハロゲン体にかえ、ついで塩酸とアルカリを順次作用せしめるか、または、アルカリのみを用いてピペリドン環の開環とピロリジン閉環を行ない、2-ピロリジンカルボン酸類6種の合成に成功した。

以上著者は種々な天然有機化合物と密接な関係にありながらなお比較的未開拓のままとり残されていたピロリジンカルボン酸類の合成法について詳細な研究を行なったものである。著者の合成品中には駆虫剤として特に優秀なものは発見できなかったが、これら化合物の合成を行なった過程において種々な新知見を得ており著者の研究は含窒素異項環化合物の化学の発展に寄与する点が少なくない。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。