チグリン酸エチル-(カルボニル- ^{14}C) およびメチルマロン酸ジエチル-(カルボニル- $^{14}\text{C}_1$) の合成法

露木孝彦, 稲本直樹, 島村 修

(東京大学理学部化学教室)

(昭和 32 年 6 月 5 日受理)

異常マイケル付加反応の反応機構を研究するために, カルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したチグリン酸エチルおよびメチルマロン酸ジエチルを合成した。合成の概要は次の通りであって, 特に新しい反応を含んではいない。しかし ^{14}C ラベル付のこれらのエステルを都合よく調製できる操作としてここに報告する。またマロン酸ジエチルのメチル化によってメチルマロン酸ジエチルの合成を行うと, マロン酸ジエチルとジメチルマロン酸ジエチルとが混入するおそれがあるので, ここではそのような心配のない反応を用いた。

1) チグリン酸エチル-(カルボニル- ^{14}C)

シアン化ナトリウム- ^{14}C は炭酸バリウム- ^{14}C から合成¹⁾ し, メチルエチルケトンと反応させてシアンヒドリンとする²⁾。これを硫酸で酸アミドにかえて, 加水分解してチグリン酸-(カルボキシル- ^{14}C) を合成する³⁾。この酸をベンゼンを溶媒としてアルコールと硫酸と共に煮沸還流させてエステル化した³⁾。

2) メチルマロン酸ジエチル-(カルボニル- $^{14}\text{C}_1$)

α -ブロムプロピオン酸エチル⁴⁾ にシアン化カリウム- ^{14}C を反応させて α -シアン-(^{14}C)-プロピオン酸エチルにかえ⁵⁾, 無水アルコールと硫酸を作用させてシアン基をエトキシカルボニル基として, メチルマロン酸ジエチル-(カルボニル- $^{14}\text{C}_1$) を合成した⁵⁾。

実験の部

1) チグリン酸-(カルボキシル- ^{14}C)

炭酸バリウム- ^{14}C 200 mg (0.3mc) から製したシアン化ナトリウム- ^{14}C 水溶液¹⁾に 5.5 g のシアン化ナトリウム (純度 82%) を加えて, 減圧にして溶液が約 25 cc になるまで濃縮する。

50 cc の三ツロフラスコに上記シアン化ナトリウム- ^{14}C 水溶液とメチルエチルケトン (沸点 $79.0-80.0^\circ\text{C}$) 8.0 g をとり, まわりを氷浴で十分冷却しつつ攪拌する。滴加漏斗から亜硫酸水素ナトリウム 14.0 g を含む飽和水溶液を徐々に滴加する。加え終わった後攪拌しつつ $30-40^\circ\text{C}$ に 10 分保つ。シアンヒドリンの層を分離すると 9.4 g の粗生成物を得る。これに少量の硫酸ナトリウムを加えて乾燥する。一夜放置後, 硫酸ナトリウムを濾別しこれをエーテルで洗って濾液に加え, 減圧にしてエーテルを除く。

50 cc の三ツロフラスコに 100% 硫酸 ($d_4^{20} = 1.823$) 14.0 g を入れて, 硫酸を $75-80^\circ\text{C}$ に保ちつつ上に合成したシアンヒドリンをゆっくり滴加する。滴加漏斗を還流冷却器にかえて $125-130^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌する。水 7 cc を加え 2 時

間加熱還流させた後、2.5 g の硫酸ナトリウムを加えて水蒸気蒸溜する。溜出したラベル付チグリン酸の結晶 (1.6 g) を汙別し、なほ汙液にとけているラベル付チグリン酸をあつめるために、1.013 g の無標識チグリン酸をとかり、これをエーテル抽出で回収する (収量 1.7 g)。

両結晶を合せて石油エーテルから再結晶する。再結晶三回目に比放射能 1.230 ± 0.016 mc/mol, 融点 64.5°C を示し、再結晶四回目に 2.31 g を得、融点 64.5°C 比放射能 1.210 ± 0.013 mc/mol であって、一定比放射能とみなし得るものとなった。

2) チグリン酸エチル-(カルボニル- ^{14}C)

上のようにして得られたチグリン酸-(カルボニル- ^{14}C) 2.294 g を無標識チグリン酸 15.739 g で希釈し、ベンゼン 85.0 g にとかりこれに無水エタノール 32.0 g 濃硫酸

酸 4 cc を加え、第 1 図の装置により 24 時間加熱還流させてエステル化する。エタノール-ベンゼンが還流し始めてから約 30 分すると、生成した水はエタノール-ベンゼン-水の混合液となって還流するようになる。これは冷却されて滴下し水の層が下の方に分離し、エタノール-ベンゼンは再びフラスコの中へ戻る。この際普通用いられている

第 1 図

エステル化の分液装置の中に更にガラス管を入れ、滴下して来た混合液が液面をつたわって入らず一度液の中を通るようにすると水の分離が極めて能率よく行われる。

反応終了後エタノールとベンゼンを蒸溜によって除き、残液と同量の水を加えてエーテル抽出する。抽出液を水および炭酸水素ナトリウム水で洗って乾燥後蒸溜する。沸点 $153-154^\circ\text{C}$ 収量 18.0 g 比放射能 0.1539 ± 0.002 mc/mol.

3) α -ブロムプロピオン酸エチル

塩化チオニル (沸点 $76-78^\circ$) 293 g を 1 l 三口フラスコに入れて煮沸せしめ、滴加漏斗からプロピオン酸 (沸点 $139-140^\circ\text{C}$) 167 g を約 1 時間かけて滴加する。30 分還流させて完全に二酸化イオウと塩化水素を追出した後、冷却して赤リン 0.7 g を加え、これに臭素 413 g を 7 時間かけて滴加する。攪拌しながら塩化プロピオニルは僅かに沸騰する程度に加熱しておく。攪拌をやめてから更に 7 時間加熱還流させ冷却後これを滴加漏斗に移し、無水エタノール 330 cc 中に滴下し 4 時間還流させる。粗エステルを汉過し汉液を 600 cc の水の中に注ぎ、順に水、炭酸水素ナトリウム水溶液ついで水で洗い乾燥後蒸溜する。沸点 $160-161^\circ\text{C}$, 収量 160 g.

4) α -シアノン-(^{14}C)-プロピオン酸エチル

無水エタノール 20.0 g にシアン化カリウム- ^{14}C (0.5 mc) 7.0 g を懸濁させ、加熱沸騰しつつ α -ブロムプロピオン酸エチル (沸点 $160-161^\circ\text{C}$) 34.0 g を手早く加え、油浴の温度を 120°C に保って攪拌しながら 15 時間還流させる。この時反応液は僅かに沸騰する程度で 83°C を示す。冷却後汉別し汉紙上の結晶を少量のエタノールで洗い、汉液と洗液を 100 cc の水に注ぐ。エステル層を分別して理論段数 90 段の同心円筒型分溜塔を用いて未反応の α -ブロムエステルを完全に溜去した後、蒸溜フラスコ中の残液を別に蒸溜すると $186-189^\circ\text{C}$ で α -シアノン-(^{14}C)-プロピオン酸エチル 3.6 g を得る (シアン化カリウムに対して 28.3% の収量)。

5) メチルマロン酸ジエチル-(カルボニル- $^{14}\text{C}_1$)

α -シアノン-(^{14}C)-プロピオン酸エチル 3.6 g を無水エタノール 5.6 g にとかり、これに徐々に濃硫酸 5.6 g を滴加し 7 時間加熱還流させる。これを 60 cc の水に注ぎエステル層を分別して炭酸ナトリウムの水溶液で洗い蒸溜する。沸点 196° , 3.5 g のメチルマロン酸ジエチル-(カルボニル- $^{14}\text{C}_1$) を得る。 α -シアンエステルからの収率は 71.4% である。蒸溜残渣に無標識メチルマロン酸ジエチルを加えて蒸溜し、2.0 g の希釈されたエステル

を回収し、両者を合せて更に無標識エステル 5.5 g を加えて再蒸溜すると 沸点 196°C で 10.3 g の メチルマロン酸ジエチル-(カルボニル- ^{14}C) を得る。このものの比放射能は 0.731 ± 0.012 mc/mol であった。

6) 放射能の測定

放射能の測定には、有機物試料を Van Slyke と Folch⁶⁾ に従って酸化し、生じた二酸化炭素を炭酸バリウムとして沈殿させ、無限厚さにおいて端窓型ガイガー管を用いて計数した。計数値はすべてバックグラウンドの補正をほどこし、比放射能既知の ^{14}C 標準炭酸バリウムとの比較で試料の

比放射能を決定した。

文 献

- 1) M. Hasegawa, N. Inamoto and O. Simamura: *Bull. Chem. Soc. Japan*, **29**, 446 (1955).
- 2) W. G. Young, R. T. Dillon and H. J. Lucas: *J. Am. Chem. Soc.*, **51**, 2528 (1929).
- 3) R. E. Buckles and G. V. Mock: *J. Org. Chem.*, **15**, 680 (1950).
- 4) A. I. Vogel: *J. Chem. Soc.*, 644 (1948).
- 5) C. C. Steele: *J. Am. Chem. Soc.*, **53**, 283 (1931).
- 6) D. D. Van Slyke and J. Folch: *J. Biol. Chem.*, **136**, 509 (1940).

The Syntheses of Ethyl Tiglate-(carbonyl- ^{14}C) and Diethyl Methylmalonate-(carbonyl- $^{14}\text{C}_1$)

By Takahiko TSUYUKI, Naoki INAMOTO and Osamu SIMAMURA

(Department of Chemistry, Faculty of Science, Tokyo University)

(Received June 5, 1957)

1) Ethyl tiglate-(carbonyl- ^{14}C) was prepared according to the following reaction scheme:

To a mixture of 8.0 g of methyl ethyl ketone and an aqueous solution (25 cc) of 5.5 g of sodium cyanide (0.3 mc) cooled in an ice-bath a saturated solution of 14 g of sodium hydrogen sulphite was added dropwise with stirring and the mixture was kept at 30 to 40° for 10 minutes. The crude cyanohydrin (9.4 g) was separated and dried with anhydrous sodium sulphate. It was then added dropwise with stirring to 14.0 g of 100% sulphuric acid kept at 75 to 80°,

and the mixture was stirred for one hour at 125 to 130° under a reflux condenser and, after addition of 7 cc of water, heated under reflux for two hours. It was added with 2.5 g of sodium sulphate and steam-distilled, giving after dilution with 1.01 g of non-labelled tiglic acid 3.3 g of crude labelled tiglic acid. This specimen was purified by four crystallizations from petroleum ether to a constant specific activity of 1.210 mc/mol (m. p. 64.5°, yield 2.31 g).

The labelled tiglic acid thus obtained was esterified by refluxing with a mixture of absolute alcohol, benzene and concentrated sulphuric acid, the water formed being removed continually as ternary azeotrope, yielding 78% of labelled ethyl tiglate boiling at 153–154°.

2) Diethyl methylmalonate-(carbonyl- $^{14}\text{C}_1$)

was prepared as follows :

To a boiling suspension of 7.0 g of potassium cyanide (0.5 mc) in 20 g of absolute alcohol 34 g of ethyl α -bromopropionate (b. p. 160–161°) was rapidly added and the boiling was continued for 15 hours. The mixture was added to 100 cc of water and the oily layer was separated and subjected to distillation through a 90 theoretical plate

concentric column to remove the unreacted α -bromopropionate. The distillation of the residue gave 3.6 g of ethyl α -cyano-(^{14}C)-propionate boiling at 186–189°. This was heated under reflux for 7 hours with 5.6 g each of absolute alcohol and concentrated sulphuric acid and the mixture poured into 60 cc of water. The supernatant ester layer was separated, washed with aqueous sodium carbonate and distilled, giving 3.5 g of labelled diethyl methylmalonate, b. p. 196°.