タノールより再結晶 m.p. 117—118°.

テルピネオール 局方抱水テルペン 20g, 水 100cc を觸媒樹脂 5g と共に水蒸氣蒸溜を行う. 約10分で無色の芳香をもつた油分が水と共に溜出を終る. 油分の収量 13g (95%). phenyl isocyanate により単一の結晶を析出することはできない.

cyclohexene cyclohexanol 60g, 樹脂 5g を内容 100cc の丸底コルベンにとり. 分溜管を附して油浴の温度を 150—160° に保つ. この温度で cyclohexanol は樹脂によつて脱水を受けて, 水と cyclohexene になり溜出する. 溜液を炭酸カリで脱水後, 分溜して沸点 90° 以下の溜分をとる. 収量 25g (51%). 90° 以上の溜分は再び反應コルベンに戻し, 脱水反應を繰返す. 90° 以下の溜分は 35g (67%).

東京大學薬学科薬化学教室 (昭和24年1月25日受理)

Summary

Esterification of cyanoacetic acid was made with phenolsulfonic acid-formaldehyde resin as a catalyst by which ethyl cyanoacetate was obtained in 80—85% yield. Terpeneol was obtained in a good yield by the steam distillation of terpin hydrate J. P. under the presence of the resin. Distillation of cyclohexanol and resin at 150—160° gave cyclohexene in 70% yield. (Received January 25, 1949)

49. 月田 潔: 2, 4-dioxo-3, 3-diethyl-piperidine の合成

Kiyoshi Tsukita: Synthesis of 2, 4-Dioxo-3, 3-diethyl-piperidine.

(Kobe Women's College of Pharmacy)

2, 4-dioxo-3, 3-diethyl-piperidine [I] は Dolantin に類する著しい鎮靜鎮咳作用を認められ¹⁾, 既に Roche 社より Sedulon なる商品名で市販されてゐるもので, 1936年に E. Preiswerk, O. Schnider 等により合成された²⁾. その方法によれば acetacetic ethylester [II] をプロムエチルで處理して得た diethyl-acetacetic ethylester [IV] にトルオール中で金屬ナトリウムと蟻酸エチルとを作用させて hydroxymethylene-diethylacetacetic ethylester [V] とし, アンモニア水により aminomethylene-diethylacetacetic ethylester [VI] に變じた後, ナトリウムエチラートで閉環せしめて 2, 4-dioxo-3, 3-diethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-pyridine [VII] を得. 最後に鹽化パラデウムを觸媒とし接觸還元を施し目的物たる 2, 4-dioxo-3, 3-diethyl-piperidine [I] となしてゐる.

- 1) T. Koppányi, R. P. Herwick u. s. w.: Arch. intern. pharm. 64, 123—152 [1940]
A. Hottinger: Schweiz. med. Woch. 70, Nr. 10 [1940]
A. Krautwald, G. Kuschinsky et. al.: Arch. Exptl. Path. Pharm. 193, 219—230 [1939]
- 2) F. Hoffmann-La Roche & Co., A.—G.: D. R. P. 634284, 634285 [1936]
O. Schnider: Festschrift E. C. Barell [1935] 195—205, E. P. 457012
E. Preiswerk, O. Schnider: A. P. 2090058, 2151047, 日本特許 125500 [昭13]

著者は初め本法を追試した處、最高得量として次の結果を得た。

[II]→[III]: 85.5% [III]→[IV]: 70.3% [IV]→[V]: 49.2%

[V]→[VI]: 97.4% [VI]→[VII]: 87.4% [VII]→[I]: 96%

この中 diethyl體 [IV] を變じて hydroxymethylene體 [V] とする反應は得量が常に一定せず得量も平均30%前後であり操作上にも種々の難點が指摘される。そこで改良法として次の二法を試みた處、比較的好結果を得る事が出来た。即ち第一法として diethyl體 [IV] にホルムアミデン鹽酸鹽を作用せしめて62%の得量で aminomethylene體 [VI] を、第二法として diethylacetacetic amide [VIII] にホルマリンを作用せしめて一挙に 2,4-dioxo-3,3-diethyl-piperidine [I] を得る事が出来た。

本研究に於て種々御便宜を與へられた瀬戸文雄校長並びに金子太郎教授に厚く感謝の意を表する。

実験の部

monoethyl-acetacetic ethylester [III] の合成³⁾ 金属ナトリウム 3.2g と無水アルコール 36.5g より作つたナトリウムエチラート中にアセト酢酸エチル 17.4g を、次にブロムエチル 17.5g を攪拌下滴下する。3.5時間水浴上で還流せしめた後析出したブロムソーダを濾去し可及的完全にアルコールを溜去する。

残渣に氷水 12cc を加へベンゾールで抽出、ベンゾールを溜去後残渣を減壓蒸溜に附して b.p.₁₀ 70—80° の目的物 17.6g を得。得量 85.5%。

diethyl-acetacetic ethylester [IV] の合成⁴⁾ ナトリウム 2.7g、無水アルコール 33.5g、モノエチル體 [III] 18g、ブロムエチル 14.4g より上の場合と同様に處理して bp₁₀ 90—92° の目的物 14.9g を得。得量 70.3%。

hydroxymethylene-diethylacetacetic ethylester [V] の合成^{2b)} 乾燥トルオール 30g に金属ナトリウム細粒 0.7g を入れ攪拌下 17—22° に保ちつつ蟻酸エチル 3.2g と diethyl體 [IV] 4.5g の混液を滴下すれば [V] のナトリウム鹽が析出し内容は固結する。注意して氷水 15cc を加へ水層を酸性として析出する油狀物をベンゾールで抽出しベンゾール溜去後残渣を減壓蒸溜に附して b.p.₅ 100—103° の目的物 2.5—2.9g を得。得量 49.2%。

aminomethylene-diethylacetacetic ethylester [VI] の合成

(1) hydroxymethylene [V]體より²⁾

3) Ann. 186, 187, 192, 155.

4) ibid. 186, 161, 190.

5) E. Benery, H. Meyer, K. Charisius: Ber. 59, 110 [1926]

hydroxymethylenene 體 2.5 に 5%アンモニア水 9g を加へ加温し析出油狀物をエーテルで抽出しエーテル溜去後減壓蒸溜に附して b.p.₁₀ 170~173° の目的物 2.48g を得. 得量 97.4%.

(2) diethyl體 [IV] とホルムアミジン鹽酸鹽より

diethyl 體 1.85g ホルムアミジン鹽酸鹽 1g を無水アルコールに溶し 150~155° に 3 時間加温する. 冷後必要に應じて濾過しアルコールを溜去し残渣をアンモニアアルカリ性として析出する油狀物をエーテルで抽出しエーテルを溜去後残渣を減壓蒸溜に附して b.p.₁₀ 170~173° の目的物 1.37g を得. 得量 64.2%.

(1) 及び (2) 法で得られた物質をナトリウムエチラートで處理して得る成績體は融點及び分析結果より共に 2, 4-dioxo-3, 3-diethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyridine [VII] である事より (1) 及び (2) 法で得られた物質は同一物質なる事を確認し得る.

2, 4-dioxo-3, 3-diethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyridine [VII] の合成

金屬ナトリウム 0.23g と無水アルコール 2.7g より作つたナトリウムエチラートに aminomethylene 體 [VI] 2.13g 加へ半時間 75~80° に保つた後アルコールを可及的完全に溜去し残渣を水に溶し稀鹽酸酸性とすれば黄色の粗製物が析出する. 粗製物を減壓蒸溜すれば b.p.₅ 166~171° の微黄色針晶を得. 更に水より再三再結を行ひ純品 1.46g を得. 無色針晶. m.p. 98° 得量 87.4%.

C₉H₁₃O₂N 計算値 C 64.65, H 8.93, N 8.28, 實驗値 C 64.19, H 9.02, N 7.94.

2, 4-dioxo-3, 3-diethyl-piperidine [I] の合成

(1) tetrahydropyridine體 [VII] より

tetrahydropyridine體 1.5g をメタノール 6cc に溶し骨炭 0.03g, 2% 鹽化パラジウム液 0.75cc を加へ接觸還元を行ふ. 反應終了後, 濾液を 1% NaOH で中和し減壓下 水分を除き残渣を水より再三再結晶して目的物を 1.44g を得. m.p. 103~105° 無色針晶, 得量 96%.

C₉H₁₅O₂N 計算値 C 63.88, H 8.93, N 8.23. 實驗値 C 64.19, H 9.02, N 7.99.

(2) diethylacetacetic amid とホルマリンより

diethylacetacetic amid hydrochloride 1.5g を水 20cc に溶し 40%ホルマリン 4cc を加へ 35° に 3 日間放置後ピリヂンを加へれば暫時にして沈澱を生ず. 全體を水で稀め濾過, 乾燥, 熱湯より再三再結して無色針晶を得 m.p. 103~105° 得量 80.7%.

C₉H₁₅O₂N 計算値 C 63.88, H 8.93, N 8.28. 實驗値 C 63.69, H 8.87, N 8.45.

神戸女子藥學專門學校 (昭和24年1月25日受理)

Summary

Application of ethyl formate to ethyl diethyl acetacetate gives ethyl hydroxymethylene-diethylacetacetate which forms dioxodiethylpiperidine via aminomethylene compound. The author obtained this aminomethylene compound in a comparatively good yield by the application of formamidine hydrochloride on the diethyl compound. By other methods, the subject compound was obtained by the application of formalin on diethylacetacetic amide.

(Received January 25, 1949)

南 山 堂 新 刊

清水 藤 太 郎 著

日 本 藥 學 史

A 5 判 價 750 圓
550 頁 千 70 圓

服 部 安 藏 著

溫 泉 化 學

A 5 判 價 250 圓
210 頁 千 30 圓

大 岡 増 二 郎 著

食 品 分 析 一 般 試 驗 法

A 5 判 價 250 圓
180 頁 千 30 圓

清水 藤 太 郎 著

藥 學 ラ テ ン 語

A 5 判 價 250 圓
160 頁 千 30 圓