38. 山田俊一, 千畑一郎, 鶴井龍也: イオン交換樹脂の有機化学反応への応用 (第2報¹⁾)
Michael 縮合及びその類似反応への応用*

Shun-ichi Yamada, Ichiro Chibata, and Ryuya Tsurui: Use of Ion Exchangers
in Organic Reactions. II. Application to the Michael Condensation
and its Analogous Reactions.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.**)

イオン交換樹脂の有機化学反応への応用に関して, カチオン交換樹脂は近年比較的多くの反応に利用されているが, アニオン交換樹脂に関する報告は少く, nicotinonitrile²⁾の加水分解, アルドール縮合³⁾, 又最近ベンゾイン縮合, チアソヒドリンの合成, cyanoethylation への応用⁴⁾が発表されているに過ぎない。

此等のイオン交換樹脂の有機化学反応への特殊な利用は, 一般的な利用法と共に今後も発展して行くものと考えられ, 我々は先に第1報¹⁾に於てカチオン交換樹脂のフィッシャーのインドール合成法への応用を報告したが, 茲にアニオン交換樹脂を Michael 縮合及びその類似反応の触媒として用い, 何れも目的を達する事が出来たので報告する。

Warner, Moe⁵⁾ は α, β -不飽和アルデヒドに対する malonate system の Michael 縮合 (1:4 附加反応) を研究し, Na alkoxide を触媒とし acrolein (I) に ethyl acetamidomalonate (II) を附加せしめ γ -acetamido- γ, γ -dicarbethoxybutyraldehyde を phenylhydrazone (III) として得ている。著者等は本反応に於いて第4級アンモニウム基を交換基とする強塩基性アニオン交換樹脂 Amberlite IRA-400 を触媒として用い収量良く目的を達する事が出来た。使用する樹脂は 5%苛性ソーダ溶液で賦活後, 遊離アルカリの無くなる迄充分水洗した OH 型のもの, 或いは更にこれをチアソソーダ溶液で処理 CN 型としたもの何れを用いても良い。反応溶媒としてはベンゼン, アルコールを用いたが後者の分が良好な結果が得られた。更に又 ethyl nitromalonate (IV) を同様にアルコール中アニオン交換樹脂を触媒として (I) に附加せしめ γ -nitro- γ, γ -dicarbethoxybutyraldehyde (V)⁶⁾ を得, 之を 2,4-dinitrophenylhydrazone として確認した。此等の結果を一括表記すれば, Table I の如くである。(III), (V) は何れもアミノ酸合成の重要な中間体である。

引続き我々はアニオン交換樹脂を触媒として thiol 類の acrolein (I) に対する附加反応を試みた。此の附加反応に関しては特に methyl thiol を附加せしめて得られる β -methylthiopropaldehyde (VI) が methionine の合成原料である為, mercuric methylmercaptide, triethylamine, piperidine, pyridine, cupric acetate,

* 1952 年 4 月日本薬学会総会, 1952 年 7 月近畿例会にて発表。

** Honjo-kawasaki-cho, Oyodo-ku, Osaka.

1) 山田, 千畑, 鶴井: Pharm. Bull. (Japan) **1**, 印刷中 (1953).

2) Galat: J. Am. Chem. Soc. **70**, 3945 (1948). 3) 上野, 山口: 工化 **55**, 234 (1952).

4) Schmidle, Mansfield: Ind. Eng. Chem. **44**, 1388 (1952).

5) Warner, Moe: J. Am. Chem. Soc. **70**, 2763 (1948).

6) Warner, Moe: U. S. Pat. 2,546,960.

Table I

Compound	Anion exchange resin Amberlite IRA-400	Solvent	Yield %
γ -Acetamido- γ,γ -dicarbethoxy- butyraldehyde phenylhydrazone (III)	OH-Form	Alc.	62.0
	CN-Form	Alc.	69.0
	OH-Form	Benz.	20.0
	CN-Form	Benz.	23.5
γ -Nitro- γ,γ -dicarbethoxy- butyraldehyde (V)	OH-Form	Alc.	89.6
	CN-Form	Alc.	94.3

benzoyl peroxide, acetyl peroxide⁷⁻¹¹⁾ 等の種々の触媒を用いた (VI) の合成法が既に報告されている。著者等はアルコール中強塩基性アニオン交換樹脂 Amberlite IRA-400 の OH 型, CN 型又芳香族アミノ基を交換基とする Diaion A を触媒として methyl, ethyl, propyl, benzyl 等の thiol 類を acrolein (I) に附加せしめ, 反応後樹脂を汙去し, 溶媒溜去後直ちに減圧蒸溜に附し, 極めて容易に対応する β -thiopropaldehyde 誘導体を得る事が出来, 何れも 2,4-dinitrophenylhydrazone として確認した。其の結果は Table II の如くである。

Table II

Compound	Anion exchange resin	Yield %	b.p.	2,4-Dinitrophenyl- hydrazone m.p.
β -Methylthiopropaldehyde (VI)	Amberlite IRA-400 OH-Form	53.8	54~56°/11 mm	122~123°
	" CN-Form	60.2		
β -Ethylthiopropaldehyde (VII)	" OH-Form	59.3	63~65°/11 mm	105~106°
	" CN-Form	64.4		
β -Propylthiopropaldehyde (VIII)*	" OH-Form	32.1	75°/6.5 mm	108~109.5°
	" CN-Form	47.8		
β -Benzylthiopropaldehyde (IX)	" OH-Form	59.7	142~143°/6 mm	110~111°
	" CN-Form	69.4		
	Diaion A	85.3		

* new compound

以上の如くアニオン交換樹脂は Michael 縮合等の反応の触媒として有効であり, 且つ反応操作が容易であり, 得られた物の純度が高い事その他, 使用せる樹脂はそのまま或いは苛性ソーダ溶液で再生活性化し繰返し反応に使用し得る長所を有する為, 今後も従来の塩基性触媒の代りに使用されて行くものと考えられる。

終りに本研究実施にあたり御鞭撻を賜つた当研究所長 秦順治氏に深謝の意を表す。元素分析を担当された久道富美子氏に感謝する。

実 験 の 部

γ -Acetamido- γ,γ -dicarbethoxybutyraldehyde phenylhydrazone (III) アルコール 20 cc に ethyl acetamidomalonate 8.7 g, Amberlite IRA-400 OH 型 (風乾せるもの, 以下同様) 4.0 g を加え冷却攪拌下 5° に於て acrolein 3 cc を徐々に滴下し, 10° 以下で 2 時間反応せしめる。反応後樹脂を汉別し, 少量のアルコールで樹脂を洗滌後汉液洗液を合し, これに酢酸 2 cc, phenylhydrazine 4.7 g を加えて 50° に加温後, 水 10 cc を加え放冷すれば (III) が析出。之を汉取り更に汉液に少量の水を加える時第二結晶を得。9.3 g, 62%。これを 80%アルコールより再結晶し mp 144~145° を示す白色稜柱晶として (III) を得。C₁₃H₂₃O₅N₂ 計算値 C 59.55,

7) 金子, 三井: 日化 59, 1382 (1938)。

8) Catch, et al.: J. Chem. Soc. 1947, 1609.

9) Gresham, et al.: U.S. Pat. 2,485,236. 10) Pierson, Tishler: J. Am. Chem. Soc. 70, 1450 (1948)。

11) Livak, et al.: U.S. Pat. 2,557,913.

H 6.94, N 11.56, 実験値 C 59.17, H 7.11, N 11.83. ベンゼン溶媒の場合は反応温度 30° 附近で行う. Amberlite IRA-400 CN 型の場合も上記実験に準じて行い目的を達し得.

γ -Nitro- γ, γ -dicarbethoxybutyraldehyde (V) アルコール 30 cc に ethyl nitromalonate (IV) 5.0 g, Amberlite IRA-400 CN 型 1.0 g を加え, 室温 (22°) 撈拌下 (I) 1.5 cc を徐々に滴下すれば内温は 27° 迄昇る. 滴下後 36° 迄加温し, 後室温にて 2.5 時間反応せしめる. 反応後樹脂を汙別し少量のアルコールで樹脂を洗滌し, 汙液洗滌を合し, 減圧濃縮すれば油状の (V) を残す. 6.0 g, 94.3%. 常法に依り 2,4-dinitrophenylhydrazone を作れば mp 74~76° 橙色板状品を得. $C_{16}H_{16}N_5O_{10}$ 計算値 C 43.54, H 4.34, N 15.84, 実験値 C 43.64, H 4.12, N 15.53. 同様に Amberlite IRA-400 OH 型を用いれば 89.6% の収率で (V) を得.

β -Methylthiopropaldehyde (VI) (I) 5.6 g をアルコール 5 cc に溶解し, 之に Amberlite IRA-400 OH 型 0.5 g を加え, 撈拌下 5~0° で S-methylisothiurea sulfate 18.1 g に 5 N-NaOH を滴下発生せしめた methyl thiol を導入す. 導入後 2 時間室温で撈拌し, 樹脂を汉去したる後汉液よりアルコールを留去し, 減圧蒸留に附す. bp₁₁ 54~56° 5.6 g, 53.8% の (VI) を得る. 2,4-dinitrophenylhydrazone: 橙黄色針状品, mp 105~106°. $C_{10}H_{12}O_4NS$ 計算値 C 42.21, H 4.26, N 19.71, 実験値 C 41.76, H 4.32, N 20.26. 同様の実験を Amberlite IRA-400 CN 型 0.3 g を用いて行えば 60.2 % の収率で (VI) を得.

β -Ethylthiopropaldehyde (VII) (I) 3.1 g をアルコール 3 cc に溶解し Amberlite IRA-400 OH 型 0.3 g と混じ, 撈拌下 0° で ethyl thiol 4.1 g とアルコール 3 cc の混液を 30 分に互り滴下し, 後室温にて 2 時間撈拌し, 樹脂を汉別後, 汉液よりアルコールを留去, 残渣を減圧蒸留すれば (VII) を得. bp₁₁ 63~65° 3.5 g, 59.3%. 2,4-dinitrophenylhydrazone 橙黄色針状品, mp 105~106°. $C_{11}H_{14}O_4N_4S$ 計算値 C 44.27, H 5.31, N 18.79, 実験値 C 44.29, H 5.00, N 19.32. Amberlite IRA-400 CN 型 0.3 g を用いれば収率 64.4%.

β -Propylthiopropaldehyde (VIII) propyl thiol 6.5 g をアルコール 6 cc に溶解し, 之に Amberlite IRA-400 CN 型 0.5 g を加え 0° で (I) 4.8 g とアルコール 4 cc の混液を 30 分に互り滴下後室温で 2 時間撈拌し, 樹脂を汉別, 汉液よりアルコールを留去後減圧蒸留し (VIII) を得. bp_{6.5} 75°, 5.4 g, 47.8 %. 本品は水に不溶, 有機溶媒可溶, 特異なる臭気を有する無色の液体. 2,4-dinitrophenylhydrazone 橙黄色針状品, mp 108~109.5°. $C_{13}H_{16}O_4N_4S$ 計算値 C 46.14, H 5.16, N 17.94, 実験値 C 46.31, H 5.67, N 17.75. Amberlite IRA-400 OH 型 0.5 g を用いれば収率 32.1% で (VIII) を得.

β -Benzylthiopropaldehyde (IX) (a) (I) 3.7 g をアルコール 3 cc に溶解し, Amberlite IRA-400 OH 型 0.3 g を加え撈拌下 0° で benzyl thiol 8.2 g とアルコール 5 cc の混液を 30 分に互り滴下し, 後 2 時間室温で反応せしめ, 樹脂を汉去し汉液よりアルコールを留去, 残渣を減圧蒸留すれば (IX) を得. bp₈ 142~143°, 7.1 g, 59.7%. 2,4-dinitrophenylhydrazone: mp 110~111°, 橙黄色針状品. $C_{16}H_{16}O_4N_4S$ 計算値 C 53.32, H 4.48, N 15.55, 実験値 C 52.81, H 4.24, N 15.58. 同様の実験を Amberlite IRA-400 CN 型 0.3 g を用いて行う時収率 69.4% で (IX) を得. (b) benzyl thiol 4.1 g をアルコール 4 cc に溶解し, Diaion A 1.5 g を加え, 0° で (I) 1.9 g とアルコール 2 cc の混液を 30 分に互り滴下する. 後 2 時間室温に撈拌し, 上記 (a) 同様に処理すれば (IX) を得. bp₈ 135~140°, 5.2 g, 85.3%. (a) 法で得た 2,4-dinitrophenylhydrazone と混融して融点降下を示さない.

田辺製薬株式会社大阪研究所

Summary

Anion exchange resin was successfully used as a catalyst in the Michael condensation (1:4-addition) of acrolein with ethyl acetamidomalonate or ethyl nitromalonate from which γ -acetamido- γ, γ -dicarbethoxybutyraldehyde or γ -nitro- γ, γ -dicarbethoxybutyraldehyde was obtained in a good yield. Several kinds of thiols were similarly allowed to undergo addition with acrolein by the use of anion exchange resins to yield β -thiopropaldehyde derivatives. These experiments have shown that the use of anion exchange resins as a catalyst in such reactions is advantageous and has opened a new field of use for ion exchangers.

(Received October 25, 1952)