(end-window 型 (Thin mica) 神戸工業製) の窓下約 1 cm で計数し, 別に自己吸収曲線をとつて補正して specific activity (cpm/mol****) を求めた.

原料の Na^{14}CN は Ag^{14}CN に変えて固定し, 同様にしてその specific activity (cpm/mol) を求め, これと (X) の specific activity との比をとつて relative specific activity とした. (Table I の数値 r' は標準の Na^{14}CN との比較によつて cpm/mol を mc/mol に換算したものを示した). Table I の数値 r' は各 3 回の実験結果の平均値である.

日本曹達高岡工場

U. D. C. 547.551.52'786.1 : 615.778.25

21. 桶田秀雄, 谷口幹二, 榎 吉二, 山田幸元, 荒木正雄: スルファイソオキサゾール

合成に関する研究 (第 3 報) α -Acetylpropioimido Ether の合成

並びにその化学的性質

Hideo Okeda, Kanji Taniguchi, Kichiji Enoki, Yukimoto Yamada, and Masao

Araki: Studies on Sulfisoxazole. III. Syntheses of

α -Acetylpropioimido Ethers and their Chemical Properties.

(Research Laboratory, Takaoka Plant, Nippon Soda Co., Ltd.)

Imidoetherification of α -acetylpropionitrile (I) with carbon tetrachloride in solvents other than ether afforded propioimido ether hydrochloride (II) which formed α -acetylpropioimido ether (III) with cold alkali and α -methylacetoacetic ester (VI) with dilute mineral acids or water. (III) reverted to (II) on application of hydrochloric acid gas, to (VI) by mineral acids or ammonium chloride, and to (I) with alkali. (III) formed 3,4-dimethyl-5-aminoisoxazole (VIII) and 1-carbamido-3,4-dimethyl-5-aminopyrazole (VII) by the respective action of hydroxylamine or semicarbazide hydrochloride. In general, imido ethers form amidines by ammonia but (II) and (III) failed to form amidines by ammonia but formed substances of m.p. 170° and 200°, respectively. (I) easily formed an unstable substance assumed to be α -acetylpropioimide hydrochloride (IV) by hydrochloric acid gas and (IV) formed (II) on the addition of ethanol. These facts suggest that the formation of (II) from (I) occurs through the intermediate formation of (IV) and (III). In accordance with this theory, imidoetherification and neutralization of α,β -dimethylglycidonitrile (XI) was carried out from which a substance corresponding to β -chloro- α -hydroxy- α -methylbutyroimido ether (XIV) was obtained through its hydrochloride (XIII).

(Received September 13, 1955)

著者らは先に¹⁾ α -acetylpropionitrile (I) の新合成法について報告したが, 更に sulfisoxazole の合成中間体である α -acetylpropioimido ether の合成並びにその化学的性質について検討した.

α -acetylpropioimido ether hydrochloride (II) は Justoni²⁾ によればエーテルを溶媒とし, 常法に従い α -acetylpropionitrile (I) より塩酸, アルコールで合成される. この方法では無水エーテルを使用するため工業的には不適当である. 著者らはこの欠点を改良するため溶媒について検討し, 無溶媒, ベンゼン, 四塩化炭素溶媒でエーテルの場合と同等の収率を得, しかも四塩化炭素, 無溶媒の場合は他の場合に比して生成物の析出速く, アルコール溶媒では反応が非常に遅くかつ収率が低下することを知った. かくして生成した imido ether

**** cpm/mol: counts per minute per mol.

1) 桶田, その他: 本誌 第 1 報 76, 60(1956). 2) Justoni: C. A. 34, 3268(1940).

hydrochloride は 0° 以下に冷却した濃アンモニア水, アルコラートのアルコール溶液, 濃苛性アルカリ, 濃炭酸アルカリ液中に強くかきまぜながら投入すれば α -acetylpropionimide ether (III) が生成する. この中和反応を反対に, すなわち (II) の中にアルカリ液を投入すれば (III) の収率が極端に低下する. (II) を加熱すれば α -acetylpropionamide (V) が生成することは前記文献²⁾に記載されているが, (V) はヒドロキシルアミン又はセミカルバチドとそれぞれ oxime 又は semicarbazone を生成する. 又 α -acetylpropionimide ether hydrochloride は希銨酸又は水により α -methylacetoacetic ester (VI) を生成する. (VI) は塩酸セミカルバチドと semicarbazone を生成し, 文献³⁾記載の方法で別途合成した semicarbazone と混融し融点降下しない. 次に α -acetylpropionimide ether は塩酸ガスにより容易に α -acetylpropionimide ether hydrochloride にもどり, 銨酸又は塩化アンモニウムによつて α -methylacetoacetic ester (VI) となり, アルカリによつて α -acetylpropionitrile (I) となる. 更に α -acetylpropionimide ether はヒドロキシルアミン, セミカルバチドと反応してそれぞれ 3,4-dimethyl-5-aminoisoxazole (VIII), 1-carbamido-3,4-dimethyl-5-aminopyrazole (VII) を生成する. 更にまた imido ether は一般にアンモニアにより amidine を生成するが, α -acetylpropionimide ether 及びその hydrochloride ではカルボニル基の影響によるものかアンモニアでは amidine は得られず条件によつて mp 170° (IX) と mp 201° (X) の物質を得る. 元素分析及び分子量測定の結果 (IX) は $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ON}_3$, (X) は $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4$ の分子式に一致し, (IX) は semicarbazone, oxime 及び picrate を生成し, アルコキシ基を有しない. (X) は picrate を生成する. なお (IX) は α -acetylpropionimide ether を塩化アンモニウムと反応させても得られる. これら (IX), (X) 両物質については目下検討中である. α -acetylpropionitrile に塩酸ガスを導入すると α -acetylpropionimide chloride (IV) と思われる結晶を生成し, この結晶は非常に吸湿性かつ不安定で空気中では速かに溶解分解して α -acetylpropionitrile にもどり, 結晶として取り出すことも融点を測定することも出来ないが, この結晶にアルコールを加えると定量的に α -acetylpropionimide ether hydrochloride が得られる. このことより α -acetylpropionitrile より α -acetylpropionimide ether hydrochloride の生成は先ず α -acetylpropionitrile に塩酸ガスが附加して α -acetylpropionimide chloride を生成し, 次に α -acetylpropionimide chloride がアルコールと脱塩化水素下に縮合して α -acetylpropionimide ether を生成し, ここに離脱した塩化水素が α -acetylpropionimide ether と反応して α -acetylpropionimide ether hydrochloride を生成するものと考えられる.

次に α -acetylpropionitrile にならつて α, β -dimethylglycidonitrile (XI) のイミドエーテル化及び中和反

3) Michael: J. Am. Chem. Soc. **41**, 422(1919); Backer, Meyer: Rec. trav. chim. **45**, 94(1926).

応を試みたところ、その元素分析結果より β -chloro- α -hydroxy- α -methylbutyroimido ether hydrochloride (XIII) を経て β -chloro- α -hydroxy- α -methylbutyroimido ether (XIV) に相当する物質を得た。これは α , β -dimethylglycidonitrile が塩酸ガスにより開環し β -chloro- α -hydroxy- α -methylbutyronitrile (XII) を生成、ついでこれがイミドエーテル化されたものと思われる。

終りに本研究に御指導を賜わった東京大学教授津田恭介先生、発表の機会を与えられ、また激励を賜わった社長大和田悌二氏、取締役大我勝躬氏、工場長日比野英一氏に謹謝し、実験に協力された坂田重雄君並びに元素分析を担当された当工場土橋五郎、則島勝典両君に感謝する。

実 験 の 部

α -Acetylpropioimido ether hydrochloride (II) の合成 α -acetylpropionitrile 10 g を無水四塩化炭素 (または無水ベンゼンまたは無溶媒) 10 cc, 無水メタノール 4 g に溶解し、外部を寒剤で冷却しつつ 0° 附近で乾燥塩酸ガスを導入飽和させ数時間放置すれば (II) が析出する。これを濾取、少量のエーテルで洗い減圧乾燥器中で乾燥する。得量定量的。methyl ether hydrochloride mp 113°(decomp). 上記反応において無水メタノールの代りに無水エタノールを使用すれば ethyl ether hydrochloride mp 114°(decomp) を定量的に得。

α -Acetylpropioimido ether (III) の合成 α -acetylpropioimido methyl ether hydrochloride 8.3 g を 0° 以下で強くかきまぜながら投入、30 分かきまぜた後メタノールを 30° 以下で減圧下に留去し、後残留物に水を加えて不溶性結晶 α -acetylpropioimido methyl ether (III) を濾取する。収量 6 g, 収率 93%, 4 倍量のアセトンより再結晶し無色針状品を得。mp 118°, $C_6H_{11}O_2N$ 計算値 C 55.81, H 8.52, N 10.85, 実験値 C 55.40, H 8.76, N 10.68. 同様にして ethyl ether hydrochloride (II) mp 114°(decomp) より ethyl ether (III) mp 122° を得。この (II) の中和反応をアルコールの代りに濃アルカリ水溶液を用いても好収率で (III) が得られる。すなわち (II) 10 g を 20%苛性ソーダ溶液 30 g または飽和重炭酸ナトリウム溶液 40 g 或いは 20%アンモニア水 20 g 中に 0° 以下で強くかきまぜながら投入すれば (III) の結晶が析出する。収率 83~87%.

α -Acetylpropioimido ether hydrochloride (II) の加水分解 (VI の生成) (II) (ethyl ether) に水を加えて常温で振とうすると溶解し、油状物を分離二層となる。上層を分取、蒸留し bp 186~188° の無色液体 (VI) (ethyl α -methylacetoacetate) を得。収率 85~88%. $C_7H_{12}O_3$ 計算値 C 58.33, H 8.33, 実験値 C 58.15, H 8.11. 同様にして (II) (methyl ether) より bp 177~178° の (VI) (methyl α -methylacetoacetate) を得。(VI) の semicarbazone mp 142~143°(decomp) (methyl ester), mp 183~185°(decomp) (ethyl ester), 文献³⁾ 記載の方法により合成した semicarbazone と混融して融点降下しない。この加水分解は温時または酸の存在で促進される。

α -Acetylpropioimido ether (III) と鉱酸の反応 (VI の生成) (III) (methyl ether) 5 g に常温で 10%塩酸または硫酸 10 cc を加えると少し発熱し、しばらくして油状物が析出する。油状物をエーテル抽出し、蒸留すると bp 177° の (VI) (methyl α -methylacetoacetate) 4 g を得。収率 80.7%. semicarbazone: mp 142~143°(decomp), 別途合成 semicarbazone と混融して融点降下しない。(III) (ethyl ether) の場合も同様にして bp 187° の (VI) (ethyl α -methylacetoacetate) を生成する。

α -Acetylpropioimido ether (III) とアルカリの反応 (I の生成) (III) (methyl ether) 5 g を 10%苛性ソーダ 50 cc と常温で振とうすると容易にほとんど溶解する。濾過、溶液を希硫酸または希塩酸酸性となし、ベンゼンで抽出、溶媒を留去後蒸留すると bp₂₀ 79~81° の微黄色液体 (I) 3 g を得。収率 79.8%. これに塩酸セミカルバチド及び酢酸ナトリウムの水溶液を加えるとメタノールより再結晶し mp 170~171° の (I) の semicarbazone を得。(III) (ethyl ether) の場合も同様に bp₂₀ 79~81° の (I) を得。また金属ナトリウム 1.3 g をメタノール 25 cc に溶解した液に (III) 5 g を加え、しばらく煮沸すると結晶が析出する。これを濾取し、水に溶解、希硫酸または希塩酸で酸性となし、以下上記と同様に処理しても (I) を得。

α -Acetylpropioimido ether (III) とカルボニル試薬の反応 (VII, VIII の生成) 塩酸セミカルバチドとの反応: 塩酸セミカルバチド 0.5 g の水溶液に (III) (methyl ether) 0.5 g を加え振とうすると白色の結晶 (VII) が析出する。これを濾取し、母液は 10%苛性ソーダで中和し析出する結晶 (VII) を濾取する。先の結晶と合して収量 0.47 g, 収率 78.3%. メタノールより再結晶し mp 154~155° の針状品を得。元素分析の結果は 1-carbamido-3,4-dimethyl-5-aminopyrazole (VII) に一致する。 $C_6H_{10}ON_4$ 計算値 C 46.75, H 6.49, N 36.36, 実験値 C 46.62, H 6.27, N 36.42. ピクリン酸のメタノール溶液に上記 (VII) を加えると (VII) は溶解し、直ちに黄色の針状品が析出する。これをメタノールより再結晶し mp 249~250°(decomp) の黄色針状結晶を得。この物質の元素分析値は (VII) の monopicrate に一致する。 $C_{12}H_{18}O_8N_7$ 計算値 C 37.60, H 3.39, N 25.59, 実験値 C 37.43, H 3.22, N 25.71. また (III) (ethyl ether) も上記と同様塩酸セミカルバチドと mp 154~155° の (VII) を与え、両者混融して融点降下しない。塩酸ヒドロキシルアミンとの反応: (III) (methyl ether) 3 g, 塩酸ヒドロキシルアミン 2.2 g, 酢酸ナトリウム 4.8 g, メタノール 18 cc, 水 0.3 cc の混合物を 1

時間煮沸し, 後減圧濃縮, 水 6 cc を加えて冷却濾過, 結晶 (VIII) を濾取する. 収量 2.1 g, 収率 80.8%. これをメタノールより再結晶し mp 124° の針状結晶 (VIII) を得. ここに得られた (VIII) は文献⁴⁾記載の方法により別途合成した (VIII) と混融して融点降下しない.

α -Acetylpropioimido ether (III) またはその Hydrochloride (II) とアンモニアとの反応 (IX, X の生成) (II) (methyl ether) 5 g を無水メタノール 20 cc に溶解し, これに乾燥アンモニアガスを 5~6° で飽和後 50~60° の水浴中でしばらく加温後減圧下にメタノールを留去し, 残分に水を加え少量の不溶物を濾取する. 濾液は一夜放置すると白色結晶が析出する. 不溶物と濾液より析出した結晶は同一物質 (IX) である. 50%メタノールより再結晶し mp 170° の白色針状晶 (IX) を得. 収量 2.2~2.5 g. この反応を低温で行えば (III) を得る. また (II) とメタノール性アンモニアの混合物を 2~3 日常温で放置後低温で処理しても (IX) を得. $C_{10}H_{15}ON_3$ 計算値 C 62.18, H 7.77, N 21.76, 分子量 193, 実験値 C 62.35, H 8.01, N 21.96. 分子量 198. (II) (ethyl ether) から上記と同様 (IX) を得. (II) (methyl ether) 5 g に無水エタノール 1.5 cc を加え, これに 0~3° でエタノール性アンモニア 15 cc (アンモニア 1.6 g 含有) を徐々に滴下し, 終了後室温で一夜放置, 50° に加温, 析出する塩化アンモニウムを濾去, 濾液を減圧下に濃縮すると結晶 (X) が析出する. この結晶を濾別し, エタノールより再結晶すれば mp 200~201° の針状晶 (X) 1.9 g を得. $(C_5H_5N_2)_2$ 計算値 C 62.50, H 8.33, N 29.17, 分子量 192, 実験値 C 61.70, H 8.36, N 28.80, 分子量 187. (II) (ethyl ether) から同様 (X) を得.

(III) とアルコール性アンモニアをしばらく煮沸して (IX), (III) とアンモニア水を常法で 2~3 日放置して (X) を得.

(IX), (X) はピクリン酸とそれぞれ mp 140~141°, mp 168~169° の picrate を生成. (IX) の picrate $C_{16}H_{18}O_8N_6$ 計算値 C 45.50, H 4.27, N 19.90, 実験値 C 45.90, H 4.10, N 19.55. (X) の picrate $C_{16}H_{19}O_7N_7$ 計算値 C 45.61, H 4.51, N 23.28, 実験値 C 45.73, H 4.96, N 23.26.

また (IX) は塩酸セミカルバチド, 塩酸ヒドロキシルアミンとそれぞれ mp 226~227°(decomp), mp 267~268°(decomp) の物質を生成する.

α -Acetylpropioimido ether (III) の塩化アンモニウムによる分解 (VI, IX の生成) (III) (methyl ether) 5 g, 水 1 cc, 塩化アンモニウム 2.2 g の混合物を一日常温で放置後濾過すると結晶 0.9 g と油状物 4 g を得. 結晶はエタノールより再結晶し mp 170° (IX) を示し, 油状物は methyl α -acetylpropionate bp 177° で, これに塩酸セミカルバチド溶液を加えると mp 142~143°(decomp) の semicarbazone を生成. 別途合成 semicarbazone と混融して融点降下しない. (III) (ethyl ether) の場合も同様に mp 170° の (IX) と bp 187° の (VI) (ethyl ester) を生成する.

α -Acetylpropionitrile (I) と塩酸ガスの反応 (IV の生成) (I) をかきまぜながらこれに乾燥塩酸ガスを 0° で飽和後放置すれば結晶が析出. この結晶は吸湿性, 不安定で融点測定も精製も出来ないが, 恐らく α -acetylpropioimide chloride (IV) と思われる. 収率は明らかでないが, これにエタノールを加えるとほとんど定量的に (II) が得られることから (IV) の収率もほとんど定量的と推定される.

α -Acetylpropioimide chloride (IV) とアルコールの反応 (II の生成) 冷却した (IV) (I と塩酸ガスより生成した結晶) 10 g に無水メタノール 2.9 g をかきまぜながら徐々に加えると (IV) は一旦溶解し, 間もなく結晶が析出. これを濾取, エーテルで洗い白色結晶 (II) (methyl ether) を得. 別途合成 (II) と混融し融点降下せず. 収量 12 g, 収率 96.7%. (IV) と無水エタノールより同様に (II) (ethyl ether) を得.

α, β -Dimethylglycidonitrile (XI) のイミドエーテル化 (XIII の生成) (IX) 10 g, 無水メタノール 5 cc の混合物をかきまぜながらこれに 0~2° で乾燥塩酸ガスを飽和後 2 日常温で放置し, 析出する白色針状晶 (XIII) (methyl ether) を濾取, エーテルでよく洗い常温で減圧乾燥. 収量 16 g, 収率 77%, mp 103°(decomp). $C_6H_{13}O_2NCl_2$ 計算値 C 35.64, H 6.44, N 6.94, 実験値 C 35.20, H 5.97, N 6.52. (XI) と無水エタノール, 塩酸ガスより同様に (XIII) (ethyl ether) を得, mp 113°(decomp).

β -Chloro- α -hydroxy- α -methylbutyrimido ether hydrochloride (XIII) の中和 (XIV の生成) 無水メタノール 35 cc に金属ナトリウム 1.5 g を溶解した液の中に (XIII) (ethyl ether) 10 g を強にかきまぜながら 0° 附近で投入し, 後メタノールを常温以下で減圧留去し, これに水 20 cc を加えて析出した結晶を溶解すれば油状物が下層に分離する. これを分取し, 水層はエーテル抽出し, 先の油状物と合し, 無水炭酸カリウムで脱水後減圧蒸留, bp₃₀ 120~121°, mp 48~50° の物質 6.8 g を得. 収率 82%. $C_7H_{14}O_2NCl$ 計算値 C 46.80, H 7.80, N 7.80, Cl 19.78, 実験値 C 46.44, H 7.55, N 7.87, Cl 19.42.

日本曹達高岡工場

4) Wuest, Hoffer: C. A. 42, 1610(1948); 特許 194,658 号.