UDC 547.339.2.07

132. 高見沢 映, 井川健二, 成定昌幸: Pyrimidine 誘導体の合成研究 (第 7 報*)

2-Alkoxyethylene-3-alkoxypropionitrile およびその異性体について

Akira Takamizawa, Kenji Ikawa, and Masayuki Narisada :

Syntheses of Pyrimidine Derivatives. VII.

2-Alkoxyethylene-3-alkoxypropionitriles and its Isomers.

(Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.**)

It had earlier been reported¹⁾ that the alkylation of 2-sodioformyl-3-alkoxypropionitrile (II or III) with dialkyl sulfate afforded *cis*- and *trans*-2-alkoxyethylene-3-alkoxypropionitrile (IV, V; and VI) but later examinations revealed that the substances obtained in this reaction were still impure. Further purifications showed that besides the *cis* and *trans* isomers of the foregoing nitriles, another isomer of low boiling point has been formed. This new isomer was found to have C=C bond from the Raman spectra although this point was not clear from its infrared spectrum. Ozonolysis of this isomer afforded formaldehyde, proving the presence of *endo*-ethylene group. Catalytic reduction resulted in the rapid absorption of one mole of hydrogen to form 2-dialkoxyethyl-propionitrile (X and XI). The latter was confirmed from its infrared spectrum and formation of 2,5-dimethyl-4-aminopyrimidine (XII) by condensation with acetamide. These experimental results have proved that the new-type isomer obtained by the foregoing reaction is 2-dialkoxyethyl-acrylonitrile (VII, VIII, and IX).

(Received December 28, 1957)

さきにより 2-sodioformyl-3-alkoxypropionitrile をアルキル化すれば, 2-alkoxyethylene-3-alkoxypropionitrile (以下 enol ether nitrile と略) の 2 種の *cis*, *trans* 異性体を生成し, 更にこれらは acetamide との反応で前者からは 2-methyl-4-amino-5-alkoxymethylpyrimidine を, 後者からは 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyrimidine の得られることを報告した. その後この一連の反応を更に追求精査した結果, さきの報告に対して補遺追加すべき諸事実が明らかとなつた. 本報では enol ether nitrile 及びその異性体に関する新知見について報告する.

ベンゼンを溶媒として 3-ethoxypropionitrile(I), ナトリウムエトキシド, 義酸エチルから 2-sodioformyl-3-ethoxypropionitrile (II) を合成し, これをジメチル硫酸でメチル化し, 反応成績体を精留したところ bp₄ 104° bp₄ 102° 及び bp₃ 57° の 3 留分が得られる (以下これを α , β , γ 体と略称). このうち γ 体から未反応のジメチル硫酸を除くには蒸留を数回繰返してもうまくいかず, trimethylamine で処理することにより容易にその目的を達する.

この 3 者の元素分析値はいずれも C₇H₁₁O₂N 即ち 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (IV) に一致, 互いに異性体であることが推定された. なお 2-sodioformyl-3-ethoxypropionitrile (II) をジエチル硫酸でエチル化しても同様 bp₄ 110°, bp₄ 109°, bp₃ 62° の 3 物質が得られ, また 2-sodioformyl-3-methoxypropionitrile (III) をメチル化すると bp₃ 108°, bp₇ 72° の著しい沸点差のある 2 種の物質が得られた. これらの物質の IR スペクトルでは α 体 (Fig. 1—1) は 3040, 2217, 1647, 1258, 1095 cm⁻¹ に, β 体 (Fig. 1—2) はこれに相当して 3058, 2217, 1645, 1255, 1093 cm⁻¹ にそれぞれ =CH, conj C $\equiv$ N, conj C=C, =C-O-C, C-O-C 原子団に基づくと考えられる吸収があり enol ether nitrile の構造を支持する. 然るに指紋領域では前者は 716 cm⁻¹, 後者は 808 cm⁻¹ とそれぞれ特有の吸収があるなど明らかな差異が認められる. これに対して γ 体 (Fig. 1—3) は一見して既に著しく趣を異にする. 同様の関係はエチル化体 (Fig. 1—4, 5, 6) でも認められる. 即ち α 体では 3058, 2222, 1645, 1214 cm⁻¹ と 1209, 1093, 712 cm⁻¹ に β 体では 3049, 2222, 1642, 1222, 1202, 820

* 第 76 回日本薬学会年会発表 (1956). 第 6 報: 本誌 74, 759(1954).

** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 第 1 報: 本誌 74, 742(1954).

Fig. 1. Infrared Spectra of Nitriles (Liquid film)

- 1: 2-Methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (α -compound)
- 2: 2-Methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (β -compound)
- 3: 2-Methoxyethoxymethyl-acrylonitrile (γ -compound)
- 4: 2-Ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (α -compound)
- 5: 2-Ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (β -compound)
- 6: 2-Diethoxymethyl-acrylonitrile (γ -compound)
- 7: 2-Dimethoxymethyl-acrylonitrile (γ -compound)

Fig. 2. Ultraviolet Absorption Spectra of Nitriles

Fig. 3. Raman Spectrum of 2-Methoxyethoxymethyl-acrylonitrile

Fig. 4. Infrared Spectra of Nitriles.

- 1: 2-Methoxyethoxymethyl-propionitrile (not pure)
- 2: 2-Dimethoxymethyl-propionitrile (not pure)

cm^{-1} と $=\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ に関する 1210 cm^{-1} 付近の吸収以外はよく似ている。また dimethoxy 体では低沸点物質は γ 系物質であると認められる (Fig. 1—7)。高沸点物質の IR スペクトルには 2222 , 1647 , 1261 cm^{-1} に吸収があり $\text{conj C}\equiv\text{N}$, $\text{conj C}-\text{C}$, $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 結合の存在が確認され、 α 系、 β 系物質の混合物と推定されるが単離には成功しなかつた。以上の結果本反応においては原則として 3 種の異性体の生成することが明らかとなつた。 α 体、 β 体、 γ 体の紫外外部吸収スペクトルは、 γ 体には極大点がなく α 体、 β 体には $230 \text{ m}\mu$ 付近に λ_{max} があり enol ether nitrile として矛盾がない (Fig. 2)。この 3 者の物理恒数は Table I に示すが屈折率からも α 体、 β 体は enol ether nitrile と考えて妥当である。

Table I.

化 合 物	型	沸点 (°C/mmHg)	屈 折 率	比 重
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CCN} \\ \parallel \\ \text{CHOCH}_3 \end{array}$	α	104/4	n_D^{25} : 1.4569	d_4^{20} : 0.9913
	β	102/4	n_D^{25} : 1.4539	d_4^{27} : 0.9955
	γ	57/3	n_D^{25} : 1.4270	d_4^{20} : 0.9609
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CCN} \\ \parallel \\ \text{CHOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	α	110/4	n_D^{25} : 1.4586	d_4^{30} : 0.9739
	β	109/4	n_D^{25} : 1.4530	d_4^{22} : 0.9749
	γ	62/3	n_D^{25} : 1.4290	d_4^{21} : 0.9506
$\left[\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CCN} \\ \parallel \\ \text{CHOCH}_3 \end{array} \right]$	γ	72/7	n_D^{25} : 1.4295	d_4^{30} : 0.9949

以上の知見から α 体, β 体は明らかに enol ether nitrile であり *cis*, *trans* 異性体の関係にあるものとみなし得る. 然し 2-ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (V) の α , β 両物質の双極子能率の測定結果²⁾ は $\mu_\alpha=5.54$ D, $\mu_\beta=5.27$ D であり, この実測値は異常に大きくこの値から直ちに両者の *cis*, *trans* の構造を決定するには至らなかった.

次に γ 体に相当する留分は前報に於いては大部分がジメチル硫酸よりなるものとして研究の対象にしていなかったものであるが, 今回はこれを精査の結果混在するジメチル硫酸を除去する分別法を発見, ここに γ 体を純品として捕捉することが出来た. γ 体は α 体, β 体同様臭素及びカメルオンを脱色し不飽和性を示す. IR スペクトル (Fig. 1~3) は 3125 , 2232 , 1115 と 1068 cm^{-1} に吸収がありそれぞれ $=\text{CH}$, $\text{conj C}\equiv\text{N}$, C-O-C-O-C 結合の存在が予測される. $\text{C}\equiv\text{N}$ 基は一応共役と考えられるが対応する $\text{C}=\text{C}$ 結合の吸収がなく強いて求めるなら 1621 cm^{-1} に弱い吸収があるのみである. そこで本品のラマンスペクトル³⁾ を測定したところ Fig. 3 に見る様に 1620 cm^{-1} に $\text{C}=\text{C}$ 結合の線が確認された. 従つて以上の知見を満足させる構造としては, 2-methoxyethoxymethyl-acrylonitrile (VII) が唯一のものである. そこで γ 体及びこれに相当する dimethoxy 体をパラジウム炭で接触還元すると 1 mol の水素を速やかに吸収しそれぞれ bp_{12} $84\sim 85^\circ$, bp_{10} 72° の液体が得られた. 本品の元素分析値は $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}$ 及び $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}$ に相当し, IR スペクトル (Fig. 4) は前者は 2252 , 1112 と 1071 cm^{-1} に, 後者は 2252 , 1110 と 1075 cm^{-1} にそれぞれ吸収があり, $\text{C}\equiv\text{N}$, C-O-C-O-C 結合の存在が確認されると共にいづれにも 2217 , 1653 cm^{-1} に僅かに吸収があり一部 $\text{conj C}\equiv\text{N}$, $\text{conj C}=\text{C}$ 結合を有する物質を混入していることが推定される. これらと acetamidine とを縮合させ両者より同一の mp 202° の結晶を得た. 本結晶は IR スペクトル及び混融により 2,5-dimethyl-4-aminopyrimidine (XII) と同定された. 従つて還元成績体は 2-ethoxymethoxymethyl-propionitrile (X) 及び 2-dimethoxymethyl-propionitrile (XI) であること

2) 双極子能率は東大理工研長倉助教授等の好意により測定された.

3) ラマンスペクトルは大阪工業技術試験所内藤一男氏の好意により測定解析された.

が確認され、一部の混合物はその脱アルコール体である 2-alkoxymethylene-propionitrile と推定される。次いで diethoxy 体 (VIII) についてオゾン分解を行い 48% の得率で formaldehyde をその 2,4-dinitrophenyl-hydrazone として捕捉した。即ち γ 体に *endo*-methylene 基の存在が確実である。

以上の実験結果から γ 系物質は推定通りそれぞれ 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile (VII), (VIII) 及び (IX) と決定された。なおこの生成機作については次の機会に報告する。

終りに終始御指導を賜った京大富田真雄先生、阪大上尾庄次郎先生並びに当研究所長武田健一博士に謹謝する。また双極子能率測定の方をとりられた東大理工研長倉三郎助教授、ラマンスペクトル測定、解析の方をとりられた大阪工業技術試験所内藤一男氏に謹謝し、元素分析を担当された当研究所分析室の諸氏並びに精密分留を担当された当社製造部第一試製課の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

2-Methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (IV) 及び 2-ethoxymethoxymethyl-acrylonitrile (VII)

無水ベンゼン 200 cc に細切した金属 Na 18.4 g, EtOH 36.8 g を加え氷水で冷却撈拌下に 3-ethoxypropionitrile (I) 40 g, 義酸エチル 60 g の混合液を少量宛滴加, 20° にて 6 時間撈拌をつづけた後, 再び氷水で冷却 Me_2SO_4 101 g を滴加すれば内容は漸時固まる。反応液が弱酸性になる迄 60° で 3 時間撈拌し, 冷後 Na 塩を濾去, 反応液を水洗, 芒硝乾燥, ベンゼンを留去後, 減圧蒸留を行い, bp_5 65~113° の留分 52.5 g を得。精密分留⁴⁾を繰り返して bp_7 67~80° (γ 型) 22 g, bp_4 102° の 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (IV) (β 型) 6 g, bp_4 102~104° 11 g, bp_5 104° の 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (IV) (α 型) 5 g を得。 bp_7 67~80° の留分には $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$ により S が検出される。これをベンゼン 100 cc に trimethylamine-HCl 7 g, 40% NaOH 5 g を加えて撈拌調製せる溶液中に加え室温で 8 時間撈拌後ベンゼン溶液を水洗, 芒硝乾燥, ベンゼンを留去後減圧蒸留に付し bp_3 57° の 2-ethoxymethoxymethyl-acrylonitrile (VII) (γ 型) 20.6 g を得。 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (bp_3 57° の留分) 計算値 C 59.57, H 7.80, N 9.93, $\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$ 53.9, 実験値 C 59.44, H 7.72, N 9.79, $\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$ 52.87。 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (bp_4 102° の留分) 計算値 C 59.57, H 7.80, N 9.93, $\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$ 53.9, 実験値 C 59.67, H 7.80, N 9.85, $\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$ 52.44。 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (bp_4 104° の留分) 計算値 C 59.57, H 7.80, N 9.93, $\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$ 53.9, 実験値 C 60.02, H 7.91, N 10.06, $\text{OCH}_3 + \text{OC}_2\text{H}_5$ 52.39。

2-Dimethoxymethyl-acrylonitrile (IX) 無水ベンゼン 800 cc 中金属 Na 92 g, 無水 MeOH 96 g, 義酸メチル 240 g, 3-methoxypropionitrile 170 g より同様に formyl 化を行い sodium enolate の生成析出後 40° に 3 時間撈拌, 後 Me_2SO_4 504 g でメチル化し bp_7 60~80° の留分 85 g (γ 型), bp_5 108° の留分 31 g (α 型 + β 型) を得。 bp_7 60~80° の留分には S が検出される。これに 5% NaOH 水溶液 50 cc を加えて 8 時間撈拌後ベンゼン 300 cc にて抽出水洗, 芒硝乾燥後ベンゼンを留去, 精密分留に付し bp_7 72° の留分 17.5 g を得。 $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 56.67, H 7.14, N 11.02, OCH_3 48.90, 実験値 C 56.55, H 7.28, N 10.96, OCH_3 48.10。 bp_5 108° の留分は enol ether nitrile で IR スペクトルから *cis*, *trans* 両物質の混合物と認められるが分離に成功しなかった。

2-Ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (V) 及び 2-diethoxymethyl-acrylonitrile (VIII) 無水ベンゼン 200 cc 中金属 Na 23 g, EtOH 32 g, 義酸エチル 74 g, 3-ethoxypropionitrile (I) 50 g, Et_2SO_4 154 g より同様に bp_7 80~130° の留分 34 g を得。これを反覆精密分留し, bp_3 62° の 2-diethoxymethyl-acrylonitrile (VIII) 4 g, bp_4 109° の 2-ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (V) (β 型) 3.8 g, bp_4 110° の 2-ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (V) (α 型) 6.7 g, を得。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (bp_3 62° の留分) 計算値 C 61.93, H 8.39, N 9.03, OC_2H_5 58.05, 実験値 C 61.53, H 8.53, N 9.30, OC_2H_5 55.36。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (bp_4 109° の留分) 計算値 C 61.93, H 8.39, N 9.03, OC_2H_5 58.05, 実験値 C 61.42, H 8.42, N 9.08, OC_2H_5 57.21。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (bp_4 110° の留分) 計算値 C 61.93, H 8.39, N 9.03, OC_2H_5 58.05, 実験値 C 61.71, H 8.76, N 8.93, OC_2H_5 57.33。

2-Ethoxymethoxymethyl-propionitrile (X) 2-ethoxymethoxymethyl-acrylonitrile (VII) 3.5 g を EtOH 25 cc に溶解し 2.5% Pd-C 0.5 g を添加, 接触還元し 30 分間に H_2 530 cc を吸収。触媒を濾去 EtOH を留去, 減圧蒸留に付し bp_{12} 84~85° の留分 2.6 g を得。 $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 58.74, H 9.09, N 9.79, $\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{OCH}_3$ 53.15, 実験値 C 59.20, H 8.99, N 9.28, $\text{OC}_2\text{H}_5 + \text{OCH}_3$ 52.44。

2-Dimethoxymethyl-propionitrile (XI) 2-dimethoxymethyl-acrylonitrile (IX) 2.8 g を MeOH 25 cc 中 2.5% Pd-C 0.5 g を加えて接触還元, 40 分間に H_2 540 cc (31°) を吸収。触媒を濾去。MeOH を減圧留去し残留物に水 15 cc を加え, CHCl_3 で抽出芒硝乾燥。 CHCl_3 留去後減圧蒸留に付し bp_{10} 72° の留分 2.1 g を得。 n_D^{20} : 1.4125。 $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 55.81, H 8.53, N 10.85, 実験値 C 55.85, H 8.46, N 10.83。

2,5-Dimethyl-4-aminopyrimidine (XII) (a) 無水 EtOH 20 cc, 金属 Na 0.08 g の溶液に acetamidine-HCl 3.2 g を加え 10° に冷却, 2-ethoxymethoxymethyl-propionitrile (X) 0.9 g を加え, 3 時間撈拌後室温で

4) 本実験及び以下に述べる実験の精密分留は当社製造部第一試製課谷井氏等によりステンレスシングルターン (ϕ 2 mm) ヘンリックス充填塔 (内径 0.3 cm, 高さ 100 cm 20 段) を用い精留した。

一夜放置, 更に 75° に 3 時間加温, 冷後 NaCl を沍去, EtOH を留去残留物に水 10 cc を加えて 1 時間加熱冷後約 50% NaOH 水溶液 5 cc で塩析, ベンゼン抽出, 芒硝乾燥, ベンゼンを留去すると目的の 2,5-dimethyl-4-aminopyrimidine (XII) の粗結晶 0.3 g を得. Et₂O より再結晶柱状晶 mp 202°. 2,5-dimethyl-4-chloropyrimidine を還元して得た標品 mp 202° と混融, 融点降下せず. C₆H₉N₃ 計算値 C 58.54, H 7.32, N 34.15. 実験値 C 58.37, H 7.03, N 33.95. (b) 2-dimethoxymethyl-propionitrile (XI) 0.15 g と acetamidine より同様に目的の粗結晶 (XII) 0.04 g を得. picrate: 針状晶, mp 221° (decomp) 標品と混融, 融点降下せず, C₁₂H₁₂O₇N₆ 計算値 C 40.91, H 3.43, N 23.86, 実験値 C 41.40, H 3.05, N 24.09,

2-Diethoxymethyl-acrylonitrile (VIII) のオゾン分解 2-diethoxymethylacrylonitrile (VIII) 2 g を精製脱水せる CHCl₃ 140 cc に溶解し -50° に冷却, 2.3~2.4% vol. の O₃ 含有酸素を 2 時間通じた後, 室温減圧で CHCl₃ を留去. 残留物を -10° に冷却, 氷酢 5 g, Zn 末 2 g で処理, 水若干を加えて油浴上 110° に 2 時間還流後, 水を追加反覆蒸留, 一方 2,4-dinitrophenylhydrazine を 3 N H₂SO₄ に飽和させた溶液をあらかじめ準備して置きこれに留分を直接捕集, ここに生成した沈澱を沍集水洗乾燥すれば mp 154~158° の結晶 2.3 g を得. 得率 48%. EtOH より再結晶, mp 162° の針状晶, 本物質を formaldehyde の 2,4-dinitrophenylhydrazine mp 163° 標品と混融, 融点降下せず. C₇H₆O₄N₄ 計算値 C 40.00, H 2.86, N 28.67, 実験値 C 40.49, H 3.28, N 26.72. 赤外部吸収スペクトルは Perkin-Elmer Model 12 C, NaCl プリズムにより liquid film として測定. スペクトルは大気の吸収を差引いてない.

塩野義製薬株式会社研究所

UDC 547.339.2.07

133. 高見沢 映, 井川健二, 成定昌幸: Pyrimidine 誘導体の合成研究 (第 8 報*) 2-Dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile の合成

Akira Takamizawa, Kenji Ikawa, and Masayuki Narisada: Syntheses of Pyrimidine Derivatives. VIII. Syntheses of 2-Dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitriles.

(Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.)

Application of alcohol to *cis*- and *trans*-2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile and 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile, with acid or alkali as a catalyst, was found to effect facile addition of the alcohol to form the acetal-type compounds, 2-dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitriles, evidenced by their elemental analytical values and infrared absorption spectra. In this reaction, some 2-dialkoxymethyl-acrylonitriles formed and transesterification of the starting 2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitriles and the formed 2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitriles was observed.

(Received December 28, 1957)

著者等は前報で, 2-sodioformyl-3-alkoxypropionitrile をアルキル硫酸でアルキル化した際の反応成績体を精査した結果, 2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile (以下 enol ether nitrile と略) *cis*, *trans* の異性体および 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile (以下 vinyl nitrile と略) の 3 種の異性体の生成することを明らかにした. 従つてさきに報告¹⁾した *cis* 型 enol ether nitrile をアルコールの存在下にアルカリで処理すると *trans* 型に変化する反応について疑問が持たれるに至つた. そこでこれらについて再検討した結果, さきの報告を訂正すべき新知見が明らかとなつた.

前報で得た 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (α 型) (V) に水酸化ナトリウム, および大過剰のメタノールを反応させ, 反応成績体を単蒸留し, 次いで精密分留²⁾すると Fig. 1 の沸点曲線が得られる. 留分 fI, fII, fIV, fVI, fVII, fVIII の赤外部吸収スペクトルを Fig. 3 に示す. fI は 2232, 1116 と 1070 cm⁻¹ に吸収

* 第 76 回日本薬学会年会発表 (1956).

1) 第 1 報: 本誌 74, 742(1954).

2) 本実験及び以下に述べる実験の精密分留は当社製造部谷井氏等によりセテンレスシングルターン (ϕ 2 mm) ヘンリックス充填塔 (内径 0.3 cm, 高さ 100 cm, 20 段) を用いて行つた.