不均一 2-dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile (a) ベンゼン 100 cc 中 2-diethoxymethyl-acrylonitrile 11.5 g, EtOH 14 g, MeOH 10 g, NaOH 2 g を室温で 24 時間反応させ水洗, 芒硝乾燥処理 bp_s 104~108° の留分 10.5 g を得. 既述の IR スペクトルより目的の acetal nitrile と確認. **(b)** ベンゼン 200 cc 中金属 Na 23 g, EtOH 35 g, 義酸エチル 75 g, 3-ethoxypropionitrile 50 g より 2-sodioformyl-3-ethoxypropionitrile (XIII) を生成させ, SO₂Cl₂ 300 g, MeOH 81 g の混液を 10° 以下で滴加, 更に 40~45° に 2 時間反応させ 50% NaOH 水溶液を加えてアルカリ性とし水 300 cc を加えてベンゼン層を分離常法通り処理, bp_s 93~96° の目的の acetal nitrile 8.5 g を得.

IR スペクトルはすべて Perkin-Elmer Model 12C, NaCl プリズムで liquid film として測定, 図は大気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

134. 高見沢 映, 井川健二, 成定昌幸: Pyrimidine 誘導体の合成研究 (第9報*)

2-Dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile, 2-Dialkoxymethyl-acrylonitrile
及び 2-Alkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile の相互変換について

Akira Takamizawa, Kenji Ikawa, and Masayuki Narisada: Syntheses of
Pyrimidine Derivatives. IX. Studies on the Mutual Conversion of
2-Dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitriles, 2-Dialkoxymethyl-
acrylonitriles and 2-Alkoxymethylene-3-alkoxypropionitriles.

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

Formation of 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile, formed together with 2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile by the alkylation of 2-sodioformyl-3-alkoxypropionitrile with dialkyl sulfate, was revealed to result by the catalytic effect of unreacted dialkyl sulfate on the 2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile first formed. This catalytic reaction is also effected, besides the dialkyl sulfate, by conc. sulfuric acid, *p*-toluenesulfonic acid, H acid, and ammonium sulfonate. When a few drops of conc. sulfuric acid is added to 2-dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile and this is submitted to low-pressure distillation at 100° and 30 mm.Hg, alcohol liberates immediately to form 2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile, while elevation of the bath temperature to around 170° results in the formation of 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile. It follows, therefore, that the choice of reaction conditions will easily afford 2-dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile, 2-dialkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile, or 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile.

(Received December 28, 1957)

著者等は既に¹⁾ 2-sodioformyl-3-alkoxypropionitrile のアルキル化により 2-alkoxymethylene-3-alkoxypropionitrile (以下 enol ether nitrile と略) の *cis*, *trans* 異性体と 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile (以下 vinyl nitrile と略) が得られることを明らかにすると共に, これらの物質は容易にアルコール類と反応し, 2-dialkoxymethyl-3-alkoxypropionitrile (以下 acetal nitrile と略) の生成することを報告した. 今回はひき続き vinyl nitrile の生成機作に関して検索し, ほぼその目的を達するとともに, acetal nitrile より enol ether nitrile を誘導し得ることも判明した.

前報* で enol ether nitrile にアルカリ触媒で, メタノールを働かせるとアセタール化と同時に一部 vinyl nitrile の生成することを知った. 然しその収量を既報¹⁾ の enol ether nitrile の合成にあたつて得られる収量に比較すれば非常に少い. そこで改めてベンゼン中で 2-sodioformyl-3-ethoxypropionitrile (I) にジメチル硫酸を動かしてメチル化後, 反応液を水洗しアルコールを除いてから trimethylamine と攪拌して, 未反応のジメ

* 第76 回日本薬学会年会発表 (1956).

1) 第7 報: 本誌 78, 632(1958).

チル硫酸を除去してから、反応成績体の減圧蒸留を行い、bp₃ 100~104° の留分を得た。本物質の元素分析値は 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (II) に一致し、IR スペクトルは 2222, 1647, 1258, 1095 cm⁻¹ に吸収があり、それぞれ conj C≡N, conj C=C, =C—O—C, C—O—C 結合の存在が確認され、従つて enol ether nitrile の α 型、β 型の混合物であることが判つた。しかもさきに報告¹⁾ した vinyl nitrile は今回に限つて得られなかつた。そこで試みにここに得た enol ether nitrile (II) にジメチル硫酸の少量を添加して減圧蒸留すると、予期のように低沸点物質が留出する。これを再びベンゼン中 trimethylamine で処理精製すると、ここに得られた bp₃ 57° の留分は IR スペクトル (Fig. 1) 3125, 2232, 1631, 1115 と 1068 cm⁻¹ に吸収があり、それぞれ =CH, C≡N, C—O—C—O—C, 結合が証明され、従つて既報¹⁾ の 2-ethoxymethoxymethyl-acrylonitrile (IV) と同定される。また元素分析値もよくこれと一致する。この結果より既報¹⁾ のように vinyl nitrile が得られるのは、一旦生成した enol ether nitrile から二次的に未反応のジメチル硫酸の接触作用により蒸留時に生成してきたものであることが明らかとなつた。そこで触媒として更に濃硫酸、H 酸、*p*-トルエンスルホン酸

Fig. 1. Infrared Spectra of the Distillate b.p. 57°

或いはスルホン酸アンモンなどを使用したがいずれも実験の部記載のように同様な反応が進行し、目的の vinyl nitrile が得られることを知つた。しかし本反応はトシルクロライド、氷酢酸では成功しなかつた。一方 Chase 等²⁾ は 3-oxonitrile より enol ether を得る反応で酸性触媒でアルコールを働かせる場合、アルコールが多いと生成した enol ether に更にアルコールが付加し acetal が生成し、これに濃硫酸 1 滴を加えて減圧蒸留すると enol ether が得られることを報告している。

そこで 2-ethoxymethoxymethyl-3-ethoxypropionitrile (VI) に濃硫酸の 2, 3 滴を加えて浴温 120°, 30 mmHg で減圧蒸留すると、先ずアルコールが留出してくるのが認められ、更に浴温を 170° に上昇して加熱すると bp₃

Fig. 2. Infrared Spectra of Distillates

1. b.p.₃₀ 103~107° 2. b.p.₅ 99~113°

2) B.H. Chase, J. Walker: J. Chem. Soc. 1953, 3518.

100° 前後の沸点を有する物質が留出し、留出の止つたところで残留物を引き続き減圧蒸留し bp₄ 110° までの留分を集め、ここに得られる全留分を合併しベンゼン中で trimethylamine で処理した後減圧蒸留し、低沸点部として bp₃₀ 103~107°, 高沸点部として bp₅ 99~113° の 2 留分を得た。前者の IR スペクトル (Fig. 2-1) は 3145, 2236, 1115 と 1067 cm⁻¹ に吸収があり、それぞれ =CH, conj C≡N, C—O—C—O—C 結合が証明されるから 2-dialkoxymethyl-acrylonitrile であり、なおこれは指紋領域の吸収から 2-ethoxymethoxymethyl 体³⁾と 2-diethoxymethyl 体⁴⁾の混合物と推定される。後者の IR スペクトル (Fig. 2-2) は 3058, 2218, 1654 と 1230 cm⁻¹ 付近に吸収があり、それぞれ =CH, conj C≡N, conj C=C, =C—O—C 結合が確認される。2257 cm⁻¹ の吸収は C≡N でこれは原料の acetal nitrile が多少残存すると考えられるがそれ以外主成分は enol ether nitrile と認められる。1230 cm⁻¹ 付近には 1255, 1229 と 1208 cm⁻¹ の吸収があるが既報⁵⁾のように 1255 cm⁻¹ の吸収は =C—O—CH₃, 1229 と 1208 cm⁻¹ の吸収は =C—O—C₂H₅ によるものであり、また 813, 714 cm⁻¹ の吸収は enol ether nitrile の β 体, α 体の混合物であることを示している。元素分析値は前者は 2-ethoxymethoxymethyl 体 (VI) と 2-diethoxymethyl 体 (VII) との、後者は 2-methoxymethylene 体 (II) と 2-ethoxymethylene 体 (III) との間の値でいずれも混合物と判定される。

以上の結果 acetal nitrile, enol ether nitrile 及び vinyl nitrile は反応条件によつて、そのいずれにも相互に変換誘導し得ることが明らかとなつた。

なお著者等の実験完了後 Hall 等⁶⁾は 1,1,3-trialkoxyp propane の thermal fission で acrylaldehyde acetal の得られることを報告している。これ等は著者の反応によく類似しているが、その反応機作の詳細については触れ

ていない。著者等の場合 enol ether nitrile から vinyl nitrile の生成は直接 3 位の OR 基が分子内転位して vinyl nitrile となるのか、もしくは enol ether nitrile が一部分解してその結果生成したアルコールが enol ether nitrile に付加して acetal nitrile となり acetal nitrile から脱アルコールの結果 vinyl nitrile が生成するのか明らかでない。然し acetal nitrile を 30 mmHg, 120° に加熱すれば脱アルコール反応が誘発され enol ether nitrile の生成が認められ、更にこれを 170° に加熱して始めて vinyl nitrile が留出してくる。従つて acetal nitrile からは enol ether nitrile の生成が vinyl nitrile の生成より容易且つ速やかであると判定される。

終りに終始御指導を賜わ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し、元素分析の労をとられた当研究所元素分析室の諸氏に感謝する。

実 験 の 部

2-Methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (II) ベンゼン 250 cc 中 3-ethoxypropionitrile 50 g, 金属 Na 23 g, 義酸エチル 74 g, EtOH 30 g より 2-sodioformyl-3-ethoxypropionitrile を生成させ、次いでこ

3) 第 7 報 Fig. 1—3: 本誌 78, 633(1958).

4) 第 7 報 Fig. 1—6: 本誌 78, 633(1958).

5) 第7報 Fig. 1—1, 2, 4, 5.: 本誌 78, 633(1958).

6) R.H. Hall, E.S. Stern: J. Chem. Soc. **1955**, 2657.

れを Me_2SO_4 126 g でメチル化し Na 塩を吸引除去、母液を水洗、これをあらかじめベンゼン 100 cc 中 trimethylamine·HCl 24 g, 50% NaOH 水溶液 16 g を室温 1 時間攪拌した反応液に加え、室温 2 時間攪拌後 2 日放置。反応液は水洗、芒硝乾燥、溶媒を留去後減圧蒸留し bp_3 100~104° の留分 50 g を得。得率 70%。I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ 2222, 1647, 1258, 1095 cm^{-1} . $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 59.57, H 7.80, N 9.93, 実験値 C 60.10, H 8.13, N 9.99.

2-Ethoxymethoxymethyl-acrylonitrile (IV) 前記 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (II) 25 g に Me_2SO_4 1 cc を加えて 50~60 mmHg 浴温 120°, 5 時間還流した後減圧蒸留。bp₇ 77~78° の留分 11 g を得。残留物に Me_2SO_4 0.5 cc を追加し 50 mmHg, 浴温 120° に 3 時間還流した後減圧蒸留し bp₁₂ 84~86° の留分 4 g を得。蒸留残渣からは原料 6 g 回収。次いで低沸点留分を合併し、あらかじめベンゼン 100 cc 中 trimethylamine·HCl 5 g, 50% NaOH 水溶液 3 g を 1 時間攪拌調整した反応液にこれに加え室温 8 時間攪拌後反応液を水洗、芒硝乾燥、溶媒を留去後減圧蒸留し bp₁₁ 80~81° の目的留分 12.7 g を得。得率 67%。 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 59.57, H 7.80, N 9.93, OR 53.90, 実験値 C 59.94, H 8.21, N 9.79, OR 52.58.

2-Diethoxymethyl-acrylonitrile (V) (a) 2-ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (III) 15 g に *p*-トルエンスルホン酸 0.5 g を加え浴温 140~150°, 17 mmHg で減圧蒸留し bp₁₇ 98° 前後の留分を集め、ベンゼン 100 cc に溶解水洗、芒硝乾燥後、減圧蒸留し bp₃ 62° の目的留分 5 g を得。I.R. $\nu_{\text{max}}^{\text{liquid}}$ 2232, 1626, 1116, 1088 cm^{-1} . $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 61.93, H 8.39, N 9.03, 実験値 C 62.06, H 8.92, N 9.18. (b) 2-ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (III) 10 g に H 酸 0.5 g を加えて同様に処理、bp₃ 62° の目的物 5 g を得。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 61.93, H 8.39, N 9.03, 実験値 C 62.06, H 8.57, N 9.04. (c) 2-ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (III) 15 g に $\text{NH}_4\text{SO}_3\text{NH}_2$ 0.5 g を加えて同様に処理、bp₃ 62° の目的物 9 g を得。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 61.93, H 8.39, N 9.03, 実験値 C 62.06, H 8.57, N 9.04.

2-Ethoxymethoxymethyl-3-ethoxypropionitrile (VI) の enol 化と vinyl 化 2-ethoxymethoxymethyl-3-ethoxypropionitrile (VI) 300 g に conc H_2SO_4 5 滴を加えて弱い真空で減圧蒸留に付し bp₃₀ 100° 前後の留分が出なくなる迄蒸留をつづける。次に減圧度を高めて bp₆ 110° 付近の留分を集める。全留分を合併しこれをあらかじめベンゼン 200 cc 中 trimethylamine·HCl 10 g, 40% NaOH 水溶液 8 g を 30 分攪拌調整した溶液に加え、室温 10 時間攪拌後、ベンゼン溶液を水洗、芒硝乾燥。次いで溶媒を留去、減圧蒸留に付して bp₃₀ 103~107° の 2-ethoxymethoxymethyl-acrylonitrile (IV) と 2-diethoxymethyl-acrylonitrile (V) との混合物 58 g を、並びに bp₅ 99~119° の 2-methoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (II) と 2-ethoxymethylene-3-ethoxypropionitrile (III) の混合物 128 g を得。

I.R. スペクトルは Perkin-Elmer Model 12 C, NaCl プリズムで liquid film として測定、図は大気の吸収は差引いてない。

塩野義製薬株式会社研究所