本研究につき御指導、御鞭撻を賜わった恩師石館東大教授、原材料の粗メコン酸を分与された武田薬品工業株式会社東京工場の竹内 清氏に深謝するとともに、実験に協力された新田 寛、阿部雅子の両君に謝意を表する。

徳島大学薬学部

UDC 547.812.7.07

19. 福島裕行：メコン酸誘導体の研究（第8報^{*1}） 数種のメコン酸関連化合物の
0.05N 水酸化ナトリウム中の分解について

Hiroyuki Fukushima : Studies on Meconic Acid Derivatives. VIII. Alkaline
Cleavage of Some Related Compounds of Meconic Acid in 0.05N NaOH.

(Pharmaceutical Faculty, University of Tokushima^{*2})

Route of decomposition of ethyl comanate¹⁾ (III), chelidonic acid¹⁾ (IV), ethyl O-methylcomanate¹⁾ (VII'), methyl 5,6-dimethoxycomanate¹⁾ (IX), and dimethyl O-methyl meconate¹⁾ (XI) as a 0.05 m.M solution in 0.05N sodium hydroxide solution at ordinary temperature was clarified through periodical change of their ultraviolet spectra in 0.05N sodium hydroxide solution, their ultraviolet spectrum after leaving them in 0.05N sodium hydroxide solution for a definite length of time and acidification with hydrochloric acid, ultraviolet spectra of several β -diketone compounds in 0.05N sodium hydroxide solution, polarogram of these compounds in 0.1N sodium hydroxide, and coloration reaction¹⁾ of β -diketones to UO_2^{2-} , Ti^{3+} , and Fe^{3+} . It was thereby found that, after ring cleave, (III) underwent decomposition to acetone through the enolate of formylacetone (XXXII), (IV) to acetone through the enolate of oxalylacetone, (VII') to methoxyacetone through the enolate of ethyl 1-ethoxyoxalyl-3-methoxyacetone (XXIX), (IX) to methoxyacetone through the enolate of methyl 2-methoxyacetoacetate (XXVII), and (XI) to methoxyacetone through the enolate of methyl 1-methoxyoxalyl-3-methoxyacetone (XXX).

(Received June 6, 1959)

前報^{*1} でメコン酸関連化合物の 1/20 mM 溶液はいずれも 0.05N 水酸化ナトリウム中で開環するのみでなく、常温で分解すると報告した。前報^{*1} Table I の A 群の数種の化合物について、その分解経路を知ることが出来たので報告する。

ethyl comanate (III) (ethyl 4-pyrone-2-carboxylate)^{*1} は 0.05N 塩酸中では 260 m μ にのみ極大を示す (230 m μ 以上で) が、0.05N 水酸化ナトリウム中では 283, 350 m μ に二つの極大を示し、放置すると 350 m μ の吸光度は減少し、遂には 283 m μ にのみ極大を示すようになり、しかる後その吸光度も減少した。350 m μ の極大が存在する間は、塩酸で酸性にすると塩酸中の (III) の吸収 (極大 260 m μ) に戻ったが、極大が 283 m μ のみとなった後は酸性にすると極大は消失した (350 m μ の吸光度が大であるとき程酸性にした後に現われる 260 m μ の吸光度は大であつた)。この 283, 350 m μ , および酸性にした後に現われる 260 m μ の極大の分子吸光度と放置時間との関係を Fig. 1 に示す。以上より (III) は 0.05N 水酸化ナトリウム中、まず開環し酸性にすると閉環して (III) に戻る化合物であるが、放置するとアルカリ中では強い吸収を示すが、塩酸中では弱い吸収のみを示す中間体 (例えば β -diketone 化合物) になり、さらにそれがアルカリ中でも弱い吸収しか示し得ない化合物に変わって行くと考えられた。(III) は Ti^{3+} , UO_2^{2-} による β -diketone の呈色反応¹⁾, Fe^{3+} による呈色反応ともに陰性であるが、(III) をアルカリ中に放置するといずれも陽性となつたので、この中間体は β -diketone 体と考えられた。また (III) は熱アルカリで分解するとアセトン、修酸、義酸、エタノールとなり、Arnstein²⁾ らはメチル

^{*1} 第7報：福島：本誌 80, 72(1960)。

^{*2} Shō-machi, Tokushima-shi.

1) 石館, 山根：本誌 77, 386(1957); 石館, 山根, 玉野：分析化学 7, 170(1958) 外。

2) H. R. V. Arnstein, R. Bentley：J. Chem. Soc. 1951, 3436.

Fig. 1.

Time vs. ϵ of Ethyl Comanate

- a: ϵ of 350 m μ in 0.05N NaOH
 b: ϵ of 283 m μ in 0.05N NaOH
 c: ϵ of 260 m μ which appeared when N HCl 1 cc. was added to 0.05N NaOH solution 10 cc. (measured after 24 hrs.)

Chart 1.

基を ^{14}C で label した O-methylcomenic acid (Chart 1 の A) を水酸化バリウムと煮沸して、メトキシアセトン、義酸、修酸を得、 ^{14}C がすべてメトキシアセトン中にあつたことから、この化合物は Chart 1 の A に示したように γ -pyrone 環の二つの二重結合のところでみアルカリ分解されると報告している。以上より (III) の 0.05N 水酸化ナトリウム中の分解経路としては Chart 1 の二つの経路が考えられる。(a), (b), (c), (d) はいずれも 0.05N 水酸化ナトリウム中強い吸収を示し得る構造であり、(b) は酸で (a) に戻り得、(c), (d) は β -diketone 体であり、アルカリ中では強い吸収を示すが、酸中では弱い吸収のみを示す構造^{*3} であり、(e) はアルカリ中でも弱い吸収のみを示す構造である。また別に合成した formylacetone (XXXII) の enolate が UV $\lambda_{max}^{0.05N NaOH}$ 283 m μ で (Table I), (III) を 0.05N 水酸化ナトリウム中に放置後の UV と一致した。なお ethoxyoxalylacetone (XXVIII) の enolate は UV $\lambda_{max}^{0.05N NaOH}$ 295 m μ であつた (Table I)。また (III) を 0.1N 水酸化ナトリウム中に一日放置した物および 0.1N 水酸化ナトリウム中の (XXXII) はいずれも水銀池、水銀滴で 0 v 以下にポーラロ波を示さなかつたが、(XXVIII) は同条件下で -1.85 v に見かけの半波電位をもつポーラロ波を示した^{*4} ので、(III) は 0.05N 水酸化ナトリウム中 (a) $\rightleftharpoons$ (b) $\rightarrow$ (c) $\rightarrow$ (e) の経路で分解して行くことを知つた。

chelidonic acid (IV) (4-pyrone-2,6-dicarboxylic acid)^{*1} は 0.1N 水酸化ナトリウム中、大体 (III) と似た UV の経時変化を示したが、その変化ははなはだ緩慢で容易に 360 m μ の極大は消失しなかつたが、0.1N 水酸化ナトリウム溶液として15分水浴上に加温すると、別に合成した ethoxyoxalylacetone (XXVIII) (Table I) の enolate

^{*3} アルカリ中ではエノール化し、例えば (XXXII) は CH3-CO-CH=CH(ONa) の如くケトンとそれに共役する二重結合をもつようになり強い吸収を示すが、酸中では CH3-CO-CH2-CHO の如くなり、共役関係がなくなるため弱い吸収のみを示す。

^{*4} -C=C-COOR によるポーラロ波であろう。

同様 295 m μ に極大を示すようになり、酸性にすると極大が消失した (前報^{*1} Table II 参照) ので、(IV) もアルカリ中開環後先ず一つの修酸がとれ、ついで他の修酸がとれて行くことを知った。

ethyl O-methylcomenate (VII') (ethyl 5-methoxy-4-pyrone-2-carboxylate)^{*1} も 0.05N 水酸化ナトリウム中、(III) と似た UV の経時変化を示したが、(III) に比し γ -pyrone 環の分解が早く 24 時間後には (IV) 同様、ethoxyoxalylacetone (XXVIII) の enolate とほぼ同じ UV となり、酸性にすると極大は消失した。また (VII') を 0.1N 水酸化ナトリウム中に一日放置した液は 0.1N 水酸化ナトリウム中の (XXVIII) とよく似たポーラロ波^{*4} を示し、(III) 同様アルカリ中放置後始めて β -diketone の呈色反応¹⁾、Fe³⁺ による呈色反応を示すようになったので、このときは Chart 1 の (a) $\rightarrow$ (b) $\rightarrow$ (d) $\rightarrow$ (e) の経路で分解して行くと考えられる。なおこの時の (d) は 1-ethoxyoxalyl-3-methoxyacetone (XXIX) の enolate であるが、0.05N 水酸化ナトリウム中の極大は ethoxyoxalylacetone (XXVIII) と殆んど変わりはないかつた。このような現象は 0.05N 水酸化ナトリウム中、acetylacetone (XXII) と 1-methoxy-3-acetylacetone (XXIII) の間にも、ethyl acetoacetate (XXIV) と ethyl 4-ethoxyacetoacetate (XXV) の間にも見られる (Table I)。これらのアルカリ中の強い UV はいずれも R₁CH₂-CO-CH=C(ONa)-X または R₁CH₂-C(ONa)=CH-CO-X 型のケトンと、それに共役している二重結合に基因しているので、R₁ の僅かな差異は UV に殆んど変化を与えないことは容易に理解し得る。

methyl 5,6-dimethoxy-4-pyrone-2-carboxylate (IX)^{*1} は塩酸中 323 m μ に極大を示すが、0.05N 水酸化ナトリウム中 (III)、(IV)、(VII') などの場合と異なり、二つの極大に分かれず 310 m μ に一つの極大を示すのみであり、放置すると Table II に示すように時間と共に極大は短波長にずれ、7 時間後には 282 m μ に極大を示すようになり (酸性にすると極大消失)、それ以後は極大の位置は変わらずただ吸光度のみを減じた。またアルカリ中に放

Table I. UV Maxma of Some β -Diketones in 0.05N NaOH

(XXII)	Acetylacetone	CH ₃ ·CO·CH ₂ ·CO·CH ₃	293 m μ
(XXIII)	1-Methoxy-3-acetylacetone	MeOCH ₂ ·CO·CH ₂ ·CO·CH ₃	293 m μ
(XXIV)	Ethyl acetoacetate	CH ₃ ·CO·CH ₂ ·COOEt	265 m μ
(XXV)	Ethyl 4-ethoxyacetoacetate	EtOCH ₂ ·CO·CH ₂ ·COOEt	267 m μ
(XXVI)	Ethyl 2,4-dimethoxyacetoacetate	MeOCH ₂ ·CO·CH(OMe)·COOEt	285 m μ
(XXVII)	Methyl 2-methoxyacetoacetate	CH ₃ ·CO·CH(OMe)·COOMe	considered almost same* to (XXVI) (285 m μ)
(XXVIII)	Ethoxyoxalylacetone	CH ₃ ·CO·CH ₂ ·CO·COOEt	295 m μ
(XXIX)	1-Ethoxyoxalyl-3-methoxyacetone	MeOCH ₂ ·CO·CH ₂ ·CO·COOEt	considered almost same* to (XXVIII) (295 m μ)
(XXX)	1-Methoxyoxalyl-3-methoxyacetone	MeOCH ₂ ·CO·CH ₂ ·CO·COOMe	considered almost same* to (XXVIII) (295 m μ)
(XXXI)	1-Methoxyoxalyl-1-methoxyacetone	CH ₃ ·CO·CH(OMe)·CO·COOMe	considered 295 m μ (XXVIII) + ca 20 m μ **
(XXXII)	Formylacetone	CH ₃ ·CO·CH ₂ ·CHO	283 m μ

* UV $\lambda_{\max}^{0.05N NaOH}$ of (XXIII) is same as that of (XXII), and $\lambda_{\max}^{0.05N NaOH}$ of (XXV) is almost the same as that of (XXIV), therefore, it is considered that $\lambda_{\max}^{0.05N NaOH}$ of (XXIX) and (XXX) are almost the same as that of (XXVIII), and $\lambda_{\max}^{0.05N NaOH}$ of (XXVII) to that of (XXVI).

** In 0.05N NaOH, (XXVI), (XXVII) and showed red shift (20 m μ) from (XXIV), therefore (XXXI) must show red shift (ca. 20 m μ) from (XXVIII).

Table II. Time vs. UV Data of Methyl 5,6-Dimethoxy Comanate in 0.05N NaOH

Duration of standing (hr.)	$\lambda_{\max}$ (m μ)	ϵ	1 cc. of N HCl was added to 10 cc. of this solution	
0.5	310	8,020	$\lambda_{\max}$	ϵ
1.0	310	7,900	320 m μ	6,460
2.0	310	7,220	—	—
3.0	300~305	5,680	—	—
5.0	285~290	7,420	—	—
6.0	280~285	8,020	—	—
7.5	282	9,440	disappear	
23.0	282	7,620		

Chart 2.

置すると、(III), (VII')らと同様 (IX) も始めて β -diketone の呈色反応²⁾, Fe^{3+} による呈色反応を示すようになり、(IX) は次報に報告するようにアルカリ分解するとメトキシアセトン, 修酸, 炭酸, メタノールとなつたので、この 0.05N 水酸化ナトリウム中の分解経路としては Chart 2 の二つが考えられる。(h) は (XXX) の enolate であるので、前述の如く (XXIX) 同様 0.05N 水酸化ナトリウム中 (XXVIII) と同じく 295 $\text{m}\mu$ 付近に極大を示すはずである。故に (IX) は (f) $\rightarrow$ (g) $\rightarrow$ (h) $\rightarrow$ (i) の経路で分解したとは考えられない。また Table I に示す如く ethyl acetoacetate (XXIV) の γ 位に EtO 基を入れても (XXV) 0.05N 水酸化ナトリウム中 265 $\text{m}\mu$ の極大の位置は殆んど変化しなかつたが³, α 位, γ 位に二つ MeO 基を入れると (XXVI) 20 $\text{m}\mu$ red shift し 285 $\text{m}\mu$ に極大を示したので、methyl 2-methoxyacetoacetate (XXVII) すなわち Chart 2 の (i) は当然 0.05N 水酸化ナトリウム中 283 $\text{m}\mu$ に極大を示すと考えられるので⁴, (IX) は 0.05N 水酸化ナトリウム中 (f) $\rightarrow$ (g) $\rightarrow$ (i) $\rightarrow$ (j) の経路で分解すると考えられる。(g) の ε 位の CO 基はカルボン酸の CO 基でありエノール化が考え難く、(f) は開環して (f') となると、この ε 位は直ちに COOMe となるため、(IX) は (III), (IV), (VII') の場合と同様に 0.05N 水酸化ナトリウム中二つの極大を示さなくなつたのではないかと考えられる。(g) の構造としては (k), (l), (m), (n) が考えられるが、(m), (n) は (XXX) 同様 295 $\text{m}\mu$ 付近に極大を示さねばならぬし、(l) は (i) 同様 283 $\text{m}\mu$ 付近に極大を示す筈であるので (g) は (k) の如き構造と推定される。すなわち (IX) は (f) $\rightarrow$ (k) $\rightarrow$ (i) $\rightarrow$ (j) の経路で 0.05N 水酸化ナトリウム中分解して行くと考えられる。

dimethyl O-methylmeconate (XI)^{*1} (dimethyl 5-methoxy-4-pyrone-2,6-dicarboxylate) はアルカリ中に放置すると始めて β -diketone の呈色反応²⁾ および Fe^{3+} による呈色反応を示すようになり、アルカリ分解するとメトキシアセトン, 修酸, メタノールとなる。(XI) は 0.05N 水酸化ナトリウム中 280 $\text{m}\mu$ にのみ極大を示し、一日放置すると 295 $\text{m}\mu$ にずれ、しかる後その吸光度を減じた。MeO 基の隣りの COOMe 基の処から修酸が先にとれると考えると、1-methoxyoxalyl-3-methoxyacetone (XXX) の enolate となるので、前述の如く 0.05N 水酸化ナトリウム中 (XXVIII) 同様 295 $\text{m}\mu$ に極大を示してもよいが、2 位の COOMe 基の処から先に修酸がとれると考えるときは 1-methoxyoxalyl-1-methoxyacetone (XXXI) の enolate となる。(XXXI) は 0.05N 水酸化ナトリウム中 295 $\text{m}\mu$ に極大を示す (XXVIII) に二つのケトン間の MeO 基による red shift を考える必要があり^{*5} (Table I より (XXVII) は (XXIV) より 0.05N 水酸化ナトリウム中 20 $\text{m}\mu$ red shift している), (XI) は 0.05N 水酸化ナトリウム中、中間体として (XXXI) の enolate となつて分解して行くとは考えられない。なお (XI) も (IX)

*5 $\text{Y}-\text{CO}-\text{CR}_2=\text{C}(\text{ONa})-\text{X}$ の R_2 が MeO の時と H の時では明らかに差異が見られることは、これらの強い吸収はいずれもケトンとそれに共役している二重結合に基因していることから考え得る。

同様 0.05N 水酸化ナトリウム中二つの極大を示すようにならなかったもので、(XI) は開環すると同時に (XXX) に分解して行くのではないかと考えられる。以上 (III), (IV), (VII'), (IX), (XI) らのメコン酸関連化合物が 0.05N 水酸化ナトリウム中、 β -diketone 体を中間体として分解することを知り得たが、これらの分解時の中間体である β -diketone 体はアルカリ中不安定なためとり出すことは出来なかった。なお γ -pyrone 環の 5 位に遊離の OH 基をもつメコン酸関連化合物 (前報¹⁾ Table I の B, C 群の化合物) はそれ自身が β -diketone とよく似た呈色反応を示すのみでなく、5 位の OH 基のケト、エノールのため分解経路が複雑となり知り得なかつたが、monoethyl meconate^{*1} (XIV) は他と異なり 0.05N 水酸化ナトリウム中、250, 270~290, 360 m μ の極大の吸光度が放置中大体同じように減少した (前報^{*1} Table II 参照) ので、この場合開環化合物から二つの修酸が大体同時にとれて行くのではないかと考えていることを付記する。

実 験 の 部

UV の測定 前報^{*1} と同様にして行なつた。

0.1N NaOH 中のポーラログラフィー 試料を 1/40 M 液とし、この 2 cc に N KCl 1 cc, N NaOH 1 cc を加え、水で 10 cc として検液とし、柳本 PA-102 を用いて水銀滴—水銀池の polarogram をとつた。本法によるときは修酸、義酸, acetylacetone (XXII), ethyl acetoacetate (XXIV), formylacetone (XXXII) らは 0 v 以下にポーラロ波を示さず, ethoxyoxalylacetone (XXVIII) は見かけの半波電位 -1.85 v に明らかなポーラロ波^{*4} を示した。(III) は 0.1N NaOH 中に一日放置後同一濃度でポーラロ波を示さなかつた (0 v 以下で) が、(VII') は (XXVIII) と似たポーラロ波を示した。

実験試料 (III), (IV), (VII'), (IX), (XI) は前報^{*1} と同一物を使用。acetylacetone (XXII), ethyl acetoacetate (XXIV) は市販品を分留精製して使用した。

1-Methoxy-3-acetylacetone (XXIII)³⁾ Cl $\cdot$ CH $_2$ $\cdot$ COOEt と MeONa より MeOCH $_2$ $\cdot$ COOEt (bp 131 $^{\circ}$) をつくる³⁾。この 21.6 g を 60 cc の乾燥キシレンにとかし、-5 $^{\circ}$ に冷却後、金属 Na の薄片 5 g を加え攪拌下に 11.6 g の無水 Me $_2$ CO を滴下縮合させる。一夜放置後、無水 Et $_2$ O を加え析出する (XXIII) の Na 塩をとる。これを 20% H $_2$ SO $_4$ にとかし、Et $_2$ O 抽出分留精製す。bp $_{13}$ 80~82 $^{\circ}$ の物をとる。7.5 g を得。

Ethyl 2,4-dimethoxyacetoacetate (XXVI)⁴⁾ 前記の MeO $\cdot$ CH $_2$ $\cdot$ COOEt 20 g に 1.6 g の金属 Na を薄片として加え、一夜放置後、50% HOAc 10 cc を加え、Et $_2$ O 抽出、10% Na $_2$ CO $_3$ 洗、水洗、乾燥後分留。bp $_{15}$ 130~131 $^{\circ}$ の留分をとる。6.9 g を得。

Ethyl 4-ethoxyacetoacetate (XXV)⁵⁾ Cl $\cdot$ CH $_2$ $\cdot$ COOEt と EtONa より EtO $\cdot$ CH $_2$ $\cdot$ COOEt (A) を製す⁴⁾ (bp 158 $^{\circ}$)。HOAc より BrCH $_2$ $\cdot$ COOEt (B) を製す⁶⁾。(A), (B) 2.5 cc ずつと 25 cc の無水ベンゼン (C) の混液を 16.4 g の乾燥 Zn^{*6} 中に加えた後、I $_2$ 数片を加え加熱沸騰させ乍ら、(A) 31 cc, (B) 4 cc, (C) 25 cc の混液を攪拌下に滴下す。ついで (B) 28 cc, (C) 25 cc の混液を滴下後、大半の Zn が溶解し去る迄煮沸す。放冷後 0 $^{\circ}$ に冷却、約 50 g の氷片を少量ずつ加えた後、氷冷せる 15% H $_2$ SO $_4$ 120 cc を加えよくふりまぜた後、ベンゼン層をとる。5% NH $_4$ OH 洗後、水洗、乾燥、分留す。bp $_{17}$ 109~112 $^{\circ}$ の留分をとる。6.1 g を得。EtO 計算値 51.7, 実験値 48.5。

Ethoxyoxalylacetone (XXVIII)⁷⁾ 7.63 g の金属 Na と 160 g の無水 EtOH より EtONa をつくり、氷冷後 (COOEt) $_2$ 45.3 g, 無水 Me $_2$ CO 19.3 g の混液を滴下縮合させた後、10% HCl を加え析出した (XXVIII) の Na 塩を溶解し、Et $_2$ O 抽出、乾燥分留す。bp $_{40}$ 134~135 $^{\circ}$ の留分をとる。

Formylacetone (XXXII)⁸⁾ 薄片とした 8 g の金属 Na を 70 cc の無水 Et $_2$ O 中に入れ、氷冷下 20 g の H $\cdot$ COOMe と 19 g の無水 Me $_2$ CO の混液を滴下縮合させた後、(XXXII) の Na 塩をとる。無水 Et $_2$ O 洗後、真空乾燥して MeOH を除去後、無水 Et $_2$ O 100 cc 中に細粉して加え、当量の Cl $\cdot$ CH $_2$ $\cdot$ COOH の無水 Et $_2$ O 液を加え析出する Cl $\cdot$ CH $_2$ $\cdot$ COONa を汙別後、分留精製す。bp $_{75}$ 50~51 $^{\circ}$ の留分をとる。7.4 g を得。

本研究にあたり御教示、御鞭撻を賜つた恩師石館東大教授、粗メコン酸を分与された武田薬品工業株式会社東京工場の竹内 清氏に深謝するとともに、実験に協力された阿部雅子、池永千代子、賀来貴志子、宮原稔子、浮田章子の諸君に謝意を表する。

徳島大学薬学部

3) W. F. Bruce, H. W. Coover Jr.: J. Am. Chem. Soc. **66**, 2094(1944).

4) D. D. Pratt, R. Robinson: *Ibid.* **127**, 168(1925).

5) G. E. McCaland, et al.: *Ibid.* **68**, 2390(1946).

6) L. Vanino: "Preparative Chemie" 3rd ed. II 108(1937).

7) *Idem.*: *Ibid.* 160(1937).

8) J. Boileau: Bull. soc. chim. France **1954**, 761 (C. A. **49**, 6822(1955)).

*6 金属 Zn の旋削屑を Organic Reaction Vol. 1, p. 18 の方法で処理した物を使用す。