UDC 547.491.07

107. 宇野豊三, 安田博幸, 質 同予: α -シアノエステル類および α -シアノアミド類の過酸化水素による分解反応について^{*1}

Toyozo Uno, Hiroyuki Yasuda, and Tung-yu Chia: Decomposition of α -Cyanoesters and α -Cyanoamides with Hydrogen Peroxide.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*2})

Following the preceding work on the action of hydrogen peroxide on α -cyano-ketones, a total of 20 kinds of α -cyano esters and α -cyanamides were synthesized and their reactivity with hydrogen peroxide in dilute alkali hydroxide solution was examined. The compounds synthesized included six kinds of ethyl arylcyanoacetates (I), six kinds of 2-aryl-2-cyanoacetamides (II), four kinds of ethyl 2-cyano-3-arylpropionates (III), and four kinds of 2-cyano-3-arylpropionamides (IV), which are structurally related to α -cyanoketones. (I) and (II), which are similar to α -cyanoketones in that they dissolve rapidly in the dilute alkali hydroxide solution, also formed the corresponding arylcarboxylic acids in 60~95% yield by decomposition with hydrogen peroxide and the manner of their decomposition was found to be the same as that of α -cyanoketones. On the other hand, (III) and (IV) are sparingly soluble in the alkaline reaction solution and their decomposition seemed to proceed in a different manner from that of α -cyanoketones. With one exception of (III), which formed arylacetic acid derivatives, all formed only a few per cent of arylcarboxylic acid.

The mechanism of this decomposition reaction by hydrogen peroxide was examined from the foregoing experimental evidences. It was thereby assumed that the compounds of (I) and (II) types, in which the effect of aryl and cyano groups work additively to form enolic C=C bond between the α -carbon and CO, undergo oxidative cleavage at this portion to form arylcarboxylic acid, while in the compounds of (III) and (IV) types, in which aryl and cyano groups do not work additively and there is no formation of the enolic bond, a double bond character between the methylene and α -carbon conjugated to the aryl group is increased to a certain extent and oxidative decomposition of this bond results in the formation of arylcarboxylic acid.

The present series of experiments have given some evidences on the effect of cyano and aryl groups on enolization of a carbonyl in esters and amides with small carbonyl activity.

(Received May 12, 1961)

さきに、著者等の一人安田は、 α -シアノケトン類が希水酸化アルカリ溶液中で過酸化水素によって容易に2種のカルボン酸に分解する反応を見出し、この反応は、希水酸化アルカリ水溶液中でエノール型として存在する α -シアノケトン体の C=C 結合を、過酸化水素が選択的に酸化することによって進行するものであらうと報告した。¹⁾

一般に、エステルやアミドの CO はケトンやアルデヒドのそれらとは異なり、カルボニル活性が著しく弱く、通常、過酸化水素の作用を受けないものとされている。一方 α -位炭素に CN 基のついた α -シアノエステル類、 α -シアノアミド類のなかには、水酸化アルカリ溶液にはアルカリ塩となって溶消し、酸性では析出するなどの性質を示すものもあり、⁵⁾ この際には α -位炭素上の水素が活性水素原子であると考えられるので、この点では α -シアノケトン類との類似が認められる。著者等はこの点に着目し、 α -シアノエステル類および α -シアノアミド類も

*1 第 80 回日本薬学会年会 (1960 年 4 月, 東京) で発表。

*2 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 安田: 4,5- 位置換イソオキサゾール類の合成および開裂反応に関する研究 (第 4 報) として本誌に投稿中。

過酸化水素によって α -シアノケトン類と同様の反応をするのではないかと考え, これらの化合物に対して, 希水酸化アルカリ溶液中での過酸化水素による分解反応を試みた. 反応の対象として合成したのは ethyl arylcyanoacetate 系 (I) 6 種, 2-aryl-2-cyanoacetamide 系 (II) 6 種, ethyl 2-cyano-3-arylpropionate 系 (III) 4 種, 2-cyano-3-arylpropionamide 系 (IV) 4 種の化合物であって, それぞれ Chart 1 に示すような方法で合成した. これらの物質のうち 12 種は文献未記載である.

Chart 1.

つぎに, ここに得られた化合物に対して希水酸化アルカリ溶液中での過酸化水素分解反応を行なった. α -シアノケトン類に対して行なったのと同条件, すなわち 0.5 g 程度の試料に対して 10% NaOH 溶液 2 cc, 10% H_2O_2 水 2~3 cc の混液を用いた場合には, α -シアノケトン類のような容易さでは反応が進行しなかったが, 10% NaOH 溶液 10 cc, 10% H_2O_2 水 10 cc に増量し, この混液中に試料を加えていく時にはかなり顕著な発熱を伴って反応が進行した. 反応液から酸成分の検索を行なった結果, ethyl arylcyanoacetate 系 (I), 2-aryl-2-cyanoacetamide 系 (II) の化合物からは, それぞれに対応する arylcarboxylic acid がほぼ 60~95% の好収率で得られ, この場合には α -シアノケトン類の場合と同様に, 予想通り Chart 2 の (1), (1') 式の反応が行なわれたことが判った. 一方 ethyl 2-cyano-3-arylpropionate 系 (III) および 2-cyano-3-arylpropionamide 系 (IV) の化合物においては, 予想される arylacetic acid 系の酸が得られるような Chart 2 の (2) 式の反応が進行したのは ethyl 2-cyano-1-naphthalenepropionate (III d) の場合のみであって, その他の場合はいずれも, さらに炭素数の 1 個少ない arylcarboxylic acid 系の酸を生成する Chart 2 の (3), (3') 式の反応が進行し, かつ, それらの酸の収率はいずれも数 % という低率であった. そこで著者等は (III d) の例外 1 件を除き (III), (IV) からの成績体として arylcarboxylic acid のみが得られる経路としては, それらが arylacetic acid の生成を経て, 二次的に arylcarboxylic acid にまで酸化されたことも考えられるので, その点を検討するために, 中間体として予想される arylacetic acid 類に対して, 同条件で過酸化水素分解反応を試みたが, arylacetic acid 類は過酸化水素の作用をうけることなく, ほとんど完全に回収された. したがって (III), (IV) からの aryl-

carboxylic acid の生成過程に arylacetic acid の存在を想定することは妥当でなく、(Ⅲ), (Ⅳ) は (Ⅰ), (Ⅱ) の場合とは異なる機構で酸化的分解を受けたものと考えられる。

Chart 2.

			Ar	Yield (%)
(1)	$\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$	$\xrightarrow[\text{dil NaOH}]{\text{H}_2\text{O}_2}$	$\text{Ar} \cdot \text{COOH}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \quad 93 \\ m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 \quad 95 \\ p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 \quad 90 \\ o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \quad 63 \\ p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \quad 90 \\ 1\text{-naphthyl} \quad 97 \end{array} \right.$
(1')	$\text{Ar} \cdot \text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2$	$\xrightarrow[\text{dil NaOH}]{\text{H}_2\text{O}_2}$	$\text{Ar} \cdot \text{COOH}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \quad 80 \\ m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 \quad 55 \\ p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 \quad 30 \\ o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \quad 30 \\ p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4 \quad 60 \\ 1\text{-naphthyl} \quad 90 \end{array} \right.$
(2)	$\text{Ar} \cdot \text{CH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$	$\xrightarrow[\text{dil NaOH}]{\text{H}_2\text{O}_2}$	$\text{Ar} \cdot \text{CH}_2\text{COOH}$	1-naphthyl 3
(3)	$\text{Ar} \cdot \text{CH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$	$\xrightarrow[\text{dil NaOH}]{\text{H}_2\text{O}_2}$	$\text{Ar} \cdot \text{COOH}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_6\text{H}_5 \quad 7 \\ p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 \quad 5 \\ p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4 \quad 7 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad 5 \\ p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4 \quad 3 \\ p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4 \quad 5 \\ 1\text{-naphthyl} \quad 13 \end{array} \right.$
(3')	$\text{Ar} \cdot \text{CH}_2\text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2$	$\xrightarrow[\text{dil NaOH}]{\text{H}_2\text{O}_2}$	$\text{Ar} \cdot \text{COOH}$	

なお、過酸化水素による分解反応が進行する際に、(Ⅰ), (Ⅱ) が希水酸化アルカリ性の反応液に速やかに溶解して、 α -シアノケトン類と近似した挙動を示すのに対して (Ⅲ), (Ⅳ) では所定の反応時間を経過した後でも、最初の約 1/2 量の試料は未変化のまま液中に浮遊した状態で回収され、活性水素にもとづく挙動において (Ⅲ), (Ⅳ) は (Ⅰ), (Ⅱ) とかなり異なっていることが観察された。

以上のような結果から判断すると、 α -シアノエステル類および α -シアノアミド類において、 α -位炭素に aryl 基が隣接する (Ⅰ), (Ⅱ) の場合には、CN 基による α -位炭素上の水素原子の活性化と、側鎖に共役二重結合を誘起する aryl 基の効果とが累積して、カルボニル活性の小さいアミド、エステルのカルボニル基との間にさえ、 α -シアノケトンと類似した (Ⅰ'), (Ⅱ') のようなエノール構造が形成され、過酸化水素による分解反応にあたって、 α -シアノケトンと同様の挙動を示したものと解される。

これに対して、 α -位炭素と aryl 基との間に CH_2 基 1 個が介在する (Ⅲ), (Ⅳ) の化合物においては、上記の CN 基と aryl 基との効果が累積的に作用しないために、 α -位炭素上の水素原子の活性は、アミドやエステルのカルボニル基をエノール化させる程強いものとならず、むしろ (Ⅲ'), (Ⅳ') のように α -位炭素と CH_2 基との間に、aryl 基と共役するような二重結合性が僅かながら誘起され、この結合が過酸化水素分解反応によって酸化されて arylcarboxylic acid を生成したのではないかと推測される。

著者等は α -シアノエステル類および α -シアノアミド類の過酸化水素分解反応における挙動を通じて、カルボニル活性の小さい CO のエノール化におよぼす CN 基ならびに aryl 基の効果について、若干の知見を得ることができたと考える。

実験の部^{*3}

Ethyl arylocyanoacetate 類 (Ia)~(Ic), (If) の合成, Chart 2 (1) の合成法 Nelson 等の ethyl cyano-phenylacetate (Ia) の合成法²⁾ を次のように一般化して行なった。使用するニトリル類の約 1:1 倍 mol の粉末 NaNH_2 を 10 倍量の abs Et_2O に懸垂し, はげしく攪拌しながら徐々に, 新たに蒸留したニトリルを滴加すると NH_3 を発生する。滴下後 30 min 水浴上で加温, ついで 1.2 倍 mol の新たに蒸留した $\text{CO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ を滴加してさらに 30 min 加温, 反応中 Et_2O を適当に追加, 反応完了後, 氷水浴で冷却下に水層が酸性を呈するまで dil HCl を注加振盪, Et_2O 層を分離し CaCl_2 で乾燥。 Et_2O 留去後減圧蒸留 (Table I)。

2-Aryl-2-cyanoacetamide 類 (IIa)~(IIc), (IIf) の合成 (Ia)~(Ic), (If) を約 10 倍量の 28% NH_4OH とよく振とうしてから一夜放置, 析出する (IIa)⁴⁾~(IIc), (IIf) を分別, 水洗, EtOH より再結晶 (Table II)。

Table I. $\text{Ar}\cdot\text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$ (I)

Compd. No.	Ar	b.p. (°C/mm. Hg)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(Ia) ²⁾	C_6H_5	165/20	65	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$						
(Ib)	$m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	176~177/20	79	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	70.91	6.45	6.89	70.83	6.61	7.11
(Ic)	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	175/21	66	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	70.91	6.45	6.89	71.15	6.28	7.16
(Id)	$o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	粘稠, 精製困難	20	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$						
(Ie) ³⁾	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	粘稠, 精製困難 ^{*4}	20	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$						
(If)	1-naphthyl	184~186/0.2	53	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$	75.30	5.48	5.85	75.17	5.66	6.18

Table II. $\text{Ar}\cdot\text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2$ (II)

Compd. No.	Ar	Material	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
(IIa) ⁴⁾	C_6H_5	(Ia)	147	80	$\text{C}_8\text{H}_8\text{ON}_2$						
(IIb)	$m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	(Ib)	122	75	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	68.95	5.79	16.08	68.71	6.02	16.27
(IIc)	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	(Ic)	125	82	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	68.95	5.79	16.08	68.79	5.93	16.21
(II d) ⁵⁾	$o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$		171		$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3$						
(II e) ⁵⁾	$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$		135		$\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3$						
(II f)	1-naphthyl	(If)	191	60	$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	74.27	4.79	13.33	74.54	5.05	13.51

Ethyl cyano(*o* (or *p*)-nitrophenyl)acetate (Id), (Ie) の合成, Chart 1 (3) の合成法 Fairbourne 等の ethyl cyano(*p*-nitrophenyl)acetate の合成法³⁾ をそのまま踏襲, または準用した (Table I)。

2-Cyano-2-(*o* (or *p*)-nitrophenyl)acetamide (II d), (II e) の合成, Chart 1 (4) の合成法 内藤等の *N*-(*o* (or *p*)-nitrophenylsulfonyl)-2-cyanoacetamide の転位反応による方法⁵⁾ にしたがって合成した (Table II)。

Ethyl 2-cyano-3-arylpropionate 類 (IIIa)~(III d) の合成, Chart 1 (2) の合成法 Na とその 15 倍量の abs EtOH とからなる混液に Na と等 mol の ethyl cyanoacetate を加え, つぎに等 mol の $\text{Ar}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{Cl}$ を加えて 2~3 hr 加熱還流後, 内容を 5 倍の冷水中に投入し, Et_2O で抽出, Na_2SO_4 で乾燥, Et_2O 留去後減圧で分留して精製 (Table III)。

2-Cyano-3-arylpropionamide 類 (IVa)~(IV d) の合成 (IIIa)~(III d) を約 10 倍量の 28% NH_4OH とよく振とうしてから一夜放置, 析出する (IVa)~(IV d), 水洗, EtOH より再結晶 (Table IV)。

^{*3} 融点および沸点はすべて未補正。

^{*4} ただし, この物質の生成は, そのナトリウム塩をエタノール中で生成遊離させて分離し, Na 含量の分析結果から確かめられた。

2) L. Nelson, H. Cretcher: J. Am. Chem. Soc. **50**, 2760(1928).

3) A. Fairbourne, H. R. Fauson: J. Chem. Soc. **1927**, 48.

4) J. C. Hessler: Am. Chem. J. **32**, 119(1904).

5) 内藤, 堂森, 佐野: 本誌 **74**, 595(1954).

Table III. $\text{Ar} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CN})\text{COOC}_2\text{H}_5$ (III)

Compd. No.	Ar	b.p. (°C/mm. Hg)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
(IIIa) ⁹⁾	C_6H_5	176~183/21	28	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$						
(IIIb)	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	194~197/19	21	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	71.86	6.95	6.45	72.06	6.68	6.50
(IIIc)	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	204~207/20	27	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	66.93	6.48	6.01	67.08	6.33	6.22
(IIId)	1-naphthyl	200~205/1	10	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$	75.87	5.97	5.53	75.56	6.13	5.80

Table IV. $\text{Ar} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{CN})\text{CONH}_2$ (IV)

Compd. No.	Ar	Material	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
(IVa) ⁹⁾	C_6H_5	(IIIa)	130	91	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ON}_2$						
(IVb)	$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	(IIIb)	138~139	90	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2$	70.18	6.43	14.88	70.40	6.18	15.20
(IVc)* ⁵⁾	$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	(IIIc)	172	86	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$	64.69	5.92	13.72	64.53	6.03	13.75
(IVd)	1-naphthyl	(IIId)	173	65	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ON}_2$	74.99	5.38	12.49	74.81	5.65	12.68

α -シアノエステル類 (I), (III), α -シアノアミド類 (II), (IV) の希 NaOH 溶液中での H_2O_2 分解反応, 一般操作 10% NaOH 10 cc と 10% H_2O_2 水 10 cc の混液に 0.5 g の (I) ((II), (III), (IV) の場合も同様) を攪拌下に数回にわけて 10 min 以内に添加する. 反応進行し容器内の温度は (I), (II) の場合 40~50°, (III), (IV) の場合 35~40° に上昇, 以後漸次下降する. 添加後 30 min してから 40° の水浴中で 30 min 加温, (I), (II) では反応液は澄明, (III), (IV) では未反応の試料が浮遊するから, (III) は Et_2O 抽出 (IV) は汙別により回収, 反応液は一旦汙過した後 dil H_2SO_4 で酸性にし, 析出物を Et_2O 抽出. Et_2O 層を dil NaHCO_3 で振り兩層を分離. Et_2O 層に残留物なく, 水層は再度酸性にして Et_2O 抽出. Na_2SO_4 で乾燥, Et_2O 留去. 残留する結晶を, 熱湯あるいは希 EtOH から再結晶, もしくは減圧昇華により精製. Chart 2 所載の物質を併記の収率で得. 標品との混融により確認, (IIId) からの 1-naphthaleneacetic acid は元素分析も行なつて確認. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2$ Anal. Calcd. C 77.40, H 5.41. Found C 77.17, H 5.70.

α -Arylacetic acid 類に対する過酸化水素分解反応の試み phenylacetic acid, (p -tolyl)acetic acid, (p -methoxyphenyl)acetic acid, 1-naphthaleneacetic acid 各 0.5 g を使用し, それらをそれぞれ, 10% NaOH 10 cc と 10% H_2O_2 水 10 cc の混液中に添加し, 40° で 30 min 攪拌, 澄明な反応液を dil H_2SO_4 で酸性にしてから Et_2O で抽出, Et_2O 層を dil NaHCO_3 で振り兩層を分離. Et_2O 層に残留物なし. 水層は再度酸性にして Et_2O 抽出. Na_2SO_4 で乾燥後 Et_2O 留去. それぞれの場合に残留した結晶の融点は試料の arylacetic acid の融点と一致し, 試料と混融して融点降下せず. それぞれの場合の原料の回収量は 0.485~0.495 g.

本研究にあたり, 元素分析を実施された京大薬学部元素分析センターの諸氏に感謝します.

京都大学薬学部

*⁵⁾ この物質は anisaldehyde と ethyl cyanoacetate と NH_3 とを反応させる際に, 2,6-dihydroxy-4-(p -methoxyphenyl)-3,5-pyridinedicarbonitrile とともに生成する, という報告がある. Beilstein 10, 515.
6) J. C. Hessler: Am. Chem. J. 22, 169(1899).