Ketene およびその誘導体の研究 (第 55 報¹⁾) 第一アミンと Ketene Acetal との反応

加藤鉄三, 山本 豊, 武田四郎

東北大学薬学部²⁾Studies on Ketene and Its Derivatives. LV.¹⁾ Reaction of Primary Amine with Ketene Acetals

TETSUZO KATO, YUTAKA YAMAMOTO and SHIRO TAKEDA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received January 26, 1973)

The reaction of ketene acetals (IIa—d) with primary amine (Ia—j) gave imino ether derivatives (III) in a good yield. Benzylamine (Ia) reacted with ketene acetals (IIa—c) to give amidine derivatives (IV), besides the formation of III. Reaction of *p*-nitroaniline (Ic) with IIa gave ethyl N-(*p*-nitrophenyl)acetimidate (IIIca) and ethyl N-(*p*-nitrophenyl)-3-ethoxycrotonimidate (VI). 4-Aminopyridine 1-oxide (Ij) reacted with IIa to give ethyl N-(4-pyridyl 1-oxide)acetimidate (IIIja) and ethyl N-(4-pyridyl)acetimidate (IIIga). On treatment with dilute acid, III were hydrolyzed into amines, amidines, esters, and amides.

McElvain ら³⁾ は aniline (Ib) と ketene diethylacetal (IIa) および cyanoketene dimethylacetal とを反応させたところ ethyl N-phenylacetimidate (IIIba)^{3a)} および methyl N-phenylcyanoacetimidate^{3b)} を得たと報告している。しかしながら文献上 aniline 以外のアミンとの反応に関してはいまだ知られていない。

著者らはこの反応が一般のアミン特に芳香族アミンに対して同様進行するかどうか検討したところ 2, 3 の興味ある知見が得られたのでその間の経過を報告する。

用いたアミンは benzylamine (Ia), aniline (Ib), *p*-nitroaniline (Ic), ethyl *o*-aminobenzoate (Id), 2-aminopyridine (Ie), 3-aminopyridine (If), 4-aminopyridine (Ig), 2-aminoquinoline (Ih), 4-aminoquinoline (Ii), 4-aminopyridine 1-oxide (Ij), および 4-aminoquinoline 1-oxide (Ik) の 11 種である。一方 ketene acetal として ketene diethylacetal (IIa), methylketene diethylacetal (IIb), phenylketene diethylacetal (IIc), および cyanoketene diethylacetal (IId) を用いた。

まず Ib と IIa の混合物を室温にて一夜放置後、減圧下未反応の原料を除去し、残渣をさらに分留すると bp 102—103° (19 mmHg) (文献³⁾ bp 93—94° (9 mmHg) の無色液体 (IIIba) が好収率で得られる。このものは Table III に示すごとく赤外吸収スペクトル (IR) にて 1660 cm⁻¹ に C=N 基に由来する吸収を示し、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルもベンゼン環プロトン (6.5—7.4 ppm, 5H, m) 以外に ethyl プロトン (1.29 ppm, t, *J*=7: 4.15 ppm, 2H, q, *J*=7) および singlet の methyl プロトン (1.78 ppm, 3H) を観察出来ることより、文献^{3a)} 通り ethyl N-phenylacetimidate (IIIba) を与えて矛盾がない。

同様にアミン (I) と ketene acetal (II) を室温あるいは加温下反応させると対応する imino ether (III) を一般に好収率で得ることが出来た。反応条件、収率等は Table I に示す通りである。

しかしながら Ia は IIa と室温放置すると ethyl N-benzylacetimidate (IIIaa)⁴⁾ 以外に bp 160—161° (3mm Hg) の N,N'-dibenzylacetamidine (IVaa)⁵⁾ が得られる。IIa の過剰を使用すると IVaa の収率が低下する。

1) 第 54 報: T. Kato, Y. Yamamoto, S. Takeda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 1047 (1973).

2) Location: Aobayama, Sendai, 980, Japan.

3) a) H.M. Barnes, D. Kundiger, S.M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1282 (1940); b) S.M. McElvain, J.P. Schroeder, *ibid.*, **71**, 47 (1949).

4) B. Leandro, P. Giuseppe, *Ann. Chim. (Rome)*, **1968**, 608 (*C. A.*, **69**, 76859g (1968)).

5) E.C. Taylor, W.A. Ehrhart, *J. Org. Chem.*, **28**, 1108 (1963).

同様にして IIb, IIc に対しても反応し、それぞれ対応する imino ether (IIIab, IIIac) および amidine (IVab, IVac⁶⁾) を与える。この amidine は、生成した III が未反応の Ia とさらに反応して生成したと考えて差支えない。事実、N-benzylimino ether (IIIaa, IIIab および IIIac) は Ia と加熱することにより好収率で N,N'-dibenzylamidine (IVaa, IVab および IVac) に移行した。

Ia と IId とからは imino ether (III), amidine (IV) に相当するものは捕捉されなかった。しかしきわめて低収率 (5.4%) であるがクロマトによる精製で mp 123—124° の結晶, C₁₀H₁₀ON₂ (Vad) を得た。このものは IR において 2280, 1690 cm⁻¹ にニトリルおよびアミドカルボニル, NMR スペクトルにおいて 2 個のメチレン, ベンゼン環プロトンのシグナルが観察されることより N-benzylcyanoacetamide (Vad⁷⁾) である。したがってこの場合も Ia と IId とが反応して III に相当するものに移行, これがクロマト操作など精製の過程で加水分解により Vad に移行したと考えるのが妥当であろう。

また, Ic は IIa と反応するが mp 56—57° の結晶 (18%) の他に mp 122—123° の結晶 (6%) を与える。前者は Table I, III に示すように, ethyl N-(p-nitrophenyl)acetimidate (IIIca) を示すが, 後者は NMR スペクトルにおいてベンゼン環プロトンの他に 2 個の ethoxy プロトン, singlet methyl および olefin プロトンの存在を示していることより ethyl N-(p-nitrophenyl)-3-ethoxycrotonimidate (VI) を与えるのが妥当であろう。

以上の反応機構は必ずしも明らかではないが妥当な経過を Chart 1 に示す。

また Ij は IIa と反応して ethyl N-(4-pyridyl 1-oxide)acetimidate (IIIja) (61%) と反応中脱オキシされた ethyl N-(4-pyridyl)acetimidate (IIIga) (26%) とを与える。

なお Ik と IIa との反応を試みたが原料回収であった。さらに Ie, Ig は IIa, IIb, IIc と反応し好収率で imino ether (III) を与えるが, IId とは反応せず定量的に原料を回収した。

つぎに得られた imino ether (III) の加水分解を試みた。Imino ether たとえば IIIab は 5% NaOH と加温しても変化せず原料回収するが, 酸では容易に加水分解され対応する Ia, ethyl acetate (VIIa) および IVaa を

Chart 1

6) P.W. Neber, A. Uber, *Ann. Chem.*, **467**, 52 (1928).

7) K.G. Naik, Y.N. Bhat, *J. Indian Chem. Soc.*, **4**, 550 (1927).

TABLE I $\text{RNH}_2 + \text{R}'\text{CH}=\text{C}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2 \longrightarrow \text{RN}=\text{CCH}_2\text{R}'$
 OC_2H_5
 III

Starting material				Reaction condition	Product III			
I		II			R	R'	Yield g (%)	
R'	g (mole)	R'	g (mole)	Time (hr)	Temp. (°C)			
Ib	C ₆ H ₅ 1.8 (0.02)	IIa	H 3.3 (0.03)	12	R.T. ^a	C ₆ H ₅	H 102—103/19 ^{3a}	2.5 (80)
Ib	C ₆ H ₅ 1.8 (0.02)	IIb	CH ₃ 4.0 (0.03)	12	R.T. ^a	C ₆ H ₅	CH ₃ 65—66/2	3.5 (97)
Ib	C ₆ H ₅ 0.93 (0.01)	IIc	C ₆ H ₅ 3.0 (0.015)	12	R.T. ^a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ 137—138/3	2.1 (88)
Ib	C ₆ H ₅ 0.93 (0.01)	IId	CN 2.8 (0.02)	24	110	C ₆ H ₅	CN 105—106/3	1.8 (96)
Ic	<i>p</i> -C ₆ H ₄ -NO ₂ 2.4 (0.017)	IIa	H 4.7 (0.04)	12	130	<i>p</i> -C ₆ H ₄ -NO ₂	H 56—57 ^e	0.66 (18)
Id	<i>o</i> -C ₆ H ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅ 3.3 (0.02)	IIa	H 4.6 (0.04)	8	100	<i>o</i> -C ₆ H ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅	H 115—117/3	7.1 (86)
Id	<i>o</i> -C ₆ H ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅ 5.0 (0.031)	IId	C ₆ H ₅ 10 (0.05)	2	120	<i>o</i> -C ₆ H ₄ -CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ 152—153/2	9.2 (93)
Ie	2-pyridyl 1.2 (0.013)	IIa	H 2.2 (0.019)	1	100	2-pyridyl	H 83—84/3	1.8 (86)
Ie	2-pyridyl 0.68 (0.0072)	IIb	CH ₃ 2.0 (0.015)	2	130	2-pyridyl	CH ₃ 82—83/3	1.1 (87)
Ie	2-pyridyl 1.3 (0.014)	IIc	C ₆ H ₅ 3.1 (0.016)	1	100	2-pyridyl	C ₆ H ₅ 129—130/3	3.0 (90)
If	3-pyridyl 1.9 (0.02)	IIa	H 4.6 (0.04)	1	100	3-pyridyl	H 90—91/5	3.1 (95)
Ig	4-pyridyl 0.53 (0.0056)	IIa	H 1.3 (0.011)	1	100	4-pyridyl	H 74—75/2	0.81 (87)
Ig	4-pyridyl 0.63 (0.0067)	IIb	CH ₃ 1.8 (0.013)	2	130	4-pyridyl	CH ₃ 93—94/3	1.0 (84)
Ig	4-pyridyl 0.67 (0.0071)	IIc	C ₆ H ₅ 2.0 (0.011)	3	130	4-pyridyl	C ₆ H ₅ 62—63 ^e	1.5 (88)
Ih	2-quinolyl 0.65 (0.0045)	IIa	H 1.1 (0.0095)	1	100	2-quinolyl	H 167—168/13	0.89 (92)
Ih	2-quinolyl 1.0 (0.007)	IIb	CH ₃ 2.0 (0.015)	2	130	2-quinolyl	CH ₃ 127—128/3	1.4 (87)

TABLE III $RN=C-CH_2R'$

III

	R	R'	Formula	Analysis (%)			IR (C=N) $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{max}}$ cm ⁻¹	NMR (CH ₂ R', OC ₂ H ₅) ppm (CDCl ₃)
				Calcd. (Found)				
				C	H	N		
IIIa	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₁₁ H ₁₅ ON	74.54 (74.51)	8.53 (8.66)	7.90 (7.98)	1670	1.25 (3H, t, <i>J</i> =7), 1.90 (3H, s), 4.10 (2H, q, <i>J</i> =7)
IIIab	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	C ₁₂ H ₁₇ ON	75.35 (75.04)	8.96 (8.97)	7.32 (7.57)	1660	1.0—1.4 (6H, m), 2.29 (2H, q, <i>J</i> =7.5), 4.15 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIac	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₉ ON	80.57 (80.67)	7.56 (7.77)	5.53 (5.16)	1670	1.26 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 3.64 (2H, s), 4.18 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIba	C ₆ H ₅	H	C ₁₀ H ₁₃ ON	73.59 (73.51)	8.03 (7.87)	8.58 (8.72)	1660	1.29 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 1.78 (3H, s), 4.15 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIbb	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₁₁ H ₁₅ ON	74.54 (74.19)	8.53 (8.55)	7.90 (7.86)	1655	0.90—1.50 (6H, m), 1.15 (2H, q, <i>J</i> =7.5), 4.20 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIbc	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C ₁₆ H ₁₇ ON	80.30 (80.19)	7.16 (7.31)	5.85 (5.90)	1660	1.29 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 3.47 (2H, s), 4.23 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIbd	C ₆ H ₅	CN	C ₁₁ H ₁₂ ON ₂	70.18 (69.84)	6.43 (6.71)	14.88 (14.54)	1670	1.38 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 3.21 (2H, s), 4.32 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIca	<i>p</i> -C ₆ H ₄ - NO ₂	H	C ₁₀ H ₁₂ O ₃ N ₂	57.68 (57.91)	5.81 (5.99)	13.46 (13.57)	1670	1.34 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 1.85 (3H, s), 4.21 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIda	<i>o</i> -C ₆ H ₄ - CO ₂ C ₂ H ₅	H	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ N	66.36 (66.08)	7.28 (7.23)	5.95 (5.99)	1670	1.20—1.50 (6H, m), 1.75 (3H, s), 4.00—4.50 (4H, m)
IIIdc	<i>o</i> -C ₆ H ₄ - CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₂₁ O ₃ N	73.29 (73.14)	6.80 (6.93)	4.50 (4.59)	1670	1.10—1.40 (6H, m), 3.38 (2H, s), 3.90—4.50 (4H, m)
IIIea	2-pyridyl	H	C ₉ H ₁₂ ON ₂	65.83 (66.02)	7.37 (7.62)	17.06 (17.39)	1655	1.31 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 1.89 (3H, s), 4.26 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIeb	2-pyridyl	CH ₃	C ₁₀ H ₁₄ ON ₂	67.38 (67.26)	7.92 (7.95)	15.72 (15.47)	1660	0.95—1.45 (6H, m), 2.22 (2H, q, <i>J</i> =7.5), 4.24 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIec	2-pyridyl	C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₆ ON ₂	74.94 (74.70)	6.71 (6.80)	11.66 (11.97)	1660	1.29 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 3.57 (2H, s), 4.25 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIfa	3-pyridyl	H	C ₉ H ₁₂ ON ₂	65.83 (65.67)	7.37 (7.57)	17.06 (17.54)	1670	1.33 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 1.83 (3H, s), 4.24 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIga	4-pyridyl	H	C ₉ H ₁₂ ON ₂	65.83 (65.86)	7.37 (7.57)	17.06 (17.49)	1670	1.34 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 1.83 (3H, s), 4.26 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIgb	4-pyridyl	CH ₃	C ₁₀ H ₁₄ ON ₂	67.38 (66.90)	7.92 (8.00)	15.72 (15.30)	1665	0.90—1.50 (6H, m), 2.15 (2H, q, <i>J</i> =7.5), 4.18 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIgc	4-pyridyl	C ₆ H ₅	C ₁₅ H ₁₆ ON ₂	74.97 (74.86)	6.71 (6.81)	11.66 (11.54)	1665	1.31 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 3.46 (2H, s), 4.24 (2H, q, <i>J</i> =7.0)

IIIhb	2-quinolyl	CH ₃	C ₁₄ H ₁₆ ON ₂	73.65 (73.48)	7.06 (7.22)	12.27 (12.05)	1665	1.00—1.50 (6H, m), 2.27 (2H, q, <i>J</i> =7.5), 4.29 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIhc	2-quinolyl	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₈ ON ₂	78.59 (79.23)	6.25 (6.55)	9.65 (9.69)	1660	1.30 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 3.60 (2H, s), 4.26 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIia	4-quinolyl	H	C ₁₃ H ₁₄ ON ₂	72.87 (72.61)	6.59 (6.65)	13.08 (13.08)	1670	1.40 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 1.80 (3H, s), 4.35 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIib	4-quinolyl	CH ₃	C ₁₄ H ₁₆ ON ₂	73.65 (73.93)	7.06 (7.39)	12.27 (11.87)	1665	1.04 (3H, t, <i>J</i> =7.5), 1.43 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 2.16 (2H, q, <i>J</i> =7.5), 4.39 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIic	4-quinolyl	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₈ ON ₂	78.59 (78.25)	6.25 (6.40)	9.65 (9.27)	1665	1.36 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 3.35 (2H, s), 4.33 (2H, q, <i>J</i> =7.0)
IIIj	4-pyridyl 1-oxide	H	C ₉ H ₁₂ O ₂ N ₂	59.98 (59.58)	6.71 (6.72)	15.55 (15.56)	1660	1.30 (3H, t, <i>J</i> =7.0), 1.83 (3H, s), 4.15 (2H, q, <i>J</i> =7.0)

Chart 2

	R	R'	g	Reaction time (hr)	Product (%)		
					I yield g	VII yield g	IV yield g
IIIaa	C ₆ H ₅ CH ₂	H	2.2	2	0.59(43)	0.31(28)	0.45(22)
IIIab	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	0.70	1	0.17(42)	0.13(32)	0.14(30)
IIIac	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	1.0	2	0.35(83)	0.54(83)	—
IIIba	C ₆ H ₅	H	0.87	1	0.37(75)	0.15(32)	—
IIIbb	C ₆ H ₅	CH ₃	1.15	1	0.56(93)	0.30(45)	—
IIIbc	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1.6	2	0.50(80)	0.84(76)	—
IIIbd	C ₆ H ₅	CN	0.82	1	0.32(79)	0.37(76)	—
IIIca	O ₂ N-	H	0.13	1	0.08(94)	—	—
IIIfa	3-pyridyl	H	1.35	1	0.45(58)	0.22(33)	—

与えた。N-(3-Pyridyl)imino ether も Table IV に示すように対応する第一アミンに分解する。

興味あることに、2 および 4 置換 pyridine あるいは quinoline さらに pyridine 1-oxide 誘導体の場合は、同じ条件での加水分解でそれぞれ対応するアミド体 (V) を好収率で与えるが、第一アミン (I) およびエステル (VII) に相当するものは捕捉されない。これは pyridine, quinoline の環内窒素あるいは 1-oxide の酸素が関与していることが明らかであり、Chart 2 に示した過程によりアミドの生成を考えるのが最も妥当であろう。

	Starting material			Reaction time (hr)		Product		mp (°C)	Yield g (%)	Appearance (solvent)
	R	R'	g (mmole)			R	R'			
IIIea	2-pyridyl	H	0.50(3.0)	0.5	Vea	2-pyridyl	H	70—71 ⁸⁾	0.30 (73)	colorless prisms (ether)
IIIeb	2-pyridyl	CH ₃	0.28(1.6)	2	Veb	2-pyridyl	CH ₃	66—67 ⁹⁾	0.14 (60)	colorless prisms (ether)
IIIec	2-pyridyl	C ₆ H ₅	0.45(1.9)	2	Vec	2-pyridyl	C ₆ H ₅	124—125 ⁹⁾	0.27 (70)	colorless needles (EtOH)
IIIga	4-pyridyl	H	0.07(0.43)	2	Vga	4-pyridyl	H	149—150 ⁸⁾	0.04 (69)	colorless prisms (H ₂ O)
IIIgb	4-pyridyl	CH ₃	0.16(0.9)	2	Vgb	4-pyridyl	CH ₃	117—118	0.10 (74)	colorless needles (CH ₃ CO ₂ Et)
IIIgc	4-pyridyl	C ₆ H ₅	0.50(2.0)	1	Vgc	4-pyridyl	C ₆ H ₅	179—180°/ 0.02 mm ^{a)}	0.34 (77)	—
IIIha	2-quinolyl	H	0.08(0.38)	1	Vha	2-quinolyl	H	129—130 ¹⁰⁾	0.06 (86)	colorless needles (EtOH)
IIIhb	2-quinolyl	CH ₃	0.22(1.0)	2	Vhb	2-quinolyl	CH ₃	120—121	0.81 (92)	colorless prisms (ether)
IIIhc	2-quinolyl	C ₆ H ₅	0.12(0.41)	2	Vhc	2-quinolyl	C ₆ H ₅	134—135	0.09 (84)	colorless prisms (ether)
IIIia	4-quinolyl	H	0.25(1.2)	2	Via	4-quinolyl	H	180—181 ¹¹⁾	0.18 (81)	colorless prisms (CH ₃ CO ₂ Et)
IIIib	4-quinolyl	CH ₃	0.13(0.57)	2	Vib	4-quinolyl	CH ₃	188—190	0.097 (85)	colorless prisms (CHCl ₃)
IIIic	4-quinolyl	C ₆ H ₅	0.15(0.51)	1	Vic	4-quinolyl	C ₆ H ₅	167—168	0.1 (75)	colorless needles (CH ₃ CO ₂ Et)
IIIja	4-pyridyl 1-oxide	H	0.30(1.6)	1	Vja	4-pyridyl 1-oxide	H	276—277 ¹²⁾	0.1 (40)	colorless needles (EtOH)

a) bp

TABLE VI RNHCOCH₂R' V

R	R'	Formula	Analysis (%)			IR		NMR (CDCl ₃ , ppm) (-CH ₂ R)	
			Calcd. (Found)			$\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm ⁻¹			
			C	H	N	>NH	>C=O		
Vea	2-pyridyl	H	C ₇ H ₈ ON ₂	—	—	—	3400	1690	2.20 (3H, s)
Veb	2-pyridyl	CH ₃	C ₈ H ₁₀ ON ₂	63.98 (63.58)	6.71 (7.03)	18.65 (18.98)	3400	1690	1.23 (3H, t, <i>J</i> =7.5), 2.44 (2H, q, <i>J</i> =7.5)

8) J. Camps, *Archiv. Pharm.*, **240**, 349 (1907).

9) A.L. Mndzhoyan, V.G. Afrikyan, *Izv. Akad. Nauk Armyan. SSR, Ser. Khim. Nauk*, **10**, 143 (1957) (*C. A.*, **52**, 4641a (1958)).

10) 落合英二, 苔口一正, 清水正夫, 西沢 俊, *薬誌*, **63**, 258 (1943).

11) A. Claus, W. Frobenius, *J. Prakt. Chem.*, **56**, 190 (1897).

12) R.A. Jones, A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 2937.

Vec	2-pyridyl	C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₂ ON ₂	73.56 (73.29)	5.70 (5.84)	13.20 (13.27)	3400	1690	3.72 (2H, s)
Vga	4-pyridyl	H	C ₇ H ₈ ON ₂	61.75 (61.61)	5.92 (6.03)	20.58 (20.76)	3440 ^{a)}	1680 ^{a)}	2.52 (3H, s) ^{b)}
Vgb	4-pyridyl	CH ₃	C ₈ H ₁₀ ON ₂	63.98 (64.15)	6.71 (6.91)	18.65 (19.05)	3500 ^{a)}	1690 ^{a)}	1.37 (3H, t, <i>J</i> =7.5) ^{b)} , 2.76 (2H, q, <i>J</i> =7.5) ^{b)}
Vgc	4-pyridyl	C ₆ H ₅	C ₁₃ H ₁₂ ON ₂	73.56 (73.47)	5.70 (5.98)	13.20 (13.16)	3400	1700	3.67 (2H, s), 7.23 (5H, s)
Vha	2-quinolyl	H	C ₁₁ H ₁₀ ON ₂	70.95 (70.39)	5.41 (5.45)	15.05 (15.22)	3400	1690	2.20 (3H, s)
Vhb	2-quinolyl	CH ₃	C ₁₂ H ₁₂ ON ₂	71.98 (71.88)	6.04 (6.12)	13.99 (14.18)	3400	1690	1.24 (3H, t, <i>J</i> =7.5), 2.45 (2H, q, <i>J</i> =7.5)
Vhc	2-quinolyl	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ ON ₂	77.84 (77.97)	5.38 (5.53)	10.68 (10.73)	3400	1690	3.70 (2H, s), 7.20 (5H, s)
Via	4-quinolyl	H	C ₁₁ H ₁₀ ON ₂	70.95 (70.72)	5.41 (5.42)	15.05 (15.23)	3480 ^{a)}	1690 ^{a)}	2.70 (3H, s) ^{b)}
Vib	4-quinolyl	CH ₃	C ₁₂ H ₁₂ ON ₂	71.98 (71.86)	6.04 (6.07)	13.99 (14.06)	3440 ^{a)}	1700 ^{a)}	1.46 (3H, t, <i>J</i> =7.5) ^{b)} , 2.98 (2H, q, <i>J</i> =7.5) ^{b)}
Vic	4-quinolyl	C ₆ H ₅	C ₁₇ H ₁₄ ON ₂	77.84 (77.79)	5.38 (5.49)	10.68 (10.73)	3400	1700	3.85 (2H, s)

^{a)} KBr^{b)} CF₃COOH実験の部¹³⁾

第一アミン (I) と Ketene Acetal (II) との反応 一般法 I と II との混合物を一定時間加熱する。反応終了後減圧で過剰の試薬を留去し、残渣を減圧蒸留または再結晶により imino ether (III) または amidine (IV) を精製する。反応条件、収率、沸点、融点、元素分析値などは一括して Table I, II, III に示す。

N-Benzylcyanoacetamide (Vad)⁷⁾ Benzylamine (Ia) 2.14 g (0.02 mole) と cyanoketene diethylacetal (IIId) 2.8 g (0.02 mole) の混合物を 110°, 12 hr 加熱後減圧蒸留により IIId bp 85—86° (3 mmHg), 1.0 g (38%) を回収する。蒸留残渣を Al₂O₃ カラムクロマトグラフィーに付し、エーテル溶出部を酢エスより再結晶、無色針状晶 mp 123—124°, 0.20 g (5.4%) を得る。Anal. Calcd. C₁₀H₁₀ON₂: C, 68.95; H, 5.79; N, 16.08. Found: C, 69.36; H, 6.08; N, 15.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3440, 2280, 1690. NMR ppm (CDCl₃): 3.32 (2H, s), 4.40 (2H, d, *J*=6 cps), 6.4—6.9 (1H, b), 7.27 (5H, s).

Ethyl N-(*p*-Nitrophenyl)acetimidate (IIIca) と Ethyl N-(*p*-Nitrophenyl)-3-ethoxycrotonimidate (VI) *p*-Nitroaniline (Ic) 2.4 g (0.017 mole) と ketene diethylacetal (IIa) 4.7 g (0.04 mole) の混合物を 130°, 12 hr 加熱後減圧で過剰の試薬を留去し、残渣を減圧蒸留により結晶性物質, bp 100—130° (3 mmHg) (A) と bp 150—170° (3 mmHg) (B) を得る。A を石油エーテルより再結晶すれば無色プリズム晶 (IIIca), mp 56—57°, 0.66 g (18%) を得る。B をエーテルより再結晶すれば無色針状晶 (VI), mp 122—123°, 0.29 g (6%) を得る。Anal. Calcd. C₁₄H₁₈O₄N₂ (VI): C, 60.42; H, 6.52; N, 10.07. Found: C, 60.80; H, 6.62; N, 10.27. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1640. NMR ppm (CDCl₃): 1.21 (3H, t, *J*=7 cps), 1.40 (3H, t, *J*=7 cps), 2.17 (3H, s), 3.50 (2H, q, *J*=7 cps), 4.30 (2H, q, *J*=7 cps), 4.62 (1H, s), 6.84 (2H, d, *J*=9 cps), 8.16 (2H, d, *J*=9 cps).

Ethyl N-(4-Pyridyl)acetimidate (IIIga) と Ethyl N-(4-Pyridyl 1-oxide)acetimidate (IIIja) 4-Aminopyridine 1-oxide (Ij) 2.2 g (0.02 mole) と ketene diethylacetal (IIa) 4.6 g (0.04 mole) の混合物を 150°, 9 hr 加熱後減圧で過剰の試薬を留去し、蒸留残渣をアセトンから再結晶、無色プリズム晶 (IIIja), mp 144—145°, 2.2 g (61%) を得る。母液の減圧蒸留により結晶性物質 bp 125—130° (15 mmHg) を得る。エーテル再結晶、無色プリズム晶 (IIIga), mp 42—43°, 0.86 g (26%) を得る。Ig と IIa との反応で得た結晶と IR で同定。

Imino Ether (III) の加水分解 一般法 a) III を 5% HCl (3 ml) で一定時間、室温で攪拌後、反応液をエーテルで抽出、エーテル層を K₂CO₃ で脱水後エーテルを留去し蒸留により ester (VII) を得る。ガスクロマトグラフィーおよび IR で比較同定。水層を固形の K₂CO₃ でアルカリ性としエーテルで抽出、抽出液を K₂CO₃ で脱水後エーテル留去し、減圧蒸留によりアミン (I) および amidine (IV) を得る。IR で比較同定。結果は一括して Table IV に示す。

b) III を 5% HCl (3 ml) で一定時間室温で攪拌後、固形の K₂CO₃ でアルカリ性とし析出する結晶を吸引ろ過またはエーテル抽出より得られる amide (V) を再結晶あるいは減圧蒸留により精製する。結果は一括して Table V, VI に示す。

13) 融点、沸点はすべて未補正。NMR は日立 H-60 を用い、Me₄Si を内部標準として測定、singlet は s, doublet は d, triplet は t, quartet は q, multiplet は m, broad は b と略記する。

N,N'-Dibenzylacetamidine (IVaa)⁵⁾ Ethyl N-benzylacetimidate (IIIaa) 0.9 g (0.005 mole) と benzylamine (Ia) 0.7 g (0.0065 mole) の混合物を 100°, 6 hr 加熱後減圧蒸留により bp 160—161° (3 mmHg) の無色油状物 (IVaa), 1.1 g (90%) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{16}H_{18}N_2$ (IVaa): C, 80.63; H, 7.61; N, 11.76. Found: C, 80.14; H, 7.67; N, 11.98. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400; 1640. NMR ppm ($CDCl_3$): 1.89 (3H, s), 3.5—3.8 (1H, b), 4.44 (4H, s), 7.26 (10H, s).

N,N'-Dibenzylpropionamidine (IVab) Ethyl N-benzylpropionimidate (IIIab) 0.38 g (0.002 mole) と benzylamine (Ia) 0.22 g (0.002 mole) の混合物を 100°, 6 hr 加熱後減圧蒸留により bp 168—169° (3 mmHg) の無色油状物 (IVab), 0.42 g (84%) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{20}N_2$ (IVab): C, 80.91; H, 7.99; N, 11.10. Found: C, 80.66; H, 8.08; N, 11.14. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400, 1630. NMR ppm ($CDCl_3$): 1.10 (3H, t, $J=7.5$ cps), 2.26 (2H, q, $J=7.5$ cps), 4.45 (4H, s), 7.2—7.4 (10H, m).

N,N'-Dibenzylphenylacetamidine (IVac)⁶⁾ Ethyl N-benzylphenylacetimidate (IIIac) 0.25 g (0.001 mole) と benzylamine (Ia) 0.10 g (0.001 mole) の混合物を 100°, 6 hr 加熱後減圧下濃縮し残渣をエーテルより再結晶, 無色針状晶 (IVac), mp 99—100°, 0.26 g (83%) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{22}H_{22}N_2$ (IVac): C, 84.04; H, 7.05; N, 8.91. Found: C, 83.94; H, 7.23; N, 9.22. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400, 1630. NMR ppm ($CDCl_3$): 3.5—3.7 (1H, b), 4.48 (6H, s), 7.1—7.3 (15H, m).

謝辞 終りにのぞみ元素分析および NMR スペクトル測定を担当された本薬学部中央分析室の佐藤綾子, 小柳智恵子, 只野優子, 氏家愛子の諸氏に感謝します.