(昭和39年8月19日受理)

硫酸の存在下アセチレンジカルボン酸と メタノールの反応で生成するエステルの 定性とアミド化生成物

新 井 厚 明*・嘉 戸 勝**・千 代 丸 功**

Esters obtained from Acetylenedicarboxylic Acid with Methanol
in the Presence of Sulfuric Acid, and their Amidation Products.

Atsuaki ARAI*, Masaru KADO** and Isao CHIYOMARU**

The characterization of the esters obtained from acetylenedicarboxylic acid mono-potassium salt upon treatment with methanol in the presence of sulfuric acid and their characteristic behavior in the amidation with methanolic and aqueous ammonia are described.

Under ordinary conditions, the mono-potassium salt gives dimethyl acetylenedicarboxylate (1a) together with an appreciable amount of higher boiling substances consisting of dimethyl α,α -dimethoxysuccinate (5a), dimethyl methoxymaleate (2b), and dimethyl methoxyfumarate (3b), in which the latter two predominate. The evidence most pertinent in establishing the structure of the esters obtained above has been presented. Amidation of 1a with excess ammonia gives generally a mixture of acetylenedicarboxamide (1b), aminofumaramide (3d) and methyl α -aminofumaraminate (3e), and the composition is variable depending on the reaction conditions applied, of which the reaction temperature governs the relative amounts of 1b and 3e, and that of 1b and 3d are affected essentially by the reaction time. Since 1b is transformed quantitatively after prolonged contact with ammonia into 3d, it is clear that 3d is produced from the initially formed 1b. 2b yields in methanolic ammonia methoxymaleamide (2d) and aminomaleimide (6). With aqueous ammonia, 3b affords methyl α -methoxyfumaramate (3c), which is converted on further amidation into 3e and 6. The mechanism of formation of the products has been discussed on the bases of above results.

* 小林理学研究所 (東京都北多摩郡国分寺町)
現在: 富士写真フイルム研究所 (神奈川県足柄上郡南足柄町)

** イハラ農薬株式会社研究所 (静岡県清水市渋川)

* Kobayasi Institute of Physical Research (Kokubunji, Kitatama-gun, Tokyo)

Present Address: Research Laboratory, Fuji Photo Film Co., Ltd. (Minamiashigara, Kanagawa-ken)

** Research Laboratory, Ihara Chemical Co., Ltd. (Shibukawa, Shimizu, Shizuoka-ken)

I. ま え が き

アセチレンジカルボン酸アミドは水稻の白葉枯病菌に有効であることが認められており、別名“セロサイジン”として農薬業界で総合的な圃場試験が行われている。このものの合成はアセチレンジカルボン酸の酸触媒によるエステル化と生成エステルのアミド化の組合せが一般的である。これら二つの工程においては三重結合へのアルコールおよびアンモニアの求核付加反応で生成する副生物が得られる可能性があるが、これについては現在ほとんど検討されていない。得られる副生物の構造や性質ならびにその生成過程を検討することは、アセチレンジカルボン酸アミドの有利な合成、ならびに精製作業標準の確立および副生物の抗菌性に与える影響の認定のために重要と考えられる。本報ではアセチレンジカルボン酸モノカリ塩を硫酸-メタノール系中でエステル化してえられる粗反応生成物に含まれる副生成物の構造とそれらのアミド化反応における挙動につき検討し、あわせてこれらの生成物の生成機作について考察した結果を述べる。

II. 実験結果ならびに考察

1. アセチレンジカルボン酸モノカリ塩とメタノールとの反応 Mommearts¹⁾はアセチレンジカルボン酸を硫酸-メタノール系中処理すると対応するジメチルエステル (1a) のほかにメトキシマレイン酸ジメチル (2b) とメトキシフマル酸ジメチル (3b) が生成すると報告しているが確実な実験的証拠を示していない。

著者らは硫酸の存在における表記の反応を検討した結果、反応温度 20°C 以下では通常 75~80% の収率で (1a) が得られるが、30°C を越すと高沸点副生物が急増すること、ならびに反応温度は高沸点留分の組成に顕著な影響を与えることを知った。表 1 に (1a) の収率ならびに高沸点物の組成におよぼす反応温度の影響を示した。

表 1 反応温度とアセチレンジカルボン酸ジメチル
ならびに高沸点留分の生成量、組成との関係

生 成 物 反応温度 (°C)	(1a) (g)/(%)	高沸点留分 (70~105°C/2 mmHg)				
		全収量 (g)	組 成 (%)			
			(3b)	構造未 確定物	(5a)	(2b)
0	113/80	2.7	65.4	22.9	2.7	8.9
20	106/75	7.0	52.0	6.8	2.1	39.0
30	89.3/63	14.4	47.3	3.7	3.5	45.4
40	76.5/54	28.0	38.7	1.9	13.5	45.6

副生物の構造は高沸点留分が比較的多量に生成するよう選んだ実験の部記載の条件でえられる粗生成物から、(1a) を含む低沸点留分を分別した後、残留分を精留 (表 2) し、ガスクロマトグラフィーにより特定成分を高濃度で含む代表的留分を選び、これの検索に基いて決定した。つぎに、このようにして確定された副生物の構造に対する実験的証拠をあげ、さらにそれらの生成機作についての考察を述べる。

i. α, α' -ジメトキシコハク酸ジメチル (5a) 反応混合物から単離されていないが、高沸点留分 No. 14 のガスクロマトグラムの主ピークの保持時間は別法で合成した (5a) の標品のそれと完全に一致し、また上記留分の IR-スペクトルにおける 1200~1050 cm^{-1} 領域の吸収は (5a) の標品の特性吸収と一致した。また前記留分のアミド化生成物から単離されたアミドの一つは (5a) の標品から導いた (5b) と混融して融点降下を示さず、またこの際、*dl*- および *meso*- α, α' -ジメトキシコハク酸アミドは検出されなかった。

ここで、(5a) の標品はエチル同族体の合成^{2,3)}に準拠し沸騰メタノール中 MeONa の存在で (1a) および *dl*- α, α' -ジメトキシコハク酸ジメチルを処理する方法により単一高収率で合成した。(5a) はすでにこれと別の方法で合成されている⁴⁾。

ii. **メトキシマレイン酸ジメチル (2b)** (2b) は留分 No. 20~22 にほぼ単一に含まれ、プリズム晶として単離された。IR-スペクトルでエステル、エノールエーテルの典型的な特性吸収を示し、鉍酸と加熱するとビルビン酸を与える。メタノール性カセイカリでケン化すると、1-メトキシ-*cis*-2-カルボキシアクリル酸メチル (2c) が生成し、他方カセイカリ水溶液ではメトキシマレイン酸 (2a) が得られる。後者はすでに報告されているがその融点値⁹⁾は著者らのそれに比べていちじるしく低い。

iii. **メトキシフマル酸ジメチル (3b)** (3b) は留分 No. 11~13 中に構造未確定の化合物を伴って主成分として含まれるが、単離できないので標品を合成し、IR-スペクトルおよびガスクロマトグラムの保持時間の比較と上記留分をケン化して得られる遊離酸の検索によって構造を決めた。上記留分をカセイカリ水溶液中、室温で処理すると好収率でジカルボン酸が得られる。このジカルボン酸を無水酢酸と加熱した後水で分解すると (2a) が生成することから遊離酸はメトキシフマル酸 (3a) であり、したがって原エステルはメトキシフマル酸ジメチル (3b) であることがわかった。なお、(3a) について報告された融点値⁹⁾は著者らのそれに比較していちじるしく低い。また、(2a) および (3a) の IR-スペクトル⁶⁾で $1,700\sim 1,200\text{ cm}^{-1}$ 領域に見られる特性吸収帯はそれぞれマレイン酸およびフマル酸のそれ⁷⁾とよく対応している。

アセチレン結合へのアルコールの付加では多くの場合、*cis*- および *trans*-付加体の混合物が得られているが、アルカリ触媒による付加^{*1)}では、*trans*-異性体⁹⁾がまた二置換アセチレンのある場合には *cis*-異性体が単一に得られた例^{9~11)}も報告されている。異性体混合物の生成の場合、これらが互に独立に生成するか、または一たん生成した *cis*-体が反応条件の下で *trans*-体に異性化するかどうかについては明らかでない¹²⁾。

メトキシマレイン酸ジメチル (2b) をメタノール中硫酸の存在で処理するとき、温和な条件では少量の (5a) が生成するが、さきに述べたエステル化条件よりやや過激な条件では (5a) の生成量がいちじるしく増加すると同時に微量のメトキシフマル酸ジメチル (3b) が確認さ

れた。このように (2b)→(3b) の異性化はかなり激しい条件でもおこりにくいので、主題のエステル化過程では主として三重結合へのメタノールの *cis*-付加と *trans*-付加とが独立に起っていると考えることができる。また、高沸点留分中の (5a) は (2b) および (3b) ヘメタノールがさらに付加して生じるものと考えられる。

2. **アセチレンジカルボン酸ジメチルとアンモニアとの反応** 三重結合へのアミンの付加については今まで多くの報告があり^{14~19)}、アセチレン炭素についた陰性基がアミンの付加を促進させることも知られている¹⁹⁾がアンモニアの付加については詳しい研究がない。

Saggiomo¹⁹⁾ は (1a) から好収率でアセチレンジカルボン酸アミド (1b) を得ているが、副反応生成物については触れていない。この場合、アンモニアの三重結合への付加とエステルのアミド化とが競争的におこることが容易に推測されるので反応条件と生成物の種類、構造ならびに性質につき検討し、さらにこれらの生成経路について考察した。

(1a) をメタノール性アンモニアまたはアンモニア水中室温以下で処理すると (1b) のほかにアミノフマル酸アミド (3d) および α -アミノフマラミン酸メチル (3e) が得られる。表 3 は (1a) のアミド化条件と生成物の量的関係を示したものである。つぎに (3d) および (3e) の構造についての実験的証拠を述べる。

i. **アミノフマル酸アミド (3d)** このものは IR-スペクトルでアミドおよび一級アミンの特性吸収を示し、室温で 10% 塩酸と処理すると好収率でオキザロ酢酸アミド (4c) が得られる。(3d) と (4c) はすでに別法で合成されているが、報告された融点値²¹⁾は著者らのそれよりいちじるしく低い。(3e) をアンモニア水と加熱する時、このものを生成する事実は、よく (3d) 構造を支持している。

ii. **α -アミノフマラミン酸メチル (3e)** 同族体であるエチルエステルはクロルフマル酸ジエチルから得られているが異性体相互の関係づけが明らかにされていない^{21,22)}。(3e) については報告がない。このものは IR-スペクトルでエステル、一級アミドおよびアミンの特性吸収を示し、硫酸と加熱すると二酸化炭素とビルビン酸を与え、他方メタノール中塩酸と冷時処理すると α -オキソサクシナミン酸メチル (4b) と塩化アンモンを生じる。このものはまた、熱にきわめて安定なので閉環の可能な *cis*-構造をとっていないと考えられる。一般にアセチレン化合物へのアミンの付加では選択的に *trans*-付加体が得られることが知られており^{16~19)}、つぎの生成機作の考察はよく上記構造を支持する。

*1) アセチレンジカルボン酸ジエチルをエタノール中低温で EtONa と処理するとエトキシマレイン酸ジエチル、エトキシフマル酸ジエチルおよび α , α -ジエトキシコハク酸ジエチルが生成すると報告されているが²⁰⁾、(1a) をメタノール中 MeONa と 0°C で処理した場合、(2b) と (5a) の混合物が得られ、(3b) は全く検出されなかった。(2b) および (3b) を同様な反応系中メタノール沸点で反応させるといづれからも好収率で (5a) が単一に得られた。

iii. アミド (3d) および (3e)

の生成機作 表3から明らかにように過剰のアンモニアが存在する場合、(3e)の生成量は主として反応温度に左右される。温度が低いとエステル基のアミド化が優勢となり、高い温度では三重結合へのアンモニアの付加が優勢となる。一方、(3d)の生成量は主にアミド化反応時間で左右され、長時間の反応では(1b)の減少に対応して(3d)が増加する。また、同じ条件下で(1b)が定量的に(3d)に変化するに対し、(3e)のエステル基はいちじるしくアミド化に抵抗するので、主題のアミド化反応生成物(3d)は(1a)から(1b)を経て生成すると結論できる。また、(3e)は(1a)から(1b)と競争的に生じる中間体〔A〕を経て生成すると考えられる。

3. メトキシマレイン酸ジメチルおよびメトキシフマル酸ジメチルとアンモニアとの反応 (2b)をメタノール性アンモニアと処理するとメトキシマレイン酸アミド(2d)と黄色物質が4:1の比率で得られる。前者はすでに知られているがその融点値²³⁾はいちじるしく低い。後者はIR-スペクトルで α,β -不飽和イミド環と一級アミンの吸収を示し、性質が2-アミノグルタコンイミド²⁴⁾に類似していること、Brady試薬と反応してオキシコハク酸イミド-2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンを生じることから、アミノマレインイミド(6)であることがわかった。

つぎにアンモニア水中(3b)を処理すると α -メトキシフマラミン酸メチル(3c)が単一生成物として急速に析出する。これをさらにメタノール性アンモニア中でアミド化すると(6)と少量の(3e)を生じる。

(2b)および(3b)から環状イミド(6)やアミド(2d)および(3e)の生成経路はつぎのように示される。すなわち、(3c)からは*trans*-ジアミドは得られず二重結合へのアンモニアの付加が優先して中間体〔D〕が生成し、これからメタノールが*trans*-離脱して(3e)を生じるのと競争的に炭素-炭素結合を軸とする回転にともなう中間体〔C〕の環化と脱メタノールを経て(6)が生成する。一方、(2b)からは*cis*-ジアミド(2d)と競争的にアンモニアの付加中間体〔B〕が生じ、BからCへのアミド化が起ると考えれば、これらの実験事実をよく説明する

ことができる。

III. 生物検定

室内検定 (*in vitro*) で寒天プレート法により、被検菌として *Bacillus cereus* を用いた。検定液は M/30 リン酸緩衝液 (pH=6.0) で調製、カップ法で阻止円の大きさから力価を検定、計算は *penicillin* の場合に準じた。この方法で、アミド化副生物、 α -アミノフマラミン酸メチル (3e) とアミノマレインイミド (6) とはいずれも全く効果が認められず、また、(1b) の効力を阻害する作用も示さなかった。

IV. 実験の部^{*)}

1. アセチレンカルボン酸モノカリ塩のメチルエステル化 無水メタノール (350 cc)、濃硫酸 (760 g) およびアセチレンジカルボン酸モノカリ塩 (工業用) (152 g, 1 mol) の混合物を 40°C で 96 hr かきまぜてから、約 100 cc のメタノールを減圧で留去、残留物を氷水 (400 cc) に注入後、ベンゼン抽出した。ベンゼン溶液は飽和重炭酸ナトリウムおよび食塩水で洗い硫酸ナトリウムで乾燥してから 10 cm および 25 cm Vigreux 塔を通して 2 回蒸留し、アセチレンジカルボン酸ジメチル (1a) (76.5 g, 54.0%), bp 71°C/5 mmHg, n_D^{20} 1.4456 (文献値: bp 98°C/20 mmHg, n_D^{20} 1.4466¹¹⁾), $\nu_{C=O}$ 1721 cm⁻¹, RT=5 分 6 秒および無色粘稠な液体 (28.0 g), bp 70~105°C/2 mmHg、と淡黄色トウの残渣 (1.3 g) を得た。高沸点留分のガスクロマトグラムはこのものが 4 成分の混合物であることを示した (表 1)。つぎに、これとほぼ同一組成の高沸点留分 (70 g) を合わせて精留し表 2 の結果を得た。

^{*)} 融点は Kofler block により測定、未補正、IR-スペクトルは日本分光 IRS 型赤外分光光度計 (NaCl) および光研 301 型赤外分光光度計により測定、液体は液膜、結晶は KBr 錠剤 (3~6 mg/500 mg KBr) として測定した。ガスクロマトグラフィーは KOTAKI Super Fractioner GU-21 により、25% PEG-6000/Celite DM-14B の 3 m カラムを用いた。カラム温度 200°C。水素流速 30 cc/min。また核磁気共鳴吸収スペクトルは Varian V-4300C (56.4 Mc/S) により、試料は 10% 四塩化炭素溶液として TMS 内部標準によって測定した。

表 2 高沸点留分の精留*

Fr. No	bp (°C/mmHg)	留出量 (g)	主 成 分 (微量成分)
1	54.0~62.0/3	5.0	アセチレンジカルボン酸ジメチル(1a) (オキザロ酢酸ジメチル(4a))
2	~64.0	2.0	
3~5	~73.0	6.8	
6	71.5~82.0/2	2.3	
7~10	~88.0	11.5	メトキシフマル酸ジメチル (3b) (構造未確定物質) α, α'-ジメトキシコハク酸ジメチル (5a) メトキシマレイン酸ジメチル (2b) (α-ブロムフマル酸ジメチル)** メトキシマレイン酸ジメチル (2b)
11~13	~91.0	8.4	
14~16	~94.0	8.9	
17~19	~99.5	15.3	
20~22	~104.0	12.5	

*) 大科工業 (株) 製, McMahon 充テン塔 1000×20 m/mφ, 還流比 15:1

**) 工業用原料モノカリ塩中の不純物, ブロムフマル酸に由来する。

留分 No. 12 の IR-スペクトルは (4a) とジアゾメタンの反応⁵⁾ で得た 3b の標品のそれと類似し, その主成分の RT は標品のそれ (RT=11 分 6 秒) と完全に一致した。

留分 No. 14~16 を冷庫中に数ヵ月間放置し無色プリズム晶としてブロムフマル酸ジメチル (1.8 g), mp 30~31°C (エーテル-石油エーテルより), RT=16 分 36 秒 (文献値: mp 30°C²³⁾) を得た。ν_{C=O} 1730, ν_{C=C} 1628 cm⁻¹, 分析値: C, 32.63; H, 3.20; O, 28.95, C₆H₇O₄-Br としての計算値: C, 32.30; H, 3.14; O, 28.70%。

留分 No. 20~22 は冷庫中で固化した。90% メタノールから再結晶し無色プリズム晶としてメトキシマレイン酸ジメチル (2b) (10.8 g), mp 39~40°C (文献値: mp 41°C²³⁾) を得た。RT=19 分 30 秒, ν 1738, 1707 (C=O), 1679 (フェルミ共鳴), 1631 cm⁻¹ (C=C)。

分析値: C, 48.02; H, 5.79, C₇H₁₀O₅ としての計算値: C, 48.27; H, 5.79%。

2. α, α'-ジメトキシコハク酸ジメチル (5a)

i. アセチレンジカルボン酸ジメチル (1a) より 金属ナトリウム (2.3 g) を無水メタノール (70 cc) に溶かし, 0°C で激しくかきまぜながら, これに (1a) (14.2 g) のメタノール (30 cc) 溶液を滴下, 1.5 hr 加熱還流させてから硫酸で中和, 減圧でメタノールを除きエーテルで抽出した。常法で処理し, 無色の液体 (7.2 g), bp 106~107°C/4 mmHg, n_D²⁰ 1.4291 (文献値: bp 92°C/2 mmHg, n_D²⁰ 1.4335⁴⁾) を得た。GC 分析では単一ピーク (RT=13 分 46 秒) を示した。ν_{C=O} 1760 (sh), 1743 cm⁻¹, NMR-スペクトル: 4 本の単一シグナル, τ=7.15 (CH₂), 6.78 (OCH₃), 6.39, 6.27 (エステル CH₃), 面積比=2:6:3:3。

分析値: C, 46.40; H, 6.75, C₈H₁₄O₆ としての計算値: C, 46.60; H, 6.84%。

なお, この反応を 0~2°C, 1.5 hr の条件でおこない

無色の液体 (8.1 g) を得た。bp 106~107.5°C/3.2 mmHg, n_D²⁰ 1.4415~1.4436, GC 分析は (2b) と (5a) の 1:2 混合物であることを示した。

ii. メトキシマレイン酸ジメチル (2b) より MeONa (Na 1.15 g) のメタノール (30 cc) 溶液中 (2b) (5.5 g), を i. の場合と同様に処理し無色の液体 (3.1 g) を得た。bp 105.5~106°C/4 mmHg, n_D²⁰ 1.4345, GC 分析で単一ピークを示した。

iii. メトキシフマル酸ジメチル (3b) より 留分 No 10 および 11 (5.5 g) を ii) の条件で処理し bp 95~97°C/1.8 mmHg, n_D²⁰ 1.4290 の留分 (2.9 g) を得た。諸性質は 5a の標品のそれらと完全に一致した。

iv. dl-α, α'-ジメトキシコハク酸ジメチルより dl-エステル (1.3 g) を MeONa (Na 0.2 g) のメタノール (5 cc) 溶液中同様に処理し (5a) (1.05 g, 80.7%) bp. 96°C/2.0 mmHg, n_D²⁰ 1.4346 を得た。

3. メトキシフマル酸 (3a) 表 2 の留分 No. 12: (3.0 g) を 10% カセイカリ水溶液 (20 cc) に加え, 時々振りまぜ室温に 4 日間放置後, エーテルで振り水層を希硫酸で酸性として再びエーテルで抽出する。常法で処理し無色プリズム晶 (1.5 g), mp 166~167°C (分) (酢酸エチル-ベンゼンより) (文献値: mp 146°C⁵⁾) を得た。ν_{C=O} 1698, ν_{C=C} ~1650 (sh) cm⁻¹。

分析値: C, 41.15; H, 4.13, C₈H₈O₆ としての計算値: C, 41.10; H, 4.14%。

4. メトキシマレイン酸 (2a)

i. メトキシマレイン酸ジメチル (2b) より (2b) (2.0 g) を 10% カセイカリ水溶液 (15 cc) に加え室温で 7 日間振りまぜながら放置, 反応混合物を常法で処理し無色プリズム晶 (0.95 g) mp 137~139°C (酢酸エチル-ベンゼン-メタノールより) (文献値: mp 126°C⁵⁾) を得た。ν_{C=O} 1702, ν_{C=C} 1603 cm⁻¹。

分析値: C, 41.57; H, 4.25, C₈H₈O₆ としての

計算値: C, 41.10; H, 4.14%。

ii. **メトキシフマル酸 (3a) より** (3a) (0.5 g) を無水酢酸 (6 cc) と 3 hr 加熱還流して得られるカッ色の反応混合物を減圧乾固してから水 (1 cc) に加熱して溶かし活性炭と処理する。ろ液を濃縮して得られる結晶 (0.25 g) を酢酸エチル-ベンゼンから再結晶して無色プリズム晶, mp 134~136°C, を得た。このものは i. で得た試料と IR-スペクトルが完全に一致した。

5. **1-メトキシ-*cis*-2-カルボキシアクリル酸メチル (2c)** カセイカリ (1.5 g) の 90% メタノール (10 cc) 溶液に (2b) (2.0 g) を加え室温で3日間放置した後、氷水 (10 cc) に注加、エーテルで振り中性部を除いてから水層を酸性として塩析後エーテル抽出した。常法で処理し、無色リン片状晶 (1.2 g) を得た。このものは、ゆっくり加熱すると 46°C で一たん溶けるが再び固化し 87~88°C で溶融し、2c の 1 水和物に相当する (酢酸エチルより)。

分析値: C, 40.63; H, 5.63, $C_6H_8O_5 \cdot H_2O$ としての計算値: C, 40.54; H, 5.66%。
このものを融点で 3 min 加熱して得られるプリズム晶は 87~88°C の一定融点を示した。 ν 1748 (C=O), 1718, 1687, 1622 cm^{-1} (C=C)。

分析値: C, 45.25; H, 5.23, $C_6H_8O_5$ としての計算値: C, 45.00; H, 5.04%。

6. **メトキシフマル酸ジメチル (3b)** ジアゾメタン (2.15 g) のエーテル (100 cc) 溶液にオキザロ酢酸ジメチル (4a) (7.5 g) を加え、0°C で 1 hr 反応させてから常法で処理して得られた。無色の液体, (4.8 g), bp 90~93°C/3 mmHg。GC 分析で 96% の純度を示し、RT (11 分 6 秒) はアセチレンジカルボン酸モノカリ塩のエステル化高沸点留分 No. 12 の主ピークのそれと一致した。 $\nu_{C=O}$ 1733, $\nu_{C=C}$ 1641 cm^{-1} 。

分析値: C, 48.21; H, 5.73, $C_7H_{10}H_8$ としての計算値: C, 48.27; H, 5.79%。

7. **メトキシマレイン酸ジメチル (2b) のメタノール中硫酸処理** 無水メタノール (50 cc) と濃硫酸 (3 cc) の混合物に (2b) (4.0 g) を加え、40°C で 3 日間かきまぜた後、常法で処理し、無色の液体 (3.7 g), bp 95~97°C/2.0 mmHg, を得た。GC 分析から 2b と 5a の 9:1 混合物であることが示された。

一方、(2b) (3 g), メタノール (7 cc) および濃硫酸 (15.5 cc) の混合物を 50°C で 5 日間処理して得られる生成物 (1.2 g) は (2b), (5a) および (3b) の 4:5:1 混合物であることが示された。

8. **ピルビン酸誘導体の生成**

i. **メトキシマレイン酸ジメチル (2b) の塩酸処理**

5*N* 塩酸 (25 cc) と (2b) (1.0 g) の混合物をおだやかに加熱還流するといちじるしい発泡が見られるが 3 時間後冷却し、3 倍量の水でうすめ、これに 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (0.8 g) の塩酸-メタノール溶液を加えピルビン酸-2,4-ジニトロフェニルヒドラジン、黄色リン片晶, mp 222°C (分) (0.7 g, 45.5%) (酢酸エチル-エタノールより) を得た。(文献値: mp 221~222°C¹⁸⁾)。

ii. **α,α -ジメトキシコハク酸ジメチル (5a) の塩酸処理** (5a) (1.0 g) を 6*N* 塩酸 (25 cc) と 3 hr 加熱還流、水でうすめてから過剰の Brady 試薬を加えると黄色結晶が得られる。酢酸エチル-メタノールから再結晶し、易溶部からピルビン酸メチル-2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (0.23 g), トウ黄色針晶, mp 183~184°C (文献値: mp 186.5~187.5²⁶⁾) を得た。

分析値: N, 20.06, $C_{10}H_{10}O_6N_4$ としての計算値: N, 19.85%。

さらに、難溶部からピルビン酸-2,4-ジニトロフェニルヒドラジン, mp 219~220°C (分), が微量単離された。

iii. **α -アミノフマラミン酸メチル (3e) の硫酸処理**

(3e) (0.10 g) を 10% 硫酸 (5 cc) と加熱還流すると速かに二酸化炭素を発生し、7 min で反応が終る。反応混合物を水でうすめ Brady 試薬を加えて得られる結晶をメタノールから再結晶し、ピルビン酸-2,4-ジニトロフェニルヒドラジン (0.13 g), mp 219~220°C (分) を得た。

9. **アセチレンジカルボン酸ジメチル (1a) のアミド化** (1a) (2.84 g) のメタノール (6 cc) 溶液を -20°C でアンモニア (1.02 g, 200% 過剰) のメタノール (14 cc) 溶液に滴下、反応させると 2 hr 後結晶が析出し始める。5 hr 後、0°C 付近で減圧下に溶媒と過剰のアンモニアを除き析出結晶を水から分別再結晶した。難溶部からアセチレンジカルボン酸ジアミド (1b) (1.99 g, 89.0%), 無色プリズム晶, mp 224°C (分), (文献値: mp 190~192°C¹³⁾) を得た。 $\nu_{C=O}$ 2285, $\nu_{C=N}$ 1680, 1623 cm^{-1} 。

分析値: C, 42.95; H, 3.57; N, 25.14, $C_4H_4O_2N_2$ としての計算値: C, 42.86; H, 3.60; N, 24.99%。

母液を活性炭で処理し、濃縮して析出する結晶を 80% メタノールから再結晶して、アミノフマル酸アミド (3d) (0.023 g, 0.9%), 無色プリズム晶, mp 208~209°C (分), (文献値: mp 122°C²¹⁾, mp 190~195°C²⁰⁾, mp 185~190°C²³⁾) を得た。 ν 3368, 3235, 1719, 1641 (CONH₂), 1558 cm^{-1} (NH₂)。

分析値: C, 37.51; H, 5.48; N, 32.53, $C_4H_4O_2N_2$,

としての計算値: C, 37.21; H, 5.46; N, 32.55%。

さらにこの母液を氷冷して得られる淡黄色の結晶 (0.21 g) を 80% メタノールから再結晶して α -アミノフマラミン酸メチル (3e) (0.19 g, 6.6%), 無色針晶, mp 163°C を得た。 ν 3515, 3420 (ν NH), 3087 (CONH₂), 1720 (エステル), 1676 (CONH₂), 1604, 1554 cm⁻¹ (NH₂)。

分析値: C, 41.46; H, 5.59; N, 19.92, C₅H₈O₃N₂ としての計算値: C, 41.66; H, 5.59; N, 19.44%。

(3e) を 175~180°C の油浴中 3 hr 加熱して放冷すればカッ色の固体となり, 活性炭処理後メタノールから再結晶し未変化の 3e 94% を回収した。この際変化生成物は検知されなかった。

上記方法に従い理論の 3 倍量のアンモニアを含む系中 (1a) を処理して得られた生成物と, 反応条件の関係を表 3 に示した。

表 3 アセチレンジカルボン酸ジメチル (1a) のアミド化*

反 応 系	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	生 成 物					
			(1b)		(3d)		(3e)	
			(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)
MeOH-NH ₃	-20	5	1.99	89.0	0.023	0.9	0.19	6.6
"	-5	30	0.06	5.4	1.76	68.2	0.53	18.4
"	-5	10	1.58	70.5	0.29	11.4	0.43	15.0
"	0	72			1.72	66.5	0.64	24.8
28%アンモニア水	-5	4	1.55	69.0			0.63	21.8
"	5	3	0.44	19.6			1.90	65.0

* (1a) 2.84 g (1/50 mol), アンモニアは理論の 3 倍量使用, 反応生成物は室温以下, 減圧濃縮してから分別結晶した。

10. アミノフマル酸アミド (3d)

i. アセチレンジカルボン酸アミド (1b) より (1b) (0.5 g) を 28% アンモニア水 (6 cc) に加え, 30°C で 1 夜放置して得られる均一淡黄色溶液を減圧濃縮し無色柱状晶 (0.55 g, 100%), mp 208~209°C (分) (水から) を得た。IR-スペクトルは (3d) のそれと完全に一致した。

ii. α -アミノフマラミン酸メチル (3e) より (3e) (0.2 g) を 28% アンモニア水 (5 cc) と沸騰水中 30 min 加熱して得られる均一溶液を 30°C で 2 日間放置後濃縮, 析出結晶を水から再結晶し, (3d) (0.07 g) を得た。なお, ろ液から未反応 (3e) (0.02 g) が回収された。

一方, 大過剰のアンモニアを含むメタノール中, 0°C で 30 hr (3e) を処理した場合, (3d) の生成は認められず, ほぼ定量的に (3e) を回収した。

11. オキザロ酢酸アミド (4c) (3d) (0.1 g) に

10°C で 10% 塩酸 (1.0 cc) を加えるとただちに均一溶液となり, 数分後結晶が析出する。80% メタノールから再結晶して無色針晶 (0.06 g), mp 185~186°C (分) を得た。(文献値: mp 180°C (分)²⁰⁾。 ν 1680, 1652, 1603 cm⁻¹。

分析値: C, 37.03; H, 4.43; N, 21.74, C₄H₆O₃N₂ としての計算値: C, 36.93; H, 4.65; N, 21.53%。

2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾン, 黄色プリズム晶, mp 244~245°C (分) (メタノール-酢酸エチルより)。

分析値: C, 38.57; H, 3.06; N, 27.39, C₁₀H₁₀O₆N₆ としての計算値: C, 38.71; H, 3.25; N, 27.09%。

12. α -オキシサクシナミン酸メチル (4b) (3e) (0.2 g) のメタノール (2 cc) 溶液に氷冷下塩酸 (3 滴) を加え一夜放置後減圧乾固する。無水メタノールを加えて減圧乾固する操作を 3 回繰返し残存結晶をメタノールから再結晶した。無色針晶 (0.1 g), mp 128.5~129.5°C, ν 1643 (エステルおよびアミド); 1611 (sh), 1406 cm⁻¹ (-COCH₂-)。

分析値: C, 41.55; H, 5.07; N, 9.54, C₅H₇O₄N としての計算値: C, 41.38; H, 4.86; N, 9.65%。

母液に酢酸エチルを加え塩化アンモン (0.02 g) が単離された。

2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾン, 黄トウ色針晶, mp 182~183°C (メタノールより)。

分析値: C, 40.50; H, 3.46; N, 21.80, C₁₁H₁₁O₇N₅ としての計算値: C, 40.62; H, 3.41; N, 21.53%。

13. α, α -ジメトキシコハク酸アミド (5b) (5a) (1.0 g) のメタノール (5 cc) 溶液に氷冷下乾燥アンモニアを飽和させた後, 二夜室温に放置した。無色針晶, mp 159.5~160.5°C (メタノールより)。収量, 0.8 g (93.6%)。 ν 1702, 1663, 1618 cm⁻¹。

分析値: C, 41.02; H, 6.68; N, 15.53, C₆H₁₂O₄N₂ としての計算値: C, 40.90; H, 6.87; N, 15.90%。

14. メトキシマレイン酸ジメチル (2b) のアミド化 -5~-10°C に保ったアンモニア (1.5 g) のメタノール (6 cc) 溶液に (2b) (1.2 g) を加え, 二夜放置後減圧乾固して得られる淡黄色固体を酢酸エチル-メタノールから分別結晶し, 易溶部からメトキシマレイン酸アミド (2d) (0.55 g), 無色リン片晶, mp 182°C (文献値: mp 154°C²³⁾) を得た。 ν 1680, 1601 (CONH₂), 1220 cm⁻¹ (=C-O-C)。

分析値: C, 41.80; H, 5.54; N, 19.99, C₅H₈O₃N₂ としての計算値: C, 41.66; H, 5.59; N, 19.44%。

難溶部からアミノマレインイミド (6) (0.15 g), 黄色リン片晶, mp >280°C (一部分解黒化) (80% メタノール

ルより) が得られた。 ν 1759, 1702 (5 員環 α, β -不飽和イミド), 1629, 1601 cm^{-1} (NH_2)。

分析値: C, 42.80; H, 3.60; N, 24.99, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2$ としての計算値: C, 42.86; H, 3.60; N, 24.78%。

オキシコハク酸イミド-2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾン: (6) のメタノール溶液に Brady 試薬を加えて得られた。黄色結晶, mp 248~249°C (分) (酢酸エチルより)。

分析値: C, 40.92; H, 2.95; N, 24.15, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_6\text{N}_5$ としての計算値: C, 40.96; H, 2.41; N, 23.89%。

15. α -メトキシフマラミン酸メチル (3c) -5°C に冷却した 28% アンモニア水 (6cc) に高沸点留分 No. 12 (0.5 g) を加えたとただちに結晶が析出する。3 hr 放置後析出結晶を エーテル-石油エーテルから再結晶し無色板状晶 (0.32 g), mp 82~83°C, を得た。 ν 1720 (エステル), 1688, 1640 cm^{-1} 。

分析値: C, 45.59; H, 5.65; N, 8.37, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_4\text{N}$ としての計算値: C, 45.28; H, 5.70; N, 8.80%。

16. α -メトキシフマラミン酸メチル (3c) のアミド化 アンモニア (0.8 g) のメタノール (5 cc) 溶液に 3c (0.3 g) を加え, 0°C で 7 日間放置して得られる淡黄色の結晶をメタノールから再結晶し, アミノマレインイミド (6) (0.1 g), 黄色板状晶, mp $>280^\circ\text{C}$ (分), および α -アミノフマラミン酸メチル (3e) (0.05 g) 無色針晶, mp 161~163°C, を得た。

17. 高沸点留分 No. 14 のアミド化 留分 No. 14 (3.1 g) のメタノール (15 cc) 溶液に氷冷下アンモニアを飽和させ, 0°C で 2 日間放置, 濃縮して得られる結晶を 50% メタノールから分別結晶した。難溶部から (3d) (0.38 g), 易溶部から (3e) (0.43 g) と無色羽毛状晶 (0.04 g), mp 158~159°C, を得た。後者の IR-スペクトルは (5b) の標品のそれと一致し, 混融による融点降下は認められなかった。

終りに, ご指導をいただいた小林理学研究所, 市来崎巖博士, ご助言下されたイハラ農薬 (株) 研究所, 金沢定一博士に深く感謝します。また核磁気共鳴吸収スペクトルの測定をわずらわせた日本原子力研究所, 早川直宏; 生物試験を担当されたイハラ農薬 (株) 研究所, 沖本陽一郎; 実験に助力された小林理研, 田辺興正ならびに元素分析を担当された東京工業大学有機分析室, 青柳敏子の各氏に深く感謝します。

[日本化学会第16年会講演, 1963 年 4 月 (東京)]

文 献

- 1) H. Mommearts, *Bull. soc. chim. Berg.* **52** 79 (1943); *C.A.* **40** 4670 (1946)
- 2) E. Buchner, *Ber.* **23** 75 (1890)
- 3) S. Fukunaga, *Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Res.* (Tokyo) **37** 137 (1940)
- 4) W.J. Croxall, H.J. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.* **71** 1259 (1949)
- 5) R.K. Palph, G. Shaw, R.N. Naylor, *J. Chem. Soc.* **1959** 1169
- 6) "The Infra-red Data Committee of Japan" IRDC Card No. 2937, 2938 (1963), Nankodo.
- 7) 6) の No. 96, 62
- 8) S. Ruhemann, *J. Chem. Soc.* **1936** 1804; C.K. Ingold, *ibid.* **1954** 2991; W.E. Truce, *J. Am. Chem. Soc.* **78** 696, 2743, 2752, 2756 (1956); S.I. Miller, *ibid.* **78** 6091 (1956)
- 9) L.J. Haynes, E.R.H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1946** 954
- 10) E.R.H. Jones, M.C. Whiting, *ibid.* **1949** 1419
- 11) R.A. Raphael, *ibid.* **1947** 805; **1948** 1508; **1949** 118
- 12) K. Bowden, E.A. Braude, E.R.H. Jones, *ibid.* **1946** 45, 945; R.A. Raphael "Acetylenic Compounds in Organic Synthesis" Butterworths. Sci. Pub., London, 1955, p. 43
- 13) A.J. Saggiomo, *J. Org. Chem.* **22** 1171 (1957)
- 14) S. Ruhemann, A.V. Cumington, *J. Chem. Soc.* **75** 954 (1899)
- 15) C. Moureu, I. Lazennec, *Bull. soc. chim.* **35** 1190 (1906)
- 16) R.M. Acheson, M.L. Burstall, *J. Am. Chem. Soc.* **76** 3240 (1954)
- 17) 岩波, 日化 **82** 632 (1961)
- 18) 岩波, 日化 **82** 634 (1961)
- 19) 岩波, 日化 **83** 600 (1962)
- 20) Thomas-Mamert, *Bull. soc. chim.* [3] **11** 96, 98; *Beilstein* **3** 785, 786; **15** 375
- 21) Claus, Voeller, *Ber.* **14** 152 (1881); *Beilstein* **3** 785
- 22) Thomas-Mamert, *Bull. soc. chim.* [3] **13** 854; *Beilstein* **3** 785, 786
- 23) A. Rothaas, *Ann.* **501** 295 (1933)
- 24) G. Errera, *Ber.* **31** 1682 (1898)
- 25) J.F. Grove, *Ann. Applied Biol.* **35** 37 (1948); *C.A.* **43** 9334 (1949)
- 26) I. Heilbron Ed., "Dictionary of Organic Compounds", Vol. IV Oxford Univ. Press, New York, 1953, p. 288