

テルから再結晶. m.p. 230~231°(decomp.) HBr 塩も再結晶中若干着色し再結晶得量はよくない. $C_{17}H_{25}O_2NBr$
Anal. Calcd.: C, 57.30; H, 7.36; N, 3.93; Br, 22.43. Found: C, 57.23; H, 7.23; N, 3.99; Br, 22.34. IR
 ν_{OH} 3200 cm^{-1} ; ν_{NH} 2720 cm^{-1} (Nujol).

本研究は東京大学 菅沢重彦名誉教授の御指導の下に行ないました. 衷心より御礼申し上げます. また終始御鞭撻賜りました当研究所長 阿部久二博士, 岡 孝二博士に深謝致します. さらに元素分析 IR スペクトル測定の
 労をとられた当研究所の久道, 河野, 武田, 村田の諸氏に感謝します.

田辺製薬株式会社東京研究所

薬学雑誌
 YAKUGAKU ZASSHI
 85 (5) 387 ~ 390 (1965)

UDC 547.313.2'279.2

60. 桑山良像, 片岡正剛: ケテンチオアセタール類の反応(第1報) アミン類 および活性メチレン化合物に対する反応について

Yoshikata Kuwayama and Seigo Kataoka: Reactions of Ketenethioacetals. I.
 It's Reaction with Some Amines and Active Methylene Compounds.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki^{*1})

As to the reaction of amines with thioacetals (I) and their derivatives, following findings have been obtained.

1) When morpholine, and piperidine were reacted with I, respective ethyl 2-methylthio-2-morpholino-1-cyanoacrylate (II) and ethyl 2-methylthio-2-piperidino-1-cyanoacrylate (III) were obtained.

2) The reaction between ethanolamine and I afforded oxazolidine compounds, IV and V. VIa and VIb of ketene-S,N-acetal derivative gave VII and VIII of ketene-N,N-acetal derivatives easily.

3) By reacting methanolic ammonia, methyl 2-carboethoxymethylamino-2-methylthio-1-cyanoacrylate (X) afforded 2-(cyanocarbomethoxymethylene)imidazolidone-(4) (XI).

4) When methanolic ammonia, of XIIa and XIIb, reaction products between I and active methylene compound, dimethyl 2-cyano-3-amino-glutaconate (XIII) and 2-cyano-3-methylthio-3-carbomethoxy-glutaconimide (XIV) were produced and the reaction of 47% hydrobromide with XIIa gave 2-carbomethoxy-3-methylthioglutaconimide (XV).

(Received June 26, 1964)

Kendall 等,¹⁾ Gompper 等²⁾ は活性メチレン化合物のアルカリ塩と二硫化炭素の反応によりジチオカルボン酸塩を得, これをアルキル化してケテンチオアセタール類(I)を合成し, そのメチルチオ基のアミン類や活性メチレンを有する化合物による置換反応を報告している.

著者等はこのような誘導体の薬理作用について興味をもちこの置換反応を追試検討して新たな誘導体を若干合成したので報告する.

Gompper 等によれば, 1,1-bis(methylthio)-2,2-X,Y-ethylene 型化合物(I) (X=CN, Y=CN, -COOCH₃, あるいは-COOC₂H₅)は一級, 二級アミンとかなり容易に反応し, ケテン-S,N-アセタール型化合物を生成した. また ethylenediamine, o-phenylenediamine では, イミダゾリジン環を形成した.

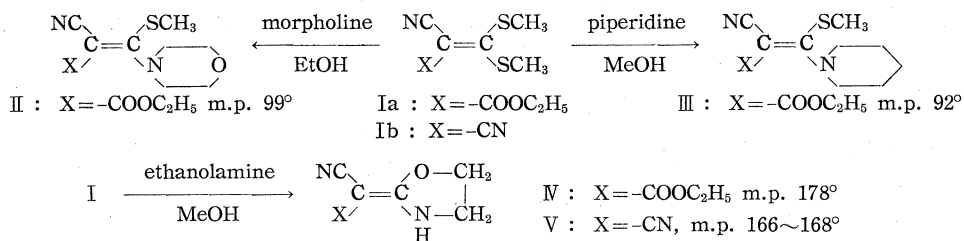
そこで著者等は ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate (Ia) に対し, morpholine, piperidine を作用させて, それぞれ対応する ethyl 2-cyano-3-methylthio-3-morpholinoacrylate (II), ethyl 2-cyano-3-methylthio-3-piperidinoacrylate (III) を得たが, Ia または 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylonitrile (Ib) に対する ethanolamine の反応は, それぞれ対応する ethyl α-cyano-Δ^{2,α}-oxazolidineacetate (IV), Δ^{2,α}-oxazolidine malono-

^{*1} Showa-machi, Nagasaki.

1) J. D. Kendall, H. D. Edwards: Brit. Pat. 597446 (1948) (C. A. 42, 4604 (1948)).

2) R. Gompper, W. Töpfel: Chem. Ber., 95, 2861 (1962).

Chart 1.

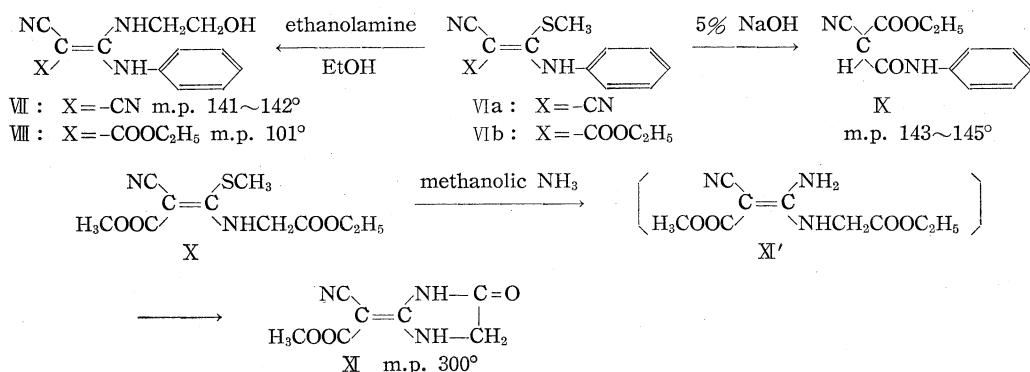


nitride (V) を与える。

また Gompper 等はケテン-S,N-アセタール型化合物のメチルチオ基がかなり激しい条件下ではじめてアミン類と置換しケテン-N,N-アセタール型化合物を生成すると述べているが ethanolamine はケテン-S,N-アセタール型化合物の 2-cyano-3-anilino-3-methylthioacrylonitrile (VIa), または ethyl 2-cyano-3-anilino-3-methylthioacrylate (VIb) をエタノール溶媒中で還流し, かなり容易にケテン-N,N-アセタール型化合物の 2-cyano-3-anilino-3-(2-hydroxyethylamino)acrylonitrile (VII), または ethyl 2-cyano-3-anilino-3-(2-hydroxyethylamino)acrylate (VIII) を得た。なお VIb は 5% 水酸化ナトリウム水溶液で加温溶解し, 希塩酸で酸性にすれば, m.p. 145° の cyanomalonic acid ethyl ester anilide (IX) を得た。IX は文献既知物質であり, その記載融点値と一致する。³⁾ しかし VIa では原料回収に終わる。

methyl 2-cyano-3-(ethoxycarbonylmethylamino)-3-methylthioacrylate (X)²⁾ にメタノール性アンモニアを水浴上還流したところ, 予期した 2-cyano-3-amino-3-(ethoxycarbonylmethylamino)acrylate (XI') は得られず, 閉環して methyl α-cyano-4-oxo-4^β,α-imidazolidineacetate (XI) を得る。一方 2-cyano-3-(ethoxycarbonylmethylamino)-3-methylthioacrylonitrile は同一条件下に行なって原料を回収した。

Chart 2.



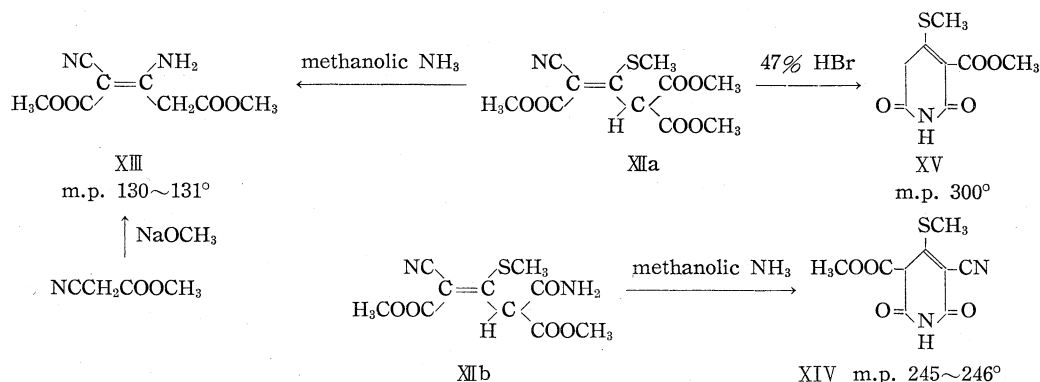
つぎに methyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate (I) に活性メチレン化合物を作用し dimethyl 2-cyano-3-methylthio-4-X-glutaconates (X = -COOCH₃ (XIIa), -CONH₂ (XIIb)) が得られるが, この XII の残ったメチルチオ基に対しアンモニアの作用を試みた。まず dimethyl 2-cyano-3-methylthio-4-methoxycarbonylglutaconate (XIIa), をメタノール性アンモニアと水浴上還流すれば, 白色板状晶, m.p. 130~131°, C₈H₁₀O₄N₂ (XIII) を得る。Baron 等⁴⁾ はすでに cyanoacetic acid ethyl ester を, sodium ethoxide とエタノール中還流して, diethyl 2-cyano-3-aminoglutaconate を合成しているので, 著者等はこれに準じ methyl cyanoacetate と sodium methoxide とをメタノール中で水浴上還流し m.p. 130~131° のものを得た。これは XIII と混融して融点降下は認められない。また IR, UV スペクトルもまったく一致するので, XIII は dimethyl 2-cyano-3-aminoglutaconate (XIII) であることは確実である。

3) A. Michael : Ann. Chem. Liebigs, **363**, 78 (1908).

4) H. Baron, E.G.P. Remfry : J. Chem. Soc., **85**, 1726 (1904).

dimethyl 2-cyano-3-methylthio-4-carbamoylglutaconate (XIIb) は同じく, メタノール性アンモニアと処理して m.p. 245~246° の無色板状晶を得る. その分析値は 2-cyano-3-methylthio-4-methoxycarbonylglutaconimide (XIV) $C_9H_8O_4N_2S$ に一致する. また XIIa を 47% の臭化水素酸と還流すると, m.p. 300° 以上の無色板状晶を与え, その分析値は 2-methoxycarbonyl-3-methylthioglutaconimide (XV) $C_8H_8O_4NS$ に一致する.

Chart 3.



このように第2のメチルチオ基の反応性はケテンチオアセタールの構造により, かなり相異があるが, 一般に活性にとぼしく, 著者らの用いたアミン中, ethanolamine のみがよく反応し, その特異性が認められた.

実験の部

Ethyl 2-cyano-3-methylthio-3-morpholinoacrylate (II) 1 g. の ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate²⁾ を 10 ml. の EtOH に溶解し, 0.4 g. の morpholine を加え, 1 hr. 水浴上還流, これを約 10 ml. の冷水にそそぎ出す. 析出結晶を吸引濾過水洗, MeOH から再結晶, 無色柱状晶, m.p. 97~99°, 収量約 1 g. $C_{11}H_{16}O_3N_2S$ Anal. Calcd.: C, 51.55; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 51.54; H, 6.12; N, 11.26.

Ethyl 2-cyano-3-methylthio-3-piperidinoacrylate (III) 1 g. の ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate を 10 ml. の MeOH に溶解, これに 0.5 g. (mole 比 1:1.2) の piperidine を加え前項と同様に処理する. MeOH から再結晶, 無色板状晶, m.p. 89~92°. 収量約 0.7 g. $C_{12}H_{18}O_3N_2S$ Anal. Calcd.: C, 56.70; H, 7.19; N, 11.02. Found: C, 56.78; H, 7.05; N, 10.84.

Ethyl α -cyano- $\Delta^{2,3}$ -oxazolidineacetate (IV) 0.5 g. の ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate を 5 ml. の MeOH に溶解, これに 0.3 g. の ethanolamine (mole 比 1:2) を加え水浴上数分加温ただちに結晶析出, 吸引濾過, MeOH から再結晶, 無色針状晶, m.p. 178°. 収量 0.4 g. $C_8H_{10}O_3N_2$ Anal. Calcd.: C, 52.74; H, 5.53; N, 15.38. Found: C, 52.73; H, 5.82; N, 15.33. IR ν^{KBr} cm^{-1} : 2200 ($C\equiv N$), 1670 ($C=O$). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 255.5 (4.38).

$\Delta^{2,3}$ -Oxazolidine malononitrile (V) 0.5 g. の 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylonitrile,^{1,2)} 0.4 g. の ethanolamine, 6 ml. の MeOH を混ぜるとただちに溶解, 30 min. 水浴上還流, 減圧濃縮後 10% HCl で処理, 析出結晶を吸引濾過, 水洗, トンブラ上乾燥, benzol から再結晶, 無色柱状晶, m.p. 166~168°. 収量 0.3 g. $C_6H_8O_3N_3$ Anal. Calcd.: C, 53.33; H, 3.73; N, 31.10. Found: C, 53.65; H, 4.13; N, 30.79. IR ν^{KBr} cm^{-1} : 2205, 2195 ($C\equiv N$). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 250.8 (4.38).

2-Cyano-3-anilino-3-(2-hydroxyethylamino)acrylonitrile (VII) 0.5 g. の 2-cyano-3-anilino-3-methylthioacrylonitrile (VIa)²⁾ を 10 ml. MeOH に溶解, 0.3 g. ethanolamine (mole 比 1:2) を加え, 30 min. 水浴上還流, 約半量に減圧濃縮, 等容量の水を加える. 析出結晶を吸引濾過, 乾燥後 benzene-acetone から再結晶, 無色針状晶, m.p. 141~142°. 収量 0.3 g. $C_{12}H_{12}ON_4$ Anal. Calcd.: C, 63.14; H, 5.30; N, 24.55. Found: C, 63.18; H, 5.50; N, 24.65. IR ν^{KBr} cm^{-1} : 2185, 2210 ($C\equiv N$). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 248.5 (4.09), 285.5 (4.20).

Ethyl 2-cyano-3-anilino-3-(2-hydroxyethylamino)acrylate (VIII) 0.5 g. の VIIb²⁾ を 10 ml. MeOH に溶解, これに 0.25 g. の ethanolamine (mole 比 1:2) を加え, 水浴上 30 min. 還流, MeOH 減圧留去, 水を加える. 析出結晶を吸引濾過トンブラ上乾燥, benzene から再結晶, 無色柱状晶, m.p. 98~101°. 収量 0.8 g. $C_{14}H_{17}O_3N_3$ Anal. Calcd.: C, 61.08; H, 6.22; N, 15.26. Found: C, 60.89; H, 6.32; N, 15.17. IR ν^{KBr} cm^{-1} : 2197 ($C\equiv N$). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 287.0 (4.32)

Cyanomalononic acid ethyl ester anilide (IX) 2 g. の XIb²⁾ を 12 ml. の 5% NaOH 液に入れ水浴上 30 分加温溶解し、過剰の NaOH を 10% HCl で酸性にする。析出結晶を濾過水洗、トンブラ上乾燥、Benzene から再結晶、無色針状晶、m.p. 143~145°, 収量 0.8 g. 硫黄の定性反応は陰性, $C_{12}H_{12}O_3N_2$, *Anal.* Calcd.: C, 62.06; H, 5.21; N, 12.06. Found.: C, 62.34; H, 5.18; N, 12.38.

Methyl α -cyano-4-oxo- $\Delta^{2,3}$ -imidazolidineacetate (XI) 0.5 g. の methyl 2-cyano-3-ethoxycarbonylmethylamino-3-methylthioacrylate (X)²⁾ を約 20 ml. の MeOH 性 NH_3 に溶解、水浴上 40 min. 還流、還流中析出結晶を冷却後、吸引濾過、MeOH $\cdot$ NH₃ から再結晶、無色針状晶、m.p. >300°. 収量 0.3 g. $C_7H_7O_3N_3$ *Anal.* Calcd.: C, 46.41; H, 3.90; N, 23.20. Found.: C, 46.50; H, 4.04; N, 22.75. IR ν^{KBr} cm^{-1} : 2200 ($C\equiv N$), 1773 ($C=O$). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 274.5 (4.43).

Dimethyl 2-cyano-3-aminoglutaconate (XIII) a) dimethyl 2-cyano-3-methylthio-4-methoxycarbonylglutaconate (XIIa)²⁾ を 7 ml. の MeOH 性 NH_3 に溶解、水浴上 8 hr. 還流、MeOH 留去、析出結晶を吸引濾過、水洗乾燥、iso-PrOH から再結晶、無色針状晶、m.p. 130~131°. 収量約 0.3 g. $C_8H_{10}O_4N_2$ *Anal.* Calcd.: C, 48.48; H, 5.09; N, 14.14. Found.: C, 48.70; H, 5.25; N, 14.58. IR ν^{KBr} cm^{-1} : 2205 ($C\equiv N$). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 278.5 (4.22).

b) 0.6 g. の Na を 6.1 g. の MeOH に溶解、これに 5 g. の methyl cyanoacetate を混入、2 hr. 水浴上還流、MeOH を減圧留去、残渣を熱湯に溶解後、10% HCl で酸性にする。析出結晶を吸引濾過、水洗、乾燥、MeOH から再結晶、無色針状晶、m.p. 130~131°. さきに得た XIII と混融、融点降下なし、UV, IR スペクトルは a) とまったく同一である。

Methoxycarbonyl-3-methylthioglutaconimide (XV) 1 g. の XIIa を 15 ml. の 47% HBr に溶解 (一部懸濁) 1 hr. 油浴上 150~160° で還流加温後数分激しく泡立、30 min. 後発泡止む。熱時濾過、濾液を 1 夜放置、析出結晶を濾取、MeOH から再結晶、無色針状晶、m.p. >300°. 収量 0.2 g. $C_8H_9O_4NS$ *Anal.* Calcd.: C, 44.64; H, 4.24; N, 6.51. Found.: C, 44.54; H, 4.35; N, 6.74. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 255.5 (4.35), 360.0 (4.17).

2-Cyano-3-methylthio-4-methoxycarbonylglutaconimide (XIV) 1.2 g. の dimethyl 2-cyano-3-methylthio-4-carbamoylglutaconate (XIIb)²⁾ を 10 ml. の MeOH 性 NH_3 に溶解、2 hr. 水浴上還流、析出結晶を濾取 (約 0.6 g., m.p. 267°(decomp.)) これを 10 ml. の熱湯で溶解、冷後濾過、濾液を conc. HCl で酸性、析出結晶を吸引濾過水洗、乾燥、MeOH から再結晶、無色針状晶、m.p. 245~246°. 収量 0.3 g. $C_9H_9O_4N_2S$ *Anal.* Calcd.: C, 45.00; H, 3.36; N, 11.66. Found.: C, 45.14; H, 3.34; N, 11.44. IR ν^{KBr} cm^{-1} : 2205 ($C\equiv N$). UV λ_{max}^{MeOH} $m\mu$ (log ϵ): 237.0 (4.58), 265.0 (4.08), 290.5 (4.46).

終わりに臨み、御指導頂いた本学部 小林五郎教授に謹謝いたします。