

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (10) 1209 ~ 1211 (1967)

UDC 547.445.04.07

202. 加藤鉄三, 佐藤雅之: Ketene およびその誘導体の研究 (第21報^{*1})

Diketene と亜硝酸ならびに亜硝酸エステルとの反応

Tetsuzo Kato and Masayuki Sato: Studies on Ketene and its
Derivatives. XXI.*¹ The Reaction of Diketene
with Nitrous Acid and Alkyl Nitrite.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

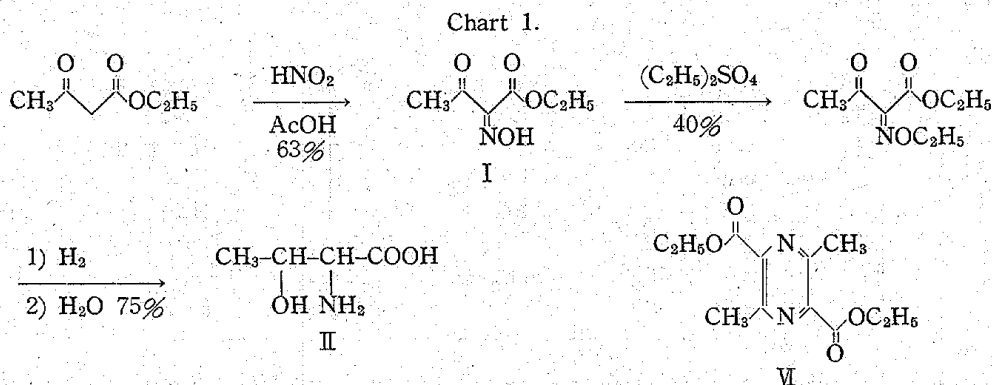
Pyruvaldehyde osazone (IV) was afforded when diketene was treated with sodium nitrite in glacial acetic acid, followed by the addition of phenylhydrazine. When this reaction was taken place in EtOH, ethyl 2-hydroxyiminoacetoacetate (I) was obtained. On the other hand, when diketene was reacted with either amyl or ethyl nitrite in ether with bubbling HCl gas, either amyl 2-hydroxyiminoacetoacetate (V) or (I) was afforded in a better yield (60%).

When I was subjected further to the catalytic reduction with Pd-C in ethanolic hydrochloric acid, ethyl 2-aminoacetoacetate hydrochloride (VII) was obtained quantitatively, and when it was reduced further catalytically with Pt-C in water, a compound which corresponds to 2-amino-3-hydroxybutyric acid (II) was obtained quantitatively.

(Received March 30, 1967)

Adkins, Reeve 等¹⁾ はアセト酢酸エチルを亜硝酸と反応せしめ, ethyl 2-hydroxyiminoacetoacetate (I) を得, さらにこれを中間体として Chart 1 に示すように 2-amino-3-hydroxybutyric acid (II) を合成し, さらにこれより threonine あるいは allothreonine を分離している.

今回著者等は diketene の反応性を検討中, これが亜硝酸エステル, あるいはエタノール-酢酸中亜硝酸と反応して I を与え, これより簡易に II が得られることを知ったのでその間の経過を報告する.

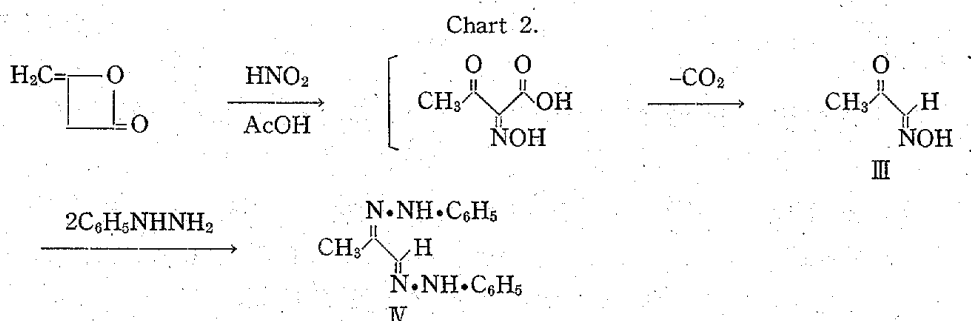


Diketene と亜硝酸との反応 まず氷酢酸に diketene を溶かし, 氷冷下これに亜硝酸ソーダを加えると発熱して炭酸ガスが発生する. 反応液を水浴上 $40\sim 50^\circ$ で減圧濃縮すると留液にアセトンが認められる. また反応液にフェニルヒドラチン塩酸塩を加え水浴上加温すると m.p. 154° の pyruvaldehyde osazone (IV) の生成 (15%) が確認できた.

この反応はアセトンの生成が認められることあるいは IV の収率の低いことより, diketene の分解による酢酸, アセトンの生成が主と考えられるが, 同時に IV を確認したことは diketene の methylene に対して nitroso 化が起こったことを示す. その経過は Chart 2 で示すように, 中間体の pyruvaldehyde oxime (III) が 2 mole の phenylhydrazine により osazone (IV) に移行したものと考える. この III が過剰の phenylhydrazine により IV

*¹ 第20報: 加藤, 熱海: 本誌, 87, 961 (1967).*² Kita-4, Sendai.

1) H. Adkins, E. Reeve: J. Am. Chem. Soc., 60, 1328 (1938).



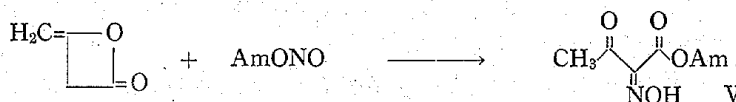
に移行する事実はすでに Pechmann²⁾ により知られており、著者等もまたこれを追試し確認した。

つぎにこの反応をアルコール-氷酢酸中で検討した。すなわち diketene のエタノール-氷酢酸溶液に氷冷下、亜硝酸ソーダを加え反応後蒸留により b.p. 110° の ethyl 2-hydroxyiminoacetoacetate (I) を 52% の収率で得た。

しかしながらこの反応は diketene とエタノールが酢酸中等モルの酢酸ソーダの存在下 70% の収率でアセト酢酸エステルを与えることから Adkins 等¹⁾ の報告している機構によるもの、すなわち diketene がまずアセト酢酸エステルに移行、これがニトロソ化されるものとも考えられよう。

亜硝酸エステルとの反応 つぎに diketene と亜硝酸エステルとの反応を試みた。まず diketene と亜硝酸アミルとを常温で放置したが原料回収に終わった。しかしエーテル溶媒で濃硫酸触媒下還流したところ、原料回収の他、isoamyl 2-hydroxyiminoacetoacetate (V) に相当するものが微量ではあるが生成した。さらにエーテル中塩酸ガスを飽和させ室温放置したところ好収率で V が得られた。以上の結果は Table I に示すとおりである。

TABLE I.



Diketene (g.)	AmONO (g.)	Solvent (ml.)	Temp.	Time	Catalyst	Yield (V) (%)
0.84	1.17	none	room temp.	3 days	none	—
0.84	1.17	benzene 15	reflux	3 hr.	none	—
1.7	2.4	ether 20	reflux	4 hr.	N(C ₂ H ₅) ₃	—
1.7	2.4	ether 20	reflux	3 hr.	TsOH	—
1.7	2.4	ether 20	reflux	4 hr.	H ₂ SO ₄	trace
4.2	5.9	AcOH 50	0°	12 hr.	none	—
12.6	17.4	ether 100	room temp.	12 hr.	HCl	50~60
12.6	17.4	ether 100	0°	12 hr.	HCl	60

Table I に示すように、触媒として triethylamine を使用するとデヒドロ酢酸が生成するが、V の生成は認められない。さらに亜硝酸エチルを用いても好収率 (60%) で I が生成することを認めた。

2-Amino-3-hydroxybutylic Acid (II) 前述のように Adkins 等¹⁾ は I をエチル化した後還元を行ない II を得ているが、その収率は 30% にすぎない。これは I の還元の際にエチル化しないと diethyl 3,6-dimethylpyrazine-2,5-dicarboxylate (VI) が副生するためであり、その後 I のアセテートを経て行なう還元などいくつかの改良法^{3,4)} も報告されているが、収率その他の点で必ずしも満足すべきものとは思われない。

著者等は I の還元条件を検討したところ、酸性条件で接触還元すればピラジン誘導体 (VI) の副生を認めず容易に II が得られることを知った。すなわち I を塩酸-エタノール中パラジウム炭末触媒下還元すれば ethyl 2-aminoacetoacetate (VII) が塩酸塩として得られ、収率はほとんど定量的である。VII-HCl は I を二塩化錫と塩

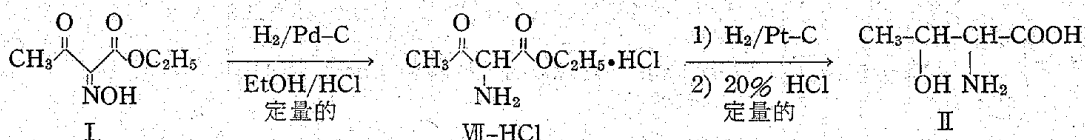
2) H. V. Pechmann: Ber., 20, 2542 (1837).

3) 川崎: 日化, 78, 1254 (1957).

4) S. I. Luré, G. A. Revdel, E. Chaman: Zhur. Obshchei Khim., 22, 2011 (1952) (C. A., 1953, 8649).

酸で処理しても得られるが⁶⁾ 収率は 44% にすぎずまた操作の点でもこの接触還元は有利である。つぎに VII-HCl を水溶媒で白金-炭末触媒下接触還元を行なうと円滑に水素を吸収する触媒除去後単離することなく塩酸加水分解後イオン交換樹脂により成體を分離したところ m.p. 224°(decomp.) の II に相当する結晶を好収率 (98%) で得た。なおこのものの再結晶による 4 種の立体異性体の分離は行なわなかったが paper chromatography により DL-threonine および DL-allothreonine の生成を、標品との比較により認めることができた。

Chart 3.



実験の部

Diketene と亜硝酸との反応 a) AcOH 中の反応 diketene 8.4 g. (0.1 mole) を AcOH 30 ml. に溶かし 0° に冷却攪拌しつつ NaNO₂ 6.7 g. (0.1 mole) を 1 hr. 要して徐々に加える。装置にはあらかじめ Ba(OH)₂ 飽和水溶液のトラップを接続し発生する CO₂ を捕集する。さらに 2 hr. 攪拌後そのまま氷水中に 1 夜放置する。反応液 5 分の 1 量を取り同量の水と phenylhydrazine-HCl 3 g. を加え水浴上 10 min. 加温後放置し析出結晶を濾取し MeOH より再結晶して m.p. 154° の pyruvaldehyde osazone IV 1.4 g. (15%) を得た。文献²⁾により製した標品と融点降下せず。

残りの反応液を水浴上 40~50° で減圧濃縮し初留液 10 ml. をとりこれに 2,4-dinitrophenylhydrazine-H₂SO₄-EtOH 溶液を加え水浴上 5 min. 加温後水 10 ml. を加え析出結晶を濾取し EtOH より再結晶して m.p. 125~127° の acetone 2,4-dinitrophenylhydrazone 0.1 g. を得た。標品と混融して融点降下せず。また発生した CO₂ は BaCO₃ として確認、収量 3.6 g. (20%)。

b) AcOH-EtOH 中の反応 diketene 4.2 g. (0.05 mole), AcOH 20 ml., 無水 EtOH 10 ml. をまぜ氷冷下攪拌しつつ NaNO₂ 3.5 g. (0.05 mole) を加える。4 hr. 攪拌後 1 夜放置し、水浴上減圧下過剰の EtOH を留去し水 20 ml. を加え ether で抽出する。ether 層を Na₂CO₃ 水溶液で数回洗浄しさらに水洗後無水 Na₂SO₄ で乾燥して蒸留すれば b.p. 113° の無色液体 4 g. を得る。CCl₄ を加え冷却し無色プリズムを得た。m.p. 56°。文献¹⁾により製した標品と融点降下せず。

Isoamyl 2-hydroxyiminoacetoacetate (V) diketene 12.6 g. (0.15 mole) を無水 ether 70 ml. に溶かし氷冷下乾燥 HCl ガスを通じつつこれに isoamyl nitrite 17.4 g. (0.15 mole) を無水 ether 30 ml. に溶かした溶液を約 1 hr. 要して徐々に滴下する。滴下後さらに 15 min. HCl を通し氷水中に 1 夜放置する。反応液を室温で減圧濃縮しなるべく HCl を除き新たに ether 100 ml. を加え飽和 Na₂CO₃ 水溶液で洗浄して HCl を除きさらに水洗後無水 Na₂SO₄ で乾乾して蒸留、b.p._{0.5} 109~119° の無色粘稠な液体 18 g. (60%) を得た。semicarbazone, m.p. 170.5°(decomp.) (AcOEt より再結晶)。C₁₀H₁₈O₄N₄ Anal. Calcd.: C, 46.50; H, 7.02; N, 21.69. Found: C, 46.53; H, 7.12; N, 21.56.

Ethyl 2-aminoacetoacetate hydrochloride (VII-HCl) I 8.0 g. (0.05 mole) を HCl ガス 5 g. を含む無水 EtOH 80 ml. に溶かし 5% Pd-C 2 g. を触媒として接触還元すると約 2 hr. で 2.5 L. (ca. 2 当量) の水素を吸収する。触媒除去後減圧濃縮しさらに EtOH 50 ml. を加えふたたび濃縮乾固し結晶 (VII-HCl) を 9.0 g. (定量的) 得た。m.p. 124~127°(decomp.)。これを acetone より再結晶して m.p. 130°(decomp.) の無色針状晶、8.55 g. (95%) を得る。C₆H₁₂O₃NCl Anal. Calcd.: C, 39.68; H, 6.67; N, 7.71. Found: C, 39.44; H, 6.99; N, 7.80.

2-Amino-3-hydroxybutyric acid (II) VII-HCl 3.63 g. (0.02 mole) を水 30 ml. に溶かし H₂PtCl₆·6H₂O 0.1 g. と活性炭 0.3 g. とより製した触媒を加えて接触還元すると 480 ml. (ca. 1 当量) の水素を吸収する。触媒除去後約 10 ml. まで減圧濃縮し conc. HCl 10 ml. を加えて 2 hr. 加熱還流後減圧濃縮し乾固する。残渣に水 20 ml. を加えあらかじめ調整した Amberlite IR-120 樹脂 (H 型) 50 g. の column に流して II を吸着させる。ついでこの column を流出液にクロロイオンが消失するまで水洗後、5% アンモニア水 200 ml. で溶出し水 100 ml. で洗浄する。溶出液、洗液を合わせ減圧濃縮すると粗製の II が白色結晶として得られる。EtOH 洗浄後乾燥、収量、2.33 g. (98%), m.p. 244°(decomp.)。この粗結晶を dil. EtOH より再結晶すると m.p. 226~230° (decomp.) の無色針状晶 1.92 g. (81%) を得る。C₄H₈O₃N Anal. Calcd.: C, 40.33; H, 7.62; N, 11.76. Found: C, 40.14; H, 7.49; N, 11.76.

終わりにのぞみ、元素分析、IR、NMR を測定して頂いた本学薬学科中央分析室の諸氏に深くお礼申し上げます。
東北大学医学部薬学科

5) S. Gabriel, T. Posner: Ber., 27, 1141 (1849).