

m. p. 42~43°. $C_5H_6ON_2$ Anal. Calcd: C, 54.53; H, 5.49. Found: C, 54.77; H, 5.57. IX は吸湿性である。

本報告の NMR スペクトルは京都大学薬学部 新宮徹朗博士により測定された。ここに感謝の意を表す。

文 献

- 1) 牧, 高谷, 鈴木: 薬誌, **86**, 487(1966).
- 2) 高橋, 牧, *et al.*: 薬誌, **86**(1966)投稿中,
- 3) Y. Maki, M. Takaya, T. Masugi: Chem. Pharm. Bull., **14**(1966)投稿中.
- 4) A. R. Katritzky, A. J. Waring: J. Chem. Soc., **1964**, 1523.
- 5) K. Tori, M. Ogata: Chem. Pharm. Bull., **12**, 272(1964).
- 6) J. A. Elvidge, P. D. Ralph: J. Chem. Soc. (B), **1966**, 250.
- 7) J. Druey, *et al.*: Helv. Chim. Acta., **37**, 523(1954).
- 8) 高橋, 牧, *et al.*: 薬誌, **86**(1966)投稿中.
- 9) L. F. Wiggins, *et al.*: J. Chem. Soc., **1948**, 2191.
- 10) J. Druey, *et al.*: Helv. Chim. Acta., **37**, 510(1954).

鍛冶健司, 長島弘, 真下喜世彦, 仲恭寛, 重実桂助:

Grignard 反応による合成研究 (第7報)*

O-アルキル マンデル酸アミド類に対するアルキル Grignard 試薬の
反応による混合アシロインアルキルエーテル類の合成

**Kenji Kaji, Hiromu Nagashima, Kiyohiko Mashimo, Yasuhiro Naka, Keisuke
Shigezane:**

Study on Grignard reactions VII Synthesis of Mixed Acyloin

O-Alkyl Ethers by the reaction of alkyl Grignard reagents on O-Alkyl Mandelamides
(Gifu college of pharmacy**)

It was already observed that mandelonitrile, or ethyl mandelimidate, even mandelamide reacted with methylmagnesium iodide to form phenyl methylcarbinol together with phenyl acetylcarbinol. (K. Kaji, Yakugaku Zasshi, **77**, 855(1957))

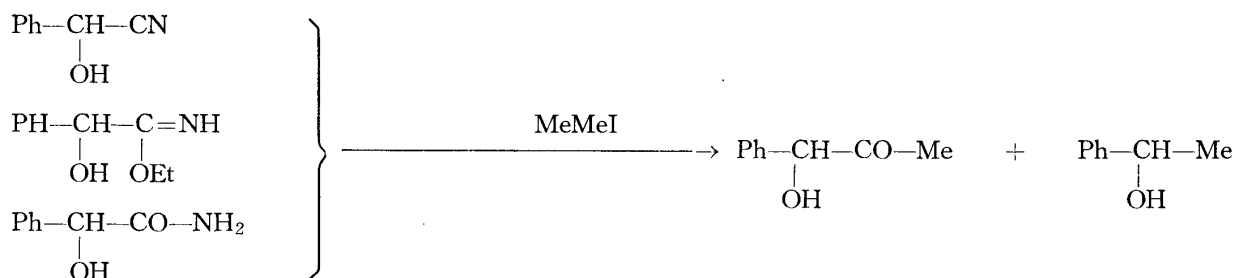
The tendency of the reaction is confirmed in the case of some different kinds of substituted mandelamides and some heteroaromatic analogues. However, various mixed acyloin O-alkylethers (α -alkoxy- α -arylmethyl alkylketones), i. e., 1-methoxy-1-phenyl acetone, 1-methoxy-1-phenyl-2-butanone, 1-methoxy-1-phenyl-2-pentanone, 1-methoxy-1-phenyl-2-hexanone, 1-methoxy-1-phenyl-3-methyl-2-butanone, 1-ethoxy-1-phenyl-acetone, 1-ethoxy-1-phenyl-2-butanone, 1-methoxy-1-(*o*-anisyl)-acetone, 1-methoxy-1-(*p*-anisyl)-acetone, 1-methoxy-1-(*o*-bromophenyl)-acetone and 1-methoxy-(*p*-bromo-

* The preceding paper, K. Kaji, Yakugaku Zasshi, **77**, 858(1957)

** Mitahora, Gifu

phenyl)-acetone, are produced in rather reasonable yields by the reaction of O-alkyl mandelamides with alkyl Grignard reagents.

一連の関連化合物であるマンデル酸ニトリル (benzaldehyde cyanohydrin), マンデル酸ニトリルイミノエステルあるいはマンデル酸アミドは, いずれも MeMgI と反応して所期の phenylacetylcarbinol (混合アシロイン) を生成するが, いづれの場合にも同時にかなりの量の phenylmethylcarbinol を副成する



ことは既に述べた²⁾. またこれらの反応で phenylmethylcarbinol の生成は, 基質のマンデル酸関連化合物が Me-MgI によって求核置換を受けることによるものであり, またその置換反応は基質における炭素一窒素不飽和結合の α 位の水酸基によって助長されると提案した²⁾.

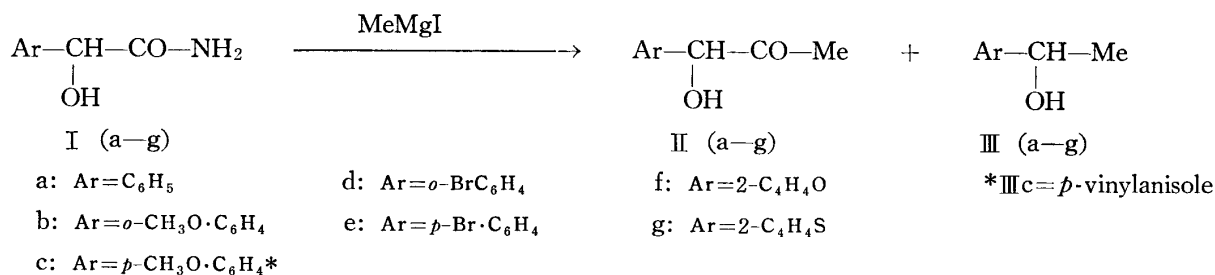
本報では, 各種マンデル酸アミドと methylmagnesium iodide との反応が, 一般に arylacetylcarbinol および arylmethylcarbinol の両化合物の生成反応であることを実証し, つぎにマンデル酸アミドの問題の水酸基をアルキル封鎖した O-アルキルマンデル酸アミド類を基質として選び, これらに対する各種アルキル・Grignard 試薬の反応が 1-aryl-1-alkoxy-2-alkanones (すなわち混合アシロイン-O-アルキエーテル類) の生成法としての適否を検討し, 数種の目的物を得たので, これらの知見について述べる.

マンデル酸アミド類に対する methylmagnesium iodide の反応

マンデル酸アミド類あるいはマンデル酸ニトリル類に対する芳香族 Grignard 試薬の反応による対称および非対称ベンゾイン類の製法には多くの研究がみられ^{3~16)}, いづれも目的物の収率は余り高くないが, これらはその確実さの故に現在もなお価値ある方法といえよう. これに対してマンデル酸アミドに対するアルキル Grignard 試薬の反応による混合アシロイン類の製法は二三の報告があるに過ぎず^{2,3b,5,6,7c)}, また目的物の収率も低いものである.

われわれは, 前述の知見を更に確めるためにつぎのような検討を行った. マンデル酸アミド類としては, 非置換および置換マンデル酸アミド 5 種ならびに 2-チエニルグルコル酸アミドを加えて 7 種を選び, これらに対する methylmagnesium iodide の反応を行ったのであるが, いづれの場合にも arylacetylcarbinol とともに対応する arylmethylcarbinol が生成することは全く予期された通りであった. (Scheme 1)

これらの反応の結果を Table 1 に示す.



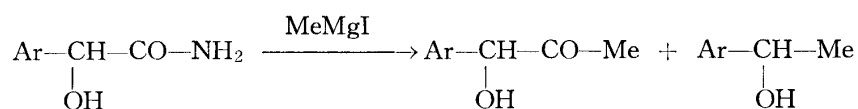
Scheme 1

これらの反応は, いずれもマンデル酸アミドに対して過剰の methylmagnesium iodide を用い, 無水ベンゼンを反応系の溶媒としてその中で長時間加熱して行われたものであり, また反応生成物の分離には arylacetylcarbinol 類が容易に酸性亜硫酸ナトリウム付加体を生成することを利用した.

Table 1 からはつぎの事実を示すことができよう.

- (1) No. 4 の例以外では, 絶対値は小さいが, いずれも arylacetylcarbinol の収率の方が, 対応する arylmethylcarbinol の収率よりも高い.
- (2) マンデル酸ニトリルまたはそのイミノエステルと methylmagnesium iodide との反応では, ほとんど生成しなかった *p*-anisylacetylcarbinol⁴⁾ が,

TABLE 1 Arylacetylcarbinols and Arylmethylcarbinols produced from the reaction of various mandelamides with methylmagnesium iodide.



No.	Ar	Arylacetylcarbinol			Arylmethylcarbinol			Total Yied, % (Y ₁ +Y ₂)
		Yield, % (Y ₁)	B. P., °C/mm	Derivative (M. P., °C)	Yield, % (Y ₂)	B. P., °C/mm	Derivative (M. P., °C)	
1	C ₆ H ₅	34.4	107-108/7	semicarbazone (192)	18.0	80/7	phenylurethane (90-91)	52.4
2	<i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	25.3	122-123/6	oxime (96)	15.8	100-103/6	phenylurethane (102-103)	41.1
3	<i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ *	47.6			10.3			57.9
4	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	11.9	122-123/3	semicarbazone (152)	30.8	<i>p</i> -vinylanisole 58-59/6	<i>p</i> -vinylanisole- dibromide (78-79)	42.7
5	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ *	29.0			13.9			42.9
6	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄ *	43.5	120-122/5	semicarbazone (181)	9.9	104-105/5	phenylurethane (78-79)	53.4
7	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	31.7	121-123/3	semicarbazone (201.5)	20.3	101-109/3	phenylurethane (101)	52.5
8	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ *	47.0			12.4			59.4
9	2-C ₄ H ₃ O	8.3	97-99/10	semicarbazone (187)	3.0	67-68/10	2-acetylfuran- semicarbazone (149.5)	11.3
10	2-C ₄ H ₃ S	22.4	112/7	semicarbazone (180)	15.6	28-84/7	2-acetothienone semicarbazone (190-191)	38.0

* Molar ratio of the reactants (MeMgI/mandelamide) used were 9 in the experiments with asterisk and 6 in the others.

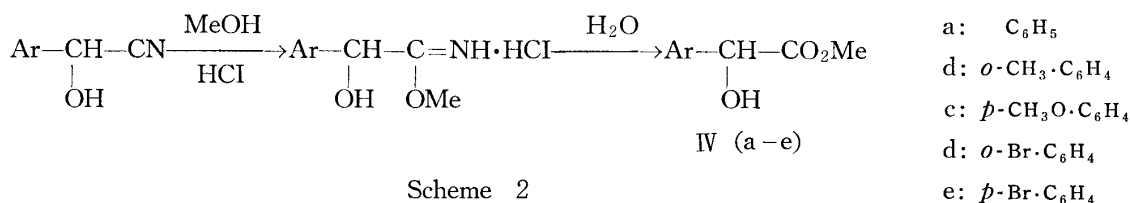
No. 4 および No. 5 にみるごとく低収率ながら生成し, その生成率は Grignard 試薬の増加により有利となる.

- (3) No. 9 および No. 10 の基質の転化率が極めて低いのは, Grignard 反応におけるフランおよびチオフェン環そのものの安定性にも関係するものと思われる.
- (4) マンデル酸ニトリル法と類似するように, 本法も *o*-anisyl-(No. 2 および No. 3), *o*-bromophenyl-(No.

6) および *p*-bromophenyl-(No. 7 および No. 8) acetylcarbinols の生成量はまづまづである。

この反応に用いられた各種マンデル酸アミドはつぎの諸法によって製したマンデル酸エステルをアミド化して製した。

(1) マンデル酸ニトリル類の alcoholysis 法：¹⁷⁾ マンデルニトリル類の加水分解はそれほど困難ではないが、ethyl mandelimidate 塩酸塩を水と加温することにより容易に好収率でマンデル酸エチルステルを与えること、²⁾ またアクリル酸あるいはメタアクリル酸エステルも同様に対応するシアンヒドリン類から製せられること等が知られている。¹⁸⁾ マンデル酸ニトリル類の alcoholysis (Scheme 2) により5種の対応する methyl mandelates が製せられたが、その操作は簡便でありまた収率も高く (TABLE 2), 本法は好ましいエステル化法の一つといえよう。



Scheme 2

TABLE 2 Methyl Mandelates prepared by alcoholysis of mandelonitriles $\text{Ar}-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CO}_2\text{Me}$

No.	Ar	B. P., °C/mm	Yield, %*	Amide		Carbon, %		Hydrogen, %		Nitrogen, %	
				M. P., °C	Molecular Formula	Calcd.	Found	Calcd.	Found	Calcd.	Found
1	C ₆ H ₅	140-141/20	62-70	131-132†							
2	<i>o</i> -CH ₃ ·C ₆ H ₄	130-134/4	55-58	90-91	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	59.66	59.67	6.12	6.28		
3	<i>p</i> -CH ₃ ·C ₆ H ₄	130/3	70	162-163	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	59.66	59.58	6.12	6.18	7.73	7.73
4	<i>o</i> -Br·C ₆ H ₄	123-126/4	69-77	97.5	C ₈ H ₈ O ₂ NBr	41.76	41.88	3.50	3.51	6.08	6.28
5	<i>p</i> -Br·C ₆ H ₄	132-136/3	62-66	141	C ⁸ H ₈ O ₂ NBr	41.76	41.80	3.50	3.60	6.08	6.17

* Yields based on the aldehydes were shown.

† Lit. 19

(2) Franzen の方法：²⁰⁾ V. Franzen は、生体での methylglyoxal の乳酸への転位における glyoxalase I および glyoxalase II の作用および、その補酸素 glutathion の触媒作用への関与機作についての E. Racker の提案か²¹⁾ ら、マンデル酸転位を生理的条件に近い条件 (例えば 20°C, pH≒7.5) 下に行らことを考案し、²²⁾ β-dialkylsyste-
namine を用いメタノール存在下に phenylglyoxal から一挙に好収率で methyl mandelate を得ており、また β-morpholinoethylmercaptan を用いた際の転位中間体を捕捉することにより、この反応が一つの intramolecular Cannizzaro 反応機構で進むことを提案している。この Franzen の方法を *p*-methoxyphenyl-, *p*-bromophenyl-, 2-thienyl- および 5-bromo-2-thienyl glyoxals に β-diethylcystenamine をメタノール存在下に用いて、TABLE 3 に示すように比較的好収率で対応する methyl arylglycolates を得ることができた。

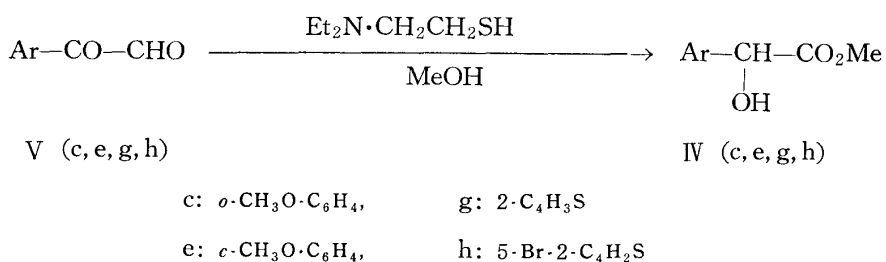


TABLE 3 Methyl arylglycolates* prepared by Franzen's method† Ar-CH-CO₂Me
|
OH

No.	Ar	B. P., °C/mm	Yield, % [‡]	Amide		Carban, %		Hydrogen, %		Nitrogen, %	
				M. P., °C	Molecular Formula	Calcd	Found	Calcd	Found	Calcd	Found
1	<i>p</i> -CH ₃ O·C ₆ H ₄	175-176/21	63-64	163	C ₉ H ₁₁ O ₃ N	59.66	59.45	6.11	6.10	7.73	7.69
2	<i>p</i> -Br·C ₆ H ₄	162-164/16	69	140	C ₈ H ₈ O ₂ NBr	41.76	41.63	3.50	3.59	6.08	6.19
3	2·C ₄ H ₃ S	140/17	72	115	C ₆ H ₇ O ₂ NS	45.84	46.01	4.49	4.43	8.91	8.69
4	5·Br·2·C ₄ H ₂ S	141-144/9	60	140	C ₆ H ₆ O ₂ NSBr	30.55	30.63	2.72	2.93	5.93	5.95

* Methyl mandelates in broad sense.

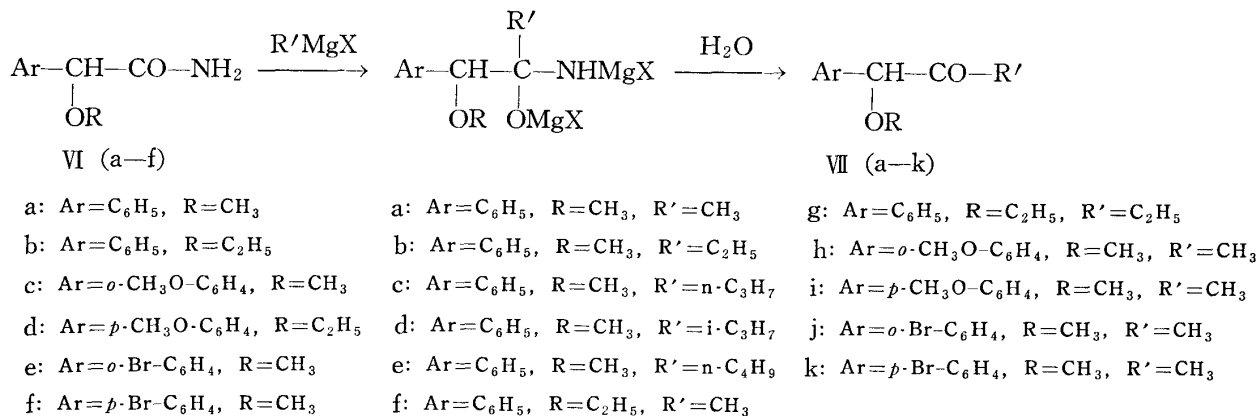
† Lit. 20.

‡ Figures based on the arylglyoxal were shown.

(3) Methyl 2-furylglycolate は Nerdel 等の方法²³⁾によって製し, これから常法により 2-furylglycolamide が導かれた。

O-アルキルマンデル酸アミド類に対するアルキル Grignard 試薬の反応

Acetaldehyde cyanohydrin O-methyl ether についてアルキル Grignard 試薬の反応によってかなりの収率でアシロイン O-メチルエーテル類²⁴⁻²⁸⁾が製せられているが, アルキルマンデル酸アミドと Grignard 試薬の反応はベンゾイン O-メチルエーテル^{3c)}が得られているのみで, アルキル Grignard 試薬との反応は見当らない。因みに 1-



Scheme 3

benzoyl-1-cycloalkanol 類の phenylmagnesium bromide による製法は、1-hydroxy-cyclohexane carboxamide,²⁹⁾ cycloalkanone cyanohydrin 類¹⁾および 1-cyano-1-tetrahydropyranloxy cycloalkane³⁰⁾ について報告されている。

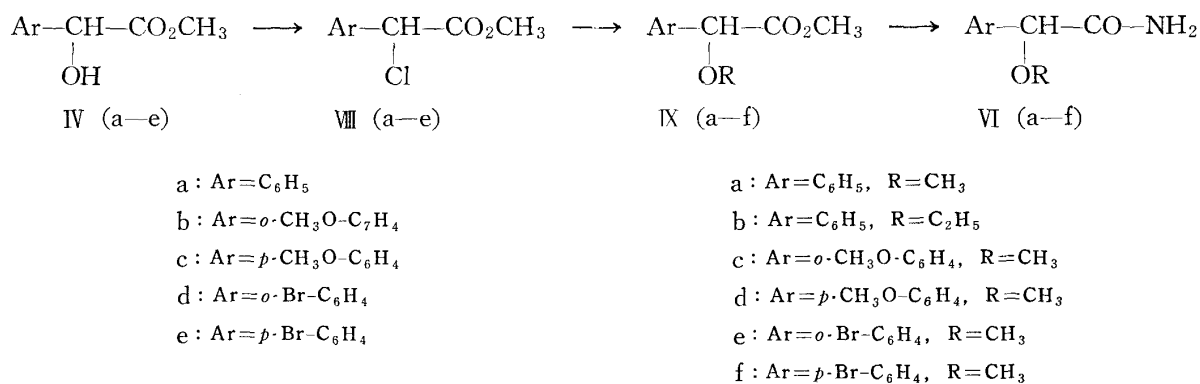
われわれは前述の^{2,31)}考察, および Wallace²⁴⁾等ならびに Elphimoff-Felkin³⁰⁾等の基質から, 混合アシロイン O-アルキルエーテル類の合成を O-アルキルマンデル酸アミド類とアルキル Grignard 試薬との反応に求めたのである。O-アルキルマンデル酸アミド類には, Scheme 3 に示すように O-Methyl mandelamide を始めとして 6 種を選び, これに対し 5 種のアルキル Grignard 試薬を配して反応を試み, phenylacetylcarbinol O-methylether (α -methoxy- α -phenylacetone) を始めとする 11 種の混合アシロイン O-アルキルエーテル類が得られたのである。この反応は, 前述のマンデル酸アミド類の反応と同じように, 過剰の Grignard 試薬 (基質に対して 6 または 9 倍モル) を配した反応溶媒として無水ベンゼンを用いて長時間還流加熱することによって行われた。その結果を TABLE 4 に示した。

最近 Dornow³²⁾等は, Phenylacetylcarbinol O-methylether および関連化合物を, nitroolefin 類をメタノールの存在下に塩化第一錫—塩酸で還元して対応するオキシムを経て合成する興味深い方法を報告している。

TABLE 4 からはつぎの事実を述べることができよう。

- (1) この反応による混合アシロイン O-アルキルエーテル類の収率は, 期待されたほどではなかったが, 基質の構造よりも Grignard 試薬の構造の方が目的物の収率に影響を与えるようで, メチル Grignard 試薬の場合 (No. 1, No. 6, No. 8, No. 9, No. 10 および No. 11) にはまづまづの値である。
- (2) Grignard 試薬の過剰量が多い方が目的物の収率は高い (No. 9 および No. 10 と他例との比較)。
- (3) *p*-Methoxymandelonitrile, ethyl *p*-methoxymandelimidate ではほとんど, *p*-methoxymandelamide でも余り, 目的を達しなかった methylmagnesium iodide との反応も, O-methyl *p*-methoxymandelamide ではかなり目的に叶う反応となった (No. 9)。

この反応に用いられた各種マンデル酸アミド類の製法は, 二三の方法があるが, 何れも余り適当でないので, Scheme 4 に示したように methyl mandelate から出発して methyl α -chloro- α -phenylacetate, methyl α -alkoxy- α -phenyl acetate を経る方法が選ばれ, どの工程もさして困難もなく 6 種のアルコキシマンデル酸アミド類が製せられた。



Scheme 4

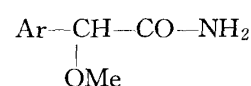
TABLE 4 O-Alkyl Mixed Acyloins obtained by the reaction of various O-alkyl mandelamide with alkyl Grignard reagents.

No.	Ar	R	R'	B.P., °C/mm	Yield, %	Derivative* ^b M.P., °C	Molecular Formula	Carbon %		Hydrogen %		Nitrogen %	
								Calcd	Found	Calcd	Found	Calcd	Found
1	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	91-93/9	50	Se 157 Ox 62-63	C ₁₁ H ₁₅ O ₂ N ₃ C ₁₀ H ₁₃ O ₂ N ₂	59.71	59.83	6.83	6.96	18.99 7.82	18.93 7.98
2	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	98-102/9	48	Se 159	C ₁₂ H ₇ O ₂ N ₃	61.25	61.25	7.28	7.37	17.86	17.64
3	C ₆ H ₅	CH ₃	n-C ₃ H ₇	117-120/13	29	Se 164.5	C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N ₃	62.62	62.86	7.68	7.56	16.86	17.15
4	C ₆ H ₅	CH ₃	i-C ₃ H ₇	115-116/13	26	Se 178	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N ₃	62.62	62.71	7.68	7.65	16.86	16.67
5	C ₆ H ₅	CH ₃	n-C ₄ H ₉	130-132/10	42	Se 111	C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N ₃	63.86	63.62	8.04	8.08	15.96	15.78
6	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	105-17/12	43	Se 133	C ₁₂ H ₁₇ O ₂ N ₃	61.25	61.49	7.28	7.50	17.86	17.64
7	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	125-127/12	16	Dn 129	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ N ₄	58.05	58.22	5.41	5.52	15.04	15.29
8	<i>o</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ * ^a	CH ₃	CH ₃	105-106/2	42	Se 173	C ₁₂ H ₁₇ O ₃ N ₃	57.32	57.54	6.82	6.98		
9	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄ * ^a	CH ₃	CH ₃	114-115/4	64	Se 152	C ₁₂ H ₁₇ O ₃ N ₃	57.32	57.35	6.82	7.00		
10	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄ * ^a	CH ₃	CH ₃	103-105/5	59	Se 171	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₃ Br	44.01	44.12	4.70	4.78		
11	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ * ^a	CH ₃	CH ₃	105-107/4	33	Se 177	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ N ₃ Br	44.01	44.01	4.70	4.83		

*^a Molar ratio of the reactants (R'MgX/O-Alkyl Mandelamide) used were 9 in the experiments with the asterisk and 6 in the others.

*^b Se: Semicarbazone, Ox: Oxime, Dn: 2,4-dinitrophenylhydrazone. All M.P.'s were uncorr.

TABLE 5 Substituted O-Methyl Mandelamides



Ar	M. P., °C*	Yield, %†	Molecular Formula	Carbon %		Hydrogen %	
				Calcd	Found	Calcd	Found
<i>o</i> -MeO·C ₆ H ₄	120	93	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N	61.25	61.31	6.71	6.70
<i>p</i> -MeO·C ₆ H ₄	161	94	C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N	61.52	61.52	6.71	6.82
<i>o</i> -Br·C ₆ H ₄	119.5	84	C ₉ H ₁₀ O ₂ NBr	44.28	44.55	4.13	4.29
<i>p</i> -Br·C ₆ H ₄	122.5	95	C ₉ H ₁₀ O ₂ NBr	44.28	44.47	4.13	4.30

* All M. P.'s were uncorr.

† Yields based on the methyl O-methylmandelates were shown.

TABLE 5 には、その最終工程の結果を示した。

本研究に際し、機会と便宜を与えられた本学学長宮道悦男博士に謹謝する。元素分析は東大薬学部の中里、金子、大野の諸氏および本学増田京子嬢によって行われた。また実験上の協力者は本学学生後藤三吉、東後ひろみ、浦部武征、小倉謹二、久保正隆君らであった。これらの諸氏諸君に併せて感謝する。

実験の部

マンデル酸ニトリル類の alcoholysis による methyl mandelates の製法

Methyl mandelate (IVa) ベンズアルデヒド (74.3 g) から常法によって製した粗製のマンデル酸ニトリル¹⁷⁾ を無水メタノール (34 ml) および無水エーテル (100 ml) に溶解し、この溶液を約 0°C に保ちながら防湿下に乾燥塩化水素ガスを飽和させて約 12 時間放置する、析出 methyl mandelimidate 塩酸塩を濾取し、無水エーテルで洗浄した結晶に水 (450 ml) を加え、水浴上で約 30 分加温 (70--75°) すれば完全に油層が分離する。冷後油層を分取し、水層をエーテルで抽出して油分と合し、これを水洗 (必要あれば酸性炭酸ナトリウムで洗浄) し、芒硝上に乾燥する。エーテルを溜去して残分を減圧蒸溜すれば methyl mandelate は bp 140--141°/23mm³⁵⁾ で溜出し直ちにこれは固化 (mp 53°) する、収量 81.2 g (理論量の 70%) 常法により mandelamide (mp 132°)^{3a, 19, 3b)} (I-a) を与える。

Methyl *o*-methoxymandelate (IV-b) *o*-methoxybenzaldehyde (49.7 g) から常法によって得た *o*-methoxymandelonitrile^{119, 37)} を無水メタノール (13 ml) および無水エーテル (86 ml) に溶解した溶液に冷却下に乾燥塩化水素ガスを作用させて *o*-methoxymandelimidate 塩酸塩を製し、これを前例のように水 (135 ml) と加温して分解して、**methyl *o*-methoxymandelate**, bp 130-134°/4mm, 無色液体, 41.5 g (理論量の 58%) を得た。常法により ***o*-methoxymandelamide**, mp 90-91°, 無色結晶 [エタノール] を与える。C₉H₁₁O₃N (181.19) (分析値 TABLE 2)

Methyl *p*-methoxymandelate (IV-c) (その 1) *p*-anisaldehyde (68.1 g) から製した *p*-methoxymandelonitrile³⁸⁾ の無水メタノール (19.2 g) および無水エーテル (150 g) 溶液に乾燥塩化水素を作用させて methyl *p*-

methoxymandelimidate 塩酸塩²⁾を製し, これを水 (200 ml) と加温して分解し, methyl *p*-methoxymandelate³⁾, bp 130°/3 mm, 無色液体, 68.7 g (理論量の70%)を得た. 常法により *p*-methoxy mandelamide, mp 162–163°, 無色結晶 (エタノール) を与える. C₉H₁₁O₃N (181.19) (分析値 TABLE 2)

Methyl *o*-bromomandelate (IV-d) *o*-bromobenzaldehyde (16.7 g) から製した *o*-bromomandelonitrile³⁹⁾ の無水メタノール (3.5 g) および無水エーテル (25 ml) の溶液に乾燥塩化水素を作用させて methyl *o*-bromomandelimidate 塩酸塩を製し, これを水 (38 ml) と加温して分解して, **methyl *o*-bromomandelate**,

bp 123–126°/4 mm, 無色液体, 17.1 g (理論量の77%)を得た. 本品は常法により ***o*-bromomandelamide**, mp. 97.5° [エタール] 無色結晶を与える. C₈H₈O₂NBr (230.075) (分析値 TABLE 2)

Methyl *p*-bromomandelate (IV-e)(その1) *p*-bromobenzaldehyde (33.1 g) から製した *p*-bromomandelonitrile⁴⁰⁾ の無水メタノール (5.8 g) および無水エーテル (46 ml) の溶液に乾燥塩化水素ガスを作用させて methyl *p*-bromomandelimidate 塩酸塩を製し, これを水 (72 ml) と加温して分解し **methyl *p*-bromomandelate**, bp 132–136°/3 mm, 無色液体, 29.1 g (理論量の66%)を得た. これは常法により ***p*-bromomandelamide**, mp. 141° 無色結晶 [エタノール] を与える. C₈H₈O₂NBr (230.075) (分析値 TABLE 2)

2-Furyl glycolamide (I-f) Nerdel²³⁾ 等の報告に従って製した methyl 2-furylglycolate (18.6 g) の無水メタノール (38 ml) 溶液に冷却下乾燥アンモニアガスを飽和させて一夜放置後, 減圧下にメタノールを溜去して残留分を減圧蒸溜に付し, bp 160–161°/5 mm. の溜分を得る. これは固化 [mp 59–61°] して無色結晶の 2-furylglycolamide 11.4 g (理論量の67%) を与える. C₆H₇O₃N (141.13) 計算値: C, 51.06; H, 5.00; N, 9.93 実験値, C, 50.89; H, 5.00; N, 9.80

V. Franzen 法による Methyl arylglycolates の製法

Methyl *p*-anisylglycolate (IV-c) (その2) 水加物から新しく蒸溜した *p*-anisylglyoxal⁴¹⁾ (4.0 g) を無水メタノール (29 ml) に溶解し, この溶液に新しく蒸溜した β-diethylcystenamine^{42)*} (3.6 g) を水素気流中で攪拌下に滴加する. 反応混合物を約12時間室温に放置したのち, 減圧下にメタノールを溜去し, 適量のエーテルを加え, エーテル溶液を 2-N 塩酸で洗滌して β-diethylcystenamine を除き, ついで10% 炭酸ソーダおよび水にて洗浄し, 芒硝上に乾燥する. エーテルを溜去後, 残留分を減圧蒸溜する. methyl *p*-anisylglycolate は無色液体, bp 175–176°/21 mm で 3.0 g (収率63.3%) を得た.

***p*-anisylglycolamide** (I-c) 上記エステル (1.0 g) の無水メタノール (2 ml) 溶液に氷冷下アンモニアを飽和させた溶液を一夜放置すれば結晶が析出する. *p*-anisylglycolamide 無色結晶, mp 161–163°, 0.82 g (収率90%). C₉H₁₁O₃N (181.186) mp. 164° (MeOH) (分析 TABLE 3)

Methyl *p*-bromophenylglycolate (IV-e) (その2) *p*-bromophenyl glyoxal (5.5 g) の無水メタノール (24 ml) および β-diethylcystenamine (4.6 g) から, methyl *p*-anisylglycolate の場合と同様に処理して, methyl *p*-bromophenylglycolate, 無色液体, bp 160–164°/16 mm, 4.4 g (収率69%) を得た. このエステル (1.0 g) からアミド化して, *p*-bromophenylglycolamide (0.57 g) 無色結晶, mp 140° を得た. (分析 TABLE 3)

Methyl 2-thienylglycolate (IV-g) 2-acetothienone⁴⁴⁾ (12.6 g) を Riley 酸化に付して 2-thienylglyoxal⁴⁵⁾

* Albertson 等の方法 (Lit. 42) に従って β-diethylaminoethyl chloride とチオ尿素との反応によって, thiuronium salt を製し, Franzen 反応を行う直前に, 分解して蒸溜した新しい β-diethylcystenamine [bp 48–50°C/16 mm, 黄色液体で重合し易い] を使用した.

(5.6 g) (V-g) およびその水和物 (7.8 g) (mp⁴⁵87—88°無色結晶) を得た。

2-thienylglyoxal (V-g) (5.1 g) の無水メタノール (35 ml) および β -diethylcystenamine (5.3 g) から, methyl *p*-anisylglycolate の場合と同様に処理して, methyl 2-thienylglycolate, 無色液体, bp. 140°/17 mm, 4.75 g (収率 72.6%) を得た. 2-thienyl glycolamide (I-g) 上記エステル (1.0 g) から 2-thienylglycolamide, mp 115°, 無色結晶 0.55 g (収率 60.4%) を得た. (分析 TABLE 3)

Methyl 5-bromo-2-thienylglycolate (IV-h) 昇華精製した二酸化セレン (6.7 g), 水 (1.5 ml) および ジオキサン (45 ml) の温溶液 (50—55°) に, 5-brom-2-acetothienone (12.3 g) を加えて, 全体を 4 時間還流加熱する. 熱溶液を傾斜して析出セレンから分離し, ジオキサンと水とを溜去し, 残油分を減圧蒸溜して bp 132—135°/23mm の溜分の 5-bromo-2-thienylglyoxal (V-h) を得る. 本品は溜出後固化する. 水和物 (mp 110—111°, 無色固体) 9.0 g (収率 63.4%) を得る. 5-bromo-2-thienylglyoxal monosemicarbazone mp 202° (dp), C₇H₆O₂N₃BrS (276. 124) 計算値: C, 30.45; H, 2.19; N, 15.22 実験値: C, 30.41; H, 2.22; N, 14.97

5-bromo-2-thienylglyoxal (V-h) (12.9 g) の無水メタノール (60 ml) 溶液および β -diethylcystenamine (8.6 g) から, methyl *p*-bromophenylglycolate の場合と同様に操作して, methyl 5-bromo-2-thienylglycolate (IV-h), bp 120°/5 mm の淡黄色液体, 8.95 g (収率 60.5%) を得る. 本品 0.5 g から常法によりアミド化して, 5-bromo-2-thienylglycolamide, mp. 140°, 無色結晶 0.3 g (6.4%) を得た. C₆H₆O₂NSBr (236, 098) (分析 TABLE 3)

マンデル酸アミド類に対する methylmagnesium iodide の反応

Mandelamide と methylmagnesium iodide との反応. マグネシウム (7.3 g), 沃化メチル (42.54 g) および無水エーテル (120 ml) から製した methylmagnesium iodide 溶液からエーテルを可及的溜去し, これに無水ベンゼン (100 ml) を加えたものを反応に用いる. この Grignard 試薬に冷却, 攪拌, 防湿下に, マンデル酸アミド (I-a) (7.55 g) を加えてゆき, 添加完了後攪拌しながら常温に戻してから加熱をはじめ, 還流下に約 10 時間保つ. 冷後, 内容物を稀硫酸で分解し, 油層を分取し, 水層をベンゼンで抽出して油分と合して, これを稀炭酸ナトリウム溶液で洗浄し, 水洗して芒硝上に乾燥する. 減圧下に溶媒を溜去して残留分を減圧蒸溜して得られる溜分を飽和酸性亜硫酸ナトリウム溶液で振盪して生成する付加体(A)を溜取して, 残油分 (溜液) (B) と分離する. (A) をベンゼンで洗浄して洗液は(B)に加える. 付加体は稀アルカリ溶液と加温すれば容易に分解されてアシロインを遊離するからこれをベンゼンで抽出して減圧蒸溜により精製する. また残油分も(B)からベンゼン溶液として分離し減圧蒸溜によって精製する. このようにして

(A)付加体から phenylacetylcarbinol (II-a), bp 107—108°/7 mm, 2.58 g (収率 34.4%)

(B)残油分から phenylmethylcarbinol (III-a), bp 79.5—80°/7 mm, 1.10 g (収率 18.0%)

を得た. II-a は微黄色液体で常温でフェーリング溶液を強く還元^{*}し, 酸性亜硫酸ナトリウム付加体を生成し, semicarbazone³¹⁾ (mp 192°) および oxime³¹⁾ (mp 112°) を与える. これらは標品と混融して確認した. II-a は無色液体で phenylurethane³¹⁾ (mp 91—92°) に導いて確認した.

o-Methoxymandelamide と methylmagnesium iodide との反応

* 一般に Fehling 溶液に対する還元力は, 混合アシロイ類はベンゾイン類よりもはるかに強く, 常温で直ちに亜酸化銅を沈澱する.

TABLE 1 における **No 2** 実験例 Methylmagnesium iodide [マグネシウム (7.3 g), 沃化メチル (42.6 g) および無水エーテル (80 ml) から製した Grignard 試薬からエーテル可及的溜去したものに無水ベンゼン (80 ml) を加えたもの] に *o*-methoxymandelamide (I-b) (9.05 g) を加えて還流加熱 (内容物の温度約 73°) を 10 時間続けた後, 前例と同様に処理して, *o*-anisylacetylcarbinol [bp 122—123°/6 mm, 微黄色液体, oxime (bp 96°)], 2.3 g (収率 25.3%) (II-b) および *o*-anisylmethylcarbinol [bp 100—103°/6 mm の無色液体, phenylurethane (mp 102—103°)] (III-d), 1.2 g (収率 15.8%) を得た.

TABLE 1 における **No 3** 実験例 I-d (9.05 g) に対して methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.90 g) および無水エーテル (120 ml) より製しエーテルを溜去後無水ベンゼン (120 ml) で置換したもの] を作用させ, 前例と同様に処理して (II-b), 4.28 g (収率 47.6%) および (III-b), 0.78 g (収率 10.3%) を得た.

***p*-Methoxymandelamide と methylmagnesium iodide との反応**

TABLE 1 における **No 4** 実験例 methylmagnesium iodide [マグネシウム (7.3 g), 沃化メチル (42.6 g), 無水エーテル (80 ml) から製しエーテルを溜去後無水ベンゼン (80 ml) で置換したもの] に *p*-methoxymandelamide (I-c) (9.05 g) を加えて反応させ, 10 時間還流加熱し, 前例と同様に後処理して *p*-anisylacetylcarbinol [bp 122—123°/6 mm の無色液体, semicarbazone (mp 125°)] (II-c), 1.07 g (収率 11.9%) および *p*-vinylanisole [*p*-anisylmethylcarbinol に相当すると思われる bp 102—108°/6 mm の無色液体を得るが, このものは再溜することにより bp 58—59°/6 mm の無色液体の *p*-vinylanisole に転化する. *p*-vinylanisole dibromide (mp 78—79°)] (III-c), 2.34 g (収率 30.8%) を得た.

TABLE 1 における **No 5** 実験例 Methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.90 g) および無水エーテル (120 ml) より製したものからエーテルを溜去して無水ベンゼン (120 ml) で置換したもの] に (I-c) (9.05 g) を加えて前例と同様に反応させ, 後処理して (II-c), 2.61 g (収率 29.0%) および (III-c), 0.93 g (収率 13.9%) を得た.

***o*-Bromomandelamide と methylmagnesium iodide との反応**

TABLE 1 における **No 6** 実験例 Methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94), 沃化メチル (63.90 g) および無水エーテル (120 g) から製したものよりエーテルを溜去し, 無水ベンゼン (120 ml) で置換したもの] に *o*-bromomandelamide (I-d) (11.50 g) を加え, 10 時間還流加熱 (内容物の温度約 76°) した後, 前例と同様に処理して, *o*-bromophenylacetylcarbinol [120—122° の無色液体, semicarbazone (mp 181°)] (II-d) 4.98 g (収率 43.5%) および *o*-bromophenylmethylcarbinol [bp 104—105°/5 mm の無色液体, phenylurethane (mp 78—79°)] (III-d) 0.99 g (収率 9.9%) を得た.

***p*-Bromomandelamide と methylmagnesium iodide との反応**

TABLE 1 における **No 7** 実験例 methylmagnesium iodide [マグネシウム (7.3 g), 沃化メチル (42.6 g), 無水エーテル (80 ml) から製したものよりエーテルを溜去後, 無水ベンゼン (80 ml) で置換したもの] に *p*-bromomandelamide (I-e) (11.5 g) を反応させ前例のように処理して, *p*-bromophenylacetylcarbinol [bp 121—123°/3 mm, mp 61—62° の微黄色固体, semicarbazone (mp 201.5°)] (II-e) 3.63 g (収率 31.7%) および *p*-bromophenylmethylcarbinol [bp 107—109°/3 mm の無色固体, phenylurethane (101°)] (III-e) 2.09 g

(収率 20.8%) を得た。

TABLE 1 における **No 8 実験例** methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.90 g), および無水エーテル (120 ml) から製し, のちエーテルを無水ベンゼン (120 ml) で置換したもの] に (I-e) (11.5 g) を反応させて前例と同様に処理して (II-e), 5.38 g (収率 47.0%) および (III-e), 1.25 g (収率 12.4%) を得た。

2-Furylglycolamide と methylmagnesium iodide との反応 methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.9) および無水エーテル (110 ml) から製したもの] に 2-furylglycolamide (I-f) (7.06 g) を加えて 10 時間還流加熱して, 前例のように処理して 2-fuylacetylcarbinol [bp 97—99°/10 mm, 微黄色液体, semicarbazone (mp 187°) C₈H₁₁O₃N₃ 計算値: C, 48.72; H, 5.62 実験値: C, 48.96; H, 5.83 (II-f) 0.58 g (収率 8.3%) および 2-furylmethylcarbinol [bp 67—71°/10 mm の無色液体, これは Ball 酸化⁴⁹⁾ を行って 2-acetylfuran⁵⁰⁾ に導きその semicarbazone (mp 149.5°) により確認] (III-f) 0.17 g (収率 3.0%) を得た。

2-Thienylglycolamide と methylmagnesium iodide との反応 methylmagnesium iodide [マグネシウム (2.92 g), 沃化メチル (17.0 g) および無水エーテル (50 mg) から製したものをからエーテルを溜去して無水ベンゼン (50 ml) で置換したもの] に 2-thienylglycolamide (I-g) (3.14 g) を加えて 10 時間還流加熱して反応させ, 後処理を前例のように行って 2-thienylacetylcarbinol [bp 112°/7 mm の微黄色液体, semicarbazone (mp 180°C)] (II-g) 0.68 g (収率 22.4%) および 2-thienylmethylcarbinol [bp 82—84°/7 mm の無色液体, これを Ball 酸化⁴⁹⁾ に付して 2-acetothienone⁴⁴⁾ に導き, その semicarbazone (mp 190—191°) として確認した] (III-g) 0.40 g (収率 15.6%) を得た。

O-Alkyl mandelamide (α -alkoxy- α -phenylacetamide) 類の製法

O-Methyl mandelamide (α -methoxy- α -phenylacetamide) (VI-a) methyl mandelate (61.7 g) と thionyl chloride (53.0 g) との混合物を室温で約 16 時間放置後, 油浴中で約 110° で 1 時間加熱する。冷後反応物を氷水中にあけて析出する油分を分離し, 水層をエーテルで抽出してこれを油分と合して飽和酸性炭酸ナトリウム溶液で洗浄し, 水洗して芒硝上に乾燥する。溶媒を溜去した残分を減圧蒸溜して bp 124—126°/19 mm の溜分の methyl α -chloro- α -phenylacetate (VIII-a)⁵¹⁾ 62.5 g (収率 91%) を得た。

この VIII-a (18.5 a) を sodium methoxide 溶液 (ナトリウム, 3.2 g を無水メタノール, 70 ml に溶解) に加えて, これを約 1 時間還流加熱する。反応物から減圧下に溶媒を溜去し, 残分に水 (160 ml) を加えてエーテルで抽出する。エーテル抽出液を芒硝上に乾燥後, エーテルを溜去した残分を減圧蒸溜して methyl *o*-methylmandelate (methyl α -methoxy- α -phenylacetate) (IX-a)⁵²⁾ (bp 106—108°/10 mm の無色液体) 10.7 g (収率 60%) を得た。

(IX-a) (26 g) の無水メタノール (50 ml) 溶液に冷却下に乾燥アンモニアガスを飽和させて室温で一夜放置する, 析出固体を濾取し, 濾液を濃縮して得られる二番晶を合して, ベンゼンから再結晶する。O-methyl mandelamide (α -methoxy- α -phenylacetamide) (VI-a) は mp 114°C の無色結晶で 22.2 g (収率 93%) 得られた。³⁴⁾

O-Ethyl mandelamide (α -ethoxy- α -phenylacetamide) (VI-b) methyl α -chloro- α -phenylacetate (VIII-a) (66.1 g) を sodium ethoxide (ナトリウム, 11.5 g を無水エタノール, 590 ml に溶解) 溶液と還流加熱し, (IX-a) の場合と同様に処理して methyl O-ethyl mandelate (bp 117—119°/11 mm の無色液体) (IX-b)³⁵⁾

38.4 g (収率 55%) を得た。

IX-b (44.5 g) をアンモニア飽和エタノール溶液で処理するか, または濃アンモニア水 (440 ml) に加えて, ときどき振盪して, 一週間室温で放置して反応させる。O-ethyl mandelamide (VI-b) は mp 91—92° の無色結晶³⁴⁾で 29.1 g (収率 71%) を得た。

O-Methyl *o*-methoxymandelamide [α -methoxy- α -(*o*-methoxyphenyl)acetamide] (VI-c)

Methyl *o*-methoxymandelate (IV-b) (27.8 g) と thionyl chloride (20.2 g) との反応によって前例の様に処理して methyl α -chloro- α -(*o*-anisyl)-acetate (VIII-b) [bp 120—122°/4.5mm の無色液体], 26.6 g (収率 87%) を得た。

VIII-b (26.6 g) を sodium methoxide [ナトリウム (4.0 g) を無水メタノール (79 mg) に溶解] 溶液と反応させて methyl α -methoxy- α -(*o*-anisyl) acetate [bp 126.5—127.5°/6 mm の無色液体] (IX-c) 15.2 g (収率 58%) を得た。なおこの反応でエステルの一部は加水分解をうけて α -methoxy- α -(*o*-anisyl) acetic acid を生成するので, これを常法によりエステル化して回収すれば, エステル溜分 (bp 123—124°/5 mm) 7.2 g を得るから, (IX-c) は合計 22.4 g (収率 86%) が得られたことになる。

IX-c (15.2 g) はアンモニア飽和メタノール (28 ml) 溶液でアミド化して, α -methoxy- α -(*o*-anisyl) -acetamide [mp 119—120° (C₆H₆) の無色結晶] (VI-c) 11.4 g (収率 81%) を得た。C₁₀H₁₃O₃N (195.212) (分析値, TABLE 5)

O-Methyl *p*-methoxymandelamide [α -methoxy- α -(*p*-anisyl)acetamide] (VI-d)

Methyl *p*-methoxymandelate (IV-c) (49.0 g) に thionyl chloride (35.7 g) を作用させて methyl α -chloro- α -(*p*-anisyl) -acetate [bp 129—130°/5 mm の無色液体] (VIII-c) 48.3 g (収率 90%) を得た。

VIII-c (40.5 g) と sodium methoxide [ナトリウム (6.1 g) を無水メタノール (130 ml) に溶解] 溶液との反応によって, α -methoxy- α -(*p*-anisyl)acetate [bp 136—138°/6 mm の無色液体] (IX-d) 22.3 g (収率 56%) [この反応で遊離酸 α -methoxy- α -(*p*-anisyl)acetic acid (11.0 g) を回収した] を得た。

IX-d (12.8 g) をアンモニア飽和メタノール (25 ml) 溶液で処理して α -methoxy- α -(*p*-anisyl)acetamide [mp 161—161.5° (C₆H₆) の無色結晶] (VI-d), 11.2 g (収率 94%) を得た。C₁₀H₁₃O₃N (195.212) [分析値, TABLE 5]

O-Methyl *o*-bromomandelamide [α -methoxy- α -(*o*-bromophenyl)acetamide] (VI-e)

Methyl *o*-bromomandelate (IV-d) (29.7 g) を thionyl chloride (17.3 g) で処理して, methyl α -chloro- α -(*o*-bromophenyl)acetate [bp 164—166°/22 mm の無色液体] (VIII-d) 28.8 g (収率 90%) を得た。

VIII-d (28.8 g) を sodium methoxide [ナトリウム (3.5 g) を無水メタノール (70 ml) に溶解] 溶液と反応させて methyl α -methoxy- α -(*o*-bromophenyl)acetate [bp 122—124°/3 mm の無色液体] (IX-e) 24.0 g (収率 85%) を得た。

IX-e (24.0 g) をアンモニア飽和メタノール (34 ml) 溶液と処理して α -methoxy- α -(*o*-bromophenyl)acetamide [mp 119.5° (C₆H₆) の無色結晶] (VI-e) 18.9 g (収率 84%) を得た。C₉H₁₀O₂NBr (244.103) (分析値 TABLE 5)

O-Methyl *p*-bromomandelamide [α -methoxy- α -(*p*-bromophenyl)acetamide] (VI-f)

Methyl *p*-bromomandelate (IV-e) (49.7 g) に thionyl chloride (29 g) を作用させて methyl α -chloro- α -

(*p*-bromophenyl)acetate [bp 174—175°/23 mmの無色液体] (VIII-e) 45.9 g (収率 86%) を得た。

VIII-e (45.9 g) を sodium methoxide [ナトリウム (5.6 g) を無水メタノール (110 ml) に溶解] 溶液と反応させて methyl α -methoxy- α -(*p*-bromophenyl)acetate [bp 127—130°/4 mm の無色液体] (IX-f) 33.6 g (収率 74%) を得た。

IX-f (33.6 g) をアンモニア飽和メタノール (51 ml) で処理して α -methoxy- α -(*p*-bromophenyl) acetamide [mp. 122.5°(C₆H₆)] の無色結晶] (VI-f) 24.5g (収率 78%) を得た。 (分析値, TABLE 5)

O-アルキルマンデル酸アミド類とアルキル Grignard 試薬との反応

O-Methyl mandelamide と methylmagnesium iodide との反応 マグネシウム (7.3 g), 沃化メチル (42.5 g) および無水エーテル (120 ml) から製した溶液から可反的エーテルを溜去したものに無水ベンゼン (100 ml) を加えてこの反応に用いる Grignard 試薬とする。この試薬に冷却攪拌下に O-methyl mandelamide (VI-a) (8.25 g) を少量ずつ加えてゆき, 添加完了後常温に戻しついで加熱して還流にいたらせ, 約10時間還流加熱下に攪拌をつづける。冷後反応混合物を稀硫酸で分解して, ベンゼン層を分取し, 水層をベンゼンで抽出してベンゼン溶液と合する。これを稀炭酸ナトリウム溶液で洗浄, 水洗して芒硝上に乾燥する。これから減圧下に溶媒を溜去した残留分を減圧蒸溜して若干の初溜分溜出後 α -methoxy- α -phenylacetone (VII-a) は bp 90—93°/9 mm の微黄色液体 [Lit. bp 103—104°/12 mm および bp 107—108°/15 mm] として得られる。収量 4.08 g (理論量の 50%) これは酸性亜硫酸ナトリウム付加体を生成し, oxime [mp 62—63° (石油エーテル): Lit. mp 59—61°] および semicarbazone [mp 157° (エタノール): Lit. mp 157—158°] および mp 157.5—158.5°] を与える。しかしこれはフェーリング溶液を還元しない。C₁₀N₁₃NO₂ (199.2) および C₁₁H₁₅O₂N₃ (221.254) [分析値, TABLE 4]

O-Methylmandelamide と ethylmagnesium iodide との反応 O-methyl mandelamide (VI-a) (8.25 g) を ethylmagnesium iodide [マグネシウム (7.3 g), 沃化エチル (46.8 g) および無水エーテル (120 ml) から製したものよりエーテルを溜去し, これに無水ベンゼン (100 ml) を加えたもの] と反応させて **1-methoxy-1-phenyl-2-butanone** [bp 98—102°/9 mm の微黄色液体] (VII-b) 4.3 g (収率 48%) を得た, semicarbazone, mp. 159° (エタノール), C₁₂H₁₇O₂N₃ (235.280) (分析値, TABLE 4)

O-Methyl mandelamide と n-propylmagnesium iodide との反応 O-Methyl mandelamide (VI-a) (8.25 g) を n-propylmagnesium iodide [マグネシウム (7.3 g), 沃化プロピル (51 g) および無水エーテル (120 ml) より製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **1-methoxy-1-phenyl-2-pentanone** (bp 118—120°/13 mm の微黄色液体) (VII-c) 2.89 g (収率 29%) を得た。semicarbazone, mp. 164—164.5° (エタノール), C₁₃H₁₉O₂N₃ (249.306) (分析値 TABLE 4)

O-Methyl mandelamidamide と iso-propylmagnesium bromide との反応 O-Methyl mandelamide (VI-a) (8.25 g) を iso-propylmagnesium bromide [マグネシウム (7.3 g), 臭化 iso-プロピル (36.9 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **1-methoxy-1-phenyl-3-methyl-2-butanone** (bp 115—116°/13 mm の微黄色液体) (VII-d) 1.5 g (収率 16%) を得た。semicarbazone (mp 177—178° (エタノール), C₁₃H₁₉O₂N₃ (249.306) (分析値 TABLE 4)

O-Methyl mandelamide と n-butylmagnesium bromide との反応 O-Methyl mandelamide (VI-a) (8.25 g) を n-butylmagnesium bromide [マグネシウム (7.3 g), 臭化 n-ブチル (41.1 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **1-methoxy-**

1-phenyl-2-hexanone (bp 130--132°/10 mm の黄色液体) (VII-e) 2.7 g (収率 26%)を得た. semicarbazone, mp 110--111° (エタノール), $C_{14}H_{21}O_2N_3$ (263.332) (分析値, TABLE 4)

O-Ethyl mandelamide と methylmagnesium iodide との反応 O-Ethyl mandelamide (VI-b) (8.96g) を methylmagnesium iodide [マグネシウム (7.3 g), 沃化メチル (42.54 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **α -ethoxy- α -phenyl-acetone** (VII-f) (bp 100--102°/12 mm の微黄色液体) 3.70 g (収率 42%) を得た. semicarbazone, mp 132--133° (エタノール), $C_{12}H_{17}O_2N_3$ (235.280) (分析値 TABLE 4).

O-Ethyl mandelamide と ethylmagnesium iodide との反応 O-Ethyl mandelamide (VI-b) (8.96 g) を ethylmagnesium iodide [マグネシウム (7.3 g), 沃化エチル (46.8 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて **1-ethoxy-1-phenyl-2-butanone** (VII-g) (bp 125--127°/12 mm の微黄色液体) 4.2 g (収率 43%)を得た. 2,4-dinitrophenylhydrazone, mp 129--130° (エタノール), $C_{18}H_{20}O_5N_4$ (372.372) (分析値 TABLE 4)

O-Methyl *o*-methoxymandelamide と methylmagnesium iodide との反応 O-Methyl *o*-methoxymandelamide [α -methoxy- α -(*o*-anisyl) acetamide] (VI-c) (9.75 g) を methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.9 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **α -methoxy- α -(*o*-anisyl) acetone** (VII-h) (bp 105--106°/2 mm の微黄色液体) 4.1 g (収率 42%)を得た. semicarbazone, mp 172--173° (エタノール), $C_{12}H_{17}O_3N_3$ (251.280) (分析値 TABLE 4)

O-Methyl *p*-methoxymandelamide と methylmagnesium iodide との反応 O-Methyl *p*-methoxymandelamide [α -methoxy- α -(*p*-anisyl) acetamide] (VI-d) (9.75 g) を methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.9 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **α -methoxy- α -(*p*-anisyl) acetone** (VII-i) (bp 114--115°/4 mm の微黄色液体) 6.2 g (収率 64%)を得た. semicarbazone, mp 152° (エタノール), $C_{12}H_{17}N_3O_3$ (251.280) (分析値 TABLE 4)

O-Methyl *o*-bromomandelamide と methylmagnesium iodide との反応 O-Methyl *o*-bromomandelamide [α -methoxy- α -(*o*-bromophenyl)acetamide] (VI-e) (12.2 g) を methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.9 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **α -methoxy- α -(*o*-bromophenyl) acetone** (VII-j) (bp 103--105°/5 mm の微黄色液体) 7.2 g (収率 59%)を得た. semicarbazone, mp 170--171° (エタノール), $C_{11}H_{14}O_2N_3Br$ (300.162) (分析値 TABLE 4)

O-Methyl *p*-bromomandelonitrile と methylmagnesium iodide との反応 O-Methyl *p*-bromomandelamide [α -methoxy- α -(*p*-bromophenyl)acetamide] (VI-f) (12.2 g) を methylmagnesium iodide [マグネシウム (10.94 g), 沃化メチル (63.9 g) および無水エーテル (120 ml) から製したもののエーテルを無水ベンゼン (100 ml) で置換したもの] と反応させて, **α -methoxy- α -(*p*-bromophenyl) acetone** (VII-k) (bp 107--109°/5 mm の微黄色液体) 4.0 g (収率 33%)を得た. semicarbazone, mp 176.5--177° (エタノール), $C_{11}H_{14}O_2N_3Br$ (300.162) (分析値 TABLE 4)

文 献

- 1) The preceding paper, Kaji, K., *Yakugaku Zasshi*, **77**, 858 (1957)
- 2) a) Kaji, K., *Yakugaku Zasshi*, **77**, 855 (1957); Kaji, K. and Nagashima, H., *ibid.*, **76**, 1250 (1956)
- 3) a) McKenzie, A., and Wren, H., *J. Chem. Soc.*, **93**, 309 (1908); b) *ibid.*, **95**, 1583 (1909); c) McKenzie, A., Martin, G., and Rule, H. G., *ibid.*, **105**, 1583 (1914); d) McKenzie, A., and Walker, N., *ibid.*, 646 (1928); e) McKenzie, A., and Kelman, A. L., *ibid.*, 412 (1934); f) McKenzie, A., and Pirie, D. J. C., *Ber.*, **69**, 861, 876 (1936)
- 4) Nicolle, *Bull. soc. chim. France*, [4], **39**, 55 (1926)
- 5) Tiffeneau and Lévy, *Bull. soc. chim. France*, [4], **37**, 1247 (1925)
- 6) Roger, R., *Helv. Chim. Acta*, **12**, 1060 (1929)
- 7) a) Jenkins, S. S., Buck, J. S., and Bigelow, L. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, **52**, 4495 (1930); b) Jenkins, S. S., Bigelow, L. A., and Buck, J. S., *ibid.*, **52**, 5198 (1930); c) Jenkins, S. S., *ibid.*, **54**, 115 (1932); d) Jenkins, S. S., *ibid.*, **56**, 682 (1934)
- 8) Weissberger, A., and Glass, D. B., *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 1724 (1942)
- 9) Béis, *Compt. rend.*, **137**, 575 (1903)
- 10) Gauthier, D., *Compt. rend.*, **152**, 1100, 1259 (1911)
- 11) Asahina, Y., and Terasaka, M., *Yakugaku Zasshi*, **494**, 219 (1923); b) Asahina, Y., and Ishidate, M., *ibid.*, **521**, 624 (1925)
- 12) a) Weissberger, Mainz and Schwarze, *Ann.*, **478**, 112 (1930); b) Weissberger, and Dym, *ibid.*, **502**, 74 (1933)
- 13) McKenzie, A., and Luis, E. M., *Ber.*, **65**, 794 (1932)
- 14) McKenzie, A., Luis, E. M., and Tiffeneau, *Bull. soc. chim. France*, [4], **45**, 414 (1929)
- 15) Smith, I. A., *Ber.*, **64**, 427 (1931)
- 16) Asahina, Y., and Asano, M., *Ber.*, **63**, 429 (1930)
- 17) *Org. Synth.*, Coll. Vol. I, 336
- 18) Jilk, L., (Du Pont Co), B.P. 561, 969 (June 13, 1949)
- 19) Beyer, *J. prakt. Chem.*, [2], **31**, 385 (1855)
- 20) Franzen, V., *Ber.*, **88**, 1361 (1955)
- 21) Racker, E., *J. Biol. Chem.*, **190**, 685 (1951)
- 22) a) Alexander, E. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 289 (1947); b) Doering, W. v. E., Taylor, T. I., and Schoenwald, E. F., *ibid.*, **70**, 455 (1948); c) Neviele, O. K., *ibid.*, **70**, 3499 (1948)
- 23) Nerdel, F., Kleeberg, W., and Schönwald, G., *Ber.*, **87**, 276 (1954)
- 24) Wellace, W. P., and Henze, H. R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**, 2882 (1942)
- 25) Gauthier, D., *Ann. chim.*, [8], **16**, 289 (1909)
- 26) Henze, H. R., *U. S.*, 2,460, 747 [C. A., **43**, p3452 (1949)]
- 27) Henze, H. R., Allen and Leslie, *J. Org. Chem.*, **7**, 326 (1942)
- 28) Nieman, Benson, and Mead, *J. Org. Chem.*, **8**, 397 (1943)
- 29) Stevens, C. L., and Farkas, E., *J. Amer. Chem. Soc.*, **74**, 618 (1952)
- 30) Elphimoff-Felkin, I., *Bull. soc. chim. France*, 784 (1955)
- 31) Kaji, K., and Nagashima, H., *Yakugaku Zasshi*, **76**, 1247 (1956)
- 32) Dornow, A., and Müller, A., *Ber.*, **93**, 32 (1960)

- 33) Favre, *Compt. rend.*, **119**, 284 (1894)
- 34) Hess, K., and Dorner, K., *Ber.*, **50**, 390 (1917)
- 35) a) Rupe, H., *Ber.*, **28**, 251 (1895); b) Adickes, F., et al., *J. prakt. Chem.*, [ii] **150**, 81 (1938)
- 36) a) Einhorn and Feibelmann, *Ann.*, **361**, 145 (1908); b) Audrieth and Seveda, *Org. Synth.*, **20**, 62; c) Golden, M., Miller, T.G., and Day, A.R., *J. Amer. Chem. Soc.*, **71**, 1245 (1949)
- 37) a) Kaji, K., and Nagashime, H., *Yakugaku Zasshi*, **76**, 1371 (1956); b) Czaplicki, S., Kostanecki, St.v., and Lempe, V., *Ber.*, **42**, 828 (1909)
- 38) Bistrzcki, A., Paulus, J., and Perrin, R., *Ber.*, **44**, 2596 (1911)
- 39) Kaji, K., *Yakugaku Zasshi*, **77**, 851 (1957)
- 40) Campbell, N., and Mckail, J.E., *J. Chem. Soc.*, 1251 (1949)
- 41) Shishido, K., and Nozaki, H., *J. Amer. Chem. Soc.*, **70**, 3326 (1948)
- 42) Campbell, N., and Clinton, R. O., *J. Amer. Chem. Soc.*, **67**, 1222 (1945)
- 43) Campbell, N., and Khanna, N.M., *J. Chem. Soc.*, (1949) Suppl. Issue (1) 33
- 44) a) Steinkopf, *Ann.*, **413**, 343 (1917); b) Standnikoff, G., and Rakowsky, W., *Ber.*, **61**, 268 (1928)
- 45) Kipnis, F., and Ornfelt, J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **68**, 2734 (1946)
- 46) Klages, A., *Ber.*, **36**, 3584 (1903); Stobbe, H., and Toepfer, K., *ibid.*, **57**, 484 (1924)
- 47) a) Tiffenau, *Ann. chim.*, [8], **10**, 349; b) Tutin, F., Carton, F.W., and Hahn, A.C.O., *J. Chem. Soc.*, **95**, 2124 (1910)
- 48) Quelet, *Bull. soc. chim. France*, [4], **45**, 88 (192)
- 49) a) Attenburrow, J., Cameron, A.F.B., Chapman, J.H., Evans, R.M., Hems, B.A., Jansen, A.B.A., and Walker, T., *J. Chem. Soc.*, 1104 (1952); Sugawara, S., and Mizukami, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **2**, 343 (1954)
- 50) a) Hartough, H.D., Kosak, A.I., Saldella J.J., *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 1012 (1947); b) Ramonczai, J. and Vargha., *ibid.*, **72**, 2737 (1957)
- 51) *Org. Synth.*, **36**, 3 (1956)
- 52) Meyer, *Ann.*, **220**, 44 (1883)
- 53) Temnikowa, T.J., and Kropachewa, E.N., *Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R.*, **78**, 29 (1951) [*C. A.*, **46**, 2009 (1952)]

堀 幹夫, 藤村 一*, 山川 豊**, 原 千秋, 北井國雄:

ベンズアザチクロアルカン誘導体の合成研究 第2報

Mikio Hori, Hajime Fujimura, Yutaka Yamakawa, Chiaki Hara and Kunio Kitai

Benzazacycloalkane Derivatives II.

Condensation of 8-methyl-, 8-chloro-, 8-ethoxy- and 8-butoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines with α -chloroacetyl chloride, mono chloroacetic acid or monochloroacetic anhydride gave a series of