—ノ—ト—

(日本化学会誌, 1987, (10), p. 1849~1852)

© 1987 The Chemical Society of Japan

N-(2-メチルシクロアルキリデン)-*t*-ブチルアミンの プロピオール酸メチルへの Michael 付加

(1987 年 5 月 25 日 受理)

伊藤 邦夫*・茂森 信哉・宮島 伸吾

1 緒 言

Schiff 塩基とアセチレンカルボン酸エステルの反応は *N*-アルケニル化から由来する生成物を与えることはよく知られており、含窒素環状化合物の合成に利用されている¹⁾。最近、アミン部に立体的にかさ高い *t*-ブチルアミンを用いると優先的に Michael 付加物が得られることがアルジミンについて一例著者らにより報告された²⁾。本研究は α -位にメチル基をもつシクロペンタノン、シクロヘキサノン、およびシクロヘプタノンと *t*-ブチルアミンからの Schiff 塩基のプロピオール酸メチルとの反応に関するもので、Michael 付加が優先的に起こることおよびより置換された α -位の炭素が選択的に反応することを報告するものである。得られた付加物はメチル置換オクタジニ酸、ノナン二酸、デカン二酸合成の前駆体として有用である。

2 結果と考察

N-(2-メチルシクロペンチリデン)-*t*-ブチルアミン [1a] とプロピオール酸メチル [2] を THF 中 70°C に加熱し、反応混合物を精留すると、(*E*)-Michael 付加物 [3a] および (*Z*)-異性体 [4a] がそれぞれ 65, 10% の収率で得られた。同様に [1b], [1c], [1d] と [2] との反応を行ない、(*E*)-付加物 [3b], [3c], [3d] をそれぞれ 66, 60, 67% の収率で得た。(*Z*)-異性体は反応および精留中に脱メタノールを起こしビシクロ化合物 [5] として単離された。収率はそれぞれ 9, 5, 4% であった。得られた化合物の構造は IR, ¹H-NMR スペクトル、元素分析により確かめた。最近、Hickmott と Rae は 2-メチルシクロヘキサノンとベンジルアミン、シクロヘキシルアミンからの Schiff 塩基のアクリル酸メチルへの Michael 付加がおもに α, α' -二置換体と少量の

α, α' -二置換体を与えると報告している³⁾。本研究では α, α' -二置換体は検出されなかった⁴⁾。[1(i)] の互変異性体 [1(e')] における *t*-ブチル基は α -位のメチル基との立体障害のため二重結合と *syn* の位置にあって [2] との反応を妨害し、[2] はもっぱら [1(e)] と反応したものと考えられる。

(*E*)-付加物 [3] を酸加水分解して相当するケトン [6] を収率 84~93% で得た。化合物 [6] は直接 2-メチルシクロアルカノンの [2] への付加により得ることは困難と思われる。すなわち、House ら⁵⁾によれば、2-メチルシクロヘキサノンを KOBU^6 の存在下で [2] へ付加させる試みはアセチリドアニオンがカルボニル炭素に付加することから由来する生成物がおもに得られた

東洋大学工学部応用化学科, 350 川越市鯨井中野台

- 1) 総説: T. Wagner-Jauregg, *Synthesis*, 1976, 366; M. V. George, S. K. Khetan, R. K. Gupta, "Advances in Heterocyclic Chemistry", ed by A. R. Katritzky, A. J. Boulton, Academic Press, New York (1976) Vol. 19, p. 307; P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, 38, 3410(1982).
- 2) S. Miyajima, K. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, 2659(1985).
- 3) P. W. Hickmott, B. Rae, *Tetrahedron Lett.*, 26, 2577 (1985).
- 4) [1a, c] の場合, 1 モル対 1 モル反応生成物に相当する沸点領域にもう一つの少量の生成物があり, これらの単離には成功しなかったが, ¹H-NMR スペクトルから [1(e) a, c] から由来するシクロブテン転位生成物⁵⁾と推定された。

- 5) K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett, J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.*, 28, 1464(1963); 29, 818 (1964).
- 6) H. O. House, W. L. Roelofs, B. M. Trost, *ibid.*, 31, 646 (1966).

[6] を NaOH または NaOMe で環開裂し、水素付加してメチル置換オクタン二酸、ノナン二酸、デカン二酸 [9] に誘導した (収率 72~96%)。

のみであった。[1a] から得られた (Z)-付加物 [4a] は水で処理するとヒドロキシシクロン [7] を与えた (40%)²⁾。

3 実 験

Schiff 塩基 [1] は相当するケトンと *t*-ブチルアミンから文献⁷⁾に準じて調製した (収率 55~63%)。

(E)-[3a] および (Z)-3-[2-(*t*-ブチルイミノ)-1-メチルシクロペンチル]アクリル酸メチル [4a]

[1a] 30.6 g (0.200 mol) を THF 60 ml に溶解し、70°C 油浴中かきまぜ下、30 ml の THF に溶解した [2] 16.8 g (0.200 mol) を1時間にわたって滴下した。滴下終了後同浴温で20分間かきまぜをつづけた。溶媒を減圧留去したのち50 cm 回転バンドを通して精留し [3a] 30.7 g (65%) および [4a] 4.8 g (10%) を得た。[3a] は ¹H-NMR スペクトルによればイミン [3(i)a] とエナミン [3(e)a] の互変異性体混合物で、その割合はオレフィンプロトンの面積比から [3(i)a]:[3(e)a]=80:20 であった。

(E)-3-[2-(*t*-ブチルイミノ)-1-メチルシクロヘキシル]アクリル酸メチル [3b] および 9-(*t*-ブチルイミノ)-5-メチルビシクロ[3.3.1]ノン-3-エン-2-オン [5b]

[1b] を上と同様に反応させた (滴下終了後 70°C 油浴中2時間かきまぜ)。精留により [3b] 33.2 g (66%) および [5b] 3.9 g (9%) を得た。[3b] は [3(i)b]:[3(e)b]=70:30 の互変異性体混合物であった。

(E)-3-[2-(*t*-ブチルイミノ)-1-メチルシクロヘプチル]アクリル酸メチル [3c] および 10-(*t*-ブチルイミノ)-1-メチルビシクロ[4.3.1]テケ-8-エン-7-オン [5c]

[1c] を上と同様に反応させた (滴下終了後 70°C 油浴中2時間かきまぜ)。精留により [3c] 32.3 g (60%) および [5c] 2.4

g (5%) を得た。[3c] は ¹H-NMR スペクトルで [3(e)c] を観察できなかった。

(E)-3-[2-(*t*-ブチルイミノ)-1,5,5-トリメチルシクロヘキシル]アクリル酸メチル [3d] および 9-(*t*-ブチルイミノ)-5,7,7-トリメチルビシクロ[3.3.1]ノン-3-エン-2-オン [5d]

[1d] を上と同様に反応させた (滴下終了後 70°C 油浴中8時間かきまぜ)。精留により [3d] 37.5 g (67%) および [5d] 2.2 g (4%) を得た。[3d] は [3(i)d]:[3(e)d]=75:25 の互変異性体混合物であった。

(E)-3-[1-メチル-2-オキソシクロペンチル]アクリル酸メチル [6a] (R²=Me)

[3a] 9.48 g (40.0 mmol), 1 mol·dm⁻³ HCl 120 ml の混合物を室温で5時間かきまぜた。40 ml のエーテルで3回抽出し、エーテル層を少量の水で洗ったのち Na₂SO₄ で乾燥した。濃縮後蒸留により [6a] (R²=Me) 6.18 g (85%) を得た。

(E)-3-[1-メチル-2-オキソシクロヘキシル]アクリル酸メチル [6b] (R²=Me)

[3b] 10.0 g (39.8 mmol), 1 mol·dm⁻³ HCl 60 ml の混合物を室温で1時間かきまぜた。上と同様に処理し 6.70 g (86%) の [6b] (R²=Me) を得た。

(E)-3-[1-メチル-2-オキソシクロヘプチル]アクリル酸メチル [6c] (R²=Me) および (E)-3-[1-メチル-2-オキソシクロヘプチル]アクリル酸 [6c] (R²=H)

[3c] 10.7 g (40.3 mmol), 1 mol·dm⁻³ HCl 120 ml の混合物を 70°C 油浴中で5時間加熱かきまぜた。上と同様に処理し 5.40 g (64%) の [6c] (R²=Me) および 1.60 g (20%) の [6c] (R²=H) を得た。

(E)-3-[1,5,5-トリメチル-2-オキソシクロヘキシル]アクリル酸 [6d] (R²=H)

[3d] 11.16 g (40.0 mmol) に 4 mol·dm⁻³ HCl 60 ml を加え15時間還流加熱した。NaCl で飽和させ 30 ml のエーテルで3回抽出した。エーテル層を少量の水で洗い Na₂SO₄ で乾燥した。エーテルを留去し [6d] (R²=H) 7.77 g (93%) を得た。

7a-ヒドロキシ-4a-メチル-2,4a,5,6,7,7a-ヘキサヒドロシクロペンタ[*b*]ピラン-2-オン [7]

[4a] 3.00 g (12.7 mmol) に純水 150 ml を加え室温で5時間かきまぜた。30 ml のエーテルで2回洗い、水層をロータリーエバポレーターで結晶が析出しはじめるまで減圧濃縮した。濃縮物に 7 ml の 4 mol·dm⁻³ HCl を加え 15 ml のエーテルで3回抽出した。エーテル層を Na₂SO₄ で乾燥した。エーテルを留去し析出した結晶を THF-ヘキサンから再結晶して 0.83 g (40%) の [7] を得た。

4-メチルオクタン二酸 [9a]

[6a] (R²=Me) 5.46 g (30.0 mmol) に 5 mol·dm⁻³ NaOH 15.0 ml を加え3時間還流加熱した。反応混合物を 7 ml のエーテルで洗い、6 mol·dm⁻³ HCl 15 ml を加え 20 ml のエーテルで3回抽出した。エーテル層を Na₂SO₄ で乾燥した。エーテルを留去し少量の 4-メチル-2-オクテン二酸を含む 4-メチル-3-オクテン二酸 [8a] 5.40 g を得た。混合物 4.40 g を 20 ml の THF に溶解し、10% パラジウム-炭素 0.66 g を加えて常温常圧で水素付加した。触媒を濾別し、溶媒を留去して [9a] 4.39 g (96%) を得た。

7) H. Weingarten, J. P. Chupp, W. A. White, *J. Org. Chem.*, **32**, 3246(1967).

8) J. T. Lai, *ibid.*, **45**, 3671(1980).

Table 1 Characterization of the products

Compd.	bp (°C) (mmHg)	Found (Calcd.) (%)			IR (cm ⁻¹) ^{a)}	¹ H-NMR (90 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)
		C	H	N		
[3 a]	86~87 (0.16)	70.98 (70.85)	9.68 (9.77)	5.76 (5.90)	1723, 1675, 1640, 979	1.16 (s, 3 H), 1.22 (s, 9 H), 1.6~2.5 (m, 6 H), 3.71 (s, 3 H), 5.75 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H); 4.35 (t, <i>J</i> =2 Hz, 1 H), 5.80 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 6.92 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H)
[3 b]	107~108 (0.40)	71.38 (71.67)	9.86 (10.02)	5.38 (5.57)	1728, 1660, 1644, 984	1.14 (s, 3 H), 1.26 (s, 9 H), 1.4~2.7 (m, 8 H), 3.72 (s, 3 H), 5.69 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.19 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H); 4.61 (t, <i>J</i> =4 Hz, 1 H), 5.85 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 6.89 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H)
[3 c]	108~109 (0.12)	72.29 (72.41)	10.05 (10.25)	5.30 (5.28)	1725, 1655, 1641, 982	1.18 (s, 3 H), 1.25 (s, 9 H), 1.4~2.5 (m, 10 H), 3.72 (s, 3 H), 5.71 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H)
[3 d]	94~95 ^{b)} (0.17)	73.07 (73.07)	10.76 (10.46)	5.20 (5.01)	1722, 1655, 1639, 968 ^{c)}	0.93 (s, 3 H), 1.02 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 1.2~2.8 (m, 6 H), 3.71 (s, 3 H), 5.55 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H); 4.58 (t, <i>J</i> =4.5 Hz, 1 H) 5.84 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.00 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H)
[4 a]	77~78 (0.08)	70.56 (70.85)	10.05 (9.77)	5.85 (5.90)	1725, 1675, 1635	1.20 (s, 9 H), 1.22 (s, 3 H), 1.7~2.55 (m, 6 H), 3.67 (s, 3 H), 5.75 (d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1 H), 6.55 (d, <i>J</i> =12.5 Hz, 1 H)
[5 b]	94~97 ^{d)} (0.25)	76.45 (76.67)	9.84 (9.65)	6.33 (6.39)	1690, 1675, 1655 ^{c)}	1.22 (s, 3 H), 1.25 (s, 9 H), 1.5~2.1 (m, 6 H), 3.93 (m, 1 H), 6.36 (dd, <i>J</i> =10, 1 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> =10 Hz, 1 H)
[5 c]	97~99 ^{e)} (0.40)	77.16 (77.21)	9.96 (9.93)	5.91 (6.00)	1675, 1661, 1648 ^{c)}	1.26 (s, 3 H), 1.28 (s, 9 H), 1.2~2.5 (m, 8 H), 3.95 (m, 1 H), 6.07 (dd, <i>J</i> =10, 1 Hz, 1 H), 6.74 (d, <i>J</i> =10 Hz, 1 H)
[5 d]	77~78 (0.15)	52.12 ^{f)} (52.17)	4.27 ^{f)} (4.38)	20.42 ^{f)} (20.28)	1685, 1670, 1652	0.91 (s, 3 H), 1.03 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.23 (s, 9 H), 1.6~2.0 (m, 4 H), 3.83 (m, 1 H), 6.10 (dd, <i>J</i> =10, 1 Hz, 1 H), 6.94 (d, <i>J</i> =10 Hz, 1 H)
[6 a] (R ² =Me)	91~92 (0.35)	65.76 (65.92)	7.96 (7.74)		1740, 1725, 1650, 985	1.21 (s, 3 H), 1.8~2.45 (m, 6 H), 3.73 (s, 3 H), 5.85 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 6.91 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H)
[6 b] (R ² =Me)	83~84 (0.07)	67.06 (67.32)	8.00 (8.22)		1725, 1715, 1642, 982	1.24 (s, 3 H), 1.6~2.6 (m, 8 H), 3.74 (s, 3 H), 5.77 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H)
[6 c] (R ² =Me)	88~89 (0.10)	68.60 (68.55)	8.80 (8.63)		1728, 1710, 1647, 988	1.24 (s, 3 H), 1.3~2.7 (m, 10 H), 3.74 (s, 3 H), 5.80 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.05 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H)
[6 c] (R ² =H)	125~126 (0.08)	67.03 (67.32)	8.45 (8.22)		3000, 1705, 1695, 1644, 988	1.25 (s, 3 H), 1.4~2.7 (m, 10 H), 5.81 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 11.56 (br s, 1 H)
[6 d] (R ² =H)	84~85 ^{g)}	68.51 (68.55)	8.86 (8.63)		3000, 1712, 1687, 1633, 962 ^{c)}	1.03 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.5~2.9 (m, 6 H), 5.60 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> =16 Hz, 1 H), 11.90 (br s, 1 H)
[7]	82~84 ^{g)}	64.10 (64.27)	7.23 (7.19)		3250, 1705, 1639 ^{c)}	1.24 (s, 3 H), 1.7~2.5 (m, 6 H), 5.91 (d, <i>J</i> =11 Hz, 1 H), 6.46 (d, <i>J</i> =11 Hz, 1 H), 8.70 (br s, 1 H)
[8 a]	73~79 ^{g)h)}	57.82 (58.05)	7.66 (7.58)		3000, 1707 ^{c)}	1.65 (s, 3 H), 1.7~2.5 (m, 6 H), 3.10 (d, <i>J</i> =7 Hz, 2 H), 5.35 (tm, <i>J</i> =7 Hz, 1 H), 11.99 (s, 2 H)
[9 a]	65~67 ^{g)l)}				3000, 1708 ^{c)}	0.91 (dm, <i>J</i> =5.5 Hz, 3 H), 1.1~1.9 (m, 7 H), 2.35 (t, <i>J</i> =7 Hz, 4 H), 11.96 (s, 2 H)
[9 b]	160~161 (0.15)	59.18 (59.39)	9.09 (8.97)		3000, 1705	0.89 (dm, <i>J</i> =5.5 Hz, 3 H), 1.1~1.9 (m, 9 H), 2.36 (t, <i>J</i> =7 Hz, 4 H), 11.98 (s, 2 H)
[9 c]	174~176 ^{j)} (0.10)	60.79 (61.09)	9.08 (9.32)		3000, 1705 ^{c)}	0.88 (dm, <i>J</i> =5.5 Hz, 3 H), 1.0~1.9 (m, 11 H), 2.35 (t, <i>J</i> =7 Hz, 4 H), 12.01 (s, 2 H)
[9 d]	165~166 (0.13)	62.37 (62.58)	9.68 (9.63)		3000, 1705	0.89 (s, 6 H), 0.94 (dm, <i>J</i> =5 Hz, 3 H), 1.1~2.5 (m, 11 H), 11.46 (s, 2 H)

a) Liquid film unless otherwise noted.

b) mp 49~50°C.

c) In KBr.

d) mp 37~38°C.

e) mp 43~44°C.

f) Analysis of the bis(2,4-dinitrophenylhydrazone) (mp 227~228°C).

g) Melting point.

h) The product contains a small amount of 4-methyl-2-octenedioic acid.

i) Lit.⁹⁾, mp 65~66°C.

j) mp 52~53°C.

4-メチルノナン二酸 [9 b]

[6 b] (R²=Me) 3.92 g (20.0 mmol) に 8 mol·dm⁻³ NaOH 7.5 ml を加え 3 時間還流加熱した。6 mol·dm⁻³ HCl 12 ml を加

9) R. Brettell, *J. Chem. Soc.*, 1962, 4286.

えエーテル抽出し、濃縮物を THF 中水素付加して [9 b] 3.08 g (77%) を得た。

4-メチルデカン二酸 [9 c]

10 ml MeOH に溶解した [6 c] (R²=Me) 4.20 g (20.0 mmol)

に $2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaOMe/MeOH 11.0 ml を加えた。この溶液をアンプル中 120°C 油浴で 10 時間加熱した。反応混合物を $2 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaOH 40 ml に注ぎ、MeOH を留去しながら 80°C 油浴中で 3 時間かきまぜた。冷却後 20 ml のエーテルで洗い、水層に濃 HCl 10 ml を加えた。40 ml エーテルで 3 回抽出し、濃縮物を

THF 中水素付加して [9c] 3.16 g (73%) を得た。

4,4,6-トリメチルノナン二酸 [9d]

[6d] ($R^2=H$) 4.21 g (20.0 mmol) に $8 \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ NaOH 7.5 ml を加え 5 時間還流加熱した。HCl を加え抽出し水素付加して [9d] 3.29 g (72%) を得た。

Michael Addition of *N*-(2-Methylcycloalkylidene)-*t*-butylamine to Methyl Propiolate

Kunio Ito*, Nobuki SHIGEMORI and Shingo MIYAJIMA

*Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Toyo University ;
Kujirai, Kawagoe-shi 350 Japan*

The Schiff's bases derived from *t*-butylamine and 2-methylcycloalkanones of ring sizes 5~7 react with methyl propiolate to give the corresponding Michael adducts. The acceptor is introduced selectively at the more highly substituted position. The adducts serve as precursors of methyl-substituted octanedioic, nonanedioic, and decanedioic acids.