3-オキシグルタル酸エステルのアルキル化 (2)*

村元洋吉**, 大石耕司**, 櫛本五男, 上田博夫
(大阪府立大学農学部, **株式会社大石膏盛堂)

昭和 49 年 5 月 13 日 受 理

The Alkylation of Ethyl 3-Oxoglutarate (Studies on Ethyl 3-Oxoglutarate Derivatives Part II)

By Yōkichi MURAMOTO,** Kōji ŌISHI,** Itsuo ICHIMOTO and Hiroo UEDA
*Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture, University of
Osaka Prefecture, Sakai; **Oishi Koseido Co., Ltd., Tosu*

The selective alkylation of ethyl 3-oxoglutarate was achieved through its Mg-complex prepared from a normal coordinate treatment with $\text{Mg}(\text{OEt})_2$. The structural elucidation of this complex was substantiated by comparison of Cu and Mg chelate compounds prepared from acetylacetone and ethyl acetoacetate.

Mg-complex of ethyl 3-oxoglutarate reacted with alkyl halides (RX) in the presence of $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ or NaOEt as basic catalyst, followed by hydrolysis with hydrochloric acid to give ethyl 2-R-3-oxoglutarate (yield, 78~80%). Moreover, the synthesis of ethyl 2-R-4-R'-3-oxoglutarate from ethyl 2-R-3-oxoglutarate can be conducted successfully by using alkyl halides (R'X) in the presence of NaOEt as catalyst (yield, 81~82%).

(Received May 13, 1974)

非対称ケトンの合成に関する研究の一環として, ハロゲン化アルキルによる 3-オキシグルタル酸エチル (1) の選択的なモノアルキル化反応の条件を求めて研究を行ない, 前報において⁽¹⁾, 触媒として使用するナトリウムエトキシド (以下 NaOEt と略称する) とマグネシウムエトキシド ($\text{Mg}(\text{OEt})_2$) について比較検討した。すなわち, 活性メチレン基 2 個を有する 1 に対して, 1 モルの NaOEt を用いてアルキル化した場合, 目的とするモノアルキル置換体の生成率は 30~50% にすぎず, ほぼそれと同量のジアルキル置換体が副生する。触媒を 2 モルにすると, ジアルキル置換体が主生成物となる。これに反して, 1.5 モル***の $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ を使用した場合, モ

ノアルキル置換体が最も収率よく得られ (81~85%), 触媒量を 2~3 モルにしてもモノアルキル置換体の収率はほとんど変化せず (78~80), 副生するジアルキル置換体は数%にすぎない。この理由として, 反応中間体として, 1 とマグネシウムのキレート化合物 (Mg-complex) の存在を推定し報告した。

従来, 活性メチレン基を有する化合物のアルキル化に, $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ を触媒として用いた例は少なく, マロン酸エステルとハロゲン化アルキルの反応, アセト酢酸エステルと酸塩化物の反応の場合にすぎない。これは通常の反応が NaOEt で充分目的が達せられるためであり, 特に $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ を用いるのは, 強塩基性を避けるか, 激烈な反応を抑える必要があるときに限られているようである。前報における $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ と NaOEt による実験結果の差異は, 塩基性の強弱や, 触媒の空間的なかさばりによるのではなく, 反応中間体として, キレートが形成されるか否かによるものと考えている。

本報告は, 1 と Mg より形成される Mg-complex の

* 3-オキシグルタル酸エステル誘導体の研究 (第 2 報)。

*** 1.5 モルの触媒量とは, 2 分子の 1 の 1 個ずつの活性メチレン基が 1 分子の $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ と Mg-complex を形成し, 残りの 2 個のメチレン基が 2 分子の $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ で活性化されると考えると, 1 分子の 1 に相当する $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ は 1.5 分子になる。

構造を明らかにし, この反応機構を利用して **1** の非対称ジアルキル置換体を効率よく合成しようとしたものである.

まず, 活性メチレン基を有する化合物として, **1** 以外に, アセト酢酸エチル (**5**), アセチルアセトン (**6**), マロン酸エチル (**7**) およびシアン酢酸エチル (**8**) を選び, $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ を触媒とする C-エチル化について比較検討した. このうち, 明らかにキレート化合物をつくると考えられる **1**, **5**, **6** について, Mg -complex (**9_{Mg}**, **10_{Mg}**, **11_{Mg}**) および Cu -complex (**9_{Cu}**, **10_{Cu}**, **11_{Cu}**) を調製し, その物理, 化学的データから, それらの化学構造を明らかにした. さらに, その構造に基づいて, $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ を触媒としたときに, **1** のモノアルキル置換体が全く選択的に得られる理由を明解に説明した. つづいて, **1** の非対称ジアルキル置換体を合成するためには,

(1) **1** に対して 0.5 モルの $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ を作用させて, Mg -complex を作り, つぎに残った活性メチレン基をアルキル化する場合, NaOEt と $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ 触媒のいずれが有効であるか.

(2) **1** のモノアルキル置換体の活性メチレン基をアルキル化する場合, NaOEt と $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ のいずれが有効であるか.

以上 2 つの疑問点について実験を試み, 合目的な合成

法を見出したものである.

実験結果と考察

(1) 活性メチレン基を有するエステルおよび β -ジケトン の $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ 触媒存在下におけるエチル化反応

活性メチレン基を有する化合物 **1**, **5**, **6**, **7**, **8** について, 無水エタノール中, 活性メチレン基 1 個について 1 モルの $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ の存在下, ヨウ化エチルを用いて C-エチル化を行ない, その結果を Table I に総括した. **1** のエチル化においては, 前述のごとく, 1.5 モルの触媒では, モノ置換体 (**2a**) が主生成物として得られ, 少量のジ置換体 (**3a** と **4**) が副生した. 触媒量を 0.5 モルに減じると, **2a** の生成は急減し, **1** のほとんどがエチル化されなかった. **5** の場合は, 1 モルの触媒と過剰のヨウ化エチル (2.2 モル) を使用しても, きわめて微量のモノ置換体 (**5a**) が生成されたにすぎず, 原料の大半が回収された. **6** も同様に, 置換体は全く得られなかった. これに反して, **7** および **8** からは, 好収率でジアルキル置換体 (**7a**) および (**8a**) を得た.

(2) キレート化合物の単離とその構造解析

上記の結果から, **1** の活性メチレン基の 1 個は 0.5 モルの $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ と Mg -complex をつくり, 残り 1 個の

Table I. Ethylation of Esters and β -Diketone having Active Methylene Group in the Presence of $\text{Mg}(\text{OEt})_2$

Esters and β -diketone	Molar ratio to substrate		Yield of products (%)		
	$\text{Mg}(\text{OEt})_2$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$	Unreacted esters and β -diketone	Mono-alkyl derivatives	Di-alkyl derivatives
Ethyl 3-oxoglutarate (1)	{ 1.5 0.5	{ 2.2 1.2	{ 0 72.0	{ 83 14.0 (2a)	{ *6.2 (3a, 4)
Ethyl acetoacetate (5)	1.0	2.2	79.0	1.0 (5a)	0
Acetylacetone (6)	1.0	2.2	80.0	0	0
Ethyl malonate (7)	1.0	2.2	0	0	87.0 (7a)
Ethyl cyanoacetate (8)	1.0	2.2	0	0	63.0 (8a)

* This value shows the yield of dialkyl derivatives, ethyl 2,4-diethyl-3-oxoglutarate (**3a**) (3.4%) plus ethyl 2,2-diethyl-3-oxoglutarate (**4**) (2.8%).

メチレン基が 1 モルの $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ で活性化されて, モノ置換体をつくる. **5** および **6** は 0.5 モルの $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ と complex をつくり, 活性メチレン基はブロックされてしまうので, さらに触媒, アルキル化剤を増量しても, アルキル化は全く起こらない. **7** および **8** は, 中間体としての complex を形成することなくアルキル化が進行するものと推定した. 実際に, $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ エタノール溶液中に **1**, **5**, **6** を加えると, Mg-complex が析出するが, **7** および **8** はその析出が見られない.

Mg-complex の構造を調べるために, **1**, **5**, **6** 各 1 モルと 0.5 モルの $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ および 0.5 モルの酢酸銅より, 相当する Mg-complex (**9_{Mg}**, **10_{Mg}**, **11_{Mg}**) および Cu-complex**** (**9_{Cu}**, **10_{Cu}**, **11_{Cu}**) を調製し, それらの IR, UV 含有金属の定量について検討を加え, 構造解析を試みた. Table II に見られるように, IR スペクトルにおいて, Mg-complex は $1600\sim 1500\text{ cm}^{-1}$ の範囲内に, $\nu\text{C}=\text{O}$, $\nu\text{C}=\text{C}$ のキレート特性吸収を示し, UV スペクトルにおいては, $\pi\rightarrow\pi^*$ 吸収帯が配位子自身の吸収より $13\sim 30\text{ nm}$ 長波長側にシフトし, 吸収強度 ($\log \epsilon$) も著しい増加を示した. これらの事実は Cu-complex とともに全く一致した傾向を示し, **9_{Mg}**, **10_{Mg}**, **11_{Mg}** が図のごときキレート環を形成していることが明らかとなった. Mg および Cu の分析値が, この構造の理論値とよ

く一致し, 酸分解によって定量的に配位子が回収されることもこれを裏付けている. さらに, **9_{Mg}** の PMR スペクトル (Fig. 1) においても, $\delta 4.67$ にオレフィンプロトンのピークが見られることは, Mg に 2 分子の配位子がキレート結合していることを証明している.

(3) $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ を触媒とするアルキル化の反応機構

ここに確認された Mg-complex の構造に基づいて, アルキル化反応における **1**, **5**, **6** の挙動の差異をつぎのように説明することができる. (1) **1**, **5**, **6** と 0.5 モル当量の $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ から Mg-complex **9_{Mg}**, **10_{Mg}**, **11_{Mg}** が生成する. このキレート化合物は, Mg 1 原子に対して配位子 2 分子が配位した 4 面体型の構造をとっている. すなわち, Table II に見られるように, ケトンの酸素またはエステルのカルボニル基の酸素がドナー原子として Mg と結合し, 2 個の 6 員環よりなるキレート環を形成している. (2) **1** の活性メチレン基のうち 1 個, **5** および **6** の活性メチレン基はキレート環に組み込まれ, 共鳴系に寄与しているので, メチレン基としての活性はほとんどなくなっていると考えられる. このため, **5** および **6** は $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ 触媒下では, 全くアルキル化されない. (3) しかし, **9_{Mg}** にはキレート環に組み込まれていない活性メチレン基が 1 個残っていて, **9_{Mg}** を含む反応液に, 2 モル当量の $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ または NaOEt を加え

Table II. Physical Properties of Mg and Cu Complex

Complex	Metal	mp °C	Ash %	IR (cm^{-1})			UV ^{d)}	
				$\nu\text{C}=\text{O}$	$\nu\text{C}=\text{C}$		$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm	$\log \epsilon$
9	Mg	73~77	8.86 ^{a)} (9.44)	1540	1525	1635	273	4.29
	Cu	143	16.88 ^{b)} (16.99)	1555	1530	1600	274	4.24
10	Mg	247~249	14.89 ^{a)} (14.16)	1540	1520	1625	271	3.88
	Cu	173	25.75 ^{b)} (24.56)	1560	1540	1600	274	4.09
11	Mg	264	17.69 ^{a)} (17.95)	1525	1500	1605	287	4.26
	Cu	221~223	28.56 ^{b)} (30.15)	1554 ^{c)} 1535 ^{c)}	1580 ^{c)}		293	4.38

^{a)} MgO , ^{b)} CuO , () calcd. values, ^{c)} literature values⁴⁾ 1554, 1534, 1580 cm^{-1} . ^{d)} $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ of ethyl 3-oxoglutarate, ethyl acetoacetate and acetylacetone were 243 nm ($\log \epsilon$ 3.23), 244 nm ($\log \epsilon$ 2.96) and 274 nm ($\log \epsilon$ 3.94), respectively.

**** **10_{Cu}** および **11_{Cu}** については, すでにその構造が確認されている⁽²⁻⁵⁾.

Fig. 1. NMR Spectrum of Mg-complex (9_{Mg}).

Fig. 2. Alkylation of Ethyl 3-Oxoglutarate.

ると, Fig. 2 に示すように, このメチレン基から水素が引き抜かれてカルバニオンを生じ, このものとハロゲン化アルキルが反応して相当するモノアルキル置換体の Mg-complex (12) が生成し, これは酸で容易に分解されて, モノアルキル置換体 (2) が選択的に得られるのである.

(4) 3-オキソグルタル酸エステル Mg-complex のアルキル化

上述のように, 1 を選択的にモノアルキル化して 2 を得るためには, まず 1 を 0.5 モルの $Mg(OEt)_2$ と反応させて Mg-complex 9_{Mg} をつくり, 遊離の活性メチレン基を 1 モルの $NaOEt$ または $Mg(OEt)_2$ (この場合は最初から 1.5 モルの $Mg(OEt)_2$ を用いればよい) を触媒として, ハロゲン化アルキルを用いてアルキル化すればよいことが分かった. この場合, どちらの触媒を用い

る方が有効であるかを検討するために, Mg-complex 形成後, $NaOEt$ 1 モルとアルキル化剤 1.1 モルまたは $NaOEt$ 2 モルとアルキル化剤 2.2 モルを用いて, エチルおよびブチル化させた例が Table III である. いずれの場合も, 好収率でモノアルキル置換体 ($2a, 2b$) が得られ, 2 倍量の触媒, アルキル化剤を用いた場合でもジアルキル置換体 ($3a, 3b, 4$) の生成はわずかである. このことは, 強塩基性の $NaOEt$ 触媒に対してもキレート環は安定で, $NaOEt$ は遊離のメチレン基にのみ作用することを示している.

しかしながら, 前報に示した操作のごとく, 1 に対して最初から 1.5 モルの $Mg(OEt)_2$ を使用して Mg-complex をつくり, アルキル化剤でアルキル化した方が収率がややよく, さらに操作が簡単で, Mg-complex の形成が完全に行なわれる利点がある.

Table III. Alkylation of Ethyl 3-Oxoglutarate with RX

Molar ratio to ethyl 3-oxoglutarate				Yield of products (%)		
Mg(OEt) ₂	NaOEt	RX
0.5	1.0	C ₂ H ₅ Br	1.1	2a	3a	
0.5	2.0 ^{a)}	C ₂ H ₅ Br	2.2 ^{a)}			
0.5	1.0	n-C ₄ H ₉ Br	1.1	2b	3b	
0.5	2.0 ^{a)}	n-C ₄ H ₉ Br	2.2 ^{a)}			
				78.0	0	0
				59.4	13.4	6.2
				80.0	0	0
				72.0	6.7	0

^{a)} After the mono-alkylation was completed, an excess amounts of NaOEt (1 mole) and alkyl halides (1.1 mole) were added to the reaction mixture.

Table IV. Alkylation of Ethyl 2-Alkyl-3-Oxoglutarate with R'X

Substrate and reagents				Yield of products (%)
Mg(OEt) ₂	NaOEt	R'X
(R)						
C ₂ H ₅ -	1.5	—	n-C ₄ H ₉ Br 2.2	(2a) 66.0	5.8	9.9
n-C ₄ H ₉ -	1.5	—	C ₂ H ₅ Br 2.2	(2b) 62.2	7.6	12.2
C ₂ H ₅ -	—	1.0	n-C ₄ H ₉ Br 1.1	0	0	81.1
n-C ₄ H ₉ -	—	1.0	C ₂ H ₅ Br 1.1	0	0	81.8

(5) モノアルキル-3-オキソグルタル酸エステルのアルキル化

つぎに, 得られたモノアルキル-3-オキソグルタル酸エチル (**2**) にアルキル化剤を作用させて, ジアルキル置換体 (**15**) を合成する場合, 触媒として使用する Mg(OEt)₂ と NaOEt の優劣を比較するために, Table IV に示す実験を試みた.

(1) Mg(OEt)₂ を用いた場合: モノエチル置換体 (**2a**) を無水エタノール中で 1.5 モルの Mg(OEt)₂ を用いてブチル化した場合も, 逆にモノブチル置換体 (**2b**) をエチル化した場合も, 目的とするジアルキル置換体 (**13**) の生成率はきわめて低く, 少量の **14** が副生するとともに, 70% 近い原料の **2a**, **2b** が回収された. この反応は Fig. 3 に示したように, モノ置換体 (**2**) は 0.5 モルの Mg(OEt)₂ と, 3 種の Mg-complex (**12a~c**) を形成し, 遊離のメチレン基あるいはメチン基がアルキル化されるものと考えられるが, **12a** の場合は, Mg(OEt)₂ のように弱い触媒では, メチン基はわずしかアルキル化されないであろう. **12c** の場合には目的とするジアルキル置換体が得られるはずであるが, **12c** 自身の生成比が低いためか, あるいは Mg(OEt)₂ の触媒力が弱いいためか **13** の生成はきわめて少ない. このように

Fig. 3. A Hypothetical Mechanism of Alkylation of Ethyl 3-Oxoglutarate by Using Mg(OEt)₂ as Catalyst.

Mg(OEt)₂ によるモノアルキル-3-オキソグルタル酸エステルのアルキル化は、不適当であることが分かった。

(2) NaOEt を用いた場合: モノエチル置換体 (2a) のブチル化, モノブチル置換体 (2b) のエチル化ともに 81~82% の好収率で目的とするジアルキル置換体 (13) が得られ, 14 および未反応の原料は全く混在しなかった。これは NaOEt による水素の引き抜きが, すでにアルキル基によって置換されているメチン基よりも, メチレン基に優先的に働くことと, アルキル基のかさ高さのために, 1つの炭素に対する2個のアルキル基の導入が立体的に阻害されるためと考えられる。

結 論

3-オキソグルタル酸エステルの2個の活性メチレン基を, それぞれ異なるアルキル基で選択的に置換させるためには, まず無水エタノール中1.5モルの Mg(OEt)₂ 触媒の存在下, 第1のアルキル化剤を用いてモノアルキル置換体の Mg キレートをつくり, これを酸分解して得られたモノアルキル-3-オキソグルタル酸エステルをふたたび無水エタノール中1モルの NaOEt を触媒として, 第2のアルキル化剤を作用させ, 目的とするジアルキル置換体を得る。

実 験 の 部

I. 原 料

1) 3-オキソグルタル酸エチル (1) は, Adams らの方法⁽⁶⁾で無水クエン酸より合成した。bp 125~129°C/7 mmHg (純度 98%)。アセト酢酸エチル (5), アセチルアセトン (6), マロン酸エチル (7), シアン酢酸エチル (8), エチルヨージド, エチルブロミド, *n*-ブチルブロミドは市販品を用いた。

2) Mg(OEt)₂-エタノール液および NaOEt-エタノール液は, 前報に準じて調製した⁽¹⁾。

II. 分析方法

1) ガスクロマトグラフィー (GLC) および薄層クロマトグラフィー (TLC): GC 分析は柳本製作所 GCG-550 FP に 3mm×1.5m の silicon gum packed column (5% on celite 545, 80~100 mesh) を用い, N₂ 流量 50 ml/min, カラム温度 100°C より 6°C/min 昇温で測定した。

TLC はシリカゲル (Wakogel B-10) を用い, エーテル-*n*-ヘキサン (2:8) で展開した。スポットの検出に

は, 塩化第二鉄およびヨードを使用した。

2) IR, UV, NMR スペクトル: IR, UV スペクトルは Hitachi spectrometer EPI-2 および EPS-3 で測定した。NMR スペクトルの測定には, 日本電子 MH-60-III型を使用した。

III. 3-オキソグルタル酸エチル (1), アセト酢酸エチル (5), アセチルアセトン (6), マロン酸エチル (7) およびシアン酢酸エチル (8) の Mg(OEt)₂ 存在下におけるエチル化

(1) のエチル化は, 前報に準じて行なった。

(5) のエチル化: Mg(OEt)₂-エタノール液 70 ml (0.1 モル) に 0.1 モルの (5) を加え, ついでエチルヨージド 34.3 g (0.22 モル) を徐々に滴下し, 約10時間加熱還流する。エタノールを留去したのち, 希塩酸で処理し, エーテル抽出, 乾燥後, 減圧蒸留により (5) および (5a) の混合物を得た。両者の収率は, GLC 分析により算出した。

(6), (7), (8) のエチル化も, (5) と同じ操作で試みた。

(5a), (7a), (8a) は, TLC および分留により単離した。

(5a) Ethyl α-ethyl acetoacetate, bp 82~83°C (12 mmHg), NMR δ_{Me₄Si}: 0.85 (3H, triplet, *J*=7 Hz), 1.20 (3H, triplet, *J*=7 Hz), 1.78 (2H, quintet, *J*=7 Hz), 2.12 (3H, singlet), 3.32 (1H, triplet, *J*=7 Hz), 4.05 (2H, quartet, *J*=7 Hz)。

(7a) Diethyl diethylmalonate, bp 98°C (25 mmHg), NMR δ_{Me₄Si}: 0.81 (6H, triplet, *J*=7 Hz), 1.23 (6H, triplet, *J*=7 Hz), 1.95 (4H, quartet, *J*=7 Hz), 4.19 (4H, quartet, *J*=7 Hz)。

(8a) Ethyl diethylcyanoacetate, bp 80~83°C (3 mmHg), NMR δ_{Me₄Si}: 1.05 (6H, triplet, *J*=7 Hz), 1.92 (4H, quartet, *J*=7 Hz), 1.32 (6H, triplet, *J*=7 Hz), 4.31 (4H, quartet, *J*=7 Hz)。

IV. (1), (5), (6) の Mg-complex および Cu-complex の調製 (9_{Mg}, 9_{Cu}; 10_{Mg}, 10_{Cu}; 11_{Mg}, 11_{Cu})

1) Mg-complex: Mg(OEt)₂-エタノール液 35 ml (0.05 モル) に 0.105 モルの (1) を加え, 1時間加熱攪拌する。冷後, 析出した Mg-complex を濾集し, *n*-ヘキサンで洗浄後, 真空乾燥する (9_{Mg})。mp 73~77°C。 (5), (6) の Mg-complex (10_{Mg}), (11_{Mg}) も同じ操作

で調製した. mp (10_{Mg}) 247~249°C, (11_{Mg}) 264°C.

2) Cu-complex: 酢酸銅 $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ 5g (0.025 モル) をエタノール 150 ml に溶解し, 攪拌しながら 0.05 モルの (1) を徐々に加えると Cu-complex の結晶を析出する. 濾集後エタノールで洗浄し, 真空乾燥する (9_{Cu}). mp 143°C. (5), (6) の Cu-complex (10_{Cu}), (11_{Cu}) も (1) と同様に処理し, 調製した. mp (10_{Cu}) 173°C, (11_{Cu}) 221~223°C.

V. $Mg(OEt)_2$ と $NaOEt$ を併用した (1) のアルキル化

1) $Mg(OEt)_2$ -エタノール液 35 ml (0.05 モル) 中に 0.1 モルの (1) を加え, 60°C に加熱攪拌する. ついで $NaOEt$ -エタノール液 50 ml (0.1 モル) を滴下し, 約 30 分間攪拌したのち, 0.11 モルのハロゲン化アルキルを滴下し, 約 10 時間反応を続ける. 反応液よりエタノールを留去した後, 希塩酸で処理し, エーテル抽出, 乾燥, 溶媒留去により粗生成物を得る. 次に, ワコーゲル C-200 (30g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行ない, n -ヘキサン, エーテルで溶出し, エーテル溶出部より目的物を得た. 生成物の収率, 組成は, GLC 分析により測定した.

2) $NaOEt$ およびハロゲン化アルキルを過剰 (モル比で2倍量) に使用する場合は, まず実験 (1) と同様に, (1) 0.1 モル, $Mg(OEt)_2$ 0.05 モル, $NaOEt$ 0.1 モルおよびハロゲン化アルキル 0.11 モルを約 10 時間加熱攪拌した後, さらに $NaOEt$ -エタノール液 50 ml (0.1 モル) およびハロゲン化アルキル 0.11 モルを追加して, 10 時間加熱還流した. 以下, 実験 (1) と同様に処理した.

VI. 2-アルキル-3-オキシグルタル酸エチルのアルキル化

1) $Mg(OEt)_2$ 存在下のアルキル化

i: $Mg(OEt)_2$ -エタノール液 53 ml (0.075 モル) に 2-エチル-3-オキシグルタル酸エチル (2a) 11.5 g (0.05 モル) をエタノール 15 ml に溶かした液を加え, 約 1 時間盪浴上で加熱攪拌する. ついで, n -ブチルプロミド 15.1 g (0.11 モル) を加えて 12 時間加熱還流する. 反応液よりエタノールを留去し, エーテル抽出後, 常法どおり処理して粗生成物を得る. つぎにワコーゲル C-200 (30g) を用いてカラムクロマトグラフィーによる精製

を試み, エーテル溶出部より (2a), (13), (14) の混合物 11.8 g を得た. 生成物の収率, 組成は, GLC 分析により算出した. (13) および (14) は TLC で単離し, NMR スペクトルにより同定した.

(13): NMR δ_{Me_4Si} 0.87 (6H, triplet, $J=7$ Hz), 1.20 (6H, triplet, $J=7$ Hz; 4H, multiplet), 1.82 (4H, multiplet), 3.65 (2H, multiplet), 4.10 (4H, quartet, $J=7$ Hz).

(14): NMR $\delta_{Me_4Si}^{CDCl_3}$ 0.78 (3H, triplet, $J=7$ Hz), 0.9 (3H, triplet, $J=7$ Hz), 1.26 (6H, triplet, $J=7$ Hz; 4H, multiplet), 1.97 (4H, multiplet), 3.48 (2H, singlet), 4.18, 4.22 (4H, quartet, $J=7$ Hz).

ii: 実験 (i) と同様に 2- n -ブチル-3-オキシグルタル酸エチル (2b) 12.9 g (0.05 モル), エチルプロミド (0.11 モル) を用いて反応生成物 12.2 g を得た.

2) $NaOEt$ 存在下のアルキル化

i: (2a) 11.5 g (0.05 モル) を無水エタノール 15 ml に溶かし, この溶液に $NaOEt$ -エタノール液 25 ml (0.05 モル) を攪拌しながら滴下し, 約 1 時間, 40°C で加熱攪拌する. ついで n -ブチルプロミド 7.55 g (0.055 モル) を加え, 約 12 時間加熱還流する. 反応終了後, 生成した臭化ナトリウムを濾去し, エタノールを留去後エーテルで抽出する. 乾燥, 溶媒留去により得た粗生成物は, 実験 (1) と同様カラムクロマトグラフィーで精製した. このものを分留して (13), bp 154~156°C/7 mmHg 11.6 g (81.1%) を得た.

ii: (2b) 12.9 g (0.05 モル), エチルプロミド 5.5 g (0.055 モル), $NaOEt$ (0.05 モル) を用いて (i) と同様に処理し, 11.7 g (81.8%) の (13) を得た.

- (1) 村元洋吉, 大石耕司, 標本五男, 上田博夫: 農化, **47**, 201 (1973).
- (2) E. A. Shugam: *Zh. Fiz. Khim.*, **28**, 643 (1954).
- (3) 曾根興三, 三宅 勲, 黒谷寿雄, 山崎一雄: 日化, **69**, 70 (1948).
- (4) K. Nakamoto, P. J. McCarthy, A. Ruby and A. E. Martell: *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1066 (1961).
- (5) 上野景平, 坂口武一: 金属キレート(II), 南江堂, 1966, p. 29, p. 50.
- (6) R. Adams, H. M. Chiles and C. F. Rassweiler: *Org. Synth. Coll.*, **1**, 10 (1941).