水素化リチウムアルミニウムによる Vinylogous Ester の還元 (第 3 報¹⁾)

的場勝英, 山崎高応

富山大学薬学部²⁾

Reduction of Some Vinylogous Esters with Lithium Aluminum Hydride. III¹⁾

KATSUhide MATOBA and TAKAO YAMAZAKI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama²⁾

(Received January 5, 1970)

2-Bromo-5,5-dimethyl-3-methoxy-2-cyclohexenone (V) was reduced in ether to allyl alcohols (VI and VII) with an excess of lithium aluminum hydride, and to VI, VII, and α,β -unsaturated ketone (IX) with a theoretical amount of the hydride. In benzene, V was reduced to VII and IX with an excess hydride. A mechanism is proposed for the random behavior of vinylogous esters (I—V) to lithium aluminum hydride.

前報^{1,3)}において Chart 1 に示すように種々の vinylogous ester の水酸化リチウムアルミニウム (以下 LAH と略す) 還元について報告した。

すなわち 3-ethoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (I) は文献⁴⁾ にみられるように α,β -unsaturated ketone およびこれへの中間体と考えられる 3-ethoxy α,β -unsaturated alcohol に還元される (eq. 1). 一方 α 位に置換基

1) 第 2 報: 的場勝英, 吉井勝美, 山崎高応, 佐々木喜男, 薬誌, **89**, 750 (1969).

2) Location: Gofuku, Toyama.

2) 的場勝英, 吉井勝美, 吉岡満子, 山崎高応, 佐々木喜男, 薬誌, **89**, 506 (1969).

4) M. Stiles, A.L. Longroy, *J. Org. Chem.*, **32**, 1095 (1967).

を有する 2-butyl 3-methoxy-2-cyclopentenone (II) は相当する allyl alcohol のみを与える。そしてこの場合この allyl alcohol への中間体と考えられる 2-*n*-butyl-2-cyclopentenone はえられない (eq. 2)。また γ 位が水酸基で置換された非対称の 5 員環 vinylogous ester, 2-methyl-3-methoxy-4-hydroxy-2-cyclopentenone (III) と 2-methyl-3-methoxy-5-hydroxy-2-cyclopentenone (IV) は LAH により相当する enketol, endiol および diol に還元される (eq. 3, eq. 4)。

本報においては 2-bromo-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (V) の種々の条件下における LAH 還元およびこの還元の機構を究明するために行なった種々の vinylogous ester の LAH 還元の結果を報告する。

V は Chart 2 に示すように文献⁵⁾ にしたがって合成した。

V の LAH 還元については以下に述べるように種々の条件で検討した。まず従来通り過剰の LAH を用い 4 時間反応後、塩化アンモニウムを加え計算量の水で後処理する方法で行なった。生成物は 130° のガスクロマトグラフィー (以下 GLC と略す) で two peaks を示した。これらの保持時間 (以下 t_R と略す) はおのおの 1 分、4 分で面積強度比はほぼ 1:4 であった。LAH 還元の反応時間を延長すると後者のものはゆっくりと前者のものに移行するが、10 時間以上反応を行なってもほとんど変化は認められなかった。この後者の反応生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで分離しこのものを 2-bromo-5,5-dimethyl-2-cyclohexenol (VII) であると推定し *p*-nitrobenzoate としその物理的データよりこのことを確認した。一方前者の peak は 5,5-dimethyl-2-cyclohexenol (VI) であることを推定し Chart 3 に示すように dimedone を LAH 還元して main にえられる VI の標品と GLC で同時注入することにより同定した。

5) T. Voityla, *Ann. Acad. Sci. Fennicae*, **A49** (1), 110 (1938) [*C.A.*, **33**, 7742₁(1939)].

なお dimedone を LAH 還元する際生成物として文献⁶⁾には VI の他 minor component として 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanediol の記載があるが GLC を詳細に検討した結果上記 2 物質の他 Chart 4 に示すごとく VI の飽和体 3,3-dimethylcyclohexanol (VIII) が VI の約 20% も含有されていることを知った. VI と VIII は GLC で分離しにくかったので量比は混合物を Jones 酸化してえられる生成物の GLC peak の強度より算定した. Jones 酸化生成物はおのおの 2,4-dinitrophenyl hydrazone としてその構造を確認した.

本論にもどり V を LAH で還元した際反応混合物を塩化アンモニウムを入れることなしに水で処理しても生成物には変化が認められなかったが収量は少し落ちるようである.

次に V を実験の部で述べるように LAH の理論量と反応させると上述したものとはかなり異なった結果をえる. すなわち常法処理によって得た生成物は GLC で three peaks を与え, このうち 2 本は鋭くこの t_R は 1 min, 4 min である. あとの一本は広くこの t_R は約 7 min である. この t_R 7 min のものは酸で処理するかあるいは水浴上で短時間加熱することにより他の鋭い peak に変化する. この新生の peak の t_R は 5 min である. 前者の two peaks は 1 min のものが VI, 4 min のものが VII であることを GLC 同時注入法により確認した. また 5 min のものは 2-bromo-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (IX) であることを Chart 5 に示すように合成し構造をその hydrazone で確認した IX との同時注入法により確認した.

それゆえ t_R 7 min のものはその挙動より IX への中間体であるである 2-bromo-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenol (X) であると推定した. それらの生成比は Chart 6 に示すごとくである.

6) A. S. Dreiding, J.A. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3723 (1953).

V の LAH 還元でえられた結果は I および II のそれとはかなり異なり IV のそれによく類似しているといえる。すなわち過剰の LAH に対して I は α,β -unsaturated ketone を与えるに反し V では相当する allyl alcohol にまた理論量の LAH に対しては IV にその例をみるように α,β -unsaturated ketone および allyl alcohol へと還元されている。しかし IV が過剰の試薬によりこのような生成物を与えている所は V と異なる所である。総じて I—V のすべての vinylogous ester は LAH に対しおのおの特徴ある挙動を示すといえる。ここで次の 3 点を考慮に入れなければならない。

- I は ethyl ester であるに反し II 以下は methyl ester である。
- I の α 位が水素であるに反し II—IV は alkyl V は臭素で α 位が置換されている。
- LAH のエーテル懸濁液にものを加える方法として I, II はエーテル溶液として III—V は固体のままで加えている。

第 1 点および第 2 点の alkyl 基の効果をしらべる目的で Chart 7 に示すごとく 3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (XI) および 2-methyl-3-ethoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (XII) の過剰の LAH に対する挙動を研究したが、結果は I のそれと平行するものであり少なくともこの系統の vinylogous ester では α 位の alkyl 置換基のあるなし、ester の種類の相異は LAH 還元の挙動を左右する因子ではないことを物語るものである。

次に第 3 点の c) の因子を調べるため I を固体のままエーテル懸濁液に添加する方法をとったが、反応が完結するまでに時間を要した以外エーテル溶液として滴下した方法と異なる所がなかった。このことより原料の添加方法による生成物のばらつきは考えられない。

以上の 3 点を確認した段階で著者らは LAH に対する vinylogous ester の種々の挙動は Chart 8 に示すごとく中間体として存在する aluminium-complex (A) の alcohol 体 (B) への還元的解離の難易によるものであると推定する。

すなわち I, XI, XII において A→B は難であり、後処理の段階ではじめて alcohol 体となると考える。一方 II, III は A→B が非常に容易に起こり、溶媒中で転移および脱メタノールを起こし生ずる α,β -unsaturated ketone に試薬が再度攻撃するものと考えられる。なお III の場合は二重結合にも試薬の攻撃がある。IV, V はこれら両者の間で A→B の解離はやや難であると考えられる。

このような解離の難易を反応支配の因子として考える時、溶媒を変化させることにより反応挙動がかなり異なることが予期される。しかしエーテルをベンゼンに変えた場合温度をあげ時間を長くしなければ反応が完結せず、解離に及ぼす溶媒効果を的確にとらえることはできなかったが Chart 9 に示すごとく Chart 3 のエーテルの場合とはかなりの差異があるように考えられ、ベンゼンの方が解離が押えられていることを暗示しているものとする。

解離の難易と vinylogous ester の構造との相関関係を知るためには、いろんな置換基を有する vinylogous ester を合成し、それらの LAH 還元挙動を追跡していかなければならない。

実験の部

LiAlH₄ 還元的一般的方法 溶媒に懸濁した LiAlH₄ 液を攪拌し室温下 vinylogous ester を溶液あるいは固体そのものとして加える (LAH の理論量と反応させる場合は vinylogous ester を添加していった、もはや反応しなくなつてからごく少量追加する方法をとった。それゆえ幾分 LAH が過剰になっているきらいがある)。混合物を適当な時間反応させた後 hydride 1 に対して 6 の割合の NH₄Cl を加えた後水により注意深く complex を分解し不溶物を濾去した濾液と不溶物を洗った液とを合し、常圧で溶媒留去 GLC⁷⁾ で product を分析。シリカゲルクロマトグラフィーで分離し、アルコールは *p*-nitrobenzoate とし ketone は 2,4-dinitrophenylhydrazone に導き確認した。分離できない生成物は予想されるものを別途合成し GLC に於る同時注入方法により同定した。

2-Bromo-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (V) mp 105—107° (Lit⁵⁾ mp 103—104°). *Anal.* Calcd. C₉H₁₃O₂Br: C, 46.39; H, 5.62. Found: C, 46.202; H, 5.573. NMR⁸⁾ (in CDCl₃) τ : 8.98 (s, 6H, 2 $\times$ CH₃), 7.61 (s, 2H, CH₂), 6.04 (s, 3H, OCH₃). IR (KBr) cm⁻¹: $\nu_{C=C}$ 1580, $\nu_{C=O}$ 1645, 1655. UV λ_{max}^{EtOH} : 274.5 m μ (ϵ 15200).

5,5-Dimethyl-2-cyclohexenol (VI) bp 82° (5 mmHg). t_R (132°) 1 min. IR (film) cm⁻¹: ν_{OH} 3380; δ_{C-H} 680, 723.

5,5-Dimethyl-2-cyclohexenyl-*p*-nitrobenzoate (VI-*p*-Nitrobenzoate) mp 46—47° (*n*-hexane より再結晶). *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₇O₄N: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.09. Found: C, 65.729; H, 6.387; N, 4.874. IR (Nujol) cm⁻¹: ν_{CO} 1725; ν_{NO} 1520. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (ϵ): 262 (14400). NMR (CCl₄) τ : 8.88, 8.90 (s, 2 $\times$ 3H, 2 $\times$ CH₃), 3.80—4.60 (m, 3H, CH-O + 2 $\times$ vinylic H), 1.78 (2, 4H, aromatic H).

2-Bromo-5,5-dimethyl-2-cyclohexenol (VII) t_R (132°) 4 min. IR (film) cm⁻¹: ν_{OH} 3400.

2-Bromo-5,5-dimethyl-2-cyclohexenyl-*p*-nitrobenzoate (VII-*p*-Nitrobenzoate) mp 65° (hexane-ether により再結晶). *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₆O₄NBr: C, 50.89; H, 4.56; N, 3.96. Found: C, 50.701; H, 4.712; N, 3.661. IR (Nujol) cm⁻¹: ν_{CO} 1720; ν_{NO} 1520, 1345. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (ϵ): 259 (14800). NMR (CDCl₃) τ : 8.92 (s, 6H, 2 $\times$ CH₃), 8.00 (m, 4H, 2 $\times$ CH₂), 4.30 (m, 1H, CH-O), 3.67 (t, 1H, vinylic H), 1.71 (s, 4H, aromatic H).

3,3-Dimethyl cyclohexanol (VIII) Dimedone を LiAlH₄ で処理してえられる粗 alcohol を PtO₂ 存在下接触還元してえる。bp 60° (4 mmHg) t_R (93°) 7.7 min. IR (film) cm⁻¹: ν_{OH} 3340.

3,3-Dimethylcyclohexyl-*p*-nitrobenzoate (VIII-*p*-Nitrobenzoate) mp 78—79° (*n*-hexane より再結晶). *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₉O₄N: C, 64.96; H, 6.91; N, 5.05. Found: C, 64.848; H, 6.946; N, 5.016. IR (KBr) cm⁻¹: ν_{CO} 1715; ν_{NO} 1530.

7) 島津 4APF carrier N₂ 40 ml/min カラムには 5% SE30 を充填した。

8) NMR スペクトル測定には日本電子 C-60A を使用、内部標準は TMS とした。

Dimedone の LiAlH_4 還元体の Jones 酸化 Dimedone を LiAlH_4 還元してえられる oil を過マンガン酸カリ処理のアセトンに溶解させ攪拌下水冷して Jones 試薬 ($\text{CrO}_3: \text{H}_2\text{O}: \text{H}_2\text{SO}_4 = 1.5 \text{ g}: 7 \text{ ml}: 3 \text{ ml}$) を適量加えた後室温にもどし 2 hr 攪拌後, MeOH の添加により過剰の試薬をつぶし CHCl_3 で抽出生成物を蒸留 bp 43° (4 mmHg), t_R (93°) 7.2 min 8.3 min 面積強度は 1:5 である. IR (film) cm^{-1} : ν_{CO} 1680, 1710; $\delta_{\text{C-H}}$ 735.

5,5-Dimethyl-2-cyclohexanone 2,4-Dinitrophenyl Hydrazone mp $163-164^\circ$ (EtOH により再結晶, 文献値⁹⁾. 赤色鱗片状晶. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 55.25; H, 5.30; N, 18.41. Found: C, 54.973; H, 5.276; N, 18.107. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu(\epsilon)$: 255 (14700).

3,3-Dimethylcyclohexanone 2,4-Dinitrophenyl Hydrazone mp $141-142^\circ$ (EtOH により再結晶, 文献値¹⁰⁾ 141°). 黄色粒状晶. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 54.89; H, 5.92; N, 18.29. Found: C, 54.691; H, 5.781; N, 18.263.

2-Bromo-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (IX) 412 mg の 5,5-dimethyl-2-cyclohexenone を 20 ml の CCl_4 中に溶解させ氷冷攪拌下 0.2 ml Br_2 を約 20 分にわたって滴下, 滴下後 10 分室温攪拌次いで再度氷冷し 5 ml の CCl_4 に溶解させた Et_3N を約 20 分にわたって滴下, $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HBr}$ が沈殿してくる. 後室温にもどし 1 時間攪拌, 沈殿をろ別し, 洗液と合したものを減圧で溶媒を除き粗生成物を与える. GLC で t_R (132°) 5 min の mainly one peak である.

2-Bromo-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone 2,4-Dinitrophenyl Hydrazone (IX-2,4-Dinitrophenyl Hydrazone) mp 169° (EtOH より再結晶). 褐色板状結晶. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}_4\text{Br}$: C, 43.90; H, 3.95; N, 14.63. Found: C, 44.171; H, 4.074; N, 14.433. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu(\epsilon)$: 261 (16000), 375 (33000).

3-Methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (XI) Dimedone に CH_2N_2 を働かせてえた. bp $120-122^\circ$ (5 mmHg) (文献値¹¹⁾, bp 110° (1 mg), t_R (90°) 6.3 min.

2-Methyl-3-ethoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone (XII) 2,5,5-Trimethyl-1,3-cyclohexanedione を文献¹²⁾にしたがい合成し, このものを p -TsOH 触媒で EtOH-トルエンと還流し XII をえた.

mp $56-57^\circ$ (n -hexane より再結晶). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 72.49; H, 9.96. Found: C, 72.47; H, 9.77. IR (KBr) cm^{-1} : ν_{CO} 1603 (broad). NMR(CCl_4) τ : 8.96 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 8.68 (t, 3H, CH_2-CH_3 , $J=7.5$ cps), 8.43 (t, 2H, CH_2 , $J=1.5$ cps), 7.94 (s, 2H, CH_2-CO), 7.65 (nearly singlet, 3H, vinylic CH_3), 5.97 (q, 2H, OCH_2 , $J=7.5$ cps).

2-Methyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone 2,4-Dinitrophenyl Hydrazone mp $141-142^\circ$ (EtOH より再結晶). 赤色板状晶. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$: C, 56.59; H, 5.70; N, 17.60. Found: C, 56.31; H, 5.68; N, 17.60.

謝辞 終りに臨み本研究に終始御激励を賜った阪大薬学部 佐々木喜男助教授に感謝致します. また NMR を測定して下さいました本学 森腰正弘氏, 元素分析を施行して下さいました本学 高見春男氏に感謝致します.

9) A.W. Allan, R.P.A. Sneed, J.M. Wilson, *J. Chem. Soc.*, 1959, 2186.

10) C.A. Vodoz, H. Schinz, *Helv.*, 33, 1040 (1950).

11) T. Voitala, *Ann. Acad. Sci. Fennicae*, A 49 (1), 110 (1938) [*C.A.* 33, 7742 (1939)].

12) T.G. Halsall, D.B. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 1956, 2431.