Cyclooctane-1,5-dione 誘導体の合成

縣 功,^{1a)} 川島健也, 青野哲也¹⁾武田薬品工業株式会社, 中央研究所¹⁾

Synthesis of Cyclooctane-1,5-dione Derivatives

ISAO AGATA,^{1a)} KENYA KAWASHIMA, and TETSUYA AONO¹⁾Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.¹⁾

(Received November 15, 1974)

Several cyclooctane-1,5-dione derivatives were prepared by the ultraviolet irradiation of cyclohexane-1,3-diones and acrolein or acrylonitrile.

Cyclooctane-1,5-dione 誘導体については 2,6-diphenylcyclooctane-1,5-dione,²⁾ cyclooctane-1,5-dione,³⁾ 2-acetoxy および 2,2-ethylenedioxycyclooctane-1,5-dione,⁴⁾ 2,4,6,8-tetrabromocyclooctane-1,5-dione,⁵⁾ 3,7-dimethylcyclooctane-1,5-dione 誘導体,⁶⁾ などが知られている. de Mayo⁷⁾ らは cyclooctane-1,5-dione 化合物を光化学反応によって有利に合成する方法を見い出している. すなわち cyclohexane-1,3-dione と acrylic acid methyl ester とを照射し, 3,7-dioxocyclooctanecarboxylic acid methyl ester および 2,6-dioxocyclooctanecarboxylic acid methyl ester が合成されている.

著者らは 8 員環化合物の薬理効果に興味をもち de Mayo らの反応を利用して各種の cyclooctane-1,5-dione 誘導体を合成しあわせて 2, 3 の知見をえたので報告する.

5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexanedione (dimedone) はアルデヒドの検出試薬であり, 例えば acrolein と単に熱時反応させると mp 192° の 1,1-bis(2,6-dioxo-4,4-dimethylcyclohexyl)propane-2 が生成するといわれている. しかるに 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione をメタノールに溶かし acrolein を加え窒素気流中ドライアイス-アセトンで冷却下, 500 W 高圧水銀ランプで照射すると mp 117—119° の結晶がえられた. 本品の元素分析値は C₁₁H₁₆O₃ を示し, 赤外線吸収 (IR) スペクトルはアルデヒドに特有な吸収 (2724 cm⁻¹) がみとめられた. また Table I に示すようにその核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは δ 9.61 ppm にアルデヒドとそれぞれ 2 個の AB 系および A₂B₂X 系のメチレンおよび A₂B₂X 系のメチンが認められ, 分子の対称性を示すので, その構造は 5,5-dimethyl-3,7-dioxocyclooctanecarbaldehyde (I) と思われる. I を酢酸中重クロム酸ナトリウムで酸化して得た酸 (II) は mp 218—219° を示し, 後述の IV から誘導された酸⁸⁾ と混融, 同一物であることからこの構造は確認された.

つぎに同様の条件⁹⁾ で cyclohexane-1,3-dione および 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione に acrylonitrile を反応させたところそれぞれ 160—162° (III), mp 188—190° (IV) の結晶が得られた. IV の NMR スペクトルにはそれぞれ 2 個の AB 系および A₂B₂X 系のメチレンおよび A₂B₂X 系のメチンが存在し, また III には A₂B₂X 系メチンが存在し, III, IV はともに分子内に対称性を有すると考えられることから III は 3,7-dioxocyclo-

1) Location: 17-85, Jusohonmachi-2-chome, Yodogawa-ku, Osaka; a) Present address: Faculty of Pharmaceutical Sciences, Higashi Nippon Gakuen University, 1757, Kanazawa, Tobetsu, Hokkaido.

2) S. Wawzonek, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 839 (1943).

3) G.I. Glover, R.B. Smith, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2003 (1965).

4) E. Ghera, R. Szigiel, E. Wenkert, *J. Chem. Soc.(C)*, **1966**, 1479.

5) A. Yogeve, J. Heller, A.S. Dreiding, *Chem. Abstr.* **72**, 42906s (1970); J.E. Heller, A.S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 413 (1973).

6) S. Gelin, R. Gelin, *Bull. Soc. Chim. France*, **1969**, 4091.

7) H. Hikino, P. de Mayo, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3582 (1964).

8) 川島健也, 縣 功, 薬誌, **89**, 1426 (1969).

9) 反応は 0° 以上で行なうと重合物が生成するのでドライアイス-アセトンで冷却しながら行なった.

octanecarbonitrile, IV は 5,5-dimethyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile と決定した。

5-Phenylcyclohexane-1,3-dione¹⁰⁾ と acrylonitrile を同様に照射し、生成物をメタノールで再結晶すると mp 232—234° (VI) と mp 221—223° (VII) の 2 種の結晶が得られる。VI の NMR スペクトルは δ 3.5 ppm および δ 4.12 ppm にそれぞれ 1 個の A_2B_2X 系のメチンがみとめられることから 5-phenyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile と推定される。VII は δ 3.5 ppm および δ 3.7 ppm 付近に 2 個分のメチンが重なりあっている。

Chart 1

TABLE I. NMR Spectra^{a)} of Cyclooctane-1,5-dione Derivatives

Assignment	I ^{b,c)}	IV ^{d,e)}	IX ^{b,e)}	X ^{b,e)}
C-4 and 6 methylene	2.25(2H, d, $J=12$ Hz)	2.00(2H, d, $J=12$ Hz)	2.15(2H, q, $J=15$ and 4Hz)	2.25(2H, d, $J=12$ Hz)
	2.55(2H, d, $J=12$ Hz)	2.92(2H, d, $J=12$ Hz)	2.36(2H, q, $J=15$ and 8Hz)	2.76(2H, d, $J=12$ Hz)
C-2 and 8 methylene	2.35(2H, q, $J=14$ and 12Hz)	2.47(2H, q, $J=15$ and 11Hz)	2.33(2H, q, $J=15$ and 8Hz)	2.48(2H, q, $J=15$ and 13Hz)
	2.85(2H, q, $J=14$ and 3Hz)	2.97(2H, q, $J=15$ and 3Hz)	2.51(2H, q, $J=15$ and 4.5Hz)	2.96(2H, q, $J=15$ and 4Hz)
C-1 H	3.24(1H, tt, $J=15$ and 3Hz)	4.30(1H, tt, $J=11$ and 3Hz)	3.02(1H, tt, $J=8$ and 4Hz)	4.29(1H, tt, $J=13$ and 4Hz)
C-5 substituent groups	R ₂ =R ₃ =CH ₃	R ₂ =R ₃ =CH ₃	R ₂ =C ₆ H ₅	R ₂ , R ₃ ...cyclohexane
	1.10 (6H, s)	0.93 (3H, s)	7.15 (5H, bs)	1.38 (10H, s)
		1.03 (3H, s)	R ₃ =H 3.29 (1H, tt, $J=8$ and 4.5 Hz)	
	aldehyde 9.61 (1H, s)		ethylene acetal 3.90 (8H, s)	

a) values in δ ppm from internal TMS

abbreviations: s, singlet; d, doublet; q, quartet; b, broad; tt, triplet of triplet

b) using Varian HR-100 (100 MHz)

c) in CDCl₃

d) using Varian A-60A (60 MHz)

e) in d₆-DMSO

10) A.W. Crossley, N. Renouf, *J. Chem. Soc.*, 107, 603 (1915); K.W. Rosenmund, H. Herberg, H. Schütt, *Chem. Ber.*, 87, 1258 (1954).

ついで VI, VII をそれぞれ ethylene glycol で処理して bis-ethyleneacetal mp 149—151° (VIII), mp 147—149° (IX) の結晶に導いた. VIII では δ 3.0 ppm 付近に 2 個のメチンが重なりあっており 1 位および 5 位と推定される. IX は δ 3.02 ppm と δ 3.25 ppm にそれぞれ 1 個の A_2B_2X 系のメチンをみとめ, 5-phenyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile bis(ethylene acetal) であると推定され, VII は 5-phenyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile である. この異性体は cyano 基と phenyl 基との配置に関する立体異性体と考えられる. 上述のように 1 個のメチンがカルボニル基の磁気異方性の効果によって VI は VII よりも低磁場シフトしていることから VI, VIII では *cis*, VII, IX では *trans* 配位であると考えられる.

Spiro[5.5]undecane-2,4-dione¹¹⁾ と acrylonitrile とをメタノールに溶かし外部を氷で冷却し, 窒素ガスを通じながら光照射すると mp 148—149° (X) の結晶が得られ NMR スペクトルにはそれぞれ 2 個の AB 系および A_2B_2X 系メチレンおよび A_2B_2X 系のメチンがあること, 元素分析値および IR スペクトルからその構造は 8,12-dioxo-spiro[5.7]tridecane-10-carbonitrile である. Spiro[5.7]tridecane 誘導体でジケトンとしては本化合物が最初に合成されたものである.

Chart 2

この光化学反応では 2 つの方向が考えられるが, 上述のように一方向に反応が進行した生成物のみが acrolein の場合は収率 22%, acrylonitrile との反応では 60% 以上の収率で得られいずれの場合も他の方向に反応が進行した化合物 (Chart 2) を単離することはできなかった, しかしその生成については否定することはできないと考える.

実験の部¹²⁾

光照射 英光社 (PHI-500) 高圧 500 W 水銀ランプを用い内部照射を行なった. ランプの外とうには冷却した EtOH-H₂O (1:1 v/v) をポンプで循環させ反応容器全体は断らない限りドライアイス-アセトン浴につけて冷却し, 窒素ガスを通じながら反応を行なった.

5,5-Dimethyl-3,7-dioxocyclooctanecarbaldehyde (I) 5,5-Dimethylcyclohexane-1,3-dione 4.2 g を MeOH 1 liter に溶かし, 照射用容器に入れ 20 min 照射を行なったのち, ランプを消して acrolein 4.0 g を MeOH 10 ml に溶かした液を注入し, 照射を 2 時間半つづける. 溶媒を留去し, AcOEt ついで AcOEt:CHCl₃ (3:1) で各 50 g のシリカゲルクロマトで精製し, さらに (CH₃)₂CO-(C₂H₅)₂O (1:10) で再結晶. mp 117—119° の I が得られる. 収量 1.1 g (22%). Anal. Calcd. C₁₁H₁₆O₃: C, 67.32; H, 8.22. Found: C, 67.54; H, 8.19. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 2724 (CHO), 1726, 1692 (CO). NMR Table I 参照.

5,5-Dimethyl-3,7-dioxocyclooctanecarboxylic Acid (II) I 294 mg を 3 ml の AcOH に溶かし, 室温で Na₂Cr₂O₇·2H₂O 240 mg を 3 ml の AcOH に溶かした液を加え, 1 夜放置の後 EtOH 5 ml を加えて 3 hr かきまぜ氷水中にあげて AcOEt で抽出, 溶媒を留去し, 5% NaHCO₃ 水溶液に溶かし, AcOEt で水層を洗い HCl 酸性として後 AcOEt で抽出, 溶媒を留去, mp 218—219° の II が得られる. 収量 58 mg. IV の加水分解から得られた酸⁹⁾ と混融して融点降下を示さず, IR スペクトルも一致した.

3,7-Dioxocyclooctanecarbonitrile (III) 1,3-Cyclohexanedione 11.2 g と acrylonitrile 10.6 g を MeOH 500 ml に溶かし, 照射用容器に入れ 4.5 hr 照射を行なったのち, 溶媒を留去, MeOH から再結晶. mp 160—162° の III が得られる. 収量 11.2 g (68%). Anal. Calcd. C₉H₁₁O₂N: C, 65.44; H, 6.71. Found: C, 65.38; H, 6.62. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 2230 (CN), 1690 (CO). NMR (*d*₆-DMSO) δ : 3.56 (1H, quintet, *J* = 7 Hz, $\text{>C}(\text{CN})\text{H}$).

5,5-Dimethyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile (IV) 5,5-Dimethylcyclohexane-1,3-dione 5.6 g と acrylonitrile 4.4 g を MeOH 1 liter に溶かし, 照射容器に入れ 2 hr 照射を行なったのち減圧下に溶媒を留去し, MeOH から再結晶. mp 188—190° の無色板状晶として IV が得られる. 収量 5.3 g (68.7%). Anal. Calcd. C₁₁H₁₅O₂N: C, 68.37; H, 7.82; N, 7.25. Found: C, 68.44; H, 7.83; N, 7.55. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2230 (CN), 1700 (CO). NMR (60MHz) Table I 参照.

3,7-Dioxocyclooctanecarboxylic Acid (V) III 500 mg を 5N-HCl 10 ml と 6 hr 加熱還流, 冷後, AcOEt で抽出. 溶媒を留去, AcOEt から再結晶. mp 140—143° の V が得られる. 収量 260 mg (46%). Anal. Calcd.

11) W.S.G.P. Norris, J.F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, 119, 1199 (1921).

12) 融点は未補正, NMR は特に断らない限り Varian HR-100 (100 MHz) を用い, 60 MHz の NMR は Varian A-60A で測定し, TMS を内部標準としてそれからの δ 値を ppm で表す. 略号は s=singlet, d=doublet, q=quartet, b=broad, tt=triplet of triplet, m=multiplet.

$C_9H_{12}O_4$: C, 58.69; H, 6.57. Found: C, 58.63; H, 6.40. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3500—2400 (COOH), 1710—1697 (CO).

cis-5-Phenyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile (VI) および trans-5-Phenyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile (VII) 5-Phenylcyclohexane-1,3-dione¹⁰⁾ 5.68 g を 500 ml の MeOH に溶かし, 照射用容器に入れ, 3 hr 照射, 溶媒を減圧下で留去, MeOH から再結晶すると VI の粗結晶が得られる. 収量 2.47 g (34.3%). その母液から VII の粗結晶が得られる. 収量 3.4 g (47.2%). それぞれの粗結晶をさらに MeOH から再結晶. VI の粗結晶から mp 232—234° の結晶が得られる. Anal. Calcd. $C_{15}H_{15}O_2N$: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 74.68; H, 6.19; N, 5.95. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2250 (CN), 1708 (CO). NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.50 (1H, tt, $J=12$ および 3 Hz), 4.10 (1H, quintet, $J=8$ Hz), 7.3 (5H, m, $>\dot{C}-C_6H_5$). また VII の粗結晶から mp 221—223° の結晶が得られる. Anal. Calcd. $C_{15}H_{15}O_2N$: C, 74.66; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 74.88; H, 6.35; N, 5.79. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2249 (CN), 1712 (CO). NMR (d_6 -DMSO) δ : 3.5 および 4.1 付近にそれぞれ 1H (m), 7.18 (5H, s, $>\dot{C}-C_6H_5$).

cis-5-Phenyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile Bis(ethylene acetal) (VIII) VI 100 mg, ethylene glycol 370 mg と *p*-toluenesulfonic acid 10 mg にベンゼン 15 ml を加え, 水分分離器中 8 hr 加熱還流し, 冷後 AcOEt を加えて有機層を飽和食塩水で洗い, 濾過, 減圧下溶媒を留去し, EtOH から再結晶. mp 149—151° の VIII が得られる. 収量 80 mg (58%). Anal. Calcd. $C_{19}H_{23}O_4N$: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25. Found: C, 69.20; H, 7.36; N, 4.37. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2230 (CN). NMR ($CDCl_3$) δ : 2.19; 2.51 (4H, ABX の AB 部分 $J_{AB}=15$ Hz, $J_{AX}=7$ Hz, $J_{BX}=4.5$ Hz $-\underline{CH}_2-\underline{CH}(C_6H_5)-\underline{CH}_2-$), 3.01 (1H, m, $J=7$ および 4.5 Hz, $>C-\underset{H}{\underset{|}{C}}_6H_5$), 3.91 (8H, m, $-O-CH_2-CH_2-O-$), 7.19 (5H, m, $-C_6H_5$).

trans-5-Phenyl-3,7-dioxocyclooctanecarbonitrile Bis(ethylene acetal) (IX) VII 2.4 g, ethylene glycol 3.7 g と 200 mg *p*-toluenesulfonic acid にベンゼン 30 ml を加え, 水分分離器中 8 hr 加熱還流し, 冷後, AcOEt を加え, 有機層を飽和食塩水で洗い, 減圧下溶媒を留去, MeOH から 2 回再結晶, mp 147—149° の IX が得られる. 収量 1.57 g (48%). Anal. Calcd. $C_{19}H_{23}O_4N$: C, 69.28; H, 7.04; N, 4.25. Found: C, 69.35; H, 7.28; N, 4.29. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2230 (CN). NMR Table I 参照.

8,12-Dioxo-spiro[5.7]tridecane-10-carbonitrile (X) Spiro[5.5]undecane-2,4-dione¹¹⁾ 20 g を 1 liter の MeOH に溶かし, 照射用容器に入れ, 外部から氷で冷却し, 1 hr 窒素を通じた後 25 g の acrylonitrile を加え 1 hr 45 min 反応させる. 濾過し, 溶媒を留去, MeOH を加えて結晶化させると X の粗結晶が 15.8 g (61%) 得られる. MeOH から再結晶. mp 148—149° の X が得られる. Anal. Calcd. $C_{14}H_{19}O_2N$: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00. Found: C, 72.00; H, 8.08; N, 6.14. IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2250 (CN), 1707 (CO). NMR Table I 参照.

謝辞 本研究の発表の機会を与えられました中央研究所長 立岡末雄博士ならびに討論していただいた当研究所 水田榮治氏に深謝いたします. また元素分析, IR および NMR を測定していただいた当研究所の方々に感謝致します.