



|                  |   |
|------------------|---|
| Title            | モノシアノエチルケトンの異性化反応によるピペリドン誘導体の生成   |
| Author(s)        | 村瀬, 一基; Murase, Itiki; 高田, 善之 他   |
| Citation         | 北海道大學工學部研究報告, 58, 101-108   |
| Issue Date       | 1970-12-19  |
| Doc URL          | <a href="https://hdl.handle.net/2115/41013">https://hdl.handle.net/2115/41013</a> |
| Type             | departmental bulletin paper   |
| File Information | 58_101-108.pdf  |



# モノシアノエチルケトンの異性化反応による ピペリドン誘導体の生成

村瀬 一基 高田 善之

(昭和45年8月31日受理)

## Bidung von Piperidon-derivaten durch Isomerisierung der Monocyanathylketonen

Itiki MURASE\* Yoshiyuki TAKATA\*

(Eingegangen am 31, August 1970)

### Zusammenfassung

In Gegenwart von Cyclohexylamin und Essigsäure lässt man Acrylnitril auf Cyclohexanon einwirken, so bildet sich zusammen mit Monocyanäthylcyclohexanon [I] der Krystalle [II], dessen Fusionspunkt 145°C ist. Wir haben festgestellt, dass [II] Octa-hydro-2-oxo-chinolin ist. Ueber die Isomerisierung von [I] nach [II], haben wir versucht die katalytische Wirkung von Gemische aus Amin und Carbonsäure. Erhitzt man [I] um 180°C in Gegenwart von primärem oder sekundärem Amin und Essigsäure, so entsteht [II] mit guter Ausbeute.

Konzentrierte Schwefelsäure und Phosphorsäure ebenfalls haben die katalytische Wirkung in Isomerisierung von [I] nach [II].

Monocyanäthylketonen aus Cyclopentanon, Cycloheptanon, Aceton, Methyläthyketon und Acetessigsäureäthylester bilden durch die oben erwähnten Katalysator die entsprechenden Piperidon-derivaten.

### 1. 緒 言

著者らは、第一アミンとカルボン酸との混合物を触媒にしてシクロヘキノンとアクリルニトリルとからモノシアノエチルシクロヘキサノン [I] を合成する Krimm の方法<sup>1)</sup>について反応条件の詳細な検討を行った<sup>2)</sup>。

シクロヘキシルアミン (以下 CHA と略記する) と酢酸との混合物を触媒にしてシクロヘキサノンとアクリルニトリルとを反応させたが、反応温度を上昇させると [I] の収率が増加したが、同時に結晶性化合物 Fp 145°C [II] が副生することを見出した。[II] の生成量は反応温度の上昇とともに増加した。

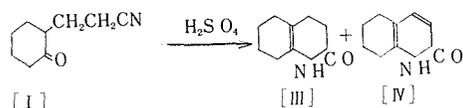
副生した結晶 [II] の化学構造とその生成条件について研究し、環状ケトン及び鎖状ケトンのモノシアノエチル化合物はアミンとカルボン酸との混合物、硫酸またはリン酸により容易に閉環してピペリドン誘導体を生成することを見出したので報告する。

[II] の元素分析値と分子量は  $C_9H_{13}NO$  に一致し、[I] の分子式に等しい。[II] の赤外吸収スペクトル (図 1) はニトリル基の吸収 ( $2400-2600\text{ cm}^{-1}$ ) を欠いており、[II] にはニトリル基が存在しない。

\* 合成化学工学科 高分子化学講座

Department of chemical Process Engineering, Faculty of Engineering, Hokkaido University

Campbell, Stevens<sup>3)</sup> は  $\epsilon$ -ブタノール中で [I] に水酸化カリウムのメタノール溶液を作用させて Fp 144°C の化合物 [III] を得て、これが 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-Octahydro-2-oxo-chinolin である旨報告している。また Meyers, Garcia-Munoz<sup>4)</sup> は [I] を濃硫酸に溶解して放置し、[III] と [IV] とを得ている。



[II] は Fp 145°C であり、[III] の Fp 144°C と略一致し、[II] は [III] と同じ化合物と考えられる。Campbell<sup>3)</sup> の方法に従って合成した [III] と [II] とを混融したが、融点が降下しなかったので、[II] と [III] とは同一化合物であることを確認した。

[I] に CHA と酢酸とを加えて加熱すると [II] を生成するので、シクロヘキサノンとアクリロニトリルとから初めに [I] が生成し、次に [II] に転位するのであろう。

酢酸を共触媒にして、アミンの種類と [I] の異性化に対する触媒作用との関係を調べた。第一アミンとして *n*-ブチルアミン、ノナメチレンジアミン、モノエタノールアミン、アニリンの 4 種、第二アミンとしてジエチルアミン、ジ-*n*-ブチルアミンの 2 種、第三アミンとしてトリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、ピリジンの 4 種、アミノ酸としてグリココール、 $\beta$ -アラニン、グルタミン酸の 3 種について触媒作用を試験した。

[I] に所定量のアミンと酢酸とを加えて加熱し、[II] の収率を求めた。その結果を表 1 に示す。

第一アミンと酢酸との混合物を触媒にした時には、いずれも可なり良い収率で [II] を生成し、脂肪族及び芳香族の第一アミンともに触媒作用を示した。

第二アミンと酢酸との混合物も第一アミンと同様に触媒作用を示した。

第三アミンは触媒作用が非常に弱く、トリ-*n*-ブチルアミンとトリエタノールアミンは約 10% の収率で [II] を生成した。トリエチルアミンとピリジンの場合には [II] を捕捉出来なかった。トリエチルアミンにより [II] が得られないのは、トリエチルアミンの沸点が低いために反応温度の 180°C では反応系内に残留する量が少ないためと考えている。

アミノ酸は、アミノ基とカルボキシル基を有しているので、酢酸を加えないで用いた。グリココールと  $\beta$ -アラニンは [II] をそれぞれ 55% と 38% の収率で生成したが、グルタミン酸は [II] を生成しなかった。グルタミン酸に等モルの CHA を添加してカルボキシル基とアミノ基のモル類を等しくした場合には [II] を収率 70% で得た。グルタミン酸は酸性アミノ酸であり、アミノ基に対してカルボキシル基の量が多いと触媒作用が減少することが明らかになった。

[I] に塩酸シクロヘキシルアミンを添加した場合には、180°C では [II] を捕捉出来なかった。[II] を生成するための共触媒としてはカルボン酸のような弱酸が必要と考えられる。

比較のために、無触媒で [I] を 230°C に加熱したが [II] を捕捉出来なかった。CHA と酢酸を各単独で用いた場合には、180°C では [II] を捕捉出来なかったが、230°C ではそれぞれ 15% と 10% の収率で [II] を生成した。CHA と酢酸はともに非常に弱い共触媒作用を有することを認めた。

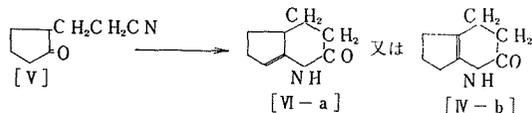
Meyers 等<sup>5)</sup> は [I] を多量の冷濃硫酸に溶解して放置し、[IV] とともに少量の [II] を得ている。このことから著者らは硫酸とリン酸について、異性化の触媒作用を検討した。

[I] に少量の濃硫酸を加えて 180°C に加熱し、[II] を収率 75% で得た。多量の濃硫酸と室温で反応させると [IV] が主生成になるが、媒媒量の濃硫酸と加熱すると良い収率で [II] が生成することを見出した。また [I] を 85% リン酸と加熱しても [II] を収率 33% で得た。

第一または第二アミンと酢酸との混合物、少量の濃硫酸、リン酸等が〔I〕から〔II〕の生成に対して触媒作用を示すことを認めたので、シクロペンタノン、シクロヘプタノン、アセトン、メチルエチルケトン、アセト酢酸エチルのモノシアノエチル化合物の異性化反応に対する触媒作用を検討した。

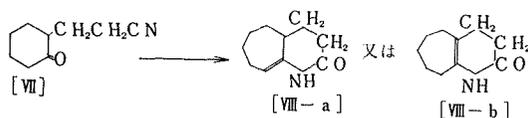
モノシアノエチルシクロペンタノン〔V〕は〔I〕よりも異性化反応が困難で、CHA-酢酸触媒では 180°C では異性化合物〔VI〕を捕捉出来なかったが 230°C では収率約 60% で〔VI〕を得た。硫酸触媒で〔VI〕の生成を確認出来なかった。

〔V〕の異性化合物には〔VI-a〕と〔VI-b〕の 2 種が考えられる。



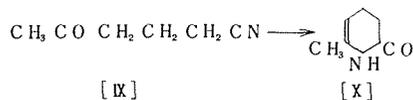
〔VI〕の核磁気共鳴吸収スペクトルは  $\tau = 2.8$  に吸収を示した。これは不飽和結合に結合しているプロトンによるものである。〔VI-b〕には不飽和結合に結合する水素が無いので、〔VI-a〕が適当な式と考えられる。

モノシアノエチルシクロヘプタノン〔VII〕は CHA-酢酸触媒により約 38% の収率で異性体〔VIII〕を生成した。また硫酸触媒により収率 30% で〔VIII〕を得た。〔VIII〕にも〔VIII-a〕と〔VIII-b〕の 2 種が考えられる。

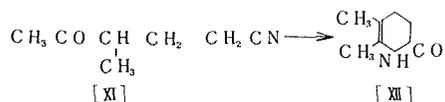


〔VIII〕の核磁気共鳴吸収スペクトルは  $\tau = 2.7$  に吸収を示した。これは不飽和結合につくプロトンの吸収であるから、不飽和結合に水素が結合している〔VIII-a〕が適当である。

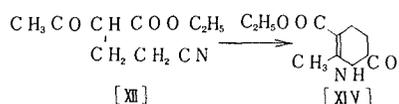
モノシアノエチルアセトン〔IX〕は CHA-酢酸触媒により異性化合物〔X〕を収率 30% で生成した。



モノシアノエチルメチルエチルケトン〔XI〕は CHA-酢酸触媒により約 62% の収率で、また硫酸触媒により 53% の収率で異性化合物〔XII〕を生成した。



モノシアノエチルアセト酢酸エチル〔XIII〕は CHA-酢酸触媒の作用では異性化合物を生成しなかったが、硫酸触媒により異性化合物〔XIV〕を収率約 30% で生成した。



脂環式ケトン及び鎖状ケトンのモノシアノエチル化合物は第一アミンまたは第二アミンとカル

ボン酸との混合物或は少量の濃硫酸またはリン酸等との加熱により異性化して、ピペリドン誘導体を生成することを認めた。

## 2. 実 験

### 2.1 モノシアノエチルシクロヘキサノンの異性体〔II〕の生成

#### (1) 〔II〕の分離

反応温度を上昇させると〔II〕の生成量が増すので、〔II〕を分離するためにシクロヘキサノンとアクリルニトリルとを 180°C の高温で反応させた。

還流冷却器と温度計をつけたコルベンにシクロヘキサノン 12.3 g (0.125 モル)、アクリルニトリル 6.6 g (0.125 モル)、CHA 1.3 g、氷酢酸 0.13 g、ヒドロキノン 0.03 g をいれて油浴中で 120°C に 1 時間、次に 180-190°C に 5 時間加熱した。反応生成物をクライゼンコルベンに移して減圧蒸留した。初めに未反応のシクロヘキサノン、次に〔I〕と〔II〕の順で留出した。Kp 160-190°C/15 mmHg の留分を集めた。この留分は放置により固化するから、メタノールから再結晶した。Fp 145°C、収量 12.5 g。〔II〕の分子式は  $C_9H_{13}NO$  に一致した。

元素分析

|                       | C     | H    | N    |
|-----------------------|-------|------|------|
| 分 析 値                 | 71.43 | 8.65 | 9.24 |
| $C_9H_{13}NO$ としての計算値 | 71.60 | 8.63 | 9.28 |

分 子 量

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| 実 測 値*                | 156   |
| $C_9H_{13}NO$ としての計算値 | 151.2 |

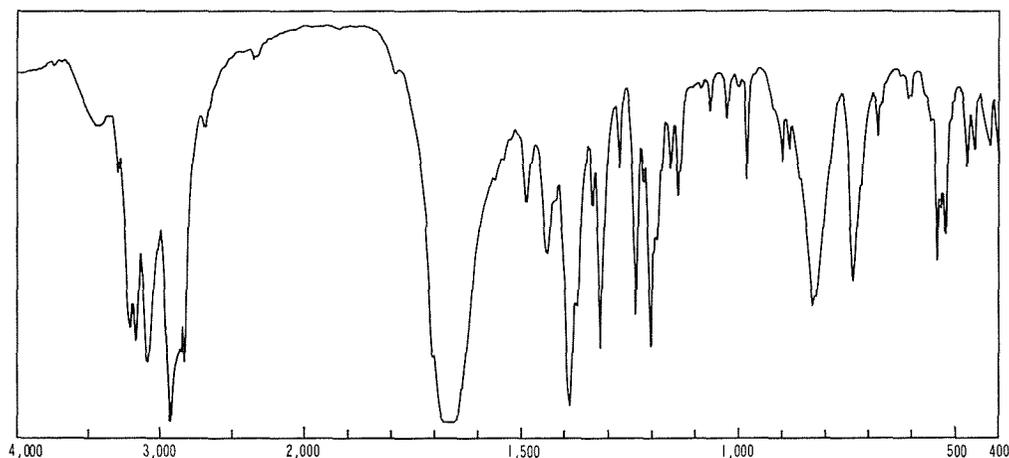


図 1 Cyanoäthylcyclohexanon の異性化物の赤外吸収スペクトル

### 2.2 酢酸を共触媒にした時のアミンの触媒作用

n-ブチルアミン、ノナメチルジアミン、モノエタノールアミン、アニリン、ジエチルアミン、ジ-n-ブチルアミン、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、トリエタノールアミン、ピリジンについて、酢酸を共触媒にした時の触媒作用を試験した。

〔I〕 4 g (0.026 モル)、アミン 0.004 モル、氷酢酸 0.24 g (0.004 モル) と還流下に油浴中で 180°C

\* 日立製作所製分子量測定装置 115 にて測定、溶剤はベンゾール

に6時分加熱した。放冷して析出物を濾別、水洗して〔II〕の収率を求めた。その結果を表1に示した。

### 2.3 アミノ酸の触媒作用

グリココール、 $\beta$ -アラニン、グルタミン酸について触媒作用を試験した。

〔I〕4 g (0.026 モル), アミノ酸 0.004 モルを 180°C に 6 時間加熱, 冷後に析出物を濾別, 水洗して〔II〕の収率を求めた。その結果を表1に示した。

### 2.4 鉱酸の触媒作用

#### (1) 濃硫酸の触媒作用

〔I〕10 g, 濃硫酸 0.2 g を 180°C に 6 時間加熱, 冷後に析出物を濾別, 水洗した。収量 7.5 g。メタノールから再結晶した物は Fp 145°C。

#### (2) リン酸触媒

〔I〕3 g, リン酸 (85%) 0.2 g を油浴中で 180°C に 3 時間加熱, 冷後に析出物を濾別, 水洗した。収量 1 g。メタノールから再結晶した物は Fp 145°C を示した。

### 2.5 モノシアノエチルケトンの異性化

#### (1) モノシアノエチルシクロペンタノン〔V〕の異性化

〔V〕6 g, CHA 0.6 g, 酢酸 0.1 ml を 230°C に 9 時間加熱した。生成物をクライゼンコルベンに移して減圧蒸留し Kp 150–180°C/14 mmHg の留分を集めて氷室に放置した。析出物を濾別した。収量 3.7 g, 計算量の 60%。メタノールから再結晶した物は Fp 122°C。

#### 元素分析

|   | C     | H    | N     |
|---|-------|------|-------|
| 分 析 値                                     | 69.76 | 7.86 | 10.07 |
| C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO としての計算値 | 70.04 | 8.08 | 10.21 |

#### 分子 量

|   |     |
|---|-----|
| 実 測 値                                     | 145 |
| C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO としての計算値 | 137 |

#### (2) モノシアノエチルシクロヘプタノン〔VII〕の異性化

a. CHA-酢酸触媒〔VII〕1.3 g, CHA 0.2 g, 氷酢酸 0.1 ml を還流下に 200°C で 12 時間反応させた。氷室に放置, 析出物を濾別, メタノールから再結晶, Fp 114.5°C, 収量 0.5 g, 計算量の 38%。

b. 硫酸触媒〔VII〕2 g, 濃硫酸 0.15 g を油浴中で 180°C に 6 時間加熱した。放冷, 析出物を濾別, 水洗, メタノールから再結晶, Fp 114.5°C。収量 0.6 g, 計算量の 30%。

表 1 アミンの種類と異性化物の収率\*

|       | Amin               | 異性化物の収率 (%) |
|-------|--------------------|-------------|
| 第一アミン | Cyclohexylamin     | 70          |
|       | n-Butylamin        | 80          |
|       | Nonamethylendiamin | 80          |
|       | Äthanolamin        | 65          |
|       | Anilin             | 75          |
| 第二アミン | Diäthanolamin      | 65          |
|       | Di-nbutylamin      | 80          |
| 第三アミン | Triäthylamin       | 0           |
|       | Tri-n-butylamin    | 10          |
|       | Triäthanolamin     | 10          |
|       | Pyridin            | 0           |
| アミン酸  | Glycocoll          | 55          |
|       | $\beta$ -Alanin    | 35          |
|       | L-Glutaminsäure    | 0           |
|       | L-Glutaminsäure    | 70          |
|       | Cyclohexylamin     |             |
| 対 照** | Cyclohexylamin     | 15          |
|       | ・ ・                | 10          |
|       | 無触媒                | 0           |

\* Monocyanäthylcyclohexanon 4 g (0.026 mol), Amin 0.004 mol, 酢酸 0.24 g (0.004 mol) を 180°C に 6 時間加熱した。

\*\* Cyclohexylamin と酢酸は単独で使用した。

## 元素分析

|                          | C     | H    | N    |
|--------------------------|-------|------|------|
| 分 析 値                    | 72.70 | 9.19 | 8.59 |
| $C_{10}H_{15}NO$ としての計算値 | 72.69 | 9.15 | 8.48 |

## 分子 量

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 実 測 値                    | 172 |
| $C_{10}H_{15}NO$ としての計算値 | 165 |

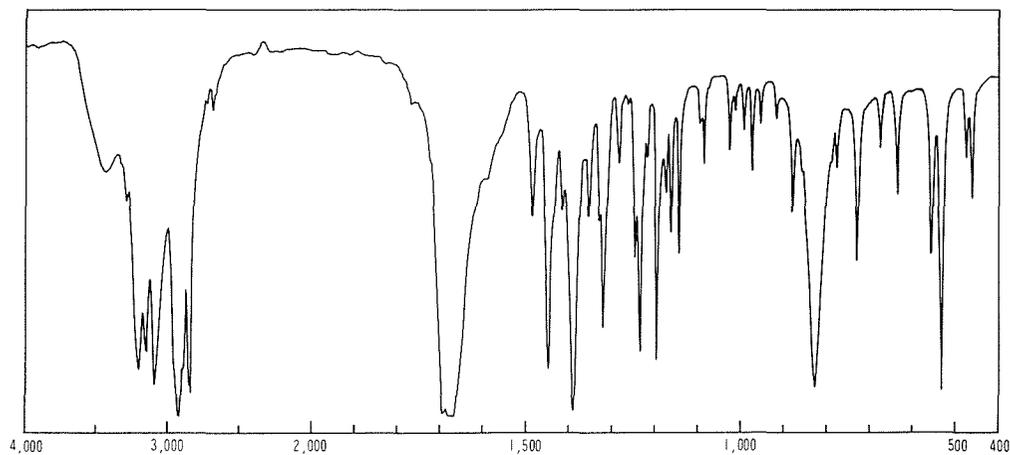


図 2 Monocyanäthylcyclohepton の異性化物の赤外吸収スペクトル

## (3) モノシアノエチルアセトン〔IX〕の異性化

〔IX〕 4 g, CHA 0.3 g, 氷酢酸 0.2 ml を 180°C に 6 時間加熱した。氷室に放置，析出物を濾別した。収量 1.7 g, 計算量の 42%, アセリンより再結晶, Fp 115°C, 収量 1 g。

## 元素分析

|                    | C     | H    | N     |
|--------------------|-------|------|-------|
| 分 析 値              | 64.70 | 8.31 | 12.45 |
| $C_6H_9NO$ としての計算値 | 64.84 | 8.16 | 12.60 |

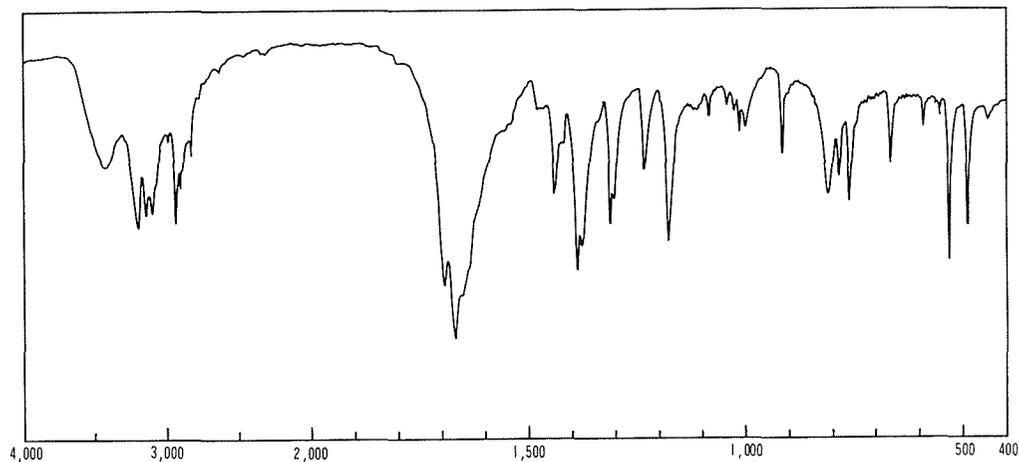


図 3 Monocyanäthylaaton の異性化物の赤外吸収スペクトル

## (4) モノシアノエチルメチルエチルケトン [XI] の異性化

a. CHA-酢酸触媒 [XI] 5 g, CHA 0.4 g, 氷酢酸 0.2 ml を 180°C に 6 時間加熱した。氷室に放置, 析出物を濾別した。収量 3.1 g, 計算量の 62%。アセトンより再結晶, Fp 132°C。収量 2.2 g。

b. 硫酸触媒 [XI] 3 g, 濃硫酸 0.3 g を 180°C に 6 時間加熱した。氷室に放置, 析出物を濾別, 水洗した。収量 2.3 g, 計算量の 77%。アセトンより再結晶, Fp 132°C。収量 1.6 g。

元素分析

|   | C     | H    | N     |
|---|-------|------|-------|
| 分 析 値                                     | 67.25 | 8.70 | 10.95 |
| C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO としての計算値 | 67.17 | 8.86 | 11.19 |

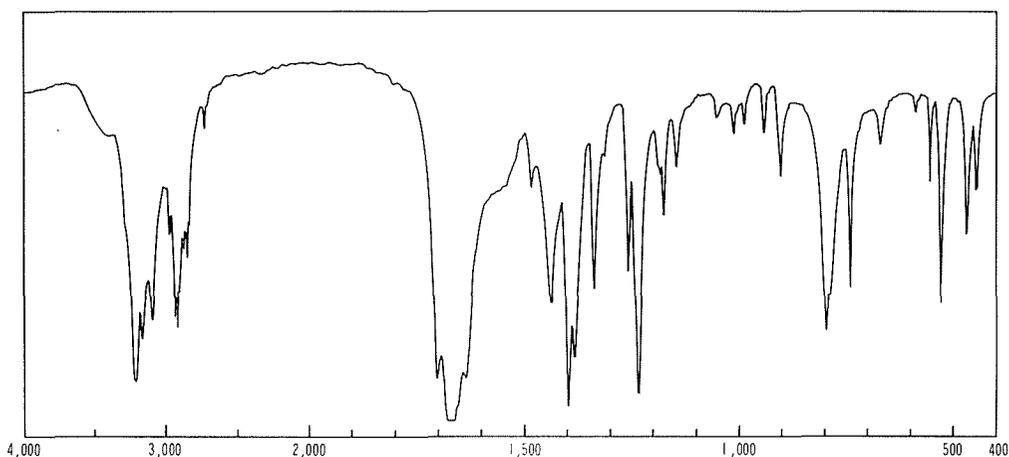


図 4 Monocyanäthylmethyläthylketon の異性化物の赤外吸収スペクトル

## (5) モノシアノエチルアセトン酢酸エチル [XIII] の異性化

[XIII] 10 g, 濃硫酸 0.2 g を 180°C に 6 時間加熱した。冷後に水を加えて析出した結晶を濾別, エタノールから再結晶, Fp 158°C。収量 3 g, 計算量の 30%。

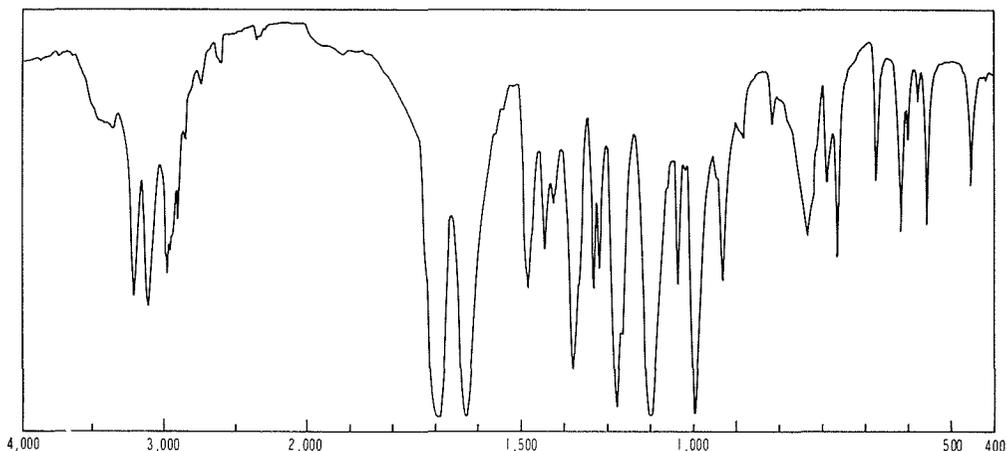


図 5 Monocyanäthylacetessigsäureäthylester の異性化物の赤外吸収スペクトル

## 元素分析

|  | C     | H    | N    |
|--|-------|------|------|
| 分 析 値  | 59.10 | 6.94 | 7.57 |
| C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> としての計算値 | 59.00 | 7.15 | 7.65 |
| 分 子 量  |       |      |      |
| 実 測 値*   | 180   |      |      |
| C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> としての計算値 | 182   |      |      |

## 3. ま と め

1. シクロヘキシルアミンと酢酸との混合物を触媒にして、シクロヘキサノンとアクリルニトリルとからモノシアノエチルシクロヘキサノンを合成する際に生成する副生物 Fp 145°C について研究した。Fp 145°C の化合物はモノシアノエチルシクロヘキサノンが異性化して生成した 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-Octahydro-2-oxo-chinolin であることを確認した。

2. 酢酸を共触媒にして、アミンの種類とモノシアノエチルシクロヘキサノンの異性化及応に対する触媒作用との関係を調べた。

第一アミンと第二アミンは酢酸の存在下に可なり強い触媒作用を示したが、第三アミンの触媒作用は非常に弱かった。

3. 濃硫酸及び濃リン酸もシアノエチルケトンの異性化反応して触媒作用を示した。

4. シクロペンタノン, シクロヘプタノン, アセトン, メチルエチルケトン, アセト酢酸エチルのモノシアノエチル化合物について, 異性化反応を検討した。元等のモノシアノエチルケトンは上述の触媒により異性化して ピペリドン-2 の誘導体を生成した。

元素分析は三井東圧株式会社大船中央研究所で実施して載いた。また核磁気共鳴吸収スペクトルの測定は旭化成工業株式会社技術研究所で測定して載いた。厚く御礼申し上げる。

## 文 献

- 1) ドイツ特許 1,002,342.
- 2) 西村義司, 谷津忠男, 村瀬一基: 工学部研究報告 58号 p. 110.
- 3) Campbell, A. D., Stevens, I. D. R.: J. Chem. Soc., (1956) p. 959.
- 4) Meyers, A. I., Garcia-Munoz, G.: J. Org. Chem., 29 (1964) p. 1435.