

芳香族エステルの転位によるジケトンの合成

伊藤俊彦・青山美由紀*・安藤一枝*・信太惇吉*

Research in the Preparation of Aromatic Diketone by Transformation of Ester

Toshihiko ITO, Miyuki AOYAMA, Kazue ANDO and Junkichi SHIDA

(1995年10月31日受理)

The catalytic effects of phase transfer catalysts on the synthesis of Aromatic Diketones by Baker-Venkataraman Transformation have been determined. We obtained interesting results in suitable catalyst and reaction condition of transformation.

1. 緒 言

医薬品中間体として有用なフラボン誘導体 [3] は、スキーム1に示すように2-ヒドロキシアセトフェノン誘導体と置換ベンゾイルクロライドとの反応によって芳香族エステル誘導体 [1] を合成し、[1] を転位させて得た芳香族ジケトン誘導体 [2] を閉環して合成することができる。フラボン誘導体合成の最初のエステル化工程および最後の閉環工程は目的物を高収率得ることができるが、[2] を得る転位反応は一般に反応率が低く反応条件検討が必要な工程である。

本転位反応は古くから Baker-Venkataraman 転位として知られており、F. CRAMER ら¹⁾は [1] から [2] への転位反応をベンゼン溶媒中ソジウムエトキシライドの条件で検討しているが目的物の収率は50%以下である。近年、相間移動触媒を用いた転位反応の研究例が J.K. MAKRANDI ら²⁾らによって報告されているが詳細は未発表である。したがって我々は医薬品中間体として有用なフラボン誘導体合成のポイントとなる転位反応について相間移動触媒を用いて詳細に反応条件の検討を行った。

本報では転位反応検討の化合物として簡単な芳香族エステル誘導体 [1] を合成し、最初に転位反応に適切な相間移動触媒の探索を行い、つぎに相間移動触媒を固定して他の反応条件を変化させ [2] を高い反応率で得るための実験を行った。

2. 結果および考察

2.1 相間移動触媒の種類と反応率の関係

使用した相間移動触媒 (PTC と略称) の構造と略記号は表1の通りである。化合物 [1] をエステル誘導体、化合物 [2] をジケトン誘導体と略称する。

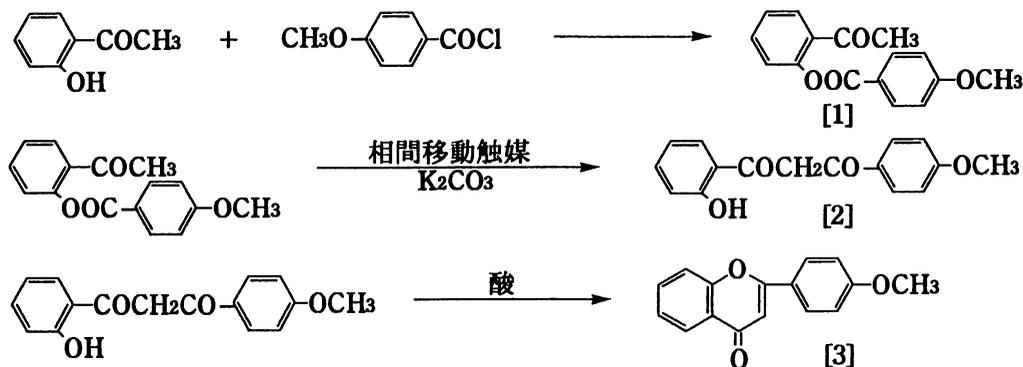
表1 PTCの構造と記号

記 号	構 造 式
A	$(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$
B	$n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
C	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
D	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
E	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBr}$
F	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{PBr}$
G	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$
H	$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
I	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(n\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Br}$
J	$\text{CH}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$
K	$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$
L	$\text{C}_6\text{H}_5\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$
M	$(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{PBr}$
N	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Cl}$
O	$(n\text{-C}_{10}\text{H}_{21})_4\text{NBr}$

ベンゼン50 ml および飽和炭酸カリウム水溶液40 ml を使用し、エステル誘導体 [1] (Scheme 1) 12.7 mmol と所定の PTC 2.5 mmol を加えて60°C で60 min 反応させた。15種類の PTC について実験を行い、反応後の処理によって得られた生成物について高速液体クロマトグラフィーで分析してジケトン誘導体 [2] の反応率を求めた。実験結果を表2に示した。本研究の実験は同一のスケールで実施したので理論収量は全て3.44 g である。

* 秋田高専卒業生

芳香族エステルの転位によるジケトンの合成



Scheme 1

表2 PTCの種類とジケトン[2]の反応率

PTC	取量 (g)	純度 (%)	反応率 (%)
A	---	---	0
B	2.63	23.2	17.7
C	2.59	15.3	11.5
D	7.28	6.0	12.8
E	3.36	18.8	18.4
F	4.05	19.1	22.5
G	2.70	17.7	13.9
H	5.27	11.6	17.8
I	3.80	13.8	14.8
J	---	---	0
K	2.70	33.4	26.3
L	---	---	0
M	---	---	0
N	---	---	0
O	4.61	12.2	16.3

転位によって得られたジケトン誘導体の反応率はいずれも低く、20%を越えたのはPTCがFとKだけであった。これは原料のエステル誘導体12.7 mmolに対するPTCの使用量2.5 mmol (エステルに対して0.2倍モル)が少なかったことが1つの原因と考えられ、実験条件設定に若干問題があったように思われる。しかし、PTCの使用量と反応率の関係は次に検討することにして反応率が20%を越えたFとKについてさらに実験を行った。その結果Kは後処理の抽出段階でエマルジョンを形成して分離が困難になる場合が多かったため、今後の反応条件検討に使用するPTCとしてテトラ-n-ブチルホスホニウムブロマイド (F) を選択した。PTCはカチオン界面活性剤の構造をしており、Kの化学構造が乳化作用を示したものと考えている。目的のジケトン誘導体を得られなかったPTCのA, J, L, M, Nでは最も炭素数が少なく脂溶性が低いAを除いて、J, L, M, Nはいずれもフェニル基を3つ以上有するという構造上の特徴が見られた。Kの反応率が20%を越え、さらに最も炭素数が多いPTCのOでもジケトン誘導体を得られていることからL, M, Nの脂溶性の高さと触媒効果が無いことは関係ないと考えられる。ベンゼン環の脂溶性と脂肪族鎖の脂溶性は

炭素数だけでは判断できないことから、触媒効果がないのはベンゼン環の立体障害が関与していると思われる。

2.2 PTCの量と反応率の関係

2.1項の結果からPTCとしてFを選択したがジケトン誘導体の反応率が非常に低かったため反応温度を60°Cから72°C (ベンゼンとアルカリ水溶液の共沸温度) に上げ、反応時間を60 minから120 minに長くした。反応解析の意味も含めてPTCの量を原料エステル誘導体に対し、0, 0.8, 1.2, 1.6および2.0倍モルに変化させてジケトン誘導体への転位反応率を検討した。結果を表3に示した。

表3 PTC (F) の量と反応率

PTC ¹⁾ (x倍率)	取量 (g)	純度 (%)	反応率 (%)
0	---	---	0
0.2 ²⁾	4.05	19.1	22.5
0.8	5.42	37.1	54.8
1.2	5.60	35.5	57.7
1.6	5.88	39.7	67.6
2.0	5.94	35.2	60.8

1)原料エステルに対する倍率
2)2.1項の結果を記載

表からわかるようにテトラ-n-ブチルホスホニウムブロマイド (F) が原料のエステル誘導体12.7 mmolに対して1.6倍モルの20 mmolのときに最も反応率が高く、適切な量であることがわかった。触媒量としては非常に多い量と思われるが、本転位反応ではある程度の触媒濃度が必要と思われる。本実験条件では2.0倍モルで反応率が下がっているが、必要以上の触媒は反応の妨げになるのか、ベンゼンや飽和炭酸カリウム水溶液の量を一定にしているのが触媒量とともに合わせて考慮する必要があるのかもしれない。

転位反応はイオン反応で進むと考えられており、PTCを加えない場合には転位反応は全く進まないことから、スキーム1のエステル誘導体 [1] のイオン化および転位に PTC が重要な働きをしていることがわかった。反応機構の推定については飽和炭酸カリウム水溶液の検討項目で考察を加えたい。

2.3 溶媒の種類と反応率の関係

これまでの実験は全てベンゼン溶媒で行ったが、PTCの反応によく利用される他の溶媒について実験を行い、ベンゼンよりも適切な溶媒を探索した。反応条件は2.1および2.2項の結果から、PTCにはFを原料エステルに対して1.6倍モル使用し、飽和炭酸カリウム水溶液40 ml および反応温度72°Cの条件は変えないで所定の溶媒50 ml を使用して60 min 反応させた。結果を表4に示した。

表4 溶媒の種類と反応率

溶 媒 名	取 量 (g)	純 度 (%)	反 応 率 (%)
ベンゼン	6.31	39.7	72.8
トルエン	6.81	36.8	72.8
o-キシレン	6.29	34.1	62.3
o-ジクロロベンゼン	6.83	34.9	69.2

この実験条件による反応率はベンゼンとトルエンで高く o-キシレンでは低いことがわかった。これらの溶媒ではベンゼンの沸点が最も低く反応後の処理も容易になることことから、今後の実験では溶媒としてベンゼンを使って検討することとし、トルエンについても補足的に実験を行うことにした。

2.4 アルカリの種類と反応率の関係

これまでの実験ではアルカリ水溶液として飽和炭酸カリウム水溶液 (約50%濃度) を使用してきたが、さらに適切なアルカリ水溶液を探索する目的で水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムの各水溶液について検討した。実験条件は原料エステル誘導体12.7 mmol, PTC20 mmol, ベンゼン50 ml およびアルカリ水溶液40 ml を使い72°C (共沸温度) で60 min 反応させた。結果を表5に示

表5 アルカリの種類と反応率

アルカリ水溶液 (種類)	取 量 (g)	純 度 (%)	反 応 率 (%)
40% NaOH	4.55	11.9	15.7
20% NaOH	6.99	15.3	31.1
9% NaHCO ₃ ¹⁾	3.36	10.1	9.8
18% Na ₂ CO ₃ ¹⁾	6.62	17.2	33.0
50% K ₂ CO ₃ ¹⁾	6.31	39.7	72.8

1) 飽和溶液の濃度

した。

表5から飽和炭酸カリウム水溶液を使用したときに反応率が最も高く、他のアルカリ水溶液ではかなり低い反応率になることがわかった。水酸化ナトリウムを使用した反応では反応液の着色が大きく強アルカリによる反応物の分解が推定された。水酸化ナトリウムよりもアルカリ性が低い重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムで反応率が低かったのは、両アルカリとも飽和溶液を使用した炭酸カリウムと比較して飽和溶液の濃度が低いことが原因の1つと考えられる。本実験から飽和炭酸カリウム水溶液が適切であることがわかったが、つぎに反応解析の意味も含めて炭酸カリウムの濃度が反応率とどのような関係にあるかを検討した。

2.5 炭酸カリウム濃度と反応率の関係

これまでの実験では飽和炭酸カリウム水溶液 (約50%濃度) を使用してきたが、50%より低い濃度と反応率の関係を検討した。ここでは反応解析の目的から炭酸カリウム0, 20, 35および50%の水溶液で反応を行い反応率への影響を調べた。実験条件は原料エステル12.7 mmol, PTC20 mmol, ベンゼン40 ml および所定の濃度の炭酸カリウム水溶液20 ml を用い72°Cで120 minである。実験結果を表6に示した。

表6 炭酸カリウム濃度と反応率

濃 度 (%)	取 量 (g)	純 度 (%)	反 応 率 (%)
0	0	---	---
20	6.45	16.7	31.4
35	4.52	48.2	64.1
50	5.76	38.9	65.1 ¹⁾

1) 条件が異なるため表5の反応率と一致しない

結果によれば35%と50%でほぼ同じ反応率になることがわかった。詳細な実験を行えば適切な濃度が見出されるものと思われる。20%と35%で反応率に大きな差があることからある程度の濃度は必要ことがわかった。さらに炭酸カリウムを使用しなかった実験では全く転位反応は起こらず、エステルからジケトンへの転位にはアルカリが必須であることが明らかとなった。

2.6 反応温度と反応率の関係

これまでの実験の大部分はベンゼンと飽和炭酸カリウム水溶液の共沸温度である72°Cで行ってきたが、さらに高い温度における反応と反応率の関係を検討した。ベンゼン溶媒では72°C以上の温度は設定

芳香族エステルの転位によるジケトンの合成

できないため、2.3項の実験で高い反応率であったトルエンを使用し90°Cの実験を行った。また、比較のためo-ジクロロベンゼンおよびo-キシレン溶媒でも90°Cで反応した。反応温度以外の条件は原料エステル誘導体12.7 mmol, PTC20 mmol, 飽和炭酸カリウム水溶液40 mlで溶媒を50 ml使用して120 min反応した。結果を表7に示した。

表7 反応温度90°Cにおける反応率

溶媒 (種類)	取量 (g)	純度 (%)	反応率 (%)
トルエン	5.79	25.6	43.0
o-キシレン	6.61	20.1	38.6
o-ジクロロベンゼン	5.66	23.0	37.8

反応率は3溶媒ともかなり低い数値であり、2.3項の72°Cにおける反応よりも高い温度では転位反応生成物に変質して副生成物を生成したのかもしれない。さらに考慮すべきことは反応時間の120 minが長すぎて生成物の変質につながったのかもしれない。したがってつぎに反応時間を変えて反応率との関係を検討した。

2.7 反応時間と反応率の関係の検討

これまでの検討では大部分の反応時間を60 minに固定していろいろな反応条件を検討し、他には120 minの実験も行った。ここでは反応時間を変えて実験を行い、他の実験条件は原料エステル12.7 mmolに対してPTC20 mmol, 飽和炭酸カリウム水溶液40 mlとして、溶媒にはベンゼンあるいはトルエンを50 ml使用して実験した。結果を表8および表9に示した。

表8 反応時間と反応率 (ベンゼン溶媒)

時間 (min)	取量 (g)	純度 (%)	反応率 (%)
5	5.34	31.2	48.4
15	6.37	40.2	74.4
30	6.79	38.2	75.3
60	6.31	39.7	72.8
120	5.88	39.7	67.6

表9 反応時間と反応率 (トルエン溶媒)

時間 (min)	取量 (g)	純度 (%)	反応率 (%)
5	6.11	40.1	71.2
15	6.02	45.6	79.8
30	5.80	48.9	82.5
60	6.81	36.8	72.8

表からわかるように2つの溶媒ともに30 minという短時間の反応で最高の反応率であった。これま

で60 minよりも短い時間で検討していなかったのが予想外の結果であった。特にトルエン溶媒では5 minの反応で反応率は71%に達していることが見出された。長い反応時間では生成したジケトン誘導体に変質していることがわかった。2.3項の実験ではベンゼンとトルエン溶媒の反応率に差は無かったが、反応時間の検討によって本転位反応はトルエンがより適切な溶媒であることを見出した。

3. まとめ

エステル誘導体の2-(4-メトキシベンゾイルオキシ)アセトフェノンを転位させてジケトン誘導体の2-ヒドロキシ-4'-メトキシジベンゾイルメタンを得る反応条件についてこれまでの検討によって次の結果を得た。

- (1) 原料エステル：12.7 mmol
- (2) 相間移動触媒：テトラ-n-ブチルホスホニウム
ブロマイド 20 mmol
- (3) アルカリ：飽和炭酸カリウム水溶液 40 ml
- (4) 溶媒：トルエン 50 ml
- (5) 反応温度：72°C
- (6) 反応時間：30 min

目的の2-ヒドロキシ-4'-メトキシジベンゾイルメタンの反応率は、最初の相間移動触媒の探索実験では22.5%であったが、反応条件検討によって82.5%まで大きく上げることができた。

4. 相間移動触媒の働き

本転位反応における相間移動触媒の働きについては明確な機構はわからないがつぎのように推定される。スキーム2に示したようにアルカリ水溶液中では相間移動触媒および炭酸カリウムはイオン化している。原料エステルもカルボニルの立ち上がりによりわずかながらイオン化していることが推定される。カルボニルの立ち上がりがアセチルのカルボニルで優先的に起こるのか、エステルのカルボニルで優先的に起こるのかははっきりしないので、片方のイオン化で考察を加える。転位反応にはアルカリ水溶液が必須であることが2.5項の実験から明らかとなっており、アルカリ水溶液が原料エステルのイオン化を助けているものと考えられる。つぎにイオン化したエステルのプロトンが相間移動触媒のカチオンと交換した化合物(スキーム3)が生成し、これはアルカリ水溶液にもベンゼンにも溶解して直ちに

目的のジケトン誘導体へ転位が起こる(スキーム4)ものと推定している。スキーム3の相間移動触媒とエステル誘導体とのコンプレックスの反応性が高いことは、いろいろな反応において実験データが得られている³⁾⁴⁾⁵⁾。

5. 今後の検討課題

スキーム1のエステル誘導体[1]からジケトン誘導体[2]への転位反応条件については、はじめての検討であり時間的な制約もあったため十分な検討はできなかった。今後はつぎのような課題について検討を加える必要があると思われる。

(1) 相間移動触媒を選択するための実験では、低い反応率の比較で選択を行ったので、さらにPTCを増加させて反応を行えば、より適切な相間移動触媒が見出される可能性がある。

(2) 大部分の実験は後処理の容易さを考慮してベンゼン溶媒で行ったが、最終的な実験でトルエン溶媒の方が適切であることが明らかとなったためトル

エンを用いた実験でさらに詳細な検討が必要である。

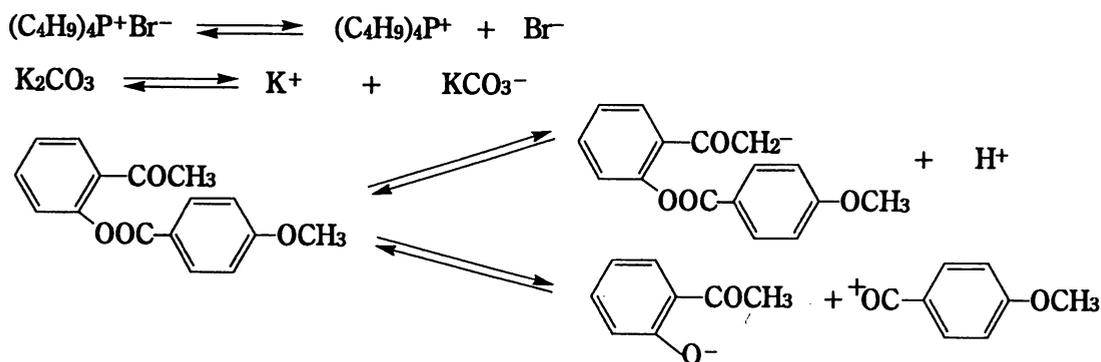
(3) 反応温度の72°Cはベンゼンと飽和炭酸カリウム水溶液の共沸温度として設定した。トルエンの場合にはより適切な温度があるかもしれない。

6. 実験

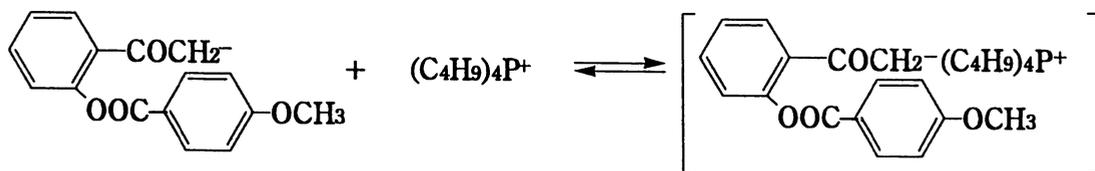
6.1 2-(4-メトキシベンゾイルオキシ)アセトフェノン(原料エステル)の合成

2-ヒドロキシアセトフェノン27.2 g (0.2 mol)をピリジン120 mlに溶解し、室温でp-メトキシベンゾイルクロライド51.2 g (0.3 mol)を滴下した。滴下終了後、70~75°Cで60 minかき混ぜた。反応終了後、反応液をかき混ぜながら氷水に注加し希塩酸で中和した。生成した結晶をろ取し、メタノールとクロロホルムの混合溶媒から再結晶した。収量32.4 g, 収率60%。

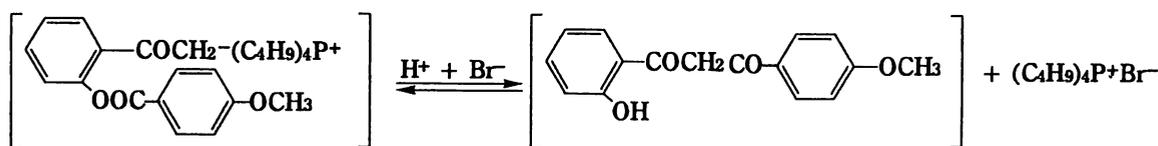
精製品を得るためもう一度再結晶して無色針状結晶(メタノール+クロロホルム)を得た。mp 114.5~115.5°C, 元素分析値: C%71.0(71.1), H%



Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4

5.0(5.2), かつこ内理論値, $^1\text{H-NMR}(\delta)$: 2.60(s, COCH_3), 3.90(s, OCH_3), 7.00(d, 2H), 7.22(d, 1H), 7.35(t, 1H), 7.55(t, 1H), 7.85(d, 1H), 8.18 (d, 2H)

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルは重クロロホルム溶液で TMS を標準物質として日本電子 α -500型で測定した。

6.2 6.1項で得た原料エステルの転位による 2-ヒドロキシ-4'-メトキシジベンゾイルメタンの合成例

原料エステル3.44 g (12.7 mmol), テトラブチルホスホニウムブロマイド6.78 g (20 mmol), 飽和炭酸カリウム水溶液40 ml およびベンゼン50 ml を混合して72°C で60 min 反応させた。反応終了後, 分液ロートでベンゼン相, 中間相および水相に分け水相は捨てた。ベンゼン相は水で3回洗浄した。中間相はクロロホルムに溶解して水で3回洗浄した。ベンゼン相とクロロホルム相を一緒にして乾燥した後, ロータリーエバポレーターで溶媒を留去し最後に真空ポンプで溶媒を除いた。これを反応生成物として次項の方法で純度を求め反応率を算出した。

精製品を得るためカラムクロマトグラフで精製して再結晶し無色針状結晶 (メタノール+クロロホルム) を得た。mp 110.5~111.0°C, 元素分析値: C% 71.1(71.1), H%5.0(5.2), クロロホルム溶媒による $^1\text{H-NMR}$ ではジベンゾイル体 (ジケトン体13%) と 1-(2'-ヒドロシベンゾイル)-2-ヒドロキシ-2-(4'-メトキシフェニル)エテン (エノール体87%) の混合物であることがわかった。 δ (エノール体): 3.80(s, OCH_3), 6.75(s, $\text{CH}=\text{C}$), 6.95(d, 2H), 7.75(m, 1H), 7.92(d, 2H), 12.2(s, OH-フェノール), 15.8(s, OH-エノール)

6.3 高速液体クロマトグラフによる純度分析法と反応率の算出

(a)高速液体クロマトグラフ(HPLC)による純度分析法

HPLC の測定条件は日立 L-6000型のポンプおよび UV 検出器で, カラムは Inertsil SIL (GLサイエンス) を充填した内径4.6 mm, 長さ15 cm を使用した。溶離液はヘキサン/酢酸エチル=5:1 を1.5 ml/min の速度で流し, 2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミドを内部標準物質として精製したジケトン誘導体との重量比と面積比から検量線を作成した。いろいろな反応条件で転位を行った反応物は, HPLC で検量線を用いて定量分析して純度を算出し, ジケトン誘導体としての反応率を算出した。

(b)反応率の算出

つぎの式によって反応率を算出した。

$$\text{反応率}(\%) = \frac{\text{反応生成物}(\text{g}) \times \text{純度}(\%)}{\text{理論収量}(\text{g})} \times 100$$

本研究は三井東圧化学(株)の奨学寄付金の援助によって実施したものであり深く感謝の意を表します。NMR および各種物性の測定, 解析をしていただいた三井東圧化学(株)総合研究所に深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) F. CRAMER, Berichte, 89, 1~11 (1956)
- 2) J.K. MAKRANDI, Synthesis, 221 (1982)
- 3) U.K. ELLINGSEN, Acta Chem. Scand., 20, 1593 (1966)
- 4) 田伏 (訳), 相間移動触媒, 8, 88 (1983)
- 5) A.W. HERRIOTT, J.A.C.S, 97, 2345 (1975)