

芳香族エステルの転位によるジケトンの合成 (II)

伊藤 俊彦・大橋 奈美子*・杉江 亜希子*・畠山 孝信*

Research in the Preparation of Aromatic Diketone by Transformation of Ester (II)

Toshihiko ITO, Namiko OHASHI, Akiko SUGIE and Takanobu HATAKEYAMA

(1996年11月29日受理)

We determined the effects of phase transfer catalysts on the syntheses of Aromatic Diketone by Baker-Venkataraman Transformation of Aromatic Ester. We obtained interesting results in suitable catalyst and reaction condition of transformation.

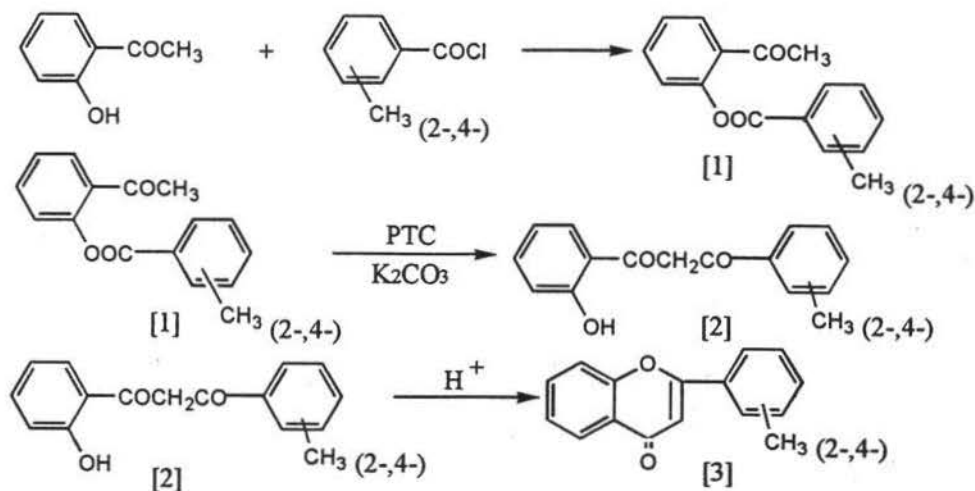
1. 緒言

筆者らは昨年2-ヒドロキシアセトフェノンの4-メトキシベンゾイルエステルの転位によって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について検討を行い、適切な転位反応条件を見出すことができた¹⁾。本年度は最初に2-ヒドロキシアセトフェノンの2-メチルベンゾイルおよび4-メチルベンゾイルエステルの転位反応について探索的な条件検討を行った結果、2-メチルベンゾイルエステルの転位は4-メチルエステルの転位と比較して非常に困難

なことがわかった。そこで本年度は4-メチルエステルの転位反応を重点的に検討することにした。

Scheme 1に示すように2-ヒドロキシアセトフェノンと2-あるいは4-メチル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] を転位させて芳香族ジケトン誘導体 [2] を合成することができる。また、[2] は閉環反応によってフラボン誘導体 [3] へ導くことができる。

[2] は紫外線吸収作用を有し、[3] は医薬品中間体として有用な化合物である。これらの一連の反応では、[1] および [3] を得る反応は通常の条件で



Scheme 1

* 秋田高専卒業生

高い反応率で進むことが知られているが、[1]から[2]への転位反応が最も困難であり、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²⁾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サ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³⁾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。

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。Scheme 1 の化合物 [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	$n\text{-C}_4\text{H}_9\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
C	$n\text{-C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
D	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBr}$
E	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{PBr}$
F	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$
G	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(n\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Br}$
I	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$
J	$(n\text{-C}_{10}\text{H}_{21})_4\text{NBr}$

ベンゼン 40 ml および飽和炭酸カリウム水溶液 30 ml を使用し、2-メチルあるいは4-メチルエステル誘導体 [1] (Scheme 1) 10 mmol と所定の PTC 5 mmol を加えて 60°C で 60 min 反応させた。10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定量分析してジケトン誘導体 [2] の反応率を求めた。2-メチルエステル体の転位実験結果を表2に、4-メチルエステル体の転位実験結果を表3に、表2と表3の反応率をまとめた結果を表4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 2.54 g である。

表2、3および4の結果からわかるように、同一

表2 PTC の種類とジケトン[2]の反応率¹⁾

PTC	収量 (g)	含有率 (%) ²⁾	反応率 (%)
A	0	---	0
B	2.57	16.6	16.8
C	3.01	12.0	14.3
D	3.44	12.0	16.2
E	3.91	5.2	7.9
F	3.17	9.9	12.3
G	---	---	---
H	3.89	7.8	11.9
I	---	---	---
J	5.46	3.2	6.9

1) 2-メチルエステル体の転位実験結果
2) 生成物中に含まれるジケトン体の量

表3 PTC の種類とジケトン[2]の反応率¹⁾

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
A	2.29	9.3	8.4
B	2.28	59.7	53.6
C	7.36	17.8	51.5
D	3.26	36.9	47.4
E	3.94	39.5	61.0
F	3.55	37.2	55.8
G	---	---	---
H	3.73	34.5	50.4
I	4.06	21.9	35.0
J	5.26	22.1	44.9

1) 4-メチルエステル体の転位実験結果

表4 2-or4-メチル体の反応率比較

PTC	ジケトン体の反応率	
	2-メチル体	4-メチル体
A	9.3	8.4
B	59.7	53.6
C	17.8	51.5
D	36.9	47.4
E	39.5	61.0
F	37.1	55.8
G	---	---
H	34.5	50.4
I	21.9	35.0
J	22.1	44.9

反応条件で実験を行ったが、2-メチルエステル体の転位反応率が4-メチルエステル体と比較してかなり低い結果となった。低反応率の原因についてははっきりしたことはわからないが、2-メチルエステル体のメチル基の立体障害が要因の一つと推定される。したがって本実験では、2-メチルエステル体の転位条件の検討を別途行うこととし、4-メチルエステル

芳香族エステルの変位によるジケトンの合成 (II)

体の変位反応条件について詳細に検討することにした。また、PTC-A はほとんど触媒効果がなかった。この触媒は10個の中で最もアルキル基が小さく脂溶性が低い触媒であり、本変位反応には適切でないことが明らかになった。PTC-G と I は反応中にエマルジョン状態になることが多く、生成物の単離が困難であった。相間移動触媒はその構造からカチオン界面活性剤の形をしているため、本実験条件では G と I が界面活性剤として働いたものと考えられる。触媒は A から J まで炭素数が多い順に並べてある。大まかに考えて脂溶性の順番と考えることができる。この点から考察すると、表 3 からわかるように触媒 E および F の脂溶性が本変位反応条件に適切と考えることができる。以上の探索実験から、使用した10個の PTC では4-メチルエステル体の変位反応にはテトラブチルホスホニウムブロマイド (E) が適切な触媒であることがわかったので、つぎの実験から E に固定した。

2.2 飽和炭酸カリウム水溶液量と反応率の関係

PTC の探索実験では4-メチルエステル体10 mmol に対して飽和炭酸カリウム水溶液を30 ml 使用してジケトン体への変位反応を行ったが、適切な量を見出すため飽和炭酸カリウム水溶液の量を10 ml, 20 ml および40 ml について検討した。また、変位反応に対するアルカリの必要性を確認するため飽和炭酸カリウム水溶液の代わりに水を使用した実験も行った。他の反応条件は、PTC-E は5 mmol, ベンゼン40 ml, 反応温度60°C, 反応時間60 min である。結果を表5に示した。

表5 飽和炭酸カリウムの量と反応率

K ₂ CO ₃ aq ¹⁾ 収量 (ml)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	0	---	0
10	3.75	27.8	40.0
20	3.81	37.6	55.7
30	3.94	39.5	61.0 ²⁾
40	3.84	40.7	61.3

1) 飽和炭酸カリウム水溶液
2) 触媒探索実験の数値を記載

結果からわかるように原料エステル10 mmol のスケールでは、飽和炭酸カリウム水溶液量を増やすと反応率は高くなっていくが、30 ml と40 ml ではほとんど差がないことがわかった。飽和炭酸カリウム水溶液を使用しない場合には、変位反応は全く進ま

ないことがわかった。相間移動触媒の働きで変位が起こる場合、変位する基のアニオンと触媒のカチオンがイオン対を形成して進むと考えられているが、このイオン化およびイオン対形成の過程でアルカリが重要な働きをしているためと推定している。

本実験結果からこの後の検討では飽和炭酸カリウム水溶液は30 ml 使用することにした。なお、本報告には記載していないが、炭酸カリウム水溶液の濃度と反応率の関係あるいは他のアルカリと反応率の関係については前報¹⁾で詳しく検討しており、本変位反応には飽和炭酸カリウム水溶液が適切であるとの結論を得ている。

2.3 有機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てきたが、相間移動触媒の反応によく使用されるトルエンとo-キシレンについても検討した。2.2項の反応条件と異なるのは溶媒を変えたことと飽和炭酸カリウム水溶液の量を30 ml に固定したことである。実験結果を表6に示した。

表6 溶媒の種類と反応率

溶媒名	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
ベンゼン	3.94	39.5	61.0 ¹⁾
トルエン	3.39	41.7	55.0
o-キシレン	3.75	30.6	44.7

1) 触媒探索実験の数値を記載

結果から明らかなように本変位反応にはベンゼンが適切であることがわかった。この後の実験では有機溶媒をベンゼンに固定する。

2.4 ベンゼンの量と反応率の関係

前項の実験で有機溶媒としてベンゼンが適切であることがわかったが、エステル体10 mmol スケールの反応でこれまで使用してきた40 ml のベンゼンが適切であるかどうかは明らかではない。したがって20 ml と60 ml について比較実験を行った。他の反応条件は相間移動触媒テトラブチルホスホニウムブロマイド (E) 5 mmol, 飽和炭酸カリウム水溶液30 ml, 反応温度60°C および反応時間60 min である。結果を表7に示した。

表7の結果から原料のエステル体10 mmol による本実験のスケールでは、ベンゼン量は40 ml が適切であることがわかった。

表7 ベンゼン量と反応率

ベンゼン (ml)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	3.76	37.6	55.7
40	3.94	39.5	61.0 ¹⁾
60	3.73	36.8	53.8

1) 触媒探索実験の数値を記載

2.5 反応温度と反応率の関係

これまでの実験によってエステル体からジケトン体への転位反応条件として、適切な相間移動触媒、適切な有機溶媒およびその量、適切な飽和炭酸カリウム水溶液の量などを見出した。これらの実験では全て反応温度を60°Cに固定して反応条件を検討してきた。したがってつぎに反応温度を変えて最も高い反応率が得られる温度について実験した。反応条件は温度以外はこれまでの実験で見出された条件を用いた。反応温度は20, 40および72°C(ベンゼンと飽和炭酸カリウム水溶液との共沸温度)で、60°Cの場合と比較検討した。結果を表8に示した。

表8 反応温度と反応率

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	2.81	15.0	15.1
40	3.51	32.0	43.3
60	3.94	39.5	61.0 ¹⁾
72	3.75	41.7	61.4

1) 触媒探索実験の数値を記載

20°Cから反応温度を高くしていくと反応率は大きく向上することがわかった。しかし、60°Cと72°Cではほとんど差がないことも明らかになったので、これ以上高い温度で検討する必要はないものと考えられる。ただし、60°Cと72°Cではあまり温度差がないことから、有機溶媒をトルエンなどに変えてさらに高い温度で転位反応を行った場合、異なる結果が得られるかもしれない。この結果からつぎの条件検討から60°Cで行うことにした。

2.6 相間移動触媒の量と反応率の関係

これまでにいろいろな反応条件について検討してきたが、反応率を大きく向上させる条件を見出すことはできなかった。2.5項までの実験は相間移動触媒(PTC)を原料エステル10 mmolに対して5 mmolに固定して実施してきたので、ここでは触媒

量を変えて反応率向上に結びつくかどうかを検討した。実験条件は、原料エステル10 mmol、飽和炭酸カリウム水溶液30 ml、ベンゼン40 ml、反応温度60°Cおよび反応時間60 minでPTCを2.5 mmolから40 mmolに変化させて行った。結果を表9に示した。

表9 触媒量と反応率

PTC (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
2.5	3.21	24.6	30.9
5	3.94	39.5	61.0 ¹⁾
10	4.84	37.4	71.5
20	5.31	43.7	89.0
30	4.95	41.4	80.7
40	5.71	36.5	81.5

1) 触媒探索実験の数値を記載

表からわかるようにPTCを増加させると転位反応は明らかに進むことがわかった。これまではエステル体10 mmolに対してPTCを5 mmolに固定して実験してきたが、4倍の20 mmol(原料エステルに対して2倍モル)に増やすと反応率は約30%向上することが見出された。しかし、さらに増加させた条件では逆に反応率は低下した。これは有機溶媒量や飽和炭酸カリウム水溶液の量は変えていないため、かく拌が円滑に行われなかったり、溶解度が減ったためなどの理由が考えられる。本実験結果からエステル体からジケトン体への転位反応は相間移動触媒の量に大きく影響を受けることがわかった。つぎの実験ではエステル体10 mmolに対して適切な相間移動触媒量として20 mmolを使用することにした。

2.7 反応時間と反応率の関係

転位反応を進めるため、いろいろな条件で検討を行ってきたが、最後にこれまでに見出された適切な条件を用いて、反応時間と反応率の関係を調べた。反応時間はすべての実験で60 minに固定して行ってきたが、反応の解析も考慮して5 minから180 minについて実験した。他の条件は2.6項と同じであるがPTCだけはエステル体10 mmolに対して5 mmolと20 mmolの2つの条件で実施した。結果を表10, 11に示した。

表10からわかるように原料エステル体10 mmolに対してPTC 5 mmolでは、反応率はこれまで固定してきた60 minの場合に61.0%と最も高く、反応時間を長くした効果はなかった。これに対してPTCを20 mmolにした表11の結果では、ジケトン体への

芳香族エステルの転位によるジケトン合成 (II)

表10 反応時間と反応率-1¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15	3.48	34.0	46.4
30	3.74	38.0	55.9
60	3.94	39.5	61.0
90	4.02	37.8	57.3
120	3.74	39.0	56.5
180	3.66	37.4	53.6

1) : PTC 0.5 mmol の反応

表11 反応時間と反応率-2¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
5	4.61	44.4	80.7
15	4.80	44.2	83.6
30	4.44	51.1	89.3
60	5.31	43.7	89.0
120	4.57	44.8	80.6
180	4.50	42.7	75.6

1) PTC 20.0 mmol の反応

転位反応率はこれまでよりも短い反応時間の30 minで89.3%になった。PTC 5 mmolおよび20 mmolのいずれの実験でも反応時間を長くすると反応率は低下している。反応の経過を観察すると、時間が長くなるにしたがって反応液の着色が濃くなり、薄層クロマト分析によっても不純物の生成がし

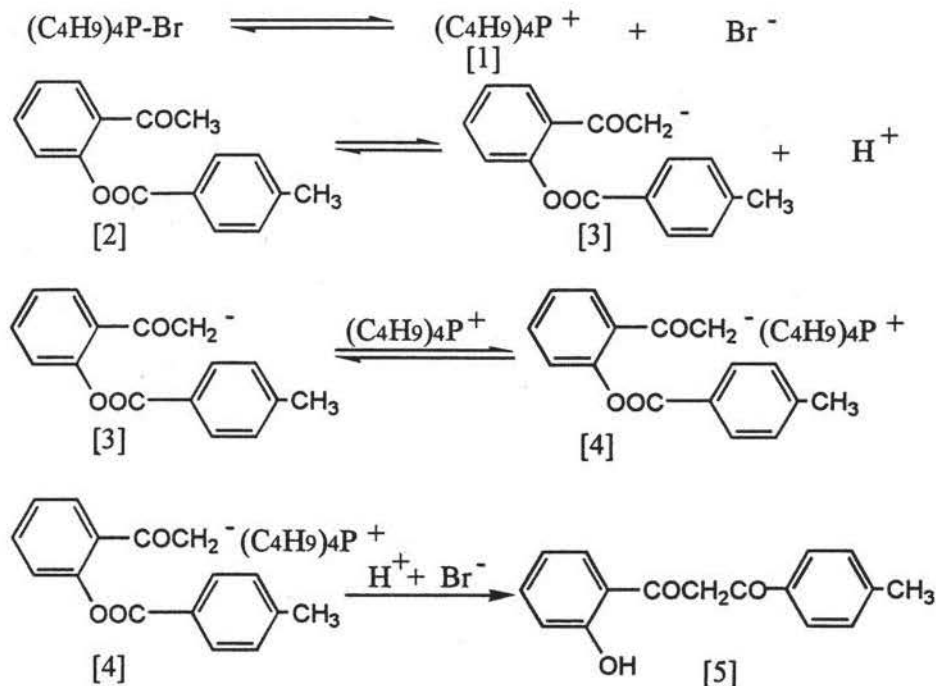
だいに顕著になっていくことから、生成したジケトン体が徐々に分解したためと考えられる。

以上の実験結果から本反応条件では、PTC20 mmol使用して30 min反応したときにジケトン体の反応率が89.3%と最も高くなることがわかった。また、本転位反応を進めるには、いろいろな反応条件の中で相間移動触媒の濃度が大きく影響していることが明らかになった。

3. 相間移動触媒の働き

Scheme 1に示したエステル体[1]からジケトン体[2]への転位反応には、PTCが重要な働きをしていることがわかったが、その反応機構についてはエーテル化やエステル化反応における機構の解明⁴⁾のように進んでいない。我々は本実験結果から転位反応機構についてScheme 2のように推定している。

相間移動触媒は水溶液中でイオン解離しての[1]が生成している。エステル体[2]はアセチル基のカルボニルの立ち上がりにより部分的に[3]の形でイオン解離して水溶液中に溶解していると考えられる。つぎにこれらのイオンは水溶液中でカチオン交換して[4]の形のホスホニウム塩が生成すると考えられる。[4]は水溶液中では水と溶媒和してい



Scheme 2

るため反応性が低くこの形のまま存在していると考えられる。一方, [4]はベンゼンにも溶解すると考えられるので, 平衡によってベンゼン相へ移動するものがある。ベンゼン相へ移動した [4] は有機溶媒中では溶媒和が起らないため, 反応性が高くなり転位反応が起こり引き続きイオン交換して, 目的物の [5] が生成するものと推定される。これらの一連の推定については今後さらに解明する必要があるが, 一般的にいろいろな反応における相間移動触媒の作用機構では, 作用の本体はカチオン (ここではテトラエチルホスホニウムカチオン) にあること, 水溶液中では溶媒和のため反応性が著しく低下しているが, 有機溶媒相へ平衡で移動した塩化合物 [4] は溶媒和が無いいため反応性が高く, 目的のエーテル化やエステル化が素早く進行することが知られている。F. CRAMER²⁾らの実験によれば転位がソジウムエトキサイドの働きで進むことから, 本転位反応は推定の機構で進むものと考えている。

4. まとめ

4.1 エステル誘導体の2-(4-メチルベンゾイルオキシ)アセトフェノン転位させてジケトン誘導体の2-ヒドロキシ-4'-メチル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: 10 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 30 ml
- (4) 溶媒: ベンゼン 40 ml
- (5) 反応温度: 60°C
- (6) 反応時間: 30 min

目的の2-ヒドロキシ-4'-メチル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61.0%であったが, 反応条件検討によって89.3%まで大きく上げることができた。

4.2 本転位反応には相間移動触媒およびアルカリが必要である。

5. 今後の検討課題

Scheme 1 に示したように, 最初の探索実験において2-メチルエステル体の転位反応率が4-メチルエステル体の反応率よりもかなり低かったため, 今回

の検討では4-メチルエステル体転位反応の条件検討に絞ったが, つぎの検討課題としてメチル基以外の基を含めて, 2位置換エステル体の適切な転位反応条件検討を行いたい。

6. 実験

6.1 2-(4-メチルベンゾイルオキシ)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68 g (0.5 mol) をピリジン200 ml に溶解し, 30~35°C で4-メチルベンゾイルクロライド100.5 g (0.65 mol) を滴下した。滴下終了後, 55~60°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, メタノールあるいは含水メタノールから再結晶した。同じスケールで2度実験を行った。収量238.3 g, 収率93.8%

精製品を得るためもう一度再結晶して無色針状結晶を得た。mp101°C (文献値と一致)

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'-メチルジベンゾイルメタンの合成例

原料エステル2.54 g (10 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30 ml およびベンゼン40 ml を混合して, 60°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ジケトン体の含有率を定量分析して反応率を算出した。

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)による含有率の定量分析法

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

芳香族エステルの転位によるジケトンの合成 (II)

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含有率を算出し、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。

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

参考文献

- 1) 秋田工業高等専門学校研究紀要, 第31号, 78 (1995)
- 2) F. CRAMER, Berichte, 89, 1~11 (1956)
- 3) J.K. MAKRANDI, Synthesis, 221 (1982)
- 4) 田伏 (訳), 相間移動触媒, (1983)