

芳香族エーテル化反応の検討 (III)

伊藤俊彦・平野純一*

Research in the Preparation of Aromatic Ether (III)

Toshihiko ITO and Junichi HIRANO

(1997年11月18日受理)

The catalytic effects of phase transfer catalysts on the synthesis of aromatic ether have been determined. We obtained interesting results that substituted chlorine atom on aromatic ring was activated by nitro group of p-position more than o-position in this etherification.

1 緒言

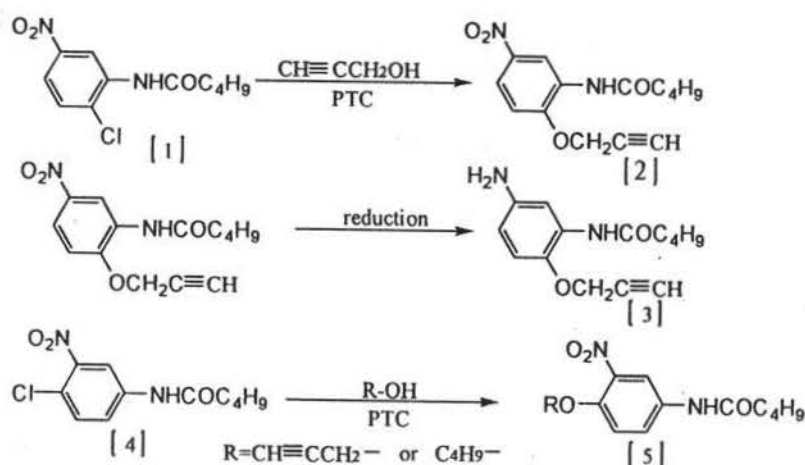
我々は先に芳香族塩素誘導体の各種エーテル化反応について相間移動触媒 (PTC と略称) を用いて検討し興味ある結果を得た¹⁾。スキーム1に示したように我々が研究で取り上げた化合物2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミド[1]は、ヨーロッパで販売されている抗炎症剤[3]の原料で、[1]をプロパルギルエーテル化した[2]を還元して合成される化合物である。我々はこれらの製造工程の中でポイントとなる[1]のエーテル化反応に興味を持ち調査したが、詳細な検討結果は発表されていないことがわかった。したがって我々は PTC を用いた[1]のプロパルギルエーテル化について詳細に検討するとともに、塩素の置換位置が異なる[4]のプロパルギル

およびブチルエーテル化についても実験を行い、[1]と[4]のエーテル化反応における反応性の差および各エーテルの反応率を高める条件の比較検討を行った。

2 結果および考察

3種類のエーテル化条件について本研究で検討した項目は次の通りである。

- (1) 相間移動触媒の探索
- (2) 相間移動触媒の量と反応率の関係
- (3) 40%水酸化ナトリウム水溶液量と反応率の関係
- (4) アルコール量と反応率の関係
- (5) 反応温度と反応率の関係
- (6) 反応時間と反応率の関係



Scheme 1

* 秋田高専専攻科卒業生

2.1 相間移動触媒 (PTC) の探索

まず最初に反応条件を一定にして PTC を絞り込むことを目的に実験を行った。したがって、次の段階では絞り込んだ PTC に固定してエーテル化の反応率を高めるための反応条件を検討した。この結果については2.2項以降に記載した。以下の実験では化合物の略記号として、スキーム1の番号を使用した。

2.1.1 化合物[1]のプロパルギルエーテル化

反応に適切な PTC の探索

本反応の PTC についてはすでにこれまでの卒業研究で検討済みであり一定の反応条件で適切な PTC の1つとして、表1の No4PTC である n-デシルトリメチルアンモニウムブロマイド $C_{10}H_{21}N(CH_3)_3Br$ を見出している²⁾。

2.1.2 化合物[4]のプロパルギルエーテル化

反応に適切な PTC の探索

化合物[1]と塩素の置換位置が異なる[4]のプロパルギルエーテル化に適切な PTC を探索する実験では、反応条件をつぎのように一定にして行った。

- 化合物[4] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 11.5 mmol
- 40% NaOH 水溶液 : 1.5 g (NaOH として 15 mmol)
- ベンゼン : 15 ml
- 各種 PTC : 1 mmol
- 反応温度と時間 : 60°C, 60 min

実験に用いた PTC を表1に、実験結果を表2に示した。

結果によれば、実験に用いた10種類の PTC の中で化合物[4]のプロパルギルエーテル化に適切な PTC として、No 5, 6 および 8 が見出され反応率

表1 PTC の構造式と番号

No	構造式
1	$(CH_3)_4NBr$
2	$n-C_6H_{13}N(CH_3)_3Br$
3	$C_6H_5N(CH_3)_3Br$
4	$n-C_{10}H_{21}N(CH_3)_3Br$
5	$(n-C_4H_9)_4NBr$
6	$(n-C_4H_9)_4NHOSO_4$
7	$n-C_{14}H_{29}N(CH_3)_3Br$
8	$C_6H_5CH_2N(n-C_4H_9)_3Br$
9	$n-C_{18}H_{37}N(CH_3)_3Br$
10	$(n-C_{10}H_{21})_4NBr$

表2 PTC の種類と [4] のプロパルギルエーテル化

PTC (No)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
1	2.02	43.4	31.8
2	1.58	73.6	42.1
3	2.26	67.1	54.9
4	1.96	79.5	56.5
5	2.48	69.7	62.6
6	2.71	68.5	67.3
7	1.56	71.8	40.6
8	2.63	68.9	65.7
9	1.83	79.2	52.5
10	2.61	56.6	53.5

は60%以上であった。No 5 と 6 はどちらもテトラブチルアンモニウム基で四級塩の部分構造が異なり、No 6 のハイドロジェンサルフェート塩は No 5 のアンモニウム塩よりも化合物に水溶性を与えることで知られている。反応率の差はこの性質によるものかもしれない。反応率に大きな差はなかったが、[4]のプロパルギルエーテル化の条件検討には No 6 PTC の使用を決めた。

2.1.3 化合物[4]のブチルエーテル化に適切な PTC の探索

2.1.2項に記載した条件の中でプロパルギルアルコールをブチルアルコールに変え、PTC を倍量の 2 mmol に増やし、他は同一条件で PTC の探索実験を行った。

実験結果を表3に示した。

結果によれば、PTC をプロパルギルエーテル化の倍量使用したにもかかわらず、ブチルエーテルの反応率はどの PTC でも非常に低かった。反応率の比較は困難であるが、No 6 の PTC を選択して反応率

表3 PTC の種類と [4] のブチルエーテル化

PTC (No)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
1	2.54	7.6	6.6
2	2.41	26.1	21.4
3	2.21	24.0	18.0
4	2.49	26.5	22.4
5	2.52	22.1	18.9
6	2.78	31.7	30.0
7	2.79	19.2	18.2
8	2.92	17.0	16.9
9	2.36	31.9	25.6
10	3.96	14.2	19.1

件の検討を行うことにした。

以上の結果から化合物[4]のプロパルギルエーテル化とブチルエーテル化反応の今後の反応条件検討には No 6 の PTC テトラブチルアンモニウムヒドロジェンサルフェートを使用して、さらに反応率の向上を目指すことにした。なお、2.1.1項に記載したように化合物[1]のプロパルギルエーテル化反応の今後の条件検討には、No 4 のデシルトリメチルアンモニウムブロマイドを使用した。実験結果および考察をつぎに記載した。

2.2 相間移動触媒の量と反応率の検討

2.1項の PTC の探索では触媒の種類を変え、他の反応条件は固定して実験を行った。各エーテル化における適切な PTC が見出されたので、PTC の種類を化合物[1]のプロパルギルエーテル化では No 4 に、化合物[4]のプロパルギルおよびブチルエーテル化では No 6 に固定して、PTC 量を変化させて反応率との関係を調べた。

2.2.1 No4PTC 量と化合物[2]の反応率の検討

化合物[1]のプロパルギルエーテル化で化合物[2]を合成する反応では、[1]10 mmol に対して PTC を 0.1 mmol 使用して一定の条件で探索実験を行い、デシルトリメチルアンモニウムブロマイドが適切な PTC であることを見出している。高い反応率で[2]を合成するために必要な PTC 量を調べる実験では、つぎの反応条件で行った。

化合物[1] : 10 mmol
 プロパルギルアルコール : 11.5 mmol
 40% NaOH 水溶液 : 1.5g (NaOH として 15 mmol)
 ベンゼン : 15 ml
 PTC No 4 : 0.005~1.0 mmol
 反応温度および時間 : 60°C, 60 min

結果を表 4 に示した。

表 4 PTC 量と [1] のプロパルギルエーテル化

PTC (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0.005	2.47	17.3	15.5
0.01	2.51	39.7	36.1
0.05	2.67	98.5	95.3
0.1	2.66	99.4	95.8
0.5	2.65	98.0	94.1
1.0	2.60	96.8	91.2

表 4 からわかるようにプロパルギルエーテルの反

応率は No4PTC の増加とともに非常に高くなったが、原料化合物[1]10 mmol に対して 0.1 mmol 以上は必要ないことがわかった。

2.2.4項以降の実験ではアルカリ量やアルコール量と反応率の関係をj知るため PTC 量を 0.01 mmol に固定した。

2.2.2 No6PTC 量と化合物[5]の反応率の検討 — 1

化合物[4]についてはプロパルギルエーテル化とブチルエーテル化について検討した。最初に PTC-No6 によるプロパルギルエーテル化について実験した。

実験条件は次の通りである。

化合物[4] : 10 mmol
 プロパルギルアルコール : 11.5 mmol
 40% NaOH 水溶液 : 1.5g (NaOH として 15 mmol)
 ベンゼン : 15 ml
 PTC No 6 : 0~6.0 mmol
 反応温度および時間 : 60°C, 60 min

結果を表 5 に示した。

表 5 PTC 量と [4] のプロパルギルエーテル化

PTC (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.50	3.8	3.4
0.05	2.43	24.7	21.7
0.1	2.46	36.6	32.6
0.5	2.68	62.5	60.7
1.0	2.71	68.5	67.3
2.0	2.91	64.4	67.9
4.0	3.02	59.9	65.5
6.0	2.92	53.6	56.7

表 5 によれば PTC1.0~4.0 mmol の使用で反応率は 65% を越えることがわかった。したがって反応率を考慮して今後の条件検討には、化合物[4]10 mmol に対して 2.0 mmol 使用することにした。本実験から PTC を使用しなければエーテル化はほとんど進まないことも明らかになった。

2.2.3 No6PTC 量と化合物[5]の反応率の検討 — 2

つぎに化合物[4]のブチルエーテル化によって化合物[5]を合成する PTC 量の探索を行った。原料化合物[4]10 mmol に対して PTC 2 mmol を使用してテトラブチルアンモニウムヒドロジェンサル

フェート (No 6) を見出している。本実験では化合物[4] 10 mmol に対して PTC を 0.5~8.0 mmol まで変えて実験を行った。他の実験条件は 2.2.2 項と同じである。結果を表 6 に示した。

表 6 PTC 量と [4] のブチルエーテル化

PTC (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0.5	2.31	13.2	10.4
1.0	2.69	21.1	19.3
2.0	2.78	31.7	30.0
4.0	2.74	28.6	26.3
6.0	2.75	24.2	22.6
8.0	2.81	15.2	14.5

表 6 から明らかなようにブチルエーテル化反応は PTC を増加させても反応率は全く改善せず、プロパルギルエーテル化と大きな違いがあることがわかった。反応率は触媒量に依存しないのか、非常に反応性が低いのかわからないが、PTC を 2.0 mmol に固定して他の反応条件を変えて反応率を高める検討をすることにした。

2.2.4 40%水酸化ナトリウム水溶液量と反応率の検討—1

これまでの実験結果に基づいて PTC の種類および量を固定して、40%水酸化ナトリウム量を変えてエーテル化反応率との関係を実験した。

化合物[1]のプロパルギルエーテル化条件は次の通り

- 化合物[1] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 34.5 mmol*
- 40%水酸化ナトリウム : NaOH として 15~90 mmol
- ベンゼン : 15 ml
- PTC No 4 : 0.01 mmol
- 反応温度および時間 : 60°C, 60 min

* : [1] についてはプロパルギルアルコール量を先に検に検討して 34.5 mmol に決めた (2.2.7 項参照)

結果を表 7 に示した。

結果によれば [1] 10 mmol に対して NaOH を 75 mmol 使用したときに最も反応率が高く 67.3%であった。原料[1]に対して 7.5 倍モルに相当し、かなり過剰に使用する必要があることがわかった。しかし、さらに過剰に使用した 90 mmol では反応率が低下した。

表 7 アルカリ量と [1] のプロパルギルエーテル化

NaOH (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15	2.54	63.0	58.0
30	2.54	66.8	61.5
45	2.54	68.7	63.2
60	2.56	70.1	65.0
75	2.59	71.7	67.3
90	2.55	50.2	46.4

2.2.5 40%水酸化ナトリウム水溶液量と反応率の検討—2

化合物[4]のプロパルギルエーテル化条件は次の通り

- 化合物[4] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 11.5 mmol
- 40%水酸化ナトリウム : 0~60 mmol
- ベンゼン : 15 ml
- PTC No 6 : 2.0 mmol
- 反応温度および時間 : 60°C, 60 min

結果を表 8 に示した。

表 8 アルカリ量とプロパルギルエーテル

NaOH (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.50	0	0
11.5	3.14	53.7	61.1
15.0	2.91	64.4	67.9
30.0	2.75	57.9	57.8
45.0	2.60	50.3	47.4
60.0	2.68	48.7	47.3

表 8 によれば NaOH として 15 mmol, [4] 10 mmol に対しては 1.5 倍モルの使用で反応率が最も高く、[1] の場合よりもかなり少量で高い反応率となることを見出した。さらにアルカリを使用しなかった反応では、エーテル化が進行しなかったことからアルカリは必須であることがわかった。

2.2.6 40%水酸化ナトリウム水溶液量と反応率の検討—3

化合物[4]のブチルエーテル化の反応条件は次の通り

- 化合物[4] : 10 mmol
- ブチルアルコール : 11.5 mmol
- 40%水酸化ナトリウム : 15~60 mmol

ベンゼン：15 ml

PTC No 6：2.0 mmol

反応温度および時間：60°C, 60 min

結果を表9に示した。

表9 アルカリ量と[4]のブチルエーテル化

NaOH (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15.0	2.78	31.7	30.0
30.0	2.77	34.5	32.5
45.0	2.76	36.5	34.3
60.0	2.75	36.9	34.5
75.0	2.78	35.4	33.5
90.0	2.58	33.7	29.6

表によればブチルエーテル化ではアルカリ量を増やしても反応率にはほとんど変化が無く、反応率を上げる効果はないことがわかった。したがって表の結果を参考にして今後の実験では、[4]10 mmolに対して60 mmol 使用して他の反応条件を検討することにした。

2.2.7 アルコール量と反応率の検討-1

これまでの実験では化合物[1]10 mmol に対してプロパルギルアルコールは11.5 mmol に固定して実験してきた。したがって各アルコール量を変化させ反応率に与える影響について調べた。

化合物[1]のプロパルギルエーテル化は2.2.4項の適正なアルカリ量を調べる実験の前に実施したので、アルカリ量は前項の結果には基づかず15 mmol で行い、プロパルギルアルコールを11.5~60.0 mmol に変化させて実験した。他の条件は2.2.5記載の条件と同じである。結果を表10に示した。

表10 アルカリ量と[1]のプロパルギルエーテル化

アルコール (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	2.51	39.7	36.1
23.0	2.51	53.9	49.0
34.5	2.54	63.0	58.0
46.0	2.51	60.9	53.0

表10によればこれまで固定してきた11.5 mmol よりも3倍量の34.5 mmol で反応率が大きく向上することがわかった。原料化合物[1]10 mmol に対して3.45倍に相当する。さらに増やすとかわえて反応率は低下した。

2.2.8 アルコール量と反応率の検討-2

化合物[4]ののプロパルギルエーテル化は2.2.5項記載の反応条件に準じて行ったが、アルカリ量は2.2.5項の結果に基づき15 mmol に固定し、アルコール量を11.5~46.0 mmol に変えて実験し、結果を表11に示した。

表11 アルカリ量と[4]のプロパルギルエーテル化

アルコール (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	2.91	64.4	67.9
23.0	2.75	78.0	77.7
34.5	2.54	62.4	57.4
46.0	2.73	55.0	54.5

表11の結果ではこれまで使用してきた11.5 mmol の倍量の23.0 mmol で反応率が大きく向上して77.7%になった。さらに増加させると反応率が低下することから適切な量は、化合物[4]10 mmol に対して2.3倍量に相当する。

2.2.9 アルコール量と反応率の検討-3

化合物[4]のブチルエーテル化は2.2.5項記載の反応条件に準じて行い、2.2.5項で見出したアルカリ量60 mmol を使用し、ブチルアルコールを11.5~57.5 mmol に変化させて実験した。結果を表12に示した。

表12 アルカリ量と[4]のブチルエーテル化

アルコール (mmol)	収 量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	2.75	36.9	34.5
23.0	2.60	45.6	40.3
34.5	2.63	51.9	46.4
46.0	2.64	56.6	50.8
57.5	2.58	56.1	49.2

表によればブチルアルコールを増やしていくと反応率はしだいに高くなり、46 mmol で50.8%に達した。表11のプロパルギルエーテル化の反応率よりは低いが、反応率はかなり向上したと言える。表6のPTC量および表9のアルカリ量を変化させた実験では、ほとんど反応率は改善されなかった結果と比較すると、化合物[4]のブチルエーテル化にはアルコール量が大きく影響することを見出すことができた。

2.2.10 反応温度と反応率の検討—1

これまでの反応条件検討は、PTC量、アルカリ量およびアルコール量など反応に関与するリアクタントについて検討を行って、各エーテル化に適切な量を見出した。つぎにリアクタントではないが、反応に大きな影響を及ぼす反応温度について検討した。これまでの全ての反応は60°Cに固定して反応を解析してきたが、ここでは最適な温度を探索するため反応温度を20~80°Cの範囲で実験を行った。化合物[1]のプロパルギルエーテル化条件は次の通りである。

化合物[1]の反応条件

- 化合物[1] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 34.5 mmol
- 40%水酸化ナトリウム : NaOH として75 mmol
- ベンゼン : 15 ml
- PTC No 4 : 0.01 mmol
- 反応時間 : 60 min
- 反応温度 : 20~80°C

結果を表13に示した。

表13 反応温度と[1]のプロパルギルエーテル化

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	2.43	6.2	5.5
40	2.47	15.6	14.6
60	2.59	71.7	67.3
80	2.56	74.8	69.4

結果によれば40°Cまでは反応はあまり進まないが、60°Cで大きく反応率が上がることがわかった。さらに80°Cの反応では60°Cよりも少し反応率は高くなった。今回の実験では反応溶媒をベンゼンに固定しているのでこれ以上温度を高くできないが、トルエンなどの使用によって反応率はさらに高まる可能性が考えられる。

2.2.11 反応温度と反応率の検討—2

化合物[4]の反応条件

- 化合物[4] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 11.5 mmol
- 40%水酸化ナトリウム : NaOH として15 mmol
- ベンゼン : 15 ml
- PTC No 6 : 2.0 mmol
- 反応時間 : 60 min

反応温度 : 20~80°C

結果を表14に示した。

表14 反応温度と[4]のプロパルギルエーテル化

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	2.58	32.5	30.4
40	3.27	51.7	61.3
60	2.91	64.4	67.9
80	3.13	54.9	62.3

表からわかるように化合物[4]のプロパルギルエーテル化反応は、化合物[1]と反応性が異なり40°Cでもかなり進むことがわかったが、反応率はこれまでの検討で設定していた60°Cで最も高い結果になった。

以上の検討によって不十分ながら化合物[1]のプロパルギルエーテル化、化合物[4]のプロパルギルおよびブチルエーテル化反応について、反応率をできるだけ高めるための条件検討を行ったので、これまでに検討した適切な条件を用いて、実験のまとめとして反応時間の検討を行った。これまでの全ての反応は60 minで行ってきたので、15 minから最大300 minまで反応して反応率との関係を調べた。

2.2.12 反応時間と反応率の検討—1

化合物[1]のプロパルギルエーテル化条件

- 化合物[1] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 34.5 mmol
- 40%水酸化ナトリウム : NaOH として75 mmol
- PTC : 0.01 mmol
- ベンゼン : 15 ml
- 反応温度 : 80°C
- 反応時間 : 15~240 min

結果を表15に示した。

表15 反応時間と[1]のプロパルギルエーテル化

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15	2.52	41.6	38.0
30	2.54	53.5	49.2
60	2.56	74.8	69.4
120	2.57	92.3	58.9
180	2.55	93.6	86.5
240	2.38	86.1	74.2

表の結果によれば、若干データにばらつきがあるが180 minの反応で反応率が大きく上がることがわかった。これまでの60 minの反応と比較して反応時間を長くする効果が高いことが見出された。

2.2.13 反応時間と反応率の検討-2

化合物[4]のプロパルギルエーテル化条件

化合物[4]: 10 mmol

プロパルギルアルコール: 23.0 mmol

40%水酸化ナトリウム: NaOHとして15 mmol

PTC: 2.0 mmol

ベンゼン: 15 ml

反応温度: 60°C

反応時間: 15~240 min

結果を表16に示した。

表16 反応時間と[4]のプロパルギルエーテル化

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15	3.03	45.3	49.7
30	2.94	55.2	58.8
60	2.75	78.0	77.7
120	2.91	74.7	78.8
180	3.11	80.5	90.7
240	2.79	78.7	79.6

表から反応率は180 minの反応で90.7%になった。表15の結果と同じようにこれまでの60 minから長くすることによって反応率が高くなることを見出した。

2.2.14 反応時間と反応率の検討-3

化合物[4]のブチルエーテル化条件

化合物[4]: 10 mmol

ブチルアルコール: 46.0 mmol

40%水酸化ナトリウム: NaOHとして60 mmol

PTC: 2.0 mmol

ベンゼン: 15 ml

反応温度: 60°C

反応時間: 15~300 min

結果を表17に示した。

表の結果からわかるようにブチルエーテル化はやはり時間を延長しても反応率は大きくは向上しなかったが240 minの反応で63.7%まで上げることができた。

表17 反応時間とブチルエーテル

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
60	2.64	56.6	50.8
120	2.55	66.1	57.3
180	2.57	71.0	62.1
240	2.56	73.1	63.7
300	2.55	65.3	56.6

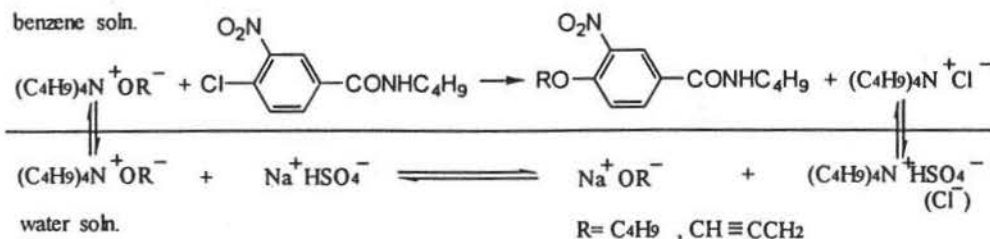
3 2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミド および4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズ アミドの反応性に関する考察

3.1 2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミドと 4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミドの プロパルギルエーテル化における反応性

すべての反応条件の検討を終了していないがPTC量と反応率の関係について検討した表4と5の結果から、化合物[1]と化合物[4]のプロパルギルエーテル化の反応性には大きな差があることがわかった。

反応性の差についてはつぎのように推定される。本エーテル化反応の研究で取り上げた化合物[1]の塩素はニトロ基のパラ位にあって活性化され、化合物[4]の塩素はニトロ基のオルト位にあって活性化されプロパルギルオキシ基と置換されやすい環境にあると考えられる。

我々の実験によればニトロ基をパラあるいはオルト位に持たないクロロベンゼンの塩素は同一条件で全くエーテル化されないことがわかっている。表4と5の結果から判断すると化合物[1]の反応率が高いことからパラ位あるニトロ基の電子吸引力の方が大きく影響して、クロルアニオンとして離れやすくなり、プロパルギルオキシアニオンと置換しやすくなっていることが考えられる。また、もう一つの理由として化合物[4]のオルト位のニトロ基の立体障害の影響も考慮すべきであろう。ニトロ基のオルトあるいはパラ位に対する電子吸引効果の違いに関する1つの傍証としてニトロベンゼンのニトロ化に関するデータがある。データによれば一定条件のニトロ化によって、m-ジニトロベンゼンが93.2%、o-ジニトロベンゼンが6.4%、およびp-ジニトロベンゼンが0.3%の割合になっている。ニトロ基の電子吸引効果によってニトロベンゼンの共鳴構造では、o-と



Scheme 2

p-位がプラスに傾くため求電子置換反応のニトロ化は m 位に起こり、o と p 位は非常にニトロ化されにくく、その結果 o 位が6.4%で p 位は0.3%になったと考えられる。しかし、6.4%と0.3%を比較すると o 位の方がニトロ化されやすいことがわかる。すなわち、ニトロ基の電子吸引効果によってプラスに傾く o 位と p 位では、吸引効果が p 位に大きいためニトロ化の割合が小さくなっていると考えられる。この考えを我々のエーテル化に当てはめると、ニトロ基の p 位にある化合物[1]の塩素がエーテル化されやすく、化合物[4]との差になったと考えることができる。o 位には立体障害も考えられるので反応性の差はかなり大きいと推定している。

3.2 化合物[4]のプロパルギルエーテル化とブチルエーテル化反応における反応性

表5と表6の結果からもわかるように、化合物[4]のプロパルギルエーテル化反応とブチルエーテル化反応の反応率には、大きな差があることがわかった。一般に PTC を使用した不均一系における本エーテル化反応は、スキーム2のような反応機構で進むものと考えられている。すなわち水相における平衡反応でソジウムアルコキシド(Na^+OR^-)の OR^- アニオンが PTC のヒドロジェンサルフェートアニオン(HSO_4^-)とイオン交換して $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{OR}^-$ を生成する。生成したテトラブチルアンモニウムアルコキシドは PTC と同じようにベンゼン相にも溶解するので、平衡反応でベンゼン相へ移行する。アニオン交換したこの化合物はベンゼン相では溶媒和していないので非常に反応性が高く、直ちに芳香族塩素と反応して目的のエーテルを生成するものと考えられる。エーテル化反応がスムーズに進むためには、アルコールの水に対する溶解度とソジウムアルコキシドの生成量、アニオン交換したテトラブチルアンモニウムアルコキシドの生成量に依存するものと考えられる。ブチルアルコールが水にわずしか溶解しないのに対して、プロパルギルアルコールは水によく溶けるのでソジウムプロパルギルオキシ

表18 適切なエーテル化条件のまとめ

目的のエーテル	化合物 ¹⁾ [2]	化合物 ²⁾ [5]-1	化合物 ³⁾ [5]-2
原料	化合物 ⁴⁾ [1] 10 mmol	化合物 ⁵⁾ [4] 10 mmol	化合物 ⁵⁾ [4] 10 mmol
アルコール	プロパルギルアルコール 34.5 mmol	プロパルギルアルコール 23 mmol	ブチルアルコール 46 mmol
40%水酸化ナトリウム	NaOH として 75 mmol	NaOH として 15 mmol	NaOH として 60 mmol
相間移動媒	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$ 0.01 mmol	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$ 2 mmol	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$ 2 mmol
ベンゼン	15 ml	15 ml	15 ml
反応温度	80°C	60°C	60
反応時間	180 min	180 min	240 min
反応率	86.5%	90.7%	63.7%

- 1) 5-ニトロ-2-プロパルギルオキシ-N-ブチルベンズアミド
- 2) 3-ニトロ-4-プロパルギルオキシ-N-ブチルベンズアミド
- 3) 4-ブチルオキシ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミド
- 4) 2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミド
- 5) 4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミド

ドの生成がスムーズに進み、結果としてテトラブチルアンモニウムプロパルギルオキシド($(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{OCH}_2\text{CCH}_2^-$)の生成量が多くなり、目的のプロパルギルエーテルの反応率が高くなったと考えている。

4 検討結果のまとめ

2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミド(化合物[1])のプロパルギルエーテル化反応、4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミド(化合物[4])のプロパルギルおよびブチルエーテル化反応の反応率を高めることを目標に、いろいろな条件の検討を行

芳香族エーテル化反応の検討 (III)

った。かならずしも十分な条件検討を行えなかったが、本研究によって得られた結果を表18にまとめ総合的な考察を加えた。

5 総合考察

(1) 2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルエーテル化反応は、条件の検討によって反応率は36.1% (表4) から86.5%まで高めることができた。また、表4からわかるように PTC の量を増やすと反応率は95%以上になる条件も見出された。

(2) 4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルエーテル化は、反応条件の検討によって反応率を67.3% (表2) から90.7%まで上げることができた。

(3) 反応条件の検討によって2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミドと4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルエーテル化の反応率はどちらも90%以上になったが、表4および表5からわかるように PTC の種類は異なるが、同一条件では (例えば PTC 0.05 mmol での比較) 反応率に大きな差があることがわかった。この反応性の違いの要因の一つとして考えられることは、塩素の p-位あるいは o-位にあるニトロ基の電子吸引力の差によるものと考えた。すなわち、吸引力の差は塩素原子とプロパルギルオキシ基との置換のしやすさと関連あると考えられるからである。

(4) 4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのブチルエーテル化は、反応条件の検討によって最初の反応率を30.0% (表3) から63.7%まで上げることができたが、プロパルギルエーテル化のように高い反応率の条件を見出すことはできなかつた。これは今後の検討課題である。

(5) 4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルエーテル化とブチルエーテル化の反応率の違いは、プロパルギルアルコールとブチルアルコールの水に対する溶解性の差が一つの要因と考えられる。

6 実験

6.1 定量分析法

2種類の芳香族塩素誘導体のプロパルギルエーテルおよびブチルエーテルを高速液体クロマトグラフで定量分析した。分析条件および操作は次の通りで

ある。

(1) 装置および分析条件

装置：日立 L-6000型高速液体クロマトグラフ

データ処理装置：D-2500型インテグレーター

カラム：GLサイエンス社, Inertsil SIL 4.6×150 mm

溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=2：1
1.5 ml/min

内部標準物質：アセトアニリド

(2) 分析操作

精製した5-ニトロ-2-プロパルギルオキシ-N-ブチルベンズアミド^{a)}, 3-ニトロ-4-プロパルギルオキシ-N-ブチルベンズアミド^{b)}あるいは4-ブチルオキシ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミド^{c)}と内部標準物質のアセトアニリドからそれぞれの検量線を作成して、いろいろな反応条件で得られた生成物中に含まれる上記の各エーテル誘導体の含有量を定量して含有率を求め、次式にしたがって反応率を求めた。

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

[注記事項]

- a) 文献1)にしたがって合成し精製して使用した。mp110.5~112.5°C
- b) 合成化合物をカラムクロマトで精製しメタノールから再結晶した。mp92.5~93.0°C, NMR (δ): 0.96 (t, 3H, CH₃), 1.35~1.46 (m, 2H, CH₂), 1.56~1.66 (m, 2H, CH₂), 2.60 (s, 1H, CH), 3.40~3.50 (m, 2H, CH₂), 4.90 (s, 2H, CH₂), 6.35 (s, 1H, NH), 7.25~7.35 (m, 1H, ring-H), 8.00~8.06 (m, 1H, ring-H), 8.20~8.26 (m, 1H, ring-H), 元素分析値: C % 61.23 (60.86), H % 5.93 (5.84), N % 10.07 (10.14) カッコ内計算値
- c) 合成化合物をカラムクロマトで精製しメタノールから再結晶。mp116.5~117.0°C, NMR (δ): 0.90~1.05 (m, 6H, CH₃X₂), 1.36~1.65 (m, 6H, CH₂X₃), 1.80~1.88 (m, 2H, CH₂), 3.40~3.50 (q, 2H, CH₂), 4.14~4.16 (t, 2H, CH₂), 6.10 (s, 2H, NH), 7.06~7.14 (d, 1H, ring-H), 7.96~8.04 (m, 1H, ring-H), 8.16~8.22 (d, 1H, ring-H), 元素分析値: C % 60.96 (61.21), H %

7.55 (7.53), N %9.61 (9.51)

6.2 原料の合成

(1) 2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミド(化合物[1])の合成²⁾

ナス型フラスコに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸50 g および塩化チオニル60 ml を入れ、3時間加熱還流した。反応終了後、過剰の塩化チオニルを減圧下に留去した。残さにベンゼンを加えて再び留去した。この操作をもう一度繰り返して塩化チオニルを除き、クロロホルム200 ml を使って四つ口フラスコに移した。この溶液を-5~-10度に保ちながらn-ブチルアミン40 g とクロロホルム500 ml からなる溶液を滴下した。滴下終了後、室温で1時間かき混ぜて反応を終わり1N-塩酸で中和した。反応液を分液ロートに移しクロロホルム層を分離して減圧下にクロロホルムを留去した。残さの結晶に水を加えて洗浄しながらろ過した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミド42.6 g を得た。収率66.6%, mp137.5~138.0°C

(2) 4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミド(化合物[4])の合成³⁾

2-クロロ-5-ニトロ安息香酸の場合と同じ操作で合成し、エタノールから再結晶して4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミド54.2 g を得た。収率85.1%, mp88.0~89.0°C

6.3 エーテル化条件の検討

2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルエーテル化条件、4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルおよびブチルエーテル化条件の検討を行った。実験操作の項目には基本となる操作を記載した。目的のエーテルを高い反応率で得るためいろいろな条件を変えて実施したので、基本的な操作から変更した条件については結果および考察の項目に記載した。

6.3.1 2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルエーテル合成法の検討²⁾

ナス型フラスコに2-クロロ-5-ニトロ-N-ブチルベンズアミド2.57 g (10 mmol), プロパルギルアルコール0.64 g (11.5 mmol), 40%水酸化ナトリウム水溶液1.5 g (15 mmol), ベンゼン15 ml および相間移動触媒としてn-デシルトリメチルアンモニウムブロマイド^{a)}を0.28 g (1 mmol) 入れ60°Cで60 min

反応させた。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し残さの固形物に水30 ml を加えて30 min かき混ぜて洗浄した。固形物をろ過し減圧乾燥した後、高速液体クロマトグラフで目的のプロパルギルエーテルを定量して反応率を求めた。

「注記事項」

- a) 我々の研究室では先に5年生の卒業研究の課題として本エーテル化に適切な相間移動触媒を探索して9種類の中からn-C₁₀H₂₁N(CH₃)₃Brを見出したので本実験で使用した⁴⁾。

6.3.2 4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミドのプロパルギルおよびブチルエーテル合成法の検討

ナス型フラスコに4-クロロ-3-ニトロ-N-ブチルベンズアミド2.57 g (10 mmol), プロパルギルアルコール0.64 g (11.5 mmol) あるいはn-ブチルアルコール0.85 g (11.5 mmol), 40%水酸化ナトリウム水溶液1.5 g (NaOHとして15 mmol), ベンゼン15 ml および所定の相間移動触媒 a) 2 mmol を入れ、60°Cで60 min 反応させた。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し残さを40 ml のクロロホルムに溶解して分液ロートに移して30 ml の水で3回洗浄した。クロロホルム溶液を塩化カルシウムで乾燥してから減圧下に留去し、さらに真空ポンプで30 min 減圧にして残っている溶媒や水を除き生成物とした^{b)}。高速液体クロマトグラフで生成物中に含まれるプロパルギルエーテルあるいはブチルエーテルを定量して含有率を求め反応率を算出した。

「注記事項」

- a) 10種類の相間移動触媒について実験を行った。
b) 3.3.1項の実験と異なり生成物は固体にならなかったためクロロホルム溶液で水洗浄を行った。

7 文 献

- (1) Dino NISATO, *Synthesis*, 1081 (1982)
- (2) セー・エム・アンデュストリー, 特開昭 53-82746
- (3) Doleschall G., *Tetrahedron*, **32**, 57~65 (1976)
- (4) 伊藤俊彦, 秋田工業高等専門学校・研究紀要, 第29号, 45 (1994)
- (5) 田伏岩夫 訳, 相間移動触媒, (1983)
- (6) Arthur W. Herrott, *J.A.C.S.*, **97**, 2345 (1975)
- (7) 井本 稔, 有機電子論解説(下), 208 (1980)
- (8) 井本 稔, 有機反応論(上), 389 (1982)