

芳香族エーテル化反応の検討 (IV)

伊藤 俊彦・伊藤 梢*・高橋 千夏*
須藤 美貴*・安田 悦子*

Research in the Preparation of Aromatic Ether (IV)

Toshihiko ITO, Kozue ITO, Chinatsu TAKAHASHI
Miki SUDO, and Etsuko YASUDA

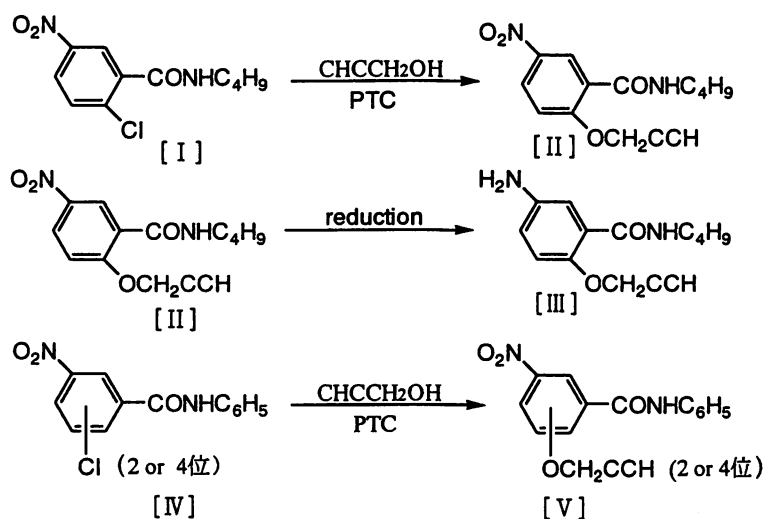
(1998年11月17日受理)

The catalytic effects of phase transfer catalysts on the synthesis of aromatic ether have been determined. Substituted chlorine atom on aromatic ring was activated by p-nitro group more than o-nitro group and steric hindrance of o-nitro group was very large.

1 緒 言

ベンゼン環に結合した塩素のエーテル化は従来のWilliamson法では非常に困難であることが知られている。一方、1970年代からこのようなエーテル化について、相間移動触媒 (PTC と略称) を使用して検討を行う実験例が報告されるようになってきた。スキーム1に示したように、現在ヨーロッパで抗炎症剤として使われている化合物[III]の中間体[I]のエーテル化反応には PTC を使用して実験を行っているが詳細なデータは不明である¹⁾。そこで我々は

[II]の合成法について詳細な検討を行うとともに、アルコールの種類とエーテル化の関係および塩素の置換位置とエーテル化の関係などいろいろな反応条件について実験を行った。その結果 PTC の種類と量、温度などいろいろな反応条件によって目的のエーテルの反応率が大きく変化することを見出した²⁾³⁾⁴⁾。つぎにこれまでの検討は全て N-ブチルベンズアミド誘導体について行ってきたが、今回は新たにベンズアニリド誘導体[IV]のプロパルギルエーテル化について、塩素の置換位置が異なる化合物の反応性を比較検討したのでその結果を報告する。



* 秋田高専卒業生

2 結果および考察

塩素の置換位置が異なる化合物[IV]のプロパルギルエーテル化反応をつぎの項目について実験を行い、目的のプロパルギルエーテルが最も高い反応率で得られる条件を探索した。

- (1) 相間移動触媒 (PTC) の探索
- (2) PTC の量と反応率の関係
- (3) 反応温度と反応率の関係
- (4) 反応時間と反応率の関係
- (5) アルコール, アルカリ量と反応率の関係

なお、今後の実験では化合物[IV]の2-クロロ-5-ニトロベンズアニリドを2-クロロ体, 4-クロロ-3-ニトロベンズアニリドを4-クロロ体と略称する。

2.1 相間移動触媒 (PTC) の探索

2-クロロ体および4-クロロ体のプロパルギルエーテル化に適切な PTC を見出すため、10種類の PTC について実験を行った。反応条件はつぎの通りである。

- 化合物[IV] : 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)
- 各種 PTC : 0.1 mmol (2-クロロ体)
10 mmol (4-クロロ体)
- ベンゼン : 20 ml
- 反応温度 : 60°C
- 反応時間 : 60 min

実験の部に記載したように反応終了後、生成物中に含まれる目的のエーテルを高速液体クロマトグラフで定量して反応率を求めた。

実験に使用した PTC を表 1 に実験結果を表 2, 3 に示した。

表 1 PTC の分子式と記号

No	分子式
A	$(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$
B	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
C	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
D	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBr}$
E	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{PBr}$
F	$(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$
G	$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{Br}$
H	$\text{CH}_3\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$
I	$\text{C}_4\text{H}_9\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Br}$
J	$(\text{C}_{10}\text{H}_{21})_4\text{NBr}$

表 2 PTC の種類と反応率 (2-クロロ体)

PTC	収量 ¹⁾ (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
A	3.01	65.0	61.7
B	2.98	55.0	51.6
C	3.03	70.7	67.7
D	3.08	87.4	85.1
E	3.09	81.0	79.0
F	3.08	84.0	81.7
G	2.83	76.9	73.5
H	2.73	24.5	22.6
I	2.82	83.6	79.7
J	2.84	89.7	86.0

1) 理論収量は全実験で2.96 g

表 3 PTC の種類と反応率 (4-クロロ体)

PTC	収量 ¹⁾ (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
A	2.96	37.9	34.5
B	2.32	56.2	44.0
C	3.75	25.5	32.2
D	4.38	11.1	18.0
E	3.65	3.00	3.70
F	3.33	15.7	17.6
G	4.91	8.03	13.3
H	4.63	3.30	5.0
I	4.63	2.60	4.1
J	9.57	2.08	6.8

1) 理論収量は全実験で2.96 g

表 2 は 2-クロロ体 10 mmol に対して PTC を 0.1 mmol 使用して実験を行った結果である。D と J の PTC で反応率が 85% 以上になり、2-クロロ体の触媒として適切であることがわかったので、PTC 以外の反応条件検討にはこの 2 つの触媒を使用することにした。

表 3 には 4-クロロ体 10 mmol に対して各 PTC を 10 mmol に固定した実験結果を示した。最初、本実験では PTC 量を 2-クロロ体と同じ 0.1 mmol で行い、つぎに 0.5 mmol で行ったが、両実験とも目的のエーテルの生成量はわずかで、触媒の比較ができなかったため 10 mmol に変えた。このことから 4-クロロ体の反応性は 2-クロロ体より低いことが明らかになった。結果によれば PTC を 10 mmol 使用しても反応率は 0.1 mmol 使用の 2-クロロ体よりも低いので、さらにいろいろな条件検討を行ってから

芳香族エーテル化反応の検討 (IV)

PTCを絞ることとして、A, B, C, D, Fの5つの触媒を選択した。

以上の結果から2-クロロ体のプロパルギルエーテル化にはDあるいはJのPTCが適切であること、これに対して4-クロロ体のプロパルギルエーテル化に適切なPTCは、4-クロロ体の反応性が低いこともあって絞りにくいため、A, B, C, D, Fの5触媒についてつぎの触媒量と反応率の関係を実験することにした。

2.2 PTC量と反応率の関係

2-クロロ体では触媒DとJで目的のエーテルの反応率が85%を越えているため、反応解析のため触媒無しから0.2 mmol までについて実験を行った。反応条件は2.1項記載の条件でPTC量だけを変化させた。結果を表4と5に示した。

表の結果から触媒D, Jともに量を増やすと反応率は大きく向上し、触媒量が反応率と密接な関係にあることがわかった。両触媒とも0.2 mmol 以上に増やせばさらに反応率の向上が考えられる。つぎに触媒以外の反応条件の検討を行ったが、反応の解析を考慮して両触媒とも0.025 mmol に固定した。

表4 触媒Dの量と反応率 (2-クロロ体)

D (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.86	16.6	15.0
0.0125	2.75	32.4	30.2
0.025	2.84	51.2	49.1
0.05	2.80	74.4	70.4
0.10	3.08	87.4	85.1
0.20	2.86	90.8	87.7

表5 触媒Jの量と反応率 (2-クロロ体)

D (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.86	16.6	15.0
0.0125	2.77	33.2	31.1
0.025	2.82	49.7	47.4
0.05	2.85	78.5	75.6
0.10	2.84	89.7	86.0
0.20	2.99	90.3	91.3

つぎに4-クロロ体について触媒量と反応率の関係について検討したが、4-クロロ体は2-クロロ体と比較して反応性が非常に低いので、2.1項の基本反応

条件でPTCを20 mmol と30 mmol に増やし、アルカリ量を25 mmol と35 mmol に変化させて実験し結果を表6と表7に示した。

表6 触媒20 mmol と反応率 (4-クロロ体)

触媒 (種類)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
A	2.32	63.1	49.5
B	2.62	56.0	58.1
C	4.47	24.0	36.3
D	2.00	16.4	11.3
F	3.30	22.2	24.9

表7 触媒30 mmol と反応率 (4-クロロ体)

触媒 (種類)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
A	2.59	41.0	35.8
B	2.22	57.4	43.1
C	4.31	25.4	28.4

結果によれば触媒AおよびBで反応率がかなり向上したがC, DおよびFではほとんど10 mmol と変わらなかった。この結果から30 mmol の実験は、触媒A, BおよびCについて実施した。

結果からわかるように触媒を30 mmol に増加させると反応率は予想に反して低下した。これは触媒を増やした場合、アルカリも増やしたが溶媒などは基本条件のまま実験したので、反応が円滑に進まなかったのではないかと考えている。この点については今後の検討課題である。

4-クロロ体に対する表6と7の結果から2-クロロ体と比較すると反応性に大きな差があることが明らかになった。つぎにPTC以外の反応条件を変えて反応率の向上を検討することにして、PTCをAに使用量を20 mmol に絞ることにした。反応率が最も高かったBは反応後の処理において反応液がエマルジョンになって、処理が非常に困難であったため取り上げなかった。

2.3 反応温度と反応率の関係

これまでの検討によって[IV]のプロパルギルエーテル化に使用するPTCを絞り込んだので、つぎに反応温度を変えて反応率向上をめざした。これまでの実験は全て60°Cで行ってきたが反応の解析も含めて20, 40, 60およびreflux (71°C)で反応を行った。反応条件は次の通りである。

化合物[IV]：10 mmol
 プロパルギルアルコール：11.5 mmol
 40% NaOH：15 mmol (2-クロロ体)
 25 mmol (4-クロロ体)
 PTC：D あるいは J を0.025 mmol (2-クロロ体)
 A を20 mmol (4-クロロ体)
 ベンゼン：20 ml
 反応温度：20, 40, 60°C および reflux (71°C)
 反応時間：60 min

2-クロロ体の実験結果を表8, 9に示した。

表8および9の結果から明らかのようにね20°Cでは反応は全く進まないが、温度が上がるとともに反応率も高くなった。これはさらに高い温度で反応を行えば反応率も上昇することが期待できるが今回は反応溶媒をベンゼンに限定したためトルエンなどに変更する実験は行わなかった。今後の検討課題である。

つぎに4-クロロ体の結果を表10に示した。

結果からわかるように2-クロロ体と同じく60°Cよりも還流温度の71°Cで反応率はかなり高くなることがわかった。より高い温度での実験はベンゼンを変える必要があるが、今回はベンゼン以外の実験を行わなかったので今後実施する必要があると考える。以下の実験は71°C(還流温度)で行うことにした。

表8 反応温度と反応率 (触媒 D)¹⁾

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	2.70	0	0
40	2.77	13.4	12.6
60	2.84	49.7	49.1
71	2.72	70.3	64.6

1) 2-クロロ体の実験

表9 反応温度と反応率 (触媒 J)¹⁾

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	2.74	0	0
40	2.72	17.0	15.6
60	2.82	49.7	47.4
71	2.80	70.8	67.0

1) 2-クロロ体の実験

表10 反応温度と反応率 (触媒 A)¹⁾

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	---	0	0
40	2.52	10.9	9.3
60	2.32	63.1	49.5
71	2.59	69.5	60.8

1) 4-クロロ体の実験

2.4 反応時間と反応率の関係

これまでの実験は60 minに固定して実験してきたが、適切な反応時間を見出すため20~180 min 反応させて反応率との関係を調べた。反応は2.3項記載の条件で実施したが、反応温度は71°Cにして反応時間を変化させた。2-クロロ体の結果を表11と12に、4-クロロ体の結果を表13に示した。

2-クロロ体の結果によれば、60 min までは時間と共に反応率は上昇したが、120および180 min ではほとんど60 min と変わらなかった。このことから反応時間は60 min 以上に長くしてもあまり意味がないことがわかった。

つぎに表13の4-クロロ体の結果では120と180 min の反応で反応率は低下しており、反応液の着色からも生成物の分解が考えられた。

表11 反応時間と反応率 (触媒 D)¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	2.75	44.2	41.1
40	2.73	58.0	53.5
60	2.72	70.3	64.5
120	2.66	73.6	66.1
180	2.65	73.0	65.4

1) 2-クロロ体の実験

表12 反応時間と反応率 (触媒 J)¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	2.70	52.2	47.6
40	2.62	64.4	57.0
60	2.80	70.8	67.0
120	2.46	84.8	70.5
180	2.64	76.4	68.1

1) 2-クロロ体の実験

芳香族エーテル化反応の検討 (IV)

表13 反応時間と反応率 (触媒 A)¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
20	4.40	36.0	53.4
40	4.98	33.2	55.8
60	2.59	69.5	60.8
120	1.88	73.0	46.4
180	1.22	94.2	29.4

1) 4-クロロ体の実験

以上の結果から 2-クロロ体および 4-クロロ体ともに反応時間は 60 min が適当であることがわかった。

2.5 アルコール量, アルカリ量と反応率の関係

これまでの実験によって 2-クロロ体と 4-クロロ体について, 適切な PTC の種類と量, 反応温度および反応時間について検討してきた。つぎにこれらの結果に基づいてプロパルギルアルコールの量と 40% 水酸化ナトリウム水溶液の量を変えて, 反応率を上げる条件について検討した。4-クロロ体についてはすでにアルカリ量を変えた実験を行っているのので, その結果を利用して条件を設定した。

(1) 2-クロロ体の反応条件

- 化合物[IV] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 11.5, 21.5, 31.5, 41.5, 51.5, 61.5 mmol
- 40% NaOH 水溶液 : 15, 25, 35, 45, 55, 65 mmol
- PTC : D, J とともに 0.025 mmol
- ベンゼン : 20 ml
- 反応温度 : 60°C
- 反応時間 : 60 min

アルコールが 11.5 mmol とアルカリを 15 mmol, アルコール 21.5 mmol とアルカリ 25 mmol のような組み合わせで実験する。反応温度を還流温度ではなく 60°C に変えたのはアルカリが増えると反応中に生成物が分解していくことがわかったためである。

(2) 4-クロロ体の反応条件

- 化合物[IV] : 10 mmol
- プロパルギルアルコール : 11.5, 21.5, 31.5 mmol
- 40% NaOH 水溶液 : 25, 35, 45 mmol
- PTC : A を 20 mmol
- ベンゼン : 20 ml
- 反応温度 : 71°C (還流温度)

表14 アルコール, アルカリ量と反応率 (触媒 D)¹⁾

アルコール (mmol)	アルカリ (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	15	2.84	51.2	49.1
21.5	25	2.79	68.0	64.1
31.5	35	2.82	89.5	85.2
41.5	45	2.74	97.8	90.6
51.5	55	2.87	98.8	94.1
61.5	65	2.82	100	95.3

1) 2-クロロ体の実験

表15 アルコール, アルカリ量と反応率 (触媒 J)¹⁾

アルコール (mmol)	アルカリ (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	15	2.82	49.7	47.4
21.5	25	2.81	72.0	68.3
31.5	35	2.88	85.8	83.4
41.5	45	2.74	99.1	91.7

1) 2-クロロ体の実験

表16 アルコール, アルカリ量と反応率 (触媒 A)¹⁾

アルコール (mmol)	アルカリ (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	25	2.59	69.5	60.8
21.5	35	2.09	74.5	52.6
31.5	45	2.42	69.4	42.4

1) 4-クロロ体の実験

反応時間 : 60 min

結果を表14, 15および16に示した。

4-クロロ体は reflux 温度の 71°C で実施したこともあって反応中に生成物の分解が起こって反応率が下がったものと推定している。これに対して 2-クロロ体ではアルカリを増やしたことによる生成物の分解を考慮して 60°C で実施した。

アルコールとアルカリを増やすことによって反応率は大きく向上した。触媒の D と J で反応率に差がなかったため, アルコール 51.5 および 61.5 mmol の実験は触媒 D だけで実施した。なお, 反応率が低い 4-クロロ体でも 60°C で反応すれば目的のエーテルの分解が抑えられて反応率が高くなることが推定される。

3 2-クロロ-5-ニトロベンズアニリド (2-クロロ体) と4-クロロ-3-ニトロベンズアニリド (4-クロロ体) の塩素の反応性

3.1 検討結果の概要

PTCの種類および量, 反応温度, 反応時間, アルコールおよびアルカリの量と反応率の関係について検討をおこなった。全ての反応条件について実験したわけではないが, これまでに得られた結果によると2-クロロ体はDおよびJの触媒量を増やした条件および触媒量が少なくてもアルコールおよびアルカリ量を増やした場合に, 目的のプロパルギルエーテルを90%以上の反応率で得る条件を見出した。これに対して4-クロロ体のプロパルギルエーテル化は2-クロロ体と比較すると非常に進みにくく最も高い反応率は60.8%であった。

3.2 反応率におよぼすニトロ基の効果

ベンゼン環には π 電子があるため求電子置換反応は進みやすいが, エーテル化反応は求核置換反応で一般的にはベンゼン環の置換塩素はほとんど反応しない。しかし, 本研究化合物のようにオルト位あるいはパラ位にニトロ基を有する塩素は, ニトロ基の電子吸引効果によって活性化されるため求核置換反応が進むことが知られている。本研究の結果からわかるようにパラ位にニトロ基を持つ2-クロロ体の反応率がオルト位にニトロ基を持つ4-クロロ体よりもかなり高いことからパラ位のニトロ基の電子吸引効果が非常に大きいこと, すなわち塩素が塩素アニオンとして離れやすくなっていることがわかる。さらにオルト位のニトロ基は立体障害になっているためエーテル化の反応率が低い要因となっていることが推定できる。

オルト位とパラ位のニトロ基による電子吸引効果の違いについてはつぎのような実験事実がある。

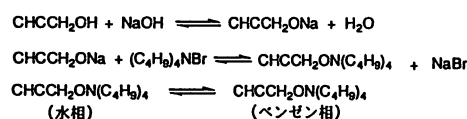
ニトロベンゼンのニトロ化反応ではm-ジニトロベンゼンが93.2%, o-ジニトロベンゼンが6.4%, p-ジニトロベンゼンが0.3%生成している。ニトロベンゼンの共鳴構造ではオルト位とパラ位がプラスに傾いているため, 求電子置換反応のニトロ化がほとんどm-位に起こるのは当然である。ここで注目したいのはo-ジニトロ体とp-ジニトロ体の比率を比較すると, o-ジニトロ体が非常に大きいということである。すなわち, ニトロ基の電子吸引効果がパラ位に大きいためニトロ基のパラ位がオルト位よりもプラスに傾き, 結果としてジニトロ化が進みにくい

と考えることができる。この考え方を本研究の求核置換反応に適用すると, ニトロ基のパラ位の塩素がエーテル化されやすいことが説明でき, さらにオルト位にはニトロ基の立体障害も影響しているものと考えられる。

4 エーテル化の反応機構

本実験エーテル化反応はアルカリが無いと反応しないこと, PTCが無いとわずかしか反応しないことから2つの要素ともに必要なことがわかる。エーテル化の反応機構は次のように考えられる。

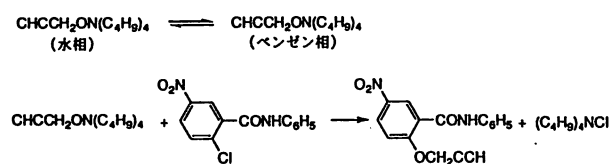
(1) 水相の反応



Scheme 2

水相でプロパルギルアルコールは一部が水酸化ナトリウムと反応してナトリウム塩に変化し, このナトリウム塩はPTCとカチオン交換してテトラブチルアンモニウムプロパルギルオキシドに変化するものと考えられる。PTCは水にもベンゼンにも溶解するが, カチオン交換した化合物も水とベンゼンに溶解しベンゼン相と平衡関係にあると考えられる。

(2) ベンゼン相の反応



Scheme 3

ベンゼン相に移行したテトラブチルアンモニウムプロパルギルオキシドは直ちに塩素化合物と反応して目的のエーテルが生成すると考えられる。

5 本研究のまとめ

5.1 結果のまとめ

これまでの実験で得られたプロパルギルエーテル化反応の適切な反応条件はつぎの通りである。

(1) 2-クロロ体

原料[IV]: 10 mmol
 プロパルギルアルコール: 61.5 mmol
 40% NaOH 水溶液: 65 mmol
 PTC: D を0.025 mmol

芳香族エーテル化反応の検討 (IV)

ベンゼン：20 ml

反応温度：60°C

反応時間：60 min

目的のプロパルギルエーテルの反応率は95.3%

(2) 4-クロロ体

原料[IV]：10 mmol

プロパルギルアルコール：11.5 mmol

40% NaOH 水溶液：25 mmol

PTC：A を20 mmol

ベンゼン：20 ml

反応温度：60°C

反応時間：60 min

目的のプロパルギルエーテルの反応率は60.8%

5.2 今後の検討課題

(1) 反応溶媒の種類と量

(2) エーテル分解に対するアルカリと反応温度

6 実 験

6.1 定量分析法

スキーム1に示した2種類のエーテル[V]は高速液体クロマトグラフでアセトアニリドを内部標準物質として定量分析した。分析条件および操作方法はつぎの通りである。

(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

5-ニトロ-2-プロパルギルオキシベンズアニリド^{a)}あるいは3-ニトロ-4-プロパルギルオキシベンズアニリド^{b)}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、いろいろな合成条件で得た反応生成物中に含まれる上記の各エーテル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。

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

[注記事項]

a) 合成化合物をカラムクロマトで精製してメタノールから再結晶した。mp 155~157°C

NMR(δ)：3.72(s, 1H, CH), 5.42(s, 2H, CH₂), 7.11~8.46(m, 8H, ring-H), 10.30(s, 1H, NH)
元素分析値：C %64.69(64.86), H %4.22(4.08), N %9.30(9.46) かつこ内は計算値

b) 合成化合物をカラムクロマトで精製してメタノールから再結晶した。mp 157.0~157.5°C

NMR(δ)：3.73(s, 1H, CH), 5.44(s, 2H, CH₂), 7.25~8.54(m, 8H, ring-H), 10.35(s, 1H, NH)
元素分析値：H %64.81(64.86), H %4.20(4.08), N %9.20(9.46)

6.2 原料の合成

(1) 2-クロロ-5-ニトロベンズアニリド (化合物IV)の合成⁵⁾

a) ナス型フラスコに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸を100 g, 回転子および塩化チオニル120 mlを入れ, 塩化カルシウム管を備えた還流冷却器を付けてガスの発生が止まるまで還流した。反応終了後, 過剰の塩化チオニルを減圧下に留去した。つぎにベンゼンを加えて再び減圧下に留去した。ベンゼンを加えてこの操作をもう一度行った。

b) 減圧留去残の2-クロロ-5-ニトロ安息香酸クロライドをクロロホルム100 mlに溶解し, 2等分してから四つ口フラスコ2個にクロロホルム各100 mlを使って入れた。反応液を-3~-5°Cに保ちながらあらかじめ調製しておいたアニリン51 gとクロロホルム400 mlの溶液2つをそれぞれ滴下し, つぎに室温で2 hr攪拌して反応を終わり, 冷却下に1 N塩酸で中和した。結晶をろ過して水洗してからエタノールで再結晶した。ろ液は濃縮後同様にエタノールから再結晶した。収量105.8 g, 収率77.2%, mp 159.5~160.5°C (158°C) かつこ内文献値。

(2) 4-クロロ-3-ニトロベンズアニリド(化合物IV)の合成⁶⁾

a) ナス型フラスコに4-クロロ-3-ニトロ安息香酸100 g, 回転子および塩化チオニル150 mlを入れ, 塩化カルシウム管を備えた還流冷却器を付けてガスの発生が止まるまで還流した。反応終了後, 過剰の塩化チオニルを減圧下に留去した。つぎにベンゼンを加えて再び減圧下に留去した。ベンゼンを加えてこの操作をもう一度行った。

b) 減圧留去残をクロロホルム100 mlに溶解し, 2等分してから四つ口フラスコ2個にクロロホルム各100 mlを使って入れた。反応液を3~6°Cに保ちながらあらかじめ調製しておいたアニリン51 gとクロロホルム400 mlの溶液2つをそれぞれ滴下し

た。滴下終了後、室温で2 hr 攪拌して反応を終わり、冷却下に1 N 塩酸で中和した。結晶をろ過して5%炭酸水素ナトリウム水溶液と水で各3回水洗してからエタノールで再結晶した。ろ液は濃縮後同じようにエタノールから再結晶した。mp 137.5~139.5°C (133~135°C) かつこ内文献値。

6.3 エーテル化条件の検討

2-クロロ-5-ニトロベンズアニリドおよび4-クロロ-3-ニトロベンズアニリドのプロパルギルエーテル化条件の検討を行った。つぎの実験法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反応条件で合成を行ったので、基本的な操作から変更した条件は各検討項目に記載した。

6.3.1 エーテル合成の基本操作法

反応フラスコに2-クロロ-5-ニトロベンズアニリドあるいは4-クロロ-3-ニトロベンズアニリド2.77 g (10 mmol)、40%水酸化ナトリウム水溶液1.5 g

(NaOHとして15 mmol)、プロパルギルアルコール0.65 g (11.5 mmol)、所定量のPTCとベンゼン20 mlを入れ、回転子でかき混ぜ60°Cで60 min 反応した。反応終了後、ベンゼンを留去して残さを30 min 水洗して乾燥した後、生成物中に含まれる目的のエーテルを高速液体クロマトグラフで定量して反応率を求めた。

7 文 献

- 1) Dino NISATO, Synthesys, 1081 (1982)
- 2) 伊藤俊彦, 秋田工業高等専門学校・研究紀要, 第29号, 45 (1994)
- 3) 伊藤俊彦, 秋田工業高等専門学校・研究紀要, 第30号, 98 (1994)
- 4) 伊藤俊彦, 秋田工業高等専門学校・研究紀要, 第33号, 33 (1998)
- 5) Joseph MILLER, J.A.C.S., 76, 5482 (1954)
- 6) Morgenstern RALF, J.B.C., 263, 6671 (1988)