

芳香族エーテル化反応の検討 (V)

伊藤 俊彦・伊藤 高*・荻原 正樹*
薄田 隼知*・吉田 文枝*

Research in the Preparation of Aromatic Ether (V)

Toshihiko ITO, Takashi ITO, Masaki OGIWARA
Hayatomo SUSUKIDA, and Fumie YOSHIDA

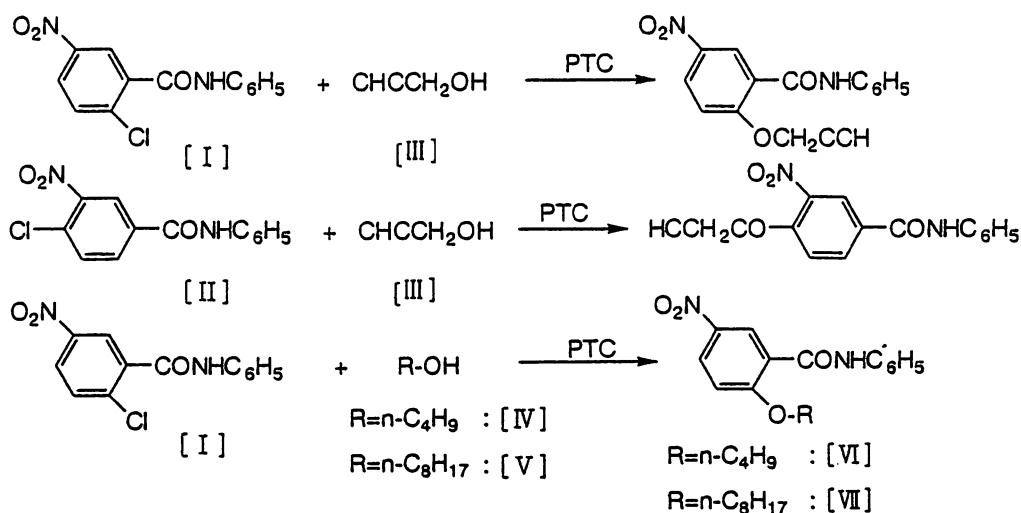
(1999年11月11日受理)

We examined the effects of phase transfer catalysts on the synthesis of 2-*n*-butoxy-5-nitrobenzanilide and 2-*n*-octyloxy-5-nitrobenzanilide. We found the best reaction conditions in our investigation to synthesize two aromatic ethers.

1. 緒 言

我々の研究室ではヨーロッパで抗炎症剤として知られている Parsalimide¹⁾中間体のエーテル化反応に注目した。すなわち、ベンゼン環に結合した塩素とアルコキシ基の求核置換反応によるエーテル化は、塩素がニトロ基によって活性化されていても通常の Williamson の方法ではエーテル化が困難なことが知られている。したがって抗炎症剤中間体の合成では相間移動触媒 (PTC) を使用したエーテル化反応条件を検討しており、この点に我々は注目して

芳香族塩素誘導体といろいろなアルコールによるエーテル化反応について検討してきた。その結果アルコールの種類、塩素の置換位置あるいは塩素の反応性を高めるニトロ基の置換位置など反応条件が変化することによって、適切な相間移動触媒などエーテル化条件が大きく左右されることを見出した²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。スキーム 1 に示したように昨年度は初めて塩素置換のベンズアニリド誘導体 [I] あるいは [II] のプロパルギルアルコール [III] によるエーテル化反応について検討した結果を報告した⁵⁾。昨年度は塩素置換ベンズアニリド誘導体のエーテル化反応は初めてであっ



Scheme 1

* 秋田高専卒業生

たため、アルコールとしてベンゼンにも水にもよく溶け反応性が高いと考えられるプロパルギルアルコールについて検討した。今年度は水に難溶なブチルアルコール[IV]とオクチルアルコール[V]による化合物[I]のエーテル化条件を比較検討した。

2. 結果および考察

化合物[I]のブチルエーテル化およびオクチルエーテル化反応については、つぎの項目について実験を行い目的のエーテルを最も高い反応率で得るための条件を探索した。

- (1) 相間移動触媒 (PTC) の種類と反応率
- (2) PTC の量と反応率
- (3) 水酸化ナトリウムの量と反応率
- (4) アルコールの量と反応率
- (5) 反応温度と反応率
- (6) 反応時間と反応率

以下の結果および考察では化合物[I]をクロロ体、化合物[VI]をブチルエーテル体および化合物[VII]をオクチルエーテル体と略称する。

2.1 相間移動触媒 (PTC) の探索

クロロ体のブチルエーテル化およびオクチルエーテル化に適切な PTC を見出すため10種類について探索実験を行った。基本反応条件はつぎの通りである。

クロロ体 [I] : 10 mmol

ブチルアルコール

あるいはオクチルアルコール : 11.5 mmol

40% NaOH 水溶液 : 15 mmol

各種 PTC : 0.5 mmol

ベンゼン : 20 ml

反応温度 : 60°C

反応時間 : 60 min

反応終了後、生成物中に含まれるブチルエーテル体あるいはオクチルエーテル体を高速液体クロマトグラフで定量分析して反応率を求め、適切な PTC を見出した。

実験に使用した PTC を表 1 に実験結果を表 2 および 3 に示した。

表 1 の相間移動触媒は A から J まで炭素数の順になっている。構造の違いアンモニウム塩とホスホニウム塩の違いなどのため一概には言えないが、おおそ脂溶性が高い順と考えることができる。

表 2 の結果によればブチルエーテル化反応に適切

な PTC は反応率50%以上の D, F および J であることがわかる。J の反応率が最も高く D と F にはほとんど差がないが、この後のいろいろな反応条件検討には F と J の 2 つの PTC に絞って実験することにした。

表 1 PTC の分子式と記号

No	分子式
A	(CH ₃) ₄ NBr
B	C ₆ H ₅ N(CH ₃) ₃ Br
C	C ₁₀ H ₂₁ N(CH ₃) ₃ Br
D	(C ₄ H ₉) ₄ NBr
E	(C ₄ H ₉) ₄ PBr
F	(C ₄ H ₉) ₄ NHSO ₄
G	C ₆ H ₅ CH ₂ N(C ₄ H ₉) ₃ Br
H	CH ₃ P(C ₆ H ₅) ₃ Br
I	C ₄ H ₉ P(C ₆ H ₅) ₃ Br
J	(C ₁₀ H ₂₁) ₄ NBr

オクチルエーテル化に適切な PTC を探索した表 3 の結果によれば D, E, F および J の反応率が高くオクチルエーテル化に適切な PTC であることがわかった。4 つの PTC の反応率にほとんど差がないが、同じテトラブチル基でアンモニウム塩とホスホニウム塩の違いである D と E の触媒効果の差に興味を持ったので、今後の実験では PTC を D と E に絞って検討することにした。

表 2 PTC の種類と反応率¹⁾

PTC	収量 ²⁾ (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
A	2.71	20.4	17.6
B	2.75	19.7	17.2
C	2.71	41.1	35.5
D	2.81	55.9	50.0
E	2.82	48.9	43.9
F	2.95	54.4	51.1
G	2.99	46.2	44.0
H	2.62	5.1	4.2
I	2.70	10.4	8.9
J	3.23	60.8	62.6

1) ブチルエーテル合成実験

2) 理論収量は全実験で3.14 g

2.2 PTC の量と反応率の関係

PTC の探索では0.5 mmol に固定して実験を行ったが、ブチルエーテル化およびオクチルエーテル

表3 PTCの種類と反応率¹⁾

PTC	収量 ²⁾ (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
A	3.04	44.4	36.5
B	2.88	32.7	25.4
C	3.10	48.3	40.5
D	3.52	75.4	71.7
E	3.47	75.0	70.7
F	3.39	74.4	68.1
G	3.19	56.8	48.9
H	2.77	18.3	13.7
I	2.74	25.0	18.3
J	3.86	70.1	71.2

- 1) オクチルエーテル合成反応
2) 理論収量は全実験で3.70 g

化に適切な触媒として絞り込んだそれぞれ2つのPTCについて触媒量を変えて反応率との関係を検討した。

2.2.1 PTCの量とブチルエーテル体の反応率

クロロ体から高い反応率でブチルエーテル体を得るために、PTCのFとJの量を0から5 mmolまで変えて反応率との関係を調べた。反応条件は2.1項の基本反応条件でPTCの量だけを変化させた。結果を表4と5に示した。

表4 触媒Fの量と反応率

F (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.90	7.3	6.7
0.05	2.57	6.3	5.1
0.10	2.72	7.5	6.5
0.50	2.95	54.4	51.1
1.0	3.11	77.7	77.0
5.0	2.91	88.9	82.4

表4からわかるようにFのPTCでは量を増やしていくと反応率は大きく上昇した。特にクロロ体10 mmolに対して0.5 mmol以上の量で反応率が急激に高くなり、触媒効果が大きいことが明らかになった。さらに触媒を増やすと反応率はさらに高くなる傾向にあるが、最も高価な触媒の使用量をできるだけ少なくしたいので、触媒以外の反応条件を検討してさらに高い反応率を目指すことにした。

PTCとしてJを使用した表5の結果では1

表5 触媒Jの量と反応率

J (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.90	7.3	6.7
0.05	2.66	8.5	7.2
0.10	2.83	10.4	9.4
0.50	3.23	60.8	62.6
1.0	3.64	100.0	98.4
5.0	6.41	40.9	83.5

mmolの使用によって反応率はほぼ定量的になった。触媒効果が非常に高いことがわかった。5 mmolの場合に収量が多くなっているのは、Jは10種類のPTCの中で最も脂溶性が高く水に対する溶解度が低いいため水洗で除きにくかったためと考えられる。水洗時間を長くすることや温水の使用などを考える必要があると思われる。さらに5 mmolではなく2あるいは3 mmol使用した場合の実験も必要であると思われる。表4および5からわかるように触媒を使用しないと反応率が非常に低いことから本エーテル化反応にはPTCは必要であることがわかった。この後の反応では触媒以外の条件を変えて高い反応率を得るためF、Jともに0.5 mmolに固定した。

2.2.2 PTCの量とオクチルエーテル体の反応率

クロロ体からオクチルエーテル体を高い反応率で得るためにPTCのDとEの量を0から5 mmolまで変えて反応率との関係を調べた。反応条件は2.1項と同じでPTCの量だけを変化させた。結果を表6と7に示した。

表6 触媒Dの量と反応率

D (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.74	11.8	8.7
0.05	2.90	28.5	17.0
0.10	2.83	28.4	22.3
0.50	3.52	75.4	71.1
1.0	3.70	91.9	91.7
5.0	3.61	91.4	89.1

表6の結果によれば原料のクロロ体10 mmolに対してPTCのDを0.5 mmol以上使用すると、反応率は大きく上昇することがわかった。この結果はブチルエーテル体と同じ傾向であった。1 mmol以

上では反応率は約90%でほぼ一定になる傾向を示した。さらに2および3 mmolの実験で確かめる必要があると思われる。

表7 触媒Eの量と反応率

E (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	2.74	11.8	8.7
0.05	2.81	26.8	20.3
0.10	2.88	25.7	20.0
0.50	3.47	77.5	70.3
1.0	3.62	98.4	96.2
5.0	3.99	87.6	94.4

PTCのEを使用した表7の結果からも、これまでの結果と同様に0.5 mmol以上の使用で反応率は急激に高くなることがわかった。触媒Eの方が少し高い反応率であったが2つの触媒とも90%以上で高い触媒効果があることがわかった。表6および7からわかるようにブチルエーテル化同様、エーテル化にはPTCは必要であることがわかった。この後の検討では触媒以外の条件検討で反応率を上げるため、PTCのD、Eとも0.5 mmolに固定した。

2.3 水酸化ナトリウムの量と反応率の関係

これまでの実験では水酸化ナトリウムの量を基本反応条件の15 mmolに固定してきたが、目的のエーテルの反応率を高めるため適切な量を検討した。

2.3.1 水酸化ナトリウムの量とブチルエーテル体の反応率

ブチルエーテル体を高い反応率で得るため適切な水酸化ナトリウムの量について検討した。反応条件は2.1項記載の基本反応条件で行ったが、変更したのはPTCをFとJに固定して0.5 mmol使用したことおよび水酸化ナトリウムの量はクロル体10 mmol

表8 水酸化ナトリウムの量と反応率¹⁾

NaOH (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	—	—	0
15	2.95	54.4	51.1
20	2.96	60.7	57.2
25	2.83	61.2	55.1
30	2.88	52.7	48.3

1) PTCはFの実験

に対して基本反応条件の15 mmolから30 mmolまで変化させたことである。結果を表8と9に示した。

表8からわかるように水酸化ナトリウムを増やしても反応率はわずかしこ上昇しなかった。さらに30 mmolでは反応率は低下した。これは強アルカリである水酸化ナトリウムの増加によってPTCの変質あるいはブチルエーテル体の分解等が推定される。

表9 水酸化ナトリウムの量と反応率¹⁾

NaOH (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	—	—	0
15	3.23	60.8	62.6
20	3.22	55.9	57.3
25	3.53	53.6	60.3
30	3.53	51.4	57.8

1) PTCはJの実験

触媒Jによる表9の実験結果も表8とほぼ同じで水酸化ナトリウムの量を増やしてもブチルエーテル化の反応率をほとんど上げないことがわかった。しかし、水酸化ナトリウムが無いと反応は全く進まないことも明らかになった。このことからこの後の実験ではPTCのFでは20 mmol、Jでは15 mmolに固定することにした。

2.3.2 水酸化ナトリウムの量とオクチルエーテル体の反応率

オクチルエーテル体を高い反応率で得るため適切な水酸化ナトリウムの量について検討した。反応条件は2.1項に記載した方法で、変更点はPTCをDとEに固定したことおよび水酸化ナトリウムを15 mmolから30 mmolまで変化させたことである。結果を表10と11に示した。

表10 水酸化ナトリウムの量と反応率¹⁾

NaOH (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	—	—	0
15	3.52	75.4	71.7
20	3.62	75.9	74.2
25	3.66	77.8	77.4
30	3.63	80.9	79.3

1) PTCはDの実験

表10の結果によれば水酸化ナトリウムの増加とともに反応率も少しずつ高くなったが、反応率向上にあまり関与していないことがわかった。しかし、水

芳香族エーテル化反応の検討 (V)

酸化ナトリウムが無いと反応が進まないことからエーテル化反応には必要であることがわかった。

表11 水酸化ナトリウムの量と反応率¹⁾

NaOH (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
0	—	—	0
15	3.49	75.0	70.3
20	3.35	73.0	66.1
25	3.33	75.5	67.9
30	3.65	59.5	58.6

1) PTCはEの実験

表11の結果は表10と異なり水酸化ナトリウムが増加すると反応率は低下する傾向にあることがわかった。これはPTCのEはホスホニウム塩であり、強アルカリである水酸化ナトリウムの増加によってPTCが変質して触媒作用を失ったためではないかと考えた。この後の条件検討ではDは20 mmolにEは15 mmolに固定した。

2.4 アルコールの量と反応率の関係

これまでの条件検討では2種類のアアルコール量を基本反応条件の11.5 mmolに固定してきたが、反応率におよぼすアルコール量について検討した。

2.4.1 ブチルアルコールの量と反応率

ブチルエーテル体を高い反応率で得るためのブチルアルコールの量について検討した。反応条件はつぎの通りである。

クロロ体 [I] : 10 mmol

ブチルアルコール : 11.5~30 mmol

40% NaOH 水溶液 : 15 mmol (J), 20 mmol (F)

PTC (F あるいは J) : 0.5 mmol

ベンゼン : 20 ml

反応温度 : 60°C

反応時間 : 60 min

実験結果を表12と13に示した。

PTCとしてFを使用した場合、ブチルアルコールを基本反応条件の11.5 mmolから増やすと反応率は大きく向上した。特にクロロ体10 mmolに対して30 mmol使用した場合には反応率はほぼ定量的で、ブチルアルコールの量は反応率向上に大きく関与していることがわかった。

表13の結果からわかるようにPTCとしてJを使用した場合にもブチルアルコールを基本反応条件の11.5 mmolから増やすと反応率は急激に上昇し、反

表12 ブチルアルコールの量と反応率¹⁾

アルコール (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	2.96	60.7	57.2
20	3.06	95.6	93.2
25	2.94	96.1	90.0
30	3.14	100	100

1) PTCはFの実験

表13 ブチルアルコールの量と反応率¹⁾

アルコール (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	3.23	60.8	62.6
20	3.39	78.1	84.4
25	3.26	85.5	88.7
30	3.40	90.1	97.6

1) PTCはJの実験

反応率向上に大きく関与していることが明らかになった。つぎにブチルエーテル体の反応率に対する反応温度の影響を実験したが、温度の関与を明確にするためブチルアルコールは11.5 mmol使用し、PTCはFに絞って検討した。

2.4.2 オクチルアルコールの量と反応率

オクチルエーテル体を高い反応率で得るためのオクチルアルコールの量について検討した。反応条件はつぎの通りである。

クロロ体 [I] : 10 mmol

オクチルアルコール : 11.5~30 mmol

40% NaOH 水溶液 : 15 mmol (E), 20 mmol (D)

PTC (D あるいは E) : 0.5 mmol

ベンゼン : 20 ml

反応温度 : 60°C

反応時間 : 60 min

実験結果を表14と15に示した。

表14 オクチルアルコールの量と反応率¹⁾

アルコール (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
11.5	3.62	75.9	74.2
20	4.15	85.4	90.7
25	3.99	98.9	100
30	4.98	84.0	100

1) PTCはDの実験

PTCとしてDを使用した表14の結果によれば、

基本反応条件の11.5 mmol からオクチルアルコールを増やしていくと反応率は急激に高くなり、アルコールの量は反応率向上に大きく関与していることがわかった。原料のクロロ体10 mmol に対して25 mmol 以上の使用でオクチルエーテル体の反応率は定量的になることが明らかになった。

表15 オクチルアルコールの量と反応率¹⁾

アルコール (mmol)	収 量 (g)	含 有 率 (%)	反 応 率 (%)
11.5	3.47	75.0	70.3
20	4.50	74.7	90.7
25	4.50	79.0	96.0
30	3.69	100	100

1) PTC は E の実験

表15の PTC が E の結果によれば表14と同じようにオクチルアルコールを増やすことによって反応率は大きく向上することがわかった。PTC は D, E とともに触媒効果が高いことがわかった。

つぎに反応温度と反応率の関係について実験したが温度の影響を明らかにするため、PTC の D, E とともにオクチルアルコールは11.5 mmol 使用した。

2.5 反応温度と反応率の関係

これまでの実験は全て60°C で実施してきたが反応温度と反応率との関係を明らかにするため、反応温度を変化させて検討した。

2.5.1 反応温度とブチルエーテル体の反応率

反応温度を20°C から還流温度 (75°C) まで変えて実験した。なお、PTC は F に絞って実験した。反応条件はつぎの通りである。

クロロ体 [I] : 10 mmol
 ブチルアルコール : 11.5 mmol
 40% NaOH 水溶液 : 20 mmol
 PTC (F) : 0.5 mmol
 ベンゼン : 20 ml
 反応温度 : 20~75°C
 反応時間 : 60 min
 実験結果を表16に示した。

表16によれば40°C まではあまりエーテル化は進まないが60°C でかなり反応率が高くなり、さらに還流温度では60°C よりも約30%上昇することがわかった。ベンゼン溶媒ではこれ以上反応温度を上げられないがトルエンなどで実験する必要があると思われる。

表16 反応温度と反応率¹⁾

温 度 (°C)	収 量 (g)	含 有 率 (%)	反 応 率 (%)
20	2.72	16.6	14.4
40	2.65	33.4	28.1
60	2.96	60.7	57.2
75 ²⁾	3.04	89.2	86.3

1) PTC は F の実験

2) 還流温度

2.5.2 反応温度とオクチルエーテル体の反応率

反応温度を20°C から還流温度 (75°C) まで変えて実験した。反応条件はつぎの通りである。

クロロ体 [I] : 10 mmol
 オクチルアルコール : 11.5 mmol
 40% NaOH 水溶液 : 15 mmol (E), 20 mmol (D)
 PTC (D と E) : 0.5 mmol
 ベンゼン : 20 ml
 反応温度 : 20~75°C
 反応時間 : 60 min
 実験結果を表17と18に示した。

表17 反応温度と反応率¹⁾

温 度 (°C)	収 量 (g)	含 有 率 (%)	反 応 率 (%)
20	3.02	17.0	13.9
40	3.69	43.1	43.2
60	3.62	75.9	74.2
75 ²⁾	3.79	99.6	100

1) PTC は D の実験

2) 還流温度

表17の結果からわかるように PTC として D を使用した場合、還流温度で反応率は大きく上昇しオクチルエーテル体を定量的に得ることができた。

表18の結果によれば PTC が E の場合にも還流温度で反応率が最も高くなったが、反応温度に関して

表18 反応温度と反応率¹⁾

温 度 (°C)	収 量 (g)	含 有 率 (%)	反 応 率 (%)
20	2.97	31.9	25.6
40	3.09	55.7	46.5
60	3.47	75.0	70.3
75 ²⁾	3.47	94.3	88.4

1) PTC は E の実験

2) 還流温度

芳香族エーテル化反応の検討 (V)

は D の方が触媒効果は高い結果となった。E についてはトルエン溶媒などでさらに反応温度を高くすれば反応率が上がる可能性はあると思われる。

2.6 反応時間と反応率の関係

これまでの実験は全て反応時間を60 minに固定して実験してきたが、反応時間を変化させて反応率との関係を検討した。

2.6.1 反応時間とブチルエーテル体の反応率

反応時間を15 minから120 minまで変化させて反応率におよぼす反応時間について検討した。反応条件はつぎの通りである。

- クロロ体 [I] : 10 mmol
 - ブチルアルコール : 11.5 mmol
 - 40% NaOH 水溶液 : 20 mmol
 - PTC (F) : 0.5 mmol
 - ベンゼン : 20 ml
 - 反応温度 : 60°C
 - 反応時間 : 15~120 min
- 実験結果を表19に示した。

表19 反応時間と反応率¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15	2.80	36.7	32.7
30	2.89	57.2	52.6
60	2.96	60.7	57.2
90	2.93	99.6	92.9
120	2.96	100	95.2

1) PTC は F の実験

表19からわかるように反応時間を基本条件反応の60 minから長くすることによって、反応率を大きく向上させることがわかった。本実験では反応温度を60°Cに設定したが、2.5項で見出した還流温度で実験すれば、表19の反応時間よりも短時間でしかも高反応率でブチルエーテル体を得られる可能性が考えられるので今後の検討課題である。

2.6.2 反応時間とオクチルエーテル体の反応率

反応時間を15 minから120 minまで変化させて反応率との関係を検討した。反応条件はつぎの通りである。

- クロロ体 [I] : 10 mmol
- オクチルアルコール : 11.5 mmol
- 40% NaOH 水溶液 : 15 mmol (E), 20 mmol (D)

- PTC (D と E) : 0.5 mmol
 - ベンゼン : 20 ml
 - 反応温度 : 60°C (D), 75°C (E)
 - 反応時間 : 15~120 min
- 実験結果を表20と21に示した。

表20 反応時間と反応率¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15	3.19	45.4	39.2
30	3.10	55.1	46.1
60	3.62	75.9	74.2
90	3.39	88.6	81.1
120	3.68	100	100

1) PTC は D の実験

PTC の D についてはこれまでの結果から60°Cで反応したが、反応時間を長くすると反応率は大きく向上した。120 minの反応で反応率は定量的になることがわかった。

表21 反応時間と反応率¹⁾

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	反応率 (%)
15	3.49	56.9	53.7
30	3.63	78.6	77.4
60	3.47	94.3	88.4
90	3.88	100	100
120	3.98	100	100

1) PTC は E の実験

表21の結果によれば PTC の E でも反応時間を長くすると反応率は非常に高くなることがわかった。本実験は還流温度の75°Cで行ったが、90 minで反応率は定量的になることがわかった。PTC の D, E とも反応時間が反応率に大きく関与していることがわかった。

3. ブチルエーテル化反応とオクチルエーテル化反応について

スキーム1に示したように2-クロロ-5-ニトロベンズアニリド [I] とブチルアルコール [IV] あるいはオクチルアルコール [V] を反応させて、ブチルエーテル体 [VI] あるいはオクチルエーテル体 [VII] を高い反応率で得る条件を検討した。[IV] および [V] は昨年度検討したプロパルギルアルコール [III] と比較して水に対する溶解度が非常に小さく、エーテル化反

応が進み難いと考えていた。[V]は[IV]よりもさらに溶解度が低いことからそれぞれのエーテル化の反応率は低く、[VI]と[VII]の反応率にかなり差が出るものと考えていた。しかし、反応条件の検討によって[VI]および[VII]を高い反応率で得る条件を見出すことができた。さらに[IV]と[V]の水に対する溶解度の差はほとんど反応率に影響を与えないことがわかった。

4. まとめ

4.1 ブチルエーテル化反応

2-クロロ-5-ニトロベンズアニリドのブチルエーテル化反応では、いろいろな検討項目で得られた適切な条件を組み合わせて実験したわけではないが、2-ブチルオキシ-5-ニトロベンズアニリドを定量的な反応率で得ることができた反応条件はつぎの通りである。

(1) 反応条件-1

原料[I] : 10 mmol
40% NaOH : 20 mmol
PTC : F, 0.5 mmol
ブチルアルコール : 30 mmol
60°C, 60 min

4.2 オクチルエーテル化反応

2-クロロ-5-ニトロベンズアニリドのオクチルエーテル化反応では、いろいろな検討項目で得られた適切な条件を組み合わせて実験したわけではないが、2-オクチルオキシ-5-ニトロベンズアニリドを定量的な反応率で得ることができた反応条件はつぎの通りである。

(1) 反応条件-1

原料[I] : 10 mmol
40% NaOH : 20 mmol
PTC : D, 0.5 mmol
オクチルアルコール : 25 mmol
60°C, 60 min

(2) 反応条件-2

原料[I] : 10 mmol
40% NaOH : 15 mmol
PTC : E, 0.5 mmol
オクチルアルコール : 30 mmol
60°C, 60 min

(3) 反応条件-3

原料[I] : 10 mmol

40% NaOH : 20 mmol
PTC : D, 0.5 mmol
オクチルアルコール : 11.5 mmol
75°C, 60 min

(4) 反応条件-4

原料[I] : 10 mmol
40% NaOH : 20 mmol
PTC : D, 0.5 mmol
オクチルアルコール : 11.5 mmol
60°C, 120 min

(5) 反応条件-5

原料[I] : 10 mmol
40% NaOH : 15 mmol
PTC : D, 0.5 mmol
オクチルアルコール : 11.5 mmol
75°C, 90 min

5. 実 験

5.1 定量分析法

ブチルエーテル体とオクチルエーテル体は高速液体クロマトグラフを使って絶対検量線法で定量した。装置、分析条件および分析操作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
5 μ l のループ付き
データ処理 : 日立 D-2500型インテグレーター
カラム : GL サイエンス社製, Inertsil Sil
4.6 \times 150 mm
溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル
4/1 : ブチルエーテル体定量
6/1 : オクチルエーテル体定量
いずれも 1.5 ml/min

(2) 分析操作

合成して精製したブチルエーテル体¹⁾あるいはオクチルエーテル体²⁾10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg をそれぞれ別々の200 mlの共栓フラスコに精秤した。この中へホールピペットを使ってクロロホルム100 mlを入れ溶解した。この溶液25 μ lを高速液体クロマトグラフに注入して検量線を作成した。同様にいろいろな反応条件で合成した生成物のクロロホルム溶液を作成して高速液体クロマトグラフに注入し、検量線から試料中に含まれるブチルエーテル体あるいはオクチルエーテル体を定量して、生成物中の目的エーテルの含有率を求めつぎの式によって反

芳香族エーテル化反応の検討 (V)

応率を算出した。

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

1) 合成化合物をカラムクロマトグラフで精製した後、酢酸エチルから再結晶した。

mp 158.1~159.6°C

NMR (δ): 0.7~2.0 (m, 7H), 4.0~4.5 (t, 2H), 6.8~8.5 (m, 8H), 10.0~10.4 (s, NH)

元素分析値: C % 64.17 (64.95), H % 5.52 (5.77), N % 8.63 (8.91) カッコ内は計算値。

2) 合成化合物をカラムクロマトグラフで精製した後、酢酸エチルから再結晶した。

mp 115.5~116.1°C

NMR (δ): 0.6~2.2 (m, 15H), 4.0~4.5 (t, 2H), 7.0~8.5 (m, 8H), 10.0~10.2 (s, NH)

元素分析値: C % 68.29 (68.09), H % 6.92 (7.07), N % 7.40 (7.56) カッコ内は計算値。

5.2 原料の合成

(1) 2-クロロ-5-ニトロベンズアニリド⁶⁾

1) ナス型フラスコに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸を100 g, 塩化チオニル120 ml および回転子を入れ, 塩化カルシウム管を備えた還流冷却器をつけてガスの発生が止まるまで加熱還流した。反応終了後, 減圧下に塩化チオニルを留去した。ベンゼンを加えて再び減圧留去した。この操作をもう一度行って塩化チオニルをできるだけ除いた。

2) 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, 四ツ口フラスコ2個に等分に分けて入れた。2つのフラスコにクロロホルム100 ml ずつ加えて希釈してから0~5°C に冷却し, この中へアニリン56 g とクロロホルム400 ml からなる溶液を滴下した。滴下終了後, 室温で2時間かきまぜて反応を終了し, 再び冷却下に1

N 塩酸を加えて中和した。結晶をろ過し5%炭酸水素ナトリウム水溶液および水でよく洗浄した後, メタノールから再結晶した。クロロホルムのろ液は濃縮後, 結晶と同じように処理して精製した。

収量110.3 g, 収率80.4%, mp 161.6~162.5°C

5.3 ブチルエーテル体あるいはオクチルエーテル体の合成 (基本反応条件)

反応フラスコに2-クロロ-5-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), ブチルアルコールを0.85 g (11.5 mmol) あるいはオクチルアルコールを1.50 g (11.5 mmol), 各 PTC を0.5 mmol およびベンゼン20 ml を入れ回転子でかき混ぜて60°C で60 min 反応させた。反応終了後, ベンゼンを減圧下に留去して残さを30 min 水洗して乾燥した後, 生成物中に含まれるブチルエーテル体あるいはオクチルエーテル体を高速液体クロマトグラフで定量して反応率を求めた。

6. 文 献

- 1) ディノ・ニサト, フラビオ・ダニエリ, 特開昭 53-82746
- 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) 伊藤俊彦, 秋田工業高等専門学校・研究紀要, 第34号, 23 (1999)
- 6) Joseph MILLER, J.A.C.S., 76, 5482 (1954)