

# 複素環閉環条件の検討

## (3-フェニルクマリン誘導体)

荻原正樹\*・伊藤俊彦

### Research in the Preparation of Heterocycles

Masaki OGIWARA and Toshihiko ITO

(2001年11月19日受理)

We examined the preparation of 3-phenylcoumarine derivative by the effects of phase transfer catalysts. We found tetrabutylammoniumbromide as the best phase transfer catalyst and the best reaction condition in our investigation.

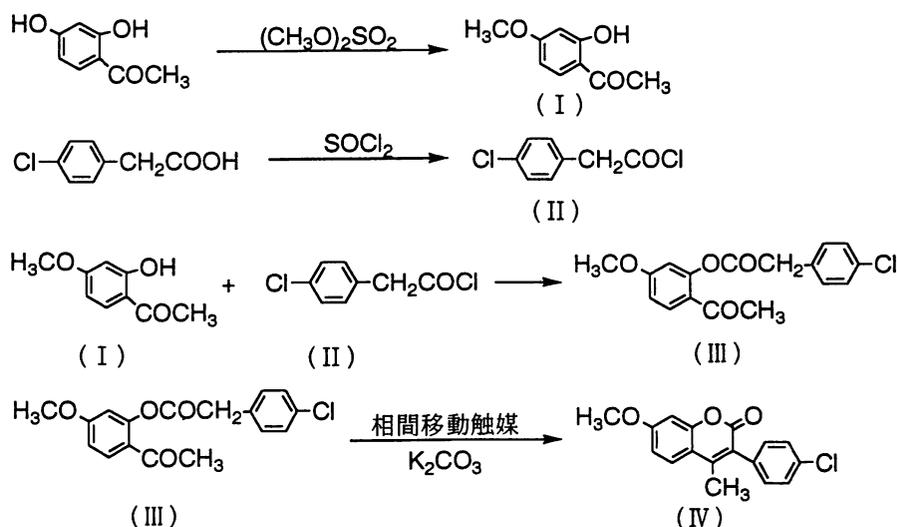
#### 1. 緒言

複素環は分子内あるいは分子間の脱水反応、脱アルコール反応あるいは脱ハロゲン化水素反応などによって合成される場合が多い。我々は相間移動触媒の作用によって3-フェニルクマリン誘導体が合成される反応に興味を持ち、閉環反応条件の検討を行った。

反応式に示したように3-フェニルクマリン誘導体(IV)は、2,4-ジヒドロキシアセトフェノンから合成される(I)とp-クロロフェニル酢酸から合成される(II)との縮合によって得られる(III)の分子内脱水反

応によって合成する。(IV)の3-フェニルクマリン誘導体の合成については、閉環反応が通常の方法では進まないため、相間移動触媒を用いた方法が検討されている<sup>1)2)</sup>。我々はこの方法を用いて合成を試みたが、(IV)を高い収率で得ることはできなかった。反応があまり進まなかったのは、(I)と(II)から(III)を合成する反応と(III)の閉環による(IV)の合成を1つのフラスコで同時に行っていることが原因の1つであろうと考えた。

本研究で使用する(III)のエステルを合成する反応は、通常のエステル化条件を適用できるのに対して、相間移動触媒の作用によって(III)を閉環させて



\* 秋田高専専攻科修了生 (現：北陸先端科学技術大学院大学)

複素環(IV)を合成する反応については、これまであまり検討が行われていない。したがって本研究は通常のエステル化法によって合成した(III)を原料にして、(IV)の適切な閉環条件を見出すことを目的に実験を行った。

文献<sup>1)</sup>によれば3-フェニルクマリン誘導体には蛍光増白作用が期待されている。

## 2. 結果および考察

あらかじめ合成した(III)から(IV)を合成する反応条件として、相間移動触媒の種類および量、アルカリの種類および濃度、反応温度および反応時間を変えて実験を行った。各反応条件で得られた生成物について高速液体クロマトグラフによって定量分析を行い、反応物中に含まれる(IV)を定量して生成率を求め、適切な反応条件を探索した。相間移動触媒はPTCと略称する。

### 2.1 PTCの種類と生成率

実験に使用した相間移動触媒の種類と構造式を表1に示した。

表1 PTCの種類

記号	構造式
A	$(\text{CH}_3)_4\text{NBr}$
B	$(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NBr}$
C	$(n\text{-C}_3\text{H}_7)_4\text{NBr}$
D	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$
E	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Cl}$
F	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NBr}$
G	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{NHSO}_4$
H	$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{PBr}$
I	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(n\text{-C}_4\text{H}_9)_3\text{Cl}$
J	$\text{CH}_3\text{N}(\text{C}_8\text{H}_{17})_3\text{Cl}$

表1のPTCを使用してつぎの基本反応条件で実験を行い、閉環反応に適切なPTCを探索した。

[基本反応条件]

(III) : 5 mmol

PTC : 0.2 mmol

20%炭酸カリウム : 20 ml

ベンゼン : 20 ml

反応温度 : 30 °C

反応時間 : 60 min

実験結果を表2に示した。

表2 PTCの種類と生成率

PTC	収量 <sup>a)</sup> (g)	含有率 <sup>b)</sup> (%)	生成率 <sup>c)</sup> (%)
A	1.36	2.20	2.10
B	1.39	2.50	2.50
C	1.36	10.8	10.4
D	1.30	31.6	29.0
E	1.41	5.00	5.00
F	1.48	21.0	21.9
G	1.46	22.8	23.4
H	1.52	23.7	25.4
I	1.53	21.1	22.8
J	1.58	18.2	20.3

a) 5.実験の項に記載した方法で処理した重量

b) 収量中に含まれる(IV)の量

c) (IV)の理論収量1.50 gに対する割合

表2によればどのPTCでも(IV)の生成率が低く、(III) 5 mmolに対してPTCが0.2 mmolではPTC間の比較が難しいことがわかった。したがってつぎに生成率が20%以上のD, F, G, H, I, Jについて0.4 mmolを増やして触媒効果を比較し結果を表3に示した。

表3 触媒の種類と生成率

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
D	1.29	47.5	44.0
F	1.28	63.1	56.4
G	1.33	56.4	52.4
H	1.39	63.3	63.7
I	1.38	49.8	48.2
J	1.54	44.3	48.1

表3の結果からこの後のいろいろな反応条件の検討は、生成率が50%を越えたF, G, Hに絞って行うことにした。これまでの結果から本閉環反応に適切なPTCのF, G, Hはいずれも触媒の脂溶性部分構造が同じ $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4$ という興味ある結果になった。3つのPTCは水溶性に関与する部分構造はNBr,  $\text{NHSO}_4$ , PBrであり、触媒全体としての水溶性に違いがあると考えられる。今後、3つのPTCについて触媒効果の違いを明らかにしていきたい。

### 2.2 PTCの量と生成率

F, G, HのPTCについて0.6 mmol, 0.8 mmol

を増やして、基本反応条件で実験を行い結果を表4および5に示した。

表4 PTCの量と生成率<sup>a)</sup>

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
F	1.31	68.3	62.3
G	1.33	68.3	64.1
H	1.42	62.7	62.8

a) PTC : 0.6 mmol

表5 PTCの量と生成率<sup>a)</sup>

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
F	1.33	66.4	62.3
G	1.36	67.2	64.5
H	1.47	61.3	63.6

a) PTC : 0.8 mmol

表4および5の結果からFおよびGでは0.6 mmolの使用によって0.4 mmolよりも生成率が向上したが、0.8 mmolでは変化が無かった。触媒Hでは量を増やしても生成率はほとんど変わらなかった。このように触媒量を増加させても生成率が大きくは向上しなかったことから、この後の触媒量以外の反応条件の検討では、F, G, HともPTC量を0.4 mmolに固定することにした。

### 2.3 アルカリの種類と生成率

基本反応条件ではアルカリは20%炭酸カリウム水溶液に固定して実験してきた。炭酸カリウムについては濃度と生成率の関係を調べる実験を行い、他のアルカリとしては弱アルカリの炭酸水素ナトリウム、強アルカリの水酸化ナトリウムを使用して適切なアルカリを検討した。

#### 2.3.1 炭酸カリウム水溶液濃度と生成率

20%に固定してきた濃度を0~50%に変化させて実験を行い、結果を表6, 7, 8に示した。

表6, 7および8の結果から、触媒FとHでは、ほぼ飽和濃度に近い50%で最高の生成率になり、Gでは30%で最高の生成率になって、40および50%で生成率に変化はなかった。表6の結果から炭酸カリウムを使用しないと閉環反応は起こらないことから、この閉環反応にはアルカリとしての炭酸カリウ

表6 炭酸カリウム濃度と生成率<sup>a)</sup>

濃度 (%)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	---	---	0
10	1.41	46.2	42.4
20	1.28	63.1	56.4
30	1.37	73.7	66.2
40	1.26	77.0	67.3
50	1.29	77.0	69.0

a) PTC : F

表7 炭酸カリウム濃度と生成率<sup>a)</sup>

濃度 (%)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
10	1.67	45.4	46.0
20	1.33	56.4	52.9
30	1.42	76.0	71.9
40	1.39	77.0	71.3
50	1.41	76.0	71.4

a) PTC : G

表8 炭酸カリウム濃度と生成率<sup>a)</sup>

濃度 (%)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
10	1.42	65.3	63.9
20	1.39	63.3	63.7
30	1.40	71.2	69.3
40	1.65	72.0	71.9
50	1.66	74.0	74.5

a) PTC : H

ムが必須であることがわかった。

#### 2.3.2 炭酸水素ナトリウムと生成率

PTCのFとHについて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で実験を行い結果を表9に示した。

表9 飽和炭酸水素ナトリウムと生成率

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
F	1.82	7.27	1.75
H	1.87	7.87	2.53

表9からわかるように閉環反応はほとんど進まないことがわかった。この理由として炭酸水素ナトリ

ウムは飽和であっても水に約10%しか溶けないことおよび炭酸カリウムよりも弱アルカリであることなどが考えられる。

### 2.3.3 水酸化ナトリウムと生成率

PTCのFとHについて20%水酸化ナトリウム水溶液を用いて実験し結果を表10に示した。

表10 水酸化ナトリウムと生成率<sup>a)</sup>

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
F	1.19	77.3	54.0
H	1.27	77.0	57.9

a) 水酸化ナトリウム濃度：20%

表10の結果から20%水酸化ナトリウム水溶液の使用によって20%炭酸カリウム水溶液とほぼ同じ生成率になることがわかった。したがってさらに詳細に水酸化ナトリウム濃度と生成率の関係について実験を行い、結果を表11および12に示した。

表11 水酸化ナトリウム濃度と生成率<sup>a)</sup>

濃度	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
10	1.25	76.3	56.2
20	1.19	77.3	54.0
30	0.96	72.9	38.9
40	0.93	71.9	37.2

a) PTC : F

表12 水酸化ナトリウム濃度と生成率<sup>a)</sup>

濃度	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
10	1.34	73.1	57.9
20	1.27	77.0	57.9
30	1.05	69.5	41.3
40	0.98	70.1	38.5

a) PTC : H

表11および12からわかるように2つの触媒とも水酸化ナトリウムの濃度が高くなると生成率も下がっている。これは(III)のエステルが閉環前に加水分解したことが大きな原因の1つではないかと考えている。以上のアルカリの種類および濃度の検討結果が

らこの後の条件検討では、3触媒の効果を比較するため50%炭酸カリウム水溶液に固定して実験を行うことにした。

### 2.4 反応温度と生成率

これまでの検討によって適切なPTCおよび量、適切なアルカリおよび濃度を見出した。つぎにこれらの条件を用いて、全ての実験で30°Cに固定していた反応温度を変化させて、生成率を最も高くする反応温度を探索した。温度を15, 30, 45および60°Cに変化させて検討した結果を表13, 14および15に示した。

表13 反応温度と生成率<sup>a)</sup>

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	1.52	67.5	67.9
30	1.29	77.0	69.0
45	1.44	67.1	64.8
60	1.39	62.4	57.7

a) PTC : F

表14 反応温度と生成率<sup>a)</sup>

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	1.40	79.9	74.4
30	1.41	76.0	71.4
45	1.40	73.6	68.5
60	1.33	70.4	62.3

a) PTC : G

表15 反応温度と生成率<sup>a)</sup>

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	1.57	69.2	72.3
30	1.66	74.0	74.5
45	1.47	70.4	68.5
60	1.42	68.0	64.3

a) PTC : H

表13, 14および15のからわかるように3つのPTCともに45°C以上の反応温度では生成率は低下し、閉環反応が比較的低温で進むことが明らかになった。最も生成率が高かったのは、PTCがFとHでは30°C、Gでは15°Cであった。つぎの反応時間の検討で

複素環閉環条件の検討

はそれぞれ最も生成率が高かった温度で実験を行うことにした。

2.5 反応時間と生成率

これまでの反応条件検討で得られた全ての適切な条件を使って、60 min に固定してきた反応時間を変え、生成率を最も高くする時間を探索した。検討結果を表16, 17および18に示した。

表16 反応時間と生成率<sup>a)</sup>

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	1.99	65.0	86.1
30	1.94	68.8	88.9
60	1.29	77.0	69.0
90	1.49	70.8	70.2
120	1.50	69.8	69.7

a) PTC : F, 30°C

表17 反応時間と生成率<sup>a)</sup>

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	1.46	76.9	74.7
30	1.42	77.9	73.6
60	1.40	79.9	74.4
90	1.42	82.0	77.5
120	1.43	82.2	78.3

a) PTC : G, 15°C

表18 反応時間と生成率<sup>a)</sup>

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	1.59	66.6	69.6
30	1.58	68.7	70.9
60	1.66	74.0	74.5
90	1.59	72.6	76.8
120	1.51	72.9	74.8

a) PTC : H, 30°C

表16, 17および18の結果から、F では30 min で生成率が88.9%に達し、反応時間が長くなると大きく低下した。G では、反応時間60 min まで生成率にほとんど変化はなく、その後120 min までは少し上昇した。H では90 min まで生成率は高くなり、120 min では少し下がる傾向を示した。これまでのいろいろな反応条件の検討結果と異なり、反応時間では3つ

の PTC で生成率に違いがあることがわかった。

3. 結果のまとめ

化合物(III)の閉環条件について検討し、最も高い生成率で化合物(IV)を得る反応条件として表19の条件を見出した。

表19 閉環反応条件のまとめ

(III)	5 mmol
PTC	(n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>4</sub> NBr 0.4 mmol
炭酸カリウム	50%水溶液 20 ml
ベンゼン	20 ml
反応温度	30°C
反応時間	30 min
(IV)の生成率	88.9%

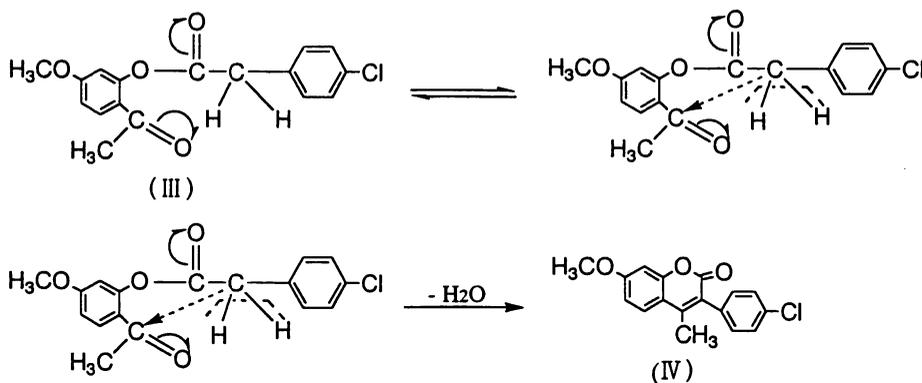
表19のまとめでわかるように3-フェニルクマリ誘導体(IV)を88.9%の生成率で得る反応条件を見出した。PTC 探索実験での生成率が56.4%(表3 参照)だったので、PTC 以外の条件検討で30%以上向上させることができた。生成率向上には、炭酸カリウム水溶液濃度、反応時間も大きく関与していることがわかった。さらに PTC あるいはアルカリを使用しない場合には、(IV)は全く生成しないことから、閉環反応には必須であることがわかった。

4. 閉環反応に関する考察

化合物(III)を閉環させて複素環化合物(IV)を合成する反応のように、閉環反応に相間移動触媒の作用を利用した研究例は、エーテル化反応など他の反応への利用研究と比較すると非常に少ない。したがって相間移動触媒による閉環反応機構については不明な点が多いので、エーテル化の反応における相間移動触媒の反応機構を参考に次のように推定した。

すなわち次式に示すように、化合物(IV)は(III)の脱水反応によって閉環していることがわかる。この閉環反応はアルカリと相間移動触媒が無いと進まないことも明らかになっている。

まずエステル結合におけるカルボニにおいて、電気陰性度の違いにより電子が酸素の方へ偏るため、



隣の炭素に結合した水素がカチオンとして脱離しやすい状態にあることが推定される。また、この水素はベンジル型の水素で、飽和炭化水素の水素よりも反応が高いこともよく知られている。

一方、アセチルのカルボニルにおいても、電気陰性度の違いにより電子は酸素の方へ偏り、酸素はマイナスに炭素はプラスに傾く傾向が推定される。この結果、ベンジル型の水素とアセチルの酸素との間で脱水反応が起こり閉環へと進むものと推定している。

この一連の反応のなかで、アルカリは電子の偏りやイオン化に寄与しており、閉環反応のポイントとなる相間移動触媒(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NBrの作用はエーテル化反応の機構などから(n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>N<sup>+</sup>(テトラブチルアンモニウムカチオン)によるものと考えている。すなわちこのカチオンは、活性化された水素原子がカチオンとして脱離するときにイオン交換して、一時的に炭素に結合し、この結合した化合物が非常に活性化されているため、閉環反応を促進しているものと推定してしている。

## 5. 実験

### 5.1 定量分析法

化合物(IV)の定量は高速液体クロマトグラフを使用して絶対検量線法で行った。装置、分析条件および分析操作は次の通りである。

#### (1) 装置および分析条件

ポンプ：日立 L-6000型

検出器：紫外吸収(256 nm)

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 mm X 150 mm

溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 6/1

流速：1.5 ml/min

#### (2) 分析操作

合成して精製した(IV)<sup>a)</sup>10, 20, 30, 40 mgをそれぞれ100 mlの共栓付きフラスコに精秤し、クロロホルム50 mlをホールピペットで加えて溶解した。この溶液25 μlを5 μlのループをつけたインジェクターから注入して検量線を作成した。つぎにいろいろな反応条件で合成した生成物についても同じようにクロロホルム溶液を調製して高速液体クロマトグラフに注入し、検量線から生成物中に含まれる(IV)を定量した。定量値から生成物中に含まれる(IV)の含有率を求め次の式によって生成率を算出した。

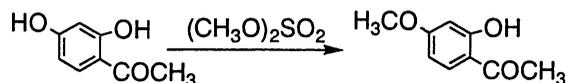
$$\text{生成率(\%)} = \frac{\text{生成物(g)} \times \text{含有率(\%)}}{\text{理論収量(g)}}$$

a) つぎの5.3項で合成した化合物をカラムクロマトグラフで分離し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して使用した。mp 153.1~153.9 °C  
1H-NMR(δ) : 2.26 (s, CH<sub>3</sub>), 3.87 (s, CH<sub>3</sub>), 6.84~7.35 (m, 7H)

### 5.2 原料合成

#### (1) 2-ヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン<sup>3)</sup>

##### (a) 反応式



##### (b) 実験操作

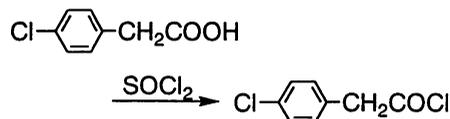
文献の方法によって合成し蒸留で生成して使用した。

bp<sub>3</sub>135~142 °C (文献値 bp<sub>3</sub>135~137 °C)

mp42.0~43.5 °C (文献値 mp48 °C)

#### (2) p-クロロフェニル酢酸クロライド<sup>4)</sup>

##### (a) 反応式



## 複素環閉環条件の検討

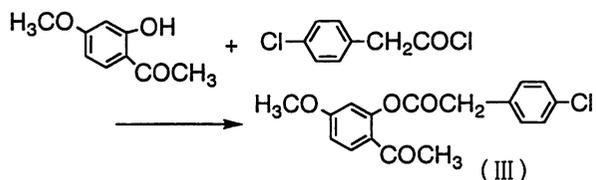
## (b) 実験操作

文献の方法によってp-クロロフェニル酢酸から合成し蒸留して使用した。

bp<sub>15</sub>129~130 °C(文献値 bp<sub>15</sub>127~129 °C)

## (3) (III)の合成

## (a) 反応式



## (b) 実験操作

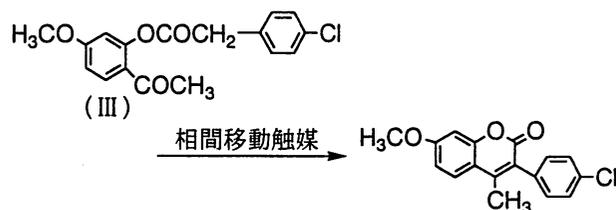
一般的なエステル化法で反応を行い使用した。

mp 76.7~77.5 °C

<sup>1</sup>H-NMR (δ) : 2.25 (s, CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, CH<sub>2</sub>), 6.60~8.00 (m, 7H)

## 5.3 (IV)の合成条件検討

## (a) 反応式



## (b) 基本反応条件

反応フラスコに(III)1.66 g, 20%炭酸カリウム水溶液20 ml, ベンゼン20 ml および相間移動触媒0.2 mmol を入れ, 30 °C で60 min 反応させた。反応液を分液ロートに入れてベンゼン層を分離し水洗した後, 無水塩化カルシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し乾燥して生成物とした。生成物中に含まれる(IV)を高速液体クロマトグラフで定量して生成率を算出した。

## 6. 文 献

- 1) Mrs. G. Sabitha, A.V. Subba Rao, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 17 (3), 341~354 (1987)
- 2) P. Pulla Rao, G. Strimannarayana, SYNTHESIS, 887 (1981)
- 3) H. Schmid, HELVETICA., 37, 1706~1716 (1948)
- 4) Miller, Dessert, Anderson, J. Amer. Chem. Soc., 70, 500~502 (1948)
- 5) 田伏, 西谷 訳, 相間移動触媒 (1978), 化学同人