

芳香族エーテル化反応の検討 (VII)

伊藤 俊彦・泉谷 寿子*・小玉 由里香**

Research in the Preparation of Aromatic Ether (VII)

Toshihiko ITO, Toshiko IZUMIYA and Yurika KODAMA

(2001年11月19日受理)

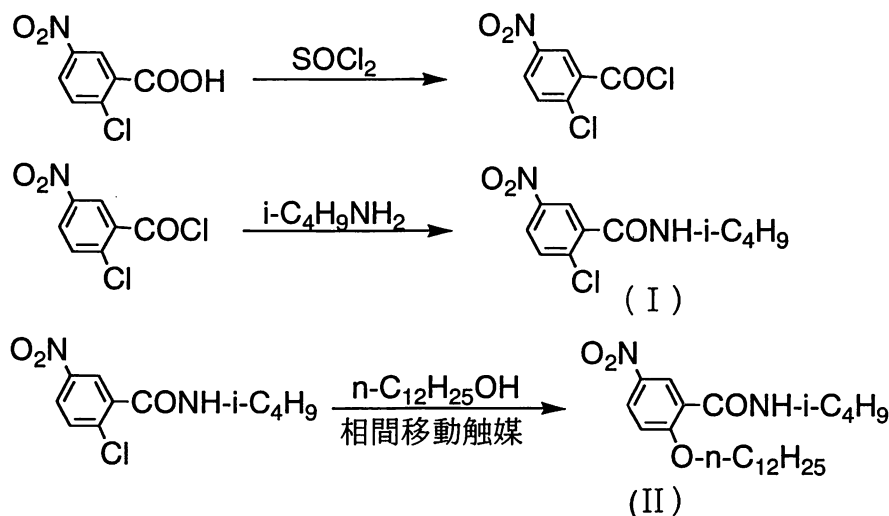
We examined the effects of phase transfer catalysts on the etherification of 2-chloro-5-nitro-N-i-butylbenzamide by n-dodecyl alcohol. We found the best reaction condition in our investigation to synthesize 2-dodecyloxy-5-nitro-N-i-butylbenzamide.

1. 緒 言

我々は相間移動触媒を用いた芳香族塩素誘導体のエーテル化反応に興味を持ち、これまでに各種アルコールによるエーテル化条件を検討してきた¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。昨年度は炭素数6個のヘキシルアルコールによるエーテル化条件の検討を行い、生成率90%以上で目的のヘキシルエーテルを得た⁶⁾。今年度は炭素数12個のドデシルアルコールによるエーテル化条件の検討を行った。

次式に示すように中間体2-クロロ-5-ニトロ-N-i-ブチルベンズアミド(I)を合成し、これを原料として適切な相間移動触媒、アルカリ量、反応温度、反応時間などについて検討を行って、2-ドデシルオキシ-5-ニトロ-N-i-ブチルベンズアミド(II)を最も高い生成率で得るための条件を探索した。

なお、本研究はヨーロッパで抗炎症剤として知られている Parsalimide⁷⁾⁸⁾ 中間体のエーテル化反応に注目して行ったものである。



* 秋田高専卒業生 (現：秋田大学工学資源学部)，

**秋田高専卒業生 (現：中外製薬㈱)

2. 結果および考察

化合物 (I) のドデシルエーテル化条件の検討は、つぎの項目について行い、化合物 (II) を最も高い生成率で得るための反応条件を検討した。

[検討項目]

- (1) 相間移動触媒の種類および量
- (2) ドデシルアルコールの量
- (3) 水酸化ナトリウムの量
- (4) 反応温度
- (5) 反応時間

以下の検討では相間移動触媒を PTC と略称する。

2.1 PTC の探索

適切な PTC を見出すため10種類の PTC について、基本反応条件を設定して探索実験を行った。

[基本反応条件]

化合物 (I) : 10 mmol

ドデシルアルコール : 12 mmol

40%水酸化ナトリウム : 15 mmol

PTC : 0.1 mmol および0.5 mmol

溶媒 : ベンゼン 20 ml

反応温度 : 60°C

反応時間 : 60 min

10種類の PTC の記号と構造式を表 1 に、実験結果を表 2 および 3 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	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3\text{Br}$
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 2 および 3 の結果から PTC を 0.1 mmol 使用した場合、生成率が 40% 以上になったのは C, D, E, F, G, I の 6 点であった。0.5 mmol では生成率がどの PTC でも高くなったが、70% 以上の生成率となった触媒は C, E, F, G, I の 5 点だった。

表 2 PTC の種類と生成率^{a)}

PTC	収量 ^{b)} (g)	含有率 ^{c)} (%)	生成率 ^{d)} (%)
A	3.92	9.77	11.9
B	4.31	22.0	29.4
C	4.37	35.7	48.4
D	4.27	30.8	40.1
E	4.10	34.3	43.7
F	3.92	45.4	55.2
G	4.20	43.0	56.0
H	4.03	20.6	25.7
I	4.30	30.6	40.6
J	4.20	29.3	38.2

a) PTC : 0.1 mmol

b) 5. 実験の項に記載した方法で処理した重量

c) 収量中に含まれる (IV) の量

d) (IV) の理論収量 1.50 g に対する割合

表 3 PTC の種類と生成率^{a)}

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
A	5.14	42.5	67.7
B	3.78	50.9	59.7
C	4.14	59.1	76.0
D	4.10	49.5	63.1
E	4.13	62.6	80.2
F	4.54	55.8	78.6
G	4.27	54.8	72.7
H	3.87	55.9	67.2
I	4.19	63.8	83.1
J	3.82	39.5	46.9

a) PTC : 0.5 mmol

以上の結果から、5 点の PTC について触媒量を 0.05 mmol と 2.5 mmol に変化させて生成率を調べた。

2.2 PTC の量と生成率

5 点の PTC についてさらに絞り込むため、PTC 量を 0.05 mmol と 2.5 mmol に変えて実験を行い、結果を表 4 および 5 に示した。

表 4 および 5 の結果と表 2 および 3 の結果を比較すると、PTC の量を増やすと生成率は大きく向上し、I では定量的な生成率になることがわかった。生成率にばらつきがあるが、2.5 mmol で生成率が高かった G と I に絞って PTC 以外の反応条件を検討

表4 PTCの種類と生成率^{a)}

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
C	4.07	19.5	24.7
E	4.41	33.6	46.1
F	4.23	23.4	30.7
G	4.30	29.2	39.3
I	4.46	21.9	30.3

a) PTC : 0.05 mmol

表5 PTCの種類と生成率^{a)}

PTC	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
C	4.01	70.1	87.2
E	3.77	67.0	78.5
F	4.08	64.8	82.1
G	4.17	68.7	89.0
I	4.07	79.8	98.0

a) PTC : 2.5 mmol

することにした。他の条件検討ではその効果を明確に比較するため、PTC量は生成率が40~50%の0.1 mmolに固定して実験することにした。

2.3 水酸化ナトリウムの量と生成率

基本反応条件では (I) 10 mmol に対して、40%水酸化ナトリウム水溶液を NaOH として15 mmol に固定して実験してきたが、ここでは量を変化させて生成率との関係を調べた。PTCは0.1 mmol に固定した。結果を表6と7に示した。

両触媒とも水酸化ナトリウムがないとエーテル化は全く起こらなかった。このことからドデシルエーテル化には水酸化ナトリウムが必須であることがわかった。触媒Gでは (I) 10 mmol に対して水酸化ナトリウム15 mmol で最も生成率が高かった。アルカ

表6 水酸化ナトリウムと生成率^{a)}

NaOH (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	---	---	0
15	4.20	43.0	56.0
20	4.23	39.7	52.1
25	4.36	37.1	50.3
30	4.48	33.6	46.6

a) PTC : G, 0.1 mmol

表7 水酸化ナトリウムと生成率^{a)}

NaOH (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
0	---	---	0
15	4.30	30.6	40.6
20	4.83	44.5	66.7
25	4.26	42.3	56.0
30	4.35	23.8	32.2

a) PTC : I, 0.1 mmol

リが増えると生成率が低下し、エーテル化が阻害されたか、あるいは生成したエーテルが分解したためと考えられる。触媒Iでは20 mmol で生成率が最も高く、Gと同じようにさらにアルカリが増えると生成率は低下することがわかった。

2.4 ドデシルアルコールの量と生成率

PTCはGとIに固定し、基本反応条件で (I) 10 mmol に対して12 mmol に固定していたドデシルアルコールの量を変化させて (II) の生成率との関係を調べた。結果を表8および9に示した。

表8 ドデシルアルコールと生成率^{a)}

アルコール (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
12	4.20	43.0	56.0
15	5.81	33.2	60.0
20	5.71	28.2	50.0
25	5.33	18.8	31.1

a) PTC : G, 0.1 mmol

表9 ドデシルアルコールと生成率^{a)}

アルコール (mmol)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
12	4.30	30.6	40.6
15	4.69	41.2	60.0
20	5.35	29.5	49.0
25	6.80	22.3	47.0

a) PTC : I, 0.1 mmol

表8と9から両触媒とも (I) 10 mmol に対してドデシルアルコール15 mmol で生成率は60%になり最も高かったが、それ以上増やしても生成率の向上にはつながらなかった。

2.5 反応温度と生成率

これまでの条件検討は反応温度を60°C固定して行ってきたが、30~70°Cまで変化させて実験を行った。他の条件もこれまでに得られた適切な条件を組み合わせて実験した。すなわち基本反応条件から変化させたのは、PTCのGが0.1 mmolの場合、水酸化ナトリウム15 mmol、ドデシルアルコール15 mmol、触媒Iが0.1 mmolでは、水酸化ナトリウム20 mmol、ドデシルアルコール15 mmolで行った。結果を表10および11に示した。

表10 反応温度と生成率^{a)}

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	4.81	21.3	31.8
45	4.87	30.1	45.4
60	5.81	33.2	60.0
70	4.69	46.1	67.2

表11 反応温度と生成率^{a)}

温度 (°C)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
30	4.75	33.0	48.8
45	4.78	36.0	53.4
60	4.69	41.2	66.7
70	4.77	39.4	58.4

a) PTC : I, 0.1 mmol

表10および11の結果から触媒Gでは反応温度とともに生成率も上昇し、70°Cで最も高い67.2%なることがわかった。溶媒をベンゼンより高沸点のトルエンに変えてさらに高い温度で反応すれば、さらに生成率の向上が期待できそうである。触媒Iではこれまでの反応温度60°Cで最も生成率が高く66.7%で70°Cでは低下することがわかった。

2.6 反応時間と生成率

反応条件検討の最後として、エーテル化原料(I) 10 mmolに対して、PTCのGとIの濃度を0.1 mmolに固定して、Gの場合水酸化ナトリウムとドデシルアルコールがともに15 mmol、反応温度70°Cで、Iの場合水酸化ナトリウム20 mmol、ドデシルアルコール15 mmol、反応温度60°Cで、時間を変えて生成率との関係を調べた。結果を表12および13に示した。

表12 反応時間と生成率^{a)}

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	4.76	19.4	28.8
30	4.60	45.8	65.4
60	4.77	39.4	67.2
90	4.46	49.6	68.7
120	4.56	49.1	70.7

a) PTC : G, 0.1 mmol

表13 反応時間と生成率^{a)}

時間 (min)	収量 (g)	含有率 (%)	生成率 (%)
15	4.74	30.5	44.8
30	4.68	35.9	52.1
60	4.69	41.2	66.7
90	4.48	49.2	68.4
120	4.68	41.1	59.8

a) PTC : I, 0.1 mmol

表12と13の結果によれば、触媒Gでは15 minから30 minで生成率は大きく上昇していることがわかる。その後は120 minまで少しずつ上昇している。90 minと120 minで生成率に大きな差はないが、120 minで70.7%になることがわかった。触媒Iでは反応時間とともに生成率は少しずつ上昇し90 minで最高の68.4%になることがわかった。

3. まとめ

化合物(I)のエーテル化条件について検討を行い、最も高い生成率で化合物(II)を合成する条件について次の結果を得た。

3.1 相間移動触媒(PTC)と生成率の関係

基本反応条件でPTCの量を変えて検討し、適切な反応条件を表14にまとめた。

表からわかるようにPTCのIを(I) 10 mmolに対して2.5 mmol使用するとエーテル化はほぼ定量的に進むことがわかった。

3.2 PTC以外の条件と生成率

PTCの使用量を減らして他の反応条件の検討によって生成率を上げる実験を行った。PTCは探索実験で選択したGとIに絞り、ともに0.1 mmolに固

表14 PTC 量と(II)の生成率

化合物(I)	10 mmol
水酸化ナトリウム	15 mmol ^{a)}
ドデシルアルコール	12 mmol
PTCの種類	I ^{b)}
PTCの量	2.5 mmol
ベンゼン	20 ml
反応温度	60 °C
反応時間	60 min
化合物(II)生成率	98.0%

a) 40%水溶液中のNaOH量

b) ベンジルトリブチルアンモニウムクロライド

定して他の条件を変化させた。結果を表15に示した。

表15 PTC 以外反応条件と(II)の生成率

化合物(I)		10 mmol
水酸化ナトリウム	G	15 mmol ^{a)}
	I	20 mmol
ドデシルアルコール		15 mmol
PTCの種類		G or I ^{b)}
PTCの量		0.1 mmol
ベンゼン		20 ml
反応温度	G	70 °C
	I	60 °C
反応時間	G	120 min
	I	90 min
化合物(II)生成率	G	70.7%
	I	68.4%

a) 40%水溶液中のNaOH量, 触媒Gは15 mmol, Iは20 mmol

b) Gはテトラブチルアンモニウムハイドロジェンサルフェート, Iはベンジルトリブチルアンモニウムクロライド

表15の結果からいろいろな反応条件を検討することによって, 触媒Gでは触媒探索時の56.0%から70.7%まで, 触媒Iでは探索時の40.6%から68.4%まで上げる条件を見出した。

表14と15の結果について総合的に考えると, 化合物(I)のドデシルエーテル化反応では相間移動触媒の効果が非常に高く, 化合物(II)の生成率はほぼ定量的になることがわかった。

4. 実験

4.1 定量分析法

化合物(II)は高速液体クロマトグラフを用い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: 紫外線吸収 (254 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, Inertsil SIL

4.6 mm×150 mm

溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1

流速: 1.5 ml/min

(2)分析操作

合成して精製した(II)^{a)}の10, 20, 30, 40 mgをそれぞれ共栓付きの100 ml三角フラスコに精秤し, 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25 μlをマイクロシリンジに取り, 5 μlのループを付けた注入口から挿入した。得られたクロマトグラムの面積と重量から検量線を作成した。

いろいろな反応条件で合成した生成物についても, 同じように試料を作成して分析し, 検量線から生成物中に含まれる(II)を定量して含有率を求め, 次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) 合成した(II)をカラムクロマトグラフで精製し, 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 76.5~78.5°C

¹H-NMR (δ): 0.7~1.7 (m, 29H), 1.7~2.3 (m, 1H), 3.2~3.5 (t, 2H), 4.0~4.6 (t, 2H), 6.8~7.3 (d, 1H), 7.7~8.1 (b, 1H), 8.2~8.4 (m, 1H), 8.8~9.2 (d, 1H)

4.2 2-クロロ-5-ニトロ-N-i-ブチルベンズアミド (I)の合成

ナス型フラスコに2-クロロ-5-ニトロ安息香酸202 g, 塩化チオニル220 gを入れ, ガスの発生が止まるまで加熱還流した。反応終了後, 過剰の塩化チオニルを減圧下に留去した。残存する塩化チオニルを除くためベンゼンを加えて再び減圧下に留去した。この操作をもう一度行った後, クロロホルム200 ml加えて溶解し, 1 lの四つ口フラスコ4つに等分に分けて入れた。液温を0~5°Cに保ちながら, 別

芳香族エーテル化反応の検討 (VII)

途調製した*i*-ブチルアミン44 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 hr かき混ぜてから0°Cに冷却し、1 N 塩酸で中和した。結晶をろ別し5%炭酸水素ナトリウム水溶液と水で3回ずつ洗い、メタノールから再結晶した。収量246.5 g, 収率96.1%, mp149.0~149.7°C。

4.3 2-ドデシルオキシ-5-ニトロ-N-*i*-ブチルベンズアミド (II) の合成 (基本反応条件)

100 ml のナス型フラスコに (I) 10 mmol, 40%水酸化ナトリウム15 mmol^{a)}, ドデシルアルコール12 mmol, 所定の PTC を0.1 mmol およびベンゼン20 ml を入れ60°Cで60 min 反応させた。反応終了後、反応液を水とベンゼンを使って分液ロートに移し、3回水洗した。ベンゼン溶液を無水塩化カルシウムで乾燥した後、ベンゼンを減圧下に留去し、減圧乾燥して生成物とした。生成物中に含まれる (II) を高速液体クロマトグラフで定量して生成率を求めた。

5. 文 献

- 1) 伊藤, 長崎, 村木, 秋田工業高等専門学校, 研究紀要, 第29号, 45 (1994)
- 2) 伊藤, 山田, 木村, 柴田, 坂谷, 秋田工業高等専門学校, 研究紀要, 第30号, 98 (1994)
- 3) 伊藤, 平野, 秋田工業高等専門学校, 研究紀要, 第33号, 33 (1998)
- 4) 伊藤, 伊藤, 高橋, 須藤, 安田, 秋田工業高等専門学校, 研究紀要, 第34号, 23 (1999)
- 5) 伊藤, 伊藤, 荻原, 薄田, 吉田, 秋田工業高等専門学校, 研究紀要, 第35号, 55 (2000)
- 6) 伊藤, 打川, 下田, 藤原, 三浦, 秋田工業高等専門学校, 研究紀要, 第36号, 30 (2001)
- 7) ディノ・ニサト, フラビオ・グニエリ, 特開昭 58-82746
- 8) Dino NISATO 他, Synthesis, 1081 (1982)