ゼンは反応率がかなり低いといわれている¹⁰⁾。本実験に用いたジフェニルアルカンは、上述の枝分かれドデシルベンゼンよりも大きな立体障害のため、クロルメチル化は一層困難であろうと予想される。また、実験中かなり多量の縮合物が生成していたことから、反応がクロルメチル化のみならず、縮合反応も多少起こったものと思われる。収率が 42% および 45% と低かったのはこれらの原因によるものであろう。また生成物の赤外スペクトルにおいて、未反応のフェニル基による吸収と断定できる強い吸収が見られた (約 760, 700 cm^{-1} の 2 本)。クロルメチル化が CH_2OH による求電子攻撃であること¹¹⁾、類似物のクロルメチル化の配向¹⁰⁾ から考えると、置換位置は主として *p*-位であろう。本合成品の赤外スペクトルにおいて、ピリジニウム塩では 805 cm^{-1} 、トリメチルアンモニウム塩では 830 cm^{-1} にするどい隣接 2H の吸収が見られることはこれを裏書きしている。

10) 草野 邁, 鈴木恒雄, 工化, 65, 223 (1962)。

11) 小方芳郎, 岡野正弥, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5423 (1956)。

3.2 界面活性

一般に直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウムでは、ベンゼン環が端から中央に移るにつれて、起ホウ力が增大するといわれ¹²⁾、また *N,N*-フェニルステアロイルメチルタウリンにおいても中央に近いフェニル基の存在のため、起ホウ力が大きいといわれる¹³⁾。本合成品の起ホウ力が大きいのは、ベンゼン環がアルキル鎖のかなり内側に入っていることがその理由の一つとして考えられよう。しかし 2 個のベンゼン環の存在によりかなりかさ高い疎水基となるために、単分子膜が強固な構造を取り得ず、アワ安定性が低いものと思われる。また、ベンゼン環が 2 個存在する活性剤 (I, II, V) の分散力は、ベンゼン環を持たない活性剤 (III, IV) よりもかなり大きいのであるが、これはベンゼン環の影響と考えられよう。

12) J. Rubinfeld, E. M. Emery, H. D. Cross, *J. Am. Oil Chemists' Soc.*, 41, 822 (1964)。

13) 伊沢康司, 伊藤昌宏, 木村和三郎, 工化, 67, 1408 (1964)。

塩化パラジウムによるアリルアセトンからアセトニルアセトンの合成

(昭和 43 年 2 月 7 日 受理)

山本 貞雄・小中 隆盛^{*1}

1 緒 言

医薬品として重要なイソキサゾール誘導体^{1,2)}は、アセトニルアセトンの硝酸酸化によって合成されている^{3,4)}。この方法は、他のイソキサゾール環の合成法に比較して、異性体がほとんどできないのが特色である。このイソキサゾール誘導体の合成原料として重要な、アセトニルアセトンの合成法は数多く報告⁵⁾されているが、いずれも工業的な方法としては難点がある。

著者らは工業的に容易に得られるアセト酢酸エチルと塩化アリルから合成したアリルアセトン⁶⁾に Smidt ら⁷⁾の方法を適用し、アセトニルアセトンの合成を試みた。

この反応式はつぎのように示される。

この反応は、低級オレフィンと異なって、反応系に関してなお検討の余地があると考えられる。一方、高級オレフィンでは、すでに Clement ら⁸⁾が反応溶媒として DMF-水系を用いて好結果を得たことを報告している。

著者らは種々の反応溶媒に着目し、アリルアセトンの転化率、アセトニルアセトンへの選択率について検討した。

2 実 験

2.1 試 薬

アリルアセトンは、アセト酢酸エチルと塩化アリルから Schechter ら⁹⁾の方法で合成し、精留により精製した。bp 65°C/88 mmHg, ガスクロマトグラフィーで単一ピークを示し、他の物質が混入していないことを確認した。

N,N-ジメチルホルムアミド (DMF), ジメチルスルホキシド (DMSO), ヘキサメチルホスホアミド (HMPA), ジオキサン, ベンゼンは常法により精製した。塩化パラジウムは日本エンゲルハルド製, また塩化第二銅, 塩酸は試薬特級を使用した。

2.2 実験方法

(1) 反応条件 代表的な方法は、容量 200 ml の四つ口フラ

8) W. H. Clement, C. M. Selwitz, *J. Org. Chem.*, 29, 241 (1964)。

*1 Sadao YAMAMOTO, Ryusei KONAKA 塩野義製薬株式会社研究所：大阪市福島区鷺洲上 2 丁目。

1) 加納日出夫, 緒方和子, 塩野義年報, 7, 1 (1957)。

2) 加納日出夫, 緒方和子, 塩野義年報, 8, 3 (1958)。

3) J. Schmidt, K. Th. Widman, *Ber.*, 42, 1869 (1909)。

4) A. Quilico, *Gazz. Chim. Ital.*, 61, 265 (1931)。

5) 例えば, D. M. Young, C. F. H. Allen, *Org. Synth.*, 16, 26 (1936); I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, B. P., 611072; *Chem. Abst.*, 43, 4700^d (1949); R. M. Adams, C. A. Vander Werf, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 4368 (1950); W. Reppe, *Ann.*, 596, 1 (1955)。

6) M. S. Schechter, N. Green, F. B. LaForge, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 3165 (1949)。

7) 例えば J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, *Angew. Chem.*, 71, 176 (1959)。

スコに塩化パラジウム、塩化第二銅を反応溶媒、塩酸で溶解させた触媒溶液を加え、この溶液に細かく分散させた酸素を吹き込みながらオレフィンを一定時間で滴下した。なお、全体の反応系が異相系（気-液、気-液-液）であるため、同一インペラーでカキマゼの回転数をどの実験でも一定に保持した。

実験は再酸化剤^{*2}なしで、A：オレフィンと塩化パラジウム等モルでの反応、さらに再酸化剤を用い、反応溶媒として、B：ベンゼン-水の不均一系での反応、C：有機溶媒-水（例、DMF-水、等）の均一系での反応に区分し、その代表的な反応条件を表1に示す。

表 1 反 応 条 件

実験 No.	オレフィン (g)	塩化パラジウム (g)	塩化第二銅 (g)	塩酸 (35%) (ml)	溶 媒 (ml)	酸素流速 (ml/min)
A	2.94	5.32	—	5.0	ベンゼン-水	—
B	14.7	2.66	10.22	2.5	ベンゼン-水 75 50	100
C	14.7	2.66	10.22	—	DMF 等-水 70 10	100

(2) 反応生成物の同定と定量法 この反応で生成するアセトニルアセトン¹は、2,5-ジメチルフランより別途合成²した標品と、ガスクロマトグラフィー（極性の異なる2種の固定相液体を使用）における保持時間、沸点、赤外吸収スペクトルが一致することより確認した。副生する物質は重合物以外はほとんど無視しうる程度であり、それらの単離、確認は行なわなかった。

各実験の定量は、反応終了後、各液相から一定量の試料を採取し、シクロヘキサノールを内部標準物質としてガスクロマトグラフィーで定量した。

なお、ガスクロマトグラフィーの条件はつぎのとおりである。機器：島津-GCIB 型、カラム：3 m×4 mmφ、充てん剤：シリコン DC 550, 30%, 恒温槽温度：130°C, キャリヤーガス：He, 流速：100 ml/min。

3 実験結果および考察

3.1 再酸化剤が共存しない系でのオレフィンの酸化

再酸化剤が共存しない状態で、アシルアセトンと塩化パラジウムとの等モル反応をA法により試みたところ、選択率は低いがアセトニルアセトンが生成することを確認した。その結果を表2に示す。

表 2^{a)} 転化率と選択率

実験 No.	反応溶媒 [ベンゼン-水] (ml)	アシルアセトンの転化率 (%)	アセトニルアセトンへの選択率 (%)
1	25—20	61.0	56.6
2	50—50	79.9	55.4
3	60—40	71.9	63.1

a) 反応温度：67°C, 反応時間：5.0 hr, オレフィンを一時に滴下。

3.2 再酸化剤の共存下におけるオレフィンの酸化

(1) 水、ベンゼン-水の不均一系における反応 生成物質の分離操作が容易なベンゼン-水、ならびに、水での反応を再酸化剤（塩化第二銅-酸素）を用いB法により行ない、その結果を表3に示す。

*2 還元されたパラジウムを再酸化する試剤（塩化第二銅-酸素, *p*-ベンゾキノン）。

表 3^{b)} 転化率と選択率

実験 No.	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	アシルアセトンの転化率 (%)	アセトニルアセトンへの選択率 (%)
4 ^{c)}	92	10.0	79.9	23.9
5	40	5.0	21.5	94.0
6	40	10.0	44.8	80.2
7	53	5.0	46.8	76.3
8	67	5.0	84.5	73.1
9	67	10.0	97.8	65.2
10 ^{d)}	69	10.0	96.9	57.9

b) オレフィンを 2~4 hr で滴下。c) 反応溶媒として水のみを用いる。

d) オレフィンを一時に滴下。

実験 4, 10 の反応組成 オレフィン：19.7 g, 29.4 g, PdCl₂：2.66 g, 4.88 g, CuCl₂·2H₂O：5.11 g, 5.11 g, 溶媒：（ベンゼン-水）50-55 ml, 水 50 ml。

反応溶媒として水を用いた場合、重合物がかなりでき、選択率は極端に低下した。

ベンゼン-水の不均一系では、反応温度の上昇、反応時間の増加によって原料の転化率は向上するが、生成物質への選択率は低下した。またオレフィンを一に加えた実験 10, および、実験 1~3 においても同様な結果を得た。実験 9, 10 を比較するとわかるように、オレフィンを長時間一定流速で滴下の方が好選択率を与えるものと思われる。

(2) 有機溶媒-水の均一系における反応 反応液相中において、液-液異相系による物質移動抵抗を除くためと、塩化パラジウムの溶解性を高めるために、反応溶媒として、DMF, DMSO, HMPA, ジオキサン³の非プロトン性溶媒を使用し、これら有機溶媒-水の均一系で、C法により反応を行ない、その溶媒間の比較検討を行なった。その結果を表4に示す。

表 4^{e)} 転化率と選択率

実験 No.	有機溶媒	アシルアセトンの転化率 (%)	アセトニルアセトンへの選択率 (%)
11	DMF	94.9	77.1
12	HMPA	61.9	62.4
13 ^{f)}	DMSO	46.3	—
14	ジオキサン	87.3	40.2
15 ^{g)}	DMF	42.8	81.9

e) 反応温度：67°C, 反応時間：5.0 hr, 塩酸を加えない系での反応。

f) 原料のオレフィンのみ定量。

g) 実験 15 のみ再酸化剤として *p*-ベンゾキノン⁴をオレフィンと等モル使用。

ベンゼンを含め5種の溶媒中、DMF-水系が転化率、選択率ともよい結果を得た。この理由は、Clement ら⁵も論じているように、DMF の接触効果、および、反応速度を高め選択率を上げる溶媒効果にもとづくものと思われるが、一方、DMF と同じ非プロトン性溶媒である DMSO, HMPA では転化率、選択率ともよくなかった。

再酸化剤として *p*-ベンゾキノンをを用いた場合、塩化第二銅-酸素に比べて転化率は低いが、選択率は増加した。

以上の実験結果から、反応溶媒として DMF-水系を用いると、転化率、選択率により結果が得られたが、工業的な見地からすれば、ベンゼン-水の不均一系における反応は、DMF-水系よりもわずかに転化率、選択率は低いが、生成物質の分離操作が簡単なこと、触媒層の分離、再使用が容易であることは有利なことと思われる。

終りに本研究の発表を許可された当研究所長武田健一博士、ならびに御鞭撻を賜った研究員中川国夫博士、御援助をいただいた炭本信三郎博士に感謝します。