遊離アリール基による芳香核置換反応 (第1報)

アニソールの -ニトロフェニル化とニトロベンゼンの p-メトキシフェニル化

右田 俊彦*・伊藤 良一*
通 和夫*・島村 修*

Aromatic Substitutions by Aryl Radicals. I

p-Nitrophenylation of Anisole and *p*-Methoxyphenylation of Nitrobenzene

Toshihiko MIGHTA Ryōichi ITÔ
Kazuo TÔRI Osamu SIMAMURA

The reaction of *N*-nitroso-*p*-nitroacetanilide with anisole at room temperature yielded 2-methoxy-4'-nitrobiphenyl, 3-methoxy-4'-nitrobiphenyl and 4-methoxy-4'-nitrobiphenyl in a molar ratio of 11.8:1:2.2. From the result of a competitive run in a mixture of anisole and benzene, the partial rate factors of the ortho, meta and para positions of anisole towards the *p*-nitrophenyl radical are calculated to be 4.9, 0.4 and 1.7 respectively, the reactivity of one position of benzene being taken as unity. Similar partial rate factors (*o*:*m*:*p*=3.3:0.4:1.6) for anisole were obtained from the result of an experiment at 94°C using *p*-nitrobenzoyl peroxide as a *p*-nitrophenyl radical source. The decomposition of anisoyl peroxide in a mixture of nitrobenzene and benzene at 92~5°C yielded 4-methoxybiphenyl, 4-methoxy-2'-nitrobiphenyl, 4-methoxy-3'-nitrobiphenyl and 4-methoxy-4'-nitrobiphenyl, from whose molar ratio the partial rate factors of the ortho, meta and para positions of nitrobenzene towards the *p*-methoxyphenyl radical were found to be 4.6, 0.2 and 6.2 respectively.

p-置換フェニル遊離基によるベンゼン-置換体の芳香核置換反応における配向性およびベンゼンと比較したベンゼン-置換体の相対的反応性を知る目的で行われた実験の一つとして、さきに *N*-ニトロソアセト-*p*-アニシドによるニトロベンゼンの *p*-メトキシフェニル化について報告した¹⁾。ここでは、*N*-ニトロソ-*p*-ニトロアセトアニリド、過酸化 *p*-ニトロベンゾイルを遊離基源として、*p*-ニトロフェニル遊離基によるアニソールの置換反応について調べた。また、過酸化アニソイルによるニトロベンゼンの *p*-メトキシフェニル化についても実

験を行い、前報¹⁾の結果と比較した。

1. *N*-ニトロソ-*p*-ニトロアセトアニリドとアニソールの反応 *N*-ニトロソ-*p*-ニトロアセトアニリド 96 mmol を 4.8 mol のアニソール中に溶解させる。ニトロソ化合物は一たん完全に溶解、窒素が発生するが、一夜放置すると *p*-ニトロアセトアニリドが沈殿してくる。この沈殿および反応溶液に溶けている *p*-ニトロアセトアニリドを集めると 17 mmol 得られた。用いた *N*-ニトロソ化合物の純度は 90.6% 以上であるので、アニソール中で *N*-ニトロソ-*p*-ニトロアセトアニリドは一部脱ニトロソ化反応をおこしたことになる。

* 東京大学理学部 (東京都文京区本富士町1)

過剰のアニソールを減圧下に留去したあとの残留物を過熱水蒸気蒸留し、留出物について分別結晶と分別溶出クロマトグラフを繰返し、2-メトキシ-4'-ニトロ

ビフェニル 25.8 m mol, 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 2.2 m mol および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 4.8 m mol を得た。したがって、三者の生成比は、11.8:1:2.2 である。

N-ニトロソ化合物 100 m mol をアニソール 3.0 mol とベンゼン 6.0 mol の混合溶媒に溶かし、これらを競争的に *p*-ニトロフェニル化した。やはり *p*-ニトロアセトアニリドが沈殿する。生成物を同様に処理し、*p*-ニトロビフェニル 18.6 m mol, 2-メトキシ-, 3-メトキシ- および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニルをそれぞれ 15.2 m mol, 1.2 mmol および 2.6 m mol 得た。三種の異性体生成比は 12.9:1:2.2 となり、アニソール単独における反応とよくあっている。またこの結果から、*p*-ニトロフェニル遊離基に対するアニソールのオルト、メタおよびパラ位の反応性は、ベンゼンの一位置のそれを1とするときそれぞれ 4.9, 0.4 および 1.7 であることがわかった。

2. 過酸化 *p*-置換ベンゾイルによるアリール化反応

過酸化 *p*-ニトロベンゾイル 60 m mol をアニソール 1.5 mol とベンゼン 3.0 mol の混合物中で 94°C で分解させ、生成物を単離定量したところ、*p*-ニトロ安息香酸 50 m mol, *p*-ニトロビフェニル 3.9 m mol, 2-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 2.1 m mol, 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.3 m mol および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.5 m mol を得た。これらの生成物の過酸化物 1 mol あたりの生成率を計算すると表1のようになる。またビフェニル置換体の生成比から、*p*-ニトロフェニル遊離基に対するアニソールのオルト、メタおよびパラ位の反応性は、ベンゼンの一位置のそれを1としたとき、それぞれ 3.3, 0.4 および 1.6 であることがわかる。この結果は N-ニトロソ化合物を遊離基源とした場合のそれとよく符合している。

表1 過酸化物の分解における生成物

過酸化 <i>p</i> -ニトロベンゾイルの アニソール-ベンゼン中の分解		過酸化アニソールのニトロ ベンゼン-ベンゼン中の分解	
生 成 物	過酸化物 1 mol あたりの生成 mol 数	生 成 物	過酸化物 1 mol あたりの生成 mol 数
二酸化炭素	0.29	二酸化炭素	0.71
<i>p</i> -ニトロ安息香酸	0.83	アニス酸	1.01
4-ニトロビフェニルとその置換体	0.11	4-メトキシビフェニルとその置換体	0.33

過酸化アニソール 49 m mol をニトロベンゼン 0.73 mol とベンゼン 1.47 mol 中で、92~5°C で分解させた場合は、生成物として二酸化炭素 35 m mol, アニス酸 50 m mol, *p*-メトキシビフェニル 7.1 m mol, 4-メトキシ-2'-ニトロビフェニル 5.4 m mol, 4-メトキシ-3'-ニトロビフェニル 0.3 m mol および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 3.6 m mol を得た。それぞれの過酸化物 1 mol あたりの収率は表1に示す通りとなる。

過酸化アニソールを遊離基源としたとき、*p*-メトキシフェニル遊離基に対するニトロベンゼンのオルト、メタおよびパラ位の反応性は、ベンゼンの一位置のそれを単

表2 アニソールの *p*-ニトロフェニル化とニトロベンゼンの *p*-メトキシフェニル化

遊 離 基	遊 離 基 源	温 度	芳香族化合物	相 対 的 反 応 性		
				<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ •	N-ニトロソ化合物	室 温	C ₆ H ₅ OCH ₃	4.9	0.4	1.7
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ •	過 酸 化 ア シ ル	94°C	C ₆ H ₅ OCH ₃	3.3	0.4	1.6
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ •	N-ニトロソ化合物	室 温	C ₆ H ₅ NO ₂	7.24	0	8.95
<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ •	過 酸 化 ア シ ル	92~95°C	C ₆ H ₅ NO ₂	4.6	0.2	6.2

位としてそれぞれ、4.6, 0.2 および 6.2 となる。

これらの諸結果を前報¹⁾で得た値と共に表2に示す。反応温度の差異を考えれば二種の遊離基源を用いて行った実験結果はよく一致しているといえる。アリール遊離基による芳香核置換反応におよぼす遊離基および芳香族化合物に既存する置換基の影響について調べるのがこの一連の研究の目的であるが、これについての詳しい論議のためにはさらに多くのデータを必要とするのでここでは差控える。いずれの場合もオルト、パラ配向的である。これは遊離基による置換反応の特色である²⁾。そしてこの傾向は、電子吸引性の *p*-ニトロ基をもつ *p*-ニトロフェニル遊離基がアニソールの、また電子供与性の *p*-メトキシ基をもつ *p*-メトキシフェニル遊離基がニトロベンゼンの、それぞれオルト、パラ位に反応しやすいであろうという期待と矛盾しない。*p*-ニトロフェニル化におけるアニソールのメタ位の反応性がベンゼンの一位

置より不活性であるのは、アニソールのメタ位はメトキシ基の共鳴効果の寄与が重要でなく、かえってその誘起的效果によって電子密度が少くなっているために、求電子的である *p*-ニトロフェニル遊離基と反応しにくくなったと考えることができるが、*p*-メトキシフェニル化におけるニトロベンゼンのメタ位のいちじるしい不活性は、*p*-メトキシフェニル遊離基の極性からは説明しえない。

実験の部

1. 試料 *N*-ニトロソ-*p*-ニトロアセトアニリドは France ら³⁾の方法にしたがって合成した。mp 75°C [分解]。乾燥を十分にするため、無水塩化カルシウムデシケーター中、減圧下に保存すると一昼夜後には完全に脱ニトロソ化されている。したがって合成後陶土板上で大部分の水を取り去り、ただちに反応に用いた。Huisgen ら⁴⁾の処法にしたがい、その 170 mg を 200 mg の β -ナフトールと 4 ml のメタノール中で反応させ、 α -(*p*-ニトロフェニルアゾ)- β -ナフトール 216 mg を単離したので純度は少なくとも 90.6%はある。

過酸化 *p*-ニトロベンゾイルは塩化 *p*-ニトロベンゾイルと過酸化ナトリウムから常法⁵⁾により合成し、ヨウ素滴定⁶⁾により純度 95%を確かめた。

過酸化アニソールは塩化アニソールと過酸化ナトリウムから同様に合成し、純度は Cass の方法⁶⁾に準じて測定した。ただし、固形炭酸とヨウ化カリウム水溶液を過酸化物の水酢酸溶液に加えたのち、30 min 時々ふりまぜてからデンプンを指示薬として滴定した。純度 98.6%。

ベンゼンは濃硫酸で処理したのち分別蒸留し、凍結精製後再蒸留した。bp 80.0°C。

アニソールは蒸留したフェノールと硫酸ジメチルから合成し⁷⁾、30 cm の Vigreux 管で精留を繰返した。bp 154°C。

ニトロベンゼンは市販のものを水蒸気蒸留し、Vigreux 管を用いて減圧分留したあと、凍結させ、液相部を除いて再蒸留した。bp 210°C。

2. *N*-ニトロソ-*p*-ニトロアセトアニリドのアニソール中での反応 *N*-ニトロソ化合物 20 g (96 mmol) を 520 ml (4.8 mol) のアニソールに溶かす。均一透明な溶液は、一夜放置後赤カッ色となり、沈殿が析出した。これをろ取しエタノールから再結晶して *p*-ニトロアセトアニリド 2.35 g を得る。ロ液は減圧下に、アニソールを駆出し、残留物を熱ベンゼンに溶かし放冷してから同量の石油エーテル (bp 40~60°C) を加え、生ずる沈

殿をろ取、エタノール中活性炭で処理することによってさらに 0.67 g の *p*-ニトロアセトアニリドを得る。ロ液の溶媒を留去し、残留物を過熱水蒸気蒸留して得られる留出物 10.4 g について、メタノールからの分別結晶と、石油エーテル-ベンゼン (4:1) を溶媒とした活性アルミナの分別溶出クロマトグラフを繰返し、2-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 5.92 g (25.8 mmol, mp 64~5°C, 分析値 N: 6.30%, $C_{13}H_{11}NO_3$ としての計算値 N: 6.11%), 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.50 g (2.2 mmol, mp 90~1°C, 分析値 N: 6.24%, $C_{13}H_{11}NO_3$ としての計算値 N: 6.11%), および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 1.10 g (4.8 mmol, mp 110°C) を得た。

3. メトキシニトロビフェニルの確認 mp 110°C のメトキシニトロビフェニルは前報¹⁾において得られた 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニルと混融して融点降下を示さない。mp 64~5°C のものは既知の 2-メトキシ-4'-ニトロビフェニル⁸⁾と融点一致する。mp 90~1°C のものは次のようにして得られたものと混融して融点降下を示さないことから 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニルである。*m*-アニシジン 5 g を常法によりジアゾ化し、これをニトロベンゼンとはげしくかきまぜ、酢酸ナトリウム水溶液を加えて反応せしめた。ニトロベンゼン層を取り、減圧下に溶媒を留去し、過熱水蒸気蒸留して得る 1.2 g の油状物について、石油エーテル-ベンゼン (1:1) を溶媒として活性アルミナの分別クロマトグラフ処理を行い、溶出される結晶をエタノールから再結晶して 0.03 g の mp 90°C のものを得た。この反応と上述の反応において一致する生成物は 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニルのみである。

4. *N*-ニトロソ-*p*-ニトロアセトアニリドのアニソールとベンゼンの混合溶媒中での反応 *N*-ニトロソ化合物 21 g (100 mmol) をアニソール 324 g (3.0 mol) とベンゼン 468 g (6.0 mol) の混合物中に溶かして反応せしめ、アニソール単独中の反応の場合と同様に処理する。過熱水蒸気蒸留によって得た混合物 11.4 g をエタノールから分別結晶することにより、*p*-ニトロビフェニル (1) 2.41 g (mp 114°C) を得る。粗結晶およびロ液は全部あつめてエタノールを駆出し、残留物 7.4 g を活性アルミナのクロマトグラフによって分別する。石油エーテル-ベンゼンの溶媒で分別溶出したものを再結晶し、(1) 1.06 g と 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル (3) 0.13 g (mp 90~1°C), 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル (4) 0.33 g (mp 110°C) を得る。再結晶母液の溶媒を留去して得られる粗結晶および一回の再結晶で純粋な物質が得られなかった溶出部は合して、再び同様に処理し、(1)

0.20 g, 2-メトキシ-4'-ニトロビフェニル (2) 2.89 g (mp 64~5°C) と粗結晶 1.48 g を得る。粗結晶はクロマトグラフによって分別し, (1) 0.03 g, (2) 0.60 g を得る。ここでまだ純粋とならぬ部分 0.44 g をさらにクロマトグラフで分別し, (3) 0.14 g, (4) 0.27 g を得た。合計して *p*-ニトロビフェニル 3.70 g (18.6 m mol), 2-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 3.49 g (15.2 m mol), 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.27 g (1.2 m mol) および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.60 g (2.6 m mol) を得たことになる。

5. 過酸化 *p*-ニトロベンゾイルのアニソールとベンゼンの混合溶媒中での反応 還流冷却器, 窒素導入管および温度計をつけた三口フラスコにアニソール 162 g (1.5 mol) とベンゼン 234 g (3.0 mol) を入れ, 還流冷却器の先端はカリ球に導く。窒素を通じながら油浴上 80°C にまで加熱し, これに 20 g (60 m mol) の過酸化物を加え, はげしく振りまぜて完全に溶解する。溶液を 8 hr 静かに還流せしめたのち一夜放置する。反応溶液から析出した沈殿をろ取し, エタノールから再結晶すると *p*-ニトロ安息香酸 (mp 235°C) を得る。反応溶液は減圧下に溶媒を駆出したのち過熱水蒸気蒸留し, 留出物をエーテル抽出し, エーテル層は水酸化ナトリウム溶液で洗う。このアルカリ溶液および水蒸気蒸留の残留物より少量の *p*-ニトロ安息香酸を得る。得られた *p*-ニトロ安息香酸およびカリ球の増量から求めた二酸化炭素の収率は表1に示す通りである。

エーテル溶液の溶媒を駆出後 *N*-ニトロソ化合物による場合と同様な処理を行い, *p*-ニトロビフェニル 0.77 g (3.9 m mol), 2-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.48 g (2.1 m mol), 3-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.06 g (0.3 m mol) および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.12 g (0.5 m mol) を得る。

6. 過酸化アニソールのニトロベンゼンとベンゼンの混合溶媒中での反応 過酸化物 14.8 g (49 m mol) をニトロベンゼン 90.4 g (0.73 mol) およびベンゼン 114.6 g (1.47 mol) 中に熱して溶かし, 静かに還流させる。(反応液温 92~5°C)。8 hr 還流後放冷し, 反応溶液中に析出する沈殿をろ取してベンゼンで洗う。アニス酸 5.6 g (mp 184°C) を得る。ろ液, 洗液を合して炭酸ナトリウム水溶液で数回振り, アルカリ性溶液からさらにアニス酸 1.9 g を得る。発生した二酸化炭素の量はその容積から求めた (820 ml, 765 mmHg, 15°C)。

反応液の溶媒を減圧下に駆出し, 残留物を過熱水蒸気蒸留し, 留出物 8.1 g を既報¹⁾と同様に処理して, *p*-メトキシビフェニル 1.30 g (7.1 m mol, mp 89°C), 4-メトキシ-2'-ニトロビフェニル 1.25 g (5.4 m mol, mp 62°C¹⁾), 4-メトキシ-3'-ニトロビフェニル 0.06 g (0.3 m mol, mp 76°C) および 4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル 0.83 g (3.6 m mol, mp 110°C) を得る。

7. 4-メトキシ-3'-ニトロビフェニルの確認 前報¹⁾では得られなかった 4-メトキシ-3'-ニトロビフェニルは次のようにして確認した。*m*-ニトロアセトアニリド 45 g を France⁹⁾らの方法によってニトロソ化し, 油状のニトロソ化合物をアニソール 500 ml で抽出, 二昼夜放置後溶媒を駆出, 過熱水蒸気蒸留した。留出物中ベンゼンに不溶のものをろ取し, *m*-ニトロアセトアニリド 3 g (mp 154°C) を得た。ベンゼン可溶部については, 石油エーテル-ベンゼン (4:1) を溶媒として活性アルミナによる分別溶出クロマトグラフを行い, A (mp 67~69°C) 12.1 g, B (mp 83°C) 0.42 g および mp 78°C の物質 1.27 g を得る。最後のものは上述の mp 76°C のものと混融して融点降下を示さない。両反応で一致する生成物は 4-メトキシ-3'-ニトロビフェニルのみである。遊離基置換の配向性から考えて, この反応において主として生成した A は 2-メトキシ-3'-ニトロビフェニル, 最も生成量の少ない B は 3-メトキシ-3'-ニトロビフェニルであろう。おのおのの分析値は次のとおりである。分析値 N: A 6.15%, B 6.09%, 4-メトキシ-3'-ニトロビフェニル 6.17% (ただし C₁₃H₁₁NO₃ としての計算値 6.11%)。

文 献

- 1) O. Simamura, T. Migita, *Bull. Chem. Soc. Japan* **27** 228 (1954)
- 2) D. R. Augood, G. H. Williams, *Chem. Rev.* **57** 123 (1957)
- 3) H. France, I. M. Heilbron, D. H. Hey, *J. Chem. Soc.* **1940** 369
- 4) R. Huisgen, G. Horeld, *Ann.* **562** 137 (1949)
- 5) C. C. Price, H. Krebs, *Org. Synth. Col. Vol.* **III** 649 (1955)
- 6) W. E. Cass, *J. Am. Chem. Soc.* **68** 1976 (1946)
- 7) G. S. Hiers, F. D. Hager, *Org. Synth. Col. Vol.* **I** 58 (1941)
- 8) J. Harley-Mason, F. G. Mann, *J. Chem. Soc.* **1940** 1379
- 9) H. France, I. M. Heilbron, D. H. Hey, *J. Chem. Soc.* **1939** 1288