ポリエチレングリコールジアルキルエーテルを溶媒とした、カリウム 3-アミノフェノキシドと塩化イソプロピルとの反応

須 方 一 明*

Reaction of Potassium 3-aminophenoxide with Isopropyl Chloride Using Polyethyleneglycol Dialkyl Ethers as Solvents.

Kazuaki SUKATA*

The effects of polyethyleneglycol dialkyl ethers as solvents in the reaction of potassium 3-aminophenoxide with isopropyl chloride were studied. The reactions using the polyethyleneglycol dialkyl ethers as solvents gave *O*-isopropylated 3-aminophenol in higher yields than using small amounts of dibenzo-18-crown-6 or the polyethyleneglycol dialkyl ethers as solvents.

1. 序 文

ポリエチレングリコール (PEG) や、ポリエチレングリコールジアルキルエーテル (PEG-ジアルキル)などは、クラウンエーテルと同様に、ナトリウムやカリウムカチオンを強く取り込むことが知られており、この性質を利用した求核置換反応の例が報告されている。しかし、これらの報告では、PEG や PEG-ジアルキルは、いわゆる相間移動触媒として、他の溶媒中で使用されており¹⁾、それ自身を溶媒とした例は、PEG を溶媒とした、E. Santaniello ら²⁾の報告があるだけであり、PEG-ジアルキルを溶媒とした例は、低分子量のグライム類以外にはない。そこで本報告では、PEG-400, 600, および 1000 のジアルキルを溶媒として、カリウム 3-アミノフェノキシドと塩化イソプロピルとの反応を検討し、PEG-ジアルキルを触媒とした時以上の高収率、*O*-選択性で反応し、また、溶媒としての PEG-ジアルキルはアセトニトリル等の溶媒よりも非常に安定であり、工業的生産にも好都合であることが判明したのでこれを報告する。

2. 結果と考察

2. 1. PEG-ジアルキルを触媒とした時 PEG-ジ

アルキルを溶媒とした時と比較するため、ジベンゾ 18-クラウン-6 (DB-18-C-6) と PEG-ジアルキルを触媒とし、種々の溶媒中で反応させた時の結果を表 1 に示す。

Table 1 Reaction of potassium 3-aminophenoxide with isopropyl chloride using DB-18-C-6 and PEG-dialkyl ethers as catalysts in several solvents^{a)}.

Catalyst (mmol)	Solvent ^{f)}	Reaction time (h)	Yield (%)	<i>O</i> -selectivity (%)
DB-18-C-6 ^{b)}				
12.5	A	14	86	98.1
12.5	B	18	~3	—
12.5	C	18	21	91.3
PEG-400-Et ^{c)}	A	20	55	97.1
PEG-600-Et ^{d)}	A	14	74	97.5
13	B	14	26	—
PEG-1000-Et ^{e)}	A	10	88.6	98.4
4	A	10	78.9	96.0
13	B	10	30	—
13	C	10	23	98.8

a) All reactions were carried out with 130 mmol of 3-aminophenol, 200 mmol of potassium hydroxide and 390 mmol of isopropyl chloride in 100 ml of solvent at 50°C. b) Dibenzo-18-crown-6. c) PEG-400-diethyl ether. d) PEG-600-diethyl ether. e) PEG-1000-diethyl ether. f) A: acetonitrile, B: tetrahydrofuran, C: diglyme.

*日本特殊化学工業 (株) ()

* Nihon Tokushu Chemical Ind. Co., Ltd. ()

アセトニトリル中、PEG-1000-ジエチルは、DB-18-C-6 以上の触媒効果が認められたが、他の PEG-400-ジエチルや -600-ジエチルでは劣っている。また、溶媒として、アセトニトリルの代りに、テトラヒドロフランやジグライムを用いた時は、非常に収率が悪く、アセトニトリルの様な強極性溶媒中以外では、満足な結果は得られなかった。しかし、このアセトニトリルを溶媒とした時でも、十分に注意して反応系内の水を除いておく必要がある。そうでないと、アセトニトリルの加水分解によるアセトアミドが生成する。特に今回のアミノフェノールの O-アルキル化等の場合は、目的物との分離精製を困難にさせ、工業的に非常に不利である。しかも、工業的には、このような乾燥を完全に行うことは非常に困難である。

2.2. PEG-ジアルキルを溶媒とした時 次に、PEG-ジアルキル自身を溶媒として、反応した時の結果を表 2 に示す。

ジエーテル化されていない PEG-600 や、ジグライムを用いた時は、かなり収率が低い。PEG-ジアルキル自身を溶媒とした時は、アセトニトリル溶媒でそれらを触媒 (約 10 mol %) とした時より非常に反応が速く、特に PEG-600 や-1000 のジアルキルで著しい。このように、PEG-ジアルキルを溶媒として用いた時の効果は、単に、反応促進効果だけでなく、それ自身が他の溶媒 (アセトニトリル等) に比較して、十分に安定であるため、溶媒の分解による汚染や、損失を避けることができる点からも大きい。なお、他の求核置換反応も同様の効果が

Table 2 Reaction of potassium 3-aminophenoxide with isopropyl chloride using PEG-dialkyl ethers as solvents^{a)}.

Solvent (ml)	Reaction time (h)	Yield (%)	O-selectivity (%)	
PEG-400-Et ^{b)}	100	10	57	99.4
	200	8	61	98.6
PEG-600-Et ^{c)}	100	16	94	95.2
	100	10	88	98.2
	200	5	89	98.8
PEG-1 000-Bu ^{d)}	100	5	84	98.7
PEG-1 000-Et ^{e)}	200	3	87	99.1
PEG-600	100	8	60	98.7
Diglyme	100	18	15	89.7

a) All reactions were carried out with 130 mmol of 3-aminophenol, 200 mmol of potassium hydroxide and 390 mmol of isopropyl chloride at 50°C.

b) PEG-400-diethyl ether. c) PEG-600-diethyl ether. d) PEG-1000-dibutyl ether. e) PEG-1000-diethyl ether.

期待でき、検討中である。

3. 実験

3.1. 試薬 3-アミノフェノールと塩化イソプロピルは東京化成工業社製、水酸化カリウムは試薬特級品をそのまま用いた。アセトニトリル、テトラヒドロフランやジグライムは、試薬一級品を蒸留後、モレキュラーシーブ-3A で乾燥後、使用した。

3.2. PEG-ジアルキル 水酸化カリウム (4.6 mol), PEG (1 mol) および、水 (約 100 ml) を 50°C 付近で、1 時間はげしく攪拌した後、冷却し、室温下で臭化アルキル (2.7 mol) を約 1 時間を要し滴下した。その後、5 時間、加熱還流させた後、過剰の臭化アルキル等を留去し、約 300 ml の水と 2 l のベンゼンを入れ分液した。ベンゼン層を水 150 ml で 2 回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次に N₂ 下で、ベンゼンの約 4/5 を留去し、残液をアルミナカラムクロマトにかけた後、N₂ 下でベンゼンを減圧下で、十分に留去し、さらに液温 150°C 付近で減圧下 (約 1 mmHg) で約 4 時間処理し、わずかに黄色の残査を得た。無水酢酸-ピリジン法で、ジエーテル分は 99% 以上であった。収率 92~95%

3.3. PEG-ジアルキルを触媒とした時の反応 3-アミノフェノール (130 mmol) と水酸化カリウム (200 mmol) をメタノール中で反応させ、生成した水とメタノールを 150°C で、アスピレーター減圧下 (約 15 mmHg) で留去した。生成したカリウム塩を粉碎し、さらに減圧下 (約 1 mmHg) で十分に乾燥した。冷却後、塩化イソプロピル (390 mmol), 所定の溶媒 100 ml, および所定量の触媒を加え、50°C で反応させた。終了後、塩化カリウムをろ過し、ろ液をガスクロマトグラフ分析した後、N₂ 下で減圧蒸留により単離した。bp 98~101°C (2~3 mmHg), [文献値³⁾, bp 137~9°C (23 mmHg)] 中和当量, 計算値 151.2, 測定値 152.6, (アセトニトリル中、過塩素酸-酢酸溶液で滴定)。

3.4. PEG-ジアルキルを溶媒とした時の反応 3-アミノフェノール (130 mmol), 水酸化カリウム (200 mmol) と所定量の PEG-ジアルキルの混合液を 100~120°C で 1 時間加熱攪拌した。この間に水酸化カリウムは完全に溶け、3-アミノフェノールのカリウム塩となる。これをアスピレーター減圧下 (約 15 mmHg), 約 150°C で生成した水を十分に留去した。室温まで冷却し、塩化イソプロピル (390 mmol) を加え、50°C で反応させた。以下、3・3 と同様に処理した。

終りに、本発表を許可された日本特殊化学工業株式会

社, ならびに, 研究に際し, 有益な助言を頂きました,
和田信明博士に厚く感謝致します。

(昭和55年8月7日受理)

文 献

- 1) A. Hirao, S. Nakahama, M. Takahashi, N. Yamazaki, *Makromol. Chem.*, **179**, 915, 1735 (1978); H. Lehmkuhl, F. Rabet, K. Hauschild,

Synthesis, **1977**, 184; D. G. Lee, V. S. Chang, *J. Org. Chem.*, **43**, 1532 (1978)

D. G. Lee, V. S. Chang, *J. Org. Chem.*, **43**, 1532 (1978)

- 2) E. Santaniello, A. Manzocchi, P. Sozzani, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4581
- 3) 篠原昭, 秋山和人, 三木明, 松井貞良, 特開, 昭 52-113930 (1977)

協会誌バックナンバー在庫表

下記バックナンバーが在庫致しておりますので, ご希望の方は代金・送料(現金書留)を添えてお申し込み下さい。第28巻以前のバックナンバーも多少在庫しておりますのでご照会下さい。

(昭和56年1月現在)

巻 数	年 号	在 庫 月 号	定 価	送 料
第29巻	昭46年 '71	1 2 — 4 5 6 7 8 9 — 11 12	400円/冊	41円/冊
30	47 '72	1 2 — 4 5 6 7 8 9 10 11 12 記	500 "	"
31	48 '73	(全号欠本です)	—	—
32	49 '74	1 — 3 — 5 6 — 8 9 — 11 12	700 "	(送料共)
33	50 '75	— — 3 — — — 7 8 9 — — —	"	"
34	51 '76	— 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12	800 "	"
35	52 '77	1 2 3 4 — 6 7 8 9 10 11 12	"	"
36	53 '78	— 2 3 — 5 — — — — 11 12	900 "	"
37	54 '79	— — 3 4 5 — — 8 9 10 11 12	"	"
38	55 '80	— — — 4 5 6 — 8 — — 11 12	"	"
39	56 '81	1	1,200 "	"

特 集 号	記	「30周年特別記念号」(別冊)	1,000円/冊	41円/冊
	34—5	「有機合成における炭酸ガスの利用」	1,500	(送料共)
	11	「有機合成における金属酵素」	"	"
	35—12	「最近の炭素骨格変換法」	"	"
	36—11	「有機合成のための反応の場」	2,000	"
	37—12	「有機合成に用いられる金属化合物の合成と性質」	"	"
	38—6	「新製品・新プロセス開発の背景」	"	"
	11	「医薬品開発をめぐる生理活性物質の合成」	"	"