

ジフェニルエーテル単位を含むクラウンエーテルの合成

梶返 昭二*・一ノ瀬 浩**・長谷 寛***
 藤崎 静男*・西田 晶子*

Syntheses of Crown Ethers Including Diphenyl Ether Moiety

Shoji KAJIGAESHI, Hiroshi ICHINOSE, Hiroshi HASE
 Shizuo FUJISAKI and Akiko NISHIDA

Abstract

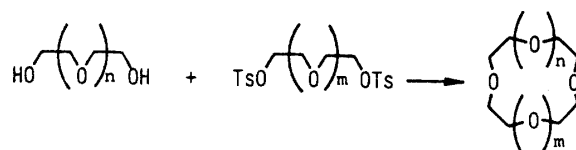
The compounds 2, 2'-dihydroxy diphenyl ethers [2] were synthesized from diphenyl ether as starting material via four steps. Several new crown ethers including diphenyl ether moiety [4] were obtained from the reactions of [2] with polyethylene glycol ditosylates [3] by use of alumina support coated with potassium fluoride (KF-support). Particularly, the solution of 2,3-5,6-dibenzo-18-crown-6 [4d-1] and potassium permanganate in nitrobenzene formed a complex which incorporated K⁺.

1. 緒 言

すでによく知られているように、クラウンエーテルはカチオンを取りこんで錯体を形成することから、これを用いて無機塩やアルカリ金属塩を非極性溶媒に溶解させることが可能となる。このさい対アニオンが溶媒和されていない活性の大きい“裸”のアニオンとして存在するため、このアニオンの強い求核性や塩基性を利用した有機合成の手段が、はなばなしく展開されている¹⁾。

さて、クラウンエーテルのほとんどは、Williamson 合成法もしくはその改良法によって合成されている。すなわち、アルカリ金属水酸化物やカリウム t-ブトキシドなどの塩基触媒存在下、ジオールをジハライドやジトシレートなどと環化させて得られている²⁾。最近、安藤らは、フッ化カリをアルミナで担持したKF-Al₂O₃

を用いて、次式に示すように、ポリエチレングリコールとポリエチレングリコール=ジトシレートとを室温で長時間反応させて、種々のクラウンエーテルを合成している³⁾。



Scheme 1

このたび著者らは、ジフェニルエーテル〔1〕を出発原料として、数段階を経て、2,2'-ジヒドロキシル=ジフェニルエーテル類〔2〕を合成し、上記安藤らの方法を用いて、〔2〕といくつかのポリエチレングリコール=ジトシレート〔3〕とを反応させ、ジフェニルエーテル単位を含む新しいタイプの種々のクラウンエーテル〔4〕を合成したので、それらの結果を報告する。

*工業化学科

**工業化学科 (現・関西ペイント)

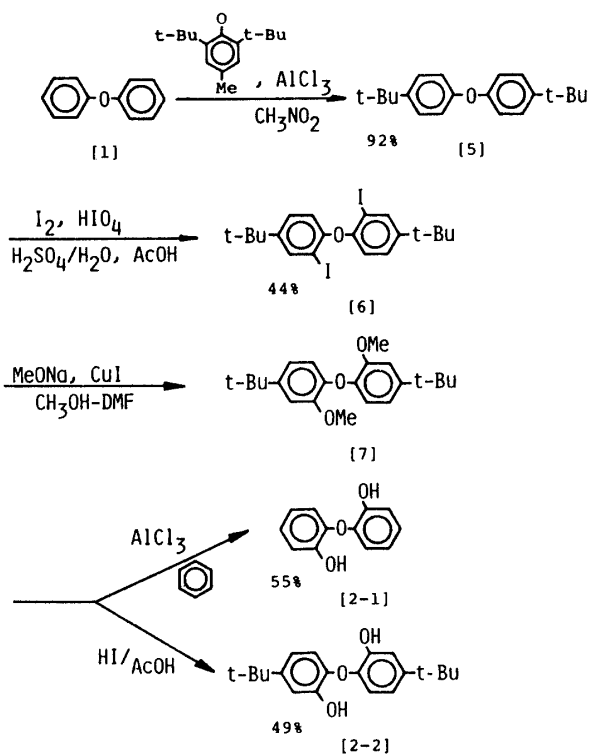
***工業化学科 (現・宇部興産)

2. 結果と考察

2.1 2,2'-ジヒドロキシル=ジフェニルエーテル類〔2〕の合成

すでに2,2'-ジヒドロキシル=ジフェニルエーテル〔2-1〕は、つぎに記述する方法で得られている。すなわち、i) *o*-ブロモアニソールとカリウム=グアヤコラートとを銅粉触媒存在のもとで長時間高温に加熱して2,2'-ジメトキシル=ジフェニルエーテルとなし、ついでこのものを封管中酢酸一臭化水素と加熱して分解させて〔2-1〕とする⁴⁾。ii) *o*-クロロフェノールのアルカリ加水分解生成物を蒸留してカテコールを合成するさい、その蒸留残渣を熱湯で抽出して〔2-1〕を得る⁵⁾、などの方法である。

最近田代らは、*t*-ブチル基を保護基として用いることにより、多種の芳香族化合物を選択的に合成する方法を開拓している⁶⁾。このたび著者らは、新しい方法として直接〔1〕を出発原料に選び、田代らの方法を用い、*t*-ブチル基を*p*位に導入した4,4'-ジ(*t*-ブチル)=ジフェニルエーテル〔5〕を合成し、これをヨウ素化して4,4'-ジ(*t*-ブチル)-2,2'-ジヨード=ジフェニルエーテル〔6〕となし、さらに〔6〕をメトキシ化した4,4'-ジ(*t*-ブチル)-2,2'-ジメトキシル=ジフェニルエー

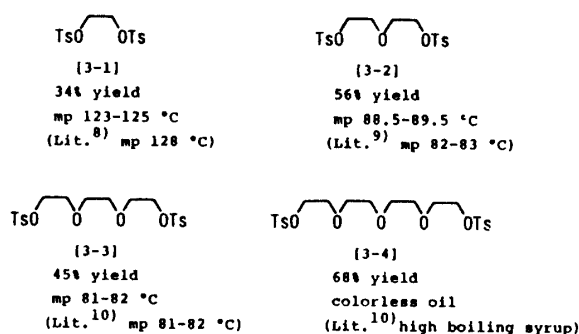


Scheme 2

テル〔7〕へ導き、ついでこの〔7〕をベンゼン中 Al_2O_3 で脱*t*-ブチル化して目的の〔2-1〕を合成した。また〔7〕のHIによるメトキシ基の開裂で、4,4'-ジ(*t*-ブチル)-2,2'-ジヒドロキシル=ジフェニルエーテル〔2-2〕を合成した。反応式をつぎに示す(図式2)。

2.2 ポリエチレングリコール=ジトシレート〔3〕の合成

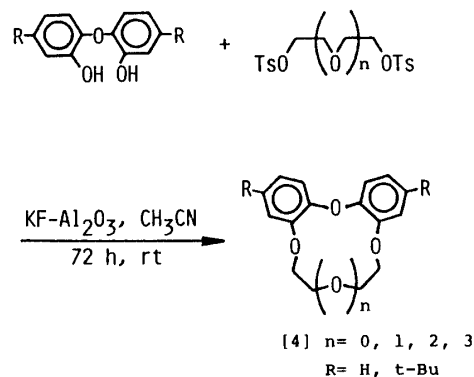
常法⁷⁾にしたがい、グリコール類と2当量のトシルクロリドとのピリジン溶液を、室温で2~6時間攪拌して〔3〕を合成した。得られた〔3〕をつぎに列挙する。



Scheme 3

2.3 クラウンエーテル〔4〕の合成

前述のように、通常クラウンエーテルは、ジオール体とジハライドとを、塩基を用いて環化させるWilliamson合成法もしくはその改良法によって合成されている。このたび著者らは、安藤らの方法³⁾を用い、2と3とを縮合環化させて、目的とする種々のクラウンエーテルを合成した(図式4)。結果を表1に示す。



Scheme 4

Table 1 Syntheses of crown ethers including diphenyl ether moiety.

	R	n	Product	Yield(%)	mp(°C)
[4a-1]	H	0	9-crown-3	29	102-4
[4a-2]	t-Bu	0	9-crown-3	28	149-51
[4b-1]	H	1	12-crown-4	22	129-31
[4b-2]	t-Bu	1	12-crown-4	33	colorless oil
[4c-1]	H	2	15-crown-5	27	116-7
[4c-2]	t-Bu	2	15-crown-5	36	light yellow oil
[4d-1]	H	3	18-crown-6	43	light yellow oil
[4d-2]	t-Bu	3	18-crown-6	58	85-6

なお、田代らの方法⁹⁾を用い、2,3,5,6-ジ(t-ブチル)ジベンゾ-18-クラウン-6〔4d-2〕をベンゼンにとかし、Al₂O₃による脱t-ブチル化をおこなって無置換の2,3,5,6-ジベンゾ-18-クラウン-6〔4d-1〕を得ようとしたが、〔4d-2〕の脱t-ブチル化は完全には進まず、生成物は〔4d-2〕と〔4d-1〕との混合物となった。

2.4 〔4〕の物性についての検討

過マンガン酸カリウムの標準溶液を作り、これと〔4d-1〕や〔4d-2〕(夫々の一定量)とのニトロベンゼン混合物をそれぞれ調製して、一定時間振とうした。しかるのち吸光度をしらべたところ、明らかな吸光度の減少が観測された。このことから、〔4d-1〕や〔4d-2〕はK⁺をとりこんで錯体を形成することが判明した。すなわち、これらの2つのベンゼン環をふくむ18-クラウン-6では、6ヶの酸素原子がおおよそ平面をとり得て、K⁺をその空孔にとりこむことが可能となるのであろう。

しかしながら、〔4c-1〕や〔4c-2〕ではこのような吸光度の減少は認められなかった。さらに空孔の小さい〔4b〕や〔4a〕のクラウンエーテル類も、同様に吸光度の減少は認められなかった。

このたび著者らの合成した上述のクラウンエーテル類、特に〔4d〕の有機合成への応用については検討中である。

3. 実験

3.1 4,4'-ジ(t-ブチル)=ジフェニルエーテル〔5〕

田代らの方法⁹⁾に従った。すなわち、ジフェニルエーテル(40g, 0.24mol)と2,6-ジ(t-ブチル)パラクレゾール(51.8g, 0.24mol)とのニトロメタン(200ml)溶液を10°C以下に保ち、これに無水塩化アルミニウム(61.0g, 0.46mol)のニトロメタン(100ml)溶液を徐々に添加した。このとき溶液の色は無色から紫色へ変化した。全部加え終わったのち、さらに10°C以下で30分攪拌した。ついで反応液を氷水中へ投入し、エーテ

ルで抽出した。有機層を10%NaOH水溶液で洗浄して生成したクレゾールを除去し、さらに水洗後無水MgSO₄で乾燥させ、エーテルとニトロメタンを留去した。得られた緑色の油状物を石油ベンジンにとかし、アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製した。淡黄色液体、62.3g (92%)。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ1.32 (18H, s, 2t-Bu), 6.7-7.5 (8H, m, Harom.).

測定値 M+282

C₂₀H₂₆Oとしての計算値 M 282

3.2 4,4'-ジ(t-ブチル)-2,2'-ジヨード=ジフェニルエーテル〔6〕

〔5〕(42.3g, 0.15mol), ヨウ素(36.6g, 0.14mol)および過ヨウ化水素酸(HIO₄·2H₂O)(16.42g, 0.072mol)の混合物に酢酸(360ml), 水(75ml)および濃硫酸(10.5ml)を加え、浴温75-80°Cで20時間加熱攪拌した。反応液を氷水中へ投入し、エーテル抽出をおこなった。このエーテル溶液をNa₂CO₃水溶液で洗い、さらに未反応のヨウ素を除去するためNaHSO₃水溶液で処理したのち、水洗し、無水MgSO₄で乾燥した。ついでエーテルを留去し、得られた残留物をベンゼンにとかし、アルミナカラムクロマトグラフィーにより精製した。白色結晶、35.6g (44%), mp111-113°C(メタノールから再結晶)。

¹H-NMR(CDCl₃) ; δ1.30(18H, s, 2t-Bu), 6.64(2H, d, J=8Hz, 5,5'-Harom.), 7.28(2H, d, J=8Hz, 6,6'-Harom.), 8.20 (2H, s, 3,3'-Harom.).

分析値C 44.70%, H 4.53%

C₂₀H₂₄OI₂としての計算値C44.97%, H4.53%

3.3 4,4'-ジ(t-ブチル)-2,2'-ジメトキシル=ジフェニルエーテル〔7〕

ナトリウム(0.56g, 24mmol)をメタノール(7.8ml)に加えてナトリウムメトキシドを調製した。ついでこのもののメタノール溶液にジメチルホルムアミド(7.8ml)を加えて希釈したのち、〔6〕(2.14g, 4mmol)およびヨウ化第一銅(0.77g, 4mmol)を加えて100°Cに2時間還流した。

放冷後ヨウ化第一銅をろ過し、このろ液に塩酸を液の青色が黄色になるまでよくふりまぜながら添加した。反応物をエーテルで抽出し、有機層はNaHSO₃水溶液で洗ってヨウ素を除去し、ついで水洗後無水MgSO₄で乾燥させたのちエーテルを留去した。得られた残渣をクロロホルムにとかし、シリカゲルアルミナクロマトグラフィーにより分離精製した。白色結晶、1.25g

(91.0%), mp79-81°C (アセトンから再結晶).

¹H-NMR(CDCl₃); δ1.30(18H, s, 2t-Bu), 3.84(6H, s, 2OCH₃), 6.70-7.10(6H, m, Harom.).

分析値C 77.17%, H 8.89%

C₂₂H₃₀O₃としての計算値C77.16%, H8.83%

3.4 2,2'-ジヒドロキシル=ジフェニルエーテル〔2-1〕

〔7〕(5.74 g, 17mmol) をベンゼン (340ml) にとかした溶液に攪拌下無水塩化アルミニウム (7.39 g, 55.4mmol) を徐々に添加したのち, 16時間加熱還流した. ついでこの反応液を氷水中に投入し, クロロホルムで抽出した. この溶液を水洗し無水MgSO₄で乾燥後クロロホルムを留去した. 得られた結晶はn-ヘキサンで洗浄して副生したt-ブチルベンゼンを除去した. ついで粗結晶を石油ベンジンから再結晶した. 無色針状品, 1.12 g (36%), mp124-125°C (Lit.⁴mp121°C).

¹H-NMR (CDCl₃); δ5.56 (2H, s, 2OH), 6.5~7.2 (8H, m, Harom.).

IR (KBr); 3400cm⁻¹(OH).

3.5 4,4'-ジ(t-ブチル)-2,2'-ジヒドロキシル=ジフェニルエーテル〔2-2〕

〔7〕(2.74 g, 8mmol) を酢酸 (44ml) にとかし, この溶液に57%ヨウ化水素酸水溶液 (22ml) を加えて2時間還流した. 反応溶液を濃縮後氷水中へ投入し, エーテルで抽出した. 有機層はNaHSO₃水溶液で洗浄して, 遊離したヨウ素を除去し, さらにNa₂CO₃水溶液で洗って酢酸を除いたのち水洗し, 無水MgSO₄で乾燥させてエーテルを留去した. 生成した帯黄色油状物はn-ヘキサンを加えると結晶化する. これをn-ヘキサンベンゼンより再結晶した. 無色針状品, 1.24 g (49%), mp119~121°C.

¹H-NMR (CDCl₃); δ1.28 (18H, s, 2t-Bu), 5.44-5.56(2H, br.s, 2OH), 6.72(2H, d, J=2Hz, 5,5'-Harom.), 7.00(2H, d, J=2Hz, 6,6'-Harom.), 7.17 (2H, s, 3,3'-Harom.). IR (KBr); 3300cm⁻¹(OH).

分析値C 76.43%, H 8.27%

C₂₀H₂₆O₃としての計算値C76.40%, H8.33%

3.6 テトラエチレングリコール=ジトシレート〔3-4〕

〔3〕の合成の代表例として〔3-4〕の合成法を述べる. テトラエチレングリコール (2.04 g, 10mmol) とトシルクロライド (3.81 g, 20mmol) をピリジン (20 ml) にとかし, 室温で2時間攪拌した. ついで反応物を氷水中へ投入し, ベンゼンで抽出した. ベンゼン溶

液は希塩酸で洗ってピリジンを除去し, 水洗し, 無水MgSO₄で乾燥させたのち, ベンゼンを留去した. 無色油状物, 3.42 g (68%) (文献¹⁰, 高沸点シロップ).

¹H-NMR(CDCl₃); δ2.40(6H, s, Ar-CH₃), 3.52(8H, s, 5,6,8,9-CH₂-), 3.64 (4H, t, J=5Hz, 3,11-CH₂-), 4.12 (4H, t, J=5Hz, 2,12-CH₂-), 7.28 (4H, d, J=8Hz, 3,5,3',5'-Harom.), 7.76 (4H, d, J=8Hz, 2,6,2',6'-Harom.).

3.7 2,3-5,6-ジベンゾ-18-クラウン-6〔4d-1〕

〔4〕の代表例として〔4d-1〕の合成法を述べる. 〔2-1〕(0.63 g, 3.1mmol), 〔3-4〕(1.56 g, 3.1mmol) およびKF·Al₂O₃¹¹(3.02 g) をアセトニトリル (40ml) に加え, 室温で72時間攪拌した. ついでKF·Al₂O₃をろ過し, ろ液を濃縮した. 残留物をベンゼンに溶かし, 10%NaOH水溶液で洗浄して未反応の〔2-1〕を除去し, 水洗後ベンゼンを留去した. つぎにこの残留物にエタノールとNaOH水溶液を加えて, 4時間加熱還流して未反応の〔3-4〕を加水分解した. 反応物を水中へ投入し, ベンゼンで抽出した. このベンゼン溶液を水洗後無水MgSO₄で乾燥したのちアルミナカラムクロマトグラフィーにより精製した. 淡黄色油状物, 0.48 g (43%).

¹H-NMR(CDCl₃); δ3.62(8H, s, 11,12,14,15-CH₂-), 3.76 (4H, t, J=5Hz, 9,17-CH₂-), 4.16 (4H, t, J=5Hz, 8,18-CH₂-), 6.7-7.0 (8H, m, Harom.).

測定値 M⁺360

C₂₀H₂₄O₆としての計算値 M 360

2,3-5,6-ジベンゾ-9-クラウン-3〔4a-1〕:

¹H-NMR (CDCl₃); δ4.34 (4H, s, 8,9-CH₂-), 6.0-7.1 (8H, m, Harom.).

測定値 M⁺228

C₁₄H₁₂O₃としての計算値 M 228

2,3-5,6-ジ(t-ブチル)ジベンゾ-9-クラウン-3〔4a-2〕:

¹H-NMR (CDCl₃); δ1.28 (18H, s, 2t-Bu), 4.24 (4H, s, 8,9-CH₂-), 6.7-6.3 (6H, m, Harom.).

測定値 M⁺340

C₂₂H₂₈O₃としての計算値 M 340

2,3-5,6-ジベンゾ-12-クラウン-4〔4b-1〕:

¹H-NMR(CDCl₃); δ3.70 (4H, t, J=5Hz, 9,11-CH₂-), 4.1 (4H, t, J=5Hz, 8,12-CH₂-), 6.8-7.1 (8H, m, Harom.).

測定値 M⁺272

C₁₆H₁₆O₄としての計算値 M 272

2,3-5,6-ジ(t-ブチル)ジベンゾ-12-クラウン-4〔4b-2〕:

¹H-NMR (CDCl₃); δ1.30 (18H, s, 2t-Bu), 3.5-3.9 (4H, m, 9,11-CH₂-), 3.9-4.3 (4H, m, 8,

12-CH₂-), 6.0-7.1 (6H, m, Harom.).

測定値 M⁺384

C₂₄H₃₂O₄としての計算値 M 384

2,3-5,6-ジベンゾ-15-クラウン-5 (4c-1):

¹H-NMR (CDCl₃); δ3.68 (4H, s, 11,12-CH₂-), 3.90 (4H, t, J=5Hz, 9,14-CH₂-), 4.20 (4H, t, J=5Hz, 8,15-CH₂-), 6.7-7.2 (8H, m, Harom.).

測定値 M⁺316

C₁₈H₂₀O₅としての計算値 M 316

2,3-5,6-ジ (t-ブチル) ジベンゾ-15-クラウン-5 (4c-2):

¹H-NMR (CDCl₃); δ1.30 (18H, s, 2t-Bu), 3.66 (4H, s, 11,12-CH₂-), 3.78 (4H, J=5Hz, 9,14-CH₂-), 4.20 (4H, t, J=5Hz, 8,15-CH₂-), 6.82 (4H, br.s, Harom.), 6.98 (2H, br.s, Harom.).

測定値 M⁺428

C₂₆H₃₆O₅としての計算値 M 428

2,3-5,6-ジ (t-ブチル) ジベンゾ-18-クラウン-6 (4d-2):

¹H-NMR (CDCl₃); δ1.28 (18H, s, 2t-Bu), 3.52 (8H, s, 11,12,14,15-CH₂-), 3.66 (4H, t, J=5 Hz, 9,17-CH₂-), 4.08 (4H, t, J=5Hz, 8,18-CH₂-), 6.4-6.8 (6H, m, Harom.).

測定値 M⁺472

C₂₈H₄₀O₆としての計算値 M 472

終りに、本研究にあたり、元素分析をしていただいた九州大学機能物質科学研究所田代昌士教授に深く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) a) R. M. Izatt, J. J. Christensen, "Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds", Academic Press, New York (1978). b) 平岡道夫, "クラウン化合物", 講談社(1979). c) G. W. Gokel, H. D. Durst, *Synthesis*, **1976**, 168.
- 2) a) R. N. Greene, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1973. b) G. Johns, C. J. Ransom, C. B. Reese, *Synthesis*, **1976**, 515. c) G. W. Gokel, D. J. Cram, C. L. Liotta, H. P. Harris, F. L. Cook, *J. Org. Chem.*, **39**, 2445 (1974).
- 3) J. Yamawaki, T. Ando, *Chem. Lett.*, **1980**, 533.
- 4) I. Keimatsu, E. Yamaguchi, *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **56**, 680 (1936).
- 5) T. Yoshimori, Y. Inaba, Y. Chiba, T. Fukue, Y. Nishida, Y. Kondo (Ube Industries, Ltd.), *Japan Kokai*, 75, 111, 030 (1975); *Chem. Abstr.*, **84**, 58908c (1976).
- 6) M. Tashiro, *Synthesis*, **1979**, 921.
- 7) C. S. Marvel, V. C. Sekera, *Org. Synth. Coll. Vol.*, **3**, 366.
- 8) E. J. Sakellarios, *Helv. Chim. Acta*, **29**, 1675 (1946).
- 9) M. Ishidate, Y. Sakurai, S. Owari, *Pharm. Bull.*, **5**, 203 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 6241i (1958).
- 10) E. J. P. Fear, J. Thrower, J. Veitch, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1322.
- 11) J. Yamawaki, T. Ando, *Chem. Lett.*, **1979**, 755.

(昭和62年10月15日受理)