

Title	アニリノクロロボランとアルデヒドの反応に関する研究
Author(s)	笹倉, 和幸
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35122
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	ささ 笹 くら 倉 かず 和 ゆき 幸
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 7027 号
学位授与の日付	昭 和 60 年 11 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	アニリノクロロボランとアルデヒドの反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 田村 恭光 (副査) 教 授 池原 森男 教 授 岩田 宙造 教 授 北川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

アニリンとベンズアルデヒドは、 AlCl_3 又は ZnCl_2 の存在ではパラ置換体のみを与えるが、著者は BCl_3 又は PhBCl_2 を用いるとアニリノクロロボランを経由してオルト置換体のみを与えることを見出した。

すなわち N-メチルアニリノジクロロボランを塩化メチレン中、当モルのベンズアルデヒドと室温で反応させると、目的物の 2-アミノベンズヒドロールを 26% の収率で単離する事に成功した。本反応は従来のブリーデルクラフツ反応と異なり室温で進行して、パラ置換体は全く得られず残りは原料回収であった。他の置換アルデヒド類との反応も同様に進行するが、目的物の収率は最高 47% にとどまり、常に 50% 以上の原料を回収した。

この原因として本反応における一次中間体が更に脱塩酸され、1-メチル-2-クロロ-4-フェニル-1,4-ジヒドロ-3,1,2-ベンズオキサザポリンとなり、この時生ずる塩酸が N-メチルアニリノジクロロボランを分解し、元の N-メチルアニリンと BCl_3 の complex に戻ってしまう為ではないかと考え、反応系に生じた塩酸を中和する目的で 1 当量のトリノルマルブチルアミン存在下反応を行なったところ、2-アミノベンズヒドロールの収率は 81% と飛躍的に増加した。その他のアルデヒド類についても好結果が (2- NO_2 体, 32% → 97%; 4- NO_2 体, 47% → 79%; 4- OCH_3 体, 38% → 84%) 得られた。

そこで著者は種々の 3 級アミンの効果を検討したところ、興味ある結果が得られた。すなわちピリジン (24%) と 2,6-ルチジン (88%) の効果を比較すると、明らかに窒素の近隣に立体障害の大きい後の方が高収率であった。この理由はピリジンと N-メチルアニリノジクロロボランは安定な

complex を形成する為にも早や N-メチルアニリノジクロロボランがベンズアルデヒドと求電子反応をほとんど行なわないのに対し、2,6-ルチジンと N-メチルアニリノジクロロボランの complex は不安定で本反応が十分進行し、かつ 2,6-ルチジンは一次中間体より生じた塩酸を中和するのに十分な塩基性 ($pK_a = 6.60$) を持っているものと説明される。従って本反応に用いる第 3 級アミンは塩酸を中和するのに必要な塩基性があればよく、収率の差は 2 種の complex の安定度の差によるものであると考えられる。事実、両アミンのトリメチルボランとの complex の安定度の差はその ΔH から明確であり、この理由は H, C, Brown によって F-Strain として説明されている。トリメチルアミン (45%) 又はトリエチルアミン (85%) を用いた時の収率の差も同様に説明できる。その他の 3 級アミン、ジソプロピルエチルアミン (86%)、ジメチルアニリン (73%) 等も満足な結果が得られた。

これ迄の反応は N-メチルアニリノジクロロボランを単離して行なったが、実際には one-pot 反応が可能で N-アルキルアニリン類と BCl_3 をジクロロエタン等の溶媒中で加熱還流後、生成した N-アルキルアニリノジクロロボランを単離する事なく、ベンズアルデヒド類とトリエチルアミンの混合液を室温で反応させればよい。

しかしながら本反応において、N-メチルアニリンの代りに N-無置換アニリンを用いると目的とする 2-アミノベンズヒドロールは得られず、シッフ塩基を与えるという欠点があった。そこで著者は中間の反応種 (N-メチルアニリノジクロロボランに対応する物) を安定化する目的で、 BCl_3 の代りにフェニルジクロロボランを用い、中間にアニリノフェニルジクロロボランを経由して、2-アミノベンズヒドロールの合成に成功し、N-無置換アニリンの場合にも適用できる事を見出した。

この様にアニリン、 BCl_3 、或いはフェニルジクロロボラン、ベンズアルデヒドを用いる事によって一工程で始めて、2-アミノベンズヒドロール類の合成法を確立する事ができた。

又、このオルト選択的置換反応は室温の緩和な条件下で反応が進行する為、従来のフリーデルクラフツ反応では合成困難な $-OCH_3$ 、 $-OCOCH_3$ 基を複数に有する場合でも収率よく、2-アミノベンズヒドロール類を合成する事が可能となった為、種々の化合物への誘導が極めて容易となる事を見出した。

しかしながら本反応の難点は、 BCl_3 が高価な輸入品である事にある。そこでこの問題を解決する為、より安価な $BF_3 \cdot Et_2O$ を用い、N-メチルアニリンと加熱したが目的とする N-メチルアニリノジフルオロボランは得られなかった。(N-メチルアニリンと BCl_3 は加熱により簡単に脱塩酸し N-メチルアニリノジクロロボランを 80% 以上の収率で与える。) 事実脱弗化水素した N-メチルアニリノジフルオロボランは文献未知化合物である。

この理由は BF_3 の結合エネルギーが BCl_3 の約 1.5 倍大である事、および、N-メチルアニリン- BCl_3 complex の 3 個の Cl 間の立体的反発が対応する N-メチルアニリン- BF_3 complex の 3 個の F 間に比べ強い為、N-B 結合の形成が前者では有利な為と考えられる。文献によれば、アニリンと BF_3 (又は $(CH_3)_2O \cdot BF_3$) から、N-B 結合をつくる為には、(AlLi Na, Al の様な反応性に富んだ金属又は、(B) グリニャー試薬によってアニリンと金属結合をつくる必要があると述べられている。

そこで BF_3 を何か安価な無機塩化物で段階的に Cl に変換し、 BF_2Cl 、 BFCl_2 を経由し最終的に BCl_3 を *in situ* に発生させる方法考えた。

最初に F アニオンがケイ素に対して強い親和力を持つという事実に注目し、無機塩化物として SiCl_4 の使用を考えた。しかしながら $\text{B}-\text{F}$ 、 $\text{Si}-\text{Cl}$ 結合を開裂させ、 $\text{B}-\text{Cl}$ 、 $\text{Si}-\text{F}$ 結合を形成させる時のエネルギー損失は約 4.6 Kcal/mol となり、この変換は困難が予想される。この不利を超える為、 BF_3 の ammonium-ate-complex をつくり BF_3 の F を "anionically activate" する事を考えた。すなわち Et_3N との ate-complex によりアニオンとして活性化された F アニオンは SiCl_4 を攻撃し、まず $\text{Et}_3\text{N} \rightarrow \text{BF}_2\text{Cl}$ が生成、これに対応して SiFCl_3 が生じこの様にして順次変換し、最終的に $\text{Et}_3\text{N} \rightarrow \text{BCl}_3$ が形成されるものと考えた。この反応が進行する事は BCl_3 の acceptor strength [BX_3 の acceptor strength はそれ等の reorganization energy と heat of reaction with pyridine ($-\Delta H$) から説明される] が BF_3 のそれより強い事から予想される。そこで反応の経路を $^{11}\text{BNMR}$ で追跡した結果、 BF_3 の F が順次 Cl に変換される事 (総変換率は $\sim 23\%$)、および Et_3N の効果により変換が促進 (総変換率は $\sim 95\%$) される事が確認された。

次にこの方法をベンズアルデヒドとの反応に応用したが、 BCl_3 を用いる原法より幾分収率が低下した。この場合は反応混液中の Et_3N の存在比 ($\text{N}-\text{メチルアニリン} : \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} : \text{SiCl}_4 : \text{Et}_3\text{N} = 1 : 1.2 : 1.2 : 1.2$ モル比) のみを 0.5 モルに減らしたところ、2-アミノベンズヒドロールの収率は 49% から 71% に向上が見られた。

以上述べた様に、 BCl_3 又は PhBCl_2 を用いてアニリンとベンズアルデヒドから一段階でオルトアミノベンズヒドロールを合成し、その際、 BCl_3 が高価であるという難点を、安価な $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 SiCl_4 、 Et_3N の系を用いる事によって経済的改良合成法を確立した。

論文の審査結果の要旨

従来、「アニリン類のフリーデルクラフツ反応は困難とされており、また、たとえ進行しても成績体はパラ置換体である」というのが定説であった。笹倉君はアニリン類のオルト選択的置換反応の研究に取り組み、三塩化硼素あるいはフェニルジクロロボランを用いるアニリンのオルト選択的置換反応によって2-アミノベンツヒドロール類を一段階で収率よく合成できることを見出し、この反応が7-位にニトロ基を有する1.4-ベンゾジアゼピン類および11-フェニルジベンズ (b, e) アゼピン類の極めて優れた合成法となることを明らかにした。同君は、また、この反応において、高価な三塩化硼素の代りに安価な三弗化硼素エーテレート、四塩化硅素、トリエチルアミンの系を用いる経済的改良合成法の確立にも成功した。

以上の業績は合成化学の面から極めて意義あるもので、学術的にも工業的にも寄与するところが大きい。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。