

酸素酸化反応による 2-メトキシ- ビナフタレン-2'-カルバルデヒドの合成

吉 國 忠 垂*

Preparation of 2-Methoxybinaphthalene-2'-carbaldehyde
by cerium-catalyzed oxygen oxidation.

Tadatsugu YOSHIKUNI

2-Methoxybinaphthalene-2'-carbaldehyde was obtained in good yield by the oxygen oxidation of the corresponding methyl derivative with cerium catalysts in acetic acid or alcohol solution. One of the isolated byproducts was identified as an anhydrous carbonic acid derivative.

key words : Methoxybinaphthalene carbaldehyde / oxygen oxidation / cerium catalyst

緒 言

光学異性体の不斉合成反応や光学分割の発展に伴って得られた化合物の不斉識別を HPLC, GC 並びに NMR 等を用いて測定する事が盛んになって来た。これに関連して不斉誘導体の合成¹⁾並びにその実用化も検討されて来た。その合成の一つに 1, 1'-ビナフタレン-2-カルボン酸類の化合物がある。グリニャール試薬のクロスカップリング反応により 2-メチル-1, 1'-ビナフタレンを合成し、側鎖メチル基を逐次的に酸化する方法としては、熊田²⁾や宮野³⁾らの研究がある。先ずプロモメチル化合物を合成しこれを酸化するのであるが、立体的なかさ高さの為に Sommelet 酸化⁴⁾では効率的でなく、Klandermand 酸化⁵⁾を応用し更に KMnO₄酸化でカルボン酸が得られた。

著者はこれまで抗酸化作用を持つクレゾール類の側鎖アルキルの酸化反応を系統的に行ってきた⁶⁾。ビナフトール誘導体の側鎖アルデヒド合成については余り例がなく、その収率も低い。それ故、本研究ではセリウム化合物を触媒とし側鎖メチル基の酸素酸化によるメトキシビナフタレンアルデヒド類の合成を試み、良い結果を得たので報告する。

実 験

A) 薬品・装置

A-1) 薬品：全ての溶媒は無水化後蒸留し、試薬は市販の特級品を用いた。薄層クロマトグラフ (TLC) はメルク製 SILG-200 UV 254 を用いた。

A-2) 装置類：高速液体クロマトグラフ分析装置は島津 LC-6 A 型を用いた。質量分析装置は島津ガスクロマト質量分析計 GCMS 9100-MK 形を用いて測定した。¹³C NMR 分析装置は Varian VXR-500 (500 MHz) を用いて測定した。

B) 分取・同定

B-1) 反応物処理：反応後の溶液は、丸底フラスコに溶解性の溶媒を用いて全て移し、エバポレーターで溶媒留去した。残留物をジクロロメタンと水で分液ロートに移し希塩酸で pH 5~6 に調整後抽出しこの操作を更に 2 回繰り返した。ジクロロメタン層を集めエバポレーターで溶媒留去した。残留物を DMSO/AN (2/3) 混合溶媒で内部標準物質と共に溶かし定量液とした。HPLC 定量は移動層を AN/H₂O/H₃PO₄ (450 ml/550/0.6) の混合溶媒を用いて行った。

B-2) 反応物の分取と同定：カラムクロマトグラフ装置 (2×30 cm) に Wako-gel C-200 (60 g) をベンゼンと共に入れ調整した。反応後処理し触媒を除去した残

原稿受付 平成 5 年 5 月 28 日
*長岡技術科学大学工学部化学系

留物をベンゼンに溶かしたサンプル液を上記装置に入れ、ベンゼンで展開溶出した。順次、分画した液はTLCにて同一Rfのスポットを同定しつつ系統的に採取した。ベンゼン/酢酸エチル(1/1)の混合溶媒で展開した時のRfはMT(0.78), A(0.70), TD(0.63)そしてTC(0.41)であった。各分画の溶出液はエバポレーターで溶媒留去し、ベンゼン/ヘキサン混合溶液で再結晶する事により白色結晶を得た。これらの結晶は、元素分析, NMR, IR, およびMSの測定により同定した。

B-3) 無水物の同定: A(0.1 g)をMeOH(25 ml)に溶かし, NaOH(0.25 g)を加えて還流(3 h)をし, 冷後希塩酸でpH 4~5にすると白色沈殿を得た(AC)。これをMeOH(10 ml)に溶かし, 6 N 塩酸(5滴)を加えオートクレーブ中で加熱(100°C)反応した(2 h)。反応後溶媒をエバポレーターで留去し, 残留物をエーテル/水で抽出した。エーテル層の溶媒を留去すると薄黄色の粉末を得た。カラムクロマトグラフ装置にWako gel C-200(130 g)とベンゼンを入れ, 最初はベンゼンで溶出し次に酢酸エチルで溶出した。分画採取した溶出液はTLCで同定し系統的に採取した。酢酸エチル/ベンゼン(1/9)の混合溶液によるTLC展開において, RfはA(0.33)とCM(0.12)であり, CMの収率は92%であった。

Aの分析: ^{13}C NMR(500 MHz, CDCl_3); 4 C (δ 107.6, 125.4, 126.6, 126.8, 137.4, 142.2, 145.4, 167.3, 167.5), CH(δ 120.4, 123.4, 123.5, 126.8, 129.3, 130.0 \times 2, 132.6, 134.1, 136.2), MS m/z; 302(M $^{+}$), mp.; 192°C, IR; {(-CO) $_2$ O, 1790~1810 cm^{-1} dbt}.

C) 定量

C-1) 生成物のHPLC定量: 反応物処理後内部標準品を含む定量液をHPLC測定により定量した。先ずTDが溶出し順に無水物(A), 内部標準品(MBT)そしてTCのピークが現れる。各々の純品とMBTの面積比から算出した理論値との比によって収率を求めた。

D) 合成

D-1) BT合成: 一般的方法を改良して次のように合成した。ナフトール(72.2 g)に当量のNaBr(51.5 g)を加え CCl_4 (1 l)中で-15°Cにて1時間攪拌した。これに Cl_2 ガス1.5当量を充填し約6時間攪拌した。冷媒を除き約4時間攪拌して室温に戻し更に3時間還流した。冷後ジメチル硫酸(130 g)を加え更に Na_2CO_3 で処理しエーテルにて抽出した。エーテル層を採取し

溶媒除去後減圧蒸留した(収率78%)。mp.85°C。

D-2) MT合成: 一部合成法は報告されているが, 再現性と収率向上を目的として以下のように改良した。

Mg turning (>13 g)をアルゴン雰囲気下に1 l 3ツロフラスコに入れ, ピアノ線を吊したメカニカルスターラーで1昼夜攪拌し黒色粉末にした。これに無水KCl(2 g)と無水KBr(0.5 g)を加え更にエーテル(100 ml)を加えて攪拌した。

無水エーテル(400 ml)に溶かしたBM(72 g)溶液を滴下漏斗から30 mlだけ加え反応開始を待つ。自然還流状態になるようにした。BM溶液を約2時間に渡って滴下していくと黄色スラリー状になっていく。滴下が終わってから更に2時間攪拌を続けた。これに無水ベンゼン(400 ml)を加えるとスラリーが溶けて黄橙溶液となり, 未反応Mgが残った。このグリニャール試薬は細管を利用して次の反应用フラスコに滴下した。

2 l 3ツロフラスコをアルゴン置換しBT(45.7 g)と無水ベンゼン(300 ml)を入れ, 更に $\text{NiCl}_2\{\text{P}(\text{Ph})_3\}_2$ (1.3 g)を加えた。この溶液に上記グリニャール試薬を1時間に渡って滴下すると赤紫色から無色へそして赤橙色に変化した。室温で一夜攪拌し更に還流を3時間行った。冷後エバポレーターで溶媒留去し赤褐色粘液を得た。これに冷却しながらエーテル/水混合液を加えると残存試薬が分解して発熱した。完全に分解後, 希塩酸で酸性にし分液ロートにエーテル/水混合液を用いて移し3回抽出する。エーテル層を採取しエバポレーターで溶媒留去すると赤紫色粘液を得た。

カラムクロマトグラフ装置(3 \times 50 cm)にWako gel C-200(130 g)をヘキサンと共に入れ, 上記赤紫色粘液のヘキサン溶液を加え溶出させた。次にベンゼン/ヘキサン(6/4)混合溶液で展開しBTが流出したらベンゼンのみで溶出した。流出順は先ずBMN次にBTそして目的のMTであった。ベンゼン/ヘキサン(6/4)混合溶液によるTLCでのRfはBM(0.71), BT(0.54)そしてMT(0.39)であった。収率(61%)。

D-3) TDの別途合成: 丸底フラスコ(200 ml)にMT(6.0 g), N-プロモサクシミド(10 g), 過酸化ベンゾイル(1.0 g)および CCl_4 (140 ml)を入れ, 還流(14 h)し, 冷後ろ液をエバポレーターにて濃縮すると褐色粘性物を得た。

3ツロフラスコに冷却管を付けEtOH(150 ml)にNa(5.4 g)を徐々に加えて溶かした。これに2-ニトロプロパン(15 g)を加えて攪拌すると白色針状結晶が

大量に析出した (Na-NP 液)。

上記褐色粘性物を DMSO (120 ml) に溶かし 3 ツロフラスコ (500 ml) に入れ N₂ 置換する。これに Na-NP 液を等圧分液漏斗にて滴下する (0.5 h)。次いで攪拌を室温 (3 h) と 60°C (3 h) とで行ない冷後希塩酸酸性にしエバポレーターで溶媒留去し、1 l 分液漏斗にジクロロメタンで移す。水/ジクロロメタン混合溶媒で抽出し更に水で洗う。ジクロロメタン層を採取しエバポレーターにて濃縮すると黄色粉末が得られた (3.56 g, 57%)。

D-4) TC の別途合成: この粉末 (1.78 g) をアセトン (120 ml) に溶かし 3 ツロフラスコ (300 ml) に入れ MgSO₄ (5 g) と共に還流 (0.5 h) し、KMnO₄ (4 g) の熱水溶液 (60 ml) を滴下した (0.5 h)。更に還流 (1.5 h) すると褐色混合物と成った。冷後希硫酸酸性 (pH 3) にし NaHSO₃ (3 g) を加えると二層に分離した黄色溶液になった。エバポレーターで溶媒留去しジクロロメタン/水混合溶媒で抽出しジクロロメタン層を採取してエバポレーターで溶媒留去すると薄黄色粉末が得られた (1.69 g, 86%)。

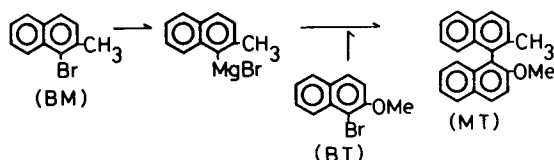
E) TD と TC の精製

カラムクロマトグラフ装置に Wako gel C-200 (130 g) とベンゼンを入れ、最初はベンゼンで溶出し次に酢酸エチル/ベンゼン (1/1) 混合溶媒で溶出した。分画採取した溶出液は TLC で同定し系統的に採取した。酢酸エチル/ベンゼン (1/1) の混合溶媒による TLC 展開において R_f は、MT (0.78), TD (0.61) そして TC (0.41) であった。各々の化合物は他に元素分析, NMR, MS 及び IR によっても同定した。

結果と考察

1) 原料合成と精製

化合物 MT は、Scheme 1 に示したグリニャール試薬を応用し、既知の方法を改良して合成した。精製はカラムクロマトグラフ装置の使用により分画して純粋な結晶を得る事が出来た (実験 D-1, 2)。

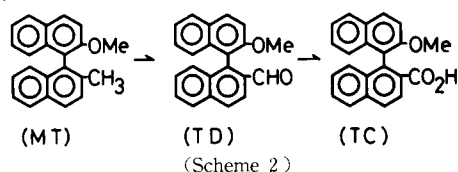


(Scheme 1)

2) 副生成物の別途合成

化合物 TD の別途合成としては、立体障害の大きさ

からプロモメチル化し Na-NP との中間錯体そして分解反応と 3 段階合成が採用されている (実験 D-3)。アルデヒド TD またはカルボン酸化合物の重要性からして容易な短絡合成または高収率反応が望まれるのは当然といえる。化合物 MT の酸素酸化反応で目的化合物 TD を得る場合、中間体としてアルコール生成物 TL が得られる。最終酸化物としては酢酸溶媒中での反応では遊離カルボン酸の TC が、またメタノール溶媒中ではカルボン酸のメチル化物としてのエステル化合物 TCM が生成した (Scheme 2)。



3) HPLC 定量法

分離した各副生成物と TD との液クロ保持時間の比を示したのが表 1 である。原料の MT は他の化合物に比べて無極性に近いので逆相カラムの場合かなり保持時間が長かった。それ故、MT のみの定量の場合は AN/H₂O の比を大きくする事で測定時間を短縮できた。

Table 1. Ratio of retention time in HPLC.¹⁾

Compounds	Binaphthyl		Ratio
	2-	2'-	
TD	-OCH ₃	-CHO	1.00
A	-CO ₂ O	= O	1.06
TC	-OCH ₃	-CO ₂ H	1.25
MT	-OCH ₃	-CH ₃	6.95
MBT	(st.)		3.42

1) Condition: AN/H₂O/H₃PO₄=550 ml/450/0.6 column: YMC-ODS 6 × 15 mm.

4) 触媒の反応条件設定

触媒としてコバルト/セリウム (等モル量酢酸塩) 混合触媒を用い、酸化促進剤 NaBr と共に酢酸溶媒中で化合物 MT を酸素酸化した。反応温度は高い方が良く (180°C)、触媒量は基質に対して少ない方が良い (0.01)。また酸素圧は高い方が良かった (20 kgcm⁻¹) (表 2)。

5) 希釈効果

HAcO 添加量を増加させるとアルデヒドの収率が上昇し、無水物が減少した。これは希釈化により生成したアルデヒド基が、HAcO によるアセタール化によって官能基の保護作用が働く為と思われる (図 1)。

6) アルコール類の影響

著者はクレゾール類からシングアルデヒド類合成に対してセリウム触媒を用いて MeOH 中で酸素酸化

Table 2. Oxygen oxidation of MT.

No	Ce/MT ratios	O ₂ kgcm ⁻²	Temp. °C	AT yield %
1	1.0	10	150	29
2	0.5	10	150	32
3	0.1	10	150	36
4	0.01	10	150	42
5	0.1	5	150	24
6	0.1	15	150	46
7	0.1	20	150	52
8	0.1	10	120	29
9	0.1	10	180	48

Condition : MT : 0.5mmol, HAcO : 20ml, Time : 5h, Catalyst ratio : Co/Ce/Br=1/1/1.

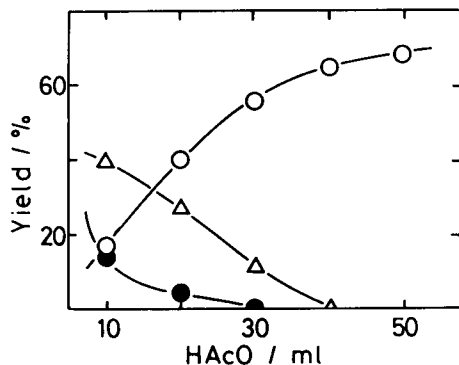


Fig 1. Effect of additional volume.

Condition : MT : 0.5mmol, Temp. : 150°C, Time : 5h, Catalyst : 0.01mmol. ○ : TD, ● : MT, △ : A.

を効率良く反応させた⁶⁾ので、この反応条件を適用してみた。

溶媒のアルコールを種々変えた時の TD 生成を比べてみた。n-アルコールでは増炭によって僅かに収率が上昇するもののそれ程の期待は出来なかった。一方、イソ体はかなり収率の向上がプロパノールとブタノールで見られた。また i-PrOH で極少量の水を添加すると TD の収率が著しく減少する。それ故出来るだけ無水での反応が好ましい (表 3)。

Table 3. Effect of alcohols.

R-OH	Temp. °C	Time h	Additive w/w %	TD yield %
MeOH	90	5		23
EtOH	100	5		28
n-PrOH	100	5		31
i-PrOH	100	5		50
i-PrOH	100	5	H ₂ O : 0.05	47
i-PrOH	100	5	H ₂ O : 2.0	36
n-BtOH	130	5		31
i-BtOH	130	5		42
t-BtOH	130	5		35
Acac	150	8		32

Condition : MT : 0.5mmol, Solvent : 20ml, Time : 5h, Ce cat. : 0.01mmol, NaOH : 0.02mmol.

7) 混合溶媒の効果 無水効果と配位子効果をも高める為に反応系に DMSO を添加した。DMSO/i-PrOH の混合溶媒中で行った場合、DMSO が約 1/4 存在すれば更に高収率が得られる事が解った (図 2)。

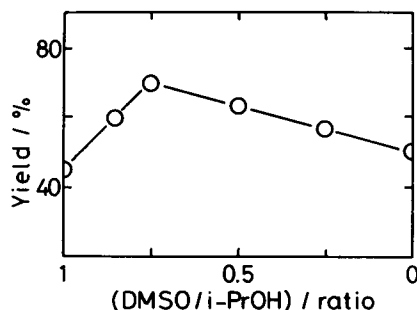
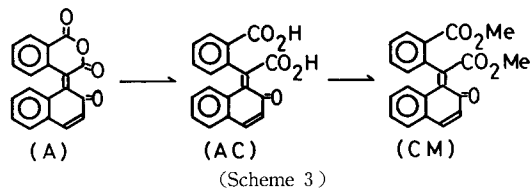


Fig 2. Effect of mixed solvents.

Condition : MT : 0.5mmol, Temp. : 150°C, Time : 5h, Catalyst : 0.01mmol, Solvents : 40ml. ○ : TD.

8) 無水副生成物の同定

酢酸溶液中での反応により白色結晶の化合物が生成した。NMR, IR, MS そして元素分析等の測定により無水物の A が生成している事が分かった (実験 B-3)。更に同定を確実にする為に化合物 A を遊離カルボン酸 AC としこれをメチル化した化合物ジメチルエステル ACM を得た事から白色結晶が無水物であると同定した (Scheme 3)。



結 論

酸素酸化反応によりメトキシビナフタレンアルデヒドをセリウム触媒を用いて高収率で合成出来た。単離した副生成物の一つは無水物と同定した。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、本学内田安三学長には多くの御指導を賜りました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

参考論文

- 1) J.M. Wilson and D.J. Cram, J.Org. Chem., **49** 4930-4934 (1984).
- 2) K.Tamao, K.Sumitani and M.Kumada., J.Am. Chem. Soc., **94** 4374-4376 (1972).

酸素酸化反応による 2-メトキシ-ビナフタレン-2'-カルバルデヒドの合成

- 3) T. Hattori, J.Goto and S. Miyano, *Yuki Gousei Kagaku*, **50** 986-996 (1992).
- 4) S.J.Angyal, *Org. Reaction*, **8** 197-217 (1954).
- 5) B.H.Klanderma, *J.Org. Chem.*, **31** 2618-2620 (1966).
- 6) T.Yoshikuni, *J.Mol. Catal.*, **72** 29-36 (1992).
- 7) S.Miyano, S.Okada T.Suzuki. S.Hand and H.Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59** 2044-2046 (1986).