

サリチルアルデヒド誘導体を利用する水中での有機合成反応

4年C組 高橋 知花

指導教員 鶴飼 哲真

1. 概要

サリチルアルデヒド誘導体とメルドラム酸との環境にやさしい溶媒である水中の反応で蛍光性クロメン誘導体の合成を検討した。超音波加熱で反応を行い、メタノールでの再結晶により、精製を行った。

2. はじめに

持続可能な社会の実現を目指す化学研究として、環境負荷の少ない有機合成の新技术の開発は重要である。有機合成では、一般に有機溶媒が用いられるが、有機溶媒は環境にとって有害であることが多い。有機溶媒に替わる環境にやさしい溶媒として、無害で低コストである水が期待される。

サリチルアルデヒドは医薬品原料として知られているサリチル酸の類似体で、サリチル酸と同様に芳香環の隣り合ったオルトの位置に二官能基をもつ有用な物質の合成原料である。容易に手に入り、天然にも存在する。

ベンズアルデヒドと活性メチレン化合物であるメルドラム酸(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサシロキサン-4,6-ジオン)**2**との Knoevenagel (クネーフェナーゲル) 縮合は、環境にやさしい方法として、水中加熱で進行することが報告されている¹。さらに、サリチルアルデヒドと活性メチレン化合物であるメルドラム酸**2**との Knoevenagel 縮合-環化反応は、水中加熱でも進行し²、そのほかジュース中での超音波による反応³などが報告されている。

本研究では、4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒド**1**とメルドラム酸**2**との水中での連続的 Knoevenagel 縮合-環化反応で、有用な蛍光物質 7-(ジエチルアミノ)クマリン-3-カルボン酸**3**の合成を試みた。

3. 結果と考察

サリチルアルデヒド誘導体**1**とメルドラム酸**2**との水中で超音波促進による反応を試みた(図1)。室温から50°Cでの7-(ジエチルアミノ)クマリン-3-カルボン酸の合成の単離収率の向上と精製を検討した。

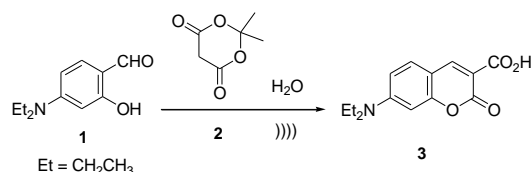


図1. サリチルアルデヒド**1**とメルドラム酸**2**との Knoevenagel 縮合-環化反応

水中攪拌加熱 22 時間 (75 °C), 水中超音波室温, 4% 酢酸水溶液中超音波室温, 20mol% K₂CO₃ 水溶液中超音波, 10mol% SDS (ドデシル硫酸ナトリウム, ラウリル硫酸ナトリウム) 水溶液中超音波, 水-アセトン(1:1)溶液中超音波などを検討した。

反応の進行は、薄層クロマトグラフィーで行った。生成物の単離は、酢酸エチルで抽出後、カラムクロマトグラフィー、またはメタノールでの再結晶を行った。

その結果、水だけで反応は進行するが収率の再現性に問題があった。添加物の効果は、反応の追跡や単離、再現性において、はっきりしない。薄層クロマトグラフィーの追跡では定量性があまりよくない。生成物単離についても、いくつかの問題点があった。

1) 原料は固体で、水中に分散しないと反応が進行しにくい。

2) 酢酸エチルでのカラムクロマトグラフィーでの単離は、生成物の酢酸エチルへの低い溶解性から長時間かかり、スケールアップなどの点でも問題がある。一方、0.5-1.0 mmol スケールでは反応が良好に進行したときには、水中反応で 69%, 4%酢酸水溶液で定量的に生成物 **3** が単離された。

再現性と単離の解決策として、以下検討した。超音波照射時、途中でかき混ぜながら行う。また 50 °C に加温する。平たい容器で反応させ、水中での表面積を増やす、を検討している。

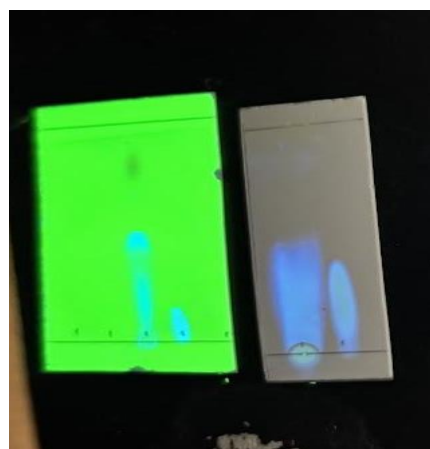
生成物 **3** の単離は、反応で用いた水を遠心分離機などを用いて除き、固体をメタノールから再結晶すると、橙色結晶が析出した (図 2) (41-52%)。



図 2.3 の結晶

母液には残っている原料などが入っていると考えられる (図 3)。生成物の蛍光が見られる。また、メタノールからの再

結晶の操作で未反応の原料が反応した可能性がある。



(a) (b) (c) (d)

図 3.3 の薄層クロマトグラフィー (展開溶媒酢酸エチル) 紫外線ランプでの発色
蛍光剤入り TLC 板(a)母液(b)結晶
蛍光剤なし TLC 板(c)母液(d)結晶

図 4,5 に反応が進行しなかったときの原料の混合物とカラムクロマトグラフィーで単離した生成物の ¹H-NMR (核磁気共鳴) スペクトルを示す。

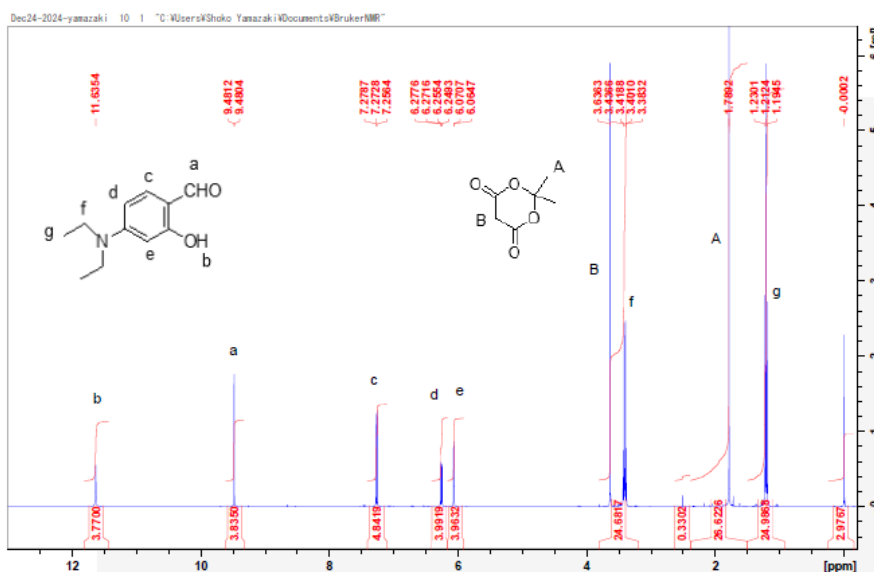


図 4. 原料 **1** と **2** の混合物の ¹H-NMR スペクトル

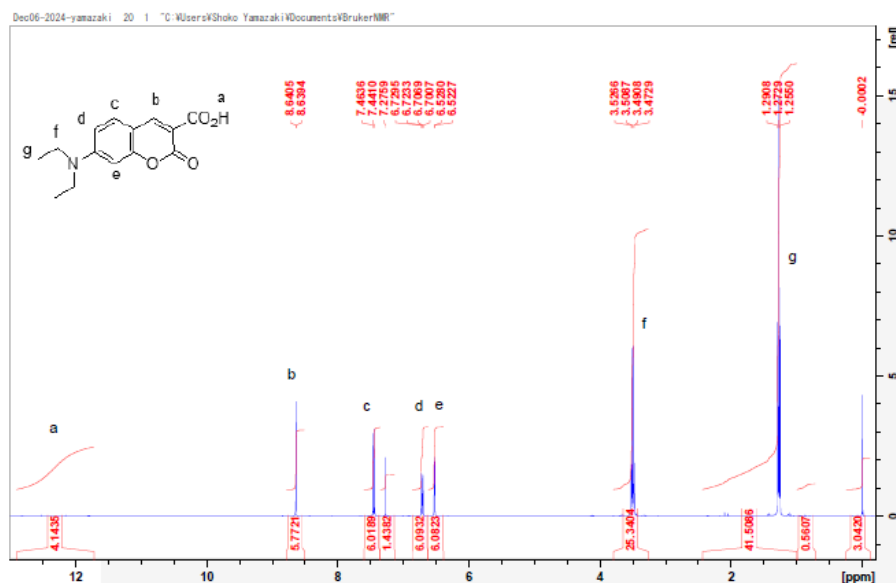


図 5. 生成物 **3** の $^1\text{H-NMR}$ スペクトル

参考のため、**1** と **2** をそれぞれ単独で水中で終夜 75°C で加熱したところ、**1** は変化せず、**2** は分解した。**2** は加水分解より、**1** と反応する方が速いと考えられる。

水中で進行するメルドラム酸 **2** とサリチルアルデヒド **1a** から **3** が生成する反応機構は密度汎関数理論(DFT)計算を用いて調

べられた (奈良教育大) (図 6,7)。中性、水中での反応モデルとし $1a + 2 + (\text{H}_2\text{O})_{12}$ を用いた。鍵中間体 **B** が求められ、律速段階は **2** 番目のプロトン(水素陽イオン)引き抜き(TS3)である。続く δ -ラクトン環化反応は容易に起こる。水がプロトン移動や求核試薬として、効率的に働いていることがわかった。

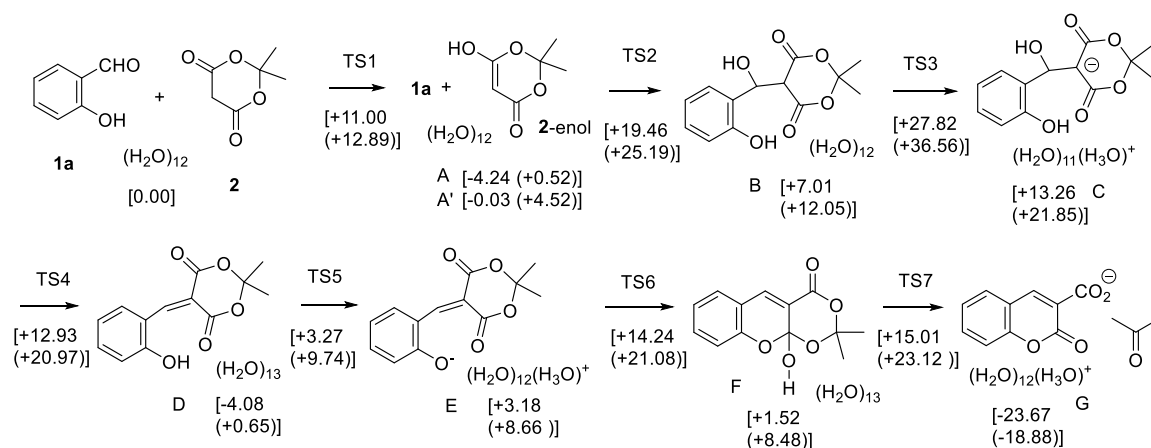


図 6. **1a** と **2** との水中での反応機構と密度汎関数によるエネルギー変化 $\Delta E(\Delta G)$ 値, kcal/mol, B3LYP/6-311+G(d,p) SCRf = (PCM, solvent = water) // B3LYP /6-31G* SCRf = (PCM, solvent = water).

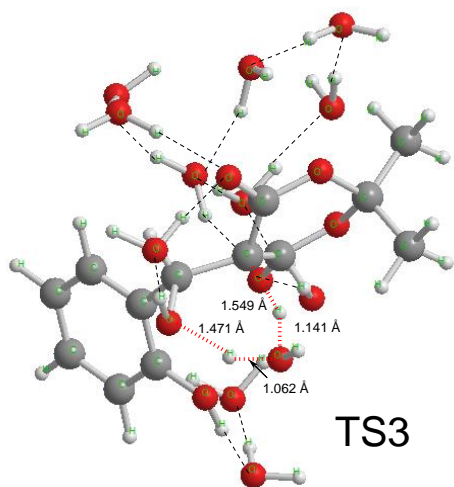


図 7. プロトン引き抜き遷移状態 TS3(図 3)の構造

生成物 **3** は、蛍光性があり、**3** を結合した化合物の光物性を調べることは興味を持たれる。その誘導体の合成についてもこれから検討する。

5. まとめ

4-(ジエチルアミノ)サリチルアルデヒドとメルドラム酸との環境にやさしい溶媒である水中での連続的 Knoevenagel 縮合-環化反応で、蛍光性クロメン誘導体の合成を検討した。超音波加熱で反応を行い、メタノールでの再結晶により、精製を行った。環境負荷の少ない合成法の開発は、既知または新規な生物活性、物性をもつ化合物の開拓に役立つと考えられる。

6. 参考文献

- (1) Bigi, F., Carloni, S., Ferrari, L., Maggi, R., Mazzacani, A. and Sartori, G. (2001) *Tetrahedron Lett.* 42, 5203–5205.
- (2) Maggi, R., Bigi, F., Carloni, S., Mazzacani, A. and Sartori, G. (2001) *Green Chem.* 3, 173–174.
- (3) Fiorito, S., Taddeo, V. A., Genovese, S. and Epifano, F. (2016) *Tetrahedron Lett.* 57, 4795–4798.

7. 謝辞

計算は分子科学研究所で行っていただきました。核磁気共鳴スペクトルは、奈良女子大学で測定していただきました。本研究を進めるにあたり、奈良教育大学 山崎祥子教授には終始熱心なご指導を頂きました。心より感謝申し上げます。