

オルト置換アセトアニリドの Friedel-Crafts アセチル化

山本 二郎*・泉 隆**・原田 謙治***・梅津 雅裕*

(1979年6月30日受理)

The Friedel-Crafts Acetylation of ortho-Substituted Acetoanilides

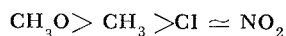
Jiro YAMAMOTO, Takashi IZUMI, Kenji HARADA, Masahiro UMEZU

(Deceived, June 30, 1979)

Abstract

Friedel-Crafts acetylation of four kinds of acetoanilides using acetyl chloride and aluminum chloride (AlCl_3) was compared.

As the results of those runs, the easiness in the reactions was found to be in the order of acetoanilides having following substituents and characteristic result was obtained on each products.

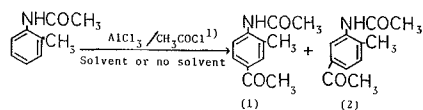


要 旨

アセトアニリドのオルト位に置換基をもつ4種類の化合物について、塩化アセチルと塩化アルミニウム (AlCl_3) を用いた Friedel-Crafts アセチル化を行ない比較をした。反応の速さは、 $\text{CH}_3\text{O} > \text{CH}_3 > \text{Cl} \approx \text{NO}_2$ をもつアセトアニリドの順となり、生成物についてはそれぞれ特徴ある結果が得られた。

1 緒 言

塩化アセチルと塩化アルミニウム (以下 AlCl_3) を用いた N-アセチル-*o*-トルイジンの Friedel-Crafts アセチル化において、著者ら¹⁾ は生成物として4-アセトアミノ-3-メチルアセトフェノン (1) と 3-アセトアミノ-4-メチルアセトフェノン (2) を得、その生成比は殆んどどの条件において (2)/(1) = 1/4.6 になることを見出している。



本報では、オルト位にそれぞれメチル基、メトキシ基、塩素およびニトロ基をもつアセトアニリドの Friedel-Crafts アセチル化反応を行なって、生成物と反応性について検討したものである。

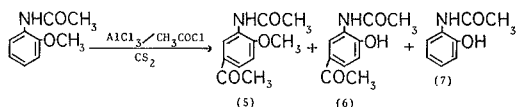
反応の速さは置換基の電子供与性が強ければ速く、電子吸引基をもつと反応が遅くなった。生成物はいずれの場合もアセトアミノ基に対してパラ位に導入され、N-アセチル-*o*-トルイジンの場合のみ上に示したように二種類のアセトフェノンが得られた。また N-アセチル-*o*-アニシジンのアセチル化の場合、メトキシ基の脱メチル化反応が生成物および原料に対して進行し、3-アセ

* 鳥取大学工学部工業化学科

** 山口県庁 (工業化学科第5期生, 旧姓伊藤)

*** 永和化成工業KK (工業化学科第4期生)

トアミノ-4-メトキシアセトフェノン(5), 3-アセトアミノ-4-ヒドロキシアセトフェノン(6)および2-ヒドロキシアセトアニリド(7)が生成した。これらの脱メチル化



反応は AlCl_3 の作用によるものである。

2 実験

2.1 原料の合成

(1) N-アセチル-*o*-トルイジンの合成*

540ml の水に濃塩酸 18ml を加え, 22g (2.4×10^{-1} モル) の *o*-トルイジンを注入した。これに無水酢酸 24ml をかきまぜながら滴下した後, ただちに 15% 酢酸ナトリウム水溶液 120ml を加えた。冷却して沈殿を集め乾燥した後エタノールで再結晶した。*o*-クロロアセトアニリドおよび N-アセチル-*o*-アニシジンを, *o*-クロロアニリンおよび *o*-アニシジンをを用い同様な方法で合成した。

(2) *o*-ニトロアセトアニリドの合成²⁾

o-ニトロアニリン 14g (1×10^{-1} モル) に酢酸 30ml と無水酢酸 30ml を加え 5 時間還流した。反応混合物を氷水中に注いで沈殿をろ別し, アルコールで再結晶した。各原料の収率と融点を一括して表 1 に示す。原料の融点は文献値のそれと一致し, I P スペクトルも既存の

Table 1 The Yield and melting point of ortho-substituted acetoanilides

	Melting point (C°)		Yield (%)
	Measured	Literature	
X; CH ₃	111-112	112 ³⁾	86.5
X; OCH ₃	86-87	87 ³⁾	82.8
X; Cl	85-86	87 ³⁾	84.3
X; NO ₂	92-93	93 ³⁾	76.7

チャートと一致した。

* アニリンよりアセトアニリドを得る方法²⁾ に準じて行なった。

2.2 N-アセチル-*o*-トルイジンのアセチル化

5g (3.3×10^{-2} モル) の N-アセチル-*o*-トルイジンと 15g (1.1×10^{-1} モル) の AlCl_3 を四口フラスコに入れよくかきまぜる。その後混合物を冷しながら 5g (6.4×10^{-2} モル) の塩化アセチルを少しずつ加えた。以下図 1 に示す方法で生成物を分離した。*o*-クロロアセトアニリドおよび *o*-ニトロアセトアニリドについても同様の方法で生成物の分離を行なった。

2.3 N-アセチル-*o*-アニシジンのアセチル化

N-アセチル-*o*-アニシジン 5g (3×10^{-2} モル) と AlCl_3 15g (1.1×10^{-1} モル) および 5g (6.4×10^{-2} モル) の塩化アセチルを 2.2 で述べたと同じ方法で反応させた。反応混合物を冷希塩酸中に注入し, 一昼夜放置した後ろ過をした。ろ液に過剰の水酸化ナトリウムを加え冷却してからベンゼンで抽出した。水層はエバポレーターを用いて水を留去し, 残渣からアセトンで(5)を抽出した。アルカリ可溶分からは図 1 に示した方法に準じ(6)と(7)を分離した。

2.4 N-アセチル-*o*-アニシジンの AlCl_3 による処理

N-アセチル-*o*-アニシジン 5g (3×10^{-2} モル) を二硫化炭素 35ml に溶解し, AlCl_3 15g (1.1×10^{-1} モル) を加え 45°C で 1 時間反応させた。2.3 で述べたと同じ方法で生成物を分離したところ, 0.72g (14.4%) の原料を回収し, 2.86g (63.2%) の(7)を得た。

2.5 N-アセチル-*o*-アニシジンの塩化アセチルによる処理

N-アセチル-*o*-トルイジン 5g (3×10^{-2} モル) と塩化アセチル 5g (6.4×10^{-2} モル) の二硫化炭素 35ml 混合液を 42°C で 1 時間反応させたところ, 4.67g (93.4%) の原料を回収したのみで生成物は全く得られなかった。

2.6 生成物の確認

(i) 4-アミノ-3-メチルアセトフェノン(3), 3-アミノ-4-メチルアセトフェノン(4), 4-アセトアミノ-3-メチルアセトフェノン(1)および 3-アセトアミノ-4-メチルアセトフェノン(2)

(3)と(4)とは mp [(3); 98-99°C, (4); 79°C], TLC

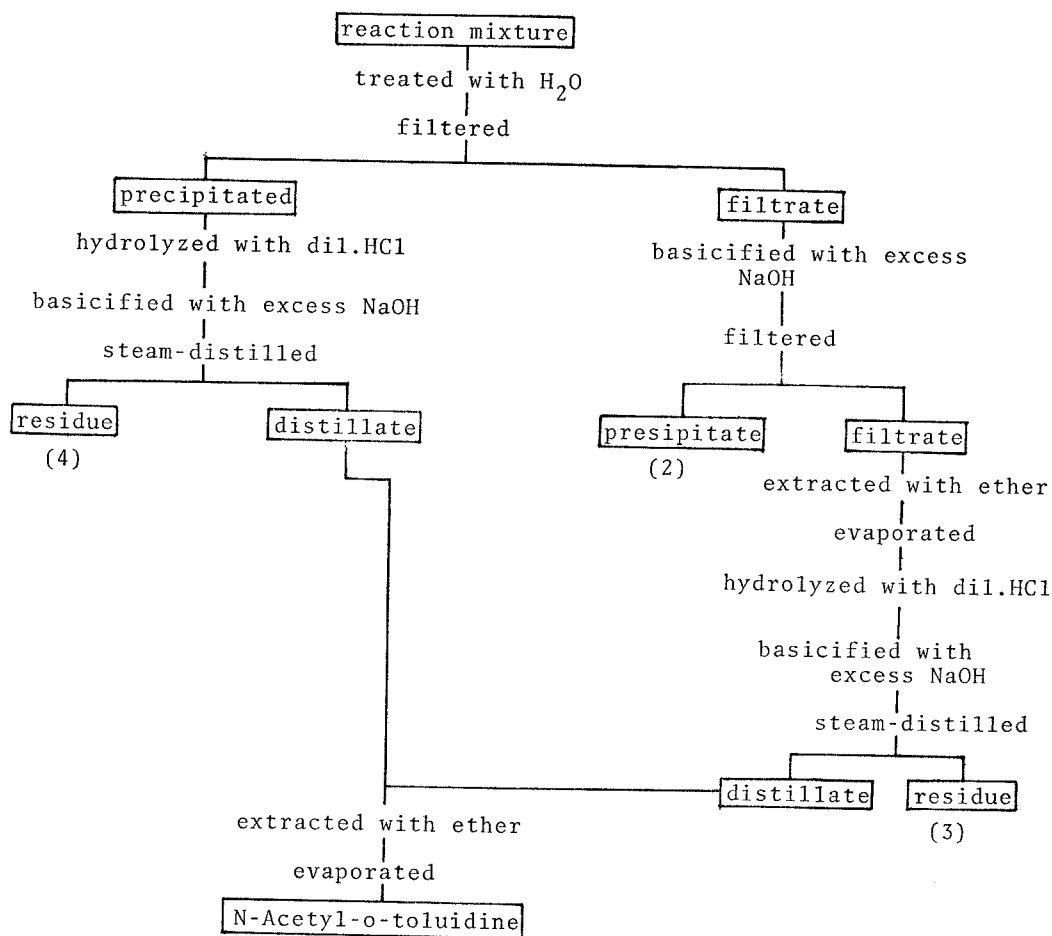


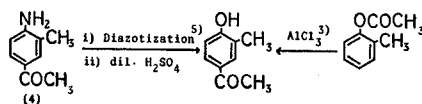
Fig. 1 Procedure for the Separation of Products from the Acetylation of N-Acetyl-o-toluidine

〔シリカゲル：ベンゼン-アセトン（9：1）〕における R_f 値，IR スペクトルおよび NMR スペクトルが異なる。(3)および(4)の N-アセチル体である(1)および(2)も TLC（シリカゲル-ベンゼン）の R_f 値および IR スペクトルを異にする。mp [(1); 140~142°C, (2); 142~143°C] は接近しているが，等量混融の結果 110~115°C とかなり低下した。

一方(4)は，3-メチル-4-ニトロアセトフェノン⁴⁾を還元したものと，2.2 の反応で得たものと TLC の R_f 値および IR スペクトルが一致することを確かめた。

(4)は直接合成して確認することが困難なため，次の式

に示すように (4) をジアゾ化した後，希硫酸と共に加熱して 4-ヒドロキシ-3-メチルアセトフェノン⁵⁾ に導き，別途 *o*-クレジルアセタートの Fries 転位⁶⁾ で得た 4-ヒドロキシ-3-メチルアセトフェノンと比較し同定（混融，TLC および IR スペクトル）した。

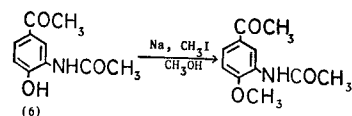


(3)および(4)を無水酢酸でアセチル化して(1)および(2)を得た。これらは N-アセチル-*o*-トルイジンの Friedel-

Crafts アセチル化反応で得た(1)および(2)と融点およびIRスペクトルが一致した。

(ii) 3-アセトアミノ-4-メトキシアセトフェノン(5), 3-アセトアミノ-4-ヒドロキシアセトフェノン(6)および2-ヒドロキシアセトアニリド(7)

(5), (6)および(7)の mp [(5); 120°C, (6); 214°C, (7); 214°C] はいずれも文献値 [(5); 120–121°C,⁷⁾ (6); 217°C,⁸⁾ (7); 202°C³⁾] とほぼ一致した。(5)と(7)はアルカリ可溶であり,(5)と(6)は2,4-ジニトロフェニルヒドラジンと反応してヒドラゾンを与えた。(7)の加水分解生成物である *o*-アミノフェノールの IR スペクトルは既存のチャートと一致した。また(5)から金属ナトリウム,メタノールおよびヨードメチルを用いて合成した(6)の TLC および IR スペクトルが, N-アセチル-*o*-トルイジンの Friedel-Crafts 化から得られた(5)のものと同じ一致した。



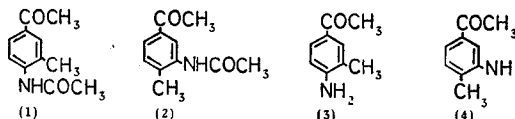
(iii) 4-アセトアミノ-3-ニトロアセトフェノン(8), 4-アセトアミノ-3-クロロアセトフェノン(9)

(9)の加水分解生成物である4-アミノ-3-クロロアセトフェノンの融点(93°C)が文献値⁹⁾(92°C)とよ

く一致した。(8)の融点(136–138°C)は文献値¹⁰⁾(140–141°C)とほぼ一致した。(8)および(9)は2,4-ジニトロフェニルヒドラジンと反応し,ヒドラゾンを与えてそれぞれカルボニル基の存在を示した。

3 結果と考察

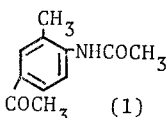
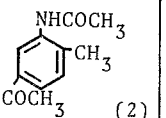
N-アセチル-*o*-トルイジンのアセチル化は,二硫化炭素や,ニトロメタン溶媒中あるいは無溶媒でも進行するが,二硫化炭素を使用した際のアセチル化が,温和な反応条件でも速く進行している。結果を表2に示す。生成物の分離操作中(1)および(2)が加水分解を受けて(3)および(4)を生成したため,次に示す4種類の生成物が分離された。



(3)と(4)は(1)および(2)からそれぞれ由来したものであるから,表2は(1)および(2)の収率として加算した。

N-アセチル-*o*-アニシジンの場合は,N-アセチル-*o*-トルイジンの場合より反応が速く進行している。例えば表2の No. 1 と表3の No. 5 の結果を比較するとよくわかる。反応時間が短いのにN-アセチル-*o*-アニシジンからの生成物収率が高い。二硫化炭素

Table 2 Friedel-Crafts Acetylation of N-Acetyl-*o*-toluidine

Exp. No.	Reaction conditions		 (1)	 (2)	Recovered starting (%) material	Ortho-para ratio (2)/(1)
	Temp. (°C)	Solvent				
1	45	CS ₂	13.0	55.2	18.6	4.3
2	60	Not used	15.7	70.6	5.5	4.5
3	73	Not used	16.2	73.8	trace	4.5
4	80	CH ₃ NO ₃	4.5	14.6	59.2	3.3*

Reaction conditions-

Starting material ; 5g (3×10^{-3} mol)

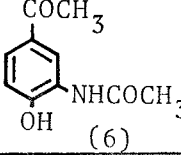
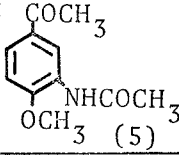
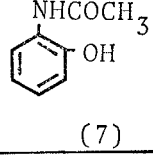
CH₃COCl ; 5g (6.4×10^{-2} mol)

AlCl₃ ; 15g (1.13×10^{-1} mol)

Reaction time ; 3 hr.

* Tarry product of 6 % was formed

Table 3 Friedel-Crafts Acetylation of N-Acetyl-*o*-anisidine

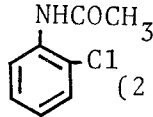
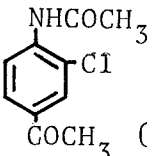


Exp. No.	Reaction conditions				
	Reaction temp. (C°)	Solvent	(6)	(5)	(7)
5	45	CS ₂	68.4	21.2	2.8
6	55-60	Not used	28.4	13.5	37.4
7	65-70	Not used	10.3	48.8	12.3

Reaction conditions-

Starting material ; 5g (3×10^{-3} mol)CH₃COCl ; 5g (6.4×10^{-2} mol)AlCl₃ ; 15g (1.13×10^{-1} mol)

Reaction time ; 1 hr.

Table 4 Friedel-Crafts Acetylation of *o*-Chloro and *o*-Nitroacetanilide

Exp. No.	Starting materials (mol)	Products (%)	Recovered starting materials (%)
8	 5.0 (2.94×10^{-2})	 8.0 (9)	86.2
9	 5.0 (2.63×10^{-2})	 9.0 (8)	82.2

Reaction conditions-

CH₃COCl ; 5g (6.4×10^{-2} mol)AlCl₃ ; 15g (1.13×10^{-1} mol)

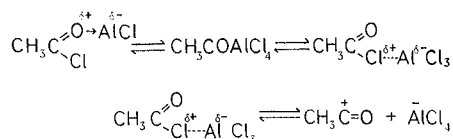
Reaction temperature ; 70°C

Reaction time ; 3 hr

Solvent was not used

の使用は、表2にみられるように高温、無溶媒の場合と比べると反応を速くしており、この反応においても二硫化炭素は良溶媒といえる。N-アセチル-*o*-アニシジンの Friedel-Crafts アセチル化において、出発物質および生成物のメトキシ基に対し脱メチル化反応が起っている。この反応は2.4から明らかのように AlCl_3 の作用で起ると考えてよい。*o*-クロロアセトアニリドおよび *o*-ニトロアセトアニリドは、表4にみられるように共に収率が低く、アセチル基はアセトアミノ基のpara位に導入されている。これらの反応は二硫化炭素中 42°C の反応条件では進行しなかった。

AlCl_3 と塩化アセチルとは次式に従ってアセチルカチオンを生成する¹¹⁾。



アセチルカチオンが芳香環に対して求電子攻撃を行なうに際し、芳香環の電子密度が高ければ反応が速く、電子密度が低くなれば反応が遅くなる筈である。置換基の電子吸引性あるいは電子供与性に基づく芳香環の



電子密度は上に示した通りであって、オルト置換アセトアニリドの反応の速さも上に示した置換基の順に従って遅くなっている。

アセトアミノ基のオルト位にメトキシ基があると、強いオルト-para配向性に基づき、立体障害があるオルト位は別として、メトキシ基のpara位にアセチル基が導入された。N-アセチル-*o*-トルイジンの場合、アセトアミノ基もメチル基も共にオルト-para配向性であるが、配向性の強さの差が少ないため、それぞれのpara位の配向

性の強さに基づいて(1)および(2)を生成し、(1)と(2)の生成比がほぼ1/4.6になったものと思われる。*o*-クロロアセトアニリドについては、塩素原子の強い電子吸引性のため反応も遅く、生成物もアセトアミノ基のオルト-para配向性に基づいた(8)を与えるものと考えられる。

o-ニトロアセトアニリドにおいて、ニトロ基はメタ配向性¹²⁾であるため、*o*-クロロアセトアニリドの場合と同様アセトアミノ基のオルト-para配向性に基づき(9)が生成したもので、妥当な結果と思われる。

文 献

- 1) 山本二郎, 伊藤隆, 有合化, **32**, 649 (1974).
- 2) L. F. Fieser, "Organic experiments" Maruzen, (1968) p. 178
- 3) 日本化学会編, "化学便覧" 基礎編I, 丸善 (1965).
- 4) G. Frrea, *Chem. Zentra.*, **1**, 508 (1891).
- 5) V. K. Metha, M. J. Sacha, S. R. Patel, *J. Ind. Chem. Soc.*, **33**, 867 (1956).
- 6) O. L. Brady, A. E. J. Day, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 114.
- 7) M. Juria, M. Baillaarge', *Bull. Soc. Chem. France*, 639 (1952).
- 8) I. R. Irave, A. Sacco, *Rend. Ist., Lomb. Pt. 1*, **94A**, 273 (1960).
- 9) F. D. Chattaway, *J. Chem. Soc.*, **85**, 341 (1904).
- 10) R. L. Clark, A. A. Pessolano, *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, 1657 (1958).
- 11) 中根良平, 有合化, **36**, 443 (1978).
- 12) R. C. Whitfield 著, 稲本直樹訳 "有機反応機構入門" 広川書店 (1966).
- 13) P. Sykes 著, 久保田尚志訳, "有機反応機構" (上), 東京化学同人 (1971) p. 152.