



## フェニル酢酸およびフェニルアセトン類の新しい合成法

石橋 弘行\* 田村 恭光\*\*

### 1. はじめに

フェニル酢酸およびフェニルアセトン類は、種々の有機合成の中間体として有用であるだけでなく、医薬品化学の面でも大変重要な化合物である。従って、これら化合物の合成法については、古くから数多くの方法が報告されているが、その合成は構造の簡単なわりには、案外手間がかかるものである。最近、筆者らは、芳香環に酢酸基またはアセトニル基を簡単に導入することができる、新しいフェニル酢酸およびフェニルアセトン類の合成法を開発した。この方法は、筆者らが研究を進めている新しい反応活性種“硫黄原子とアシル基に隣接した炭素カチオン(1)”<sup>1)</sup>と芳香環との反応に基づくものである。本稿では、この合成法の詳細について紹介したい。

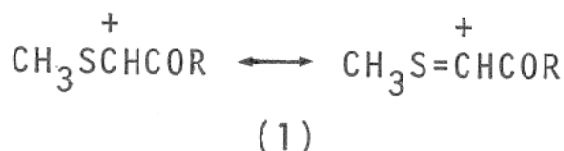


図1

### 2. フェニル酢酸類の合成

#### 2.1 フリーデル・クラフツ反応<sup>2)3)</sup>

今までに知られている代表的なフェニル酢酸類の合成法としては、1) アセトフェノン類を Wilgerodt 反応に付す方法<sup>4)</sup>、2) ベンジルシアンイド類を加水分解する方法<sup>4)</sup>、3) フェニルグリオキサール酸エステル類を接触還元、加水分解する方法<sup>4)</sup>、そして、ごく最近のものでは、

\*石橋弘行 (Hiroyuki ISHIBASHI), 大阪大学, 薬学部, 製薬化学科, 薬品合成化学教室, 助手, 薬学博士, 薬品合成化学

\*\*田村恭光 (Yasumitsu TAMURA), 大阪大学, 薬学部, 製薬化学科, 薬品合成化学教室, 教授, 薬学博士, 薬品合成化学

4) ベンズアルデヒド類を FAMSOC[CH<sub>3</sub>S(O)CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>]と縮合させ、アルコール・塩酸で処理し、加水分解する方法<sup>5)</sup>などが挙げられる。これらの反応はいずれも、芳香環上の置換基を酢酸基に変換するものである。もし、クロル酢酸類が芳香環とフリーデル・クラフツ反応(以下、F・C反応と略)を行えば、この反応はフェニル酢酸類の最も簡単な合成法となるはずであるが、この反応はほとんど進行しない。例えば、クロル酢酸エチルとベンゼンとのF・C反応では、フェニル酢酸エチルは得られず、ポリエチルベンゼンが得られるだけである。ところが、クロル酢酸エチルのα位にメチルチオ基を導入したクロリド2は、大過剰のベンゼンと、

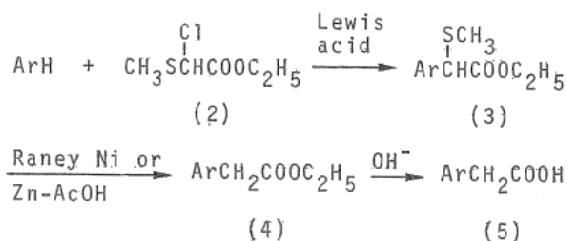


図2

当モルの四塩化スズ存在下、能率良くF・C反応を行い、成績体3(Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)をほぼ定量的に与えることがわかった。この反応では、1) ルイス酸は2に対して当モル必要で、ポリアルキル化体は全く与えない、2) 塩化メチレン中、2とベンゼンの当モンの反応でも収率良く進行する、3) ルイス酸の活性の順序は、四塩化スズ≒塩化アルミニウム>四塩化チタン≧塩化亜鉛の順である、などのことが明らかとなった。触媒としては、一般に、四塩化スズが適当であるが、アニソールとかチオフェン、フランなど反応性の高い芳香環との反応の場合には、四塩化チタンまたは塩化亜鉛のような弱いルイス酸を用いる方が良い結果を与える。また、

反応温度に関しては、一般に、氷冷下あるいは室温で円滑に反応が進行する。なお、安息香酸エチルとの反応では、成績体を得ることができなかった。

以上のようにして得られた成績体 **3** は、ラネーニッケルまたは亜鉛末一酢酸で脱硫することにより、高収率で対応するフェニル酢酸エチル **4** に導くことができる。これら化合物のうち、**4a** および **4b** は、加水分解することによって、抗炎症剤イブフェナック (**5a**) およびアルクロフェナック (**5b**) に、それぞれ導くことができ、また、**4c** は加水分解によって、ペリシリン、セファロスポリンの有力な化学修飾剤として知られる 2-チエニル酢酸 (**5c**) に導くことができる。

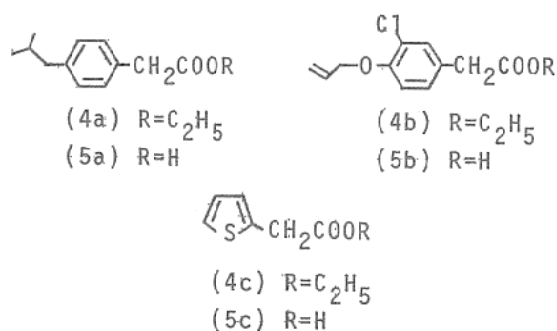


図 3

## 2. 2 Pummerer 反応<sup>6)</sup>

上記 F・C 反応において、クロリド **2** とルイス酸とから成る親電子錯体が、非イオン構造 [例えば、SnCl<sub>4</sub>⋯Cl⋯<sup>δ+</sup>CH(SCH<sub>3</sub>)COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>] をとっているか、カチオン **1** (R=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) と陰イオン (例えば、SnCl<sub>5</sub><sup>-</sup>) のイオン対を形成しているのかについては、今のところ明らかではないが、いずれにせよ、硫黄原子の炭素カチオンを安定化させる性質が **2** の反応性に大きく寄与しているものと考えられる。 **1** (R=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) のようなカチオン種は、スルホキシド **6** を Pummerer 反応条件下処理することによっても発生させることが可能で、反応系内に他の強い求核剤が存在しなければ、このカチオンは芳香環と反応して、上記 F・C 反応で得られたと同じ **3** を与えることが期待される。

筆者らは、比較的求核性の弱い対陰イオンを生ずると考えられる *p*-トルエンスルホン酸を用い、次のような反応条件で、目的の反応を達成することができた。すなわち、**6** のベンゼン溶液を 2 当量の無水 *p*-トルエンスルホン酸存在下、Dean-Stark の装置を用いて生成する水を除きながら還流を行うと、**3** (Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) が 88% の高収率で得られる。電子豊富な芳香環であるイソブチルベンゼン、*o*- (アリルオキシ) クロロベンゼンとの反応の場合は、これを **6** に対して当モル用い、ジクロロエタン中、上と同様の操作を行うことにより、目的物を収率良く得ることができる。

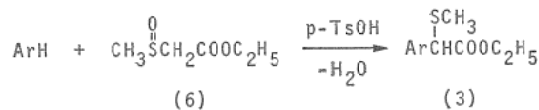


図 4

2. 3 ジクロフェナックの合成<sup>7)</sup>

上の二つの芳香族親電子置換反応は、分子内

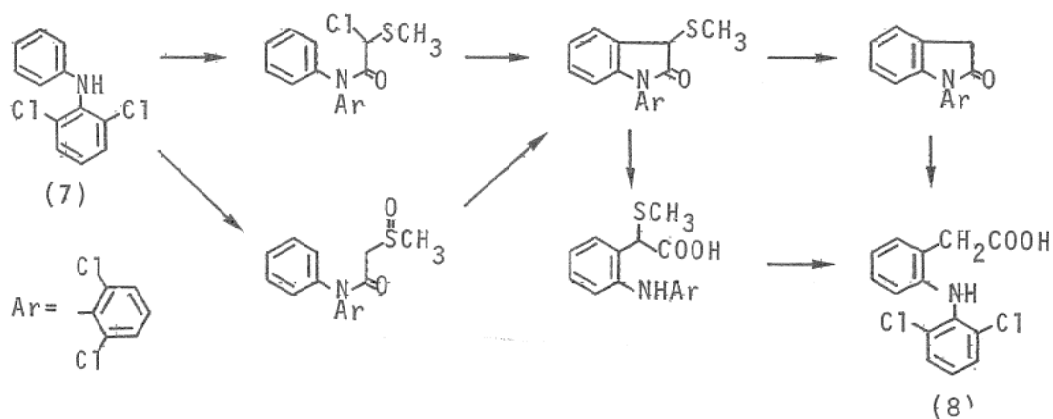


図 5

反応にももちろん有効で、アミン7から図に示すルートで、抗炎症剤ジクロフェナック8が高収率で合成できる。この反応はオキシインドールの一般合成法としても有用である<sup>8)</sup>。

### 3. フェニルアセトンおよびフェニルアセトニリル類の合成<sup>9)</sup>

前述2のエステル基の代わりに、ケントまたはシアノ基が置換しても、そのF・C反応は能率良く進行し、成績体9および11を高収率で与える。9および11も、亜鉛末一酢酸で脱硫することにより、フェニルアセトン10およびフェニルアセトニリル誘導体12に、それぞれ高収率で

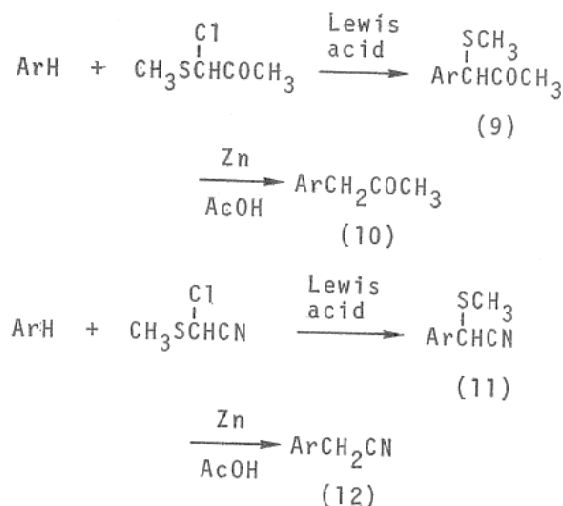


図6

導くことができる。今までに知られるフェニルアセトン類の代表的な合成法としては、1) フェニル酢酸類と酢酸を  $\text{ThO}_2$  存在下  $430\text{--}450^\circ$  で加熱縮合させる方法<sup>1)</sup>、2) ベンズアルデヒド類と  $\alpha$ -ハロプロピオン酸エステルの Darzens 縮合によって得られる glycidic ester を加水分解、脱炭酸する方法<sup>11)</sup>、そして、ごく最近のものでは、3) ハロベンゼン類とアセトンエノレートイオンを液体アンモニア中、光縮合させる方法<sup>12)</sup>、などがあるが、これらはいずれ

も、反応条件または収率の面で問題のある方法である。筆者らの方法では、緩和な条件下で収率良くフェニルアセトン類を得ることができる。

### 4. おわりに

以上述べたF・C反応または Pummerer 反応を用いる芳香環への酢酸基等の導入法は、操作が簡単で、また、収率も大変良いことから、フェニル酢酸およびフェニルアセトン類の合成法として、極めて利用価値が高く、複雑な天然有機化合物の合成にも幅広く利用し得るものと考えられる。

### 文 献

- 1) 総説：田村恭光，石橋弘行，有機合成化学協会誌，40，658 (1982)。
- 2) Y. Tamura, H. Shindo, J. Uenishi, and H. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2547 (1980)。
- 3) Y. Tamura, H.-D. Choi, H. Shindo, and H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 30, 915 (1982)。
- 4) 津田恭介，野上寿，新医薬品の合成法，上，地人書館，1972，P424。
- 5) K. Ogura, Y. Ito, and G. Tsuchihashi, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 52, 2013 (1979)。
- 6) Y. Tamura, H.-D. Choi, H. Shindo, J. Uenishi, and H. Ishibashi, *Tetrahedron Lett.*, 22, 81 (1981)。
- 7) 田村恭光，上西潤一，石橋弘行，未発表データ。
- 8) Y. Tamura, J. Uenishi, H. Maeda, H.-D. Choi, and H. Ishibashi, *Synthesis*, 1981, 534。
- 9) Y. Tamura, H.-D. Choi, M. Mizutani, Y. Ueda, and H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 投稿中。
- 10) R.M. Herbst and R.H. Manske, *Organic Syntheses, Coll. Vol. II*, 389 (1943)。
- 11) E.H. Sund (I) and D.S. Hunter, *J. Heterocycl. Chem.*, 11, 1123 (1974)。
- 12) J.F. Bunnet and J.E. Sundberg, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 23, 2620 (1975)。