

クロマトスキャナーによる測定；セリウム塩 触媒による酸化カップリング生成物の分析

吉 國 忠 亜*・宮 島 豊・竹 内 祐 希

Measurement by tools of Chromatoscanner; Analysis of Products of the Oxidative Coupling
by Cerous Catalysts.

Tadatsugu YOSHIKUNI, Yutaka MIYAJIMA, Yuhki TAKEUCHI

High performance chromatoscanner(HPCS) was performed for the products in cerium-catalyzed coupling reaction to give a good signal resolution for various forms, the Rf and the concentration of bi-hydroxynaphthoate on high performance thin layer chromatography(HPTLC).

Key words: Chromatoscanner / Cerous catalyst / Bi-hydroxynaphthoate

緒 言

著者らはこれまでクレゾール類の酸素酸化反応およびナフトール類のカップリング反応に対しセリウム化合物を均一触媒として用いる研究を系統的に行ってきた¹⁻³⁾。

ナフトール類に比べて3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸は、光学的に不斉拡大が期待でき固体識別や不斉金属錯体の配位子⁴⁻⁵⁾として注目されているが、水に溶けにくいことから汎用的な鉄塩を多量に用いても収率が低い。しかしセリウム塩特に硝酸セリウムを触媒として用いる酸素酸化反応は、鉄塩及び銅塩での等モル反応とは異なり、少量の触媒で反応が進むことが判った。カップリング反応生成物の定性・定量には高速液体クロマトグラフ(HPLC)分析装置を用いるが、触媒除去の前処理過程での水溶性化合物の流出や物質収支の不足など解決すべき問題点は多い。

そこで反応終了時、担体の粒子の粗い従来の薄層クロマトグラフ(TLC)に比べて細かい粒子が高密度に充填されている高性能薄層クロマトグラフ(HPTLC)に原液を塗布した。ヒドロキシナフトエ酸類のカップリング生成物の主成分ビス体は、TLCでは展開後スポットが大きくなりしかもテーリングを起こすなどの要因で各成分の識別が困難になる場合が多かった。HPTLCではこれらの問題点を解消でき多成分

の分離と分析・定量が可能となった。この方法では、原液を用いるので展開後生成物の全てが薄層上に存在する事になりHPLC測定法よりも反応の経過が迅速に判断し易い事が判った。

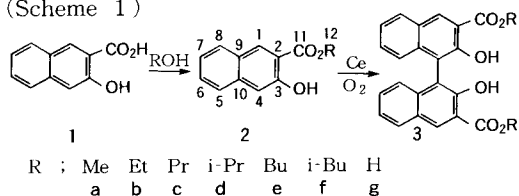
HPTLC上の成分スポットの検出にはクロマトスキャナーが用いられる。しかしながら装置が高価で歴史も浅く、固体表面と中層部を合わせた成分検出は難しく普及が遅れていた。本研究で用いた高分解能2波長クロマトスキャナー(HPCS)⁶⁾は、走査光束を小さく絞り更に2種類の波長で走査して表面隆起による誤差要因を極端に小さくするなど検出方法が非常に改善されており、種々の測定を行った所、満足する結果を得たので報告する。

結果と考察

1) 原料合成と精製

ビヒドロキシナフトエ酸エステルはヒドロキシナフトエ酸のエステル化およびセリウム化合物を均一触媒として酸素酸化により合成した。更にカラムクロマト

(Scheme 1)



原稿受付：平成7年5月31日

*長岡技術科学大学工学部化学系

グラフ装置を用いてベンゼンで展開し目的物質層を分画し溶媒留去後ベンゼン・ヘキサン混合溶媒で再結した (Scheme 1)。

2) エステル類の収率と物性

エステル類は、既知の方法⁷⁾を改良して85%以上の収率で合成できた。しかしイソプロピルエステルは約16%、三級ブチルエステルは約1%と低収率であった。融点はエステルアルキルの増炭に従って降下し分岐アルキル鎖を有する場合は同じ炭素数の直鎖アルキル基を有するものに比べて高沸点となった。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 (実験の項)。

3) 吸収スペクトル

化合物 2 a と 3 a を分光光度計 (溶媒: アセトニトリル) とクロマトスキャナーで測定したのが図 1 である。分光光度計に比べてスキャナー測定では長波長側 (226–300nm) でややブロードになるが短波長側 (220–260nm) ではシリカの高密度粒子の影響で逆にシャープな吸収曲線であった。極大吸収波長は幾分ずれがあるものの傾向は類似している。短波長側の極大に測定点を設定する事でモル吸収係数が高くなり検出分解能が増大する事を示している。

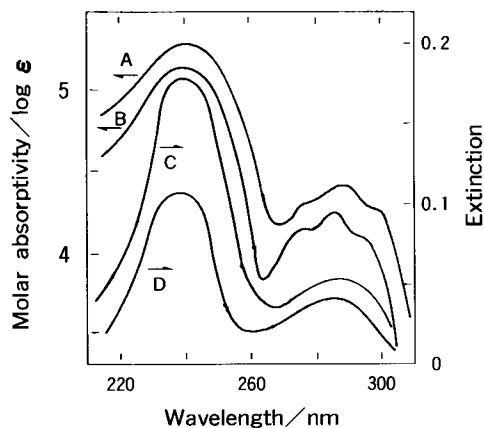


Fig 1. UV spectrum of esters.

Spectroscopy: A 3 a, B 2 a.

Chromatoscanner: C 3 a, D 2 a.

4) クロマトスキャナーによる検量線作成

一定濃度 (～3 mmol) の 3 a 溶液を HPTLC に塗布し濃度と積分値との関係を示したのが図 2 である。極めて良い比例関係が 0～2 mmol の濃度範囲で得られたので HPTLC 上のスポットは定量できる。検出限界の 0.5nmol においても直線性は非常に良い。

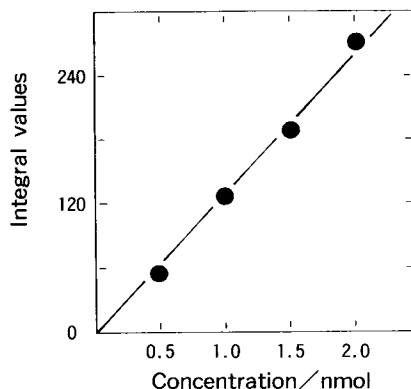


Fig 2. Relationship between integral values and concentration of 3 a.

5) スポット形状とスキャナー曲線

展開分離した薄層プレート上のスポット測定にはリニヤースキャニングとジグザグスキャニングの二通りがある。リニヤースキャニングはスポットの直径に等しい幅のスリット状光束で一方向に走査する方法であり、ジグザグスキャニングは照射光束内の位置による濃度差を無視できる程度まで照射光束を小さく絞り

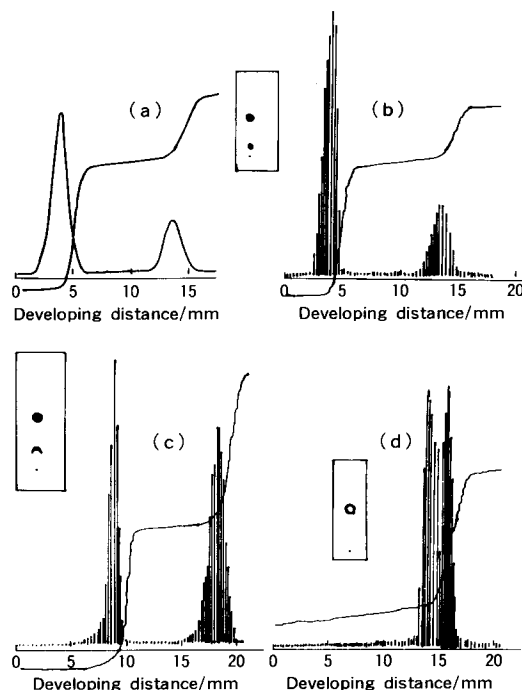


Fig 3. A comparison of scanning for normal and irregular form.

a: Linear scanning, b-d: Zigzag scanning

(0.6×0.6mm)，スポット全面を隈なく走査する方法である。

図3は同一HPTLC上のスポットをリニヤー (a) とジグザク (b-d) によって走査したものである。図中の長方形のHPTLC図は、UVランプで照射して現れた蛍光スポットを鉛筆で囲んで印を付けた。勿論スキャニング操作は鉛筆印を付ける前に行い記録した。展開比と積分値に差異は認められなかったが、ジグザグスキャニングの方が展開距離とスポットの幅に合う鋭敏なシグナルを表していた。リニヤースキャニングの場合は検出帯が広いとブロードになったものと考えられる。リニヤースキャニング (a) ではスポットが形、大きさ、および濃度分布が一様でないで誤差が大きくなり展開距離の幅も広がった。しかしジグザグスキャニング (b) では測定の出発点を上下左右に変えて測定しても濃度を正確に測定でき展開距離とスポット幅も正確に再現できた。スポットが a, b のように円形の場合はリニヤーおよびジグザグスキャニングの何れも対称性の良いシグナルを示した。

図3-cは三日月形スポットの場合である。ピークの幅は狭く、右側が急激に落ち込む形のピークになった。リニヤースキャニングもシグナルの右側が欠けて小さな肩が存在した。

図3-dはリング状の中央がやや薄いスポットである。シグナルはピークの真ん中が凹んだ形になり正確に濃度分布を示している。

Table 1 Measurement of Rf by scanning method.

Scanning	2a		3a	
	Rf	σ	Rf	σ
Linear	0.48	0.002	0.11	0.004
Zigzag	0.51	0.005	0.11	0.003
Eye meas.	0.50	0.080	0.12	0.090

Rf; the rate of movement of the solvent front
(distance traveled by substance/solvent front)

σ ; standard deviation

スキャニングの再現性をリニヤーとジグザグスキャニングについて調べた (表1)。Rfは2aでリニヤーが幾分低く出る。標準偏差 (σ) は両方共誤差範囲内であり、再現性が良いので目視による誤差⁸⁾を解消できる事が判った。

Table 2 Development on TLC¹⁾ of esters monomer.

	a	b	c	2 d	e	f	g
Rf	0.19	0.22	0.25	0.26	0.31	0.29	0.00

1) Solvent: Benzene / Hexane = 5 / 10ml

エステルの種類によるRfの変化を示したものが表2である。展開溶媒のヘキサンの比は全体的なRfを見る為にベンゼンより多くした。増炭に従って極性がRによって和らげられ展開距離が上がっている (a-c, e)。2gは分子内水素結合により吸着が強いので原点から展開しなかった (g)。

Table 3 Application using various phases.

Phases		Rf	
		2a	3a
Normal ¹⁾	Silica	0.47	0.47
Reversed ²⁾	SiOEt	0.58	0.58
	Diphenyl	0.54	0.54

1) Solvent: C₆H₆/CHCl₃ = 5 / 3

2) Solvent: CH₃CN/H₂O/H₃PO₄ = 30/20/0.4

表3はモノマー2aとダイマー3aの担体の種類によるRfの変化をしめしている。順相の展開溶媒を表2のヘキサンの代わりにクロロホルムを用いると、ダイマーだけRfを比較的大きくする事が出来た。逆相はEtSiH₃で2に上昇が見られ、Ph-Phでは2と3間のRf値の差を大きくする事が出来た。また逆相は順相に比べてスポットが小さく、テーリングがない等の特長があった。

Table 4 Resolution of products by HPSC¹⁾ and HPLC²⁾.

	[Ce] ³⁾	3g	3a	Q ⁴⁾	2a
HPSC Rf	0.00	0.03	0.11	0.36	0.51
%	4.8	1.2	36.4	1.1	47.3
HPLC min	—	—	9.10	—	5.77
%	—	—	32.0	—	38.1

1) spotted directly on HPTLC after dissolution by MeCN of reaction products.

2) extracted by mixed solvents of EtOAc and water for the evaporated residue after reaction.

3) Ce complex containing 3a.

4) Quinone

表4はHPCSとHPLCの測定による反応生成物の解析を示している。2aと3aの収率はいずれもHPCSの方が高く、特に2aについては約9%も上昇している。これは2aが3aよりもやや親水性である為、EtOAc/水抽出での損失が収率減になったものと思われる。HPCSではキノンや遊離カルボン酸また難溶性で展開移動しないCe錯体も検出できた。HPLCはRfが極めて接近したり類似化合物には極めて有効な装置であるが、本研究の様に、やや親水性の化合物や強い吸着性のヒドロキシカルボン酸のような極性物質を含む場合には、全ての化合物を検出できるHPCSが便利である。本研究で用いたHPTLCは極めて微細な粒子(5μm)を用いているので、普通のTLC(20μm)に比べてRfはやや低いが、展開スポットは非常に小さい円形で分離が優れていた。

実 験

A) 薬品：全ての溶媒は市販品をそのまま使用し、試薬も市販品を用いた。薄層クロマトグラフ(TLC)はメルク製SILG-200UV²⁵⁴、和光純薬製70F²⁵⁴およびワットマン製(HPTLC)順相LK6Fおよび逆相KC2Fを用いた。HPLC用逆相カラムはシリカゲルODS-AMとODS-HGの各パックドカラム(6×150mm)で測定した。

B) 装置類：HPLC分析装置は島津LC-5Aと9A型を用いた。秤量は長計量器製作所C₃-200Dと島津製作所AEL-40SMを用いた。デンストメトリーは島津二波長クロマトスキャナCS-910で測定した。¹H NMR測定は日本電子(株)製JNM-GX270を用いた。反応には、自作のバイレックスガラス管が内部密着した耐圧硝子(株)製TBSC-1型オートクレーブ(50ml)を用いた。

C) 反応：2a/Ce=1.0/0.6の場合2aの202.2mg(1.0mmol)とCe(NO₃)₃・6H₂Oの260.5mg(0.6mmol)を混合し、その内の22.9mgを秤量すると2aの10mgに相当する。ガラス反応管をステンレスオートクレーブに入れ、酸素密封加圧下に加熱攪拌して反応させた。HPCSでは内部標準物質と共にMeCNで溶解し塗布した。HPLCでは反応後ベンゼン/水混合溶媒で抽出し採取したベンゼン層を溶媒留去し、クロロホルム/水で抽出し、有機層の溶媒を留去し、残留物を内部標準物質と共に溶解した。

D) エステル合成：化合物1とアルコール(10ml)を丸底フラスコに入れ、濃硫酸(0.2g)を加え還流(15h)した。反応後エバポレーターで溶媒留去しベ

ンゼン/水混合溶媒で抽出しベンゼン層を採取した。溶媒留去しシリカゲルカラム装置を用いてベンゼンで展開した。目的バンドを分取し溶媒留去後ベンゼン・ヘキサン混合溶媒で再結した。

2a : Yield 86%, mp 73–75°C, ¹H NMR(DMSO-d₆, TMS) ; δ 3.98(s, 3H), 7.40–8.50(m, 6H), 10.26(s, 1H). ¹³C NMR(DMSO-d₆, TMS) ; δ 52(c-12), 111(c-6, -7), 118(c-9), 124(c-4), 125(c-5), 127(c-10), 129(c-8), 132(c-1), 137(c-2), 157(c-2), 169(c-11). 2b : Y 89, mp 68–69, δ 1.51(t, 3H), 4.49(q, 2H), 7.20–8.50(m, 6H), 10.26(s, 1H). 2c : Y 87, mp 36–38, δ 1.10(t, 3H), 1.88(m, 2H), 4.40(t, 2H), 7.20–8.50(m, 6H), 10.26(s, 1H). 2d : Y 16, mp 69–70, δ 1.48(d, 6H), 5.36(m, 1H), 7.20–8.50(m, 6H), 10.26(s, 1H). 2e : Y 93, mp 32–33, δ 1.04(t, 3H), 1.54(m, 2H), 1.85(m, 2H), 4.40(t, 2H), 7.20–8.50(m, 6H), 10.26(s, 1H). 2f : Y 98, mp 49–50, δ 1.12(d, 6H), 2.20(m, 1H), 4.20(d, 2H), 7.20–8.50(m, 6H), 10.26(m, 1H). 3a : Y 63, mp 289–291, δ 4.05(s, 6H), 7.00–8.80(m, 10H), E) ビエステル合成：3aは次のようにして合成した。2a 1.01g (5.0mmol) とCe(NO₃)₃・6H₂O 0.60g (0.6mmol) のモル比1:0.12をメノール鉢で十分に混合し、これを小型サンプル管に入れ蓋をせずに110°Cの乾燥器中で2時間反応させた。反応後カラムクロマトグラム装置にワコーゲルC-200を入れクロロホルムを移動層にして展開し、目的のバンド層を採取しエバポレーターで濃縮した。残渣をジエチルエーテルの少量と共に攪拌してガラスフィルターでろ過し、さらにジエチルエーテルで洗い、真空デシケーター中で乾燥した(収率約44%)。

結 論

セリウム均一触媒を用いる酸素酸化反応によるビヒドロキシナフトエ酸エステル合成において、反応生成物をクロマトスキャナーで測定し、精度良く同定と定量が出来た。HPTLC上のスポットの形状に対し正確にシグナルが現れ、Rfも再現性が良かった。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、Whatman(株)からのHPTLCおよびサンプル提供に対し感謝致します。また本学内田安三学長と北陸大学久野榮進学長には多く

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。

参考文献

- 1) T. Yoshikuni, J. Mol. Catal., **72** 29-36 (1992) .
- 2) T. Yoshikuni, J. Chem. Tech.&Biotec., **59** 145-149 (1994) .
- 3) T. Yoshikuni, Bull. Nagaoka Univ. Tech., **16** 1-4, **16** 5-8 (1994) , **15** 27-31, **15** 33-37 (1993) .
- 4) H. Sasaki, T. Arai, M. Shibata. J. Amer. Chem. Soc., **116** 1571-1574 (1994) .
- 5) B. Gong, W. Chen, B. Hu. J. Chem. Soc., **56** 423-425 (1991) .
- 6) I. Drusany, M. Prosek, J. Planar Chromatogr.-Mod. TLC, **5** 164-169 (1992) .
- 7) R. B. Hill, R. L. Sublett, H. G. Ashburn, J. Chem. Eng. Data, **8** 233 (1963) .
- 8) Qin-sun Wang, Dong-Ping Fan, J. Chromatog., **587** 359-363 (1991) .