

# 酸素分子を酸化剤とするジフェノキシクレゾールの酸化反応

吉 國 忠 亜・大 和 輝 勝\*

群馬大学教育学部化学教室、サカイオーベックス(株)二日市工場\*

(平成14年9月25日受理)

## The oxidation of diphenoxycresol by molecular dioxygen.

Tadatsugu Yoshikuni and Terukatsu Yamato\*

Department of Chemistry, Faculty of Education, Gunma University

Futsukaichi Factory, Sakai Ovexs Co Ltd.\*

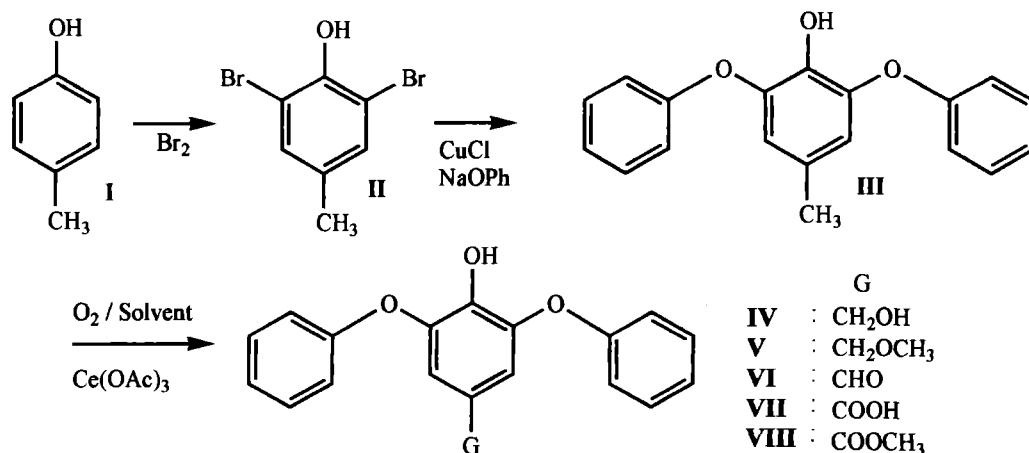
(Accepted September 25, 2002)

### 1. 緒 論

酸素分子による酸化反応は、地球上の生物に不可欠な化学反応であり、老化や発ガンなどの関係も指摘されているが、化学工業ではテレフタル酸やフェノールなどの製造に応用され商業化されている [1, 2]。抗酸化性クレゾール類から二置換ヒドロキシベンズアルデヒド類を合成する方法は、多くの工業薬品や製薬中間体を利用する分野において非常に興味を持たれている [3, 4]。一般にクレゾール類のような水酸基を有する芳香環上のメチル基を直接酸化して二置換ヒドロキシベンズアルデヒド類を得るのは困難である [5-8]。種々の金属触媒を試みた結果、セリウム錯体を触媒とし酸素分子を用いる酸化反応を行うとキノン [9, 10] や二量体 [11, 12] を副生せずにクレゾールから高収率で二置換ヒドロキシベンズアルデヒド類を得ることが可能となった [13-15]。

本研究では、新規化合物である2,6-ジフェノキシ-p-クレゾール(III)を合成し、これを酸素分子を用いて対応する2,6-ジフェノキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(VI)を合成する方法について検討した(スキーム1)。

化合物VIの合成を示唆した報告はなく、これまで直接合成が殆どできず間接的合成も1%以下との記載のみで詳しいデータはない。前段階として化合物IIIを一般的な化学酸化剤で処理する酸化を試みたが、数%収率の化合物VIを得る結果に終わった。また副生成物の分離・解析は、化学酸化剤を用いる化学反応特有の後続反応による派生的化合物のため、主だった副生成物すら得られなかった。それ故、化学酸化剤の過激な酸化反応を避けるために、酢酸セリウムを触媒とし、酸素分子を酸化剤とする酸化反応により、化合物IIIから約20%収率の化合物VIを合成する良い結果を得たので報告する。



Scheme 1. Preparation and oxidation of cresols

スキーム 1 クレゾール類の合成と酸化反応

## 2. 実験

**2・1 装置：** 高速液体クロマトグラム分析装置は島津LC-6Aと9C型を用いた。

<sup>1</sup>H-NMR測定は日本電子(株)製JNM-GX270を、赤外吸光分析には島津製作所(株)FTIR8100Mを、またUV-VIS測定には日本分光(株)製Ubest-30型をそれぞれ用いた。

**2・2 反応物の分取と同定：** カラムクロマトグラフ装置にワコーゲルC200(20g)とヘキサン/酢酸エチル=5:1混合溶液を共に入れ調整した。酸化反応後の抽出処理した残留物を少量の酢酸エチルに溶かし上記装置に入れ、ヘキサン/酢酸エチル=5:1混合溶液を用いて展開抽出した。各分画の抽出液はエバポレーターにより溶媒留去し、酢酸エチルで再結晶した。各々の結晶は元素分析、NMR、IR及びMSスペクトルの測定により同定した。

**2・3 生成物のHPLC定量：** 反応生成物の処理後、内部標準品を含む定量液を逆相カラムを用いて高速液体クロマトグラフ装置(HPLC)により検出波長269nmで測定定量した。合成した各々の純品と内部標準品(フタル酸ジイソブチルエステルが最適)との面積比により検量線を作成し収率を求めた。移動相は分析時間の短縮化の為エステル置換基の種類により変更して用いた。固定層はYMC-ODS-A312を用い、移動層はCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(320ml/180/0.6)の混合溶媒を用いて行った。

**2・4 薬品：** 全ての溶媒と試薬は市販品を精製して用いた。メタノールはアルドリッチ製高濃縮用溶媒を用いた。薄層クロマトグラフ(TLC)はメルク製SILG-200UV<sub>254</sub>を用い、カラムクロマトグラフ用シリカゲルは和光シリカゲルC200を用いた。

**2・5 装置：** 高速液体クロマトグラム分析装置は島津LC-9C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GCM9100-MK形を用いて測定した

## 2・6 合成：

2, 6-ジブロモ-p-クレゾールII： 玉入冷却管、滴下漏斗、磁気攪拌子を備えた三つ口フラスコ (500ml) にパラクレゾールI (33.3g) と四塩化炭素 (300ml) を入れ、室温で溶解させる。玉入冷却管の先には除湿用のCaCl<sub>2</sub>管、流動パラフィン管およびHBrトラップ用の薄いアルカリ性水溶液に導いた。化合物Iが完全に溶けたら、フラスコを氷浴で冷却し、臭素 (33ml, 0.62mmol) と四塩化炭素の溶液 (100ml) を滴下漏斗を用いて10時間で滴下した。赤褐色の臭素が滴下により消色してHBrの白煙が発生し、内容物は橙色の白濁した混合物に変化した。滴下終了後、約2時間還流した。放冷後、混合物を分液漏斗に移し、水で3回洗浄し、水と四塩化炭素を減圧下に留去すると薄黄色物質を得た。これを真空蒸留すると、無色透明のオイル状物質が得られ、受け器の中で白色結晶になった。68.1g (収率81.5%)。bp. 101-104°C (2 mmHg). <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.25 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 5.71 (s; 1H, OH), 7.21 (s, 2H, ArH). IR (KBr): 3400 (OH), 2920 (C-H<sub>3</sub>), 1560, 1475 (Ar), 1395 (CH<sub>3</sub>), 1275, 1165 (Ar, OH), 850, 775, 740.

ナトリウムフェノキシド NaOPh： 玉入冷却管、滴下漏斗、磁気攪拌子を備えた三つ口フラスコ (500ml) にフェノール (43.8 g, 0.47mol) を入れ、窒素置換後、トルエン (300ml) に溶解させる。続いて金属ナトリウム (10.37 g, 0.45mol) を少しずつ加え、更に約100°Cまで加熱すると白い溶液になった。

2, 6-ジフェノキシ-p-クレゾールIII： 反応は [14]、ナトリウムフェノキシドを合成した装置をそのまま使用し、反応容器中のナトリウムフェノキシドに塩化銅 (I) (0.5 g, 0.005mol) を加え、窒素ガス雰囲気下に均一になるように攪拌する。化合物II (30.3 g, 0.11mol) のトルエン (100ml) 溶液を等圧滴下漏斗を用いて約3時間で滴下すると、溶液は赤紫色に着色した。滴下後、反応を130-140°Cで30時間加熱すると薄紅色の混合溶液になった。残留物に希塩酸を加えて酸性にした後、エーテル (100ml) で4回抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、エバポレーターで留去し、得られた赤褐色のオイル状物質を減圧蒸留すると薄黄色の透明なオイル状物質を得た。13.9 g (収率43%)。bp. 195-197°C (2 mmHg). これをヘキサン・ジクロロメタン系混合溶媒で処理し、フリーザー中で再結晶を行い、白色結晶を得た。6.89 g (収率21%)。mp. 79-80°C. Calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>: C, 78.06, H, 5.52. Found: C, 77.98, H, 5.69. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 2.15 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 5.40 (s; 1H, OH), 6.55 (s, 2H, ArH), 7.10 (s, 10H, ArH). IR (KBr): 3500, 3400 (OH), 2920 (CH<sub>3</sub>), 1585, 1510 (Ar), 1485, 1420, 1320 (Ar), 1200, 1030 (ArOAr, OH), 860, 800, 750, 685.

2, 6-ジフェノキシ-p-ヒドロキシベンズアルデヒドIV (別途合成)： 2, 6-ジフェノキシ-p-クレゾールIII (1 g) と二酸化マンガン (5 g) をナス形フラスコに入れ、メタノール (50ml) を加えた。室温で24時間攪拌し、濾過すると黄色ろ液が得られ、減圧下に溶媒留去した。残留物をカラムクロマトグラフィで分離した。担体はWakogel C200を用い、ヘキサン/酢酸エチル=5/1で展開し、目的層を採取し溶媒留去した。これを少量の酢酸エチルに溶かし、ヘキサン/酢

酸エチル混合溶媒で再結晶化を行ない薄黄色の粉末を得た。収率 5%。Mp. 111-112°C。<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 6.45 (s; 1H, OH), 7.25 (m; 2H, ArH; 10H, ArH). IR (KBr): 3250 (OH), 1680 (C=O), 1580, 1485 (Ar), 1485, 1440, 1320 (Ar), 1200, 1030 (ArOAr, OH), 880, 800, 750, 695. この反応では、二酸化マンガンによりフラスコ内壁が削られて、すりガラス状になった。また後続反応による黄色のキノン類が大量に生成した。

3, 5-ジフェノキシ-4-ヒドロキシベンジルメチルエーテルV (副生成物分離): 酸化反応生成物をカラムクロマトグラフィに入れ、ヘキサン/酢酸エチル=5/1で展開し、目的とする流出層を採取後エバポレーターで濃縮し、白色の針状結晶を副生成物の一つとして得た。Mp. 130-131°C。

### 3. 結果と考察

化合物IIIは市販されていないため、化合物Iを出発原料とし、臭素化して化合物IIを合成し、これをWilliamsonのエーテル合成法により化合物IIIを合成した(スキーム1、実験の項2,6)。

各種合成品の純度測定は、HPLC(高速液体クロマトグラフィ)装置を用いて決定した。Fig 1は定量に用いたHPLCクロマトグラムである。リテンションタイムの短い左側から化合物VI, V, IIIそして内部標準品(St)の順で現れた。

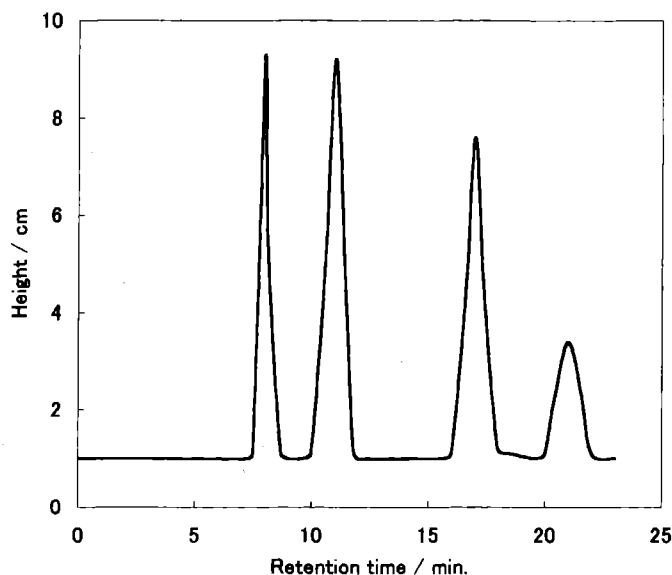


Fig. 1. HPLC chromatogram. Career solution: CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = 320 ml / 180 / 0.6. UV: 269 nm. Flow rate: 1.0 mlmin<sup>-1</sup>.

図 1. HPLC クロマトグラム

図2は、反応温度110°Cでの化合物IIIの反応転換率と、化合物VとVIの生成収率を経時変化（反応時間）で示したものである。反応時間が5時間で転換率はほぼ一定となり、化合物VIの収率も一定となった。化合物Vは1時間で35%収率近くになり、化合物VIの前駆体であることが判る。

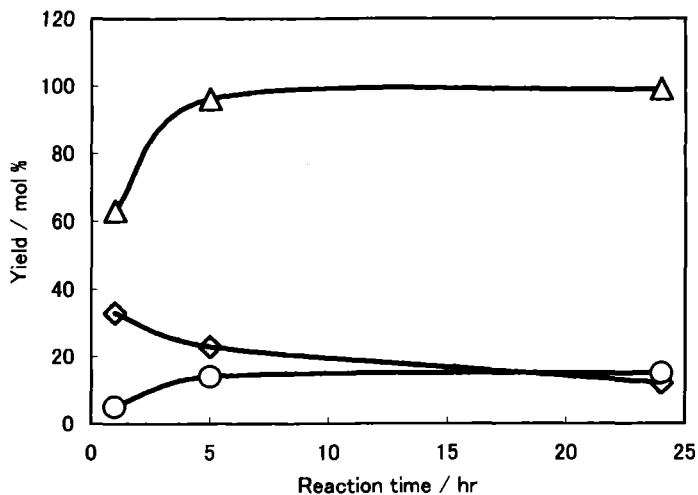


Fig. 2. Effect of reaction time. III: 0.25 mmol, Catalyst: 19 mol %, MeOH: 3 ml,  $O_2$ : 3 kgcm<sup>-2</sup>, Reaction temperature: 110 °C.

図 2. 反応時間の影響

図3は、反応温度70–150°Cに対する化合物IIIの反応変換率と化合物VとVIの反応収率を示している。転換率は110°C以上でほぼ一定の95%となった。化合物Vは90°Cで40%収率まで増加し、化合物VIは120°Cで最高収率に達した。

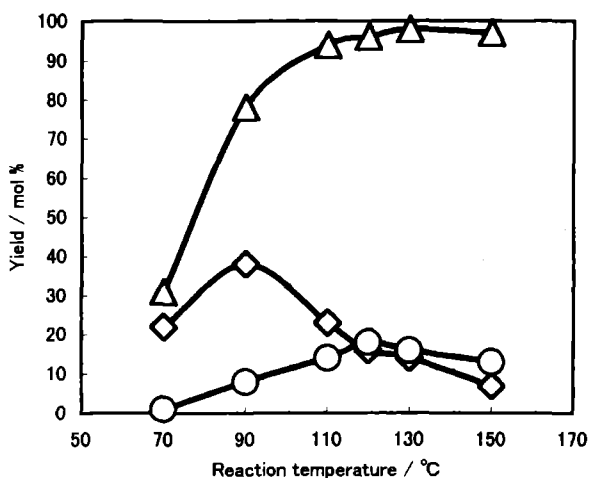


Fig 3. Effect of rection temperature. III: 0.25 mmol, Catalyst: 10 mol %, MeOH: 3 ml,  $O_2$ : 3kgcm<sup>-2</sup>, Reaction time: 5 hr.

図 3. 反応温度の影響

図4は、基質Ⅲに対する触媒量を0-30モル%に変化させた時の化合物Ⅲの反応転換率と化合物ⅤとⅥの反応収率を示している。触媒量5%以上で転換率95%以上になった。化合物Ⅵは触媒量が10モル%で最高収率を示したが、触媒が増えても収率は徐々に減少した。

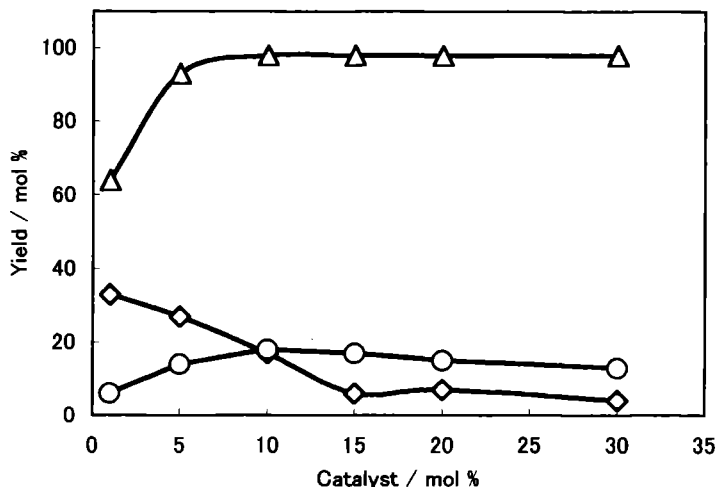


Fig. 4. Effect of catalyst. III: 0.25 mmol, Catalyst:  $\text{Ce}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , MeOH: 3 ml,  $\text{O}_2$ :  $3 \text{ kg cm}^{-2}$ , Reaction temperature:  $120^\circ\text{C}$ .

図 4. 触媒量の変化

緒論のスキーム1で示したように目的とする化合物Ⅵは、ジメトキシパラクレゾールⅢを出発原料とし、酢酸セリウム1水和物を触媒と溶媒存在下に酸素分子を酸化剤として用いて合成を試みた。酸化生成物としては、目的とする化合物Ⅵのカルバアルデヒド以外に、前駆体のアルコールⅣおよびそのエーテルⅤ、さらに過剰酸化物としてのカルボン酸ⅦおよびそのエステルⅧがこれまでの研究から考えられる。しかしながらHPLC測定では、化合物ⅣとⅦは極微量しか検出されなかった。

表1. は、種々の溶媒による酸化反応の効果を示している。メタノールが最も転換率が高く、目的物Ⅵの収率も高かった。化合物Ⅲはベンゼンに溶けやすいので反応が進むと予想したが目的物は得られなかった。無極性溶媒中では自動酸化を行うと触媒の不活性化が起り触媒の寿命が短くなる現象が知られている。ただし、ベンゼン・メタノール混合溶媒では化合物Ⅵの酸化反応前駆体である化合物Ⅴ(ベンジルメチルエーテル)がこれまでで最も多く得られた。化合物Ⅲはメタノールよりもベンゼンに溶け易いのでよい効果が応じたものと思われる。

無水酢酸を用いた場合は、フェノール性OH基がエステル化されたジフェノキシメチルアセチルフェノキシドになり、反応形態が変わったために反応が進まなくなったものと考えられる。

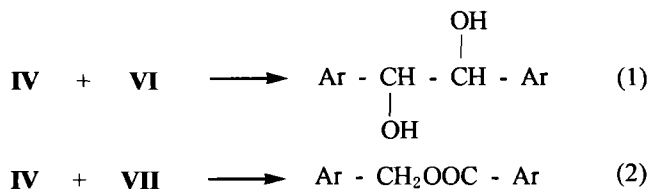
Table 1. Effect of kinds of solvents

| Entries | Solvents             | Compounds |       |      |
|---------|----------------------|-----------|-------|------|
|         |                      | Conv. /%  | VI /% | V /% |
| 1       | MeOH                 | 97        | 18    | 17   |
| 2       | EtOH                 | 78        | 13    | -    |
| 3       | Benzene              | 32        | 0     | 0    |
| 4       | Bz/MeOH              | 93        | 16    | 27   |
| 5       | HOAc                 | 24        | 0     | 0    |
| 6       | (AcO) <sub>2</sub> O | 100       | 0     | 0    |

Conditions: DPC; 0.25 mol, Ce(OAc)<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O; 10 mol%,  
 Solvents; 2 ml, Time; 5 hr, O<sub>2</sub>; 3kgcm<sup>-1</sup>.  
 Abbr.: Bz; benzene, Ac; CH<sub>3</sub>CO

表 1. 種々の溶媒による効果

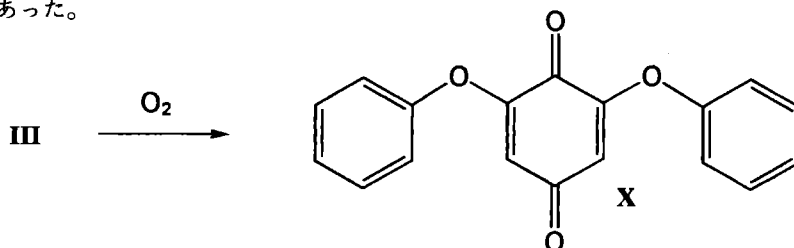
化合物ⅢからⅥへの合成の際に物質収支が合わない要因としては、幾つかの原因が考えられる(スキーム 2)。化合物Ⅲの酸素分子による酸化転換率はほぼ100%に近いのでHPLC測定時のカラム吸着により検出できない場合が考えられる。本研究では逆相カラムを使用しているので、通常の極性物質は殆ど検出可能と思われるので巨大分子の生成が考えられる。スキーム 2のプロセス(1)はアルコール類とアルデヒド類のグナコール転移であり、カラムへの吸着が強く分析測定が不可能と予測される。プロセス(2)はエステル化反応であり、これも同様である。このようなプロセスを推測すれば化合物Ⅲの高い転換率にもかかわらず化合物Ⅵの生成率が一定になる現状が理解できる。但し、プロセス(1)の過程は目的物Ⅵと前駆体の反応であり、反応条件の工夫により前駆体を目的物に変えるのが可能であることから、目的物の高収率が期待できる。一方、プロセス(2)は前駆体を含んでいるが、化合物ⅦとⅧはこれまでHPLCにおいて副生成物のピークとして現れていないので、事実上プロセスとしては考え難い。それ故、プロセス(1)のグナコール転移のみが可能である。



Scheme 2. Byproducts

スキーム 2. 副生成物

実験の項の別途合成でも述べたように、化学酸化剤の二酸化マンガンを用いる方法では目的物VIが約5%収率であった。この方法では多量のキノン類が副生成し、主な成分として黄色物質Xが得られた(スキーム3)。他の化学酸化剤でも目的物VIは2.3%収率であり、副生成物は多岐に渡り、分離は困難であった。



Scheme 3. Product of quinone

スキーム3. キノン生成物

#### 参考文献

- [1] N. Streekumar, *J. Chem. Biotechnol.*, **49**, 141 (1990).
- [2] A. E. Shilov and G. B. Shulpin, *Chem. Rev.*, **97**, 2879 (1997).
- [3] D. A. Sawyer, R. M. Beams and G. J. Blackwell, *J. Med. Chem.*, **38**, 2130 (1995).
- [4] T. Takai, T. Yamada and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1657 (1990).
- [5] K. Fujisawa, Y. Iwata, N. Kitajima, H. Higashimura, M. Kubota, Y. Miyashita, Y. Yamada, K. Okamoto and Y. Moro-oka, *Chem. Lett.*, 739 (1999).
- [6] K. Auty, B. C. Gilbert, C. B. Thomas, S. W. Brown, C. W. Jones and W. R. Sanderson, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **117**, 279 (1997)
- [7] Z. Bodner, T. Mallat and A. Baiker, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **110**, 55 (1996)
- [8] Y. Yoshioka, S. Yamanaka, S. Yamada, T. Kawakami, M. Nishino, K. Yamaguchi and A. Nishinaga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 2701 (1996).
- [9] S. Maharata, J. A. Halben and E. C. Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 9785 (1994).
- [10] S. Mandal, Y. Lee, M. M. Purdy and L. M. Sayer, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 3574 (2000).
- [11] M. Okamoto and T. Yamaji, *Chem. Lett.*, 212 (2001).
- [12] P. J. Baeajou, W. L. Driessen, G. Challa and J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12590 (1997).
- [13] T. Yoshikuni and Y. Sasaki, *J. Tech. & Educ.*, **7**, 133 (1998).
- [14] T. Yoshikuni, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **148**, 285 (1999).
- [15] T. Yoshikuni, *J. Tech. & Educ.*, **9**, 43 (2000).
- [16] J. Setsune, K. Kashihara and K. Wada, *Chem. Lett.*, 72 (2001).
- [17] M. I. de Heer, P. Mulder, H. G. Korth, K. U. Ingold and J. Luszyk, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2355 (2000).