

# 酸素酸化反応による 3, 5-ジメチル-4- ヒドロキシベンズアルデヒドの合成

吉 國 忠 亜\*・橋 本 茂

Preparation of 3, 5-Dimethyl-4-Hydroxybenzaldehyde  
by Cerium-catalyzed Oxygen Oxidation.

Tadatsugu YOSHIKUNI, Shigeru HASHIMOTO

3,5-Dimethyl-4-hydroxybenzaldehyde was obtained in high yields, when 2,4,6-trimethyl phenol in n-propanol was reacted with cerium acetate under 3 kgcm<sup>-2</sup> pressure of oxygen gas at 130°C.

**key words:** Trimethylphenol / Dimethylhydroxybenzaldehyde / oxygen oxidation / cerium catalyst

## 緒 言

クレゾール類の酸化によって得られる芳香族ヒドロキシアルデヒド化合物は、農薬・医薬・高分子樹脂及び工業化学品製造における中間体の重要な化合物として知られている。一般に直接酸素酸化反応によるクレゾール類からのヒドロキシベンズアルデヒド類の合成は難しい。それはフェノール基がカップリング、ポリマー化及び開環反応を酸化によって受け易い事による。ところが酸素酸化反応の触媒としてセリウム化合物を用いると抗酸化性のクレゾール類からヒドロキシベンズアルデヒド類が高収率で得られる<sup>1)</sup>。特にシリングアルデヒド(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド)は3, 5-ジメトキシクレゾールからMeOH中での酸素酸化により高収率・高選択的に得られ、最終酸化物としての副生成物カルボン酸エステルはかなり厳しい条件でのみ生成する等の優れた特長を持っている<sup>2)</sup>。

さて3, 5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドは気管支炎医薬中間体として注目されているがよい合成方法がない。最近Cu塩を用いる反応が試みられたが中途過程のアルコールまでしか酸化されない<sup>3)</sup>。我々はセリウム塩を用いる酸素酸化反応により少量の触媒でしかも高収率で目的物を得る事に成功したので報告する。

## 実 験

### A) 薬品・装置

**A-1) 薬品:** 全ての溶媒と試薬は市販品をそのまま用いた。薄層クロマトグラフ(TLC)はメルク製SILG-200 UV<sub>254</sub>及び和光シリカゲル 70 F<sub>254</sub>を用いた。

**A-2) 装置類:** 高速液体クロマトグラフ分析装置は島津LC-6 Aと9 C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GCM 9100-MK形を用いて測定した。

**B) 反応物処理:** 基質(0.05 mmol)と触媒(0.005 mmol)を50 mlオートクレーブに溶媒(2 ml)にて注入し、酸素密封下に加熱攪拌した。反応後の溶液は、丸底フラスコに溶解性の溶媒を用いて全て移し、エバポレーターで溶媒留去した。残留物を酢酸エチルと水で分液ロートに移し希塩酸でpH 5~6に調整後抽出しこの操作を更に2回繰り返した。酢酸エチル層を集めNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥後、エバポレーターで溶媒留去した。残留物をアセトニトリル溶媒で内部標準品と共に溶かし定量液とした。

**C) 反応物の分取と同定:** カラムクロマトグラフ装置(1×20 cm)にはワコーゲルC-200(20 g)をクロロホルムと共に入れ調整した。反応後の抽出処理した残留物(触媒除去)を少量のクロロホルムに溶かし上記装置に入れ、クロロホルム/ヘキサン(1/2)混合溶媒で展開溶出した。順次、分画した液はTLCにて同一R<sub>f</sub>のスポットを同定しつつ系統的に採取した。TLCで

原稿受付: 平成6年6月13日

\*長岡技術科学大学工学部化学系

の同定は、クロロホルム展開で **1** が Rf 0.45, **2** が 0.55 であった。

各分画の溶出液はエバポレーターで溶媒留去し、クロロホルム／ヘキサン混合溶液で再結晶する事により白色結晶を得た。これらの結晶は、元素分析, NMRおよびIRの測定により同定した。

$^1\text{H}$  NMR (270 MHz): **2** (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  2.20 (6 H  $\text{CH}_3$ ), 3.20 (1 H OH), 7.53 (2 H ArH), 9.74 (1 H CHO). **4** ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  2.3 (6 H 2  $\text{CH}_3$ ), 3.9 (3 H  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.0 (1 H OH), 7.7 (2 H ArH). **5** ( $\text{CDCl}_3$ ); 2.2 (3 H  $\text{CH}_3$ ), 3.4 (3 H  $\text{OCH}_3$ ), 4.7 (2 H  $\text{CH}_2$ ), 7.5-7.6 (2 H ArH), 8.4 (1 H OH), 9.8 (1 H CHO).

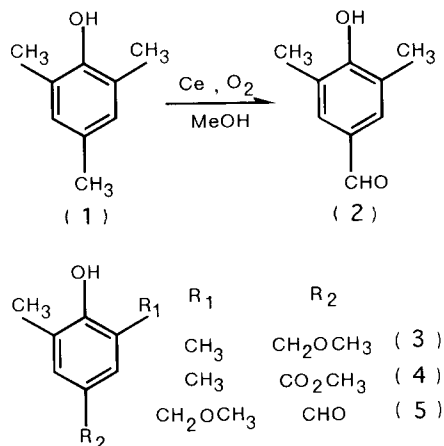
mp.: **2**; 115-116°C.

**D) 生成物のHPLC定量**: 反応物処理後内部標準品を含む定量液をHPLC測定により定量した。まず **2** が溶出し順に **5**, **4**, **1** そして内部標準品 (St.; 4-methylbenzophenone) のピークが現れる。各々の純品と St の面積比から算出した理論値との比によって収率を求めた。固定層は YMC-ODS-A-312 逆相カラムを用いた。移動層は  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{H}_3\text{PO}_4$  (350 ml/150/0.6) の混合溶媒を用いて行った。

## 結果と考察

### 1) 反応

化合物 **3**, 5-ジメチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド **2** は、下記の Scheme 1 に示した様に **2**, **4**, 6-トリメチルフェノール **1** からセリウム塩触媒を用いて酸素雰囲気下に加熱攪拌して合成した。かなり厳しい反応条件においてはエステル **4** とエーテルアル



(Scheme 1)

デヒド **5** が生成する。各成分の精製はカラムクロマトグラフ装置と分取用薄層クロマトグラフィの併用により分画して純粋な結晶を得る事が出来た (実験 C 項)。アルデヒド **2** の前駆体であるアルコール又はヒドロキシベンジルエーテル **3** は検出できなかった。芳香族遊離カルボン酸やアルコールの場合は強い吸着の為、クロマトグラフ分析では原点から展開せず検出出来ない事がある。本実験でも物質収支が僅かに不足しているのは吸着が要因の一部であると考えている。

### 2) 溶媒効果

セリウム塩触媒を用いる **3**, 5-ジメトキシレゾールの酸素酸化反応では、溶媒としてメタノールを用い高収率でシリングアルデヒドを合成<sup>2)</sup>する事ができた。

化合物 **1** の場合にもその条件を基にしてメタノールの代わりに他のアルコール類を用いて反応し、溶媒の効果を比較したのが表 1 である。メタノールから n-プロパノールまでは炭素増と共に収率が顕著に増加する。しかしながらイソプロパノールやブタノールの全ての異性体では 52~61% の収率の範囲にあり、相関性は見られなかった。

メタノールからプロパノールまでは発生のアルデヒド基へのアルコキシ導入による官能基保護 (アセタール) が起り、プロパノールが最適の安定化に関与していると考えられる。しかしながらプロパノール中における **2** の高収率は溶媒酸化防止が競争反応的に働くのも要因の一つである事が希釈効果の項で確かめられた。なお別途合成したアセタールを実験の項 (B) に従って処理すると定量的にアルデヒド基が得られた。

Table 1. Effect of solvents

| Alcohols   | <b>2</b><br>Yield % |
|------------|---------------------|
| Methanol   | 61.1                |
| Ethanol    | 76.7                |
| n-Propanol | 83.2                |
| i-Propanol | 51.8                |
| n-Butanol  | 59.3                |
| i-Butanol  | 60.5                |
| t-Butanol  | 53.0                |

Condition: Volume; 2ml, Temp.; 130°C,  $\text{O}_2$ ; 3kgcm $^{-2}$ ,  
Ce (OAc) $_3$  ·  $\text{H}_2\text{O}$  / **1** = 0.1, **1**; 0.05mmol, Time; 4h.

### 3) セリウム塩の種類と添加塩の効果

種々のセリウム塩による **2** の生成収率と酢酸ナトリウム添加物による効果を示したのが表 2 である。セリ

ウム塩では酢酸セリウムが最高収率を示す。他のセリウム塩では24%以下であり、 $\text{Ce}(\text{NO}_3)_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3$ でも18%に過ぎない。しかしながら酢酸セリウム以外のセリウム塩触媒に酢酸ナトリウムを添加すると硝酸セリウムでは約52%増の収率75.5%を達成する。塩化セリウムに至っては1倍モル添加するだけで73%に達する。尤もそれ以上に多く添加すると徐々に収率が減少する。

Table 2. Oxygen oxidation by Ce compounds.

| Compounds                                              | AcO <sup>-</sup> |                |                | 2<br>Yields % |
|--------------------------------------------------------|------------------|----------------|----------------|---------------|
|                                                        | Na <sup>+</sup>  | K <sup>+</sup> | H <sup>+</sup> |               |
| $\text{Ce}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$     | 0                |                |                | 83.2          |
| $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$   | 0                |                |                | 23.8          |
| $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$   | 3                |                |                | 75.5          |
| $\text{CeCl}_3$                                        | 0                |                |                | 7.4           |
| $\text{CeCl}_3$                                        | 1                |                |                | 73.0          |
| $\text{CeCl}_3$                                        | 3                |                |                | 69.7          |
| $\text{CeCl}_3$                                        | 5                |                |                | 49.7          |
| $\text{CeCl}_3$                                        |                  | 3              |                | 68.9          |
| $\text{CeCl}_3$                                        |                  |                | 3              | 1.5           |
| $\text{CeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$              | 0                |                |                | 23.8          |
| $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ | 0                |                |                | 0             |
| $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ | 3                |                |                | 10.8          |
| $\text{Ce}_2(\text{OX})_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$   | 0                |                |                | 0             |
| $\text{Ce}_2(\text{OX})_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$   | 3                |                |                | 9.0           |
| $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$              | 0                |                |                | 17.8          |

Condition: n-PrOH; 2ml, Time; 4h, Temp.; 130°C,  
O<sub>2</sub>; 3Kgcm<sup>-2</sup>,  $\text{Ce}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/1 = 0.1, 1; 0.05\text{mmol}$ .

#### 4) 反応温度の影響

反応温度を変化させた時の収率を示したのが図1である。溶媒がメタノールとn-プロパノールでは、約130°Cで共に最高収率を示すが、n-プロパノールの方が立ち上がりが大きく収率も大きい。

#### 5) 希釈効果

メタノールとn-プロパノールの溶媒量を各々2~10 mlの範囲で変化させた時の収率の変化を示したのが図2である。溶媒量が少ない程収率が大きい。

またn-プロパノールの方が最高収率からの収率減衰勾配は緩慢であり、高収率を示している。

メタノールの場合、溶媒量が多い時は反応後のオートクレーブの開封時、アルデヒド臭がした。GS-MS測定の結果は少量のHCHOと微量のHCOOHを示した。比較の為n-プロパノールの場合についても測定すると約1/20のアルデヒド量であった。即ちメタノールを用いると酸素酸化反応に対し、基質のクレゾールのアルキル基よりもメタノールが競争的に酸化されるの

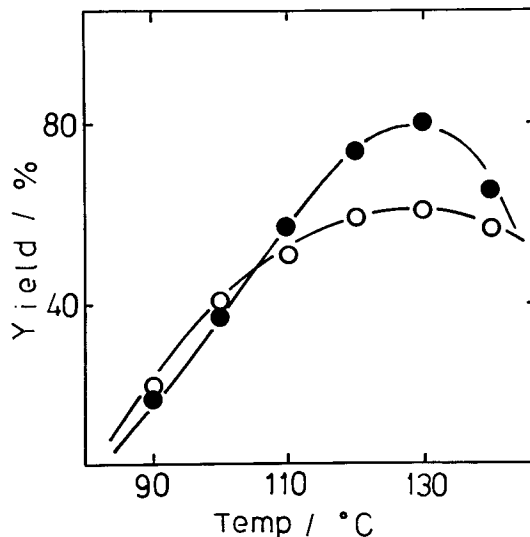


Fig1. Effect of temperature.

Condition:  $\text{Ce}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/1 = 0.1$ , Time; 5h,  
O<sub>2</sub>; 3kgcm<sup>-2</sup>, ○; MeOH, ●; n-PrOH.

で基質への酸化的寄与が少なくなりその分、収率低下に結びつくものと考えられる。

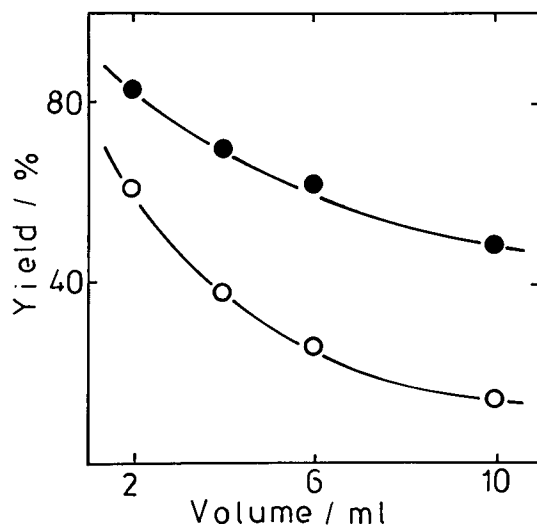


Fig 2. Effect of solvent volume.

Condition:  $\text{Ce}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/1 = 0.1$ , Time; 4 h, O<sub>2</sub>; 3 kgcm<sup>-2</sup>, Temp.; 130°C, ○; MeOH, ●; n-RrOH.

#### 6) 経時変化

種々の反応温度における経時的収率変化を示したのが図3である。反応温度が上昇するにつれて一定収率に達する時間が短くなる。130°Cでは最高収率を示すがそれ以後最終酸化物への移行が起り、2の収率が

減少する。

### 7) 酸素圧の効果

オートクレープ 50 ml 中での操作において、酸素の代わりに窒素を密封して同様に反応すると約 1% の目的物 **2** が生成する。酸素圧 1 ~ 5 kgcm<sup>-2</sup> では何れも約 80% の高収率を示す。化合物 **2** の生成には酸素は必要であるが、1 kgcm<sup>-2</sup> 以上はそれ程効果を及ぼす物ではない事を示している。

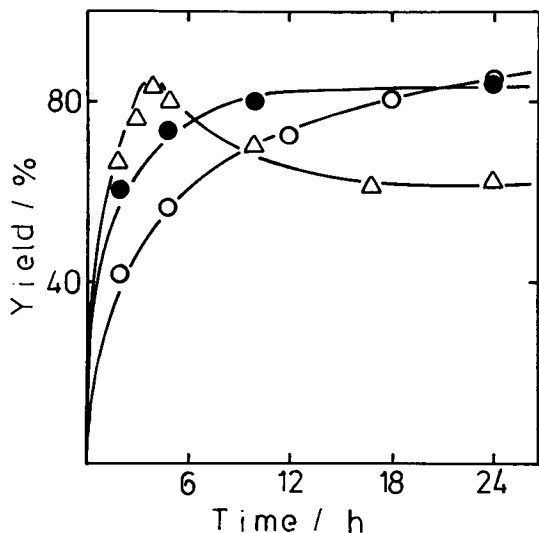


Fig 3. Relation between yield and reaction time in various temperatures.

Condition:  $\text{Ce}(\text{OAc})_3 \cdot \text{H}_2\text{O} / 1 = 0.1$ ,  $n\text{-PrOH}$ ; 2 ml,  $\text{O}_2$ ; 3 kgcm<sup>-2</sup>, ○; 110°C, ●; 120°C, △; 130°C.

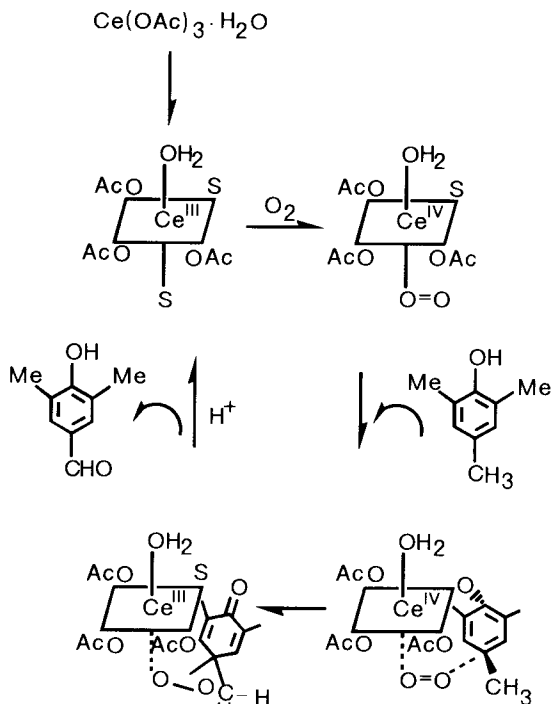
### 8) 反応機構

本研究の特長は、従来の大量触媒使用形式とは異なり、少量の触媒で高収率の酸素酸化反応によるヒドロキシアルデヒド基の合成が可能である。これは合成途上で触媒再生の過程が存在する事を意味する。

最近、ジブチルフェノールと Co(III) 錯体を用いて、 $\text{O}_2$  取り込みがノンラジカル過程で進行するとの研究が報告<sup>4)</sup>されているが、我々の行なった実験事実と矛盾のない、一つの可能な機構をスキーム 2 に示す。触媒の中心金属 (Ce) の電荷移動 (III → IV → III), 配位子反応および官能基変換による循環過程が説明でき、クレゾール類の酸化反応が可能である事を示している。

## 結 論

酸素酸化反応により  $n$ -プロパノール中でトリメチ



( Scheme 2 )

ルフェノールを酢酸セリウムの存在下に反応させるとジメチルヒドロキシベンズアルデヒドが高収率で生成した。

## 謝 辞

本研究を進めるにあたり、本学内田安三学長と北陸大学久野栄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 論 文

- 1) T. Yoshikuni, J. Mol. Catal., **72** 29-36 (1992).
- 2) T. Yoshikuni, J. Chem. Tech. & Biotech., **49** 353-357 (1994).
- 3) M. Shimizu, Y. Watanabe, H. Orita, T. Hayakawa, K. Takehira, Bull. Chem. Soc. Japan, **66** 251-257 (1993).
- 4) A. Nishinaga, M. Yano, T. Kuwashige, Chem. Lett., 817-820 (1994).