

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13758

研究課題名(和文) 触媒量のPd/C エチレン系によるフェノールおよびレゾルシノール誘導体の製造法

研究課題名(英文) Production of phenol and resorcinol derivatives using PdC-ethylene system

研究代表者

林 昌彦 (HAYASHI, MASAHIKO)

神戸大学・理学研究科・教授

研究者番号：60192704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)： 触媒量のPdC存在下、エチレン雰囲気下でシクロヘキサノンとアルコールを作用させると、フェノールのアルキルエーテルが高収率で得られた。シクロヘキサノンの代わりにシクロヘキサセノンを経験に用いるとフェノールが高収率で得られた。さらに、同条件下、1,3-シクロヘキサジオンを反応させるとレゾルシノールのジアルキルエーテル体を得られ、さらに、炭酸カリウムを添加することにより、レゾルシノールが得られた。この方法を、抗酸化機能を持つポリフェノールの一種であるレスベラトロールの合成に適用することができた。

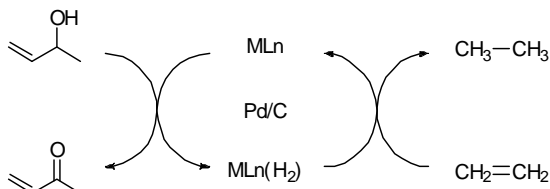
研究成果の概要(英文)： The conversion of cyclohexanone and substituted cyclohexanones to alkyl aryl ethers using a PdC-ethylene system is discussed, where ethylene functions as a hydrogen acceptor. The obtained ethers are easily transformed into the corresponding phenols by treatment with BBr₃. Direct conversion of cyclohexanone to phenol in the presence of a catalytic amount of PdC under an ethylene atmosphere. The conversion of substituted 1,3-cyclohexanediones to the alkyl ethers of resorcinol using a PdC-ethylene system is reported. In these reactions, ethylene works as a hydrogen acceptor. The efficient synthesis of resveratrol was achieved using this protocol as a key step. In addition, the direct formation of substituted resorcinols was carried out by adding K₂CO₃ into the reaction media.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パラジウム触媒 酸化反応 フェノール レゾルシノール レスベラトロール

1. 研究開始当初の背景

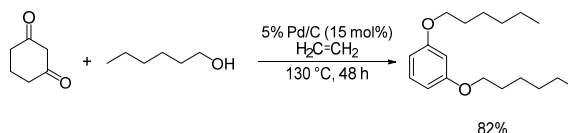
有機合成化学において、酸化反応はもっとも重要な反応の一つであり、これまでに多くの酸化反応が開発されてきた。当研究室では2000年に、d/C触媒をエチレンと組み合わせることにより、脱水素化反応を利用したアルコールの酸化反応を報告した(スキーム1)。



スキーム 1. Pd/C による水素移動反応の触媒サイクル

2. 研究の目的

この Pd/C エチレン系による脱水素化反応は、触媒が容易に回収、再利用ことができ、共生生成物がエタンガスのみであることから、環境に負荷をかけない酸化反応といえる。本研究では、1,3-シクロヘキサジオンとアルコールを反応させ、レゾルシノールジアルキルエーテルとし、脱エーテル化を行うことで、レゾルシノール誘導体を得ることを目的とした(式1)。



式 1. 1,3-ジシクロヘキサノンからレゾルシノールジヘキシルエーテルの合成

3. 研究の方法

レスベラトロール(図1)は赤ワインに多く含まれるポリフェノールの一種である。このレスベラトロールは抗酸化作用を示すことが知られており、活性酸素を除去する力を持つため、老化やガンの予防に有効であると期待されている。そこで、Pd/C エチレン触媒系による酸化反応を利用した六員環ジケトンからジアルキルフェニルエーテルを経由したレスベラトロールの合成をおこなった。

4. 研究成果

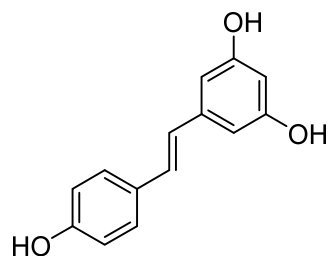
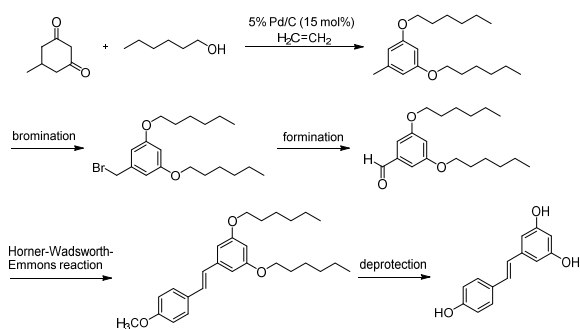


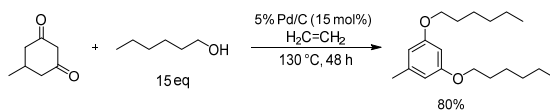
図 1. レスベラトロールの構造

Pd/C エチレン系による脱水素化反応を利用した六員環ジケトンからジヘキシルフェニルエーテルを経由したレスベラトロールの合成をおこなった。以下に、レスベラトロールの合成計画を示す(スキーム2)。



スキーム 2. レスベラトロールの合成計画

5-メチル1,3-シクロヘキサジオンとnヘキサノールとの反応出発原料である5-メチル1,3-シクロヘキサジオンを、5%Pd/C触媒15mol%存在下、エチレン雰囲気、130の還流条件下、24時間で、nヘキサノールを作用させ、3,5-ジヘキシルオキシトルエンを80%の収率で得た(式2)。

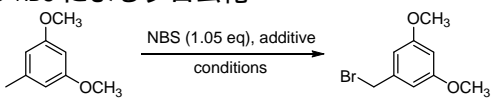


式 2. 3,5-ジヘキシルオキシトルエンの合成

N-ブロモスクシンイミドを用いたプロモ化：N-ブロモスクシンイミドによるプロモ化は、通常、アゾビスイソブチロニトリルをラジカル開始剤として用い、四塩化炭素を溶媒として用いる。しかし、四塩化炭素は、オゾン層を破壊することが知られており、環境の面で好ましくない。そこで、実践的合成を目指して、四塩化炭素のようなハロゲン系溶媒以外の溶媒で、ベンジル位のプロモ化を検討した。3,5-ジメトキシトルエンを基質として、27Wの蛍光灯の光を当てながら、N-ブロモスクシンイミドを作用させると、.5時間で目的のベンジル位がプロモ化された3,5-ジメトキシベンジルブロミドを94%の収率で得られた。次に、蛍光灯を用いずに、N-ブロモスクシン

イミドを作用させることで、1 時間で目的のベンジル位がプロモ化された 3,5-ジメトキシベンジルブロミドを 91%の収率で得た。この結果からアセトニトリルを用いたベンジル位のプロモ化は、室内の蛍光灯の光のみで反応が進行することがわかった(表 1)。

表 1. 3,5-ジメトキシシトルエンのベンジル位の NBS によるプロモ化



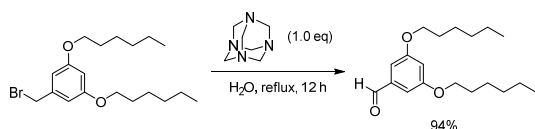
entry	additive	conditions			yield /% ^b
		solvent	temp. /°C	time/h	
1	AIBN	CCl ₄	100	5	95
2 ^a	—	CH ₃ CN	25	0.5	94
3	—	CH ₃ CN	25	1	91

^a This reaction was carried out under fluorescent irradiation (27 W).

^b Without purification.

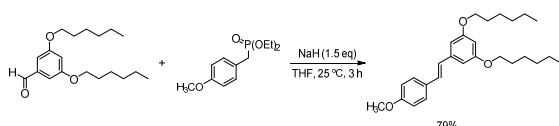
ヘキサメチレンテトラミンを用いたアルデヒド部位の合成先に合成した 3,5-ジヘキシルオキシベンジルブロミドに水溶媒中、ヘキサメチレンテトラミンと反応させることで、目的の 3,5-ジヘキシルオキシベンズアルデヒドを 94%の収率で得た(式 3)。

ヘキサメチレンテトラミンとベンジルブロミドから活性なイミニウム中間体が形成され、続いて水が求核攻撃することで、目的のアルデヒド体が得られると考えている。



式 3. ホルミル化反応

Horner-Wadsworth-Emmons 反応：先に合成した 3,5-ジヘキシルオキシベンズアルデヒドを、塩基として水素化ナトリウム存在下、4-メトキシベンジルホスホン酸ジエチルと反応させると、目的の(E)-3,5-ジヘキシルオキシ 4-メトキシシトルエンが 79%の収率で得られた(式 4)。

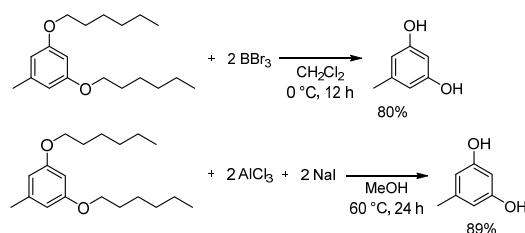


式 4. Horner-Wadsworth-Emmons 反応

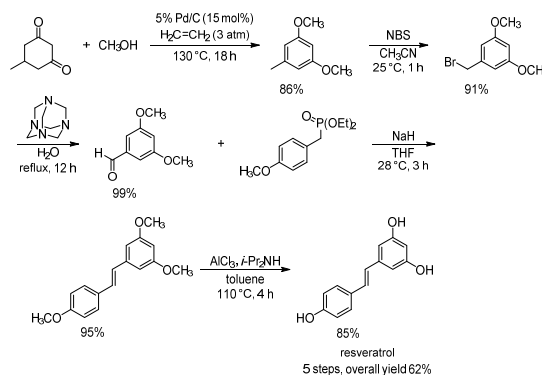
塩化アルミニウムおよびヨウ化ナトリウムを用いた脱アルキル化の検討：脱アルキル化には三臭化ホウ素が用いられているが、三臭化ホウ素は腐食性があり、実践的合成において好ましくない。そこで、塩化アルミニウムおよび求核剤のヨウ化ナトリウムを用いて、脱アルキル化を検討した。3,5-ジヘキシ

ルオシトルエンを基質として、塩化アルミニウム、およびヨウ化ナトリウムの存在下で反応させると、目的の 3,5-ジヒドロキシトルエンが 89%の収率で得られた(式 5)。

以下に合成したレスベラトロールの反応スキームを示した(スキーム 3)。5-メチル 1,3-シクロヘキサジオンを出発原料として、レスベラトロールを 5 段階、全収率 46%で合成した。鍵反応は Pd/C エチレン系による脱水素化反応である。



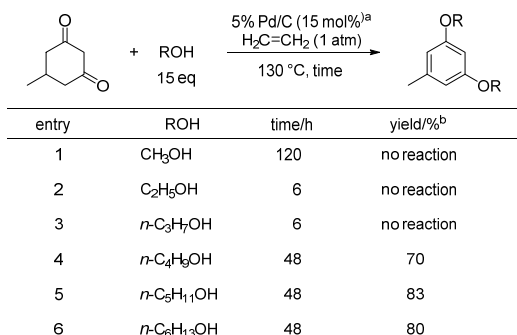
スキーム 3. レスベラトロールの合成 1
さらに、レゾルシノールのジヘキシルエーテルの代わりにジメチルエーテルを経由することで、全収率が 62%にまで向上した(スキーム 4)。



スキーム 4. レスベラトロールの合成 2

以上のレスベラトロールの合成において、鍵となる酸化反応だけでなく、NBS を用いた臭素化の際の溶媒、脱エーテル化剤も含めて環境に負荷をいかけない合成といえる。以上、レスベラトロールの合成を中心に記載した。以下に、本研究の過程で得られたいくつかの知見について記載する。5-メチル-1,3-シクロヘキサジオンと第一級アルコールとの反応 5% Pd/C 触媒 15mol%存在下、130 °C 還流条件下で、5-メチル-1,3-シクロヘキサジオンを基質として第一級アルコールを用いた脱水素化反応をおこなった。以下にその結果を示す(表 2)。

表 2. エチレンガス 1 atm でのレゾルシノール合成

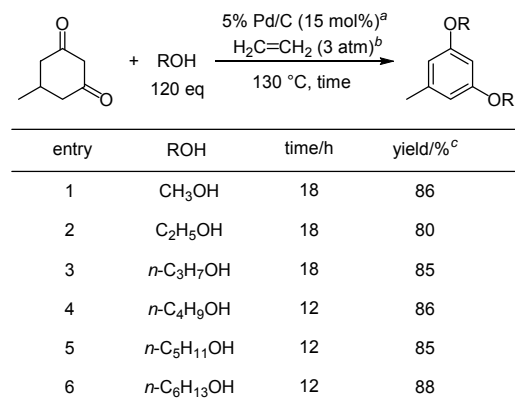


^a The catalyst was purchased from Strem chemicals (Escat 1431).

^b Isolated yield after silica-gel column chromatography.

このように、エチレン 1atm では、炭素数が 3 以下のアルコールでは反応が進行しなかった。そこで、エチレン圧を 3atm に上げたところ、すべてのアルコールで良好な収率でレゾルシノールのジエーテル体が得られた (表 3)。

表 3. エチレンガス 3 atm でのレゾルシノール合成



^a The catalyst was purchased from Strem chemicals (Escat 1431).

^b These reactions were carried out under an ethylene atmosphere in an autoclave.

^c Purification by distillation.

最後に 1,3-シクロヘキサジオンからレゾルシノールジアルキルエーテルが生成する推定反応機構を考察する。まず、5-メチル-1,3-シクロヘキサジオン A とアルコールとの求核付加反応により、ヘミアセタール B を経由し、アセタール C が生成する。アセタール C は、一分子のアルコールが脱離することで、エノールエーテル D が生成する。続いて、アルコールとの求核付加反応により、ヘミアセタール E を経由し、アセタール F が生成する。一分子のアルコールが脱離することにより中間体 G が生成すると考えている。最後に、Pd が六員環上の二つの水素原子を奪い、エチレンがその水素を受け取る。再生された Pd が再び脱水素反応を繰り返すことで目的のレゾルシノールジアルキルエーテル H が生成すると考えている (図 3)。

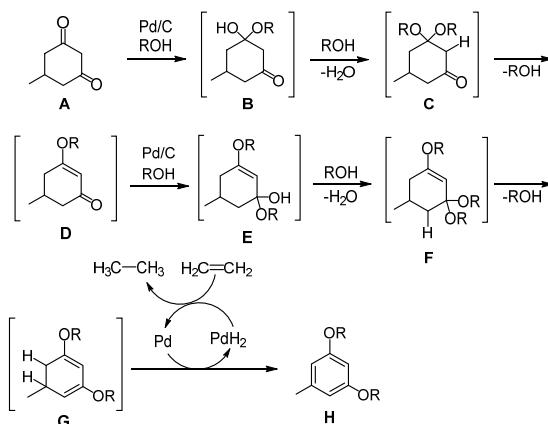


図 2. レゾルシノールのエーテル生成の推定機構

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- (1) J. Srinivas, Y. Namito, R. Matsubara, M. Hayashi, "Synthesis of enantiomerically pure (8*S*,9*S*,10*R*,6*Z*)-trihydroxyoctadec-6-enoic Acid", *J. Org. Chem.*, 82, in press (2017).
- (2) R. Matsubara, S. Takazawa, A. Ando, M. Hayashi, R. Tohda, M. Tsubaki, "Study on the photo-induced nitric oxide-releasing ability of 4-alkoxy furoxans", *Asian J. Org. Chem.*, in press (2017).
- (3) R. Matsubara, S. Eguchi, A. Ando, M. Hayashi, "Synthesis of alkynyl furoxans. Rare carbon-carbon bond forming reaction on a furoxan ring", *Org. Biomol. Chem.*, 15, 1965–1969 (2017).
- (4) I. El-Deeb, Y. T. Funakoshi, Y. Shimomoto, M. Hayashi, "Dehydrogenative Formation of Resorcinol Derivatives Using Pd/C-Ethylene Catalytic System", *J. Org. Chem.*, 82, 2630–2640 (2017).
- (5) Y. Namito, K. Michigami, T. Nagahashi, R. Matsubara, M. Hayashi, "Selective Synthesis of Partially Protected D-Talopyranosides and D-Gulopyranosides via Catalytic Asymmetric Dihydroxylation: Multiplier Effects of Substrate Control and Catalyst Control", *Org. Lett.*, 18, 6058–6061 (2016).

(6) I. El-Deeb, Y. M. Tian, T. Funakoshi, R. Matsubara, M. Hayashi, "Conversion of Cyclohexanones to Alkyl Aryl Ethers Using a Pd/C-Ethylene System", *Eur. J. Org. Chem.*, 409-413(2016).

(7) M. Hayashi, "Progress of Chiral Schiff Bases with C1 Symmetry in Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions", *Chem. Rec.*, **16**, 2708-2735(2016).

(8) R. Matsubara, T. Shimada, Y. Kobori, T. Yabuta, T. Osakai, M. Hayashi, "Photoinduced Charge-Transfer State of 4-Carbazolyl-3-(trifluoromethyl)benzoic Acid: Photophysical Property and Application to Reduction of Carbon-Halogen Bonds as a Sensitizer", *Chem. Asian J.*, **11**, 2006-2010 (2016).

(9) A. Ando, R. Matsubara, S. Takazawa, T. Shimada, M. Hayashi, "Fluorofuroxans: Synthesis and Application as Photo-induced Nitric Oxide Donors", *Asian J. Org. Chem.*, **5**, 886-890 (2016).

(10) R. Matsubara, A. Ando, Y. Saeki, K. Eda, N. Asada, T. Tsutsumi, Y.-S. Shin, M. Hayashi, "Synthesis of Furoxans (1,2,5-oxadiazole 2-oxides) from Styrenes and Nitrosonium Tetrafluoroborate in Non-Acidic Media and Mechanistic Study", *J. Heterocyclic Chem.*, **53**, 1094-1105 (2016).

〔学会発表〕(計8件)

(1) 触媒的不斉ジヒドロキシ化反応を用いた希少糖合成 波戸 陽一・永橋 孝明・道上 恭佑・松原 亮介・林 昌彦, 日本化学会第96春季年会, 2016. 3.24-27.

(2) Afiq Md Idros, Yoichi Namito, Ryosuke Matsubara, Masahiko Hayashi, Synthesis of 2,3-Unsaturated Sugars Using Aluminium Aryloxide, 日本化学会第96春季年会, 2016. 3.24-27.

(3) EL-DEEB, Ibrahim; FUNAKOSHI, Tatsuya; DEN, Tian; MATSUBARA, Ryosuke; HAYASHI, Masahiko, Practical synthesis of resorcinol derivatives using Pd/C-ethylene system 日本化学会第96春季年会, 2016. 3.24-27.

(4) 光応答性一酸化窒素ドナーの開発, 高沢 紗緒里, 松原亮介, 安藤祥大, 林 昌彦 日本化学会第96春季年会, 2016. 3.24-27.

(5) シアノ基の光感受性保護基の開発, 馬 慧穎・松原 亮介・林 昌彦 日本化学会第96春季年会 2016. 3.24-27.

(6) 効率的な炭素ラジカルの生成を目指した有機分子触媒の開発, 藪田達志, 松原亮介, 島田聡之, 林 昌彦, 小堀康博, 日本化学会第96春季年会, 2016. 3.24-27.

(7) アルキニル基を含んだフロキサソ誘導体の合成 江口 修平・松原 亮介・安藤 祥大・林 昌彦, 日本化学会第96春季年会, 2016. 3.24-27.

(8) ハロフロキサソの新規合成法の開発と一酸化窒素ドナーへの応用 安藤祥大, 高沢紗緒里, 松原亮介, 林 昌彦 日本薬学会第136年会, 2016. 3.26-29.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~mhayashi/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 昌彦 (HAYASHI, Masahiko)

神戸大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：60192704

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：