脂肪族化合物から芳香族化合物の合成と その将来的意味†

小 田 良 平*

Synthesis of Aromatic Compounds from Aliphatic Compounds and its Important Implication in the Future.

Ryohei ODA*

Synthetic methods of aromatic compounds from aliphatic compounds can be classified as follows:

- (A) Cyclohexene derivatives, obtained by Friedel-Crafts reaction from diene and dienophile are dehydrogenated to aromatic compounds.
- (B) Cyclotrimerization of acetylenic compounds.
- (C) Inter- and intra-molecular condensation of appropriate dicarbonyl-compounds and then the dehydrogenation of thus obtained cyclohexenone derivatives to the aromatic compounds.
- (D) Another various methods.

This article concerns exclusively to the (C) method. The (C) method can be further divided into the following three sub-methods:

C-1. Michael addition of active methylene and active methyl compounds to α, β -unsaturated carbonyl-compounds and then the adducts, *i. e.* the δ -dicarbonyl-compounds are cyclized intramolecularly to the cyclohexenone derivatives. The cyclization reactions are aldol or ester condensation and thus obtained cyclohexenone derivatives are dehydrogenated to the corresponding aromatic compounds.

C-2. Two molecules of active methylene compounds are joined by aldehydes (formaldehyde or acetaldehyde) or formic acid and thus obtained δ -dicarbonyl-compounds are then cyclized intramolecularly as in the case of C-1.

C-3. Two molecules of dicarbonyl-compounds are intermolecularly cyclo-condensed directly to the substituted benzene-derivatives or at first to the cyclohexane-dione compounds and then dehydrogenated to the aromatic compounds.

Many examples, according to the above-mentioned classifications, are given in this article.

1. 結 論

脂肪族化合物より芳香族化合物の合成法は次のように分類することができる。

- (A) 1, 3-ジエンとジエノフィルとの間の Diels-Alder 反応生成物の脱水素による合成法。
- (B) アセチレン系化合物の環化三量化による合成法。
- (C) カルボニル化合物の分子間または分子内環化縮

合反応による合成法。ここに用いられる反応はマイケル付加、アルドール縮合およびエステル縮合反応が主であり、この (C) 法をさらに次の 3 方法に区別することができる。

C-1. 活性メチルまたは活性メチレン化合物の α, β -不飽和カルボニル化合物へのマイケル付加反応によって δ -ケトカルボン酸エステルまたは δ -ジカルボニル化合物を合成し、次にこのものの分子内アルドール縮合またはエステル縮合反応によって 6 員環化合物とし、さらに

* 京都大学名誉教授；(現住所)

† 本文は本協会主催の昭和 55 年 10 月 3 日東京における講習会のテキストを要約し、かつ新しい例を追加したものである。

脱水素反応を施してベンゼン環とする方法。

C-2. 活性メチレン化合物をホルムアルデヒドまたはギ酸で連結し、

(X, Yはそれぞれ含カルボニル基原子団)

を先ず合成し、このようにして得られた δ -ジカルボニル化合物を C-1. 同様に芳香族化合物に誘導する方法。

C-3. 2種のジカルボニル化合物(コハク酸エステルおよび α -ならびに β -ジカルボニル化合物)の間の分子間エステル縮合またはアルドール縮合反応によって芳香族環を合成する方法。

(D) その他の方法。たとえばビニルシクロヘキセンからスチレンを合成する方法¹⁾など重要な反応が多い。

以上の諸方法についてはすでに染料と薬品誌上に多くの例を示して解説した²⁾。本講では(A),(B)両合成反応は省略し、(C)合成法のみについて解説する。そしてすでに染料と薬品誌上に紹介した実例は重要な例以外ではここでは省略する。

以下解説する(C)法の内容から理解できることであるが、この(C)合成法は次の二つの大きい特徴と表題にかかげた将来的意味を含んでいる。すなわち

(a) (C)法による芳香族化合物合成の出発原料は(CO + H₂)である。すなわちメタノール、ホルムアルデヒド、ギ酸、酢酸、ケテン、ケテンダイマー、アセト酢酸エステル、マロン酸エステルなどが二次中間体となる方法で、石油に依存しない芳香族化合物の合成法となるものである。染料、農薬、医薬、合成高分子化合物など現在石油からとれるベンゼンなどに依存しているところが大きい、将来石油が無くなっても(CO + H₂)があればこれらの分野の原料が不自由なしに供給できることになる。

(b) (C)法に限らず(A),(B)法でも同じことであるが、モノ、ジおよびトリ置換ベンゼン誘導体が直接合成できる大きい特徴がある。ベンゼンから出発してハロゲン化、硫酸化、ニトロ化、フリーデル・クラフツ反応、アルカリ融解などの厄介な合成手段が不必要となるのである。かつじないしトリ置換ベンゼン誘導体で希望する位置異性体のみを選択的にデザインして合成する可能性があることである。

芳香族化合物のみでなくピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、キノリンなどの含窒素ヘテロ環状化合物および複雑な天然化合物の合成も可能になってくる

のであるが、これらの点については本稿では省略する。

以上のように(C)合成法は大きい特徴を有しているが、現状ではまだ発展の途上にある合成法でかなり大きい欠点も含まれる。たとえば反応を行うに当り、無水のTHFを溶剤として多量に用い、反応成分に対し化学論量の BuLi や LiN(i-C₃H₇)₂ の如き Li 化剤を -78℃ という低温で反応させる条件、さらには化学量論量の (CH₃)₃SiCl を用いるなど高価な副薬品を用い、これらが反応後回復不能の副産物として廃棄される点である。しかし、このような合成条件は実験室的によく採用される手段であって、一面では相間移動触媒が発展しつつあり、その他 F アニオンその他の中性触媒を用いる合成改良手段の発展が顕著であるので、上述の欠点は回避され得るものと考えられる。そのような改良合成手段について詳述することもここでは省略するが、ただ一つだけ活性メチレン化合物を α , β -不飽和カルボニル化合物へマイケル付加させる反応に対して少量の Ni(acac)₂ が中性の良い触媒となることを見出した J. H. Nelson³⁾ の研究の1例を示しておく。

2. 各 論

2.1. C-1 法について この C-1 法についてはかなり古くから多くの研究例がある。特にオルシンや5-アルキルレゾルシノールの合成例が多く知られている。特許文献もかなり多い。主な例はすでに染料と薬品誌上に紹介してあるので(文献2)参照)ここでは省略し、レゾルシノール自身および *m*-アミノフェノールの合成について説明する。すなわち上述の J. H. Nelson 法を利用して次の合成コースでレゾルシノールおよび *m*-アミノフェノールに到達することが可能である。

すなわち上のコースで行けば確実に重要なレゾルシノールおよび *m*-ジエチルアミノフェノールに到達できることになるが、アセト酢酸エステルを用いると C が1ヶ損となり高価につくので最初のマイケル付加反応をアセトンとアクリル酸エステル間で行う例が特許に出ている⁵⁾。

アクリレート反応率 = 42.3% で δ-ケトカルボン酸エステルの収率 = 88% という例が示されている。

次にこの δ-ケトカルボン酸エステルの分子内エステル縮合反応の条件についてもいろいろの処法が見られるが、合成化学の見地から眺めると一般のエステル縮合反応の触媒については未だすぐれた触媒は見出されていない。

たとえばドイツ特許 2,825,170 (ヘキスト社)⁶⁾ によるとカーボン上に 1% の La, Ce, Zr, Th の硝酸塩を吸収させた触媒上を 350°C で δ-ケトカプロン酸エステルを通すと反応率 30 ~ 48%, 選択率 91 ~ 95% でシクロヘキサジオンが生成すると示されている。

G. Metz⁷⁾ はトルエン中に微分散させた金属ナトリウムを用いて次の結果を得ている。

また、M. Larchevêque⁸⁾ は酸を用いて次の縮合の起ることを示している。

次にシクロヘキサノンを脱水素してベンゼン環とする処法にもいろいろの酸化剤を用いる手段が知られている。

Y. Tamura⁹⁾ は次に示す反応にはメタノール中ヨードを用いる条件が良いことを示している。

R₁ ~ R₅ を若干変えてアニソール誘導体の収率は 53 ~ 86% の範囲である。

しかし、この脱水素にはハロゲンその他の酸化剤を用いるよりは特許例¹⁰⁾ に見られるように Pd/C と加熱して H₂ ガスとして抜く手段が最も良いと考えられる。

なお (C-1) 法の合成剤として次のような例をあげることができる。

2.6-ジメチルアニリンの合成法¹¹⁾

次にこのシクロヘキセノンに 5% Pd/C 触媒の存在下に 280 ~ 290°C で 20 気圧のアモニアを反応させて 63% の収率で 2,6-ジメチルアニリンが得られる。もちろん上のシクロヘキセノンそのまま脱水素すれば 2,6-ジメチルフェノールが得られることになる。また容易に類推されることであるが上の反応のクロレインの代りにクロトンアルデヒドまたはメチルビニルケトンを使用すればビタミン E の合成原料として重要な 2,3,6-トリメチルフェノールが合成できることになる。

Ibuprofen[®] の合成¹²⁾

医薬として重要な Ibuprofen が次のコースで合成できることが示されている。

β -ナフトール誘導体の合成例¹³⁾

D. L. Boger は次の反応コースで β -ナフトール誘導体を合成している。

さらに C-1 法に属する反応として γ, δ -不飽和- β -ケトカルボン酸エステルに対するマイケル付加反応、次に分子内環化縮合反応により芳香族化合物に至る反応がある。

この γ , δ -不飽和- β -ケトカルボン酸の合成については A. van der Gen¹⁵⁾ および R. Bodalski¹⁶⁾ が次の反応で合成している。

Wittig-Horner 反応 (ベース)

また、次のような合成法も知られている¹⁷⁾。

熱分解 シクロペンタジエン

なお、クロトンアルデヒド分子間のマイケル付加、次に分子間アルドール縮合反応で α -メチルベンザルデヒドが 49% の収率で得られる例もある。

2.2. C-2 方法について C-2 方法、すなわち、2 分子の β -ジカルボニル化合物をアルデヒドまたはギ酸で連結した化合物から C-1 方法と同じ反応で芳香族化合物を合成する手段は C-1 方法ほどに多くの例が未だ開発されていないが以下 2, 3 の代表的な実例を示すことにする。

2.2.1 3, 5-ジメチルアニリンの合成例 ヘキスト社の特許¹⁸⁾ に次の反応によって 3, 5-ジメチルアニリンが合成できることが示されている。

アセタルデヒドの代りに他のアルデヒドを用いてもよく、また中間のシクロヘキセノンから 3, 5-キシレノールが合成できることになる。

たとえば K. K. Bhattacharya¹⁹⁾ は上述の中間体から

ジメチル- p -ヒドロキシ安息香酸エステルを得ている。

さらに B. A. Andrews²⁰⁾ はアセト酢酸エステル 2 分子をホルムアルデヒドでピペリジンを縮合剤に用いて連結しその中間体を取り出すことなく反応を続けて次の化合物を 60.5% の収率で得ている。これから脱水素処理に

よって 2-メチル-4-ヒドロキシ安息香酸エステルが得られる。

2.2.2. ギ酸による連結化合物から芳香族化合物に至る合成反応例 H. W. Schmidt²¹⁾ は β -ケトカルボン酸エステルとエトキシメチレンマロン酸ジニトリルとから出発して、またはエトキシメチレン- β -ケトカルボン酸エステルとマロン酸ジニトリルとを $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ を縮合剤に用いて反応させて、次の反応式に示すようにアミノサリチル酸誘導体を合成している。

R; H, CH₃, C₂H₅ について最終生成物の収率は約70%である。

2.3. C-3 方法について C-3 方法すなわち2種の適当なジカルボニル化合物間の分子間エステル縮合またはアルドール縮合反応によって芳香族化合物に至る合成反応例。あるいはこれに近似の合成反応例は特に近年になってかなり多くの例が開発されてきている。同じ反応によって天然有機化合物の合成上重要なシクロペンテン誘導体の合成例も多い。この種の反応に用いられるジカルボニル化合物としてはグリオキサール、コハク酸エステル、ピアセチル、アセチルアセトン、マロン酸エステル、アセト酢酸エステルおよびアセトンジカルボン酸エステル (β-ケトグルタル酸エステル) などがある。これらのすべての組み合わせを考える段階にまでは現在なお至っていないが、この反応分野に部分的な整理を施して実例を示すことにする。

2.3.1. 部分的整理

部分的と言う意味は4種のジカルボニル化合物に限った整理であるためであり、以下この整理表の各欄の組み合わせについてどんな実例があるかを説明する。ただし、(2)の欄の実例は未だないようであり、(3), (4), (5), (6)などの欄はシクロペンテン生成につながる欄

	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2-\text{CO}_2\text{CH}_3 \end{array}$	(1)			
$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	(2)	(5)		
$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	(3)	(6)	(8)	
$\begin{array}{c} \text{O}=\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3 \end{array}$	(4)	(7)	(9)	(10)

となるのでここでは省略することにする。さらに複雑な例が近年, S. H. Bertz [*Synthesis*, 1980, 708] によって研究されている。

(1) の欄の反応例

この欄に該当する反応例は2分子のコハク酸エステルから得られるサクシニルサクシネートを経由してハイドロキノンに至る反応例が古くから知られている。J. Sinnreich²²⁾ はサクシニルサクシネートから *p*-フェニレンジアミンの合成を研究している。

(5) および (8) の欄

この両欄については KF を縮合剤に用い DMF 中で両成分を加熱反応させる例が研究されている²³⁾。

(9) の欄

この欄については T. H. Chan²⁴⁾ が次の反応を直接反応ではないが、研究している。反応条件の詳細は紙面の都合上省略する。

キザールのビス・シッフベースを DMF または DMSO 中でアルカリの存在下に反応させ次の中間体を経由して 1, 4-ナフタレンジニトリルを合成している。

3. 終りに

以上紙面に制限があるので簡単な説明しかできなかったし、また割愛した例もたくさんあるが、簡単な脂肪族化合物から（その多くは CO + H₂ から合成できる）古典的な化学反応（マイケル付加，アルドール縮合，エステル縮合反応など）によって多種多様の芳香族化合物が，合成設計可能の示針を示しながら合成されるようになってきた最近の状況を解説した。今後さらにこの分野の合成が進歩して，C₁ 化学の分野への貢献の輪を拡げることであろうと期待される。なお本稿脱稿後に C-1 法のアセト酢酸エステルのメチルビニルケトンへのマイケル付加とその付加物のシクロヘキセンへの環化についての W. Kreiser³²⁾ の注目すべき研究が発表されたので追記しておく。

(昭和 56 年 2 月 12 日受理)

文 献

- 1) 林 輝幸，化学と工業，**34**，135(1981)
- 2) 小田良平，染料と薬品，133，154(1979)
- 3) J. H. Nelson, *J. Org. Chem.*, **45**, 1246(1980)
- 4) ヘキスト社 USP 4,212,823; C. A., **93**, Org. Chem. Section, 1980 年，12月22日，814ページ
- 5) Stamicarbon 社オランダ特許 7,808,605; C. A. **93**, org. chem. section, 1980 年，10月13日，677ページ; Eur. Pat. Appl., 3,624(同社)，C. A., **92**, Org. Chem. Section, 1980 年，1月21日

- 6) C. A., **92**, Org. Chem. Section, 1980 年，5月12日，570ページ
- 7) G. Metz, *Synthesis*, **1980**, 394.
- 8) M. Larchevêque, *Tetrahedron*, **35**, 1745(1979)
- 9) Y. Tamura, *Chem. & Ind. (London)*, **1980**, 888.
- 10) Stamicarbon 社，ドイツ特許 2,749,437; C. A., **89**, Org. Chem. Section, 1978 年，7月17日，620ページおよびドイツ特許 2,533,920; C. A. **87**, Org. Chem. Section, 1977 年，7月4日，451ページ
- 11) Ciba-Geigy 社，USP 4,188,341; C. A. **92**, Org. Chem. Section, 1980 年，6月9日，652ページ
- 12) 日本公開特許公報 8,000,399 (Upjohn 社)，C. A. **93**, Org. Chem. Section, 1980 年，8月4日，882ページ
- 13) D. L. Boger, *J. Org. Chem.*, **45**, 5002 (1980); K. Takaki, *Chem. Commun.*, **1980**, 1183.
- 14) B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 4887 (1976)
- 15) A. van der Gen, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3621
- 16) R. Bodalski, *ibid.*, **1980**, 2287
- 17) I. S. Ponticello, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Edt.*, **12**, 985 (1974); *ibid.*, **17**, 3499 (1979)
- 18) ドイツ特許 2,654,852; C. A. **89**, Org. Chem. Section, 1978 年，9月25日，843ページ; ドイツ特許 2,654,850, C. A., 同上，816ページ
- 19) K. K. Bhattacharya, *Indian J. Chem., Section B*, **19**, 191 (1980)
- 20) B. A. Andrews, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1979**, 1837
- 21) H. W. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 2005
- 22) J. Sinnreich, *Synthesis*, **1980**, 578
- 23) J. M. Miller, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1977**, 2063; M. Mingin, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 719
- 24) T. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3534 (1980)
- 25) T. Kato, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, **1979**, 529
- 26) H. Böhme, *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 394
- 27) T. H. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 20
- 28) AKZO 社，オランダ特許 7,609,529; C. A. **89**, Org. Chem. Section, 1978 年，7月17日，620ページ
- 29) G. L. Olson, *J. Org. Chem.*, **45**, 803 (1980)
- 30) S. Tobinaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 593
- 31) L. Heiss, *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 1583
- 32) W. Kreiser, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 429