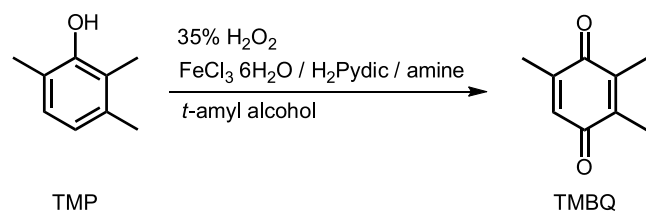


マイクロフローシステムを用いるキノン類の合成方法の開発

材料技術課 山崎茂一 機械電子研究所 横山義之 生活工学研究所 山崎泰之

1. 緒言

キノン類は医薬品合成中間体等として重要な化合物群であり、アレーン類やフェノール類の酸化反応で合成されるが、生成物収率があまり高くないものが多い。そこで、これらの反応をマイクロフローシステムへ適用し、収率の改善が図れないか検討することとした。マイクロフローシステムは、フラスコ反応に替わる新しい研究ツール、さらには化学生産プロセスを革新する次世代ツールとして期待され、活発に研究が進められている。[1] 今回は過酸化水素 (H_2O_2) を酸化剤とし、鉄錯体を触媒とした 2,3,6-トリメチルフェノール (TMP) の 2,3,5-トリメチルベンゾキノン (TMBQ) への酸化反応 (Scheme 1) について、バッチ反応における反応の最適化およびマイクロリアクターを用いた反応について検討したので、その結果について報告する。TMBQ は、ビタミン E 合成中間体として重要な化合物である。



2. 実験

2.1 バッチ反応

塩化鉄、ピリジン-2,6-ジカルボン酸 (H_2Pydic) およびアミン類を *tert*-アミルアルコール (*t*-AmOH) に溶解した触媒溶液に TMP を溶解し、35%過酸化水素を加えて反応を行った。反応率および TMBQ の収率はガスクロマトグラフ分析により求めた。

2.2 マイクロフローシステムによる反応

送液には 2 台のシリンジポンプを、ミキサーとして高速液体クロマトグラフ用の樹脂製 3 方ジョイントを用い、これらをテフロンチューブで繋いだ (Fig. 1)。一方のシリンジには塩化鉄、 H_2Pydic 、アミン類および TMP の *t*-AmOH 溶液を、もう一方のシリンジには過酸化水素の *t*-AmOH 溶液を入れ、反応を行った。

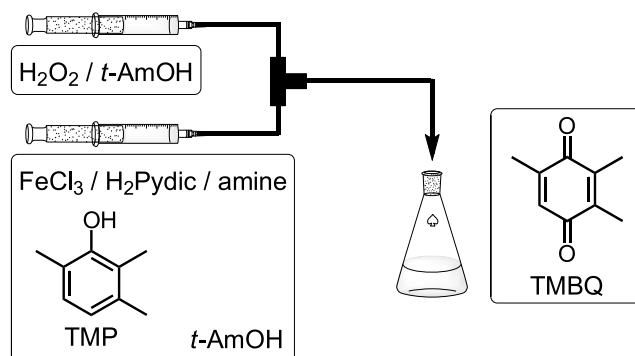


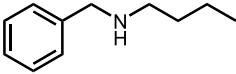
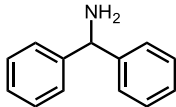
Fig. 1 Microflow system used for the oxidation of TMP.

3. 結果と考察

TMP を TMBQ へ酸化する触媒系として、Beller らが報告した鉄触媒系[2]に着目した。この触媒系は、安価な鉄を触媒として用いること、過酸化水素を酸化剤とすること、フェノール類の酸化反応において比較的良好な収率が得られている、といった特徴があり、グリーンケミストリーの視点からも興味深い酸化触媒系である。その論文中には、塩化鉄と H_2Pydic の 1:1 混合物に第 3 成分として添加するアミンの種類により触媒活性が大きく変わることが報告されている。TMP の TMBQ への酸化においては *N*-*n*-ブチルベンジルアミンの添加が最も良い結果を与えており、7.5 mol%の触媒と 4 当量の過酸化水素を用いた 0°C、1.5 時間の反応で、79%の収率で目的生成物である TMBQ が得られている。

この反応について TMBQ の収率向上を目的として、添加するアミン類や反応条件についてさらに検討を加えた。その結果、添加するアミンとして、*N*-エチルベンジルアミン、ジベンジルアミン、ベンズヒドリルアミンなどが良好な結果を与えること、触媒量は 7.5 mol%も必要ではなく 1 mol%あれば 1 時間以内に反応は終了すること、反応温度も 0°C に冷却する必要はなく室温付近の温度でも収率に変化はないこと、4 当量の過酸化水素を 1 時間以上かけてゆっくり添加した場合と 2.5 当量の過酸化水素を 1 時に全て加えた場合とで収率に変化はないこと、などがわかった (Table 1)。最適化された反応条件として、1 mol% の $FeCl_3/H_2Pydic$ 触媒を用い、ベンズヒドリルアミンを添

Table 1. Optimization of reaction conditions for oxidation of TMP to TMBQ.

	Amine	Catalyst / mol%	H ₂ O ₂ / equiv	Temp / °C	Time / h	Conv. / % [a]	TMBQ / % [a]
Reported [b]		7.5	4	0	1.5	>99	79
Improved		1	2.5	15	1	98	82

[a] Determined by GC. [b] Data from ref [2].

加し、2.5 当量の過酸化水素を 15°C で一時に加え、室温で 1 時間反応させたところ、82% の収率で TMBQ が得られることがわかった。目的生成物の収率の向上はわずかであったが、触媒量と酸化剤の量は大幅に削減することができた。

この改良された反応条件を使って、マイクロフローシステムを用いた反応について検討した。内径 0.5mm の Y 字型流路の樹脂製 3 方ジョイントをミキサーとして用い、一方の流入口から酸化剤である過酸化水素を溶解した *t*-AmOH 溶液 (H₂O₂: 2.5M) を、もう一方の流入口から触媒 (FeCl₃/H₂Pydic/benzhydrylamine = 1/1/3) と TMP の *t*-AmOH 溶液 (TMP: 67mM) をシリンジポンプを用いて注入したところ (TMP: H₂O₂ = 1: 2.5)、室温、滞留時間 1 時間で反応基質はほぼ消失し、目的生成物が得られた。この反応条件で、TMBQ の収率は 70% であり、バッチ反応より低い収率となった。

過酸化水素を希釈せずにそのまま用いて反応を行ったところ (他の条件は全て同じ)、TMBQ の収率は 73% となり、やや改善が見られた。

さらに、ミキサーを孔径 10 μm のフィルターが内部に埋め込まれた「PEEK ミキシングティ」に変えて反応を行ったところ、TMBQ の収率が 78% へと改善されたが、

バッチ反応の収率には届かなかった。フロー反応における収率向上のため、ミキサーの種類を変えるなどの更なる検討が必要である。

4. まとめ

鉄錯体を触媒とし過酸化水素を酸化剤とした 2,3,6-トリメチルフェノールの酸化による 2,3,5-トリメチルベンゾキノンの合成について、バッチ反応における反応条件の最適化を行い、さらにマイクロフローシステムを使用した反応についても検討した。その結果、バッチ反応における最適化では、触媒量と酸化剤量を大幅に減らすことができることを見出した。また、フロー反応では、バッチ反応とほぼ同等の収率でキノンが得られたが、バッチ反応の収率を超えることはできず、更なる検討が必要である。

「参考文献」

- [1] 吉田潤一, 管 誠治, 永木愛一郎, 有機合成化学協会誌, **2005**, *63*, 511.
 [2] M. Beller et al., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 10300.

キーワード: マイクロフローシステム、フェノール、触媒酸化、鉄錯体、過酸化水素

Synthesis of 2,3,5-Trimethylbenzoquinone by Iron-Catalyzed Oxidation of 2,3,6-Trimethylphenol Using Continuous Flow System

Shigekazu YAMAZAKI, Yoshiyuki YOKOYAMA and Yasuyuki YAMAZAKI

Iron-catalyzed oxidation of 2,3,6-trimethylphenol to 2,3,5-trimethylbenzoquinone with hydrogen peroxide using continuous flow system was examined. The catalytic oxidation of the phenol using continuous flow system afforded comparable yield of the corresponding quinone to the oxidation using standard glassware.