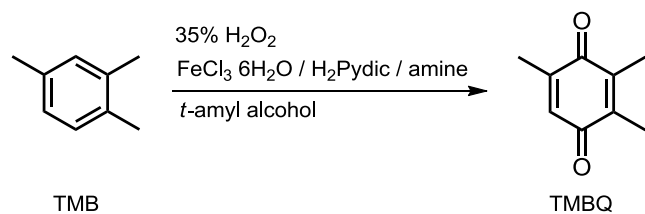


# マイクロフローシステムを用いるキノン類の合成方法の開発 (2)

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1,2,4-トリメチルベンゼン (TMB) 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 TMB 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 TMB の *t*-AmOH 溶液を、もう一方のシリンジには35% $H_2O_2$  水溶液を入れ、反応を行った。

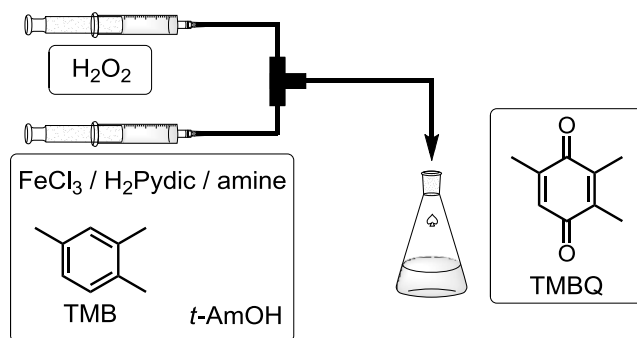


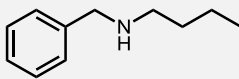
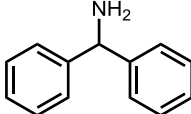
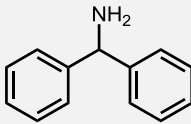
Fig. 1 Microflow system used for the oxidation of TMB.

## 3. 結果と考察

TMB 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や、副生成物が水のみである  $H_2O_2$  を酸化剤とすることから、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が、低収率ながら TMB の酸化により TMBQ が得られることが報告されている。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。TMB 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好結果を与えており、7.5 mol%の触媒と4当量の  $H_2O_2$  を用いた  $0^\circ C$ 、1.5時間の反応で、反応率69%、収率26%、選択性38%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検討を加えた。その結果、添加するアミンとして、ベンズヒドリルアミンが良好な結果を与えること、反応温度は  $0^\circ C$  に冷却する必要はなく、室温付近の温度でも収率に変化がないことがわかった (Table 1)。7.5 mol%の  $FeCl_3/H_2Pydic$  触媒を用い、ベンズヒドリルアミンを添加し、4.5当量の  $H_2O_2$  を室温で一時的に加え、室温で3時間反応させたところ、基質転化率79%、収率43%、キノン選択率55%という結果が得られた。この結果は、*N-n*-ブチルベンジルアミンを添加した場合に比べ、収率は26%→43%、キノン選択性も38%→55%と向上している。触媒量を10mol%に増やすことでキノンの収率、選択性ともさらに向上し、それぞれ49%、

**Table 1.** Iron-catalyzed hydrogen peroxide oxidation of TMB to TMBQ.[a]

Reaction	Amine	Catalyst / mol%	Temp / °C	Time / h	Conv. / % [a]	TMBQ / % [a]	Sel. / %
Batch [b] (reported)		7.5	0	1.5	69	26	38
Batch [c] (improved)		5	RT	3	67	38	57
		7.5	RT	3	79	43	55
		10	RT	2	77	49	64
Flow [c]		10	RT	3	77	50	65

[a] Determined by GC. [b] Data from ref [2]. 4 equiv. 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. [c] 4.5 equiv. 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

64%となった。また、ベンズヒドリルアミンを添加した場合には、5mol%へ触媒量を減らした場合でも、7.5mol%の触媒を用いて *N*-*n*-ブチルベンジルアミンを添加した場合より高い収率で TMBQ が得られた。

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 35% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 水溶液 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 11.9M) を、もう一方の流入口から触媒 (FeCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>Pydic/benzhydramine = 1/1/2.5) と TMB の *t*-AmOH 溶液 (TMP : 50mM) をシリンジポンプを用いて注入した (TMP : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> = 1 : 4.5)。反応液をフラスコに採取し、さらに 3 時間室温で攪拌した後に反応率および収率を求めたところ、反応率 77%、TMBQ 収率 50% でキノン選択率は 65% であり、バッチ反応の場合とほぼ同じ結果が得られた。

ミキサー流路内径が 0.2mm のミキサーを用いて反応を

検討してみたが、TMBQ 収率に差は見られなかった。

#### 4. まとめ

鉄錯体を触媒とし過酸化水素を酸化剤とした 1,2,4-トリメチルベンゼンの酸化による 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、生成物収率および選択性を大きく向上させることができた。また、フロー反応における生成物収率は、バッチ反応の場合と同等であった。

#### 「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、アルキルベンゼン、触媒酸化、鉄錯体、過酸化水素

## Synthesis of 2,3,5-Trimethylbenzoquinone by Iron-Catalyzed Oxidation of 1,2,4-Trimethylbenzene Using Continuous Flow System

Shigekazu YAMAZAKI, Yoshiyuki YOKOYAMA and Yasuyuki YAMAZAKI

Iron-catalyzed oxidation of 1,2,4-trimethylbenzene to 2,3,5-trimethylbenzoquinone with hydrogen peroxide using continuous flow system was examined. The catalytic oxidation of the alkylbenzene using continuous flow system afforded comparable yield of the corresponding quinone to the oxidation using standard glassware.