

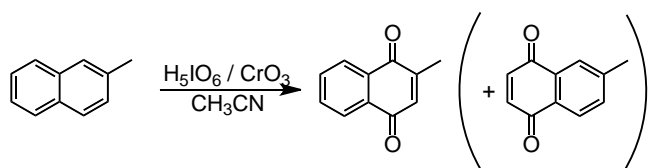
マイクロリアクター技術による高選択的酸化反応の開発

材料技術課 山崎茂一 プロジェクト推進担当 川堰宣隆*1

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

マイクロリアクターは、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] 本研究ではマイクロリアクターを用いて、クロム酸を触媒とし過ヨウ素酸を酸化剤とした 2-メチルナフタレンの酸化反応による、ビタミン K₃ (2-メチル-1,4-ナフトキノ) の合成について検討した。以前この反応を通常のフラスコ反応で検討した際は[2]、得られるビタミン K₃ の収率は最高で 61% 止まりであったが、今回この反応をマイクロリアクターを用いて行ったところ、目的生成物の収率の向上が見られたので、詳細に検討した結果について報告する。



2. 実験

送液にはシリンジポンプを、ミキサーとして高速液体クロマトグラフ用の Y 字型流路の樹脂製 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) 生成物の収率はガスクロマトグラフ分析により求めた。

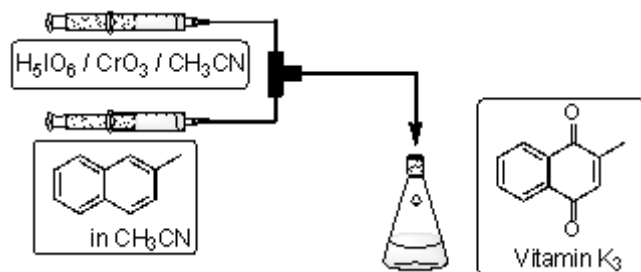


Fig. 1 Microreactor used in the synthesis of vitamin K₃.

3. 結果と考察

フラスコ反応において、酸化剤や触媒の量、各試薬の添加方法等、種々検討したがビタミン K₃ の収率を 60% 程度以上に向上させることはできなかった。[2] マイクロリ

アクターを用いた反応系において、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ヨウ素酸と触媒であるクロム酸を溶解したアセトニトリル溶液 (H₅IO₆:0.11M) を、もう一方の流入口から 2-メチルナフタレンのアセトニトリル溶液 (0.5M) をシリンジポンプを用いて注入したところ (2-メチルナフタレン:CrO₃:H₅IO₆ = 1:0.15:5)、25°C、滞留時間 30 分で 2-メチルナフタレンはほぼ消失し、ビタミン K₃ が 75% の収率で得られ、フラスコ反応の場合と比べ大幅な収率の向上が見られた。同時に、メチル基のない方の環が酸化されたキノンが 4% 副生したが (Scheme 1)、このときの 2 つの生成キノンの割合は 95:5 であり、バッチ反応の場合とその生成比に変化は見られなかった。[2]

この反応では、2 つの液がミキサー部で混合した直後に白っぽい析出物が生成する。これは、過ヨウ素酸 H₅IO₆ が還元されたヨウ素酸 HIO₃ であり、ヨウ素酸のアセトニトリル中での溶解度が低いため、析出してしまおうと考えられる。このため、マイクロリアクターの運転を続けているとやがて流路の目詰まりが起り、反応を続けられなくなってしまった。そこで、ミキサー部分を超音波洗浄機に浸漬して反応を行ったところ (1 分毎に超音波を ON/OFF)、流路の目詰まりは解消され、長時間の反応が可能となることがわかった。

この反応を、流路内径の異なる 3 方ジョイントをミキサーとして用いて検討した。内径 1mm のミキサーを用いた場合でも、ビタミン K₃ の収率は 75% であり、内径 0.5mm のミキサーの場合と変わらない結果が得られた。一方、内径 0.2mm のミキサーを用いた場合には、超音波洗浄機を使用しても流路の目詰まりが起ってしまい、継続的な反応を行うことができなかった。

析出物による目詰まりを解消する目的で、アセトニトリルに少量の水を加えた反応を検討してみた。[過ヨウ素酸/クロム酸/アセトニトリル溶液]に加える水の量を、アセトニトリルに対し 0.5%、1%、2% と変化させたところ、反応中の析出物の量は減少してゆき、2% ではほとん

*1 現 加工技術課

Table 1. Oxidation of 2-methylnaphthalene in wet CH₃CN.[a]

wet CH ₃ CN	Conv'n % [b]	Vitamin K ₃ % [b]
—[c]	>99	75
0.5% H ₂ O	88	64
1% H ₂ O	61	41
2% H ₂ O	21	10

[a] 2MN/CrO₃/H₅IO₆=1/0.15/5. The reaction mixture was stirred additionally for 1h after residence time. [b] Determined by GC. [c] Commercial acetonitrile was used as received.

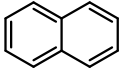
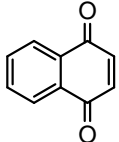
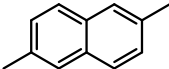
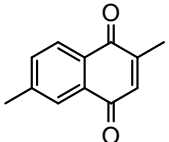
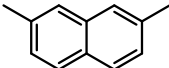
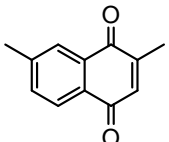
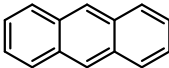
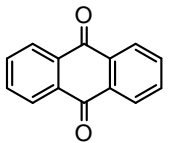
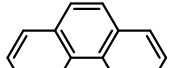
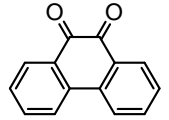
どヨウ素酸由来の析出物は見られなくなった。しかし、水の量が増えるに従い、反応速度は遅くなり、かつ目的生成物の収率は低下してしまい (Table 1)、水の添加は解決策とはならなかった。

マイクロリアクターを用いて、他のアレーン類の酸化反応についても検討してみた。結果を Table 2 にまとめた。ナフタレン類はいずれもマイクロリアクターを用いた方がバッチ反応の場合に比べ収率の向上は見られたものの、2-メチルナフタレンの場合ほどの大幅な向上ではなかった。アントラセンとフェナントレンの場合は、マイクロリアクターを使うことによって 10%以上の収率の向上が見られ、アントラセンでは 99%と非常に高い収率でアントラキノンが得られた。

4. まとめ

クロム酸を触媒とし過ヨウ素酸を酸化剤とした 2-メチルナフタレンの酸化による、ビタミン K₃ の合成を、マイクロリアクターを使用して検討した。その結果、バッチ反応に比べ大幅に収率を向上させることができた。また、アントラセンやフェナントレンの酸化でも、マイクロリ

Table 2. Oxidation of arenes using microreactor.[a]

Substrate	Product	Yield %	
		Batch[b]	Flow[c]
		44	50
		70	76
		79	87
		85	99
		85	96

[a] Substrate/CrO₃/H₅IO₆=1/0.15/5. [b] Isolated yield from ref. [2].
[c] Determined by GC.

アクターの利用により大幅な収率向上を達成することができた。

「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] S. Yamazaki, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3355.

キーワード: マイクロリアクター、2-メチルナフタレン、ビタミン K₃、クロム酸、過ヨウ素酸

Synthesis of Vitamin K₃ by Chromium Oxide-Catalyzed Oxidation of 2-Methylnaphthalene Using Continuous Flow System

Shigekazu YAMAZAKI, Noritaka KAWASEGI, Yoshiyuki YOKOYAMA and Yasuyuki YAMAZAKI

Chromium(VI) oxide-catalyzed oxidation of 2-methylnaphthalene to 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K₃, menadiione) with periodic acid using continuous flow system was examined. The oxidation in standard glassware afforded the quinone in 61% yield, while 75% yield of the quinone was obtained by the catalytic oxidation using continuous flow system.