

マイクロリアクターを利用した ニトロベンゼンの化合物選択的光還元反応

Selective photoreduction of nitrobenzenes using microreactor

和歌山県工業技術センター 化学技術部
Industrial Technology Center of Wakayama Prefecture Department of Chemical Engineering

藤井 亮

Akira Fujii

主査研究員
(researcher)

西山 靖浩

Yasuhiro Nishiyama

主査研究員
(researcher)

(現所属 和歌山県産業技術政策課)

芳井 朝美

Asami Yoshii

副主査研究員
(researcher)

森 一

Hajime Mori

部長
(manager)

KEYWORD ▶ マイクロリアクター 光還元反応 ニトロベンゼン

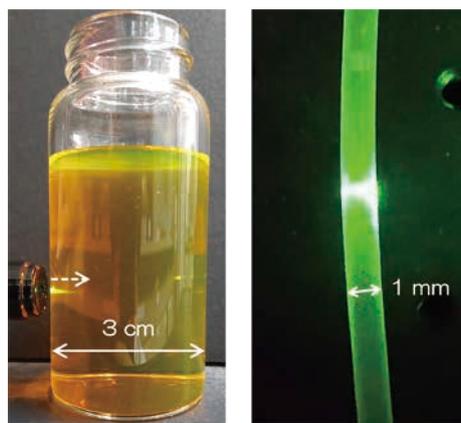
はじめに

01

光照射によって進行する、いわゆる有機光反応は、高ひずみ・特異構造・不安定化合物等、電子の励起状態に由来する特有の生成物を与えることができるため、熱反応と相補的な特徴を持つ重要な合成手法である。また、光は波長選択的に物質を活性化し、かつ反応系中に残存しない「活性化試薬」として扱えるため、光反応は「特異的かつクリーンな化学反応」と捉えることもできる。

しかし、以上の特長を持つ有用な反応である一方で、スケールアップの面で光反応には深刻な課題が存在する。通常、光反応は透明な反応器の外側から光照射して行うが、光の吸収はランベルト・ベールの法則に従うため、バッチ系では反応系内部まで光を到達させることが難しくなる(図1左)。一方近年、その課題を解決する手段としてマイクロリアクターが注目されている^{1, 2)}。マイクロリアクターでは、直径1 mm以下の細い流路に送液しながら反応を行うため、流路内で光が減衰することなく、効率的に光を利用することが可能になる(図1右)。

我々はこれまでに、県内化学企業への技術的支援を目的に、各種合成反応手法の研究を行ってきた。今回それらの検討の中で、マイクロリアクターを用いたニトロベンゼン類の光還元反応について興味深い現象を見出したので、その事例を紹介する。



バッチ系

マイクロリアクター

図1 光を照射した際の透過の様子

アゾキシベンゼンの合成³⁾

02

アニリンは染料やゴム、農薬や医薬品製造における重要な中間体である。工業的にはニトロベンゼンの還元によって製造されているが、一般的に高温・高圧条件が必要で、また反応後には金属廃棄物の処理も必要となる。近年、Yangらによって、エオシン Y(EY)を触媒とするニトロベンゼンの光還元反応により、アニリンを合成する手法が報告された⁴⁾。この反応は、緑色の可視光照射下、アルコール/水の混合溶媒中で進行することから、金属試薬が不要な室温で進行するクリーンな反応である。さらに、官能基選択的にニトロ基のみが還元される反応でもある。一方で、バッチ式であるため、反応を完結するためには長時間(24時間)

の光照射が必要という欠点もあった。そこで我々は、この光還元反応を効率的に進行させることを目的として、マイクロリアクターを用いた検討を開始した。

フロー系光照射装置として、ビーカーの内側に市販のテープ型緑色LEDライトを貼り付けたものを用いた。反応チューブは内径1 mmのFEP (fluorinated Ethylene Propylene copolymer) 又はPTFE (poly tetrafluoroethylene) チューブを用い、これを先述のビーカーよりも一回り小さなビーカーに巻き付けた上で上記の光照射装置の内側に入れ、光照射を実施した。LEDライトの除熱は、光照射装置を恒温槽に浸けることで対応した。光反応は、pHを8.5に調整したニトロベンゼン**1**、EY、トリエタノールアミン (TEOA) を含むメタノール/水溶液混合溶液を送液しながら緑光を照射して実施した (図2)。4時間の光照射により、基質**1**が完全に消費されたことを確認した。また、得られた生成物の¹H NMRや質量分析の結果、参考文献の結果 (アニリン**2**が主生成物) とは異なり、2分子が縮合したアゾキシベンゼン**3**が主成分として得られていることがわかった。原料の転化時間の短縮は十分に予想できたことであったが、得られる主生成物がバッチ系とは異なる想定外の結果となった。

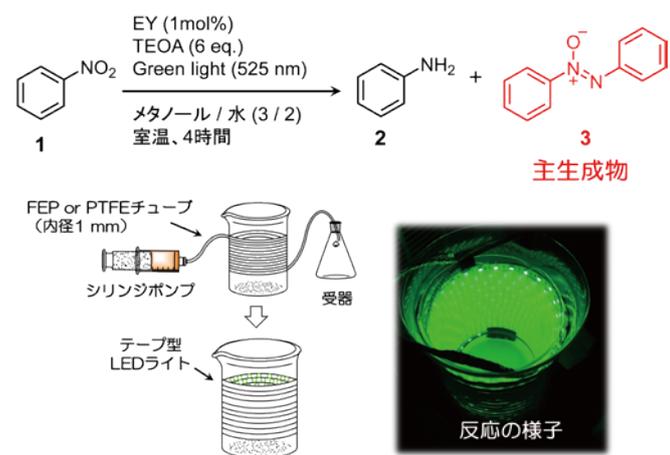
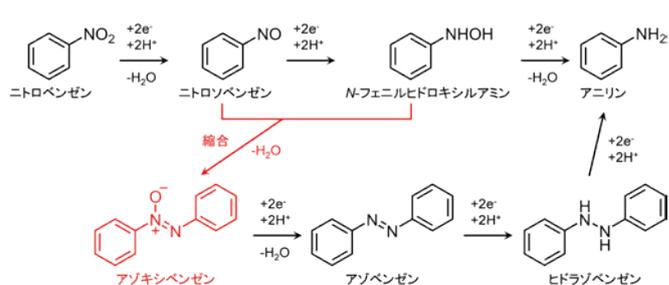


図2 EYを用いたニトロベンゼン類のフロー系光還元反応

Yangらの報告では、種々の検討から少なくともバッチ反応ではN-フェニルヒドロキシルアミンからアニリンが生成していると結論付けられている (式1)⁴⁾。一方、マイクロリアクターの場合、何らかの影響でニトロソベンゼンとN-フェニルヒドロキシルアミンの縮合反応が進行したことによりアゾキシベンゼンが得られたことになる。

そこで我々は、マイクロリアクターの特性の一つである「細い流路に起因する高せん断力」と「短い物質拡散距離に伴う高効率な混合効果」がアゾキシベンゼンの選択的合成の要因であると考えた。この効果による反応への影響を確認するため、反応時間を4時間に固定し、流速に対する**3**の収率の流速依存性を調べた (図3)。その結果、流速が速くなるほど**3**の収率が向上すること



式1 ニトロベンゼンの還元反応機構

が明らかとなった。一方で、バッチ系で激しく攪拌しながら反応を行うと、アゾキシベンゼン類の生成は確認できたが、24時間の反応で収率は30%未満であった。このことから、マイクロリアクター内の効率的な混合効果が光還元反応最中の縮合反応を促進することが示唆された。さらに、数mL/hと非常に遅い流速であっても縮合反応が進行していることを考えると、マイクロリアクターの混合性能はバッチ系よりもはるかに高いことが確認できる。

これは反応器選択的に主生成物がスイッチする興味深い知見であり、マイクロリアクターの特性を活かすことで、従来の合成反応の拡張が期待できる事例の一つである。

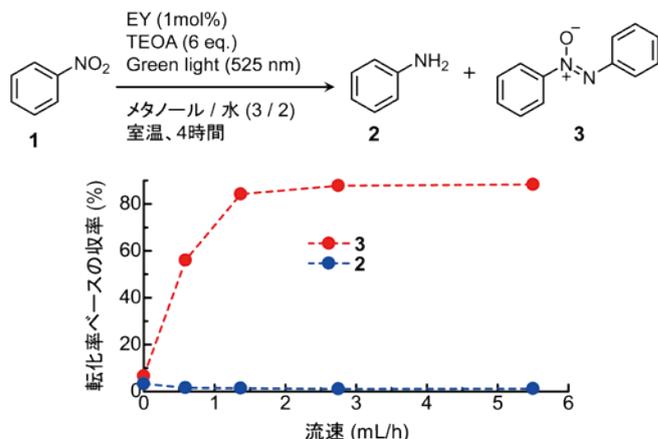


図3 **3**の合成における流速検討

スラグ流を用いた光閉じ込め効果による反応効率の向上

03

さらなる反応の効率化を目指して、スラグ流条件下での検討を行った。以前の報告で、著者らの一人は水や不活性ガス等の反応に関与しない成分 (第二成分) とのスラグ流条件下で、光反応がより効率的に進行することを見出している^{5, 6)}。これは、反応溶液よりも小さな屈折率を示す第二成分により、反応溶液セグメント内に効率的に光が導入 (光閉じ込め効果) されることと、反応溶液セグメント内で循環流が発生することが効率向上の要因と考えられている (図4)。

これまでに検討してきた反応溶液は水と親水性有機溶媒との

均一な混合溶媒であった。今回、2項で用いた反応溶液と、それらと混じりあわない第二成分としてフルオラス溶媒であるテトラデカフルオロヘキサン(TDFH)やオクタデカフルオロオクタン(ODFO)を用いて、スラグ流条件下で4-クロロニトロベンゼン**4**の光還元反応を行った結果、単一流よりも反応性が向上することがわかった(表1)⁷⁾。ここで注目すべきは**4**の転化率と**5**の収率が両方向上している点である。この結果は、光閉じ込め効果及び反応溶液セグメント内の循環流が、それぞれ**4**の変換と縮合反応に効果的であることを示唆している。

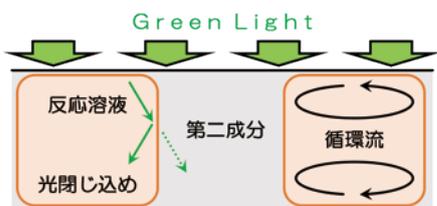


図4 光閉じ込め効果と循環流による反応効率向上

表1 フルオラス溶媒とのスラグ流を用いた光還元反応

Clc1ccc([N+](=O)[O-])cc1 (**4**) + EY (1mol%), TEOA (6 eq.), Green light (525 nm) → Clc1ccc(NHO)cc1 (**6**) + **5**

エタノール / 水 (3 / 2)
 フルオラス溶媒
 室温、1時間

Entry	フルオラス溶媒	流し方	転化率 (%)	収率 (%)	
				6	5
1	なし	単一流	48	24	
2	TDFH	スラグ流	53	38	
3	ODFO	スラグ流	57	32	

有機溶媒/水系スラグ流による ヒドロキシルアミン類の合成

04

前項までの反応系は、アルコール/水の混合溶媒に基質、EY、TEOAが全て溶解している均一系であるため、反応物の取り出しには抽出・洗浄操作を行なう必要があった。そこで、より簡便な生成物回収及び触媒の再利用の可能性を検討するため、EYとTEOAを溶解させた水溶液と、基質を溶解させた有機溶液(水と混和しない)のスラグ流を利用した不均一系での反応を検討した(図5)。本反応系では、3項で述べた光閉じ込め効果や循環流により、反応効率の向上も期待できる。

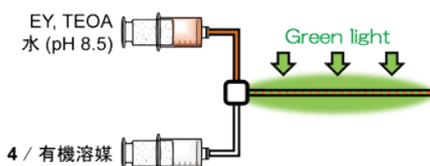
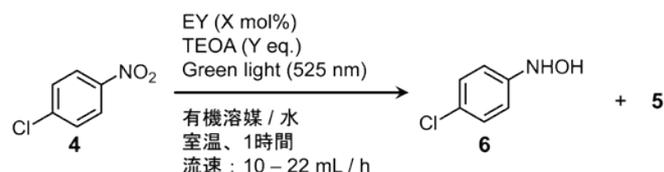


図5 スラグ流を利用した疑不均一系光還元反応

はじめに、**4**を含むトルエン溶液と、EYとTEOAを含む水溶液をそれぞれ送液・混合させスラグ流を形成させ、緑色光を1時間照

射し反応させた。その後トルエン層を回収することで有機物を得たが、¹H NMR分析の結果、反応は全く進行していないことがわかった(表2, entry 1)。一方、酢酸エチルやイソプロピルエーテル(IPE)、ジブチルエーテル(DBE)を用いた場合、反応は進行し、EYやTEOAの添加量を調整することで転化率を向上させることができた(entry 2-5)。一方興味深いことに、得られた主生成物は主に**5**ではなく、ヒドロキシルアミン体**6**であることがわかった。

表2 スラグ流を用いた光還元反応



Entry	EY (mol%)	TEOA (eq.)	溶媒	転化率 (%)	収率 ^{a)} (%)	
					6	5
1	1	6	トルエン / 水 (3 / 2)	0	0	0
2	1	6	酢酸エチル / 水 (3 / 2)	37	73	0
3	3.6	20	IPE / 水 (3 / 2)	80	61	3
4	7	40	DBE / 水 (3 / 4)	99	31	3
5	6	34	酢酸エチル / 水 (8 / 9)	95	80	3
6	1.3	72	酢酸エチル / 水 (5 / 12)	>99	81	<1

a) 転化率をベースとした収率

トルエンを用いた系で反応が進行しなかった理由として、我々は表1で述べた光閉じ込め効果に関係していると考えている。反応に用いた溶媒の屈折率はそれぞれ1.33(水)、1.37(酢酸エチル)、1.37(IPE)、1.40(DBE)、1.50(トルエン)であり、トルエンの屈折率が水よりも顕著に高い。屈折率の差が大きい場合、EYを含む水溶液への光の導入効率が減少する。この反応はEYが光を吸収することで開始するため、光閉じ込めが逆効果となり、トルエンを用いた条件では反応が進行しなかったと考えられる(図6)。以上の結果から、これまでの報告通り、スラグ流を用いる光反応では、各溶媒(又は気体)の屈折率を考慮する必要があることが改めて確認できた。

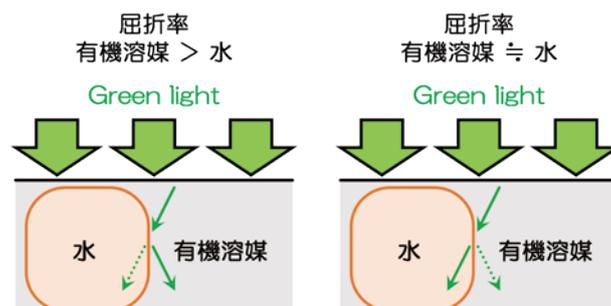
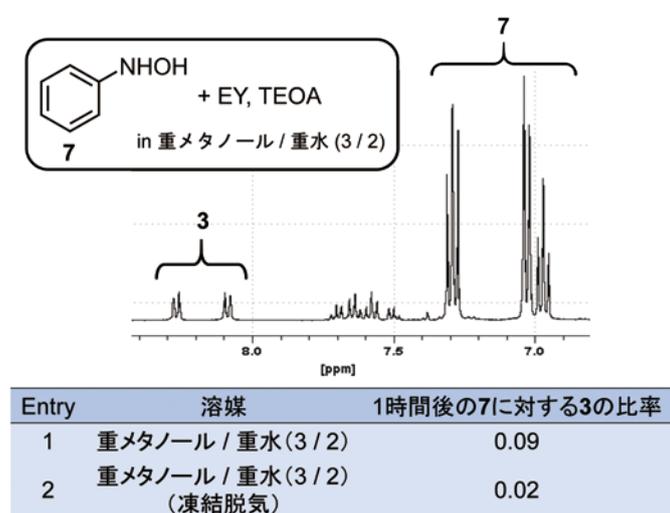


図6 転化率に対する光閉じ込め効果の影響

また、もう一つ注目すべき結果として、ヒドロキシルアミン体**6**が主生成物であるということが挙げられる。この結果は、アルコール/水の均一溶媒とは異なり、有機溶媒/水のスラグ流中で反応を行うことで、反応中間体の縮合が抑制されていることを示唆している。

フローモード(均一溶媒流又はスラグ流)によって得られる主生成物に変化する原因として、ヒドロキシルアミン体の安定性が影響していると考えられる。ヒドロキシルアミン類は一般的に安定性が非常に低い。実際に、*N*-フェニルヒドロキシルアミン**7**を重溶媒に溶かし、1時間静置した後¹H NMRを測定したところ、脱気していない条件では**3**の生成が確認された(表3)。このことから、均一溶媒流では、反応中に一度生成した**7**の一部が酸化されニトロソ体が生成し、それが**7**と縮合することで**3**が生成されると考えられる。

表3 **7**の安定性



また、別途単離精製した**6**を用いて光還元反応条件に曝したところ、EYと**6**が同一溶媒に共存するエタノール/水系の反応では、**5**がさらに還元されたと思われるアゾベンゼン**8**の生成が確認された(図7)。一方で、EYと**6**がそれぞれ別の溶液中に溶解しているスラグ流条件(酢酸エチル/水)では、僅かな**5**の生成が見られたものの、ほとんどが原料回収という顕著な差が見られた。このことから、フローモードによってヒドロキシルアミン体に対する酸化的環境が異なることが考えられる。

以上の結果を受けて現在我々は、EYと原料・中間体が同一溶液中に溶解している場合、生成した**6**の一部がEYの犠牲剤として働き、ニトロソ体に酸化され、その後、系内で縮合し**5**が得られるのではないかと考えている。一方で、有機溶媒/水のスラグ流条件では、EYと**6**がそれぞれ異なる溶媒中に存在することでニトロソベンゼンへの酸化が抑制された結果、**6**の選択的な合成が可能になったと推察している(図8)。

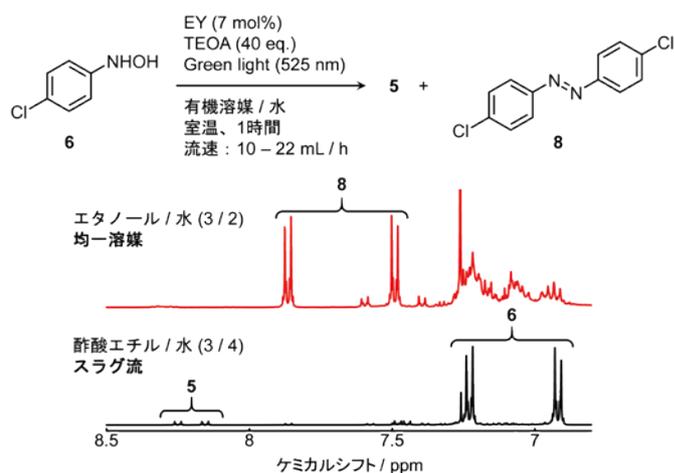


図7 **6**を光還元条件に曝した際の生成物の¹H NMRスペクトル

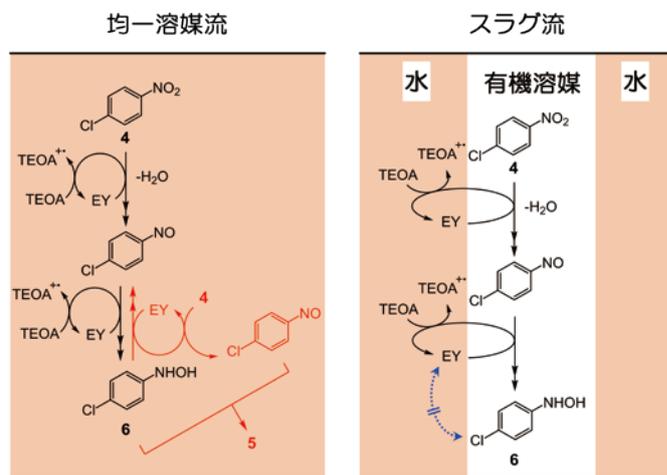


図8 各フローモードで想定される反応機構

インライン分析による不安定化合物の分析評価

05

4項のとおり、ヒドロキシルアミン類は不安定なため、反応の進行を確認するためには流路出口から得られた反応溶液を速やかに回収し、¹H NMR分析を行う必要があった。

通常、こうした不安定な化合物の生成確認を行なう際には、一旦安定な化合物に誘導化することが求められる。しかし分析のためだけに誘導化する手法は煩雑性が増し、さらにヒューマンエラーによる誤った分析評価が得られる恐れがある。したがって、反応後の処理や分析も一連の流れで(自動的に)行えることが望ましい。

そこで4項の反応流路に、水溶液と有機溶液を分離するためのZaiput社製のセパレータ及びビートセンシング社製の近赤外光(NIR)センサーを取り付けた実験系を組み、光還元により生成する**6**のインライン分析を検討した(図9)。フロー合成におけるインライン分析には赤外分光等も利用されているが、今回は比較的安価で導入障壁の低いNIRセンサーを選択した。

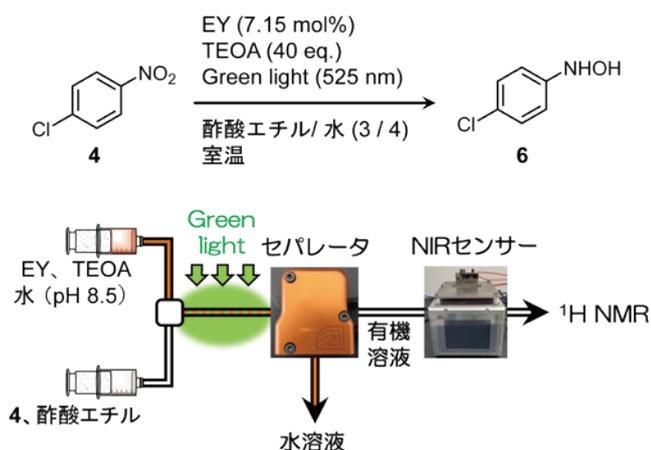


図9 4の光還元におけるインライン分析

まず検量線作成のため、反応時間をそれぞれ0~1.4時間に調整した合計5条件で4の光還元反応を行った。次に、反応溶液をセパレータを通して酢酸エチル溶液と水溶液に分離し、酢酸エチル溶液をNIRセンサーに送液してNIRスペクトルを取得した(図10)。その後、NIRセンサーから出てきた溶液について、濃縮後¹H NMR測定を行い6の収率を計算した。最終的に、収集したNIRデータを装置に付属の多変量解析システムを用いて解析し、NMRで算出した収率との関係について検量線を作成した。

作成した検量線を用いて、任意の条件で反応を行いNIRと¹H NMRから6の収率を求めたところ、それぞれ58%と51%であり、良好な一致を示した。今回は5点の反応データから検量線を作成しているが、プロット数を増やすことでより正確な収率が求められると期待している。

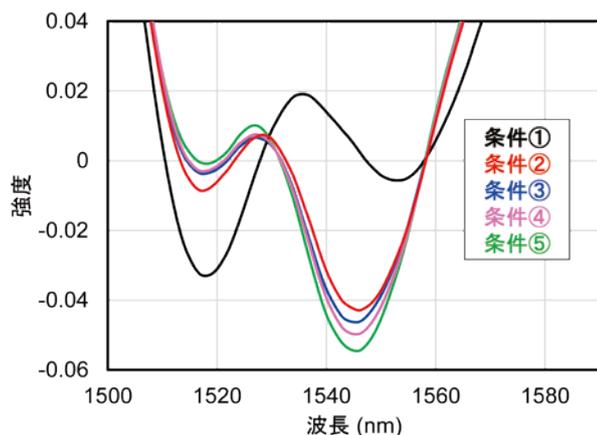


図10 各反応条件におけるNIRスペクトル

今回、ニトロベンゼン類のフロー系光還元反応に関する事例を紹介した。その中で、図11の様に反応器(バッチ系(試験管) or フロー系(マイクロリアクター))及びフローモード(単一流 or スラッグ流)によって得られる化合物の選択性が変化する結果が得られたことは興味深い。さらに、比較的安価なNIRセンサーを用いたインライン分析の有効性を示せたことも、マイクロリアクター技術普及の観点から意義が大きいと考えている。今後、マイクロリアクターの特徴である効率的な光照射、伝熱、混合、フローモードを巧みに利用することで、現行のバッチ反応からは予想外の新規な反応性が見出せるのではないかと期待している。

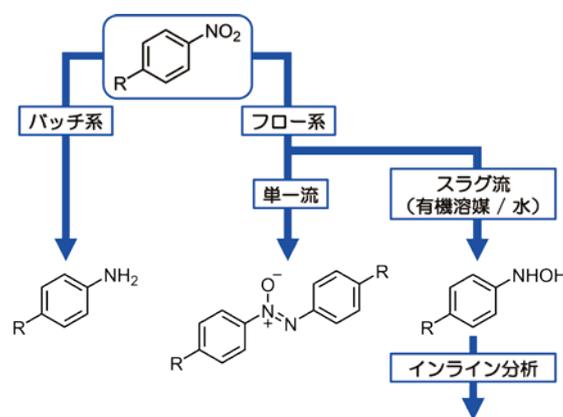


図11 紹介事例のまとめ

参考文献

1. F. Politano and G. Oksdath-Mansilla, *Org. Process Res. Dev.*, 2018, 22, 1045-1062.
2. K. Mizuno, Y. Nishiyama, T. Ogaki, K. Terao, H. Ikeda and K. Kakiuchi, *J. Photochem. Photobiol. C*, 2016, 29, 107-147.
3. Y. Nishiyama, A. Fujii and H. Mori, *React. Chem. Eng.*, 2019, 4, 2055-2059.
4. X. Yang, B. Chen, L. Zheng, L. Wu and C. Tung, *Green Chem.*, 2014, 16, 1082-1086.
5. M. Nakano, T. Morimoto, J. Noguchi, H. Tanimoto, H. Mori, S. Tokumoto, H. Koishi, Y. Nishiyama and K. Kakiuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2019, 92, 1467-1473.
6. M. Nakano, Y. Nishiyama, H. Tanimoto, T. Morimoto and K. Kakiuchi, *Org. Process Res. Dev.*, 2016, 20, 1626-1632.
7. Y. Nishiyama, A. Fujii and H. Mori, *J. Flow Chem.*, 2022, 12, 71-77.