

## 技術論文

## 2, 4, 6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1, 3, 5-Triazine の新しい合成経路

近藤 千尋<sup>\*1)</sup>

## Improved Synthesis Route of 2,4,6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1,3,5-Triazine

KONDO Chihiro<sup>\*1)</sup>

金属有機構造体 (MOF : Metal-Organic Framework) は、柔軟な格子構造と大きな比表面積を持つことから、次世代の多孔性材料として注目されている。今回、MOF を構成する有機配位子として用いることができる 2,4,6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1,3,5-Triazine の合成経路について検討を行った。既報の合成経路は、有害な酸化クロム (VI) を反応剤に用いる工程があり、反応収率も思わしくなかったことから、より扱いやすい試薬を用いて収率良く得るための合成経路を探索した。その結果、出発物質に 4-シアノ安息香酸メチルを用いて環化三量化し、続くメチルエステルの加水分解によりカルボン酸に変換する二段階の反応により、酸化クロム (VI) を用いない合成経路を見いだした。なお、今回提示した経路は、過去に報告例が無い新しい合成経路である。

## 1. 緒言

医薬品から電子デバイスなどの機能性材料に至るまで、我々の身の回りの物には様々な有機化合物が使われている。それら有機化合物は、比較的単純な構造の分子を出発物質として、化学反応により構造を変換し、生成物の中から標的化合物を分離精製して、分析機器を用いて構造を確認するという一連の流れを、必要に応じて繰り返すことで作られている。一般に流通していない有機化合物を入手したい場合、他者に合成を委託することも一つの手段であるが、自ら合成することができれば、安定供給や調達コストの面で非常にメリットが大きい。

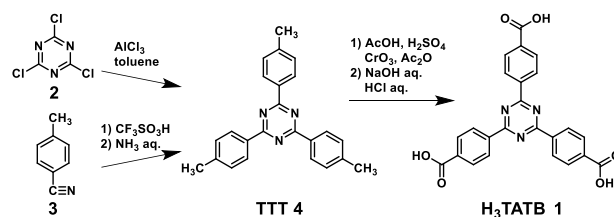
筆者は、次世代の多孔性材料として注目されている金属有機構造体 (MOF : Metal-Organic Framework) の合成に取り組んでいる。金属イオンと有機配位子の自己集合により形成される MOF は、無数にある材料を組み合わせて細孔空間を自在に設計でき、構造の柔軟性と大きな比表面積を活かして、ガスの吸蔵や分離材、触媒などへの応用が期待されている。以下では、MOF の有機配位子として用いることができる 2,4,6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1,3,5-Triazine (以下、H<sub>3</sub>TATB と略) の合成事例について紹介する。

2. H<sub>3</sub>TATB の既報の合成経路

## 2.1 文献調査

一般に、H<sub>3</sub>TATB 1 は、シアヌル酸クロリド 2 を無水塩化アルミニウム存在下でトルエンと反応させる方法 (Friedel-Crafts アルキル化反応<sup>2)</sup>)、または *p*-トルニトリル 3 をトリフルオロメタンスルホン酸中で環化三量化する方法により、2,4,6-tri-*p*-tolyl-1,3,5-triazine 4 (以下、TTT と略) を合成し、さらに、酸化クロム (VI) により、TTT 4

の 3 個のメチル基 (-CH<sub>3</sub>) を全てカルボキシ基 (-COOH) に酸化させる二段階の反応を経て合成される (図 1)<sup>3),4)</sup>。

図 1 H<sub>3</sub>TATB の既報の合成経路

## 2.2 文献の合成経路のトレース

まずは、2.1 の文献の二通りの合成経路を参考に、反応の追試を行った。本追試は、核磁気共鳴 (NMR : Nuclear Magnetic Resonance) 装置による生成物の構造確認を主目的に行っており、反応収率については改善の余地がある。

## 2.2.1 シアヌル酸クロリドを出発物質とした TTT の合成

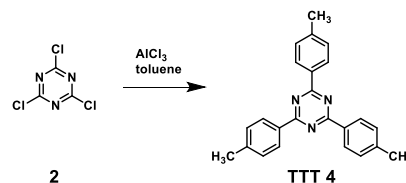


図 2 シアヌル酸クロリドから TTT の合成

アルゴン置換した 250 mL 三つ口フラスコに、無水塩化アルミニウム (5.00 g, 37.5 mmol) と超脱水トルエン (12.5 mL, 117 mmol) を加えた。スターラーバーを備えたオイルバス中で 60 °C に加熱し、シアヌル酸クロリド 2 (2.08 g, 11.3 mmol) を 30 分かけて添加し、18 時間攪拌した。反応液を冷水の入ったビーカーに移し、クロロホルムを加えて攪拌した。水層部分を取り除き、有機層を濾過した濾液に十分な量のメタノールを加えて攪拌した。析出した淡赤色

\*1) 環境技術支援科 (当時: 機械・電気・材料グループ)

沈殿を濾取し、トルエンから再結晶することで、TTT 4 (816 mg, 2.32 mmol) の無色の結晶を得た (収率 21%)。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (s, 9H), 7.37 (d, 6H), 8.66 (d, 6H)

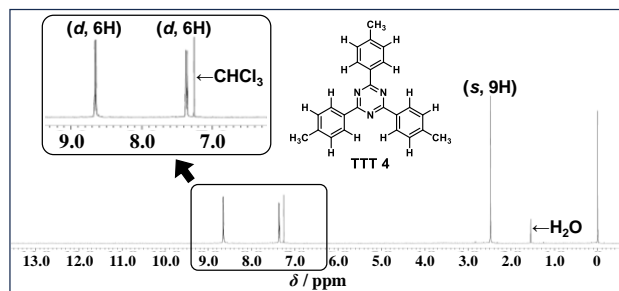


図3 図2の反応生成物(TTT)の $^1\text{H NMR}$ スペクトル

## 2.2.2 *p*-トルニトリルを出発物質とした TTT の合成

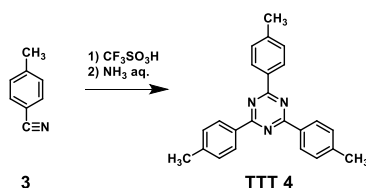


図4 *p*-トルニトリルから TTT の合成

スターラーバーを備えた 100 mL ナスフラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸 (25.0 g, 167 mmol) を加えた。*p*-トルニトリル 3 (7.10 g, 60.6 mmol) を 2 時間かけて添加し、室温で 18 時間攪拌した。反応液を冷水の入ったビーカーに移し、28%アンモニア水 (15 mL) を加えて中和後、室温で 2 時間攪拌した。生じた白色沈殿を濾取し、水とアセトン (1:1) の混合溶媒で洗浄した。得られた粗生成物を乾燥させ、トルエンから再結晶することで、TTT 4 (2.16 g, 6.15 mmol) の無色の結晶を得た (収率 30%)。  
 $^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (s, 9H), 7.37 (d, 6H), 8.66 (d, 6H)

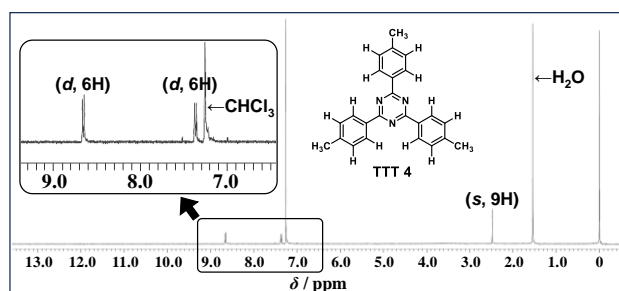


図5 図4の反応生成物(TTT)の $^1\text{H NMR}$ スペクトル

## 2.2.3 TTT を出発物質とした H<sub>3</sub>TATB の合成

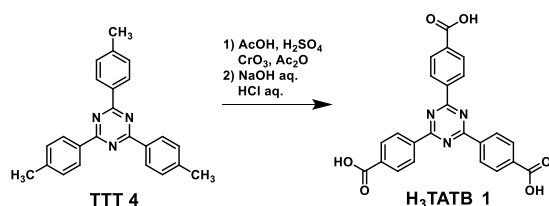


図6 TTT から H<sub>3</sub>TATB の合成

スターラーバーを備えた 300 mL ナスフラスコに、アルゴン置換を行い、TTT 4 (2.78 g, 7.91 mmol) と酢酸 (70 mL) および硫酸 (4.4 mL) を加えた。酸化クロム (VI) (7.20 g, 72.0 mmol) を無水酢酸 (10 mL) に溶かした液体を 2 時間かけて滴下し、室温で 18 時間攪拌した。反応液を冷水の入ったビーカーに移し、室温で 1 時間攪拌した。析出した緑色沈殿を濾取して多量の水で洗浄後、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を pH 10 程度になるまで加えて溶解し、不溶物を濾別した。濾液に 1 mol/L 塩酸を pH 3 程度になるまで加え、析出した緑色沈殿を濾取して多量の温水で洗浄した。得られた粗生成物を乾燥させ、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF: *N,N*-dimethylformamide) から再結晶することで、H<sub>3</sub>TATB 1 (450 mg, 1.02 mmol) の無色の結晶を得た (収率 13%)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\delta$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.21 (d, 6H), 8.85 (d, 6H), 13.33 (brs, 3H)

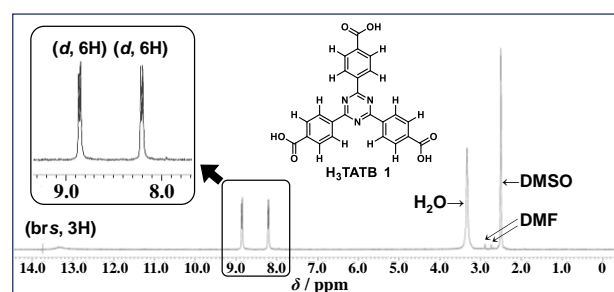


図7 図6の反応生成物(H<sub>3</sub>TATB)の $^1\text{H NMR}$ スペクトル

## 2.3 既報の合成経路の問題点

文献の手順により H<sub>3</sub>TATB が合成できることを確認したため、次に、スケールアップを行ううえで既報の合成経路が適切であるかについて考察を行った。

TTT の合成に関しては、2.2.1, 2.2.2 の反応ともに高純度の針状結晶が得られ、反応や精製条件を最適化することで、収率改善の余地があると判断した。一方、TTT から H<sub>3</sub>TATB を合成する 2.2.3 の反応は、有害な酸化クロム (VI) を反応剤に用いる必要があり、H<sub>3</sub>TATB の精製過程で、クロム系の副生成物を取り除くために収率が激減するのに加え、クロムを含む廃液が多量に発生するなど好ましい反応ではなかった。標的化合物を合成するための反応ステップが複数ある場合、反応全体の収率は、各反応収率の掛け算になるため、一つでも収率が低い反応があると、全体の収率を押し下げることになる。そのため、酸化クロム (VI) を用いずに、収率良く H<sub>3</sub>TATB を得るための合成経路を探索することとした。

## 3. H<sub>3</sub>TATB の合成経路の検討

### 3.1 逆合成解析

有機化合物の合成経路を考える際には「逆合成解析」を

行う<sup>5)</sup>。逆合成解析とは、標的化合物を得るための効率的な合成経路を決定する手法で、反応収率、薬品や反応の安全性、試薬のコストや入手性、反応ステップ数などを考慮して、より単純な構造の出発物質を導き出す。

今回、H<sub>3</sub>TATB **1** を合成するために、加水分解によりカルボン酸に変換<sup>6)</sup>できる **1** のトリメチルエステル体 **5** を経由することとした。また、**5** の合成は、2.2.2 の三量化反応を利用し、出発物質に4-シアノ安息香酸メチル **6** を用いる逆合成解析を行った (図 8)。加えて、反応ステップ数を減らす目的で、4-シアノ安息香酸 **7** を出発物質として、2.2.2 の三量化反応により直接 **1** を合成する方法についても検討を行った (図 8)。

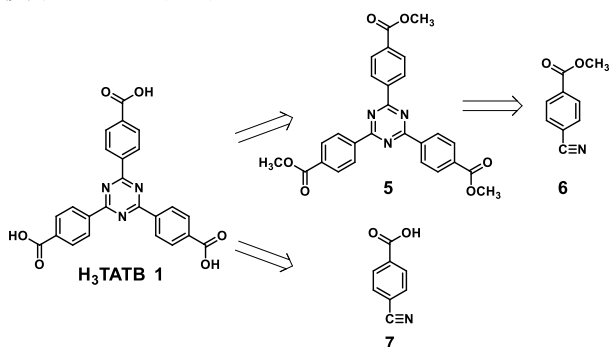


図 8 H<sub>3</sub>TATB の逆合成解析

### 3.2 逆合成解析の検証

3.1 の逆合成解析に基づき、二通りの合成経路で H<sub>3</sub>TATB の合成を試みた。なお、本合成も NMR 装置による生成物の構造確認を主目的に行い、反応収率は向上の余地がある。

#### 3.2.1 4-シアノ安息香酸メチルを出発物質とした H<sub>3</sub>TATB の合成

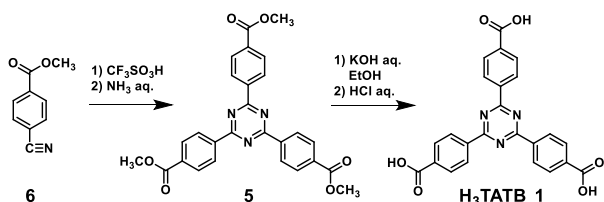


図 9 4-シアノ安息香酸メチルから H<sub>3</sub>TATB の合成

スターラーバーを備えた 100 mL ナスフラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸 (5.03 g, 33.5 mmol) を加えた。4-シアノ安息香酸メチル **6** (2.00 g, 12.4 mmol) を 20 分かけて添加し、室温で 20 時間攪拌した。反応液に冷水を加えて攪拌し、28%アンモニア水 (5.0 mL) を加えて中和後、室温で 1 時間攪拌した。析出した白色沈殿を濾取して多量の温水で洗浄後、乾燥させることで、無色の粗生成物 (1.71 g) を得た。

なお、反応の追跡は、フーリエ変換赤外分光光度計 (日本分光(株)製 FT/IR6600) を用いて赤外分光法により行い、芳香族ニトリル基由来の約 2230 cm<sup>-1</sup> のピーク<sup>7)</sup>消失をもつ

て三量化反応が進行したと判断した (図 10)。出発物質の **6** は概ね反応中間体 **5** に変換されたと考え、未精製のまま次の反応に用いることとした。

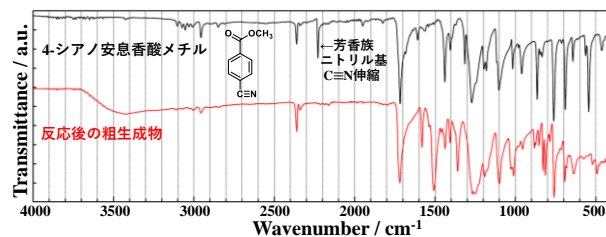


図 10 赤外吸収スペクトルによる三量化反応の追跡

先の反応で得られた粗生成物 (1.71 g) を 100 mL ナスフラスコに移し、アルゴン置換を行った。水酸化カリウム (941 mg, 16.8 mmol) を水 (50 mL) に溶かした液体およびエタノール (50 mL) を加え、スターラーバーを備えたオイルバス中で攪拌しながら 20 時間加熱還流した。反応液を濾過した濾液に 1 mol/L 塩酸を pH 1 付近になるまで加え、析出した白色沈殿を濾取して多量の温水で洗浄した。得られた粗生成物を乾燥させ、DMF から再結晶することで、H<sub>3</sub>TATB **1** (1.03 g, 2.33 mmol) の無色の結晶を得た (収率 56%)。

<sup>1</sup>H NMR (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.19 (d, 6H), 8.82 (d, 6H), 13.35 (brs, 3H)

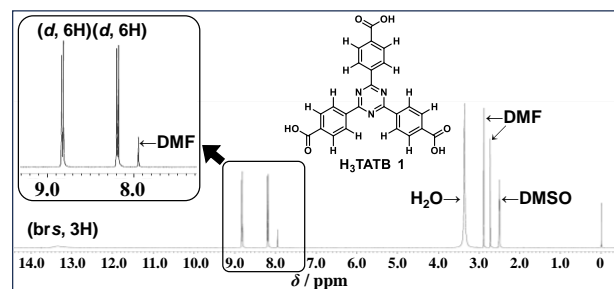


図 11 図 9 の反応生成物 (H<sub>3</sub>TATB) の <sup>1</sup>H NMR スペクトル

#### 3.2.2 4-シアノ安息香酸を出発物質とした H<sub>3</sub>TATB の合成

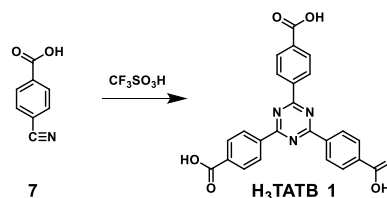


図 12 4-シアノ安息香酸から H<sub>3</sub>TATB の合成

スターラーバーを備えた 50 mL ナスフラスコに、トリフルオロメタンスルホン酸 (1.83 g, 12.2 mmol) を加えた。4-シアノ安息香酸 **7** (441 mg, 3.00 mmol) を 20 分かけて添加し、室温で 9 時間攪拌した。反応液に冷水を加えて攪拌し、析出した淡緑色沈殿を濾取して多量の温水で洗浄した。得られた粗生成物を乾燥させ、DMF から再結晶を試みたが、結晶は析出しなかった。

反応の追跡は、3.2.1 と同様に赤外分光法により行った。反応時間の経過とともに、芳香族ニトリル基由来のピークが小さくなり、先に合成した H<sub>3</sub>TATB に類似した赤外吸収特性を示した (図 13) ことから、標的化合物が生成していると考えられた。しかし、3.2.1 と同様の再結晶方法で結晶化しなかったことから、反応後の粗生成物の <sup>1</sup>H NMR スペクトルを取得したところ、副生成物の存在が確認でき (図 14)、これが原因で結晶化が起こりにくくなっている可能性が示唆された。

図 12 の合成経路で H<sub>3</sub>TATB の単離には至っていないが、反応後の主生成物が H<sub>3</sub>TATB であるならば、精製法の工夫次第で H<sub>3</sub>TATB を単離できると考えている。スケールアップを行ううえで、反応ステップ数が少ないことは大きな利点であることから、本反応を追求する価値は十分にある。

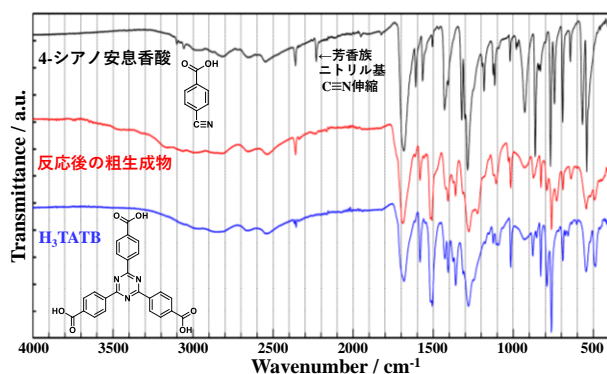


図 13 赤外吸収スペクトルによる三量化反応の追跡

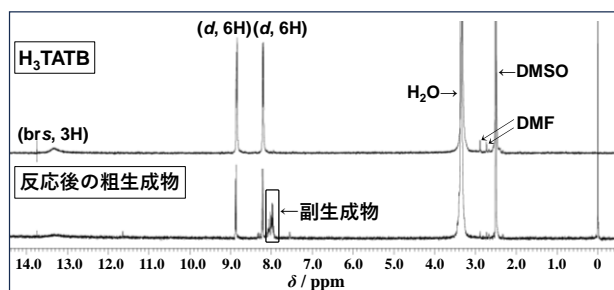


図 14 <sup>1</sup>H NMR スペクトルによる粗生成物の確認

#### 4. 結言

H<sub>3</sub>TATB の合成経路について検討した結果、出発物質に 4-シアノ安息香酸メチルを用いて環化三量化し、続くメチルエステルの加水分解によりカルボン酸に変換する二段階の反応により、有害な酸化クロム (VI) を用いない合成経路を見いだした。既報の合成経路と比べ、安全面、環境面はもとより、操作面においても優れている。また、当該反応収率は約 56 %であったが、合成条件の最適化によりさらなる収率向上が見込まれ、材料コストも低く抑えることができる。なお、今回提示した H<sub>3</sub>TATB の合成経路は、過去に報告例が無い新しい合成経路である。

本化合物 H<sub>3</sub>TATB は、水素結合性有機構造体 (HOF : Hydrogen-bonded Organic Framework) の性質を持つことが近年報告されている<sup>8)</sup>。冒頭で触れた MOF が配位結合で構成されるのに対し、HOF は水素結合などのさらに弱い結合から成る多孔性材料であるため、MOF に比べて物理化学的な安定性は低いとされているものの、機能性材料として新たな知見が得られる可能性を秘めている。引き続き H<sub>3</sub>TATB の合成経路の最適化を行うとともに、今後は結晶構造解析についても進める予定である。

本研究で使用したフーリエ変換赤外分光光度計は、公益財団法人 JKA の「機械振興補助事業」により導入、設置したものである。



#### 5. 謝辞

本研究において、文献調査および NMR 装置 (日本電子 (株) 製 JNM-AL400) による NMR 測定にご協力いただいた奈良女子大学 研究院 自然科学系化学領域の堀井洋司助教に、深謝の意を表す。

#### 参考文献

- 1) 日本化学会編, 革新的な多孔質材料—空間をもつ機能性物質の創成, p.48-58, 化学同人, 2010
- 2) J. McMurry, マクマリー有機化学 (中) 第 5 版, p.568-572, 東京化学同人, 2001
- 3) Dawei Feng, Kecheng Wang, Jie Su, Tian-Fu Liu, Jihye Park, Zhangwen Wei, Mathieu Bosch, Andrey Yakovenko, Xiaodong Zou, and Hong-Cai Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 1, p.149-154, 2015
- 4) Ram R. R. Prasad, Charlotte Pleass, Amber L. Rigg, David B. Cordes, Magdalena M. Lozinska, Veselina M. Georgieva, Frank Hoffmann, Alexandra M. Z. Slawin, and Paul A. Wright, *CrystEngComm*, 23, p.804-812, 2021
- 5) K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, ボルハルト・ショア—現代有機化学 (第 4 版) [上], p.334-343, 化学同人, 2004
- 6) J. McMurry, マクマリー有機化学 (中) 第 5 版, p.830-833, 東京化学同人, 2001
- 7) R. M. Silverstein, F. X. Webster, 有機化合物のスペクトルによる同定法 (第 6 版) —MS, IR, NMR の併用—, p.108-109, 東京化学同人, 1999
- 8) Yu-Lin Li, Eugeny V. Alexandrov, Qi Yin, Lan Li, Zhi-Bin Fang, Wenbing Yuan, Davide M. Proserpio, and Tian-Fu Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 142, p.7218-7224, 2020