

技術論文

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

近藤 千尋^{*1)}Improved Synthesis Route of 2,4,6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1,3,5-Triazine
(The Second Report)KONDO Chihiro^{*1)}

金属イオンと有機配位子から形成される金属有機構造体 (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。前報では、MOF の有機配位子として有用な 2,4,6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1,3,5-Triazine (以下、H₃TATB と略) について、有害な酸化クロム (VI) を用いる既報の合成経路を改良し、安全・環境面に配慮した新たな合成経路を提示した。今回、前報で達成できなかった H₃TATB を一段階で合成する反応の再検討を行った。反応後の粗生成物に含まれる不純物を液体クロマトグラフィー質量分析法により分析し、合成条件を見直した結果、約 36 % の反応収率で H₃TATB を得ることに成功した。今回提示する経路も、過去に報告例が無い新しい合成経路である。

1. 緒言

医薬品からプラスチックなどの高分子に至るまで、身近に溢れる有機化合物は、入手容易な化合物を出発物質として、化学反応により構造変換することで作られている。目的の化合物を合成する経路は一つとは限らず、用いる試薬や反応を変えることで複数の経路が考えられるため、少ない工程数で効率良く合成することが求められる。例えば、ポリエチレンは、当初はエチレンを高温高压条件下で重合させて合成されてきたが、穏和な条件で重合できるチーグラー触媒の発見を機に高活性触媒の開発が進むと、触媒除去工程を省略し、さらには溶媒除去工程が不要な気相重合へと発展し、現在の主要な工業的製法に繋がっている¹⁾。このように、より良い合成経路の探求は、コスト面も然ることながら、環境や省エネの観点からも極めて重要である。

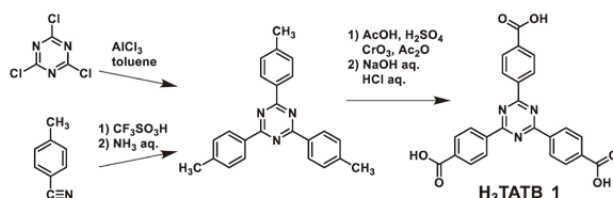
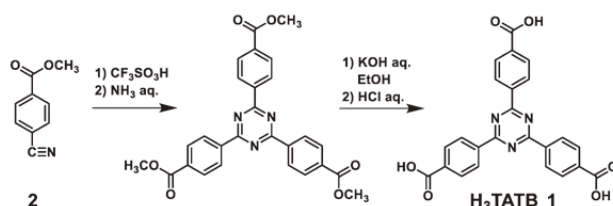
筆者は、ガスの吸着や分離材、触媒などへの応用が期待される金属有機構造体 (MOF : Metal-Organic Framework) の合成に取り組んでいる。前報²⁾では、MOF の有機配位子として有用な 2,4,6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1,3,5-Triazine (以下、H₃TATB と略) に着目し、既報の合成経路^{3), 4)}の改良を行った。今回、反応ステップ数を減らし、さらに容易に合成する方法を検討したので報告する。

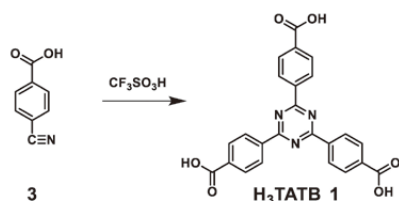
2. H₃TATB の合成戦略

H₃TATB **1** の既報の合成方法は、有害な酸化クロム (VI) を酸化剤に用いる工程があり (図 1)、文献の方法を追試した際の反応収率も芳しくなかった。そこで前報では、酸化クロム (VI) を用いずに H₃TATB **1** を合成する方

法を検討した。その結果、出発物質に 4-シアノ安息香酸メチル **2** 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) の使用を回避し、約 56 % の反応収率で H₃TATB **1** が得られる合成経路を見いだした (図 2)。

さらに前報では、反応ステップ数を減らすために、出発物質に 4-シアノ安息香酸 **3** を用いて環化三量化する一段階の反応も検討した (図 3)。しかし、反応後の粗生成物から H₃TATB **1** を精製するために、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF : *N,N*-dimethylformamide) からの再結晶を試みたところ、結晶が析出せず、粗生成物に含まれる不純物が、結晶化を阻害していることが考えられた。そこで、今回、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS : Liquid Chromatography / Mass Spectrometry) により粗生成物に含まれる不純物を分析し⁵⁾、不純物量を低減する措置を講じたうえで、改めて再結晶による精製を試みることにした。

図 1 H₃TATB の既報の合成経路図 2 4-シアノ安息香酸メチルから H₃TATB の合成^{*1)} 環境技術支援科

図3 4-シアノ安息香酸から H₃TATB の合成（改良前）

3. LC/MS による分析検討

3.1 分析試料および溶離液の調製

図2の反応で合成・精製した H₃TATB **1** および図3の反応で得られた粗生成物を、メタノールに飽和状態になるまで溶解させた。不溶物をメンブレンフィルター（孔径 45 μ m）で取り除いた各溶液を、メタノールで 10 倍希釈して分析試料とした。

また、溶離液には、0.1 %ギ酸水溶液と 0.1 %ギ酸メタノール溶液を用い、ギ酸（100 μ L）に水またはメタノールを加えて、100 mL メスシリンダーでメスアップすることでそれぞれ調製した。

なお、上記調製に用いた水、メタノールおよびギ酸は、すべて LC/MS グレードとした。

3.2 分析装置および分析条件

3.1 の試料の分析には、シングル四重極型の高速液体クロマトグラフ質量分析計（株）島津製作所製）を用いた。分析条件を表1に示す。

表1 LC/MS の分析条件

LC条件	
装置	Nexera XR ((株)島津製作所)
カラム	Symmetry® C18 (2.1 mm I.D.×150 mm, 3.5 μ m, Waters)
移動相	A 液：0.1 %ギ酸水溶液 20 % B 液：0.1 %ギ酸メタノール溶液 80 %
流速	0.2 mL/min
カラム温度	40 °C
注入量	10 μ L
MS条件	
装置	LCMS-2050 ((株)島津製作所)
イオン化モード	デュアルイオンソース 負イオンモード (エレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法+ 大気圧化学イオン化 (APCI) 法)
測定モード	スキャン測定
質量範囲	m/z 10-1000
ネブライザガス流量	3.0 L/min
ドラインガス流量	5.0 L/min
ヒーティングガス流量	7.0 L/min
脱溶媒温度	500 °C
DL温度	250 °C

3.3 分析結果

H₃TATB **1** と粗生成物の全イオンクロマトグラム（TIC：

Total Ion Chromatogram）およびマスキロマトグラムを図4と図5に示す。H₃TATB **1** のマスキロマトグラムでは、H₃TATB **1**（モノアイソトピック質量：441.0961 Da）からプロトンが一つ脱離した m/z 440 が主として観測された。一方、粗生成物のマスキロマトグラムでは、上記 m/z 440 のほかに、出発物質である 4-シアノ安息香酸 **3**（モノアイソトピック質量：147.0320 Da）からプロトンが一つ脱離した m/z 146、また、酸触媒兼溶媒として用いたトリフルオロメタンスルホン酸（モノアイソトピック質量：149.9598 Da）からプロトンが一つ脱離した m/z 149 が主に観測された。

以上の結果から、粗生成物には、目的とする H₃TATB **1** に加えて、不純物として 4-シアノ安息香酸 **3** とトリフルオロメタンスルホン酸が含まれていることが示唆された。

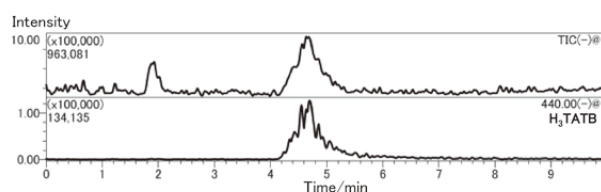
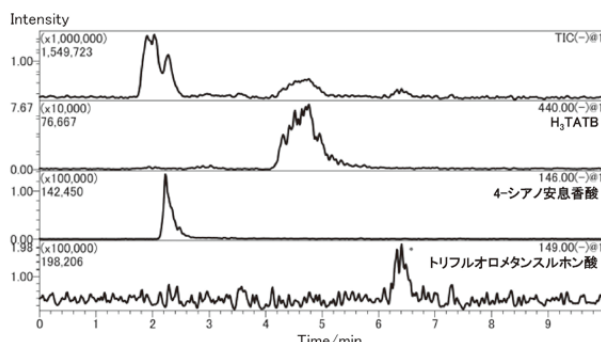
図4 H₃TATB の TIC と主なマスキロマトグラム

図5 粗生成物の TIC と主なマスキロマトグラム

4. H₃TATB 合成方法の改良検討

4.1 不純物の低減措置

3.3 より、反応中に 4-シアノ安息香酸 **3** を可能な限り消費し、反応後にトリフルオロメタンスルホン酸を分離除去することで、粗生成物中の不純物量を低減できると考えた。前者については、トリフルオロメタンスルホン酸の添加量を増やして 4-シアノ安息香酸 **3** が消費されやすくとともに、粗生成物中の未反応の 4-シアノ安息香酸 **3** をエタノールで洗い流す操作を加えた。後者については、反応後に水酸化カリウム水溶液を加えてトリフルオロメタンスルホン酸を中和後、H₃TATB **1** を遊離するために過剰量の塩酸を加え、析出した沈殿を濾取して温水で洗浄することで、トリフルオロメタンスルホン酸塩として分離除去を図った。

次節に合成手順を示す。なお、H₃TATB **1** の合成確認には、奈良女子大学の核磁気共鳴（NMR：Nuclear Magnetic Resonance）装置（日本電子(株)製 JNM-AL400）を用いた。

4.2 4-シアノ安息香酸を出発物質とした H₃TATB の合成

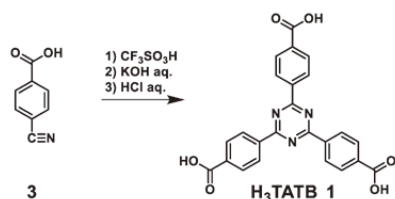


図 6 4-シアノ安息香酸から H₃TATB の合成 (改良後)

スターラーバーを備えた 30 mL シュレンク管に、トリフルオロメタンスルホン酸 (4.52 g, 30.1 mmol) を加え、アルゴン置換した。4-シアノ安息香酸 **3** (880 mg, 5.98 mmol) を添加し、室温で 20 時間攪拌した。反応液に冷水 (5 mL) を加えて 30 分攪拌後、水酸化カリウム (2.36 g, 42.1 mmol) を水 (15 mL) に溶かして添加し、溶解させた。1 mol/L 塩酸を pH 1 付近になるまで加えて析出した白色沈殿を濾取し、多量の温水で洗浄した。濾物を十分に乾燥させた後、エタノールで洗浄し、得られた粗生成物を DMF から再結晶した。析出した結晶を濾取し、アセトンで洗浄することで、H₃TATB **1** (313 mg, 0.709 mmol) の無色の結晶を得た (収率 36%)。

¹H NMR (δ, DMSO-d₆): 8.22 (d, 6H), 8.87 (d, 6H)

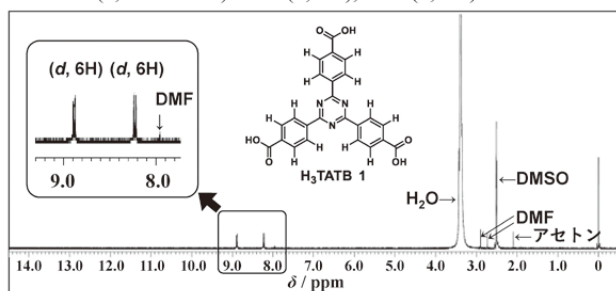


図 7 H₃TATB の ¹H NMR スペクトル

4.3 不純物低減効果の検証

4.1 の結果、H₃TATB **1** の再結晶による精製が可能となった。そこで、H₃TATB **1** の結晶化が、粗生成物中の不純物量の低減によるものであることを検証するため、改良後の粗生成物について、3.1 と同様に分析試料を調製し、3.2 と同条件で LC/MS 分析を行い、改良前の TIC およびマススペクトログラム (図 5) と比較した (図 8)。

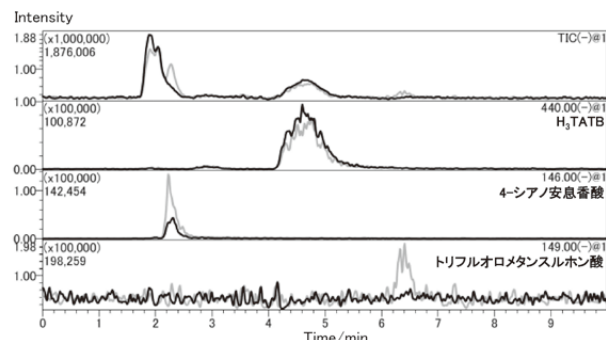


図 8 改良前後の TIC と主なマスプロマトグラムの比較 (淡色線: 改良前, 濃色線: 改良後)

改良前後において TIC と H₃TATB **1** のマススペクトログラムのメインピーク強度が同程度であるのに対し、4-シアノ安息香酸 **3** とトリフルオロメタンスルホン酸のピーク強度は、改良後に顕著な低下が認められた。即ち、不純物量の低減が H₃TATB **1** の結晶化につながったと考えられる。

4. 結言

MOF の有機配位子として有用な H₃TATB **1** を、一段階の反応で効率良く合成する方法を検討した。反応後の粗生成物を LC/MS により分析した結果、不純物として原料試薬が残存していることが示唆されたため、合成条件を見直し、不純物量の低減を図った結果、再結晶により高純度の H₃TATB **1** を得ることに成功した。当該反応収率は約 36 % であり、合成条件の最適化による反応収率の向上が今後の課題である。なお、今回提示した H₃TATB **1** 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。

本研究で使用した高速液体クロマトグラフ質量分析計は、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 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梶原孝志教授と堀井洋司助教 (現 香川大学 創造工学部 准教授) に、深謝の意を表する。

参考文献

- 1) 松浦一雄, 三上尚孝 編著, ポリエチレン技術読本, 工業調査会, pp.3-26, 2001
- 2) 近藤千尋: 2,4,6-Tris(4-Carboxyphenyl)-1,3,5-Triazine の新しい合成経路, 奈良県産業振興総合センター研究報告, No.50, pp.7-10, 2024
- 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, pp.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, pp.804-812, 2021
- 5) 中村洋 企画・監修, 公益社団法人日本分析化学会 液体クロマトグラフィー研究懇談会 編, LC/MS, LC/MS/MS におけるスペクトル解析, pp.132-137, オーム社, 2020