薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (6) 668-671 (1980)

液相におけるメトキシベンゾニトリルの脱メチル化触媒

柏木 寛, 榎本三郎

富山医科薬科大学薬学部¹⁾

Catalysts for Demethylation of Methoxybenzonitrile in Liquid-phase

HIROSHI KASHIWAGI and SABURO ENOMOTO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical
and Pharmaceutical University¹⁾

(Received December 21, 1979)

A search for catalysts effective in the demethylation of *p*-methoxybenzonitrile was undertaken in the liquid-phase. When the reaction was carried out using anhydrous aluminum chloride or Raney nickel as a catalyst and piperidine or pyridine as a solvent, a successful result was obtained. Especially when anhydrous aluminum chloride was used as a catalyst, and piperidine as a solvent, *p*-hydroxybenzonitrile was obtained in a yield of 85% by heating at 240° for 15 hours. The above reaction systems were also effective for the demethylation of *m*-methoxybenzonitrile (maximum yield of *m*-hydroxybenzonitrile: 77% at 230°), but not as effective for the demethylation of *o*-methoxybenzonitrile (maximum yield of *o*-hydroxybenzonitrile: 18% at 250°) by heating for 15 hours in liquid-phase.

Keywords—catalyst; catalytic reaction; demethylation; demethylation of ether; *p*-methoxybenzonitrile; *p*-hydroxybenzonitrile; *m*-methoxybenzonitrile; *m*-hydroxybenzonitrile; anhydrous aluminum chloride; Raney nickel

p-ヒドロキシベンゾニトリル (以後 PHB と略記する) は除草剤, 殺虫剤の合成の際の中間原料として利用されている。²⁻⁴⁾ その製法は *p*-ハロフェノールにシアン化第一銅を用いて CN 基を導入する方法,^{5,6)} *p*-ヒドロキシアニリンの Sandmeyer 反応を利用する方法,⁷⁾ *p*-ヒドロキシベンズアルデヒド,⁸⁾ *p*-ヒドロキシ安息香酸,^{9,10)} および *p*-ヒドロキシ安息香酸のエステル¹¹⁾ を原料とする方法, *p*-クレゾールのアンモ酸化法,¹²⁾ ベンゾニトリルの Fenton 試薬によるヒドロキシル化¹³⁾ など多くの方法が知られている。

著者らはこれらの報告とは別に, 容易に入手できる *p*-メチルアニソールを原料として PHB を合成することを企画した。すでにその第一段階として, *p*-メチルアニソールのアンモ酸化を気相接触反応によって試み, 高収率で *p*-メトキシベンゾニトリル (以後 PMB と略記する) の生成することを見いだした。¹⁴⁾ そこで著者らは第一段階の反応生成物である PMB の脱メチル化により, PHB を合成することを目的とし, 反応に有効な触媒の探索を行った。

- 1) Location: Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-01, Japan.
- 2) B.J. Heywood, *MB (May Baker) Lab. Bull.*, **9**, 46 (1970).
- 3) A. Wakimura, J. Miyamoto, *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 410 (1971).
- 4) M. Chiba, S. Kato, I. Yamamoto, *Nippon Noyaku Gakkaishi*, **1**, 179 (1976).
- 5) E.H. Howard, L.H. Hershel, U.S. Patent 3259646 (1966) [*C.A.*, **65**, 13621 *f* (1966)].
- 6) Scherico Ltd., Fr. Patent 1475349 (1967) [*C.A.*, **68**, 29444 *n* (1968)].
- 7) O.M. Lerner, F. Yu Rachinskii, *Zh. Prikl. Khim.*, **39**, 1898 (1966).
- 8) H. Schlecht, Ger. Offen. 2014984 (1971) [*C.A.*, **76**, 14143 *e* (1972)].
- 9) Societe des Usines Chimiques Rhone-Poulenc, Fr. Patent 1438447 (1966) [*C.A.*, **65**, 20071 *g* (1966)].
- 10) Japan Chemical Industrial Co. Ltd., Brit. Patent 1090155 (1967) [*C.A.*, **68**, 104788 *h* (1968)].
- 11) H. Eilingsfeld, E. Schaffner, Ger. Offen. 2020866 (1971) [*C.A.*, **76**, 59257 *m* (1972)].
- 12) R.V. Norton, Ger. Offen. 2421491 (1974) [*C.A.*, **82**, 111802 *a* (1975)].
- 13) J. Wellmann, E. Steckhan, *Chem. Ber.*, **110**, 3561 (1977).
- 14) 柏木 寛, 榎本三郎, 薬誌, **100**, 256 (1980).

一方、エーテル類の脱メチル化についてはこれまでに数多くの報告がなされている。¹⁵⁾ しかし、PMB は反応性に富んだシアノ基を含むので、直接脱メチル化反応には、強い酸化還元触媒や強酸強塩基触媒などは使用できない。そのために PMB の脱メチル化についての報告はきわめて少い。現在までに、ピリジンと塩化水素より成る溶融塩を用いる方法、⁹⁾ ジメチルアセトアミド中で塩化リチウムを共存させる方法¹⁶⁾ が特許として報告されているが、詳しい報告はなされていない。

著者らは PMB の脱メチル化の新しい方法を見いだした。すなわち、無水塩化アルミニウムまたは Raney ニッケルを触媒とし、ピペリジンまたはピリジンを溶媒として用いた場合に PMB から高収率で PHB の得られることを見いだした。また、PHB の収率の反応温度、反応時間、あるいは原料の混合比などの反応条件への依存性についても詳しく検討した。さらに、上述の触媒と溶媒の組合わせの反応系を液相における *m*-メトキシベンゾニトリル (MMB と略記する) と *o*-メトキシベンゾニトリル (OMB と略記する) の脱メチル化に適用した結果についても報告する。

実験の部¹⁷⁾

Raney ニッケル触媒の製法 25% の水酸化ナトリウム水溶液 100 ml をビーカーに入れ、温度を $50 \pm 2^\circ$ に保った。次に温度が $50 \pm 5^\circ$ の範囲に保たれるように注意しながら少量ずつ Raney 合金 (日揮化学株式会社製) 10 g を添加した。これを 30 分展開させた後、50 分熟成させた。その後、 50° の温水で pH=7 となるまで十分に洗浄し、溶媒の水をピリジンまたはピペリジン 50 ml で置換した。反応の際には 1 回につき懸濁液 5.0 ml を使用したので、Raney 合金 1.0 g を使用したことになる。

反応 反応は通常メトキシベンゾニトリル 2.0 g、溶媒 20 g、触媒 1.0 g (Raney ニッケルは 5.0 ml) を 100 ml のステンレススチール製の耐圧ボンベに封入し、雰囲気を 1 atm の窒素で置換した後、 $230\text{--}260^\circ$ に保たれた電気炉で 15 時間加熱して行った。今後とくに断らない限り反応条件は上述のとおりである。

一方、PHB の収率の反応条件への依存性を調べるための実験では、上述の反応条件のうち指定した一つだけを変化させた。その際、メトキシベンゾニトリルは 0.1—2.0 g、溶媒は 10—30 g、触媒は 0—1.0 g、反応温度は $100\text{--}300^\circ$ 、反応時間は 1—50 時間の範囲で変化させた。

分析 反応液の溶媒を蒸留して除き、固体成分をベンゼン約 20 ml とよく振り、ろ過した。そのろ液に約 20 ml の 1N の NaOH を加え、下層 (NaOH 層) を分液した。この溶液を塩酸で酸性にし、エーテルで有機物を抽出した。次に、得られた有機物についてその融点、元素分析値、赤外吸収 (IR) スペクトル、紫外吸収 (UV) スペクトル、およびガスクロマトグラフィー (GC) が特級試薬のそれらと一致することにより、生成物がヒドロキシベンゾニトリルであることを確認した。ヒドロキシベンゾニトリルの定量は重量法によった。

結果および考察

PMB の脱メチル化に有効な触媒の探索

Table I には PMB 2.0 g を用いた場合、脱メチル化活性の大きかった触媒 (使用量: 1.0 g) と溶媒 (使用量: 20 g) の組合わせ、PHB の最高収率およびそのときの反応温度を示す。これらの触媒以外に、エーテルの脱メチル化に通常用いられる濃硫酸、濃塩酸、濃硝酸、水酸化ナトリウム、三酸化クロムなどを用いて、ガラス容器中で種々の温度で PMB の脱メチル化の起こる可能性を調べたが、CN 基が不安定なために PHB は得られなかった。また、ピペリジンまたはピリジンを溶媒とし、Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Cu などの塩化物、あるいは酸化物を触媒とする反応をも行ったが、高収率で PHB を得ることはできなかった。Table I を見るとわかるように、脱メチル化活性の最も大きかった反応系は無水塩化アルミニウム触媒と、ピペリジンまたはピリジンのような極性が大きく比較的沸点の高い溶媒とを組合わせた場合であり、次に活性の大きかった反応系は Raney ニッケルを触媒とし、ピペリジンまたはピリジンを溶媒として用いた場合である。一方、ピペリジンまたはピリジン中で触媒を用いないで PMB の脱メチル化を試みたときには PHB の収率は 21—27% であった。さらに、無水塩化アルミニウム-ピペリジン系について 1 wt% 以下の水、ハロゲン化水素、ハロゲン、塩化白金酸、塩化パラジウム、硝酸セリウムなどを添加して PMB の脱メチル化を試みたが、顕著な添加効果は見いだされなかった。

15) 露木孝彦, 村江達士, 多田全宏, “新実験化学講座 14 巻 有機化合物の合成と反応 (V),” 日本化学会編, 丸善, 東京, 1978, p. 2509.

16) May and Baker Ltd., Fr. Patent 1580739 (1969) [C.A., 72, 111108 x (1970)].

17) 実験に使用した試薬類は特に断らない限り市販の特級試薬である。

TABLE I. Comparison of Catalytic Activities in the Demethylation of *p*-Methoxybenzonitrile in Liquid-phase

Catalyst	Solvent	Temperature (°)	Yield of PHB (%)
None	Piperidine	250	27
None	Pyridine	250	21
AlCl ₃	Piperidine	240	85
AlCl ₃	Pyridine	240	80
AlCl ₃	Nitrobenzene	260	22
AlCl ₃	Acetic anhydride	250	20
AlCl ₃	Benzene	240	16
Raney nickel	Piperidine	240	40
Raney nickel	Pyridine	240	35
Raney nickel	Benzene	240	12
ZnCl ₂	Piperidine	250	31
ZnCl ₂	Pyridine	250	26

Experimental conditions;
 Amount of PMB: 2.0 g. Amount of catalyst: 1.0 g.
 Amount of solvent: 20 g. Heating duration: 15 hr.
 Initial pressure: 1 atm (N₂).

Fig. 1. Temperature Dependences of the Yield of *p*-Hydroxybenzonitrile in the Demethylation of *p*-Methoxybenzonitrile in Liquid-phase

○; catalyst: AlCl₃, solvent: piperidine.
 ●; catalyst: AlCl₃, solvent: pyridine.
 △; catalyst: Raney nickel, solvent: piperidine.
 ▲; catalyst: Raney nickel, solvent: pyridine.

Experimental conditions;
 Amount of PMB: 2.0 g. Amount of catalyst: 1.0 g.
 Amount of solvent: 20 g. Heating duration: 15 hr.
 Initial pressure: 1 atm (N₂).

Fig. 2. Time Dependences of the Yield of *p*-Hydroxybenzonitrile in the Demethylation of *p*-Methoxybenzonitrile in Liquid-phase

○; catalyst: AlCl₃, solvent: piperidine.
 ●; catalyst: AlCl₃, solvent: pyridine.
 △; catalyst: Raney nickel, solvent: piperidine.
 ▲; catalyst: Raney nickel, solvent: pyridine.

Experimental conditions;
 Amount of PMB: 2.0 g. Amount of catalyst: 1.0 g.
 Amount of solvent: 20 g. Reaction temperature: 240°
 Initial pressure: 1 atm (N₂).

PMB の脱メチル化活性の反応温度依存性

Fig. 1 には無水塩化アルミニウムまたは Raney ニッケルを触媒とし、ピペリジンまたはピリジンを溶媒として 15 時間加熱し、PMB の液相における脱メチル化を行った場合の PHB の収率の反応温度への依存性を示す。各触媒とも活性は 180° で現われ始め収率の最大となる温度は 240—250° であった。この温度より低温では PMB の転化率は小さく、高温では PMB の転化率は大きかったが、熱分解による二酸化炭素の生成や副反応による高沸点化合物の生成などのために PHB の収率の減少する傾向が見いだされた。

PMB の脱メチル化活性の反応時間への依存性

Fig. 2 には AlCl_3 -ピペリジン, AlCl_3 -ピリジン, Raney ニッケル-ピペリジン, Raney ニッケル-ピリジンの触媒と溶媒の組合わせについて, 240° で PHB の収率の反応時間への依存性を示す. Fig. 2 を見るとわかるように, 各触媒とも PHB の収率は反応時間が 1—10 時間までは時間とともに増加するが, 10—30 時間の範囲では PHB の収率はほとんど一定である. また反応時間が 30 時間以上の場合には PHB の収率は減少する. この場合, PMB の転化率は増加するが, PHB を分解させる副反応が起こっているためにその収率が減少するものと思われる.

PHB の収率と PMB, 触媒, および溶媒の使用量との関係

PHB の収率の最も大きかった無水塩化アルミニウム-ピペリジン系について, 前述の反応条件 (PMB の使用量 2.0 g, 触媒の使用量 1.0 g, 溶媒の使用量 20 g) の一つだけを変化させて, 240° で 15 時間加熱して PMB の脱メチル化を行った. その結果, PMB の使用量が 0.1—0.5 g までの範囲では PHB の収率は 90—92% であり, PMB の使用量が増加すると PHB の収率は減少した. 次に触媒の使用量が 0, 0.2, および 0.5 g のとき, PHB の収率はそれぞれ 27, 49, および 60% であり, 触媒の使用量が多いほど, PHB の収率は大きかった. さらに, ピペリジンの使用量が 10, 20, および 30 g のとき, PHB の収率はそれぞれ 72, 85, および 87% であった. 以上の結果, PMB の濃度が小さく, 触媒の使用量の多いほど, PHB の収率の大きいことがわかった. また無水塩化アルミニウム-ピリジン, Raney ニッケル-ピペリジン, Raney ニッケル-ピリジン系についても同様の傾向が見いだされた.

MMB の液相における脱メチル化

PMB の脱メチル化活性の大きかった触媒と溶媒の組合わせを用いて MMB の液相における脱メチル化を試みた. その結果, *m*-ヒドロキシベンズニトリルの最高収率は 230° , 15 時間の反応で, 触媒を用いないときは約 21%, AlCl_3 -ピペリジン系では 77%, AlCl_3 -ピリジン系では 71%, Raney ニッケル-ピペリジン系では 45%, Raney ニッケル-ピリジン系では 38% であった.

OMB の液相における脱メチル化

同様の触媒と溶媒の組合わせを用いて OMB の液相における脱メチル化をも試みた. その結果, *o*-ヒドロキシベンズニトリルの最高収率は, 250° , 15 時間の反応で, 触媒を用いないときは約 6%, AlCl_3 -ピペリジン系では 17%, AlCl_3 -ピリジン系では 18%, Raney ニッケル-ピペリジン系では 9%, Raney ニッケル-ピリジン系では 9% であった. 以上の結果, OMB の脱メチル化は, 著者らの方法では, 触媒活性の少しあることはわかったが, ヒドロキシベンズニトリルの収率は PMB および MMB の脱メチル化の場合よりはるかに小さいことがわかった.

反応の活性点について

PMB の脱メチル化は Table I に示したように液相均一系で無水塩化アルミニウムまたは液相不均一系で Raney ニッケル触媒と, ピペリジンまたはピリジンのような沸点の高い溶媒とを組合わせたときに高い収率で PHB が得られた. PMB の脱メチル化は 240° の温度では常に容易に起こるものと推定されるが, 高収率で PHB が得られるためには, その反応系で CN 基が十分に安定で, PMB および PHB の分解反応の起こらないような条件を見つけることが必要となる. ピペリジンあるいはピリジンはこの目的に合致した溶媒である. また, Table I に示したように, ピペリジンまたはピリジンを溶媒として用いれば, 触媒を使用しなくても反応はある程度までは進行する. それ故に, 塩化アルミニウムまたは Raney ニッケルは PMB 中のメチル基の脱離を促進する触媒の役割をはたしているものと推定され, Friedel-Crafts 反応に類似した反応機構が予想される.