金属塩触媒によるフェノール類のメチル化

井上正美, 榎本三郎

富山大学 薬学部¹⁾

Methylation of Phenols using Metal-Salt Catalysts

MASAMI INOUE and SABURO ENOMOTO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama University¹⁾

(Received February 5, 1976)

Methylation of phenols by methanol was examined with metal salts. At 350°, anisole was formed selectively from phenol and methanol in the presence of chlorides, sulfides, and phosphates of iron and chromium. With 1 g of chromic phosphate ($\text{CrPO}_4 \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$), conversion reached 45% and the selectivity to anisole was 95% at 375° for 12 hr from phenol (10 g) and methanol (15 g). In contrast, aromatic carbon atoms of phenols were methylated by methanol in the presence of metal nitrates. Especially, ferric nitrate and chromium nitrate showed better activity to *ortho*-methylation.

The selectivity of anisole formation and *ortho*-methylation was discussed in terms of different characters of metal salts.

フェノール類のメチルエーテル体は強アルカリ性の下でジメチル硫酸を作用させることにより高収率、選択的に行なわれている。しかし、ジメチル硫酸の毒性が高いこと、廃液中に未反応原料および副生硫酸ナトリウムが高濃度に含まれてくるので後処理がはんだである。そこで、理想的反応系としてフェノールとメタノールの触媒反応がもとめられている。メタノールをアルキル化剤として触媒の存在下、フェノール類のエーテル化を行なった例として、フェノールとメタノールから BF_3 を触媒とし、170° でアニソールが得られていることを挙げる事ができる。²⁾ 著者らは、さらに取り扱いの容易な触媒系を探索し、金属塩のうち Fe および Cr のリン酸塩が 300—375° でフェノール類のエーテル化を選択的に行なうことを見出した。一方、硝酸塩を触媒とすれば *ortho* 位核メチル体が得られた。そこで、アルキル化に対する金属塩の特性を反応条件に対する生成物の分布、変換率の相違等から明らかにすることを目的とした。

実験の部

反応方法ならびに生成物の分析 容量 100 ml の誘導回転式オートクレーブ (新坂下製作所製 SR 型) を用い、フェノール類 10 g, メタノール 15 g, 金属塩 1 g を仕込み、水素置換したのち 800 rpm, 所定温度でメチル化を行なった。副生する核アルキル体の分離を完全にするため、放冷後、反応液から 0.1—0.2 g をとり、無水酢酸-ピリジン (10:1) 混合液 3 ml でアセチル化 (90°, 30 min) したのち、20% tricresyl phosphate+diisodecyl phthalate (7:3)-Chamelite CK (80—100 mesh) (キンダ化学製) 3 mmφ, 2 m を用い、ガスクロマトグラフ (日立製作所製 063 型) によって原料ならびに生成物を分離定量した。

結果と考察

金属塩を触媒とするフェノール類のメチル化

両性および酸性酸化物の存在下、350—440° でフェノールとメタノールからアニソールが生成することはすでに知られているがメチル基の転位による核メチル体が生成するため、エーテル体への選択性が低い。³⁾ 一方、金属塩の中にはエーテル化を選択的に行うものがあることを見出した。Mg, Mn, Fe, Cr がこの例で、これらのうち Mg, Mn, Fe に比較して Cr が最も高い活性を示した。Zn, Al の塩はメチル基の転位と異性化を伴うので選

1) Location: 3190, Gofuku, Toyama.

2) F.J. Sowa, G.F. Hennion, J.A. Niewland, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 709 (1935).

3) M. Inoue, S. Enomoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), "in press".

TABLE I. Methylation of *p*-Cresol by Methanol in the Presence of Metal Salts at 350°

Catalyst	<i>p</i> -Cre. (mol %)	<i>p</i> -Me- Anis. (mol %)	2,4-Xyl. (mol %)
FeCl ₃ ·6H ₂ O	93.1	4.3	2.6
CrCl ₃ ·6H ₂ O	90.9	5.3	3.8
FePO ₄ ·4H ₂ O	97.2	2.8	0
CrPO ₄ ·1.8H ₂ O	70.6	29.4	trace
Fe ₂ (SO ₄) ₃ ·5.7H ₂ O	74.0	26.0	trace
Cr ₂ (SO ₄) ₃ ·2.9H ₂ O	68.0	28.2	3.8

p-cresol 10 g, MeOH 15 g, catalyst 1 g. 250°, 4 hr (H₂)TABLE II. Methylation of *o*-Cresol by Methanol in the Presence of Metal Nitrates at 400°

Catalyst	R. time (hr)	Products (mol %)						PhOH
		<i>o</i> -Cre.	2,6-Xyl.	2,4-Xyl.	2,4,6-TMP ^{a)}	<i>o</i> -MA ^{b)}	2,6-DMA ^{c)}	
Ce(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O	3	28.9	43.3	25.3	1.2	1.3	trace	trace
Al(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	3	52.3	33.0	10.2	0	4.5	0	0
Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	3	51.7	42.5	3.5	1.5	0.8	0	0
Be(NO ₃) ₃ ·3H ₂ O	3	55.7	34.1	6.8	2.3	1.1	0	0
Th(NO ₃) ₄ ·4H ₂ O	1	30.1	59.0	trace	9.6	1.3	trace	0
Cr(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	3	47.7	45.4	trace	4.7	1.4	0.8	0

catalyst 1 g; *o*-cresol 10 g; methanol 15 g; atmosphere air;
a) trimethyl phenol b) methyl anisole c) dimethyl anisole

択性の点から適当でない. Table I に種々の Fe, Cr の塩を用いて *p*-クレゾールのメチル化を行った結果を示す. 塩酸塩はいずれも活性が低い. フリーデルクラフツ型の無水塩化鉄を用いても変換率の大幅な上昇が認められず, 幾分転位を起すので少量の水の存在は選択性を高めるのに有効であると考えられる. また, 反応が進行すれば水の生成が避けられないので, Brønsted 型の酸触媒反応と考えられる. 硫酸塩では生成物中に黒褐色物質を副生し, 触媒自身の分解も認められるので本反応には好ましくない.

選択率と変換率を併せ考えるとリン酸クロムが最もエーテル化に適していたので, まず Cr の塩について反応条件をしらべた. また, 一般に, 金属の塩酸塩, 硫酸塩, リン酸塩がエーテル体を生成するのとは対照的に硝酸塩では核メチル体を生成し, 特に, 硝酸鉄, 硝酸クロムはフェノール類の *ortho* 位核メチル化に選択性を示した. これを Table II に示す.

リン酸クロムによるフェノールのメチル化

フェノールのメチル化に際して変換率と選択性におよぼす反応温度の影響を Fig. 1 に示す.

250° 以上でアニソールの生成が始まり, 反応温度と共に変換率も急激に上昇し, 375° ではほぼ一定値の 40% に達する. 一方, 選択率は 375° までゆるやかに低下し, 375° を過ぎると核への転位が速くなる. したがって, 反応温度は 375° を上限とした. 350°, 375° の 2 点を選んでメチル化を行った結果を Fig. 2. に示す. 350°, 7 hr では変換率 30%, 375°, 12 hr では 45% に達する.

系に対する触媒濃度を 2% から 12% まで増加させると変換率は 350°, 5 hr の反応で触媒添加量 4% まで上昇し, これ以上ではほぼ一定値の 35% となる. このことは, 経時変化における結果と同様, フェノール, メタノール, アニソール間に平衡が成立していることを示している. アルキル化剤としてのメタノールに変えてエタノール, プロピルアルコールを用いるとアルキルフェニルエーテルの転位および脱アルキル化が激しく選択性が低下した. このこともまた酸触媒反応によるアルキル化の特徴を示している.

Fig. 1. Temperature Dependence of Conversion and Selectivity in the Methylation of Phenol with Chromic Phosphate

Phenol (10 g), methanol (15 g) and chromic phosphate (1 g) were used.

The methylation was performed for 5 hr.

—○—: conversion
—●—: selectivity to anisole

Fig. 2. Methylation of Phenol with Methanol in the Presence of Chromic Phosphate at 350° and 375°

Phenol (10 g), methanol (15 g) and chromic phosphate (1 g) were used.

金属の硝酸塩を触媒とするフェノール類のメチル化

金属の硝酸塩にはフェノール類の核メチル化に活性を示すものが多い (Table II). 特に、硝酸鉄、硝酸クロムはメタノールをアルキル化剤としたとき *ortho* 位核メチルフェノール類を選択的に生成する。エーテル化には弱い活性しか示さなかった Fe の塩でも硝酸塩では核メチル化への変換率が高い。また、反応後の系内には硝酸塩として添加した金属の酸化物が析出している場合がある。硝酸塩による核メチル化の理由として Fe および Cr の酸化物による *ortho* 位選択的核メチル化作用をすでに見出しているの³⁾、反応の初期において硝酸塩の分解がおきて実質的には金属酸化物として核メチル化を行っているものと考えられる。硝酸クロムを触媒としたときの 3,5-キシレノールに対するメチル化は Fig. 3. に示す様にメタノールのモル比を選ぶことによって 2,3,5-トリメチルフェノールおよび 2,3,5,6-テトラメチルフェノールをそれぞれ選択性良く合成することができた。

金属塩触媒によるメチル化の経路

金属の硫酸塩、硫酸塩、リン酸塩は一般にフェノールとメタノールから脱水的にアニソールを生成した。生成物分布から、酸触媒によるメチル化が Chart 1 に示すような逐次反応と考えられるので、アニソールは核メチル体生成の中間体となっている。したがって、エーテル体を選択的に合成するには適度な酸強度が要求される。金属硫酸塩には中程度の酸強度を示すものが多く、⁴⁾ 例えば、種々の金属硫酸塩を触媒としたプロピレンの水和反応において、 $H_0 = +1.5 \sim -3$ の酸強度が有効であると報告されている。⁵⁾ 一方、無水の金属塩化物、特に、無水塩化亜鉛では 350° でも全く選択性が認められない。また、酸性酸化物としてのシリカ-アルミナ、酸化モリブデン、酸化タングステンにおいても類似の傾向が認められ、エーテル体の転位と異性化を伴う³⁾ ので選択率が低下する。

Fig. 3. Methylation of 3,5-Xylenol with Methanol in the Presence of Chromic Nitrate

The methylation was performed at 400° for 3 hr.

—○—: conversion
—●—: 2,3,5-trimethylphenol
—△—: 2,3,5,6-tetramethylphenol

4) 田部浩三, 竹下常一, “酸塩基触媒,” 産業図書, 東京, 1966, p. 202.

5) 荻野義定, 触媒, 4, 73 (1962).

Chart 1

また、アニソールからクレゾールへの転位速度は酸性酸化物≫両性金属酸化物>塩基性金属酸化物の順となり、酸化クロムでもメチル化に比べて転位の速度が小さい。³⁾ したがって、金属硝酸塩の分解によって生じた金属酸化物上での *ortho* 位核メチル化には、エーテル体を経由する逐次的なメチル化の他に、直接核メチル化を行う経路が存在するものと考えられる。