

高温高圧水-アルコール混合溶媒中での 有機合成反応に対する混合溶媒の効果の検討

2018年3月修了予定 環境システム学専攻 47-166643 伊藤光基

指導教員：大島義人 教授

キーワード：有機合成反応、高温高圧水-アルコール混合溶媒、速度論的解析

1. 緒言

有機合成反応は、我々の生活に欠かせない技術である一方、反応後に有害な溶媒や触媒など廃棄物が発生することによる環境汚染や人体への悪影響などが問題となっている。そこで、近年環境・人体への負荷の小さい有機合成反応法が検討されており、高温高圧溶媒や混合溶媒は、従来の溶媒に代わる環境負荷の低い有機合成反応場の一つとして期待されている。特に水やメタノール、エタノールなどの低級アルコールは、環境負荷が小さいだけでなく温度・圧力の変化によって大きく物性が変化し、無触媒反応が可能になるなどの特徴を有し、高温高圧溶媒としての利用が注目されている。一方、水-アルコール混合溶媒は、組成により酸性度や塩基性度が変化する[1]ことや互いの分子の凝集や斥力により組成に応じて溶液構造が変化する。特に高温高圧下では、水素結合の変化や凝集性や拡散性が拮抗しているため、溶液の不均一性がより顕著になる[2]ことから溶質との相互作用がより大きい溶媒分子が溶質周りに多数凝集されやすくなると考えられる。したがって高温高圧水-アルコール混合溶媒の組成は、酸性度や塩基性度に加え、溶媒の不均一性を決定づける因子であり、組成を変化させることで酸塩基触媒機構の反応に影響を及ぼすことや、溶質と相互作用する溶媒分子は反応が促され、相互作用しない溶媒分子の反応は抑制されるなど溶媒自身が反応に関与する際に影響を及ぼすと考えられる。このようなことから高温高圧水-アルコール混合溶媒は、温度・圧力の変化に加え、組成を変化させることで、新たな機能性を有する有機合成反応場として期待できる。しかし、高温高圧水-アルコール混合溶媒中の有機合成反応の研究例は限られており、反応速度や反応機構に溶媒が与える影響に関する基礎的な知見が求められている。

2. 研究目的

本研究では、高温高圧水-アルコール混合溶媒を用いた有機合成反応及び混合溶媒の組成が反応に与える効果の検討を目的とした。反応物自身が反応に関与する基本的な加水分解、エステル交換、エステル化及びそれらの反応を組み合わせた複合反応に対して混合溶媒が与える効果を検討した。

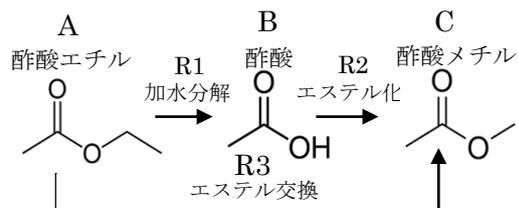
3. 実験方法

実験は、流通式装置で行った。反応条件は、温度 225°C、250°C、圧力 25 MPa、30 MPa とした。混合溶媒として水-メタノール系、水-エタノール系を対象とし、アルコール濃度 0~80 mol%とした。反応基質には、酢酸エチル、酢酸、マロン酸ジエチルを用いた。生成物の分析には、GC-FID、HPLC を用いた。

4. 実験結果及び考察

4.1 混合溶媒中での酢酸エチルの加水分解 及びエステル交換

水-メタノール混合溶媒中で酢酸エチルの加水分解(R1)及びエステル交換(R3)を 250°C 30 MPa にて検討した (scheme 1)。各メタ



Scheme 1 基質酢酸エチルの反応経路

ノール濃度での酢酸エチルの転化率の時間依存性を図 1(a)に示す。メタノールを少量添加するだけでも、酢酸エチルの転化率が大きく減少し、メタノール濃度 60 mol%以上では、転化率はほぼ 0%であった。次に酢酸メチル収率の各メタノール濃度での時間依存性を図 1(b)に示す。どのメタノール濃度でも酢酸メチルの収率は低く、メタノール濃度 80 mol%では、酢酸メチルの生成は確認できなかった。

4.2 混合溶媒中での酢酸のエステル化

水-メタノール混合溶媒中で酢酸のエステル化(R2)を検討した。図 1(c)に各メタノール濃度での酢酸の転化率の時間依存性を示す。メタノール濃度 20 mol%までは、酢酸の転化率はメタノール濃度を大きくすると増加するが、それよりも高メタノール濃度では、メタノール濃度によって酢酸の転化率はほぼ変化しないことが確認された。

4.3 速度論的解析

R1、R2、R3 の速度定数をそれぞれ k_1 、 k_2 、 k_3 とする。溶媒の濃度は反応基質に対して十分大きいため、反応物 A、B、C に一次反応であると仮定し以下のような速度式で表す。

$$\frac{dC_A}{dt} = -k_1 C_A - k_3 C_A \quad \frac{dC_B}{dt} = k_1 C_A - k_2 C_B$$

$$\frac{dC_C}{dt} = k_3 C_A + k_2 C_B$$

$$(k_1 = k'_1 C_{H_2O} \quad k_2 = k'_2 C_{CH_3OH} \quad k_3 = k'_3 C_{CH_3OH})$$

Fitting によりメタノール濃度 0~80mol%の各速度定数を求めた。各速度定数の値を表 1 に示す。どのアルコール濃度でも k_1 の方が k_3 の値よりも大きいことから、メタノール分子よりも水分子の方が反応性が高くエステル交換はほとんど進行していないことがわかる。 k_1 の値は、メタノール濃度を大きくするにつれて減少しているが、特にメタノール濃度 10 mol%では 1/3 程度まで減少しており、メタノールを少し添加することで大きく加水分解が抑制されることが示された。 k_2 の値はメタノールの濃度を大きくするにつれて増加するが、メタノール濃度 40 mol%以上になるとほとんど変化しないことが確認された。

これらの原因について考察する。混合溶媒が反応に与える効果として酸性度・塩基性度の変化が考えられる。水-アルコール混合溶媒では、アルコール分子が水素受容体として働き、混合溶媒中の水素イオンが減少するため、溶液の酸性度は低下する[1]。そのため、

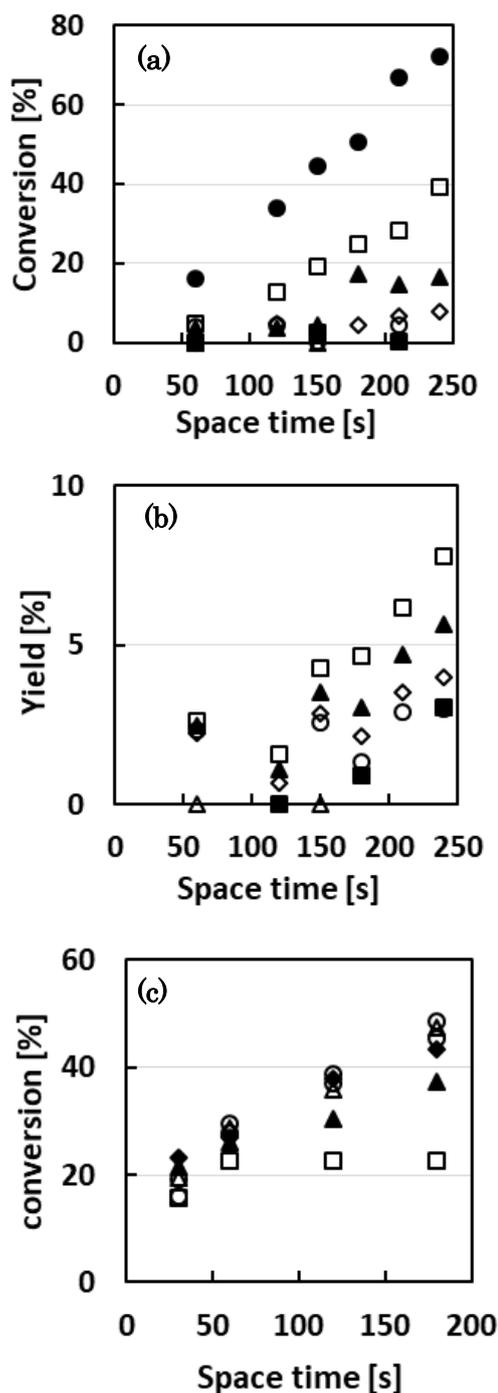


図 1 各メタノール濃度での(a)酢酸エチルの転化率(b)酢酸メチルの収率(c)酢酸の転化率 メタノール濃度 (mol%) ●:0□:10▲:20○:30■:40◇:60△:80 (250°C、30MPa)

エステル化において、メタノール濃度が増加するにも関わらず高メタノール濃度下では k_2 がほぼ変わらないのは、酸性度が減少したためだと考えられる。加水分解においても、 k_1 はメタノール濃度が増加することで減少しており、酸性度変化が影響していると考えられる。しかし、 k_1 はメタノール濃度 10 mol% で大きく減少していることから、酸性度の変化以外の混合効果が k_1 の減少に影響を及ぼしていると考えられ、これについては高温高压下でより顕著になる水とメタノールの凝集と斥力による溶液の不均一性が加水分解の抑制に影響を及ぼしている可能性がある。高温高压水-メタノール混合溶媒中では、メタノール分子がエステル部位に局所的に凝集するといった報告[3]がなされており、酢酸エチルのエステル部位にメタノール分子が凝集されることで水分子の求核攻撃を妨げ加水分解が抑制されたと考えられる。

4.4 混合溶媒中でのマロン酸ジエチルの加水分解及びエステル交換

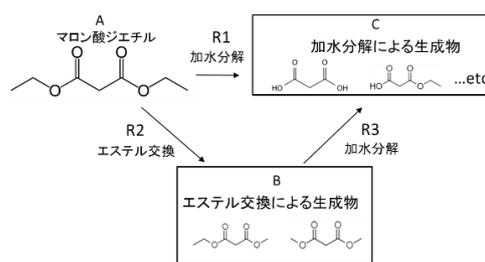
次に、混合溶媒中での加水分解及びエステル交換を酢酸エチル以外の基質で行った場合の混合溶媒の酸性度の変化や溶液の不均一性などが反応に与える効果を検討した。基質には、エステル基を二つ有するマロン酸ジエチルを用いた(Scheme 2)。

各アルコール濃度でのマロン酸ジエチル転化率の時間依存性を図 2 に示す。メタノール濃度を大きくするにつれて転化率の減少が確認できる一方、反応基質酢酸エチルの実験と比べメタノール濃度による転化率減少の挙動が異なるため、速度論的解析を行い考察した。R1、R2、R3 の速度定数をそれぞれ k_1 、 k_2 、 k_3 とし、酢酸エチルの速度論的解析と同様に速度式を立て Fitting によって各速度定数を求めた。

その結果を表 2 に示す。 k_1 の値は、メタノール濃度を大きくするにつれて減少しているが、酢酸エチルの k_1 と比べると減少幅が小さいため、マロン酸ジエチルの系では混合溶媒が加水分解の抑制に与える影響は小さいことがわかる。これは、マロン酸ジエチルの方が、酢酸エチルよりも立体障害が大きく、メタノール分子が凝集されにくいためだと考えられる。 k_2 の値は、メタノール濃度

表 1 各速度定数の値

メタノール濃度(mol%)	$k[10^{-3}s^{-1}]$		
	k_1 (加水分解)	k_2 (エステル化)	k_3 (エステル交換)
0	4.7	0.0	0.0
10	1.4	0.22	0.24
20	0.56	1.2	0.14
30	0.20	2.1	0.05
40	0.18	2.7	0.08
60	0.03	2.9	0.06
80	0.00	2.7	0.00



Scheme 2 基質マロン酸ジエチルの反応経路

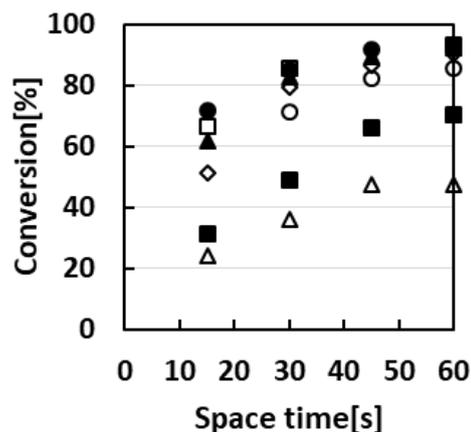


図 2 各メタノール濃度でのマロン酸ジエチルの転化率 (mol%) ●:0□:10▲:20○:30○:40■:60△:80 (250°C、30 MPa)

表 2 各速度定数の値

メタノール濃度(mol%)	$k[10^{-3}s^{-1}]$		
	k_1 (加水分解)	k_2 (エステル交換)	k_3 (加水分解)
0	68.3	0.00	0.00
10	59.1	6.39	9.07
20	43.7	9.76	17.1
30	31.7	11.8	20.1
40	24.6	9.90	12.0
60	14.3	9.21	8.52
80	7.08	7.34	6.18

30%付近で極大値を取り、その後減少しているが、これは、高メタノール濃度になるにつれて酸性度が低下したため k_2 が減少したと考えられる。また、 k_2 の値は、酢酸エチルの k_3 の値と比べ、大きくなっているが、これは、酢酸エチルは電子供与基であるメチル基を有している一方、マロン酸ジエチルは、電子供与基を有していないため、カルボニル基がメタノール分子からの求核攻撃を酢酸エチルよりも受けやすいからだと考えられる。

4.5 混合溶媒中でのマロン酸エステル合成(225°C、25 MPa)

これまでの結果から、基質によって混合溶媒による加水分解の抑制やエステル交換、エステル化に与える影響は異なっており、それらを利用することで複合反応の目的生成物を選択的に合成することに期待が持たれる。そこで、混合溶媒中で加水分解、エステル交換、エステル化を組み合わせた複合反応であるマロン酸エステル合成の検討をした。マロン酸エステル合成は、マロン酸エステルから α 置換酢酸エステルを合成する重要な反応である。

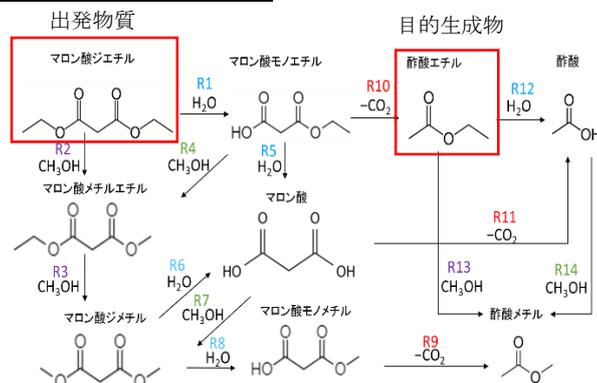
GC-FID による分析結果から、Scheme 3 のような反応経路が推測された。目的生成物をより選択的に得るためには、R1 の加水分解を反応させ、R5、R12 の加水分解、R2 のエステル交換を抑制し、R5 により酢酸を生成しても R12 の逆反応である酢酸のエステル化をより進行させる必要がある。そこで、マロン酸エステル合成を水-エタノール混合溶媒中で行った。各エタノール濃度での目的生成物酢酸エチル選択率の時間依存性を図 3 に示す。エタノール濃度を大きくすることで目的生成物をより選択的に合成することができた。アルコールを添加することで、酸性度の変化やアルコール分子の凝集により R1 よりも R12 の方が加水分解を大きく抑制することや R12 の逆反応を進行させたことにより、目的生成物をより選択的に合成できたと考えられる。

5. 結言

高温高圧水-アルコール混合溶媒中で加水分解、エステル交換、エステル化及び複合反応であるマロン酸エステル合成を検討した。水-アルコール混合溶媒は酸性度の変化や溶液の不均一性による凝集により加水分解を抑制する効果を持つ可能性が示された。また、基質によって混合効果が加水分解の抑制やエステル交換の促進に与える影響は異なることから、複合反応においてより選択的に目的生成物を合成できる可能性を示した。

〈参考文献〉

- [1] A. Duereh *et al.*, *Org. Process Res.*, **21** (2017) 114–124. [2] T. Ono *et al.*, *Fluid Phase Equilibria*, **453** (2017) 13–23.
 [3] 相田努, 東北大学博士論文, (2006). [4] A. R. Bazaev *et al.*, *Int.J. Thermophysic*, **25** (2004) 805–838.



Scheme 3 混合溶媒中のマロン酸エステル合成の反応経路

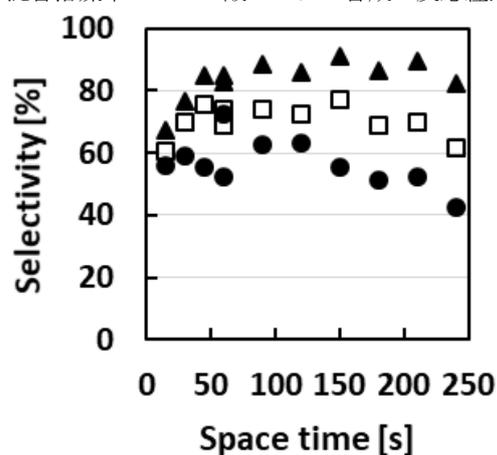


図 3 各エタノール濃度での酢酸エチルの選択率 エタノール濃度 (mol%) ●:0 □:5 ▲:23(225°C、25 MPa)