

東京大学大学院新領域創成科学研究科

環境システム学専攻

平成 29 年度

修士論文

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 2 月 22 日提出

指導教員：大島 義人 教授

伊藤 光基

## 目次

<b>第 1 章 緒言</b> .....	<b>3</b>
1.1 有機合成反応場としての高温高压溶媒 .....	3
1.2 高温高压溶媒の物性 .....	6
1.3 高温高压溶媒中の有機合成反応 .....	11
1.4 水-アルコール混合溶媒 .....	13
1.5 本研究の目的 .....	23
<b>第 2 章 実験方法</b> .....	<b>25</b>
2.1 試薬 .....	25
2.2 実験操作 .....	26
2.3 分析手法 .....	29
2.3.1 水素炎イオン化検出器付ガスクロマトグラム (GC-FID) .....	29
2.3.2 高速液体クロマトグラフ (HPLC) .....	30
2.4 用語の定義 .....	33
<b>第 3 章 混媒溶媒中の加水分解、エステル交換、エステル化</b> .....	<b>35</b>
3.1 酢酸エチルの加水分解、エステル交換及び酢酸のエステル化 .....	35
3.1.1 酢酸エチルの加水分解、エステル交換 .....	35
3.1.2 酢酸のエステル化 .....	43
3.1.3 速度論的解析及び考察 .....	46
3.2 マロン酸ジエチルの加水分解、エステル交換 .....	58
3.2.1 実験結果 .....	58
3.2.2 速度論的解析及び考察 .....	58

第4章 混合溶媒中のマロン酸エステル合成.....	70
4.1 マロン酸エステル合成.....	70
4.2 混合溶媒中のマロン酸エステル合成.....	74
4.2.1 水-メタノール混合溶媒での検討.....	74
4.2.2 水-エタノール混合溶媒での検討.....	84
4.2.3 温度依存性の検討.....	91
5. 結言 .....	98
参考文献.....	101
謝辞.....	103

# 第1章 緒言

## 1.1 有機合成反応場としての高温高压溶媒

有機化合物は、我々の身の回りの生活に当たり前のよう存在しており、人類の生活には必要不可欠である。洗剤、繊維、ゴム、樹脂、医薬品など普段使用する品から人類の命を救う品まで、幅広く応用されており、それらを合成する有機合成反応は、非常に重要な学問で多くの研究がなされている。一方で有機合成反応は、有害な溶媒の使用や環境負荷の高い触媒の使用、目的物以外の副生成物など、反応後に大量の有害な廃棄物が排出され、環境に大きな負荷をかけてきた。化学物質を環境に出さないための法律ができるまでは、物質をそのまま自然に廃棄しており、長期間にわたって化学物質に暴露されて発現する慢性毒性や、化学物質が生態系の食物連鎖を経て生物体内に凝集されてゆく生体濃縮などが理解される 1950 年代まで、薄めれば汚染もなくなるといった誤った認識が浸透していた。その後、環境汚染物質の処理に対して厳しく規制するようになったが、その環境汚染物質の制御や処理に莫大な資金が必要であり、環境汚染物質の処理は、多くの企業の経済性を損なうものであった。

そこで、環境汚染物質を出してから処理するのではなく、目的物質だけを作り出す、グリーンケミストリー[1]という考え方が、1990 年代にポール・T・アナスタスとジョン・C・ワーナーのよって提唱された。グリーンケミストリー概念をわかりやすく具体化した例として「グリーンケミストリーの 12 箇条」があり、図 1.1 に示す。グリーンケミストリーは、化学製品や製造プロセスを操作して、環境や健康へのリスクを下げ、我々の暮らしや経済をより豊かにする考え方である。特に、大量の有害な溶媒の使用を抑えることは、グリーンケミストリーにおいてとても重要である。溶媒は物質を溶かす媒体である一方、固体同士の反応に比べ溶媒を用いることで基質同士の接触効率が上がり、合成効率がよくなるため、様々な溶媒が開発されている。一般的に有機合成反応では、多くの有機化合物を溶解させることができる有機溶媒が使用されているが、揮発性が高く大気に放出されやすいこと、ベンゼンなどの発がん性を持つ物質も存在すること、原料に対して大量に使用されることなどの観点から有機溶媒は、環境や健康に大きな影響を与える溶媒である。そのため、このような溶媒に代わる新たな環境負荷の小さい有機合成反応場が必要となっている。

水は、人類にとって最もありふれたものであり、安全・安心・安価で大気中に放出さ

れても環境や健康に影響を与えることがなく、枯渇の心配がない溶媒である。そのため、過去 30 年以上にわたって、有機溶媒から水溶媒に代替する研究が行われてきた。しかし、水はグリーンケミストリーに適した溶媒であるが、多くの有機物は水への溶解性が低く、反応を進行させることが困難である。そこで水の温度・圧力をあげ高温高压水にすることで、物性を大きく変化させることができ、有機物は水に可溶になるため、水中での有機合成が可能になる。温度と圧力によって性質の異なった有機合成反応場を作り出せる調節可能な溶媒である。また、水以外にも環境負荷の低い物質の温度・圧力を上げた超臨界二酸化炭素や超臨界メタノール、エタノールなども利用されている。例えば、二酸化炭素は、無毒性、非腐食性、難燃性でありながら、温度・圧力を調整することで超臨界二酸化炭素となり、液体と気体の中間的な性質を持つ。現在、コーヒー豆からカフェインを取り除く工程や、廃棄物やホップの抽出から不斉触媒還元反応などの有機合成反応まで可能となる。このように高温高压溶媒は、温度と圧力の変化により性質の異なった有機合成反応場を作り出せる調節可能な溶媒であるため、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。次章では、高温高压溶媒の詳細な物性を示す。

### グリーンケミストリーの 12 箇条

- ① 廃棄物はだしてから処理ではなく出さない
- ② 原料をなるべく無駄にしない合成をする
- ③ 人体と環境に害の少ない反応物・生成物にする
- ④ 機能が同じなら、毒性のなるべく低い物質をつくる
- ⑤ 補助物質はなるべく減らし、使うにしても無害なものを
- ⑥ 環境と経費への負荷を考え、省エネを心掛ける
- ⑦ 原料は、枯渇性資源ではなく再生可能な資源から得る
- ⑧ 途中の修飾反応はできるだけ避ける
- ⑨ できるかぎり触媒反応を目指す
- ⑩ 使用後に環境中で分解するような製品を目指す
- ⑪ プロセス計測を導入する
- ⑫ 化学事故につながりにくい物質を使う

図 1.1 グリーンケミストリーの 12 箇条

## 1.2 高温高压溶媒の物性

物質は、温度、圧力の条件により固体、液体、気体の3相の状態をとる。例えば、水の場合、常圧 0.1 MPa では 0°C で固体(氷)から液体(水)に変わり、100°C では液体(水)から気体(水蒸気)へと相転移する。このとき、液体と気体が共存する温度である沸点は、圧力の上昇とともに高温になり、その上限が臨界点と呼ばれている。このときの温度を臨界温度 ( $T_c$ )、圧力を臨界圧力 ( $P_c$ ) と呼び、水の場合の状態図を図 1.2 に示す。水の臨界温度は、374°C、臨界圧力は、22.1 MPa であり、この温度と圧力を超えた状態が超臨界状態と呼ばれる。超臨界状態では、流体は凝縮しないため、密度を理想気体に近い希薄な状態から液体に近い高密度な状態まで連続的に変化させることが可能である。また、超臨界状態よりも少し低い温度・圧力の状態は、亜臨界状態と呼ばれ、本研究における高温高压状態とは、超臨界状態及び亜臨界状態のことを指す。

超臨界流体の代表的な物性値を表 1.1[2]に示す。超臨界流体の物性値は、気体と液体の中間の値になっているが、動粘度だけは両者よりも小さいことがわかる。動粘度は、流れを支配する物性であり、超臨界流体が外部により流動しやすく、熱対流が生じやすい流体であることがわかる。

水やメタノールの場合には、常温常圧では水素結合によるネットワーク構造が形成されているが高温高压では、水素結合が切断・変形される[3]ため、誘電率やイオン積などの特性も大きく変化する。25 MPa での水の各物性の温度依存性を図 1.3 に示す。水の誘電率は、常温常圧では約 80 程度であるが、温度・圧力を上げていくと減少していき、臨界点を超える条件では、一桁程度の値となり、無極性の有機溶媒と同程度の値となる。水のイオン積は、250°C~300°C 付近で極大値をとり、臨界点を超えるあたりから急激に減少する。

また、水の物性は圧力によっても、大幅に変化する。400°C における各物性の圧力依存性について図 1.4 に示す。誘電率の変化は、無極性溶媒程度であまり性質に影響を与えないが、密度の値は圧力の増加と共に大きく増加し、液体の密度に近づいていくことがわかる。また、イオン積の値も圧力の増加とともに大きく増加しており、圧力の変化によっても物性が大きく変化することがわかる。

次に、超臨界アルコール（メタノール、エタノール）について述べる。超臨界メタノールの臨界点は、239°C 8.09 MPa、超臨界エタノールの臨界点は、240°C 6.14 MPa であり、水よりも温和な条件で超臨界状態になることが知られている。アルコー

ルも水素結合を有しているため、水と同様に高温高压条件下では、その物性も大きく変化する。図1.5にメタノールの溶媒極性の温度・圧力依存性を示す[4]。ミクロレベルの溶媒極性  $\pi^*$  はKamletとTaftが提案した方法を用いて決定した[5][6]。図1.5から  $\pi^*$  は温度上昇に伴って減少しており、523 Kという一定温度下では、密度・圧力の上昇により増加する。温度が上がるにつれ、水素結合が切断されるため、分子間の配列が乱れるため、 $\pi^*$  が減少した。一方で、圧力が上昇すると、分子間距離が短くなって分子間力が大きくなり、分子間の秩序性が增大するため、 $\pi^*$  が増大した。そのため523 K、Pr=1.6（圧力12.3 MPa）では、 $\pi^*$  は無極性の液体シクロヘキサンとほぼ同じ値になることが知られている。

また、超臨界メタノールの特徴として、クラスター形成が知られている。超臨界メタノール中に溶質アントラセンを溶解し、アントラセンの回りのメタノールの局所溶媒分子密度を決定した。523 Kの超臨界メタノール中のアントラセン近傍と平均的なバルク中のメタノール分子密度の比の圧力依存性を図1.6に示す[4]。圧力6.5 MPa付近では、アントラセン回りの超臨界メタノールの分子密度がバルク中の値の約2倍になることから、溶質と超臨界メタノールの引力的な相互作用が少し大きくなることにより、溶質回りにメタノール分子が多数集まり、溶媒和安定化したと考えられる。したがって、溶質と超臨界メタノールが反応を起こす反応系では、超臨界メタノールは、大きな反応性を持つ。

こうした温度・圧力による物性変化は、無機物・有機物の溶解度、電解質の解離平衡、溶媒自身による触媒効果など高温高压溶媒を反応場とした様々な反応系に大きな影響を及ぼす。物性変化による有機合成反応への影響は、次章で詳細に示す。



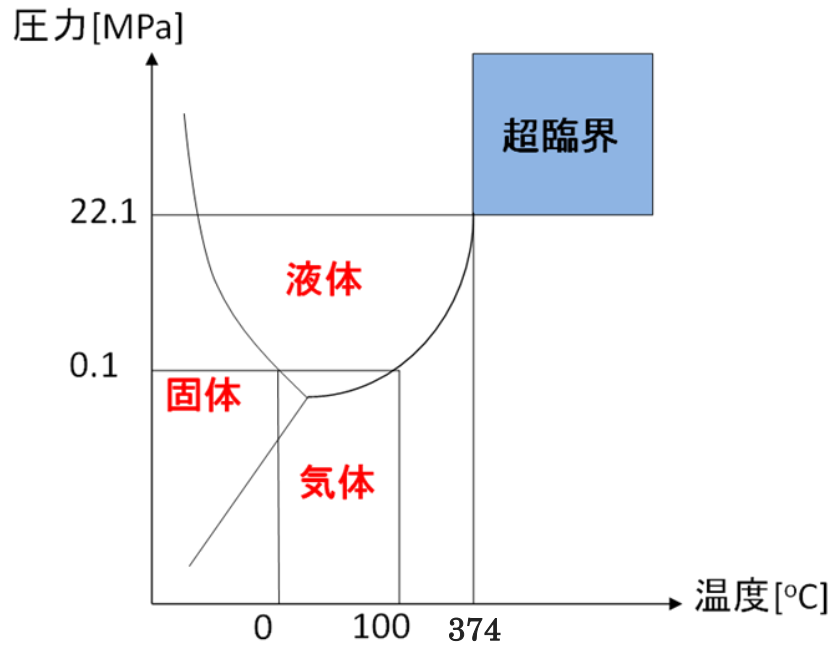


図 1.2 水の状態図

表 1.1 気体、液体、超臨界流体のマクロ物性比較[2]

物性	気体	超臨界流体	液体
密度[ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$ ]	0.6-2	300-900	700-1600
拡散係数[ $10^{-9} \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ]	1000-4000	20-700	0.2-2
粘度[ $10^{-5} \text{Pa} \cdot \text{s}$ ]	1-3	1-9	200-300
熱伝導率 [ $10^{-3} \text{W} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ]	1	1-100	100
動粘度[ $10^{-7} \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ]	100	1-10	10

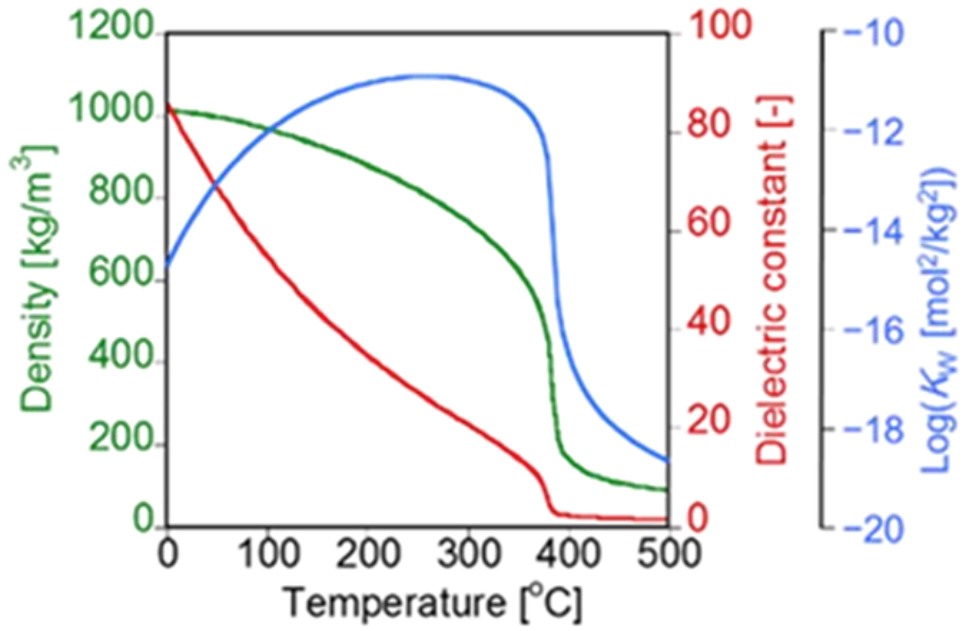


図 1.3 25 MPa における温度と誘電率、イオン積の関係

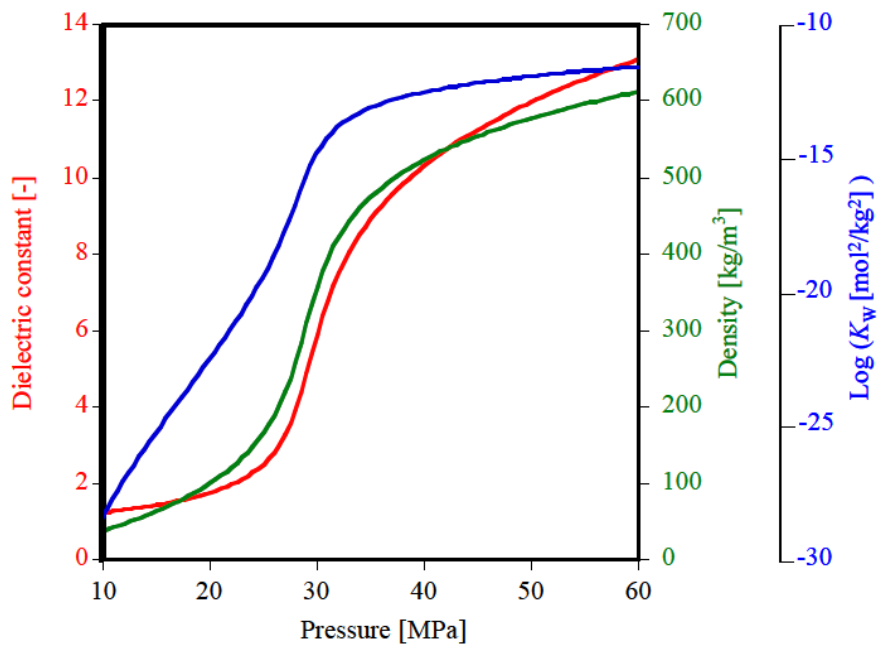


図 1.4 400°Cにおける水物性の圧力依存性

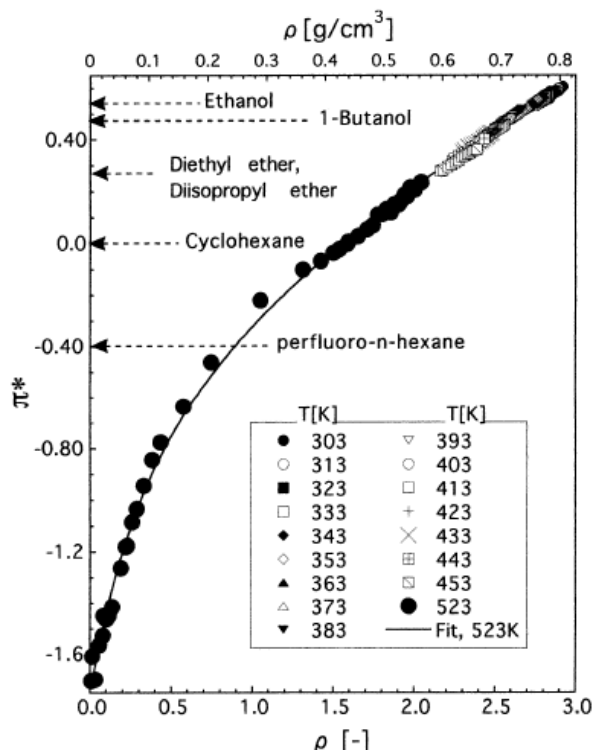


図 1.5 液体～超臨界メタノールの溶媒極性の温度および圧力依存性[4]

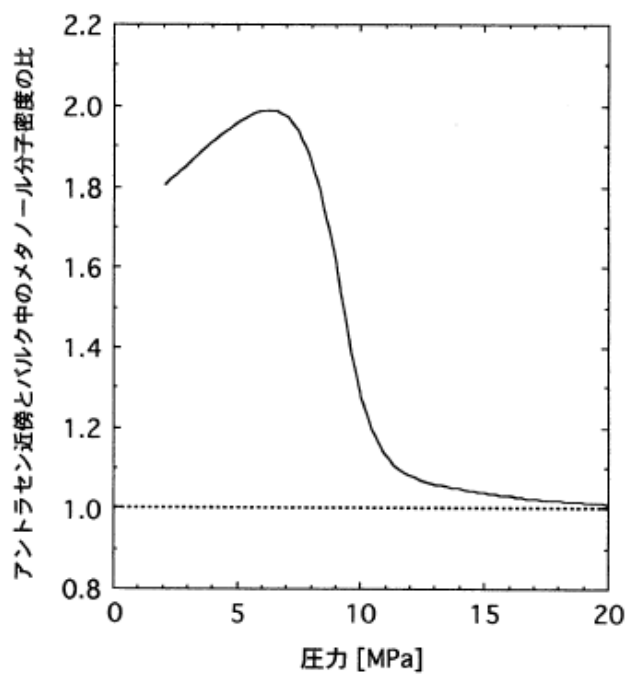


図 1.6 臨界メタノールに溶解したアントラセンの選択的溶媒和(523K)[4]

### 1.3 高温高压溶媒中の有機合成反応

前節で述べたように、水やアルコールの高温高压溶媒は、温度・圧力によって物性が大きく変化するため、その物性変化を利用した様々な有機合成反応の研究例が報告されている。

まず、高温高压水中での有機合成反応について述べる。高温高压水は、温度・圧力によって様々な物性が変化するが、特に誘電率の低下や 250℃～300℃付近で極大値をとるイオン積の変化が有機合成反応に大きく影響を与える。誘電率の低下により、有機化合物が水に可溶になり、イオン積の変化により水自身が酸・塩基触媒効果を発揮するため、溶媒水のみで酸塩基触媒反応を進行させることが可能である。主な研究報告例は、加水分解[7]、脱水反応[8]、水和反応[9]、転位反応[10]、アルキル化[11]、アリアル化[12]、アシル化[13]、カニッツァーロ反応[14]などがある。溶媒である水自身が反応物として働く反応から水中で水以外の 2 分子を反応させ、有機化合物の骨格を合成する反応まで幅広い研究が現在行われている。特にアルキル化、アリアル化、アシル化は、重要な反応であり、有機化合物の骨格を合成する反応の約 7 割を占めている。そこで、高温高压水中でアルキル化、アリアル化、アシル化を検討した研究例をいくつか述べる。

高温高压水中でコハク酸とアミンを反応させ、アリアル化又はアルキル化により、スクシンイミドを合成した報告例がある[12]。スクシンイミドは、エトスクシミド、フェンクスシミドなどの抗てんかん薬の前駆体であり、非常に重要な有機化合物である。一般的にスクシンイミドは、酸触媒を用いて合成されるが、亜臨界状態、無触媒条件下において高収率で様々なスクシンイミド誘導体が得られた。また、高温高压水中で、アシル化によりベンザゾール誘導体を合成した報告例もある[15]。ベンザゾール誘導体は、テルミサルタンやピモベンダンなどの医薬品から樹脂まで幅広く利用されている重要な化合物である。無水安息香酸とオルト置換アニリン誘導体を超臨界状態、無触媒条件下で反応させ、非常に短時間（約 2~6 秒）・高収率でベンザゾール誘導体が得られた。このように超臨界状態では、水素結合が解離して、常温常圧ではクラスターとして存在する水分子がモノマーやダイマー、そして H<sup>+</sup>や OH<sup>-</sup>にまで解離することで超臨界水中でも酸触媒効果が現れること[16]や水密度が低下することによって水和されず、不安定になったヒドロニウムイオンが反応に寄与していることが報告されている[17]。このように亜臨界状態、超臨界状態の水は、アルキル化、アリアル化、アシル化によって、スクシンイミドやベンザゾールなど重要な化合物を無触媒で合成することができる。

次に超臨界アルコール中での有機合成反応について述べる。超臨界アルコールでは、主にエステル化が多く報告されている。例えば、超臨界メタノール中で尿素から炭酸ジメチルを無触媒で合成した報告がある[18]。炭酸ジメチルは、医薬品、農薬、燃料源などに利用されている重要な化合物で様々な合成法があるが、近年では、特に尿素から合成する手法が多く研究されている。この合成法は、一般的に触媒を用い、二段階で合成するが、超臨界メタノール中で尿素を反応させると、無触媒で尿素から直接炭酸ジメチルを合成することができる。これは、超臨界メタノールの高い溶解度やイオン積によるもので、反応後もメタノールをエバポレーターなどで除去するだけで良いため、非常に環境に優しく、手間がかからない合成法となっている。また、超臨界エタノール中で熱環化反応の検討をした報告もある[19]。熱環化反応は、高温で反応が進行するため、高沸点溶媒がよく使用されるが、反応後に精製の手間がかかってしまうが、超臨界エタノールを溶媒にすることで、反応後にエバポレーターのみで簡単に溶媒を除去することができるため、溶媒を再利用して使用することができる。したがって、超臨界アルコールは、エステル化を無触媒で反応させることができ、反応後の精製も手間がかからない。

このように高温高圧溶媒は、温度・圧力によって連続的に変化する物性を利用して、様々な有機合成反応に応用できるため、環境負荷の低い新たな有機合成反応場としてこれからも発展が期待できる。

## 1.4 水-アルコール混合溶媒

混合溶媒は、それらの質量や物質質量に関しては、加成性が成立するのに対して、体積に関しては、一般的には加成性が成立しないこともよくあり、その成分溶媒の平均的性質を示すとは限らず、異なる溶媒分子間の相互作用が単一の場合とは明らかに異なる。

特に水とアルコールの混合系の物性値は、水の特別な液体構造や互いの水素結合により、特異的な変化を示すことが多い。水-アルコール系の混合熱（過剰エンタルピー）の変化を図 1.7 に示す[20]。水にアルコールを加えると、どの混合系においてもエンタルピーの減少がみられ、さらにアルコール組成比を増やしていくと、アルコールの種類によって異なった変化を示す。これは、アルコールの種類によって疎水基のアルキル基の数が違うため、水との相互作用に影響を及ぼすからである。次に、水-有機溶媒混合系における媒質の酸性度を示す酸度関数  $H_0$  の値を図 1.8 に示す[21]。この図は  $0.1 \text{ mol dm}^{-3}$  の HCl 溶液の  $H_0$  の溶媒組成による変化を示しており、同じ酸濃度でも媒質の酸性度が溶媒組成によって大きく影響を受けており、中間領域で極小値になる。これは、水溶液に有機溶媒を加えると有機塩基の活力係数が増大して酸性度が小さくなるが、さらに有機溶媒が増え主成分になると、誘電率が小さくなり、それによって有効半径の大きい共役酸の方がオキソニウムイオンよりも溶けやすくなるので、再び酸性度が上がる現象が起きるからである。また、混合溶媒の酸性度・塩基性度の変化は **Kalmet-Taft** 式によって定義されることもある[22]。**Kalmet-Taft** 式は、水素結合供与性  $\alpha$  値（酸性度）、水素結合受容性  $\beta$  値（塩基性度）、双極性（ $\pi^*$  値）、溶解度（ $\sigma$ ）のパラメータにしたがって溶媒の性質を表す。各溶媒のこれらの値を図 1.9 に示す。水とアルコール混合系では、アルコール濃度を高くしていくにつれて  $\alpha$  値が減少しており、酸性度低下が伺える。一方  $\beta$  値は増加しており、塩基性度は増加している。このように水とアルコール混合溶媒は、組成により酸性度・塩基性が変化するため、酸塩基触媒機構の反応に影響を及ぼすと考えられる。

次に水-アルコール混合溶媒の構造について述べる。常温常圧下では、アルコール分率  $X=0.1$  を境に構造が変化することが知られている。アルコール分率  $X=0.1$  での水-アルコール混合溶媒の構造を図 1.10 に示す[23]。アルコール分率  $X=0.1$  付近では、水の水素結合ネットワーク構造が発達しており、アルコール分子がそのネットワーク構造の隙間に凝集され、水の水素結合が一段と強化される。しかし、アルコールを多く添加していくと、混合溶媒の構造が変化する。アルコール分率  $X=0.5$  での水-アルコール混

合溶媒の構造を図 1.11[23]に示す。アルコール分率  $X=0.1$  以上では、水のネットワーク構造の隙間にアルコール分子が入れなくなるため、今度はアルコール分子同士が凝集し始め、混合溶液中のアルコール濃度は不均一になる[24]。

このように水-アルコールの組成により、混合溶液中の構造が変化し、物性も大きく変化するが、高温高压状態では、水とアルコールの水素結合が変化することや凝集性や拡散性が拮抗していることから、溶液の不均一性がより顕著になり、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ことや組成による物性変化が大きく異なる。

高温高压状態の水-アルコール混合溶媒の過剰モル体積[25]、密度[25]、粘度[25]、拡散係数[26]、誘電率[27][28]をそれぞれ図 1.12、1.13、1.14、1.15、に示す。過剰モル体積は、以下のような式で示す。

$$V = \sum_{i=1}^N V_i + V^E$$

$V$ は液体混合物のモル体積、 $V_i$ は液体混合物を構成する成分  $i$  のモル体積、 $V^E$ は過剰モル体積であり、混合に伴い体積が増加する際には、 $V^E > 0$ 、混合に伴い体積が減少する際には、 $V^E < 0$  となる。水-アルコール混合溶媒中では、アルコール分子のアルキル基と水分子が反発すると、体積が増加し、アルコール分子のヒドロキシ基と水分子が水素結合により凝集されると体積が増加する。523 K では、水やアルコールの水素結合がまだ存在しているため、アルキル基が少ない水-メタノール混合溶媒の  $V^E$  は、常に負であるが、アルキル基が多くなっていくにつれて、アルキル基と水分子が反発しやすくなるため、水-エタノール混合溶媒の  $V^E$  は、アルコール濃度を増やすことで負から正になり、水-プロパノール混合溶媒の  $V^E$  は、常に正となる。523 K よりも高温条件下である 618 K では、より水やアルコールの水素結合が切断されているため、アルキル基が少ない水-メタノール混合溶媒でもアルコール濃度に関わらず  $V^E$  は常に正となる。このように高温高压下では、常温常圧状態よりもより溶液の不均一性が現れ、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。そのため、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。

密度は、523 K の条件下では、アルコール濃度を上げていくにつれて減少していくが、618 K の条件下では、圧力 20 MPa のみアルコール濃度によって極小値を取る。このよ

うに圧力によって組成による物性変化の挙動が変化することもあり、混合溶媒は、より幅広い物性値を取ることが期待される。

粘度は、523 K では、低アルコール濃度で極大値を取り、618 K では、アルコール濃度をあげていくにつれて減少していく。常温常圧下では、水にアルコールを加えていくにつれて、お互いの水素結合により凝集され、粘度の値は、増加することが知られている。したがって、523 K では、低アルコール濃度側で極大値を取っており、アルコール濃度を上げていくにつれてアルキル基と水分子の反発が激しくなるため、粘度は減少する。一方 618 K では、水とアルコールの水素結合が 523 K と比べ、より水素結合が切断されているため、粘度は、アルコール濃度を上げていくにつれて極大値を取ることなく、減少する。

拡散係数は、常温常圧下では、組成により、水とアルコールの拡散係数は極小値を取るが、これは、水分子とアルコール分子が水素結合により凝集しているためである。高温高圧下では、水とアルコールで組成による変化の挙動が異なる。一方、高温高圧下では、水素結合が切断され水分子とアルコール分子がより反発するため、水分子とアルコール分子の拡散係数は、アルコール濃度によらず極小値を取らない。

誘電率は、組成の増加及び温度が上昇するにつれて減少した。水-エタノール混合溶媒の誘電率は、水-メタノール混合溶媒の誘電率と比べ、組成増加、温度上昇による減少幅が大きい。

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、拡散係数、粘度、密度、誘電率などの物性変化に加え、溶媒の不均一性など溶液の構造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、カルボカチオンの安定性により反応速度が変化する SN1 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。高温高圧水-アルコール混合溶媒の物性や溶液の構造は、まだ明らかにされていないことも多いが、組成変化により反応に影響を及ぼすと考えられ、新たな有機合成反応場として非常に期待できると考える。



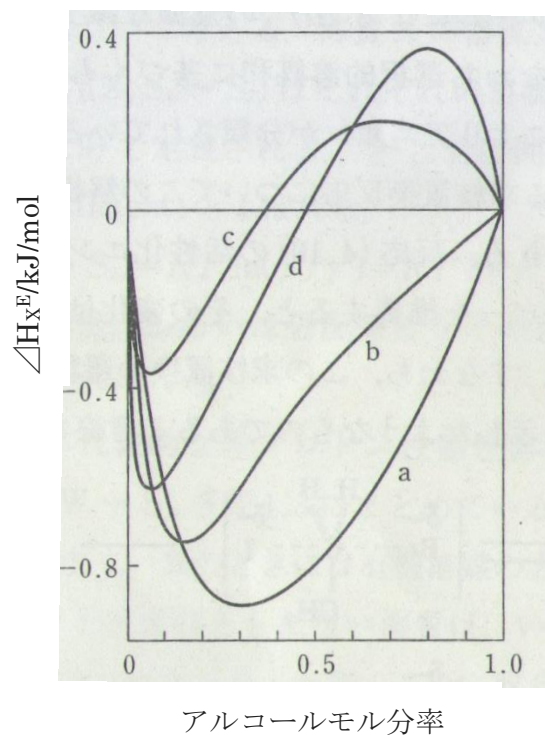


図 1.7 アルコール-水系の混合過剰エンタルピー (25°C) [20]  
 a メタノール b エタノール c 1-プロパノール d t-ブチルアルコール

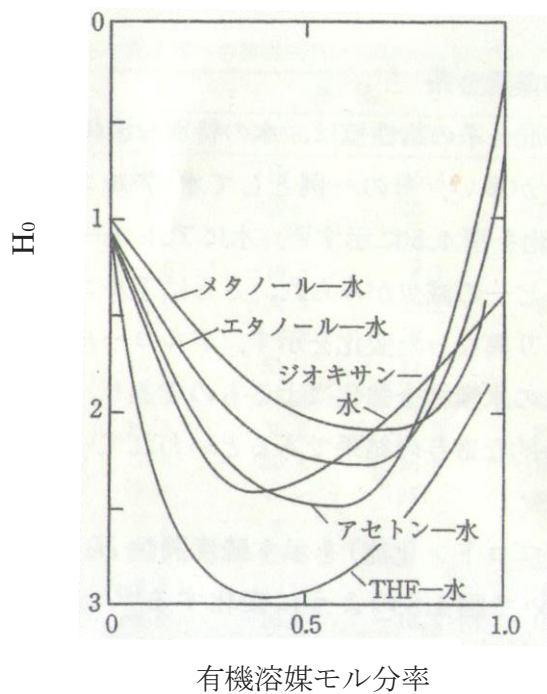


図 1.8 0.1 mol/dm<sup>3</sup> の HCl を含む混合溶媒の酸度関数[21]

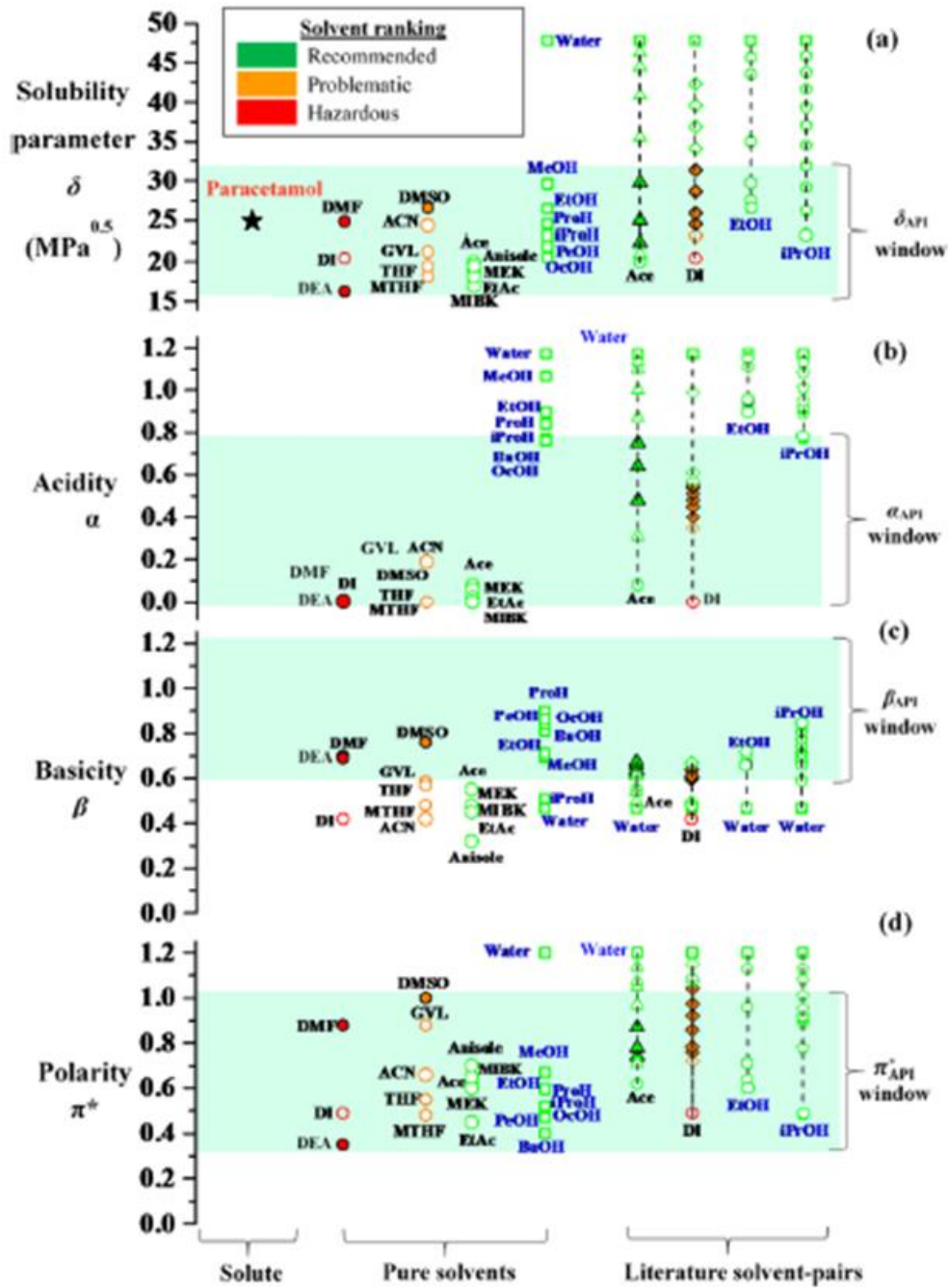


図 1.9 各溶媒の Kamlet-Taft パラメータの値[22]

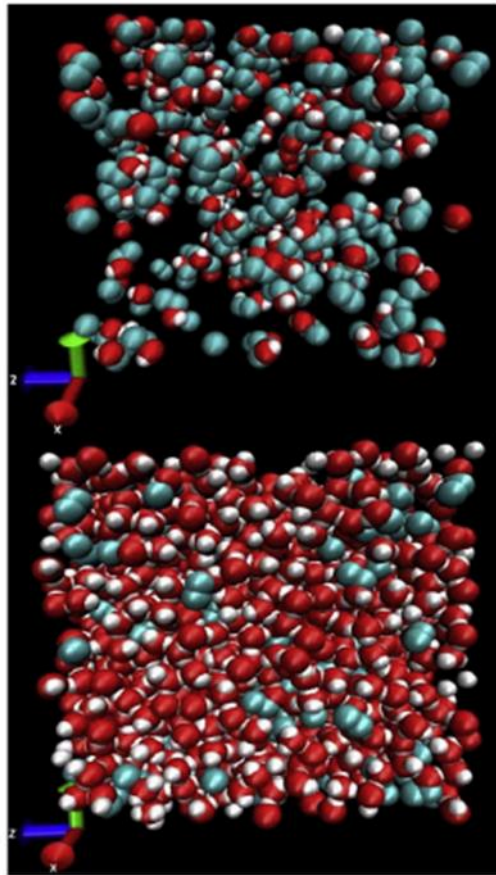


図 1.10 MD シミュレーションによるアルコール分率  $X=0.1$  水-エタノール混合液[23] (上) エタノール分子のみ (下) 全ての分子

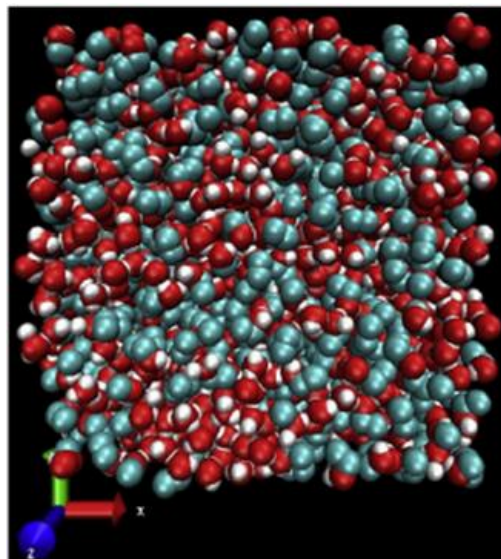


図 1.11 MD シミュレーションによるアルコール分率  $X=0.5$  水-エタノール混合溶液[23] (上) エタノール分子のみ (下) 全ての分子

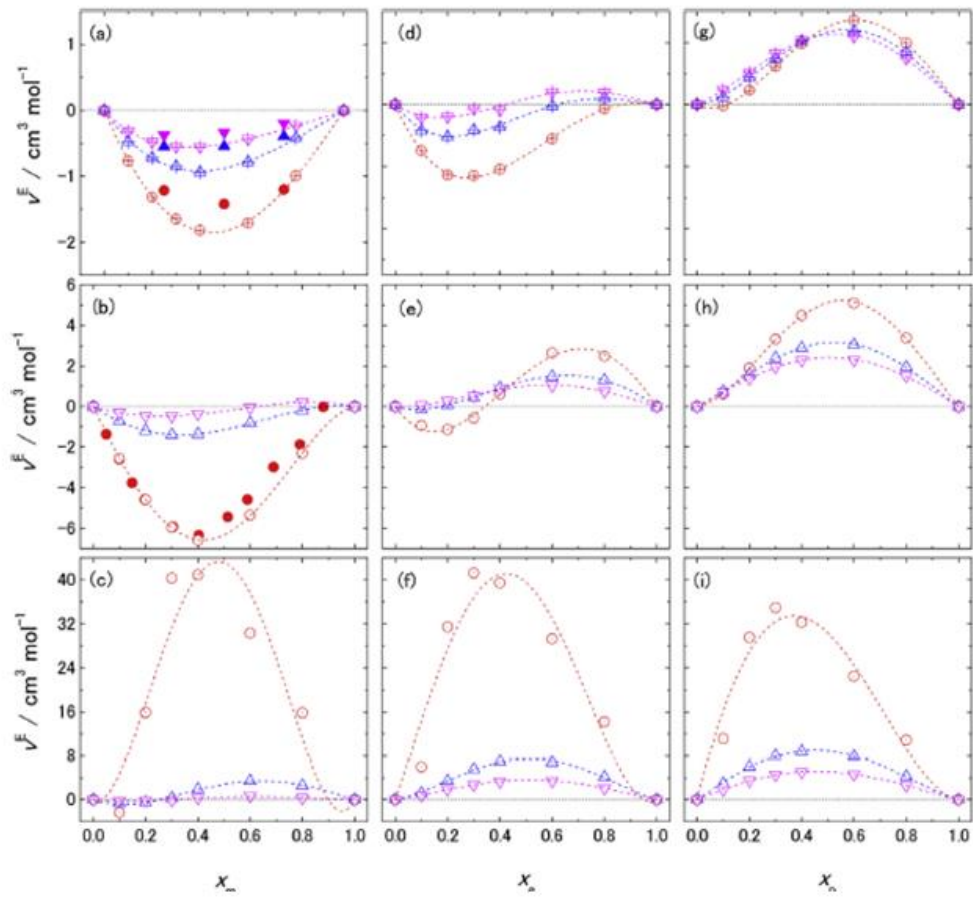


図 1.12 水-メタノール、水-エタノール、水-プロパノールの過剰  
 モル体積のアルコール濃度依存性[25] (a,b,c)メタノール-水混合溶  
 液 (d,e,f)エタノール-水混合溶液 (g,h,i)プロパノール-水混合溶液  
 ○:20 MPa △:30 MPa ▽:40 MPa (a,d,g)518 K (b,e,h) 573 K  
 (c,f,i) 618 K

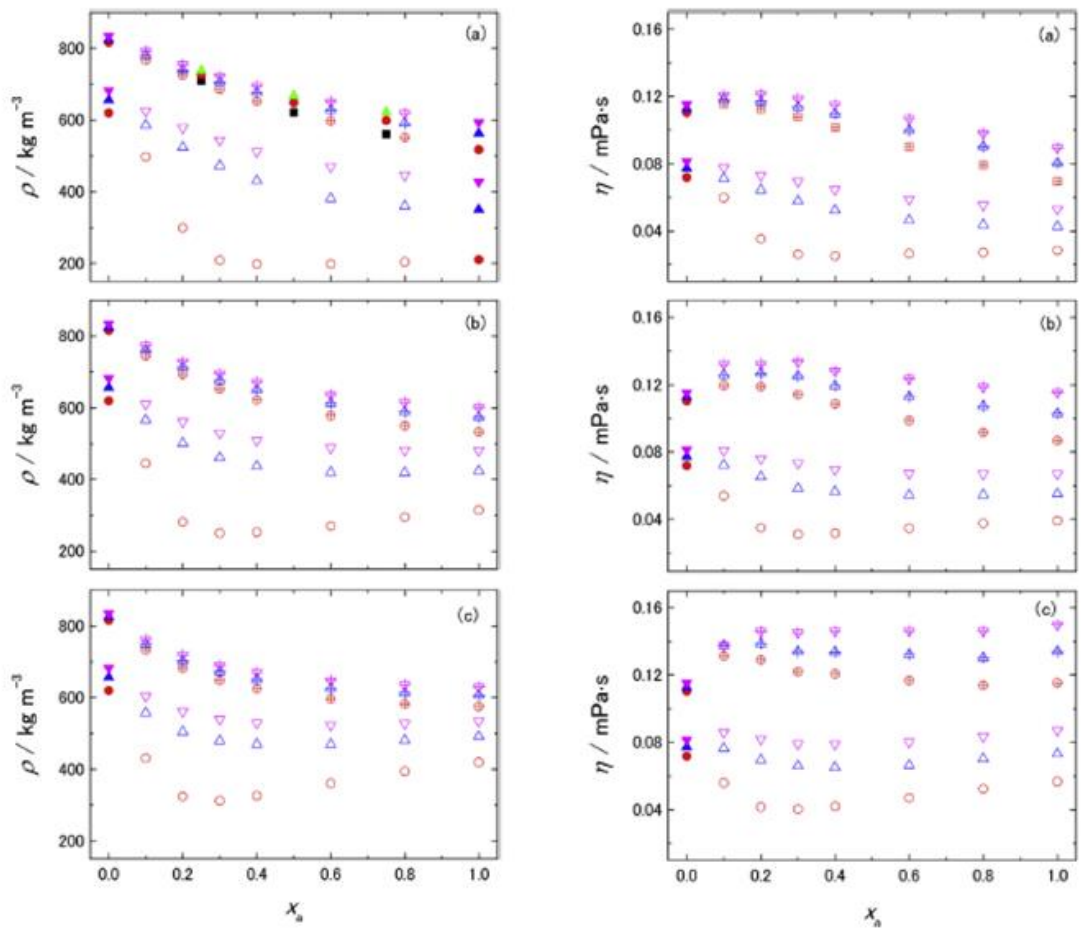


図 1.13 水-メタノール、水-エタノール、水-プロパノールのアルコール濃度依存性[25] (左図：密度) (右図：粘度) (a,b,c)メタノール-水混合溶液 (d,e,f)エタノール-水混合溶液 (g,h,i)プロパノール-水混合溶液 ○:20 MPa △:30 MPa ▽:40 MPa (a,d,g)518 K (b,e,h)573 K (c,f,i)618 K

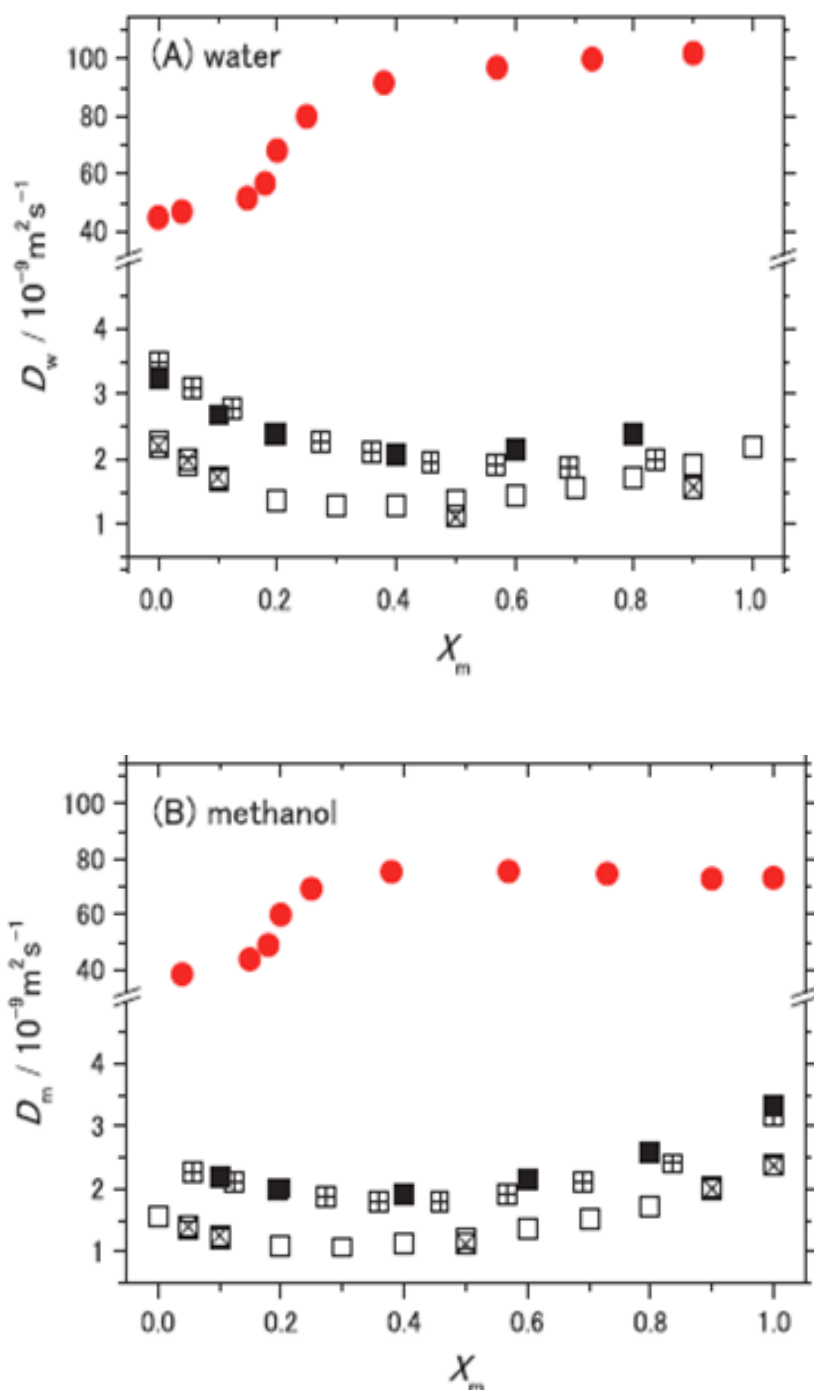


図 1.14 水とメタノールの自己拡散係数のアルコール濃度依存性[26]

(上) 水 (下) メタノール(●) 623 K 20 MPa; (□) 298 K 0.1 MPa

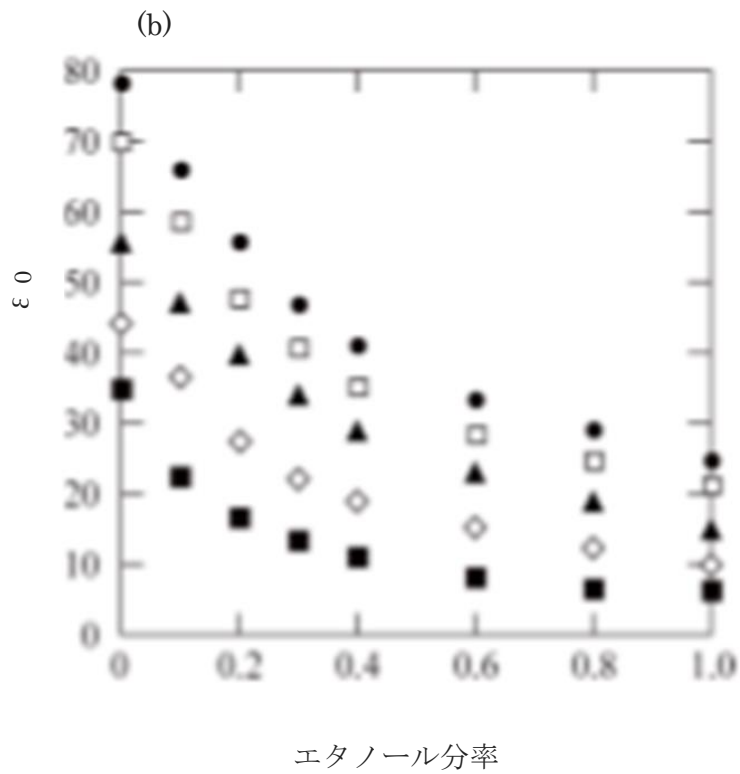
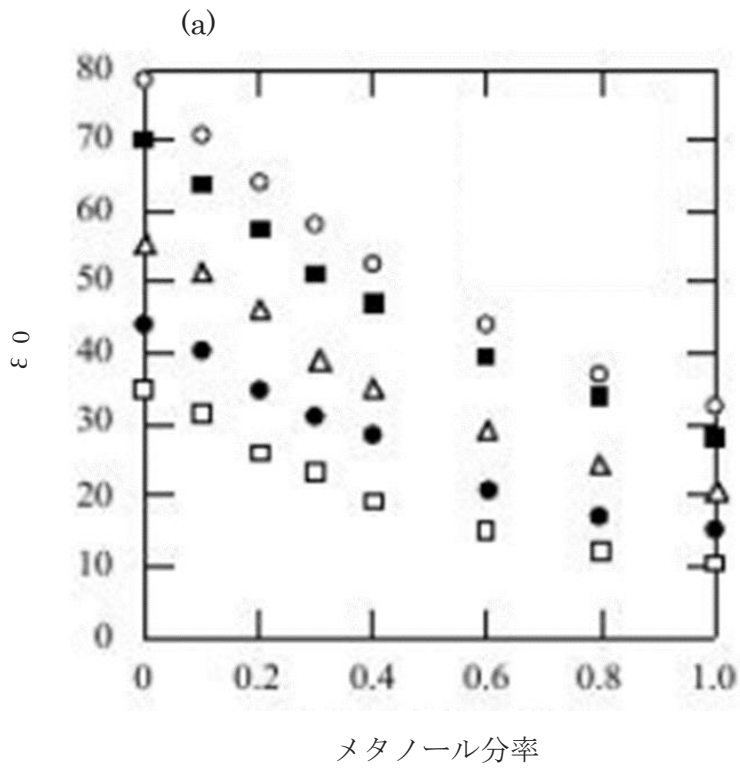


図 1.15 各温度における誘電率のアルコール分率依存性[27][28] (a)水-メタノール  
(b)水-エタノール ●:25°C □:50°C ▲:100°C ◇:150°C ■:200°C (0.1 MPa~5 MPa)

## 1.5 本研究の目的

1.2~1.4章にかけて、高温高压溶媒、水-アルコール混合溶媒について述べてきた。高温高压溶媒は、温度・圧力によって連続的に物性を変化させることができることから無触媒で医薬品の前駆体など我々の生活に重要な物質を合成できるため、よりクリーンな反応場として期待されている。一方、水-アルコール溶媒は、組成により酸性度や塩基性度が増加する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ことから、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。このようなことから高温高压水-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。

水-アルコール混合溶媒の研究例として、酸性度、塩基性度、極性を変化による医薬品の溶解度向上[29]や水とアルコールの相互作用によるポリ N-エチルアクリルアミドゲルの立体規則性の変化[30]などが報告されている。しかし、組成変化を利用した有機合成反応の研究報告例は少なく、特に高温高压水-アルコール混合溶媒中での有機合成反応の報告例はほとんどなく、各反応における反応速度定数や反応機構に関する基礎的な知見が求められている。

そこで本研究では、高温高压水-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。以下に検討した基質、溶媒、反応を示す。

① 基質：酢酸エチル 溶媒：水-メタノール混合溶媒

検討した反応：加水分解、エステル交換

② 基質：酢酸 溶媒：水-メタノール混合溶媒

検討した反応：エステル化

③ 基質：マロン酸ジエチル 溶媒：水-メタノール混合

検討した反応：加水分解、エステル交換



また、本実験では、加水分解、エステル交換、エステル化を組み合わせたマロン酸エステル合成反応を複合反応として混合溶媒中で検討した。マロン酸エステル合成の反応機構などは、第4章で詳しく述べるが、マロン酸エステル合成は $\alpha$ 置換酢酸エステルを合成する重要な反応である。また、第4章の最後に温度依存性の実験を行い、温度によって混合溶媒が反応に与える効果の違いを検討した。以下に基質、溶媒、反応を示す。

④ 基質: マロン酸ジエチル 溶媒: 水-メタノール混合溶媒

反応: 加水分解、エステル化、エステル交換、脱炭酸

⑤ 基質: マロン酸ジエチル 溶媒: 水-エタノール混合溶媒

反応: 加水分解、エステル化、脱炭酸

本論文では、①、②、③は第3章、④、⑤は第4章で述べる。

## 第2章 実験方法

### 2.1 試薬

実験に用いた試薬を以下に示す。

#### ・溶媒

水 蒸留水(蒸留装置アクエリアス(RFD240HA ADVANTEC 製)にて精製)

メタノール 和光純薬工業製 試薬特級 純度>98.8%

エタノール 和光純薬工業製 試薬特級 純度>99.8%

#### ・反応基質

マロン酸ジエチル 和光純薬工業製 試薬特級 純度>98.0%

酢酸エチル 和光純薬工業製 試薬特級 純度>99.5%

酢酸 和光純薬工業製 試薬特級 純度>99.7%

マロン酸 和光純薬工業製 試薬特級 純度>98.0%

#### ・標準物質

マロン酸モノエチル 東京化成工業製 純度>98.0%

マロン酸ジメチル 和光純薬工業製 試薬一級 純度>95.0%

酢酸メチル 和光純薬工業製 試薬特級 純度>98.0%

#### ・HPLC 移動相用

アセトニトリル SIGMA-ALDRICH 製 HPLC 用 純度>99.9%

りん酸 関東化学製 特級 純度>85.0%

りん酸二水素カリウム 関東化学製 特級 純度>99.5%

## 2.2 実験操作

高温高圧下での実験装置は、主に回分式反応器と管型流通式反応装置を用いる。管型流通式反応装置を用いた実験は、容易に反応温度、圧力、滞留時間を変化させることが可能である。一方、回分式反応器は、物質の変更などの条件変更が容易であるが、正確な反応条件の規定が難しいことや昇温に時間を要するために短時間の反応が困難である。そのため、本研究では管型流通式反応装置を用いた。

装置は予熱部、混合部、反応部、冷却部、圧力制御部で構成されている。装置の概念図を図 2.1 に示す。

### ・装置の仕様

#### 高圧ポンプ

蒸留水側: インテリジェント HPLC ポンプ PU-2080 型 日本分光製

アルコール側: インテリジェント HPLC ポンプ PU-2080 型 日本分光製

有機物側: ISCO 社 MODEL 260D 日科機バイオス株式会社

背圧弁: バックプレッシャーレギュレーター SCF-Bpg 型 日本分光製

#### ヒーター

予熱部 1: SH-OMT 日陶科学株式会社

予熱部 2: セラミックス電气管状炉 ARF-50KC アサヒ理化製作所製

予熱部 3: IM-2-200 坂口電熱製

混合・反応部: GC-353B GL-Science 製

GC-8A 島津製作所製

### ・送液部

蒸留水、アルコール、反応基質は別々のラインで送液した。溶存酸素排除するために、蒸留水、アルコールは窒素で約 30 分バブリングした後に使用した。反応基質である有機物の送液には、HPLC ポンプよりも安定に送液可能なシリンジポンプ(日科機バイオス社製)を使用した。

#### ・予熱部

蒸留水、アルコールは、予熱部 1、予熱部 2、予熱部 3 の 3 つのヒーターにより温度を上昇させている。また、予熱部から混合部へ続くラインには、熱が放出しないように断熱材(イソウール)によって保温している。またシリンジポンプを用いて反応基質を送るラインでは、反応基質が混合前に変質しないように冷却部を設け、蒸留水やアルコールと混合する直前まで冷却している。

#### ・反応部

反応管として、材質 SUS316、内径 1 mm、1/16 inch のステンレス管を使用した。また、反応部でのヒーターには、温度の安定性が高く、高温まで上げることができるガスマトグラフ用のオープンを用いた。反応部で反応が進行するため、実験条件で定めた温度が反応部の温度になるように予熱部の装置の温度を調整した。

#### ・冷却部

反応部で反応させた溶液の反応を即座に停止させるため、外部冷却装置に冷却水を並流方向に流して冷却を行った。

主な実験手順を以下に示す。

1. 蒸留水、アルコールをショット瓶に入れ、約 30 分窒素バブリングを行う。バブリング終了後、ショット瓶の栓を閉め窒素でビン内を加圧したままにする。
2. 反応基質をアセトンで洗浄してあるシリンジポンプに詰める。固体（マロン酸）の場合は、溶解できる溶媒に固体を溶解してからシリンジポンプに詰める。
3. 反応管を流通式反応装置に取り付け、蒸留水を送液しながら背圧弁を所定の圧力まで 1 MPa ずつ上昇させる。
4. 所定の圧力まで上昇後、流通式反応装置内に漏れがないことを確認する。確認後冷却水を流す。次に温度を上昇させ、反応器の温度が所定の温度に到達後、アルコール、反応基質を流し始め、温度やシリンジポンプの圧力が安定するまで約 1 時間待つ。
5. 所定の温度、圧力になっていることを確認した後、生成物を 3 分間サンプル瓶にて採取する。
6. 条件に合わせ温度、圧力、流量を変化させ、5-6 を繰り返す。
7. 全ての条件が終了した後、まずヒーターの温度を下げ、反応器の温度が 50℃程度になるまで装置を冷やす。
8. その後、背圧弁の圧力を 1 MPa ずつ 0 MPa まで下げ、最後に冷却水を止める。

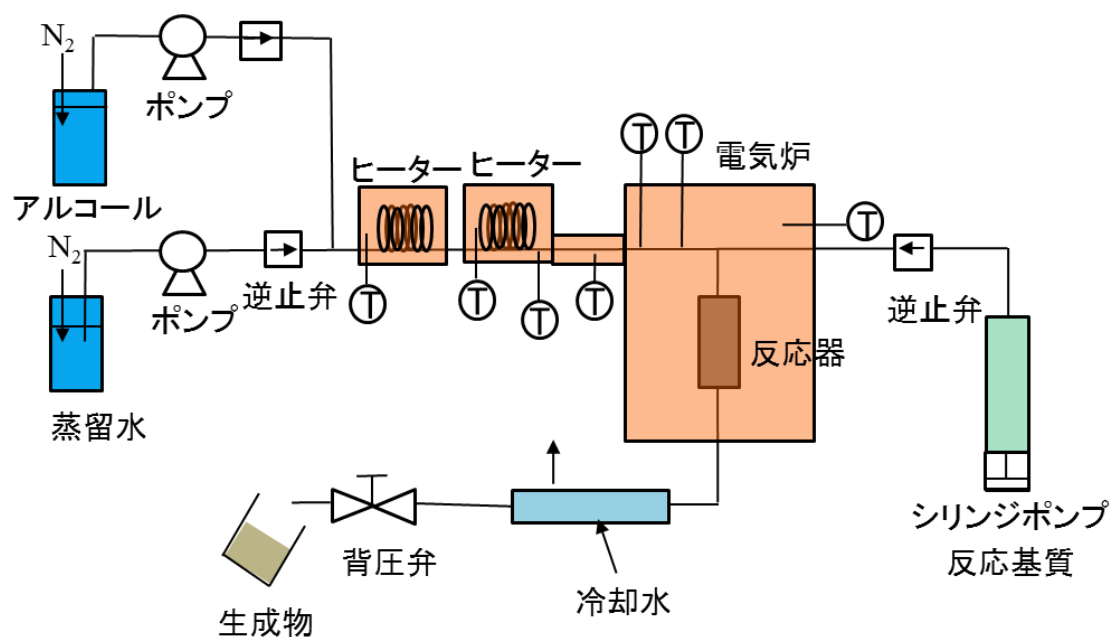


図 2.1 流通式反応装置

## 2.3 分析手法

本実験では、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) と水素炎イオン化検出器付ガスクロマトグラフィー(GC-FID)を分析装置として用いた。以下に詳細を示す。

### 2.3.1 水素炎イオン化検出器付ガスクロマトグラフィー (GC-FID)

反応基質及び主な生成物の定性、定量に用いた。各生成物のピークを図 2.2 に示す。マロン酸、マロン酸モノエチルのピークは GC-FID では確認できなかったため、後述に示す HPLC 測定で分析した。また、本実験では水-アルコール混合溶媒を用いたため、回収した溶液の水とアルコールの比率が条件ごとに異なる。そのため、回収した溶液の二倍の量で希釈後の水とアルコールの比が常に体積比で 1:2 になるように水とアルコールを調節して加えた。よって、水/メタノール=100 vol%水溶液には、61.3 wt%メタノールが含まれていることになり、その時の混合密度は、0.892 g/cm<sup>3</sup>[31]であるため、分析したサンプル濃度に 2.89 倍した値を回収したサンプルの濃度として解析した。

#### ・使用機器及びカラム

使用機器: GC-14B 島津製作所製

カラム: TC-1701(中極性) 内径 0.25 mm 長さ 30 m 膜厚 0.25  $\mu$ m GL Science 製

#### ・分析条件

キャリアガス及び入口圧: He 75 kPa

セプタムパージ流量: 20 ml/min

スプリット流量: 80 ml/min

Air 入口: 55 kPa

H<sub>2</sub> 入口圧: 60 kPa

メイクアップガス(N<sub>2</sub>)流量: 45 ml/min

気化室温度: 250°C

検出器温度: 250°C

検出器感度: 1

カラムオープン温度プログラム:

(反応基質: 酢酸エチル、酢酸)

40°C 5 min 保持

20°C/min で 100°Cまで昇温、1 min 保持

サンプル注入量： 1  $\mu$ l

(反応基質：マロン酸ジエチル、マロン酸)

40°C 5 min 保持

20°C/min で 200°Cまで昇温、1 min 保持

サンプル注入量： 1  $\mu$ l

### 2.3.2 高速液体クロマトグラフィー (HPLC)

GC-FID では測定することができなかった生成物であるマロン酸モノエチル、マロン酸の定性、定量に用いた。マロン酸モノエチルとマロン酸のピークを図 2.3 に示す。GC-FID と同様に分析したサンプル濃度に 2.89 倍した値を回収したサンプルの濃度として解析した。

#### ・使用カラム

カラム: Finepak SIL C18S 日本分光製

#### ・使用機器

型式: LC-10A シリーズ(島津製作所製)

制御プログラム: CLASS-VP

システムコントローラ: SCL-10A VP

送液ポンプ: LC-10AD VP UV

検出器: SPD-10A VP

オートサンプラー: SIL-10AD VP

オーブン: CTO-10A VP

デガッサ: DGU-12A

#### ・分析条件

移動相: 100 mM リン酸カリウム緩衝溶液 (pH=2.1): アセトニトル = 3:1

UV 検出波長: 221 nm

オーブン温度: 40°C

流量: 1 mL/min

サンプル注入量: 20  $\mu$  L

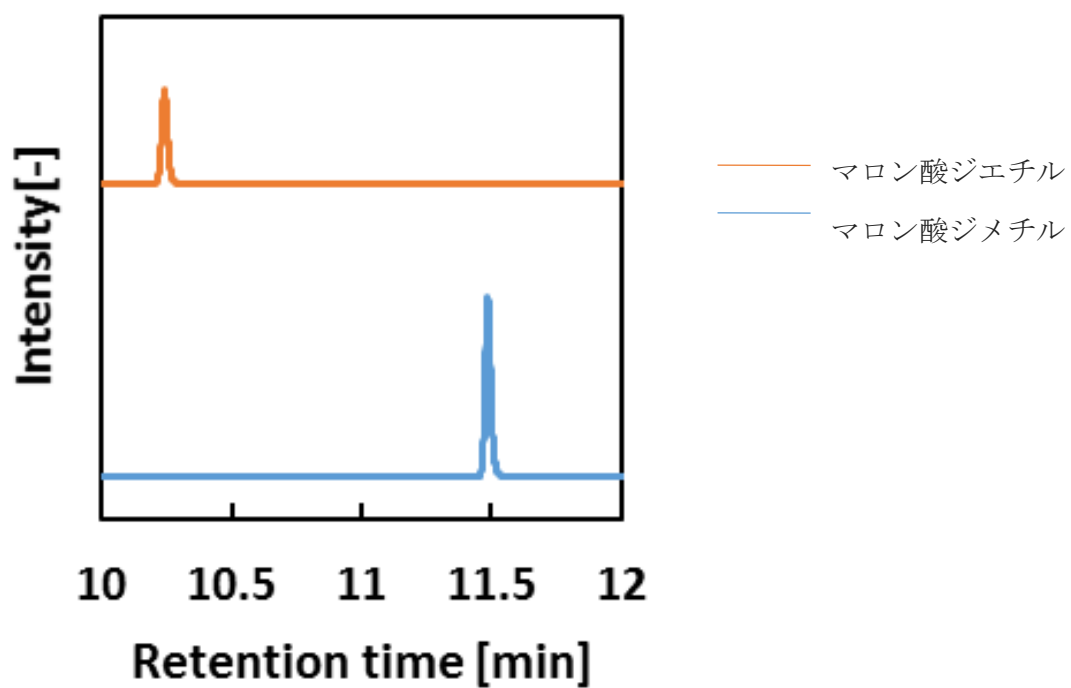
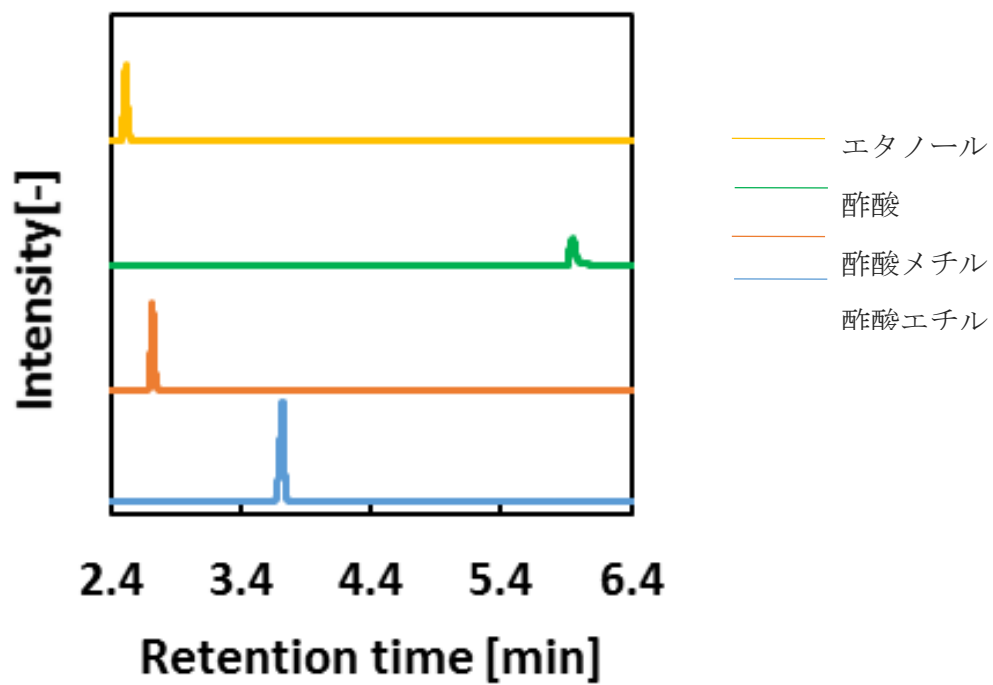


図 2.2 標準物質のガスクロマトグラフ



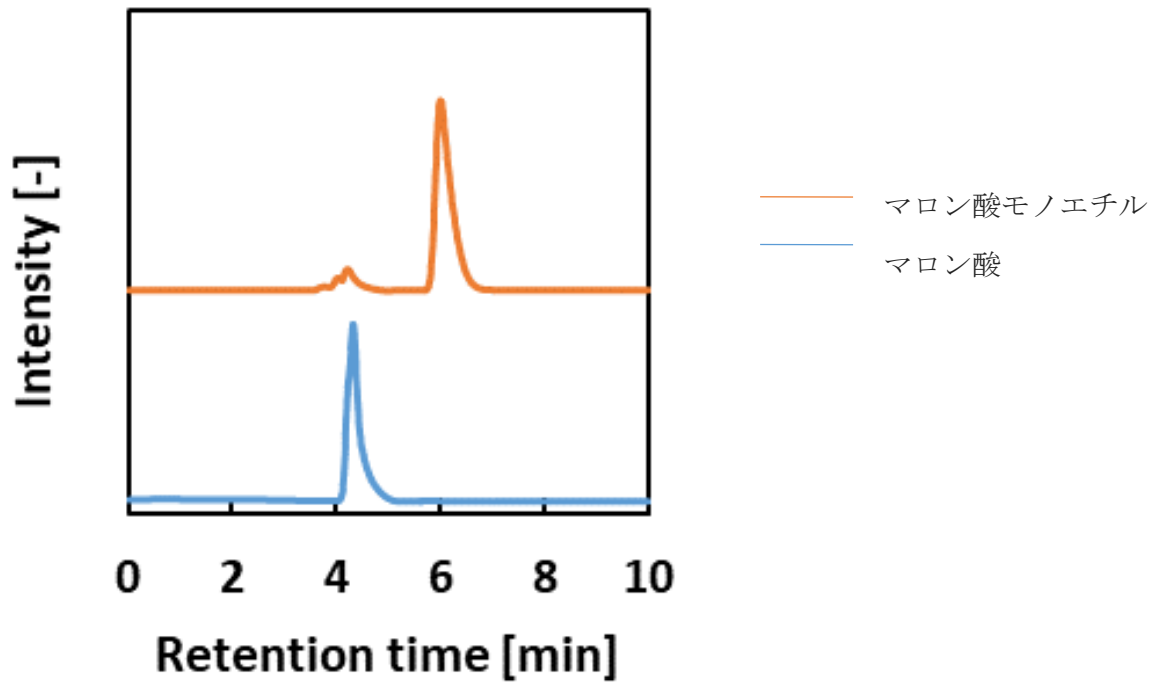


図 2.3 標準物質の HPLC

## 2.4 用語の定義

本論文で用いる用語は、以下の通りである。

### ・収率 (Yield)

収率とは、反応開始時に存在した限定反応成分 A の中で生成物 R に転化したものの割合である。収率の計算は、モル濃度で行った。以下に式を示す。

$$Y_A = \frac{C_R}{C_{A0}} \quad (2.1)$$

( $C_{A0}$ : A の初期濃度  $C_R$ : 反応後の R の濃度)

### ・転化率 (Conversion)

転化率とは、反応開始時に存在した限定反応成分 A の中で、反応によって消失した割合である。転化率の計算は、モル濃度で行った。以下に式を示す。

$$X_A = \frac{C_{A0} - C_A}{C_{A0}} \quad (2.2)$$

( $C_{A0}$ : A の初期濃度  $C_A$ : 反応後の A の濃度)

### ・選択率 (Selectivity)

選択率とは、反応によって消失した A の中で生成物 R に転化したものの割合である。以下に式を示す。

$$S_R = \frac{C_R}{C_{A0} - C_A}$$

( $C_{A0}$ : A の初期濃度  $C_A$ : 反応後の A の濃度  $C_R$ : 反応後の R の濃度)

・滞留時間 (Space time)

滞留時間とは、反応基質や溶媒が反応管を通過する時間であり、反応が進行している時間である。以下に式を示す。

$$\text{滞留時間[s]} = \frac{\text{反応管体積[cm}^3\text{]}}{\text{流量[\frac{cm}^3}{s}]}} \times \frac{\text{所定の温度・圧力・組成での溶媒の密度[\frac{cm}^3}{g}]}{\text{常温常圧での溶媒の密度[\frac{cm}^3}{g}]} \quad (2.3)$$

所定の温度・圧力・組成での溶媒の密度は、論文[25]の値を用いた。

・カーボンバランス

本論文でのカーボンバランスとは、反応後の生成物及び基質の炭素濃度の総和を初期炭素濃度で割った値である。

$$C_{balance} = \frac{C_{ethyl\ acetate} \times 4 + C_{acetic\ acid} \times 2 + C_{ethanol} \times 2}{C_{0\ ethyl\ acetate} \times 4}$$

(C<sub>0</sub>: 初期濃度 C: 反応後の濃度)

・物質収支

本論文での物質収支とは、反応後の生成物及び基質の濃度の総和を初期濃度の総和で割った値である。酢酸エチルの加水分解、エステル交換の実験以外ではこちらを用いた。

$$C_{molbalance} = \frac{C_{total}}{C_0}$$

(C<sub>0</sub>: 初期濃度 C: 反応後の基質及び生成物の濃度の総和)

## 第3章 混媒溶媒中の加水分解、エステル交換、

### エステル化

本節では、加水分解、エステル交換、エステル化を水-アルコール混合溶媒中で検討した結果について述べる。

#### 3.1 酢酸エチルの加水分解、エステル交換及び酢酸のエステル化

##### 3.1.1 酢酸エチルの加水分解、エステル交換

反応基質を酢酸エチルとして、水-メタノール混合溶媒中で加水分解及びエステル交換の検討を行った。以下に反応条件を示す。

反応条件

温度：250°C

圧力：30 MPa

酢酸エチル初期濃度：1.63 mol/L

得られたサンプルを GC-FID で測定した結果を図 3.1 に示す。図 2.2 で示した標準物質のピークからメタノール添加なしでは酢酸エチル、酢酸、エタノール、メタノール添加ありでは酢酸エチル、酢酸、酢酸メチル、エタノールのピークのみが確認できた。また、滞留時間での物質収支を図 3.2 に示す。炭素収支に多少ばらつきがあるが、どのばらつき方も 100%を境に変動しているため、全ての生成物が分析できており、実験操作による誤差であると考えられる。分析結果から Schem 3.1 のような反応経路が推測された。

各メタノール濃度での反応基質酢酸エチルの転化率の時間依存性を図 3.3 に示す。メタノール添加なしでの酢酸エチルの転化率は、時間とともに増加していき、滞留時間 240 秒で約 70%となるが、少量のメタノールを添加するだけでも各滞留時間での転化率が大きく減少し、さらにメタノール濃度を大きくしていくにつれ転化率の減少が確認できた。次に各メタノール濃度での生成物である酢酸メチル収率の時間依存性を図 3.4 に示す。メタノール濃度 40%以上では酢酸メチルの生成は確認できず、どのメタノール

濃度でも酢酸メチルの収率は低いことから混合溶媒中のエステル交換はほとんど進行していないことがわかった。各メタノール濃度での生成物酢酸収率の時間依存性を図 3.5 に示す。酢酸の収率は、メタノールを添加することで減少していることが確認でき、アルコール濃度 40%以上では、酢酸の生成が確認することができなかった。各メタノール濃度でのエタノール収率の時間依存性を図 3.6 に示す。エタノール収率は、どのメタノール濃度に対してもほぼ酢酸の収率と酢酸メチルの収率を足した値になっていたののでこのことから酢酸エチルの加水分解及びエステル交換により、酢酸と酢酸メチルを生成していることが示された。

また、第 1 章で述べた過剰体積が最も変化する条件でも検討を行った。以下に条件を示す。

反応条件

温度:345°C

圧力:20 MPa

滞留時間:60 秒

初期濃度:1.63 mol/L

まず、各メタノール濃度でのカーボンバランスと基質酢酸エチルの収率を図 3.7 に示す。カーボンバランスは、各メタノール濃度において多少ばらつきがあるがすべて 100%付近なため、実験操作による誤差だと考える。基質酢酸エチル収率は、メタノール 10 mol% で大きく増加するが、それ以上メタノール濃度を大きくしてもほぼ変化しないことが確認された。次に各メタノール濃度での生成物酢酸と酢酸メチル収率を図 3.8 に示す。酢酸の収率は、メタノール濃度 10 mol% で大きく減少するがそれ以上メタノール濃度を大きくしてもほぼ変化しないことが確認された。一方、酢酸メチルの収率は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて高くなっていることが確認された。

以上のことから、高温高圧下 (250°C 30 MPa) 水-メタノール混合溶媒中での反応基質酢酸エチルの加水分解及びエステル交換は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて、酢酸エチルの転化率は減少しており、特に 10 mol%メタノールを添加するだけで、

大きく減少した。酢酸メチルの収率はどのメタノール濃度でも低く、ほとんどが酢酸に転化していることが確認できた。一方、水・アルコール混合溶媒中で過剰体積が最も変化する 345°C 20 MPa では、10 mol%メタノールを添加により酢酸エチルの収率は大きく減少するが、それ以上メタノール濃度を大きくしてもほぼ変化しないことが示された。また、メタノール濃度を大きくしていくにつれ酢酸メチルの収率が大きくなることが示された。

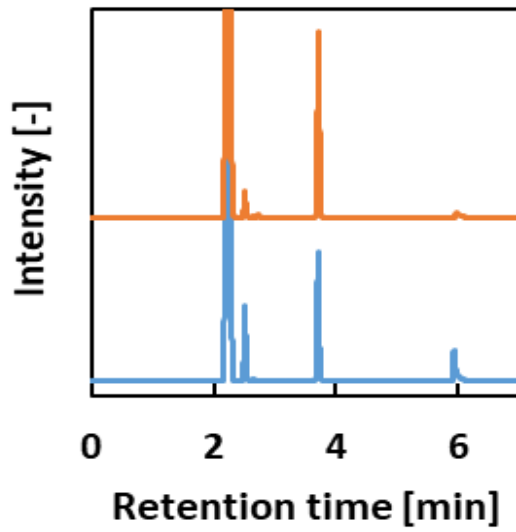


図 3.1 GC-FID での生成物ピーク

— メタノール添加なし    — メタノール添加あり

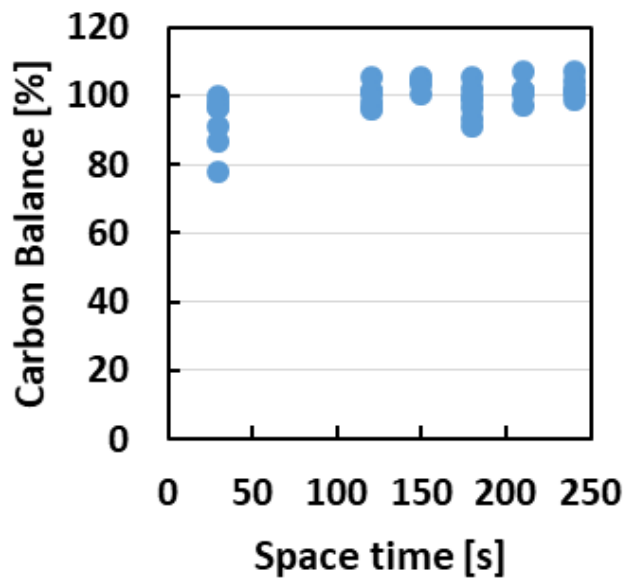
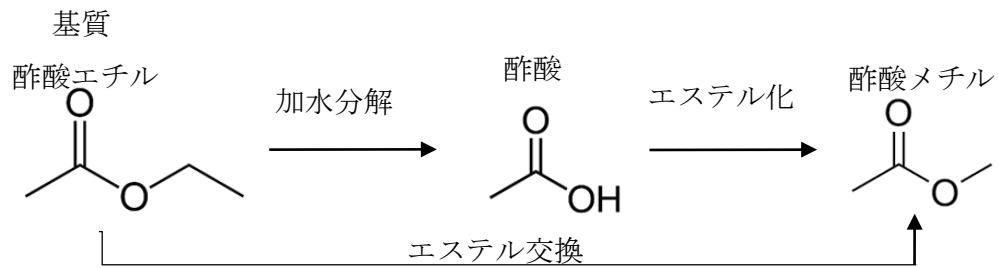


図 3.2 滞留時間ごとのカーボンバランス



Scheme3.1 酢酸エチルの加水分解及びエステル交換

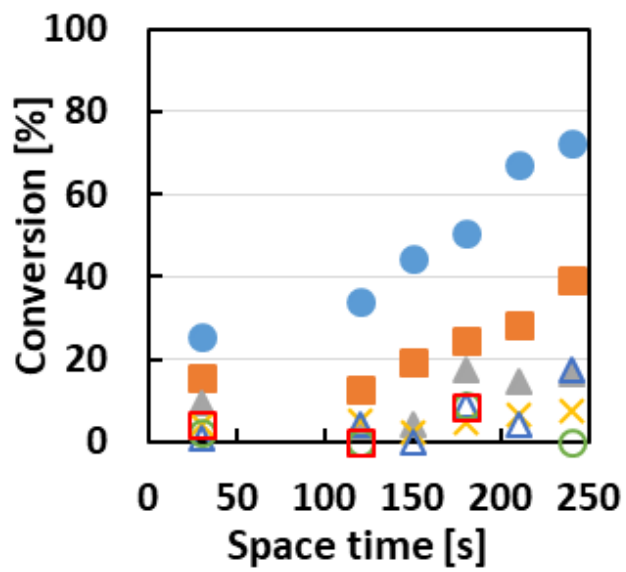


図 3.3 各メタノール濃度での酢酸エチル転化率の時間依存性  
メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80



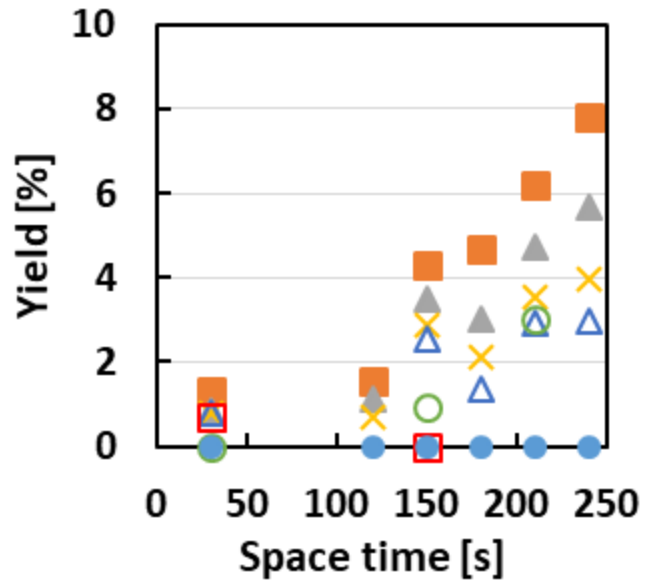


図 3.4 各メタノール濃度での酢酸メチル収率の時間依存性  
メタノール濃度 (mol%) ■:10▲:20×:30△:40○:60□:80

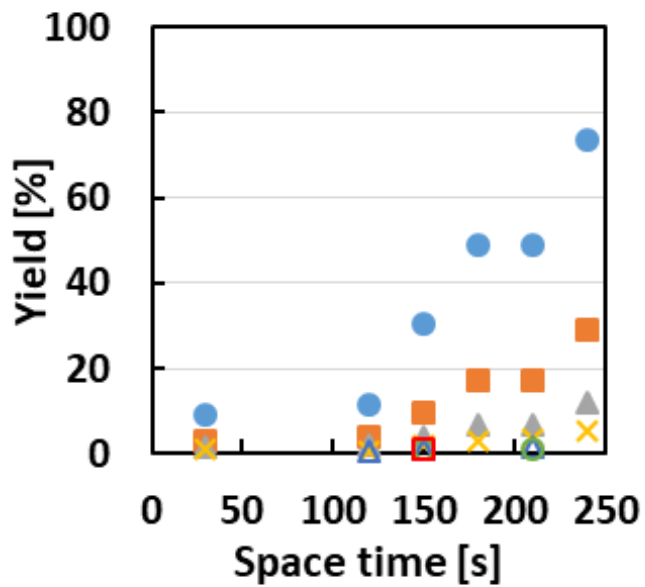


図 3.5 各メタノール濃度での酢酸収率の時間依存性  
メタノール濃度 (mol%) ●:0■:10▲:20×:30△:40○:60□:80

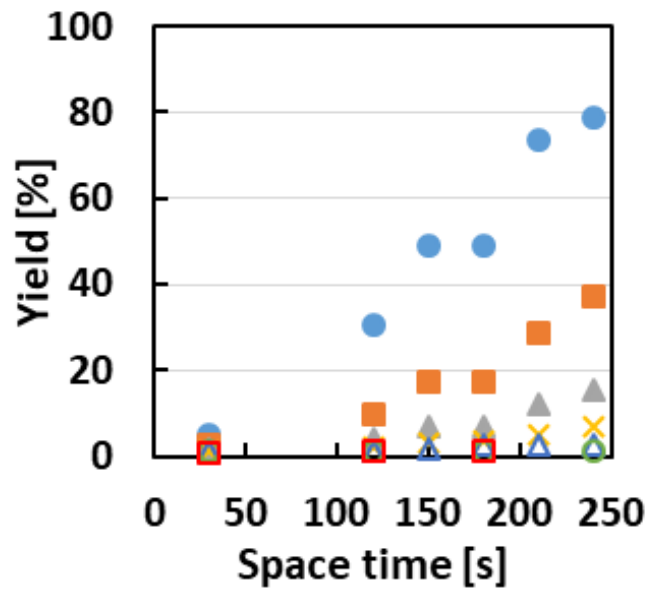


図 3.6 各メタノール濃度でのエタノール収率の時間依存性  
 メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

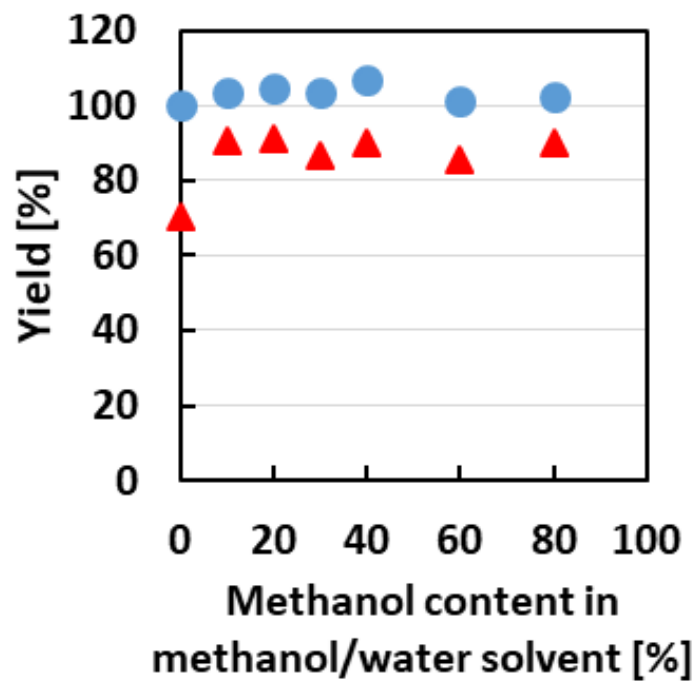


図 3.7 345°C 20MPa 60 秒での各メタノール濃度での炭素収支と  
 基質酢酸エチルの収率 ●:炭素収支 ▲:酢酸エチル

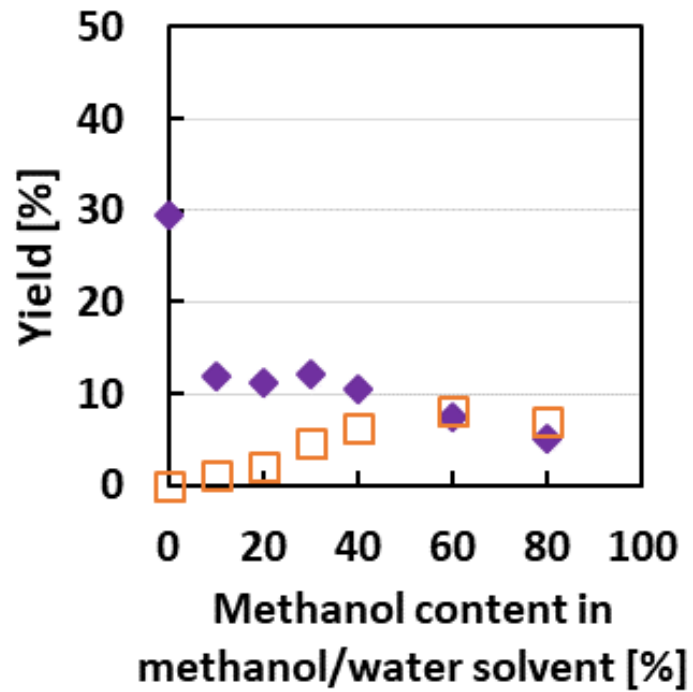


図 3.8 345°C 20 MPa 60 秒での各メタノール濃度での生成物の収率

◆:酢酸 □:酢酸メチル

### 3.1.2 酢酸のエステル化

反応基質を酢酸として、水-メタノール混合溶媒中でエステル化の検討を行った。以下に反応条件を示す。

温度：250°C

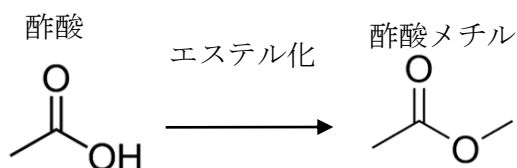
圧力：30 MPa

酢酸エチル初期濃度：1.84 mol/L

得られたサンプルを GC-FID で測定した結果を図 3.9 に示す。図 2.2 で示した標準物質のピークから酢酸、酢酸メチルのピークのみ確認できた。また、滞留時間で物質収支を図 3.10 に示す。酢酸エチルの加水分解の実験と同様に炭素収支に多少ばらつきがあるが、どのばらつき方も 100%を境に変動しているため、全ての生成物が分析できており、実験操作による誤差であると考えられる。分析結果から Scheme 3.2 のような反応経路が推測された。

各メタノール濃度での反応基質酢酸の転化率の時間依存性を図 3.11 に示す。メタノール濃度 30 mol%までは、メタノール濃度を大きくしていくにつれて、酢酸の転化率は増加していくが、メタノール濃度 40 mol%以上での酢酸の転化率はほとんど変わらないことがわかる。次に各メタノール濃度での生成物である酢酸メチルの時間依存性を図 3.12 に示す。酢酸メチルの収率もメタノール濃度 30 mol%までは、アルコール濃度を大きくしていくにつれて、酢酸メチル収率は増加していくが、メタノール濃度 40 mol%以上での酢酸メチル収率はほとんど変わらないことが確認できた。

以上のことから、高温高圧下(250°C 30 MPa) 水-メタノール混合溶媒中での反応基質酢酸のエステル化は、メタノール濃度 30 mol%まではメタノール濃度を大きくしていくにつれ反応が進行していくが、メタノール濃度 40 mol%以上ではメタノール濃度によって酢酸の転化率はほぼ変化がしないことがわかった。



Scheme3.2 酢酸のエステル化

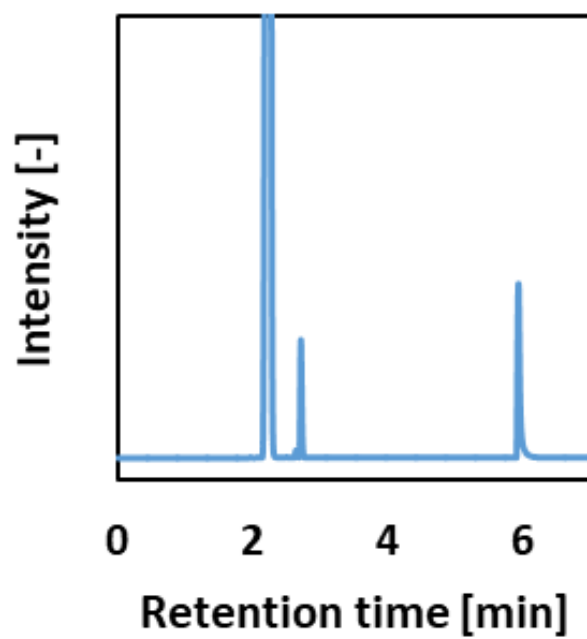


図 3.9 酢酸のエステル化の生成物ピーク

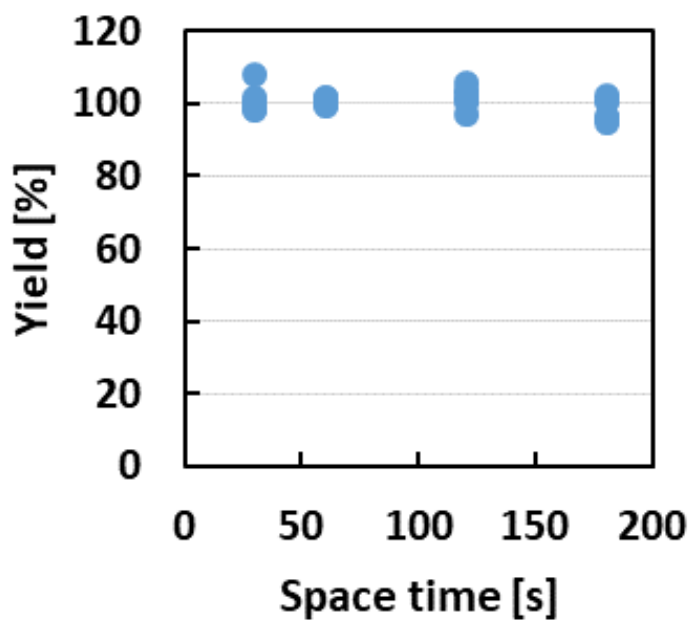


図 3.10 滞留時間ごとの物質収支

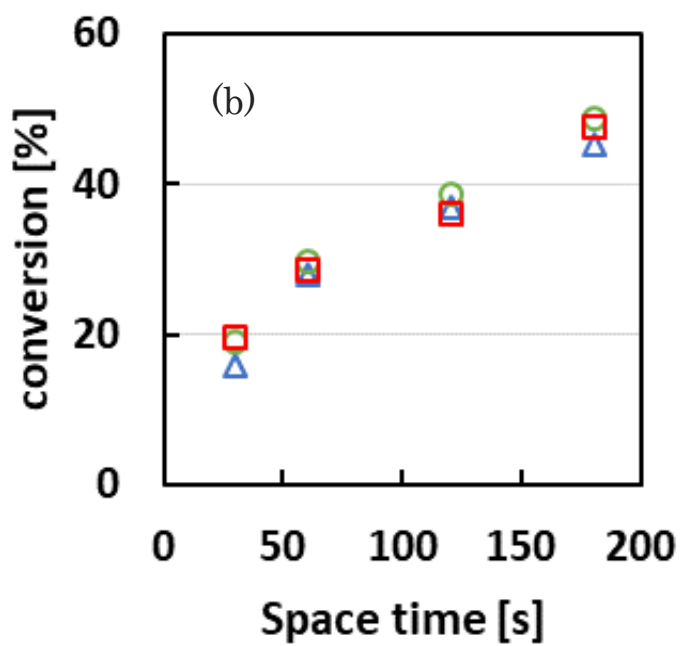
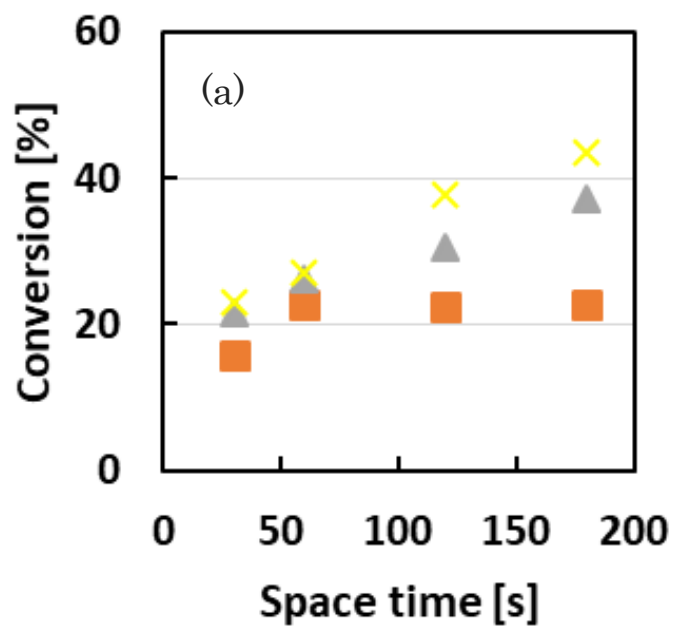


図 3.11 各メタノール濃度での酢酸転化率の時間依存性  
 メタノール濃度 (mol%) (a) ■:10 ▲:20 ×:30 (b) △:40 ○:60 □:80

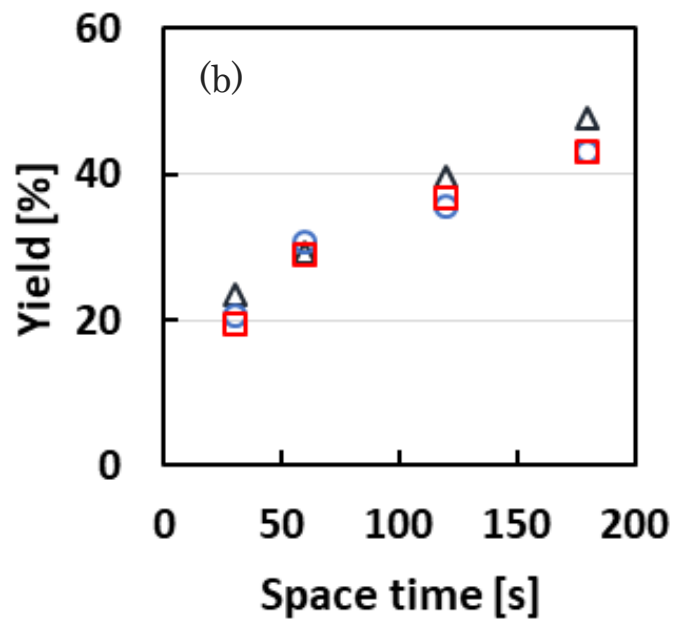
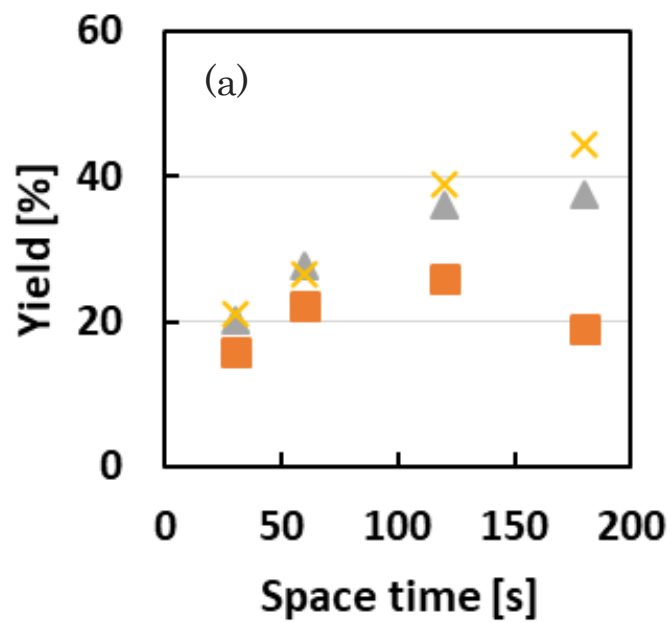


図 3.12 各メタノール濃度での酢酸メチル収率の時間依存性  
メタノール濃度 (mol%) (a) ■:10 ▲:20 ×:30 (b) △:40 ○:60 □:80

### 3.1.3 速度論的解析及び考察

水-メタノール混合溶媒中での酢酸エチルの加水分解、エステル化、エステル交換の速度論的解析から定量的な検討を行う。

酢酸エチル、酢酸、酢酸メチルをそれぞれ A、B、C とし、加水分解、エステル化、エステル交換の速度定数をそれぞれ  $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  とする。Scheme 3.3 に各反応速度定数 ( $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$ ) を加えた反応式を示す。

溶媒の濃度は反応前後で変化せず、各反応は、反応物 A、B、C に対して一次反応であると仮定すると、以下のような式で表すことができる。

$$\frac{dC_A}{dt} = -k_1 C_A - k_3 C_A \quad (3.1)$$

$$\frac{dC_B}{dt} = k_1 C_A - k_2 C_B \quad (3.2)$$

$$\frac{dC_C}{dt} = k_3 C_A + k_2 C_B \quad (3.3)$$

$$\left( \begin{array}{l} k_1 = k'_1 C_{H_2O} \\ k_2 = k'_2 C_{CH_3OH} \\ k_3 = k'_3 C_{CH_3OH} \end{array} \right)$$

$k_i$  (i=1,2,3) : 反応速度定数  $C_i$  (i=A,B,C) : 各物質の濃度

まず、(3.1)式を解くと

$$C_A = C_{A0} \exp(-(k_1 + k_3)t) \quad (3.4)$$

となる。(3.4)式を用いて(3.2)式を解くと

$$C_B = C_{A0} \frac{k_1}{k_2 - k_1 - k_3} (\exp(-(k_1 + k_3)t) - \exp(-k_2 t)) \quad (3.5)$$



となる。最後に(3.4)式、(3.5)式を用いて(3.3)式を解くと

$$C_c = C_{A0} \left( 1 + \frac{k_1 \exp(-k_2 t) + k_3 \exp(-(k_1 + k_3)t) - k_2 \exp(-(k_1 + k_3)t)}{k_2 - k_1 - k_3} \right) \quad (3.6)$$

となる。

まず、 $k_2$ の値を反応基質酢酸のエステル化の実験から求めた。酢酸のエステル化が擬一次反応であると仮定して、横軸に滞留時間、縦軸に $-\ln(1-X)$ をプロットした。擬一次プロットを図 3.13 に示す。メタノール濃度 10 mol%では、平衡に達してきているため、酢酸の転化率がほとんど変化しないことから、擬一次プロットが直線にならなかったことから傾きから速度定数を求めることができなかった。それ以外のメタノール濃度では、擬一次プロットが直線になったため、傾きから速度定数  $k_2$  を求めた。求めた  $k_2$  を(3.4)～(3.6)に代入し、残りの  $k_1$ 、 $k_3$  をパラメーターとして基質や各生成物の収率を実験値に Fitting させることで、反応速度定数  $k_1$ 、 $k_3$  を求めた。メタノール濃度 10 mol%では、 $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  をパラメーターとして Fitting させた。まず、各アルコール濃度に対する Fitting 結果を図 3.14～3.20 に示す。Fitting によって算出した各速度定数は、水やメタノールの濃度を含んでいるため、 $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  を各溶媒濃度で割り、 $k'_1$ 、 $k'_2$ 、 $k'_3$  を求め、その値を表 3.1 に示す。メタノール濃度 10 mol%では、 $k'_3$ の値は $k'_1$ の値よりも大きいことから、加水分解よりもエステル交換の方が優先的に反応していることがわかる。また、 $k'_1$ 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。 $k'_2$ の値はメタノール濃度 40 mol%までは、メタノール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  $k'_2$ 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。 $k'_3$ の値は $k'_1$ の値同様、メタノール濃度を大きくしていくにつれて、減少していることが確認できた。したがって、メタノールを添加することで加水分解、エステル化、エステル交換の速度定数に影響を与えていると考えられる。

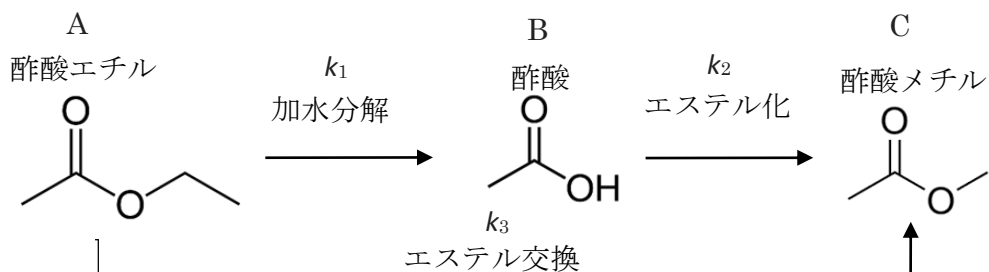
その原因について考察する。まず、第 1 章で述べたように混合溶媒が反応に与える効果として酸性度・塩基性度の変化が考えられる。水-アルコール混合溶媒では、水分子が水素供与体として働く一方、アルコール分子が水素受容体として働くため、水溶媒

単体のときよりも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。本実験での加水分解、エステル化、エステル交換は、酸触媒機構で反応が進行している（図 3.21）と考えられるため、メタノール濃度増加による  $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  値の減少は、溶液中の酸性度減少が原因だと考えられる。しかし、 $k_1$  の値がメタノール濃度 10 mol% でも大きく減少していることや  $k_2$  の値がメタノール濃度 40 mol% まではメタノール濃度を大きくしていくにつれて増加していることから、メタノール添加による酸性度・塩基性度の変化だけでは説明ができない。そこで、高温高压下ではより顕著になる水分子とメタノール分子の凝集と斥力による溶液の不均一性が各反応に影響を与えている可能性が考えられる。本実験の加水分解は、酸触媒機構以外にもイオン化された遷移状態を取らない SN2 機構で反応が進行すること [32] が報告されているが、どちらの機構も水分子がエステル部位のカルボニル基に求核攻撃する（Scheme 3.3）ことで加水分解が進行する。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 [33] もされており、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（図 3.22）ため、メタノール濃度 10 mol% でも  $k_1$  の値が大きく減少したと考えられる。 $k_3$  の値が  $k_1$  の値よりも大きいことからメタノール分子による求核攻撃（エステル交換）がより優先的に進行しており、メタノール分子がエステル部位に凝集されている可能性が考えられる。一方基質酢酸では、ヒドロキシ基を有することから、水分子が酢酸周りに凝集されると考えられる。そのため、メタノール濃度を大きくしていくにつれ、酸性度は減少するが、酢酸周りに凝集している水分子がメタノール分子に置き換えられるため、メタノール濃度 40 mol% までは、メタノール濃度を大きくすることで、 $k_2$  の値は増加したと考えられる。しかし、高メタノール濃度では、酢酸周りの水分子はメタノール分子にほとんど置き換えられているため、メタノール添加による酸性度減少のみがエステル化に対して影響を及ぼすようになることから、メタノール濃度を大きくしていくにつれて、 $k_2$  の値は減少したと考えられる。

また、345°C、20 MPa では、250°C、30 MPa の条件と同様メタノール濃度 10 mol% で酢酸エチルの加水分解、エステル交換の反応が抑制されているが、それ以上メタノール濃度を大きくしても酢酸エチルの収率はほぼ変化しなかった。345°C、20 MPa の条件は、過剰体積の変化からわかるように、水とアルコール分子との斥力がもっとも大きくなる [25] ため、より溶液の不均一性が起こると考えられ、溶質との凝集がしや

すくなるのではないかと考えられる。そのため、メタノール濃度 10 mol%程度で十分にエステル部位にメタノール分子が凝集されてしまった可能性が考えられる。しかし、メタノール濃度を大きくしていくにつれて酸性度は低下するため、酢酸エチルの収率がメタノール濃度によって変化しないことは説明できない。もっと多くの温度範囲で実験を行い、過剰体積の変化が反応にどのような影響を及ぼすかを検討する必要がある。

次節では、酢酸エチル以外のエステル基を持つ化合物に対して、加水分解、エステル交換を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による凝集などがどのように反応に与えるかを検討した。



Scheme 3.3 基質酢酸エチルの反応式

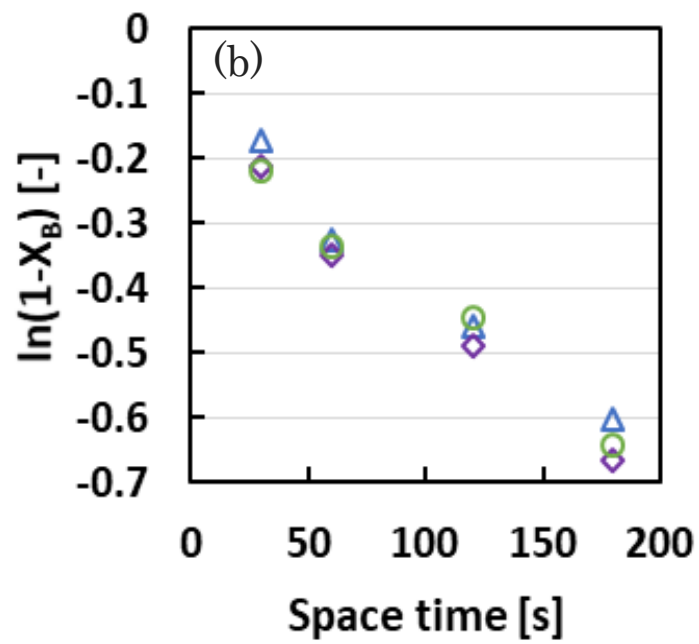
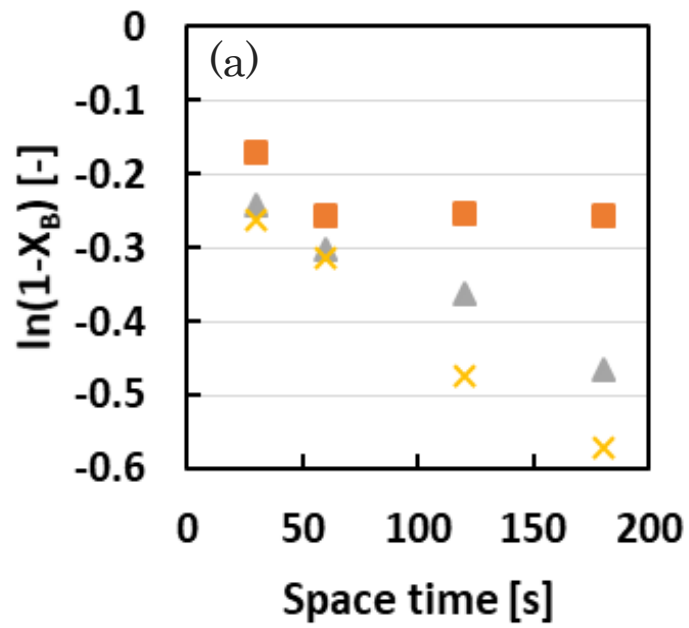


図 3.13 酢酸のエステル化の擬一次プロット

メタノール濃度(mol%)(a) ■:10 ▲:20 ×:30 (b) △:40 ○:60 □:80

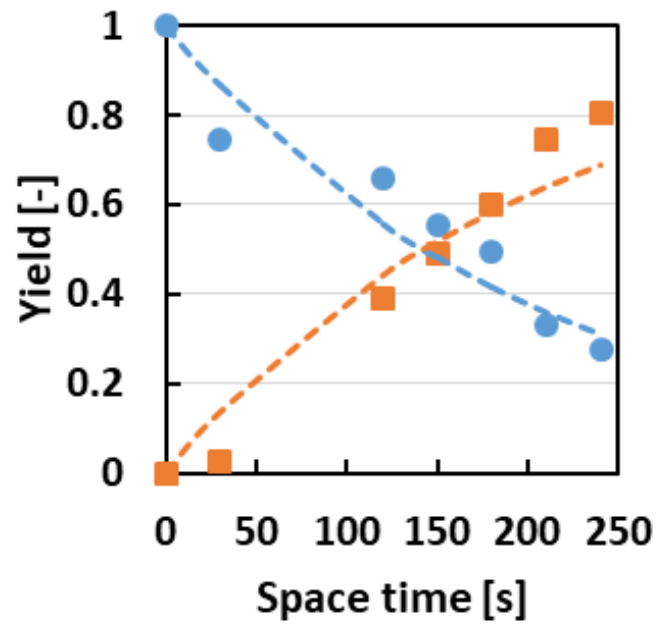


図 3.14 メタノール濃度 0 mol%での Fitting 結果

●:酢酸エチル ■:酢酸

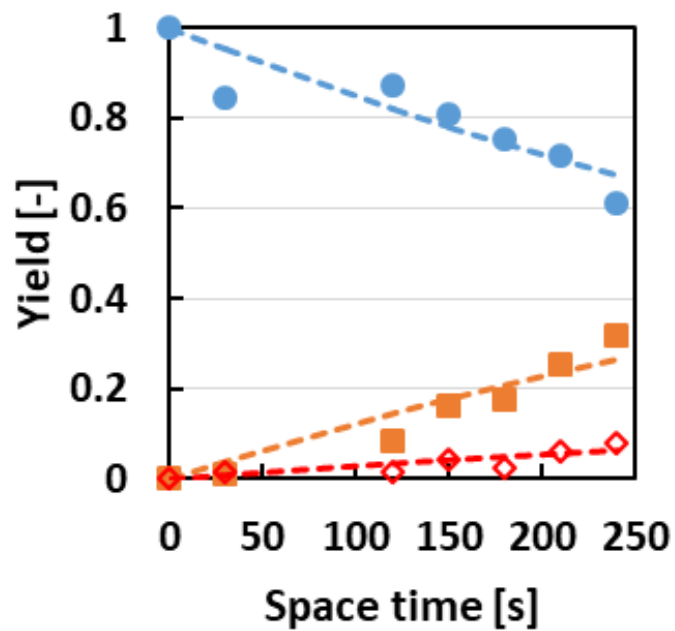


図 3.15 メタノール濃度 10 mol%での Fitting 結果

●:酢酸エチル ■:酢酸 ◇:酢酸メチル

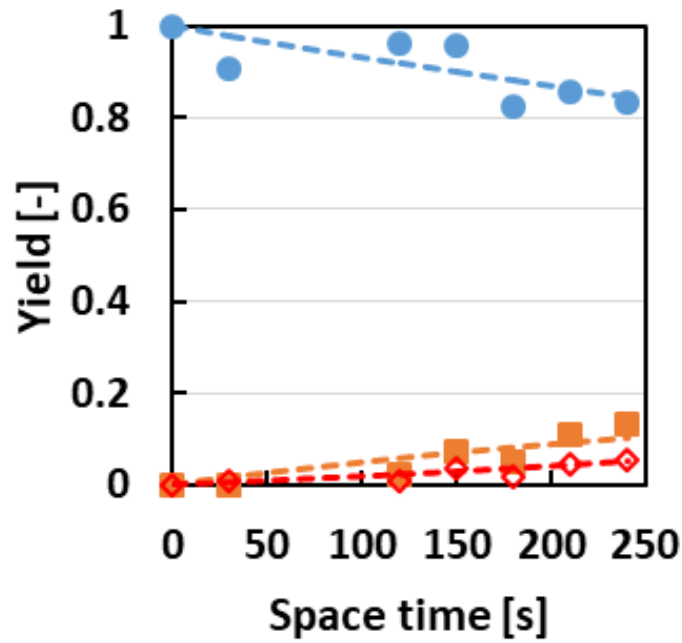


図 3.16 メタノール濃度 20 mol%での Fitting 結果

●:酢酸エチル ■:酢酸 ◇:酢酸メチル

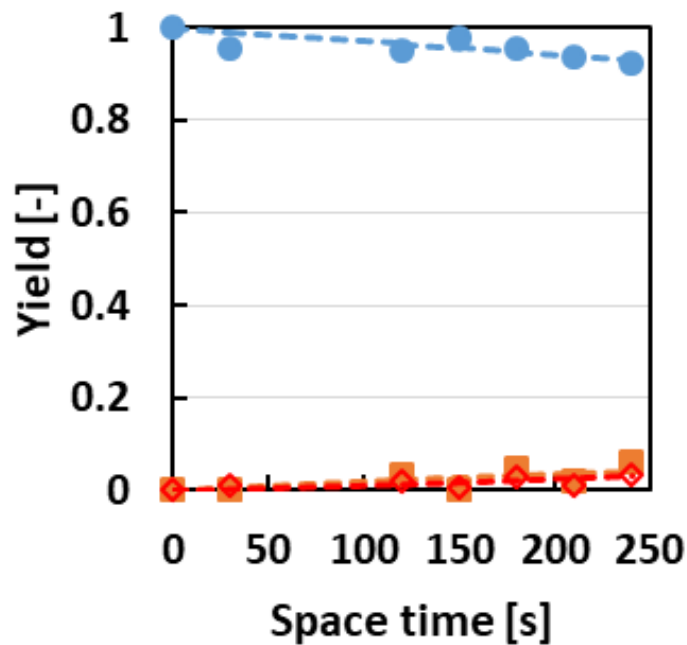


図 3.17 メタノール濃度 30 mol%での Fitting 結果

●:酢酸エチル ■:酢酸 ◇:酢酸メチル

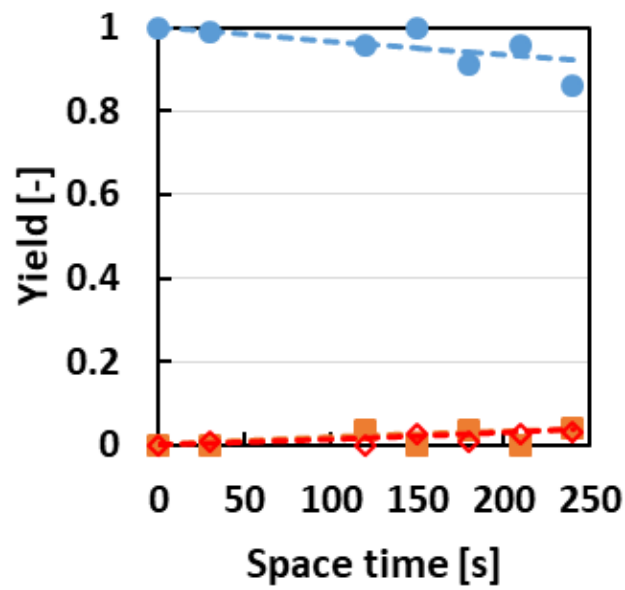


図 3.18 メタノール濃度 40 mol%での Fitting 結果

●:酢酸エチル ■:酢酸 ◇:酢酸メチル

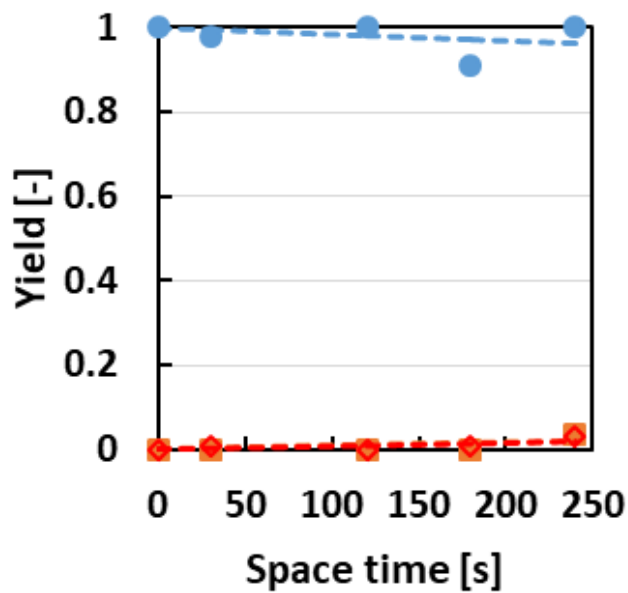


図 3.19 メタノール濃度 60 mol%での Fitting 結果

●:酢酸エチル ■:酢酸 ◇:酢酸メチル

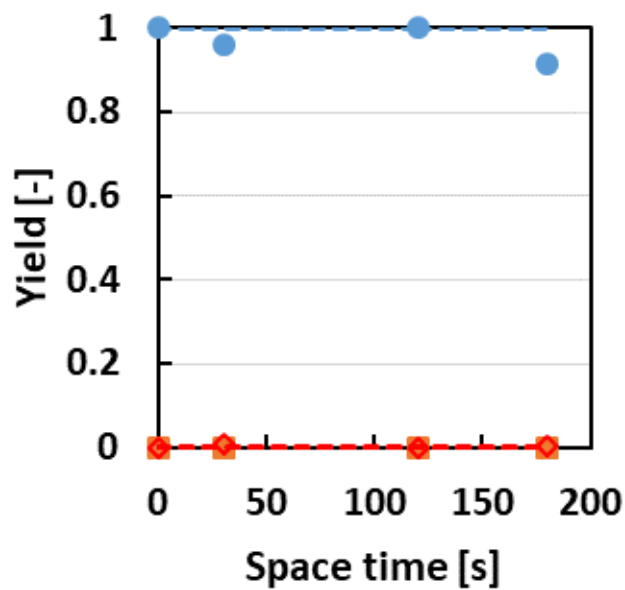


図 3.20 メタノール濃度 80 mol%での Fitting 結果

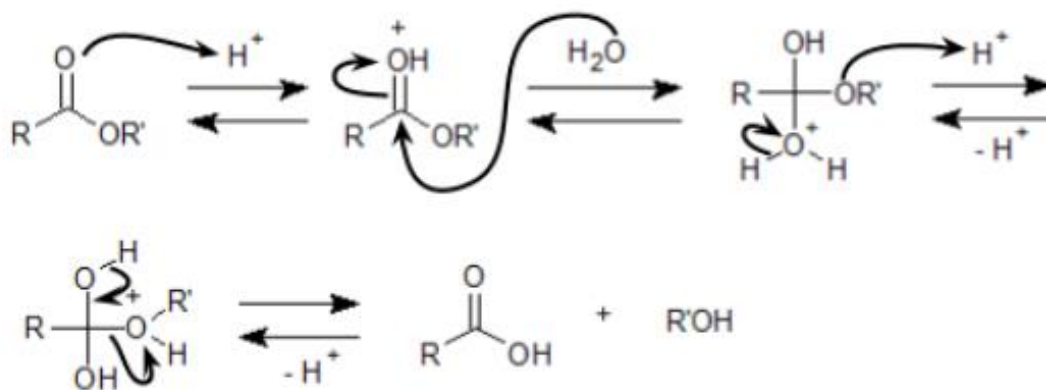
●:酢酸エチル ■:酢酸 ◇:酢酸メチル

表 3.1 各速度定数の値

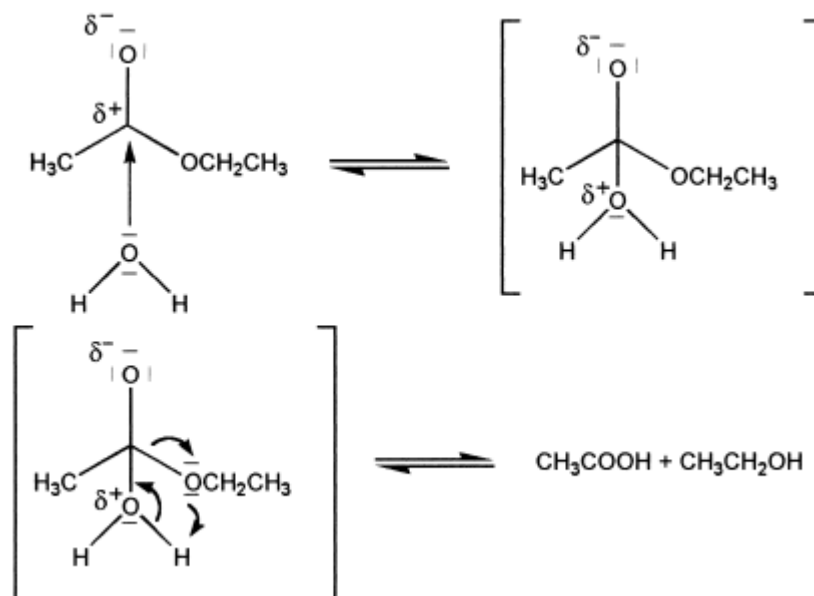
メタノール濃度(mol%)	$k' [10^{-4} \text{ Lmol}^{-1} \text{ s}^{-1}]$		
	$k'_1$ (加水分解)	$k'_2$ (エステル化)	$k'_3$ (エステル交換)
0	1.05	0.00	0.00
10	0.36	0.02	0.76
20	0.19	1.74	0.19
30	0.10	1.94	0.08
40	0.12	2.03	0.09
60	0.10	1.69	0.04
80	0.00	1.35	0.00



(a)酸触媒機構



(b)SN2 機構



Scheme 3.3 加水分解の反応機構

(a)酸触媒機構(b)SN2 機構

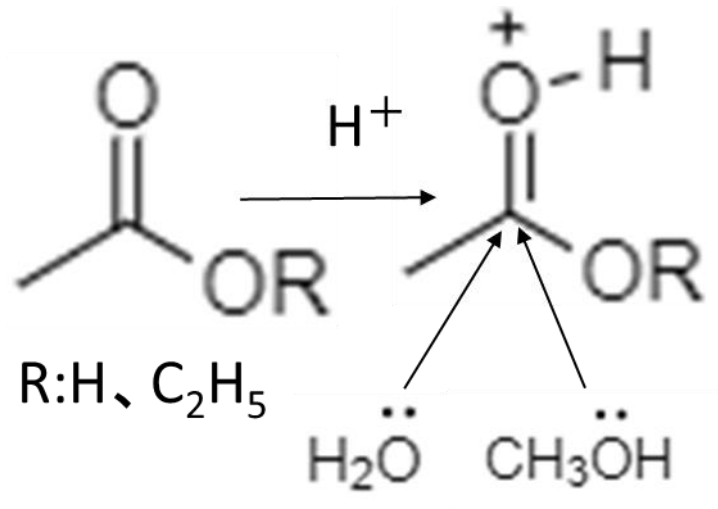


図 3.21 酸触媒機構

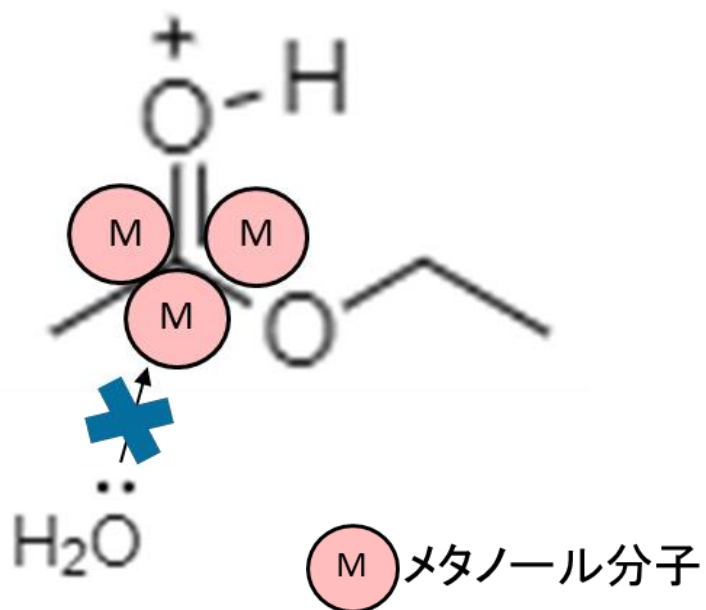


図 3.22 メタノール分子の凝集

## 3.2 マロン酸ジエチルの加水分解、エステル交換

本節では、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い、基質による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の違いを検討した。

### 3.2.1 実験結果

エステル基を二つ有するマロン酸ジエチルを反応基質として、加水分解、エステル交換を検討した。反応条件を以下に示す。

反応条件

温度：250°C

圧力：30 MPa

酢酸エチル初期濃度：1.09 mol/L

まず、各メタノール濃度のマロン酸ジエチル転化率の時間依存性を図 3.21 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た。しかし、酢酸エチルの加水分解、エステル交換の実験では、少量のメタノールを添加しただけで大きく転化率が減少しており、マロン酸ジエチルの加水分解、エステル交換と比べるとメタノール濃度による転化率の減少幅が異なる。そのため、速度論的解析によりマロン酸ジエチルの加水分解の速度定数とエステル交換の速度定数がメタノール濃度によってどのように変化しているかを検討した。

### 3.2.2 速度論的解析及び考察

水-メタノール混合溶媒中でのマロン酸ジエチルの加水分解、エステル交換の速度論的解析から定量的な検討を行う。

生成物であるマロン酸メチルエチルは標準物質が購入できず、標準物質による定量ができなかったため、そのような物質に対しては GC-FID の相対炭素感度法による定量を行った[34]。FID の応答が炭素数に比例するという特徴を前提に、ある炭化水素の標準物質の応答から、他の炭化水素の応答を、炭素の数で換算した感度であるとして定量する。今回用いる標準物質と定量したい物質は炭素数が 1 しか変わらず、他の原子の数は同じある。

以下に計算方法を示す。

$$C_x = A_x \times \frac{C_m}{A_m} \times \frac{m}{n} \quad (3.7)$$

$$\left[ \begin{array}{l} C_m: \text{炭素数 } m \text{ の標準試料のモル濃度、} C_x: \text{炭素数 } n \text{ の未知試料のモル濃度} \\ A_m: \text{炭素数 } m \text{ のピーク面積、} A_x: \text{炭素数 } n \text{ の未知試料のピーク面積} \end{array} \right]$$

相対炭素感度法による定量も行うことでピークが確認された全ての生成物の収率を計算した。基質マロン酸ジエチルに対する滞留時間での物質収支を図 3.22 に示す。全体的に物質収支 100%を少し下回ることがあるが、炭素感度法により収率計算をしている分、誤差が多少大きくなると考えられることや標準物質以外のピークが確認されなかったことから、全ての生成物が分析できているとした。マロン酸ジエチルの加水分解、エステル交換の反応式を scheme 3.4 に示す。マロン酸ジエチルの加水分解、エステル交換は、多くの生成物が生成されるが、本節では、マロン酸ジエチルの加水分解及びエステル交換の速度定数のみを求めたいため、A をマロン酸ジエチル、B をエステル交換による生成物、C を加水分解による生成物とし、マロン酸ジエチルからの加水分解 (R1)、マロン酸ジエチルからのエステル交換 (R2)、エステル交換による生成物からの加水分解 (R3) の速度定数をそれぞれ  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  とする。溶媒の濃度は反応前後で変化せず、各反応は、反応物 A、B、C に対して一次反応であると仮定すると、以下のような式で表すことができる。

$$\frac{dC_A}{dt} = -k_1 C_A - k_2 C_A \quad (3.8)$$

$$\frac{dC_B}{dt} = k_2 C_A - k_3 C_B \quad (3.9)$$

$$\frac{dC_C}{dt} = k_1 C_A + k_3 C_B \quad (3.10)$$

$$\left( \begin{array}{l} k_1 = k'_1 C_{H_2O} \\ k_2 = k'_2 C_{CH_3OH} \\ k_3 = k'_3 C_{H_2O} \end{array} \right)$$

$k_i$ ( $i=1,2,3$ ) : 反応速度定数  $C_i$ ( $i=A,B,C$ ) : 各物質の濃度

まず、(3.1)式を解くと

$$C_A = C_{A0} \exp(-(k_1 + k_2)t) \quad (3.11)$$

となる。(3.4)式を用いて(3.2)式を解くと

$$C_B = C_{A0} \frac{k_2}{k_3 - k_1 - k_2} (\exp(-(k_1 + k_2)t) - \exp(-k_3 t)) \quad (3.12)$$

となる。最後に(3.4)式、(3.5)式を用いて(3.3)式を解くと

$$C_C = C_{A0} \left( 1 + \frac{k_2 \exp(-k_3 t) + k_1 \exp(-(k_1 + k_2)t) - k_3 \exp(-(k_1 + k_2)t)}{k_3 - k_2 - k_1} \right) \quad (3.13)$$

となる。

(3.10)~(3.12)式に  $k_1$ 、 $k_2$ 、 $k_3$  をパラメーターとして基質や各生成物の収率を実験値に Fitting させることで、反応速度定数  $k_1$ 、 $k_2$  を求めた。Fitting 結果を図 3.23~3.29 に示す。Fitting によって算出した各速度定数は、水やメタノールの濃度を含んでいるため、 $k_1$ 、 $k_2$  を各溶媒濃度で割り、 $k'_1$ 、 $k'_2$  を求め、その値を表 3.3 に示す。

$k'_1$  の値は、メタノール濃度によってあまり変化せず、混合溶媒の効果がマロン酸ジエチルの加水分解に与える影響は小さいと考えられる。一方で酢酸エチルの加水分解速度定数は、メタノールを添加することで大きく減少していたため、基質によって混合溶媒の効果が与える影響は異なっていることがわかる。この原因について考察する。メタノール添加により酸性度が減少するにも関わらず、 $k'_1$  の値はメタノール濃度

によってあまり変化しないことから、マロン酸ジエチルの加水分解は酸触媒機構ではなく、イオン化された遷移状態を取らない  $SN_2$  機構で反応が進行している可能性が考えられる。これは、マロン酸ジエチルは、酢酸エチルと比べ電子供与基であるメチル基を有していないため、水分子がよりカルボニル基に求核攻撃しやすいからであると考えられる。また、マロン酸ジエチルは酢酸エチルと比べ、立体障害が大きいため、メタノール分子がエステル部位に凝集しにくいことから、 $k_1$ の値がメタノール添加してもあまり変化しなかったと考えられる。さらに、マロン酸ジエチルは酢酸エチルと比べケト-エノール互変異性を起こしやすいことが知られている。マロン酸ジエチルのケト-エノール互変異性の Scheme 3.5 に示す。一般的に構造の結合エネルギーはケト型のほうがエノール型よりも高く安定した構造[35]であるため、エノール含量は、ケト含量に比べて低い。しかし、マロン酸ジエチルでは、ケト型の二つの CO 基によって C-H 間の結合が強く分極化し、その間の電子密度が小さくなることやエノール型が分子内水素結合をすることによる共鳴構造の安定化などにより、酢酸エチルなどと比べエノール含量が高い。一方で、ケト-エノール互変異性は溶媒の極性、プロトン性などに大きく左右される。参考までにマロン酸ジエチルの片方のエステルがケトンであるアセト酢酸エチルの溶媒ごとのケト・エノール互変異性異性化平衡定数 ( $K_T$ ) を表 3.5 に示す[36]。エノール型は電子が分散していることから、ケト型の方が強く分極しているため、極性溶媒中では、ケト含量が高くなる。また、プロトン性溶媒中では、溶媒がカルボニル基と分子間水素結合を形成するため、マロン酸ジエチルの分子内水素結合は形成しにくくなり、エノール型の含有量が低くなると考えられる。このように、マロン酸ジエチルは、酢酸エチルと比べ、ケト-エノール互変異性が起こりやすく、混合溶媒の比率を変えることで誘電率やプロトン性などの溶媒の性質が変化し、ケト-エノール互変異性定数に影響を与えるため、加水分解やエステル交換の反応性にも影響を与える可能性がある。しかし、ケト-エノール互変異性は溶媒の性質だけではなく、酸塩基の強さや温度、濃度などに大きく左右されるため、高温高压水-アルコール溶媒中の組成変化によってどの程度影響を及ぼすかが不明瞭であり、今後検討する必要がある。一方で、 $k_2$ の値は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて減少しているため、マロン酸ジエチルのエステル交換にはメタノール添加による酸性度減少が影響を及ぼしていると考えられる。

このように、基質によって混合溶媒の効果が加水分解やエステル交換に与える影響

は異なっており、それらを利用することで様々な物質が存在する複合反応の目的生成物をより選択的に合成できるのではないかと考えられる。そこで、次章では、水-アルコール混合溶媒中で加水分解、エステル交換、エステル化を組み合わせた複合反応であるマロン酸エステル合成を行い、混合溶媒の効果が複合反応に与える影響を検討した。

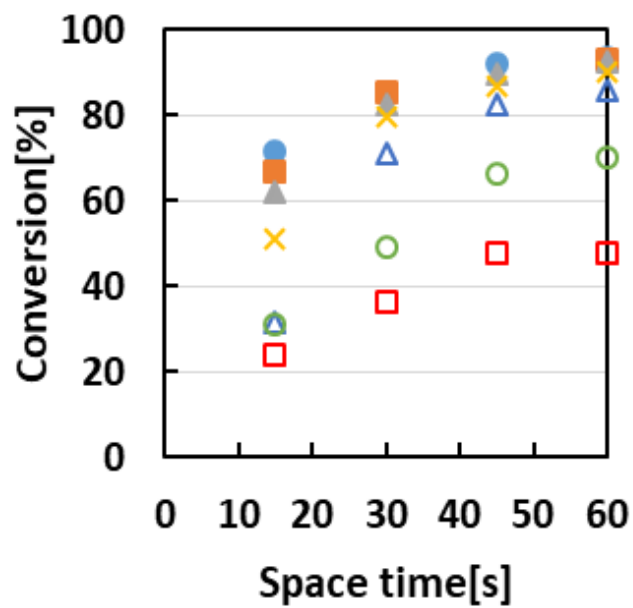


図 3.21 各メタノール濃度でのマロン酸ジエチル転化率の時間依存性  
メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

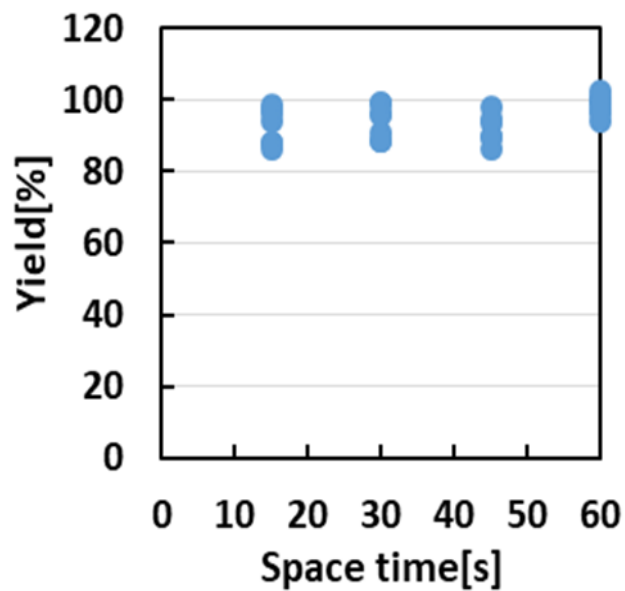
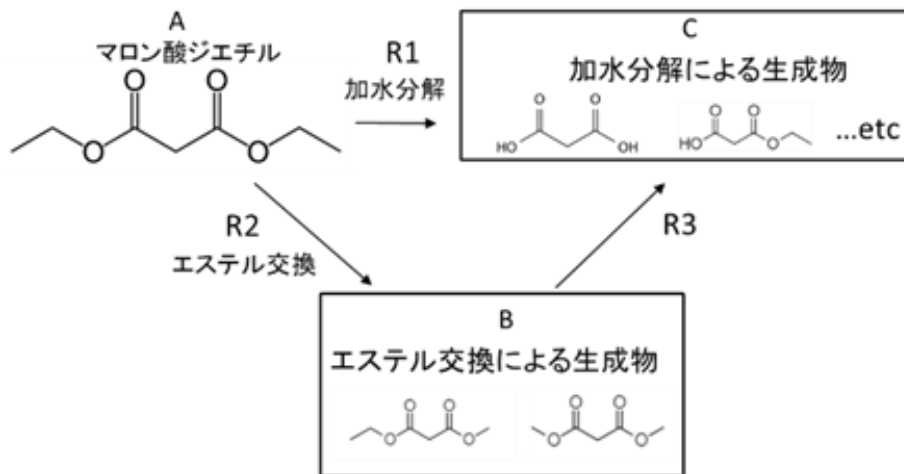


図 3.22 滞留時間ごとの物質収支





Scheme3.4 基質マロン酸ジエチルの反応式

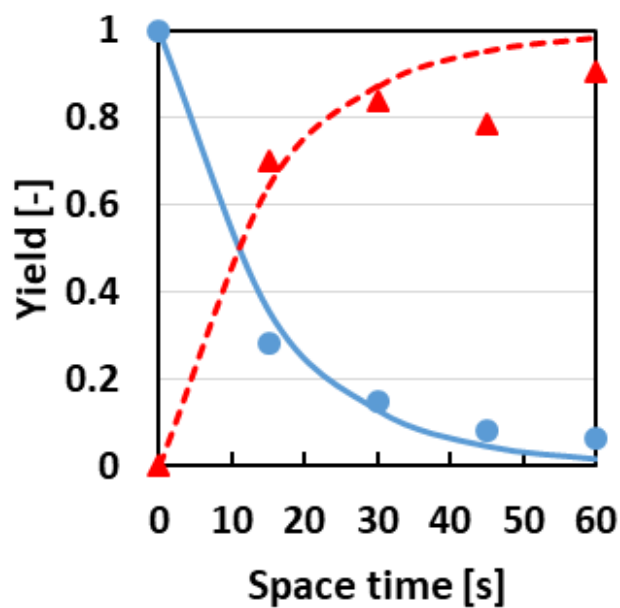


図 3.23 メタノール濃度 0 mol%での Fitting 結果

●:マロン酸ジエチル ▲:加水分解による生成物

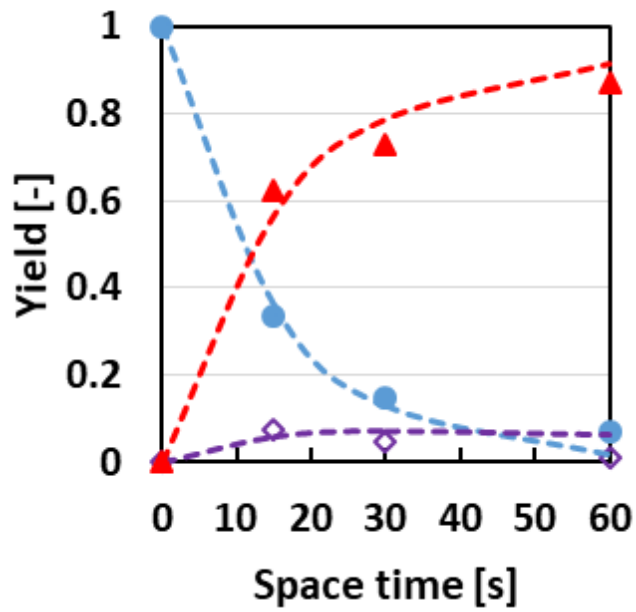


図 3.24 メタノール濃度 10 mol%での Fitting 結果

●:マロン酸ジエチル ▲:加水分解による生成物 ◇:エステル交換による生成物

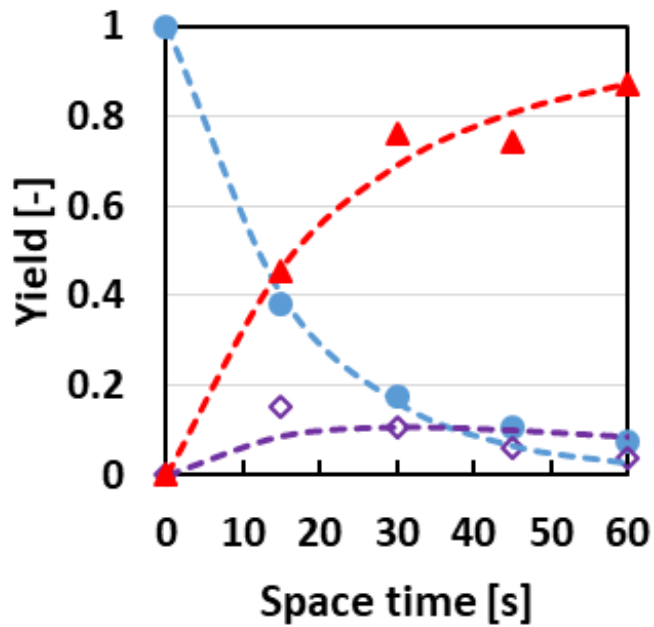


図 3.25 メタノール濃度 20 mol%での Fitting 結果

●:マロン酸ジエチル ▲:加水分解による生成物 ◇:エステル交換による生成物

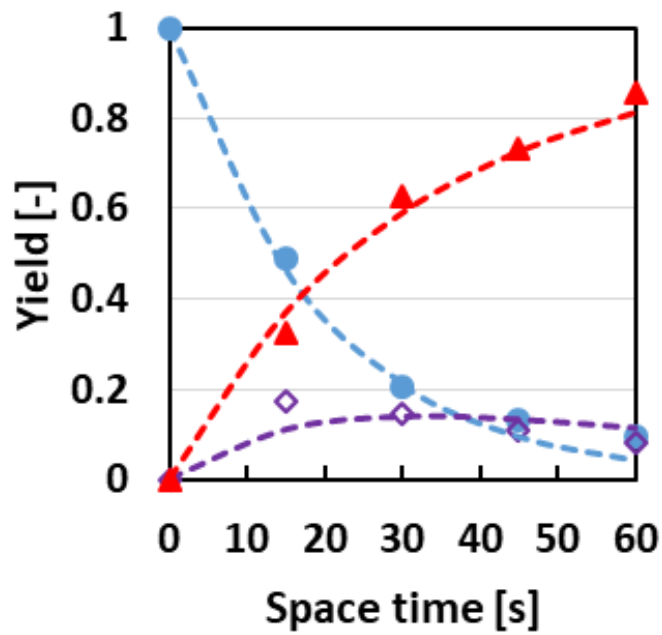


図 3.26 メタノール濃度 30 mol%での Fitting 結果

●:マロン酸ジエチル ▲:加水分解による生成物 ◇:エステル交換による生成物

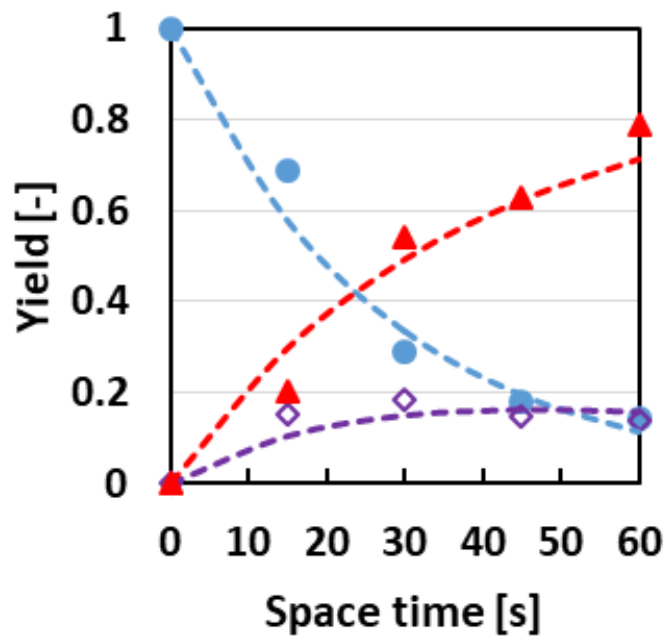


図 3.27 メタノール濃度 40 mol%での Fitting 結果

●:マロン酸ジエチル ▲:加水分解による生成物 ◇:エステル交換による生成物

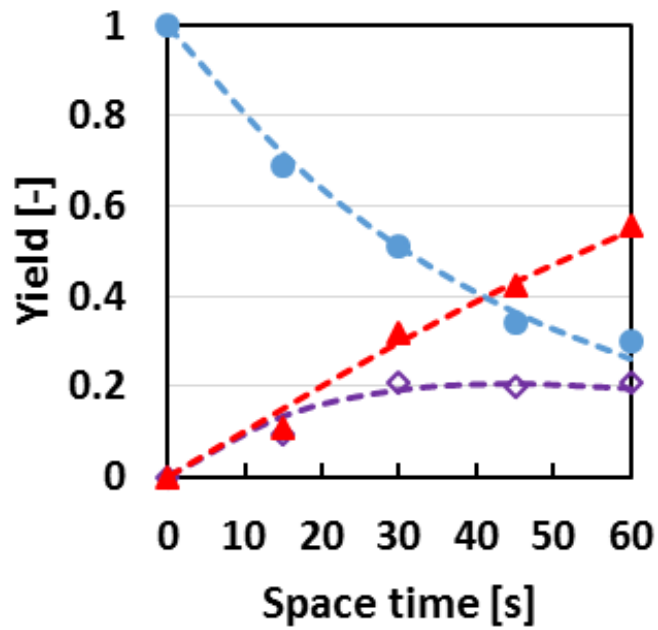


図 3.28 メタノール濃度 60 mol%での Fitting 結果

●:マロン酸ジエチル ▲:加水分解による生成物 ◇:エステル交換による生成物

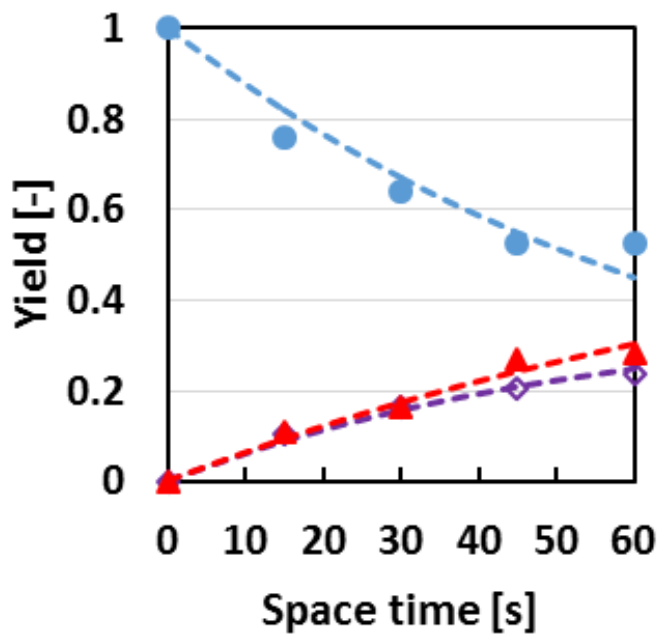
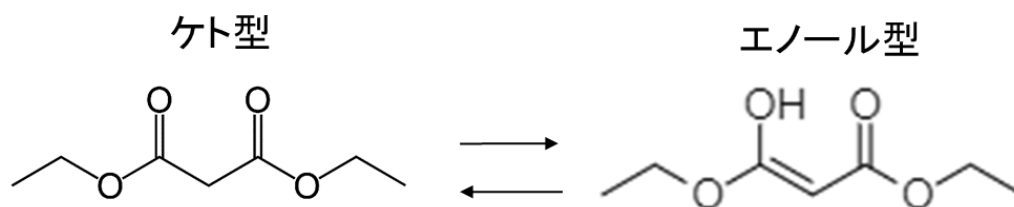


図 3.29 メタノール濃度 80 mol%での Fitting 結果

●:マロン酸ジエチル ▲:加水分解による生成物 ◇:エステル交換による生成物

表 3.3 各速度定数の値

メタノール濃度(mol%)	$k' [10^{-4} \text{ Lmol}^{-1}\text{s}^{-1}]$	
	$k'_1$ (加水分解)	$k'_2$ (エステル交換)
0	14.8	
10	16.3	16.3
20	14.4	20.6
30	13.4	11.7
40	13.2	8.01
60	9.3	7.89
80	14.5	3.56



Scheme 3.5 マロン酸ジエチルのケト-エノール互変異性

表 3.5 アセト酢酸エチルのケト・エノール平衡と溶媒による効果（常温）

溶媒	$K_T$	エノール(%)
気相	0.74	42.5
シクロヘキサン	1.65	62
THF	0.4	29
メタノール	0.07	2.9
水	0.07	6.5
DMSO	0.05	5
アセトン	0.13	0.13
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0.09	8

## 第4章 混合溶媒中のマロン酸エステル合成

第3章では、混合溶媒の酸性度の変化や溶液の不均一性により、加水分解、エステル化、エステル交換に影響を及ぼすことを示した。また、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、本章では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を検討した結果を示す。

### 4.1 マロン酸エステル合成

本節ではマロン酸エステル合成について説明する。マロン酸エステル合成は、 $\alpha$ 置換酢酸エステルを合成する非常に重要な反応[37]である。 $\alpha$ 置換酢酸エステルは、アセトンや酢酸エステルに強塩基を用いてカルバニオンを安定に発生させることで、ハロゲン化アルキルとカップリングさせて合成することができる。しかし、この手法ではアルドール縮合やクライゼン縮合などの副反応を併発する可能性がある。そのため、マロン酸エステル合成により、 $\alpha$ 置換酢酸エステルを合成することで、強い塩基や酸を必要とせずに C-C 結合を作ることができる。

マロン酸エステル合成の反応経路を Scheme 4.1 に示す。まず、step1 では、マロン酸エステルに塩基触媒を用いてハロゲン化アルキルを付加させ、マロン酸誘導体を合成する。その際、マロン酸エステルのカルボニル基の隣の炭素原子上にある水素原子 ( $\alpha$ 水素) は、アルキル基の隣の炭素原子上にある水素原子よりも酸性度が大きいため抜けやすく、電子が二つのカルボニル基間で非局在化されるため (Scheme 4.2)、マロン酸エステル合成は自己縮合反応などの副反応を併発しにくいといった利点がある。次に step2 でマロン酸誘導体の片方のエステルのみ加水分解し、最後に脱炭酸反応を行うことで  $\alpha$ 置換酢酸エステルを合成する。しかし、step2 では  $\alpha$ 置換酢酸が加水分解され副生成物であるカルボン酸が生成されることや両方のエステルが加水分解されてしまい、 $\alpha$ 置換酢酸を介さず直接カルボン酸を生成してしまう反応経路など副生成物の抑制が必要な反応となっている。

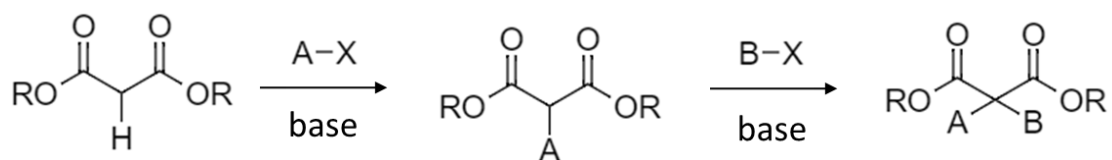
そのため、マロン酸エステル合成の step2 ではより選択的に目的生成物を合成するため、様々な研究がなされている。特に触媒としてアルカリ金属塩を用いたクラブコ脱炭

酸はマロン酸エステル合成の **step2** として用いる有名な反応である[38]。クラブコ脱炭酸の反応機構を図 4.1 に示す。この反応は加水分解をせず、ハロゲン化物イオンなどが炭素原子に求核攻撃をすることで反応が進行するため、片方のエステル部位のみが開裂し、高収率で  $\alpha$  置換酢酸エステルを生成することができる。また、マイクロ波を用いた脱炭酸反応も報告されている[39]。マイクロ波を利用した時の反応経路を図 4.2 に示す。まず、低温度で長時間ゆっくり反応させることで、片方のみのエステルを加水分解させ、その後マイクロ波で通常よりも低温で脱炭酸を行い、高収率で  $\alpha$  置換酢酸エステルをした。

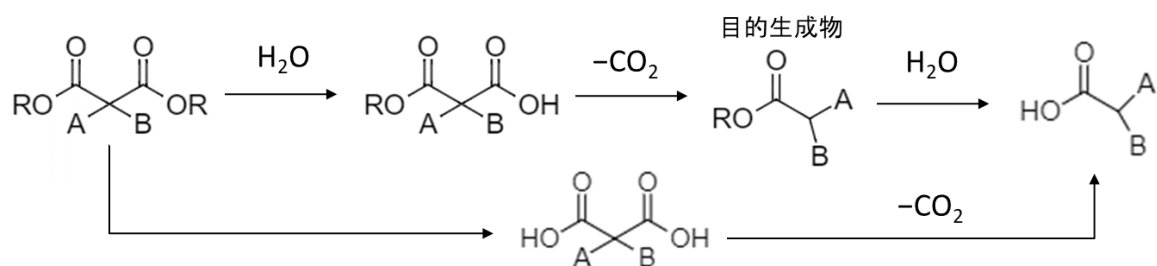
このようにマロン酸エステル合成の **step2** は、多くの研究がされており、上記で述べたクラブコ脱炭酸やマイクロ波を用いた合成法により選択的に  $\alpha$  置換酢酸エステルを生成できる。しかし、クラブコ脱炭酸は、触媒や高沸点溶媒の使用など環境負荷が高いことやマイクロ波を用いた合成法では、二段階に分けて合成するため反応後の廃棄物が多いなどのデメリットもある。そこで、マロン酸エステル合成の **step2** は、無触媒条件下環境負荷の小さな溶媒で目的生成物をより選択的に合成する手法が求められている合成法である。そこで、次節では、高温高压水-アルコール混合溶媒中、無触媒条件下でマロン酸エステル合成を検討した。



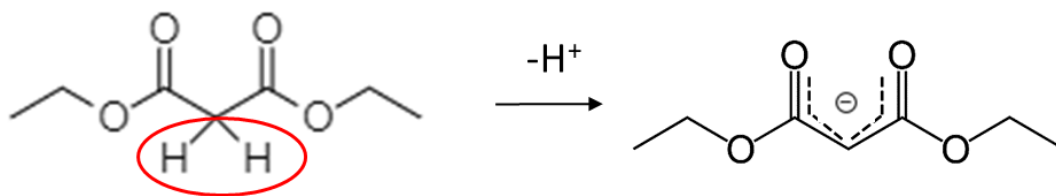
Step1 アルキル化



Step2 マロン酸誘導体の加水分解及び脱炭酸



Scheme 4.1 マロン酸エステル合成の反応経路



Scheme 4.2 マロン酸ジエチルの非局在化

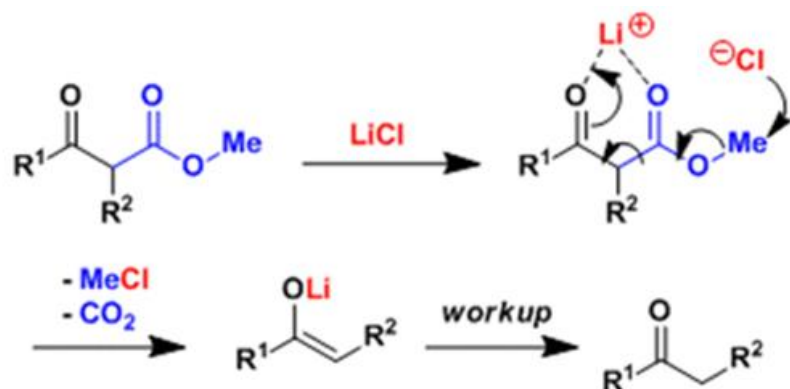


図 4.1 クラプロコ脱炭酸の反応式

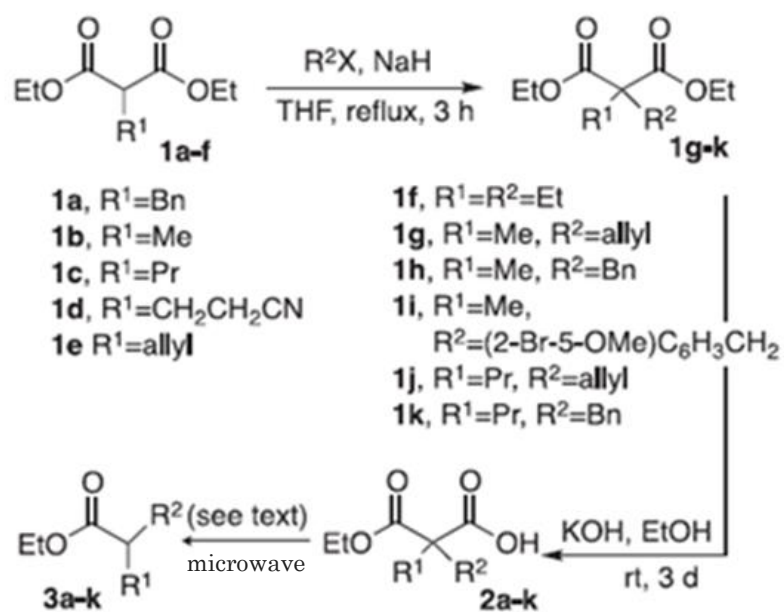


図 4.2 マイクロ波を用いたマロン酸エステル合

## 4.2 混合溶媒中のマロン酸エステル合成

水-アルコール混合溶媒中でマロン酸エステル合成の step2 を検討した。本実験では、反応基質をマロン酸ジエチルとしたため、目的生成物である  $\alpha$  置換酢酸エステルは酢酸エチルである。第 3 章でマロン酸ジエチルの加水分解、エステル交換を検討しているが、本節では、各生成物に着目し、混合溶媒が複合反応にどのような影響を与えているかを検討した。また、アルコールにはメタノールに加え新たにエタノールを用い、目的生成物の選択性向上を試みた。

### 4.2.1 水-メタノール混合溶媒での検討

マロン酸ジエチルを反応基質として、水-メタノール混合溶媒中でマロン酸エステル合成の検討をした。以下に条件を示す。

温度：250°C

圧力：30 MPa

マロン酸ジエチル初期濃度：1.09 mol/L

得られたサンプルを GC-FID、HPLC で測定した結果を図 4.3 に示す。GC-FID のピークの保持時間からメタノール添加なしではマロン酸ジエチル、酢酸エチル、酢酸、メタノール添加ありではマロン酸ジエチル、酢酸エチル、酢酸、マロン酸モノエチル、酢酸メチル、マロン酸ジメチルのピークが確認できた。また、メタノール添加ありの条件では、未知ピークが確認されたが、マロン酸ジエチルとマロン酸ジメチルの保持時間の間であったため、マロン酸メチルエチルが生成していると考えられる。そのため、マロン酸エチルメチルは、第 3 章で述べた相対炭素感度法により定量した。HPLC のピーク保持時間からメタノール添加ありなしに関わらず、マロン酸モノエチルが確認された。滞留時間での物質収支を図 4.4 に示す。炭素収支に多少ばらつきがあるが、どのばらつき方も 100%を境に変動しているため、全ての生成物が分析できており、実験操作による誤差であると考えられる。分析結果から Scheme 4.3 のような反応経路が推測された。GC-FID、HPLC 分析では、マロン酸は確認できなかったが、これは、 $\beta$  ケト酸であるマロン酸が分子内水素結合により環状の遷移状態を経ること (Scheme 4.4) で脱炭酸が起りやすくなることから短時間で酢酸と酢酸エチルに分解してしまうためである。

250°C 30 MPa 水-メタノール混合溶媒中のマロン酸ジエチルの転化率は第 3 章で述べたので割愛し、各メタノール濃度による各生成物選択率の時間依存性を図 4.5~4.10 に示し、以下にその挙動を示す。

- 目的生成物酢酸エチルの選択率は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて減少していることが確認された。
- 酢酸の選択率は、どの滞留時間でもメタノール濃度 10 mol%で大きく減少し、メタノール濃度を大きくしていくにつれて徐々に減少していることが確認された。
- 酢酸メチルの選択率は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて増加しているが、高メタノール濃度では、メタノール濃度による選択率の変化が小さくなることが確認された。
- マロン酸モノエチルの選択率は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて減少しており、滞留時間が長くなるほど減少していることが確認された。
- マロン酸エチルメチルの選択率は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて増加しているが、滞留時間が長くなると極大値を取りその後減少することが確認された。
- マロン酸ジメチルの選択率は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて増加しており、特に高濃度アルコール濃度において大きく増加していることが確認された。

これらの結果について第 3 章で述べた混合溶媒の酸性度の変化や溶液の不均一性による加水分解、エステル化、エステル交換に及ぼす効果及び基質による混合溶媒の効果の違いから考察した。

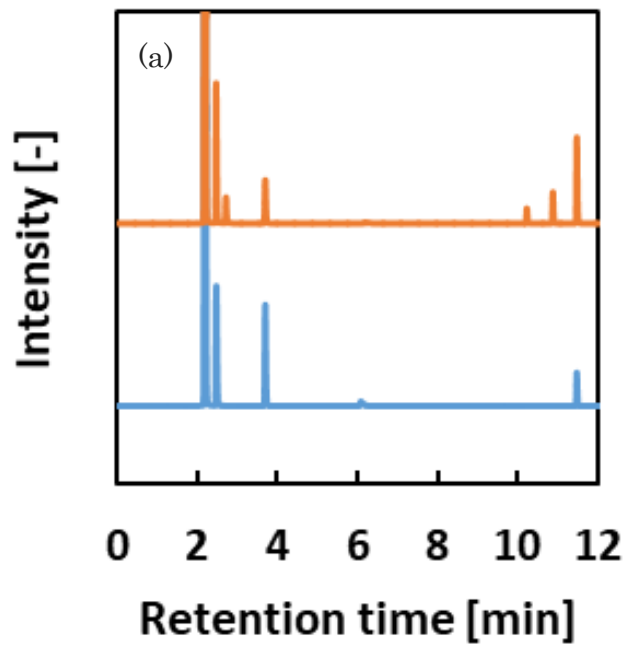
- 酢酸エチルの選択率は、水-メタノール混合溶媒中ではマロン酸ジエチルの加水分解 (R1) よりも酢酸エチルの加水分解 (R12) の方がより抑制されることから、メタノール濃度を大きくするにつれて、選択率は増加すると思われる。しかし、メタノール濃度を高くするにつれて、マロン酸ジエチルのエステル交換 (R2) が進行するため、酢酸エチルの選択率が減少したと考えられる。
- 酢酸の選択率は、メタノールを添加すると、メタノール濃度 10 mol%でも酢酸エチルの加水分解 (R12) の反応を抑制することやマロン酸ジエチルのエステル交換 (R2)、酢酸のエステル化 (R14) の反応が進行するため、減少したと考えられる。
- 酢酸メチルの選択率は、メタノールを添加すると、マロン酸ジエチルのエステル交換 (R2)、マロン酸メチルエチルのエステル交換 (R3)、マロン酸ジメチルの加水分

解 (R8)、マロン酸モノメチルの脱炭酸 (R9) を経るため時間経過とともに増加したと考えられる。また、メタノール濃度を高くするにつれて酢酸のエステル化 (R14) がより進行するため、酢酸メチルの選択率は増加すると考えられる。しかし、高メタノール濃度下では、酸性度の低下により、R2、R14 の速度定数が小さくなるため、メタノール濃度によって酢酸メチルの選択率があまり変化しなかったと考えられる。

- マロン酸モノエチルの選択率は、メタノールを添加することで、マロン酸ジエチルのエステル交換 (R2) が進行するため減少したと考えられる。また、マロン酸モノエチルはβケト酸であることから、脱炭酸 (R10) 反応が速く進行するため、どのメタノール濃度条件下でも選択率が低いと考えられる。
- マロン酸エチルメチルの選択率は、メタノールを添加することで、エステル交換 (R2) が進行するため高くなるが、滞留時間が長くなるにつれて、マロン酸エチルメチルのエステル交換 (R3) が進行するため、極大値を取りその後減少したと考えられる。
- マロン酸ジメチルの選択率は、マロン酸エチルメチルと同様にメタノールを添加することで、マロン酸ジエチルのエステル交換 (R2、R3) が進行するため増加したと考えられる。また、マロン酸のエステル化 (R7) が進行している可能性が考えられるため、基質マロン酸を水-メタノール混合溶媒中で温度 250°C、圧力 30 MPa、滞留時間 9 秒、メタノール濃度 0~60 mol%条件下で検討した (図 4.11、Scheme4.4)。非常に短時間で酢酸が多く生成されており、マロン酸ジメチルの生成は確認することができなかった。そのため、R7 は進行していないと考えられ、マロン酸ジメチルは、R2、R3 の経路でのみ生成されることが示唆された。また、このことからマロン酸モノエチルのエステル化 (R4) もほとんど進行していないと考えられる。

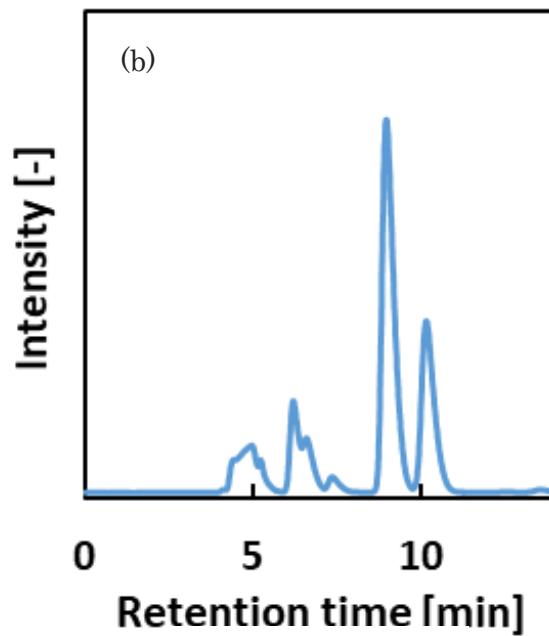
目的生成物をより選択的に得るためには、マロン酸ジメチルの加水分解 (R1) を反応させ、マロン酸ジエチルのエステル交換 (R2)、マロン酸モノエチルの加水分解 (R5)、酢酸エチルの加水分解 (R12) を抑制し、R5、マロン酸の脱炭酸 (R11) により酢酸を生成しても R12 の逆反応である酢酸のエステル化をより進行させる必要がある。これまでの結果から水-メタノール混合溶媒中では、R1 よりも R12 の加水分解が抑制されるため、目的生成物の選択率は高くなると考えられるが、メタノール濃度を大きくしていくにつれて、R2、酢酸のメチル化 (R14) が進行するため、全体的に目的生成物であ

る酢酸エチルの選択率は減少してしまうことが示された。そこで次節では、**R2** の反応の進行を防ぎ、**R12** の逆反応をより進行させるため、高温高圧水・エタノール混合溶媒中でマロン酸エステル合成の検討を行った。



— メタノール添加なし

— メタノール添加あり



メタノール添加あり

図 4.3 生成物のピーク(a)GC-FID (b)HPLC

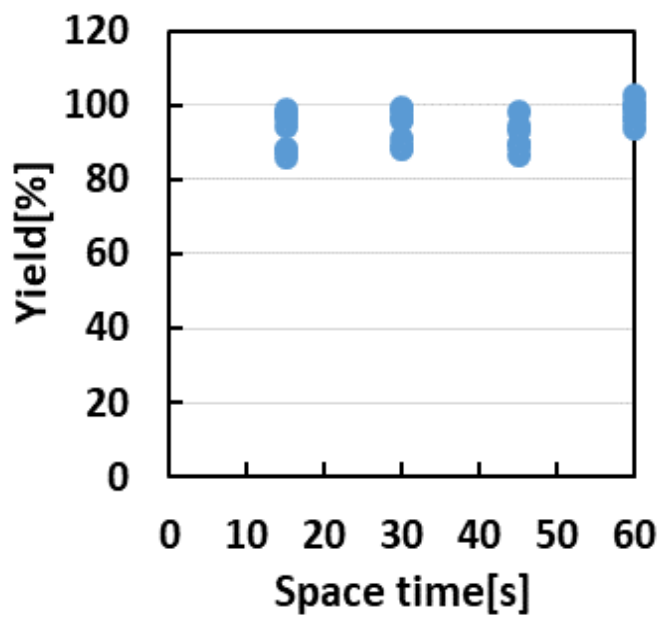
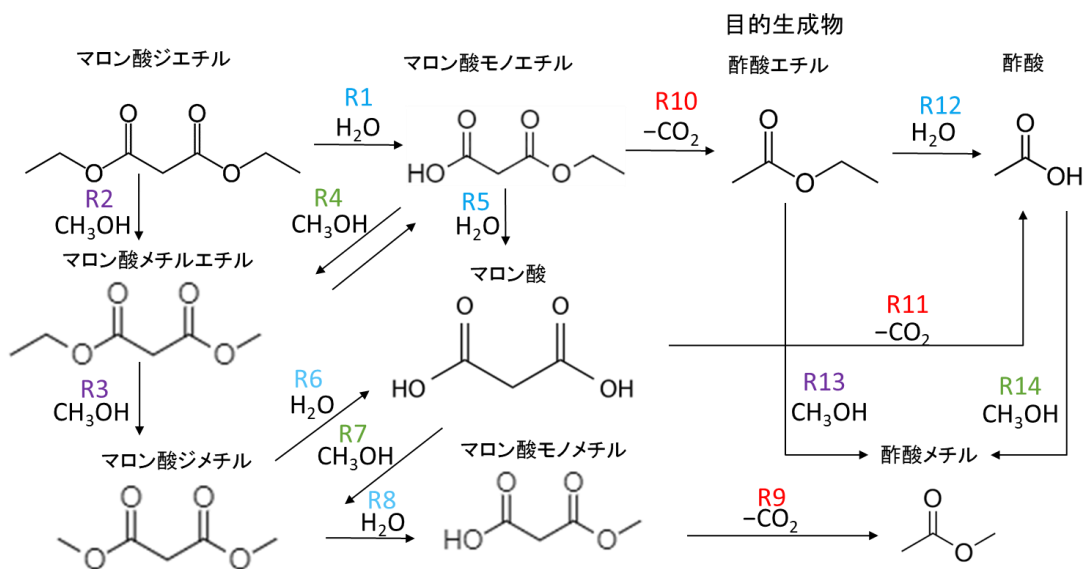
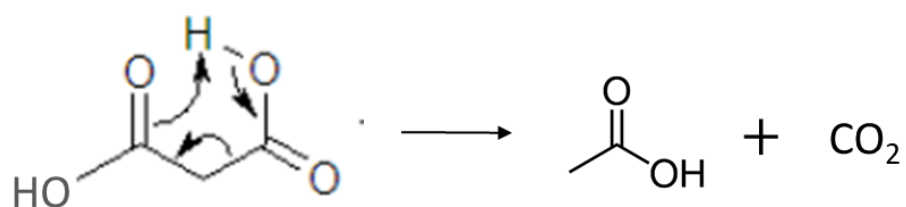


図 4.4 滞留時間ごとの物質収支



Scheme4.3 水-メタノール混合溶媒中でのマロン酸エステル合成





Scheme4.4 マロン酸の脱炭酸

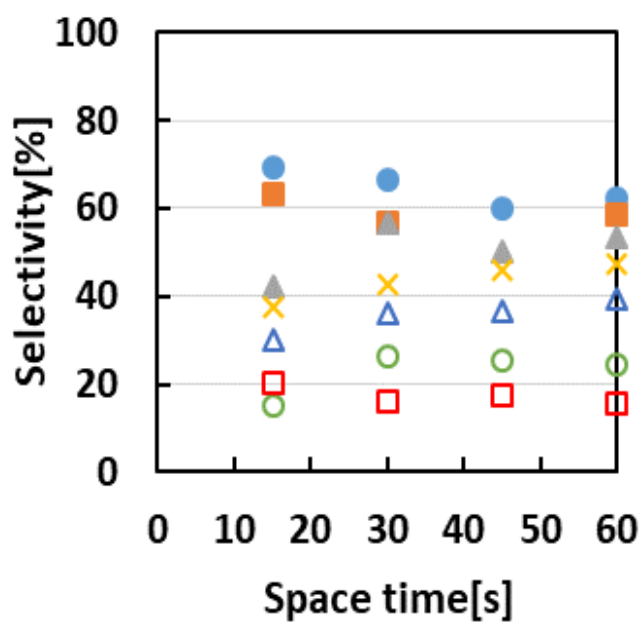


図 4.5 各メタノール濃度での酢酸エチル選択率の時間依存性

メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

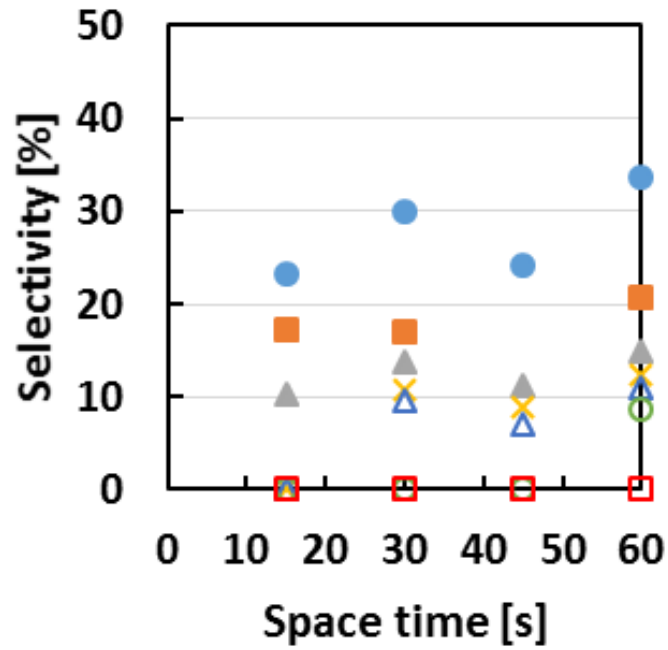


図 4.6 各メタノール濃度での酢酸選択率の時間依存性  
 メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

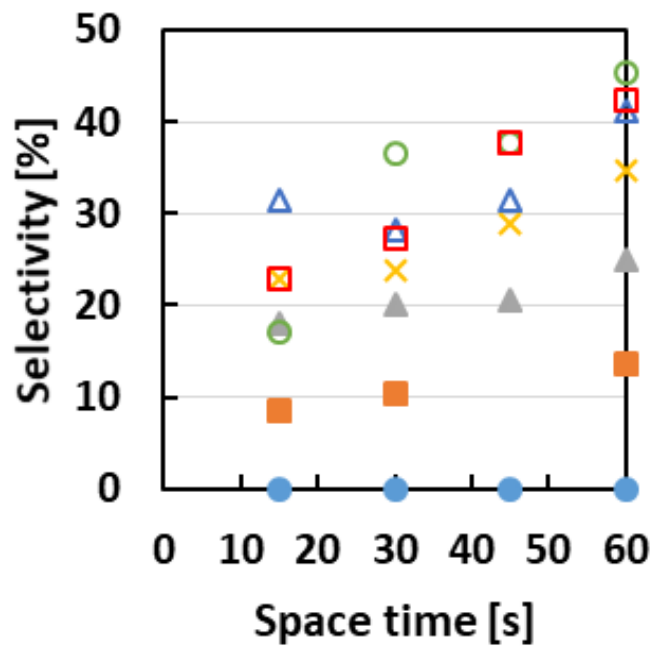


図 4.7 各メタノール濃度での酢酸メチル選択率の時間依存性  
 メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

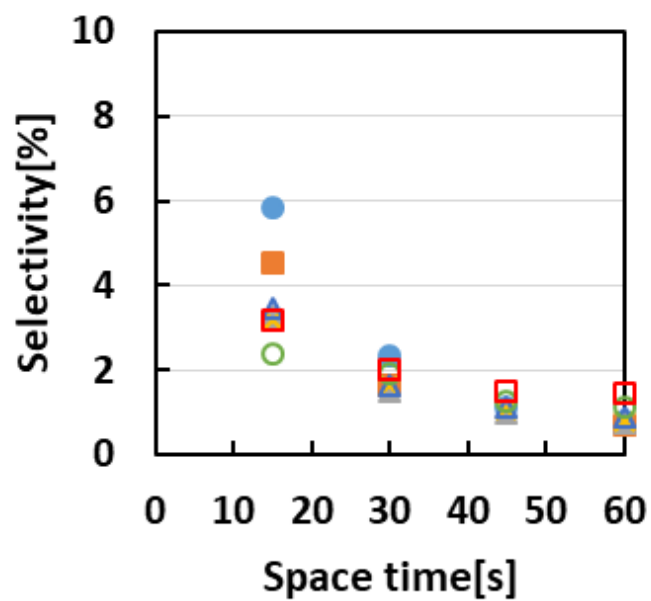


図 4.8 各メタノール濃度でのマロン酸モノエチル選択率の時間依存性  
 メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

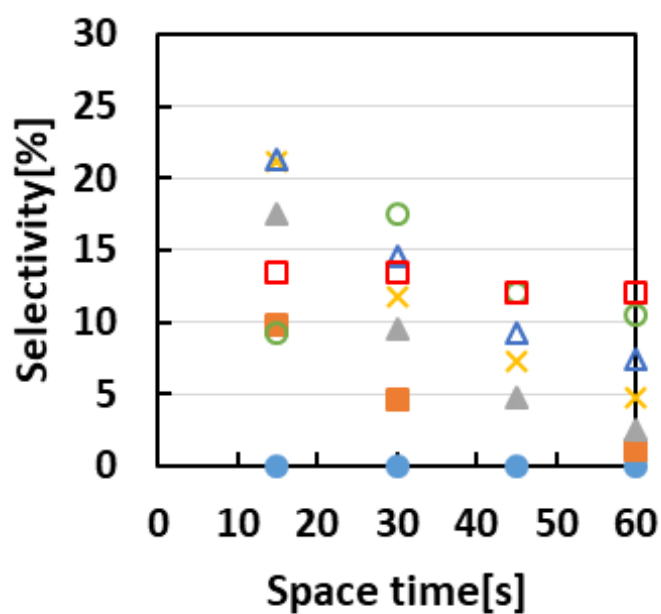


図 4.9 各メタノール濃度でのマロン酸エチルメチル選択率の時間依存性  
 メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

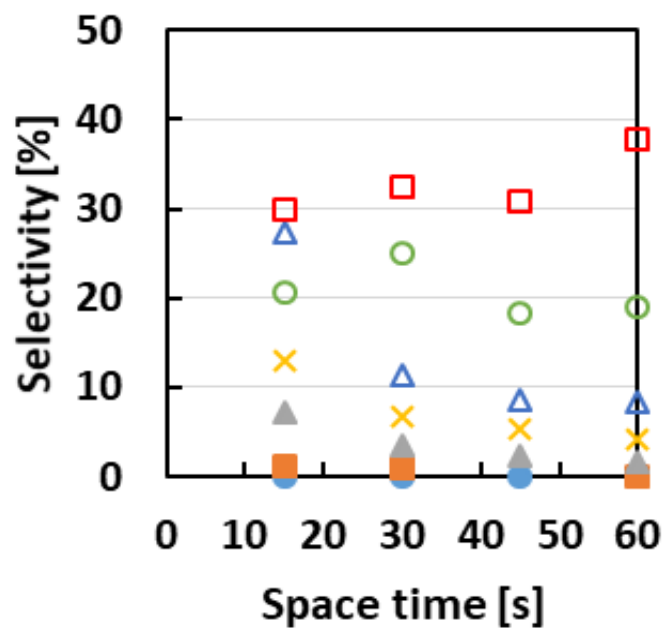


図 4.10 各メタノール濃度でのマロン酸ジメチル選択率の時間依存性  
 メタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:10 ▲:20 ×:30 △:40 ○:60 □:80

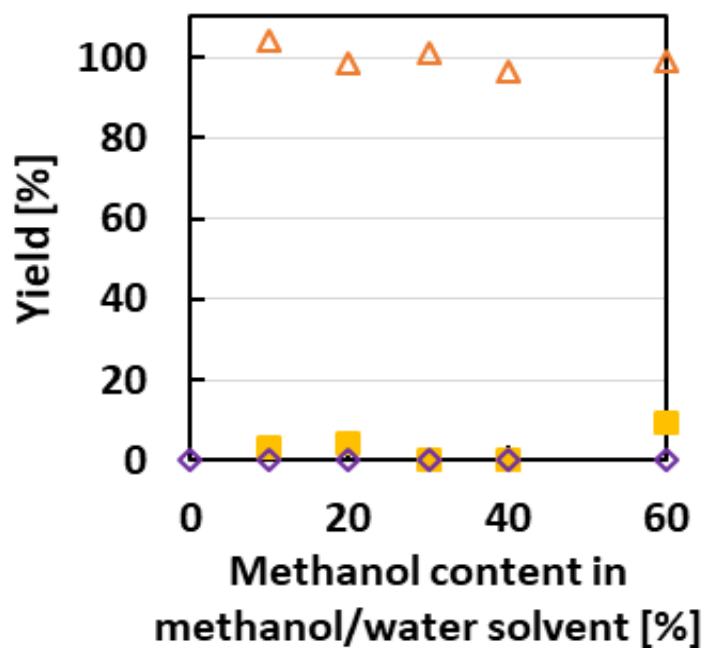


図 4.11 各メタノール濃度での各生成物収率の時間依存性  
 △:酢酸 ■:酢酸メチル ◇:マロン酸ジメチル

#### 4.2.2 水-エタノール混合溶媒での検討

水-エタノール混合溶媒中でマロン酸エステル合成の **step2** を行い、酢酸エチルの選択的合成を検討した。以下に反応条件を示す。

温度：225°C

圧力：25 MPa

マロン酸ジエチル初期濃度：1.09mol/L

得られたサンプルを GC-FID、HPLC で測定した結果を図 4.12 に示す。GC-FID のピークの保持時間からマロン酸ジエチル、酢酸エチル、酢酸のピークが確認できた。HPLC のピーク保持時間からマロン酸モノエチルが確認された。水-メタノール混合溶媒中での実験と同じく、マロン酸のピークは確認することができなかった。滞留時間で物質収支を図 4.13 に示す。炭素収支に多少ばらつきがあるが、どのばらつき方も 100%を境に変動しているため、全ての生成物が分析できており、実験操作による誤差であると考えられる。分析結果から **Scheam4.5** のような反応経路が推測された。各エタノール濃度による基質の転化率と各生成物選択率の時間依存性を図 4.14~4.17 に示し、以下にその挙動を示す。

- ・マロン酸ジエチルの転化率は 240 秒でほぼ 100%であり、エタノール濃度を大きくすると各滞留時間における転化率が多少減少したことが確認された。
- ・酢酸エチルの選択率は、エタノール濃度を大きくしていくにつれて増加しているが、エタノール濃度 0 mol%と 5 mol%では極大値を取り、滞留時間とともに徐々に減少していることが確認された。
- ・酢酸の選択率は、エタノール濃度を大きくしていくにつれて減少しているが各エタノール濃度での選択率の時間依存性は異なっていた。酢酸の選択率は、エタノール濃度 0 mol%では滞留時間とともに増加、5 mol%ではほぼ変化しない、23 mol%では減少していることが確認された。
- ・マロン酸モノエチルの選択率は、滞留時間とともに減少しており、エタノール濃度による選択率の変化はほとんど確認されなかった。

エタノールはメタノールと比べ電子供与基であるメチル基が一つ多いため、求核性が高く、立体障害が大きいと考えられるが、混合させることでメタノールと同様に酸性度の変化や溶液の不均一性などが報告されている[5][25]。そこで第3章で述べた混合溶媒の酸性度の変化や溶液の不均一性による加水分解、エステル化、エステル交換に及ぼす効果及び基質による混合溶媒の効果は、高温高圧水-エタノール混合溶媒でも同様に発揮されるとしてこれらの転化率と選択率の挙動について考察した。

- ・マロン酸ジエチルの転化率は、エタノール濃度を大きくしていくにつれて、水濃度減少により、多少の転化率減少は見られた。しかし、メタノール濃度 23 mol%でも滞留時間 240 秒で転化率約 90%まで反応したことから、水-メタノール混合溶媒中での検討と同様に酸性度の減少やアルコール分子の凝集の影響は少ないと考えられる。
- ・目的生成物酢酸エチルの選択率は、アルコールを添加するとマロン酸ジエチルの加水分解 (R1) よりも R12 の加水分解のほうがより抑制されるため、エタノール添加することで増加したと考えられる。また、マロン酸モノエチルの加水分解 (R5) 及びマロン酸の脱炭酸 (R11) により酢酸エチルを通らずに酢酸を生成されてもエタノール添加により、酢酸のエステル化 (R12) の逆反応が進行されるため、酢酸エチルの選択率が増加したと考えられる。
- ・酢酸の選択率は、エタノールを添加することで、少量でも酢酸エチルの加水分解 (R12) を大きく抑制するため、減少したと考えられる。また、マロン酸の脱炭酸 (R11) の経路により、酢酸を生成しても、エタノール添加により、酢酸のエステル化が進行するため、酢酸の選択率は、滞留時間を長くするにつれて選択率の挙動が変化したと考えられる。
- ・マロン酸モノエチルの選択率は、脱炭酸(R10)が非常に速く進行するため、滞留時間とともに減少したと考えられる。また、マロン酸モノエチルの脱炭酸反応は酸塩基触媒機構や求核反応ではないため、エタノール添加してもマロン酸モノエチルの選択率は、ほぼ変化しなかったと考えられる。

以上より、水-アルコール混合溶媒の溶液の不均一性による凝集は基質によって加水分解の抑制に与える影響が異なる効果を利用することで、R1 よりも R12 の加水分解が抑制されることに加え、メタノールをエタノールにすることで、マロン酸ジエチル

のエステル交換 (R2) や酢酸のエステル化 (R14) を防ぐことや R5、R11 を経て酢酸エチルを介さず酢酸になったとしても R12 の逆反応が進行するため、目的生成物の選択率は高くなったと考えられる。このように、水-アルコール混合溶媒の各反応に与える影響を利用することで、マロン酸エステル合成において目的生成物をより選択的に合成できることが示された。

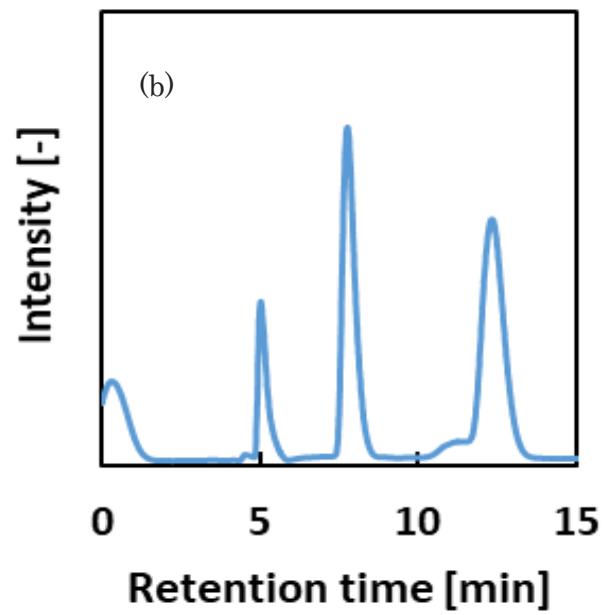
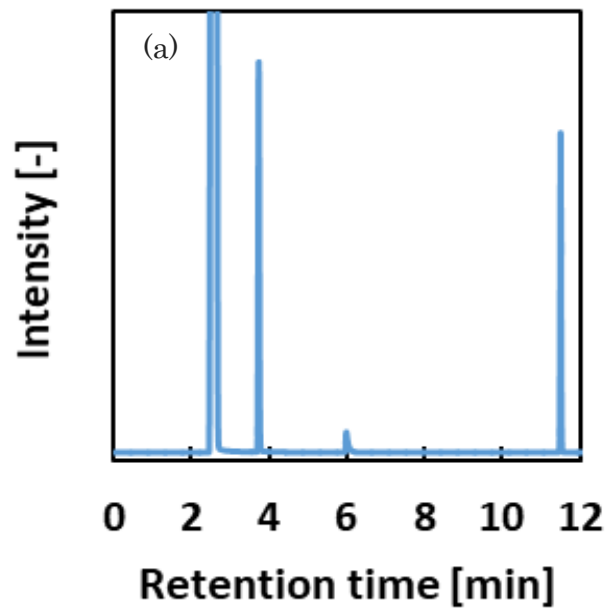


図 4.12 生成物ピーク(a)GC-FID (b)HPLC



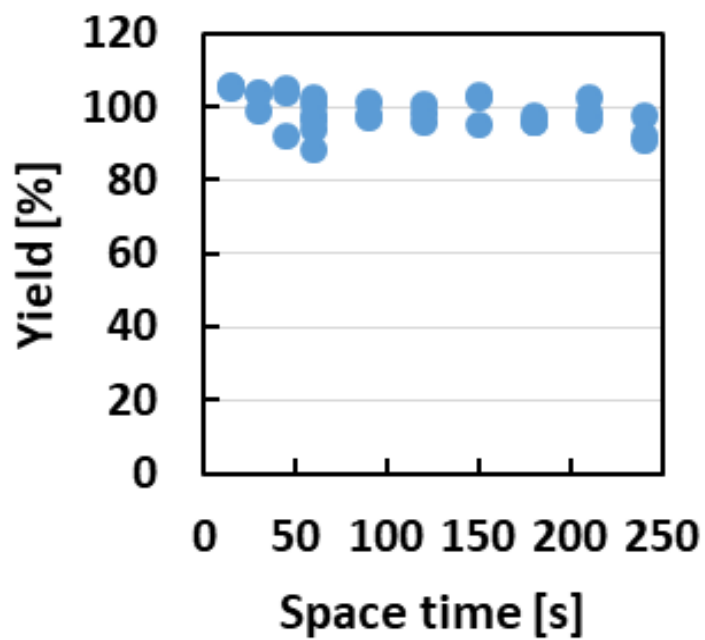
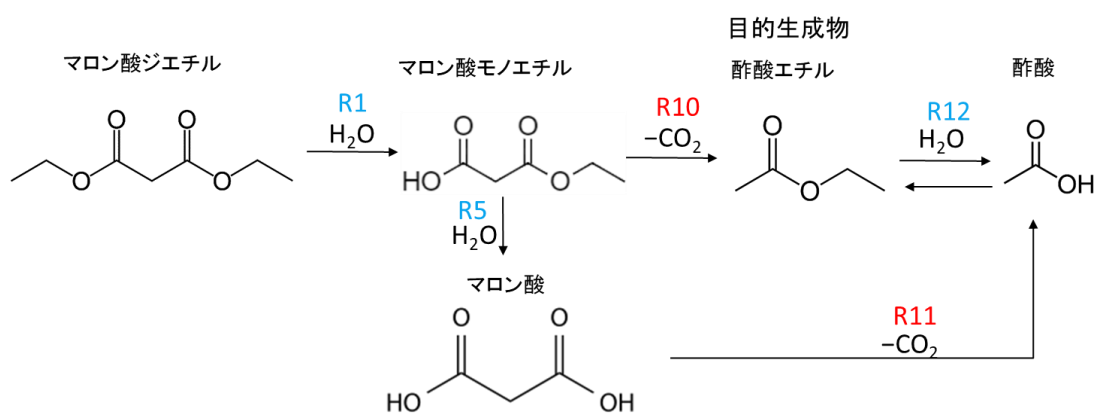


図 4.13 滞留時間ごとの物質収支



Scheme4.5 水-エタノール混合溶媒中のマロン酸エステル合成

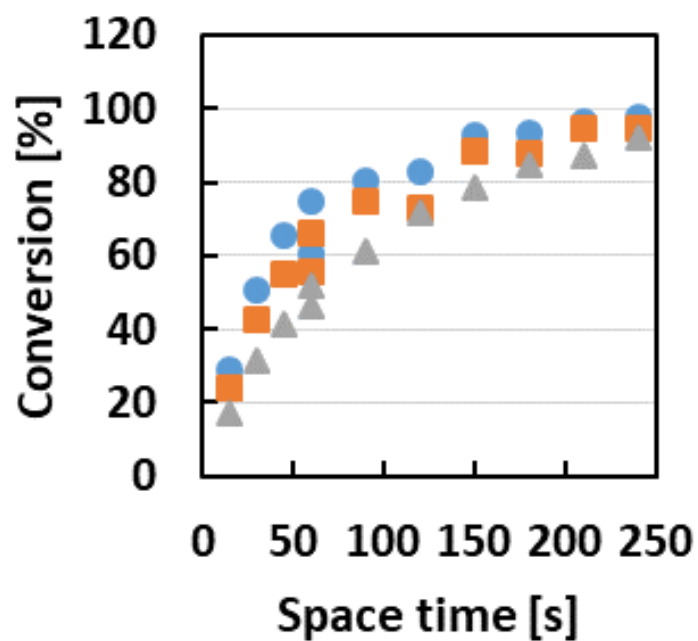


図 4.14 各エタノール濃度でのマロン酸ジエチル転化率の時間依存性

エタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:5 ▲:23

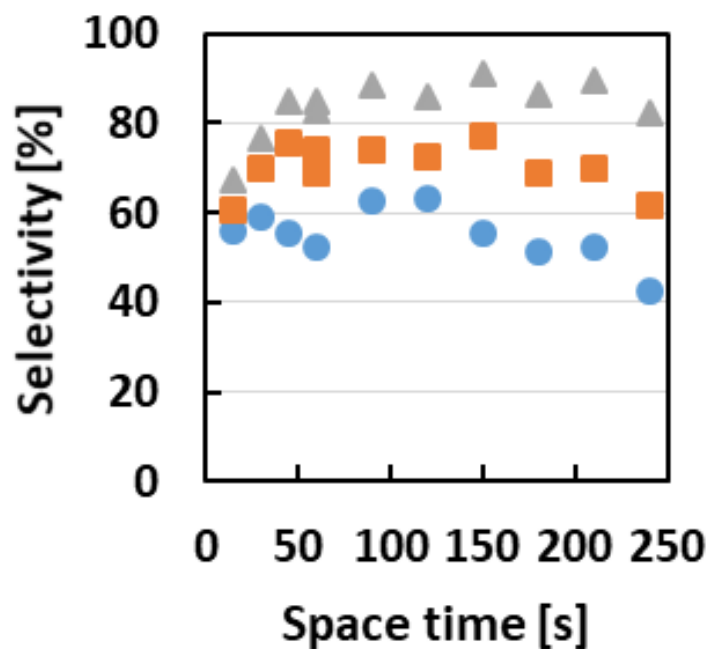


図 4.15 各エタノール濃度での酢酸エチル選択率の時間依存性

エタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:5 ▲:23

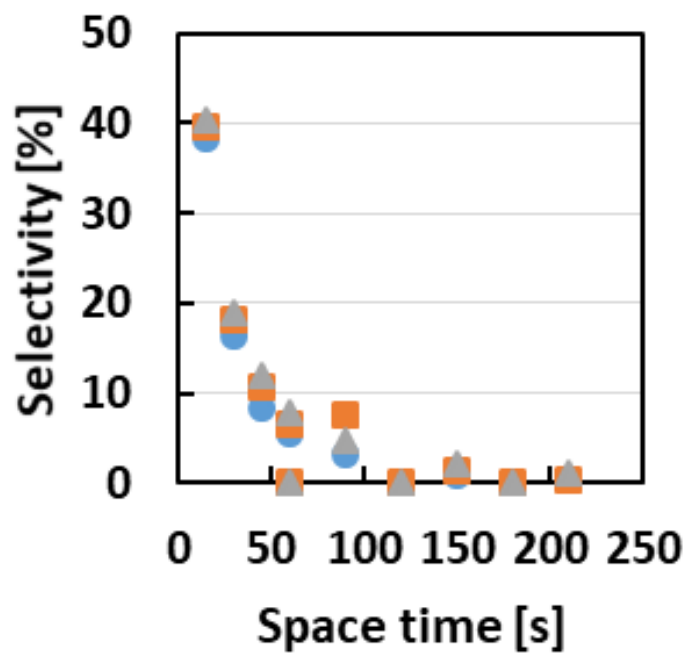
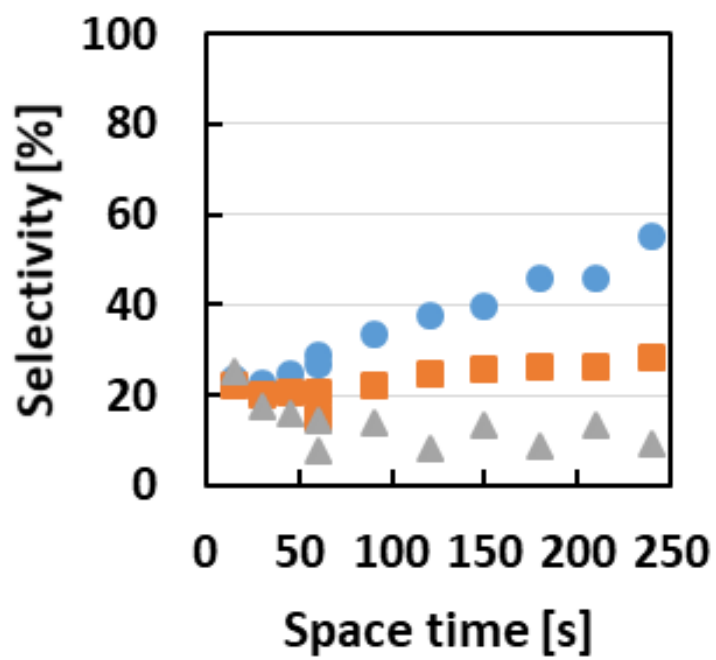


図 4.17 各エタノール濃度でのマロン酸モノエチル選択率の時間依存性  
 エタノール濃度 (mol%) ●:0 ■:5 ▲:23

### 4.2.3 温度依存性の検討

高温高圧水-エタノール混合溶媒の温度を変化させた実験を行い、混合溶媒の効果が生成物の選択性に与える影響を検討した。以下に条件を示す。

温度：175°C、275°C

圧力：25 MPa

マロン酸ジエチル初期濃度：1.09 mol/L

175°C、275°Cの GC-FID、HPLC の分析結果から、温度 225°Cでの分析結果と同じピークが確認されたため、Scheme 4.5 のような反応経路で反応が進行していると考えられる。物質収支の滞留時間での物質収支を図 4.18 に示す。炭素収支に多少ばらつきがあるが、どのばらつき方も 100%を境に変動しているため、全ての生成物が分析できており、実験操作による誤差であると考えられる。

175°C、275°Cの各エタノール濃度におけるマロン酸ジエチル転化率の時間依存性を図 4.19 に示す。175°Cでは、どのエタノール濃度でも転化率が低く、加水分解 (R1) があまり進行しないことがわかる。一方 275°Cでは、どのエタノール濃度でも 45 秒でほぼ転化率が 100%になることが確認された。次に横軸にマロン酸ジエチルの転化率、縦軸に目的生成物である酢酸エチルの収率をプロットし、各エタノール濃度における温度依存性を図 4.20~4.22 に示した。高温になるにつれて、転化率に対する酢酸エチルの収率は大きくなっているが、エタノール濃度を大きくしていくにつれ酢酸エチル収率に対する温度依存性がほぼ変化しないことが確認された。このことから温度を上げることで、水のイオン積、誘電率の変化、熱分解反応の促進などにより、酢酸エチルの加水分解 (R12) とマロン酸ジエチルの加水分解 (R1) の速度比が変化した可能性やマロン酸モノエチルの脱炭酸 (R10) がより進行しやすくなった可能性と考えられる。また、温度変化により混合溶液の構造が変化し、反応に影響を与えている可能性がある。高温になるにつれて水とエタノールの水素結合が切れやすくなる[42]ため、水分子とエタノール分子の斥力が強くなり、より溶液の不均一性が増すため、溶質とエタノール分子との凝集がされやすくなり、目的生成物の選択率において重要な R12 と R1 の速度比に影響を及ぼしている可能性が考えられる。横軸に転化率、縦軸に酢酸の収率をプロットし、各エタノール濃度における温度依存性を図 4.23~4.25 に示した。酢酸の収率は、エ

タノール濃度 0 mol%、5 mol%では、高温になるにつれて低くなっているが、23 mol%では温度による収率変化がほぼ見られなかった。高温になることで、マロン酸モノエチルの加水分解 (R5) よりも R10 の方がより反応が進行しやすくなり、酢酸の収率が低くなっている可能性が考えられる。

以上の結果から、エタノール濃度によって各生成物収率の温度依存性が変化していることが確認され、温度変化によるイオン積、誘電率の変化や混合溶液の構造変化によって生成物の選択性が変化することが示唆された。しかし、温度変化による物性・構造変化がどの反応に影響を及ぼしているかはまだ不明瞭であり、各反応をより幅広い温度で反応させ、物性・構造変化からの考察を検討する必要がある。

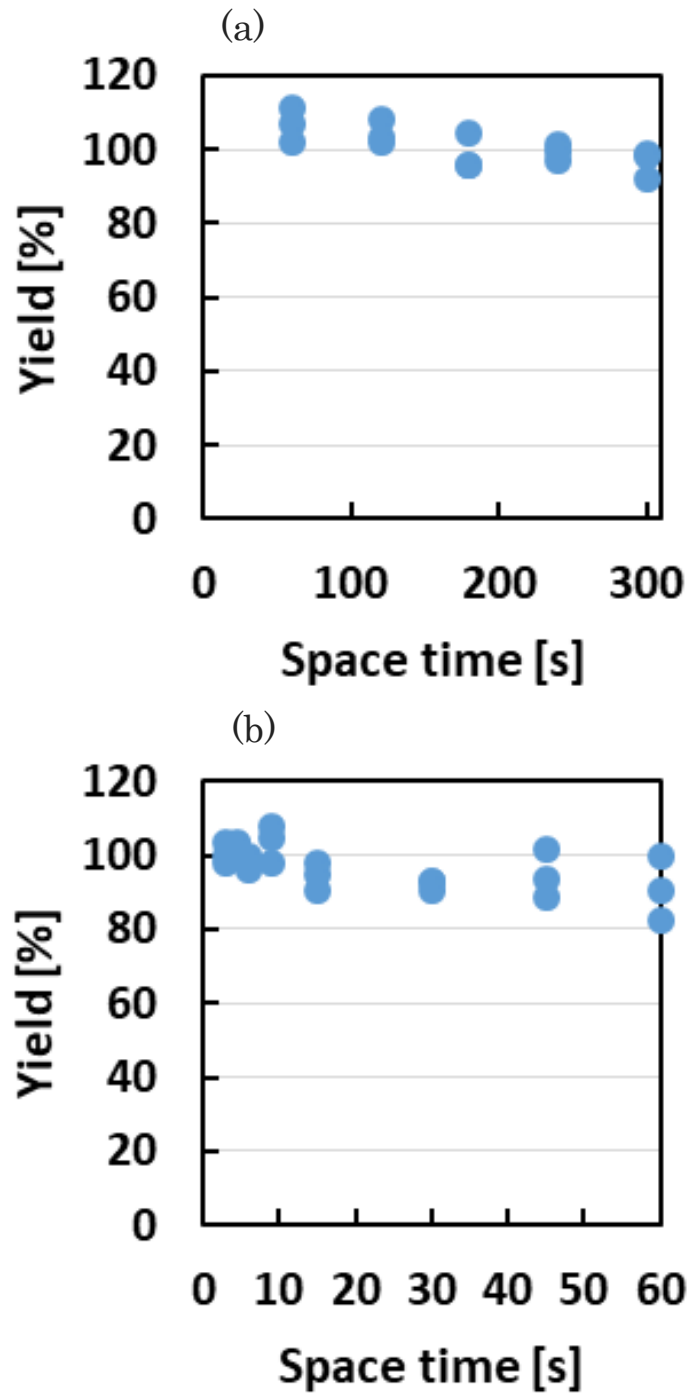


図 4.18 各滞留時間での物質収支(a)175°C(b)275°C

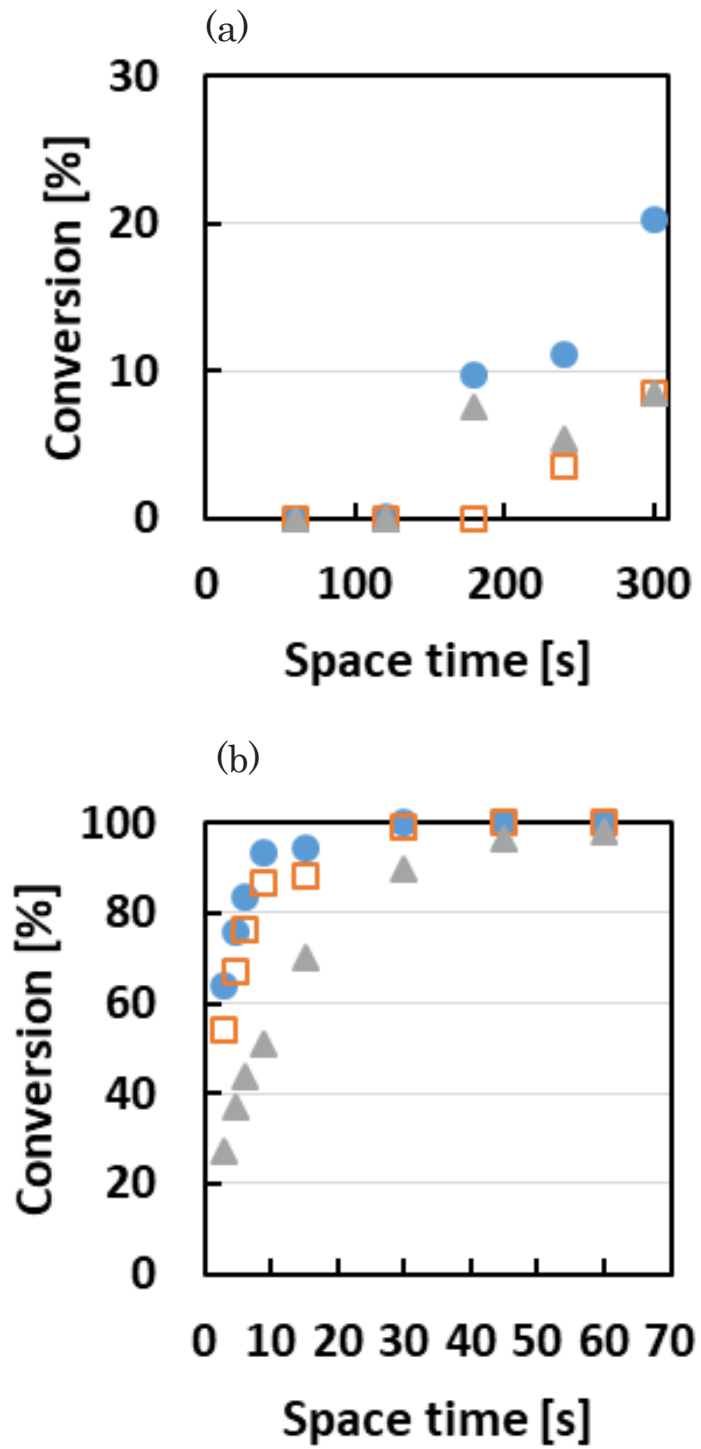


図 4.19 各エタノール濃度でのマロン酸ジエチル転化率の時間依存性

(a)175°C(b)275°Cエタノール濃度 (mol%) ●:0% □:5% ▲:23%

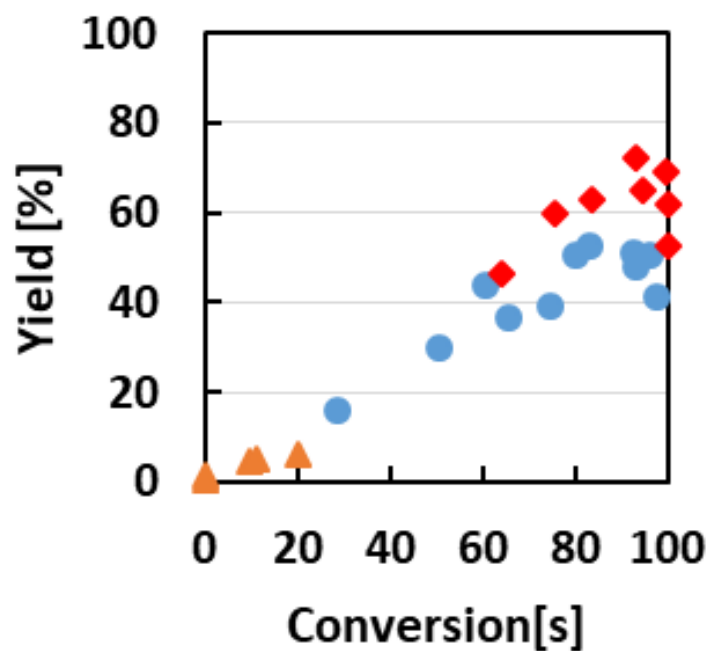


図 4.20 エタノール濃度 0 mol%での転化率に対する酢酸エチルの収率

▲:175°C ●:225°C ◆:275°C

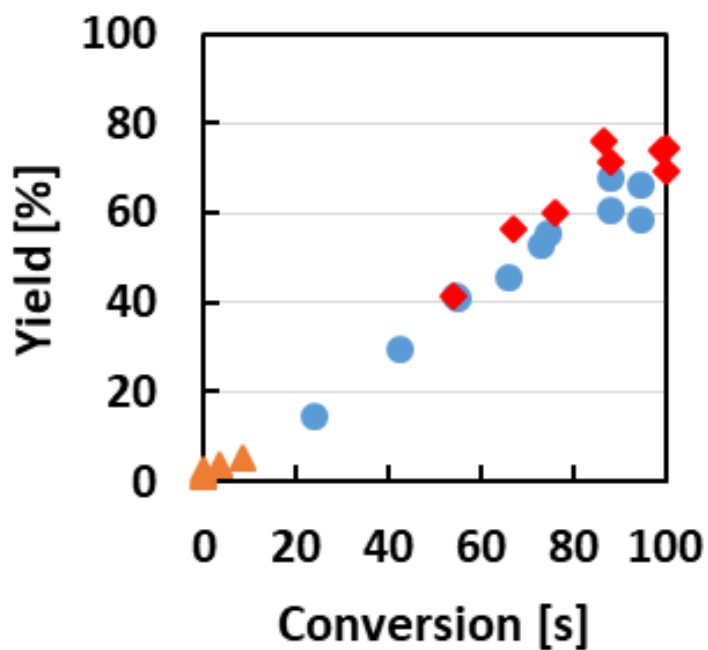


図 4.21 エタノール濃度 5 mol%での転化率に対する酢酸エチルの収率

▲:175°C ●:225°C ◆:275°C



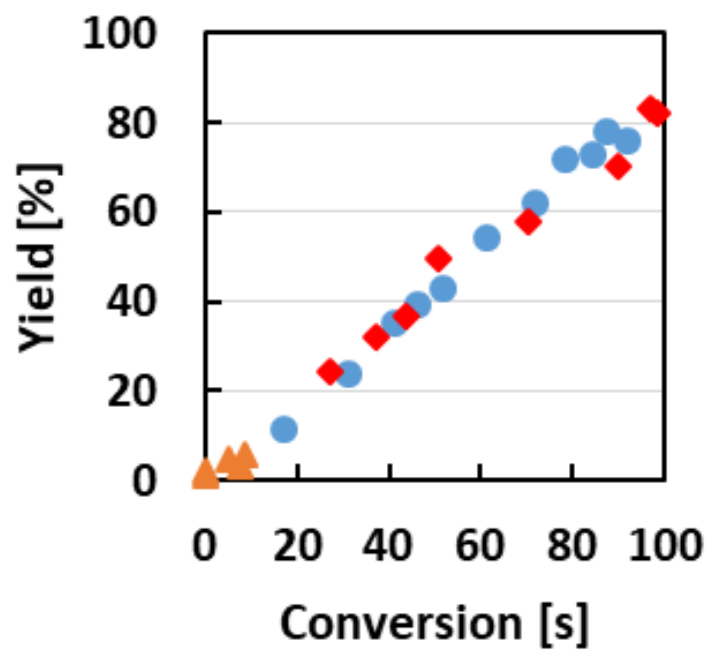


図 4.22 エタノール濃度 23 mol%での転化率に対する酢酸エチルの収率

▲:175°C ●:225°C ◆:275°C

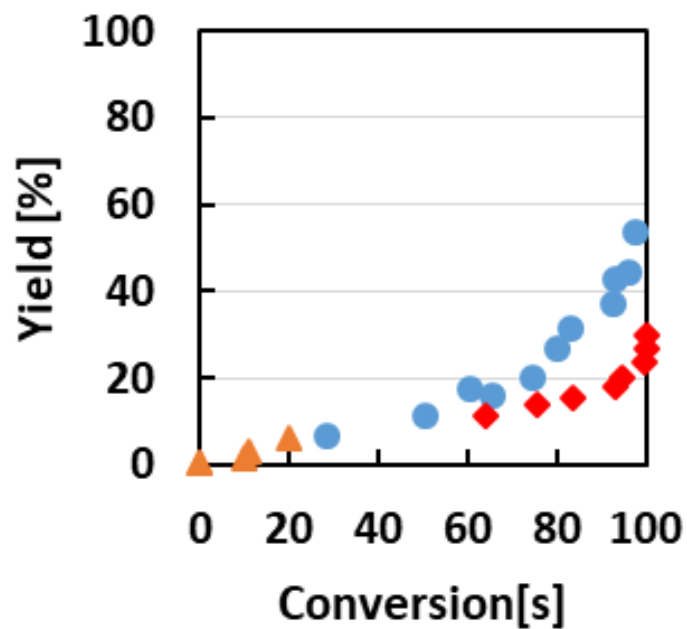


図 4.23 エタノール濃度 0 mol%での転化率に対する酢酸の収率

▲:175°C ●:225°C ◆:275°C

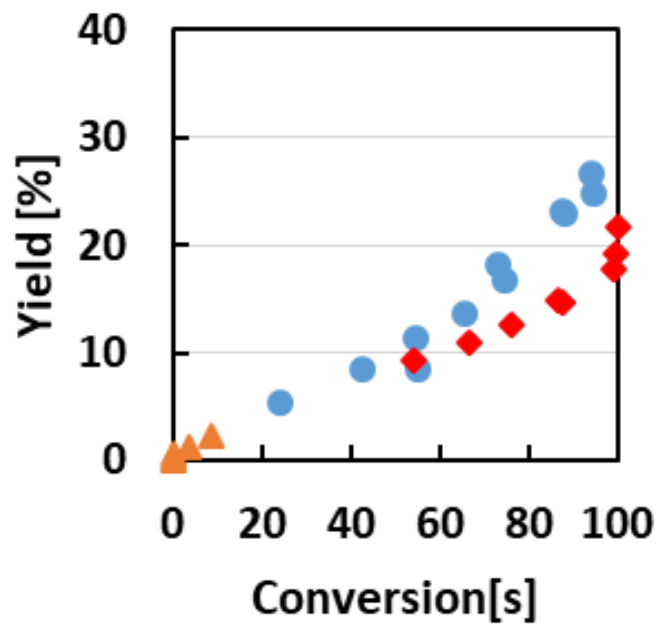


図 4.24 エタノール濃度 5 mol%での転化率に対する酢酸の収率

▲:175°C ●:225°C ◆:275°C

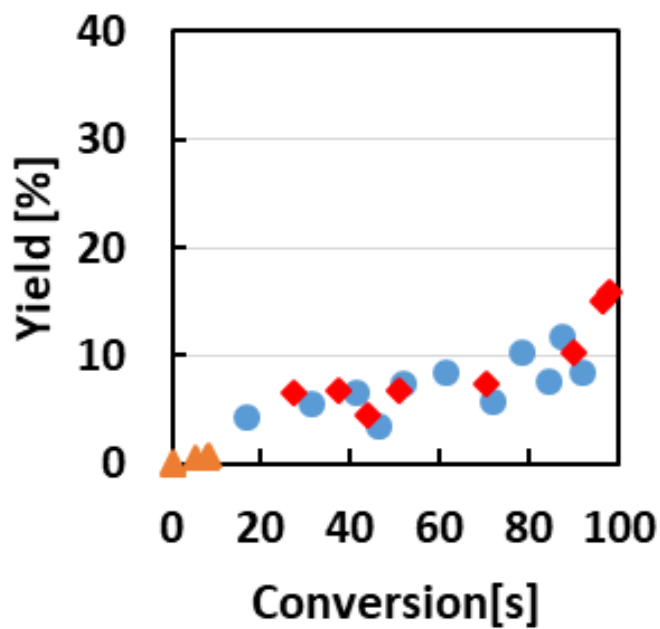


図 4.25 エタノール濃度 23 mol%での転化率に対する酢酸の収率

▲:175°C ●:225°C ◆:275°C

## 5. 結言

本研究では、高温高压水-アルコール混合溶媒が加水分解、エステル交換、エステル化及びそれらを組み合わせ複合反応に対してどのような効果を与えるかを速度論的解析も含め検討した。以下に今回得られた結果を示す。

- ・ 高温高压水-メタノール混合溶媒中での酢酸エチルの加水分解の速度定数の値は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて減少されることが示された。水とメタノールを混合させたことにより酸性度が低下することやエステル部位にメタノール分子が凝集することで加水分解が抑制された可能性が示唆された。
- ・ 水-メタノール混合溶媒中での酢酸エチルのエステル交換の速度定数の値は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて減少されることが示された。水とメタノールを混合させたことにより酸性度が低下したからであると考えられる。
- ・ 水-メタノール混合溶媒中での基質酢酸のエステル化の速度定数の値は、メタノール濃度 40 mol%までは、メタノール濃度を大きくするにつれて増加したが、それ以上のメタノール濃度では減少した。水とメタノールを混合させたことによる酸性度低下と酢酸周りに水分子が凝集したことが原因であると考えられる。
- ・ 水-メタノール混合溶媒中でのエステル基を二つ有するマロン酸ジエチルの加水分解の速度定数の値は、メタノール濃度を大きくしてもあまり変化しなかった。マロン酸ジエチルの立体障害によりメタノール分子が凝集されにくいことや酸触媒機構で反応が進行していない可能性が示唆され、基質によって混合溶媒の効果が反応に与える影響は異なることが示された。
- ・ 水-メタノール混合溶媒中でのマロン酸ジエチルのエステル交換の速度定数は、メタノール濃度を大きくしていくにつれて、減少されることが示された。水とメタノールを混合させたことによる酸性度低下が原因であると考えられる。

- ・水-メタノール混合溶媒中で複合反応であるマロン酸エステル合成を行ったが、メタノールを添加することで、マロン酸ジエチルのエステル交換が進行するため、目的生成物を選択的に得ることができなかった。
- ・エステル交換を防ぐため、水-エタノール混合溶媒中でマロン酸エステル合成を行った結果、目的生成物がより選択的に合成できることが示された。エタノールを混合させることでマロン酸ジエチルの加水分解 (R1) よりも酢酸エチルの加水分解 (R12) の方がより抑制されることやマロン酸の脱炭酸 (R11) 経路により酢酸を生成しても R12 の逆反応が進行酢酸のエステル化が進行するため目的生成物の選択性が高くなったと考えられる。
- ・水-エタノール混合溶媒中でマロン酸エステル合成に対する温度依存性を検討した結果、エタノール濃度に応じて目的生成物選択性の温度依存性が変化することが示された。温度変化によってイオン積、誘電率の変化や混合溶液の構造変化により生成物の選択性が変化した可能性があると考えられる。

本研究を通して水-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、エステル化、エステル交換に影響を与えることを示した。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、複合反応であるマロン酸エステル合成においてより選択的に目的生成物を合成できることを示した。

最後に今後の展望について述べる。本研究で得られた知見から、高温高圧水-アルコール混合溶媒が加水分解、エステル交換、エステル化に対してどのような効果をもたらすかを示すことができ、その効果を利用することで複合反応の反応制御への可能性が考えられたが、混合効果が反応に影響を及ぼす原因については仮説の段階である。実際に混合溶媒が溶質とどのように反応しているかは MD シミュレーション[40]や QM/MM 法[41]により、検討しなければならない。また、基質によって混合溶媒による効果が異なることが示唆されたが、もっと多くの種類の化合物について検討を行い、基質による混合効果の違いを明らかにする必要がある。今後これらが明らかにさ

れることで、高温高圧水-アルコール混合溶媒は、より幅広い有機合成反応への展開が可能になると考えられる。

## 参考文献

- [1] Paul T. Anastas and John C. Warner, *Green Chemistry : Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998.
- [2] 化学工会超臨界流体部門編, 超臨界流体入門, 丸善, 2008.
- [3] Y. Ikushima et al., *J. Am Chem Soc.*, 122(2000)1908-1918.
- [4] D.S. Bulgarevich et al., *Chem Phys.*, 111(1999)4239.
- [5] M.J. Kamlet et al., *J. Org Chem.*, 48(1983)2877.
- [6] C.R. Yonker et al., *J. Phys Chem.*, 90(1986)3022.
- [7] P. Krammer H. Vogel, *Journal of Supercritical Fluids.*, 16 (2000)189–206.
- [8] S. E. Hunter and P. E. Savage, *Ind. Eng. Che. Res.*, 42(2003)290-294.
- [9] J. An et al., *J. Org. Chem.*, 62(1997)2505-2511.
- [10] Y. Ikushima et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 122(2000)1908-1918.
- [11] K. Chandler et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, 36(1997)5157-5179.
- [12] Burcu Bozdogan et al., *Synthetic Communications.*, 47(2017) 217–223.
- [13] M. Sato et al., *The Royal Society of Chemistry.*, 9(2009)2877–2880.
- [14] Y. Ikushima et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40(2001)210-213.
- [15] I. Nagao et al., *Grren chem.*, 18(2016)3494-3498.
- [16] Y. Ikushima et al., *J. Chem. Phys.*, 108(1998)5855-5860.
- [17] T. Ikeshoji, *J. Jpn. Petrol. Inst.*, 54(2011)159-167.
- [18] Z. Hou et al., *Chemical Engineering Journal.*, 236(2014)415-418.
- [19] Y. Takebayashi et al., *The Journal of Supercritical Fluids.*, 114(2016)18-25.
- [20] E.D Amis and J.F. Hinton Solvent Effects on Chemical Phenomena, Academic Press, 1973.
- [21] R.H Boid, *Solute-Solvent Interaction* Marcel Dekker 1969.
- [22] M.J. Kamlet et al., *J. Org. Chem.*, 48(1983)2877.
- [23] A. Asenbaum et al., *Vibrational Spectroscopy.*, 60(2012)102–106.
- [24] H. Katayanagi et al., *J. Phys. Chem.*, 108(2004)19451-19457.
- [25] T. Ono et al., *Fluid Phase Equilibria.*, 453(2017)13-23.
- [26] T. Ono et al., *Molecular Physics.*, 114(2016)2974-2982.

- [27] 保科貴亮, 化学工学会, 第 73 年会要旨集, 2008.
- [28] 保科貴亮, 化学工学会, 第 74 年会要旨集, 2009.
- [29] Alif Duereh et al., *Org. Process Res.*, 21(2017)114–124.
- [30] C.S. Biswas et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 132(2015)41668.
- [31] 日本化学会, 化学便覧基礎編改訂 5 版, 丸善, 2004.
- [32] H.R. Patrick et al., *Ind Eng Chem Res.*, 40(2001)6063-6067.
- [33] 相田努, 東北大学博士論文, 2006.
- [34] 日本分析化学学会ガスクロマトグラフィ研究懇親会, ガスクロ自由自在 Q&A 分離・検出編, 2009.
- [35] 新潟県立教育センター, 研究収録第 8 集理科研究編, 1975.
- [36] <https://www.chem-station.com/yukitopics/yobai.htm> (2018/1/10 アクセス)
- [37] H.C. Padgett et al., *J. Org. Chem.*, 20(1979)3492-3496.
- [38] J.D. mason et al., *Synlett.*, 24(2013)1391–1394.
- [39] I.Tellitu et al., *Tetrahedron.*, 71(2015)8251-8255.
- [40] B.J. Gertner et al., *J. Am. Chem Soc.*, 113(1991)74
- [41] A.J. Turner et al., *Phys. Chem.*, 1(1999)1323
- [42] T. Ono et al., *Molecular Physics.*, 114(2016)2974-2982

## 謝辞

本論文は、東京大学大学院新領域創成科学研究科 環境システム学専攻 大島研究室で研究した成果をまとめたものです。

指導教員である大島義人教授には、この二年間の間に大変お世話になりました。大島研究室で今まで全くやってこなかったテーマに対しても、自身の興味のままに研究をさせていただき、研究の面白さ・難しさを身をもって学ぶことができました。ゼミでは、テーマの方向性を色々な角度からご指摘して頂き、非常に研究の助けになりました。また、飲み会など普段の生活において、とてもフレンドリーに接して頂き、楽しい研究生生活を送れました。厚く御礼申し上げます。副査である戸野倉賢一教授には、大島研究室とは違った考え方で自身の研究テーマに対して考察して頂き、研究がよりスムーズに進みました。深く感謝申し上げます。大島研と合同でゼミを行っている大友順一郎准教授は、合同ゼミの時には、違った観点からのご指摘を頂き、より幅広い視野で研究を進めることができました。また、研究生生活の中だけではなく、飲み会や飲み会後の帰りのタクシーや電車では、研究の面から普段の生活のことまで多くのためになるお話を頂きました。深く感謝申し上げます。秋月信助教には、研究テーマの設定、方針、実験方法、反応論の知識、実験装置、データの出し方、大人のお酒の飲み方などここに書ききれないほどの多くのことを教えてくださいました。深く感謝申し上げます。高坂特任助教には、合同ゼミなどでのご指摘を頂きました。また、東大新領域のテニス大会でダブルスを組んで下さったり、公私ともにお世話になりました。深く感謝申し上げます。根津友紀子特任研究員には、研究室の運営や研究テーマに対するご指摘を頂き、研究生生活をより有意義に過ごすことができました。深く感謝申し上げます。環境安全センタースタッフの主原愛さんには、ゼミの発表の仕方などを教えてくださいました。深く感謝申し上げます。

また、先輩方には就活や研究まで大変お世話になりました。飲み会などではとてもフレンドリーに接して下さって、楽しい研究生生活を送れました。後輩たちは色々な物や家など貸してくれてとてもお世話になりました。最後に同期にはとても感謝しています。色々な個性が強い人ばかりで、とても楽しい毎日が送れました。環境・人間関係両方に恵まれた二年間を過ごせ、大学院から大島・大友研究室に来て本当に良かったと思いま



す。私の大学院生活に関わったすべての人に深く感謝しております。

2018年 1月26日  
(訂正 2018年 2月22日)

伊藤 光基