

液相クロマトグラフィーを用いシアノ酢酸メチルを高収率に得る改良法

坊木佳人,^{1a)} 榎本三郎^{1b)}富山工業高等専門学校,^{1a)} 富山大学薬学部^{1b)}The Improved Method of getting the Cyano-aceticacid-methylester
in Good Yield by the Liquid-ChromatographyKEITO BOKI^{1a)} and SABURO ENOMOTO^{1b)}College of Technology, Toyama^{1a)} and Faculty of
Pharmacy, Toyama University^{1b)}

(Received September 27, 1968)

Methods for the manufacture of cyanoaceticacid methyl ester *via* cyano-substitution of the chloroaceticacid methyl ester have been hitherto studied by many investigators, but good results have not yet been obtained. The authors have first made clear that the difficulties can be attributed to the impurities existing among the starting material and the product, and then have found a method which gives a good yield by removing these impurities before fractionating the product solution: the foreign compounds are eliminated by a column separation, of which carriers are basic and neutral alumina made in Woelm company. On the other hand, inspecting the structure and the physical properties of these aluminas, it was accounted for that their peculiarities depend not so much on their porous character as their solid base strength.

シアノ酢酸エステルの合成はモノクロル酢酸をナトリウム塩とし、シアノ置換後硫酸存在下でメタノールまたはエタノールによりエステル化する方法がとられてきた。Inglis,²⁾ Kohler³⁾ 等はこの方法でシアノ酢酸エチルを合成し、75—80% の収量を得ている。その後これを簡略化するためモノクロル酢酸メチル (I) を直接シアノ置換し、シアノ酢酸メチル (II) とする方法が Noyes,⁴⁾ Einzelstein,⁵⁾ 鈴木⁶⁾ 等によって研究されてきた。しかしいずれの場合も、置換反応率は3時間ではほとんど完結するにもかかわらず、収率においては50% 前後に低下してしまう。その他特許⁷⁾ には青酸ガスとIとアンモニアガスをジオキサン中で反応させる方法もあるが長時間を必要とする。このようにIを用いる置換法は合成段階も少なく、有利であると予想されてきたにもかかわらず、現在に至っても、収率よく得られる方法が確立されていない。著者等はこの方法を改良するため、収率低下の原因追求ならびにこれを解決する方法を詳細に調べてみた。置換反応率は反応条件による影響がほとんど見られないので、反応液からIIを分留して単離する前に傾斜による方法とカラム分離による方法とにより、収量の比較検討を行なった。

実 験 の 部

実験方法

1. 試料 反応試薬はすべて1級品を用い、モノクロル酢酸は十全化学製、メタノールは純度99%で金剛薬品製、シアニ化カリウムは和光純薬製、アルミナはウェルム社製、メルク社製、住友化学製である。

2. 操作法 使用器具は攪拌機、温度計および滴下ロートを備えた内容積200 mlの3つ口フラスコである。

- 1) Location: a) Hongo, Toyama-shi; b) Gofuku, Toyama-shi.
- 2) J.K.H. Inglis, 邦訳 *Organic Synthesis*, 合冊, 1, 270.
- 3) E.P. Kohler, C.F.H. Allen, *Organic Synthesis*, 3, 53.
- 4) Noyes, *J. Am. Chem. Soc.*, 26, 1545 (1904).
- 5) Einzelstein, *Ann.*, 133, 339 (1865).
- 6) 鈴木重成, 伊藤博夫, 米沢正次, 木村馨, 有機合成化学, 24, 391 (1966).
- 7) Monsanto Chemical Company, U.S. Patent 2985682 (1961).

このフラスコにシアノ化カリウムと溶媒のメタノールを入れ、所定温度に保ち、モノクロル酢酸メチル (I) を一定速度で滴下し反応を開始する。反応は滴下とともに始まり、発熱を伴うため、水冷しながら一定温度に保つ。滴下は 5—10 min で行なわれ、その後 3 hr 攪拌を継続すれば反応はほぼ終了する。ついで反応液を液相カラムに通過させ分留することにより II が得られる。

3. 分析法 一定時間経過した後、微量の反応液を採取しガスクロマトグラフ法により定量した。カラム DOP (担体 Diasolid M) 2 m, カラム温度 130°, キャリヤーガス水素, 単位はモル % を示す。

4. 分離法 1) 傾斜法——反応体をまず傾斜して、一定重量の液状部分だけをクライゼンフラスコに取り、まず常圧でメタノールを完全に留出させるため、沸点より 5° 高く加熱する(ただし II の分留に重大な影響を与えるので 5° 以内にとどめておく)。つぎに 20—23 mmHg の減圧下で 63—98° の留分を採取すれば II の純度は 81%, 収率は 60—70% となる。

2) カラム分離法——反応液を分留する前に一定長さ (40 cm) の液相カラム中に通過させる。使用充填剤はウエルム社製の中性・酸性・塩基性アルミナ, メルク社製の中性・塩基性・酸性アルミナ, 住友化学製の α - γ アルミナ, モレキュラーシーブ (5 Å), 活性炭 (粒状・粉末状), デンプン, ショ糖, 酸性白土, 活性白土, カオリン, シリカゲルである。固定相の条件下ならびに展開剤にはメタノールを用いた。溶離に使用したメタノールは反応液の 2 倍量である。

5. 電子顕微鏡写真観察 Jem 7 (日本電子製) を用い、分散剤はワセリンでペースト法により行なった。写真撮影は 15000 倍である。

6. 示差熱分析 理学電機(株)製のものを用い、昇温速度は 5°/min である。

7. X 線回折 理学電機(株)製の回折計を用い、銅の K_{α} 線で回折図を求めた。試料はほとんど無定形であったため、構造解析は示差動径分布解析によった。

8. 固体酸強度の測定 測定法は指示薬法⁹⁾により行ない、ハメット指示薬を用いた。それらは市販のフェノールフタレイン, ブロムチモールブルー, メチルレッド, *p*-ジメチルアミノアゾベンゼン, ベンゼンアゾジフェニルアミン, アントラキノンであり、溶媒は精製した無水ベンゼンを用いた。

結 果

1 モノクロル酢酸メチルのシアノ置換反応

Fig. 1 から明らかなようにシアノ化カリウム量が I に対して等モル, 1.5 倍モルいずれの時も 3 時間で置換反応はほぼ終了する。このように反応率が 90% に達するにもかかわらず、II を単離させるため反応液を傾斜後分留すれば 60% 前後となる。そこで著者等は、試料中あるいは反応液中にある不純物質が分留中に II と副反応を起し、留出温度範囲を広くするとともに、収率を低下させるものと推察した。したがって不純物質を除去すれば、高収率を得られるものと考え、種々のカラム充填剤による吸着能を検討してみた。

2 種々の充填剤による分離効果

Table I から、反応液をカラム (充填剤アルミナ) 中に通過させれば、収率が增大することより、分留中に副反応を伴発する不純物質がアルミナに吸着除去されるということを明らかにした。すなわちこの不純物質はモノクロル酢酸, シアノ酢酸, ジクロル酢酸, ジクロル酢酸メチル, 水などと予想される。そこで次のモデル実験により不純物の影響を置換反応率と分離収率について調べてみた。

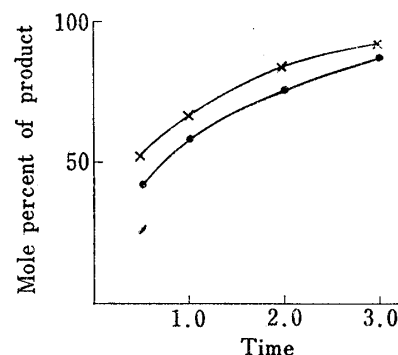


Fig. 1. Cyano-Substitution of Monochloroacetic Methyl Ester

temp 55°
molar ratio of potassium cyanid to (I)
x — x 1:1.5, ● — ● 1:1

TABLE I. Separation Yield of Various Packing Materials

Packing materials	Article	
	Separation yield (%)	Ratio of elution (×100)
Kaolin	10	17
Active powder	43	81
Carbon granule	54	60

8) 斯波忠夫, 触媒工学講座, 4, 169 (1964).

Talc			41	100			
Saccharose			57	100			
Starch			44	60			
Molecular sieve			50	77			
Alumina	{	Woelm	{	basic	91	100	
				neutral	92	100	
				acid	52	100	
		{	Sumitomo	{	α	87	100
				γ	62	100	
		{	Merk	{	basic	65	100
				neutral	71	100	
				acid	62	100	

Separation yield is the theoretical yield of II and the ratio of elution ($\times 100$) is the percentage that II is eluted from column filter by methanol.

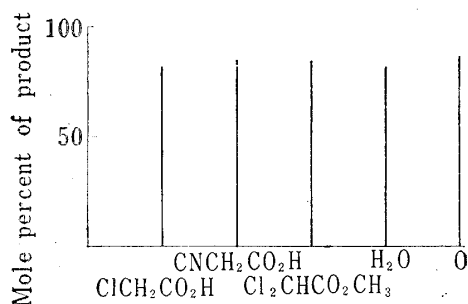


Fig. 2. Influence of Typical Impurities for Cyano-Substitution

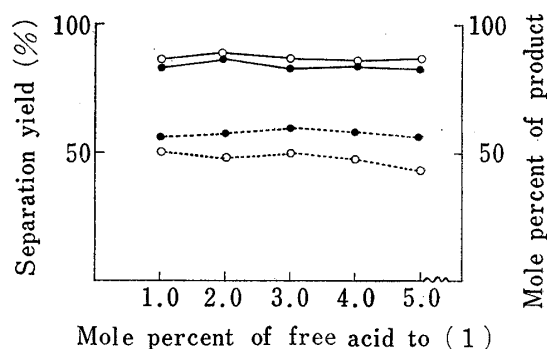


Fig. 3. Influence of Free Acid for Cyano-Substitution and Separation Yield

- mole percent of product with cyanoacetic/acid for impurity
-○ separation yield of this run
- mole percent of product with monochloroacetic acid for impurity
-● separation yield of this run

TABLE II. Separation Effect of Various Aluminas

Column filler	Article		
	Purity (%)	Separation yield (%)	bp (°C) 20—23 mmHg
No filler	81	60—70	63—98
Basic alumina	96	89—91	89—93
Neutral alumina	98	85—92	88—93
Acid alumina	53	43—60	63—99

3 置換反応率と分離収率におよぼす不純物質の影響

Fig. 2 は (I) に対してモノクロル酢酸, シアノ酢酸, ジクロル酢酸, ジクロル酢酸メチル, 水をおのおのに 3 モル % 加えて反応させた時の 3 時間後の置換反応率を示す. いずれの場合にも反応率に対する影響はほとんどないといえる. すなわちガスクロマト分析によれば, 反応液中に含まれる II の量には大差が認められないが, II を単一成分として得る場合には, 置換反応時より高い分留温度を必要とするので収率が異なってくる.

次に, I に対して遊離酸 1—5 モル % 加えて反応した場合, この範囲内で反応率に大差は認められないが, 分離収率においては 43—65% と著しい低下が認められ, しかも II の純度は 81—83% であまりよくなく留出温度範囲も 30—35° と広がる.

4 不純物質の除去

種々の充填剤による分離効果の項目で記載したように、ウェルム社の中性アルミナ、ならびに塩基性アルミナを担体とした液相カラム中に反応液を通過させ分留することにより II の収率、純度に良好な結果を得る。

同じ化学種のアルミナゲルについても Table II から明らかなように塩基性、中性、酸性のそれぞれの条件下で沈殿させた各種試料は吸着能が異なる。そこでウェルム社の塩基性アルミナならびに中性アルミナを使用することにより、収率が 85—90%，純度は 95—98%，しかも減圧下での留出温度範囲は狭く、4—5° となり分離がスムーズに行なわれる。したがって不純物質が除去され II が収率よく得られるようになる。

5 吸着能の検討

ところが一方このように吸着能のすぐれたアルミナがどの程度まで使用可能かという問題が生じてくる。そこでウェルム社の塩基性アルミナ、中性アルミナの一定重量に対して反応液の処理量を知るため、吸着能を検討し次の結果を得た。

TABLE III. Limiting Adsorption Capacity of 50 gr Alumina

Times	Alumina				
	Article	Basic alumina		Neutral alumina	
		Yield (%)	Purity (%)	Yield (%)	Purity (%)
1		91	96	92	98
2		68	97	73	96
3		50	93	57	86

In each continuing runs 50 gr product solution containing 20 wt% (II) is used separately.

いずれの場合にも、使用回数が増すにつれて分離収率は低下している。

6 使用アルミナの再生による分離収率の比較

このようにアルミナの吸着量には限界のあることが認められるので、使用アルミナの再生手段を考慮しなければならず、洗浄処理ならびに熱処理を行ない、分離収率を調べた。

TABLE IV. Result of Washed and Thermaly Treated Aluminas for Reuse

Alumina	Treatment condition			
	400° 2 hr	600° 2 hr	10% ammonium sol and 400°, 2 hr	Washing by methanol and 100°, 2 hr
Basic alumina	65	79	64	68
Neutral alumina	74	71	68	63

600°, 2 時間焼成すればある程度分離収率を回復するが完全とはいえない。一方種々のアルミナによって吸着能を異にする原因は異なった条件下で調製されたアルミナの諸物性と構造に關与するものと思われ、これらの面からウェルム社のアルミナについて検討してみた。

7 電子顕微鏡写真観察

粒子径については、酸性中性塩基性試料の順に大きくなっており、凝集性においてもこの順に低くなっている。

8 示差熱分析

まず塩基性アルミナで 187°, 中性アルミナで 193°, 酸性アルミナで 207° と 528° の重量変化を伴った吸熱ピークがあらわれる。含水量は 187°, 193°, 207° のいずれもほぼ同じであるが酸性アルミナがさらに 528° においてこれらの 3—4 倍も大きい構造水を持つことが異なっている。すなわち含水量は沈殿時の pH により異なり、さらに構造水の配位の仕方にも若干の差異が生じていると考えられる。

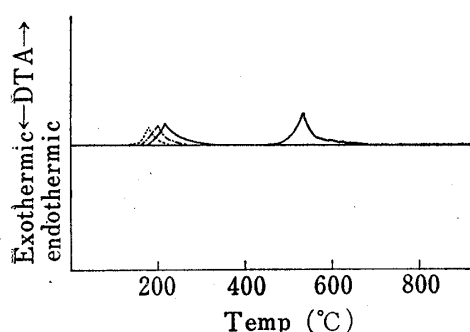


Fig. 4. Differential Thermal Analysis of Aluminas

Dotted line is basic alumina, break line is neutral alumina and real line is acid alumina.

TABLE V. Acid Strength of Aluminas

Alumina	Acid strength H_0
Basic alumina	$7.0 > H_0 > 4.8$
Neutral alumina	$4.8 > H_0 > 3.3$
Acid alumina	$-3.0 > H_0 > -5.6$

H_0 corresponds to pK_a of indicator.

9 X線回折

回折図は酸性、中性、塩基性アルミナのいずれの場合にも無定形のハローを示している。したがって各試料につき示差動径分布解析を行なってみた結果、Al-O, Al-Al, Al-O-Alなどの原子間距離についてほとんど差異が認められず、吸着能の差異が構造に起因するものでないと考えられる。

10 固体酸強度測定

固体酸強度は固体表面の酸点が塩基にプロトンを与える能力、あるいは電子対を受け取る能力である。固体酸強度は固体塩基強度に関連し、固体塩基強度の測定法はいまだ確立されていないので、この場合、酸性物質を化学吸着する能力が固体塩基強度に対応するものとして酸強度の測定より推定してみた。Table Vより塩基性アルミナ、中性アルミナが酸性アルミナに比べ固体塩基としてふるまう能力が大きく電子対を供給することによって酸性物質を化学吸着するものと考えられる。

考

察

分離の際の効果を上げる原因として2つのことが考えられる。まず第1にアルミナの分子篩としての効果である。これはアルミナが酸性物質を細孔中でおさえることができるか否かによって決定される。もしそうであるならば塩基性アルミナほど一次粒子が小さく、また凝集性も高く、網目構造が高度に発達していると予想される。ところがこれらのことは電子顕微鏡写真の結果によるとむしろ酸性アルミナの方がこの特質をよくあらわしているように思われる。さらにX線回折、示差動径分布解析によれば、いずれの試料も無定形であり各原子間距離の差異も認められず、吸着能が分子篩としての効果によるものでないと考えられる。したがって第2の原因が考えられる。すなわち固体塩基強度の大きいものが酸性物質を不可逆吸着するという考え方である。電子顕微鏡写真の結果よりアルミナ粒子に形態差が見られる。示差熱分析の結果より、塩基性アルミナ、中性アルミナと酸性アルミナにおいて構造水と含水量の差異が認められ、それが前2者と後者の塩基強度に対応している。これらより構造水と含水量の差異がアルミナ粒子の形態に変化をもたらし、さらに表面物性としての塩基強度に大きな影響を与え、塩基性アルミナ、中性アルミナの分離効果を上げるものと推定される。したがってアルミナの塩基性点が酸性物質をおさえ、溶離液中に妨害物質を混入させないようにするのが塩基性アルミナ中性アルミナの特徴である。以上で分離効果がアルミナの固体塩基強度によるものと結論づけられる。