

マロン酸エステル合成法による吉草酸の合成

笹 村 泰 昭*

森 田 修 吾**

Synthetic preparation of the valeric acid by the Malonic Ester Synthesis

Yasuaki SASAMURA

Shūgo MORITA

要 旨

マロン酸ジエチル(ME と略記する)を出発物質としハロゲン化アルキルに臭化プロピルを用い吉草酸の合成について検討した。合成行程の反応の様相を明らかにする目的でエステルのガスクロマトグラフによる分析(GC 分析と略記する)操作を導入した。カラム充てん剤は DC-550 を使用した。その結果反応式どうり ME に対しナトリウムを等モル使用した場合アルキル化時のエステル成分は未反応 ME 10 モル%, 目的とするプロピルマロン酸ジエチル(PME と略記する)83 モル%, 本合成においては副反応生成物であるジプロピルマロン酸ジエチル(DPME と略記する)7 モル%からなることがわかった。これらの3エステルは蒸留でそれぞれのエステルに分けることは難しかった。そこで目的物となるべく純粋に得る方法としてこれらの3エステルのケン化速度の差を利用した。まず未反応 ME を選択的にケン化しエステル成分を PME と DPME の2成分とし, 次いでこれを改めてケン化, ケン化速度の非常に遅い DPME を油層として取り除く。この様にケン化を段階的に行うことによってプロピルマロン酸, 最終生成物の吉草酸を純度良く得ることができた。本操作方法は装置, 収率からも学生実験テーマとして適切であると判断した。

Synopsis

We studied the method to obtain the pure n-valeric acid via the n-propyl malonic ester by the so called Malonic Ester Synthesis. The alkyl malonic esters were analyzed by the GC method. After the unreacted malonic ester $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ was saponified, the layer mixed two esters was saponified again to separate the objective ester $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ from the dipropyl malonic ester $(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$. By this procedure, the n-valeric acid was obtained a good purity and yield.

1. 緒 言

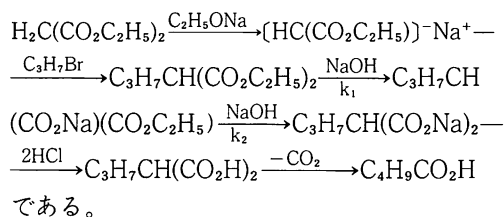
マロン酸エステル合成法はマロン酸エステルを $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ で活性化し活性化されたメチレン基にハロゲン化アルキルを作用させアルキルマロン酸エステルとしケン化さらには脱炭酸して脂肪酸を得る方法である。この反応は古くから知られており Conrad らは Ann., 1880, 204, 121~203 に 16 種のアルキルマロン酸エステル, 脂肪酸の合成につ

いて述べている。一般的な操作方法としては Gattermann¹⁾らのハロゲン化アルキルに臭化エチルを用い酪酸を, 富松ら²⁾の同じく臭化エチルを2倍モル用いジエチル酢酸を径て最終的にブロムジエチルアセチル尿素を含成している例などがある。しかしいずれの実験操作方法にもアルキル化時のエステル成分についての詳細な記述が無く単に蒸留で目的とするエステルを得る方法をとっている。筆者ら³⁾は先に Gattermann らと同様の実験の中で実際に蒸留で目的とするエチルマロン酸エステルを純粋に得る事が難しいので蒸留を行わずエステルのケン化速度の差を利用して目的のエス

* 助教授 工業化学科

** 教授 工業化学科

テルを得る方法について述べた。すなわち ME に対し Na 使用量を少なくしジアルキル化物の生成を抑制し ME とモノアルキル化物から未反応 ME を先に選択的にケン化除去する方法である。しかしこの方法も目的物を純粋に得ることはできたが 20%以上の ME が未反応のまま水層へ遺失してしまうことになった。又学生実験として行う場合には臭化エチルが非常に揮発性 (bp 34°C) のために試薬、器具を充分慎重に取り扱っても収率が低く途中のエチルマロン酸をも得ることができないグループがただあった。本報はマロン酸エステル合成法を学生実験テーマとして考慮しながら C 数の一つ多い臭化プロピル (bp 71°C) を用い吉草酸を得る方法について検討した結果である。特に目的とする PME をどの様にして ME および DPE から純粋かつ収率良く得るかについて工夫した。反応は目的のみを示すと



k_1 , k_2 はケン化反応の速度定数である。

2. 試 薬

ME：和光特級試薬をそのまま使用した。GC 純度 99%以上。

臭化プロピル：プロピルアルコール（和光一級）の臭化ナトリウム（和光一級）と硫酸（和光一級）によるハロゲン化反応⁴⁾により合成した。

ナトリウム：関東一級品を使用直前に適当な大きさに切り使用した。

エチルアルコール：日本アルコール販売品を Lund-Bjerrum⁵⁾の方法にて脱水して使用した。GC-分析（カラム充てん剤ポラパック T、定量は追加法）の結果脱水前 0.10^{wt}%の水分を完全に除去することができた。

3. 実験と結果

基本的な操作方法は Gattermann らの酪酸の合成に準じたが充てん剤に DC-550 を用いた GC 分析操作を加え行程中のアルキル化時のエステル成分、エステルのケン化反応の測定などに利用した。予備の実験の結果アルキル化時のエステル成

分は既報³⁾と同様 50~70°C では反応温度によらず反応時間も反応途中のエステルの GC 分析から 30~40 分で完了していることがわかった。従ってアルキル化反応は反応温度 60°C, 反応時間 1 時間で行うものとした。脱水エチルアルコールは Na に対して 8.6 倍モル、臭化プロピルは ME に対し 1.2 倍モル使用した。C₂H₅ONa 溶液を ME と反応させると石ケン状のナトリウムマロン酸エステルが生成しこれを 60°C の湯浴で暖めて液状とした後臭化プロピルを加えた。反応終了後エチルアルコールをロータリーエバポレーターで留去し生成した臭化ナトリウムをなるべく少量の水で溶解した。エステル層は上層に浮き分液ロートにて取り出すことができた。

3-1 Na 使用量とエステル成分

Na 比を反応式どうり使用した場合に得られたアルキル化エステルのクロマトグラムを図-1に示した。注入直後の 2 つのピークは残存しているエチルアルコールと臭化プロピルである。これは食塩水にて洗浄することによって除去できた。保持時間 1.25, 2.50, 4.70 分のピークは既報³⁾のサンプルの保持時間との比較よりそれぞれ未反応 ME, 目的とする PME, さらにもう一つプロピル基の入った本報では副反応生成物である DPME であることを確認した。成分比は相対モル感度⁶⁾から (ME 1.00 とした場合 PME 1.91, DPME 2.76) 修正百分法により求めた。Na 比を ME に対し 0.5~2.5 倍モルと変えて同様にしてエステル成分を求めたのが図-2 である。Na 比が 0.6 付近ですでに DPME の生成が認められ Na 比が大きくな

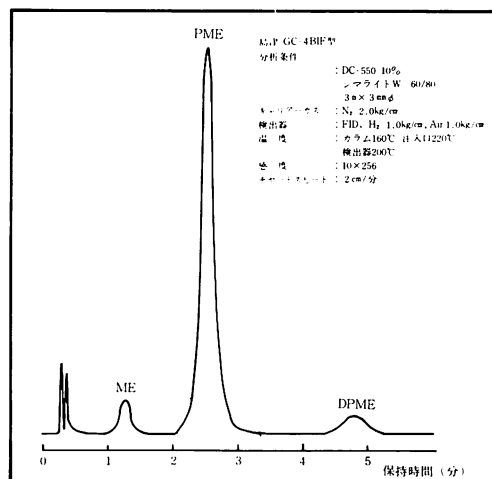


図-1 Na 比 1.0 の場合のクロマトグラム

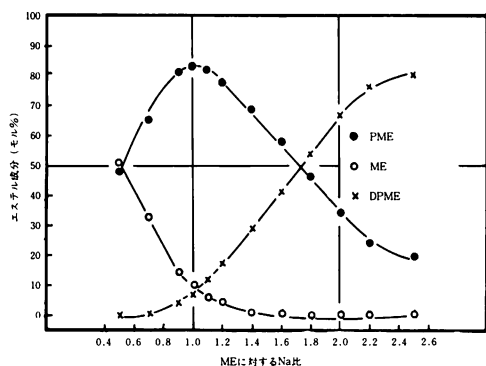


図-2 Na 比とエステル成分比との関係

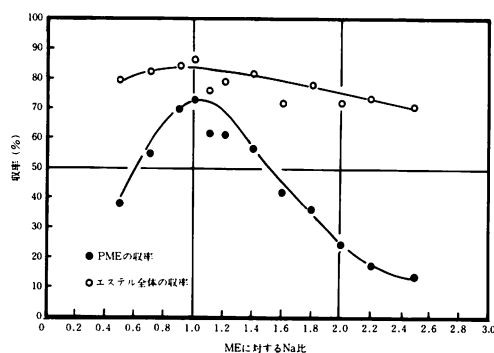


図-3 Na 比と収率との関係

るとそれが促進されている。Na 比が 1.6 倍モル付近でやっと原料 ME が完全に反応しこの時 DPME が 40 モル% も生成している。いずれにしてもアルキル化時のエステル成分は Na 比に大きく依存していることが明らかである。得られた油層のエステルを CaCl_2 で脱水乾燥し重量を計りエステル成分比との関係から反応の収率を図示したのが図-3 である。全体収率とは未反応 ME 副生成エステルの DPME の量も加味したものである。両収率とも Na 比が反応式どおり 1.0 の場合が一番良い。Na 比が大きくなると全体収率が低下するのは NaBr を溶解するために加えた水と過剰の $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ との反応によって生成した NaOH が ME をケン化しその結果 ME が石ケンとなって水層へ移行し失われているためと考えられる。以上の結果に基づいて PME を収率良く得るための Na 使用量は反応式どおり 1.0 倍モルで行うものとした。

3-2 PME の選択的ケン化

Na 比等モル使用の場合に得られたエステル混合物の成分比の例は ME 10, PME 83, DPME 7 モル% である。これらのエステルの沸点はそれ

ぞれ 198.9°C ($89^\circ\text{C}/13\text{ mmHg}$), 221°C ($193.5 \sim 194.5^\circ\text{C}/330\text{ mmHg}$), $248 \sim 9^\circ\text{C}$ ($125 \sim 6^\circ\text{C}/127\text{ mmHg}$) であるが高さ 15 cm のウイドマー蒸留塔を用いて蒸留を試みたが 3 エステルを純粋に分けることは到底無理であった。Ritchie ら⁷⁾ によればアルキル基が C_2H_5- の場合のマロン酸ジエチルエステルのケン化反応速度はジエステル $\rightarrow$ ハーフエステルの速度定数 k_1 について ME を 1.00 としエチルマロン酸エステルで 0.16, ジエチルマロン酸エステルで 0.00065 であるという。本報ではアルキル基が C_3H_7- の場合にも同様の傾向があると考えこの差を利用して目的物を純粋に得る方法を試みた。まず Ritchie らと同じくエチルアルコール-水等モル溶液中でエステルの濃度が反応開始時にそれぞれ 5.0 mol/l , NaOH 10 mol/l となる様に調整し, 所定の温度の両液を混合し適当な間隙で反応液中のエステル濃度を直接 GC 分析によって求めた。実験では ME と PME との比較を 20°C , PME と DPME との比較を 60°C で行った。結果を図-4 に示した。

二次逐次反応の速度式より, 時間 t 後では,

$$\frac{k_{\text{ME}}}{k_{\text{PME}}} = \frac{d[\text{ME}]/dt}{d[\text{PME}]/dt} \cdot \frac{[\text{PME}]}{[\text{ME}]}$$

である。ただし k_{ME} , k_{PME} はそれぞれ ME, PME の速度定数, $[\]$ はエステルの濃度を示すものとする。従って図-4 の適当な時間における接線の勾配を $d[\text{ME}]/dt$, $d[\text{PME}]/dt$ とすれば図式的に⁸⁾ 両エステルの相対的なケン化速度定数の比を求めることができる。例えば 8, 12, 16 分における比は解析の結果 18, 17, 16 と ME の方が充分早くケン化されるものと判断された。PME と DPME との比較については PME が速かにケン化されるにもかか

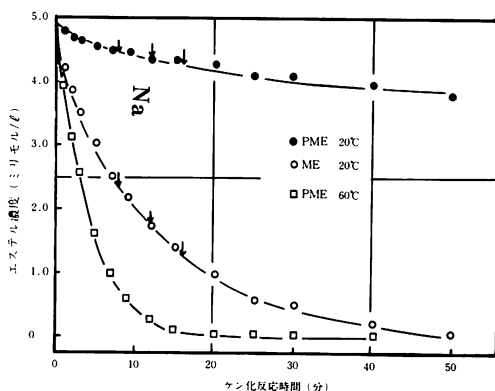


図-4 ケン化反応時間とエステル濃度との関係

わらず DPME は本実験条件ではケン化されなかった。さらに実際のケン化反応はアルカリ水溶液との接触で行うので実際に得られたアルキル化エステル混合物について段階的ケン化反応処理を試みた。まず未反応 ME に対し 1 N-NaOH 水溶液 2 倍モル加え室温で攪拌し ME が選択的に除去できるか試してみた。数分間振盪するだけで PME のロスがほとんど無く ME を水層へ除去できた。次いでこの様にして得られた数%の DPME を含む PME を 2 N-NaOH 溶液 4 倍モル (PME に対し) で 60°C 30 分間ケン化し今度は目的物を水層として得た。得られた水層を完全にケン化反応を行うためにさらに 80°C の湯浴で 1 時間加熱還流した。アルカリの消費からケン化が完了していることを確認した。

3-3 プロピルマロン酸の抽出と脱炭酸

ケン化された PME は塩酸でコンゴーレッド紙酸性にしプロピルマロン酸とする。これは水に良

く溶けるのでエチルエーテルで抽出する場合の抽出率について考察した。水とエーテルに対する分配率を両層のプロピルマロン酸をアルカリで滴定し測定した⁹⁾。結果を図-5に示した。これより求めた分配係数 K' は 2.8 で例えば 20 ml のプロピルマロン酸水溶液から 10 ml のエーテルで 3 回抽出したとして約 90% がエーテル層として得られることになる。次いでエーテルを留去しプロピルマロン酸の晶出を待つ。晶出には 1~数日要しこれをベンゼンから再結晶する。この様にして得られたプロピルマロン酸は mp 95.5°C (文献値 96°C), 中和価 767 (計算値 769) で KBr 錠剤法による IR スペクトルは図-6 でエチルマロン酸のスペクトルとほぼ同様であった (南江堂発行の IRDC カードに記載が無いのでエチルマロン酸のスペクトル No. 5498 を参照した。) このプロピルマロン酸を 180~200°C の油浴で熱すると悪臭のする吉草酸が得られる。中和価 566 (計算値 549),

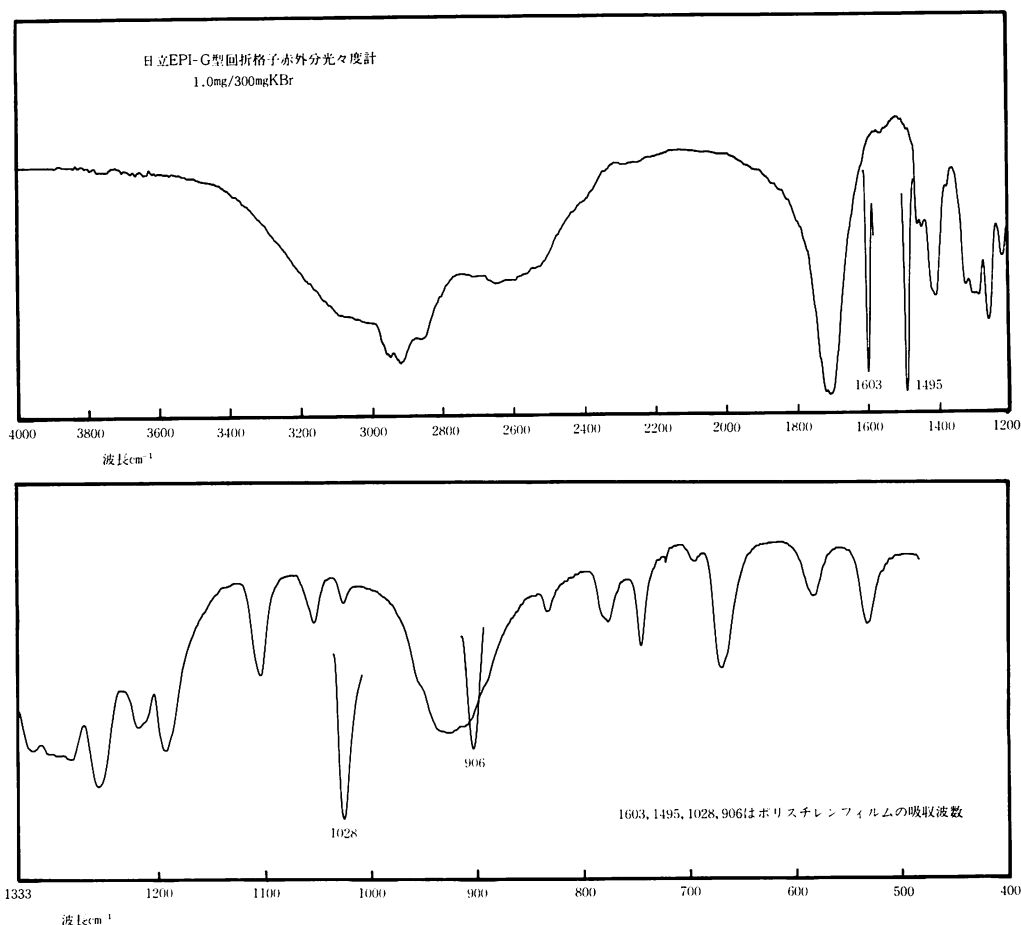


図-6 プロピルマロン酸の IR スペクトル

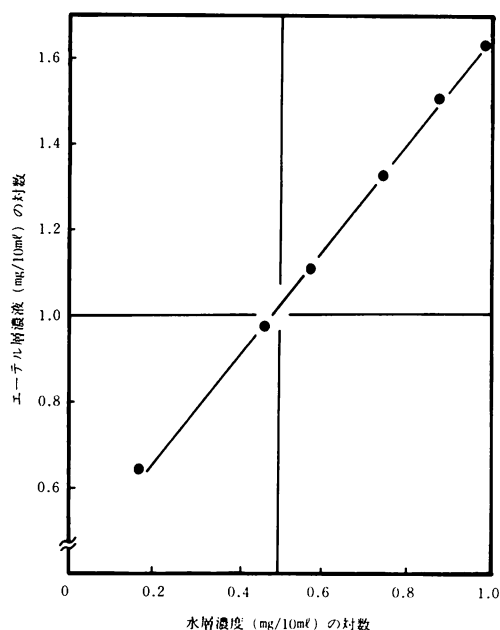


図-5 プロピルマロン酸の水-エーテルへの分配

屈折率 1.4096 (文献値 1.4100 n_D^{20}) であった。ほぼ純粋な吉草酸が得られていると判断した。mp, 中和価, 屈折率の測定値は表の筆者らの実験例の No.3 の値で中和価の測定値は得られたプロピルマロン酸, 吉草酸の純度の目安とした。

4. 操作方法の手順

3の検討結果よりマロン酸エステル合成法による吉草酸の合成手順を次の様に行うものとした。(ME 0.05 モル 8.0 g を基準とした)

- 1) 出発物質の ME を 8.0 g とり別に作った Na (1.15 g 0.05 モル) と脱水エチルアルコール (23 ml) との反応によって得られる C_2H_5ONa 溶液を加える。
- 2) 湯浴を 60°C に調節し 1) で得られた反応液を暖め生成している $[HC(CO_2C_2H_5)]^-Na^+$ を液状とし臭化プロピル (8.3 ml 1.2 倍モル) を加え 1 時間反応させる。
- 3) 反応終了後エタノールを留去しなるべく少量の水 (NaBr の溶解度は 20°C で 90 g/100 g 水である) を加え生成した NaBr を溶解する。
- 4) エステル層が上層として浮くのでこれを分液ロートで取り出し食塩水で 2~3 回洗浄し残っているエチルアルコールを除去する。この得られたエステルの GC 分析にてエステル成分とそ

の量を測定する。

- 5) 分析結果に基づいて未反応 ME 量に対し 2 モルの 1 N-NaOH 溶液を加えて室温で数分間振盪し再び油層を GC 分析し ME が水層へ除去されていることを確認する。
- 6) 次に 2 N-NaOH を PME に対し 4 倍モル加え 60°C で 30 分間ケン化しケン化されないで残る油層の DPME を取り除き, PME 部は水層として取り出す。この水層をさらに 80°C で 1 時間加熱還流する。
- 7) 冷却後塩酸 (1:1) でコンゴレッド紙酸性としエーテル 10 ml で 3~5 回抽出する。抽出液は Na_2SO_4 で脱水後エーテルを留去し結晶の析出を待つ。
- 8) 得られた結晶をベンゼンより再結晶し mp, 中和価の測定を行いプロピルマロン酸であることを確認する。
- 9) プロピルマロン酸を油浴にて加熱し脱炭酸によって得られる液体を沸点, 中和価, 屈折率の測定より吉草酸であることを確認する。

以上の様な操作手順で行った実験結果を学生実験での結果と共に表に示した。

5. ま と め

ME を出発物質としてマロン酸エステル合成法で吉草酸を得る方法について検討した。ハロゲン化アルキルは臭化プロピルを用いた。その結果アルキル化時に得られるエステルはナトリウムを ME に対して反応式どうり等モル使用した場合未反応 ME 10 モル%, 目的とする PME 83 モル%, ジアルキル化された DPME 7 モル%の混合物として得られた。これらの三エステルは蒸留でそれぞれを純粋に得ることは難かしく, PME を取り出す方法としてこれら三エステルのケン化反応速度の差を利用する段階的ケン化操作を行った。まずケン化速度の一番速い未反応 ME をケン化し水層へ除去し PME と DPME の油層を改めてケン化, 今度は PME を水層へ移行させ油層の DPME から分ける操作方法をとった。収率は 3 回行った平均でプロピルマロン酸 40% 最終目的の吉草酸 32% であった。エステル成分の分析にはカラム充填剤に DC-550, 検出器に FID を使用したガスクロマトグラフ分析装置を使用した。本分析操作を導入しエステルの存在を追跡することによって反応の様相が明らかになり本合成に非常に有効であった。本合成操作方法を学生実験として見た場合ハロゲン化アルキルに臭化エチル (bp 34

表 マロン酸エステル合成法による吉草酸の合成結果
(ME0.05モル基準)

グループ 番 号	アルキル化時のエステル成分比 (モル%)			P M Eの 収率(%)	未反応M Eの処理後		プロピルマロン 酸 収 率(%)※	吉草酸の 収率(%)※※	
	ME	PME	DPME		PME純度	収率			
筆 者 ら	1	10.2	83.7	6.1	80.0	93.0	75.6	32.8	28.6
	2	10.9	83.5	5.6	76.0	93.4	73.6	43.4	33.4
	3	9.4	83.7	6.9	75.0	91.8	71.0	45.0	33.8
学 生 実 験 グ ル ー プ	1	6.5	84.2	5.2	78.5	96.8	37.3	12.5	5.9
	2	6.6	83.6	5.6	78.9	76.1	49.0	21.9	17.7
	3	10.2	84.9	4.9	83.3	94.5	66.1	31.5	23.5
	4	11.6	85.6	2.5	90.2	94.2	59.0	21.8	13.7
	5	9.0	85.9	5.1	72.0	90.6	57.0	39.0	10.2
	6	11.0	85.1	3.9	74.2	94.1	64.8	5.5	0.7
	7	14.2	82.8	3.0	78.7	91.0	72.7	24.7	15.7
	8	9.6	86.3	4.1	89.1	94.5	66.2	37.5	22.7
	9	8.9	87.5	3.6	83.2	95.9	65.9	9.8	10.0
	10	11.0	85.3	3.7	82.4	95.0	70.8	31.5	25.5
	11	12.0	81.1	6.8	78.2	91.1	60.4	3.7	—
	12	6.8	82.3	7.2	69.3	91.1	61.2	3.8	trace
	13	11.4	83.3	5.2	75.2	93.2	67.3	11.4	9.8
	14	14.2	82.8	3.0	79.2	95.0	56.6	28.0	15.7
	15	8.6	84.8	6.6	75.2	94.2	66.8	31.5	28.4
	16	13.0	80.2	6.7	72.5	94.4	63.4	28.0	18.9
	17	14.9	80.9	4.2	74.6	94.2	32.3	18.0	10.8
	18	12.7	82.3	5.0	65.1	97.2	60.2	8.9	3.7
	19	11.5	84.9	3.6	83.8	96.1	63.3	29.0	21.6

※ベンゼンからの再結晶の際の温時の吸引濾過がむずかしい。

※※プロピルマロン酸の量が少ないと蒸留されてくるだけの吉草酸が得られない

—：収量がほとんど認められない。

trace：中和価を確認するだけの量しか得られなかったグループ。

℃) を使用し酪酸を合成した³⁾ 場合に比べ臭化プロピル (bp 71℃) の方が取り扱いやすく合成反応としての収率も良かった。臭化エチルを用い酪酸を合成した場合は数班のグループが最終生成物まで到達できなかったが本合成では吉草酸を得ることができなかったグループはひと班だけで大半が最後の脱炭酸反応まで進むことができた。本合成法はマロン酸エステル合成法という一連の行程の中でケトーエノール互変異性、アルキル化、ケン化、脱炭酸などの反応を通じ有機化学実験における副反応、合成の収率、物質の純度について触れることができた。単位操作としては、試薬の精製、蒸留、抽出、再結晶、mp, bp, の測定を習得させることができた。操作に要する時間、器具、装置の面からも本合成法は学生実験テーマとして適切と考えている。学生にとって本合成法はMEから出発し数段階の行程を経て最終的に悪臭の強い吉草酸を得るという合成の妙技の中に“自分の手を

汚し何とか目的を得た！”という大きな喜びを味わうことのできるテーマであると考えている。

参 考 文 献

- 1) 泳原義之, 荒川久雄共訳「ガッターマン, ウィーラント有機化学実験書」228 ページ (昭和 41 年) 共立出版
- 2) 富松祥郎編集「有機合成化学実験書」74 ページ (昭和 48 年) 第 5 版広川書店
- 3) 笹村, 森田, 長瀬 1976 年化学教育研究協議会講演要旨集 6 ページ (於北見工大)
- 4) 例えば岡田巧著「基本有機化学反応」9 ページ (昭和 40 年) 産業図書
- 5) 奥村重雄著「実験有機化学 I」15 ページ (昭和 42 年) 共立全書を参照した

-
- 6) 笹村, 森田 苫小牧高専紀要第 13 号 61 ページ (昭和 53 年)
- 7) M. Ritchie, J. Chem. Soc., **1931**, 3112
- 8) 中崎昌雄訳「演習・有機化学」221 ページ (1970 年)
東京化学同人を参照した
- 9) 後藤廉平編「物理化学実験法」47 ページ (昭和 38 年) 初版 18 刷 共立全書を参照した
- (昭和 53 年 11 月 30 日受理)

