

フロー反応システムに適する高機能性触媒開発に関する研究

奥 智 治

2018年 2月

筑波大学大学院博士課程

数理物質科学研究科博士論文

博士（工学）

フロー反応システムに適する高機能性触媒開発に関する研究

奥　　智　　治

物性・分子工学専攻

第1章 序論

| | |
|--------------------------------------|----|
| 1-1 環境負荷低減を指向したフロー反応システム | 2 |
| 1-2 固体酸・塩基触媒 | 3 |
| 1-3 CO ₂ 利用反応の開発と分子触媒の固定化 | 7 |
| 1-4 本研究の目的 | 9 |
| 参考文献 | 11 |

第2章 超臨界メタノールと固体酸塩基両機能性触媒によるアミノエタノールの官能基選択的メチル化反応

| | |
|---|----|
| 2-1 緒言 | 14 |
| 2-2 2-アミノエタノールのメタノールによるメチル化反応触媒の探索 | 16 |
| 2-3 Cs-P/SiO ₂ 触媒による2-アミノエタノールのN-メチル化反応条件の検討 | 19 |
| 2-4 反応機構 | 26 |
| 2-5 反応速度モデル解析 | 27 |
| 2-6 Cs-P/SiO ₂ 触媒の化学構造 | 30 |
| 2-7 アルキレンジアミンおよびジオール基質への応用 | 32 |
| 2-8 考察 | 35 |
| 2-9 結言 | 36 |
| 参考文献 | 36 |

第3章 超臨界メタノールと固体酸・塩基触媒によるフェノール類の脱水メチル化反応選択性の制御

| | |
|--|----|
| 3-1 緒言 | 38 |
| 3-2 Cs-P/SiO ₂ 触媒によるフェノールと超臨界メタノールの反応 | 40 |
| 3-3 フェノール類のオルト位選択的核メチル化触媒の探索 | 41 |
| 3-4 超臨界メタノール反応場で機能するFe-V/ZrO ₂ 触媒の開発 | 45 |
| 3-5 結言 | 46 |
| 参考文献 | 46 |

第4章 亜臨界メタノールを用いる植物油脂のエステル交換反応

| | |
|-----------------------------------|----|
| 4-1 緒言 | 48 |
| 4-2 植物油脂のエステル交換反応工程の比較と固体触媒に必要な性能 | 50 |
| 4-3 植物油脂のエステル交換反応触媒の探索 | 52 |
| 4-4 直列二段連続フロー反応プロセスの開発 | 58 |
| 4-5 反応機構に関する考察 | 60 |
| 4-6 結言 | 62 |
| 参考文献 | 62 |

| | |
|---|----|
| 第 5 章 CO ₂ またはギ酸を用いる脂肪族カルボン酸合成用有機ロジウム錯体触媒の作用機序 | |
| 5-1 緒言 | 64 |
| 5-2 ギ酸適用性の検証 | 66 |
| 5-3 複核ロジウム錯体(Rh ₂ Cl ₂ (CO) ₄)と PPh ₃ との反応 | 68 |
| 5-4 反応促進剤(CH ₃ I)とロジウムホスフィン錯体の反応 | 70 |
| 5-5 カルボニル化過程の反応機構の推定 | 73 |
| 5-6 水性ガス逆シフト反応(r-WGS)触媒サイクル | 76 |
| 5-7 考察 | 79 |
| 5-8 結言 | 80 |
| 参考文献 | 81 |
| 第 6 章 結論 | 83 |
| 実験項 | 85 |
| 本研究に関する論文 | 97 |
| 本研究に関する国際学会発表 | 97 |
| 謝辞 | |

第 1 章

序論

1-1 環境負荷低減を指向したフロー反応システム

合成化学物質の製造方法におけるグリーンケミストリーの重要性が近年改めて高まっている¹⁾。化学プロセスの環境負荷を評価する指標である E-ファクターを用いて考えると、大規模に生産される基礎化学品だけでなく、個々の生産規模が大きい機能性化学品や医農薬化学品においても、製品群トータルでは基礎化学品に匹敵する環境負荷を与えることが指摘されている (Table 1-1)。

Table 1-1. E-factors of chemical products¹.

| 製品群 | 年生産規模 ton/y | E-factor kg-waste / kg-product | 製造方法(典型例) |
|-------|-----------------|-----------------------------------|-----------|
| 基礎化学品 | 10^4 - 10^6 | <1 - 5 | 連続プロセス |
| 精密化学品 | 10^2 - 10^4 | 5 - >50 | バッチプロセス |
| 医農薬品 | 10 - 10^3 | 25 - >100 | バッチプロセス |

グリーンケミストリーの実現には、優れた触媒開発と高効率の反応システム開発とを両立することが重要であり、このため、高機能な固体(あるいは固定化)触媒と連続流通式のフロー反応システムとを組み合わせた“フロー精密合成法”に関する研究が活発化している²。反応釜を用いるバッチプロセスに比較すると、装置全体を小型化できる点や、状態がほぼ定常化するためプロセス管理上の安全性が向上する点、加えて、タイプIV(Figure 1-1)の固定化触媒を用いる場合には、触媒分離工程が不要で精製工程が簡略化し、反応媒体や反応中間体のリサイクル使用が容易になる点でメリットがある。さらに、反応工程を反応ステップ毎に多段に分けることによって、従来よりも高い選択性が得られる期待がある。すなわち、i) 毒性化合物の不使用、ii) 製造工程での廃棄物の低減、iii) 省エネプロセス、iv) 反応器のダウンサイジング等により、環境負荷低減と、経済性及び安全性の向上を同時に実現するクリーンなフロー反応システムに適する触媒の開発が望まれる³。

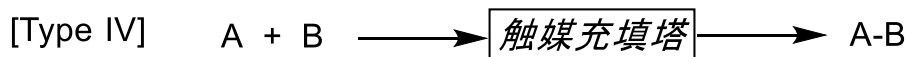
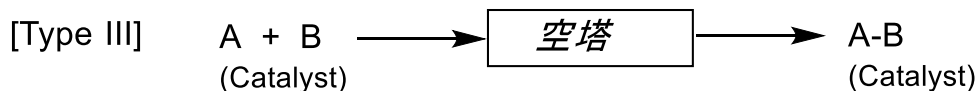
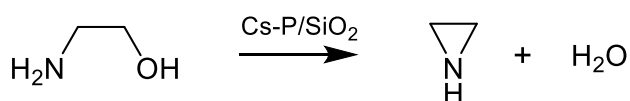


Figure 1-1. Type of Flow-reactor ^{3a)}.

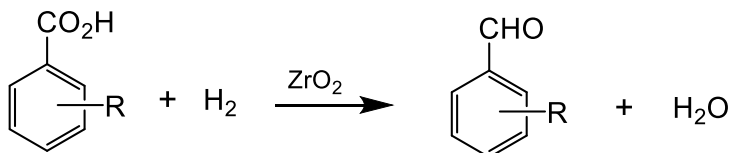
1-2 固体酸・塩基触媒

フロー反応に用いられる重要な触媒群として、固体酸・塩基触媒が挙げられる。固体酸・塩基触媒は、酸化反応、還元反応、水素化反応、転移反応、アルキル化反応、エステル化反応など様々な化学工業プロセスで幅広く利用される重要なマテリアルの一つであり、気相や液相条件下においては、これまで数多くの触媒物質の固体酸・塩基物性が調べられている⁴。その知識の集積によって様々な高活性・高選択性の化学プロセスが実用化されている。例えば、植嶋らは⁵、2-アミノエタノールを気相条件で分子内脱水反応させることにより、エチレンイミンを高選択的に得ることができると報告している(Scheme 1-1)。酸塩基両機能性触媒であるアルカリ金属、リンおよびケイ素からなる三元系複合酸化物触媒を気相での接触反応に使用することにより、量論量以上の濃硫酸で 2-アミノエタノールを硫酸エステル化した後に脱硫酸・脱塩する従来の製造方法に比べて、高い生産性と原子効率、ならびに、廃棄物量を大幅に低減した触媒化学プロセスを実現した。



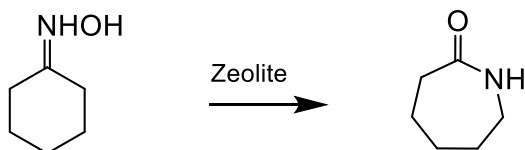
Scheme 1-1. Ethyleneimine synthesis from 2-aminoethanol by vapor phase intramolecular dehydration using the solid acid-base bifunctional catalyst.

横山らは⁶、安息香酸を気相条件で部分水素化し、高選択的にベンズアルデヒドを合成できることを報告している(Scheme 1-2)。酸塩基両機能性触媒である酸化ジルコニウムを使用することにより、トルエンをハロゲン化した後に加水分解、あるいは、酸化処理する従来の製造方法から、有害なハロゲンや量論量以上の酸化剤を使用しない触媒プロセスに転換し、飛躍的な環境負荷の低減を可能にした。



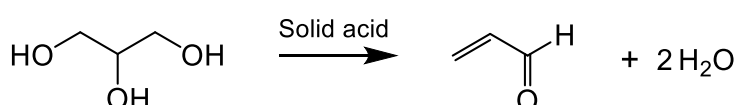
Scheme 1-2. Selective hydrogenation of benzoic acid to benzaldehyde using the hydrated ZrO_2 catalyst.

市橋らは⁷、硫酸を用いる代表的な工業的化学反应であるベックマン転移反応に代えて、ハイシリカ型のゼオライト触媒による気相反応プロセスの開発に成功した(Scheme 1-3)。ゼオライト触媒上の酸点について、シリカアルミナ比のコントロールによる酸量の制限と、シラン処理またはメタノールの同伴効果による強酸点の保護化を行なって、活性点であるシラノールネスト構造の弱酸点による特異な選択性の発現に成功し、多量の硫酸を副生しないクリーンな製造方法へ転換した。



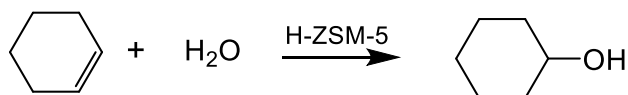
Scheme 1-3. Vapor-phase Beckmann rearrangement over the high-silica zeolite.

また、炭素資源の多様化に関する社会的要請に対応する技術として、徐らは⁸、動植物油脂から得られるグリセリンを原料として用いて、分子内気相脱水反応によりアクロレインを合成する反応に適する固体酸触媒について報告している(Scheme 1-4)。種々の固体触媒の反応性と各々の酸・塩基特性との間の相関性を半定量的に解析することにより、当該反応に有効で適切な酸強度範囲を触媒設計の指針として提示した。すなわち、ハメットの酸度関数で $H_0 \leq -8.2$ と表現される強酸触媒は、生成したアクロレインを重質分へ転化させて触媒上へ炭素分として沈着させる逐次分解反応を進行させる。一方、 $-8.2 \leq H_0 \leq -3.0$ の中程度の酸触媒は、逐次分解することなく効率的にアクロレインを生成する。また、 $-3.0 \leq H_0 \leq +6.8$ の弱酸触媒では、アクロレインへの脱水活性が乏しくなり、 $+7.2 \leq H_0$ の塩基性触媒では脱水素反応が優先するためアクロレインはほとんど生じなくなることを明らかにした。さらに、分子内脱水反応に有効な活性点はブレンステッド酸点であることを示した。



Scheme 1-4. Catalytic intramolecular dehydration of glycerin to bio-acrolein over solid acid in vapor phase.

一方、液相条件下では、陽イオン交換樹脂触媒でのエステル化反応や、陰イオン交換樹脂触媒でのアクリル酸エステルとアルコールとのマイケル付加反応などが工業的に利用されている。無機酸化物系の固体酸触媒の例としては、例えば、河野ら⁹が提示した、ZSM-5 型ゼオライトを用いてシクロヘキセンを水和し、アジピン酸等の原料として有用なシクロヘキサノールを高効率に製造する方法が実用化されている(Scheme 1-5)。



Scheme 1-5. Hydration of cyclohexene to cyclohexanol using acid zeolite catalyst in liquid phase.

これらは、優れた固体酸・塩基触媒の物性を制御することにより、有害な酸化剤や硫酸等を用いる化学量論的な酸化・還元反応、あるいは、酸・塩基反応による製造方法を触媒反応に転換し、環境負荷の低減を実現した例である。固体酸・塩基触媒を利用するうえでは、気相条件における露点の問題のため反応ガスが低濃度となる点や、また、液相条件においては物質移動速度が低い点に起因して、反応器が大型化する問題がある。さらに、重質成分が触媒表面へ蓄積して、いわゆるコーキングが生じやすく、また、触媒活性成分のリーチング(揮発または溶出)の問題があり、煩雑な触媒再生工程や触媒寿命に改善の余地がある。

1-2-1 超臨界流体の利用

超臨界流体は、通常の気相条件や液相条件とは異なった物性を持つことが知られている。二酸化炭素やアンモニア、メタノールは、従来の化学品製造プロセスの条件範囲内で超臨界状態になるため(Table 1-2, Figure 1-2)¹⁰、実用化するうえでは反応条件面において大きな問題にならない。

近年、超臨界流体を反応溶媒として用いる均一系の分子触媒反応や、高圧のキャリアガスとして

用いる不均一系固体触媒反応の開発が、生産性の向上や反応選択性変化の観点から注目されて研究が進められてきた¹¹。例えば、超臨界流体の持つ高いガス溶解性や高い物質移動速度、比較的低い溶媒和力、溶解性の圧力依存性などの特性を利用した、均一系錯体触媒を用いる環境調和型の反応系の構築を指向した研究が報告されている¹²。しかしながら、均一系錯体触媒の利用では、触媒と基質の分離工程が煩雑になる場合が多い。超臨界流体とイオン性流体との併用や相関移動触媒の利用などにより触媒分離工程を簡略化する反応分離方法が提案されているが、分子触媒のような特異な選択性を発現する不均一系の固体触媒を開発できれば、分離工程が簡便化されて産業的な利便性が極めて大きくなる期待がある。

固体触媒反応に超臨界流体を利用することにより、従来に比べて以下のようなメリットが期待される。

- (1) 反応基質の高濃度化
- (2) 多相系反応における接触効率、および、物質移動(拡散)の向上
- (3) 容易な分離工程とプロセスの簡略化
- (4) 触媒の長寿命化(コーク前駆体の抽出作用)
- (5) 溶媒物性の簡便な制御(温度-圧力依存性)
- (6) 液相より高い拡散性
- (7) 気相より高い伝熱性
- (8) 特異な選択性の発現(クラスタリング効果など)

気相条件に比較して、超臨界流体の高い溶解性により反応物の露点の問題を回避した基質の高濃度化や、触媒表面やマイクロ細孔へ沈着してコークを生じる重質成分を抽出、拡散することが可能になることによる触媒寿命の向上が期待される。さらに、温度及び圧力の制御によって反応場の極性等の物性を制御したり、いわゆる超臨界流体の持つクラスタリング効果によって、特異な選択性が得られる期待もある。

例えば、Poliakoff らは¹³、大きな発熱反応である固体酸触媒を用いる Friedel-Crafts 型のアルキル化反応や、貴金属触媒を用いるケトン、アルケン、ニトロ化合物の水素化反応を超臨界二酸化炭素中で行い、効率よく目的反応が進行することを報告している。Baiker らは¹⁴、超臨界アンモニア中で Co-Fe 系固体触媒を用いる多価アルコール類のアミノ化反応や、超臨界二酸化炭素中で Pd-Si 合金触媒を用いるプロパルギルアルコールの水素化反応、Pd/Al₂O₃ 触媒を用いる 2-オクタノールの酸化反応などについて報告している。また、藤本らは¹⁵、ZSM-5 型ゼオライト触媒を用いるエチレンのオリゴマリゼーション反応を超臨界ペンタン中で検討し、触媒劣化の原因となるコーク前駆体が触媒表面から抽出、洗浄されて触媒寿命が向上することや、ルテニウム触媒を用いる Fischer-Tropsch 合成反応において、生成物分布が気相、液相、超臨界相で大きく変化することを報告している。さらに、Subramaniam らは¹⁶、白金触媒を用いる 1-ヘキセンの異性化反応において、超臨界条件下で触媒寿命が大きく向上することを報告している。これらの研究例は、主に、超臨界条件下での水素分子の高濃度化や、気相よりも高い熱伝導性と大きな熱容量による反応温度の安定化効果、あるいは、触媒表面および細孔内からのコーク前駆体の抽出、洗浄作用に起因する効果が発現していると捉えることができる。

しかしながら、超臨界流体中における研究例は気相条件や液相条件下に比較すれば多くない。これは、超臨界流体の反応場としての特性を活かすには気相や液相で有効だった触媒が最適とは限らないことに起因する。反応場に相応しい固体触媒を開発し、上述のメリットを複数同時に実現することができれば、気相や液相条件では通常は困難な反応を実現できると考えられる。すなわち、超臨界流体中においては、同じ触媒を用いても気相や液相とは異なった選択性が発現する期待があり、

超臨界条件の制御と固体酸・塩基触媒開発とを組み合わせることによって、従来の気相条件や液相条件では実現困難な特異な選択性を発現できる可能性がある。

Table 1-2. Critical constants of typical compounds.

| medium | T_c ($^{\circ}\text{C}$) | P_c (MPa) |
|------------------------|------------------------------|-------------|
| CO_2 | 31.0 | 7.38 |
| NH_3 | 132.5 | 11.28 |
| CH_3OH | 239.5 | 8.10 |
| H_2O | 374.0 | 22.06 |

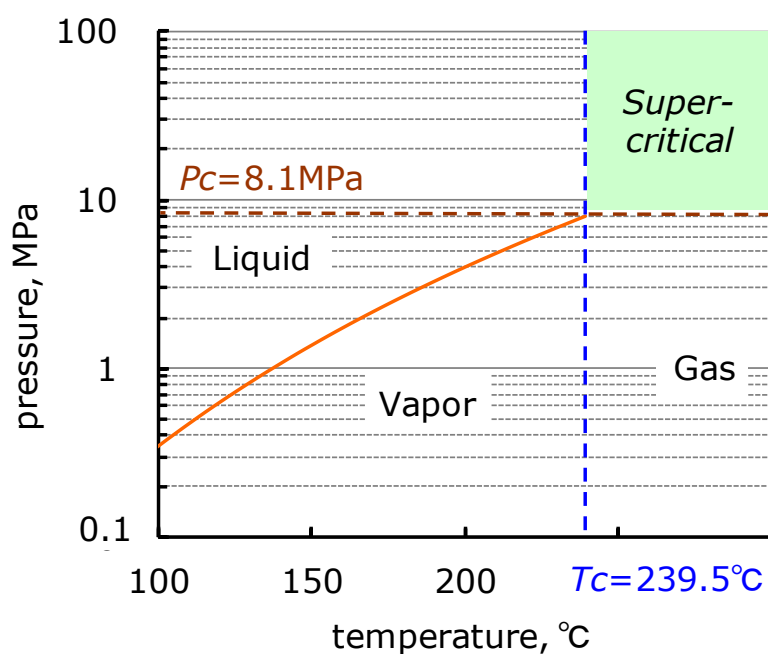
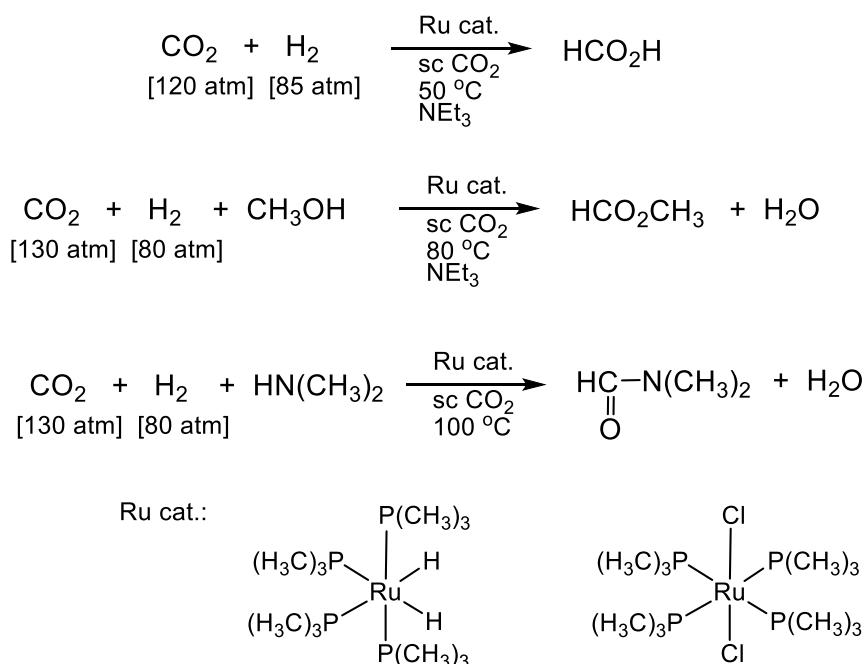


Figure 1-2. P - T curve of CH_3OH .

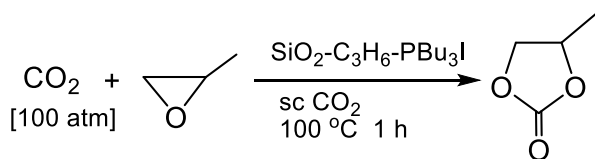
1-3 CO₂ 利用反応の開発と分子触媒の固定化

有機金属錯体触媒に代表される分子触媒反応は、固体酸・塩基触媒では実現し難い高いレベルの基質特異性や選択性を実現し、高難度な反応を可能にする。このような高度な触媒設計と高選択性を実現する分子触媒においても、超臨界流体を反応媒体に用いた研究は活発に行われている。例えば、碓屋らは¹⁷、有機ルテニウム錯体(Ru(X)₂(P(CH₃)₃)₄ (X=H or Cl))触媒を用いて超臨界条件下で CO₂ を水素還元し、ギ酸、ならびに、ギ酸メチルや DMF(ジメチルホルムアミド)などのギ酸誘導体を効率よく生成できることを報告している(Scheme 1-6)。超臨界 CO₂ へ溶解する均一系触媒の設計と、生成物の超臨界媒体への溶解性制御により、通常困難な CO₂ 還元反応をバッチ反応によって実現した。



Scheme 1-6. Catalytic hydrogenation of CO₂ using the ruthenium molecular catalysts under supercritical CO₂ condition.

また、坂倉らは¹⁸、CO₂ とオキシランとから環状カーボネートを合成する反応に使用可能な固定化触媒について報告している(Scheme 1-7)。均一系の四級ホスホニウム塩触媒に相当する固定化触媒として、アルキレン鎖でシリカ担体と結合したアルキルホスフィンをも四級化した SiO₂-C₃H₆-P(Bu)₃I を開発した。テトラアルキルホスホニウム触媒とシリカ担体のシナジー効果によって触媒効率を高めると同時に、フロー反応化することを可能にした。この例は、均一系触媒の活性種に相当する化学構造を特定し、直接的に固定化することが重要であることを示している。



Scheme 1-7. Cyclic carbonate synthesis from oxirane with dense-CO₂ using the immobilized phosphonium catalyst.

CO₂や H₂を利用するバッチ反応では、バッチ毎に昇温および昇圧、ならびに、降温および解圧が必要で操作が煩雑になる上、反応器サイズが大きいため可燃性の高圧水素ガスを多量に使用する観点で安全性に問題がある。すなわち、フロー合成反応プロセスに転換することが望まれる。

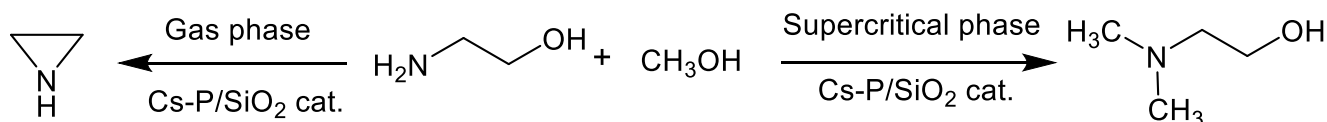
1-4 本研究の目的

本研究では、1) 超臨界条件と反応場に相応しい固体酸・塩基触媒開発により特異な選択性を実現するクリーンなフロー触媒反応システムを構築すること、および、2) CO_2 を利用する高難度反応を実現する有機ロジウム触媒をフロー触媒化するために必須な反応機構の解明を行うことを目標とする。具体的には、以下の二つの課題に取り組む。最終的には、環境負荷を低減可能な高選択的で高効率な連続フロー反応システムの開発に必須となる触媒開発に重要な因子、および、設計指針を明確化することを目的とする。

課題 1：高密度メタノール流体(以下、超臨界、または、亜臨界メタノールと略記する)を反応基質、かつ、媒体として用いる固体酸・塩基触媒による高選択的反応を基幹とする高効率なフロー反応システム用触媒の開発

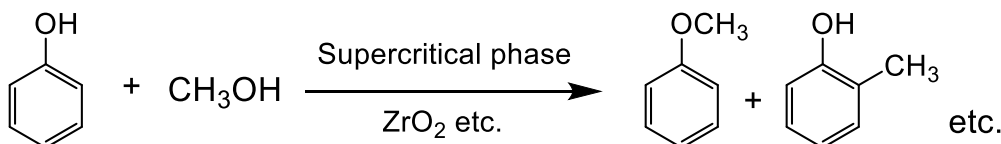
課題 2：高圧 CO_2 および H_2 を用いるアルケンのヒドロキシカルボニル化反応を実現するための固定化触媒設計指針の構築

本論文は主に 4 つの要素で構成されている。第 2 章では、二官能性の 2-アミノエタノールのメタノールによる脱水 *N*-メチル化反応の開発を行った(Scheme 1-8)。酸塩基両機能性触媒(Cs-P/SiO_2)を用いると、気相条件では分子内脱水環化が優先して熱力学的に安定な生成物のエチレンジアミンが主生成物となり、一方、メタノールの超臨界条件では選択性が大きく異なって、*N*-メチルアミノエタノールを高選択的に得られることを見出した。最適な反応条件、反応の一般性、および、触媒構造の分析に基づく反応機構について明らかにした。



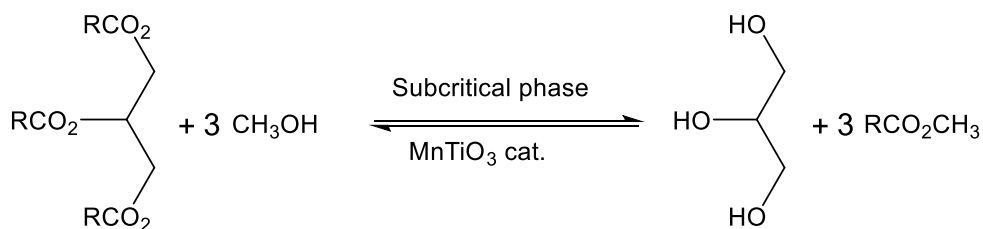
Scheme 1-8. *N*-Methylation of 2-aminoethanol using the acid-base bifunctional solid catalyst under supercritical methanol condition.

第 3 章では、フェノール類の脱水メチル化反応について、気相条件におけるメタノールの無効分解を抑制し、触媒の長寿命化を実現する方法の開発を行った(Scheme 1-9)。エーテル化、および、オルト位選択的核メチル化反応の選択性と、酸化ジルコニウム触媒の酸・塩基性との相関を見出した。



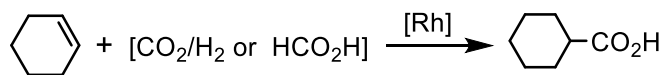
Scheme 1-9. Chemo-selective methylation of phenol using solid acid or base catalysts under supercritical methanol condition.

第 4 章では、植物油脂のエステル交換反応による脂肪酸メチルエステルとグリセリンの併産製造プロセスの開発を行った(Scheme 1-10)。高結晶性マンガン酸化物触媒と亜臨界メタノールの作用により、副産するグリセリンが簡便に高純度に得られる反応システムを実証した。



Scheme 1-10. Transesterification of vegetable oil with subcritical methanol using the Manganese oxide catalysts.

第 5 章では、一般に固体触媒に比較して優れた選択性を発現する分子触媒を用いるフロー精密合成システム開発を志向して、CO₂ を反応原料の一つとして利用するアルケンのヒドロキシカルボニル化反応に着目し、有機ロジウム触媒の反応機構解析を行った(Scheme 1-11)。本反応の経路やロジウム触媒活性種の構造、反応促進剤の機能等、メカニズムの詳細を明らかにし、フロー反応用の触媒設計指針について述べる。



Scheme 1-11. Hydroxycarbonylation of alkene using organorhodium complex.

第 6 章では、本論文を総括し、今後の展望について述べる。

参考文献

- [1] a) Roger A. Sheldon, *Green Chemistry* **2017**, 19(1), 18-43; b) Roger A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, (29), 3352-3365; c) Roger A. Sheldon, *Green Chemistry* **2007**, 9(12), 1273-1283; d) Roger A. Sheldon, *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences, Serie IIc: Chimie* **2000**, 3(7), 541-551.
- [2] a) Luigi Vaccaro (Ed.), *"Sustainable Flow Chemistry"* **2017**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; b) Timothy Noël (Ed.), *"Organometallic Flow Chemistry" Topics in Organometallic Chemistry*, **2016**, 57, Springer International Publishing;
- [3] As reviews: a) S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 425-436; b) D. McQuade, S. Tyler, H. Peter, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6384-6389.
- [4] K. Tanabe, M. Misono, Y. Ono, H. Hattori, *"New Solid Acids and Bases - their catalytic properties"*, Kodansha, Tokyo (**1989**).
- [5] a) H. Tsuneki, Y. Shimasaki, K. Ariyoshi, Y. Morimoto, M. Ueshima, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1993**, 11, 1209-1216; b) M. Ueshima, H. Tsuneki, *"Catalytic Science and Technology"*, **1991**, pp.1,357 Kodansha; c) M. Ueshima, Y. Shimasaki, Y. Hino, H. Tsuneki, *"Acid-Base Catalysis"*, **1988**, 41, Kodansha.
- [6] a) T. Yokoyama, T. Setoyama, N. Fujita, T. Maki, *"Acid-Base Catalysis II"*, **1993**, 47, Kodansha; b) T. Yokoyama, T. Setoyama, N. Fujita, M. Nakajima, T. Maki, K. Fujii, *Appl. Catal.*, **1992**, 88, 149-161.
- [7] a) As a review: Y. Izumi, H. Ichihashi, Y. Shimazu, M. Kitamura, H. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2007**, 80(7), 1280-1287; b) H. Ichihashi, M. Ishida, A. Shiga, M. Kitamura, T. Suzuki, K. Suenobu, K. Sugita, *Catal. Surv. Asia*, **2003**, 7(4), 261-270; c) M. Ishida, T. Suzuki, H. Ichihashi, A. Shiga, *Catalysis Today*, **2003**, 87(1-4), 187-194; d) H. Ichihashi, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2003**, 145, 73-78; e) H. Ichihashi, M. Kimura, *Catalysis Today*, **2002**, 73(1-2), 23-28; f) H. Ichihashi, H. Sato, *Appl. Catal. A: General*, **2001**, 221(1-2), 359-366.
- [8] S.-H. Chai, H.-P. Wang, Y. Liang, B.-Q. Xu, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1130-1136.
- [9] a) M. Kono, H. Ishida, *ゼオライト*, **1991**, 8(2), 12-17; b) M. Kono, Y. Fukuoka, O. Mitsui, H. Ishida, *日本化学会誌*, **1989**, (3), 521-527.
- [10] 日本化学会編, *化学便覧 基礎編 2 -改訂4 版*, 丸善 (**1993**).
- [11] a) A. Baiker, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 453-474; b) P. E. Savage, *"Handbook of Heterogenous Catalysis" Vol. 4*, WILEY-VCH Verlagsgesellschaft mbH, (**1997**); c) P. E. Savage, S. Gopalan, T. I. Mizan, C. J. Martino, E. E. Brock, *AIChE J.*, **1995**, 41(7), 1723-1778.
- [12] As reviews: a) F. Jutz, J.-M. Andanson, A. Baiker, *Chem Rev.*, **2011**, 111, 322-353; b) T. Seki, A. Baiker, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2409-2454; c) M. Solinas, A. Pfaltz, P. G. Cozzi, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 16142-16147.
- [13] a) M. Poliakoff, M. W. George, P. A. Hamley, S. M. Howdle, *Chemica e l'Industria*, **1999**, 81(3), 339-344; b) W. K. Gray, F. R. Smail, M. G. Hitzler, S. K. Ross, M. Poliakoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 10711-10718; c) M. G. Hitzler, F. R. Smail, S. K. Ross, M. Polialoff, *Chem. Commun.*, **1998**, 359-360; d) M. G. Hitzler, F. R. Smail, S. K. Ross, M. Poliakoff, *Org. Pro. Res. Dev.*, **1998**, 2, 137-146; e) M. G. Hitzler, M. Poliakoff, *Chem. Commun.*, **1997**, 1667-1668.
- [14] a) M. Caravati, D. M. Meiser, J.-D. Grunwaldt, A. Baiker, *J. Catal.*, **2006**, 240(2), 126-136; b) as a review: J.-D. Grunwaldt, A. Baiker, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, 7(20), 3526-3539; c) M. Caravati, J.-D. Grunwaldt, A. Baiker, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2005**, 7(2), 278-285; d) as a review: J.-D. Grunwaldt, R. Wandeler, A. Baiker, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **2003**, 45(1), 1-96.

- [15] a) N. Tsubaki, K. Yoshii, K. Michiki, K. Fujimoto, *高分子論文集*, **2001**, 58(10), 495-501; b) L. Fan, I. Nakamura, S. Ishida, K. Fujimoto, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **1998**, 31(4), 585-588; c) L. Fan, S. Yan, K. Fujimoto, K. Yoshii, *J. Chem. Eng. Jpn.*, **1997**, 30(5), 923-927; L. Fan, I. Nakamura, S. Ishida, K. Fujimoto, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1997**, 36, 1458-1463.
- [16] a) V. Arunajatesan, K. A. Kimberly, B. Subramaniam, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, 42(12), 2639-2643; b) B. Subramaniam, *Appl. Catal. A: General*, **2001**, 212, 199-213; c) M. C. Clark, B. Subramaniam, *AIChE J.*, **1999**, 45(7), 1559-1565; d) M. C. Clark, B. Subramaniam, *Chem. Eng. Sci.*, **1996**, 51(10), 2369-2377; e) as a review: B. Subramaniam, M. A. McHugh, *Ind. Chem. Process. Des. Dev.*, **1986**, 25(1), 1-12.
- [17] a) P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118(2) 344-355; b) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Science*, **1995**, 269, 1065-1069; c) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Rev.*, **1995**, 95(2) 259-272; d) P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Commun.*, **1995**, 707-708; e) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116(19), 8851-8852; f) P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Nature*, **1994**, 368(6468), 231-233.
- [18] As a review: T. Sakakura, J.-C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2365-2387.

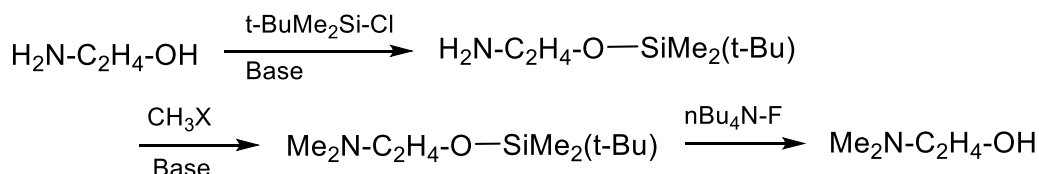
第 2 章

超臨界メタノールと固体酸塩基両機能性触媒による
アミノエタノールの官能基選択的メチル化反応

2-1 緒言

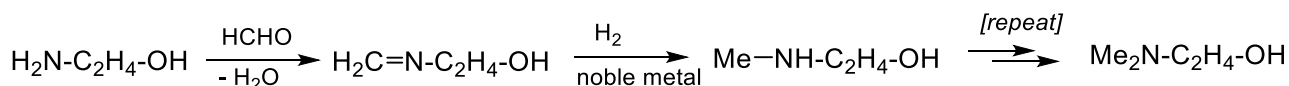
石油化学工業における基礎化学品の一つである 2-アミノエタノールや *N*-アルキル 2-アミノエタノールは、カチオン系高分子凝集剤、溶剤、界面活性剤、シャンプー、二酸化炭素吸収材、農薬などの中間原料等として広く使用される重要な化合物である¹。例えば、(メタ)アクリル酸エステル化物(*N,N*-ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート)とアクリルアミドとの共重合ポリマーは、生活廃水処理(下水処理)用途のカチオン系高分子凝集剤として使用される。また、*N*-メチル 2-アミノエタノールは、*N*-メチルタウリンに誘導後に長鎖カルボン酸アミド化してシャンプーや化粧品に使用されるため、アミノ酸系界面活性剤原料として有用である。

また、アミノアルコール類のアミノ基選択的アルキル化反応は、天然物全合成等の精密有機合成分野において重要な要素反応の一つである。実験室規模では、水酸基の保護/脱保護工程を含む量論化学的な手法で実施されることが多い²。例えば、シリル基の親酸素性を利用して、TBS·Cl (*tert*-Bu(CH₃)₂SiCl)で水酸基を選択的にシリルエーテル化して保護した後、アルキルハライド等を用いてアミノ基をアルキル化し、最終的に、脱保護剤(TBAF; Bu₄NF)で水酸基を再生する方法が採用される(Scheme 2-1)。



Scheme 2-1. *N*-Methylation of 2-aminoethanol including protection / deprotection of hydroxyl group using the silylating agent.

工業規模では、アミノアルコールとアルデヒドとを原料とし、水素の共存下、貴金属触媒を用いて液相状態で還元アミノ化反応により合成する方法が知られている(Scheme 2-2)³。しかしながら、この方法では、原料として、毒性の高いホルムアルデヒドや可燃性の高圧水素ガスを使用するため、安全性に課題がある。さらに、原料アルデヒドの一部が水素還元反応やカニッツァロ反応などによってアルコールやギ酸として消費される問題点を有している。このため、アルデヒド基準の *N*-アルキル化選択率が低下するだけでなく、副生するギ酸はアミン類と容易に塩を形成するため、煩雑な分離除去工程が必要となる。また、本プロセスに必要となるエネルギー量を総合的に評価すると、アルデヒドが対応するアルコールの酸化的脱水素法によって製造される点や、さらに、化学量論量以上の水素ガスを副原料として必要とする点で、多量のエネルギーを消費する。

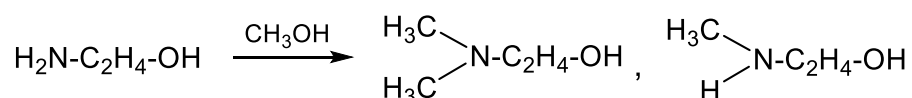


Scheme 2-2. Reductive amination method for synthesis of *N*-methylated aminoethanol.

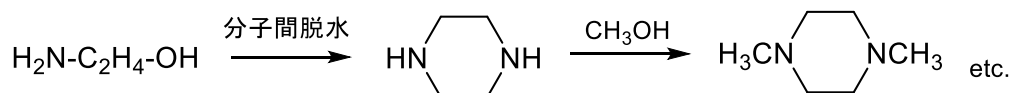
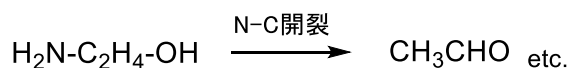
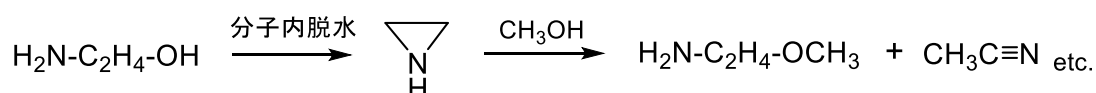
このため、アルコールをアルキル化剤として使用して、直接的、官能基選択的に *N*-アルキル化することができれば、環境負荷低減の観点から優れた方法となると期待される⁴。これまで、メタノールをメチル化剤として用いてアミノアルコール類を直接的に *N*-メチル化した報告例はなかった。*N*-2-アミノエタノールは反応性が極めて高いため、通常、官能基特異的な *N*-アルキル化反応は効率的

には進行せず、分子内環化生成物(エチレンイミン)や C-N 結合が開裂した分解生成物(アセトアルデヒド、アセトニトリル、エチルアミンなど)や、さらに、自己縮合物(ピペラジン、トリエチレンジアミンなど)などからなる複雑な混合物が生じるためである(Scheme 2-3)。

Target reaction:



Side reactions:



Scheme 2-3. Target reaction vs. degradation pathways of 2-aminoethanol with CH₃OH.

本章では、高濃度化によって 2-アミノエタノールのエチレンイミンへの分子内脱水平衡反応を抑制し、さらに、露点の問題を回避するために超臨界条件のメタノールを利用することを着想した。超臨界条件では、同じ触媒を用いても気相や液相条件で通常得られる選択性とは大きく異なることを期待し、反応場に相応しい触媒を開発することによって標的とする 2-アミノエタノールの官能基選択的 N-メチル化反応を開発した。また、選択性の発現メカニズムを明らかにした上で、さらに、ジアミン類やジオール類の選択的メチル化反応にも展開して、反応の応用範囲について明らかにした。

2-2 2-アミノエタノールのメタノールによるメチル化反応触媒の探索

2-2-1 ハイシリカゼオライト触媒における超臨界メタノールの効果

Figure 2-1 に自作したフロー反応装置を示す。原料溶液は 2-アミノエタノールとメタノールを所定の割合で混合して均一溶液とし、液体クロマトグラフ用送液ポンプで流量を制御して昇圧しながら送液した。反応系内の圧力を出口に設置した背圧弁で調圧し、反応温度は、反応管が設置されたオーブンによって制御した。原料溶液は、オーブン内の余熱コイル部分で所定温度に昇温後、反応管内に通液されて固体触媒と接触反応し、出口で空冷後にメタノール溶液として回収した。

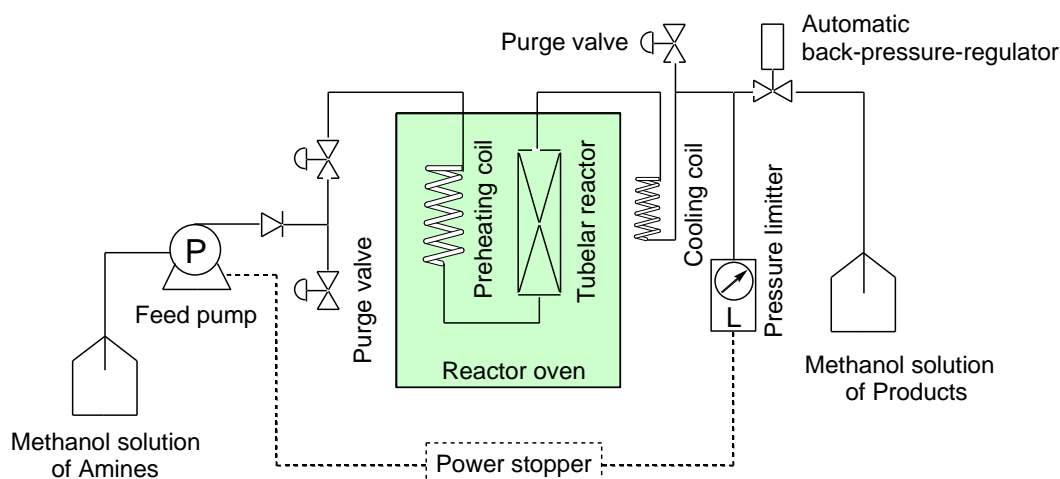


Figure 2-1. Continuous-flow fixed-bed reactor system.

本反応装置を用いて、まず、ハイシリカゼオライト触媒を評価した。これらの触媒は、メチルアミン合成などシンプルなアミノ化反応に有効である⁵。H-モルデナイト触媒を用いると、気相条件では送液後すみやかに発熱を伴って劣化し、反応後の触媒は黒色に変化した。一方、15 MPa の高圧条件下では短期的に劣化することなく反応が持続的に進行し、各々60%程度の転化率と選択率で *N*-メチル化反応生成物が得られた(Figure 2-2)。より弱い酸性を持つH-ベータゼオライトの場合には、気相条件でもわずかに *N*-メチル化は進行するものの、高圧条件では転化率の向上とともに、顕著な *N*-メチル化選択性の向上効果が認められた(Table 2-1)。

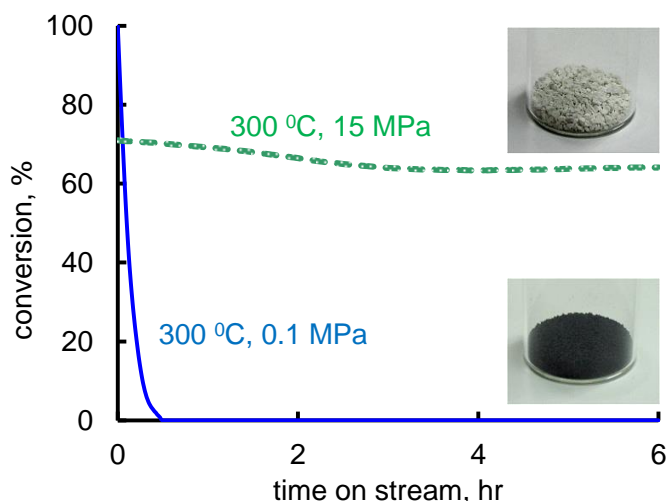
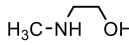
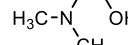
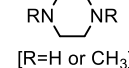


Figure 2-2. Conversion curves of 2-aminoethanol under gas and supercritical conditions using the H-mordenite catalyst; gas phase : solid line, supercritical phase : dotted line.

2-2-2 超臨界メタノール条件下での触媒スクリーニング

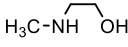
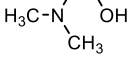
超臨界条件とすることで目的反応が進行することが確認できたので、次に、触媒スクリーニングを実施した(Table 2-1)。シリカまたはアルミナ系酸化物触媒を用いた場合に、効率的に *N*-メチル化反応が進行し、Cs-P/SiO₂ 触媒が最も良い性能を示した。

Table 2-1. Catalyst screening results for *N*-methylation of 2-aminoethanol with CH₃OH.

| catalyst | Temp.(°C) / Press.(MPa) | W/F (g-cat.h / mol-amine) | conversion (%) | selectivity (%) | | |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------|--|---|---|
| | | | |  |  |  |
| H-mordenite | 300 / 0 | 111 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 300 / 15 | 111 | 26 | 46 | 15 | 0 |
| H-β zeolite | 250 / 0 | 55 | 18 | 13 | 8 | 46 |
| | 250 / 15 | 55 | 32 | 38 | 25 | 0 |
| Silica-alumina | 300 / 0 | 66 | 34 | 21 | 5 | 10 |
| | 300 / 8.2 | 66 | 77 | 20 | 13 | 10 |
| | 300 / 15 | 66 | 81 | 19 | 16 | 8 |
| γ-alumina | 300 / 0 | 79 | 21 | 58 | 13 | 9 |
| | 300 / 8.2 | 79 | 48 | 51 | 19 | 3 |
| | 300 / 15 | 79 | 48 | 54 | 21 | 1 |
| Cs-P / SiO ₂ | 300 / 0 | 55 | 12 | 50 | 8 | 42 |
| | 300 / 8.2 | 55 | 71 | 72 | 23 | 1 |
| | 300 / 15 | 55 | 60 | 72 | 22 | 2 |

次に、アルカリ金属-リン酸/SiO₂ 触媒について、アルカリ金属種、あるいは、アルカリ土類金属種について反応性を比較した(Table 2-2)。その結果、カリウムやセシウムを用いた場合に効率的に反応が進行し、Cs-P/SiO₂が最も高い*N*-メチル化選択性を示した。シリカ担体に Cs イオンのみを担持した Cs/SiO₂では活性が著しく低く(転化率 3%)、また、リン酸のみを担持した P/SiO₂触媒では、活性が著しく高くなって 2-アミノエタノールの分解反応が優先した。超臨界条件下では強い酸点や塩基点は選択的な *N*-メチル化反応には適さず、非常に弱い酸塩基両機能性を持つ Cs-P/SiO₂触媒が効果的に作用すると捉えることができる。

Table 2-2. Screening of alkali- or alkaline earth-metal species for M-P/SiO₂ catalysts

| catalyst | Temp.(°C) / Press.(MPa) | W/F (g-cat.h / mol-amine) | conversion (%) | selectivity (%) | | |
|-----------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------|--|---|--|
| | | | |  |  | Sum of mono- CH ₃ + di-CH ₃ |
| Na-P/SiO ₂ | 270 / 8.2 | 55 | 100 | 1 | 36 | 37 |
| | 270 / 8.2 | 250 | 25 | 22 | 15 | 37 |
| K-P/SiO ₂ | 300 / 8.2 | 55 | 74 | 63 | 18 | 81 |
| Cs-P/SiO ₂ | 300 / 8.2 | 55 | 71 | 72 | 23 | 95 |
| Cs/SiO ₂ | 300 / 8.2 | 55 | 3 | 30 | 0 | 30 |
| P/SiO ₂ | 300 / 8.2 | 55 | 100 | 1 | 5 | 6 |
| Mg-P/SiO ₂ | 300 / 8.2 | 55 | 30 | 21 | 12 | 33 |
| Ca-P/SiO ₂ | 300 / 8.2 | 55 | 14 | 17 | 13 | 30 |
| Ba-P/SiO ₂ | 300 / 8.2 | 55 | 14 | 20 | 16 | 36 |

2-3 Cs-P/SiO₂ 触媒による 2-アミノエタノールの *N*-メチル化反応条件の検討

2-3-1 反応温度効果

最も性能が高かった Cs-P/SiO₂ 触媒を用いて、反応温度が反応性に及ぼす影響について、触媒重量に対する反応基質のモル流量($W/F, \text{g-cat h/mol-amine}$)を一定の条件で検討した(Figure 2-3)。常圧気相条件と 8.2 MPa の超臨界条件とでは、いずれも反応温度が高くなるにつれて 2-アミノエタノールの転化率(x)が向上し、一方、*N*-メチル化選択率(s)は温度が低いほど高くなった。転化率 70%程度が得られる反応温度を比較すると(Figure 2-3 上段)、超臨界条件では気相条件よりも 100°Cマイルドになっている。すなわち、高圧条件下では高濃度化によって温度が低い条件にすることが可能になり、高選択的に目的反応が進行したと考えられる。

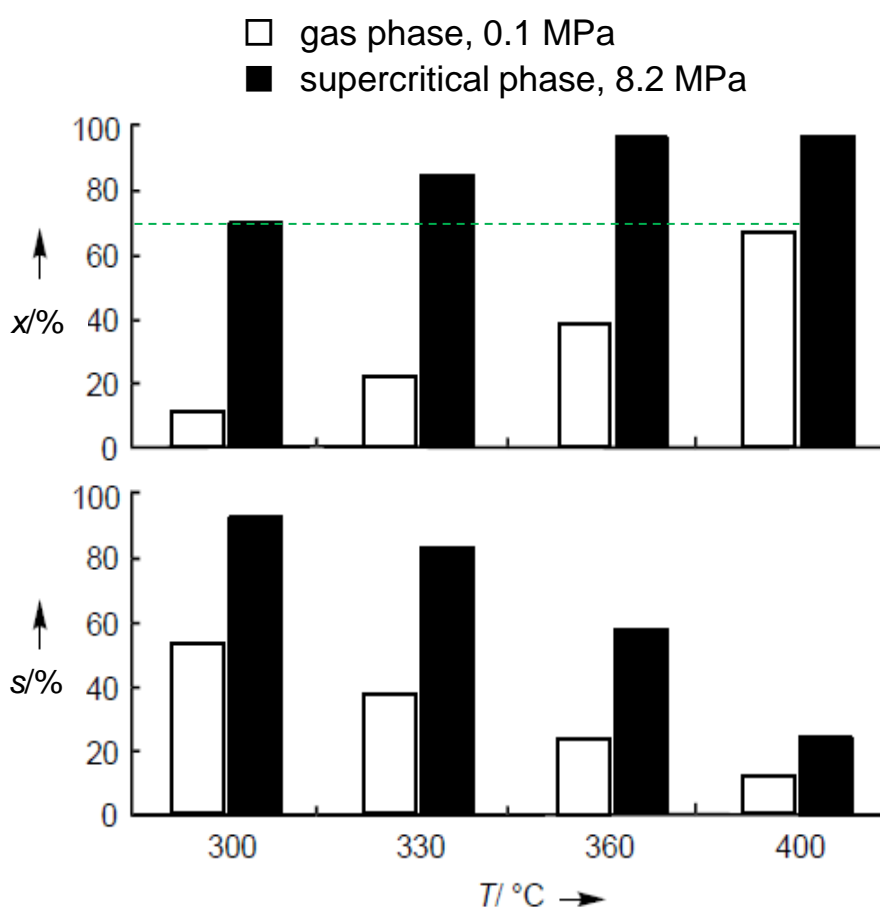


Figure 2-3. The effect of temperature on the conversion of 2-aminoethanol (x) and selectivity for *N*-methylated products (s) in the gas phase (white bars) and the supercritical phase, $P = 8.2 \text{ MPa}$, (black bars) in the methylation of 2-aminoethanol over the Cs-P/SiO₂ catalyst. Conditions: $W/F = 55 \text{ g-cat. h/mol-amine}$, $\text{CH}_3\text{OH/amine} = 10.8/1 \text{ mol ratio}$.

2-3-2 反応圧力効果

次に、300℃条件で圧力効果を検討した(Figure 2-4)。転化率と選択率はいずれも圧力が高くなるにつれて向上し、メタノールの臨界圧力以上では、ほぼ一定となった。圧力による反応性向上効果は連続的であることから、超臨界流体特有の効果というより、むしろ、高圧メタノールガスの密度効果によって *N*-メチル化選択性が発現していると考えられる。

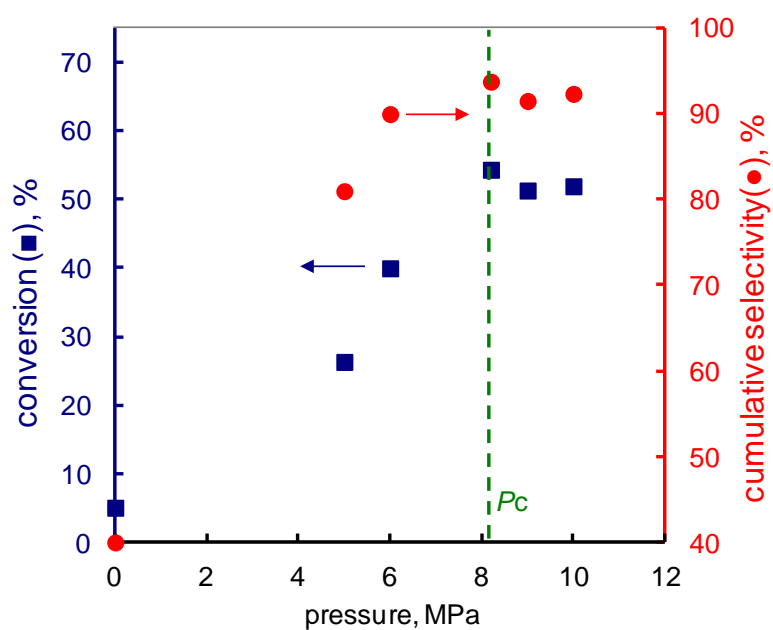


Figure 2-4. Pressure effect on the reactivity and selectivity for *N*-methylation of 2-aminoethanol using the Cs-P/SiO₂ catalyst. Reaction temperature = 300 °C, *W/F* = 26, CH₃OH/amine = 20/1 mol ratio.

2-3-3 接触時間の効果

接触時間の効果について、充填する触媒量を一定にし、原料溶液の流量を変えて出口での生成物濃度を分析することによって評価した(Figure 2-5)。接触時間に対する生成物組成の変化は、典型的な逐次反応を示し、2-アミノエタノールは *N*-モノメチルアミノエタノールを経て、*N,N*-ジメチルアミノエタノールが生成することがわかった。

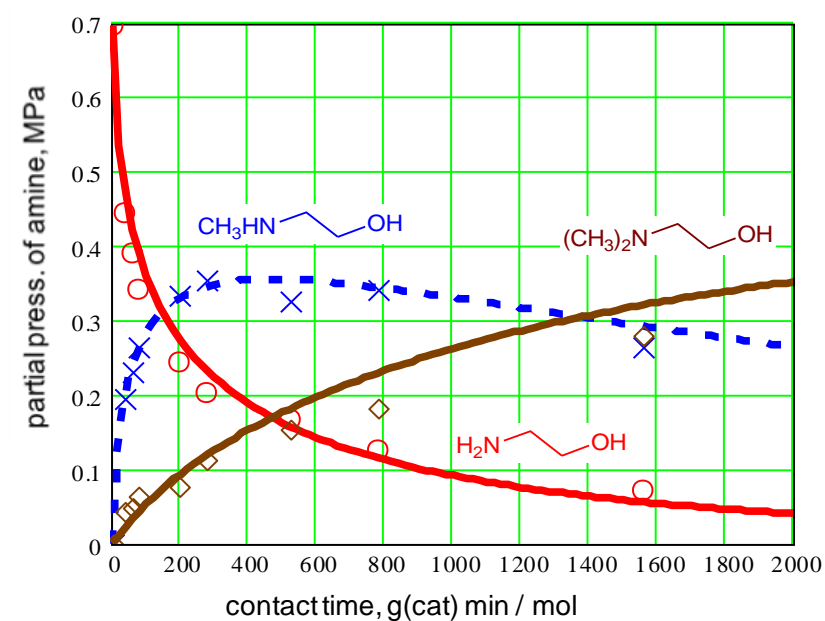
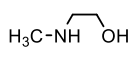
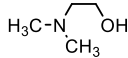
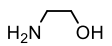
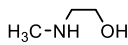
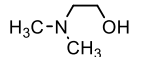


Figure 2-5. Distribution of amines vs. contact-time.

2-3-4 *N*-メチル化反応に対する副生水の影響

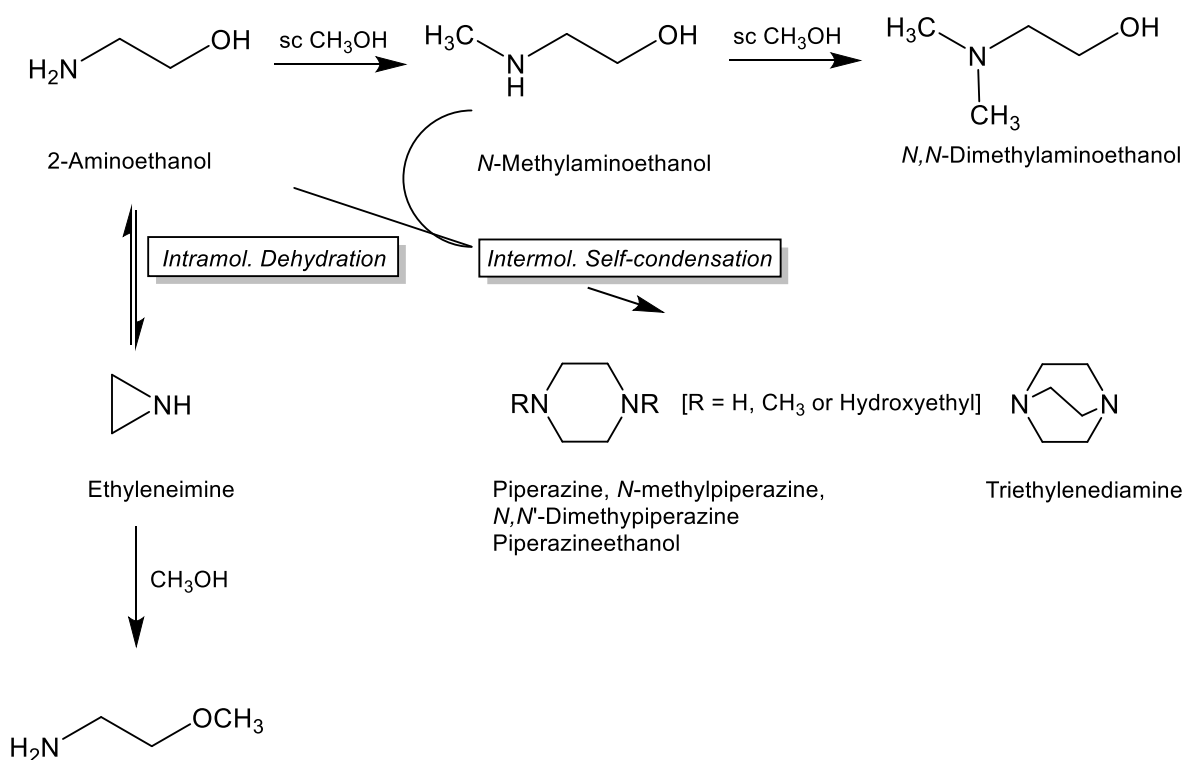
次に、*N*-メチル化反応で副生する水の影響について検討した(Table 2-3)。2-アミノエタノールと等モルの水を共存させて反応を行うと、水の添加がない場合と比べて転化率が 63%から 26%に低下した(Entry 1)。同様に、2-アミノエタノールの代わりに *N*-メチル 2-アミノエタノールを原料として用いると、水の添加によって転化率が 47%から 9%まで低下した(Entry 3)。さらに、*N,N*-ジメチルアミノエタノールを原料として用いると、水の添加の有無に関わらず、いずれの場合も反応が進行せずに原料が回収された(Entry 5-6)。これらの結果から、反応条件下では、i) 副生する水が *N*-メチル化反応を阻害すること、ii) *N,N*-ジメチル体の逐次分解反応の影響が極めて小さいこと、iii) 脱水 *N*-メチル化反応が不可逆過程であることがわかった。なお、Entry 1 の実験後に水を添加していない原料溶液に切り替えると転化率が 60%程度まで向上したので、水による反応阻害効果は可逆的であることが確認された。

Table 2-3. Effect of additional water on *N*-methylation of 2-aminoethanols using the Cs-P/SiO₂.

| Entry | Temp.(°C) / Press(MPa) | W/F (g-cat.hr / mol-amine) | substrate | molar ratio CH ₃ OH/amine/water | conversion (%) | selectivity (%) | |
|-------|---------------------------|-------------------------------|---|---|-------------------|---|---|
| | | | | | |  |  |
| 1 | 300 / 8.2 | 36 |  | 20 / 1 / 1 | 26 | 81 | 12 |
| 2 | 300 / 8.2 | 36 | | 20 / 1 / 0 | 63 | 70 | 25 |
| 3 | 300 / 8.2 | 38 |  | 20 / 1 / 1 | 9 | - | 100 |
| 4 | 300 / 8.2 | 38 | | 20 / 1 / 0 | 47 | - | 90 |
| 5 | 300 / 8.2 | 38 |  | 20 / 1 / 0 | No reaction | | |
| 6 | 300 / 8.2 | 297 | | 22 / 2 / 1 | No reaction | | |

2-3-5 Cs-P/SiO₂ 触媒における反応経路

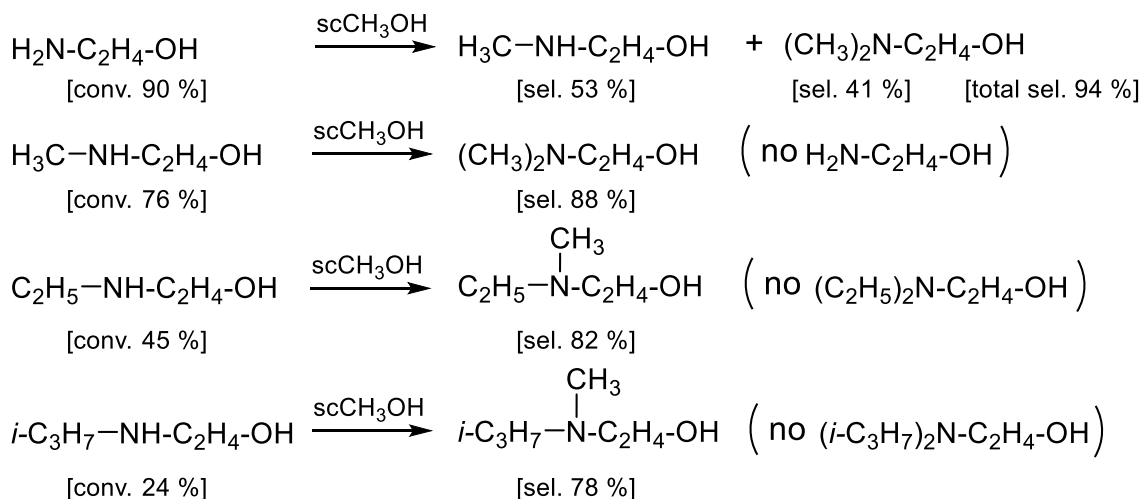
2-アミノエタノールとメタノールの反応経路を Scheme 2-4 にまとめた。Cs-P/SiO₂ 触媒は希薄な気相条件下で高選択的に分子内脱水してエチレンイミンを生成する。エチレンイミン生成過程は増分子反応で可逆的に進行するため、2-アミノエタノールを高濃度にする化学平衡的に不利となり、このとき、2-アミノエタノールが自己縮合的に分子間脱水反応してピペラジン等の環化縮合物を与える。また、エチレンイミンはアルコールと反応すると、2-アミノエタノールの *O*-メチル化体に相当するメトキシエチルアミン(H₂N-C₂H₄-OCH₃)となることが報告されているので⁶、*N*-メチル化反応の中間体ではないと考えられる。すなわち、超臨界条件では、これらの副反応が抑制されて、極めて高い選択性で直接的な *N*-メチル化反応が進行して目的生成物が得られることがわかった。



Scheme 2-4. Reaction pathway of *N*-methylation of 2-aminoethanol with CH₃OH.

2-3-6 *N*-アルキル 2-アミノエタノールの反応性比較

次に、アミノ基上の置換基効果を調べた。2-アミノエタノールの-NH₂基の一つの水素原子がアルキル基で置換された構造の *N*-アルキル 2-アミノエタノール(R(H)N-C₂H₄-OH, R=CH₃, C₂H₅, *i*-C₃H₇)を反応原料として用いて、モル濃度一定の条件下で反応性を比較した(Scheme 2-5)。いずれの基質を用いた場合でも、高選択的に *N*-メチル化生成物が得られ、また、アルキル基が再配置した生成物(R₂N-C₂H₄-OH, R=C₂H₅ or *i*-C₃H₇)は生じなかった。



Scheme 2-5. *N*-Methylation of *N*-substituted aminoethanols. Conditions: T = 300 °C, P = 8.2 MPa, amine/CH₃OH = 1/20 mol ratio and W/F = 140 g-cat h / mol-amine.

接触時間に対するアミノエタノール転化率推移を比較すると、アミノ基上のアルキル基が立体的に嵩高くなるにつれて反応性が低下した(Figure 2-6)。すなわち、*N*-メチル化の反応性には立体的反発に起因する影響があることがわかった。

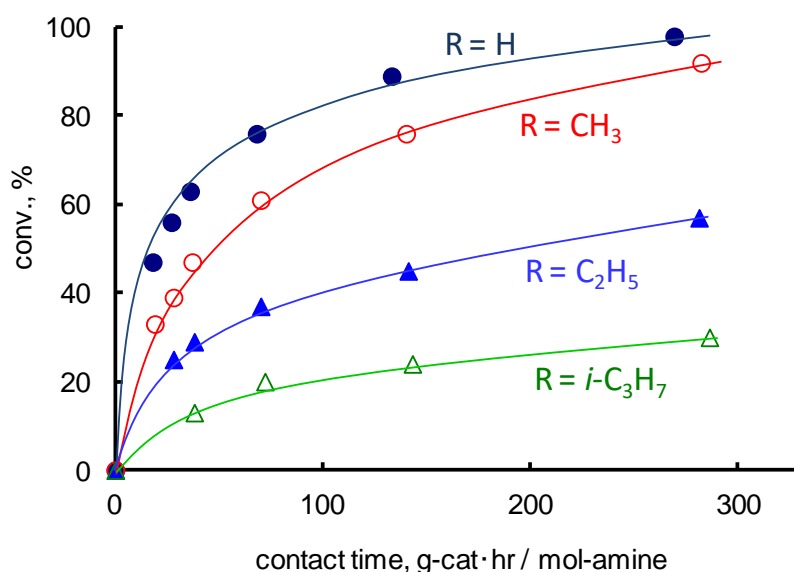


Figure 2-6. Effect of *N*-alkyl groups of 2-aminoethanol on reactivity.

2-3-7 二官能基間距離の影響

水酸基とアミノ基間のアルキレン鎖長が異なるアミノアルコールを原料に用いて、二つの官能基間の距離と反応性の影響について調べた(Table 2-4)。安定な五員環生成物を与える 4-アミノブタノールを除くと、官能基間の距離が離れるにつれて反応性が低下した。また、2-アミノエタノールの水酸基をエーテル化で保護した構造のエトキシエチルアミン($\text{H}_2\text{N}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OC}_2\text{H}_5$)や、シンプルな *n*-ブチルアミンの場合、*N*-メチル化は進行するものの非常に低い転化率を示した。すなわち、水酸基が触媒表面に選択的に吸着してアンカーとして機能し、アミノ基が表面近傍に引き寄せられることで *N*-メチル化が進行することが示唆される。

Table 2-4. *N*-Methylation of various aminoalcohols over Cs-P/SiO₂ catalyst. T = 300 °C, P = 8.2 MPa, W/F = 140 g-cat h / mol-amine, CH₃OH/amine = 20/1 mol ratio.

| amine | conv., % | Sel of N-methylation product, % | Sel of cyclic amines, % |
|--|----------|---------------------------------|-------------------------|
| $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ | 90 | 91 | 1 |
| $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ | 81 | 93 | 1 |
| $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ | 87 | 12 | 87 |
| $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ | 51 | 80 | 20 |
| <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> | | | |
| $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OC}_2\text{H}_5$ | 11 | 98 | — |
| $\text{H}_2\text{N}-n\text{-C}_4\text{H}_9$ | 18 | 94 | — |

2-4 反応機構

Cs-P/SiO₂ 触媒を用いる気相条件での 2-アミノエタノールからのエチレンイミン生成反応について、植嶋らは⁷、昇温反応実験(TPR; Temperature- Programmed- Reaction)により室温で 2-アミノエタノールを吸着させた後昇温すると、400℃近くの高温度領域でエチレンイミンが極めて高い選択性で脱離することを報告している。分光学的な解析を合わせて提案された反応機構と、本研究の実験結果を合わせて考えると、超臨界条件での官能基選択的 *N*-メチル化反応の機構を推定することができる(Figure 2-7)。

第一段階では、2-アミノエタノールの水酸基が触媒表面に選択的に吸着して、2-アミノエチル吸着種、すなわち、2-アミノエチルホスフェート種が生成する。第二段階では、水酸基吸着によるアンカー効果でアミノ基が触媒表面近傍に引き寄せられる。超臨界メタノール条件に起因して、表面に高密度に存在するメチル吸着種とアミノ基が反応して *N*-メチル化が触媒上で進行し、*N*-メチル 2-アミノエチル吸着種が生じる。この中間体が第三段階で触媒上から脱離することによって *N*-メチル化生成物が生じる。この時、気相条件では 400℃近い高温度によって、2-アミノエチル吸着種が環化を伴って熱的に脱離してエチレンイミンが生じるが、対照的に、超臨界条件では 300℃で生成物が脱離するため、環化脱離が進行しない。超臨界メタノール(高密度なメタノールガス媒体)と *N*-メチル 2-アミノエチルホスフェートとのエステル交換反応様の化学的な相互作用により中間体が脱離することで、高選択的に *N*-メチル化生成物が得られると考えられる。

2-エトキシエチルアミンや *n*-ブチルアミンでは、第一段階のアンカー吸着が起こらないため低活性となることが説明できる。また、アンカー吸着して表面に近づくアミノ基の立体的な阻害効果に起因して、アミノ基上の置換基効果が説明可能であり、さらに、二つの官能基間のアルキレン鎖が長くなると、アミノ基が触媒表面近傍に近づき難くなるため *N*-メチル化反応性が低下すると考えられ、実験事実を全て説明することができる。

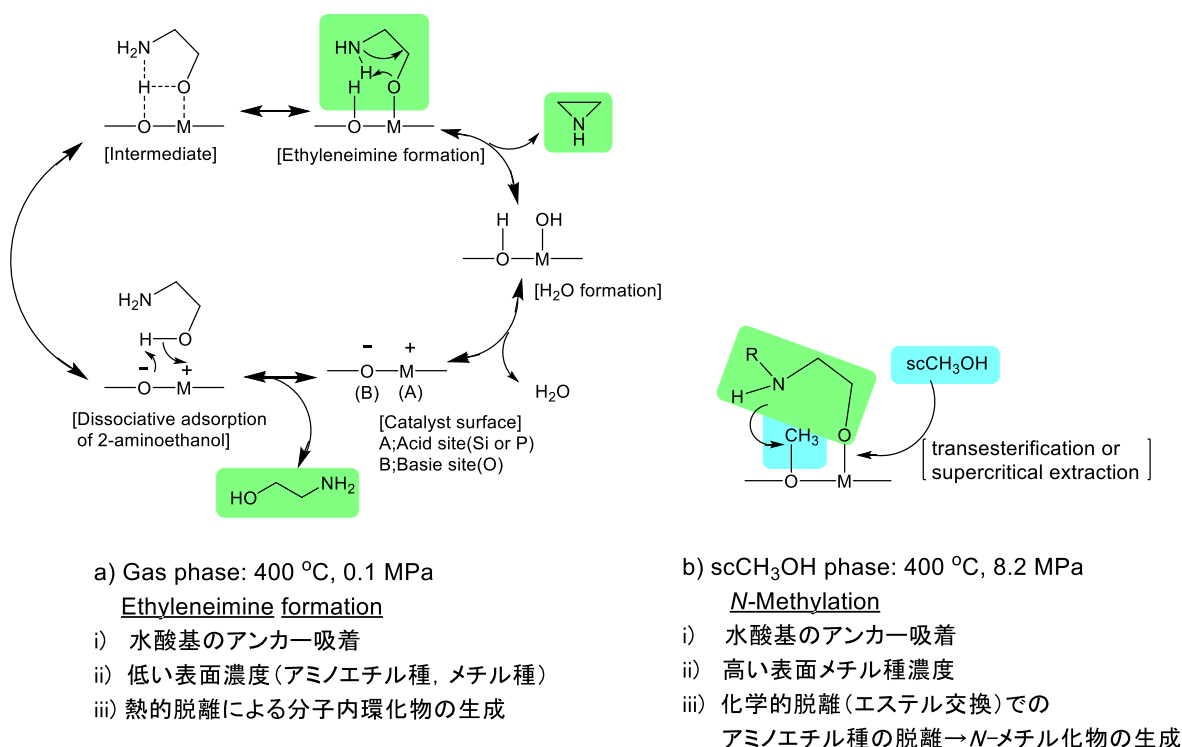
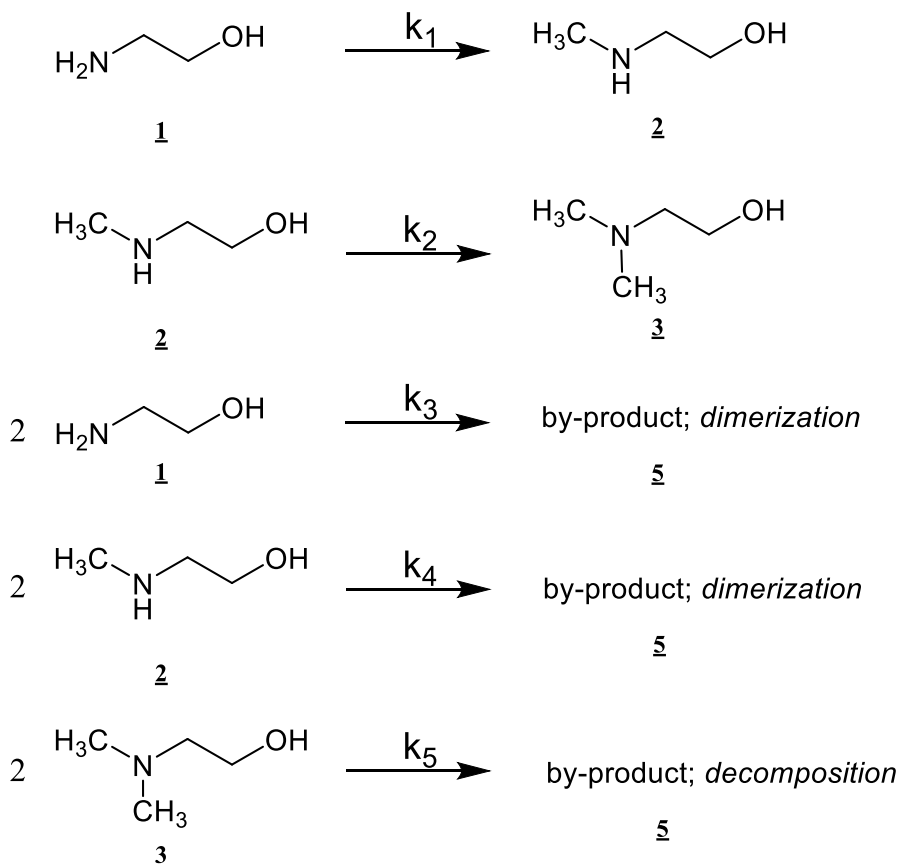


Figure 2-7. Plausible reaction mechanisms for a) gas and b) supercritical reactions.

2-5 反応速度モデル解析

Cs-P/SiO₂ 触媒存在下、300℃、8.2 MPa 条件で取得した一連の実験データを用いて、前節で考察した反応機構に基づく反応速度モデルを構築して検証を試みた。律速段階が表面反応段階であること、また、触媒への水酸基の選択的な吸着が重要であり、水によって反応が可逆的に阻害されること、接触時間と生成物の濃度変化から、見かけ上、アミン濃度に対して一次反応的に進行することを説明できる反応速度モデルとして、Langmuir-Hinshelwood(L-H)機構を選択した。本系へ L-H 機構を適用するために、各反応基質、および、生成物基質の触媒への吸着が比較的強く(平衡定数大きい)、かつ、同一の吸着点に競争的に吸着すると仮定した。*N*-メチル化反応は不可逆な逐次反応で進行し、また、2-アミノエタノール(**1**)、*N*-メチルアミノエタノール(**2**)、*N,N*-ジメチルアミノエタノール(**3**)が、それぞれ同じ吸着平衡定数を持つ副生成物(**5**, 環状化合物)に分解する並発過程を有し、さらに、低温度なためエチレンジアミン(**4**)への平衡反応を無視できると考えて、Scheme 2-6 に示した5つの素反応過程と、その速度定数、各基質の吸着平衡定数を定義した。Langmuir-Hinshelwoodモデルにおける総括反応速度式は、Scheme 2-7 に示す六元連立微分方程式となり解析解を求めることはできないので、Runge-Kutta 法による数値解析によって各速度パラメータを決定した。接触時間としては、触媒重量当たりのメタノールを含む供給化合物分子の総モル供給速度(mol-total/min・g-cat)の逆数を採用し、 $\tau = 1600 \text{ min} \cdot \text{g-cat/mol-total}$ までの範囲で収集したデータを用いた。Table 2-5 にまとめた速度パラメータを用いると、300℃、8.2 MPa 条件下での全ての実験結果をうまく表現することができた(Figure 2-8)。

Scheme 2-6. Kinetic parameters for *N*-methylation of 2-aminoethanol.

$$\begin{aligned}
-r_1 &= \frac{k_1 \cdot K_1 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_1 \cdot P_{\text{methanol}} + k_3 \cdot (K_1)^2 \cdot (P_1)^2}{\left(1 + K_1 \cdot P_1 + K_2 \cdot P_2 + K_3 \cdot P_3 + K_{\text{methanol}} \cdot P_{\text{methanol}} + K_5 \cdot P_5 + K_{\text{water}} \cdot P_{\text{water}}\right)^2} \\
r_2 &= \frac{k_1 \cdot K_1 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_1 \cdot P_{\text{methanol}} - k_2 \cdot K_2 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_2 \cdot P_{\text{methanol}} - k_4 \cdot (K_2)^2 \cdot (P_2)^2}{\left(1 + K_1 \cdot P_1 + K_2 \cdot P_2 + K_3 \cdot P_3 + K_{\text{methanol}} \cdot P_{\text{methanol}} + K_5 \cdot P_5 + K_{\text{water}} \cdot P_{\text{water}}\right)^2} \\
r_3 &= \frac{k_2 \cdot K_2 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_2 \cdot P_{\text{methanol}} - k_5 \cdot (K_3)^2 \cdot (P_3)^2}{\left(1 + K_1 \cdot P_1 + K_2 \cdot P_2 + K_3 \cdot P_3 + K_{\text{methanol}} \cdot P_{\text{methanol}} + K_5 \cdot P_5 + K_{\text{water}} \cdot P_{\text{water}}\right)^2} \\
r_5 &= \frac{k_3 \cdot (K_1)^2 \cdot (P_1)^2 + k_4 \cdot (K_2)^2 \cdot (P_2)^2 + k_5 \cdot (K_3)^2 \cdot (P_3)^2}{\left(1 + K_1 \cdot P_1 + K_2 \cdot P_2 + K_3 \cdot P_3 + K_{\text{methanol}} \cdot P_{\text{methanol}} + K_5 \cdot P_5 + K_{\text{water}} \cdot P_{\text{water}}\right)^2} \cdot \frac{1}{2} \\
-r_{\text{methanol}} &= \frac{k_1 \cdot K_1 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_1 \cdot P_{\text{methanol}} + k_2 \cdot K_2 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_2 \cdot P_{\text{methanol}} - k_5 \cdot (K_3)^2 \cdot (P_3)^2}{\left(1 + K_1 \cdot P_1 + K_2 \cdot P_2 + K_3 \cdot P_3 + K_{\text{methanol}} \cdot P_{\text{methanol}} + K_5 \cdot P_5 + K_{\text{water}} \cdot P_{\text{water}}\right)^2} \\
r_{\text{water}} &= \frac{k_1 \cdot K_1 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_1 \cdot P_{\text{methanol}} + k_2 \cdot K_2 \cdot K_{\text{methanol}} \cdot P_2 \cdot P_{\text{methanol}} + 2 \cdot k_3 \cdot (K_1)^2 \cdot (P_1)^2 + 2 \cdot k_4 \cdot (K_2)^2 \cdot (P_2)^2}{\left(1 + K_1 \cdot P_1 + K_2 \cdot P_2 + K_3 \cdot P_3 + K_{\text{methanol}} \cdot P_{\text{methanol}} + K_5 \cdot P_5 + K_{\text{water}} \cdot P_{\text{water}}\right)^2}
\end{aligned}$$

Scheme 2-7. Reaction kinetics for simultaneous differential equations.

k_n : rate constant of each compound (n) in scheme 2-6, K_n : adsorption equilibrium constant of each compound (n), and P_n : each ideal partial pressure.

Table 2-5. Calculation results of reaction parameters.

| parameter | value in minimum error |
|-----------------------|---------------------------|
| k_1 | 0.142 |
| k_2 | 0.068 |
| k_3 | 0.010 |
| k_5 | 0.020 |
| K_1 | 1.20 |
| K_2 | 1.01 |
| K_3 | 1.01 |
| K_5 | 0.06 |
| K_{methanol} | 0.06 |
| K_{water} | 6.02 |

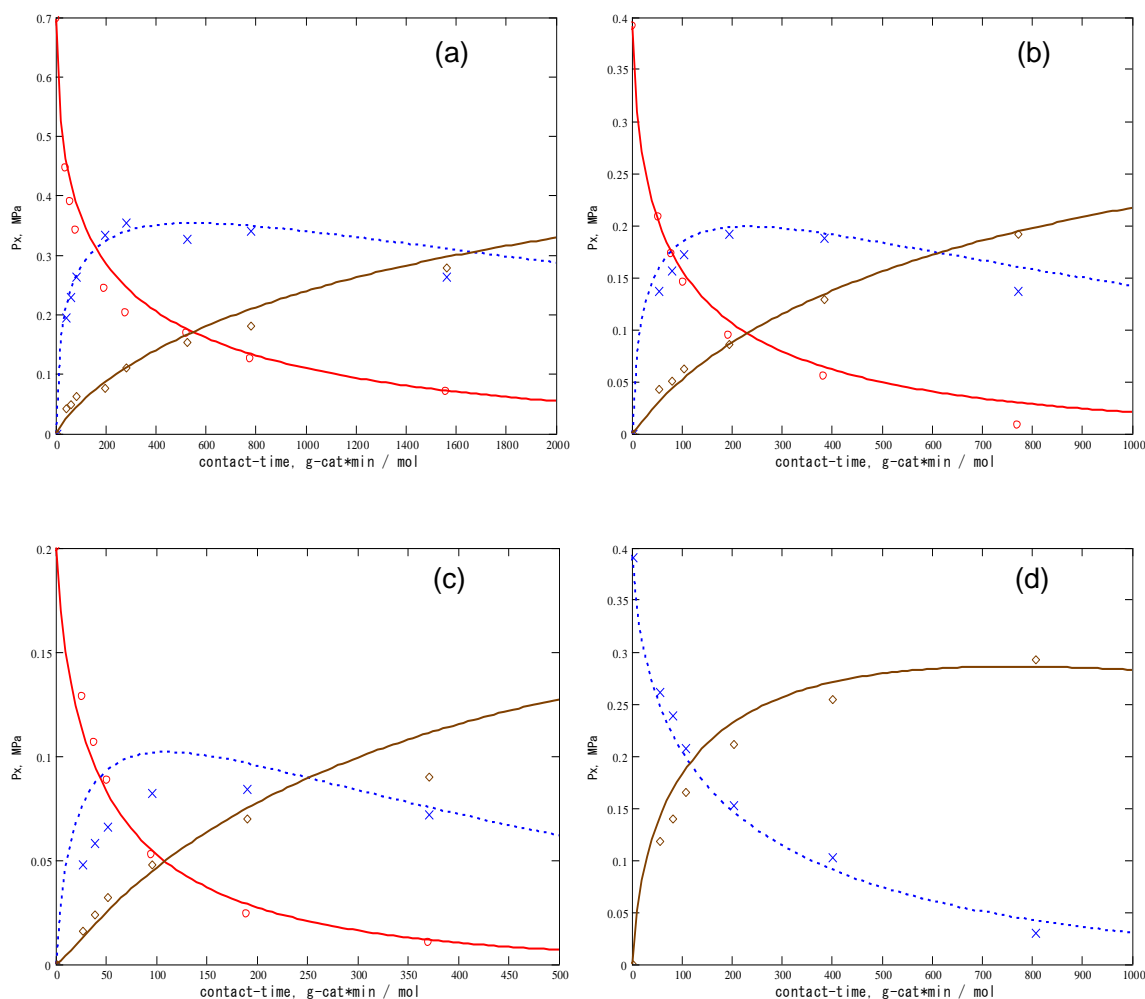


Figure 2-8. The results of the curve-fitting calculation.

The mol ratio (a) = 10.8/1, (b) = 20/1, (c) = 40/1, and (d) the result of *N*-methylation of *N*-methyl 2-aminoethanol to *N,N*-dimethylaminoethanol in 20/1 mol ratio. Symbols: observed data of 2-aminoethanol (o-marks), *N*-methyl 2-aminoethanol (x-marks), *N,N*-dimethylaminoethanol (◇-marks), respectively. Lines: simulation data.

本反応モデルの特徴について以下にまとめる。

- 1) *N*-メチル化反応は不可逆的に進行する : $k_1 = 0.142$, $k_2 = 0.068$
- 2) 水による反応阻害効果は、吸着平衡定数の比により説明される :
 $K_{\text{water}} / K_1 = 5$, $K_{\text{methanol}} / K_1 = 0.05$
- 3) アミノ基の立体障害による反応性差は速度定数比と一致する : $k_2 / k_1 = 0.48$
- 4) *N*-メチル化生成物の不均化反応が進行しない

すなわち、推定した反応機構と、水の反応阻害効果およびアミノ基上の置換基効果について、Langmuir-Hinshelwood 競争吸着モデルによって矛盾することなく説明することができ、提案する反応機構を支持する結果が得られた。

2-6 Cs-P/SiO₂ 触媒の化学構造

Cs-P/SiO₂ 触媒は、きわめて弱い酸塩基両性を有することが提案されているが、その化学的な構造は不明な点が多い。本研究では、¹³³Cs と ³¹P の固体 MAS-NMR 測定によって、その化学構造解析を実施した。Figure 2-9 に Cs-P/SiO₂ 触媒の NMR チャートを示した。Cs および P とともに、少なくとも 5 種の化学種が存在していることが示唆される。³¹P-NMR で観測される δ 1ppm のシャープなシグナルはシリカ上に担持された P₂O₅ 種であることが、別途合成した P₂O₅/SiO₂ との比較、および、H 照射 CP-MAS-NMR によって確認された。一方、¹³³Cs-NMR で観測される δ -17ppm~ δ -19ppm のシグナルは、シリカ上に担持された Cs イオン種であることが、別途 CsNO₃ をシリカに含浸担持後に 500°C 焼成して調製した標品との比較によって確認できた。これらの結果、Cs-P/SiO₂ 触媒には、酸点として P₂O₅/SiO₂ と、塩基点としての Cs⁺/SiO₂ とが共存することがわかる。これらの化学種は *N*-メチル化反応に寄与しない(Table 2-2)。

固体 NMR 測定では、他に 3 種のリン酸セシウム(オルトリン酸塩、ピロリン酸塩、メタリン酸塩)が確認された。CsOH と (NH₄)H₂PO₄ 水溶液を混合した後に減圧乾燥してオルトリン酸セシウム塩 (CsH₂PO₄) を調製した。これを標品として用いた NMR チャートの比較から、Cs-P/SiO₂ 触媒で観測される ¹³³Cs-NMR における δ 47ppm と ³¹P-NMR における δ -6ppm は、シリカ上に担持されたオルトリン酸セシウム種であると同定した。また、ピロリン酸塩 (Cs₂H₂P₂O₇) と多量体縮合物のメタリン酸塩 ((CsPO₃)_n) は、XRD 測定の結果から両化学種の存在が確認できるものの、空気中の水分によって可逆的な加水分解と縮合反応が進行するため単一化合物を得ることができなかった。しかしながら、Cs(NO₃) 塩と (NH₄)H₂PO₄ 塩をシリカ担体に担持して焼成温度を変更することによって、組成の異なる試料を得ることができ、400°C で焼成した場合には、ピロリン酸塩がなくオルトリン酸塩とメタリン酸塩からのみなる試料が得られたことが XRD 測定の結果からわかった。この試料の NMR 測定データから、オルトリン酸塩のシグナルを除外してメタリン酸塩のシグナルを決定し、¹³³Cs では δ 104ppm、³¹P では δ -21ppm と -22ppm であると同定した。したがって、残りの ¹³³Cs における δ 36ppm と ³¹P における δ -8ppm のブロードシグナルがシリカ上に担持されたピロリン酸セシウムであると同定される。すなわち、これらのシリカ担持リン酸セシウム化学種が弱い酸塩基活性点であると推測される。

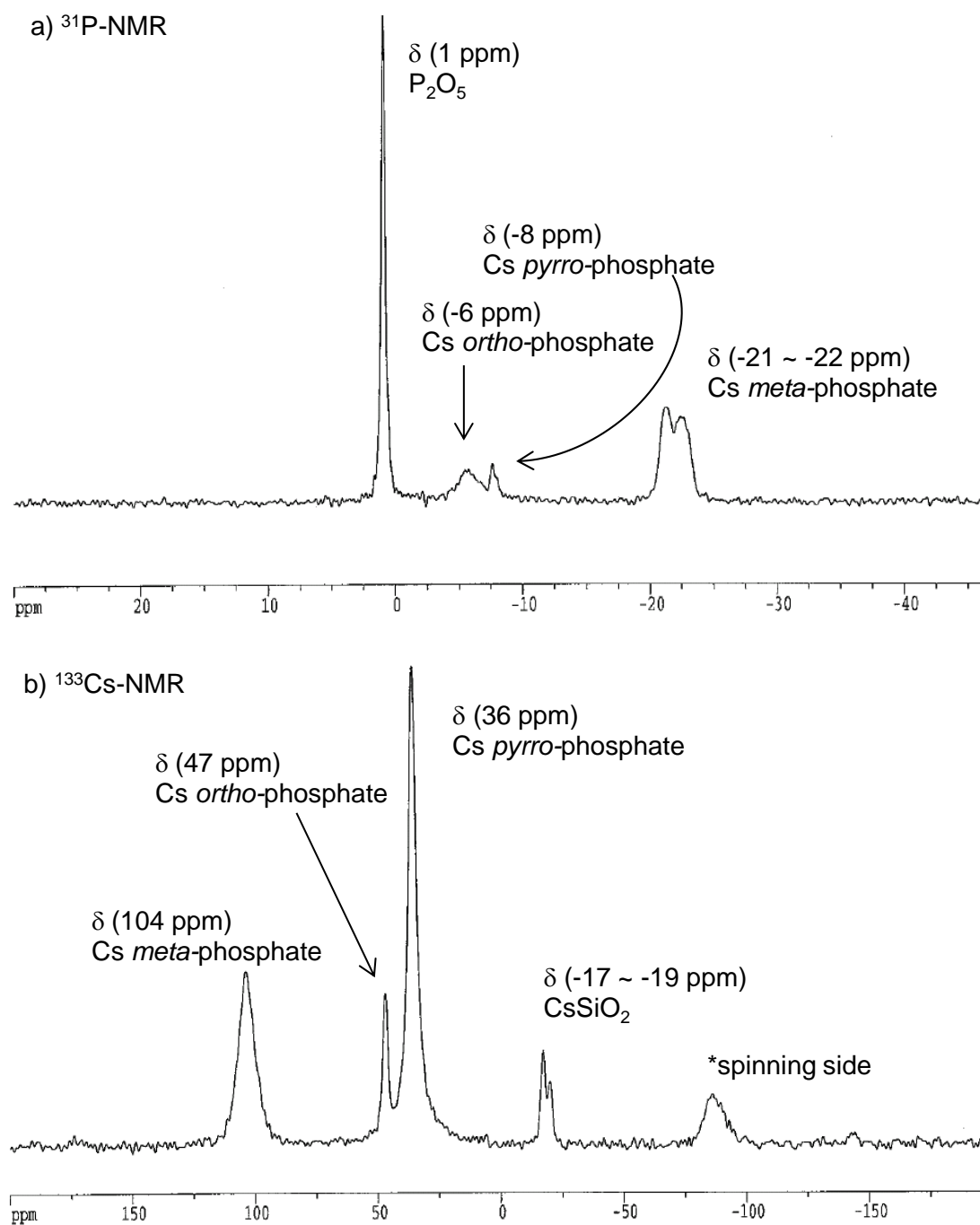


Figure 2-9. (a) ^{31}P NMR spectra and (b) ^{133}Cs NMR spectra of the Cs-P/SiO_2 catalyst.

2-7 アルキレンジアミンおよびジオール基質への応用

2-7-1 α, ω -アルキレンジアミンの *N*-メチル化

アルキレンジアミンを反応基質とした同様の反応を Cs-P/SiO₂ 触媒で検討した (Table 2-6)。エチレンジアミンを基質に用いると、300℃、8.2 MPa の超臨界メタノール条件下で転化率 70%、*N*-メチルエチレンジアミン、*N,N*-ジメチルエチレンジアミンと、*N,N'*-ジメチルエチレンジアミンの合計で約 100% の選択性で *N*-メチル化物が得られた。さらに、常圧の気相条件では、400℃でも全く反応は進行せずに、原料エチレンジアミンが回収された。2-アミノエタノールの場合とは異なって、反応温度を上げるに従って転化率が向上するとともに比較的高い選択性を保つ特徴があり、400℃条件で転化率 94%、選択率 85 % が得られた。エチレンジアミン基質の場合には、ジメチル体として非対称な *N,N*-ジメチルエチレンジアミンと対称な *N,N'*-ジメチルエチレンジアミンが生じる可能性があり、その選択性は非対称ジメチル体の方が優先している。反応温度が高くなるとともに、対称な *N,N'*-ジメチル体の選択性が 5 % (300℃) から 14 % (400℃) まで増加した。

Table 2-6. *N*-Methylation of various alkylene diamines using Cs-P/SiO₂ catalyst. T = 300 °C, P = 8.2 MPa, W/F = 140 g-cat h/mol-diamine, CH₃OH/diamine = 20/1 mol ratio.

| Entry | substrate H ₂ N-(CH ₂) _n -NH ₂ | conversion (%) | selectivity (%) | | |
|-------|--|-------------------|---|--|---|
| | | | CH ₃ HN-(CH ₂) _n -NH ₂ | (CH ₃) ₂ N-(CH ₂) _n -NH ₂ | CH ₃ HN-(CH ₂) _n -NHCH ₃ |
| 1 | n = 2 | 70 | 83 | 12 | 5 |
| 2 | 3 | 48 | 81 | 9 | 4 |
| 3 | 4 | 52 | 71 | 10 | 4 |
| 4 | 5 | 31 | 84 | 7 | 3 |
| 5 | 6 | 25 | 80 | 8 | 4 |
| 6 | 7 | 25 | 80 | 8 | 4 |

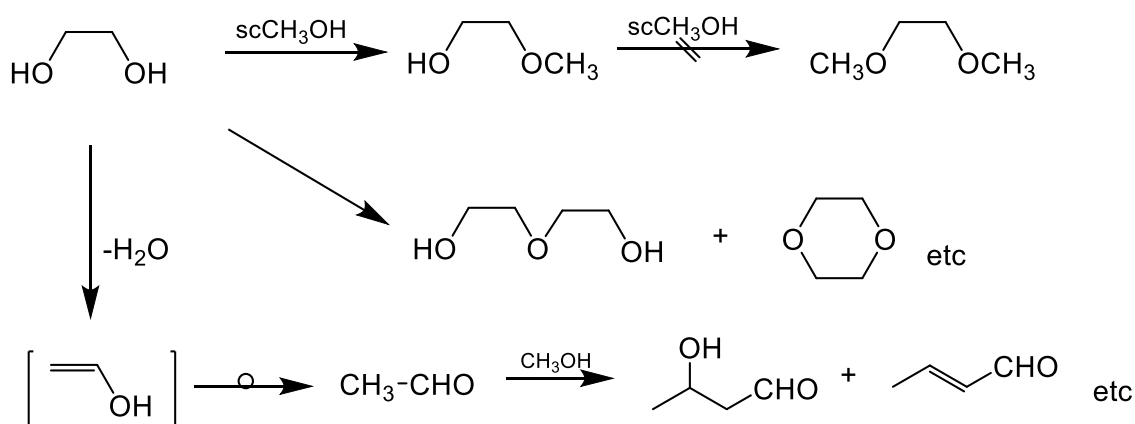
次に、二つのアミノ基の間のメチレン基の長さを変じて反応性を比較した。アミノアルコールの際と同様に、距離が長くなるほど反応性は次第に低下する傾向があり、1,2-エタンジアミン > 1,3-プロパンジアミン > 1,5-ペンタンジアミン > 1,6-ヘキサンジアミン \approx 1,7-ヘプタンジアミンの順となった。また同様に、1,4-ブタンジアミンの場合は例外的な反応性を示し、*N*-メチルピペラジン、*N*-ビニルアジリジンなどの環化生成物を与えた。1,6-ヘキサンジアミンと 1,7-ヘプタンジアミンはほぼ同じ反応性を示し、ブチルアミンの反応性に近くなった (Table 2-4)。二つのアミノ基が炭素鎖 6 以上のアルキレン鎖で離れると分子内ジアミンの効果がなくなり、単官能アミンと変わらなくなるものと推察される。また、アミノ基の吸着は水酸基よりも弱いので、触媒表面への吸着には高いエチレンジアミン分圧が必要であって、このため気相条件では基質が吸着しないので 400℃の高温条件の場合でも反応が進行しないと考えられる。実際、減圧条件下、50℃でエチレンジアミンを Cs-P/SiO₂ 触媒と接触させて吸着した試料の FT-IR を測定すると、2230cm⁻¹ に非常に弱い吸収が観測された。このシグナルは、エチレンジアミンが触媒上の酸点に吸着していることを示すと考えら

れる。すなわち、超臨界メタノール条件下では、エチレンジアミンは Cs-P/SiO₂ 触媒上の酸点に 2-アミノエチルアンモニウム種として弱く相互作用していると推定される。

2-7-2 グリコール類の *O*-メチル化

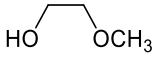
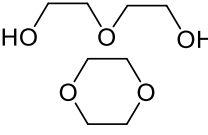
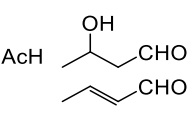
エチレングリコールを反応基質とするメタノールによるエーテル化(*O*-メチル化)反応について検討を行った。エチレングリコールの脱水反応は、2-アミノエタノールの場合と類似して、Scheme 2-8 に示した複雑な反応経路があり、反応条件と用いる触媒によって大きく選択性が変化する。Cs-P/SiO₂ 触媒を用いて、反応温度を 300℃から 400℃、圧力を常圧から 12MPa の範囲で反応させた結果を Table 2-7 に示した。超臨界条件では、Cs-P/SiO₂ 触媒へのアンカー効果によって、主生成物としてグリコールのモノメチル体である 2-メトキシエタノールが得られ、12MPa 条件のとき 76 % の高い選択率で進行した(Entry 6)。一方、常圧条件では 2-メトキシエタノール選択率は 10 % であり、ジエチレングリコールや 1,4-ジオキサン、アセトアルデヒド(AcH)と、アルドール縮合物が主として得られた(Entry 1)。グリコールの自己縮合二量化反応により分子間脱水生成物のジエチレングリコールと 1,4-ジオキサンは、それぞれ 31%と 1%の選択性で生成した。また、アセトアルデヒドとその誘導体は、合計 58%の高い選択性で生じた。グリコールの分子内脱水で生成するビニルアルコールが異性化してアセトアルデヒドが生じて、これが縮合したものと考えられる。すなわち、気相条件では、2-アミノエタノールと同様にグリコールの分子内脱水反応が優先した。反応圧力を高くするに従い、グリコールの二量化や分子内脱水反応が大きく抑制されて、超臨界条件下では *O*-メチル化選択性が飛躍的に向上した。

同様に、1,2-プロパンジオールを基質として用いると、超臨界条件で *O*-メチル化反応が優先的に進行し、1-メトキシ 2-プロパノールと 2-メトキシ 1-プロパノールが主生成物として得られた。



Scheme 2-8. Reaction pathway of *O*-methylation of ethyleneglycol.

Table 2-7. O-Methylation of ethylene glycol with CH₃OH using Cs-P/SiO₂. W/F = 150 g-cat h/mol-diol, CH₃OH/diol=20/1 mol ratio.

| Entry | diol | T, °C/ P, Mpa | conv, % | selectivity, % | | |
|-------|--------------------------------------|------------------|------------|---|--|---|
| | | | |  |  |  |
| 1 | HO(CH ₂) ₂ OH | 300/0.1 | 46 | 10 | 32 | 58 |
| 2 | " | 300/2 | 51 | 26 | 36 | 38 |
| 3 | " | 300/5 | 44 | 50 | 35 | 15 |
| 4 | " | 300/8.2 | 35 | 67 | 30 | 2 |
| 5 | " | 300/10 | 31 | 68 | 23 | 4 |
| 6 | " | 300/12 | 23 | 76 | 21 | 3 |
| 7 | " | 330/0.1 | 71 | 2 | 10 | 88 |
| 8 | " | 330/8.2 | 65 | 47 | 10 | 43 |
| 9 | " | 360/0.1 | 92 | 1 | 5 | 93 |
| 10 | " | 360/8.2 | 88 | 33 | 5 | 62 |
| 11 | " | 400/0.1 | 98 | 1 | 1 | 97 |
| 12 | " | 400/8.2 | 98 | 15 | 2 | 83 |

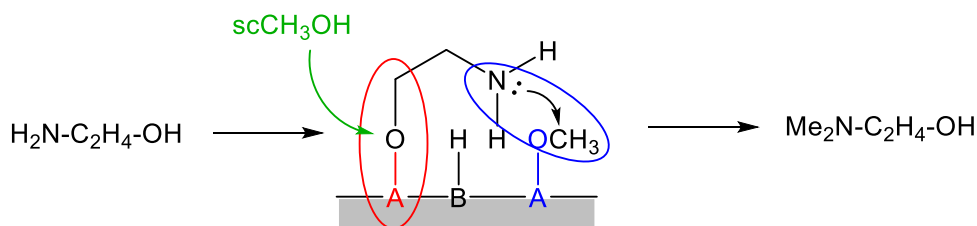
いずれの基質でも反応圧力に依らず、逐次生成物の *O,O'*-ジメチル化生成物(1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジメトキシプロパン)は検出されなかった。また、2-プロパノールを反応基質とした場合はほとんど反応せず微量のメチルイソプロピルエーテル(*i*-C₃H₇-O-CH₃)とプロペン(CH₂=CHCH₃)が生じた。したがって、超臨界条件下における Cs-P/SiO₂ 触媒による *O*-メチル化反応も、2-アミノエタノールの反応系と類似して、末端の水酸基がアンカーとして Cs-P/SiO₂ 触媒表面に吸着することにより、他方の水酸基(反応点)が表面へ高濃度に存在するメチル吸着種と近づいて *O*-メチル化反応が進行するものと考えられる。

なお、2-プロパノールは固体酸性/固体塩基性のテスト反応に使用される基質であり、固体酸触媒では脱水反応によりプロペンを与え、固体塩基触媒では脱水素反応によりアセトンを与えることが知られている⁷。超臨界メタノール中での 2-プロパノールの反応時にはプロペンが検出されるもののアセトンは検出されないことから、本反応系では Cs-P/SiO₂ 触媒は、固体酸触媒として作用しているものと推察される。

2-8 考察

2-アミノエタノールのメタノールによる官能基選択的 *N*-メチル化反応における Cs-P/SiO₂ 触媒の機能について、上述した反応機構と実験室における TBS·Cl 等を用いる 3 段階の保護／脱保護操作 (Scheme 2-1) とを比較して考察する。Figure 2-10 に概念をまとめた。Cs-P/SiO₂ における水酸基のアンカー効果は、2-アミノエタノールの水酸基をリン酸エステル化して選択的に保護するのと同義と言える。このとき、保護基の官能基選択性は縮合リン酸の親酸素性(親水性)に起因する。触媒表面で水酸基が保護された状態で、メタノール由来の表面メチル種とアミノ基とが表面反応によって反応して *N*-メチル化が進行する。生じた(*N*-メチル)-2-アミノエチルホスフェート中間体[(CH₃)HN-C₂H₄-P]が、高密度メタノール媒体とエステル交換反応によって置換され、リン酸エステル基の脱保護過程が進行し、アミノエタノールの水酸基が再生して *N*-メチル 2-アミノエタノールが生成すると同時に、触媒表面(活性種)が再生される。すなわち、これら 3 段階の工程を単一の触媒表面で実現することになり、実験室的な化学量論的保護／脱保護を触媒化し、かつ、廃棄物が生じない高効率な反応系が構築できた観点で意義深い。

Single step reaction: Catalytic reaction with simultaneous protection/deprotection



Multi step reaction: Consecutive protection/reaction/deprotection in laboratories

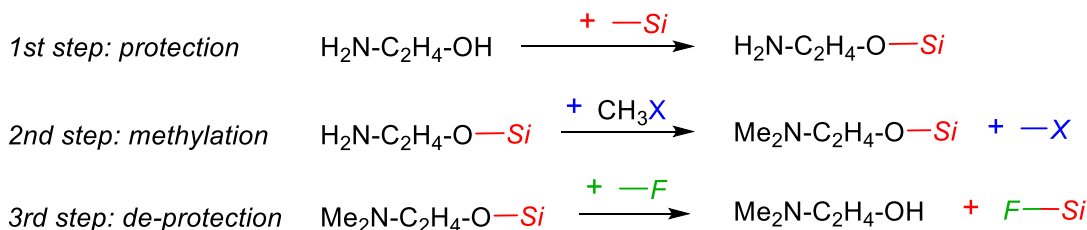


Figure 2-10. Role of the Cs-P/SiO₂ catalyst corresponding to protection/deprotection agent.

2-9 結言

二官能性の 2-アミノエタノールのメタノールによる官能基選択的 *N*-メチル化反応システムを開発した。超臨界メタノール(高密度メタノールガス)を反応基質、かつ、媒体として利用することにより、固体酸触媒系で高い活性と特異な選択性が発現し、モルデナイト触媒を用いた場合は顕著な触媒寿命の向上効果が認められた。特に、超臨界条件下で酸塩基両機能性固体触媒(Cs-P/SiO₂)を用いることによって 95%以上の高い官能基選択性を達成した。また、2-アミノエタノールの *N*-メチル化選択性は、反応圧力によって連続的に向上し、臨界圧以上ではほぼ一定となった。超臨界条件で選択的 *N*-メチル化反応が進行する要因として、i) 反応温度の穏和化により分子内環化脱水反応が抑制され、ii) 超臨界条件におけるメチル吸着種の高い表面濃度が、水酸基のアンカー効果による表面吸着種(アミノエチルホスフェート種)との反応頻度を向上させ、iii) 気相条件では表面吸着種が熱的に脱離して環化する一方、超臨界条件ではエステル交換様の化学的な相互作用によってより穏和な温度で脱離できる、などが挙げられ、これにより、*N*-メチル化生成物を効率よく得ることができることがわかった。

また、本反応系はアミノアルコール類に限定されず、同様に困難な α, ω -アルキレンジアミンやグリコール類の選択的メチル化反応にも適用可能であることを示した。

参考文献

- [1] a) M. Frauenkron, J.-P. Melder, G. Ruider, R. Rossbacher, H. Höke, “*Ethanolamines and Propanoamines*” *Ullmann's Encyclo. Ind. Chem.* Wiley (2001); b) J. I. Kroschwitz (Executive Ed.), M. H.-Grant (Ed.), “*Alkanolamines*”, *KIRK-OTTMER Encyclo. Chem. Tech. 4th ed., Vol. 2*, Wiley-Interscience (1993).
- [2] P. G. M. Wuts, T. W. Green, “*Green's Protective groups in organic synthesis*” 4th ed., Wiley-Interscience (2006).
- [3] a) R. B. C. Plillai, K. K. Bhattacharyya, C. N. Pillai, *Indian J. Chem.*, **1993**, 32A, 165-167; b) Hungary Patent, HU 56339, **1991** (NITROIL Vegyipari Termelo-Fejlesztő Kozos Vallalat).
- [4] a) Y. Fue, T. Baba, Y. Ono, *Appl. Catal. A:General*, **1999**, 178, 219-223; b) Y. Fue, T. Baba, Y. Ono, *Appl. Catal. A:General*, **1999**, 176, 201-204; c) Y. Fue, T. Baba, Y. Ono, *Appl. Catal. A:General*, **1998**, 166, 425-430; d) Y. Fue, T. Baba, Y. Ono, *Appl. Catal. A:General*, **1998**, 166, 419-423; e) Y. Ono, *Appl. Catal. A:General*, **1997**, 155, 133-166.
- [5] K. Segawa, H. Tachibana, *J. Catal.*, **1991**, 131, 482-490.
- [6] U. Harder, E. Pfeil, K.-F. Zenner, *Ber.*, **1964**, 97, 510-519.
- [7] a) H. Tsuneki, *Appl. Catal., A: General*, **2001**, 221, 209-217; b) M. Ueshima, H. Yano, H. Hattori, 石油学会誌, **1992**, 35(4), 362-365.
- [8] a) Y. Ono, H. Hattori, “*Solid Base Catalysis*”, *Chemical Physics Vol. 101 pp.41*, Springer (2011); b) K. Tanabe, H. Hattori, T. Yamaguchi, T. Tanaka (Eds.), “*Acid-Base Catalysis*”, *Proc. Int. Sym. Acid-Base Catal., Sapporo*, Kodansha-VCH (1988).

第 3 章

超臨界メタノールと固体酸・塩基触媒による
フェノール類の脱水メチル化反応選択性の制御

3-1 緒言

第2章では、高密度メタノール媒体中で特異な選択性を発現する酸塩基両機能性触媒の、種々の二官能性分子に対する官能基選択的な*N*-メチル化反応、および、*O*-メチル化反応への適用について述べた。本章では、この触媒反応技術をヘテロ原子のメチル化から炭素原子のメチル化、すなわち、フェノール類のオルト位選択的メチル化反応(核メチル化)に拡張することを目的とする。

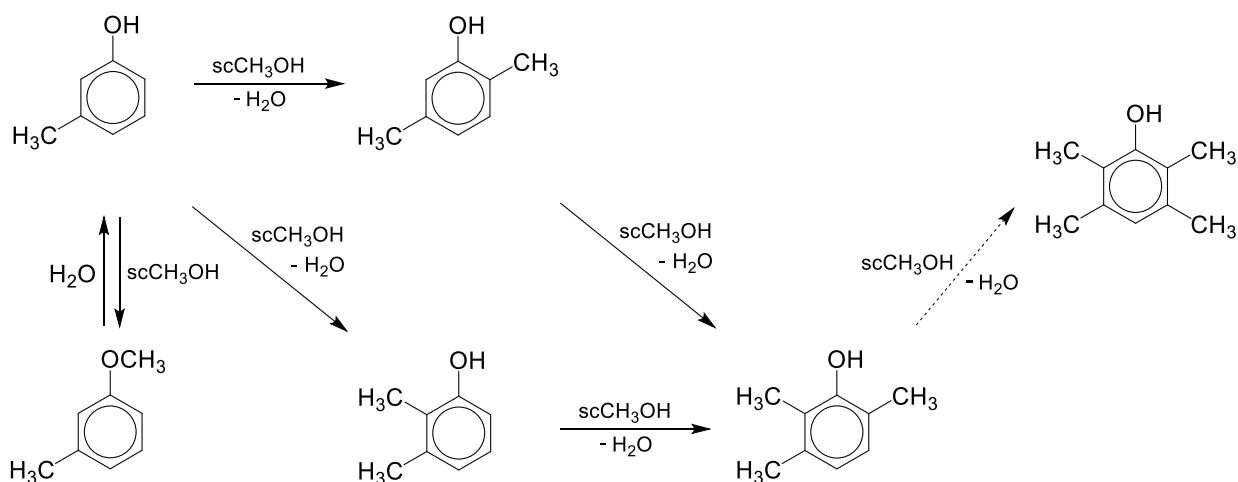
オルトアルキルフェノール化合物は、工業的に有用な化合物である。例えば、オルトクレゾールは工業原料、殺菌消毒剤として有用であり、2,6-キシレノールはフェニレンオキシドの製造原料となり、2,3,6-トリメチルフェノールはビタミンEの製造原料として使用される。これらオルトアルキルフェノール化合物を製造するには、オルト位に選択的にアルキル基を導入する必要がある、このようなオルトアルキルフェノール化合物の製造方法として、従来、気相法や液相法が行われている¹。

フェノール類化合物とメタノールとのアルキル化反応は発熱反応であり、反応生成熱を効率よく除去する必要がある。液相反応法では、溶媒の熱容量が大きいため反応熱の除熱が極めて容易である利点を有している。塩化アルミニウムやアルミニウムアルコキシドを均一系触媒として使用したFriedel-Craftsのアルキル化反応が広く行われているが、反応溶媒および触媒と生成物との分離工程が必要となる。液相でアルミナ触媒を使用すれば触媒の分離工程が簡便であるが、選択率が低いため効率よく生成物を得ることができない問題がある。

一方、気相法におけるフェノール類のメタノールによるアルキル化反応では(Scheme 3-1)、アルミナやシリカアルミナ等の固体酸触媒を用いると核メチル化反応の位置選択性が悪化する問題がある。パラ位にメチル基が導入される割合が増加するとともにフェノール性水酸基のメチルエーテル化(アニソール類の副生)が進行するため、工業的には、副産するアニソール類を回収して反応原料として再使用する必要がある、エネルギー多消費型の製造プロセスである。近年、この選択性の問題を解決する目的で固体塩基性触媒が開発された²。酸化マグネシウムなどに代表される固体塩基触媒ではフェノール性水酸基のエーテル化反応はほとんど進行せずに、かつ、高いオルト位選択性が得られるので、現在では酸化マグネシウム系触媒³や鉄-バナジウム-ケイ素三元系複合酸化物触媒⁴を用いる方法が広く工業的に採用されている。しかしながら、アルキル化剤であるメタノールの無効分解が激しく、また、触媒上への炭素分の沈着(コーキング)によって触媒活性が経時的に激しく劣化する問題がある。メタノールの分解を抑制する目的で、第3,4成分として、チタン、ジルコニウム、アンチモンなどの添加により触媒の活性を向上させて反応温度を低下させる方法などが試みられているが、このような触媒改良のみによる方法では生成物の選択率が低下してしまう課題がある⁵。

すなわち、気相条件においては、以下のような問題点がある。

- (1) メチル化剤であるメタノールの無効分解と選択性の二者択一を余儀なくされる。
- (2) 効率的な除熱に設備コストがかかる一方、不十分な除熱では選択率の低下を招く。
- (3) 高温の気相反応のため触媒表面でコーキングしやすく、触媒が劣化する。
- (4) 露点の問題から反応濃度を上げることができず、反応器を大きくする必要がある。



Scheme 3-1. Reaction pathway for methylation of *m*-cresol with supercritical CH₃OH.

超臨界メタノールを反応媒体、かつ、基質として用いれば、前章で述べたように、固体触媒表面での基質の高密度化作用などにより反応温度等の条件をマイルドにすることが可能であり、さらに、気相条件に比べて酸・塩基物性が弱い触媒を用いることができる期待がある。これらの相乗効果によってメタノールの無効分解を抑制してメタノール基準の選択性を向上し、さらに、触媒寿命の延長効果(触媒劣化の抑制)が両立して実現されると考えた。

本章では、メタクレゾールまたはフェノールとメタノールとの核メチル化反応において、気相法で使用する固体塩基触媒(MgO、Fe-V/SiO₂)を超臨界メタノール中で適用することによって、メタノールの無効分解を抑制することに起因する触媒寿命の向上効果を明らかにした。さらに、超臨界メタノール反応場における核メチル化と *O*-メチル化選択性について、酸・塩基性を容易に制御可能な酸化ジルコニウム(ZrO₂)を用いると、固体酸量と *O*-メチル化選択性との間に高い相関関係があることを明らかにした。

3-2 Cs-P/SiO₂触媒によるフェノールと超臨界メタノールの反応

第2章 Figure 2-1 に記載のフロー反応装置を使用して、まず、Cs-P/SiO₂触媒における超臨界メタノール中でのフェノール(C₆H₅-OH; PhOH)のメチル化反応について検討した(Table 3-1)。実験は、液空間速度(LHSV, 常温常圧下の原料溶液の体積流量(liter/h)/触媒層体積(liter-cat.))を 4 h⁻¹、または、8 h⁻¹に揃えて実施した。単官能性であるにも関わらず、超臨界条件では良好に *O*-メチル化反応が進行し、300℃、8.2MPa、メタノール：フェノールモル比 20:1 の条件で、転化率 34%、選択率 99 % でアニソール(C₆H₅-OCH₃)が得られた(Entry 4)。分子内にアンカーとなる水酸基を持たないが、フェノールの比較的強い酸性によって効果的に進行したと考えられる。2-アミノエタノールのメチル化の場合と同様に、高圧条件にすることによって触媒活性が向上したが、このとき、反応選択性に対する圧力効果は認められなかった(Entry 1-6)。フェノールのエーテル化反応は可逆的に進行すると予想されるが、本系においては、Cs-P/SiO₂触媒を用いる超臨界メタノール中でのアニソールと水との反応は進行しなかった。フェノールの *O*-メチル化反応時に水を共存させると強く反応が阻害されたことから(Entry 12)、水による反応阻害効果の影響と思われる。アンカー効果のないフェノール基質の場合には、水の競争吸着による阻害効果が大きいと考えられる。実際に、メタノール：フェノールモル比を 20:1 から 40:1、100:1 と希釈していくと、高い *O*-メチル化選択率はほぼ一定のままフェノール転化率が向上したことから(Entry 13-14)、同機構が示唆される。モル比 100:1 の場合のみ、微量の核メチル化物であるオルトクレゾールが生成した。弱い酸塩基両性の Cs-P/SiO₂ 触媒では、従来の固体酸触媒や固体塩基触媒に比較してメタノールの無効分解反応や、芳香環への核メチル化反応がほとんど進行せず、きわめて高い選択性でフェノール性水酸基への *O*-メチル化反応が効率よく進行した。

Table 3-1. Reaction of PhOH with CH₃OH over the Cs-P/SiO₂ catalyst.






| Entry | T, °C | P, MPa | mol ratio CH ₃ OH/PhOH/H ₂ O | LHSV, h ⁻¹ | conv, % | selectivity, % | |
|-------|-------|--------|---|--------------------------|------------|----------------|----------|
| | | | | | | Anisol | o-Cresol |
| 1 | 300 | 0.1 | 20/1/0 | 4 | 3 | 97 | 0 |
| 2 | 300 | 2 | 20/1/0 | 4 | 15 | 94 | 0 |
| 3 | 300 | 5 | 20/1/0 | 4 | 26 | 99 | 0 |
| 4 | 300 | 8.2 | 20/1/0 | 4 | 34 | 99 | 0 |
| 5 | 300 | 10 | 20/1/0 | 4 | 34 | 100 | 0 |
| 6 | 300 | 12 | 20/1/0 | 4 | 29 | 100 | 0 |
| 7 | 270 | 8.2 | 20/1/0 | 4 | 9 | 98 | 0 |
| 8 | 330 | 8.2 | 20/1/0 | 4 | 30 | 92 | 0.3 |
| 9 | 360 | 8.2 | 20/1/0 | 4 | 27 | 84 | 0.7 |
| 10 | 400 | 8.2 | 20/1/0 | 4 | 37 | 73 | 3 |
| 11 | 300 | 8.2 | 20/1/0 | 8 | 40 | 93 | 0 |
| 12 | 300 | 8.2 | 20/1/1 | 8 | 0.7 | 100 | 0 |
| 13 | 300 | 8.2 | 40/1/0 | 8 | 49 | 98 | 0 |
| 14 | 300 | 8.2 | 100/1/0 | 8 | 71 | 95 | 0 |

3-3 フェノール類のオルト位選択的核メチル化触媒の探索

3-3-1 固体塩基触媒

次に、気相条件におけるメタクレゾール(m -C₆H₄(CH₃)-OH)のメタノールによるオルト位選択的メチル化触媒である MgO、および、シリカ担持鉄バナジウム複合酸化物(Fe-V/SiO₂)を用いて、超臨界メタノール中でのメタクレゾールの反応検討を行った(Table 3-2)。いずれの触媒も、同一温度条件では超臨界条件下で反応が促進されるとともに、メタノールの無効分解反応が大幅に抑制された。一方、気相条件ではほとんど生じない *O*-メチル化生成物(3-メチルアニソール; Tol-O-CH₃)が超臨界条件では 1~5%程度検出され、特に、MgO 触媒では核メチル化選択性が悪化した。具体的には、常圧、400℃条件では転化率 9%ながらオルト位核メチル化選択率がほぼ 100%であり(Entry 5)、500℃の場合には転化率 84%で核メチル化選択率 95%が得られた(Entry 7)。一方、400℃の超臨界条件下では、核メチル化選択率は 62-75%、逐次的な副生物のテトラメチルフェノールが選択率が 7-13mol%となり、オルト位の核メチル化選択性は中程度あるものの、過剰に核メチル化反応が進行している。さらに、3-メチルアニソール選択率が 3~5mol%であることから、気相条件では通常は起こらない *O*-メチル化反応が超臨界条件下では進行する結果が得られた。

Table 3-2. Catalyst screening for methylation of *m*-cresol with CH₃OH using solid base catalysts. Conditions; CH₃OH/*m*-cresol = 13.5/1 mol ratio, LHSV = 4 h⁻¹, time-on-stream = 90 min. ZrO₂ prepared by calcination of ZrO(OH)₂ at 850 °C.

| Entry | catalyst | Temp.(°C) / Press(MPa) | conversion (%) | Yield (%) | | | Selectivity (%) | | | efficiency of CH ₃ OH (%) |
|-------|-----------------------|------------------------|----------------|---|---|---|------------------------------------|---|---|--------------------------------------|
| | | | |  |  |  | total of <i>ortho</i> -methylation |  |  | |
| 1 | MgO | 400 / 16 | 92 | 32 | 7 | 18 | 62 | 13 | 5 | 100 |
| 2 | | 400 / 14 | 92 | 34 | 7 | 17 | 63 | 13 | 3 | 100 |
| 3 | | 400 / 12 | 93 | 35 | 7 | 19 | 66 | 12 | 4 | 100 |
| 4 | | 400 / 8.2 | 89 | 40 | 8 | 19 | 75 | 7 | 3 | 100 |
| 5 | | 400 / 0.1 | 9 | 7 | 2 | 0 | 100 | 0 | 0 | 93 |
| 6 | | 450 / 0.1 | 28 | 19 | 6 | 2 | 96 | 1 | 0 | 88 |
| 7 | | 500 / 0.1 | 84 | 41 | 11 | 28 | 95 | 1 | 1 | 79 |
| 8 | Fe-V/SiO ₂ | 350 / 8.2 | 35 | 23 | 8 | 3 | 97 | 2 | 1 | 100 |
| 9 | | 350 / 0.1 | 9 | 6 | 2 | 1 | 100 | 0 | 0 | 96 |
| 10 | ZrO ₂ | 400 / 8.2 | 96 | 41 | 10 | 36 | 91 | 7 | 3 | 94 |
| 11 | | 370 / 8.2 | 38 | 20 | 11 | 2 | 87 | 13 | 0 | 98 |
| 12 | | 370 / 0.1 | 15 | 6 | 4 | 1 | 73 | 5 | 0 | 91 |
| 13 | | 400 / 0.1 | 26 | 13 | 8 | 1 | 85 | 7 | 0 | 88 |
| 14 | | 450 / 0.1 | 78 | 32 | 16 | 14 | 79 | 8 | 3 | 89 |

3-3-2 Fe-V/SiO₂ 触媒の劣化挙動

Fe-V/SiO₂ 触媒は、気相条件では初期活性が失われて活性低下した後、数時間で安定化した。基質にフェノールを用いて、メタノールとのモル比を 30:1 に変更した以外は Table 3-2 と同様の条件で気相反応すると、反応開始直後から発熱を伴って劣化し、初期に 46%を示した転化率が 12 時間経過時には 18%まで低下した。一方、超臨界メタノール条件(15 MPa)では、活性低下が緩やかであり、72 時間後も比較的高い触媒活性を維持した(Figure 3-1)。

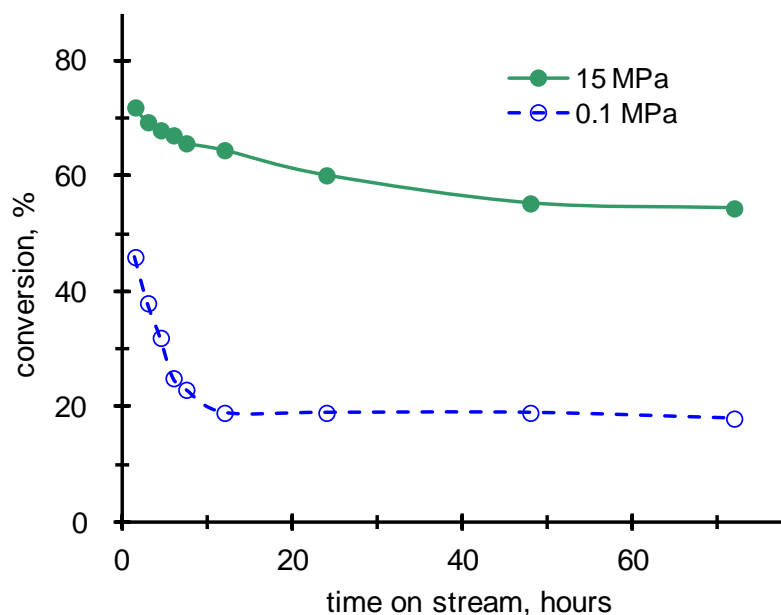


Figure 3-1. Fe-V/SiO₂ catalyst life-time: Influence of time-on stream on the catalytic activity. Conditions: 350°C, LHSV=4 h⁻¹ for 3 days evaluation.

次に、触媒寿命に関わる因子を明らかにするために、気相および超臨界条件で 72 時間の連続反応評価後の触媒を抜き出して各々の触媒を比較した(Table 3-3)。まず、元素分析により測定された蓄積炭素量は、気相条件と超臨界条件では、それぞれ、10 wt%、22 wt%であり、超臨界条件の方が 2 倍程度多く炭素質が検出される予想外の結果が得られた。そこで、固体状態の ^{13}C -MAS-NMR を測定したところ、超臨界条件で使用した触媒上には、 δ 125 ppm 付近に芳香族に帰属される炭素種の蓄積が観測されるのに対し、気相条件で使用した触媒では、 δ 48 ppm 付近にメタノールの無効分解に由来する脂肪族の炭素種が蓄積したことがわかった。したがって、触媒劣化の要因物質は δ 48 ppm に観測される炭素種であり、メタノールの無効分解反応が直接的な原因と考えられる。超臨界条件における Fe-V/SiO₂ 触媒の寿命改善効果は、メタノールの無効分解が抑制されることによる劣化原因物質の低減化作用と、劣化原因物質の超臨界メタノールによる洗浄、抽出作用が相乗的に作用した結果であると考えられる。

Table 3-3. Analytical comparison of the used catalysts between supercritical and gas phase conditions, corresponding to Figure 3-1.

| Condition | P , MPa | C wt% in used cat. by elementl anal. | Δ wt% by TG anal. | ^{13}C -NMR, δ [ppm] |
|------------------|--------------|---|-----------------------------|---|
| supercrit. phase | 15 | 22 | 22 | 127, (48) |
| gas phase | 0 | 10 | 9 | 48 |

3-3-3 酸塩基両機能性酸化ジルコニウム触媒での選択性

超臨界条件におけるオルト位選択的メチル化と *O*-メチル化の各選択性と触媒物性との関係を調べるために、焼成条件によって容易に酸・塩基特性を変化させることができる酸化ジルコニウム(ZrO_2)を用いて、固体酸性および固体塩基性と反応選択性の影響を検討した。まず、オキシ硝酸ジルコニウム($\text{ZrO}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)をアンモニア水で加水分解してオキシ水酸化ジルコニウム($\text{ZrO}(\text{OH})_2$)を得た。これを、430、500、700、850、1,000°Cの各温度で焼成して種々の酸化ジルコニウムを調製した。400°C、8.2 MPa 条件で Table 3-2 と同様に評価した結果、比較的弱い酸・塩基性を持つ ZrO_2 (850°C焼成)触媒は、400°C、8.2MPa の超臨界条件では MgO と同等の活性と、より優れたオルト位核メチル化選択性を発現した。 ZrO_2 の酸・塩基性については、ピリジン吸着量測定によって調べられており、焼成温度によって酸塩基性のバランスが変化する⁶。ピリジン吸着量と超臨界メタノール中でのメタクレゾールのオルト位核メチル化選択率および *O*-メチル化(エーテル化)選択率を ZrO_2 の焼成温度に対してプロットすると、良い相関関係が得られた(Figure 3-2)。

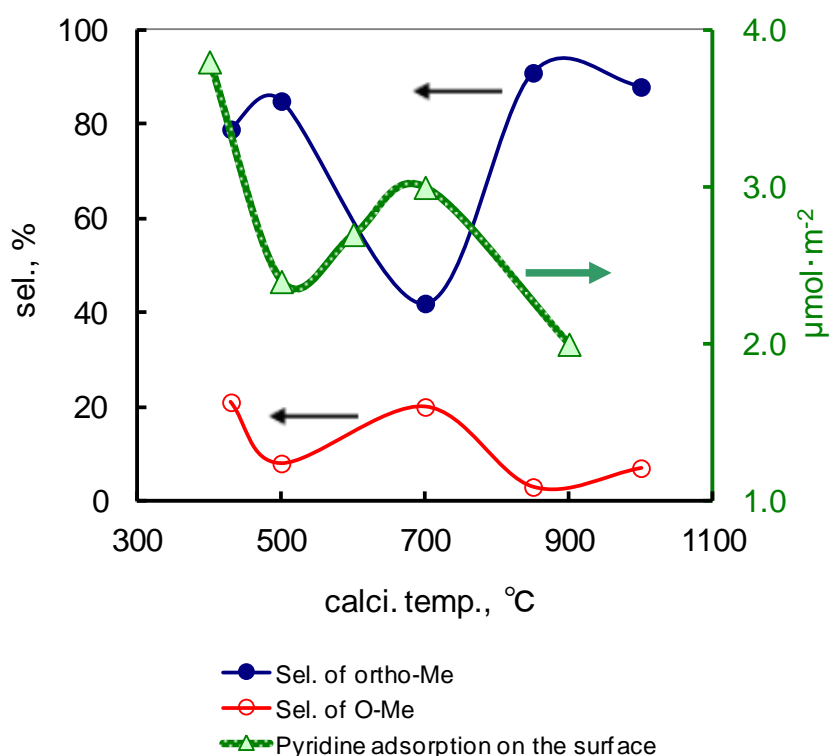


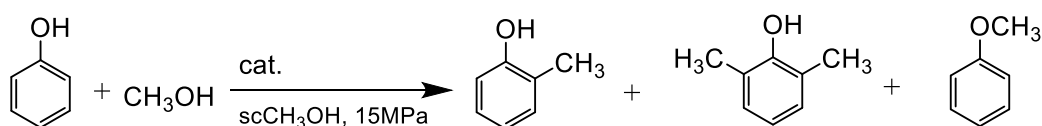
Figure 3-2. Calcination temperature effect on chemoselectivity over the ZrO_2 catalysts.

焼成温度が 500°C のとき、85% の良好なオルト位置メチル化選択率を示し、より高い焼成温度 (700°C) では選択率が低下した。850°C 以上の温度で最も高い 90% を超える選択率を発現した。このとき、単位表面積あたりのピリジン吸着量は逆相関関係にあり、対照的に、*O*-メチル化選択率と高い順相関関係が認められた。これらの結果から、*O*-メチル化(エーテル化)反応は ZrO_2 の弱い酸点が活性点となって進行する一方、オルト位選択的な核メチル化反応は塩基点が活性点として作用して進行するものと考えられる。

3-4 超臨界メタノール反応場で機能する Fe-V/ZrO₂ 触媒の開発

前節までに、気相で使用する Fe-V/SiO₂ 触媒を超臨界条件下に用いると、顕著に触媒寿命が向上するものの、*O*-メチル化物が副生して選択性が悪化する相反性があることを示した。担体として用いた SiO₂ のきわめて弱い酸性でさえ、超臨界条件では選択性に悪影響を与えるものと考えられる。上記の相反する課題を解決し、超臨界メタノール反応場で効果的に作用する触媒を設計するためには、担体の酸・塩基性を厳密に制御することが肝要だと考えられる。

実際、ZrO(OH)₂ を 850°C で焼成して得た ZrO₂ を SiO₂ 担体の代わりに用いて、Fe-V/SiO₂ 触媒と同様の手法で触媒を合成し、超臨界メタノール中におけるフェノールの反応性を検討した。調製したジルコシア担持鉄バナジウム複合酸化物(Fe-V/ZrO₂)を触媒として用いると、高活性で、かつ、高選択性が持続的に発現した(Scheme 3-2)。320°C、15MPa の超臨界メタノール条件下で高効率にフェノールのオルト位選択的な核メチル化反応が進行し、モノメチル体(オルトクレゾール)とジメチル体(2,6-キシレノール)の合計選択率は 94 % に達し、2,6-キシレノールを極めて高い収率(87 %)で得ることができた。



| cat. | temp.[°C] | Conv.[%] | Yield[%] | Yield[%] | Yield[%] |
|-----------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Fe-V/SiO ₂ | 350 | 65 | 48 | 17 | 1 |
| Fe-V/ZrO ₂ | 320 | 99 | 6 | 87 | 0.5 |

Scheme 3-2. Effect of catalyst support on *ortho*-methylation of phenol using Fe-V mixed oxide.

3-5 結言

超臨界メタノールを反応基質、かつ、媒体として用いて、酸塩基両機能性 Cs-P/SiO₂ 触媒を用いるフロー反応を、フェノール類のメチル化反応に拡張し、*O*-メチル化(エーテル化)反応とオルト位選択的核メチル化反応について、各々高い活性と選択性を持つ触媒系を開発した。超臨界条件では、固体酸・塩基特性が気相条件よりもより鋭敏に発現するため、触媒および担体の酸・塩基性を精密に制御することが鍵であり、これにより超臨界条件で効果的に機能する触媒を開発した。すなわち、非常に弱い酸性を持つ Cs-P/SiO₂ が優れた *O*-メチル化選択性を、弱い塩基性を持つ高温焼成 ZrO₂ 担体を利用する Fe-V/ZrO₂ 触媒が優れたオルト位選択的核メチル化選択性を発揮することを見出した。

また、固体酸・塩基触媒に共通して、超臨界メタノール条件下で反応することにより、以下の効果が得られることを明らかにした。

- (1) 生産性の向上
- (2) メタノールの無効分解の抑制による選択性の向上
- (3) メタノール分解に起因する触媒上へのコーキングを抑制し、触媒寿命が大幅に改善される
- (4) 触媒の酸性・塩基性とオルト位核メチル化および *O*-メチル化の選択性に高い相関があり、塩基性 ZrO₂ が良好な核メチル化選択性を示す

参考文献

- [1] H. Fiege (Ed.), "Cresols and Xylenols", *Ullman's Encyclo. Ind. Chem., 6th Ed. Elec. Release*, Wiley (2001).
- [2] Y. Ono, H. Hattori, "Solid Base Catalysis", *Chemical Physics Vol. 101 pp.269*, Springer (2011).
- [3] a) W.-C. Choi, J.-S. Kim, T.-H. Lee, S.-I. Woo, *Catalysis Today*, **2000**, 63, 229-236; b) K. Tanabe, T. Nishizaki, *Proc. Int. Congr. Catal., 6th Vol. 2*, 863-871 (1977).
- [4] a) T. Katsumata, T. Dozono, *AIChE Symposium Series*, **1987**, 83, 86-93.
- [5] B. E. Leach, *US patent 4,269,735A* (1981).
- [6] Y. Nakano, T. Izuka, H. Hattori, K. Tanabe, *J. Catal.*, **1979**, 57, 1-10.

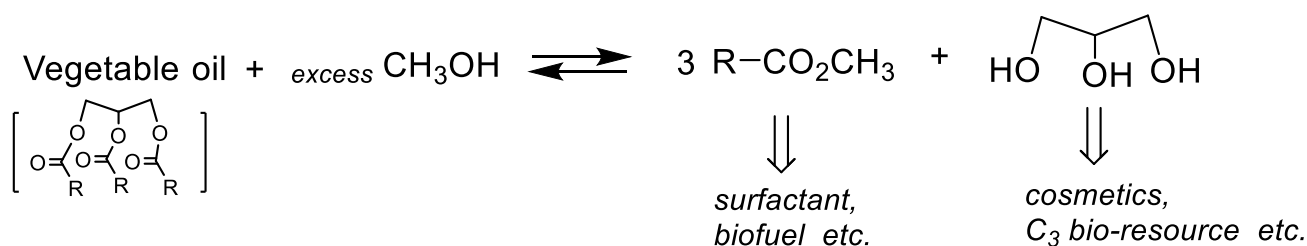
第 4 章

亜臨界メタノールを用いる植物油脂のエステル交換反応

4-1 緒言

近年、化学原料やエネルギー源の多様化への社会的要請や、地球温暖化問題とも関連して、バイオマスをも有用な化学品に高効率に変換する技術が重要になっている。固体酸・塩基触媒を用いて、セルロース、グルコース等の糖やグリセリン等のバイオマスをも有用な化学品に転換する研究が盛んに行われている¹。本章では、超臨界メタノールを反応基質、かつ、媒体として用いて、反応場に適する固体酸・塩基触媒反応技術の開発の一環として、植物油のメタノールによるエステル交換反応に着目した。

長鎖脂肪酸のトリグリセリドを主成分とする植物油は、従来からオレオケミカル原料として使用されており、加水分解、あるいは、エステル交換反応によって得られる長鎖脂肪酸類は、界面活性剤や化粧品の基本原料として活用されている (Scheme 4-1)²。さらに、近年では、軽油を代替するバイオディーゼル燃料としての使用が欧州等で進められている³。また、副産するグリセリンは、精製されて保湿剤、化粧品、航空機用不凍液等の用途に利用される他、最近、新しい C3 原料として注目されており、プロピレングリコールやエピクロルヒドリン、ならびに、アクロレインやアクリル酸原料として重要視されている⁴。

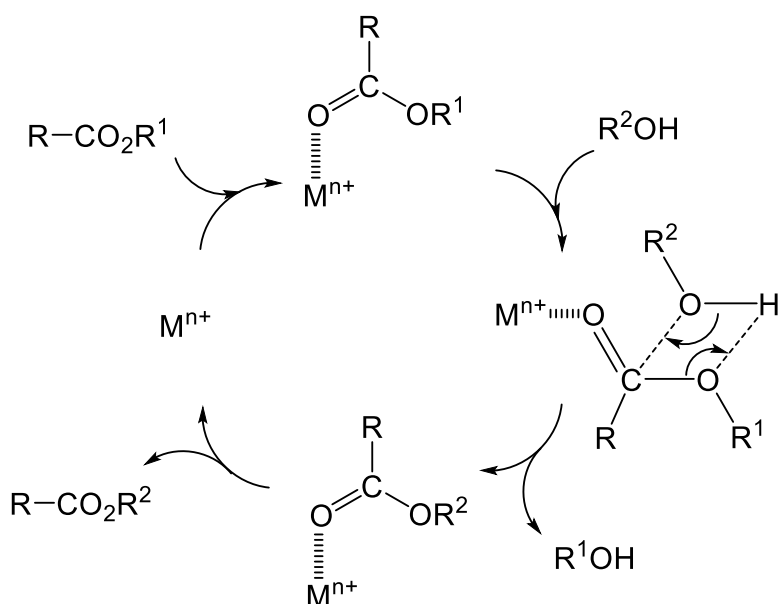


Scheme 4-1. Transesterification of vegetable oil with subcritical CH₃OH.

従来は均一系アルカリ触媒を用いて製造されているが、バイオ燃料としての利用を考えると製造コストは石油由来の軽油に比べるとかなり高くなる⁵。これは、植物性油脂の原料費と加工費 (Processing cost) に起因する。アルカリ触媒法には、主に、以下の3つの問題があるためである。

- (1) 触媒分離操作における多量の廃液と固形廃棄物の発生
- (2) 石鹼の副生による収率低下と製品ロス
- (3) 副産するグリセリンが低品位であり、有効利用するためにはさらに精製工程が必要

加工費削減を目的に、これまでに多くの固体触媒が提案されてきたが⁵、それらの多くはアルカリ金属やアルカリ土類金属成分を活性種とする固体塩基である。これらの触媒は、比較的低い反応温度でエステル交換反応が進行する特徴を有している。しかし、植物油は長鎖脂肪酸のトリグリセリドであるため常温付近におけるメタノールへの溶解性が極めて低く、相分離して液-液二相系を形成する。このため、固体触媒を使ってエステル交換反応する際には、液-液-固の三相系となり、物質移動過程が複雑となるため工業的規模へスケールアップするには化学工学的な技術難度が極めて高くなる問題がある。さらに、これらの固体塩基は反応液中に金属石鹼として溶出するため、実質的に不均一系触媒としては機能しない上、耐久性に問題がある⁶。一方、固体酸を触媒に用いると、エステル交換活性が低いため高い反応温度が必要となり、メタノールやグリセリンが無効に分解するため、選択性に問題がある。活性と選択性の両立を指向して、固体ルイス酸触媒の開発が進められている。固体ルイス酸触媒によるエステル交換機構は Scheme 4-2 のようなアルコールの求核置換機構で進行すると考えることが一般的であり、ルイス酸性の強度に着目して固体触媒開発が行われている。

Scheme 4-2. Mechanism of transesterification for Lewis acid catalyst ⁵

最近、Yoo らは⁷、SrO、CaO、ZnO、TiO₂や ZrO₂などの単一金属酸化物触媒による超臨界メタノール条件下での菜種油のエステル交換反応について報告している。固体塩基である SrO や CaO は、1,000～7,000 ppm の濃度で脂肪酸メチルエステルやグリセリンに溶出するため耐久性に問題があることを指摘し、さらに、弱い固体酸である ZnO が良好な性能を示すものの、3 ppm 程度の濃度で亜鉛成分が反応液中に溶出することを報告した。また、Hillion ら IFP(Institut Francais du Petrole)のグループは、亜鉛とアルミニウムのスピネル型複合酸化物触媒を開発した⁸。200℃の高压液相(亜臨界メタノール)条件下で固定床反応器を用いた連続流通式反応プロセスを構築しており、耐久性の面で優れた性能を持つ特徴がある。亜鉛成分が溶出しない理由は不明であるが、Yoo らの報告と比較してみると、比較的安定でリジッドなスピネル構造の結晶格子内に亜鉛原子を組み込むことにより、活性種の溶出を抑制し、かつ、エステル交換活性を発現したと考えられる。

本章では、触媒の耐久性とエステル交換活性及び選択性の両立という相反する課題に対して、亜臨界メタノールと、反応場に相応しい固体触媒の開発により取り組んだ。すなわち、活性種として高耐久性が期待できる遷移金属種に着目し、これをリジッドな結晶性複合酸化物に固定化する新規な触媒開発と、さらに、亜臨界メタノールを反応基質、かつ、媒体として用いて、植物油脂とメタノールとが単一相となる条件下で連続フロー反応システムの開発を行った。

4-2 植物油脂のエステル交換反応工程の比較と固体触媒に必要な性能

4-2-1 均一アルカリ触媒法

均一系アルカリ触媒を用いる植物油脂のエステル交換プロセスを Figure 4-1 に示す²。原料の植物油脂は、あらかじめ温水処理されてリン脂質が除去される(脱ガム工程)。脱ガムした油脂には、5 wt%程度の遊離の脂肪酸(R-COOH)が含まれるため、次に、これを除去する必要がある(脱酸工程)。脱酸工程には、硫酸触媒を用いてメタノールと反応させてメチルエステル化する方法と、水酸化ナトリウムで金属石鹸化して水洗除去する方法がある。エステル化処理の場合には、処理後に硫酸触媒をアルカリで中和する必要がある、また、いずれの方法においてもエステル交換反応に供する前に油脂を十分に乾燥する必要がある。このような煩雑な前処理を行った精製油脂とメタノールとを、ナトリウムメトキシド(NaOCH_3)等の均一系アルカリ触媒存在下、液-液二相分離した状態で 50～65℃でエステル交換処理する。反応後に、上相(グリセリド層)を回収してエステル交換処理を繰り返し、再度相分離して回収した上相(エステル層)を水洗して、グリセリン、メタノール、触媒を除去した後、乾燥することによって、製品の長鎖脂肪酸メチルエステル(R-COOCH_3)が得られる。回収された下相と水洗液を混合することで、いわゆる粗グリセリンが得られる。

粗グリセリンには、通常、75～80 wt%の含有率でグリセリンが含まれており、製品品質に高純度化するために煩雑な精製工程が必要になる。まず、希硫酸や希塩酸等で酸析して長鎖脂肪酸成分(グリセリド類や脂肪酸メチルエステルなど)を分離した後、石灰等で中和し、生じる固形分をろ別する。粗グリセリン中のメタノールと水を水蒸気蒸留によって濃縮、精製して得た 85 wt%程度のグリセリンを真空蒸留して、精製グリセリン($\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_3$)となる。

触媒は、粗グリセリン相に回収されて酸析、中和処理工程を経て、塩としてろ別除去されるため再使用することができない。

4-2-2 想定される固体触媒法

固体触媒を用いるフロー反応システムでは、上記の工程がシンプルになると期待できる(Figure 4-2)。フロー反応では、原料の植物油脂に含まれるリン脂質は配管を詰まらせる原因となるため、従来と同様の脱ガム工程が必要である。エステル交換活性とエステル化活性を同時に発揮する固体触媒を開発すれば、脱酸工程が不要になるので効果的である。さらに、反応後の流出液には、目的の脂肪酸メチルエステル、グリセリン、および、未反応のメタノールのみが含まれて、触媒成分を含まないため、酸析、中和、水洗工程が不要になる上、廃塩等の固形廃棄物や廃水が生じないと期待できる。

すなわち、開発すべき固体触媒の性能は、以下のようにまとめられる。

- (1) エステル交換反応と遊離脂肪酸のエステル化反応の両反応に活性を有する
- (2) 反応液中に触媒活性成分がリーチング(溶出)せず、高い耐久性(触媒寿命)がある
- (3) メタノールやグリセリンが無効分解しない高い選択性を示す

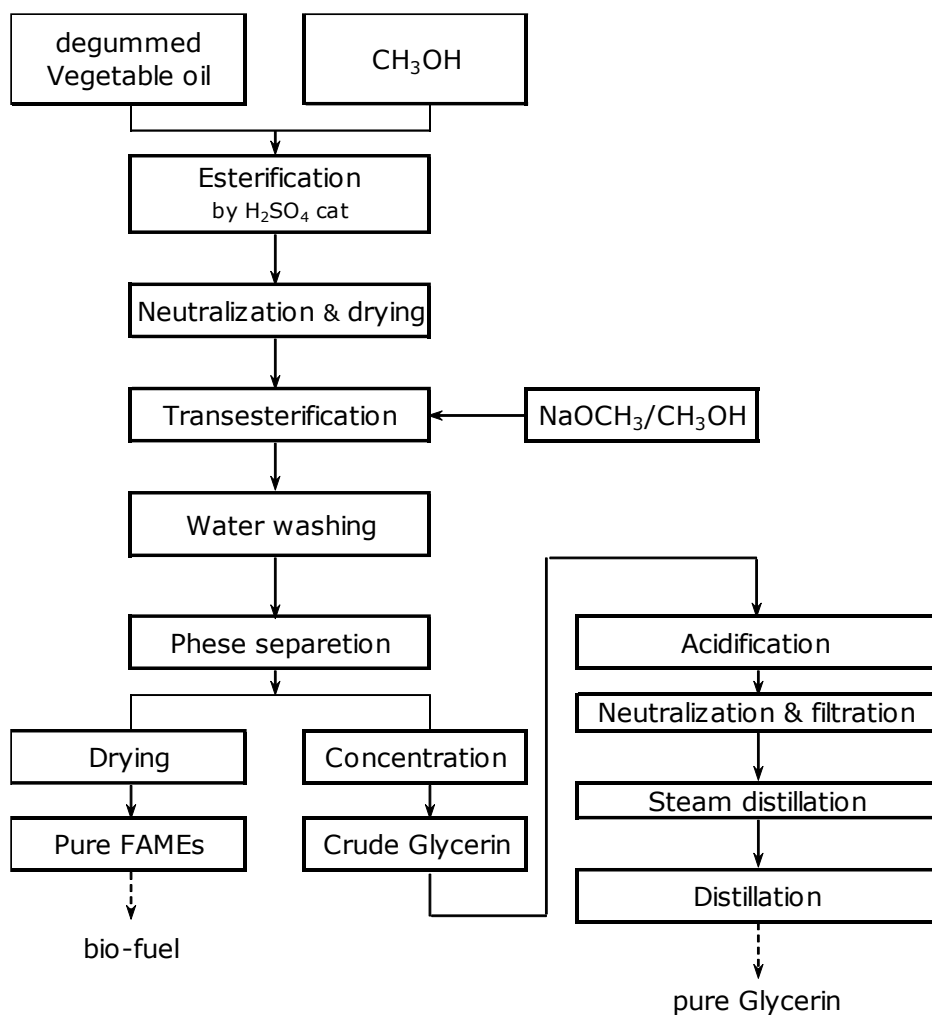
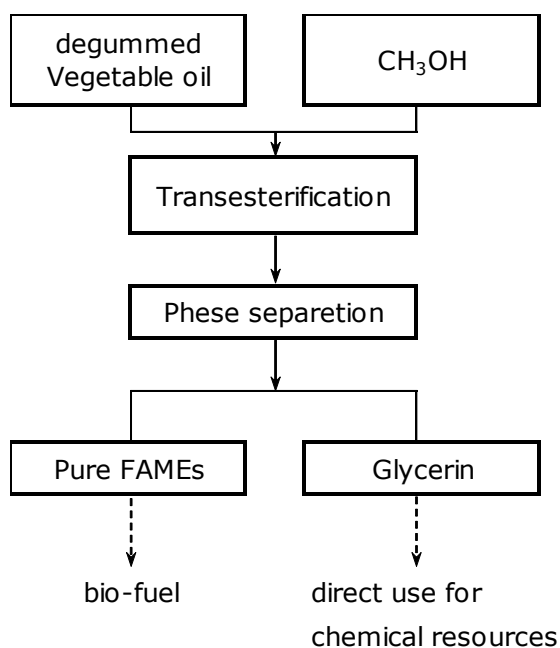
Figure 4-1. Conventional process using homogeneous NaOCH_3 catalyst.

Figure 4-2. Target process using heterogeneous catalyst.

4-3 植物油脂のエステル交換反応触媒の探索

4-3-1 オートクレープ反応による触媒スクリーニング

種々の金属元素を活性成分として含む結晶性複合酸化物触媒について、モデル油脂としてトリオレイン(オレイン酸トリグリセリド)を用いてメタノールとのエステル交換反応を検討した。触媒のスクリーニングはオートクレープを用いるバッチ反応で行った。Corma ら⁹により報告されているハイドロタルサイトを焼成して調製された Mg と Al の複合酸化物触媒は、エステル交換活性は高いが、触媒中の構成金属元素の一つであるマグネシウムのほぼ全量と、もう一方の構成金属元素であるアルミニウムのほぼ半分が反応液中に金属石鹸として溶出するため、耐久性に問題があることが確認できた。すなわち、不均一系触媒として機能しておらず、むしろ、均一系触媒として作用している可能性がある。これに対して、種々の遷移金属成分を比較的にリジッドな結晶格子内に組み込んだ化合物を種々合成して同様な評価を実施した結果、Table 4-1 に記載した全ての評価触媒でエステル交換反応が進行し、かつ、反応液中への溶出が非常に少ない傾向が確認できた。特に、 Fe^{2+} や Mn^{2+} と Ti^{4+} とからなるイルメナイト型鉱物や Mn と Al の二成分系酸化物(Mn/Al 触媒と略記する)が収率および不溶性の観点で優れていることがわかった。

Table 4-1. Screening of catalyst for transesterification of triolein using batch reactor.

Conditions: 60g of triolein and 20g of CH_3OH with 2.5g of catalyst powder in 200 ml stainless-steel vessel.

| catalyst | temperatue, °C | yield | | conc. of leating M | |
|--|-------------------|---------------------|----------|--------------------|--|
| | | Fatty methyl esters | Glycerin | ppm | |
| TiO_2 on SiO_2 | 200 | 74% | 42% | — | |
| TS1 | 200 | 76% | 53% | Not detected | |
| TiO_2 on ZrO_2 | 200 | 79% | 79% | Ti: <1 Zr: N.D. | |
| $\text{Ti}_{0.5}\text{Zr}_{0.5}\text{O}_2$ | 200 | 69% | 63% | Ti: <1 Zr: N.D. | |
| HTiNbO_5 | 200 | 80% | 56% | Not detected | |
| TiVO_4 | 150 | 79% | 51% | Not detected | |
| FeVO_4 | 150 | 66% | 20% | Fe:N.D. V:130 | |
| CoV_2O_7 | 200 | 43% | 15% | Not detected | |
| CeVO_4 | 200 | 65% | 24% | Ce:N.D. V:250 | |
| FeTiO_3 | 200 | 94% | 94% | Not detected | |
| CoTiO_3 | 200 | 77% | 41% | Not detected | |
| NiTiO_3 | 200 | 63% | 63% | Not detected | |
| MnTiO_3 | 200 | 87% | 49% | Not detected | |
| Mn/Al | 200 | 94% | 61% | Not detected | |
| Mn/Si | 200 | 30% | 7% | — | |
| Hydrotalcite | 150 | 77% | 63% | Mg:17,800 Al:6,900 | |

4-3-2 油種の影響

原料として使用される代表的な植物油脂について、構成する長鎖脂肪酸成分を Table 4-2 にまとめた。精製されたパーム油、菜種油(Rapeseed oil および Canola oil)、ココナツ油について、 MnTiO_3 触媒存在下、 200°C 、24 時間バッチ反応評価した結果、いずれの植物油でもトリオレインと同様に反応が進行した(Table 4-3, Entry 1-4)。脂肪酸の炭素鎖が短いココナツ油が、より長い炭素鎖を持つパームや菜種よりも高い反応性を示した。

次に、遊離脂肪酸を 5.1 wt% 含有する粗パーム油を入手して、精製パーム油と反応性を比較した(Table 4-3, Entry 5)。反応性が低下する傾向があり、遊離脂肪酸成分による触媒反応阻害作用が認められるが、反応後の遊離脂肪酸量は 1.9 wt% まで低下していることから、 MnTiO_3 触媒には遊離の長鎖脂肪酸をエステル化する活性があることがわかった。

Table 4-2. Typical distribution of higher fatty acids in various vegetable oils.

| Fatty acid | C number | double bond number | Palm | Rapeseed | Canola | Coconut |
|-------------|----------|--------------------|------|----------|--------|---------|
| — | < 12 | 0 | | | | 15 |
| lauric | 12 | 0 | 0.3 | | | 47 |
| myristic | 14 | 0 | 1.1 | | | 16.5 |
| palmitic | 16 | 0 | 45.1 | 2.5 | 4.5 | 8 |
| palmitoleic | 16 | 1 | 0.1 | | | 1 |
| stearic | 18 | 0 | 4.7 | 1.5 | 1.5 | 4 |
| oleic | 18 | 1 | 38.8 | 18 | 58 | 5 |
| linoleic | 18 | 2 | 9.4 | 16 | 22 | 2.5 |
| linolenic | 18 | 3 | 0.3 | 6 | 8 | 1 |
| arachidic | 20 | 0 | 0.2 | 1 | 1 | |
| gadoleic | 20 | 1 | | 10 | 2.5 | |
| behenic | 22 | 0 | | 1 | | |
| erucic | 22 | 1 | | 44 | 2.5 | |

Table 4-3. Variety of source vegetable oils.

Conditions: 60g of vegetable oil and 20g of CH_3OH with 2.5g of the MnTiO_3 catalyst powder in 200 ml stainless-steel vessel.

| Entry | vegetable oil | conv., % | | yield, % | |
|-------|------------------|------------|-----------|---------------------|----------|
| | | glycerides | free acid | Fatty methyl esters | Glycerin |
| 1 | refined Palm | 99 | — | 81 | 46 |
| 2 | refined Rapeseed | 100 | — | 81 | 52 |
| 3 | refined Canola | 100 | — | 76 | 53 |
| 4 | refined Coconut | 96 | — | 89 | 64 |
| 5 | crude Palm | 90 | 63 | 61 | 23 |

4-3-3 亜臨界メタノールによる相溶化

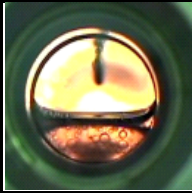
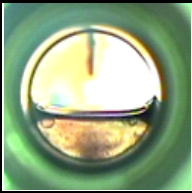
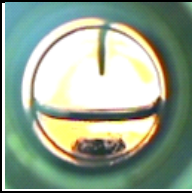
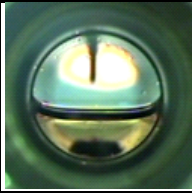
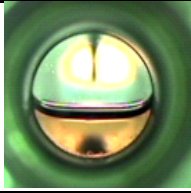
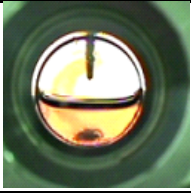
油脂のエステル交換反応では、原料のトリグリセリド、および、中間体のジグリセリドやモノグリセリド、ならびに、生成物の脂肪酸メチルエステルは極性が低い。副産するグリセリンや原料メタノールは極性が高いため、フロー反応システムで固体触媒と効率的に接触反応させるためには相溶化することが望まれる。

まず、精製パーム油を原料として用いて、 MnTiO_3 触媒存在下にバッチ反応を Table 4-4 記載の反応時間で実施することで、種々の反応時間における組成の反応液試料を調製した。固体触媒をろ別して除去した後、サファイア窓付き内部観察セル内に各試料溶液を入れ、各々 $100\sim 200^\circ\text{C}$ の範囲で相分離状態を目視観測した(Figure 4-3)。 150°C 以下の場合、転化率 40% 以下ではメタノール相(上層)とグリセリド相(下層)が生じ、一方、反応後期で転化率 80% 以上の状態になると相状態が逆転してエステル相(上層)とグリセリン相(下層)が生じた。また、反応途中に中間体グリセリドの相溶性によって単一相を形成する領域があることが観測された。 200°C の高温領域(亜臨界状態)では、評価した全組成範囲で相溶化されており、単一相を形成することがわかった。

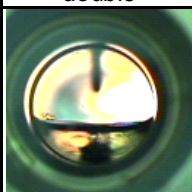
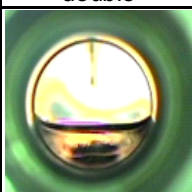
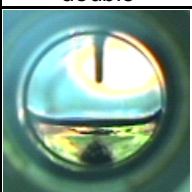
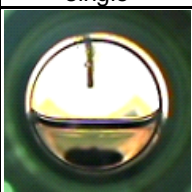
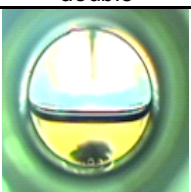
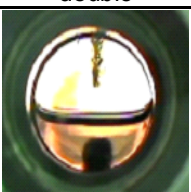
Table 4-4. Composition of reaction solutions for the visual observation.

| Entry | time, h | conv., % | yield, % | |
|-------|---------|----------|---------------------|----------|
| | | | Fatty methyl esters | Glycerin |
| 1 | 0.5 | 24 | 7 | 4 |
| 2 | 2 | 40 | 19 | 12 |
| 3 | 7 | 67 | 43 | 31 |
| 4 | 12.5 | 81 | 57 | 42 |
| 5 | 24 | 90 | 71 | 56 |

【Condition : 100°C】

| conv. | 0% [raw material] | 24% | 40% | 67% | 81% | 90% |
|-------|---|---|---|--|---|---|
| phase | double | double | double | single | double | double |
| photo |  |  |  |  |  |  |

【Condition : 150°C】

| conv. | 0% [raw material] | 24% | 40% | 67% | 81% | 90% |
|-------|---|---|---|--|---|---|
| phase | double | double | double | single | double | double |
| photo |  |  |  |  |  |  |

【Condition : 200°C】

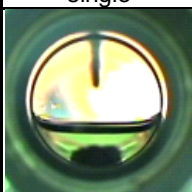
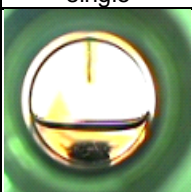
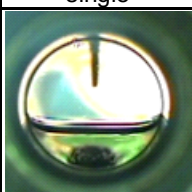
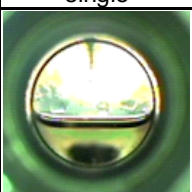
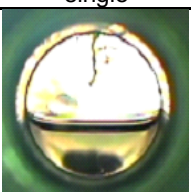
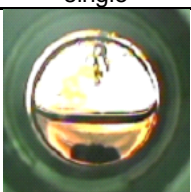
| conv. | 0% [raw material] | 24% | 40% | 67% | 81% | 90% |
|-------|--|--|--|---|--|--|
| phase | single | single | single | single | single | single |
| photo |  |  |  |  |  |  |

Figure 4-3. Visual inspections of phase behaviors.

4-3-4 Mn 系触媒のフロー反応評価

精製パーム油を原料として用いて、第 2 章とほぼ同様のフロー反応装置でエステル交換反応を実施した。メタノールとパーム油は各々送液ポンプでフィードし、200℃、5 MPa 条件で単一な液相を形成させて触媒と接触反応させた。触媒として、0.3～0.5 mm ϕ の大きさに成形したマンガンイルメナイト(MnTiO_3)またはアルミナ担持マンガン触媒(Mn/Al)を使用した結果を Figure 4-4 に示す。 Mn/Al 触媒では 5,000 時間以上の安定性を確認できた。一方、 MnTiO_3 触媒では、1,000 時間以降、徐々に触媒劣化が観測された。

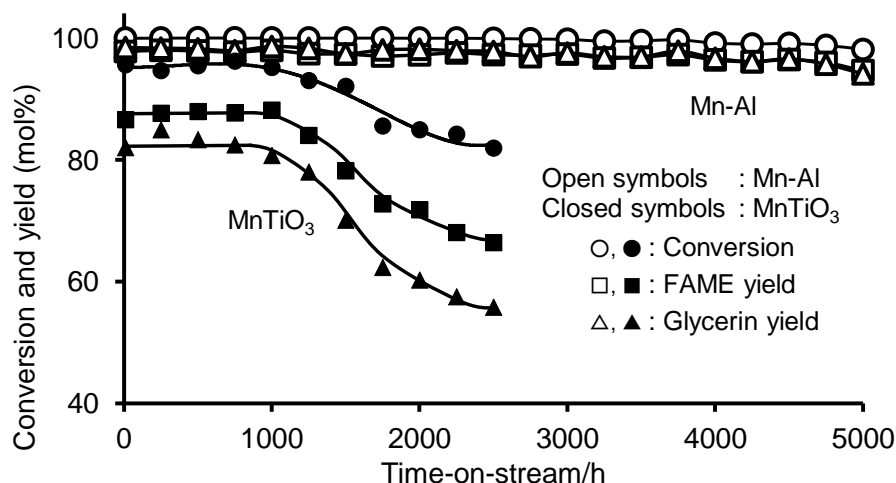


Figure 4-4. Long term test on the transesterification of refined palm oil with CH_3OH using the Mn/Al and MnTiO_3 catalysts.

Conditions: $T=200^\circ\text{C}$, $P=5\text{ MPa}$, $\text{LHSV}=1\text{ h}^{-1}$ and Palm oil/ CH_3H =1/9 chemical equivalent, using catalyst 10 ml scale.

4-3-5 接触時間の影響

次に、 MnTiO_3 触媒を用いて接触時間の影響を調べた (Figure 4-5)。メタノールと油脂のモル比を 9 倍当量まで高めて、さらに、接触時間を延長しても、中間体のジグリセリド($\text{HOCH}_2\text{-CH(OR)-CH}_2\text{OR}$)とモノグリセリド($\text{HOCH}_2\text{-CH(OR)-CH}_2\text{OH}$)が、合計で 6 %程度残存することがわかった。これは、油脂のエステル交換反応過程が 3 つの逐次的な平衡反応になるためである (Scheme 4-3)。すなわち、トリグリセリドは 1 分子の脂肪酸メチルエステルの生成を伴って、段階的にジグリセリド、モノグリセリドを経て、最終的にグリセリンと 3 分子の脂肪酸メチルエステルを与える。モノグリセリドやジグリセリドが残存すると、バイオ燃料や界面活性剤など、いずれの用途でも品質上の問題がある。このため、一旦、メタノールとエステル交換した後に相分離を行い、下層のグリセリンを反応系外へ除去した後、上層のエステル層を再度メタノールでエステル交換して反応を完結させる必要がある。

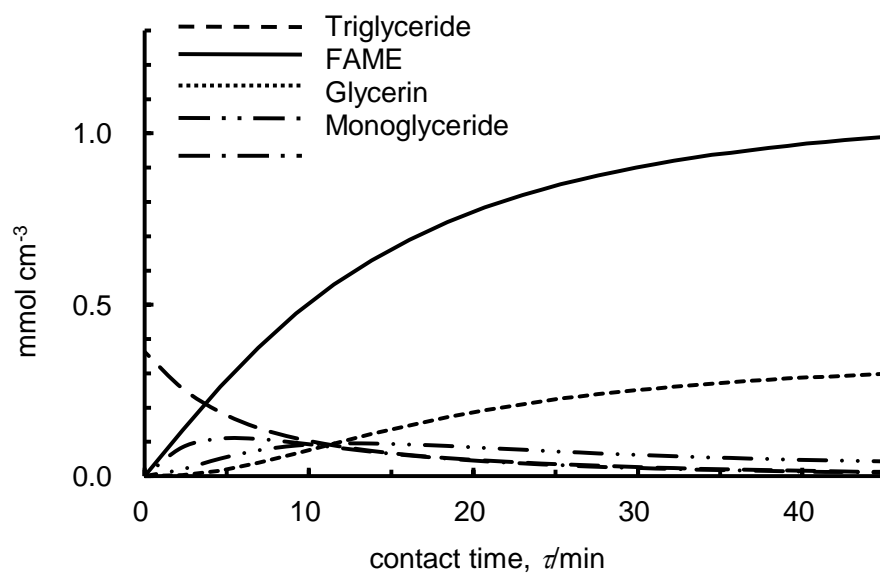
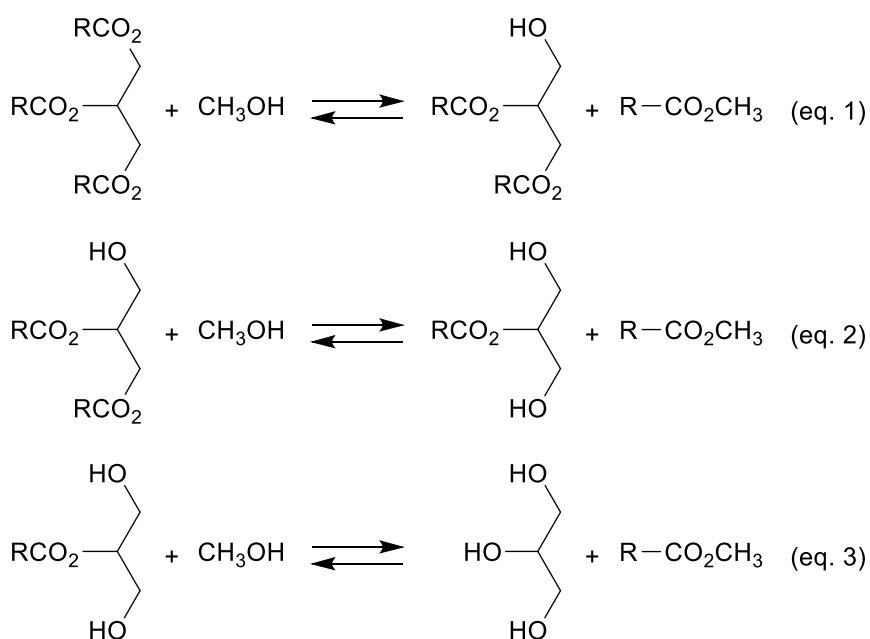


Figure 4-5. Contact time course of the product distributions over the MnTiO_3 catalyst. Conditions: $T=200\text{ }^\circ\text{C}$, $P=5\text{ MPa}$ and Palm oil/ $\text{CH}_3\text{H}=1/9$ chemical equivalent.



Scheme 4-3. Reaction pathway of transesterification of glycerides with CH_3OH .

4-4 直列二段連続フロー反応プロセスの開発

フロー反応を直列に 2 段連結する反応装置を作製した(Figure 4-6)。メタノール 9 倍当量過剰の条件下、200℃、5MPa 条件で 1 段目のエステル交換をした後、流出反応液を解圧してフラッシュさせることにより、過剰のメタノールを留去する。これにより、脂肪酸メチルおよびグリセリド類とグリセリンとの相互分配係数を向上させ、グリセリンの分離除去効率を高くすることができる。引き続き、2 段目でグリセリド類を含むエステル層とメタノールとを、再度 200℃、5MPa 条件でエステル交換して反応を完結させるシステムを設計した。

実際、アルミナ担持マンガン触媒(Mn/Al)を使用して 2 段反応を連続プロセスで実施したところ、ほぼ定量的に反応が進行し、グリセリド中間体を低減することができた(Table 4-5)。また、追加の精製工程なく相分離のみの操作で、グリセリンを高品質に取得することを達成した(Table 4-6)。ここで得られたグリセリンは、エピクロルヒドリンやアクロレインに変換するために十分高い品質を持つことが確認されている¹⁰。

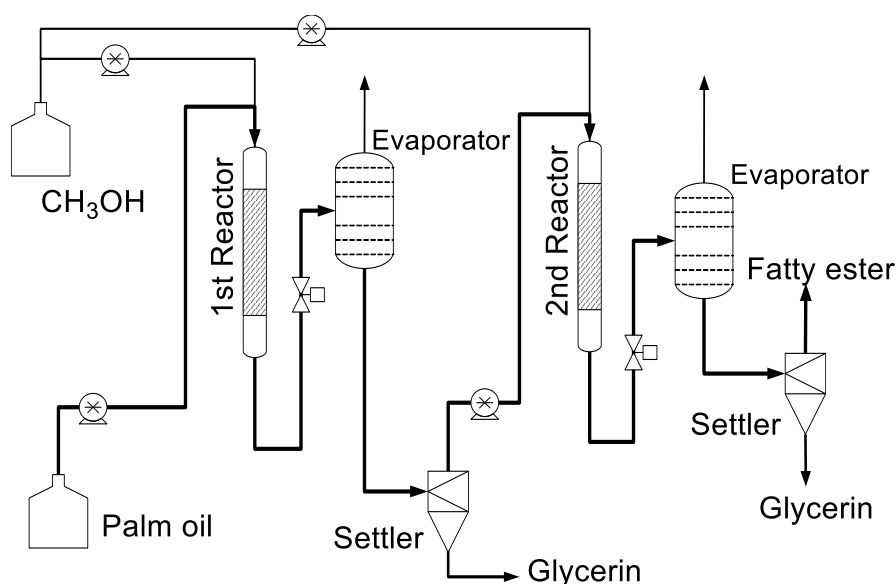


Figure 4-6. Continuous-flow consecutive fixed-bed reaction system.

Table 4-5. Result of the transesterification of refined palm oil using the consecutive flow reactor.

| Reactor | Condition | Results, mol% |
|---------|--|---|
| 1st | RPO ^a /CH ₃ OH = 1/1 by wt. 200°C, 5.0 MPa, LHSV = 0.7 hr ⁻¹ | Conv.= 96.7 Yield = 91.1(FAME) 82.5(Glycerin) 14.2(Glycerides ^b) |
| 2nd | Ester phase/CH ₃ OH = 1/1 by wt. 200°C, 5.0 MPa, LHSV = 1.0 hr ⁻¹ | Conv.= 100 Yield = 99.4(FAME) 98.4(Glycerin) 1.6(Glycerides ^b) |

^a RPO means refined palm oil, ^b total of monoglyceride and diglyceride.

Table 4-6. Comparison of quality of crude glycerin between conventional and flow process.

| | flow process | conventional process |
|-----------------------|-----------------|-------------------------|
| Purity | 97% | 73% |
| Salt & Soap | Negligible | 12% |
| Water | 0.5% | >1% |
| Ash | Negligible | 3% |
| pH | ≐7 | ≐11 |
| Physical Apperance | Slightly yellow | Brown pasty |

4-5 反応機構に関する考察

4-5-1 反応後触媒の IR 分析

フロー反応で 1,000 時間経過後の MnTiO_3 触媒の解析から、反応機構に関連する知見が得られた。使用後の触媒を反応管から抜き出し、室温条件下で *n*-ブタノールで洗浄した後に IR 測定した結果、カルボキシレート吸着種に帰属される特徴的なシグナルが $1422\sim 1560\text{cm}^{-1}$ の領域に観測された。この触媒を用いて精製パーム油のエステル交換反応をオートクレーブでバッチ反応評価したところ、フレッシュな触媒とほぼ同等レベルに反応が進行した。バッチ反応後の触媒を再び IR 測定するとカルボキシレートのシグナルが消失した(Figure 4-7)。

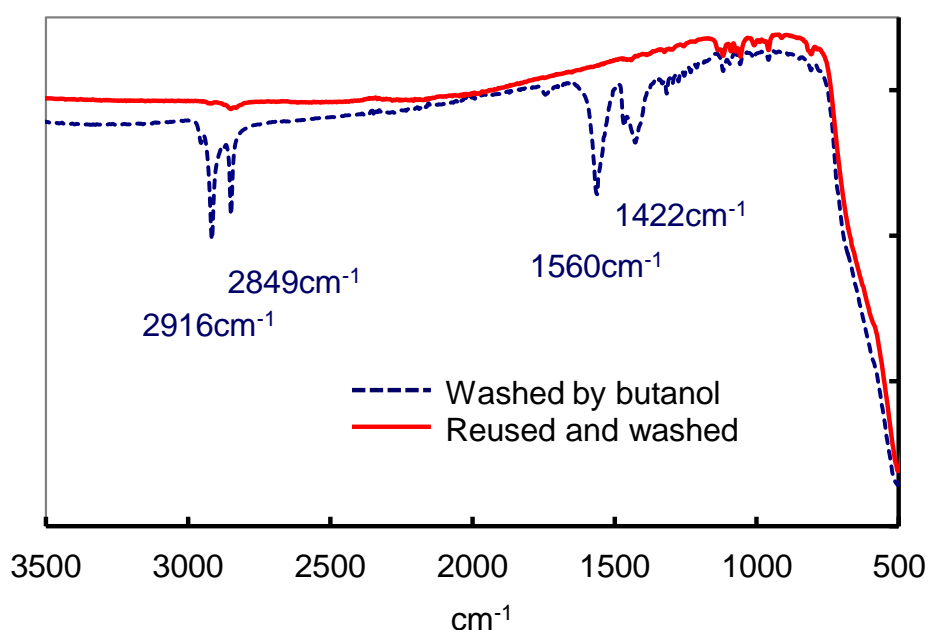
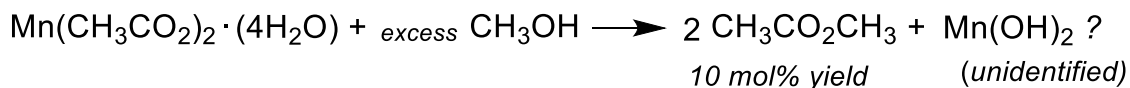


Figure 4-7. Infrared spectra of the MnTiO_3 catalyst used.

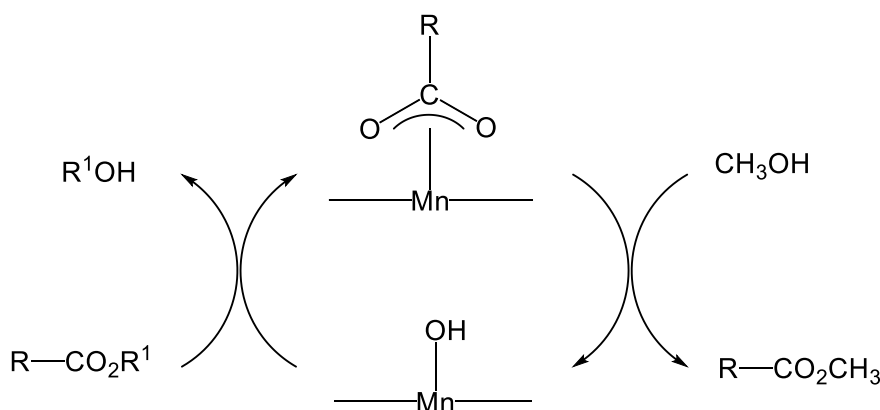
次に、触媒表面のカルボキシレート吸着種のモデル反応と位置付けて、メタノール還流条件下で試薬の酢酸マンガンの($\text{Mn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)を用い、メタノールによる分解反応を実施した。その結果、酢酸メチルエステルの生成が確認された(Scheme 4-4)。このとき、酢酸マンガンは分解してマンガン水酸化物、あるいは、マンガン水和酸化物に変換されることが知られている¹¹。



Scheme 4-4. Control reaction: $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2/\text{CH}_3\text{OH}=1/15$ mol ratio, reflux 8 hours.

4-5-2 反応機構の推定

新規マンガ系触媒のエステル交換反応機構に関する直接的な情報は得られていないため、現時点で明確にすることはできないが、第 2 章で示した超臨界メタノールによる表面吸着種の脱離促進作用と、前節のモデル反応の結果とを合わせて考察すると、本反応は触媒表面のカルボキシレート吸着種が亜臨界メタノールとの化学的な反応によって脱離することで、活性成分がリーチングせずに安定した触媒性能が実現できたと考えられる (Scheme 4-5)。反応の第一段階として、トリグリセリドとマンガ触媒表面の水酸基との加水分解様の分解反応が進行して、ジグリセリドの生成を伴って触媒表面に脂肪酸カルボキシレート吸着種が生じる。引き続いて、亜臨界メタノールが表面カルボキシレート種に作用して脂肪酸メチルエステルが脱離する。第二段階では、再生された触媒表面でジグリセリドが分解されて、モノグリセリドが生じて、同時に表面カルボキシレート種が生成する。このステップを繰り返すことで逐次的にエステル交換反応が進行して、1 分子のトリグリセリドから 3 分子の脂肪酸メチルエステルと 1 分子のグリセリンが得られる。すなわち、亜臨界メタノールは、触媒表面のカルボキシレート中間体の脱離を促進する機能があると考えられる。



Scheme 4-5. Plausible mechanism for transesterification over the solid Mn-catalysts under subcritical CH_3OH condition.

4-6 結言

本章では、亜臨界メタノールを反応基質、かつ、媒体として用いて、植物油脂から脂肪酸メチルエステルとグリセリンを併産可能な新規マンガ系固体触媒を開発した。亜臨界メタノール中で効果的に機能する新規触媒は、グリセリンやメタノールを無効分解させることがなく、高い耐久性と高い選択性の両立を達成した。また、亜臨界メタノールを使用することで、反応液を単一相にでき、基質の高濃度化や接触効率の向上など、効率の良い固体触媒反応システムを構築し、均一系アルカリ触媒法に代わる固定床流通式の直列二段フロー反応システムを実証した。

すなわち、シンプルな省エネプロセスで、廃棄物が生じない特長があり、さらに、得られる副生グリセリンは、従来のアルカリ触媒法とは異なって、中性で98%以上の高純度であり、アルカリや遊離脂肪酸が含まれないため、精製することなく化成品原料として使用することが可能になる特徴を示した。

参考文献

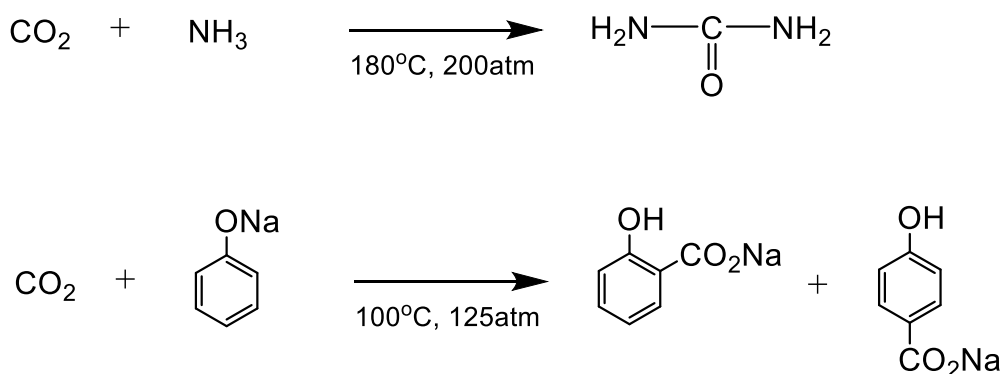
- [1] As a review: J. C. Serrano-Ruiz, R. M. West, J. A. Dumesic, *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, **2010**, *1*, 79-100.
- [2] F. D. Gunstone, F. B. Padley (Eds.), *"Lipid Technologies and Applications"* Marcel Dekker Inc., (1997).
- [3] a) J. A. Melero, J. Iglesias, G. Morales, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1285-1308; b) J. J. Spivey, K. M. Dooley, *Catalysis*, **2006**, *19*, 41-83; c) as a review: A. Srivastava, R. Prasad, *Renewable Sustainable Energy Rev.*, **2000**, *4*, 111-133.
- [4] a) N. Razali, A. Z. Abdullah, *Appl. Catal. A: General*, **2017**, *543*, 234-246; b) D. Sun, Y. Yamada, S. Sato, W. Ueda, *Green Chem.*, **2017**, *19*, 3186-3212; c) M. R. Nanda, Z. Yuan, W. Qin, C. Xu, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **2016**, *58*, 309-336; d) S. Sato, D. Sun, *触媒*, **2013**, *55*, 264-269.
- [5] As a review: M. D. Serio, R. Tesser, L. Pengmei, E. Santacesaria, *Energy Fuels*, **2008**, *22*, 207-217.
- [6] a) E. Akbar, N. Binitha, Z. Yaakob, S. K. Kamarudin, J. Salimon, *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1862-1866; b) M. Verziu, B. Cojocaru, J. Hu, R. Richards, C. Ciuculescu, P. Fillip, V. I. Parvulescu, *Green Chem.*, **2008**, *10*, 373-381; c) G. R. Peterson and W. P. Scarrah, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1984**, *61*, 1593-1597.
- [7] S. J. Yoo, H-s. Lee, B. Veriansyah, J. Kim, J-D. Kim, Y-W. Lee, *Bioresour. Technol.*, **2010**, *101*, 8686-8689.
- [8] a) M. Bloch, L. Bournay, D. Casanave, J. A. Chodorge, V. Coupard, G. Hillion, D. Lorne, *Oil Gas Sci. Technol.*, **2008**, *63*, 405-417; b) L. Bournay, D. Casanave, B. Delfort, G. Hillion, J. A. Chodorge, *Catal. Today*, **2005**, *106*, 190-192; c) G. Hillion, B. Delfort, D. le Pennec, L. Bournay, J. A. Chodorge, *Prepr. Pap.-Am. Chem. Soc., Div. Fuel Chem.*, **2003**, *48*, 636-638.
- [9] A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, M. J. Primo, PCT No. WO98/56747 (1998).
- [10] a) T. Oku, M. Nonoguchi, A. Tachibana, *特許公開公報* 2010-37233 (2010); b) T. Oku, Y. Arita, *特許公開公報* 2010-95483 (2010).
- [11] a) K. C. Barick and D. Bahadur, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **2007**, *7*, 1935-1940; b) P. Patnaik, *"Handbook of Inorganic Chemicals"*, McGraw-Hill, New York, **2003**, pp538.

第 5 章

CO₂ またはギ酸を用いる脂肪族カルボン酸合成用
有機ロジウム錯体触媒の作用機序

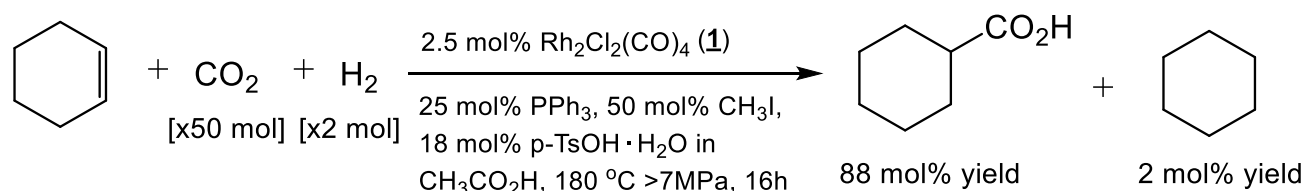
5-1 緒言

CO₂ を C1 炭素原料として活用する反応は、環境負荷低減の観点だけでなく、未利用資源の有効活用の観点で重要視されている¹。これまでに、CO₂ とアンモニアとを無触媒存在下、180°C、20 MPa 条件下で反応させる尿素合成法や、CO₂ とフェノールのナトリウム塩とをコルベ・シュミット反応によりサリチル酸や、液晶原料として有用なパラヒドロキシ安息香酸を製造する方法が実用化されている(Scheme 5-1)²。



Scheme 5-1. Examples of industrial processes using CO₂ as a C1-building block.

最近、Leitner らは³、有機ロジウム錯体触媒を用いるアルケンのヒドロキシカルボニル化反応を報告した(Scheme 5-2)。この反応は CO₂ とアルケンとから有用な脂肪族カルボン酸類を比較的容易に合成できるため、工業的に重要な反応だと考えられる⁴。本章では、アルケンのヒドロキシカルボニル化反応をフロー反応化することを指向して、フロー反応に適する触媒を設計することを目的に、有機ロジウム錯体の触媒活性種の特定と反応機構の解析を行った。

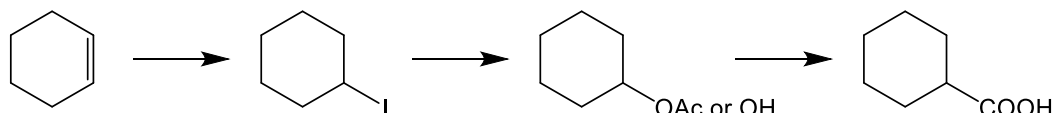


Scheme 5-2. Hydroxycarbonylation of cyclohexene with CO₂ and H₂ using the Rh₂Cl₂(CO)₄ complex coexisting with PPh₃ and CH₃I under p-TsOH acidic acetic acid solvent.

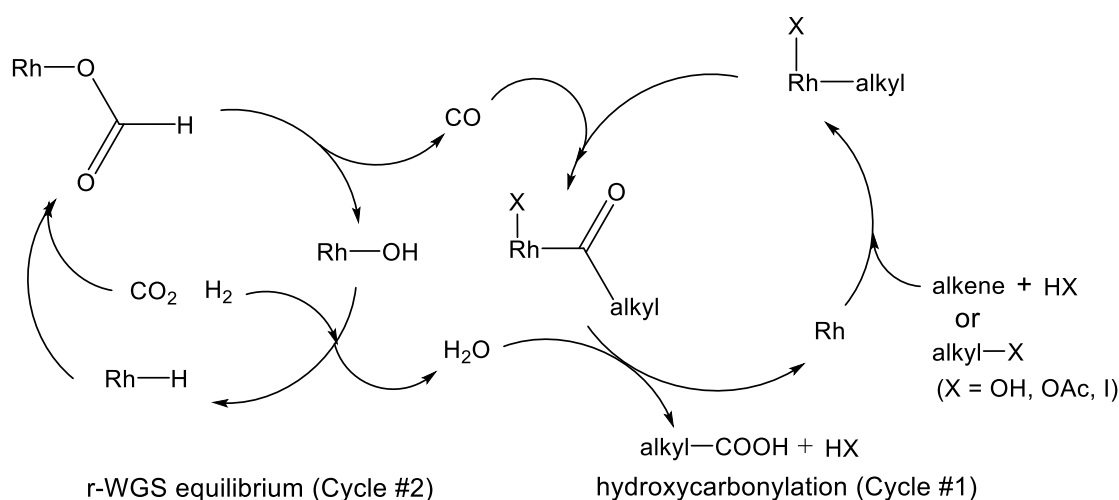
アルケンのヒドロキシカルボニル化反応は、高圧 CO₂ 条件で、複核ロジウムジクロロテトラカルボニル錯体(**1**, Rh₂Cl₂(CO)₄)の存在下、トリフェニルホスフィン(PPh₃)、ヨードメタン(CH₃I)をプロモーターとして使用し、パラトルエンスルホン酸(p-TsOH)を添加した酢酸溶媒中、180°C、16 時間で反応が進行し、88%の収率でシクロヘキサンカルボン酸(Cy-COOH)が得られる。このとき、CO₂ はシクロヘキセンに対して約 50 倍モル、水素が 2 倍モルの条件となっている。この反応系では、反応中、および、反応終了時の溶液を分析しても、ロジウム触媒活性種に関わる直接的な情報が得られていない。Leitner らは、種々の同位体ラベル実験により、ロジウムカルボニル種による CO₂ と H₂ の水性ガス逆シフト反応(r-WGS)の触媒サイクルと、ロジウムホスフィン種によるアルキル錯体のカルボニル化反応の触媒サイクルとが連動して作用していると提案している(Scheme 5-3)。また、

反応生成物分布の経時変化挙動を調べて、i) シクロヘキサンカルボン酸の生成に誘導期が見られたこと、および、ii) ヨードシクロヘキサン(Cy-I)と酢酸シクロヘキシルエステル(Cy-OAc)とがシクロヘキセンからの逐次的な反応中間体である可能性について指摘している。しかし、一方で、Cy-I や Cy-OAc の反応性はシクロヘキセンよりも低いことを合わせて報告しており、シクロヘキセンの逐次反応によるシクロヘキサンカルボン酸生成経路の仮説と矛盾する。すなわち、フロー反応化に適する触媒を設計するためには、ロジウム触媒活性種の構造や、触媒サイクルおよび反応経路の詳細について明らかにする必要がある。

a) Reaction pathway



b) Catalytic cycle

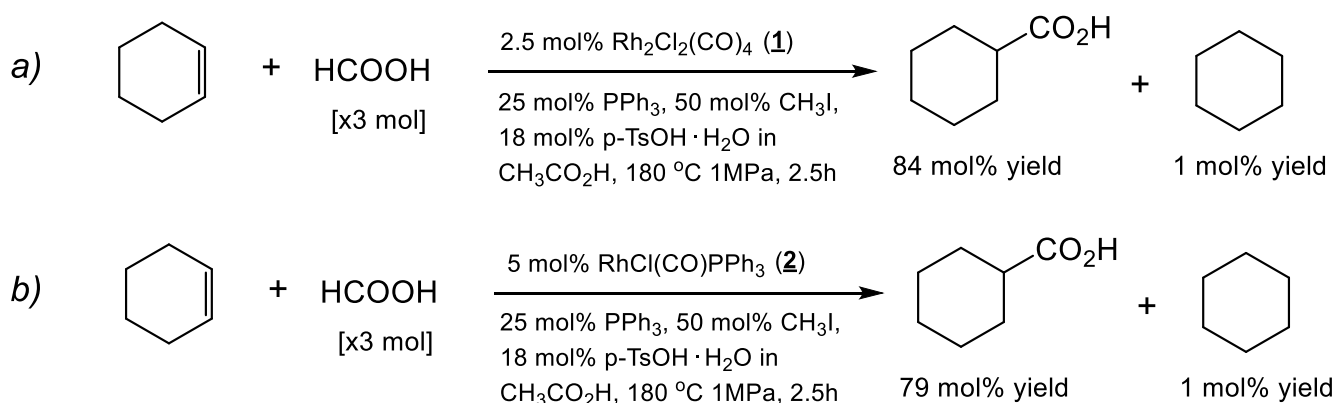


Scheme 5-3. Previously proposed reaction mechanism of organorhodium catalyzed hydroxycarbonylation of alkene with CO_2 and H_2 .³

本章では、反応条件を穏和にして分析を容易にし、さらに、水性ガス逆シフト反応の触媒サイクルの影響を排除する目的で、 CO_2/H_2 混合ガスの代わりにギ酸(HCOOH)を用いた。また、二重結合が異性化しても同一構造となるシクロヘキセンをアルケン原料として選択した。さらに、触媒活性種を直接観察できないため、モデル反応の ^{31}P -NMR 実験と種々の対照実験、ならびに、共同研究先での DFT 計算によるアプローチとを組み合わせることによって検討を行い、固定化すべき錯体触媒活性種を明らかにし、相応しい固定化触媒を設計するための指針を明らかにした。

5-2 ギ酸適用性の検証

CO₂/H₂ 混合ガスとギ酸との反応性を比較した。複核ロジウム錯体(**1**)を触媒前駆体として使用した場合、ギ酸を使用して目的反応が効率的に進行することを確認した(Scheme 5-4)⁵。ギ酸を使用することによって、シクロヘキセンの転化率とシクロヘキサンカルボン酸収率がともに向上することが分かった。また、単核の Vaska 型錯体(**2**, trans-RhCl(CO)(PPh₃)₂)を触媒前駆体として用いると、複核錯体(**1**)とほぼ同様の効率で目的反応が進行することが分かった。いずれの場合も、反応後にはギ酸のほぼ全量が分解しており、解圧時に捕集したガス相から CO の生成が確認された。Table 5-1 に結果を一覧にして示す。



Scheme 5-4. Hydroxycarbonylation of cyclohexene with HCOOH.

Table 5-1. Hydroxycarbonylation of cyclohexene with HCOOH and CO₂/H₂.

| Entry | Rh comp. | C1 source | t (h) | Additive | (mole ratio) ^a | | Conv. ^b (%) | Yield (%) ^c | | | |
|-------|----------|--|-------|---|---------------------------|----------------------|---------------------------|------------------------|------|--------|------|
| | | | | | P/Rh | CH ₃ I/Rh | | Cy-COOH | Cy-I | Cy-OAc | Cy-H |
| 1 | <u>2</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | CH ₃ I and PPh ₃ | 5 | 10 | 94 | 79 | 4 | 1 | 1 |
| 2 | <u>2</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 3 | 1 | 67 | 9 | 0 | 25 | 1 |
| 3 | <u>2</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 4.5 | 2.5 | 89 | 77 | 1 | 3 | 1 |
| 4 | <u>2</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 7 | 5 | 84 | 76 | 1 | 2 | 1 |
| 5 | <u>2</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I and CH ₃ I | 7 | 10 | 94 | 82 | 2 | 1 | 1 |
| 6 | <u>1</u> | HCO ₂ H ^d | 5.0 | CH ₃ I and PPh ₃ | 5 | 10 | 97 | 84 | 2 | 0 | 1 |
| 7 | <u>1</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 0.5 | 0.5 | 62 | 10 | 1 | 17 | 0 |
| 8 | <u>1</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 2.5 | 2.5 | 64 | 27 | 2 | 19 | 2 |
| 9 | <u>1</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 5 | 5 | 85 | 61 | 2 | 5 | 1 |
| 10 | <u>1</u> | HCO ₂ H ^d | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I and CH ₃ I | 5 | 10 | 88 | 74 | 2 | 1 | 2 |
| 11 | <u>2</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | CH ₃ I and PPh ₃ | 5 | 10 | 91 | 48 | 10 | 4 | 7 |
| 12 | <u>2</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 3 | 1 | 61 | 6 | 2 | 16 | 16 |
| 13 | <u>2</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 4.5 | 2.5 | 75 | 32 | 4 | 11 | 12 |
| 14 | <u>2</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 7 | 5 | 80 | 41 | 4 | 8 | 7 |
| 15 | <u>2</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I and CH ₃ I | 7 | 10 | 88 | 51 | 10 | 7 | 5 |
| 16 | <u>1</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | CH ₃ I and PPh ₃ | 5 | 10 | 90 | 52 | 11 | 4 | 6 |
| 17 | <u>1</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 0.5 | 0.5 | 48 | 3 | 2 | 21 | 1 |
| 18 | <u>1</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 2.5 | 2.5 | 48 | 4 | 5 | 20 | 2 |
| 19 | <u>1</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I | 5 | 5 | 58 | 20 | 6 | 16 | 3 |
| 20 | <u>1</u> | CO ₂ /H ₂ ^f | 2.5 | Ph ₃ (CH ₃)P-I and CH ₃ I | 5 | 10 | 76 | 30 | 11 | 8 | 5 |

Reaction conditions: T=180 °C, 5.7 mmol of cyclohexene, 100 mmol of CH₃COOH, 1.0 mmol of p-TsOH·H₂O, and 0.28 mmol of Rh as mononuclear complex in 30-ml pressure vessel; ^aTotal mol number of free PPh₃ and coordinated PPh₃ ligand in Rh source complex vs. that of Rh as mononuclear complex; ^bConversion rate of cyclohexene; ^cGC yield using internal standard; ^d21 mmol of HCOOH; ^e1.36 mmol of (Ph₃(CH₃)P)I (*i.e.*, same amount of (Ph₃P(CH₃))I) was used in entries 4, 5, 9, and 10; ^f290 mmol of CO₂ and 12 mmol of H₂ (*i.e.*, initial pressure is approximately 13 MPa at 180°C).

5-3 複核ロジウム錯体((**1**), $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_4$)と PPh_3 との反応

5-3-1 計算科学による解析

Cycle #1 におけるロジウム錯体の活性種を調べるために、DFT 計算によって生成し得る単核ロジウムホスフィン錯体構造を推定した(Figure 5-1)。最も安定に存在する錯体は、Vaska 型の $\text{trans-RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (**2**)であり、錯体(**1**)との Gibbs エネルギー差は-27.48 kcal/mol となる。また、 $\text{cis-RhCl}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)$ 錯体(**A**)も Gibbs エネルギーでは-21.34 kcal/mol であり、存在する可能性があるが、錯体(**2**)が最も存在確率が高くなると考えられる。

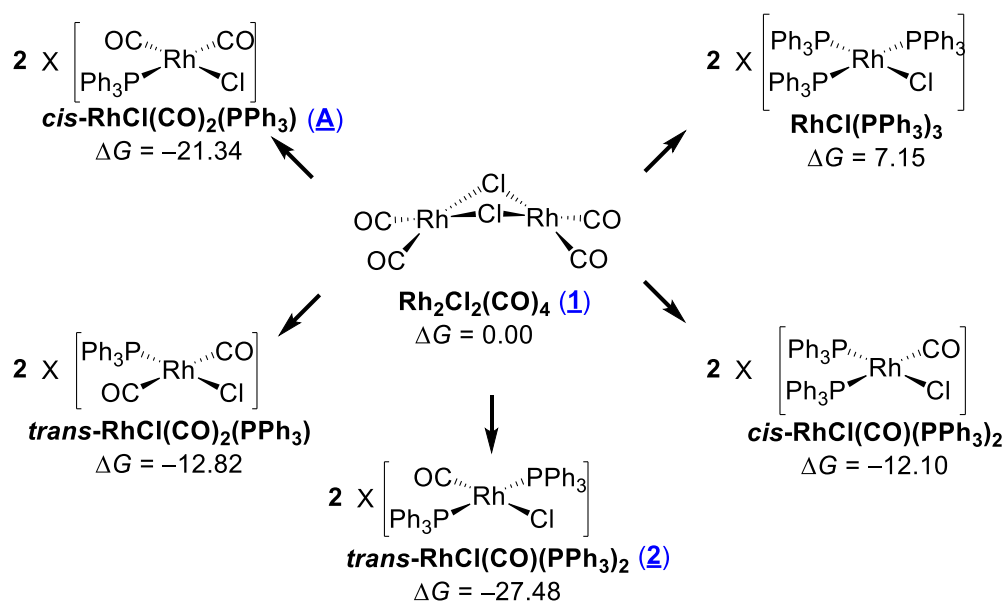


Figure 5-1. The mono- and dinuclear Rh(I) complexes with different number of PPh_3 and CO ligands. Gibbs free energies (in kcal/mol; 69.085 atm, 453.15 K) were obtained at the B3LYP-D3/BS2//B3LYP-D3/BS1 level in the PCM acetic acid.

5-3-2 モデル反応の ^{31}P -NMR 解析

C_6D_6 溶媒中で錯体(1)と等モルの PPh_3 を室温で混合すると、 $\text{cis-RhCl}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)$ 錯体(A)、および、複核錯体(B), $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2$ 、ならびに、錯体(2)が生成することが ^{31}P -NMR 測定によって確認できた。さらに、過剰の PPh_3 を添加すると、錯体(A)および錯体(B)のシグナルが消失し、シグナルのブロードニングを伴って、Vaska 型錯体(2)のみが生じた(Figure 5-2)⁶。この結果、複核ロジウム錯体(1)は、過剰の PPh_3 の共存により、Scheme 5-5 の経路で Vaska 型錯体(2)へ変換されることがわかった。前節で述べたように、錯体(1)と錯体(2)では、いずれも同様に目的反応が進行したことから、Cycle #1 の活性種は、単核ロジウム錯体であることが示唆される。

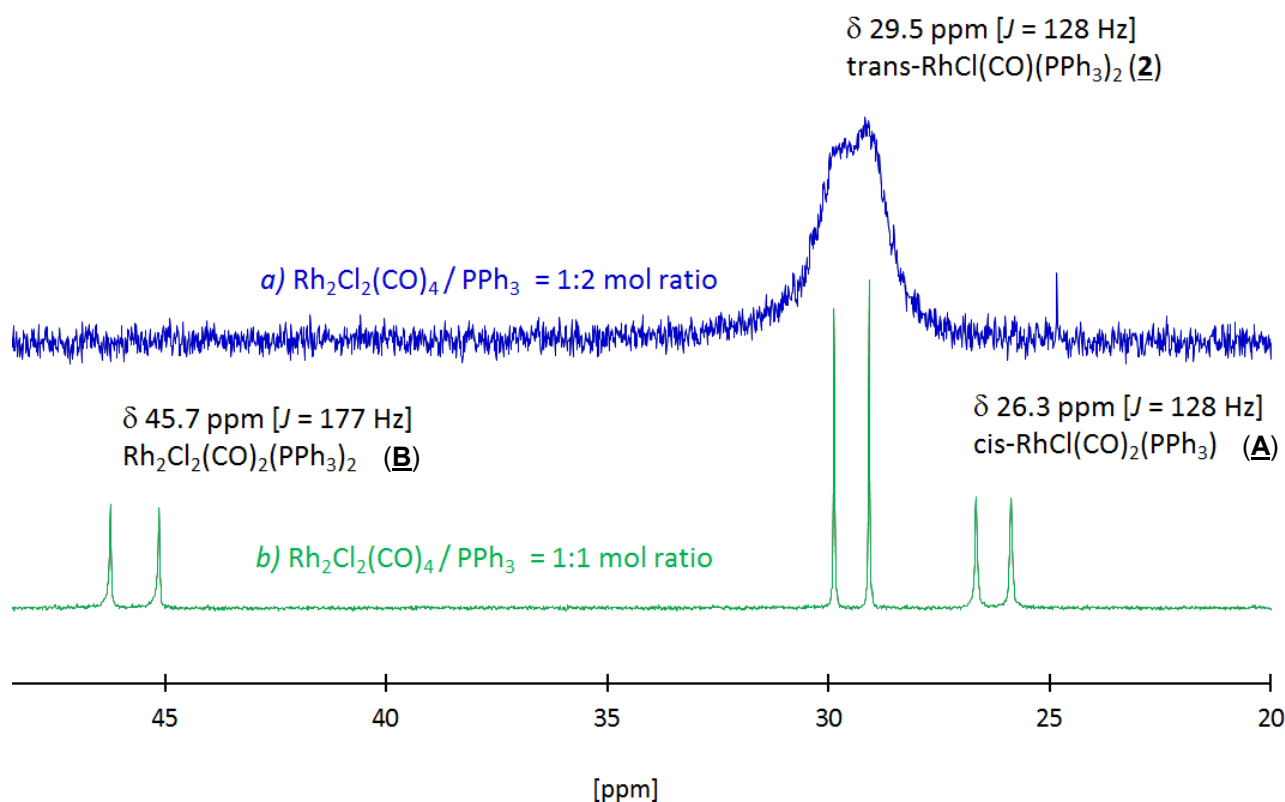
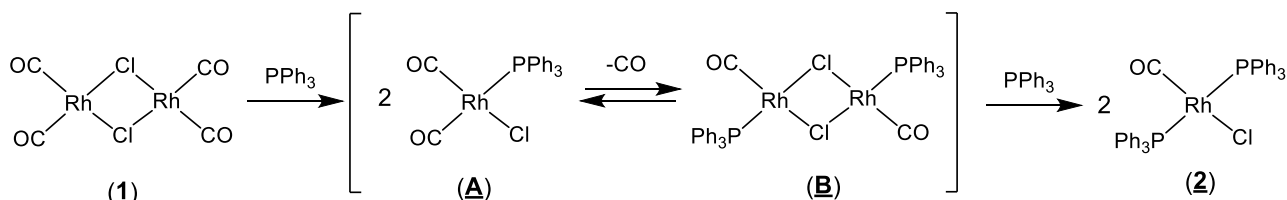


Figure 5-2. ^{31}P -NMR spectrum of reaction of **1** with PPh_3 in C_6D_6 at room temperature.



Scheme 5-5. Reaction pathway of **1** with PPh_3 .

5-4 反応促進剤(CH₃I)とロジウムホスフィン錯体の反応

5-4-1 計算科学による解析

次に、反応促進剤とされている CH₃I の役割を調べるために、錯体(**2**)と CH₃I の反応性について、GRRM 法を用いる DFT 計算を行った。Figure 5-3 に示したように、CH₃I が **2** の PPh₃ 配位子に作用してホスホニウム塩(Ph₃P(CH₃)⁺·I⁻)として脱離させ、エネルギー障壁なく 3 配位 14 電子錯体(**3**), RhCl(CO)(PPh₃)を与える。こうして生じる錯体(**3**)へ CH₃I が酸化的付加することにより、熱力学的に安定な 5 配位 16 電子メチル錯体(**4a**), RhCl(CO)I(CH₃)(PPh₃)が生じると考えられる(ΔG = -6.92 kcal/mol)。14 電子錯体(**3**)は不安定なため ³¹P-NMR で直接的に存在を観測することができないが、Figure 5-2 で観測される複核錯体(**B**)は錯体(**3**)の二量体として捉えることができる。

なお、ホスホニウム塩による安定化を考慮しない場合には、**2** から 14 電子錯体(**3**)の生成は ΔG = +18.32 kcal/mol のアップヒルとなるため進行しない。また、**2** へ直接的に CH₃I が酸化的付加して生じる可能性のある 6 配位 18 電子錯体(**C**), RhCl(CO)I(CH₃)(PPh₃)₂は、ΔG = 6.61 kcal/mol で化学平衡的に不利な生成物である。このため、錯体(**C**)は可逆的に錯体(**3**)へ戻る経路と、PPh₃ 配位子が脱離して錯体(**4a**)を生じる経路を持つと考えられる。また、Figure 5-3 では、錯体(**4a**)が生じる活性化エネルギー(ΔG‡ = 23.23 kcal/mol)は、18 電子錯体(**C**)生成の活性化エネルギー(ΔG‡ = 17.75 kcal/mol)よりも高いが、**4a** が熱力学的に最も安定なので反応系では最も存在しやすいと解釈することができる。

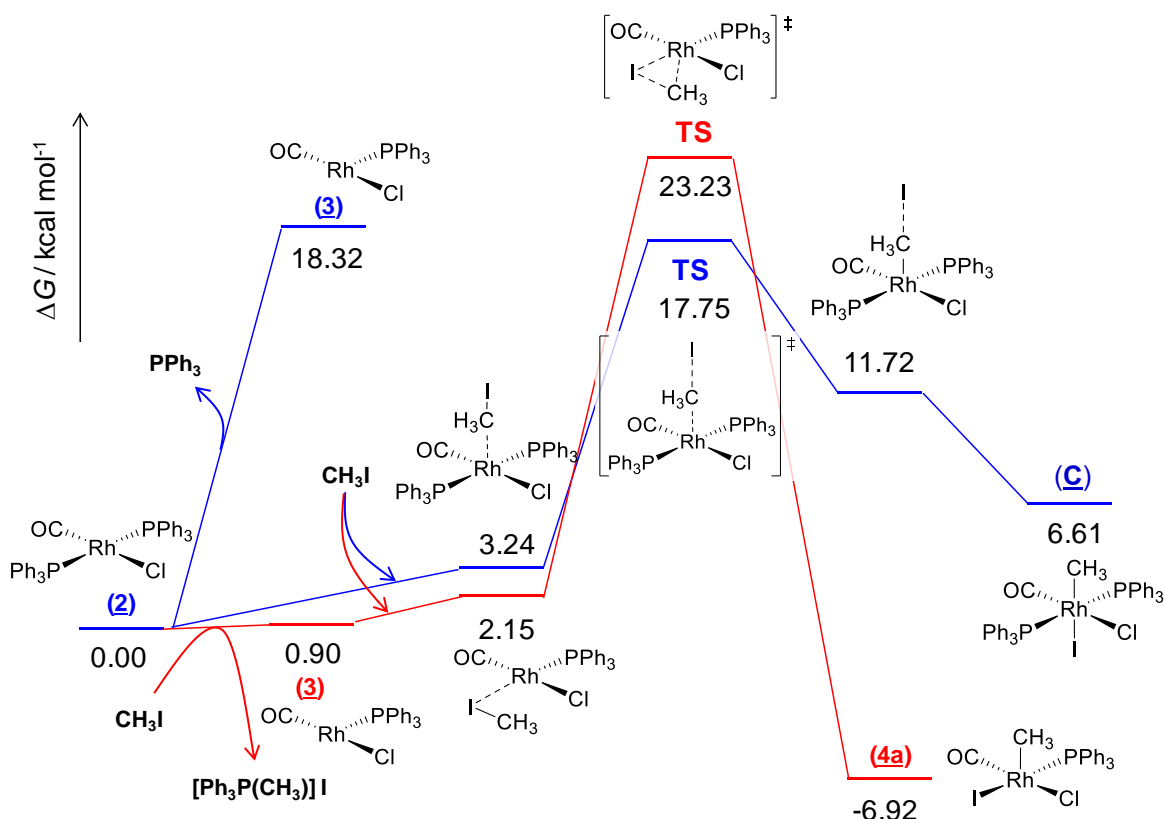


Figure 5-3. Gibbs free energy profiles of the oxidative addition of CH₃I. The Gibbs free energies (in kcal/mol; 69.085 atm, 180°C) were obtained at the B3LYP-D3/BS2//B3LYP-D3/BS1 level in the PCM acetic acid. TS: transition state.

5-4-2 モデル反応の ^{31}P -NMR

複核錯体(**1**)に対して 10 倍モルの PPh_3 と 20 倍モルの CH_3I を反応させると、 ^{31}P -NMR スペクトルで δ 21.4ppm に $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_3)\text{-I}$ の生成が確認され、 δ 29.5ppm に Vaska 型錯体(**2**)の生成とともに、 δ 28.0ppm に **2** がハライド交換されたヨード錯体($\text{trans-Rh(I)(CO)(PPh}_3)_2$)の生成が確認できた (Figure 5-4)⁷。また、**1** に代えて **2** を用いると、シグナルがブロード化するものの、同様の結果が得られた。これらの結果は、Figure 5-3 に示した過程が進行することを支持する結果と言える。

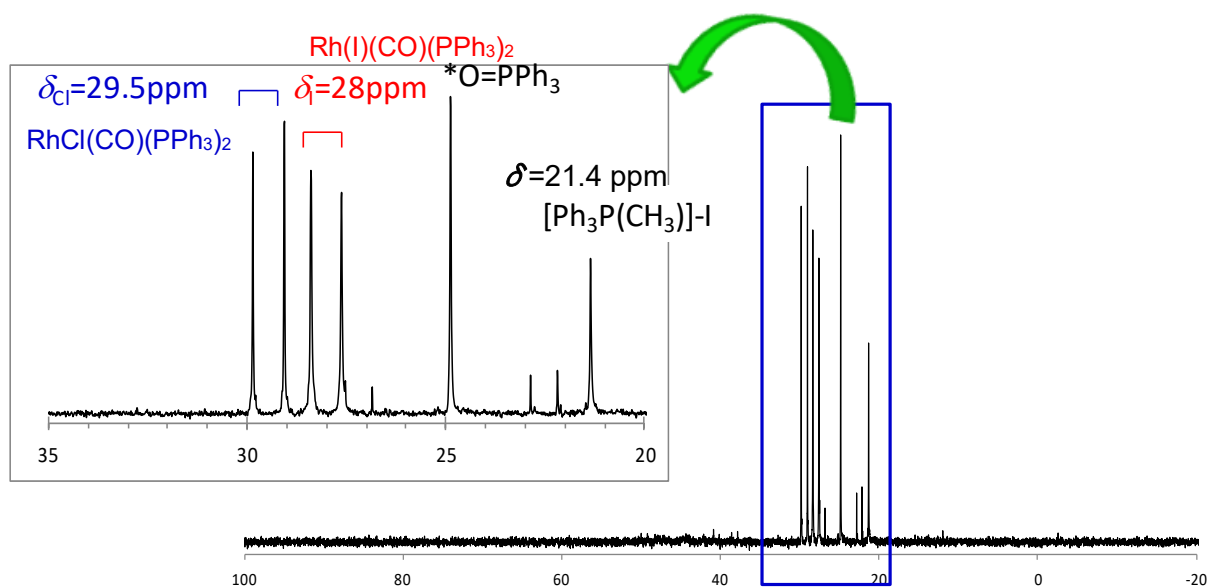
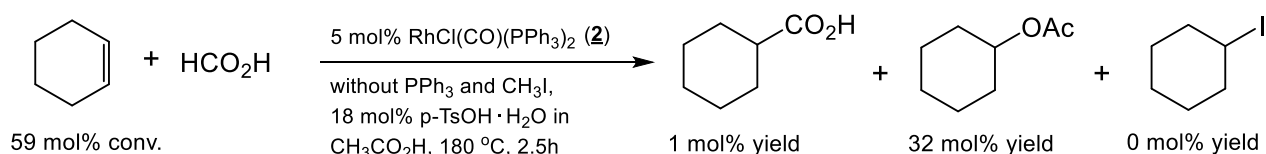
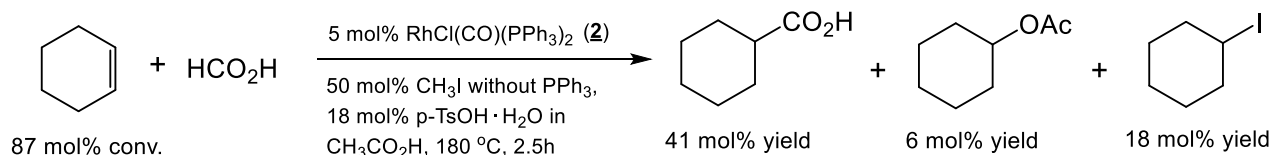


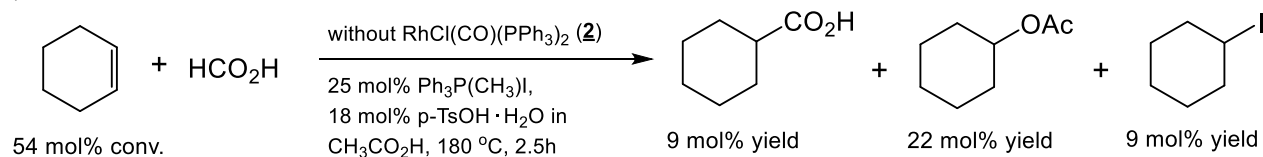
Figure 5-4. ^{31}P -NMR spectrum of reaction of **1** with excess PPh_3 and CH_3I in C_6D_6 .

5-4-3 錯体(**2**)を用いた対照実験

反応促進剤の効果を検証するために、錯体(**2**)を触媒として用いて対照実験を行った(Scheme 5-6)。Scheme 5-4 b)の実験条件において、 PPh_3 と CH_3I を添加せずに反応を行うと目的反応は進行せずに、シクロヘキセンへの酢酸付加物(Cy-OAc)が確認された(Scheme 5-6 a))。この条件に、**2**に対して10倍モルの CH_3I を添加してみると、顕著に目的化合物(Cy-COOH)が収率41%で生成した(Scheme 5-6 b))。また、この反応回収液の ^{31}P -NMRにより、ホスホニウム塩($\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_3)\cdot\text{I}$)の存在を確認できた。さらに、ロジウム錯体の非存在下では、9%収率でCy-COOHとCy-Iが生じたが(Scheme 5-6 c))、収率が非常に低いので、ホスホニウム塩からのイリド($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$)生成によるカルボン酸生成の効果は無視できる。すなわち、**2**に配位している PPh_3 が CH_3I の作用によってホスホニウム塩として脱離して、14電子錯体(**3**)が生じることで、目的反応が進行すると解釈できることになり、Figure 5-3の計算結果が強く支持される。

a) Without PPh_3 and CH_3I b) Add excess CH_3I vs Rh without PPh_3 

c) Without Rh complex

Scheme 5-6. Effect of CH_3I as a promoter.

5-5 カルボニル化過程の反応機構の推定

5-5-1 ホスホニウム塩の添加量の効果

反応経路に関する知見を得る目的で、複核ロジウム錯体(**1**)、または、単核錯体(**2**)を用いて、反応促進剤としてホスホニウム塩($\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_3)\cdot\text{I}$)の添加効果を調べた(Figure 5-5)。ホスホニウム塩の添加量が増えるにつれて **Cy-COOH** の収率が増大し、5 倍モル添加の際に収率が 76 %に達した。添加量がより少ない条件では、酢酸エステル(**Cy-OAc**)やヨード化物(**Cy-I**)が確認されることから、Leitner らの提案と同様に、これらが反応中間体である仮説と矛盾しない結果が得られた。

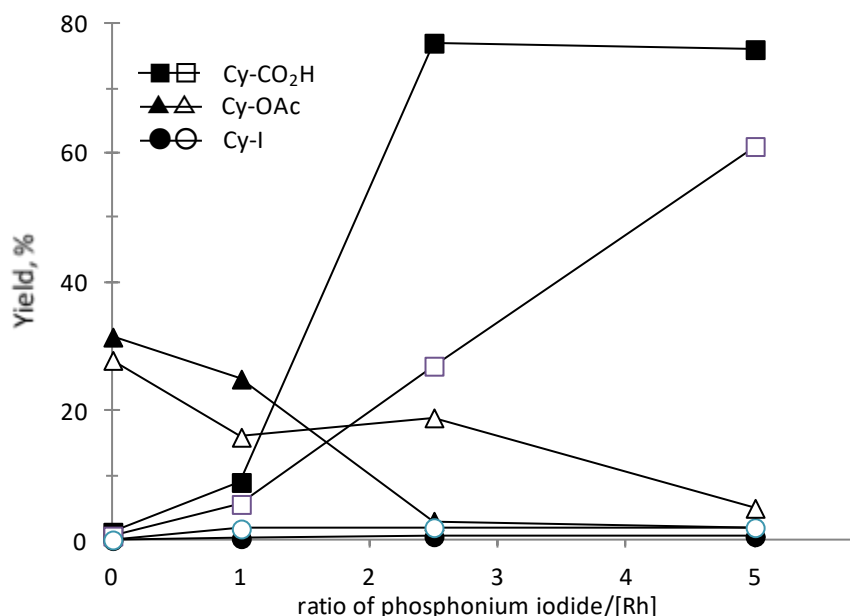
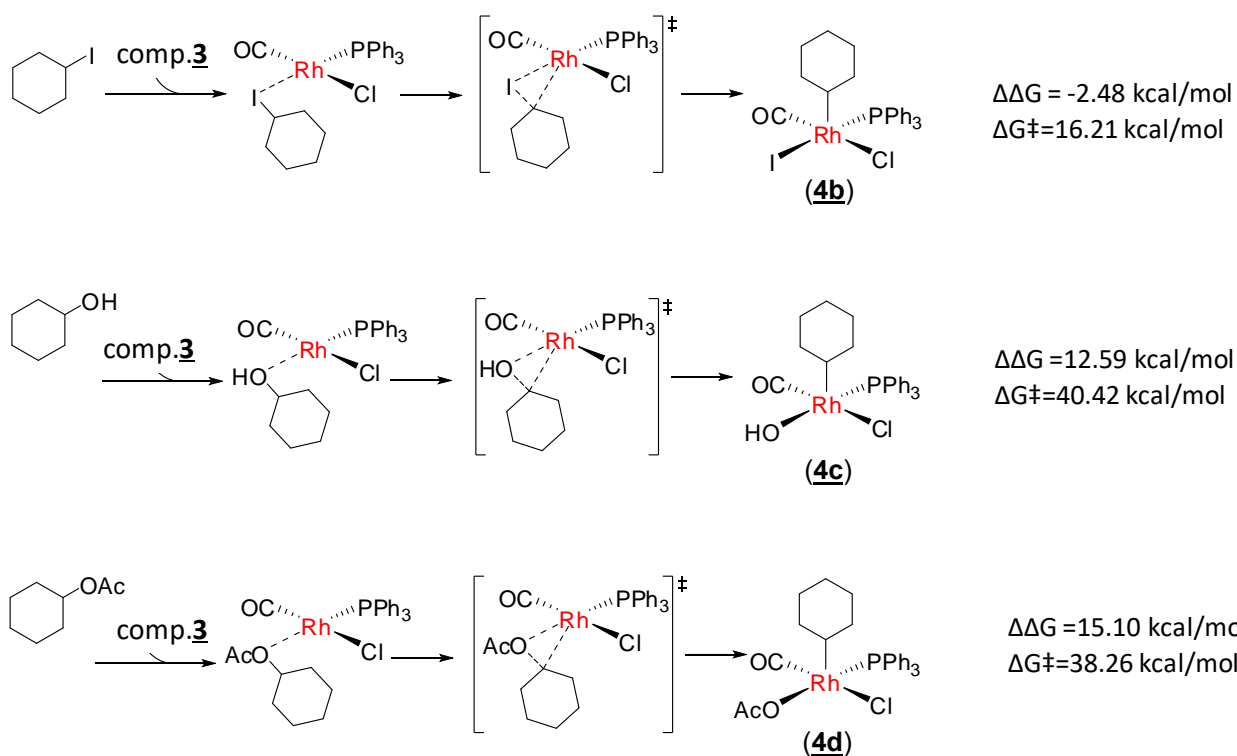


Figure 5-5. Yields of major products vs. molar ratio of $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_3)\cdot\text{I}$ / $[\text{Rh}]$ as a mononuclear complex; closed and open symbols are for **2** and **1**, respectively.

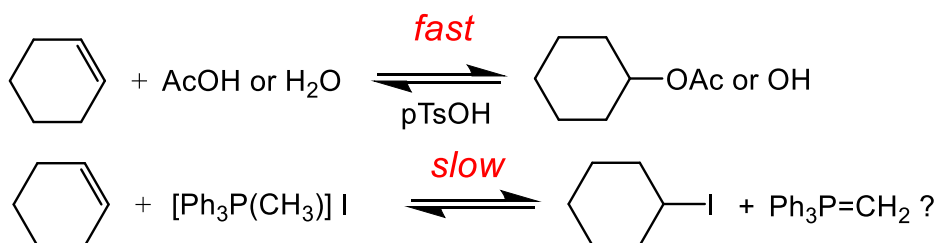
5-5-2 計算科学による中間体(**Cy-OAc**、**Cy-OH**、**Cy-I**)に関する解析

しかし、提案される中間体のシクロヘキシルアルコール(**Cy-OH**)や酢酸エステル(**Cy-OAc**)からロジウムアルキル種が生じるためには、強い炭素-酸素結合を開裂する必要がある。このため、これらの化合物が 3 配位 14 電子錯体(**3**)に酸化的付加する際の自由エネルギー変化を見積もった (Scheme 5-7)。その結果、炭素-酸素結合の酸化的付加過程は、ヨード体(**Cy-I**)と比較して、著しく活性化エネルギーが高く、かつ、生じる 5 配位 16 電子アルキル錯体(**4c**, **4d**)が熱力学的に不安定であることがわかった。

すなわち、これらの化合物は、シクロヘキセンの逐次的な反応中間体ではないと考えられる。反応条件下では **p-TsOH** 酸性酢酸溶媒中であることから、**Cy-OH** および **Cy-OAc** は **p-TsOH** の酸触媒作用による並発反応生成物であって、シクロヘキセンとの可逆的な化学平衡生成物として観測されていると考えられる (Scheme 5-8)。



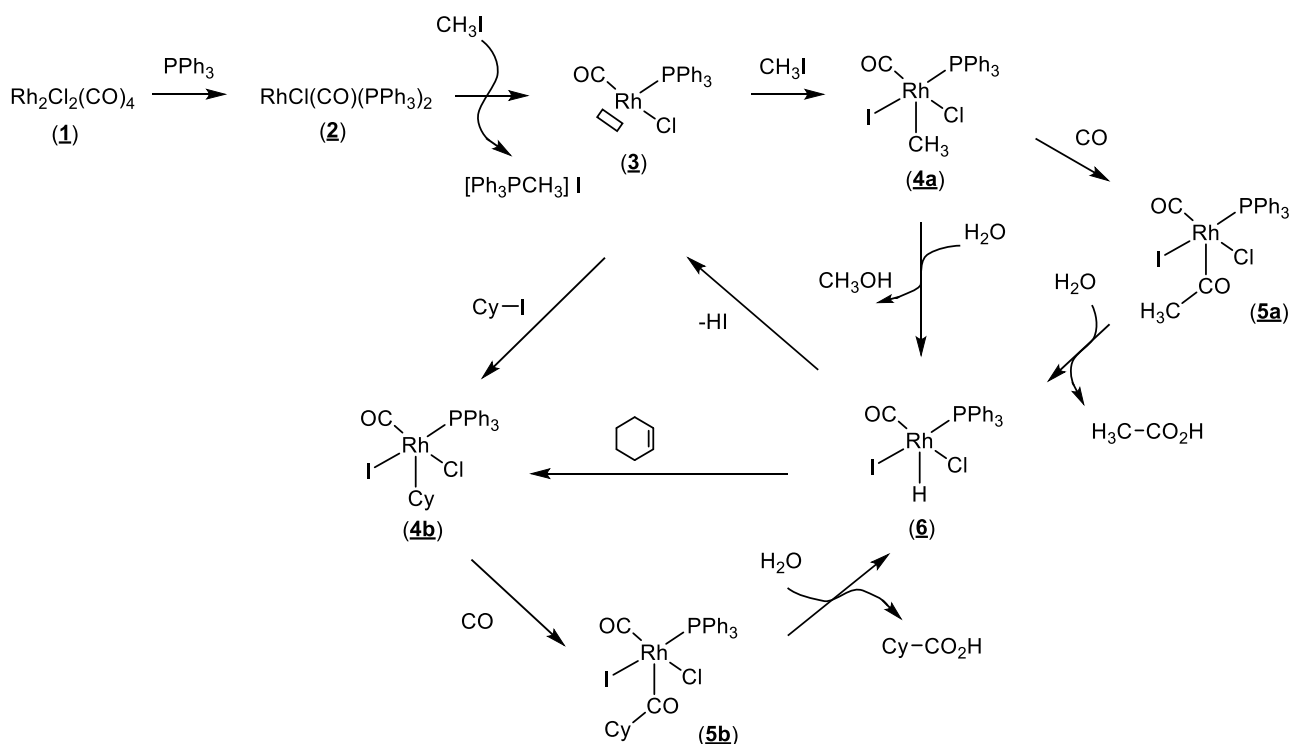
Scheme 5-7. Gibbs free energy profiles for oxidative additions of Cy-I, Cy-OH and Cy-OAc to the complex (**3**).



Scheme 5-8. Reversible pathways from cyclohexene to Cy-OH, Cy-OAc and Cy-I.

5-5-3 カルボニル化過程の反応機構

これまでの結果を総合して得られるカルボニル化過程(Cycle #1)の触媒サイクルを Scheme 5-9 に示す。まず、複核ロジウムカルボニル錯体(1)に PPh_3 が作用して Vaska 型単核錯体(2)を生じる。2 の PPh_3 配位子に、 CH_3I が作用してホスホニウム塩として脱離し、3 配位の単核ロジウム 14 電子錯体(3)が生じる。これに遊離の CH_3I が酸化的付加し、引き続いて加水分解されて 5 配位の 16 電子モノヒドリド錯体(6)を与える。この $\text{Rh}-\text{H}$ 結合にアルケンが挿入してアルキル中間体(4b)を経て、ギ酸の熱分解によって生じた CO が挿入し、引き続いて、加水分解することにより、飽和カルボン酸($\text{Cy}-\text{COOH}$)が生成し、同時に錯体(6)が再生する。錯体(6)からは、脱ハロゲン化水素により 14 電子錯体(3)を経て、これに $\text{Cy}-\text{I}$ が酸化的付加する経路でも触媒サイクルを説明することができるが、Leitner らが報告しているシクロヘキセンと $\text{Cy}-\text{I}$ との反応性の比較から、 $\text{Rh}-\text{H}$ 結合へのアルケンの挿入が優先すると考えられる。また、実際にパラトルエンスルホン酸触媒によって反応条件下で CO と水に分解することを、別途実施した対照実験により確認した。



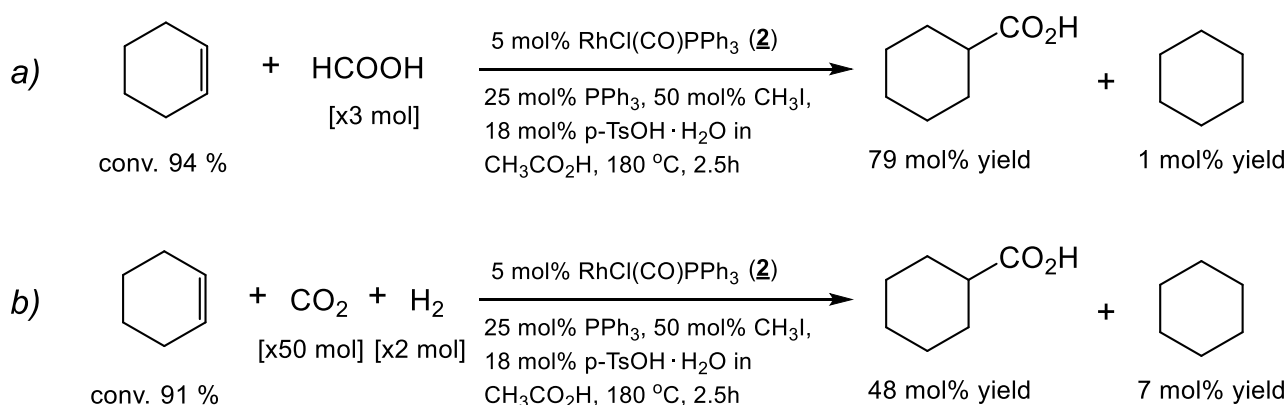
Scheme 5-9. Reaction mechanism of hydroxycarbonylation of alkene using HCOOH .

Leitner らの指摘する誘導期については、Scheme 5-9 によれば以下のように解釈することができる。すなわち、Cycle #1 の真の触媒活性種はモノヒドリド錯体(6)であり、これが有効に作用する濃度まで蓄積されるのに要する期間が誘導期に相当する。これは、 CH_3I の酸化的付加は活性化エネルギーが比較的高いことに起因する。

5-6 水性ガス逆シフト反応(r-WGS)触媒サイクル

5-6-1 単純水素化物の生成

単核錯体(**2**)を触媒原料として用いた場合、CO₂/H₂ 混合ガスでの反応と、代わりにギ酸を用いた反応とを比較すると、シクロヘキセン転化率がほぼ同等な水準で単純水素化物(シクロヘキサン, Cy-H)の生成量が大きく異なった。ギ酸を用いることで Cycle #2 (r-WGS 反応)の影響が抑制されたことに起因すると考えられる(Scheme 5-10)。さらに、同様の傾向が複核錯体(**1**)を用いた場合にも観測された(Table 5-1, Entry 10 & 20)。



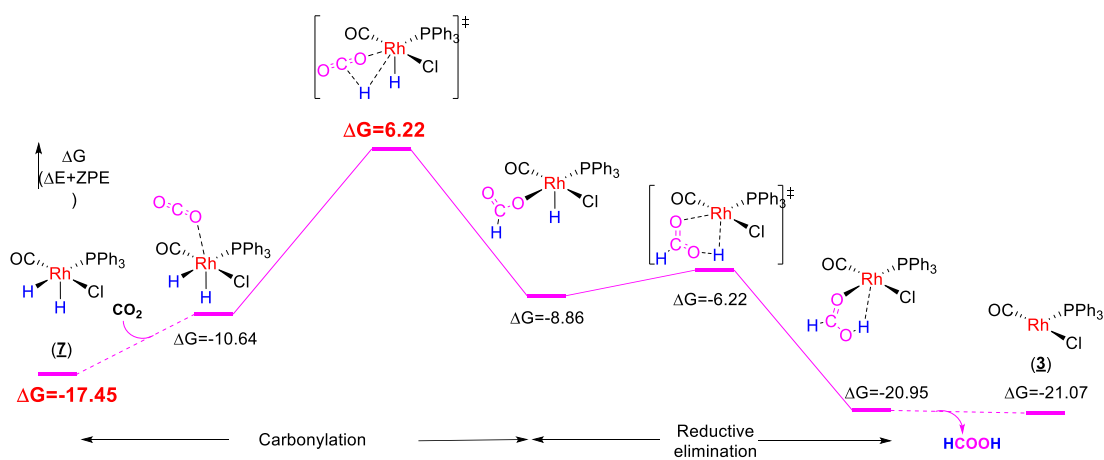
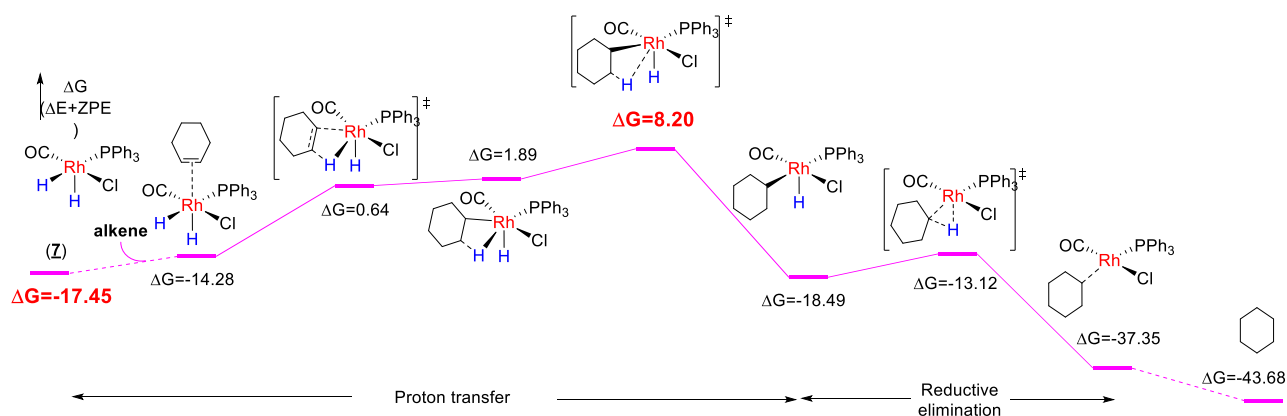
Scheme 5-10. Formation of cyclohexane as a simple hydrogenated by-product.

5-6-2 単純水素化反応選択性に関する計算科学的解析

水性ガス逆シフトの触媒サイクル(Cycle #2)について、Cycle #1 と同様に 3 配位 14 電子錯体(**3**)が重要な触媒中間体であると考えられる。**3**に H₂が酸化的に付加して生じる 5 配位 16 電子ジヒドリド錯体(**7**, (RhCl(CO)(H)₂(PPh₃)))が、単純水素化反応の選択性を決めると考えて、DFT 計算を行った(Scheme 5-11)。その結果、錯体(**7**)の Rh-H 結合に対して CO₂ が挿入してホルメート錯体(RhCl(CO)(HCOO)H(PPh₃))が生成する経路の活性化エネルギー(ΔG‡ = 23.7 kcal/mol)は、シクロヘキセンの C=C 二重結合が挿入してシクロヘキシルヒドリド錯体(RhCl(CO)Cy(H)(PPh₃))が生成する経路の活性化エネルギー(ΔG‡ = 25.7 kcal/mol)よりも、2 kcal/mol だけ低くなっている。

ギ酸を使用する場合には、**7**の生成は Scheme 5-11 a)を逆に進むことになり、このとき活性化エネルギーはさらに高くなるためシクロヘキサンはほとんど生成しない。また、ギ酸は強い鉍酸触媒存在下で CO と H₂O に分解し、一方、塩基性条件下では CO₂ と H₂に分解することが報告されており⁸、ロジウム錯体が関与しないギ酸の熱分解反応の可能性を考慮しても、酸性条件下では H₂がほとんど生じないため、ギ酸を用いる系では錯体(**7**)の存在確率は極めて低くなる。

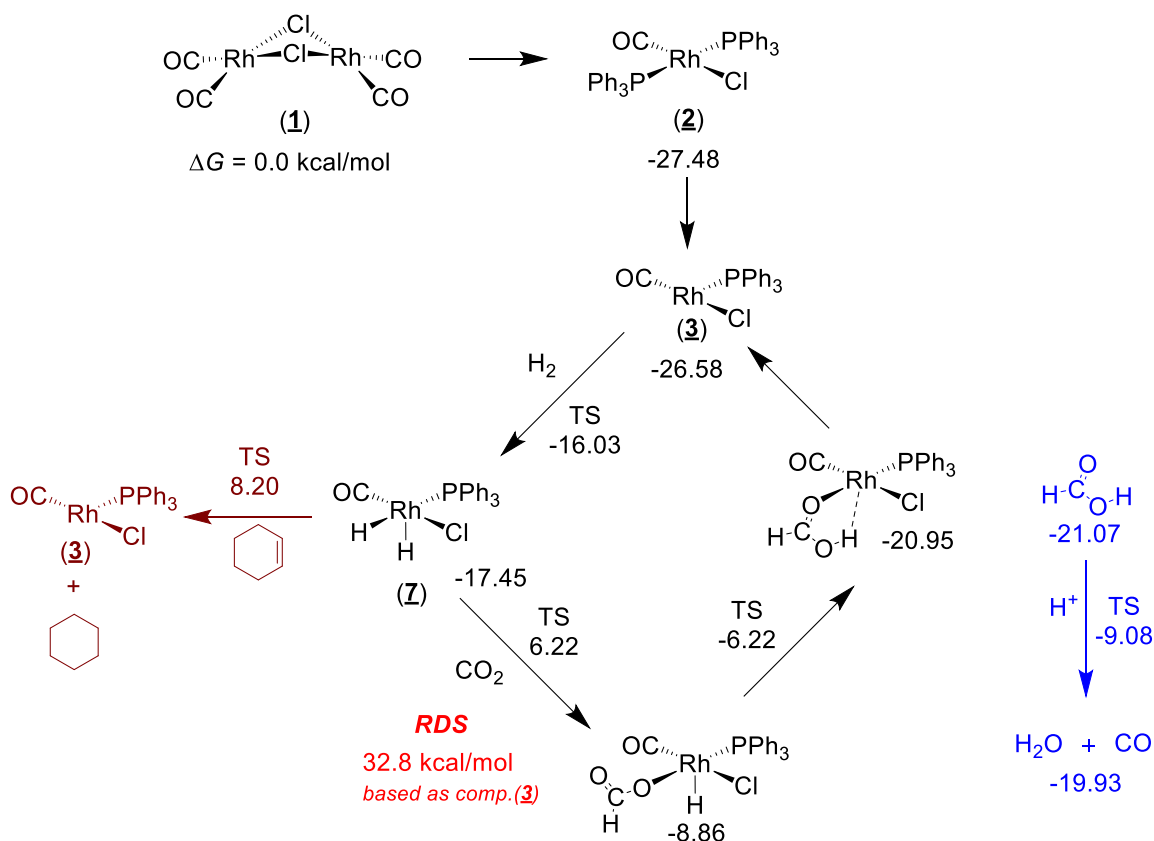
すなわち、単純水素化物を与える副反応の選択性は錯体(**7**)の Rh-H 結合への挿入速度の違いに起因していることが明らかになった。

a) Insertion of CO_2 to the complex (**1**)
 $\Delta G^\ddagger(\text{CO}_2) = 23.7 \text{ kcal/mol}$
 based as comp. (**1**)
b) Insertion of alkene to the complex (**1**)
 $\Delta G^\ddagger(\text{C}_6\text{H}_{10}) = 25.7 \text{ kcal/mol}$
 based as comp. (**1**)
Scheme 5-11. The Gibbs free energy profiles for insertion of CO_2 and cyclohexene to the complex (**1**).

5-6-3 水性ガス逆シフト反応(r-WGS)機構

Cycle #2 については、ギ酸を用いる解析手法では詳細を断定することはできないが、ここでは、3 配位 14 電子錯体(3)を重要中間体と位置付けて触媒サイクルを推定する(Scheme 5-12)。Cycle #1 と同様に、最初に複核ロジウム錯体(1)が単核錯体(2)を経て、14 電子錯体(3)が生じる。これに H₂ が酸化的付加してジヒドリド錯体(7)となり、この Rh-H 結合に CO₂ が挿入してギ酸が生じて、これが酸性条件下で CO と H₂O に分解するとともに、3 が再生する。すなわち、Cycle #2 の真の触媒活性種は、ジヒドリド錯体(7)であると考えられる。

上記のルート他、例えば、Cycle #1 の活性種(6)と水素ガスとの直接的な反応によって H-H 結合がヘテロリティックに開裂して置換し、ハロゲン化水素の脱離を伴って、活性種である錯体(7)が生成する経路や、あるいは、錯体(6)への直接的な CO₂ 挿入過程などの可能性を考えることができる。今後、錯体(3)の二量化(錯体(B))による安定化経路の存在も考慮に加えて、別途合成した錯体(B)の反応性評価や全触媒サイクルの自由エネルギー変化について、解析を進展させる余地がある。



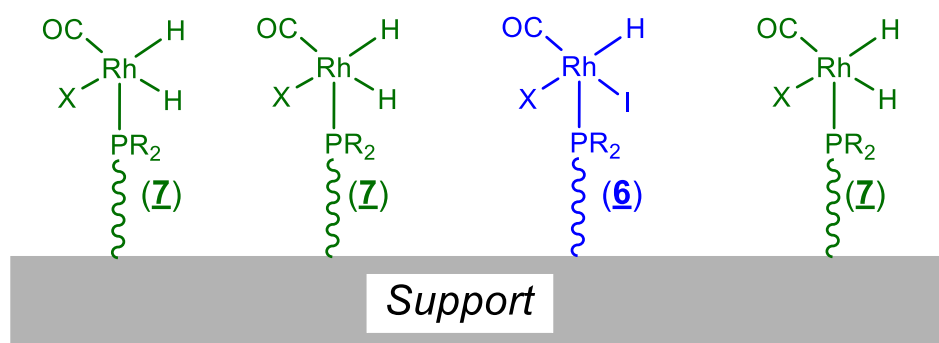
Scheme 5-12. Reaction mechanism of reverse-Water-Gas-Shift reaction through formic acid formation for the organorhodium complex. TS: transition state.

5-7 考察

Cycle #1 と Cycle #2 の活性種は、それぞれ 5 配位単核ロジウムモノヒドリド錯体(**6**)、および、ジヒドリド錯体(**7**)であると考え、これらの活性構造を直接固定化する触媒を設計することにより、誘導期がなくなって効率的なフロー反応システムが構築できることになる。さらに、バッチ反応では二つの触媒サイクルに対して 14 電子錯体中間体(**3**)を競争的に奪い合うため、フロー反応化によって選択性の制御や活性向上が期待できる。すなわち、フロー反応システム化するために、 CO_2/H_2 からギ酸を経由して CO および H_2O を生成する水性ガス逆シフト反応の触媒と、アルケンのヒドロキシカルボニル化反応の触媒を、各々の活性種に相当する構造の固定化触媒を使用することが理想的になる。

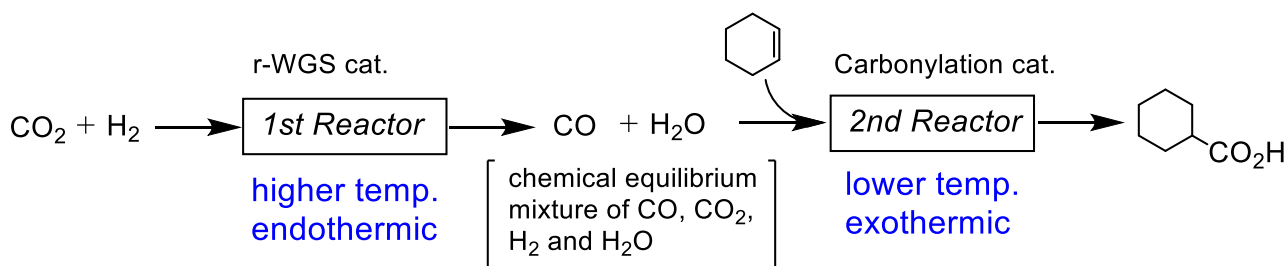
水性ガス逆シフト反応(Cycle #2)は DFT 計算によると、酢酸溶媒中、 180°C における Gibbs エネルギー変化が $+5.5 \text{ kcal/mol}$ 、平衡定数が 0.0022 程度の反応原系に有利な可逆反応と見積もられる。一方、カルボニル化(Cycle #1)の Gibbs エネルギー変化は -29.4 kcal/mol で、生成系が有利である。すなわち、本反応系は、Cycle #1 を駆動力として、律速段階となる Cycle #2 を進行させる巧妙な仕組みによって、アルケンのヒドロキシカルボニル化が進行している。

したがって、フロー反応を設計する場合、逆シフト反応とカルボニル化反応とを同時にバランスよく、協奏的に進行させることが重要となる。このためには、活性種 **6** 及び **7** に相当する構造の固定化触媒を、各々の反応速度比に応じた濃度で高分散に固定化することが最適な触媒設計の一つになると考えられる(Scheme 5-13)。



Scheme 5-13. Image of concerted highly-dispersed catalyst.

もう一つの選択肢として、直列二段のフロー反応システムを想定し、第一段階では平衡的に有利となる高温領域で逆シフト反応する既知の触媒を用いて、第二段階で錯体(**6**)に相当する固定化モノヒドリド錯体を使用する方法が有効になる(Scheme 5-14)。この方法によれば、個々の段階で相応しい触媒を最適な条件で反応させることが可能になるため、効率化が期待できる。



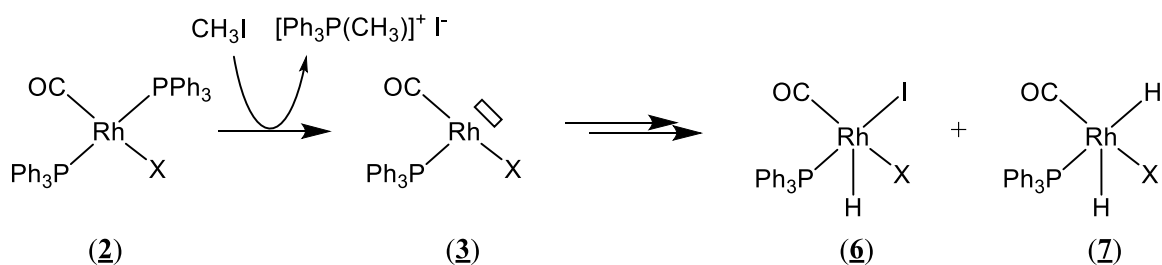
Scheme 5-14. Consecutive flow reaction system.

5-8 結言

本章では、 CO_2/H_2 を用いるアルケンからの飽和カルボン酸合成反応における反応促進剤の役割と触媒活性種の特異、ならびに、触媒反応機構を明らかにした。

CH_3I と PPh_3 の役割は、以下の三点である (Scheme 5-15)。

- 1) 複核ロジウム錯体(1)から単核 Vaska 型錯体(2)の生成と、2)の安定化
- 2) 錯体(2)からの PPh_3 配位子の脱離促進(ホスホニウム塩及び 14 電子錯体(3)の生成)
- 3) CO_2 還元活性種(7)とカルボニル化の活性種(6)の生成



Scheme 5-15. Essence of the reaction mechanism for the organorhodium catalyst.

さらに、フロー反応に用いる触媒設計指針を明らかにした。触媒開発の戦略は、水性ガス逆シフト反応にはロジウムカルボニルジヒドリドホスフィン種(7)を固定化し、カルボニル化反応にはロジウムカルボニルモノヒドリドホスフィン種(6)を固定化する触媒を作製することである。また、フロー反応システムとしては、各反応の熱力学的挙動を考慮して、以下の二通りのプロセス化を提案した。但し、直列二段反応プロセスにおける第一段目の触媒は、高温に耐える既知の無機触媒を使用することが必要となる。

- 1) CO_2 還元速度とカルボニル化速度比に応じた高分散固定化触媒による一段反応
- 2) 水性ガス逆シフト反応とカルボニル化反応を直列する二段フロー反応

参考文献

- [1] a) M. Poliakoff, W. Leitner, E. A. Streng, *Faraday Discussions*, **2015**, 183, 9-17; b) M. Aresta, A. Dibenedetto, A. Angelini, *Chem. Rev.*, **2014**, 114(3), 1709–1742; c) A. M. Appel, J. E. Bercaw, A. B. Bocarsly, H. Dobbek, D. L. DuBois, M. Dupuis, J. G. Ferry, E. Fujita, R. Hille, P. J. A. Kenis, C. A. Kerfeld, R. H. Morris, C. H. F. Peden, A. R. Portis, S. W. Ragsdale, T. B. Rauchfuss, J. N. H. Reek, L. C. Seefeldt, R. K. Thauer, G. L. Waldrop, *Chem. Rev.*, **2013**, 113(8), 6621–6658.
- [2] a) J. I. Kroschwiz (Executive Ed.), M. H.-Grant (Ed.), *“Salicylic Acid and Related Compounds”, KIRK-OTTHMER Encyclo. Chem. Tech. 4th ed., Vol. 21*, Wiley-Interscience (**1997**); b) J. H. Meessen, H. Petersen, *“Urea” Ullmann’s Encyclo. Ind. Chem. 5th Ed. Vol. A27 pp.333*, VCH Verlagsgesellschaft (**1996**).
- [3] T. G. Ostapowicz, M. Schmitz, M. Krystof, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 12119–12123.
- [4] J. I. Kroschwiz (Executive Ed.), M. H.-Grant (Ed.), *“Polymers”, KIRK-OTTHMER Encyclo. Chem. Tech. 4th ed., Vol. 19*, Wiley-Interscience (**1996**).
- [5] a) J.-P. Simonato, *J. Mol. Catal. A*, **2003**, 197, 61 – 64; b) J.-P. Simonato, T. Walter, P. Metivier, *J. Mol. Catal. A*, **2001**, 171, 91 – 94.
- [6] G. Deganello, P. Uguagliati, B. Crociani, U. Belluco, *J. Chem. Soc. A: Inorg. Phys. Theor.*, **1969**, 2726-9.
- [7] F. R. Hartley, S. G. Murray, D. M. Potter, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 254, 119-26.
- [8] Y. Yasaka, K. Yoshida, C. Wakai, N. Matubayasi, M. Nakahara, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, 110, 11082-11090.

第 6 章

結論

本論文では、環境負荷を低減するフロー合成技術開発の一環として、超臨界メタノールを反応基質、かつ、媒体として用いて、反応場に相応しい触媒設計を基幹とする高効率な新規フロー反応システムを開発した。

第 2 章では、反応性に富む二官能性アミンである **2-アミノアルコール**を、**メタノール**を用いて**直接的に官能基選択的な N-メチル化反応物に変換するための酸塩基両機能性触媒システム**を開発した。本触媒が気相条件と超臨界条件とで全く異なる生成物を与える要因として、i) 反応温度の低温化による分子内環化の抑制、ii) 超臨界メタノールに由来する触媒表面上のメチル吸着種の高濃度化、iii) 2-アミノエタノール水酸基のアンカー吸着効果による水酸基の保護と N-メチル化反応の促進、iv) 気相反応における反応中間体吸着種の熱的な脱離過程が、エステル交換類似の化学的作用によって脱離する過程に変化したこと、の 4 点を明らかにした。官能基選択的 N-メチル化反応の活性と選択性に対する反応圧力の効果は連続的であるため、超臨界流体と言うよりはむしろ高密度ガス媒体と固体触媒の特異な相互作用を利用することを特徴とする。このような高密度流体と固体触媒表面の相互作用は、特定の酸塩基両機能性固体触媒に限られず、より一般的な固体酸、塩基触媒反応へも展開が可能になると考えられる。

こうした着想を元に、第 3 章では、**フェノール類の O-メチル化反応とオルト位選択的な核メチル化反応に拡張**する研究を行った。超臨界条件下では、固体酸、塩基特性が鋭敏に発現するため、触媒および触媒担体の酸、塩基性を従来よりも精密に制御することが重要であることを明らかにして、超臨界メタノール反応場で極めて高い O-メチル化選択性と、高いオルト位選択的核メチル化選択性を発現する固体酸、塩基触媒を各々開発した。さらに、この **Friedel-Crafts 型アルキル化反応**に対して、固体塩基触媒の劣化やメタノールの無効分解を抑制して選択性や触媒寿命が向上できることを実証した。

第 4 章では、**植物油脂のエステル交換反応による脂肪酸メチルエステルとグリセリンの併産合成触媒、および、反応プロセス**を開発した。遷移金属を活性種とする結晶性複合酸化物触媒を開発し、従来の固体触媒の相反する二つの課題(耐久性と選択性の両立)を解決した。開発した新規なマンガン系触媒を用いて、高純度の脂肪酸エステルとグリセリンが簡便に合成可能な直列二段フロー反応システムを構築して実証した。特に、副産するグリセリンが、相分離工程のみで追加の精製操作なく化学原料として使用できる水準の品質を有する特長がある。

また、第 5 章では、さらに高選択的で高難度な反応にフロー合成システムを展開することを企図して、**有機ロジウム錯体触媒によるアルケンのヒドロキシカルボニル化反応について、計算科学的手法と実験科学的手法とを組み合わせ、未知の触媒活性種の構造、触媒サイクル、および、反応経路を特定**した。高圧の CO_2/H_2 混合ガスの代わりにギ酸を用いて反応系をシンプル化するなどにより、水性ガス逆シフト反応とアルケンのカルボニル化反応の触媒活性種を、それぞれ、単核ロジウムカルボニルジヒドリドホスフィン錯体、単核ロジウムカルボニルモノヒドリドホスフィン錯体と解析し、さらに、反応経路と熱力学的挙動を解析することによって、フロー反応に適する固定化触媒の設計指針を明らかにした。

以上のように、本論文では、高効率なフロー合成システム開発に必須となる“**フロー反応に適する機能性触媒と、触媒性能を効率的に発揮するための反応系の開発**”を実施した。既知の固体触媒を超臨界反応場に用いるのではなく、あるいは、既知の均一系触媒等を単に固定化するのではなく、反応場の特徴を活かすことのできる触媒設計がフロー反応に適する触媒開発のエッセンスであり、本研究で開発した複数の触媒反応システムの実例が、今後のフロー精密合成技術の発展に対する要諦を示唆することを期待する。

実験項

第 2 章

Materials:

Spherical silica beads of 10-20 mesh size (CARIACT Q-30, Fuji Silysia Chemical Ltd.), mordenite with a Si:Al atomic ratio of 9:1 (HSZ640HOA, proton form, Tosoh Corporation), zeolite beta with a Si:Al atomic ratio of 12:1 (CP811E-22, proton form, Zeolyst International), silica-alumina with a $\text{SiO}_2\text{:Al}_2\text{O}_3$ molar ratio of 11:1 (N632L, Nikki Chemical), γ -alumina (N612N, Nikki Chemical), sodium nitrate (99.9%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), potassium nitrate (99.9%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), cesium nitrate (99.9%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), and ammonium dihydrogenphosphate (>99%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) were used for a catalyst or its precursor.

Methanol (>99.8%), 2-aminoethanol (>99%), *N,N*-dimethylaminoethanol (>99%), *n*-butylamine (>98%), 2-pyrrolidone (>98%), ethylenediamine (>99%), *N,N*-dimethylethylene-diamine (>97%), 1,3-propanediamine (>97%), 1,4-butanediamine (>98%), 2-(2-aminoethoxy)-ethanol (>95%), and ethylene glycol (>99.5%) were supplied by Wako Pure Chemical Industries, Ltd. *N*-Methylaminoethanol (>99%), *N*-isopropylaminoethanol (>99%), 3-aminopropanol (>98%), 4-aminobutanol (>98%), 5-aminopentanol (>95%), 1,5-pentanediamine (>95%), 1,6-hexanediamine (>99%), 1,7-heptanediamine (>98%), and ethoxyethylamine (>99%) were supplied by Tokyo Kasei Kogyo Co., Ltd. Aniline (>99%), *N*-ethylaminoethanol (>98%), and distilled water (for preparative liquid chromatography grade) were supplied by Kanto Kagaku Co., Inc. All materials were used without further purification.

Catalyst Preparation:

Cs-P/SiO₂ Catalyst.

The Cs-P/SiO₂ catalyst was prepared using the following procedure. Silica beads (60.1 g, 1 mol) were impregnated with an aqueous solution of cesium nitrate (39.0 g, 200 mmol) and ammonium dihydrogenphosphate (18.4 g, 160 mmol). The crude mixture was then dried at 120 °C and calcined at 500 °C for 2 h in air. A Cs:P:Si atom ratio in the catalyst was 1:0.8:5, and the specific surface area was 7 m²/g. The Cs-P-Si catalyst was found to have only macropore, approximately 50 nm diameter determined by the measurement of mercury porosimeter and N₂ adsorption isotherm analysis.

K-P/SiO₂ Catalyst.

The K-P/SiO₂ catalyst was prepared using the following procedure. Silica beads (60.1 g, 1 mol) were impregnated with an aqueous solution of potassium nitrate (20.2 g, 200 mmol) and ammonium dihydrogenphosphate (18.4 g, 160 mmol). The crude mixture was dried at 120 °C and calcined at 500 °C for 2 h in air. The K:P:Si atom ratio in the catalyst was 1:0.8:5, and the specific surface area was 5 m²/g.

Cesium on Silica Catalyst (Cs/SiO₂).

The cesium on silica catalyst (Cs/SiO₂) was prepared using the following procedure. Silica beads (60.1 g, 1 mol) were impregnated with an aqueous solution of cesium nitrate (39.0 g, 200 mmol) without ammonium dihydrogenphosphate. The crude mixture was dried at 120 °C and calcined at 500 °C for 2 h in air. The Cs:Si atom ratio in the catalyst was 1:5, and the specific surface area was 2 m²/g.

Phosphorus on Silica Catalyst (P/SiO₂).

The phosphorus on silica catalyst (P/SiO₂) was prepared using the following procedure. Silica beads (60.1g, 1mol) were impregnated with an aqueous solution of ammonium dihydrogenphosphate (18.4 g, 160 mmol) without cesium nitrate. The crude mixture was dried at 120 °C and calcined at 500 °C for 2 h in air. The P:Si atom ratio in the catalyst was 0.8:5, and the specific surface area was 80 m²/g.

Other catalysts used here were compressively pelletized to 0.3-0.8 mm and calcined at 550 °C for 3 h in air.

The Continuous-Flow, Fixed-Bed Reactor System for *N*-Methylation of Amines with scCH₃OH:

The continuous-flow, fixed-bed reactor system consists of five components as follows (Figure 2-1): (i) the equipment for feeding of the methanol solution of amine (PU1580 HPLC pump, Jasco Corporation), (ii) a preheating coil (SS316 tube, 1/16 in. × 1 mm × 1.0 m) in a GC oven (GC14B, Shimadzu Corporation), (iii) a high-pressure, tubular reactor (SS316 reactor with Swagelok VCR joint, 1/2 in. × 10 mm × 135 mm) in the previously described oven, (iv) an automatic back-pressure regulator (880-81, Jasco Corporation), and (v) pressure gauge attached to upper and lower pressure limiters with automatic power breakers (GL Sciences Inc.) and pressure release valves (R3A, Nupro) as listed in Table E-1. Because the critical data of pure methanol are $T_c = 239.5$ °C, $P_c = 8.1$ MPa and $\rho_c = 0.273$ g/cm³, a tubular reactor has a maximum operating temperature and pressure of 537 °C and 24.1 MPa, respectively.

Table E-1. Major components of the continuous-flow fixed-bed reactor (Figure 2.1).

| Component | appatatus |
|-------------------------------|--|
| feed pump | PU-1580, JASCO |
| safety valve | R3A, NUPRO |
| back pressure regulator | 880-81, JASCO |
| reactor oven | GC14B, SHIMADZU |
| valves | SCF-Get SV-500, JASCO |
| reactor tube | 1/2 inch SS316 with VCR joint, Swagelok |
| pressure limiter | Digital Pressure Gauge Limiter, GL science |
| power current breaking device | PowerStopper, GL science |

Catalytic *N*-Methylation of Amines with supercritical CH₃OH:

The *N*-methylation reaction of amines in the gas or supercritical phase was isothermally carried out in a continuous up-flow tubular reactor (Figure 2-1). The tubular reactor loaded with catalyst particles was placed in an air-oven. The temperature controller of the oven controlled the reaction temperature, and the temperature in the catalyst bed was also monitored during the reaction. A mixture of amine and methanol was introduced into the reactor through the preheating coil with an HPLC pump. The pressure in the reaction system was controlled by the automatic back-pressure regulator at between 0.1 and 15 MPa. Standard reaction conditions for the *N*-methylation of 2-aminoethanol were the following: 5.0 mL of catalyst, the reaction temperature and pressure of 300 °C and 8.2 MPa, respectively, a molar ratio of methanol to amine of 10.8:1 or 20:1, and the space velocity as normal liquid flow rate of a mixed solution of reactants, LHSV (mL-liquid/mL-cat h) 5 h⁻¹.

The reaction products were identified by GC-MS analysis (Agilent 5973N-6890N, Agilent Technologies). The selectivity and chemical yield of the products were determined by GC analysis (GC-17A, Shimadzu Co.; FID detector and DB-1 capillary column, J&W). Conversion of amines X_a , yield Y_n , and selectivity S_n of methylated products *N*-methyl 2-aminoethanol, *N,N*-dimethyl 2-aminoethanol, (abbreviated as compounds “**n**”) were defined as

$$X_a = (F_a(ini) - F_a) / F_a(ini) \times 100 (\%)$$

$$Y_n = F_n / F_a(ini) \times 100 (\%)$$

$$S_n = Y_n / X_a \times 100 (\%)$$

where $F_a(ini)$ and F_a represent molar flow rates of reactant amine at the reactor inlet and outlet, respectively, and F_n represents that of the methylated product n at the reactor outlet.

During the reaction, no degradation products of methanol such as dimethyl ether, carbon monoxide or methane were detected. Methanol was only consumed as a reactant in the *N*-methylation reaction.

Visual Inspection of the Phase Behavior:

A visual inspection of the inside of a 10-mL high-pressure vessel equipped with sapphire windows (TSC-W, Taiatsu Techno Corporation) confirmed that the reactants and possible main reaction products are all dissolved into supercritical CH₃OH to make a single phase under the reaction conditions examined here.

The Magic-Angle-Spinning NMR Measurements:

The NMR spectra were measured by the use of a Bruker AVANCE 400 spectrometer, whose ¹³³Cs and ³¹P resonance frequencies were 52.49 and 161.97 MHz, respectively. The chemical shifts of ¹³³Cs and ³¹P were determined using 1.0 mol/L aqueous CsCl solution and 85% H₃PO₄ as external standards.

第 3 章

Materials:

Magnesium carbonate (basic, light), zirconyl nitrate dihydrate (>97%), aqueous ammonium hydroxide (28 ~ 30%), iron(III) nitrate nonahydrate (>99.9%), vanadyl oxalate hydrate (>55% as anhydride), were supplied by Wako Pure Chemical Industries, Ltd. and, synthesized amorphous silica powder (Sylysia 350, Fuji Silysia Chemical Ltd.), were used for a catalyst or its precursor.

Methanol (>99.8), phenol (>99%), *m*-cresol (>98%) were supplied by Wako Pure Chemical Industries, Ltd. All materials were used without further purification.

Catalyst Preparation:

MgO Catalyst.

The magnesium oxide catalyst, MgO, was prepared by calcination of magnesium carbonate at 540 °C under a nitrogen atmosphere for 5 hours. The specific surface area was 90 m²/g.

ZrO₂ catalyst.

The zirconium dioxide catalyst, ZrO₂, was prepared by precipitation from the reaction of ZrO(NO₃)₂ and aqueous ammonium hydroxide followed by calcination at 850 °C under a nitrogen atmosphere for 5 hours. The specific surface area was 9 m²/g.

Fe-V/SiO₂ Catalyst.

The Fe and V mixed oxide on SiO₂ was prepared by impregnating a homogenous methanol solution of Fe(NO₃)₃ and VOCl₂ into synthesized amorphous silica powder (Sylysia 350, Fuji Silysia Chemical Ltd.), followed by calcination at 750 °C under air for 5 hours. The Si:Fe:V atom ratio in the catalyst was 10:1:1, and the specific surface area was 106 m²/g.

In the case of non-use for amorphous SiO₂, the triclinic FeVO₄ phase was detected by powder X-ray diffraction analysis.

All catalysts used here were compressively pelletized to 0.3-0.8 mm before testing.

The Continuous-Flow, Fixed-Bed Reactor System for Methylation of Phenol or *m*-Cresol with supercritical CH₃OH:

The almost same continuous-flow, fixed-bed reactor system in chapter 2 was used for the methylation reaction of phenols in the gas or supercritical phase.

Catalytic Methylation of Phenols with supercritical CH₃OH:

The methylation reaction of phenols in the gas or supercritical phase was carried out isothermally in a continuous up-flow, tubular reactor (Figure 2-1).

Standard reaction conditions were used 5.0 mL catalyst, 300 °C, 8.2 MPa, molar ratio of methanol:phenols = 13.5:1 or 20:1 and the LHSV is 4 h⁻¹. The reaction products were identified by Agilent 5973N-6890N (Agilent Technologies) GC-MS analysis. The selectivity and chemical yield of the products were determined by gas chromatography analysis (GC-17A; Shimadzu Co., FID detector and DB-1701 (J&W) capillary column).

第 4 章

Materials:

Manganese carbonate hydrate (>88% as anhydride, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), titanium dioxide (anatase, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), the alkylated cellulose (METOLOSE, Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), activated alumina beads of 150 mesh size (AC-12, Sumitomo Chemical Co., Ltd.), and manganese (II) nitrate (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) were used for a catalyst or its precursor.

Methanol (>99.8), triolein (>60%) were supplied by Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Vegetable oils (refined palm, crude palm, refined rapeseed, refined canola, refined coconut oils) were supplied from Mitsubishi Corporation. All oils were analyzed for the amount of effective fatty acid and glycerin before testing.

Catalyst Preparation:

The heterogeneous Mn catalysts were prepared using the following procedure.

MnTiO₃ Catalyst.

An aqueous dispersion of MnCO₃, TiO₂ (anatase) and the alkylated cellulose was prepared. The mixture was pelletized and then calcined at 1000°C for 5 hrs in air after drying at 120°C. The BET specific surface area was 1 m²/g.

Mn/Al mixed oxide.

Activated alumina beads of 150 mesh size were impregnated with an aqueous solution of manganese (II) nitrate. The crude mixture was then dried at 120°C and calcined at 800°C for 5 hours in air. The Mn:Al atomic ratio in the catalyst was 1:14 and the BET specific surface area was 84 m²/g.

All catalysts used here were compressively pelletized to 0.3-0.8 mm before testing.

The Continuous-Flow, Fixed-Bed Reactor System for Transesterification of vegetable oil with CH₃OH:

The almost same continuous-flow, fixed-bed reactor system in chapter 2 was used for the methylation reaction of phenols in the gas or supercritical phase, except for individually feeding vegetable oil and CH₃OH using separated two feed-pumps, respectively.

Catalytic Transesterification of vegetable oil with CH₃OH:

The transesterification reaction of palm oil in the subcritical phase was carried out isothermally in a continuous down-flow tubular reactor (SS316 tubular reactor with a Swagelok VCR joint, 1/2 inch x 10mm x 220mm). The reactor was loaded with catalyst particles and placed in an oven. A mixture of refined palm oil and methanol was independently introduced into the reactor through the preheating mixing coil with its own HPLC pump. The pressure in the reaction system was controlled by an automatic back pressure regulator (ER-3000, TESCO/Emerson Corp.) at 5 MPa.

Standard reaction conditions were used (15-mL catalyst, 200°C, 5 MPa, a flow ratio of palm oil/methanol = 1/1 by weight and the LHSV is 1 h⁻¹; which is the liquid hourly space velocity, calculated based on the liquid flow rate of a solution of mixed reactants at atmospheric temperature and pressure).

The chemical yields of the products were determined by gas chromatography analysis (GC-2010, Shimadzu Corp.; FID detector and DB-FFAP (for FAME: fatty acid methyl esters) and DB-17ht (for glycerides) capillary columns, Agilent J&W; using anisole and 1,3-dimethoxybenzene as the internal standards, respectively) and the conversion of triglycerides was determined by UPLC analysis (Acquity UPLC, Waters Corp.; PDA detector). Analysis of di- and monoglycerides were carried out by GC after derivatization to silyl ethers. Conversion of triglyceride X_a , yield Y_e of FAME and yield Y_n of each glyceride-product, i.e. glycerin, monoglycerides and diglycerides were defined as:

$$X_a = (F_a(ini) - F_a) / F_a(ini) \times 100 (\%)$$

$$Y_e = F_e / [F_a(ini) \times 3] \times 100 (\%)$$

$$Y_n = F_n / F_a(ini) \times 100 (\%)$$

$F_a(ini)$ and F_a represents molar flow rates of reactant palm oil at the reactor inlet and outlet, respectively, and F_e and F_n represents that of FAME and glycerides-products at the reactor outlet, respectively.

During the reaction, no degradation products of methanol, such as dimethylether, carbon monoxide and methane were detected. Methanol was only consumed as a reactant in the transesterification reaction.

Measurement of the amount of leaching metal species from catalysts:

Leaching of metal species was checked by an ICP-AES analysis (CIROS-120, SPECTRO Analytical Instruments GmbH) of the diluted homogeneous samples of the product two-phase solution with methyl isobutyl ketone solvent.

Visual Inspection of the Phase Behavior:

A visual inspection of the inside of a 10-mL high-pressure vessel equipped with sapphire windows (TSC-W, Taiatsu Techno Corporation) confirmed that the reactants and possible main reaction products are all dissolved into supercritical CH₃OH to make a single phase under the reaction conditions examined here.

The model reaction of manganese diacetate with methanol to methylacetate:

The manganese diacetate tetrahydrate (Mn(CH₃CO₂)₂ · 4H₂O; Wako Pure Chemical Industries, Ltd., 5 g / 0.02 mol) was dissolved in methanol (15 g / 0.30 mol), and refluxed at 70°C at atmospheric pressure for 8 hours. Some brown solid was precipitated and methylacetate was generated (10 mol%

Materials:

Di- μ -chloro-tetracarbonyl dirhodium(I) (for organic synthesis, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), Bis(triphenylphosphine) carbonyl rhodium(I) Chloride (99.9%, Sigma-Aldrich), Triphenylphosphine (99%, Sigma-Aldrich), Iodomethane (99.5%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), Cyclohexene (>99.0%, Tokyo Chemical Industries, Ltd.), Formic acid (99%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), Acetic acid (>99.5%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (>99.0%, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), Methyltriphenylphosphonium Iodide (>98.0%, Tokyo Chemical Industries, Ltd.) were used for the hydroxycarbonylation reactions. Liquid CO₂ (>99.9%) and H₂ gas (>99.95%) were supplied by Iwatani Corporation. All materials were used without further purification except for iodomethane. Iodomethane was used for all the testing after the purification by using alumina column.

Reaction Procedure:

All manipulations were conducted under purified nitrogen. 0.14 mmol of Rh₂Cl₂(CO)₄, 2.77 mmol of CH₃I, 100 mmol of CH₃CO₂H, 21 mmol of HCO₂H, 1 mmol of p-toluenesulfonic acid monohydrate, 5.7 mmol of cyclohexene and 1.37 mmol of PPh₃ were charged into the 30 ml pressure vessel (TVS-N2, Taiatsu Techno). The hydroxycarbonylation reaction was carried out at 180 °C for 2.5 or 5 hours in a batch manner. In the case of CO₂/H₂ gas used instead of HCO₂H, 290 mmol of CO₂ and 12 mmol of H₂ were charged in similar manner (i.e. initial pressure is approximately 13 MPa at 180°C). After cooling to room temperature, the product solution was analyzed by GC and GC-MS. The reaction products were identified by GC-MS analysis (GCMS-QP2010SE, Shimadzu Co.; TC-FFAP, GL Sciences). The selectivity and chemical yield of the products were determined by GC analysis (GC-2025, Shimadzu Co.; FID detector and TC-FFAP capillary column, GC Sciences). Conversion of formic acid was determined by GC-TCD analysis (GC-2014, Shimadzu Co.; TCD detector and TSG-1 packed column, SHINCARBON A 60-80).

³¹P-NMR measurement:

Bruker Avance III 400MHz (Bruker Corporation) was used in all NMR experiments.

Computational Section (in collaborative research with NAIST):

All the computations in this study were performed by the density functional theory (DFT) with the B3LYP-D3 functional¹. The solvation effect was included by the polarized continuum model (PCM)² with a dielectric constant of 6.2528 (acetic acid). The geometry optimizations were performed by using the Stuttgart-Dresden (SDD) basis set with the associated effective core potential³ for rhodium and 6-31G(d) basis sets⁴ for others (BS1). Gibbs free energy corrections at 180 °C and 69.085 atm were obtained at the same level of theory. The single point calculations were performed after the geometry optimizations with the larger basis sets, SDD and 6-31+g(d,p) for rhodium and others, respectively (BS2). All these calculations were carried out via the global reaction route mapping (GRRM) program⁵, using the energies and energy derivatives computed using the Gaussian09 program⁶.

参考文献

- [1] a) S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, **2010**, *132*, 154104-154119; b) A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, **1988**, *38*, 3098-3100; c) C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785-789.
- [2] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 2999-3093.
- [3] A. Bergner, M. Dolg, W. Kuechle, H. Stoll, H. Preuss, *Mol. Phys.*, **1993**, *80*, 1431-1441.
- [4] R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 724-728.
- [5] GRRM14: S. Maeda, Y. Osada, T. Taketsugu, K. Morokuma, K. Ohno, http://grrm.chem.tohoku.ac.jp/GRRM/index_e.html.
- [6] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, A. Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, "Gaussian 09, Rev. D.01"; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, **2009**.

本研究に関する論文

第 2 章

Enhanced Product Selectivity in Continuous *N*-Methylation of Amino Alcohols over Solid Acid—Base Catalysts with Supercritical Methanol

Tomoharu Oku, Takao Ikariya, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 3476-3479.

Continuous Chemoselective Methylation of Functionalized Amines and Diols with Supercritical Methanol over Solid Acid and Acid—Base Bifunctional Catalysts

Tomoharu Oku, Yoshitaka Arita, Hideaki Tsuneki, Takao Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 7368-7377.

第 3 章

Continuous Chemoselective Methylation of *m*-Cresol and Phenol with Supercritical Methanol over Solid Acid and Base Metal Oxide Catalysts

Tomoharu Oku, Yoshitaka Arita, Takao Ikariya, *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, 347, 1553-1557.

第 4 章

Transesterification of vegetable oil with subcritical methanol using heterogeneous transition metal oxide catalysts

Tomoharu Oku, Masanori Nonoguchi, Toshimitsu Moriguchi, Hiroko Izumi, Atsushi Tachibana, Takeo Akatsuka, *RSC Adv.*, **2012**, 2, 8619-8622.

第 5 章

Promotional effect of CH₃I on hydroxycarbonylation of cycloalkene using homogeneous rhodium catalysts with PPh₃ ligand

Tomoharu Oku, Masaki Okada, Maneeporn Puripat, Miho Hatanaka, Keiji Morokuma, Jun-Chul Choi, submitted to *J. CO₂ Util.* (Nov. **2017**).

本研究に関する国際学会発表

Development of an Alternative Greener Process Using a Novel Solid Catalyst for Simultaneous Production of Biodiesel Fuel and Glycerin

Tomoharu Oku, Masanori Nonoguchi, Toshimitsu Moriguchi, Hiroko Izumi, Atsushi Tachibana, Takeo Akatsuka, Hideaki Tsuneki, The Sixth Tokyo Conference on Advanced Catalytic Science and Technology & The Fifth Asia Pacific Congress on Catalysis (TOCAT6/APCAT5), (Sapporo, Japan), July, **2010**.

謝辞

本研究論文をまとめるにあたり、寛容にご指導を頂きました産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 触媒固定化設計チーム長、兼、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻准教授 崔準哲博士に深く感謝申し上げます。“筑波大学 社会人のための博士後期課程 早期修了プログラム”をご紹介いただきまして、受け入れていただくとともに、多大なるご教示を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

ご多忙の折、本論文の審査をお引き受けくださり、貴重なご意見を賜りました筑波大学大学院数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻 木島正志教授、筑波大学大学院 数理物質科学研究科物性・分子工学専攻 神原貴樹教授、産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 総括研究主幹、兼、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻教授 藤谷忠博博士、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻 桑原順平講師に深く感謝いたします。

第2章ならびに第3章に関する官能基選択的なメチル化反応の研究を進めるにあたり、厳しく、根気強くご指導くださいました 故 碓屋隆雄 東京工業大学名誉教授に深く感謝し、心より厚く御礼申し上げます。

第5章に関する計算科学的解析について、計算結果をご提供いただき、さらに、反応機構について貴重なご意見、ならびに、ご指導を賜りました京都大学 福井謙一記念研究センター シニアリサーチフェELLOW 榊茂好博士、奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 畑中美穂特任准教授に深く感謝いたします。

本研究の一部は株式会社日本触媒の研究所においてなされたものであり、固体触媒の実験操作から反応速度論的解析手法など、基礎からご指導、ならびに、ご助言いただきました同社事業創出本部 技監 常木英昭博士に深く感謝いたします。また、研究の遂行に際し、ご協力いただいた同社事業創出本部 主任研究員 有田佳生氏、野々口真則氏、森口敏光氏、和泉博子氏、橘敦氏、岡田雅希氏、ならびに、赤塚威夫研究員に心より感謝いたします。

本研究論文をまとめる機会を与えていただき、ご指導、ならびに、ご助言を賜りました株式会社日本触媒 常務執行役員 事業創出本部長 長砂欣也氏、同社マロネート事業室長 金井田健太氏、同社研究センター長 住田康隆氏に深く感謝いたします。

最後に、本研究を遂行し、論文をまとめるにあたってご協力いただいた株式会社日本触媒の皆様 に心から感謝いたします。