

サリチル酸/メタノール系における安全なサリチル酸メチルの合成

村山 泰暉[†], 山口 悟^{†*}[†]茨城県立水戸第一高等学校 化学部 〒310-0011 茨城県水戸市三の丸 3-10-1

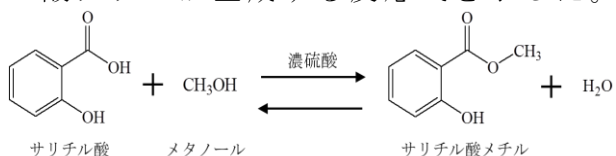
(2019 年 12 月 6 日 受付 2020 年 1 月 6 日 受理)

Abstract

エステル化反応の代表的な触媒として濃硫酸がある。濃硫酸には酸触媒作用と脱水作用があり、エステル化反応において、その 2 つの作用は必要不可欠である。酸触媒作用はプロトンの働きによりエステル化を促進させ、脱水作用はエステルが生成される方向に平衡を移動させる。しかし、濃硫酸は扱いが難しく危険である。そこで本研究ではサリチル酸/メタノール系における安全なエステル化合成の確立を目的とした。その結果として、濃硫酸の代わりに身近な酸触媒と脱水剤の組み合わせとし、酢酸 0.036 mol, 脱水剤に硫酸マグネシウム 0.018 mol を用いることで、サリチル酸メチルの収率が約 15 % と、安全性の高いエステル化反応を実現できることがわかった。

Introduction

サリチル酸メチルは鎮痛消炎剤として外用湿布薬などに用いられる物質として有名である。それはエステル化反応によって合成され、エステル化反応には主に触媒として濃硫酸が用いられている。式(1)に、サリチル酸メチルが生成する反応式を示した。



…(1)

エステル化反応における濃硫酸は、酸触媒作用と脱水作用の 2 つの触媒作用を持つ。酸触媒作用は、濃硫酸から生じる水素イオン “H⁺” がサリチル酸のカルボキシ基にある二重結合の酸素原子に付加しメタノールによる求核付加反応を促進させる。脱水作用は、式(1)に示したエステル化反応において、サリチル酸メチルと同時に生成された水を吸収することで可逆反応である加水分解反応を抑制する方向に平衡を移動させる。濃硫酸はこの 2 つの触媒作用によりエステル化反応に利用されているが、濃硫酸は強酸であり取り扱いを間違えると大事故につながるという欠点がある。

そこで本研究では、エステル化反応において濃硫酸に代わる触媒を探索し、その条件を明らかにすることで、安全なエステル化反応を確立することを目的とした。

I. 硫酸触媒を用いたサリチル酸メチルの合成

Experimental

試薬

硫酸 (関東化学 鹿一級), 塩酸 (関東化学 鹿一級), 硝酸 (関東化学 鹿一級), 酢酸 (関東化学 鹿一級), リン酸 (関東化学 鹿一級), 塩化カルシウム (関東化学, 水分測定用), 無水硫酸ナトリウム (関東化学, フタル酸エステル試験用), 硫酸マグネシウム (関東化学, 鹿一級), メタノール (関東化学, 鹿一級)

使用器具

ウォーターバス, 枝付きフラスコ, 塩化カルシウム管, 温度計, ガスバーナー, 三角フラスコ, 三脚, 300 mL 丸底フラスコ, スタンド, 1000 mL ビーカー, アリール冷却器, 200 mL ビーカー, 分液ロート, リービッヒ冷却器, ロート, ろ紙



図1 加熱還流装置

* Corresponding author. e-mail address: ymgstr@*****

***** = aol.jp

Present address : 茨城県立日立第一高等学校

〒317-0063 茨城県日立市若葉町 3-15-1

実験操作

実験は参考文献 2)を参考にし、次の手順で行った。生成したサリチル酸メチルの収率は2回の実験から得られた平均値である。

① 図1に加熱還流装置を示した。サリチル酸0.036 mol, メタノール0.36 mol, そして濃硫酸0.036 molを混合し、1時間加熱還流を行った。

② 加熱還流により生成した生成物とヘキサンを分液ロートに入れ、0.47 mol/L 炭酸ナトリウム水溶液を少しずつ加えて中性にし、純水で洗浄した(図2)。その後、抽出溶液に無水硫酸ナトリウムを加え、1時間脱水放置した。



図2 分液ロートを利用した抽出

③ 図3に、常圧蒸留装置を示した。生成物をろ過して無水硫酸ナトリウムを取り除き、枝付きフラスコに入れた。枝付きフラスコを湯浴で加熱し、温度がヘキサンの沸点の69℃をこえた後、フラスコ内が50℃以下になるまで常圧蒸留を行い、サリチル酸メチルを精製した。



図3 常圧蒸留装置

④ 常圧蒸留の後、事前に測定しておいた枝付きフラスコの質量の差からサリチル酸メチルの収率を求めた。

Results

触媒に濃硫酸を用いた時のサリチル酸メチルの収率は56%だった。実験過程は参考文献2)の内容と一致していたため、サリチル酸メチルは合成できたと考えた。

II. 酸触媒作用を持つ酸触媒の検討

エステル化反応における濃硫酸の触媒作用は酸触媒作用と脱水作用の二つがあげられる。そこで、濃硫酸の酸触媒作用に着目し、濃硫酸以外の酸にも酸触媒作用があるのかを確認するための実験を行った。酸には一般的な酸である酢酸、硝酸、塩酸、リン酸の4種類を使用した。脱水作用を持つ脱水剤としては路面凍結防止剤としても用いられる塩化カルシウム CaCl_2 を使用した。脱水剤を CaCl_2 としたときに、これら酸触媒に変えたときのサリチル酸メチルの収率を評価した。

Experimental

I に示した実験操作において、①の濃硫酸の代わりに酸触媒0.036 mol, 脱水剤として塩化カルシウム0.036 mol を用いて加熱還流を行った。その後、Iの実験方法の②から④の手順で実験を行った。

Results and Discussion

図4は、脱水剤を塩化カルシウムとし、4つの酸触媒を用いたときのサリチル酸メチルの収率の変化を示している。結果として、収率は、塩酸24% > リン酸18% > 酢酸11%の順になることが分かった。濃硫酸を触媒として用いたときにサリチル酸メチルの収率が最も高いが、本研究から酸触媒として酢酸を用いてもエ

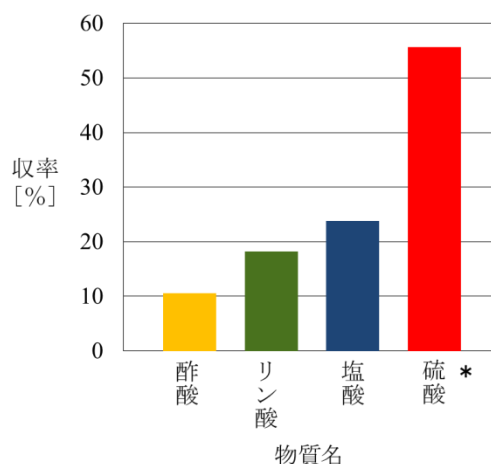


図4 脱水剤を塩化カルシウムに固定し、酸触媒を変化させたときのサリチル酸メチルの収率の変化。*硫酸は脱水剤を加えていない

エステル化反応が起こることがわかった。硝酸を酸触媒としてサリチル酸メチルを合成したとき、赤褐色の物質が生成した。サリチル酸メチル特有の臭いがほとんど無かったことから、サリチル酸メチルは生成しなかったと考えた。また本研究から、酸触媒として使用した酸の持つ水素イオン H^+ の数に関係が無いことがわかった。

本実験から、塩酸を酸触媒としたときに24%と、他の酸触媒を用いたときのサリチル酸メチルの収率に比べ高い値を示すことが分かった。参考文献3)より使用した酸を酸解離定数 pK_a の順に並べると、塩酸 $-8.0 < 硫酸 -3.0 < リン酸 2.1 < 酢酸 4.7$ の順であり、酸の強さでは塩酸が最も強い酸であることが分かった。塩酸ではエステル化反応における酸触媒作用が大きく働いたため、サリチル酸メチルが高い収率で得られたと考えられる。さらに、酸触媒である酸の種類を変えたときにサリチル酸メチルの収率の変化が大きいことから、酸触媒作用はエステル化反応において大きく影響をおよぼすことが示唆された。

III. 脱水剤の検討

エステル化反応における濃硫酸の触媒作用は酸触媒作用と脱水作用の2つがあげられる。そこで、エステル化反応における濃硫酸の脱水作用に着目し、酢酸を酸触媒としたとき、脱水作用を最大限に活かす条件を明らかにするため、脱水剤を変えたときのサリチル酸メチルの収率を評価した。脱水剤には塩化カルシウム $CaCl_2$ 、ガラスの製造や入浴剤として用いられている硫酸ナトリウム Na_2SO_4 、医薬品にも用いられている硫酸マグネシウム $MgSO_4$ の3種類を使用した。

Experimental

I に示した実験操作において、①の濃硫酸の代わりに酸触媒として酢酸0.036 molおよび、脱水剤0.036 molを用いて加熱還流を行った。その後、Iの実験方法の②から④の手順で実験を行った。

Results and Discussion

酸触媒を酢酸とし、脱水剤を変えたときのサリチル酸メチルの収率の変化を図5に示した。収率は、硫酸マグネシウム14% > 硫酸ナトリウム13% > 塩化カルシウム11%の順になることが分かった。表1に、脱水剤の水100 gにおける溶解度を示した⁴⁾。表1から、溶解度が最も高いのは塩化カルシウムであった。

本実験から、塩化カルシウムを脱水剤として用いたときサリチル酸メチルの収率が最も小さいことが示された。それは、溶解度の大きい塩化カルシウムを脱水剤として用いると、その脱水作用が高いために、エステル化反応が起こる前に、酸触媒の水が吸収されてし

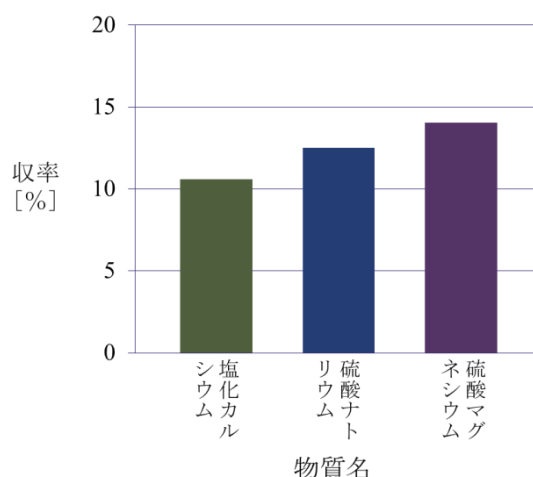


図5 酢酸を酸触媒に固定し、脱水剤を変化させたときのサリチル酸メチルの収率の変化

表1 水100 gへの溶解度

脱水剤	溶解度 [g] (20℃)	溶解度 [g] (100℃)
塩化カルシウム	74.5	159.1
硫酸マグネシウム	33.7	50.4
硫酸ナトリウム	19.0	42.2

まう。その結果として、酸触媒の濃度が上がり、電離度が小さくなるため酸触媒作用が低下したと考えた。

酸触媒と脱水剤をそれぞれ、酢酸と硫酸マグネシウムとし、脱水剤の物質質量を変化させたときのサリチル酸メチルの収率の変化を図6に示した。図6から、硫酸マグネシウム0.018 molのときに15%と、最も収率が高くなることが分かった。また、脱水剤の種類と物質質量の変化によるサリチル酸メチルの収率の変化は塩酸から酢酸と、酸触媒を変化させたときに比べ、小さいことが分かった。したがって、エステル化反応において脱水作用は酸触媒作用よりも影響が少ないことが示唆された。

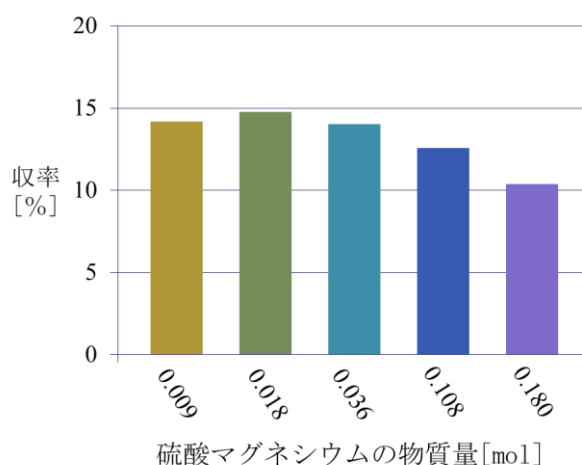


図6 酸触媒を酢酸、脱水剤を硫酸マグネシウムに固定し、脱水剤の物質質量を変化させたときのその収率の変化

Conclusions

エステル化反応において濃硫酸を用いなくとも代替触媒として、酸触媒に酢酸と脱水剤に硫酸マグネシウムを用いることで、サリチル酸メチルを合成できることがわかった。エステル化反応において、酸触媒はエステル化反応に大きく影響を及ぼすが、脱水剤は酸触媒に比べてサリチル酸メチルの収率の変化が大きくないことから、脱水作用はエステル化反応に大きく影響しないことが示唆された。さらに、酢酸 0.036 mol, 脱水剤に硫酸マグネシウム 0.018 mol を用いることで、安全性が高だけでなく、サリチル酸メチルの収率の高いエステル化反応を実現できることがわかった。

References

- 1) マクマリー有機化学 (中) 第3版 東京化学同人.
- 2) 山口 悟, サリチル酸メチルの合成法 実験教材.
- 3) Harvard University Evans pKa Table,
http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (2015 年 12 月現在)
- 4) 改訂版 視覚でとらえるフォトサイエンス化学図録 数研出版

Acknowledgement

本研究を行うにあたり、財団法人 げんでん ふれあい茨城財団【平成 27 年度】第 18 回げんでん科学技術振興事業よりご支援を頂きました。心より感謝申し上げます。