

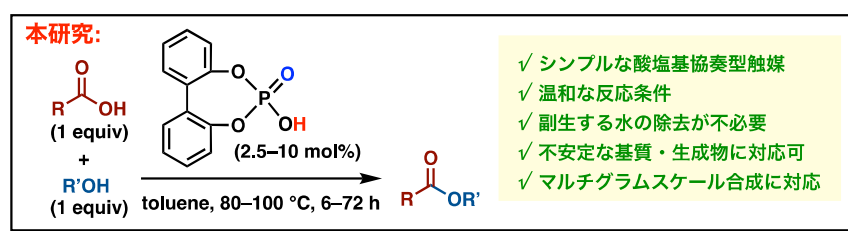
「高活性リン酸系触媒を用いる環境調和型エステル合成法の開発」  
神戸薬科大学 薬学部 波多野 学

## 1 研究の背景と目的

環境に負荷をかけることなく、安全かつ安価に、大量に目的の有機化合物を合成できる反応技術開発は、ますます重要な研究課題になっている。とりわけエステル合成は、合成中間体の保護基としての役割から、医薬品・化粧品・香料・ファインケミカルズ・プラスチック・ポリエステル製品に至るまでその用途は幅広く、現代工業化学の基幹産業のひとつである。特に現代では、グリーンケミストリーや原子効率の観点から、化学量論量の活性化剤や縮合剤を用いることなく、安価で毒性の低い高活性触媒を用いるエステル合成法の開発が急務とされている。以上の背景のもと、本研究では、毒性がほとんどないリン酸系触媒を新たに創製し、副生成物が水のみカルボン酸とアルコールの脱水縮合による環境低負荷なエステル合成反応の開発を研究目的とする。

## 2 研究方法・研究内容

カルボン酸とアルコールの脱水縮合によるエステル合成において、古典的には硫酸  $H_2SO_4$  やスルホン酸  $RSO_3H$  などの触媒が使われてきた。これらは強酸 ( $H^+$ ) であり、高压高熱下 ( $200^\circ C$  以上) の反応条件に耐えるエステル合成には適用できるが、分解や重合の問題がある不安定な化合物やエピ化しうる光学活性化合物には適用できない。従って、強酸触媒は、付加価値の高い医薬品や天然物、ファインケミカルズなどの合成には不向きである。本研究では、酸性度ではスルホン酸に劣るものの、共役塩基としての機能をあわせもつリン酸系触媒に着目した。すなわち、リン酸系触媒の「酸の機能」によりカルボン酸を活性化して求電子性を増強すると同時に、「塩基の機能」でアルコールの脱プロトン化を促して求核性を増強する。エステル原料であるカルボン酸とアルコールを同時に活性化できるのが、本研究のリン酸系触媒の最大の優れた特徴である。本研究では、(1)リン酸系触媒の創製、(2)比較的単純なエステル合成反応の実施、(3)生物活性物質系のエステル合成反応の実施、(4)不安定なアルコール・カルボン酸・エステルのための反応手法の検討、(5)反応機構の解明、の5項目について研究を実施した。具体的な内容は項目3に記載した。

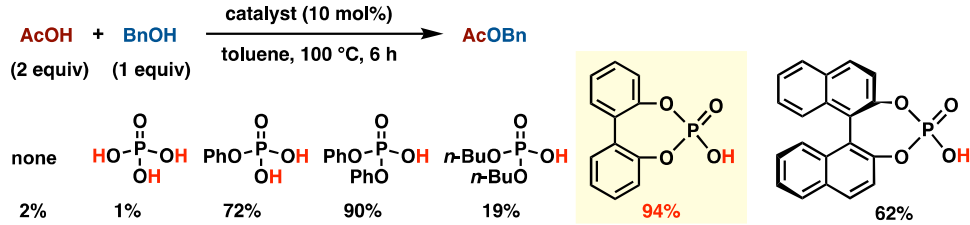


## 3 研究成果

### (1)リン酸系触媒の創製

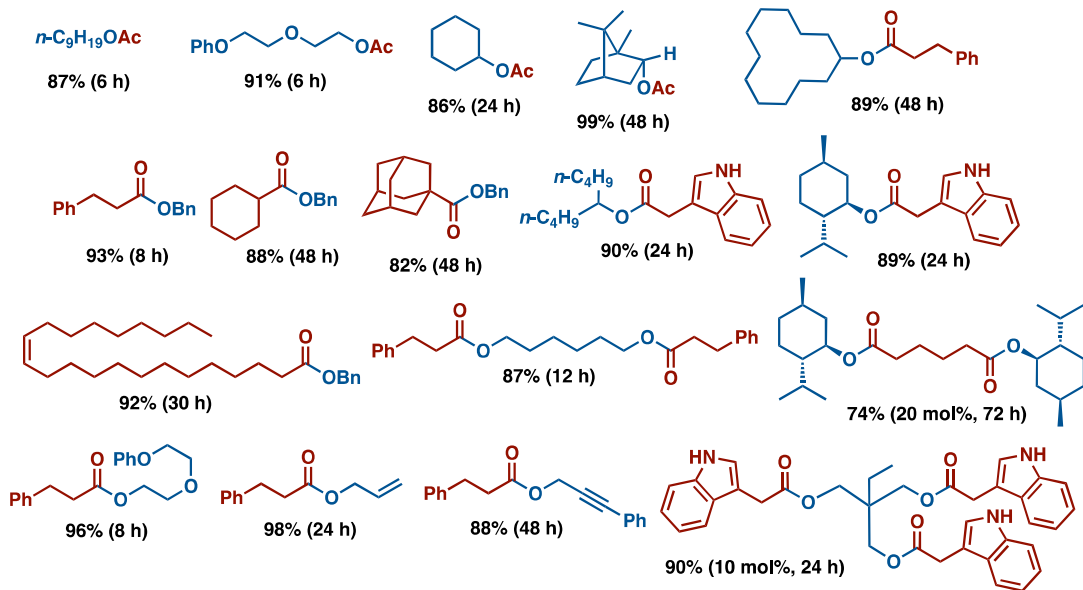
無機リン酸  $H_3PO_4$ 、亜リン酸  $H_3PO_3$ 、次亜リン酸  $H_3PO_2$  に由来する様々な有機リン触媒を創製し、酢酸とベンジルアルコールのモデル反応において、本エステル合成反応に最適な触媒をスクリーニングした。その結果、リン酸  $H_3PO_4$  に由来する非環状のリン酸ジエステルに顕著な触媒活性が認められた(最大 90%収率)。さらに興味深いことに、

環状(ビフェニル構造)のリン酸ジエステルにすることにより、触媒活性が向上した(94%収率)。一方、環状のビナフチル構造を有するリン酸ジエステル触媒は、ビフェニル構造を有するリン酸ジエステル触媒よりも低活性(62%収率)であることがわかった。



### (2) 比較的単純なエステル合成反応の実施

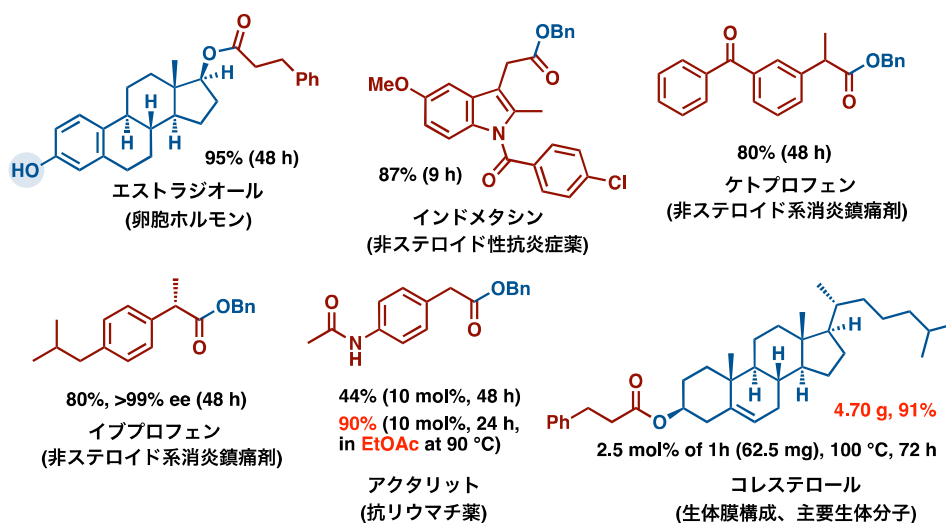
ビフェニル型リン酸触媒存在下(5~10 mol%)、トルエン中、100°Cで、種々のシンプルなカルボン酸(1当量)と第1級~第3級アルコール(1当量)とのエステル合成反応(理論最低限比)を実施した。その結果、良好な収率で対応するエステルを得ることに成功した。ジカルボン酸やジオール、トリオールにも適用可能だった。特筆すべきことに、反応で生じる水を積極的に除去しなくても、可逆反応による不利益を受けることなく、高い収率で生成物が得られることがわかった。反応プロセスの設計やスケールアップの望ましいシステムである。



### (3) 生物活性物質系のエステル合成反応の実施

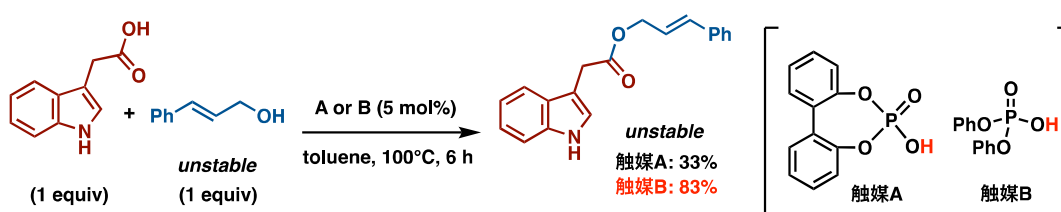
ビフェニル型リン酸触媒存在下(5~10 mol%)、様々な生物活性物質のカルボン酸(イブプロフェン、インドメタシン、など)、およびアルコール(メントール、コレステロール、エストラジオール、など)のエステル化を検討した。その結果、どの基質も良好な収率で対応するエステルを得ることに成功した。しかし、アクリタット(抗リウマチ薬)エステル合成では、トルエンへの溶解性の悪く、44%収率だった。そこで、初期検討で見出したもう一つの優れた溶媒である酢酸エチルをトルエンに代わって用いると、溶解性が大幅に改善され、対応する生成物を90%収率で得ることができた。

また、コレステロールエステルの合成では、グラムスケールで対応可能であり、4.7グラムのエステルを得ることができた。



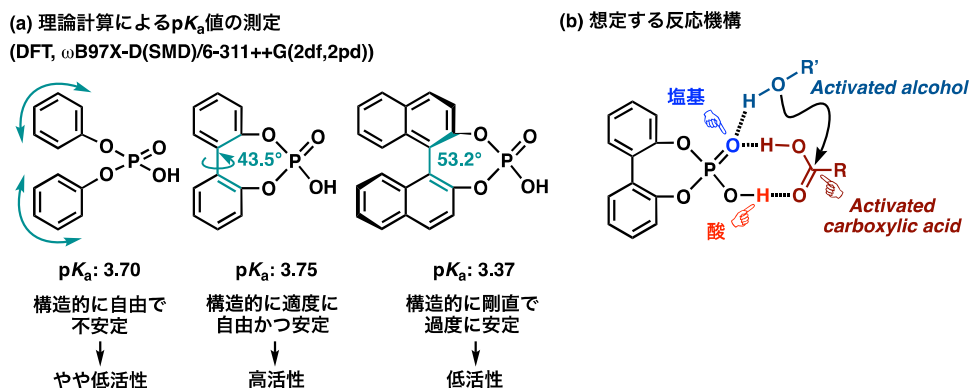
#### (4) 不安定なアルコール・カルボン酸・エステルのための反応手法の検討

不安定なアルコールやカルボン酸を用いるエステル合成を検討した。不安定なシナムアルコールとインドール酢酸との反応では、不安定なエステル生成物が得られる。ビフェニル型リン酸触媒(触媒A)を用いたところ、期待に反して副生成物が多く生じてしまった(33%収率)。そこで、改めてこの反応系に適したリン酸触媒をスクリーニングしたところ、りん酸ジフェニル(触媒B)を用いた際に望む生成物を83%収率で得ることに成功した。不安定エステルの合成では、多様なリン酸系触媒を使い分けることが解決手段の一つとなることが示された。



#### (5) 反応機構の解明

触媒の構造と活性、および酸性度の分析について計算科学(DFT)を用いてアプローチした。実測した  $pK_a$  と計算による  $pK_a$  の誤差を既知物質で評価したのち、今回の触媒群の計算を行った。その結果、触媒活性に大きな違いがあったものの、 $pK_a$  は触媒感でほとんど差がないことが明らかとなった。これは、触媒の酸性度の因子よりも構造的な因子が触媒活性に大きな影響を与えていることを意味する。今回は、単量体の評価を行ったが、実際のリン酸系触媒は会合構造が知られており、今後さらなる検証が必要である。現段階では、「酸の機能」によるカルボン酸の分極による活性化機構と、「塩基の機能」によるアルコールの脱プロトン化によるダブル活性化機構が最も確からしいが、反応の中間体を決定し、エネルギーマップで反応経路を可視化して合理的な反応機構の解明を目指したい。



#### 4 生活や産業への貢献および波及効果

酸塩基協奏型リン酸系触媒により、原料のカルボン酸とアルコールの効率的なダブル活性化を行うことで、常圧下(1 気圧)、低温(100℃以下)でのエステル合成が可能であった。元来不活性な原料の反応性を高めるために、工業的には無溶媒(高濃度の限界値)で行うことが多いが、個体の原料は原理的に適用できない。本手法では、低沸点の一般有機溶媒(トルエン、酢酸エチルなど)の使用も可能であり、固体の原料でも溶かして対応できる点が優れる。また、従来法では反応性を補うためにカルボン酸かアルコールのどちらか一方を過剰量用いる必要があるが、本研究で扱うリン酸系触媒ではカルボン酸とアルコールは等モル量(モル比 1:1)でエステル合成が実現できる。従来の酸触媒よりも大きく機能改善が期待される上、原子効率に優れ、グリーンケミストリーにも合致した次世代の工業的エステル合成システムになりうる。さらなる高活性触媒の開発を通じて、安価で大量に、しかも環境に負荷をかけずに高い付加価値のエステルを供給することで、人類の生活を土台から豊かにすることが期待できる。

#### 5 その他の事項

本研究成果の一部は、下記の論文、および日本プロセス化学会で発表した。

Manabu Hatano\*, Chiaki Nishioka, Ayaka Mimura, Risa Kimura, Yuki Okuda, Takeshi Yamada, Ken Sakata\*

2,2'-Biphenol-Derived Phosphoric Acid Catalyst for the Dehydrative Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols

*Synlett* **2023**, *34*, 2508–2514. DOI: 10.1055/s-0042-1752738

山田健<sup>1</sup>, 西岡千晃<sup>1</sup>, 三村彩華<sup>1</sup>, 記村璃咲<sup>1</sup>, 奥田祐己<sup>1</sup>, 坂田健<sup>1</sup>, 波多野学<sup>1</sup> (<sup>1</sup>神戸薬大薬, <sup>1</sup>東邦大薬)

[1P-23] 2,2'-ビフェノール由来のリン酸触媒を用いるカルボン酸とアルコールのエステル縮合反応

日本プロセス化学会2023サマーシンポジウム、2023年8月3-4日、タワーホール船堀(東京)