

環境調和型触媒的脱水縮合反応の開発

Studies on the Development of Environmentally Benign Catalytic Dehydrative
Condensation Reactions

(日本化学会推薦)

代表研究者 名古屋大学 石原一彰 Nagoya University Kazuaki Ishihara

Replacing current chemical processes with more environmentally benign alternatives is an increasingly attractive subject. In particular, fundamental reactions that are frequently used in large-scale synthesis are in urgent need of improvement using new techniques to develop green and sustainable chemistry. Recently, we found that $[\text{HfCl}_4 \cdot 2\text{THF}]$ and $[\text{ZrCl}_4 \cdot 2\text{THF}]$ are highly effective catalysts for direct ester condensation using equimolar amounts of carboxylic acids and alcohols. This is one of the most ideal methods for preparing esters and polyesters not only because it gives the highest atom efficiency but also it gives the lowest E-factor. However, these metal(IV) chlorides are moisture-sensitive, and are gradually decomposed to inactive metaloxy chlorides by hydrolysis. We report here that $[\text{HfOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$ and $[\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$ are highly effective and water-tolerant catalysts for direct ester condensation and a very simple procedure for their recovery and reuse. Notably, zirconium(IV) salts such as $[\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}]$ and $\text{Zr}(\text{OAc})_x(\text{OH})_y$ are potential green catalysts due to their low toxicity, commercial availability at low cost, ease of handling, high catalytic activity, and reusability. In addition, our new system for recycling of catalysts using water is economically and environmentally superior to recent biphasic systems using fluorous solvents and ionic liquids.

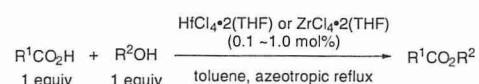
研究目的

化学合成の最も基本的な反応であるエステル縮合反応はほとんどの有機化合物の製造に直接的あるいは間接的に関わっていると言って過言ではない。従来の縮合法では原料のどちらかを大過剰に用いるか、予めカルボン酸を反応性の高い別の物質に変換しておくのが一般的である。しかし、近年はグリーン&サステイナブル・ケミストリーの観点から高い

原子効率（目的物の生産量／原料の総使用量）と低い E ファクター（廃棄物の発生量／目的物の生産量）が強く求められており、原料の 1:1 混合物からの触媒的脱水縮合反応の開発が急務である。今回、我々は回収・再利用可能な高活性脱水縮合触媒を開発し、高効率エステル縮合反応プロセスを実現した。本触媒は基質一般性にも優れており、大量生産に適していることから工業的価値が高い。

研究経過

既に我々はカルボン酸とアルコールの 1:1 混合物からの触媒的脱水縮合反応に成功している¹。市販の $\text{HfCl}_4 \cdot 2(\text{THF})$ あるいは $\text{ZrCl}_4 \cdot 2(\text{THF})$ (0.1~1.0 mol%)を用いて、カルボン酸とアルコールの 1:1 混合物をトルエン溶媒中で加熱還流して脱水し、目的のエステルをほぼ 100%の収率で合成できる。この方法は高い触媒回転数と水のみを副生成物とする点で画期的である。第 3 級アルコールを除く殆どすべての脂肪族及び芳香族のアルコールと脂肪族及び芳香族のカルボン酸に適用できる。注目すべきは、Hf(IV)または Zr(IV)塩を用いて 4 万~6 万を越える数平均分子量を持つポリエステルが極めて簡便に合成できることであり（図 1）、工業的プロセスとしても大きな期待が持たれる。



Examples of polyester condensation

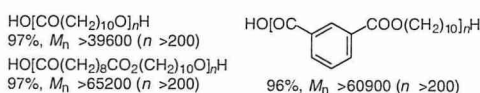


Fig. 1. Direct ester condensation catalyzed by $\text{HfCl}_4 \cdot 2(\text{THF})$ or $\text{ZrCl}_4 \cdot 2(\text{THF})$.

Hf(IV)と Zr(IV)の塩化物はどちらも同等の触媒活性を示したが、空気中での安定性は Hf(IV)の方が優れていた。テトラヒドロフランには金属塩化物の空気中での安定性を高める効果があり、 $\text{HfCl}_4 \cdot (\text{THF})_2 > \text{ZrCl}_4 \cdot (\text{THF})_2 > \text{HfCl}_4 > \text{ZrCl}_4$ の順にその安定性が低下した。Hf(IV)錯体に比べ、Zr(IV)錯体は安価であることから、 $\text{ZrCl}_4 \cdot (\text{THF})_2$ が使いやすい。

本触媒の基質適用範囲について、特筆すべきはポリマーの原料である α , β —不飽和エステルが二重結合の置換基に寄らず高収率で得られたこと及びチオエステルの合成触媒としても有効だったことである。チオールはアルコールに比べ反応性に乏しいため、5 mol%の触媒量を必要としたが、同条件下、触媒なしではほとんど進行しなかった（図 2）。

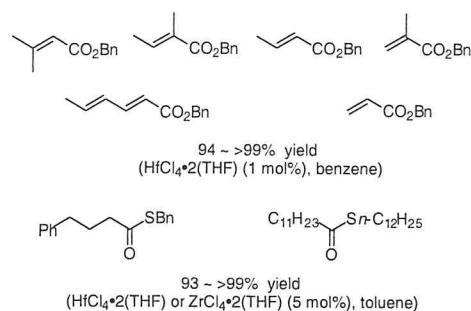


Fig. 2. Other examples of esters produced by the direct condensation catalyzed by HfCl₄•2(THF) or ZrCl₄•2(THF).

Hf(IV)及び Zr(IV)の触媒機構については明らかではないが、エステルとアルコール間の交換反応を促進しない点は大変興味深い。一方、Ti(IV)は Hf(IV)や Zr(IV)と同じ IV 族にありながらこのエステル交換反応の優れた触媒となることが知られている (図 3)。第 2 級アルコール共存下における第 1 級アルコール選択的エステル縮合反応の触媒としても Hf(IV)が特に優れていた。Ti(IV)による低い選択性はエステル交換反応が原因であることが容易に推測される。

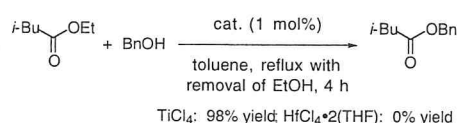
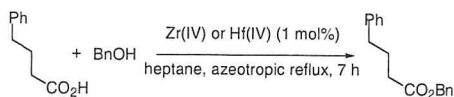


Fig. 3. Transesterification

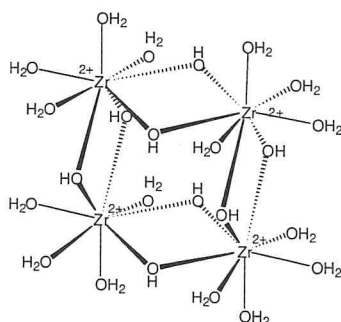
Hf(IV)塩と Zr(IV)塩についてその触媒活性を詳細に調べていくと、市販の HfOCl₂•8H₂O や ZrOCl₂•8H₂O にも HfCl₄•2(THF)や ZrCl₄•2(THF)に近い触媒活性があることがわかった (表 1)。前者の錯体は空気や水に安定であり、取扱いが極めて容易である。興味深いことに、8 水和水であることが触媒活性の発現に重要であり、水和水が 8 より少ないと触媒活性は顕著に低下した。そして、無水物においては溶解性が悪くほとんど触媒活性がなかった。現在、国内でグラム単位で市販されている金属塩としては ZrCl₄•2(THF)よりも Zr(OAc)_x(OH)_y (x + y = 4) の方が安価で取扱いも容易である。

Table 1. Catalytic Activities on the Diorect Ester Condensation



Catalyst	Conversion (%)
ZrCl ₄ •2THF	>99
ZrOCl ₂ •8H ₂ O	>99
ZrOCl ₂ •xH ₂ O (x=6-8)	82
Zr(OAc) ₂ (OH) ₂ (x+y=4)	>99
HfCl ₄ •2THF	>99
HfOCl ₂ •8H ₂ O	90
HfOCl ₂ •xH ₂ O (x=6-8)	84

ZrOCl₂•8H₂O についてはその X 線結晶構造が既に知られており、4 個の Zr(IV)間を 8 個の水酸基で架橋したカチオンクラスターであり、16 個の水和水がさらに配位している。塩素イオンはこのカチオン構造を安定化するための対イオンとして存在しており、直接 Zr(IV)とは結合していない (図 4)。

Fig. 4. Crystallographic structure of a cationic cluster [Zr₄(OH)₈(H₂O)₁₆]⁸⁺

HfOCl₂•8H₂O や ZrOCl₂•8H₂O は相当する MCl₄、M(OR)₄、M(OAc)₂(OH)₂ 等を 1 M 塩酸に溶かして濃縮するだけで調製することができた。こうして調製された HfOCl₂•8H₂O や ZrOCl₂•8H₂O は市販のものよりも活性が高く、HfCl₄•2(THF)や ZrCl₄•2(THF)と同等の触媒活性があった。

これらの金属塩を触媒に用いてエステル縮合反応を行った後、反応溶液を 1 M 塩酸水で処理することにより、有機層からエステルを得ることができた。一方、水層から金属塩が定量的に回収できるので、この水層は濃縮することなく、そのまま次の反応に用いて共沸脱水すると再びエステルが生成した。こうして繰り返し触媒の回収と再利用が可能となることを確かめた (図 5)。

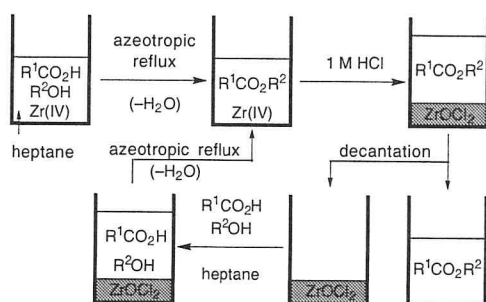


Fig. 5. Recovery and reuse of catalysts

例えば、2-テトラヒドロフロン酸とベンジルアルコールのエステル縮合反応を 0.1 mol% の $\text{Zr}(\text{OAc})_x(\text{OH})_y$ 存在下、100 mmol スケールで行ったところ、高収率でエステルを得ることができた。また、触媒の回収・再利用により、この反応を 4 回以上繰り返しても触媒活性の低下は観察されなかった。このことは実に 4000 回以上の触媒回転数(TON)を達成したことになる (図 6)。

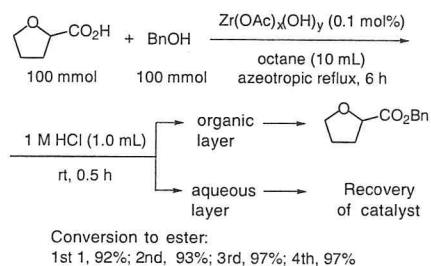


Fig. 6. Application to large scale

考察

環境調和型高効率有機反応プロセスへの転換が強く求められるなか、回収・再利用可能なエステル縮合触媒を開発することができた。今回開発した触媒反応はアルコールとカルボン酸の等モル混合物からの脱水縮合反応であり、ほとんどの場合、定量的に反応は進行するので、生成するエステルは粗生成物の段階でかなり純度が高い。しかし、脱水縮合反応を効率よく進行させるためには加熱と溶媒を避けることが出来ない。溶媒は共沸脱水に必要である。今後は、加熱による共沸脱水を必要としない低温での触媒的脱水縮合反応の実現を目指し研究を展開して行く予定である。

参考文献

1. K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *Science*, **290**, 1140 (2000); K. Ishihara, M. Nakayama, S.

Ohara, H. Yamamoto, *Synlett*, **2001**, 1117; K. Ishihara, M. Nakayama, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **58**, 8179 (2002)

研究発表

口頭発表

1. Kazuaki Ishihara “Highly efficient organic syntheses using environmentally benign catalysts”
Green & Sustainable Chemistry 東京国際会議 2003（早稲田大学国際会議場, 15th March, 2003）
 2. Kazuaki Ishihara; “Highly efficient organic syntheses using environmentally benign catalysts”
Students and Young Scientists Forum on GSC (Sophia University, Tokyo, 16th March, 2003)
 3. 中山昌也、石原一彰、山本 尚 ; 「エステル脱水縮合触媒(Hf(IV), Zr(IV))の回収・再利用」
日本化学会第 83 春季年会（早稲田大学、2003 年 3 月 21 日）
 4. 石原一彰 “環境に優しい触媒の設計と高効率合成プロセスへの展開” 京都大学再生医
科学研究所特別講演会（京都、2003 年 5 月 16 日）
 5. 石原一彰 “環境調和型触媒の高効率有機合成プロセスの開発” 若手研究者のためのセ
ミナー（有機合成化学協会東海支部、三重大学工学部多目的会議室、2003 年 7 月 18 日）
 6. 石原一彰 “環境調和型触媒の高効率有機合成プロセスの開発” 第 4 回テクノ・フェア
名大 2003（名古屋大学工学研究科、名古屋大学シンポジオンホール、2003 年 11 月 7 日）
 7. Kazuaki Ishihara “Highly Efficient Organic Syntheses Using Environmentally Benign Catalysts”
The 14th CRC International Symposium on “Molecular Catalysis of the Next Generation”
(Conference Hall, Hokkaido University, Sapporo, 24th November, 2003)
- 佐藤 篤、石原一彰、山本 尚 ; 「エステル縮合に高活性な Zr(IV)-Fe(III)複合触媒の回
収・再利用」日本化学会第 84 春季年会（関西学院大学、2004 年 3 月 26 日）

誌上発表

1. Masaya Nakayama, Atsushi Sato, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto; “Water-Tolerable and
Reusable Catalysts for Direct Ester Condensation between Equimolar Amounts of Carboxylic
Acids and Alcohols” *Adv. Synth. Catal.*, to be submitted.