

グリーン・サステイナブルケミカルプロセス基盤技術開発プログラム

高機能不均一触媒の開発と環境調和型化学プロセスの研究開発 (事後評価)

「エステル・アミド類の高効率・高選択的合成法の開発研究」の詳細 **(公開)**

石原一彰

名古屋大学大学院工学研究科

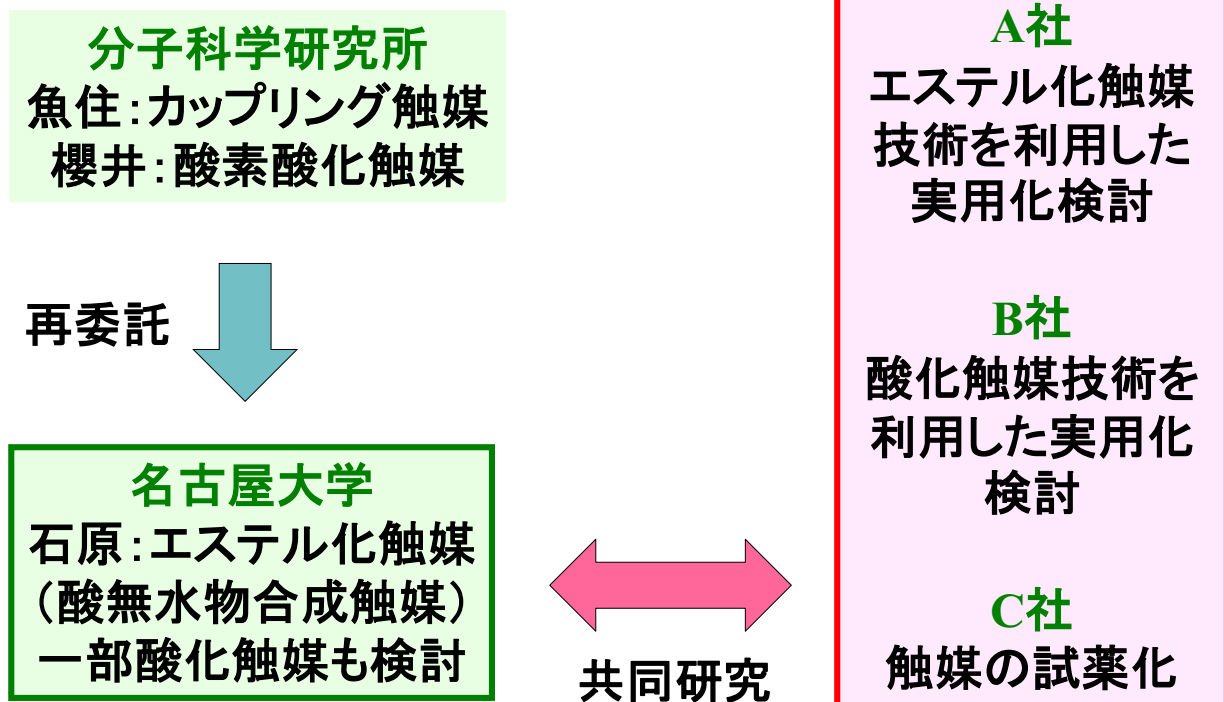
2012年 9月14日

1/21

研究開発全体図

公開

名大プロジェクトの位置づけ



2/21

名古屋大学

事業項目	最終目標	H21年度	H22年度	H23年度	達成度
エステル、アミド類の高効率・高選択的合成法の開発研究	カルボン酸無水物、エステル・アミド類の合成 反応率80%以上、選択率90%以上、反応温度170℃以下、反応時間24時間以内、触媒量5mol%以下または触媒の回収98%以上、生産量100g以上	当初研究開発目標 反応率50%以上、選択率50%以上、反応温度200℃以下、反応時間24時間以内、触媒量20mol%以下、生産量1g以上 達成状況 同上	当初研究開発目標 反応率80%以上、選択率90%以上、反応温度170℃以下、反応時間24時間以内、触媒量5mol%以下、生産量5g以上 達成状況 同上	当初研究開発目標 反応率80%以上、選択率90%以上、反応温度170℃以下、反応時間24時間以内、触媒量5mol%以下、生産量20g以上 達成状況 反応率90%以上、触媒量1mol%以下、生産量100gスケール達成 他同上	110%
エステル、アミド類の高効率・高選択的合成法の開発研究	酸化触媒の検討 反応率80%以上、反応時間24時間以内、触媒量5mol%以下または触媒の回収98%以上、生産量10g以上	当初研究開発目標 反応率50%以上、反応時間24時間以内、触媒量20mol%以下、生産量1g以上 達成状況 同上	当初研究開発目標 反応率80%以上、選択率90%以上、反応時間24時間以内、触媒量5mol%以下、生産量5g以上 達成状況 同上	当初研究開発目標 反応率80%以上、選択率90%以上、反応時間24時間以内、触媒量5mol%以下、生産量10g以上 達成状況 反応率90%以上、他同上	105%

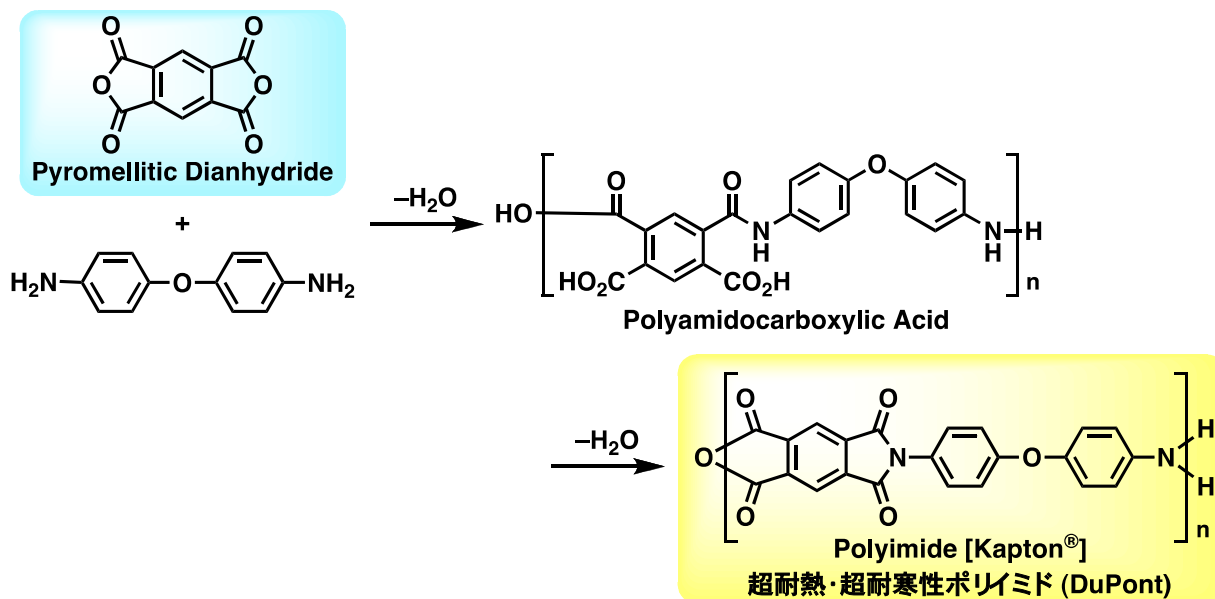
事業原簿 III.2.1. ③-1

3/21

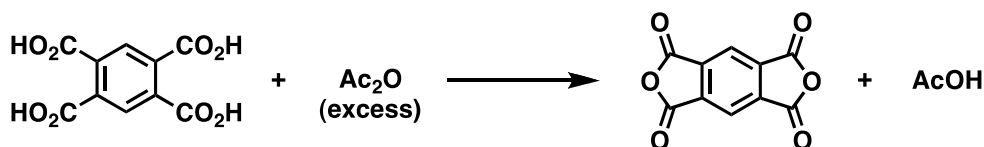
- “Brønsted base-assisted boronic acid catalysis for the dehydrative intramolecular condensation of dicarboxylic acids”
Akira Sakakura, Takuro Ohkubo, Risa Yamashita, Matsujiro Akakura, Kazuaki Ishihara
Org. Lett. **2011**, 13(5), 892–895.
- “Intramolecular Dehydrative Condensation of Dicarboxylic Acids with Brønsted Base-Assisted Boronic Acid Catalysts”
Akira Sakakura, Risa Yamashita, Takuro Ohkubo, Matsujiro Akakura, Kazuaki Ishihara
Aust. J. Chem. **2011**, 64(11), 1458–1465.
- “カルボン酸無水物の製造方法及びアリールボロン酸化合物”
発明者: 石原一彰、坂倉彰; 権利者: 国立大学法人名古屋大学
国際出願番号: PCT/JP2010/053442、2010年3月3日
国際公開番号: WO2010/103976、2010年9月16日
- “ α -ヒドロキシカルボン酸アミド化合物の製法及び新規なアリールボロン酸化合物”
発明者: 石原一彰、坂倉彰; 権利者: 国立大学法人名古屋大学
特願2012-032400、2012年2月17日
- 2,6-Bis[(2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyl)methyl]phenylboronic acid (contains varying amounts of anhydride)(商品番号B3927)を東京化成工業より販売開始(2012年7月)

4/21

Application of Carboxylic Anhydrides

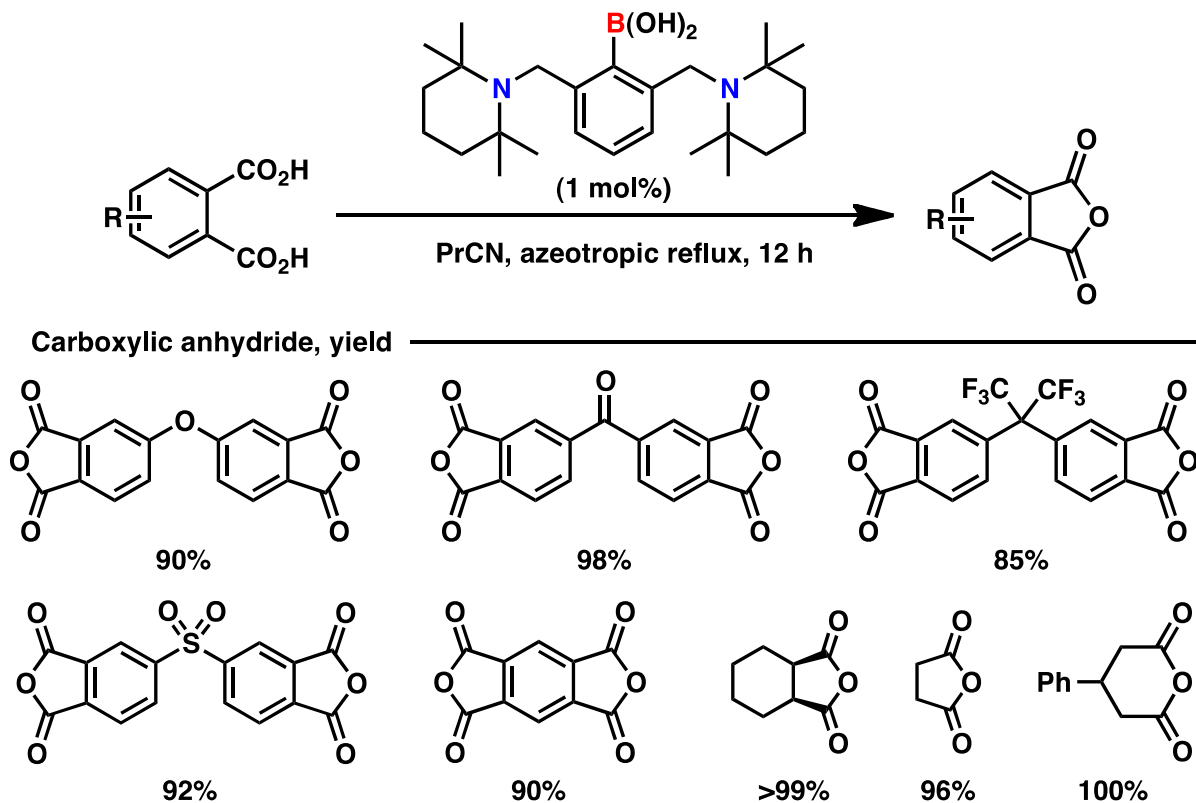


Current Synthesis of Carboxylic Anhydride

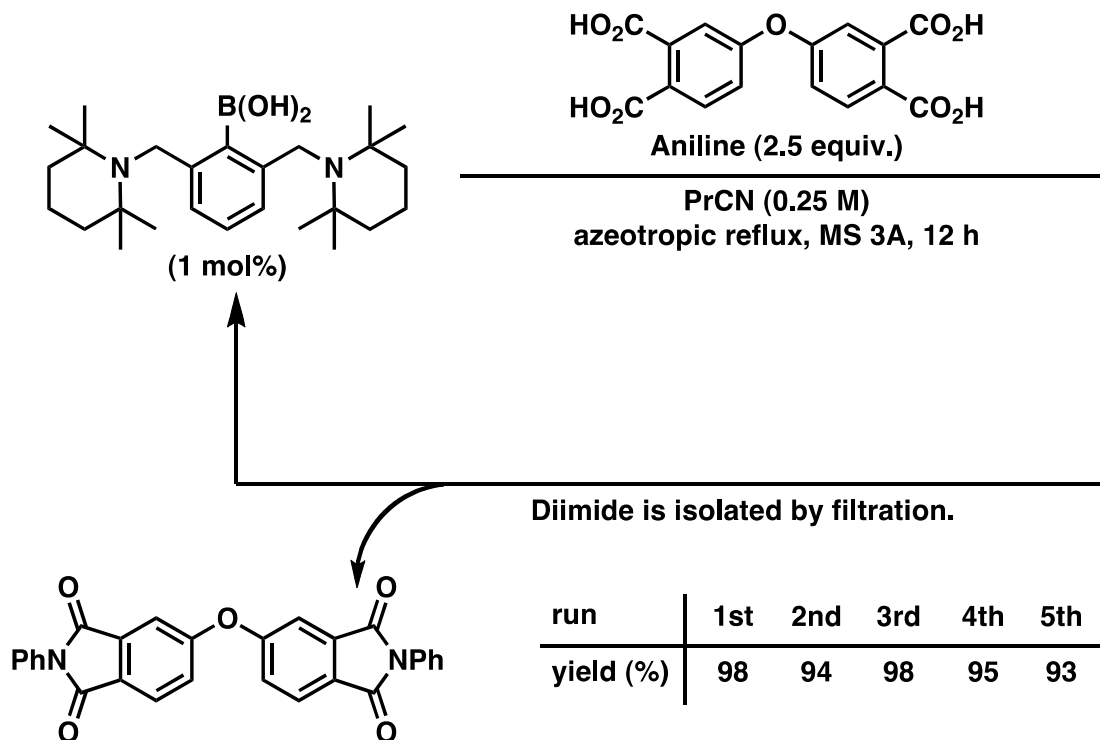


5/21

Catalytic Dehydrative Condensation of Di- or Tetracarboxylic Acids

Sakakura, A.; Ohkubo, T.; Yamashita, R.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Org. Lett.* 2011, 13, 892-895.

Catalytic Dehydrative Condensation Between Phthalic Acid and Aniline for the Synthesis of Diimide



Sakakura, A.; Ohkubo, T.; Yamashita, R.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Org. Lett.* 2011, 13, 892-895

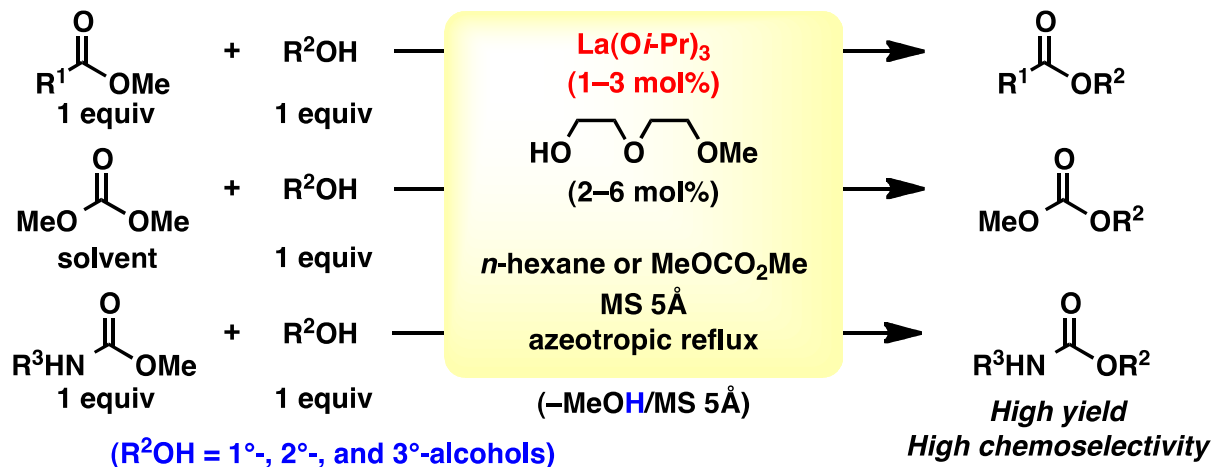
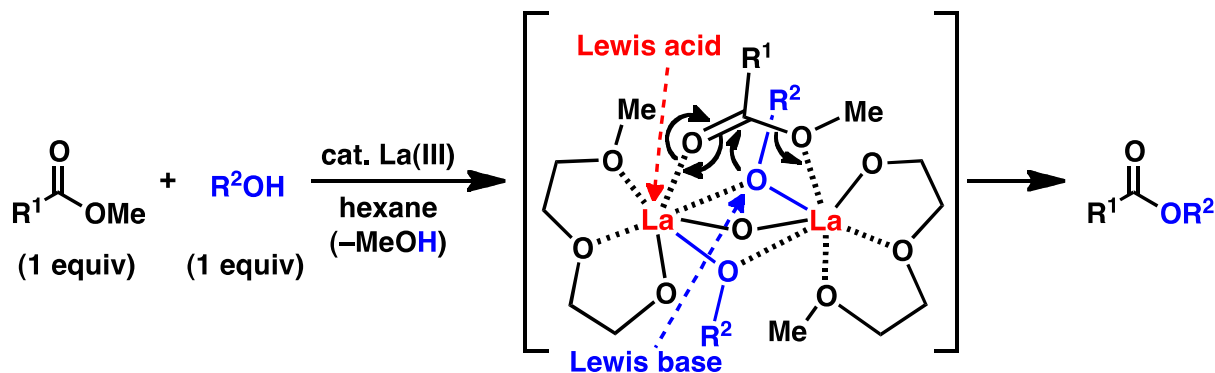
事業原簿 III.2.1. ③-2

7/21

- “Ligand-assisted rate acceleration in lanthanum(III) isopropoxide-catalyzed transesterification of carboxylic esters”
 Manabu Hatano, Yoshiro Furuya, Takumi Shimmura, Kastuhiko Moriyama, Sho Kamiya, Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara
Org. Lett. **2011**, 13(3), 426–429.
- “Lanthanum(III) isopropoxide-catalyzed chemoselective transesterification of dimethyl carbonate and methyl carbamates”
 Manabu Hatano, Sho Kamiya, Katsuhiko Moriyama, Kazuaki Ishihara
Org. Lett. **2011**, 13(3), 430–433.
- “In situ generated “lanthanum(III) nitrate alkoxide” as a highly active and nearly neutral transesterification catalyst”
 Manabu Hatano, Sho Kamiya, Kazuaki Ishihara
Chem. Commun. **2012** Advance Article. DOI: 10.1039/C2CC34987F.
- “エステル製造方法”
 発明者: 石原一彰、波多野学; 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 特願2010-237228, 2010年10月22日
- “エステル製造方法”
 発明者: 石原一彰、波多野学; 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 特願2011-196789, 2011年9月9日
- 日刊工業新聞(2012年8月28日(火)21面)
 記事の見出し「名大 ランタン触媒でエステル合成 医薬品製造 効率化へ」

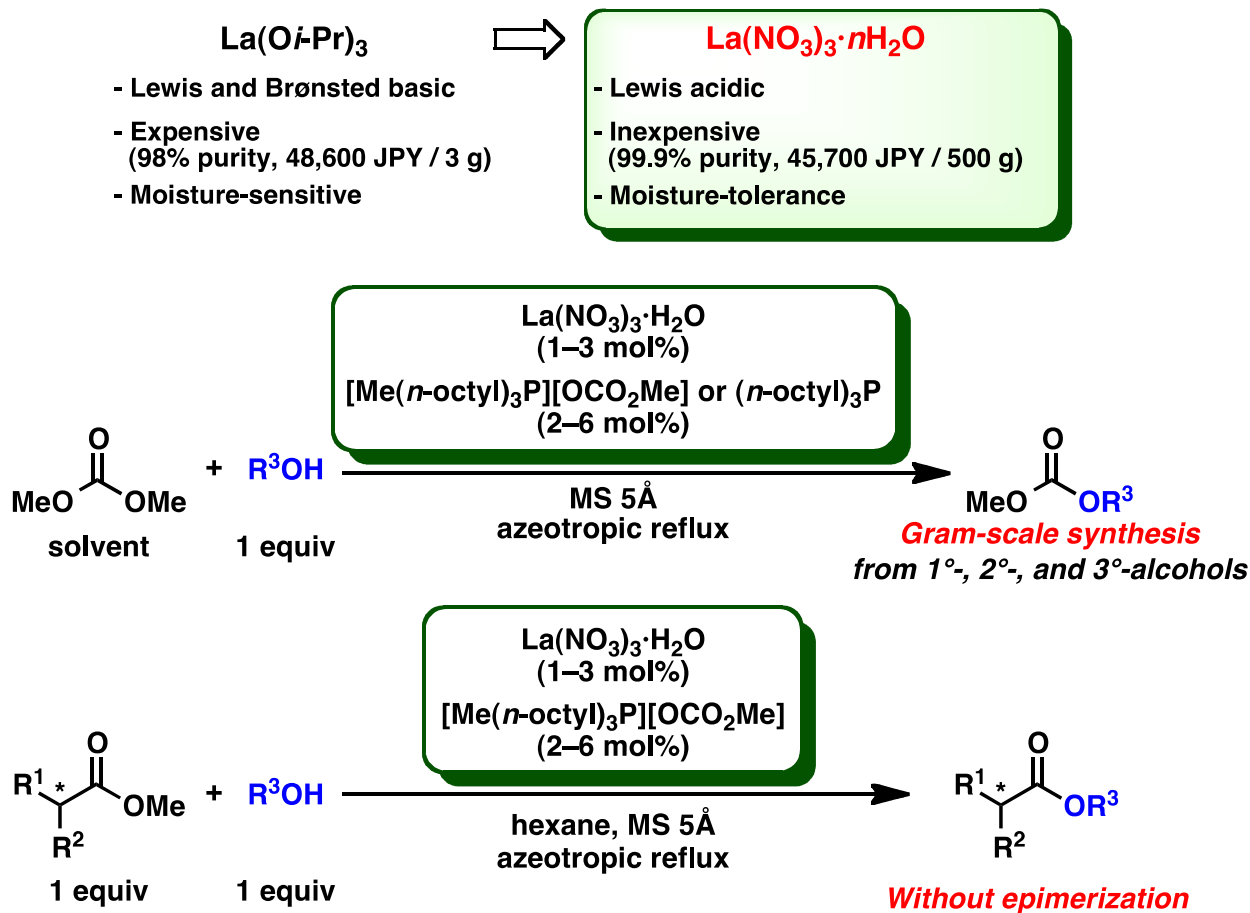
8/21

La(Oi-Pr)₃-Catalyzed Transesterification



事業原簿 III.2.1. ③-4

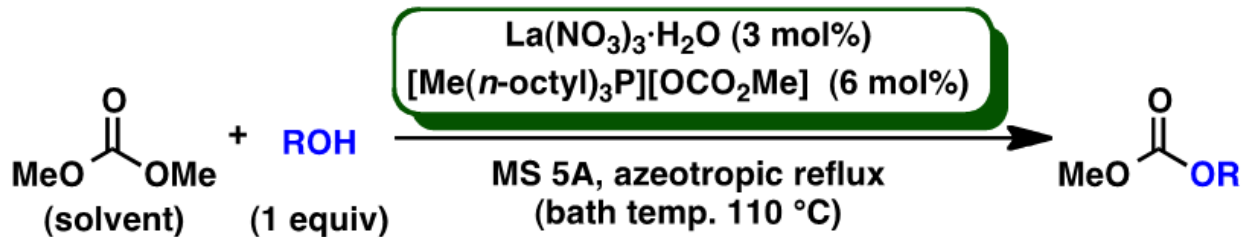
9/21



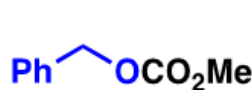
事業原簿 III.2.1. ③-14

10/21

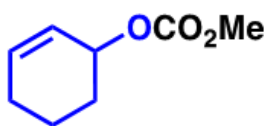
Transesterification of Dimethyl Carbonate



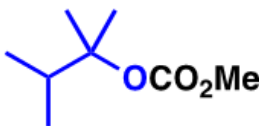
Product and yield (time)



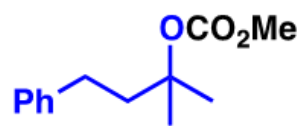
>99%
(1 mol%, 1 h)



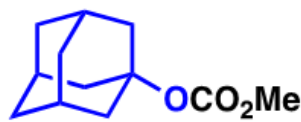
>99%
(1 mol%, 1 h)



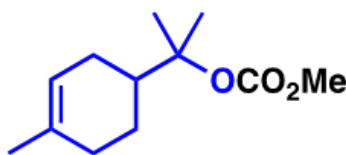
82%
(8 h)



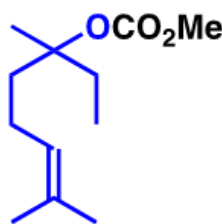
94%
(5 h)



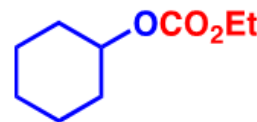
98%
(7 h)



96%
(17 h)



96%
(18 h)

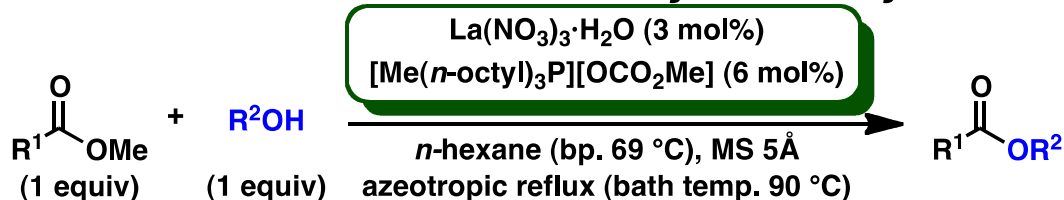


98%
(1 mol%, 145 °C, 1 h)

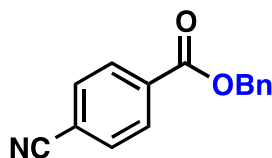
事業原簿 III.2.1. ③-13

11/21

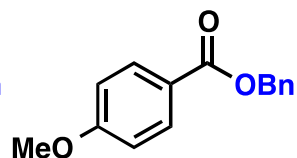
Transesterification of Methyl Carboxylates



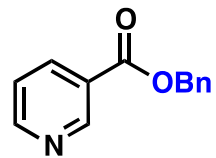
Product and yield (time)



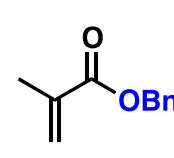
94% (1 h)



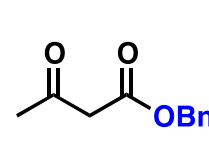
95% (10 h)



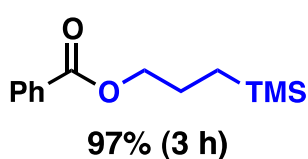
92% (1 h)



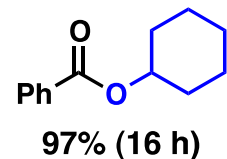
80% (10 h)



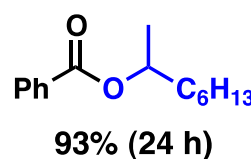
84% (12 h)



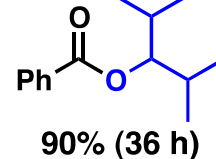
97% (3 h)



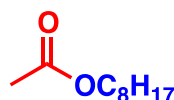
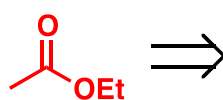
97% (16 h)



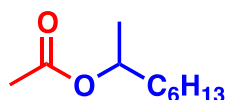
93% (24 h)



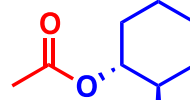
90% (36 h)



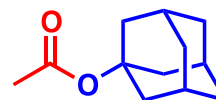
>99% (1 h)



>99% (1 h)



>99% (1 h)

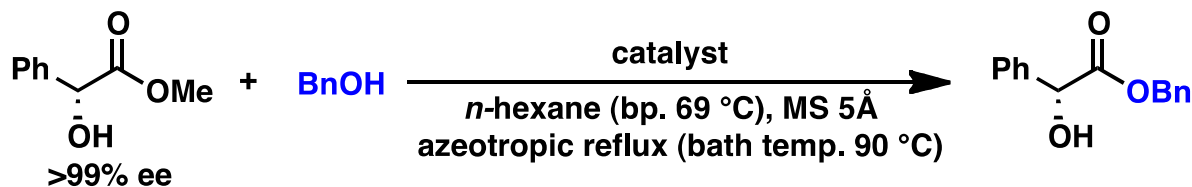


71% (18 h)

事業原簿 III.2.1. ③-13

12/21

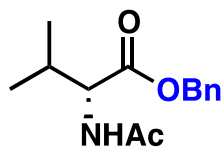
Non-Epimerized Transesterification



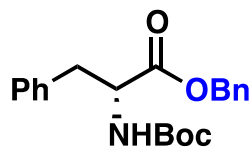
La(NO₃)₃·H₂O / {[Me(*n*-octyl)₃P][OCO₂Me]}₂ (3 mol%) : **91% (3 h), >99% ee**

La(O*i*-Pr)₃ / [H(OCH₂CH₂)₂OMe]₂ (3 mol%) : 87% (3 h), 0% ee

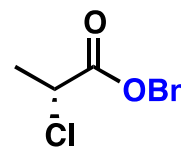
Product, yield, and ee (time)



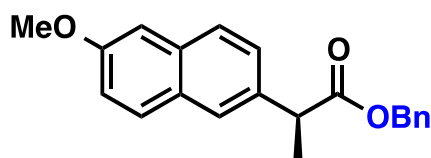
90% yield
>99% ee (24 h)



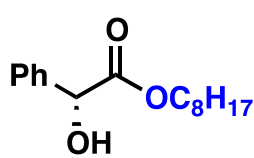
84% yield
>99% ee (70°C, 3 mol%, 20 h)



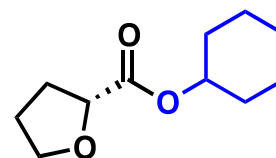
91% yield
97% ee (rt, 3 mol%, 12 h)



99% yield
97% ee (3 mol%, 16 h)



88% yield
99% ee (70°C, 3 mol%, 9 h)



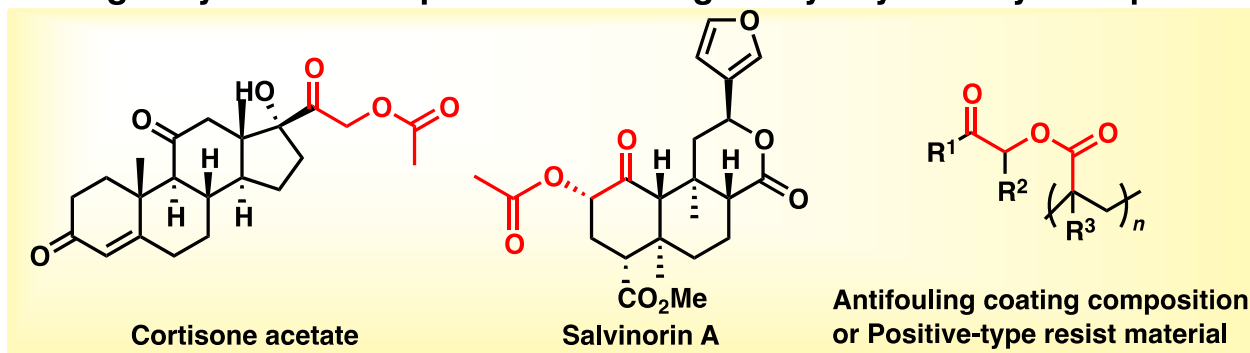
95% yield
>99% ee (2 h)

事業原簿 III.2.1. ③-14

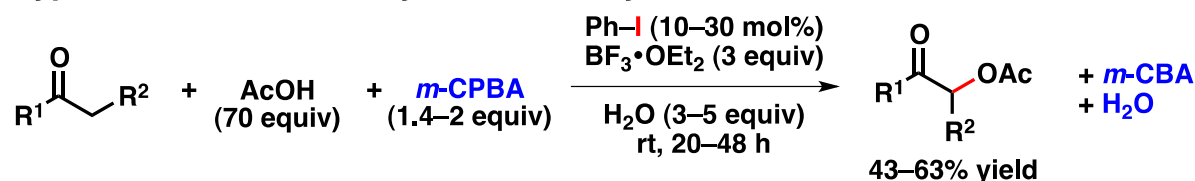
13 / 21

- “In situ generated (hypo)iodite catalysts for the direct α -oxyacylation of carbonyl compounds with carboxylic acids”
 Muhammet Uyanik, Daisuke Suzuki, Takeshi Yasui, Kazuaki Ishihara
Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50(23), 5331–5334.
- 日刊工業新聞 (2011年9月16日23面)
 記事の見出し「ポリマー樹脂などの原料、低コストで安全に合成、金属触媒や効果な共酸化剤不要」
- “ α -アシロキシカルボニル化合物の製法”
 発明者: 石原一彰、Muhammet Uyanik; 権利者: 国立大学法人名古屋大学
 特願2010-049003, 2010年3月5日
- “ α -アシロキシカルボニル化合物の製法及び新規な α -アシロキシカルボニル化合物”
 国際出願番号: PCT/JP2011/055043(WO), 2011年3月4日; 権利者: 国立大学法人名古屋大学・三菱レーヨン株式会社
 台湾出願番号: 100107298(TW), 2011年3月4日; 公開番号: TW201139360, 2011年11月16日

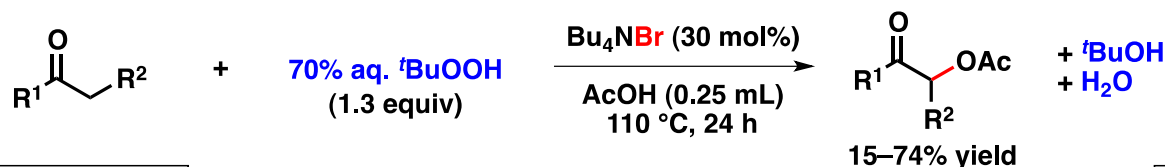
14 / 21

Biologically Active Compounds Including α -Acyloxycarbonyl CompoundsPrevious Methods for α -Oxyacetylation of Carbonyl Compounds

Hypervalent Iodine-Catalyzed α -Acetoxylation: Ochiai, et al. *JACS* 2005, 127, 12244.



Bromine-Catalyzed α -Acetoxylation: Hayashi et al. *Chem. Lett.* 2010, 39, 929.

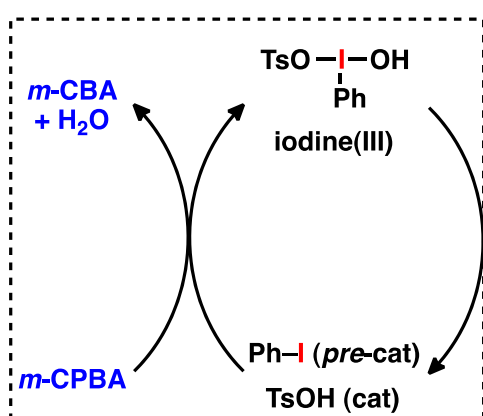


事業原簿 III.2.1. ③-5

15/21

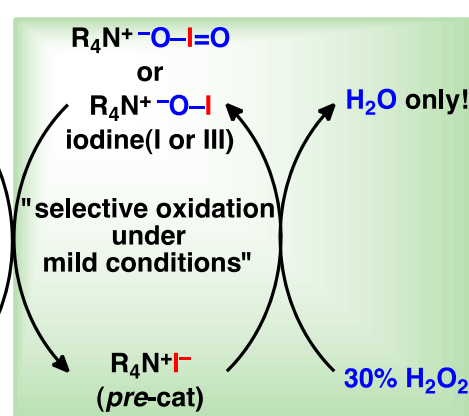
Oxylactonization of Oxocarboxylic Acid

ArI / *m*-CPBA Oxidation System:

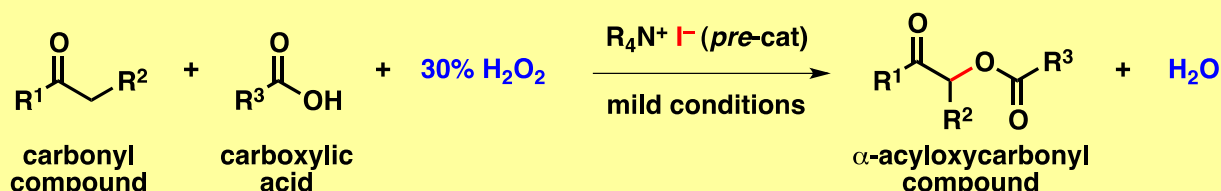


Uyanik, Yasui, Ishihara, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 3848.

I⁻ / H₂O₂ Oxidation System:



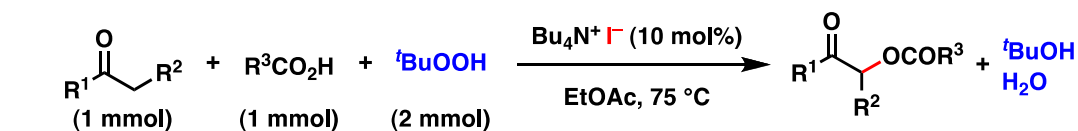
Yasui, Uyanik, Ishihara, *Proc. 89th Ann. Meet. of Jpn. Chem. Soc.* 2009, 3G-13.

 α -Oxyacylation of Carbonyl Compounds (Intermolecular Oxidative Coupling)

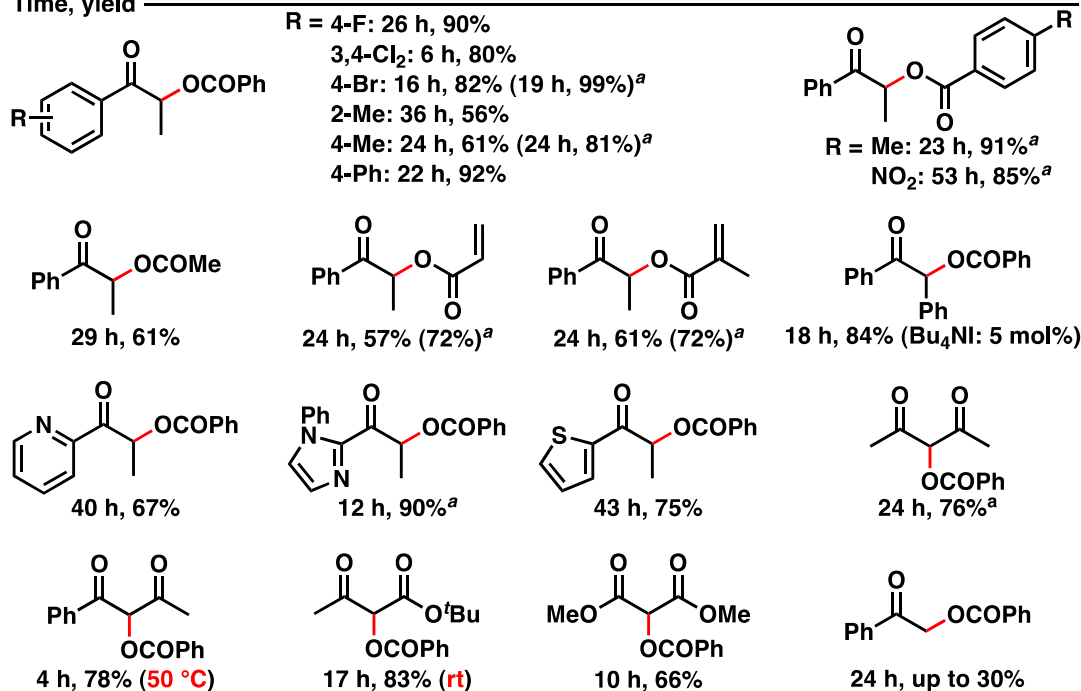
事業原簿 III.2.1. ③-6

16/21

Direct Oxidative Coupling of Ketones and Carboxylic Acids



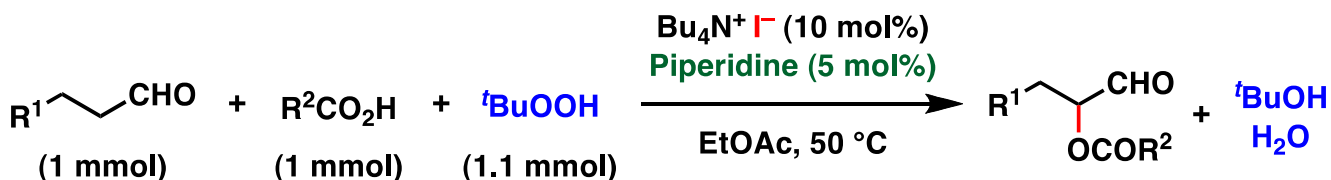
Time, yield

^a: 2 mmol of ketone was used.

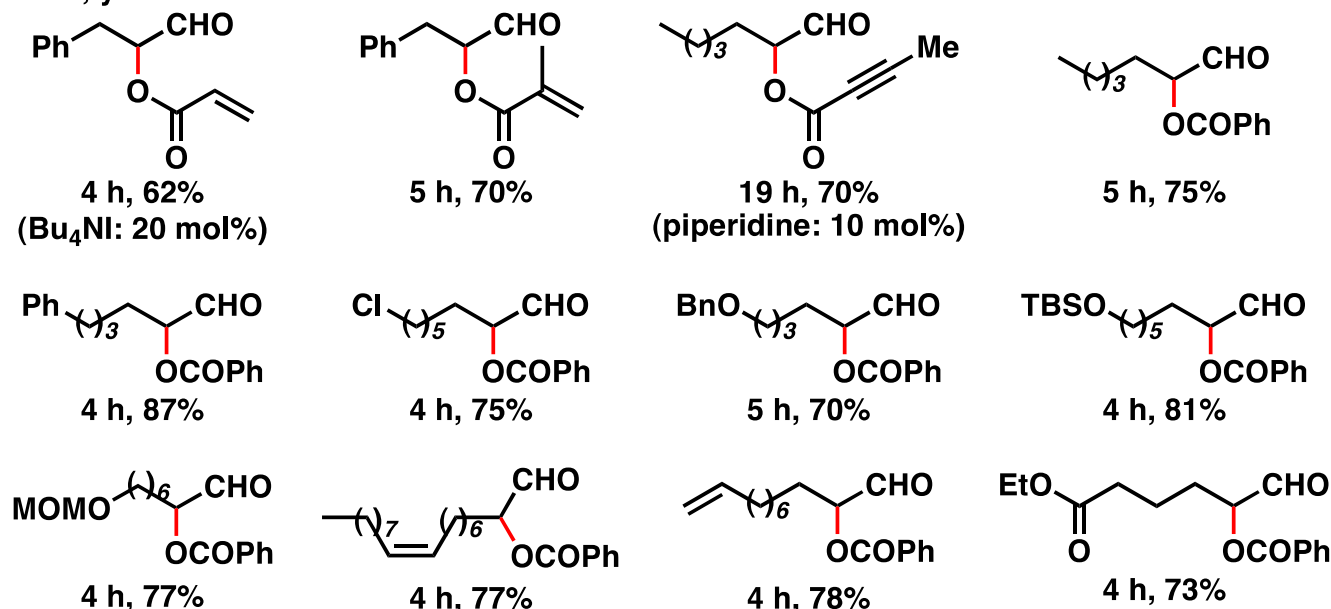
事業原簿 III.2.1. ③-15

17/21

Oxidative Coupling of Aldehydes and Carboxylic Acids

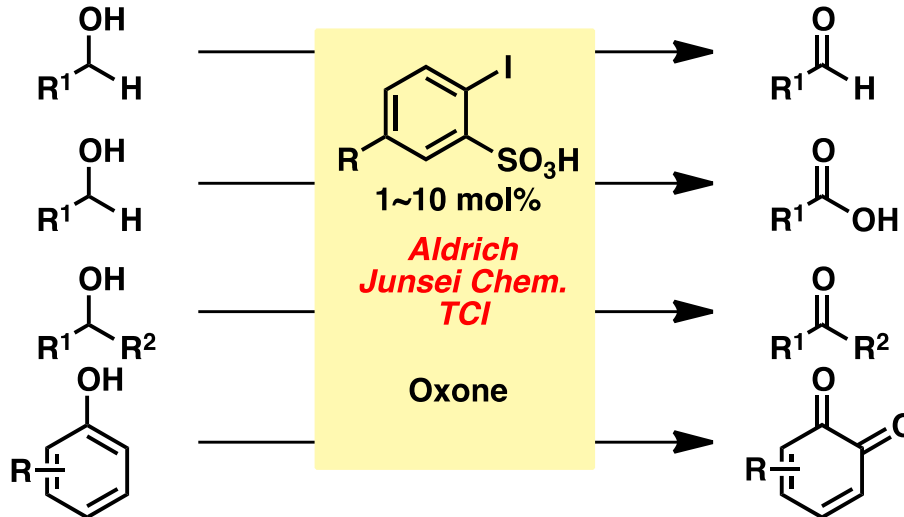
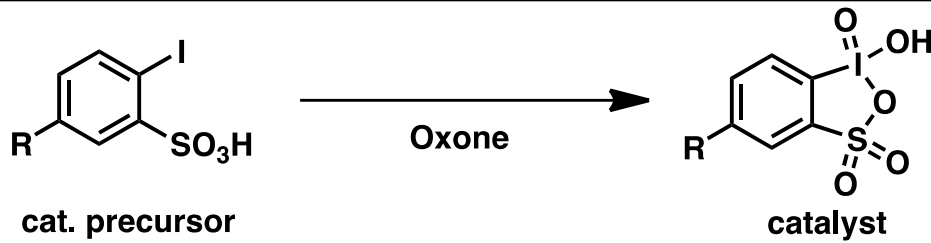


Time, yield



事業原簿 III.2.1. ③-16

18/21



Uyanik, M.; Ishihara, K. *Aldrichim. Acta* **2010**, *43*, 83–91.

Uyanik, M.; Mutsuga, T.; Ishihara, K. *Molecules* **2012**, *17*, 8604–8616.

Muhammet Uyanik助教が第15回ヨウ素学会シンポジウムでポスター賞受賞(2012年9月11日)

「IBS触媒とOxoneを用いるフェノールの1,2-キノンへの選択的酸化反応」

事業原簿 III.2.1. ③-17

19/21

開発項目	触媒	触媒構造	触媒機能	合成反応	反応率・選択率	課題
エステル、アミド類の高効率・高選択率合成法の開発研究	ボロン酸	アミノボロン酸	脱水縮合反応を促進	カルボン酸 → カルボン酸無水物・α-ヒロドキシカルボキシアミド	高活性(<5 mol%)	鎖状カルボン酸無水物の合成に適用できない
	ランタン塩	La(NO ₃) ₃ ・ [Me(C ₈ H ₁₇) ₃ P] [[OCO ₂ Me]	エステル交換反応を促進	メチルエステル → エステル・炭酸エステル	高活性(<3 mol%)・ラセミ化抑制(>98% ee)	Laを使用、触媒の回収・再利用
	超原子価ヨウ素塩	R ₄ Ni	オキシアシル化反応を促進	ケトン、アルデヒド → α-オキソエステル	高活性(<10 mol%)・位置選択的(>99%)	基質適用範囲の拡大

20/21

開発項目	触媒	製品	製造プロセス	品質・コスト	課題
エステル、アミド類の高効率・高選択率合成法の開発研究	ボロン酸	ポリイミド原料、医薬品中間体、触媒の試薬化 カルボン酸無水物、 α -ヒドロキシカルボン酸アミド、ポリイミド	カルボン酸無水物、 α -ヒドロキシカルボン酸アミド、ポリイミドの製造プロセス	無着色、高純度、低毒性 比較的低温で製造でき製造コストを抑えられる。	標的分子の探索
	ランタン塩	ポリマー原料、ポリエステル、医薬品中間体 第3級アルキルエステル、アクリル酸エステル	第3級アルキルエステル、アクリル酸エステルの製造プロセス	無着色、高純度、低毒性 コストはやや高め	標的分子の探索
	超原子価ヨウ素塩	医薬品中間体、レジスト材料、汚れ止め剤 α -オキシエステル	α -オキシエステルの製造プロセス	高純度、低毒性	標的分子の探索

実用化のシナリオ

適用製品

- ②-b 酸化触媒前駆体
- ②-b カルボン酸無水物、エステル、アミド等の有機材料中間体

実用化へのロードマップ

