

実用的有機オニウム塩触媒の開発と応用に関する研究

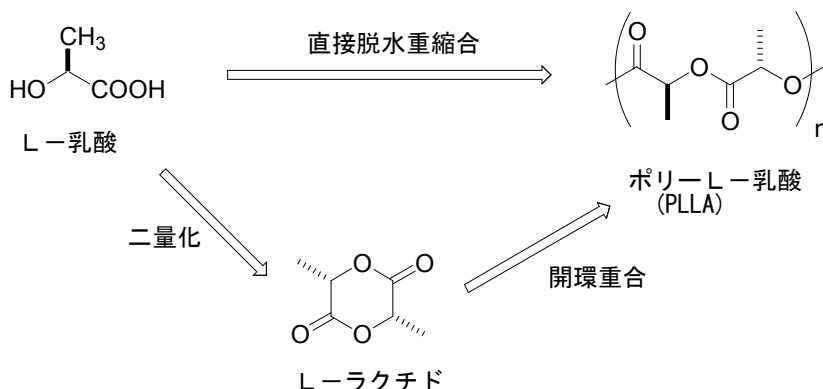
准教授 安孫子 淳

1. 序

現代有機化学においては、優れた機能を持つ化合物の合成と、真に役に立つ実用的な反応の開発が求められている。創造連携センター専任教員として取り組んでいる実用的有機酸触媒の開発とその応用に関する研究成果のなかから、ポリ乳酸合成のための有機酸系触媒の開発研究について報告する。

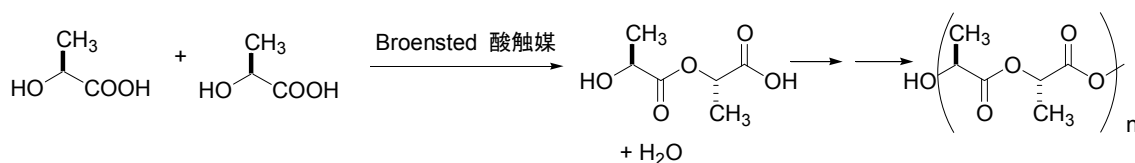
ポリ-L-乳酸に代表されるポリヒドロキシカルボン酸は機械的特性、物理的・化学的性質に優れている上に自然環境下で分解され、最終的には微生物によって水と炭酸ガスになるという生分解性を持っていることから、近年医療用材料や、汎用樹脂代替等、様々な分野で注目されており、今後もその需要が大きく伸びることが期待されている。

現在ポリ-L-乳酸は乳酸の環状ジエステルモノマーである L-ラクチドの開環重合（ラクチド法）もしくは L-乳酸の直接脱水重縮合によって合成される。ラクチド法の場合、単離精製されたラクチドを原料に高分子量のポリ-L-乳酸が得られるが、工業的に見て、ラクチドの製造・精製工程の運転面、設備面でのコストが大きくなるので安価な製品を製造するための問題となっている。



一方、L-乳酸の直接脱水重縮合では、用いることができる触媒の種類は豊富とはいえ、さらに活性の高い触媒の開発によるプロセスの簡素化について課題が残されている。

酸触媒による乳酸からのポリ乳酸の生成は、Fischer エステル化反応であるので、触媒存在下共沸脱水により反応を行うことが適当である。我々は、有機 Brønsted 酸（オニウム塩）触媒のスクリーニングを行い、新規触媒 TPPT（トリフェニルホスホニウム トリフルオロメタンスルホネート）が、分子量 (M_n) 10 万程度のポリ乳酸を直接合成することが出来る良好な触媒であることを見出し報告した。(Iwahashi H, Oka T, Abiko, A., *Chem. Lett.*, 37 (7), 708-709.)



今年度は、この研究成果を踏まえ、(1) さらに有効な有機オニウム塩触媒の探索、(2) 乳酸エステルを原料とした直接重縮合の可能性を検討した。

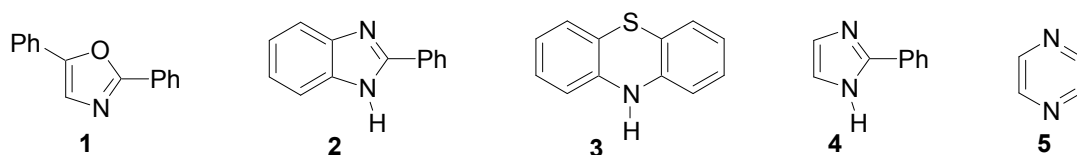
2. ポリ乳酸の直接重縮合に有効な新規有機オニウム塩触媒の探索

これまで、有機オニウム塩触媒として、超強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸と種々の弱塩基の組み合わせを検討してきた。今回、酸成分としては、トリフルオロメタンスルホン酸、硫酸、トリフルオロメタンスルホンイミドを、塩基成分としては、複素環系化合物、ヘテロ原子化合物、アニリン系化合物の3系統の化合物群から、それぞれいくつかの化合物を選び、それぞれの酸成分との塩を合成し、触媒活性を比較した。

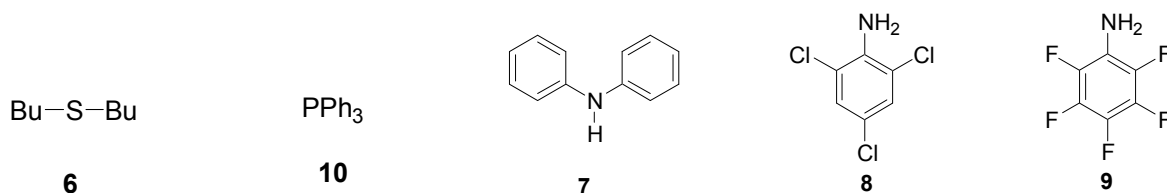
触媒活性の評価としては、従来の触媒との比較として、キシレンを用いた溶液中での脱水重縮合条件(還流、22h)で行い、反応溶液の色相および、単離ポリマーの分子量をNMRから求めることで、評価とした。

2.1. 有機オニウム塩の合成と熱物性

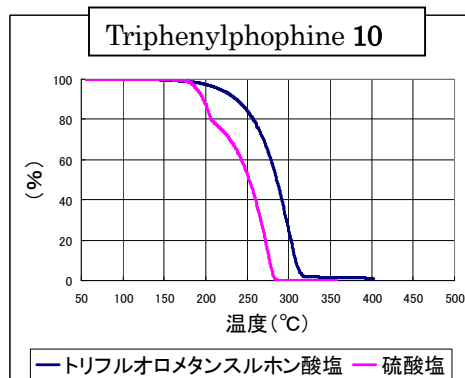
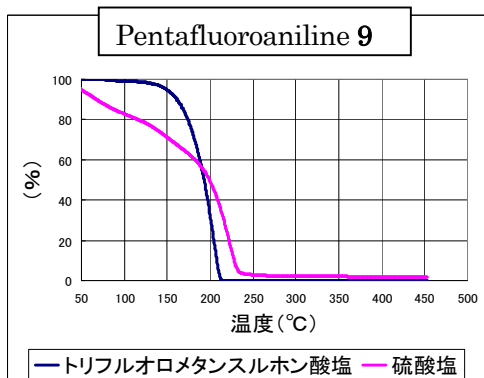
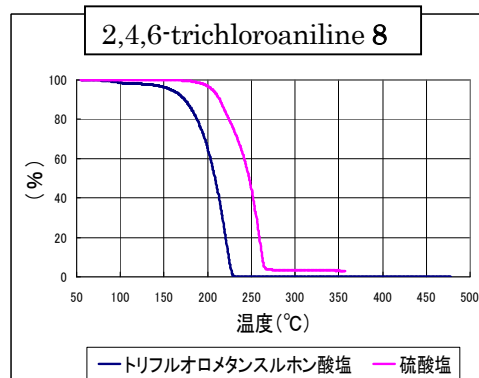
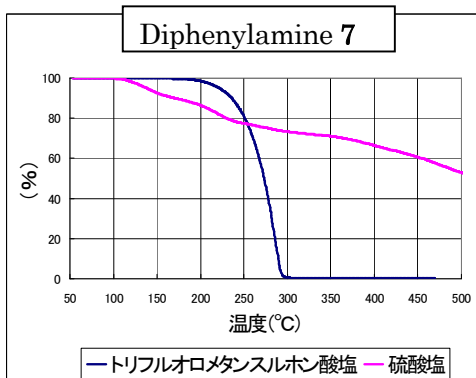
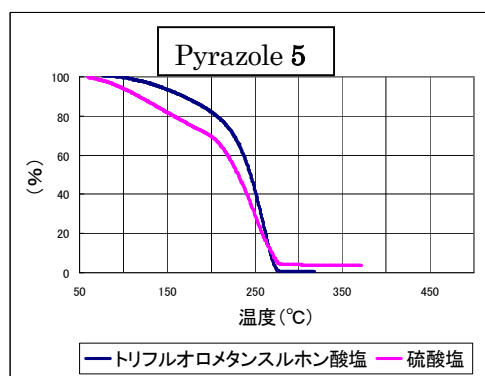
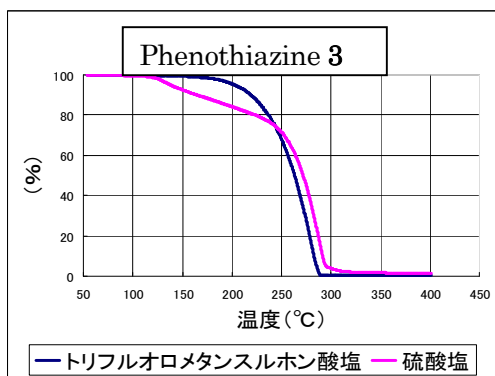
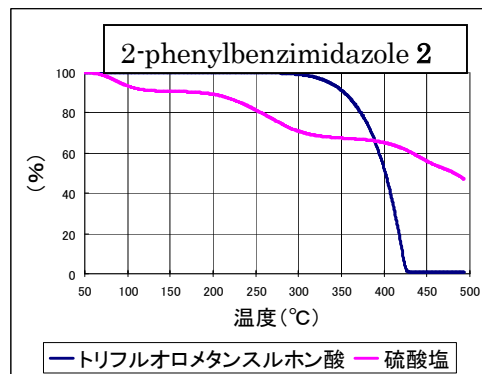
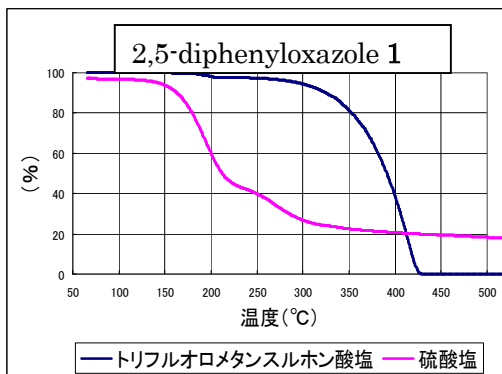
塩基成分として選択した化合物は、複素環系化合物として5種類：2,5-diphenyloxazole (化合物1)、2-phenyl-benzimidazole (化合物2)、phenothiazine (化合物3)、2-phenylimidazole (化合物4)、pyrazole (化合物5)。



ヘテロ原子化合物として2種類：dibutylsulfide (化合物6)、triphenylphosphine (化合物10)。アニリン系化合物として3種類：diphenylamine (化合物7)、2,4,6-trichloroaniline (化合物8)、pentafluoroaniline (化合物9)。



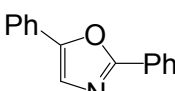
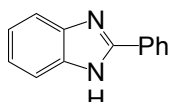
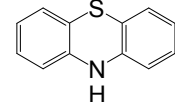
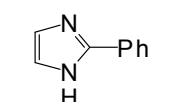
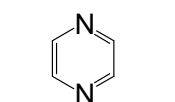
計10種類を選択し、それぞれのトリフルオロメタンスルホン酸塩、硫酸水素塩、トリフルオロメタンスルホンイミド塩をそれぞれ合成した。合成法は、良溶媒(塩化メチレン)中で塩基と酸を混合し、貧溶媒(エーテル、ヘキサン)を加えて塩を沈澱させる常法による。合成した塩について固体の塩については、TGAを測定し熱安定性を評価した。その結果、2,4,6-trichloroaniline (化合物8)以外では、トリフルオロメタンスルホン酸塩の方が熱的に安定であることがわかった。



2.2. 有機オニウム塩の触媒活性

合成した各種オニウム塩を用いて、L-乳酸の直接重縮合を行い、触媒活性を調べた。反応条件は触媒とL-乳酸（90%含水）を、キシレン中 Dean-Stark 管を装着して生成水を系外にのぞきながら 20 時間反応させ、反応系の色調を観察した。ほぼ無色の場合（◎）、若干の着色がある場合（黄色）を（○）、着色が明らかな場合（茶色）を（△）、着色が甚だしい場合（黒）を（×）で表わした。生成物の分子量は、キシレンを濃縮し直接 NMR を測定することにより求めた。触媒量 1 mol%、0.1 mol%で行った結果を表にまとめた。

ヘテロ環系弱塩基

No	compound	acid	Mn(cat:1.0mol%)	着色	Mn(cat:0.1mol%)	着色
1		TfOH	0.6×10^4	○	0.5×10^4	△
		H ₂ SO ₄	0.5×10^4	○	0.3×10^4	○
		Tf ₂ NH	0.07×10^4	○	—	—
2		TfOH	0.05×10^4	◎	0.05×10^4	◎
		H ₂ SO ₄	0.4×10^4	△	0.3×10^4	○
		Tf ₂ NH	0.07×10^4	◎	—	—
3		TfOH	—	—	—	—
		H ₂ SO ₄	0.04×10^4	×	—	—
		Tf ₂ NH	0.3×10^4	×	—	—
4		TfOH	0.04×10^4	◎	—	—
		H ₂ SO ₄	0.1×10^4	△	—	—
		Tf ₂ NH	0.04×10^4	◎	—	—
5		TfOH	2.5×10^4	△	3.4×10^4	○
		H ₂ SO ₄	0.7×10^4	○	0.4×10^4	△
		Tf ₂ NH	0.2×10^4	○	—	—

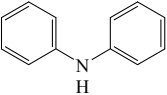
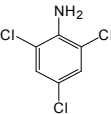
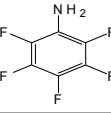
溶媒:キシレン
反応時間:20時間

複素環系弱塩基の塩では、2-phenylimidazole 類（化合物 2、4）は触媒活性が低く、phenothiazine（化合物 3）は安定性が低く着色（分解）が著しい。Oxazole 系（化合物 1）および pyrazine（化合物 5）ではトリフルオロメタンスルホン酸塩、硫酸水素塩に良好な活性—安定性（色調）が見られた。トリフルオロメタンスルホン酸塩と硫酸水素塩の活性は、予想通りトリフルオロメタンスルホン酸塩が勝っていた。熱安定性においても、硫酸水素塩よりトリフルオロメタンスルホン酸塩が勝っているため、積極的に硫酸水素塩を選択する必然性は見いだされなかった。

ヘテロ原子系塩基（化合物 6、10）では、ともにトリフルオロメタンスルホン酸塩、硫酸水素塩に良好な活性—安定性（色調）が見られた。ただし、化合物 6 の塩は、それ自体着色している。

アミン系弱塩基では、化合物 7、8、9 いずれも良好な触媒活性が見られたが、ペンタフルオロアニリン塩は安定性が低く、着色（分解）が甚だしかった。この場合も、反応活性はトリフルオロメタンスルホン酸塩が勝っていた。熱安定性においても、化合物 8 を除き、硫酸水素塩よりトリフルオロメタンスルホン酸塩が勝っているため、化合物 7、9 において硫酸水素塩を選択する必然性はないと考えられる。

アミン系弱塩基とその他の弱塩基

No	compound	acid	Mn(cat:1.0mol%)	着色	Mn (cat:0.1mol%)	着色
6	Bu—S—Bu	TfOH	0.6×10^4	○	3.2×10^4	△
		H ₂ SO ₄	0.3×10^4	△	0.7×10^4	△
		Tf ₂ NH	—	—	—	—
7		TfOH	1.4×10^4	△	0.3×10^4	○
		H ₂ SO ₄	0.1×10^4	△	0.2×10^4	○
		Tf ₂ NH	—	—	—	—
8		TfOH	1.1×10^4	×	0.7×10^4	△
		H ₂ SO ₄	0.4×10^4	△	0.3×10^4	△
		Tf ₂ NH	0.1×10^4	○	—	—
9		TfOH	3.0×10^4	×	—	—
		H ₂ SO ₄	0.4×10^4	×	0.5×10^4	×
		Tf ₂ NH	—	—	—	—
10	PPh ₃	TfOH	1.1×10^4	◎	1.8×10^4	◎
		H ₂ SO ₄	0.05×10^4	◎	0.1×10^4	◎
		Tf ₂ NH	—	—	—	—

溶媒:キシレン

反応時間:20時間

触媒のスクリーニング

Compound-No	acid	Mn(xylene,20h)	着色	Mn(cumene,20h)	着色	Mn (xylene,72h)	着色
1	TfOH	0.5×10^4	△	0.5×10^4	△	—	—
	H ₂ SO ₄	0.3×10^4	○	0.1×10^4	△	—	—
2	TfOH	0.05×10^4	◎	—	—	—	—
	H ₂ SO ₄	0.3×10^4	○	0.2×10^4	△	—	—
5	TfOH	3.4×10^4	○	3.0×10^4	△	5.0×10^4	×
	H ₂ SO ₄	0.4×10^4	△	0.3×10^4	×	0.9×10^4	△
6	TfOH	3.2×10^4	△	1.0×10^4	×	5.2×10^4	×
	H ₂ SO ₄	0.7×10^4	△	0.9×10^4	×	1.0×10^4	△
7	TfOH	0.3×10^4	○	0.3×10^4	○	—	—
	H ₂ SO ₄	0.2×10^4	○	0.3×10^4	△	—	—
8	TfOH	0.7×10^4	△	2.0×10^4	△	—	—
	H ₂ SO ₄	0.3×10^4	△	0.2×10^4	△	—	—
10	TfOH	1.8×10^4	◎	3.0×10^4	◎	8.0×10^4	○
	H ₂ SO ₄	0.1×10^4	◎	0.2×10^4	○	—	—

触媒/L-乳酸比:0.1mol%

有機オニウム塩のうち良好な活性を示した、化合物1、2、5、6、7、8、10について、さらに高温条件（クメン中還流）およびキシレン中長時間反応（72時間）で触媒の評価を行った。

その結果、化合物5、6のトリフルオロメタンスルホン酸塩で高分子量（ $M_n \sim 5$ 万）が得られたが、着色が著しく、化合物10のトリフルオロメタンスルホン酸塩（TPPT）を超えるものではなかった。

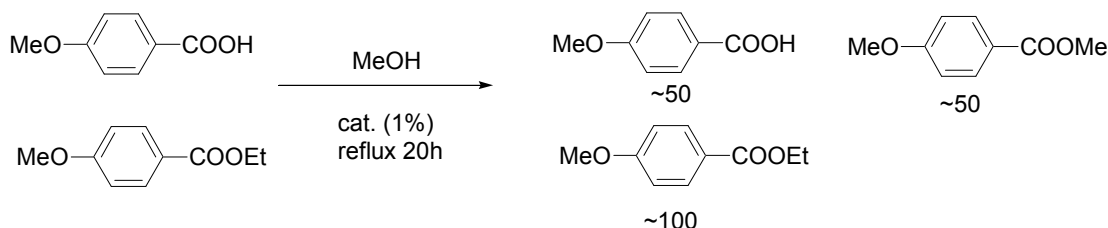
3. 乳酸エステルを原料とした直接重縮合

バイオマスから直接得られる乳酸エステルがポリ乳酸（またはラクチド）合成の原料となれば、効率的である。反応機構においては、酸触媒によるエステル化（乳酸の脱水重縮合）も、エステル交換（乳酸エステルからの直接重縮合）も同じであることがわかる。そこで、エステル化（脱水重縮合）に有効であった有機オニウム塩触媒を用いて、乳酸エステルからの直接重縮合を試みた。反応にあたっては、低沸点のエステルを残したまま、生成するアルコールを溜去しなければならない。

溶媒としてクロロベンゼンを用い、1 mol%の TPPT 触媒存在下、乳酸エチルの重合をおこなった。経時的に NMR 測定を行い変換率（原料エステルの残存量）及び重合度を求めた。その結果、反応温度 130°C において、8時間に変換率 78%（ $DP=2.5$ ）、24時間に変換率 96%であったが、重合度は $DP=7.4$ にとどまった。さらに高反応温度を得るために、溶媒を *o*-ジクロロベンゼンとし 150°C で反応させたところ、8時間に変換率 91%（ $DP=4.2$ ）、24時間に変換率 97%（ $DP=8.1$ ）となった。反応温度を上げることにより、より大きな反応速度を得たが、脱水重縮合に比べ重合度は低かった。また、乳酸ブチル（*o*-ジクロロベンゼン、180°C、24時間；変換率 92%、 $DP=7$ ）を用いてさらに高温で反応した場合や、乳酸エチルを直接反応した場合（150°C）でも重合度は向上しなかった。

そこで、酸触媒によるエステル化とエステル交換の反応速度を比較するために、以下の実験を行った。

等モルの *p*-メトキシ安息香酸と *p*-メトキシ安息香酸エチルをメタノール中 TPPT 触媒（1 mol%）存在下反応した。20時間後に反応混合物を NMR で分析するとカルボン酸は～50%メチルエステル化されていたのに対して、エチルエステルは100%未反応であった。このことから、酸触媒反応（Fischer エステル化反応）条件では、カルボン酸のエステル化がエステル交換反応より圧倒的に早いことがわかった。同じ反応機構で進行する類似の反応において、このような大きな反応性の差が見られることは興味深い。



4. 今後の課題

オニウム塩触媒を用いた乳酸の直接重縮合によるポリ乳酸の合成方法は、既存の開環重合法の欠点を補う意味で有用な反応である。さらに実用性を高めるために、無溶媒バルク合成法の条件検討や、より高活性な触媒の開発が望まれている。