

マイクロ波照射による無触媒・無溶媒エステル合成

杉本 兼一^{†,*}・鈴木 俊彰[†]

Non-Catalytic Synthesis of Esters under Solvent-Free Conditions and Microwave Irradiation

Kenichi SUGIMOTO, Toshiaki SUZUKI

Abstract:

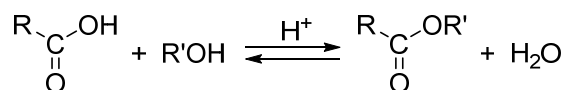
Aliphatic carboxylic anhydrides, acetic anhydride and butyric anhydride, reacted with *n*-octanol, benzyl alcohol, and phenethyl alcohol without catalyst and solvent to give corresponding esters in high yields by the irradiation of microwave for 4-10 minutes. Aromatic carboxylic anhydrides, phthalic anhydride, gave monoesters accompanied with small amount of diesters by the reaction with alcohols under the similar conditions. The reaction of catechol or pyrogallol with butyric anhydride to give diester or triester, respectively.

1. はじめに

エステルは、身の回りにも数多く存在し、有機溶剤として溶媒、塗料、接着剤などに用いられている。また、酢酸エステルや酪酸エステルなどの低分子のカルボン酸エステルの中には、果実などの香りの成分であり、香料として使用されているものもある。テレフタル酸とジオールの脱水縮合により得られるポリエステルは、PET ボトルの原料や繊維として使用されている。

エステルは、高等学校の「化学」の有機化学分野でも重要な物質として取り上げられている。しかし、従来のエステル合成法は高温かつ長時間の反応が必要であり、高等学校の化学実験において授業時間内に合成、単離、および精製することは難しい。また、高等学校の学習は、大学受験などを見越した知識重視の学習に陥りがちであり、教師が一方的に講義をする形式の授業になりやすい。しかし、それでは生徒の学習意欲が低下し、化学に限らず理科一般に対する興味・関心も薄くなり、理科離れを引き起こしかねないということが現実的な問題である。そこで、身近な電化製品である電子レンジを用いたマイクロ波照射によってエステルの合成を迅速化できるのであれば、実験教材として限られた授業時間内で取り扱うことも可能になり、さらに、理数探究などの探究活動が主軸となる授業においては有用であり、事象への知的探究心も湧きやすく、学習を通して新たな価値の創造に向けて挑戦する力を養うことができる。

エステルは、アルコールやフェノール類のようなヒドロキシ基をもつ化合物とオキシ酸が縮合することで生成する化合物である。単に「エステル」と言う場合にはカルボン酸エステルのことを指すが、他にも炭酸、

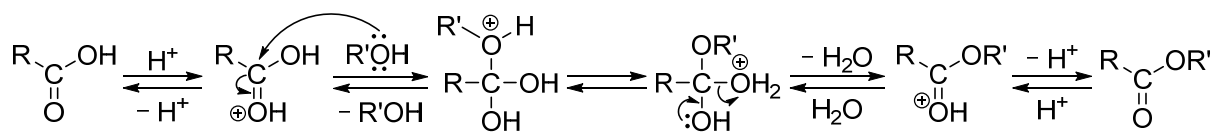


Scheme 1. The reaction of carboxylic acid with alcohol to ester

[†] 横浜国立大学教育人間科学部・教育学部

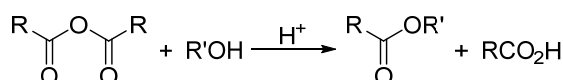
* 神奈川県立大師高等学校

硝酸、硫酸、リン酸などのエステルも存在する。エステルの最も一般的な合成法は、カルボン酸とアルコールを反応させる方法である(Scheme 1)。触媒なしではほとんど反応しないため、通常、不揮発性かつ酸化性をもたない硫酸やリン酸を触媒として用いる。しかし、この反応は平衡反応であり、逆反応もまた酸触媒により促進され、副生した水によってエステルが加水分解されるため、エステルを定量的に得ることはできない。Scheme 2 にその反応機構を示す。

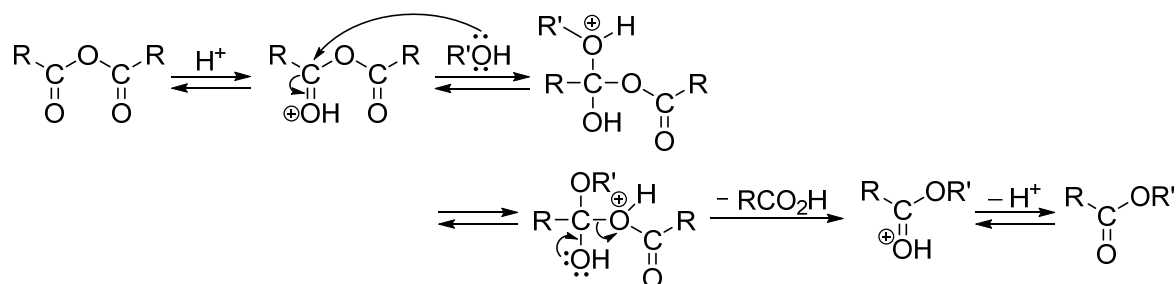


Scheme 2. The mechanism of the reaction of carboxylic acid with alcohol to ester

エステルは、カルボン酸無水物とアルコールから酸触媒を用いて合成する方法もしばしば用いられる(Scheme 3)。この反応では、副生するカルボン酸の求核性が弱く、逆反応が起こらないため、エステルを高収率で得ることができる。Scheme 4 に反応機構を示す。ただし、副生するカルボン酸は水と比べると取り除くことが難しい場合もあり、また、市販されているカルボン酸無水物が無水酢酸や無水酪酸などに限られているというデメリットもある。



Scheme 3. The reaction of carboxylic anhydride with alcohol to ester



Scheme 4. The mechanism of the reaction of carboxylic anhydride with alcohol to ester

一方、有機合成反応へのマイクロ波の利用は、1986年に R. Gedye らにより初めて報告され¹、次いで同年、R. J. Giguere、G. Majetich らのグループにより、Diels-Alder 反応や Claisen 反応、en 反応について発表された²。その後、マイクロ波合成反応装置の改良と低価格化により、マイクロ波照射による迅速な合成に関する報告は1995年の約200報から6年で約5倍の1000報あまりに急増し、今日ではさらに多くの報告がなされている³。ただし、反応装置が低価格になったからと言って、高等学校等のレベルで備えられるほどには安価ではない。

マイクロ波照射によるエステルの合成については、サリチル酸と無水酢酸の反応によるアセチルサリチル酸の合成が報告されているが、無触媒で反応を行った場合には、単離収率は55%程度にとどまっており、他のエステルについては十分に検討されていない⁴。そこで、本研究では、市販の家庭用電子レンジ(日立電子レンジ NMR-BK220-Z5)を用いた無触媒・無溶媒エステル合成について検討した。触媒や溶媒を用いなければ

ば生産コストも削減でき、生成物の分離も容易である。また、溶媒の蒸発等により装置を痛めることも防げるし、反応の暴走による危険性も低くできる。グリーンケミストリー⁵の観点からも、溶媒の不使用は望ましい。合成したエステルについては、カラムクロマトグラフィーにより単離し、¹H NMR (核磁気共鳴スペクトル) を用いて構造を決定した。

マイクロ波照射下での反応では、通常のオイルバス等を用いた熱伝導による加熱には見られない効果がみられるが、未だに明確な結論が出ているとは言えない。マイクロ波を照射することにより、常圧での沸点をはるかに超えた高温域まで短時間で一気に過熱されるスーパーヒーティング現象により、通常の加熱では困難な反応も進行させることが可能と考えられている。また、安全性の面から、低沸点の溶媒を用いることは危険であり、高沸点の溶媒を用いると生成物との分離が困難なことも多いため、溶媒は使用しないことが好ましい。

2. マイクロ波照射による無触媒・無溶媒エステル合成

(1) 実験方法

30 mL りつぽにアルコールまたはフェノールとカルボン酸無水物を加え、混合した後、ポリ塩化ビニリデン製ラップフィルムを二重にして被せ、バルカーテープで固定した。家庭用電子レンジ (日立電子レンジ NMR-BK220-Z5) に入れ、出力を 500 W に設定し、所定時間反応させた。

反応混合物を 100 mL ナス型フラスコに移し、少量のアセトンを加えて溶かした。ヘキサン/酢酸エチルを展開溶媒として薄層クロマトグラフィー(TLC)を行い、反応原料および生成物の有無を確認した。次いで、カラムクロマトグラフィーにより生成物を単離し、¹H NMR により生成物の構造を確認した。

(2) 無水酢酸または無水酪酸と 1 価アルコールの反応による無触媒・無溶媒エステル合成

acetic anhydride (**1a**) または butyric anhydride (**1b**) と *n*-octanol (**2a**), benzyl alcohol (**2b**), あるいは phenethyl alcohol (2-phenylethanol, **2c**) の混合物を家庭用電子レンジに入れ、出力 500W で 4~10 分間反応させたところ、反応はほぼ定量的に進行し、対応するエステル **3** を 77~93%と高収率で単離することができた (**Table 1**)。酸触媒を加えずとも、マイクロ波照射により極めて短時間でエステルを合成することができた。また、反応混合物中には酸触媒や溶媒等が含まれていないため、生成物の単離も容易であった。生成物の構造は ¹H NMR 分析により確認した。

(3) 無水フタル酸と 1 価アルコールの反応

phthalic anhydride (**1c**) と *n*-octanol (**2a**) の混合物を家庭用電子レンジに入れ、出力 500W で 10 分間反応させたところ、モノエステルモノカルボン酸 2-(octyloxycarbonyl)benzoic acid (**3ca**) が 80%と高収率で単離することができた (**Table 2**)。また、副生物としてジエステル dioctyl phthalate (**3ca'**) が収率 8.8%で得られた。アルコールとして phenethyl alcohol (**2c**) を用いた場合には、モノエステルモノカルボン酸 2-(2-phenylethoxycarbonyl)benzoic acid (**3cc**) が収率 68%で、ジエステル di(2-phenylethyl) phthalate (**3cc'**) が収率 4.5%で得られた。生成物の構造は ¹H NMR 分析により確認した (**Table 3**)。

ジエステルが生成するためには、モノエステルモノカルボン酸が生成した後に、カルボン酸とアルコールが無触媒で反応する必要がある (**Scheme 5, 2nd step**)。無触媒ではエステルの加水分解は起こりにくいため、マイクロ波照射中に生じた水によるエステルの加水分解が起こらなければ、カルボン酸とアルコールからの有用なエステル合成法となりうる。

Table 1. Non-catalytic synthesis of esters **3** under solvent-free conditions and microwave irradiation by the reaction of carboxylic anhydrides **1a,b** with alcohols **2a-c**

$$\text{R-CO-O-CO-R} + \text{R'OH} \xrightarrow[\text{no catalyst, no solvent}]{\text{Microwave 500 W, 4-10 min}} \text{R-CO-OR'} + \text{RCO}_2\text{H}$$

1a: R = CH₃ **2a:** R' = CH₃(CH₂)₇
1b: R = CH₃CH₂CH₂ **2b:** R' = C₆H₅CH₂
 2c: R' = C₆H₅CH₂CH₂

| carboxylic anhydride 1 | mmol | alcohol 2 | mmol | time (minutes) | products 3 | isolated yields (%) |
|-------------------------------|------|------------------|------|----------------|-------------------|---------------------|
| 1a | 4.2 | 2a | 1.8 | 4 | (3aa) | 81 |
| 1a | 6.1 | 2b | 2.7 | 4 | (3ab) | 82 |
| 1a | 4.2 | 2c | 2.1 | 4 | (3ac) | 82 |
| 1b | 1.6 | 2a | 1.6 | 10 | (3ba) | 93 |
| 1b | 2.2 | 2b | 2.1 | 10 | (3bb) | 77 |
| 1b | 3.4 | 2c | 1.7 | 10 | (3bc) | 82 |

^a ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ, ppm. **3aa**: δ 4.05 (*t*, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH₂), 2.04 (*s*, 3H, CH₃), 1.62 (*m*, CH₂), 1.28 (*m*, 10H, CH₂), 0.88 (*t*, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃). **3ab**: δ 7.34 (*m*, 5H, C₆H₅), 5.09 (*s*, 2H, CH₂), 2.08 (*s*, 3H, CH₃). **3ac**: δ 7.28 (*t*, 2H, *J* = 7.8 Hz, C₆H₅), 7.20 (*m*, 3H, C₆H₅), 4.26 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 2.9 (*t*, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH₂), 2.00 (*s*, 3H, CH₃). **3ba**: δ 4.06 (*t*, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂), 2.28 (*t*, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 1.65 (*m*, 4H, CH₂), 1.29 (*m*, 10H, CH₂), 0.95 (*t*, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃), 0.88 (*t*, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH₃). **3bb**: δ 7.34 (*m*, 5H, C₆H₅), 5.11 (*s*, 2H, CH₂), 2.31 (*t*, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂), 1.67 (*m*, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 0.94 (*t*, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH₃). **3bc**: δ 7.29 (*t*, 2H, *J* = 7.5 Hz, C₆H₅), 7.22 (*t*, 3H, *J* = 7.0 Hz, C₆H₅), 4.28 (*t*, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 2.93 (*t*, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂), 2.26 (*t*, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH₂), 1.62 (*m*, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH₂), 0.91 (*t*, 3H, *J* = 7.3 Hz, CH₃).

Table 2. Non-catalytic synthesis of esters **3** under solvent-free conditions and microwave irradiation by the reaction of phthalic anhydrides **1c** and alcohols **2a,c**

1c + ROH $\xrightarrow[\text{no catalyst, no solvent}]{\text{Microwave 500W, 10 min}}$ **3ca** + **3ca'** + **3cc** + **3cc'**

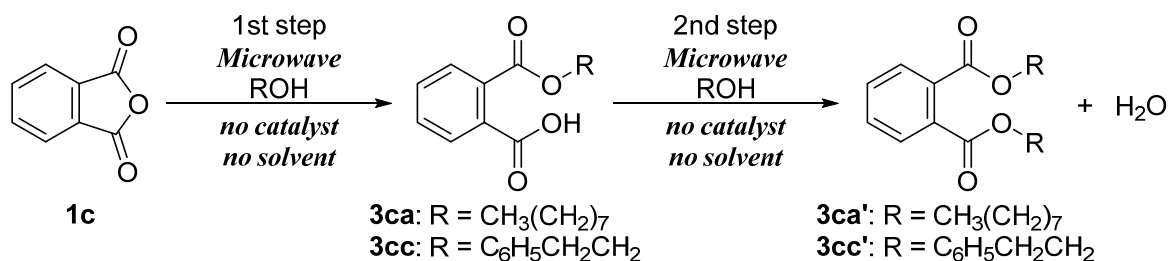
2a: R = CH₃(CH₂)₇ **3ca:** R = CH₃(CH₂)₇ **3ca':** R = CH₃(CH₂)₇
2c: R = C₆H₅CH₂CH₂ **3cc:** R = C₆H₅CH₂CH₂ **3cc':** R = C₆H₅CH₂CH₂

| phthalic anhydride 1c mmol | alcohol 2 mmol | time (minutes) | products (isolated yields, %) | |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|
| | | | monoesters | diesters |
| 1.4 | 2a | 10 | 3ca (80) | 3ca' (8.8) |
| 1.4 | 2c | 10 | 3cc (68) | 3cc' (4.5) |

Table 3. ¹H NMR data for esters **3ca**, **3ca'**, **3cc**, and **3cc'**^a

| 3ca | 3ca' | 3cc | 3cc' |
|--|--|--|---|
| δ 7.91 (<i>dd</i> , 1H, C ₆ H ₄) | δ 7.72 (<i>dd</i> , 2H, C ₆ H ₄) | δ 7.88 (<i>dd</i> , 1H, C ₆ H ₄) | δ 7.64 (<i>m</i> , 2H, C ₆ H ₄) |
| 7.70 (<i>dd</i> , 1H, C ₆ H ₄) | 7.53 (<i>dt</i> , 2H, C ₆ H ₄) | 7.61 (<i>dd</i> , 1H, C ₆ H ₄) | 7.50 (<i>m</i> , 2H, C ₆ H ₄) |
| 7.61 (<i>td</i> , 1H, C ₆ H ₄) | 4.29 (<i>t</i> , 4H, CH ₂) | 7.56 (<i>m</i> , 2H, C ₆ H ₄) | 7.30 (<i>t</i> , 4H, C ₆ H ₄) |
| 7.56 (<i>td</i> , 1H, C ₆ H ₄) | 1.73 (<i>quint</i> , 4H, CH ₂) | 7.24 (<i>m</i> , 5H, C ₆ H ₄) | 7.24 (<i>d</i> , 6H, C ₆ H ₄) |
| 4.33 (<i>t</i> , 2H, CH ₂) | 1.33 (<i>m</i> , 20H, CH ₂) | 4.52 (<i>t</i> , 2H, CH ₂) | 4.44 (<i>t</i> , 4H, CH ₂) |
| 1.74 (<i>quin</i> , 2H, CH ₂) | 0.88 (<i>t</i> , 6H, CH ₃) | 3.04 (<i>t</i> , 2H, CH ₂) | 3.01 (<i>t</i> , 4H, CH ₂) |
| 1.30 (<i>m</i> , 10H, CH ₂) | | | |
| 0.85 (<i>t</i> , 3H, CH ₃) | | | |

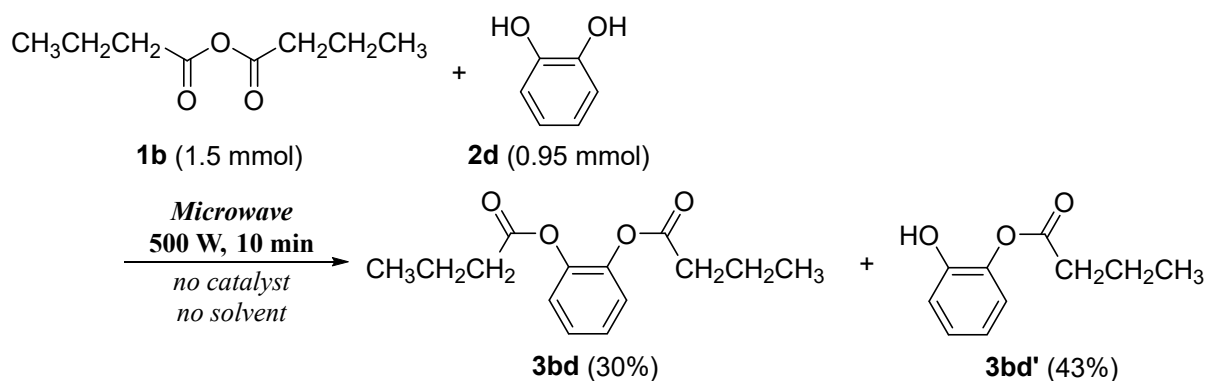
^a ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ, ppm



Scheme 5. Non-catalytic synthesis of esters **3** under solvent-free conditions and microwave irradiation by the reaction of phthalic anhydride **1c** and alcohols **2a,c**

(4) 無水酪酸と2価または3価フェノールの反応

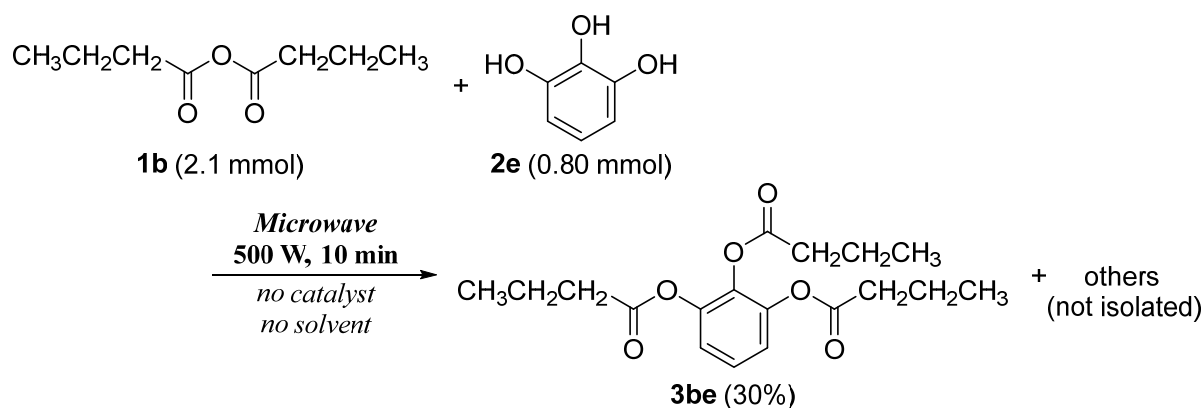
butyric anhydride (**1b**) 1.5 mmol と catechol (1,2-dihydroxybenzene, **2d**) 0.95 mmol の混合物を家庭用電子レンジに入れ、出力 500W で 10 分間反応させたところ、ジエステル 1,2-phenylene dibutyrate (**3bd**) を 30% 収率、モノエステル 2-hydroxyphenyl butyrate (**3bd'**) を 43%収率で単離することができた (Scheme 6)。生成物の構造は、¹H NMR 分析により確認した (Table 4)。



Scheme 6. Non-catalytic synthesis of diester **3bd** under solvent-free conditions and microwave irradiation by the reaction of butyric anhydride **1b** and catechol **2d**

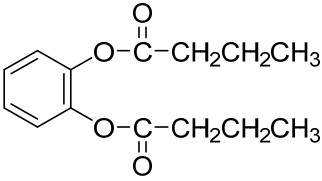
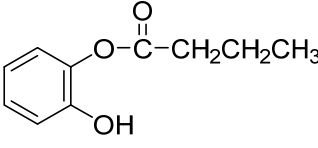
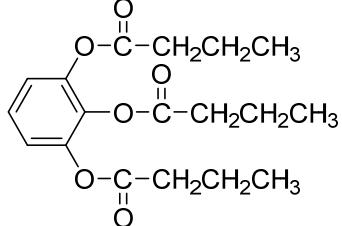
butyric anhydride (**1b**) 2.1 mmol と pyrogallol (1,2,3-trihydroxybenzene, **2e**) 0.80 mmol の混合物を家庭用電子レンジに入れ、出力 500W で 10 分間反応させたところ、トリエステル benzene-1,2,3-triyl tributyrate (**1be**) が 30%収率で得られた (Scheme 7)。その他に複数の生成物が確認できたが、モノエステルは 2 種、ジエステルも 2 種の構造異性体が存在するため、単離や構造の確認には至らなかった。単離した生成物は ¹H NMR 分析により構造を確認した (Table 4)。

ジエステル **3bd** やトリエステル **3be** をより高収率で得るためには、多価フェノールに対する無水酪酸の割合を増やす必要がある。



Scheme 7. Non-catalytic synthesis of triester **3be** under solvent-free conditions and microwave irradiation by the reaction of butyric anhydride **1b** and pyrogallol **2e**

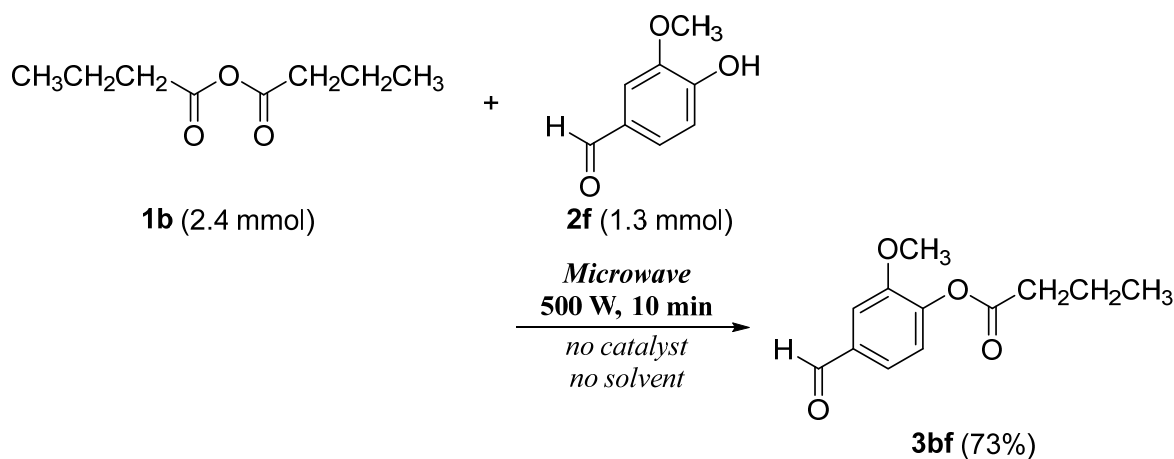
Table 4. ^1H NMR data for esters **3bd**, **3bd'**, and **3be**^a

|  3bd |  3bd' |  3be |
|--|---|--|
| δ 7.22 (<i>m</i> , 2H, C ₆ H ₄) 7.17 (<i>m</i> , 2H, C ₆ H ₄) 2.51 (<i>t</i> , 4H, CH ₂) 1.76 (<i>m</i> , 8H, CH ₂) 1.03 (<i>t</i> , 6H, CH ₃) | δ 7.12 (<i>td</i> , 1H, C ₆ H ₄) 7.08 (<i>dd</i> , 1H, C ₆ H ₄) 7.01 (<i>d</i> , 1H, C ₆ H ₄) 6.92 (<i>td</i> , 1H, C ₆ H ₄) 2.61 (<i>t</i> , 2H, CH ₂) 1.81 (<i>m</i> , 2H, CH ₂) 1.06 (<i>t</i> , 3H, CH ₃) | δ 7.33 (<i>t</i> , 1H, C ₆ H ₃) 7.16 (<i>d</i> , 2H, C ₆ H ₃) 2.57 (<i>t</i> , 4H, CH ₂) 2.56 (<i>t</i> , 2H, CH ₂) 1.76 (<i>m</i> , 6H, CH ₂) 1.07 (<i>t</i> , 3H, CH ₃) 1.06 (<i>t</i> , 6H, CH ₃) |

^a ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ , ppm

(5) 無水酪酸とヒドロキシ基以外の官能基をもつフェノールの反応

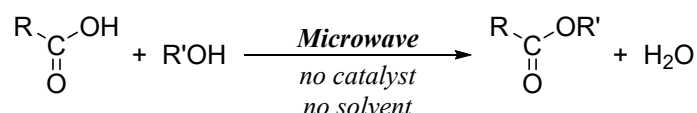
ヒドロキシ基以外の官能基の影響を調べるため、vanillin (4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde) (**2f**) を用いたエステル化について検討した。butyric anhydride (**1b**, 2.4 mmol) と vanillin (**2f**, 1.3 mmol) の混合物を家庭用電子レンジに入れ、出力 500W で 10 分間反応させたところ、エステル 4-formyl-2-methoxyphenyl butyrate (**3bf**) が 73%収率で単離することができた (Scheme 8)。ホルミル基が反応したり、反応に悪影響を及ぼしたりすることはなかった。

**Scheme 8.** Non-catalytic synthesis of ester **3bf** under solvent-free conditions and microwave irradiation by the reaction of butyric anhydride **1b** and vanillin **2f**

3. まとめ

本研究では、身の回りの様々な場面で使用され、高等学校の「化学」の有機化学分野においても重要なエステルの合成を、身近な電化製品である電子レンジを用いたマイクロ波の照射により、短時間かつ高収率、無触媒かつ無溶媒で合成することを試みた。その結果、反応時間 10 分以内で種々のエステルを合成できることが確認できた。

本研究の成果は、マイクロ波照射により、オイルバス等を用いた外部加熱よりも短時間で、かつ、酸触媒を用いることなく高収率でエステルを合成できたことである。また、無水フタル酸を用いた際にジエステルが生成したことは、無触媒条件下ではモノエステルしか生成しないと考えていたため、予想していない結果となった。この結果は、無触媒・無溶媒でのカルボン酸とアルコールからのエステル合成に道を開くものである。反応混合物中には水が含まれているが、逆反応を促進する触媒となる酸が含まれていないため、マイクロ波照射中に逆反応である加水分解が起こらなければ、カルボン酸とアルコールから定量的に種々のエステルを合成する有用な方法となりうる (Scheme 9)。



Scheme 9. Quantitative synthesis of ester by the reaction of carboxylic acid with alcohol

本研究から、電子レンジを用いたマイクロ波照射によるエステルの合成は、時間の制約やグリーンケミストリーの観点からも有用であり、通常の授業時間内での実験にも取り入れることも可能であるといえる。また、探究活動の授業内での題材としても有効である。

参考文献

- 1 Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Humera, A.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
- 2 Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majtich, G. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 4945.
- 3 (a) Adam, D. *Nature* **2003**, 421, 571. (b) 徳山英利, 中村正治 *有機合成化学協会誌* **2005**, 63, 523. (b) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 3325.
- 4 (a) 松村竹子 赤木紀公 *化学と教育* **2004**, 52, 790. (b) 山田秀人 *広島大学大学院教育学研究科紀要 第二部* **2006**, 55, 53.
- 5 Anastas, P. T.; Warner, J. C. 著, 渡辺 正, 北島 昌夫 訳, 日本化学会, 化学技術戦略推進機構 訳編 *グリーンケミストリー*, 丸善, **1999**.