

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4368949号
(P4368949)

(45) 発行日 平成21年11月18日(2009.11.18)

(24) 登録日 平成21年9月4日(2009.9.4)

(51) Int.Cl. F 1
C 0 7 J 9/00 (2006.01) C 0 7 J 9/00

請求項の数 14 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平10-537346
 (86) (22) 出願日 平成10年2月25日(1998.2.25)
 (65) 公表番号 特表2001-516344(P2001-516344A)
 (43) 公表日 平成13年9月25日(2001.9.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI1998/000166
 (87) 国際公開番号 W01998/038206
 (87) 国際公開日 平成10年9月3日(1998.9.3)
 審査請求日 平成17年2月8日(2005.2.8)
 (31) 優先権主張番号 970802
 (32) 優先日 平成9年2月26日(1997.2.26)
 (33) 優先権主張国 フィンランド(FI)

(73) 特許権者
 ライシオ ベネコール リミティド
 フィンランド国、エフイーエンー 2 1 2 O
 1 ライシオ、ペー、オー、ボックス 1
 O 1
 (74) 代理人
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人
 弁理士 鶴田 準一
 (74) 代理人
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人
 弁理士 西山 雅也
 (74) 代理人
 弁理士 樋口 外治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 スタノールエステルの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1種のステロールを溶媒中において高温で水素化触媒の存在下で水素化して少なくとも1種のスタノールを形成し、得られた反応溶液から水素化触媒を除去し、この少なくとも1種のスタノールを高温においてエステル交換触媒の存在下で脂肪酸低級アルキルエステルによりエステル交換し、そしてこうして得られたスタノールエステルもしくはスタノールエステルブレンドを精製することによるスタノールエステルの製造方法であって、水素化溶媒を、水素化触媒を除去した反応溶液に残し、水素化溶媒が

a) エステル交換剤により少なくとも一部置換されること、及び／又は

b) エステル交換においても溶媒として用いられること

を特徴とする方法。

【請求項 2】

エステル交換においても溶媒として用いられる水素化溶媒が、同時にエステル交換剤として用いられることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

植物油由来の脂肪酸メチルエステルをエステル交換剤として及び可能ならば水素化溶媒として用いることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

水素化溶媒がエステル交換剤よりも沸点が低く、そしてエステル交換剤を加えるもしくは加えた反応溶液から分画蒸留により除去されることを特徴とする、請求項 3 記載の方法。

10

20

【請求項 5】

ココナツ脂肪酸メチルエステルを水素化溶媒として用い、菜種油脂肪酸メチルエステルをエステル交換剤として用いることを特徴とする、請求項 4 記載の方法。

【請求項 6】

アルコール、又は芳香族化合物を含まない高沸点脂肪族炭化水素を水素化溶媒として及び同時にエステル交換溶媒として用いることを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

貴金属触媒を水素化触媒として用いることを特徴とする、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

水素化触媒を、水素化されるステロールの重量の 0.1 ～ 2 % の活性成分の量で用いられることを特徴とする、請求項 7 記載の方法。

【請求項 9】

水素化を最大 120℃ の温度で行い、水素化触媒を熱い反応溶液から除去することを特徴とする、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

アルカリ金属アルコラートをエステル交換触媒として用いることを特徴とする、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

エステル交換触媒を反応溶液の重量の 0.1 ～ 1 % の量で用いることを特徴とする、請求項 10 記載の方法。

【請求項 12】

エステル交換を 100 ～ 130℃ の温度において、スタノールもしくはスタノールブレンドに対して理論過剰量のエステル交換触媒を用いることにより行うことを特徴とする、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

主にシトステロールを含み、さらにカンペステロール及びスチマステロールを含むステロールブレンドを水素化することを特徴とする、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

タル油もしくは植物油をベースとするステロールブレンドが水素化されていることを特徴とする、請求項 13 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、スタノールエステルの製造方法に関し、詳細には水素化触媒の存在下において高温で溶媒中において少なくとも 1 種のステロールを対応するスタノールもしくはスタノールブレンドに水素化し、得られた反応溶液から水素化触媒を除去し、エステル交換触媒の存在下において高温でスタノールもしくはスタノールブレンドを低級アルキルエステルによりエステル交換し、そしてこうして得られたスタノールエステルもしくはスタノールエステルブレンドを精製することによりスタノールエステルを製造する方法に関する。

ステロールは少量ではあるが、植物及び動物中に一般に存在する化合物である。動物に存在する最も一般的なステロール化合物はコレステロールである。植物に存在するステロール物質は通常、互いに構造が似ている多くのステロール構造体からなっている。最も一般的なものは β -シトステロール、カンペステロール及びスチグマステロールである。植物の種類によっては、上記ステロールに類似する多くの他の化合物、例えばアブラナにはブラシカステロールが、シラカバには α -シトステロール及びベツリノールが、そしてメチレンシクロアルタノール及びシクロアルテノール、アベナスステロール等も存在する。

木材のステロールは、ステロール構造の炭素原子 5 と 6 の間の二重結合が水素化され飽和炭素-炭素結合となっている飽和ステロール化合物も含んでいる。この化合物はスタノールと呼ばれている。最も一般的な植物ステロールである β -シトステロールに対応するスタノールは β -シトスタノールである。ステロールの水素化は、例えば Organic Preparatio

10

20

30

40

50

ns and Procedures 1 (2) (1969) 107-109 (Augustine, R.L. and Reardon Jr. E.J.: The Palladium catalyzed hydrogenation of cholesterol) 及びAtherosclerosis 24 (1975) 301-309 (Sugano, Mら、Lipid-lowering activity of phytosterols in rats) に記載されている。

コレステロールはヒト及び他の脊椎動物において、例えば細胞構造の成分として無くてはならない化合物である。しかし、コレステロールは高濃度では、血管壁に堆積し、心臓血管疾患の危険性を高めるため有害である。

食事に植物ステロール化合物、特に植物スタノール化合物を加えることによりヒトの血清コレステロールレベルが低下することが観察された。コレステロールレベルを低下させるために植物ステロール由来の化合物を用いる場合、この化合物の効力及び使用性に関して適切な化学及び物理形態にあることが重要である。

10

米国特許第5,502,045号 (Miettinen, T.ら) には、植物ステロール化合物の最も有利な使用形態は、スタノールに飽和させ、脂肪酸でエステル化した形態の化合物であることが示唆されており、この場合、一方では、この化合物の効力が最も高く、一方において脂溶性であり、種々の食品に容易に添加することができる。

スタノールエステルと呼ばれるこの化合物の製造に用いられる好ましい方法は、まずステロールを水素化溶媒中で触媒によって水素化する方法である。水素化されたステロール (スタノール) は結晶化され、次いで反応混合物から濾過によって単離され、そしてその後、エステル交換される。ここでエステル交換剤は通常植物油メチルエステルである (南アフリカ特許ZA 96/7616, Wester, I.ら)。

20

上記の製造方法は公知であり、結晶化されたスタノール中間体の濾過に必要なコストが高いため、この方法によって製造されるスタノールエステルの価格が比較的高いという欠点がある。純粋な最終生成物を得るために、スタノール中間体をエステル交換の前に反応混合物から単離しなければならないと考えられる。

本発明の目的は、スタノールエステルの製造方法を簡略にし、それによってスタノールエステルの製造用のプラントのコストを低下させ、収率を高め、同時に十分高品質のスタノールエステル最終生成物の製造を最大にする、従来の脂溶性スタノールエステルの製造法よりも有利な方法を提供することである。

本発明は、請求の範囲に記載の方法を特徴とする、スタノールエステルの製造方法を提供する。

30

本発明は、水素化触媒を除去した反応混合物に水素化溶媒を残し、スタノール中間体の結晶化及び反応混合物からの結晶スタノール中間体の濾過を排除することにより、スタノールエステルの製造用のプラントのコストを実質的に低下させるという考えに基づくものである。必要により、エステル交換剤及びエステル交換溶媒を反応混合物に加えた後のみに反応混合物から水素化溶媒を除去する。しかし好ましくは、用いる水素化溶媒は、エステル交換においても溶媒及び試薬として機能するものである。

水素化反応において中間体として形成したスタノールをエステル交換前に反応混合物から単離しないと、コストを低下させることができるばかりでなく、最終生成物の収率を高めることができる。それは、中間体に関する収量の損失、すなわち結晶中間体の単離及び濾過において避けることができない損失を避けることができるからである。

40

本発明の特に好ましい実施態様において、植物油由来の脂肪酸メチルエステルがエステル交換剤として、及び可能ならば水素化溶媒として用いられる。エステル交換剤よりも沸点の低い水素化溶媒を用いることが特に有利であり、この場合、水素化溶媒はエステル交換剤を加えるもしくは加えた反応溶液から蒸留によって除去することができる。こうして、飽和脂肪酸がスタノールエステル最終生成物になることが避けられる。この場合、用いられる水素化溶媒は好ましくはココナツ脂肪酸もしくはパーム種油脂肪酸のメチルエステルであり、一方エステル交換剤はナタネ油脂肪酸のメチルエステルである。エステル交換剤として用いる脂肪酸もしくは脂肪酸ブレンドアルコールエステルの源はあらゆる脂肪、オイル、もしくはこれらのブレンドの脂肪酸であってよい。

スタノールを結晶化及び単離することなく、また脂肪酸メチルエステルの代わりに従来の

50

水素化溶媒を用いることにより、本発明によってスタノールエステルを製造することができる。この場合、好適な溶媒はアルコール、炭化水素及びエーテル、例えばテトラヒドロフランを含む。水素化溶媒として高沸点のアロメートを含まない、従って不活性の脂肪族炭化水素を用いることが特に有利である。それはエステル交換工程においてエステル交換剤と反応しないからである。スタノールエステル生成物に飽和脂肪酸の混入を防ぐことを望む場合、この方法が好ましい。この場合、エステル交換において用いられる脂肪酸メチルエステルは、水素化触媒が除去された後水素化反応混合物に加えられ、その後実際のエステル交換の前に蒸留によって水素化溶媒が除去される。しかし、脂肪酸メチルエステルは従来の溶媒、例えばn-プロパノールよりも引火点が高いためその使用が好ましい。これは火災の安全性を向上させる。

10

用いられる水素化触媒は、好ましくは炭素上もしくは有機ポリマー化合物上の貴金属触媒、例えばパラジウムである。この水素化は好ましくは最大約120℃の温度で行われるが、水素圧は広範囲であってよい。またこの反応に用いられる水素化触媒の量は様々であるが、好ましくは水素化されるステロールの重量の0.1～2重量%の活性成分の量で用いられる。この水素化条件の選択により、高濃度の固体において、すばやく、かつ有害な分解生成物を形成することなく水素化を行うことができる。

水素化反応の最後において、熱い反応混合物から濾過によって水素化触媒を除去する。水素化触媒の濾過には問題はなく、多くの投資は必要ない。

用いられるエステル交換触媒は好ましくはアルカリ金属アルコラート、例えばナトリウムメチラート又はナトリウムエチラートである。この場合、エステル交換触媒の量は好ましくは、反応溶液の重量の0.1～1%である。

20

エステル交換は好ましくは100～130℃において、スタノールもしくはスタノールブレンドに対して理論過剰量、例えば2倍量のエステル交換剤を用いることにより行われる。

本発明の方法において、用いられる出発物質は、植物より得られるあらゆるステロールもしくはステロールブレンド、及び動物ステロール、例えばコレステロールもしくはラノステロールであってよい。しかし好ましくは、ステロールブレンドは水素化されており、主にシトステロールを、そしてさらにカンペステロール及び可能ならばスチグマステロールを含む。特に好ましくは、タル油もしくは植物油をベースとするステロールブレンドが水素化されている。

驚くべきことに、従来のスタノールエステルの製造方法において必須であったスタノール中間体の結晶化及び濾過によるこの結晶の除去が排除されても、エステル交換工程後にそれ自体公知の精製方法を用いることにより、驚くべきほど純粋な状態でかつ高収率でスタノールエステル最終生成物が得られることが示された。この反応において形成され原料に混入する不純物（例えばトコフェロール及びステロールの脱水素化生成物、長鎖炭化水素、及び脂肪アルコール）の濃度が高くても、本発明の方法によるその除去は、例えばそれ自体公知の水蒸気蒸留及び吸着を用いることにより可能である。この精製方法に加えて、例えば薄フィルム蒸発法も用いてよい。

30

発明の詳細な説明

反応の第一の工程である水素化において、触媒として貴金属触媒、例えばパラジウム、白金もしくはルテニウムを用いることが好ましい。また例えば、ラネーニッケル、コバルト、もしくは亜クロム酸銅化合物も可能である。触媒担体は、例えばカーボン、アルミナ、シリカゲル、又は有機高分子化合物である。

40

この水素化は最も好ましくは、約120℃以下の温度で行われる。反応混合物の圧力はとても広範囲である。触媒濃度は広範囲であってよい。温度を上記レベルに保つことにより、副生成物の形成（例えばヒドロキシルの分離反応）を最も効果的に避けることができる。水素化条件を適切に選択することにより、高固体濃度において、すみやかに、かつ有害な分解生成物を形成することなく水素化を行うことができる。

水素化反応を終了した後、濾過によって熱い反応混合物から水素化触媒を除去する。

エステル交換の前に水素化溶媒（メチルエステル又は他の溶媒）の一部の除去を望む場合、その後の工程において行わねばならない。これは蒸留前にもしくは蒸留と同時に、エス

50

テル交換に用いられる脂肪酸メチルエステルを水素化反応混合物に加えることにより行われる。もちろん、溶媒の蒸留に用いられる条件は、用いる溶媒の物性によって異なる。しかし、水素化溶媒の分画除去を可能にするために、水素化溶媒の沸点は脂肪酸エステルの沸点より十分低いことが最低条件である。

スタノールエステルの製造における次の工程は、反応溶液に含まれる脂肪酸エステルによるスタノールのエステル交換である。

エステル化反応はエステル交換を触媒する物質（例えば無機酸、トルエンスルホン酸、有機錫酸塩もしくはアルカリ触媒を含む）の作用により起こる。しかし、エステル交換においてアルカリ金属アルコラート、例えばナトリウムメチラートもしくはナトリウムエチラートを用いることが特に好ましく、エステル交換触媒自体は当該分野において周知である。必要な触媒濃度及び他の反応条件は用いる触媒のタイプによって大きく異なる。ナトリウムメチラートの作用によって行われる反応では、反応混合物の量の約0.1～1%の量で触媒を用いることが好ましい。温度は約100～130℃であり、エステル交換においてスタノールの量に対し脂肪酸メチルエステルを理論量の約2倍の量で用いた場合に約60～180分で反応は完全に起こる。

この反応工程後、この反応において形成しかつ原料に混入した不純物（触媒、ステロール分解生成物等）を水洗し、水蒸気蒸留し、さらに必要によりこの不純物を適当な吸着剤（例えば活性炭及び／又は漂白土を含む）に吸着させて除去する。水蒸気蒸留は過剰の反応体を除去するためにも必要な精製工程である。水蒸気蒸留において好適な条件は、菜種脂肪酸のメチルエステルを用いる場合、温度：180～230℃、圧力：1～10mbar、供給する水蒸気の量：反応混合物の総量の約2～10%である。

本発明によるスタノールエステルの製造の実施例を以下に示す。

実施例 1

タル油由来のステロール（10%カンペステロール／スタノール、90%β-シトステロール／スタノール）300gを700gのココナツ脂肪酸メチルエステル（これは主にC₆～C₁₄脂肪酸エステルを含む）に攪拌した。ポリプロピレンファイバーであるSmop-20（FinlandのTurkuのSmoptech製）に結合したPd触媒を、ステロールの量の0.7%の量で加え、温度を120℃に高め、反応オートクレーブを窒素で洗浄した。その後、水素をこの反応混合物に130分間導入した。この水素化の間に反応混合物の圧力を1～2atmの間で変動させた。熱い反応混合物から濾過により水素化触媒を除去した。その後、360gの菜種油脂肪酸メチルエステルをこの反応混合物に導入した。そして140℃の温度及び8mbarの圧力において蒸留により溶媒として作用したココナツメチルエステルを除去した。その後、3gのナトリウムメチラートをエステル化触媒として加え、エステル化反応を120℃において5mbarの圧力で1.5時間行った。エステル生成物を水で2回洗浄し、過剰のメチルエステル及び不純物を200℃の温度及び3mbarの圧力において水蒸気蒸留した。生成物を熱いうちに漂白土及び活性炭の層を通して濾過した。このスタノールエステル生成物は遊離脂肪酸0.02%、脂肪酸メチルエステル0.3%、及び未エステル化ステロール誘導化合物0.8%含んでいた。このスタノールエステルの融点はDSC測定によれば36～39℃であった。

実施例 2

植物油由来のステロール（25%カンペステロール、55%β-シトステロール及び15%シグマステロール）295gを705gのココナツ脂肪酸メチルエステル（これは主にC₆～C₁₄脂肪酸エステルを含む）に攪拌した。Pd/C触媒を加え（カーボン担体上の5%Pd、ステロールの量の0.2%）、温度を120℃に高め、反応オートクレーブを窒素で洗浄した。窒素を水素雰囲気中で置換した後、反応混合物に110分間水素を導入した。この水素化の間に反応混合物の圧力は1～2atmであった。濾過により熱い反応混合物から水素化触媒を除去した。その後、3gのナトリウムメチラートをエステル化触媒として加え、エステル化反応を125℃において5mbarの圧力で1.5時間行った。これにより形成したメタノールを同時に除去した。エステル生成物を水で2回洗浄し、過剰のメチルエステル及び不純物を140～145℃の温度及び7～9mbarの圧力において水蒸気蒸留した。最後に高沸点不純物を除去するために温度を200～205℃（圧力3～4mbar）に高めた。生成物を熱いうちに漂白土

及び活性炭の層を通して濾過した。このスタノールエステル生成物は遊離脂肪酸0.025%、脂肪酸メチルエステル0.3%、及び未エステル化ステロール誘導化合物0.6%含んでいた。このスタノールエステルの融点はDSC測定によれば93～97℃であった。

実施例 3

実施例 2 の方法において、菜種油メチルエステルを水素化溶媒として、及び同時にエステル化剤としてココナツ脂肪メチルエステルの代わりに用いた。反応及び精製工程は実施例 2 と同様に行った（しかし、水蒸気蒸留の間、温度及び圧力は200～205℃／3～4 mbarであった）。得られた生成物は融点が98～104℃であるワックスであった。

実施例 4

この実施例において、用いた水素化溶媒はココナツ脂肪酸メチルエステルであり、これは 10
エステル交換前に蒸留により一部除去し、菜種油メチルエステルで置換した。

植物油由来のステロール250gを650gのココナツ脂肪酸メチルエステルに攪拌した。Pd/C触媒を0.2%の量加え、前記実施例と同様にしてステロールを水素化した。濾過により熱い反応混合物から水素化触媒を除去した。その後、この反応混合物に300gの菜種油メチルエステルを加え、140～150℃の温度及び7～9 mbarの圧力において300gの飽和ココナツ脂肪酸エステルを蒸留した。この混合物を前記実施例と同様にしてエステル交換し、精製した。この反応生成物は、融点が69～74℃である淡黄色のワックスであった。

実施例 5

実施例 1 の方法において、ココナツ脂肪酸エステルの代わりに水素化溶媒として高沸点（蒸発範囲180～210℃）脂肪族炭化水素（芳香族化合物を含まない）を用いた。実施例 1 と 20
実質的に同様にして反応及び精製を行った。得られた反応生成物は37～40℃の融点を有する、実施例 1 の生成物に匹敵するワックスであった。

フロントページの続き

(72)発明者 エクブロム, ヤリ
フィンランド国, エフイーエン-21210, ラティコンティエ 16

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 特表平6-506909 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07J 9/00