

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-155666

(P2004-155666A)

(43) 公開日 平成16年6月3日(2004.6.3)

(51) Int.Cl.⁷

C07D 493/06

// C07B 61/00

F I

C O 7 D 493/06

C O 7 B 61/00 3 0 0

テーマコード (参考)

4 C O 7 1

4 H O 3 9

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2002-320192 (P2002-320192)

(22) 出願日 平成14年11月1日 (2002.11.1)

(71) 出願人 000005968

三菱化学株式会社

東京都港区芝五丁目3番8号

(74) 代理人 100103997

弁理士 長谷川 暁司

(72) 発明者 高原 潤

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番

地 三菱化学株式会社内

(72) 発明者 ハンス ランパース

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番

地 三菱化学株式会社内

Fターム(参考) 4C071 AA02 AA07 BB01 BB06 CC12

EE07 FF17 HH05 HH09 KK01

LL01

4H039 CA42 CH10

(54) 【発明の名称】 エラグ酸の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 高収率、短時間でエラグ酸を製造する方法を提供する。

【解決手段】 没食子酸エステルを酸化カップリング反応させ、次い酸処理を行うことによりエラグ酸を合成するにあたり、該酸化カップリング反応を周期表5～11族から選ばれる金属元素を含有する化合物の存在下、pH7以上の条件で行うエラグ酸の製造方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

没食子酸エステルを酸化カップリング反応させ、次い酸処理を行うことによりエラグ酸を合成するにあたり、該酸化カップリング反応を周期表 5 ～ 11 族から選ばれる金属元素を含有する化合物の存在下、pH 7 以上の条件で行うことを特徴とするエラグ酸の製造方法。

【請求項 2】

周期表 5 ～ 11 族から選ばれる金属元素が、コバルト及び／又はマンガンである、請求項 1 に記載のエラグ酸の製造方法。

【請求項 3】

周期表 5 ～ 11 族から選ばれる金属元素の使用量が、没食子酸エステルに対し当量以下である、請求項 1 または 2 に記載のエラグ酸の製造方法。

【請求項 4】

酸化カップリング反応時の系内の酸素分圧が 0.001 ～ 10 Mpa である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載のエラグ酸の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はエラグ酸の製造方法に関する。詳しくは、没食子酸エステルを出発原料としてエラグ酸を高収率で製造することのできる方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

エラグ酸は、抗酸化剤、抗ガン剤、美白用化粧品の有効成分など用途があり有用な化合物である。一般には、エラグタンニンの加水分解、酸化により製造されているが、その原料であるタンニンの抽出効率が低いことから高価なものとなっている。一方、没食子酸エステルの酸化カップリング、及びそれに続く酸処理によりエラグ酸を合成できることは、非常に古くから知られている。例えば、炭酸水素ナトリウムもしくはアンモニアの存在下に没食子酸メチルを空気酸化し、さらに酸性で処理することによりエラグ酸が得られることが報告されている（非特許文献 1 参照）。この方法により得られるエラグ酸の収率は非常に低い。また、アンモニア水中で没食子酸メチルを空気酸化及び酸処理してエラグ酸を得る方法が開示されているが、室温で 2 日間の反応を行った結果、収率は最大 50 % となっており、工業的に実施可能なレベルではない（非特許文献 2 参照）。

【0003】

更に、炭酸水素ナトリウム水溶液中で、室温、40 時間で空気酸化を行っている例があるが、収率は 40 ～ 50 % にとどまっている（非特許文献 3 参照）。

また同じ文献に、没食子酸メチルを出発物質とし、塩化鉄の存在下に酸化カップリングを行う方法が開示されている。しかしながらこの方法では、収率を向上させるため、原料である没食子酸メチルに対し 4 倍量の塩化鉄を使用している。そのため反応器の腐食等の問題から通常のステンレスなどの汎用反応器は使用できないばかりか、鉄イオンを生成物のエラグ酸から除去するのも困難である。またこの反応はラジカル反応であることから、大量の塩化物イオンの投入は、生成物のクロル化などの副成物を増加させる結果となる。その上、ここでは 5 日間という長時間の反応を行っているが、収率は 16 % と非常に低い。

【0004】

さらに同文献には、鉄を活性中心とするペルオキシターゼを添加する方法も記載されているが、酸化剤として過酸化水素水を用いなければならず、また 26 時間の反応時間で、32 % という低収率にとどまっている。

【0005】

【非特許文献 1】

「リービクス アナーレン デア ゲミ」(Liebig's Annalen der Chemie)、(独国)、1871 年、第 159 号、p. 32

10

20

30

40

50

【非特許文献2】

「モナッヘフテ フッアー ゲミ」(Monatshefte fuer Chemie)、(独国)、1908年、第29号、p. 277

【非特許文献3】

「リービクス アナーレン デア ゲミ」(Liebigs Annalen der Chemie)、(独国)、1984年、P. 929

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

上記したように、従来の方法ではいずれも収率が低く、50%以下にとどまっている。また反応時間が40時間などと非常に長く、実用的ではない。

本発明の目的は、少量の触媒量で酸化カップリング反応の効率を高め、且つ反応時間を短縮化することのできる、効率的なエラグ酸の製造方法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明者等がかかる問題点を解決すべく鋭意検討を行った結果、塩化鉄等の触媒系を用いた従来の方法によっても収率が向上しないのは、この反応系では、反応原料の組合せにより反応系の液性が、酸性側となることから、系内のpHが酸性側となっており、この条件下では酸化カップリング反応が効率的に起こりにくいことに知見し、また、従来酸性条件下で用いられていた金属化合物触媒系では反応系内のpHを従来とは異なる液性の反応系とすることにより、反応効率を格段に向上させることを見出し、工業的に適用可能なエラ

10

20

【0008】

即ち、本発明の要旨は、没食子酸エステルを酸化カップリング反応させ、次い酸処理を行うことによりエラグ酸を合成するにあたり、該酸化カップリング反応を周期表5～11族から選ばれる金属元素を含有する化合物の存在下、pH7以上の条件で行うことを特徴とするエラグ酸の製造方法、に存する。

【0009】

【発明の実施の形態】

本発明の製造方法において、出発原料は没食子酸エステルを用いる。

エステル部分は特に限定されないが、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数23以下のアルコキシ基であり、このアルコキシ部分には、炭素数1～22のアルコキシ基、フェニル基等の炭素数6～22のアリール基、クロロ基、フッロモ基等のハロゲン基、ニトロ基等の置換基が1つ以上存在しても構わない。具体的には、没食子酸メチル、没食子酸エチル、没食子酸プロピル等が好ましく用いられる。

30

【0010】

反応系中の没食子酸エステルの存在量は、反応系全体に対し、通常1vol%以上、好ましくは5vol%以上であり、また通常99vol%以下、好ましくは50vol%以下の範囲で選ぶことができる。但し反応生成物が沈殿として生じる場合は、原料濃度が高すぎると攪拌が難しくなる傾向があり、そのような場合は希薄な溶液、例えば5vol%以下で行うことが好ましい。

40

【0011】

本発明においては、没食子酸エステルの酸化カップリング反応時に、周期表5～11族に属する金属元素を含有する化合物を触媒として使用する。具体的な金属元素としては、バナジウム、ニオブ、クロム、モリブデン、タングステン、マンガン、鉄、ルテニウム、コバルト、銅、銀が挙げられ、特に、マンガン、コバルト、鉄の少なくとも1種を含有するものが好ましい。最も好ましい金属元素はマンガン、コバルトである。この場合の触媒は均一系でも不均一系でもよい。これらの金属化合物としては、塩化物、臭化物等の金属塩化物、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩等の有機酸塩等が代表的である。具体的には、コバルト化合物の例を挙げると、塩化コバルト(II)、塩化コバルト(III)等の塩化物、臭化コバルト(II)、臭化コバルト(III)等の臭化物、硫酸

50

コバルト (I I)、硫酸コバルト (I I I)、硝酸コバルト (I I)、硝酸コバルト (I I I) 等の無機酸塩、酢酸コバルト (I I)、酢酸コバルト (I I I)、シュウ酸コバルト (I I)、シュウ酸コバルト (I I I)、ギ酸コバルト、アセチルアセトンコバルト等の各種の塩又は配位化合物の形態で反応に供することができる。

【 0 0 1 2 】

上記周期表 5 ～ 1 1 族から選ばれる金属元素の使用量の上限値は、没食子酸エステルに対し通常、当量以下、好ましくは 0 . 1 当量以下である。下限値は、没食子酸エステルに対し、通常、0 . 0 0 0 0 1 当量以上、好ましくは、0 . 0 0 0 1 以上である。

また、触媒の濃度は、一般的に低濃度であることが経済的な観点では好ましいが、生産性という観点では、反応速度が触媒濃度に対して負の相関が無い領域においては、ある程度高濃度化した方が好ましい。これらの観点において金属化合物の濃度は、全反応液重量に対して、通常 0 . 0 0 1 w t % 以上、好ましくは 0 . 0 1 w t % 以上、また通常 1 0 w t % 以下、好ましくは 5 w t % 以下の範囲である。高濃度下条件では、反応速度の濃度依存性が低濃度条件下とは異なる挙動を示し、触媒効率が悪くなる傾向にあるため、経済的な観点から効率的な濃度が選択されるべきである。

【 0 0 1 3 】

本発明において、酸化カップリング反応時の反応溶媒は、p H 7 以上で安定なものであれば特に限定されないが、例えば、アルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル等のニトリル類等が挙げられ、原料の没食子酸エステルが可溶なものが好ましい。中でも、アルコール類又はアルコール水溶液が、本発明の p H 条件にて安定であり、また後述する p H 調節剤を溶解しやすいか又は p H 調節剤の水溶液と混和しやすく、更に反応後の生成物が不溶であるので分離が容易になるので好ましい。アルコール類としては、通常、炭素数 1 ～ 1 0 のアルコールが用いられ、中でもメタノールが好ましい。アルコール水溶液の場合、水溶液中のアルコール類の存在量は、反応容積全体に対して、通常 1 v o l % 以上、好ましくは 5 v o l % 以上であり、また、通常 9 9 v o l % 以下、好ましくは 8 0 v o l % 以下の範囲内である。

【 0 0 1 4 】

本発明においては、酸化カップリング反応時の反応系内の p H が 7 以上であることが必要である。p H の上限値は 1 4、好ましくは 1 1、特に好ましくは 9 とするのがよい。下限値は好ましくは 7 . 1、更に好ましくは 7 . 3 である。酸化カップリングの際に主として生成する 3 , 3 ' , 4 , 4 ' , 5 , 5 ' -ヘキサヒドロキシ-2 , 2 ' -ジ安息香酸エステルは、アルカリ性溶液中では、いくらかは、エステル交換反応によりエラグ酸で存在すると思われる。エラグ酸は、アルカリ溶液中では酸化されやすい性質があることが知られており、特に高 p H 条件でエラグ酸が溶解した状態では酸化を受け易いので、p H は弱塩基性である方がより好ましい。塩基性条件下で、反応がより効率よく反応するのは、塩基性条件下で、フェノール性水酸基のプロトンを引き抜かれた形の没食子酸エステルアニオンからのラジカル種の発生が、没食子酸エステルそのものよりも容易なため、反応の進行がより効率的になると推測される。

【 0 0 1 5 】

p H が酸性側に偏ると極端に収率が低下する。反応系の p H を 7 以上に調節する手段としては、塩基性の化合物を添加する方法が挙げられる。塩基性の化合物とは具体的には、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、炭酸バリウムなどの塩基性固体、アンモニア、アミンなどの有機化合物、陰イオン交換樹脂などの塩基性固体などが挙げられる。中でも、炭酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウムが好ましい。これら塩基性化合物の添加量は、少量でも効果があるが、好ましくは没食子酸エステルとモル等量以上、さらに好ましくは 2 倍モル量以上が好ましい。これらの p H 調節剤は、反応開始時に一括で添加してもよいし、系内の p H を 7 以上に維持するよう、連続的又は分割して添加してもよい。

【 0 0 1 6 】

反応は塩基性条件で行われるのが好ましいので、反応器の材質としては、ガラスのような

塩基に弱いものは避けるべきである。

また、本発明においては、酸素を含有するガスの流通下で酸化カップリング反応を行うことが好ましい。ガス中の酸素濃度には特に制限はないが、通常、10 ppm以上であり、経済的な観点からは空気を使用するのが望ましい。

【0017】

但し、酸素と有機化合物はある温度、ある圧力領域、組成領域において、爆発性混合物を作る可能性があるのでその危険性を回避することが必要である。酸素の分圧は通常0.001 MPa以上であれば反応は進行するが、酸素分圧が低いと反応速度が遅くなる傾向があり、触媒の失活が懸念される。好ましい酸素分圧は、温度、触媒濃度との関係で決定する必要があるが、本発明においては、0.001 MPa以上であり、上限は10 MPa以下とするのが良い。 10

【0018】

上記酸化カップリング反応は、一般的な酸化の方法に従って行うことができる。回分反応器により特定の反応時間、没食子酸エステルと必要により酸素を含有するカスとを接触させて酸化反応を進行させることもできるし、連続相反応器により、酸素を含有するカス及び没食子酸エステルを連続的又は間歇的に供給して酸化重合反応を進行させることができる。一方、触媒成分が固定化されている場合においては、前述の液相反応を使用することもできるし、固定床に触媒を充填し、液相状態として対応する没食子酸エステル及び必要により酸素を含有するガスを供給するいわゆるトリクルベッド方式を採用することもできる。 20

【0019】

酸素を含有するガスの供給は、酸素を含むカスを攪拌翼によって細かい気泡とする手法、反応器の内側に邪魔板を設け酸素カスを細かい気泡とする手法、ノズルより高線速で系中に噴霧するといった手法により、反応溶液系への酸素の溶解に有効な手法を採用することができる。

反応温度は、通常10℃以上であれば反応が進行することが確認できるが、本発明の反応の温度依存性は大きいので、より高温が好ましい。しかしながら爆発性混合物の形成条件を回避すること、及び、高温領域で進行しやすくなる副生物の増大は避けるべきことであり、これらの観点から反応温度は選択されるべきであるが、一般的には本酸化カップリング反応は、20℃以上、好ましくは30℃以上の温度領域で行う。上限値は通常、100℃以下、好ましくは80℃以下とすることにより経済的にも有利な反応速度を得ることができる。 30

【0020】

酸化カップリング反応後には、主として3, 3', 4, 4', 5, 5'-ヘキサヒドロキシ-2, 2'-ジ安息香酸エステルを生じており、これを酸処理することによりエラグ酸を得る。

酸処理は、反応溶液に塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸、ヘテロポリ酸等のポリ酸、イオン交換樹脂、セオライト、粘土等の固体酸等の酸を添加して中和すればよく、さらに添加を続けて液性を酸性にしてもよい。酸化カップリング反応時にアンモニア等の有機塩基を用いた場合は、加熱等により塩基を揮発除去した後に酸を添加してもよい。また酸化カップリング反応時に反応溶媒として、酸化カップリング反応生成物が不溶な溶媒もしくは混合溶媒を使用した場合は、酸化カップリング反応後の生成物を濾別した後に酸を添加するか、あるいは濾別した生成物を酸性の溶液に懸濁させる等の処理をしてもよい。 40

【0021】

上記のうち、例えば懸濁処理に用いる酸性溶液の量は、通常懸濁溶液の生成物濃度が5～50重量%になるように調整すればよく、懸濁時間は、通常10分～1時間であるが、さらに長い時間懸濁してもよく、また懸濁処理の際に、超音波を照射させる等の処理を行ってもよい。

その濾別の際には、水等で洗浄した後に酸処理することも可能である。上記の濾過処理により分離された濾液中の触媒は、反応器にリサイクルして使用することができる。 50

【0022】

このようにして得られたエラグ酸は、通常、乾燥処理により精製を行う。精製における圧力は特に限定されないが、常圧、もしくは常圧より低い減圧下が好ましい。乾燥温度は、通常88℃以上であり、好ましくは110℃以上、さらに好ましくは150℃以上である。上限は、窒素雰囲気下では通常、470℃以下、好ましくは220℃以下であり、空気雰囲気下では、200℃以下が好ましい。乾燥時間は、選択される乾燥温度にもよるが、例えば常圧、150℃の場合、1時間で十分精製することができる。

【0023】

【実施例】

以下に実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、これらの実施例によって限定されるものではない。 10

実施例1

8.5gの炭酸水素ナトリウム水溶液200mlの入った、直径3cm、高さ35cmメスシリンダー型の円筒状反応器をウォーターバスに入れ、マグネットスターラーで攪拌しながら30℃に保った。これに先にガラスフィルター(G4)を付けたノズルを底から1cm程度に据え付け、21ml/minの流量で空気をバブリングさせた(反応系内はpH8.5、酸素分圧0.02Mpa)。これに、Co(OAc)₂ 50mg及びCo(acac)₃ 50mgを添加し、さらに没食子酸メチル3.75gを20mlのメタノールに溶解させた溶液を加え、反応を開始した(pH7.5)。3時間後、攪拌、空気の流通を止めて静置したところ、緑色の沈殿物を得た。これを濾別した後、10%硫酸水溶液200mlに1時間懸濁させ、濾別することにより粗エラグ酸を得た。 20

【0024】

この粗エラグ酸を5%硫酸水溶液200mlに1時間懸濁させた後、濾別した。濾別されたエラグ酸を洗液がpH7になるまで洗浄した。さらに、これを水200mlに懸濁させ、懸洗した後、再び濾別した。これを減圧下60℃で3時間乾燥させた後、常圧で150℃1時間加熱処理をして、精製したエラグ酸2.79g(収率91%)を得た。エラグ酸を分析した結果、13ppmのコバルトの含有率であった。

【0025】

実施例2

Co(OAc)₂ 50mg及びCo(acac)₃ 50mgの代わりに、MnO₂ 100mgを用いた以外、実施例1と同様の方法で反応を行った。得られたエラグ酸は2.45g(収率80%)であった。エラグ酸を分析した結果、122ppmのマンガンの含有率であった。 30

実施例3

Co(OAc)₂ 50mg及びCo(acac)₃ 50mgの代わりに、Cu(Cl)₂ 50mg及びCuCl 50mgを用いた以外、実施例1と同様の方法で反応を行った。得られたエラグ酸は0.75g(収率25%)であった。

【0026】

実施例4

Co(OAc)₂ 50mg及びCo(acac)₃ 50mgの代わりに、FeCl₂ 50mg及びFeCl₃ 50mgを用いた以外、実施例1と同様の方法で反応を行った。得られたエラグ酸は0.99g(収率32%)であった。 40

実施例5

空気のバブリングを行わず、また粗エラグ酸を得るための反応時間を15時間とした以外は、実施例1と同様の方法で反応を行った。得られたエラグ酸は2.70g(収率88%)であった。

【0027】

比較例1

炭酸水素ナトリウムを用いない以外は、実施例2と同様に反応を行った(反応系のpHは5.0)。反応時間3時間では、エラグ酸は全く得られなかった。 50

比較例 2

Co(OAc)₂ 50mg 及び Co(acac)₃ 50mg を用いない以外は実施例 1 と同様の方法で反応を行った、得られたエラグ酸は 0.4 g (収率 13%) であった。

【0028】

比較例 3

Co(OAc)₂ 50mg 及び Co(acac)₃ 50mg を用いない以外は実施例 5 と同様の方法で反応を行った、得られたエラグ酸は 1.28 g (収率 42%) であった。

【0029】

10

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、没食子酸エステルの酸化カップリング反応の効率を高め、反応時間を短縮化することのできるので、非常に効率的にエラグ酸を製造することができる。