(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年12月20日(20.12.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/230702 A1

(51) 国際特許分類:
C07C 67/08 (2006.01) *C07C 69/734* (2006.01)
C07C 69/73 (2006.01) *C07B 61/00* (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2018/022904

(22) 国際出願日： 2018年6月15日(15.06.2018)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2017-118111 2017年6月15日(15.06.2017) JP

(71) 出願人: 国立大学法人東北大学 (**TOHOKU UNIVERSITY**) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 Miyagi (JP).

(72) 発明者: 北川 尚美 (**KITAKAWA Naomi**); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 廣森 浩祐(**HIROMORI Kousuke**); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 三輪 祐典(**MIWA Yusuke**); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目1番1号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP).

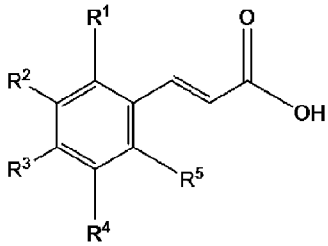
(74) 代理人: 大家 邦久, 外 (**OHIE Kunihisa** et al.); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町二丁目14番6号 セルバ人形町6階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING CINNAMIC ACID ESTER COMPOUND

(54) 発明の名称： ケイ皮酸エステル化合物の製造方法



(1)

(57) **Abstract:** A method for producing a cinnamic acid ester derivative, which is characterized by reacting a cinnamic acid derivative compound represented by general formula (1) (wherein the symbols are as defined in the description) with an alcohol compound represented by general formula R^6OH (wherein the symbols are as defined in the description) in the presence of a strongly acidic resin catalyst without using a solvent. The cinnamic acid derivative compound is preferably cinnamic acid, ferulic acid or caffeic acid; and the alcohol compound is preferably methanol, ethanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, ethylene glycol, glycerol, phenethyl alcohol or a monosaccharide.

(57) 要約：一般式（１）（式中の記号は明細書に記載の通り）で示されるケイ皮酸誘導体化合物と一般式：R^6OH（式中の記号は明細書に記載の通り）で示されるアルコール化合物を強酸性樹脂触媒の存在下、溶媒を用いずに反応させることを特徴とするケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。前記ケイ皮酸誘導体化合物としてはケイ皮酸、フェルラ酸、及びカフェ酸が好ましく、前記アルコール化合物としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、エチレングリコール、グリセロール、フェネチルアルコール及び単糖類が好ましい。

WO 2018/230702 A1

［続葉有］

ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： ケイ皮酸エステル化合物の製造方法

技術分野

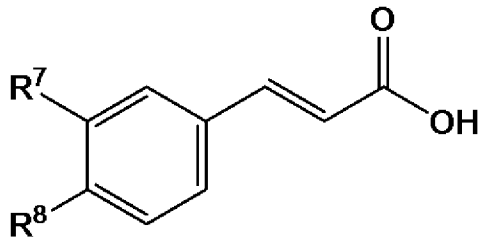
[0001] 本発明はケイ皮酸エステル化合物の製造方法に関する。さらに詳しく言えば、ケイ皮酸類とアルコール類とから酸性固体触媒を用い無溶媒系で、抗がん剤や紫外線吸収剤など医薬用途に有用なケイ皮酸エステル化合物を製造する方法に関する。

背景技術

[0002] ケイ皮酸類は植物に広く存在する芳香族不飽和カルボン酸である。そのアルコール類とのエステル体であるケイ皮酸エステルは、ケイ皮酸やアルコールの種類によって、様々な薬理活性を示す。

[0003] 例えば、次式（３）

[化1]

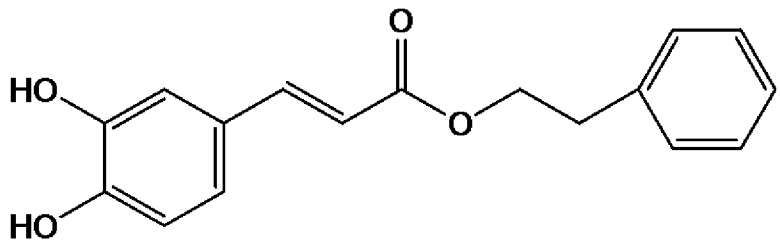


(3)

で示される化学構造において、R^7がメトキシ基、R^8が水酸基を表すフェルラ酸のエチルエステル体は、アルツハイマーなどの神経変性疾患の治療に効果があり（非特許文献１）、R^7及びR^8が水素原子を表すケイ皮酸のメチルエステルは、紫外線吸収剤や抗酸化剤としての効果が期待されている（特許文献１及び非特許文献２）。

[0004] また、R^7及びR^8が水酸基を表すカフェ酸と２－フェニルエタノール（フェネチルアルコール）が結合した次式（４）

[化2]



(4)

で示されるカフェ酸フェネチルは、高い抗ガン作用を有し医薬品や食品への応用が期待されている（非特許文献３）。

[0005] 現在、このような薬理活性を持つエステル体は、プロポリスなどの天然物中から抽出されたものが利用されている。しかし、天然物中のエステル含有量が低く（アルコール抽出液中の含有量０．１％）分離が困難であること（非特許文献４）、エステルを含む天然物自体が希少であることなどから非常に高価となっている。

近年、リグノセルロース系バイオマスの分解物中にケイ皮酸類が抽出液中の１５～３０倍の濃度で含有していることに着目し、リグニン分解物を原料として安価に合成する手法が提案され、リグニン分解物中のケイ皮酸類とアルコール類とのエステル化によって、ケイ皮酸エステルを合成する方法が検討されている（非特許文献５～７）。

[0006] これまで、エステル化触媒としては均相触媒（非特許文献２、８）、リパーゼ酵素（非特許文献９）などが検討されている。グルンベルガー（Grunberger）らは、ｐ－トルエンスルホン酸を触媒として、カフェ酸とフェネチルアルコールのエステル化を行い、６０℃、反応時間９６時間で収率４０％と報告している（非特許文献８）。また、リー（Lee）らは、反応速度や収率を高めるため、塩化チオニルを用いることでカフェ酸の求電子性を高めジオキサン中でフェネチルアルコールとのエステル化を行い、１００℃、反応時間２時間で収率８６％と報告している（非特許文献２）。しかし、塩化チオニルのような毒性の高い化合物を用いるため生成物を食品や化粧品に用いる際に、これらを除去するためのクロマト分離が必要となり、コスト負荷が大きくなるという問題がある。

[0007] 一方、シャー（Schar）らは、温和な条件で反応が進行するリパーゼ酵素を触媒として、ヘキサン中でフェルラ酸とエタノールのエステル化を行い、６１℃、反応時間７２時間で収率７６％と報告している（非特許文献９）。ただし、リパーゼ酵素は、反応速度が遅く数日間という長い反応時間が必要であること、酵素の安定性が低く、反応物であるケイ皮酸類自体による活性低下や、用いる溶媒による活性低下が生じやすいことなどの問題があり、そのため、活性や安定性の高い酵素の探索や、酵素の活性低下を生じにくく反応物の溶解性の高い溶媒の探索が行われているのが現状である。

[0008] 本発明者らは、固体触媒である多孔性の強酸性樹脂が溶媒なしの５０℃という温和な条件で脂肪酸エステル合成の高い活性を発現すること、活性低下なしに触媒の再利用が可能であることを報告している（非特許文献１０）。したがって、ケイ皮酸類とアルコール類からのエステル合成にも適用できる可能性がある。

[0009] なお、本発明に関連する先行文献として、フェルラ酸と各種アルコールとの反応について、特許文献２には、カチオン交換樹脂触媒を用い芳香族有機溶媒中で反応させる方法が、また特許文献３にはエステラーゼ触媒を用いて水性溶媒中で反応させる方法が開示されている。

[0010] さらに、種々の多孔性酸性樹脂触媒を用いたフェルラ酸とエタノールとの反応の報告（非特許文献１１）、及びフェルラ酸とメタノールとの反応の報告（非特許文献１２）がある。非特許文献１１では、最適条件下（多孔性樹脂触媒３．９ｇ、フェルラ酸０．０４モル、エタノール２０ｍｌ、還流温度６時間）で収率８９．７％が達成され、非特許文献１２では、最適条件下(触媒樹脂：フェルラ酸(質量比、以下同じ)＝１２：１００、メタノール：フェルラ酸７：１、還流温度７時間）で収率８２．６％が得られる旨の記載があるが、メタノール及びエタノール以外のアルコール用いた報告はない。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：特開平５－２４６９４９号公報

特許文献2：特開平９－４０６１３号公報

特許文献3：特開２００９－８９６８９号公報

非特許文献

[0012] 非特許文献1：Ｂｉｏｃｈｉｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ａｃｔａ．，１８２２，７４８－７５２（２０１２）

非特許文献2：Ｃａｎｃｅｒ　Ｌｅｔｔ．，１５３，５１－５６（２０００）

非特許文献3：Ｎａｔｕｒｅ，４１１，３７５－３７９（２００１）

非特許文献4：Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ，２０，９２４２－９２６２（２０１５）

非特許文献5：Ｊ．Ｆｏｏｄ　Ｅｎｇ．，７８，１２９８－１３０４（２００７）

非特許文献6：Ａｎａｌ．Ｃｈｉｍ．Ａｃｔａ，５５２，２０７－２１７（２００５）

非特許文献7：Ａｇｒｉ．Ｆｏｏｄ　Ｃｈｅｍ．，６３，４３２７－４３３４（２０１５）

非特許文献8：Ｅｘｐｅｒｉａｎｔｉａ，４４，２３０－２３２（１９８８）

非特許文献9：Ｊ．Ｍｏｌ．Ｃａｔａｌ　Ｂ：Ｅｎｚｙｍ．，１１８，２９－３５（２０１５）

非特許文献10：Ｆｕｅｌ．，１３９，１１－１７（２０１５）

非特許文献11：Ｃｈｉｎａ　Ｂｒｅｗｉｎｇ．，２１３，１２（２００９）

非特許文献12：Ｃｈｉｎａ　Ｓｕｒｆａｃｔａｎｔ　Ｄｅｔｅｒｇｅｎｔ＆Ｃｏｓｍｅｔｉｃｓ．，４０，３（２０１０）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] 従って、本発明の課題は、分離の容易な固体触媒として酸性樹脂を用い無溶媒系で種々のケイ皮酸誘導体化合物とアルコール化合物とから、有用な薬理活性を有するケイ皮酸エステル誘導体を製造する方法を提供することにある。

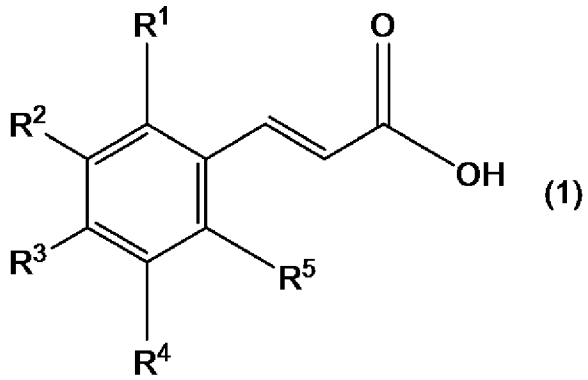
課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、固体触媒である酸性樹脂を用い無溶媒系で種々のケイ皮誘導体化合物とアルコール化合物とから高収率でエステルが合成可能であることを確認し本発明を完成した。本発明によれば、公知技術では分子量が大きいために多段階での合成が必要であったエステル体についても一段階で安価に製造することができる。

[0015] 本発明は以下のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法に関する。

［１］ 一般式（１）

[化3]



（式中、R^1～R^5は、それぞれ独立して水素原子、炭素原子数１～６のアルキル基あるいはアルコキシ基、または水酸基を表す。）

で示されるケイ皮酸誘導体化合物と一般式（２）

[化4]

R^6OH （２）

（式中、R^6は、炭素原子数１～１２のアルキル基、少なくとも1個の水酸基を有し、分岐していてもよい炭素原子数２～２０のアルキレン基を表す。前記アルキル基及びアルキレン基はフェニル基で置換されていてもよい。）

で示されるアルコール化合物を強酸性樹脂触媒の存在下、溶媒を用いずに反応させることを特徴とするケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

［２］ 前記ケイ皮酸誘導体化合物が、ケイ皮酸、フェルラ酸、またはカフェ酸である前項１に記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

［３］　前記アルコール化合物が、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、エチレングリコール、グリセロール、フェネチルアルコール、または単糖類である前項１または２に記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

［４］　前記ケイ皮酸誘導体化合物がカフェ酸であり、アルコールがフェネチルアルコールである前項１～３のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

［５］　前記強酸性樹脂触媒が、水膨潤型の多孔性強酸性樹脂を前処理でアルコール膨潤状態として使用する樹脂触媒である前項１～４のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

［６］　前記ケイ皮酸誘導体化合物と前記アルコールとのモル比が、１：１～１：１０００である前項１～５のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

［７］　回分式で反応を行い、強酸性樹脂触媒を繰り返し使用する前項１～６のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

［８］　前記強酸性樹脂触媒を充填したカラムに、ケイ皮酸誘導体化合物とアルコール化合物の混合物を通し、所定の温度で連続的に反応させる前項１～６のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

発明の効果

[0016]　公知技術のエステル合成法としては、上記の均相触媒やリパーゼ酵素などが挙げられる。しかし、均相触媒を用いる場合は反応速度が速いものの、触媒の再利用ができない、生成物を食品や化粧品に用いる際に、毒性の高い触媒を除去するためのクロマト分離が必要などの問題がある。また、リパーゼ酵素を用いる場合は、酵素を固定化することで触媒の再利用が可能であるものの、反応速度が遅く数日間という長い反応時間が必要であること、酵素の安定性が低く、反応物自体であるケイ皮酸類やアルコール類による活性低下や、難溶性であるケイ皮酸類を溶解させるための溶媒による活性低下が生じやすいため、活性や安定性の高い酵素の探索や、酵素の活性低下を生じにく

く、反応物の溶解性の高い溶媒の選択が必要である。

本発明によれば、固体触媒である酸性樹脂を用いることで、無溶媒系で種々のケイ皮酸エステル誘導体とアルコール化合物からのエステル合成が可能である。また、公知技術では、分子量が大きいために多段階での合成が必要であったエステル体に関しても、本発明の方法によれば一段階で合成が可能となり、医薬用途などに有用なエステル体の安価な合成が期待できる。

図面の簡単な説明

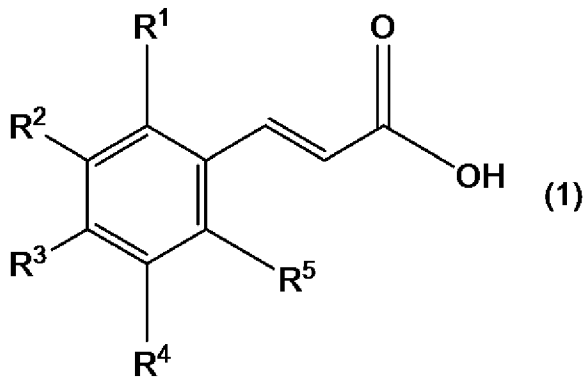
[0017] [図1]本発明のケイ皮酸エステル誘導体を製造する製造装置（連続フロー型）の一例を示す。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。

本発明のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法は、一般式（１）

[化5]



（式中、R^1～R^5は、それぞれ独立して水素原子、炭素原子数１～６のアルキル基あるいはアルコキシ基、または水酸基を表す。）で示されるケイ皮酸誘導体化合物と一般式（２）

[化6]

R^6OH （２）

（式中、R^6は、炭素原子数１～１２のアルキル基、少なくとも1個の水酸基を有し、分岐していてもよい炭素原子数２～２０のアルキレン基を表す。前記アルキル基及びアルキレン基はフェニル基で置換されていてよい。）

で示されるアルコール化合物を強酸性樹脂触媒の存在下、溶媒を用いずに反応させることを特徴とする。

[0019] 一般式（１）で表されるケイ皮酸誘導体化合物のうち、ケイ皮酸は融点１３３℃の粉末であり、フェルラ酸は融点１７０℃の粉末であり、カフェ酸は融点２１１～２１３℃の粉末であるので、溶媒を用いずに反応させるためには、反応させるアルコール化合物の種類やその投入量、反応温度の調整で均相状態になる反応条件を選択して適用する。なお、前記一般式（１）のケイ皮酸誘導体化合物と前記一般式（２）のアルコール化合物とのエステル化反応を阻害しない溶媒を適時用いてもよい。前記反応混合物以外に他の溶媒を用いる場合は、エステル化反応後に溶媒を除去する必要があり、生産性、コストダウンの点で、他の溶媒を用いない系が好ましい。

[0020] 前記ケイ皮酸誘導体化合物のうち、好ましくはケイ皮酸、フェルラ酸、カフェ酸、p-クマル酸またはシナピン酸を好適に用いることができる。中でも、ケイ皮酸、フェルラ酸、カフェ酸が特に好ましい。

また、前記アルコール化合物としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、エチレングリコール、グリセロール、フェネチルアルコール、または単糖類を好適に用いることができる。

[0021] 本発明では、固体触媒として公知の多孔性強酸性イオン交換樹脂（陽イオン交換樹脂、または強酸性イオン交換樹脂と記載することがある。）が用いられる。陽イオン交換樹脂は、不溶性担体として樹脂骨格が種々の化学構造を有するものを使用できる。具体的には、例えば、ジビニルベンゼン等で架橋されたポリスチレン、及びポリアクリル酸、架橋ポリ（メタ）アクリル酸エステル、フェノール樹脂等の合成高分子や、セルロース等の天然に生産される多糖類の架橋体等が挙げられる。中でも合成高分子が好ましく、架橋ポリスチレンが更に好ましい。架橋の程度（度合）はモノマー全量に対するジビニルベンゼンの使用量で左右され、例えば、１～３０質量%の範囲から選択される。その際、架橋度が低いほど分子サイズの大きな反応物が内部に拡

散しやすくなるが、官能基濃度が小さくなるため、エステル化反応の高い触媒活性を発現するには最適値が存在する。

[0022] 本発明では、用いる樹脂の種類は特に限定されないが、例えばダイヤイオンＰＫシリーズ（三菱化学社製）、ダイヤイオンＳＫシリーズ（同前）、ＲＣＰ１６０Ｍ（同前）、アンバーライトシリーズ（ダウケミカル社製）及びアンバーリストシリーズ（同前）等を挙げることができる。これらは、スチレンとジビニルベンゼンの共重合体の骨格を持ち、交換基がスルホン酸基であり、ＰＫ２０８ＬＨ、ＰＫ２１２ＬＨ、ＰＫ２１６ＬＨがポーラス型、ＳＫ１０４Ｈがゲル型、ＲＣＰ１６０Ｍがハイポーラス型の構造を持つ。ゲル型は、粒子内部が均一な架橋高分子である。ポーラス型は、ゲル型樹脂に物理的な穴（細孔）をあけた構造を持つ樹脂である。ハイポーラス型は、架橋度が高く、ポーラス型よりも比表面積や細孔容積が大きい構造を持つ樹脂である。

強酸性陽イオン交換樹脂としてはスルホン酸基型以外にカルボキシル基を有する樹脂も適用できる。

[0023] 多孔性強酸性樹脂触媒は、樹脂の官能基がいずれの樹脂も工場出荷時に触媒活性を示すH^+型（≧９９ｍｏｌ％）であるが水膨潤状態にあるため、前処理として反応物であるアルコール膨潤状態とする処理を行うことが好ましい。この前処理は、本発明者らが提案している手法（Ｆｕｅｌ．，１３９，１１－１７（２０１５））に従い、内径１１ｍｍのガラスカラム（Ｋｉｒｉｙａｍａ Ｇｌａｓｓ Ｗｏｒｋ Ｃｏ．，Ｔｏｋｙｏ，ＩＬＣ－Ｃ－１１）に樹脂を充填し、洗出液の含水率が５質量％未満となるまで、２．５ｃｍ^3／分でアルコールを通液して行うことができる。

[0024] 前記ケイ皮酸誘導体化合物に対する前記アルコール類のモル比は、１：１より大きく、反応温度において均一相に調整できる比であればよい。例えば、ケイ皮酸誘導体化合物と前記アルコール類のモル比は、反応比及び生産コストの点を鑑み、１：１～１：１０００、好ましくは１：１～１：２００、さらに好ましくは１：１～１：１００で用いることができる。

反応温度おいて均一相に調整できないアルコール類を使用した場合は、ケイ皮酸類が析出し樹脂の孔を覆ってしまい、触媒活性点への反応物の接触が制限され、反応効率の低下を招いてしまう。また、連続フローの通液ができず、生産性の点から好ましくない。

[0025] 多孔性強酸性樹脂触媒は、エステル化合成反応と樹脂再生処理の操作を繰り返して用いることができる。すなわち、樹脂の再利用が図れる。例えば、エステル化実験後の樹脂を吸引ろ過により回収し、購入時の前処理と同様に、樹脂をカラムに充填して、反応物であるメタノールを通液することで樹脂を洗浄し再生することができる。これにより、樹脂内部あるいは樹脂表面に残存する反応物や生成物を取り除くことができる。

[0026] [多孔性強酸性樹脂触媒を充填した連続フロー型エステル化反応]

本発明では、前記一般式（１）で示されるケイ皮酸誘導体化合物と前記一般式（２）で示されるアルコール化合物とのエステル化反応を、多孔性強酸性樹脂触媒を充填した連続フロー型触媒相にフローさせて行うことができる。連続フロー型エステル化反応のプロセスを実施する装置例の概要を図１に示す。図中、１はアルコールタンク、２は膨潤化用ポンプ、３はエステル化カラム、４は原料（ケイ皮酸誘導体化合物）タンク、５は原料供給用ポンプ、６は製品タンク、７はアルコール除去器である。

[0027] 多孔性強酸性樹脂触媒を充填した連続フロー型カラム（塔）に、ケイ皮酸誘導体化合物とアルコール化合物の均一混合物を所定の温度で通液することで、反応操作を簡易かつ迅速に実施することができる。なお、本明細書では、このフロー式を連続フローと記載する場合がある。反応混合物の樹脂層への通液速度は、例えば、樹脂１リットル当たり、０．１～１００ｍｌ／分程度が好ましい。この通液速度が樹脂１リットル当たり、０．１ｍｌ／分未満である場合、エステル化率は向上するが、生産性の低下を招く。また、通液速度が樹脂１リットル当たり、１００ｍｌ／分を超える場合は、反応混合物と触媒との反応が抑制され、反応後のエステル体の収率の低下を招くおそれがある。

本連続フロー型カラム（塔）を用いたケイ皮酸エステル誘導体の製造方法では、反応混合物以外に他の溶媒を用いないで、反応させるアルコール化合物の種類及びその投入量、反応温度を調整することにより、反応混合物を均相状態にして反応させる。本発明では、エステル化反応を阻害しない溶媒を適時カラム移動相として用いてもよい。

[0028] 本発明のエステル化反応では、反応物と強酸性樹脂触媒との接触は、バッチ法（回分系）及び連続フロー法（流通系）で行うことができる。装置の形態としては、処理槽を設けたもの、循環系や向流系で樹脂移送するものなどが挙げられる。接触方法としては、流通（イオン交換樹脂の充填層に通液する方法）、撹拌（撹拌槽を用いる方法）、流動（流動層反応器）、振とう（振とう型反応器）などが挙げられる。供給原料の導入口、生成物質の回収口が一定のカラム通液型、展開床（エクスパンデッドベッドカラム）、回分型などを用いることもできる。

[0029] ［種々の樹脂を用いた回分式エステル化反応］

本発明では、固体触媒として前記公知の多孔性強酸性イオン交換樹脂が用いられる。

ケイ皮酸誘導体化合物として、フェルラ酸（Ｗａｋｏ　Ｐｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，　Ｌｔｄ．，Ｏｓａｋａ，≧９５％）を用い、アルコール類としてメタノール（Ｗａｋｏ　ＰｕｒｅＣｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，　Ｌｔｄ．，１ｓｔ　ｇｒａｄｅ）を用いた実験について説明する。溶媒を用いない本実験は、フェルラ酸（粉末）をメタノールに溶解し、均一相となる、例えば５０℃の反応温度で行った。

[0030] 実験装置（図示せず）は、一般的なガラス反応器、振盪機、恒温槽からなる。反応溶液は、フェルラ酸：メタノールのモル比を１：２０となるように調整した。この反応溶液２０ｇをガラス反応器に入れ、恒温槽（Ｙａｍａｔｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｌｔｄ．，ｓｈａｋｉｎｇ　ｂａｔｈ，　ＢＷ４００，　ｉｍｍｅｒｓｉｏｎ　ｃｏｎｓｔａｎｔ－ｔｅｍｐｅｒａｔｕｒｅ　ｕｎｉｔ，　ＢＦ２００）中で、反応温度５０℃となるように予熱し、

その後同様に予熱したアルコール膨潤状態の樹脂を反応系全体の３３質量％となるように投入し、１５０ｓｐｍ（strokes per minute）で振盪した。また、比較のため、一般的な均一相触媒として硫酸を用いた実験も同様に行った。硫酸濃度は、触媒活性基濃度が基準となるＰＫ２０８ＬＨと揃え、２．２質量％とした。

[0031] 前記多孔性強酸性イオン交換樹脂を触媒とする反応では、バルク液相中に存在する反応物が樹脂内に取り込まれた後、生成物に変換される。そのため、反応物や生成物が樹脂内に残存している可能性がある。そこで、物質収支を確認するために、反応後の樹脂内に含まれる成分を樹脂外に溶出させる洗浄操作を行った。この操作は、エステル化実験後の樹脂５ｇを吸引ろ過で回収した後、反応物であるアルコール５０ｃｍ^{3}を加え、室温で６時間、１５０ｓｐｍで振盪して行い、樹脂内に残存する生成物あるいは反応物をバルク液相側に溶出させた。操作は、バルク液相中に反応物あるいは生成物が検出されなくなるまで行った。各実験で所定時間ごとに反応液０．０５ｇ程度を採取して、メタノールで適切に希釈したものをサンプルとし、反応物と生成物の濃度を、ＵＶ検出器を備えたＨＰＬＣシステム（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐ．，Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ，ＵＳＡ）を用いて測定した。

[0032] ［樹脂の再利用実験］

本発明では、エステル合成と樹脂再生の操作を繰り返し行うことにより樹脂の再利用が可能である。例えば、回分式エステル化実験後の樹脂を吸引ろ過により回収し、前処理と同様に、樹脂をカラムに充填して、反応物であるメタノールを通液することで樹脂を洗浄し再生できる。これにより、樹脂内部あるいは表面に残存する反応物や生成物を取り除くことができる。

[0033] 各実験では、エステル化の転化率は、次式（１）を用いて算出できる。

[数1]

$$転化率\ (\%) = \{(C_{FA,0} - C_{FA,t}) / C_{FA,t}\} \times 100 \qquad (1)$$

式中、$C_{FA,0}$は初期フェルラ酸濃度、$C_{FA,t}$は反応時間ｔでのフェルラ酸濃度である。

[0034] ［異なる薬理活性を持つエステルの合成実験］

ケイ皮酸誘導体化合物として、カフェ酸（Ｗａｋｏ　Ｐｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｌｔｄ．，１ｓｔｇｒａｄｅ）、ケイ皮酸（Ｗａｋｏ　Ｐｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｌｔｄ．，ｓｐｅｃｉａｌｇｒａｄｅ）を用い、アルコール類として、メタノール、エタノール（Ｎｉｈｏｎ　Ａｌｃｏｈｏｌ　Ｈａｎｂａｉ　Ｃｏ．，Ｌｔｄ．，Ｔｏｋｙｏ，９９％）、フェネチルアルコール（Ｗａｋｏ　Ｐｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｌｔｄ．，ｓｐｅｃｉａｌｇｒａｄｅ）を用いて、上記と同様に溶媒を使用せず反応物同士が溶解する均一相の条件でエステルの合成実験を行った。

実施例

[0035] 以下、参考例及び実施例に則して本発明を具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの記載によって何等制限されるものではない。なお、以下の実施例においては特に断わりがない限り、当業者に公知の一般的な方法に従った。

[0036] 参考例１：回分式（バッチ法）エステル化反応

固体触媒である樹脂として、三菱化学株式会社製のＰＫ２０８ＬＨを用いた。本系では、溶媒を用いない条件とするため、反応温度を５０℃に設定し、ケイ皮酸類（１）とアルコール類（２）を溶解して均一相とした。 ここで、ケイ皮酸類としてフェルラ酸を、アルコール類（２）としてメタノール（ＭｅＯＨ）を用い、ケイ皮酸類（１）：アルコール類（２）を１：２０（モル比）で混合した。なお、樹脂は、触媒活性を示すH^+型(≧９９モル％)であるが、工場出荷時にエステル化の反応副生物である水で膨潤状態にあるため、反応物であるアルコールで膨潤化させた後、実験に使用した。膨潤化は、内径 １１ｍｍのガラス製カラムに樹脂を充填し、洗出液の含水率が１０質量％未満となるまで、２．５ｃｍ／分でアルコール類（２）を通液することで行った。

本実験（回分式）は、あらかじめ反応温度を５０℃となるように予熱して

、均一に溶解させた反応溶液２０ｇをガラス反応器に入れ、同様に予熱しておいたアルコール膨潤状態の樹脂を反応系全体の３３質量％となるように投入し、撹拌速度１５０ｓｐｍで振盪した。反応中、所定時間毎に反応液から少量を採取し、メタノールで適切に希釈しＨＰＬＣ（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐ．，Ｍｉｌｆｏｒｄ，ＭＡ，ＵＳＡ）システムで反応の収率を追跡し決定した。反応時間１２時間で収率１００％（転化率１００％）であった。

[0037] 参考例２：

アルコール類（２）としてエタノール（ＥｔＯＨ）を用い、反応時間を７６時間にした以外は参考例１と同様にして、反応を追跡したところ、収率１００％（転化率１００％）であった。

[0038] 実施例１：

アルコール類（２）として多価アルコールであるエチレングリコールを用い、ケイ皮酸類（１）：アルコール類（２）を１：３０（モル比）、反応時間を９６時間とした以外は実施例１と同様にして、反応を追跡したところ、収率９４％であった。

[0039] 実施例２：

ケイ皮酸類（１）としてフェルラ酸を用い、アルコール類（２）として２－エチルヘキサノールを用い、ケイ皮酸類（１）：アルコール類（２）を１：５５（モル比）、反応時間を１２０時間とした以外は実施例１と同様にして反応を追跡したところ収率１００％（転化率１００％）であった。

[0040] 実施例３：

ケイ皮酸類（１）としてカフェ酸を用い、ケイ皮酸類（１）：メタノール（２）を１：５０（モル比）、反応時間を２４時間とした以外は実施例１と同様にして、反応を追跡したところ、収率１００％（転化率１００％）であった。

[0041] 実施例４：

ケイ皮酸類（１）としてカフェ酸を用い、アルコール類（２）としてエタノール（ＥｔＯＨ）を用い、ケイ皮酸類（１）：アルコール類（２）を１：

５０（モル比）、反応時間を４８時間とした以外は実施例１と同様にして、反応を追跡したところ、収率１００％（転化率１００％）であった。

[0042] 実施例５：

ケイ皮酸類（１）としてカフェ酸を用い、アルコール類（２）としてフェネチルアルコールを用い、ケイ皮酸類（１）：アルコール類（２）を１：８０（モル比）、反応時間を１２０時間とした以外は実施例１と同様にして、反応を追跡したところ、収率１００％（転化率１００％）であった。

[0043] 実施例６：

ケイ皮酸類（１）としてケイ皮酸を用い、アルコール類（２）としてメタノールを用い、ケイ皮酸類（１）：アルコール類（２）を１：１０（モル比）、反応時間を１２時間とした以外は実施例１と同様にして、反応を追跡したところ、収率１００％（転化率１００％）であった。

[0044] 参考例１～２及び実施例１～６の結果をまとめて表１に示す。

[表1]

実施例	ケイ皮酸類（1）	アルコール類（2）	溶媒有無	収率（%）	反応条件
参考例1	フェルラ酸	MeOH	なし	～100	(1):(2)＝1:20, 50℃,12hr
参考例2	同上	EtOH	なし	～100	(1):(2)＝1:20, 50℃,76hr
実施例1	同上	エチレングリコール（$HOCH_2CH_2OH$）	なし	94	(1):(2)＝1:30, 50℃,96hr
実施例2	同上	2－エチルヘキサノール	なし	～100	(1):(2)＝1:55, 50℃,120hr
実施例3	カフェ酸	MeOH	なし	～100	(1):(2)＝1:50, 50℃,24hr
実施例4	同上	EtOH	なし	～100	(1):(2)＝1:50, 50℃,48hr
実施例5	同上	フェネチルアルコール	なし	～100	(1):(2)＝1:80, 50℃,120hr
実施例6	ケイ皮酸	MeOH	なし	～100	(1):(2)＝1:10, 50℃,12hr

[0045] 表１に示すように、ケイ皮酸類（１）とアルコール類（２）を種々の反応条件で実施させた実施例１～６のいずれの場合においても、転化率は、ほぼ１００％であり、可逆反応であるエステル化をが完全に進行させることができた。

符号の説明

[0046] １ アルコールタンク

２ 膨潤化用ポンプ

３ エステル化カラム

４ 原料タンク

５ 原料（ケイ皮酸誘導体化合物）供給用ポンプ

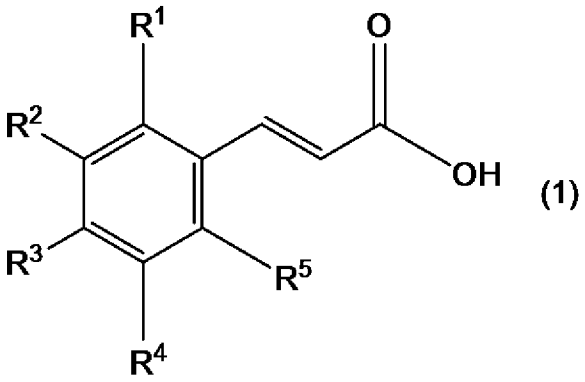
６ 製品タンク

7　アルコール除去器

請求の範囲

[請求項1] 一般式（１）

[化1]



（式中、R^1～R^5は、それぞれ独立して水素原子、炭素原子数１～６のアルキル基あるいはアルコキシ基、または水酸基を表す。）

で示されるケイ皮酸誘導体化合物と一般式（２）

[化2]

R^6OH （２）

（式中、R^6は、炭素原子数１～１２のアルキル基、少なくとも1個の水酸基を有し、分岐していてもよい炭素原子数２～２０のアルキレン基を表す。前記アルキル基及びアルキレン基はフェニル基で置換されていてもよい。）

で示されるアルコール化合物を強酸性樹脂触媒の存在下、溶媒を用いずに反応させることを特徴とするケイ皮酸エステル誘導体の製造方法（ただし、一般式（１）において、R^2がメトキシ基であり、R^3が水酸基を表す化合物と一般式(２)において、R^6がメチル基及びエチル基を表す化合物との反応は除く。）。

[請求項2] 前記ケイ皮酸誘導体化合物が、ケイ皮酸、フェルラ酸、またはカフェ酸である請求項１に記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

[請求項3] 前記アルコール化合物が、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、エチレングリコール、

グリセロール、フェネチルアルコール、または単糖類である請求項１または２に記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

[請求項4] 前記ケイ皮酸誘導体化合物がカフェ酸であり、アルコールがフェネチルアルコールである請求項１～３のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

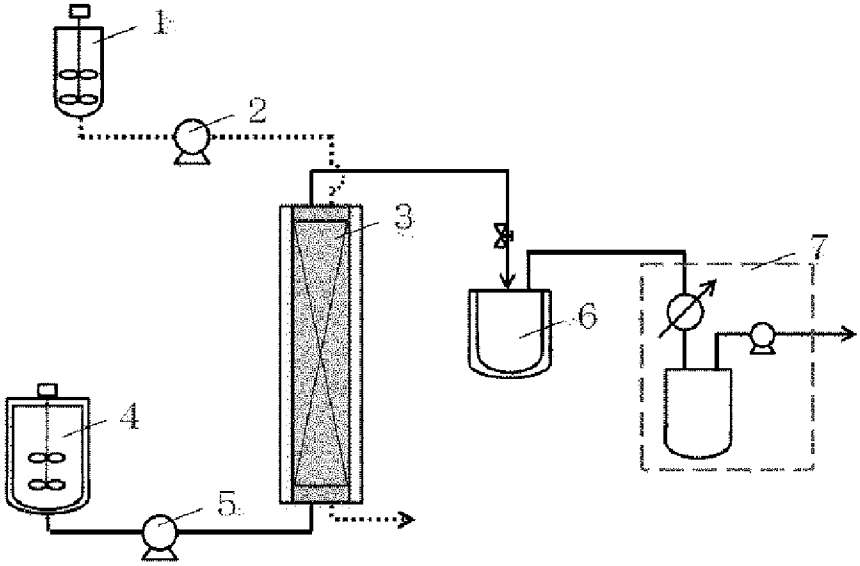
[請求項5] 前記強酸性樹脂触媒が、水膨潤型の多孔性強酸性樹脂を前処理でアルコール膨潤状態として使用する樹脂触媒である請求項１～４のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

[請求項6] 前記ケイ皮酸誘導体化合物と前記アルコールとのモル比が、１：１～１：１０００である請求項１～５のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

[請求項7] 回分式で反応を行い、強酸性樹脂触媒を繰り返し使用する請求項１～６のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

[請求項8] 前記強酸性樹脂触媒を充填したカラムに、ケイ皮酸誘導体化合物とアルコール化合物の混合物を通し、所定の温度で連続的に反応させる請求項１～６のいずれかに記載のケイ皮酸エステル誘導体の製造方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/022904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. C07C67/08(2006.01)i, C07C69/73(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)i, C07C69/734(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. C07C67/08, C07C69/73, C07C69/732, C07C69/734, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Riyong Huaxuepin Kexue, 2008, vol. 31, no. 12, pp. 38-41, entire text, in particular, abstract, 1.3, fig. 1b, tables 1-4	1-3,6,7 2-5,8
X Y	Hebei Daxue Xuebao, Ziran Kexueban, 1992, vol. 12, no. 1, pp. 76-80, entire text, in particular, abstract, 3.4, table 1, fig. 1	1-3,6,7 2-5,8
Y	Advanced Materials Research, 2012, vol. 554-556, pp. 772-777, entire text, in particular, abstract, page 773, lines 11-22, table 1	2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 August 2018 (31.08.2018)	11 September 2018 (11.09.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/022904

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 104262156 A (OIL CROPS RESEARCH INSTITUTE, CHINESE ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES) 07 January 2015, claims, examples (Family: none)	3,4
Y	Fuel, 2015, vol. 139, pp. 11-17, entire text, in particular, abstract, 2.1, 2.2, 3.1	5,8
A	JP 2003-334441 A (KYOEISHA CHEMICAL CO., LTD.) 25 November 2003, claims, paragraphs [0010], [0011], example 6 (Family: none)	1-8
A	JP 2008-44859 A (DICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 28 February 2008, claim 2, paragraphs [0040]-[0045] (Family: none)	1-8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１８／０２２９０４

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C67/08(2006.01)i, C07C69/73(2006.01)i, C07C69/732(2006.01)i, C07C69/734(2006.01)i, C07B61/00(2006.01)n

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07C67/08, C07C69/73, C07C69/732, C07C69/734, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X Y	Riyong Huaxuepin Kexue, 2008, Vol.31, No.12, P.38-41, 全文、特に要約、1.3、図1b、表1-4	1-3,6,7 2-5,8
X Y	Hebei Daxue Xuebao, Ziran Kexueban, 1992, Vol.12, No.1, P.76-80, 全文、特に要約、3.4、表1、図1	1-3,6,7 2-5,8
Y	Advanced Materials Research, 2012, Vols.554-556, P.772-777, 全文、特に要約、第773頁第11-22行、表1	2

☑　C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
３１．０８．２０１８	１１．０９．２０１８

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｈ　４５０９
斉藤　貴子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	CN 104262156 A (OIL CROPS RESEARCH INSTITUTE, CHINESE ACADEMY OF AGRICULTURAL SCIENCES) 2015.01.07, 特許請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)	3,4
Y	Fuel, 2015, Vol.139, P.11-17, 全文、特に要約、2.1、2.2、3.1	5,8
A	JP 2003-334441 A（共栄社化学株式会社）2003.11.25, 特許請求の範囲、段落【００１０】、【００１１】、実施例６（ファミリーなし）	1-8
A	JP 2008-44859 A（ダイセル化学工業株式会社）2008.02.28, 請求項２、段落【００４０】－【００４５】（ファミリーなし）	1-8