

# 上野製薬の研究開発

## ～ コルベ・シュミット反応の研究～



企業レポート

大塚良一\*

Development of Kolbe-Schmitt reaction

Key Words : Kolbe-Schmitt reaction mechanism

### 1. 初めに

当社は1918年に創業し、研究開発をベースに現在食品事業と化学薬品事業に展開しております。

食品事業では「食の安全」と「豊かな食生活」をテーマに、食品添加物、洗浄除菌剤・脱酸素剤などの食品衛生化資材、機能性甘味料「マルチトール」の研究開発・製造販売を行っています。

化学薬品事業では、コルベ・シュミット反応による生産技術をベースに化粧品添加剤・顔料中間体・液晶ポリマーの原料などの研究開発・製造販売を行っています。

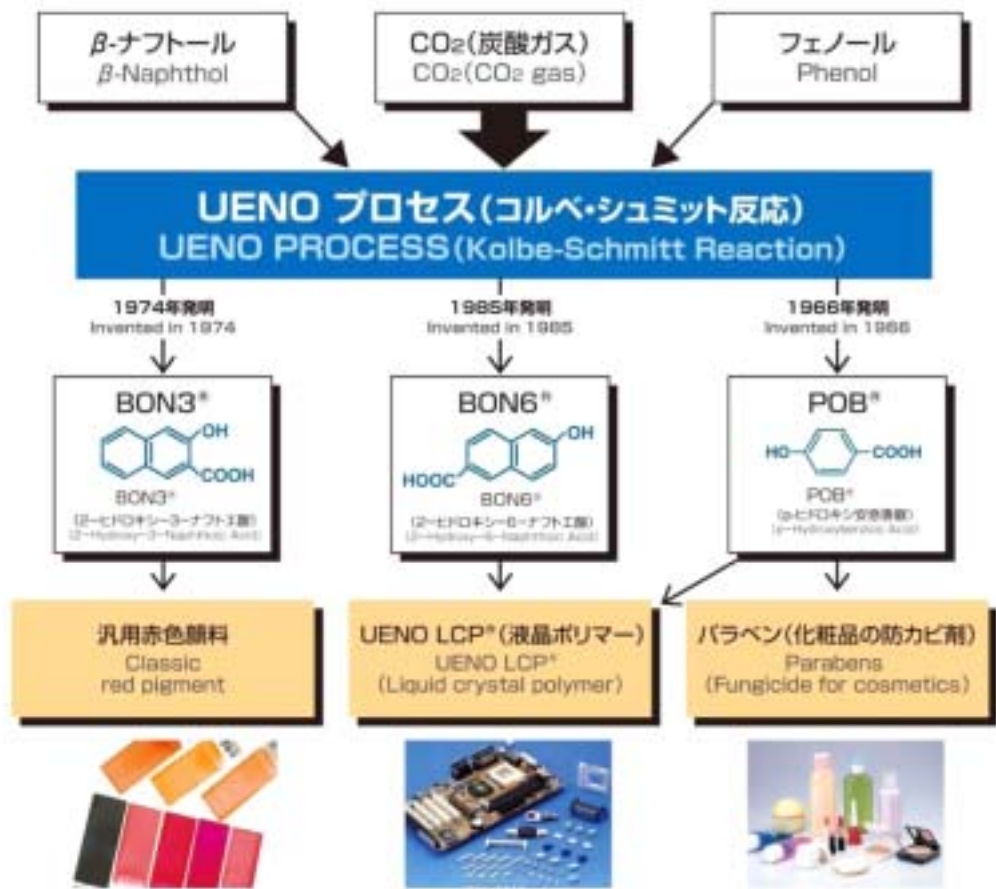


図1 コルベ・シュミット反応による製品利用例

本稿では、コルベ・シュミット反応で生産される当社の製品群およびコルベ・シュミット反応における研究について紹介いたします。

### 2. コルベ・シュミット反応による製品・用途

当社ではフェノールを原料にPOB® (= PHBA : パラヒドロキシ安息香酸)、ナフトールを原料にBON3® (= BONacid : 2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエ酸)、BON6® (= HNA : 2 - ヒドロキシ - 6 - ナフトエ酸)を生産・販売しております。



\*Ryoichi OTSUKA

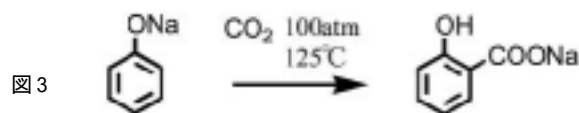
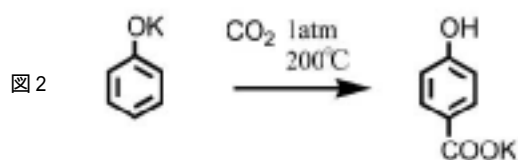
1973年4月生  
大阪大学 工学部 応用精密化学科卒業 (1996年)  
現在、上野製薬株式会社 経営企画管理室 R & Dセンター 主任研究員  
TEL : 079-568-7201  
FAX : 079-568-7217  
E-mail : r\_otsuka@ueno-fc.co.jp

POB® は液晶性芳香族ポリエステル（いわゆる液晶ポリマー）の原料やパラベン（パラヒドロキシ安息香酸エステル）の原料として使用されています。

BON3® は赤色アゾ顔料の原料に使用され、BON6® は液晶性芳香族ポリエステルの原料に使用されています。

### 3. コルベ・シュミット反応

コルベ・シュミット反応は、図2の反応を発見した Kolbe 氏及び図3の高温高压条件を見出した Schmitt 氏から命名された反応であり、19世紀後半からある古い反応です。当社はこの反応を連続的に行う事で工業的に効率的な製造技術を、コア技術として確立しています。



他にも Marasse 氏が発見した、フェノールと過剰の  $K_2CO_3$  を圧力下で加熱する処方があります。

また溶媒に関する知見として OH 基を2つ以上持つフェノール類（特にメタ位）は水溶液中でカルボキシル化が起こる事が知られています。有機溶媒としてはトルエン溶媒中でフロログシノール、ナフトールの金属塩のカルボキシル化が起こります。他有機溶媒としてはグリセロール、ジオキサン、ピリジン、ジアルキルケトンでもフェノールのカルボキシル化が報告されています。

フェノールそのものを溶媒として用いる方法もあります。一般的には1当量の NaOH と6当量のフェノールを仕込み、余分の水を除去して1 atm の  $CO_2$  を数時間流して反応させる Wacker 反応が知られています。

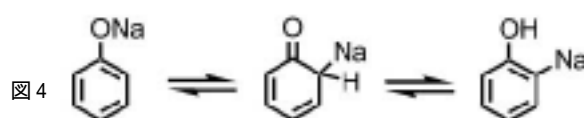
### 4. 反応機構

コルベ・シュミット反応の反応機構は様々な説が

出ていますが詳細な機構解明は成されていません。反応機構については以下のような議論があります。

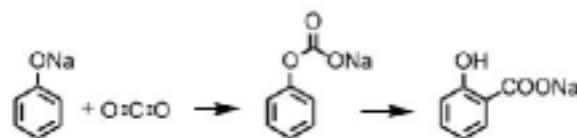
#### 芳香族金属塩化

Kolbe 氏は2分子のフェノール Na の間で、Na と H の入れ替わりが起こり、オルト位が Na に置換されたフェノール  $Na_2$  が生成し、この中間体が直接  $CO_2$  と反応するのではないかと仮定しています。その後いくらかの研究者は図4のような平衡を仮定し、それらを中間体として反応が進行すると言っています。



#### カーボネート説

Schmitt 氏は図5のようにフェノール Na と  $CO_2$  からフェニルカーボネートが生成し、続いて転位反応によりサリチル酸 Na が生成すると仮説を立てています。

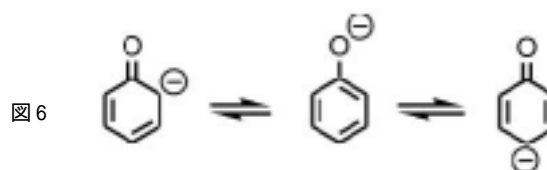


#### 直接カルボキシル化

Kolbe 氏や Schmitt 氏の仮説のような中間体は取らず、 $CO_2$  が直接置換しているという仮説もあります。

#### 互変異（共鳴）説

Huckel 氏は、図6のように分極したフェニルアニオンに  $CO_2$  が付加して反応が進行すると提案しています。



## キレート構造を経た求電子置換反応説

Johnson氏は、図7に示すように初めにCO<sub>2</sub>の酸素が金属塩に配位結合し、その後安定な六員環構造を取りながらオルト位がカルボキシル化される反応機構を提案しています。

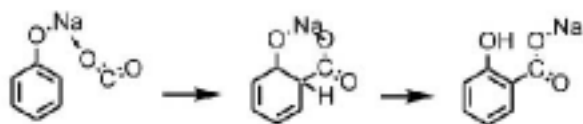


図7

これらの議論の詳細は総説(1)で見ることが出来ます。

また最近では小杉氏らによるコルベ・シュミット反応のメカニズムに関する報告(2)が出ており、フェノール金属塩とCO<sub>2</sub>の錯体から反応するのはなく、直接カルボキシル化が起こると述べております。

古い反応でありながら、今日においても反応機構についての議論は終結しておらず、反応機構はまだ解明されていないと考えられます。現在の工業的製法に大きな問題がある訳ではありませんが、反応機構を解明すれば、より効率的な製法の開発が出来る可能性があると考えられます。

## 5. 最近の研究

コルベ・シュミット反応は高温高压下での気-固反応であり、産業発展に伴い20世紀半ばに工業的に有利な処方の開発が進められてきました。

反応時間短縮・収率向上・操作性向上を狙った溶媒中による反応の開発が主な流れで、中でも蟻酸ナトリウム、DMF、ダウサム(熱媒体) 軽油などが有用な溶媒として研究され、現在では軽油が一般的に使用されています。この方法により反応時間短縮及び収率向上、また気-液反応にする事で操作性の

向上が図られました。

最近ではコルベ・シュミット反応の論文は僅かです。その中でもバイオ系のコルベ・シュミット反応に関するものがここ10年多くなってきています。例えば、岩崎氏らによる報告(3)では可逆的レゾルシン酸脱炭酸酵素を用いて、レゾルシノールからレゾルシン酸を合成しています。

地球温暖化ガス排出削減や省エネ、脱石油が言われている中で、コルベ・シュミット反応の研究においても、バイオ系の研究が主流となり推進されていくと思われれます。

## 6. 最後に

コルベ・シュミット反応はCO<sub>2</sub>を固定化する反応であり、この反応が地球温暖化ガスであるCO<sub>2</sub>の有効利用・付加価値化に僅かでも寄与出来るのではないかと考えています。しかし現在の製法においては200~300という高温での反応であり、多くのエネルギーを使用する事でCO<sub>2</sub>を排出しているのが現状です。

CO<sub>2</sub>排出削減という視点では、酵素等によるコルベ・シュミット反応が研究されて来ており、低温での反応の可能性もあると考えられます。

今後コルベ・シュミット反応の詳細な反応機構を解明し、CO<sub>2</sub>排出量がCO<sub>2</sub>使用量を下回るようなコルベ・シュミット反応の開発を目指して、CO<sub>2</sub>削減に貢献していきたいと思っています。

- (1) Alan S. Lindsey, Harold Jeskey; Chem. Rev.; 1957; 57(4); 583-620.  
 (2) Y. Kosugi, et. Al.; Org. Biomol. Chem., 2003, 1,817-821  
 (3) Y. Iwasaki, et. Al.; Biotechnol. Lett., 29 (2007) 819-822

