PRESS RELEASE

岩手大学
IWATE UNIVERSITY

令和 8 年 11 月 6 日

報道機関各位

国立大学法人　岩手大学

危険試薬を使わない、簡便な新エステル還元法を開発

～水と分離しやすい溶媒で後処理を簡略化、工業化へ期待～

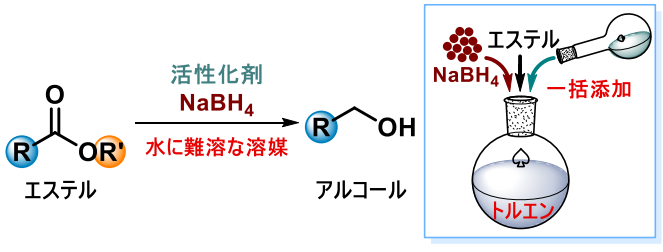
概要

岩手大学理工学部化学コースの是永敏伸教授らの研究グループは、エステルの還元に不向きとされてきた水素化ホウ素ナトリウム（$NaBH_4$）を用いて、多様なエステルを対応するアルコールへ高収率で還元する方法を開発しました。

医薬品や有用化合物の合成に欠かせないエステルの還元には、一般にエーテル系溶媒中で水素化リチウムアルミニウム（$LiAlH_4$）が用いられますが、$LiAlH_4$ の高い発火性や、エーテル系溶媒が有する種々の問題から、特に大量生産の現場では、代替可能であれば避けたい反応条件であり、より安全で工業利用に適した手法が求められていました。

今回、是永教授らは、エステル還元には不向きとされてきたものの安全性に優れる $NaBH_4$ に、2-メトキシエタノールを加えるだけの簡便な方法でのエステル還元法を開発しました。この方法では、水と分離しやすいトルエンを溶媒として利用でき、不活性ガスを使用せず、空気中の開放系で反応を行っても多様なエステルを高収率で還元できることから、幅広い工業的合成への応用が期待されます。

本成果は、米国化学会（ACS）の The Journal of Organic Chemistry, Vol. 91, Issue 43, pp. 14516–14521（2026 年 10 月 30 日発行号）に収載され、公式サイトの「Most Read」に掲載される 5 報の一つに選ばれています（2026 年 11 月 4 日現在）。



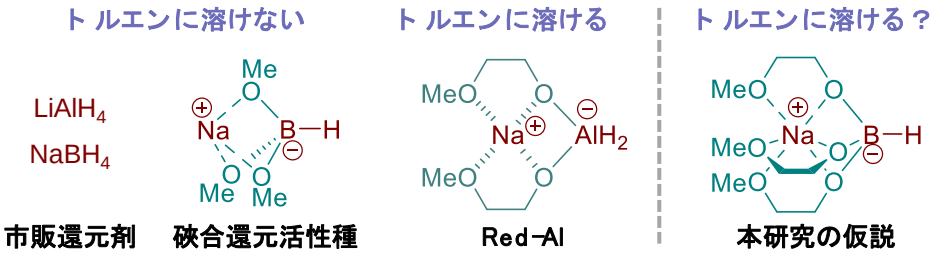
【背景】

有機合成におけるエステルのアルコールへの還元では、一般的な教科書において、無水エーテル系溶媒中で用いる水素化リチウムアルミニウム（$LiAlH_4$）が適し、水素化ホウ素ナトリウム（$NaBH_4$）は不向きとされています。しかし、$LiAlH_4$ は水と激しく反応して発火するおそれがあるため、工業利用では取り扱いに細心の注意を要します。一方、安全性に優れるものの還元力が低い $NaBH_4$ によるエステルの還元方法も報告されており、その代表例が、2026 年ノーベル化学賞を受賞した硤合憲三教授らが開発した、$NaBH_4$ にメタノールを滴下する「硤合還元」です。しかし、メタノールの滴下制御が必要で、エステル基質によっては収率が低下するほか、使用溶媒も ^tBuOH（アルコール系溶媒）や THF（エーテル系溶媒）に限られていました。これらの水溶性溶媒は、反応後に水と分離しにくく、精製操作が煩雑になるという課題がありました。また、エーテル系溶媒には爆発性の過酸化物が生成するリスクもあり、工業プロセスにおける精製の効率化と安全性の向上が求められていました。そのため、$LiAlH_4$ 還元ですら利用が難しかった、水との分離性に優れたトルエンを溶媒とするエステルの $NaBH_4$ 還元法が求められていました。



【研究の詳細】

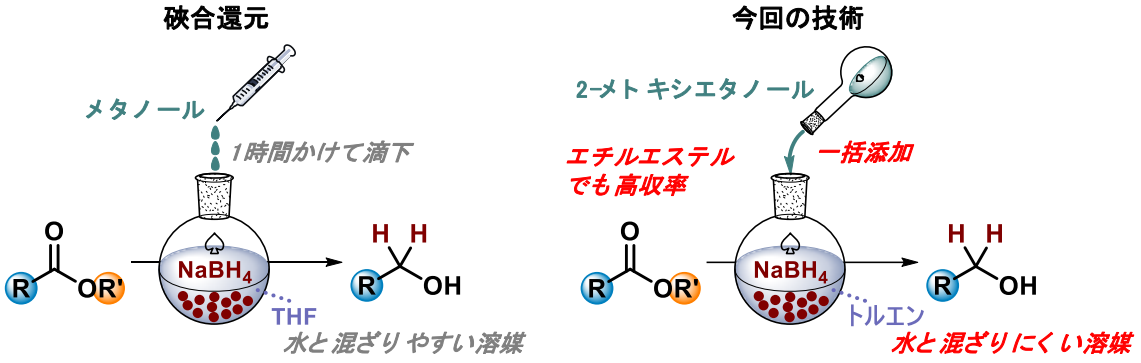
我々は、トルエン中で利用できる $LiAlH_4$ 類縁体 Red-Al の構造に着目し、2-メトキシエタノールによる $NaBH_4$ の活性化を着想しました。$NaBH_4$ のホウ素原子に 3 つの 2-メトキシエトキシ基が結合し、これらの基がナトリウムイオンに配位・包接することで、極性の低いトルエンにも溶解するのではないかと考えました。



そこで、$NaBH_4$ に対して 3 当量の 2-メトキシエタノールを加え、トルエン中でエステルを還元したところ、さまざまなエステルに対して、還元反応が速やかに進行し、対応するアルコールが高収率で得られました。さらに、トルエン溶媒だけでなく、水に溶けにくい CPME や 2-MeTHF 溶媒中でも効率よく還元反応が進行しました。

さらに本法は、「硼合還元」と異なり、活性化剤を滴下せず、一度に加えても高収率でエステルを還元できます。「硼合還元」では、$NaBH_4$ とメタノールから生じる還元活性種が速やかに不活性化するため、活性種を反応中に連続して発生させる必要があり、メタノールの滴下が必要でした。一方、本法で生じる還元活性種は比較的長寿命で、反応初期に生成しても還元力を保ったまま反応系中に存在します。そのため、滴下制御やそのための特殊装置を要せず、簡便に反応を行えます。

また、本法は不活性ガスを必要とせず、空気中で反応を行えます。メチルエステルだけでなく、エチルエステル、イソプロピルエステルの還元も効率よく実施することができます。



計算化学により、本法の活性種は溶解性や寿命に優れるだけでなく、$NaBH_4$ や従来の「硼合還元」で生じる活性種よりも高い還元力を持つことが示されました。また、活性化自由エネルギーは THF 中よりトルエン中でさらに低く、その要因の一つとして、活性種に配位しにくいトルエンのエントロピー効果が示唆されました。

理論的考察



還元剤	活性化自由エネルギー
$NaBH_4$	42.6 kcal/mol
$NaBH_4$-メタノール滴下：硼合還元	27.7 kcal/mol
$NaBH_4$-2-メト キシエタノール：本法	24.2 kcal/mol

【今後の展開】

本法は、標準的なエステル還元剤である一方、取り扱いに注意を要する $LiAlH_4$ や、工業利用で課題となるエーテル系溶媒を避けられる、安価で安全性に配慮した方法です。論文発表に先立ち、プロセス化学分野の国際会議「The 5th International Symposium on Process Chemistry (ISPC)」で発表を行い、学術界および産業界の研究者から高い評価を受け、「ISPC-BCSJ Student Award for Excellence」を受賞しております。今後は、研究機関や企業のプロセス現場から意見を募り、実用化に向けた検討を進めていきます。

【用語解説】

・**エステル**：医薬品や香料など、さまざまな化合物に含まれる有機化合物の一種。エステルを還元するとアルコールが生成するため、合成中間体としても有用。

・**水素化リチウムアルミニウム**：非常に強い還元力を有し、エステルをアルコールへ還元するために広く使われる汎用試薬。水と激しく反応し、発火するおそれがあるため、取り扱いには厳密な水分管理が必要。発火事故も多数起きている。

・**水素化ホウ素ナトリウム**：広く使われる汎用試薬だが、水素化リチウムアルミニウムと比べ還元力が弱いため、エステルの還元には不適であり、主にケトンの還元に用いられる。水との反応性は弱く、発火の危険性も少なく、特に大量合成において取り扱いやすい還元剤。

・**Red-Al**：エステル還元などに用いられるアルミニウム系の還元剤。本研究では、その構造が水素化ホウ素ナトリウムの活性化方法を考える手がかりとなった。

・**エーテル系溶媒**：ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン（THF）のようなエーテル結合を持つ有機化合物。有機合成で非常によく利用される代表的な有機溶媒。水との分離性に劣るため、生成物の抽出操作が行いにくい。また、空気中で放置すると、爆発性の過酸化物が生成するため、特に大量利用での扱いに注意が必要である。

・**トルエン**：有機合成でよく利用される芳香族系有機溶媒。水との分離性に優れるため、抽出による有機化合物の分離・精製が簡便に行える。また、水と共沸するため、溶媒に溶けた微量の水分も取り除きやすい、工業的に扱いやすい溶媒である。

・**硤合還元**：水素化ホウ素ナトリウムを活性化し、エステルの還元を可能にする方法の一つ。^{t}BuOH または THF を溶媒として、エステルと $NaBH_4$ の混合物にメタノールを滴下すると、エステルの還元が速やかに進行するが、メタノールを一度に加えると、収率は大きく低下する。通常、メタノールの滴下は 1 時間かけて行うが、正確な滴下にはシリンジポンプなどの装置が必要となる。また、メチルエステルの還元に比べてエチルエステルの還元では収率がやや低下し、アルキル鎖が長くなるとさらに収率は低下する。芳香族系有機溶媒を用いると、収率は大きく低下する。

・**不活性ガス**：窒素やアルゴンなど、空気中の酸素や水分との接触を避けるために用いる。使用にはガスを供給・保持するための装置や容器が必要で、ガス自体にもコストがかかる。

【掲載論文】
題　目：Sodium Borohydride Reduction of Esters in Toluene Using the All-at-Once Addition Method with an Alcohol Activator
著　者：Toshinobu Korenaga, Reito Endo, Mayu Ishida, Mizuki Nakagawa, Yuto Honma
誌　名：The Journal of Organic Chemistry　　DOI: 10.1021/acs.joc.6c01934

本研究は、（株）野村事務所から研究資金の一部および水素化ホウ素ナトリウムの提供を受けて実施されました。

【本件に関するお問い合わせ】
岩手大学 理工学部 理工学科 化学コース
教授　是永敏伸
電　話：019-621-6327
メール：korenaga@iwate-u.ac.jp