

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15557

研究課題名(和文)連続フロー合成を志向するキラルカチオン性金属触媒の非共有結合的固定化法の開発

研究課題名(英文) Immobilization of chiral cationic metal catalysts via non-covalent interactions for continuous-flow reactions

研究代表者

齋藤 由樹 (Saito, Yuki)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・特任助教

研究者番号：70835298

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：キラル不均一系触媒を用いる連続フロー反応は最も効率的な光学活性化合物の連続合成法である。従来のキラル不均一系触媒の殆どはキラル配位子を共有結合により担体へ固定化する手法が用いられてきたが、活性・選択性・耐久性に問題があった。本研究では、非共有結合性相互作用を活用することで、キラル錯体と担体を溶液中混合するのみで容易に調整可能な固定化手法の開発を行った。調製されたRh固定化触媒はフロー条件下、エナミドの不斉水素化反応やアルデヒドの不斉ヒドロアシル化反応において高活性・高選択性・高耐久性を有することを明らかにした。またSc触媒を固定化することで不斉Friedel-Crafts反応を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品等の化成品の多くは光学活性化合物であるため、その連続合成は環境調和型生産の実現のための重要な手法である。不均一系触媒による連続フロー合成は触媒と生成物の分離・触媒の回収・再使用が同時に達成される有力な手法であるが、これまでの不均一系触媒は活性・選択性・耐久性に課題を有していた。本研究では非共有結合的相互作用を活用する触媒の新規固定化法の開発を行った。調整された不均一系ロジウム触媒は、水素化反応において高活性・高選択性・高耐久性を発揮し、実際の医薬有効生物の中間体の連続生産も実現した。

研究成果の概要(英文)：Continuous-flow reactions with heterogeneous chiral catalysts is one of the most efficient method to synthesize optically active compounds. Conventional immobilization methods mainly rely on covalent immobilization of chiral ligands. However, these catalysts often suffer from low activity, selectivity and poor robustness. To overcome these problems, novel immobilization method using non-covalent interactions were developed. Chiral cationic complexes can be easily immobilized simply by mixing designed support in solution. Prepared heterogeneous Rh catalysts demonstrated excellent activity and enantioselectivity for hydrogenation of enamides under continuous-flow conditions. Furthermore, this immobilization method could be applicable for chiral Sc complexes, and continuous-flow enantioselective Friedel-Crafts reaction was developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：連続フロー 不斉反応 不均一系触媒 水素化反応 Friedel-Crafts反応 ロジウム スカンジウム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医薬有効成分や天然物のほとんどは光学活性化合物であり、その効率的合成法の確立は重要な研究課題である。そのような化合物の理想的な合成方法の一つとして連続フロー法によるプロキラル化合物(注5)の不均一系触媒的水素化があげられる。連続フロー法は従来までのバッチ法と比較し効率・安全性・環境調和性に優れ、また連続的に目的物を供給できるため、必要な時に必要な量だけ生産できるといったオンデマンド合成を実現できる。2011年に米国食品医薬品局(FDA)でも今後25年で医薬品製造はバッチ法から連続フロー法に替わるべきだと提言されている。触媒的水素化は廃棄物を一切生じず、不均一系触媒を用いることで生成物への触媒の混入を防ぐのみならず、希少金属触媒の回収・再使用も実現される理想的な方法になる。更に、気相(水素)・液相(基質溶液)・固相(触媒)の三相からなる反応形式は、効率的な物質輸送を得意とするフロー法に適している。特に、エナミド等の窒素官能基を含む基質を用いると、医薬有効成分に多く含まれるキラルアミンの合成が可能となる。しかしながら従来までのキラル不均一系触媒は、煩雑かつ一般性に欠ける固定化手法・活性や選択性の低下・活性種の不活性化や溶液中への溶出が問題となり、報告例は非常に限られていた。

2. 研究の目的

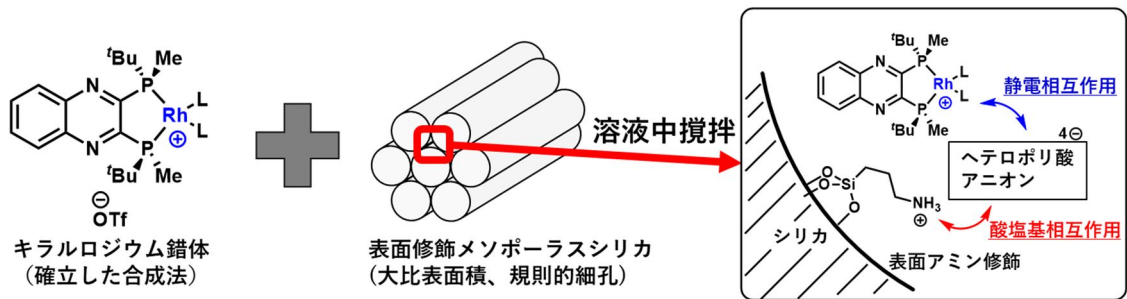
本研究では種々のカチオン性不均一系触媒を独自にデザインした担体に直接担持を行うことで不均一系触媒の迅速なライブラリ構築を行い、フロー条件にて性能評価を行いフロー法に適した不均一系触媒を見出すことを目的とする。ヘテロポリ酸が担持されたアミン修飾メソポーラスシリカを担体として、カチオン性ロジウム・イリジウム触媒による炭素-炭素二重結合の立体選択的水素化反応、及びカチオン性スカンジウム触媒による立体選択的 Friedel-Crafts 型反応をフロー条件にて実現することを目標にする。

3. 研究の方法

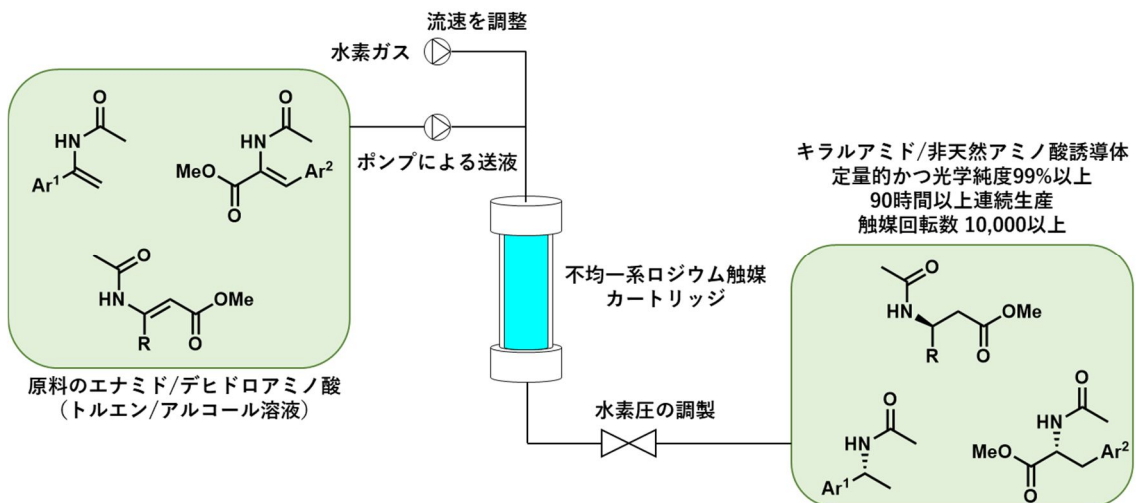
まず、触媒の担体となる、アミン修飾シリカ・ヘテロポリ酸複合体の合成を行う。この際、表面アミン部位の構造やヘテロポリ酸の構造だけでなく、シリカ構造についても検討を行う。得られた担体に対して、系内で調整されたキラルロジウム錯体を作用させることで不均一系触媒の調整を行う。得られた不均一系触媒を連続フロー条件下、エナミドの不斉水素化反応をモデルとし、触媒の評価を行う。この際、活性・選択性だけでなく、触媒種の溶出や耐久性についても評価を行う。

4. 研究成果

本研究では、エナミドの不斉水素化に有効な不均一系触媒の開発を行った。報告のあるカチオン性ロジウム錯体触媒をベースに、非共有結合的相互作用を活用する固定化手法を開発した(式1)。特に、担体として大きな比表面積とナノメートルサイズの規則的な細孔構造を有するメソポーラスシリカを用い、細孔内に表面アミン修飾とヘテロポリ酸との塩形成といった化学修飾を施し、複合体を調製した。本複合体と既存のロジウム錯体を溶液中撹拌するのみで、容易かつ定量的に錯体の固定化が実現した。



調製した不均一系ロジウム触媒をカラムに充填することで触媒カートリッジを調製し、連続フロー法でのエナミドの不斉水素化の検討を行った(式2)。本不均一系ロジウム触媒においては、高活性及び長寿命実現のためには表面アミン修飾と細孔径のコントロールが鍵であることが分かった。最適条件では、目的のキラルアミドが定量的かつ99%以上の光学純度で連続的に得られた。本触媒系は幅広い基質一般性を有し、種々の置換基を有するキラルアミドのみならず、基質構造を変更することで非天然アミノ酸誘導体の合成も可能であった。また、本触媒は非常に高い安定性を有し、90時間以上の連続反応においても活性・選択性は維持され、金属種の溶液中への溶出も検出限界以下であった。さら更に、本フロー反応はバッチ反応と比較し高い活性を示すのみならず、回収・再使用が可能となることで大幅な触媒回転数の向上が実現した。



一方、一般に触媒的不斉水素化では基質の構造によって、選択性向上のため錯体の配位子構造の変更がしばしば求められる。従来までの固定化手法では配位子に化学修飾を施すことが一般的であったため、そのような構造変更は困難であった。一方で本固定化手法では、錯体を直接固定化に用いることが可能であり、実際に種々の錯体に対し共通の手法で固定化が可能な汎用性の高い手法であった。これにより、触媒構造のチューニングが容易に達成され、これを活用することで4種類の医薬有効成分の中間体の連続合成を実現した。

更に、本手法をキラルスカンジウム触媒へと応用することで、連続フロー条件下、エナンチオ選択的なFriedel-Crafts反応も実現した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Saito Yuki, Kobayashi Shu	4. 巻 142
2. 論文標題 Development of Robust Heterogeneous Chiral Rhodium Catalysts Utilizing Acid/Base and Electrostatic Interactions for Efficient Continuous-Flow Asymmetric Hydrogenations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 16546 ~ 16551
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.0c08109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 齋藤由樹・小林修
2. 発表標題 キラルカチオン性ロジウム錯体固定化触媒によるエナミドの立体選択的フロー水素化反応の開発
3. 学会等名 第124回触媒討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤由樹・小林修
2. 発表標題 不均一系Rh触媒を用いるエナミドの連続フロー不斉水素化反応
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 連続フロー不斉水素化反応による光学活性アミンの連続生産	発明者 小林修・齋藤由樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、手続き中	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------