

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15081

研究課題名(和文)フローリアクターと自動実験の活用による錯体触媒失活機構の解明

研究課題名(英文) Understanding deactivation mechanism of homogeneous catalyst by using micro flow reactor and automated experiments

研究代表者

浅野 周作 (Asano, Shusaku)

九州大学・先導物質化学研究所・助教

研究者番号：30827522

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)：フロー式での反応装置を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)と組み合わせ、反応から分析までを一括・自動で行うシステムを構築した。高温・高圧条件や、高速反応の追跡に特に有用であることを実証した。HPLCの分析結果をアルゴリズムにフィードバックし、自動での実験条件決定も可能にした。アミドの還元によるエナミンの合成反応について、反応解析を行い、10万を超えるTOFがあることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フロー式の反応装置と独自開発した制御ソフトをもとに、化学実験を自動化した形で簡単に行うことを可能にした。実際にいくつかの反応に適応し、これまで高速すぎて分析ができなかった条件や、高温・高圧が必要な条件等での挙動を解明することに成功した。装置・ソフトとも他の研究に転用できるため、同様にしてこれまで未解明だった現象を明らかにしていけると期待できる。遠隔での操作も可能なため、化学研究におけるコロナ対応・省労働力化にも期待できる。

研究成果の概要(英文)：An automated system for analyzing fast reaction kinetics has been successfully developed. At-line HPLC system is equipped for robust and versatile analysis. A flow reactor enabled minimizing reagent consumption and precisely controlling the reaction conditions. A design of the experiment algorithm based on SNOBFIT has been included. The reduction of amides to enamines was tested in the developed system. Fast kinetics and TOF over 100,000 was confirmed.

研究分野：反応工学、フローケミストリー

キーワード：フローリアクター 自動実験 速度解析 装置制御

1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学やナノ材料の湿式合成において、フラスコやオートクレーブといったバッチ式反応器を、マイクロ～ミリスケールのフロー式反応器で置き換える動きが盛んになっている。マイクロ～ミリスケールのフロー式反応器は一般に混合性能や伝熱性能がよく、加圧下での実験や短時間での反応操作も容易におこなうことができる利点がある。さらに最近、フロー式の重要な利点として認識され活用されているのが、実験自動化の容易性である。フラスコに原料を仕込み、反応後に抜き出して分析をおこなう場合、よほど高性能なロボットを使わないと自動化は難しい。加熱・冷却といった操作にも都度時間を要し、効率的でない。フロー式の場合、濃度や反応時間はポンプの送液流量のみで容易に設定できる。反応器をオープン等に入れておけば、加熱・冷却も簡便にでき、出口配管を分析機器に接続すれば、結果の解析までを一貫しておこなうことができる。

フロー式反応装置を用いる自動化スクリーニングシステムは多くの研究グループから報告されている。例えば Krishnadasan らは、CdSe 半導体ナノ粒子を CdO と Se の溶液から湿式で合成するための最適条件について、チップ型のフローリアクターを用いて自動化スクリーニングを行っている[1]。しかしながら、これまでの問題として、研究グループごとに、特定の実験系に特化して制御システムやスクリーニングアルゴリズムを構築してしまうために、大規模な普及が難しいことがある。また、ブラックボックスでの最適化がなされてしまうと、他の系に展開したり、メカニズムの議論を行ったりすることが困難である。Krishnadasan らの例では、CdSe 由来の発光強度を最大化する条件を、2 液の送液流量を変数としてスクリーニングしているため、発光を示さなかったり、3 種類以上の原料を必要としたりする他の実験系への適用は不可能である。最適とされる流量も装置に依存した数値となっており、メカニズムの議論やスケールアップへつなげることは困難である。

また、有機合成化学の研究開発において中心を占めるのは、触媒を用いる精密合成であるが、少量の溶液を精密することが求められるため、フロー式での自動化例はほとんどない。

2. 研究の目的

本研究においては、実践的な化学プロセスに適用可能な自動化実験システムの構築と、その検証・応用を目指した。基礎的な検証に際しては、1 分子過程である動的キラル分子のラセミ化を対象においた。応用事例としては、代表的な遷移金属錯体である Vaska 錯体 $[\text{Ir}(\text{PPh}_3)_2(\text{CO})\text{Cl}]$ を用いるヒドロシリル化反応について、速度論的な観点から挙動を解明することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 自動化制御ソフトウェアの構築

本研究においてはまず、汎用性・柔軟性をもつ装置制御ソフトウェアの開発を行った。本項では、KYOCHAN と名付けたそのソフトウェアの概要、特長を簡単に紹介する。図 1(a)に、メインユーザーインターフェイス画面を示す。3 つのウィンドウに分けて構成されており、左が反応原料の送液制御に用いるポンプ機器を管理するウィンドウ、中央がセンサーやバルブ・ヒーターなどの入出力機器を管理するウィンドウ、右が実験操作やデータ収録を行うプログラムを管理するためのウィンドウである。任意数の機器やプログラムを登録し、それぞれを個別または連動させて操作することができる。本ソフトウェアの重要な特長として、制御する装置や制御手法の個数および種類に制限がなく、組み替えや拡張が容易であることがある。そのため、小規模・単純な操作から大規模・複雑な操作まで幅広く対応することができる。例えば 1 つのシリンジポンプを操作してセンサー出力を記録するだけのこと【図 1(b)】から、多種多様の溶液について任意の濃度を実現するように送液し、センサー、バルブ類と連動させて反応スクリーニングを行うこと【図 1(c)】までできる。反応スクリーニングの場合、実験に必要な各成分の濃度、反応時間、温度条件を書き込んだテキストファイルを事前に用意しておくことで、ポンプ・温度調節器、バルブを自動操作して反応・分析を行い、その後条件を変更して次々と Run を重ねていくことができる。さらに、実験計画法(Design of Experiment)のアルゴリズムも組み入れ、実験結果からのフィードバックに基づいて次の実験条件を自動決定させることもできる。【図 1(d)】それぞれの Run における反応条件、センサー値、分析結果は階層化され、体系的に記録されるため、実験終了後に機械学習アルゴリズム等で高度な解析を試みる際にも、スムーズにデータの読み出しが行える。

【図 1(e)】実験計画法のアルゴリズムとしてはこれまで多く報告されているが、最も汎用的に使用可能である Stable Noisy Optimization by Branch and Fit (SNOBFIT)法[2]を導入することとした。SNOBFIT 法では、変化させる任意個数の連続変数(温度、濃度、時間など)と、最小化すべき評価関数を指定すると、分岐探索と収束を繰り返し行い、全体最適解へ効率よくたどり着くことができる。また、評価関数の関数形を事前に仮定する必要なく使用可能であるため、利便性が非常に高い。実験計画法のアルゴリズムには高度な行列計算が必要であり、アルゴリズムの改変や差し替えを行う可能性も大きいため、MATLAB もしくは Python の外部コードを呼び出して利用することとした。

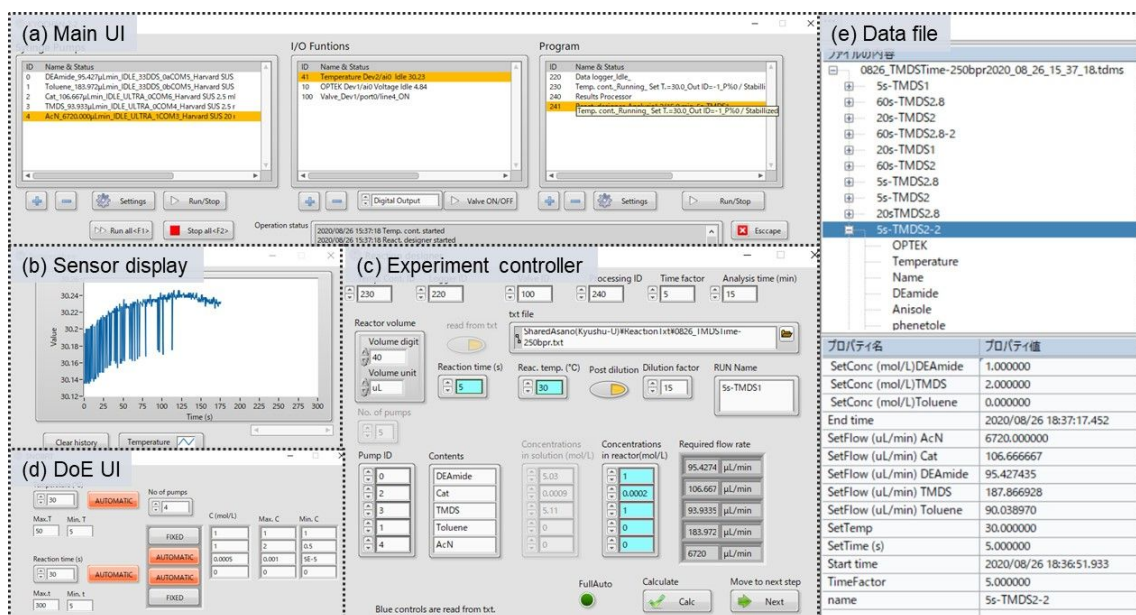


図1 開発したフロー式反応装置制御・自動実験用ソフトウェア KYOCHAN
 (a)メイン画面 (b)センサー入力値表示チャート (c) 反応条件コントローラー
 (d)実験計画法用 UI 画面 (e) 構造化されたデータファイル

(2) 自動化速度解析の実証

KYOCHAN による装置制御ならびにフロー式速度解析の妥当性を検証するために、動的キラル分子 (Dynamic Chiral Molecule: DYCM) のラセミ化速度の解析を行った。DYCM とはエナンチオマー間で熱的に相互変換するキラル分子であり、図2の1aは面不斉を、2aは軸不斉を有する DYCM である。光学活性体として調製した DYCM を一定温度に保持して鏡像体過剰率(enantiomeric excess: ee)の経時変化を取得すると、ラセミ化速度定数 k_{rac} を求めることが出来る。ラセミ化は熱的な1分子過程であり、温度と速度の関係を Eyring の式に当てはめることで遷移状態の活性化パラメーターが求まる。図3に、ラセミ化速度を測定するために構築した装置の概要を示す。サンプル溶液をシリンジポンプで送液し、オイルバスに浸した体積 20 μL の SUS 管を通過させる。加熱後のサンプル溶液を二重管型の熱交換器で冷却した後に6方バルブのサンプルループに導入し、キラル固定相を用いた HPLC でエナンチオマーを分離、定量する。流路出口に背圧弁を取り付けることで、溶媒の沸点以上への加熱を可能にしている。サンプル流量とオイルバスの温度、HPLC 分析の実行は、KYOCHAN を用いて自動で制御する。速度解析の精度を高めるために各温度での溶媒の密度変化を考慮して滞留時間を補正している。なお、光学活性な DYCM は、キラル固定相を用いたセミ分取クロマトグラフィーでラセミ体の両エナンチオマーを分離することで調製した。

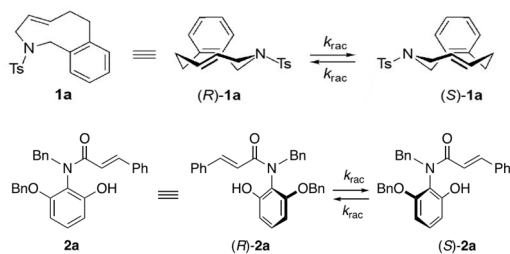


図2 本研究で扱った DYCM の構造
 (1a: 面不斉 orthocyclophene、
 2a: 軸不斉 N-arylamide)

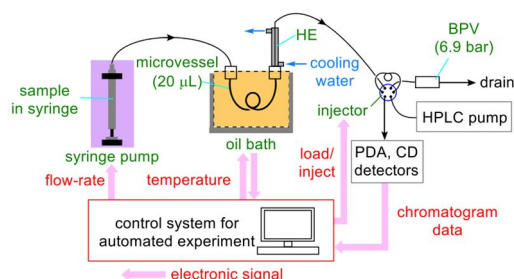


図3 DYCM ラセミ化速度解析用の装置構成

(3) 錯体触媒反応への応用

モデル反応系として Vaska 錯体 ($\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$) を触媒とするヒドロシリル化反応[3]を選定した。本ヒドロシリル化反応は九州大学先端物質化学研究所・クラスター分子化学部門において研究・開発されてきたもので、選択性・有用性が高く、比較的高速に進行するが、反応速度論に関連した未解明事項が多いといった特徴を持つ。ヒドロシリル化反応は様々な基質に対して適

用可能であるが、本研究では、N, N-diethyl-2-phenylacetamide (A)を 1, 1, 3, 3-tetramethyldisiloxane (B)によって還元し、対応するエナミン(R)を生成する反応をモデルとした。反応式を図4に示す。

アミドの還元では通常アミンが生成するが、本反応系においてはエナミンが選択的に得られる。

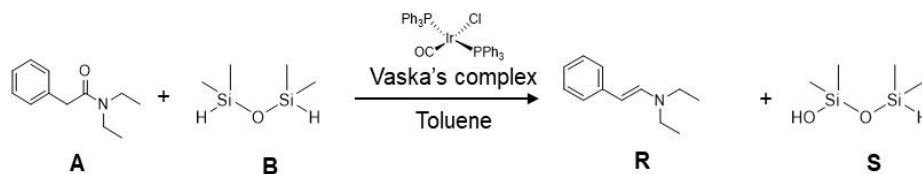


図4 Vaska 錯体を用いるエナミン合成反応例

A は R 以外には転化されないが、B が酸化されることによって生じる S が、B もしくは S と反応して水素を生成する副反応が存在する。図5に構築した装置を示す。図3の装置をさらに拡張したものとなっており、複数のポンプを制御して濃度を変更することが可能となっている。また、HPLC の分析結果をアルゴリズムにフィードバックし、自動化した実験を行うことが可能である。

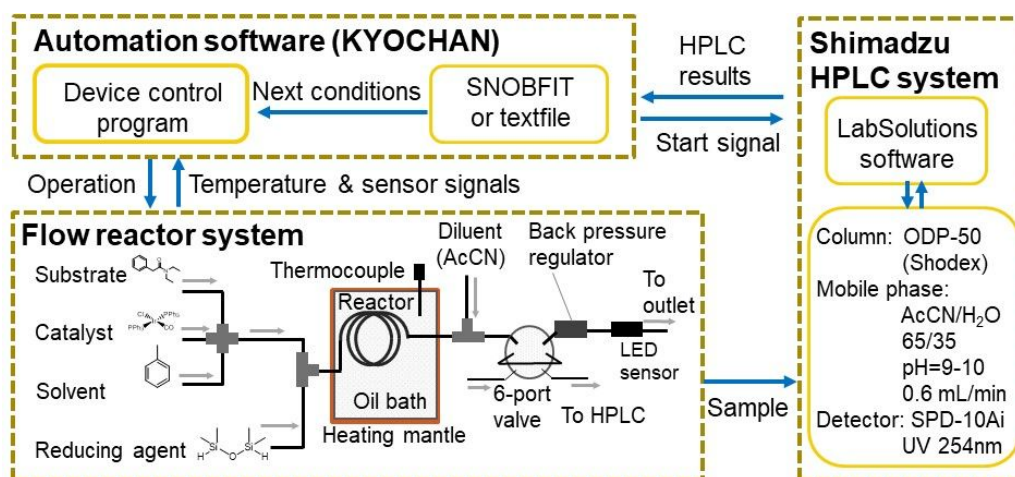


図5 エナミン合成の速度解析システム

4. 研究成果

(1) DYCM のラセミ化速度解析と性能検証

図6(左)に **1a** についての実験結果を示す。最高 120 °C、滞留時間 1.7 s の高温・高速条件の解析を行うことができた。60 °C の測定では、±6%の標準誤差が生じたが、より高温の測定では標準誤差が±2%以下の良好な解析結果を得ることができた。40-60 °Cで行ったバッチ式での測定結果と 90-120 °Cで行ったフロー式の測定結果を組み合わせることで、広範な温度域での Eyring plot を作成し、 $\Delta H_{\text{rac}}^{\ddagger} = 27.3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$; $\Delta S_{\text{rac}}^{\ddagger} = 6.38 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ の活性化パラメーターを得た。同様に **2a** についても 70-110 °C の範囲でフロー式の測定を行い、線形性の高い Eyring plot を得ることができた[4]。

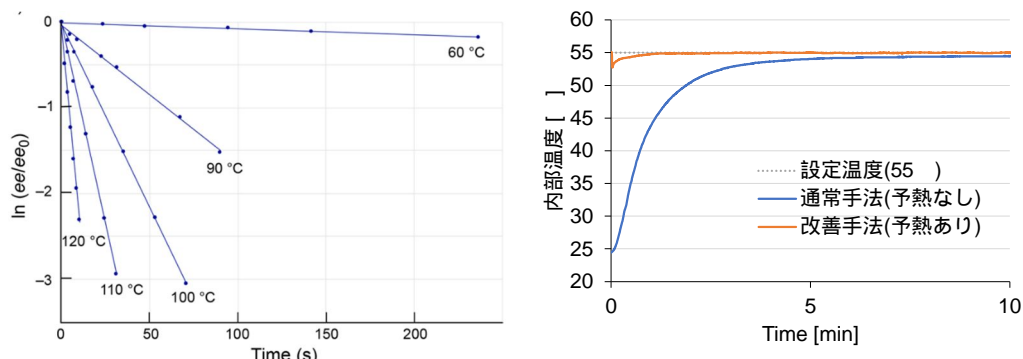


図6 . DYCM のラセミ化速度解析および性能検証: (左) フロー式における **1a** の鏡像体過剰率変化 (右) バッチ式における反応装置内部温度

低温域の条件において、フロー式とバッチ式両方での測定を行ったところ、得られた速度定数には倍程度の差が生じた。正確な速度解析を進めていくうえで大きな課題となるため、双方の検証作業を進めた。図6(右)にバッチ式における内部温度の測定結果を示す。オイルバスなどに入れて外部加熱を行い、反応を開始する通常の方法では、設定温度に到達するまでに5分程度を要していることがわかる。そこで、溶媒のみを事前に加熱しておき、濃厚なサンプル溶液を注入する方法を検討したところ、1分未満で所定温度まで到達させることができた。一方、フロー式においては、10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 以下の低流量時にカートリッジ背圧弁が異常挙動を示すことが明らかになった。双方の操作条件を改善したところ、得られる速度定数の差は12%まで縮めることができた。それでも残った差異については、到達温度の差や滞留時間分布によるものと考えられる。

(2) エナミン合成反応への展開

図7に、滞留時間および成分Bの濃度を変数として実験を行った結果を示す。縦軸はAの反応率であり、5sというごく短い滞留時間であっても30-40%という高い反応率が出ている。こういった短い反応時間での測定はフラスコでは不可能であり、フロー式の利点が十分に生かされたといえる。Bの初期濃度が2.8 Mの場合は20sで、2.0 Mの場合は60sで反応完結が確認できた。一方、1.0 Mの場合は20sから60sで反応率に変化はなかった。これは、BがSとの反応によって消失してしまったためと考えられる。速度論の定式化のためにはBの残存量を定量することが必要不可欠であるため、HPLCシステムへのRID検出器の追加や、ガスクロマトグラフィー分析との併用を現在検討中である。

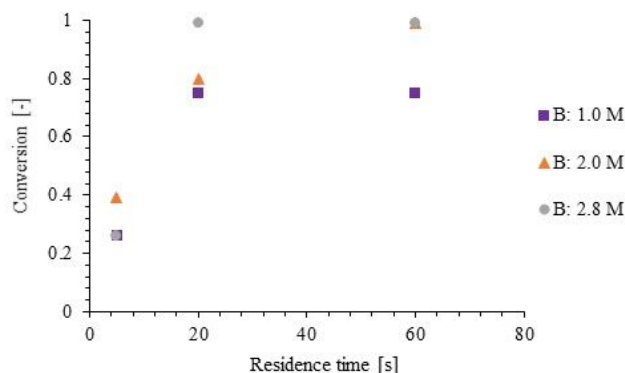


図7 滞留時間と B 初期濃度・反応率の関係
(A 初期濃度: 1.0 M、触媒濃度 $2 \times 10^{-4}\text{M}$ 、 30°C)

また、長期間の運転を行った際、シリンジ内で Vaska 錯体が失活してしまうことが明らかになった。研究構想時に想定していたのは、基質や反応剤との反応による失活であったが、溶媒中で不均化する事が、実際には重要な失活経路である可能性が高い。

(3) まとめと今後の展望

汎用性の高い、フロー式自動実験・速度解析システムを構築し、妥当性を検証することに成功した。Vaska 錯体を用いるエナミン合成反応について、非常に高速な範囲での挙動を追跡することに成功した。低流量時での安定運転や、長期間シリンジに溶液を充填しておくことによる失活の防止などが今後の課題としてあげられる。それぞれ、背圧弁の改良や、高速サンプリングとオフライン分析の組み合わせなどで改善を行う予定である。

<引用文献>

- [1] S. Krishnadasan, R.J.C. Brown, A.J. DeMello, J.C. DeMello, Intelligent routes to the controlled synthesis of nanoparticles, *Lab. Chip.* 7 (2007) 1434–1441. <https://doi.org/10.1039/b711412e>.
- [2] W. Huyer, A. Neumaier, SNOBFIT - Stable noisy optimization by branch and fit, *ACM Trans. Math. Softw.* 35 (2008) 1–25. <https://doi.org/10.1145/1377612.1377613>.
- [3] A. Tahara, I. Kitahara, D. Sakata, Y. Kuninobu, H. Nagashima, Donor–Acceptor π -Conjugated Enamines: Functional Group-Compatible Synthesis from Amides and Their Photoabsorption and Photoluminescence Properties, *J. Org. Chem.* 84 (2019) 15236–15254. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02267>.
- [4] K. Igawa, S. Asano, Y. Yoshida, Y. Kawasaki, K. Tomooka, Analysis of Stereochemical Stability of Dynamic Chiral Molecules Using an Automated Microflow Measurement System, *J. Org. Chem.* 86 (2021) 9651–9657. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00914>.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 Igawa Kazunobu, Asano Shusaku, Yoshida Yuki, Kawasaki Yuuya, Tomooka Katsuhiko	4. 巻 86
2. 論文標題 Analysis of Stereochemical Stability of Dynamic Chiral Molecules Using an Automated Microflow Measurement System	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9651 ~ 9657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00914	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 -

1. 著者名 浅野周作	4. 巻 84
2. 論文標題 トピックス「フロー式反応器を用いる実験の自動化」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 化学工学	6. 最初と最後の頁 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤木 暁唯、浅野 周作、田原 淳士、宇根 悠太、工藤 真二、林 潤一郎
2. 発表標題 自動化フロー式反応装置を用いたヒドロシリル化反応の速度論的検討
3. 学会等名 化学工学会 第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 浅野 周作, 牧 泰輔, 前 一廣	4. 発行年 2020年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 599
3. 書名 「フロー合成、連続生産のプロセス設計、条件設定と応用事例」第三章第一節	

〔産業財産権〕

〔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			
英国	The University of Warwick			