

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K06910

研究課題名(和文)量子化学計算を活用したフローマイクロ合成による新規アミン創製法の構築

研究課題名(英文)Development of novel amine-synthesis method in a microflow reactor by using quantum chemical calculations

研究代表者

山田 秀尚 (Yamada, Hidetaka)

金沢大学・先端科学・社会共創推進機構・准教授

研究者番号：60446408

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では、マイクロフローリアクタを用いた有機合成を対象として、目的とする生成系に応じた最適な反応スキームを設計するための理論検討を行った。その結果、量子化学計算を用いた遷移状態解析から諸パラメータを算出し、それらとフローマイクロ合成反応における速度定数および反応収率などとの相関を得ることで、原料の分子構造から第一原理的に合成条件を最適化する方法論を開発した。具体的な系としてショットンバウマン反応、すなわち、酸ハライドにアミンを塩基溶液共存下で反応させてアミドを得る反応などを対象として、構築した理論モデルの妥当性を示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内などでは、不安定な活性種を経て機能性物質に至る高次のプロセスが確立している。そのような「活性種の制御」の点では、人類が発展させてきた合成化学は未成熟である。近年に発達したフローマイクロ合成法は、空間による時間制御で、従来不可能であった短寿命活性種を経た化学種の合成を実現してきた。本研究課題は、「活性種の制御」に必要な分子レベルの知見を得ることを得意とする理論計算化学を適用し、フローマイクロ合成反応の速度論的解析及び遷移状態解析の結果から、合成条件を精緻に最適化する方法論を構築した。本手法は多様な合成系に適用可能であり、また、同様の研究報告は見られないことから本成果の意義は小さくない。

研究成果の概要(英文)：In this work, a theoretical study was conducted to design an optimal reaction scheme according to the target productant system for organic synthesis using a microflow reactor. By obtaining the correlation between various parameters calculated from the transition state analysis using quantum chemical calculations and the rate constant, reaction yield, and others in the flow microsynthesis reaction, consequently we have developed a methodology for optimizing synthetic conditions from the molecular structures of the raw material. In particular, we were able to demonstrate the validity of the theoretical model constructed in this work by applying to the Schotten-Baumann reaction, that is, the reaction of an acid halide with an amine in the presence of a base solution to obtain an amide.

研究分野：物理化学

キーワード：ショットンバウマン反応

1. 研究開始当初の背景

近年、マイクロメートルオーダーの構造を持つフロー型反応器を用いた合成法が注目を集めている。本合成法の最大の特徴はミリ秒オーダーの時間分解能であり、それは混合および反応時間を空間的に制御することで達成されている[1]。

ここで、アミンを原料として、フロー型マイクロ反応器によって置換基導入アミンを合成するスキームを考える(図1)。まず、アミノ基を保護したアミン1と有機リチウム(原料1)を混合し、アミンの特定の炭素1がリチオ化された不安定中間体を生成する。これを、ハロゲン化アルキル R' X 等(原料2)と混合し、炭素1に置換基 R' が導入された新規アミンを得る。当該不安定中間体は、ミリ秒オーダーの寿命で分解するため、これを超えないタイムスケールでの混合と反応が求められる。したがって、このような新規アミン合成は、従来のバッチ型反応(〜秒オーダー)では実施できず、本スキームではじめて実現可能となる。

図1において、不安定中間体の生成および分解、新規アミンの生成について反応速度を考えると、これらの反応速度定数の兼ね合いで目的物質の収率が決まり、その収率は一回目と二回目の混合の時間差で最適化できることがわかる。この時間差を滞留時間と呼び、流速と反応器の長さを変えて滞留時間を調整する。目的物質の収率は、滞留時間のみならず温度や溶媒によっても大きく変わる。従来のフローマイクロ合成法では、これらのパラメータを各反応系に対して試行錯誤的に最適化する必要がある。

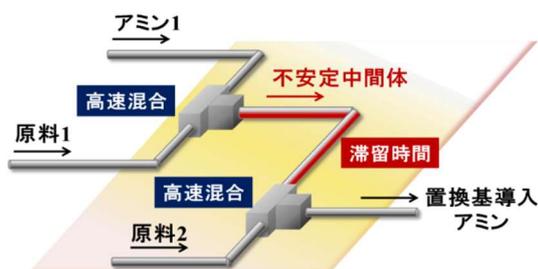


図1. フロー型マイクロ反応器による新規アミン合成

2. 研究の目的

フローマイクロ合成は、溶液の混合および反応の時間をマイクロ構造のデバイスで制御することで、ミリ秒オーダーの時間分解能を誇る手法である。したがって、従来のバッチ式では扱えないような短寿命不安定中間体を經由して、目的物質を得ることができる。本合成法では、新規の分子変換プロセスを実現し得る一方、上述の通り、個々の合成反応系に対して試行錯誤的に反応条件を最適化する必要がある。そこで、本課題では、アミンやアミド等の有機合成を対象に、不安定中間体等の分子構造から量子論に基づいて第一原理的に効率的な反応スキームを設計するモデルを構築することを目的とした。

3. 研究の方法

ターゲット反応の一つとして、アミンと酸ハライドを塩基溶液共存下で反応させてアミドを得るショットテンバウマン反応を採用した。フローマイクロリアクターを用いた実験では、リアクター長および内径を変えて混合液の滞留時間を調整し、反応収率の反応時間依存性を調べた。酸クロリドをアセトニトリル溶液とし、アミンは等モル量の水酸化ナトリウムが共存する水溶液とした。別途、酸ハライドと水酸化ナトリウム水溶液を混合し、滞留時間を変えて分解反応の進行を追跡した。この際、大過剰のアミンを添加してアミン化することによって反応を停止した。さらに、本実験系に対する反応速度論を定式化し、速度定数を決定した。一方、理論計算では比誘電率をパラメータとして溶媒効果を考慮したモデルを採用し、密度汎関数法による遷移状態解析、固有反応座標 (IRC) 計算、および構造最適化計算を行った。計算レベルは SMD/B3LYP/6-311++G(d,p) とし[2]、298.15 K、1 atm において実施した。

4. 研究成果

図2に n-ブチルアミンと酸クロリドを原料とするショットテンバウマン反応に対して得られた遷移状態構造を示す。本反応に対する IRC 計算によって、アミンの窒素原子(青色)と酸クロリドのカルボニル炭素原子(灰色)が N-C 結合を形成すると同時に、塩素イオン(黄緑)が解離する機構が確認された。

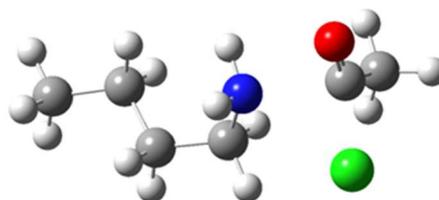
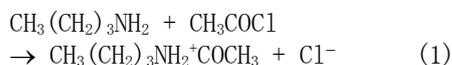


図2. n-ブチルアミンと酸クロリドの反応の遷移状態構造



次に同反応に対して、溶媒を変えて、遷移状態解析および IRC 計算を実施した。IRC 計算の結果を図3に示す。溶媒として、比誘電率が有意に異なる水(78.4)、アセトニトリル(35.7)、お

よびジクロロメタン(8.9)を比較したが、本計算結果からは、顕著な溶媒依存性は確認できなかった。本結果から、本系では、アセトニトリル溶液と水溶液を混合する実験から得られた結果を、単純化のために、単一の溶媒効果を考慮して得られた理論計算の結果と比較することは妥当であると言える。ただし、一般にアミンやイオンが関わる反応の溶媒効果は無視できないため、注意が必要である[3]。

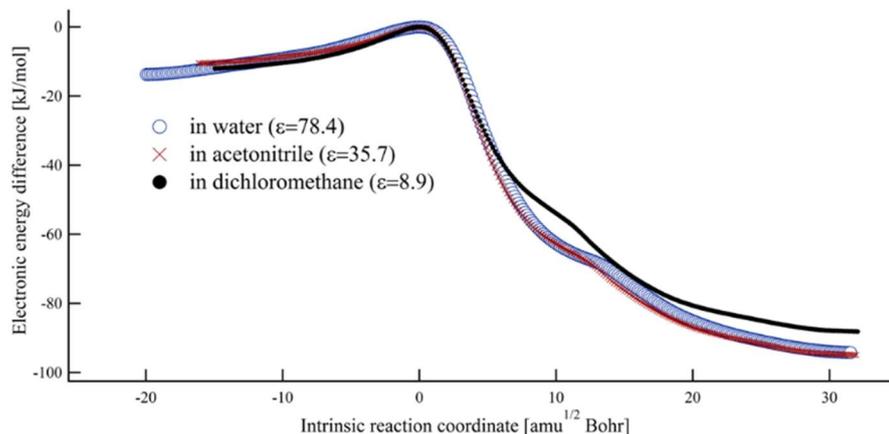


図 3. n-ブチルアミンと酸クロリドの反応の IRC 計算結果

酸クロリドは、次の反応によっても消費される。



本反応については、酸クロリドに対して擬 1 次反応であると仮定し、実験結果から速度定数 k' を決定した (表 1)。さらに、反応 (2) による酸クロリドの消費も考慮に入れて、アミンと酸クロリドの反応速度定数 k_2 を導くための定式化を行い、 k_2 を決定した。n-ブチルアミンと酸クロリドおよびジエチルアミンと酸クロリドの反応に対する速度定数とその温度依存から得られた活性化エネルギーを量子化学計算によって得られた活性化エンタルピーとあわせて表 1 に示す。これらの結果は、n-ブチル基に

表 1. 速度定数および活性化エネルギー

温度 (K)	k' (s^{-1})	k_2 ($\text{kLmol}^{-1}\text{s}^{-1}$)	
		n-butyl	diethyl
273.15	3.6	3.7	2.4
278.15	3.9	3.8	2.9
283.15	6.9	5.0	3.7
		E_a (kJmol^{-1})	
		18.9	29.8

表 2. 活性化エンタルピー (kJmol^{-1})

t-butyl	sec-butyl	diethyl	benzyl	n-butyl
27.8	21.1	17.0	16.3	14.3

比べて同じ炭素数のジエチル基の方がアミノ基周りの立体障害が大きく、そのため反応性が低くなるということ、その結果、最適な滞留時間が異なることを良く反映している。

このようにして妥当性が確認された計算モデルを用いて、様々な 1 級アミン (RNH_2) に対して酸クロリドとの反応解析を実施した結果を表 2 に示す。置換基 R を変えることで、ドラスティックに活性化エンタルピーが変化することがわかる。反応速度は、次の序列となる。



本傾向は、実験結果と良く合致しており、構築したモデルが実験系の設計に有効であることを実証することができたと言える。

[1] 「フラッシュケミストリー フラスコではできない合成化学をめざして」吉田潤一, 永木愛一郎, 金熙珍, 市成大輔, 化学, 50, 19-24 (2015).

[2] Density Functional Theory Study on Carbon Dioxide Absorption into Aqueous Solutions of 2-Amino-2-methyl-1-propanol Using a Continuum Solvation Model, H. Yamada, Y. Matsuzaki, T. Higashii, S. Kazama, J. Phys. Chem. A 115, 3079-3086 (2011).

[3] Comparison of Solvation Effects on CO_2 Capture with Aqueous Amine Solutions and Amine-Functionalized Ionic Liquids, H. Yamada, J. Phys. Chem. B 120, 10563-10568 (2016).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yamada Hidetaka	4. 巻 53
2. 論文標題 Amine-based capture of CO ₂ for utilization and storage	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polymer Journal	6. 最初と最後の頁 93 ~ 102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41428-020-00400-y	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 Dao Duc Sy, Yamada Hidetaka, Yogo Katsunori	4. 巻 5
2. 論文標題 Enhancement of CO ₂ Adsorption/Desorption Properties of Solid Sorbents Using Tetraethylenepentamine/Diethanolamine Blends	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 23533 ~ 23541
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsomega.0c01515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ito Fuminori, Nishiyama Yuriko, Duan Shuhong, Yamada Hidetaka	4. 巻 28
2. 論文標題 Examination of Selection and Combination of Water-Absorbing Agent to Blend with Polyvinyl Alcohol (PVA) in Preparing CO ₂ Separation Membrane with High Performance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Macromolecular Research	6. 最初と最後の頁 365 ~ 372
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s13233-020-8043-y	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 Nagaki Aiichiro, Sasatsuki Kengo, Ishiuchi Satoshi, Miuchi Nobuyuki, Takumi Masahiro, Yoshida Jun ichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis of Functionalized Ketones from Acid Chlorides and Organolithiums by Extremely Fast Micromixing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 4946 ~ 4950
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.201900743	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 YAMADA Hidetaka	4. 巻 29
2. 論文標題 Reaction of Amine-Based Solvents for CO2 Capture and its Pressure Dependence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Review of High Pressure Science and Technology	6. 最初と最後の頁 199 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4131/jshpreview.29.199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 FUJITA Kento, OKADA Masaki, HOSHINA Taka-aki, YAMADA Hidetaka, TSUJI Tomoya, HIAKI Toshihiko	4. 巻 68
2. 論文標題 CO2 Absorption Effect on Electric Conductivities for Butylethanolamine and Methyldiethanolamine Aqueous Solutions at 313 K	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BUNSEKI KAGAKU	6. 最初と最後の頁 647 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/bunsekikagaku.68.647	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 -

1. 著者名 Ito Fuminori, Yamada Hidetaka, Kanamura Kiyoshi, Kawakami Hiroyoshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Preparation of Biodegradable Polymer Nanospheres Containing Manganese Porphyrin (Mn-Porphyrin)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials	6. 最初と最後の頁 1010 ~ 1018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10904-018-0991-8	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 Ito Fuminori, Nishiyama Yuriko, Duan Shuhong, Yamada Hidetaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Development of high-performance polymer membranes for CO2 separation by combining functionalities of polyvinyl alcohol (PVA) and sodium polyacrylate (PAANa)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Polymer Research	6. 最初と最後の頁 106 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10965-019-1769-6	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9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 H. Yamada
2. 発表標題 Simulation of Amine-Based CO ₂ Capture Using Transition State Theory
3. 学会等名 17th International Conference on Carbon Dioxide Utilization (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Nagaki
2. 発表標題 Reaction Selectivity Control by Extremely Fast Micromixing. Synthesis of Functionalized Ketones from Acid Chlorides and Organolithiums
3. 学会等名 3rd International Caparica Christmas Conference on Translational Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 CO ₂ 吸収材のマクロな物性値とミクロな滞留時間の相関性に着目した計算化学的解析
2. 発表標題 大森康平、南雲亮、山田秀尚、岩田修一、森秀樹
3. 学会等名 膜シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MDシミュレーションによる CO ₂ 周囲におけるアミン水溶液の液体構造の解析
2. 発表標題 岡田真紀、保科貴亮、山田秀尚、辻智也、日秋俊彦
3. 学会等名 第42回溶液化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 エタノールアミンとオゾンの水相での反応分析
2. 発表標題 高原優、山田秀尚、江波進一、原田明、藪下彰啓
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田秀尚
2. 発表標題 CO2回収技術の最新動向
3. 学会等名 新化学技術推進協会エネルギー・資源技術部会エネルギー分科会講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宅見正浩、山田秀尚、Yiyuan Jiang、竹之内透、相澤遥子、永木愛一郎
2. 発表標題 クエンチフロー法を活用したアミド化反応の高速最適化
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Fujita, M. Okada, T. Hoshina, H. Yamada, T. Tsuji, T. Hiaki
2. 発表標題 CO2 Absorption Effect on Physical Properties for Butylethanolamine Aqueous Solution at 313 K
3. 学会等名 8th International Symposium on Molecular Thermodynamics and Molecular Simulation (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Development of the Kinetics Simulator Based on Transition State Theory and its Application to CO2 Absorption Reactions
2. 発表標題 T. Yamaguchi, H. Yamada, T. Fujiwara, K. Hori
3. 学会等名 34th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 S.-I. Nakao, K. Yogo, K. Goto, T. Kai, H. Yamada	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 83
3. 書名 Advanced CO2 Capture Technologies	

〔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
研究分担者	永木 愛一郎 (Nagaki Aiichiro) (80452275)	北海道大学・理学研究院・教授 (10101)	

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
---------	---------