

令和元年5月30日現在

機関番号：33910

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18217

研究課題名(和文) 禁忌物質を用いる挑戦的グリーン化学

研究課題名(英文) Challenging green chemistry using incompatible chemicals

研究代表者

中島 江梨香 (NAKASHIMA, Erika)

中部大学・工学部・講師

研究者番号：70708932

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、この有機触媒の特徴(利点及び欠点)を生かし、低極性有機溶媒を用い、有機触媒(proline tetrazole)の充填カラムを通じる不均一系不斉有機触媒充填カラムフロー合成システムを開発した。室温で、Aldol反応だけでなく、Mannich反応、o-Nitro Aldol反応において、プロダクト収率と光学収率だけでなくエナンチオ選択性および化学選択性の高い、持続可能な環境適応型閉鎖系高効率精密合成方法を確立した。また、このプロセス中の実触媒使用量を定量的に評価するPCME(Process catalyst mass efficiency)を新たに提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果は、国際的に権威のある雑誌Chemistry - A European Journalに掲載された。本研究は、フローシステムを用いることにより、有機触媒の高機能で環境に優しく耐久性に優れた利点と有機溶媒難溶解性の欠点を利用し、有機触媒を使用する不均一系触媒充填連続フロー合成を可能にした。このことにより、有機触媒の新たな可能性を示した。本研究は、禁忌物質を安全で安易に合成することを目指しており、人損だけでなく、真に廃棄物を減らす等の環境適応型の合成法であり、今後の化学の発展に大きく貢献する。

研究成果の概要(英文)：Generally, organocatalysts are not decomposed during chemical transformation, which is different from traditional metal catalysts. To improve catalytic processes efficiency, various studies have been applied to flow synthesis for organocatalysis. We took advantage of organocatalysts with low polarity organic solvent and developed a flow system through a packed bed column with simply proline tetrazole for heterogeneous organocatalytic synthesis. Under ambient temperature, this heterogeneous organocatalyst continuous flow column system with ketones as a donor provides aldol, Mannich, and o-nitroso aldol reactions in up to quantitative yields with excellent enantio and chemoselectivity values. Our heterogeneous flow synthesis provides extremely low process catalyst mass efficiency and continuous production without changing the packed bed catalyst column.

研究分野：環境工学

キーワード：フローケミストリー 不斉合成 禁忌物質 有機触媒

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

化学製品は人々の生活環境を大きく向上させたが、一方で化学製品の製造プロセス中に起こる事故、問題によって生活環境が脅かされてきた。国内外の化学薬品製造工場の大爆発事故、更には反応器及びプラント内の清掃時に排出される廃液等の環境負荷の低減、プラント稼働時に使用するエネルギー・資源の削減(特に反応器内の温度、攪拌制御)、環境(E-factor 及びライフサイクルアセスメント(LCA))に配慮したプロセス合成の開発が急務である。また、少ステップで、安全に、安価に、効率よく、高純度の有機物質をプロセス合成することは、合成化学者に課せられた重大な使命であるが、これまでは合成化学者の視点での研究がほとんどで、抜本的な解決策は未だ十分には開発されていない。

フローケミストリーは、こうした課題を解決するとして、多段反応を連続フローで行う新たな環境適応型 End to End フローシステム合成方法が、化学産業のみならず、医薬品、特殊化学品産業で近年最も期待されている研究分野である。米国では、MIT が DARPA の助成をうけ開発した End to End のフローケミストリーラインを元に、ノバルティスとの共同開発に進展させている(2007年~2017年、65MS\$)。また、欧州域では、F3 Factory(Fast Flexible Future)が、大手化学企業と多くの大学等との共同開発を進め、フローケミストリーが産業競争力の大きな改善強化に寄与することを実証し、UK に 60M£ という巨費を投じて CMAC(Continuous Manufacturing and Crystallisation) プロジェクトが開始された。わが国では東京大学小林修教授が発表した、固定化触媒を用いた連続フロー法によるロリプラム合成が Nature に取り上げられ、衝撃を与えた(Nature, 2015)。2016年10月にはまた同誌に MIT の再構成可能なオンデマンド医薬品生産連続フローシステムの論文が取り上げられている(Nature, 2016)。

2. 研究の目的

本研究は、環境に優しく、高効率で、安全に禁忌物質を用いることのできるプロセス合成を目指すものである。有機化学に工学の再現性ある制御技術を融合させ、フローリアクターを用いた閉鎖系での持続可能なプロセス合成方法の開発を行う。本研究では、フローシステムを用いて、1) 毒性または爆発性の高い化学物質を用いた危険な反応を安全に、2) 99%以上の選択性で、3) 工程数を簡略化し、4) 反応後の精製が不要で、5) 反応後のカラムの交換や洗浄を要さず、繰り返し使用可能なカラムリアクターを用い、6) 低温反応を室温で、7) パラレル型で大規模合成が可能なプロセスの確立を目的とする。即ち、本研究は従前の有機合成を一変させる新しい有機合成法を提供する。

3. 研究の方法

フロー合成プロセスは、反応場が小スペースであることから反応条件の精密制御が容易で、不安定中間体を經由する又は危険物質を用いた反応でも、閉鎖系 In situ 反応である為、安全で再現性の高い合成が可能である。また、机の上ほどの小スペースで、完全閉鎖系で自動ジャストインタイム生産が可能で、貯蔵設備が不要な為、資源、エネルギー、爆発被害を圧倒的に減少させる。

既に、毒性及び爆発性が高く、ライフタイムの短いニトロソ化合物(数マイクロ秒)を固定化触媒充填カラム系内で In situ で反応させる Nitroso Diels Alder フロー合成法を成功させた(Chem Commun, 2015)⁽¹⁾。系内酸化反応により、反応後のベンゼン環の除去を不要とし、固定化触媒(二酸化マンガン)をカラム内に充填し、触媒とプロダクトの分離精製を不要し、99%以上の高い反応効率を達成することにより、大幅に廃棄物を抑制した。本研究では、この

触媒充填型カラムを用いた不均一フロー合成法を用いた。

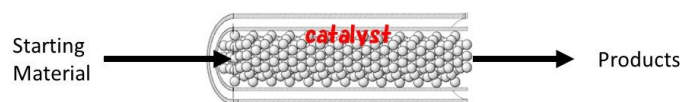


図 不均一フロー合成

有機触媒は、高機能で、安価で、毒性も殆ど0で、よほどの高温下にさらされない限り触媒の活性を失わず、金属触媒に替わる次世代を先導する触媒と言われている。しかしながら、これまでのバッチ合成では、有機触媒は 10-30mol%程度と大量の触媒を反応に要し、有機溶媒に対する溶解性の低さ故に、DMSO 等の特殊な有機溶媒を用いる必要があった。近年では、カルボン酸部位を変え、有機溶媒への溶解性を上げることにより、0.1-2 mol%まで触媒量を減らすことに成功しているが、触媒の分子量は大きく、本質的に触媒量を減少しているとは言い難い。しかし、申請者は、特殊な有機溶媒を用いることなく、基質に対する有機触媒量を 0.01mol%、重量比で 1/10 以下まで減少させ、高収率の不斉 Aldol 反応を成功させた(Chem. Asian J, 2017)⁽²⁾。更に、この有機触媒 (Proline Tetrazole) を用いて、有機触媒の欠点である溶解性の低さを利用し、“不均一不斉有機触媒充填カラムフローシステム”を着想し、これまでの flow chemistry には無かった、無限回繰り返し使用可能な不斉有機触媒充填カラム法での合成に成功した。

4 . 研究成果

有機触媒 (Proline Tetrazole) を用いて、室温で、Aldol 反応だけでなく、Mannich 反応、o-Nitro Aldol 反応において、プロダクト収率(up to >99% yield) と光学収率だけではなくエナンチオ選択性および化学選択性の高い(up to >99% ee)、持続可能な環境適応型閉鎖系高効率精密合成方法を確立した。

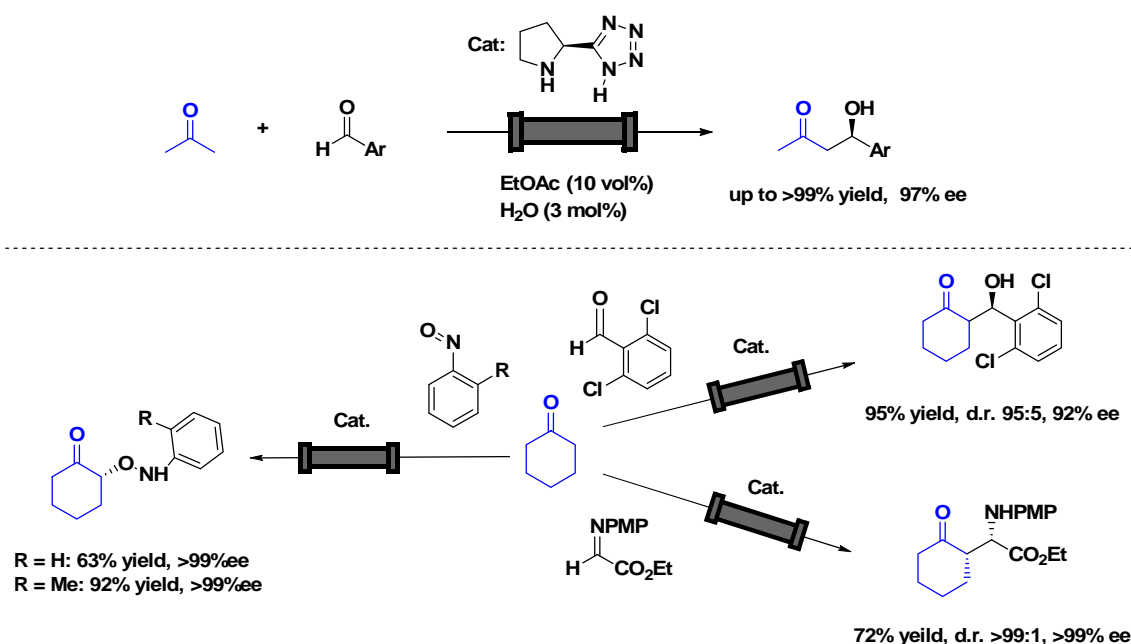


図 同一不斉有機触媒充填カラムを用いた常温フロー合成

この無限回繰り返し使用される触媒充填カラムの触媒効率は、基質が流動するため従来の触媒回転数 (TON) では評価できないため、プロセス中の実触媒使用量を定量的に評価する PCME

(Process catalyst mass efficiency)を新たに提唱した。

$$\text{Process catalyst mass efficiency (PCME)} = \frac{\text{Total catalyst mass in packed bed column or catalyst consumption [mg]}}{\text{Moles of product [mmol]}}$$

(eq 1)

我々のフロー合成システムの触媒効率、他のフロープロセスの10000倍であることを明示した(Chem Eur J, 2018)⁽³⁾。即ち、不均一不斉有機触媒充填カラムフローシステムは、これまでのバッチ合成の1/100000の触媒量で精密不斉合成を成功させた。

Table . Process catalyst mass efficiency in heterogeneous organocatalytic flow reaction.

Heterogeneous organocatalytic flow reaction	Process catalyst mass efficiency (PCME)
Polystyrene-supported hydroxyproline for Mannich reaction ⁽⁴⁾	128.2
Silica-supported proline for aldol reaction ⁽⁵⁾	377.4
Silica-supported proline for α -aminooxylation reaction ⁽⁵⁾	16.3
Polystyrene-supported proline catalyst for aldol reaction ⁽⁶⁾	30.7
Polystyrene-supported pyrrolidine for Mannich reaction ⁽⁷⁾	7.6
Polymer-supported primary amino acid-derived catalyst for three component Mannich reaction ⁽⁸⁾	95.8
Polystyrene-immobilized peptide for conjugate addition reaction ⁽⁹⁾	20.0
Non-supported proline tetrazole	0.01

< 参考文献 >

1. E. Nakashima, H. Yamamoto, Continuous flow of nitroso Diels-Alder reaction. *Chem. Commun. (Camb)*. **51**, 12309-12 (2015).
2. E. Nakashima, H. Yamamoto, Asymmetric Aldol Synthesis: Choice of Organocatalyst and Conditions. *Chem. - An Asian J.* **12**, 41-44 (2017).
3. E. Nakashima, H. Yamamoto, Process Catalyst Mass Efficiency by Using Proline Tetrazole Column-Flow System. *Chem. - A Eur. J.* **24**, 1076-1079 (2018).
4. E. Alza, C. Rodríguez-Escrich, S. Sayalero, A. Bastero, M. A. Pericàs, A Solid-Supported Organocatalyst for Highly Stereoselective, Batch, and Continuous-Flow Mannich Reactions. *Chem. - A Eur. J.* **15**, 10167-10172 (2009).
5. A. Massi *et al.*, Toward the optimization of continuous-flow aldol and α -amination reactions by means of proline-functionalized silicon packed-bed microreactors. *Tetrahedron Lett.* **52**, 619-622 (2011).
6. C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs, A solid-supported organocatalyst for continuous-flow enantioselective aldol reactions. *ChemSusChem.* **5**, 320-325 (2012).
7. R. Martín-Rapún, S. Sayalero, M. A. Pericàs, Asymmetric anti-Mannich reactions in continuous flow. *Green Chem.* **15**, 3295 (2013).

8. C. Ayats, A. H. Henseler, E. Dibello, M. A. Pericàs, Continuous Flow Enantioselective Three-Component *anti* -Mannich Reactions Catalyzed by a Polymer-Supported Threonine Derivative. *ACS Catal.* **4**, 3027-3033 (2014).
9. Y. Arakawa, H. Wennemers, Enamine Catalysis in Flow with an Immobilized Peptidic Catalyst. *ChemSusChem.* **6**, 242-245 (2013).

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1件)

Erika Nakashima, Hisashi Yamamoto, Process Catalyst Mass Efficiency by Using Proline Tetrazole Column Flow System, *Chem. Eur. J.* 2018, 24, 1076 -1079.

DOI: 10.1002/chem.201705982

〔その他〕

ホームページ等

<https://www3.chubu.ac.jp/catalyst/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：山本 尚

ローマ字氏名：(YAMAMOTO, hisashi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。