

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750091

研究課題名(和文) 触媒担持型マイクロリアクターの創製及びコンビナトリアル連続多段反応システムの開発

研究課題名(英文) Development of Catalyst Immobilized Micro Reactor for Combinatorial Multi Step Reactions

研究代表者

上野 雅晴 (UENO MASAHARU)

東京大学・大学院理学系研究科・助教

研究者番号：80361509

研究成果の概要(和文)：高い反応性を有するマイクロカプセル化金触媒をマイクロキャピラリー表面に担持する方法を新たに開発し、フロー系での連続的酸化反応可能なシステムを創成することに成功した。また、光学活性なスルホキシドを、高分子に固定化する技術を開発した。一方、マイクロフローリアクターに適用可能な、水中での有機合成反応を探索した結果、アルデヒドの選択的アリル化反応、ヒドラゾノエステルに対するアレニル化並びにプロパルギル化反応を新たに見いだした。

研究成果の概要(英文)：We have developed a gold-immobilized micro capillary column reactor for the oxidation of alcohols with molecular oxygen. The oxidation of various alcohols proceeded easily to give the corresponding aldehydes and ketones in good to excellent yields. We also developed polymer immobilized chiral sulfoxide for allylation. Moreover, we have developed diastereoselective allylation of aldehydes and allenylation or propargylation of hydrazone ester in aqueous condition which is applicable to microsystem.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成化学、触媒・化学プロセス、マイクロ・ナノデバイス、酸化反応

1. 研究開始当初の背景

有機合成の目的は、物質を混合し反応を行なうことで原料を目的物質へ効率よく変換することであり、そのスタイルは実験室レベルでもプラントレベルでも本質的には違いが無く、基質・溶媒・必要に応じ触媒の存在する反応容器の中に反応剤を混合するという形が取られる。機器分析の発達に伴い微量成分の同定も可能になるなど分析化学の発展は目覚ましいものがあり、有機合成においても、反応剤、触媒などの発展はこれに勝る

とも劣らないが、一方、反応容器中で試薬を混合するという有機合成のスタイルは100年以上も前と同じである。反応釜を用いたバッチ反応は実験室のみならずプラントでも主流であり、目的物を大量に欲しい時は大きな反応釜を用いるか、中程度の反応釜で同じ反応を繰り返す必要がある。この問題を解決するため、原料を連続的に流すことにより反応を行なうフローシステムが期待されている。このシステムのメリットとして、混合・反応時間・反応停止のタイミング等を厳

密に制御できるため、バッチ反応における反応釜の違いによる製品の純度の違いの問題などを回避することができる点などが挙げられる。

一方、近年この反応容器をマイクロメートル以下の大きさまで小さくするマイクロリアクターが注目されている。容器の大きさを小さくすることで、混合時の濃度の不均一性や温度の不均一性など、従来からのフラスコを用いる反応では見逃されがちだった反応のファクターを制御することで、副反応の抑制や収率、選択性の向上などが可能である。このマイクロリアクターの特徴とフローシステムの特徴を活かした、「マイクロフローリアクター」を用いれば、高い反応性や選択性を維持しつつ、厳密な条件下連続的に目的物を得ることが可能である。

加えて、このマイクロフローリアクターは微小空間で反応を行なうため、用いる溶媒量や試薬量が少なく済み、環境調和型のプロセスとなるばかりか、欲しい時に必要なだけ目的物を合成することが可能となるため、毒性の強い中間体などを保存する際の危険性を低下させることもできる。バッチプロセスの場合、反応スケールを大きくすると最適な収率を得るために反応条件の再検討を行なう必要がしばしばあるが、マイクロフローリアクターならば大量に目的物が欲しい場合、一度決定した最適条件を単純に積層させることで、必要な際に必要なだけ供給することができる。

一方、我々は金属触媒を高分子に担持した触媒を、ガラス板に数十から数百 μm の溝を掘ったマイクロチップやガラスキャピラリーに固定化することにより、高効率な水素還元反応を実現できるリアクターを作成できることを報告している。このリアクターでは、マイクロ空間内における単位体積あたりの比表面積が通常のバルク中に比べ顕在化することに着目し、触媒をガラス壁面に担持することにより、**気体・液体・固体触媒が容易に接触できる反応場を創製している**。しかしながら、現時点での反応の適用例としてはパラジウム触媒を担持した水素還元反応のみであり、**他の金属触媒の固定化は未着手の段階である**。また、触媒担持法としてはガラス表面と高分子触媒表面上の官能基との化学結合を基盤としているため、ガラス表面を侵す事が知られている塩基性条件下では高分子触媒の剥離等が懸念されるため、そのような場合には**新たな高分子触媒担持法の探索が必要であった**。

2. 研究の目的

これらの背景を踏まえ、本研究課題ではパラジウム触媒を固定化した水素還元反応のみならず、酸素酸化や一酸化炭素挿入型カル

ボニル化反応等の**気体・液体・固体の三相間の反応**、及び、水を溶媒とすることで、**液体(反応基質)・液体(溶媒)・固体の三相間での炭素-炭素結合生成反応**を実現する触媒をマイクロチャンネル壁面に固定化する手法の開発、およびそれら**マイクロフローリアクター**を用いた酸素酸化反応及び炭素-炭素結合生成反応の開発を目的とする。また、最終的にはそれぞれの素子を組み合わせ、**コンビナトリアル合成、医薬品や機能性材料ライブラリー構築を指向した多段階合成のシステムを開発**するための基礎研究を行うことを目的とした。

具体的には以下の点に焦点を当て研究を推進することとした。

- (1) **新規表面修飾法により触媒を担持したマイクロ空間を反応場として用いる酸素酸化反応の開発**
- (2) **水中での反応加速効果をより有効に活用するための触媒担持型マイクロ空間創製及び不斉炭素-炭素結合生成反応の開発**

3. 研究の方法

- (1) **新規表面修飾法により触媒を担持したマイクロ空間を反応場として用いる酸素酸化反応の開発**

酸化反応は還元反応と並んで基本的かつ重要な官能基変換反応である。中でもアルコールをケトンやアルデヒドなどのカルボニル化合物に変換する反応は、実験室レベルのみならず工業的にも汎用的に用いられ、より**低環境負荷のシステムの構築が求められている**。現在用いられている酸化剤としては酸化クロムや二酸化マンガ、ジメチルスルホキシド、超原子価ヨウ素化合物などが挙げられるが、大量の重金属塩が副生したり悪臭や爆発の危険性を伴うなど問題点を数多く含んでおり、より安全・低環境負荷のシステムの創成が求められていた。その観点から**酸素を酸化剤として用いる酸化反応は、副生成物として水が生成するのみであり、理想的な酸化反応といえる**。近年、酸素を酸化剤とする酸化反応の不均一系触媒が精力的に開発されて来ているが、担体として用いられるものはヒドロキシアパタイト、酸化チタン、酸化セリウムのような無機担体が殆どで、表面修飾による触媒の担持は困難であった。一方最近我々の研究室においてマイクロカプセル化金触媒を用いたアルコールの酸素酸化が見いだされた。個々に開発された触媒はナノ金属クラスターを高分子で包み込むことにより金属同士の凝集を抑制し、高い反応活性を維持できる。そこで今回、**高い反応性を有するこのマイクロカプセル化金触媒をマイクロキャピラリー表面に担持し、基質であるアルコール溶液及び酸**

素ガスをキャピラリーに流すことにより、フロー系酸素酸化反応を実現することを目指した。その際、フローシステムの特性を活かした多段階反応への展開を指向し、反応溶媒を留去するのみで精製すること無く目的物を得ることのでき、かつ高い変換率を長時間維持できるシステムの創製を指向した。**(2) 水中での反応加速効果をより有効に活用するための触媒担持型マイクロ空間創製及び不斉炭素-炭素結合生成反応の開発**

近年、社会的に要請される地球環境保全の観点から、有機合成化学において汎用的に用いられている有機溶媒に替わる反応媒体の探索が活発に研究されており、中でも水を反応溶媒とする反応に注目が集まっている。有機化合物と混じらない水中において、効果的な反応加速を促すためには触媒と基質が効率良く接触できる環境が重要であり、多相系の反応と同義と捉えることができる。今回我々は水中での炭素-炭素結合生成反応をより効果的に促進するために、マイクロ空間を利用することを計画した。具体的にはプロリンやスルホキッドから誘導したキラル触媒を骨格とした高分子をマイクロリアクターに担持することで、有機触媒担持型リアクターを創成、アルデヒドに対するアリル化反応Aldol 反応等の不斉炭素-炭素結合生成反応に展開する。また、マイクロフローリアクターに適用可能な、水中での有機合成反応の開発も併せて行うことにした。

4. 研究成果

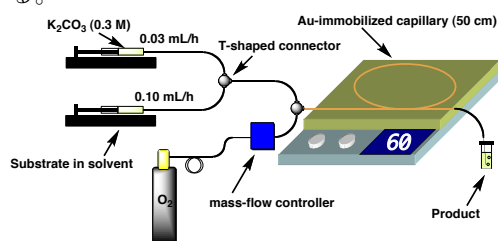
(1) 新規表面修飾法により触媒を担持したマイクロ空間を反応場として用いる酸素酸化反応の開発

マイクロカプセル化触媒を表面修飾によりマイクロキャピラリー内のガラス壁面に担持する方法は、我々が確立しているため、予備検討として、まずはこの手法に倣いマイクロカプセル化金触媒をキャピラリー上に担持し、酸化反応を行なったが、酸化反応に使用しているうちに担持した触媒が剥がれてくる現象が観測され、長時間の使用は困難であった。マイクロカプセル化金触媒を用いるアルコールの酸素酸化では、反応を円滑に進行させるために炭酸カリウムを添加する塩基性条件下が必要である。そのため、これまで用いてきたガラスの表面修飾による触媒担持法ではガラス表面と修飾剤との比較的弱い化学結合が塩基性条件下加水分解され、触媒が剥がれ落ちてしまうと考えられた。そこで、より強固な担持法を探索したところ、ポリシロキサンが内壁に塗布された市販のGC キャピラリー (GL サイエンス社製: InertCap® 225) を用い、表面を還元することで十分な塩基耐性を持つ官能基表面が得ら

れることを見いだした。

酸化反応のモデル基質として 1-フェニルエタノールを用いたところ反応は円滑に進行し、4 日間連続使用しても活性を失うこと無く使用でき、生成物中に漏れ出す金も ICP で検出されなかった。基質一般性の検討高く、原料が 2 級アルコールの場合、芳香族アルコールに限らず、 α , β -不飽和アルコール、複素環を有するアルコール、反応性はやや落ちるものの直鎖脂肪族アルコールでも高収率で目的のケトンを得ることができた。また、原料が 1 級のアルコール場合、目的物はアルデヒドとなるが、担持する触媒にパラジウムを添加したものをを用いることで反応は円滑に進行し高い収率でアルデヒドを選択的に得ることができた。

今回、高い反応性を有するこのマイクロカプセル化金触媒をマイクロキャピラリー表面に担持する方法を新たに開発し、基質であるアルコール溶液及び酸素ガスをキャピラリーに流すことにより、フロー系での連続的酸化反応可能なシステムを創成することに成功した。触媒をキャピラリー壁面に均一に固定化することにより、基質との接触が高効率で行われるようになり、わずか 1.5 分の反応時間で望みの酸化反応がほぼ定量的に進行することを見いだした。また、触媒の不活性化も起こることなく、長時間にわたり使い続けることが可能であった。ガラス製キャピラリーは、束ねるだけで積層化が容易、単位体積あたりの触媒表面積が大きいことから装置の小型化が可能などの利点を有しており、本成果はマイクロ反応装置が並ぶ化学プラントの実現に大きく近づけたものと言える。



(2) 水中での反応加速効果をより有効に活用するための触媒担持型マイクロ空間創製及び不斉炭素-炭素結合生成反応の開発

有機化合物と混じらない水中において、触媒と基質が効率良く接触できる環境が重要であり、マイクロフローリアクターを用いることで効果的な反応加速が起きることを、我々は既に見いだしている。そこで炭素-炭素結合生成反応を実現する有機触媒を固定化する検討、及びマイクロ空間で反応速度が顕著に加速されることが期待される水を溶媒とする有機合成反応の検討を行なうこととした。

当研究室で開発された光学活性なスルホ

キシドを、高分子に固定化する技術を開発し、アルデヒドに対するアリル化反応に適用したところ、高収率かつ高いエナンチオ選択性をもって対応するホモアリルアルコールを合成することができた。本触媒をマイクロキャピラリーに固定化することで、連続的な不斉合成が実現出来るものと思われる。

筆者の研究室では、最近水酸化亜鉛を触媒として用いる水系溶媒中でのヒドラゾノエステルの触媒的不斉アリル化反応を報告している。興味深いことに、ホウ素の α -位に置換基を持つアリルボロネートを用いると α -付加型の生成物を与え、このことから反応系ではトランスメタル化によるアリル亜鉛種の発生が示唆された。金属水酸化物は安価であり、空气中、室温下においては非常に安定である。そこで、様々な官能基に変換可能なホモアリルアルコールを与えるアルデヒドへのアリル化反応の検討を行った。アリルホウ素を用いたアリル化反応は、ホウ素上の空軌道にアルデヒドのカルボニル基の非共有電子対が配位し、六員環遷移状態を経るため高いジアステレオ選択性が発現しやすいが、ホウ素原子自体がルイス酸として働くためアルデヒドとアリルボロネートとの反応では無触媒下でも反応が円滑に進行し、 γ -付加体が得られることが知られている。しかし水系溶媒中水酸化亜鉛を触媒として用いた場合には、トランスメタル化によるアリル亜鉛種の発生が示唆されており、適切な触媒系を設計することで競合する無触媒反応を抑え、 α -選択的アリル化反応が開発可能であると考えられる。実際、水-アセトニトリル=1:4の系において、ベンズアルデヒドに対し α -位にメチル基を持つアリルピナコールボロネートを作用させると、無触媒中ではほぼバックグランド反応のみが進行したのに対し、10 mol%の水酸化亜鉛存在下では45:55の比率ながら α -選択性が発現した。添加剤の効果を検討したところ、1,9-ジメチルフェナントロリン存在下でほぼ完全な α -選択性で目的とするホモアリルアルコールを高 *Syn* 選択的に得ることに成功した。興味深いことに本反応系には水の存在が必須であり、無水アセトニトリル中で反応を行なうとバックグランド反応のみが進行することがわかった。本反応は様々なアルデヒドに対しても高い *Syn* 選択性を持ってホモアリルアルコールを与える。

金属水酸化物がアルキルホウ素種とトランスメタル化を起こし得ることが明らかとなったため、他の反応の展開を試みたところ、水酸化銀の脱水体である水酸化銀存在下アリルスズとアルデヒドの含水溶媒中のアリル化反応は同様に α -選択的に反応が進行し、*Anti* 体が主生成物となる。また、ヒドラゾノエステルに対するアレニル及びプロパルギ

ル付加反応が、金属水酸化物により作り分けられることを見だし、水酸化銅触媒下ではプロパルギル付加体を、水酸化ビスマス触媒下ではアレニル付加体をそれぞれ選択的に与えることを明らかにした。

これらはいずれも含水溶媒中での反応であり、マイクロフローに展開することで更なる高効率化が望めると期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. Naiwei Wang, Tsutomu Matsumoto, Masaharu Ueno, Hiroyuki Miyamura, Shū Kobayashi, **Gold-Immobilized Microchannel Flow Reactor for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen**, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 査読有り、**2009**, 48, 4744-46.
2. Shū, Kobayashi, Toshimitsu Endo, Uwe Schneider, Masaharu Ueno, **Aldehyde allylation with allylboronates providing α -addition products**, *Chem. Commun.*, 査読有り、**2010**, 46, 1260-1262.
3. Masaharu Ueno, Arata Tanoue, Shū, Kobayashi, **Silver Oxide as a Novel Catalyst for Carbon—Carbon Bond-Forming Reactions in Aqueous Media**, *Chem Lett.*, 査読有り、**2010**, 39, 652-653.
4. Shū Kobayashi, Taku Kitanaosono, Masaharu Ueno, **Copper(II) and Bismuth(III) Hydroxide-catalyzed Addition Reactions of Hydrazonoester with Allenylboronate in Aqueous Media**, *Synlett*, 査読有り、**2010**, 2033-36.

[学会発表] (計8件)

1. Toshimitsu Endo, Masaharu Ueno, Shū Kobayashi, **Metal Hydroxide-Catalyzed Highly Stereoselective Formal α -addition-type Allylation Reactions of Aldehydes in Aqueous Media**, 16th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2009). 12-16 July 2009 the Municipal House, Prague, Czech Republic, (13 July 2009: P1. 127).
2. Masaharu Ueno, Naiwei Wang, Tsutomu Matsumoto, Hiroyuki Miyamura, Shū Kobayashi, **Gold-Immobilized Microchannel Flow Reactor for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen**, 16th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2009). 12-16 July 2009 the Municipal House, Prague, Czech Republic, (14 July 2009: P2. 218).
3. Toshimitsu Endo, Masaharu Ueno, Shū Kobayashi, **Metal Hydroxide-Catalyzed, Highly Stereoselective α -Addition-type Allylation Reactions of Allylboronates with**

Aldehydes in Aqueous Media, The 6th International Forum on Chemistry of Functional Organic Chemicals (IFOC-6). 15-16 November 2009 The University of Tokyo Japan; (Monday 16 November 2009: P-25).

4. 水系溶媒中でのヒドラゾノエステルに対する高選択的アレニル及びプロパルギル付加反応の開発、上野雅晴・北之園拓・小林 修、日本化学会第90春季年会:講演番号 1F7-43A、近畿大学本部キャンパス (大阪)、2010年3月26日

5. 金属水酸化物を触媒として用いるイミン等価体に対する水溶液中でのアリル化反応、上野雅晴・小林 修、日本化学会第90春季年会:講演番号 1F7-44A、近畿大学本部キャンパス (大阪)、2010年3月26日

6. 水酸化亜鉛を触媒として用いる水系溶媒中でのアルデヒドに対する *Syn* および α -選択的アリル化反応の開発、遠藤俊充・上野雅晴・小林 修、日本化学会第90春季年会:講演番号 2F7-08A、近畿大学本部キャンパス (大阪)、2010年3月27日

7. スズから銀へのトランスメタル化を經由する水系溶媒中でのアルデヒドに対する *Anti* および α 選択的アリル化反応、田上新・上野雅晴・小林 修、日本化学会第90春季年会:講演番号 2F7-09A、近畿大学本部キャンパス (大阪)、2010年3月27日

8. 新規表面修飾法による耐塩基性を持つ高分子触媒担持型マイクロキャピラリーリアクターの開発及び酸素酸化への応用、上野雅晴・小林 修第21回化学とマイクロ・ナノシステム研究会:講演番号 P-088、東京大学小柴ホール (東京)、2010年6月11日

[その他]

ホームページ等

http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index_J.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上野 雅晴 (UENO MASAHARU)

東京大学・理学系研究科・助教

研究者番号: 80361509