

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月 6日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23750099

研究課題名（和文） 連続的マイクロフロー反応の開発及び多段プロセスへの展開

研究課題名（英文） Development of the Continuous Microflow Reaction and Multi Step Process

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）：連続的マイクロフロー合成に適用可能な銀触媒及び亜鉛触媒を用いたアルデヒドへの水中でのアリル化反応、 α,β -不飽和ケトンに対する水中でのチオール付加反応を開発した。さらにここで用いた亜鉛触媒の固定化に成功し、フロー合成によって連続的にアリル化反応を行ったところ、24時間の連続運転において、バッチ反応と遜色の無い反応性および選択性を示すことを実証した。

研究成果の概要（英文）：We have developed a silver or zinc catalyzed asymmetric allylation reactions, asymmetric Michael reactions of thiols with enones and enantioselective boron conjugate additions in water. These reactions are suitable for continuous microflow reaction. Moreover, we have developed immobilized zinc catalyst for allylation reactions, and an application to flow synthesis. After optimization of flow rates, concentration of solutions, and other conditions, an excellent yield, also with good productivity were obtained.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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、連続プロセス

1. 研究開始当初の背景

気体/液体や気体/液体/固体が関与するような多相系反応は、実験室ばかりか工業レベルでもしばしば用いられている。しかし、これらの反応は界面付近で進行するため、多相が効率よく接触できる環境が重要である。固体触媒上で液体と気体が関与する反応系では、この問題がより顕在化する。その解決方法の一つとして、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となるからである。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。

これまで開発されて来たマイクロフローリアクターを用いた反応を俯瞰すると、等量の活性化剤を導入する例や、均一触媒をマイクロ空間内で混合する例がほとんどである。有機合成化学の観点からすると、反応時間が大幅に短縮しても反応終了後に活性化剤の残骸や触媒を分離する操作が必要があるのならば、短寿命活性種を逐次的に発生させる様な場合をのぞき、従来のフラスコでの反応と本質的な違いが無いことになってしまう。理想的には触媒をリアクター中に担持、若しくは充填させ、リアクターの排出口より生成

物のみが得られることであるが、そのためには高活性な触媒の開発とそれを実現するための反応条件の設定が必要である。

また、完全な閉鎖系が実現できる通常のバッチ反応とは異なり、フロー条件化では系外より混入する微量の水や酸素を取り除くことは技術的には可能であるが、実用の観点から多大な努力を必要とするため、より安定な触媒の創成が必要とされる。

2. 研究の目的

これらの背景を踏まえ、本研究課題では金属触媒や配位子を表面に担持した高機能微小空間内において、水を溶媒として用いることにより、高効率かつ有機溶媒フリーの環境調和型連続生産反応の開発を行なうことを目的とし、フロー化で炭素-炭素結合生成反応を行なうことで、環境型マイクロフロー多段階反応を連続流の中で実現させることを目指す。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) 水系溶媒を用いた炭素-炭素結合生成反応および炭素-硫黄結合や炭素-ホウ素結合の開発

(2) フロー化での反応の適用及び連続生産プロセスへの展開

3. 研究の方法

(1) 水系溶媒を用いた炭素-炭素結合生成反応および炭素-硫黄結合や炭素-ホウ素結合の開発

フロー合成が現在でも困難な理由の一つとして、完全な閉鎖系が実現できる通常のバッチ反応とは異なり、フロー条件化では系外より混入する微量の水や酸素を取り除くことが困難であり、触媒が失活するため、フローでのメリットが活かされないためである。

一方、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。水は無害で安価、且つ環境負荷が無い究極の溶媒と言える。また、水を溶媒とする反応は、有機合成化学の観点からも興味深い特徴を有しており、例えば同じ反応であっても水を溶媒とすると、有機溶媒の場合と比べ反応性が向上するという例もしばしば報告されている。迅速かつ効率的な反応が要求される現代有機合成化学の観点からも、水は非常に魅力的であると言える。

水を溶媒とする反応は官能基変換反応を中心に多くの反応例が報告されているが、有機溶媒中で実現可能な反応を水中で行うためには、**基質の溶解や有効な触媒の開発**等多くの困難な問題が存在しており、**未だ充分な**

反応例が極めて少ないのが現状である。この問題点に関し、我々はフロー合成への展開を考え、水中でも安定な金属水酸化物や金属酸化物を用いることを考えた。さらに、適切な配位子を組み合わせることで、有効な反応場を形成することで、不斉合成も実現できるのではないかと考えた。

(2) フロー化での反応の適用及び連続生産プロセスへの展開

先に開発した触媒系をフローに展開し、連続的な生産プロセスへの展開を目指した。具体的には、水酸化亜鉛と2,9-ジメチルフェナントロリン(dmp)を触媒とする、含水溶媒系でのアリル化反応を選択した。本反応ではホウ素から亜鉛へのトランスメタル化によりアリル亜鉛種が生成する。ここで、亜鉛を固定化することでバッチ反応において触媒の回収・再使用が可能となるばかりか、フロー合成への展開が可能となる。

4. 研究成果

(1) 水系溶媒を用いた炭素-炭素結合生成反応および炭素-硫黄結合や炭素-ホウ素結合の開発

近年、我々は酸化銀(I)を触媒とした水系溶媒中でのアリルスズ試薬によるアルデヒドのアリル化反応を報告した。しかしながら、環境に優しい反応の開発において、スズ試薬の使用はできれば避けられることが望ましく、また共溶媒として有機溶媒を用いない水中での反応も望まれる。そこで、アリルケイ素試薬による水中でのアルデヒドのアリル化反応の検討を行ったところ、酸化銀(I)触媒によるアルデヒドのアリル化反応を完全水中で行うことに成功した。本反応は、わずか0.02 mol%の酸化銀(I)触媒存在下でも円滑に進行すること、また、ケイ素から銀へのトランスメタル化を経由して進行したものと推測される α -付加が観察された。本反応は、水の存在しない条件では反応が著しく抑制されることから反応系中において水が重要な役割を果たしていること、また、触媒の水溶液では進行しないことから、固体表面で進行しているものと推察される。

さらに、我々は近年水酸化亜鉛を中心金属源とするアルデヒドとのアリル化反応、及びスカンジウムトリフラートを中心金属源とする α,β -不飽和ケトンに対する水中でのチオールの付加反応、水酸化銅を触媒と刷る α,β -不飽和カルボニル化合物に対する水中でのホウ素共役付加反応においてキラルピピリジン配位子が有効な不斉配位子であることを見いだした。これらはいずれも温和な条件下で反応が進行するため、フロー合成にも容易に適用可能であると考えられる。

(2) フロー化での反応の適用及び連続生産プロセスへの展開

(1) で開発した触媒系を実際にマイクロフロー系に展開し、連続的な生産プロセスの検証を行なった。反応としては水酸化亜鉛を触媒とした水系溶媒中での α 選択的アリル化反応を選択した。方法の項でも述べたが、本反応では、ホウ素から亜鉛へのトランスメタリゼーションによりアリル亜鉛種が生成する。ここで、亜鉛を固定化することで、バッチ反応において触媒の回収・再利用が可能となるばかりか、フロー合成へも展開が可能となると考えられる。

具体的には触媒である水酸化亜鉛をシリカゲル上に固定化し、アルデヒドとアリルホウ素試薬を基質として用いた水系溶媒中でのアリル化反応を検討したところ、バッチ反応において触媒の回収・再利用、また亜鉛種の漏出の抑制に成功した。さらに合成した固定化水酸化亜鉛を用いて、フロー合成によって連続的にアリル化反応を行ったところ、24時間の連続運転において、バッチ反応と遜色の無い反応性および選択性を示すことを実証した。

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 5 件)

1. Shū Kobayashi, Pengyu Xu, Toshimitsu Endo, Masaharu Ueno, and Taku Kitanosono, **Chiral Copper(II)-catalyzed Enantioselective Boron Conjugate Additions to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds in Water**, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 査読有り、**2012**, *51*, 12763- 12766. DOI: 10.1002/anie.201207343
2. Taku Kitanosono, Masaru Sakai, Masaharu Ueno, Shū Kobayashi, **Chiral-Sc Catalyzed Asymmetric Michael Addition/Protonation of Thiols with Enones in Water**, *Org. Biomol. Chem.*, 査読有り、**2012**, *10*, 7134-7147. DOI: 10.1039/C2OB26264A
3. Shū Kobayashi, Masaharu Ueno, Taku Kitanosono, **Bismuth Catalysts in Aqueous Media**, *Topics in Current Chemistry*, 査読有り、**2012**, *311*, 1-18. DOI: 10.1007/978-3-642-27239-4
4. Shū Kobayashi, Toshimitsu Endo, Masaharu Ueno, **Chiral Zinc-catalyzed Asymmetric α -Alkylallylation and α -Chloroallylation of Aldehydes**, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 査読有り、**2011**, *50*, 12262- 12265. DOI: 10.1002/anie.201106433
5. Masaharu Ueno, Taku Kitanosono, Masaru Sakai, Shū Kobayashi, **Chiral Sc-catalyzed asymmetric Michael reactions of thiols with enones in water** *Org. Biomol. Chem.*, 査読有り、**2011**, *9*, 3619-21. DOI: 10.1039/C1OB05424D

[学会発表] (計 12 件)

1. 吉野 匠・上野雅晴・小林 修、水酸化亜鉛固定化触媒を用いたアルデヒドのアリル化反応の開発とフロー合成への展開、日本化学会第 93 春季年会：講演番号 4E4-03、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀)、2013 年 3 月 25 日
2. 上野雅晴・遠藤俊充・吉野 匠・SCHNEIDER, Uwe・小林 修、水酸化亜鉛を触媒として用いた含水溶媒中でのアリル化反応：水の存在下で起こる特異な有機反応、日本化学会第 93 春季年会：講演番号 4E4-01、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀)、2013 年 3 月 25 日
3. 遠藤俊充・上野雅晴・小林 修、アンモニア水を窒素源として用いる触媒的不斉アリル位アミノ化反応の開発、日本化学会第 93 春季年会：講演番号 1E4-49、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀)、2013 年 3 月 22 日
4. 上野雅晴・伊達知晃・小林 修、水系溶媒中でのケイ素の α, β -不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応、日本化学会第 93 春季年会：講演番号 1E4-13、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀)、2013 年 3 月 22 日
5. 徐 鵬宇・北之園 拓・遠藤俊充・上野雅晴・小林 修、キラル銅(II)触媒を用いる水系溶媒中でのホウ素の不斉共役付加反応、日本化学会第 93 春季年会：講演番号 1E4-13、立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀)、2013 年 3 月 22 日
6. 酒井 克・北之園拓・上野雅晴・小林 修、キラルスカンジウム触媒を用いる水中におけるチオールの不斉マイケル付加反応および不斉プロトン化反応、日本化学会第 92 春季年会：講演番号 4K6-17、慶應義塾大学日吉・矢上キャンパス (神奈川)、2012 年 3 月 28 日
7. 北之園拓・上野雅晴・小林 修、多機能集約型触媒を用いた水中に於ける直截的不斉ヒドロキシメチル化反応の開発、日本化学会第 92 春季年会：講演番号 4K6-16、慶應義塾大学日吉・矢上キャンパス (神奈川)、2012 年 3 月 28 日
8. 上野雅晴・小林 修、酸化銀(I)を触媒とするアリルケイ素を用いる水中でのアルデヒドのアリル化反応、日本化学会第 92 春季年会：講演番号 3K5-32、慶應義塾大学日吉・矢上キャンパス (神奈川)、2012 年 3 月 27 日

9. 吉野 匠・遠藤俊充・上野雅晴・小林修、アリルホウ素を用いるアルデヒドのアリル化反応における溶媒効果、日本化学会第 92 春季年会：講演番号 3K5-30、慶應義塾大学日吉・矢上キャンパス (神奈川)、2012 年 3 月 27 日
10. 遠藤俊充・上野雅晴・小林 修、水酸化亜鉛を触媒とする水系溶媒中でのアルデヒドの α -選択的アリル化反応の開発、日本化学会第 92 春季年会：講演番号 3K5-28、慶應義塾大学日吉・矢上キャンパス (神奈川)、2012 年 3 月 27 日
11. Toshimitsu Endo, Masaharu Ueno, Shū Kobayashi, **Asymmetric α -Selective Allylation of Aldehydes Catalyzed by Chiral Zinc-Bipyridine Complexes in Aqueous Media**, The 3rd Asia-Oceania Conference on Green and Sustainable Chemistry (AOC-3). 4-7 December 2011, Melbourne, Australia (Tuesday 6 December 2011: abs#234)
12. Taku Kitanosono, Masaharu Ueno, Shū Kobayashi, **Design and Development of Multifunctional Catalyst for Asymmetric Aldol Reactions in Water**, The 3rd Asia-Oceania Conference on Green and Sustainable Chemistry (AOC-3). 4-7 December 2011, Melbourne, Australia (Monday 5 December 2011: abs#211)

[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・大学院理学系研究科・助教

研究者番号：80361509