

2024M-522
2026年4月30日

2024年度 JKA補助事業
生産スケールでの高速クロスカップリング反応を可能とする
不均一触媒反応装置の開発研究補助事業

北海道大学大学院理学研究院
芦刈 洋祐



目次

1.	研究背景	2
2.	不均一触媒を担持したフロー型触媒反応装置の開発	3
3.	不均一触媒を担持したフロー型触媒反応装置を用いた遷移金属触媒反応の実証	4
4.	結論	8

1. 研究背景

2010年のノーベル化学賞に代表されるように、遷移金属触媒を用いた化学反応は、研究開発や生産において広く用いられる。しかしこれに用いられる遷移金属触媒は希少金属であり、その埋蔵量には限界がある。また一般に有害であることから、このppbオーダーでの除去が必要であり、これらが化学生産におけるボトルネックになっている。遷移金属触媒反応は、現代社会に不可欠な化合物を与える反応であるが、希少金属を使用するため、その持続性やまた毒性の除去が大きな課題である。本補助事業では、微小サイズの空間に担持した触媒の間に溶液を流通させることで高流速大スケール反応が可能なフロー反応装置を開発し、社会導出を志向した大スケールの触媒反応を達成する。希少金属の再利用を可能とする担持型合成による新規機能性材料創生を達成することで、クリーンなモノづくりによる高機能性有機材料の社会導出を行う。

具体的には、実験室での小スケール合成と同じ方法で大量スケールにまで展開可能であるフロー合成技術を活用し、フロー型の遷移金属触媒反応が可能な装置の開発を行う。特に、装置内に触媒を滞在させ続ける担持型触媒装置を開発することで、繰り返しが可能で、生成物からの除去が容易な不均一型反応を開発し、このスケールアップにより生産技術へと押し上げる。本事業では(1)不均一触媒を担持したフロー型触媒反応装置の開発、(2)上記装置に用いる低圧力損失型担体の開発、(3)上記装置を用いた遷移金属触媒反応の実証、(4)上記反応を用いる大スケール合成の実証を行う。

まず不均一触媒を担持したフロー型触媒反応装置の開発においては、これまで申請者が取り組んできたフロー型触媒反応を発展させ、効率的に触媒反応が可能なフローリアクターの開発を行う。開発項目は、流路の材質や形状である。これらの精査を行い自由な流速で送液が可能な触媒フローリアクターを確立する。次に、確立した触媒フローリアクターに用いる低圧力損失型担体の開発を行う。触媒反応の大スケール化においては、内部の空隙の調節による低圧力損失化が必須である。担体の素材や形状の精査により、反応効率と圧力損失が目標を満たす新規担体の設計および開発を行う。さらに開発したフロー装置および担体を用い、遷移金属触媒反応の実証を行う。とくに有機材料の生産技術確立を志向し、鈴木カップリング反応などの重要なカップリング反応による医薬品前駆体合成による実証を行う。さらにフロー型合成の利点を享受し、大量合成へと速やかに展開可能であることを実証することで、社会導出の実現可能性を証明する。

2. 不均一触媒を担持したフロー型触媒反応装置の開発

不均一触媒を担持したフロー型触媒反応装置として、カラムリアクターとシリンジポンプを用いた装置の設計および開発をした。従来用いているシリンジポンプでは圧力が0.50 MPaを超えるまではほぼ設定値と変わらない(±1%以下の誤差)流量で送液が可能であった。一方、0.55 MPaではエラーにより送液が停止された。すなわち精密なフロー合成を達成するためには0.55 MPa以下の圧力損失を持った担体を構築する必要があることがわかった。

そこでフロー型触媒反応装置の開発を担体・担持法・およびカラム作成の面から推し進めた。まず図1に示す方式により担持用的高分子体を開発した。特に組成や合成法を改良することで細孔サイズの異なるサンプルを作成し、これらの圧損や担持能の評価を行った。興味深いことにこの高分子体はこれまで申請者が用いていた無機材料型の担体に比べて2倍以上のパラジウム触媒担持能を有することがわかった。さらに細孔サイズの精査により、0.3 MPa以下という極めて低い圧力での送液が可能であることがわかった。これは上記で示した値よりも低く、またいわゆる反応装置の分類における高圧反応装置に該当しない値であり大スケール化による生産技術化において大きなアドバンテージになると考えられる。

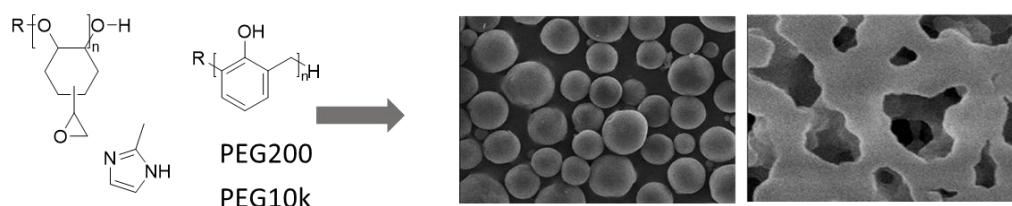


図1. 低圧損型担体の開発

次にパラジウム触媒の担持を検討した。まず有機溶媒にパラジウム錯体を溶解し、これを浸透させた後還元処理を行って固定体を得た(化学固定、図2左上)。これに対し、より高い浸透性が期待される超臨界二酸化炭素を用いたパラジウム錯体の浸透を行い、化学固定体と同様の手法で還元した(超臨界固定、図2左下)。

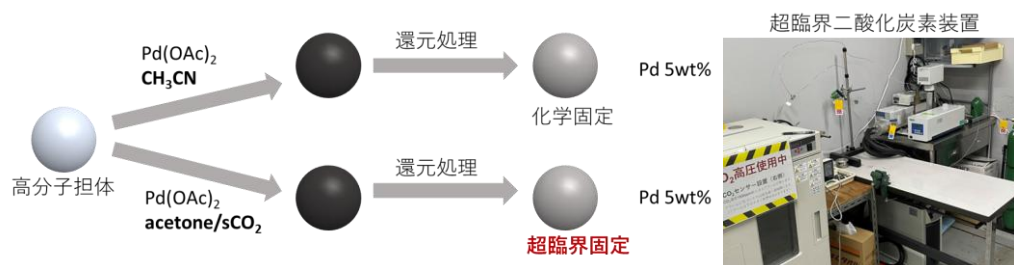


図2. パラジウム錯体の固定化

これらの固定化触媒をスライスし、電子顕微鏡でその構造を確認したところ、化学固定体ではパラジウム錯体が凝集していることが示唆されたのに対し、超臨界固定体では凝集体は確認されなかった（図3）。すなわち、超臨界二酸化炭素を用いたパラジウム錯体の担持ではパラジウム錯体の活性を損なうことなく高密度かつ高分散的な担持が可能であることが示唆された。

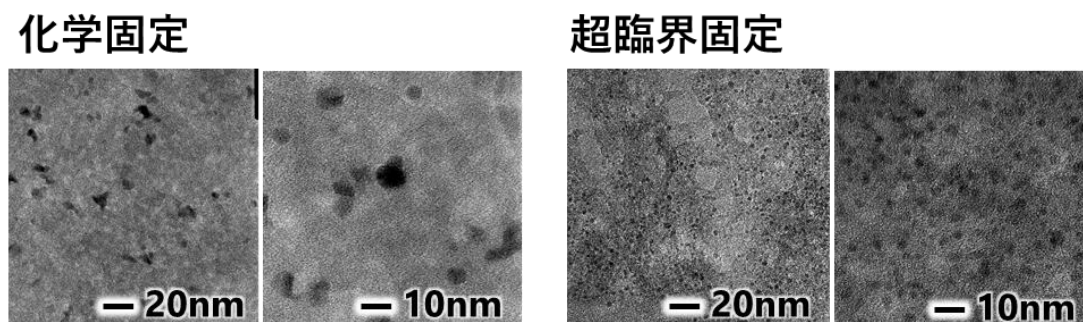


図3. 固定パラジウム錯体の顕微鏡観察

3 不均一触媒を担持したフロー型触媒反応装置を用いた遷移金属触媒反応の実証

上記フロー型触媒反応装置を用いた遷移金属触媒反応を検討した。まず鈴木カップリング反応を検討した。図4に示すようにフェニルボロン酸と4-ヨードベンゾニトリルを1 mL/minの流速で触媒反応装置に流通した。化学固定体および超臨界固定体のいずれも高い収率で目的のピアリールを与えたが、化学固定体の検討では圧力が高い傾向があった。特に圧力の違いは長時間運転において顕著であり、2時間以上の連続運転で圧力が急上昇し、連続性に不安が残る結果となった。一方、超臨界固定体では圧力の上昇はほとんどなく、安定的な送液が可能であった。

成績の良かった超臨界固定化体において、触媒担持量を11 wt%に増やしたものをを用いて同様のカップリング反応を行った。その結果、流速を3倍にした条件においても高い収率で目的物が得られた（表1）。すなわち本カラムの担持量の変化により生産性を3倍にできた。

この11 wt%体を用いた実践的なカップリングとして、8時間の連続運転を2日連続で行った（図5）。その結果、2日間合計16時間の運転を行ったが安定的に生成物が得られることがわかった。また本検討の4日後に同様の検討を行ったがその際にも反応効率の低下は見られなかったことから、安定的かつ再現性良く合成が可能な反応装置であることがわかった。本反応装置を用い、Stilleカップリングの検討も行い、同様に高効率的にカップリング反応が可能であることを見出した。

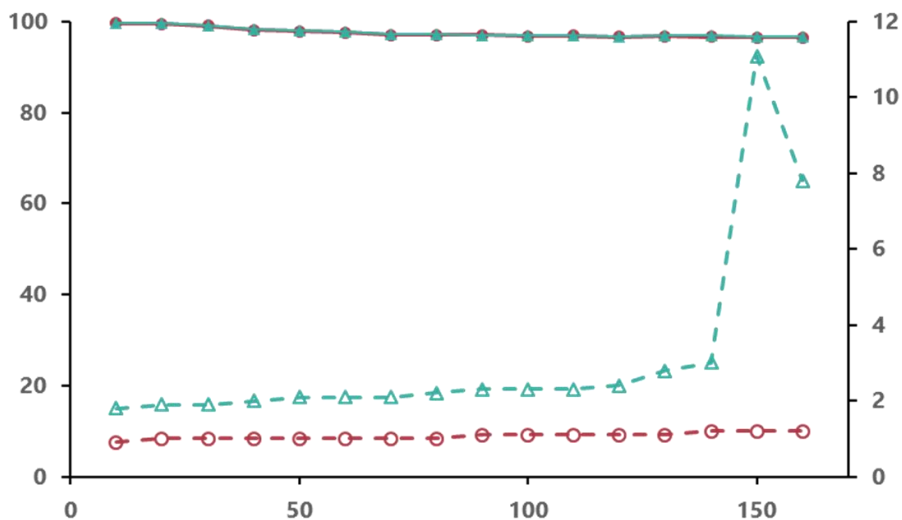
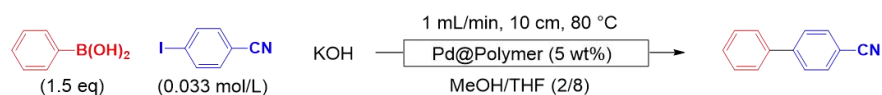
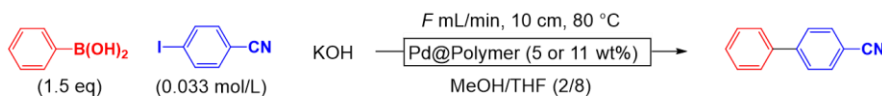


図4. 鈴木カップリング反応の初期検討

表1. 触媒担持量による反応成績の変化の検証



流速mL/min	反応時間 (分)	5wt%	11wt%
1.0	1.5	99	quant
3.0	0.5	71	92

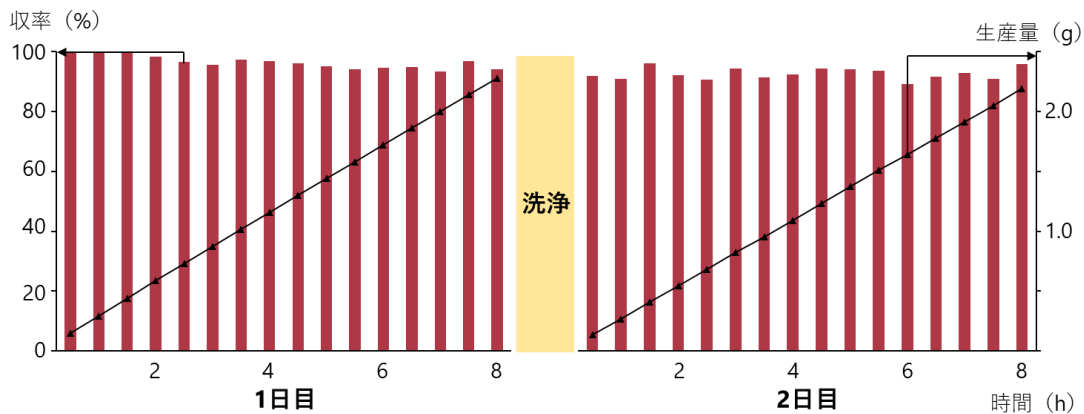
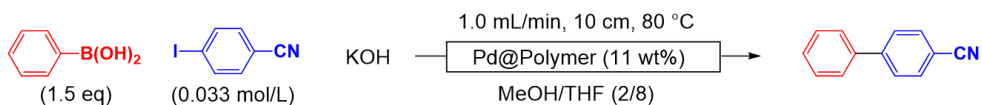
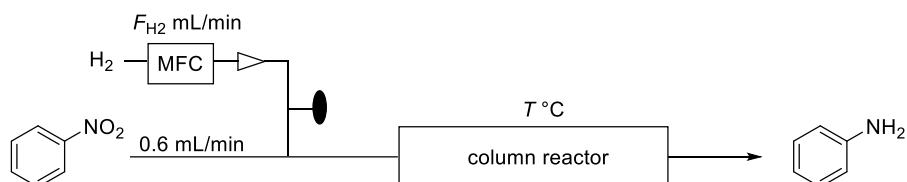


図5. 鈴木カップリング反応の長時間運転

続いて水添反応を行った(表2)。触媒リアクター(ステンレス製、内径4.6 mm、長さ10 cm)に試薬と水素ガスを流通させ、水素添加反応を行った。送液開始後に、出口で反応液を捕集しおおよその流速を確認したのち、安定化を待ってサンプリングを行った。収率はガスおよび液体クロマトグラフィーを用いた内部標準法により決定した。

表2. 水添反応の初期検討

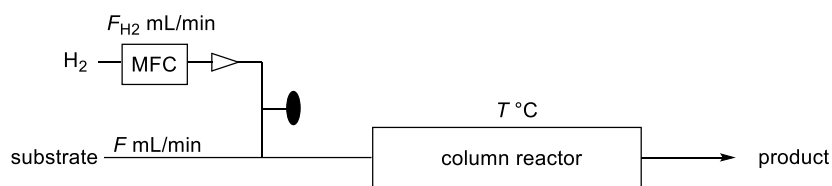


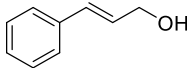
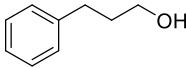
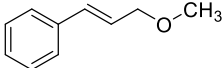
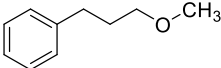
基質濃度 (M)	F_{H_2} mL/min	T °C	Yield
0.3	12	23	70
		40	80
0.6	25	23	72
		40	99
1.2	48	23	96
		40	95

いずれの条件においても高い収率でニトロ基の還元ができた。高流速条件において収率が向上したことから、本反応では内部の圧力により反応が加速されていることが示唆された。また加熱することにより反応がおおきく加速されることも分かった。

次に、cinnamyl alcohol および cinnamyl ether を用い、二重結合の還元検討を行った(表3)。水素は基質に対し 2 当量加えている。アルコール体の還元を検討したところ、生成物の収率は低く、さらに原料回収率も極めて低かった。これは配位性の水酸基がカラムの担体(有機ポリマー)に吸着したためと考えられる。そこで水酸基をメトキシ基に変換した基質を用いて同様の反応を行ったところ、高い収率で目的の還元体を得ることができた。すなわち、水酸基などの極性基ではカラム内に吸着されること、二重結合の還元は効率的に進行することがわかった。

表 3. cinnamyl alcohol および cinnamyl ether における二重結合の還元



substrate	基質濃度 (M)	F_{H_2} mL/min	T °C	product	Yield	recovery
	0.2	3	40		9	<1
	1.0	13	40		12	<1
	1.0	14	22		89	7
			60		84	<1

さらに分子内にニトロ基と二重結合を有する基質を合成して、この還元を行った (図 6)。水素は基質に対して 3 当量 (ニトロ基を還元可能な当量) 加えた。反応を室温で行ったところ対応するアミノ化体 (二重結合は還元されず) が高い収率で得られた。本サンプルを GC-MS で分析したところ、ニトロ基と二重結合の両方が還元されたものや、二重結合のみが還元された副生成物が微量で生じていることが示唆された。そこで反応を 0 °C で行ったところ、それらの副生成物はほとんど確認されず、極めて高い収率でニトロ基のみが還元された生成物が得られた。

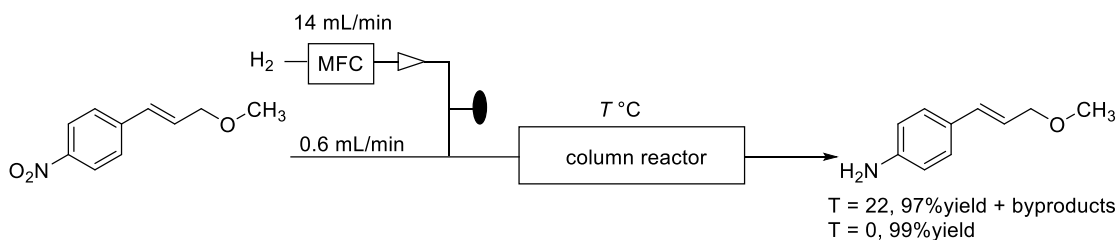


図 6. ニトロ基選択的な水添反応

以上の検討から、本カラムリアクターは水添反応に十分な反応性を有していること、さらに官能基選択的な還元が可能であることが示唆された。

最後に、それぞれの反応において1時間の連続運転を行った(図7)。Stilleカップリング反応においても水添反応においても1時間で収率を損なうことなく生成物を得ることができた。

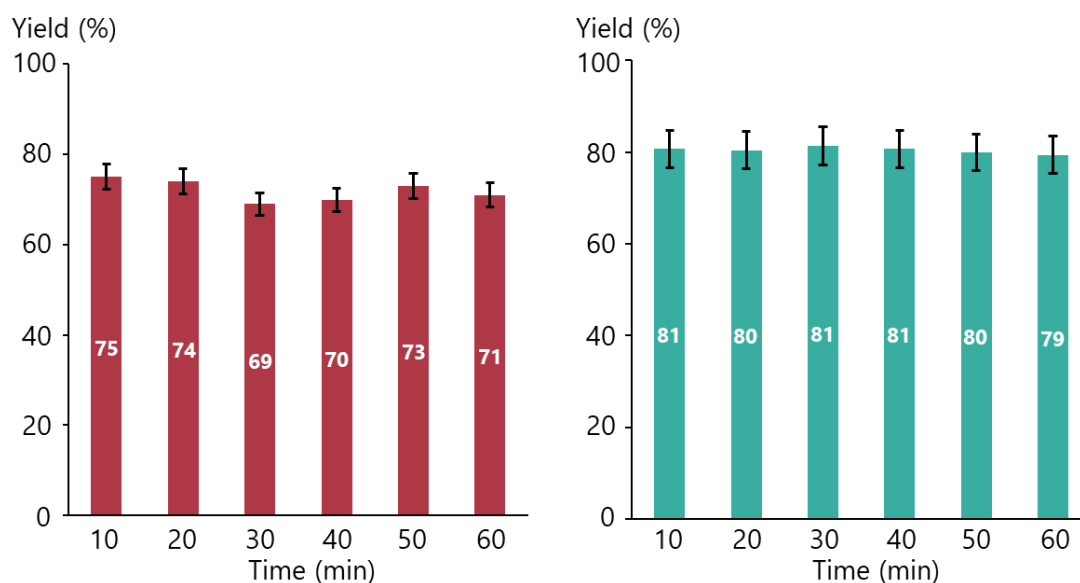


図 7. Stille 反応および水添反応の長時間運転

4. 結論

高活性なフロー型触媒反応装置を開発し、これを用いた触媒反応を達成した。本手法はラボスケールからそのままの大スケール化が可能であり、実際数日間の運転によるグラムスケール合成を、効率を損なうことなく実現可能であった。今後はこれを活用し、さらなる有用化合物合成や連続運転による大スケール合成へと展開していきたい。