

[研究成果報告書]

チューブアクターを用いた環境に優しい酸化反応開発

The University of Chicago, USA

中島江梨香

研究内容

有機合成における新しい合成方法の多くは、触媒反応で構成されている。しかし、現在の化学合成の触媒反応の研究の進歩は、1) 地球温暖化への人間活動の寄与を減少させる、2) 持続可能なエネルギー源を特定し、環境への影響を最小限に抑える(グリーンケミストリー)など、世界が直面する大きな課題の多くに対処することが重要である。

短ステップで、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も、合成化学者に課せられた大きな課題であるが、これまでに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開発されていない。本研究は、有機化学と工学の知見を融合させ、安全で環境に優しいプロセス合成(フローシステム)の開発を目指した。フローシステムは、拡散速度、熱伝導の高さから反応条件制御が容易で、不安定中間体を経由するまたは危険物質を用いた反応でも閉鎖系で再現性の高い反応が可能であることから注目されている。中でも、マイクロチューブリアクターは、フロー中の、マイクロ空間での反応で、比表面積が増大することから反応効率が向上し、設備の小規模化、高速混合が可能となる。

留学先であるシカゴ大学では、毒性または爆発性の高い化学物質を用いた危険な反応、特に、中間体にニトロソ誘導体が生成される酸化反応について、マイクロチューブリアクターを用いて、短ステップで、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手法の開発を行った。

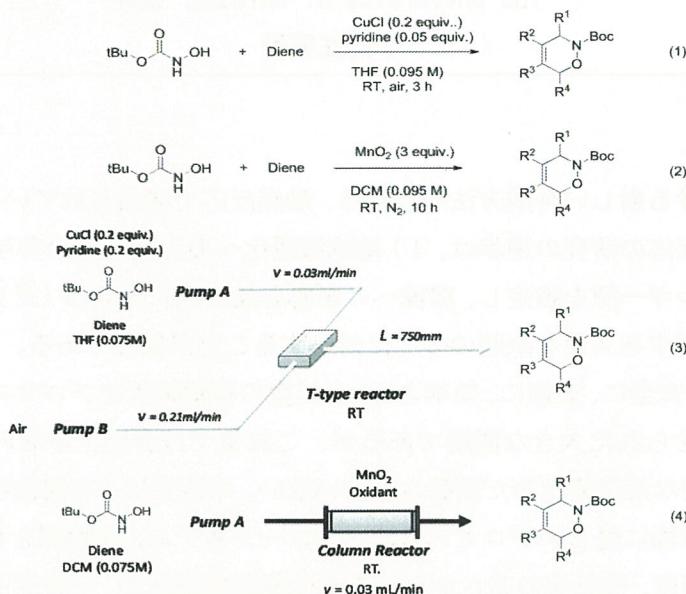
具体的には、マイクロチューブリアクターを用いて、空気を用いた酸化反応の検討を行った。CuCl を触媒とし、ピリジンを配位子に空気と反応させ、89%の収率を得ることに成功した。しかしながら、工業化する際に、送り込む空気のフロー調整に設備コストがかかること、空気と液面との境界でスパークが発生し火災の危険があることから、空気中の酸素をパーカーフルオロデカリンに溶解させ、溶解中の酸素との反応を検討した。この場合でも、先ほどの空気を用いた場合と同等の収率を得ることに成功した。しかし、この場合は、パーカーフルオロデカリンの使用量が多く、またパーカーフルオロデカリン自体の価格も高いため、別の触媒を用いた反応系を検討する必要がある。

そこで本研究は、1) 銅触媒を用いた酸化反応、2) MnO₂を用いたニトロソ発生機構を参考に新たな酸化反応について検討を行った。これらの触媒をカラムに充填する等の工夫をすることにより繰り返し(半永久的に) 使用できるようなフローシステムの構築を目指した。

本研究の結果は、ヨーロッパジャーナルに掲載された(Erika Nakashima, Hisashi Yamamoto, Continuous flow of nitroso Diels-Alder reaction, Chem. Commun., 51, pp. 12309–12312, 2015)。

研究結果 *Chem. Commun.*, 51, pp. 12309–12312, 2015.

投稿論文では、CuCl/air と MnO₂ の 2 種類の oxidants を用いて、温度、圧力の制御なしで、既存のフラスコ反応とフローシステムで nitroso Diels-Alder 反応を行った (Scheme 1)。



Scheme 1. Nitroso Diels-Alder reaction of *in situ* generation of dienophile (1) with CuCl/air in flask, (2) with MnO₂ in flask, (3) with CuCl/air using T-reactor in flow, (4) with MnO₂ using column reactor in flow.

このフローシステムでは、反応時に圧力、温度を調整することなく、副生成物の生成なく、高い収率で cycloadducts を生成することに成功した。1, 3-cyclohexadiene を生成する場合、oxidants に CuCl/air を用いた場合、フローシステムはフラスコ反応の 9 倍、oxidants に MnO₂ を用いた場合、フローシステムはフラスコ反応の 20 倍の速度で生成することができた。更に、MnO₂ カラム充填リアクターを用いた場合、oxidants と reaction mixture を分離する必要がないため、直接次の反応系（フロー）に接続することができる、acyl group または N-O bonding 開裂を達成することができる。

本システムは、この一つフローシステムを単純にパラレルに並べることにより、容易に生産量をスケールアップすることができる。実際に本論文では、1.2 mmol スケールの MnO₂ カラム充填リアクターを 5 つパラレルに並べ、反応させることにより、1.1 g の生産に成功した。スペースに応じて、基質のスケール、パラレルに並べるフローシステムの数を調整することにより、容易に生産量を任意の量にスケールアップすることができることを示した。

国際学会発表

- Nakashima E, Yamamoto H, Continuous flow of Nitroso Diels-Alder Reaction, 5th international conference of the Flow Chemistry, Berlin, Germany (February 2015). Poster
- Nakashima E, Yamamoto H, In situ Generation of Nitroso-Derivatives Using Flow Reactor, CRC international symposium, Chicago, USA (October 2014). Poster