

THE CHEMICAL TIMES

2022 No.1 (通巻263号)
ISSN 0285-2446

02 新年を迎えて 代表取締役社長 野澤 学

特集 | フローケミストリー

03 フローマイクロケミストリーに基づく反応集積化

京都大学大学院工学研究科 准教授 永木 愛一郎
京都大学大学院工学研究科 博士研究員 芦刈 洋祐

07 フロー連続プロセスのための分離精製技術

京都大学大学院工学研究科化学工学専攻 教授 外輪 健一郎

12 ポリスチレン架橋ホスフィンに基づく不均一系 遷移金属触媒の開発とフロー反応システムへの応用

東京大学大学院総合文化研究科 講師 岩井 智弘
九州大学大学院工学研究院 教授 三浦 佳子
北海道大学大学院理学研究院・WPI-ICReDD 教授 澤村 正也

17 フローケミストリーと機械学習の融合

静岡大学 グリーン科学技術研究所 教授 間瀬 暢之



KANTO CHEMICAL CO., INC.



新年を迎えて

代表取締役社長 野澤 学

あけましておめでとうございます。

「THE CHEMICAL TIMES」(通称:ケミタイ)の読者の皆様におかれましては、つつがなく良い新年を迎えられたこととお慶び申し上げます。

新型コロナウイルス感染症の世界的流行から2年が過ぎました。2021年後半以降の世界経済は、国や地域にばらつきはありますが、総じてコロナ危機から回復傾向にあり、欧米先進国では規制緩和に伴い需要が急増したため供給が追いつかず品不足からインフレ基調が続いております。我が国においても、経済再開を受け資源・コモディティ価格の上昇、半導体不足等での景気停滞の可能性も示唆される一方で、昨年10月に行われたCOP26(国連の気候変動対策会議)では「世界の平均気温の上昇を産業革命前から1.5度に抑える努力をする」とした成果文書も採択され、地球環境保護により国または企業の今後の成長に大きな影響を及ぼす様に思います。

昨年はスポーツの世界で日本人の活躍が多く見られる年でもありました。男子プロゴルフの松山英樹選手のマスターズ優勝、米メジャーリーグでは大谷翔平選手の年間MVPの獲得、そして1年延期後に開催となった東京オリンピック・パラリンピックでは日本は史上最多となる58個のメダル獲得など、閉塞感のある日常生活の中で、夢を実現する姿に非常に感動いたしました。

また科学界では、10月にはプリンストン大学の上級研究員である真鍋淑郎さんがノーベル物理学賞を受賞されました。受賞

理由は大気と海洋を結合した循環モデルを提唱し、二酸化炭素が気候に与える影響を世界に先駆け明らかにされ、地球温暖化研究の根幹となる成果をあげているとの事です。一方で、新型コロナウイルスの研究開発は急速に進み、ワクチンや治療薬の速やかな開発により科学の成果、進歩を実感した一年になりました。研究者の弛まぬ努力と成果に敬意を表するとともに、さらなるご活躍を心よりお祈り申し上げます。

さて、当社ではWithコロナ・Afterコロナ時代と言われる中、皆様への情報提供ツールとして、Webでのセミナーの開催、メールマガジンを開始しました。各種分析関連・有機合成関連・食品分析関連・材料関連・ライフサイエンス関連のお客様に、セミナーや学会展示また、製品・技術情報を提供しております。配信をご希望の方は、当社試薬事業本部までご一報下さい。ご利用をお待ちしております。

最後に、本誌は1950年の創刊以来、今号で263号となりました。今号は「フローケミストリー」をテーマに最新の論文を掲載しました。今年も毎月テーマを絞り、画期的な話題を提供してまいります。今後の「ケミタイ」を楽しみにして頂くとともに、ご要望がありましたらお寄せいただくと幸いです。引き続き皆様のご指導、ご鞭撻を何卒宜しくお願い申し上げます。

この一年が皆様にとって光輝に満ちた幸多い年でありますように祈念しております。



フローマイクロケミストリーに基づく 反応集積化

Reaction Integration Based on Flowmicro Chemistry

永木 愛一郎

NAGAKI Aiichiro

京都大学大学院工学研究科 准教授

Graduate School of Engineering, Kyoto University (Associate Professor)

芦刈 洋祐

ASHIKARI Yosuke

京都大学大学院工学研究科 博士研究員

Graduate School of Engineering, Kyoto University (Postdoctoral Fellow)

KEYWORD ▶

フローマイクロリアクター

不安定中間体

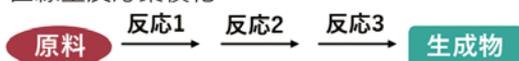
反応集積化

はじめに

01

天然物や生理活性物質など、魅力的な物性を持つ有機化合物は得てして複雑な構造をしており、そのためこれらの化学合成には多段階の反応を要する場合が多い。多段階反応による合成を行う上で、全ての反応で中間体を単離・精製していたのでは、時間的なコストに加え精製に使用する試薬など、エネルギーコストや人的コストは莫大なものになってしまう。そのため反応を集積化、すなわち中間体を精製せずに後続反応に用いることにより、これらコストの削減が図られる。反応の集積化はその形式により直線型と収束型に大別できる(図1)。いわゆるワンポット反応のようにフラスコの中に次々に試薬を加えていくような、順番に反応を進行させていく形式が前者の代表例である。これに対し、別々に進行した複数の反応中間体をそのまま一つの反応へと導く手法が収束型の反応集積化であり、直線型に比べ収率の低下が抑えられるという特長がある。

直線型反応集積化



収束型反応集積化

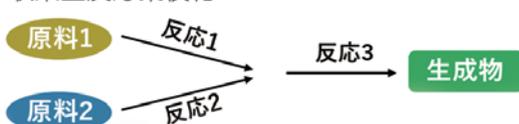


図1 直線型および収束型反応集積化の模式図

一方で筆者らは、フラスコなどバッチ型の反応器とは異なるフロー型の、中でも流路径がマイクロメートルサイズのフローマイクロリアクターを用いた化学反応を開発してきた。表1にはフローマイクロリアクターの構造的な特長と、それらが化学反応の

重要な要素である温度・時間・混合に対しどのような影響があるかを示している。すなわちフローマイクロリアクターは、比表面積が大きく熱交換効率が高いため正確かつ効率的な温度制御が可能であり、流路内を溶液が流れる時間(滞留時間)をバッチ型反応器における反応時間として扱うことができるため、手作業では不可能なほど短い時間ですら精密に制御可能であり、拡散距離が短いため高速な試薬の混合・均一化が可能である。これら合成化学上の利点を活用し、筆者らはバッチ型合成では不可能な合成化学に取り組んでいる。本稿では我々がこれまでに達成してきた、それらバッチ型合成では不可能な合成化学を基にした反応集積化、特に複数の異なる不安定中間体を經由する反応集積化について、その具体例とともに紹介する。

表1 フローマイクロリアクターの特長と合成反応への利用

| 要素 | 特長 | 合成反応における利点 |
|----|----------|------------------------------|
| 温度 | 比表面積が大きい | 正確かつ効率的な温度制御が可能 |
| 時間 | フロー型の反応器 | リアクター内の体積と溶液の流入速度で制御可能 |
| 混合 | マイクロ空間 | 拡散距離が短いため高速かつ高効率に試薬の拡散・混合が可能 |

競争的並行反応の選択性制御に基づく
直線型反応集積化

02

化学変換が進行しうる複数の官能基が存在する際の反応選択性、すなわち化学選択性は、合成化学における重要な概念である。反応速度論解析など種々の研究が進められた今日ではある程度の予測が可能であり、例えばカルボニル化合物の反応のしやすさといった形で有機化学の教科書にも記載されている。全合成など複雑分子合成においては、緻密な反応設計によりそれぞれの官能基における反応速度差を見分けることで、目的の官能基のみに化学修飾を施すといった選択的な化学反応を駆使し

た精密有機合成がなされている。しかし高反応性の活性種を用いる高速反応では必ずしもこれらの知見は当てはまらない。例えばアルデヒド部位とケトン部位を有する基質 **1** に対する有機リチウム試薬の反応では、通常の求核剤とカルボニル化合物との反応を考えれば、アルデヒド部位のみと反応した生成物 **2** が選択的に得られると予想される。しかしバッチ型反応器で本反応を行うと **2** の生成割合は低い(図2)¹⁾。これは混合の不均一さや、それに由来する局所的な発熱など複数の要因によるものと考えられる。実際、高速混合が可能で熱交換効率の良いフローマイクロリアクターを用いれば、反応速度論に従い、高選択的に **2** が得られることを我々は見出している。すなわちフローマイクロリアクターを用いることで競争的に進行する高速な並行反応の選択性制御が可能である。

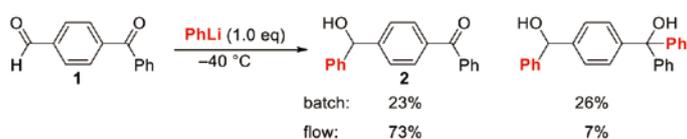


図2 同一分子内にアルデヒド部位とケトン部位を持つ化合物とフェニルリチウムの反応¹⁾

フローマイクロリアクターによる高速な競争的並行反応の選択性制御を活用し、我々は反応性官能基を持つモノマーのアニオン重合およびブロック共重合研究を行った。アニオン重合では、開始剤がモノマーの二重結合に付加することでアニオン種が生じ、これが繰り返されてポリマー主鎖が伸長していく。したがって反応性官能基を持つモノマーを用いる場合、開始剤は官能基でなく二重結合と選択的に反応する必要がある。しかし比較的安定なモノマーであるスチレン類のアニオン重合では、開始剤として有機リチウム試薬を用いる必要があり、そのため選択的に開始反応を行うことは困難である。例えば図3に示すプロモスチレン類の重合における開始反応では、プロモ基のハロゲン-リチウム交換反応を抑制し、二重結合部位との付加反応を選択的に行わなければならない。

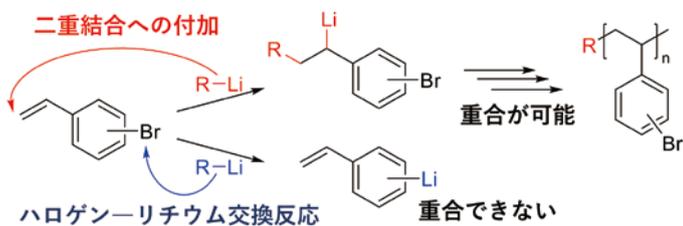


図3 プロモスチレン類の重合における選択性。Rはアルキル基。

図4にフローマイクロリアクターを用いた4-プロモスチレンの単独重合の結果を示す²⁾。図中の灰色の管はステンレス製のチューブリアクターを、黒色で示した立体はステンレス製のV字型およびT字型対面衝突型混合器を表している。セカンダリーブチルリチウム(sBuLi)と α -メチルスチレンから発生させたアルキ

ルリチウム **3** を開始剤とし、20当量の4-プロモスチレンの重合をフローマイクロリアクター内で行った。この際、開始剤 **3** とモノマーを混合するマイクロミキサーM2の形状、およびそこへ流入する溶液の総流速を変化させ、得られたポリ(4-プロモスチレン)の分子量分布(PDI)をGPCにより分析した。その結果、ミキサー内部の直径が小さく、溶液の衝突角が小さく、かつ流速が速い条件、すなわち溶液の混合が高速な条件ほど、分子量分布の狭いポリ(4-プロモスチレン)が得られることがわかった。これは混合速度が速いほど均質性の高い重合活性種が生じたことを示唆しており、混合性能の向上により反応選択性が向上した結果、均一性の高い生成物が得られたことを意味している。

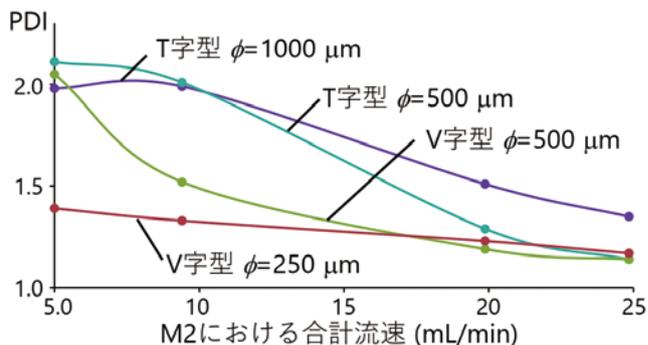
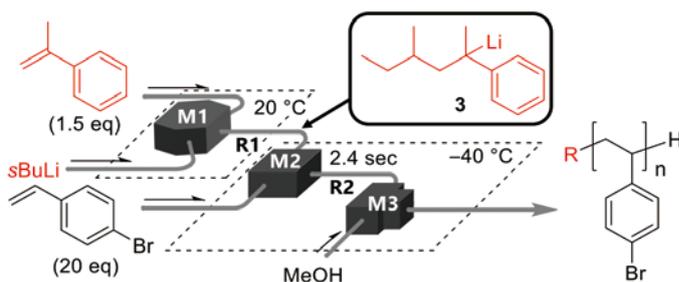


図4 20当量の4-プロモスチレンの重合において混合器M2の形状と流速が分子量分布に及ぼす影響

この条件を用い、プロモスチレン類を用いたブロック共重合を行った(図5)。すなわちプロモスチレン(monomer-1)由来の重合活性種に対し、次のモノマー(monomer-2、青色で表記)を加えることで異なる種類の活性種へと変換する直線的な反応集積化である。monomer-2として種々のプロモスチレン類を用い、上述の通りV字型のマイクロミキサーを用いた高流速のフロー反応を行ったところ、分子量分布の制御されたポリ(プロモスチレン)類が得られた。これらポリ(プロモスチレン)のプロモ基はカップリング反応やハロゲン-金属交換反応などにより官能基化が可能であることから、重合後修飾法³⁾により官能基化されたブロックコポリマーへと導くことができるため、高機能化された高分子材料へと自由に変換可能である。

滞留時間の精密制御に基づく収束型反応集積化

03

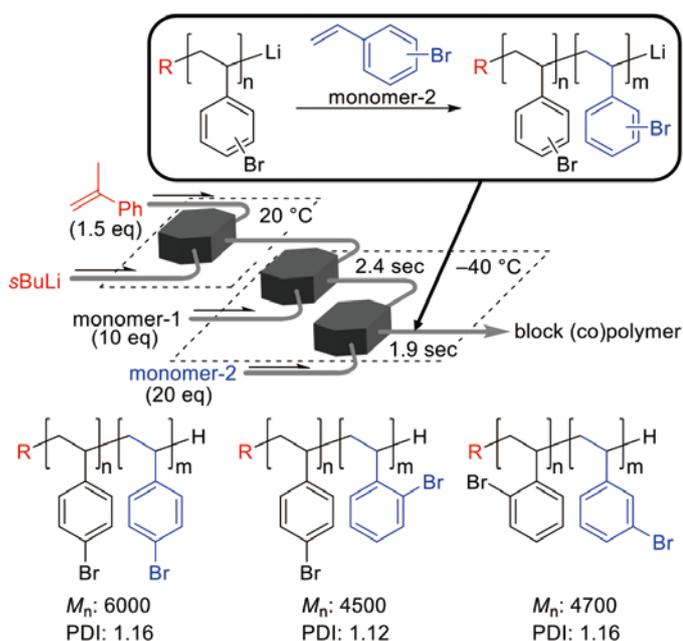


図5 フローマイクロリアクターを用いたプロモスチレン類のブロック重合²⁾

加えて直線的な反応集積化では、構造や物性の異なる反応剤を連続的に導入することにより非対称型の化学種を合成できる。ジプロモアレーン類に対しハロゲンリチウム交換反応とトランスメタル化反応を繰り返すことによる、同一芳香環上に異なる複数の金属性置換基が導入された芳香族化合物(バイメタリックアレーン)の合成がその例である(図6)⁴⁾。原料に複数存在するプロモ基の一方のみを選択的かつ高効率にリチオ化およびボリル化し、得られるボラート中間体の未反応のプロモ基に対し再度ハロゲンリチウム交換反応を選択的に行うことで、従来のバッチ型合成では困難なバイメタリックアレーン類の合成が達成できる。また金属性反応剤の代わりにトシルアジドを求電子剤として用いて発生させたトリアゼンを活性中間体とした、アジド基と金属性置換基という異なる反応性置換基を有する芳香族化合物の合成も達成している⁵⁾。

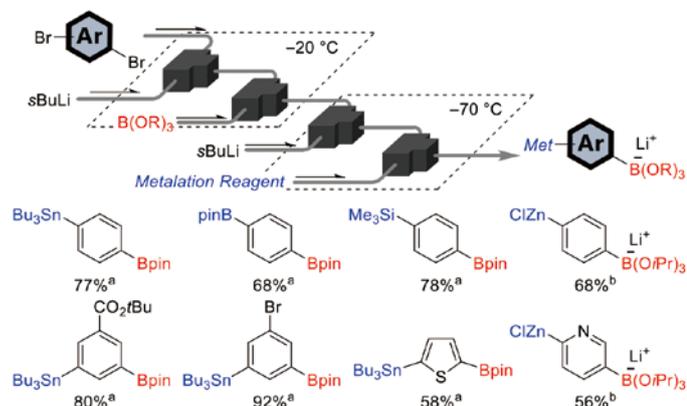


図6 フローマイクロリアクターを用いたバイメタリックアレーン合成⁴⁾。

^{a)}反応後、ピナコールボランで処理して収率を算出した。

^{b)}反応後、ヨウ素およびピナコールボランで処理して対応するヨウ化物として収率を算出した。

活性種を取り扱う合成化学では、生じた活性中間体が分解する前に後続反応により安定な中間体へと変換する必要があることから、活性種の寿命が極めて重要である。寿命が秒やそれ以下のスケールである場合、手作業で試薬を加えるバッチ型合成では、分解前に試薬を加えることは困難である。あらかじめ試薬を加えておき、活性種が発生した直後に共存する試薬で捕捉する方法(内部クエンチ法)がしばしば採用されるが、その捕捉試薬が活性種の発生反応に関与しないことが前提となることから適用条件は限られる。

これに対し滞留時間を反応時間として扱うことができるフローマイクロリアクターでは、手作業では不可能なほど短い時間ですら精密に制御可能である。いわば時間を空間で制御する合成化学⁶⁾であり、実際に筆者らは寿命が数ミリ秒の活性種の発生と反応をフローマイクロリアクターの精密滞留時間制御により達成している。図7に示す、フルオロメチルリチウムの発生と反応はその一例である⁷⁾。フルオロヨードメタンのハロゲンリチウム交換反応により生じる不安定中間体であるフルオロメチルリチウムは、あらかじめ求電子剤を加えておく内部クエンチ法ではメチルリチウムが求電子剤と反応するケースが多く、バッチ法の適用は一部の求電子剤に限られていた⁸⁾。そこでフローマイクロリアクターを用い、フルオロヨードメタンとメチルリチウムの混合後の滞留時間を13ミリ秒としたところ、目的生成物が高収率で得られた。一方で、滞留時間を0.21秒に設定すると収率は大きく減少し、1.5秒以上になると全く生成物が得られない結果となった。すなわちミリ秒スケールの極めて短い寿命を持つ本活性種に対し、フローマイクロリアクターの精密滞留時間制御を活用することで、これが分解する前に求電子剤との反応が可能となったと言える。

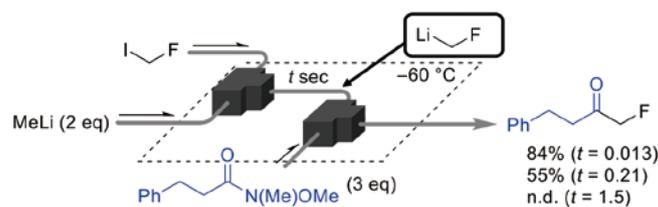


図7 精密滞留時間制御による高活性中間体の発生と反応⁷⁾

活性中間体を介する収束型反応集積化では、フローマイクロリアクターの精密滞留時間制御が必須である。複数の活性種を同一空間内で発生させることは困難であることから、これらはそれぞれ別の反応空間で発生させる必要がある。それぞれ異なる寿命を持つそれら活性種を、分解前に混合し反応させることはバッチ型合成では不可能に近い。一方フローマイクロリアクターの場合、反応はチューブリアクター内で進行することからチューブごとに異なる反応を行うことができる。すなわち空間的に反応が分割でき、その反応時間をそれぞれ制御可能である。したがっ

て従来法では考えられない、別々に発生させた活性種同士の反応が可能である。

その一例としてベンザインを中間体とする三成分カップリング反応を挙げる。ベンザインを含めたアラインは極めて反応性の高い中間体である。2002年にSchlosserらは1,2-ジハロベンゼンから発生させたベンザインを系中のアリールリチウム種で捕捉する、遷移金属触媒を用いないビアリール類合成を報告した。しかしこの反応では複数のアリールリチウム種が同一空間内に存在するため、反応性や寿命のバランス制御が困難であり、合成可能なビアリールは限られていた⁹⁾。そこで我々はフローマイクロリアクターを用いた収束型反応集積化によるベンザインとアリールリチウムの反応を検討した¹⁰⁾。

図8に我々がベンザインの反応に用いたフローリアクターの模式図を示す。図の左側のリアクターでは、2-ブロモヨードベンゼンのハロゲン-リチウム交換反応により2-ブロモフェニルリチウム **4**を、右側のリアクターでは4-クロロプロモベンゼンのハロゲン-リチウム交換反応により4-クロロフェニルリチウム **5**をそれぞれ発生させている。前者は-70 °Cの恒温槽中0.22秒、後者は0 °Cの恒温槽中0.31秒という異なる温度・時間条件で発生反応を行いマイクロミキサーM3へと流入している。すなわちそれぞれの活性種の発生速度と寿命に応じ、温度と滞留時間をフローマイクロリアクターにより制御した上でこれら活性種同士を混合し反応させている。M3以降のチューブリアクターでは温度を-30 °Cに設定し、2-ブロモフェニルリチウムをベンザインへと変換することで**5**とカルボリチオ化を行い、ビフェニル型のリチウ

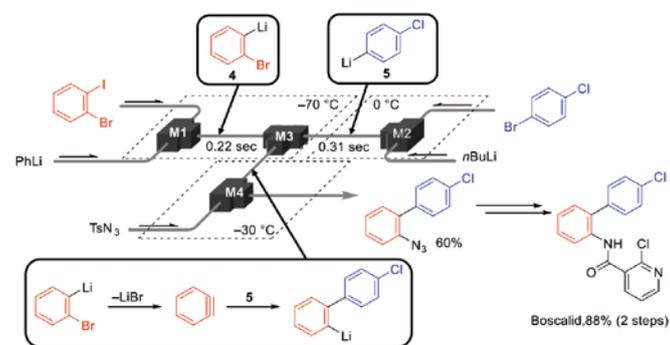


図8 収束型反応集積化による三成分カップリング反応¹⁰⁾

ム種へと変換している。最後にこのリチウム種とトシルアジドをミキサーM4で混合し反応させることで目的のビアリールアジドが良好な収率で得られた。すなわちベンザインを鍵中間体とする遷移金属触媒フリーの三成分カップリング反応である。得られたビアリールアジドは、還元およびアミド化により殺菌剤であるボスカリドへと変換可能である。

収束型反応集積化は複数の活性種を同時に扱うことができるため、多成分カップリングによる複雑分子の短工程合成が可能である。ベンザインを用いた三成分カップリング反応の他にも、カルバモイルリチウム種を鍵中間体とした三成分カップリング反応による α -ケトアミドのフロー合成なども達成している¹¹⁾。

持続可能な環境調和型化学反応という観点から、単離精製を行わない反応集積化は今後より重要性を増していくと考えられる。反応場を空間的に分割するフローマイクロリアクターは連続的な反応の自由度が高いため反応集積化に極めて適した反応器と言える。しかしフローマイクロリアクターの利点はこれだけにとどまらない。これまでのバッチ技術では集積化できなかった反応、とくに活性中間体が介在する反応を、高度な反応選択性制御や滞留時間制御により集積化可能である。直線型反応集積化による活性種から活性種への変換や、収束型反応集積化による活性種同士の反応はまさにバッチ技術では達成できない集積化であり、本稿ではそれを体現した例を紹介した。今後も「フラスコでは不可能な化学を可能にする」をスローガンに、フラスコ反応では達成できない分子変換の深化と発展を続け、フラスコ反応では合成できない新規有用化合物の合成研究領域を開拓していきたい。

本研究成果は京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻有機合成化学研究室の諸氏をはじめとする共同研究者の皆さまの弛まぬ努力と研鑽の賜物です。この場を借りて共同研究者の皆さまに深くお礼申し上げます。最後に、フローマイクロ合成の分野を牽引され、2019年にご逝去された吉田潤一先生の薫陶につきまして、ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) A. Nagaki, K. Imai, S. Ishiuchi, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(6), 1914-1918 (2015).
- 2) Y. Ashikari, T. Tamaki, T. Kawaguchi, M. Furusawa, Y. Yonekura, S. Ishikawa, Y. Takahashi, Y. Aizawa, A. Nagaki, *Chem. Eur. J.* in press (2021) DOI:10.1002/chem.202103183.
- 3) M. A. Gauthier, M. I. Gibson, H.-A. Klok, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**(1), 48-58 (2009).
- 4) Y. Ashikari, T. Kawaguchi, K. Mandai, Y. Aizawa, A. Nagaki, *J. Am. Chem. Soc.* **142**(40), 17039-17047 (2020).
- 5) D. Ichinari, Y. Ashikari, K. Mandai, Y. Aizawa, J. Yoshida, A. Nagaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**(4), 1567-1571 (2020).
- 6) 吉田潤一, 有機合成化学協会誌 **76**(4), 373-375 (2018).
- 7) M. Colella, A. Tota, Y. Takahashi, R. Higuma, S. Ishikawa, L. Degennaro, R. Luisi, A. Nagaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**(27), 10924-10928 (2020).
- 8) G. Parisi, M. Colella, S. Monticelli, G. Romanazzi, W. Holzer, T. Langer, L. Degennaro, V. Pace, R. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **139**(39), 13648-13651 (2017).
- 9) F. Leroux, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**(22), 4272-4274 (2002).
- 10) A. Nagaki, D. Ichinari, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(35), 12245-12248 (2014).
- 11) A. Nagaki, Y. Takahashi, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**(17), 5327-5331 (2016).

フロー連続プロセスのための 分離精製技術

Separation technology for flow continuous manufacturing

外輪 健一郎

Ken-ichiro Sotowa

京都大学大学院工学研究科化学工学専攻 教授
Kyoto University, Dept. of Chemical Engineering (Professor)

KEYWORD ▶ 連続生産 晶析 蒸留

フローケミストリーを利用した物質生産

01

化学プロセスはバッチプロセスと連続プロセスに大きく分類することができる。医薬品やファインケミカルといった生産量が比較的小さい製品の製造では、バッチプロセスを用いるのが定石とされている。すなわち攪拌槽に原料を仕込んで反応させ、その後取り出して再び次の原料を仕込むという操作の繰り返しで生産が行われる。バッチプロセスは設備コストが小さいことや柔軟性に富むといった利点がある。使用する試薬の数や反応時間が変化したとしても容易に対応できる。また1つの装置を使い分けて複数の反応を行うことも可能である。1つの装置で複数の製品が作れるということは単位製品当たりの設備コストを抑えることにもつながる。化学の研究室の中で行われる実験はバッチプロセスである。有用な物質が見つかった時にそれを工業生産する際に、設備がバッチプロセスであれば各機器をどのような手順で運転すればいいかが明確である。スケールアップの問題があるにしてもスムーズに商用生産を開始することができる。

一方で、石油化学プロセスに代表されるような大量処理が必要な分野では、原料を連続的にポンプで送り込みながら処理する連続プロセスが適する。大型の装置を構築して連続運転することでスケールメリットにより製造原価を下げる事が可能になる。

以上のように化学産業では生産量を1つの主要な指標としてバッチ及び連続プロセスが利用される場面が分類されてきた。しかし近年では生産量が小さくバッチプロセスが活躍していた分野において連続生産方式の導入が検討されている。これには幾つかの理由がある。1つはバッチプロセスでは処理をするたびに製品の品質が変動しがちである。また運転のマンパワーが高い。理系人材の減少に伴って運転員が少なくても運転可能な生産設備が必要になることが予見されている。

これらの問題を解決する手段として、従来バッチプロセスが活用されていた少量生産プロセスのための連続生産技術が注目されている。このような動きを後押ししたのが、西暦2000年頃から

のマイクロリアクタの登場やフローケミストリーの発展であると私は考えている。これらは微細管路を用いた流通式の反応装置を利用する技術である。混合速度や伝熱速度を一層高速にできることや、滞留時間をミリ秒のオーダーで制御できることなど、フラスコでは実現できなかった反応条件の制御が可能である。実験室においてフローケミストリーによる興味深い反応事例が数多く報告されるようになった。このような利点を製造プロセスで活用することにも大いなる期待が集まっている。

医薬品分野での連続生産の実現を目指す研究プロジェクトは国内だけを見渡してもいくつかが進行している。産業技術総合研究所や東京大学の研究者が中心となってフロー合成システムのための技術交流をすることを目的としてフロー精密合成コンソーシアム(FlowSTコンソーシアム)¹⁾が設立され活発に活動を展開している。2018年からは高砂ケミカルを中心とした企業中心のチームが原料投入からパッケージングまでを一貫して行うことのできる連続プロセスの開発を進めている²⁾。このプロジェクトでは種々の操作をモジュール化し、その組み換えが可能な汎用性の高い生産技術の構築までも目指している。2019年からは東京大学及び産業技術総合研究所を主要メンバーとする機能性化学品精密生産プロジェクトが開始した³⁾。現在では国内外で多くの大学、企業、研究機関が連続生産のための技術開発を進めている。

フロー連続プロセスのための 技術開発の必要性

02

すでに述べたように化学産業では連続プロセスを伝統的に活用してきた分野がある。このためバッチプロセスを連続プロセスに変換することは難しくないと思われるかもしれない。しかし従来の連続プロセス技術は大量処理を念頭に置いて開発されている。バッチプロセスが使われていたような少量生産プロセスにそのまま効率よく適用できる連続生産技術は意外と少ない。装置が小型化すると滞留時間に制限が生じやすくなるし、また固体の

存在が問題となる場面が多い。連続生産プロセスのための技術開発はこれらの制約を無視して進めることはできない。

連続生産プロセスは、化学プロセスの一種であるので多種多様な操作の組み合わせで構成されることになる。これらの操作は、有用な物質を生み出すための反応工程と混合物から目的物質、未反応原料、副生成物を分ける分離精製工程に大きく分けることができる。反応工程の装置についてはフローケミストリーの研究において開発された技術や知見を活用することができる。フローケミストリーを利用した合成では、短い反応時間で高い収率を達成できる。多段の反応であっても、高い性能を示すフロー反応器を組み合わせることでコンパクトな空間で一気通貫の合成プロセスを実現できると期待される。東京大学の小林らのグループによるロリプラムの合成はこれを実証した有名な事例である⁴⁾。

一方の分離装置については小型で連続操作できるものは限定されている。この理由の1つは滞留時間が短いということが挙げられる。さらに、高度な分離を行うためには2種類の流体を向流接触させる必要がある。向流とは2種類の流体が逆方向に流れながら互いに接触している状態を示す。蒸留や吸収装置では、蒸気と液が逆方向に流通し、向流接触している。向流接触操作を行うことによって初めて多段の平衡分離操作(平衡接触による操作を多数回繰り返す操作)による濃縮が可能になるのである。マイクロ流路の特性として気液や液液二相流における相間物質移動が速いことが指摘されている。通常のマイクロ流路における流動状態は2つの相が同じ方向に流れる並流の操作であるので、これによって実現しているのは一段分の分離である。多段の分離が必要な場合には2つの相を向流接触させることを避けられないが、これを小さな空間でうまく実現することは難しい場合が多い。また分離操作には晶析やろ過、乾燥などのように固体が関与するものがある。小さな空間で固体を使うと当然ながら閉塞といった問題が生じやすくなる。

フローケミストリーを利用した連続生産プロセスを実現するには、従来にない新しい考え方をもち込んで連続分離装置を開発する必要がある。各種分離操作は長い歴史を持っており、設計及び操作手法が確立されているが、近年になってプロセス強化というキーワードで各種の新しい化学装置が提案されている。プロセス強化は厳密に定義されていない言葉であるが、従来型の装置の改善ではなく新しい考え方をもち込んで性能を大幅に向上させる取り組みであると理解いただきたい。フローケミストリーは反応分野におけるプロセス強化の1種であるといえる。以降では、晶析と蒸留を取り上げて連続生産のための研究開発の状況を紹介したい。

一回の操作でも高純度の物質を得ることができる。

バッチプロセスにおいては攪拌槽を使って晶析操作が行われている。連続的に晶析操作を行う最もシンプルな方法は、攪拌槽に連続的に原料溶液を供給し生成したスラリーを連続的に抜き出すというものである。タンク型であるので流通式であっても滞留時間を比較的長くできるという特徴がある。小型の攪拌槽を使った連続操作技術については現在も多くの研究者が取り組んでいる⁵⁾。この形式のものは装置がシンプルであり閉塞の問題が小さいという利点がある。一方で、流体の滞留時間分布が広くなることから最終的に得られる結晶の粒径分布が広くなりがちである。

粒径分布を狭くするには滞留時間分布を狭くする方が有利である。このためタンク型ではなく管路を利用した晶析装置の研究が進んでいる。最も単純な方法は溶液を冷却したパイプの中を流通させたり、あるいは貧溶媒と混合して流通させたりして結晶を析出させる方式である(図1)。一般に溶液が過飽和状態になっても、核が生じるまでにしばらく時間を要する。これは誘導期間と呼ばれ、必要な滞留時間を長くしてしまう因子である。これを短くする手法としては超音波照射が広く用いられている。超音波照射を用いない場合には、予め発生しておいた結晶核や種晶を成長させる過程のみに注目した報告が多い。

結晶成長のみを目的とした研究としては、例えばEderらのアセチルサリチル酸の冷却晶析が挙げられる⁶⁾。種晶スラリーを滞留時間5分程度の管路に流通させ、結晶粒径分布の広がりを抑えながら結晶を成長させることに成功している。超音波を照射することによる核発生促進効果は複数の研究者によって確認されている。Furutaらは、超音波照射が可能な装置を開発して晶析実験を行い、バッチ式の装置に比べて微細な結晶を得ることに成功している⁷⁾。結晶が微細化は多数の核が発生したことの証拠である。Hussainらもアセチルサリチル酸の貧溶媒晶析において超音波照射を行うことにより、誘導時間が短くなっていることを実験的に証明している⁸⁾。

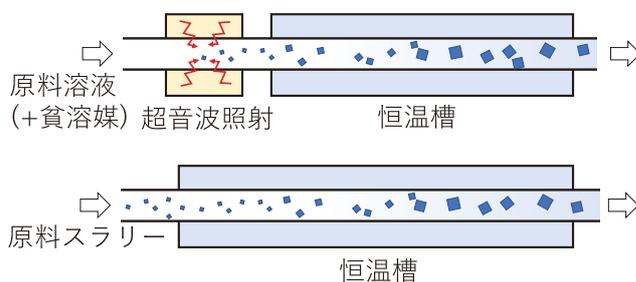


図1 管路を利用した晶析:
(上) 超音波照射により核発生を促進する方式
(下) 種晶などの成長のみを行う方式

直径1~2mm程度の管路内では流れが層流になりやすい。層流になると滞留時間分布が広がるだけでなく、管路の断面方向に温度、濃度、それに固体濃度の分布が生じ、製品結晶の品質を低下させる原因となる。これを防ぐには装置内部を攪拌する機構の導入が有効である。Alvarez and Myersonは管路内に

連続晶析技術

03

医薬品製造において重要な分離技術として晶析が挙げられる。晶析は溶液から目的物質を固体として取り出す操作であり、

スタティックミキサーを利用して、ケトコナゾール、フルフェナム酸、グルタミン酸の貧溶媒晶析を試み、結晶粒径分布の制御に成功している⁹⁾。また、蛇行した流路を利用することによっても断面方向の攪拌効果を得ることができる。管路が曲率を持つとき、遠心力によって断面上に渦が生じる。これをDean渦という(図2)。Hohmannらは樹脂のチューブを金属板に巻き付けることでDean渦を形成させる装置を開発した¹⁰⁾。アラニンの種晶スラリーの成長実験を行って、管路内の堆積が防ぐことができ、結晶成長を促せることを示している。

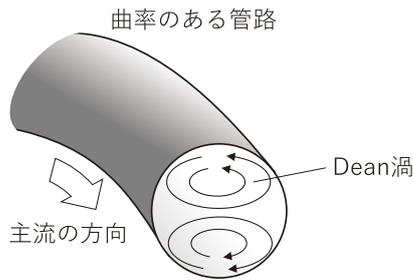


図2 屈曲した管路の断面にみられるDean渦

管路内の混合を促す方法としてセグメント流を利用する方法もある。ここでセグメント流とは気体と液体の短いセグメントが交互に流れる状態を指し、スラグ流とも呼ばれる(図3)。セグメント流では、各セグメント内に循環流が生じてその内部が攪拌されることが知られている。Kudoらはセグメント流を用いてタウリンの貧溶媒晶析を行っている¹¹⁾。この実験では溶液に貧溶媒を加えたのちに、晶析には関与しない空気を管路に導入することでセグメント流を発生させている。超音波照射も併せて活用し、より単分散に近い結晶群を得ている。

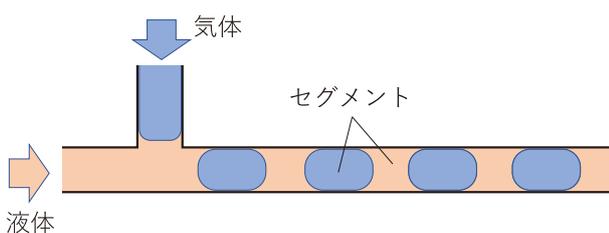


図3 セグメント流:気体と液体の短いセグメントが交互に流れる状態を指し、スラグ流とも呼ばれる

管路を利用したユニークな晶析装置としてContinuous Oscillatory Baffled Crystallizer (COBC)が注目されている(図4)。これは管路の中に複数のオリフィス状のバッフルを設けた管路を利用するものである。バッフルを通過する際に流れの縮小と拡大が起きるため、混合を促進できる。COBCではさらに流路の端にピストンを設けて振動操作することで、流体全体がオリフィスを前後に振動させながら流通させる。これによって流体がバッフルを通過する頻度が増大し、混合を一層促進できる。Lawtonらは、回分式の冷却装置で40分から9時間をかけ

て析出させていた物質を12分で得ることができたと報告している¹²⁾。近年ではCOBCに関する報告が増えてきており、注目度の高さが感じられる。

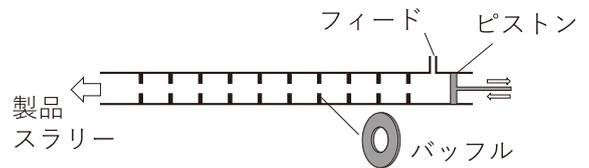


図4 Continuous Oscillatory Baffled Crystallizer (COBC)

別形式の連続式晶析装置として注目を浴びているのが、テイラークエット流れを利用した装置である(図5)。この装置は二重円筒型であり内円筒と外円筒ではさまれた箇所が流路となる。運転の際には外円筒は静止したままであるが、内円筒を一定の速度で回転させる。流体は内円筒の回転によって回転運動する。このとき条件が揃うと断面方向に渦が並んで生じる。このような流動状態をテイラークエット流れという。攪拌槽に比べて混合性能を向上できることが期待できるため晶析装置への応用が検討されている。炭酸カルシウム¹³⁾や硫酸バリウム¹⁴⁾、タウリン¹⁵⁾といった物質を取り上げた応用研究が行われ、粒径分布をシャープにできることや、装置体積あたりの生産速度を、攪拌型装置に比べて大きくできることが確認されている。

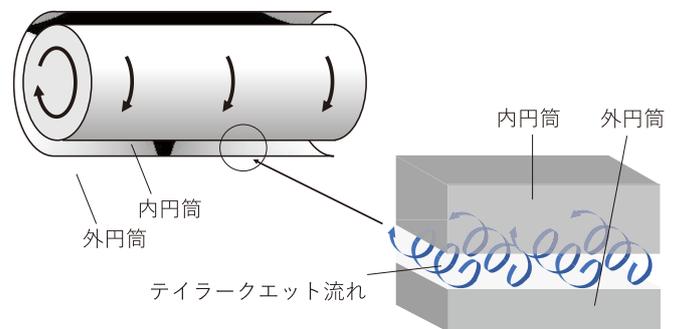


図5 テイラークエット流れ

管路やテイラークエット流を利用した装置が、攪拌槽に比べて、晶析装置として高い性能を示す理由は、流動状態の違いにあると考えられる。攪拌槽の内部の状態に注目すると、インペラの周りには強い乱流が生じているが、インペラから離れるにつれて乱流の強度が弱くなる。粒子がインペラから離れると流体は粒子に対してほぼ一様流(図6)となって流れていると考えられる。一方で、管路やテイラークエット流中では、粒子は一様流ではなく、せん断流中に存在していると考えられる。特にテイラークエット流では強力なせん断力が常に作用しているのは明白であり、またセグメント流においても粒子が受けるせん断力が攪拌槽よりも大きいことが指摘されている¹⁶⁾。Kitagawaら¹⁷⁾は、これらの流動様式が結晶周りの物質移動に及ぼす影響を数値計算によって調

査した。その結果、せん断流によって物質移動速度が増大し、その傾向は微細な粒子について特に顕著であることを示した。装置開発と合わせてこのような現象解析が進むことで小型連続プロセスのための晶析技術の開発が一層進展すると期待される。

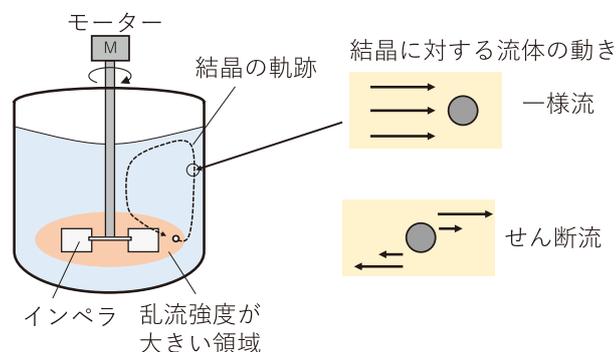


図6 攪拌槽内の結晶に対する流体の動き:インペラから離れたと流体の流れに乗って結晶が浮遊するため、結晶から見た流れは一様流に近くなる

状や円筒状の物体を回転させ気液間の物質移動を促進することを狙った装置である。現在までにこれを連続蒸留に活用した事例はほとんどない。HiGeelは円筒型というよりも円盤状の装置であり、ドーナツ状の充填物の回転で生じる強い遠心力によって、気液接触後に発生する飛沫を即座に気相と分離できる(図8)。

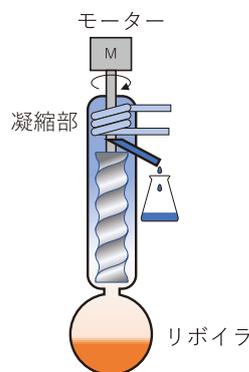


図7 スピニングバンド

小型連続蒸留

04

蒸留は加熱と冷却だけで分離精製が可能な非常に便利な技術である。医薬品が揮発性であることは珍しい。このため医薬品製造プロセスでは製品の精製で使われることは少ないが、溶媒置換や溶媒回収では重要な技術である。

現在化学産業で使用されている蒸留装置は大型のものが多く、蒸留装置が大型なのは、石油化学プロセスのような大型プロセスで使われることだけが原因ではない。蒸留は、気液平衡状態における気相と液相の組成の違いを利用している。明確な進行速度を示す反応とは異なり、系が平衡状態に到達するのに要する時間はいくらでも短くでき、滞留時間が非常に短い小型の装置で高度な分離を行えるはずである。

しかし蒸留装置では気液の向流接触を行うために背の高い縦型の装置が使われ、一段に相当する平衡分離操作を行うために数10センチの高さが必要といわれている。蒸留装置には気液接触をパブリングで行っているものと、液膜によるものがある。前者では、パブリング後に液の飛沫が飛散しないよう相分離を行うための高さが一定程度必要になる。また、後者は液膜によって界面積が増大するものの流体が比較的静かに流れるため物質移動抵抗が大きくなってしまふ。したがって、従来型の装置をそのままの形式で小型化しても、十分にコンパクトな蒸留装置を構築できるとは期待できない。

この問題を解決するためには飛沫の飛散が少なく、かつ物質移動を強化することを指向した装置開発が有効といえる。物質移動を強化するには内部の攪拌することになるが、これまでも Spinning Band¹⁸⁾あるいはHiGee¹⁹⁾といった形式のものが提案されてきている(図7)。Spinning Bandは蒸留塔内部にらせん

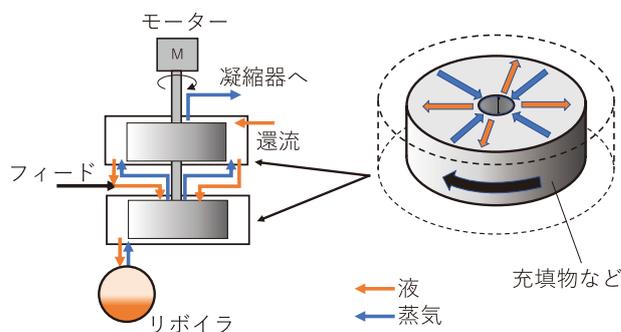


図8 HiGee

もう1つの方式として、蒸留装置を横向きに配置し、内部に攪拌のための回転体を設置する方法がある²⁰⁾。横型であるために設置が容易となること、回転体の形状を工夫することで蒸留塔の性能向上が見込まれるといった利点がある。

回転体の形状は装置性能を左右する大きな因子である。筆者らは、蒸留装置にて高度な分離が生成した際には長手方向に急峻な濃度勾配が形成される点に着目した。装置内部を攪拌する際に軸方向の混合が生じてしまうと濃度勾配がなだらかになってしまう。このような考察から断面方向の攪拌を促進しつつ、軸方向の混合をできるだけ抑制できる形状として、円盤状の回転体を考案するに至った。

円盤状の回転体を用いた水平型蒸留装置の模式図を(図9)に示す。装置の長さは40 cmであり、内径は30 mmである。シクロヘキサン-*n*-ヘプタン混合物を用いた全還流実験の結果、この蒸留装置で約6段の分離が可能であることが確認された。さらに回転数の増大とともに性能が向上する傾向にあることも確認されている。我々は原料流量420 mL/hの条件での連続運転にも成功している。今後は本装置における物質移動現象の解明を進めるとともに、より分離性能の高い装置の開発を行う。

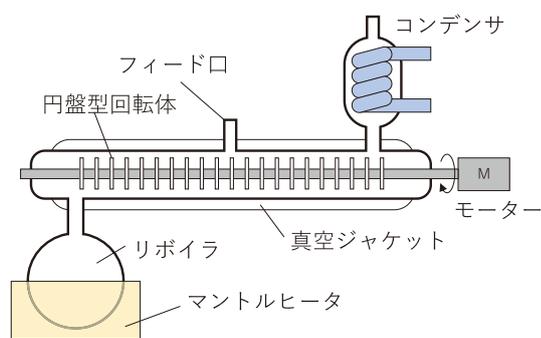


図9 水平型蒸留装置

おわりに

05

フローケミストリーの研究の盛り上がりとともに、医薬品の連続生産プロセスへの期待も高まっている。その実現にはフローケミストリーを活用する反応技術に加えて、連続分離精製技術の開発も同時に重要である。ここでは蒸留と晶析について取り上げたが、その他の分離操作においても開発が進められている。技術を広く活用できるように、さらに連続生産プロセスに合ったモジュール化技術、システム化技術、設計・運転技術などが成熟していく必要があるであろう。これらを利用したプロセスでより高品質な化学物質をより安価に、迅速に製造できる時代の到来を期待したい。

参考文献

- 1) フロー精密合成コンソーシアム, <https://flowst.cons.aist.go.jp/> (参照 2021 年 9 月 15 日)
- 2) NEDO, バッチ連続生産方式による医薬品製造設備の実用化を開始, https://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_101441.html (参照 2021 年 9 月 15 日)
- 3) NEDO, 機能性化学品の連続精密生産プロセス技術の開発, https://www.nedo.go.jp/koubo/EF3_100136.html (参照 2021 年 9 月 15 日)
- 4) T. Tsubogo, H. Oyamada, S. Kobayashi, *Nature* **520**, 329-332 (2015).
- 5) B. Wood, K. P. Girard, C. S. Polster, D. M. Croker, *Org. Process Res. Dev.* **23**(2), 122-144 (2019).
- 6) R. J. P. Eder, S. Radl, E. Schmitt, S. Innerhofer, M. Maier, H. Gruber-Woelfler, J. G. Khinast, *Cryst. Growth Des.* **10**(5), 2247-2257 (2010).
- 7) M. Furuta, K. Mukai, D. Cork, K. Mae, *Chem. Eng. Process.* **102**, 210-218 (2016).
- 8) M. N. Hussain, J. Jordens, J. J. John, L. Braeken, T. Van Gerven, *Ultrason. Sonochem.* **59**, 104743 (2019).
- 9) A. J. Alvarez, A.S. Myerson, *Cryst. Growth Des.* **10**(5), 2219-2228 (2010).
- 10) L. Hohmann, R. Gorny, O. Klaas, J. Ahlert, K. Wohlgemuth, N. Kochmann, *Chem. Eng. Technol.* **39**(7), 1268-1280 (2016).
- 11) S. Kudo, H. Takiyama, *J. Chem. Eng. Jpn.* **45**(4), 305-309 (2012).
- 12) S. Lawton, G. Steele, P. Shering, L. Zhao, I. Laird, X. -W. Ni, *Org. Process Res. Dev.* **13**(6), 1357-1363 (2009).
- 13) S. H. Kang, S. G. Lee, W. M. Jung, M. C. Kim, W. -S. Kim, C. K. Choi, R. S. Feigelson, *J. Cryst. Growth* **254**(1-2), 196-205 (2003).
- 14) 山崎康夫, 西田貴裕, 菊地 敦, 李 宣, 金 佑式, 日本海水学会誌, **66**(1), 12-18 (2012).
- 15) Y. Yamaguchi, W.-S. Kim, H. Takiyama, *J. Chem. Eng. Jpn.* **52**(3), 308-310 (2019).
- 16) S. Yamasaki, T. Horikawa, K.-I. Sotowa, *J. Chem. Eng. Jpn.* in press.
- 17) N. Kitagawa, K.-I. Sotowa, T. Horikawa, J. R. Alcantara-Avila, paper presented at the 31st International Symposium on Chemical Engineering, Thailand, OF 07, 1 December 2018.
- 18) L. Bittorf, K. Pathak, N. Kockmann, *Ind. Eng. Chem. Res.* **60**(30), 10854-10862 (2021).
- 19) G. E. Cortes Garcia, J. van der Schaaf, A. A. Kiss, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **92**(6), 1136-1156 (2017).
- 20) H. Katayama, T. Kobayashi, M. Mizutani, *J. Chem. Eng. Jpn.* **33**(5), 689-695 (2000).

ポリスチレン架橋ホスフィンに基づく 不均一系遷移金属触媒の開発と フロー反応システムへの応用

Development of Heterogeneous Transition-Metal Catalysis Based on
Polystyrene-Cross-Linking Phosphines and Their Applications
to Flow Reaction Systems

岩井 智弘

Tomohiro Iwai

東京大学大学院総合文化研究科 講師

Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo (Lecturer)

三浦 佳子

Yoshiko Miura

九州大学大学院工学研究院 教授

Department of Chemical Engineering, Kyushu University (Professor)

澤村 正也

Masaya Sawamura

北海道大学大学院理学研究院・WPI-ICReDD 教授

Department of Chemistry and Institute for Chemical Reaction Design and Discovery (WPI-ICReDD), Hokkaido University (Professor)

KEYWORD ▶

ポリスチレン

ホスフィン

遷移金属触媒

はじめに

01

フロー反応システムによる有機合成は、効率的な物質生産技術として注目を集めている。反応パラメーターの精密制御や自動化、オンデマンド合成、安全性、スケールアップなどの面において、バッチ法よりも多くの利点を有する。フロー法の有用性については、既に優れた総説¹⁾や成書²⁾があり、詳細はそちらを参照していただきたい。精密有機合成に有効な遷移金属触媒をフロー反応システムに適用する場合、プロセス化学の観点から、リアクター内に充填した不均一系触媒の利用が望まれる³⁾。そのため、高活性かつ高耐久性をもつ不均一系遷移金属触媒の開発の重要性はますます高まっている。

金属配位能をもつ官能基(配位子)を固相担体に導入する方法は、均一系錯体触媒を簡単に不溶化できるため、不均一系触媒の調製に広く利用されている⁴⁾。しかし、固相担体が活性サイトに対する立体障害として作用したり、固液界面では物質移動が制限されたりするため、均一系触媒よりも活性や選択性が低下することが課題である。これらは不均一系触媒における固体のネガティブな効果として位置付けられているが、一方で、均一系触媒にはない化学反応場や反応駆動力を獲得できる可能性がある。そこで筆者らは、固体の特性を触媒設計に積極的に活用することで、高難度分子変換や効率的合成プロセスを実現する高性能不均一系触媒の開発を目的とした研究を行なっている。最近では、高分子鎖の架橋によって3次元網目構造をとる高分子ゲルに着目し、そのポロジやマクロ構造を利用した触媒開発に取り組んでいる。高分子ゲルを担体とする不均一系触媒では、表面だけでなくゲル内部も反応場となるため、物質移動の制御が重要となるフロー法にも適している。

ポリスチレン架橋ホスフィンの開発

02

筆者らは、産業利用にも耐える実用的な高活性不均一系遷移金属触媒の開発を念頭に、化学的・物理的安定性に優れた汎用高分子材料であるポリスチレンと、空气中安定で取り扱い容易な汎用配位子であるトリフェニルホスフィンを構成要素としたポリスチレン架橋ホスフィンPS-TPP (*polystyrene-cross-linking triphenylphosphine*)を開発した(図1)⁵⁾。PS-TPPは、一般的なポリスチレンゲルと同様に、有機溶媒への膨潤性を示すソフトマテリアルである。

PS-TPPのリン原子は、3つのポリスチレン鎖を束ねる架橋点に位置している。膨潤した高分子ゲルの架橋点同士は近付きにくいいため、遷移金属との錯形成では、2つの以上のリン原子が金属中心に配位することができない。さらに、リン原子から伸びた3つのフェニル基がスペーサーとして働くため、高分子鎖密度の高い

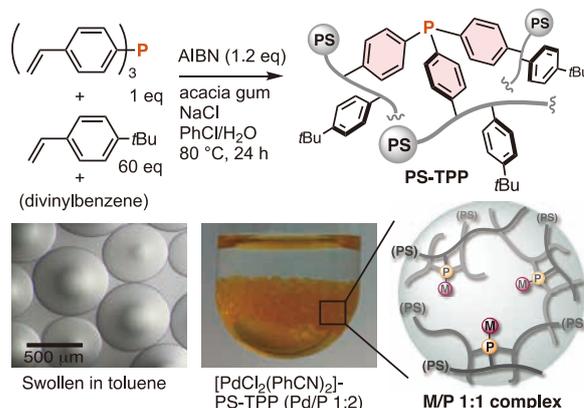


図1 ポリスチレン架橋ホスフィンPS-TPPの合成と配位挙動(PSはポリスチレンを示す)

リン原子近傍にも十分な反応空間が保持される。つまり、架橋点上に位置する孤立した触媒活性中心は、高分子鎖の立体障害を受けることなく、配位不飽和サイトの形成に有効である。その結果、リン原子がポリスチレン鎖に1点しか繋がっていない従来型のポリスチレン-ホスフィン複合体⁶⁾から調製される固定化触媒よりも、高い性能を示すことが期待される。

PS-TPPは、塩化アリールのパラジウム触媒クロスカップリングで顕著な配位子効果を示した。4-クロロトルエンとフェニルボロン酸の鈴木-宮浦カップリングでは、触媒量のパラジウム塩とPS-TPPを、リン酸三カリウム塩基存在下、THF中40°Cで加熱攪拌すると、目的生成物が高収率で得られた(図2a)。一方、類似の構造をもつポリスチレン2点架橋ホスフィンL1やポリスチレン1点固定化ホスフィンL2を配位子に用いると、収率の低下がみられた。可溶性トリフェニルホスフィン誘導体L3からは、反応は全く進行しない。つまり、ポリスチレン3点架橋が触媒の高活性化に必須である。また、塩基性条件下加熱を要するBuchwald-Hartwigアミノ化反応にもPS-TPPが適用できたことは、化学安定性の高いポリスチレン担体を用いる強みである(図2b)。

(a) Suzuki-Miyaura coupling



(b) Buchwald-Hartwig amination

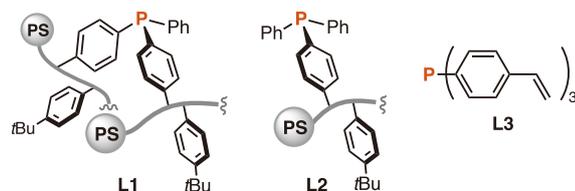
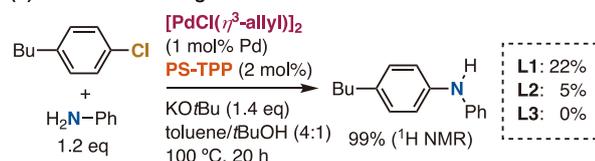


図2 PS-TPPを配位子に用いるパラジウム触媒クロスカップリング

PS-TPPIは、通常は反応不活性な炭素-水素結合の変換反応にも利用できた。筆者らは以前に、剛直なかご型ホスフィンシリカゲル表面に直接担持したSilica-SMAP⁷⁾やSilica-TRIP⁸⁾を開発し、配位性官能基を利用したイリジウムまたはロジウム触媒による脂肪族炭素-水素結合ホウ素化反応を報告している。反応の進行には単座ホスフィン配位子が金属中心に1つだけ付くことが重要であり、PS-TPPも有効な配位子として作用した(図3)。本反応でも配位子性能に対する高分子効果は顕著であり、均一系トリフェニルホスフィンでは反応が全く進行しない。

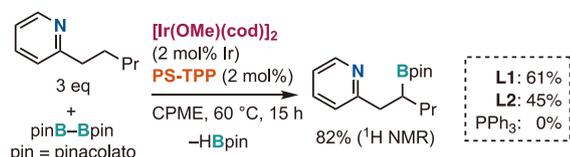
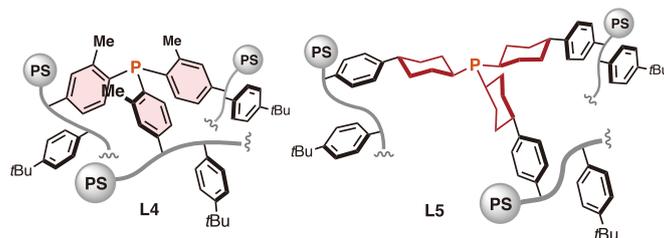
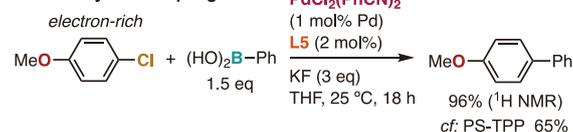


図3 PS-TPPを配位子に用いるイリジウム触媒脂肪族炭素-水素結合ホウ素化

本触媒設計法の利点は、合成や構造修飾が容易で、拡張性が高いことにある。嵩高いトリス(o-トリル)ホスフィン(L4)や、電子供与能の高いトリシクロヘキシルホスフィン(L5)骨格をもつポリスチレン架橋ホスフィンが、PS-TPPと同様に金属中心への配位数を制御でき、パラジウム触媒クロスカップリングで顕著な配位子効果を示した(図4)^{9,10)}。特に、L5は電子的に不活性化された塩化アリールの反応に有効で、PS-TPPよりも高収率でカップリング生成物を与えた。炭素-塩素結合の酸化的付加に有利な、電子豊富なパラジウム中心を与えるためである。



Suzuki-Miyaura coupling



Buchwald-Hartwig amination

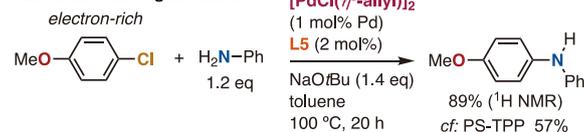


図4 ポリスチレン架橋トリス(o-トリル)ホスフィンL4およびトリシクロヘキシルホスフィンL5とそれを配位子に用いたパラジウム触媒クロスカップリング

ポリスチレン架橋ビスホスフィンの開発

03

PS-TPPで得た知見をもとに、キレートビスホスフィンをもつ4点架橋剤とするポリスチレンゲルPS-DPPBz (polystyrene-cross-linking 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene)をデザインした(図5)¹¹⁾。ビスホスフィンを用いる金属触媒で起こりうる、ビスキレート化や多核錯体の形成、不均化などのビスホスフィンが2分子関与する反応を抑制する狙いである。PS-DPPBzは、安価で豊富に存在する第一系列遷移金属を触媒とする反応で顕著な配位子効果を示した。本稿ではニッケル触媒に焦点を当て、代表的な反応を紹介する。

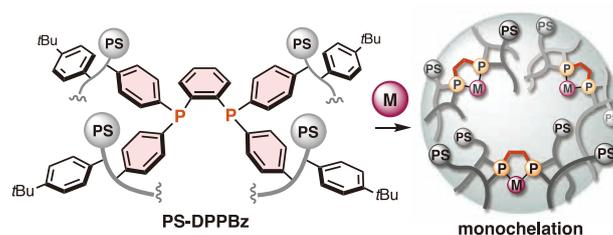


図5 ポリスチレン架橋ビスホスフィンPS-DPPBzと配位挙動

ニッケル触媒を用いた第1級アルキルアミンによる塩化アリールのアミノ化反応がHartwigらによって報告され、ビスホスフィンのモノキレート配位の重要性が示された¹²⁾。しかし、電子豊富な塩化アリールの反応では触媒失活が顕著に起こり、利用が制限されていた。配位子にPS-DPPBzを適用したところ、反応が円滑に進行し、アミノ化生成物を高収率で与えた(図6)¹¹⁾。一方、可溶性DPPBzを配位子に用いると収率が大きく低下したことから、ポリスチレン架橋の重要性は明らかである。本触媒は基質の立体障害に対して優れた許容性を示し、立体的に混み合ったアニリンの合成で威力を発揮した。

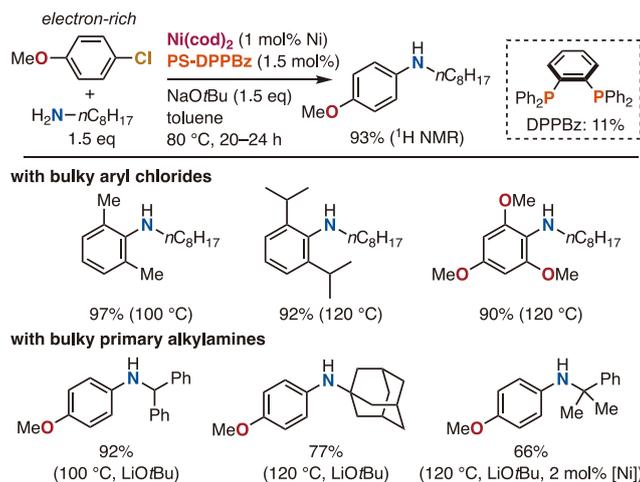
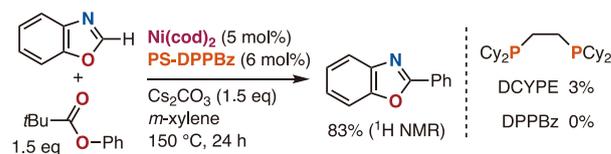


図6 PS-DPPBzを配位子に用いる塩化アリールのニッケル触媒アミノ化

PS-DPPBzは、フェノール誘導体の炭素-酸素結合の活性化を経るニッケル触媒反応でも顕著な配位子効果を示した。低原子価ニッケル種に対する不活性シグマ結合の酸化的付加には、電子供与性の高い配位子の利用が一般性ある方法として認識されているが¹³⁾、我々の結果はその常識を覆すものになった。例えば、ピバル酸アリールを求電子剤とする1,3-オキサゾール2位炭素-水素結合のニッケル触媒直接アリール化反応(C-H/C-Oカップリング)では、電子豊富かつ高い1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン(DCYPE)が特異的に有効な配位子となることが伊丹、山口らによって示されているが¹⁴⁾、PS-DPPBzは電子供与能や高高さのいずれもDCYPEより劣るにもかかわらず本反応を効率良く進行させた(図7a)¹¹⁾。配位子の高分子効果は極めて顕著で、均一系DPPBzでは反応が全く進行しない。PS-DPPBzから調製した固定化ニッケル触媒は、既存触媒では利用の難しい低反応性の単環式フェニルエステルにも適用可能な点が特筆される。また、同ニッケル触媒を用いて、O-アリールカルバメートの炭素-酸素結合活性化と続く脱炭酸を経る新規アニリン合成法の開発に成功した(図7b)¹⁵⁾。二酸化炭素を唯一の副生成物とし、フリーアミン非存在下で進行することから、幅広い官能基許容性を示す。

(a) C-H/C-O coupling



(b) Decarboxylation of O-aryl carbamates

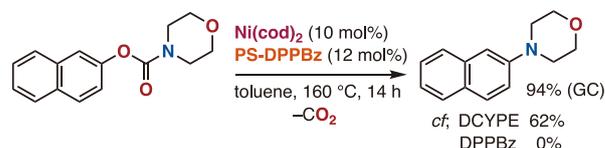


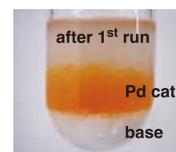
図7 フェノール誘導体の炭素-酸素結合活性化を経るニッケル触媒反応

触媒再利用

04

PS-TPPやPS-DPPBzから調製した固定化金属触媒は、反応実施後にろ過またはデカンテーション操作によって簡単に分離できる。いくつかの反応では回収した触媒を再利用できたが、その状況は反応によって異なる。PS-TPPを配位子に用いた塩化アリールのパラジウム触媒鈴木-宮浦カップリングでは、1 mol%のパラジウム導入量で4回の繰り返し利用でも高活性が維持された(図8a)⁵⁾。回収されたポリスチレンゲルの高分解能透過型電子顕微鏡観察ではパラジウムクラスターの生成が確認されたが、溶液相へのパラジウムの有意な溶出は認められなかった。一方、PS-DPPBzを配位子に用いた塩化アリールのニッケル触媒アミノ化反応では、触媒の再利用が可能なものの、溶液相への明確な金属漏出がみられた(図8b、1反応あたり導入したニッケルの1.8-3.3%が漏出)¹¹⁾。触媒不活性化経路の1つであるアミン基質による金属中心の配位子交換が要因の1つであると考えられるが、溶出した可溶性ニッケル種は触媒活性をもたないことを熱時ろ過試験から確認している。

(a) Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling



(b) Ni-catalyzed Buchwald-Hartwig amination

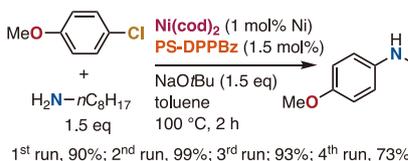


図8 触媒再利用

多孔性モノリス型ポリスチレン 架橋ホスフィンを用いたフロー反応システム 05

固定化遷移金属触媒のフロー法への適用は、バッチ法を中心としたファインケミカル産業における物質生産プロセスの効率化が期待される。固定化触媒をカラム反応器に充填したフロー反応システムでは、反応溶液が流通するとともに、反応基質が活性サイトにアクセスしやすいことが求められる。これまでは調製の容易さから、粒子型の固定化触媒を充填したフローリアクターが多く利用されてきたが、粒子間隙を流路とするため、通液における圧力損失や物質移動効率に課題があった。そこで筆者らは、高い空隙率と優れた物質拡散性をもつ多孔性高分子モノリスに着目し、ポリスチレン架橋ホスフィンに基づく高効率な不均一系フロー反応システムの構築が可能であると考えた。

マクロ孔をもつ多孔性モノリス型ポリスチレン架橋ホスフィン M-PS-TPP¹⁶⁾は、3重ビニル置換トリフェニルホスフィン、スチレン、ジビニルベンゼンを構成要素として、トルエン/1-オクタノール溶媒系での重合誘起相分離¹⁷⁾によって合成した(図9)。この高分子材料の空隙率は約50%であり、ジビニルベンゼンの当量比を変えることで、空隙率を一定範囲で調整可能であった(ジビニルベンゼン0.25-1当量, 空隙率31-51%)。M-PS-TPPは、バッチ法による塩化アリールのパラジウム触媒鈴木-宮浦カップリングで顕著な配位子効果を示したが、ポリスチレンモノリスカラムへの通液には圧力損失が大きく、フロー法に適用できなかった。

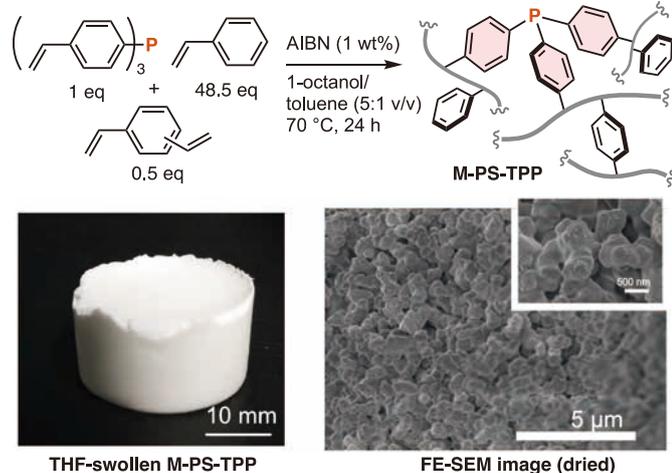


図9 多孔性モノリス型ポリスチレン架橋ホスフィンM-PS-TPPの合成

そこで、より高い空隙率をもつ多孔性モノリスの調製に有効な、高内水相比エマルジョン(HIPE)を用いることでこの問題を解決した。通常のエマルジョンは分散質の入った溶液に過ぎないが、HIPEでは図10に示すように内水相が高い比率で集合化したエマルジョンとなり、水滴を孔のテンプレートとして用いることで、74%以上の高い空隙率を実現することができる¹⁸⁾。実際の調製は、Sherringtonらによって報告された方法を参考にを行った¹⁹⁾。まず、3重ビニル置換トリフェニルホスフィン、4-tert-ブチルスチレン、ジビニルベンゼンおよび界面活性剤として Span 80を含むクロロベンゼン溶液を激しく攪拌しているところ

に、塩化カルシウムとラジカル開始剤としてペルオキシ二硫酸カリウムを含む水溶液を滴下することで油中水型HIPE(有機相/水相 1:9)を調製した。この重合によって得られるモノリス型ポリスチレン架橋ホスフィンHIPE-M-PS-TPPは、81%の空隙率をもちマイクロメートルサイズの貫通孔を有するために優れた溶液透過性と物質移動性をもつ(図 11)²⁰⁾。ステンレス鋼カラム内にて同様の重合を行い作成したフローリアクターは、通液における圧力損失が小さく、狭い滞留時間分布を示した。

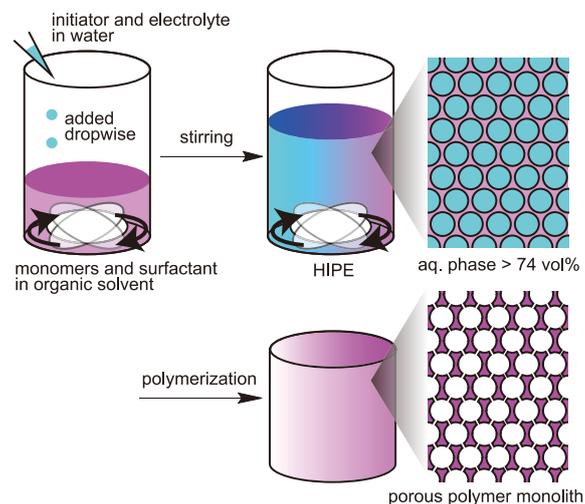


図10 ラジカル重合における油中水型HIPEテンプレートを介した細孔形成のメカニズム

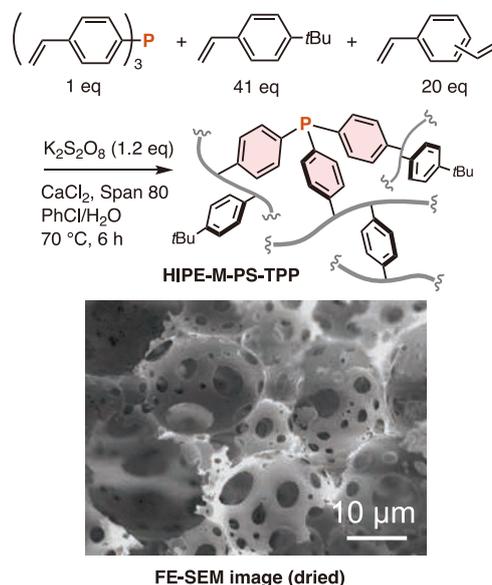


図11 高内相比エマルジョンを用いたHIPE-M-PS-TPPの合成

このような特性から、HIPE-M-PS-TPPは水-有機溶媒2相フロー法による塩化アリールのパラジウム触媒鈴木-宮浦クロスカップリングに適用でき、バッチ法を超える反応効率を示した(図12)。多孔性ポリスチレンモノリス触媒の境膜で反応溶液が効率よく混合されるため、水-有機溶媒混合系においても高い攪拌効率を実現する。フローリアクターでは流体の混合は線流速に強く影響されるため、これを最適化することで反応効率を最大化できた。実際に、4-クロロトルエンとフェニルボロン酸の

THF溶液とリン酸三カリウム水溶液をT字型ミキサーで事前混合したものをフローリアクターに導入して反応を実施したところ、線流速の増加とともに反応効率が向上する傾向がみられ、固体高分子ゲル溶液間の物質移動が促進された。最適化条件(カラム内径4.4 mm, カラム長4.5 cm, 反応温度40 °C, 線流速2.3 cm毎時間, 滞留時間2時間)にて、58時間の連続稼働で触媒回転数は2704回に達し、空時収量は0.45 kg/L・dayであった。このとき、有機溶媒相および水相のいずれにもポリスチレンモノリス担体からパラジウムの有意な溶出は認められなかった。

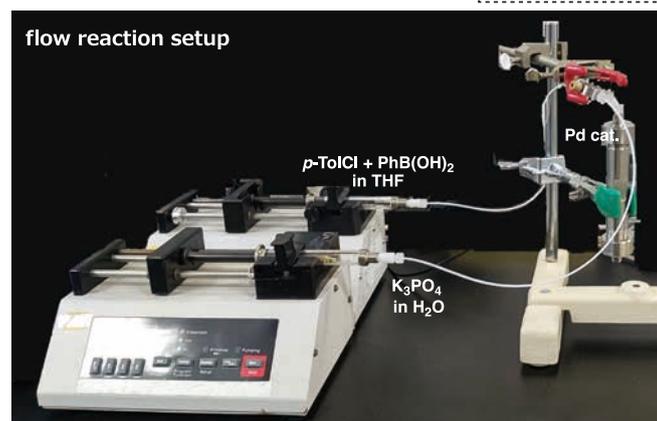
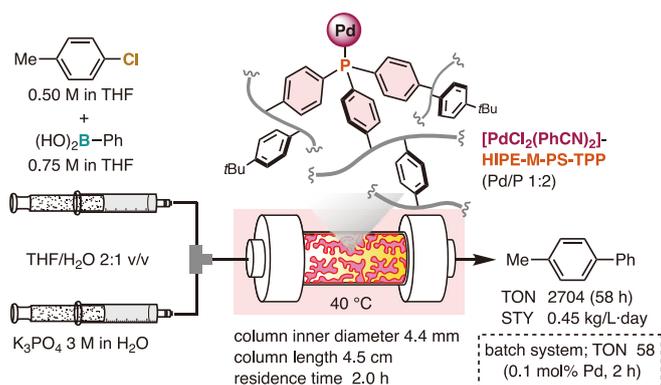


図12 HIPE-M-PS-TPPを用いるフロー型パラジウム触媒鈴木-宮浦カップリング

本フロー反応システムにおいても、ポリスチレン3点架橋は触媒の高活性化に必須である。ポリスチレンモノリスに1点固定したトリフェニルホスフィン配位子からは、カラム体積あたりの触媒活性に明らかな低下がみられた(34時間連続稼働、触媒回転数725)。HIPE-M-PS-TPPは、ビーズ状のPS-TPPの場合と同様に、2つ以上のリン原子が金属中心に配位できないことを固体リンNMR測定から確認しており、高活性な配位不飽和金属種の形成に有利である。

れるビーズ状のポリスチレンゲル触媒は取り扱いが容易で、反応後に再利用できた。重合誘起相分離または高内相比エマルジョンを用いる重合により調製した多孔性ポリスチレンモノリス触媒は空隙率が高く、特に後者ではフロー反応システムにおける溶液透過性と物質移動性を両立し、バッチ法を超える反応効率を達成した。入手容易な原料から高活性触媒を簡便かつ大量に供給できる本触媒設計法は、不均一系触媒が多用される産業界への波及効果が大きいと期待される。しかしながら、フロー反応システムを含む実プロセスへの応用展開には、単位体積当たりの触媒担持量や耐久性などの面でまだまだ解決すべき課題は多い。高分子ゲル触媒は、モノマーの種類や重合方法、成型方法によってその性能を大きく変えられることが特徴である。今後、化学的および物理的アプローチの両面から高分子ゲル触媒の一層の機能化を図り、現代科学の諸問題を解決する革新的触媒プロセスの創出を目指して研究を展開していきたい。

参考文献:

- 1) M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **117**(18), 11796–11893 (2017).
- 2) 有機合成のためのフロー化学, F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel, Eds., 小林 修, 小野澤俊也 監訳・編 (東京化学同人, 2020) .
- 3) K. Masuda, T. Ichitsuka, N. Koumura, K. Sato, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **74**(15), 1705–1730 (2018).
- 4) *Catalyst Immobilization: Methods and Applications*, M. Benaglia, A. Puglisi, Eds. (Wiley - VC: Weinheim, 2019).
- 5) T. Iwai, T. Harada, K. Hara, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(47), 12322–12326 (2013).
- 6) M. Guinó, K. K. Hii, *Chem. Soc. Rev.* **36**(4), 608–617 (2007).
- 7) S. Kawamorita, R. Murakami, T. Iwai, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(8), 2947–2950 (2013).
- 8) S. Kawamorita, T. Miyazaki, T. Iwai, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(31), 12924–12927 (2012).
- 9) T. Iwai, K. Asano, T. Harada, M. Sawamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **90**(8), 943–949 (2017).
- 10) J. Arashima, T. Iwai, M. Sawamura, *Chem. Asian J.* **14**(3), 411–415 (2019).
- 11) T. Iwai, T. Harada, H. Shimada, K. Asano, M. Sawamura, *ACS Catal.* **7**(3), 1681–1692 (2017).
- 12) S. Ge, R. A. Green, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(4), 1617–1627 (2014).
- 13) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **111**(3), 1346–1416 (2011).
- 14) K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(1), 169–172 (2012).
- 15) A. Nishizawa, T. Takahira, K. Yasui, H. Fujimoto, T. Iwai, M. Sawamura, N. Chatani, M. Tobisu, *J. Am. Chem. Soc.* **141**(18), 7261–7265 (2019).
- 16) H. Matsumoto, Y. Hoshino, T. Iwai, M. Sawamura, Y. Miura, *ChemCatChem* **12**(16), 4034–4037 (2020).
- 17) F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Ind. Eng. Chem. Res.* **38**(1), 34–48 (1999).
- 18) N. R. Cameron, *Polymer* **46**(5), 1439–1449 (2005).
- 19) N. R. Cameron, D. C. Sherrington, *J. Mater. Chem.* **7**(11), 2209–2212 (1997).
- 20) H. Matsumoto, Y. Hoshino, T. Iwai, M. Sawamura, Y. Miura, *Ind. Eng. Chem. Res.* **59**(34), 15179–15187 (2020).

高分子ゲルの特性を活かして、孤立した触媒活性サイトの構築に有効なポリスチレン架橋ホスフィン配位子をデザインし、従来触媒では困難な化学反応の開発に成功した。懸濁重合で得ら

フローケミストリーと 機械学習の融合

Integrating Flow Chemistry and Machine Learning

間瀬 暢之
Nobuyuki MASE

静岡大学 グリーン科学技術研究所 教授
Shizuoka University, Institute of Green Science and Technology (Professor)

KEYWORD ▶ フローケミストリー 機械学習 (ML) 実験計画法 (DoE)

はじめに

01

分子や物質を取り扱う化学者は、数値では表せない事象に対する定性評価と、数値で表せる事象に対する定量評価により、構造に対する物性や反応性などの因果関係や相関関係を解明し、化学の発展に貢献してきた。その過程で研究者が明らかにしたい「目的変数」に対して作用する「説明変数」の設定が、研究の難易度、実施期間、成果に深く関与することは言うまでもない。無数にある説明変数の中から因果関係となりうる変数を設定するのが、研究者の腕の見せ所であり、一般的に説明変数を如何に少なくするかに対し、熟考と実証が重ねられてきた。また、実験データに関して、いわゆる「ネガティブデータ」は世の中に公表されることなく、「ポジティブデータ」で目的変数が議論されてきた。このことは、多くの説明変数を一度に扱うことが難しい人間の能力の限界であるとともに、適切な説明変数をひらめきにより特定できる人間の類まれな能力の賜物といえる。しかし、選択されなかった説明変数やネガティブデータは、本当に目的変数に

対して因果・相関関係はないのだろうか？近年、計算機の性能やソフトウェア、アルゴリズムが格段に進歩し、実験や計算から得られる膨大なデータの利用可能性が急速に高まったことにより、化学分野に適用できる統計的手法が飛躍的に発展している¹⁾。インフォマティクスを融合した新しい研究の波は、実験化学者に大きく依存する有機化学にも取り入れられ、エンドユーザーでも機械学習を利用できる環境が2010年代以降に整いつつある。そのため、ケモインフォマティクスやマテリアルズインフォマティクスなどの単語を論文誌上で見ない日がないぐらいになってきた。また、本特集にあるように、フローケミストリーは急速に発展しており、有機化学における実験の仕方やデータのとり方、さらには研究室から生産レベルまでの「ものづくり」が大きく変わろうとしている。ここでは、フローケミストリーと機械学習の融合について紹介するとともに、効率よく研究室レベルから工業生産するために必要な学問分野であるプロセス化学に基づいたプロセスインフォマティクス (Process Informatics, PI) の活用によるフロー有機合成の強化や、グリーンものづくりへの展望についても概説する (図1)。

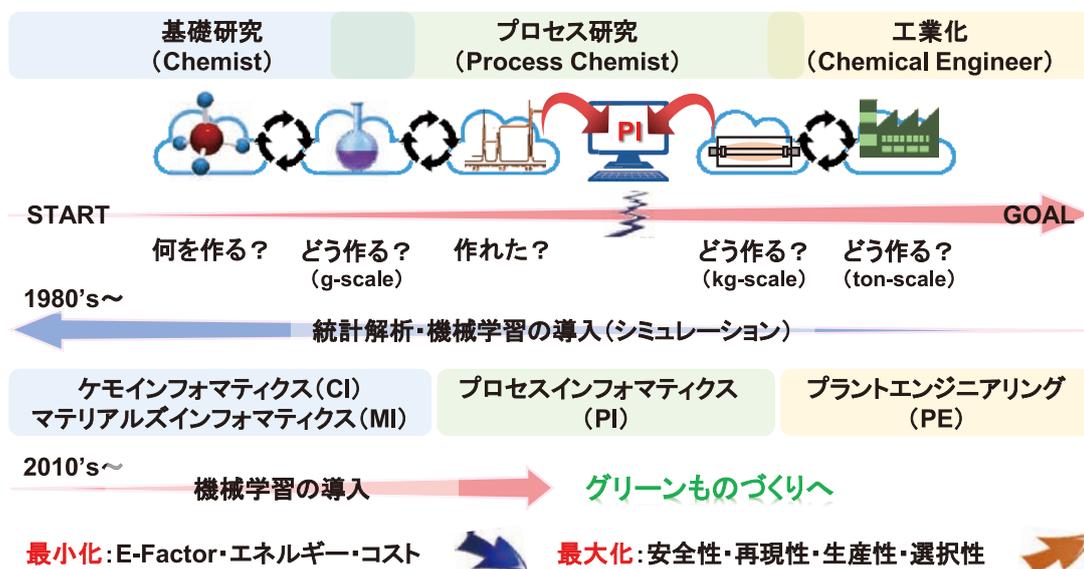


図1 グリーンものづくりにおけるインフォマティクス

インフォマティクスが先導する
新しい研究の進め方

02

千億個を超える巨大な分子ライブラリーが報告されている現代において²⁾、目的変数を満たす唯一の分子を特定するには機械学習によるバーチャルスクリーニングが有効であり、計算コストがかかるものの量子化学計算と専門家の英知を活用して10⁷個を超える化合物ライブラリーから、候補分子を10²個に絞り込むなど、労働集約的には成し遂げることができなかった例が、「何を作る?」において報告されている³⁾。さらに、設計した分子を「どう作る(gスケール)?」において逆合成解析が進化しており、Chemical Abstracts Service(CAS)が提供するSciFinder[®]やGrzybowskiらが開発したChematica⁴⁾は、合成化学者の必須ツールへと入りつつある。また、実験プロトコル作成において、自動的に文献からデジタル実験ノートへの入力自然言語処理により進んでいることは興味深く⁵⁾、ロボットを用いた自動合成技術との親和性が極めて高いと考えられることから、今後の有機合成化学の実験・研究様式が大きく変わる可能性がある⁶⁻¹¹⁾。さらに、絞り込まれた候補分子を迅速に合成・評価するには、ハイスループットスクリーニング手法が有効であり、機械学習を駆使した最適触媒探索における収率・選択性予測¹²⁻¹⁴⁾、最適溶媒の選択¹⁵⁻¹⁷⁾、反応性検索の自動化¹⁸⁾などが進められている。同時に、合成した分子に対して混合物からの自動分離、化合物ライブラリーからの類似性検索などによる構造決定の自動化も進んでおり、有機合成化学の専門知識がなくても比較的高い精度で構造決定(「作れた?」)ができるようになってきている。今後、これらの集積化が進むと考えられることから、反応条件の自動最適化が期待される¹⁹⁾。さらに、学术界と産業界の両方で使用できるように「ChemPU」のようなデジタル化学プラットフォームがオープンスタンダードで開発され始めており²⁰⁾、インフォマティクスが先導する新しい研究の進め方は急速に発展している。

フローケミストリーによる
グリーンものづくり

03

上述したバッチ系でのハイスループットスクリーニングでは $\mu\text{g}\sim\text{mg}\sim\text{g}$ スケールが主流である。しかし、世界中の人々の手元に開発した物質を届けるには、「必要な時に、必要な量を供給できるシステム」の構築が必要である。さらに、グリーンケミストリーに基づいたものづくりだけでなく、持続可能な開発目標であるSDGsに基づいた「つくる責任」も同時に果たさなければならない。合成反応をフロー化することは、グリーンプロセスの原則である「効率の最大化」「廃棄物の最小化」「コストの削減」に対して貢献できることから²¹⁾、E-Factor・エネルギー・コストを最小化して、安全性・再現性・生産性・選択性を最大化にする「グリーンものづくり」につながる(図1)。例えば、1970年代に石油化学を中心に発展したバルクケミカルズ合成はグリーンものづくりの代表例であり、cmサイズの配管を用いてtonスケールのフロー

合成が実用化されてきた。そして、2000年代以降に学术界を中心に μm サイズの配管における微小空間での新しいフロー化学が $\mu\text{g}\sim\text{mg}\sim\text{g}$ スケールで展開され、ファインケミカルズの連続合成プロセスの自動化も急速に発展している²²⁻²⁴⁾。また、フロー系でのハイスループットスクリーニングも開発されており、改良されたHPLC-MSシステムを用いて、一日当たり1,500以上の反応をナノモルスケールで探索したり、その特定された条件で、従来のフローおよびバッチへとスケールアップすることにより50~200 mgスケールで再現できたりするなど、フロー探索手法の有用性が明示されている²⁵⁾。さらに、フロー手法と相性の良いNMR、IR、NIR、UVなどのin-line解析技術により、迅速に反応を解析・評価することが可能になってきている²⁶⁻²⁹⁾。

フローケミストリーにおける
プロセスインフォマティクス

04

バッチ系でのスケールアップにおいて、化学者による基礎研究から化学エンジニアによる生産への移行には「大きな谷」があり(図1)、特に、工程数が多く、扱える装置の制限があるファインケミカルズのスケールアップでは、それを乗り越えるためにプロセス化学者の知識・経験・ノウハウに依存したもののづくりが展開されてきた。連続的に生産できるフロー手法はスケールアップに適していると考えられ、流量を上げられる速い反応の場合、 μm サイズの配管によるフロー合成も $\text{g}\sim\text{kg}$ へのスケールアップは比較的容易である。しかし、遅い反応において、生産性を上げるためにナンバリングアップで対応するにしても、システム全体の制御の複雑化が懸念される。もし、mmサイズの配管による精緻なフロー合成が確立されれば、 $\text{g}\sim\text{kg}$ 、さらにはtonスケールの生産が期待される。しかし、スケールアップを実施する分、反応条件最適化などのすべての工程にかかる廃棄物量も増大することから、基礎研究の時点で「プロセスインフォマティクス(一連の工程に関する情報科学)」の視点に基づいた取り組みが必要である(図1)。

また、反応条件を最適化する場合、説明変数の設定とその組み合わせは、最適化手法の精度と確度に直結する。一般的な最適化法である単変量解析One Variable At a Time法は、ある要因の変数を一定値としたまま、別の要因の変数の最適値を求める方法であり³⁰⁾、要因間の相関をすべて考慮できないことから求めた最適値が見かけの最適値となり、真の最適値を求められない場合がある。我々は実験計画法に基づいて反応条件を検討し、得られたデータから応答曲面法により最適値を予測する手法をフロー反応における反応条件最適化に適用した。以下、大きな活性化エネルギーを有する難合成反応のマイクロ波による高速化と、大流量化によるkgスケール供給を満たすとともに、フロー反応条件迅速最適化プログラムによる高収率化(=高純度化)を実行できるシステムの開発例について紹介する。

グリーンものづくりにむけて:定常状態
フロー反応条件最適化法(9+4+1法) 05

我々は、後処理工程を極限まで削減することが、理想的な有機合成生産プロセス、すなわちグリーンものづくりに近づくと考え、「ファインバブルを用いた新奇反応場における有機合成」³¹⁻³⁴と「マイクロ波フロー反応を用いた当量反応の開発」に取り組んでいる^{35,36}。特に、後者においてマイクロ波の弱点であった浸透深さの問題に対し、mmサイズの配管の使用によりその問題を克服するとともに、マイクロ波による内部急速加熱による反応加速を期待した(図2上)。しかし、マイクロ波加熱は一般的な伝熱加熱と加熱原理が異なり、マイクロ波の吸収特性が物質ごとに異なる。例えば、ホットプレート上で水、エタノール、ヘキサンが入っているサンプルを150℃で3分加熱しても、それぞれのサンプルの温度に差はなく、サーモグラフィーでホットプレート上が赤くなっていることから多くの熱が逃げていることがわかる。一方、マイクロ波700Wで10秒間サンプルを加熱すると、エタノール → 水 → ヘキサンの順で溶媒部分のみが加熱される(図2下)。このように、マイクロ波による加熱特性が物質により異なることから、マイクロ波フロー反応装置の操作条件として温度ではなく、出力(W)が入力値として採用される。したがって、マイクロ波フロー反応条件最適化は容易ではなく、有機化学者でも取り扱うことができるようになってきた機械学習の導入に取り組んだ。

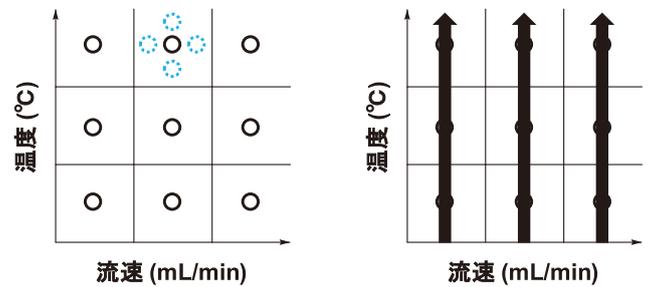
反応効率と生産性はプロセスを指向したフロー法における最重要目的変数であり、反応効率は温度と滞留時間で、生産性は流量で制御できる。どの装置を使用する場合においても、機器の温度と流量の設定範囲は機器ごとに決められていることから、その設定範囲の下限値と上限値を考慮し、説明変数を温度と流量に絞って最適反応条件を特定すれば、ある装置で実施可能な反応効率と生産性を容易に評価することができる。具体的には、2要因3水準(3²=9条件)でフロー反応を実施し、定常状態のサンプルを分析した。マイクロ波の急速加熱効果により反応管(内

容量6mL、外径6mm、内径3.6mm)は5分程度で加熱定常状態に達するが、念のため10分後のサンプルを反応定常状態サンプルとして分析した。さらに、予測精度を高めるために、最高収率条件を中心にして、近傍領域4条件の実験を追加した。9+4=13の実験データをもとに、最小平均二乗(LMS)アルゴリズムで応答曲面を作成し、予測された最適反応条件に従って14回目の実験を実施した。合計140分の反応検討時間で、最適フロー反応条件を特定した。なお、適切な応答曲面を作成できない場合、閾値を設定してデータ数を絞り込むことで対応した(ただし、6点以上のデータは必要)。我々は本手法を「9+4+1法」と名付けた³⁵(図3-①)。

1) 実験デザイン(サンプリング法)

① 9+4+1法 (オフライン)

② グラジエント法 (インライン or オフライン)



○: 1st 反応条件(9実験)
⊙: 2nd 反応条件(4実験)

↑: 1st 反応条件(3実験)

2) 応答曲面法による最適条件予測

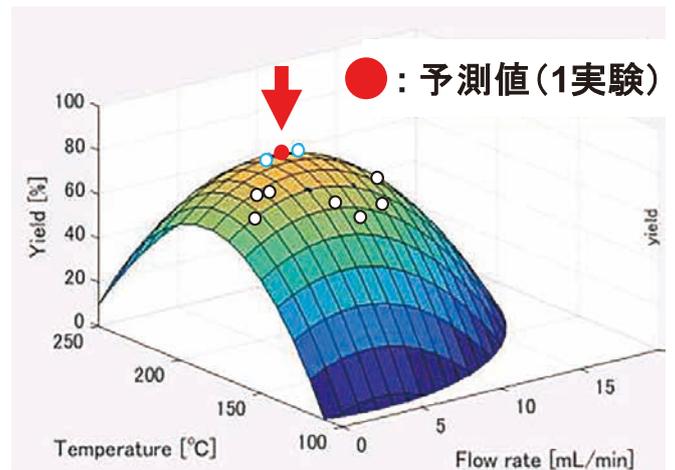


図3 フロー反応条件最適化手法

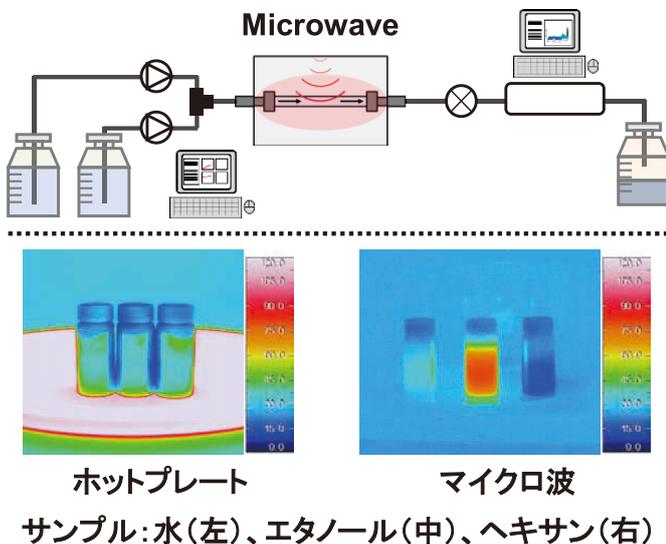


図2 マイクロ波フロー合成(上)と加熱特性(下)

表1 マイクロ波フローアセチル化反応:9+4+1法による最適化

| R | Microwave power [W] | Flow rate [mL/min] ^[a] | Temperature [°C] ^[b] | Yield [%] ^[c] | Productivity [g/day] |
|---------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Bn | 98 | 5.1 (71 s) | 257 | 99 | 5,328 |
| Et | 134 | 6.5 (56 s) | 248 | 99 | 5,112 |
| Bu | 109 | 4.9 (74 s) | 266 | 99 | 4,189 |
| <i>i</i> -Pr | 87 | 4.5 (81 s) | 250 | 99 | 3,564 |
| <i>c</i> -Hex | 200 | 9.0 (40 s) | 299 | 99 | 8,983 |
| Geranyl | 50 | 2.5 (145 s) | 170 | 99 | 2,532 |
| <i>t</i> -Bu | 120 | 5.0 (73 s) | 244 | 66 | 2,800 |
| Ph | 125 | 5.0 (73 s) | 270 | 99 | 5,129 |

[a] Residence time in parentheses. [b] Outlet temperature. [c] Determined by GC.

すべての反応は200Wフロー型マイクロ波合成装置を用いて2.5MPaの背圧条件下で実施した。本装置は、反応の進行に伴う内容物の組成変化により、同一周波数でのマイクロ波吸収量が変化するにもかかわらず、常に最適な周波数を自動設定する特徴があり、短時間で高温化することに優れている。また、10分間定常化後の反応出口サンプル(エンドポイントサンプリング)を、GC、HPLC、NMRなどを用いたオフライン分析により反応収率を算出した。まず、無水酢酸(1.05当量)を用いたアルコールのアセチル化を9+4+1法で最適化した結果、一級、二級アルコール、フェノール性水酸基のアセチル化が定量的に進行した(表1)。さらに、バッチ条件において同一時間では反応が進行しない *tert*-ブチルアルコールのアセチル化においても、収率66%でア

セチル化体が得られた。*tert*-ブチルアルコールやゲラニオールのアセチル化では、反応温度の高温化に伴い、脱離や環化等の副反応が進行する。しかし、反応条件最適化によりマイクロ波出力と滞留時間が制御され、収率を最大限にすることが可能になった。また、生産性において注目すべきは、シクロヘキサノールのアセチル化において収率99%、生産性(計算値)9.0kg/day(3.1 ton/year)まで向上したことである。反応容器の容積はわずか6.05mLであるにもかかわらず、一つのフローラインで年産tonスケールでの生産可能性を示した。

続いて、9+4+1法の有用性を証明するために、フィッシャーインドール合成、ディールスアルダー反応を触媒非存在下で最適化した(図4)。まずフィッシャーインドール合成では、予測された最適条件(134W、247°C、6.4mL/min)において収率99%、生産性778g/day(284 kg/year)でインドールが得られた。わずか14実験の条件最適化により、報告された収率(83%、24実験)³⁷⁾を超える定量的な収率でインドールが得られており、本手法の有用性を示す結果であるといえる。同様に、ディールスアルダー反応においても、予測された最適条件(92W、209°C、3.4 mL/min)において収率94%、生産性547g/day(200kg/year)で付加体が得られ、報告された収率(85%、60実験)³⁷⁾より良好な結果が得られた。なお、反応温度が210°Cを超えるとレトロディールスアルダー反応が進行するために収率が著しく低下する。

従来法では、反応ごとに最適な条件を設定するのが一般的であり、各基質の反応条件を最適化するのはとても手間のかかる作業であった。しかし、「9+4+1法」は各反応・各基質に対して最適条件を迅速に特定することを可能にした。さらに、大きな活性化エネルギーを有する難合成反応に対しても、マイクロ波の急速加熱による反応加速効果と、それに付随する大流量化によるkgスケール供給が可能になった。

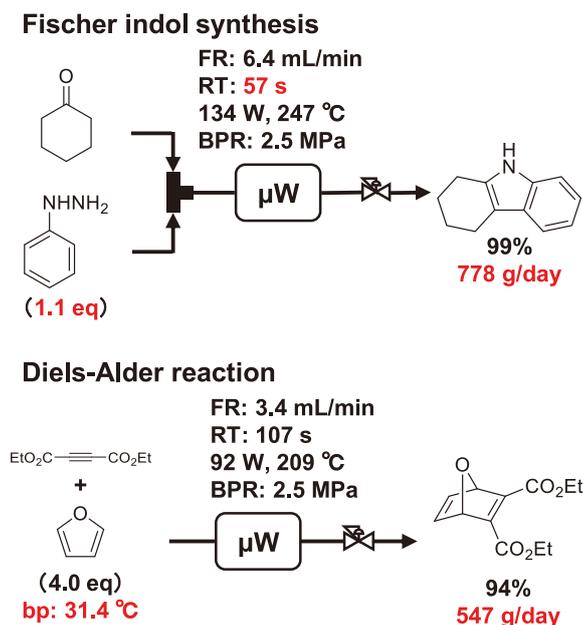
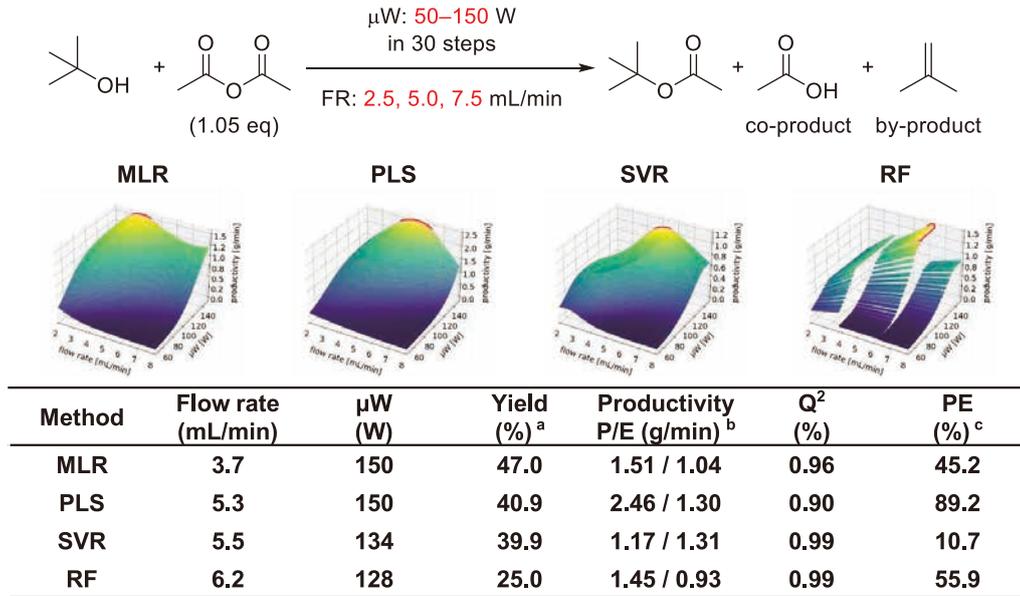


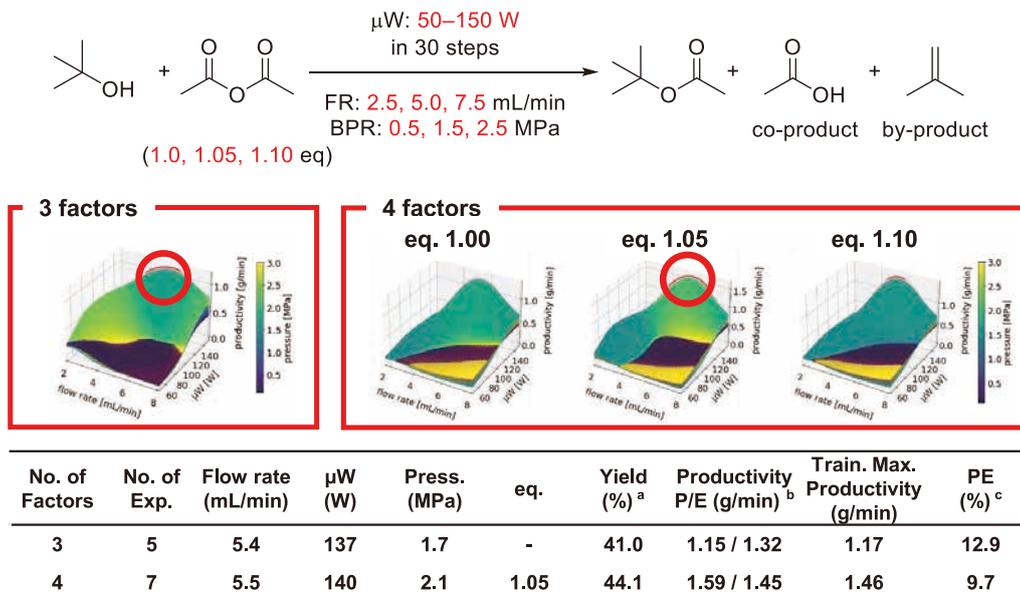
図4 マイクロ波フロー反応:9+4+1法による最適化

表2 擬定常状態フロー反応条件最適化法:グラジエント法



[a] Determined by NIR analysis ; [b] P: Predicted Productivity E: Experimental Productivity ; [c] Percentage Error

表3 グラジエント法による3または4変数3水準フロー反応条件最適化



[a] Determined by NIR analysis ; [b] P: Predicted, Productivity E: Experimental Productivity ; [c] Percentage Error

グリーンものづくりにむけて:擬定常状態フロー反応条件最適化法(グラジエント法) 06

実験計画法により条件最適化に要する実験数を削減してきたが、より実験数を削減するために、定常状態(エンドポイントサンプリング手法)から擬定常状態(グラジエントサンプリング手法)での最適手法へと拡張し、より高度に計算でき、かつ有機化学者でも扱いやすくなってきた機械学習を取り入れ、さらにオンラインNIR、またはIRを用いて連続的に実験データを取得した。*tert*-ブチルアルコールのアセチル化をモデル反応として、マイクロ波出力を50~150Wに変化させるグラジエント法を適用し、マイクロ波出力と流量の2変数3水準(網羅的アプローチの場合、3²=9条件)の最適化を、わずか3実験(30分)で実施した(表2)。

線形回帰である線形重回帰分析(MLR)、部分的最小二乗回帰(PLS)と、非線形回帰であるサポートベクター回帰(SVR)、ランダムフォレスト(RF)を機械学習アルゴリズムとして選択し、最適条件を予測した後、それぞれの反応条件で検証した結果、SVRによる予測条件で訓練データの最高値(1.17g/min)を超える収量(1.31g/min)が得られた。また、予測収量と実測収量のパーセント誤差(PE)もSVRで最小値を与えた。続いて、3~4変数3水準同時最適化に取り組んだ結果、マイクロ波出力と流量、圧力の3変数3水準(3³=27条件)最適化では、5実験で条件予測を達成した。また、当量を変数に加えた4変数3水準(3⁴=81条件)最適化では、7実験まで削減しても、高収量を得られる条件の予測に成功した(表3)。以上の結果から、連続型変数の複数要因同時最適化手法の開発を達成した。

グリーンものづくりにむけて：
離散型変数の最適化

07

変数には大きく分けて連続型と離散型があり(図5)、温度や圧力などは連続型変数に属し、反応性などの化学的事象との相関を求めたり、数式化したりすることに適している。これまで、連続型変数の複数要因同時最適化手法を開発し、プロセス化学への活用に至る成果を示してきた。一方、基質や溶媒などは離散型変数に属し、ある一つの変数でその特徴を表すことができない。分子の特徴を化学構造に基づいて数値として表わした分子記述子(molecular descriptor)は、離散型変数である分子の数値化に適していることから、数千以上の分子記述子の中から、化学反応における重要度が高い変数を機械学習により求め、予測回帰モデル式を構築することに取り組んだ。その対象として、経験に依存した溶媒選定において、個人の知識・経験の範疇を超えた溶媒の提案が課題となることから、ある反応における溶媒の最適化に取り組み、予測された溶媒を検証した。

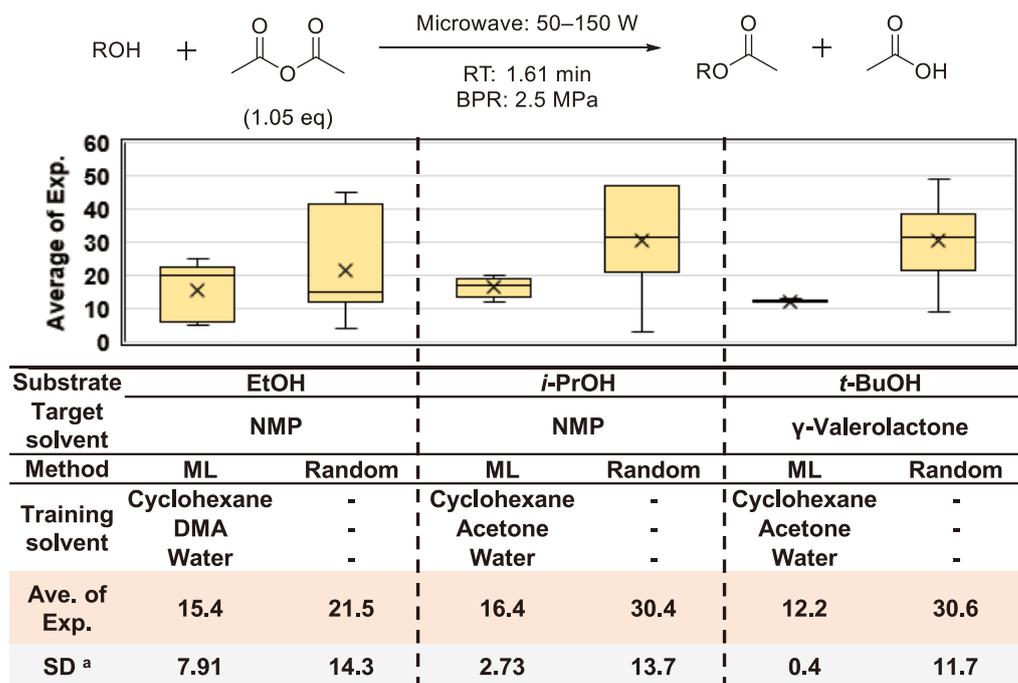
溶媒最適化プログラムを評価するため、反応・分析可能な溶媒を探索したところ、エタノールを基質としたアセチル化反応において50溶媒の反応収率データが得られた。また、各溶媒の分子記述子を計算し、7,296種の記述子で溶媒を表現した。ここに39種の物性値を加え、計7,335種の変数に対して複数の変数選択処理をしたところ、変数を920種まで削減し、回帰モデル式を作成した。これらの変数と、3溶媒の初期学習データを用いて、事前実験で最高収率が得られた*N*-メチル-2-ピロリドン(NMP)を目的溶媒とし、目的溶媒探索に必要な溶媒数と初期学習溶媒を変更して回帰モデル式を評価した。その結果、必要な溶媒数は最初に入力する溶媒の種類に依存するが、平均して15.4回の試行数で目的溶媒の探索を達成した。なお、ランダム手法での平均試行数は21.5回である。また、標準偏差(SD)も本手法は7.91であり、ランダム手法では14.3であることから、効率よく最適溶媒を特定できる(表4)。

次に、本手法の汎用性を評価するため、基質をイソプロピルアルコールと*tert*-ブチルアルコールに変更して同様に検討した。その結果、基質がイソプロピルアルコールのとき、計58溶媒の中から平均16.4溶媒で目的溶媒であるNMPの予測を達成した。また、基質が*tert*-ブチルアルコールの際には、目的溶媒であったγ-バレロラクトンの早期予測は困難であった。しかし、2番目に収率の高かったγ-バレロラクトンは計62溶媒の中から平均12.2溶媒で予測しており、高収率溶媒の早期探索を達成した。以上の結果から、離散型変数である溶媒の最適化手法の開発に成功した。



図5 連続型・離散型変数と分子記述子

表4 フローアセチル化反応における機械学習溶媒最適化



[a]: SD: Standard deviation

本研究では、プロセスインフォマティクスの活用によるフロー有機合成工程の強化を指向し、ファインケミカルズ合成に適するkgスケールのグリーンものづくりを実行できるシステムの開発例を紹介した。定常状態手法である9+4+1法と、擬定常状態手法であるグラジエント法を開発することにより、30分以内に複数反応条件を最適化できるシステムが構築された。また、連続型変数最適化手法を離散型変数に拡張した手法の開発により、反応溶媒の最適化も可能になった。今後、これらの最適化情報を集積化することにより、デスクトッププラントに資する装置の開発が見込まれるとともに、ファインケミカルズの多段階合成におけるフロー法による量的供給が期待される。そして、研究室から生産レベルまでの「ものづくり」の変革につながるこれらの取り組みを基礎研究段階から推進することにより、グリーンものづくりが加速されることを期待する。

謝辞

フロー型マイクロ波合成装置ならびに技術サポートをしてくださった(株)サイダ・FDSに感謝します。本研究を実施するにあたり、日夜研究に励んでくれた静岡大学の学生諸氏(P. Vámosi、松尾圭哉、金 拓哉)、ならびに武田和宏先生、佐藤浩平先生に深く感謝します。

参考文献

- Special Issue in *Acc. Chem. Res.* “Data Science Meets Chemistry” (2021).
- L. Ruddigkeit, R. van Deursen, L. C. Blum, J. L. Reymond, *J. Chem. Inf. Model.* **52**(11), 2864-2875 (2012).
- R. Pollice, G. D. Gomes, M. Aldeghi, R. J. Hickman, M. Krenn, C. Lavigne, M. Lindner-D’Addario, A. Nigam, C. T. Ser, Z. P. Yao, A. Aspuru-Guzik, *Acc. Chem. Res.* **54**(4), 849-860 (2021).
- K. Molga, S. Szymkuć, B. A. Grzybowski, *Acc. Chem. Res.* **54**(5), 1094-1106 (2021).
- S. H. M. Mehr, M. Craven, A. I. Leonov, G. Keenan, L. Cronin, *Science* **370**(6512), 101-108 (2020).
- T. Hardwick, N. Ahmed, *Chem. Sci.* **11**(44), 11973-11988 (2020).
- C. W. Coley, D. A. Thomas III, J. A. M. Lummiss, J. N. Jaworski, C. P. Breen, V. Schultz, T. Hart, J. S. Fishman, L. Rogers, H. Gao, R. W. Hicklin, P. P. Plehiers, J. Byington, J. S. Piotti, W. H. Green, A. J. Hart, T. F. Jamison, K. F. Jensen, *Science* **365**(6453), 557 (2019).
- S. Steiner, J. Wolf, S. Glatzel, A. Andreou, J. M. Granda, G. Keenan, T. Hinkley, G. Aragon-Camarasa, P. J. Kitson, D. Angelone, L. Cronin, *Science* **363**(6423), 144 (2019).
- G. Schneider, *Nat. Rev. Drug Discov.* **17**, 97-118 (2018).
- A. Milo, *Isr. J. Chem.* **58**(1), 131-135 (2018).
- B. Maryasin, P. Marquetand, N. Maulide, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(24), 6978-6980 (2018).
- A. M. Żurański, J. I. Martinez Alvarado, B. J. Shields, A. G. Doyle, *Acc. Chem. Res.* **54**(8), 1856-1865 (2021).
- D. T. Ahneman, J. G. Estrada, S. S. Lin, S. D. Dreher, A. G. Doyle, *Science* **360**(6385), 186 (2018).
- A. Yada, K. Nagata, Y. Ando, T. Matsumura, S. Ichinoseki, K. Sato, *Chem. Lett.* **47**(3), 284-287 (2018).
- M. Fujinami, H. Maekawara, R. Isshiki, J. Seino, J. Yamaguchi, H. Nakai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **93**(7), 841-845 (2020).
- C. H. Zhang, Y. Amar, L. W. Cao, A. A. Lapkin, *Org. Process Res. Dev.* **24**(12), 2864-2873 (2020).
- P. M. Piccione, J. Baumeister, T. Salvesen, C. Grosjean, Y. Flores, E. Groelly, V. Murudi, A. Shyadligeri, O. Lobanova, C. Lothschütz, *Org. Process Res. Dev.* **23**(5), 998-1016 (2019).
- J. M. Granda, L. Donina, V. Dragone, D. L. Long, L. Cronin, *Nature* **559**, 377-381 (2018).
- D. E. Fitzpatrick, C. Battilocchio, S. V. Ley, *Org. Process Res. Dev.* **20**(2), 386-394 (2016).
- L. Wilbraham, S. H. M. Mehr, L. Cronin, *Acc. Chem. Res.* **54**(2), 253-262 (2021).
- D. Dallinger, C. O. Kappe, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **7**, 6-12 (2017).
- Special Issue in *Org. Process Res. Dev.* “Flow Chemistry Enabling Efficient Synthesis”.
- J. R. Naber, C. O. Kappe, J. A. Pesti, *Org. Process Res. Dev.* **24**(10), 1779-1780 (2020).
- M. Trobe, M. D. Burke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(16), 4192-4214 (2018).
- D. Perera, J. W. Tucker, S. Brahmabhatt, C. J. Helal, A. Chong, W. Farrell, P. Richardson, N. W. Sach, *Science* **359**(6374), 429-434 (2018).
- P. Sagmeister, R. Lebl, I. Castillo, J. Rehr, J. Krusz, M. Sipek, M. Horn, S. Sacher, D. Cantillo, J. D. Williams, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **60**(15), 8139-8148 (2021).
- P. Sagmeister, J. D. Williams, C. A. Hone, C. O. Kappe, *React. Chem. Eng.* **4**(9), 1571-1578 (2019).
- P. Sagmeister, J. Poms, J. D. Williams, C. O. Kappe, *React. Chem. Eng.* **5**(4), 677-684 (2020).
- S. Parkinson, S. T. Knox, R. A. Bourne, N. J. Warren, *Polym. Chem.* **11**(20), 3465-3474 (2020).
- P. M. Murray, F. Bellany, L. Benhamou, D. K. Bučar, A. B. Tabor, T. D. Sheppard, *Org. Biomol. Chem.* **14**(8), 2373-2384 (2016).
- T. Iio, K. Nagai, T. Kozuka, A. M. Sammi, K. Sato, T. Narumi, N. Mase, *Synlett* **31**(19), 1919-1924 (2020).
- N. Mase, Y. Nishina, S. Isomura, K. Sato, T. Narumi, N. Watanabe, *Synlett* **28**(16), 2184-2188 (2017).
- N. Mase, S. Isomura, M. Toda, N. Watanabe, *Synlett* **24**(17), 2225-2228 (2013).
- N. Mase, T. Mizumori, Y. Tatemoto, *Chem. Commun.* **47**(7), 2086-2088 (2011).
- P. Vámosi, K. Matsuo, T. Masuda, K. Sato, T. Narumi, K. Takeda, N. Mase, *Chem. Rec.* **19**(1), 77-84 (2019).
- H. Egami, S. Tamaoki, M. Abe, N. Ohneda, T. Yoshimura, T. Okamoto, H. Odajima, N. Mase, K. Takeda, Y. Hamashima, *Org. Process Res. Dev.* **22**(8), 1029-1033 (2018).
- S. Yokozawa, N. Ohneda, K. Muramatsu, T. Okamoto, H. Odajima, T. Ikawa, J. Sugiyama, M. Fujita, T. Sawairi, H. Egami, Y. Hamashima, M. Egi, S. Akai, *RSC Adv.* **5**(14), 10204-10210 (2015).

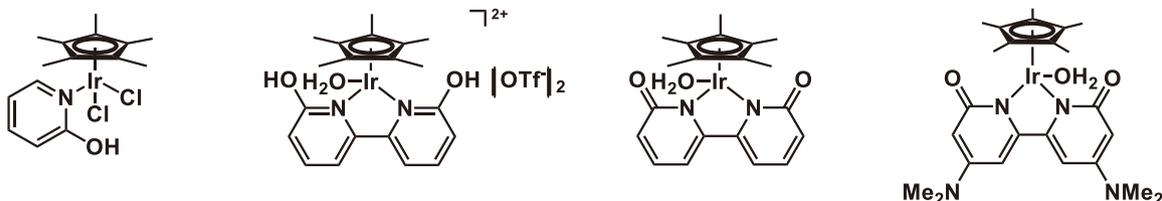
フローケミストリー

原材料を連続的に送液しながら化学合成を行う手法(研究領域 or 研究分野)であり、微細流路を利用するフローマイクロリアクターの登場により飛躍的に発展した。フローマイクロリアクターやチューブリアクターなどを利用したフロー合成は精密混合、効率的な除熱、滞留時間の制御により、従来のフラスコや反応釜では実現できない、精緻な反応制御が可能となる。製造においてフロー反応の方がバッチ反応よりも環境負荷、効率、安全性などの面で優れており次世代の製造手法として期待されている。

バッチ生産/連続生産

バッチ生産はそれぞれ独立した工程で非連続的に原材料を投入、反応等を実施し、一定量の目的物を得る生産方式に対し、連続生産は原材料投入から反応、分離精製、目的物の単離まで連続的に実施する生産方式のことである。石油化学工業やパルク化学品、食品分野ではすでに利用されているが、今後、バッチ生産が一般的となっている医薬品などのファインケミカル分野への応用が期待されている。米国食品医薬品局(FDA)もファインケミカル分野での連続生産導入を推進する立場を表明している。

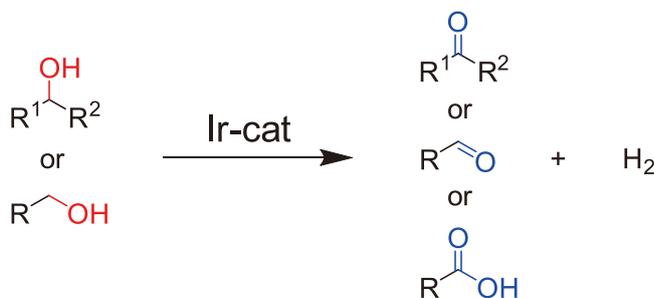
Iridium Catalysts for Oxidation of Alcohols



京都大学 山口良平名誉教授、藤田健一教授らによって開発された、
アルコールの酸化反応用イリジウム触媒です。

再酸化剤不要

第一級、第二級アルコールから
アルデヒド、ケトン、カルボン酸化合物へ
効率的に分子変換いたします。¹⁻⁷⁾



参考文献

- 1) K. Fujita, N. Tanino, R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **9**(1), 109-111 (2007).
- 2) R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(8), 3643-3646 (2012).
- 3) R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**(51), 12790-12794 (2012).
- 4) M. Kuwahara, N. Nishioka, M. Yoshida, K. Fujita, *ChemCatChem* **10**(17), 3636-3640 (2018).
- 5) K. Fujita, R. Kawahara, R. T. Aikawa, Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(31), 9057-9060 (2015).
- 6) G. Toyooka, K. Fujita, *ChemSusChem*, **13**(15), 3820-3825 (2020).
- 7) 藤田健一, *有機合成化学協会誌*, **77**(2), 112-119 (2019).

当社HPでは、ケミカルタイムス最新号、バックナンバーを公開しております。

ケミカルタイムス URL

<https://www.kanto.co.jp/times.html>

関東化学 URL

<https://www.kanto.co.jp/>

QRコードはこちらです▶▶▶



※無断転載および複製を禁じます。