

称号及び氏名 博士(理学) 古田 章宏

学位授与の日付 平成 29 年 3 月 31 日

論文名 **Study on the Efficient Catalytic Reactions using Flow Reactors**  
(フローリアクターを用いた触媒反応の効率化に関する研究)

論文審査委員 主査 福山 高英  
副査 松坂 裕之  
副査 豊田 真弘  
副査 神川 憲  
副査 柳 日馨

# Study on the Efficient Catalytic Reactions using Flow Reactors

## フローリアクターを用いた触媒反応の効率化に関する研究

### 学位論文の要旨

理学系研究科 分子科学専攻  
古田 章宏

マイクロフローリアクターは従来のバッチ型反応容器に代わるものとして、学術分野のみならず、化学産業界からも非常に高い注目を集めている。小さな容量の反応容器ではあるが連続的な運転により、大きさからは想像できない生産量を生み出すことができる。マイクロフローリアクターでは、単位容積あたりの表面積が大きく、熱交換効率や混合効率に優れており、反応容器が小さことから安全性も担保できるなどの特徴を有している<sup>1</sup>。本研究では、フローリアクターを用いた効率的触媒反応の開発を目指し種々検討を行った。検討の結果、以下に示す成果を得ることができた。

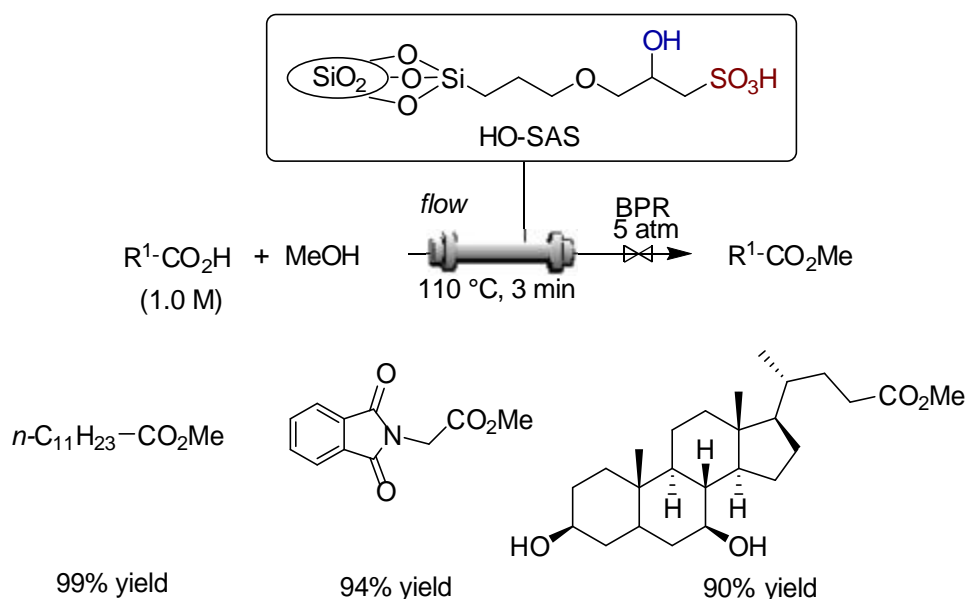
#### 1. スルホン酸修飾シリカを用いた効率的フィッシャーエステル化反応

カルボン酸エステルは自然界に広く存在しているだけでなく、合成化学的にも化学工業的にも重要な物質である。Fischer エステル化反応はエステルを合成する手段として典型的な手段である<sup>2</sup>。硫酸や *p*-トルエンスルホン酸(*p*-TsOH)などの均一系酸触媒を使用し反応を行うことが一般的であるが、均一系酸触媒では、反応終了後に多量の廃酸が生じ、後処理により分離する必要がある。一方、固体酸触媒では簡便に分離することができるため、これまで多くの固体酸触媒が開発されており、これらの触媒をフロー系に適用することが試みられてきた<sup>3</sup>。例えば、スルホン酸基を有する固体触媒として、Amberlyst<sup>®</sup>や Nafion<sup>®</sup>がある。本研究では、シリカゲルの耐熱性と表面積の大きさを有したスルホン酸修飾シリカ(SAS)に着目した。

ヒドロキシル基を有するスルホン酸修飾シリカ(HO-SAS)を酸触媒として使い、パackedベッドリアクターによるカルボン酸のフローエステル化の検討を行った。その結果、エステル化が効率よく進行することを見出した(Scheme 1-1)。例えば、ステンレス製カラムにHO-SASを充填し、ラウリン酸のメタノール溶液(1.0 M)溶液を、シリンジポンプを用い送液した。バックプレッシャーレギュレータ(BPR)にて反応系を5気圧に加圧することで、温度110℃、滞留時間3分で対応するメチルエステル体が99%収率で得られた。この反応では溶媒を除去するだけで高純度のラウリン酸メチルが得られた。HO-SASとヒドロキシル基を持たないSASの触媒能を比較したところ、同じ酸量の条件では、HO-SASのほうがよりエステル化触媒として優れていることを明らかとした。これは、ブチル酸比較しβ-ヒドロキシブチル酸はpKaが小さいことから、HO-SASがより強いBrønsted酸となるためであると考えている。

HO-SAS触媒でのフローエステル化反応は、アミノ基を保護したアミノ酸やヒドロキシル基・ステロイド骨格を有するカルボン酸についても高収率でメチルエステル体が得られた。本反応系は連続運転により、グラムスケールの合成も可能であることを明らかとした。

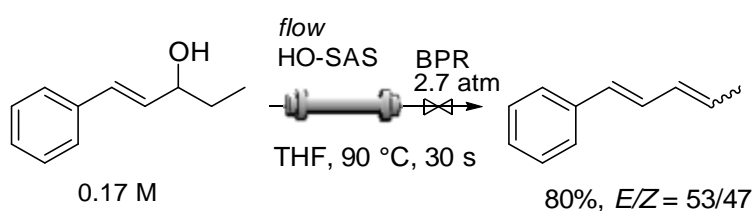
Scheme 1



## 2. アリルアルコールのフロー脱水反応と水素化反応、およびプリスタンの合成への応用

Brønsted 酸を用いたアリルアルコールの脱水反応は、アルケンを合成する手法の一つとしてよく知られた反応である。1 章にて HO-SAS を充填したパッドベッドリアクターを用いることで効率よくエステル化反応が進行することを見出した。本章では、これらの反応系をアリルアルコールの脱水反応に適用し、プリスタンの合成反応へと展開した。本研究では、まず THF を溶媒とし、種々アリルアルコールの脱水反応を検討した。脱水反応は系中で水が生成するために触媒活性が低下する可能性を考え、生成水を除去可能な THF を溶媒とした。その結果、90 °C、滞留時間 30 秒、2.7 気圧で脱水反応が進行することを見出した (Scheme 2-1)。本反応系は連続運転により 90 分間は触媒活性が低下しないことを確認している。

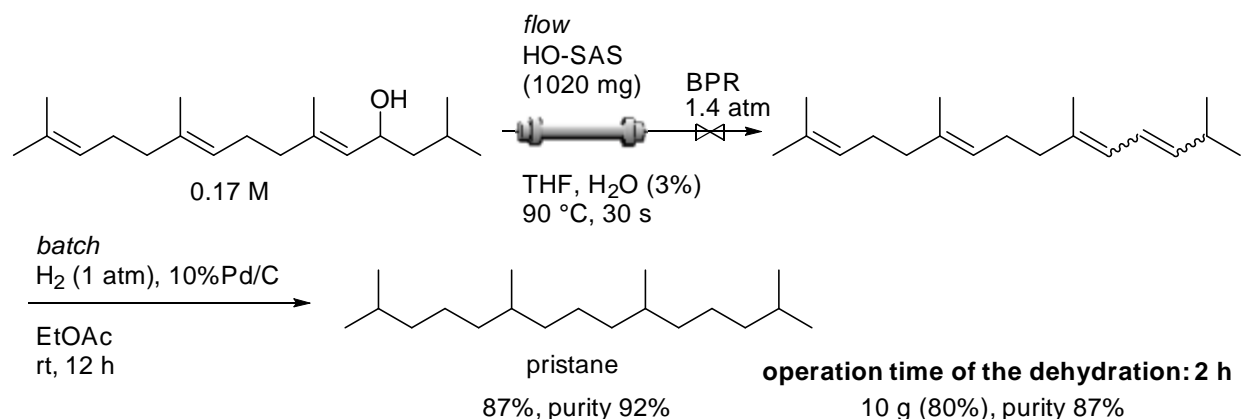
Scheme 2-1



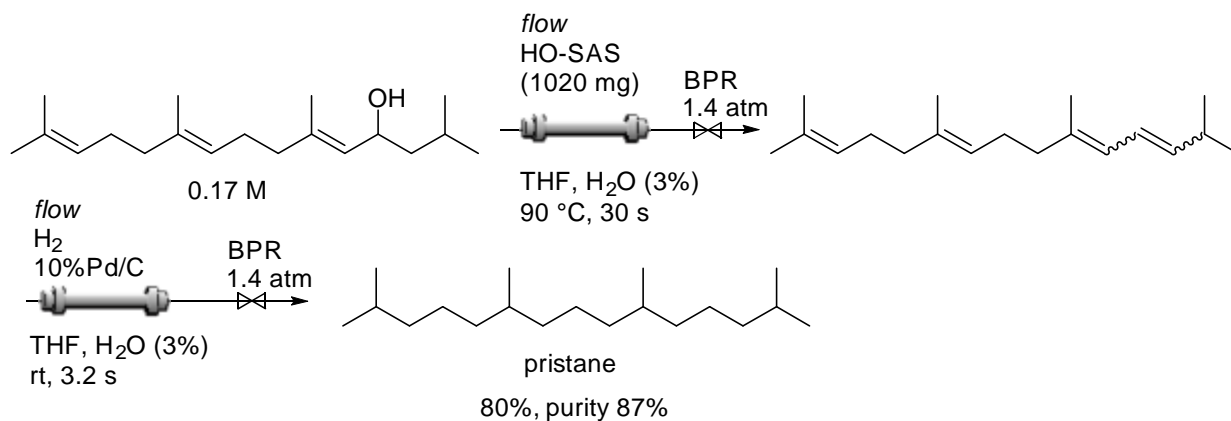
本系をプリスタンの合成へ適用した。2007 年に Fukase らは、マイクロフロー系を用いたアリルアルコールの脱水反応を鍵反応としたプリスタンの合成法を報告している<sup>4</sup>。しかしながら、アリルアルコールと等モル量の *p*-TsOH を用いる必要があった。HO-SAS を充填したパッドベッドリアクターを用いて脱水反応を行ったところ、THF に少量の水を加えることにより、副生成物が抑制されることがわかった (Scheme 2-2)。同条件で 2 時間、連続運転を行うことによりプリスタンを 10 g、純度 87% で得た。また、脱水反応と同様な溶媒系における Pd/C 触媒でのフロー水素化反応が効率的に進行することを見出し、これら脱水・水素化を連続的に行うプリスタンのフロー合成を達成した (Scheme 2-3)。さらに、脱水/水素化による一連のフロー合成を、酸触媒・

Pd/C 触媒を混合して充填したカラム一本で完結させることができた(Scheme 2-4)。

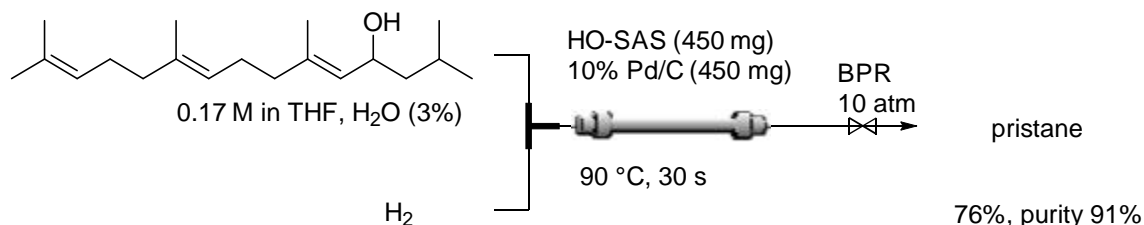
Scheme 2-2



Scheme 2-3



Scheme 2-4

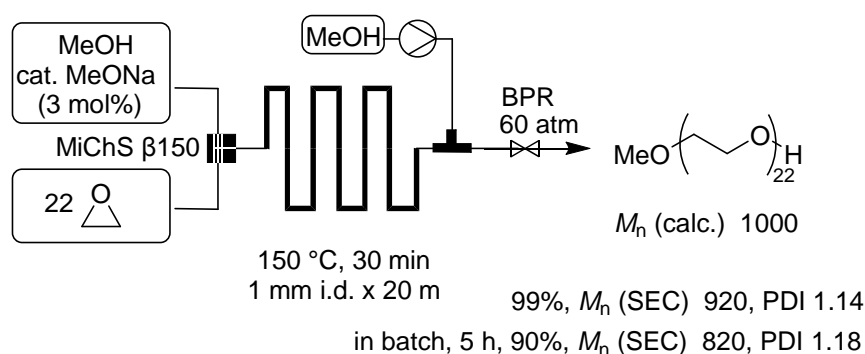


### 3. マイクロフロー系におけるアニオン開環重合法の開発

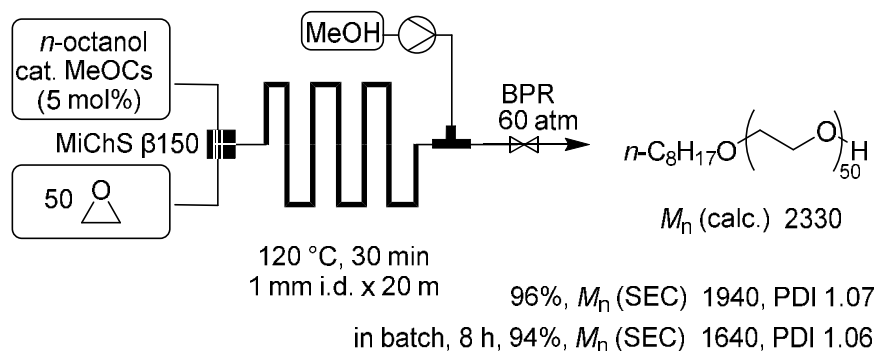
ポリエチレングリコール(PEG)は、毒性が低く、医薬品や界面活性剤など非常に広く用いられている。PEGやモノアルキルエーテル誘導化 PEG は対応するアルコールや水を原料として、エチレンオキシド(EO)の開環重合により合成する。EO は沸点が 10.5 °C、爆発限界も広いことから非常に取扱いにくい。これまで、マイクロフロー系での EO の開環重合はアルコールに対して 3-9 当量の EO を反応させた報告があり、セミバッチ反応系より広い分子量分布であった<sup>5</sup>。本研究では、マイクロフロー系を用い、より高分子量を志向した EO のアニオン開環重合を検討した。その結果、アルコールに対し 8.5-50 当量の EO を反応させることができ、得られたポリマーはバッチ反応と同様な分子量分布を有していた。例えば一方からメタノールとナトリウムメ

キサイドを、もう一方から 22 当量の EO をそれぞれポンプで送液し、MiChS 製  $\beta$ 150 型マイクロミキサーと内径 1 mm、長さ 20 m のステンレスチューブ製の滞留時間ユニットを用いて、滞留時間 30 分、150 °C、60 気圧の条件下で反応を行うと、99% 収率で目的のメキシ PEG が得られた (Scheme 3-1)。同反応をバッチ反応で行ったところ、反応完結までに 5 時間かかった。サイズ排除クロマトグラフィー (SEC) にて分析を行ったところ、フロー系で得られたメキシ PEG は PDI 1.14 と小さい分子量分布を有することがわかった。アルカリ触媒種の検討を進めた結果、セシウムメキシサイドを触媒として用いると分子量分布が小さくなることを見出した。アルコールを、*n*-オクタノールとした場合、触媒量を調整することでアルコールに対し 50 当量の EO を 30 分の滞留時間で反応させることができた (Scheme 3-2)。

Scheme 3-1



Scheme 3-2



#### 4. 結論

以上のように、本研究ではフロー系での効率的な触媒反応の開発を目的に検討を行った。その結果、以下のことを明らかにした。

- (i) スルホン酸修飾シリカを充填したパックドベッドリアクターを利用したフローエステル化反応は 110 °C において、3 分という短い滞留時間で完結した。
- (ii) 同酸触媒をもちいたアリルアルコールの脱水反応が THF 溶媒系において効率的に進行した。プリスタンの合成において、脱水反応と水素化反応を連続的に行うことができ、さらに、脱水・水素化による一連のフロー合成を、酸触媒・Pd/C 触媒を混合充填したカラム一本のみで行った。

(iii) マイクロフロー系におけるエチレンオキシドのアニオン開環重合は、高圧条件下、滞留時間 30 分以内で反応が完結した。また、セシウムメトキシドを触媒として用いると分子量分布が小さくなった。

これらの反応は、連続運転により 10 g 以上の生成物が得られた。これら、フロー系での反応検討は、さらなる連続運転、ナンバリングアップ等の手法により、実生産への応用も期待される。

## 引用文献

1. Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688.
2. Fischer, E.; Speier, A. *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 3252.
3. (a) Minakawa, M.; Baek, H.; Yamada, Y. M. A.; Han, J. W.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5798. (b) Baek, H.; Minakawa, M.; Yamada, Y. M. A.; Han, J. W.; Uozumi, Y. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25925.
4. (a) Tanaka, K.; Motomatsu, S.; Koyama, K.; Tanaka, S.; Fukase, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 299. (b) Tanaka, K.; Fukase, K. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 983.
5. (a) Rupp, M.; Ruback, W.; Klemm, E. *Chem. Eng. Process.* **2013**, *74*, 19. (b) Rupp, M.; Ruback, W.; Klemm, E. *Chem. Eng. Process.* **2013**, *74*, 187.

## 論文リスト

1. “Efficient Flow Fischer Esterification of Carboxylic Acids with Alcohols Using Sulfonic Acid-Functionalized Silica as Supported Catalyst” Furuta, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Bull. Chem. Soc. Japan* (minor revision).
2. “Flow Dehydration and Hydrogenation of Allylic Alcohols; Application to Waste-Free Synthesis of Pristane” Furuta, A.; Hirobe, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I.; Manabe, Y.; Fukase, K. *Eur. J. Org. Chem.* *Accepted*.
3. “Efficient Anionic Ring Opening Polymerization of Ethylene Oxide under Micro Fluidic Condition” Furuta, A.; Okada, K.; Fukuyama, T. *manuscript in preparation*.
4. “Flow Waste-free Friedel-Crafts Alkylation using Sulfonic Acid Silica” Furuta, A.; Kamardine, A.; Hirobe, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *manuscript in preparation*.

## 参考著書

1. “Continuous Flow Synthesis Using Recyclable Reaction Media”, Fukuyama, T.; Furuta, A.; Ryu, I. in *Sustainable Flow Chemistry*, Vaccaro, L. Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2017, pp25-42.

## 学位論文審査結果の要旨

マイクロフローリアクターを使ったフロー系反応は従来のバッチ型反応容器を使った反応に代わる新しい化学品製造技術として、近年注目を集めている。マイクロフロー系においては、容積あたりの比表面積が大きくなり、熱交換と物質混合が格段に早くなることが知られている。本研究では、フローリアクターを用い、固体酸触媒を用いたカルボン酸のエステル化反応、アリルアルコール類の脱水反応、および塩基触媒を用いたエチレンオキシドの開環重合反応を検討し、その有用性を示している。本論文では、主に以下の3つの内容により構成されている。

スルホン酸基を有する固体酸触媒は、Amberlyst<sup>®</sup>や Nafion<sup>®</sup>が広く用いられている。スルホン酸をシリカゲルに担持させたスルホン酸修飾シリカ(SAS)が近年注目を集めているが、有機合成への十分な応用がなされていない。本論文では、スルホン酸のβ位にヒドロキシル基を有するスルホン酸修飾シリカ(HO-SAS)を充填したパッドベッドリアクターを用いてカルボン酸のフローエステル化反応を検討している。その結果、110 °Cにおいて、3分で反応が完結し、高収率でエステルが得られることを見出している。本系では触媒と生成物との分離を必要とせず、溶媒と生成する水を除去するだけでメチルエステルが高純度で得られており、環境調和型の反応系である。さらに連続運転により10 gスケールの合成も達成している。

また、HO-SASがアリルアルコールの脱水反応にも有効であることを見出している。ここでは脱水により生成する水を系外へ排出させるためにTHFを溶媒とすることで効率的な反応を実現している。本系をプリスタンの合成に応用し、脱水反応と水素化反応を連続的に行う連続フロー合成を達成している。さらに、HO-SAS・Pd/C触媒を混合充填したカラムで脱水水素化を一挙に進行させ、プリスタンを合成することにも成功している。

エチレンオキシドは沸点が10.5 °C、爆発限界が3-100%と広く、取り扱いが困難である。本研究では、アルコールに対し8.5-50当量のエチレンオキシドを用いてアニオン開環重合を検討している。高圧条件下、滞留時間30分以内で反応が完結することを見出している。また、アルカリ種による反応性の違いを検討し、セシウム種において分子量分布が小さくなることも示されている。さらに、プロピレンオキシドのアニオン開環重合も検討している。

本草稿検討委員会は草稿原稿論文を検討した結果、フロー系における効率的な触媒反応系の開発を行っている。特に、HO-SASが優れた固体酸触媒として機能することを明らかにしている。さらにフローでの反応では、反応で生成する水を系外へ排出することで、高触媒活性を維持させている。また、それぞれにおいて連続運転によりグラムスケール合成も達成している。連続運転、ナンバリングアップ等の手法により、実生産への応用も十分期待できる。以上のことから本論文が、学位論文として十分な内容を有しているものと判断した。

学位論文審査委員会

委員長

福山 高英

松坂 裕之

豊田 真弘

神川 憲

柳 日馨