

審査の結果の要旨

氏名 小林重太

現代有機合成において、多相系触媒反応はラボスケールでの実験研究から製薬、化学産業に至るまで幅広く用いられているが、単一相からなる均一系反応と比較して各相間の物質移動効率が低下するため、化学収率や選択収率、触媒回転数等で劣る場合が多い。これらの問題点を改善する方法の一つとして、各相間の接触面積を増大させることにより、物質移動を促進することが挙げられる。本論文は、マイクロチャンネルリアクターにおける微小空間を活用することで物質移動を促進し、高効率な多相系触媒反応を実現した結果について述べたものである。

マイクロチャンネルリアクターは、ミクロンサイズの深さと幅、及びセンチメートルからメートルサイズの長さのチャンネルを有する反応容器であり、比界面積が極めて大きいことが特徴である。本論文では、この特徴を活用することにより種々の多相系触媒反応の開発を試みている。

まず第一章では、パラジウム触媒による水素添加反応をモデル反応として選択し、まずチャンネル内壁へのパラジウム触媒の固定化を行っている。当研究室で開発された高分子カルセランド型パラジウム触媒をガラス壁面に固定化し、まずアミノ基をチャンネル表面に導入、次いでマイクロカプセル化パラジウムのコロイド溶液を流し、最後に加熱架橋することによって固定化が完了することを明らかにしている。固定化後、チャンネル壁面に一様に触媒種が分布している様子を光学顕微鏡により確認している。

次に、得られたパラジウム固定化マイクロチャンネルリアクターを用いて、ベンザルアセトンの水素添加反応を行っている。反応は一定のフロー条件下で行い、チャンネルの二つの入口の一方から基質の THF 溶液を、他方から水素ガスを導入し、流速を制御することで液相が壁面に沿って流れ気相が中心を流れるという、効率的なパイプフローが形成されることを見出している。この条件下反応は円滑に進行し、定量的に目的物を与えること、また基質のチャンネル内の滞在時間（反応時間）は約 2 分間と、極めて短時間で反応が完結することを明らかにしている。

さらに本システムを用いることにより、ベンザルアセトンの他、三置換オレフィンおよびアルキン類の還元、ベンジル基やベンジルオキシカルボニル基（Cbz 基）の脱保護も円滑に進行することを見出している。また、溶媒を選択することにより、ベンジルオキシ基とアルキンが共存する基質に関して、ベンジルオキシ基の脱保護

を伴うことなくアルキンのみを選択的に還元できることも明らかにしている。さらに、通常実験室で使用されるフラスコを反応容器として用い、チャンネル内壁に固定化された触媒量およびチャンネル内に常時存在する基質量を考慮した上で、本システムとの反応速度の比較を行い、本システムは通常のフラスコのシステムに比べて遙かに反応効率がよいことを明らかにしている。本反応システムは、高い反応性を有するのみならず、反応液から溶媒を留去するだけで目的物が得られる点、またマイクロチャンネルリアクターからのパラジウムの流出が見られない点、本マイクロチャンネルリアクターを反応後に再使用しても活性の低下が見られない点など、数々の優れた利点を有する実用性の高いシステムと評価される。今後、本手法を用いることにより、種々の金属触媒や気体を用いる三相系反応への展開や、コンビナトリアルケミストリーへの発展などが期待される。

続いて第二章では、より効率的なシステムを指向し、有機溶媒に代わる新たな反応媒体として超臨界二酸化炭素を用いるマイクロチャンネルリアクター反応系を開発している。超臨界流体は、気体と液体の両性質を兼ね備えており、気体、液体いずれとも混和しやすい。そのため水素添加反応においては、基質と水素両者が溶解した均一相が系内において形成され、より有効な反応場が得られるといった利点が期待できる。また、超臨界二酸化炭素に関しては、安価・低毒性といった実用的な利点も挙げられる。

本論文では、マイクロチャンネルリアクターを用いる水素添加反応において、超臨界二酸化炭素を導入したシステムの構築を行っている。すなわち、まずセル内に基質を導入し、引き続きオートクレーブ内に一定圧力の下、水素を導入、さらにそこへ液化二酸化炭素を HPLC ポンプで送液し、超臨界状態を形成させる。ここで作られた超臨界流体はセルを通じてチャンネル内へと流れ、溶解した基質がチャンネルを通る際に目的物へと転換される。系内の総圧力は、チャンネル後方に設置した後方圧力調節弁によって調節され、ここで目的物が捕集される。また、反応中は一定流速の下、液化二酸化炭素が HPLC ポンプによって常に送液されており、定常状態となっている。このような装置のもと、種々のオレフィン、アルキンが高収率で還元体へと転換されることを明らかにしている。流速やチャンネル体積等に基づく計算により、基質のチャンネル内での平均滞在時間は 1 秒未満であり、極めて短時間で反応が完結していることも明らかにされている。これは、チャンネル内壁に展開された触媒の広い接触面積および水素の高い溶解性に起因する結果であると考えられる。

さらに第三章では、マイクロチップの代わりにより安価で省スペース化を可能にするキャピラリーカラムをマイクロチャンネルリアクターとして用いることにより、

大量合成への展開を図っている。すなわち、パラジウム固定化キャピラリーを複数本、並行に束ねて固定化したものを用いることによって、水素添加反応において高い空間一時間収率を達成している。

第四章では、酵素をマイクロチャネルリアクターに導入した新しい反応システムの開発を行っている。ここでは、新たな酵素の担持法を開発し、リパーゼによる高効率的還元反応を実現している。

以上、本論文はマイクロチャネルリアクターの微小空間を活用することにより、気相—液相—固相三相系還元反応をはじめ、いくつかの効率的な反応を実現している。これらはいずれも、医薬品創製のための基盤技術になるものであり、有機合成化学、医薬化学の分野に貢献するところ大である。よって、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。