

高効率金属触媒固定化手法の開発と立体選択的連続フロー合成の開拓

(東大院理) ○齋藤 由樹

Development of an Efficient Immobilization Method of Metal Catalysts and Enantioselective Continuous-Flow Syntheses (School of Science, The Univ. of Tokyo)
○ Yuki SAITO

We have achieved catalytic enantioselective flow syntheses through the development of a novel and versatile immobilization method of chiral metal catalysts. The key feature of this research lies in the immobilization design utilizing non-covalent interactions, which enables efficient catalyst immobilization without chemical modifications of metal ligands. The catalysts prepared by this method demonstrate high activity, selectivity, and durability under continuous-flow reactions. Continuous-flow syntheses of value-added compounds utilizing developed methods were realized.
Keywords: Flow Fine Synthesis; Heterogeneous Catalyst; Enantioselective Reaction; Lewis Acid; Transition Metal Catalyst

フロー法による連続合成は、効率性・安全性・環境調和性に優れた次世代の有機合成手法として注目されている。特に医薬品などの高付加価値化合物を合成する精密有機合成においては、フロー法の活用は大きな可能性を秘めている。本研究では、連続フロー合成による光学活性化合物の効率的合成を目指し、フロー反応に適応可能な新規触媒固定化手法の開発を行った。

従来、キラル金属触媒の固定化は、配位子に化学修飾を施し、共有結合を介して担体上に固定化する手法が一般的であった。しかしながら、この共有結合を介した手法は、触媒活性や選択性を低下させる可能性や触媒調製に多大な合成コストを要するなどの問題があった。そこで、本研究では非共有結合的相互作用を利用した新規固定化手法を開発した。具体的には、アミン修飾を施したシリカゲルと多価強酸であるヘテロポリ酸との複合体を用いることで、カチオン性の金属錯体を、イオン対形成により強固に固定化することに成功した。この固定化手法は、金属種・配位子の構造・反応形式によらず、様々なカチオン性キラル錯体の固定化できる汎用的な手法である。

本手法により調製した不均一系触媒を用いてフロー反応を行うことで、触媒の分離操作を行うことなく生成物を得ることができ、触媒の連続使用も可能となる。本手法の有用性を実証するために、これまでに以下のフロー反応の開発を行ってきた。

1. キラル Rh(I)触媒によるエナミドのフロー不斉水素化反応¹
2. キラル Rh(I)触媒によるフロー不斉還元的エン・イン環化反応⁴
3. キラル Rh(I)触媒によるフロー不斉ヒドロシル化反応³
4. キラル Sc(III)触媒によるフロー不斉 Friedel-Crafts 反応²
5. Cp*Rh(III)触媒によるフローC-H アミド化反応⁵

キラル Rh(I)触媒によるエナミドのフロー不斉水素化反応においては、QuinoxP*をキラル配位子とするカチオン性 Rh(I)錯体の固定化を行った。この不均一系触媒を用いることで、医薬品合成などで重要な中間体である光学活性アミドを高収率・高選択

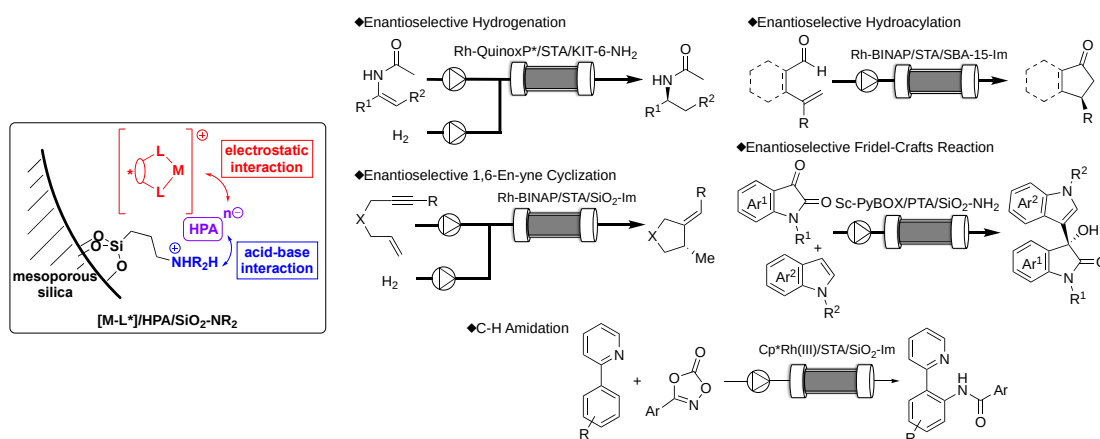
的に得ることができた。また、本触媒は非常に高い安定性を示し、90 時間以上の連続反応においても活性・選択性が維持され、触媒回転数は均一系触媒以上を記録した。またこの過程での触媒種の溶出は確認されなかった。さらに、この固定化手法では、基質の構造に応じ、最適なキラル配位子を選択することが可能で、触媒性能のチューニングが容易な、汎用性の高い手法であることを実証した。

同様のキラルリン配位子を有する固定化 Rh(I)触媒を用いて、水素を還元剤とする不斉 1,6-エンイン環化反応および不斉ヒドロアシル化反応を開発した。これらの反応において、担体構造およびシリカ表面のアミノ基の構造を詳細に検討し、その選択が触媒活性・選択性の向上に重要であることを明らかにした。最適な担体を用いることで、同反応では報告されている均一系触媒の 5 倍以上の触媒回転数を達成した。

また、本固定化手法を Lewis 酸触媒系へ展開した。代表的な高活性 Lewis 酸触媒として知られる PyBOX-Sc(OTf)₃ 錯体の固定化を行い、この不均一系触媒を用いる連続フロー条件でのエナンチオ選択的 Friedel-Crafts 反応において高活性・高選択性を実現した。続いて、触媒的 C-H 結合の官能基化への展開として、Cp*Rh(III)種を固定化すると、フロー条件での C-H 結合活性化を経由する 2-アリアルピリジン類のアミド化反応を達成した。

これらの研究を通じて、本固定化手法が高効率かつ汎用的なキラル金属触媒固定化手法であることを明らかにし、種々の不斉触媒反応をフロー反応にて実現している。

また、これら開発した不均一系不斉触媒フロー反応や、独自に開発してきた Pd ナノ粒子触媒等を用いるフロー水素化反応を活用し、高付加価値化合物の連結フロー合成に取り組んだ。一例として、キラル不均一系 Rh(I)触媒を用いるフローヒドロアシル化反応と Pt ナノ粒子触媒を用いた水素化反応等を連結させ、生理活性化合物である Indatraline や Tolterodine の鍵中間体等の連続合成を達成した³。



1. Y. Saito, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16546-16551.
2. Y. Saito, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26566-26570.
3. Y. Saito, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202313778.
4. Y. Saito, Y. Sato, S. Kobayashi, *ACS Catal.* **2024**, *14*, 2202-2206.
5. Y. Saito, T. Konno, S. Kobayashi, *Green Chem.* **2024**, *26*, 8680-8684.