

生成物の単離精製および触媒回収に関する方法論の新たな展開

岡山理科大学・工学部・応用化学科 折田 明浩

かつてアイザック・アシモフは著書“ I,Robot ” 「私はロボット」の中で，21世紀の未来を描いた。近未来のロボットはその心臓部にAI（人工知能）を備えており，その頭脳は人類との共存共栄を目指し，「ロボット工学3原則」に従って設計された。

The Three Laws of Robotics

- 1 A robot must not injure a human being, or allow a human being to come to harm.
- 2 A robot must obey the orders given by human beings unless they conflict with the First Law.
- 3 A robot must protect itself as long as such protection does not conflict with the First and Second Laws.

Book of Robotics, 56th Edition, 2058 A.D.

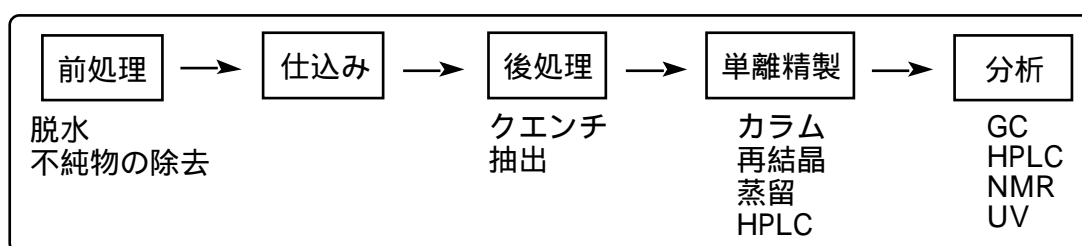
さて，我々化学者がロボットとの共存共栄を目指してロボットを設計・作成する場合にもこうした指針が必要である。アシモフの「ロボット工学3原則」を，「合成ロボット工学3原則」として焼き直すと，以下のように表現されよう。

「合成ロボット工学3原則」

1. ロボットは人類や環境に優しくなければならない。
2. ロボットは正確かつ安全な操作を行わなければならない。
3. ロボットは第1，第2原則だけに限定されない利用価値を発揮しなければならない。

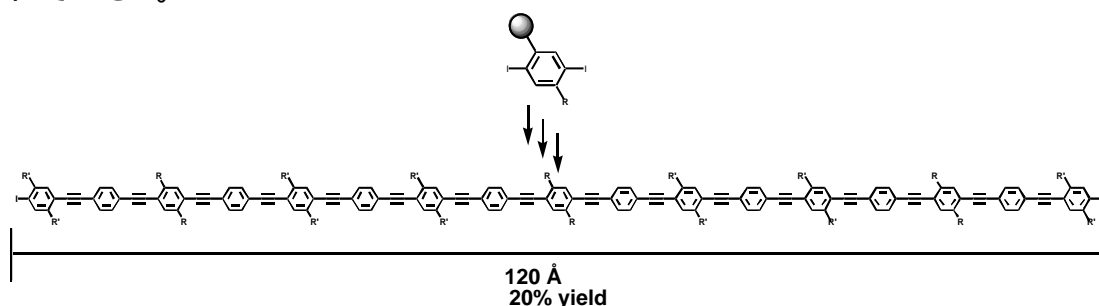
現在，世界的な規模で環境問題に対する関心が高まっていることに鑑みれば，ロボットを利用した自動合成もあらゆる要因を加味した上で，環境低負荷型プロセスを実現していなければならないことは当然であろう。これは合成ロボット工学第1原則に相当する。また，我々がロボットに求める最大の特徴は，その優れた定量性と再現性である。こうした条件を満たした上で，個々の操作を安全に実施できる機能が第2原則として付与されなければならない。最後に第3原則としてロボットは第1，第2原則だけに限定されない利用価値を發揮する必要がある。合成ロボットという手段の利用が目的ではない限り，こうした第3原則を常に念頭に置く必要がある。ただし，この第3原則に挙げた「利用価値」とは，人によって大きく規範が異なるところである。同じ品質のものを連続して大量に作ることをロボットの利用価値と考えれば，こうしたロボットは化学プラントとしてすでに実用レベルに達している。一方，我々が実験室で行う反応，すなわち毎日のように基質・条件を変える反応を自動で実施することが利用価値と定義すると，より小回りの利く，広い汎用性を持つロボットこそが「利用価値」を持つことになる。ここでは，こうした汎用型ロボットに焦点を絞り，話を進めていく。

さて，我々化学者は実験操作として日々どんな作業を行っているのでしょうか？ 一連の流れを解析すると，以下のように表される。



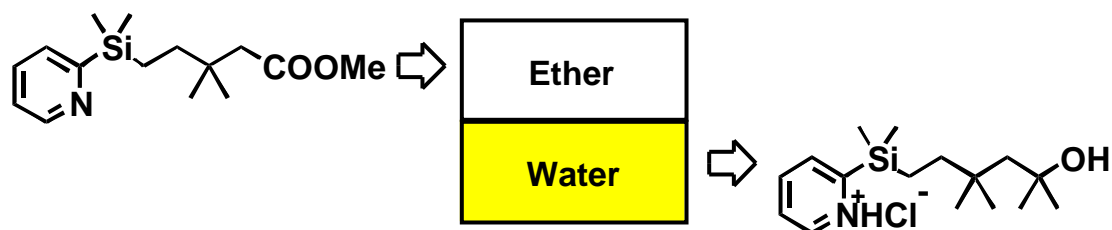
こうした一連の操作の中で，反応の後処理および生成物の単離精製が最も煩雑な行程であり，ロボットという自動合成装置実現の一番の難関になっていることは誰の目にも明らかであろう。すなわち，画一的な操作で多種多様なすべての有機反応を処理し生成物の単離精製を行うのは不可能であるし，ロボットが臨機応変にベストの操作を考え出し，こうした作業を行うには現在

の科学力はまだまだ力不足である。一方，ロボットの不得意分野を解消できる新たな方法論や合成反応経路を化学者が開発・実現すれば，ロボットを利用した有機合成反応に新たな局面の展開が期待できる。つまり，化学者がロボット側に少し歩み寄れば，2者が共存共栄する未来が現実にならざるはずである。このような観点から，有機反応の自動化を指向した方法論が従来より数多く報告されており，現在もなおその開発は続いている。一方，合成ロボット研究会もロボットのハード面に関する勉強会と並行して，ロボット合成のソフト面，すなわち，有機反応の簡便な後処理や生成物の簡便な単離を目指した反応開発に焦点を当ててきた。既存の有機合成手法のうちで，汎用型合成ロボットに適していると考えられる方法論は固相合成法と液相合成法とに大別される。固相合成は1960年代，Merrifieldによって開発された手法であり，現在のロボット合成の主流になっている。この手法では，固相上に基質や触媒を担持することにより，精製や回収の過程を簡略化する事に成功している。その一方で，固相に担持された基質の低い反応性を補うために長い反応時間や過剰の反応剤が必要とされるという大きな欠点を持っている。その反面，基質同士の分子間反応は極めて起こりにくく，高希釈下の液相反応と同様の反応条件を容易に実現することが可能である。こうした固相合成の特長を生かして，最近では100Åを越える棒状のワイヤー型分子の合成も達成されている⁽¹⁾。

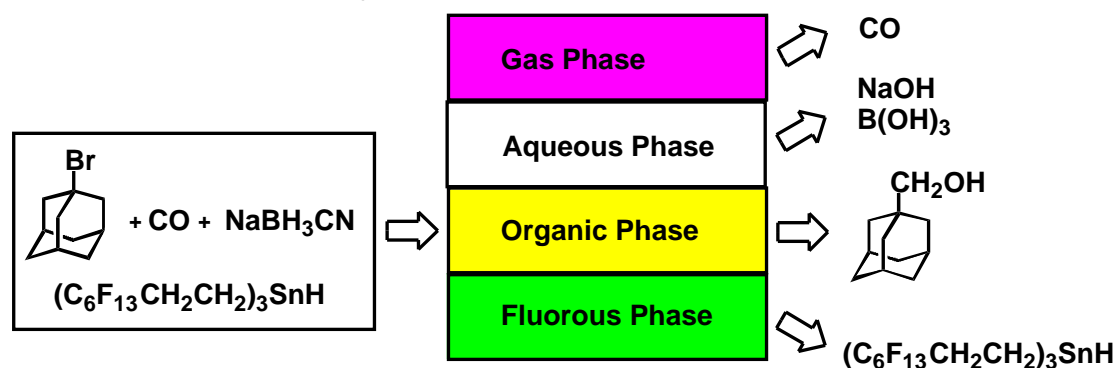


固相合成法がこうした様々な展開や応用を見せる一方で，固相合成の低い反応性を解消した液相合成法が独自に開発されてきた。この手法では，基質や反応剤の溶媒への溶解度差を利用して，抽出・精製の効率が高められている。例えば，PhaseTagとして基質に塩基性官能基を導入すれば，酸性の水で生成物の抽出を行うことが可能である⁽²⁾。また同様の手法を反応剤に適用す

れば，反応後に生じる廃棄物や系中に残存している反応剤を容易に除去することもできる⁽³⁾。



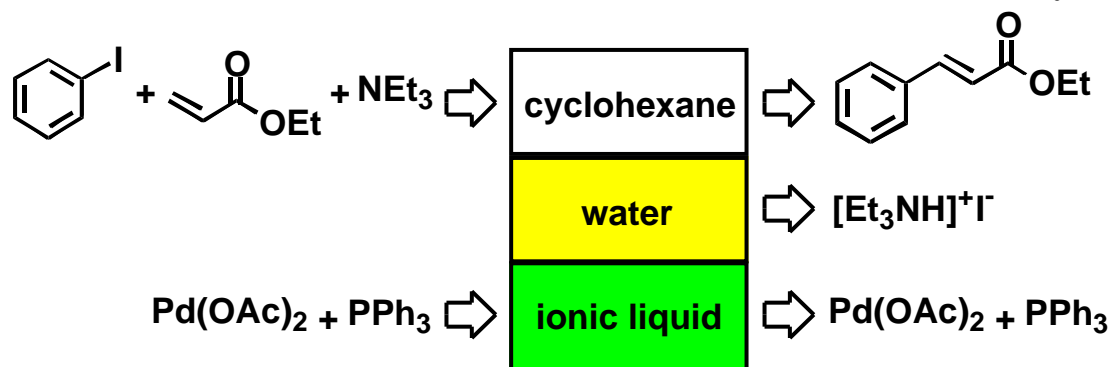
同様の手法はFluorousPhase法として現在では様々な有機反応に応用されている。この方法論では，「フッ素で多置換された化合物は有機溶媒よりもフッ素系溶媒に高い親和力を示す。また，一般的な有機溶媒とフッ素系溶媒とは混ざり合わない。」という，フッ素化合物の性質が巧みに利用されている。これまでにフッ素置換アルキル鎖を持つスズ化合物⁽⁴⁾，ホスフィン⁽⁵⁾，セレン化合物⁽⁶⁾などが合成され，Fluorous合成法に応用されている。



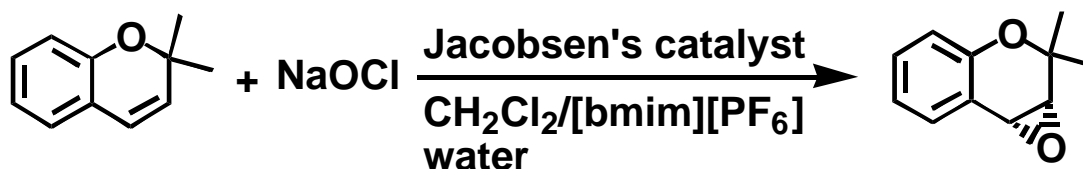
近年，新たな反応溶媒として，イオン性液体（IonicLiquid）や，超臨界二酸化炭素（scCO₂）を利用した有機合成の報告例が増えてきた。いずれの方法論においても触媒や基質の分離が容易なだけでなく，イオン対の組み合わせを変えたり，反応温度や圧力を変化させることにより反応場そのものの特性をチューニングできることも魅力的な特長の1つである。こうした高い可能性を秘めたイオン性液体やscCO₂という反応溶媒がロボット合成に適用できれば，ロボット合成に新たな局面が開かれる。以下にイオン性液体と超臨界二酸化炭素を用いた反応の一例を紹介する。

1 イオン性液体 (Ionic Liquid)

有機イオン性液体は一般に安定な不揮発性の液体で、広い範囲の温度域で液体として存在するものが多い。イオン性液体では、カウンターカチオンやカウンターアニオンを変えることにより、融点や他の溶媒に対する溶解度を変えることが可能である。また、イオン性液体は穏和なルイス酸性を示すことから、マイルドな酸性反応場としてアリル化反応⁽⁷⁾やDiels - Alder反応⁽⁸⁾に利用できる。通常、イオン性液体はエーテルやヘキサンなどには溶解しないが、有機金属化合物の溶解能に優れている。従って、反応後に有機相とイオン性液体相を分離するだけで生成物と触媒とを分離することが可能である。この性質を利用したHeck反応⁽⁹⁾や不斉エポキシ化反応⁽¹⁰⁾も実現されている。



ここに示したHeck反応では、有機相 / 水層 / 触媒を含むイオン性液体という3相系で反応を行うことも可能である。この際には反応系に水が共存しているにも関わらず、触媒の失活は見られない。反応後は触媒を含むイオン性液体を分離し再利用が可能である。もちろん、カップリング生成物は有機相に、副生物の無機塩は水層に溶解しており、これらの分離も容易である。イオン性液体中の不斉エポキシ化反応も実にスムーズに進行し、満足のいく収率・不斉収率が得られている。この場合、ジクロロメタン中で行った反応よりも反応速度が向上するという興味深い現象も見られている。

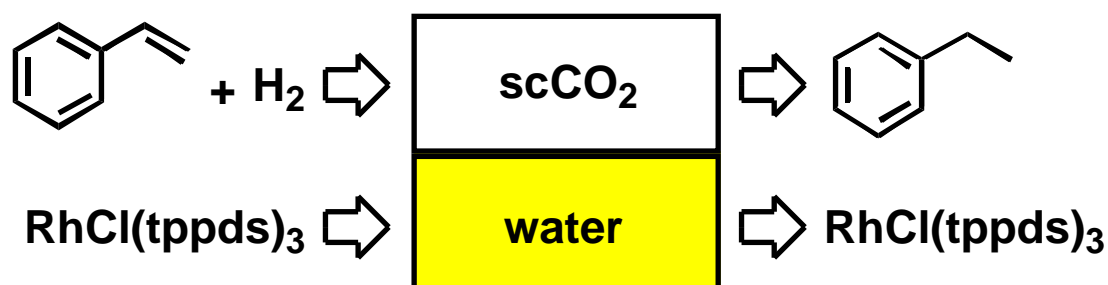


イオン性液体を反応溶媒として利用する場合の大きな1つのメリットとして、利用する触媒の改良・改質が必要ないことが挙げられる。すなわち、固

相法の場合には固相への担持，液相法の場合にはPhaseTagの導入やフッ素親和性を持つ官能基の導入が必須であるが，イオン性液体を用いる場合にはこうした操作は全く不要である。

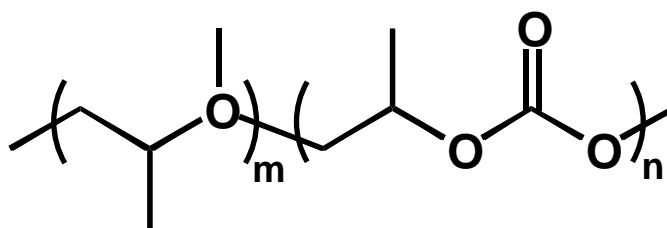
2 超臨界二酸化炭素 (scCO₂)

近年，その特異な性質により超臨界二酸化炭素 (scCO₂) が有機反応の反応場として注目されている。scCO₂は低い粘性と高い拡散係数を持った“液状物質”であり，有機溶媒に代わる反応場として利用が可能である。scCO₂は圧力や温度の変化によりその密度，誘電率や粘性などの物理的性質が連続的に変化することが知られており，これまでに反応場のチューニングも実現されている⁽¹¹⁾。また，scCO₂は水素などの気体分子に高い溶解能を示す一方で，金属触媒に対しては極めて低い溶解能しか示さない。そのため，scCO₂を溶媒として用いる際には，遷移金属触媒上への“CO₂-philic”な官能基の導入が必須である。ところで，scCO₂-水の混合系は低圧下では2相系であるが，高圧下ではエマルション（乳濁液）を形成することが知られている。この現象を応用した反応例も報告されている⁽¹²⁾。

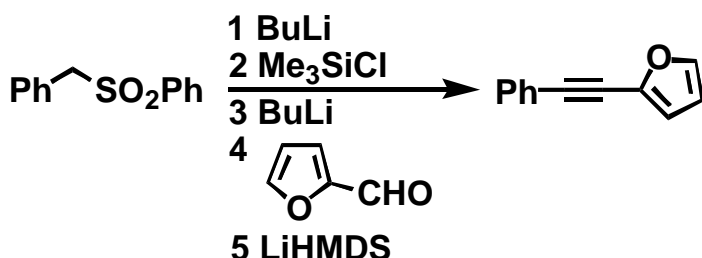
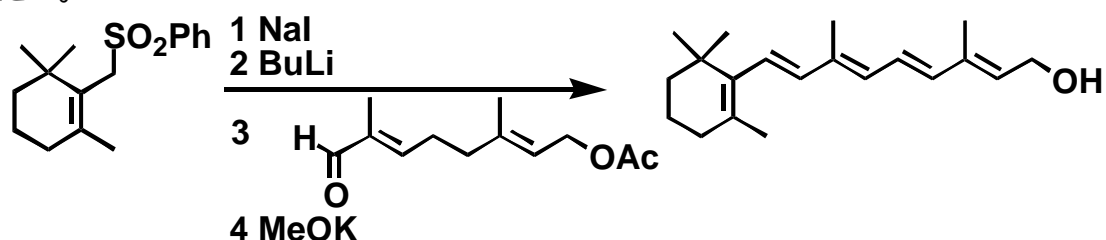


すなわち，水相に遷移金属触媒，scCO₂に基質を溶解し，高圧下エマルジョンの形成下で反応を行った後，低圧でscCO₂と水層とを分離すれば生成物の抽出と触媒の回収が達成される。さらに，この反応系にフッ素官能基を持つ“CO₂-philic”な界面活性剤を添加した場合には，エマルジョンの液滴サイズが小さくなり，界面の総面積の増大に伴って反応速度の向上が観測された。ここに示したように，scCO₂を溶媒とする反応では，基質あるいは触媒の溶解度を改善するために“CO₂-philic”な官能基の導入や界面活性剤の添加が不可欠である。こうした要求を満たす物質としてフッ素化合物が頻りに利用されてきたが，いずれも高価であり，その実用面には問題点が多く残されてい

る。その一方で、フッ素化合物に代わる安価な界面活性剤も開発されており、 $scCO_2$ 溶媒を用いた反応の新たな展開を期待させる⁽¹³⁾。



さてこれまで、「いかにして中間生成物の簡便な単離を実現するか？」という観点からいくつかの反応や方法論を評価してきた。一方、我々は、「中間生成物の抽出精製は一切行わず、反応を逐次連続して行う」という全く異なる概念に立脚し、ワンポット反応により様々な合成プロセスを実現してきた⁽¹⁴⁾。



我々の手法は、必要な反応剤を次々に反応器に加えていくという直裁的な操作から成り立っている。従って、特殊な合成技術を必要としないばかりでなく、容易に合成プロセス全体を自動化できるという点でも魅力的である。

我々は、これまで「ロボット合成を実現するにはロボットに適した反応が必須である。」との観点から簡便な抽出・精製を目指した方法論の開発に焦点を当ててきた。ここで紹介した種々の方法論はいずれも優れた特長を有しており、その長所を生かして種々の合成反応への展開が実現されている。し

かし、我々が現在実験台に向かって行っている何工程もの多種多様な有機反応をすべてロボットで行い、標的化合物に達するには、こうした現存の方法論だけではまだまだ力不足である。ロボットの弱点を克服すべき有機反応や方法論の開発はまだ始まったばかりであるが、我々はここでしばし立ち止まり、「この反応は21世紀のロボット合成に応用できるのか？」を再考すべきではないだろうか？ ロボットは人類や環境に優しくなれるだろうか？ ロボットは正確かつ安全に作動できるだろうか？ 本当にロボットが我々人類に貢献できるだろうか？ ますますロボットが普及していくであろう近い未来に向かって、「真に効果的なロボット合成の概念」を我々化学者自身が再検討する時期にきているような気がする。さもないと、ロボットの限界に拘束された化学者自身が“ I,Robot ”になってしまう未来も想像に難くない。

引用文献

1. Huang, S.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 8898.
2. Yoshida, J-i.; Itami, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3403.
3. Kianakarimi, M.; Lowe, R.; McCarhy, J. R.; Whitten, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 4497.
4. Ryu, I.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Hadida, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 7883.
5. Betzemeier, B.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2623.
6. Betzemeier, B.; Lhermitte, F.; Knochel, P. *Synlett* 1999, 489.
7. Gordon, C. M.; McCluskey, A. *Chem. Commun.* 1999, 1431.
8. Earle, M. J.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. *Green Chem.* 1999, 1, 23.
9. Carmichael, A. J.; Earle, M. J.; Holbrey, J. D.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. *Organic Lett.* 1999, 1, 997.
10. Song, C. E.; Roh, E. J. *Chem. Commun.* 2000, 837.
11. Fürstner, A.; Koch, D.; Langemann, K.; Leitner, W.; Six, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2466.

12. Jacobson, G. B.; Lee, C. T., Jr.; Johnston, K. P.; Tumas, W. J. *Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 11902.
13. Sarbu, T.; Styranec, T.; Beckman, E. J. *Nature* 2000, 405, 165.
14. (a) Orita, A.; Yamashita, Y.; Toh, A.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 779. (b) Orita, A.; Yoshioka, N.; Struwe, P.; Braier, A.; Beckmann, A.; Otera, J. *Chem. Eur. J.* 1999, 5, 1355. (c) Orita, A.; Yaruva, J.; Otera, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 2267.