

# AL08 医薬品合成を志向した高活性・高再利用性バッチ・フロー型固定化触媒システムの開発 Development of Batch and Flow Immobilized Catalytic Systems with High Catalytic Activity and Reusability for the Preparation of Pharmaceuticals

山田 陽一 (Yoichi M. A. YAMADA)

国立研究開発法人理化学研究所環境資源科学研究センター (RIKEN Center for Sustainable Resource Science)

近年の金属錯体触媒の固定化の進展は、学術的のみならずプロセス化学、医薬品開発などの実践的 화학にも大きな影響を与えている。私は高活性固定化触媒膜が導入されたマイクロフロー反応システムの開発を世界に先駆けて実現するとともに、mol ppm レベルの触媒量で機能するバッチ型高活性固定化触媒反応システムを具現化した。その応用として、生理活性物質・医薬品の合成を実施した。これらの成果に関する3種類の触媒システム開発の概略について述べる。

## (1) 高分子塩基を用いた高活性高分子金属超分子触媒の開発

金属酵素から啓発される高活性触媒を創成すべく、金属酵素における重要な塩基性配位子であるイミダゾールに注目した。両親媒性高分子イミダゾールとパラジウム塩からなる不溶性超分子パラジウム触媒 MPPI-Pdを調製することに成功した。本触媒を mol ppm レベル用いることで、アリール位アリール化反応 (*Angew. Chem.* **2011**, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**), 塩化アリールを基質とした鈴木-宮浦反応 (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**), Mizoroki-Heck反応 (*ChemCatChem* **2015**) が効率的に進行することを見出した。触媒が再利用可能なことを示し、パラジウム回りの局所構造を決定した。

この触媒調製法は不溶性超分子銅触媒 MPPI-Cuの調製にも適用された。クリック化学に重要な Huisgen付加環化に MPPI-Cu を mol ppm レベル用いたところ、対応するトリアゾールが高収率で得られた (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**)。

## (2) 高分子金属触媒膜導入型マイクロリアクターの開発

触媒反応場・反応制御系・反応駆動系全体のシステム化、すなわち、有機合成化学を基盤とし、小型かつ精巧な化学プラントである細胞・組織から触発されるような「触媒反応のシステム化」を目指し始めた。それを実現する触媒反応デバイスとして、マイクロフローリアクターに注目した。世界で初めて、層流界面に触媒膜を固定化したマイクロリアクターの開発に成功した。高分子パラジウム錯体触媒膜が導入されたマイクロデバイスを用いたところ、50 °C、4—5秒で交差カップリングが完結することを見出した (*JACS* **2006**, *Chem. Commun.* **2009**, *Chem. Eur. J.* **2010**)。また、パラジウムナノ粒子担持型触媒膜の形成とその水素化脱ハロゲン化反応への適用を示した (*ChemSusChem* **2012**)。

## (3) シリコンナノ構造体を有する固定化触媒の開発

大面積・高アスペクト比ナノ空間構造体と触媒が融合した固定化触媒を開発した。すなわち、アスペクト比の極めて高いシリコン剣山構造(幅:数十ナノメートル,高さ:数um)が表面に無数に存在する固体基板表面にパラジウムナノ粒子が固定化された、シリコン剣山-パラジウムナノ粒子ハイブリッド触媒が調製された。この触媒は、Mizoroki-Heck反応、チオフェン・インドールのC-H結合修飾化反応、ヒドロシリル化反応、水素化反応を効率的に進行させ、対応する生成物を高い収率で与えた (*Angew. Chem.* **2014**)。

本研究を遂行するあたり、終始ご指導賜りました分子研/理研の魚住泰広教授/チームリーダーに深謝するとともに、苦勞を共にした協同研究者の皆様に厚く御礼申し上げます。また学生時代にご指導頂きました柴崎正勝先生、笹井宏明先生(東京大学大学院薬学系研究科)に深く感謝致します。