九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

有機分子触媒L-prolineを固定化した多孔質高分子モノリスの開発およびフロー不斉アルドール付加反応への応用

服部，春香
Faculty of Engineering Department of Chemical Engineering, Kyushu University

松本，光
Faculty of Engineering Department of Chemical Engineering, Kyushu University

星野，友
Faculty of Engineering Department of Chemical Engineering, Kyushu University

三浦，佳子
Faculty of Engineering Department of Chemical Engineering, Kyushu University

https://hdl.handle.net/2324/4479695

出版情報：KAGAKU KOGAKU RONBUNSHU. 46 (3), pp.77-83, 2020-05-20. The Society of Chemical Engineers, Japan
バージョン：
権利関係：© 2020 The Society of Chemical Engineers, Japan

KYUSHU UNIVERSITY

有機分子触媒 L-proline を固定化した多孔質高分子モノリスの開発およびフロー不斉アルドール付加反応への応用

服部 春香・松本 光・星野 友・三浦 佳子

九州大学大学院工学研究科化学工学部門 〒819-0395 福岡市西区元岡 744

キーワード：多孔質高分子モノリス，固定化触媒，有機分子触媒，フローリアクター，不斉アルドール付加反応

フロー合成による化学合成プロセスが精密有機合成の分野で注目されている．実用的かつ高効率なフロー合成を実現するため，洗練されたフローシステムおよびよく設計された固定化触媒は強力な手段である．多孔質モノリスは，三次元的な貫通孔をもち大きな比表面積および高い透過性能を有する一塊の多孔質体である．本研究では，*O*-Acryloyl-*trans*-4-hydroxy-L-proline hydrochloride を共重合した Acrylamide 骨格の多孔質モノリスを作製し，その多孔性を評価した．また，作製したモノリスを不斉アルドール付加反応に応用し，その触媒活性について評価した．モノリスは，ポロゲンとして用いるアルコール（Ethanol, 1-Butanol, 1-Octanol，あるいは 1-Dodecanol）により多孔質モノリスの細孔直径および比表面積を制御することが出来た．また，そのモノリスを用いてフローシステムを構築し，12 h の滞留時間においてフロー条件下で不斉アルドール付加反応を行った．すべてのモノリスは 61–74% の ee でフロー不斉アルドール付加反応を達成した．これは，有機分子触媒 L-Proline を導入した多孔質高分子モノリスを用いて，フロー不斉合成を達成した初めての例である．

緒　言

我々の身の回りには，多種多様の多孔質高分子材料が存在する．よく知られた多孔質高分子材料としては，発泡ポリスチレンおよび発泡ポリウレタンをはじめとする発泡材料がある．これらは独立した孔からなる成形体であり，断熱材および衝撃剤などとして利用されている．一方で，貫通孔を有する高分子多孔質材料は吸着材，分離，および触媒担体などの用途がある（Uyama et al., 2010）．中でも触媒担体としての用途において，多孔質高分子材料は触媒の有効表面積を増加させ，基質の活性中心への拡散性を向上させる．貫通したマクロ孔 （> 50 nm） を持つ多孔質材料は，その貫通孔内における物質移動および透過性能から，触媒的合成の足場として有用である（Xie et al., 1999）．三次元ネットワークの高分子骨格およびそのマクロ貫通孔が一体となった多孔質高分子モノリスが注目されており，高機能材料へ応用されている．一般に，多孔質モノリスは>60%の空隙率を有し，シリカモノリスにおいては（流路サイズ）/（骨格サイズ）が 1～3 と報告されている（Siouffi, 2006）．これらの特徴から，多孔質高分子モノリスはある程度高い空隙率および比表面積を担保することが可能で，物質移動および透過性能にすぐれた材料である．多くのモノリスは，マクロ相分離機構に基づいたマクロ孔を有し，その多孔性は重合時に用いるポロゲン，開始剤，および架橋剤の組成を変えることで制御できる（Namera et al., 2011）．これまでに Acrylamide（Xie et al., 1999）, Methacrylic ester（Ueki et al., 2006; Carrasco et al., 2015）, および Styrene 骨格（Sevsek et al., 2012； Saba et al., 2015）をもつ多孔質高分子モノリスが開発されてきた．

近年，持続可能で環境に優しいプロセスによる化学合成が関心を集めている．低いエネルギーで効率的に反応を進行するため，触媒の使用は必要な要素である．有機分子触媒は，低い毒性，空気，水，広い pH 領域での高い安定性，および低コストという面で，金属あるいは生体触媒よりも優れている．特に，不斉中心をもつ有機分子触媒は，立体選択的に望む生成物を与え，生理活性物質などの生産に重要である．しかしながら，一般に有機分子触媒が合理的な反応時間で高い転化率を達成するには，多量の触媒を必要とする（Ayats et al., 2012）．有機分子触媒の固定化は，触媒の容易な回収および再利用を可能にし，プロセス中での触媒の損失を最小限にする．さらに，有機分子触媒を固定した材料の開発は，触媒的フロー不斉合成を後押しする（Ayats et al., 2012）．有機分子触媒 L-Proline は，不斉アルドール付加反応の触媒としてよく知られている．（List et al., 2000）．アルドール付加反応はα位水素をもつカルボニル化合物がもう一つのカルボニル化合物へ求核付加し，β-ヒドロキシカルボニル化合物を与える反応である．アルデヒドおよびケトンのアルドール付加反応では，L-Proline の二級アミンがケトンのカルボニル炭素に攻撃して生成されたエナミン中間体がアルデヒドのカルボニル基の求電子性を高め，遷移状態を経る．遷移状態において，アルデヒドのカルボニル酸素が L-Proline のカルボキシ基により固定されアルデヒドの置換基が L-Proline から最も離れた立体配座をとることによって，キラリティが制御される（List et al., 2000）．不斉アルドール付加反応は炭素-炭素結合を形成する強力な方法のひとつである．アルドール付加反応の生成物は，医薬品などの精密化学品のための重要な構成要素である．フローシステムにおける不斉アルドール反応の達成は医薬材料の大量かつ連続的な生産にとって望ましく，関心を集めてきた（Ayats et al., 2012）．

これまでに，フロー不斉合成のため，様々な有機分子触媒を固定したカラムが開発されてきた．触媒を固定化したフローリアクターでは，反応がカラム内部で完結し触媒はカラムに保持されるため，反応および触媒の分離が同時に達成される．また，反応溶液の流量および運転時間により生産量の調節およびオンデマンド生産が可能であり，自動運転への適応性も高い（Tsubogo et al., 2015）． L-Proline 触媒を用いた系では，アルド

ール反応, Michael 付加反応, および Mannich 反応が高い鏡像体過剰率（ee）をもって達成されてきた（Atodiresei et al., 2015）. しかしながら, 従来の報告の多くが Proline 誘導体を固定した粒子充填カラムを用いており, モノリスカラムに固定した Proline によるフロー不斉合成の例はない. 本研究では, 多孔質高分子モノリスに L-Proline を導入し, 重合時に用いるポロゲンによる多孔性を評価した. さらに, モノリスを搭載したカラムを用いて, フロー不斉アルドール付加反応に応用した.

1. 実　　験

1.1 試薬

すべての実験において 18.2 MΩ cm（Millipore Co., Bedford, MA）の抵抗率を有する水を用いた. *trans*-4-Hydroxy-L-proline（Wako Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan）, Trifluoracetic acid（TFA, Wako Pure Chemical Industries Ltd.）, *p*-Toluenesulfonic acid（PTSA, Wako Pure Chemical Industries Ltd.）, Acryloyl chroride（Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Tokyo, Japan）, および Hydroquinone（Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.）は、*O*-Acryloyl-*trans*-4-hydroxy-L-proline hydrochloride の合成に用いた. *trans*-4-Hydroxy-L-proline は 70℃で 21 h 乾燥した. Acrylamide（AAm, Wako Pure Chemical Industries Ltd.）, *N*,*N*'-Methylenebisacrylamide（BIS, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.）, 2,2'-Azobisobutyronitrile（AIBN, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.）は、それぞれ骨格モノマー, 架橋剤, およびラジカル開始剤として用いた. AAm および AIBN は, それぞれ Chloroform および Methanol から再結晶した. *p*-Nitrobenzaldehyde（Wako Pure Chemical Industries Ltd.）および Cyclohexanone（Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.）はアルドール付加反応の基質として用いた.

1.2 *O*-Acryloyl-*trans*-4-hydroxy-L-proline hydrochloride の合成

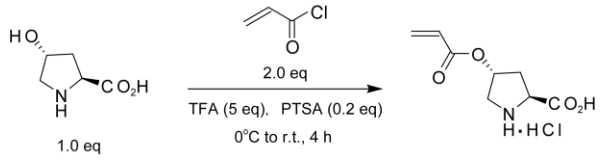

Fig. 1 Synthesis of *O*-acryloyl-*trans*-4-hydroxy-L-proline hydrochloride.

O-Acryloyl-*trans*-4-hydroxy-L-proline hydrochloride は、既報に従って Figure 1 に示す反応で合成した（Kristensen et al., 2009）. 氷浴中で攪拌しながら, フラスコ中の TFA（14.6 mL, 191 mmol）に少しずつ *trans*-4-Hydroxy-L-proline（5.0 g, 38 mmol）を加えた. 5 min 後、PTSA（1.31 g, 7.6 mmol）を添加し, さらに 5min 後, Acryloyl chloride（6.16 mL, 76 mmol）を加えた. フラスコを氷浴から取り出し, 混合溶液を室温で 4 h 攪拌した. 反応の進行は薄層クロマトグラフィー（TLC）で確認した. フラスコを再び氷浴に入れて, 攪拌しながら Diethyl ether（71 mL）を加え, 10 min 攪拌した. フラスコを氷浴から取り出し, ガラスフィルターおよび真空ポンプを用いて溶液を吸引ろ過し, 2-Propanol で洗浄した. 得られた固体を真空乾燥し, 白色固体を得た（収率 60%）.
湯浴中（60℃）で上記の白色固体（1 g）および Hydroquinone（5 mg）を加え, 溶液が無色透明になるまで少しずつ 2-Propanol/水（3:97 v/v）の溶液を加えた. 無色透明になった溶液を−20℃で 24 h 冷却した. 析出した結晶を含む溶液を吸引ろ過し、2-Propanol で洗浄後, 結晶を真空乾燥することで白色結晶を得た（回収率 44%）. 生成物はプロトン核磁気共鳴分光法（^{1}H NMR）（ECZ400S, CD_3OH）を用いて同定した. (δ 6.48 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 6.20 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* =10.5, 1.4 Hz, 1H), 5.52 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 3.71 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.53 (dt, *J* = 13.3, 1.6 Hz, 1H), 2.64 (qt, *J* =1.6 Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H))

1.3 モノリスの調製

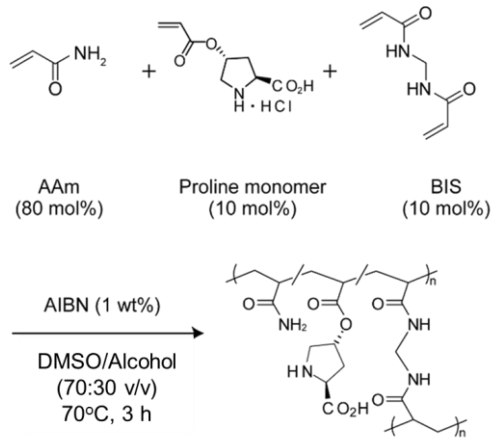

Fig. 2 Synthesis of macroporous monolith containing L-proline.

溶媒として Dimethyl sulfoxide（DMSO）/Alcohol を用いた重合誘起相分離により、Figure 2 に示した L-Proline を含有する AAm 骨格モノリスを作製した（Seto et al., 2017 ; Xie et al., 1997）. AAm（80 mol%）, *O*-Acryloyl-*trans*-4-hydroxy-L-proline hydrochloride（10 mol%）, および BIS（10 mol%）を DMSO/Alcohol（70:30 v/v, 1mL）に溶解した. 総モノマー濃度は 4376 mM とした. ポロゲンである Alcohol として Ethanol（EtOH）, 1-Butanol（BuOH）, 1-Octanol（OcOH）, および 1-Dodecanol（DoOH）を用い, 4 種類のモノマー溶液を用意した（monolith **1–4**, Table 1）. それぞれの溶液に AIBN（1 wt%）を添加し, バイアル（内径 20 mm）に注加して 30 min N_2 バブリングした. その後 70℃で 3 h インキュベーションした. 重合後, バイアルを EtOH 中に浸漬し, 24 h 中に 3 回 EtOH を交換することで洗浄した. 洗浄後, バイアルを慎重に破砕してモノリスを取り出し, 水中に浸漬し, 24 h 中に 3 回水を交換することで洗浄した. 水で膨潤したモノリスを凍結乾燥し、乾燥収率を算出した. また多孔質構造の比較として, L-Proline を含有しない AAm 骨格モノリス（AAm 90 mol%, BIS 10 mol%）もまた調製した（monolith **5–8**, Table 1）.

Table 1 Polymerization conditions of monoliths

monolith	porogenic alcohol*1	feed ratio [mol%]*2		yield [%]
		AAm	Proline monomer	
1	EtOH	80	10	90
2	BuOH	80	10	88
3	OcOH	80	10	93
4	DoOH	80	10	92
5	EtOH	90	0	75
6	BuOH	90	0	77
7	OcOH	90	0	81
8	DoOH	90	0	81

*1 DMSO/alcohol (70:30 v/v) was used as solvent.
*2 Each monoliths contained BIS (10 mol%).

1.4　モノリスの内部構造観察および細孔分布測定

イオンコータ（JFC-1600, JEOL Ltd., Japan）を用いて、凍結乾燥したモノリスの試料表面を Pt により被覆した（4 nm thickness）. 走査型電子顕微鏡（SEM）（SU8000, HITACHI Ltd., Japan）を用いて，モノリスの内部構造観察を行った．細孔分布測定装置（AutoPore-IV9520, Micromeritics Inc., US）を用いて，凍結乾燥後のモノリスについて試験した.

1.5　モノリスの透過性能評価

モノリスの流通操作における透過性能は, Figure 3（a）に示した流通装置を用いて評価した．ナイロン製フィルター（10.0 μm, OmniporeTM Membrane Filters, Merck Millipore Ltd., US）と共に, 洗浄したモノリスをステンレス製のカラムに充填した．このとき, 厚み 3~5 mm および直径 23~25 mm の円柱形状にモノリスを作製し，それぞれのモノリスに合わせた直径を有するカラム (長さ 15 mm) を用いた. PTFE 製チューブおよびフィッティングを用いて, カラム, 圧力計（KCM30, KRONE Co., Tokyo, Japan）, およびガスタイトシリンジを連結した。シリンジポンプ（YSP-101, YMC Co.,Ltd., Kyoto, Japan）を用いて、DMSO/水（80:20 v/v）を通液し、圧力損失 ΔP [Pa] を測定した．Eq.（1）の Darcy の式を用いて，モノリスの水透過係数 k [m^2] を評価した.

$$k = \frac{\mu L Q}{\Delta P A} \tag{1}$$

ここで Q [cm^3 h^{-1}], μ [Pa s], L [m], および A [m^2] はそれぞれ体積流量, 供給液の粘度, モノリスの厚み, およびモノリスの断面積である.

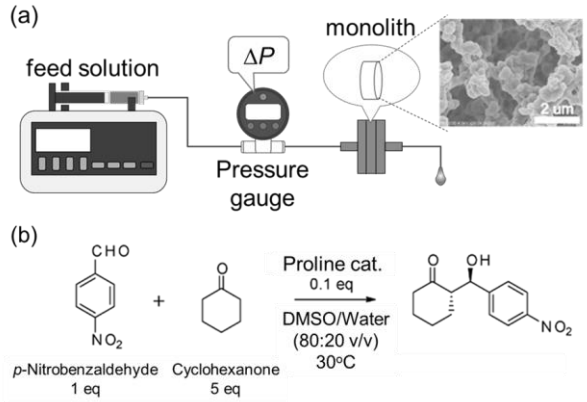

Fig. 3　(a) Schematic illustration of flow reactor with monolith column. (b) Asymmetric aldol addition reaction of cyclohexanone to *p*-nitrobenzaldehyde.

1.6　L-Proline 含有モノリスによるバッチ式不斉アルドール付加反応

L-Proline 含有モノリスを触媒とし， Figure 3（b）に示すアルドール付加反応をバッチ式で行った．モノリスを 10 vol% Triethylamine の EtOH/水溶液（50:50 v/v, 50 mL）に 1.5 h 浸漬し, 次いで EtOH/水（50:50 v/v, 50 mL）に浸漬し, 24 h 中に三回液を交換することで洗浄した．TLC により Triethylamine が完全に除去されたことを確認した．水で膨潤したモノリスを凍結乾燥した．*p*-Nitrobenzaldehyde（0.18 M）および Cyclohexanone（0.91 M）の DMSO/水（80:20 v/v）溶液を 1 mL 調製した．凍結乾燥したモノリス（10 mol%, 56.8 mg）および基質溶液をガラスバイアルに入れ、30℃の振とう機内で 120 h 反応させた.

不斉アルドール付加反応における収率および光学選択性は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）システムにより決定した。逆相カラム（Mightysil RP-18 GP 250-4.6, Kanto Chemical Co., Tokyo, Japan）を搭載した HPLC（LC-2000Plus, JASCO Co., Tokyo, Japan）を用いて、反応溶液中の生成物濃度より収率を算出した．逆相 HPLC における移動相として，0.1 vol% TFA を含む Acetonitrile/水（50:50 v/v）を用いた．モノリスのろ別後、Ethyl acetate/hexane（20:80 v/v）で抽出し，さらに水および sat. NaCl aq. で有機相を洗浄した。得られた有機相は Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過後減圧濃縮した。シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Ethyl acetate/hexane 3:97 v/v）にて精製後、単離した生成物のみを分取した．生成物の位置選択性を ^{1}H NMR を用いて同定した．(CDCl$_3$, Anti-isomer: δ 8.22 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 7.60-7.47 (m, 2H), 4.91 (q, J = 3.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.70-1.18 (m, 5H))

生成物の ee は，順相キラルカラム（CHIRALPAK AD-H, DAICEL Co., Tokyo, Japan）を搭載した HPLC により測定した．順相 HPLC における移動相として、2-Propanol/hexane（20:80 v/v）を用いた。ee は Eq.（2）により定義した．ただし, *major* および *minor* はそれぞれ (R)-2-((S)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one および (S)-2-((R)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)cyclohexan-1-one である.

$$\text{ee [\%]} = \frac{major - minor}{major + minor} \times 100 \tag{2}$$

1.7　L-Proline 含有モノリスによるフロー式不斉アルドール付加反応

L-Proline 含有モノリスを触媒とし， Figure 3（b）に示すアルドール付加反応をフロー式で行った．1.6 項に準じた Triethylamine 処理後、モノリスをナイロン製フィルターと共にカラムに充填し、DMSO/水（80:20 v/v, 50 mL）を通液してコンディショニングした．シリンジポンプを用いて, *p*-Nitrobenzaldehyde（0.18 M）および Cyclohexanone（0.91 M）の DMSO/水（80:20 v/v）を通液し、流出液を連続的に回収した．滞留時間τ [h] は Eq.（3）により定義した.

$$\tau = \frac{Q}{V} \tag{3}$$

ここで V [cm^3] はモノリス体積である。流出液中の生成物の収率および光学選択率は、1.6 項に準じて決定した.

2. 結果および考察

2.1　モノリスの調製および多孔質構造

2.1.1 モノリスの内部構造観察

4 種類のアルコールを用いたそれぞれのモノマー溶液はラジカル重合によりポリマーに転化し，白色の自立した構造体となった.（Figure 4）．モノリスが白色を呈したことは, 重合誘起相分離過程で生じた孔の存在による光の散乱が原因である．凍結乾燥後の L-Proline 含有モノリス（monolith **1–4**）の収率は 88–93% であった（Table 1）.

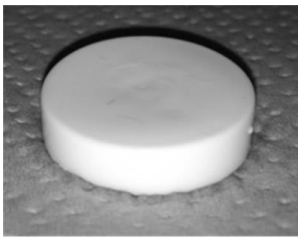

Fig. 4　Photograph of monolith containing L-proline swollen in water.

調製したモノリスの内部構造の SEM 像を Figure 5 に示す. Proline を含有するモノリス（monolith **1-4**）について, EtOH をポロゲンとして用いた monolith **1** では~100 nm の骨格径をもつ共連続構造が観察された。monolith **2–4** では, 数百～数千 nm の粒子間隙および数百 nm の骨格径をもつ一次粒子が集合したカリフラワーのような内部構造（カリフラワー構造）（Xie et al., 1997）が観察され, monolith **2–4** の順に一次粒子の大きさは小さくなった. また, L-Proline を含有しないモノリス（monolith **5–8**）についても, EtOH をポロゲンとして用いた monolith **5** では, 同様に特徴的な共連続構造を形成した. monolith **6–8** では, カリフラワー構造が観察され, 順に一次粒子の骨格径は小さくなる一方で, 一次粒子の集合体は大きくなった.

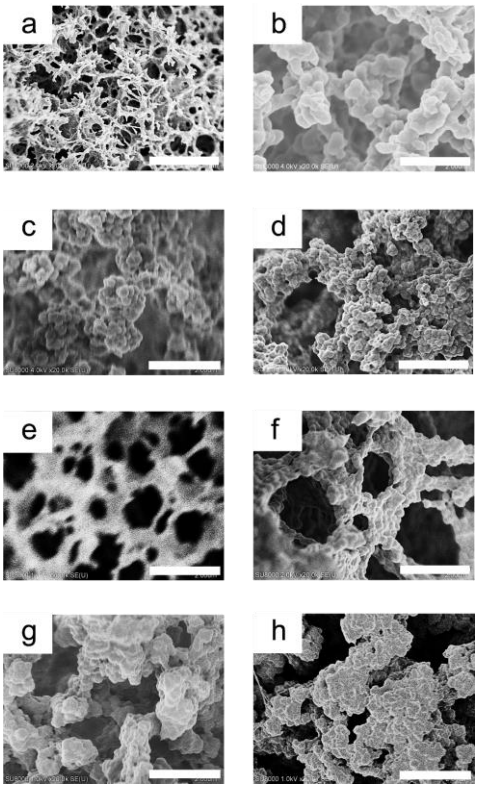

Fig. 5　SEM images of the monoliths ((a)-(h) monolith **1 –8**). Scale bar: 2 μm.

2.1.2 水銀圧入細孔測定による多孔質構造解析

水銀圧入細孔測定により得られた細孔分布および細孔特性を Figure 6 および Table 2 に示す. 細孔分布はいずれも単分散であり, モノリスの孔径は均一であった. いずれのモノリスも>70%の空隙率を有していた. L-Proline を含有しない monolith **5–8** の細孔直径はそれぞれ 1310, 1590, 1840, および 2150 nm であり, ポロゲンであるアルコールのアルキル鎖長の増加に伴い, 細孔直径は増大した. 形成された多孔質構造の溶媒依存性は, 重合過程におけるモノリスの相分離の時期の差異に起因する. アルキル鎖が短いとき, 一次粒子の核の極性およびその周囲の混合溶液の極性に大きな差はない. そのためモノマーは核に取り込まれにくく, 相分離が遅くなるため一次粒子は集合体を作りにくい. したがって, 成長の乏しい小さな一次粒子が多数形成されモノリスの孔径は小さくなる. 対照的に, アルキル鎖が長くなるとアルコールの極性が下がり, 一次粒子の核および周囲の混合溶液の極性に差が生じる. モノマーは極性が高いため取り込まれやすく, 早い段階で相分離が起こるため一次粒子が大きく成長する. 結果として, 一次粒子同士が連結してモノリスの構成する粒子はカリフラワー構造となり, さらに大きくなる. つまり, 大きな粒子により形成されたモノリスの孔径は大きくなる.

一方で, L-Proline を含有する monolith **1–4** の細孔直径はそれぞれ 300, 1770, 1680, および 1160 nm であった. BuOH をポロゲンとして用いた monolith **2** で細孔直径が極大となった. L-Proline は塩酸塩として導入されているため, プロリンを含むアクレート誘導体により極性の高い AAm 骨格モノリスを与える. したがって、アルキル鎖が短く比較的極性の高いアルコールを用いたときにおいても、相分離がより早いタイミングで起こるようになる. 相分離が早すぎることで一次粒子は十分に成長できないが, 極性の差が大きいため一次粒子同士がより連結しやすくなる. したがって, 孔径が極大の場合に比べて小さな一次粒子がより多く連結するため, 孔径は小さくなると考えられる. Xie ら（1997）の報告においても, 本研究と同様の AAm 骨格モノリスについて, ポロゲンであるアルコールのアルキル鎖長に対する細孔直径の依存性は極大を示すことが明らかになっている.

以上の結果は, ポロゲンであるアルコール種によりモノリスの相分離挙動を変化させることで, 細孔径および比表面積の制御が可能であることを示唆している.

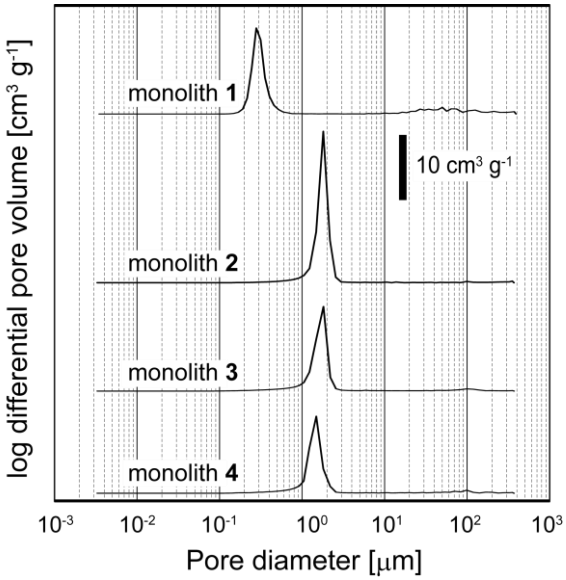

Fig. 6　Pore size distribution of the monoliths determined by mercury intrusion porosimetry.

Table 2　Porous properties of monoliths determined by mercury intrusion porosimetry

monolith	proline monomer [mol%]	pore volume [$cm^3\ g^{-1}$]	specific surface area [$m^2\ g^{-1}$]	pore diameter [nm]	porosity [%]	bulk density [$g\ cm^{-3}$]
1	10	3.2	36.0	300	73	0.23
2	10	3.8	9.3	1770	77	0.20
3	10	2.8	7.8	1680	80	0.29
4	10	1.9	9.9	1160	71	0.38
5	0	4.2	11.6	1310	74	0.18
6	0	4.2	10.1	1590	74	0.18
7	0	1.7	4.0	1840	55	0.23
8	0	3.0	6.6	2150	67	0.23

2.2　モノリスの水透過性能評価

水透過試験において得られたモノリスの水透過係数 k を Figure 7に示す. monolith **1–4** の k は, それぞれ 1.1×10^{-15}, 1.6×10^{-14}, 1.9×10^{-14}, および 7.9×10^{-14} [m^2] であった. これらのモノリスの k は, 市販の疎水性メンブレンフィルターに匹敵していた（Seto et al., 2017）. 水銀圧入試験で測定した比表面積および空隙率（Table 2）を用いて, Eq.（4）に示す Kozeny-Carman の式から透過係数を推算した.

$$\frac{A\Delta P}{\mu L} = KS_{\mathrm{v}}{}^{2}Q\frac{(1-\varepsilon)^{2}}{\varepsilon^{3}} \tag{4}$$

ここでεおよび K はそれぞれ空隙率および定数（5.0）である.水透過試験により算出した透過係数 k および Kozeny-Carman の式から推算した透過係数の関係を Figure 7 に示す. 水透過試験による実測値および Kozeny-Carman の式を用いた推算値は, 10^1～10^2 倍のオーダーで差が観察された. Eq.（4）で用いた細孔に関する物性値は乾燥したモノリスに対応している。水透過試験においてモノリスは膨潤しているため、実際の細孔特性に差異があることが示唆された. しかしながら、水透過係数の実測値および推算値のアルコール種依存性は一致していた. したがって, モノリスの透過性能は比表面積および空隙率と相関をもつことが明らかとなった.

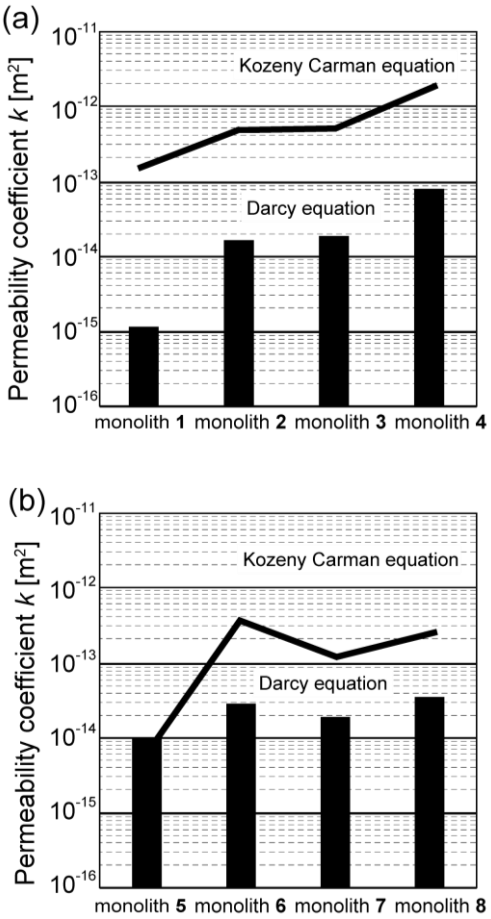

Fig. 7　Permeation coefficients of macroporous monoliths prepared with various alcohols. (a) monolith **1–4** and (b) monolith **5–8**.

2.3　L-Proline 含有モノリスによる不斉アルドール付加反応

バッチ式アルドール付加反応において, L-Proline を含有するモノリス（monolith **1–4**）による収率はそれぞれ 31, 34, 21 および 22%であり, ee は 92–94%程度であった（Table 3）. バッチ条件下でのモノリスによる収率の差異はその内部構造の差異によるものであると考えられる. 比表面積の大きいmonolith 1 を用いたとき収率は最大を示したため, バッチ条件下ではモノリス表面での反応が律速段階であることが示唆された.

Table 3 Asymmetric aldol addition reaction of cyclohexanone to *p*-nitrobenzaldehyde under batch condition

monolith	yield [%]	ee [%]
1	31	94
2	34	92
3	21	93
4	22	93

L-Proline を含有するモノリス（monolith **1–4**）を用いて, τ = 12 h におけるフロー式アルドール付加反応を行った．10 days にわたる長期運転におけるモノリスの生産性を Figure 8 に示す. Column volume は全溶出液量をモノリスのかさ体積で除した値である．Column volume およびモノリスのかさ体積あたりの生産量は比例的に増加しており，長期の運転において安定した生成物の生産が得られたことが示唆された．

また，生成物の ^{1}H NMR 解析の結果，既報と同様に anti 体が主に生成されることを確認した（*syn*/*anti* = 1:9）（Vestli et al., 2009）．定常的に生成物を生産している領域における，収率および ee を Table 4 に示す. ポロゲンの種類に関わらず，収率および ee は，それぞれ 4–11%および 61–74%であった. バッチ条件下に比べてフロー条件下で ee が低下する原因として，モノリスに固定された L-Proline 周りの環境の差異が考えられる．AAm 骨格からの立体障害あるいは触媒サイクル中における中間体への相互作用に起因して、望まない不斉反応場が形成している可能性がある．フロー反応では，バッチ反応に比べてよりモノリス内部への基質の拡散性が高いことが予測される．この内部に拡散した基質による触媒反応において，アルドール付加反応における立体選択性が低下したことが示唆された．一方で，フロー条件下で~74% ee を達成したことは, L-Proline を含有するモノリスによるフロー式不斉アルドール付加反応への応用可能性を実証している．

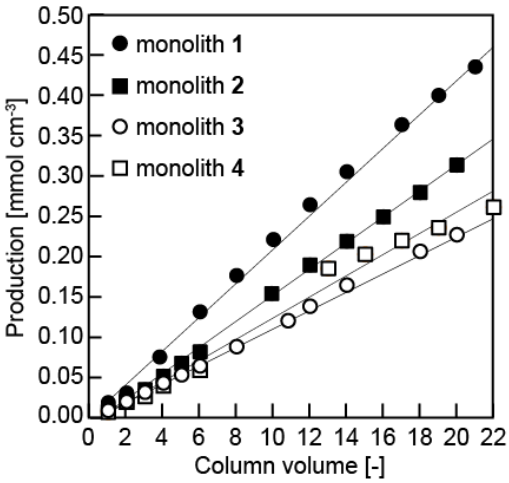

Fig. 8 The productivity of flow asymmetric aldol addition reaction using monoliths.

Table 4 Flow aldol addition reaction of cyclohexanone to *p*-nitrobenzaldehyde at τ = 12 h

monolith	yield [%]	ee [%]
1	11	61
2	8	64
3	6	73
4	4	74

結　　言

本研究では、フローシステムにおける精密化学品合成を達成すべく，多孔質高分子モノリスを用いた触媒固定化担体を開発しフロー合成システムを構築した．触媒固定化担体として，L-Proline を含有する AAm 骨格モノリスを作製し，用いるポロゲン種により多孔質構造および水透過性能を制御した．モノリスを搭載したステンレスカラムを作製し, L-Proline の不斉中心に由来する光学選択性を発揮したフロー不斉アルドール付加反応を達成した．これは，有機分子触媒 L-proline を導入した多孔質高分子モノリスを用いてフロー不斉合成を達成した初めての例であり，これまでの充填カラムとは一線を画するものである．本研究における L-Proline 固定化モノリスは，不斉 Michael 付加反応および Mannich 反応にも応用も期待でき，今後のフロー精密有機合成において大いなる有用性を示す．

Literature Cited

Atodiresei, I. and C. Vila and M. Rueping; "Asymmetric Organocatalysis in Continuous Flow: Opportunities for Impacting Industrial Catalysis" ACS Catal., 5, 1972–1985 (2015)

Ayats, C., A. H. Henseler, M. A. Pericàs; "A Solid‐Supported Organocatalyst for Continuous‐Flow Enantioselective aldol Reactions" ChemSusChem, 5, 320 – 325 (2012)

Carrasco-Correa, E. J., F. Vela-Soria, O. Ballesteros, G. Ramis-Ramos and J. M. Herrero-Martínez; "Sensitive determination of parabens in human urine and serum using methacrylate monoliths and reversed-phase capillary liquid chromatography–mass spectrometry" J. Chromarogr. A, 1379, 63–73 (2015)

Kristensen, T. E., K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen and T. Hansen; "Synthesis of Acrylic Polymer Beads for Solid-Supported Proline-Derived Organocatalysts" Org. Lett., 11 (14), 2968–2971 (2009)

List, B., R. A. Lerner and C. F. Barbas III; "Proline-Catalyzed Direct Asymmetric aldol Reactions" J. Am. Chem. Soc., 122, 2395-2396 (2000)

Namera, A., A. Nakamoto, T. Saito and S. Miyazaki; "Monolith as a new sample preparation material: Recent devices and applications" J. Sep. Sci., 34, 901–924 (2011)

Saba, A. S., M. P. S. Mousavi, P. Bühlmann and M. A. Hillmyer; "Hierarchically Porous Polymer Monoliths by Combining Controlled Macro- and Microphase Separation" J. Am. Chem. Soc., 137(28), 8896-8899 (2015)

Seto, H., M. Shibuya, H. Matsumoto, Y. Hoshino and Y. Miura; "Glycopolymer monoliths for affinity bioseparation of proteins in a continuous-flow system: glycomonoliths" J.Mater. Chem. B, 5, 1148–1154 (2017)

Sevsek, U. and P. Krajnc; "Methacrylic acid microcellular highly porous monoliths: Preparationand functionalization" React.Funct.Polym, 72 (4), 221–226 (2012)

Siouffi, A. M.; "About theCterm in the van Deemter's equationof plate height in monoliths" Journal of Chromatography A, 1126, 86–94 (2006)

The Chemical Society of Japan; "The Chemistry of Organocatalyst - Manufacturing paradigm shift-, Yukibunshishokubai no kagaku –Monozukuri no paradaimu shifuto-" 1st ed., pp. 196−201, The Chemical Society of Japan. (2016)

Tsubogo, T., H. Oyamada and S. Kobayashi; "Multistep continuous-flow synthesis of (R) - and (S)-rolipram using heterogeneous catalysts" nature, 520, 329–332 (2015)

Ueki, Y., T. Umemura, Y. Iwashita, T. Odake, H. Haraguchi and K. Tsunoda; "Preparation of low flow-resistant methacrylate-based monolithicstationary phases of different hydrophobicity and the applicationto rapid reversed-phase liquid chromatographic separation ofalkylbenzenes at high flow rate and elevated temperature"J. Chromatogr.A, 1106, 106–111 (2006)

Uyama, H.; "Polymeric Monolith—New Fabrication Methods and Applications—" Kobunshi Ronbunshu, 67 (9), 489—496 (2010)

Xie, S., F. Svec and J.M. Frechet; "Preparation of Porous Hydrophilic Monoliths: Effect of thePolymerization Conditions on the Porous Properties of Poly (acrylamide-co-N,N'-methylenebisacrylamide)Monolithic Rods" J. Polym. Sci., Part A: Polym Chem, 35, 1013–1021 (1997)

Xie, S., F. Svec and J.M. Fréchet; "Design of Reactive Porous Polymer Supports for High Throughput Bioreactors: Poly (2-vinyl-4,4dimethylazlactone-co-acrylamide-co-ethylene dimethacrylate) Monoliths"Biotechnol.Bioeng, 62 (1), 30–35 (1999)

Development of macroporous polymer monolith immobilizing L-Proline-based organocatalyst and application to flow asymmetric aldol addition reaction

Haruka Hattori, Hikaru Matsumoto, Yu Hoshino, Yoshiko Miura

Faculty of Engineering Department of Chemical Engineering, Kyushu University, 744, Motooka, Nishi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka, 819-0395, Japan

Keywords: Macroporous Polymer Monolith, Immobilized Catalyst, Organocatalyst, Flow Reactor, Asymmetric Aldol Addition Reaction

A polyacrylamide-based macroporous monolith containing L-proline was developed, and the porous properties of the monolith were evaluated. The internal structure of the monolith was controlled by use of alcohols (ethanol, 1-butanol, 1-octanol, 1-dodecanol) as porogens. In addition, the monolith was applied as organocatalyst to an asymmetric aldol addition reaction in a flow system, and enantioselectivity of 61–74% ee was achieved at the residence time of 12 h. This is the first example of flow asymmetric synthesis achieved using a porous polymer monolith with L-proline.