

# 触媒活性評価に関する一工夫 —指標としての触媒当たり時間当たり 反応変換率(HCC)の提案—

高橋 一朗\* 松永 崇利\* 砂田 優輝\* 棚橋 克弥\* 細井 信造\*\*

## An Idea to Evaluate the Catalyst Activities in Chemical Syntheses —Proposition of the Term Hourly Conversion per Catalyst (HCC)—

Ichiro TAKAHASHI\*, Takatoshi MATSUNAGA\*, Yuuki SUNADA\*,  
Katsuya TANAHASHI\* and Shinzo HOSOI\*\*

(Received September 8, 2015)

Catalytic reactions have been favored nowadays in terms of economical and environmental requirements. On this point, the term TON (TurnOver Number) has widely been utilized because of its facile availability. However, during the optimization of reaction conditions, it is not as useful as its fame, because it does not reflect whether the reaction in question is fast or slow. We propose the term HCC (Hourly Conversion per Catalyst) in order to make experimenters easier to assess the ultimate reaction condition with quantitative conversion.

**Key Words :** HCC, TON, Activity, Catalytic, Conversion, Reaction velocity

### 1. 緒言

近年、有機合成化学では、反応条件の穏和化を念頭に、試薬の構造や反応系(溶媒など)を設計する機会が多くなってきた。キーワードとして「環境対応型」や「持続可能」が挙げられる機会も多く、これらを効率的に実現するために、無溶媒ないし水中での反応(有機溶媒をなるべく使わない)や、反応進行のためのエネルギー源の熱から光への転換や、触媒反応などが提案され、それぞれ精力的な取り組みが繰り広げられているのは周知の通りである。

医薬品を始めとする医工連携領域に関係のある高付加価値マテリアルの合成に於いては、通常の化学物質に比べ、品質管理、なにかんづく、残留痕跡量の混入物に対して、極めて慎重であることが要求さ

れる。この課題の達成のためには、触媒のみ不均一(溶けていない)であるような反応を志向するのが将来的には望ましい。言うまでもなく、不均一系には触媒の表面(固-液界面)しか反応に寄与しないという宿命的な弱点があるが、反応時間を長くしたり、触媒を少し多めに使ったりすることにより、実用面からの条件最適化により克服するのが定石である。そのためには何よりも、触媒反応系の反応効率を簡単に求められることが極めて重要となる。

反応効率の良悪を客観的に表すために通常用いられる指標はTON (TurnOver Number)である。これが頻用される理由は、収率(変換率)と触媒使用量(当量数)からだけで簡単に求められる数値であることによる。但し、著名であることとは別に、反応条件の最適化を実験室的に行う場合には、意外と使いにくい。というのは、反応時間がほぼ一定なら良いが、最適化などの過程で反応時間をはじめとするパラメーターを振って検討する(のが普通)際には、当初、反応そのものが速いのか遅いのか、一概には判定することが難しいからである(定量的に反応が進む触媒反応系では、反応時間の長短にかかわらず、1モ

\* 大学院工学研究科生物応用化学専攻

\*\* 京都薬科大学

\* Applied Chemistry and Biotechnology Course,  
Graduate School of Engineering

\*\* Kyoto Pharmaceutical University

ル%の触媒を用いた系の TON は 100 になる!)。TON の数字が大きい反応は確かに格好よく見えるが、実はそれは、実験に携わる人の犠牲的精神の上に成り立っていることが多い。アカデミックな立場からは、触媒の特性を明かにすることは重要であるが、むやみに触媒使用量を削った上で収率が上がってくるまでわざわざ (!) 反応時間を長くすることには、さほどの重要さは無かろう (論文がより「良い」学術誌に掲載される見地からは大事なこともあるが)。

筆者はかねてから、定量的に生成物が得られる目安を数理的にきちんと簡単に推算できる方法さえあれば、当該反応系に対する、ありとあらゆる要求に対応できるし、それで充分なはず、と考えてきた。今回、フタリドと 1 級アミンの触媒的脱水縮合による生理活性フタルイミジン誘導体の合成を手掛けたのを機会に、以上の目的を達成するための指標としての、触媒当たり時間当たり変換率 (Hourly Conversion per Catalyst; HCC) の導入を提案するものである<sup>[1]</sup>。なお、HCC は、数値としては「単位時間あたりの TON」に当たるが、単位としては %/h なので概念としては別のものであることを付言しておく。今回の検討に於ける第一目標 (primary target) は、反応開始時 ( $t=0$ ) での反応速度パラメーターを求めることにあり、その方法も併せて報告する。

## 2. 結果と考察

反応時間と収率 (変換率) の間の関係は、直線とは限らないし、むしろ、成長曲線型や誘導期を持つタイプ、即ち、数理的には、函数として見た場合、ロジスティック曲線の一部として取り扱われるべきものが一般的と考えられる。いずれにせよ、事前情報だけで数値を求めることができる TON と異なり、HCC は実地に即して信頼のおける物理恒数として決定しなければならないのであるが、この場合、或る触媒が少ない範囲内では、触媒使用量の増加に応じて収率 (変換率) も上昇するようなトレンド (要はグラフで表わした時に特異点が無い) でないとそもそも解析は無理であるから、このことも含めて解析・判定できる方法を工夫する必要がある。

今回筆者の提案する方法はごくシンプルである。即ち、収率 (変換率) を触媒使用量 (単位モル%) と反応時間 (単位 h) で割って得られた値 (HCC) を、収率 (変換率) に対してプロットし、回帰線を求めるだけである。収率 (変換率) のデータは、筆者が手掛けている 2-フェニルフタルイミジンをつタリドとアニリンの触媒的脱水縮合反応のものである<sup>[2]</sup>

~<sup>[4]</sup>。反応式を Scheme, データを Table, プロットした結果と回帰線を Figure 1 に示す。

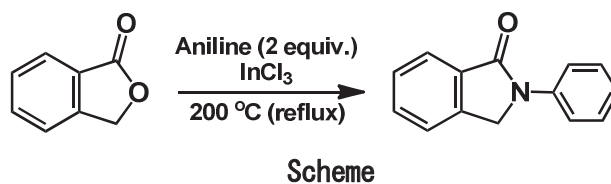


Table. Results of Phthalimidine-forming Reactions

Entry	InCl <sub>3</sub> (mol%)	Time (h)	Yield (%)	Recovery (%)	HCC*
1	200	2	95	0	0.235
2	20	2	45	45	1.125
3	20	6	95	0	0.792
4	20	12	91	9	0.379
5	10	2	23	70	1.150
6	10	6	41	43	0.680
7	5	6	36	58	1.200
8	5	24	92	0	0.767
9	2	6	15	74	1.167
10	2	12	26	61	1.083
11	1	24	30	54	1.250
12	1	96	72	14	0.750

\*HCC = Yield (%) / [InCl<sub>3</sub> (mol%) x Time (h)]

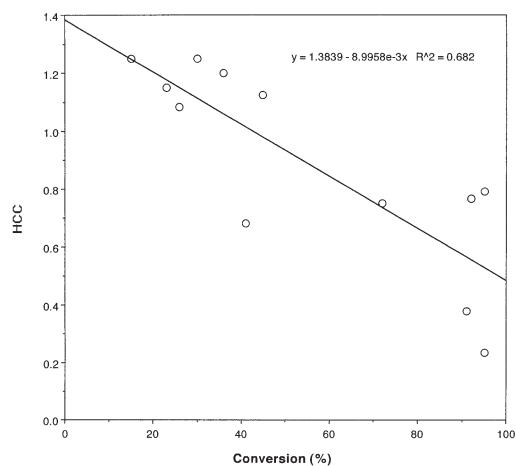


Figure 1. Plot of Conversion % vs. HCC Values.

プロットした結果を見ると、Table のデータが独立した実験に基いたため、ばらつきはあるものの、右肩下りの直線を当てはめて回帰線とすることが可能である。放物線近似も充分可能ではあるが、誤差論の見地からは直線として解析できる方が、無理式 (=多項式) で解析するよりも、一般にベターとされているので、ここでは「回帰直線」を使って考察を行うことにしたい<sup>[5]~[6]</sup>。

不均一の触媒反応の反応場は中心金属の表面だけであり、そこへ基質や反応剤がどのような頻度で衝突できるかで単位時間あたりの反応速度が決まる。従って、化学量論量の反応と異なり、触媒反応に於いては、反応時間の増大とともに、反応速度は低下

していくのが普通である。Figure 1は反応進行につれて「平均的」反応速度が直線的に低下していくことを表しており、瞬間的反應速度ではないものの、概ね、収率（変換率）は触媒量および反応時間の増加に伴い、近似的に成長曲線に従う反応系であることが明示された。

収率（変換率）= 0の点は、とりも直さず、 $t=0$ の点に対応するので、この反応系の擬一次初期反応速度は、「約1.4%変換/1%触媒使用時・1時間」と求めることができた。もちろん、このtermは元来、収率（変換率）の時間微分であるから、より精密に数値として求めるためには、当然、一個の実験から経時的にサンプリングしてデータを取る必要があるのだが、目下の反応の条件最適化を検討する局面においては、差し当たり、この精度で充分だと思う。

よく用いられる、反応時間 vs. 収率（変換率）の反応曲線を求めるには、各収率（変換率）をそれに対応するHCCで割って反応時間を求め、プロットすればすぐに得られる。結果をFigure 2として示す。

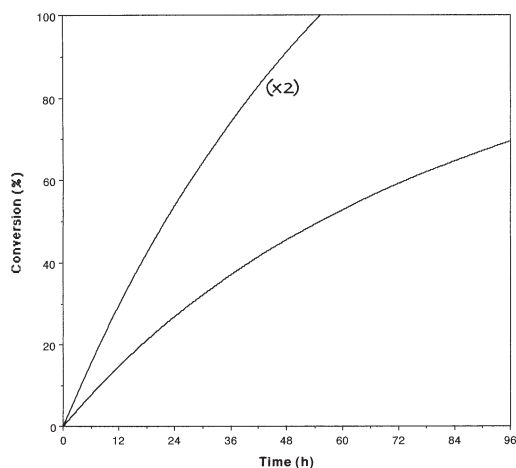


Figure 2. Reaction-Progress Curves.

Figure 2では、収率（変換率）のみ数値を2倍にしたグラフと一緒にプロットしてあるが、これは近似的に、2%触媒使用時またはHCCが2倍の大きさの系での結果を表すことになる。以上述べた方法を用いれば、反応完結までに必要な時間や、逆に完結時間を決められた上での触媒使用量も、難なく決めることができることが明かになった。

### 3. 結論

今回筆者は、取り扱う反応系からの必要に応じる形で、従来頻用されてきたTONに代わる指標としてHCCを提案した。収率（変換率）から得られる指標は瞬間的なものではなく平均的なものではあるが、

それが徐々に変化する系か、急激な変化部分を持つ系かはたちどころに見極めがつく。何よりも、特定の収率変換率に到達するまでの反応時間を割り出す数式が数点のデータから求められるメリットは大きい。HCC ( $t=0$ )は言うまでもなく擬1次速度定数に相当するので、意外と使い道があるのではないかと期待している。

この方法論を具体的に用いての有機合成化学系論文は近日公表の予定である。

### 4. 謝辞

誤差論について以前からご教示いただいた高橋史朗氏(元千葉経済大学教授、故人)に対し、また、平均的反應速度を用いて反応解析を行うことの是非について、筆者と積極的にご議論いただいた中島範行教授並びに川端繁樹准教授(富山県立大学)に対し、この場を借りて感謝の意を表します。

### 5. 注記および参考文献

- [1]筆者の専門とする生物有機化学の領域でHCCのacronymで頻用される語彙の大先輩は、Hepatocellular Carcinoma(肝細胞癌)である。念のため。
- [2]松永崇利, 堀野優介, 河上七重, 稲垣 祥, 高橋 一朗, 細井信造:平成25年度有機合成化学北陸セミナー講演要旨集, P-31, 金沢市, 2013年10月。
- [3]松永崇利:修士論文, 福井大学大学院工学研究科, 2015年3月。
- [4]砂田優輝:卒業論文, 福井大学工学部, 2015年3月。
- [5]高橋史朗:統計局研究彙報, 36, 1 (1981)。
- [6]高橋一朗, 野村哲士, 北嶋英彦:福井大学工学部研究報告, 40-1, 7 (1992)。

