

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05849

研究課題名（和文）イオン反応の反応集積化

研究課題名（英文）Integration of Ionic Reactions

研究代表者

永木 愛一郎（NAGAKI, AIICHIRO）

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：80452275

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,000,000円

研究成果の概要（和文）：複数の化学反応を時間的・空間的に結合させて新しい直截的かつ効率的分子変換法を組立て、それらを利用して各種有用分子を精密かつ迅速に合成する反応集積化の合成化学の体系化をめざして、研究を行った。有機合成を飛躍的に迅速化・効率化できるだけでなく、反応集積化の特長を活かして、アニオン中間体やカチオン中間体を中心とする短寿命活性種を分解する前に利用でき、それらを活用する新規で直截的な分子変換が実現できる。さらに、世界最先端のフローマイクロリアクターを用いた反応集積化の新手法を創出し、反応集積化を直線型集積合成と収束型集積合成のタイプに分類して体系化により、中分子の高効率な合成手法の確立を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数のフローマイクロリアクターを連続的に配置する空間的反応集積化により、「反応集積化の合成化学」という手法は、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させることにより、直截的かつ効率的な分子変換法を確立できた。フローマイクロリアクターは、活性種制御のための「時間を空間で制御する合成化学」を達成し、また、空間的反応集積化による「反応集積化の合成化学」、を実現する上で必須のツールであり、機能中分子の実用的な合成の極めて効果的である。今後、合成化学の学術水準の飛躍的向上・強化に繋がるだけでなく、新物質創成を通じて医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献できると期待される。

研究成果の概要（英文）：An integration of chemical reactions which assembled a new direct and efficient molecular conversion method was done aiming to synthesize various useful molecules precisely and quickly. Not only can organic synthesis via short-life active species such as anionic intermediates and cationic intermediates be dramatically accelerated, but also utilized the features of reaction integration. For this purpose, we have created a new method for reaction integration by classifying the reaction integration into linear integrated synthesis and convergent integrated synthesis types using flow microreactor. Therefore, we have established a high-efficiency synthesis method for middle molecules.

研究分野：有機化学

キーワード：マイクロリアクター アニオン反応 カチオン反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、医薬品・農薬・機能性材料など幅広い分野から新しい製造法を提供するものとして、フローマイクロリアクターを用いた化学合成への関心が非常に高い。フローマイクロリアクターは、高速混合、精密温度制御、精密滞留時間制御などの特長をもち、従来のマクロバッチリアクターより格段に高度な反応環境の制御が実現できる。よって、通常では制御困難な反応を製造プロセスとして実施できる。また、実験室から工業的な生産（大量合成）への移行が迅速かつ効率的に行える点も大きな魅力である。フローマイクロリアクターは、その特長を活かし合成反応に利用することにより、機能性物質創製や生産にイノベーションを起こす可能性を秘めた技術であるといえる。申請者の研究グループは、フローマイクロリアクターの特長を活かした新しい物質合成プロセスの開発を、世界に先駆けて行ってきた。フローマイクロリアクターでの滞留時間を精密に制御することにより、短寿命な活性種を素速く生成させ、分解する前に別の場所に移動させ、次の反応に利用することを可能にする、「時間を空間で制御する合成化学」という新しい方法論の確立に成功している。様々な活性種の高次制御に極めて有効であり、各種不安定有機リチウム種の求電子性官能基（シアノ基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、ケトンカルボニル基）を有するアリールリチウム種、立体化学的に不安定な有機リチウム種、リビングポリマー成長末端など、マクロバッチリアクターでは利用困難な不安定活性種を経由する分子変換が、この手法により実現できる。さらに、複数のフローマイクロリアクターを連続的に配置する空間的反應集積化により、「反応集積化の合成化学」という手法の開発にも取り組んできた。複数の化学反応を時間的・空間的に結合させることにより、直截的かつ効率的な分子変換法を確立できる。このように、フローマイクロリアクターは、活性種制御のための「時間を空間で制御する合成化学」を達成し、また、空間的反應集積化による「反応集積化の合成化学」を実現する上で必須のツールである。以上の知見が、機能中分子の実用的な合成を志向した「イオン活性種の高次制御に基づく反応集積化」の開発を目指す本研究課題の立脚点となっている。

2. 研究の目的

有機合成において重要な役割を果たしているカチオン反応およびアニオン反応の反応集積化により、機能性物質や生物活性物質、特に、機能中分子に焦点をあて、実践的合成法の確立をめざす。そのために、イオン活性種制御のための「時間を空間で制御する合成化学」を深化させ、空間的反應集積化のためのインテグレーション法を開拓することにより「反応集積化」を高度に発展させる。

3. 研究の方法

フローマイクロリアクターを用い滞留時間を精密に制御することにより、フッ素置換不安定アニオン活性種を分解させることなく反応に利用する手法を確立する。その上で、新規アニオン活性種やカチオン活性種の創製に取り組むとともに、発生後の活性種を空間的反應集積イオン反応の反応集積化積化するためのリニアインテグレーション法やクロスインテグレーション法の開拓へと展開することにより、ペプチドミメティックのモチーフとしての α -ペルフルオロアルキルアミドなど、高次機能中分子合成ならびに創成のための合成法の確立を目指す。そのために、リニアインテグレーション法やクロスインテグレーション法やプロセスインテグレーション法のための反応制御因子（活性種の安定性・反応性など）を明らかにするとともに、インテグレーション法の体系化を図る。さらに、空間的反應集積化のハード面では、(1) 複数のフローマイクロリアクターの集積化によるフロー内圧力上昇の抑制、(2) 低流量条件下での高速混合の実現、などが課題となる。そのために、フロー内圧力に対する適切なデバイスやポンプの選定、より低流量での高速混合可能な新規デバイスの開発、などを検討することでこれらの課題の解決を図る。

4. 研究成果

(1) ペルフルオロアルキルリチウムを活用したリニアインテグレーション法

ペルフルオロアルキルリチウムは β -位にフッ素原子を持つ有機リチウム種の1つであり、 β -フッ素脱離が速やかに進行してしまう。そのため、従来法を用いて求電子剤非共存下で反応を行うことは困難であった。マイクロリアクターを用い、各種ペルフルオロアルキルハライドのハロゲン-リチウム交換反応、ならびに求電子剤との反応の検討を行った。反応時間をマイクロリアクターの空間で制御(滞留時間制御)することで、炭素鎖長の異なる各種ペルフルオロアルキルリチウムを発生させ、その後の反応へと利用することが可能となった。さらに、温度-滞留時間マップを活性種の安定性を評価する手法として確立した。本マップの比較により、ペルフルオロエチルリチウムが他と比べて安定であること、それ以上の炭素鎖長のリチウム種では安定性にほとんど差が無いことなど、炭素数と安定性との関係を明らかにした (Figure 1)。

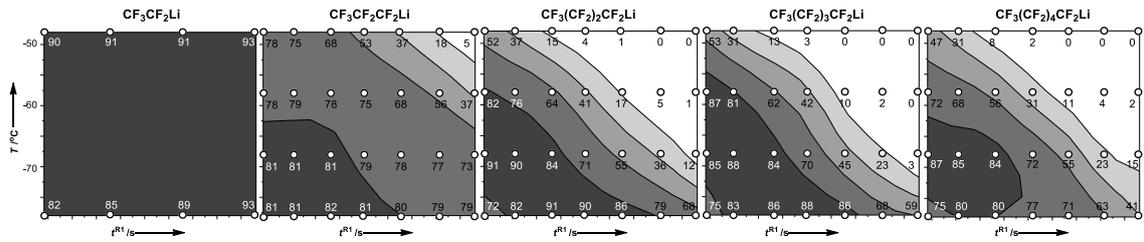
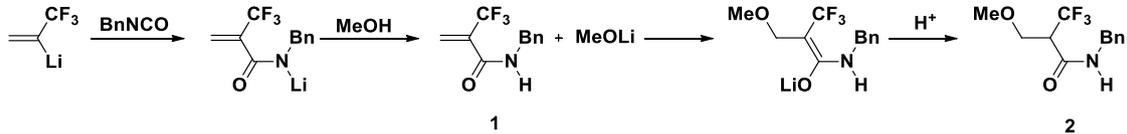


Figure 1. Effects of the temperature and the residence time on the yield of desired products. Comparison of stability of perfluoroalkyllithiums

(2) トリフルオロメチルビニルリチウムを利用したクロスインテグレーション法

トリフルオロメチルビニルリチウムもβ-位にフッ素原子を持ち、その発生と反応において、-105 °C という極低温の反応温度が必須であったが、本手法を利用することにより（滞留時間 0.055 s）、-78 °C でさえ効率的にリチウム種が利用できることを示した。同様に、非常に不安定なベンジルリチウム種やアルキルリチウム種など、各種炭素アニオン活性種の高次利用法の確立が完了した。

(1)の手法によりトリフルオロメチルビニルリチウムを発生後、求電子剤としてイソシアネート、ク



エンチ剤としてメタノールを用い検討により、目的化合物 **1** ではなく、メトキシ基が導入された化合物 **2** が生成した。

そこで、メタノールに替え活性メチレン化合物を用い、炭素-炭素結合形成による多成分連結反応の実現を目指した Figure2 に示すフローマイクロリアクターで、トリフルオロメチル基を持つ3成分カップリング体を良好な収率で得ることができた。ペルフルオロアルキルビニルリチウム種

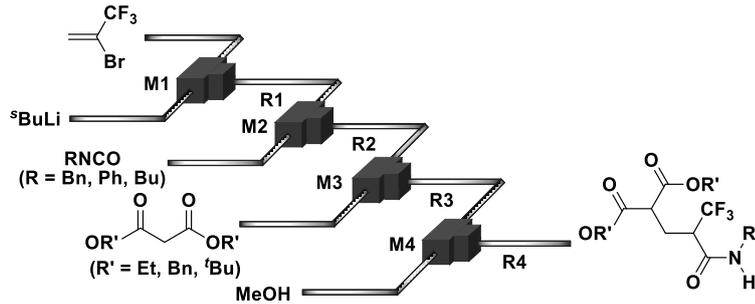


Figure 2. An integrated flow microreactor system for halogen-lithium exchange reaction of 2-bromo-3,3,3-trifluoropropene with *s*-BuLi followed by the reaction with an isocyanate, and then the reaction with active methylene compounds

とイソシアートを反応させ、リチウムアミドを生成させた後、酸性度の高い活性メチレン化合物とのリチウム移動による活性種間のクロスインテグレーションにより、オレフィンの求電子性の相等的活性化を達成した。その後、カルボリチオ化へと展開し、反応を空間的に集積化することに成功した。このクロスインテグレーション法は、全く新しい活性種発生法としてのみならず、イオン活性種を経由する多段階合成の飛躍的な効率化に大いに貢献する成果である。さらに、スピーディで効率的な新規機能性中分子創製を可能とする反応集積化法である。

以上、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させて新しい直截的かつ効率的分子変換法を組立て、それらを利用して各種有用分子を精密かつ迅速に合成する反応集積化の合成化学の体系化をめざして、研究を行った。有機合成を飛躍的に迅速化・効率化できるだけでなく、反応集積化の特長を活かして、アニオン中間体やカチオン中間体を中心とする短寿命活性種を分解する前に利用でき、それらを活用する新規で直截的な分子変換が実現できる。さらに、世界最先端のフローマイクロリアクターを用いた反応集積化の新技术を創成し、反応集積化を直線型集積合成と収束型集積合成のタイプに分類して体系化することにより、中分子の高効率な合成手法の確立を実現した。合成化学の学術水準の飛躍的向上・強化に繋がるだけでなく、新物質創成を通じて医学・薬学・材料科学等の広範な分野に大きく貢献できると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Yamashita Hiroki, Takahashi Yusuke, Ishiuchi Satoshi, Imai Keita, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Selective Mono Addition of Aryllithiums to Dialdehydes by Micromixing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 71～73
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1246/cl.170899	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fujita Takeshi, Konno Naruki, Watabe Yota, Ichitsuka Tomohiro, Nagaki Aiichiro, Yoshida Jun-ichi, Ichikawa Junji	4. 巻 207
2. 論文標題 Flash generation and borylation of 1-(trifluoromethyl)vinyllithium toward synthesis of (trifluoromethyl)styrenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Fluorine Chemistry	6. 最初と最後の頁 72～76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.jfluchem.2018.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Takanori, Ishigaki Yusuke, Iwai Tomohiro, Hayashi Yuki, Nagaki Aiichiro, Katoono Ryo, Fujiwara Kenshu, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Transmission of Point Chirality to Axial Chirality for Strong Circular Dichroism in Triarylmethylum-o,o-dimers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2147～2154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0037-1610190	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nakada Masahisa, Komuro Katsuhiko, Nagaki Aiichiro, Shimoda Hiroki, Uwamori Masahiro, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 29
2. 論文標題 Efficient Preparation of Cyclic α -Alkylidene α -Oxo Imides by Using a Flow Microreactor System	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1989～1994
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0037-1610228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi, Y.; Nagaki, A.*	4. 巻
2. 論文標題 フローマイクロリアクターを用いた有機合成反応の選択性制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学プロセスの設計とスケールアップ、連続化技術、技術情報協会	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*; Nakahara, Y.; Endo, Y.	4. 巻
2. 論文標題 フローマイクロリアクターを用いた高分子合成反応とその連続運転	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学プロセスの設計とスケールアップ、連続化技術、技術情報協会	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*; Takumi, M.	4. 巻
2. 論文標題 フローマイクロリアクターを用いた有機合成反応の選択性制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 フローマイクロ合成の最新動向、ファインケミカル	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo Yuta, Furusawa Mai, Shimazaki Toshiya, Takahashi Yusuke, Nakahara Yuichi, Nagaki Aiichiro	4. 巻
2. 論文標題 Molecular Weight Distribution of Polymers Produced by Anionic Polymerization Enables Mixability Evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.8b00403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara Yuichi, Metten Bert, Tonomura Osamu, Nagaki Aiichiro, Hasebe Shinji, Yoshida Jun-ichi	4. 巻
2. 論文標題 Modeling and Design of a Flow-Microreactor-Based Process for Synthesizing Ionic Liquids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.8b00436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takumi, M.; Nagaki, A.*	4. 巻
2. 論文標題 マイクロリアクターの研究開発状況とその展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学装置、工業通信	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Sasatsuki Kengo, Ishiuchi Satoshi, Miuchi Nobuyuki, Takumi Masahiro, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis of Functionalized Ketones from Acid Chlorides and Organolithiums by Extremely Fast Micromixing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 4946 ~ 4950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/chem.201900743	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Yamashita Hiroki, Hirose Katsuyuki, Tsuchihashi Yuta, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Alkylolithium Compounds Bearing Electrophilic Functional Groups: A Flash Chemistry Approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 4027 ~ 4030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/anie.201814088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Hirose Katsuyuki, Moriwaki Yuya, Takumi Masahiro, Takahashi Yusuke, Mitamura Koji, Matsukawa Kimihiro, Ishizuka Norio, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Suzuki-Miyaura Coupling Using Monolithic Pd Reactors and Scaling-Up by Series Connection of the Reactors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 300 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.3390/catal9030300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tonomura Osamu, Taniguchi Satoshi, Nishi Kazuki, Nagaki Aiichiro, Yoshida Jun-ichi, Hirose Katsuyuki, Ishizuka Norio, Hasebe Shinji	4. 巻 9
2. 論文標題 Blockage Detection and Diagnosis of Externally Parallelized Monolithic Microreactors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 308 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.3390/catal9040308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hori Mitsuki, Nogi Keisuke, Nagaki Aiichiro, Yorimitsu Hideki	4. 巻
2. 論文標題 Annulative Synthesis of Thiazoles and Oxazoles from Alkenyl Sulfoxides and Nitriles via Additive Pummerer Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/ajoc.201900169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J.	4. 巻
2. 論文標題 フローマイクロリアクターの化学業界の動向	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 「フローマイクロ合成の実用化への展望」シーエムシー出版	6. 最初と最後の頁 206-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichinari Daisuke, Nagaki Aiichiro, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Generation of hazardous methyl azide and its application to synthesis of a key-intermediate of picarbutrazox, a new potent pesticide in flow	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 6224 ~ 6228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1016/j.bmc.2017.07.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Ishiuchi Satoshi, Imai Keita, Sasatsuki Kengo, Nakahara Yuichi, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Micromixing enables chemoselective reactions of difunctional electrophiles with functional aryllithiums	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reaction Chemistry & Engineering	6. 最初と最後の頁 862 ~ 870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C7RE00142H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida Jun-ichi, Kim Heejin, Nagaki Aiichiro	4. 巻 7
2. 論文標題 "Impossible" chemistries based on flow and micro	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Flow Chemistry	6. 最初と最後の頁 60 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1556/1846.2017.00017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Degennaro, L.; Nagaki, A.; Moriwaki, Y.; Romanazzi, G.; Dell'Anna, M. M.; Yoshida, J.; Luisi, R	4. 巻 14
2. 論文標題 Flow microreactor synthesis of 2,2-disubstituted oxetanes via 2-phenyloxetan-2-yl lithium	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Flow microreactor synthesis of 2,2-disubs Open Chem.	6. 最初と最後の頁 377-382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/chem-2016-0041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshida, J.*; Kim, H.; Nagaki, A.	4. 巻 69
2. 論文標題 マイクロ流路を利用した空間的反応集積化	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 117-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tani, Y.; Takumi, M.; Moronaga, S.; Nagaki, A.*; Yoshida, J.*	4. 巻 80
2. 論文標題 Flash Cationic Polymerization Followed by Bis-end-functionalization. A New Approach to Linear-Dendritic Hybrid Polymers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Eur. Poly. J.	6. 最初と最後の頁 227-233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eurpolymj.2016.02.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*; Hirose, K.; Tonomura, O.; Taga, T.; Taniguchi, S.; Hasebe, S.; Ishizuka, N.; Yoshida, J.*	4. 巻 20
2. 論文標題 Design of a Numbering-up System of Monolithic Microreactors and Its Application to Synthesis of a Key Intermediate of Valsartan	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Org. Process Res. Dev.	6. 最初と最後の頁 687-691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.5b00414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*; Takahashi, Y.; Yoshida, J.*	4. 巻 55
2. 論文標題 Generation and Reaction of Carbamoyl Anions in Flow: Applications in the Three-Component Synthesis of Functionalized α -Ketoamides	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Angew. Chem., Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 5327-5331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201601386	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*; Hirose, K.; Moriwaki, Y.; Mitamura, K.; Matsukawa, K.; Ishizuka, N.; Yoshida, J.*	4. 巻 6
2. 論文標題 Integration of borylation of aryllithiums and Suzuki-Miyaura coupling using monolithic Pd catalyst	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Catal. Sci. Tech.	6. 最初と最後の頁 4690-4694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C5CY02098K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*; Nakahara, Y.; Furusawa, M.; Sawaki, T.; Yamamoto, T.; Toukairin, H.; Tadokoro, S.; Shimazaki, T.; Ito, T.; Otake, M.; Arai, H.; Higashida, N.; Takahashi, Y.; Moriwaki, Y.; Tsuchihashi, Y.; Hirose, K.; Yoshida, J.*	4. 巻 20
2. 論文標題 Feasibility Study on Continuous Flow Controlled/Living Anionic Polymerization Processes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Org. Process Res. Dev.	6. 最初と最後の頁 1377-1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.6b00158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*; Kim, S.; Miuchi, N.; Yamashita, H.; Hirose, K.; Yoshida, J.*	4. 巻 3
2. 論文標題 Switching Between Intermolecular and Intramolecular Reactions Using Flow Microreactors. Lithiation of 2-Bromo-2'-Silylbiphenyls	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Org. Chem. Front.	6. 最初と最後の頁 1250-1253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C6Q000257A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki, A.*	4. 巻 61
2. 論文標題 Flow Microreactor Polymerization	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 51-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiichiro Nagaki, Masahiro Takumi, Yosuke Tani, and Jun-ichi Yoshida	4. 巻 71
2. 論文標題 Polymerization of Vinyl Ethers Initiated by Dendritic Cations Using Flow Microreactors	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 5973-5978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2015.05.096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiichiro Nagaki, Yuta Tsuchihashi, Suguru Haraki and Jun-ichi Yoshida	4. 巻 13
2. 論文標題 Organolithiums Bearing Aldehyde Carbonyl Groups. A Flash Chemistry Approach	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem	6. 最初と最後の頁 7140-7145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c5ob00958h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jun-ichi Yoshida, Hejin Kim, Aiichiro Nagaki	4. 巻 69
2. 論文標題 マイクロ流路を利用した空間的反応集積化	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Chemistry & chemical industry	6. 最初と最後の頁 117-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiichiro Nagaki, Katsuyuki Hirose, Yuya Moriwaki, Koji Mitamura, Kimihiro Matsukawa, Norio Ishizuka, Jun-ichi Yoshida, J.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Integration of borylation of aryllithiums and Suzuki-Miyaura coupling using monolithic Pd catalyst	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Catal. Sci. Tech	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c5cy02098k	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiichiro Nagaki, Katsuyuki Hirose, Osamu Tonomura, Satoshi Taniguchi, Toshiki Taga, Shinji Hasebe, Norio Ishizuka, and Jun-ichi Yoshida	4. 巻 20
2. 論文標題 Design of a Numbering-up System of Monolithic Microreactors and Its Application to Synthesis of a Key Intermediate of Valsartan	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Org. Process Res. Dev.	6. 最初と最後の頁 687-691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.5b00414	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yosuke Tani, Masahiro Takumi, Satori Moronaga, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida	4. 巻 in press
2. 論文標題 Flash Cationic Polymerization Followed by Bis-end-functionalization. A New Approach to Linear-Dendritic Hybrid Polymers	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Eur. Poly. J	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eurpolymj.2016.02.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiichiro Nagaki, Yusuke Takahashi, and Jun-ichi Yoshida	4. 巻 55
2. 論文標題 Generation and Reaction of Carbamoyl Anions in Flow: Applications in the Three-Component Synthesis of Functionalized α -Ketoamides	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Angew. Chem., Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 5327--5331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201601386	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors
3. 学会等名 International Pharma Conference and Expo, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロリアクターを用いた超高速反応による精密合成
3. 学会等名 有機合成化学講習会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロリアクターを用いた精密合成
3. 学会等名 情報機構 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors
3. 学会等名 16th Annual Congress of International Drug Discovery Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors
3. 学会等名 The 4th Int'l Conference on Organic Chemistry (COC 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors and Its Applications to Palladium Catalyzed Crosscoupling
3. 学会等名 3rd International Conference on Catalysis and Chemical Engineering
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 TBA
3. 学会等名 2018 年度マイクロコンソーシアム講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 超高速合成化学 ?マイクロリアクターの最前線
3. 学会等名 京大テックフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 マイクロリアクターを用いた超高速合成化学
3. 学会等名 第10回マイクロリアクターシステム研究所シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロリアクターを用いた精密合成
3. 学会等名 情報機構
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 Pd触媒担持モノリスリアクターを用いた鈴木-宮浦カップリング. 直列化および並列化によるスケールアップ
3. 学会等名 日本プロセス化学会2017サマーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロリアクターによる反応の選択性制御
3. 学会等名 化学工学会第49秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Remarkable Chemoselectivity by Flash Chemistry
3. 学会等名 The 12th International Symposium on Organic Reactions (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors to Green Chemistry
3. 学会等名 7th Annual Global Congress of Catalysis 2016 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Synthesis of Organofluorine Compounds Using Flow Microreactors
3. 学会等名 2nd World Chemistry Conference, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Anionic Polymerizations Using Flow Microreactors
3. 学会等名 Polymer Chemistry 2016 International Conference, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors and Its Applications to Palladium Catalyzed Crosscoupling
3. 学会等名 International Conference on Catalysis and Chemical Engineering (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors
3. 学会等名 International Nanotechnology Conference & Expo (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors
3. 学会等名 The 2nd Annual World Congress of Smart Materials-2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フロー・マイクロ合成：均一系反応
3. 学会等名 第一回 新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 フッ素置換有機リチウム種の高次制御に基づく反応集積化
3. 学会等名 第一回 新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」若手シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors
3. 学会等名 4th Asia-Pacific Chemical and Biological Microfluidics Conferences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 aiichiro nagaki
2. 発表標題 Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors to Green Chemistry
3. 学会等名 2nd International Conference on Past and Present Research Systems of Green Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki, Satoshi Ishiuchi, Keita Imai, and Jun-ichi Yoshida
2. 発表標題 Flash Chemistry Enables Chemoselective Reactions of Difunctional Electrophiles with Functionalized Aryllithiums
3. 学会等名 The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 永木愛一郎、宅見 正浩、谷 洋介、吉田潤一
2. 発表標題 フローマイクロリアクターを用いた精密カチオン重合
3. 学会等名 化学工学会第47秋季大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 イオン反応の反応集積化
3. 学会等名 第一回 新学術領域研究「反応集積化が導く中分子戦略：高次生物機能分子の創製」平成27 年度第1 回成果報告会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 永木愛一郎、中原祐一、古澤真維、沢木智也、山本哲也、東海林英明、田所真介、島崎寿也、伊藤 寿英、大竹正兼、荒井秀紀、東田直也、大塚啓太、高橋裕輔、森脇佑也、土橋祐太、廣瀬勝幸、吉田潤一
2. 発表標題 フローマイクロリアクターを用いたアニオン重合の連続運転
3. 学会等名 日本化学会第96春季年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 211
3. 書名 フローマイクロ合成の実用化への展望	

1. 著者名 Nagaki, A.; Yoshida, J.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 38
3. 書名 Organometallic Flow Chemistry	

1. 著者名 Nagaki, A.; Yoshida, J.	4. 発行年 2016年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 in press
3. 書名 Topics in Organometallic Chemistry	

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学 大学院工学研究科合成・生物化学専攻 有機合成化学研究室
<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/yoshida-lab/index.php?yoshida-lab>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉田 潤一 (YOSHIDA JUN-ICHI) (30127170)	京都大学・工学研究科・教授 (14301)	