

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05080

研究課題名(和文) フロー高速反応速度論解析による低エントロピー反応空間の理論構築

研究課題名(英文) Theoretical development of low-entropy reaction space by kinetic analysis of high-speed flow reactions

研究代表者

永木 愛一郎 (Nagaki, Aiichiro)

北海道大学・理学研究院・教授

研究者番号：80452275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 25,200,000円

研究成果の概要(和文)：一般的な反応速度算出法ではある「ストップフロー法」では、溶液が分光光学装置に到達するまでの反応進行、分光光学装置の安定化に必要な時間などの「不感時間」が存在するため、ストップフロー法では活性化エントロピー変化を正確に算出できない。本研究では、申請者がこれまで取り組んでいたフラッシュケミストリーに基づき、反応を所定の反応時間の後に瞬間的に停止して反応試薬の消費量および生成物の収量から反応速度を算出する「フラッシュエンチフロー法」の開発を行った。その結果、数秒程度で反応が完結する極めて高速な反応における反応速度解析を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、極めて高速な反応についてその様子を知ることのできる手法を開発した。具体的には数秒以内に完結する反応において、その反応を例えば0.3秒で停止させその途中段階を解析するための手法として「フラッシュエンチフロー法」を提唱し、その実証を行った。この方法により、これまででは知ることのできなかつた高速な反応の速度など様々な知見が得られると期待でき、その知見をもとにさらなるものづくり技術の発展が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：In conventional methods of reaction rate determination, such as the stopped-flow method, there exists a 'dead time' associated with the time required for the solution to reach the spectrophotometric apparatus and for the stabilization of the spectrophotometric apparatus, making it difficult to accurately calculate the activation entropy change. In this study, based on the flash chemistry previously investigated by the applicant, we developed a 'flash quench-flow method' to determine the reaction rate by instantaneously stopping the reaction after a predetermined reaction time and calculating the reaction rate from the consumption of reactants and the yield of products. As a result, we achieved reaction rate analysis in extremely fast reactions that complete within a few seconds.

研究分野：フロー合成化学

キーワード：フロー合成 反応速度解析 フラッシュエンチフロー法

## 1. 研究開始当初の背景

フラッシュケミストリーに代表される、フローマイクロリアクターを利用した連続フロー合成は、従来のバッチ型反応器では達成できない理想的な反応系を可能にしてきた。例えば同一の反応基質から複数の異なる生成物が生じる反応(競争的並行反応)において、フローマイクロリアクターを利用すると、バッチ型反応器に比べて高い化学選択性が発現する。中でも、混合性能の良い(反応液が混ぜ合わされる速度が速い)混合器を用いれば選択性はさらに向上することが知られているが、混合性能と化学選択性の関係性を定量的に評価した例はなく、統一した理論どころか個々の例を並列的に議論するための指標すら存在していない。

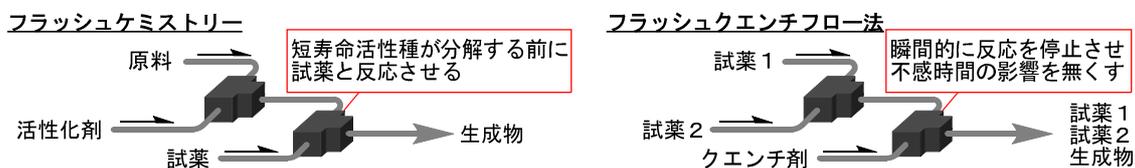
効率的な混合は系全体を整然とした状態に保つことが可能なため、反応原系のエントロピーを低くし、自由エネルギーを高い状態で維持することが可能である。原系のエネルギーが高い場合、そこから並行して進行する複数の反応の活性化自由エネルギー $\Delta G^\ddagger$ はそれぞれ低減され、相対的なエネルギー差は大きくなる。すなわち反応空間の低エントロピー化が、フローマイクロ合成における化学選択性向上の要因だと考えられる。

そこで本研究では、低エントロピー反応空間理論の構築に必要な反応速度解析手法の開発と、負エントロピーを供与可能な連続反応システムの設計を検討した。具体的には、申請者がこれまで培ってきたフラッシュケミストリーに立脚した反応速度解析手法である「フラッシュクエンチフロー法」の開発である。この方法により反応速度を正確に算出すれば、Eyring の式からフロー反応の活性化パラメータおよび、Arrhenius の式から活性化エネルギーを導くことができ、扱う反応自身が反応律速か物質移動律速であるかを評価することが可能である。さらに Villermaux-Dushman 反応など、反応器の混合性能評価法の活用により、活性化エントロピーと混合性能を定量的に評価し、その関係性を明らかにすることが可能である。

## 2. 研究の目的

前述の背景に則り、本研究では活性化パラメータや活性化エネルギーの正確な分析法である「フラッシュクエンチフロー法」の開発を目的とした。一般的な反応速度算出法である「ストップフロー法」(フローリアクター内に反応溶液を流し、その流れを止めて反応溶液内部を分光学的に観察する手法)では、フローリアクター内を溶液が通過する時間を反応時間に置き換えることができるため、リアクターの体積や流入速度により反応時間を精密に調節できる。しかし、溶液が分光装置に到達するまでの反応進行、分光装置の安定化に必要な時間などの「不感時間(デッドタイム)」が存在するため、ストップフロー法では活性化エントロピー変化を正確に算出できない。

一方、代表者がこれまで取り組んでいたフラッシュケミストリーとは、マイクロメートルサイズの経路を有するフローマイクロリアクターを利用して、瞬間的に試薬を混ぜ合わせる合成法である。本研究ではこのフラッシュケミストリーに基づき、反応を所定の反応時間の後に瞬間的に停止(クエンチ)して反応試薬の消費量および生成物の収量から反応速度を算出する「フラッシュクエンチフロー法」の開発を行う。クエンチにより安定な化合物として反応生成物を扱うことができるため装置の不感時間の影響が排除されることから、ストップフロー法よりも格段に正確な測定法と言える(下図)。



### 3. 研究の方法

モデル反応として、有機リチウム試薬の求核付加反応を利用し、これまで定性的な議論しかなされていなかったフロー合成法の選択性と混合時間の影響の検証を行った。代表者の以前の検討から、この反応系ではフローマイクロリアクターの利用により選択性が向上することがわかっている。すなわち低エントロピー反応空間の影響を大きく受ける反応である。反応選択性に影響を与えることのわかっている。混合時間の算出が可能な Villermaux–Dushman 反応( Commenge, J.-M.; Falk, L. *Chem. Eng. Process.* **2011**, *50*, 979. ) により混合効率を混合時間として定量的に解析し、ミキサー効果を定量的に表現できる新たな共通理論構築を行った。

次にフラッシュクエンチフロー法の開発研究を行った。すなわちフロー合成技術の精密滞留時間制御に着眼し、また極めて混合時間が短い条件を活用することで高速反応の反応速度解析を検討した。さらにインライン分析技術の検討を行った。上記の検討では反応プロファイルは内部標準法を用いた気層あるいは液相クロマトグラフィーによって算出したが、リアルタイム測定を志向し、インライン分析（例えばフローIR 測定）が可能な反応器の開発を併せて行った。

さらに、インライン分析を活用し、活性中間体を經由する反応の迅速な速度解析法の確立と自動化への展開およびリアクターの開発を行った。フローマイクロリアクター合成では「空間で時間を支配する」の言葉通り、各反応剤、各反応それぞれをリアクターおよび混合器により分割することができる。本研究領域で扱う触媒系は、複数の活性な中間体を經由する複雑な反応となるため、それぞれの素反応を分割し、反応の活性化パラメータを算出可能なリアクターおよびその手法を確立する。また複数のパラメータが存在すると、その解析に必要な時間は指数関数的に増加する。そこで AI をインライン分析と組み合わせ、インライン分析データから化学種濃度を高速・高精度で予測する回帰モデルを作成するとともに、分析結果を学習しながら次の実験条件を決定する AI の構築を目標とした。これが構築できれば、自動で速度解析が可能であり、最終的に、自動でパラメータの設定と結果の解析および速度式や活性化パラメータの算出を行うシステムの構築と、メカニズム解析が加速できる。また素反応を分割することにより活性化段階を明らかにできれば、その部分のみを加熱し加速する「律速ジャンプ法」による反応の効率化が可能となる。

### 4. 研究成果

まず混合と反応収率の影響を有機リチウム反応により検証した（下表）。リアクターに流入する試薬の総流速を変化させ、反応の選択性を検証した。この際、用いた化学種 1 は分子内にホルミル基とケトカルボニル基を有しており、通常であればホルミル基のみで反応すると期待されるが、低流速条件においては目的生成物 2 に加え、逆側で反応が進行した生成物 3 および両側で反応が進行した生成物 4 の発生が確認された。一方、総流速の向上に伴い 2 の収率は向上し、総流速 20 mL/min の条件で最高収率 69% を達成した（entry 5）。



entry	総流速 (mL/min)	2 の収率 (%)	3 の収率 (%)	4 の収率 (%)	混合時間 (ミリ秒)
1	2.5	15	5	38	1290
2	5.0	42	5	29	28
3	10	60	3	20	8
4	15	66	2	15	5
5	20	69	3	15	5

この傾向を検証するため、Villiermaux–Dushman 反応を行い、その条件における混合時間の検証を行った。その結果、極めて反応成績の悪い条件 (entry 1) では混合時間が 1.3 秒だったのに対し、収率が 60% を超える条件 (entries 3–5) では混合時間がミリ秒のオーダーであり、極めて大きな差があることがわかった。すなわち混合時間により反応の選択性が影響されることが実験的に明らかになった。

次にインライン分析技術の開発を行った。IR 分析装置の ATR 部位をリアクターに接続した装置を設計し、これを活用したインライン分析を検討した。その結果、クロスカップリング反応やアニオン重合反応のインライン分析が可能であった。さらに、これらを反応成績とし、ベイズ最適化を活用した自動最適化へと展開することにより、自動的に反応最適化が可能なシステムの構築に成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takumi Masahiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Flash Synthesis and Continuous Production of C-Arylglycosides in a Flow Electrochemical Reactor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 862766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fceng.2022.862766	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 Shibuya Akito, Kato Moeko, Saito Asuka, Manmode Sujit, Nishikori Naoto, Itoh Toshiyuki, Nagaki Aiichiro, Nokami Toshiki	4. 巻 2022
2. 論文標題 Glycosyl Dioxalenium Ions as Reactive Intermediates of Automated Electrochemical Assembly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202200135	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 Mandai Kyoko, Yamamoto Tetsuya, Mandai Hiroki, Nagaki Aiichiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Rapid gas-liquid reaction in flow. Continuous synthesis and production of cyclohexene oxide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 660 ~ 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.18.67	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 Takumi Masahiro, Sakaue Hodaka, Shibasaki Daiki, Nagaki Aiichiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Rapid access to organic triflates based on flash generation of unstable sulfonium triflates in flow	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 8344 ~ 8347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2CC02344J	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 Ashikari Yosuke, Guan Kaiteng, Nagaki Aiichiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Flash functional group-tolerant biaryl-synthesis based on integration of lithiation, zincation and negishi coupling in flow	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 964767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fceng.2022.964767	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 Wakabayashi Shigeharu, Takumi Masahiro, Kamio Shintaro, Wakioka Masayuki, Ohki Yasuhiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Flow Chemistry Enabled Synthesis of 5 Diethylboryl 2,3 bipyridine and Its Self Assembly Dynamics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202202882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202202882	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 Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Kawaguchi Tomoko, Furusawa Mai, Yonekura Yuya, Ishikawa Susumu, Takahashi Yusuke, Aizawa Yoko, Nagaki Aiichiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Switchable Chemoselectivity of Reactive Intermediates Formation and Their Direct Use in A Flow Microreactor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry ? A European Journal	6. 最初と最後の頁 16107 ~ 16111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202103183	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 Ashikari Yosuke, Maekawa Kei, Ishibashi Mai, Fujita Chiemi, Shiosaki Kiyonari, Bai Hongzhi, Matsuyama Kiyoshi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Stille, Heck, and Sonogashira coupling and hydrogenation catalyzed by porous-silica-gel-supported palladium in batch and flow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Green Processing and Synthesis	6. 最初と最後の頁 722 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/gps-2021-0069	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 Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Takahashi Yusuke, Yao Yiyue, Atobe Mahito, Nagaki Aiichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Investigation of Parameter Control for Electrocatalytic Semihydrogenation in a Proton-Exchange Membrane Reactor Utilizing Bayesian Optimization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 819752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fceng.2021.819752	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 永木愛一郎, 芦刈洋祐	4. 巻 263
2. 論文標題 フローマイクロケミストリーに基づく反応集積化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ケミカルタイムス	6. 最初と最後の頁 3-6
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takumi Masahiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Flash Synthesis and Continuous Production of C-Arylglycosides in a Flow Electrochemical Reactor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 862766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fceng.2022.862766	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 Takumi Masahiro, Sakaue Hodaka, Nagaki Aiichiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Flash Electrochemical Approach to Carbocations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202116177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202116177	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 Tamaki Takashi、Nagaki Aiichiro	4. 巻 81
2. 論文標題 Flash production of organophosphorus compounds in flow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153364 ~ 153364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153364	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 Ashikari Yosuke、Tamaki Takashi、Takumi Masahiro、Nagaki Aiichiro	4. 巻 2021
2. 論文標題 Multiple Organolithium Reactions for Drug Discovery Using Flash Chemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Topics in Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 223 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/7355_2021_113	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 Tamaki Takashi、Nagaki Aiichiro	4. 巻 79
2. 論文標題 Reaction Selectivity Control in Flash Synthetic Chemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 483 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.79.483	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 永木愛一郎、芦刈洋祐、宅見正浩	4. 巻 85
2. 論文標題 フロー高速合成とAI活用の将来展望について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学工学	6. 最初と最後の頁 611-614
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 Muranaka Yosuke, Maki Taisuke, Nakayoshi Daiki, Asano Shusaku, Ikebata Katsuya, Nagaki Aiiichiro, Ashikari Yosuke, Mandai Kyoko, Mae Kazuhiro	4. 巻 469
2. 論文標題 Continuous enantiomeric separation using water-oil-water segmented flow system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Engineering Journal	6. 最初と最後の頁 143891 ~ 143891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cej.2023.143891	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 Okamoto Kazuhiro, Higuma Ryosuke, Muta Kensuke, Fukumoto Keita, Tsuchihashi Yuta, Ashikari Yosuke, Nagaki Aiiichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 External Flash Generation of Carbenoids Enables Monodeuteration of Dihalomethanes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202301738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202301738	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 永木愛一郎、岡本和紘	4. 巻 -
2. 論文標題 フロー研究が導く有機化学の高速化	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organometallic News	6. 最初と最後の頁 94-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2170-2976	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 Ashikari, Y.; Mandai, K.; Yao, Y.; Tsuchihashi, Y.; Nagaki, A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Electrocatalytic Reduction of (Hetero)Aryl Halides in a Proton-Exchange Membrane Reactor and its Application for Deuteration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ChemElectroChem	6. 最初と最後の頁 e202300315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/celec.202300315	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 Nakahara Yuichi, Endo Yuta, Matsuda Yutaka, Nagaki Aiichiro, Takahashi Kazutoshi, Kawaguchi Tomoko, Kato Keisuke	4. 巻 56
2. 論文標題 A Manufacturing Strategy Utilizing a Continuous-Mode Reactor toward Homogeneous PEGylated Bioconjugate Production	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 597 ~ 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2077-6187	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	4. 巻 82
2. 論文標題 Environmentally Benign Flash Synthetic Chemistry Using Flow Microreactors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 2 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.82.2	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, Muta Kensuke, Okamoto Kazuhiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Reaction of Highly Volatile Organic Compounds with Organolithium Species in Flow Microreactor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synlett	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) 10.1055/a-2170-2976	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, Soutome Hiroki, Kimuro Yusuke, Kawaguchi Tomoko, Yoo Dong-eun, Yao Yiyue, Oshida Shuto, Nakayama Hiroki, Iwata Masatomo, Ebisawa Ruka, Kikuchi Ryuhei, Tomite Kyosuke, Wada Shuto, Ashikari Yosuke	4. 巻 56
2. 論文標題 One-Flow Operation via 4-Bromopyridine Enables Flash Synthesis of AChE Inhibitor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 821 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2218-9048	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 Okamoto Kazuhiro, Muta Kensuke, Yamada Hidetaka, Higuma Ryosuke, Ashikari Yosuke, Nagaki Aiichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Elucidation of the kinetic stabilities of carbenoid species by integration of theoretical and experimental studies	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Reaction Chemistry & Engineering	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) 10.1039/D3RE00648D	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 Kamio Shintaro, Okamoto Kazuhiro, Yamagishi Takehiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Synthesis of Deuterated Compounds by Flow Chemistry	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ChemPlusChem	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) 10.1002/cplu.202300744	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 Soutome Hiroki, Maekawa Kei, Ashikari Yosuke, Nagaki Aiichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Highly Productive Flow Synthesis for Lithiation, Borylation, and/or Suzuki Coupling Reaction	5. 発行年 2024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.4c00021	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 Ashikari Yosuke, Yoshioka Rikako, Yonekura Yuya, Yoo Dong eun, Okamoto Kazuhiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 30
2. 論文標題 Flowmicro In Line Analysis Driven Design of Reactions Mediated by Unstable Intermediates: Flash Monitoring Approach	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	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) 10.1002/chem.202303774	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44件（うち招待講演 43件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロリアクター研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 メトラー・トレドオンラインセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロ高速有機合成化学
3. 学会等名 有機合成若手セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022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が導く高速合成
3. 学会等名 第12回CSJ化学フェスタ2022（招待講演）
4. 発表年 2022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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 大陽日酸株式会社筑波研究所30周年記念講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash Chemistry Makes Impossible Chemistry Possible
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Kota Kinabalu (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フロー研究が導く有機化学の高速化について
3. 学会等名 近畿化学協会有機金属部会2022年度第4回例会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロフロー研究DXが導く高速合成化学
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フロー電解による短寿命炭素カチオン種の高速発生と反応
3. 学会等名 電気化学会第90回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 パッチ技術では実現できないフローマイクロリアクター反応・生産技術まで～基本的な考え方から実際の応用例～
3. 学会等名 情報機構オンラインセミナー「フローマイクロリアクター反応・生産技術」（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロフロー合成、生産について - in line分析およびAIの活用 -
3. 学会等名 メトラー・トレード オンラインセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 時間を空間で制御する高分子合成化学：アニオン重合制御から生産実証まで
3. 学会等名 第70回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2021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水中アミド化による界面活性剤合成
3. 学会等名 第2回 化粧品開発大阪アカデミックフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フラスコでは不可能なマイクロフロー合成化学について
3. 学会等名 技術情報協会セミナー「フロー合成の装置選定と条件設定、トラブル対策」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash Chemistry Makes Impossible Organolithium Chemistry Possible
3. 学会等名 METTLER TOLEDO seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 バッチ技術では実現できないフローマイクロリアクター合成・生産技術まで
3. 学会等名 CMCリサーチセミナー(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash synthetic chemistry using flow microreactors
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 化学工学会関西支部 マイクロプロセス最前線シリーズ「新しいマイクロリアクター・マイクロデバイスの展望」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロフロー研究DXが導く合成化学の変革
3. 学会等名 nanotech2022特別シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 パッチ技術では実現できないフローマイクロリアクター反応技術～基本的な考え方から実際の応用例～
3. 学会等名 TH企画セミナー(招待講演)
4. 発表年 2022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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 京都大学SBCセミナー(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 高速合成化学と有機電解合成への展開について
3. 学会等名 電気化学会第89大会（招待講演）
4. 発表年 2022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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 日本化学会第104年会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 令和5年度のマイクロ化学研究の取り組みと今後の展望
3. 学会等名 2023年度マイクロコンソーシアム講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 「流れ」によって化学を変える
3. 学会等名 北海道大学Academic Fantasista（招待講演）
4. 発表年 2024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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 東亜合成株式会社講演会（招待講演）
4. 発表年 2024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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 高分子学会北海道支部第58回研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash Synthetic Chemistry Guided by Flow Microreactor Research
3. 学会等名 The 16th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 鳥取大学講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash Synthetic Chemistry Guided by Flow Microreactor Research
3. 学会等名 2023 Australia-Japan Symposium on Plasma Catalysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023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研究が導く高速合成化学と機械学習の活用
3. 学会等名 情報機構セミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash Synthetic Chemistry Guided by Flow Microreactor Research
3. 学会等名 Third International Conference on Carbon Chemistry and Materials (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フロー装置開発、機械学習の活用が導く高速電解合成
3. 学会等名 CSJ化学フェスタ2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フロー化学が導く革新的アニオン重合プロセスの開発
3. 学会等名 第72回高分子討論会（招待講演）
4. 発表年 2023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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 岡山大学講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash Chemistry Makes Impossible Chemistry Possible
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry 2023（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 高速合成化学のこれまでとこれから
3. 学会等名 化学工学会第54回秋季大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 ベイズ最適化・機械学習によるフロー合成プロセスの開発
3. 学会等名 技術情報協会オンラインセミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 「流れ」によって化学を変える
3. 学会等名 夢・化学-21 化学への招待（招待講演）
4. 発表年 2023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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 京都大学マイクロコンソーシアム講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フロー研究が導く高速合成化学 AI、インライン分析の活用まで
3. 学会等名 日本RXEフォーラム2023（招待講演）
4. 発表年 2023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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 FlowSTサマーワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2023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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 住友化学講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023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研究が導く高速合成化学
3. 学会等名 セントラル硝子講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 Flash Chemistry Makes Impossible Chemistry Possible
3. 学会等名 University of Pavia講演会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 マイクロ・ナノ熱工学の進展編集委員会、丸山 茂夫、稲田 孝明ほか17名	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 808
3. 書名 マイクロ・ナノ熱工学の進展	

1. 著者名 Koichi Fukase, Takayuki Doi	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 357
3. 書名 Middle Molecular Strategy	

1. 著者名 深瀬浩一、永木愛一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 250
3. 書名 フローマイクロ合成の最新動向	

1. 著者名 Darvas, F.; Dorm, G.; Hessel, V.; Ley, S. V.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Walter de Gruyter & Co.,	5. 総ページ数 432
3. 書名 Principles of controlling reactions in flow chemistry	

1. 著者名 岡本和紘、永木愛一郎	4. 発行年 2023年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 657
3. 書名 ケモインフォマティクスにおけるデータ収集の最適化と解析手法	

1. 著者名 永木愛一郎	4. 発行年 2023年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 224
3. 書名 ドラマチック有機合成化学 感動の瞬間100	

1. 著者名 Ashikari, Y.; Nagaki, A.	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 496
3. 書名 Enabling Tools and Techniques for Organic Synthesis: A Practical Guide to Experimentation, Automation, and Computation	

1. 著者名 芦刈洋祐、玉木孝、永木愛一郎	4. 発行年 2023年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 545
3. 書名 実験の自動化・自律化によるR&Dの効率化と運用方法 - AI、ロボット技術、ChatGPT、MI、ベイズ最適化、秘密計算など -	

〔産業財産権〕

〔その他〕

【研究成果】高速なフロー電気分解を駆使してわずか20秒での医薬品合成に成功  
<https://www.t.kyoto-u.ac.jp/ja/research/topics/20220105>

70年の時を経てアニオン重合反応の活性種観測に成功～精密な高分子材料合成への貢献に期待～（理学研究院 教授 永木愛一郎、特任助教 芦刈洋祐）  
<https://www.hokudai.ac.jp/news/2024/03/70-2.html>

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	正井 宏  (Masai Hiroshi)  (70793149)	東京大学・大学院総合文化研究科・助教   (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------