

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06942

研究課題名(和文) 太陽光を利用する環境負荷低減型の直接物質変換量産化システムの開発

研究課題名(英文) Development of an environmentally benign direct mass production system using sunlight

研究代表者

伊藤 彰近 (Itoh, Akichika)

岐阜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10203126

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：プロトタイプ反応システムを構築した。全体のシステムは、太陽光を効率的に集光する装置と光反応フローマイクロリアクターの2つの装置からなる。その二つを光ファイバーで接続し、集光した太陽光をフローリアクター内部へ導入する検証を行い、長時間、安定に太陽光を導入可能であることを確認した。そこで本装置を用いて、光Favorskii反応によるイブプロフェンの合成及びHAT反応の検証を行った。その結果、いずれの反応においても、通常のフラスコを用いるバッチ反応に比較して、収率の大幅な向上を達成することが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

よりクリーンなエネルギー源である太陽光を用いた物質変換デバイスの設計・開発検討を行い、上記のような装置を構築。さらにそれを用いて通常のバッチ反応では反応速度が遅い反応に関して、反応効率の向上を検討した。その結果、イブプロフェン合成における光Favorskii反応とHAT反応に関して反応効率の大幅な向上を達成することに成功した。今後本装置をさらに改良することにより、人工灯であるLEDに匹敵する物質変換デバイスの開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：A prototype reaction system was constructed. The whole system consists of two devices, a device for efficiently concentrating sunlight and a photoreactive flow microreactor. We connected the two with an optical fiber and conducted verification of introducing the collected sunlight into the flow reactor, and confirmed that sunlight could be introduced stably for a long period of time. Therefore, using this device, the synthesis of ibuprofen by the photo-Favorskii reaction and the HAT reaction were verified. As a result, in any reaction, a significant improvement in yield could be achieved as compared with the batch reaction using an ordinary flask.

研究分野：有機合成化学

キーワード：太陽光 環境負荷低減 光反応

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品等の合成においては、母核の立体構造、分子内に存在する多くの他の官能基の影響により予定通りの変換を行うことは困難を究めることが予想される。一般に熱反応では溶質(基質)、溶媒が均一に加熱され、分子全体が平均的に活性化される。従って、分子内の最も弱い結合部位で反応が起こる。これに対し、光反応は①形及び重さを有しないため、残渣を排出しない、②浸透性が高いため、立体障害の大きさに関係なく、反応を引き起こすことが可能 ③分子内の特定部位のみエネルギーを与え活性化し、ピンポイントで選択的に反応可能といった特長を有しており、特定部位の高選択的変換、官能基化の非常に有効な手段となりうる。このような背景において、申請者は酸素雰囲気中、触媒としてハロゲンソースや光増感剤存在下、紫外光、可視光或いは太陽光を照射することで、様々な基質(官能基)を効率的に酸化することに成功している。これらは常温・常圧下でスムーズに反応が進行すると共に、従来法に比較して、反応系がシンプルで廃棄物が少なく、操作も簡便であることから有機合成化学上、非常に興味深い新規な光酸素酸化反応とすることができる。一方申請者は、

① 通常のフラスコでは外部光源からの効率的な照射が望めず、長時間が必要  
② 光源からの距離の相違によるエネルギー分布の分散により均一反応場の構築が困難  
③ 反応混合物中における目的生成物の長時間光曝露による過剰反応  
④ 酸素酸化等、酸素を用いる反応においては滞留酸素に対する安全性の確保が困難  
等の理由から、独自に開発した気液混合(スラグ流)型マイクロチップ、及びLED照射器(375 nm、外部照射)を搭載したFMRによる調査を、新規反応開発と並行して行ってきた。そしてこれまでに、芳香環上メチル基酸化反応、並びにスチレン類のアリールオキシ化の高効率化や、バッチ方式では成し遂げられなかったインダンから1-インダノンへの高選択的酸化反応の確立等に成功している。このように、FMRが光酸素酸化反応の高効率・高選択化に極めて有効なデバイスであることの検証に成功している。

## 2. 研究の目的

当研究室では、独自に開発した気液混合型フローチップ及び外部照射型光源を用いたフローマイクロリアクターを開発し、芳香環上メチル基酸化反応の高効率化や、これまでバッチ方式では成し遂げられなかったインダンから1-インダノンへの高選択的酸化反応の確立に成功している。これらの結果は、フローマイクロリアクターが光酸素酸化反応の高効率化・高選択化に極めて有効なデバイスであることを証明している。一方、太陽光は無尽蔵なエネルギー源であり、地球環境や資源開発の観点から、太陽光を利用したグリーンシステムの開発は喫緊の課題である。太陽光が地球に及ぼす総エネルギーは毎秒当たり177兆kWと極めて膨大であるが、その膨大な総エネルギーに比して、単位面積あたり、特定波長のエネルギーは必ずしも大きくはない。従って、外部光源として太陽光を利用することは難しく、有機合成化学において太陽光を利用した実用的な直接物質変換デバイスに関する報告は皆無に等しい状況である。そこで今回、太陽光を効率よく利用すべく、新たな物質変換デバイスの開発を検討した。

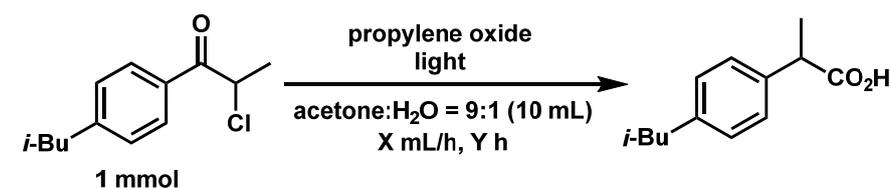
## 3. 研究の方法

既存のバッチ法およびフロー法で太陽光を効率よく利用できない原因に、①太陽光の光線密度が小さい、②太陽光を効率よく反応溶液に照射できていない等の問題点が挙げられる。そこで太陽光を効率よく利用すべく、反応装置は①集光部、②反応部、③ポンプ部で構成した。集光部には、凸レンズを利用した。集光装置で集められた光は、光ファイバーにより反応場へ導入される。反応場には特殊な光ファイバーを導入した。またフローマイクロリアクターの本体には耐薬品性のチューブを用いた。一方、ポンプ部にはシリッジポンプを用い、一定の流速で反応場に導入することで光反応を進行させた。以上の装置を用いて、種々の光反応への適用を検討した。

## 4. 研究成果

はじめに、イブプロフェンの合成に当反応装置の適用を試みた。イブプロフェンの合成に関しては、光Favorskii反応による合成法が既に確立されている。筆者の研究室でも、フローシステムにおいて365nm/6WのLEDを光源として用いることで効率よく反応が進行することを見出している。そこで、LEDの代わりに太陽光の利用ができないか検討を行った。詳細な検討の結果(Table 1)、筆者が調査した中では、流速0.5 mL/h、反応4時間の反応条件が最適であり、目的物であるイブプロフェンを55%の収率で得ることに成功した(entry 4)。当研究室で行われた365nm/6WのLEDを利用した外部照射によるフロー反応の結果には及ばないものの、フラスコを用いた太陽光によるバッチ法の結果と比べると、収率の大幅な向上を達成することができた。これは本装置を用いることで、太陽光を効率よく有機合成反応へ利用できることを示している。

Table 1. 光Favorskii反応によるIbuprofen合成

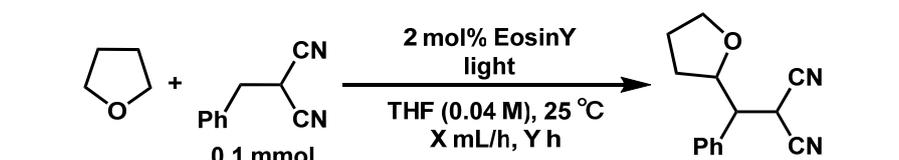


entry	light	flow speed (X mL/h)	reaction time (Y h)	yields (%) <sup>a</sup>
1	sun	2	1	< 5
2	sun	1	2	22
3	sun	0.7	3	36
4	sun	0.5	4	55
5 <sup>b</sup>	sun	-	6	< 5
6	LED (365 nm, 6W)	4.5	1	75

<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yeilds. <sup>b</sup> Batch condition.

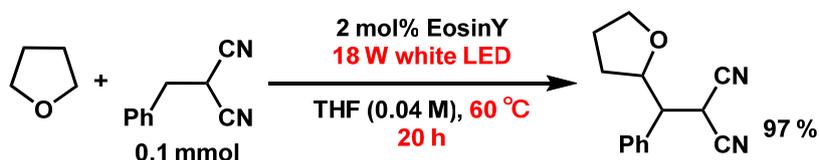
次に HAT 反応において当装置の適用を試みた。通常のパッチ反応では、18W 白色 LED に加熱条件を必要とする本反応に、太陽光下、室温条件での反応検討を行った。その結果を Table 2 に示すが、申請者が調査した所、流速 0.5 mL/h, 反応 4 時間の条件の場合に、目的物を 46% の収率で得ることに成功した(entry 2)。当研究室で行われ

Table 2. HAT反応



entry	light	flow speed (X mL/h)	reaction time (Y h)	yields (%) <sup>a</sup>
1	sun	1 mL/h	2 h	0
2	sun	0.5 mL/h	4 h	46
3 <sup>b</sup>	sun	-	4 h	0
4 <sup>b</sup>	500 nm LED	-	6 h	73

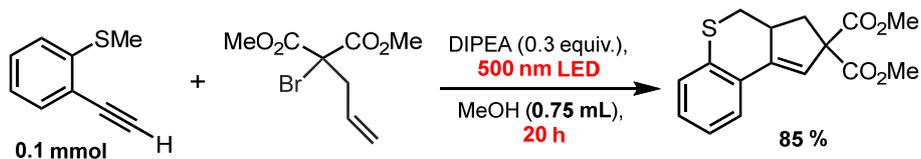
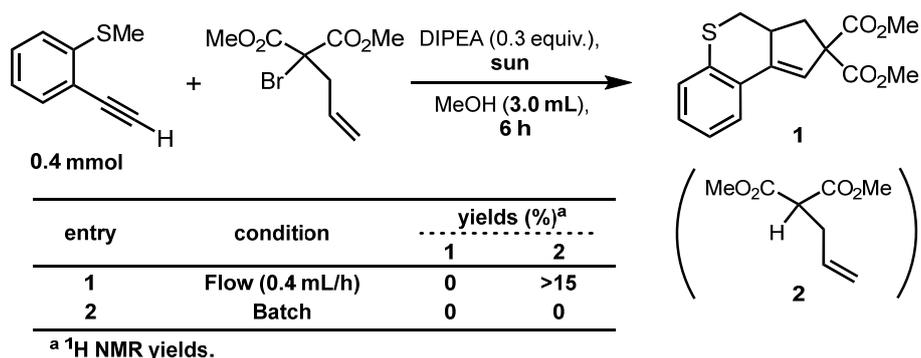
<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yeilds. <sup>b</sup> Batch condition.



た 500nm/3W の LED 光を利用したパッチ反応条件の結果には及ばないが、フラスコを用いた太陽光によるパッチ法の結果と比べると、収率の大幅な向上を達成できた。この結果は、当反応においても本装置を用いることで、太陽光を効率よく利用できることを示している。

さらに、ATRA 反応においても当装置の適用を試みた。当研究室において、通常のパッチ反応では、500nm/3W の LED 光源に 20 時間の反応時間を要する本反応に、太陽光下、6 時間での検討を行った。結果を Table 3 に示すが、目的物の化合物 **1** を得ることはできなかったものの、当反応の想定メカニズムにおける、ラジカル中間体にプロトンが付加した化合物 **2** が得られたことから、光反応自体は進行していると考えている。

Table 3. ATRA反応



以上のように、よりクリーンなエネルギー源である太陽光を用いた物質変換デバイスの設計・開発検討を行い、上記の様な装置を構築、さらにそれを用いて通常のパッチ反応では反応速度が非常に遅い反応に関して、反応効率の向上を検証した。その結果、イブプロフェン合成における光 Favorskii 反応、および HAT 反応に関して反応効率の大幅な向上を達成することができた。今後、本装置をさらに改良することにより、人工灯である LED に匹敵する物質変換デバイスの開発が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	山口 英士  (Yamaguchi Eiji)  (10737993)	岐阜薬科大学・薬学部・講師   (23701)	
研究分担者	多田 教浩  (Tada Norihiro)  (20468234)	岐阜薬科大学・薬学部・講師   (23701)	

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