

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22750092

研究課題名（和文） マイクロフローシステムの特徴を活かした保護基フリー合成法の開発

研究課題名（英文） A Flow Microreactor Approach to Protecting-group Free Synthesis

研究代表者

永木愛一郎（NAGAKI AIICHIRO）

京都大学 大学院工学研究科 助教

研究者番号：80452275

研究成果の概要（和文）：フローマイクロリアクターシステムの特長を活かし、高活性な有機金属種を鍵中間体とする一般性の高い保護基フリー合成法を開発することを目指し研究に取り組んだ。研究成果として、①バッチ型反応器では困難または実現困難または不可能な、シアノ基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、のような極めて反応性の高い求電子性官能基を有するアリアルリチウム種の発生ならびに反応、②ミリ秒オーダーの精密滞留時間制御の特長を活かしたバッチ型反応器では反応制御が不可能なケトンカルボニル基を有するアリアルリチウム種の発生ならびに反応、③複数の官能基を有する化合物としてMalachite green誘導体などの形式合成、に成功した。

研究成果の概要（英文）：We have developed a flow-microreactor approach to protecting-group free synthesis. In this research, we have found that the use of flow microreactor systems could be effective method for ① generation and reactions of aryllithiums bearing electrophilic functional groups such as alkoxy carbonyl, cyano and nitro groups that such transformations are very difficult or impossible with a conventional macrobatch system ② generation and reactions of aryllithiums bearing ketone carbonyl groups that such transformations are impossible with a conventional macrobatch system, and ③ the formal synthesis of Malachite green.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：マイクロ合成・保護基フリー合成・有機金属合成・活性種合成・迅速合成

1. 研究開始当初の背景

合成化学において、複数の官能基を有する基質に対して、一つの官能基のみを選択的に反応させることは一般的には容易では

ない。そのため、多数の官能基を有する複雑な分子を合成する場合、反応させたい官能基以外の官能基を別の反応に対して不活性な官能基に変換して保護したのち望む分

子変換反応を行うことが、これまでの常識であった。反応後、保護した官能基を元の官能基に戻して、次の分子変換を行う。しかし、このような保護・脱保護を必要としない分子変換法が開発できれば、アトムエコノミー、ステップエコノミーの高い環境にやさしく効率の高い合成法が構築できる。このような保護基フリーの合成反応の開発は有機合成上最も重要な課題の一つであり、近年大きな注目を集めている。

これまで保護基フリー合成のための方法として、官能基を有する有機リチウムや有機マグネシウム化合物のかわりに有機亜鉛や有機ホウ素化合物といったより反応性の低い有機金属種を利用するなど、反応剤の活性を下げて、反応速度を落として官能基選択性を高めるといったアプローチが主流であった。

一方、申請者の所属する研究グループでは、以下に示すマイクロフローリアクター (1) ~ (3) の特長を生かした新しい合成反応の開発を世界に先駆けて行ってきた。

- (1) 微細構造内での短時間分子拡散に基づく高速混合
- (2) 大きな比表面積に基づく効率的な熱交換・エネルギー交換による精密温度制御
- (3) 精密滞留時間制御

これらの研究を行ってきた過程で、マイクロフローリアクター中で反応を行うことにより、マクロバッチリアクターと比較して反応環境をはるかに精密に制御できることが明らかになった。そして、この特長を生かすことにより反応剤の活性を落とさずに、官能基選択性を発現できるのではないかとという着想に至った。とくに、マイクロフローリアクターでの滞留時間を短く制御することによって、反応させたい官能基のみを反応させ、他の官能基が反応する前に反応を停止することが可能となると考えられ、この特長を生かせば、保護基フリーの合成反応が開発できるとの確信をもった。たとえば、有機リチウムや有機マグネシウム反応剤などの活性の高い有機金属種をすばやく発生させ、これが分子内の他の官能基と反応する前に別の求電子剤と反応させることができれば、官能基を保護せずに有機金属反応を行うことができるはずである。すなわち、フラスコでは不可能とされていた分子変換ができるはずである。言い換えれば、フラスコ化学の常識を覆すことができる。このような考えに基づいて、本研究を立案するに至った。

2. 研究の目的

本研究期間内に、有機金属中間体の発生ならびに反応を達成するために必要不可欠なマイクロフローシステムの基本要素(高速混

合、精密滞留時間制御、精密温度制御)を明らかにする。その上で、様々な有機金属種 (1) 反応性 (2) 安定性 (3) 選択性 の違いに対する反応制御のための基本要素との相関関係を明らかにし、効率的な保護基フリー合成法の基盤技術を固める。その後、マイクロフローシステムを用いた有機金属中間体の発生・反応のための基盤技術を利用し、多数の官能基を有する複雑な分子の迅速合成する為の方法論を確立する。

3. 研究の方法

様々な有機金属種 (Li, Mg, Zn, Sn, B) の中で、最も反応制御が困難とされる有機リチウム種の反応を中心に、シアノ基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基などの官能基を有するアリアルリチウム種、ヘテロアリアルリチウム種、ビニルリチウム種、リチウムカルベノイド種の発生・反応の検討をマイクロフローシステムを用いて行う。その際、(1) 各種混合デバイスの検討、(2) 最適流速条件の検討、(3) 発生段階ならびに反応段階の滞留時間の検討、(4) 反応温度の検討、などを中心にマイクロフローシステムの最適化を行う。さらに、バッチ型反応器では行うことが不可能とされる反応タイプの実現においては、超高速混合やミリ秒オーダーの滞留時間制御を可能とするマイクロデバイスの開発が不可欠であると考えられる。また、より精密温度制御が行えるデバイスの開発 (デバイスの材質の検討) も必要となると考えられる。これらの視点から、徹底的な最適化を行う。最終的には、マイクロフローシステムを用いることで、バッチ型反応器では実現不可能とされるアシル基、ホルミル基のような極めて反応性の高い官能基を有するアリアル金属種の発生ならびに反応の達成を目指し検討を行う。

さらに、前記の検討結果を基に、フローシステムを集積化することにより、新規分子変換反応の開発に取り組む。具体的には、マイクロフローシステムを用いて官能基を有する有機金属中間体を発生させ、その後、中間体が分解する前に複数の官能基を有する求電子剤との官能基選択的求核反応を連続的に行うことで、複数の官能基を有する分子の迅速合成を試みる。

4. 研究成果

フローマイクロリアクターシステムの特長を活かした精密反応制御に基づいて、高活性な有機金属種を鍵中間体とする一般性の高い保護基フリー合成法を開発することを目指し研究に取り組んだ。様々な有機金属種の中で、最も反応制御が困難とされる活性の高い有機リチウム種の反応を中心に、求電子性官能

基を有する不安定なアリールリチウム種の発生ならびに反応の検討を、精密温度制御ならびに超高速混合ならびに精密滞留時間制御を可能とするマイクロデバイスを開発することで、バッチ型反応器では困難または実現不可能とされるシアノ基、ニトロ基、アルコキシカルボニル基、のような極めて反応性の高い官能基を有するアリールリチウム種の発生ならびに反応を達成することができた。さらに、ミリ秒オーダーの精密滞留時間制御能の特長を活かし、バッチ型反応器では反応制御が不可能なケトンカルボニル基を有するアリールリチウム種の発生ならびに反応の精密制御を実現することもできた。その後、本反応制御法を利用することで、複数の官能基を有する化合物としてMalachite green誘導体の形式合成を達成した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

Green and Sustainable Chemical Synthesis Using Flow Microreactors
Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A.
ChemSusChem. 2011, 査読有 4, 331-340.
Selected as COVER PICTURE
DOI: 10.1002/cssc.20100027

Asymmetric Carbolithiation of Conjugated Enynes: A Flow Microreactor Enables the Use of Configurationally Unstable Intermediates before They Epimerize
Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J.
J. Am. Chem. Soc. 2011, 査読有 133, 3744-3747.
DOI: 10.1002/chin.201131063

A flow-microreactor approach to protecting-group-free synthesis using organolithium compounds
Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J.
Nature Commun. 2011, 査読有 2, 264.
Highlighted in Newspapers (Mainichi Communications, Yahoo! News, Goo News)
DOI :10.1038/ncomms1264

Hysteretic tricolor electrochromic systems based on the dynamic redox properties of unsymmetrically substituted dihydrophenanthrenes and biphenyl-2,2'-diyl dications: Efficient precursor synthesis by a flow microreactor method
Ishigaki, Y.; Suzuki, T.; Nishida, J.; Nagaki,

A.; Takabayashi, N.; Kawai, H.; Fujiwara, K.; Yoshida, J.
Materials 2011, 査読有 4, 1906-1926
DOI:10.3390/ma4111906.

Flash Synthesis of TAC-101 and Its Analogues from 1,3,5-Tribromobenzene Using Integrated Flow Microreactor Systems
Nagaki, A.; Imai, K.; Kim, H.; Yoshida, J.
RSC Advances 2011, 査読有 1, 758-760.
DOI: 10.1039/C1RA00377A

Perfluoroalkylation in Flow Microreactor: Generation of Perfluoroalkyllithiums in the Presence and Absence of Electrophiles
Nagaki, A.; Tokuoka, S.; Yamada, S.; Tomida, Y.; Oshiro, K.; Amii, H.; Yoshida, J.
Org. Biomol. Chem. 2011, 査読有 9, 7559-7563.
DOI: 10.1039/C1OB06350B

Homocoupling of Aryl Halides in Flow: Space Integration of Lithiation and FeCl₃ Promoted Homocoupling
Nagaki, A.; Uesugi, Y.; Tomida, Y.; Yoshida, J.
Beilstein J. Org. Chem. 2011, 査読有 7, 1064-1069.
DOI:10.3762/bjoc.7.122

Space Integration of Reactions: An Approach to Increase Capability of Organic Synthesis
Yoshida, J.; Saito, K.; Nokami, T.; Nagaki, A.
Synlett, 2011, 査読有 9, 1189-1194.
DOI: 10.1055/s-0030-1259946

Addition Polymerization using Flow Microreactor Systems and its Applications to Syntheses of Structurally Well-defined Polymer
Nagaki, A.
Kobunshi Ronbunshu, 2011, 査読有 68, 521-531.

New Development of Organic Lithium Chemistry by Microreactor
Nagaki, A.; Tomida, Y.; Yoshida, J.
Kemikaru Enjiniyaringu, 2011, 査読有 56, 54-63.

Switching Reaction Pathways of Benzo[b]thiophen-3-yllithium and Benzo[b]furan-3-yllithium Based on High-resolution Residence-time and

Temperature Control in a Flow Microreactor
Asai, T.; Takata, A.; Ushioji, Y.; Inuma, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J.
Chem. Lett. 2011, 査読有 40, 393-395.
Selected as "Editor's Choice"
DOI:10.1246/cl.2011.393

Flow Microreactor Synthesis of Disubstituted Pyridines from Dibromopyridines via Br/Li Exchange without Using Cryogenic Conditions
Nagaki, A.; Yamada, S.; Doi, M.; Tomida, Y.; Takabayashi, N.; Yoshida, J.
Green Chem. 2011, 査読有 13, 1110-1113
DOI: 10.1039/C0GC00852D

Anionic Polymerization of Alkyl Methacrylates using Flow Microreactor Systems
Nagaki, A.; Miyazaki, A.; Tomida, Y.; Yoshida, J.
Chem. Eng. J. 2011, 査読有 167, 548-555.

Generation and Reactions of Oxiranyllithiums Using a Flow Microreactor
Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J.
Chem. Eur. J. 2010, 査読有 16, 14149-14158.
DOI: 10.1002/chem.201000815

Synthesis of Polystyrenes-Poly(alkyl methacrylates) Block Copolymers via Anionic Polymerization Using an Integrated Flow Microreactor System
Nagaki, A.; Miyazaki, A.; Yoshida, J.
Macromolecules 2010, 査読有 43, 8424-8429.
DOI:10.1021/ma101663x

Cross-Coupling in a Flow Microreactor. Space Integration of Lithiation and Murahashi Coupling
Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayashi, A.; Yoshida, J.
Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 査読有 7543-7547.
DOI: 10.1002/anie.201002763

A Flow Microreactor System Enables Organolithium Reactions without Protecting Alkoxy-carbonyl Groups
Nagaki, A.; Kim, H.; Moriwaki, Y.; Matsuo, C.; Yoshida, J.
Chem. Eur. J. 2010, 査読有 16, 11167-11177.

DOI: 10.1002/chem.201000876

Controlled Polymerizations Using Microreactors
Nagaki, A.; Yoshida, J.
Kobunshi 2010, 査読有 59, 569-573.

Generation and Reaction of Cyano-substituted Aryllithium Compounds using Microreactors
Nagaki, A.; Kim, H.; Matsuo, C.; Yoshida, J.
Org. Biomol. Chem. 2010, 査読有 8, 1212-1217.
Highlighted in SYNFACTS
DOI: 10.1039/B919325C

Building Addressable Libraries as Platforms for Biological Assays by an Electrochemical Method
Yoshida, J.; Nagaki, A.
Angew. Chem., Int. Ed. 2010, 49, 3720-3722
DOI: 10.1002/anie.201000046

〔学会発表〕(計6件)
「有機リチウム反応の高度制御に基づくフローマイクロ合成」
永木愛一郎
フロー・マイクロ合成研究会 大阪 2012年3月16日

「カルボニル基を有するアリールリチウム種を鍵中間体とするフローマイクロリアクターを用いた保護基フリー合成」
永木愛一郎
日本化学会第91春季年会 神奈川 2011年3月27日

Cross-Coupling of Two Aryl Halides in Flow Microreactor Systems. Space Integration of Halogen-Lithium Exchange and Murahashi Coupling
A. Nagaki
The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2010)
2010年12月17日 Honolulu Hawaii

「マイクロリアクターによる精密反応制御に基づく新合成プロセスの開発」
永木愛一郎
京都大学若手の会、京都、2010年12月03日

「マイクロリアクターを用いたアニオン重合とその精密構造制御ポリマー合成への応用」

永木愛一郎

第 59 回高分子討論会 北海道 2010 年 9 月 16 日

「マイクロリアクターによる合成化学への
新展開 ～究極の反応制御に基づく次世代合
成・重合プロセスの開発を目指して～」

永木愛一郎

住友化学特別講演会 千葉、2010 年 8 月 26 日

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永木愛一郎 (NAGAKI AIICHIRO)

京都大学 大学院工学研究科 助教

研究者番号：80452275