

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年9月11日現在

機関番号 : 54101  
研究種目 : 基盤研究 (S)  
研究期間 : 平成 26 年度 ~ 平成 30 年度  
課題番号 : 26220804  
研究課題名 (和文) フラッシュケミストリーの深化と新展開  
研究課題名 (英文) Deepening and Developing New Aspects of Flash Chemistry  
研究代表者 吉田 潤一 (YOSHIDA Jun-ichi)  
鈴鹿工業高等専門学校・校長  
研究者番号 : 30127170  
交付決定額 (研究期間全体) (直接経費) : 150,700,000 円

研究成果の概要 (和文) : フローマイクロリアクターの特性を生かして短寿命活性種を制御し、高い選択性で反応時間秒~ミリ秒オーダーの超高速合成反応を行うフラッシュケミストリーを深化させ、新しい合成化学を展開した。具体的には、温度一滞留時間マッピングと速度解析で得られた定量的なデータによる合理的反応設計により、混合・反応時間をミリ秒以下の時間オーダーにコントロールすることで速い分子内転位の制御など従来不可能であった新規分子変換法を開拓した。フラッシュケミストリーは、フラスコではできない化学を実現する新しい化学であることが、より説得力をもって実証できたと言える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの研究成果の多くはすでにScience誌など世界的に著名な学術誌に発表され、高い学術的価値を認められている。研究成果は国内の新聞報道だけでなく国際的な学術誌のハイライトにも掲載されており、関連学問分野における世界的なインパクトの大きさがうかがえる。さらに、「フロー・マイクロ合成国際会議」を開催し、参加者 238名、海外招待講演者 8名、国内招待講演者 9名、ポスター発表 37件、展示企業 16社を集めるなど社会に大きなインパクトを与えた。また、フラッシュケミストリーの概念に基づいた化学品の製造も富士フィルムグループなどですでに始まっている。

研究成果の概要 (英文) : In this project, we deepened the concept of flash chemistry, which is a chemical synthesis using extremely fast reactions (seconds to milliseconds order) based on flow chemistry and developed new applications in organic synthesis by rational design of reactions based on the quantitative analysis using temperature-residence time mapping and kinetic studies.

研究分野 : 合成化学

キーワード : 有機合成、反応設計、フラッシュケミストリー、マイクロリアクター、フローケミストリー

#### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、フローマイクロリアクターの特長を生かして超高速反応を高い選択性で行う合成化学をフラッシュケミストリーと名付け、その概念の確立と普及に取り組んできた。

#### 2. 研究の目的

本研究では、フラッシュケミストリーの深化と展開のために、次の項目の研究を行う。

- (1) フローマイクロリアクターを用いて各種活性種の定量的反応設計に必要な反応速度のデータに基づき新反応を開発する。
- (2) フロー系スペクトロスコープを用いた短寿命活性種の直接観測を行い、得られた情報を上記反応の開発に生かす。
- (3) フラッシュケミストリー概念を光反応や電極反応、気液反応などにも拡張する。
- (4) フロー系での材料の直接合成にも挑戦し、分子レベルでグラジエントをもつブロックコポリマー材料等の創成を行う。

### 3. 研究の方法

具体的な研究の項目をインライン分析法の開発・反応解析法の開発・反応設計法の開発と応用・新反応開発・不均一系反応への拡張の5つの小課題に分け、研究代表者・研究分担者と連携研究者・大学院生などが各課題を分担し、協力しながら研究に取り組んだ。

### 4. 研究成果

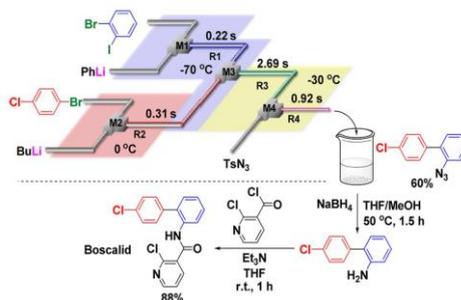
#### ・インライン分析法の開発：装置の構築・短寿命活性種の直接観測

高性能低温 FT-IR インライン測定のためのフローセルを独自に開発し、フーリエ赤外分光装置 (FT-IR) に取り付け、フロー系での短寿命活性種のその場観測を行った。即ち、アルコキシカルボニル基を有するアリールリチウム種をフローマイクロリアクター内で発生させ FT-IR でその場観測に成功した。オルト体のカルボニル基の伸縮振動がパラ体のものに比べて低波数になることが明らかとなり、これはリチウムイオンと酸素原子の分子内相互作用を示すものである。

#### ・反応解析法の開発：不安定活性種の生成と分解の速度解析法の構築

フローマイクロリアクターを用い温度-滞留時間マッピングを行うことにより、様々な不安定活性種の生成と反応について、合成条件下で定量的に解析する方法を確立した。すなわち、各温度における速度定数、活性化エネルギー、頻度因子を求める方法を確立し、速度論的な知見を得ることができた。例えば、*o*-ハロフェニルリチウム種の生成とベンザインへの分解について、活性種の発生・分解速度を定量的に求めることができた。さらに、立体化学的に不安定な活性種の異性化について、発生・分解速度を定量的に求めることもできた。

・**反応設計法の開発と応用：有機アニオン種**の速度論的解析に基づく三成分カップリング反応  
有機活性種の定量的なデータを利用し、短い時間を精密に制御し、高度な三成分カップリング反応を実現した。具体的には、ジハロベンゼンから短寿命オルトハロフェニルリチウム種の生成・分解に関する速度データをもとに、温度と時間を精密に制御してベンザインを選択的に発生させた。それに対してフロー系で発生させたパラクロロフェニルリチウム種を付加させ、ピアリールリチウムとトシルアジドを反応させた。この生成物は生理活性物 **Boscalid** の有用な前駆体である。



さらに、同様の反応設計手法を活用することにより、カルバモイルリチウム中間体を經由する三成分カップリング反応を実現し、 $\alpha$ -ケトアミド類の合成プロセスの確立にも成功した。

#### ・新反応開発：新規マイクロデバイスを用いたサブミリ秒合成化学

数値流体力学シミュレーションに基づき、混合流路構造を最適化した。また、得られた構造に基づき、ポリイミド製のマイクロデバイスを開発した。このマイクロデバイスを用いてアニオン性フリース転位反応の制御を行った。混合・反応時間が秒オーダーのときは、最初に生成した有機リチウム中間体が転位を起こしたのち捕捉された生成物が得られた。しかし、時間をサブミリ秒オーダーに制御すると、転位する前の有機リチウム中間体そのまま捕捉された生成物のみが選択的に得られた。つまり、反応時間をサブミリ秒オーダーに精密に制御することにより、これまでの合成化学では達成できなかった反応が達成できた。



・ 不均一系反応への拡張：

パラジウム触媒を固定化したデバイスの開発と反応

パラジウム触媒を担持したマイクロデバイスを開発し、不均一反応へ拡張した。具体的には、フローマイクロリアクターを用いた反応有機ホウ素化合物を合成し、モノリス担持パラジウムカラムを用いることにより、ビリアル種の効率的な合成法を開発した。また、デバイスを並列にナンバリングアップすることによって大量合成も可能になった。

・ 有機光化学反応および有機電解合成反応への適用

フロー型光反応装置を用いて、高反応活性種である過酸化水素水からヒドロキシルラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) を効率的に発生させ、アルデヒドのカルボン酸への酸化を行うことができた。また、フロー型電解反応装置を用いてジスルフィドを参加し、不安定な  $\text{ArS}^+$  を発生させ、有機化合物と効率的に反応させることもできた。炭素カチオンの発生および利用にも展開可能である。

・ 不均一系反応への拡張：

パラジウム触媒を固定化したデバイスの開発と反応

パラジウム触媒を担持したマイクロデバイスを開発し、不均一反応へ拡張した。具体的には、フローマイクロリアクターを用いた反応有機ホウ素化合物を合成し、モノリス担持パラジウムカラムを用いることにより、ビリアル種の効率的な合成法を開発した。また、デバイスを並列にナンバリングアップすることによって大量合成も可能になった。

・ 有機光化学反応および有機電解合成反応への適用

フロー型光反応装置を用いて、高反応活性種である過酸化水素水からヒドロキシルラジカル ( $\cdot\text{OH}$ ) を効率的に発生させ、アルデヒドのカルボン酸への酸化を行うことができた。また、フロー型電解反応装置を用いてジスルフィドを参加し、不安定な  $\text{ArS}^+$  を発生させ、有機化合物と効率的に反応させることもできた。炭素カチオンの発生および利用にも展開可能である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 24 件)

1. Alkylolithiums Bearing Electrophilic Functional Groups: A Flash Chemistry Approach. Nagaki, A.; Yamashita, H.; Hirose, K.; Tsuchihashi, Y.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4027–4030. (査読あり)
2. Synthesis of Functionalized Ketones from Acid Chlorides and Organolithiums by Extremely Fast Micromixing. Nagaki, A.; Sasatsuki, K.; Ishiuchi, S.; Miuchi, N.; Takumi, M.; Yoshida, J. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4946–4950. (査読あり)
3. Suzuki–Miyaura Coupling Using Monolithic Pd Reactors and Scaling-Up by Series Connection of the Reactors. Nagaki A.; Hirose K.; Moriwaki, Y.; Takumi, M.; Takahashi, Y.; Mitamura, K.; Matsukawa, K.; Ishizuka, N.; Yoshida, J. *Calalysis*, **2019**, *9*, 300. (査読あり)
4. Efficient Preparation of a Cyclic  $\alpha$ -Alkylidene  $\beta$ -Oxo Imides Using a Microflow System. Komuro, K.; Nagaki, A.; Shimoda, H.; Uwamori, M.; Yoshida, J.; Nakada, M. *Synlett.* **2018**, *29*, Efficient Preparation of a Cyclic  $\alpha$ -Alkylidene  $\beta$ -Oxo Imides Using a Microflow System. Komuro, K.; Nagaki, A.; Shimoda, H.; Uwamori, M.; Yoshida, J.; Nakada, M. *Synlett.* **2018**, *29*, 1989–1994. (査読あり)
5. A Catalyst-Free Amination of Functional Organolithium Reagents by Flow Chemistry. Kim, H.;

- Yonekura, Y.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4063–4066. (査読あり)
6. Flash generation and borylation of 1-(trifluoromethyl)vinyllithium toward synthesis of  $\alpha$ -(trifluoromethyl)styrenes. Fujita, T.; Konno, N.; Watabe, Y.; Ichitsuka, T.; Nagaki, A.; Yoshida, J.; Ichikawa, J. *J. Fluorine Chem.* **2018**, *207*, 72–76. (査読あり)
  7. Control of Tandem Isomerizations: Flow-Assisted Reactions of *O*-Lithiated Aryl Benzyl Ethers. Lee, H. -J.; Kim, H.; Yoshida, J.; Kim, D.-P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 547–550. (査読あり)
  8. "Impossible" Chemistries Based on Flow and Micro. Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *J. Flow Chem.* **2017**, *7*(3-4), 60–64. (査読あり)
  9. Micromixing Enables Chemoselective Reactions of Difunctional Electrophiles with Functional Aryllithiums. Nagaki, A.; Ishiuchi, S.; Imai, K.; Sasatsuki, K.; Nakahara, Y.; Yoshida, J. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 862–870. (査読あり)
  10. Generation of Hazardous Methyl Azide and Its Application to Synthesis of a Key-Intermediate of Picarbutrazox, a New Potent Pesticide in Flow. Ichinari, D.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Bio. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6224–6228. (査読あり)
  11. Harnessing [1,4]-, [1,5]-, and [1,6]-Anionic Fries-type Rearrangements by Reaction Time Control in Flow. Kim, H.; Inoue, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7863–7866. (査読あり)
  12. Submillisecond Organic Synthesis: Outpacing Fries Rearrangement through Microfluidic Rapid Mixing. Kim, H.; Min, K.-I.; Inoue, K.; Im, D. J.; Kim, D.-P.\*; Yoshida, J.\* *Science* **2016**, *352*, 691–694. (査読あり)
  13. Generation and Reaction of Carbamoyl Anions in Flow: Applications in the Three-Component Synthesis of Functionalized  $\alpha$ -Ketoamides. Nagaki, A.; Takahashi, Y.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5327–5331. (査読あり)
  14. Integration of Borylation of Aryllithiums and Suzuki-Miyaura Coupling Using Monolithic Pd Catalyst. Nagaki, A.; Hirose, K.; Moriwaki, Y.; Mitamura, K.; Matsukawa, K.; Ishizuka, N.; Yoshida, J. *Catal. Sci. Tech.* **2016**, *6*, 4690–4694. (査読あり)
  15. Design of a Numbering-up System of Monolithic Microreactors and Its Application to Synthesis of a Key Intermediate of Valsartan. Nagaki, A.; Hirose, K.; Tonomura, O.; Taga, T.; Taniguchi, S.; Hasebe, S.; Ishizuka, N.; Yoshida, J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 687–691. (査読あり)
  16. Flash Cationic Polymerization Followed by Bis-end-functionalization. A New Approach to Linear-Dendritic Hybrid Polymers. Tani, Y.; Takumi, M.; Moronaga, S.; Nagaki, A.\*; Yoshida, J.\* *Eur. Polym. J.* **2016**, *80*, 227–233. (査読あり)
  17. Organolithiums Bearing Aldehyde Carbonyl Groups. A Flash Chemistry Approach. Nagaki, A.; Tsuchihashi, Y.; Haraki, S.; Yoshida, J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7140–7145. (査読あり)
  18. 時間を空間で制御する合成化学 Yoshida, J. *粉体技術* **2016**, *8*, 968–973. (査読なし)
  19. Reactions of Difunctional Electrophiles with Functionalized Aryllithium Compounds: Remarkable Chemoselectivity by Flash Chemistry. Nagaki, A.; Imai, K.; Ishiuchi, S.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1914–1918. (査読あり)
  20. Flash Chemistry Using Trichlorovinylolithium. Switching the Reaction Pathways by High-Resolution Reaction Time Control. Nagaki, A.; Takahashi, Y.; Henseler, A.; Matsuo, C.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 214–216. (査読あり)

21. Reaction Integration Using Electrogenerated Cationic Intermediates. Yoshida, J.; Shimizu, A.; Ashikari, Y.; Morofuji, T.; Hayashi, R.; Nokami, T.; Nagaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 763–775. (査読なし)
22. Redox Active Dendronized Polystyrenes Equipped with Peripheral Triarylamines. Nokami, T.; Musya, N.; Morofuji, T.; Takeda, K.; Takumi, M.; Shimizu, A.; Yoshida, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 3097–3103. (査読あり)
23. Flash Generation of  $\alpha$ -(Trifluoromethyl)vinyllithium and Application to Continuous Flow Three-Component Synthesis of  $\alpha$ -Trifluoromethylamides. Nagaki, A.; Tokuoka, S.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15079–15081. (査読あり)
24. Three-Component Coupling Based on Flash Chemistry. Carbolithiation of Benzyne with Functionalized Aryllithiums Followed by Reactions with Electrophiles. Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12245–12248. (査読あり)

[学会発表](計 10 件)

国際会議での招待講演

1. Flash Chemistry: Flow Synthesis That Cannot Be Done in Batch. Flow Chemistry Europe 2018, Cambridge, UK (February 6-7, 2018) Yoshida, J. (Invited)
2. Flash Chemistry Makes It Possible for Intermolecular Reactions to Outpace Intramolecular Reactions. Advancing Chemical Synthesis Through Automation, Processes and Thinking Beilstein Organic Chemistry Symposium, Potsdam, Germany (September 26-28, 2017) Yoshida, J. (Invited)
3. Flash Chemistry: an Innovation in the Way of Chemical Synthesis. Life Science Lecture at Bayer, Berlin, Germany (December 15, 2016) Yoshida, J. (Invited)
4. Flash Chemistry: Organic Synthesis That Cannot Be Done in Batch. GDCh (German Chemical Society) Lecture at Bayer, Wuppertal, Germany (December 13, 2016) Yoshida, J. (Invited)
5. Bimolecular Reactions Outpace Unimolecular Reactions by Flash Chemistry. The 10th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-10), Awaji Yumebutai, Hyogo, Japan (November 18, 2016) Yoshida, J. (Plenary)
6. Flash Chemistry as a Green Technology for Chemical Synthesis. 14th International Conference on Microreaction Technology (IMRET 14), Beijing, China (September 12-14, 2016) Yoshida, J. (Plenary)
7. Flash Chemistry: Flash Flow Microreactors Enable Chemical Synthesis That Cannot Be Done in Batch. The 4th Zing Continuous Flow Chemistry Conference, Albufeira, Portugal (April 25–28, 2016) Yoshida, J. (Plenary)
8. Generation and Reactions of Fluorine-Substituted Organolithiums Based on Flash Chemistry. 21st International Symposium on Fluorine Chemistry & International Symposium on Fluorous Technologies 2015, Como, Italy (August 23-28, 2015) Yoshida, J. (Invited)
9. Flash Chemistry Using Flow Microreactors for Synthesis and Production of Chemicals and Drugs. Symposium on International Forum on MicroManufacturing & Biofabrication '15, Toyama International Conference Center, Toyama, Japan (May 18-21, 2015) Yoshida, J. (Invited)
10. Flash Chemistry: Organic Synthesis That Cannot Be Done in Batch. Screen School 2014, ICMCB-CNRS Bordeaux, Anglet, France (October 21-24, 2014) Yoshida, J. (Invited)

[図書] (計 4 件)

1. Very Fast Reactions and Extreme Conditions. Kim, H.; Yoshida, J.  
“Science of Synthesis: Flow Chemistry in Organic Synthesis.” Thieme, 2018, Chapter 7.
2. Preparation and Use of Organolithium and Organomagnesium Species in Flow. Nagaki, A.;  
Yoshida, J. “Organometallic Flow Chemistry.” Springer, in the Series “Topics in Organometallic  
Chemistry” 2016, 57, 137–175.
3. “Basics of Flow Microreactor Synthesis.” Yoshida, J. Springer, 2015.
4. 「フロー・マイクロ合成 基礎から実際の合成・製造まで」 吉田潤一編著, 化学同人, 2014.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：アルキルリチウム、化合物の製造方法、ポリマー、及びポリマーの製造方法

発明者：吉田潤一、永木愛一郎、古澤 真維

権利者：国立大学法人京都大学、東邦化学工業株式会社

種類：特許

番号：168259

出願年：2017 年

国内外の別： 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称：ポリマーの製造方法

発明者：吉田潤一、永木愛一郎

権利者：国立大学法人京都大学

種類：特許

番号：5956008

取得年：2016 年 6 月 24 日

国内外の別： 国内

[その他]

ホームページ等

- ① 2015年3月31日 化学工業日報「生産プロセス転換のカギ マイクロリアクター」
- ② 2015年8月31日 日本経済新聞「農薬原料 4秒で合成」
- ③ 2016年3月29日 化学工業日報「マイクロリアクター 化学品製造の高度化ニーズに対応」
- ④ 2016年5月12日 日刊工業新聞「チップ型化学合成装置開発-1万分の3秒で反応」
- ⑤ 2016年6月14日 Chem-Station「Micro Flow Reactorで瞬間的変換を達成する」  
<http://www.chem-station.com/blog/2016/06/micro-flow-reactor2.html>
- ⑥ サイエンス誌に載った日本人研究者2016, 36. <http://www.sciencemag.jp/authors>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：永木 愛一郎

ローマ字氏名：Nagaki Aiichiro

所属研究機関名：京都大学

部局名：大学院工学研究科

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：80452275

研究分担者氏名：清水 章弘

ローマ字氏名：Simizu Akihiro

所属研究機関名：京都大学

部局名：大学院工学研究科

職名：助教 (2017 年大阪大学に異動)

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院基礎工学科

職名：准教授

研究者番号 (8 桁)：30584263

研究分担者氏名：殿村 修

ローマ字氏名：Tonomura Osamu

所属研究機関名：京都大学

部局名：大学院工学研究科

職名：助教

研究者番号（8桁）：70402956

研究分担者氏名：菅 誠治

ローマ字氏名：Suga Seiji

所属研究機関名：岡山大学

部局名：自然科学研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：50291430

研究連携者氏名：金 熙珍

ローマ字氏名：Kim Heejin

所属研究機関名：京都大学

部局名：大学院工学研究科

職名：特定助教（2019年退職）

研究者番号（8桁）：80754514

(2) 研究協力者 なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。