

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分  
平成29年3月13日現在

フラッシュケミストリーの深化と新展開

Deepening and Developing New Aspects of  
Flash Chemistry

課題番号：26220804

吉田 潤一 (Yoshida Junichi)

京都大学・大学院工学研究科・教授



研究の概要

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する。具体的には、フローマイクロリアクターで速度解析を行い、得られた定量的なデータによる合理的反応設計により一般的かつ実践的な新規分子変換法を開拓する。

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

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ピー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の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3名と連携研究者1名・大学院生15名などが各課題を分担し、協力しながら研究に取り組んできた。

4. これまでの成果

・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、フーリエ赤外光装置 (FT-IR) に取り付け、フロー系での短寿命活性種の場合観測を行った。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 でその場合観測に成功した。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。

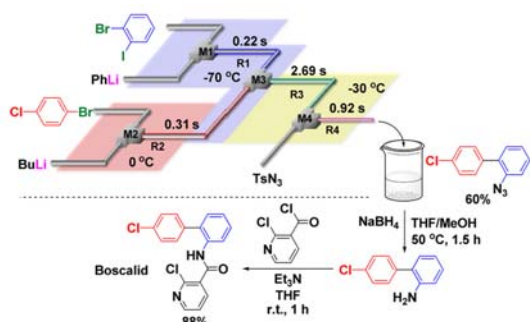
・反応解析法の開発：不安定活性種の生成と分解の速度解析法の構築

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ゼ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。

・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フェニルリチウム種を付加させ、ビ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** の有用な前駆体となる。



#### ・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、ビアリー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。

#### 5. 今後の計画

##### ・超不安定活性種の直接観察

インダイレクトカチオンプール法をフローマイクロリアクター系に適用し、今までスペクトル的に観測されたことのないグリコシルカチオン種の直接観測や速度解析などにも取り組み、有機カチオン活性種化学を新たな高みへと飛躍させる。

#### ・新規デバイスの開発によるマイクロ秒オーダーの反応制御の実現

反応時間短縮ネックとなる高い圧損を防ぐために、より高度な混合シミュレーションを行い、単純で効率的な混合構造を確立する。これに基づいた新デバイス開発によりマイクロ秒オーダーの反応時間制御を実現し、高度な新規合成法を確立することを目指す。

#### ・電極反応および光反応による不安定活性種生成と利用

高速反応による不安定活性種生成に対応できるフロー型電解合成装置および光合成装置を開発するとともに、それらを用いた、不安定活性種の生成と観測および有機合成反応への利用を行う。

#### ・合理的反応設計法に基づいた新規物質・材料の開発

速度解析で得られた定量的なデータに基づき、有機活性種の高次制御を基軸とする合理的反応設計を行う。また、これによって初めて合成可能な新規物質・新規材料の開発にも挑戦する。

#### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J. Three-Component Coupling Based on Flash Chemistry. Carbolithiation of Benzyne with Functionalized Aryllithiums Followed by Reactions with Electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 12245-12248 (2014).
2. Kim, H.; Min, K.-I.; Inoue, K.; Im, D. J.; Kim, D.-P.; Yoshida, J. Submillisecond Organic Synthesis: Outpacing Fries Rearrangement through Microfluidic Rapid Mixing. *Science* **352**, 691-694 (2016).
3. Nagaki, A.; Takahashi, Y.; Yoshida, J. Generation and Reaction of Carbamoyl Anions in Flow: Applications in the Three-Component Synthesis of Functionalized  $\alpha$ -Ketoamides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **55**, 5327-5331 (2016).
4. Nagaki, A.; Hirose, K.; Moriwaki, Y.; Mitamura, K.; Matsukawa, K.; Ishizuka, N.; Yoshida, J. Integration of Borylation of Aryllithiums and Suzuki-Miyaura Coupling Using Monolithic Pd Catalyst. *Catal. Sci. Tech.* **6**, 4690-4694 (2016).
5. Nagaki, A.; Imai, K.; Ishiuchi, S.; Yoshida, J. Reactions of Difunctional Electrophiles with Functionalized Aryllithium Compounds: Remarkable Chemoselectivity by Flash Chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed.* **54**, 1914-1918 (2015).
6. Yoshida, J. Basics of Flow Microreactor Synthesis, SpringerBriefs in Molecular Science, Springer (2015).

ホームページ : <http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/yoshida-lab>