

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19590007  
 研究課題名（和文）ヒトと環境に優しい可視光酸素酸化マイクロフローシステムの開発と実用化への展開  
 研究課題名（英文）Development of Environmentally Benign Aerobic Photo-oxidation with Microflow-System

研究代表者  
 伊藤 彰近（ITO AKICHIKA）  
 岐阜薬科大学・薬学部・教授  
 研究者番号：10203126

研究成果の概要（和文）：光酸素酸化フローシステムの構築を目的に、市販のマイクロリアクターを用いて検討を行った。すなわち、芳香環上メチル基を基質に用い、生成するカルボン酸等の収率を指標に、反応試剤及び反応システムの両面から調査したところ、光源として発光ダイオード（375nm）を用い、マイクロリアクターを2基直列に接続することで、従来のフラスコを用いたバッチ式反応では高エネルギーの高圧水銀ランプによる長時間照射が必要であった本反応を、省エネルギーかつ短時間（約10分）で行うことに成功した。

研究成果の概要（英文）：I studied the micro-flow system for aerobic photo-oxidation with micro-reactor. I examined the reaction conditions using methyl aromatics as test substrates and LED of 375 nm, and found that corresponding benzoic acids were obtained for a shorter time (10 min) even under irradiation from LED of much lower energy than that of high pressure mercury lamp.

#### 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：環境、可視光、酸化、分子状酸素、マイクロ、フローシステム

#### 1. 研究開始当初の背景

酸化反応は有機合成における大きな柱である。しかしながら、従来の酸化反応は重金属や複雑な有機試薬、或いは高温が必要、さらには後処理が面倒で廃棄物が大量に副生するなど“グリーンケミストリー”の概念に相反する問題点を有するも

のがほとんどであった。これに対して、近年分子状酸素をターミナルオキシダントとして用いる酸化反応が幾つか報告されている。しかしながら、その反応系は遷移金属や他の有機化合物等の組み合わせによる複雑なものが多く、大量スケールへの移行は必ずしも容易ではない。そのような

背景において、申請者は固体触媒の光反応活性について検討を行い、その過程において、触媒量のアルカリメタルハライド (LiBr など) 存在下、紫外光 (< 400 nm) を照射すると、芳香環上メチル基や一般のアルコール類を相当するカルボン酸へ収率良く酸化できることを見出し、既に報告している。

また、より環境負荷の低い無限のクリーンエネルギーである太陽光を利用すべく反応条件を精査したところ LiBr の代わりに NaBr と、Ti-HMS などのメソポーラスシリカや Amberlyst 15 などのイオン交換樹脂等の固体触媒を組み合わせるにより、太陽光下でも収率良く上記酸化反応が進行することを見出した。

一方、上記反応のさらなる効率化ならびに反応機構の解明を目指して、各種プロモソースによるスクリーニングを中心とした反応条件の精査を行ったところ、HBr や Br<sub>2</sub> を用いることにより、より効率的に本反応を進行させることに成功した。

このように種々のプロモソースを用いて酸化反応を行うことに成功したが、これらの反応はいずれも紫外光の照射を必要とする。しかしながら、紫外光はその照射に特殊な光源を必要とし、また人体への影響も懸念される。そこで、より簡便かつ安全で経済的に上記酸化反応を行うために可視光 (400–700 nm) 照射における検討を行ったところ、少量 (ミリモル) スケールにおいて、MgBr<sub>2</sub> 等を触媒量用いることにより、汎用の蛍光灯による照射でも芳香環上メチル基ならびにアルコール類を目的のカルボン酸等へ高収率で変換することに成功した。

上記の方法は空気中の酸素など安価で安全な試薬類を用いている点、汎用の蛍光灯で反応が進行し操作が簡便な点、廃棄物が少ない点などの特長を有しており、従来用いられてきた一般的な酸化法と比較して“グリーンケミストリー”の概念に叶った反応と行うことができる。

## 2. 研究の目的

前項で述べたように、申請者が開発した可視光酸素酸化反応は、ミリモルスケールにおいては高収率で目的物を得ることができる。しかしながら、その実用化を目指しスケールアップを行うと、光源からの発熱による副反応或いは照射効率の低下により目的物の収率が低下するといった、ミリモルスケールでは見られなかった現象が観察されるようになってきた。そこで、今回の提案では、従来の光源が有する問題点を一気に解決し、ヒトと環境に優しい可視光酸素酸化反応の実用化を可能にする

反応システムの開発を行う。具体的には光源に低放熱の発光ダイオード (LED)、反応容器として反応溶液への光吸収効率をアップさせるためにマイクロキャピラリーを用い、LEDからの放射光を最大限に活用し芳香環上メチル基や各種アルコール類を対応するカルボン酸等へ高効率で酸化することができる反応系の探索、および大量合成への移行が容易なマイクロフローシステムの設計・作成を行う。

## 3. 研究の方法

ミリモルスケールにおける検討結果をそのまま大量スケールへ生かせるように、マイクロリアクターの手法を取り入れる。反応容器をマイクロリアクター化させ指向性の高いLEDを用いれば、反応溶液への照射効率が大幅に上がり、照度が問題となるLEDでも高収率で目的物が得られるものと考えられる。マイクロリアクターは個々の生産能力は小さいが、装置のサイズが非常に小さいため、同システムを並列に多数並べることが可能であり、それだけで大量合成が実現可能となる。一般に光反応では、大量合成における光透過性の低下が反応速度や収率低下の原因となることが多いが、このマイクロリアクターの利点を生かせば、光透過性の低下を招くことなく大量合成への移行も容易になる。しかしながら、市販のマイクロリアクターは非常に高価であるため、今回の提案では内径200 μm 程度のマイクロキャピラリーを用いた独自の安価かつ簡易なマイクロフローシステムの設計・作成を行う。

## 4. 研究成果

少量合成用フローシステムの設計・作成を目的に、市販のマイクロリアクターを用いて検討を行った。すなわち、芳香環上メチル基を基質に用い、生成するカルボン酸等の収率を指標に、反応試剤及び反応システムの両面から調査したところ、光源としてキセノンランプを用いた場合には反応が進行しなかったが、より照射効率の高い発光ダイオード (375nm) を用いた場合に、わずかではあるが反応の進行が観察された。そこで、マイクロリアクターを2基直列に接続することで反応時間の延長を企図した装置をデザインし検討したところ、触媒量の四臭化炭素あるいは臭化水素酸を用いた系で反応が進行し、芳香環上メチル基から直接相当するカルボン酸体を主生成物として得ることに成功した (4-*tert*-butyltoluene の場合 4-*tert*-butylbenzoic acid が約 20%の収率)。従来のフラスコを用いたバッチ式反応では、高エネルギーの高圧水銀ランプによる長時間照射

が必要であった本酸化反応が、マイクロリアクターを用いることにより、省エネルギーの発光ダイオードからの短時間（照射流路を通過するのに約 10 分）の照射でも十分に酸化反応が進行することを見出した。現時点では可視光領域での十分な収率・選択性で目的物を得るには至っていないが、目的物以外の生成物は全てカルボン酸に至るまでの反応中間体であることから、光源の出力、波長、マイクロチップの流路デザインを工夫することにより、カルボン酸の選択的合成は容易に行えると考えられる。これらの実験事実は、マイクロフローシステムの開発という本提案課題の妥当性を示すものであり、今後ヒトと環境に優しい可視光酸素酸化のスケールアップを目指す上において非常に重要な方向性を示すものである。

#### 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 9 件)

Tada, Norihiro, Cui, Lei, Okubo, Hiroaki, Miura, Tsuyoshi, Itoh, Akichika, A facile catalyst-free synthesis of gem-dihydroperoxides with aqueous hydrogen peroxide, *Chem. Commun.*, 46, **2010**, 1772-1774. (査読有り)

Miura, Tsuyoshi, Imai, Kie, Ina, Mariko, Tada, Norihiro, Imai, Nobuyuki, Itoh, Akichika, Direct asymmetric aldol reaction with recyclable fluorine organocatalyst, *Org. Lett.*, 12, **2010**, 1620-1623. (査読有り)

Kanai, Naohiko, Nakayama, Hiroki, Tada, Norihiro, Itoh, Akichika, Tandem Oxidation/Rearrangement of  $\beta$ -Ketoesters to Tartronic Esters with Molecular Oxygen Catalyzed by Calcium Iodide under Visible Light Irradiation with Fluorescent Lamp, *Org. Lett.*, 12, **2010**, 1948-1951. (査読有り)

Hirashima, Shin-ichi, Nobuta, Tomoya, Tada, Norihiro, Itoh, Akichika, Acceleration of Norrish type I reaction with molecular oxygen and catalytic  $\text{CBr}_4$ , *Synlett*, **2009**, 2017-2019. (査読有り)

Hirashima, Shin-ichi, Kudo, Yasuhisa, Nobuta, Tomoya, Tada, Norihiro, Itoh, Akichika, Aerobic photo-oxidative cleavage of the C-C double bonds of styrenes, *Tetrahedron Lett.*, 50, **2009**, 4328-4330. (査読有り)

Tada, Norihiro, Okubo, Hiroaki, Miura, Tsuyoshi, Itoh, Akichika, Metal-free epoxidation of alkenes with molecular oxygen and benzaldehyde under visible light irradiation, *Synlett*, **2009**, 3024-3026. (査読有り)

Tada, Norihiro, Itoh, Akichika, Synthetic organic reaction with photo and molecular oxygen, *Kokagaku*, 40, **2009**, 148-154. (査読有り)

平島真一、伊藤彰近、分子状酸素を利用する光酸化反応の開発、有機合成化学協会誌、66, **2008**, 748-756. (査読有り)

Sugai, Taichi, Itoh, Akichika, Aerobic Oxidation under Visible Light Irradiation of a Fluorescent Lamp with a Combination of Carbon Tetrabromide and Triphenylphosphine, *Tetrahedron Lett.*, 48, **2007**, 9096-9099. (査読有り)

##### 〔学会発表〕(計 41 件)

金井直彦、中山弘基、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、光と分子状酸素を利用する酸化-転位タンデム反応、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学(岡山市)

松崎葉子、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、メソポーラスシリカを用いる $\alpha$ -ヒドロキシカルボン酸類の酸化的可視光脱炭酸反応、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学(岡山市)

工藤泰久、平島真一、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、アントラキノン類を用いた環状アセタール類の光酸素酸化的開裂反応、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学(岡山市)

庄村元希、中山弘基、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、単体ヨウ素を用いる1,3-ジケトン類から芳香族カルボン酸への光酸素酸化反応、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学(岡山市)

信田智哉、平島真一、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、スチレン類からフェナシルハライドへのワンステップ光酸化反応の開発、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学(岡山市)

坂和典、川内彩香、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、光酸素酸化反応を利用する $\alpha$ -ケトエステル類のワンポット合成法、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学(岡山市)

多田教浩、平島真一、信田智哉、三浦剛、伊藤彰近、アントラキノン類を用いる芳香環上メチル基の一段階酸化的エステル

化、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学（岡山市）

服部香澄、平島真一、信田智哉、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、有機分子を用いる芳香環上メチル基の光酸素酸化反応、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山大学（岡山市）

多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、光と酸素を活用するヒトと環境に優しい酸化反応に関する研究、岐阜薬科大学・富山大学学術交流セミナー、2009年12月13日、グランウェル岐山（岐阜市）

多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、環境負荷低減型光酸素酸化反応の開発、第3回物質科学フロンティアセミナー、2009年11月30日、名古屋大学（名古屋市）

伊藤彰近、ヒトと環境に優しい酸化反応の開発、グリーンバイオビジネス創製プロジェクト、2009年11月28日、名城大学（名古屋市）

工藤泰久、平島真一、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、光増感剤アントラキノン類を用いた環状アセタール類の光酸素酸化、第40回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2009年11月8日、岐阜大学（岐阜市）

信田智哉、平島真一、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、光酸素酸化によるフェナシルハライドの合成法、第40回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2009年11月8日、岐阜大学（岐阜市）

金井直彦、中山弘基、多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、ヨウ素を利用する酸化転位タンデム反応に関する研究、第12回ヨウ素学会シンポジウム、2009年10月29日、千葉大学（千葉市）

伊藤彰近、多田教浩、三浦剛、有機触媒を用いる光酸素酸化反応、第2回有機触媒シンポジウム、2009年9月25日、キャンパスプラザ京都（京都市）

多田教浩、三浦剛、伊藤彰近、光酸素酸化反応を利用するカルボニル化合物の合成、光反応討論会、2009年9月17日、桐生市市民文化会館（桐生市）

伊藤彰近、平島真一、多田教浩、三浦剛、光酸素酸化による芳香族カルボン酸エステルの直接一段階合成法、日本プロセス化学会2009サマーシンポジウム、2009年7月16日、タワーホール船堀（東京都）

多田教浩、大久保裕章、三浦剛、伊藤彰近、アントラキノンを用いるアルコールの可視光酸素酸化反応、日本プロセス化学会2009サマーシンポジウム、2009年7月16日、タワーホール船堀（東京都）

庄村元希、多田教浩、伊藤彰近、光酸素酸化条件における1,3-ジケトンから1,2-ジケトンへの転位反応、日本薬学会第129年会、2009年3月28日、京都国際会館（京都市）

平島真一、多田教浩、伊藤彰近、光酸素酸化による芳香族カルボン酸エステルのワンポット合成法、日本薬学会第129年会、2009年3月28日、京都国際会館（京都市）

⑲ 金井直彦、多田教浩、伊藤彰近、光と酸素を用いるマロン酸誘導体の新規合成法、日本薬学会第129年会、2009年3月28日、京都国際会館（京都市）

⑳ 多田教浩、平島真一、伊藤彰近、アルキルベンゼン類を原料とするフェナシルプロミド類のワンポット合成法、日本薬学会第129年会、2009年3月27日、京都国際会館（京都市）

㉑ 大久保裕章、多田教浩、伊藤彰近、光増感剤を用いるアルコールの酸素酸化反応、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

㉒ 小田一博、多田教浩、伊藤彰近、光酸素酸化による芳香族アルデヒド類の新規合成法、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

㉓ 服部香澄、平島真一、多田教浩、伊藤彰近、光と酸素を用いるアルキンから1,2-ジケトンへの酸化反応、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

㉔ 工藤泰久、平島真一、多田教浩、伊藤彰近、光酸素酸化による炭素-炭素二重結合の酸化的開裂反応、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

㉕ 信田智哉、平島真一、多田教浩、伊藤彰近、芳香族ケトンから芳香族カルボン酸への光酸素酸化反応、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

㉖ 曾我貴敏、大久保裕章、多田教浩、伊藤彰近、光増感剤を用いるイミド類の簡便合成法、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

㉗ 崔蕾、大久保裕章、多田教浩、伊藤彰近、光と酸素を用いるスルフィド類の酸化反応、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

㉘ 坂和典、吉田桃子、多田教浩、伊藤彰近、可視光酸素酸化反応を利用するイミド類の簡便合成法の開発、日本薬学会第129年会、2009年3月26日、京都国際会館（京都市）

- ③① 伊藤彰近、中山弘基、金井直彦、ヨウ素を利用するマロン酸誘導体の新規合成法の開発、第 11 回ヨウ素学会、2008 年 11 月 7 日、千葉大学(千葉市)
- ③② 多田教浩、平島真一、伊藤彰近、フェナシルプロミド類の新規ワンポット合成法の開発、第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム、2008 年 11 月 5 日、京都テルサ(京都市)
- ③③ Akichika Itoh, Norihiro Tada, Shin-ichi Hirashima,\* Hiroki Nakayama, New One-Pot Synthesis of Malonic Acid Derivatives, 第 1 回プロセス化学国際シンポジウム、2008 年 7 月 30 日、京都国際会館(京都市)
- ③④ Akichika Itoh, Norihiro Tada, Shin-ichi Hirashima,\* Hiroki Nakayama, Synthesis of Carbonyl Compounds through Aerobic Photo-oxidation, 第 1 回プロセス化学国際シンポジウム、2008 年 7 月 29 日、京都国際会館(京都市)
- ③⑤ 伊藤彰近、光と酸素を活用する合成反応の開発とその展開、有機合成セミナー、2008 年 7 月 12 日、岐阜薬大(岐阜市)
- ③⑥ 中山弘基、庄村元基、多田教浩、伊藤彰近、触媒量のヨウ素を利用する光酸化の脱炭酸反応、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、パシフィコ横浜(横浜市)
- ③⑦ 中山弘基、金井直彦、多田教浩、伊藤彰近、光酸素酸化反応を利用するイミド類の簡便合成法、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、パシフィコ横浜(横浜市)
- ③⑧ 大久保裕章、水貝太一、多田教浩、伊藤彰近、触媒量の四臭化炭素・トリフェニルホスフィンを用いるアルコール類の可視光酸素酸化反応、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、パシフィコ横浜(横浜市)
- ③⑨ 中山弘基、伊藤彰近、ヨウ素と分子状酸素を利用する光酸素酸化反応、第 10 回ヨウ素学会、2007 年 11 月 16 日、千葉大学(千葉市)
- ④⑩ 中山弘基、平島真一、伊藤彰近、可視光と分子状酸素を用いる光酸化反応、第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム、2007 年 11 月 5 日、長崎ブリックホール(長崎市)
- ④⑪ 平島真一、水貝太一、中山弘基、伊藤彰近、安価な触媒と酸素を用いる光酸化によるカルボニル化合物製造法、日本プロセス化学会 2007 サマーシンポジウム、2007 年 8 月 2 日、タワーホール船堀(東

京都)

[産業財産権]  
出願状況(計2件)

名称: ハロゲン化フタル酸化合物の製造法  
発明者: 伊藤彰近、多田教浩  
権利者: イハラニッケイ化学工業株式会社  
財団法人名古屋産業科学研究所  
種類: 公開特許公報(A)  
番号: 特許公開2009-242338  
出願年月日: 平成20年3月31日  
国内外の別: 国内

名称: マロン酸エステル誘導体又はケト酸エステル誘導体の製造方法及び新規化合物  
発明者: 伊藤彰近  
権利者: 財団法人名古屋産業科学研究所  
種類: 公開特許公報(A)  
番号: 特許公開2010-6787  
出願年月日: 平成20年6月30日  
国内外の別: 国内

#### 6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号:

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号: