

低エントロピー反応空間が実現する 高秩序触媒反応化学

領域番号：21B202

令和3年度～令和5年度

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
（学術変革領域研究（B））
研究成果報告書

令和6年6月

領域代表者 宮村 浩之

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

材料・化学領域 触媒化学融合研究センター 主任研究員

はしがき

持続可能な社会実現に向け、バルク品に代わり高付加価値化成品の需要が益々高まっている中、活性化エネルギーを低下させ、省環境負荷、省物質消費を可能とする触媒は、有機合成化学において中心的な役割を果たしてきた。一方、有機合成のための触媒反応は、量論量反応に比べ、系中に存在する中間体、活性種等の化合物種が多く、より複雑化している。それ故の副反応や触媒の失活、副生成物の抑制が高機能触媒開発の鍵となる。特に協調触媒やタンデム触媒のような二触媒系では、反応系中がより複雑化し制御困難となる。

また、連続フロー合成は近年その発展が目覚ましく、活発に研究が行われバッチ系では達成困難な理想的な反応系を実現してきた。超高速混合による短寿命活性種や超高活性種を利用するマイクロフロー技術、不均一系触媒を用いる多相系連続フロー反応や、複数のフロー系を連結して反応を行う連結型連続有機合成系が開発され、医薬品等の高付加価値化成品のプロセス合成への展開も可能な連続合成が医薬品製造等の産業界でも活発に行われつつある(J.-i. Yoshida *et al. Synlett* **2011**, 1189; S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 425.). しかし現状では、要素技術ごとに研究が進んだ結果、統一的な理論構築が立ち遅れている。有機合成において理想的とも言える触媒反応をフロー系で用いるという手法もすでに行われているが、現状では基本的にはバッチ系で最適化された触媒系をそのままフロー系に展開し、スケールアップ等の社会実装においては反応系ごとに試行錯誤で装置開発と条件検討を行うという手法が一般的である(P. H. Seeberger *et al. Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796.). また、殆どの場合は、触媒活性はバッチ系と同等もしくはそれ以下であり、フロー系で特異的に触媒の活性が向上する、バッチ系では見られない選択性が発現するといった系はごく限られていた。フロー系とバッチ系の比較においては、実利的な評価や定性的な説明にとどまり、その分子レベルでの反応メカニズムに対する定量的な解析と評価のために着目すべき物理量や統一的な指標、反応系構築のための基本的な設計指針はもとより、個々の例を並列的に議論するための基礎科学的学理すら世界的に見ても存在しなかった。

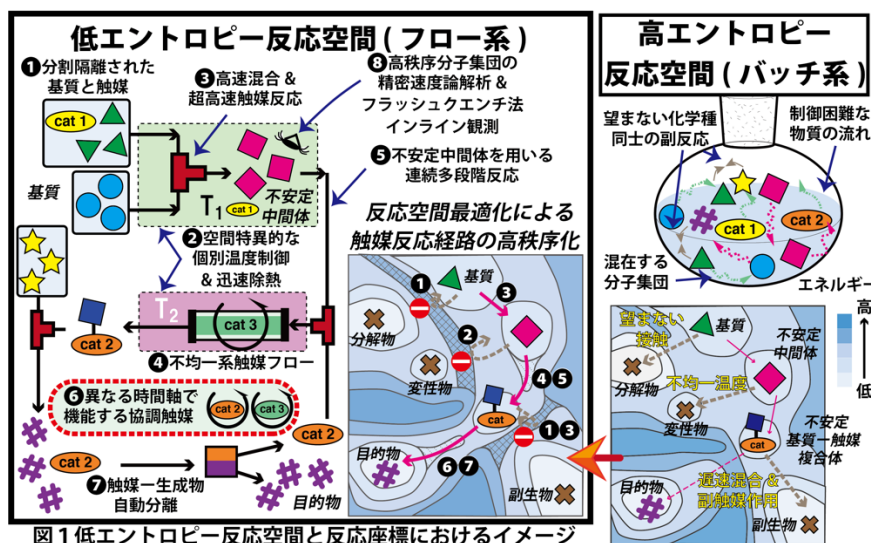


図1右に示す通り、一般的なバッチ系での触媒反応では多数の化学種が夾雑した高エントロピー反応空間が生成している。本領域研究では、触媒反応系における反応経路の高秩序化を可能とする「反応に関与する化学種が高度に秩序だって存在する空間」を「低エントロピー反応空間」と定義し、その空間を用いることで、反応原系や中間体の高秩序化がもたらす活性化ギブス自由エネルギーの低減化を行い、従来の手法では不可能な超高速触媒反応や複雑触媒系を実現し、目的物を高収率、高選択的に得る。本反応空間はマイクロメートルからプロセス生産可能なサイズまで様々な連続反応系に創出できる(図1左)。その中では隔離され、高秩序な化学種分子集団を、高速混合と迅速除熱による超高速触媒反応や、不均一系触媒フローで連続的に変換し(低エントロピー保持；図1左-①～④)、さらにフロー系ならではの空間特異的温度制御や不安定中間体を用いる連続多段階反応，異なる時間軸で機能する協調触媒系を駆使し、分子集団を再隔離して高秩序状態を保つ(負エントロピー供与；図1左-⑤～⑦)。低エントロピー反応空間においては、反応系全体のエントロピーを低く保持することで、反応経路の高秩序化が期待され、分子レベルでの触媒反応設計の自由度が拡大し、高難度分子変換や協調触媒，相乗触媒のような複雑触媒系の実現も可能となる。

図1に高エントロピー反応空間(バッチ系)と低エントロピー反応空間(フロー系)のエネルギー障壁の差異を反応座標で示す。低エントロピー反応空間ではi) 均質濃度分布、化学種の分割隔離による原系からの分解や副反応の抑制、ii) 空間特異的な個別温度制御や迅速除熱、iii) 高速混合による目的反応への障壁低減、iv) 超高速触媒回転、v) 協調触媒系により、望ましい反応への障壁を低くすると同時に、望ましくない反応への障壁を高くし、原料→目的物の反応経路を秩序立てて進行させることができる。さらに、このような低エントロピー反応空間では、化学反応の進行に伴い必然的に増加するエントロピーを外界に放出する、空間特異的な負エントロピー供与系(空間特異的な個別温度制御(図1左-⑤)、触媒と目的物の自動分離(図1左-⑧)、異なる時間軸で機能する協調触媒系(図1左-⑦))を組み込むことで、一度増大したエントロピーの除去、すなわち失われた分子集団の均質性を容易に回復することが可能である。一方、低エントロピー

反応空間は分子集団の均質性を保持しつつ、分子変換が可能なことから、フロー系ならではのフラッシュクエンチ法やインライン観測を導入することで、バッチ系では観測が困難な高活性不安定反応中間体の観測や、従来のバッチ系では観測が不可能なほどの高速反応においても、極短反応時間での精密な反応速度論解析や活性化パラメーターの迅速取得が容易に行える利点も有する(図1左⑧)。

本研究領域の総括班員である、A01 永木、A02 布施、A03 宮村らは、種々の有機合成反応、特に触媒的有機合成反応において、連続フロー系とバッチ系で比較した際、連続フロー系において触媒活性(反応速度)や化学選択性が著しく向上するという例を先行研究として見出し、反応メカニズムに対する定量的な解析を行った。永木は高反応性化学種の反応において、混合性能が反応の活性化パラメーターに影響することを定量的に解析した。宮村は不均一系触媒を用いる多相系フロー反応において Eyring plot より活性化ギブスエネルギーにおけるエントロピー項($-T\Delta S^\ddagger$)が低減化されていることを見出した。布施は有機触媒を用いる連続フロー系において、TOF = 72000/h という、非常に高触媒回転速度をもって反応が進行することを見出した(S. Fuse *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12925.)。一方、低エントロピー反応空間(フロー系)では、高速混合と迅速除熱を通した反応経路の高秩序化により、超高速触媒系が実現され、反応空間が触媒活性に直接影響する特筆すべき例である。また、宮村は不均一系触媒と均一系触媒が異なる時間軸で機能する協調触媒系を開発し、触媒自動分離システム(負エントロピー供与系)を組み込み、世界に先駆けてその結果を報告している(H. Miyamura *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9220.)。さらに、反応工学及び流体シミュレーションを研究基盤とする A04 浅野は、流体・反応シミュレーションにおいて、フロー系とバッチ系での物質・熱移動速度の差により、反応の活性化エントロピーが変化しうることを見出した。これらの反応系自体はそれぞれ全く異なるものであるが、活性や選択性向上の理由を共通して説明できる物理量として、反応空間の低エントロピー化が最も重要であるという結論に至った。本研究では有機化学、化学工学、物理化学の分野横断的な連携と、実験系と流体・反応シミュレーションの連携により、有機合成触媒化学における活性および選択性制御のための新理論を構築し、従来のバッチ反応系ではなし得なかった高難度の分子変換を実現し、触媒反応化学変革の礎とする。

研究組織

計画研究

領域代表者 宮村 浩之 (産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・主任研究員)

(総括班)

研究代表者 宮村 浩之 (産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・主任研究員)

研究分担者 永木愛一郎 (北海道大学・理学研究院・教授)

研究分担者 布施新一郎 (名古屋大学・創薬科学研究科・教授)

研究分担者 浅野 周作 (九州大学・先導物質化学研究所・助教)

(A01 班)

研究代表者 永木愛一郎 (北海道大学・理学院・教授)

研究分担者 正井 宏 (東京大学・大学院総合文化研究科・助教)

(A02 班)

研究代表者 布施新一郎 (名古屋大学・創薬科学研究科・教授)

(A03 班)

研究代表者 宮村 浩之 (産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・主任研究員)

研究分担者 八谷 巖 (三重大学・工学研究科・教授)

(A04 班)

研究代表者 浅野 周作 (九州大学・先導物質化学研究所・助教)

研究分担者 工藤 真二 (九州大学・先導物質化学研究所・准教授)

交付決定額 (配分額)

	合計	直接経費	間接経費
令和3年度	45,500,000 円	35,000,000 円	10,500,000 円
令和4年度	45,500,000 円	35,000,000 円	10,500,000 円
令和5年度	45,500,000 円	35,000,000 円	10,500,000 円
総計	136,500,000 円	105,000,000 円	31,500,000 円

研究発表

雑誌論文

1. Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Kawaguchi Tomoko, Furusawa Mai, Yonekura Yuya, Ishikawa Susumu, Takahashi Yusuke, Aizawa Yoko, Nagaki Aiichiro, Switchable Chemoselectivity of Reactive Intermediates Formation and Their Direct Use in A Flow Microreactor, *Chemistry – A European Journal*, **2021**, *27*, 16107-16111. DOI: 10.1002/chem.202103183. 査読有り
2. Ashikari Yosuke, Maekawa Kei, Ishibashi Mai, Fujita Chiemi, Shiosaki Kiyonari, Bai Hongzhi, Matsuyama Kiyoshi, Nagaki Aiichiro, *Green Processing and Synthesis*, **2021**, *10*, 722-728. DOI: 10.1515/gps-2021-0069. 査読有り
3. Tamaki Takashi, Nagaki Aiichiro, Flash production of organophosphorus compounds in flow, *Tetrahedron Letters*, **2021**, *81*, 153364. DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153364. 査読有り

4. Ashikari Yosuke、Tamaki Takashi、Takumi Masahiro、Nagaki Aiichiro, Multiple Organolithium Reactions for Drug Discovery Using Flash Chemistry, *Topics in Medicinal Chemistry*, **2021**, 223-239. DOI: 10.1007/7355_2021_113. 査読有り
5. Tamaki Takashi、Nagaki Aiichiro, Reaction Selectivity Control in Flash Synthetic Chemistry, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, **2021**, 79, 483-491. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.79.483. 査読有り
6. 永木愛一郎、芦刈洋祐、宅見正浩, フロー高速合成とAI活用の将来展望について, *化学工学*, **2021**, 85, 611-614. 査読有り
7. Miyamura, H.; Kobayashi, S. Reaction Rate Acceleration of Cooperative Catalytic Systems: Metal Nanoparticles and Lewis Acids in Arene Hydrogenation, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202201203. DOI: 10.1002/anie.202201203. 査読有り
8. Miyamura, H.; Suzuki, A.; Zhu, Z.; Kobayashi, S. Hydrogen Generation from Organic Hydrides under Continuous-Flow Conditions Using Polymethylphenylsilane-Aluminum Immobilized Platinum Catalyst, *Chem. Asian J.* **2022**, 17, e202200569. DOI: 10.1002/asia.202200569. 査読有り
9. Asano Shusaku、Muranaka Yosuke、Maki Taisuke、Ikeda Koki、Mae Kazuhiro, Kinetic Modeling of an Enzyme Membrane Reactor for the Selective Production of Oligosaccharides, *Fermentation*, **2022**, 8, 701. DOI: 10.3390/fermentation8120701. 査読有り
10. H. Masui, S. Fuse, Recent advances in the solid- and solution-phase synthesis of peptides and proteins using micro-flow technology, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 1751-1765. DOI: 10.1021/acs.oprd.2c00074. 査読有り
11. H. Masui, S. Fuse, Micro-flow N-acylation using highly electrophilic acyl ammonium cations for peptide and urethane-protected N-carboxyanhydride synthesis, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **2022**, 80, 986-993. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.80.986. 査読有り
12. Asano Shusaku、Adams Samuel J.、Tsuji Yuta、Yoshizawa Kazunari、Tahara Atsushi、Hayashi Junichiro、Cherkasov Nikolay, Homogeneous catalyst modifier for alkyne semi-hydrogenation: systematic screening in an automated flow reactor and computational study on mechanisms, *Reaction Chemistry & Engineering*, **2022**, 7, 1818-1826. DOI: 10.1039/D2RE00147K. 査読有り
13. R. Okabe, N. Sugisawa, S. Fuse, Micro-flow rapid dual activation approach for the urethane-protected α -amino acid N-carboxy anhydride synthesis, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 10.1039/D2OB00167E. DOI: 10.1039/D2OB00167E. 査読有り
14. Saragai Shouya、Kudo Shinji、Sperry Jonathan、Ashik U.P.M.、Asano Shusaku、Hayashi Jun-ichiro, Catalytic deep eutectic solvent for levoglucosenone production by pyrolysis of cellulose, *Bioresource Technology*, **2022**, 344, 12623. DOI:

10.1016/j.biortech.2021.126323. 査読有り

15. Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Takahashi Yusuke, Yao Yiyue, Atobe Mahito, Nagaki Aiichiro, Investigation of Parameter Control for Electrocatalytic Semihydrogenation in a Proton-Exchange Membrane Reactor Utilizing Bayesian Optimization, *Frontiers in Chemical Engineering*, **2022**, 3, 819752. DOI: 10.3389/fceng.2021.819752. 査読有り
16. 永木愛一郎、芦刈洋祐, フローマイクロケミストリーに基づく反応集積化, *ケミカルタイムズ*, **2022**, 263, 3-6. 査読有り
17. Takumi Masahiro, Nagaki Aiichiro, Flash Synthesis and Continuous Production of C-Arylglycosides in a Flow Electrochemical Reactor, *Frontiers in Chemical Engineering*, **2022**, 4, 802766. DOI: 10.3389/fceng.2022.862766. 査読有り
18. Takumi Masahiro, Sakaue Hodaka, Nagaki Aiichiro, Flash Electrochemical Approach to Carbocations, *Angewandte Chemie International Edition*, **2022**, 61, e202116177. DOI: 10.1002/anie.202116177. 査読有り
19. Shibuya Akito, Kato Moeko, Saito Asuka, Manmode Sujit, Nishikori Naoto, Itoh Toshiyuki, Nagaki Aiichiro, Nokami Toshiki, Glycosyl Dioxalenium Ions as Reactive Intermediates of Automated Electrochemical Assembly, *European Journal of Organic Chemistry*, **2022**, e202200135. DOI: 10.1002/ejoc.202200135. 査読有り
20. Mandai Kyoko, Yamamoto Tetsuya, Mandai Hiroki, Nagaki Aiichiro, Rapid gas-liquid reaction in flow. Continuous synthesis and production of cyclohexene oxide, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2022**, 18, 660-668. DOI: 10.3762/bjoc.18.67. 査読有り
21. Takumi Masahiro, Sakaue Hodaka, Shibasaki Daiki, Nagaki Aiichiro, Rapid access to organic triflates based on flash generation of unstable sulfonium triflates in flow, *Chemical Communications*, **2022**, 58, 8344-8347. DOI: 10.1039/D2CC02344J. 査読有り
22. Ashikari Yosuke, Guan Kaiteng, Nagaki Aiichiro, Flash functional group-tolerant biaryl-synthesis based on integration of lithiation, zincation and negishi coupling in flow, *Frontiers in Chemical Engineering*, **2022**, 4, 964767 DOI: 10.3389/fceng.2022.964767. 査読有り
23. Wakabayashi Shigeharu, Takumi Masahiro, Kamio Shintaro, Wakioka Masayuki, Ohki Yasuhiro, Nagaki Aiichiro, Flow - Chemistry - Enabled Synthesis of 5 - Diethylboryl - 2,3' - bipyridine and Its Self - Assembly Dynamics, *Chemistry - A European Journal*, **2022**, 29, e202202882. DOI: 10.1002/chem.202202882. 査読有り
24. Muranaka, Y.; Maki, T.; Nakayoshi, D.; Asano, S.; Ikebata, K.; Nagaki, A.; Ashikari, Y.; Mandai, K.; Mae, K., Continuous enantiomeric separation using water-oil-water segmented flow system, *Chem. Eng. J.*, **2023**, 469, 143891. DOI: 10.1016/j.cej.2023.143891. 査読有り

25. Cherkasov, Nikolay; Asano, Shusaku; Tsuji, Yuta; Okazawa, Kazuki; Yoshizawa, Kazunari; Miyamura, Hiroyuki; Hayashi, Jun-ichiro; Kunitsa, Alexander A.; Jackson, S. David, Mechanistic origins of accelerated hydrogenation of mixed alkylaromatics by synchronized adsorption over Rh/SiO₂, *Reaction Chemistry & Engineering*, **2023**, 1341-1348. DOI: 10.1039/D3RE00032J. 査読有り
26. 布施 新一郎, 特殊中分子ペプチド医薬のマイクロフロー合成, *実験医学*, **2023**, 41, 39-44. 査読無し
27. O. Shamoto, K. Komuro, N. Sugisawa, T-H. Chen, H. Nakamura, S. Fuse, Peptide cyclization by the use of acylammonium species, *Angewandte Chemie International Edition*, **2023**, 62, e202300647. DOI: 10.1002/anie.202300647. 査読有り
28. S. Fuse, R. Okabe, Switchable synthesis of 7- and 14-membered cyclic peptides containing N-methyl- and β -amino acids utilizing micro-flow technology, *European Journal of Organic Chemistry*, **2023**, 26, e202300700. DOI: 10.1002/ejoc.202300700. 査読有り
29. N. Sugisawa, A. Ando, S. Fuse, Rapid and column-chromatography-free peptide chain elongation via a one-flow, three-component coupling approach, *Chemical Science*, **2023**, 14, 6986-6991. DOI: 10.1039/D3SC01333B. 査読有り
30. Asano Shusaku, Maki Taisuke, Inoue Shogo, Sogo Sumito, Furuta Masashi, Watanabe Satoshi, Muranaka Yosuke, Kudo Shinji, Hayashi Jun-ichiro, Mae Kazuhiro, Incorporative mixing in microreactors: Influence on reactions and importance of inlet designation, *Chemical Engineering Journal*, **2023**, 451, 138942-138942. DOI: 10.1016/j.cej.2022.138942. 査読有り
31. Nakahara, Y.; Endo, Y.; Takahashi, K.; Kawaguchi, T.; Kato, K.; Matsuda, Y.; Nagaki, A., A, Manufacturing Strategy Utilizing a Continuous Mode Reactor toward Homogeneous PEGylated Bioconjugate Production, *Synthesis*, **2023**, 56, 597-602. DOI: 10.1055/a-2077-6187. 査読有り
32. Okamoto, K.; Higuma, R.; Muta, K.; Fukumoto, K.; Tsuchihashi, Y.; Ashikari, Y.; Nagaki, A., External Flash Generation of Carbenoids Enables Monodeuteration of Dihalomethanes, *Chem. Eur. J.*, **2023**, 29, e202301738. DOI: 10.1002/chem.202301738. 査読有り
33. 永木愛一郎、岡本和紘, フロー研究が導く有機化学の高速化, *Organometallic News*, **2023**, 94-99. DOI: 10.1055/a-2170-2976. 査読有り
34. Ashikari, Y.; Mandai, K.; Yao, Y.; Tsuchihashi, Y.; Nagaki, A., Electrocatalytic Reduction of (Hetero)Aryl Halides in a Proton-Exchange Membrane Reactor and its Application for Deuteration, *ChemElectroChem*, **2023**, 10, e202300315. DOI: 10.1002/celc.202300315. 査読有り

35. Asano Shusaku, Kudo Shinji, Hayashi Jun-ichiro, Chaotic-flow-driven mixing in T- and V-shaped micromixers, *Chemical Engineering Journal*, **2024**, 489, 151183. DOI: 10.1016/j.cej.2024.151183. 査読有り
36. 永木愛一郎, マイクロリアクターの特長を活かした環境調和型の精密高速合成化, *有機合成化学協会誌*, **2024**, 82, 2-13. DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.82.2. 査読有り
37. Muta, K.; Okamoto, K.; Nagaki, A., Reactions of Highly Volatile Organic Compounds with Organolithium Species in Flow Microreactor, *Synlett*, **2024**, ASAP. DOI: 10.1055/a-2170-2976. 査読有り
38. Soutome, H.; Kimuro, Y.; Kawaguchi, T.; Yoo, D. E.; Yao, Y.; Oshida, S.; Nakayama, H.; Iwata, M.; Ebisawa, R.; Kikuchi, R.; Tomite, K.; Wada, S.; Ashikari, Y.; Nagaki, A., One-flow operation via 4-bromopyridine enables flash synthesis of AChE inhibitor, *Synthesis*, **2024**, 56, 821-827. DOI: 10.1055/a-2218-9048. 査読有り
39. Okamoto, K.; Muta, K.; Yamada, H.; Higuma, R.; Ashikari, Y.; Nagaki, A., Elucidation of the kinetic stabilities of carbenoid species by integration of theoretical and experimental studies, *React. Chem. Eng.*, **2024**, ASAP. DOI: 10.1039/D3RE00648D. 査読有り
40. Asano Shusaku, Kudo Shinji, Maki Taisuke, Muranaka Yosuke, Mae Kazuhiro, Hayashi Jun-ichiro, Assessing mixing uniformity in microreactors via in-line spectroscopy, *Chinese Journal of Chemical Engineering*, **2024**, 66, 119-124. DOI: 10.1016/j.cjche.2023.09.009. 査読有り
41. K. Miyamoto, R. Okabe, S. Fuse, Facile generation of t-butoxycarbonyl chloride equivalent and its use in micro-flow reactor, *Organic Process Research and Development*, **2024**, 28, 1971-1978. DOI: 10.1021/acs.oprd.4c00009. 査読有り
42. Kamio, S.; Okamoto, K.; Yamagishi, T.; Nagaki, A., Synthesis of Deuterated Compounds by Flow Chemistry, *ChemPlusChem*, **2024**, ASAP. DOI: 10.1002/cplu.202300744. 査読有り
43. Ashikari, Y.; Yoshioka, R.; Yonekura, Y.; Yoo, D. E.; Okamoto, K.; Nagaki, A., Flowmicro In-Line Analysis-Driven Design of Reactions mediated by Unstable Intermediates: Flash Monitoring Approach, *Chem. Eur. J.* **2024**, 30, e202303774. DOI: 10.1002/chem.202303774. 査読有り
44. Soutome, H.; Maekawa, K.; Ashikari, Y.; Nagaki, A., Highly productive flow synthesis for lithiation, borylation, and/or Suzuki coupling reaction, *Org. Process Res. Dev.*, **2024**, ASAP. DOI: 10.1021/acs.oprd.4c00021. 査読有り
45. Miyamura, Hiroyuki; Sharma, Aditya; Takata, Masakazu; Kajiyama, Ryosuke; Kobayashi, Shu; Kon Yoshihiro, Selective Hydrogenation of Quinizarins to Leuco-quinizarins and Their Direct Derivatization Using Flow-Batch-Separator Unified Reactors under Continuous-Flow Conditions, *ACS Catalysis*, **2024**, 14, ASAP. DOI:

学会発表

1. 宮村浩之, 高活性不均一系触媒の開発を基盤とする連続フロー反応, マイクロフローコンソーシアム 2021 年度 第二回オンライン講演会 (招待講演) 2021 年
2. Hiroyuki Miyamura, Shu Kobayashi, Development of reductive cleavage of aryl ethers using cooperative catalytic systems of heterogeneous metal nanoparticles and Lewis acids, 日本化学会 第 102 回春季年会, 2021 年
3. Shinichiro Fuse, Highly efficient amide bond formation using micro-flow technology, 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2021) (招待講演) (国際学会), 2021 年
4. 永木愛一郎, 時間を空間で制御する高分子合成化学: アニオン重合制御から生産実証まで, 第 70 回高分子討論会 (招待講演), 2021 年
5. 永木愛一郎, バッチ技術では実現できないフローマイクロリアクター反応・生産技術まで~基本的な考え方から実際の応用例~, 情報機構オンラインセミナー「フローマイクロリアクター反応・生産技術」 (招待講演), 2021 年
6. 永木愛一郎, マイクロフロー合成、生産について -in line 分析および AI の活用 -, メトラー・トレド オンラインセミナー (招待講演), 2021 年
7. 永木愛一郎, マイクロリアクターを用いた水中アミド化による界面活性剤合成, 第 2 回化粧品開発大阪アカデミックフォーラム (招待講演), 2021 年
8. 永木愛一郎, フラスコでは不可能なマイクロフロー合成化学について, 技術情報協会セミナー「フロー合成の装置選定と条件設定、トラブル対策」 (招待講演), 2021 年
9. 永木愛一郎, Flash Chemistry Makes Impossible Organolithium Chemistry Possible, METTLER TOLEDO seminar (招待講演) (国際学会), 2021 年
10. 永木愛一郎, バッチ技術では実現できないフローマイクロリアクター合成・生産技術まで, CMC リサーチセミナー (招待講演), 2021 年
11. 永木愛一郎, Flash synthetic chemistry using flow microreactors, The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (招待講演) (国際学会), 2021 年
12. 宮村浩之, 多相系フロー精密合成を指向した不均一系触媒の開発, 2022 年度 マイクロ化学プロセス分科会 講演会 (招待講演) 2022 年
13. 宮村浩之, 低エントロピー反応空間における触媒反応: フロー反応が引き出す触媒機能の真価、日本化学会秋季事業 第 12 回 CSJ 化学フェスタ (招待講演) 2022 年
14. 宮村浩之, 不均一系超分子触媒の開発と連続フロー反応への展開, 第 46 回触媒化学融合研究センター研究交流講演会 (招待講演) 2022 年
15. 布施新一郎, フロー・自動合成、機械学習技術が駆動する創薬の革新, 令和 4 年度生命

科学・創薬研究支援基盤事業 BINDS シンポジウム, 2022 年

16. 布施新一郎, フロー化学を通じた古典的活性種の理解と応用, 第 38 回有機合成化学セミナー (招待講演), 2022 年
17. S. Fuse, Micro-flow synthesis of specialty peptides, Flow Chemistry Asia 2022 (招待講演) (国際学会), 2022 年
18. S. Fuse, Micro-flow synthesis of peptide, The 22nd Tateshina Conference on Organic Chemistry (国際学会), 2022 年
19. 布施新一郎, 古くて新しい高求電子性反応剤を用いるマイクロフロー合成法の開発, 第 39 回メディシナルケミストリーシンポジウム (招待講演), 2022 年
20. S. Fuse, Micro-flow synthesis of peptide, International Microreaction Technology Conference (IMRET16) (国際学会), 2022 年
21. 布施新一郎, マイクロフロー合成法が駆動する特殊ペプチド創薬の革新, 日本薬学会第 142 年会 (招待講演), 2022 年
22. 永木愛一郎, フローマイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 化学工学会関西支部 マイクロプロセス最前線シリーズ 「新しいマイクロリアクター・マイクロデバイスの展望」 (招待講演), 2022 年
23. 永木愛一郎, マイクロフロー研究 DX が導く合成化学の変革, nanotech2022 特別シンポジウム (招待講演), 2022 年
24. 永木愛一郎, バッチ技術では実現できないフローマイクロリアクター反応技術～基本的な考え方から実際の応用例～, TH 企画セミナー (招待講演), 2022 年
25. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 京都大学 SBC セミナー (招待講演), 2022 年
26. 永木愛一郎, 高速合成化学と有機電解合成への展開について, 電気化学会第 89 大会 (招待講演), 2022 年
27. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, メトラー・トレドオンラインセミナー (招待講演), 2022 年
28. 永木愛一郎, フローマイクロ高速有機合成化学, 有機合成若手セミナー (招待講演), 2022 年.
29. 永木愛一郎, マイクロリアクターが導く高速合成, 第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022 (招待講演), 2022 年
30. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 太陽日酸株式会社筑波研究所 30 周年記念講演会 (招待講演), 2022 年
31. 永木愛一郎, Flash Chemistry Makes Impossible Chemistry Possible, International Congress on Pure & Applied Chemistry Kota Kinabalu (招待講演) (国際学会), 2022 年.
32. Shusaku Asano, Incorporative Mixing in Microreactors: Influence on Reactions and

Importance of Inlet Designation, Flow Chemistry Asia (国際学会), 2022 年

33. 宮村浩之, 不均一系触媒とフローシステムが実現する低エントロピー反応空間, 神戸大学理学部 有機化学研究セミナー (招待講演) 2023 年
34. 宮村浩之, フローシステムが拓く反応空間の低エントロピー化: 触媒反応やバイオ反応の高秩序化と機能連携, 2023 年度領域講演会 (招待講演) 2023 年
35. 宮村浩之, 異種材料の融合と連続フロー反応系が拓く有機合成化学, 第 13 回サブウェイセミナー (招待講演), 2023 年
36. 永木愛一郎, フロー研究が導く有機化学の高速化について, 近畿化学協会有機金属部会 2022 年度第 4 回例会 (招待講演), 2023 年
37. 永木愛一郎, マイクロフロー研究 DX が導く高速合成化学, 日本薬学会第 143 年会 (招待講演), 2023 年
38. 永木愛一郎, フロー電解による短寿命炭素カチオン種的高速発生と反応, 電気化学会第 90 回大会, 2023 年
39. Hiroyuki Miyamura, Development of Highly Active and Robust Heterogeneous Catalysts for Continuous-Flow Synthesis, CES-CHEM Meeting 2023 (招待講演) (国際学会), 2023 年
40. Hiroyuki Miyamura, Introduction about JSPS Grant-in-Aid for Transformative Research Areas 'Low Entropy', CES-CHEM Meeting 2023, Bangsaen, Chonburi, Thailand (招待講演) (国際学会), 2023 年
41. S. Fuse, Micro-flow synthesis of peptide, GRAMS-KOREA Symposium on Microchemistry 2023 (招待講演) (国際学会), 2023 年
42. 布施新一郎, フロー・自動合成、機械学習技術が駆動する有機合成の革新, 第 5 回中堅・若手リーダーのための YUGOKAFé NExT (招待講演), 2023 年
43. 布施新一郎, 古典的な新輝不老反応の開発を目指して, 第 56 回天然物化学談話会 (招待講演), 2023 年
44. 布施新一郎, ペプチドの超高速マイクロフロー合成, ITbM/GTR コンソーシアム第 11 回ワークショップ (招待講演), 2023 年
45. 布施新一郎, 超高効率マイクロフローペプチド合成法の開発, 低エントロピー反応空間が実現する高秩序触媒化学 2023 年度領域講演会 (招待講演), 2023 年
46. 布施新一郎, マイクロフロー合成法を駆使する超高効率ペプチド合成手法の開発, 富山県立大学生物・医薬品工学研究センターセミナー 医薬品製造の Dx 第一回 セミナー (招待講演), 2023 年
47. S. Fuse, Rapid and column-chromatography-free flow-peptide chain elongation, Flow Chemistry Asia 2023 (招待講演) (国際学会), 2023 年
48. 布施新一郎, フロー・自動合成、機械学習技術が駆動する有機合成の革新, 第 37 回農薬デザイン研究会 (招待講演), 2023 年

49. 布施新一郎, 古典的な新輝不老反応の開発を目指して, 化学プロセス研究コンソーシアム 2023 年度第 2 回全体会議 (招待講演), 2023 年
50. 布施新一郎, 新輝不老反応の開発を目指して, 東海コンファレンス 2023 in 岡崎 (招待講演), 2023 年
51. Shusaku Asano, Mechanistic Origins of the Accelerated Hydrogenation in Flow, Flow Chemistry Asia (国際学会) (招待講演) 2023 年
52. Shusaku Asano, Investigation of mixing and reaction in microreactors utilizing computational fluid dynamics, CES-CHEM 2023 Meeting (国際学会) (招待講演) 2023 年
53. Shusaku Asano, Reactivity Differences Caused by Flow Reactor Configurations, KFLEX-GRAMS Symposium 2023(国際学会) (招待講演) 2023 年
54. 浅野周作, マイクロリアクター設計論の構築と精密反応解析への応用, 化学工学会第 54 回秋季大会 (招待講演) 2023 年
55. 永木愛一郎, Flash Synthetic Chemistry Guided by Flow Microreactor Research, Third International Conference on Carbon Chemistry and Materials (招待講演) (国際学会), 2023 年
56. 永木愛一郎, フロー装置開発、機械学習の活用が導く高速電解合成, CSJ 化学フェスタ 2023 (招待講演), 2023 年
57. 永木愛一郎, フロー化学が導く革新的アニオン重合プロセスの開発, 第 72 回高分子討論会 (招待講演), 2023 年
58. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 岡山大学講演会 (招待講演), 2023 年
59. 永木愛一郎, Flash Chemistry Makes Impossible Chemistry Possible, International Congress on Pure & Applied Chemistry 2023 (招待講演) (国際学会), 2023 年
60. 永木愛一郎, 高速合成化学のこれまでとこれから, 化学工学会第 54 回秋季大会 (招待講演), 2023 年
61. 永木愛一郎, ベイズ最適化・機械学習によるフロー合成プロセスの開発, 技術情報協会 オンラインセミナー (招待講演), 2023 年
62. 永木愛一郎, 「流れ」によって化学を変える, 夢・化学-21 化学への招待 (招待講演), 2023 年
63. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 京都大学マイクロコンソーシアム講演会 (招待講演), 2023 年
64. 永木愛一郎, フロー研究が導く高速合成化学 AI、インライン分析の活用まで, 日本 RXE フォーラム 2023 (招待講演), 2023 年
65. 永木愛一郎, フローマイクロリアクター研究が導く高速合成化学, FlowST サマーワーク ショップ (招待講演), 2023 年

66. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 住友化学講演会 (招待講演), 2023 年
67. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, セントラル硝子講演会 (招待講演), 2023 年
68. 永木愛一郎, Flash Chemistry Makes Impossible Chemistry Possible, University of Pavia 講演会 (招待講演) (国際学会), 2023 年
69. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学と機械学習の活用, 情報機構セミナー (招待講演), 2023 年
70. 永木愛一郎, Flash Synthetic Chemistry Guided by Flow Microreactor Research, The 16th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (招待講演) (国際学会), 2023 年
71. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 鳥取大学講演会 (招待講演), 2023 年
72. 永木愛一郎, Flash Synthetic Chemistry Guided by Flow Microreactor Research, 2023 Australia-Japan Symposium on Plasma Catalysis (招待講演) (国際学会), 2023 年
73. 永木愛一郎, フローマイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 日本化学会第 104 年会 (招待講演), 2024 年
74. 永木愛一郎, 令和 5 年度のマイクロ化学研究の取り組みと今後の展望, 2023 年度マイクロコンソーシアム講演会 (招待講演), 2024 年
75. 永木愛一郎, 「流れ」によって化学を変える, 北海道大学 Academic Fantasia (招待講演), 2024 年
76. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 東亜合成株式会社講演会 (招待講演), 2024 年
77. 永木愛一郎, マイクロリアクター研究が導く高速合成化学, 高分子学会北海道支部第 58 回研究発表会 (招待講演), 2024 年

図書

1. 宮村浩之、監修：深瀬浩一、永木愛一郎、シーエムシー出版、フローマイクロ合成の最新動向 第 4 章 不均一系触媒超分子金属クラスター触媒の開発と連続フロー系への展開, 2021年、総ページ数250.
2. マイクロ・ナノ熱工学の進展編集委員会、丸山 茂夫、稲田 孝明ほか17名、エヌ・ティイー・エス、マイクロ・ナノ熱工学の進展、2021年、総ページ数808.
3. Koichi Fukase, Takayuki Doi, Springer Singapore, Middle Molecular Strategy, 2021年、総ページ数357.
4. 深瀬浩一、永木愛一郎、シーエムシー出版、フローマイクロ合成の最新動向, 2021年、

総ページ数432.

5. Darvas, F.; Dorm, G.; Hessel, V.; Ley, S. V., Walter de Gruyter & Co., Principles of controlling reactions in flow chemistry, 2021年, 総ページ数432.
6. 永木愛一郎, 化学同人, ドラマチック有機合成化学—感動の瞬間100, 2023年総ページ数224.
7. 岡本和紘、永木愛一郎, 技術情報協会, ケモインフォマティクスにおけるデータ収集の最適化と解析手法, 2023年, 総ページ数657.
8. Ashikari, Y.; Nagaki, A., Wiley, Enabling Tools and Techniques for Organic Synthesis: A Practical Guide to Experimentation, Automation, and Computation, 2023年, 総ページ数496.
9. 芦刈洋祐、玉木孝、永木愛一郎, 技術情報協会, 実験の自動化・自律化によるR&Dの効率化と運用方法 —AI、ロボット技術、ChatGPT、MI、ベイズ最適化、秘密計算など—, 2023年, 総ページ数545.

産業財産権

出願

1. ナノ粒子触媒とルイス酸とを含む触媒組成物、および水素化化合物の製造方法, 小林修、宮村浩之 特許 DF 2 1 3 2 2 7, 2022 年 外国出願
2. ロイコニザリン類の製造方法および製造装置, 宮村浩之、今喜裕 特許 特願 2023-187951, 2023 年 国内出願
3. 脱水触媒とその製造方法、脱水還元触媒とその製造方法、アルコールやケトンからアルケンやアルカンなどの脱酸素化合物を製造する脱酸素化合物の製造方法、宮村浩之、永島裕樹、今喜裕、特許 特願 2023-174312, 2023 年 国内出願
4. 環状アミドの製造方法, 布施新一郎, 社本乙華, 特許、特願 2022-080477, 2022 年 国内出願
5. 環状アミドの製造方法, 布施新一郎, 社本乙華, 特許、特願 2022-035707, 2022 年 国内出願

その他

1. 国際研究集会 CES-CHEM Meeting 2023, Bangsaen, Chonburi, Thailand 2023 年

研究成果

(1) 異分野融合による領域内共同研究の推進

各計画班は各々の計画研究の成果報告書で報告した通り、不均一触媒を用いる連続フロー合成反応の開発や、マイクロフローデバイスを用いる有機合成法の開発を実施し、バッチ反応系に対しフロー反応系が特異な反応活性や反応選択性を示すなど、低エントロピー反応空間としての特徴的な知見を見出した。総括班は、計画研究代表者間の共同研究のための相互訪問による、

技術習得とより緻密な共同研究実施についての支援を行った。例えば、A04 浅野班と A03 宮村班の連携により、高速混合が反応の収率や化学選択性に大きく影響する反応系における、気—液—固多相系フローシステムを用いる実験的な検証と、流体・反応のシミュレーションの融合より、反応機構研究の共同研究を行った。具体的には、連続フロー水素化反応系での多相系混合効率や、圧損低減化にむけた反応器設計についての議論を、相互訪問を通じて深めることができた。また、複数種類の芳香族化合物の混合系での、金属ナノ粒子への基質の吸着において、基質同士が触媒表面で相互作用し、核水添反応の速度に影響を与えるという反応機構を見出し、共著論文を報告した^(a)。また、Rh-Pt ナノ粒子担持不均一系触媒を用いる核水添反応において、バッチ系に対してフロー系で特異な触媒回転速度(TOF)の向上が見られる現象について A04 浅野班と A03 宮村班の連携により、詳細な反応機構解明研究を行った。その結果、気体と液体の流量比がある一定値以上を超えると、定常状態ではカラム中の液体のホールドアップ量が一定となり、凸凹のある不均一系触媒表面を、液体がその表面張力により薄膜状に流れる秩序の高い反応場（低エントロピー反応空間）が構築されていることがわかった。その際、不均一系触媒表面の触媒活性点に液体の基質と、気体の水素が直接アクセスできることから、擬似的な気相状態の反応環境が形成されていると考えられる^(b)。これは、バッチ系では不均一系触媒は主に液相に存在し、液相に溶解した水素のみが触媒活性点にアクセス可能なことから、水素の物質移動が反応律速になっている状況と対照的である。このように、化学工学と触媒化学、有機合成化学の連携により、不均一系触媒を用いる多相系連続フロー反応の複雑なメカニズムを解き明かすことができた。今後は本領域研究で開発した、マイクロフロー合成法や、不均一触媒を用いる連続フロー合成法のスケールアップによる、機能性化学品の大量合成の実証や実生産による社会実装を目指す。また本研究で新たに開発した触媒や触媒反応を、他の触媒的有機合成反応開発に展開する。

（２）領域シンポジウムや分野融合シンポジウムの開催

- ① 2021 年度は連携推進の基軸として、二回のシンポジウムを開催し、各計画研究の進捗を共有するとともに、計画班間での様々な共同研究課題の探索および、具体的な共同研究計画を実施した。第二回目のシンポジウムにおいては、本領域の学術調査官を招聘し、領域推進における評価意見、ならびに今後の推進のための助言をもらった。
- ② 2022 年度は連携推進の基軸として、学術変革領域研究（B）「糖化学ノックイン」との合同シンポジウムを開催し、各計画研究の進捗を共有するとともに、領域間での様々な共同研究課題の探索および、具体的な共同研究計画を実施した。また、日本化学会や日本薬学会において、学術変革領域研究（A）「デジタル有機合成」との共同シンポジウムや、班員の招待講演を行うなど、様々な学術分野において、広く低エントロピー反応空間のコンセプトを紹介することができた。
- ③ 2023 年度公開型の領域講演会や、班員の招待講演を行うなど、様々な学術分野において、広く低エントロピー反応空間のコンセプトを紹介することができた。

（３）国際コンソーシアムの立ち上げと、国際シンポジウムの開催

2023 年度には、連続プロセスが実現する持続可能な化学についての国際コンソーシアム

Consortium of Continuous Process Enabling Sustainable CHEMistry「CES-CHEM」を、当学術変革領域研究 (B)「低エントロピー」の班員をコアメンバーとして立ち上げ、JICA のプログラムである AUN/SEED-Net に採択された。本国際コンソーシアムは日本と東南アジアを中心とする環太平洋地域の連続フロー合成やサステナブル化学プロセス分野における新進気鋭な若手研究者や、フロー合成に関連する企業が参加し、産学連携プロジェクトを推進する。また本コンソーシアムの第一回の国際会議である CES-CHEM2023Meeting (Bangsaen, Chonburi, Thailand)を、学術変革領域研究 (B)「低エントロピー」が共催し、世界に向けて低エントロピー反応空間のコンセプトを紹介することができた。本国際コンソーシアムおよび国際会議において、本領域が提唱する低エントロピー反応空間のコンセプトと広くアピールするとともに、連続フロープロセスを軸としたさまざまな国際共同研究にむけての基盤を形成することができた。

(4) 様々なメディアを通じた研究領域の成果発信

本領域のホームページである「低エントロピー 学術変革領域研究 (B) (<https://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/lowentropy/index.html>)」および、ツイッターアカウントにおいて、本研究領域のプロジェクトの全体概要及び、各計画研究代表者の研究紹介を積極的に行うとともに、最新の研究業績の紹介を行い、本研究領域の活動を広くアピールした (図2)。また、A03 宮村班の不均一系触媒である $\text{Rh-Pt/DMPSi-Al}_2\text{O}_3$ と均一系触媒である $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ の協調触媒系を用いる核水添反応の開発研究^(c)、新たに開発した不均一系触媒によるキニザリンのロイコキニザリンへの選択的連続フロー水素化反応の開発研究^(d)においては、プレス発表を行い新聞などのメディアに取り上げられた。



図2. 学術変革領域研究 (B)「低エントロピー」ホームページ

<参考文献>

(a) N. Cherkasov*, S. Asano*, Y. Tsuji, K. Okazawa, K. Yoshizawa, H. Miyamura, J.-i. Hayashi, A. A. Kunitsa, S. D. Jackson, *React. Chem. Eng.* **2023**, *8*, 1341-1348. (b) S. Asano*, H. Miyamura*, M. Matsushita, S. Kudo, S. Kobayashi*, J. Hayashi, *J. Flow Chem.* **2023**, 10.1007/s41981-023-00295-9. (c) H. Miyamura*, S. Kobayashi*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, e202201203; (d) H. Miyamura*, A. Sharma, M. Takata, R. Kajiya, S. Kobayashi, Y. Kon, *ACS Catal.* **2024**, DOI: 10.1021/acscatal.4c02955.