

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22186

研究課題名(和文)多連続不斉中心を有するシーケンス高分子創生への挑戦

研究課題名(英文)Challenge to the creation of sequence polymers with asymmetric multi-centers

研究代表者

永木 愛一郎(Nagaki, Aiichiro)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号：80452275

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文): フローマイクロリアクターを究極の合成反応場である生体システムの模倣場として捉え、連続不斉炭素中心を有するシーケンス高分子であるタンパク質に倣い、生体高分子をも凌駕する革新的な高機能性高分子の創生に挑戦することを研究目的とした。その達成のためのカルバモイル基を有するキラル有機リチウム種の生成と反応の高次制御およびポリホモロゲーション反応プロセスの高次制御法の開発に取り組んだ。フローマイクロリアクターを用いた反応時間および反応温度の精密制御により、キラリティを損なわずにホモロゲーション反応が可能であることが見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タンパク質などのシーケンス高分子は、従来の高分子材料では達成不可能な高機能性材料を創出することが可能であるが、これまでその合成は極めて限定的であった。本研究成果は、フローマイクロリアクターによるシーケンス高分子の合成、すなわちこれまで天然でしか達成できないと考えられていた高機能材料の合成が可能であることを示す、極めて意義深いものである。

研究成果の概要(英文): The purpose of this research is to approach the development of novel polymeric materials having sophisticated functions by using flow microreactors, which imitate the ultimate reaction space, life system. In the life system proteins which have sequential asymmetric carbon centers can be synthesized. To achieve this purpose, we worked on (1) the generation and reactions of chiral organolithium species having carbamoyl groups, and (2) control of poly-homologation reactions. After investigation especially for precise control for reaction time and temperatures, we achieved homologation reaction without racemization.

研究分野：フローマイクロ合成

キーワード：フローマイクロリアクター シーケンス高分子 連続不斉炭素中心

1. 研究開始当初の背景

ほとんど全ての有機化合物が炭素原子により構築されているため、炭素原子を一つ一つ結合させ組み上げることができれば、これは究極の合成ツールと言える。特に長いアルキル鎖の鎖長と立体化学を制御した合成は、天然物では達成されているものの人工合成では極めて限定的であった。

これに対し Bristol 大学の Aggarwal 教授により Assembly-Line 合成と命名された方法（ホモロゲーション反応）では、同一炭素上に脱離基と反応基を有するカルベノイドを、側鎖に炭素系置換基を有する一炭素形中間体とみなし、これのポリリ化とその生成物の転位型置換反応により一炭素増炭が可能である。この反応は立体選択的に進行するため、連続的な炭素鎖伸長および立体中心の構築が可能である。しかしこの反応に用いられる、キラルな有機リチウム中間体からのキラルホウ素アート錯体形成はフラスコを用いて行われており、ラセミ化が進行しにくい、あるいは他の反応剤の共存する条件で発生が可能などの制限があり、その利用は限定的であった。したがって連続的に不斉中心を導入するには、途中のあらゆる段階においてもその制限を満たす必要があり、限られた化合物にしか適用できないという課題があった。

一方、近年、抜本的な合成技術革新としてフローマイクロリアクターが注目されている。フラスコなどマクロなバッチ型反応器は数世紀にわたって使用され、これまでの化学を支えてきたが、科学の発展に伴い、マイクロサイズのフロー型反応器が持つ高速混合、精密温度制御、精密反応時間制御、効率的な界面物質移動といった特長に注目が集まっている。これらの特長を活用することで、マクロバッチリアクターよりはるかに精密に反応環境を制御できることから、フラスコでは不可能な種々の化学反応が可能と期待されている。実際に筆者は極めて短寿命な活性種を分解する前に次の反応に利用する合成法や、高速混合に由来する競争的な反応の選択性制御を報告している。

2. 研究の目的

本研究では、上記の背景のもと、フローマイクロリアクターによる連続的不斉中心を有するキラルポリマーやオリゴマー、シーケンスの制御されたポリマーやオリゴマーの創生手法開発に挑戦した。細胞などの生体システムを合成反応場と捉えた場合、流れにより連続的に生体内分子変換が行われている。したがって流通型の反応器であるフローマイクロリアクターを高度化することでそのような困難な分子変換が達成可能と期待される。本研究では最終的に、究極の合成場である生体内システムをフローマイクロリアクターにより人工的に模倣し、従来のフラスコ型反応器では不可能であった分子変換へと挑戦する。

3. 研究の方法

これまでに蓄積された実験データや知見に基づき、活性種化学を徹底的に見直すことで、不安定化学種、とくに一炭素源となるカルベノイドの発生と反応のための基盤技術を構築する。その後、これまで未開拓であった一炭素カルベノイド種の高次制御に基づく分子変換に取り組む。

具体的には、独自に確立したフローマイクロリアクターを用いた合成技術を活用し、assembly-line 合成にも活用可能な一炭素型のカルベノイド種であるハロメチルリチウム種の発生と反応の研究を行う。発生に関する研究においてはフローマイクロリアクターの精密な温度および反応時間制御能を活用し、各温度条件ごとのミリ秒スケールの各反応時間における反応成績を検証することで、活性種の寿命などの性質解明を行う。反応に関する研究においては各種求電子剤との反応の検証を行う。特にカルベノイド種は求核性および求電子性の両方を兼ね備えた高活性な化学種であることから、通常の合成反応においてその化学選択性を発現することは困難である。ホモロゲーション反応に限らず、広範な合成化学に利用可能であることを、フローマイクロ合成反応により実証する。具体的にはフローマイクロリアクターの温度制御、滞留時間制御に加え、高速かつ高効率な混合能を活用し、これまでに蓄積したフローマイクロ合成の知見を活用することにより高い化学選択性の発現を目指す。

4. 研究成果

ホモロゲーション反応への展開に先立ち、一炭素型リチウムカルベノイドの検討を行った。¹中でも電気陰性度が高く特異な性質を示すフルオロ基に着目し、フルオロ基を有するリチウムカルベノイドの発生と反応の検討を行った。これまでに開発したフローマイクロ合成技術を活用し、フルオロヨードメタン (1) とメチルリチウムとを反応させることでフルオロメチルリチウム 2 を発生させ、その後ワインレブアミド型の求電子剤 3 との反応を行い生成物 4 の収率を算出することで 2 の発生効率および寿命の検討を行った。-20 から -78 °C までの 4 種の温度条件において 3.7 ミリ秒から 2.9 秒までの 7 種の反応時間条件の検討を行ったところ、本活性種は -60 °C において 13 ミリ秒後には分解を始める、極めて不安定な化学種であることがわかった (図 1)。本検討により最適条件を選出し、その条件を用い、すなわちフローマイクロリアクターを用いて本活性種の発生した 13 ミリ秒後に求電子剤を加えることで、種々の一炭素増炭された生成物を良好な収率で得ることができた。さらに同じ原料に対し LDA を作用させて生じるフ

ルオロヨードメチルリチウムもまた極めて不安定な化学種であること、およびフローマイクロリアクターにより滞留時間を精密に制御することでこの化学種を合成に利用できることを明らかにした。

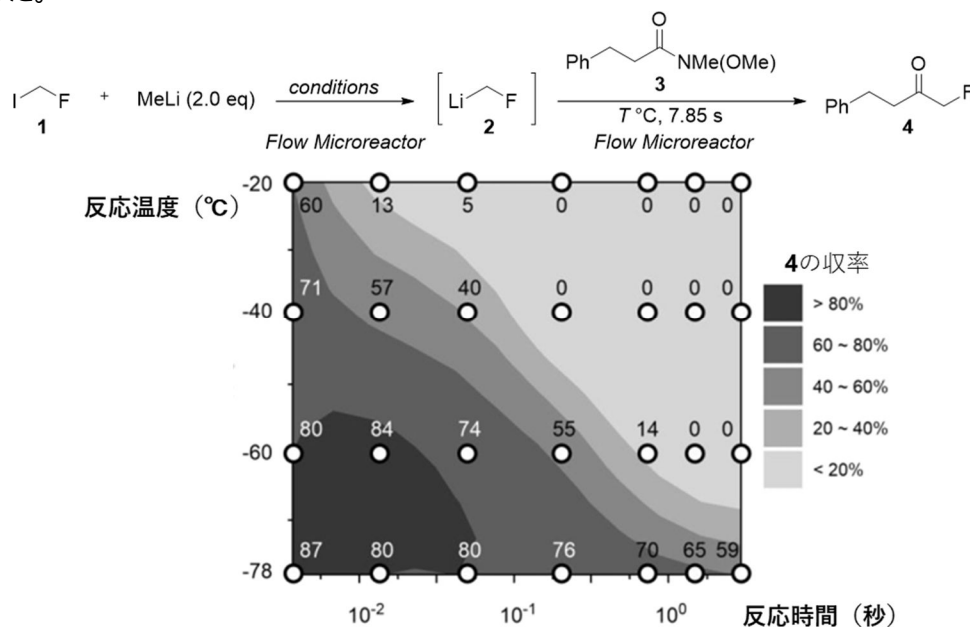


図 1. リチウムカルベノイド 2 の安定性検証

さらにこれまで筆者が取り組んできた競争的な反応の選択性制御の観点から、これら活性種と、複数の求電子性部位を有する試薬との反応を検討した。分子内にエステル部位と Weinreb アミド部位の両方を有する求電子剤に対してフルオロメチルリチウムを作用させる反応において、本反応をフラスコ(バッチ型反応器)で行うと、複数の生成物の混合物が得られ目的の生成物の収率は 3% であるのに対し、フローマイクロリアクターで行うと、Weinreb アミド部位のみで反応した目的生成物が良好な収率で得られた(図 2)。これは、リチウムカルベノイドのような極めて寿命が短く反応性の高い活性種においてすら、フローマイクロリアクターを用いることで競争的な反応の選択性を制御できることを示している。

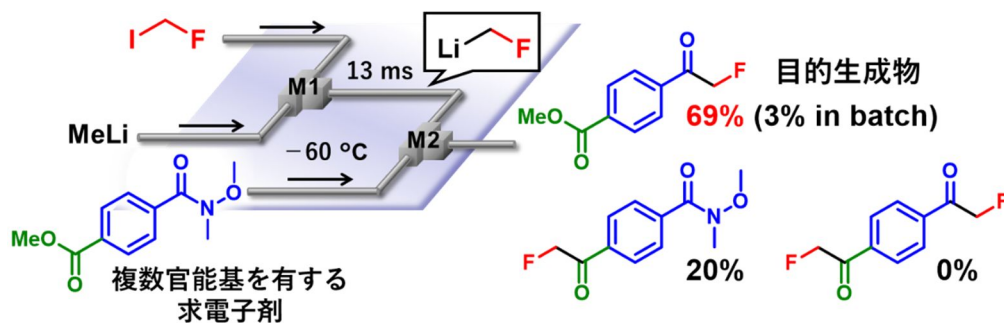


図 2. リチウムカルベノイド種と複数の官能基を有する求電子剤との反応

これらの知見をもとに、最終的に、種々のリチウムカルベノイドの発生をフローマイクロリアクターで達成し、シークエンス高分子合成の諸反応を可能とする予備的な知見を得ることができた。今後、フローマイクロリアクター内での Assembly-Line 合成を連続的に行うことのできるリアクターの開発と、これを用いたシークエンス高分子合成へ挑戦していく予定である。

< 参考文献 >

- 1 Colella, M.; Tota, A.; Takahashi, Y.; Higuma, R.; Ishikawa, S.; Degennaro, L.; Luisi, R.; Nagaki, A. Fluoro-Substituted Methyllithium Chemistry: External Quenching Method Using Flow Microreactors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 10924–10928.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計37件（うち査読付論文 37件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Takumi Masahiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Flash Synthesis and Continuous Production of C-Arylglycosides in a Flow Electrochemical Reactor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 862766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fceng.2022.862766	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Takumi Masahiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 38
2. 論文標題 Multiple Organolithium Reactions for Drug Discovery Using Flash Chemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Topics in Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 223 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/7355_2021_113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takumi Masahiro, Sakaue Hodaka, Nagaki Aiichiro	4. 巻 61
2. 論文標題 Flash Electrochemical Approach to Carbocations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202116177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202116177	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tamaki Takashi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 81
2. 論文標題 Flash production of organophosphorus compounds in flow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153364 ~ 153364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashikari Yosuke, Maekawa Kei, Takumi Masahiro, Tomiyasu Noriyuki, Fujita Chiemi, Matsuyama Kiyoshi, Miyamoto Riichi, Bai Hongzhi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 388-389
2. 論文標題 Flow grams-per-hour production enabled by hierarchical bimodal porous silica gel supported palladium column reactor having low pressure drop	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Catalysis Today	6. 最初と最後の頁 231 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cattod.2020.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Takahashi Yusuke, Yao Yiyue, Atobe Mahito, Nagaki Aiichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Investigation of Parameter Control for Electrocatalytic Semihydrogenation in a Proton-Exchange Membrane Reactor Utilizing Bayesian Optimization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 819752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fceng.2021.819752	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ashikari Yosuke, Maekawa Kei, Ishibashi Mai, Fujita Chiemi, Shiosaki Kiyonari, Bai Hongzhi, Matsuyama Kiyoshi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Stille, Heck, and Sonogashira coupling and hydrogenation catalyzed by porous-silica-gel-supported palladium in batch and flow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Green Processing and Synthesis	6. 最初と最後の頁 722 ~ 728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/gps-2021-0069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Kawaguchi Tomoko, Furusawa Mai, Yonekura Yuya, Ishikawa Susumu, Takahashi Yusuke, Aizawa Yoko, Nagaki Aiichiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Switchable Chemoselectivity of Reactive Intermediates Formation and Their Direct Use in A Flow Microreactor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 16107 ~ 16111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202103183	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Ashikari Yosuke	4. 巻 53
2. 論文標題 Homogeneous Catalyzed Aryl-Aryl Cross-Couplings in Flow	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1879 ~ 1888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1360-7798	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aiichiro Nagaki, Yosuke Ashikari, Masahiro Takumi, Takashi Tamaki	4. 巻 50
2. 論文標題 Flash Chemistry Makes Impossible Organolithium Chemistry Possible	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 485-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naresh Bhuma, Ludivine Lebedel, Hiroki Yamashita, Yutaka Shimizu, Zahra Abada, Ana Arda, Jerome Desire, Bastien Michelet, Agnes Martin-Mingot, Ali Abou-Hassan, Masahiro Takumi, Jerome Marrot, Jesus Jimenez-Barbero, Aiichiro Nagaki, Yves Bleriot, Sebastien Thibaudeau	4. 巻 60
2. 論文標題 Insight into the Ferrier Rearrangement by Combining Flash Chemistry and Superacids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 2036-2041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202010175	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yosuke Ashikari, Tomoko Kawaguchi, Kyoko Mandai, Yoko Aizawa, Aiichiro Nagaki	4. 巻 142
2. 論文標題 A Synthetic Approach to Dimetalated Arenes Using Flow Microreactors and the Switchable Application to Chemoselective Cross-Coupling Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 17039-17047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c06370	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yiyuan Jiang, Yosuke Ashikari, Kaiteng Guan, Aiichiro Nagaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Accelerating Heat-Initiated Radical Reactions of Organic Halides with Tin Hydride Using Flow Microreactor Technologies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1937-1941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kentaro Okano, Yoshiki Yamane, Aiichiro Nagaki, Atsunori Mori	4. 巻 31
2. 論文標題 Trapping of Transient Thienyllithiums Generated by Deprotonation of 2,3- or 2,5-Dibromothiophene in a Flow Microreactor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1913-1918
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1706479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Marco Colella, Arianna Tota, Yusuke Takahashi, Ryosuke Higuma, Susumu Ishikawa, Leonardo Degennaro, Renzo Luisi, Aiichiro Nagaki	4. 巻 59
2. 論文標題 Fluoro Substituted Methylithium Chemistry: External Quenching Method Using Flow Microreactors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 10924-10928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202003831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuyoshi Yamada, Aya Ogawa, Hayato Masuda, Wataru Teranishi, Akiko Fujii, Kwihwan Park, Yosuke Ashikari, Noriyuki Tomiyasu, Tomohiro Ichikawa, Riichi Miyamoto, Hongzhi Bai, Kiyoshi Matsuyama, Aiichiro Nagaki, Hironao Sajiki	4. 巻 10
2. 論文標題 Pd catalysts supported on dual-pore monolithic silica beads for chemoselective hydrogenation under batch and flow reaction conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Catalysis Science & Technology	6. 最初と最後の頁 6359-6367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cy01442g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katia Perez, Baptiste Picard, Daniela Vuluga, Fabrice Burel, Rainier Hreiz, Laurent Falk, Jean-Marc Commenge, Aiichiro Nagaki, Jun-ichi Yoshida, Isabelle Chataigner, Jacques Maddaluno, Julien Legros	4. 巻 24
2. 論文標題 Bromine-Lithium Exchange on a gem-Dibromoalkene, Part 2: Comparative Performance of Flow Micromixers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 787-791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.0c00203	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 永木愛一郎、高橋裕輔	4. 巻 69
2. 論文標題 時間を空間で制御する高分子合成化学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 高分子	6. 最初と最後の頁 355-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Yusuke, Ashikari Yosuke, Takumi Masahiro, Shimizu Yutaka, Jiang Yiyuan, Higuma Ryosuke, Ishikawa Susumu, Sakaue Hodaka, Shite Ibuki, Maekawa Kei, Aizawa Yoko, Yamashita Hiroki, Yonekura Yuya, Colella Marco, Luisi Renzo, Takegawa Toshihiro, Fujita Chiemi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 2020
2. 論文標題 Synthesis of Biaryls Having a Piperidylmethyl Group Based on Space Integration of Lithiation, Borylation, and Suzuki-Miyaura Coupling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 618 ~ 622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901729	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamamoto Tetsuya, Tonomura Osamu, Nagaki Aichiro	4. 巻 53
2. 論文標題 Continuous Production Using a T-Shaped Micro/Milli-Reactor for RUCY-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Acetophenone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOURNAL OF CHEMICAL ENGINEERING OF JAPAN	6. 最初と最後の頁 73 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1252/jcej.19we083	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Baralle Alexandre, Inukai Tomoaki, Yanagi Tomoyuki, Nogi Keisuke, Osuka Atsuhiko, Nagaki Aiichiro, Yoshida Jun-ichi, Yorimitsu Hideki	4. 巻 49
2. 論文標題 Tf2O-mediated Reaction of Alkenyl Sulfoxides with Unprotected Anilines in Flow Microreactors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 160 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ichinari Daisuke, Ashikari Yosuke, Mandai Kyoko, Aizawa Yoko, Yoshida Jun ichi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 59
2. 論文標題 A Novel Approach to Functionalization of Aryl Azides through the Generation and Reaction of Organolithium Species Bearing Masked Azides in Flow Microreactors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1567 ~ 1571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201912419	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mandai Kyoko, Tsuchihashi Yuta, Ashikari Yosuke, Yoshida Jun-ichi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 61
2. 論文標題 18O-Labeled chiral compounds enable the facile determination of enantioselectivity by mass spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151367 ~ 151367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Colella Marco, Nagaki Aiichiro, Luisi Renzo	4. 巻 26
2. 論文標題 Flow Technology for the Genesis and Use of (Highly) Reactive Organometallic Reagents	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 19 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201903353	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ashikari Yosuke, Saito Kodai, Nokami Toshiki, Yoshida Jun ichi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Oxo Thiolation of Cationically Polymerizable Alkenes Using Flow Microreactors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 15239 ~ 15243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201903426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Yamashita Hiroki, Tsuchihashi Yuta, Hirose Katsuyuki, Takumi Masahiro, Yoshida Jun ichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Generation and Reaction of Functional Alkylolithiums by Using Microreactors and Their Application to Heterotelechelic Polymer Synthesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 13719 ~ 13727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201902867	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Recent topics of functionalized organolithiums using flow microreactor chemistry	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 150923 ~ 150923
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.07.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara Yuichi, Furusawa Mai, Endo Yuta, Shimazaki Toshiya, Ohtsuka Keita, Takahashi Yusuke, Jiang Yiyuan, Nagaki Aiichiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Practical Continuous Flow Controlled/Living Anionic Polymerization	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Engineering & Technology	6. 最初と最後の頁 2154 ~ 2163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ceat.201900160	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Yusuke, Nagaki Aiichiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Anionic Polymerization Using Flow Microreactors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1532 ~ 1532
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24081532	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Jiang Yiyuan, Yamashita Hiroki, Takabayashi Naoshi, Takahashi Yusuke, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 42
2. 論文標題 Monolithiation of 5,5-Dibromo-2,2-bithiophene Using Flow Microreactors: Mechanistic Implications and Synthetic Applications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Engineering & Technology	6. 最初と最後の頁 2113 ~ 2118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ceat.201900057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hori Mitsuki, Nogi Keisuke, Nagaki Aiichiro, Yorimitsu Hideki	4. 巻 8
2. 論文標題 Annulative Synthesis of Thiazoles and Oxazoles from Alkenyl Sulfoxides and Nitriles via Additive Pummerer Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1084 ~ 1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.201900169	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tonomura Osamu, Taniguchi Satoshi, Nishi Kazuki, Nagaki Aiichiro, Yoshida Jun-ichi, Hirose Katsuyuki, Ishizuka Norio, Hasebe Shinji	4. 巻 9
2. 論文標題 Blockage Detection and Diagnosis of Externally Parallelized Monolithic Microreactors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 308 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/catal9040308	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Hirose Katsuyuki, Moriwaki Yuya, Takumi Masahiro, Takahashi Yusuke, Mitamura Koji, Matsukawa Kimihiro, Ishizuka Norio, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Suzuki-Miyaura Coupling Using Monolithic Pd Reactors and Scaling-Up by Series Connection of the Reactors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Catalysts	6. 最初と最後の頁 300 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/catal9030300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Yamashita Hiroki, Hirose Katsuyuki, Tsuchihashi Yuta, Yoshida Jun ichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Alkylolithium Compounds Bearing Electrophilic Functional Groups: A Flash Chemistry Approach	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 4027 ~ 4030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201814088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagaki Aiichiro, Sasatsuki Kengo, Ishiuchi Satoshi, Miuchi Nobuyuki, Takumi Masahiro, Yoshida Jun ichi	4. 巻 25
2. 論文標題 Synthesis of Functionalized Ketones from Acid Chlorides and Organolithiums by Extremely Fast Micromixing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry A European Journal	6. 最初と最後の頁 4946 ~ 4950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201900743	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakahara Yuichi, Metten Bert, Tonomura Osamu, Nagaki Aiichiro, Hasebe Shinji, Yoshida Jun-ichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Modeling and Design of a Flow-Microreactor-Based Process for Synthesizing Ionic Liquids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 641 ~ 647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.8b00436	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Endo Yuta, Furusawa Mai, Shimazaki Toshiya, Takahashi Yusuke, Nakahara Yuichi, Nagaki Aiichiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Molecular Weight Distribution of Polymers Produced by Anionic Polymerization Enables Mixability Evaluation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Process Research & Development	6. 最初と最後の頁 635 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.oprd.8b00403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計39件 (うち招待講演 39件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 令和2年度のフロー研究の取り組みについて
3. 学会等名 2020年度マイクロコンソーシアム講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロ高速合成化学
3. 学会等名 近畿化学協会合成部会第2回合成フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 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学
3. 学会等名 有機合成化学協会2019年度企業冠賞受賞講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロリアクターを用いた合成化学の基礎と応用
3. 学会等名 CMCリサーチウェビナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローショットン・パウマン反応による界面活性剤の高効率合成
3. 学会等名 第11回化粧品開発アカデミックフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 有機合成への応用技術と実用化事例
3. 学会等名 サイエンス&テクノロジー特別セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 令和2年度までのマイクロ化学研究の活動と取り組みについて
3. 学会等名 マイクロコンソーシアム講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロ高速合成化学
3. 学会等名 第126回創薬科学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロ高速合成化学：フッ素化学への展開について
3. 学会等名 第14回フッ素化学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フロー合成による精密合成化学の革新
3. 学会等名 京大テックフォーラム「フロー合成化学とシステム技術」（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロリアクターを用いた合成化学の基礎と応用
3. 学会等名 シーエムシーリサーチ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 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～
3. 学会等名 情報機構セミナーセミナー「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」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロ高速合成化学の開拓とその後の展開について
3. 学会等名 フロー・マイクロ合成研究会第34回公開講演会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローショットン・パウマン反応による界面活性剤の高効率合成
3. 学会等名 第1回化粧品開発アカデミックフォーラム(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロリアクターを用いた超高速反応による精密有機合成化学
3. 学会等名 フロー精密合成コンソーシアム(FlowST)第13回ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロリアクターによるフラスコでは達成不可能な合成化学
3. 学会等名 京都リサーチパークサイエンスカフェ「ふれデミックカフェ」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 フローリアクターを用いた合成反応、プロセス設計と応用例
3. 学会等名 技術情報協会セミナー(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木愛一郎
2. 発表標題 マイクロフロー合成とプロセスインフォとの融合と展開について
3. 学会等名 科学技術振興機構(JST)俯瞰ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 「Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors and Its Applications to Palladium Catalyzed Crosscoupling」
3. 学会等名 International conference and exhibition on Catalysis and Chemical science Madrid(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「フロー合成による精密合成化学の革新」
3. 学会等名 京大テックフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「フローマイクロリアクターを用いた精密合成」
3. 学会等名 情報機構（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「マイクロリアクターを用いた超高速反応による精密有機合成化学」
3. 学会等名 フロー精密合成コンソーシアム（FlowST）ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「令和1年度のマイクロ化学研究の取り組みと今後の展望」
3. 学会等名 京都大学マイクロ化学生産研究コンソーシアム、2019 年度マイクロコンソーシアム講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「マイクロリアクターを用いた超高速反応による精密有機合成化学」
3. 学会等名 住友化学特別講演会、住友化学（株）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 「Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors and Its Applications to Palladium Catalyzed Crosscoupling」
3. 学会等名 5rd International Conference on Catalysis and Chemical Engineering (CCE-2020)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「フラスコで不可能なマイクロリアクターを用いた精密合成化学」
3. 学会等名 旭化成講演会、旭化成（株）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 「"Impossible" Flask Chemistry Based on Flow Microreactor」
3. 学会等名 Bari University（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「マイクロリアクターを用いた超高速反応による精密有機合成化学」
3. 学会等名 奈良工業高等専門学校 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「吉田潤一先生とともに築き上げたマイクロ高速合成化学分野とその後の展開について」
3. 学会等名 京都大学マイクロ化学生産研究コンソーシアム、2019 年度マイクロコンソーシアム講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 「Reaction Selectivity Control by Extremely Fast Micromixing. Synthesis of Functionalized Ketones from Acid Chlorides and Organolithiums」
3. 学会等名 3rd International Caparica Christmas Conference on Translational Chemistry (IC3TC2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「フローマイクロリアクターを用いた精密合成」
3. 学会等名 情報機構 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「マイクロリアクターを用いた超高速合成化学」
3. 学会等名 環境&資源エネルギー研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「マイクロリアクターを用いた超高速反応による精密有機合成化学」
3. 学会等名 有機合成化学協会有機合成夏期セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 「Anionic polymerization using flow microreactor systems and its applications to syntheses of structurally well-defined polymers」
3. 学会等名 258th ACS National Meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「フローリアクターを用いた合成反応、プロセス設計と応用例」
3. 学会等名 技術情報協会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「フローマイクロリアクターを用いた超高速反応による精密有機合成」
3. 学会等名 第51回構造有機化学若手の会夏の学校（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 「Organolithium Chemistry Using Flow Microreactors」
3. 学会等名 The 5th Int'l Conference on Organic Chemistry (COC 2019)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「マイクロ合成化学」
3. 学会等名 東邦化学講演会、東邦化学工業（株）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永木 愛一郎
2. 発表標題 「有機リチウム反応の高次制御によるクロスカップリング反応プロセスの高度化」
3. 学会等名 日本PDA製薬学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 芦刈洋祐、永木愛一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 株式会社エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 808
3. 書名 マイクロ・ナノ熱工学の進展	

1. 著者名 永木愛一郎ほか	4. 発行年 2020年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 599
3. 書名 フロー合成、連続生産のプロセス設計、条件設定と応用事例	

1. 著者名 永木愛一郎ほか	4. 発行年 2020年
2. 出版社 サイエンス&テクノロジー社	5. 総ページ数 270
3. 書名 マイクロリアクター/フロー合成による反応条件を最適化した導入と目的に応じた実生産への適用	

1. 著者名 Ashikari, Y.; Nagaki, A.*	4. 発行年 2019年
2. 出版社 株式会社エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 696
3. 書名 マイクロチャネル：マイクロ混合・反応「マイクロ・ナノ熱工学の進展」	

1. 著者名 Takumi, M.; Nagaki, A.*	4. 発行年 2019年
2. 出版社 工業通信	5. 総ページ数 112
3. 書名 マイクロリアクターの研究開発状況とその展望 「化学装置」	

1. 著者名 Takahashi, Y.; Nagaki, A.*	4. 発行年 2019年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 696
3. 書名 フローマイクロリアクターを用いた有機合成反応の選択性制御 「化学プロセスの設計とスケールアップ、連続化技術」	

1. 著者名 Nagaki, A.*; Nakahara, Y.; Endo, Y.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 技術情報協	5. 総ページ数 696
3. 書名 フローマイクロリアクターを用いた高分子合成反応とその連続運転 「化学プロセスの設計とスケールアップ、連続化技術」	

1. 著者名 Nagaki, A.*; Takumi, M.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 ファインケミカル	5. 総ページ数 111
3. 書名 フローマイクロリアクターを用いた有機合成反応の選択性制御 「フローマイクロ合成の最新動向」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------