

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15276

研究課題名（和文）高速電解フローによる複数短寿命活性種の高次利用法の開発

研究課題名（英文）Advanced utilization of multiple short-lived reactive species by application of flash flow electrolysis

研究代表者

芦刈 洋祐 (Yosuke, Ashikari)

北海道大学・理学研究院・特任助教

研究者番号：70865584

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：短寿命活性種の高速合成を達成するための新規フロー電解装置の開発を行い、さらにこれを用いた新規化学反応の開発を行った。フロー電解装置の開発においては、装置における電極材料や形状、流路の設計を行い、試作品を作成して、高速電解酸化をフロー系で実施可能な新規フロー電解装置を確立した。さらに本フロー電解装置を用い、各種炭素カチオンの発生と反応、とくに極めて不安定であるグリコシルカチオンの発生と反応を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、近年世界的に注目を集めている電解合成において、従来技術では不可能な「高速な合成」を可能にするデバイスの開発とそのデバイスを用いた合成反応の開発を行った。電解反応は電極表面で進行するため、通常のデバイスでの反応は時間を要する。しかし不安定な中間体を生じる電解合成では、反応中に徐々に中間体が分解してしまう。本研究で開発したフロー電解装置では、数秒単位のごく短い時間で速やかに電解反応が可能であり、これを活用することで、極めて不安定な化学種の発生とその合成利用が可能である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this project is to develop a novel flow electrosynthesis device enabling the generation and reactions of unstable reactive intermediates, and to develop a novel reactions by means of the electrosynthesis device. With a thorough screening for a material of electrode and its shape, and the path, we established the new flow electrosynthesis device which allows a rapid electro-oxidation reaction in flow. Additionally, we achieved the generation of a kind of carbocations, including glycosyl cations, and their reactions in flow.

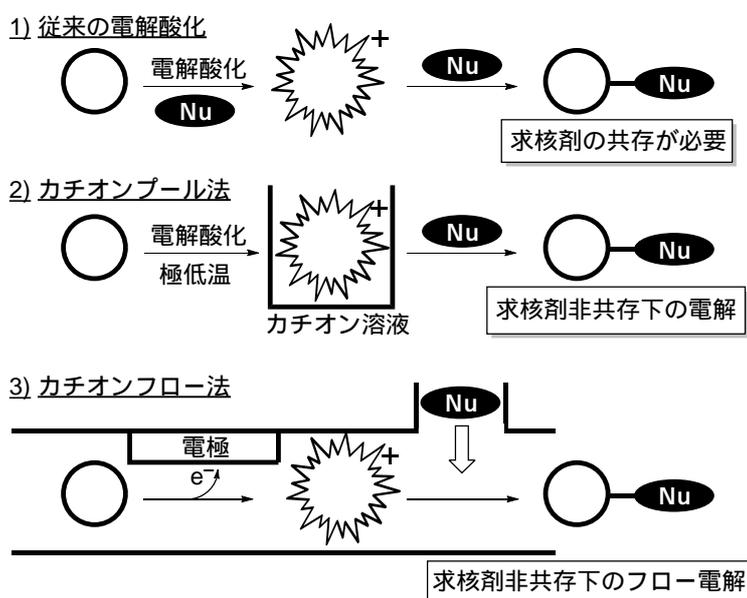
研究分野：有機電解合成

キーワード：フロー反応 電解反応 不安定中間体

1. 研究開始当初の背景

有機カチオン種は有機合成に広く用いられる中間体であるが、同じ活性種である有機アニオン種に比べ不安定かつ短寿命である。例えば炭素カチオンは電極酸化によって不可逆的に発生できるが速やかに分解してしまうため、求核剤共存下で発生させて直ちに捕捉する必要がある(下図(1))。そのためカチオン前駆体よりも酸化されやすい求核剤は原理的に使用不可能である。これに対し、極低温下での電解酸化によりカチオン種を発生させ溶液として蓄えるカチオンプール法が開発されている(下図(2))。またバッチ型反応器を利用したカチオンプール法に対し、フロー型の電解装置を利用してカチオン種を発生させるカチオンフロー法も開発された(下図(3))。これらの方法論は求核剤

非共存下で炭素カチオンを発生させられるため、炭素求核剤など種々の求核剤が使用可能である。しかしカチオン種の安定性はその構造に強く依存するため、利用できるカチオンの種類は限定的である。すなわち、より不安定で活性の高いカチオン種の発生法および合成的利用法の開発が強く求められている。



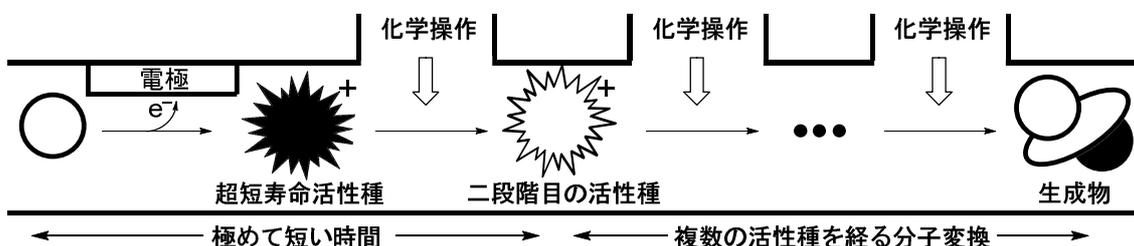
2. 研究の目的

本研究では「高速な」すなわち「超短時間」での電解酸化が可能なフローマイクロ型電解装置の開発と、これを利用した極めて不安定な活性種の分子変換法開発を目的とする。以下にマイクロフロー電解反応の特長を挙げる。

- i) 大きな電極比表面積：径の極めて小さいマイクロフロー電解装置は、電極の比表面積がバッチ型と比べ格段に大きくなる。電極反応は電気二重層と呼ばれる電極のごく表面でしか進行しないため、比表面積が大きいことは電極反応の効率化に極めて有効である。
- ii) 精密温度制御：電極反応は主に発熱反応であるため、カチオン発生時の反応熱を速やかに取り除く必要がある。フローマイクロリアクターはバッチ型に比べ格段に比表面積が大きく熱交換効率が高い。すなわち極めて活性化化学種の寿命範囲内で高速な排熱が可能である。

これらの特長を活用し、マイクロフロー化学に立脚した電解フロー反応によって、極めて短い

電解反応時間で活性種を発生させる方法を構築することを目標とする。



3. 研究の方法

まず短時間での電極反応が可能な高速フロー電解装置の開発を行った。装置の評価として、カチオンプール法では蓄えられないほど寿命の短いカチオン種を用いた。さらに当時電解反応では確立されていなかったグリコシルカチオンの発生と反応を検討した。

次に開発した高速電解フロー装置を活用し、短寿命カチオン種を異なる種類の活性種へと変換する反応を、フローマイクロリアクターを用いて検討した。高速フロー電解酸化によって生じた超不安定炭素カチオン種を、その反応時間を変化させることで中間体の構造を変化させるなどし、反応時間と反応結果の精密な比較を行った。

4. 研究成果

電極材料やその形状またフローリアクターの形状などの精査により、秒スケールの極めて短時間においても十分に電解酸化が可能なフローリアクターを開発した。これを利用することで、種々のオニウムイオン、とくにこれまで合成が極めて困難であったグリコシルカチオンの発生と反応を達成した。さらにグリコシルカチオンにおいては、その後の反応の反応時間を精密に制御することにより、その構造を変化させられることが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ashikari Yosuke, Guan Kaiteng, Nagaki Aiichiro	4. 巻 4
2. 論文標題 Flash functional group-tolerant biaryl-synthesis based on integration of lithiation, zincation and negishi coupling in flow	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 964767
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fceng.2022.964767	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, 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 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 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, 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 永木愛一郎、芦刈洋祐、宅見正浩	4. 巻 85
2. 論文標題 フロー高速合成とAI活用の将来展望について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学工学	6. 最初と最後の頁 611-614
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 永木愛一郎、芦刈洋祐	4. 巻 263
2. 論文標題 フローマイクロケミストリーに基づく反応集積化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ケミカルタイムス	6. 最初と最後の頁 3-6
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 Ashikari Yosuke, Tamaki Takashi, Takumi Masahiro, Nagaki Aiichiro	4. 巻 -
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 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 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 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 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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 芦刈洋祐
2. 発表標題 高速マイクロ混合に基づくタンパク質の水中化学修飾の研究
3. 学会等名 公益財団法人中外創薬科学財団令和4年度助成研究報告会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芦刈洋祐
2. 発表標題 アニオン重合の実用化を志向したフロー精密重合の実証
3. 学会等名 HSFC Demo Day (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芦刈洋祐、川口倫子、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バイメトリックアレーンの合成と非対称ピアリアル合成への展開
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 芦刈洋祐、永木愛一郎
2. 発表標題 アニオン性マスク法に基づくバイメタリックアレーンのフローマイクロ合成
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2023年冬季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yosuke Ashikari, Daisuke Ichinari, Kyoko Mandai, Tomoko Kawaguchi, Yoko Aizawa, Aiichiro Nagaki
2. 発表標題 Flow micro synthesis based on generation and reactions of aryllithiums bearing highly-coordinated anionic functionalities
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口倫子、芦刈洋祐、萬代恭子、相澤瑤子、永木愛一郎
2. 発表標題 高配位アニオン性置換基を活用するバイメタリックアレーン類のフローマイクロ合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦刈洋祐、川口倫子、萬代恭子、相澤瑤子、永木愛一郎
2. 発表標題 フローマイクロリアクターにより合成したバイメタリックアレーン類の化学選択的カップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 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	4. 発行年 2021年
2. 出版社 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 深瀬浩一、永木愛一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 250
3. 書名 フローマイクロ合成の最新動向	

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 芦刈洋祐ほか	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 芦刈洋祐ほか	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	

〔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		
イタリア	University of Pavia		