

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：24403

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21199

研究課題名(和文)ドロップレットによる超微量有機合成

研究課題名(英文) Bare-Minimum Organic Synthesis by Droplet

研究代表者

柳 日馨 (Ryu, Ilhyong)

大阪府立大学・研究推進機構・特認教授

研究者番号：80210821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：評価技術の急速な進歩に伴い有機合成によって得られる化合物量の微量化が将来的に予想される。本研究では超微量合成手法の実現を目指す。実際に反応容器の微細化は困難なため本来反応容器ではないドロップレットをマイクロバッチ反応容器に見立て研究を進める。イオン液体やフルオラス媒体など環境調和型の反応媒体を支持媒体として活用し、単独液滴での一つの反応の観点から液滴の数に応じて反応数を増加させる手法を開発する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、地球温暖化や環境破壊などの観点から、有機合成化学において、省エネルギー化、廃棄物の低減など様々な課題の解決が求められている。このような状況下、超微量有機合成という概念を提唱した。すなわち、反応溶液とは溶け合わない異相系媒体に極小の反応溶液を浮かべ、これを微小反応容器として用いることにより、極小スケールでの反応を実現することができた。この成果は Green Chemistry の観点からすれば使用する試薬の低減、反応時にかけるエネルギーの低減を達成している。さらに機能評価に必要な目的物を必要最小量のみ合成する新時代の方法論を提案することになる。

研究成果の概要(英文)：We have proposed the new concept of “ultra-small scale organic synthesis” which could be useful for organic synthesis in the future. We have developed the expertise to create single and sequential droplets using recyclable reaction media such as ionic liquids and fluoruous solvents. We examined thus obtained droplet system for synthetic organic reactions such as Diels-Alder reactions, radical reactions, and photocatalytic C-H functionalization reactions. All these experiments worked well. Our droplet system capable of dealing with 10- μ mol-scale reaction, is supposed to be superior in molecular diffusion, heat diffusion, and photo-penetration. The research results support a new direction of organic synthesis towards downsizing and efficiency.

研究分野：有機化学

キーワード：超微量有機合成 ドロップレット マイクロバッチ反応 異相系媒体

1. 研究開始当初の背景

医薬、農薬、機能性材料など物質創製における新奇な有機化合物の役割の増大に伴い容易に入手可能な原料から有用有機化合物へと迅速に導く斬新な合成反応手法の開発が重要研究課題であることは論を待たない。その一方で環境に負荷をかけず社会の持続性に配慮を備えた反応手法であることも強い時代的要請である。コンパクトな反応空間の潜在力を活用するフロー型反応においてはエネルギー効率に加え分子拡散にも優れており反応の迅速性や安全性も担保されることから 21 世紀の物質製造法としてとみに注目を集めている。フロー型研究の動向が生産性確保の観点からミリリアクターやセンチリアクターへと拡大方向に移行しているが、目的構造が決まった後の化学製造を別とすれば、古今東西、有機化学者は新規な有用分子を得る研究の中でミニマム量の標的あるいは標的候補化合物の合成に従事してきている。その合成標的のミニマム量を規定するのは構造確定や機能評価の分析ならびに測定技術における必要量であり、従って、その必要量は予想される評価技術の急速な発展とともに常に少量化へ向かっている。これまでは評価に不要となる量も含め多めに合成する傾向があったが廃棄物処理の労力や環境汚染リスクからも将来的に排する必要があり、グリーンケミストリーの観点からも少量合成からさらに超微量有機合成へ向かう方向性は重要である。

我々はリービッヒ以来 200 年の伝統を持つバッチフラスコからコンパクトフロー装置への転換が不可避であることをいち早く洞察し、これまでマイクロリアクターによる有機合成研究に先駆的に取り組んできた。それではバッチ反応フラスコを微細化していくことには限界がある中、数 mg 以下の「超微量有機合成」はどのようにして行えば良いのだろうか。液滴内反応を擬似的なマイクロバッチ反応装置とする着想に至った。そして異相系媒体で蓄積してきた多相系反応技術の知見と経験を活用することとした。液滴内では渦巻流による攪拌効果が期待できる。また移送液滴に対してのエネルギー付加と除去は熱容量の大きい異相媒体に担わせることができる。本挑戦的研究により「超微量有機合成」のコンセプトとともに多種多様な有機合成反応に応用する本格的な研究への出発点となり、国際的に大きなインパクトを与えるものとなる。

加えてはフロー型合成手法の原点といえるマイクロリアクター（マイクロメートルオーダーのチャンネルサイズの反応容器）技術はこの 20 年間で大きく発展したが、マイクロ空間の活用技術の蓄積を導入しダウンサイジング型の有機合成を果たす技術的な基盤が整いつつあり、ダウンサイジング型の有機合成を果たす機会が今到来している。

2. 研究の目的

本研究では能動的に形成させた液滴によるマイクロバッチ空間を反応場とする超微量有機合成の手法を開発する（図 1）。数 mg から μg オーダーまでの極微量の標的あるいは標的候補化合物の合成を想定する際、バッチフラスコのマイクロ化は当然限界性がある。超微量合成にはマイクロ型の連続フロー反応装置も流路設計とその閉塞対策を含めた保全を含め技術が必須であり、複雑化が避けられない。申請者らのこれまでの多相系有機合成反応における豊富な経験と実績を踏まえ有機相の液滴化にはイオン液体やフルオラス媒体など異相系特殊反応媒体を活用し、目的とする新機能性物質の迅速な発見に資する有機合成のダウンサイジング化研究を「超微量

有機合成化学」のデファクトスタンダードへと発展させる。

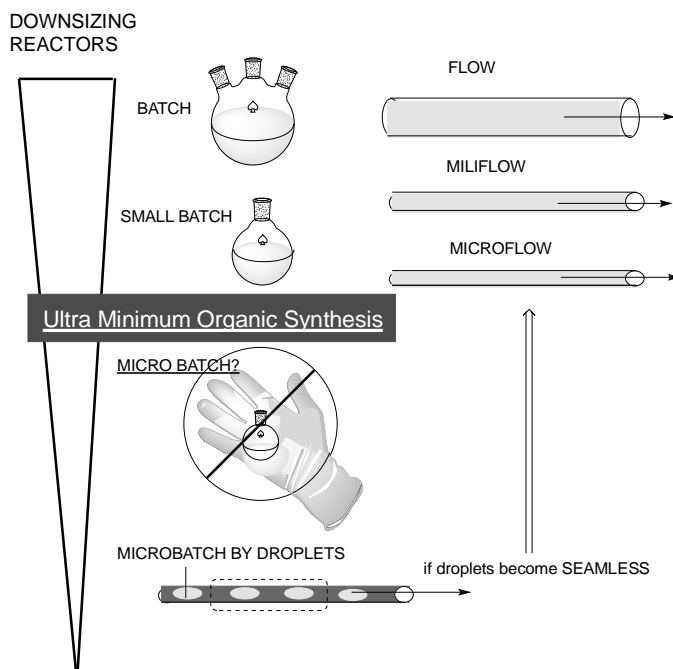


図1 コンセプト：超微量有機合成の実現
ドロップレット活用によるマイクロバッチ系の構築

3. 研究の方法

本研究の鍵となるマイクロバッチ反応空間の構築に際して、異相系特殊反応媒体中で生成させた液滴（ドロップレット）制御を活用する。具体的には有機媒体で構成される液滴をフルオラス溶媒やイオン液体など異相系媒体の中で作り、それぞれの液滴を一つの反応ユニット（マイクロバッチリアクター）とみなし反応を実施する。液-液スラグ流の理論では循環流（渦巻流）が発生することから攪拌装置を用いることなく攪拌効果が得られるものと期待できる（図2）。まず、単独の液滴型反応を取り上げる。

また異相系媒体は液滴構築の性能に加えて除熱と加熱の媒体としての評価を行う。続いて単独油滴の反応成果を踏まえ、さまざまな種類の反応を連続的な油滴に適用し、油滴による極微量の有機合成反応が次世代の反応システムとして機能する端緒をつくる。

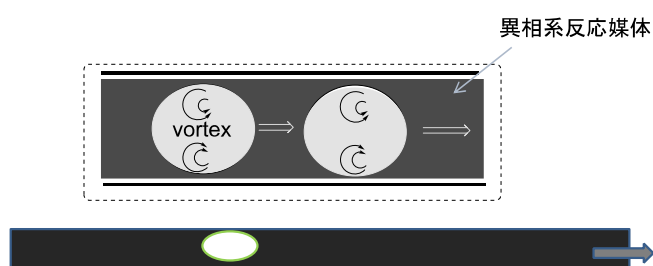


図2. ドロップレットによる超微量合成と内部循環流

4. 研究成果

本研究の成果を以下の4項目にまとめる。

(1) 異相系媒体中での有機系ドロップレットの作成

各種の有機溶媒（アセトニトリル、メタノール、ジクロロメタン、トルエン、THF, DMF）とそれと混ざらないフルオラス溶媒であるペルフルオロポリエーテル系流体であるガルデン（Solvay Inc.）とイオン液体（BMIMBF₄, BMIMNTf₂）を外部媒体として用い検討を行った。その結果、いずれの媒体においてもドロップレットの形成に成功した。液滴の作成は例えば内径 1.0 mm の

PTFE チューブにガルデンを送液し、その中にレオダインインジェクターから有機溶媒を 10 μL 導入する方式を検討し、その結果、液滴の効果的な作成と移動について共に成功した (図 3)。また、シリンジポンプで有機溶媒およびガルデンを連続的に送液し、等間隔で均一のサイズの液滴を連続的に送液する連続的な液滴の形成にも成功した。

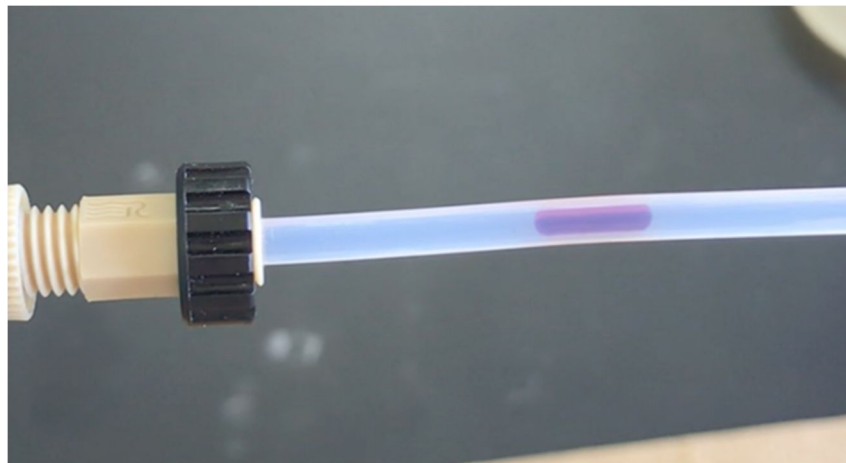


図 3. 液滴 (着色部分) の発生と移動

(2) ドロップレット内の循環流による攪拌効果

油滴内で反応を行うためには反応試薬と反応基質を含んだ油滴を静置する場合と、油滴の外液である異相系媒体を移動させる場合とを着色した試薬と基質で検討した。その結果、静置した前者での混合は分子拡散にとどまるため緩慢であったのに対して、後者での混合は効率が良く、循環流を生起させるために外部媒体を連続的に動かすことが肝要であることが確かめられた。

(3) ドロップレットを用いる極微量型の合成反応

ドロップレットを用いる極微量型有機反応のモデル反応としてシクロペンタジエンとアクリル酸の Diels-Alder 反応を行った。PTFE チューブ中にガルデン送液下、レオダインインジェクターから連続的にシクロペンタジエンとアクリル酸を注入すると、想定通り逆 U 字管の頂点部分でそれぞれの油滴が融合した。回収した油滴を分析したところ、80% の収率で目的とするノルボルネンカルボン酸への変換が達成できた (図 4)。この時の反応スケールは 100 μmol という極小スケールであった。またドロップレットを用いたラジカル環化反応も良好に進行した。

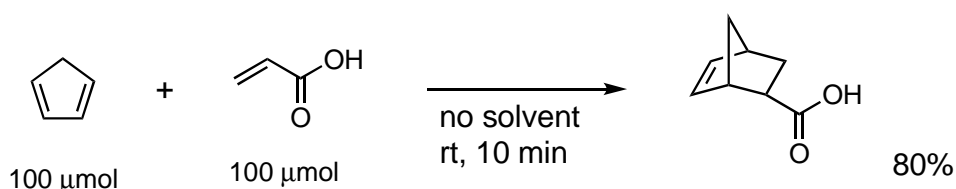


図 4. 油滴の融合による極小スケールの Diels-Alder 反応

(4) ドロップレットを用いる極微量型の光触媒反応

極微量スケールとなる油滴反応システムでは光化学反応において透過光の減衰を抑えることができる。油滴反応に光透過性の PTFE チューブを用い、単独油滴を用いる光触媒反応のシステムを検討し反応の高い効率性を確認した。365 nm の光照射条件にてアセトニトリルを溶媒とし、テトラキス(テトラブチルアンモニウム)デカタングステートを光触媒として γ -バレロラクト

ンの C-H 結合からの水素引き抜きによる炭素ラジカル種の生成とフェニルビニルスルホンによる捕捉反応を行った(図5)。その結果、10分という短時間で C-H 結合を C-C 結合へ変換することができ、4-フェニルスルフォニルエチル-4-メチル-γ-ブチロラクトンを得た。この反応は 10 μmol という極小のスケールで行うことができた。これと対比させるためにバッチ系で同様の反応を 1 mmol スケールで行った時には 24 時間の光照射を必要とした。すなわち、微細反応空間において反応効率が著しく向上したものと考えられる。この時、内部循環流で光触媒のアセトニトリル溶液と基質と試薬の混合溶液が効率的に混合されることをそれぞれの油滴を着色したモデル実験で確認した。

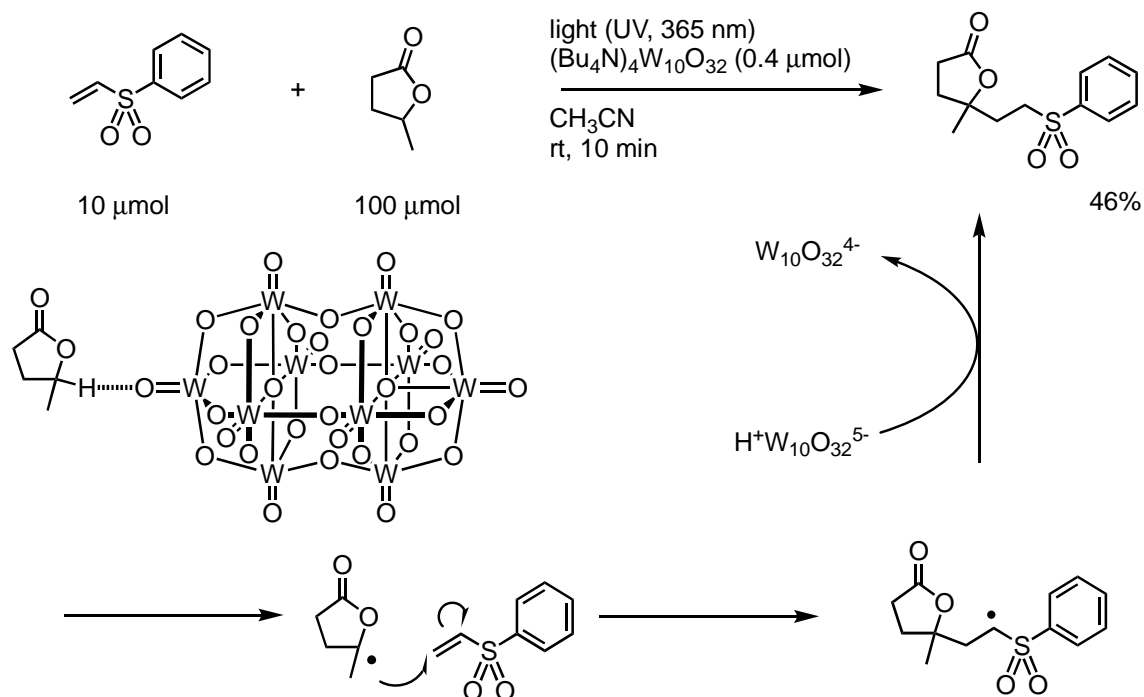


図5 光触媒による極微量型 C-H 結合の官能基化反応

このように、本挑戦的萌芽研究においては極微量の合成反応システムの実現という有機合成化学における新概念を提起し、実際に反応に用いる有機溶媒とそれとは混和しない異相系媒体を用い、油滴の形成を行なった後、微細空間での反応を検討した。熱的に進行する Diels-Alder 反応および光照射で進行する光触媒による C-H 官能基化反応では、それぞれ期待した有機合成反応が効率よく進行することを明らかとした。これらの反応のスケールは 10-100 マイクロモルであり、極小スケールと言える。微細空間は分子拡散、熱拡散、に加えて光拡散に優れており、これらの結果は油滴を用いる反応が超微量合成を行う上で極めて有望な反応システムであることを示した。このことから、超微量有機合成の研究を本格的に推進する次の段階に向け、挑戦的萌芽研究の成果を十分に獲得することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 M. Hyodo, H. Iwano, T. Kasakado, T. Fukuyama, I. Ryu	4. 巻 12
2. 論文標題 1.Using High-Power UV-LED to Accelerate a Decatungstate-Anion-Catalyzed Reaction: A Model Study for the Quick Oxidation of Benzyl Alcohol to Benzoic Acid Using Molecular Oxygen.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 1307
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/mi12111307	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 T. Kasakado, M. Hyodo, A. Furuta, A. Kamardine, I. Ryu, T. Fukuyama	4. 巻 67
2. 論文標題 Flow Friedel-Crafts alkylation of 1-adamantanol with arenes using HO-SAS as an immobilized acid catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Chin. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 2253 - 2257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jccs.202000518	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

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柳 日馨
2. 発表標題 ロボット合成からフロー合成へ そして今
3. 学会等名 フローマイクロ合成研究会第34回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 日馨
2. 発表標題 マイクロ反応空間の制御による有機合成
3. 学会等名 産総研 FlowST第5回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分担 者	兵藤 守 (HYODO MAMORU) (30548186)	大阪府立大学・研究推進機構・特認准教授 (24403)	

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
---------	---------