

フローマイクロケミストリーに基づく 反応集積化

Reaction Integration Based on Flowmicro Chemistry

永木 愛一郎

NAGAKI Aiichiro

京都大学大学院工学研究科 准教授

Graduate School of Engineering, Kyoto University (Associate Professor)

芦刈 洋祐

ASHIKARI Yosuke

京都大学大学院工学研究科 博士研究員

Graduate School of Engineering, Kyoto University (Postdoctoral Fellow)

KEYWORD ▶

フローマイクロリアクター

不安定中間体

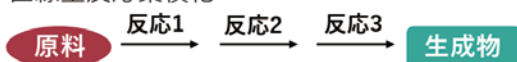
反応集積化

はじめに

01

天然物や生理活性物質など、魅力的な物性を持つ有機化合物は得てして複雑な構造をしており、そのためこれらの化学合成には多段階の反応を要する場合が多い。多段階反応による合成を行う上で、全ての反応で中間体を単離・精製していたのでは、時間的なコストに加え精製に使用する試薬など、エネルギーコストや人的コストは莫大なものになってしまう。そのため反応を集積化、すなわち中間体を精製せずに後続反応に用いることにより、これらコストの削減が図られる。反応の集積化はその形式により直線型と収束型に大別できる(図1)。いわゆるワンポット反応のようにフラスコの中に次々に試薬を加えていくような、順番に反応を進行させていく形式が前者の代表例である。これに対し、別々に進行した複数の反応中間体をそのまま一つの反応へと導く手法が収束型の反応集積化であり、直線型に比べ収率の低下が抑えられるという特長がある。

直線型反応集積化



収束型反応集積化

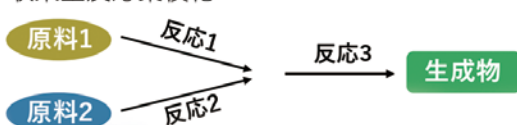


図1 直線型および収束型反応集積化の模式図

一方で筆者らは、フラスコなどバッチ型の反応器とは異なるフロー型の、中でも流路径がマイクロメートルサイズのフローマイクロリアクターを用いた化学反応を開発してきた。表1にはフローマイクロリアクターの構造的な特長と、それらが化学反応の

重要な要素である温度・時間・混合に対しどのような影響があるかを示している。すなわちフローマイクロリアクターは、比表面積が大きく熱交換効率が高いため正確かつ効率的な温度制御が可能であり、流路内を溶液が流れる時間(滞留時間)をバッチ型反応器における反応時間として扱うことができるため、手作業では不可能なほど短い時間ですら精密に制御可能であり、拡散距離が短いため高速な試薬の混合・均一化が可能である。これら合成化学上の利点を活用し、筆者らはバッチ型合成では不可能な合成化学に取り組んでいる。本稿では我々がこれまでに達成してきた、それらバッチ型合成では不可能な合成化学を基にした反応集積化、特に複数の異なる不安定中間体を經由する反応集積化について、その具体例とともに紹介する。

表1 フローマイクロリアクターの特長と合成反応への利用

要素	特長	合成反応における利点
温度	比表面積が大きい	正確かつ効率的な温度制御が可能
時間	フロー型の反応器	リアクター内の体積と溶液の流入速度で制御可能
混合	マイクロ空間	拡散距離が短いため高速かつ高効率に試薬の拡散・混合が可能

競争的並行反応の選択性制御に基づく
直線型反応集積化

02

化学変換が進行しうる複数の官能基が存在する際の反応選択性、すなわち化学選択性は、合成化学における重要な概念である。反応速度論解析など種々の研究が進められた今日ではある程度の予測が可能であり、例えばカルボニル化合物の反応のしやすさといった形で有機化学の教科書にも記載されている。全合成など複雑分子合成においては、緻密な反応設計によりそれぞれの官能基における反応速度差を見分けることで、目的の官能基のみに化学修飾を施すといった選択的な化学反応を駆使し

た精密有機合成がなされている。しかし高反応性の活性種を用いる高速反応では必ずしもこれらの知見は当てはまらない。例えばアルデヒド部位とケトン部位を有する基質 **1** に対する有機リチウム試薬の反応では、通常の求核剤とカルボニル化合物との反応を考えれば、アルデヒド部位のみと反応した生成物**2**が選択的に得られると予想される。しかしバッチ型反応器で本反応を行うと**2**の生成割合は低い(図2)¹⁾。これは混合の不均一さや、それに由来する局所的な発熱など複数の要因によるものと考えられる。実際、高速混合が可能で熱交換効率の良いフローマイクロリアクターを用いれば、反応速度論に従い、高選択的に**2**が得られることを我々は見出している。すなわちフローマイクロリアクターを用いることで競争的に進行する高速な並行反応の選択性制御が可能である。

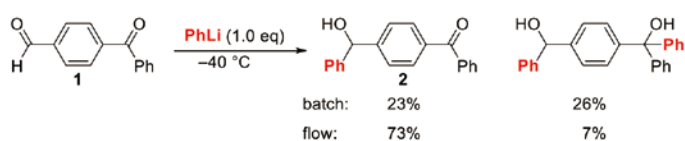


図2 同一分子内にアルデヒド部位とケトン部位を持つ化合物とフェニルリチウムの反応¹⁾

フローマイクロリアクターによる高速な競争的並行反応の選択性制御を活用し、我々は反応性官能基を持つモノマーのアニオン重合およびブロック共重合研究を行った。アニオン重合では、開始剤がモノマーの二重結合に付加することでアニオン種が生じ、これが繰り返されてポリマー主鎖が伸長していく。したがって反応性官能基を持つモノマーを用いる場合、開始剤は官能基でなく二重結合と選択的に反応する必要がある。しかし比較的安定なモノマーであるスチレン類のアニオン重合では、開始剤として有機リチウム試薬を用いる必要があり、そのため選択的に開始反応を行うことは困難である。例えば図3に示すプロモスチレン類の重合における開始反応では、プロモ基のハロゲン-リチウム交換反応を抑制し、二重結合部位との付加反応を選択的に進めなければならない。

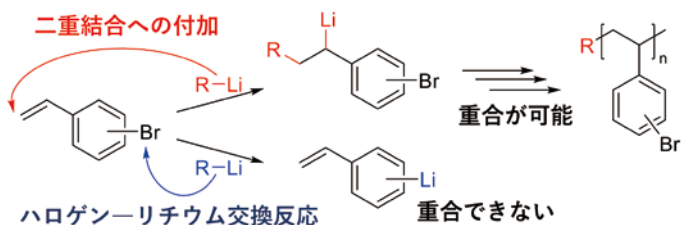


図3 プロモスチレン類の重合における選択性。Rはアルキル基。

図4にフローマイクロリアクターを用いた4-プロモスチレンの単独重合の結果を示す²⁾。図中の灰色の管はステンレス製のチューブリアクターを、黒色で示した立体はステンレス製のV字型およびT字型対面衝突型混合器を表している。セカンダリーブチルリチウム(sBuLi)と α -メチルスチレンから発生させたアルキ

ルリチウム**3**を開始剤とし、20当量の4-プロモスチレンの重合をフローマイクロリアクター内で行った。この際、開始剤**3**とモノマーを混合するマイクロミキサーM2の形状、およびそこへ流入する溶液の総流速を変化させ、得られたポリ(4-プロモスチレン)の分子量分布(PDI)をGPCにより分析した。その結果、ミキサー内部の直径が小さく、溶液の衝突角が小さく、かつ流速が速い条件、すなわち溶液の混合が高速な条件ほど、分子量分布の狭いポリ(4-プロモスチレン)が得られることがわかった。これは混合速度が速いほど均質性の高い重合活性種が生じたことを示唆しており、混合性能の向上により反応選択性が向上した結果、均一性の高い生成物が得られたことを意味している。

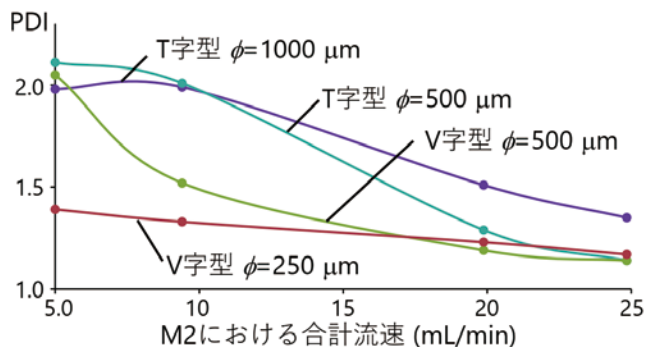
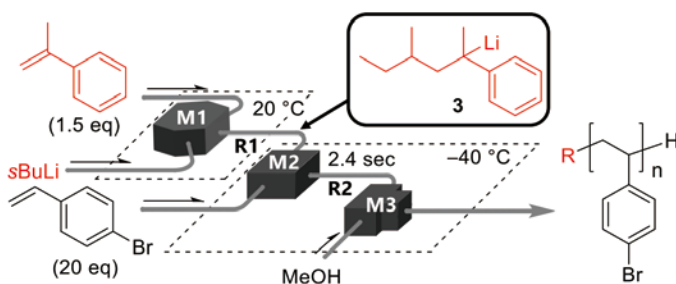


図4 20当量の4-プロモスチレンの重合において混合器M2の形状と流速が分子量分布に及ぼす影響

この条件を用い、プロモスチレン類を用いたブロック共重合を行った(図5)。すなわちプロモスチレン(monomer-1)由来の重合活性種に対し、次のモノマー(monomer-2、青色で表記)を加えることで異なる種類の活性種へと変換する直線的な反応集積化である。monomer-2として種々のプロモスチレン類を用い、上述の通りV字型のマイクロミキサーを用いた高流速のフロー反応を行ったところ、分子量分布の制御されたポリ(プロモスチレン)類が得られた。これらポリ(プロモスチレン)のプロモ基はカップリング反応やハロゲン-金属交換反応などにより官能基化が可能であることから、重合後修飾法³⁾により官能基化されたブロックコポリマーへと導くことができるため、高機能化された高分子材料へと自由に変換可能である。

滞留時間の精密制御に基づく収束型反応集積化

03

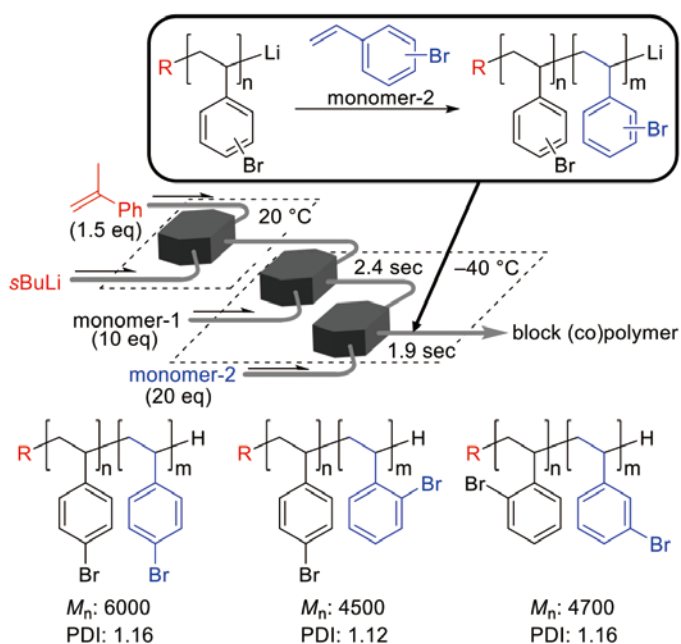


図5 フローマイクロリアクターを用いたプロモスチレン類のブロック重合²⁾

加えて直線的な反応集積化では、構造や物性の異なる反応剤を連続的に導入することにより非対称型の化学種を合成できる。ジプロモアレーン類に対しハロゲンリチウム交換反応とトランスメタル化反応を繰り返すことによる、同一芳香環上に異なる複数の金属性置換基が導入された芳香族化合物(バイメタリックアレーン)の合成がその例である(図6)⁴⁾。原料に複数存在するプロモ基の一方のみを選択的かつ高効率にリチオ化およびボリル化し、得られるボラート中間体の未反応のプロモ基に対し再度ハロゲンリチウム交換反応を選択的に行うことで、従来のバッチ型合成では困難なバイメタリックアレーン類の合成が達成できる。また金属性反応剤の代わりにトシルアジドを求電子剤として用いて発生させたトリアゼンを活性中間体とした、アジド基と金属性置換基という異なる反応性置換基を有する芳香族化合物の合成も達成している⁵⁾。

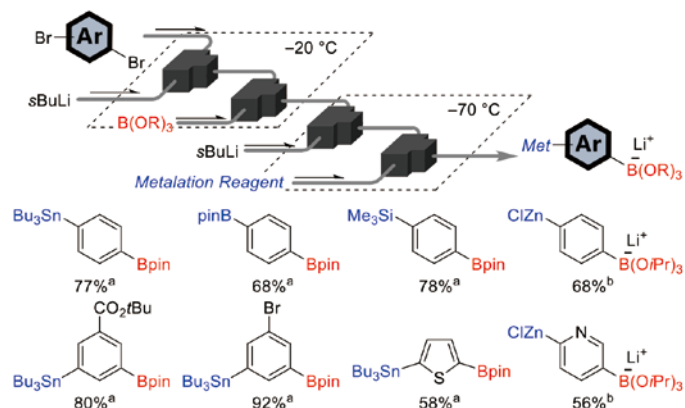


図6 フローマイクロリアクターを用いたバイメタリックアレーン合成⁴⁾。

^{a)}反応後、ピナコールボランで処理して収率を算出した。

^{b)}反応後、ヨウ素およびピナコールボランで処理して対応するヨウ化物として収率を算出した。

活性種を取り扱う合成化学では、生じた活性中間体が分解する前に後続反応により安定な中間体へと変換する必要があることから、活性種の寿命が極めて重要である。寿命が秒やそれ以下のスケールである場合、手作業で試薬を加えるバッチ型合成では、分解前に試薬を加えることは困難である。あらかじめ試薬を加えておき、活性種が発生した直後に共存する試薬で捕捉する方法(内部クエンチ法)がしばしば採用されるが、その捕捉試薬が活性種の発生反応に関与しないことが前提となることから適用条件は限られる。

これに対し滞留時間を反応時間として扱うことができるフローマイクロリアクターでは、手作業では不可能なほど短い時間ですら精密に制御可能である。いわば時間を空間で制御する合成化学⁶⁾であり、実際に筆者らは寿命が数ミリ秒の活性種の発生と反応をフローマイクロリアクターの精密滞留時間制御により達成している。図7に示す、フルオロメチルリチウムの発生と反応はその一例である⁷⁾。フルオロヨードメタンのハロゲンリチウム交換反応により生じる不安定中間体であるフルオロメチルリチウムは、あらかじめ求電子剤を加えておく内部クエンチ法ではメチルリチウムが求電子剤と反応するケースが多く、バッチ法の適用は一部の求電子剤に限られていた⁸⁾。そこでフローマイクロリアクターを用い、フルオロヨードメタンとメチルリチウムの混合後の滞留時間を13ミリ秒としたところ、目的生成物が高収率で得られた。一方で、滞留時間を0.21秒に設定すると収率は大きく減少し、1.5秒以上になると全く生成物が得られない結果となった。すなわちミリ秒スケールの極めて短い寿命を持つ本活性種に対し、フローマイクロリアクターの精密滞留時間制御を活用することで、これが分解する前に求電子剤との反応が可能となったと言える。

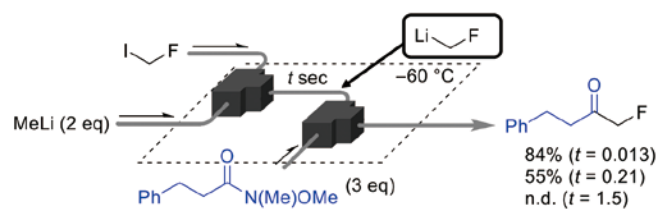


図7 精密滞留時間制御による高活性中間体の発生と反応⁷⁾

活性中間体を介する収束型反応集積化では、フローマイクロリアクターの精密滞留時間制御が必須である。複数の活性種を同一空間内で発生させることは困難であることから、これらはそれぞれ別の反応空間で発生させる必要がある。それぞれ異なる寿命を持つそれら活性種を、分解前に混合し反応させることはバッチ型合成では不可能に近い。一方フローマイクロリアクターの場合、反応はチューブリアクター内で進行することからチューブごとに異なる反応を行うことができる。すなわち空間的に反応が分割でき、その反応時間をそれぞれ制御可能である。したがっ

て従来法では考えられない、別々に発生させた活性種同士の反応が可能である。

その一例としてベンザインを中間体とする三成分カップリング反応を挙げる。ベンザインを含めたアラインは極めて反応性の高い中間体である。2002年にSchlosserらは1,2-ジハロベンゼンから発生させたベンザインを系中のアリールリチウム種で捕捉する、遷移金属触媒を用いないビアリール類合成を報告した。しかしこの反応では複数のアリールリチウム種が同一空間内に存在するため、反応性や寿命のバランス制御が困難であり、合成可能なビアリールは限られていた⁹⁾。そこで我々はフローマイクロリアクターを用いた収束型反応集積化によるベンザインとアリールリチウムの反応を検討した¹⁰⁾。

図8に我々がベンザインの反応に用いたフローリアクターの模式図を示す。図の左側のリアクターでは、2-ブロモヨードベンゼンのハロゲン-リチウム交換反応により2-ブロモフェニルリチウム **4**を、右側のリアクターでは4-クロロプロモベンゼンのハロゲン-リチウム交換反応により4-クロロフェニルリチウム **5**をそれぞれ発生させている。前者は-70 °Cの恒温槽中0.22秒、後者は0 °Cの恒温槽中0.31秒という異なる温度・時間条件で発生反応を行いマイクロミキサーM3へと流入している。すなわちそれぞれの活性種の発生速度と寿命に応じ、温度と滞留時間をフローマイクロリアクターにより制御した上でこれら活性種同士を混合し反応させている。M3以降のチューブリアクターでは温度を-30 °Cに設定し、2-ブロモフェニルリチウムをベンザインへと変換することで**5**とカルボリチオ化を行い、ビフェニル型のリチウ

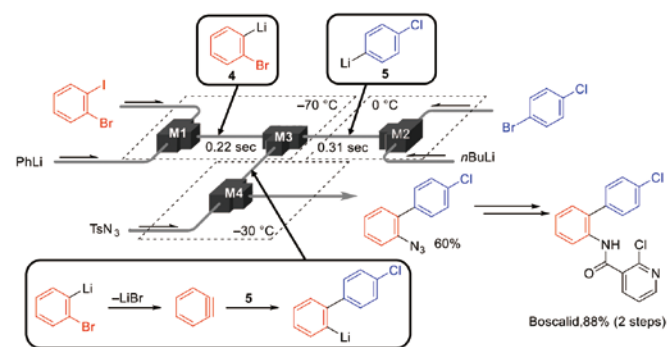


図8 収束型反応集積化による三成分カップリング反応¹⁰⁾

ム種へと変換している。最後にこのリチウム種とトシルアジドをミキサーM4で混合し反応させることで目的のビアリールアジドが良好な収率で得られた。すなわちベンザインを鍵中間体とする遷移金属触媒フリーの三成分カップリング反応である。得られたビアリールアジドは、還元およびアミド化により殺菌剤であるボスカリドへと変換可能である。

収束型反応集積化は複数の活性種を同時に扱うことができるため、多成分カップリングによる複雑分子の短工程合成が可能である。ベンザインを用いた三成分カップリング反応の他にも、カルバモイルリチウム種を鍵中間体とした三成分カップリング反応による α -ケトアミドのフロー合成なども達成している¹¹⁾。

終わりに

04

持続可能な環境調和型化学反応という観点から、単離精製を行わない反応集積化は今後より重要性を増していくと考えられる。反応場を空間的に分割するフローマイクロリアクターは連続的な反応の自由度が高いため反応集積化に極めて適した反応器と言える。しかしフローマイクロリアクターの利点はこれだけにとどまらない。これまでのバッチ技術では集積化できなかった反応、とくに活性中間体が介在する反応を、高度な反応選択性制御や滞留時間制御により集積化可能である。直線型反応集積化による活性種から活性種への変換や、収束型反応集積化による活性種同士の反応はまさにバッチ技術では達成できない集積化であり、本稿ではそれを体現した例を紹介した。今後も「フラスコでは不可能な化学を可能にする」をスローガンに、フラスコ反応では達成できない分子変換の深化と発展を続け、フラスコ反応では合成できない新規有用化合物の合成研究領域を開拓していきたい。

本研究成果は京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻有機合成化学研究室内の諸氏をはじめとする共同研究者の皆さまの弛まぬ努力と研鑽の賜物です。この場を借りて共同研究者の皆さまに深くお礼申し上げます。最後に、フローマイクロ合成の分野を牽引され、2019年にご逝去された吉田潤一先生の薫陶につきまして、ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

- 1) A. Nagaki, K. Imai, S. Ishiuchi, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(6), 1914-1918 (2015).
- 2) Y. Ashikari, T. Tamaki, T. Kawaguchi, M. Furusawa, Y. Yonekura, S. Ishikawa, Y. Takahashi, Y. Aizawa, A. Nagaki, *Chem. Eur. J.* in press (2021) DOI:10.1002/chem.202103183.
- 3) M. A. Gauthier, M. I. Gibson, H.-A. Klok, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**(1), 48-58 (2009).
- 4) Y. Ashikari, T. Kawaguchi, K. Mandai, Y. Aizawa, A. Nagaki, *J. Am. Chem. Soc.* **142**(40), 17039-17047 (2020).
- 5) D. Ichinari, Y. Ashikari, K. Mandai, Y. Aizawa, J. Yoshida, A. Nagaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**(4), 1567-1571 (2020).
- 6) 吉田潤一, 有機合成化学協会誌 **76**(4), 373-375 (2018).
- 7) M. Colella, A. Tota, Y. Takahashi, R. Higuma, S. Ishikawa, L. Degennaro, R. Luisi, A. Nagaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **59**(27), 10924-10928 (2020).
- 8) G. Parisi, M. Colella, S. Monticelli, G. Romanazzi, W. Holzer, T. Langer, L. Degennaro, V. Pace, R. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **139**(39), 13648-13651 (2017).
- 9) F. Leroux, M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**(22), 4272-4274 (2002).
- 10) A. Nagaki, D. Ichinari, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(35), 12245-12248 (2014).
- 11) A. Nagaki, Y. Takahashi, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**(17), 5327-5331 (2016).