

空間で時間を制御する合成化学

京都大学工学研究科 吉田 潤一

はじめに

近年、マイクロリアクター合成および製造に対する関心が急速に高まりつつあり、われわれはマイクロリアクターの特長を活かした新規有機合成反応および高分子合成反応の開発に取り組んできた。本講演では、マイクロリアクターの特長の一つである滞留時間制御とそれを活かした不安定活性種の利用に焦点をあて、その原理と応用について述べる。

バッチ型の反応器とフロー型の反応器

化学反応のための反応器を大きく分類すると、フラスコなどのバッチ型の反応器とフロー型の反応器とに分けることができる。バッチ型反応器では、原料を入れて反応を開始すると、時間とともに原料濃度が下がり生成物濃度が上がる。フロー型の反応器の多くは管状になっていて、入口から原料が導入され、中で反応が起こり、出口から生成物が出ていく。入口から出口に行くに従って、原料濃度が下がり生成物濃度が上がる。定常状態では、管のそれぞれの場所での原料濃度や生成物濃度は一定である。物質が管の中にいる時間を滞留時間という。物質の体積変化などがない場合には、平均滞留時間は管の断面積と長さから簡単に計算することができる。この滞留時間が、バッチ型反応器での反応時間に相当する。滞留時間は、その他の条件が一定であるならば、入口からの距離に比例する。つまり、時間は空間に変換されている。言い換えると、管の長さ（空間）を調節することにより時間を制御できる。

滞留時間で反応を制御する

フロー型の反応器での滞留時間制御について、有機リチウム化合物の生成と反応を例にして説明する。一般に、有機リチウム化合物は活性が高くエステルなどと速やかに反応することが知られている。たとえば、*o*-ブromo安息香酸メチルをリチオ化した有機リチウム化合物は $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ でも速やかに別の有機リチウム種分子のエステル部分と反応して二量化することが知られている。そのため、この有機リチウム化合物を様々な求電子剤との反応に利用することは困難である。バッチ型反応器で合成的なスケールで反応を行う場合、滴下などに時間がかかるので、その間に有機リチウム化合物が分解（二量化）を起こす。しかし、フロー型反応器を用い、有機リチウム化合物を素速く発生させ、それが分解する前に短時間で別の場所へ移動させ、求電子剤の反応を行えば問題ない。実際、図1の装置のフロー型反応器 R1 での滞留時間（有機リチウム化合物を生成させ求電子剤と反応させるまでの時間）を 0.1 秒以下にすると $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 付近でも分解させることなく反応に利用できることがわかった²⁾。

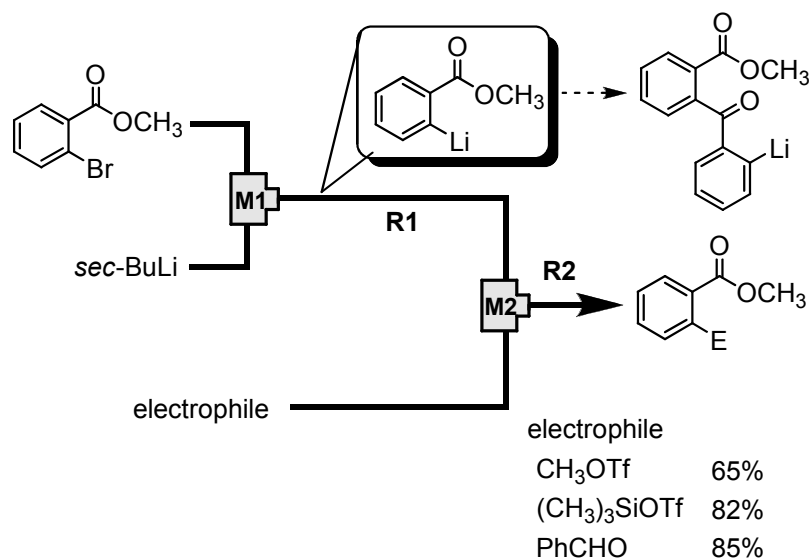


図 1. フローマイクロリアクターシステム (M1, M2: マイクロ混合器、R1, R2: マイクロフロー反応器) を用いたアルコキシカルボニル基を有するアリールリチウム種の発生と反応

最適な滞留時間を求める

では、どのようにして最適な反応時間 (滞留時間) を設定すればよいのだろうか。原料が有機リチウム化合物に変換されるのに十分で、しかも分解は起こらない時間領域に設定すれば、中間体と後から加えた求電子剤との反応で得られる生成物の収率が最大になるはずである (図 2)。

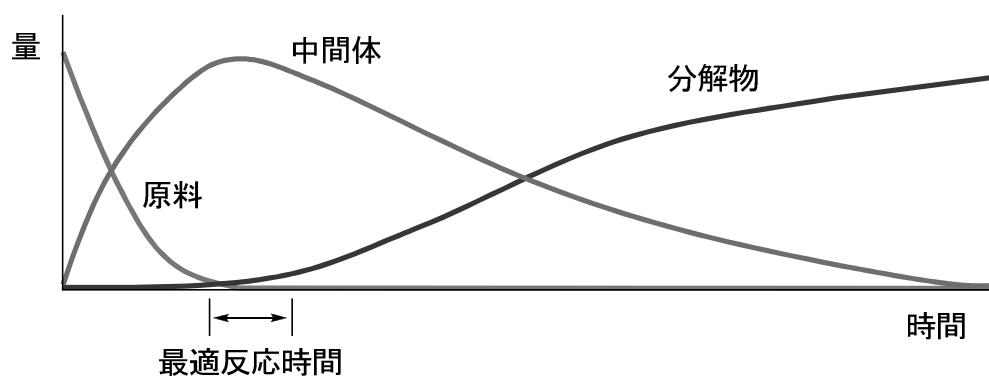


図 2. 反応の一般的プロファイルと最適反応時間

そのような滞留時間になるように反応管の長さや流量を設定すればよい。しかし、いつもこのような時間領域が存在するとは限らない。また、存在しても、現在の装置で制御できる領域内 (およそ数ミリ秒以上) に入るとは限らない。しかし、反応速度は温度に依存するので、温度を変えることによって生成反応と分解反応を十分に分離し、しかも滞留時間を調節可能な領域におさめられる場合がある。そのために、まず、温度と滞留時間を変化させて反応を解析する。図 3 は、*o*-ブromo安息香酸エチルから発生させた有機リチウム中間体をアルコールでトラップしプロトン化生成物の収率を温度と滞留時間に対して等高線図として表したものである。このよ

うな図をつくり収率と温度・滞留時間との関係を求めると、反応条件の最適化が迅速に行えると同時に反応機構に関する詳細な情報も得られる。

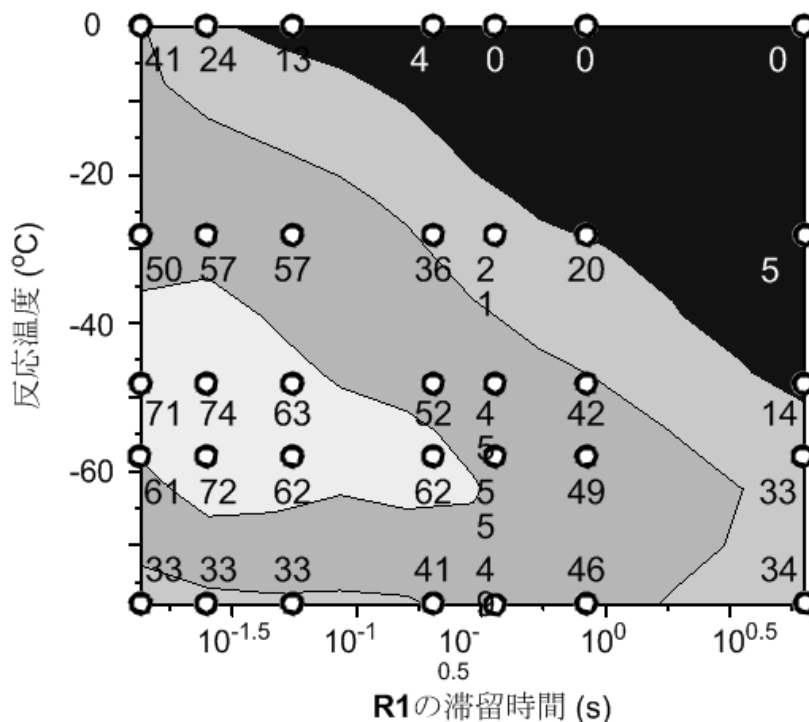


図3. 温度-滞留時間マップ（生成物の収率（数字）を温度と滞留時間に対して等高線図として表した図）

なぜマイクロなのか

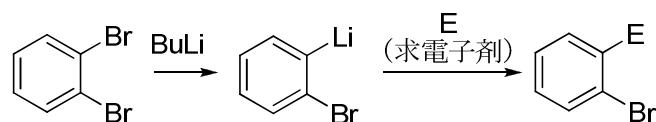
反応時間制御といっても、1時間や1日かかる反応であれば、フロー型反応器は必要なく、バッチ型反応器で十分である。しかし、反応が速い場合にはフロー型反応器が不可欠である。フロー型反応器で滞留時間を制御する場合に注意しなくてはならないことがある。それは混合時間である。多くの反応は二つあるいはそれ以上の物質を混ぜて反応を開始する。たとえば、フロー型反応器で二つの物質を混ぜて反応を開始し、滞留時間1秒で停止剤を導入して反応を停止するとする。反応時間は1秒以下ということになる。しかし、反応時間1秒ということを保証するためには、二つの物質が混合して均一溶液ができるまでの時間（混合時間）が1秒より十分短い必要がある。1秒間かけてゆっくり混合していたのでは、反応時間は決まらない。したがって、フロー型反応器で滞留時間を短く制御するということは、混合時間をそれよりもはるかに短くすることができてはじめて可能になる。大きなフロー型反応器ではなかなかこれが困難である。ここにフローマイクロリアクターの必要性がある。また、高速な反応では、短時間に大きな反応熱が発生することが多く、そのため熱の除去も大きな問題となる。マイクロにすると単位容積あたりの表面積が増大する。従って、マイクロリアクターは、マクロな反応器に比べて熱移動が高速に行えるので、反応熱除去の点でも有利である。

どんな反応ができるのか

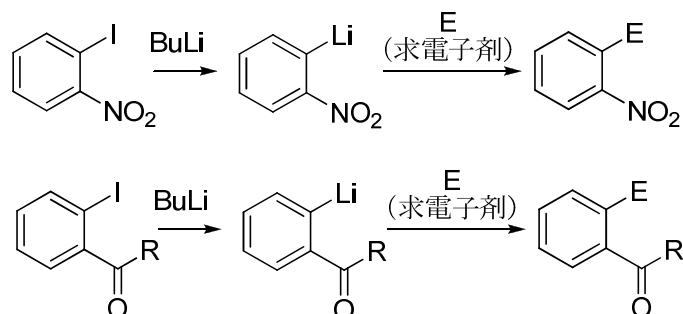
本法の最大の利点は、滞留時間を短く精密に制御することによってフラスコなど

では実現困難な短寿命中間体を活用する分子変換が可能となることである。図4にそのような反応の例として *o*-ジブロモベンゼンのハロゲン-リチウム交換反応³⁾ ニトロ基をもったアリールリチウム種の発生と反応⁴⁾、およびエポキシドのリチオ化反応⁵⁾を示す。講演ではその他の例についても紹介する予定である⁶⁾。

(a) *o*-ジブロモベンゼンのリチオ化
および求電子剤との反応



(b) ニトロ基やケトンカルボニル基をもったアリールリチウム種の発生および求電子剤との反応



(c) スチレンオキシド類の脱プロトン化
および求電子剤との反応

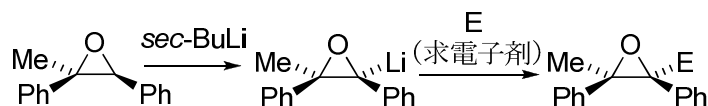


図4. フローマイクロ合成の反応例

結語

時間を空間で制御する合成化学は、フローマイクロリアクターを用いることにより、ミリ秒単位の精密な時間領域内で反応を行い、短寿命活性種を収率よく発生させるとともに、それが分解する前に反応に利用できる点で優れている。このような超高速合成化学をわれわれは Flash Chemistry⁷⁾とよんでいる。Flash Chemistry では、活性種を活用した反応集積化⁸⁾も可能になるので、従来のフラスコ化学では達成困難な直截的な分子変換が実現でき、合成化学に新たな可能性を与えると期待される。Flash Chemistry など新しい合成化学を可能にするフローマイクロリアクターの将来に期待したい。

参考文献

1. (a) Jähnisch, K.; Hessel, V.; Löwe, H.; Baerns, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 406. (b) Doku, G. N.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N.; van den Berg, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2733. (c) Watts, P.; Haswell, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 235. (d) Geyer, K.; Codee, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434. (e) deMello, A. J. *Nature* **2006**, *442*, 394. (f) Song, H.; Chen, D. L.; Ismagilov, R. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7336. (g) Kobayashi, J.; Mori, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 22. (h) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300. (i) Ahmed-Omer, B.; Brandtand, J. C.; Wirth, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733. (j) Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Sato, M.; Ryu, I. *Synlett* **2008**, 151. (k) Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450.
2. Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7833.
3. (a) Usutani, H.; Tomida, Y.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046. (b) Nagaki, A.; Tomida, Y.; Usutani, H.; Kim, H.; Takabayashi, N.; Nokami, T.; Okamoto, H.; Yoshida, J. *J. Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1513.
4. (a) Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063. (b) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nature Communications* **2011**, *2*: 264..
5. (a) Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1654. (b) Nagaki, A.; Takizawa, E.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 486.
6. (a) Nagaki, A.; Takabayashi, N.; Tomida, Y.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2008**, *18*, 3937. (b) Nagaki, A.; Takabayashi, N.; Tomida, Y.; Yoshida, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No16, 1. (c) Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3614. (d) Nagaki, A.; Kim, H.; Usutani, H.; Matsuo, C.; Yoshida, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1212. (e) Tomida, Y.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3744.
7. (a) Yoshida, J. *Flash Chemistry. Fast Organic Synthesis in Microsystems*: Wiley-Blackwell, 2008; (b) Yoshida, J. *Chem. Commun.* 2005, 4509. (c) Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450. (d) Yoshida, J. *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 33.
8. (a) Suga, S.; Yamada, D.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 404. (b) Yoshida, J.; Saito, K.; Nokami, T.; Nagaki, A. *Synlett* **2011**, 1189.