

博士論文

二相交互流を利用したフローマイクロ有機光反応の高効率化
に関する研究

2020年3月

奈良先端科学技術大学院大学

物質創成科学研究科

反応制御科学研究室

中野 百恵

目次

略語表	1
第1章 序論	
1-1 有機光化学の歴史と発展	2
1-2 フローマイクロリアクター合成の特徴	4
1-3 フローマイクロリアクターの有機光反応への適用	11
1-4 本論文の内容	14
1-5 参考文献	18
第2章 水との液-液二相交互流を利用した有機光反応	
2-1 フローマイクロリアクターを利用した Paternó-Büchi 反応の高効率化	20
2-2 溶液薄膜層形成の影響に関する調査	28
2-3 セグメント内部混合の影響に関する調査	31
2-4 セグメント内での光閉じ込めの影響に関する調査	33
2-5 生産性の評価	37
2-6 小括	40
2-7 参考文献	41
2-8 実験項	41
第3章 窒素ガスとの気-液二相交互流を利用した有機光反応	
3-1 単一相流と窒素ガスを利用した二相交互流反応の比較	44
3-2 溶液薄膜層形成の影響に関する調査	47
3-3 セグメント内部混合の影響に関する調査	51
3-4 セグメント内での光閉じ込めの影響に関する調査	52
3-5 生産性の評価	54
3-6 小括	55
3-7 参考文献	56
3-8 実験項	56
第4章 水と窒素ガスの不活性物質としての評価	58
第5章 窒素ガスを利用した二相交互流の他の光反応系への展開	
5-1 Paternó-Büchi 反応	61
5-2 光アミノ化反応	64

5-3 光オキシトリフルオロメチル化反応	66
5-4 小括	70
5-5 参考文献	70
5-6 実験項	71
第6章 総括	77
研究業績	82
謝辞	87

略語表

d.e.	diastereomer excess
dba	dibenzylideneacetone
DCB	dicyanobenzene
DIB	iodobenzene diacetate
Et	ethyl
<i>fac</i>	facial
FEP	fluorinated ethylene propylene
GC	gas chromatography
HOMO	highest occupied molecular orbital
LC/MS	liquid chromatography-mass spectrometry
LED	light emitting diode
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i> -DCNB	meta-dicyanobenzene
Me	methyl
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser effect spectroscopy
Np	naphthyl
OAc	acetoxy
Ph	phenyl
PNC	photo nitrosation of cyclohexane
ppy	2-phenylpyridine
PTFE	polytetrafluoroethylene
STY	space time yield
THF	tetrahydrofuran

第1章 序論

1-1 有機光化学の歴史と発展

私たちの身の回りでは、通信・情報処理から医療にわたる広い分野で、主に紫外域から近赤外域の光が活用されており、私たちの生活を支えている。有機物質がこれらの領域の光エネルギー ($h\nu$) を吸収し、高エネルギーの励起状態を経由して進行する反応を有機光反応と呼ぶ。有機光反応は反応の駆動力が光エネルギーであることから、反応を行う温度に制限がない。

光反応では、まず有機物質が照射光を吸収し、高エネルギーの励起種を生じる。この高エネルギー励起種は、熱的に発生させることが困難であり、それゆえ、熱条件では達成困難な化学変換を可能とする。基底状態の分子が光のエネルギーを吸収した後、高エネルギーの励起種となり、その後、起こり得る過程を表したものに Jablonski 図がある (Figure 1-1)¹。基底状態の分子は光を吸収することによって、励起一重項状態となる。その後、反応が進行するルート、蛍光を発して基底状態に戻るルート、熱などを発して基底状態に戻るルートである無放射過程、項間交差と呼ばれる過程を経て、励起三重項状態になるルートなど、様々な過程を経る可能性がある。励起三重項状態にある分子は反応が進行したり、蛍光発光よりも寿命の長いりん光を発して光を吸収する前の元の基底状態に戻る。

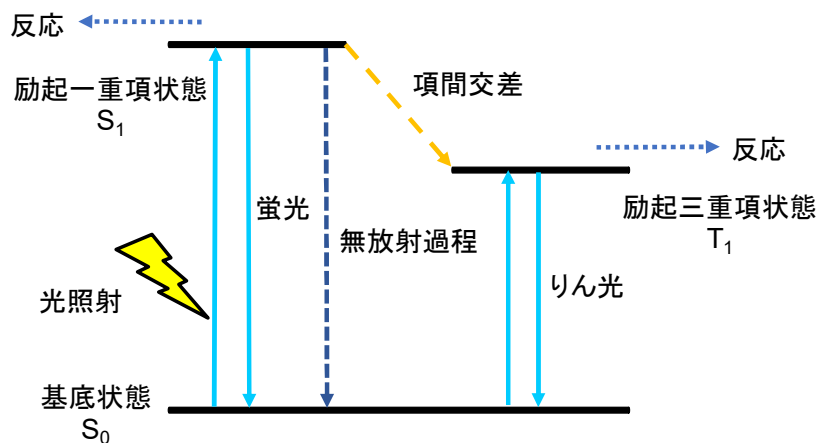
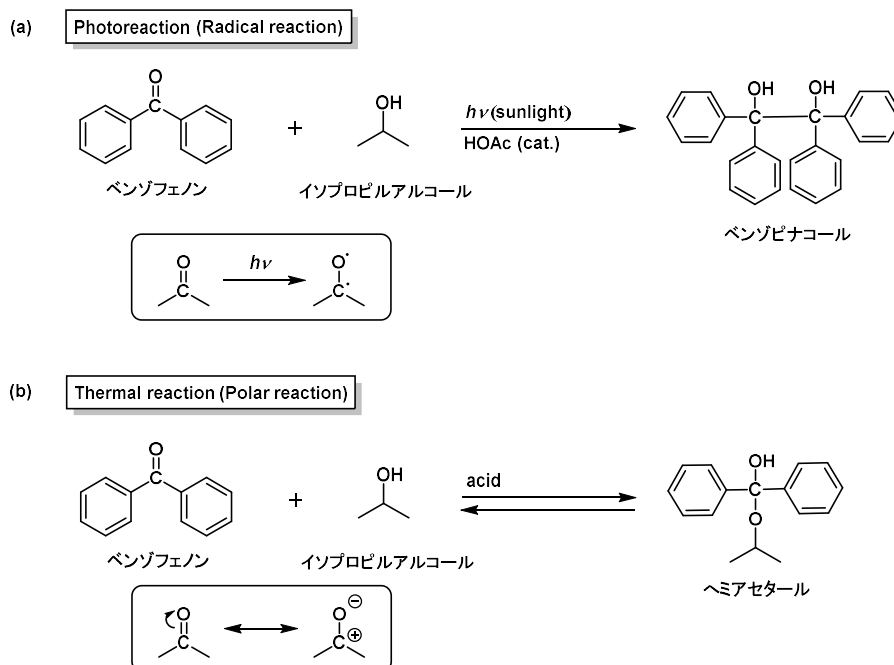


Figure 1-1. Jablonski 図

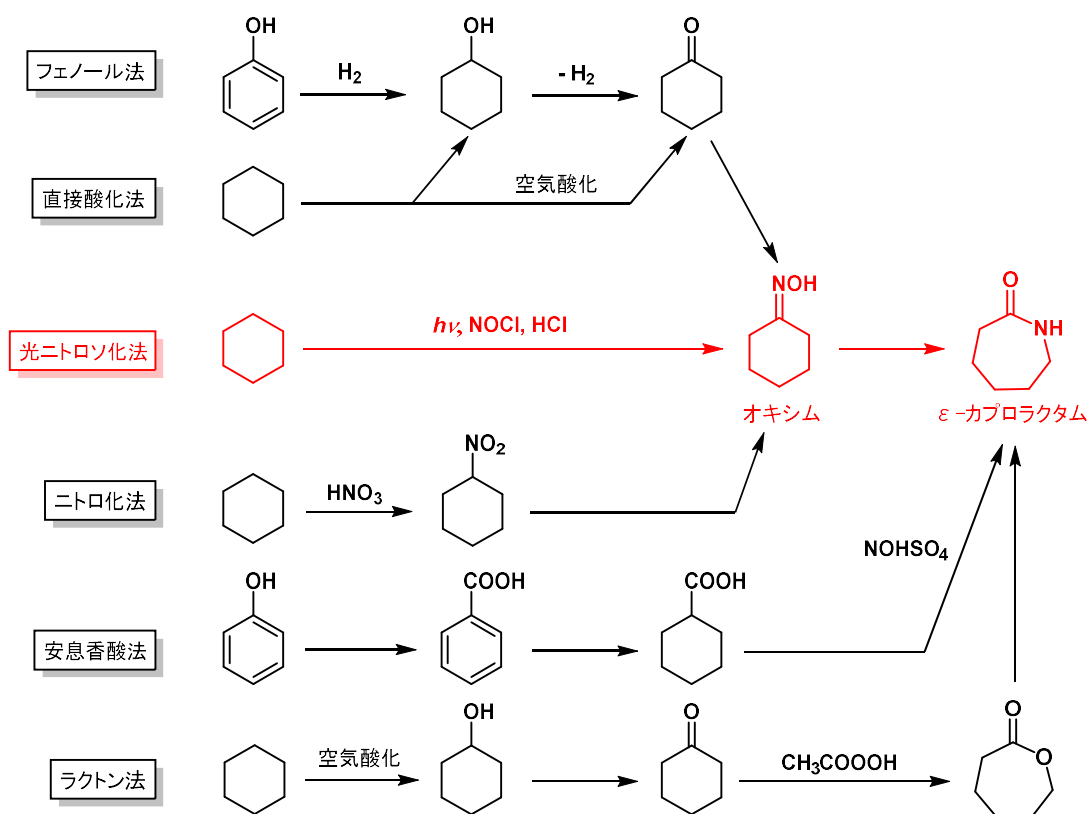
1900年、イソプロピルアルコール中でベンゾフェノンに太陽光を照射することでベンゾピナコールが生成する有機光反応が発見されて以来 (Scheme 1-1)²、世界中の多くの研究者が有機光反応に着目し研究が進められ、現在では有用な有機合成手法の一つとして広く用いられるようになってきている。例えば、上述のイソプロピルアルコール中のベンゾフェノンの光二量化では、ベンゾフェノンが光励起を経て、そのカルボニル ($C=O$) 基がビラジカル中間体へ変換される。このラジカルによるイソプロピルアル

コールのメチン水素の引き抜き、ホモカップリングにより、ベンゾピナコールを生成する (Scheme 1-1a)。一方、同じ反応剤を光照射せずに反応させると、ベンゾフェノンの分極性に支配され、求電子性の高いカルボニル炭素へのイソプロピルアルコール酸素の求核付加が進行し、ヘミアセタールが生成する (Scheme 1-1b)。



Scheme 1-1. (a) 光反応と (b) 熱反応の比較

光反応を大規模工業生産で用いた世界初の例として、東レ株式会社が PNC 法 (光ニトロソ化法、Scheme 1-2)³ によってナイロンの中間原料である ϵ -カプロラクタムの合成を行った報告が知られている。PNC 法は、塩化ニトロシルを光照射下で反応させることにより、ワンポットでカプロラクタム前駆体のオキシムへと変換する手法である。本手法は選択性も良く、工程数が古典的方法 (フェノール法、直接酸化法、ニトロ化法、安息香酸法、ラクトン法、Scheme 1-2) と比べて大幅に削減されており、光源も大型高圧水銀灯から、消費電力が低く、長寿命で、熱の発生も小さい LED 光源に変えるなど工夫されている。このように、光反応を工業的に利用することによって、段階数の短縮や副生成物の低減など、大きなメリットが期待される。



Scheme 1-2. ε-カプロラクタムの合成法

1-2 フローマイクロリアクター合成の特徴

近年、新しい反応場としてフローマイクロリアクターと呼ばれる微小反応容器が注目されている⁴。この反応器は、1~1000 μm サイズの流路を有しており、その内部に反応溶液を連続流通させるフロー状態で反応を行う。従来のバッチ型反応(フラスコを使用した反応)と比較して反応空間を縮小することで、その非常に小さい構造に起因する様々な特徴を利用した化学反応が数多く報告されている⁵。フローマイクロリアクターの特徴としては、①比表面積が大きい、②フラスコでは危険な反応を実施出来る、③交直流や層流といった特殊なフローモードを容易に作り出すことが出来る、④高速な混合と空間的反応集積化が可能、⑤反応のリアルタイム追跡が可能といった点が挙げられる。以下、これらのフローマイクロリアクターの特徴を利用した報告例を述べる。

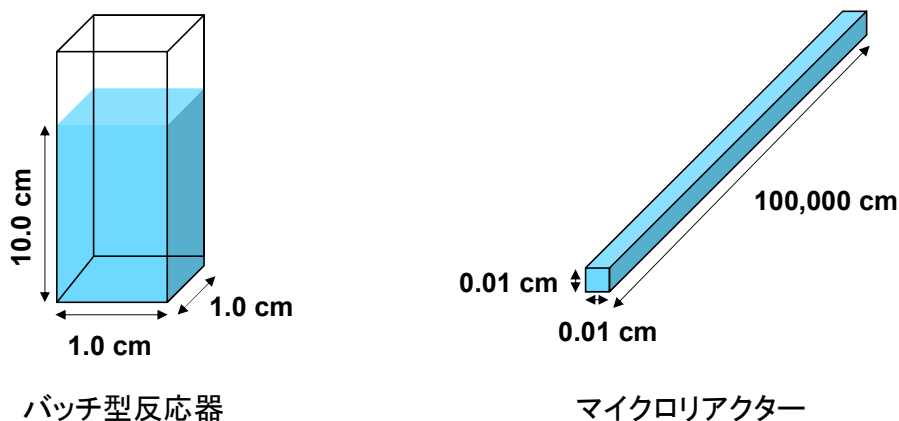
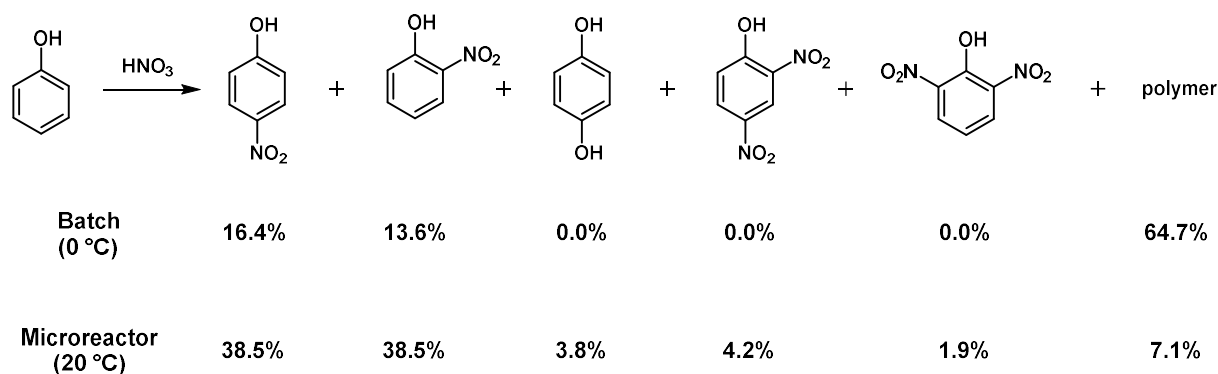


Figure 1-2. 10 cm³の容積をもつバッチ型反応器とマイクロリアクターの比較

最初にバッチ反応器と比較して、①比表面積が大きいという特徴に関して述べる。例えば、直方体のバッチ型反応器の容積が 10.0 cm³ (1.0 cm×1.0 cm×10.0 cm)だと仮定すると、同じ容積のフローマイクロリアクターが 10.0 cm³ (0.01 cm×0.01 cm×100,000 cm)の流路を有することになる (Figure 1-2)。この時、バッチ型反応器の表面積は 42 cm²となる。一方、フローマイクロリアクターの表面積は約 4000 cm²となり、これはバッチ型反応器の約 95 倍である。このような表面積の増加により、外部との熱交換が効率的に行われ、熱制御が容易になる。

この比表面積の拡大により、反応熱を効率良く除熱して効率的な反応を実施した例として、Roberge らが報告したフェノールのニトロ化反応が挙げられる⁶。この反応は、170 kJ/mol もの激しい発熱反応であり、ニトロ化生成物の分解や爆発の可能性を伴うため、スケールアップや工業化が困難な反応とされている。しかし、この反応をガラス製のマイクロリアクター内で行った場合、厳密な温度制御が可能で、副生成物の生成が抑えられると共に良好な収率でニトロフェノールが得られる。Scheme 1-3 に示すようにバッチ反応では、ニトロ化が進行するにつれて反応温度が 60 °C 近く上昇してしまい、大量のポリマー状の副生成物が生じる。一方で、フローマイクロリアクターを使用すると、ポリマー状の副生成物は減少し、目的のニトロフェノール生成物を選択的に得ることが可能となる。



Scheme 1-3. フェノールのニトロ化(バッチ反応とガラス製マイクロリアクターの比較)

次に、②フラスコでは危険な反応を実施出来るという利点に関して述べる。柳らは、二重管型フローマイクロリアクター (tube-in-tube リアクター) を用いて、ギ酸と濃硫酸から発生させた一酸化炭素をカルボニル源とするフロー型カルボニル化反応を報告している⁷。tube-in-tube リアクターは、内管として高いガス透過性を有するテフロン[®]AF-2400 チューブを用い、外管としてステンレス製チューブを用いた二重管で形成されている (Figure 1-3)。本システムを用いることによって、バッチ反応と比較して、発生させた一酸化炭素を即座に消費することが可能となるため、有毒な一酸化炭素ガスを安全に取り扱うことが出来る。ギ酸と濃硫酸を内管へ送液し、外管には触媒と基質混合溶液を送液する。内管で発生した一酸化炭素は外管へと透過し、反応が進行してカルボニル化生成物が得られる。例として、4-ヨードアニソールとヘキシルアミンの一酸化炭素発生型カルボニル化反応では、2 時間 42 分のフロー時間で 81 % の収率で目的生成物を得ることが出来る (Scheme 1-4)。

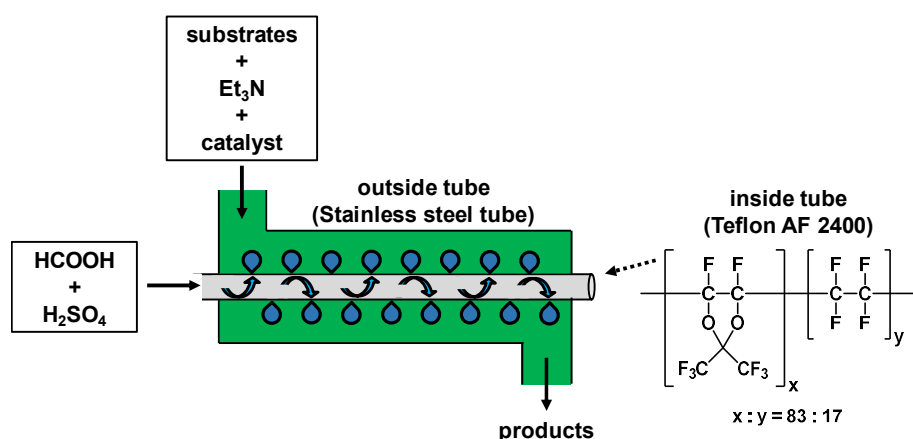
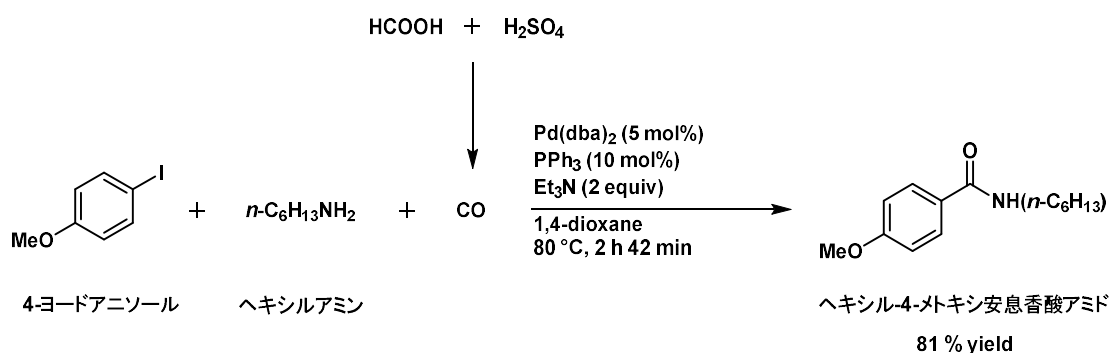


Figure 1-3. tube-in-tube リアクターを用いたカルボニル化反応



Scheme 1-4. 4-ヨードアニソールとヘキシルアミンの一酸化炭素発生型カルボニル化反応

次に、③交直流や層流といった特殊なフローモードを容易に作り出すことが出来るという利点に関して述べる。この特殊なフローモードは、バッチ反応では作製することが出来ない。

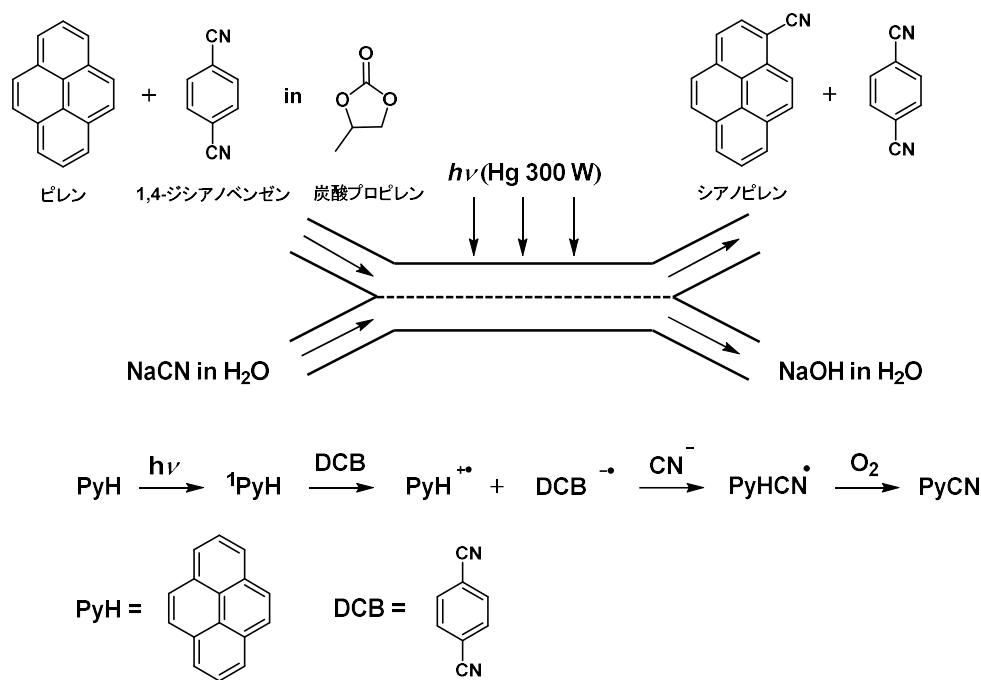
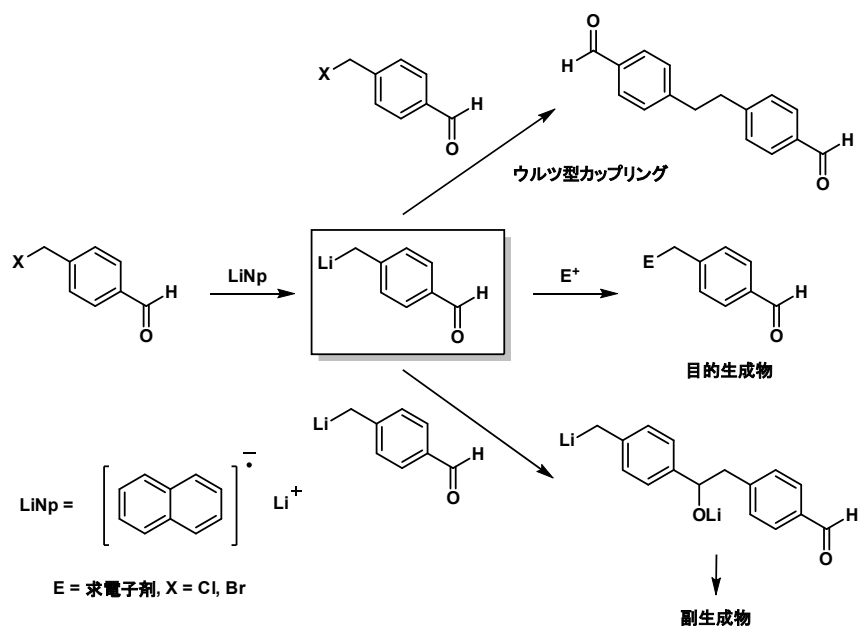


Figure 1-5. 層流界面におけるピレンの光シアノ化

次に、④高速な混合と空間的反應集積化が可能という利点に関して述べる。空間的反應集積化とは、複数の反応器を空間的に配置し、それぞれの反応器で同時に反応を行うものである。反応器間の物質移動を高速に行うためには、バッチ系よりも微小空間で反応を行う連続フロー系のほうが有利である。また、フローマイクロリアクターの短い滞留時間の特性を活かすことにより、ミリ秒程度の寿命をもつ短寿命活性種を中間体とする反応の集積化が可能となる。この反応の空間的集積化と短寿命活性種を利用したものとして、吉田らが報告した分子内にアルデヒドやカルボニル基を有するアリール有機リチウム種と求電子剤との反応が挙げられる¹⁰。本反応は、有機リチウム種の発生と、続く求電子剤との反応を集積化させている。基質のベンジルハライド種とリチウムナフタレニド(LiNp)のリチウム-ハロゲン交換により生成した有機リチウム種の反応性が高いために、バッチ反応では望まない副反応が進行することが知られている(Scheme 1-5)。副反応の例として、ウルツ型カップリング反応や、有機リチウム種によるアルデヒドへの分子間求核反応などが挙げられる。



Scheme 1-5. アルデヒドを有するベンジルハライド種の反応

この副反応を防ぐためには、有機リチウム種をすばやく調製し、それが副反応を起こす前に、求電子剤と反応させることが重要で、マイクロミキサーを用いて高速混合を行うことにより生成物の選択性が向上すると予想される。まず、基質のベンジルハライド種と LiNp のリチウムハロゲン交換反応を最初のステンレス製のマイクロミキサー内で行い (Figure 1-6)、次に生成した短寿命のリチウム種と求電子剤との反応を 2 つ目のマイクロミキサー内で高速に混合させることにより (混合時間例 1.3 ms)、望みの生成物が選択的に得られることが報告されている。本手法は、バッチ反応では実現することの出来ない、反応集積化と高速混合、そしてアトムエコノミー、ステップエコノミーな手法であると言える。

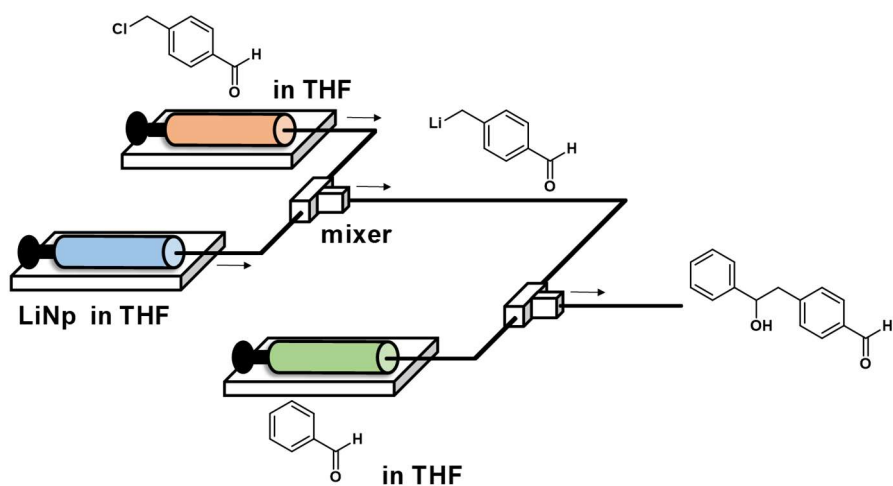
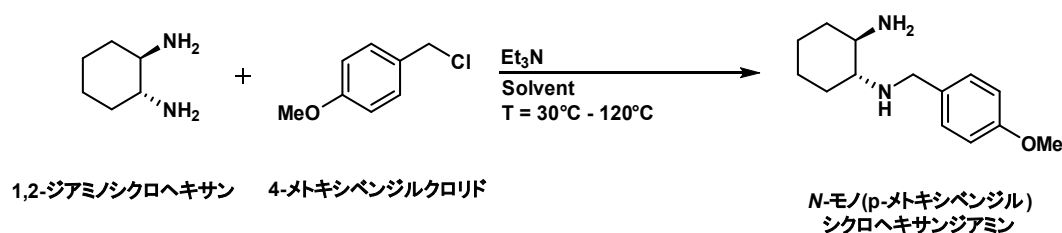


Figure 1-6. フローマイクロリアクターシステム

さらに、⑤反応のリアルタイム追跡が可能という利点に関して述べる。Jensen らによって、Scheme 1-6 に示すトランス 1,2-ジアミノシクロヘキサンの 4-メトキシベンジルクロリドによるアルキル化において、リキッドハンドラー、LC/MS、チューブリアクターを用いることによって、リアルタイム追跡が可能であることが報告されている¹¹。リキッドハンドラーとは、サンプルの移し替えや希釈・薬品添加など、実験に必要な種々の液体操作を自動で行うことが出来る装置を指す。本反応をバッチ反応で行うと、最適溶媒の検討の際に逐一試薬を投入し、実験セットを組み立て直す必要があるだけでなく、後処理を行い原料転化率や生成物収率を求めなければならない。しかし、Figure 1-7 のフローマイクロリアクター装置を用いると、ポンプとリキッドハンドラーに反応剤や溶媒をセットして送液し、チューブリアクター内で反応を行い、その後、LC/MS に溶液が移動し、反応の転化率や収率を後処理なしでリアルタイムに知ることが出来る。更に、リキッドハンドラーに溶媒をセットしておくだけで様々な溶媒を、実験セットを組み立て直す必要なしで検討することが出来る。この手法は、バッチ反応では行うことの出来ない反応のリアルタイム追跡が可能な例と言える。



Scheme 1-6. 1,2-ジアミノシクロヘキサンの 4-メトキシベンジルクロリドによるアルキル化

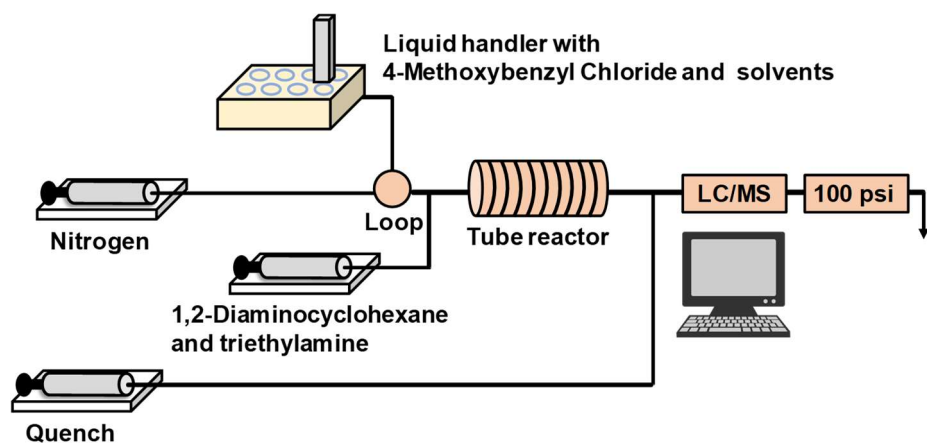


Figure 1-7. 装置図

ここまでフローマイクロリアクターの特徴を実例と共に述べてきた。フローマイクロリアクターは研究室のみで使用されているのではなく、実際に産業界にも導入が進んでいる¹²。ここでは、その一例を述べる。

株式会社日立プラントテクノロジーでは、フローマイクロリアクターを用いてジメ

従って、工業的に使用されている大きな反応容器内では、光が透過する距離 l が長い
ため、溶液の吸光度 A が大きくなり、結果、照射表面付近の基質分子のみが外部か
ら照射された光を吸収し、溶液全体には光が照射されないことが想定される。また、
これを解決するために長時間光照射すると、副反応や二次反応が引き起こされるとい
う別の問題が生じる。有機光反応をフローマイクロリアクターで実施することにより、
 μm サイズへと光路長を短くすることが可能であるため、リアクター内の基質分子に、
光が効率的に照射されることが期待出来る (Figure 1-9)。実際に、フローマイクロリア
クターを用いた光反応が多数報告されており、学术论文も年々、増加し続けている¹⁴。

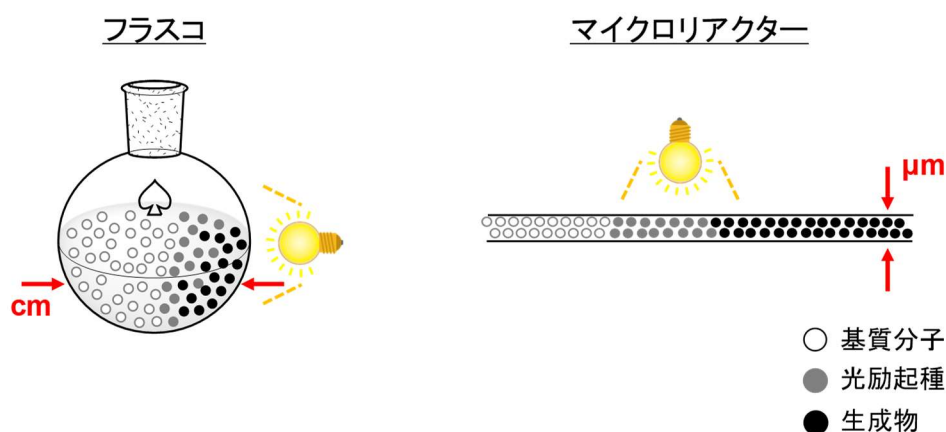
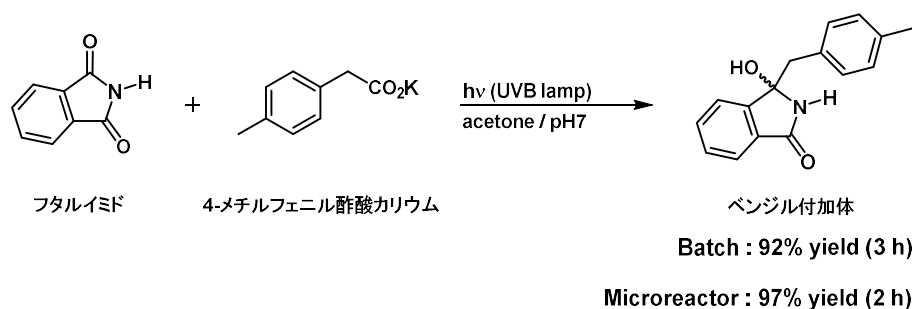


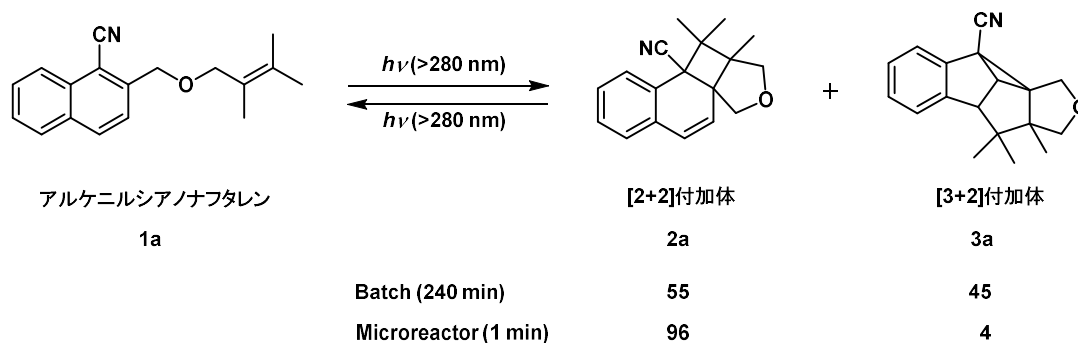
Figure 1-9. フラスコでの反応とマイクロリアクターの比較

例えば、フタルイミドの光脱炭酸ベンジル化反応において、フローマイクロリアク
ターを利用すると、バッチ型反応より効率良く光反応が進行することが Oelgemöller
らによって報告されている¹⁵。本反応は、基質のフタルイミドに 4-メチルフェニル酢
酸カリウムが光脱炭酸を伴いながら付加する反応であり、UVB (315~280nm) ランプ照
射下、アセトンが溶媒、光増感剤として働くことによって反応が進行する (Scheme 1-8)。
バッチ反応では 3 時間の光照射で、目的生成物を 92% の収率で得ることが出来る。一
方、ガラス製のフローマイクロリアクターを用いると、2 時間の光照射で目的生成物
を 97% の収率で得ることが出来る。この反応時間の短縮は、光が透過する距離 l が短
くなることによって、先述した Lambert-Beer の法則より、溶液の吸光度 A が小さくな
り、反応器内の溶液に対して光を均等に、かつ効率的に照射出来るフローマイクロリ
アクターの効果が顕著に表れていると考えられる。



Scheme 1-8. フタルイミドの光脱炭酸ベンジル化反応

また、フローマイクロリアクターを利用することによって、精密な反応時間制御が可能になることを利用し、過剰な光照射による副生成物の生成を抑えることが出来る。水野らは、アルケニル基をもつナフタレン環への分子内光付加環化反応において、バッチ反応では1,2位への[2+2]付加と、2,4位への[3+2]付加の2種類の付加環化反応が競争的に進行するが、フローマイクロリアクターを用いることによって、[2+2]付加体を高選択的に得ることが出来ることを報告している (Scheme 1-9)¹⁶。バッチ反応では、生成した[2+2]付加体が用いた同じ波長の光 (>280 nm) で出発物質に容易に戻ってしまうため、長時間光照射すると、[3+2]付加体が徐々に蓄積し、最終的に[3+2]付加体が主生成物となってしまふ。一方、フロー系では生成した[2+2]付加体が光照射の系外に移動するため、[2+2]付加体のみを短時間で高選択的に与える (Figure 1-10)。本手法では、フローマイクロリアクターを利用して光照射時間を最小限にすることによって、目的生成物の収率を向上させている。



Scheme 1-9. ナフタレン環への[2+2]および[3+2]分子内光付加環化反応

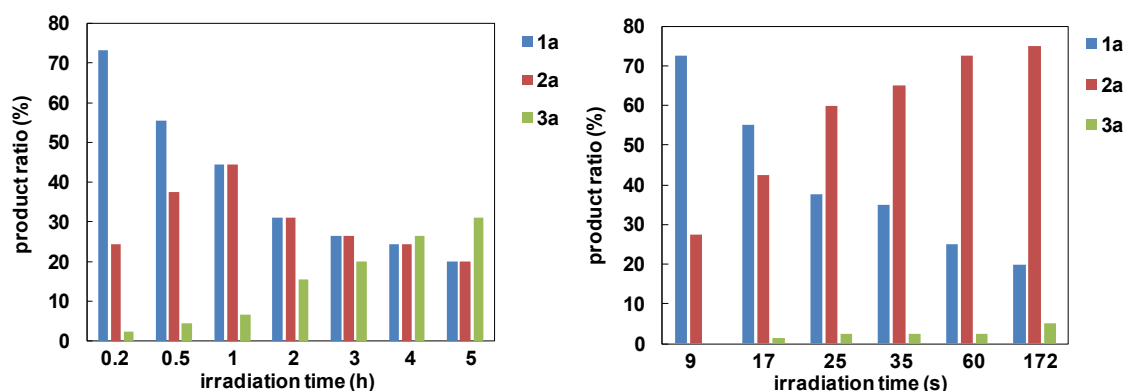


Figure 1-10. バッチ反応(左図)とフローマイクロリアクター反応(右図)における経時変化

1-4 本論文の内容

前項に示すような様々な報告から、有機光反応にフローマイクロリアクターを合成手法の一つとして用いることは、反応の高効率化を図る上で重要なことが分かる。所属研究室でも、フローマイクロリアクターを用いて有機光反応の高効率化を達成している¹⁷。特にバッチ反応では作ることの出来ない、二相交互流に着目した研究がされてきた。二相交互流は大きく分けると2種類ある。1つ目は、気相と液相が交互に並ぶ気-液二相交互流である。例えば、当研究室ではフェニルメントール補助基を持つシクロヘキセノンカルボン酸誘導体とエチレンとのジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応を気相と液相からなる二相の界面で行い、バッチ反応と比べて反応の高効率化を達成している¹⁸。この反応は気体であるエチレンガスと溶媒に溶けている基質との反応であり、気相と液相の界面積が重要な要素となる。従来のバッチ反応では、液相の単位体積あたりの気相との接触面積が小さいため、結果として反応時間が長くなる。しかし、本反応では気相と液相が交互に並ぶ交互流にして光照射を行ったため、液相の単位体積あたりの気相との接触面積がバッチ反応と比較して増加し、エチレンガスが基質と接触しやすくなり、反応時間が短くなったと考察されている (Figure 1-11)。

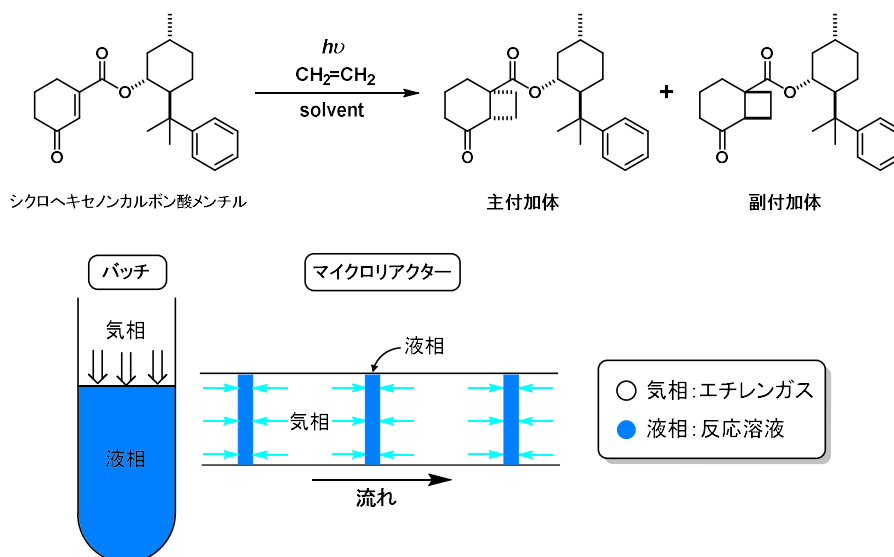


Figure 1-11. ジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応

2つ目は、混合しない2種の液相が交互に並ぶ液-液二相交互流である。例えば、当研究室では、キラルなベンゾイルギ酸メンチルと2,3-ジメチル-2-ブテンとのPaternó-Büchi反応で、反応溶液と反応に関与しない不活性相の水からなる二相交互流を利用することで、溶液のみをチューブ内に送液する単一相流と比較して短時間で原料転化率・生成物収率が向上することを見出している (Figure 1-12)¹⁹。

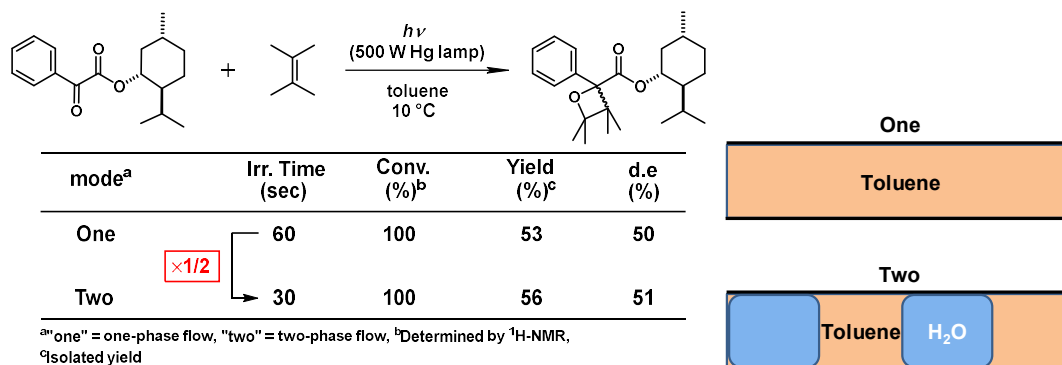


Figure 1-12. 水を利用した二相交互流による反応効率の向上

このジアステレオマー生成物を与える[2+2]光付加環化反応である Paternó-Büchi 反応 (Figure 1-12) において、単一相流を用いると、60 秒の光照射時間で 100%の転化率を示したが、水を利用した二相交互流では半分の 30 秒の光照射時間で 100%の転化率を示した。このように、反応速度は二相交互流を用いることによって半分の時間に短縮された。一方で、収率やジアステレオマー過剰率は単一相流、二相交互流どちらも変わらなかった。この反応溶液と水から作製した二相交互流による反応効率の(転化率・収率)向上は、3つの現象が主な要因であると考察してきた。

1つ目は、薄膜効果と呼ばれる現象である。これまでに、反応溶液と水との二相交

互流において、反応溶液と用いるチューブとの親和性が高い場合、水相とチューブの間に反応溶液の薄膜層が形成されることが報告されている (Figure 1-13)²⁰。この反応溶液薄膜層内における光反応では、光路長は極めて短くなっているため、非常に高効率な光照射が起きていると考えられる。



Figure 1-13. チューブ内の図(溶液薄膜層の効果)

2つ目は、混合効果と呼ばれる現象である。フローマイクロリアクターは微小空間をもつ反応容器であるため、高速な混合が可能となり、高効率な混合が期待出来ることは序論で述べた。二相交互流では、各セグメント内で内部循環が起こり、溶液の混合が高効率で進行することが知られており²¹、この現象は、単一相流では起こらない (Figure 1-14)。この高速な混合が反応剤同士の接触確率を高め、反応効率が向上する。

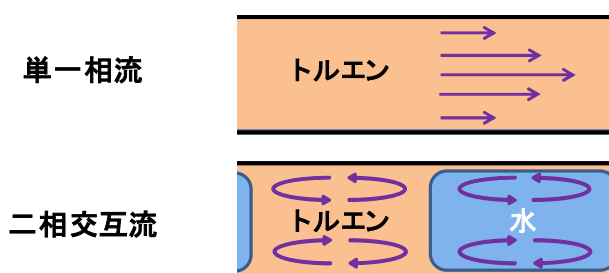


Figure 1-14. チューブ内の図(混合効果)

3つ目は、光閉じ込め効果と呼ばれる現象である (Figure 1-15)。二相交互流内は、有機溶媒(トルエン)や不活性相(水)、およびフローマイクロリアクターとして用いた FEP (Fluorinated Ethylene Propylene) チューブの屈折率がそれぞれ異なる (トルエン 1.50、水 1.33、FEP チューブ 1.34)。このように異なる屈折率場が存在する環境では、物質間の境界面における光反射の影響を無視することができない。水とトルエン、FEP チューブとトルエン、それぞれの境界面で、一部の光は透過するが一部の光は反射する。そのため、最も高い屈折率を示す溶液相内に光が閉じ込められ、結果として効率良く光反応が進行すると予想している。光を閉じ込めるという事例はこれまでに報告されているが²²、二相交互流において反応溶液相内に光を閉じ込めるという発想は前例がない。

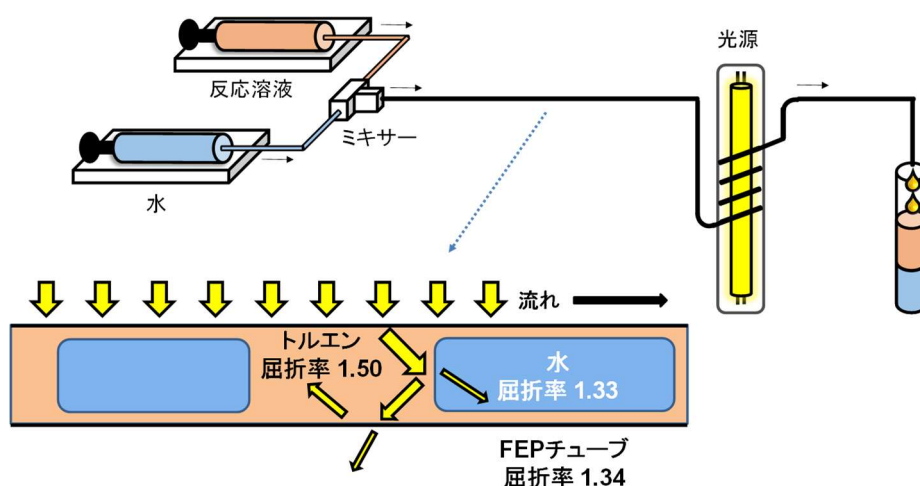


Figure 1-15. チューブ内の図（光閉じ込め効果）

一方、この前例研究では二相交互流にすると、反応時間は短縮するものの、全体の中の有機相の割合は2分の1になるため、単位時間における生産量の観点からは、単一相流を超えることが出来なかった。

本研究ではまず、第2章において Paternó-Büchi 反応を用い、反応溶液相と水相から成る二相交互流を使用することによる反応効率向上の要因を明らかにすることを目的とした。併せて、本手法をより実践的な合成技術として確立するために、二相交互流の生産量を単一相流の生産量より向上させることも目的とした。

続いて第3章では、二相交互流において反応不活性物質として窒素ガスを導入し、その有効性を検証した。第4章では不活性物質として用いた水と窒素ガスの評価、第5章では窒素ガスを利用した二相交互流の他の光反応系への展開について述べる。最後に、第6章で本論文を統括する。

1-5 参考文献

1. 井上晴夫、高木克彦、佐々木政子、朴鐘震、*光化学 I*、丸善、1999 年。
2. 徳丸克己、*光化学の世界*、大日本図書、1995 年。
3. (a) 伊藤昌寿、*有機合成化学協会誌*、**1963**、*21*、160. (b) 水野一彦、宮坂博、池田浩、*光化学フロンティア*、化学同人、2018 年。
4. 吉田潤一、*フロー・マイクロ合成*、化学同人、2014 年。
5. For reviews and important reports on microreactors; a) P. Watts, C. Wiles, *Chem. Commun.* **2007**, 443. b) H. Kim, A. Nagaki, J. Yoshida, *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264. c) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17. d) D. T. McQuade, P. H. Seeberger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384. e) B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688. f) J. Yoshida, H. Kim, A. Nagaki, *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 60. g) M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796. h) M. R. Chapman, M. H. T. Kwan, G. King, K. E. Jolley, M. Hussain, S. Hussain, I. E. Salama, C. G. Niño, L. A. Thompson, M. E. Bayana, A. D. Clayton, B. N. Nguyen, N. J. Turner, N. Kapur, A. J. Blacker, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1294. i) F. M. Akwi, P. Watts, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 13894.
6. L. Ducry, D. M. Roberge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7972.
7. C. Brancour, T. Fukuyama, Y. Mukai, T. Skrydstrup, I. Ryu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2794.
8. A. B. Theberge, G. Whyte, M. Frenzel, L. M. Fidalgo, R. C. R. Wootton, W. T. S. Huck, *Chem. Commun.* **2009**, 6225.
9. K. Ueno, F. Kitagawa, N. Kitamura, *Lab Chip*, **2002**, *2*, 231.
10. A. Nagaki, Y. Tsuchihashi, S. Haraki, J. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7140.
11. B. J. Reizman, K. F. Jensen, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13290.
12. 吉田潤一、*フローマイクロ合成の実用化への展望*、シーエムシー出版、2017 年。
13. 小田将史、富樫盛典、遠藤喜重、河村勉、日立評論、Vol.89、422、2007 年。
14. For reviews and important reports on microreactors; a) T. Horie, M. Sumino, T. Tanaka, Y. Matsushita, T. Ichimura, J. Yoshida, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 405. b) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5008. c) M. Oelgemöller, *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 1144. d) Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562. e) L. D. Elliott, J. P. Knowles, P. J. Koovits, K. G. Maskill, M. J. Ralph, G. Lejeune, L. J. Edwards, R. I. Robinson, I. R. Clemens, B. Cox, D. D. Pascoe, G. Koch, M. Eberle, M. B. Berry, K. I. Booker-Milburn, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15226. f) D. Cantillo, O. de Frutos, J. A. Rincón, C. Mateos, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8486. g) K. Mizuno, Y. Nishiyama, T. Ogaki, K. Terao, H. Ikeda, K. Kakiuchi, *J. Photochem. Photobiol., C* **2016**, *29*, 107. h) D. Cambié, C. Bottecchia, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276. i) N. J. W. Straathof, S. E. Cramer, V. Hessel, T. Noël, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15549. j) S. Sumino, M. Uno, T. Fukuyama, I. Ryu, M. Matsuura, A.

- Yamamoto, Y. Kishikawa, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5469. k) T. Noël, *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 87.
15. V. Belluau, P. Noeureuil, E. Ratzke, A. Skvortsov, S. Gallagher, C. A. Motti, M. Oelgemöller, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4738.
16. H. Mukae, H. Maeda, S. Nashihara, K. Mizuno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1157.
17. a) S. Aida, K. Terao, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi, M. Oelgemöller, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5578. b) S. Bachollet, K. Terao, S. Aida, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi, M. Oelgemöller, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2015. c) 西山靖浩, 水野一彦, *有機合成化学協会誌* **2015**, *73*, 460.
18. K. Terao, Y. Nishiyama, H. Tanimoto, T. Morimoto, M. Oelgemöller, K. Kakiuchi, *J. Flow Chem.* **2012**, *2*, 7376.
19. K. Terao, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 35.
20. a) M. N. Kashid, D. W. Agar, *Chem. Eng. J.* **2007**, *131*, 1. b) R. Gupta, D. F. Fletcher, B. S. Haynes, *Chem. Eng. Sci.* **2009**, *64*, 2941. c) M. M. G. Eain, V. Egan, J. Punch, *Int. J. Heat Fluid Flow* **2013**, *44*, 515. d) C. Butler, B. Lalanne, K. Sandmann, E. Cid, A. M. Billet, *Int. J. Multiph. Flow* **2018**, *105*, 185.
21. a) J. R. Burns, C. Ramshaw, *Lab Chip* **2001**, *1*, 10. b) M. N. Kashid, I. Gerlach, S. Goetz, J. Franzke, J. F. Acker, F. Platte, D. W. Agar, S. Turek, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 5003. c) B. Ahmed, D. Barrow, T. Wirth, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1043.
22. Y. Nakano, M. Fujiki, *Macromolecules* **2011**, *44*, 7511.

第2章 水との液-液二相交互流を利用した有機光反応

2-1 フローマイクロリアクターを利用した Paternó-Büchi 反応の高効率化

我々の研究グループでは、反応溶液と反応不活性物質としての水からなる二相交互流を利用することにより、反応溶液のみを流通させる単一相流と比較して反応効率(原料転化率・生成物収率)が向上することを見出し、その要因として次の3つの現象を提唱してきた:①水とフローチューブとの間に形成される反応溶液の薄膜による影響(薄膜効果)、②反応溶液セグメント内の高速混合の効果(混合効果)、さらに、③反応溶液と水およびフローチューブとの間の屈折率の差により起こる入射光の部分反射に由来する反応溶液セグメント内での残留光の効果(光閉じ込め効果)¹。そこで本章では、これらの要因を詳細に調査することを目的とした。

本研究では、カルボニル化合物とオレフィンとの[2+2]光付加環化反応、Paternó-Büchi 反応に注目した。この[2+2]付加環化反応は、熱反応では進行しない反応であり、光反応特有の反応系である。この反応性の違いは、分子軌道対称性の保存に関する理論(Woodward-Hoffmann 則)で説明することが出来る。[2+2]付加環化反応はある基質の HOMO(最高被占軌道)と、もう一方の基質の LUMO(最低空軌道)の相互作用によって、新たに σ 結合が形成される反応である。例として、エチレンの分子軌道を用いて説明する。熱的な[2+2]付加環化反応は、一方のエチレンの HOMO である π 軌道と、もう一方のエチレンの LUMO である π^* 軌道に注目すると、両端炭素の軌道の符号は一致しない(Figure 2-1)。それゆえ、[2+2]付加環化反応は熱的に進行しない。しかし、光照射による[2+2]付加環化反応は、基底状態では LUMO であった軌道は、一電子励起により HOMO となる。よって、エチレン2分子それぞれの LUMO と HOMO が π^* 軌道となり、両端炭素の軌道の符号は一致し、反応が協奏的に進行する。そのため、[2+2]付加環化反応は光を照射した場合にのみ進行すると言われている。実際には、

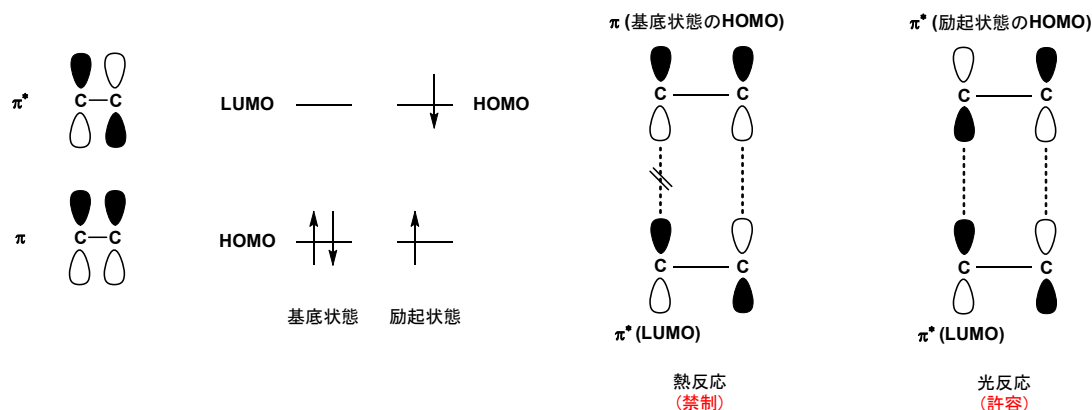
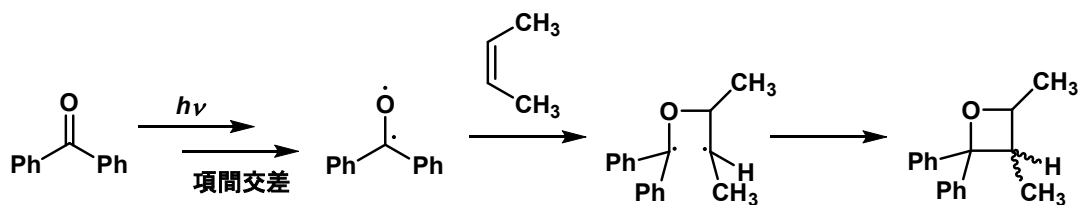


Figure 2-1. エチレンの分子軌道による熱反応と光反応の比較

段階的に進行するカルボニル化合物とオレフィンとの[2+2]光付加環化反応である Paternó-Büchi 反応がある。この反応は、熱反応では合成困難な歪んだ四員環骨格であるオキセタン骨格を光照射のみで容易に合成することが出来る²。カルボニル基が光励起され、項間交差を経て三重項励起カルボニル化合物、ビラジカル種が生成する (Scheme 2-1)。このビラジカル種の酸素ラジカルがアルケンに付加し、その後生じたビラジカルが分子内で炭素-炭素再結合することにより、オキセタン生成物を与える。



Scheme 2-1. Paternó-Büchi 反応の反応機構

このオキセタン骨格は、様々な天然有機化合物の骨格にも含まれている (Figure 2-2)³。従って、オキセタン骨格を有する化合物の高効率な合成手法の開発は有用であると言える。

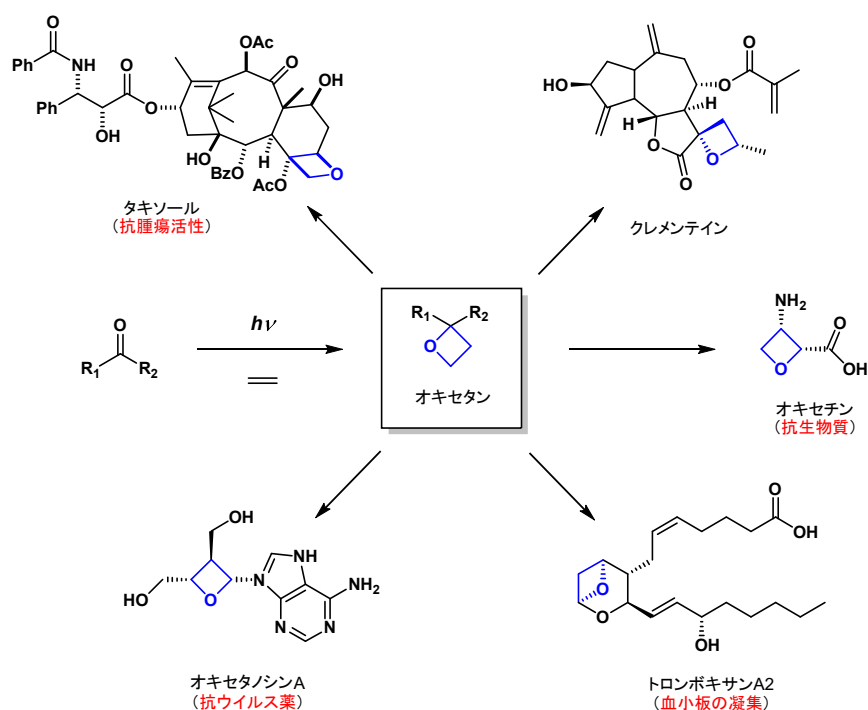
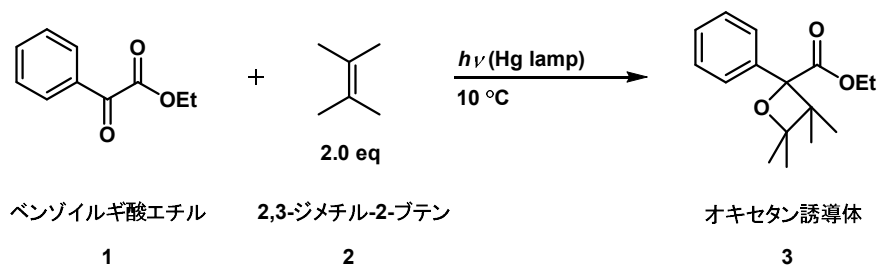


Figure 2-2. 生物活性を示すオキセタン骨格をもつ化合物

序論で述べた、不活性物質として水を用いた二相交互流の反応効率向上の要因を解明するために、光反応特有の Paternó-Büchi 反応に着目して種々の検討を行った。以前の報告では、単一相流と二相交互流でジアステレオマー過剰率 (d.e. 値) が変化しなかったことから、本研究ではジアステレオ区別のない Paternó-Büchi 反応をモデル反応と

して選択した (Scheme 2-2)。具体的には、ベンゾイルギ酸エチル **1** と 2,3-ジメチル-2-ブテン **2** とを有機溶媒中で光照射 (紫外線) することによりオキセタン誘導体 **3** を合成する反応を用いた⁴。



Scheme 2-2. モデル反応

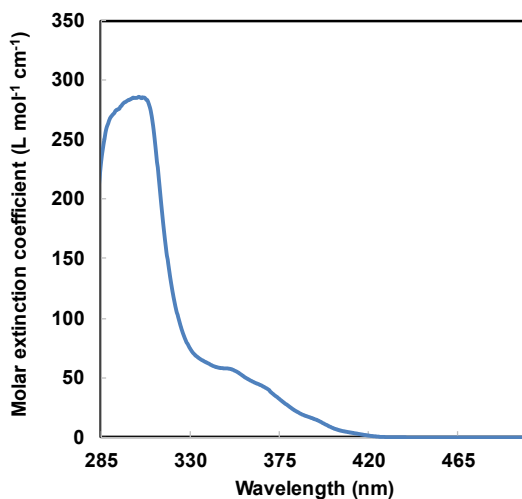


Figure 2-3. 基質 **1** の紫外可視吸収スペクトル (溶媒: トルエン、0.01 M、1 cm 石英セル使用)

基質 **1** のトルエン中における紫外可視吸収スペクトルを Figure 2-3 に示す。基質 **1** のトルエン溶液を調製し、1.0 cm の石英セルによって測定した。この図より、広範囲の紫外領域に基質 **1** の吸収があり、313 nm、365 nm に主な発光波長をもつ高圧水銀灯が光源として適当だと考え、本研究では高圧水銀灯 (消費電力 500 W) を使用した。ただし、Pyrex 製の光源ジャケットを使用することにより、280 nm 以下の光をカットした。313 nm と 365 nm、それぞれの波長での基質溶液の光透過率を計算したグラフを示す (Figure 2-4)。これらのグラフは、横軸が光路長、縦軸が光透過率を表している。光透過率 (T) は、入射光強度 (I_0) と透過光強度 (I)、反応物質固有のモル吸光係数 (ϵ)、溶液濃度 (c)、光が透過する距離 (l) によって以下の式 1 で表される。

$$T = \frac{I}{I_0} = 10^{-\epsilon cl} \quad (1)$$

グラフから、内径 13 mm の Pyrex 試験管は、313 nm においてはどの濃度においてもほぼ光を透過していないことが分かる (Figure 2-4 左図)。しかし、本実験で使用する FEP 製チューブ (内径 1 mm) では、どの濃度においても試験管よりも光を透過している。この傾向は、365 nm の光透過率グラフでも見られる (Figure 2-4 右図)。よって、フローマイクロリアクターを使用することによって、バッチ反応と比較して高効率な光照射が期待出来る。ここではチューブの光透過率は加味していないが、FEP チューブの光透過率は約 70% であるため、この透過率を加味したとしても、内径 13 mm の試験管より光透過率が大きいと考えられる。

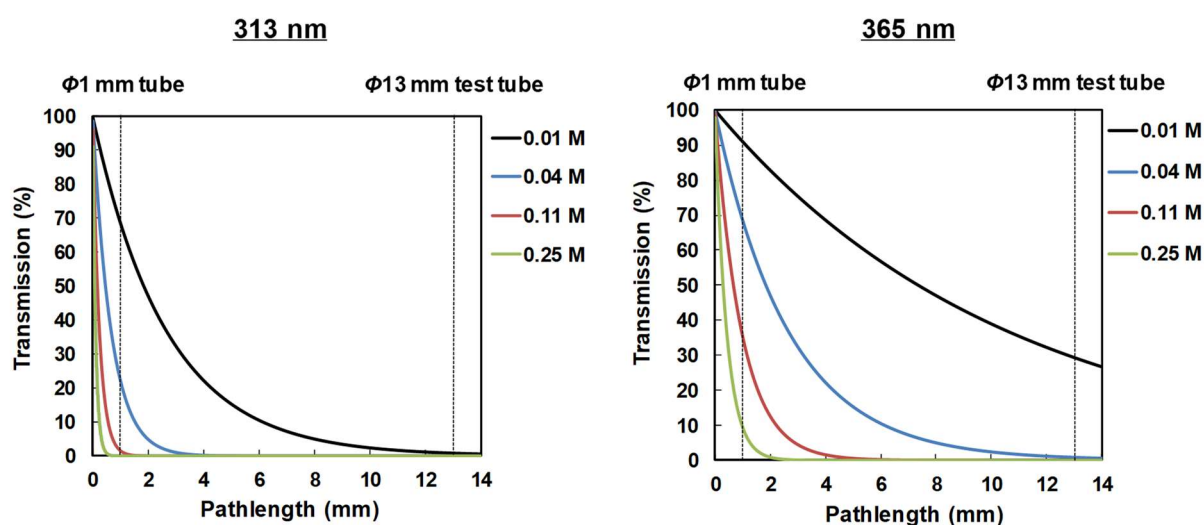
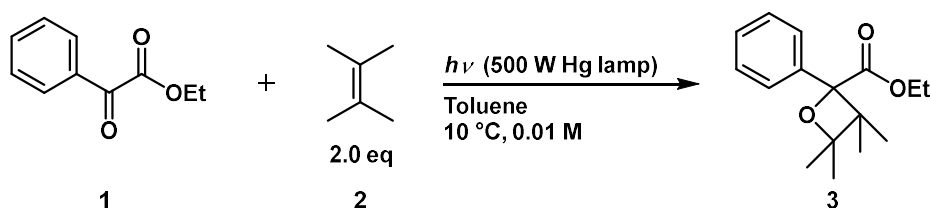


Figure 2-4. トルエン溶媒中の基質の光透過率スペクトル(左 : 313 nm、右 : 365 nm)

構築したマイクロフローシステムを Figure 2-5 に示す。フローマイクロリアクターとして柔軟性に富み、かつ光透過性の高い FEP チューブ (内径 1 mm) を使用した。FEP チューブの厚みは約 0.3 mm であり、320 nm の波長における光透過率は 66%、360 nm の波長における光透過率は 68% である (潤工社株の私信)。光源からの距離を統一し、均一な光照射を行えるようにチューブは高圧水銀灯に直接巻き付けた。この反応器では、中心にある高圧水銀灯から周囲の FEP チューブの側面へと光を照射するため、使用した FEP チューブの内径 1.0 mm が光路長となる。反応は、反応溶液のみを流す単一相流、反応溶液と水から成る二相交互流 (スラグ流) で実施し、それらの反応効率 (原料転化率・生成物収率) を比較した。二相交互流は、反応溶液と水をそれぞれ別のガスタイトシリンジに入れ、シリンジポンプを用いて任意の流量に調節し、内径 600 μm の T 字型マイクロミキサーに通して作製した。その後、形成された交互流は光源に巻き付けた FEP チューブ内へ送り込まれ、そこで光反応を行った。特に記述しない限り、恒温槽温度は 10 $^{\circ}\text{C}$ 、濃度は 0.01 M、溶媒には水と混合しないトルエンを選択した。恒温槽温度は、20 $^{\circ}\text{C}$ にすると副反応が進行し、生成物収率が低下したため、10 $^{\circ}\text{C}$ に設定している。副反応としては、本研究では追及していないが、光照射による基質 **1** の光分解が考えられる (Scheme 2-3)⁴。

Table 2-1. バッチ反応と単一相流、二相交互流の反応効率の比較



Entry	mode		Irr. Time (sec)	Conv. (1) (%) ^a	Yield (3) (%) ^a
1	Batch (i.d. 13 mm)		140	34	21
2			240	52	34
3	One-phase flow (i.d. 1 mm)		10	32	21
4			20	54	34
5	Two-phase flow (i.d. 1 mm)		10	55	36
6			20	80	51

^aDetermined by GC.

まず、バッチ型反応器(Pyrex 試験管、内径 13.0 mm)と単一相流を比較すると、単一相流にすることにより 14 分の 1 の光照射時間でほぼ同じ原料転化率、生成物収率となった(Entries 1 および 3)。また、単一相流から二相交互流にすることで、10 秒という短時間で、転化率、収率がそれぞれ 1.7 倍となった(Entries 3 および 5)。しかし、光照射時間を 20 秒へ延ばすと転化率、収率の向上度はいずれも 1.5 倍へ低下したことから(Entries 4 および 6)、反応の初期に顕著に反応効率が向上することが分かる。いずれの検討においても、反応後の水相から基質 **1**、生成物 **3** 共に ¹H-NMR、GC で確認されず、反応剤はすべて有機溶液相内に存在している。以上の結果から、フローマイクロリアクターを使用して Paternó-Büchi 反応の高効率化を達成したと言える。

次に、光照射時間を長くしても、単一相流より二相交互流のほうが同じ光照射時間における原料転化率、生成物収率が高い反応が進行するかどうかを検討した(Figure 2-6)。左図は横軸が光照射時間(秒)、縦軸が転化率(%), 右図は横軸が光照射時間(秒)、縦軸が収率(%)を表している。その結果、常に二相交互流のほうが単一相流よりも短時間で反応が進行していることが確認出来た。よって、二相交互流により、光照射時間を長くした場合でも、単一相流よりも反応効率が向上することがわかった。

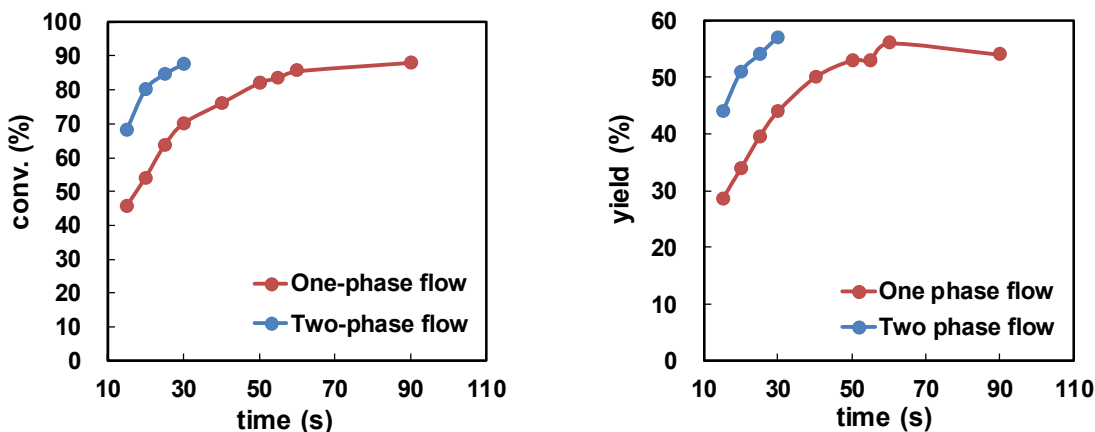
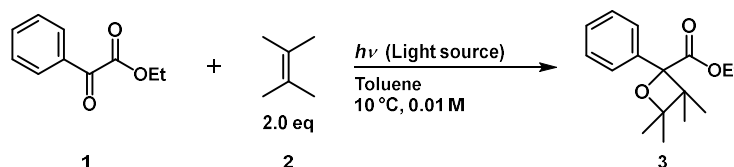


Figure 2-6. 単一相流と二相交互流反応の各時間における転化率(左図)と収率(右図)

次に、高圧水銀灯よりも低出力光源であるブラックライト(消費電力 15 W)を用いて同様の光反応を行い、その反応効率を調査した(Table 2-2)。ブラックライトを使用した際にも、二相交互流による反応効率向上を達成することが出来れば、高圧水銀灯と比較してより省電力の光源にも本手法が適用可能であることが分かる。

Table 2-2. 光源の比較



Entry	Light source	Method ^a	Irr. Time (sec)	Conv. (1) (%) ^b	Yield (3) (%) ^b
1	Hg lamp (500 W, 313, 365 nm)	one	10	32	21
2		two		55	36

3	Black Light (15 W, 365 nm)	one	1200	32	24
4		two		37	27

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bDetermined by GC.

ブラックライトを光源として用いると、同等の反応成績を得るまでに高圧水銀灯を用いた場合よりも長時間を要するものの、単一相流から二相交互流にすることにより原料の転化率が 1.2 倍、生成物の収率が 1.1 倍へと向上した(Entries 3 および 4)。高圧水銀灯と比較して反応効率の向上度が低い理由としては、ブラックライトの消費電力が小さく光子数が少ないため、二相交互流にすることによる反応効率の向上が顕著に現れないことに起因していると考えられる。しかし、向上度は低いものの、高圧水銀灯以外の光源を用いた反応条件下でも、二相交互流とすることにより反応効率が向上することが分かった。

今回の反応で用いた各種反応条件における重要なパラメーターを Table 2-3 に示す。

側面積は、バッチとして使用した試験管を円柱と考えて算出した (Figure 2-7 左図)。また、実際に光が照射されるのは容器の片面からであるため、照射面積は側面積の半分で計算している。また、単一相流条件と二相交互流条件では、照射面積が異なると考えられるが、二相交互流による反応効率向上の要因と推測されている溶液の薄膜相 (薄膜効果) を考慮に入れると、その算出が困難であることから、Figure 2-7 の右図のような二相交互流を想定して、単一相流と同一の照射面積を用いている。

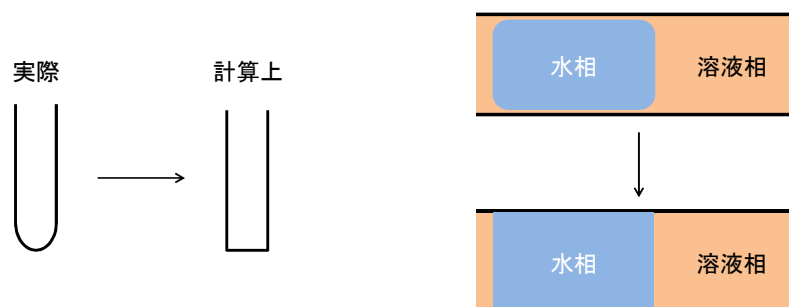


Figure 2-7. 試験管の計算上の横から見た形状(左)、フローマイクロリアクター内における照射面積計算時の溶液相の形状(右)

Table 2-3. バッチ反応とフローマイクロリアクターそれぞれのパラメーター

Parameter	Batch	Microreactor
Path length (mm)	13	1
Lateral area (cm ²)	15.4 ^a	15.7
Irradiated area ^b (cm ²)	7.70	7.85
Irradiated volume (cm ³)	5.0	0.393
Irradiated area / volume ratio (m ² m ⁻³)	154	1997
Lamp power (W)	500	500
Lamp power / lateral area (Wcm ⁻²)	32.5	31.8
Lamp power / irradiated area (Wcm ⁻²)	64.9	63.7

^aassuming cylindrical geometries, ^bassuming that the only half of the tube is irradiated.

フローマイクロリアクター内の溶液量に対する照射面積比 (Irradiated area/volume ratio) がバッチ型のおよそ 13 倍と非常に大きな値を示している。それゆえ、高効率な光反応を進行させる上で、フローマイクロリアクターを使用することはとても重要であることが分かる。また、今回 50 cm の FEP チューブを用いて反応を行ったところ、単位照射面積あたりの光源の出力 (Lamp power/irradiated area) はバッチ反応とフローマイクロリアクター反応でほぼ同じ値を示した。

2-2 溶液薄膜層形成の影響(薄膜効果)に関する調査

序論で、二相交互流による反応効率向上の要因として、チューブと水相の間に形成される溶液薄膜層の存在が示唆されることを述べた。そこで、ハイスピードカメラを搭載した実体顕微鏡(Nikon SMZ18)による溶液薄膜層の直接観察を試みた。この装置は、シリンジポンプを使用して二相交互流を作製し、フロー状態を実体顕微鏡で観察することが出来る(Figure 2-8)。



Figure 2-8. ハイスピードカメラを搭載した実体顕微鏡による二相交互流の観察

まず、典型的な薄膜層の例を示す(Figure 2-9)。分子に占めるフッ素含有量が大きく、FEP チューブと親和性の良い溶媒であるフルオラス溶媒と水から作製した二相交互流である。今回は、パーフルオロヘキサンをフルオラス溶媒として選択し、水との二相交互流をそれぞれ 1.0 mL/min の流速で作製し、実体顕微鏡で観察した。FEP チューブと水相の間に、フルオラス溶媒の薄膜層が観察された。



Figure 2-9. チューブ内でのフロー状態の写真(フルオラス溶媒：水)

次に、実際に本研究で用いた溶媒(トルエン)と水との二相交互条件下での観測を試みた。シリンジポンプを用いて、トルエン溶媒を用いた反応溶液、水をそれぞれ 1.0 mL/min で送液し、フロー状態のチューブ内の様子を実体顕微鏡により観察した。

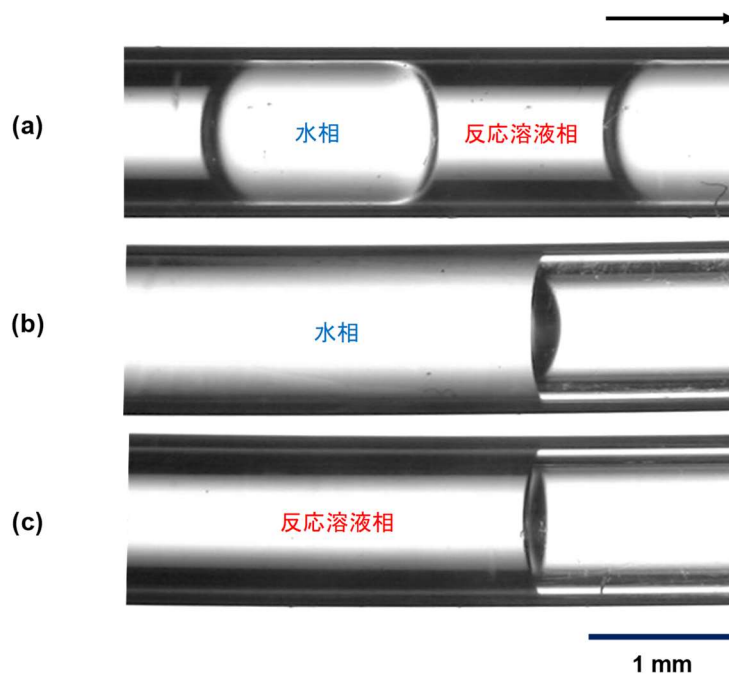


Figure 2-10. フロー状態の写真 (a) 反応溶液と水の二相交互流、(b) 水のみ(流れの先頭)、(c) 反応溶液のみ(流れの先頭)

ハイスピードカメラにより録画した映像から3つの写真を抜粋する (Figure 2-10)。(a)は FEP チューブ内に光反応前のトルエン溶液と水からなる二相交互流を送液した写真、(b)は水のみを送液した先頭部分の写真、(c)は光反応前のトルエン溶液のみを送液した先頭部分の写真である。各写真を比較してみると、(a)の写真の水相とチューブ壁との間に溶液薄膜層は確認出来なかった。Figure 2-9 のフルオラス溶媒の薄膜層と比較すると、トルエン溶液と水の二相交互流では、溶液薄膜層が確認出来ていないことが分かる。

そこで、反応溶液の薄膜層が形成されているかどうかを確認するために、水相のセグメント長(各相の長さ)を変化させて光反応を行った。反応溶液相のセグメントの長さを固定し、水相のセグメントの長さを、流速を調節することにより変化させた。もし溶液薄膜層が形成しているならば、水相の長さが長くなれば溶液薄膜層の体積も増加し、薄膜部分での高効率な反応が進行するはずである (Figure 2-11)。結果、水相のセグメントを長くした時に原料転化率、生成物収率の向上度が大きくなれば、反応溶液の薄膜層が形成されているものと考えられる。

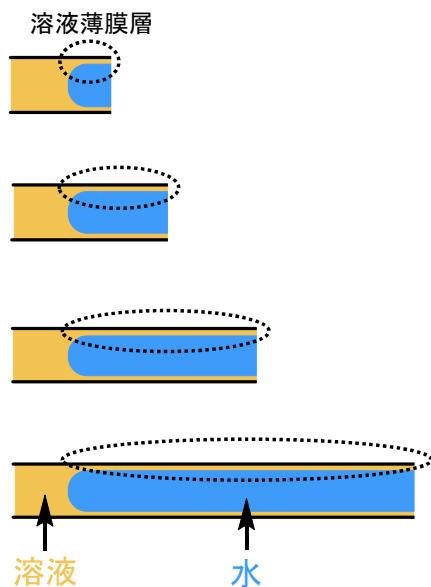


Figure 2-11. 水相の増加による溶液薄膜層の体積の増加

Table 2-4. 水のセグメント長の効果

Entry	Solvent	Segment length (mm)	Conv. (1) (%) ^a	Yield (3) (%) ^a
1	Toluene		32	21
2	Toluene / Water	1 / 1 	55 ← × 1.7	36 ← × 1.7
3		1 / 2 ~ 3 	60 ← × 1.9	38 ← × 1.8
4		1 / 4 ~ 5 	75 ← × 2.3	45 ← × 2.1
5		1 / 8 ~ 10 	89 ← × 2.8	53 ← × 2.5

^aDetermined by GC.

光照射時間は10秒で統一し、反応溶液相を1 mmで固定、水相の長さは1 mm~10 mmまでポンプの流速によって変化させた(Table 2-4)。水相のセグメント長が長くなるにつれて、単一相流から二相交互流への原料転化率、生成物収率の向上度は増加した(Entries 2-5)。この結果より、チューブと水相の間に薄い溶液薄膜層が形成している可能性(薄膜効果)があることが分かった。

以上より、反応溶液と水との二相交互流下では、反応溶液の薄膜層は直接的には観測できなかったが、反応溶液相の長さを固定して水相の長さを長くしていった場合に

反応効率が向上したことから、実際には溶液薄膜層が形成されている可能性(薄膜効果)が充分にあることが明らかとなった。

2-3 セグメント内部混合の影響(混合効果)に関する調査

次に、反応溶液相内での高速混合の影響を調査した。化学的性質を極力統一し、粘度だけが異なる溶媒を用いて、それぞれの反応効率を比較した。ギ酸ブチル(粘度 0.704 cP)と水、酢酸エチル(粘度 0.449 cP)と水から成る二相交互流では、粘度が高いギ酸ブチルよりも粘度の低い酢酸エチルを用いた系において溶液相内での混合が活発になることがこれまでに報告されている⁵。この知見をもとに、化学的性質が類似しており粘度が異なる有機液体を溶媒とし、それらの反応溶液を単一相および二相交互フローモードで流通させた場合の反応効率を比較することにより、粘度と光反応効率、最終的には内部高速混合の影響(混合効果)の有無を調査することとした。溶媒として構造および化学的性質が類似しており粘度が異なる 4 種の溶媒、トルエン、*m*-キシレン、*o*-キシレン、1,2,4-トリメチルベンゼンを選択した。照射時間は 10 秒で統一し、反応溶液相と水相のセグメントは 1 mm : 3-4 mm の長さで固定した(Table 2-5 および Figure 2-12)。

Table 2-5. 粘度の異なる 4 種の溶媒を用いた時の反応効率比較

Reaction scheme: 1 + 2 (2.0 eq) $\xrightarrow{h\nu (500 \text{ W Hg lamp})}$ 3
 Solvent, 10 °C, 0.01 M, 10 sec

Entry	Solvent	Viscosity (cP) ^a	Method ^b	Yield (3) (%) ^c	Improvement value ^d
1	Toluene	0.67	one	21	-
2			two	52	2.51
3	<i>m</i> -xylene	0.70	one	22	-
4			two	47	2.13
5	<i>o</i> -xylene	0.94	one	21	-
6			two	39	1.84
7	1,2,4-Trimethyl benzene	1.25	one	15	-
8			two	26	1.78

^areferred from 6. ^b"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow.

^caverage of two reaction times. ^daverage of four reaction times.

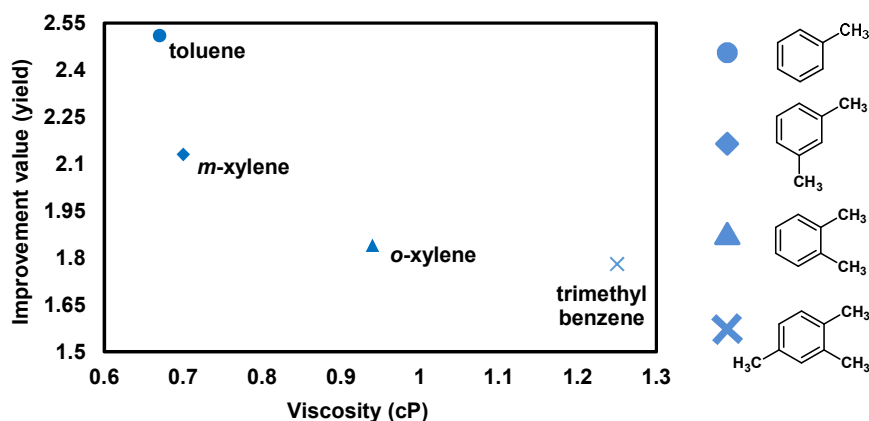


Figure 2-12. 4種の溶媒の粘度と単一相から二相交互流への収率の向上度の関係

上記4種の有機液体を溶媒として用いて単一相流と二相交互流での生成物収率の向上度と粘度を Figure 2-12 にプロットした。トルエン(粘度 0.67 cP) < *m*-キシレン(粘度 0.70 cP) < *o*-キシレン(粘度 0.94 cP) < 1, 2, 4-トリメチルベンゼン(粘度 1.25 cP)⁶の順に単一相流から二相交互流への収率の向上度が低下し、粘度が高いほど収率の向上度が低いことが分かった。上述したように溶媒の粘度が高いほど内部混合が小さくなることを明らかにしている過去の報告⁵に基づき、上記の結果は、内部混合の効率が低下したために反応剤同士の衝突頻度が低下し、結果として収率の向上度が低い値を示したと解釈することが出来る。このことから、溶媒の粘度と反応効率の間に相関性が見られ、二相交互流において、反応セグメント内での内部混合(混合効果)が反応効率向上の一要因として関与していることを明らかにした。

一方、溶媒の化学構造が類似していない3種の溶媒、シクロヘキサン(粘度 0.898 cP)、トルエン(粘度 0.587 cP)、ヘキサン(粘度 0.307 cP)を用いて光反応を行い、同様に単一相流から二相交互流への生成物収率の向上度を求めた(Figure 2-13)。光照射時間は10秒で統一し、反応溶液相と水相のセグメントは1 mm : 3-4 mmの長さで固定した。

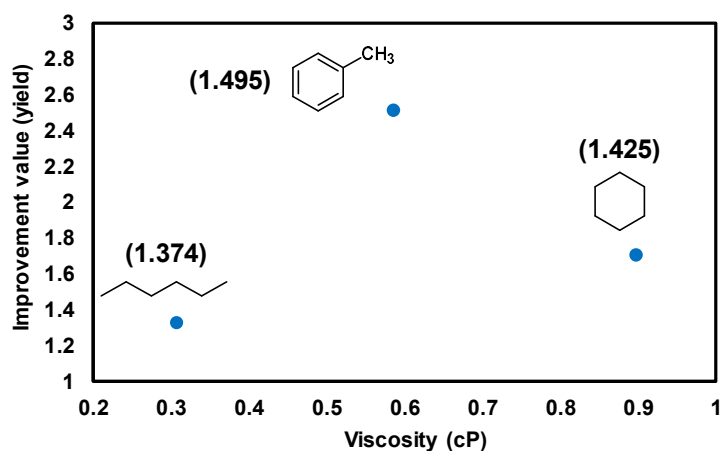


Figure 2-13. 3種の溶媒の粘度と単一相から二相交互流への収率の向上度の関係
()内は各溶媒の屈折率を示す。

結果を Figure 2-13 に示す。これらの結果からは、溶媒の粘度と単一相から二相交互流への収率の向上度に相関性が見られなかったが、他の様々な物理パラメーターのうち、溶媒の屈折率が高くなるにつれて、収率の向上度が高い値を示すことが分かった。そこで、溶媒の屈折率の影響を調べるため、様々な屈折率をもつ溶媒を用意し、単一相から二相交互流への収率の向上度との関係を調査した。上記のヘキサン、シクロヘキサン、トルエンおよびそれらを混合することにより、屈折率 1.37~1.50 までの 5 種の溶媒を用意した：①ヘキサン(屈折率 1.374)、②ヘキサン：シクロヘキサン=1：1(屈折率 1.399)、③シクロヘキサン(屈折率 1.425)、④シクロヘキサン：トルエン=1：1(屈折率 1.458)、⑤トルエン(屈折率 1.495)。これらを使用し、上記と同様の光反応を実施し、その単一相流から二相交互流への収率の向上度と屈折率の関係を調べた(Figure 2-14)。各溶媒の屈折率は屈折率計(ハンナ インスツルメンツ・ジャパン(株) HI96800)を用いて測定した。また、光照射時間は 10 秒で統一し、反応溶液相と水相のセグメントは 1 mm : 3-4 mm の長さで固定した。

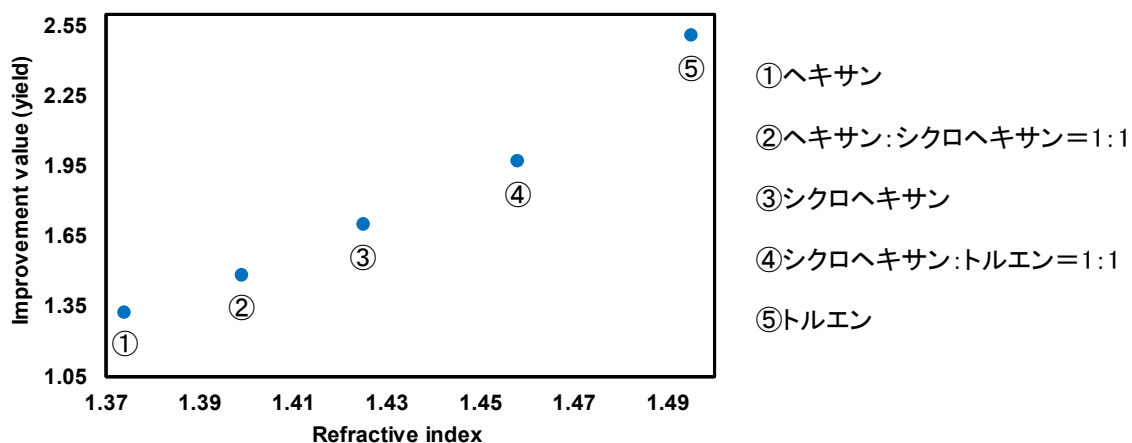


Figure 2-14. 溶媒の屈折率と単一相から二相交互流への収率の向上度の関係

Figure 2-14 の通り、溶媒の屈折率が大きくなるにつれて、収率の向上度が大きくなっていることが分かる。一般に、2つの物質間で屈折率差が生じると、屈折率の高い物質から低い物質への光の入射がその界面で反射されるようになる(全反射と呼ばれる)。今回の場合、上記の有機溶媒(1.37~1.50) > FEP チューブ(1.34)、有機溶媒 > 水(1.33)であり、これらの界面で屈折率に差があるため、そこで光が反射し、単一相流の場合よりも多くの入射光が反応溶液セグメント内に残留し、それが光反応の効率向上へ繋がったものと推測できる。より詳細な調査結果について次項 2-4 で述べる。

2-4 セグメント内での光閉じ込めの影響(光閉じ込め効果)に関する調査

前項の検討より、溶媒の屈折率と収率の向上度に相関関係が見いだされ、これが反応溶液相とチューブ、または反応溶液相と水相の間においての光の反射が反応効率の

向上に影響している可能性があることが分かった(光閉じ込め効果)。しかし、前二項 2-2 および 2-3 で述べたように、この場合の向上分に反応溶液の薄膜の形成の影響(薄膜効果)、反応溶液セグメント内での内部混合の効果(混合効果)も加味されていることは明らかであり、入射光の反射による残留光(子)の影響の有無は不確かである。そこで、これらの効果を排除した状況下でも屈折率の差が影響するかどうか、静止状態での光反応性を単一相・交互二相で比較した。静止状態で、単一相と交互二相に同じ時間だけ光照射を行い、交互二相における原料の転化率、生成物の収率が単一相でのそれらよりも高い値を示せば、水を入れたことに起因する反応溶液相と水相の間の光の反射(光の閉じ込め)が反応効率の向上に影響していると結論づけられる。

まず、FEP チューブ内に単一相流、二相交互流をミキサーとシリンジポンプを用いて作製する。単一相流は、ポンプを止めてフローさせていない状態のまま、チューブを 5 cm 程度カットし、その溶液入りのチューブに 10 秒間、高圧水銀灯を用いて光照射した。光照射後は、マイクロシリンジを用いてチューブ内の溶液を約 1 μl 採取し、GC によって原料転化率、生成物収率を求めた。交互二相(反応溶液 : 水 = 2 mm : 2 mm)も、単一相と同様に光照射を行った。光照射後は Figure 2-15 の①の様に、反応溶液相の 3 分の 2 の箇所をハサミでカットし、その部分から反応溶液約 1 μl 採取して、GC にて転化率、収率を求めた。この手順を行うことにより、水相とチューブ壁の間に形成している可能性がある溶液薄膜層を採取することを防ぐことが出来るため、薄膜効果の影響を排除した反応効率の評価が可能となる。

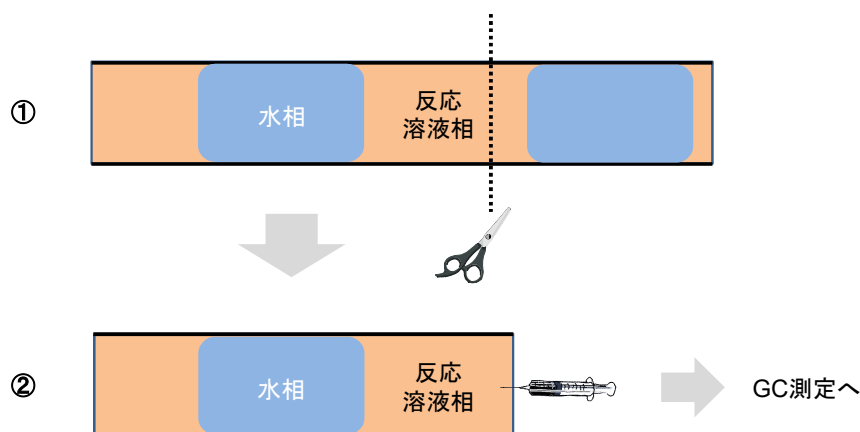


Figure 2-15. 二相の光照射後の反応効率の評価方法

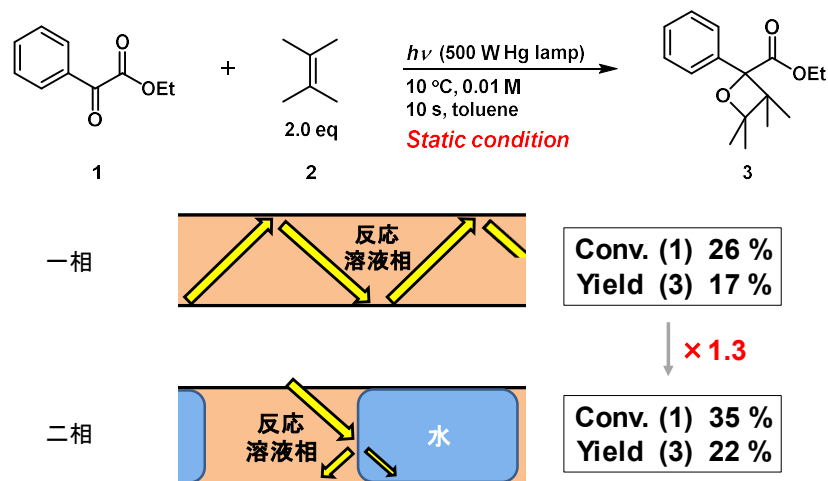


Figure 2-16. 静止状態での一相と二相の比較

この手順に従い、単一相、交互二相それぞれ 10 秒の光照射を行い、反応効率の比較を行った。同じ光照射時間にもかかわらず、単一相から交互二相にすることによって、転化率、収率共に 1.3 倍と反応効率が向上することが分かった (Figure 2-16)。したがって、水を導入することにより単一相と比較して反応効率が向上することから、反応溶液相と水相の境界面で光が反射し、その後、反応溶液相とチューブの間で光が反射して、反応溶液セグメント内に光が部分的にでも閉じ込められていると推測される。この結果から、二相交互による反応効率向上の要因として、光閉じ込め効果が要因の一つとなっていることが分かった。

次に、どの程度の光が反応溶液相と水相の境界面で反射され、反応溶液相内に光が残留しているのかを調査するため、二相の境界面における光の反射率と透過率の計算を行った。光は屈折率が異なる物質間の界面に入射すると (θ_1 :入射角)、一部の光は反射し (θ_1 :反射角)、一部の光は屈折する (θ_2 :屈折角)。光の反射と透過の割合は屈折率、光の偏光に依存して変化するが、それを定量的に表すためにフレネルの公式がある。入射角を屈折率が n_1 の媒体 1 から、屈折率が n_2 の媒体 2 に角度 θ_1 で入射する場合の

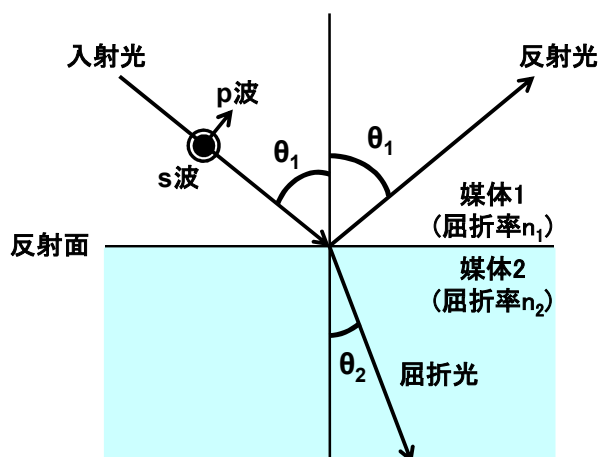


Figure 2-17. 異相界面での光の挙動

電界の振幅に関する振幅反射率は p 波は式(2)、s 波は(3)で表し、振幅透過率は p 波は式(4)、s 波は(5)で表す(Figure 2-17)。このようにフレネルの公式は、光の振動方向が異なる p 波と s 波に分けて定義されている。

$$\frac{R_p}{A_p} = \frac{n_2 \cos \theta_1 - n_1 \cos \theta_2}{n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2} \quad (2)$$

$$\frac{R_s}{A_s} = \frac{n_1 \cos \theta_1 - n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2} \quad (3)$$

$$\frac{T_p}{A_p} = \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2} \quad (4)$$

$$\frac{T_s}{A_s} = \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2} \quad (5)$$

$$\frac{P_p^{(r)}}{P_p^{(i)}} = \left| \frac{R_p}{A_p} \right|^2 \quad (6)$$

$$\frac{P_s^{(r)}}{P_s^{(i)}} = \left| \frac{R_s}{A_s} \right|^2 \quad (7)$$

$$\frac{P_p^{(t)}}{P_p^{(i)}} = \left| \frac{T_p}{A_p} \right|^2 \frac{n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_1} = \frac{4n_1 n_2 \cos \theta_1 \cos \theta_2}{(n_1 \cos \theta_2 + n_2 \cos \theta_1)^2} \quad (8)$$

$$\frac{P_s^{(t)}}{P_s^{(i)}} = \left| \frac{T_s}{A_s} \right|^2 \frac{n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_1} = \frac{4n_1 n_2 \cos \theta_1 \cos \theta_2}{(n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2)^2} \quad (9)$$

振幅の二乗で与えられる光強度に関する光強度反射率は p 波は式(6)、s 波は(7)で表し、光強度透過率は p 波は式(8)、s 波は式(9)で表す。これらの式を用いて、二相交互流におけるトルエン相と水相、トルエン相と FEP チューブ壁の境界面で入射光がどの程度反射、透過しているのかを計算した。

- トルエン相 ($n_1:1.50$) から水相 ($n_2:1.33$) に入射角 60° で光が入射した場合、
 反射率：12%(p 波) 20%(s 波)
 透過率：88%(p 波) 80%(s 波)

- トルエン相 ($n_1:1.50$) から FEP チューブ相 ($n_2:1.34$) に入射角 60° で光が入射した場合、
 反射率：8%(p 波) 15%(s 波)
 透過率：92%(p 波) 85%(s 波)

となる。したがって、p 波と s 波どちらも、トルエン相と FEP チューブ壁の境界面よりも、トルエン相と水相の境界面の方が光の反射率が高く、多くの入射光を反射していることが分かる。

光が屈折率の大きい媒質から小さい媒質へ進む時、入射角を徐々に大きくすると、屈折角が 90° になり、さらに入射角を大きくすると光は透過せずすべて反射する。この現象を全反射といい、この全反射が起きる最も小さな入射角を臨界角という。スネルの法則 ($n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$) より、トルエン相と水相、トルエン相と FEP チューブ壁それぞれの境界面での臨界角は 63° であることが分かる。したがって、それぞれの境界面で 63° より大きい入射角で光が入射した時は全反射が起こり、 63° より小さい入射角で光が入射した時は、光の反射率はフレネルの公式に従って変化する。

2-5 生産性の評価

ここまで、水を反応不活性物質として用いた液-液二相交互流下での光反応の反応性、および反応効率(原料転化率・生成物収率)の向上要因について調査してきた。本章では、この流通方式を利用した際の生産性について議論する。

一般に、生産性を論じる場合、単位体積・単位時間当たりの目的生成物の生成量を表す指標である空時収率 STY (Space Time Yield) 値の大小で比較する⁷。STY は、式 10 で計算される指標であり、 n_R :リアクター内で生成された生成物 **3** の量(mmol)、 V_R :リアクター内の溶液体積(L)、 t :光照射/滞留時間(min)を表す。すなわち

$$STY = \frac{n_R}{(V_R \times t)} \quad (10)$$

で表される。

例えば、50 cm の FEP チューブを使用して 10 秒間の光照射を行った場合、反応溶液:水=1:1 の液-液二相交互流下での光反応の STY を式 10 に基づいて求めると 43.1 となる (Table 2-6)。一方、反応溶液のみの流通である単一相流下での STY は 12.6 となり、一見すると液-液二相交互流下での光反応の方が高い生産性を示しているように見える。しかし、実際には単一相流、二相交互流(反応溶液:水=1:1)を同一時間光照射し(10 秒)、流速は、単一相流は 1.0 mL/min、二相交互流は反応溶液と水、それぞれ 0.5 mL/min ずつで 1 分間流通させた場合、先の反応成績によればそれぞれ生成量は 0.65 mg、0.56 mg となり、単一相流の方が多くの生成物を生産している。STY は単位体積中での反応成績を基に算出した単位生産量であるため、反応効率が高ければ当然高くなる。それに対して、一定時間に生産される生成物の量を論じる場合、送液総量の一部しか占めない二相交互流反応では当然低くなる。言い換えると、反応溶液:水=1:1 の二相交互流下の場合、単一相流下での反応に比べて(単位体積当たりの)生成物収率は 1.7 倍で 70% 増えているが、全反応溶液送液量は 1/2 しかないので、結果として生産量は単一相流下の $1.7 \times 0.5 = 0.85 (=0.56 \text{ mg}/0.65 \text{ mg})$ 倍にしかない。

Table 2-6. 単一相流と二相交互流の生産量の比較

mode ^a	Irr. Time (sec)	Yield (3) (%) ^b	Production (mg) ^b	STY (mmol/min·L)	Productivity ratio
One	10	21	0.65	12.6	-
Two		36	0.56	43.1	0.85

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bDetermined by GC.

したがって、この生産量比(Productivity ratio)が 1 を超えてはじめて、二相交互流下での反応による生産性(生産量)が単一相流下を上回ることになる。そこで、二相交互

閉じ込め効果が低下したことに起因している。このように、反応溶液相のセグメントの増加により、反応効率の向上度は低下するものの、反応溶液相：水相のセグメント比が 3 : 1 以上になると生産量比が 1 以上となった。また、水が全体のわずか 5% (溶液相：水相 = 20 : 1) の場合でも、生産量比は 1 を超える結果となった (Entry 8)。以上の結果より、反応溶液相のセグメントを長くしても反応効率向上の三要因は依然として有効であり、二相交互流下での生産量が単一相流下での生産量を超えるよう設計出来ることを明らかにした。ただし、反応溶液相：水相 = 30 : 1 となるまで反応溶液相長を伸長すると、反応効率は向上せず、単一相モードでの反応の生産量を下回る結果 (生産量比 0.97) となった (Entry 9)。この比での二相交互フローモードでは反応溶液相が流通液全体に占める割合は $30/31=0.97$ であることより、単一相流との生産量比 0.97 は、反応の効率 (原料転化率、および生成物収率) が単一相流での反応効率と同等であり、不活性相 (水) の導入がほとんど影響していないと言える。すなわち、三要因による反応効率の向上には、上限が存在することが分かった。

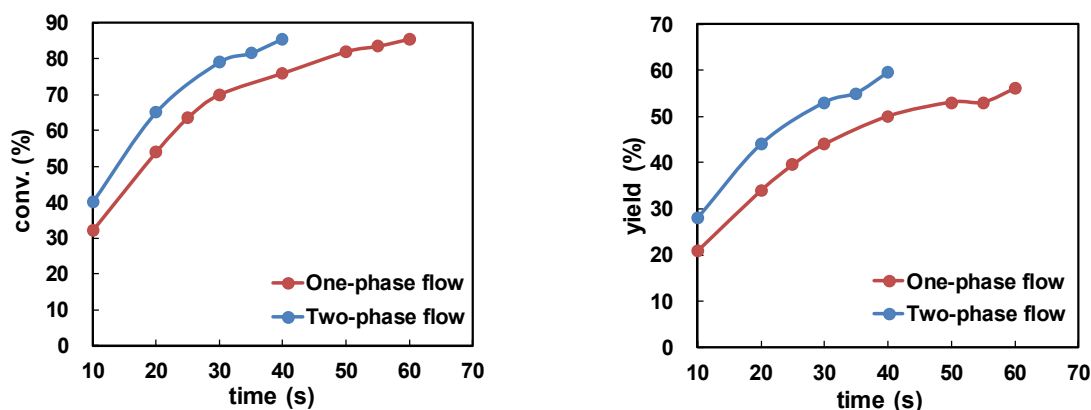


Figure 2-18. 単一相流と二相交互流反応 (溶液相：水相 = 20 : 1) の各時間における転化率 (左図) と収率 (右図)

この反応溶液相：水相 = 20 : 1 の条件下で、各時間における原料転化率と生成物収率をそれぞれプロットしたところ、二相交互流の方がどの光照射時間においても単一相流の転化率、収率を上回っていることが分かった (Figure 2-18)。更に、生産量を高めるために溶液の濃度を 0.01 M から 0.25 M に変化させ、上と同様に反応溶液相のセグメントを長くすると、生産量比が 1 を超え、二相交互流下での生産量を向上させることが出来た (Table 2-7, Entries 10-13)。ただし、Lambert-Beer 則より、濃度が高いため同じ光照射での転化率および収率の向上度は共に、0.01 M の場合よりも低い値となった。

次に、反応溶液相：水相 = 20 : 1 の条件下で長時間連続フロー反応を行った。基質 **1** (3 mmol) と 2,3-ジメチル-2-ブテン **2** (6 mmol) を 300 mL のトルエン溶媒に溶かし、30 秒の光照射を行った (Table 2-8)。単一相流条件下では、反応溶液の流速を 2.1 mL/min に設定して 2.4 時間連続フロー (光照射時間は 30 秒) させると、原料転化率 69%、生

成物収率 38%となった。二相交互流条件下では、反応溶液の流速を 2.0 mL/min、水の流速を 0.1 mL/min に設定して 2.4 時間連続フロー(光照射時間は 30 秒)させると、原料転化率 86%、生成物収率 51%となり、生産量比を計算すると 1.36 となり、単一相流の生産量を上回る結果となった。よって、大きなスケールかつ、連続フロー反応においても、二相交互流の生産量が単一相流の生産量をよりも高い生産量を示すことが分かった。

Table 2-8. 二相交互流(反応溶液相：水相=20：1)を使用した連続フロー反応

mode ^a	Run time (h) ^b	Flow rate (mL/min)	Conv. (1) (%)	Yield (3) (%)	Isolated (mg)	mg/h	Productivity ratio
One	2.4	2.1	69	38	297	124	-
Two (Org:H ₂ O = 20:1)			86	51	403	168	1.36

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bTotal reaction volume/flow rate.

2-6 小括

以上の実験結果より、反応溶液相と水相から形成される二相交互流下での反応効率の向上の要因は薄膜形成による効果(薄膜効果)、セグメント内混合効果、さらに、光閉じ込め効果であり、この三要因が相乗的に働くことにより反応効率が向上していることを明らかにした。また、本章ではバッチ反応と比較して単一相流、二相交互流による Paternó-Büchi 反応の高効率化を達成したと言える。

1 つ目の薄膜効果に関して、ハイスピードカメラ搭載の実体顕微鏡を使用して溶液薄膜層の直接観察を試みたが、溶液薄膜層は確認出来なかった。しかし、反応溶液相の長さを固定し、水相の長さを長くしていくと、反応効率の向上度が増加したことから、水相とチューブ壁との間に形成すると言われている反応溶液の薄膜層が形成されている可能性が示された。

2 つ目の混合効果に関して、溶媒の粘度が増加するにつれて単一相流から二相交互流への反応効率の向上度が低下した。溶媒の粘度と反応効率の向上度の間に相関性が見られ、反応溶液セグメント内での内部混合の効果の存在が証明された。

3 つ目の光閉じ込め効果に関して、溶媒の屈折率と反応効率の向上度に相関が見られただけでなく、フローさせていない状態で単一相と交互二相の反応効率を比較した際に交互二相の方が高い反応効率を示した。これにより、光閉じ込め効果の存在を証明出来た。

さらに、水相のセグメント長を固定し反応溶液相のセグメントを長くしていくことにより生産量比が1を超え、二相交互流下での生産量が単一相流下での生産量を上回るよう設計できた。これらの結果は、二相交互流式有機光反応を工業的な生産に発展させる上で重要な結果であると言える。

2-7 参考文献

1. K. Terao, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi, *J. Flow Chem.* **2014**, *4*, 35.
2. a) E. Kumarasamy, R. Raghunathan, S. K. Kandappa, A. Sreenithya, S. Jockusch, R. B. Sunoj, J. Sivaguru, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 655. b) M. D. Auria, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18*, 2297.
3. a) A. F. Kassir, S. S. Ragab, T. A. M. Nguyen, F. C. Pouget, R. Guillot, M. C. Scherrmann, T. Boddaert, D. J. Aitken, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9983. b) M. Fréneau, N. Hoffmann, *J. Photochem. Photobiol. C* **2017**, *33*, 83.
4. S. Hu, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 564.
5. A. Ufer, D. Sudhoff, A. Mescher, D. W. Agar, *Chem. Eng. J.* **2011**, *167*, 468.
6. 浅原照三、戸倉仁一郎、大河原信、熊野谿従、妹尾学 編、溶剤ハンドブック、講談社、第15刷、1993年。
7. K. Terao, Y. Nishiyama, S. Aida, H. Tanimoto, T. Morimoto, K. Kakiuchi, *J. Photochem. Photobiol. A* **2012**, *242*, 13.

2-8 実験項

^1H 核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)、 ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル($^{13}\text{C NMR}$) JEOL JNM-ECP500 により測定した($^1\text{H-NMR}$: 500 MHz、 $^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz)。化学シフト値はクロロホルム溶媒ピーク($^1\text{H-NMR}$: δ 7.26、 $^{13}\text{C-NMR}$: δ 77.00)、あるいは内部標準のテトラメチルシラン($^1\text{H-NMR}$: δ 0 for $^1\text{H-NMR}$)を用いて調整した。NMR スペクトルにおけるカップリングは、s (singlet)、d (doublet)、t (triplet)、q (quartet)、br (broad peak)、m (complex multiplet) のように略記した。赤外吸収スペクトル (IR) は、JASCO FT/IR-4200 によって測定した。質量分析は、JEOL JMS-700 MStation によって測定した。紫外可視吸収スペクトルは、JASCO V-630 によって測定した。オキセタン誘導体 **3** を同定するため、フラッシュカラムクロマトグラフィーを用いて精製を行った。その際、関東化学シリカゲル 60N (球状、中性) を用いた。転化率・収率は、内部標準としてペンタデカンを入れて、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 160 °C、インジェクション 200 °C、ディテクター 200 °C) で求めた。試薬は、特に精製や再結晶を行わず、シグマアルドリッチ、和光純薬、東京化成、関東化学、ナカライテスクから購入したものをを用いた。光反応用の溶媒は、和光純薬から購入した光学スペクトル測定用の溶

媒をそれ以上の精製を行わずに使用した。溶液薄膜層の直接観察を試みた際は、ハイスピードカメラを搭載した実体顕微鏡(Nikon SMZ18)を使用した。また、溶媒の屈折率は、ポータブル型デジタル屈折計(ハンナ インスツルメンツ・ジャパン株式会社 HI96800)を使用して計測した。溶媒の粘度は、参考文献 6 を参照した。

・バッチ反応

ベンゾイルギ酸エチル **1** (0.05 mmol) と、内部標準としてペンタデカン (0.012 mmol、0.24 当量) を Pyrex 試験管 (内径 13 mm) に入れて、室温で窒素置換を 5 分間行った。その後、予め 10 分間窒素置換しておいた溶媒 5 ml を試験管に入れて、攪拌させた (濃度 0.01 M の時)。そして、2,3-ジメチル-2-ブテン **2** (0.10 mmol、2 当量) を入れ攪拌させ、窒素風船をつけた。その後、恒温槽温度は 10 °C に固定し、Pyrex 製の光源ジャケット付きの 500 W の高圧水銀灯を使用して任意の時間で光照射を行い、反応後の溶液をガスクロマトグラフィーを用いることによって、反応の転化率、収率を求めた。

・単一相流

光源である 500 W の高圧水銀灯、または 15 W のブラックライトに FEP チューブ (内径 1 mm) を任意の長さ巻きつけて、光反応用のフローマイクロリアクター装置を作成した。ただし、両側は 40 cm 程度のデッドボリュームを作った。バッチ反応と同じ手順で反応溶液を調製し、ガスタイトシリンジで溶液を吸い、シリンジポンプを用いて任意の流速でチューブ内に送液し、光反応を行った。恒温槽温度は 10 °C で光反応を行った。反応後の溶液をガスクロマトグラフィーを用いることによって、反応の転化率、収率を求めた。

・二相交互流

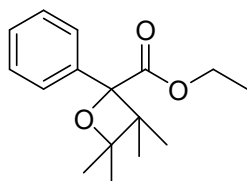
光源である 500 W の高圧水銀灯、または 15 W のブラックライトに FEP チューブ (内径 1 mm) を任意の長さ巻きつけて、光反応用のフローマイクロリアクター装置を作製した。ただし、両側は 40 cm 程度のデッドボリュームを作った。バッチ反応と同じ手順で反応溶液を調製し、反応溶液と水をそれぞれ別のガスタイトシリンジに入れ、流量比を 1 : 1 に固定したまま、シリンジポンプを用いて任意の流量で送液した。その際、内径 600 μm の T 字型マイクロミキサーに通して二相交互流を作製した。恒温槽温度は 10 °C で光反応を行った。反応後、溶液相のみ採取し、ガスクロマトグラフィーを用いることによって反応の転化率、収率を求めた。

・連続フロー光反応

ベンゾイルギ酸エチル **1** (3.0 mmol) をフラスコに入れて、窒素置換を行った。その後、予め 10 分間窒素置換しておいたトルエン溶媒 300 ml をフラスコに入れて、攪拌させた (濃度 0.01 M)。そして、2,3-ジメチル-2-ブテン **2** (6.0 mmol、2 当量) を入れ攪拌させ、窒素風船をつけた。その後、1 つ目の 50 ml のガスタイトシリンジに調製した反応溶

液を、2つ目の 50 ml のガスタイトシリンジに水を入れ、内径 600 μm の T 字型マイクロミキサーに通して二相交互流を作製した。恒温槽温度は 10 $^{\circ}\text{C}$ に固定し、Pyrex 製の光源ジャケット付きの 500 W の高圧水銀灯により 30 秒の光照射を行った。反応後の溶液を回収して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Hexane/diethyl ether = 5/1) を用いて基質 **1** と生成物 **3** の精製を行った。

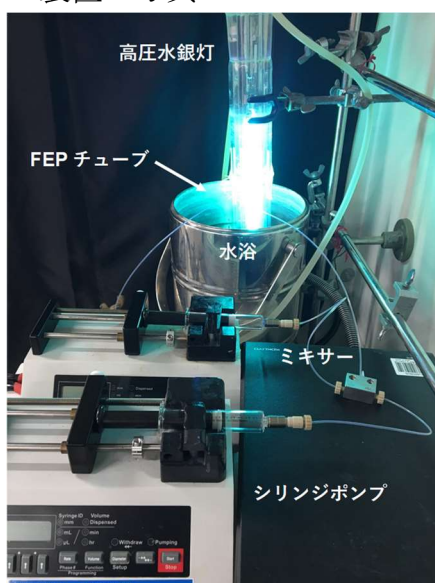
化合物データ



3

2-(Ethoxycarbonyl)-2-phenyl-3,3,4,4-tetramethyloxetane (**3**).⁴ Yellow liquid; R_f 0.20 (Hexane/AcOEt = 10/1); ^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 0.85 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.28 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 4.17 (dq, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.25 (dq, $J = 11.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR 125 MHz (CDCl_3) δ 14.3, 22.4, 22.6, 25.6, 25.8, 47.2, 61.2, 85.2, 88.5, 126.2, 127.5, 127.7, 139.4, 172.9; IR 2966 s, 1723 s, 1446 m, 1372 m, 1240 s, 1148 m, 1082 m, 1050 s, 701 m; MS m/z ; (relative intensity, %) 204 ($\text{M}^+ - 58$ (acetone), 4), 189 (50), 158 (21), 129 (13), 115 (13), 105 (100), 77 (61).

・装置の写真



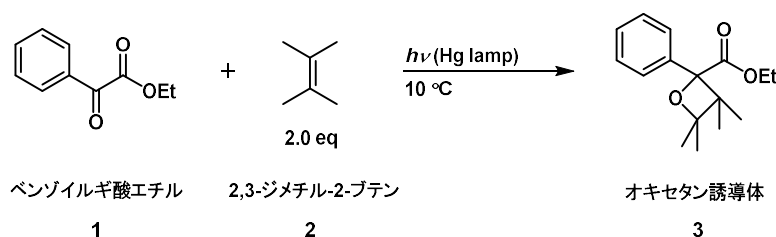
第3章 窒素ガスとの気-液二相交互流を利用した有機光反応

3-1 単一相流と窒素ガスを利用した二相交互流反応の比較

前章では、不活性相として水を使用した二相交互流において、単一相流と比較して反応効率が向上する要因が3つ存在することが分かった。また、生産性の面でも、二相交互流が優れていることを明らかにした。しかし、水を利用した二相交互流反応は3つの問題点があると考えている。まず、①反応後の分液操作が必要な点である。水と混じらない溶媒を使用しているとはいえ、微量に水と溶媒が混じってしまう。生成物を精製するためにはこの水を除く必要があるため、分液操作が必要となる。よって、生成物を精製するための工程数が増えることになる。次に、②水に不安定な試薬を用いることが出来ない点である。水に不安定な試薬が水と反応して、副反応に消費される可能性がある。最後は、③水は0℃以下で凝固するため、氷点下で行いたい光反応に適用出来ない点である。

これらの問題を解決するために、本章では不活性相として新たに、窒素ガスを利用した二相交互流の作製、および反応効率の向上を検討する。窒素ガスを使用することによって、①反応後は空気中に窒素ガスが放出され、分液操作を必要としない、②水に不安定な試薬も使用することが出来る、③窒素はガスであるため、氷点下で行いたい光反応にも使用出来るという利点がある。したがって、水を使用した二相交互流反応では適用出来なかった反応条件で光反応を行うことが出来る。窒素ガスと反応溶液からなる気-液二相交互流を用いて光反応を行った報告例はあるが、ここでは窒素ガスは、光反応で生成した生成物の結晶を超音波で砕き、チューブが詰まらないように系外へ送り出す働きをしている¹。この場合も、光反応中に窒素と反応溶液の二相交互流が形成されており、窒素相は不活性相としても働いていると言えるが、不活性相としての窒素ガスの効果は議論されていなかった。

これらの利点を有する窒素ガスを利用した二相交互流反応において、単一相流と比較して反応効率が向上するかどうかを調査した。モデル反応は、第2章で使用したベンゾイルギ酸エチル **1** と 2,3-ジメチル-2-ブテン **2** の Paternó-Büchi 反応を使用した (Scheme 3-1)。構築したマイクロフローシステムを Figure 3-1 に示す。



Scheme 3-1. モデル反応

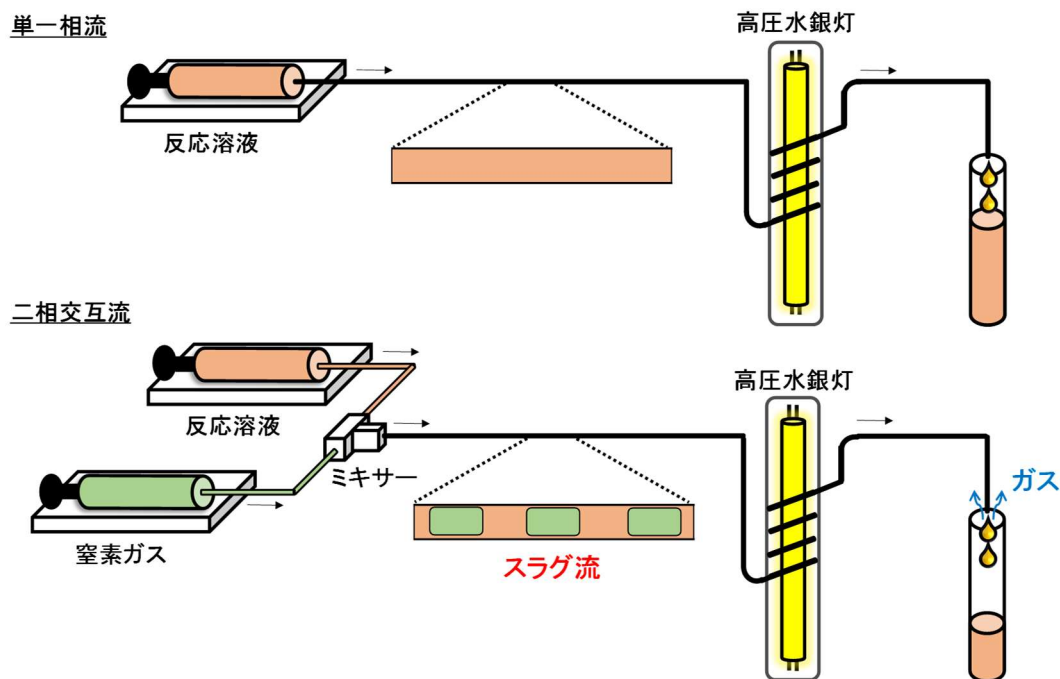


Figure 3-1. 構築したフローマイクロリアクターシステム

第2章と同様に、フローマイクロリアクターとして柔軟性に富み、かつ光透過性の高いFEPチューブ(内径1 mm)を使用した。また、光源からの距離を統一し、均一な光照射を行えるようにチューブはPyrexフィルターをした高圧水銀灯に直接巻き付けた。反応は、反応溶液のみを流す単一相流、反応溶液と窒素ガスから成る二相交互流(スラグ流)で実施し、それらの反応効率(反応の転化率・収率)を比較した。二相交互流は、反応溶液と窒素ガスをそれぞれ別のガスタイトシリンジに入れ、シリンジポンプを用いて任意の流量に調節し、内径600 μmのT字型マイクロミキサーに通して作製した。その後、形成された交互流は光源に巻き付けたFEPチューブ内へ送り込まれ、そこで光反応を行った。特に記述がない限り、恒温槽温度は10 °C、濃度は0.01 Mで光反応を行った。原料転化率、生成物収率は内部標準としてペンタデカンを用い、検量線を作成し、ガスクロマトグラフィー(GC)を用いて求めた。反応溶液相と窒素相それぞれの長さを意味するセグメント長は、特に記述がない限り、1:1(溶液相:窒素相 = 2 mm:2 mm)に統一している。

Table 3-1. 単一相、二相交互流の反応効率の比較

Entry	mode	Irr. Time (sec)	Conv. (1) (%) ^a	Yield (3) (%) ^a	STY (mmol/min·L)
1	One-phase flow	10	32	21	12.6
2		30	66	43	8.6

3	Two-phase flow	10	44	30	36.0
4		30	81	54	32.4

^aDetermined by GC.

まず、単一相流と窒素ガスを利用した二相交互流の反応効率(原料転化率と生成物収率)を比較した(Table 3-1)。光照射時間を10秒に統一して反応効率を比較すると、二相交互流の転化率、収率が単一相流に比べてそれぞれ1.4倍に向上した(Entries 1, 3)。この結果より、窒素ガスを不活性相として使用することが可能であり、反応効率の向上をもたらすことが明らかとなった。また、反応の後期である30秒の光照射時間で光反応を行ったところ、単一相流から二相交互流への反応効率の向上度は1.2倍、1.3倍と低下するものの、依然として二相交互流にすることで反応効率が向上することが分かった(Entries 2, 4)。また、第2章で算出した反応容器の生産能力を表す空時収量(STY)を本結果の数値を使用して計算すると、どちらの光照射時間においても、二相交互流の方が単一相流よりも大きな値を示した。

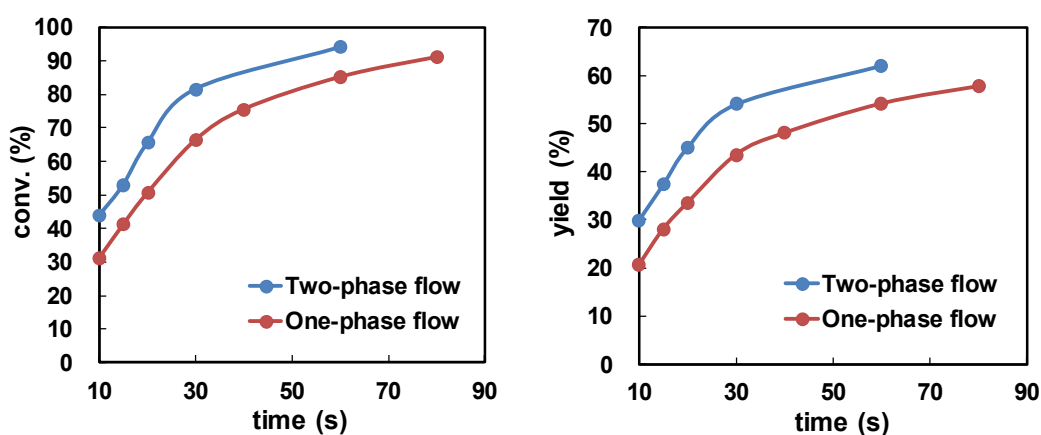


Figure 3-2. 単一相流と二相交互流反応の各時間における転化率(左図)と収率(右図)

次に、単一相流、二相交互流両方において種々の光照射時間での反応効率を調査した。結果を Figure 3-2 に示す。左図は横軸が光照射時間(秒)、縦軸が転化率(%)、右

図は横軸が光照射時間(秒)、縦軸が収率(%)を表している。結果、反応の転化率と収率は一定の値に近づいているが、どの光照射時間を見ても、常に二相交互流の方が単一相流よりも転化率、収率共に大きな値を示していることが分かった。よって、二相交互流により光照射時間を長くした場合でも、単一相流と比較して反応効率が向上することがわかった。

3-2 溶液薄膜層形成の影響(薄膜効果)に関する調査

水と反応溶液からなる液-液二相交互流の反応効率に、チューブと水相の間に形成される反応溶液の薄膜が正に影響する(薄膜効果)。そこで、窒素ガスを使用した二相交互流においても、反応溶液薄膜層の効果があるかどうかを検証した。まず、ハイスピードカメラを搭載した実体顕微鏡(Nikon SMZ18)による溶液薄膜層の直接観察を試みた。シリンジポンプを用いて、反応溶液、窒素ガスをそれぞれ 1.178 mL/min で送液し、フロー状態のチューブ内の様子を実体顕微鏡により観察した。装置は、第2章で使用したハイスピードカメラを搭載した実体顕微鏡(Figure 2-8)を使用した。

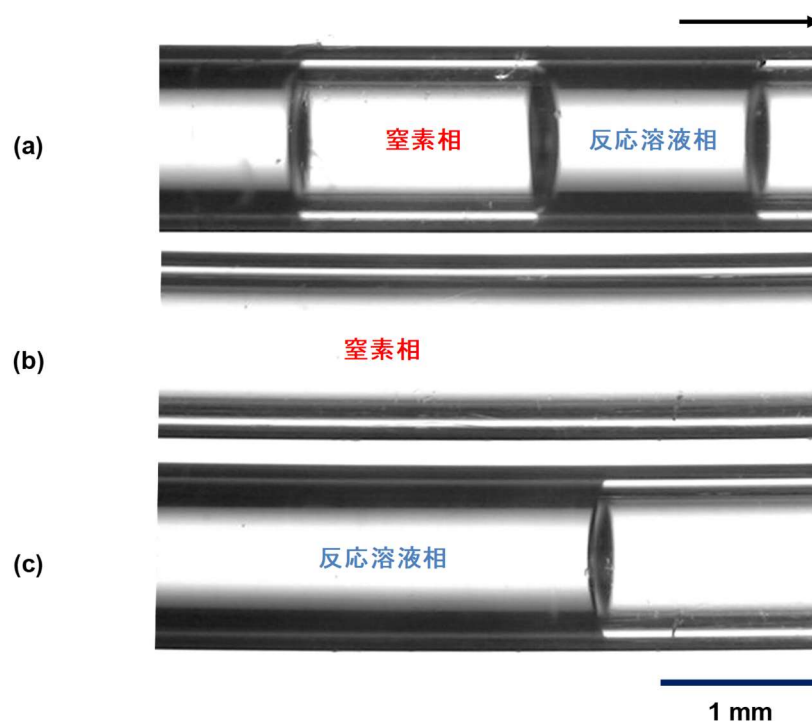


Figure 3-3. フロー状態の写真 (a) 反応溶液と窒素ガスの二相交互流、(b) 窒素ガス、(c) 反応溶液

ハイスピードカメラにより録画した映像から 3 つの写真を抜粋する(Figure 3-3)。(a)は FEP チューブ内に光反応前の溶液(すべての反応剤をトルエン溶媒に溶解させた溶液)と窒素ガスからなる二相交互流を送液した写真、(b)は窒素ガスのみを送液し

た写真、(c)は光反応前の溶液のみを送液した写真である。各写真を比較してみると、(a)の写真の窒素相とチューブ壁との間に溶液薄膜層は確認出来なかった。この結果は流速を変化させたり、各セグメントの長さを変えて送液しても変わらなかった。

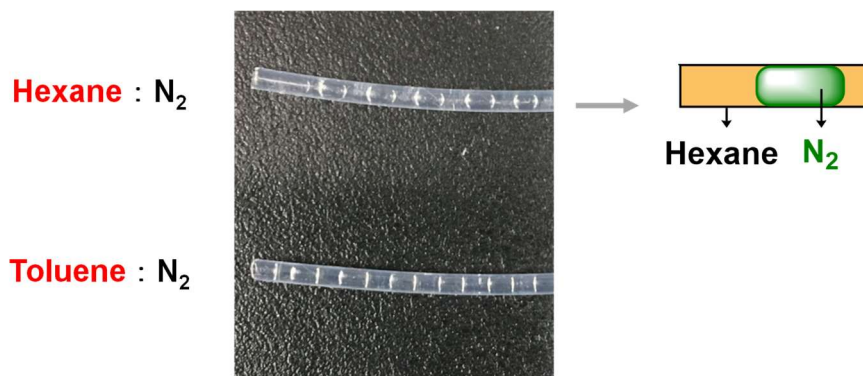


Figure 3-4. 静止状態の形状比較(上図：ヘキサンと窒素、下図：トルエンと窒素)

次に、トルエンの代わりにヘキサン溶媒を用いて窒素ガスとの二相交互流を作製し、その様子を観察した。Figure 3-4 に示すように、窒素ガスとヘキサン、窒素ガスとトルエンの二相交互流において、形状に違いが見られた。ヘキサンと窒素ガスからなる二相交互流状態では界面が湾曲しているのに対して(Figure 3-4 上図)、トルエンと窒素ガスからなる二相交互流状態では湾曲度合いが極めて低くほぼ直角に相分離されているように見える(Figure 3-4 下図)。これらの様子は、ハイスピードカメラ搭載の顕微鏡でも確認出来た(Figure 3-5)。

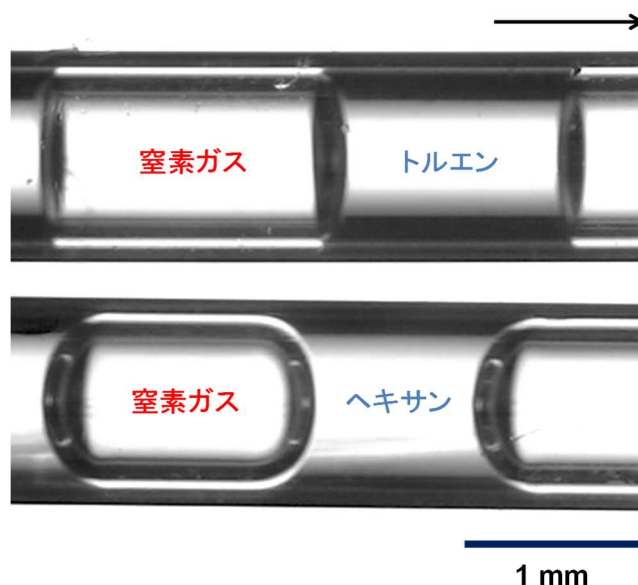


Figure 3-5. ハイスピードカメラ搭載の顕微鏡による二相交互流の形状比較(上図：ヘキサンと窒素、下図：トルエンと窒素)

この形状の違いは、FEP チューブに対するヘキサンやトルエンの親和性の違いが影響し、形状の違いが出ていると考えている。二相交互流状態では界面が湾曲している場合、凹側の物質相は、凸側の物質相とフローチューブとの間に入り込み、薄膜層を形成しやすいことが知られている²。この知見に基づけば、ヘキサンと窒素ガスからなる二相交互流状態では、トルエンと窒素ガスからなる二相交互状態よりも反応溶液の薄膜がより多く形成されている可能性があることが予想出来る。このように、トルエンと窒素ガスからなる二相交互流においては、溶液薄膜層が形成し得る形状をしていないため、溶液薄膜層が形成している可能性は低いと考えられる。

更なる実験として溶液薄膜層の形成の有無を確認するために、水と同様に反応溶液相の長さを固定して、窒素相の長さを伸長し、反応効率の評価を行った (Table 3-2)。もし、溶液薄膜層が形成しているならば、窒素相の長さが長くなると、溶液薄膜層の体積が増加し、反応効率の向上度も増加すると考えられる。

Table 3-2. 窒素ガスのセグメント長の効果 (溶媒: トルエン)

Entry	Solvent	Segment length (mm)	Conv. (1) (%) ^a	Yield (3) (%) ^a
1	Toluene		32	21
2		1 / 1 	44 ← ×1.4	30 ← ×1.4
3	Toluene / N ₂	1 / 3 ~ 4 	54 ← ×1.7	38 ← ×1.8
4		1 / 5 ~ 6 	50 ← ×1.6	35 ← ×1.7
5		1 / 12 ~ 15 	49 ← ×1.6	35 ← ×1.7

^aDetermined by GC.

光照射時間は 10 秒で統一し、反応溶液相を 1 mm で固定、窒素相の長さは 1 mm ~ 15 mm の範囲で、ポンプの流速を変えることによって変化させた (Table 3-2)。結果、窒素相のセグメントが長くなるにつれて、単一相流から二相交互流への転化率、収率の向上度が増加した (Entries 2,3)。窒素相の長さを 5 mm より長くしても、反応効率の向上度は増加せず、一定の値を維持する結果となった (Entries 4,5)。窒素相の長さを伸ばすことによって、反応効率の向上度が増加したことから、チューブと窒素相の間に

形成されると言われている溶液薄膜相の存在が示唆される。しかし、窒素相の長さが 5 mm を超えると反応効率の向上度が一定の値を示したことから、形成している可能性の高い溶液薄膜相が途中で途切れてしまっている、または断続的になっているか、薄膜層から窒素相に溶液が気化している可能性が考えられる。

同様に、ヘキサンと窒素ガスからなる二相交互流状態で、反応溶液相の長さを固定して、窒素相の長さを伸長し、反応効率の評価を行った。

Table 3-3. 窒素ガスのセグメント長の効果(溶媒：ヘキサン)

	Solvent	Segment length (mm)	Conv. (1) (%) ^a	Yield (3) (%) ^a
1	Hexane		36	25
2		1 / 1 	52 ← ×1.4	37 ← ×1.5
3		1 / 3 ~ 4 	67 ← ×1.9	53 ← ×2.1
4	Hexane / N ₂ 	1 / 5 ~ 6 	79 ← ×2.2	59 ← ×2.4
5		1 / 10 ~ 12 	86 ← ×2.4	65 ← ×2.6

^aDetermined by GC.

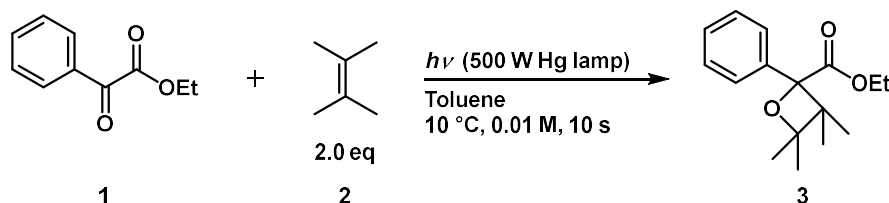
光照射時間は 10 秒で統一し、反応溶液相を 1 mm で固定、窒素相の長さは 1 mm ~ 12 mm の範囲で、ポンプの流速を変えることによって変化させた (Table 3-3)。結果、窒素相のセグメントが長くなるにつれて、単一相流から二相交互流への転化率、収率の向上度が増加した (Entries 2-5)。よって、ヘキサンを使用した際にも、溶液薄膜相の存在が示唆される。窒素相の長さを 5 mm より長くしても、反応効率の向上度が順調に増加したことから、トルエンと窒素ガスからなる二相交互流よりも、ヘキサンと窒素ガスからなる二相交互流の方が、溶液薄膜層が形成し易くなっていると考えられる。これは、ヘキサンと窒素ガスではセグメントの凹凸が明確になっており、その分薄膜形成がし易くなり、結果、反応効率が向上したものと考えられる²。

以上より、反応溶液と窒素ガスの二相交互流において、溶液薄膜層の直接観察は出来なかったが、反応溶液相の長さを固定して、窒素相の長さを伸長した時に反応効率が向上したことから、反応溶液薄膜層の形成(薄膜効果)を否定出来ない結果となった。

3-3 セグメント内部混合(混合効果)の影響に関する調査

水と反応溶液からなる二相交互流において反応効率が向上する要因の一つとして、内部混合が実体に合うと考えられる。水も同様に効果が存在することは第2章で述べた。よって、窒素ガスと反応溶液からなる二相交互流において、水の時と同様に粘度の異なる溶媒を用い、有機溶媒の粘度と反応効率(原料転化率・生成物収率)との相関性を調査することにより検証出来る。溶媒は構造が類似しており、粘度が異なる4種の溶媒、トルエン、*m*-キシレン、*o*-キシレン、1,2,4-トリメチルベンゼンを選択した。光照射時間は10秒で統一し、反応溶液相と窒素相のセグメントは1 mm : 3-4 mmの長さで固定した(Table 3-4, Figure 3-6)。これは、前項で窒素相のセグメントが長いほど反応効率が向上することが分かったため、窒素相のセグメントを長くし、かつ安定な二相交互流が出来る流速を選択した。

Table 3-4. 粘度の異なる4種の溶媒を用いた時の反応効率比較



Entry	Solvent	Viscosity ^a	Method ^b	Yield (3) (%) ^c	Improvement value ^d
1	Toluene	0.67	one	21	-
2			two	38	1.83
3	<i>m</i> -xylene	0.70	one	22	-
4			two	37	1.68
5	<i>o</i> -xylene	0.94	one	21	-
6			two	33	1.55
7	1,2,4-Trimethyl benzene	1.25	one	15	-
8			two	21	1.47

^aReferred from Handbook of Chemistry. ^b"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^caverage of two reaction times. ^daverage of four reaction times.

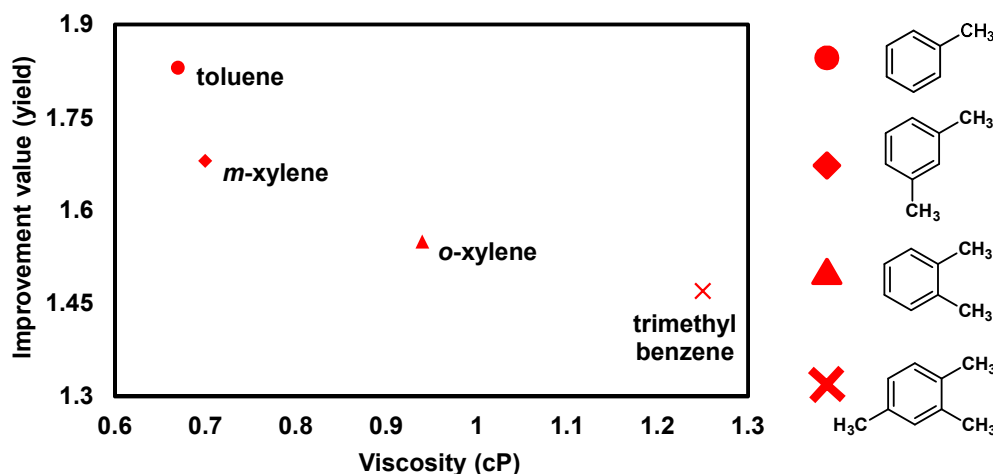


Figure 3-6. 4種の溶媒の粘度と単一相から二相交互流への収率の向上度の関係

水の時と同様に、選択した溶媒を用いた時の単一相流から二相交互流への収率の向上度と粘度を比較すると、トルエン(粘度 0.67 cP) < *m*-キシレン(粘度 0.70 cP) < *o*-キシレン(粘度 0.94 cP) < 1, 2, 4-トリメチルベンゼン(粘度 1.25 cP)³と、溶媒の粘度が高くなるにつれて、単一相流から二相交互流への収率の向上度が低い値を示していることが分かる。よって、水を不活性物質として用いた場合と同様、本結果も混合効率が低下したために、反応剤同士の接触確率が低下し、収率の向上度が低い値を示していると考えられる。このことから、溶媒の粘度と反応効率の間に関連性が見られたので、窒素ガスを使用した二相交互流においても、反応溶液セグメント内での内部混合が反応効率に大きく影響している(混合効果)ことが明らかとなった。

3-4 セグメント内での光閉じ込めの影響(光閉じ込め効果)に関する調査

第2章で、水を使用した二相交互流による反応効率向上の要因として、チューブ、反応溶液相、水相間の屈折率の差による部分反射がもたらす光の閉じ込め現象が存在することを明らかにした。その結論に至った一つの実験結果として、溶媒の屈折率と収率の向上度に相関が確認出来たことであった。そこで、窒素ガスを使用した二相交互流においても、溶媒の屈折率と収率の向上度の関係を調査した。調査した溶媒系は以下の5種：①ヘキサン(屈折率 1.374)、②ヘキサン：シクロヘキサン=1：1(屈折率 1.399)、③シクロヘキサン(屈折率 1.425)、④シクロヘキサン：トルエン=1：1(屈折率 1.458)、⑤トルエン(屈折率 1.495)。これらを使用し、単一相流から二相交互流への収率の向上度と屈折率をプロットした(Figure 3-7)。各溶媒の屈折率は屈折率計(ハンナ インスツルメンツ・ジャパン(株) HI96800)を用いて測定した。また、光照射時間は10秒で統一し、反応溶液相と窒素相のセグメントは1 mm：3-4 mmの長さで固定した。

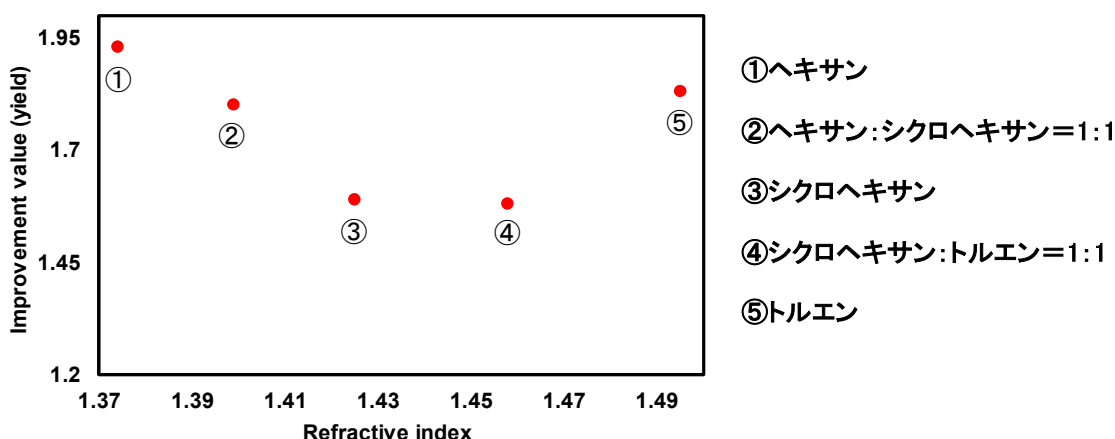


Figure 3-7. 5種の混合溶媒の屈折率と単一相流から二相交互流への収率の向上度の関係

溶媒の屈折率が低い時と高い時に、単一相流から二相交互流への収率の向上度が高い値を示し、中間の時には向上度が低い値を示す結果となった。よって、水と反応溶液の二相交互流を使用した時には、溶媒の屈折率と向上度の間に正の相関が得られたが、今回は相関が見られなかった。これは、Figure 3-5 で示したように、ヘキサン溶液と窒素ガスからなる二相交互流は、溶液薄膜層が形成し易い形状をしていることに起因していると考えられる。ヘキサン溶液や、その混合溶媒を使用した際は、溶液薄膜層の効果が大きく作用し、結果としてトルエン溶液と窒素ガスからなる二相交互流とほぼ同じ収率の向上度を示したと考えられる。

次に、光閉じ込め効果の存在の有無を調査するために、フロー状態ではなく、静止状態での反応効率を単一相と交互二相で比較した。この静止状態で、単一相と交互二相に同じ時間だけ光照射を行い、交互二相の転化率、収率が単一相のそれらより高い値を示せば、窒素相を入れたことに起因する反応溶液相と窒素相の間の光の反射(光の閉じ込め)が反応効率の向上に影響していると結論づけられると考えた。

第2章で行った実験に倣い、まず、FEP チューブ内に単一相流、二相交互流をミキサーとシリンジポンプを用いて作製する。単一相は、ポンプを止めてフローさせていない状態のまま、チューブを5 cm程度カットし、その反応溶液入りのチューブを10秒間、高圧水銀灯を用いて光照射した。光照射後は、マイクロシリンジを用いてチューブ内の溶液を約1 μl 採取し、GCによって反応の転化率、収率を求めた。交互二相も、単一相と同様に光照射を行った。光照射後はFigure 3-8の①の様に、反応溶液相の3分の2の箇所をハサミでカットし、その部分から反応溶液相のみを約1 μl 採取して、GCにて反応の転化率、収率を求めた。この手順を行うことにより、窒素相とチューブ壁の間に形成している可能性がある溶液薄膜層を採取することを防ぐことが出来るため、薄膜効果の影響を排除した反応効率の評価が可能となる。

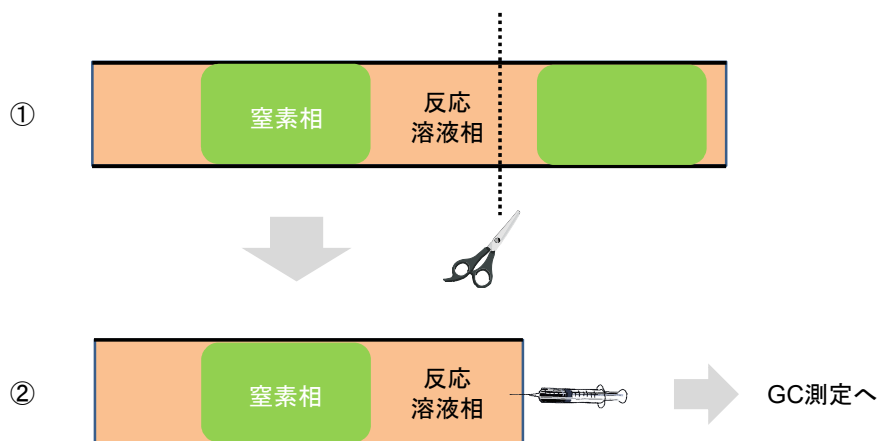


Figure 3-8. 二相の光照射後の反応効率の評価方法

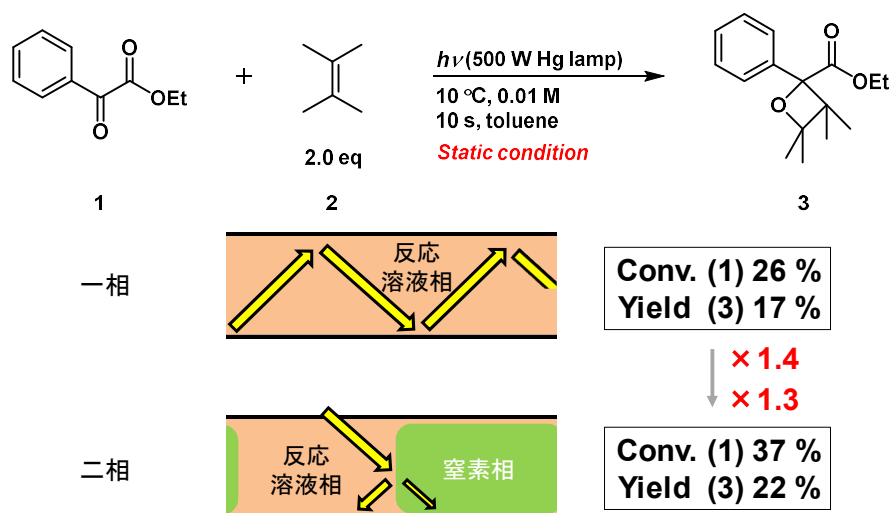


Figure 3-9. 静止状態での単一相と交互二相の比較

実際に、この手順で単一相、交互二相それぞれ 10 秒の光照射を行い、反応効率の比較を行った。同じ光照射時間にもかかわらず、単一相から交互二相にすることによって、原料転化率は 1.4 倍、生成物収率は 1.3 倍と交互二相の方が転化率、収率共に向上することが分かった (Figure 3-9)。したがって、窒素ガスを導入することにより単一相と比較して反応効率が向上することから、反応溶液相と窒素相の境界面で光が反射し、その後、反応溶液相とチューブの間で光が反射して、反応溶液相の中に光が少しでも閉じ込められていると考えられる。この結果から、二相交互流による反応効率向上の要因として、光閉じ込め効果が要因の一つとなっていることが分かった。

3-5 生産性の評価

最後に、反応溶液と窒素ガスからなる二相交互流における生産性について調査した。水の場合と同様に、単位時間当たりの生産量を上げるため、窒素相のセグメントを一

定の長さに保ち、反応溶液相のセグメント長を増加させて検討した (Table 3-5)。照射時間は 10 秒で統一した。

まず、窒素相を固定し、反応溶液相のセグメント長は流量を変えることによって制御可能かどうか調査した。結果、窒素相：反応溶液相=1 mm：2-3 mm までは作製することが出来たが、これ以上、反応溶液相のセグメント長を増加させようとしたところ、二相交互流を作製するミキサー内で、窒素ガスを入れたガスタイトシリンジ内に反応溶液が逆流したため、本フロー反応条件下では二相交互流を作製することが出来なかった。

Table 3-5. 溶液のセグメント長を変化させた時の生産量比

Entry	Solvent	Segment length (mm)	Conv. (1) (%) ^a	Yield (3) (%) ^a	Productivity ratio
1	Toluene		31	21	
2	N ₂ / Toluene		44	30	0.70
3	N ₂ / Toluene		36	26	0.86

^aDetermined by GC.

各反応溶液相の長さで生産量比 (Productivity ratio) を計算したところ、作製出来た反応溶液相と窒素相からなる二相交互流条件下では、二相交互流にすることで単一相流よりも反応効率が向上するものの、いずれの場合も生産量比が 1 を超えない結果となった (Entries 2-3)。したがって、本フロー反応条件下では、窒素ガスを使用した二相交互流においては、単一相流の生産量を上回ることが出来なかった。

3-6 小括

以上の実験結果より、反応溶液相と窒素相から形成される二相交互流により反応効率が向上することが分かり、反応効率向上の要因は、薄膜効果、混合効果、光閉じ込め効果であり、この 3 つの要因が相乗的に働くことで反応効率が向上していることが分かった。

1 つ目の薄膜効果に関して、ハイスピードカメラ搭載の実体顕微鏡を使用して溶液薄膜層の直接観察を試みたが、溶液薄膜層は確認出来なかった。しかし、反応溶液相の長さを固定し、窒素相の長さを長くしていくと、反応効率の向上度が増加したこと

から、窒素相とチューブ壁との間に形成すると言われている溶液薄膜層の存在は否定出来ない結果となった。

2つ目の混合効果に関して、溶媒の粘度が増加するにつれて、単一相流から二相交互流への収率の向上度が低下した。よって、溶媒の粘度と反応効率の向上度の間に関連性が見られ、混合効果の存在が証明された。

3つ目の光閉じ込め効果に関して、溶媒の屈折率と反応効率の向上度に相関が見られなかったが、二相交互流の形状が溶媒によって変化したため、同一条件下での比較が出来なかった。しかし、フローさせていない状態で単一相と交互二相の反応効率を比較した時に、交互二相の方が反応効率が高い値を示した。よって、光閉じ込め効果の存在が証明されたと言える。

窒素相のセグメント長を固定し、反応溶液相のセグメント長を伸ばす実験を行ったが、本フロー反応条件下では窒素ガスと反応溶液の二相交互流作製に限度が存在するために、生産量比が1を超えなかった。生産量は単一相流を超えることが出来なかったが、これらの結果は、水を使用した二相交互流の問題点を解決し、工業的応用に発展させる上で重要な結果であると言える。

3-7 参考文献

1. T. Horie, M. Sumino, T. Tanaka, Y. Matsushita, T. Ichimura, J. Yoshida, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 405.
2. a) M. N. Kashid, D. W. Agar, *Chem. Eng. J.* **2007**, *131*, 1. b) R. Gupta, D. F. Fletcher, B. S. Haynes, *Chem. Eng. Sci.* **2009**, *64*, 2941. c) M. M. G. Eain, V. Egan, J. Punch, *Int. J. Heat Fluid Flow* **2013**, *44*, 515. d) C. Butler, B. Lalanne, K. Sandmann, E. Cid, A. M. Billet, *Int. J. Multiph. Flow* **2018**, *105*, 185.
3. 浅原照三、戸倉仁一郎、大河原信、熊野谿従、妹尾学 編、*溶剤ハンドブック*、講談社、第15刷、1993年。

3-8 実験項

^1H 核磁気共鳴スペクトル($^1\text{H-NMR}$)、 ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル($^{13}\text{C NMR}$) JEOL JNM-ECP500 により測定した($^1\text{H-NMR}$: 500 MHz、 $^{13}\text{C-NMR}$: 126 MHz)。化学シフト値はクロロホルム溶媒ピーク($^1\text{H-NMR}$: δ 7.26、 $^{13}\text{C-NMR}$: δ 77.00)、あるいは内部標準のテトラメチルシラン($^1\text{H-NMR}$: δ 0 for $^1\text{H-NMR}$)を用いて調整した。NMR スペクトルにおけるカップリングは、s (singlet)、d (doublet)、t (triplet)、q (quartet)、br (broad peak)、m (complex multiplet) のように略記した。赤外吸収スペクトル (IR) は、JASCO FT/IR-4200 によって測定した。質量分析は、JEOL JMS-700 MStation によって測定した。紫外可視吸収スペクトルは、JASCO V-630 によって測定した。転化率・収率は、内部標準としてペンタデカンを使用し、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 160 °C、

インジェクション 200 °C、ディテクター 200 °C) で求めた。試薬は、特に精製や再結晶を行わず、シグマアルドリッチ、和光純薬、東京化成、関東化学、ナカライテスクから購入したものをを用いた。光反応用の溶媒は、和光純薬から購入した光学スペクトル測定用の溶媒をそれ以上の精製を行わずに使用した。溶液薄膜層の直接観察を試みた際は、ハイスピードカメラを搭載した実体顕微鏡 (Nikon SMZ18) を使用した。また、溶媒の屈折率は、ポータブル型デジタル屈折計 (ハンナ インスツルメンツ・ジャパン 株式会社 HI96800) を使用して計測した。溶媒の粘度は、参考文献 3 を参照した。

・単一相流

光源である 500 W の高圧水銀灯、または 15 W のブラックライトに FEP チューブ (内径 1 mm) を任意の長さ巻きつけて、光反応用のフローマイクロリアクター装置を作成した。ただし、両側は 40 cm 程度のデッドボリュームを作った。ベンゾイルギ酸エチル **1** (0.05 mmol) と、内部標準としてペンタデカン (0.012 mmol、0.24 当量) を Pyrex 試験管 (内径 13 mm) に入れて、室温で窒素置換を 5 分間行った。その後、予め 10 分間窒素置換しておいた溶媒 5 ml を試験管に入れて、攪拌させた (濃度 0.01 M の時)。そして、2,3-ジメチル-2-ブテン **2** (0.10 mmol、2 当量) を入れ攪拌させ、窒素風船をつけた。調製した溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプを用いて任意の流速でチューブ内に送液し、光反応を行った。恒温槽温度 10 °C で光反応を行った。反応後の溶液をガスクロマトグラフィーを用いることによって、反応の転化率、収率を求めた。

・二相交互流

光源である 500 W の高圧水銀灯、または 15 W のブラックライトに FEP チューブ (内径 1 mm) を任意の長さ巻きつけて、光反応用のフローマイクロリアクター装置を作製した。ただし、両側は 40 cm 程度のデッドボリュームを作った。単一相流反応と同じ手順で反応溶液を調製し、反応溶液と窒素ガスをそれぞれ別のガスタイトシリンジに入れ、流量比を 1 : 1 に固定したまま、シリンジポンプを用いて任意の流量で送液した。その際、内径 600 μm の T 字型マイクロミキサーに通して二相交互流を作製した。恒温槽温度は 10 °C で光反応を行った。反応後の溶液を溶液相のみ採取し、ガスクロマトグラフィーを用いることによって反応の転化率、収率を求めた。

第4章 水と窒素ガスの不活性物質としての評価

反応不活性物質として、水や窒素ガスを使用した反応溶液との液-液、および気-液二相交互流下で光反応を実施することにより、反応溶液のみを流通させた単一相流下での反応よりも原料転化率・生成物収率が向上することを見出し、その要因について第2章および第3章で議論した。いずれの二相交互流条件下でも、3つの要因、①不活性物質相とフローチューブとの間に形成される反応溶液の薄膜相内での高効率光励起(薄膜効果)、②不活性物質により分断された各反応溶液セグメント内での内部高速混合の効果(混合効果)、更には、③反応溶液相と不活性物質相やフローチューブとの界面における入射光の部分反射により反応溶液セグメント内に光(光子)が残留することによる光照射効率の向上(光閉じ込め効果)が、光反応効率の向上に繋がっていることを考察した。本章では、これらの要因を生み出す不活性物質としての水と窒素ガスの評価を行った。

まず、同一の反応溶液：不活性相の比でのそれぞれの光反応の結果を、反応溶液のみの流通である単一相流下での反応と合わせてまとめた(Table 4-1)。Entry 1と3および5には、それぞれ単一相流、二相交互状態下においての静止状態へ光照射した結果も載せた。

Table 4-1. 水と窒素ガスを使用した時の単一相流、二相交互流の反応効率の比較

Entry	Mode ^a	Unreactive substance	Yield (3) (%) ^b	Improvement value ^c	Light confinement	Mixing	Thin layer
1	One (Static)	-	17	1.0	-	-	-
2	Two (Flow)	H ₂ O	36	2.1	0.3	0.8	
3	Two (Static)		22	1.3	0.3	-	-
4	Two (Flow)	N ₂	30	1.8	0.3	0.5	
5	Two (Static)		22	1.3	0.3	-	-

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bdetermined by GC. ^cimprovement value of yield.

いずれの二相交互状態においても、静止状態の単一相条件下に比べて、生成物収率が向上している(Entries 2-5)。第2章、および第3章で行った解析方法より、静止状態での光反応結果は、反応溶液の薄膜形成の影響(薄膜効果)、および流通することにより誘起される内部高速混合の影響(混合効果)は無視出来る。したがって、Entry 1と3(またはEntry 1と5)の向上度の差は、界面における入射光の部分反射に由来する光の残留の影響(光閉じ込め効果)によるものと考えられる。例えば、水を不

活性物質として使用した Entry 3 の向上度 1.3 (1.0 を基準と考えると 0.3) が純粹に光閉じ込め効果と推測出来る。見方を変えると、 $2.1 - 1.3 = 0.8$ 分は、混合効果と薄膜効果分であると言える。この時、反応効率の総向上度は、

$$\text{総向上度} = \text{光閉じ込め効果} + \text{混合効果} + \text{薄膜効果}$$

としている。同様に、窒素ガスを不活性物質として使用した場合、Entry 1 および 5 の結果から、光の残留による効果(光閉じ込め効果)は 0.3、その他の影響分は $1.8 - 1.3 = 0.5$ 分と考察できる。混合効果が水、窒素ガスそれぞれを使用した場合にも、同様に効果が出ていると考えると、水と窒素ガスを用いた二相交互流における反応効率の向上度の差は溶液薄膜層の形成の差に起因していると考えられる。

では、水と窒素ガスでの薄膜形成の差は何に由来するのか。二相交互状態を観察することから考察した。

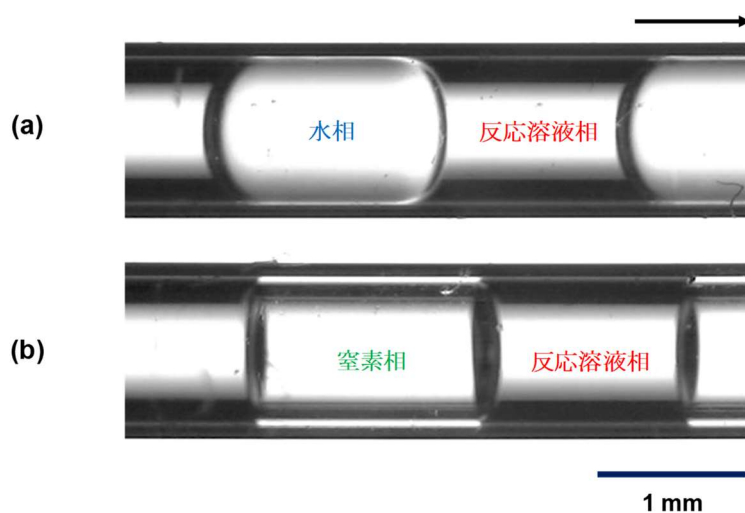


Figure 4-1. チューブ内でのフロー状態の写真(a) 反応溶液：水、(b) 反応溶液：窒素ガス

Figure 4-1 には、反応溶液(トルエン溶媒)と水、および窒素ガスとの二相交互流を、ハイスピードカメラ搭載の顕微鏡を用いて観察したものである(それぞれ a および b)。水との二相交互流状態では界面が湾曲しているのに対して、窒素ガスとの二相交互流状態では湾曲度合いが極めて低くほぼ直角に相分離されているように見える。二相フロー状態では界面が湾曲している場合、凹になっている側の物質相は、凸になっている側の物質相とチューブとの間に入り込み薄膜層を形成しやすいことが知られている¹。この知見に基づけば、a のように観測された水との二相交互フローモードでは、窒素ガスとの二相の場合よりも反応溶液の薄膜が、より広く量的にも多く形成されていることが予想出来る。その結果、水を使用した場合の方が、反応効率の向上度が高かったと推測出来る。

以上のように、反応効率の観点から、水を導入した二相交互フローモードの方が 3 つの要因がより効果的に働き、高効率な光反応を達成出来ることが明らかとなった。

ただし、用いる原料や反応剤の化学的性質(水への耐久性)によっては水が使用出来ないため、水を用いた場合に比べて多少効率は落ちるものの、窒素ガスで代用することにより、単一相流よりも高効率に光反応を実施出来ることが明らかとなった。

次に、水および窒素ガスを不活性物質に用いた二相交互流下での生産性について比較した。不活性相のセグメント長を固定し、反応溶液相のセグメント長を伸ばす実験を行い、生産量比を計算した。不活性物質として水を使用した際には、反応溶液相の長さが 3 mm を超えると、生産量比が 1 を超えた (Table 4-2)。更に、水をわずか 5% 加えるのみで生産量比が 1 を超えたことから、水を使用した二相交互流反応においては、単一相流と比較して反応効率のみならず、生産量も増加することが分かる。

Table 4-2. 水相や窒素相の長さを固定し、反応溶液のセグメント長を変化させた時の生産量比

Method ^a	Unreactive substance	Segment length (mm)	Conv. (1) (%) ^b	Yield (3) (%) ^b	Productivity ratio
One			32	21	
Two	H ₂ O	1:1	55 ← ×1.7	36 ← ×1.7	0.85
		1:3	48 ← ×1.5	31 ← ×1.5	1.13
	N ₂	1~2:1~2	44 ← ×1.4	30 ← ×1.4	0.70
		1:2~3	36 ← ×1.1	26 ← ×1.2	0.86

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bDetermined by GC.

一方、窒素ガスを使用した二相交互流は反応溶液相のセグメントを長くすることが、本フロー反応条件下では装置上困難であった。形成可能なセグメント長でも、生産量比が 1 を超えることが出来なかった (Table 4-2)。従って、生産性の観点からみると、水と反応溶液の二相交互流の方が有効であることが分かった。

参考文献

1. a) M. N. Kashid, D. W. Agar, *Chem. Eng. J.* **2007**, *131*, 1. b) R. Gupta, D. F. Fletcher, B. S. Haynes, *Chem. Eng. Sci.* **2009**, *64*, 2941. c) F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5008. d) M. M. G. Eain, V. Egan, J. Punch, *Int. J. Heat Fluid Flow* **2013**, *44*, 515. e) C. Butler, B. Lalanne, K. Sandmann, E. Cid, A. M. Billet, *Int. J. Multiph. Flow* **2018**, *105*, 185.

第 5 章 窒素ガスを利用した二相交互流の他の光反応系への展開

第 3 章までに、水や窒素ガスを不活性相として使用した二相交互流において、単一相流と比較して反応効率(原料転化率、および生成物収率)が向上することを見出した。二相交互流による反応効率向上の要因をベンゾイルギ酸エチル **1** と 2,3-ジメチル-2-ブテン **2** の Paternó-Büch 反応をモデル反応として使用し、解明してきた。そこで、二相交互流による反応の高効率化が有機光反応一般に適用することを実証するために、この流通条件下で、他の基質やアルケンを用いた Paternó-Büchi 反応、アルケンの光アミノ化反応、アルケンの光オキシトリフルオロメチル化反応を実施した。

5-1 Paternó-Büchi 反応

反応溶液と窒素ガスの流速はどちらも 1.178 mL/min に設定し、第 3 章と同様な手順で気-液二相交互流を作製した。光反応は、10 °C で濃度 0.01 M、溶媒はトルエン、光源は 500 W の高圧水銀灯を使用した。反応溶液相と窒素ガス相のセグメント長は 1-2 mm : 1-2 mm で固定した。原料転化率は検量線を作成し、GC にて決定した。一方、生成物の収率は、¹H-NMR を用いて決定した。

まず、モデル反応で基質として使用したベンゾイルギ酸エチル **1** の代わりに、ジメチルベンゾフェノン **4** と 2,3-ジメチル-2-ブテン **2** との Paternó-Büch 反応において¹、二相交互流にすることによって、反応効率が向上するかどうかを検討した (Table 5-1)。

Table 5-1. 他の基質を使用した時の単一相流と二相交互流の比較

ジメチルベンゾフェノン **4** + 2,3-ジメチル2-ブテン **2** $\xrightarrow[0.01\text{ M}, 10^\circ\text{C}]{h\nu (500\text{ W Hg lamp})}$ オキシタン誘導体 **5**

Entry	Time (sec)	Alkene / eq	Mode ^a	Conv. (4) ^b (%)	Yield (5) ^c (%)
1	30	2	One	45	13
2	30	2	Two	65	22
3	30	10	One	32	16
4	30	10	Two	49	26
5	180	10	Two	96	54

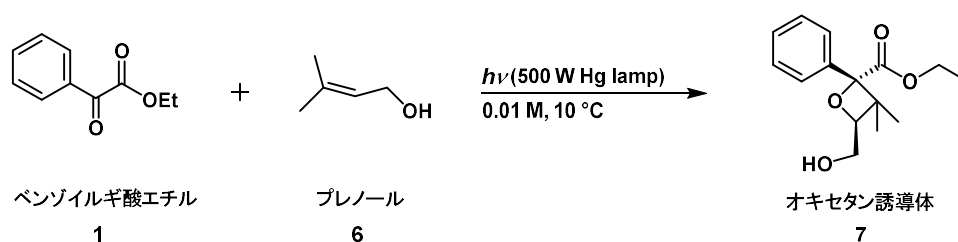
^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow.

^bDetermined by ¹H-NMR, average of two times. ^cDetermined by GC, average of two times.

2,3-ジメチル-2-ブテン **2** を 2 当量使い、単一相流条件下、30 秒間の光照射を行うと、原料転化率 45%、生成物収率 13% で目的のオキセタン生成物 **5** を得た (Entry 1)。同様の 30 秒の光照射時間で二相交互流反応を行うと転化率 65%、収率 22% となり、単一相流と比較して、反応効率の向上が確認できた (Entry 2)。オキセタン生成物 **5** の収率を高めるために、単一相流条件下でアルケンの当量数を 10 当量まで増加させると、収率が増加した (Entry 3)。同様の光照射時間で二相交互流反応を行うと、転化率、収率共に向上した (Entry 4)。また、二相交互流条件下で光照射時間を 180 秒とした時、転化率が 96%、収率が 54% となった (Entry 5)。したがって、窒素ガスを使用した二相交互流下で光反応を実施することにより、この Paternó-Büch 反応も高効率に実施出来ることが分かった。

次に、2,3-ジメチル-2-ブテン **2** の代わりに、プレノール **6** をアルケンとして用いたベンゾイルギ酸エチル **1** との Paternó-Büch 反応において²、二相交互流条件が適用可能かどうか検討した (Table 5-2)。プレノールは水溶性であるため、水と反応溶液の二相交互流には使用出来ない。よって、窒素ガスを利用した二相交互流での光反応で、反応効率が向上すれば、窒素ガスを使用することの意義に繋がる。

Table 5-2. 他のアルケンを使用した時の単一相流と二相交互流の比較



Entry	Time (sec)	Alkene / eq	Mode ^a	Conv. (1) ^b (%)	Yield (7) ^b (%)
1	20	2	One	79	10
2	20	10	One	77	31
3	10	10	One	54	19
4	10	10	Two	76	31
5	100	10	Two	100	40

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow.

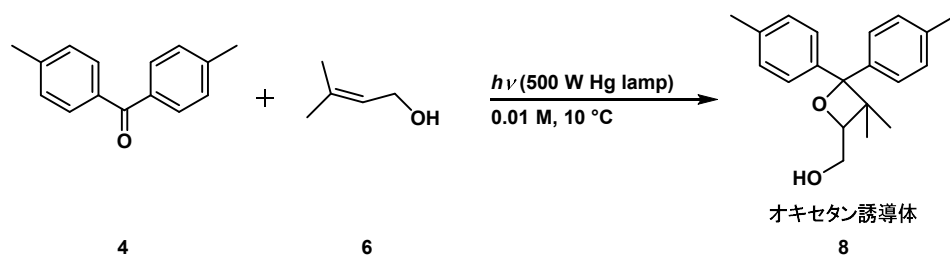
^bDetermined by ¹H-NMR, average of two times.

2 当量のプレノール **6** を用いて単一相流条件下、20 秒間の光照射を行ったところ、原料転化率 79%、目的生成物 **7** の収率が 10% となった (Entry 1)。収率が低かったため、プレノールの当量数を 10 当量に増加させると、収率が向上した (Entry 2)。次に、光照射時間 10 秒で単一相流と窒素ガスを用いた気-液二相交互流下で光反応を実施した。転化率、収率共に二相交互流の方が高い値を示した (Entries 3 および 4)。よって、二

相交互流による反応効率の向上が、この Paternó-Büch 反応にも適用出来たと言える。二相交互流条件下で光照射時間を 100 秒とした時、転化率が 100%、収率が 40%となった (Entry 5)。生成物 7 の立体構造は NOESY により、(2*R**, 4*S**)であることが分かった。

最後に、ベンゾイルギ酸エチル 1 の代わりにジメチルベンゾフェノン 4、2,3-ジメチル-2-ブテン 2 の代わりにプレノール 6 を用いた Paternó-Büch 反応において、二相交互流にすることによって反応効率が向上するかどうか検討した (Table 5-3)。

Table 5-3. 他の基質、アルケンを使用した時の単一相流と二相交互流の比較



Entry	Time (sec)	Alkene / eq	Mode ^a	Conv.(4) ^b (%)	Yield(8) ^b (%)
1	20	2	One	79	10
2	20	10	One	59	29
3	20	10	Two	81	47
4	10	10	One	32	16
5	10	10	Two	43	25
6	100	10	Two	98	54

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow.

^bDetermined by ¹H-NMR, average of two times.

2 当量のプレノール 6 を用いて単一相流条件下、20 秒間の光照射を行ったところ、原料転化率 79%、目的生成物 8 の収率が 10%となった (Entry 1)。プレノール 6 の当量数を 10 当量にすると、収率が向上した (Entry 2)。窒素ガスを用いた二相交互流反応に適用すると、同じ光照射時間にもかかわらず、転化率、収率ともに単一相流よりも高い値を示した (Entry 3)。二相交互流条件下で転化率が 8 割を示しており、反応後期の結果を評価していることから、反応の初期の向上度も確認するために、光照射時間 10 秒の反応を行った。その結果、Entry 2 から Entry 3 への反応効率の向上度とほぼ同等の向上度を示した (Entries 4 および 5)。また、二相交互流条件下で光照射時間を 100 秒とした時、転化率が 98%、収率が 54%となった (Entry 5)。したがって、窒素ガスを使用した二相交互流による反応効率の向上が、この Paternó-Büch 反応にも適用出来たと言える。

この様に、様々な基質とアルケンとの組み合わせの Paternó-Büch 反応に対して、二相交互式フローモードを適用することにより、高効率な合成が達成出来た。

5-2 光アミノ化反応

アミンやその他の含窒素化合物は、天然存在量の最も多い有機化合物群に含まれる (Figure 5-1)。よって、このアミノ基を含む化合物の高効率な合成手法の開発は有用であると言える。また、医薬品や農薬等に有用なアミノ化合物を光によって合成する光アミノ化反応³が知られている。

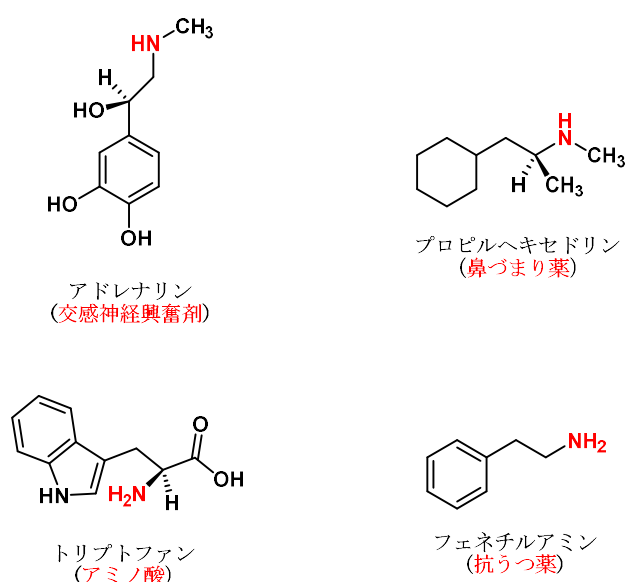
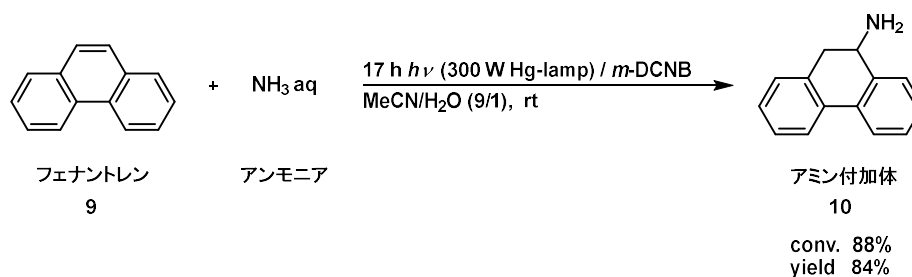


Figure 5-1. アミノ基を有する天然化合物や医薬品化合物

保田らは、フェナントレンとアンモニアガスや、第一級・二級アミンを使用した光アミノ化反応をバッチ反応にて達成している (Scheme 5-1)^{3a}。この光誘起電子移動反応は、電子供与性分子であるフェナントレンが光を吸収して、生成した光励起種と電子受容性分子である *m*-ジシアノベンゼン (*m*-DCNB) との間で光電子移動が起こり、フェナントレンのラジカルカチオン種と *m*-DCNB のラジカルアニオン種が生成する (Figure 5-2)。そして、このラジカルカチオン種にアミン類が求核付加し、一電子還元された *m*-DCNB との間の電子移動、プロトン付加を経て目的生成物 **10** が生成する。しかし、このバッチ反応で行われている光アミノ化は反応時間が長いという欠点がある。



Scheme 5-1. フェナントレンの光アミノ化反応

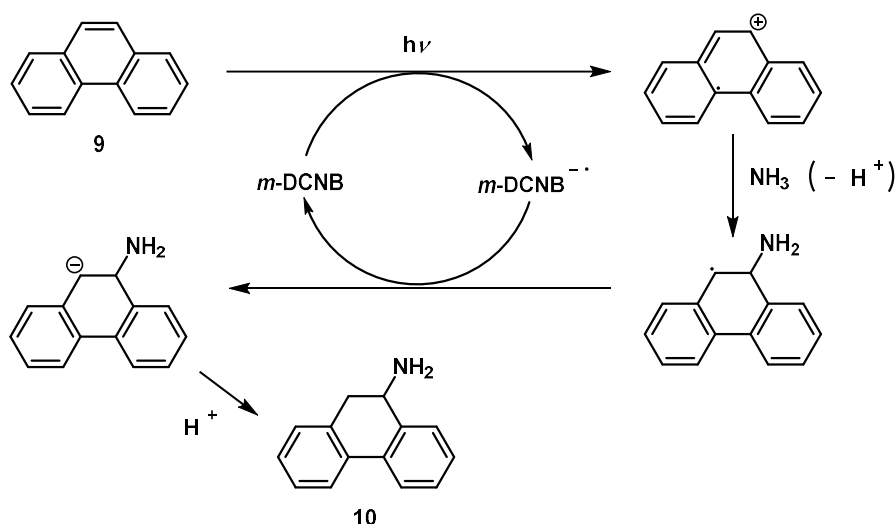
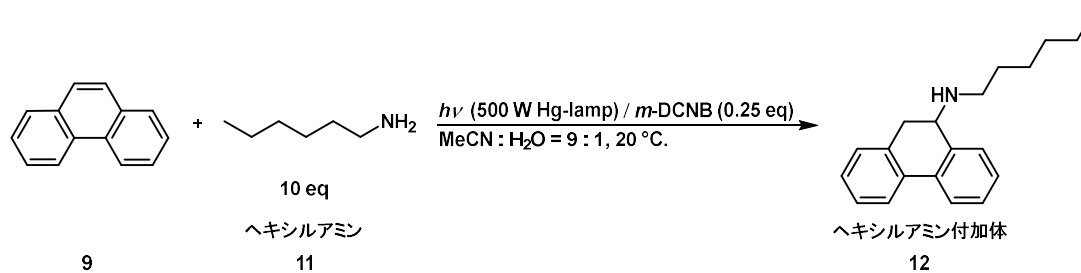


Figure 5-2. 光アミノ化反応の提唱されている推定反応機構

本項では、この光アミノ化反応を二相交互流反応に適用した時に、単一相流と比較して反応効率が向上するかどうかを検討した。基質はフェナントレン **9**、アミンとしてヘキシルアミン **11** を選択した。反応溶液と窒素ガスの流速は 0.5 mL/min : 1.0 mL/min に設定し、反応溶液相と窒素ガス相のセグメント長は 2 mm : 6±1 mm で固定した。光反応は、20 °C で濃度 0.025 M、溶媒はアセトニトリル : 水 = 9 : 1 とし、光源は 500 W の高圧水銀灯を使用した。反応の原料転化率、生成物収率は検量線を作成し、GC にて評価を行った。

Table 5-4. 光アミノ化反応を使用した時の単一相流と二相交互流の比較



Entry	Time (sec)	Mode ^a	Conv.(9) ^b (%)	Yield(12) ^b (%)	DCNB recov. (%)
1	30	One	22	18	96
2	30	Two	38	30	96

3	60	One	36	31	92
4	60	Two	55	44	92

5	110	One	46	39	89
6	110	Two	70	55	89

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow.

^bDetermined by GC, average of two times.

10 当量のヘキシルアミン **11** と、25 mol%の *m*-DCNB を用いて単一相流条件下、30 秒間の光照射を行ったところ、原料転化率 22%、目的生成物であるヘキシルアミン付加体 **12** を収率 18%で得、触媒として働く *m*-DCNB の回収率は 96%であった (Table 5-4, Entry 1)。同じ光照射時間 30 秒で、窒素ガスを用いた二相交互流反応とすると、転化率、収率ともに単一相流よりも高い値を示した (Entry 2)。この時、*m*-DCNB の回収率は変わらなかった。単一相流と二相交互流の比較を 60 秒、110 秒の光照射時間でも同様に検討したところ、二相交互流の方が反応の転化率、収率ともに高い値を示した (Entries 3-6)。したがって、窒素ガスを使用した二相交互流による反応効率向上が、光アミノ化反応にも適用出来たと言える。

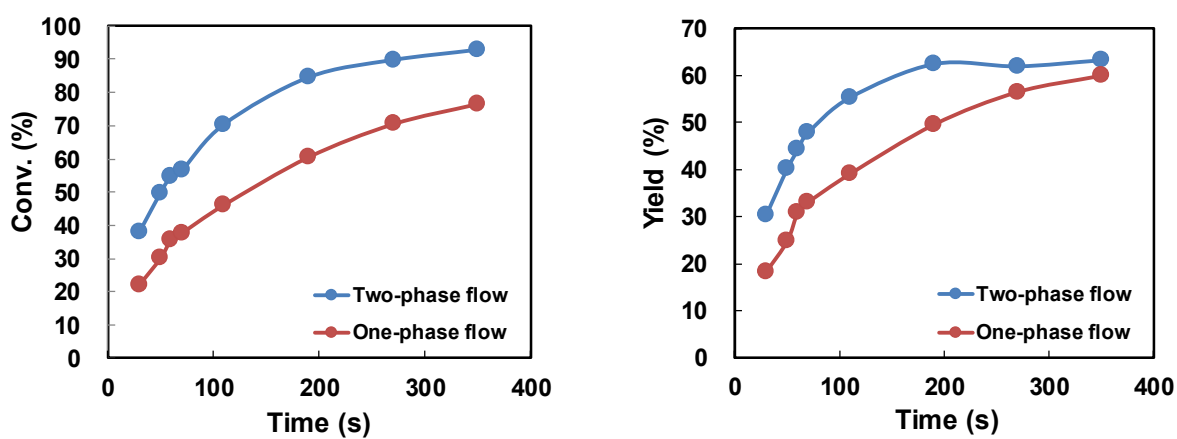


Figure 5-3. 単一相流と二相交互流反応の各時間における転化率(左図)と収率(右図)

次に、単一相流下、二相交互流下それぞれでの本反応の原料転化率、生成物収率の経時変化を追跡した (Figure 5-3)。左図は横軸が光照射時間(秒)、縦軸が転化率(%)、右図は横軸が光照射時間(秒)、縦軸が収率(%)を表している。結果、転化率、収率いずれからも、常に二相交互流のほうが単一相流よりも短時間で反応が進行していることが確認出来た。よって、二相交互流により光照射時間を長くした場合でも、単一相流よりも反応効率が向上することが分かった。

5-3 光オキシトリフルオロメチル化反応

近年、省エネルギーかつ、容易に入手可能な光源である可視光光源とフォトレドックス触媒を利用した光反応が数多く報告されている⁴。フォトレドックス触媒とは、ビピリジン配位子を有するルテニウム錯体誘導体やフェニルピリジン配位子を有するイリジウム錯体誘導体などを示し、可視光領域に吸収帯を有するため、太陽光や蛍光灯、青色 LED ランプなどを光源に一電子酸化還元反応を触媒することが出来る⁵。また、現在販売されている医薬品化合物のうちフッ素原子を含むものは約 150 種類に上り、全体の 2 割を占める。中でも、芳香族トリフルオロメチル化合物の利用は顕著である

(Figure 5-4)⁶。よって、このトリフルオロメチル基を含む化合物の高効率な合成手法の開発は有用であると言える。トリフルオロメチル化剤を使用した、トリフルオロメチル化反応の報告例は多数あり⁷、フローマイクロリアクターを利用して反応の高効率化を達成した報告もある⁸。

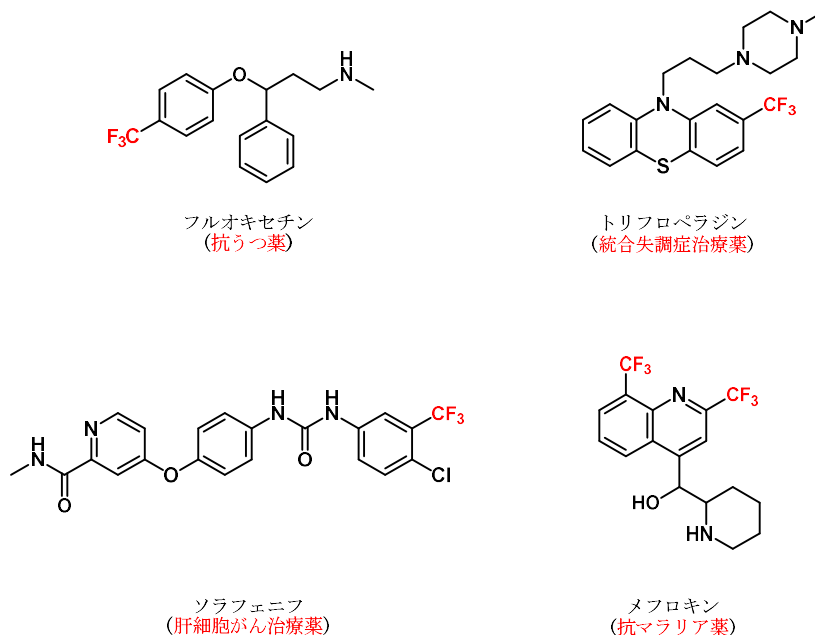
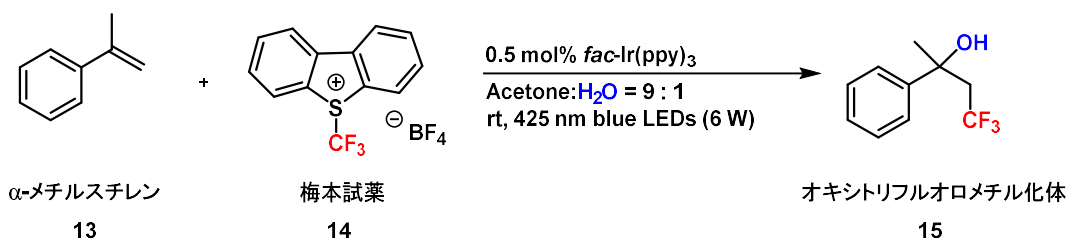


Figure 5-4. トリフルオロメチル基を有し、医薬品として用いられる化合物

そこで本項では、可視光によるフォトレドックス反応を利用した α -メチルスチレン **13** の触媒的オキシトリフルオロメチル化反応⁹を検討し、二相交互流により反応の高効率化が達成されるかどうかを検証した (Scheme 5-2)。この反応は、Figure 5-5 に示すように、イリジウム錯体が光励起し、トリフルオロメチル化剤である梅本試薬 **14** と一電子移動を起こす反応から始まる。一電子移動によって発生したトリフルオロメチルラジカルが、基質の α -メチルスチレン **13** に付加し、既に一電子酸化されたイリジウム錯体が酸化剤として働くことによって、カチオン種を発生させる。この時、梅本試薬 **14** が酸化剤として働く可能性もある。その後、カチオン種に水が付加することにより、オキシトリフルオロメチル化体生成物 **15** を生成する。



Scheme 5-2. α -メチルスチレンの光オキシトリフルオロメチル化反応

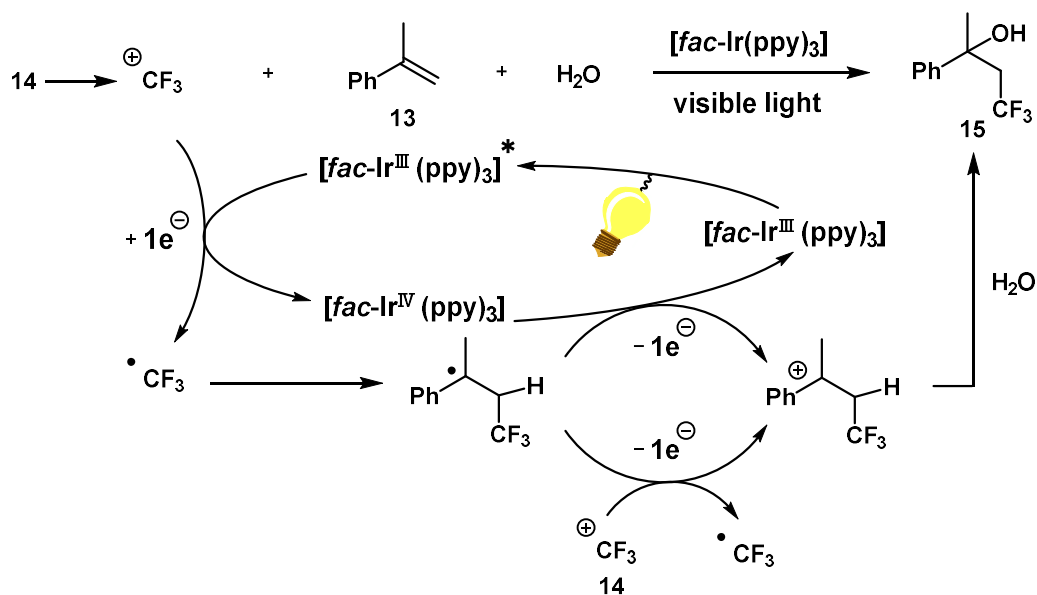


Figure 5-5. 光オキシトリフルオロメチル化反応の提唱されている推定反応機構

これまで、この光反応をフローマイクロリアクターを使用して反応の高効率化を達成した報告例はない。光反応は、室温で濃度 0.05 M、溶媒はアセトン：水=9：1、光源は 440 nm を最大波長とする 15 W の青色蛍光灯を使用した。触媒であるイリジウム錯体は 1.0 mol% 使用した。第 3 章と同様な手順で窒素ガスと反応溶液の安定な二相交互流を作製した。この際、反応溶液相と窒素ガス相のセグメント長は 1 mm : 2 mm で固定した。また、本反応の生成物は沸点が低く、かつ揮発性をもつ化合物であるため、反応効率の評価は検量線を作成し、GC を用いることによって行った。



Entry	mode ^a	Conv. (13) (%) ^b	Yield (15) (%) ^b	Ratio of 15 : 16 (area) ^b
1	One	79	61	94 : 6
2	Two (N ₂)	84 ± 2	37 ± 6	73 ± 7 : 27 ± 7

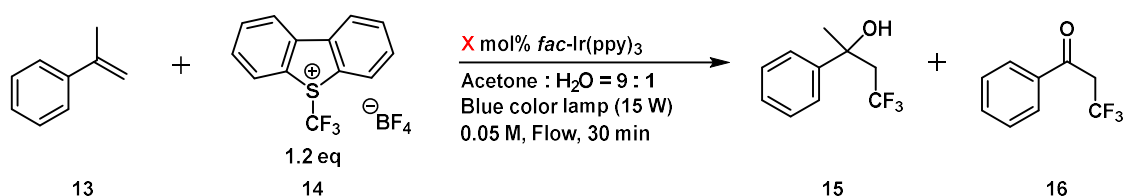
^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bDetermined by GC.

30 分の光照射時間で単一相流反応を行うと、原料転化率 79%、目的生成物 **15** を 61%

の収率で得た (Table 5-5, Entry 1)。一方で、アルコール体である目的生成物 **15** の他に、ケトン体の化合物 **16** を $^1\text{H-NMR}$ 、GC-MS より確認した。**16** 以外にも同定は出来なかったが、他の副生成物のピークも GC にて検出された。アルコール体 **15** とケトン体 **16** の比は、GC のピーク面積比より 94 : 6 であった。一方、同様に Pyrex 試験管 (内径 10 mm) を使用したバッチ反応を行った時は、ケトン体 **16** は全く生成されなかった。次に、窒素ガスと溶液の二相交互流反応を行うと、同じ 30 分の光照射時間で、転化率は単一相流よりも向上した (Entry 2)。しかし、目的生成物の収率は低下した。また、アルコール体 **15** とケトン体 **16** の比は、およそ 73 : 27 とケトン体の割合が単一相流に比べて大きくなった。

これらの実験結果から、二相交互流による目的生成物生成のための反応効率の向上は、本オキシトリフルオロメチル化反応には適用出来ない結果となった。したがって、二相交互流による反応効率向上には、適用限界が存在することが分かった。

Table 5-6. 触媒量の検討

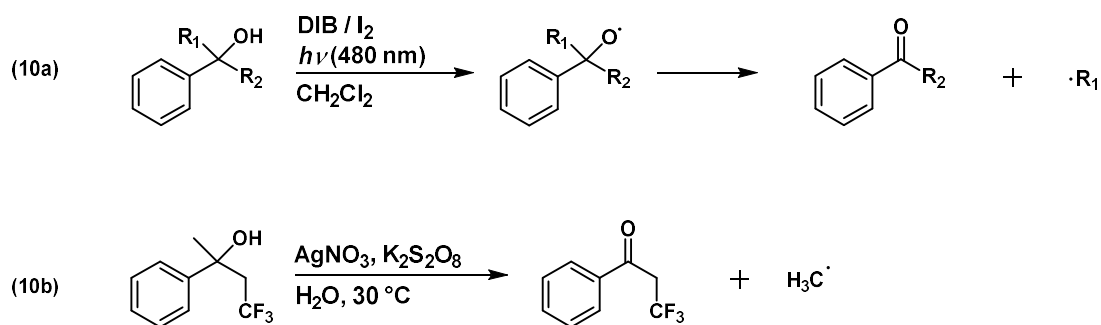


Entry	mode ^a	X mol%	Conv. (13) (%) ^b	Yield (15) (%) ^b	Ratio of 15 : 16 (area) ^b
1	One	1.0	79	61	94 : 6
2	Two (N ₂)	1.0	86	31	66 : 34
3	One	0.5	72	58	93 : 7
4	Two (N ₂)	0.5	81	34	72 : 28
5	One	0.1	56	36	92 : 8
6	Two (N ₂)	0.1	87	26	67 : 33

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bDetermined by GC.

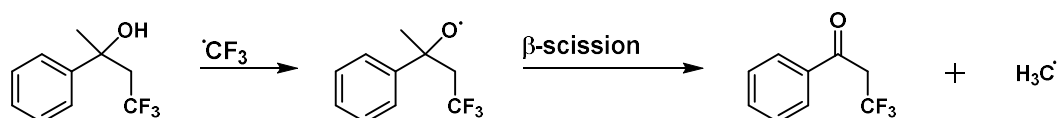
この二相交互流において目的生成物以外の生成物が生成する原因として、光の閉じ込めによる光の過剰な照射や、高速な混合が考えられる。単一相流条件下でイリジウム触媒の量を 1.0 mol%、0.5 mol%、0.1 mol% と減少させると、同じ 30 分の光照射時間にも関わらず、転化率、収率ともに低下していく傾向が見られた (Table 5-6, Entries 1, 3, 5)。これは、触媒量が減少するにつれ、反応の進行が遅くなったことに起因していると考えられる。一方で、窒素ガスを使用した二相交互流においては、触媒量が減少しても転化率、アルコール体 **15** 生成物の収率、ケトン体 **16** 生成物の存在比は、ほぼ変化しなかった (Entries 2, 4, 6)。これらの結果より、二相交互流においては光の過剰な照射、高速な混合が影響し、反応の転化率、収率が変化しなかったと考えられる。

実際に、酸化剤やラジカル源を入れた反応において、アルコール体生成物の水素原子を引き抜き、その後、 β 開裂によりケトン体が生成する報告がある (Scheme 5-3)^{10a,b}。



Scheme 5-3. β 開裂によるケトン体生成の報告例

これらの報告例から二相交互流条件下では、イリジウム錯体と梅本試薬の一電子移動が効率良く起こり、反応系中のトリフルオロメチルラジカルが多く発生し、アルコール体生成物の水素原子を引き抜き、その後、 β 開裂によりケトン体が生成した可能性がある (Scheme 5-4)。したがって、二相交互流による反応効率向上要因が目的生成物生成のために不利に働く可能性が示唆された。



Scheme 5-4. 生成物の β 開裂

5-4 小括

以上の実験結果より、反応溶液と窒素ガスから形成される二相交互流による反応効率の向上は、第 2 章、第 3 章で使用したモデル反応以外の基質やアルケンを用いた Paternó-Büchi 反応、光アミノ化反応にも適用出来ることが分かった。一方で、光オキシトリフルオロメチル化反応においては、二相交互流を使用することによって光の過剰な照射や高速な混合が、ケトン体副成物が生成する反応を促進している可能性が示唆された。よって、二相交互流を使用することによって、反応効率が向上する反応と観測されない反応が存在することが分かった。

5-5 参考文献

1. K. Nakabayashi, J. Kojima, K. Tanabe, M. Yasuda, K. Shima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 96.
2. S. Bondock, *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 555.

3. a) M. Yasuda, T. Yamashita, K. Shima, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 753. b) T. Yamashita, K. Shiomori, M. Yasuda, K. Shima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 366. c) M. Yasuda, T. Isami, J. Kubo, M. Mizutani, T. Yamashita, K. Shima, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1351. d) M. Yasuda, R. Kojima, H. Tsutsui, D. Utsunomiya, K. Ishii, K. Jinnouchi, T. Shiragami, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7618.
4. a) D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875. b) X. Huang, R. D. Webster, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12636.
5. a) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. b) T. Koike, M. Akita, *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562.
6. 網井秀樹、ファルマシア、**2014**、*50*、19.
7. a) Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2037. b) Q. Wei, J. Chen, X. Hu, X. Yang, B. Lu, W. Xiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4464.
8. a) D. Cantillo, O. Frutos, J. A. Rincón, C. Mateos, C. O. Kappe, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 896. b) C. Bottecchia, X. J. Wei, K. P. L. Kuijpers, V. Hessel, T. Noël, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7301. c) N. J. W. Straathof, S. E. Cramer, V. Hessel, T. Noël, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15549.
9. Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567.
10. a) M. Bietti, G. Gente, M. Salamone, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6820. b) D. Chen, Y. Zhang, X. Pan, F. Wang, S. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3607.

5-6 実験項

¹H 核磁気共鳴スペクトル(¹H-NMR)、¹³C 核磁気共鳴スペクトル(¹³C NMR) JEOL JNM-ECP500 により測定した(¹H-NMR: 500 MHz、¹³C-NMR: 126 MHz)。化学シフト値はクロロホルム溶媒ピーク(¹H-NMR: δ7.26、¹³C-NMR: δ77.00)、あるいは内部標準のテトラメチルシラン(¹H-NMR: δ0 for ¹H-NMR)を用いて調整した。NMR スペクトルにおけるカップリングは、s (singlet)、d (doublet)、t (triplet)、q (quartet)、br (broad peak)、m (complex multiplet) のように略記した。赤外吸収スペクトル(IR)は、JASCO FT/IR-4200 によって測定した。質量分析は、JEOL JMS-700 MStation によって測定した。紫外可視吸収スペクトルは、JASCO V-630 によって測定した。融点は、微量融点測定装置 (Yanaco) によって測定した。フラッシュカラムクロマトグラフィーには、関東化学シリカゲル 60N(球状、中性)を用いた。転化率・収率は、内部標準(ペンタデカン、トリフェニルメタン)を入れて、GC(ZB-WAXplus)で求めた。試薬は、特に精製や再結晶を行わず、シグマアルドリッチ、和光純薬、東京化成、関東化学、ナカライテスクから購入したのものを用いた。光反作用の溶媒は、和光純薬から購入した光学スペクトル測定用の溶媒をそれ以上の精製を行わずに使用した。

・ Paternó-Büchi 反応

ベンゾイルギ酸エチル **1**、またはジメチルベンゾフェノン **4** (0.05 mmol) と、内部標準としてペンタデカン (0.012 mmol、0.24 当量) をフラスコに入れて、室温で窒素置換を 5 分間行った。その後、予め 10 分間窒素置換しておいた溶媒 5 ml をフラスコに入れて、攪拌させた (濃度 0.01 M)。そして、2,3-ジメチル-2-ブテン **2**、またはプレノール **6** (0.50 mmol、10 当量) を入れ攪拌させ、窒素風船をつけた。Pyrex 製の光源ジャケット付きの光源である 500 W の高圧水銀灯に FEP チューブ (内径 1 mm) を任意の長さ巻きつけて、光反応用のフローマイクロリアクター装置を作成した。ただし、両側は 40 cm 程度のデッドボリュームを作った。単一相流の場合は、調製した反応溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプを用いて任意の流速でチューブ内に送液し、光反応を行った。二相交互流の場合は、反応溶液と窒素ガスをそれぞれ別のガスタイトシリンジに入れ、流量比を 1 : 1 に固定したまま、シリンジポンプを用いて任意の流量で送液した。その際、内径 600 μm の T 字型マイクロミキサーに通して二相交互流を作製した。恒温槽温度 10 $^{\circ}\text{C}$ で光反応を行った。反応後の溶液をガスクロマトグラフィーを用いることによって、反応の転化率、収率を求めた。GC 条件は、(ZB-WAXplus、カラムオープン 160 $^{\circ}\text{C}$ 、インジェクション 200 $^{\circ}\text{C}$ 、ディテクター 200 $^{\circ}\text{C}$) の等温プログラムで実行した。

・ 光アミノ化反応

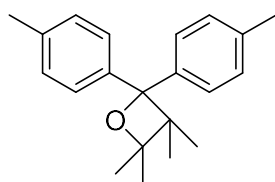
フェナントレン **9** (0.125 mmol) と、内部標準としてトリフェニルメタン (0.031 mmol、25 mol%) をフラスコに入れて、室温で窒素置換を 5 分間行った。その後、予め 10 分間窒素置換しておいた溶媒 5 ml をフラスコに入れて、攪拌させた (濃度 0.025 M)。そして、ヘキシルアミン **11** (1.25 mmol、10 当量) を入れ攪拌させ、窒素風船をつけた。Pyrex 製の光源ジャケット付きの光源である 500 W の高圧水銀灯に FEP チューブ (内径 1 mm) を任意の長さ巻きつけて、光反応用のフローマイクロリアクター装置を作成した。ただし、両側は 40 cm 程度のデッドボリュームを作った。単一相流の場合は、調製した反応溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプを用いて任意の流速でチューブ内に送液し、光反応を行った。二相交互流の場合は、反応溶液と窒素ガスをそれぞれ別のガスタイトシリンジに入れ、シリンジポンプを用いて任意の流量で送液した。その際、内径 600 μm の T 字型マイクロミキサーに通して二相交互流を作製した。恒温槽温度 20 $^{\circ}\text{C}$ で光反応を行った。反応後の溶液をガスクロマトグラフィーを用いることによって、反応の転化率、収率を求めた。GC 条件は、(InertCap 1、カラムオープン 100 $^{\circ}\text{C}$ (10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$) \rightarrow 270 $^{\circ}\text{C}$ (13 min) \rightarrow 270 $^{\circ}\text{C}$ (10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$) \rightarrow 280 $^{\circ}\text{C}$ (7 min)、インジェクション 270 $^{\circ}\text{C}$ 、ディテクター 280 $^{\circ}\text{C}$) の昇温プログラムで実行した。

・ 光オキシトリフルオロメチル化反応

α -メチルスチレン **13** (0.25 mmol)、トリス (2-フェニルピリジン) イリジウム(III)

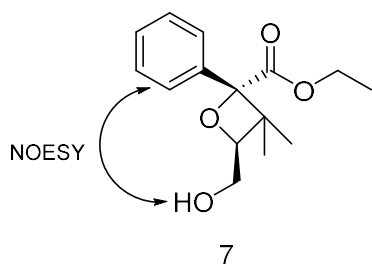
Ir(ppy)₃ を任意量、梅本試薬 **14** (1.2 当量)、内部標準としてペンタデカン (0.175 mmol、0.7 当量) をフラスコに入れて、室温で窒素置換を 5 分間行った。その後、予め 10 分間窒素置換しておいた溶媒 5 ml をフラスコに入れて、攪拌させた (濃度 0.05 M)。pyrex 製の光源ジャケット付きの光源である 15 W 青色蛍光灯に FEP チューブ (内径 1 mm) を任意の長さ巻きつけて、光反应用のフローマイクロリアクター装置を作成した。ただし、両側は 40 cm 程度のデッドボリュームを作った。単一相流の場合は、調製した反応溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプを用いて任意の流速でチューブ内に送液し、光反応を行った。二相交互流の場合は、反応溶液と窒素ガスをそれぞれ別のガスタイトシリンジに入れ、シリンジポンプを用いて任意の流量で送液した。その際、内径 600 μm の T 字型マイクロミキサーに通して二相交互流を作製した。室温で光反応を行った。反応後の溶液をガスクロマトグラフィーを用いることによって、反応の転化率、収率を求めた。GC 条件は、(ZB-WAXplus、カラムオーブン 100 °C (10 min) → 100 °C (2.5 °C/min) → 250 °C、インジェクション 250 °C、ディテクター 250 °C) のプログラムで実行した。

化合物データ



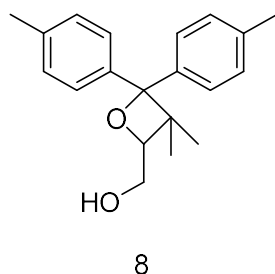
5

2,2-di-*p*-tolyl-3,3,4,4-tetramethyloxetane (**5**).¹ White solid; mp 110.6–111.4 °C; *R*_f 0.30 (hexane/CH₂Cl₂ = 2/1); ¹H NMR 500 MHz (CDCl₃) δ 1.08 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H); ¹³C NMR 125 MHz (CDCl₃) δ 21.3, 24.1, 26.3, 46.7, 84.1, 89.7, 125.6, 128.7, 135.8, 143.8; IR (KBr) 2988 s, 2964 s, 2923 s, 2870 m, 1770 m, 1732 m, 1715 m, 1508 s, 1456 s, 1369 s, 1150 s, 1007 s, 942 s, 856 s, 820 s, 805 s; MS *m/z* (relative intensity, %) 236 (M⁺–58 (acetone), 14), 212 (24), 211 (M⁺+1–84 (alkene), 100), 119 (47), 91 (21), 84 (68), 69 (38).



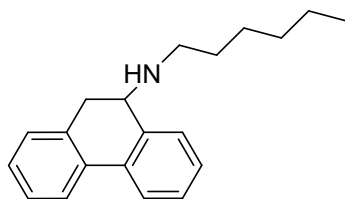
(2*R**,4*S**)-Ethyl-4-(hydroxymethyl)-3,3-dimethyl-2-phenyloxetane-2-carboxylate (7).²

Colorless oil; R_f 0.34 (Ether); $^1\text{H NMR}$ 500 MHz (CDCl_3) δ 0.88 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.82 (brs, 1H), 3.66 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.26 (dq, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.27 (dq, $J = 7.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ 125 MHz (CDCl_3) δ 14.4, 19.6, 26.4, 45.4, 61.7, 63.1, 86.8, 90.6, 125.9, 127.89, 127.94, 138.3, 171.9; IR 3448 m, 2976 m, 2931 m, 2874 w, 1728 s, 1465 m, 1447 m, 1390 w, 1371 w, 1265 m, 1238 s, 1176 w, 1091 m, 1026 s, 859 w, 843 w, 752 m, 734 m, 701 m, 644 w; MS m/z ; exact mass-ESI calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ 287.12593 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 287.12608.



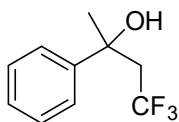
rac-4,4-di-*p*-tolyl-3,3-dimethyloxetan-2-ylmethanol (8). White solid; mp 98.5–98.9 °C; R_f 0.33 (Hexane/AcOEt = 2/1); $^1\text{H NMR}$ 500 MHz (CDCl_3) δ 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 2.26 (brs, 1H), 2.31 (s, 6H), 3.72 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ 125 MHz (CDCl_3) δ 21.07, 21.09, 26.7, 44.9, 63.2, 85.4, 91.8, 124.8, 125.3, 128.6, 128.8, 136.0, 136.1, 141.4, 142.2; IR (KBr) 3240 s, 2975 s, 2966 s, 2885 s, 2862 s, 1901 w, 1508 s, 1464 s, 1276 w, 1258 w, 1249 w, 1187 m, 1119 m, 1025 s, 1000 s, 962 s, 818 s, 784 m, 730 m, 670 w; MS m/z ; exact mass-ESI calcd for

C₂₀H₂₄NaO₂ 319.16740 [M+Na]⁺, found 319.16695.



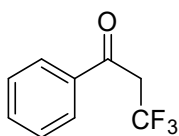
12

N-hexyl-9,10-dihydrophenanthren-9-amine (**12**). Colorless liquid; *R_f* 0.58 (hexane/AcOEt = 1/1); ¹H NMR 500MHz (CDCl₃) δ 0.76 (t, 3H), 1.12-1.24 (m, 8H), 1.30-1.41 (m, 1H), 2.37–2.41 (m, 1H), 2.48-2.52 (m, 1H), 2.96-3.00 (dd, *J* = 15.5, 4.0 Hz, 1H), 3.05-3.09 (dd, *J* = 15.5, 4.5 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.71 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H); ¹³C NMR 125 MHz (CDCl₃) δ 14.2, 22.7, 27.1, 30.3, 31.8, 35.5, 47.3, 55.6, 123.7, 124.4, 127.3, 127.4, 127.9, 128.0, 128.5, 129.7, 133.3, 133.7, 134.3, 138.2; MS *m/z*; (relative intensity, %) 279 (6), 208 (13), 194 (8), 179 (100), 178 (54), 152 (8).



15

3,3,3-Trifluoro-1-methyl-1-phenyl-1-propanol (**15**).⁹ Colorless liquid; *R_f* 0.26 (hexane/AcOEt = 8/1); ¹H NMR 500 MHz (CDCl₃) δ 1.71 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR 125 MHz (CDCl₃) δ 29.7, 46.7 (q, *J* = 25.5 Hz), 72.0, 124.5, 127.5, 128.5, 146.3; MS *m/z*; (relative intensity, %) 204 (6), 189 (20), 121 (100), 105 (74), 77 (43).



16

3,3,3-Trifluoro-1-phenylpropan-1-one (**16**).⁹ White solid; *R_f* 0.15 (hexane/AcOEt = 10/1); ¹H

NMR 500 MHz (CDCl₃) δ 3.80 (q, $J = 9.9$ Hz), 7.51 (t, $J = 9.9$ Hz), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz); ¹³C NMR 125 MHz (CDCl₃) δ 42.2 (q, $J = 27.6$ Hz), 124.1 (q, $J = 276.6$ Hz), 128.4, 129.0, 134.3, 135.8, 189.8; MS m/z ; (relative intensity, %) 188 (14), 105 (100), 77 (76).

第6章 総括

本研究では、従来の熱反応では合成困難な化合物(骨格)を作り出せる光反応を、フローマイクロリアクターで実施する新しい技術の開発を目的として行った。照射光による原料物質の高効率な光励起が反応性を左右する光反応にとって、微細な反応空間を提供するフローマイクロリアクターは最適な反応場であり、高効率な光照射が可能となる。光反応の実用化において最大の問題となる高エネルギーを要する光源の低エネルギー化をもたらす一番の解決策は、反応の効率(原料の転化率、目的物の収率)を大きく向上させることであり、本研究では、フローマイクロリアクターを用いた光反応を高効率に実施させ得る新技術を創出することを目指した。所属研究室では既に、反応溶液を、反応には全く関与しない物質とともに、交互二相を形成するように流通させる新たな光反応場を提供し、これが単純な反応溶液のみの流通形式よりも高効率な光反応をもたらすことを見出していた。今回、二相交互環境が光反応を高効率化する要因を解明するとともに、それらの要因を駆使した実用的な光合成手法として確立することを研究目的とした。

第2章では、高柔軟性・高光透過性を持つテフロン FEP チューブをフローマイクロリアクターとして使用し、フローマイクロリアクターでのみ作製出来る二相交互流が光反応を高効率化する要因について調査した。医薬品化合物の骨格にしばしば含まれるオキセタン骨格を構築出来る光反応、Paternó-Büchi 反応を対象とし、反応不活性物質として水を導入し作製した液-液二相交互流下での反応の効率を原料の転化率、生成物の収率の点から精査した。既に提案してきた、①不活性相(水)とフローチューブ壁面との間に形成される反応溶液の薄膜層内での高効率な光照射(薄膜効果)、②反応溶液相内での高速混合の効果(混合効果)、さらに③屈折率の違いにより反応溶液相と水相やフローチューブとの界面における入射光の反射による残留光(子)の効果(光閉じ込め効果)について、異なる反応条件下での反応結果やハイスピードカメラ搭載の顕微鏡を用いた直接観測を行い、これら3つの相乗効果で反応効率が向上していることを明らかにした(Figure 6-1)。また、短い水相のセグメント長でもこの3つの効果は大きく影響し、水相を固定し反応溶液相のセグメントを長くしていくことにより、二相交互流の生産量が単一相流の生産量を上回ることも明らかにした(Table 6-1)。これらの結果は、二相交互流下での光反応を実践的製造法として発展させる上で重要な結果であると言える。

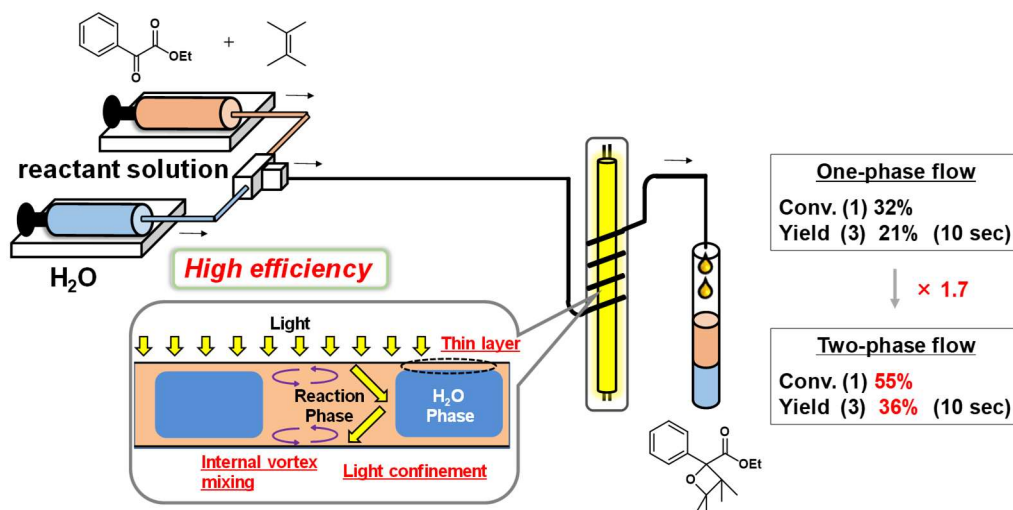
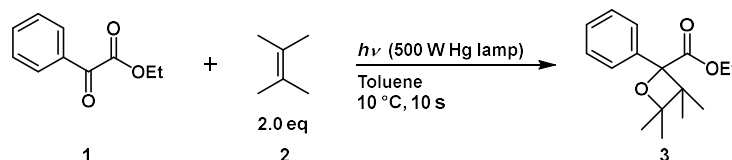


Figure 6-1. 水を使用した二相交互流による反応効率の向上

Table 6-1. 水を使用した二相交互流による生産性の向上



Entry	Method ^a	Segment length (mm)	Conv. (1) (%) ^b	Yield (3) (%) ^b	Productivity ratio
1	One		32	21	
2	Two	1 : 1	55 ← ×1.7	36 ← ×1.7	0.85
3		1 : 3	48 ← ×1.5	31 ← ×1.5	1.13
4		1 : 9	42 ← ×1.3	29 ← ×1.4	1.26
5		1 : 20	40 ← ×1.3	28 ← ×1.3	1.24
			Water	Solution	

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow, ^bDetermined by GC

第3章では、第2章と同様の光反応を、窒素ガスを反応不活性物質とした気-液二相交互流環境下で実施し、上述と同様の3つの効果の影響を調査した。水の代わりに窒素ガスを用いることにより反応後に反応溶液と不活性相との分離操作が必要なく、水と反応する試薬の使用も可能となる。窒素ガスを不活性相とした場合にも、水の場合と同様に反応効率(原料転化率・生成物収率)が向上した。また、この二相交互流環境下での光反応においても、薄膜形成の効果(薄膜効果)、反応溶液セグメント内部での混合効果、入射光の反射により起こる光閉じ込め効果の3つの効果が影響し、反応効率の向上をもたらしていることを明らかにした(Figure 6-2)。本フロー反応条件下では、窒素ガスと反応溶液との二相交互環境はセグメント作製に限度があり、かつ、どの二相環境においても単一相流の生産量を上回らないことが分かった。

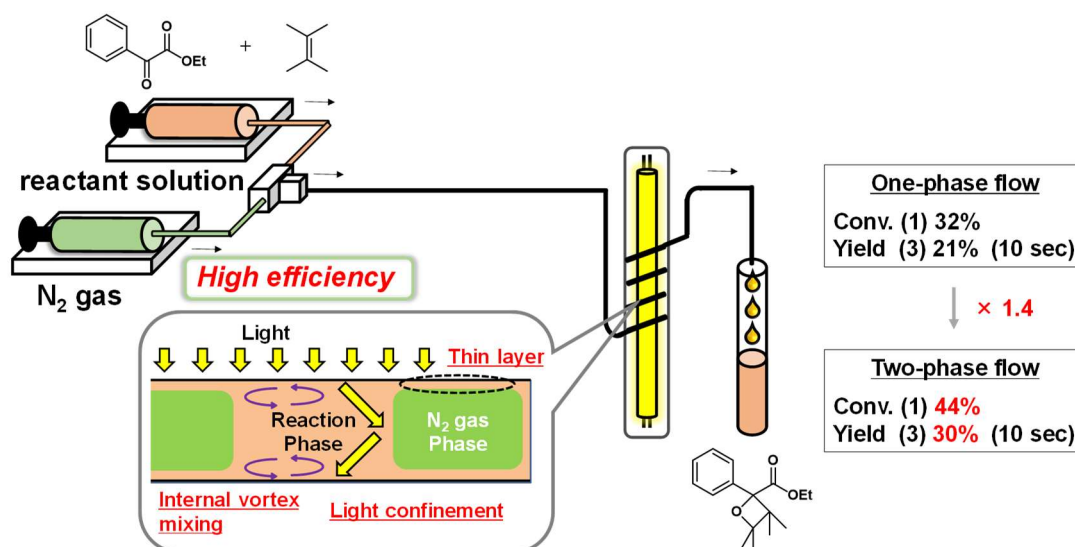


Figure 6-2. 窒素ガスを使用した二相交互流による反応効率の向上

第4章では、第2章、第3章で得られた反応結果をまとめ、水、窒素ガスを反応不活性相とした二相交互環境における反応効率(原料転化率・生成物収率)や生産性を比較した。いずれの二相交互流下においても薄膜効果、内部混合効果、光閉じ込め効果は効果的に働き反応効率の向上をもたらすが、総じて水を用いた場合に効果が大きいことが明らかとなった。その要因として、ハイスピードカメラ搭載の顕微鏡観察から判明した二相交互流下におけるそれぞれの相の形状の違いを挙げ、反応溶液の薄膜層の形成し易さ(薄膜効果)に起因するものと結論付けた(Table 6-2)。

また、生産量の観点では、水を使用した二相交互流下での光反応の場合、単一相流の生産量を上回る条件設定が可能であり、フロー光反応としての実用性を有することが分かった。

Table 6-2. 水と窒素ガスを使用した時の単一相流、二相交互流の反応効率の比較

Entry	Mode ^a	Unreactive substance	Yield (3) (%) ^b	Improvement value ^c	Light confinement	Mixing	Thin layer
1	One (Static)	-	17	1.0	-	-	-
2	Two (Flow)	H ₂ O	36	2.1	0.3	0.8	
3	Two (Static)		22	1.3	0.3	-	-
4	Two (Flow)	N ₂	30	1.8	0.3	0.5	
5	Two (Static)		22	1.3	0.3	-	-

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bdetermined by GC. ^cimprovement value of yield.

第5章では、本研究で開発した窒素ガスを不活性相として導入した二相交互流の一般性を調査するために、種々の光反応へ展開した。まず、第2章で用いた Paternó-Büchi 反応において基質やアルケンを変え、単一相流と二相交互流下で行い、反応効率を調査して二相交互流の優位性を実証した (Figure 6-3)。

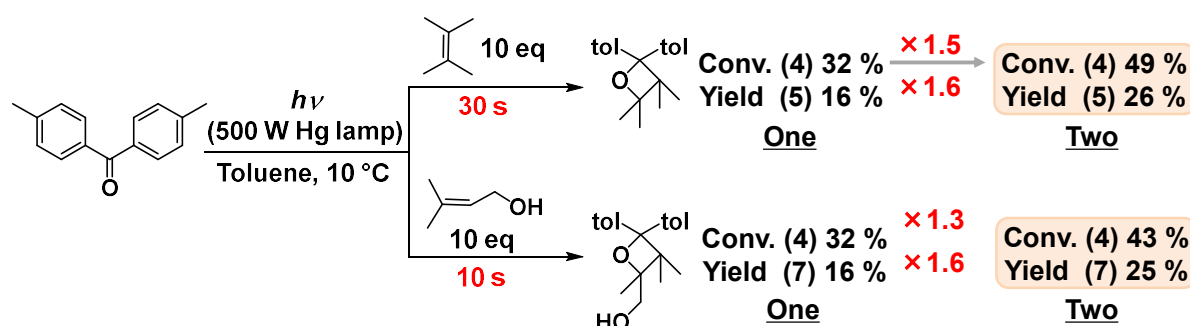


Figure 6-3. 窒素ガスを使用した二相交互流の他の Paternó-Büchi 反応への適用

また、この二相交互流による反応効率の向上は、フェナントレン **9** の光ヒドロアミノ化反応においても観測出来た。原料転化率、目的生成物ほどの光照射時間においても、二相交互流下の方が単一相流と比較して反応効率が高いことが分かった (Figure 6-4)。

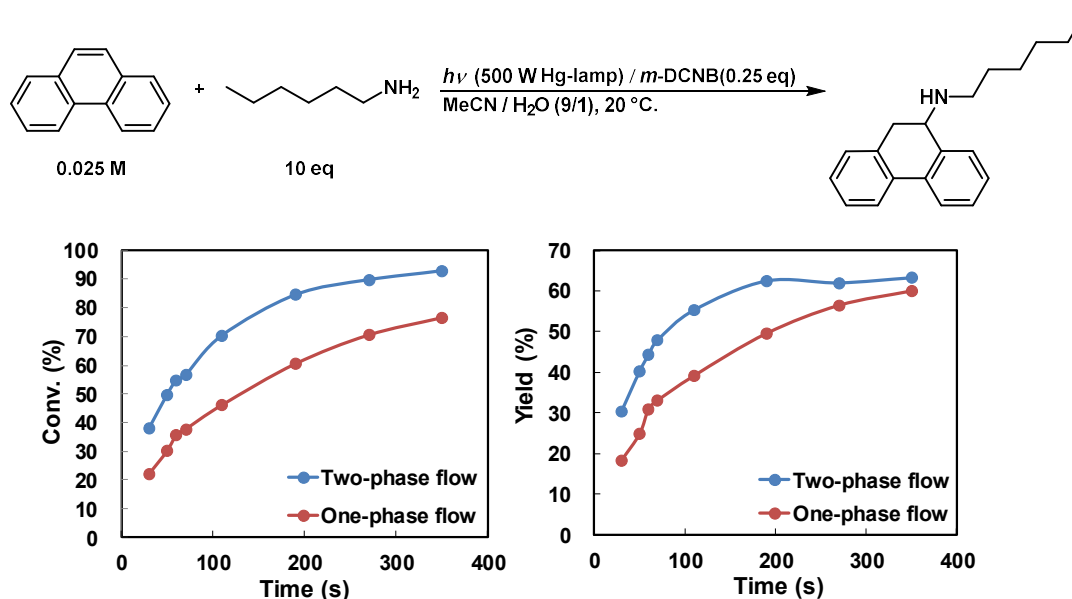
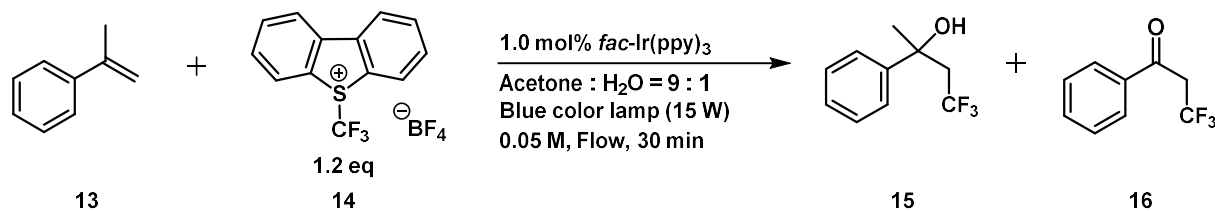


Figure 6-4. 窒素ガスを使用した二相交互流の光アミノ化反応への適用

一方、光オキシトリフルオロメチル化反応においては、二相交互流を使用することによって光の過剰な照射や高速な混合が、目的化合物の生成を促進するだけでなく、副反応も促進している可能性が示された (Table 6-3)。よって、二相交互流を使用することにより、反応効率が向上する反応と観測されない反応が存在することが分かった。

Table 6-3. 光オキシトリフルオロメチル化反応の二相交互流反応への展開



Entry	mode ^a	Conv. (13) (%) ^b	Yield (15) (%) ^b	Ratio of 15 : 16 (area) ^b
1	One	79	61	94 : 6
2	Two (N ₂)	84 ± 2	37 ± 6	73 ± 7 : 27 ± 7

^a"one" means one-phase flow, "two" means two-phase flow. ^bDetermined by GC.

以上、本研究では、フローマイクロリアクター光反応において、反応溶液に水や窒素ガスを反応に関与しない不活性物質として導入することにより形成される二相交互環境が、単一相流と比較して高い反応効率(原料転化率・生成物収率)を示すことを明らかにし、その要因が反応溶液の薄膜形成の効果(薄膜効果)、反応溶液セグメント内での高速混合の効果(混合効果)、さらに、入射光の反射による光閉じ込め効果の3つであることを解明した。また、水を不活性相として用いた場合には、単一相流よりも高い生産性を生み出す環境を作製することが可能であることも分かった。二相交互環境は、Paternó-Büchi 反応や光アミノ化反応に適用可能であることが明らかとなった一方、光の過照射や高速な混合が原因となり副反応が進行する光オキシトリフルオロメチル化反応には適用出来なかった。二相交互環境下で見られる上記3つの効果は、光反応を促進する一方で、目的としない過剰反応をもたらすことが分かった。

フローマイクロリアクターを使用した光反応や、二相交互流反応をより実践的な合成技術として確立するためには様々な問題点が残されているが、緒言で述べた通り、実際にフローマイクロリアクターを使用した合成を実施している企業は存在する。光フロー反応を実用化するにあたっては、多様な反応形式への適応性、光源や装置の価格、生産性を向上させるための流速や流路長の拡大など考慮すべき点が多い。本研究で用いた反応不活性物質と反応溶液からなる二相交互流においても、チューブの内径を大きくしても二相交互流が形成されるかどうか、そしてラボスケールではなく、より大きなスケールで光反応を行っても、二相交互流による反応効率向上が達成出来るかどうかなど、実践的な合成技術として確立するためには課題が多いのが現状である。しかし、本研究で使用した装置を多数連結させて生産性を向上させるナンバリングアップという手法や、長時間連続運転を行えば、二相交互流を実用化することが可能なため、本研究の成果は重要な知見になると期待される。

研究業績

1. 学位論文の主たる部分を公表した論文

- ① “Remarkable Improvement of Organic Photoreaction Efficiency in the Flow Microreactor by the Slug Flow Condition Using Water”,
Momoe Nakano, Yasuhiro Nishiyama, Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto,
Kiyomi Kakiuchi,
Org. Process Res. Dev. **2016**, *20*, 1626-1632.
- ② “Accelerated Organic Photoreactions in Flow Microreactors under Gas-Liquid Slug Flow Conditions Using N₂ Gas as an Unreactive Substance”,
Momoe Nakano, Tsumoru Morimoto, Jiro Noguchi, Hiroki Tanimoto, Hajime Mori,
Shin ichi Tokumoto, Hideyuki Koishi, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi,
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2019**, *92*, 1467-1473.

2. 参考論文

- ① “Finding the Perfect Match: A Combined Computational and Experimental Study toward Efficient and Scalable Photosensitized [2 + 2] Cycloadditions in Flow”,
Jason D. Williams, Momoe Nakano, Romaric Gérardy, Juan A. Rincón, Óscar de Frutos,
Carlos Mateos, Jean-Christophe M. Monbaliu, C. Oliver Kappe,
Org. Process Res. Dev. **2019**, *23*, 78-87.

3. 解説

- ① “フローマイクロリアクターの二相交互流を駆使した有機光反応の新技术”、
中野百恵、野口次郎、西山靖浩、垣内喜代三
ケミカルエンジニアリング (化学工業社出版)、Vol. 63、No. 2、pp 98-104、2018.

4. 国際学会発表

- ① “High efficiency of organic photoreactions using water in flow microreactors”,
Momoe Nakano, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi,

GIST/NAIST/NCTU Joint Symposium, Nara, Japan, November, 2016

- ② “Highly efficient photoreactions under slug flow conditions”,
Momoe Nakano, Jiro Noguchi, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi,
The 11th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-11), The 3rd
International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-3), Hyogo, Japan,
November, 2017.
- ③ “Flow microreactor technique for highly efficient photoreactions under slug flow
conditions using unreactive substances”,
Momoe Nakano, Jiro Noguchi, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi,
27th IUPAC International Symposium on Photochemistry, Dublin, Ireland, July, 2018.
- ④ “Enhanced Efficiency of Photoreactions Using Flow Microreactor under Slug Flow
Mode”,
Momoe Nakano, Kensuke Hayashida, Yasuhiro Nishiyama, Tsumoru Morimoto,
Kiyomi Kakiuchi,
The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, Kyoto,
Japan, November, 2018.
- ⑤ “Improving efficiency of organic photoreactions using unreactive substances in flow
microreactors”,
Momoe Nakano, Jiro Noguchi, Yasuhiro Nishiyama, Tsumoru Morimoto,
Kiyomi Kakiuchi,
Macro Symposium, Michigan, USA, November, 2018.
- ⑥ “Accelerated Organic Photoreactions Using N₂ Gas as an Unreactive Substance in Flow
Microreactors”,
Momoe Nakano, Tsumoru Morimoto, Jiro Noguchi, Hajime Mori, Shin-ichi Tokumoto,
Hideyuki Koishi, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi,
International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry, Hyogo, Japan,
November, 2019.

5. 国内学会発表

- ① “フローマイクロリアクターを利用した高効率な有機光反応の開発”
中野百恵、寺尾公維、西山靖浩、垣内喜代三

日本化学会第 96 春季年会、同志社大学、京都、2016 年 3 月

- ② “水を利用したスラグフローによる高効率な有機光反応の開発”
中野百恵、西山靖浩、垣内喜代三
第 37 回光化学若手の会、アイ・アイ・ランド、大阪、2016 年 6 月
- ③ “Highly efficient organic photoreactions under slug flow conditions in flow microreactors”
M. Nakano, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi
光化学討論会、東京大学、東京、2016 年 9 月
- ④ “フローマイクロリアクター内での不活性試薬を用いた高効率な有機光反応”
中野百恵、野口次郎、西山靖浩、垣内喜代三
反応集積化が導く中分子戦略高次生物機能分の創製 第 3 回新学術領域「中分子戦略」若手シンポジウム、聖護院御殿荘、京都、2017 年 3 月
- ⑤ “Synthesis of fluorine compounds at interface of two phase flow in flow microreactors”
Momoe Nakano, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi
日本化学会第 97 春季年会、慶應義塾大学、東京、2017 年 3 月
- ⑥ “マイクロリアクターの二相系界面を利用した有機光反応”
中野百恵、西山靖浩、垣内喜代三
第 38 回光化学若手の会、休暇村志賀島、福岡、2017 年 6 月
- ⑦ “有機/水二相スラグ流による[2+2]光環化反応”
中野百恵、西山靖浩、垣内喜代三
第 34 回有機合成化学セミナー、金沢市文化ホール、石川、2017 年 9 月
- ⑧ “フロー式有機光反応の新技术～二相交互流を利用した光の閉じ込め～”
中野百恵、野口次郎、西山靖浩、垣内喜代三
マイクロプロセス最前線シリーズー業界の変革と挑戦を促すための共有と交流の場ー、大阪科学技術センター、大阪、2017 年 10 月
- ⑨ “Innovative approach for highly efficient organic photoreactions in flow microreactors by using unreactive substances”
Momoe Nakano, Jiro Noguchi, Yasuhiro Nishiyama, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi
2018 年光化学討論会、関西学院大学上ヶ原キャンパス、兵庫、2018 年 9 月

- ⑩ “Study on effect of use of unreactive substances on organic photoreactions in flow microreactors”

Momoe Nakano, Kensuke Hayashida, Tsumoru Morimoto, Hajime Mori,
Shin-ichi Tokumoto, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi

日本化学会第 99 春季年会、甲南大学岡本キャンパス、兵庫、2019 年 3 月

- ⑪ “光増感剤を用いた、無水マレイン酸誘導体とエチレンとの高効率なフロー式 [2+2] 光付加環化反応”

Momoe Nakano, Jason D. Williams, Romaric Gerardy, Juan A. Rincon, Oscar de Frutos,
Carlos Mateos, Jean-Christophe M Monbaliu, Kiyomi Kakiuchi, Kappe C. Oliver

日本化学会第 99 春季年会、甲南大学岡本キャンパス、兵庫、2019 年 3 月

6. 賞罰

- ① 平成 29 年度 奈良先端科学技術大学院大学 優秀学生奨学生賞

- ② 平成 30 年度 博士論文中間審査会 ベストプレゼンテーション賞

“Improving Efficiency of Organic Photoreactions Using Unreactive Substances in Flow Microreactors”

中野百恵

奈良先端科学技術大学院大学 博士論文中間審査会、2018 年 11 月

- ③ International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry Poster prize

“Accelerated Organic Photoreactions Using N₂ Gas as an Unreactive Substance in Flow Microreactors”

Momoe Nakano, Tsumoru Morimoto, Jiro Noguchi, Hajime Mori, Shin-ichi Tokumoto,
Hideyuki Koishi, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi,

International Joint Symposium on Synthetic Organic Chemistry, Hyogo, Japan,
November, 2019.

7. 研究支援獲得

- ① 研究助成 平成 28 年度 NAIST 競争的研究支援 (12 万円)

(研究代表) 中野百恵

“フローマイクロリアクターを利用した高効率な有機光反応の開発”

- ② 研究助成 平成 29 年度 NAIST 競争的研究支援(20 万円)
(研究代表) 中野百恵
“有機溶媒:水の二相系における光閉じ込め効果を活用した光フロー反応の高効率化”
- ③ 海外渡航助成 平成 30 年度 NAIST 支援財団支援事業 海外派遣支援(15 万円)
中野百恵
“27th IUPAC International Symposium on Photochemistry に参加し、研究発表及び情報収集”
- ④ 研究テーマ助成 平成 31 年度奈良先端科学技術大学院大学支援財団支援事業
(100 万円)
(研究代表) 中野百恵
“フローマイクロリアクター内での溶液相と不活性相からなる二相交互流を利用した高効率な有機光反応の開発”

謝辞

本研究は2015年4月から2020年3月の5年間にかけて、奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 物質創成科学専攻 反応制御科学研究室において、垣内喜代三教授の下で行いました。

本研究を遂行するにあたり、数多くの御指導、御鞭撻を賜りました垣内喜代三教授に深く御礼申し上げます。また本研究の遂行にあたり数多くの助言を頂き、議論にお付き合いいただきました森本積准教授、西山靖浩副主査研究員(和歌山県工業技術センター)、谷本裕樹助教に深く感謝いたします。学部からの専門を変更した自分にとって、不安からのスタートでしたが、先生方の仰ることは大変分かりやすく、かつ丁寧で、とても学びのある研究生活を過ごすことが出来ました。また、研究内容だけではなく、プレゼンテーション技術や論文の作成方法、研究者としての姿勢などを教えていただき、大きく成長することが出来たと自負しております。ここに、深く感謝申し上げます。

指導教員として終始変わらぬ御指導をいただき、本論文の審査をお引き受けくださいました垣内喜代三教授、山田容子教授、中嶋琢也准教授、森本積准教授に心からの謝意を表します。そして、過去にスーパーバイザーを務めてくださった藤木道也教授、徳田崇准教授、研究の助言をしてくださった水野一彦客員教授に心より御礼申し上げます。

また、本研究の遂行にあたり、ハイスピードカメラ搭載の顕微鏡を快く貸与していただきました和歌山県工業技術センターの皆様には深く御礼申し上げます。そして、日々の研究生活において終始多大なる御協力、御支援を頂戴しました藤木尚代秘書、当研究室の皆様には厚く御礼申し上げます。共同研究においては、太田淳教授、徳田崇准教授、そして光機能素子科学研究室の皆様にお世話になりました。感謝申し上げます。研究を進めるにあたり、顕微鏡を貸与してくださった細川陽一郎教授、化合物の分析でご協力頂きました西川嘉子技術職員に感謝致します。

この5年間で学ばせていただいたことを活かして、科学の発展に貢献できる人材になっていきたいと思っております。最後に、これまでの研究生活を精神的、かつ経済的に温かく見守り、支えてくれた家族に最大の感謝の意を表し、謝辞とさせていただきます。

2020年 中野百恵