

博士論文

マイクロリアクターを用いた不斉光反応の効率性に関する研究

2014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

寺尾 公維

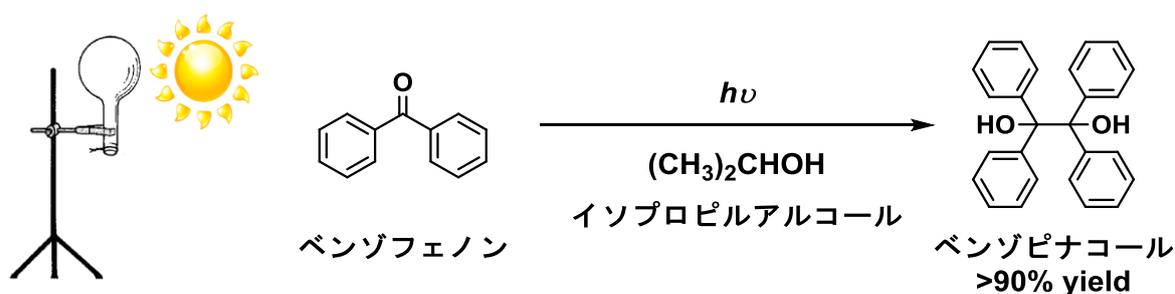
目次

第1章 序論	
1-1 有機光反応の発展と、その利用手法の開発	1
1-2 マイクロリアクターとその利用法の発展	4
1-3 有機光反応におけるマイクロリアクター利用の発展	11
1-4 本論文の内容	15
1-5 参考文献	15
第2章 マイクロリアクターを用いた不斉[2+2]光付加環化反応	
2-1 メントール誘導体を不斉補助基としたシクロヘキセノンと オレフィンとの立体選択的[2+2]光付加環化反応	17
2-2 シクロペンテンをカップリングパートナーとして利用した 液相での立体選択的[2+2]光付加反応	19
2-3 エチレンを試薬として用いた気液二相系での 立体選択的[2+2]光付加環化反応	31
2-4 参考文献	39
第3章 マイクロキャピラリーリアクター内でのスラグ流条件を利用した 不斉 Paternò-Büchi 型反応	
3-1 Paternò-Büchi 型反応	40
3-2 マイクロキャピラリーリアクターを利用した 立体選択的 Paternò-Büchi 型反応	42
3-3 低出力光源を用いたより高効率的手法への展開	49
3-4 参考文献	53
第4章 総括	54
実験項	58
研究業績	81
謝辞	86

第1章 序論

1-1 有機光反応の発展と、その利用手法の開発

1900年、Ciamicianによってイソプロピルアルコール中でベンゾフェノンに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)¹、様々な研究者によって有機光反応の研究が進められ、現在では有用な有機合成手法のひとつとして広く用いられるようになってきている²。光反応は、基底状態にある分子が照射された光のエネルギー $h\nu$ を吸収して高エネルギーな励起状態に変化することによって進行し、中間体を生じない協奏的な反応や、発生するラジカルやカルベンなどの様々な活性種を経由する段階的な反応など、様々な反応を可能とする (Figure 1-1)³。



Scheme 1-1. The first report of photoreaction - synthesis of benzopinacol-

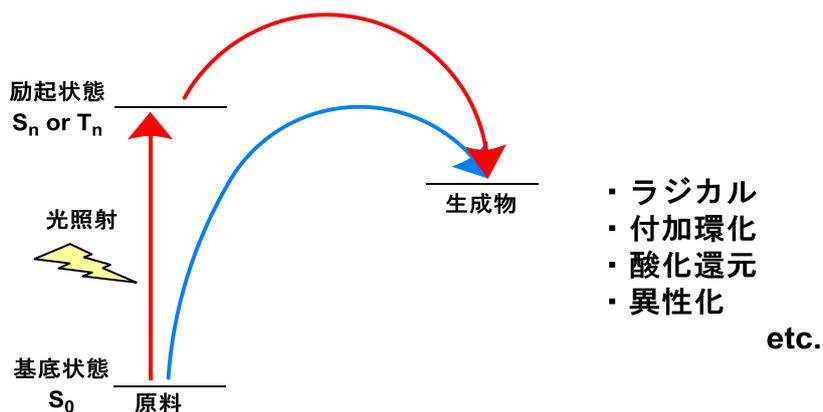
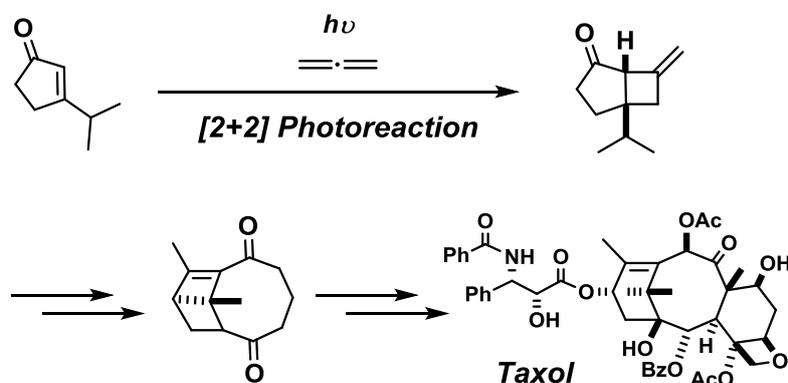


Figure 1-1. Organic photochemistry

光反応には一つの大きな特徴として、従来の熱反応では合成が困難な物質構造を一段階で合成することが可能であることが挙げられており、様々な生理活性化合物の全合成においても用いられている⁴。当研究グループにおいても、抗癌活性を有する化

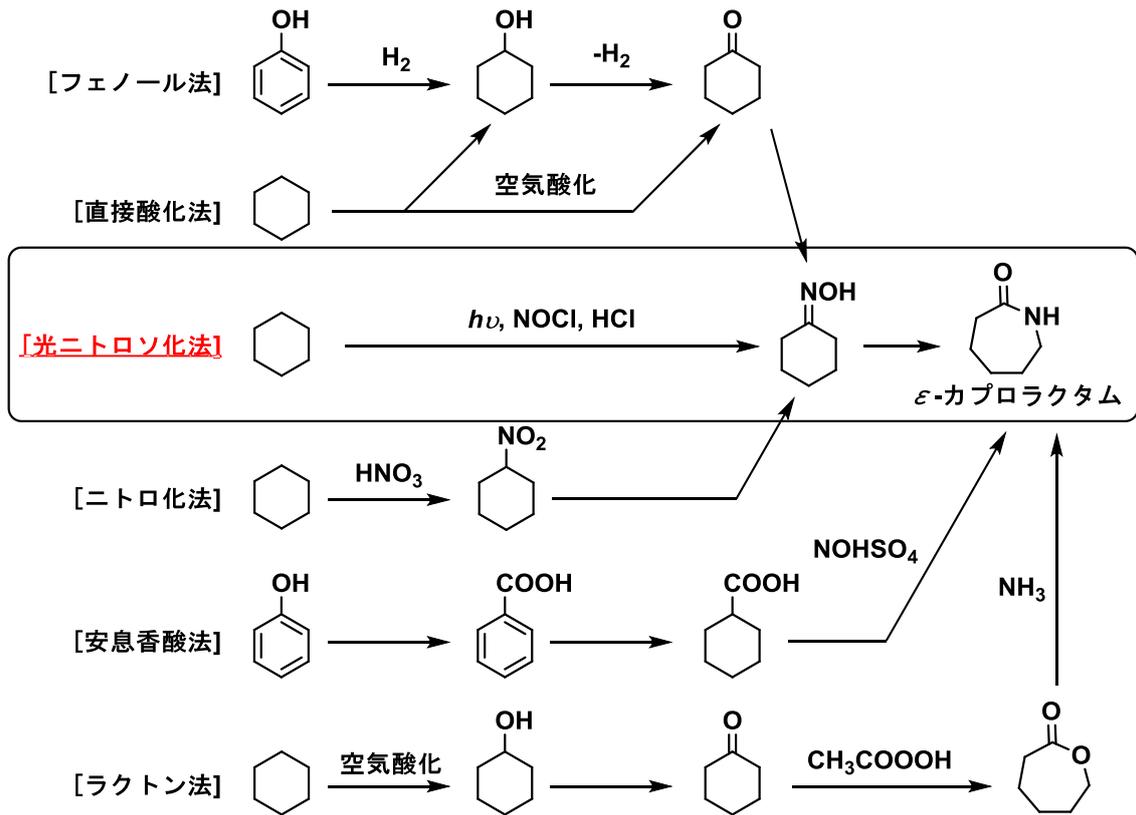
化合物であるタキソールの全合成を目指す中で、代表的な光反応の一つである[2+2]光付加環化反応を用いることで熱力学的には合成が困難とされる四員環骨格を構築し、これを鍵反応としてタキソールの A 環、B 環の合成が可能であることを報告している (Scheme 1-2) ⁵。



Scheme 1-2. [2+2] photoreaction in our strategy of total synthesis of Taxol

さらに光反応は環境中に残存しない光を試薬として用いており、他に特別な試薬を必要としないことから、環境適合型の反応としても注目されている。

これらの大きな利点をもつ光反応を工業的に利用した例として、東レ株式会社が PNC 法 (Photocyclohexanone Nitrosation of Cyclohexane 法、Scheme 1-3、Figure 1-2) 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 ⁶。これは、塩化ニトロシルに光を照射することによって発生するラジカルを利用し、シクロヘキサンをオキシムへと一段階で変換する手法である。この手法を利用することによって従来までに開発されてきた熱反応を利用する手法と比較して、段階数を 4 段階から 2 段階へと短縮することが可能になる。さらに、窒素源をより安価なものに置き換えると同時に、副生成物の量を低減することにも成功している。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。一方で、工業的に利用された例はこの手法しか知られていない。



Scheme 1-3. Synthesis methods of ϵ -caprolactam

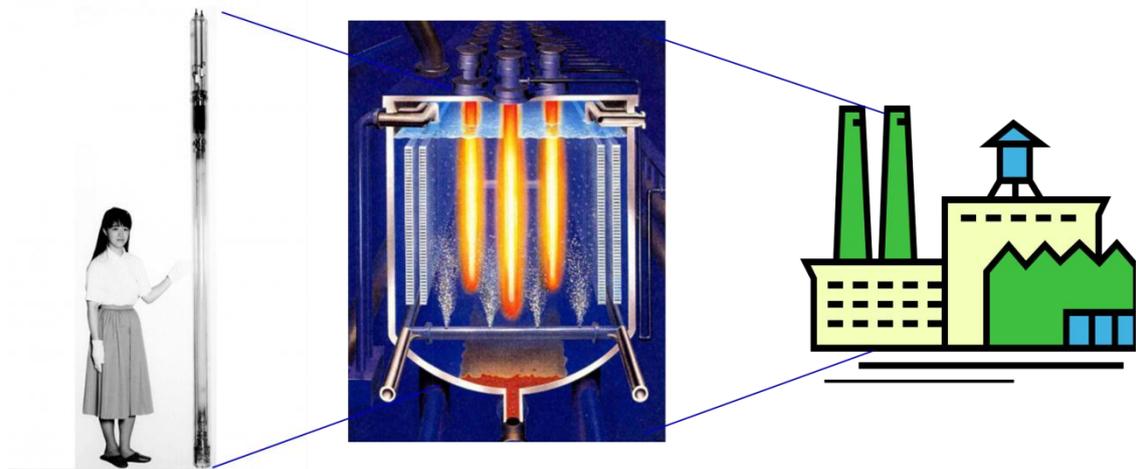


Figure 1-2. Image of industrial photoreaction and light source

その要因の一つとして、光反応における重要な基本法則である Lambert-Beer の法則 ($A = \epsilon \times c \times l$, A : 吸光度、 ϵ : 吸光度定数、 c : モル濃度、 l : 光路長) がある (Figure 1-3)。この法則によって、光が溶液中を透過する時、より長く、より濃度の高い溶液中では光が大きく減衰し、透過率が小さくなる。そのために反応容器を大型化した際には溶液全体に照射される光の強度がまばらになり、容器内部で反応進行度に差が出来ることになる。そのために大規模な合成に利用するためには、大出力の光源と高効率な攪

拌による反応溶液全体への均等な光照射が必要とされる。先述の PNC 法の利用においても、20 kW という大型の光源を複数個用いることで産業スケールでの反応を可能としており (Figure 1-2)、これだけの経済性を有する反応系の設計を確立して始めて、光反応系は産業的に熱反応系に置き換えることが可能であるといえる。しかしながら、光源の大型化に伴ってその電気消費量は莫大なものとなることから、現在の社会要請となっている省エネルギーに対して逆行するものとなってしまふ。さらにスケールの拡大によって長時間・大出力の光照射が必要とされることから、研究室スケールでは問題にならない副生成物の発生も考えられる。PNC 法の利用においても光源の周囲にタール状の副生成物が発生し、これを取り除くために様々なプロセスの改善によってその解決の手法を検討している。このような問題点から光反応を工業的に利用するためには、光源の有するエネルギーを効率よく使用すると同時に、必要以上の光を反応流体に照射しない反応手法の開発が必要となる。

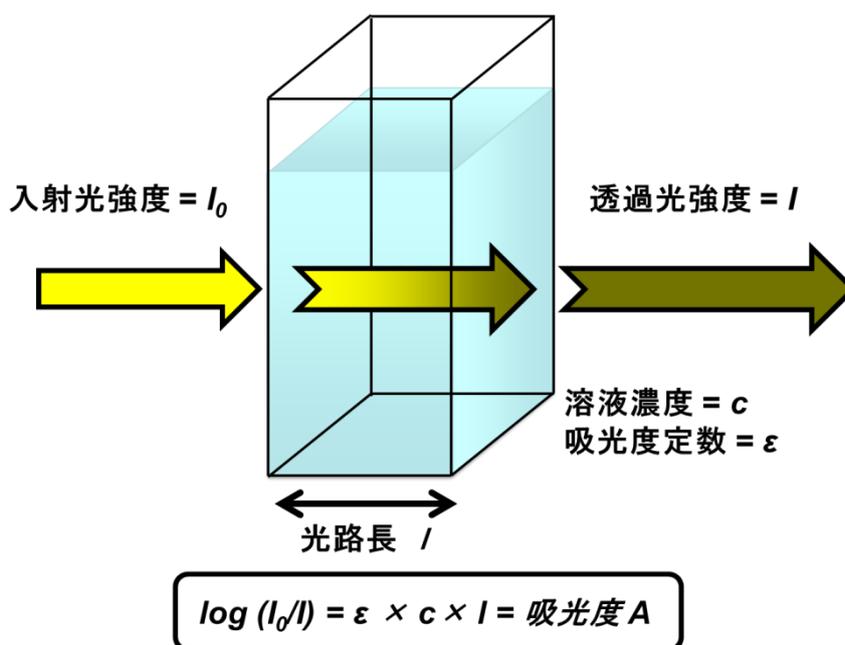


Figure 1-3. Lambert-Beer law

1-2 マイクロリアクターとその利用法の発展

光反応の実行手法の一つとして近年では、マイクロリアクターと呼ばれる微小反応器が注目されている。マイクロリアクターとはその一部に1~1000 μm サイズの流路を有し、その内部を反応流体が流れるフロー状態で反応を行う管型反応器の総称である⁷。反応空間をマイクロメートルへと縮小することで、フラスコなどのバッチ型反応器よりも非常に小さいその構造に起因する様々な特徴を有しており、これを利用し

た化学反応も数多く報告されている。以下、マイクロリアクターの特徴と、これを用いた報告例について述べる。

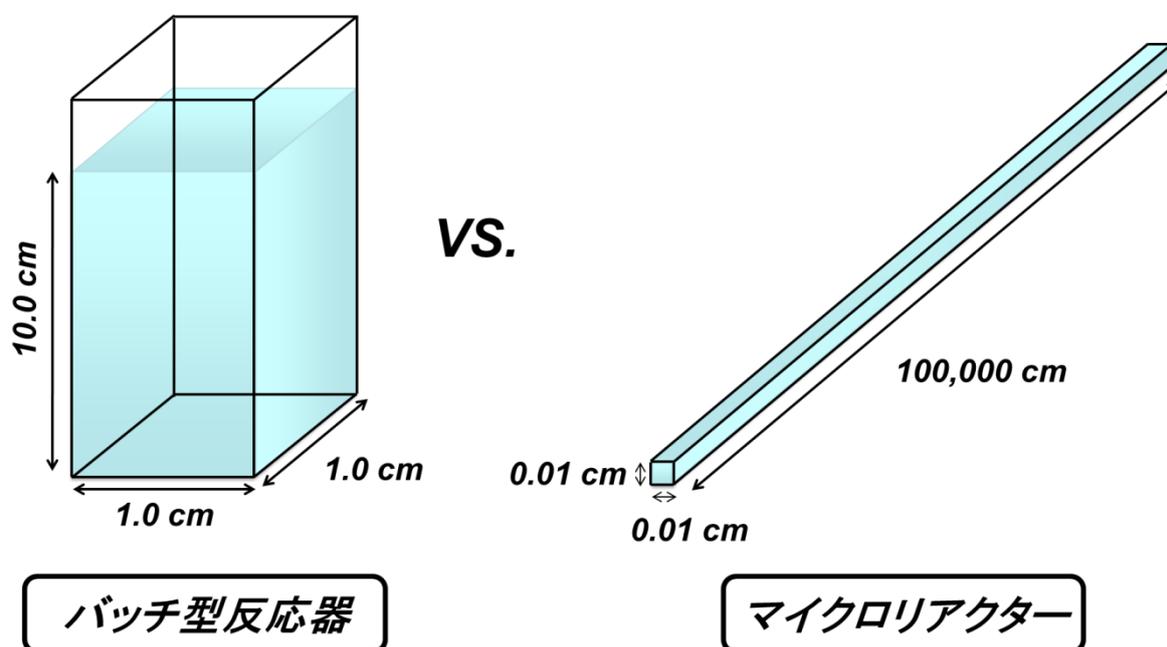
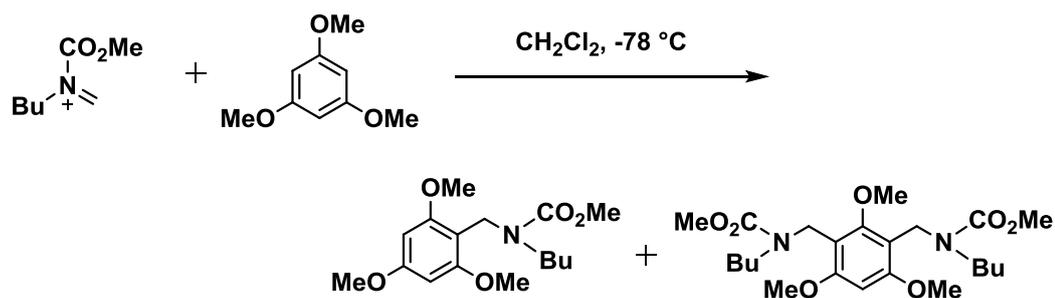


Figure 1-4. Example of batch type reactor vs. microreactor

まず、①流体質量に対する比表面積の拡大が大きな特徴として挙げられる。例えば通常のバッチ型反応器を $1.0\text{ cm} \times 1.0\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ (10.0 cm^3) の直方体として仮定すると、同容積のマイクロリアクターが $0.01\text{ cm} \times 0.01\text{ cm} \times 100,000\text{ cm}$ (10.0 cm^3) の流路を有することになる (Figure 1-4)。するとバッチ型反応器の表面積は 42 cm^2 となるが、マイクロリアクターはおよそ 4000 cm^2 となる。このような表面積の拡大によって、外部環境との熱交換が効率的に行われ、発熱反応などにおける熱制御を容易とする。

この比表面積の拡大による熱制御を化学反応に利用した報告例として、吉田らによって報告された、マイクロリアクターによる Friedel-Crafts アルキル化がある (Scheme 1-4) ⁸。通常のフラスコのようなバッチ型反応器を用いた場合ではジアルキル化まで反応が進行し、モノアルキル体とジアルキル体がほぼ 1:1 の比率で得られた。また、i.d. (inner diameter, 内径): $500\text{ }\mu\text{m}$ の T 字管ミキサーでもほぼ同様の選択性であった。一方で、IMM 社製のマイクロミキサー (幅: $25\text{ }\mu\text{m}$) ではモノアルキル化が選択的に進行し、ジアルキル化が大幅に抑制された。この理由について、反応における発熱がマイクロリアクターの大きな比表面積によって効率的に除熱されたためと考察されている。この例からも、マイクロリアクターによる熱制御によってバッチ型反応器とは選択性が全く異なる反応を行うことも可能であることが分かる。



reactor	mono-addition (%)	di-addition (%)
batch	37	32
T-shaped tube (i.d.: 0.5 mm)	36	31
micromixer (width: 0.025 mm)	92	4

Scheme 1-4. Friedel-Crafts alkylation using microreactor

さらに、②多相系状態における界面積の拡大が挙げられる。Figure 1-4 に示すリアクター間の例を考えた時、バッチ型反応器の内部で二相系が形成された場合には界面積が僅か1.0 cm²となり、界面での反応や二相間での物質交換が十分に起こりにくい。一方でマイクロリアクターでは、内部に長さ 1.0 cm ごとのセグメント流が流れていると仮定した場合、二相間の界面積はおよそ 100 cm²となり、大幅に界面積が拡大することが分かる。このような界面積の拡大によって、二相系での反応や二相間での抽出操作などが効率的に行われることが知られている。

二相系における界面積の拡大を効率的に利用した例として、武藤らによるセシウムイオンの抽出法が報告されている(Figure 1-5)⁹。この手法ではマイクロリアクター内で水相と有機相のスラグ流状態を作り、水層と有機層の界面積を向上させている。この手法を用いることによって、バッチ型反応器の 10 倍程度の効率で、セシウムイオンを効率的に水層から有機層へと移動することに成功している (Figure 1-6)。さらにこの報告ではコネクタ内部に小さなビーズを挿入することによって、安定なスラグ流状態を作り出すことが出来ている。

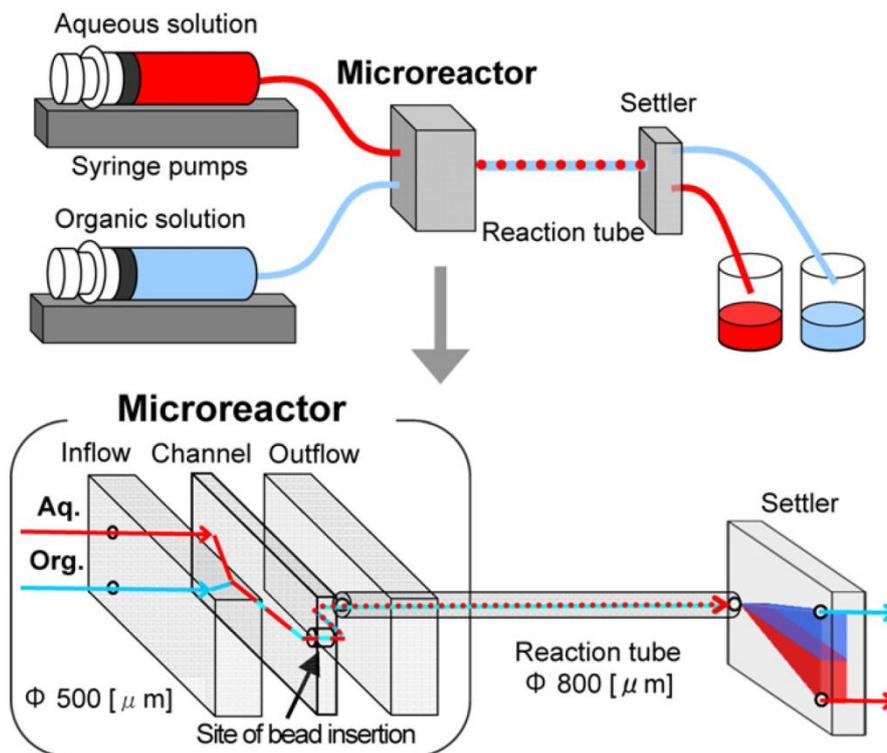


Figure 1-5. Slug flow microreactor for extraction: two phases are passed through the microreactor and settler

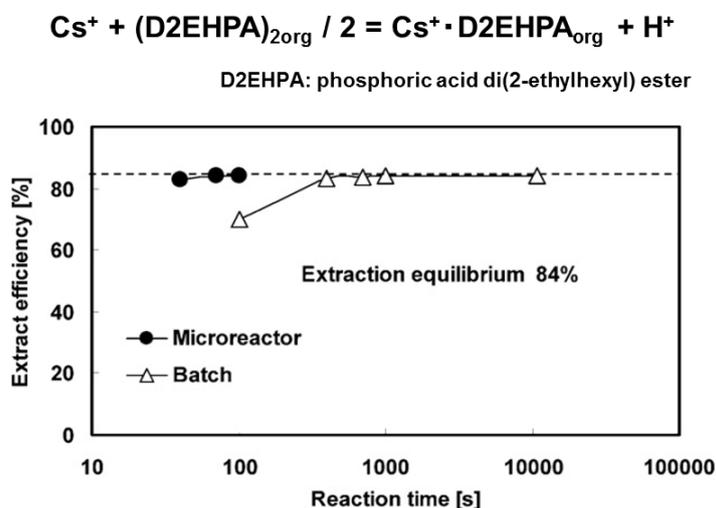


Figure 1-6. Efficient extraction of cesium ion using slug flow microreactor

加えて、③フロー系によって反応時間制御が可能といった点も挙げられる。従来のバッチ型反応器では全ての試薬を系に投入した後、反応をクエンチするまで試薬が反応系に残存することから、反応終了後の目的生成物が残存試薬と更なる反応を起こすことによって収率が低下する可能性がある。また次々に試薬を投入していく逐次反応では、反応系内での中間体活性種の発生が終了した後に、さらに反応剤を加えること

で反応を行うが、反応性の高い中間体活性種が長時間反応系中に存在することから、副反応が発生することも考えられる。一方でマイクロリアクターではフロー条件下で反応を行うことから、反応が終了した溶液をそのまま反応器内においておくことなく、系外へ放出してすぐにクエンチすることが可能になり、生成物の更なる反応が最小限に抑えられると考えられる。さらに逐次反応にフロー系の反応を適用した場合、発生した中間体活性種を速やかに反応に使用できることから、従来利用できなかった高活性な活性種を利用することが出来ると考えられる (Figure 1-7)。

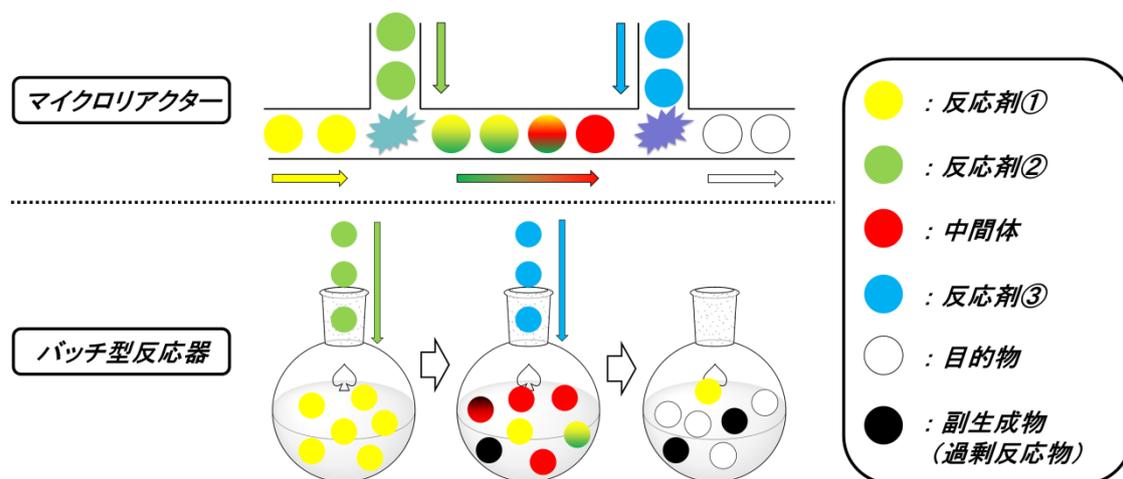
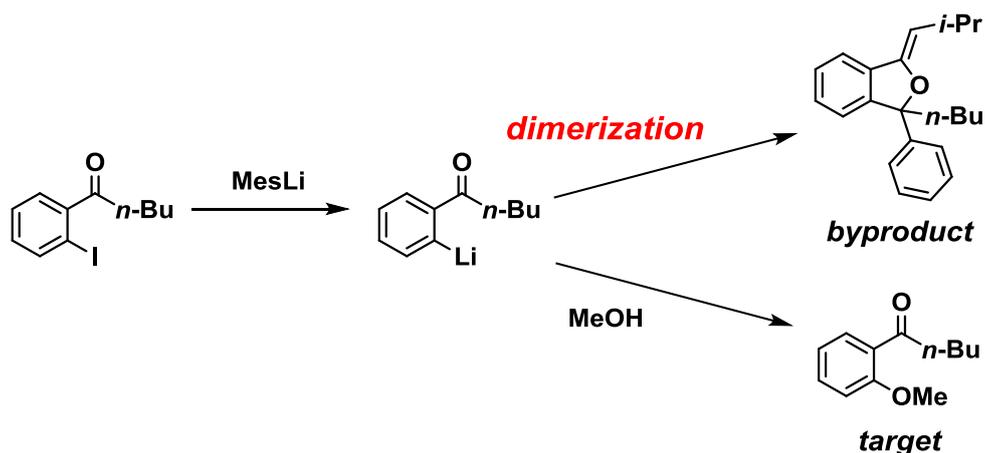


Figure 1-7. Inhibition of overreaction and using microreactor

マイクロリアクターによる反応時間制御を効率的に利用した手法の一例として、前述の吉田らによって報告された、アリアルリチウム種の発生とその求電子剤との反応がある (Scheme 1-5)¹⁰。この報告では、アシル置換されたアリアルリチウム種の発生とその利用について検討しており、従来のバッチ型反応器ではもう一分子の原料がカルボニル部位に攻撃を行って二量化が進行することから、通常では保護基を必要とする。著者らは Figure 1-8 に示すマイクロリアクターを用いて滞留時間をわずか0.003秒以下へと制御することによって、保護基を使用することなく不安定活性種を反応に利用することを可能とした (Figure 1-9)。



Scheme 1-5. Generation and reactions of acyl-substituted aryllithiums

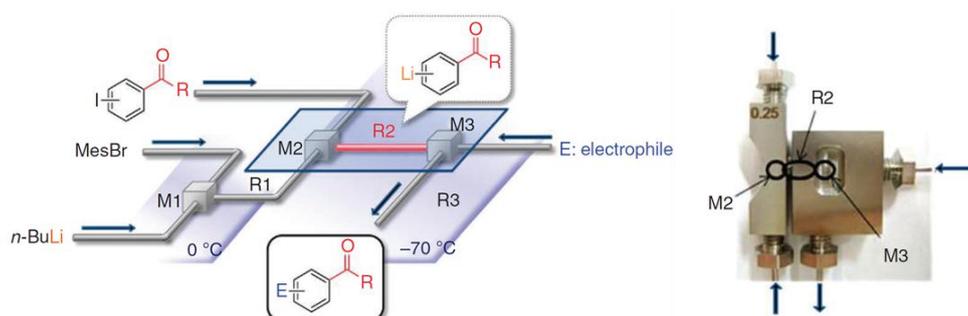


Figure 1-8. A flow microreactor systems for protecting group free synthesis

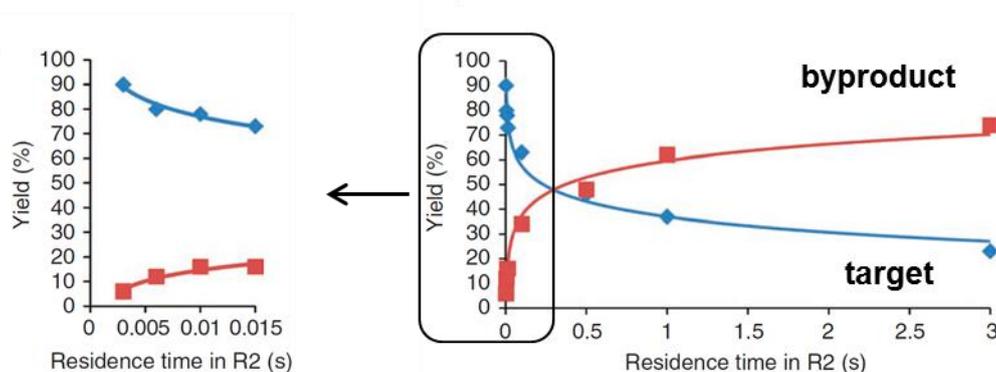


Figure 1-9. Protecting group free synthesis using organolithium compounds

さらにフロー状態で反応を行い、試薬投入からクエンチまでを密閉空間で、かつ少量の試薬を逐次加えて反応を行うことができることから、④危険もしくは不快な匂いを有する試薬の外部への影響を最小限に抑えつつ、化学反応が可能になるといった特徴も挙げられる。

布施らはこの特徴を活かし、有毒な試薬であるホスゲンをマイクロフローリアクター内で発生させることによる利用法を報告している (Figure 1-10)¹¹。カルボン酸と酸クロリドの利用によってアミドを合成する手法において、ホスゲンをマイクロリア

クター系内で発生させることで、安全な取り扱いを可能とした。さらに中間体である酸クロリドがエピマー化を起こすことから立体選択性の低下が問題となるが、マイクロリアクターによって滞留時間を 1.5 秒と最小化することで、バッチ型反応器では確認された立体選択性の低下を抑制することにも成功している (Scheme 1-6)。

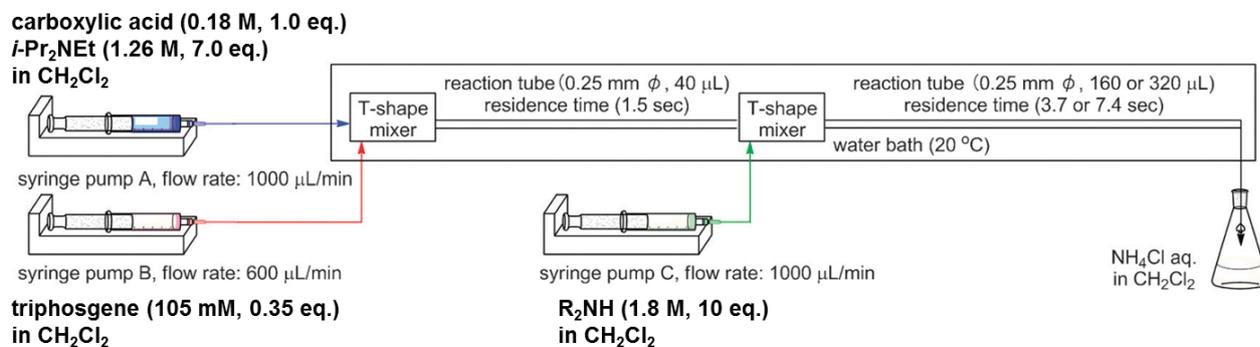
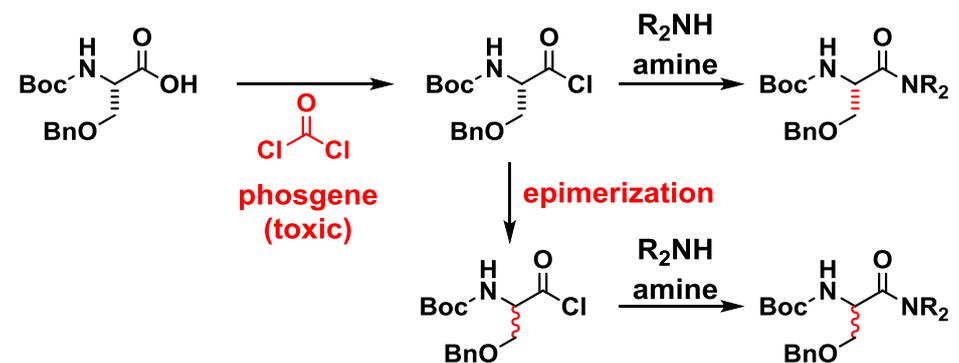


Figure 1-10. Microflow system for using phosgene under safety condition



amine	res. time (sec)	reactor	yield ^a (%)	ee (%)
Octylamine	3.7	microflow	93	95
	7.4	microflow	91	92
	20.0	batch	76	80
Bnethylamine	3.7	microflow	70	94
	7.4	microflow	98	92
	20.0	batch	75	80
Et ₂ NH	3.7	microflow	70	89
	7.4	microflow	72	84
	20.0	batch	83	44

^a Isolated yield.

Scheme 1-6. Synthesis of amides using phosgene and epimerization of acid chlorides

このような特徴や、それらを活かした報告例によって、マイクロリアクターは熱反応において従来のバッチ型反応器よりも効率的に、あるいは全く出来なかった反応を

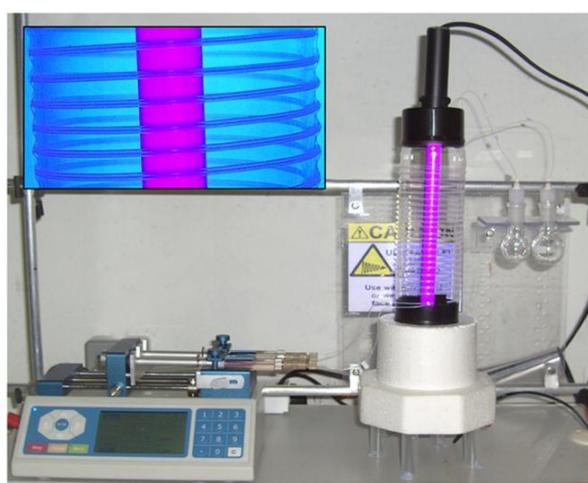
行うことが出来る次世代の反応器であることは既に示されており、合成化学的にも非常に興味深い研究対象であるといえる¹²。

1-3 有機光反応におけるマイクロリアクター利用の発展

先項で述べたように、マイクロリアクターは様々な熱反応においてその有効な利用手法が見出されている。同時に、光反応においてもマイクロリアクターを用いた様々な検討が進められており、その利点が示されている¹³。

光反応にマイクロリアクターを利用することによる最大の利点として、Lambert-Beerの法則の影響を最小化して、反応器内の溶液に対して光を均等にかつ効率的に当てる事が出来るという点が挙げられる。Figure 1-3に示すようにこの基本法則によって、遠方の溶液に対しては光が減衰して照射される光量が小さくなり、反応が完結するまでの照射時間が多く必要となる。しかしマイクロ流路内では光路長がマイクロメートルサイズとなることからこの影響が最小化され、反応溶液全体に満遍なく同じ光量を与えることが可能になり、速やかに反応を完結することが可能になる。

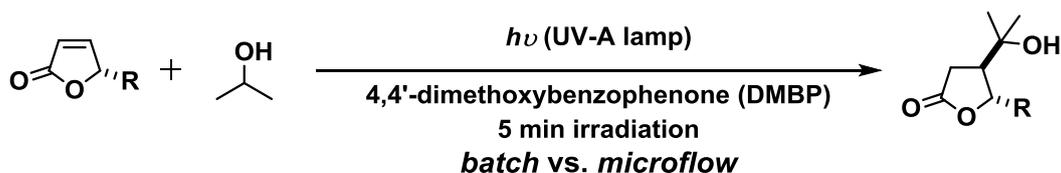
Oelgemöllerらは、Figure 1-10に示すようなマイクロキャピラリーリアクターを利用したフランソンの2-プロパノールの光付加反応について報告している¹⁴。このリアクターは中心部に8 WのUV-Aランプを配置し、その周囲にテフロン製のチューブ (i.d.: 558 μm) を滞留部/光照射部として配置しているリアクターである。これを用いた場合、5分間の光照射で90%前後の転化率で目的物が得られるのに対し、バッチ型反応器であるPyrex管 (i.d.: 9.0 mm) を用いた場合では同じ光源を16本もの数を使用することで、同様の照射時間で90%前後の転化率が得られた。さらにこの効率性を空時収量 (space time yield, $\text{mmolL}^{-1}\text{min}^{-1}$) によって比較したとき、マイクロリアクターがバッチ型反応器の4倍程度の値を示しており、その有効性が現れている (Scheme 1-5)。



Microcapillary reactor

PTFE
inner diameter: 0.558 mm
length: 0.46 m
volume: 1.12 mL

Figure 1-10. Photo-microreactor used by Oelgemöller's group



reactor		Conv. (%)	space time yield (mmolL ⁻¹ min ⁻¹)
batch ^a	R = H	90	6.0
	R = OEt	90	6.0
	R = OMent	87	5.8
microflow ^b	R = H	75	22.4
	R = OEt	96	28.6
	R = OMent	99	29.5

^a Pyrex glass tube (i.d.: 9 mm) was used and irradiated by Rayonet RPR-100 equipped 8 W × 16 lamps, ^b PTFE capillary tube wrapped around Pyrex glass cylinder and irradiated by a single 8 W UV-A lamp placed in the center of the capillary.

Scheme 1-7. Photosensitized addition of isopropanol to furanones

同様に柳らは、低エネルギーの光源を用いたシクロヘキセノンとオレフィンとの [2+2] 光付加環化反応を報告している。この報告では Figure 1-11 に示す市販の二種類のマイクロリアクターとバッチ型反応器として用いている Pyrex フラスコを比較しており、その効率性を議論するためにエネルギー効率として yield/Wh というパラメーターを導入している (Scheme 1-6)¹⁵。その結果、バッチ型反応器では大出力光源を用いて大きなエネルギーを使用しても低収率にとどまり、エネルギー効率は 0.018 %/Wh という低い値となった。一方でマイクロリアクターでは低出力光源を用いた条件下においても、中～高収率で目的物が得られ、エネルギー効率も 1.6 %/Wh (Type A)、2.7 %/Wh (Type B) とバッチ型反応器よりも高い値が得られている。この結果は、マイクロリアクターを用いた光反応におけるエネルギー効率性を示したものである。前述の Oelgemöller らもこのエネルギー効率を示すこのパラメーターを使用しており、同様にバッチ型反応器よりも高い値をマイクロリアクターが発現することを報告している¹⁶。これらの結果から、マイクロリアクターは従来のバッチ型反応器よりも効率よく光源の有するエネルギーを使用できることが示されている。

これらの結果から、生産性、エネルギー効率などの面からも、マイクロリアクターが光反応に適した反応器であることが分かる。

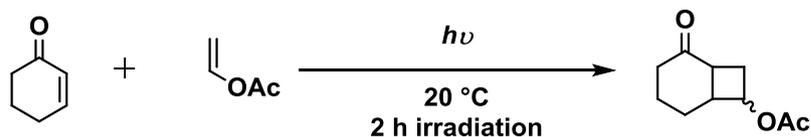


Type A: Mikroglas Dwell Device
width: 1.0 mm
depth: 0.5 mm
length: 1400 mm



Type B: DNS microreactator
width: 1.0 mm
depth: 0.3 mm
length: 2350 mm

Figure 1-11. Photo-microreactors used by Ryu's group



reactor ^a	light	yield (%)	Wh	energy efficiencies (yield / Wh)
Pyrex Flask ^b	300 W (Hg)	22	1200	0.018
Type A	300 W (Hg)	88	600	0.15
Type A × 2	300 W (Hg)	85	600	0.14
Type A	15 W (BL)	48	30	1.6
Type B	300 W (Hg)	71	600	0.12
Type B	15 W (BL)	82	30	2.7

^a Type A: Mikroglas Dwell Device made of FOTRURAN glass with a channel 1.0 mm in width, 0.5 mm in depth and 1.4 m in length, Type B: DNS microreactator developed by Dainippon Screen Mfg. Co., Ltd., with a single lane microchannel (1.0 mm width, 0.3 mm depth, and 2.35 m length), ^b 10-mL Pyrex flask, 4 h irradiation

Scheme 1-8. [2+2] photocycloaddition of cyclohexenone with vinyl acetate

さらにマイクロリアクターを利用することによって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発生を抑えることが出来る。

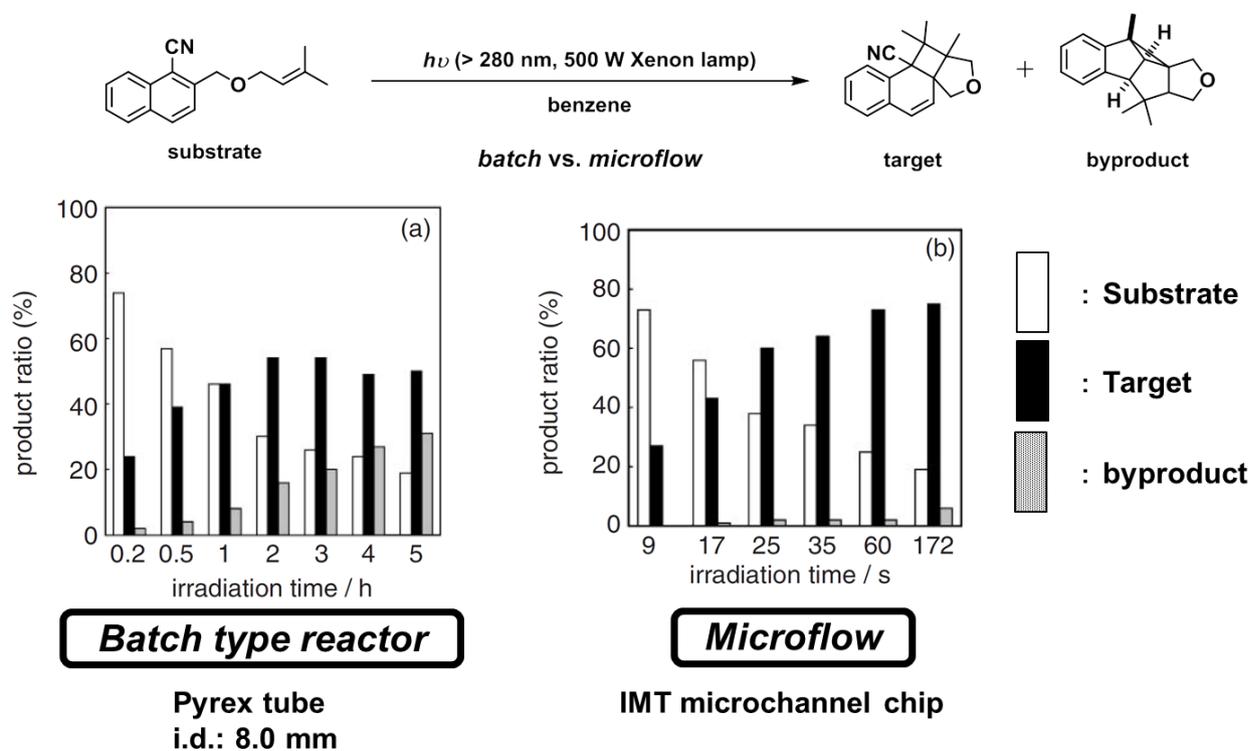
水野らは分子内[2+2]光付加環化反応において Figure 1-12 に示すようなマイクロリアクターを採用し、これをバッチ型反応器として採用した Pyrex 管 (i.d.: 8.0 mm) と比較している。その結果、過剰な光照射による副生成物の生成を抑制し、収率を大幅に向上させることに成功している (Scheme 1-9) ¹⁷。



IMT microchannel chip

Pyrex glass
width: 0.1 mm
depth: 0.04 mm
length: 120 mm

Figure 1-12. Photo-microreactor used by Mizuno's group



Scheme 1-9. Intramolecular [2+2] photoreaction using microreactor

この反応では四員環化合物を目的化合物として設定しているが、この[2+2]光付加環化反応は可逆反応であることから、生成物に対する更なる光照射によって基質へに戻ってしまう。さらに、光照射によって基質から不可逆的に副生成物を生成する経路が存在することから、長時間の光照射によって[2+2]反応生成物の収率が減少する。この手法では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 (Figure 1-13)。

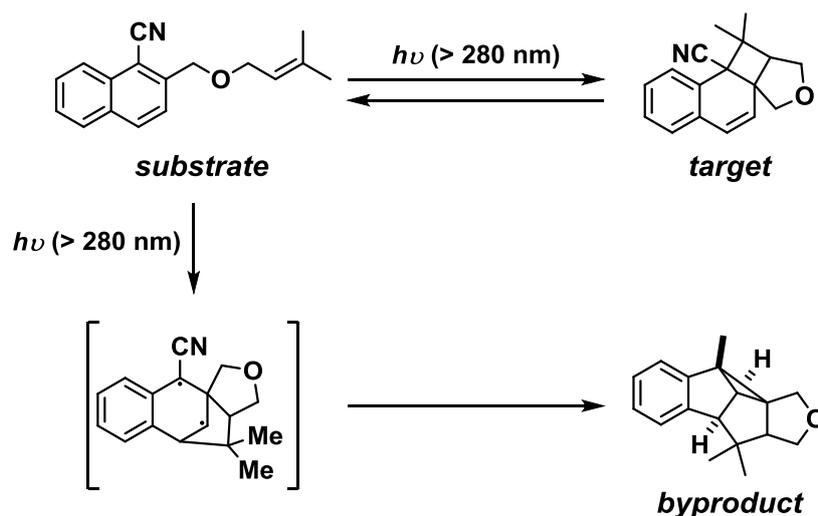


Figure 1-13. Mechanism for the formation of byproduct

上記に示すような様々な報告から、光反応においてもマイクロリアクターが有用であることは示されている。しかしこれまでの報告例は通常の光反応がほとんどであり、より制御が困難とされる不斉光反応に対してマイクロリアクターがおよぼす影響については数例しか報告例は無く¹⁸、深く議論された報告例は皆無であった。

1-4 本論文の内容

本研究では、マイクロリアクターが光反応において広く用いられていることに着目し、より高度で制御が困難である不斉光反応を行い、マイクロリアクターとバッチ型反応器の比較を行うことでその有用性を議論した。

以下、第2章ではマイクロリアクターを使用した不斉[2+2]光付加環化反応について、第3章ではマイクロリアクター内におけるスラグ流条件下での不斉 Paternò-Büchi 型反応について述べる。最後に第4章で本論文を統括する。

1-5 参考文献

- 徳丸克己、新化学ライブラリー、光化学の世界、大日本図書
- (a) Ciana, C.-L.; Bochet C. G. *Chimia* **2007**, *6*, 650. (b) Oelgemöller, M.; Healy, N.; de Oliveira, L.; Jung, C.; Mattay J. *Green Chem.* **2006**, *8*, 831. (c) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052.
- 井上晴夫、高木克彦、佐々木政子、朴鐘震、基礎化学コース、光化学 I、丸善
- Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000.

5. Shimada, Y.; Nakamura, M.; Suzuka, T.; Matsui, J.; Tatsumi, R.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kurosawa, H.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1401.
6. (a) 伊藤昌寿、有機合成化学協会誌、**1963**、*21*、160. (b) 伊藤昌寿、高分子、**1966**、*15*、130.
7. 草壁克己、外輪健一郎、マイクロリアクタ入門、米田出版
8. Suga, S.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2003**, 354.
9. Tamagawa, O.; Muto, A. *Chem. Eng. J.* **2011**, *167*, 700.
10. Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264.
11. Fuse, S.; Tanabe, N.; Takahashi, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12661.
12. For reviews and important reports on microreactors; (a) Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Sato, M.; Ryu, I. *Synlett* **2008**, 151. (b) Yoshida, J.; Nagaki, A.; Ymada, T. *Chem. –Eur. J.* **2008**, *14*, 7450. (c) McMullen J. P.; Jensen, K. F. *Annu. Rev. Anal. Chem.* **2010**, *3*, 19. (d) Yoshida, J. *Chem. Rec.* **2010**, *10*, 332. (e) Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Chem. -Asian. J.* **2010**, *5*, 1274. (f) Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331. (g) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849.
13. For reviews on photoreactions using microreactors; (a) Matsushita, Y.; Ichimura, T.; Ohba, N.; Kumada, S.; Sakeda, K.; Suzuki, T.; Tanibata, H.; Murata, T. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1959. (b) Coyle, E. E.; Oelgemöller, M. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2008**, *7*, 1313. (c) Oelgemöller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16*, 7522. (d) Oelgemöller, M. *Chem. Eng. Technol.* **2012**, *35*, 1144. (e) Knowles, J. P.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025. (f) Shvydkiv, O.; Oelgemöller, M. *CRC handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Griesbeck, A.; Oelgemöller, M.; Ghetti, F., ed.; **2012**, pp. 49-72. (g) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384.
14. Yavorsky, A.; Shvydkiv, O.; Nolan, K.; Hoffmann, N.; Oelgemöller, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 278.
15. Fukuyama, T.; Kajihara, Y.; Hino, Y.; Ryu, I. *J. Flow Chem.* **2011**, *1*, 40.
16. Shvydkiv, O.; Nolan, K.; Oelgemöller, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1055.
17. Mukae, H.; Maeda, H. Nashihara, S.; Mizuno, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 1157.
18. (a) Maeda, H.; Mukae, H.; Mizuno, K. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 66. (b) Sakeda, K.; Wakabayashi, K.; Matsuhita, Y.; Ichimura, T.; Suzuki, T.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2007**, *192*, 166.

第2章 マイクロリアクターを用いた不斉[2+2]光付加環化反応

2-1 メントール誘導体を不斉補助基としたシクロヘキセノンとオレフィンとの立体選択的[2+2]光付加環化反応

シクロヘキセノンとオレフィンとの[2+2]光付加環化反応は、熱反応では合成が困難な四員環骨格を有するビスクロ[4.2.0]オクタノンを経由して合成することができる反応である。このビスクロ[4.2.0]オクタノンはさらに様々な構造を有する化合物への変換が可能であることから¹、数多くの研究グループがこの反応を用いた合成研究を行っている²。しかし、通常の状態ではシクロヘキセノンの *Re* 面および *Si* 面の選択性が存在しないことから、得られる四員環骨格がラセミ体となり、そこから誘導される化合物もラセミ体として合成される。様々な存在する生理活性化合物は光学活性体であり、さらにサリドマイドやメントールに代表されるように、異なる光学活性体同士が全く異なる生理活性を有することも珍しくない。このような観点から今日では、光学活性体の一方のみを選択的に合成する不斉[2+2]光付加環化反応に関する研究が大きな研究領域となっている (Figure 2-1)。

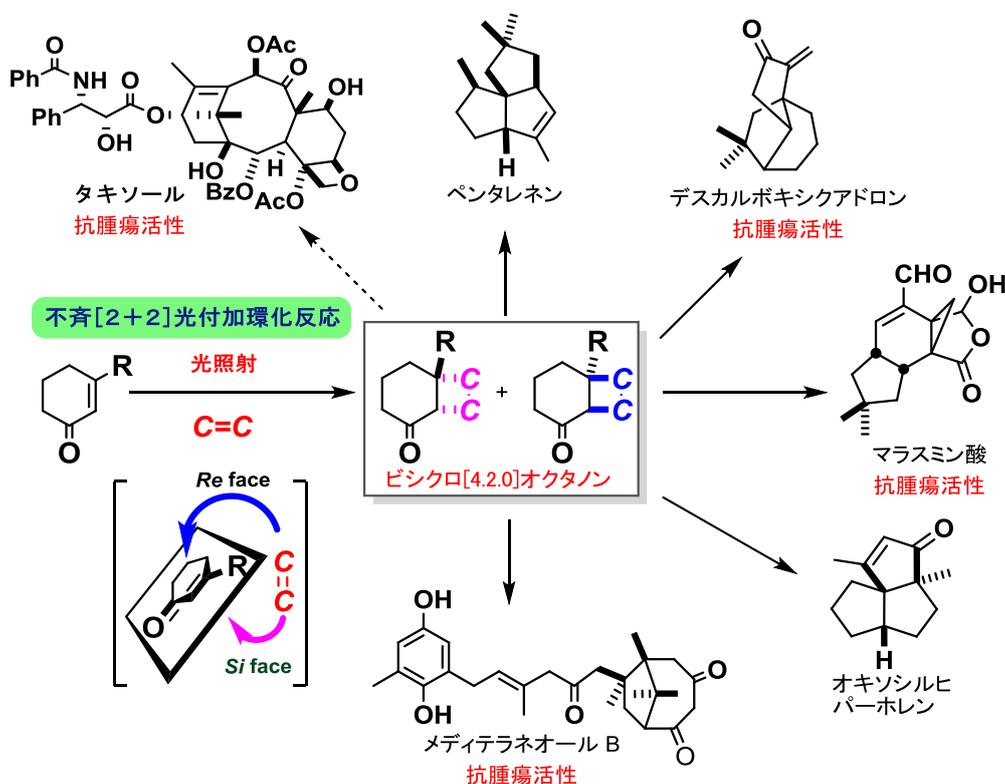


Figure 2-1. [2+2] photoreaction and approach to bio-active compounds

当研究グループでは、[2+2]光付加環化反応を不斉合成的に進行させる手法として、メントール誘導体を不斉補助基として用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応に着目し、系統的に研究を進めている³。この手法では光学活性芳香族メントールを不斉補助基として、シクロヘキセノンカルボン酸にエステル結合によって導入し、光学活性ではないシクロヘキセノンに光学活性とすることで、鏡像体の一方を選択的に合成することに成功している。この手法では、光学活性メントール誘導体の芳香族部位とシクロヘキセノンの共役部位との相対位置が π - π スタッキングによって固定され、シクロヘキセノン部位の *Re* 面が芳香族環によって遮蔽される。そのため *Si* 面からのみオレフィンが接近できるようになり、立体選択性が発現する (Figure 2-2)。さらに芳香族部位にアルコキシ基を置換させた場合、シクロヘキセノンのケトン部位との静電相互作用によって芳香族部位とシクロヘキセノン部位との相対位置がさらに強固に固定され、より高い選択性を発現することが分かっている。さらに、反応温度を低温にすることで選択性が発現するコンフォメーションにより平衡が偏り、選択性がさらに向上する。これらの要因を相乗した結果、現在では最高 96%de (ジアステレオ過剰率、diastereomeric excess) の高い選択性を発現することに成功している⁴。

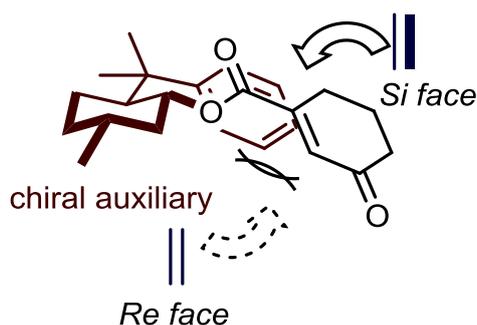
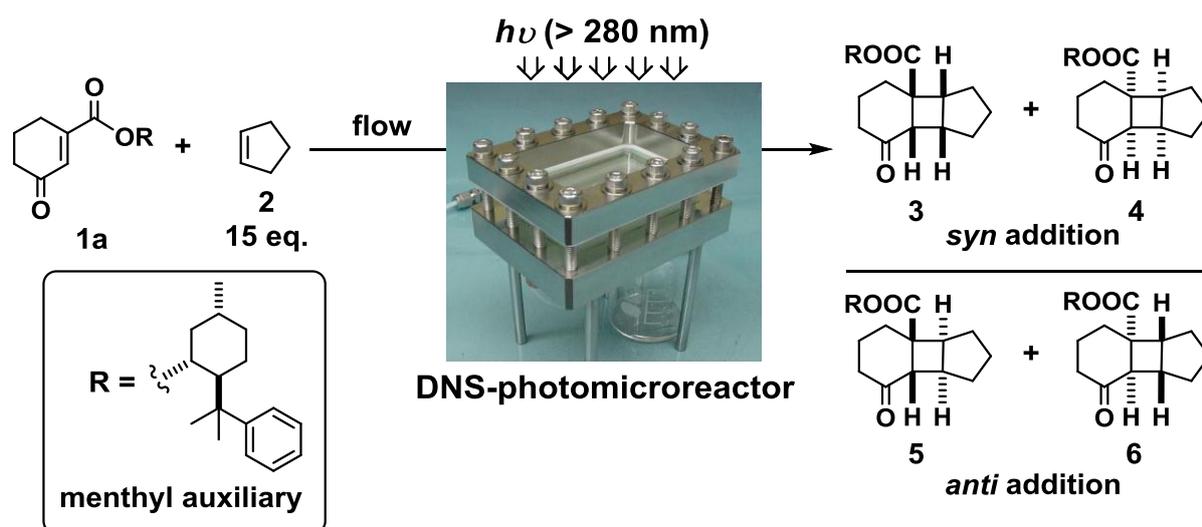


Figure 2-2. Mechanism of the diastereoselectivity in [2+2] photocycloaddition using aryl menthyl auxiliary

本章では、この反応を各種マイクロリアクターへと適用し、従来使用されているバッチ型反応系と比較することによって、マイクロリアクターの有用性を調べた。マイクロリアクターの利用によって、短光路長に起因する効率的な光照射による、照射時間の短縮が期待される。さらに表面積の拡大によって外部環境温度の影響をより大きく受けることから、先述の温度効果についてより精密に議論することが可能になる。

2-2 シクロペンテンをカップリングパートナーとして利用した液相での立体選択的[2+2]光付加環化反応

まず、フェニルメントール誘導体を不斉補助基としたシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1a** とシクロペンテン **2** との立体選択的[2+2]光付加環化反応を行った (Scheme 2-1)。この反応は液相一相系での反応であることから、フロー系中での気体圧力や二相間の溶解度などの問題を考慮に入れる必要が無く、扱いが容易であるといえる。この反応ではシクロヘキセノン部位の面選択性に加え、シクロペンテンの環状構造が付加する方向に関しても立体異性が発生するため、*syn* 付加体 **3, 4** および *anti* 付加体 **5, 6** の計四種類の生成物が形成する。マイクロリアクターとバッチ型反応器を用いてこの反応を行い、基質 **1a** の転化率や生成物 **3-6** のジアステレオ選択性を比較した。



Scheme 2-1. Diastereoselective [2+2] photoreaction in DNS photo-microreactor

この検討において使用した光反应用マイクロリアクターの概要を Figure 2-3 に示す。このマイクロリアクターは大日本スクリーン製であることから、DNS-photomicroreactor と呼称する。深さ 107 μm の溝状の流路を有するステンレスプレート上に Pyrex ガラス板 (厚み: 10.0 mm) を圧着させることで、流路を作成する。ガスタイトシリンジで反応溶液を吸い、シリンジポンプによって押し出すことによって流速をコントロールした。さらにマイクロリアクターの容量をこの流速で割ることによって滞留時間/照射時間とした。流路上部の Pyrex ガラス板を通して高圧水銀灯 (消費電力: 500 W) によって光を照射することから、流路の溝深さ 107 μm が反応における光路長に相当する。

比較対象であるバッチ型反応器には Pyrex 管 (i.d.: 13.0 mm, o.d.(outer diameter, 外径): 17.0 mm) を採用し、これらの反応結果を比較した (Figure 2-4)。こちらでは Pyrex 試験管の側面から同様の高圧水銀灯を用いて光を照射することから、試験管の内径 13.0 mm が光路長となる。

両方の反応器をエタノール含有冷却槽に浸すことによって反応温度をコントロールし、この冷却槽の温度を反応温度とした。

Pyrex ガラスは 280 nm 以上の波長の光を透過し、およそ 350 nm 以上の波長の光は表面反射の影響によって 10% 程度の光が減衰している。それ以上の減衰が確認できないことから⁵、流路を圧着しているガラス板やバッチ型反応器の壁面のガラスの、厚みによる光の減衰は無いものと考えている。

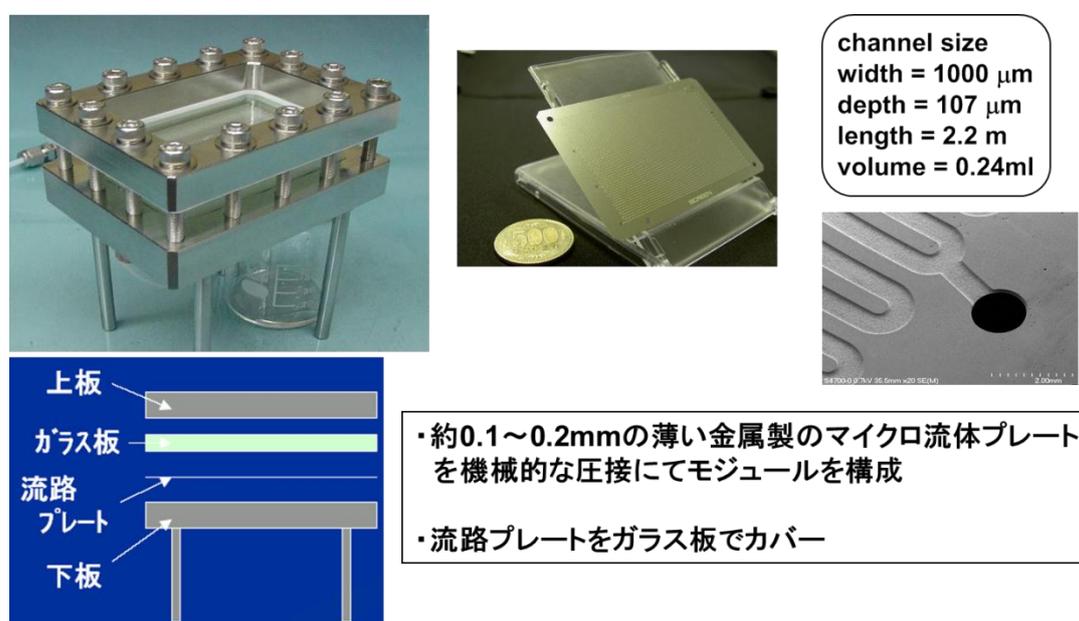


Figure 2-3. DNS-photomicroreactor

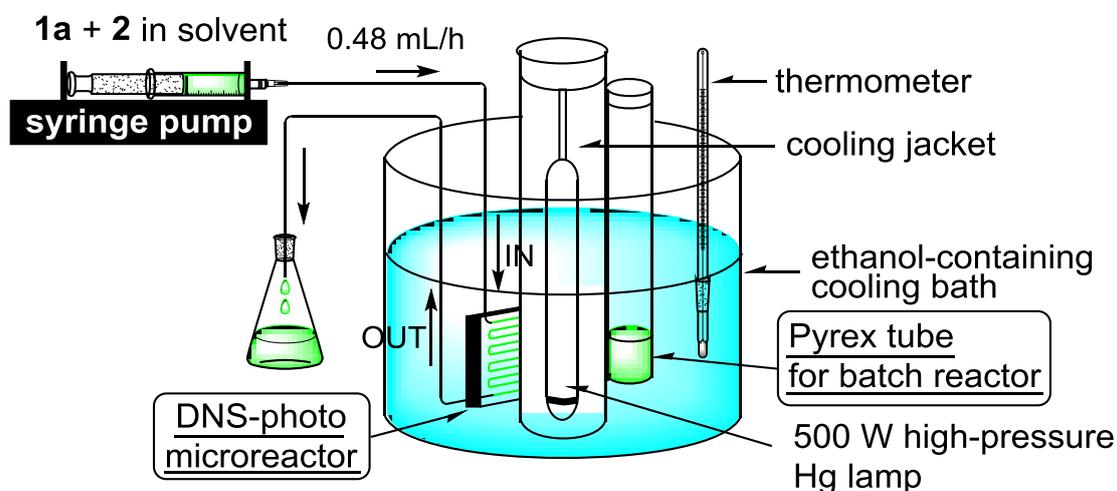


Figure 2-4. Photoreaction method using DNS-photomicroreactor and batch reactor

反応結果を Table 2-1 に示す。反応溶媒にはトルエンとジクロロメタンの両方を用いたが、バッチ型反応器ではどちらの場合でも基質 **1a** が完全に消失するまでに 1 時間の光照射を必要とした (entries 4-6, 10-12)。一方で、マイクロリアクターでは 30 分の光照射で反応が完結していることが分かった (entries 1-3, 7-9)。また、各反応溶媒に対して反応温度を 0°C から -40°C まで低下させたところ、反応温度の低下に伴って、*syn* 体、*anti* 体の両方で選択性が向上した (entry 1 → 3, 他)。またマイクロリアクターを使用した条件下においては、バッチ型反応器よりも選択性がさらに向上した結果が得られた (entry 1 vs. 4, *syn* 体 : 60%de → 71%de、*anti* 体 : 37%de → 53%de、他)。

Table 2-1. Diastereoselective [2+2] photoreaction - DNS-photomicroreactor vs. batch -

entry	solvent	reactor	Irr. time ^a (min)	Temp. ^b (°C)	ratio ^c <i>syn</i> : <i>anti</i> (3+4) : (5+6)	de ^c (%)	
						<i>syn</i> (3-4) / (3+4)	<i>anti</i> (5-6) / (5+6)
1	toluene	microreactor	30	0	39 : 61	71	53
2				-20	41 : 59	72	53
3				-40	50 : 50	82	54
4		batch	60	0	38 : 62	60	37
5				-20	41 : 59	70	42
6				-40	50 : 50	72	44
7	CH ₂ Cl ₂	microreactor	30	0	38 : 62	65	30
8				-20	50 : 50	70	32
9				-40	51 : 49	71	34
10		batch	60	0	35 : 65	57	27
11				-20	46 : 54	60	30
12				-40	50 : 50	67	33

^a Time required for full conversion of **1a**, as determined by ¹H-NMR, ^b temperature of ethanol cooling bath was measured as the reaction temperature, ^c determined by HPLC (CHIRALPAK AD).

この結果をマイクロリアクターの各種特徴から考察した。

必要となる照射時間が減少した要因として、このマイクロリアクターと、バッチ型反応器として用いた Pyrex 試験管との光路長の差が考えられる。先述のとおり、バッチ型反応器の光路長 13.0 mm はマイクロリアクターの光路長 107 μm よりも圧倒的に長いことから、Lambert-Beer の法則によって照射光が減衰し、反応溶液全体に光が均等にいきわたっていない。一方でマイクロリアクター条件では光路長が非常に短いことから、Lambert-Beer の法則の影響が最小化され、より強度の強い照射光が反応系全体にいきわたったために、Pyrex 試験管よりも必要とされる光照射時間が短縮されたと考えられる。

マイクロリアクター条件下で選択性が向上した理由としては、外部環境の温度効果を効率的に得たことが考えられる。この反応では既に述べたとおり、低温条件下で光照射を行うことによって、フェニルメンチル補助基の芳香環部位がシクロヘキセノン部位にスタックしたコンフォメーションが優先的に形成され、シクロヘキセノンの反応部位の一方が遮蔽されることで、選択性が向上することが既に分かっている³。高温条件下では、熱力学的に安定な *anti* 付加体 **5, 6** が主生成物として生成するが、反応温度が低下することによって安定な *stacked s-trans* コンフォメーションが有利となり、同時に不斉補助基のメントール骨格が立体障害となって、*syn* 付加した化合物 **3** が主生成物となる (Figure 2-5)⁶。そのためにこの反応における選択性については、反応温度が重要な要素となる。今回用いた Figure 2-4 に示す反応系では、エタノール冷却槽の温度を反応温度として設定している。しかしこの温度は、高圧水銀灯から照射される赤外光による発熱や外気温、大型化している冷却槽内での温度分布などの影響を大きく受ける。さらに高圧水銀灯は光照射中に大きく熱を持つことから、流水によって冷却し、さらに石英製のカバーによって周囲の空間との断熱層を形成することによって外部への温度伝達を防いでいるが、完全であるとはいえない。加えてバッチ型反応器はマイクロリアクターと比較して容量が大きいことから、壁面近くと内部での温度差が生じる可能性がある。このような要素から、エタノール冷却槽の温度値は反応器内の厳密な温度であるとは言いがたい。すなわち、マイクロリアクターを利用することによってこのような影響を最小限に抑えることで、実際の反応系の温度を外部環境であるメタノール冷却槽の温度に近づけることが出来たと考えられる。

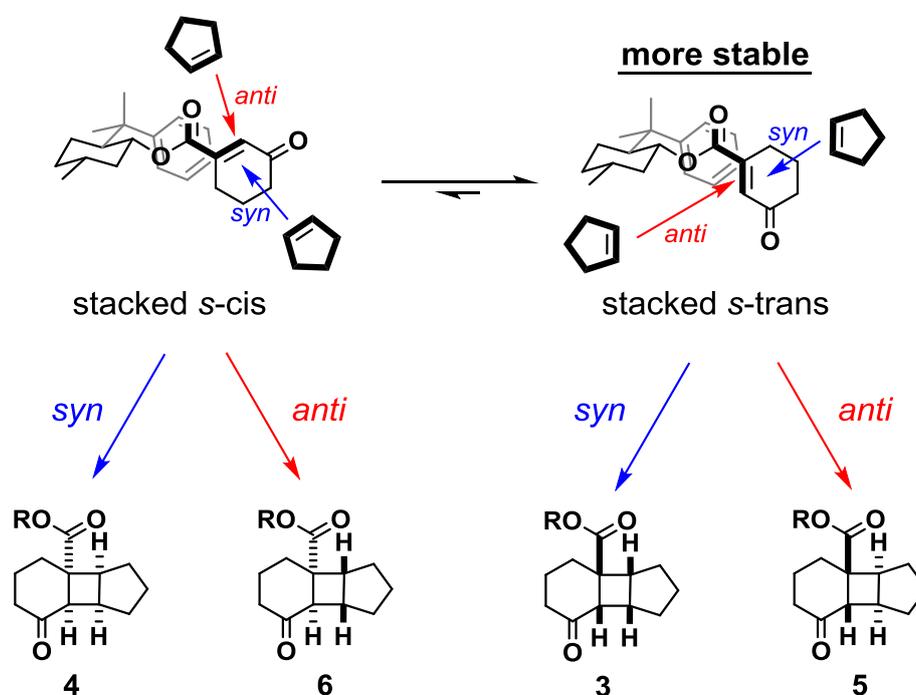
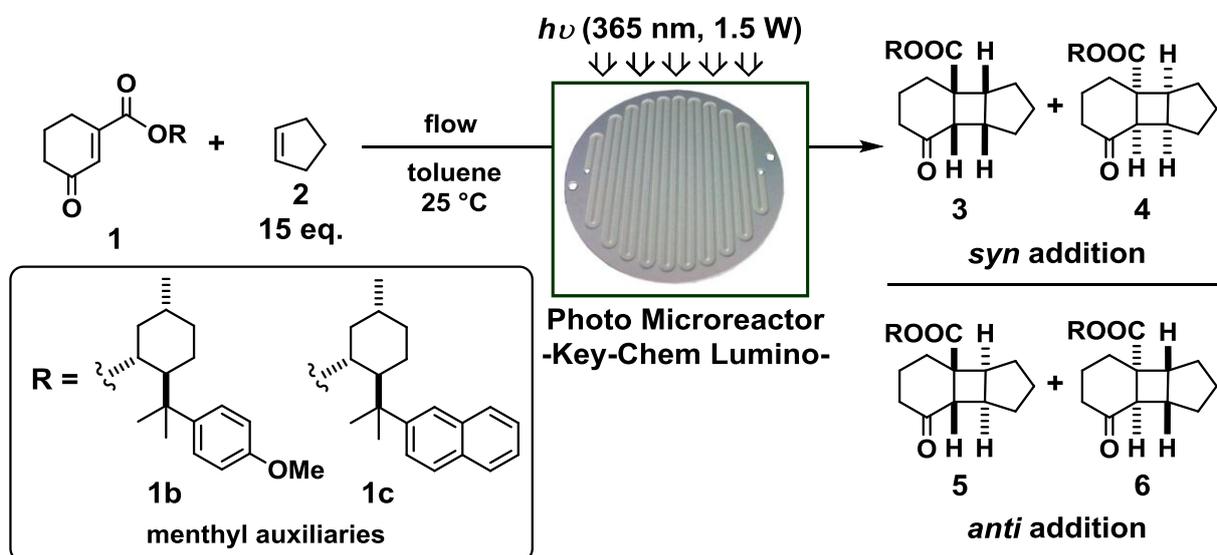


Figure 2-5. Mechanism of the diastereoselectivity with cyclopentene

この結果から、立体選択的[2+2]光付加環化反応において、マイクロリアクターの利用による反応環境制御による短時間、高選択的な光反応の可能性が示唆された。しかし、この反応では円筒状の高圧水銀灯を用いて平面状のマイクロリアクターに光を照射していることから、マイクロリアクターの方向に向いていない照射光は無駄になっており、その利用効率はきわめて低い。

そこで更なる検討として、YMC 社製の光反应用マイクロリアクターKey-Chem Lumino を使用した反応を行った。ここで用いた光反応を Scheme 2-2 に示す。これは先述の反応と同様に、メントール誘導体を不斉補助基としたシクロヘキセノンとシクロペンテンとの一相系での不斉[2+2]光付加環化反応である。不斉補助基には前述のフェニルメントール誘導体よりも高いジアステレオ選択性を発現することが分かっている、メトキシフェニルメントール誘導体 **1b** およびナフチルメントール誘導体 **1c** の二種類を用いた。



Scheme 2-2. Diastereoselective [2+2] photoreaction in YMC photo-microreactor, Key-Chem Lumino

この検討で使用したマイクロリアクターは、深さ 0.2 mm の溝状の流路を有するステンレス製の流路プレート上にテフロン製のフィルムを重ね、さらにその上から石英ガラス板を圧着することによって流路を作成している。光源として 365 nm の照射波長を有する光源出力 0.25 W の LED を 6 つ使用し（消費電力：100 W）、これらを流路の上部にはめ込むことによって、光の漏出を防いだ効率的な光照射を可能としている。この照射手法では流路上部から光を照射することから、流路の溝深さである 0.2 mm がこのマイクロリアクターを用いた場合の光路長となる。さらに流路下部にペルチェ素子が装着されており、0 – 25 °C までの温度調節が可能である (Figure 2-6)。比較対象となるバッチ型反応系では、石英セル（幅: 10.0 mm）を用いて LED 光源を一つ使用して光照射する形とした。石英セルの側面から光を照射するため、光路長は石英セ

ルの幅である 10.0 mm となる (Figure 2-7)。

以下の検討では選択性のほかに生産性を向上させる手法として、高濃度での光反応を行った。より高濃度な状態で光反応を行うことで、小スケールの反応システムを用いた場合でも多量の目的物を得ることが可能になり、化学反応のスケールアップ手法の一つとなりえる。一方で Lambert-Beer の法則における濃度値 c が上昇することによって反応液全体にいきわたる光量に差ができ、反応の進行が遅くなると考えられる。しかし一方でマイクロリアクターを利用することによって効率的な光照射が行われ、高濃度条件下でも大量の生成物を得ることができると期待される。

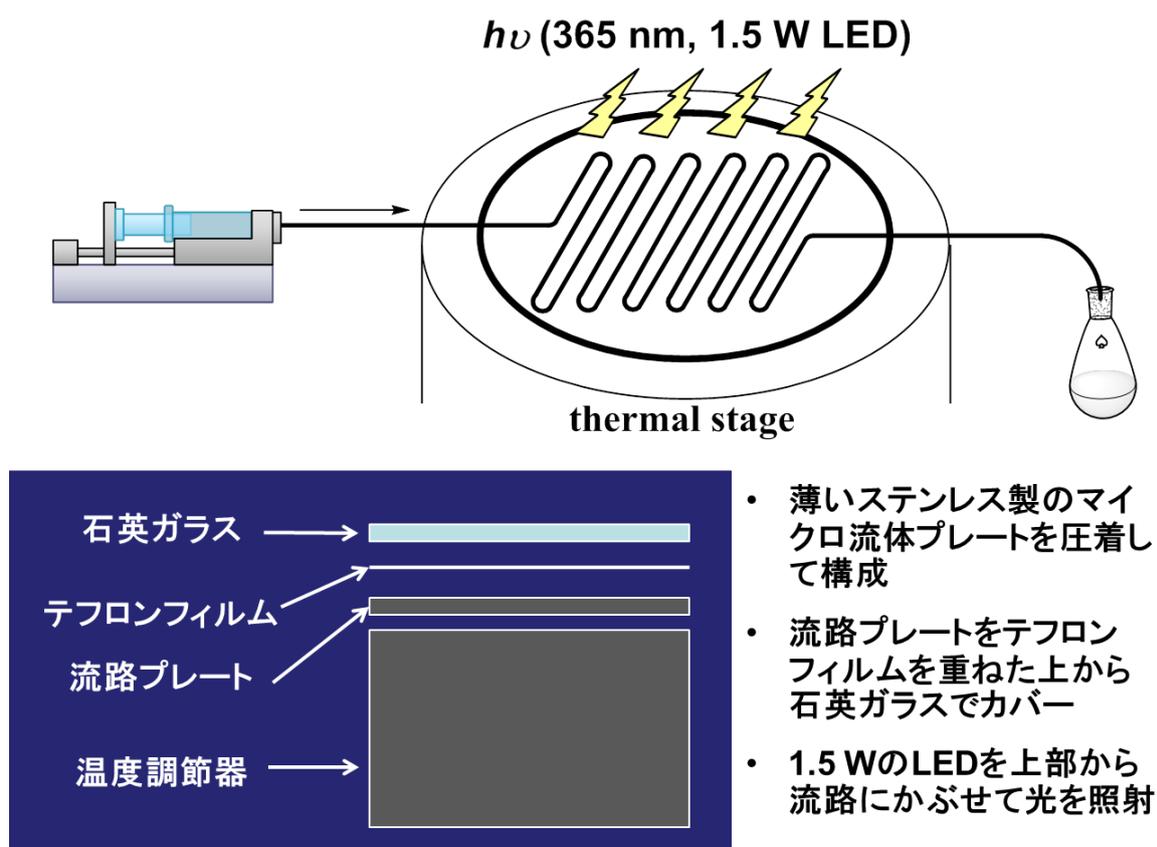


Figure 2-6. YMC photo-microreactor, Key-Chem Lumino

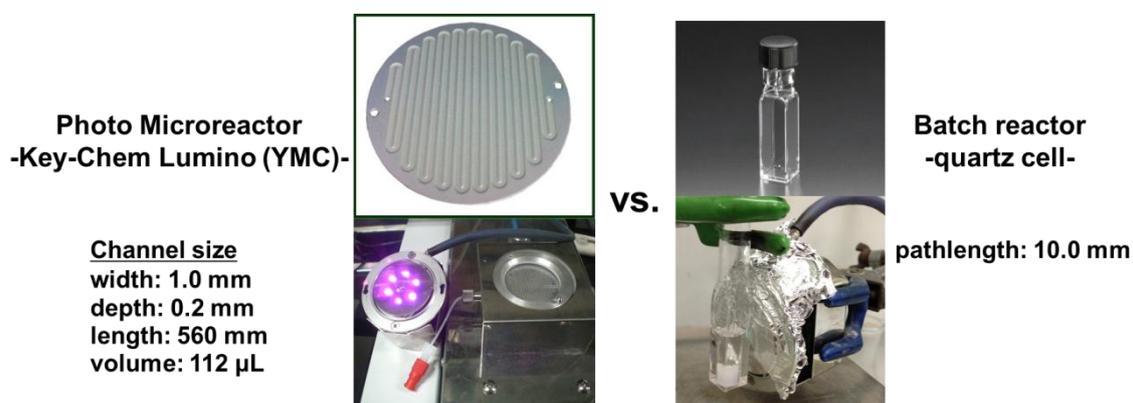


Figure 2-7. YMC photo-microreactor, Key-Chem Lumino, and batch reactor, quartz cell

まず、トルエン中における基質 **1b**、**1c** の吸収スペクトルと、光源の発光スペクトルとの重なりを調べた。その結果を Figure 2-8 に示す。ここで得られたスペクトルより、照射波長のピークは 365 nm にあることが確認された。さらに 365 nm におけるモル吸光係数はそれぞれ、 $35.9 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (**1b**)、 $36.5 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (**1c**) と算出された。

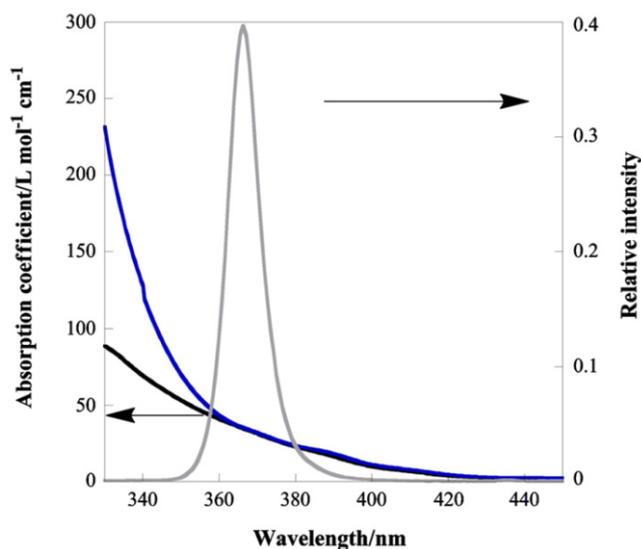


Figure 2-8. UV-absorbance of **1b** (black line) and **1c** (blue line) in toluene and light emission intensity (gray line)

この数値をもとに、Lambert-Beer の法則に基づいてそれぞれの透過率の光路長依存性を算出した結果を Figure 2-9 に示す。47 mM から 769 mM までの濃度変化による影響を確認したところ、石英セルの光路長 10.0 mm では、88 mM の濃度条件下 (blue line) で、基質 **1b**、**1c** の両方で透過率が 0% であることが分かった。一方でマイクロリアクター条件である光路長 0.2 mm では、769 mM の高濃度条件下でも 30% の光が透過していることが分かった。この結果より、バッチ型反応器では高濃度条件下で Lambert-Beer の法則に従って照射光が減衰し、均等な光照射が難しいといえるが、一方でマイクロリアクターを用いることによって光路長が短縮され、高濃度条件下でも反応溶液全体への光照射が可能であるということが示唆された。

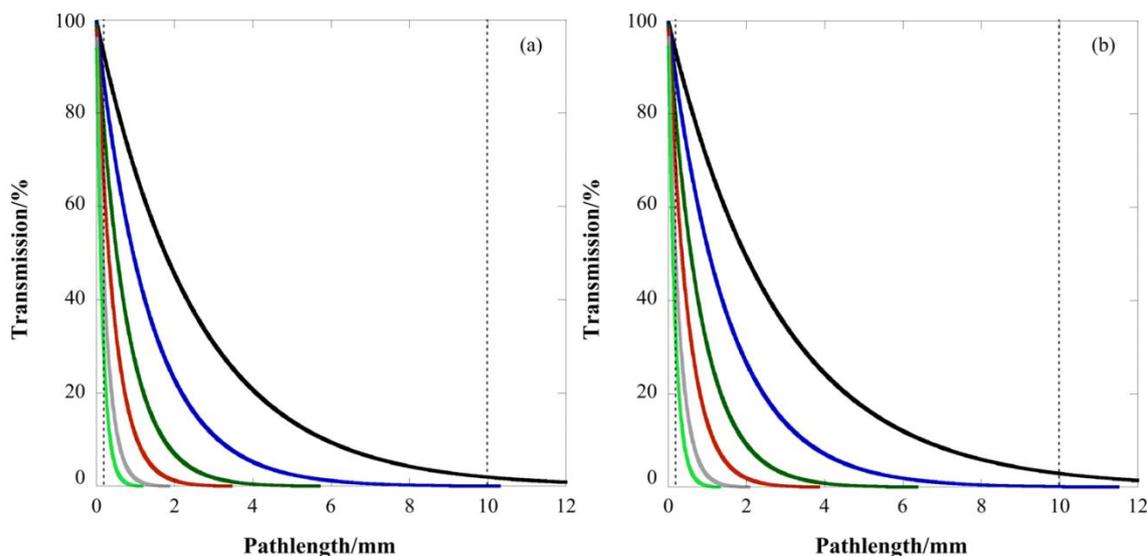


Figure 2-9. Concentration tendency of UV absorption of (a) **1b** and (b) **1c**: (black: 47 mM, blue: 88 mM, green: 159 mM, red: 263 mM, gray: 490 mM, light green: 769 mM)

マイクロリアクターとバッチ型反応器の双方を用いて光反応を行った。基質 **1b** を使用したときは 10 分、基質 **1c** を使用したときは 15 分光照射を行った結果を比較した。その結果を Table 2-2 に示す。マイクロリアクターとバッチ型反応器との間に選択性の差は見られなかった一方で、反応の転化率に関しては大きな差が現れた。バッチ型反応系では 47 mM の条件下で 63% (entry 7, **1b**)、67% (entry 11, **1c**) の転化率で目的物が得られたが、より高い濃度条件下では転化率が低下し、263 mM (entry 10, **1b**)、159 mM (entry 17, **1c**) といった高濃度条件下では反応がほとんど進行しないという結果が得られた。一方でマイクロリアクター反応系では、47 mM の条件下で 85% (entry 1, **1b**)、93% (entry 11, **1c**) の転化率で目的物が得られた。さらに高濃度条件にしてもバッチ型反応器と比較して転化率の低下が抑制され、**1b** では 769 mM の条件下で 72% (entry 6)、**1c** では 263 mM の条件下で 80% (entry 14) という高い転化率を保つことが出来た。この結果は、Figure 2-9 で示す光の透過率が、このような転化率の濃度依存性として現れているものと考えられる。

Table 2-2. Diastereoselective [2+2] photoreaction - Key-ChemLumino vs. batch -

entry	substrate	reactor	Conc. (mM)	Conv. ^a (%)	ratio ^b <i>syn</i> : <i>anti</i> (3+4) : (5+6)	de ^b (%)		
						<i>syn</i>	<i>anti</i>	
						(3-4) / (3+4)	(5-6) / (5+6)	
1	1b^c	microreactor	47	85	45 : 55	>99	63	
2			88	87	44 : 56	>99	63	
3			159	88	45 : 55	>99	60	
4			263	85	45 : 55	>99	66	
5			490	80	44 : 56	>99	59	
6			769	72	45 : 56	>99	55	
7		batch	47	63	44 : 56	>99	60	
8		88	31	44 : 56	>99	60		
9		159	24	45 : 55	>99	55		
10		263	<5	n.d. ^d	n.d. ^d	n.d. ^d		
11	1c^e	microreactor	47	93	38 : 62	>99	30	
12			88	95	40 : 60	>99	32	
13			159	89	37 : 63	>99	32	
14			263	80	36 : 64	>99	28	
15			batch	47	67	39 : 61	>99	26
16			88	37	39 : 61	>99	27	
17		159	<5	n.d. ^d	n.d. ^d	n.d. ^d		

^a Determined by ¹H-NMR, ^b determined by HPLC (CHIRALPAK AS), ^c 10 min irradiation, ^d not determined, ^e 15 min irradiation.

さらに基質 **1c** を用いて、添加物の効果を調べた。基質 **1c** を用いた場合の反応ではナフタレン骨格を有する化合物を添加物として加えることで、不斉補助基の芳香環部位に添加物がスタックする形で光励起錯体を形成し (Figure 2-10)、添加物が新たな立体障害となることによって、さらに高い選択性を発現することがこれまでに報告されている⁷。そのため添加物を高濃度で加えることによって更なる選択性の向上が期待されるが、一方で大きな吸光係数を有する添加物が光を吸収することによって基質への光照射が妨げられ、転化率が低下するという問題点もある。しかしマイクロリアクターを利用すれば、効率の良い光照射によってその転化率の減少が抑制されると期待できる。この観点から、添加物の濃度上昇による光反応をバッチ型反応器、およびマイクロリアクターで行い、比較した。

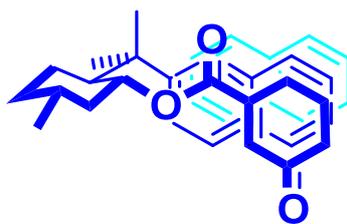


Figure 2-10. Exciplex with naphthalene

反応の結果を Table 2-3 に示す。基質 **1c** の濃度は 47 mM で一定とした。ナフタレンを添加物とした時には、バッチ型反応器では 1 等量の添加で 57% の転化率で目的物が得られ (entry 6)、5 等量の添加で 43% にまで減少した (entry 8)。一方でマイクロリアクターを使用したときには、1 等量の添加で 89% という高い転化率で目的物が得られ (entry 3)、5 等量を添加した場合でも 59% (entry 5) とバッチ型反応器よりも高い転化率が得られた。一方で、選択性には大きな差が得られなかった。

また、1-ニトロナフタレンを添加物とした場合には、バッチ型反応器では 1 等量を添加するのみで光反応がほとんど進行しなくなった (entry 12)。しかしマイクロリアクターではより高濃度の添加物を加えた条件においても光反応が進行し、これまでに無く高い選択性を発現することに成功した (entry 10, *syn* 体: >99% de, *anti* 体: 46% de)。この結果は、添加物をこれまで以上に加えることによってより多量の錯体を形成すると同時に、マイクロリアクターの効率的な光照射によって基質に十分な光が照射されたためといえる。

Table 2-3. Additive effect in diastereodifferentiating [2+2] photocycloaddition of **1c** with cyclopentene in toluene at 25 °C in each apparatus

entry	reactor	additive (eq)	Conv. ^a (%)	ratio ^b <i>syn</i> : <i>anti</i> (3+4) : (5+6)	de ^b (%)	
					<i>syn</i> (3-4) / (3+4)	<i>anti</i> (5-6) / (5+6)
1	microflow	-	93	38 : 62	>99	30
2	batch	-	67	39 : 61	>99	26
3	microflow	1 (A)	89	44 : 56	>99	39
4		2 (A)	90	41 : 59	>99	41
5		5 (A)	59	39 : 61	>99	29
6	batch	1 (A)	57	43 : 57	>99	38
7		2 (A)	49	40 : 60	>99	40
8		5 (A)	43	39 : 61	>99	29
9	microflow	1 (B)	69	42 : 58	>99	42
10		2 (B)	49	42 : 58	>99	46
11		5 (B)	20	41 : 59	>99	37
12	batch	1 (B)	<5	n.d. ^d	n.d. ^d	n.d. ^d
13		2 (B)	<5	n.d. ^d	n.d. ^d	n.d. ^d
14		5 (B)	<5	n.d. ^d	n.d. ^d	n.d. ^d

^a (A): naphthalene. (B): 1-nitronaphthalene, ^b determined by ¹H-NMR, ^c determined by HPLC (CHIRALPAK AS), ^d not determined.

さらにこの光反応における各反応器の生産能力を見積もるため、空時収量 (Space Time Yield, STY) と呼ばれるパラメーターを導入した。これは式(1)で計算されるパラメーターであり、 n_R : リアクター内で消費された基質 **1** の量 (mmol)、 V_R : リアクター容量 (L)、 t : 照射/滞留時間 (min) を表す。すなわち単位時間・単位体積あたりの目的生成物の収量を表すパラメーターとして定義され、これを用いることによって各反応器の生産能力を比較することが出来る。

$$STY = \frac{n_R}{(V_R \times t)} \quad (1)$$

基質 **1b** を使用したときの空時収量を Table 2-4 に、基質 **1c** を使用したときの空時収量を Table 2-5 に示す。その結果、バッチ型反応器では濃度が向上するにつれて転化率が減少していくことから、基質 **1b** の場合では $3.0 \text{ mmolmin}^{-1}\text{L}^{-1}$ から、基質 **1c** の場合では $2.0 \text{ mmolmin}^{-1}\text{L}^{-1}$ から大きく変化しない結果となった。一方で、マイクロリアクターでは高濃度条件下でも安定して目的物が得られていることから、濃度の上昇に合

わけて空時収量も上昇していき、基質 **1b** では 769 mM という高濃度条件下で最高 55.37 mmolmin⁻¹L⁻¹ とバッチ型反応器の 14 倍以上、基質 **1c** では 263 mM の条件下で 14.03 mmolmin⁻¹L⁻¹ とバッチ型反応器の 6 倍以上という非常に高い値が得られた。

Table 2-4. Space time yield of [2+2] photoreaction using substrate **1b**

Conc. (mM)	1b			
	batch		microreactor	
	Conv. ^a (%)	STY (mmolmin ⁻¹ L ⁻¹)	Conv. ^a (%)	STY (mmolmin ⁻¹ L ⁻¹)
47	63	2.96	85	4.00
88	31	2.73	87	7.66
159	24	3.82	88	13.99
263	<5	n.d. ^b	85	22.36
490	-	-	80	39.20
769	-	-	72	55.37

^a Determined by ¹H-NMR, ^b not determined.

Table 2-5. Space time yield of [2+2] photoreaction using substrate **1c**

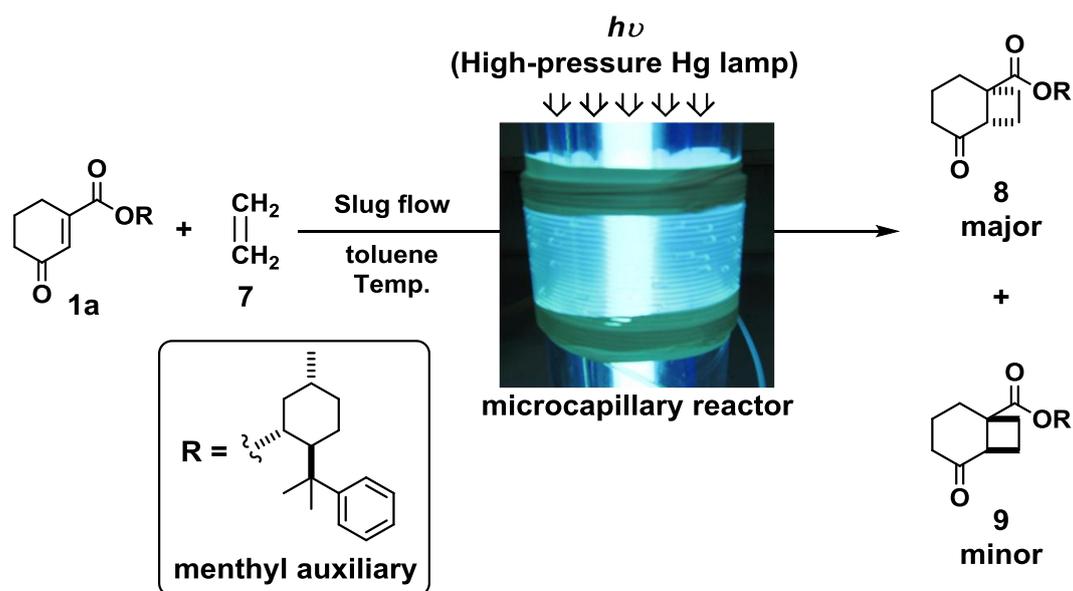
Conc. (mM)	1c			
	batch		microreactor	
	Conv. ^a (%)	STY (mmolmin ⁻¹ L ⁻¹)	Conv. ^a (%)	STY (mmolmin ⁻¹ L ⁻¹)
47	67	2.10	93	2.91
88	37	2.17	95	5.57
159	<5	n.d. ^b	89	9.43
263	-	-	80	14.03

^a Determined by ¹H-NMR, ^b not determined.

これらの結果は、マイクロリアクターを用いることで、バッチ型反応器では困難であった高濃度、高吸光度条件下での光反応を達成したことを示すものであり、マイクロリアクターは高い生産性と選択性をあわせもつ光反応手法を提供するものである。

2-3 エチレンを試薬として用いた気液二相系での立体選択的 [2+2]光付加環化反応

前項で、マイクロリアクターを用いることによって、これまでにない高い生産能力と選択性を有する光反応が可能であることが示唆された。一方で、これまでに検討に用いた立体選択的 [2+2]光付加環化反応ではシクロペンテンをオレフィンとして用いてきたが、その嵩高さから一般性を示すものではない。そのため、最小のオレフィンであるエチレンを用いた反応結果の提示による一般性を示した上での議論が望まれる。そこで本項ではマイクロリアクターを用いて、エチレンを反応試薬として用いる光反応を行った。反応式を Scheme 2-3 に示す。本項では、フェニルメントール誘導体を不斉補助基としたシクロヘキセノン **1a** とエチレン **7** との気液二相系光反応を検討した。



Scheme 2-3. Diastereoselective [2+2] photoreaction with ethylene in microcapillary reactor

前項の光反应用マイクロリアクターDNS-photomicroreactor や、Key-Chem Lumino を用いてこの反応を行った場合、エチレンは常温常圧では気体であることから、圧着によって流路を作成するこれらのマイクロリアクターでは、流路と圧着部との隙間からのガス漏出のリスクが高い。

そのため、エチレンのような気体を扱うのに適したマイクロリアクターとして、テフロン製のチューブを用いたマイクロキャピラリーリアクターを採用した。リアクターの概要図を Figure 2-11 に示す。エチレンガスはガスボンベから直接フローし、マスフローコントローラーによって流量を制御した。溶液はガスタイトシリンジで吸い、

シリンジポンプによって流量を制御した。これらを T 字型のマイクロミキサー (i.d.: 200 μm) で衝突させることによって混合し、これら二つの相がキャピラリー内で交互に並んで進むスラグ流状態にして滞留部へ流し込んだ。それぞれの流量は、各反応温度でスラグ流を形成しかつ、目的の滞留時間となるように設定した。滞留部には HPLC などで使用されている FEP (fluorinated ethylene propylene copolymer) 製のチューブ (i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch) を使用し、これを光源である高圧水銀灯 (消費電力 : 500 W) に装着している石英製のカバー上に直接巻きつけることによって、滞留部全体への光照射を行う。この反応器では中心にある高圧水銀灯から周囲のキャピラリーチューブの側面へと光を照射する形となることから、使用したキャピラリーの内径 1.0 mm が光路長になると判断できる。滞留部はアルミホイルによってカバーし、光源からの光を逃さないようにしている。

比較対象であるバッチ型反応器には Pyrex 試験管 (i.d.: 14.0 mm, o.d.: 16.0 mm) を採用し、同様の 500 W 高圧水銀灯によって側面から光を照射した。そのため、この系では Pyrex 試験管の内径 14.0 mm が光路長となる。

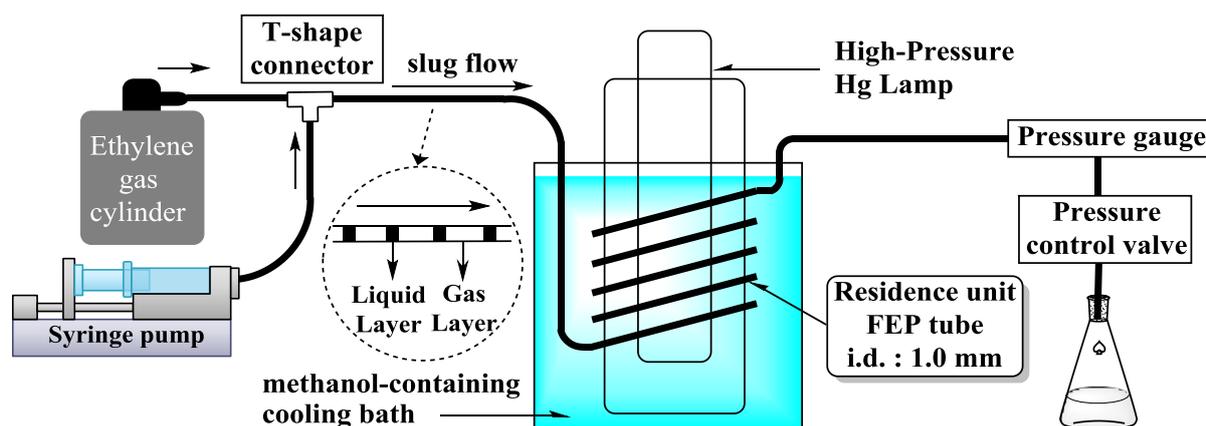


Figure 2-11. Microcapillary reactor for two layers photoreaction

基質 **1a** のトルエン中における紫外吸収スペクトルを Figure 2-12 に示す。本スペクトルは基質 **1a** を 0.05 M トルエン溶液に調製し、光路長 10.0 mm の石英セルを用いて測定した。この図から、吸収波長のピークは 365 nm であることが分かる。光源には高圧水銀灯を用いており、その照射波長は主に 313 nm および 365 nm であることから、この反応系において効率良く高圧水銀灯の光を利用することができると考えられる。また、365 nm におけるモル吸光係数は $30.1 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ と算出された。反応に使用したテフロンチューブの厚みは 0.3 mm であり、この厚みでの波長 365 nm の光透過率は 80% である。またバッチ型反応器の外壁は Pyrex であり、先項と同様に 365 nm の波長では 90% 程度の光が透過していると考えられる。

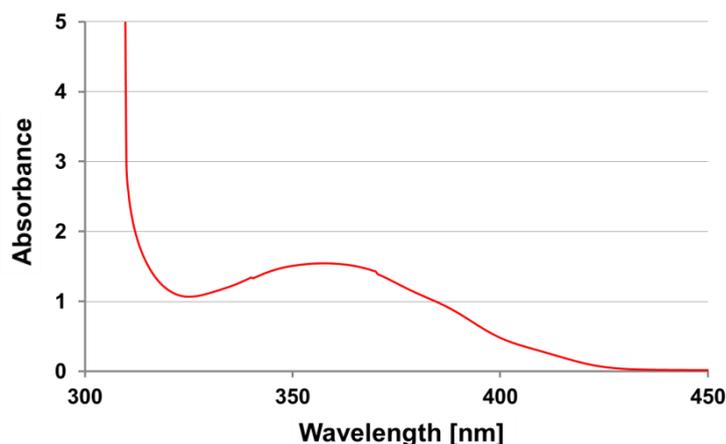


Figure 2-12. UV-transmission of substrate **1a** in toluene: conc.: 0.05 M

このモル吸光係数を用いて、波長 365 nm における透過率の光路長依存性を Lambert-Beer の法則から算出した結果を Figure 2-13 に示す。その結果、マイクロキャピラリーリアクターの光路長 1.0 mm では 70%以上の光が透過しているのに対し、バッチ型反応器における光路長 14.0 mm ではほとんどの光が透過していないことが分かる。すなわち前項と同様に、この系においてもバッチ型反応器では反応器全体に光がいきわたらない一方で、マイクロキャピラリーリアクターでは光が反応溶液全体にいきわたることで効率的な光反応が期待できる。

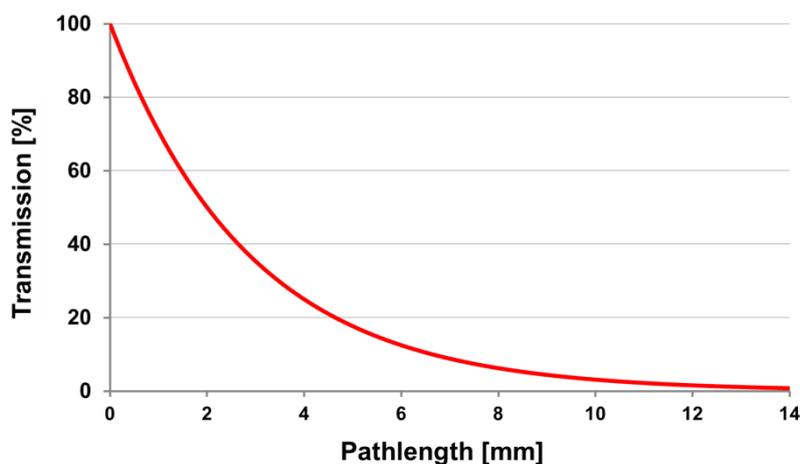


Figure 2-13. UV transmission tendency of substrate **1a** in path length

マイクロ空間内はレイノルズ数が小さいことから慣性力と重力の寄与が小さくなり、相対的に粘性と界面張力の影響が大きくなる。そのため気液交互流では、層流となることが多い⁸。そこで今回の反応系で使用したフロー速度、反応器におけるレイノルズ数を算出することで、層流であることの確認を行った。レイノルズ数は式(2)で定義される無次元数の値であり、その値によって層流であるか乱流であるかを区別することができる。ただし、 D : 管の直径、 $\langle v_z \rangle$: 流体の平均速度、 ρ : 流体の密度、 μ :

流体の粘度である。すなわち、 $Re < 2100$ のときに層流、 $Re > 3000$ のときに乱流、その中間が遷移領域であると規定される⁸。

$$Re = \frac{D \times \langle v_z \rangle \times \rho}{\mu} \quad (2)$$

本検討ではこれらのパラメーターのうち、 D : 1.0×10^{-3} (m)、 $\langle v_z \rangle$: $1.5/60$ (m/s)、 ρ : 0.876×10^3 (10°C , kg/m^3)⁹とした。さらに $0 - -78^\circ\text{C}$ 間の条件におけるトルエンの粘度 μ は、式(3)を用いて算出した⁹。

$$\frac{1}{\mu} = A \exp\left(\frac{-E}{RT}\right) \quad (3)$$

ただし、 A , E : 流体ごとの定数、 R : 気体定数、 T : 絶対温度である。これらのパラメーターはトルエンの場合、 A : 5777 (poise^{-1})⁹、 E : 2.059 (kcal/mol) = 8618.669 (J/mol)⁹、 R : 8.314 ($\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$)、 T : $0 - -78$ ($^\circ\text{C}$) = $273 - 195$ (K)となる。これらを代入して算出した結果、 $\mu = 7.71642 - 35.24223$ $\text{mPa}\cdot\text{s}$ となった。さらにこの値を式(2)に代入した結果、 $Re = 2.838 - 62.141 \times 10^{-3}$ となった。これらの値は 2100 未満であることから、本検討における流体は安定した層流となると期待され、層流としての挙動によって反応結果を議論することが可能になる。

これらの反応器を用いて Scheme 2-3 に示す不斉[2+2]光付加環化反応を -78°C で行った結果を、Table 2-6 に示す。その結果、Pyrex 試験管では基質 **1a** が完全に消失するまでに 15 分間の光照射を必要とした (entry 1) のに対し、キャピラリーリアクターではわずか 1 分間の光照射で反応が終了することが分かった (entry 5)。また、マイクロリアクター条件ではバッチ型反応器と比較して選択性の向上が確認できた (entry 3 vs. 5)。

Table 2-6. Irradiation time effect on diastereoselective [2+2] photocycloadditions at -78°C

entry	reactor	ethylene gas	substrate solution	Irr. time (min)	Conv. ^a (%)	de ^a (%)
		flow rate (sccm)	flow rate (mLh ⁻¹)			
1	batch			5	67	53
2				10	96	48
3				15	100	47
4				20	100	48
5	microcapillary	4.0	3.0	1	100	52

^a Determined by ¹H-NMR.

この反応はシクロペンテンをオレフィンに用いた場合と同様に、低温条件下では選択性が向上する³。反応温度を0 – -78°Cの間で変化させた結果を、Table 2-7に示す。その結果、バッチ型反応器、キャピラリーリアクターの両方で、反応温度がより低温になることで選択性の向上が確認された(entry 1 → 4, entry 5 → 8)。さらにTable 2-5の結果と同様に、マイクロキャピラリーリアクターを使用した場合には全体的に僅かながら選択性の向上も見られた(entry 4 vs. 8, 47%de → 52%de、他)。この結果は、このマイクロキャピラリーリアクターを用いた場合でも外部環境による反応制御が可能であることを示しており、この反応におけるマイクロリアクターの有用性を示すものである。

Table 2-7. Temperature effect on diastereoselective [2+2] photocycloadditions

entry	reactor	Temp. (°C)	ethylene gas	substrate solution	Irr. time (min)	Conv. ^a (%)	de ^a (%)
			flow rate (sccm)	flow rate (mLh ⁻¹)			
1	batch	0			15	95	22
2		-20				91	34
3		-40				>99	37
4		-78				100	47
5	microcapillary	0	1.0	2.5	1	89	28
6		-20	1.0	2.5		86	36
7		-40	4.0	6.5		97	42
8		-78	4.0	3.0		100	52

^a Determined by ¹H-NMR.

この気液二相系反応において照射時間が短縮された要因を考察した。

まず一点に、先項にて示したマイクロリアクターの特徴である、狭い流路幅による光路長の短縮が考えられる。Figure 2-13にて示したように、マイクロキャピラリーリアクターの光路長(1.0 mm)はバッチ型反応系の光路長(14.0 mm)よりもはるかに小さいことから Lambert-Beer の法則による光の減衰の影響が小さく、反応系全体に満遍なく光が照射されて反応時間が短縮される。さらに、狭い流路幅によって外部温度の影響を十分に受けることが出来ることから、選択性も向上したものと考えられる。

さらに、気液二相系によってキャピラリー内に形成される液相の薄膜が寄与していると考えられる(Figure 2-14)。本検討における流れが層流であることは先述のレイノルズ数の算出によって示されており、層流条件ではマイクロ流路を形成する壁面が親油性であった場合には有機相と気相の間に有機相の薄膜が形成することが広く知られている。この薄膜は厚さが0.1 mm未満であると考えられ、この部分ではさらに光路長が短くなることから、より効率的な光照射が行われる。さらに、エチレンガスと基質溶液との接触面積が大幅に向上することから、エチレンガスのトルエン溶液に対

する溶解量が向上し、反応速度が加速されたと考えられる。

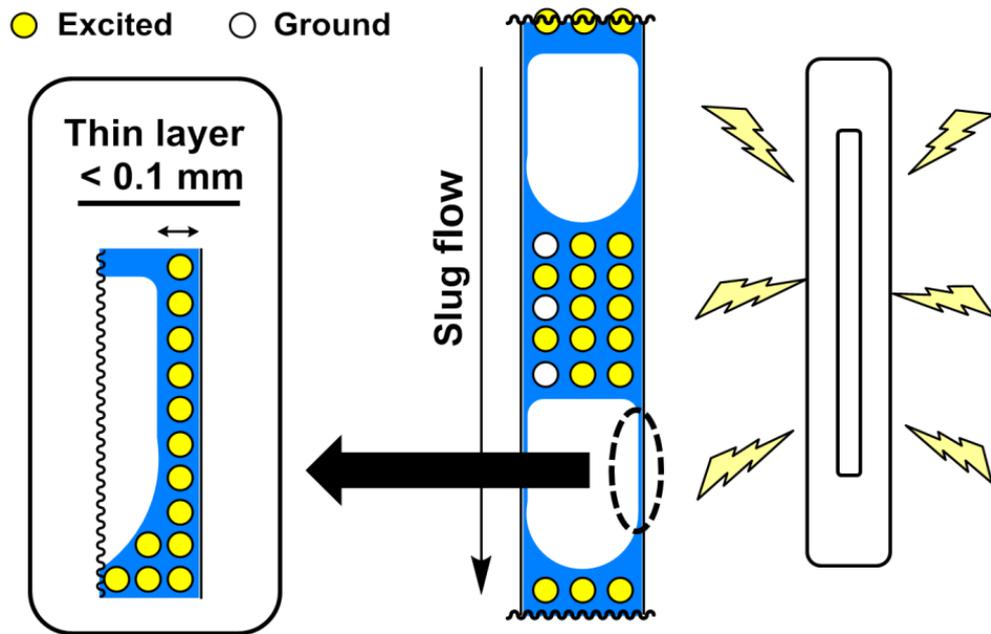


Figure 2-14. Thin layer film between gas and Teflon wall

加えて、光の拡散が寄与している可能性がある (Figure 2-15)。高圧水銀灯から照射された光はキャピラリーチューブの壁面であるテフロンによって、様々な方向に拡散される。そのため、液相のセグメントは直接高圧水銀灯から照射された光に加え、拡散された光を側面から受け取ることが可能になる。そのため、さらに多量の光がセグメントに照射されることになる。

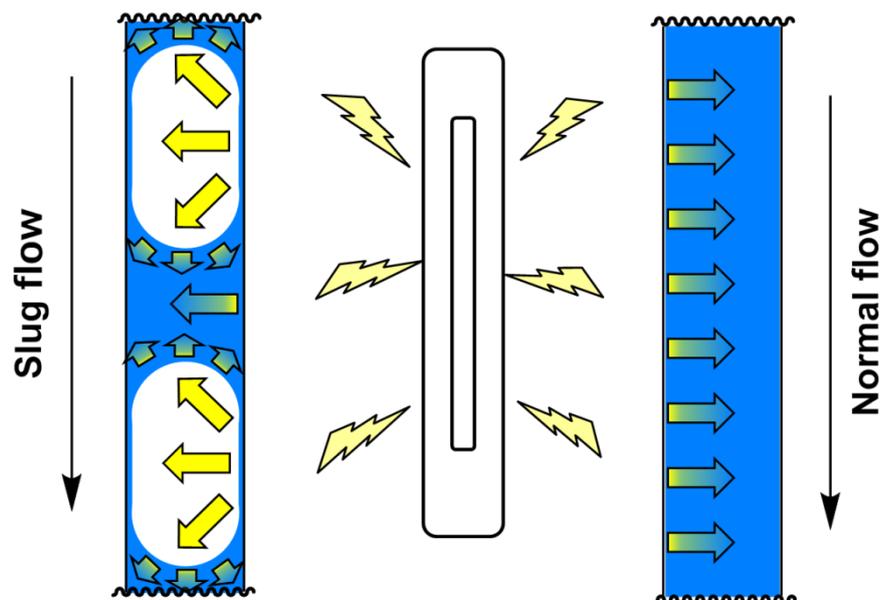


Figure 2-15. Light dispersion

また、二相系流で発生する攪拌も一因であると考えられる (Figure 2-16)。スラグ流条件のセグメント内では、流路の中心に近い部分は流速が早く、壁面に近づくにつれて流速が遅くなる。この流速の違いによってセグメント内では非常に激しい攪拌が行われていることが広く知られている。この攪拌によって反応が加速されている可能性がある。一方でマイクロキャピラリーリアクターでは70%以上の光が透過していることがFigure 2-13から分かっており、内部を攪拌することによって反応系内を均一な状態とする意義は薄いと考えられることから、この要素が反応結果に及ぼす影響は他の要素に比べて小さなものであると予想される。

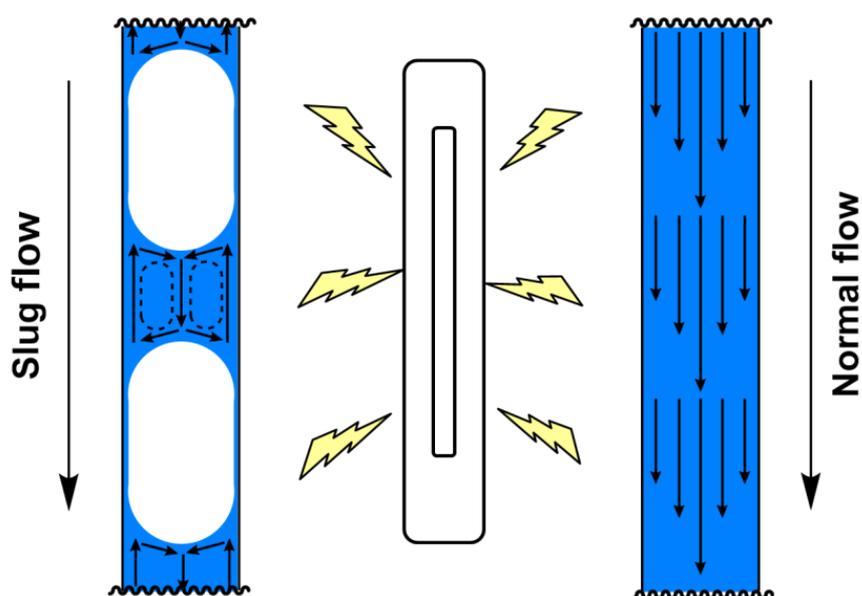


Figure 2-16. Vortex in solution segments

さらに、光の閉じ込めがマイクロキャピラリーリアクター内部で起こっている可能性がある。キャピラリーの材質であるFEPの屈折率は1.34であり¹⁰、一方でトルエンの屈折率は1.50である¹¹。すなわちトルエンの屈折率はFEPよりも大きいことから、キャピラリー内部のトルエン溶液に進入した光はFEPの壁面で全反射されることによって外部に放出されず、光ファイバーのように内部に閉じ込められる。その結果、光が効率よく反応に使用されたと考えられる。またスラグ流条件下においては、さらに液相のセグメント内に光が閉じ込められることによって反応時間が短縮されている可能性がある。エチレンガスの屈折率が1.36(-100°C)¹²であることから、エチレンガスの屈折率もトルエンより小さく、反応溶液内に進入した光が気相とテフロン壁の両方との間で全反射して光が閉じ込められる。このセグメント内での光の全反射によって、スラグ流条件下においてさらにその反応効率が向上していると考えられる。

以上、これらの効果が気液二相のスラグ流条件下で発生し、この反応における反応時間の短縮をもたらしたものと考えられる。

この反応において使用した各リアクターの重要なパラメーターをTable 2-8に示す。ここから、リアクター内の溶液量に対する照射面積比 (Irradiated area / volume ratio) が、バッチ型反応器の値143 m²m⁻³と比較して、マイクロキャピラリーリアクターの値2000 m²m⁻³がおよそ14倍と非常に大きな値を示している。この点が反応時間を大幅に短縮している要因のひとつとなっていると考えられる。一方で、照射面積あたりの光源の出力 (Lamp power / irradiated area) はマイクロキャピラリーリアクターの値21.2 Wcm⁻²のほうがバッチ型反応器の値174.8 Wcm⁻²よりも小さい。しかし、マイクロキャピラリーリアクターにおいて必要とされる光照射時間が短縮されていることを見ると、光源を中心におき、その周りにチューブを巻きつける反応系とすることで、円筒状の光源からの光を逃すことのない効率的な光照射となっていると考えられる。

Table 2-8. Reactors' important parameters

Parameter	batch	micropipillary reactor
Path length (mm)	14.0	1.0
Aperture (cm ²)	5.7 ^a	78.6 ^b
Irradiated area ^c (cm ²)	2.85	23.6
Irradiated volume (cm ³)	2.0	1.18
Irradiated area / volume ratio (m ² m ⁻³)	143	2,000
Lamp power (W)	500	500
Lamp power / aperture (Wcm ⁻²)	87.6	6.4
Lamp power / irradiated area (Wcm ⁻²)	174.8	21.2

^a Assuming cylindrical geometries, ^b covered quartz immersion well area by microcapillary, ^c assuming that only half of the tube/capillary is irradiated.

さらに Table 2-8 のパラメーターをもとに、反応結果をエネルギー効率 (energy efficiency) によって評価した。その結果を Table 2-9 に示す。その結果、照射面積を考慮に入れない場合では、マイクロキャピラリーリアクター (11.64 %W⁻¹h⁻¹) がバッチ型反応器 (0.794 %W⁻¹h⁻¹) よりも 14 倍以上と非常に高い値を示した。また照射面積を考慮に入れた場合でも、マイクロキャピラリーリアクター (0.493 %Wh⁻¹cm⁻²) はバッチ型反応器 (0.278 %W⁻¹h⁻¹cm⁻²) よりも高い値を示した。これらの結果は、マイクロキャピラリーリアクターを用いて光反応を行うことで、光源の発するエネルギーを有効に利用することが出来ることを示している。また、液相の薄膜などの効果によって光反応が効率的に進行した結果は、二相系反応全体が光反応を効率的に行うことができることを示唆するものである。

Table 2-9. Energy efficiencies

reactor	Conv. (%)	Irr. time (min)	energy efficiencies	
			%W ⁻¹ h ⁻¹	%W ⁻¹ h ⁻¹ cm ⁻²
batch	>99	15	0.792	0.278
microcapillary reactor	97	1	11.64	0.493

この結果から、光反応におけるマイクロキャピラリーリアクターの有用性が明らかとなった。さらに、マイクロ流路内での二相流が、光反応を効率的に進める可能性が示唆された。この結果をもとに次章では、マイクロキャピラリーリアクターを利用した二相系状態における光反応の効率性について検討した。

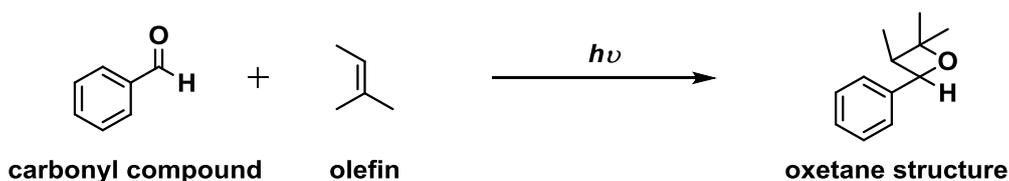
2-4 参考文献

1. Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485.
2. Winkler, D. J.; Bowen, C. M.; Liotta, F. *Chem. Rev.* **1996**, *95*, 2003.
3. Tsutsumi, K.; Yanagisawa, Y.; Furutani, A.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Wada, T.; Mori, T.; Inoue, Y. *Chem. –Eur. J.* **2010**, *16*, 7448.
4. Inhülsen, I.; Akiyama, N.; Tsutsumi, K.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 782.
5. From the catalogue, Annaka Special glass factory Co., Ltd.,:
<http://www.annaka-tg.com/dl/pdf/pyrex.pdf>.
6. 古谷聡健、2005年度奈良先端科学技術大学院大学博士論文
7. Tsutsumi, K.; Nakano, H.; Furutani, A.; Endou, K.; Merpuge, A.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785.
8. 橋本健治、萩野文丸 編、現代化学工学、産業図書、第4刷
9. Riddick, J. A.; Bunger, W. B.; Sakano, T. K. *Organic solvents, physical properties and methods of purification*; Wiley.
10. From the catalogue, Seishin Enterprise Co., Ltd.,:
<http://www.betterseishin.co.jp/download/pdf/kussetu.pdf>.
11. From the catalogue, Wako Pure Chemical Industries Ltd.,:
<http://www.siyaku.com/uh/Shs.do?dspCode=W01W0120-0187>.
12. Lide, D. R. ed., *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, CRC press, 90th Edition.

第3章 マイクロキャピラリーリアクター内でのスラグ流条件 を利用した不斉 Paternò-Büchi 型反応

3-1 Paternò-Büchi 型反応

光反応を用いることで、熱反応での合成が困難な歪んだ骨格を短段階かつ容易に合成できることは既に述べた。そのような反応の他例として、Paternò-Büchi 型反応も良く知られている。これは 1909 年に Paternò らによって報告され、1953 年に Büchi らによって生成物が同定された反応であり、カルボニル部位を有する化合物がオレフィンに対して光照射によって [2+2] 型に反応が進行し、オキセタン骨格を構築する (Scheme 3-1)。オキセタン骨格は様々な生理活性化合物に存在することから (Figure 3-1)¹、この簡便な合成手法である Paternò-Büchi 型反応は有意義なものであると考えられる。



Scheme 3-1. The reaction performed by Paternò

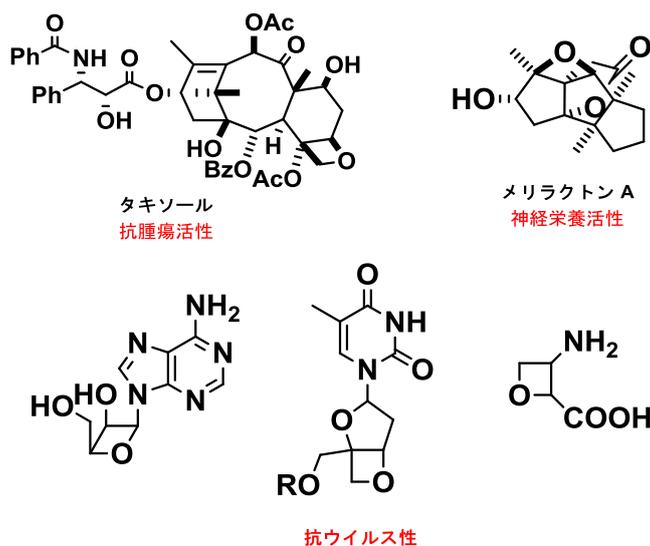
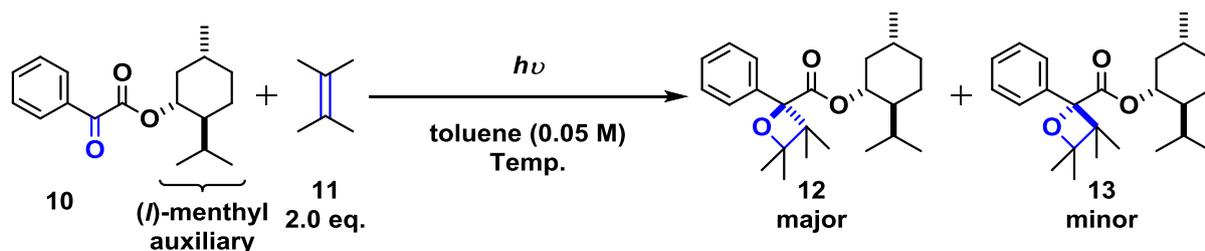


Figure 3-1. Natural and biologically active compounds containing the oxetane ring

本章では、立体選択的な Paternò–Büchi 型反応をモデル反応として用いて検討を行っている²。反応式を Scheme 3-2 に示す。この反応はベンゾイル蟻酸誘導体 **10** と 2,3-ジメチル-2-ブテン **11** との反応であり、化合物 **10** の芳香族側のカルボニル部位に対して 2,3-ジメチル-2-ブテン **11** が付加し、立体選択的にオキセタン骨格を有する化合物 **12**、**13** を形成する。その選択性は、ベンゾイル蟻酸に(*l*)-メントールをエステル結合によって導入し、不斉補助基として利用することによって発現している。

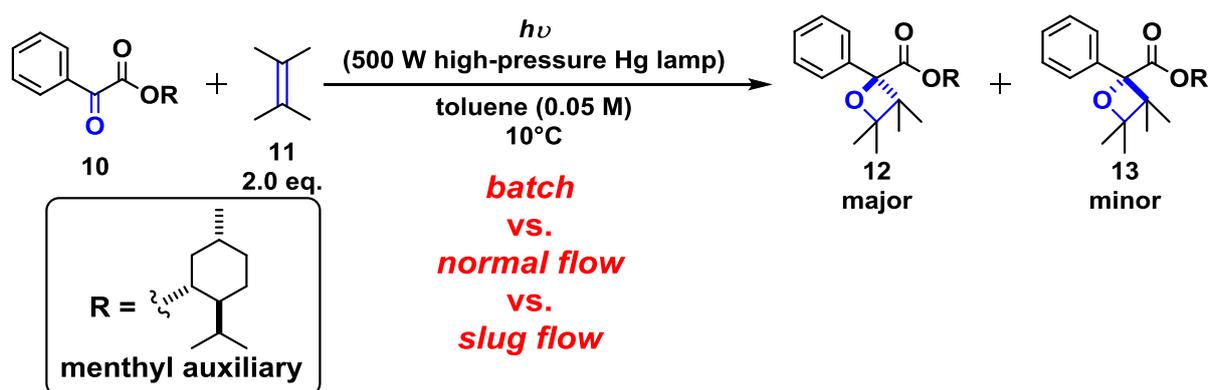


Scheme 3-2. Model reaction: asymmetric Paternò–Büchi type photoreaction

第2章において、マイクロキャピラリーリアクター内でのエチレンガスを試薬として用いた二相系光反応が効率的に進む結果が示された。キャピラリー内における二相流がその要因として考えられることから、反応に関与しない不活性試薬を投入して意図的に二相流をマイクロキャピラリー内で形成することによって、光反応の高効率化を行うことが出来るのではないのかと予想した。この予測を実証するため、Scheme 3-2 に示した立体選択的 Paternò–Büchi 型反応をモデル反応として、不活性試薬として窒素ガスもしくは水を使用した二相系光反応を検討した。

3-2 マイクロキャピラリーリアクターを利用した Paternò-Büchi 型反応

本検討での反応条件を、Scheme 3-3 に示す。溶媒としてトルエンを用いて反応基質溶液を 0.05 M の濃度に調製し、反応温度は 10°C 一定とした。この反応条件の下で、バッチ型反応器、マイクロキャピラリーリアクターを用いた光反応の比較を行うと同時に、マイクロキャピラリーリアクター内での二相流についても検討し、その結果を比較した。



Scheme 3-3. Paternò-Büchi type photoreaction with 500 W high-pressure Hg lamp

基質 **10** のトルエン中における紫外吸収スペクトルを Figure 3-2 に示す。基質 **10** の 0.05 M トルエン溶液を調製し、1.0 mm の石英セルによって測定した。この図から、吸収波長は高圧水銀灯の照射波長 365 nm とよい一致を示している。さらに 365 nm におけるモル吸光係数は $40.1 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ と算出された。

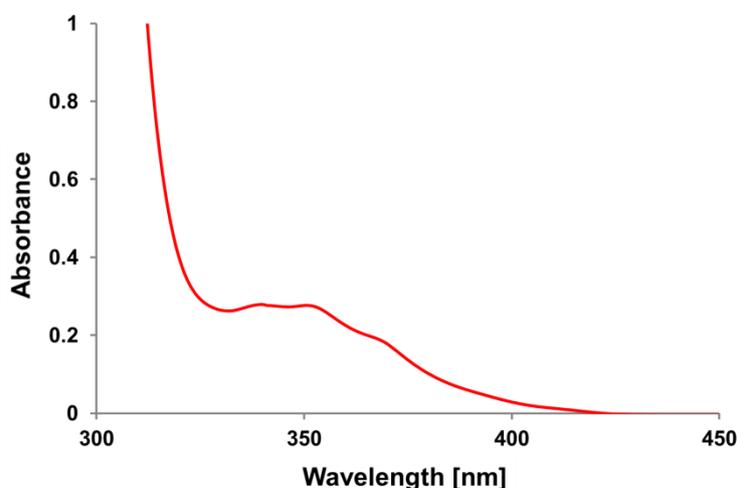


Figure 3-2. UV-transmission of substrate **10** in toluene: conc.: 0.05 M

このモル吸光係数を用いて波長 365 nm における透過率の光路長依存性を Lambert-Beer の法則から算出した結果を Figure 3-3 に示す。その結果、マイクロキャピラリーリアクターの光路長 1.0 mm では 63%の光が透過しているのに対し、バッチ型反応器における光路長 14.0 mm ではほぼ光が透過していないことが分かる。すなわちこの反応でも、マイクロリアクターの利用によって効率的な光反応の実現が期待できる。

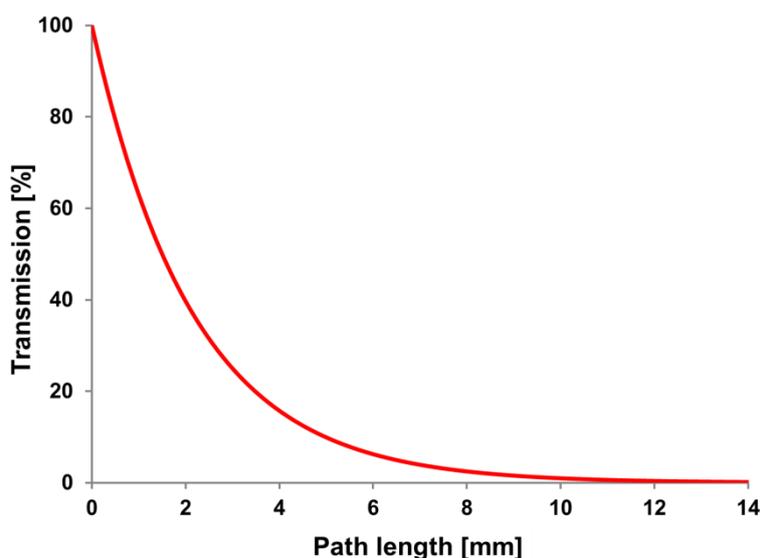


Figure 3-3. UV transmission tendency of substrate 10 in path length

光照射条件を Figure 3-4 に示す。第 2 章と同様に光源には石英製のカバーを装着した高圧水銀灯（消費電力：500 W）を用い、その周囲に FEP 製のチューブを巻きつけて、その内部を溶液が通過することによって反応を行うこととした。滞留部はアルミホイルでカバーし、光源からの光を逃さないようにしている。反応に使用したテフロンチューブの厚みは 0.3 mm であり、この厚みでの波長 365 nm の光透過率は 80% である。

滞留部/光照射部は高圧水銀灯ごとメタノール含有冷却槽に浸し、冷却器によってその温度を 10°C と一定に保ち、反応温度とした。溶液のフロー手法については、本項では Method Nos. 1 - 3 の 3 通りを検討した。以下、それぞれの詳細について説明する。

Method No.1：通常流条件

1.0 m の FEP 製チューブ（i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch）を光源の周囲に巻きつけて、滞留部とした。基質 10, 11 のトルエン溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジをシリンジポンプにセットした。シリンジポンプの値を目標とする滞留時間となるようにセットし、溶液を一相系で流した。

Method No.2：窒素ガスとのスラグ流条件

5.0 m の FEP 製チューブ (i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch) を光源の周囲に巻きつけて、滞留部とした。基質 **10, 11** のトルエン溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプによって流量を制御した。窒素ガスはガスボンベから直接供給し、マスフローコントローラーによって流量を制御した。T 字型マイクロミキサー (i.d.: 200 μm) の一方に窒素ガスボンベを、もう一方に基質溶液の流路を接続し、窒素ガスと基質溶液を混合して気液が交互に並んで流れるスラグ流条件にして、滞留部へ流し込んで光を照射した。スラグ流が安定するまでフローを続け、安定化後のサンプルを採取して反応評価に用いた。

Method No.3 : 水とのスラグ流条件

1.0 m の FEP 製チューブ (i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch) を光源の周囲に巻きつけて、滞留部とした。基質 **10, 11** のトルエン溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプによって流量を制御した。水も基質溶液と同様にガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプによって流量を制御した。T 字型マイクロミキサー (i.d.: 200 μm) の一方に基質溶液の流路を、もう一方に水の流路を接続し、基質溶液と水を混合して水相と有機相が交互に並ぶスラグ流条件にして、滞留部へ流し込んで光を照射した。流量安定化後にサンプルを採取して、反応評価に用いた。

これらのマイクロキャピラリーリアクター条件下では、中心部の高圧水銀灯から周囲のキャピラリーに向けて光を照射することから、キャピラリーの内径 1.0 mm が光路長となる。

さらに、比較対象であるバッチ型反応器としては Pyrex 管 (i.d.: 14.0 mm, o.d.: 16.0 mm) を用いて光照射を行った。こちらでは Pyrex 管の側面から同様の 500 W 高圧水銀灯を用いて光を照射する形となるため、その内径 14.0 mm が光路長となる。反応器の外壁は Pyrex であり、先項と同様に 365 nm の波長では 90% 程度の光が透過していると考えられる。

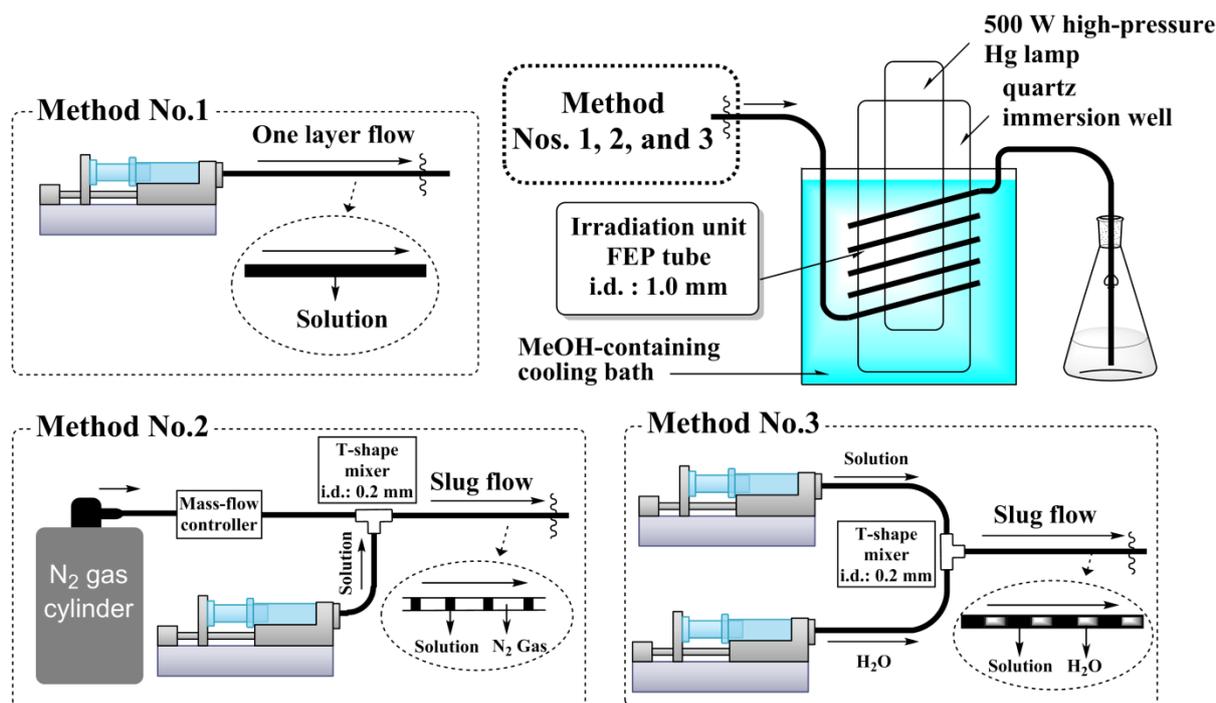


Figure 3-4. Reaction methods

本反応系におけるレイノルズ数を算出した。式(2)における各種パラメーターは、 D : 1.0×10^{-3} (m)、 $\langle v_z \rangle$: $1/60 - 8/60$ (m/s)、 ρ : 0.876×10^3 (kg/m³)となる。10°C条件におけるトルエンの粘度 μ は、式(3)を用いて算出した結果、 $\mu = 6.74751$ mPa·sとなった。これらの値を各流速について式(2)に代入した結果、 $Re = 2.164 - 17.310$ となった。これらの値は2100未満であることから、本研究における一相流は完全な層流であることが示された。

さらに水を用いた場合について、レイノルズ数を算出した。水の各種パラメーターは D : 1.0×10^{-3} (m)、 $\langle v_z \rangle$: $2/60 - 8/60$ (m/s)、 ρ : 0.9997×10^3 (kg/m³)、 μ : 1.3039 (mPa·s)となる。これらの値を各流速について式(2)に代入した結果、 $Re = 25.56 - 102.23$ となった。これらの値はやはり2100未満であることから、水を使用した場合においても完全な層流としての挙動を示すことが示唆される。

反応の結果をTable 3-1に示す。バッチ型反応器を用いた条件では、420秒の光照射によって基質**10**が完全に消費され、54%の収率で目的物**12**、**13**を与えた(entry 4)。一方でMethod No.1の手法を用いて一相流の条件で溶液を流した場合では、僅か60秒の照射で基質**10**が完全に消費され、同程度の収率を与えた(entry 7)。一方で、選択性に関しては差が認められなかった。さらに、Method No.2の条件のもと、窒素を用いたスラグ流条件下では、44秒の光照射によって44%の収率で目的物が得られたが、基質**10**は完全に消費されなかった。さらにこの収率は、通常のマикроキャピラリーリアクターの場合と比べて大差ない(entry 9)。しかし反応結果の再現性には乏しく、同様の検討を再度行った場合には32秒の光照射で完全に基質**10**が消費された(entry 10)。この要因としては、反応系が室温から10°Cまで冷却されることによ

る窒素ガスのトルエンに対する溶解量変化、背圧の制御や、セグメント長制御の困難さなどが考えられ、気液二相のスラグ流の扱いが困難であることを示す結果となった。そのため、Method No.3 に示すより扱いやすい水と有機相とのスラグ流を検討した。反応溶液にはトルエンを用いていることから水との混合性はきわめて低く (solubility: 526 mg/L, 25°C)³、キャピラリー内で安定した二相系を形成することが可能になる。反応溶液と水を 1:1 の割合でキャピラリー内に流した結果、Method No.1 の結果の半分である 30 秒の光照射で反応が終了することが分かった (entry 14)。こちらの条件でも選択性に関しては、バッチ型反応器や通常流との違いは見られなかった。また反応終了後の水相内には基質 **10**、生成物 **12**, **13** 共に確認できなかった。この結果から、水と有機溶媒による二相流によってさらなる効率的な光照射が実現されたと考えられる。

Table 3-1. Asymmetric Paternò–Büchi type photoreaction in microcapillary reactor using slug flow

entry	method	solution flow rate (mLmin ⁻¹)	N ₂ or H ₂ O flow rate (mLmin ⁻¹)	Irr. time (sec)	yield ^a (%)	Conv. ^b (%)	de ^a (%)
1	batch			60	19		51
2				180	40		51
3				300	53		51
4				420	54	100	50
5	No.1 Normal flow	3.142		15	31		50
6		1.571		30	39		52
7		0.7854		60	53	100	50
8	No.2 Slug flow	0.25	5.0	32	36		50
9		0.25	3.0	44	44		50
10 ^c	with N ₂ gas	0.25	5.0	32	55	100	49
11 ^c		0.25	3.0	44	56	100	50
12	No.3	3.142	3.142	7.5	24		50
13	Slug flow	1.571	1.571	15	45		49
14	with H ₂ O	0.7854	0.7854	30	56	100	51

^a Determined by GC (ZB-WAXplus), ^b determined by ¹H-NMR, ^c other trials.

これらの結果において収率が中程度になっている理由として、Norrish I 型の副反応が進行している可能性があるが、副生成物の同定は行っていない。

また、これらの結果でバッチ型反応器とマイクロキャピラリーリアクター間で選択性の違いが発現しなかった理由として、室温付近の温度で光照射を行った点が挙げられる。この反応は-40°C で 67%de の選択性が得られ、10°C では 50%de の選択性であ

ったことから、低温条件下では選択性が向上する傾向が示唆されている。すなわち、この反応もマイクロリアクターの利用によって温度が制御されることで、高い選択性が得られる可能性がある。しかし、低温状態に温度を保つためには冷却器の出力を上昇させる必要があり、光源からの熱によって温度が非常に不安定となることを確認している。一方で、室温付近ではその温度が非常に安定しており、このような温度制御の容易さが一因となっていると考えられる。

さらに照射時間を 15 秒に固定し、有機相/水相の比率を 0.25 から 4.0 まで変化させることによって、有機相と水相との比率の変化による影響を調べた。その結果を Table 3-2 に示す。その結果、全体的に通常流の条件 (entry 1) と比較して収率が向上した。全体の流量のうち水相が占める割合が大きくなるに伴って収率も向上し (entry 2 → 6)、有機相/水相の比率が 0.25 の時には 55% まで向上が確認された (entry 6)。

有機相/水相の二相流が壁面に有機相の薄膜を形成し、これを用いた効率的な熱反応は既に報告されている⁴。すなわち今回の結果も水との二相流を形成することによって、第2章で議論した液相の薄膜や攪拌、光の分散などの効果が得られており、そのために効率的な光照射が行われたと考えられる。また不活性試薬とのスラグ流条件下においても、液相のセグメント内に光が閉じ込められることによって反応時間が短縮されている可能性がある。水の屈折率が 1.33⁵、窒素の屈折率がおよそ 1.0 であることから、これら二種類の不活性試薬の屈折率もトルエンの屈折率 1.50 よりも小さく、反応溶液内に進入した光が全反射によってセグメント内で閉じ込められると考えられる。さらに、より有機相のセグメント長が短くなるほど収率が向上した結果について、反応系内部のセグメント形状が球状に近づくことによって、セグメント内での光の全反射が効率良く発生し、反応時間が短縮されたことを示唆するものである。

Table 3-2. Effect of flow rate ratios in 15 sec irradiation

entry	solution flow rate (mLmin ⁻¹)	H ₂ O flow rate (mLmin ⁻¹)	ratio (solution/H ₂ O)	yield ^a (%)	de ^a (%)
1	3.142	-	-	31	50
2	2.513	0.6283	4.0	33	50
3	2.095	1.047	2.0	36	48
4	1.571	1.571	1.0	45	49
5	1.047	2.095	0.50	52	50
6	0.6283	2.513	0.25	55	51

^a Determined by GC (ZB-WAXplus), ^b determined by ¹H-NMR

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 3-3 に示す。照射面積はスラグ流条件と通常流条件では異なると考えられるが、液相の薄膜やセグメント側面からの照射などを考慮に入れる必要があると考えられ、その算出が困難であることから、系の単純化のために同一の照射面積を用いている。その結果第2章で

示した結果と同様に、マイクロキャピラリー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 14 倍と非常に大きな値を示している一方で、照射面積あたりの光源の出力 (Lamp power per irradiated area) はマイクロキャピラリーリアクターの値 31.85 Wcm^{-2} のほうがバッチ型反応器の値 174.8 Wcm^{-2} よりも小さい。すなわちこの不斉 Paternò–Büchi 型反応においても、光源を中心におき、その周りにチューブを巻きつける反応系の形が効率的な光照射の一因となると考えられる。スラグ流条件における照射面積は、セグメントの球状の形状や、Figure 2-14 に示すような液相の薄膜などによって算出が困難であることが予想されることから、単純化のため、通常流条件と同じ照射面積を用いている。

Table 3-3. Reactor parameters for each conditions

Parameter	batch	microcapillary reactor (Method Nos. 1, 3)
Path length (mm)	14.0	1.0
Aperture (cm ²)	5.7 ^a	52.4 ^b
Irradiated area ^c (cm ²)	2.85	15.7
Irradiated volume (cm ³)	2.0	0.785
Irradiated area / volume ratio (m ² m ⁻³)	143	2,000
Lamp power (W)	500	500
Lamp power / aperture (Wcm ⁻²)	87.6	9.54
Lamp power / irradiated area (Wcm ⁻²)	174.8	31.85

^a Assuming cylindrical geometries, ^b covered quartz immersion well area by microcapillary, ^c assuming that the only half of the tube/capillary is irradiated.

Table 3-3 に示すパラメーターをもとに、本反応系におけるエネルギー効率と空時収量を算出した。その結果を Table 3-4 に示す。バッチ型反応器と通常流条件 (Method No.1) を比較した場合、照射面積を考慮に入れない場合では、マイクロキャピラリーリアクター ($9.36 \% \text{ W}^{-1} \text{ h}^{-1}$) がバッチ型反応器 ($1.60 \% \text{ W}^{-1} \text{ h}^{-1}$) よりも 6 倍近くの非常に高い値を示した一方で、照射面積を考慮に入れた場合では、マイクロキャピラリーリアクター ($0.596 \% \text{ Wh}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) はバッチ型反応器 ($0.561 \% \text{ W}^{-1} \text{ h}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) とそれほど変わらない値となった。しかし水を使用したスラグ流条件下においては (Method No.3)、照射面積を考慮に入れない場合 ($21.6 \% \text{ W}^{-1} \text{ h}^{-1}$) ではバッチ型の 13 倍以上、通常流条件の 2 倍以上であり、照射面積を考慮に入れた場合 ($1.376 \% \text{ W}^{-1} \text{ h}^{-1} \text{ cm}^{-2}$) でもバッチ型反応器、通常流条件の 2 倍以上の値を示した。このようにスラグ流条件は、より高いエネルギー効率を実現することが出来る手法であることを示している。

また空時収量に関しては、通常流条件下 ($39 \text{ mmolmin}^{-1} \text{ L}^{-1}$) ではバッチ型反応器 ($6.7 \text{ mmolmin}^{-1} \text{ L}^{-1}$) の 5 倍近い値を示した。さらに、スラグ流条件下ではバッチ型反応器の倍以上、通常流条件と比較しても 1.5 倍近い値を示している ($45 \text{ mmolmin}^{-1} \text{ L}^{-1}$)。この結果は、スラグ流条件を利用することによって光反応における生産性の面でも向上

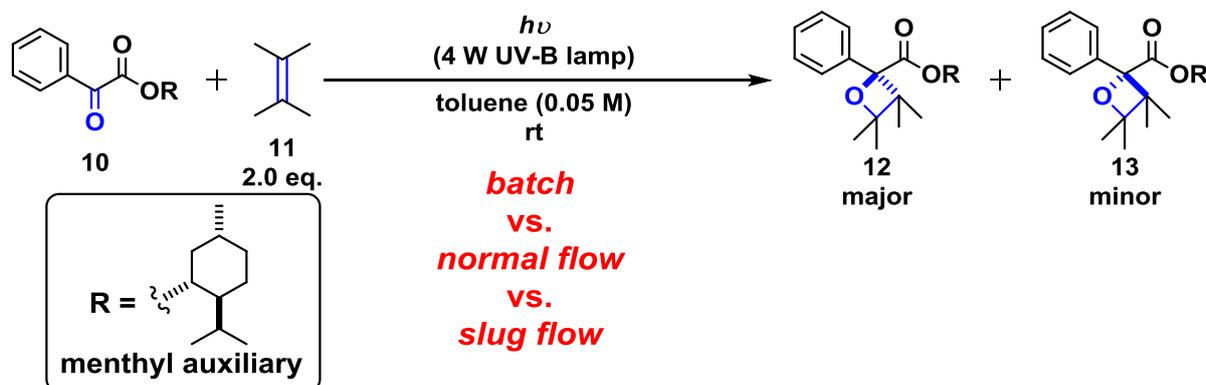
が見られるという点を示すものである。

Table 3-4. Energy efficiencies and space time yields

Reactor	yield (%)	Irr. time (sec)	energy efficiencies		STY (mmolmin ⁻¹ L ⁻¹)
			%W ⁻¹ h ⁻¹	%W ⁻¹ h ⁻¹ cm ⁻²	
Batch	40	180	1.60	0.561	6.7
Method No. 1 Normal flow	39	30	9.36	0.596	39
Method No. 3 Slug flow with H ₂ O	45	15	21.6	1.376	45

3-3 低出力光源を用いたより高効率的な手法への展開

さらに、低出力な光源を用いてより効率的に光を照射する手法への展開を試みた。反応スキームを Scheme 3-4 に示す。この反応では UV-B ランプ（照射波長：306 nm、消費電力：4.0 W、光源出力：0.5 W）を 1 つ使用して室温条件の下で光を照射し、トルエンを溶媒に用いて反応基質を 0.05 M に調製して用いた。



Scheme 3-4. Paternò-Büchi type photoreaction with 4 W compact light source

反応手法を Figure 3-5 に示す。2.0 m の FEP 製のチューブ (i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch) を用い、これを UV-B 光源 (o.d.: 15.0 mm) に直接巻きつけることで、滞留部/光照射部とした。溶液のフロー手法について、本項では Method Nos. 1, 2 の 2 通りの流し方を検討した。以下、それぞれの詳細について説明する。

Method No.1 : 通常流条件

2.0 m の FEP 製チューブ (i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch) を光源に直接巻きつけて、滞留部/光照射部とした。基質 **10, 11** のトルエン溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジをシリンジポンプにセットした。シリンジポンプの値を目標とする滞留時間となるようにセットし、溶液を一相系で流した。

Method No.2 : 水とのスラグ流条件

2.0 m の FEP 製チューブ (i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch) を光源に直接巻きつけて、滞留部/光照射部とした。基質 **10, 11** のトルエン溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプによって流量を制御した。水も基質溶液と同様にガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプによって流量を制御した。T字型マイクロミキサー (i.d.: 200 μm) の一方に基質溶液の流路を、もう一方に水の流路を接続し、基質溶液と水を混合して水層と有機層が交互に並ぶスラグ流条件にして、滞留部へ流し込んで光を照射した。流量安定化後にサンプルを採取して、反応評価に用いた。

双方の手法で滞留部はアルミホイルでカバーし、光源からの光を逃さないようにしている。滞留部に使用した FEP チューブの厚みは 0.3 mm であり、306 nm の波長における透過率は 71 % である。

さらにバッチ型反応器としても前項と同様、Pyrex 管 (i.d.: 14.0 mm, o.d.: 16.0 mm) を使用した。この手法でも前項と同様に、マイクロリアクターではキャピラリーの内径 1.0 mm が、バッチ型反応器では Pyrex 管の内径 14.0 mm が光路長となる。厚さ 1.0 mm の Pyrex ガラスは、波長 306 nm では 77% の光を透過する。

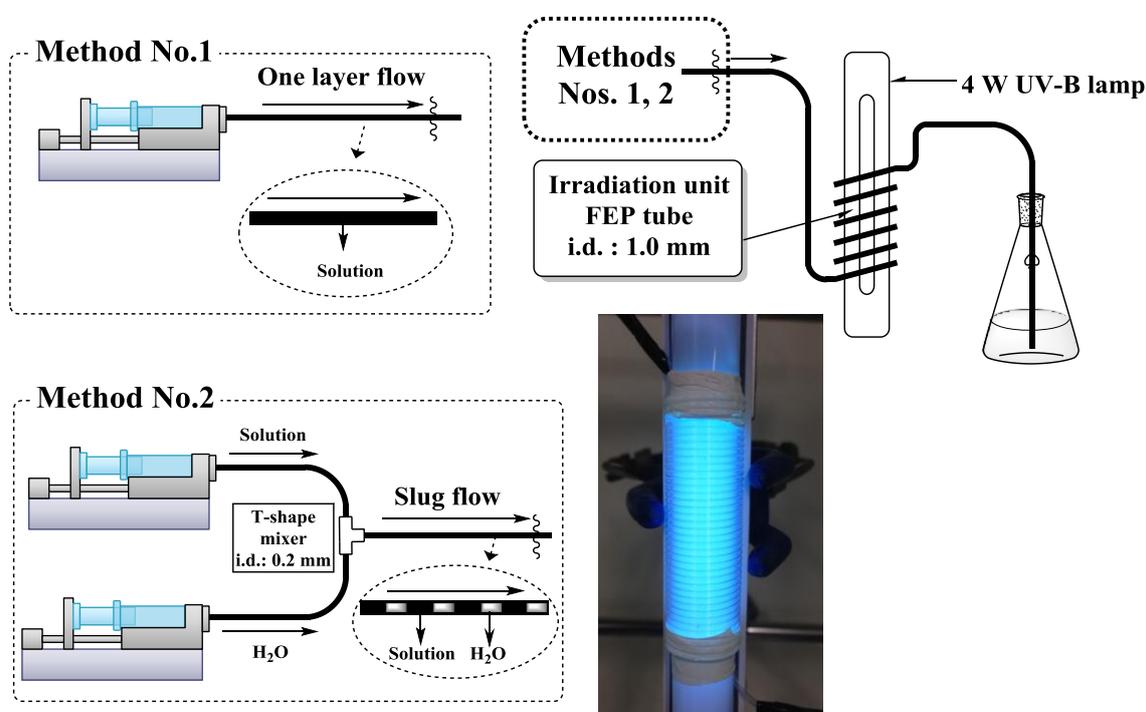


Figure 3-5. Reaction methods using compact light source

反応の結果を Table 3-5 に示す。その結果、バッチ型反応器では 4 時間の光照射によって基質 **8** が完全に消費され、52%の収率で目的物 **10, 11** を与えた (entry 5)。一方で、マイクロキャピラリーリアクターを使用した通常流の条件 (Method No.1) では照射時間が短縮され、30 分の光照射で完全に基質が消費され、45%の収率で目的物 **10, 11** を与えた (entry 9)。高圧水銀灯を用いた先項の結果よりも収率が低下しているが、この要因は不明である。

Table 3-5. Asymmetric Paternò–Büchi type photoreaction with compact light source

entry	method	solution flow rate (mLh ⁻¹)	Irr. time (min)	yield ^a (%)	Conv. ^b (%)	de ^a (%)
1	batch		30	10		49
2			60	20		49
3			120	34		48
4			180	47		48
5			240	52	100	48
6	microcapillary	18.840	5	3		50
7		9.425	10	20		48
8		6.283	15	30		48
9		3.142	30	45	100	47

^a Determined by GC (ZB-WAXplus), ^b determined by ¹H-NMR.

さらに、有機相/水相のスラグ流条件 (Method No.2) による影響を確認した。その結果を Table 3-6 に示す。その結果、先項の結果と同様に、スラグ流条件下において反応時間が短縮され、通常流条件と比較して半分である 15 分の光照射で反応が終了することが分かった (entry 5 vs. 6、他)。

Table 3-6. Water effects on asymmetric Paternò–Büchi type photoreaction with compact light source

entry	solution flow rate (mLh ⁻¹)	H ₂ O flow rate (mLh ⁻¹)	Irr. time (min)	yield ^a (%)	Conv. ^b (%)	de ^a (%)
1	18.840	-	5	3		50
2	9.425	9.425		24		47
3	9.425	-	10	20		48
4	4.721	4.721		43		46
5	6.283	-	15	30		48
6	3.142	3.142		45	100	47

^a Determined by GC (ZB-WAXplus), ^b determined by ¹H-NMR.

この反応系における重要なパラメーターを Table 3-7 に示す。こちらの系でも単純化のために、スラグ流条件と通常流条件での照射面積を同一としている。その結果、これまでと同様に、マイクロキャピラリーリアクター内の溶液量に対する照射面積比がバッチ型のおよそ 14 倍と非常に大きな値を示している一方で、照射面積あたりの光源の出力はマイクロキャピラリーリアクターの値 0.127 Wcm^{-2} のほうがバッチ型反応器の値 1.404 Wcm^{-2} よりも小さい。すなわち本検討においても、光源を中心におき、その周りをチューブが通過する反応系の形が効率的な光照射の一因となっていると考えられる。

Table 3-7. Reactor parameters for each conditions

Parameter	batch	microcapillary reactor (Method Nos. 1, 2)
Path length (mm)	14.0	1.0
Aperture (cm^2)	5.7 ^a	29.2 ^b
Irradiated area ^c (cm^2)	2.85	31.4
Irradiated volume (cm^3)	2.0	1.57
Irradiated area / volume ratio (m^2m^{-3})	143	2,000
Lamp power (W)	4	4
Lamp power / aperture (Wcm^{-2})	0.702	0.137
Lamp power / irradiated area (Wcm^{-2})	1.404	0.127

^a Assuming cylindrical geometries, ^b covered light source area by microcapillary, ^c assuming that the only half of the tube/capillary is irradiated.

Table 3-7 に示したパラメーターを利用し、エネルギー効率、空時収量を見積もった。結果を Table 3-8 に示す。バッチ型反応器と通常流条件 (Method No.1) を比較した場合、照射面積を考慮に入れない場合では、マイクロキャピラリーリアクター ($30.0 \% \text{ W}^{-1}\text{h}^{-1}$) がバッチ型反応器 ($5.38 \% \text{ W}^{-1}\text{h}^{-1}$) よりも 5 倍以上の非常に高い値を示した一方で、照射面積を考慮に入れた場合では、マイクロキャピラリーリアクター ($0.955 \% \text{ Wh}^{-1}\text{cm}^{-2}$) はバッチ型反応器 ($0.955 \% \text{ W}^{-1}\text{h}^{-1}\text{cm}^{-2}$) とそれほど変わらない値となった。しかし水を使用したスラグ流条件下においては (Method No.2)、照射面積を考慮に入れない場合 ($43.0 \% \text{ W}^{-1}\text{h}^{-1}$) ではバッチ型反応器、通常流条件の双方より高く、照射面積を考慮に入れた場合 ($1.369 \% \text{ W}^{-1}\text{h}^{-1}\text{cm}^{-2}$) でもバッチ型反応器、通常流条件よりも高い値を示した。

また空時収量に関しては、通常流条件下 ($1.000 \text{ mmolmin}^{-1}\text{L}^{-1}$) ではバッチ型反応器 ($0.142 \text{ mmolmin}^{-1}\text{L}^{-1}$) の 7 倍以上の値を示した。さらに、スラグ流条件下ではバッチ型反応器の 10 倍以上、通常流条件と比較しても高い値を示している ($1.433 \text{ mmolmin}^{-1}\text{L}^{-1}$)。

このようにマイクロリアクターとスラグ流条件は、高圧水銀灯のような高出力の光源を用いた場合のみならず、低出力な光源を用いた場合でもその優位性を保つことが出

来ることを示した結果である。

Table 3-8. Energy efficiencies and space time yields

Reactor	yield (%)	Irr. time (min)	energy efficiencies		STY (mmolmin ⁻¹ L ⁻¹)
			%W ⁻¹ h ⁻¹	%W ⁻¹ h ⁻¹ cm ⁻²	
Batch	34	120	5.38	0.943	0.142
Method No.1 Normal flow	30	15	30.0	0.955	1.000
Method No.2 Slug flow with H ₂ O	43	15	43.0	1.369	1.433

以上、これらの結果はマイクロキャピラリー内でのスラグ流条件を利用することによって、バッチ型反応器や通常流条件より生産性の高く、かつ省エネルギーな光反応が実現可能であることを示した結果である。

3-4 参考文献

1. D'Auria, M.; Racioppi, R. *Molecules* **2013**, *18*, 11384.
2. Gotthardt, H.; Lenz, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 868.
3. 化学物質の初期リスク評価書 Ver. 1.0, No.87, トルエン, 新エネルギー・産業技術総合開発機構
4. Sun, J.; Ju, J.; Ji, L.; Zhang, L.; Xu, N. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 1398.
5. 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

第4章 総括

光反応は、熱反応では合成が困難な化合物を短段階かつ容易に合成できる有用な反応だが、大スケールへの応用には大きな制限を受けているのが現状である。その大きな要因の一つとして、Lambert-Beerの法則が挙げられる。この法則によって透過距離が長いほど、濃度が高いほど照射光は減衰する。これに伴って光反応の大スケールへの応用には、1)大出力光源の使用によるエネルギー使用量増大、2)光の過剰照射による過反応の発生、3)透過光強度の減衰による反応進行度の不均等性、などの数多くの問題点が発生する。

そのような問題点を解決する手法として、マイクロリアクターと呼ばれる微小反応器が注目されている。これを利用することで1)強力な攪拌、2)効率的な外部との熱交換、3)フロー時間制御による反応時間の制御、などが可能となり、熱反応ではこれらを利用した反応が数多く報告されている。また、光反応に対してマイクロリアクターを適用することでLambert-Beerの法則の影響が最小化され、各種エネルギー効率、生産性において高い能力を示すことが既に報告されている。このようにマイクロリアクターの利用が通常的光反応に対して高い優位性を有していることは数多く示されているが、より制御が困難とされている不斉光反応に対しては未だ検討が不十分であるといえる。不斉光反応の利用によって各種生理活性化合物の立体選択的な合成へのアプローチが可能となることから、その反応手法の開発は有意義なものである。以上を踏まえ、本研究では各種マイクロリアクターを用いて不斉光反応を行い、その有用性について議論するとともに、マイクロリアクターを利用したさらなる効率的な光反応法を開発を行った。

第2章では当研究グループが系統的に検討を進めてきた、光学活性メントール誘導体を不斉補助基としたシクロヘキセノンとオレフィンとの不斉[2+2]光付加環化反応について、マイクロリアクターを利用した検討を行った。これは反応温度に大きく影響を受けることから、マイクロリアクターの利用によってその内部、外部環境を一律に保ち、外部環境の温度効果を最大限に受けることが出来ると考えた。この考えの下、オレフィンにシクロペンテンを使用し、DNS-photomicroreactorを用いて光反応を行った場合、光路長の短縮による反応時間の短縮に加え、反応温度の精密制御による選択性の向上が確認された (Figure 4-1)。

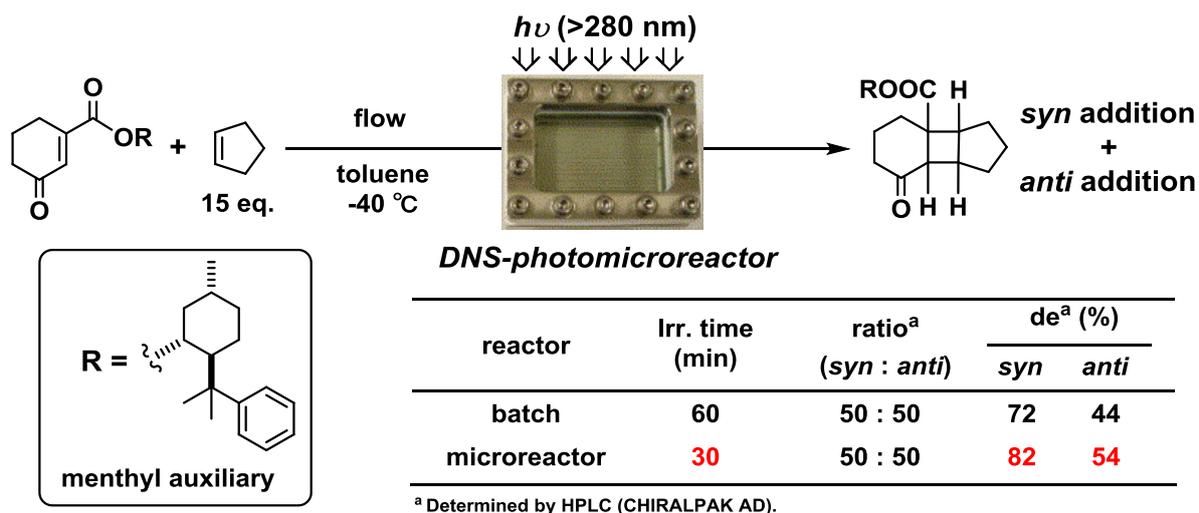


Figure 4-1. Asymmetric [2+2] photoreaction in DNS-photomicroreactor

異なる光反応用マイクロリアクターKey-Chem Lumino (Figure 4-2) を用いて検討を行った場合には、この反応では選択性に差は得られなかった。しかしその生産性について空時収量を導入して議論したところ、このマイクロリアクターはバッチ型反応系よりも高い値を示した。さらにマイクロリアクター条件下では高吸光度の添加物を多量に加えても反応が進行し、これまでになく高い選択性を与えた。

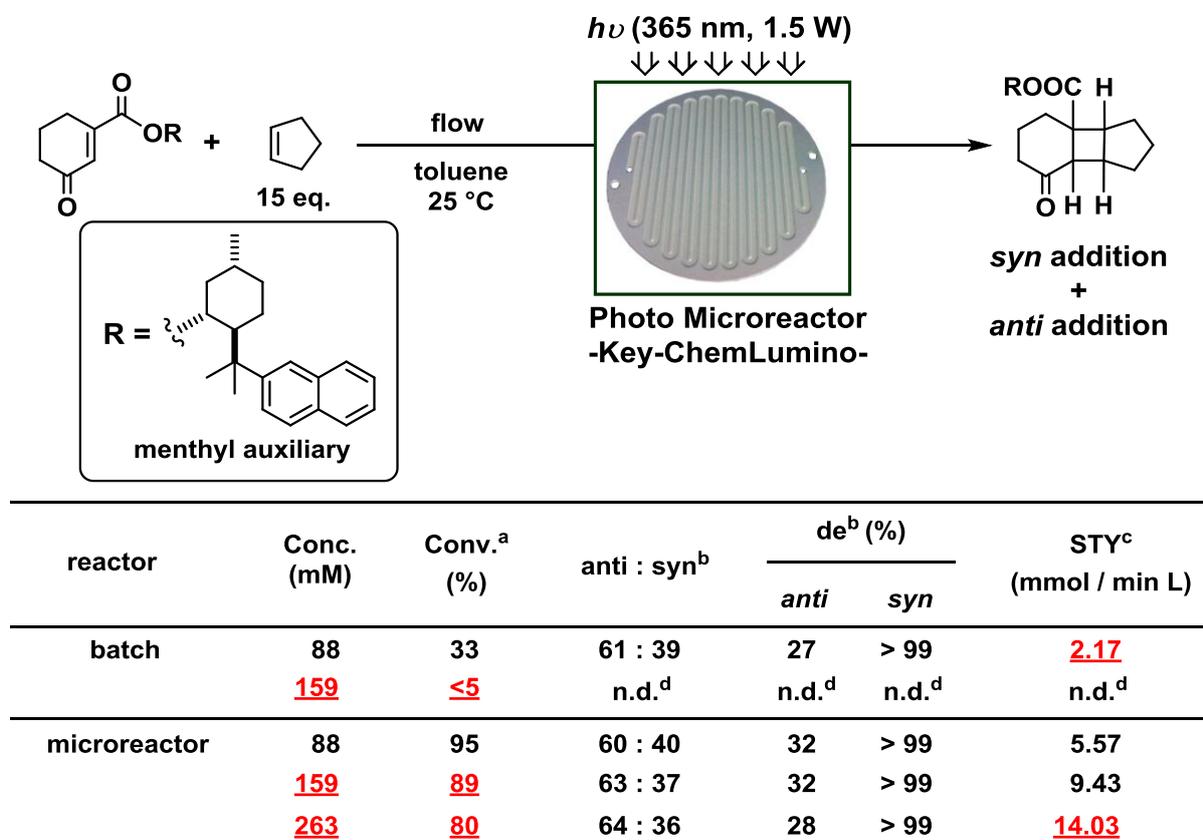


Figure 4-2. Asymmetric [2+2] photoreaction in Key-Chem Lumino

さらに、取り扱い容易なテフロン製のチューブを利用したマイクロキャピラリーリアクターを使用し、エチレンとの不斉[2+2]光付加環化反応を行った。その結果、マイクロリアクター内で気液二相流を形成し、よりエネルギー的に効率的な反応が行われた (Figure 4-3)。ガス状の反応試薬を用いることによって、1)ガスとテフロン壁面間の液相の薄膜、2)照射光の拡散、3)セグメント内での強力な攪拌などの効果が現れ、これらが相乗することによってこの結果が得られたと考えられる。この結果から、マイクロリアクター内での二相流がより光反応を効率的にする可能性が示唆された。

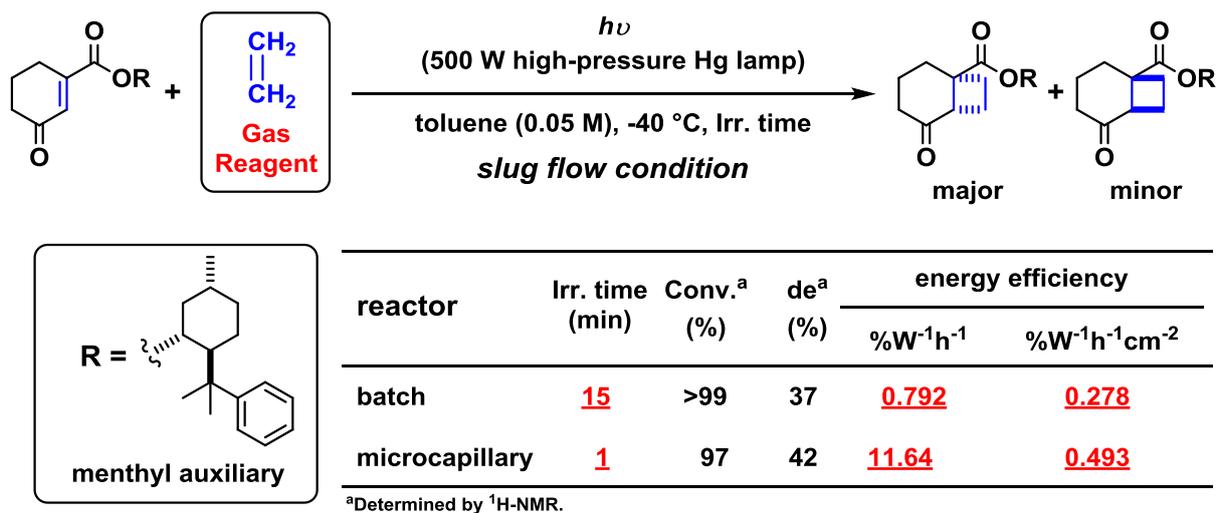


Figure 4-3. Asymmetric [2+2] photoreaction in microcapillary reactor under slug flow condition

第3章では、(*l*)-メントールを不斉補助基とした蟻酸ベンゾイル誘導体と2,3-ジメチル-2-ブテンとの不斉 Paternò-Büchi 型反応について、マイクロリアクターを利用した検討を行った。通常流状態においてもバッチ型反応器よりも高い生産性、エネルギー効率を示したが、水を投入した二相系状態を利用することによってさらに高い生産性、エネルギー効率を示すことが明らかとなった (Figure 4-4)。すなわちこの結果は、第2章の最後で示したような二相系の効果が、本検討においても現れているものと考えられる。

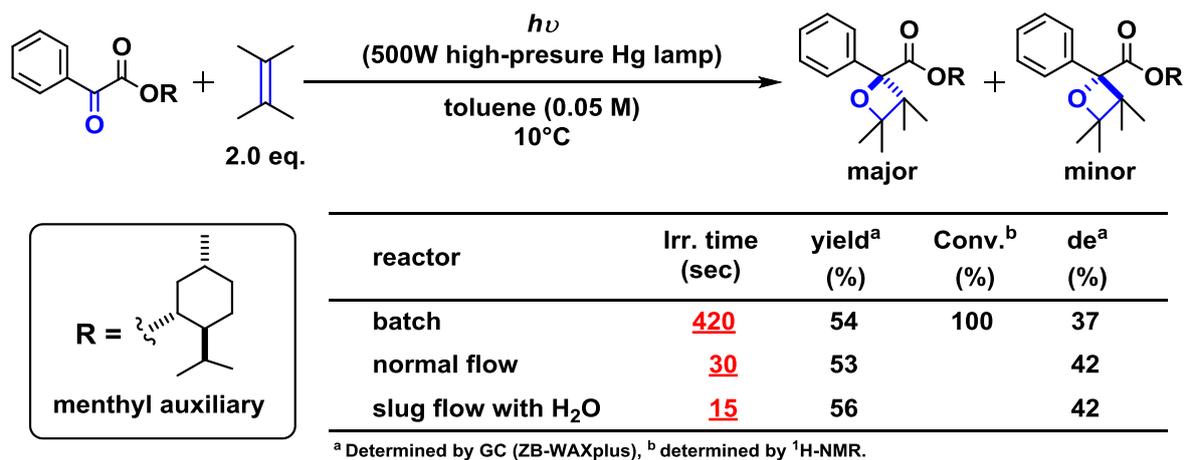


Figure 4-4. Asymmetric Paternò–Büchi photoreaction in microcapillary reactor

以上、本研究ではマイクロリアクターを利用することによって、これまでにない選択性、生産性、エネルギー効率を有する不斉光反応を達成した。特に、大スケールの反応システムにおいて問題となる温度の不均一性による影響を回避し、選択性を向上できたことは特筆に価する。さらにマイクロリアクター内における二相流の特徴を活かし、非常に取扱いが容易な水と有機溶液との二相流を利用することで更なる効率性を達成した。これらの結果は従来利用が困難とされていた不斉光反応に対してマイクロリアクターの利用が有利に働くことを示したものであり、今後の発展に伴ってそのスケールアップが重要となる状況で、重要な知見となると期待される。

実験項

^1H 核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR)、 ^{13}C 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR) は JEOL JNM-ECP500 により測定した (^1H NMR: 500 MHz、 ^{13}C NMR: 125 MHz)。化学シフト値はクロロホルム溶媒ピーク (^1H NMR: δ 7.26、 ^{13}C NMR: δ 77.00) あるいは内部標準のテトラメチルシラン (^1H NMR: δ 0 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。X 線結晶構造解析は Rigaku R-AXIS RAPID/S イメージングプレート単結晶自動 X 線構造解析装置を用いて測定した。紫外可視吸収スペクトルは JASCO V-630 によって測定した。旋光度は JASCO DIP-1000 によって測定した。融点は Büchi B-545 によって測定した。HPLC はカラムオーブンに Hitachi L-7300 を、ポンプに Hitachi L-7100 を、UV-vis 検出器に Hitachi L-7420 を使用して測定し、記録装置に Hitachi D-7500 を使用した。GC はカラムオーブンに Hitachi D-2500 を使用して測定し、記録装置に Hitachi D-2500 を使用した。

フラッシュカラムクロマトグラフィには関東化学シリカゲル 60N (球状、中性) を用いた。試薬は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。テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエンの脱水溶媒は関東化学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。

S-1 DNS-photomicroreactor を利用した不斉光反応の比較

基質である光学活性メンチル不斉補助基を有するシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1a** の合成手法はこれまでに報告されたものに準ずる¹。

S-1-1 バッチ型反応系による反応

フェニルメンチル不斉補助基を装着したシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1a** (0.05 M) を Pyrex 試験管 (i.d.: 13.0 mm) に加え、各反応溶媒で溶解した。窒素ガスを吹き込んだ後に、シクロペンテン (15.0 eq) を加えた。各反応温度で一定にした後、窒素雰囲気下で高圧水銀灯を用いて 60 分照射した。溶媒を減圧留去して得られた反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィで生成した後、収率を算出した。ジアステレオ選択性は HPLC (CHIRALPAK AD, 1.0 mL/min, *n*-hexane/AcOEt = 98/2) によって求めた。

S-1-2 DNS-photomicroreactor による反応

フェニルメンチル不斉補助基を装着したシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1a** (0.05 M) とシクロペンテン (15.0 eq) を各反応溶媒に溶解してガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。マイクロリアクター (大日本スクリーン製、幅 1.0 mm、深さ 107 μm 、容量 0.247 mL) はエタノール含有冷却槽に高圧水銀灯と共に沈め、反応温度まで冷却した。シリンジポンプによって 0.48 mL/h の流速で反応溶液をマイクロリアクターに導入し、30 分光照射されるように設定した。出口部の溶液を回収し、溶媒を減圧留去した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、収率を算出した。ジアステレオ選択性は HPLC (CHIRALPAK AD, 1.0 mL/min, *n*-hexane/AcOEt = 98/2) によって求めた。

S-2 光反应用マイクロリアクター Key-Chem Lumino を用いた不斉光反応の比較

基質である光学活性メントール不斉補助基を有するシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1b, c** の合成手法はこれまでに報告されたものに準ずる¹。

S-2-1 バッチ型反応系による反応

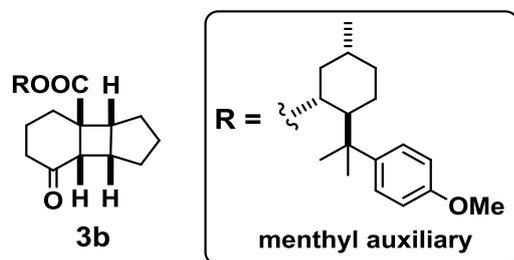
アリールメンチル不斉補助基を装着したシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1b, c** を石英セル (幅: 10.0 mm) に加えて各反応溶媒 (2.0 mL) で溶解し、目的となる濃度となるように調製した。窒素ガスを吹き込んだ後にシクロペンテン **2** (15.0 eq) を加えた。攪拌子をいれて攪拌をしつつ、0.25 W の LED を用いて室温条件下、石英セルの側面から目的とする時間、光を照射した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は ¹H-NMR によって求めた。ジアステレオ選択性は HPLC (CHIRALPAK AS, 0.5 mL/min, *n*-hexane/isopropanol = 98/2) によって求めた。

S-2-2 マイクロリアクター Key-Chem Lumino による反応

アリールメンチル不斉補助基を装着したシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1b, c** を各反応溶媒 (2.0 mL) で溶解し、目的となる濃度となるように調製した。窒素ガスを吹き込んだ後にシクロペンテン **2** (15.0 eq) を加え、溶液をガスタイトシリンジで吸ってシリンジポンプに装着した。反応流路の温度は 25°C に設定した。シリンジポンプの流速を目的とする滞留時間となるように設定し、光を照射した。出口部の溶液を回収し、溶媒を減圧留去した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は ¹H-NMR によって求めた。ジアステレオ選択性は HPLC

(CHIRALPAK AS, 0.5 mL/min, *n*-hexane/isopropanol = 98/2) によって求めた。

S-2-3 化合物データ



Colorless solid; mp 108.1°C; $[\alpha]_D^{27} = 15.24$, $c = 1.0$ in CH_2Cl_2 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.95 (1H, ddd, $J = 11.0, 11.0, 4.5$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.06-3.01 (1H, m), 2.97 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.58-2.56 (1H, m), 2.32-2.28 (1H, m), 2.16-2.03 (2H, m), 1.93-1.62 (8H, m), 1.54-1.37 (4H, m), 1.34-1.18 (8H, m), 1.13-1.05 (1H, m), 1.03-0.96 (1H, m), 0.90-0.83 (4H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 212.28, 176.41, 157.02, 143.49, 126.22, 113.25, 77.21, 75.47, 55.02, 49.86, 47.93, 44.69, 44.54, 41.58, 40.63, 39.23, 34.51, 31.29, 27.75, 27.72, 27.69, 26.88, 26.56, 26.31, 23.49, 21.81, 19.69; IR (KBr) 2945, 1712, 1610, 1513, 1251, 1251, 1227, 1179, 1034, 828, 556 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 475.2824, Found 475.2824.

X-ray crystallographic analysis: measurements were made on a Rigaku RAXIS-RAPID Imaging Plate diffractometer with Mo $\text{K}\alpha$ radiation at -150°C .

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4$; colorless block; (0.28×0.24×0.12 mm); monoclinic; space group = $P2_1(\#4)$; $Z = 8$; $a = 17.9921(4)$ Å, $b = 11.6643(3)$ Å, $c = 25.1217(5)$ Å; $\beta = 106.7902(7)^\circ$, $V = 5047.44(18)$ Å 3 , ρ calcd = 1.191 gcm^{-3} . The structure was solved with direct methods and refined with full matrix against all F^2 data. Hydrogen atoms were calculated in riding positions. $wR2 = 0.1122$ and $R = 0.0712$

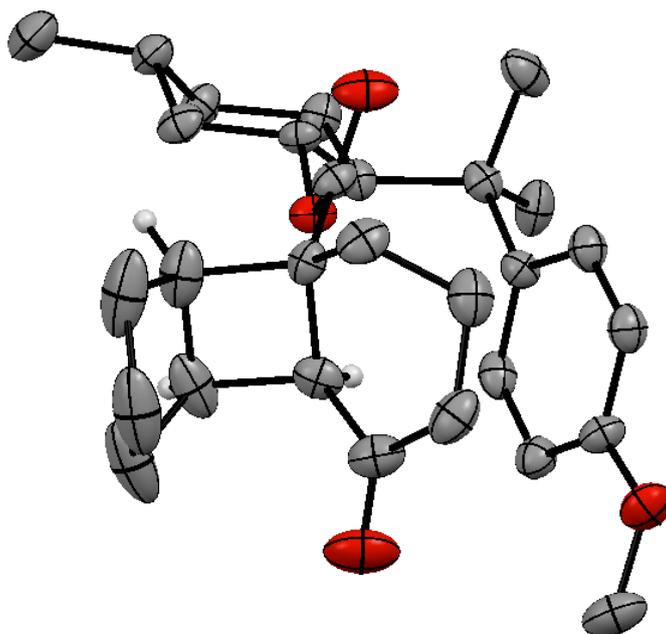
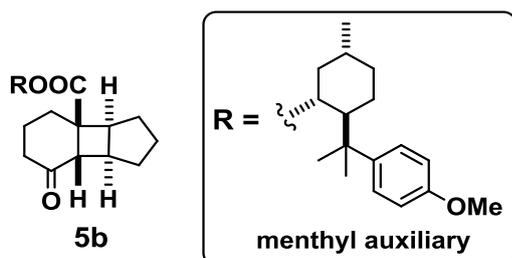


Figure S-1. ORTEP structure of **3b**



Colorless solid; mp 132.5°C; $[\alpha]_D^{27} = 5.3$, $c = 1.0$ in CH_2Cl_2 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.83 (1H, ddd, $J = 10.3, 10.3, 4.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 2.99 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.72-2.68 (1H, m), 2.57-2.54 (1H, m), 2.46 (1H, ddd, $J = 18.5, 5.5, 5.5$ Hz), 2.21-2.15 (1H, m), 2.11-2.02 (2H, m), 1.95-1.72 (8H, m), 1.56-1.45 (4H, m), 1.34 (1H, ddd, $J = 13.6, 6.6, 3.3$ Hz), 1.25 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.01-0.90 (2H, m), 0.87 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.78 (1H, ddd, $J = 25.0, 12.8, 3.3$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 212.12, 173.02, 157.08, 142.98, 126.42, 113.28, 76.01, 55.17, 50.26, 49.10, 47.81, 46.99, 41.73, 40.17, 39.61, 38.11, 34.50, 32.56, 32.03, 31.35, 29.36, 29.18, 27.20, 25.34, 24.80, 21.79, 19.51; IR (KBr) 2948, 1710, 1610, 1513, 1468, 1287, 1249, 1185, 1123, 1095, 1037, 1010, 935, 836, 798, 764, 698, 590, 558 cm^{-1} ; HRMS (EI+) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Na}$ 452.2927, Found 452.2924.

X-ray crystallographic analysis: measurements were made on a Rigaku RAXIS-RAPID Imaging Plate diffractometer with Mo $\text{K}\alpha$ radiation at -150°C .

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4$; colorless block; (0.28×0.25×0.18 mm); monoclinic; space group = $P2_1P2_1P2_1$ (#19); $Z = 4$; $a = 9.8983(3)$ Å, $b = 10.8114(3)$ Å, $c = 23.6568(7)$ Å; $V = 2523.94(12)$ Å³, ρ calcd = 1.191 g cm^{-3} . The structure was solved with direct methods and refined with full matrix against all F^2 data. Hydrogen atoms were calculated in riding positions. $wR2 = 0.0705$ and $R = 0.0295$.

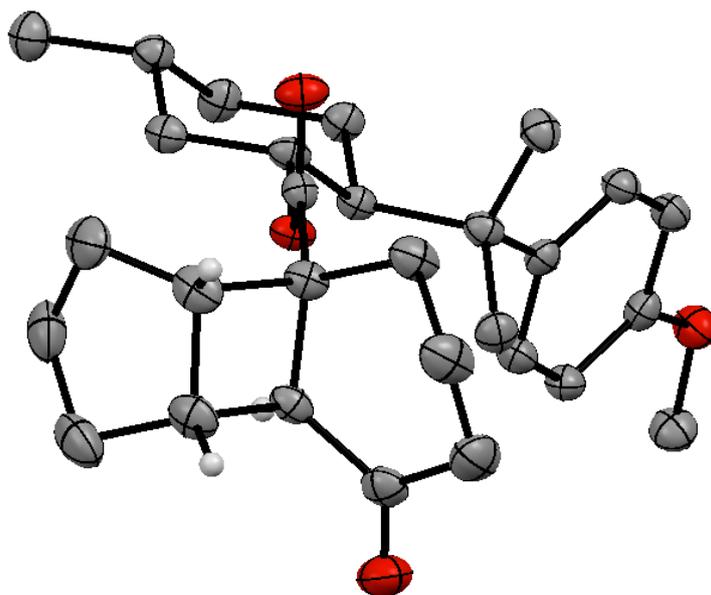
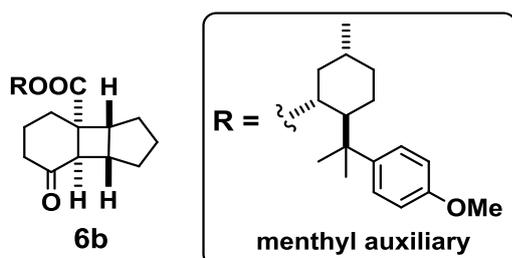
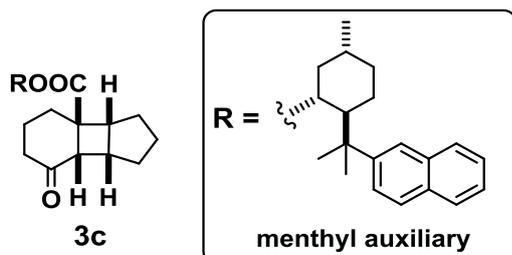


Figure S-2. ORTEP structure of **5b**

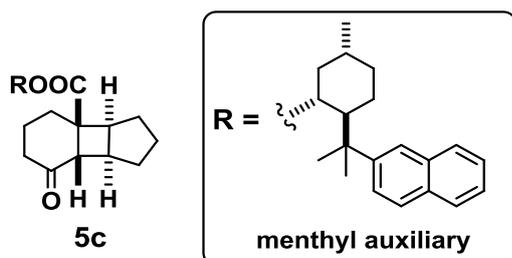


Colorless oil; $[\alpha]_D^{22} = -4.8$, $c = 1.53$ in MeOH; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.91 (1H, ddd, $J = 11.0, 10.7, 5.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 2.86 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.68 (1H, q, $J = 6.5$ Hz), 2.54 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.47-2.41 (1H, m), 2.29-2.23 (1H, m), 2.03-1.95 (3H, m), 1.87-1.84 (1H, m), 1.76-1.67 (6H, m), 1.58-1.38 (5H, m), 1.32 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.03-0.95 (2H, m), 0.71 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.82-0.79 (1H, m); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 212.73, 174.21, 157.58, 143.23, 126.92, 113.64, 76.55, 55.52, 50.13, 49.93, 48.11, 47.30, 42.54, 39.99, 39.92, 38.46, 34.79, 32.68, 32.42, 31.74, 29.58, 28.97, 27.69, 25.87, 25.68, 22.18, 19.99; IR (KBr) 2951, 1711, 1512 cm^{-1} ; HRMS (EI+) Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4$ 452.2927, Found 452.2924.

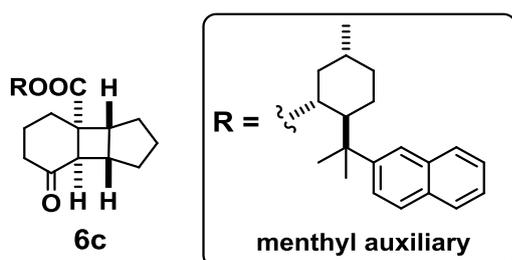


Colorless oil; $[\alpha]_D^{21} = 0.46$, $c = 3.8$ in MeOH; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.79-7.72 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.45-7.36 (2H, m), 5.04 (1H, td, $J = 10.4, 4.3$ Hz), 2.87-2.76

(2H, m), 2.32-2.20 (2H, m), 1.94-1.81 (2H, m), 1.81-1.71 (3H, m), 1.70-1.58 (5H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.45-1.35 (2H, m), 1.27 (3H, s), 1.17-0.98 (5H, m), 0.90 (3H, d, $J = 6.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 212.08, 176.51, 149.13, 133.35, 131.74, 127.74, 127.56, 127.48, 125.87, 125.19, 124.78, 122.49, 75.27, 49.13, 47.66, 44.43, 44.14, 41.58, 40.33, 39.92, 38.85, 34.44, 31.25, 28.17, 27.49, 27.27, 26.75, 26.36, 25.11, 23.31, 21.80, 19.50; IR (KBr) 2952, 2870, 1698, 1227 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 495.2875, Found 495.2875.



Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -0.41$, $c = 1.5$ in MeOH; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.84-7.73 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.49-7.40 (3H, m), 4.89 (1H, td, $J = 10.4, 4.3$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.60 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 2.36-2.28 (2H, m), 2.16-2.11 (1H, m), 2.05 (1H, dd, $J = 6.1, 4.3$ Hz), 1.98-1.89 (2H, m), 1.85-1.71 (4H, m), 1.64-1.58 (2H, m), 1.57-1.39 (7H, m), 1.37 (3H, s), 1.29 (3H, s), 1.09-0.95 (2H, m), 0.87 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 212.01, 173.05, 148.60, 133.29, 131.50, 127.78, 127.61, 127.32, 125.80, 125.22, 124.78, 122.86, 76.02, 49.65, 49.05, 46.66, 41.67, 41.25, 40.02, 37.85, 34.45, 32.48, 31.58, 31.33, 29.16, 28.13, 27.12, 25.33, 21.80, 19.50; IR (KBr) 2950, 2869, 1710, 1230 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 495.2875, Found 495.2875.



Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -0.31$, $c = 1.6$ in MeOH; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.82-7.73 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46-7.41 (2H, m), 4.99 (1H, td, $J = 10.5, 3.9$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.56 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 2.39 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.31 (1H, td, $J = 11.8, 5.9$ Hz), 2.21 (1H, t, $J = 19.1$ Hz), 2.04-1.93 (2H, m), 1.84-1.64 (6H, m), 1.57-1.33 (11H, m), 1.30 (3H, s), 1.13-0.99 (2H, m), 0.88 (3H, d, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 212.34, 173.77, 148.65, 133.35, 131.52, 127.87, 127.58, 127.24, 125.89, 125.28, 123.14, 76.08, 49.41, 49.13, 47.38, 46.71, 42.21, 40.20, 39.50, 37.96, 34.39, 32.27, 31.34, 29.69, 28.63, 27.83, 27.27, 26.18, 25.25, 21.86, 19.18; IR (KBr) 2951, 2869, 1710, 1230 cm^{-1} ; HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 495.2875, Found 495.2875.

CCDC-826460 (**3b**) and CCDC-82459 (**4b**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/>.

S-3 マイクロキャピラリーリアクターを用いた気液二相系不斉光反応の比較

S-3-1 バッチ型反応器による反応

Pyrex 試験管 (i.d.: 14.0 mm) にフェニルメンチル不斉補助基を装着したシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1a** (0.05 M) を加え、トルエンで溶解した。エチレンガスを吹き込んだ後に、反応器を 500 W 高圧水銀灯の側面に装着し、高圧水銀灯ごと反応器を反応温度まで冷却したメタノール含有冷却槽に沈めた。エチレン雰囲気下で核反応時間光照射後、反応溶液を回収して溶媒を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率、ジアステレオ選択性は ¹H-NMR によって求めた。

S-3-2 マイクロキャピラリーリアクターの構造

FEP 製のキャピラリーチューブ (i.d.: 1.0 mm、o.d.: 1/16 inch、length: 1.5 m) (outer diameter、外径) を高圧水銀灯 (HALOS 500 W) の石英製のカバー (o.d.: 17.5 cm) を巻きつけることで滞留部/光照射部とした (9 巻き)。各接続部は Swagelok 社製 SUS1/16 インチ継ぎ手で接続し、T 字型マイクロミキサー部のみ GL Science 社製ピークタフオシネによって接続した。

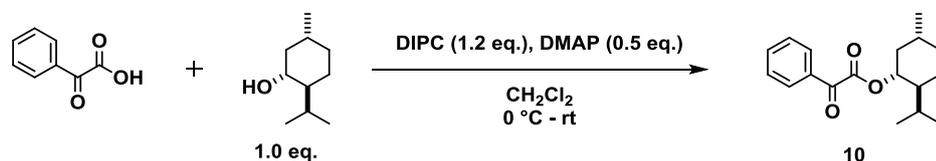
S-3-3 マイクロキャピラリーリアクターによる反応

フェニルメンチル不斉補助基を装着したシクロヘキセノンカルボン酸エステル **1a** (0.05 M) をトルエンで溶解した後、ガスタイトシリンジで反応溶液を吸ってシリンジポンプにセットした。エチレンガスはマスフローコントローラー (KOFLOC, Model8500M-0-1-1) で流量を制御した。T 字型マイクロミキサー (MiChS Co., Ltd., i.d.: 200 μm) の一方をエチレンガスの流路に、一方を反応溶液の流路につなぎ、安定したスラグ流条件となるようにそれぞれの流速を設定した。滞留部は高圧水銀灯ごと、反応温度まで冷却したメタノール含有冷却槽に沈めた。光照射開始後、スラグ流が安定したことを確認した後に、反応溶液後の溶液を出口部より回収した。回収した溶液は溶媒を減圧留去し、反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率、ジアステレオ選択性は ¹H-NMR によって求めた。

S-4 マイクロキャピラリーリアクターを用いた不斉 Paternò-Büchi 型光

反応

S-4-1 基質 **10** の合成



フラスコにベンゾイル蟻酸、(*D*)-メントール (1.0 eq)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP, 0.5 eq) を入れ、フラスコ内を窒素置換した。塩化メチレンによって溶解させて (0.10 M) 0°C に冷却した後、攪拌しながらジイソプロピルカルボジイミド (DIPC, 1.2 eq) を滴下した。滴下終了後、15 分間 0°C で攪拌した後、室温に戻して終夜攪拌した。2N HCl aq を加えて反応をクエンチした後、塩化メチレン/水で抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後に溶媒留去した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製し、*n*-hexane によって再結晶を行い、目的物 **10** を 61% の収率で得た。

S-4-2 バッチ型反応器による反応

Pyrex 試験管 (i.d.: 14.0 mm) にベンゾイル蟻酸誘導体 **10** (0.05 M) と *n*-テトラコサンを入れ、トルエンで溶解した後、窒素ガスを吹き込んだ。2,3-ジメチル-2-ブテン **11** (2.0 eq) を加えた後、反応器を高圧水銀灯の側面に装着し、高圧水銀灯ごと反応温度まで冷却したメタノール含有冷却槽に沈めた。光照射後、反応溶液を回収して溶媒を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は $^1\text{H-NMR}$ によって求めた。収率、ジアステレオ選択性は *n*-テトラコサンを内部標準として、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 180°C 、インジェクション 230°C 、ディテクター 230°C) で求めた。

S-4-3 マイクロキャピラリーリアクターの構築

FEP 製のキャピラリーチューブ (i.d.: 1.0 mm, o.d.: 1/16 inch, length: 1.0 m もしくは 5.0 m) を高圧水銀灯 (HALOS 500 W) の石英製のカバー (o.d.: 17.5 cm) を巻きつけることで滞留部/光照射部とした (6 巻きもしくは 30 巻き)。各接続部は Swagelok 社製 SUS1/16 インチ継ぎ手で接続し、T 字型マイクロミキサー部のみ GL Science 社製ピークタフオシネによって接続した。

S-4-4 通常流条件での反応

ベンゾイル蟻酸誘導体 **10** (0.05 M) と *n*-テトラコサンをトルエンで溶解した後、窒素ガスを吹き込んだ。2,3-ジメチル-2-ブテン **11** (2.0 eq) を加えた後、溶液をガスタ

イトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。流速は、容量/流速 = 滞留時間となるように設定した。滞留部は高圧水銀灯ごと反応温度まで冷却したメタノール含有冷却槽に沈めた。光照射開始後、反応溶液を回収して反応評価に用いた。溶媒を減圧留去し、反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は¹H-NMRによって求めた。収率、ジアステレオ選択的は *n*-テトラコサンを内部標準として、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 180°C、インジェクション 230°C、ディテクター230°C) で求めた。

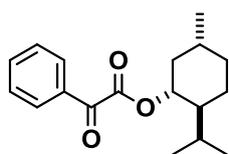
S-4-5 窒素とのスラグ流条件での反応

ベンゾイル蟻酸誘導体 **10** (0.05 M) と *n*-テトラコサンをトルエンで溶解した後、窒素ガスを吹き込んだ。2,3-ジメチル-2-ブテン **11** (2.0 eq) を加えた後、溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。窒素ガスはマスフローコントローラーで流量を制御した。T字型マイクロミキサー (MiChS Co., Ltd., i.d.: 200 μm) の一方を窒素ガスの流路に、一方を反応溶液の流路につなぎ、安定したスラグ流条件となるようにそれぞれの流速を設定した。滞留部は 500 W 高圧水銀灯ごと、反応温度まで冷却したメタノール含有冷却槽に沈めた。光照射開始後、スラグ流が安定したことを確認した後に、反応溶液の後半 1.0 mL を出口部より回収した。回収した溶液は溶媒を減圧留去し、反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は¹H-NMRによって求めた。収率、ジアステレオ選択的は *n*-テトラコサンを内部標準として、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 180°C、インジェクション 230°C、ディテクター230°C) で求めた。

S-4-6 水とのスラグ流条件での反応

ベンゾイル蟻酸誘導体 **10** (0.05 M) と *n*-テトラコサンをトルエンで溶解した後、窒素ガスを吹き込んだ。2,3-ジメチル-2-ブテン **11** (2.0 eq) を加えた後、溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。水も同様にガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。T字型マイクロミキサーの一方を水の流路に、一方を反応溶液の流路につなぎ、これらの二つの流速の合計を全体の流速とした。全体の流速は、容量/流速 = 滞留時間となるように設定した。滞留部は高圧水銀灯ごと反応温度まで冷却したメタノール含有冷却槽に沈めた。光照射開始後、後半 1.0 mL の反応溶液を回収して反応評価に用いた。溶媒を減圧留去し、反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は¹H-NMRによって求めた。収率、ジアステレオ選択的は *n*-テトラコサンを内部標準として、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 180°C、インジェクション 230°C、ディテクター230°C) で求めた。

S-4-7 化合物データ



10

Colorless solid; mp 72°C; $[\alpha]_D^{27} = -6.3$, $c = 1.0$ in MeOH; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.98 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.53 (2H, m), 5.01 (1H, td, $J = 10.8, 4.8$ Hz), 2.20–2.16 (1H, m), 2.00–1.91 (1H, m), 1.76–1.72 (2H, m), 1.61–1.49 (2H, m), 1.23–1.08 (2H, m), 0.96 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.94–0.89 (4H, m), 0.85 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 186.82, 163.89, 134.81, 132.48, 129.90, 128.89, 46.75, 40.58, 34.01, 31.52, 26.10, 23.26, 21.95, 20.67, 16.11; IR (KBr) 2957, 2877, 1735, 1685 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 311.1623, found 311.1623.

X-ray crystallographic analysis: measurements were made on a Rigaku RAXIS-RAPID Imaging Plate diffractometer with Mo K α radiation at -150°C.

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4$; colorless block; (0.150×0.040×0.040 mm); orthorhombic; space group = $P2_12_12_1$ (#19); $Z = 4$; $a = 8.1656(2)$ Å, $b = 12.0492(3)$ Å, $c = 16.7765(4)$ Å; $V = 1650.63(6)$ Å 3 , ρ calcd = 1.160 gcm^{-3} . The structure was solved with direct methods and refined with full matrix against all F^2 data. Hydrogen atoms were calculated in riding positions. $wR2 = 0.1038$ and $R = 0.0589$.

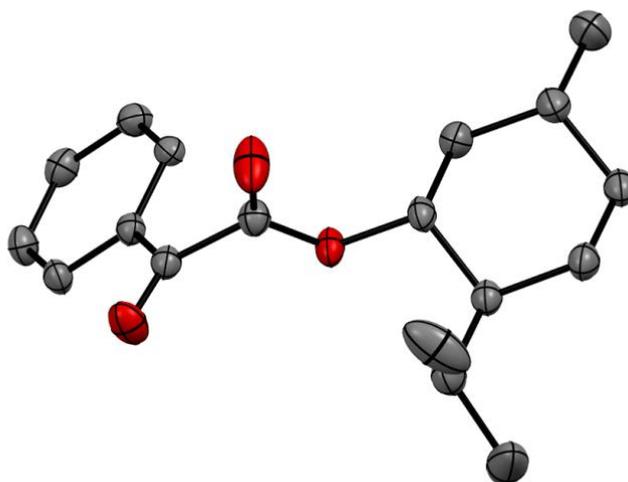
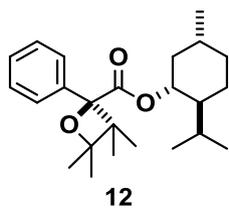


Figure S-3. ORTEP structure of 10



Colorless solid; mp 80°C; $[\alpha]_D^{27} = -0.62$, $c = 1.0$ in MeOH; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59-7.57 (2H, m), 7.31 (2H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.27-7.24 (1H, m), 4.72 (1H, td, $J = 10.8, 4.7$ Hz), 1.95-1.91 (1H, m), 1.66-1.57 (2H, m), 1.50-1.40 (6H, m), 1.35 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.13-1.06 (1H, m), 0.99-0.80 (8H, m), 0.65 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.34 (3H, d, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 172.58, 139.52, 127.52, 127.28, 125.79, 88.35, 84.97, 75.05, 46.99, 46.72, 40.60, 34.14, 31.48, 25.53, 25.51, 25.31, 22.98, 22.47, 22.01, 20.51, 15.40; IR (KBr) 2996, 2957, 2930, 2866, 1715 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 395.2562, found 395.2559.

X-ray crystallographic analysis: measurements were made on a Rigaku RAXIS-RAPID Imaging Plate diffractometer with Mo K α radiation at -150°C.

$\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_4$; colorless block; (0.150×0.040×0.040 mm); orthorhombic; space group = $P2_12_12_1$ (#19); $Z = 4$; $a = 6.3861(2)$ Å, $b = 17.4478(4)$ Å, $c = 19.8843(8)$ Å; $V = 2215.55(8)$ Å 3 , ρ calcd = 1.117 gcm^{-3} . The structure was solved with direct methods and refined with full matrix against all F^2 data. Hydrogen atoms were calculated in riding positions. $wR2 = 0.0859$ and $R = 0.0344$.

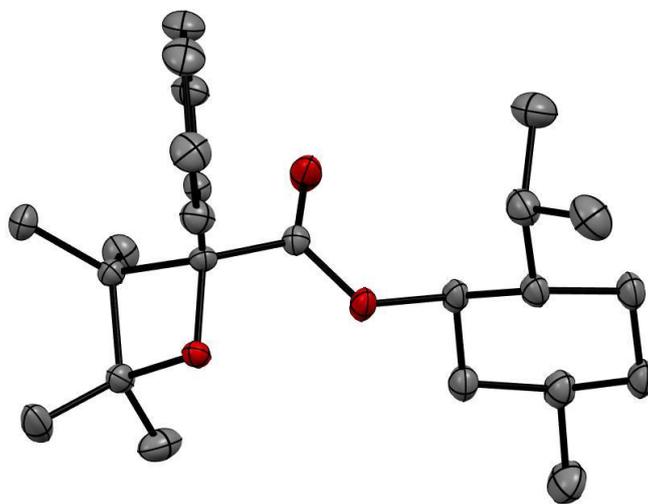
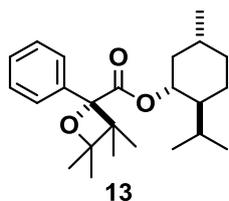


Figure S-4. ORTEP structure of **12**



Colorless oil; $[\alpha]_D^{28} = -0.41$, $c = 0.18$ in MeOH; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.62–7.60 (2H, m), 7.32 (2H, dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz), 7.28–7.25 (1H, m), 4.77 (1H, td, $J = 10.9, 4.7$ Hz), 1.84–1.80 (1H, m), 1.72–1.62 (3H, m), 1.48–1.21 (11H, m), 1.04–0.78 (12H, m), 0.64 (3H, d, $J = 6.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 177.25, 139.51, 127.41, 127.25, 126.19, 88.44, 84.90, 75.06, 46.78, 46.76, 40.43, 34.12, 31.40, 25.74, 25.49, 22.79, 22.67, 22.26, 21.95, 20.78, 15.45; IR (neat) 2956, 2926, 2870, 1740, 1718 cm^{-1} ; HRMS (ESI+) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 395.25652, found 395.2564.

CCDC-965325 (**12**) and CCDC-965326 (**13**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/>.

S-5 低出力光源を用いた不斉 Paternò-Büchi 型反応の比較

S-5-1 バッチ型反応器での反応

Pyrex 試験管にベンゾイル蟻酸誘導体 **10** (0.05 M) と *n*-テトラコサンを入れ、トルエンで溶解した後、窒素ガスを吹き込んだ。2,3-ジメチル-2-ブテン **11** (2.0 eq) を加えた後、反応器を 4 W UV-B ランプの側面に固定し、室温下で目的とする時間光を照射した。光照射後、反応溶液を回収して溶媒を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は $^1\text{H-NMR}$ によって求めた。収率、ジアステレオ選択性は *n*-テトラコサンを内部標準として、GC (ZB-WAXplus、カラムオーブン 180°C、インジェクション 230°C、ディテクター 230°C) で求めた。

S-5-2 マイクロキャピラリーリアクターの構築

FEP 製のキャピラリーチューブ (i.d.: 1.0 mm、o.d.: 1/16 inch、length: 2.0 m) を 4 W UV-B ランプ (o.d.: 15.0 mm) に直接巻きつけることで滞留部/光照射部とした (39 巻き)。T 字型マイクロミキサー部は GL Science 社製ピークタフオシネによって接続した。

S-5-3 通常流条件

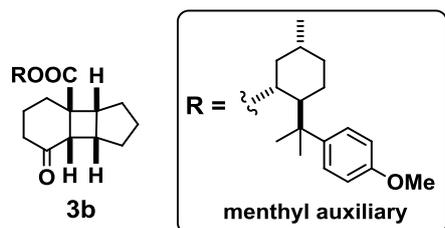
ベンゾイル蟻酸誘導体 **10** (0.05 M) と *n*-テトラコサンをトルエンで溶解した後、窒素ガスを吹き込んだ。2,3-ジメチル-2-ブテン **11** (2.0 eq) を加えた後、溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。流速は、容量/流速 = 滞留時間と

なるように設定し、室温条件で光を照射した。光照射開始後、後半 1.0 mL の反応溶液を回収して反応評価に用いた。溶媒を減圧留去し、反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は $^1\text{H-NMR}$ によって求めた。収率、ジアステレオ選択的は *n*-テトラコサンを内部標準として、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 180°C、インジェクション 230°C、ディテクター 230°C) で求めた。

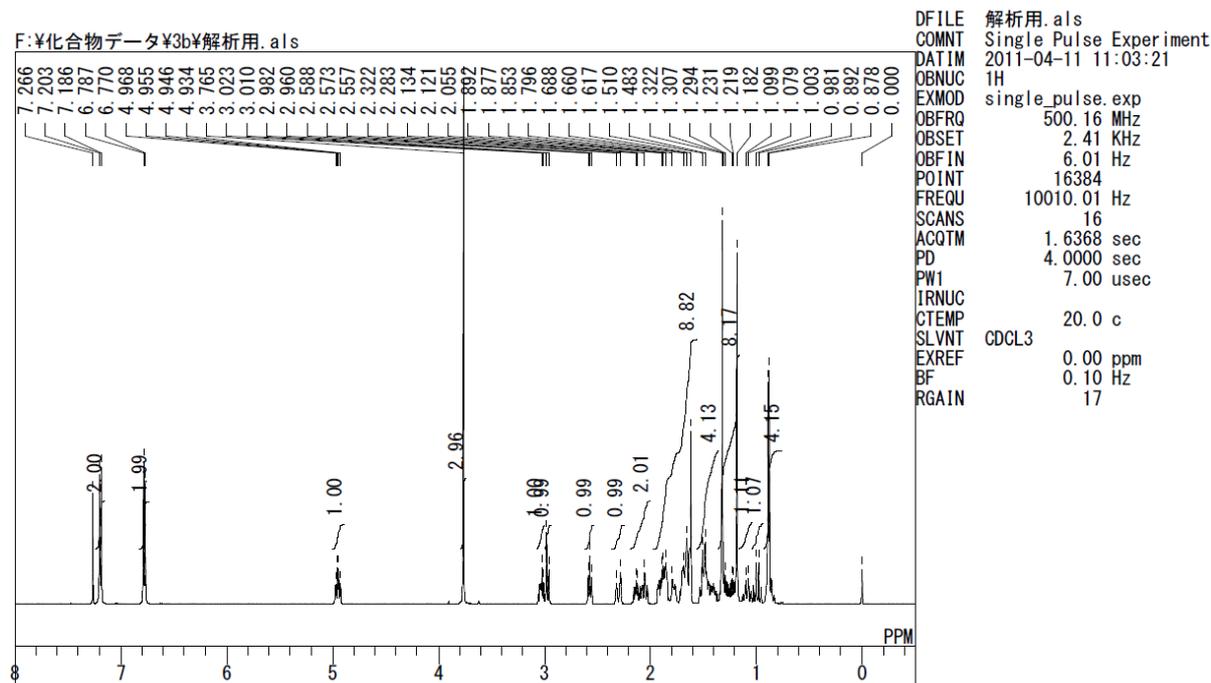
S-5-4 水とのスラグ流条件

ベンゾイル蟻酸誘導体 **10** (0.05 M) と *n*-テトラコサンをトルエンで溶解した後、窒素ガスを吹き込んだ。2,3-ジメチル-2-ブテン **11** (2.0 eq) を加えた後、溶液をガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。水も同様にガスタイトシリンジで吸い、シリンジポンプに装着した。T字型マイクロミキサーの一方を水の流路に、一方を反応溶液の流路につなぎ、これらの二つの流速の合計を全体の流速とした。全体の流速は、流速は、容量/流速 = 滞留時間となるように設定し、室温条件で光を照射した。光照射開始後、後半 1.0 mL の反応溶液を回収して反応評価に用いた。溶媒を減圧留去し、反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。転化率は $^1\text{H-NMR}$ によって求めた。収率、ジアステレオ選択的は *n*-テトラコサンを内部標準として、GC (ZB-WAXplus、カラムオープン 180°C、インジェクション 230°C、ディテクター 230°C) で求めた。

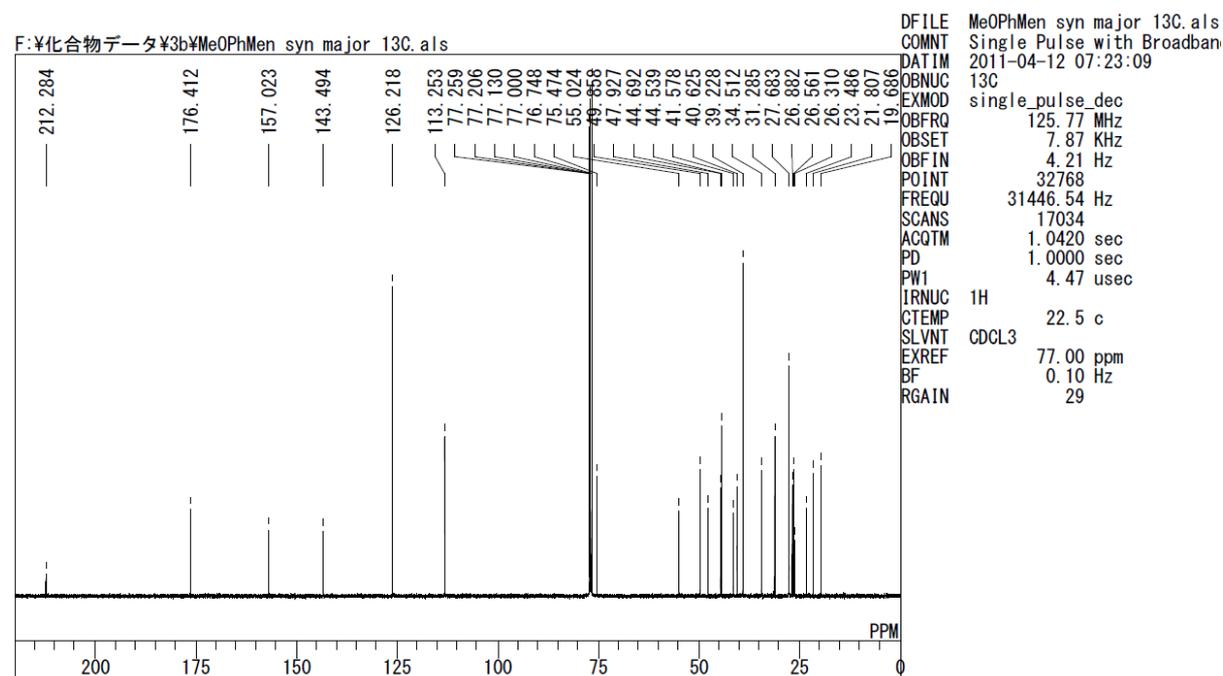
S-6 NMR チャート

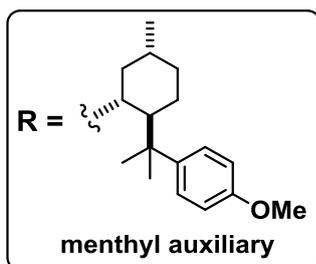
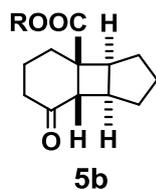


¹H NMR spectra of **3b**

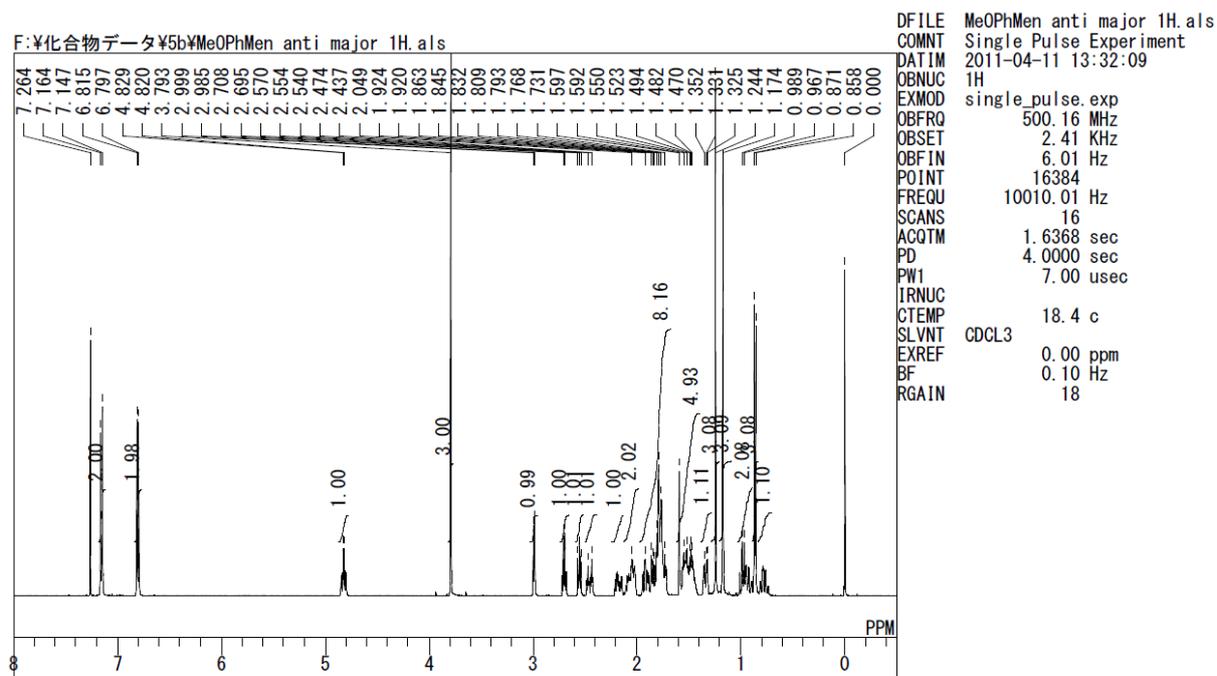


¹³C NMR spectra of **3b**

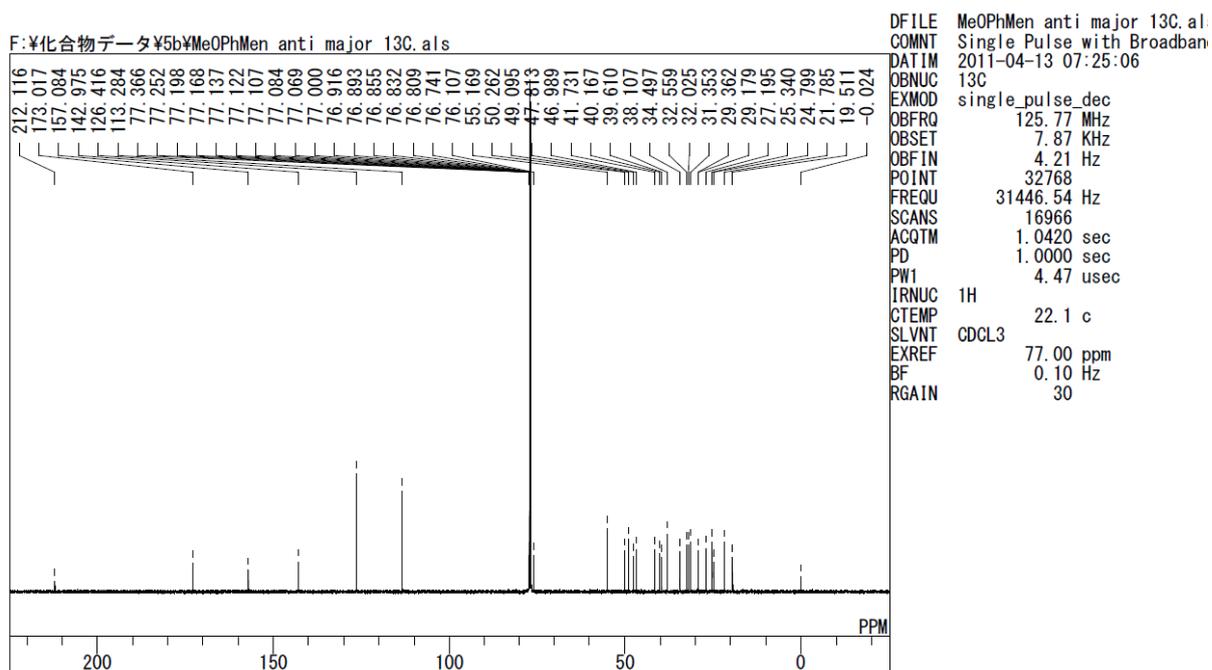


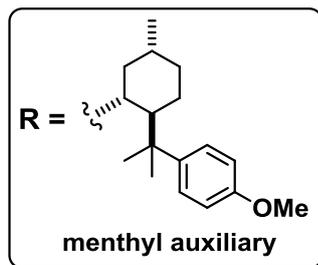
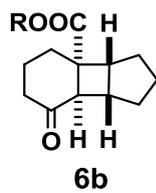


¹H NMR spectra of **5b**

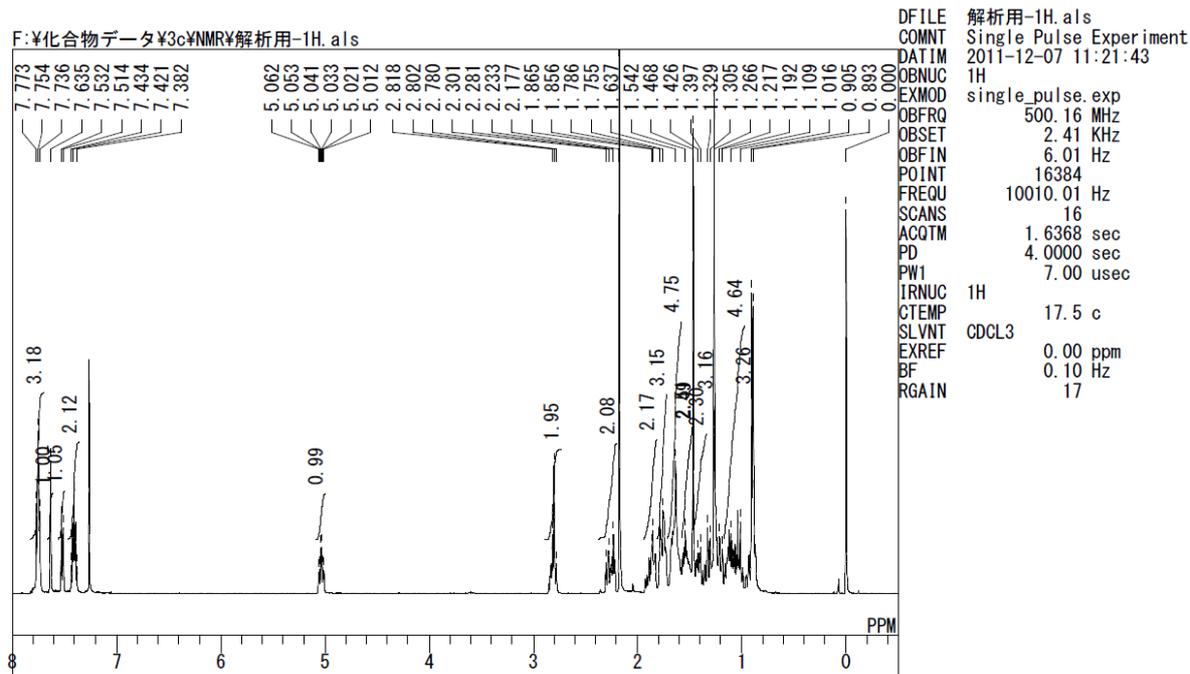


¹³C NMR spectra of **5b**

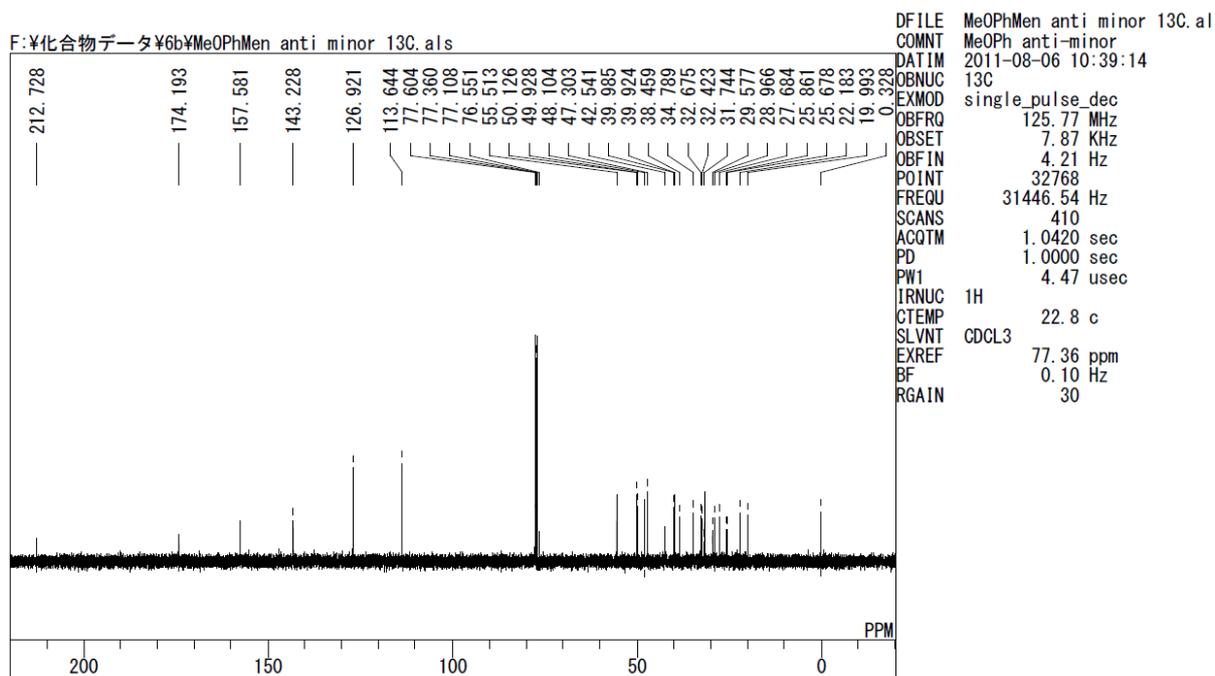


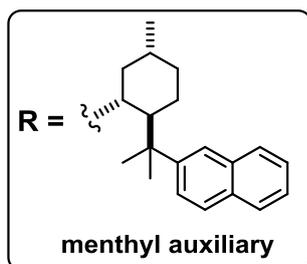
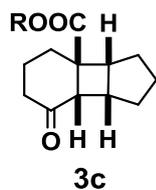


¹H NMR spectra of **6b**

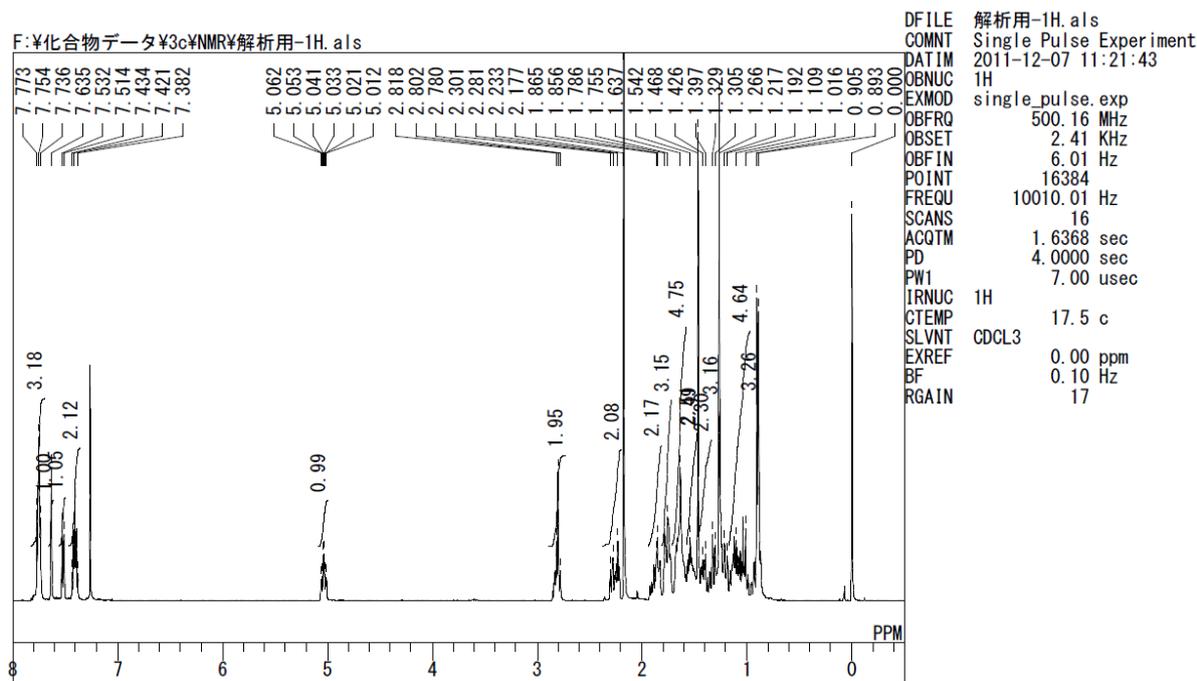


¹³C NMR spectra of **6b**

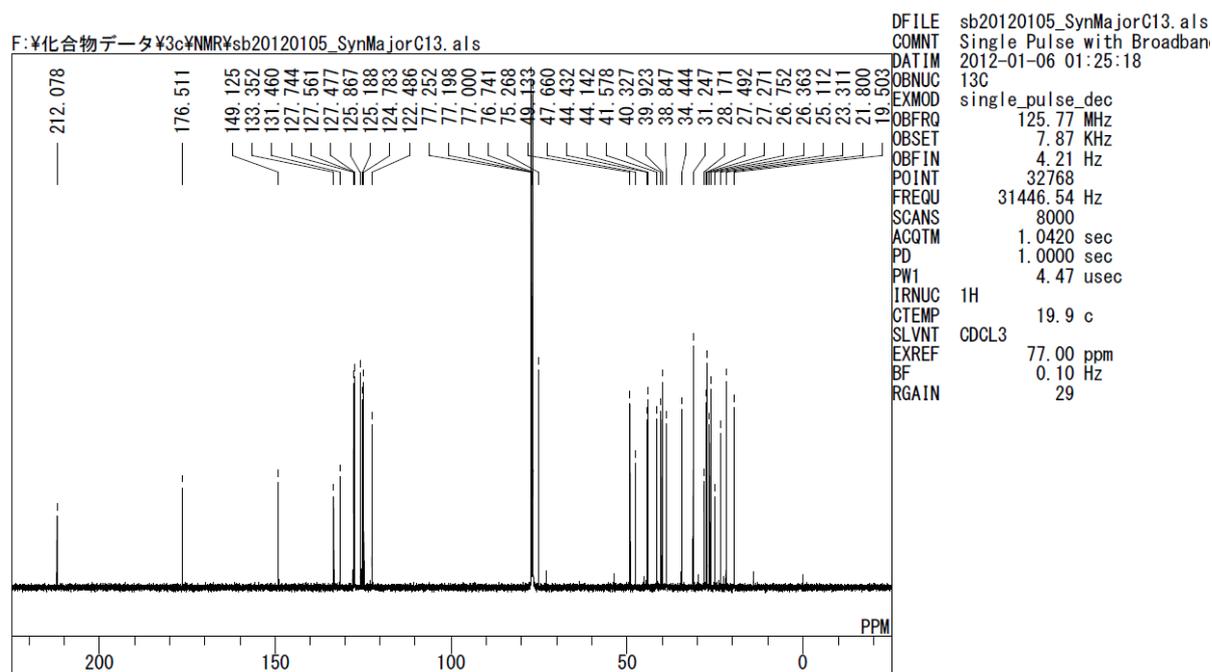


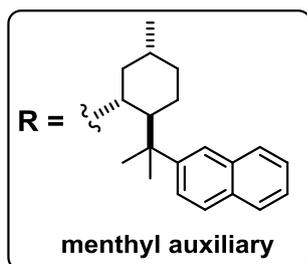
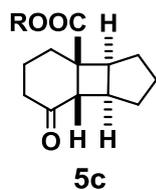


¹H NMR spectra of **3c**

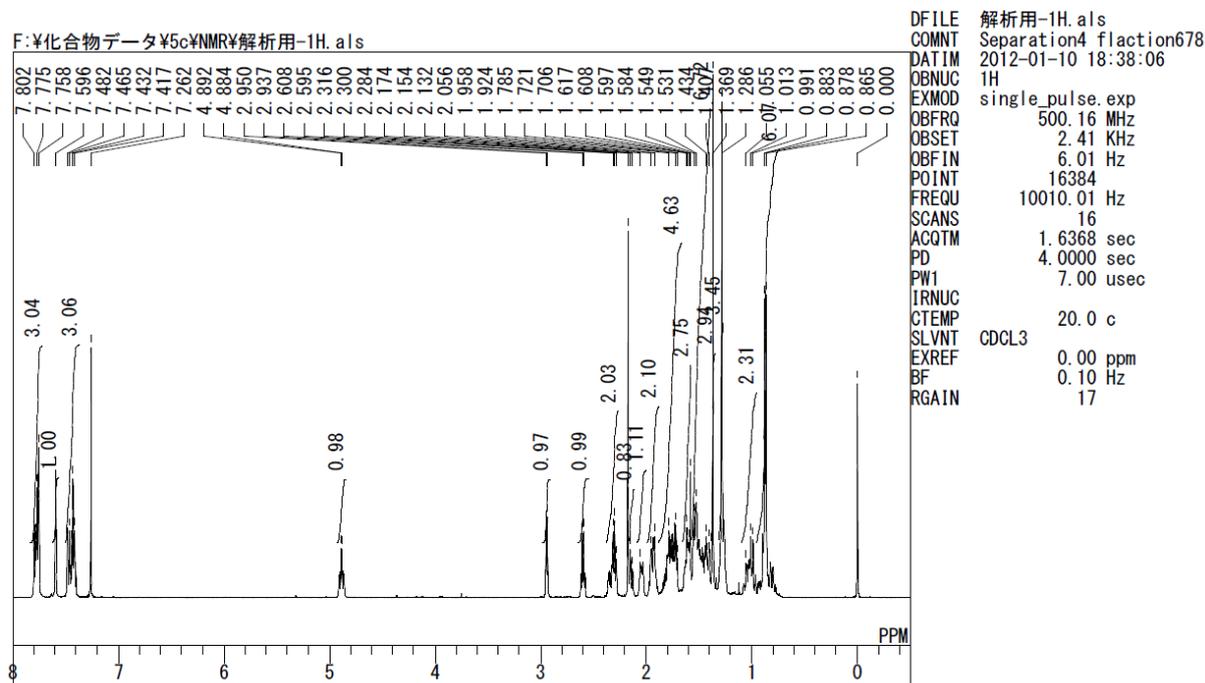


¹³C NMR spectra of **3c**

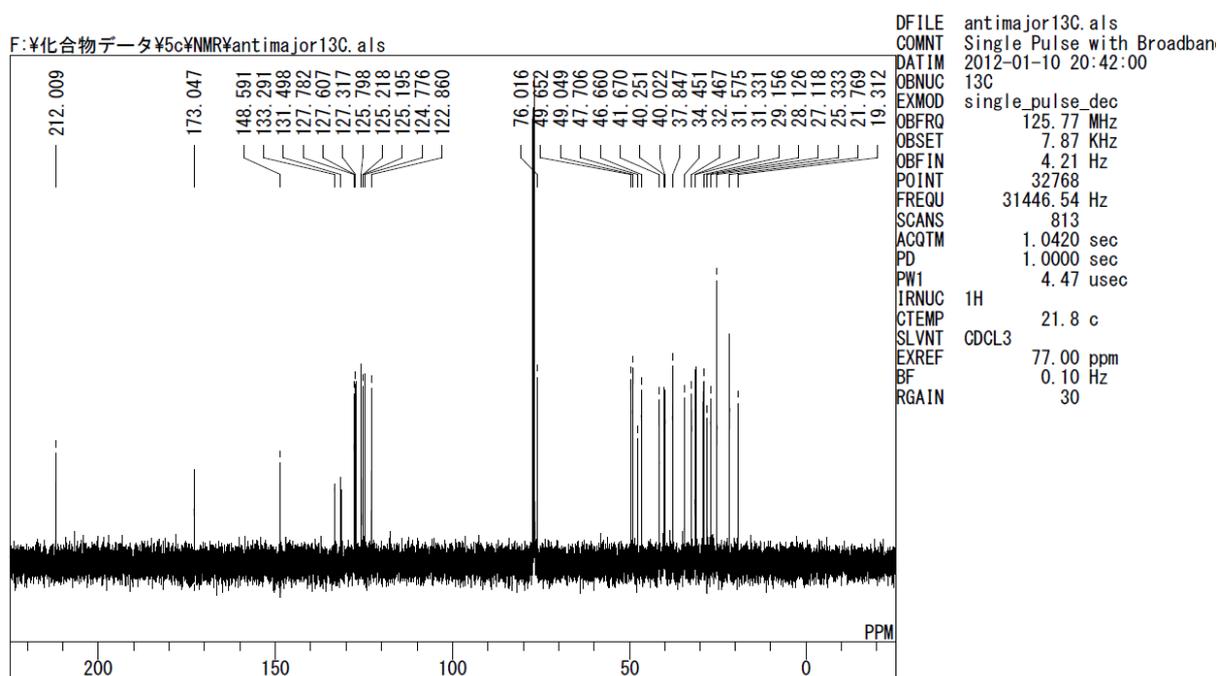


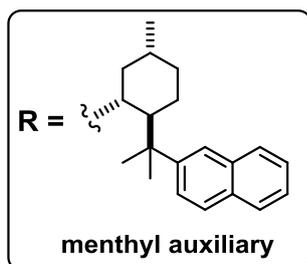
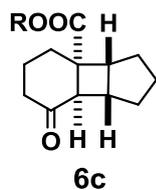


¹H NMR spectra of **5c**

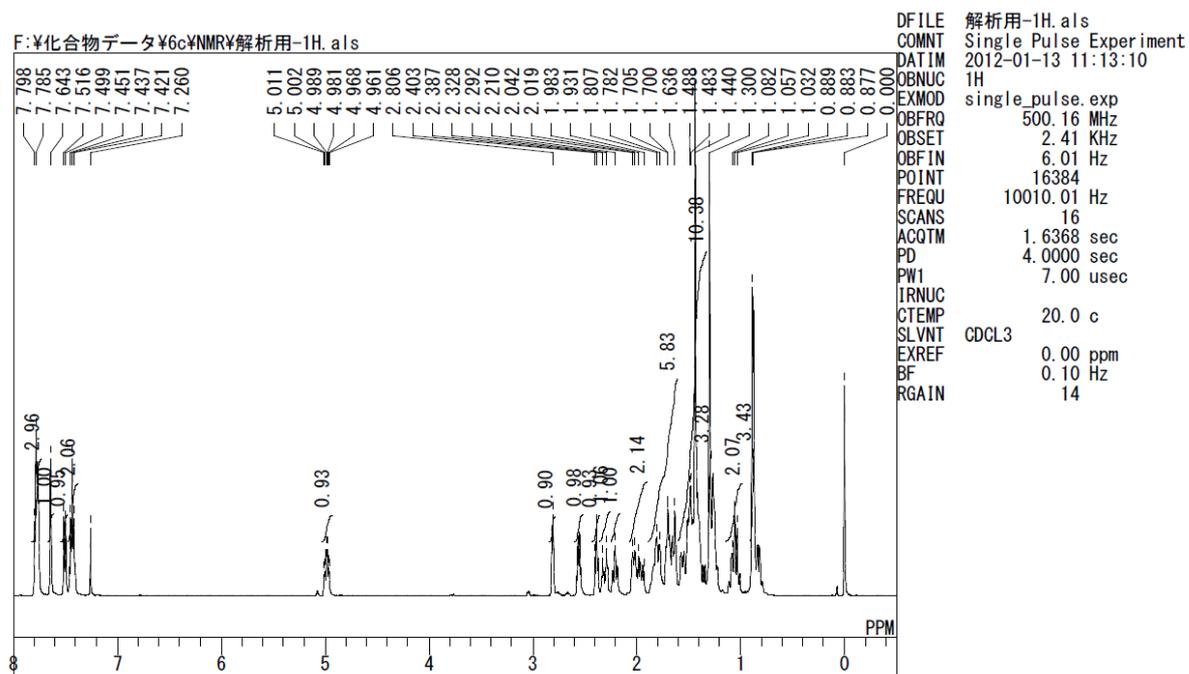


¹³C NMR spectra of **5c**

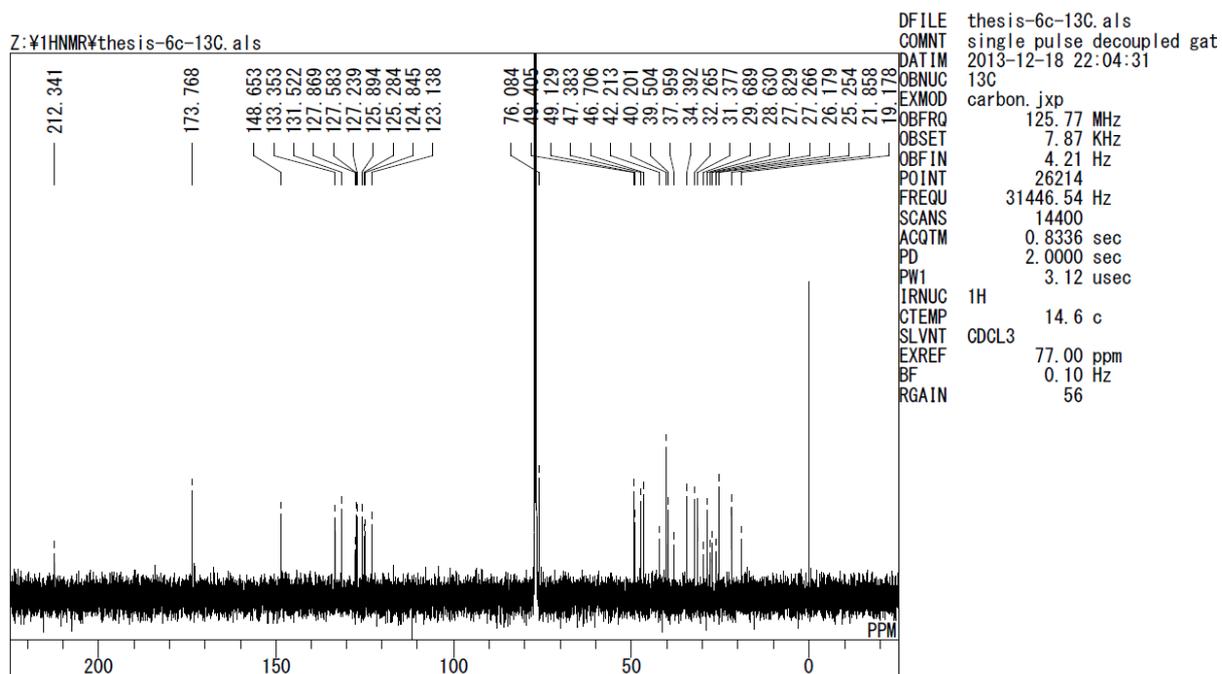


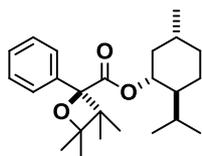


¹H NMR spectra of **6c**



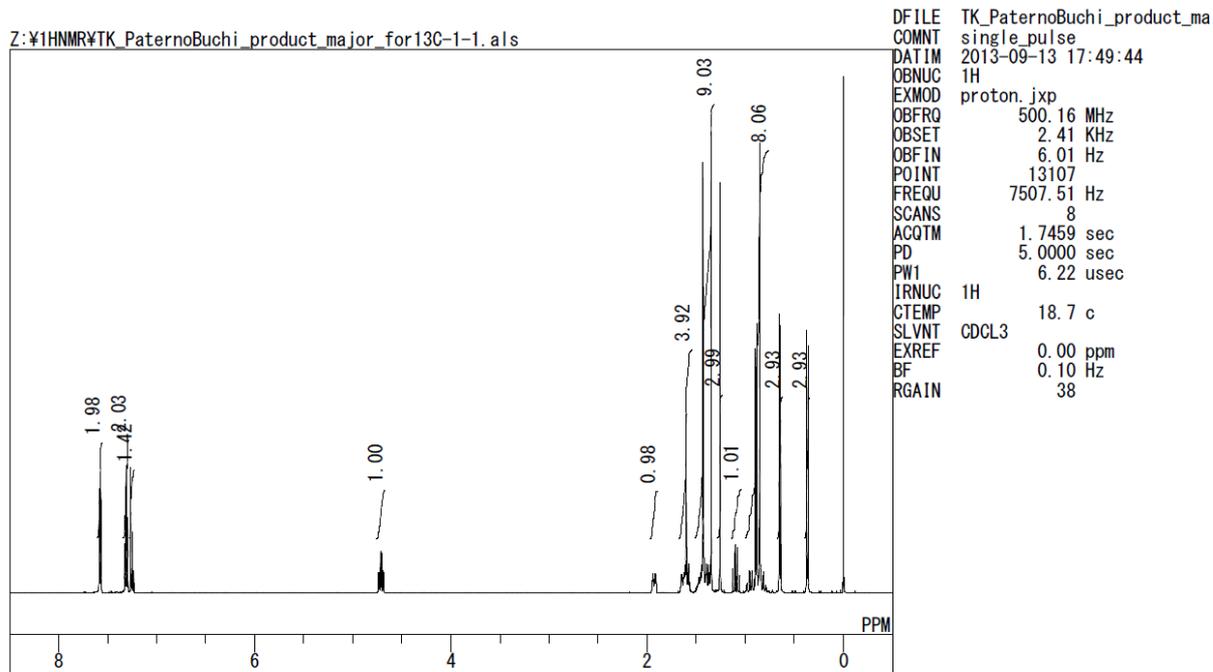
¹³C NMR spectra of **6c**



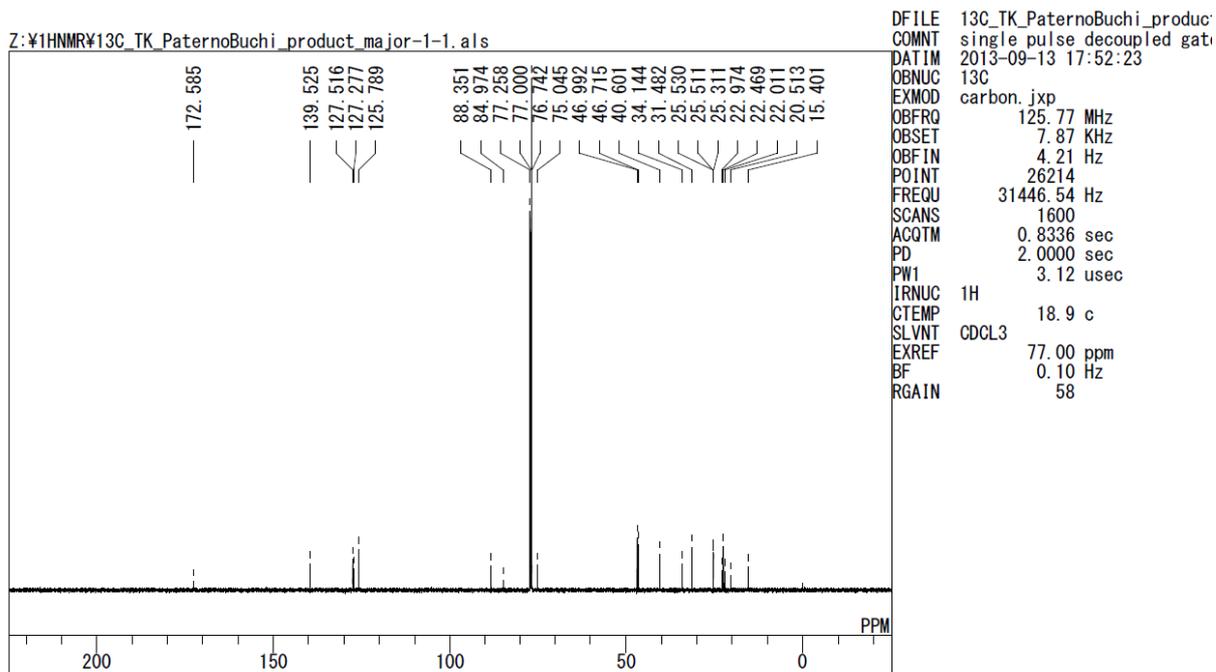


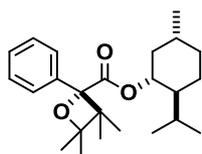
12
major

¹H NMR spectra of **12**



¹³C NMR spectra of **12**

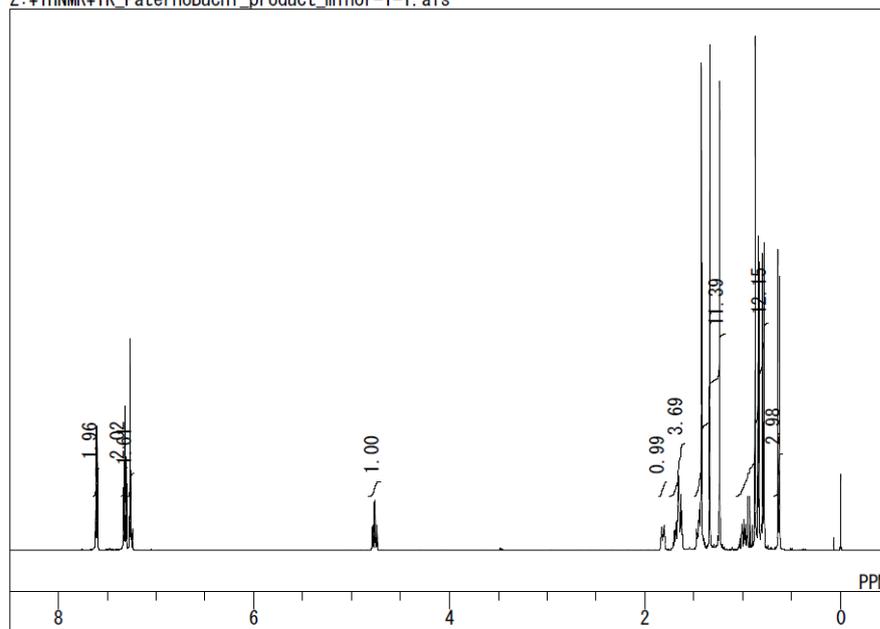




13
minor

¹H NMR spectra of **13**

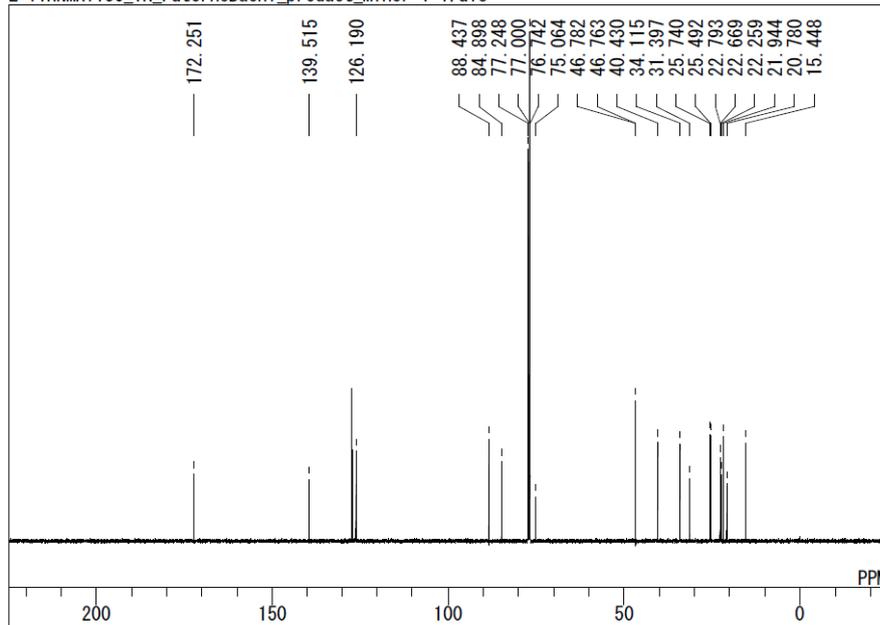
Z:\1HNMR\TK_PaternoBuchi_product_minor-1-1.als



DFILE TK_PaternoBuchi_product_mii
COMNT single_pulse
DATIM 2013-09-13 19:46:15
OBNUC 1H
EXMOD proton.jxp
OBFRO 500.16 MHz
OBSET 2.41 KHz
OBFIN 6.01 Hz
POINT 13107
FREQU 7507.51 Hz
SCANS 8
ACQTM 1.7459 sec
PD 5.0000 sec
PW1 6.22 usec
IRNUC 1H
CTEMP 19.8 c
SLVNT CDCL3
EXREF 0.00 ppm
BF 0.10 Hz
RGAIN 30

¹³C NMR spectra of **13**

Z:\13CNMR\13C_TK_PaternoBuchi_product_minor-1-1.als



DFILE 13C_TK_PaternoBuchi_produc
COMNT single_pulse decoupled gat
DATIM 2013-09-13 19:48:57
OBNUC 13C
EXMOD carbon.jxp
OBFRO 125.77 MHz
OBSET 7.87 KHz
OBFIN 4.21 Hz
POINT 26214
FREQU 31446.54 Hz
SCANS 2400
ACQTM 0.8336 sec
PD 2.0000 sec
PW1 3.12 usec
IRNUC 1H
CTEMP 19.1 c
SLVNT CDCL3
EXREF 77.00 ppm
BF 0.10 Hz
RGAIN 58

S-7 参考文献

1. (a) Tsutsumi, K.; Nakano, H.; Furutani, A.; Endou, K.; Merpuge, A.; Shintani, T.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 785. (b) Tsutsumi, K.; Yanagisawa, Y.; Furutani, A.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K.; Wada, T.; Mori, T.; Inoue, Y. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7448.

研究業績

1. 学位論文の主たる部分を公表した論文

- ① “Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition of Chiral Cyclic Enone and Cyclopentene Using a Microflow System”,
Ken Tsutsumi, Kimitada Terao, Hiroki Yamaguchi, Syogo Yoshimura, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Takahide Fukuyama, and Ilhyong Ryu,
Chem. Lett. **2010**, 39, 828-829.
- ② “Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition of a Chiral Cyclohexenone with Ethylene in a Continuous Flow Microcapillary Reactor”,
Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto, Michael Oelgemöller, and Kiyomi Kakiuchi,
J. Flow Chem. **2012**, 2, 73-76.
- ③ “Diastereodifferentiating [2+2] photocycloaddition of chiral cyclohexanone carboxylate with cyclopentene by a microreactor”,
Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Shin Aida, Hiroki Tanimoto, Tsumoru Morimoto, and Kiyomi Kakiuchi,
J. Photochem. Photobiol. A: Chem. **2012**, 242, 13-19.
- ④ “Highly efficient Paternò–Büchi type reaction in a microcapillary reactor utilizing slug flow”,
Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, and Kiyomi Kakiuchi,
Accepted, JFC-D-13-00035

2. 参考論文

- ① “Generation of Diarylcarbenium Ion Pools vis Electrochemical C-H Dissociation”,
Masayuki Okajima, Kazuya, Soga, Takashi Watanabe, Kimitada Terao, Toshiki Nokami, Seiji Suga, and Jun-ichi Yoshida,
Bull. Chem. Soc. Jpn. **2009**, 82, 594-599.
- ② “A new highly sterically demanding silyl (TEDAMS) group. Synthesis by multiple substitution of tris(diphenylmethyl)silane with diarylcarbenium ions”,
Kimitada Terao, Takashi Watanabe, Takafumi Suehiro, Toshiki Nokami, and Jun-ichi Yoshida,

Tetrahedron Lett. **2010**, *51*, 4107-4109.

- ③ “Microflow photochemistry - a reactor comparison study using the photochemical synthesis of terebic acid as a model reaction”,
Shin Aida, Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, and Michael Oelgemöller,
Tetrahedron Lett. **2012**, *53*, 5578-5581.
- ④ “CMOS sensor-based miniaturized in-line dual-functional optical analyse for high-speed, *in situ* chirality monitoring”,
Takashi Tokuda, Hitoshi Matsuoka, Nobuya Tachikawa, Norimitsu Wakama, Kimitada Terao, Mikiko Shibata, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, and Jun Ohta,
Sens. Actuators B: Chem. **2013**, *176*, 1032-1037.
- ⑤ “Microflow photochemistry: UVC-induced [2+2]-photoadditions to furanone in a microcapillary reactor”,
Sylvestre Bachollet, Kimitada Terao, Shin Aida, Yasuhiro Nishiyama, Kiyomi Kakiuchi, and Michael Oelgemöller,
Beilstein J. Org. Chem. **2013**, *9*, 2015-2021.
- ⑥ “Multiple Alkylation of Thiophene Derivatives with Simple and Extended Diarylcarbenium Ion Pools”,
Toshiki Nokami, Takashi Watanabe, Kimitada Terao, Kazuya Soga, Kousuke Ohata, and Jun-ichi Yoshida,
Electrochemistry **2013**, *81*, 399-401.

3. 国際学会発表

- ① “Precise Control of Diastereoselective [2+2] Photocycloaddition in the Microflow System with *in situ* Analysis”,
Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, Tsumoru Morimoto, Yuji Fujioka, Takashi Tokuda, Jun Ohta, and Kiyomi Kakiuchi,
GIST-NCTU-NAIST International Exchange Program 2010, Nara, Japan, November 2010.
- ② “Diastereoselective [2+2] photocycloaddition of chiral cyclic enone and cyclopentene using a microflow reactor system”,
Kimitada Terao, Ken Tsutsumi, Hiroki Yamaguchi, Syogo Yoshimura, Yasuhiro

Nishiyama, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Takahide Fukuyama, and Ryu Ilhyong,
2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem2010),
Hawaii, USA, December 2010.

- ③ “Diastereoselective [2+2] photocycloaddition in a microflow system with on-line analysis”,
Kimitada Terao, Hitoshi Matsuoka, Yasuhiro Nishiyama, Takashi Tokuda, Toshihiko Noda, Kiyotaka Sasagawa, Jun Ohta, and Kiyomi Kakiuchi,
The 12th International Conference on Microreaction Technology (IMRET12), Lyon, France, February 2012.
- ④ “Building the Integrated Asymmetric Photoreaction System Using a Microcapillary Reactor and a New Monitoring Unit”,
Kimitada Terao, Norimitsu Wakama, Nobuya Tachikawa, Yasuhiro Nishiyama, Takashi Tokuda, Jun Ohta, and Kiyomi Kakiuchi,
The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Kyoto, Japan, November 2012.
- ⑤ “Building the Integrated Asymmetric Photoreaction System Using a Photo MicroReactor and a New Monitoring Unit”,
Kimitada Terao, Norimitsu Wakama, Nobuya Tachikawa, Yasuhiro Nishiyama, Takashi Tokuda, Jun Ohta, and Kiyomi Kakiuchi,
The International Symposium on Green Photonics for Efficient Photo-Harvesting Materials and Reactions, Nara, Japan, November 2012.
- ⑥ “Asymmetric Paternò–Büchi type photoreaction using two-layer flow in microreactor”,
Kimitada Terao, Yasuhiro Nishiyama, and Kiyomi Kakiuchi,
The 8th International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-8), Nara Japan, November 2013.

4. 国内学会発表

- ① 「シクロペンテンとキラルシクロヘキセノン誘導体の高ジアステレオ的[2+2]光付加環化反応」、
寺尾公維、古谷聡健、堤健、森本積、垣内喜代三、
日本化学会第90春季年会、近畿大学本部キャンパス、2010年3月

- ② 「マイクロフローシステムを用いたジアステレオ選択的[2+2]光付加環化反応の *in situ* 観察による精密制御」、
寺尾公維、藤岡侑司、西山靖浩、森本積、徳田崇、野田俊彦、笹川清隆、太田淳、垣内喜代三、
日本化学会第 91 春季年会、講演予稿集、2011 年 3 月
- ③ 「フローリアクターによるジアステレオ区別光反応のオンライン観察システム開発」、
寺尾公維、
新学術領域研究・反応集積化の合成化学-革新的手法の開発と有機物質創成への展開・第 4 回若手シンポジウム、三重大学工学研究科、2011 年 6 月。
- ④ 「フローリアクターを用いたジアステレオ選択的光反応のオンライン観察」、
寺尾公維、松岡均、西山靖浩、徳田崇、野田俊彦、笹川清隆、太田淳、垣内喜代三
2011 光化学討論会、宮崎氏河畔コンベンションエリア、2011 年 9 月。
- ⑤ 「フローリアクターを用いたジアステレオ区別光反応のオンライン観察」、
寺尾公維、西山靖浩、松岡均、森本積、徳田崇、野田俊彦、笹川清隆、太田淳、垣内喜代三、
日本化学会第 92 春季年会、慶應大学日吉矢上キャンパス、2012 年 3 月
- ⑥ 「フローリアクター中における立体選択的光反応のオンライン観察システム開発」
寺尾公維、
第 33 回光化学若手の会、群馬草津温泉、2012 年 6 月
- ⑦ 「不斉光反応の制御を指向した反応集積化手法の開発」、
寺尾公維、立川展也、若間範充、芝田実希子、西山靖浩、徳田崇、太田淳、垣内喜代三、
2012 年光化学討論会、東京工業大学大岡山キャンパス、2012 年 9 月
- ⑧ 「マイクロリアクターと CMOS イメージセンサ技術の融合による光反応の集積化」、
寺尾公維、若間範充、立川展也、西山靖浩、徳田崇、太田淳、垣内喜代三、
第 2 回 CSJ 化学フェスタ 2012、東京工業大学大岡山キャンパス、2012 年 10 月

5. 賞罰

- ① 第 33 回光化学若手の会、講演賞受賞
「フローリアクター中における立体選択的光反応のオンライン観察システム開発」
寺尾公維、
第 33 回光化学若手の会、群馬草津温泉、2012 年 6 月。

6. 研究支援獲得

- ① 研究助成 平成 23 年度 NAIST 競争的研究支援 (60 万円)
(研究代表) 寺尾公維
「フローマイクロリアクターによるジアステレオ区別光反応のオンライン観察システム開発」
- ② 海外渡航助成 平成 23 年度 (財) NAIST 支援財団支援事業 海外派遣支援 (12 万円)
寺尾公維
「12th International Conference on Microreaction Technology (IMRET12)に参加し、研究発表及び情報収集」
- ③ 研究助成 平成 24 年度 NAIST 競争的研究支援 (10 万円)
(研究代表) 寺尾公維
「不斉光反応の制御を指向した反応集積化手法の開発」
- ④ 日本学術振興会特別研究員 DC2 平成 25 年度採用 (100 万円)
寺尾公維
「反応集積化による不斉光反応の高効率化とその応用」

謝辞

本研究は2009年4月から2014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、西山靖浩助教、谷本裕樹助教、堤健助教（宮崎大学）、Michael Oelgemöller 准教授（James Cook University）に深く感謝いたします。

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、徳田崇准教授、藤木道也教授、中嶋琢也准教授、西山靖浩助教に心からの謝意を表します。

また本研究の遂行にあたり、マイクロリアクターを快く貸与していただきました大日本スクリーン株式会社、柳日馨教授、福山高英准教授（大阪府立大学）に深く御礼申し上げます。

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当研究室の皆様は厚く御礼申し上げます。

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、寺尾伸哉、明美を始めとする家族に最大の感謝の意を表します。