

「反応集積化の合成化学 革新的手法の開拓と有機物質創成への展開」

第2回 若手シンポジウム（北海道地区）開催報告

1. 公開セミナー

若手シンポジウムに先立ち、反応集積化に関する公開セミナーとして、吉田領域代表による特別講演会を開催した。

講師：吉田 潤一 先生（京都大学大学院工学研究科 教授）

演題：マイクロフロー合成化学の魅力

「時間」を「空間」で制御する新しい合成化学

日時：平成22年6月4日（金）14:00～15:45

会場：北海道大学薬学部 臨床薬学講義室

主催：日本薬学会北海道支部、北海道大学大学院薬学研究院

講演後活発な質疑応答が行われ、大変有意義な講演会となった。参加者の記帳等を行わなかったため精確な参加者人数は分からないが、臨床薬学講義室は124名収容可能であり、8割以上の席が埋まっていたことから、100人以上の参加者がいたと思われる。



2. 若手シンポジウム

続いて、本領域の非公開の若手シンポジウムとして、領域メンバーの教員及びその研究室の大学院生あわせて20名が参加し、若手研究者による口頭発表および討論を行った。

日時：平成22年6月4日（金）16:00～18:00

会場：北海道大学大学院薬学研究院 第二講義室

- 「カルボニルイリドの付加環化反応を機軸とするインドールアルカロイドの触媒的不斉合成研究」
南部 寿則（橋本研 助教）
- 「植物の鉄輸送機構解明に向けたムギネ酸誘導体の設計と合成」
難波 康祐（谷野研 講師）
- 「マイクロフロー法により効率合成が可能となった非対称ヘキサフェニルエタンの特異な3色クロミズム応答」
石垣 侑祐（鈴木研 博士課程1年）
- 「シリカ担持コンパクトホスフィン-イリジウム錯体触媒によるアレーン類の位置選択的C-Hホウ素化反応」
大宮 寛久（澤村研 助教）

口頭発表および討論は一人当たり約30分間行った。口頭発表は、研究内容7～8分、マイクロフロー合成へ向けての展望を2～3分行い、その後、吉田領域代表を中心とした活発な質疑応答が各自20分くらい行われた。各研究室でマイクロフロー合成へ向けての展望が示されたことにより、今後の共同研究についての可能性について議論が深まった。

（文責 南部寿則、吉田潤一）

平成22年度第1回成果報告会 開催報告

梅雨も明けて本格的な夏を迎えた京都（京都大学桂キャンパス船井講堂）で平成22年度の第一回成果報告会が7月18日（日）～19日（祝）の二日間の日程で開催された。全国から100名近い研究者と2名の外国人招待講演者を迎えて最新の研究成果と今後の取り組みについての活発な討議が行われ、班会議を含む日程は瞬く間であった。



一日目は班員による成果報告に先立ち、吉田潤一先生（領域代表兼 A01 班班長）から領域の趣旨説明があり、新たに加わった公募班員を含めたメンバー全員が本新学術領域研究の目標と「空間的集積化」、「時間的集積化」、「同一時空間集積化」と大きく3つに分類される反応集積化の定義を再確認した。成果報告では吉田潤一先生の「カチオンプール法に基づく dendroliamer 構造の集積合成」を皮切りに、三木一司先生、跡部真人先生、浅尾直樹先生の4名の A01 班班員による発表が行われた。コーヒープレイクをはさんで、戸部義人先生(A03 班班長)、鈴木孝紀先生、高田十志和先生、三浦雅博先生の4名の A03 班班員による成果報告が行われ、一日目の最後は A. Dieter Schlüter 先生（スイス国立工科大学チューリヒ校）の招待講演で締めくくられた。Schlüter 先生は「Challenging the Sizes and Dimensions of Polymers」と題した講演で dendronized polymer の合成と二次元ポリマーに関する最新の成果を未発表データも含めて紹介された。特に二次元ポリマーの合成は反応集積化によって実現される新しい有機分子の予言とも言える革新的な取り組みであり、多くの参加者が感銘を受けた。いずれの発表、講演でも活発な討議が行われたため、開始を30分近く遅らせてミキサーが行われた。ミキサーでは松原誠二郎先生（領域事務担当）が司会を務め、山本嘉則先生、大寺純蔵先生による講評をいただいたのち、大寺先生に乾杯のご発声をいただいた。指導的立場の先生方から若手までが交流を深め、ミキサーも成果報告会に劣らぬ盛況となった。全国各地から集まった構造式を共通言語とする研究者の面々に、日本の有機化学のすそ野の広さと今後の発展を感じずにはいられなかった。



二日目はClément Mazet先生（ジュネーブ大）による招待講演「Access to Chiral Aldehydes by Iridium Catalysis」で幕を開けた。Mazet先生が開発した光学活性窒素—リン配位子を有するイリジウム触媒の有用性は顕著であり、反応集積化への展開に大きな可能性を感じた。休憩をはさんで、中田雅久先生、大野浩章先生、佐々木誠先生、石橋弘行先生らA02班班員による成果報告が行われた。最後のセッションでは金井求先生、白川誠司先生、新藤充先生らA01班による発表が行われ、橋本俊一先生（A02班班長）による挨拶で成果報告会は閉会となった。会全体を通じて新しい反応集積化法、特にフロー合成に関する情報交換が活発に行われ、新しい有機合成手法を開拓する機運の高まりを感じさせる充実した成果報告会であった。



（文責 野上敏材）

今後の予定

平成22年度第2回成果報告会

平成23年1月29（土）～30日（日）
早稲田大学（西早稲田キャンパス）
外国人招待講演者と班員による成果報告

第3回若手シンポジウム

九州地区での開催を予定

平成23年度第1回成果報告会

北海道地区での開催を予定

公募研究 紹介

A01 班 反応集積化法の構築

研究代表	浅尾 直樹 (東北大学)
研究課題	ナノポーラス金属触媒を用いた反応集積化法の開発
研究代表	跡部 真人 (横浜国立大学)
研究課題	マイクロリアクター内の液-液平行流を活用する電解発生活性種の時間的・空間的制御
研究代表	網井 秀樹 (群馬大学)
研究課題	集積型精密制御法による含フッ素活性種の創製とその高次応用
研究代表	稲永 純二 (九州大学)
研究課題	タンデム触媒反応系の開発とフロー型連続触媒反応システムの構築
研究代表	魚住 泰広 (分子科学研究所)
研究課題	触媒膜導入マイクロ流路反応デバイスの創製
研究代表	大江 浩一 (京都大学)
研究課題	縮合・環化異性化タンデム型反応を利用した複素環の集積化
研究代表	大嶋 孝志 (九州大学)
研究課題	環境調和型直接変換反応の集積化を基軸とした含窒素化合物の新規不斉合成法の開発
研究代表	垣内 喜代三 (奈良先端科学技術大学院大学)
研究課題	集積化チップを用いた有機光反応の革新的手法の開拓
研究代表	垣内 史敏 (慶應義塾大学)
研究課題	電解反応と遷移金属触媒反応の組合せを駆使した反応集積化
研究代表	金井 求 (東京大学)
研究課題	不斉触媒反応集積化による医薬分子合成の革新
研究代表	神戸 宣明 (大阪大学)
研究課題	アニオン性不安定活性種の創成と制御並びに合成化学的活用法の開発
研究代表	笹井 宏明 (大阪大学)
研究課題	新規多点制御型有機分子触媒の創製を基盤とするドミノ型反応の開発
研究代表	澤村 正也 (北海道大学)
研究課題	シリカ担持配位子をプラットフォームとする遷移金属触媒の集積化
研究代表	清水 真 (三重大学)
研究課題	共役イミンへの付加反応を基盤とする反応の集積化と応用
研究代表	白川 誠司 (京都大学)
研究課題	キラル相間移動触媒反応を基軸とした効率的有用化合物合成法の開発

研究代表	新藤 充 (九州大学)
研究課題	機能性炭素反応剤を用いた集積化反応の高度複合化研究
研究代表	徳永 信 (九州大学)
研究課題	固体触媒の担体と金属両方を活性種として用いる反応集積化
研究代表	友岡 克彦 (九州大学)
研究課題	アルケンの集積型官能基化法
研究代表	馬場 章夫 (大阪大学)
研究課題	マルチ機能ルイス酸触媒による同一時空間反応の開発
研究代表	布施 新一郎 (東京工業大学)
研究課題	一酸化炭素ナノバブルを活用するフロー系超高効率連続的カルボニル化反応の開発
研究代表	三木 一司 (物質・材料研究機構)
研究課題	近接場増強型光化学反応の空間・時間集積化
研究代表	光藤 耕一 (岡山大学)
研究課題	電気的スイッチにより制御された π 共役系分子の集積的構築法の開発
研究代表	宮村 浩之 (東京大学)
研究課題	分子状酸素を用いる酸化反応を基盤とする超効率的フローシステムの開発
研究代表	村井 利昭 (岐阜大学)
研究課題	チオカルボニル基を基軸とする多成分連結反応による反応集積化法の開発

A02 班 生物活性物質の集積合成

研究代表	石橋 弘行 (金沢大学)
研究課題	タンデムラジカル環化反応を用いるアルカロイド合成
研究代表	大石 徹 (九州大学)
研究課題	梯子状ポリエーテル天然物のマイクロフロー合成
研究代表	大野 浩章 (京都大学)
研究課題	触媒的多成分反応・高原子効率反応の高度集積化と創薬展開
研究代表	勝村 成雄 (関西学院大学)
研究課題	実践的アルカロイド合成法としての新規ワンポット不斉アザ環化反応の開発と展開
研究代表	草間 博之 (東京工業大学)
研究課題	アルキンの求電子的活性化に基づく連続環化反応の開発と生物活性物質の高効率合成
研究代表	佐々木 誠 (東北大学)
研究課題	反応集積化に基づく海産マクロリド天然物の実践的全合成
研究代表	柴田 哲男 (名古屋工業大学)
研究課題	含フッ素生理活性物質の集積合成

研究代表	高須 清誠 (京都大学)
研究課題	タンデム触媒系を用いた単行程高度分子変換法の開発と生理活性物質合成への応用
研究代表	土井 隆行 (東北大学)
研究課題	フロー系を用いる骨格形成反応の開発研究
研究代表	畑山 範 (長崎大学)
研究課題	ワンポット連続反応を基盤とするグルタミン酸受容体作用天然物の高効率合成
研究代表	三浦 智也 (京都大学)
研究課題	反応集積化を活用した含窒素ヘテロ環構築反応の開発

A03 班 機能性物質の集積合成

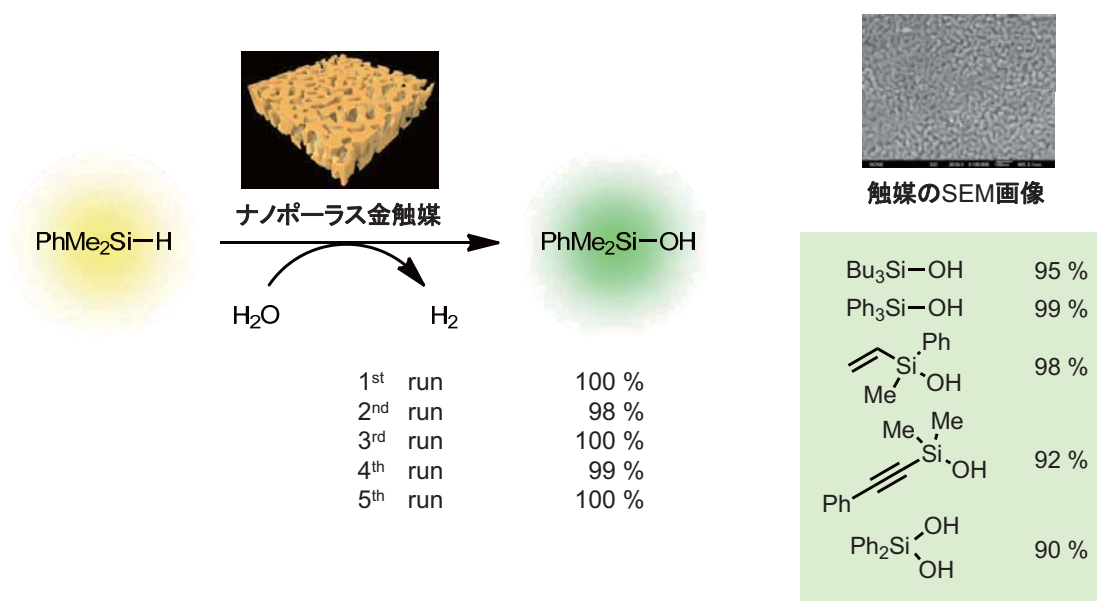
研究代表	市川 淳士 (筑波大学)
研究課題	ドミノカチオン環化を基軸とするヘリセン・アセン類の自在合成
研究代表	伊與田 正彦 (首都大学東京)
研究課題	巨大環状ポリアレーンおよび巨大環状ヘテロポリアレーンの反応集積化による合成
研究代表	高田 十志和 (東京工業大学)
研究課題	空間連結を基盤とする触媒系の設計と分子モーター、高分子合成への応用
研究代表	辻 康之 (京都大学)
研究課題	長鎖ポリエーテル基により包み囲まれた遷移金属触媒中心による反応集積化
研究代表	豊田 真司 (岡山理科大学)
研究課題	集積アルキニル化による機能性芳香族アセチレンの高効率合成
研究代表	畠山 琢次 (京都大学)
研究課題	多重ビアリールカップリングを鍵としたヘテログラフェン類縁体の集積合成
研究代表	羽村 季之 (関西学院大学)
研究課題	高反応性分子の自発的反応集積化法の開発と新規機能性分子の創製
研究代表	樋口 弘行 (富山大学)
研究課題	新規なポルフィリン-フェロセン誘導体の合成及び機能物性制御のための集積化研究
研究代表	三浦 雅博 (大阪大学)
研究課題	触媒的連続置換反応による多置換縮合芳香族化合物の集積合成
研究代表	依光 英樹 (京都大学)
研究課題	ポルフィリン類の集積型自在合成

A01班 「反応集積化法の構築」

固体触媒反応の集積化: 浅尾 直樹(東北大学原子分子材料科学高等研究機構・教授)

「ナノポーラス金属触媒を用いた反応集積化法の開発」

平均細孔サイズ30nmのナノポーラス金薄片を調整し、水による有機シランの酸化反応の触媒として利用した結果、有機シラノールが収率よく得られることを見出し、触媒の耐久性も高いことを明らかにした。

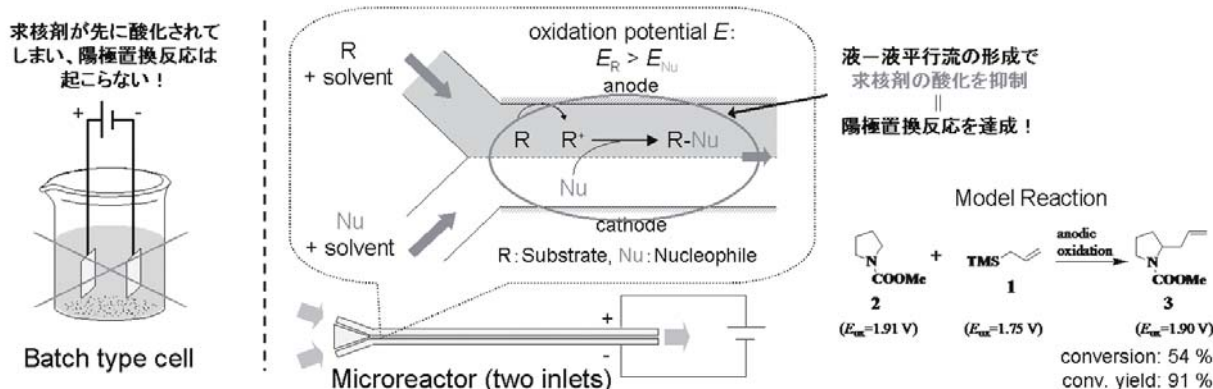


A01班 「反応集積化法の構築」

マイクロリアクター内の液-液平行流を活用する電解発生活性種の時間的・空間的制御:
跡部 真人(横浜国立大学大学院環境情報研究院・教授)

「求核剤の酸化電位に依存しない陽極置換反応システムの開発」

マイクロリアクター内へ2方向から溶液を導入して液-液平行流を形成させ、基質のみを含む電解液の層流を陽極側に、求核剤のみを含む電解液の層流を陰極側に設定したところ、下図に示すような求核剤の方が酸化され易いモデル反応においても基質のみを優先的に酸化させることに成功した。しかも、リアクター内の流路は非常に微小であることから、生じた高活性なカチオン中間体は分解することなく求核剤にまで到達することができ、結果として目的の陽極置換体が高収率で得られた。



1) Horii, D.; Fuchigami, T.; Atobe, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11692-11693.

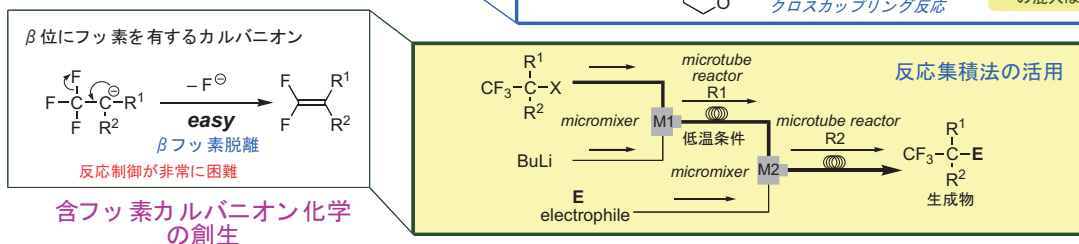
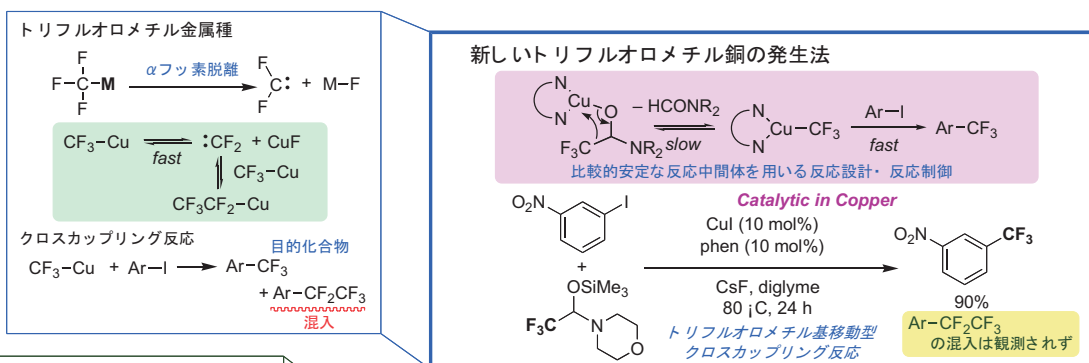
2) Horii, D.; Amemiya, F.; Fuchigami, T.; Atobe, M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10382-10387.

A01班 「反応集積化法の構築」

集積型精密制御法による含フッ素活性種の創製とその高次応用：
網井 秀樹（群馬大学大学院工学研究科・教授）

「含フッ素求核種発生の自在制御とその応用」

求核的な含フッ素官能基導入反応は、合成化学的に汎用性が高いため、フッ素化合物合成の強力な手法である。反応集積化法などの高度な精密反応制御を活用して「不安定含フッ素求核種」の非破壊的発生並びにその合成化学的応用に挑戦する。

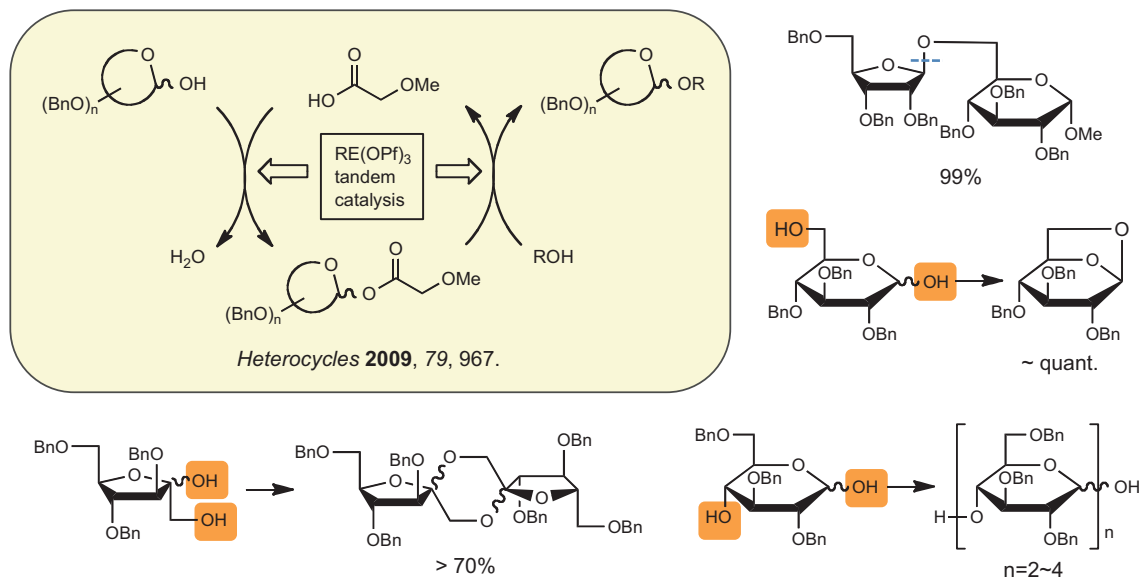


A01班 「反応集積化法の構築」

触媒反応系の集積化: 稲永 純二（九州大学先導物質化学研究所・教授）

「ワンポットタンデム触媒反応によるグリコシル化:オリゴ糖合成への展開」

単一フラスコ中で2つの触媒反応が連続して進行する1-ヒドロキシ糖の直接的O-グリコシル化反応を実現し、本触媒反応を利用してオリゴ糖の1段合成に挑戦中である。

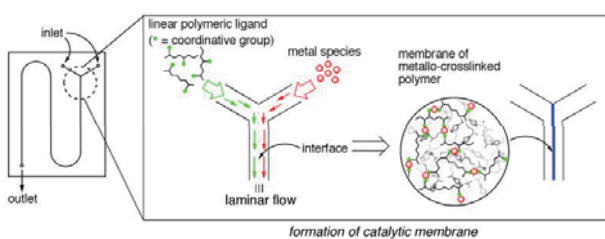


A01班 「反応集積化法の構築」

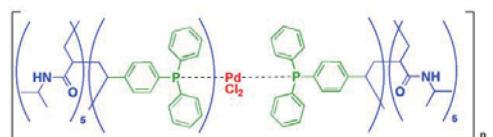
集積反応デバイス: 魚住 泰広(分子科学研究所・教授)

「触媒膜導入マイクロ流路反応デバイスの創製」

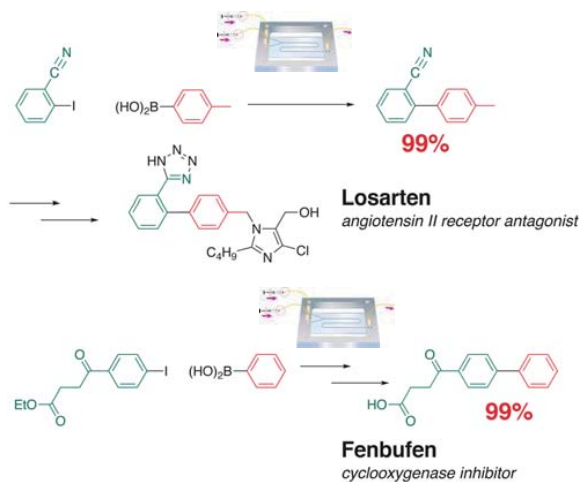
マイクロな流路内に触媒機能膜を独自の“ship-in-a-bottle”型で構築しフロー型反応デバイスとする新手法を提案する。このマイクロ流路反応デバイスを利用した化学反応では、基質・触媒などが空間的に集積されることで圧倒的な短時間で分子構造変換が実現する。



層流現象を利用した触媒膜の“ship-in-a-bottle”型構築の概念図



実際のマイクロ流路(左: ガラスチップ)と導入した触媒膜の分子構造(上)



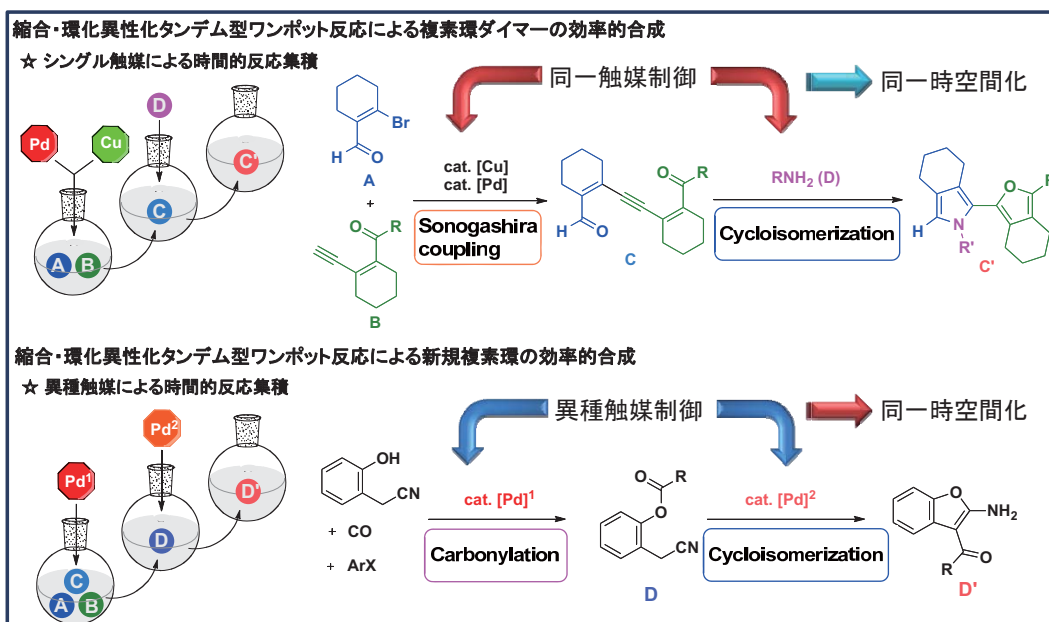
Chem. Commun. 2009, 5594; Chem. Eur. J. 2010, 16, 11311.

A01班 「反応集積化法の構築」

触媒反応の集積化: 大江 浩一(京都大学大学院工学研究科・教授)

「触媒反応の時間的集積化: 縮合・環化異性化タンデム型反応を利用した複素環合成」

縮合反応(アルコキシカルボニル化または菌頭カップリング)と環化異性化反応が連続的に進行するタンデム型触媒反応を利用して、新規複素環のワンポット合成を達成した。

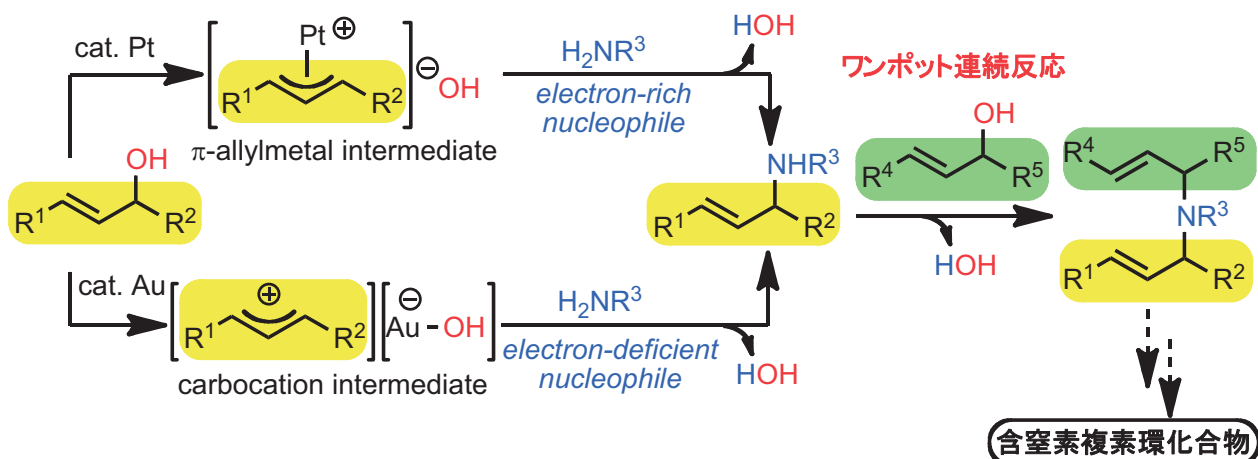


A01班 「反応集積化法の構築」

環境調和型直接反応の集積化: 大嶋 孝志(九州大学大学院薬学研究院・教授)

「水酸基の触媒的 direct 置換反応: 時間的反應集積化と含窒素複素環化合物合成への展開」

水酸基の触媒的 direct 置換反応¹の集積化による含窒素複素環化合物の環境調和型合成を目的とし、まず、その基盤となる(1)求核剤の拡張²、(2)モノ置換反応の選択性の向上、(3)分子内反応への展開に関する検討を行い、反応条件および触媒系を変えることで、様々な窒素求核剤のモノアリル化反応を促進することに成功した。



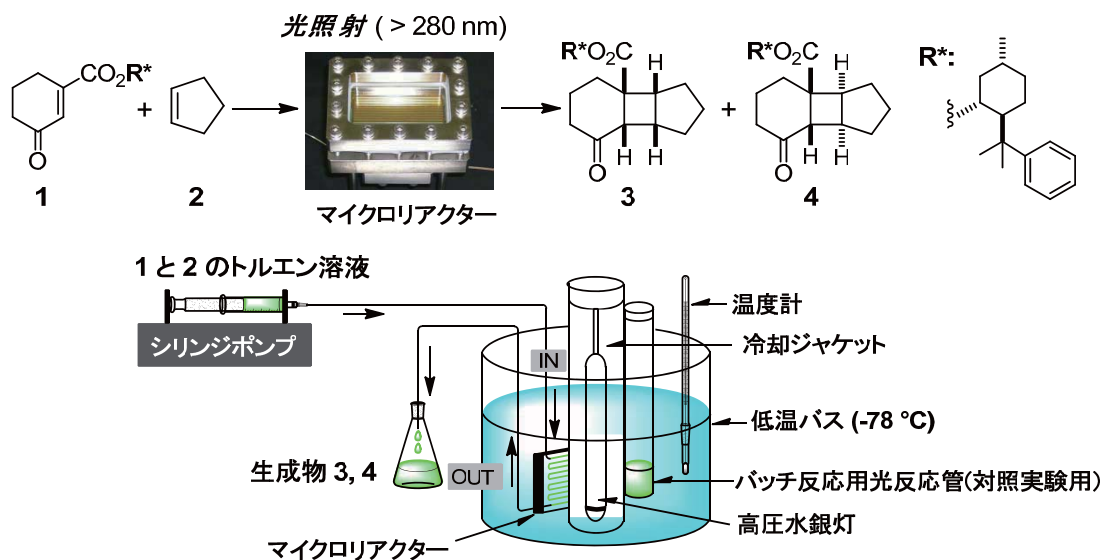
¹ *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317. ² *Manuscript in preparation.*

A01班 「反応集積化法の構築」

光反応の集積化: 垣内 喜代三(奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科・教授)

「マイクロリアクターを用いた不斉[2+2]光付加環化反応」

最近見出した不斉[2+2]光付加環化反応の極めて高い立体選択性の発現機構を解明し(*Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 748)、マイクロリアクターを用いたフロー光反応システムに展開した結果、反応時間の短縮と選択性の向上が実現した。



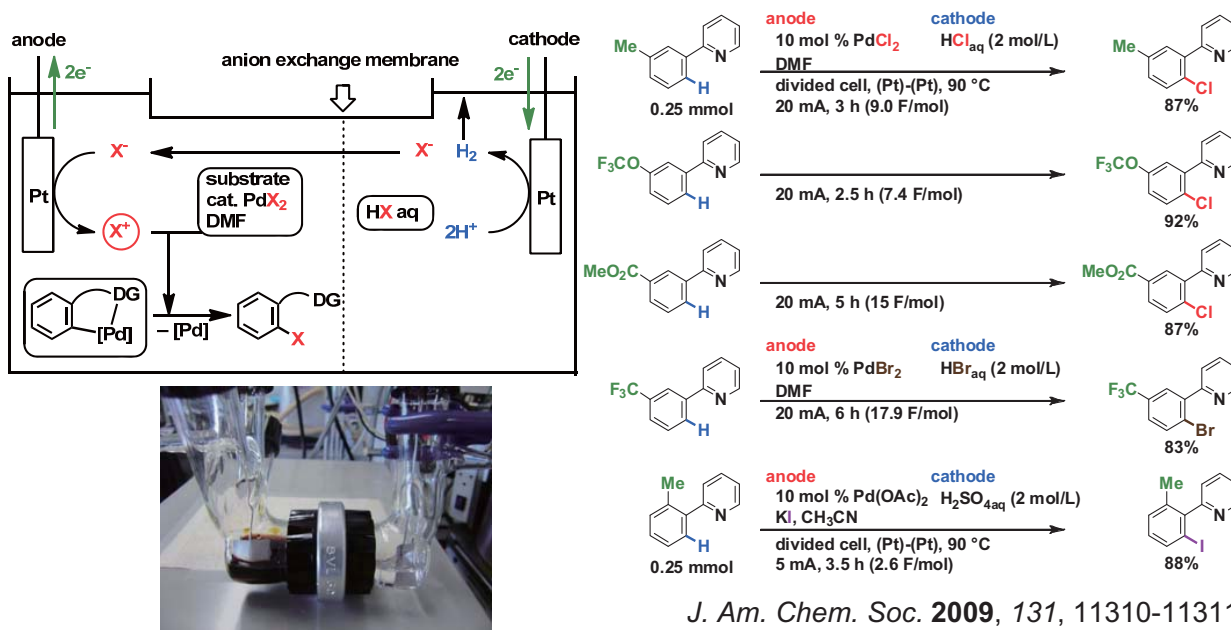
Chem. Lett. **2010**, *39*, 828.

A01班 「反応集積化法の構築」

触媒反応の集積化: 垣内 史敏(慶應義塾大学工学部・教授)

「電解反応と遷移金属触媒反応の組合せを駆使した反応集積化」

遷移金属錯体による炭素-水素結合の切断と電解酸化反応により系中でハロニウムイオンを発生を組み合わせることにより、芳香環へのハロゲン置換基の触媒的導入を時間的反應集積化して達成した。

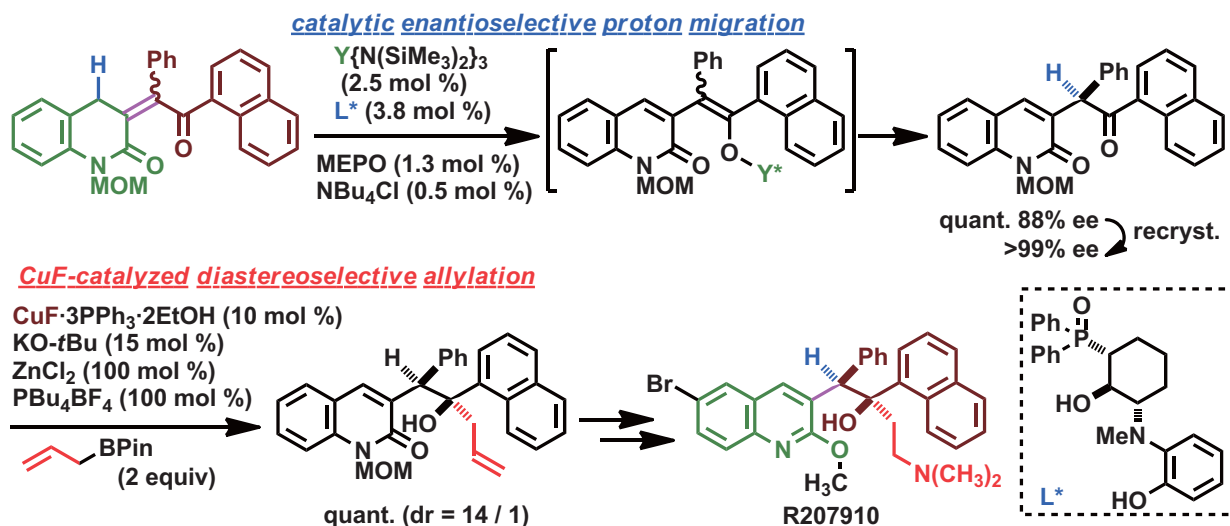


A01班 「反応集積化法の構築」

不斉触媒反応集積化による医薬分子合成の革新: 金井 求(東京大学大学院薬学系研究科・教授)

「抗結核薬リードR207910の触媒的不斉合成」

2種類の触媒反応(イットリウム触媒による不斉プロトン転位反応とフツ化銅触媒によるジアステレオ選択的アリル化反応)を組み合わせることにより、抗結核薬リードR207910の触媒的不斉合成を達成した。



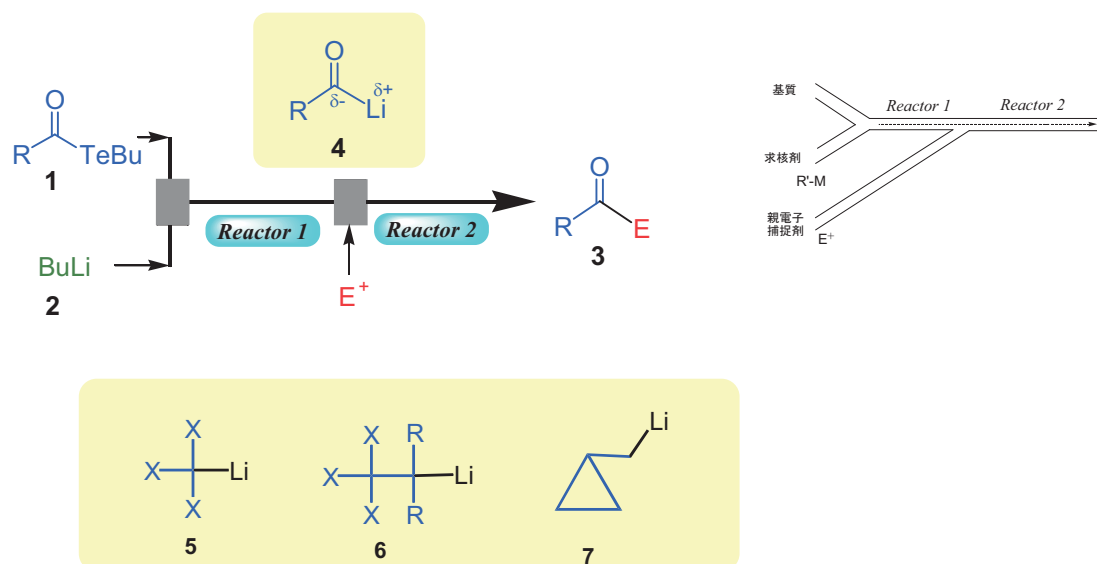
Saga, Motoki, Makino, Shimizu, Kanai, Shibasaki *JACS* 2010, *132*, 7905.

A01班 「反応集積化法の構築」

空間的・時間的集積化: 神戸 宣明(大阪大学大学院工学研究科・教授)

「アニオン性不安定活性種の創成と制御並びに合成化学的活用法の開発」

マイクロリアクターを利用し、極性反転種(4)のほか、寿命の短い不安定活性種(5-7窓)を高拡散条件下で瞬時に発生させ、またこれを短時間のうちに捕捉することにより、通常の方法では、合成中間体として利用が困難である不安定活性種の応用技術を開発する。

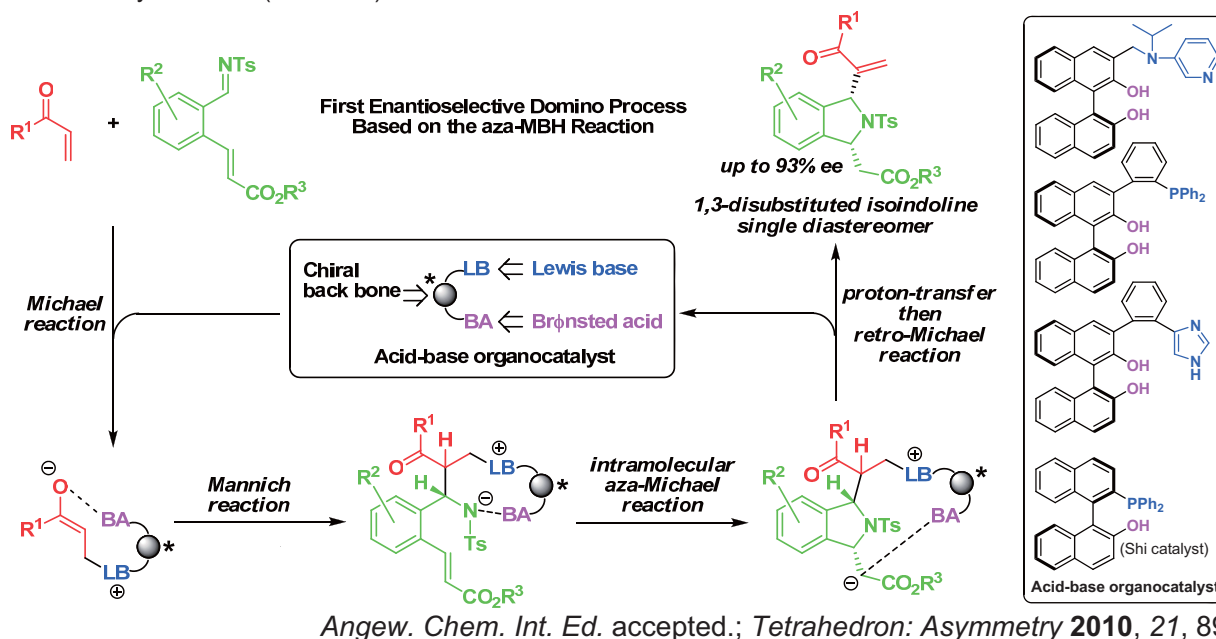


A01班 「反応集積化法の構築」

笹井 宏明(大阪大学産業科学研究所・教授)

「新規多点制御型有機分子触媒の創製を基盤とするドミノ型反応の開発」

触媒分子に酸性および塩基性官能基を導入した有機分子触媒により、イミンとエノンとの付加反応であるaza-Morita-Baylis-Hillman(aza-MBH)型ドミノ反応を高エナンチオ選択的に促進させることに初めて成功した。

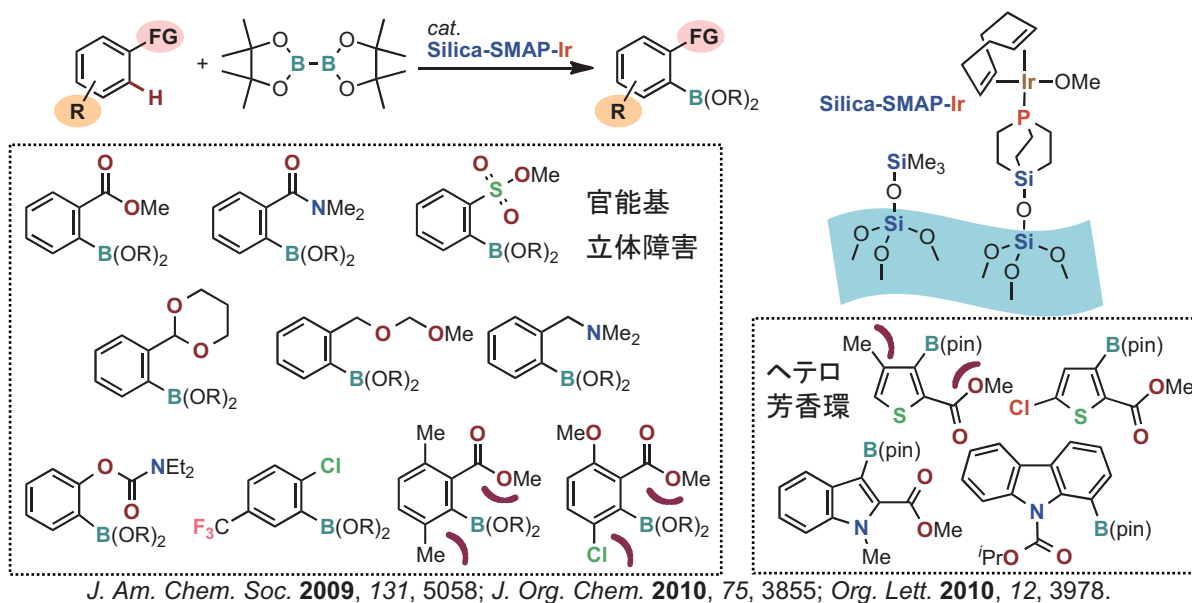


A01班 「反応集積化法の構築」

遷移金属触媒の集積化: 澤村 正也(北海道大学大学院理学研究院・教授)

「シリカ担持配位子をプラットフォームとする遷移金属触媒の集積化」

シリカ担持モノホスフィンSilica-SMAPを配位子とするIr錯体を触媒として、官能基化芳香族化合物のオルト位選択的C-Hボウ素化反応が優れた位置選択性で進行することを見出した。様々な官能基が配向基として働くこと、立体障害に高い寛容性を示すことが特徴である。ヘテロ芳香族化合物の反応にも適用できる。

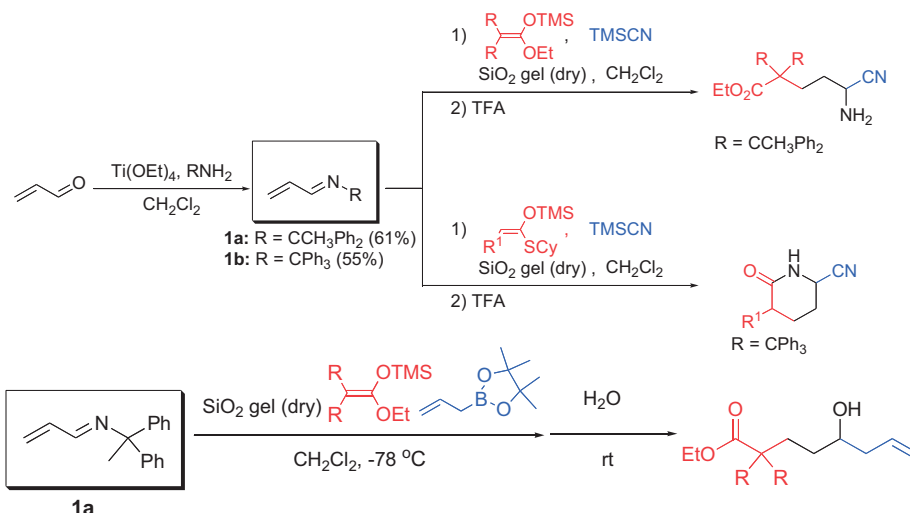


A01班 「反応集積化法の構築」

タンデム反応: 清水 真(三重大大学大学院工学研究科・教授)

「共役イミンへの付加反応を基盤とする反応の集積化と応用」

アリリデンアミンの合成法を開発し、二重求核付加反応に用いたところ、反応剤を選択することにより δ -アミノエステルおよびピペリジン-2-オンが高収率で得られた。さらに適量の水の存在下ではアクロレイン等価体として、タンデム付加反応に用いる事ができる。



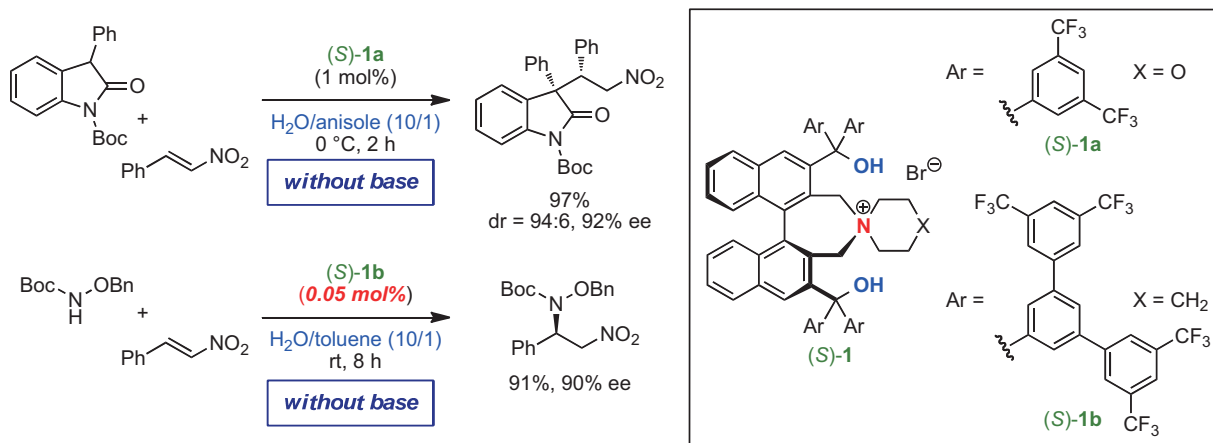
Org. Lett., **2010**, 12, 3571.
Eur. J. Org. Chem., **2009**, 4073.

A01班 「反応集積化法の構築」

相間移動触媒反応の集積化: 白川 誠司(京都大学大学院理学研究科・特定准教授)

「キラル相間移動触媒反応を基軸とした効率的有用化合物合成法の開発」

外部塩基の添加を一切必要とせず、中性条件下で反応が実施できる新たなキラル相間移動触媒反応系を創出した。本反応系では、二官能性キラル相間移動触媒(S)-1存在下、水/有機溶媒二相系で反応を実施することで、高立体選択的に有用化合物の不斉合成が行える。



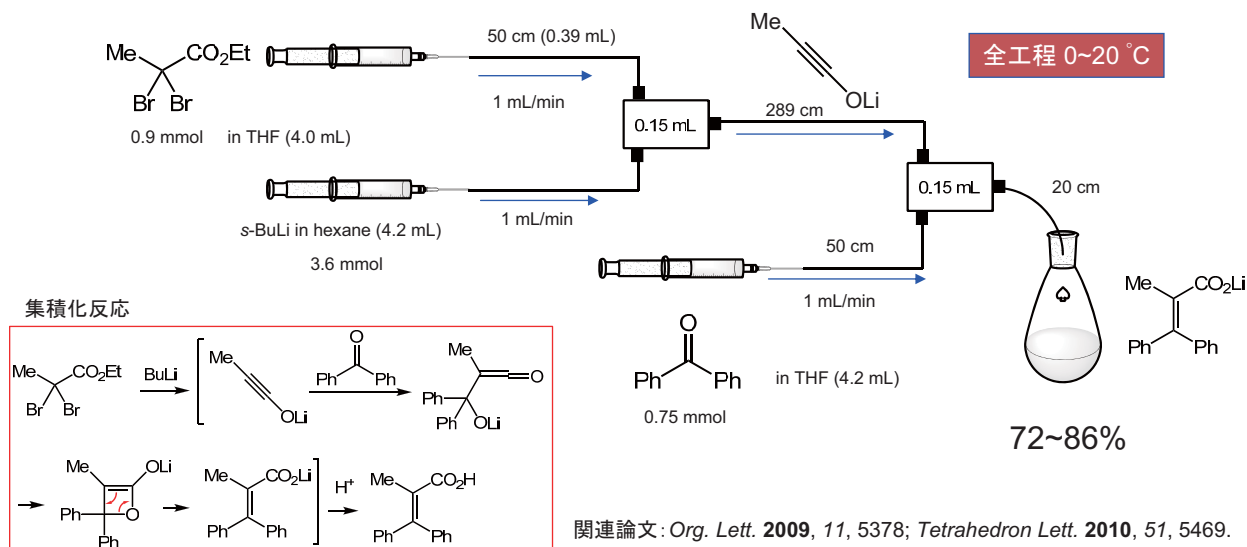
He, R.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620.

A01班 「反応集積化法の構築」

機能性炭素反応剤の複合化: 新藤 充(九州大学先端物質化学研究所・教授)

「機能性炭素反応剤を用いた集積化反応の高度複合化研究」

機能性炭素反応剤であるイノラートをカルボニルと反応させると付加-環化に引き続く電子環状開環反応により多置換オレフィンを与える(総説: Synlett)。イノラートの生成を含めたこの一連の集積化反応のマイクロリアクターによる空間的集積化に成功した。低温冷却が不要である点が特徴的である。

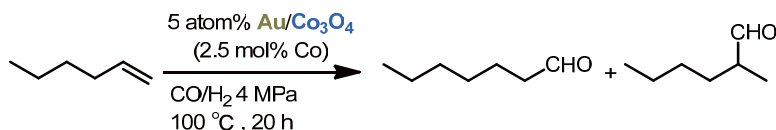


A01班 「反応集積化法の構築」

固体触媒反応の集積化: 徳永 信(九州大学大学院理学研究院・教授)

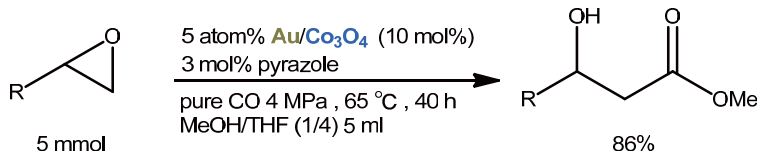
「固体触媒の担体と金属両方を活性種として用いる反応集積化」

酸化担持金ナノ粒子触媒を、水素や合成ガス(一酸化炭素+水素)雰囲気下に置くと担体である酸化物が還元され、担体酸化物由来の活性種が発生する。この活性種は、例えばコバルトカルボニルの代替になり、より温和な条件で反応を行えるなどの特徴をもつ。ナノ粒子と担体由来活性種の両方を活用した反応集積化を図る。



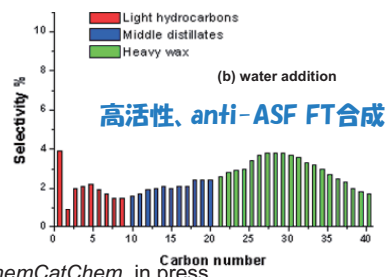
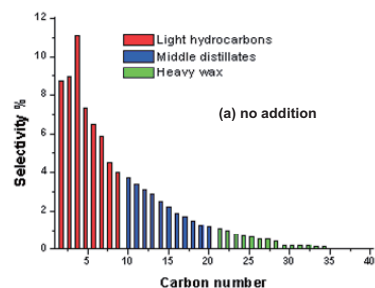
ヒドロホルミル化

均一系触媒 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ではコバルトのメタル化を防ぐのに30MPa必要



エポキシドのアルコキシカルボニル化

均一系触媒 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ は精製しないと再現性、収率低下



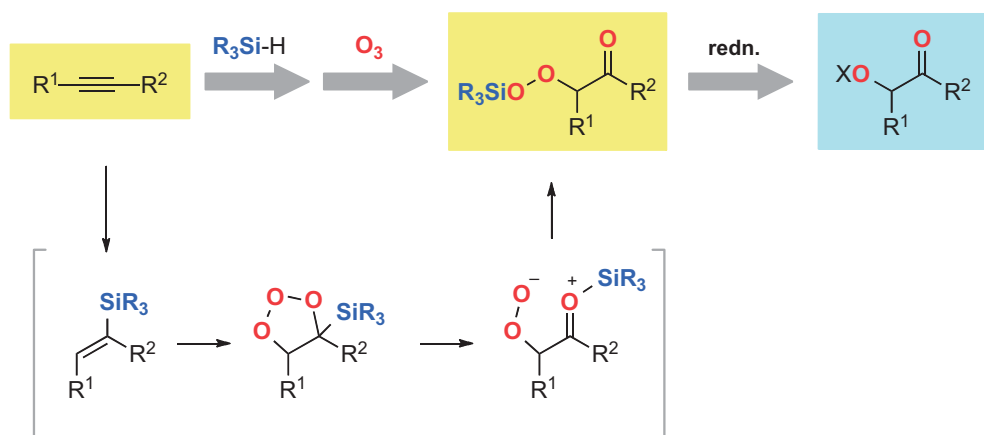
Org. Lett., 2009, 11, 5162-5165. Appl. Catal. B, 2009, 92, 411-421. ChemCatChem, in press.

A01班 「反応集積化法の構築」

アルケンの集積型官能基化法: 友岡 克彦(九州大学先導物質化学研究所・教授)

「オゾンによるアルケンの付加型酸化反応を基盤とした集積型官能基化法の開発」

ヒドロシリル化反応と付加型オゾン酸化反応を組み合わせた集積型酸素官能基化法を開発した。これにより、アルキンからアシロインを簡便に合成することに成功した。また、理論計算によって付加型オゾン酸化が第一オゾニドの[1,2]-シリル転位を経て進行していることを明らかにした。

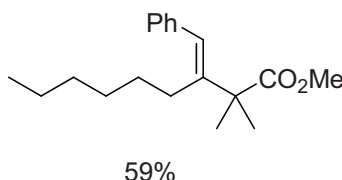
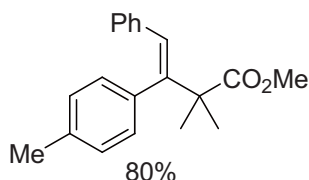
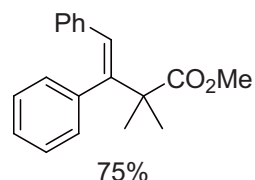
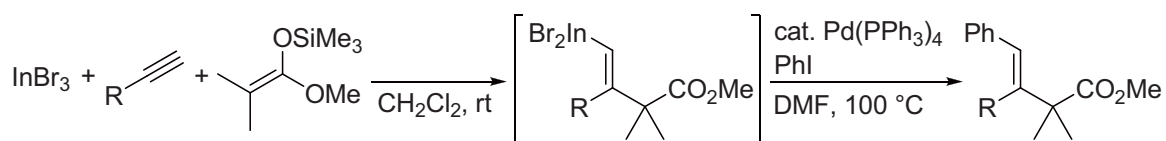


A01班 「反応集積化法の構築」

カルボメタル化・カップリング反応の集積化: 馬場 章夫(大阪大学大学院工学研究科・教授)

「カルボインデーションとPd触媒カップリング反応による ワンポット位置・立体選択的三置換アルケン合成」

臭化インジウム、アルキンとシリルケテンアセタールを用いたカルボインデーション反応と、Pd触媒存在下、ヨウ化アリールとのカップリング反応とを連続で行い、官能基を有する三置換アルケンを位置・立体選択的に合成することに成功した。新規で簡易なカーボメタレーション手法の開発が鍵となっている。



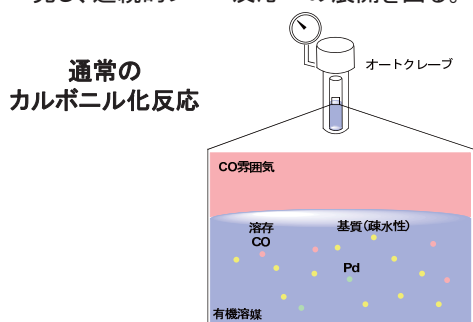
Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4577.

A01班 「反応集積化法の構築」

布施 新一郎(東京工業大学大学院工学研究科・助教)

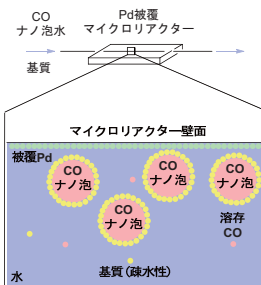
「一酸化炭素ナノバブルを活用するフロー系超高効率連続的カルボニル化反応の開発」

ナノサイズの微小な一酸化炭素バブルを含有する水を用いたフロー系での高効率なカルボニル化反応を開発し、連続的フロー反応への展開を図る。



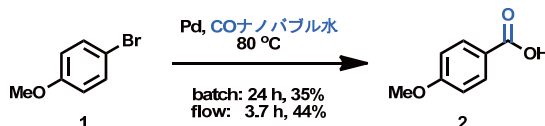
- ・気液界面が小さい
- ・Pd濃度低い。

ナノバブル水を用いる
カルボニル化反応
(作業仮説)



- ・ナノバブル利用により気液界面が増大。
- ・ナノバブル表面を反応場としたPd試薬、一酸化炭素疎水性基質の反応機会が増大。

アリールブロミド1のカルボニル化反応を検討したところ、ナノバブル水を一酸化炭素源とした反応が進行し、バッチ条件では35%で、フロー条件では、6分の1以下の反応時間で44%で目的物2が得られた。

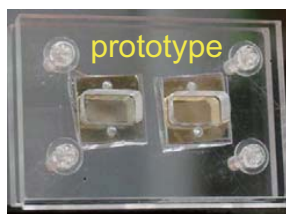
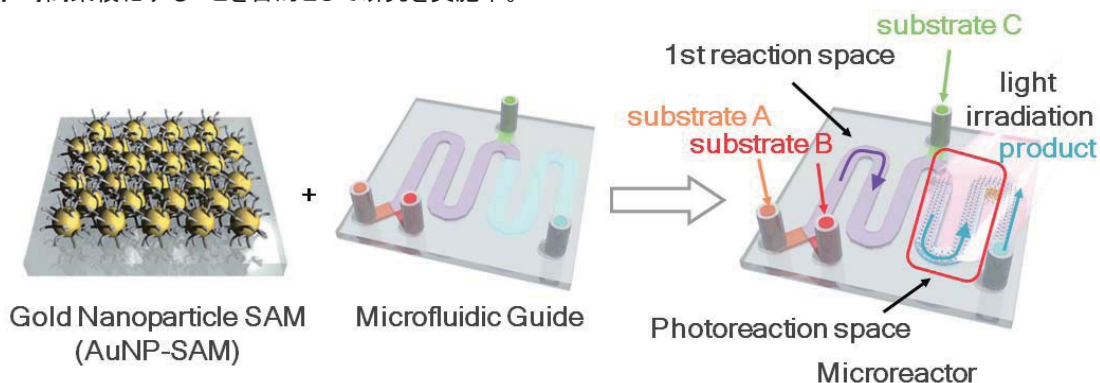


A01班 「反応集積化法の構築」

近接場増強型光化学反応の空間・時間集積化
 三木 一司(物質・材料研究機構ナノ有機センター・グループリーダー)

「フロー合成法に基づく極短時間タンデム合成系に、効率的な光化学反応を空間・時間集積化」

金属ナノ粒子二次元アレイを高効率に光化学反応を促進する近接場増強型反応場として捉え、これをマイクロ流体デバイスに組み込むことで、フロー合成法に基づく極短時間タンデム合成系に、効率的な光化学反応を空間・時間集積化することを目的として研究を実施中。



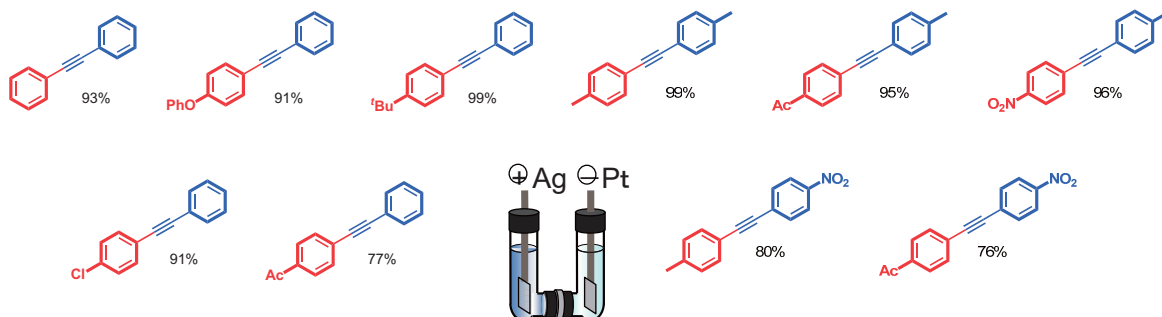
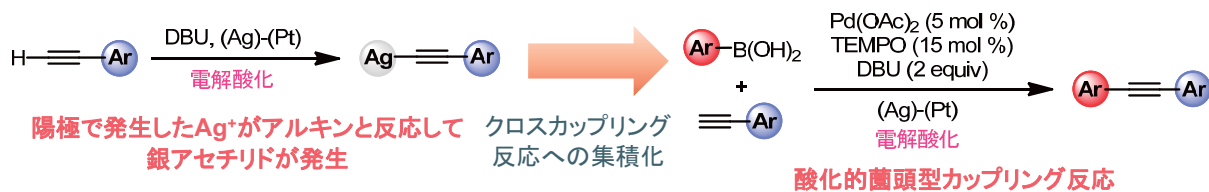
Applied Physics Letters 2010, 97, in press.

A01班 「反応集積化法の構築」

有機電気化学と有機金属化学の集積化: 光藤 耕一(岡山大学大学院自然科学研究科・助教)

「Pd触媒を用いたアルキンとアリアルボロン酸の電気化学的クロスカップリング反応」

電気化学的な銀アセチリド発生プロセスを開発し、これと電気化学的なPd触媒活性化プロセスを集積化することにより、アルキンとアリアルボロン酸のクロスカップリング反応を実現した。本法を用いることにより従来の反応系よりも高い反応性及び基質一般性を実現した。



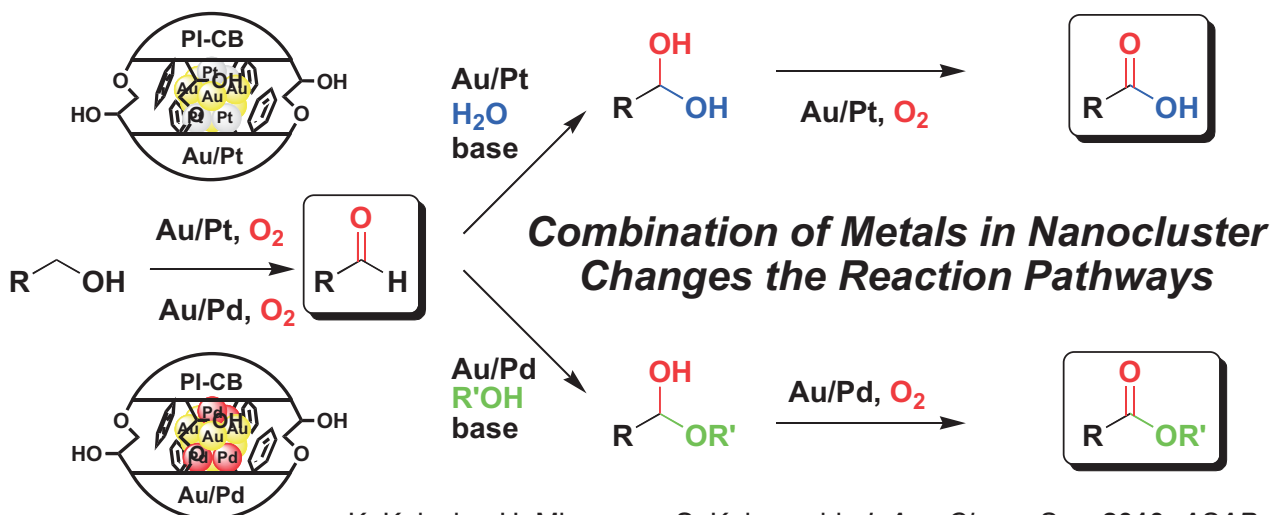
Chem. Commun. in press

A01班 「反応集積化法の構築」

分子状酸素を用いる酸化反応を基盤とする超効率的フローシステムの開発:
宮村 浩之(東京大学大学院理学系研究科・特任助教)

「二元金属ナノクラスター触媒によるアルコールの酸素酸化における反応経路の制御」

ポリスチレンを基盤とする高分子に、Au、PtもしくはAu、Pdの二元金属ナノクラスターを担持した固相触媒(PI-CB/Pt-Au, PI-CB/Pd-Au)を用いることで、穏和な条件下、アルコールの酸素酸化によりアルデヒド、エステル、カルボン酸それぞれを選択的に調製する手法を開発した。特に、酸化エステル化反応が、高分子反応場において不安定なヘミアセタール中間体を選択的に経路する、同一空間反応集積化によって達成された点は、特筆に値する。



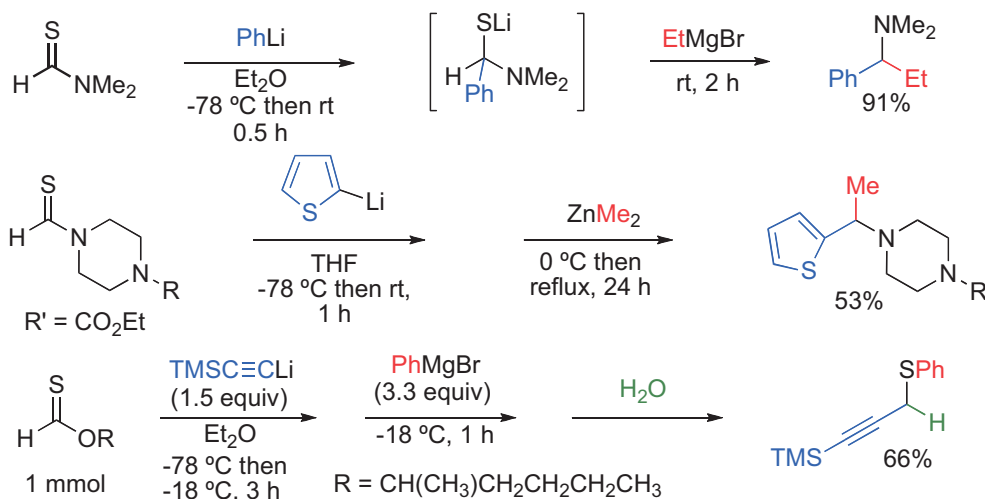
K. Kaizuka, H. Miyamura, S. Kobayashi. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, ASAP.

A01班 「反応集積化法の構築」

典型金属反応の集積化: 村井 利昭(岐阜大学工学部応用化学科・教授)

「チオカルボニル基を基軸とする多成分連結反応による反応集積化法の開発」

チオカルボニル基を基軸とする連続反応で、従来法では逐次型合成が必要な三級アミンやスルフィドを一回の反応操作で得ることができた。チオホルムアミドへの付加はSLi基が脱離基として作用し、チオホルムエステルの反応では、アルコキシ基が脱離基となり、硫黄原子は生成物に組み込まれていた。



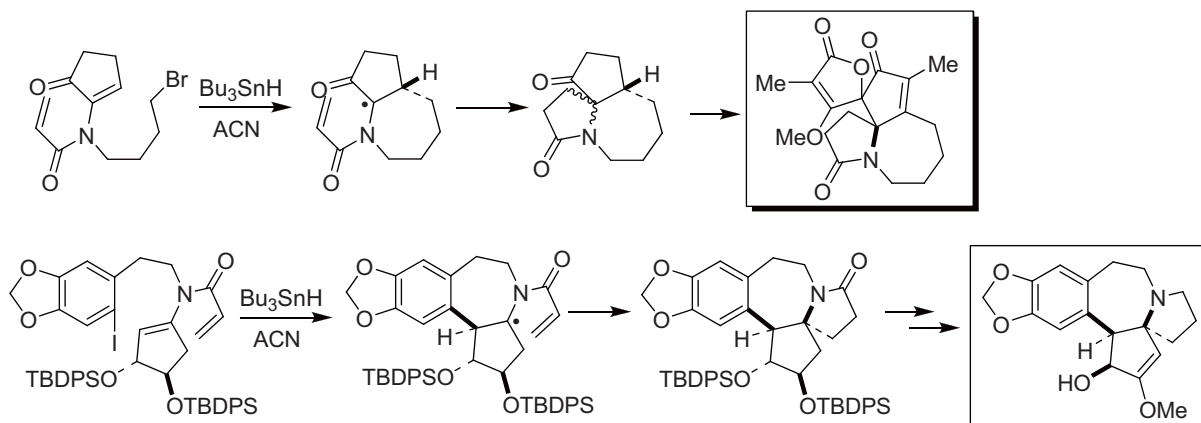
J. Org. Chem. **2009**, 74, 5703.

A02班 「生物活性物質の集積合成」

ラジカル反応の集積化: 石橋 弘行(金沢大学医薬保健研究域薬学系・教授)

「タンデムラジカル環化反応を用いるアルカロイド合成」

ラジカル反応の集積化によりエンド選択的ラジカル環化反応を見出し、これを、タンデムラジカル環化反応に応用することにより (±)-stemonamide, (-)-cephalotaxine 等アルカロイドの短工程合成法を明らかにした。



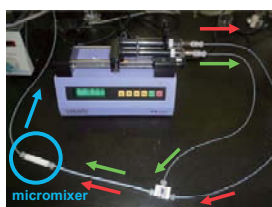
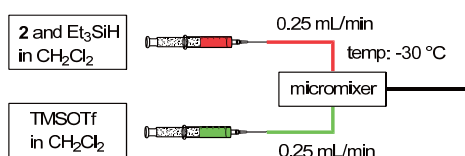
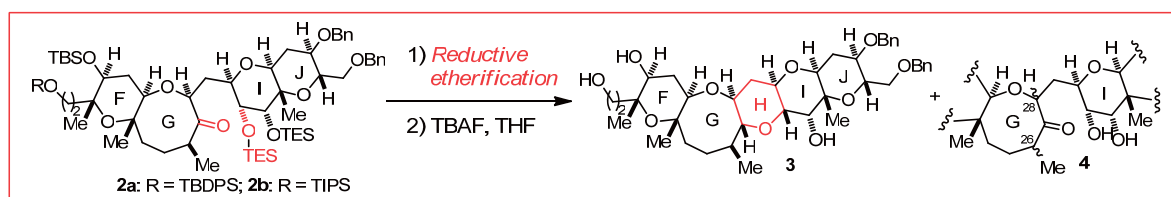
Org. Lett. 2008, 10, 197. Org. Lett. 2008, 10, 4129.

A02班 「生物活性物質の集積合成」

梯子状ポリエーテル合成の集積化: 大石 徹(九州大学大学院理学研究院・教授)

「梯子状ポリエーテル天然物のマイクロフロー合成」

還元的エーテル化によるイェットキシンのFGHI環部の合成では、反応スケールの増加に伴い収率が低下した。マイクロフローリアクターを用いることで、基質の量に依存せず80%以上の収率を得ることに成功した。



	Substrate (mg)	Lewis acid	Temp./°C	Yield/%	
				3	4
Batch	2a (20)	TMSOTf	-78 to -50	81	-
	2a (121)	TMSOTf	-78 to -50	19	73
	2a (26)	BF ₃ ·OEt ₂	-50 to -18	86	-
	2a (135)	BF ₃ ·OEt ₂	-50 to -18	47	41
Microflow	2b (138)	TMSOTf	-30	82	-
	2a (405)	TMSOTf	-30	81	-
	2b (1523)	TMSOTf	-30	86	-

Chem. Lett. 2010, 39, 108.

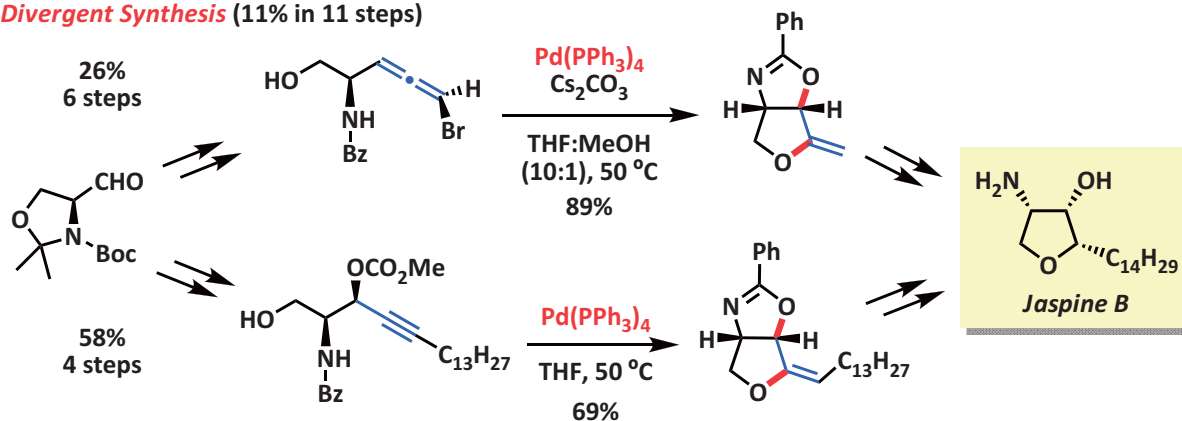
A02班 「生物活性物質の集積合成」

触媒的多成分反応・高原子効率反応の高度集積化と創薬展開:
大野 浩章(京都大学大学院薬学研究科・准教授)

「時空間反応集積化による環構築・立体選択的官能基化を基盤としたJaspine Bの短工程合成

ブロモアレンやプロパルギル化合物がアリルジカチオン等価体として機能する反応性を用いて、Jaspine BのTHF環構築と立体選択的な酸素官能基の導入を一挙に行うことに成功した。本反応により、Garner'sアルデヒドを出発原料としたJaspine Bの多様性指向型合成及び短工程合成が可能となった。

Divergent Synthesis (11% in 11 steps)



Straightforward Synthesis (26% in 7 steps)

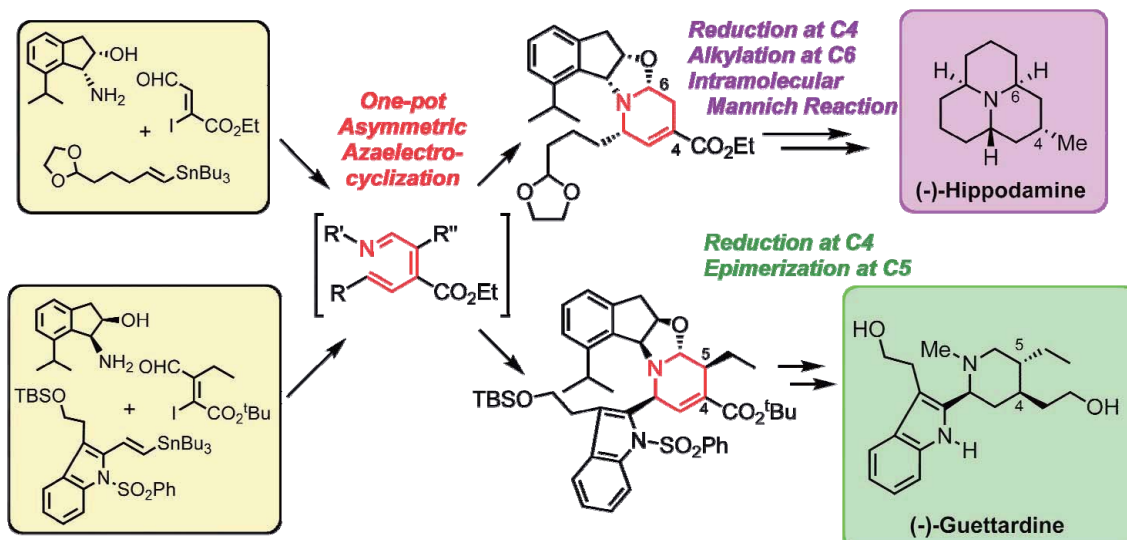
Org. Lett. 2009, 11, 4478; J. Org. Chem. 2010, 75, 3831.

A02班 「生物活性物質の集積合成」

実践的アルカロイド合成法としての新規ワンポット不斉アザ環化反応の開発と展開:
勝村 成雄(関西学院大学理工学部・教授)

「ワンポット不斉アザ電子環状反応を用いた(-)-ヒッポダミンおよび(-)-グエタルジンの全合成」

時間的反應集積化による三成分連結ワンポット不斉アザ電子環状反応は、独自に開発した不斉窒素源を用い平衡反応の利用により、立体化学を高度に制御しながら多置換ピペリジン誘導体を与える。この合成法の一般性と有用性を示すため、アザフェナレンおよびインドールアルカロイドの不斉全合成を達成した。

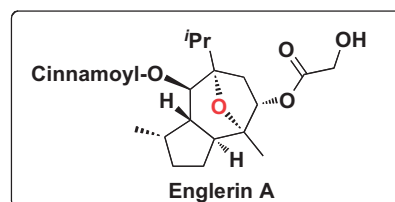
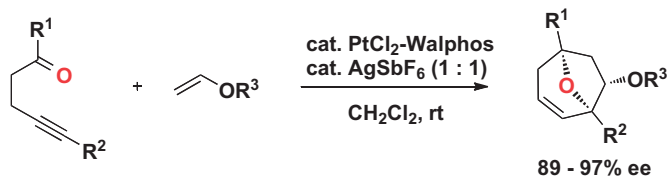
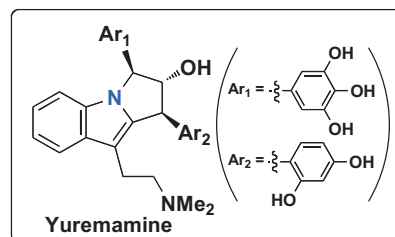
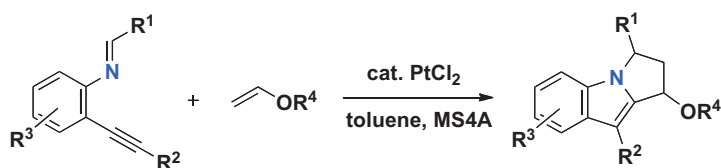


A02班 「生物活性物質の集積合成」

アルキンの求電子的活性化に基づく連続環化反応の開発と生物活性物質の高効率合成:
草間 博之 (東京工業大学大学院理工学研究科・准教授)

「白金含有イリド種を経由する多環性骨格構築手法」

白金触媒によって求電子的に活性化されたアルキンに対するイミンあるいはカルボニルの付加により、白金部位を有するアゾメチンイリド、カルボニルイリドがそれぞれ生じる。これらはイリドとしての性質とカルベン錯体としての性質を併せ持つ興味深い化学種であり、電子豊富アルケンとの反応により多環性化合物を一挙に生成する。



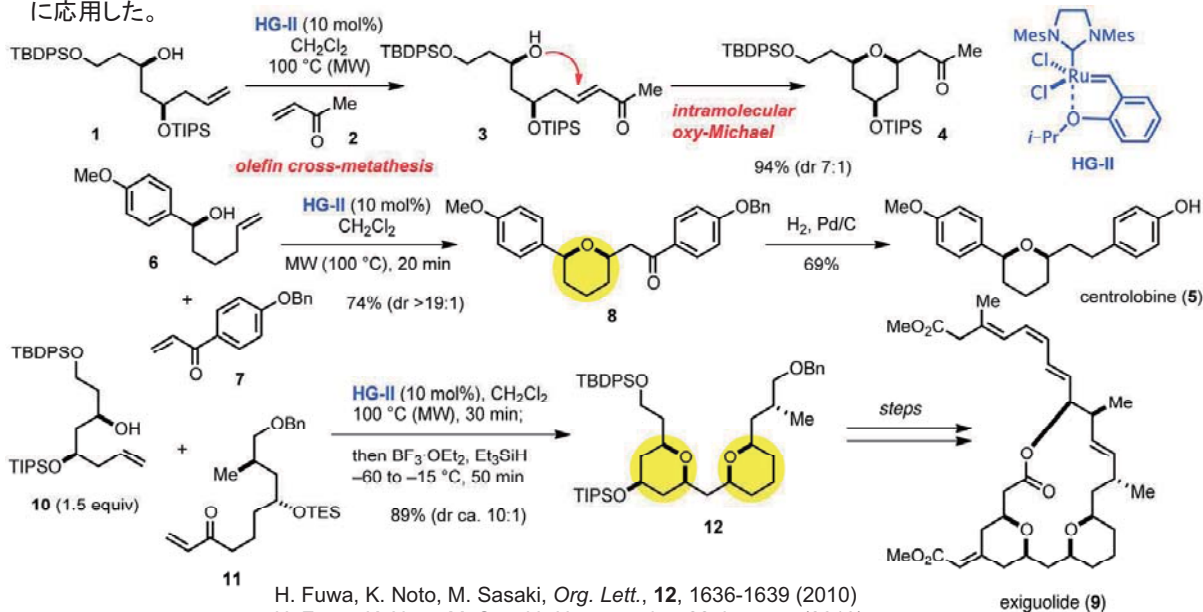
J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 8842.

A02班 「生物活性物質の集積合成」

反応集積化に基づく海産マクロリド天然物の実践的全合成:
佐々木 誠 (東北大学大学院生命科学研究科・教授)

「同一時空間集積化によるテトラヒドロピラン環構築法と天然物全合成への展開」

交差メタセシス反応によるエノンの合成と続く分子内oxy-Michael反応を連続的に行う同一時空間反応集積化による2,6-シス置換テトラヒドロピラン環構築法を新たに開発し、セントロロビン、イグジグオリドなどの天然物合成に応用した。

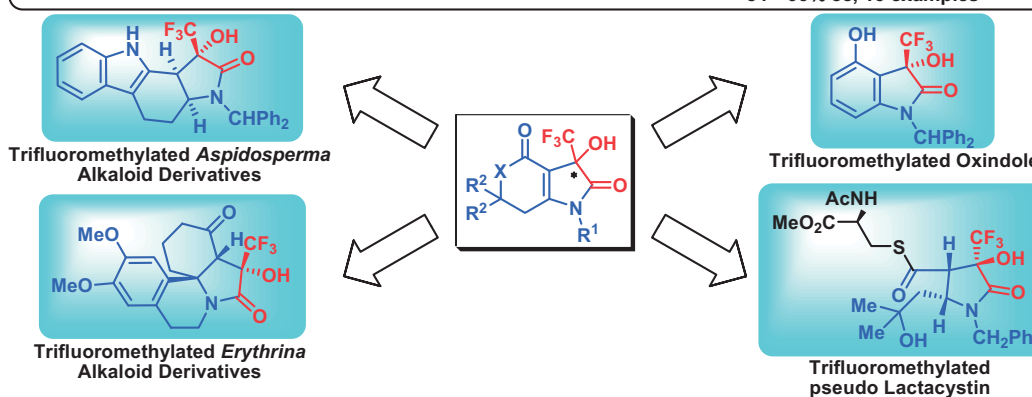
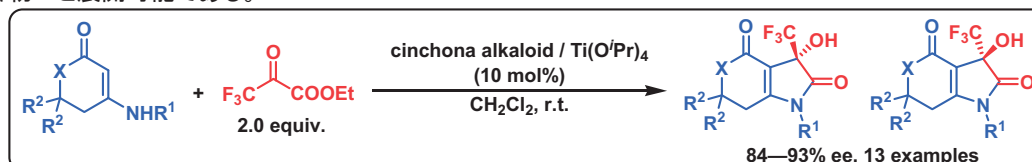


A02班 「生物活性物質の集積合成」

含フッ素生理活性物質の集積合成: 柴田 哲男(名古屋工業大学大学院工学研究科・教授)

「連続的不斉付加環化反応の開発及び医薬品様化合物合成への応用」

様々なエナミン類とトリフルオロピルビン酸エチルの連続的不斉付加環化反応において、キナアルカロイド触媒と共にTi(O*i*Pr)₄を用いることで、高エナンチオ選択的にα-トリフルオロメチル-α-ヒドロキシ-γ-ラクタムを得ることに成功した。また、得られた化合物群は、医農薬品の新規なシーズとして期待される光学活性な含フッ素医薬品様化合物へと展開可能である。



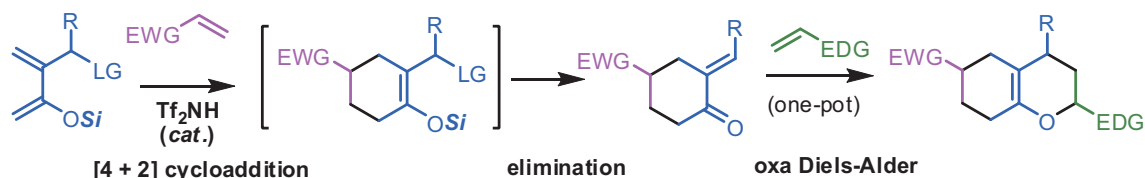
A02班 「生物活性物質の集積合成」

テルペン類の集積合成: 高須 清誠(京都大学大学院薬学研究科・准教授)

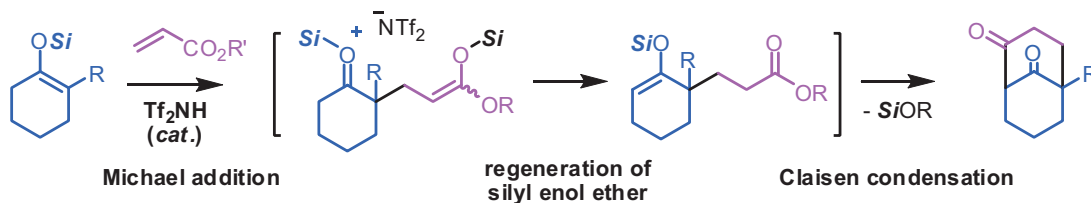
「シリルエノールエーテルの触媒的連続分子変換とその合成的応用」

トリフルイミドは極めて強い酸触媒活性を示し、様々な分子変換を活性化する。本触媒の特長を利用することで、反応機構的に全く異なる反応を連続的に活性化させ、生理活性テルペンの基本骨格となりうるエキソエノンやビシクロ化合物の合成法を見出した。

Domino [4 + 2] cycloaddition-elimination(-oxa Diels-Alder) reaction to give exo-enones



Domino Michael addition-Claisen condensation to give bicyclo[3.3.0]nonanes

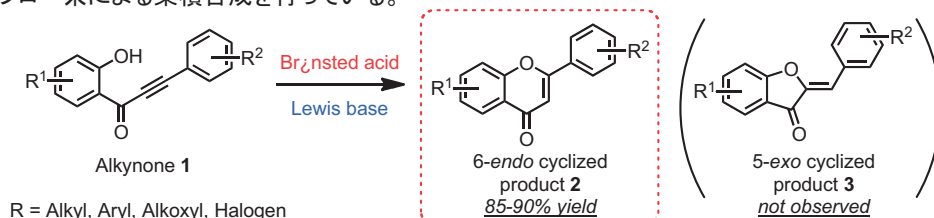


A02班 「生物活性物質の集積合成」

フロー系を用いる骨格形成反応の開発研究: 土井 隆行(東北大学大学院薬学研究科・教授)

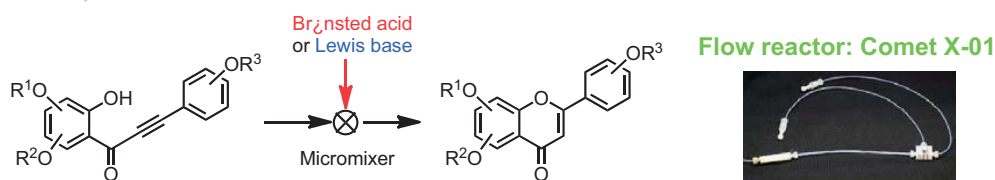
「酸あるいは塩基を用いる位置選択的環化反応を利用したフラボノイド類の合成」

2-Hydroxyaryl arylethynyl ketone 類について酸および塩基を用いて位置選択的にフラボノイド類骨格を合成できる汎用的な環化反応を開発し、様々な置換様式をもつフラボノイド化合物の合成を行うとともに、フロー系による集積合成を行っている。



Yoshida, M.; Fujino, Y.; Doi, T. *manuscript in preparation*

Application to Flow Synthesis

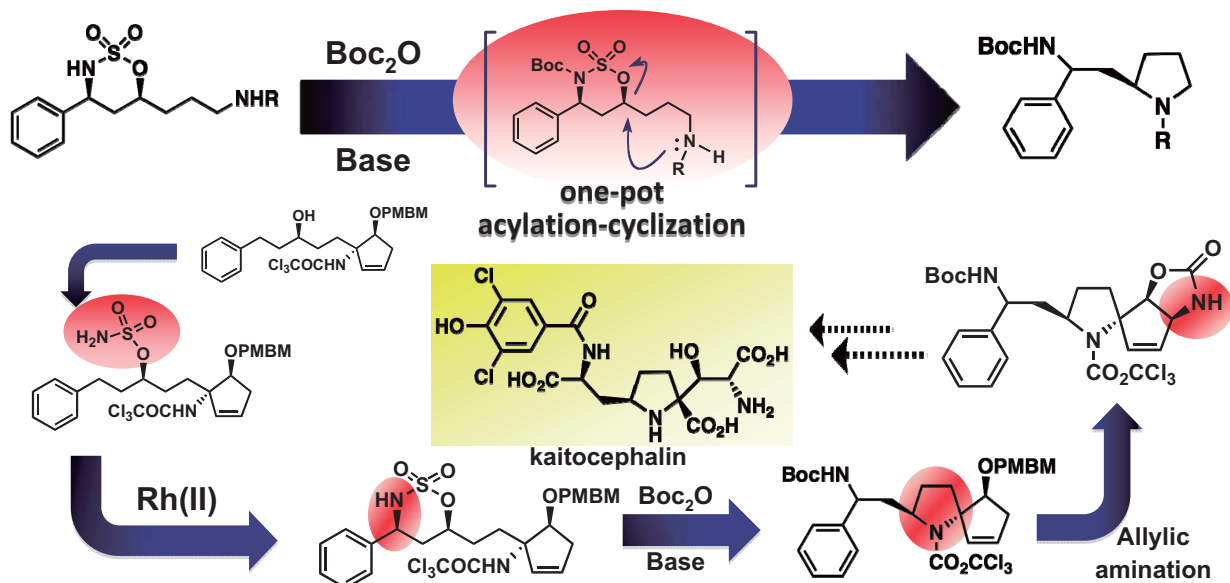


A02班 「生物活性物質の集積合成」

ワンポット連続反応を基盤とするグルタミン酸受容体作用性天然物の高効率合成:
畑山 範(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授)

「超集積型合成戦略:C-Hアミノ化反応とその生成物を活用する天然物合成」

最近、我々は環状スルファメートの窒素原子のアシル化を検討中、アシル化と同時に分子内の適切な位置にある窒素原子が求核攻撃し、環化反応が進行することを見いだした。この時間-空間集積型環状化合物合成法をグルタミン酸受容体アンタゴニスト活性天然物であるカイトセファリンの合成研究に活用し、現在までに本化合物の全炭素骨格、不斉中心、官能基の導入まで完了している。

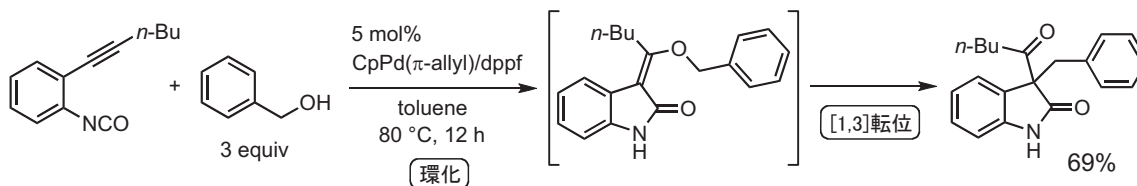


A02班 「生物活性物質の集積合成」

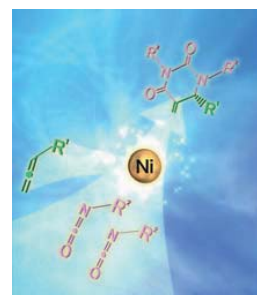
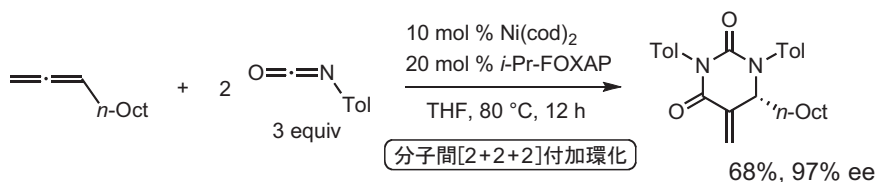
反応集積化を活用した含窒素ヘテロ環構築反応の開発:
三浦 智也(京都大学大学院工学研究科・講師)

「3,3-二置換オキシインドールおよびジヒドロピリミジン-2,4-ジオンの反応集積化合成」

同一時空間反応集積化を基盤とする遷移金属触媒反応の開発を目指し研究を進めた結果、同一のパラジウム錯体が連続的に二つの異なる反応を触媒する新しいタンデム反応と、ニッケル触媒を用いたアレンとイソシアナートとの完全分子間[2+2+2]付加環化反応を見いだした。



T. Takeharu, Y. Mikano, T. Miura, M. Murakami, *Org. Lett.* **2010**, asap.



T. Miura, M. Morimoto, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, asap.

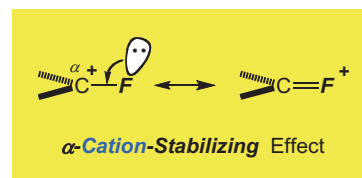
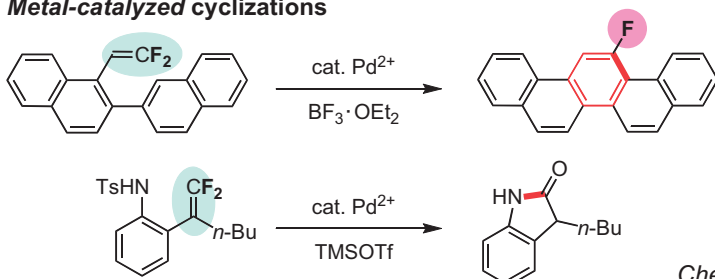
A03班 「機能性物質の集積合成」

ドミノカチオン環化を基軸とするヘリセン・アセン類の自在合成:
市川 淳士(筑波大学大学院数理物質科学研究科・教授)

「フルオロアルケンの求電子的活性化と位置選択的カチオン環化」

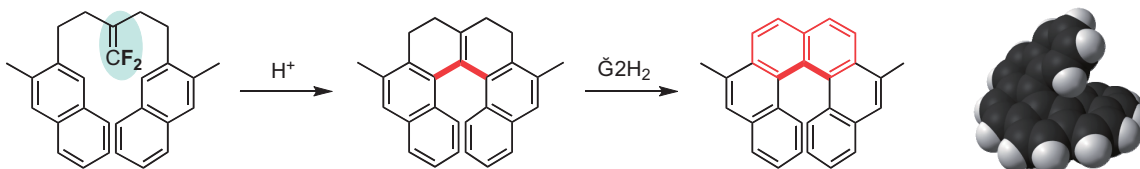
プロトン酸あるいは遷移金属触媒の存在下でフルオロアルケンをも求電子的に活性化し、フッ素の非共有電子対による α -カルボカチオン安定化効果を活用することによって、位置制御したカチオン環化とその連続反応を達成した。これにより、ヘリセン・フェナセンやヘテロ環の簡便構築を実現した。

(i) Metal-catalyzed cyclizations



Chem. Lett. **2010**, 39, 248.

(ii) Acid-promoted cyclizations

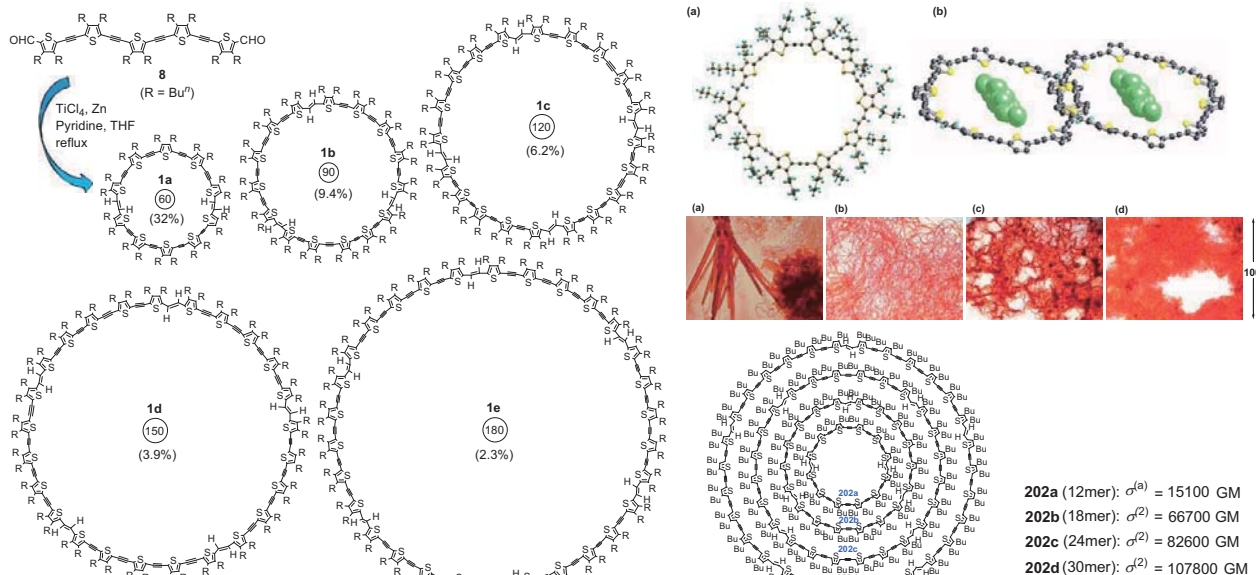


A03班 「機能性物質の集積合成」

巨大環状共役系の集積合成: 伊與田 正彦(首都大学東京大学院理工学研究科・特任教授)

「巨大環状ポリアレールンおよび巨大環状ポリヘテロアレールの反応集積化による合成」

巨大環状共役分子の効果的な合成法は限られている。そこで、種々の合成法を開発して、その合成を行うと共に、合成した分子の超分子相互作用、ナノ構造の形成、二光子吸収特性、ニトロ芳香族の検出などを調べた。



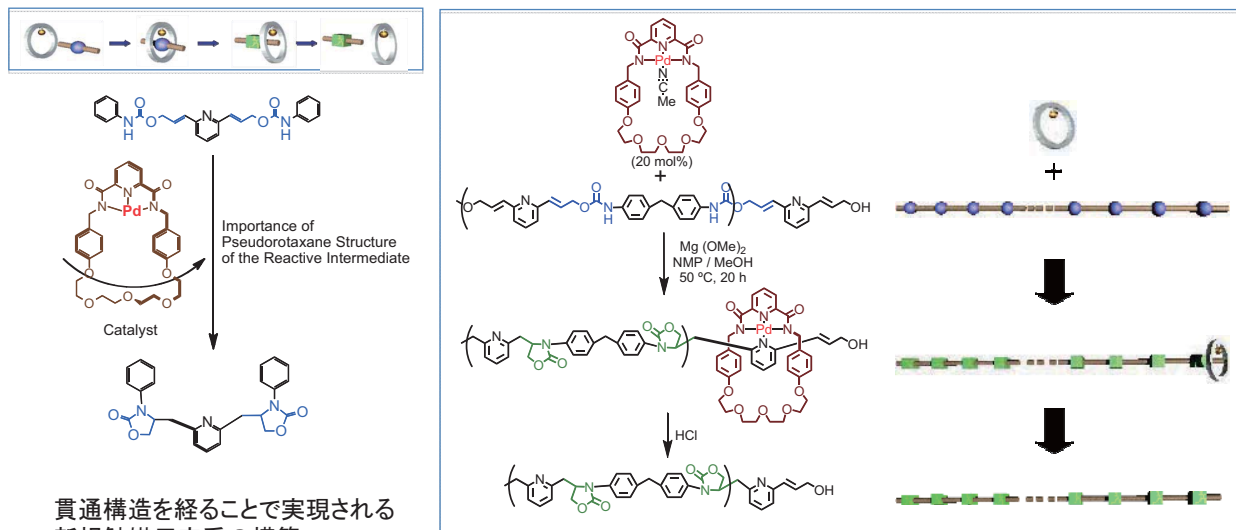
J. Am. Chem. Soc. **2006**, *128*, 16740; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3252.

A03班 「機能性物質の集積合成」

空間連結による集積化: 高田十志和(東京工業大学大学院理工学研究科・教授)

「空間連結を基盤とする触媒系の設計と分子モーター、高分子合成への応用」

ロタキサン型の「コンポーネントの空間連結」により得意な集積反応場を構築し、貫通型構造をとる時のみ触媒反応が進行し、非貫通型では得られない物質変換反応を実現した。高分子変換系、分子モーターへの応用が期待される。



Chem. Commun. **2010**, *46*, 1920.

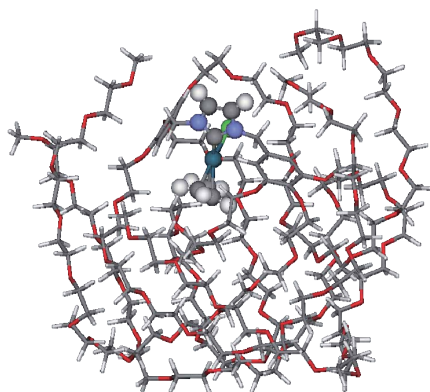
- 低分子系での触媒的連続環化反応を高分子に適用し、新しい高分子変換反応を実現。分子モーター、分子デバイスへの応用展開可能

A03班 「機能性物質の集積合成」

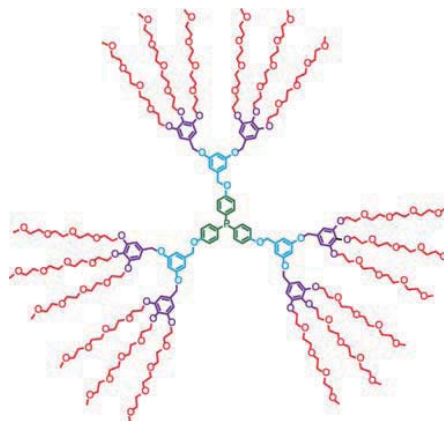
遷移金属触媒中心の集積化: 辻 康之(京都大学大学院工学研究科・教授)

「長鎖ポリエーテル基により包み囲まれた遷移金属触媒中心による反応集積化」

長鎖ポリエーテル鎖を有する dendritic-hosho 配位子を設計, 合成した。この長鎖ポリエーテル基により包み込まれた触媒空間はパラジウム触媒中心を活性化し, 塩化アリールを基質に用いる鈴木-宮浦カップリングを可能にした



PEG-NHC Pd 錯体の ONIOM (B3LYP/LANL2DZ:UFF) による最適化構造



長鎖ポリエーテル鎖を有する dendritic-hosho 配位子

Angew. Chem. Int. Ed.. 2008, 47,8310. Org. Lett. 2009,11, 2121.

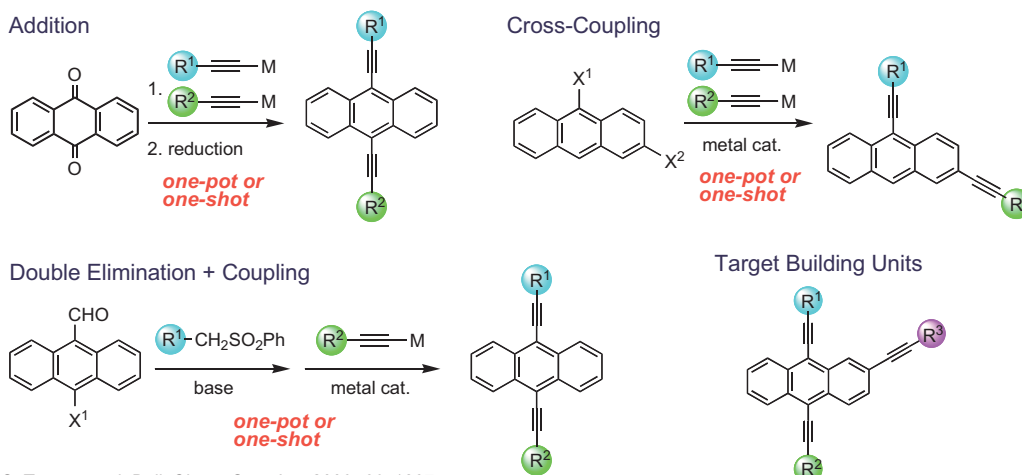
A03班 「機能性物質の集積合成」

集積化アルキニル化による機能性芳香族アセチレンの高効率合成:

豊田 真司(岡山理科大学理学部・教授)

「アントラセンの位置選択的アルキニル化の集積化とオリゴマー合成への応用」

アセチリドの付加反応, 金属触媒クロスカップリング反応, 二重脱離反応を複合的に組み合わせ, ワンポット法(時間的集積)やワンショット法(同一時間集積)により, 機能性多エチニル化芳香族化合物を効率的に合成する。モデルとして, 9,10-および2,9,10-置換アントラセンの合成に着手し, オリゴマー合成へ展開する。



S. Toyota et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2009, 82, 1287.

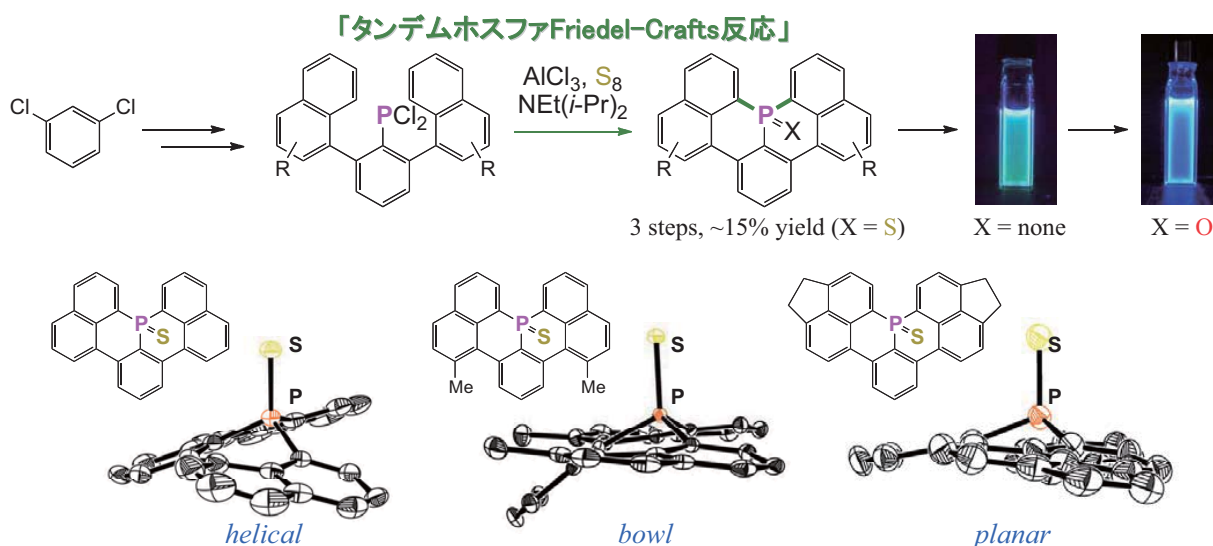
R¹, R², R³: silyl, phenyl, H X¹, X²: halogen, OTf M: H, Mg, B, Zn

A03班 「機能性物質の集積合成」

ヘテログラフェン類縁体の集積合成: 畠山 琢次 (京都大学化学研究所・助教)

「タンデムホスファFriedel-Crafts反応によるホスファグラフェン類縁体の集積合成」

タンデムホスファFriedel-Crafts反応を開発し、リン原子を中心にした拡張π共役系分子を短工程で合成することが可能になった。得られた化合物群は、螺旋型、お椀型、平面型など様々な立体構造を有していること、誘導化により様々な発光を示すことが明らかとなった。



PCT Int. Appl. WO 2010-104047.

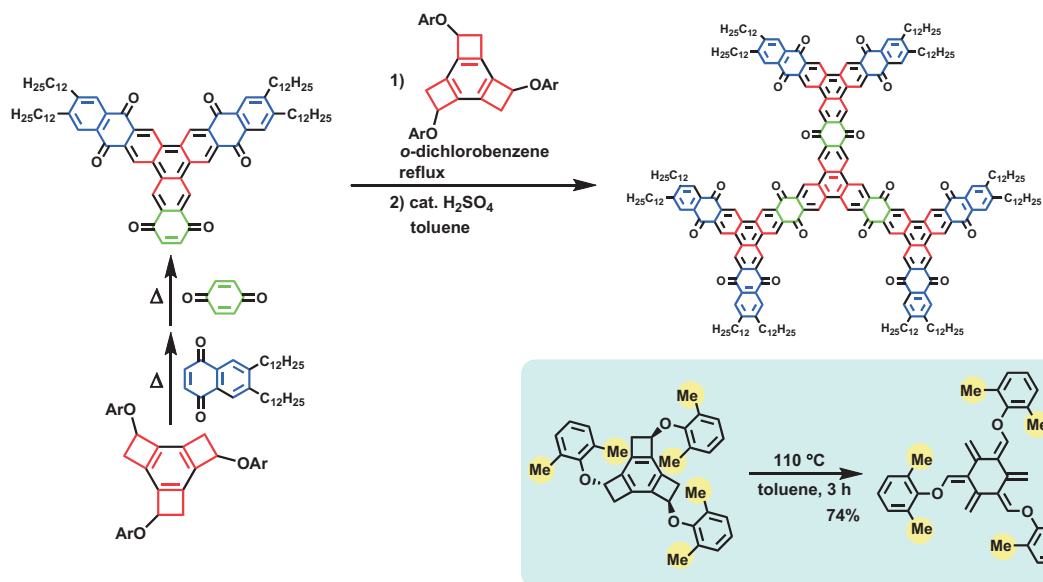
A03班 「機能性物質の集積合成」

高反応性分子を駆使した新規π共役系分子の集積合成:

羽村 季之 (関西学院大学理工学部・准教授)

「ポリシクロブタベンゼンの多重環付加反応による巨大π共役系の創製」

四員環上に適切な官能基を導入したトリシクロブタベンゼンを加熱すると、ヘキサラジアルエンへの異性化がきれいに進行する (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2248–2250.). この反応を各種ジエノフィルの共存下で行うと連続的な多重環付加反応が起こることを見出した。

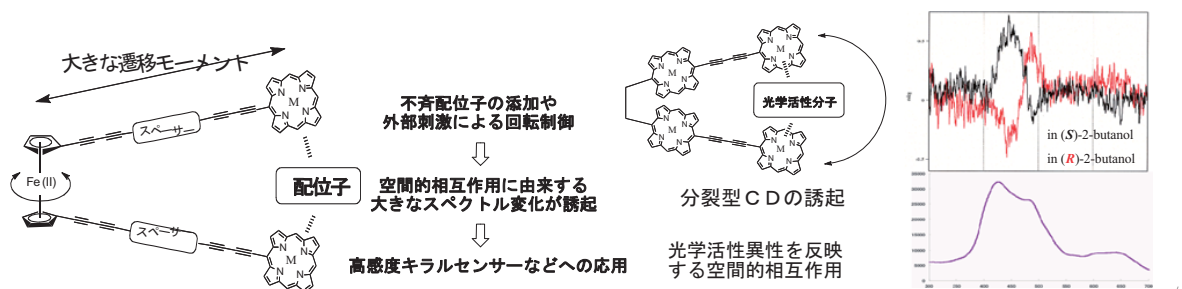


A03班 「機能性物質の集積合成」

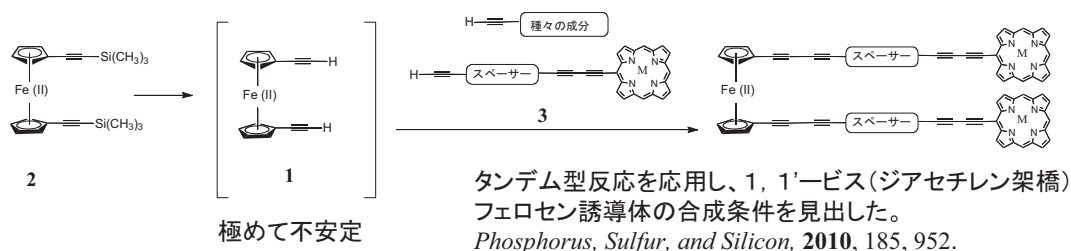
ジアセチレン架橋拡張共役系分子の機能化:
樋口弘行 (富山大学大学院理工学研究部・教授)

「新規なポルフィリン-フェロセン誘導体の合成及び機能性制御のための集積化研究」

構造物性相関評価を精確に行なうことができる、新しい型の機能性拡張共役系誘導体の合成法を開発する。分子内運動を外部刺激により制御することにより、分子の構成成分の相対配置を自在に調整するとともに、構成成分間に誘起する電子的相互作用や立体効果を集積して、分子の機能化のための手法を確立する。



Tetrahedron Lett., 2004, 45, 8215; *Org. Lett.*, 2008, 10, 1283.

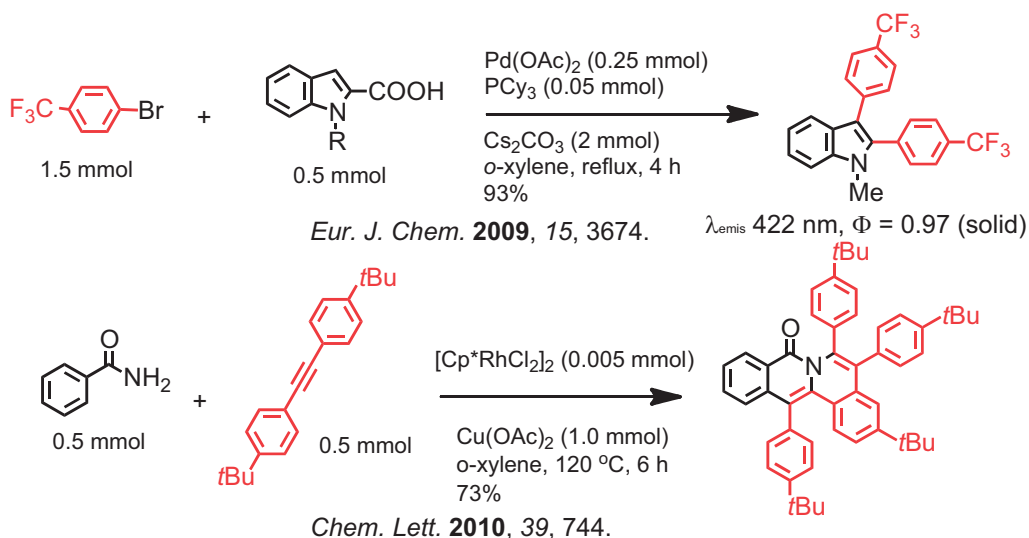


A03班 「機能物質の集積合成」

多環芳香族化合物の集積合成: 三浦 雅博 (大阪大学大学院工学研究科・教授)

「触媒的連続置換反応による多置換縮合芳香族化合物の集積合成」

本課題は、遷移金属触媒を用いる芳香族およびヘテロ芳香族基質の炭素-水素結合や炭素-炭素結合切断を経るハロゲン化アリールやアルキンとの連続カップリング反応による機能性多環芳香族化合物の集積合成研究である。最近開発したインドールカルボン酸のジアリール化およびアミドとアルキンの1:2カップリングを示す。



A03班 「機能性物質の集積合成」

ポルフィリン類の集積型自在合成: 依光 英樹(京都大学大学院理学研究科・准教授)

「同一時空間集積化に基づくテトラチアフルバレンの四重修飾とその新規分子性電子材料創製への利用」

パラジウム触媒存在下ハロゲン化アリールをテトラチアフルバレン(TTF)と反応させたところ、TTFに一挙に四つのアリール基を導入できた。本同一時空間集積法を駆使して、従来法では合成困難な四重π共役系修飾TTF誘導体ライブラリーを超高効率で創出した。現在新しい機能を持った四重修飾TTFの探索を行っている。

