マイクロリアクターを用いた 選択的有機反応

吉田 潤一*
菅 誠治
永木愛一郎

Selective Organic Reactions Using Microreactors

Jun-ichi Yoshida*, Seiji Suga, and Aiichiro Nagaki

Organic reactions using microreactors have attracted significant research interest because of their inherent features such as fast mixing, precise temperature control, and precise residence time control. These features are especially advantages for fast and exothermic reactions, which are difficult to perform using conventional macro-scale batch reactors in a controlled manner. Some examples of such reactions including Friedel-Crafts alkylation, cationic polymerization, and Swern oxidation are described in this article. Other examples are also demonstrated with the special emphasis on multiphase reactions. These examples speak well for the potentiality of microreactors in the enhancement of the ability of organic synthesis to meet demanding expectations in future.

Key words: microreactor, micromixer, micro heat exchanger, mixing, temperature, residence time, selectivity

はじめに

近年の微細加工技術の飛躍的な進歩により、電気・電子をはじめとして様々な分野でマイクロ化が行われつつある。化学の分野でもマイクロデバイスの利用が始まっている。最近の分析化学でのマイクロデバイスの発展はめざましく、 μ TAS (micro total analysis system) や Lab on a Chip として実用化が進みつつある。また、DNA チップなど生物化学の分野においても実用化が進んでおり、研究開発の強力な道具となっている。これらに比べて、高分子合成や有機合成の分野でのマイクロデバイスの利用は遅れていたが、最近ドイツや日本などを中心に、工業的物質生産をも視野にいたれた研究が活発に行われるようになってきた。

化学反応を行うためのマイクロデバイスをマイクロリアクター¹⁾と呼んでいる。マイクロリアクターは、マイクロメートルオーダー(多くは数十ミクロンから数百ミクロン)の微細構造をもつ反応器である。しかし、反応器全体の大きさについては、必ずしも微少である必要はなく、微細構造を内部にもっていれば、かなり大きなものでもよい。また、形状についても、チップのような平面的な形に限定されることもなく、むしろ大量合成のた

めには3次元的で多数のマイクロ流路をもったものが適している。実際、近年、多数のマイクロ流路をもつ比較的大きなリアクターが開発されるようになり、年間トンオーダーの化合物の合成も可能となっている。またマイクロデバイスの製造法についても、最新の微細加工技術に限定する必要はなく、従来型の機械加工技術を用いてもよい。材質についても、ガラスやプラスチック、ステンレスなどの金属といったように、様々なものが目的に応じて用いられている。

マイクロリアクターは、有機合成化学の分野の新しい流れをつくる可能性を秘めていると期待されている。今まで、有機合成化学者はフラスコを用いて反応開発を行ってきたが、反応容器を強く意識することはあまりなかったように思われる。しかし、反応容器の形状や大きさ、また、バッチ式で反応を行うのか、フロー式で反応を行う²⁾のかといった点は、しばしば、収率や選択性に大きな影響を与えることが知られている。工業化に際してのスケールアップのために多大な時間と労力が費やされてきたのは、このためである。逆に、反応容器を小さくすることによっても反応は大きな影響をうけるはずである。実際、通常のフラスコを用いた方法では実質的に不可能な選択性などもマイクロリアクター中では発現する例も知られている。このような視点から見れば、数ミリリットルから数百ミリリットルといったフラスコ中で行われてきた合成反応は、極めて限られた条件での反応ということもできる。

* 京都大学大学院工学研究科

* Graduate School of Engineering, Kyoto University

(a)

(b)

Fig. 1 (a) A multilamination type micromixer (IMM single mixer) and (b) a schematic diagram of mixing using the micromixer.

本稿では、マイクロリアクターがどのような特長をもっていて、どのような合成反応に有効に用いることができるかについて議論したい。とくに、高速均一系反応においては、高速混合、精密温度制御、精密滞留時間制御といったマイクロリアクターの特長が選択的に重要な影響を与えることが明らかになってきている。以下、これらの特長に焦点をあて、事例をあげながら議論を進めていくことにする。

1. マイクロリアクターの特長

マイクロリアクターでしかできない反応があるのだろうか、といった議論がよくなされている。しかし、反応の本質そのものはフラスコでもマイクロリアクターでも変わらないはずである。ただ、どんな反応容器で行っても、即時混合、均一温度分布などの理想の反応環境は望めない。実際の反応環境が理想の反応環境からどれくらいずれるかによって、収率や選択性が異なってくると考えられる。一般に、反応容器を小さくすればするほど、反応環境の制御はしやすくなる。マイクロリアクターの特長は、高速混合、精密温度制御、精密滞留時間制御にあり、フラスコよりも理想に近い反応環境を実現しやすい点にある。これらの特長は高速均一系反応において、とくに顕著に生かされると考えられる。以下それぞれの特長について概略を述べる。

① 高速混合

一般に、混合の最終段階は分子拡散によって起こり、分子拡散による混合の時間は拡散距離の二乗に比例する。攪拌による混合では、混合する溶液の塊を攪拌によって小さく分割することにより拡散距離を短くして混合効率を上げている。それに対して、マイクロミキサー(マイクロ混合器)³⁾では、マイクロ流路を利用して強制的に小さな溶液塊をつくり拡散距離を小さくすることによって、混合を促進している。

最も単純なマイクロミキサーは2つのマイクロ流路がT型あるいはY型で合流するタイプである。しかし、マイクロ流路内では層流が支配的であるため、単純なT型やY型マイクロミキサーではなかなか混合が進まないことが多い。このような問題を解決するために、流路の底に凹凸をつけたり⁴⁾、流路にマイクロビーズをつめる⁵⁾、ポーラスなポリマーを入れる⁶⁾などの工夫をしている例も報告されている。また、油水二相系を利用したプラグフローにより、速い混合と少ない分散を両立させたシステムも開発されている⁷⁾。

マイクロ流路を多数合流させ2つの液が交互に短い間隔で流れるようにして、拡散距離を小さくし混合を促進しているのが、多層流型のマイクロミキサーである(図1)⁸⁾。多層流型のマイクロミキサーは、マイクロ流路の数を増やすことで、比較的多量の溶液を混合できることが特長である。また、合流後に流路を絞り込むことにより(縮流)、さらに拡散距離を短くして混合効率を高めているマイクロミキサーも開発されている。これらの他にも衝突型、分割合流型などいろいろな混合方式があり、それに対応したマイクロミキサーが開発されている。

② 精密温度制御

大きさを小さくしていくと、単位体積(容積)あたりの表面積が大きくなることはよく知られている。これを反応容器にあてはめると、マイクロ化することによって反応容器の容積あたりの容壁の表面積が大きくなることになる(図2)。マイクロフロー系では単位流量あたりの器壁面積が大きいことになる。熱移動の多くは器壁を通過するので、単位流量あたりの器壁の表面積が大きければ温度制御が効率よく行える。この特長は、マイクロリアクターを用いれば、精密な温度制御を必要とする反応や急激な加熱または冷却を必要とする反応でも、比較的容易に行える可能性を示唆している。例えば、通常のフラスコ中では部分的な温度上昇等により暴走する可能

size	1/100
surface area	1/10000
volume	1/1000000
surface/volume	100

Fig. 2 Effect of miniaturization.

性のある反応でも、マイクロリアクターを用いると十分に制御して行えるようになると期待される。

③ 精密滞留時間制御

フラスコ中で反応を行う場合、フラスコ内の原料分子が一度に生成物分子に変換されるわけではない。最初にできた生成物分子は、反応終了時点(多くの場合、ほとんどの原料分子が消費される時点)までフラスコ内に留まることになる。もし、生成物分子が不安定であれば、この待ち時間の間に分解する可能性もある。ところが、フロー系のマイクロリアクターを用いると、生成物分子はすぐにリアクター外に放出されるので、このような分解の可能性が小さくなる。しかし、マクロなフロー系では滞留時間の分布が大きく、フロー系の利点が必ずしも生かされないことが多い。それに対して、マイクロフロー系ではリアクター内での滞留時間や滞留時間分布を精密に制御できるので、このような問題を解決することが可能となる。

2. 高速混合の特長を生かした合成反応

一般に、化学反応は2つの溶液の混合により開始されることが多い。完全混合により溶液が均一になる前に反応が進行するような高速反応の場合、混合方法が反応結果に大きな影響を及ぼすことが知られている⁹⁾。とくに、速い競争的逐次反応における選択性の問題は重要である。このような場合に、マイクロミキサーの効果が顕著に現れる。その効果を生かした選択的な反応を以下に紹介する。

2.1 競争的逐次反応における混合の問題

混合の仕方が化学反応の選択性を大きく左右する例の1つがスキーム1に示す競争的逐次反応である。S(出発物質)をR(反応剤)と反応させてP1(生成物1)を得る反応であるが、P1はさらにRと反応してP2(生成物2)を与える。最初の段階の反応速度定数 k_1 が2段階目の反応速度定数 k_2 よりも十分大きい場合、SとRを1:1に加えればP1が主に生成するはずである。しかし、反応が非常に速い場合には、混合が反応に追いつかないために、速度論から予測される選択性が発現しないことがある。このような現象はdisguised chemical selectivity

(隠された選択性)と呼ばれている¹⁰⁾。たとえば、Sの溶液をRの溶液に加えた場合、反応が混合に比べて非常に速ければ、反応はSの溶液塊のまわりで起こり、SはP1に覆われてしまう。この場合、RはSとは反応できず、P1と反応しP2が生成してしまう。このように競争的逐次反応において、反応が混合より速い場合には、生成物の選択性が混合の速さによって影響を受ける。

Scheme 1 Competitive consecutive reaction.

2.2 Friedel-Crafts モノアルキル化反応¹¹⁾

競争的逐次反応における選択性の問題を、マイクロミキシングにより解決した例として、芳香族化合物のFriedel-Crafts アルキル化反応を紹介する。

Friedel-Crafts アルキル化反応を行うためには、芳香族化合物と炭素カチオンを反応させる必要があるが、両者をマイクロミキサーで1:1の比で混合するためには、炭素カチオンを溶液として蓄え反応に用いる必要がある。炭素カチオンは、隣接する芳香環などによって安定化されたトリチルカチオンなどを除いて、一般に不安定であり、超強酸のような特殊な媒体を用いなければ溶液として蓄えることができない。従って、通常は、反応させる相手(求核剤)の共存下に平衡反応により発生させ、蓄えることなくすぐに反応させていた。しかし、最近、低温電解酸化反応を用いて、ジクロロメタンのような通常の媒体中で、求核剤を共存させずに炭素カチオンを発生させ、蓄えることが可能となった。この方法をカチオンプール法と呼んでいる¹²⁾。スキーム2に、ケイ素置換カルバメートの低温電解酸化によるN-アシルイミニウムイオンプールの発生例を示した。このカチオンプール法でつくった炭素カチオンを用いることにより、マイクロミキシングを利用したFriedel-Crafts アルキル化反応が可能となった。

Scheme 2 Generation of N-acyliminium ion pool.

カチオンプール法でつくったN-アシルイミニウムイオンと1,3,5-トリメトキシベンゼンとの反応を、バッチ型リアクター中で行ったところ(スキーム3, 表1), モノアルキル化体とジアルキル化体がほぼ1:1の比で生成した。

本反応の場合には、最初に生成したモノアルキル化体が、同時に生成したプロトンによりプロトン化され不活性化を受ける。そのため、第1段階目のモノアルキル化

のほうが第2段階目のジアルキル化よりも速いと推定され($k_1 > k_2$)、モノアルキル化の段階で反応を止めることができるはずである。しかし、実際には、モノアルキル化の段階で反応が止まらず、ジアルキル化体が多く生成したのは、混合に比べてアルキル化が速いためであろう。完全混合が起こる前に反応が進行したため、本来の反応速度論に基づく選択性が発現せず, disguised chemical selectivity が発現したと考えられる。

この問題を解決するために混合方法を種々検討した。T字管型マイクロミキサー(内径 500 μm)を用いた場合には選択性は改善されなかったが、多層流型マイクロミキサー(流路幅 25 μm)を用いた場合には、モノアルキル化体が高い選択性で得られ、ジアルキル化体はわずかしこ生成しなかった。芳香族化合物と炭素カチオンの高速 1:1 混合により、本来の反応速度に基づく選択性に近い選択性が発現したためと推定される。

Scheme 3 Friedel-Crafts alkylation using *N*-acyliminium ion pool.

Table 1 Effect of micromixing in the Friedel-Crafts reaction of trimethoxybenzene with *N*-acyliminium ion.

reactor	monoalkylation product (%)	dialkylation product (%)
batch	37	32
T-shaped tube ($\phi = 500 \mu\text{m}$)	36	31
micromixer (channel width = 25 μm)	92	4

さらに、同様の効果が、チオフエン、フラン、ピロールなどの芳香族化合物においても見られた(スキーム 4, 表 2)。

また、マイクロミキシングを用いることにより、スキーム 5 に示すような選択的逐次アルキル化も可能となった。まず、マイクロミキサーを用いてチオフエンに *N*-アシルイミニウムイオンを反応させ選択的にモノアルキル化体を得る。これに別の *N*-アシルイミニウムイオンを反応させることにより、異なるアルキル基をもったチオフエンを容易に合成することができた。

2.3 [4 + 2]付加環化反応¹³⁾

マイクロミキシングの効果が見られるのは、Friedel-Crafts 反応に限らない。次のような[4 + 2]付加環化反応においてもマイクロミキシングの効果が見られる。カチオンプール法により蓄えた *N*-アシルイミニウ

Scheme 4 Friedel-Crafts alkylation of heteroaromatic compounds with *N*-acyliminium ion.

Table 2 Effect of micromixing in Friedel-Crafts reactions of heteroaromatic compounds with *N*-acyliminium ion.

	reactor	monoalkylation product (%)	dialkylation product (%)
X = S	batch	14	27
	micromixer	84	0
X = O	batch	11	5
	micromixer	39	trace
X = N-Me	batch	33	28
	micromixer	60	6

Scheme 5 Selective consecutive Friedel-Crafts alkylation.

ムイオンは、各種アルケンと反応して[4 + 2]付加環化生成物を与える。しかし、アルケンとしてスチレン誘導体を用いた場合には、かなりの量のポリマーが副生し、付加環化生成物の収率は低い。反応はスキーム 6 に示した機構で進行していると推定される。中間体のカチオンが速やかに環化反応を起こせば付加環化生成物が得られる。しかし、中間体がさらにスチレン誘導体と反応する可能性もあり、この場合には重合反応が起こり最終的にはポリマーが得られる。

Scheme 6 [4 + 2] cycloaddition of *N*-acyliminium ion with styrene derivatives.

このような競争的逐次反応においても、表 3 に示すように混合方法によって反応の選択性が大きく影響を受けることがわかった。

バッチ型の反応容器を用いて、スチレン誘導体の溶液を *N*-アシルイミニウムイオンの溶液に滴下した場合(混合法 A)には、副生成物としてポリマーが得られるとともに、付加環化体が 43% – 57% の収率で得られた。それに対して、*N*-アシルイミニウムイオンの溶液をス

Table 3 Effect of mixing in [4+2] cycloaddition of *N*-acyliminium ion with styrene derivatives.

olefin	cycloadduct	% yield of the cycloadduct			
		method A	method B	method C	micro-mixing
		57	20	55	79
		43	12	54	70
		45	16	58	66

^aMethod A: Addition of a solution of an alkene to a solution of *N*-acyliminium ion at -78°C . Method B: Addition of a solution of *N*-acyliminium ion to a solution of an alkene at -78°C . Method C: Addition of a solution of an alkene and a solution of *N*-acyliminium ion into a reaction flask simultaneously at -78°C .

チレン誘導体の溶液に滴下した場合(混合法 B)には、多量のポリマーが生成し付加環化生成物の収率は極めて低いものとなった。混合法 A では B に比べて、混合時のオレフィン濃度が小さくなるのでポリマーの生成が抑制されたものと考えられる。また、両者を同時にバッチ型反応容器に滴下した場合(混合法 C)でも、結果は混合法 A とほぼ同様であり、まだかなりの量のポリマーの副生が見られた。これに対して、マイクロミキサーを用いて混合した場合、かなり高い選択性で付加環化生成物が得られた。バッチ型反応容器への滴下による混合では、反応に比べて混合が十分高速でないために、容器内で濃度が不均一になり、そのため *N*-アシルイミニウムイオンに対して 2 分子以上のスチレン誘導体が反応し、ポリマーが多く副生したと考えられる。一方、マイクロミキサーを用いた場合には、混合が十分高速であるために、より理想に近い条件で反応が起こり、disguised chemical selectivity の問題が抑制され、本来の選択性に近い選択性が発現したものと推定される。

2.4 リビングカチオン重合反応¹⁴⁾

マイクロミキシングは重合反応においても有効である。重合反応においてポリマー中に含まれるモノマーの数を制御すること、つまり分子量および分子量分布の制御は重要である。このような制御のために、リビング重合系が開発されている。たとえば、カチオン重合反応の制御で広く用いられている方法は、生長カチオン末端を配位性添加剤などにより安定化することで反応性を低下させ連鎖移動反応などの副反応を抑える方法である¹⁵⁾。このような方法は、分子量および分子量分布の制御には有効であるが、重合速度を著しく低下させるという欠点をもっている。

そこで、開始剤とモノマーを所定の比率で高速混合し、開始反応を厳密に制御することにより、分子量および分子量分布を制御する方法に期待がもたれる。このよ

うな制御が可能となれば、重合速度を低下させることなく、分子量および分子量分布の制御されたポリマーを得ることができる。

実際、マイクロミキサーを用いて、カチオン開始剤とモノマーを高速混合し、一定の滞留時間で重合させた後、重合を停止することにより、分子量および分子量分布を制御できることが明らかとなった。たとえば、開始剤としてカチオンプール法でつくった *N*-アシルイミニウムイオンを用い、モノマーとして *n*-ブチルビニルエーテル(50 当量)を用い、両者をマイクロミキサーで高速混合を行うと、 $M_n = 6700$, $M_w/M_n = 1.14$ のポリマーが得られた(図 3)。

Fig. 3 Cation pool initiated cationic polymerization using a microsystem.

カチオン開始剤とモノマーの当量比を変化させ重合反応を行うと、当量比に対してポリマーの数平均分子量が直線的に増加した(図 4)。このことは、本方法においても移動反応などの副反応が抑えられていることを示唆している。マイクロリアクターの精密温度制御の効果によるものと推定される。

Fig. 4 Plots of molecular weight against the amount of the monomer used for the polymerization at -78°C .

また、アリルシランを用いて重合を停止させ、得られたポリマーの NMR を測定したところ、末端にアリル基が導入されていることがわかった。このことから、重合末端は生きており、様々な求核剤を末端に導入できる可能性が示唆された(スキーム 7)。

以上のように、反応が速く混合と拮抗するような系では、マイクロミキサーを用いて高速混合を行うことにより、化学反応の選択性が飛躍的に向上する場合があるこ

Scheme 7 *N*-Acyliminium ion pool initiated polymerization of *n*-butyl vinyl ether terminated by allyltrimethylsilane.

とが明らかとなった。Friedel-Crafts 反応や[4+2]付加環化反応、カチオン重合以外にも、マイクロミキサーを用いることにより反応の選択性が向上する例が他にも報告されている¹⁶⁾。マイクロミキサーによる高速混合を利用した高速反応の制御は、広く一般的に用いることができるものと考えられ、今後の発展が期待される。

3. 精密温度制御の特長を生かした合成反応

発熱の大きな反応もマイクロリアクターの特長を生かしやすい反応である。フラスコやマクロな反応器で行うと発熱により暴走しやすい反応も、マイクロリアクターで行えば効率的な除熱ができるので、制御して行えることが期待できる。実際、F₂ ガスを用いる直接フッ素化は非常に発熱の大きな反応で通常のマクロな反応器中では制御が困難であるが、マイクロリアクターを用いると制御して行えることが報告されている¹⁷⁾。また、発熱の大きな有機金属化合物とカルボニル化合物との反応を、マイクロリアクターを用いて行っている報告例もある¹⁸⁾。

ここでは、発熱の大きなラジカル重合や金属-金属交換反応を、マイクロリアクターを用いて行っている例を以下に紹介する。

3.1 ラジカル重合¹⁹⁾

ラジカル重合は、モノマー中に様々な官能基があっても、それらに影響を与えずに進行することから、広く用いられている重合法である。ラジカル重合は、一般に発熱的であるため、温度制御が反応制御の重要な要素となっている。とくに、マクロスケールのバッチ型反応器で重合を行う場合、除熱と温度分布の不均一性が問題となっている。とくに、分子量分布の制御のためには、これらの問題をいかに解決するかが重要である。マイクロリアクターは、このような問題を解決する新しい方法として注目を集めている。

重合反応におけるマイクロリアクターの有効性を評価するためには、マイクロ流路内の温度を測定することが不可欠であるが、これはなかなか困難である。温度計を入れて測定する場合、マイクロ流路内の流れに影響を与えないような小さな温度計をつくる必要がある。また、温度計を通じての熱伝導も無視できない。このような小さな温度計をマイクロ流路内に組み込むことは容易ではない。物理的な方法以外に、相転移の温度依存性を用い

た化学的な温度評価の方法も報告されているが²⁰⁾、光学的な測定が必要なため、マイクロ流路に光学的な窓をつける必要がある。

もっと単純な化学的な方法として、ラジカル開始剤の熱分解を用いる方法が最近開発された¹⁹⁾。一定温度における AIBN などのラジカル開始剤の分解速度が知られているので、マイクロ流路にラジカル開始剤を流し、滞留時間に対して残存量をプロットすることにより、マイクロ流路内の温度を見積もることが簡単にできるものである。この方法では、マイクロ流路の温度分布情報は得られず、流路全体の平均的な情報しか得られないが、重合などの発熱反応が起こっている場合でも、容易に流路内の温度を見積もれるので便利である。この方法を用いて、内径 500 μm、肉厚 540 μm のステンレス製のマイクロチューブをオイルバスに浸けたマイクロ熱交換器の内部温度の見積もりを行ったところ、マイクロ流路内の温度はバス温とほとんど同じであることが明らかとなった。MMA(methyl methacrylate)のラジカル重合を行った場合でも、流路内の温度はバス温と同じであり、マイクロリアクターを用いた重合反応でも精密温度制御が可能であることが実証された。

Fig. 5 Free radical polymerization using microsystem.

このマイクロミキサーとマイクロ熱交換器を組み合わせたマイクロリアクターシステム(図5)を用いて、各種モノマーのラジカル重合を行ったところ、発熱の大きなモノマーを用いた場合に、分子量分布制御において大きな効果が見られた¹⁹⁾。たとえば、BA(butyl acrylate)の重合は非常に発熱的で、マクロなバッチ式のリアクターで行った場合には PDI が 10 程度であり、広い分子量分布のポリマーしか得られない。それに対して、マイクロリアクターを用いると PDI が 3 程度に小さくなり、分子量分布がある程度制御できることがわかった(図6)。MMA の重合の場合、マクロバッチ式リアクターを用いた場合には PDI が 2 以上であったが、マイクロリアクターを用いた場合には、1.8 程度にすることができた。しかし、発熱のそれほど大きくないスチレンの重合の場合には、マクロバッチ式リアクターとマイクロリアクターで、分子量分布の顕著な相違は見られなかった。

3.2 Grignard 交換反応²¹⁾

有機金属反応を用いた反応は、発熱が大きいために制

Fig. 6 Molecular weight distribution of poly(butyl acrylate) produced by the microreactor polymerization and that produced by the macro-scale batch reactor polymerization.

御困難であることがしばしばある。とくに、工業的なスケールで実施する場合に温度制御は避けて通れない問題となる。次式に示す Grignard 交換反応も、発熱が大きいため、マクロなバッチ式リアクターを用いた場合には除熱律速となっていた。すなわち、除熱速度により滴下速度が制限されており、反応にかなりの時間がかかっていた。

図 7 に示すマイクロシステムを用いることにより効率的な除熱が可能となり、この反応をフロー系で速やかに行うことができた。すなわち、エチルグリニヤール試薬のジブチルエーテル溶液とプロモペンタフルオロベンゼン(BPFB)を、マイクロミキサーで混合した後マイクロ熱交換器中で反応させ、さらにメタノールで反応停止すると、ペンタフルオロベンゼンが良好な収率で得られた。滞留時間は 5 秒であった。実証プラントでこの反応を行ったところ、24 時間の連続運転により 15.0 kg(収率 94%)の生成物が得られた。

4. 精密滞留時間制御の特長を生かした合成反応

一般に、不安定中間体を含む反応は、中間体が分解しないように低温で行われているが、反応フラスコを低温バスに漬けても、フラスコ内部はその温度まで冷却されていないことがしばしばある。とくに発熱の大きな反応の場合には、反応剤を滴下した付近だけが局部的に温度上昇している可能性が十分考えられる。従って、バス温

を本来必要な温度以下に過剰に下げないと、中間体の分解を抑えられない場合がある。このような場合に温度を速やかに均一に制御できるマイクロリアクターの効果が期待できる。

また、精密温度制御に加えて精密に滞留時間および滞留時間分布を制御できることも、不安定な中間体を含む反応にとって大きな利点となる。バッチ式のリアクターで反応を行った場合、反応開始直後にできた中間体は、すべての原料が消費されるまで、リアクター内で留まっていなければならない。その後、別の反応剤を加えて、次の段階に進むことになる。しかし、このような状況では、中間体の分解や副反応が起こりやすくなる。前述のように、マイクロフロー系のリアクターでは、反応でできた化合物をすぐに次の場所に移動させ、次の反応に用いることができるので、このような問題を回避できる。従って、マイクロフロー系リアクターを用いることにより、不安定中間体を含む反応の制御が容易にできると期待される。精密温度制御と精密滞留時間制御の効果を独立して評価することは困難であるが、以下にマイクロリアクターを用いて Swern 酸化反応を行った研究を、精密滞留時間制御の特長を生かした例として紹介する。

4.1 Swern 酸化²²⁾

DMSO(ジメチルスルホキシド)と TFAA(無水トリフルオロ酢酸)を用いた Swern 酸化反応では、最初に DMSO と TFAA から生成する中間体が熱的に不安定であるため、通常 -50°C 以下という低温で行わなければならない。しかし、図 8 のようなマイクロシステムを用いることにより、 -20°C で収率よく酸化生成物を得ることができた(表 4)。バッチ型反応容器を用いた場合には、 -70°C では収率よく酸化生成物を得ることができ、 -20°C では、原料アルコールのメチルチオメチルエーテルやトリフルオロ酢酸エステルなどが多く生成し、望むカルボニル化合物の収率は低かった。マイクロシステムを用いた場合には、精密温度制御できるとともに滞留時間を短くでき、中間体が分解する前にアルコールと反応させることができたために、選択性よくカルボニル化合物が得られたものと推定される。

Fig. 7 (a) Grignard exchange reaction using microsystem and (b) its test plant.

Fig. 8 Swern oxidation using microsystem.

しかし、反応温度を 0℃や 20℃に上げると、マイクロシステムを用いても酸化生成物の収率が低下した。そこで、さらに滞留時間を 0.01 秒と極めて短くしたところ、酸化生成物が収率よく得られた。滞留時間を短くすることにより 0℃や 20℃でも中間体の分解が抑えられたものと考えられる。

このように、従来かなりの低温が必要と考えられていた反応も、マイクロシステムを用いることにより、室温で行えることが明らかになった。このことは、マイクロリアクターの可能性を大きく広げるものと期待される。

5. その他のマイクロリアクターの特長を生かした合成反応

以上述べてきた以外にも様々な反応がマイクロデバイスを用いて行われている²³⁾。前述のように、マイクロ流路は容積に対して器壁の表面積が非常に大きいという特長をもつ。また、流路内に界面があれば、単位容積あたりの界面の面積も大きくなる。従って、固/液、固/気、気/液、液/液などの多相系の反応がマイクロリアクターにとって有利な反応といえる。

たとえば、リアクターの壁面に触媒を担持して反応を行えば、容積あたりの大きな表面積のために反応が効率よく起こることが期待できる。この効果は、とくに気相で反応を行う場合に顕著であると考えられる。たとえば、微細加工したアルミニウムの溝表面を酸化することによりアルミナナノスケール細孔を作り、これにパラジウム触媒を担持したマイクロリアクターを用いてトリ

エンの部分水素化反応を行った例が報告されている(スキーム 8)²⁴⁾。

Scheme 8 Partial hydrogenation of cyclododecatriene.

また、電極表面を利用する電極反応²⁵⁾もマイクロリアクターに適した反応といえる。電極反応では、リアクターのマイクロ化により電極表面上での電子移動反応を効率化するとともに、反応装置の冷却効率も向上する。例えば、マイクロフロー型電気化学リアクター(図 9)を用いた低温電解酸化反応により、高い反応活性を有する有機カチオンを発生させる例が報告されている(カチオンフロー法)^{12f, 25b)}。この有機カチオンと炭素求核剤を反応させることで、炭素-炭素結合形成を行うことができる。カチオンフロー法は、フロー系の特長を生かしたシリアル型のコンビナトリアル合成に適用できる。たとえば、各種カルバメート類を低温下で酸化して、対応する *N*-アシルイミニウムイオンを発生させ、これを各種求核剤と反応させることで様々な化合物を連続的に合成することが可能である。

また、通常、電極反応では支持電解質を用いることが必須であり、この点が合成に用いる場合の欠点となっていた。しかし、最近、フロー系で電極間隔をマイクロにすることにより、支持電解質を用いなくても効率的に電極反応が行える例が報告されている(図 10)^{25d-f)}。

器壁から光を導入する光反応²⁶⁾もマイクロリアクターに適した反応である。通常のバッチ型の反応容器で光反応を行うと、溶媒などによる光の減衰が問題となるが、マイクロリアクターを用いるとこのような問題が軽減されると期待される。これまでに、光化学反応のマイクロリアクターを使って、イソプロパノールによるベンゾフェノンの光還元反応^{26a)}や[2+2]付加環化反応を効率的に行っている例が報告されている(スキーム 9)^{26c)}。

液/液二相系の反応もマイクロリアクターの特長を生かしやすい反応である。マイクロ流路内では安定な層流ができ、しかも容積に対して界面積が大きいので、界面

Table 4 Swern oxidation of alcohols using micro flow system and macro batch system.

alcohol	method	residence time (R1) sec	temperature °C	conversion %	selectivity of carbonyl compound, %
cyclohexanol	micro flow	2.4	-20	88	88
		0.01	0	90	89
		0.01	20	81	88
	macro batch		-20	86	19
			-70	88	83
1-decanol	micro flow	0.01	20	96	71
benzyl alcohol	micro flow	0.01	20	100	75

Fig. 9 Electrochemical microflow reactor.

Fig. 10 Electrolyte-free electrochemical oxidation of *p*-methoxytoluene using an electrochemical microflow reactor.

Scheme 9 Photochemical reactions using microreactors.

での物質移動が効率よく起こり、反応が促進されるためである。このような特長を生かした液／液二相系²⁷⁾反応がいくつか報告されている。

Scheme 10 Two phase diazo coupling reaction.

液／液二相系の反応の例として、有機／水の二相系反応でジアゾカップリングを紹介する(スキーム10)^{27a)}。マイクロリアクターを用いた場合には、効率よく1:1ジアゾカップリング体のみが得られ、バッチ反応で問題となる1:2カップリングなどの副反応はみられない。ジアゾカップリング反応は水相で起こるが、生成物が速やかに有機相に抽出され、さらに、もう1分子のジアゾニウム塩と反応することが回避されているために、このような選択的なジアゾカップリングが起こるものと推定

される。同様の二相系反応は相関移動型のアルキル化反応においても有効であると報告されている^{27b)}

Scheme 11 Two phase Sonogashira coupling reaction using a micromixer.

同じく液／液二相系触媒反応の例として、マイクロシステムを用いたイオン性液体／有機溶媒をメディアとするパラジウム触媒菌頭カップリング反応が報告されている(スキーム11)^{27c)}。まず、ハロゲン化アリアルとアルキンを溶解させた有機相と、パラジウム触媒を溶解させたイオン性液体(BMIm⁺PF₆⁻)をマイクロミキサーで混合し反応させ、生成物を含む有機相と触媒を含むイオン性液体相とを分離した後、触媒を含んだイオン性液体相をリサイクルして反応に再利用するものである。同様のシステムに後処理のプロセスを組み込んだ連続的なマイクロシステムを用いた Mizoroki-Heck 反応も報告されている^{27d)}。

同様に、フルオラス相と有機相の二相系反応も報告されている^{27e)}。マイクロチップリアクターを用いて、フルオロラシランランタノイド触媒を溶解させたフルオラス相と、ベンズアルデヒドとケテンシリルアセタールを溶解させたトルエン相を混合し反応させることで、向山アルドール反応を行っている。

液／液二相系触媒反応を、マイクロリアクターを用いた触媒探索を行っている例も報告されている²⁸⁾。水溶性金属錯体触媒は分離が容易であるために工業的にも注目されているが、アリルアルコール誘導体の異性化反応(スキーム12)に有効な水溶性触媒のスクリーニングを水相／有機相の二相マイクロフロー系で行っている。高速液体クロマトグラフィーのインジェクションユニットから供給した基質溶液(有機相)と、触媒を溶かした水溶液をマイクロミキサーで混合した後、ステンレススチール製の反応器(内径0.4 cm, 長さ80 cm)へ導き、得られた生成物をフローシステムに連結したガスクロマトグラフィーで分析している。インジェクションのチャンネルを変えて触媒をパルス的にマイクロミキサーへ供給することにより、連続的なフローの中で一連の結果が一挙に得られる。

気／液／固三相系反応においても、単位容積あたりの器壁の表面積が極めて大きいというマイクロリアクターの特長を生かすことができる。たとえば、三相系で水素化反応を行った例が報告されている²⁹⁾。ガラスチップ上

Scheme 12 Microreactor system for the screening of water soluble catalysts for the isomerization of allylic alcohols.

Fig. 11 Triphase hydrogenation reactions using a microreactor.

のマイクロ流路(幅 200 μm , 深さ 200 μm)の壁面に Pd 触媒を担持し, 水素と THF に溶解させたアルケンあるいはアルキンを流路内に導入すると, 気(水素), 有機相(THF)液, 固体相(Pd 固体触媒)の三相が効率的に形成され, 水素化反応が室温で定量的に進行する(図 11)。

その他, マイクロリアクターでは送液方法が問題になることもある。マイクロ流路中では層流ができやすいので, 器壁付近の流速が中央付近に比べて遅くなる傾向がある。この問題を解決する方法として電気浸透流を利用した送液法が用いられている。この方法を利用することでパルス状の送液が可能となる。たとえば, ジアゾニウム塩とジメチルアニリンのカップリング反応では, パルス状にジアゾニウム塩とジメチルアニリンを反応部に送液することで, パルス(液滴)ごとに反応が起こる。この時マイクロ流路に設置した分光器で観測すると, 生成物の吸収がパルスとして検出される³⁰⁾。他にも, このような電気浸透流を用いた Wittig 反応, Suzuki-Miyaura カップリング反応, Aldol 反応など多くの有機反応が報告されている^{1j, 1m, 1p, 31)}。

6. 工業的物質生産への応用

マイクロリアクターの特長として, 実験室での研究段階から工業的生産への移行が容易である点があげられる。つまり, 個々のマイクロリアクターの大きさを変えずに, それらを多数並列化(ナンバリングアップ)することにより, 生産量を増大させることができるので, スケールアップの問題を回避できるということである。従来は, 実験室での合成, パイロットプラント, プラントというスケールアップの際に反応条件等の再検討が必要で, そのために費やす労力・時間が多大であった。しか

し, マイクロリアクターの並列化に際しては, マイクロ流路の大きさや形状を変えることはないで, 反応条件も実験室レベルのものと基本的には変わらない。従って, マイクロリアクターを用いることにより, 反応条件の最適化はほとんどが実験室段階で終わり, 工業的生産のためには, 最適化された条件を用いてリアクターを並列化するだけでよい。もっとも並列化も一般に考えられているようには簡単でないが, 並列化の問題は, 個々のプロセスに依存する部分は少なく, より一般的に解決できるのではないかと考えられる。また, 1つのデバイスで多数のマイクロ流路をもったものも多く開発されており, このようなデバイスでは1つで年間トンオーダーの生産も可能である。実際, 本稿の中でも紹介したように, そのようなデバイスを用いた実証プラントが, 国内でもすでにいくつか構築されている。また, 今後さらに多くの実証プラントが構築される予定である。このように, 実験室での合成から実生産までの期間が大幅に短縮できるという点でもマイクロリアクターは, 化学合成に大きなインパクトを与えている。

Flash Chemistry

- Extremely fast reactions using highly reactive reagents
- Product selectivity control using microsystems

Fig. 12 Flash chemistry.

おわりに

以上, 高速混合, 精密温度制御, 精密滞留時間制御といったマイクロリアクターの特長が, 化学反応の選択性に重要な影響を与えることを, 例をあげて紹介してきた。このようなマイクロリアクターの特長は, とくに高速で大きな発熱を伴う反応に顕著に現れる。逆に, マクロなバッチ系の反応容器では制御できなかった高速で発熱の大きな反応が, マイクロリアクターの出現により制御可能になったともいえる。これからは, 活性な反応剤をマイクロリアクターを使って反応させることにより, ほとんど瞬時に望む物質を作り出す Flash Chemistry の時代が来るかもしれない(図 12)。

また, 単位容積あたりの表面積や界面積が大きいというマイクロリアクターの特長を生かした多相系の反応についても概略を紹介した。このようにマイクロリアクターの特長が明らかになりつつあり, それらを積極的に生かすことにより, 化学合成の大きな変革が可能となる。また, マイクロリアクターは, 比較的多量の物質生産にも十分適応可能であり, 実際工業的な製造への応用が始まりつつある。マイクロリアクターは今後の化学研

究や物質生産において必要不可欠な強力な道具となるに違いない。マイクロリアクターが合成化学の将来に大きく貢献することを期待したい。

謝 辞 本総説で紹介したマイクロリアクターを用いた反応例の一部はマイクロ分析・生産システムプロジェクト(平成14年度ー平成17年度)マイクロ化学プラントグループで行ったものであり、マイクロ化学プロセス技術研究組合およびその研究員、そしてNEDOに感謝します。

(2005年2月9日受理)

文 献

- 1) マイクロリアクターに関する成書、総説: (a) W. Ehrfeld, ed., "Microreaction Technology", Springer, Berlin (1998); (b) T. Zech, D. Hönicke, *Erdoel Erdgas Kohle*, 114, 578 (1998); (c) K. Schubert, *Chem. Technol. (Heidelberg)*, 27, 124 (1998); (d) 「マイクロリアクター技術の現状と展望」近畿化学協会編(住化技術情報センター); (e) A. Manz, H. Becker, eds., "Microsystem Technology in Chemistry and Life Sciences", Springer, Berlin (1999); (f) 岡本秀穂, 化学工学, 63, 27 (1999); (g) 岡本秀穂, 有合化, 57, 805 (1999); (h) S. H. DeWitt, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 3, 350 (1999); (i) K. F. Jensen, S. K. Ajmera, S. L. Firebauch, T. M. Floyd, A. J. Franz, M. W. Losey, D. Quiram, M. A. Schmidt, "Automated Synthetic Methods for Speciality Chemicals", W. Hoyle ed, Royal Society of Chemistry, p 14 (1999); (j) S. J. Haswell, P. D. I. Fletcher, G. M. Greenway, V. Skelton, P. Styring, D. O. Morgan, S. Y. F. Wong, B. H. Warrington, "Automated Synthetic Methods for Speciality Chemicals", W. Hoyle ed, Royal Society of Chemistry, p 26 (1999); (k) W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, "Microreactors", Wiley-VCH, Weinheim (2000); (l) 菅原徹, フェルマシア, 36, 34 (2000); (m) S. J. Haswell, R. J. Middleton, B. O'Sullivan, V. Skelton, P. Watts, P. Styring, *Chem. Commun.*, 2001, 391; (n) 吉田潤一, 菅誠治, 港晶雄, ファインケミカル, 31, 32 (2002); (o) A. de Mello, R. Wootton, *Lab Chip*, 2, 7 N (2002); (p) P. D. Fletcher, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, B. H. Warrington, P. Watts, S. Y. F. Wong, X. Zhang, *Tetrahedron*, 58, 4735 (2002); (q) 菅野憲一, 藤井政幸, 有合化, 60, 701 (2002); (r) V. Hessel, S. Hardt, H. Löwe, "Chemical Micro Process Engineering", Wiley-VCH, Weinheim, (2004); (s) K. Jähnisch, V. Hessel, H. Löwe, M. Baerns, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 406 (2004)
- 2) G. Jas, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.*, 9, 5078 (2003)
- 3) M. Kakuta, F. G. Bessoth, A. Manz, *Chem. Record*, 1, 395 (2001)
- 4) (a) A. D. Stroock, S. K. W. Dertinger, A. Ajdari, I. Mezić, H. A. Stone, G. M. Whitesides, *Science*, 295, 647 (2002); (b) A. Bertsch, S. Heimgartner, P. Cousseau, P. Renaud, *Lab Chip*, 1, 56 (2001)
- 5) G. H. Seong, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 13360 (2002)
- 6) T. Rohr, C. Yu, M. H. Davey, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Electrophoresis*, 22, 3959 (2001)
- 7) H. Song, J. D. Tice, R. F. Ismagilov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 768 (2003)
- 8) W. Ehrfeld, K. Golbig, V. Hessel, H. Löwe, T. Richter, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 38, 1075 (1999)
- 9) (a) E. L. Paul, R. E. Treyba, *Am. IChemE J.*, 17, 718 (1971); (b) P. B. Wood, W. C. E. Higginson, *J. Chem. Soc. A*, 1966, 1645; (c) E. L. Paul, H. Mahadevan, J. Foster, M. Kennedy, M. Midler, *Chem. Eng. Sci.*, 47, 2837 (1992); (d) W. S. Tolgyesi, *Can. J. Chem.*, 43, 343 (1965); (e) J. H. Ridd, *Acc. Chem. Res.*, 4, 248 (1971); (f) J. R. Bourne, P. Rys, K. Suter, *Chem. Eng. Sci.*, 32, 711 (1977); (g) R. Kaminski, U. Lauk, P. Skrabal, H. Zollinger, *Helv. Chim. Acta*, 66, 2002 (1983); (h) S. B. Hanna, E. Hunziker, T. Saito, H. Zollinger, *ibid.*, 52, 1537 (1969); (i) E. Hunziker, J. R. Penton, H. Zollinger, *ibid.*, 54, 2043 (1971); (j) J. R. Bourne, F. Kozicki, *Chem. Eng. Sci.*, 32, 1538 (1977); (k) C. L. Agre, G. Dinga, R. Pflaum, *J. Org. Chem.*, 21, 561 (1956); (l) O. Stoutland, L. Helgen, C. L. Agre, *ibid.*, 24, 818 (1959); (m) A. R. Jacobson, A. N. Makris, L. M. Sayre, *ibid.*, 52, 2592 (1987)
- 10) (a) P. Rys, *Acc. Chem. Res.*, 9, 345 (1976); (b) *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 16, 807 (1977)
- 11) S. Suga, A. Nagaki, J. Yoshida, *Chem. Commun.*, 2003, 354
- 12) (a) J. Yoshida, S. Suga, S. Suzuki, N. Kinomura, A. Yamamoto, K. Fujiwara, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 9546 (1999); (b) S. Suga, S. Suzuki, A. Yamamoto, J. Yoshida, *ibid.*, 122, 10244 (2000); (c) S. Suga, M. Okajima, J. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 42, 2173 (2001); (d) S. Suga, S. Suzuki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 30 (2002); (e) S. Suga, M. Watanabe, J. Yoshida, *ibid.*, 124, 14824 (2002); (f) J. Yoshida, S. Suga, *Chem. Eur. J.*, 8, 2650 (2002); (g) S. Suga, S. Suzuki, T. Maruyama, J. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 77, 1545 (2004); (h) S. Suga, Y. Kageyama, G. Babu, K. Itami, J. Yoshida, *Org. Lett.*, 6, 2709 (2004); (i) S. Suzuki, K. Matsumoto, K. Kawamura, S. Suga, J. Yoshida, *Org. Lett.*, 6, 3755 (2004); (j) S. Suga, T. Nishida, D. Yamada, A. Nagaki, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 14702 (2004)
- 13) S. Suga, A. Nagaki, Y. Tsutsui, J. Yoshida, *Org. Lett.*, 5, 945 (2003)
- 14) A. Nagaki, K. Kawamura, S. Suga, T. Ando, M. Sawamoto, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 14702 (2004)
- 15) (a) M. Miyamoto, M. Sawamoto, T. Higashimura, *Macromolecules*, 17, 265 (1984); (b) T. Higashimura, M. Sawamoto, *Advance in Polymer Science*, 62, 49 (1984); (c) M. Sawamoto, *Progress in Polymer Science*, 16, 111 (1991); (d) K. Matyjaszewski, M. Sawamoto, in *Cationic Polymerizations*, Marcel Dekker, New York (1996)
- 16) V. Hessel, C. Hofmann, H. Löwe, A. Meudt, S. Scherer, F. Schönfeld, B. Werner, *Org. Process Res. Dev.*, 8, 511 (2004)
- 17) R. D. Chambers, R. C. H. Spink, *Chem. Commun.*, 1999, 883
- 18) H. Krummdradt, U. Koop, J. Stold, *GIT Labor-Fachz.*, 43, 590 (1999)
- 19) T. Iwasaki, J. Yoshida, *Macromolecules*, in press
- 20) (a) S. Uchiyama, Y. Matsumura, A. P. de Silva, K. Iwai, *Anal. Chem.*, 75, 5926 (2003); (b) S. Borman, *Chem. Eng. News*, 81, 51, 39 (2003)
- 21) H. Wakami, H. Yano, J. Yoshida, Abstract of 3rd International Workshop on Micro Chemical Plants, 2005
- 22) T. Kawaguchi, H. Miyata, K. Ataka, K. Mae, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press
- 23) 最近の例: (a) D. M. Ratner, E. R. Murphy, M. Jhunjhunwala, D. A. Snyder, K. F. Jensen, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.*, 2005, 578; (b) C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, *Lab Chip*, 4, 171 (2004); (c) T. Wu, Y. Mei, J. T. Cabral, C. Xu, K. L. Beers, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 9880 (2004); (d) H. Maeda, H. Mukae, K. Mizuno, *Chem. Lett.*, 34, 66 (2005)
- 24) (a) G. Wießmeier, D. Hönicke, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 35, 4412 (1996); (b) D. Hönicke, *Stud. Suof. Sci. Catal.*, 122, 47 (1999)
- 25) (a) H. Löwe, W. Ehrfeld, *Electrochim. Acta*, 44, 3679 (1999); (b) S. Suga, M. Okajima, K. Fujiwara, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 7941 (2001); (c) M. Küpper, V. Hessel, H. Löwe, W. Stark, J. Kinkel, M. Michel, H. Schmidt-Traub, *Electrochim. Acta*, 48, 2889 (2003); (d) C. A. Paddon, G. J. Pritchard, T. Thiemann, F. Marken, *Electrochem. Commun.*, 4, 825 (2002); (e) D. Horii, M. Atobe, T. Fuchigami, F. Marken, *ibid.*, 7, 35 (2005); (f) R. Horcajada, M. Okajima, S. Suga, J. Yoshida, *Chem. Commun.*, in press.

- 26) (a) H. Lu, M. A. Schmidt, K. F. Jensen, *Lab Chip*, **1**, 22 (2001); (b) K. Ueno, F. Kitagawa, N. Kitamura, *ibid.*, **2**, 231 (2002); (c) T. Fukuyama, Y. Hino, N. Kamata, I. Ryu, *Chem. Lett.*, **33**, 1430 (2004)
- 27) (a) H. Hisamoto, T. Saito, M. Tokeshi, A. Hibara, T. Kitamori, *Chem. Commun.*, **2001**, 2662; (b) M. Ueno, H. Hisamoto, T. Kitamori, S. Kobayashi, *ibid.*, **2003**, 936; (c) T. Fukuyama, M. Shinmen, S. Nishitani, M. Sato, I. Ryu, *Org. Lett.*, **4**, 1691 (2001); (d) S. Liu, T. Fukuyama, M. Sato, I. Ryu, *Org. Proc. Res. Dev.*, **8**, 477 (2004); (e) K. Mikami, M. Yamanaka, Md. N. Islam, K. Kudo, N. Seino, M. Shinoda, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 7545 (2003)
- 28) C. de Bellefon, N. Tanchoux, S. Caravieilh, P. Grenouillet, V. Hessel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3442 (2000)
- 29) J. Kobayashi, Y. Mori, K. Okamoto, R. Akiyama, M. Ueno, T. Kitamori, S. Kobayashi, *Science*, **304**, 1305 (2004)
- 30) H. Salimi-Moosavi, T. Tang, D. J. Harrison, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8716 (1997)
- 31) (a) C. W. Wile, P. Watts, S. J. Haswell, E. P.-Villar, *Lab Chip*, **1**, 100 (2001); (b) M. Sands, S. J. Haswell, S. M. Kelly, V. Skelton, D. O. Morgan, P. String, *ibid.*, **1**, 64 (2001); (c) C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, *Chem. Commun.*, **2002**, 1034; (d) P. Watts, C. Wiles, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, *Tetrahedron*, **58**, 5427 (2002); (e) C. W. Wile, P. Watts, S. J. Haswell, E. P.-Villar, *Lab Chip*, **2**, 62 (2002)

PROFILE

吉田潤一 京都大学大学院工学研究科・教授
〔経歴〕1979年京都大学大学院工学研究科合成化学専攻博士課程中途退学，京都工芸繊維大学助手・大阪市立大学助手，同助教授を経て1994年より現職。この間1981-82年米国ウィスコンシン大学博士研究員。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

菅誠治 京都大学大学院工学研究科・助教授理学博士
〔経歴〕1994年名古屋大学大学院理学研究科博士課程後期課程修了，オックスフォード大学博士研究員（日本学術振興会海外特別研究員），京都大学大学院工学研究科助手，講師を経て2003年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

永木愛一郎 東京大学先端科学技術研究センター・博士研究員 工学博士
〔経歴〕2002年京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻修士課程修了，2005年京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻博士課程単位認定退学。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

会員増強運動にご協力を!!

本協会では会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいませようお願いします。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています。あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお入会申込は，協会誌の毎号に綴込みの申込書，またはホームページをご利用下さい。
事務局にご一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局：社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-5 化学会館

TEL 03-3292-7621, FAX 03-3292-7622, HP: <http://www.soc.nii.ac.jp/ssocj/>