

アカデミックプログラム [A講演] | 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術: 口頭A講演

📅 2025年3月26日(水) 15:55 ~ 17:15 🏢 [F]2401(第4学舎 2号館 [4階] 2401)

**[[F]2401-1vn] 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術**

座長: 松本 祥治、西本 能弘

## ◆ 日本語

15:55 ~ 16:05

[[F]2401-1vn-01]

不均一系Pd触媒を用いた連続フロー条件下での二酸化炭素とブタジエンからのラクトン合成

○武野 晃太<sup>1</sup>、石谷 暖郎<sup>1</sup>、小林 修<sup>1</sup> (1. 東京大学)

## ◆ 日本語

16:05 ~ 16:15

[[F]2401-1vn-02]

連続フロー水素化によるバイオマス由来化合物からの環状エーテル合成

○上村 剛士<sup>1</sup>、石谷 暖郎<sup>1</sup>、小林 修<sup>1</sup> (1. 東京大学)

## ◆ 日本語

16:15 ~ 16:25

[[F]2401-1vn-03]

N-ヘテロ環状カルベン固定化ポリスチレン触媒を用いた3-アミノクロモン骨格の効率的な連続フロー構築法の開発

○毛利 春輔<sup>1</sup>、浅川 俊也<sup>2</sup>、谷村 昌俊<sup>2</sup>、石谷 暖郎<sup>3</sup>、小林 修<sup>3</sup> (1. 日本曹達株式会社、2. アクティブファーマ株式会社、3. 東京大学)

## ◆ 日本語

16:25 ~ 16:35

[[F]2401-1vn-04]

有機カリウム種のフロー高速発生を活かしたハロゲン置換基を有するフルオロアレーン類の選択的オルト脱プロトン化と官能基化

○中山 大輝<sup>1</sup>、神尾 慎太郎<sup>2</sup>、岡本 和紘<sup>1</sup>、永木 愛一郎<sup>1</sup> (1. 北大院理、2. 北海道科学大薬)

## ◆ 日本語

16:35 ~ 16:45

[[F]2401-1vn-05]

有機カリウム種のフロー高速発生とラクトン類への選択的モノ付加反応

○ユ ドンウン<sup>1</sup>、岡本 和紘<sup>1</sup>、中山 大輝<sup>1</sup>、蛭澤 瑠架<sup>1</sup>、永木 愛一郎<sup>1</sup> (1. 北大院理)

## ◆ 日本語

16:45 ~ 16:55

[[F]2401-1vn-06]

フローマイクロリアクターを用いた水共存アシル化反応の開発

○高橋 大翔<sup>1</sup>、宮岸 拓路<sup>1</sup>、迺源 江<sup>1</sup>、宅見 正浩<sup>1</sup>、永木 愛一郎<sup>1</sup> (1. 北大院理)

## ◆ 日本語

16:55 ~ 17:05

[[F]2401-1vn-07]

フローマイクロリアクターを用いたカチオンとアニオンの直接反応によるインドールのヒドロアルキル化

○宮本 一輝<sup>1</sup>、早乙女 広樹<sup>1,2</sup>、永木 愛一郎<sup>1</sup> (1. 北大院理、2. AGC)

---

◆ 日本語

17:05 ~ 17:15

[[F]2401-1vn-08]

フロー中で生成する不安定有機リチウム種の含水条件でのイミンへの付加反応

○谷口 慎瑚<sup>1</sup>、和田 崇斗<sup>1</sup>、岡本 和紘<sup>1</sup>、永木 愛一郎<sup>1</sup> (1. 北大院理)

---

## 不均一系 Pd 触媒を用いた連続フロー条件下での二酸化炭素とブタジエンからのラクトン合成

(東大院理<sup>1</sup>・東大院 GSC 社会連携講座<sup>2</sup>) ○武野晃太<sup>1</sup>・石谷暖郎<sup>2</sup>・小林 修<sup>1,2</sup>

Continuous-Flow Telomerization of CO<sub>2</sub> and Butadiene to  $\delta$ -Lactone with Heterogeneous Pd Catalysts

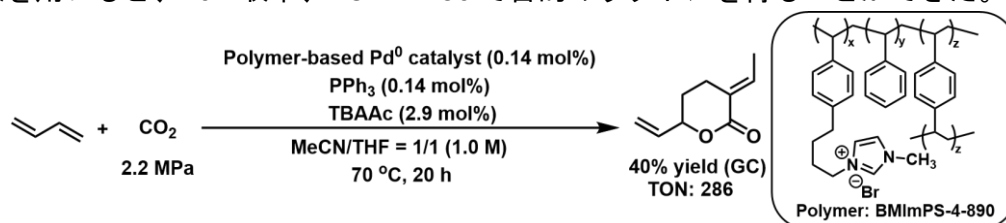
(School of Science<sup>1</sup> and GSC Social Cooperation Laboratory<sup>2</sup>, The Univ. of Tokyo)

○Kota TAKENO<sup>1</sup>, Haruro ISHITANI<sup>2</sup>, Shū KOBAYASHI<sup>1,2</sup>

Production of chemical substances mainly relies on fossil resources as a carbon source, and utilization of CO<sub>2</sub> emitted during production processes as renewable carbon sources is an important issue from the viewpoint of CCU strategy. Especially, transformation by non-reducing processes to chemical commodities is desirable, and in particular, conversion into polyester monomers is one of the most prominent ways. Lactonization of butadiene and CO<sub>2</sub> to give divinyl  $\delta$ -lactone is a promising reaction giving a polymer element with multiple reaction sites, and several homogeneous conditions using Pd catalyst system<sup>1</sup> have been reported but few examples using heterogeneous Pd system.<sup>2</sup> This study investigated the telomerization of CO<sub>2</sub> using polystyrene-supported imidazolium-based heterogeneous Pd catalyst under batch conditions orienting continuous-flow system. We carefully explored catalyst preparation methods and various reaction conditions and found the desired lactone could be obtained in 45% yield with 286 of TON.

**Keywords:** CO<sub>2</sub> Utilization; Heterogeneous Pd Catalyst; Lactone Synthesis

化成品製造は炭素源を化石資源に依存しているが、加工において排出される二酸化炭素を新たな炭素源とする CCU 技術、特に非還元的プロセスにより、化成品として大量生産が望まれる化合物群への変換が重要である。1,3-ブタジエンと二酸化炭素の反応によりポリエステル原料となるようなジビニル  $\delta$ -ラクトンを合成する反応は、バイオ由来のブタジエンへの注目度もあり、有力なターゲットの一つである。本反応は、均一系 Pd 触媒系が複数報告されている一方で<sup>1</sup>、不均一系 Pd 触媒を用いた例はほとんどない<sup>2</sup>。本研究では、固定化 Pd 触媒による上記ラクトン合成を検討した。担体としてイミダゾリウムユニットを有するポリスチレンを用い、Pd(OAc)<sub>2</sub> と塩基共存下で混合し、NaBH<sub>4</sub> による還元処理によりナノ粒子化を経て調製した固定化 Pd 触媒を用いると、40%収率、TON = 286 で目的のラクトンを得ることができた。



1) for example: M. Bao *et al.*, *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 9404.

2) S. Pitter *et al.*, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, 149, 255.

## 連続フロー水素化によるバイオマス由来化合物からの環状エーテル合成

(東大院理<sup>1</sup>・東大院GSC社会連携講座<sup>2</sup>) ○上村剛士<sup>1</sup>・石谷暖郎<sup>2</sup>・小林修<sup>1,2</sup>

Continuous-Flow Hydrogenative Synthesis of Cyclic Ethers from Biomass-Derived Compounds

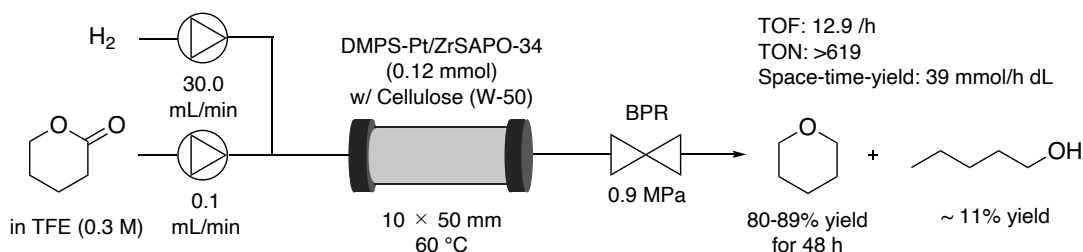
(School of Science<sup>1</sup> and GSC Social Cooperation Laboratory<sup>2</sup>, The Univ. of Tokyo)

OTakashi UEMURA<sup>1</sup>, Haruro ISHITANI<sup>2</sup>, Shū KOBAYASHI<sup>1,2</sup>

The development of reductive conversion of biomass-derived chemicals into value-added chemicals presents a critical avenue to achieve a carbon-neutral society. Last year, we reported the hydrogenative conversion of furoic acid to  $\delta$ -valerolactone using a heterogeneous platinum catalyst supported on silicoaluminophosphate.<sup>1</sup> During the investigation, we found that tetrahydropyran was the main product when furoic acid was processed using a continuous-flow system at low space velocity (SV) conditions. In this study, we focused on this hydrodeoxygenation of the lactone and explored various reaction conditions. Inspired by the experimental results that the hydrodeoxygenation was effectively promoted by the addition of homogeneous Lewis acids, several group IV metal-incorporated SAPO-34 supports were tested, and it was found that a Pt catalyst supported on Zr-SAPO-34 exhibited superior activity. Under the conditions consisting of SV 15 h<sup>-1</sup> at 60 °C reaction temperature, the desired tetrahydropyran was obtained continuously for more than 48 h with 86% yield.

**Keywords:** *Heterogeneous Catalyst; Continuous-flow Reaction; Hydrogenative Conversion; Silicoaluminophosphate; Biomass Conversion*

バイオマス由来化合物を還元的に付加価値の高い化学物質に変換する技術は、カーボンニュートラルな社会を実現するための重要な手段である。昨年度我々は、珪アルミノリン酸担持白金触媒を用いる、フロ酸から $\delta$ -バレロラクトンへの水素化変換を報告した。その過程で、フロ酸を低空間速度 (SV) 条件で連続フロー水素化すると、テトラヒドロピランが主生成物となることを見出した。本研究では、このラクトンの脱酸素変換に注目し、種々の反応条件を検討した。水素化脱酸素反応がルイス酸の添加により促進されるという実験結果に基づき、種々の IV 族金属をドーピングした SAPO-34 担体を検討したところ、Zr-SAPO-34 担持白金触媒が特に優れた活性を示すことを見出した。SV = 15 h<sup>-1</sup>、反応温度 60 °C のフロー条件で、テトラヒドロピランを 86% の収率で 48 時間以上連続的に得ることができた。



1. 上村剛士, 川瀬智也, 石谷暖郎, 小林修, 日本化学会第104春季年会, E1142-2pm

## N-ヘテロ環状カルベン固定化ポリスチレン触媒を用いた 3-アミノクロモン骨格の効率的な連続フロー構築法の開発

(日本曹達(株)<sup>1</sup>・アクティブファーマ(株)<sup>2</sup>・東大院 GSC 社会連携講座<sup>3</sup>・東大院理<sup>4</sup>)

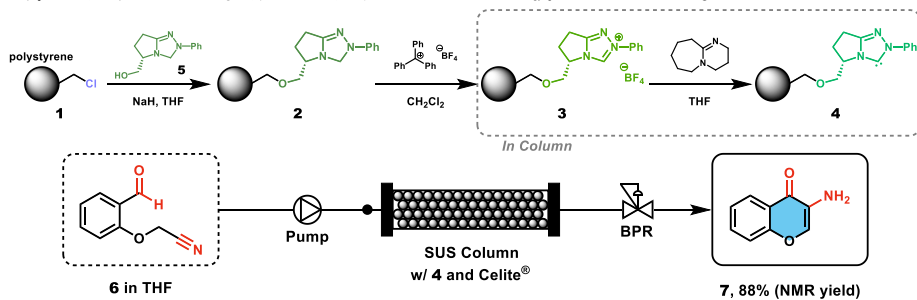
○毛利春輔<sup>1</sup>・浅川俊也<sup>2</sup>・谷村昌俊<sup>2</sup>・石谷暖郎<sup>3</sup>・小林修<sup>3,4</sup>

Efficient Continuous-Flow Synthesis of 3-Aminochromones Using Polystyrene-Supported *N*-Heterocyclic Carbene Catalysts (NIPPON SODA CO., LTD.,<sup>1</sup> ACTIVE PHARMA CO., LTD.,<sup>2</sup> GSC Social Cooperation Lab.,<sup>3</sup> School of Science,<sup>4</sup> The Univ. of Tokyo) ○ Shunsuke MOURI,<sup>1</sup> Toshiya ASAKAWA,<sup>2</sup> Masatoshi TANIMURA,<sup>2</sup> Haruro ISHITANI,<sup>3</sup> Shū KOBAYASHI<sup>3,4</sup>

3-Aminochromones are useful heterocyclic motifs found in several drug molecules, and development of efficient synthetic methods of these compounds is important. This study focused on the synthesis through intramolecular reaction between an aldehyde and a nitrile,<sup>1</sup> and the reaction under continuous-flow conditions using a polystyrene-supported *N*-heterocyclic carbene (NHC) catalyst were investigated. The NHC precursor, a triazolium salt-supported catalyst **3**, was prepared using chloromethyl polystyrene **1** with triazoline **5** followed by oxidation using a trityl cation. The resulting catalyst **3** was packed into a column, converted to NHC **4** by treatment of DBU. Using this column-flow system, we confirmed formation of the target 3-aminocromone **7** in 88% yield by flowing a THF solution of **6**. Details of preparation of the immobilized catalyst, reaction optimization, and application into synthesis of iguratimod, an anti-rheumatic drug will be discussed.

**Keywords:** NHC Catalyst; 3-Aminochromone; Intramolecular Cyclization; Heterogeneous Catalyst; Flow Reaction

本研究では、医薬品原体の構造にしばしば見られる 3-アミノクロモン骨格構築反応の一つである、分子内アルデヒド・ニトリル間 C-C 結合形成反応に着目し、ポリスチレンに固定化した *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) の連続フロー条件での触媒作用を検討した。クロロメチルポリスチレン (Merrifield 樹脂) **1** に対して、トリアゾリン **5** とのカップリング、及びトリチルカチオンによる酸化を施すことで、NHC 前駆体となるトリアゾリウム塩固定化触媒 **3** を調製した。これをカラムに充填し、DBU を作用させて NHC **4** へ変換した後、基質 **6** を THF 溶液として送液することで 3-アミノクロモン **7** を 88% 収率で得ることができた。触媒の調製法やフロー反応条件の最適化について詳細、並びに、抗リウマチ薬イグラチモド合成への適用についても併せて述べる。



1) Vedachalam, S.; Zeng, J.; Gorityala, B. K.; Antonio, M.; Liu, X. W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 352-355.

## 有機カリウム種のフロー高速発生を活かしたハロゲン置換基を有するフルオロアレーン類の選択的オルト脱プロトン化と官能基化

(北大院理<sup>1</sup>・北海道科学大<sup>2</sup>) ○中山大輝<sup>1</sup>・神尾慎太郎<sup>2</sup>・岡本和紘<sup>1</sup>・永木愛一郎<sup>1</sup>  
 Chemoselective Control of Arylpotassium Species by a Flow Reaction System Using Schlosser Superbases (<sup>1</sup>*Faculty of Science, Hokkaido University*, <sup>2</sup>*Hokkaido University of Science*) ○Hiroki Nakayama<sup>1</sup>, Shintaro Kamio<sup>2</sup>, Kazuhiro Okamoto<sup>1</sup>, and Aiichiro Nagaki<sup>1</sup>

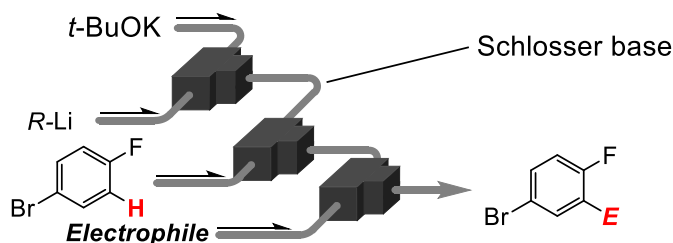
Direct C-H activation of aromatic rings using the strong basicity of organo-potassium species has many advantages such as shortening the reaction steps, but its high reactivity causes problems in functional group tolerance. In this study, we succeeded in preventing excessive reactions by utilizing the high-speed mixing capability of the flow microreactor, and in controlling reactivity appropriately by changing the organolithium species, which is the anion source of the Schlosser bases, to selectively carry out the deprotonation reaction.

First, the desired organolithium species were generated by mixing a solution of organolithium species and potassium alkoxide in a flow microreactor, then reacted with fluorobromobenzene, which readily undergoes halogen-lithium exchange with alkyl lithium, finally, we trapped deprotonated intermediates with the electrophile tributyltin chloride. We found that the ortho-position of the fluoro group is highly selectively deprotonated when the reactivity is appropriately controlled by changing the lithium species used and the organopotassium species. It was also shown that functionalization, which is difficult with organolithium species, is possible by changing the electrophile.

**Keywords:** Flow Microreactor; Organopotassium Species; Schlosser Bases

有機カリウム種の強力な塩基性を利用した芳香環の直接的 C-H 活性化は反応工数の短縮など多くの利点があるが、その高い反応性から官能基許容性に問題がある。今回我々はフローマイクロリアクターの高速混合を活かして過剰な反応を防ぐとともに、Schlosser 塩基のアニオン源である有機リチウム種を変更することで反応性を適切に制御し、選択的に脱プロトン化反応を進行させることに成功した。

まず、有機リチウム種とカリウムアルコキシドの溶液をフローマイクロリアクター中で混合して望みの有機カリウム種を発生させた後、アルキルリチウムでは容易にハロゲン-リチウム交換が進行するフルオロブロモベンゼンと反応させ、求電子剤の塩化トリブチルスズでトラップする反応系を構築した。用いるリチウム種を変更することで反応性を適切に制御した有機カリウム種を用いた場合に、フルオロ基のオルト位が高選択的に脱プロトン化されることを見出した。また、求電子剤を変更することで有機リチウム種では困難な官能基化についても可能であることが示された。



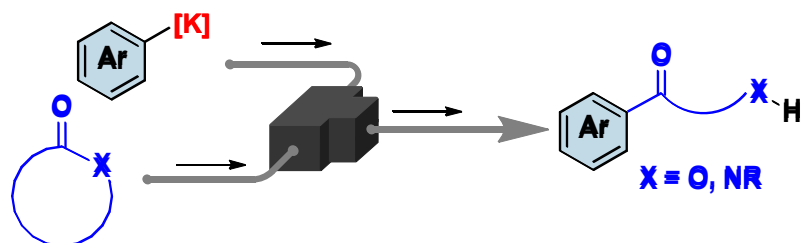
## 有機カリウム種のフロー高速発生とラクトン類への選択的モノ付加反応

(北大院理) ○YOO Dong-eun・岡本 和紘・中山 大輝・蛭澤 瑠架・永木 愛一郎  
Flash Flow Generation and Selective Monoaddition of Organopotassium species to Lactones  
(Faculty of Science, Hokkaido University) ○Dong-eun Yoo, Kazuhiro Okamoto, Hiroki Nakayama, Ruka Ebisawa, and Aiiciro Nagaki

Hydroxyketones, intermediates in the anionic ring-opening polymerization of lactones, have been extensively studied in various fields due to their importance as precursors for total synthesis and pharmaceuticals. Since lactones are polymerizable monomers that contain  $\alpha$ -protons, they can react with anionic organometallic species, leading to ring-opening polymerization and deprotonation as side reactions. To address these issues, the synthesis of hydroxyketones through solvent tuning or the mediation of stable intermediates has been reported. We herein demonstrate that hydroxyketones were obtained in high yields by selective nucleophilic addition of aryl-potassium nucleophiles to lactones, utilizing the features of flow microreactor system including rapid mixing, quenching, and precise temperature control. The present reaction system was successfully applied to selective addition of organopotassium species to lactones and lactams bearing various substituents. By controlling the equivalents of these reactants, oligomers and diols were selectively obtained, and the reaction was effectively controlled using high-flow-rate flow conditions.

**Keywords:** flow microreactor; ring-opening reaction; organopotassium compounds; lactones

ラクトンのアニオン開環重合中間体であるヒドロキシケトンには、全合成や医薬品の前駆体として重要であり、さまざまな化学分野で広く研究されている。ラクトンは重合可能なモノマーであり、 $\alpha$ 位にプロトンをもつため、アニオン性有機金属化学種と反応して開環重合や脱プロトン化が副反応として進行する。これらの問題を解決するため、溶媒効果や安定した中間体を介した手法に依ったヒドロキシケトンの合成が報告されている。我々は、フローマイクロリアクターの急速混合および反応停止、精密な温度制御の特徴を活かし、ラクトンに対してアールカリウム求核剤を選択的に求核付加させることにより、ヒドロキシケトンを高収率で得ることが可能であることを示した。この反応系により、多様な置換基を有する有機カリウム種やラクトンを用いた場合でも選択的な付加反応が進行し、反応剤の当量を調整することで、オリゴマーやジオール体を選択的に得ることができ、高速フロー系中で反応制御が可能であることが明らかとなった。



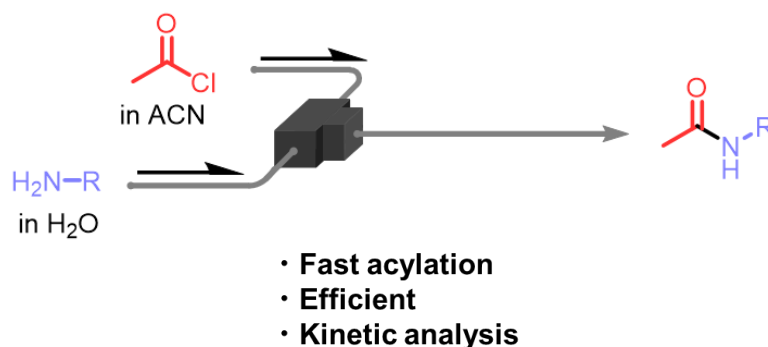
## フローマイクロリアクターを用いた水共存アシル化反応の開発

(北大院理<sup>1</sup>) ○高橋 大翔<sup>1</sup>・宮岸 拓路<sup>1</sup>・江 迺源<sup>1</sup>・宅見 正浩<sup>1</sup>・永木 愛一郎<sup>1</sup>  
 Development of Water-Compatible Acylation Reactions Using a Flow Microreactor  
 (<sup>1</sup>*Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University*) ○Daito Takahashi,<sup>1</sup>  
 Hiromichi V. Miyagishi,<sup>1</sup> Yiyuan Jiang,<sup>1</sup> Masahiro Takumi,<sup>1</sup> Aiichiro Nagaki<sup>1</sup>

Acylation reactions are commonly used for the modification of biomolecules, protection of amines, and synthesis of pharmaceuticals. Although these reactions are typically performed in organic solvents, the development of rapid acylation in aqueous solvents is essential due to the water solubility of biomolecules and pharmaceuticals. Acylation with acyl chlorides is particularly attractive because of its high reaction rate. However, the reaction in aqueous solvents often results in low yields because of the hydrolysis of the acyl chlorides. In this study, we developed a fast and efficient acylation method using acyl chlorides in water-containing solvents with a flow microreactor. Moreover, we conducted kinetic analysis of the acylation reaction using the quench flow method, enabled by the precise residence time control of the flow microreactor.

**Keywords :** *flow microreactor; acylation; reaction in water-containing solvents*

アシル化反応は生体分子の修飾や保護反応、医薬品合成など幅広い分野において重要な反応である。こうした反応の多くは有機溶媒中で行われるが、生体分子や医薬品などの基質は水溶性のものが多く、水中での迅速なアシル化反応の開発が求められている。アシル化剤の中でも特にカルボン酸塩化物は反応が高速に進行する一方で、水系溶媒においては加水分解が競合するために収率が著しく低下することが知られている。本研究では、フローマイクロリアクターを用いることで水共存下でのアシル化反応を高速かつ高収率で進行させることに成功した。また、フローマイクロリアクターの精密な滞留時間制御を利用することで、カルボン酸塩化物のアシル化および加水分解反応の反応速度論解析を行った。





## フローマイクロリアクターを用いたカチオンとアニオンの直接反応によるインドールのヒドロアルキル化

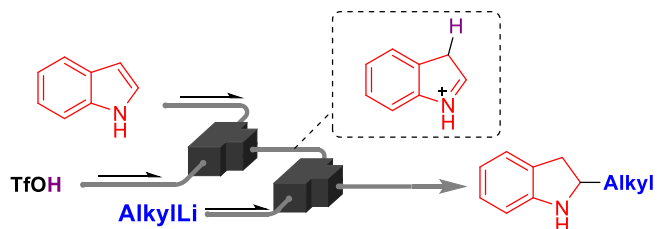
(北大理<sup>1</sup>・北大院理<sup>2</sup>・AGC 株式会社<sup>3</sup>) ○宮本一輝<sup>1</sup>・早乙女広樹<sup>1,3</sup>・永木愛一郎<sup>2</sup>  
 Hydroalkylation of indole via direct cation-anion reaction in flow microreactor (<sup>1</sup>*Fac. Sci., Hokkaido Univ.*, <sup>2</sup>*Dep. Chem., Fac. Sci., Hokkaido Univ.*, <sup>3</sup>*AGC Inc*) ○Kazuki Miyamoto<sup>1</sup>, Hiroki Soutome<sup>2,3</sup>, Aiichiro Nagaki<sup>2</sup>

Acidic activation of indole can generate an indolium cation, which subsequently reacted with nucleophiles to synthesize C2-functionalized indolines. However, in this method, the indolium cation may react with the starting indole, necessitating the generation of the indolium cation in the presence of the nucleophile. In this study, we utilized the rapid mixing capabilities of a flow microreactor to achieve instantaneous generation of iminium cations and direct reaction between organic cations and anions. This approach allowed the generation of indolium cations under nucleophile-free conditions, followed by their reaction with highly reactive nucleophiles such as alkyl lithium reagents.

**Keywords :** Flow microreactor; Dearomatization; Carbocation; Carbanion

インドールを強酸によってインドリウムカチオンへと変換し求核剤と反応させることで C2 位が置換されたインドリンが合成可能である。しかし、この方法ではインドリウムカチオンと原料であるインドールとの二量化反応が競争することから求核剤共存条件でインドリウムカチオンを発生させる必要があり、そのため適用可能な求核剤が芳香族化合物などの比較的安定なものに限られている。今回我々は、フローマイクロリアクターの高速混合により瞬間的に発生させたイミニウムカチオンと有機アニオン種の直接反応<sup>1</sup>を活用することにより、インドリウムカチオンの求核剤非共存条件における発生と、アルキルリチウム種のような高反応性求核剤との反応が可能であることを見出した。

インドールと強酸であるトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) をフローマイクロリアクター中で反応させ、対応するインドリウムカチオンを発生させた。さらに高速混合によってこの中間体がアルキルリチウム種側の溶媒によって脱プロトン化しインドールへと戻ってしまう前にアルキルリチウム種と反応させることで C2 位がアルキル置換されたインドリンを合成した。さらに収束的な反応集積化を活用し、種々の官能基を有するアルキルリチウム種との反応にも取り組んでおり、その詳細も発表する。



<sup>1</sup>Soutome, H.; Yamashita, H.; Shimizu, Y.; Takumi, M.; Ashikari, Y.; Nagaki, A. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 4873

## フロー中で生成する不安定有機リチウム種の含水条件でのイミンへの付加反応

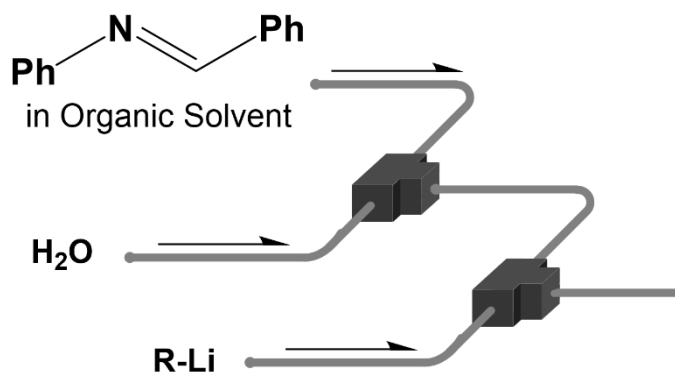
(1. 北大院理) ○谷口 慎瑚<sup>1</sup>・和田 崇斗<sup>1</sup>・岡本 和紘<sup>1</sup>・永木 愛一郎<sup>1</sup>

Addition Reaction of Flow-Generated Unstable Organolithium Species to Imine under Aqueous Conditions (<sup>1</sup>*Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University*)  
○Shingo TANIGUCHI<sup>1</sup>, Shuto WADA<sup>1</sup>, Kazuhiro OKAMOTO<sup>1</sup>, Aiichiro NAGAKI<sup>1</sup>

While organolithium reagents are important chemical species in organic synthesis, their high reactivity towards water and oxygen results in quick decomposition. Therefore, such reactions require inert gas atmosphere, prohibiting water, and low temperature conditions when handling them with usual batch reactors. We have continuously reported the generation of short-lived reactive species and selective reactions with multiple functional groups possessing different reactivity by precise control of temperature and residence time and rapid mixing using flow microreactor system. In this study, we have found that the properties of solvents, such as solubility in water and the polarity, affected the reaction selectivity by precise control of temperature and mixing efficiency using a flow microreactor. We also found that the reaction of organolithium reagents with a solution of organic solvents in which imine is dissolved and water is mixed to obtain carbanion adduct of imine in high yield.

**Keywords :** *flow microreactor, organolithium species, aqueous conditions*

有機リチウム試薬は有機合成上重要な化学種である一方で、水や酸素などとすぐに反応して分解する高反応性試薬のために、通常のバッチ型反応器で取り扱う場合には不活性ガス雰囲気、禁水、低温条件下が要求される。当研究室ではフローマイクロリアクターを反応器として用いており、精密な温度・滞留時間制御と高速混合によって、短寿命活性種の発生と反応性の異なる複数の官能基に対する選択的な反応について報告している<sup>1)</sup>。本研究では、フローマイクロリアクターを用いた精密な温度・混合効率の制御により、水への溶解性や極性といった溶媒の性質が反応の選択性に影響を与えることを発見した。また、イミンが溶解している有機溶媒と水を混合した溶液に、有機リチウム試薬を反応させ、イミンのカルボアニオン付加体を高収率で得ることに成功した。



1) Yoshida, J. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1914.