

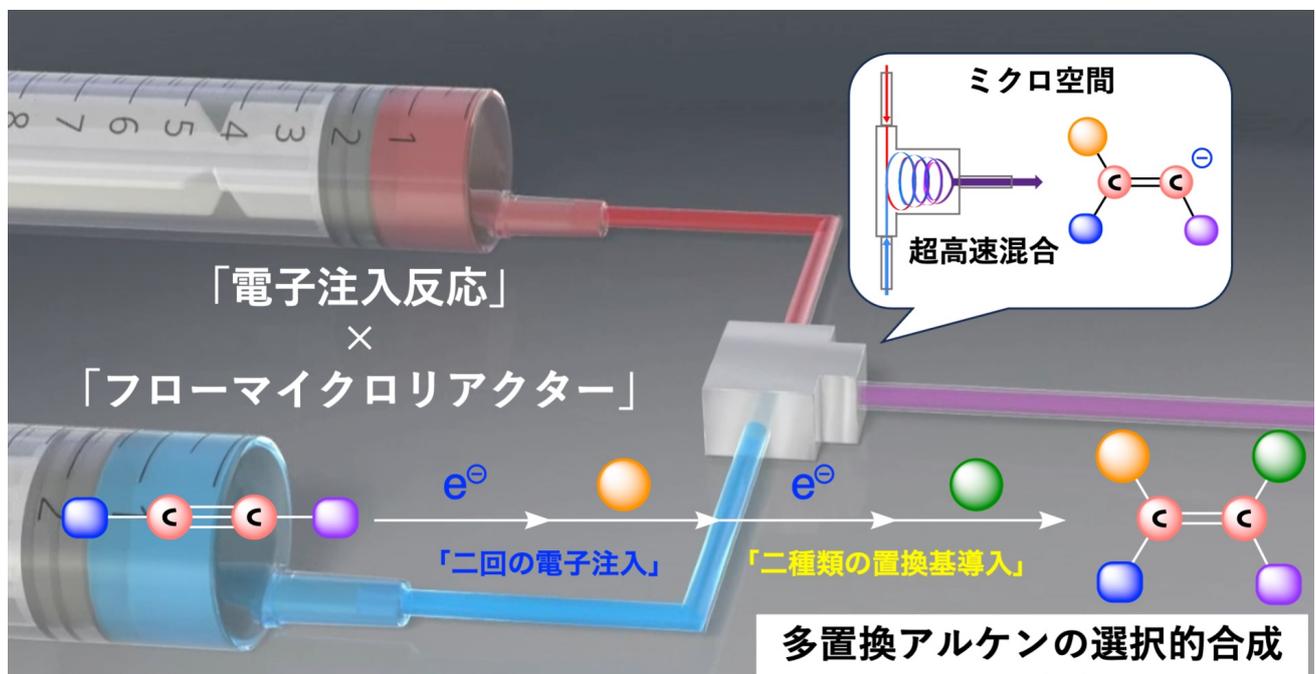
マイクロ空間内での化学反応で狙った有用物質を製造可能に －電子の注入制御によるグリーンな物質生産－

概要

京都大学大学院理学研究科 依光英樹 教授、黒木堯 同特定准教授、江迺源 同博士の研究グループは、マイクロ空間内で化学反応を行えるフローマイクロリアクター⁽¹⁾を活用して、有用物質の宝庫である多置換アルケン⁽²⁾の効率的な合成法を開発しました。

炭素－炭素二重結合 (C=C) 周辺部に複数の置換基⁽³⁾をもつ多置換アルケンは、医薬品や機能性有機材料などの有用な有機物質によく見られる極めて重要な骨格です。多置換アルケンには置換基の配置にもとづいて性質の異なる最大 6 種類の異性体⁽⁴⁾が存在するため、所望の有用な性質を示す一つの異性体のみを狙いすまして選択的に合成する必要があります。従来の選択的合成法は、特殊な出発原料を用いる方法や工程数の多い非効率的な方法に限られ、必要な多置換アルケンを効率よく自在に合成することは困難でした。本研究グループは、単純なアルキン⁽⁵⁾を原料として、フローマイクロリアクターを用いてアルキンへの電子注入⁽⁶⁾と置換基導入を制御することで、多置換アルケンの一つの異性体のみを狙いすまして合成することに成功しました。本研究成果により、有用物質の合成効率の飛躍的な向上が見込め、グリーンで持続可能な物質生産プロセス構築への大きな波及効果が期待できます。

本成果は、2023 年 11 月 17 日 (金) 午前 1 時 (日本時間) に国際学術誌「*Nature Synthesis*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

炭素-炭素二重結合 (C=C) 周辺部に複数の置換基をもつ多置換アルケンは、医農薬や機能性有機材料などの有用な有機物質によく見られる極めて重要な骨格です。多置換アルケンには置換基の配置にもとづいて最大6種類の異性体が存在し、それらの異性体の性質は互いに異なります。したがって、所望の有用な性質を示す一つの異性体のみを狙いすまして選択的に合成する必要があり、多置換アルケンの選択的合成は効率的な有用物質生産を目指す上での長年の課題でした。従来の選択的合成法は、特殊な出発原料を用いる方法や工程数の多い非効率的な方法に限られ、必要な多置換アルケンを経率よく自在に合成することは困難でした。

本研究グループは、JST-CREST-革新的反応「不飽和結合への電子注入に基づく高度官能基化法の創出」を立ち上げ、炭素-炭素三重結合への電子注入を鍵とする独自の手法に基づいて多置換アルケンの自在合成法を確立すべく研究を行ってきました。

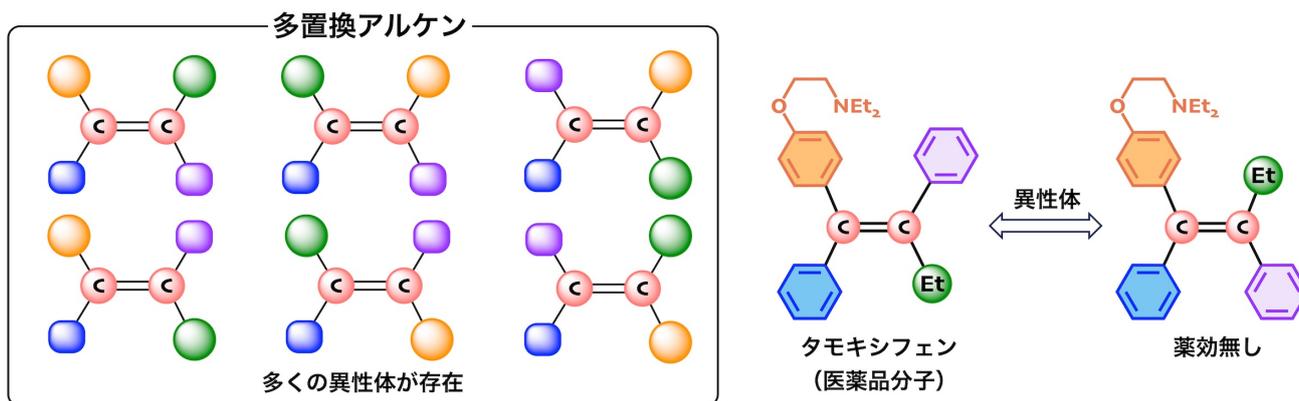


図1：多置換アルケンの全異性体（左）とその作り分けの重要性（右）

2. 研究手法・成果

研究グループは入手容易なアルキンを出発物質とする多置換アルケンの斬新な合成法を開発しました。超高速で進行する「炭素-炭素三重結合への二回の電子注入」と「二種類の置換基の導入」をフローマイクロリアクターにより精密に制御することで、望みの多置換アルケンを経率よく選択的に合成できます。通常のフラスコ（リアクター）を用いる化学実験では、物質の混合効率が悪いため、超高速で進行する「二回の電子注入」と「二種類の置換基導入」の順序を制御することができません。フローマイクロリアクターというマイクロメートルサイズの微小空間内で物質を超高速で混合し順序よく反応させた時にだけ達成できます。研究グループが独自に進めてきた不飽和結合への電子注入反応と新たな反応空間として注目を集めているフローマイクロリアクターを組み合わせた本手法は、従来の有機合成の常識を覆し、新しい物質製造法を切り拓くものです。

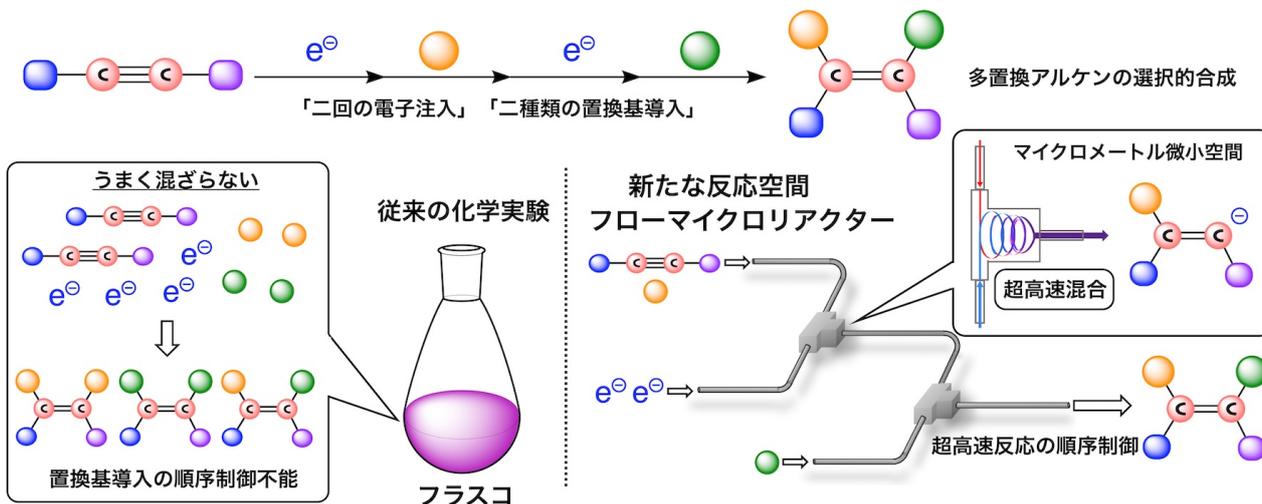


図2：炭素-炭素三重結合への電子注入に基づく多置換アルケン合成（上段：必要となる段階的な反応、下段左：従来のフラスコを用いる方法、下段右：フローマイクロリアクターを用いる選択的合成）

これまでもアルキンを出発物質とする多置換アルケンの合成は研究されてきましたが、多置換アルケンの6種類の異性体の中から一つの異性体のみを選択的に合成するのは非常に困難です。従来の戦略として、性質の大きく異なる置換基をあらかじめ導入した特殊なアルキンを原料として用いる方法がありますが、この方法では合成できる多置換アルケンの種類に限りがあり、必要な多置換アルケンを効率よく自在に合成することは困難でした。今回開発した電子注入に基づく新しい方法は従来法とは全く原理で進行するため、特殊なアルキンを用いずとも多置換アルケンの一つの異性体のみを狙いすまして合成できます。実際に、本手法によって医薬品の有効成分を効率よく合成できました。

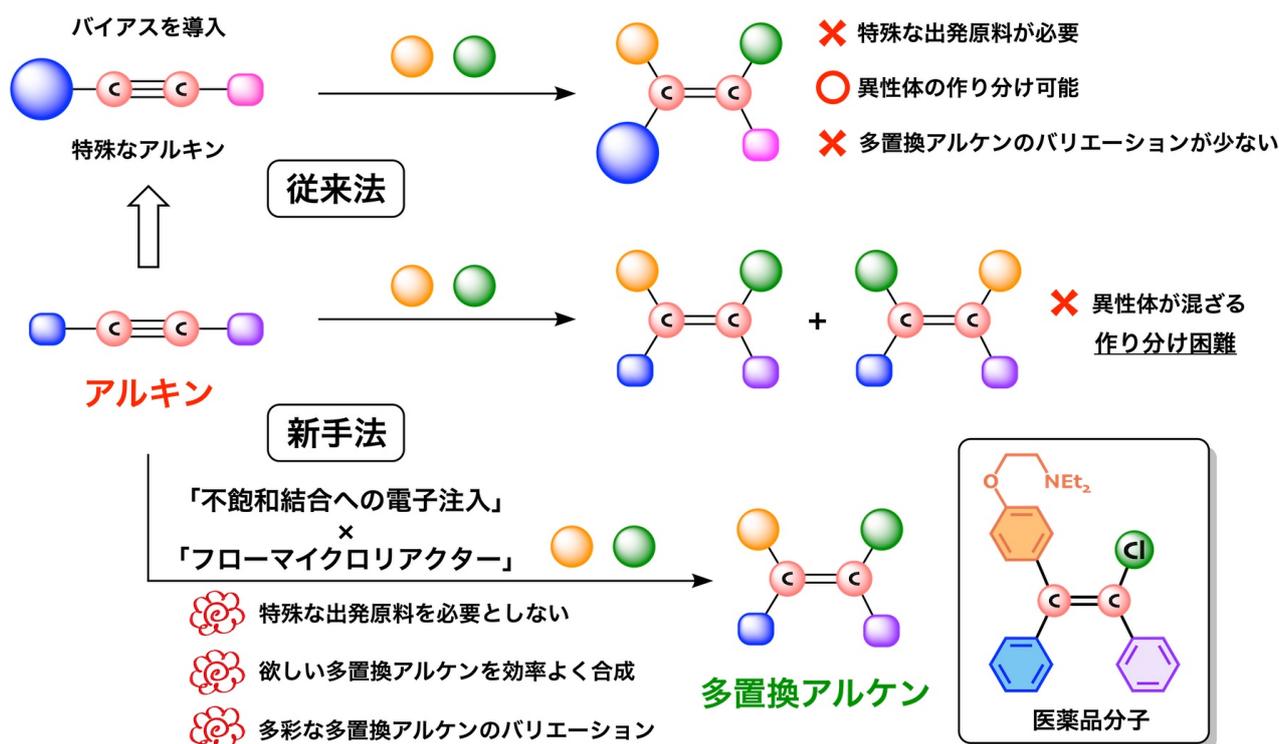


図3：従来の多置換アルケン合成法と今回の方法の比較

3. 波及効果、今後の予定

多置換アルケンは医農薬や機能性有機材料などの有用な有機物質によく見られる重要な骨格であるものの、所望の有用な性質を示す一つの異性体のみを狙いすまして選択的に合成することは極めて困難でした。今回開発された新たな方法を活用すれば、欲しい多置換アルケンのみを効率よく自在に合成できるようになり、有用有機物質の製造効率の飛躍的向上とグリーンで持続可能な物質生産プロセス構築への大きな波及効果を見込めます。また、従来のフラスコを使う化学からマイクロ空間を反応場とする化学へのパラダイムシフトに基づいて化学の新展開を期待できます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST 「[革新的反応]新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による革新的反応技術の創出(JPMJCR19R4)」、JSPS 科学研究費補助金「基盤研究 A (JP19H00895)」、JST 次世代研究者挑戦プログラム SPRING (JPMJSP2110)の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

- (1) **フローマイクロリアクター**：マイクロメートルサイズの内径を持つ配管内部で、反応させたい複数の物質を流して混合することで反応を行うことができる反応装置。「高速混合」「高速熱交換」「短寿命物質の利用」などの微小空間でのみ起こる特別な現象を活用できるため、フラスコに代わるグリーンな次世代反応容器として近年注目を集めている。
- (2) **置換基**：炭素原子に結合している、水素原子以外の原子（団）。
- (3) **多置換アルケン**：炭素-炭素二重結合 (C=C) を持つ有機化合物（アルケン）のなかでも、二つの炭素上に合計三つ以上の置換基を持つ化合物。
- (4) **異性体**：ある分子にとって、構成する原子の組成は同じだが、分子の中の原子の位置が異なるために生じる別の分子。たとえば、酒の成分であるエタノールとスプレー噴射剤であるジメチルエーテルは、同じ原子組成(C₂H₆O)を持つが原子の位置が異なる(CH₃CH₂OH と CH₃OCH₃)ため、全く異なる性質を示す別々の分子、すなわち互いに異性体である。
- (5) **アルキン**：炭素-炭素三重結合 (C≡C) を持つ有機化合物。
- (6) **電子注入**：電子を分子に与えること。結果として分子の反応性が高まり、化学反応が起こりやすくなる。

<研究者のコメント>

フローマイクロリアクターは省エネルギーと資源の有効利用の観点から学術界のみならず産業界においても大きな注目を浴びています。本研究では、これまでのフラスコを用いた従来法では実現不可能な反応をフローマイクロリアクターを用いることで実現し、多種多様な多置換アルケンの合成に成功しました。多置換アルケンは抗がん剤の成分になるなど非常に重要な分子骨格であり、本研究は有用分子のさらなる効率的合成法の開発につながります。(江迤源)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Reductive stereo- and regiocontrolled boryllithiation and borylsodiation of arylacetylenes using flow microreactors (フローマイクロリアクターを用いたアリールアセチレンの立体・位置選択的な還元的ボリルリチウム化およびボリルナトリウム化)

著者：Yiyuan Jiang, Takashi Kurogi, Hideki Yorimitsu (江迤源、黒木堯、依光英樹)

掲載誌：Nature Synthesis DOI：10.1038/s44160-023-00439-8 (オープンアクセス)

論文 URL：https://nature.com/articles/s44160-023-00439-8