

マイクロ空間を利用して反応時間 1 万分の 3 秒の精密化学合成に成功

-新規フローマイクロリアクターを用いフラスコではできない反応を実現-

概要

京都大学工学研究科合成・生物化学専攻の吉田潤一（よしだ じゅんいち）教授らの研究グループはマイクロ空間を利用して 1 万分の 3 秒の反応時間を活用した精密化学合成に成功しました。この研究は韓国の POSTECH との共同研究に行われたもので、成果はサイエンス誌「Science」に掲載されます。

【成果のポイント】

- (1) 数値流体力学に基づき混合構造を最適化し、フローマイクロリアクターを設計・製作
- (2) 1 万分の 1 秒オーダーの反応時間を活用し、瞬時に進行する化学反応を自由自在に制御
- (3) 極低温条件下でも極めて短い寿命を持つ反応中間体を用い、生理活性物質の簡便な合成を実現

1. 背景

有機合成では極めて寿命の短い反応中間体を經由する反応がたくさんあります。このような短寿命中間体の多くは、二種類の原料を混ぜ反応させることで発生しますが、寿命が短いため原料の混合が完結する前に中間体が発生してすぐ分解してしまうか、より安定な異なる反応中間体に変化してしまいます。そのため、短寿命中間体を活用した化学合成を実現することは容易ではありませんでした。このような問題を解決するためには、原料の混合と反応の時間をより短く制御する必要があります。

一方、これまでの化学合成ではフラスコのようなバッチ型反応器を用いた化学合成が主に行われてきました。このようなバッチ型反応器を用いた化学合成では混合時間と反応時間を一秒以下の時間オーダーにすることは困難であります。しかしながら、図 1 で示すように、フローマイクロリアクターを用いた場合、原料化合物の混合は小さな空間内で行われるので、短い拡散距離に由来する高速混合が可能とあります。また、小さな流路の中で流しながら反応を行うため、流路を小さく且つ短く制御することで、反応時間（流路内での滞留時間）を短く制御することができます。このような特徴を最大限活かし、我々の研究グループはマイクロ空間を利用して反応時間 1 万分の 3 秒の精密化学合成に成功しました。

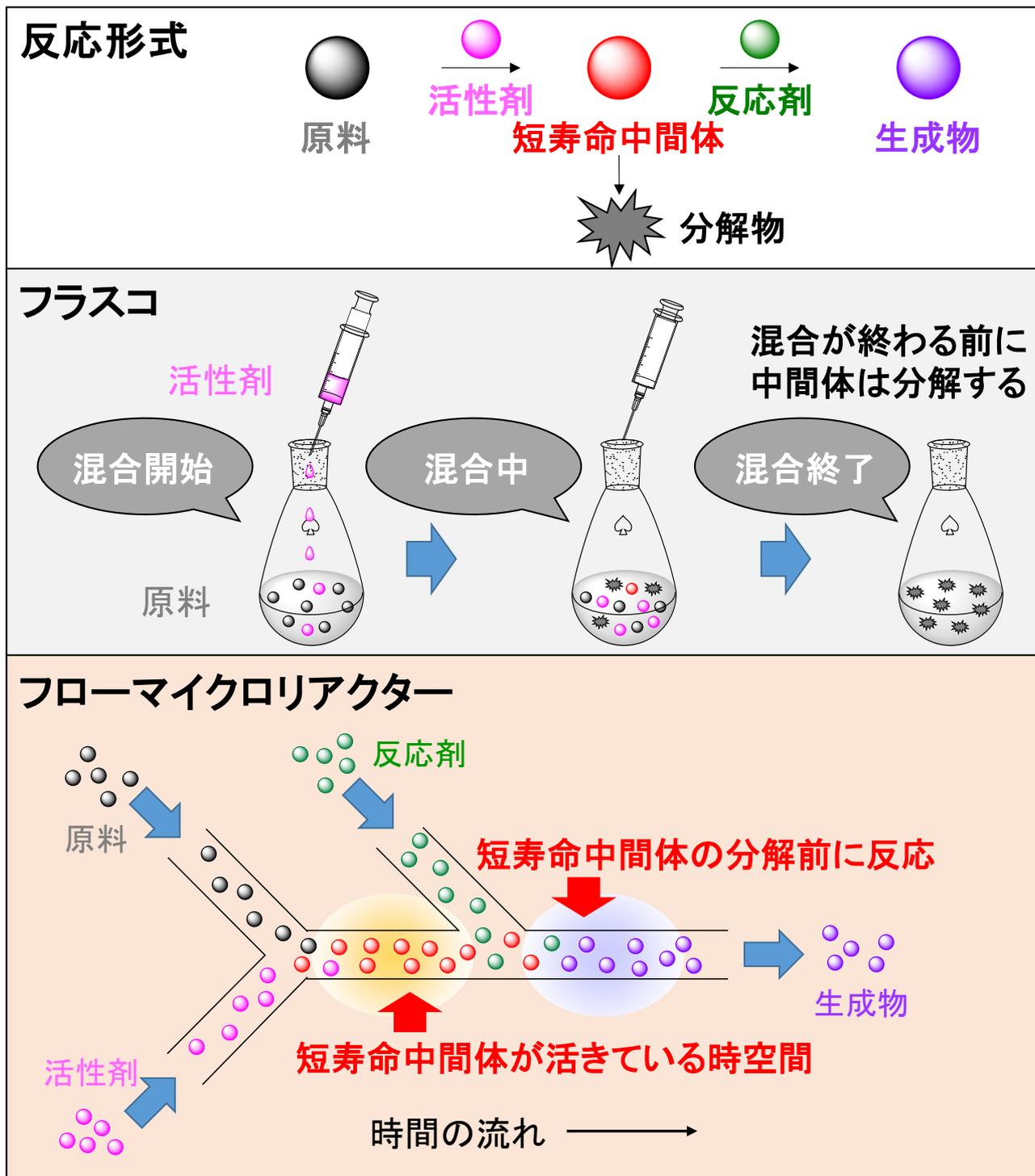


図1. マイクロ空間で発生した短寿命中間体を活用した精密合成戦略

2. 研究手法・成果

【反応システム的设计・構築】

短寿命中間体を経由し一瞬で進行する化学反応を制御するためには、1万分の1秒といった短い反応時間内で原料溶液を混合させ、瞬時に短寿命中間体を発生させる必要があります。この課題を実現するため、数値流体力学に基づき流路の構造による混合効率の効果を分析しました。このデータを基に、図2に示すような小さな流路で三次元ヘビ状構造を設計し混合効率が高くすることで、極めて短い時間内で混合

が行われるように構造を設計しました。得られた最適の構造を基にフローマイクロリアクターを製作しました。耐久性・耐熱性をもつ六つのポリイミドフィルムに特殊レーザーで細い溝を掘り接着するような精密な作業で、フローマイクロリアクターを製作しました。実際に得られたデバイスの概要を図2に示しております。

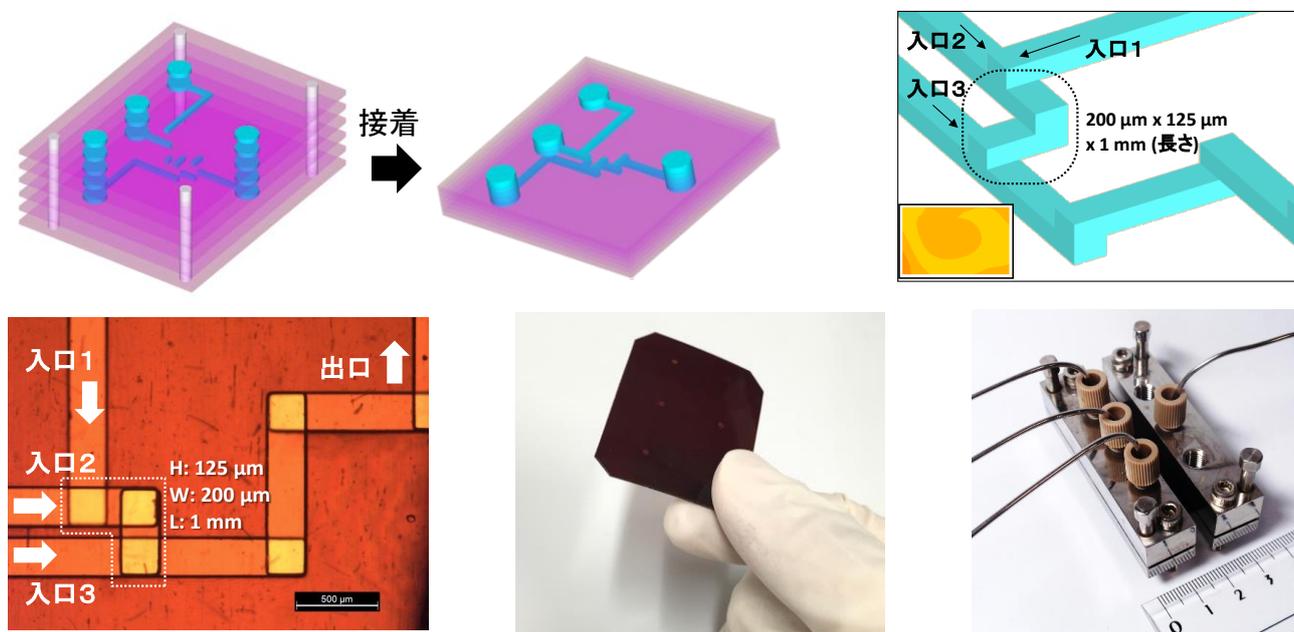


図2. 新規フローマイクロリアクター

【サブミリ秒の時間を活用した精密合成】

短寿命中間体を經由する反応の中で、本研究で注目したのは化合物を構成する原子または原子団が結合位置を変え、分子構造の骨格変化を生じる化学反応である転位反応（てんいはんのう、英語：rearrangement reaction）です。図3に示したように、原料と活性剤（PhLi）の反応により、短寿命中間体が発生しますが、この中間体は瞬時により安定な中間体へ変化します。そこで短寿命中間体の発生段階における反応時間を1万分の3秒に制御し反応剤との反応を行うことで、短寿命中間体由来の生成物1のみを選択的に合成することができました。一方で反応時間を0.6秒にした場合、転位反応が完結してより安定な中間体由来の生成物2のみが選択的に得られました。すなわち、1万分の3秒といった通常の合成化学では達成できない時間オーダーを活用することで、これまで実現困難とした精密合成化学を達成することができました。

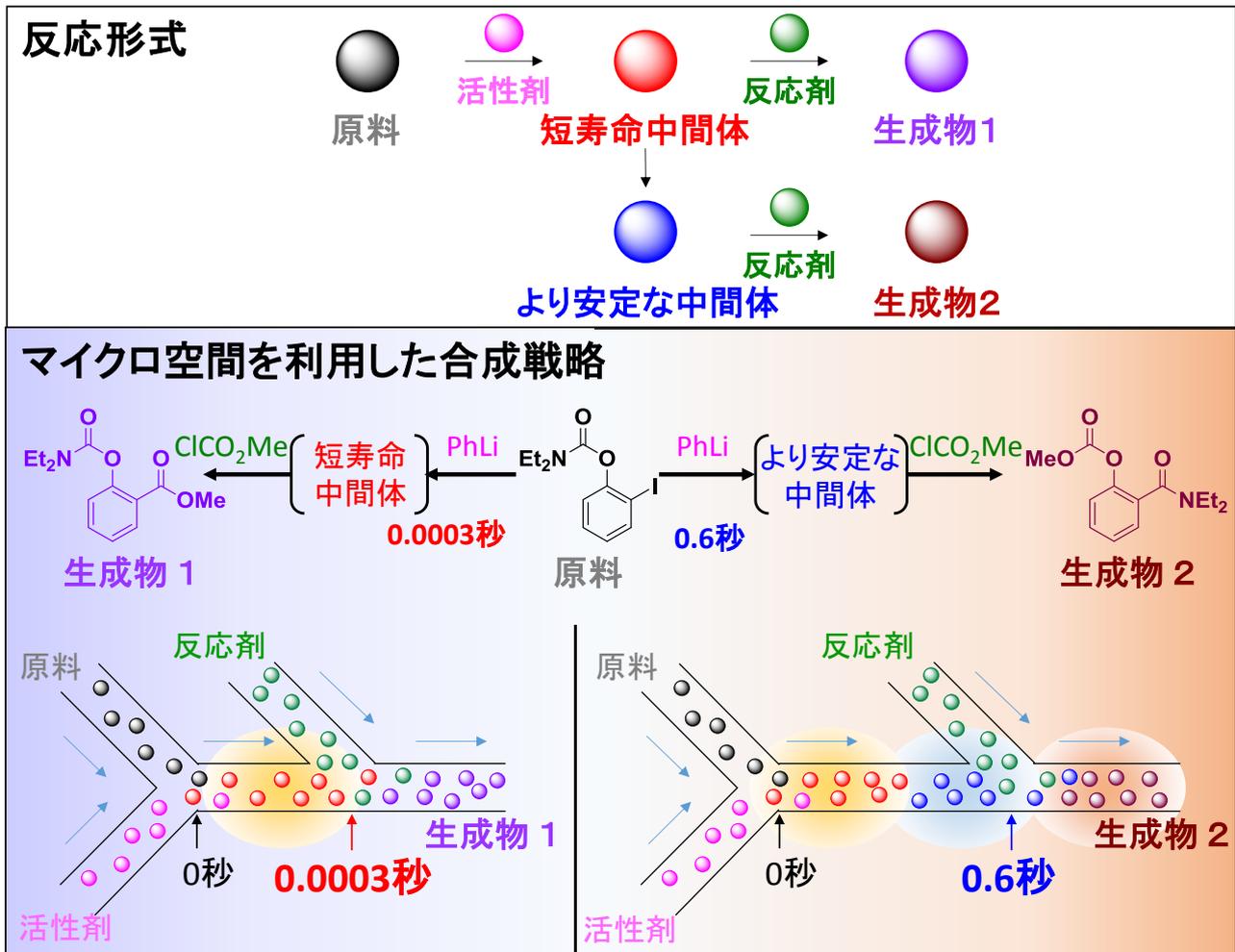


図 3. 短い反応時間を活用した選択的合成反応

【生理活性物質の合成】

また、このような手法を活用することで生理活性物質の簡便な合成が可能となりました。図 4 で示すようにマイクロ空間を利用して反応時間 1 万分の 3 秒の合成化学を適用し、駆虫活性のあるアフェサルという化合物を合成することができました。片手で持てるほど小さなフロー型反応器ですが、生産性は高く、一時間当たり 5 グラム以上のアフェサルが合成可能です。

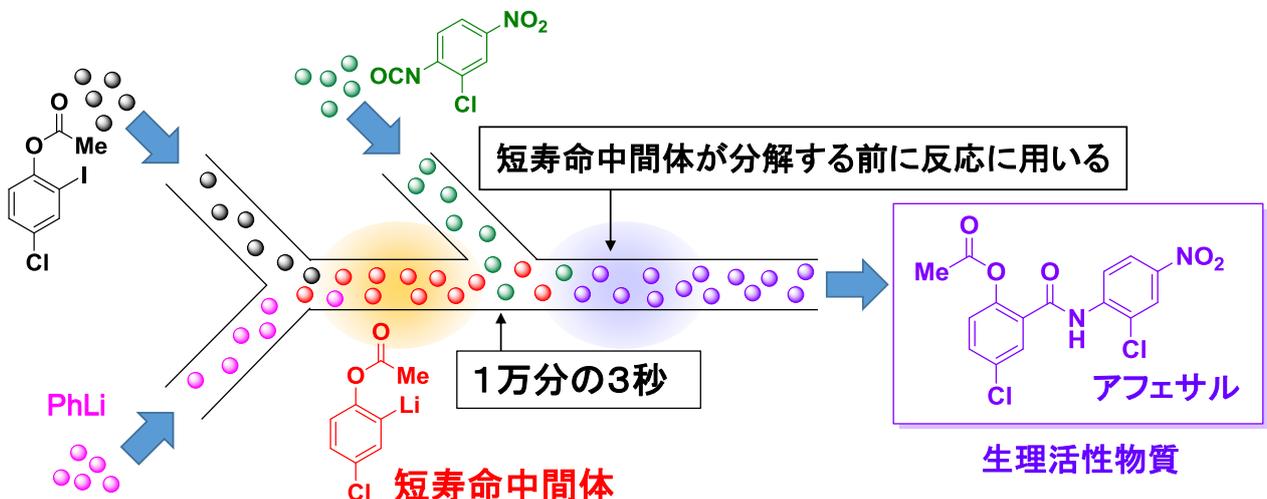


図4. 生理活性物質アフェサルの合成

3. 波及効果

今回見出した手法はこれまでの合成化学では活用できなかった1万分の1秒オーダーの短い時間領域を化学合成分野に適用することで得られた結果であります。従って、本手法を用いて極めて速く進行する分子反応・分子構造変化の制御を実現し、それを活用した様々な有機合成化学の発展が期待されます。

4. 今後の予定

本手法を用い、極めて短い時間内で進行する分子の変化の制御を利用した新規合成法及び医薬品合成の開発へと展開します。

<論文タイトルと著者>

論文タイトル: Submillisecond organic synthesis: Outpacing Fries rearrangement through microfluidic rapid mixing

著者: 金熙珍・Kyoung-Ik Min・井上圭太・Do Jin Im, Dong-Pyo Kim, 吉田潤一

<用語解説>

- ・マイクロリアクター (microreactor) : 一辺あたり 1 mm 以下の大きさの空間で化学反応を行う装置で、一般的なものはマイクロチャネルを使う。物理過程を行うためのマイクロ熱交換器などの装置とともに、マイクロプロセス工学の分野で研究される。通常はバッチ反応器 (いわゆる普通のフラスコなど) でなく、フロー型反応装置である。
- ・サブミリ秒 (submillisecond) : ミリ秒以下の時間領域、すなわち千分の一秒以下。
- ・数値流体力学 (computational fluid dynamics、略称: CFD) : 流体の運動に関する方程式をコンピュータで解くことによって流れを観察する数値解析・シミュレーション手法。
- ・転位反応 (rearrangement reaction) : 化合物を構成する原子または原子団 (基) が結合位置を変え、分子構造の骨格変化を生じる化学反応の総称。