

## フロー法によりカチオンとアニオンの直接反応に成功

～刹那の活性種発生による超高速な化学反応～

### ポイント

- ・異なる極性の不安定化学種であるカチオンとアニオンを別空間で発生し化学反応に活用。
- ・フローマイクロリアクター中で超強酸を用い、カチオン種を最短 0.02 秒で発生。
- ・生体反応を志向した、複数の活性種が絡み合う複雑な化学合成への展開に期待。

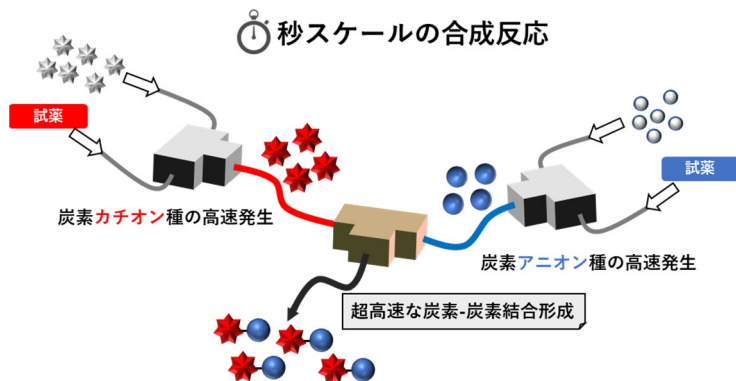
### 概要

北海道大学大学院理学研究院の永木愛一郎教授、同大学大学院総合化学院博士後期課程の早乙女広樹氏（AGC 株式会社所属）、同大学大学院理学研究院の芦刈洋祐特任助教らの研究グループは、フローマイクロリアクター内で別々かつ瞬時に発生させたカチオン<sup>\*1</sup>とアニオン<sup>\*2</sup>を活用し、0.07 秒の超高速な反応に成功しました。

有機合成化学では化学反応によって医薬品や機能性材料を創出し、社会に提供しています。化学反応の速さは様々で、遅いものでは数日以上時間を要するものもあります。長時間の化学反応にはそれだけ人的・設備的なコストが必要であるため、速やかに進行する化学反応が求められています。カチオンやアニオンといった化学種は反応性が高く、それぞれ高速な化学反応に利用できますが、カチオンとアニオンを同時に利用する超高速な化学反応は実現されていませんでした。これはカチオンやアニオンが不安定で分解しやすいことに加え、安定性や寿命の異なる複数の高反応性化学種を同時に取り扱うことができなかったためです。

研究グループは、流通型の反応装置であるフローマイクロリアクターを活用し、カチオンとアニオンを分割された空間内で発生させ、それらの分解前に反応させる収束的な手法により、カチオンとアニオンの直接反応に成功しました。この方法では、超強酸<sup>\*3</sup>を用いることで、極めて反応性が高く短寿命のカチオン種を 0.02 秒、すなわち刹那の時間に発生させることができ、アニオンと反応させることで、0.7～6.0 秒と極めて短時間で化学合成が可能です。

なお、本研究成果は、2024 年 6 月 13 日（木）公開の Nature Communications 誌に掲載されました。



カチオン及びアニオンを異なる空間で発生させ、それらの直接反応に成功。

## 【背景】

医薬品や機能性材料など、社会を支える物質の多くは化学反応により合成されています。化学反応の速さは様々で、数分で終わるものもあれば、数日以上もの時間を要するものもあります。長時間の反応では設備や場所、人員に対して長時間の拘束が求められ、また必要な化学物質を適切なタイミングで提供できないなど社会的な課題があります。すなわち短時間で完結する高速反応では、人的・設備のコストが削減可能であり、オンデマンド合成<sup>\*4</sup>にも適用可能です。

高速な反応を実現する方法の一つが、カチオンやアニオンといった反応性の高い化学種（活性種）を用いるというものです。例えば、有機リチウム試薬のようなアニオン性の化学種は反応性に富むため、高速な反応に広く利用されています。従来、活性種は安定な試薬との反応に利用されますが、活性種同士を、すなわちカチオンとアニオンを直接反応させれば、従来法では実現困難な高速反応が可能だと期待できます。しかし、これらの活性種、特にカチオン種を発生させる手段が限られていたこと、安定性や寿命の異なる複数の活性種を同時に扱うことができなかつたことから、カチオンとアニオンの直接反応は実現していませんでした。

## 【研究手法】

研究グループはこれまで、フローマイクロリアクターを用いた活性種の反応を研究してきました。フローマイクロリアクターはマイクロメートルサイズの微細な空間で反応を行うことができ、活性種の高速な発生や、発生した活性種が分解する前に反応に利用することができます。秒未満の時間スケールでのアニオンの発生と反応はこれまでに達成していたことから、フローマイクロリアクターを用いた高速なカチオン種の発生を検討し、カチオンとアニオンの直接反応に展開しました。

## 【研究成果】

カチオン種の発生には超強酸の一種であるトリフルオロメタンスルホン酸（TfOH）を利用しました。フローマイクロリアクター中でエナミン（カチオンの前駆体）と超強酸を反応させ、その 0.02 秒後に試薬と反応させたところ、目的の生成物が高い収率で得られました（図 1）。超強酸との反応から次の試薬を加えるまでの時間を 0.08 秒に延長すると収率が低下したことから、生じた活性種が極めて不安定であることが分かりました。分光分析の結果より、この時に生じている活性種がカチオン種であることが確認できました。

研究グループは、このカチオン発生における反応時間の制御に加えて、混合速度の重要性も検討しました。原料のエナミンは活性種のカチオンと反応することが知られており、フラスコで同様の反応を行うと、発生したカチオンと原料のエナミンが反応した副生成物が多く得られました。一方、フローマイクロリアクター中の反応では、特に混合が速い条件において副生成物の発生が抑制され、目的の生成物が選択的に得られることが分かりました。これはフローマイクロリアクターの 1 ミリ秒以下の高速な混合により、エナミンが効率的に超強酸と反応してカチオンへと誘導できたためだと考えられます。

フローマイクロリアクターによるカチオン種の発生方法を確立したことから、アニオンとの直接反応へと検討を進めました。アニオン性活性種である *n*-ブチルリチウムとカチオンを反応させたところ、これらが直接反応した生成物得られました。この時、カチオンとアニオンの反応は 0.07 秒で完結しており、極めて高速に炭素-炭素結合形成が進行したことが分かりました（図 2）。そこでフローマイクロリアクター中でカチオンとアニオンをそれぞれ別々に発生させ、それらを反応させる収率的な反応を検討しました。一方のリアクター中では超強酸によるカチオンの発生を、もう一方のリアク

ター中ではアニオン性活性種である有機リチウム種をそれぞれ発生させ、これらが分解する前にフローマイクロリアクター中で混合し、直接反応させました (図 3)。その結果、反応時間の合計が 0.7~6.0 秒で様々な複雑化合物を合成することに成功しました。この方法により、従来法では合成困難な 2-アルキニルピロリジン類<sup>5</sup> の高速合成を達成しました。

### 【今後への期待】

今回の研究では、複数の不安定活性種を別々に発生させ、それらを収束的に反応させることが可能だと実証されました。従来法では不可能な反応のため、これを応用することで医薬品に代表される高付加価値化合物の効率的な合成法の開発が可能になると考えられます。また、今後この反応をさらに改良することで、環境に親和性のある超高速な有機合成プロセスの開発が期待できます。

### 【謝辞】

本研究は、文部科学省・日本学術振興会科学研究費助成事業「国際共同研究加速基金(国際共同研究強化(B)) (JP20KK0121)」、「基盤研究(B) (JP21H01936, JP21H01706)」、「学術変革領域研究(B) (JP21H05080)」、「若手研究 (JP20K15276)」、国立研究開発法人科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 (JPMJCR18R1)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (JP21ak0101156)、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (JPNP14004, JNPN19004)、公益財団法人 JKA、公益財団法人小笠原敏晶記念財団の支援を受けて実施されました。

また本研究を実施するにあたり、九州大学大学院総合理工学府の浅野周作先生よりフローリアクターにおける混合に関するご助言を頂戴しました。この場を借りてお礼申し上げます。

### 論文情報

論文名	Convergent approach for direct cross-coupling enabled by flash irreversible generation of cationic and anionic species (超高速かつ不可逆的なカチオン種とアニオン種の発生を基軸とする収束的な直接クロスカップリング反応)
著者名	早乙女広樹 <sup>1, 3</sup> 、山下浩輝 <sup>2</sup> 、清水 悠 <sup>2</sup> 、宅見正浩 <sup>2</sup> 、芦刈洋祐 <sup>2</sup> 、永木愛一郎 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院総合化学院、 <sup>2</sup> 北海道大学大学院理学研究院、 <sup>3</sup> AGC 株式会社)
雑誌名	Nature Communications (英国の自然科学論文雑誌)
DOI	10.1038/s41467-024-48723-1
公表日	2024 年 6 月 13 日 (木) (オンライン公開)

### お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 教授 永木愛一郎 (ながきあいichろう)

T E L 011-706-2622 メール nagaki@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~yuhan/>

### 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

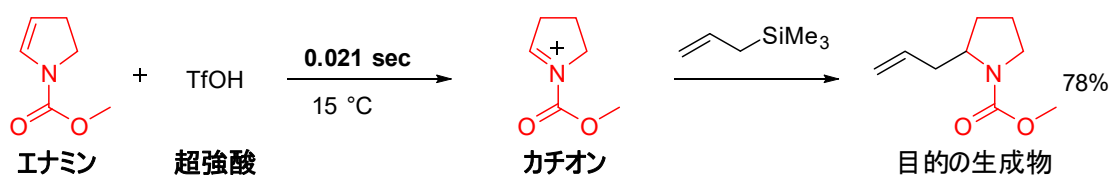


図 1. フローマイクロリアクター中での高速なカチオンの発生と反応

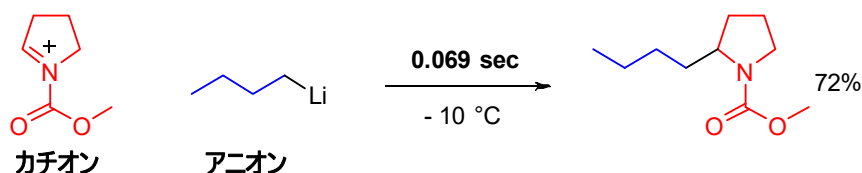


図 2. カチオンとアニオンの直接反応

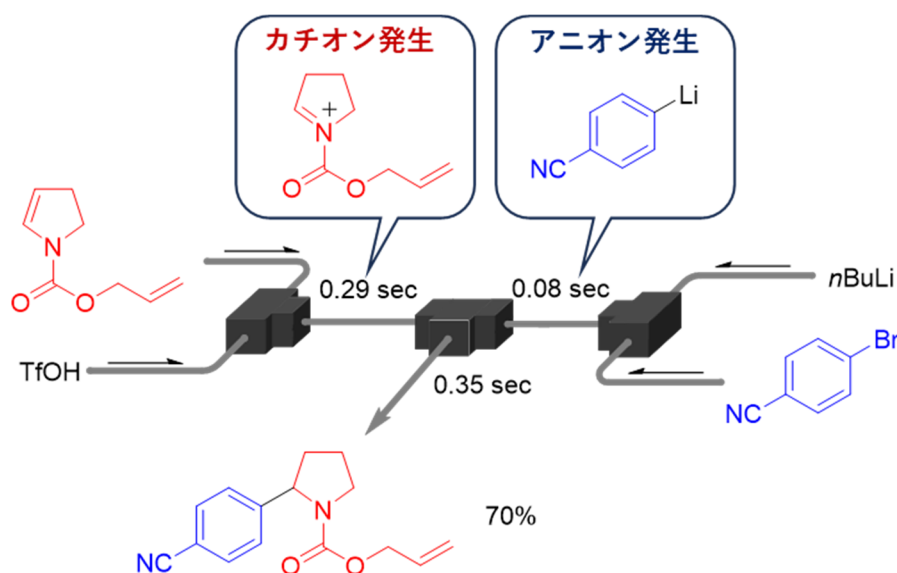


図 3. フローマイクロリアクター中におけるカチオンとアニオンの発生と直接反応

## 【用語解説】

- \*1 カチオン … プラスの電荷を持ったイオンのこと。陽イオンともいう。特に炭素原子上にプラス電化を持つ炭素カチオンは合成化学において重要な活性種である。
- \*2 アニオン … マイナスの電荷を持ったイオンのこと。陰イオンともいう。
- \*3 超強酸 … 100%硫酸よりも酸性が強い酸のこと。超酸ともいう。カチオンの発生に利用される。ジョージ・オラーは超強酸を用いた炭素カチオンの直接観測手法を確立し、1994年のノーベル化学賞を受賞した。
- \*4 オンデマンド合成 … 必要とされる有機分子を要求に応じて高速提供可能な合成手法のこと。合成した有機分子を貯蔵する必要がないことから、在庫リスクや保存コストが削減できる。
- \*5 2-アルキニルピロリジン類 … 医薬品の前駆体として利用される分子。従来法では多段階の合成などが必要だった。