

炭素カチオンによるポリエン環化反応に成功

～電気化学とフロー化学の融合により天然物生合成機構解明と創薬プロセス開発に貢献～

ポイント

- ・電気化学とフロー化学の融合により、炭素カチオンを起点とした生体模倣型反応に成功。
- ・生体で提唱されている新しいテルペン生合成機構を支持する知見を獲得。
- ・天然物生合成機構の理解の深化による、複雑な医薬品候補化合物の合成法への進展に期待。

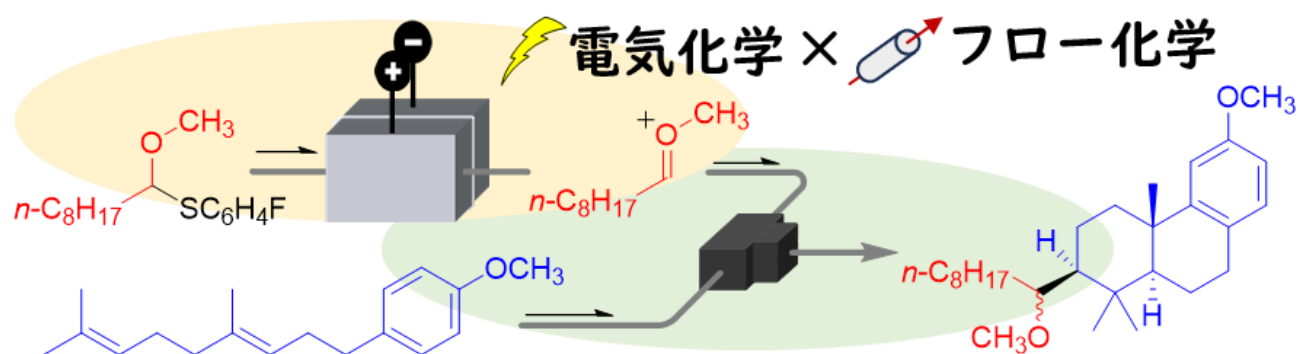
概要

北海道大学大学院理学研究院の永木愛一郎教授及び芦刈洋祐特任講師、パヴィア大学のジュゼッペ・ザノーニ教授、同大学大学院博士課程（研究当時）のアントラッシュ・オシュトレク氏らの研究グループは、電気化学反応とフローマイクロ合成反応を活用し、炭素カチオンを起点としたポリエン^{*1}環化反応の開発に成功しました。

生体分子であるイソプレノイドの多くは、二重結合へのプロトン^{*2}付加や末端エポキシド部位の開環をトリガーとしたポリエン環化反応により生合成されます。一方で、saponaceolide など一部の生体分子は、炭素カチオンの付加がトリガーとなる特殊な環化反応によって生合成されると考えられており、その実験的な再現による生合成機構の検証や、この反応を模倣した新規生理活性物質の合成が期待されています。しかし既存手法では強力な酸や大量の試薬を必要とするため、生体内とはかけ離れた条件で検証されるのみでした。

研究グループは、温和な条件で炭素カチオンを発生可能な電解酸化と、微細流路を反応場とするフローマイクロリアクターを活用し、電気化学的に発生させた炭素カチオンをトリガーとしたポリエン環化反応を達成しました。この方法では、従来は不安定で発生しても即座に分解してしまう炭素カチオンをフローマイクロリアクター中で発生させることにより、その分解前にポリエンとの反応に利用することを可能にしています。

なお、本研究成果は、2026年7月7日（火）公開の Chemical Science 誌にオンライン掲載されました。



電気化学とフロー化学を融合し、炭素カチオンによるポリエン環化反応を達成

【背景】

イソプレノイドは、抗がん剤などの医薬品や香料成分を含む重要な天然化合物群ですが、その多くは二重結合へのプロトン付加を起点とするポリエン環化反応によって生合成されます。一方で、一部の天然物では特殊な環化反応が提唱されています。例えばイタリアのキノコから発見された saponaceolide A は二重結合へプロトンではなく炭素カチオンが付加することによりポリエン環化反応が進行して生合成されると考えられています（図 1）。この通常の生合成とは異なる極めて珍しい機構は、天然の抗がん剤であるタキソールの生合成にも関連すると考えられており、その検証や模倣の研究が進められてきました。しかし極めて不安定な化学種である炭素カチオンを化学反応に用いるため、これまでに報告された方法ではいずれも、強い酸や大量の試薬など過酷な反応条件を用いたものだけでした。

【研究手法】

研究グループは、電気化学的アプローチとフロー化学的アプローチを融合することで、温和な条件における炭素カチオンによるポリエン環化反応に取り組みました。電気化学的アプローチでは、電解酸化による不可逆的なカチオン種の発生が可能であり、フロー化学的アプローチでは不安定な化学種が分解する前に続く反応に利用することが可能です。特に研究グループが以前に開発した「フラッシュ電解リアクター^{*3}」では、わずか数秒でカチオン種を発生させることができるため、不安定な炭素カチオンであっても高速な発生及び続く反応が可能です。研究グループはこれらの特徴を活用し、炭素カチオンの発生とその後のポリエン環化反応の検討を行いました。

【研究成果】

研究グループはまず、原理検証として「カチオンプール法^{*4}」による検討を行いました。電解酸化により発生させた炭素カチオン 1 に対し、モデル化合物として化合物 2 を作用させたところ、対応する環化生成物 3 が中程度の収率で得られました（図 2）。すなわち、電解酸化によって発生させた炭素カチオンによるポリエン環化反応が可能であることが分かりました。

そこで研究グループはフラッシュ電解リアクターを利用し、高速な炭素カチオンの発生と続くポリエン環化反応の検証を行いました。フラッシュ電解リアクターで炭素カチオン 1 を発生させ、即座にポリエン 4 と反応させたところ、3 環式の環化生成物 5 が良好な収率で得られました（図 3）。反応温度の高い条件では収率が低下したことから、フローマイクロリアクター中で副反応の進行を抑制したことでポリエン環化反応が達成できたと考えられます。この手法を用い、種々のポリエン環化生成物を合成できました（図 4）。

【今後への期待】

今回の研究では比較的温和な条件における、炭素カチオンが起点となったポリエン環化反応が可能であることが実証されました。これは生体内という温和な条件においても同様の反応機構が存在し得ることを支持する結果であり、天然物の生合成機構の理解深化につながるとともに新規分子合成法における知見を与えるものです。また電気ので複雑分子を合成可能であることから環境にやさしい合成技術として持続可能な社会の実現に貢献できます。

また今回、フロー合成及び電気化学の知見を持つ日本のグループと、天然物合成の知見を持つイタリアのグループが共同して研究開発を行うことにより、分野横断型の研究成果が得られたことも特筆すべきことです。今後も国境を越えた共同研究により学術的な課題や社会課題の解決が期待されます。

【謝辞】

本研究は独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業（JP24K08421、JP25K21715）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED、JP25ak0101241）、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST、JPMJCR25S2）、公益財団法人 JKA（2024M-521）、及びイタリア PRIN（2022_FCPLPY_002、2022-CUP F53D23001730006）の助成を受けたものです。

論文情報

論文名 Polyolefin Cyclization Triggered by Electrochemically Generated Alkoxycarbenium Ions: Batch and Flow Conditions（バッチ及びフロー反応条件における電気化学的に発生させたアルコキシカルベニウムイオンによるポリオレフィン環化反応）
著者名 Andraž Oštrek¹、芦刈洋祐²、Cristiano Cassinera¹、Emanuele Casali¹、Alessio Porta¹、Giuseppe Zanoni¹、永木愛一郎²（¹Department of Chemistry, University of Pavia、²北海道大学大学院理学研究院）
雑誌名 Chemical Science（化学の国際専門誌）
DOI 10.1039/d6sc03609k
公表日 2026 年 7 月 7 日（火）（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/>

北海道大学大学院理学研究院 特任講師 芦刈洋祐（あしかりようすけ）

T E L 011-706-2612 メール ashikari@sci.hokudai.ac.jp

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】

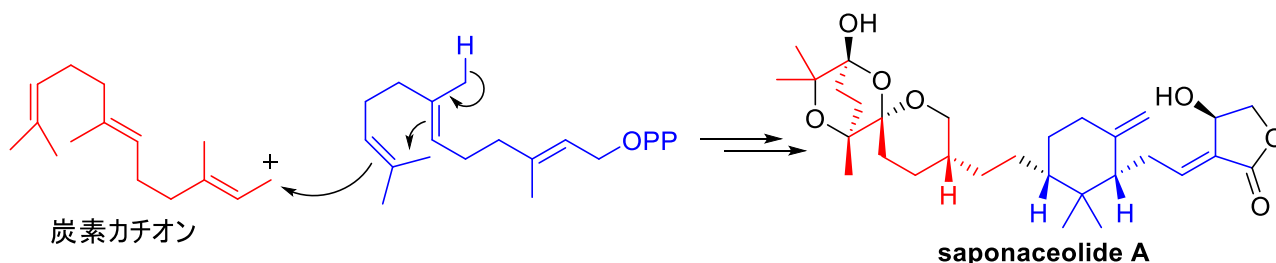


図 1. saponaceolide A の生合成で提唱されている炭素カチオンによるポリエン環化反応

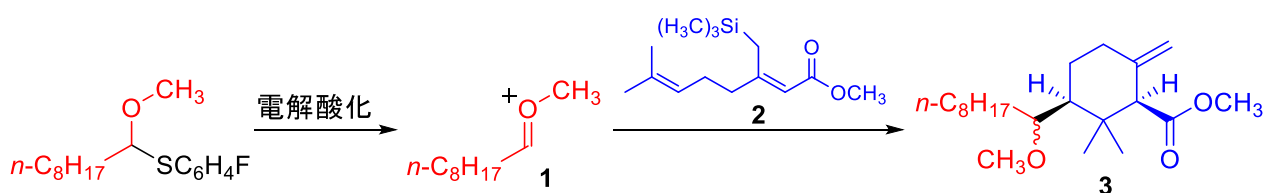


図 2. カチオンプール法を用いたモデル反応の検討

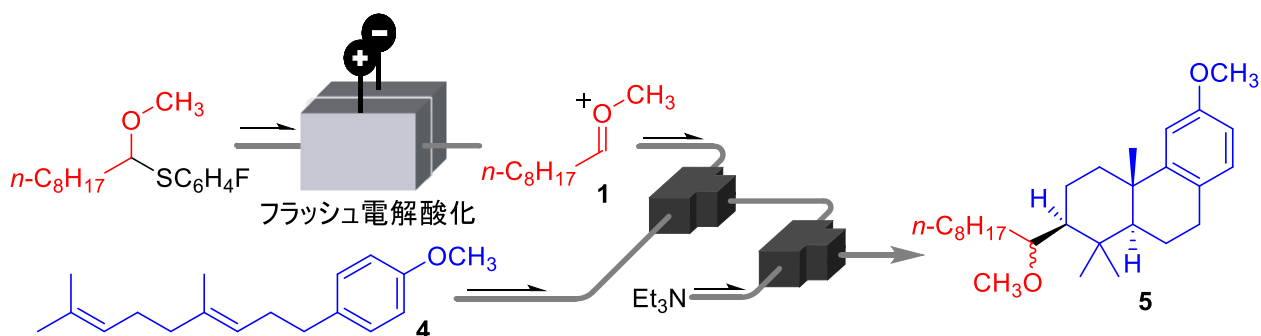


図 3. フラッシュ電解リアクターを用いたポリエン環化反応

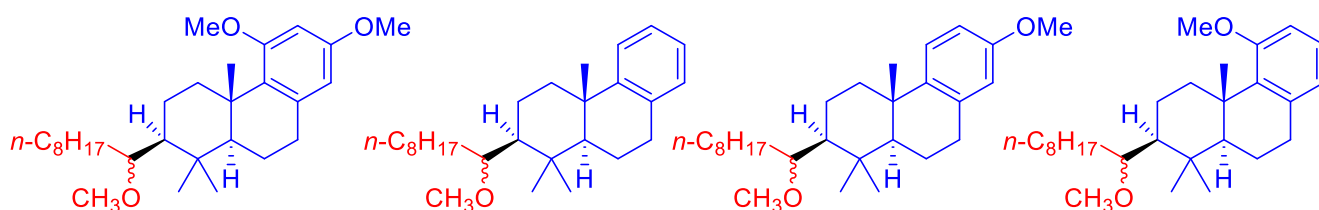


図 4. 今回合成した環化生成物

【用語解説】

- *1 ポリエン … 二重結合部位を複数有する化合物のこと。ポリエンの二重結合同士が連鎖的に結合することで複雑な環構造を有する化合物が生成される。
- *2 プロトン … 水素カチオンのこと。生体反応を含む多くの化学反応に利用される。
- *3 フラッシュ電解リアクター … 研究グループが開発した、溶液を流しながら数秒で電気分解を完了することのできる反応装置（参考：<https://www.t.kyoto-u.ac.jp/ja/research/topics/20220105>）。
- *4 カチオンプール法 … 京都大学（研究当時）の吉田、菅らによって開発された電解酸化法。極低温条件下で電解酸化を行うことにより炭素カチオンを不可逆的に発生・蓄積できる。