

空間的反応集積化の合成化学

京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻 吉田潤一

1. はじめに

有機合成化学は、生物活性物質や医薬、電気・磁気・光などに関連する各種機能性材料など様々な分子の合成を通じ、医学・薬学・材料科学等の広範な分野に貢献するミッションを持った学術分野である。これまで、有機合成化学は原料分子から望む生成物分子を選択的に得るための「反応の開発」を駆動力とし大きく発展し、物質の関わる様々な科学技術分野の発展に大きく貢献してきた。しかし、新規生物活性物質や機能性材料の研究において依然として合成が律速となっていることも否めない。活性や機能評価が極めて迅速に実施されるようになったのに対して、合成の時間的効率はまだまだ低い。一方、生物の中では多種多様な化学反応がお互いに連携しながら整然と秩序をもって行われ、必要な物質が必要な時に必要な量だけ効率よく生産されている。このような観点からみると、有機合成化学はまだまだ初歩的な段階にあると言わざるを得ない。

今世紀に入り、医薬や機能性材料など、高度の薬理活性や分子機能を発揮する多彩な有機分子の迅速な創成がますます要求されている。今後、科学技術の様々な分野で必要とされる多種多様な分子を精密かつ迅速に合成するためには、研究者が優れた個別反応の開発に力を注ぐだけでは対応困難であり、全体を俯瞰した上での統合化と集積化の取組みが必要となる。このような時代の要請にこたえ、新しい活性や機能性をもった分子の創成を真にリードするためには、今までに蓄積された莫大な知識に基づいて有機合成化学を再構築するとともに、新しい視点や斬新な手法を導入し、新たな高みへと飛躍する必要がある。このような背景から、「反応集積化の合成化学」が新たな学術領域として注目を集めるようになってきた。われわれは反応集積化法の中でもとくに新しい方法である不安定活性種を利用する空間的反応集積化に着目し研究を進めてきた。本講演では、その原理と応用例を紹介する。

2. 反応集積化の合成化学とは

反応集積化の有機合成化学とは、複数の化学反応を時間的・空間的に結合させて新しい直截的かつ効率的分子変換法を組立て、それらを利用して各種生物活性や機能性をもった有機分子を精密かつ迅速に合成する化学である。合成中間体を分離精製する必要がない点で、省資源・省エネルギー的であるだけでなく、省時間的でもある。

集積化の方法は、同一時空間反応集積、時間的反応集積、空間的反応集積に分類することができる。同一時空間反応集積化とは、同じ反応器内で同時に複数の反応を協奏的に行うもので、ドミノ反応やタンデム反応などがあげられる。最初にすべての基質や、反応剤、触媒などを入れておくのが特長である。時間的反応集積化とは、同じ反応器内で複数の反応を時間軸にそって逐次的に行うもので、ワンポット逐次合成などがあげられる。分子変換の途中で次の基質や反応剤、触媒などを加えることができるのが特長である。

空間的反応集積化とは、複数のフロー型反応器を空間的に配置し、それぞれの反応器で別々の反応を行うとともに、それらを連結して全体として一つの合成を行う

ものであり、連続フロー条件で行われることが多い。時間集積化の場合の「時間」が「空間」に置き換わっている。フロー型の反応器の入り口から導入された基質分子は流れにそって移動し、流れの中で複数の反応が進行することによって生成物分子に変換される。1つの分子から見れば時間軸にそって異なる反応が逐次的に起こっているが、合成系全体を見ると、異なる反応が空間的に異なる場所で同時に進行している。このような空間的反應集積化においても、分子変換の途中で様々な反応剤、触媒などを加えることができる。

A. J. Bard はその著書 *Integrated Chemical Systems* (Wiley, 1994) において、*Integrated Chemical Synthesizer* というフロー系による化学合成を提案・予言しているが、それが今世紀になり、現実のものとして化学合成に広く利用できるようになったのである。

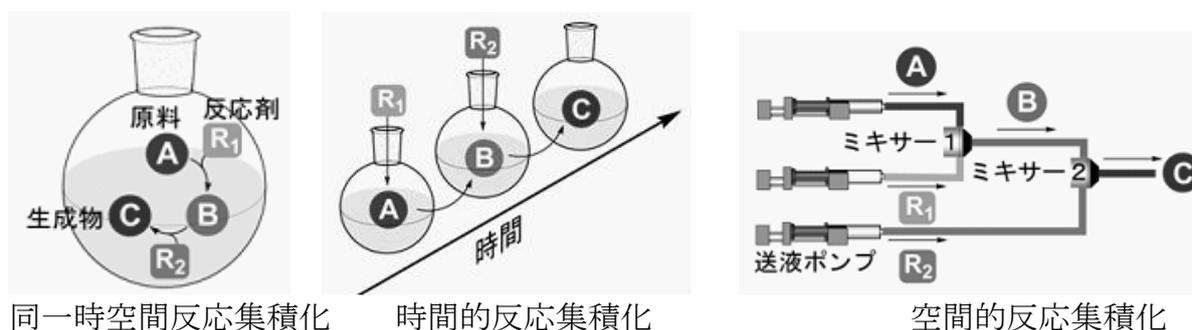


図1. 各種反應集積化

3. 不安定活性種を用いる空間的反應集積化

反應集積化は、中間生成物の分離・精製を省き合成全体の効率化・高速化をはかるといった利点があるが、特長はそれだけではない。反應集積化により、短寿命活性種を分解させることなく別の活性種に変換することができるので、短寿命不安定活性種を利用した新規な分子変換が可能になる。

同一時空間集積化では、生成した活性種をすぐに系中に存在する別の基質や反応剤と反応させることができるので、フリーラジカルのような極めて寿命の短い活性種を利用することができる。しかし、反應の順序や最終生成物は用いる基質や反応剤によって自ずと決まってしまう、反應設計の自由度はあまり高くない。これに対して、時間的反應集積化では、後から逐次的に反應剤等を加えることができるので、反應設計の自由度は高くなる。しかし、1つの反應剤を加えてから次の反應剤を加えるまでに操作的にある程度時間がかかるので、非常に小さな反應器を使っても1秒以下の寿命の活性種を中間体とすることは現実的に不可能である。それに対して空間的集積化では、連続フロー系で反應を行うので、反應剤を非常に短い時間間隔で加えていくことが可能になる。最近のフローマイクロリアクターでは滞留時間をミリ秒オーダーにすることも可能であり、寿命が1秒以下の活性種でも分解させることなく反應に利用できる。フローマイクロリアクターを用いて行う短寿命不安定活性種を活用する高速化学合成をとくにフラッシュケミストリー (Flash Chemistry) と呼んでいる¹。フラッシュケミストリーの概念に基づく空間的反應集積化では滞留時間を短く精密に制御することによって、フラスコなどでは実現困難な短寿命中間体を活用する分子変換が実現できる。

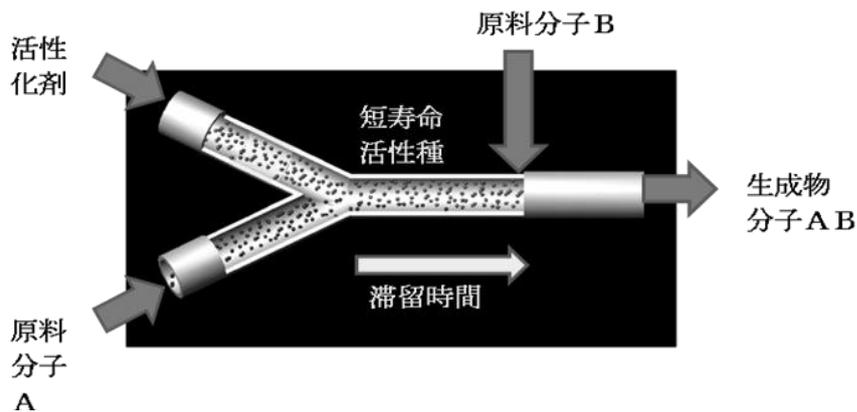


図 2. フローマイクロリアクターによる短寿命不安定活性種の利用

4. フラッシュケミストリー

フラッシュケミストリーでは、不安定な活性種を素早く発生させ、あとから加えた反応剤等と反応させることができる。たとえば、分子内のケトンカルボニル基を保護せずに有機リチウム種を発生させ、アルデヒドなどの求電子剤と反応させることに成功している (図 3)²。滞留時間は 3 ミリ秒あるいはそれ以下である。この方法は、生物活性天然ポリフェノールの形式全合成に適用することができた。

このような反応時間をミリ秒単位で制御しながら短寿命不安定活性種を中間体としていくつかの反応を結合させ合成を行う化学は、医薬品や機能性材料の創成や製造に新たな可能性を与えるものと期待されている。

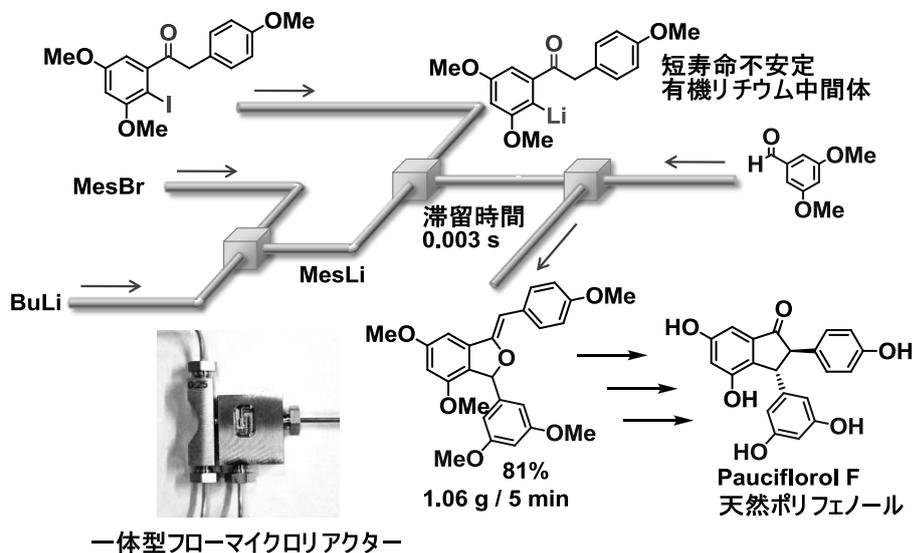


図 3. ケトンカルボニル基を保護しない有機リチウム反応

5. 三つの有機リチウム反応の集積化による TAC101 の合成

反応集積化の例として、抗腫瘍活性をもつ化合物として注目されている TAC-101 (4-[3,5-bis(trimethylsilyl)benzamido]benzoic acid) の合成を紹介する³。6つのマイクロ混合器と6つのチューブ型マイクロリアクターを連結したシステムを用いて、1,3,5-トリプロモベンゼンを出発物質とし、Br-Li交換反応および生成したアリールリチウム

種の求電子剤との反応を3回繰り返すとこの化合物のエステルが一举に合成できる(図4)。それぞれの段階の反応はすべて0°Cで可能であり、それぞれの滞留時間を最適化すると、全工程の滞留時間は13秒となり、1分あたり100~200mgの化合物を合成することができる。また、フローマイクロリアクターシステムを用いると異なるシリル基をもつ非対称化合物を簡単に合成することができる。

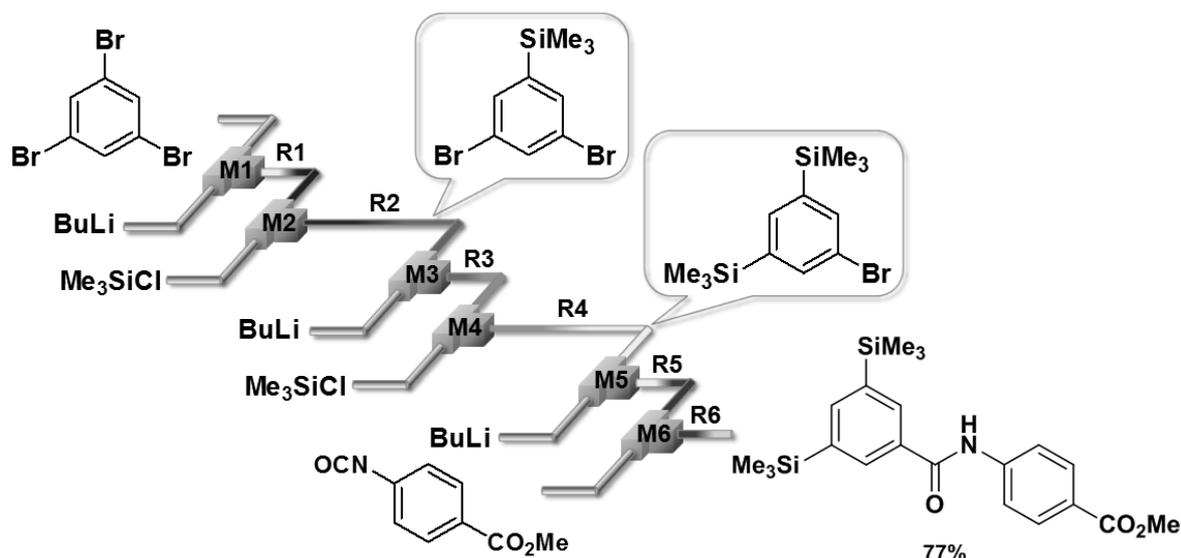
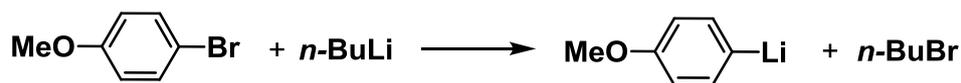


図4. 三つの有機リチウム反応の空間的集積化によるTAC101の合成

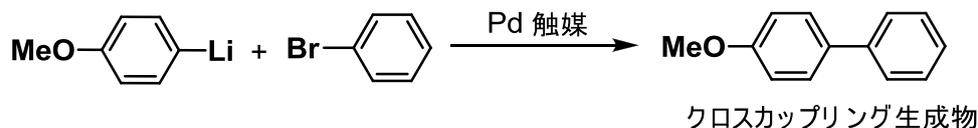
6. ハロゲン-リチウム交換反応とクロスカップリングの空間的集積化

上で述べた同じ形式の反応を集積化するだけでなく、全く形式の異なる反応を集積化することもできる。ハロゲン-リチウム交換反応によるアリールリチウム種の調製とそれを用いたクロスカップリング(村橋カップリング)反応との空間的集積化がその一例である⁴。

フローマイクロリアクターシステムを用いて、ハロゲン化アリールのハロゲン-リチウム交換反応により調製したアリールリチウム種をそのままPd触媒によるカップリング反応に用いることができれば、効率的で有用な合成法となると期待できる。しかし、単純に2つの反応を連続的に行ってもうまくいかない。たとえば、ブチルリチウムを用いて臭化アリールの臭素-リチウム交換を行うと、アリールリチウム種と臭化ブチルが等量生成する(図5)。臭化ブチルも求電子剤であり系中に存在する。したがって、クロスカップリング反応が遅いと臭化ブチルとアリールリチウム種との反応が優先的に進行する。実際、通常触媒を用いた場合には、臭化ブチルとの反応が優先する。また、クロスカップリングが遅いとアリールリチウム種と後で加えたハロゲン化アリールとの間でハロゲン-リチウム交換も起こり、新たに生成したアリールリチウム種が臭化ブチルと反応した生成物も得られる。このような反応集積化に伴う問題を解決するためには、クロスカップリング反応を加速して副反応を抑える必要がある。カルベン型配位子をもつPd-PEPPSI-SIPrを触媒として用いるとクロスカップリング反応が上記の副反応より速くなり、比較的良好な収率で望むクロスカップリング生成物が得られることがわかった。



のぞむ反応



副反応

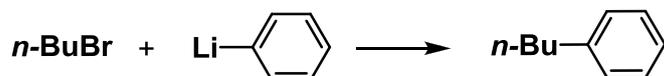
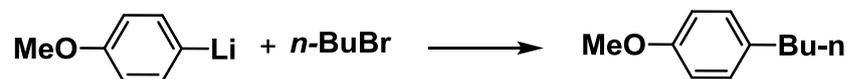


図5. p-メトキシブロモベンゼンの臭素-リチウム交換反応と臭化ベンゼンとのクロスカップリング反応とその副反応

図6に示すフローマイクロリアクターシステムを用い臭化アニソールの臭素-リチウム交換反応とPd-PEPPSI-SIPrを触媒とする別のブロモベンゼンとのクロスカップリング反応を空間的に集積化すると93%の収率で望む生成物が得られた. しかし, この条件でも, クロスカップリングに要する反応時間は94秒(50℃)と臭素-リチウム交換反応よりもかなり遅い. したがってエステルやケトンカルボニル基をもつ不安定なアリールリチウム種をクロスカップリングに用いることは現段階ではできない. 格段に活性の高い触媒を開発し, カップリング反応を飛躍的に加速する必要がある.

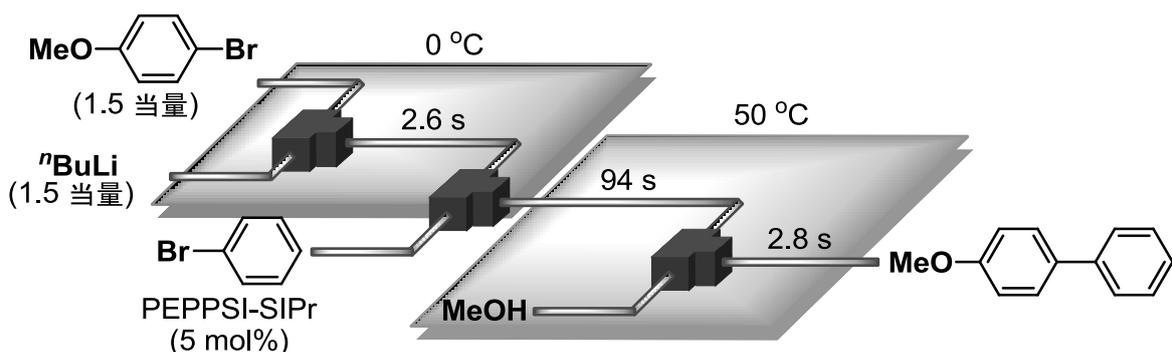


図6. ハロゲン-リチウム交換反応とクロスカップリングとの集積化

7. まとめ

以上述べてきたように, フローマイクロリアクターを用いると, 反応時間を秒~ミリ秒単位で制御しながら短寿命不安定活性種を中間体として反応を連続的に行う空間的反応集積化ができる. このような新しい合成化学は, フラスコなどのバッチ

型反応器では実現困難な分子変換を可能にすることから、医薬品や機能性材料の創成や製造に新たな可能性を与えると期待される。

<参考文献>

1. (a) Yoshida, J. *Flash Chemistry. Fast Organic Synthesis in Microsystems*: Wiley-Blackwell, 2008; (b) Yoshida, J. *Chem. Commun.* **2005**, 4509. (c) Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450. (d) Yoshida, J. *Chem. Rec.* 2010, *10*, 33. (e) Yoshida, J.; Saito, K.; Nokami, T.; Nagaki, A. *Synlett* **2011**, 1189. (f) Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *ChemSusChem.* **2011**, *4*, 331. (g) Yoshida, J.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9896.
2. Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nat. Commun.* **2011**, *2*: 264.
3. Nagaki, A.; Imai, K.; Kim, H.; Yoshida, J. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 758.
4. (a) Nagaki, A.; Kenmoku, A.; Moriwaki, Y.; Hayashi, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7543. (b) Nagaki, A.; Moriwaki, Y.; Haraki, S.; Kenmoku, A.; Hayashi, A.; Yoshida, J. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1061.