

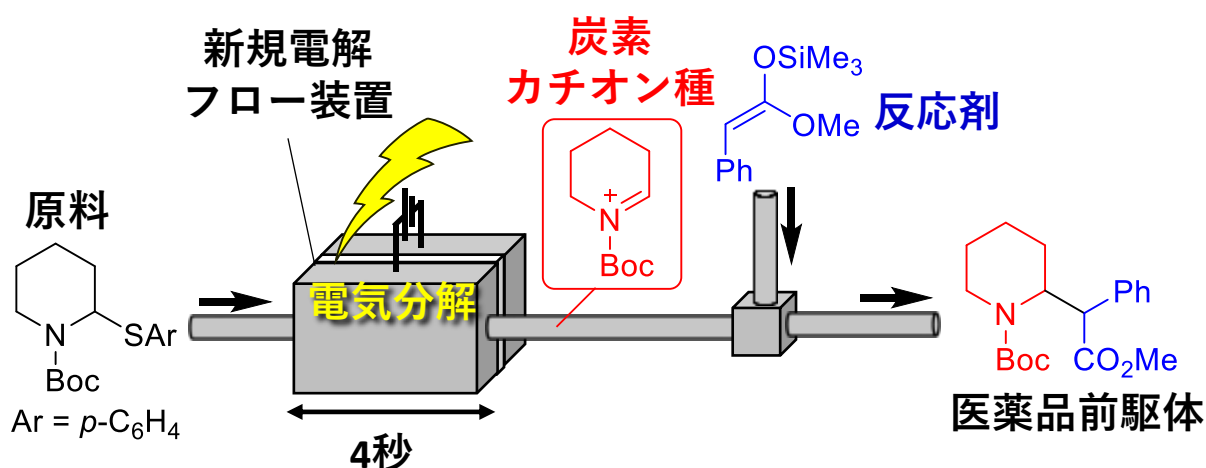
高速なフロー電気分解を駆使してわずか 20 秒での医薬品合成に成功

概要

京都大学大学院工学研究科の永木愛一郎 准教授、宅見正浩 同研究員、阪上穂高 同修士課程学生らの研究グループは、世界に先駆けてわずか数秒での電気分解が可能な新規フロー反応装置の開発に成功し、医薬品およびその他有用な化合物の迅速合成を達成しました。

電気分解を利用した合成反応は、有害な化学試薬の代わりに電気 (= 電子) を用いて反応を行うことができ、環境負荷が小さいため近年非常に注目を集めています。しかし、従来の装置では電気分解に数時間以上の長い時間が必要であり、すぐに分解する高反応性化学種を用いた反応には適用が難しいという課題がありました。

本研究では、溶液を流しながらわずか 4 秒で電気分解を完了させることができるフロー反応装置を開発し、これを用いることで高い反応性を持つ不安定炭素カチオン種を発生させ、医薬品に用いられる化合物を 20 秒に満たない時間で製造することが可能になりました。今後は、新しい反応開発への応用と製造プロセス導入に向けた展開を目指します。この成果は、2021 年 12 月 20 日にドイツ化学会の雑誌「Angewandte Chemie International Edition」にオンライン掲載されました。



図：本研究の概要（新規電気分解装置を用いた医薬品前駆体の高速合成）

1. 背景

近年地球環境保護への関心が高まる中、電気分解を利用した有機合成 (= 有機電解合成) に注目が集まっています。この手法では、有害な廃棄物が発生する化学試薬を電気 (= 電子) で置き換えることができ、廃棄物の大幅な低減が可能になります。また、電子の移動によって発生する反応中間体^[注1]は非常に高い反応性を持ち、様々な反応に利用できます。これらの利点から、学術分野の研究者のみならず、多くの企業が化合物の製造工程に有機電解合成を取り入れ、近年盛んに研究が行われています。

しかし、現在一般的に電気分解に使用されているバッチ型電解装置^[注2]では、装置容量に対する電極^[注3]の大きさに制限があり、通常は数時間以上の長い反応時間が必要になります (図1)。また、電気分解で発生した反応中間体は不安定で寿命が短いものが多く、通電中の分解が反応開発に大きな制限を与えてしまいます。

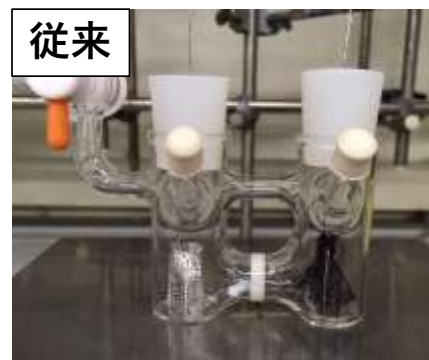


図1 バッチ型電解装置

2. 研究手法・成果

今回、本研究グループは、溶液を流しながら電気分解を行うことのできる新規電解フロー装置を開発しました (図2)。この装置は内部の流路に電極が設置されており、溶液が流路を通過する間に電気分解が行われます。この内部構造の工夫により、わずか4秒で高速に電気分解を完了させることが可能になりました。電気分解により発生した不安定炭素カチオン種^[注4]は速やかに別の場所へ運ばれ、失活してしまう前に次の反応に利用することができます。これによって、従来のバッチ型電解装置では困難とされている、不安定炭素カチオン種を用いた分子変換反応が可能になりました。

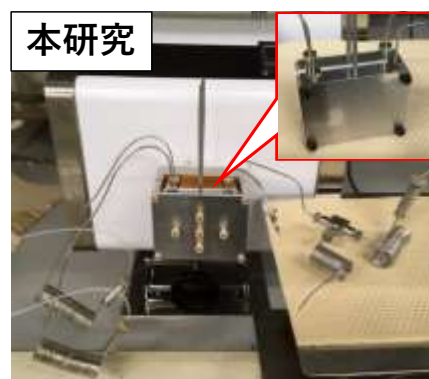


図2 新規電解フロー装置

さらに、この装置を用いることで医薬品であるメチルフェニデート^[注5]前駆体の連続的な合成に成功しました (図3)。この反応では窒素原子を持つ反応性の高い炭素カチオン種を高速に発生させ、反応への利用により、電気分解を含めた一連の反応を19秒で完結させることができます。またこのフロー反応を継続することにより望んだ量の化合物を望んだタイミングで合成するオンデマンド合成にも適用可能であることが実証されました。

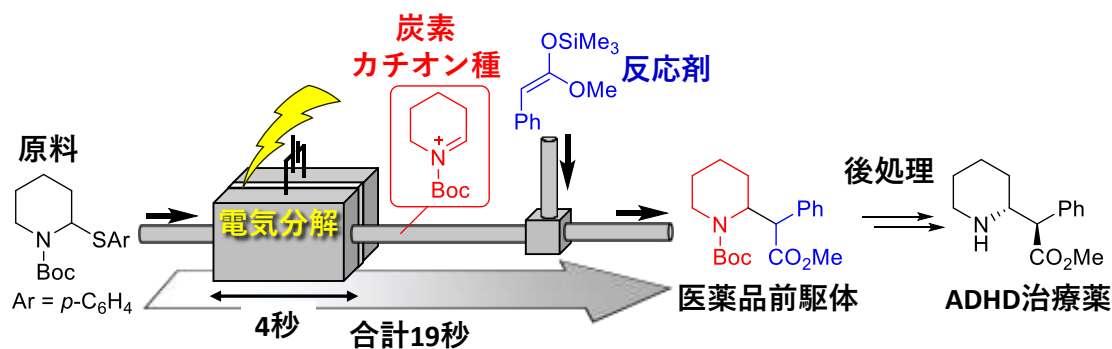


図3 高速な電気分解を利用した医薬品前駆体の高速合成

3. 波及効果、今後の予定

本研究で開発された電解フロー装置は、従来の電気分解に要する時間を大幅に短縮することで、従来では困難な不安定カチオン種を利用した分子変換反応を可能にしました。今後は、本電解フロー装置を用いた新規分子変換反応の開発と、さらなる改良による製造プロセスへの導入を目指します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学技術振興機構 JST-CREST (JPMJCR18R1)、JST A-step (18067420)、文部科学省科学研究費助成事業 (JP15H05849、JP17K06910、JP20KK0121、JP21H01936)、日本医療研究開発機構 AMED (JP20ak0101090、JP21ak0101156)、小笠原敏晶記念財団の支援を受けて実施しました。

<用語解説>

[注1] **反応中間体**：化学反応の過程で、出発化合物から反応によって生成する化学種。

これがさらに他の化合物と反応することで最終生成物を与える。

[注2] **バッチ型電解装置**：フラスコやビーカーのように溶液を溜めた状態で電気分解を行う反応装置。

[注3] **電極**：電気を流す際に電気のやりとりが行われる導体のこと。電気分解反応はこの電極表面上で行われる。

[注4] **カチオン種**：反応中間体のうち、正の電荷をもったイオンのこと。また、炭素カチオン種は炭素原子上に正の電荷を持つカチオン種のことを指す。

[注5] **メチルフェニデート**：ADHD（注意欠如・多動性障害）などの治療に使用される精神刺激薬。

<研究者（宅見正浩）のコメント>

本研究では、様々な形状のパーツと電極の組み合わせを何通りも検討することで、わずか数秒での電気分解が可能な電解フロー装置を開発することができました。本装置は原理上、今回報告した炭素カチオン種の発生以外にも様々な反応へ適用することが可能であり、有機電解合成のブレークスルーにつながると期待されます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Flash Electrochemical Approach to Carbocations

(高速電解による炭素カチオン種へのアプローチ)

著者：Masahiro Takumi, Hodaka Sakaue and Aiichiro Nagaki

雑誌：Angewandte Chemie International Edition DOI：10.1002/anie.202116177