



活性種と活性種の直接反応

フローマイクロリアクターを活用した二重活性化

芦刈洋祐 Yosuke ASHIKARI

複数の活性中間体をそれぞれ独立して発生させ、これらを直接反応させる「二重活性化法」では、既存法では困難な分子変換が可能である。しかしその高い反応性ゆえ、活性種の分解や副反応が進行しやすいため実現は困難である。本稿では、フローマイクロリアクターの優れた反応制御性および反応分割性を活用した二重活性化法の実例を紹介する。

はじめに

化学反応ではしばしば、一方の試薬を活性化してもう一方の試薬と反応させる、といった戦略が採用される（図 1a）。これに対し、例えば酵素反応のように、両方の試薬をそれぞれ活性化（二重活性化）すれば、既存法では困難な分子変換が可能となる（図 1b）¹⁾。しかし二重活性化では、活性化剤による副反応や、短寿命な活性中間体の分解を防ぐ必要があり適用例は限られる。

近年、フローマイクロリアクターの高速混合や反応集積化を活用した分子変換法が報告されている。本稿では、フローマイクロリアクター中で発生させた短寿命な活性中間体どうしの反応について、最近の例を紹介する。

アシル化剤と *N*-カルボキシ無水物の同時活性化

ウレタン保護された α -アミノ酸-*N*-カルボキシ無水物（UNCA）は、温和かつ迅速にペプチド結合を構築できる有用なビルディングブロックである²⁾。UNCA は主に、クロロギ酸アルキル (**1**) と α -アミノ酸-*N*-カルボキシ無水物 (**2**) を塩基共存条件下で反応さ

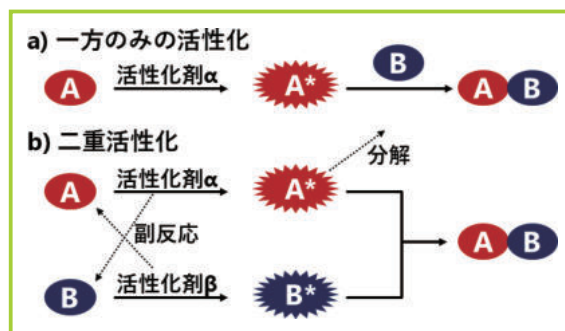


図 1 試薬活性化の戦略

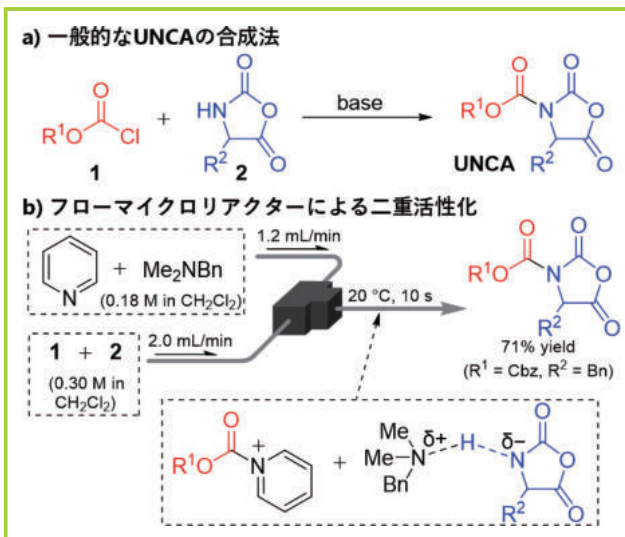


図 2 α -アミノ酸-*N*-カルボキシ無水物合成

あしかり・ようすけ

北海道大学大学院理学研究院 特任助教
〔経歴〕2013年京都大学大学院工学研究科博士課程修了、博士（工学）。米国ワシントン大学、慶應義塾大学、京都大学、北海道大学博士研究員を経て、22年より現職。〔専門〕有機合成化学、フロー合成化学、有機電子移動化学。〔趣味〕カレー屋めぐり。

E-mail: ashikari@sci.hokudai.ac.jp



せて合成される（図 2a）。この反応では、**1** や **2** の副反応を抑制するため、反応条件の精密な制御が必要である。

布施らは、フローマイクロリアクター中で **1** と **2** を同時に活性化する UNCA 合成法を報告している（図

2b)³⁾。種々の置換基 R^1 および R^2 を有する **1** と **2** をそれぞれ異なる塩基で活性化して反応させ、種々の UNCA 合成を実現した。本反応では 10 秒という極めて短い時間で反応が完結し、ラセミ化を防いだ UNCA 合成が可能である。

この反応では、それぞれの活性種が同じリアクター内で同時に発生するため、バッチ型反応器でも再現は可能である。しかしフローマイクロリアクターを用いた方が収率および再現性に優れた結果が得られる。すなわち、微妙なバランスで成り立つこの反応を実現するには、フローマイクロリアクターの精密な反応制御が必須であると言える。

カチオンとアニオンの同時発生および直接反応

次に紹介する例は、空間的に分割した活性種の発生と反応である。永木らはフローマイクロリアクターの空間的な反応分割により、不安定カチオンと不安定アニオンを別個に発生させ、これらの直接反応による炭素-炭素結合形成を報告した(図3)⁴⁾。この反応系では、一方のリアクター(図3中、リアクターA)でイミニウムカチオン**3**を発生させ、もう一方のリアクター(図3中、リアクターB)で有機リチウム種**4**を発生させている。これらの活性化には強酸(トリフルオロメタンスルホン酸)および強塩基(有機リチウム試薬)という高反応性試薬が用いられている。すなわち、互

いに反応するような高活性試薬を同時に使用する本反応系では、それぞれの活性中間体を別の空間で発生させる必要がある。

加えて、これら活性種の寿命は1秒未満と極めて短い(イミニウムカチオン**3**は15℃で0.021秒、有機リチウム種**4**は0℃で0.76秒)。実際この反応系では、イミニウムカチオン**3**の発生時間(リアクターAにおける滞留時間)が短い場合は活性化が不十分なため、長い場合は**3**が分解するため、それぞれ収率は低下する。したがって、フローマイクロリアクターで精密に時間を制御した上でそれぞれの活性種を発生させ、これらが分解する前に混合し反応させることができて初めて、この二重活性化法が実現可能となる。

おわりに

本稿では、フローマイクロリアクターを活用し、2つの反応剤をそれぞれ量論量の試薬で活性化して反応させる二重活性化による分子変換法を紹介した。量論量の試薬を用いる場合、酸塩基触媒や遷移金属触媒を用いた活性化⁵⁾とは異なり、高濃度で活性中間体が発生でき、高効率な反応が可能である。実際、今回紹介した例ではいずれも10秒以内に反応が完結するという、極めて高速な反応を実現している。一方で、混合速度や発熱などの影響から、活性種の分解や望まぬ組み合わせによる副反応が進行しやすいため、従来の合成法では対応できない高い制御性が求められる。したがって、二重活性化法の実現においては、反応を精密にコントロール可能であり、複数の反応を空間的に分割できるフローマイクロリアクターが適していると言える。活性種の発生法や寿命による制限を克服し、自由に活性種どうしを反応させる新規分子変換反応の実現が期待される。

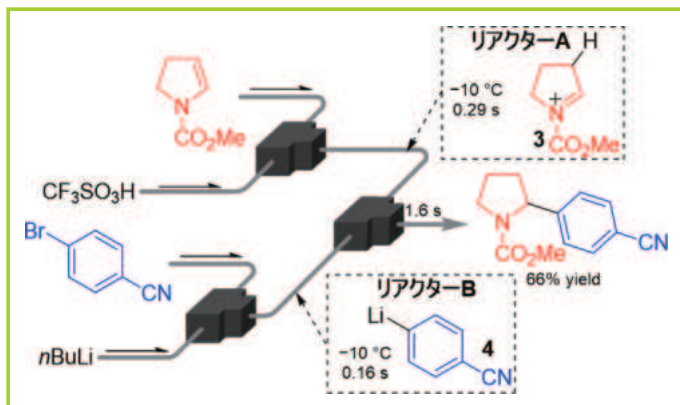


図3 カチオン種およびアニオン種の空間的分割による発生とその後の直接的反応

細かい反応条件は割愛している。

- 1) N. Sträter, W. N. Lipscomb, T. Klabunde, B. Krebs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 2024.
- 2) W. D. Fuller, M. P. Cohen, M. Shabankareh, R. K. Blair, M. Goodman, F. R. Naider, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7414.
- 3) R. Okabe, N. Sugisawa, S. Fuse, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 3303.
- 4) H. Soutome, H. Yamashita, Y. Shimizu, M. Takumi, Y. Ashikari, A. Nagaki, *Nat. Commun.* **2024**, 15, 4873.
- 5) A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 633.

© 2025 The Chemical Society of Japan