



メカノケミカル有機反応： 革新的反応技術を目指して レドックスメカノケミストリーによる固体有機合成化学

伊藤 肇 Hajime ITO

有機反応では、反応基質を有機溶媒に溶解させて反応を実施することが常識であったが、ボールミルやミキサーなどの攪拌装置を用いた場合でも、反応をうまく設計すると溶液中より高い効率で反応が実施できる。このメカノケミカル有機合成では、反応溶媒を大幅に削減することができ、反応に必要な時間を大幅に削減することができる。また難溶性化合物の反応を可能にしたり、力による反応の活性化など、溶液系反応にはない多くの特長をもつ。

メカノケミカル有機合成とは

有機合成反応では、有機溶媒の使用が必須とされ、多くの反応はその使用を前提に設計されている。一方、有機溶媒を用いなくても反応が進行する場合は古くから知られている。日本では、愛媛大学の戸田英三夫教授が1990年代から2000年代にかけて数多くの先駆的研究を報告しており¹⁾、さらに京都大学の小松紘一教授は1997年、ボールミルを用いたC₆₀の二量化反応を*Nature*誌に発表している²⁾。

しかし、筆者らが研究を開始した2018年頃には、メカノケミカル反応は一般にはあまり認識されておらず、有機合成における革新的な手法として期待されるような有力な方法になると考える研究者はほとんどいなかったように思われる。筆者は有機結晶の性質や反応性に以前から関心を抱いており、その延長として固体状態での反応に興味をもっていた。幸いにも、優秀な若手研究者である久保田浩司博士の参加を得て研究を開始することができた。また熱心な学生諸君の努力にも支えられ、研究の初期段階でメカノケミカル反応が既存の溶液反応を凌駕し得る可能性を見いだすこと

いとう・はじめ

北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、同大学大学院工学研究科 卓越教授〔経歴〕1996年京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了、同年筑波大学化学科助手、99年分子科学研究所助手、2002年北海道大学理学研究院准教授、10年同工学研究院教授、22年卓越教授。19年より同化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 副拠点長。〔専門〕有機合成化学・有機結晶・錯体化学。〔趣味〕アニメ鑑賞。
E-mail: hajito@eng.hokudai.ac.jp

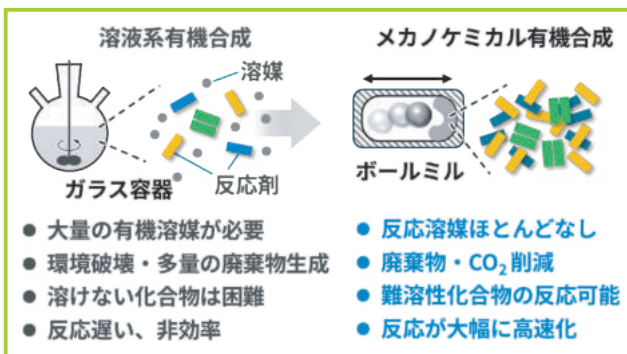


図1 メカノケミカル有機合成の特徴

ができた。さらに、時宜を得て2019年後半から「固体のレドックスメカノケミストリー」をテーマとするJST-CREST研究に採択され、この支援によって研究を大きく進展させることができた。

これまでの有機合成は、ガラス器具と有機溶媒を用いることが前提であった。これに対し、メカノケミカル合成では、ボールミルなどの攪拌・粉碎装置を用いる。反応溶媒は全く加えないか、基質の約10%程度を加えるだけで反応を行う(図1)。研究開始当初は思ったように反応を設計できなかったが、最適な条件を見いだすための一定のコツをつかむと、予想以上に多様な反応が実施可能であることが明らかとなった。筆者らが掲げた研究方針は、「溶液系の反応を、何らかの点で超える」というものであり、この方針が、従来は十分に理解されていなかったメカノケミカル反応の特長の発見につながった。過去6年間の研究により、メカノケミカル反応を用いた有機合成は、単に溶媒使用量を削減できるだけでなく、従来の有機合成には見られない多くの特長を有することがわかった。これらの特

長を巧みに活用することで、従来の有機合成の限界を超える革新的な物質生産が可能になると考えられる。具体的には、反応溶媒が少ないことによる資源とコストの節約、溶媒を用いないことによる操作性の向上、高濃度条件による反応時間の大幅短縮、難溶性化合物の反応実施、「力」による基質活性化、さらには固体反応特有の反応性や選択性の発現が挙げられる。

メカノケミカルクロスカップリング反応

遷移金属触媒によるクロスカップリング反応は、現代有機合成において最も重要な反応の1つである。代表的な例として Suzuki-Miyaura 反応および Buchwald-Hartwig 反応が挙げられ、これらは Drug Discovery に用いられる反応の3割以上を占めるとも報告されている。有機電子材料分野においては、芳香族化合物をクロスカップリングにより連結する必要性が高く、その割合はさらに大きい。したがって、これらの反応をメカノケミカル条件下で実施できれば、極めて大きなインパクトを有する。ボールミルを用いた Suzuki-Miyaura 反応は過去にも検討例が報告されているが、いずれも溶液系を凌駕する成果は得られておらず、特に固体基質の場合にはパラジウム触媒の失活による反応性低下が顕著であった。その結果、溶液系反応の性能を超えることは困難であった。筆者らは 1,5-シクロオクタジエン (1,5-cod) を添加することで、パラジウム触媒の凝集による失活を抑制し、溶液系を大幅に上回る性能を実現できることを見いだした (図2)³⁾。さらに、ボールミルの反応容器内の温度を容易に制御する方法を開発し、加熱条件下で、従来の溶液系では困難であった

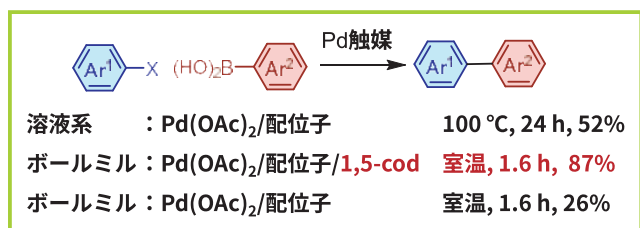


図2 メカノケミカル Suzuki-Miyaura 反応

難溶性基質のクロスカップリング反応を容易に実施できることを明らかにした。

圧電材料によるメカノレドックス反応

圧電材料は、機械的な力を加えることで分極し、物理的な力を電気に変換したり、逆に電圧をかけることで機械的なひずみや振動を発生したりすることができる。その特性を利用し、圧電材料は音響機器やライターの点火装置など、日常生活において幅広く利用されている。このような材料を有機合成に応用した例はこれまで存在しなかったが、筆者はある日、「この特性をレドックス型反応に利用できないか」と着想した。実際には、これは一連のメカノケミカル合成研究の中で最初に思いついたアイデアであった。この発想を基に、久保田浩司博士と協力し、フォトレドックス反応の代替として圧電材料を用い、ボールミルによる実験を行ったところ、驚くべきことに反応が進行することを確認した。この成果は 2019 年に *Science* 誌に報告した (図3)⁴⁾。その後も同手法を用いた多様な反応の実施に成功している。圧電材料を大量に必要とし、また酸化還元能力や効率の面で課題が残るものの、メカノケミカル有機合成分野に新たな概念を提示することができた点で意義は大きい。

ボールミルを用いた有機金属化合物の合成

Grignard 試薬をはじめとする有機金属試薬は、用いる金属に応じて多様な反応性を示し、有機合成、触媒

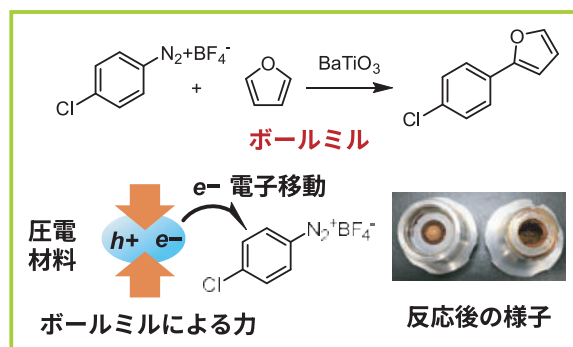


図3 圧電材料を用いたメカノレドックス反応

反応，高分子合成，材料合成など幅広い分野で極めて重要である。有機金属化合物の合成法としては，有機ハロゲン化合物と金属を直接反応させる直接法と，高反応性の有機金属化合物と電気陰性度の大きい金属塩とのトランスメタル化（またはメタセシス反応）が主に用いられる。直接法では，厳密に乾燥・脱気した溶媒中に表面を活性化した金属を懸濁させ，有機ハロゲン化合物を徐々に反応させる必要がある。この反応をボールミルで実施できるとは従来考えにくく，過去のGrignard試薬に関する報告は部分的成功にとどまっていた。筆者らは，マグネシウムに対して2～3当量のTHFを添加することで，溶液系で合成したものと同等の反応性を有するメカノ Grignard 試薬を，ボールミルを用いて合成できることを見いだした。さらに，有機カルシウム化合物は金属カルシウムが安定であるため直接法での合成が困難であるが，ボールミル法では金属カルシウムの表面を機械的に活性化できるため，容易に合成することが可能となった。これらの成功に続き，有機バリウム，有機リチウム，有機ナトリウムの合成にも成功した。これらは溶液系に比べてはるかに容易に，かつ短時間で反応が進行することが特徴である（図4）⁵⁾。

さらに，リチウム金属とジアミン添加剤を用いたメカノケミカル Birch 還元を開発した。この反応は，従来必要とされた取り扱い困難な液体アンモニア溶媒を全く用いず，室温・空気下でのセットアップにより，わずか1分で完結するという特長を有する。加えて，より安価なナトリウムや，より安定なカルシウムを用いた方法も開発・報告することができた。これらの反応においても，ボールミルによる金属の機械的活性化が反応進行の鍵となっている。

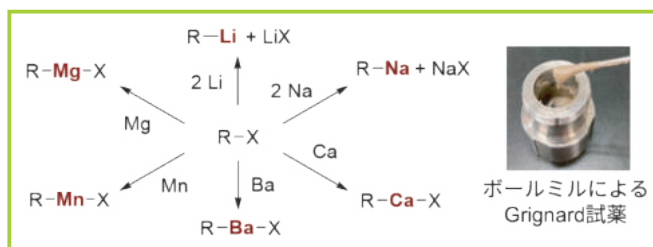


図4 ボールミルによる有機金属化合物の合成

社会実装を目指した起業

北海道大学では，大学発スタートアップの育成に力を入れており，筆者もあるご縁から研究成果展開事業大学発新産業創出プログラム（JST-START）の支援を受ける機会を得た。さらに，北大が主催するピッチコンテストにおいて2年連続で優勝し，北海道知事賞を受賞した。その後，かつて筆者とともに研究を行った北海道大学理学院の卒業生である齋藤智久氏がCEOとなり，「株式会社メカノクロス」を2023年11月に起業した。メカノケミカル有機合成は，社会実装を通じてこそ真価を発揮するものであり，現在はメカノクロス社を通じて，多くの化学系・製薬系企業と共同でメカノケミカル研究を進めている。JST-CRESTを契機として始まった本研究を，最終的に有機合成の革新へと結び付けるべく，今後も挑戦を続けていきたい。

- 1) S. Ohba, H. Hosomi et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 2075.
- 2) G.-W. Wang, K. Komatsu et al., *Nature* **1997**, 387, 583.
- 3) K. Kubota, T. Seo et al., *Nat. Commun.* **2019**, 10, 111.
- 4) K. Kubota, Y. Pang et al., *Science* **2019**, 366, 1500.
- 5) R. Takahashi, A. Hu et al., *Nat. Commun.* **2021**, 12, 6691.

© 2025 The Chemical Society of Japan