

## 空気下、室温で実施可能な超高速バーチ還元反応を開発

～ボールミルを用いたメカノケミカル法により、従来の溶液合成の制限を克服～

### ポイント

- ・ボールミルを用いることで、空気下かつ室温で簡単に実施できるバーチ還元の開発に成功。
- ・従来法と比較して、最大 150 倍程度の反応加速効果が見られ、多くの場合 1 分以内で反応が完結。
- ・環境調和型の新しい物質生産プロセスの拡充並びに生産プロセスのコストダウンの実現に期待。

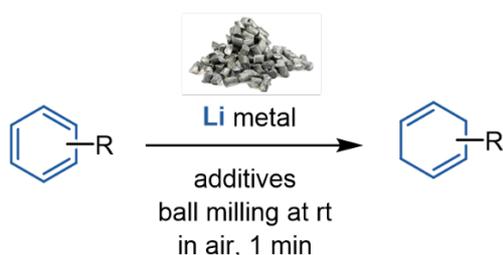
### 概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、同大学院工学研究院の伊藤 肇教授、久保田浩司准教授らの研究グループは、ボールミルという粉碎機<sup>\*1</sup>を用いたメカノケミカル法を用いることで、空気下及び室温で簡単に実施できるバーチ還元反応<sup>\*2</sup>の開発に成功しました。

1944 年に初めて報告されたバーチ還元は、芳香族化合物に対して液体アンモニア/アルコールの混合溶媒中、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属を作用させると 1,4-シクロヘキサジエン類に誘導できる反応です。これまで生理活性物質や天然物の合成などに幅広く用いられており、有機合成化学において重要な反応の一つです。しかし、液体アンモニアを使用することによる煩雑な実験操作や厳密な温度制御が必要でした。最近、液体アンモニアを用いない改良型も報告されていますが、依然として高純度の反応溶媒、禁水条件、厳密な温度制御や不活性ガス雰囲気が必要であり、より簡便に実施できる方法の確立が求められていました。

研究グループは、金属リチウムを用いるバーチ還元反応が、ボールミルを用いたメカノケミカル法により室温かつ空気下で簡単に実施できることを見出しました。また、従来の溶液条件と比較して 20 倍から 150 倍程度の反応加速効果が見られ、ほとんどの場合 1 分以内で反応が完結します。ボールミルによって金属リチウムが細かく砕かれることで、基質への電子移動が加速したためと考えられます。今後、超高効率かつ環境に優しい省溶媒メカノケミカル有機合成プロセスの開発が期待できます。

本研究成果は、2023 年 3 月 21 日 (火)、Angewandte Chemie International Edition 誌にオンライン掲載されました。



- ・ 空気下で反応を実施可能
- ・ 厳密な温度制御が不要
- ・ 多くの場合、1分以内に完結
- ・ グラムスケール合成も可能

ボールミル装置



空気下かつ室温で実施できるメカノケミカルバーチ還元反応を開発した。反応セットアップの簡便化に加え、従来の溶液条件よりも最大 150 倍程度の反応加速効果があり、多くの場合 1 分以内に完結する。

## 【背景】

1944年に初めて報告されたバーチ還元は、ベンゼン環に対して液体アンモニア/アルコール混合溶媒中、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属を作用させると1,4-シクロヘキサジエン類に誘導できる反応です(図1)。芳香族化合物の中でも、特にベンゼン環を合成化学的に有用なシクロヘキサン誘導体に変換できる反応はそれほど多くなく、バーチ還元は大変貴重な有機反応の一つです。実際に、生理活性物質や天然物の合成などに幅広く用いられています。しかし、液体アンモニアを使用することによる煩雑な実験操作や厳密な温度制御が必要でした。最近、液体アンモニアを用いない改良型も報告されていますが、依然として高純度の反応溶媒、禁水条件、厳密な温度制御や不活性ガス雰囲気が必要であり、より簡便に実施できる方法の確立が求められていました。

## 【研究手法及び研究成果】

近年、ボールミルを用いたメカノケミカル反応が、有害な有機溶媒の使用量を低減するクリーンかつ低コストな合成技術として注目されています。当研究グループは過去の研究により、マグネシウムやカルシウムなどのアルカリ土類金属と有機物との反応が、ボールミルを用いると空気下で簡単に実施でき、また反応速度が大幅に向上することを見出していました。この知見をもとに本研究では、金属リチウムと芳香族化合物の反応をボールミル中で行うことで、空気下かつ室温で簡単に実施可能なメカノケミカルバーチ還元の開発ができないかと考えました。検討の結果、適切な添加剤を用いることで、メカノケミカルバーチ反応が空気下かつ室温で進行することを見出しました(図2)。また、これまで確立されていた溶液条件と比較して、多くの反応例で20倍から最大150倍程度の反応加速効果が見られました。ボールミルによって金属リチウムが細かく碎かれることで、基質への電子移動が加速したためと考えられます。

## 【今後への期待】

今後、このメカノケミカルバーチ還元を利用することで、高効率かつ環境に優しい省溶媒有機合成プロセスの開発が期待できます。また、従来の方法では複雑な反応セットアップや高価な高純度の有機溶媒が必要ですが、この方法にはそれらによるコストがかからないため、生産プロセスのコストダウンが期待されます。さらに、有機溶媒に溶けないため扱えないような不溶性化合物、例えば多環芳香族化合物、顔料や色素の効率的なバーチ反応の実現も期待できます。

## 【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業CREST「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(JPMJCR19R1)」、創発的研究支援事業FOREST「固相メカノラジカルの化学と応用(JPMJFR201I)」、文部科学省科学研究費補助金「基盤研究A」(22H00318)、「挑戦的研究(開拓)」(22K18333)、「基盤研究B」(21H01926)、「学術変革領域研究A(デジタル有機合成)」(22H05328)、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の支援のもとで実施されました。

## 論文情報

論文	Mechanochemical Approach for Air-Tolerant and Extremely Fast Lithium-Based Birch Reductions in Minutes (メカノケミカル法を用いた空気下かつ超高速で進行し数分以内で完結する金属リチウムによるバーチ還元)
著者名	Gao Yunpeng <sup>1</sup> 、久保田浩司 <sup>1, 2</sup> 、伊藤 肇 <sup>1, 2</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院工学研究院、 <sup>2</sup> 北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) )
雑誌名	Angewandte Chemie International Edition
DOI	10.1002/anie.202217723
公表日	2023年3月22日(水)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)・同大学院工学研究院

教授 伊藤 肇 (いとうはじめ)・准教授 久保田浩司 (くぼたこうじ)

T E L 011-706-6561 (伊藤) / 011-706-6563 (久保田) (いずれも FAX 兼用)

メール hajito@eng.hokudai.ac.jp (伊藤) / kbt@eng.hokudai.ac.jp (久保田)

U R L <https://itogrouphp.eng.hokudai.ac.jp/>

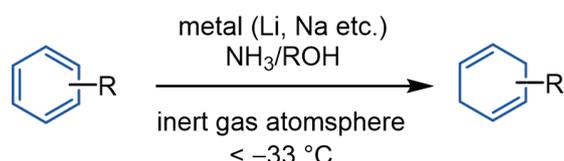
## 配信元

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

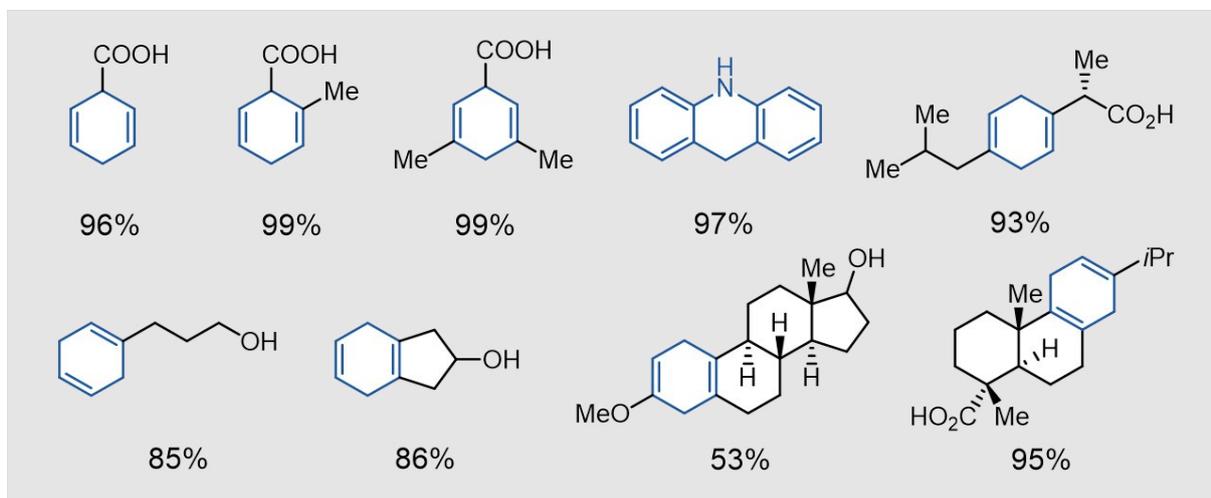
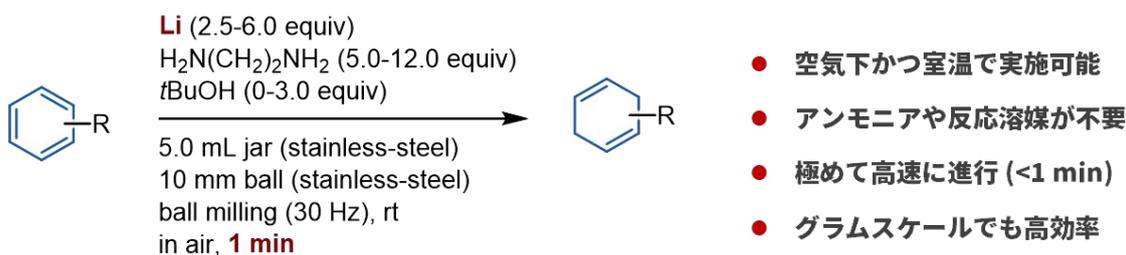
## 【参考図】

### クラシックなバーチ還元反応の条件



- 液体アンモニアが必要
- 厳密な温度制御が必要
- 不活性ガス雰囲気を実施
- 複雑な反応セットアップ

図 1. バーチ還元反応は、ベンゼン環から直接的に有用なシクロヘキサン誘導体に変換できるため、大変貴重な有機反応の一つ。生理活性物質や天然物の合成に重宝される。しかし、液体アンモニアを使用することによる煩雑な実験操作や厳密な温度制御が必要であり、より簡便に実施できる方法の確立が求められている。



金属リチウム、添加剤、基質を空气中でボールミルジャーに入れ、室温で反応させると約1分で完結する。



図 2. メカノケミカル法を用いることで、空気下かつ室温で実施可能なバッチ還元反応の開発に成功した。また、従来の溶液系の条件よりも 20 倍から最大 150 倍程度の反応加速効果が見られ、多くの反応において 1 分以内に完結した。ボールミルによって金属リチウムが細かく碎かれることで、基質への電子移動が加速したためと考えられる。

### 【用語解説】

- \*1 ボールミル … 粉砕機の一つで、セラミックなどの硬質のボールと材料の粉を円筒形の容器に入れて回転させることによって、材料をすりつぶして微細な粉末を作る装置。近年、有機合成にも応用されている。
- \*2 バッチ還元 … ベンゼン環に対して液体アンモニア/アルコール混合溶媒中、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属を作用させると 1,4-シクロヘキサジエン類に誘導できる反応。芳香族化合物の中でも特にベンゼン環を実用的なシクロヘキサン誘導体に変換できる反応はそれほど多くなく、バッチ還元は大変貴重な有機反応の一つ。

### 【関連する研究成果】

- ① 2019年1月11日付プレスリリース：固体状態で進行するクロスカップリング反応を開発～有機溶媒の使用による廃棄物、コスト、毒性や安全性の解決へ～  
URL：[https://www.hokudai.ac.jp/news/190111\\_pr2.pdf](https://www.hokudai.ac.jp/news/190111_pr2.pdf)
- ② 2021年3月31日付プレスリリース：溶けない化合物でも使えるクロスカップリング反応の開発～有機合成化学における「低溶解性による合成の限界」の解決に期待～  
URL：[https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210331\\_pr2.pdf](https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210331_pr2.pdf)
- ③ 2021年11月18日付プレスリリース：120年の歴史を塗り替える：ペースト状グリニャール試薬の合成に成功～有機溶媒の使用量を劇的に低減する新しい物質生産プロセスの構築へ～  
URL：<https://www.jst.go.jp/pr/announce/20211118-2/pdf/20211118-2.pdf>
- ④ 2023年3月10日付プレスリリース：メカノケミカル有機合成反応に特化した触媒の開発に成功～有機溶媒の使用量を低減する環境調和型物質生産プロセスの拡充へ～  
URL：[https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230310\\_pr.pdf](https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230310_pr.pdf)

### 【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery, アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」に採択され、2018年10月に本学に設置されました。WPIの目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDDは国内にある17の研究拠点の一つです。

ICReDDでは、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

