

有機ナトリウム試薬の簡便かつ環境調和型な合成法の開発

～豊富資源であるナトリウムを活用したサステナブルな有機合成プロセスの実現へ～

ポイント

- ・環境負荷の大きい有機溶媒の使用量を最小限に抑えた有機ナトリウムの新規発生产の開発に成功。
- ・ボールミルという粉碎装置を活用することで、実験操作の大幅な簡便化と反応の高速化に成功。
- ・豊富資源であるナトリウムを活用した持続可能なグリーン有機合成プロセスの開発に期待。

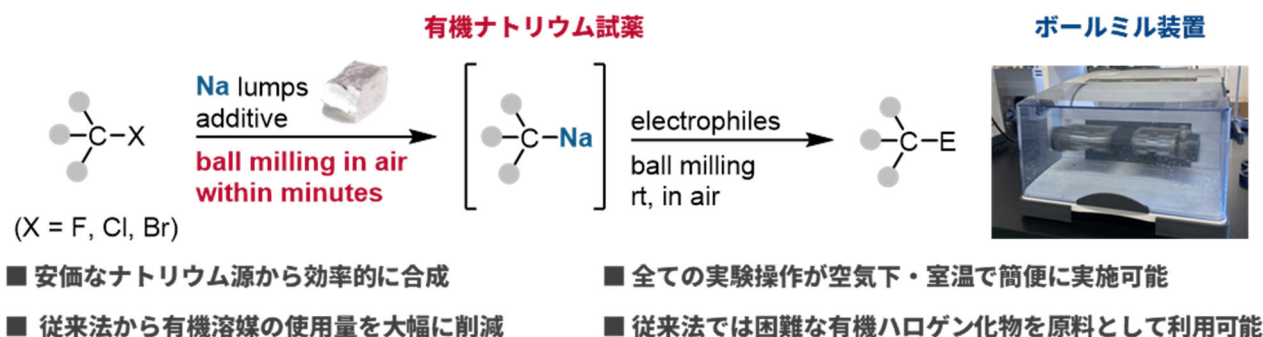
概要

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）、同大学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及びイギリス・ニューキャッスル大学のロリー・アームストロング講師、イギリス・バーミンガム大学のエルリー・ルー准教授らの研究グループは、ボールミル^{*1}という粉碎機を用いたメカノケミカル法を利用し、豊富資源として活用が期待されている有機ナトリウム試薬^{*2}を、有機溶媒をほとんど用いない環境に優しい条件で効率的に合成し、有機合成に応用する新しい手法を開発しました。

有機リチウムは、有機合成において幅広く利用されており、医薬品や有機材料の合成に不可欠な試薬です。しかし、金属リチウムの資源量は限定的であり、将来的な供給不安が懸念されています。そのため、有機リチウムに代わる新たな代替試薬の開発が強く求められています。その中で、有機ナトリウム試薬は、原料となる金属ナトリウムが豊富に存在することから、有望な代替候補として注目されています。しかし、安価な金属ナトリウムから、有機ナトリウムを効率的かつ環境負荷の少ない方法で直接合成する技術は、これまで十分に確立されていませんでした。

研究グループは、ボールミルを用いることで、空気中・室温下という温和かつ簡便な条件で、有機溶媒をほとんど使用せずに有機ナトリウム試薬を調製し、有機合成に応用することに成功しました。この手法では、ボールミルによる機械的処理により塊状の金属ナトリウムが活性化され、有機ハロゲン化物^{*3}と迅速に反応し、対応する有機ナトリウム試薬が得られることが明らかとなりました。

本研究成果は、2025 年 12 月 8 日（月）公開の Nature Synthesis 誌にオンライン掲載されました。



メカノケミカル法を用いることで、空気下・室温で有機溶媒をほとんど使用せずに、安価な金属ナトリウムから有機ナトリウム試薬を調製し、有機合成に利用することに成功。

【背景】

有機リチウム試薬は、有機合成において広く使用されてきた重要な試薬です。しかし、近年では金属リチウムの資源量が限られていることから、その代替が強く求められています。このような背景のもと、同族元素であり資源的に豊富なナトリウムを原料とする有機ナトリウム試薬は、有望な代替候補として注目を集めています。しかしながら、従来の合成法では、あらかじめ活性化された高価なナトリウム源を必要とするほか、その調製及び取り扱いには多量の有機溶媒と煩雑な操作を要するため、より簡便かつ環境負荷の少ない手法の開発が望まれています（図 1）。

【研究手法及び研究成果】

当研究グループではこれまでに、ボールミル装置を用いたメカノケミカル法により、バルク状の金属を活性化し、有機ハロゲン化物と反応させることで、空気中でも簡便に有機金属種を合成できることを報告してきました。また、メカノケミカル法は、ほとんど溶媒を用いずに反応を進行させることが可能であることも明らかにしています。本研究では、これらの知見を基に、安価なバルク状金属ナトリウムをメカノケミカル法によって活性化し、効率的に有機ナトリウム試薬を発生させ、有機合成に応用することを目指しました。検討の結果、有機ハロゲン化物と金属ナトリウムを少量の液体添加剤の存在下でボールミルにより反応させることで、空気中・室温という穏やかな条件下で、有機ナトリウム試薬を迅速に調製することに成功しました（図 2）。

さらに、得られた有機ナトリウム試薬は、メカノケミカル条件下において様々な求電子剤との反応に利用可能であることが確認されました。加えて、本手法では、従来の溶液ベースの手法では利用が困難であった難溶性のハロゲン化物や有機フッ化物も出発原料として使用可能であることが明らかとなりました。

【今後への期待】

本研究により、有機リチウム試薬の代替として注目されている有機ナトリウム試薬を、簡便かつ高効率に合成する手法が確立され、その有機合成への応用可能性が示されました。これにより、医薬品や有機材料の合成において、より持続可能で環境負荷の少ない合成プロセスの実現が期待されます。

【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」（JP24H00453、JP22H00318）、「挑戦的研究（開拓）」（JP22K18333）、「学術変革領域研究 A（デジタル有機合成）」（JP24H01050）、「学術変革領域研究 A（グリーン触媒科学）」（JP24H01832）、文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の支援のもとで行われたものです。

論文情報

論文名 Mechanochemical synthesis of organosodium compounds through direct sodiation of organic halides (有機ハロゲン化物の直接ナトリウム化による有機ナトリウム試薬のメカノケミカル合成)

著者名 近藤恵祐¹、Matthew Lowe²、Nathan Davison³、Paul G. Waddell²、Roly J. Armstrong²、Erli Lu³、久保田浩司^{4,5}、伊藤 肇^{4,5} (¹北海道大学大学院総合化学院、²Chemistry – School of Natural and Environmental Sciences、Newcastle University、³School of Chemistry、University of Birmingham、⁴北海道大学大学院工学研究院、⁵北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD))

雑誌名 Nature Synthesis (Nature 姉妹誌)

D O I 10.1038/s44160-025-00949-7

公表日 2025 年 12 月 8 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)・

同大学大学院工学研究院 教授 伊藤 肇 (いとうはじめ)

T E L 011-706-6561 (F A X 兼用) メール hajito@eng.hokudai.ac.jp

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

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)・

同大学大学院工学研究院 准教授 久保田浩司 (くぼたこうじ)

T E L 011-706-6563 (F A X 兼用) メール kbt@eng.hokudai.ac.jp

U R L <https://itogroupphp.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】

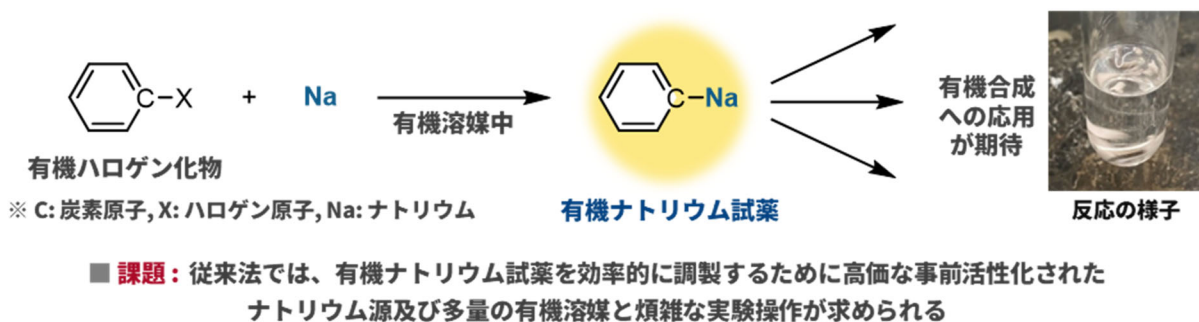


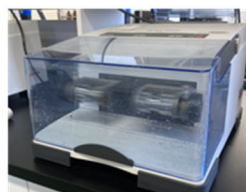
図 1. 有機ナトリウム試薬は金属ナトリウムの資源量の豊富さからサステイナブルな有機金属種として注目されている。しかしながら、その効率的な調製には事前活性化された高価なナトリウム源が必要であり、安価なバルク状金属ナトリウムを用いる手法の開発が求められていた。また、従来では多量の有機溶媒及び煩雑な実験操作が必要とされ、省溶媒かつ簡便な方法論の確立が期待されていた。

■ **本研究の成果: 安価なバルク状金属ナトリウムを用いて、簡便かつ省溶媒な
有機ナトリウム試薬の合成及び利用方法の確立に成功**

ハライド、ナトリウム
液体添加剤を入れる



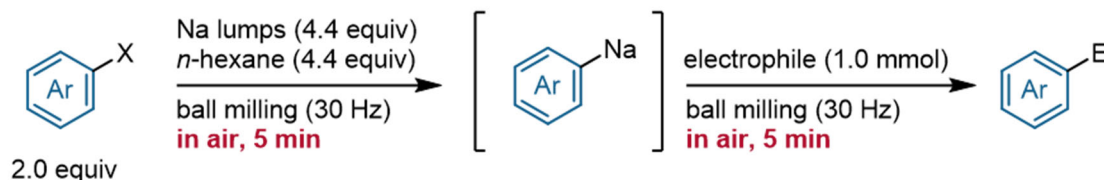
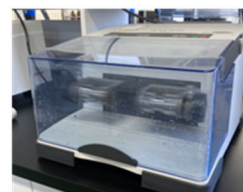
ボールミル



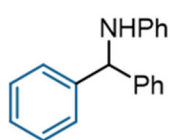
求電子剤を加える



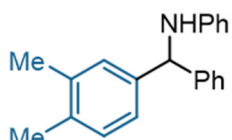
ボールミル



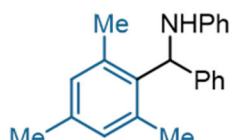
イミンへの付加反応



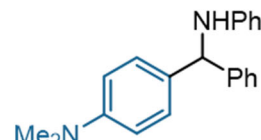
X = Br: 87%



X = Cl: 87%

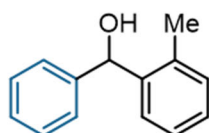


X = Br: 89%

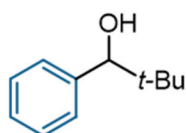


X = Br: 72%

アルデヒドへの付加反応

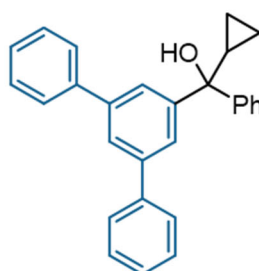


X = Br: 66%



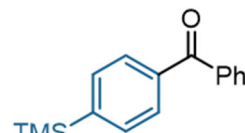
X = Br: 74%

難溶性ハライドの変換



X = Br: 89% (30 min at first step)

有機フッ化物の変換



X = F: 76%

図 2. メカノケミカル法を用いることで、安価な金属ナトリウムから、簡便かつ省溶媒で有機ナトリウム試薬を調製・利用する手法の開発に成功した。全ての実験操作は空気中で実施可能であり、迅速に有機ナトリウム試薬を生成できる点が大きな特長である。さらに、本手法は、従来法では困難であった難溶性ハロゲン化物や有機フッ化物のナトリウム化も可能であることが示された。

【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 有機ナトリウム試薬 … 炭素とナトリウムの間に結合を持つ有機反応剤。ナトリウムの資源量の豊富さから、サステナブルな有機金属試薬として、求核剤や塩基としての活用が期待されている。
- *3 有機ハロゲン化物 … 分子内にハロゲン原子（ヨウ素、臭素、塩素、フッ素）を含む有機化合物の総称。

【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
- 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
- ③ 2021 年 11 月 17 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.hokudai.ac.jp/news/pdf/211119_pr.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
- ⑤ 2023 年 12 月 25 日付プレスリリース：プラスチック材料を開始剤とするラジカル反応の開発～医薬品や機能性材料をより安全で環境に優しく生産するための有機合成プロセス開発へ～
URL : https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/231225_pr.pdf
- ⑥ 2025 年 2 月 26 日付プレスリリース：有機リチウム試薬の簡便かつ環境に優しい合成法の開発～溶媒使用量を劇的に削減可能な新規有機合成プロセスの構築へ～
URL : https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/250226_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 18 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。

