

新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による
革新的反応技術の創出

2019年度採択研究代表者

2020年度 実績報告書

伊藤 肇

北海道大学 大学院工学研究院／化学反応創成研究拠点
教授／副拠点長

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

§ 1. 研究成果の概要

本研究は、ボールミルを用いた固体有機合成化学の確立を目指している。2019年度までの研究で、固体クロスカップリング反応の開発(Nature Comm 2019)、圧電材料を用いたメカノドックス反応の開発(Science 2019)に成功しているが、2020年度の研究ではこれらの一般性の追求と高性能化に加えて、ボールミルによる固体 Grignard 反応の開発に成功した。

ボールミルを用いた反応では、反応相が固体であることや高濃度であることの特徴を生かした反応が期待できる。我々は、鈴木—宮浦クロスカップリング反応において、液体基質と固体基質の反応性の差を活用し、溶液系では達成できない選択的反応を実施することに成功した (J. Am. Chem. Soc. 2020)。また通常の溶液系有機合成反応では、不溶性化合物を用いることは難しいが、本研究では、不溶性基質の鈴木—宮浦クロスカップリング反応を検討し、加熱条件下でボールミル反応を行うことで、溶媒に全く溶けないの基質で反応を実施することに成功した。

また、ボールミル反応において圧電材料 (BaTiO_3) を共存させ、生じるピエゾ電気を用いることで、ヘテロ芳香族化合物の CF_3 化に成功した(Angew. Chem. Int. Ed. 2019)。この成功は、メカノドックス反応の一般性を示すとともに、医薬品合成への応用を可能とする。

一方 Grignard 試薬は、1900年に Victor Grignard がその合成法を報告して以降、広く用いられている反応剤である。Grignard 試薬は通常有機ハロゲン化合物と Mg 金属を THF などの溶媒中で反応させて合成される。我々は種々の条件を検討することで、Grignard 試薬をボールミル内で合成することに始めて成功した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 伊藤グループ

① 研究代表者:伊藤 肇 (北海道大学 大学院工学研究院 教授/化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 副拠点長)

② 研究項目

- ・メカノドックス反応の一般化と高性能化
- ・固体クロスカップリング反応の高性能化
- ・固体反応のスケールアップ・実用化実証試験
- ・固体反応のみで実現できる反応性や選択性の発見
- ・固体酸化還元反応開発

(2) 前田グループ

① 主たる共同研究者:前田 理 (北海道大学 大学院理学研究院 教授/化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD) 拠点長)

② 研究項目

- ・固体反応の計算化学的アプローチによる解明と設計

・固体酸化還元反応開発

(3)伊藤(英)グループ

① 主たる共同研究者:伊藤 英人 (名古屋大学 大学院理学研究科 准教授)

② 研究項目

・難溶性化合物の変換反応開発

【代表的な原著論文情報】

- 1). "Selective Mechanochemical Monoarylation of Unbiased Dibromoarenes by In-situ Crystallization"
Tamae Seo, Koji Kubota, and Hajime Ito, J. Am. Chem. Soc. vol. 142, No. 22, pp 9884-9889, 2020.
- 2). "Solid-State Radical C-H Trifluoromethylation Reactions Using Ball Milling and Piezoelectric Materials"
Yadong Pang, Joo Won Lee, Koji Kubota, Hajime Ito, Angewandte Chemie International Edition, vol. 59, No. 50, pp 22570-22576, 2020.
- 3). "Tackling Solubility Issues in Organic Synthesis: Solid-State Cross-Coupling of Insoluble Aryl Halides"
Tamae Seo, Naoki Toyoshima, Koji Kubota, Hajime Ito, J. Am. Chem. Soc., vol 143, ASAP, 2021.
- 4). "A Glove-box- and Schlenk-line-free Protocol for Solid-state C-N Cross-coupling Reactions Using Mechanochemistry"
Koji Kubota, Rikuro Takahashi, Minami Uesugi, and Hajime Ito, ACS Sustainable Chemistry & Engineering, vol. 8, No. 44, pp 16577-16582, 2020.
- 5). "Mechanochemical cross-coupling reactions"
Koji Kubota, Hajime Ito, Trends in Chemistry. vol. 2, No. 12, pp 1066-1081. 2020.