

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

2022年度
年次報告書

伊藤 肇

北海道大学 大学院工学研究院
教授

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

主たる共同研究者:

高谷 光 (帝京科学大学 生命環境学部 教授)

前田 理 (北海道大学 大学院理学研究院 教授)

八木 亜樹子 (名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任准教授)

研究成果の概要

メカノケミカル有機合成は、有機溶媒を大量に使用する従来の有機合成とは異なり、ボールミルなどを用いてほぼ溶媒を用いずに反応を実施する。このため、反応溶媒使用量の削減、反応時間の短縮、コストの削減などに加えて、不溶性化合物の反応などが可能になる利点をもつ。

有機カルシウム試薬は、古くから研究がなされているものの、その合成には金属カルシウムの活性化が必要なため、研究は進んでいなかった。我々はボールミルで有機ハロゲン化物を共存させながら金属カルシウムを反応させると、非常に簡便に有機カルシウム試薬が発生できることを見出した (参考文献3)。また、この有機カルシウムの新しい反応を見つけることができ、計算化学を用いてその反応性の特長を理解することができた。

有機カルシウム試薬と同様に有機マンガン試薬も、合成が簡単ではない化合物である。我々は、有機マンガン試薬についても、ボールミルを用いることで、簡便に発生させることができることを明らかにし、有機マンガン試薬の合成化学的な有用性を高めることができた (参考文献4)。

また、バーチ還元は有機化学における重要な反応の一つであるが、液体アンモニアを用いてリチウムなどの金属を溶解させる必要があり、手間のかかる反応の一つである。我々は、ボールミルを用いて、金属リチウムをそのまま基質と添加剤とともにボールミルで反応させることで、約一分で反応が完結することを明らかにした (参考文献1)。

クロスカップリング反応は医薬品合成などで重要であるが、流動性のあるポリマーの相分離効果を活用して、この性能を飛躍的に向上させる配位子の開発に成功した (参考文献2)。

また、

また、これまでの研究成果の社会への還元をめざして、JST START の補助を受け、起業のための調査と準備をおこなった。

【代表的な原著論文情報】

- 1) **Mechanochemical Approach for Air-Tolerant and Extremely Fast Lithium-Based Birch Reductions in Minutes**, Gao, Y.; Kubota, K.*; Ito, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *Just Accepted*.
- 2) **Mechanochemistry-Directed Ligand Design: Development of a High-Performance Phosphine Ligand for Palladium-Catalyzed Mechanochemical Organoboron Cross-Coupling**, Seo, T.; Kubota, K.*; Ito, H.* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 6823-6837.
- 3) **Mechanochemically Generated Calcium-Based Heavy Grignard Reagents and Their Application to Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions**, Gao, P.; Jiang, J.; Maeda, S.; Kubota, K.*; Ito, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207118.
- 4) **Mechanochemical Protocol Facilitates the Generation of Arylmanganese Nucleophiles from Unactivated Manganese Metal**, Takahashi, R.; Gao, P.; Kubota, K.*; Ito, H.* *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 499-505.
- 5) **In Situ and Real-Time Visualization of Mechanochemical Damage in Double-Network**

Hydrogels by Prefluorescent Probe via Oxygen-Relayed Radical Trapping, Zheng, Y.; Jiang, J.; Jin, M.*; Miura, D.; Lu, F. X.; Kubota, K.; Nakajima, T.; Maeda, S.*; Ito, H.*; Gong, J. P.* *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 7376-7389.