

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「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」
研究課題「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」

研究終了報告書

研究期間 2019年10月～2025年03月

研究代表者：伊藤 肇
(北海道大学 大学院工学研究院 教
授)

§ 1 研究実施の概要

(1)実施概要

本研究では、溶液系に代わる「レドックスメカノケミストリー」を提案し、ボールミルを活用した固体有機合成の新しい学術分野を開拓した。この手法は、固体状態での反応が従来の溶液系より簡便かつ効率的であり、不溶性化合物の変換や新しい選択性を実現する有望な手法となることが明らかになった。

1. メカノレドックス反応の開発

圧電材料を利用した反応:チタン酸バリウムと機械刺激を組み合わせ、一電子移動によりC-H芳香族化やホウ素化を空气中で実現した(*Science*, **2019**)。さらに、CF₃ラジカルを用いた芳香族化合物のトリフルオロメチル化にも成功し、応用範囲を拡大した(*Angew. Chem.*, **2020**)。メカノレドックス条件下でのニッケル触媒を活用したC-Nクロスカップリングを開発し、光レドックス反応に比べて高速・低コスト・低廃棄物の反応を実現した(*Angew. Chem.*, **2023**)。

2. 固体クロスカップリング反応の開発

従来のボールミルでは温度制御が難しく、高温での反応は困難でした。本研究では、ヒートガンを用いてボールミルの外部を加熱することで、高温でのボールミル反応を簡便に実施する方法を開発した。高温ボールミルを用いることで、不溶性化合物のクロスカップリング反応に成功した。(*JACS*, **2021**)。さらにPEGなどのポリマーを共有結合させた触媒を開発。これにより、固体基質と触媒がポリマーのアモルファス領域に取り込まれることで、室温での高効率な反応を実現した。(*JACS*, **2023**)。鈴木カップリングの課題である、ボロン酸の加水分解問題をメカノケミカル条件で解決した。(*ACS Cat.*, **2021**)。また、溶液系では見られない固体反応特有の選択性を明らかにした。ジハロゲン化芳香族化合物のモノホウ素化反応を試み、ボールミル条件でモノホウ素化体の生成選択性が大幅に向上する事を明らかにした。(*JACS*, **2020**)。

協力企業との共同研究により、1kgスケールでの目的物合成を達成し、自動化設備を利用した生産性向上を検討中である。

3. メカノケミカル法による有機金属試薬の合成

ボールミルを用いて、金属マグネシウムと有機ハロゲン化物から溶媒を使用せずにGrignard試薬を直接合成する方法を開発した(*Nature Commun.*, **2021**)。また、不溶性化合物からのGrignard試薬合成も実現した。さらにCa金属やBa金属を活用し、これまで困難だった直接合成や新しい反応を発見した。Li試薬については、簡便な常温条件で合成し、幅広い有機反応に応用した(*Chem. Sci.*, **2024**; *Angew. Chem.*, **2022**)。前田グループ・高谷グループは、新しいメカノケミカル有機金属化合物の構造解析を担当した。

4. Birch 還元のメカノケミカル化

液体アンモニアを必要としない簡便なBirch還元を開発した。多くの基質で1分以内に反応が完了し、多様な芳香族化合物に対応可能であることがわかった(*Angew. Chem.*, **2023**)。さらに安価で取り扱いが容易なNaとCa金属を使用し、持続可能なプロセスを開発した(*Chem. Lett.*, **2024**; *Chem. Sci.*, **2024**)。特に、D-(+)-グルコースをプロトン源としたNaベースの還元法は簡便でスケールアップも可能である。八木グループは、不溶性の π 共役におけるメカノケミカルなBirch還元からの芳香族付加反応を開発した(*ChemRxiv*. Aug 30th, **2024**. DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-ts4vf)。

5. ポリマーの修飾と新規反応の開発

ポリスチレンやPMMAをボールミルで破砕し、発生したラジカルを利用して発光性ポリマーや機能性材料を合成した(*Angew. Chem.*, **2021**)。また、汎用プラスチックをラジカル開始剤として利用し、安全性が高く効率的な脱ハロゲン化を実現した(*JACS*, **2024**)。前田グループは、AFIR法を活用することによって、ポリマー反応の反応解析と反応デザインに貢献した。

6. メカノケミカル法によるホスフィンオキシドの還元

高温メカノケミカル条件で、ヒドロシランを用いたホスフィンオキシドの効率的な還元を実現し、千葉グループとの共同でリン化合物の回収と再利用に貢献した(*RSC Mechanochem.*, **2024**)。

(2)顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. メカノケミカル有機合成化学の確立

概要: 本申請者の顕著な業績は、有機合成化学において従来主流であった溶液系での手法を革新し、ボールミルを用いた省溶媒環境下で多くの有機合成反応を実現した点にある。それまで不明確だったメカノケミカル有機合成の有用性を明らかにし、この分野における研究の指針を示した。CREST 研究の五年間で 48 報の論文(トップジャーナルとして Science 1 報、Nature Comm 2 報、JACS 5 報、ACIE 5 報を含む)、122 件の招待講演、15 件の特許を発表している。

2. メカノレドックス反応の開発

概要: 圧電材料とボールミルを用いた、メカノレドックス反応を世界で初めて開発した。圧電材料に機械的刺激を与えたときにできる電位を有機合成に用いるという極めて独創な研究であり、世界中の研究者に驚きを与えた(*Science* **2019**, 被引用 397 回, top 1% 論文)。電子移動を引き起こすための方法として、酸化還元剤、フォトレドックス触媒、電極反応に続く、新しい方法として今後の研究のマイルストーンとなる研究である。フォロー研究も世界中で報告されて始めている。

3. 新分野：固体有機金属化学の創設に成功

概要: 固体有機金属化学という新研究分野を創出した。有機金属化合物は、近年の有機化学・錯体化学になくはないものであるが、その多くは溶液系で合成されており、強力な脱酸素条件や金属表面の活性を必要とした。我々は固体には酸素が入りにくい性質を利用して、ボールミルによって、Pd(II) 錯体・Ir(III) 錯体の空気下での高効率合成や、ほとんど溶媒を使わないペースト状 Grignard 試薬、これまで難しかった有機 Ca 試薬(Heavy Grignard 試薬)の直接合成を達成した (*Nature Commun.* **2021**, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022** など)。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 固体クロスカップリング反応技術の確立

概要: 固体クロスカップリングを完成させた。我々の開発した触媒系では、固体基質を溶媒に溶解させることなく固体のまま直接反応させることができ、大幅な反応加速(最大 300 倍)と破棄物の低減(最大 15 分の 1)を実現した。クロスカップリングは製薬分野 30%、有機電子材料のほとんどで活用されているが、ボールミル反応によって、これまでより安全にかつ低コストに実施することができる。

2. ポリマーのメカノケミカル修飾と反応

概要: ポリマーを機械的に処理すると、主鎖がホモリティックに切断され、ラジカルを生じる。これを積極的に活用して、ポリマーの修飾を行ったり、安全なラジカル反応を実施する技術を開発した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**)。

3. メカノケミカル有機合成のスケールアップ技術の基礎を確立

概要: メカノケミカル有機合成の 1 kg までのスケールアップに成功し、実用化への道筋を作った。特に低周波共振音響ミキサーを使用することで反応を高速化させ、かつ安価な反応容器を用いることでコストダウンが期待できる(特許出願予定)

<代表的な論文>

1. **Redox Reactions of Small Organic Molecules Using Ball Milling and Piezoelectric Materials**, Kubota, K.*; Pang, Y.; Miura, A.; Ito, H.* *Science* **2019**, 366, 1500–1504.

概要: フォトレドックス反応は光エネルギーを利用して結合形成反応を促進する。我々は圧電効果を利用した方法を開発することを発想した。ボールミルによる圧電材料の活性化によって、アリールジアゾニウム塩を還元し、アリール化反応やホウ素化反応を達成した。(被引用 397 回, top 1% 論文)。

2. Mechanochemical synthesis of magnesium-based carbon nucleophiles in air and their use in organic synthesis, Takahashi, R.; Hu, A.; Gao, P.; Gao, Y.; Pang, Y.; Seo, T.; Maeda, S.; Jiang, J.; Takaya, H.; Kubota, K.*; Ito, H.* *Nature Commun.* **2021**, *12*, 6691.

概要: グリニャール試薬は、溶媒中で調製されるが、乾燥有機溶媒の使用、長い反応時間、厳格な反応温度制御、不活性ガスラインの技術などを必要とする。本報告では、ボールミル法を用いて、マグネシウム系炭素求核剤(ペースト状グリニャール試薬)を大気中で合成する方法を報告した。求電子剤とのワンポット求核付加反応やニッケル触媒によるクロスカップリング反応に直接利用することができた。(121 回引用、41000 閲覧・2021 年 *Nature Commun.* top 25 に選出)

3. Tackling Solubility Issues in Organic Synthesis: Solid-State Cross-Coupling of Insoluble Aryl Halides, Seo, T.; Toyoshima, N.; Kubota, K.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6165.

概要: 従来の有機合成は液体有機溶媒を用いるが、不溶性基質では反応が困難である。本研究では、高温ボールミルを用いた固体状態での Suzuki-Miyaura 反応を開発した。不溶性アリールハライドを効率的にクロスカップリング可能とし、溶液系では不可能な反応を実現した。さらに、不溶性のピグメントバイオレット 23 を用い、強い赤色発光を持つ新規発光性材料を得た。本手法は、不溶性化合物の分子変換を可能とし、化学の新領域を開拓する実用的な方法を提供する(被引用 98 回)。

§ 2 研究実施体制

1. 研究チームの体制について

(1) 伊藤グループ(北海道大学)

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

- ・メカノレ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(北海道大学)

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(名古屋大学)→八木グループ(名古屋大学) (2021 年度末に変更)

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)→八木亜樹子(名古屋大学大学院理学研究科・特任准教授)

② 研究項目

- ・難溶性化合物の変換反応開発

(3) 高谷グループ(京都大学化学研究所)

① 主たる共同研究者：高谷 光（京都大学化学研究所、自然科学研究機構 分子科学研究所准教授、2022 年 4 月より帝京科学大学教授）

② 研究項目

・固体反応生成物の構造解析

2.国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

1. メカノケミカル有機合成研究会を株式会社メカノクロスと共同で立ちあげ、主に企業研究者との交流を実施した（2024 年 9 月）。
2. ボールミルのメーカーである Verder Scientific のドイツ本社を訪問し、講演会と現地技術者との交流を行った（2023 年 7 月）
3. メカノケミカル分野初の専門誌である RSC Mechanochemistry 誌の Associate Editor に就任し、ジャーナルの運営に携わっていると同時にネットワークの形成を行っている。。
4. 国際ワークショップ（Hokkaido International Workshop on Mechanochemistry, 2024 年 9 月）を主催し、ドイツ、韓国、日本の研究者の交流を促進した。
5. メカノケミカル合成を研究する国内、海外の学生（京都大学、名古屋大学、ドイツ、カナダ、イギリスなど）を受け入れ、共同研究を行った。