

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：11201

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14618

研究課題名（和文）特殊装置を使用しない不斉金属触媒の固体-固体反応における反応進行要因の解明と応用

研究課題名（英文）Elucidation of the progress factors of asymmetric metal catalytic solid-state reactions without using special equipment and their applications

研究代表者

浅井 彰太（Asai, Shota）

岩手大学・理工学部・助教

研究者番号：40862165

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：有機溶媒は、揮発性、可燃性、毒性、発がん性や使用後の廃棄など様々な問題を抱えており、有機溶媒を使用しない反応の開発や固体-固体反応のメカニズム解明は、環境や安全性の観点から重要である。固体-固体反応での高度電子不足配位子を使用した林-宮浦不斉1,4-付加反応には、基質となる α,β -不飽和カルボニル化合物の構造と融点が反応性に重要であることを明らかにした。また、新規の高度電子不足配位子とパラジウムからなる錯体触媒を開発し、嵩高い第2級スルホンアミドやアミドのN-アリール化反応の低触媒化に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特殊な装置を必要としない通常撹拌での固体-固体反応の進行要因を解明し、その知見を応用することで、これまで通常撹拌では不可能であった無溶媒（固体-固体）反応の実現が可能となる。それにより有機溶媒の使用量を削減した有用化合物の合成プロセスの構築が可能となり、環境負荷や製造コストの低減に貢献できる。今回得られた知見は、特殊な容器を必要としない通常撹拌での新たな固体-固体反応の開発に貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Organic solvents have various drawbacks such as volatility, combustibility, toxicity, carcinogenicity, and difficulty of disposal after use. Therefore, developing reactions that do not use organic solvents and elucidating the mechanism of solid-state reactions are crucial for environmental and safety reasons.

Based on results from this study, the structures and melting points of α,β -unsaturated carbonyl compounds used as substrates were crucial for gaining insight into the reactivity of solid-state Hayashi-Miyaura asymmetric 1,4-additions catalyzed by a chiral rhodium complex bearing highly electron-deficient ligands. Moreover, palladium complex catalysts comprising novel highly electron-deficient ligands were developed, and the catalyst loading of the N-arylation reactions of bulky secondary sulfonamides and amides was successfully reduced.

研究分野：有機化学

キーワード：固体-固体反応 無溶媒反応 高活性錯体触媒 グリーン有機合成プロセス

1. 研究開始当初の背景

有機化学反応に使用する溶媒は、化合物や触媒などを溶解し、流動性や分子同士の接触頻度を増加させ、反応を進行させるために重要な役割を果たしている。有機化学反応には、有機溶媒が使用されることが多いが、有機溶媒は揮発性、可燃性、毒性、発がん性や使用後の廃棄など様々な問題を抱えており、有機溶媒を使用しない反応は環境や安全性の観点から重要である。しかし、溶媒を使用しない有機化学反応の開発は反応性の面から非常にハードルが高い。最近では、有機溶媒を使用しない無溶媒反応が多く開発されているが、適用できる反応に制限がある。特に、固体基質同士の反応においては、流動性がなく通常の攪拌では分子同士の衝突が難しいため、ボールミルなどによるメカノケミカルエネルギーの使用やマイクロウェーブ照射により固体-固体反応が達成されている。しかしながら高額で特殊な装置の使用が必要であり、取り扱い易い方法としての工業的応用の障壁が高くなる。特殊な装置を必要としない無溶媒有機化学反応は、有機溶媒の持つデメリットを排除し、取り扱い易い方法として工業的応用しやすく、安全かつ低コストでの医薬品や機能性材料の供給に大きく貢献できる。我々は2020年に高活性な電子不足配位子を使用することで、無溶媒での林-宮浦不斉 1,4-付加反応を達成した (*ChemCatChem*, 2020, 12, 6059-6066)。この反応は、通常、有機溶媒に α,β -不飽和カルボニル化合物 (液体または固体) とアリールボロン酸 (固体) が溶解する必要があるが、高活性な錯体触媒を使用することで無溶媒、さらには固体基質同士の場合にも特殊な容器や装置を必要とせず円滑に進行する。

これらの背景から、不斉金属触媒を使用した固体-固体反応が進行する要因を解明し、適用できる反応および触媒金属を明らかとすることで、よりグリーンかつ低コストでの医薬品や機能性材料の合成に大きく貢献できると考え、本研究を計画した。

2. 研究の目的

溶媒を使用せず固体化合物のみの林-宮浦不斉 1,4-付加反応の進行の要因を解明する。さらには、医薬品や機能性材料の合成に頻繁に使用されるパラジウム触媒を中心に固体-固体反応へ応用し、よりグリーンで一般性の高い方法として確立する (図1)。

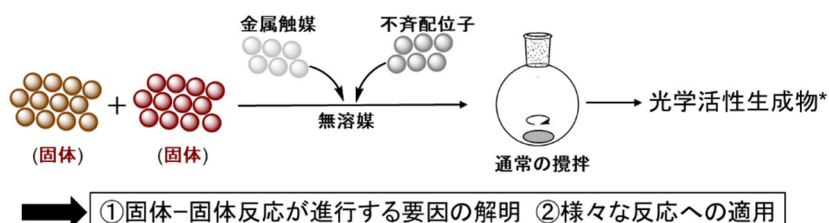


図1. 研究目的

3. 研究の方法

不斉金属触媒を使用した固体-固体の反応が進行する要因を解明するため、基質となる α,β -カルボニル化合物の構造に着目し、様々な類縁体を合成し、反応性を検討した。また、モデル反応としている林-宮浦不斉 1,4-付加反応において、「活性の高い触媒」もキーワードであったため、活性の高い触媒開発も併せて行い、固体-固体反応の進行要因の解明のための情報収集・解析を行った。

4. 研究成果

(1) α,β -カルボニル化合物の構造が反応性に与える影響

我々が2020年に報告した無溶媒での林-宮浦不斉 1,4-付加反応では、固体基質である 6-メチルクマリリン(1)を基質として、ロジウム触媒および電子不足配位子(R)-M^FF-MeO-BIPHEP 存在下、フェニルボロン酸を反応剤として加え、少量の水を添加し、無溶媒かつ無塩基で 40 °C、12 時間攪拌すると目的生成物(2)が収率 95%、エナンチオ過剰率 99% 以上で生成する (図2、上スキーム)。医薬品合成やさらなる官能基変換のため 6-アセトキシメチルクマリリン(3a)を基質として先と同条件で反応を実施したが、まったく反応は進行せず、基質である 3a を回収した (図2、下スキーム)。そこで、1 と 3a の融点を比較するとそれぞれ 76 °C と 110 °C であった。反応の進行には基質の融点が重要であることが示唆されたため、クマリリン誘導体の融点と反応性の関係性を検討した (図3)。6-アセトキシメチルクマリリン(3a)の一部をフェニル基(3b)やナフチル基(3c)、エチル基(3d)、*n*-ペンチル基(3e)、シクロヘキシル基(3f)、イソプロピル基(3g)、*t*-ブチル基(3h)に変換した誘導体の融点の測定を行った後、上記と同条件下反応を行い、反応性を比較した。その結果、融点が 100 °C を超えない誘導体(3d-h)においては反応が進行し、目的生成物が高収率で得られたが、融点が 100 °C を超える誘導体(3a-c)では、反応が全く進行しなかった。反応が全く進行しなかった基質(3a-c)においては、少量 (1 滴) のトルエンを反応系に添加することで、反応が進

行し、高収率で目的生成物が生成した。このことから、化合物が一部融解（溶解）することが反応の進行に重要であるという知見が得られた。

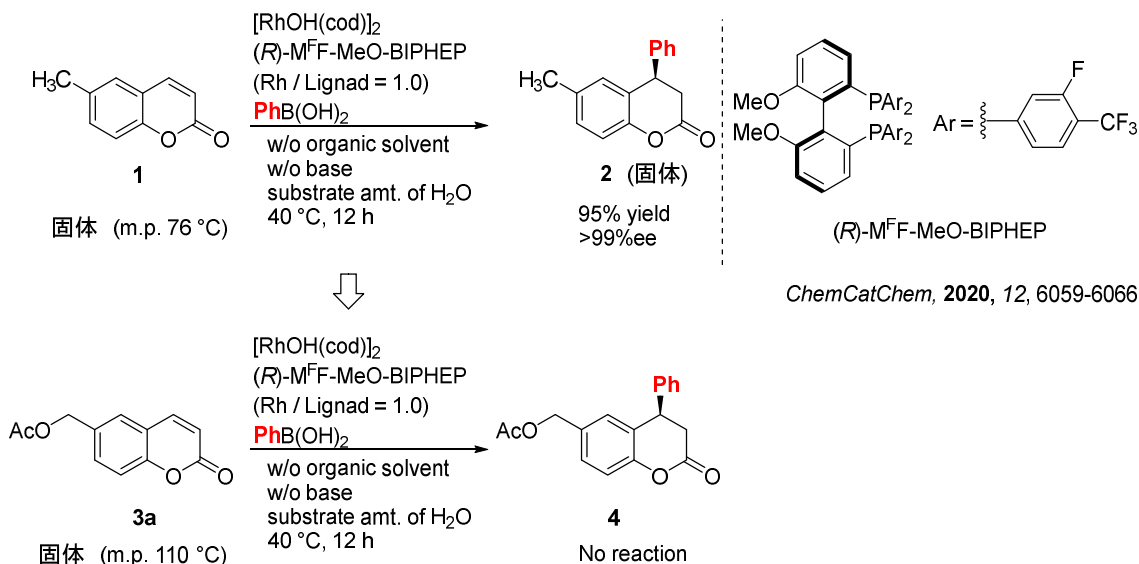


図 2. 基質である α,β -カルボニル化合物の種類と反応性への影響

R	m.p. ($^\circ\text{C}$)	R	m.p. ($^\circ\text{C}$)
---CH_3 (3a)	110	$\text{---CH}_2\text{CH}_3$ (3d)	72
$\text{---C}_6\text{H}_5$ (3b)	103	$\text{---}n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (3e)	63
$\text{---C}_{10}\text{H}_7$ (3c)	149	---Cy (3f)	74
		$\text{---}i\text{-Pr}$ (3g)	63
		$\text{---}t\text{-Bu}$ (3h)	95

Reaction progress: 反応が進行しない (for 3a-c), 反応が進行 (for 3d-h)

図 3. α,β -カルボニル化合物の融点と反応性

(2) 活性の高い触媒の開発と無溶媒反応への応用

医薬品や機能性材料などの合成に用いられるアミドやスルホンアミドの N -アリール化反応は、パラジウムと支持配位子を組み合わせることで円滑に進行する。特に支持配位子の構造が重要であり、S. L. Buchwald らはリン上に電子求引性の 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl 基を有するピアリール型配位子である JakiePhos を開発している。JakiePhos のリン上の電子密度がアミドやスルホンアミドの N -アリール化反応の律速段階を効率化するには重要であり、我々はより電子求引性の高い置換基をリン上に導入することでより活性の高い触媒を開発できるものと考えた。JakiePhos のピアリール骨格は変更せず、リン上に BFPy (2,6-bis(trifluoromethyl)-4-pyridyl) 基を導入した新規配位子候補化合物(L1)を設計・合成した(図 4)。第 2 級のスルホンアミドの N -アリール化反応で JakiePhos と L1 の触媒活性を比較したところ、L1 がより高い触媒活性を示した。反応条件を精査し、既報 ([Pd]: 2 mol%) よりも低触媒量 ([Pd]: 0.25-1.50 mol%) での第 2 級スルホンアミドおよびアミドの N -アリール化反応として確立し(図 5) 現在論文投稿準備中である。活性の高い触媒を開発することができたため、無溶媒反応へと応用した。基質は同じスルホンアミドを使用し、確立した条件から溶媒であるトルエンを除いた条件で反応を実施したところ、収率わずか 5% 程度で目的物が生成した。

以上より、固体-固体反応における重要なキーワードである活性の高い触媒を開発することができた。本反応は、既存の方法より低触媒量で反応が進行するため、貴金属使用が削減できる環境調和型反応として工業的応用が期待できる。また、その触媒を無溶媒反応に適用して得られた結果より、無溶媒下固体基質のみを使用した触媒反応において触媒の活性だけでなく、反応の種類(基質の組み合わせなど)や反応形式が重要であるとの知見が得られた。

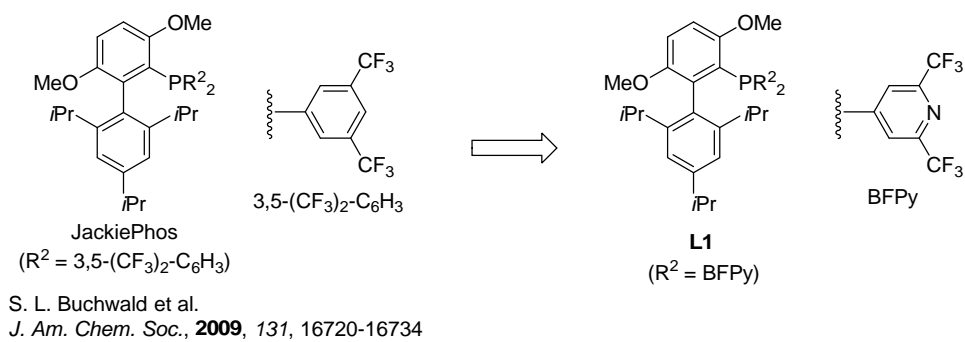


図 4. 新規電子不足配位子(L1)の構造

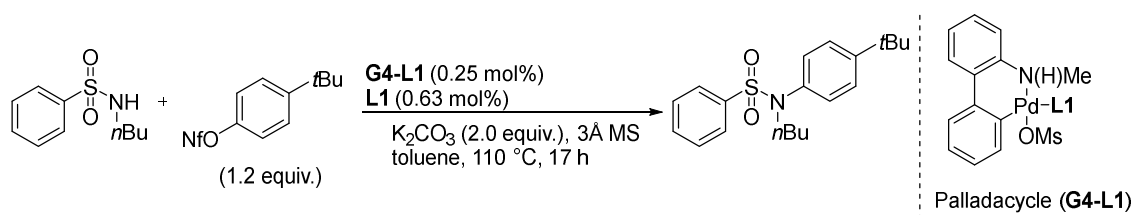


図 5. スルホンアミドの *N*-アリール化反応 (確立した反応条件)

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1．発表者名 浅井彰太、○吉田周平、川津遼太郎、小嶋理白、是永敏伸
2．発表標題 高度電子不足Buchwald型配位子を有するパラジウム触媒による第2級スルホンアミドおよびアミドの効率的N-アリール化反応
3．学会等名 日本薬学会第142年会
4．発表年 2022年

1．発表者名 ○浅井彰太、西村星海、北田圭吾
2．発表標題 含フッ素リン酸エステルを鍵試薬とした効率的ラクタム合成
3．学会等名 日本薬学会第143年会
4．発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------