

令和 6 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01926

研究課題名(和文) 不溶性有機化合物の自在化学変換を可能とする革新的メカノケミカル合成

研究課題名(英文) Innovative mechanochemical synthesis for chemical transformations of insoluble organic compounds

研究代表者

久保田 浩司(Kubota, Koji)

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：60824828

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：従来の有機合成では、有機溶媒を用いて溶液の状態で行うことが一般的である。しかし、この方法では溶媒に溶けない化合物は原理的に扱うことができない。本研究ではボールミルという粉碎機を用いるメカノケミカル法を活用することで、様々な不溶性基質の固体有機化学反応を検討した。本研究期間では、主な研究成果として、固体状態で進行する遷移金属触媒を用いた高効率クロスカップリング反応の開発、ポリマー添加による不溶性化合物の固体クロスカップリングの加速効果の発見および固体クロスカップリング反応に特化したオリジナル触媒の開発に成功した。これらの結果は、今後のメカノケミカル合成のさらなる発展に資するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年求められている最先端有機機能性材料、発光材料や電子・ホール輸送材料の多くは、大きな 共役骨格を有するものが多く、出発原料や合成中間体の低い溶解性はその開発を妨げてきた。本研究では、本研究代表者らが独自に開発した固体クロスカップリング反応を駆使することで、「溶解性問題」という100年近く続いた有機合成化学のボトルネックを解決する革新的な固体有機合成化学の基盤となる成果を得ることができた。本研究課題の遂行により、メカノケミカル合成が人類が手にしたことのなかった未踏有機分子群へのアクセスを可能とする実用的な方法であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Conventional organic synthesis has been generally carried out in solution using organic solvents. However, in principle, this method cannot handle compounds that are insoluble in solvents. In this study, solid-state organic chemical reactions of various insoluble substrates were investigated by utilizing a mechanochemical method using a grinding machine called a ball mill. In this research period, the main results of this study include the development of highly efficient cross coupling reactions using transition metal catalysts that proceed in the solid state, the discovery of the acceleration effect of polymer addition on solid-state cross coupling of insoluble compounds, and the development of original catalysts specialized for solid-state cross coupling reactions. These results will contribute to further development of mechanochemical synthesis in the future.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ボールミル メカノケミストリー 固体反応 不溶性化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現代社会の豊かで便利な生活は、有機合成化学によって得られる多様な有機化合物によって支えられている。膨大な数の有用な有機合成反応がこれまで開発されてきたが、それらのほとんどは有機溶媒を用いて溶液状態で行われている。したがって、出発原料が有機溶媒に溶けない場合、基本的に化学反応を実施することはできない。この「溶解性問題」は、現代の有機合成化学のボトルネックであり、人類が手にすることのできる分子の構造多様性が大幅に制限されている。この問題に対して、原料の溶解性を向上させるために長いアルキル鎖を基質に導入する方法がよく用いられているが、本質的に不要な置換基の影響により望みの物性が得られない場合がある。また、溶解性の低い出発原料を避けるために、多段階の合成ステップを経て目的物を合成する場合もあるが、コストや廃棄物の観点で無駄が多い。したがって、基質の溶解性に左右されない新しい固体有機合成手法を開発することができれば、100年近く続いた有機化学における大きなブレークスルーとなり、未踏の分子骨格の構築と新しい機能性有機分子材料の開発が加速することが期待される。このような背景の下、溶媒を用いずにボールミルによって合成反応を実施する試み(メカノケミカル合成)が注目を集めている(代表的レビュー: *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413. 他多数)。この方法は様々な固体反応に応用されてきたが、難溶性あるいは結晶性の高い固体基質を用いた場合、しばしば反応効率が悪く、上述の「溶解性問題」を克服する具体的なアプローチとは見なされていなかった。特に、反応温度を制御しながら固体反応を行う術がなく、反応速度を向上させる実用的な方法がない点が課題であった。

2. 研究の目的

本研究では、「加熱ボールミル法」を利用する固体有機合成手法が、「溶解性問題」という現代有機合成の限界を打破する有望なプラットフォームとなるのではないかという問いに対してアプローチする。本研究代表者は最近、ボールミルを用いた固体反応の開発(代表的成果: K. Kubota* *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9884.; *Science* **2019**, *366*, 1500.; *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 111. など)を進める中で、温度可変ヒートガンをあてながらボールミルを行うと、反応容器内を高温(100~120)に保ちながら固体反応を実施できることを見出した。この「加熱ボールミル法」を鈴木-宮浦カップリング反応に適用したところ、一般的な溶液系の条件に比較して反応は劇的に加速し、比較的単純な基質であれば5分以内で定量的に進行した。本手法を用いて、様々な不溶性化合物の固体有機合成反応に挑戦し、ケミカルスペースの拡大を狙う。

3. 研究の方法

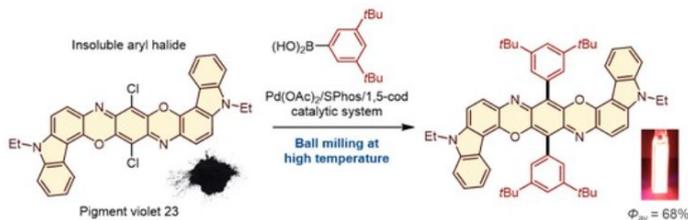
MM400 という市販のボールミル装置を用いて、様々な不溶性化合物の有機合成反応を行う。得られた生成物を NMR や X 線構造解析等を用いて分析する。

4. 研究成果

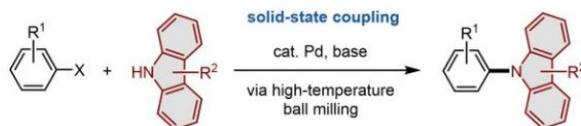
本研究期間では、主な研究成果として、固体状態で進行する遷移金属触媒を用いた高効率クロスカップリング反応の開発、ポリマー添加による不溶性化合物の固体クロスカップリングの加速効果の発見および固体クロスカップリング反応に特化したオリジナル触媒の開発に成功した。これらの結果は、今後のメカノケミカル合成のさらなる発展に資するものである。

(1) 不溶性化合物の鈴木クロスカップリング (*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6165–6175.)

加熱ボールミル法を用いることで、様々な不溶性アリアルハライドの鈴木カップリング反応が進行することを見出した。特に、Pigment violet23 の反応では、新奇の赤色発光分子が生成物として得られた。この研究成果は、メカノケミカル合成が不溶性化合物の有機合成を可能する重要なテクノロジーであることを明確に示している。

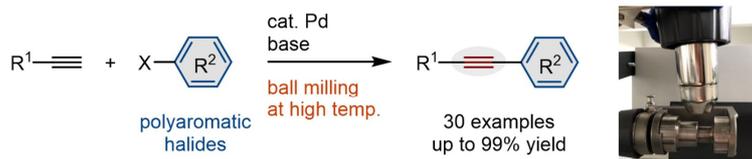


(2) 不溶性化合物とカルバゾールのクロスカップリング (*ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102132.)
N-アリールカルバゾール誘導体は有機電子材料として幅広く用いられているため、新しい合成法の開発は重要である。今回、メカノケミカル法を用いることで、不溶性アリールハライドとカルバゾール誘導体とのクロスカップリング反応が効率良く進行することを見出した。この方法により、新奇のカルバゾール系材料の開発が加速すると考えられる。



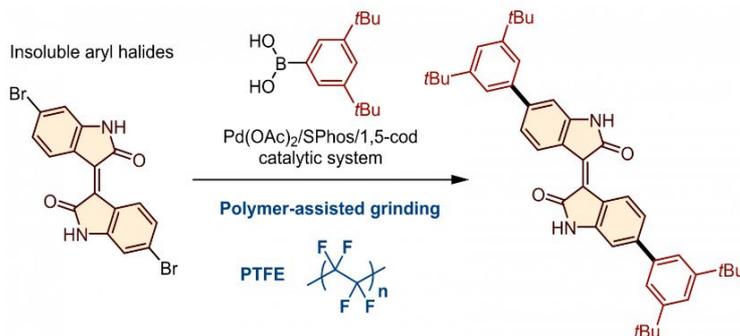
(3) 不溶性化合物とアルキンのクロスカップリング (*Chem. Sci.* **2022**, *13*, 430–438.)
 芳香族アルキン誘導体は有機電子材料として幅広く用いられているため、新しい合成法の開発は重要である。今回、メカノケミカル法を用いることで、不溶性アリールハライドと末端アルキンとのクロスカップリング反応が効率良く進行することを見出した。この方法により、新奇の芳香族系有機電子材料の開発が加速すると考えられる。

The first practical mechanochemical Sonogashira protocol for polyaromatic halides



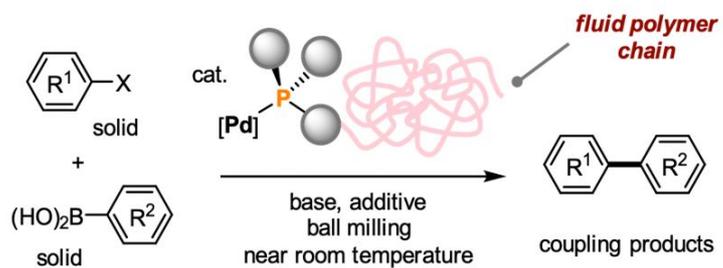
• excellent yield • short reaction time • broad scope • scalable • materials-oriented

(4) ポリマー添加による不溶性化合物のクロスカップリング反応の加速 (*Faraday Discuss.* **2023**, *241*, 104–113.)
 メカノケミカル条件下、様々な不溶性アリールハライドの鈴木カップリング反応が PTFE を添加することで大幅に加速することを見出した。



(5) メカノケミカル合成条件に特化した触媒の開発 (*J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 6823–6837.)
 柔軟なポリエチレングリコール (PEG) 鎖を結合したホスフィン配位子を用いると、メカノケミカル鈴木-宮浦クロスカップリング反応が劇的に加速することを見出した。特に、室温に近い条件下においても、幅広い基質に対して効率良く反応が進行した。また、これまでの研究で最適とされていた Buchwald 型配位子 SPhos と比較して、多くの反応例で 1.5 倍から 50 倍程度の収率向上効果が見られた。触媒の PEG 鎖が、触媒が固体に取り込まれて失活することを防ぐからだと考えられている。

Mechanochemistry-directed ligand design for efficient catalysis



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kubota Koji, Baba Emiru, Seo Tamae, Ishiyama Tatsuo, Ito Hajime	4. 巻 18
2. 論文標題 Palladium-catalyzed solid-state borylation of aryl halides using mechanochemistry	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 855 ~ 862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.18.86	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gao Pan, Jiang Julong, Maeda Satoshi, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 61
2. 論文標題 Mechanochemically Generated Calcium Based Heavy Grignard Reagents and Their Application to Carbon-Carbon Bond Forming Reactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202207118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202207118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takahashi Rina, Gao Pan, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 14
2. 論文標題 Mechanochemical protocol facilitates the generation of arylmanganese nucleophiles from unactivated manganese metal	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 499 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2SC05468J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kubota Koji, Seo Tamae, Ito Hajime	4. 巻 241
2. 論文標題 Solid-state cross-coupling reactions of insoluble aryl halides under polymer-assisted grinding conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Faraday Discussions	6. 最初と最後の頁 104 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2FD00121G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isshiki Ryota, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 -
2. 論文標題 Solid-state Silver-catalyzed Ring-opening Fluorination of Cyclobutanols Using Mechanochemistry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2021-9599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seo Tamae, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 145
2. 論文標題 Mechanochemistry-Directed Ligand Design: Development of a High-Performance Phosphine Ligand for Palladium-Catalyzed Mechanochemical Organoboron Cross-Coupling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 6823 ~ 6837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.2c13543	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Koji, Ito Hajime, Kondo Keisuke, Seo Tamae	4. 巻 -
2. 論文標題 Insight into the Reactivity Profile of Solid-State Aryl Bromides in Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Using Ball Milling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1748-3797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gao Yunpeng, Feng Chi, Seo Tamae, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 13
2. 論文標題 Efficient access to materials-oriented aromatic alkynes via the mechanochemical Sonogashira coupling of solid aryl halides with large polycyclic conjugated systems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 430 ~ 438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC05257H	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Koji, Endo Tsubura, Uesugi Minami, Hayashi Yuta, Ito Hajime	4. 巻 15
2. 論文標題 Solid State C-N Cross Coupling Reactions with Carbazoles as Nitrogen Nucleophiles Using Mechanochemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemSusChem	6. 最初と最後の頁 e202102132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cssc.202102132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Rikuro, Seo Tamae, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 11
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Solid-State Polyfluoroarylation of Aryl Halides Using Mechanochemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 14803 ~ 14810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c03731	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Rina, Hu Anqi, Gao Pan, Gao Yunpeng, Pang Yadong, Seo Tamae, Jiang Julong, Maeda Satoshi, Takaya Hikaru, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 12
2. 論文標題 Mechanochemical synthesis of magnesium-based carbon nucleophiles in air and their use in organic synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26962-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Takumi, Shishido Ryosuke, Kubota Koji, Ito Hajime	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of hydrosilylboronates via the monoborylation of a dihydrosilane Si-H bond and their application for the generation of dialkylhydrosilyl anions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 11799 ~ 11804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC01440D	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Koji, Miura Daiyo, Takeuchi Takumi, Osaki Shun, Ito Hajime	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthesis of Chiral α -Amino Tertiary Boronates via the Catalytic Enantioselective Nucleophilic Borylation of Dialkyl Ketimines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 6733 ~ 6740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c01689	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Koji, Toyoshima Naoki, Miura Daiyo, Jiang Julong, Maeda Satoshi, Jin Mingoo, Ito Hajime	4. 巻 60
2. 論文標題 Introduction of a Luminophore into Generic Polymers via Mechanoradical Coupling with a Prefluorescent Reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 16003 ~ 16008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202105381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 久保田浩司
2. 発表標題 有機合成化学の ”メカノ化”
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久保田浩司
2. 発表標題 固相メカノ有機合成化学の開拓と展開
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 久保田浩司
2. 発表標題 マクロとミクロをつなぐメカノ有機合成
3. 学会等名 2022年度第二回有機金属若手研究者の会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koji Kubota
2. 発表標題 Mechano-driven main group organometallic chemistry
3. 学会等名 The 11th Singapore International Chemistry Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koji Kubota
2. 発表標題 Mechanoredox Catalysis: Force-Induced Charge Transfer Catalysis for Organic Synthesis
3. 学会等名 International Symposium on Innovative Reactions through Controlling Electrons (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koji Kubota
2. 発表標題 Mechanochemistry-Oriented Reaction Design for Innovative Organic Transformations
3. 学会等名 錯体化学会 第72回討論会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koji Kubota
2. 発表標題 Solid-state cross-coupling reactions of insoluble aryl halides under polymer-assisted grinding conditions
3. 学会等名 Faraday Discussion -Mechanochemistry: fundamentals, applications and future (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田 浩司・高橋 里奈・Pan Gao・Yunpeng Gao・Angi Hu・Yadong Pang・瀬尾 珠恵・Julong Jiang・前田 理・高谷 光・伊藤 肇
2. 発表標題 有機マグネシウムおよびカルシウム求核剤のメカノケミカル合成と有機合成への応用
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koji Kubota
2. 発表標題 Mechanoradical Cross-Coupling with Polymers
3. 学会等名 10th International Conference on Mechanochemistry and Mechanical Alloying (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田 浩司
2. 発表標題 空気下における有機マグネシウム試薬のメカノケミカル合成と有機合成への応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田 浩司
2. 発表標題 ミクロとマクロをつなぐメカノ合成化学
3. 学会等名 ハイブリッド触媒 - 分子合成オンデマンドを実現するハイブリッド触媒系の創製- 若手道場オンライン (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koi Kubota, Ryosuke Shishido, Minami Uesugi, Rikuro Takahashi, Tsuyoshi Miya, Tatsuo Ishiyama, Hajime Ito
2. 発表標題 General synthesis of trialkylsilylboranes and their use as silicon nucleophiles
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Kubota, Yadong Pang, Akira Miura, Hajime Ito
2. 発表標題 Mechanoredox catalysis for small organic molecule activation
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田 浩司
2. 発表標題 固体メカノケミストリー -有機合成の刷新を目指して-
3. 学会等名 日本プロセス化学会2021 ウィンターシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田 浩司
2. 発表標題 物理的な力を駆動力とする有機合成反応の開発
3. 学会等名 第七回北海道大学部局横断シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Kubota, N. Toyoshima, D. Miura, J. Julong S. Maeda, J. Mingoo, H. Ito
2. 発表標題 Introduction of a Luminophore Into Generic Polymers via Mechanoradical Coupling Reactions
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田 浩司
2. 発表標題 メカノケミカル固体有機合成：進展と展望
3. 学会等名 第三回有機化学学生ウェビナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Kubota
2. 発表標題 Mechanochemistry for Molecular Synthesis
3. 学会等名 Kanazawa University Sakigake Project 2020 Seminar: 4th Ohmiya Lab and Takeda Virtual Symposium (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Kubota
2. 発表標題 Tackling Solubility Issues in Organic Synthesis
3. 学会等名 Joint Symposium of Engineering Information Science WPI-ICReDD in Hokkaido University (招待講演)
4. 発表年 2021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
研究分担者	S I D O R O V P A V E L (SIDOROV PAVEL) (30867619)	北海道大学・化学反応創成研究拠点・准教授 (10101)	

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
---------	---------