

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：82626

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14666

研究課題名(和文)CO₂の連続吸収・反応プロセスによるウレア・ウレタン誘導体原料のフロー合成研究課題名(英文)Continuous flow process for isopropenyl carbamate synthesis from CO₂ utilizing sequential absorption and reaction

研究代表者

市塚 知宏 (Ichitsuka, Tomohiro)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・研究員

研究者番号：50783924

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)：N-アリアルアミドは、医薬品や機能性化学品として重要な化合物である。その合成には、縮合剤を用いるアミド化反応が主に採用されており、大量の廃棄物を生じることが問題となっている。本研究では、カルボン酸イソプロペニルエステルの触媒的な活性化を経る、N-アリアルアミドの環境調和型合成法を開発した。固体酸触媒であるH-モンモリロナイトの存在下、このエステルとアリアルアミンを反応させたところ、対応するN-アリアルアミドが高収率で得られることを見出した。この反応は、広い基質適用範囲を示し、かつ簡便な精製操作で高純度な生成物が得られるなど、汎用性と省廃棄物性に優れた合成法である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

N-アリアルアミドは、医薬品やその合成中間体として重要な化合物である一方で、製造時に大量の廃棄物を生じることが問題となっている。これは、現行の合成反応が多くの副原料を要すること、その副原料に由来する多くの副産物を生じること、その副産物を除去するための精製操作に多くのエネルギーと資源を要すること、に起因する。本研究で見出した反応は、副原料を用いずに少量の固体触媒のみを作用させてN-アリアルアミドを合成する方法であるため、廃棄物発生量を低く抑えることができる。環境負荷が低減されることで、製造プロセスの省エネ化や低コスト化が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Existing methods for the catalytic synthesis of N-arylamides are limited by a narrow substrate scope, high catalyst costs, and complicated purification processes of products. To overcome these limitations, this study developed an eco-friendly method for the synthesis of N-arylamides using isopropenyl esters. Isopropenyl esters activated using heterogeneous acid catalysts reacted smoothly even with less reactive arylamines to afford N-arylamides in high yields. This method exhibits a wide substrate scope and is applicable to the synthesis of various N-arylamides (31 examples, up to 99% yield). The developed method enabled to obtain high-purity products with a facile work-up procedure, and showed excellent PMI values due to the reduction of chemical waste.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アミド化反応 固体酸触媒 環境調和型合成 アミド エステル アリアルアミン プロセス化学

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ウレア・ウレタン誘導体は、医薬品や機能性化学品において重要な化合物群であり、その主な合成原料はイソシアネート ($R-N=C=O$) である。しかし、イソシアネートは、製造法が危険で環境負荷が高く、猛毒かつ不安定で取り扱いも難しい。よって、これに代わる、簡便に合成でき、取り扱いも容易な新たな合成原料が望まれている。そこで申請者は、カルバミン酸イソプロペニルに着目した。このカルバミン酸イソプロペニルは、安定かつ適度な反応性も有するため、適切な反応条件下でウレア・ウレタン誘導体へと簡便に変換できる。ただし、その合成法は未だ十分に整備されていない。本研究課題では、イソシアネート代替品として有望なカルバミン酸イソプロペニルの、安全で環境調和型の合成法を開発する。

研究代表者は、アミンと CO_2 、プロピンの3成分付加反応に着目した。この反応では、アミンと CO_2 の付加反応によりカルバミン酸が生じ (Step 1: CO_2 吸収)、続いて中間体 2 がプロピンへ求核付加することで目的物が生成する (Step 2: 触媒反応)。これは、副産物を生じずに CO_2 を有用な合成原料へと変換できる環境調和型の手法である。ただし、多成分反応の反応制御が難しいことに起因して、反応時に高圧 CO_2 を必要とする、適用できる基質が一部の2級アミンに限られるなど、実用性の面で多くの問題を残す。

2. 研究の目的

本研究の目的は、有望な合成原料であるカルバミン酸イソプロペニルの実用性の高い合成法として、アミンと CO_2 、プロピンの触媒的な付加反応を開発することである。一つの反応器を用いる従来の手法では、多成分反応の制御が難しく、反応条件や適用基質の制限を招いていた。そこで本研究では、まず本反応を構成する2つの付加反応について別個に最適化を行い、それぞれを精密制御する手法を確立する。次に、2つの付加反応を連続的に実施するために、連続反応の実施に適したフローリアクターを用いた反応開発を進める。最終的に、各反応を別個に精密制御しつつ連続的に実施できる連結型フローリアクターを構築し、 CO_2 を原料とした合成原料3の連続合成法の開発を進める。

3. 研究の方法

本研究課題では、研究代表者が取り組んできた連結型フローリアクターによる反応制御法を用いて、この3成分付加反応を精密制御することで実用性の高い合成法を開発する。まず、本反応を構成する①アミンと CO_2 の付加反応 (CO_2 吸収) と、②中間体とプロピンの付加反応 (触媒反応) について、フロー精密合成を基盤とした最適化を進める。続いて①と②を連結した連続吸収・触媒反応プロセスを構築する。本研究成果をもとに開発を進めることで、 CO_2 を原料とした機能性化学品原料の連続合成を可能とする基盤技術が提供できると考えた。

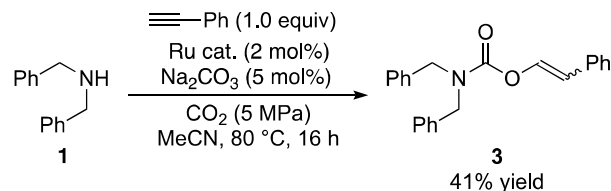
4. 研究成果

(1) カルバミン酸イソプロペニルのフロー合成

まず、アミンと CO_2 との付加反応における生成物選択性を制御する手法の探索を進めた。低圧 CO_2 下におけるこの付加反応は、カルバミン酸(目的中間体)よりも低反応性・難溶性のカルバミン酸塩を与えやすい。そこで申請者は、溶媒との水素結合を介して中間体の安定化を図ることで、低圧 CO_2 下でも目的中間体を優先的に調製できると考えた。各種検討の結果、高い水素結合受容能を有する極性溶媒を用いることで、常圧の CO_2 下でもカルバミン酸を高い選択性で調製できることを見出した。

次に、カルバミン酸とプロピンの付加反応に有効な触媒の開発を行った。今後のフロー反応開発への展開を念頭に、フロー法での使用に有利な固体触媒の探索を進めた。アルキンの活性化に有効な遷移金属触媒を中心に検討した結果、今回新たに開発した固定化 Ru 触媒が本反応に有効であることを見出した (Scheme 1)。さらに本触媒は、従来の均一系 Ru 錯体触媒と比べて3倍程度の高い触媒回転数 TON を示した。

これらの結果をもとにフロー合成への展開を試みた。しかし、中間体の不安定性に起因した課題が明らかとなり、当初期待していたような成果が得られていない。今後は、反応プロセスや触媒の設計を見直すなどして、課題解決に取り組んでいく。



Scheme 1.

(2) カルボン酸イソプロペニルの触媒的アミド化反応

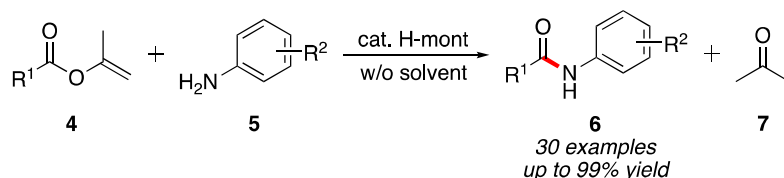
カルボン酸イソプロペニルエステルの触媒的な活性化法を見出し、それを利用することで *N*-アリールアミドの触媒的な合成法を開発することに成功した。

N-アリールアミド化合物は、医薬品や機能性化学品、及びこれらの合成中間体として重要な化合物である。現在、その工業的な合成法としては、化学量論量以上の縮合剤や添加剤を用いる方法

が主に用いられている。この方法は、縮合剤等に由来する大量の廃棄物が生じるため、より環境調和性の高い合成法が求められている。近年、縮合剤を用いずにカルボン酸やエステルを直接的にアミドへと変換する触媒反応がいくつか開発されている。ただし、これらの触媒反応も、いくつかの課題を抱えており（基質適用範囲の制約、高い触媒コスト、煩雑な後処理操作）改良の余地があった。

酸触媒を用いてカルボン酸イソプロペニルエステル(4)を求電子的に活性化できれば、反応性の低いアリアルアミン(5)とも速やかに反応し、対応する *N*-アリアルアミド(6)が効率よく得られると考えた (Scheme 2)。そこで、安息香酸イソプロペニルと *p*-アニシジンの反応をモデルとして、アミド化反応に有効な酸触媒の探索を進めた。その結果、安価で入手容易な固体酸触媒である H-モンモリロナイトが高い触媒活性を示すことを見出した。また、この反応で生じる共生成物は低沸点のアセトン(7)のみであり、使用した H-モンモリロナイト触媒も容易に濾別することができる。そのため、本反応では、抽出分離やカラムクロマト精製を用いずに簡便な後処理操作(濾過、

洗浄など)のみで高純度な *N*-アリアルアミドを得ることが可能であった。本反応の基質適用範囲を調査したところ、本反応は高い官能基許容性を示し、様々な官能基を有する 30 種類以上の *N*-アリアルアミドが高収



Scheme 2.

率で合成できた。さらに、本反応を利用した医薬品や農薬の高効率合成にも成功している。

基質であるカルボン酸イソプロペニルエステル(4)は、カルボン酸とプロピンの触媒的な付加反応により簡便に調製することができる。この付加反応とアミド化反応を連続的に実施することも可能である。まず、固定化 Ru 触媒の存在下、*p*-トリル酢酸とプロピンを作用させることで対応する *p*-トリル酢酸イソプロペニルエステルを得た。続いて、この反応溶液を濾過・濃縮して得られた粗生成物へ、*p*-アニシジンと H-モンモリロナイトを加えて加熱攪拌することで、目的の *N*-アリアルアミドが収率 88% で得られた。この成果をもとにフロー合成技術などを用いて連続プロセスとすることで、カルボン酸から *N*-アリアルアミドアミドを連続的に合成することも可能になると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 市塚知宏、牧野貴至、石坂孝之 |
| 2. 発表標題 ビニルエステルの触媒的アミド化反応を利用したN-アリアルアミドの環境調和型合成 |
| 3. 学会等名 日本化学会第103春季年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

| | | |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------------|
| 産業財産権の名称 N-アリアルアミド化合物の製造方法 | 発明者 市塚知宏、牧野貴至、石坂孝之 | 権利者 国立研究開発法人産業技術総合研究所 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、2023-032578 | 出願年 2023年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計0件

〔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 |
|---------|---------|
| | |