



Title	Development of Palladium-Catalyzed Mechanochemical Cross-Coupling Reactions [an abstract of entire text]
Author(s)	瀬尾, 珠恵
Citation	北海道大学. 博士(工学) 甲第15419号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89909
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	SEO_Tamae_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学位論文の要約

博士の専攻分野の名称 博士 (工学)

氏名 瀬尾 珠恵

学位論文題名

Development of Palladium-Catalyzed Mechanochemical Cross-Coupling Reactions

(パラジウム触媒を用いたメカノケミカルクロスカップリング反応の開発)

従来の有機合成反応は、有機溶媒を用いた溶液状態で行われる。そのため、有害な有機溶媒由来の廃棄物が出る点や、不活性ガス下煩雑な操作を必要とすることが問題となる場合がある。また、有機溶媒に溶けない不溶性基質は反応に用いることができないという課題が残されている。もし有機溶媒を用いず固体状態で反応を行うことができれば、これらの問題を解決する有用な手法になることが期待される。固体反応を行う手法として、ボールミルという粉碎機を用いたメカノケミカル合成が近年注目されている。ボールミル装置を用いて外部から機械的な力を加えて反応を行うことで、固体同士の反応が可能になる。このメカノケミカル合成は、有害な有機溶媒が不要であるという利点に加えて、短時間かつ空気下で操作が可能であるため、操作の簡便性においても有用である。また、固体反応特有の新しい反応性や選択性の発現も期待される。しかし、メカノケミカル反応は溶液反応と比べるとまだ報告例も少なく、未開拓の領域であった。本研究では、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応をモデル反応として、メカノケミカル反応の有用性を示すことを目的として研究に取り組んだ。パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応は、非常に有用な結合形成反応であり、様々な生理活性化合物や、有機材料を合成する手法として広く用いられている。特に求核剤側にホウ素化体を用いた際には鈴木宮浦クロスカップリング反応、アリールアミンを用いた際には Buchwald-Hartwig アミノ化反応と呼ばれている。しかしいずれの反応も有機溶媒を用いた溶液系で行われるため、有機溶媒由来の廃棄物が出る、不活性ガス下操作する必要があるのであるなどの課題が残されていた。これまでにボールミルを用いたメカノケミカルクロスカップリング反応の報告例はあるものの、液体の基質や電子吸引性基を有するような活性の高い基質に限られているなど基質適用範囲に制限があり、汎用的な固体クロスカップリング反応の報告例はなかった。

私は本博士研究論文において、固体を含める様々な基質に適用可能な、環境調和型なクロスカップリング反応の開発を目指して検討を行った。さらに、固体クロスカップリング反応に着目して、その合成化学的な優位性や特徴を明らかにすることを目的とした。本論文は七章から構成されており、序論では研究背景、第一章から七章では研究成果を述べた。以降詳細を述べる。

第一章では、オレフィンを加えることによる汎用的な固体 C-N クロスカップリング反応の開発について述べた。固体基質に対して検討を行った場合には低収率だったのに対して、添加剤として 1,5-シクロオクタジエンを加えて反応を行うことで、ほぼ定量的に反応が進行することを見出した。本手法を用いることで 30 種類以上の幅広いトリアリールアミン化合物を合成することができ、初めての汎用的な固体 C-N クロスカップリング反応の開発に成功した。さらに、太陽電池ホール輸送材料の合成も行っており、溶液系よりも短時間かつ高収率で反応が進行することがわかった。

さらに第二章では、オレフィン添加による加速する固体鈴木宮浦クロスカップリング反応の開発について述べ

た。研究を始めた当初までに報告されていた、ボールミルを用いた鈴木宮浦クロスカップリング反応は、液体の基質や、活性の高い固体の基質に限られていた。これまでに汎用的な固体鈴木宮浦クロスカップリング反応の報告例はなかった。そこでまず固体の基質に対して検討を行ったところ、攪拌効率の低さから、低収率にとどまった。しかし、1,5-シクロオクタジエンを加えて反応を行うことで高収率で目的の化合物を得ることに成功した。本手法は幅広い基質に対して適用可能であり、グラムスケールでの合成も可能である。さらに透過型電子顕微鏡によるパラジウムナノ粒子の観察や、固体 NMR 測定、ESI-MS 測定を行うことで、オレフィン添加の役割についての考察を行っている。種々測定の結果から、オレフィン添加剤はパラジウム種に配位して安定化する役割があると考えている。しかし有機溶媒に溶けにくい難溶解性基質について本手法は適用できないという課題が残されていた。

そこで第三章では、外部からヒートガンを用いて加熱しながらボールミル反応を行う、加熱ボールミル法を開発することで、不溶性化合物へのカップリング反応を可能にした。ヒートガンの設定温度を 250 °C にしたときに、ジャーの内部が 120 °C 程度まで昇温し、この温度を維持したまま反応させることが可能である。また、ヒートガンの設定温度を変えることで、ジャーの内部温度を制御することもできる。加熱をしないボールミル条件下においては反応させることのできなかつた難溶解性化合物に対しても、短時間かつ高収率で反応が進行する。本手法を用いることで、これまでに溶液系では基質として用いられてこなかつた不溶性化合物に対してカップリング反応を行うことができるようになり、これまで未踏であつた新しいケミカルスペースの探求が可能となつた。

第四章では、ポリマー添加剤を加えることで、不溶性化合物へのクロスカップリング反応の効率が向上したことを見出した。ポリマーとして、ポリテトラフルオロエチレン(PTFE)を加えて高温ボールミル条件下反応を行った。ポリマー添加の効果についての詳細についてはわかつていないが、SEM 画像から、PTFE と固体基質がボールミル条件下でマイクロメートルオーダーでより均一に混合されていることが明らかとなり、PTFE は固体基質の分子間相互作用を部分的に弱める役割があると推測される。

第五章では、メカノケミカルクロスカップリング反応をより温和に進行させるために、メカノケミカル条件下において効果的に作用する新規メカノ触媒の開発について報告した。具体的には配位子にポリマー鎖を導入することで、メカノケミカル鈴木宮浦クロスカップリング反応において従来の触媒を上回る高い触媒活性を示すことを見出した。従来の最適配位子を用いた際には全く反応が進行しない基質に対しても、メカノ触媒を用いることでほぼ定量的に目的の化合物を得ることに成功している。さらに DSC 測定、PXRD、固体 NMR や TEM 測定を行うことで配位子の PEG 鎖の役割についての考察を行った。種々測定の結果、PEG 鎖により形成された流動相と固体基質の結晶性部分との相分離構造が形成され、パラジウム種が固体基質に取り込まれにくくなることで、パラジウムブラックへの失活が抑制されていることが実験から示唆されている。また、反応性の高い流動相には必ずパラジウム活性種が存在しているため、効率よく反応が進行したと考えられる。本研究により、メカノケミカル条件に特化した配位子設計のための重要な知見が得られ、さらなる産業や工業の発展への貢献が期待される。

第六章では、メカノケミカル反応特有の選択性の発現に成功した。すなわち、系中での結晶化を利用したメカノケミカルモノアリアル化反応の開発について述べた。二か所の反応点を有する基質では、溶液条件下反応を行った場合には、混合物が得られる。それに対してメカノケミカル条件下においては、液体の基質に対して、モノアリアル化体が固体である場合、固体の反応性の低さから、モノアリアル化体が選択的に得られると予想された。種々検討を行った結果、メカノケミカルモノアリアル化反応の開発に成功し、90:10 以上の高い選択性でモノアリアル化体を得ることに成功した。それに対して溶液条件では混合物が得られる。さらに反応後のクルードに対して、PXRD 測定を行ったところ、モノアリアル化体のピークを観察することができた。この結果から、今回の推定しているメカニズムを支持する結果が得られた。また本手法を用いることで、ワンポットで異なる 2 種類のボロン酸を導入し、市販されている基質から簡便に生理活性化合物を合成することもできた。

第七章では、メカノレドックス/ニッケル協働触媒による機械的な力を駆動力としたクロスカップリング反応の開発について述べた。この反応では、ボールミルの機械的な力により歪んだ圧電材料が一電子酸化還元を制御す

る触媒として機能する。本研究では、このメカノレドックス触媒とニッケル触媒が協働して作用するメタラメカノレドックス触媒を開発し、機械的な力により駆動するクロスカップリング反応の開発に成功した。具体的には、ニッケル触媒と、圧電材料としてチタン酸バリウム存在下、アリールハライドとアミンを用いて反応を行うことで、アリールアミノ化体が得られることを見出した。本手法は幅広い基質に対して適用可能であり、遊星ボールミルを用いることで、10 グラム以上の大スケール合成にも成功している。また、本手法を用いることで生理活性化合物の合成中間体を効率よく合成することが可能である。さらに、エネルギー移動が起こるために溶液系では反応させることが難しいとされている、 π 共役系の大きな基質についても、メカノケミカル条件下では高収率で反応が進行する。また、溶媒に溶けにくい基質に関しても、溶解性の低さから溶液系では全く反応が進行しないのに対して、メカノケミカル条件下では反応が進行することがわかっている。本手法はフォトレドックス触媒の代替手法となることが期待される。

本学位論文では、従来の溶液系での有機合成反応における、有害な有機溶媒を必要とする、不活性ガス下操作する必要がある、溶けない化合物は反応に使えないなど問題に対して、メカノケミカル合成が一つの有力な解決策になることを示すことができた。