

イソインドール類の高収率 製造方法

研究者：宇都宮大学大学院工学研究科

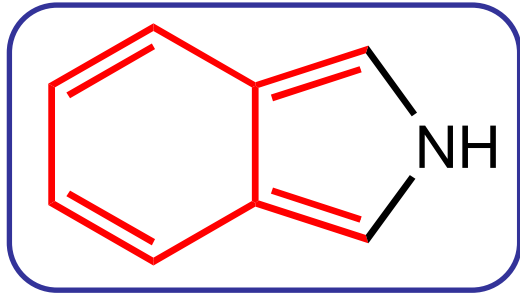
物質環境化学専攻

超分子化学講座 助教 伊藤 智志

膜反応工学講座 助教 佐藤 剛史

膜反応工学講座 教授 伊藤 直次

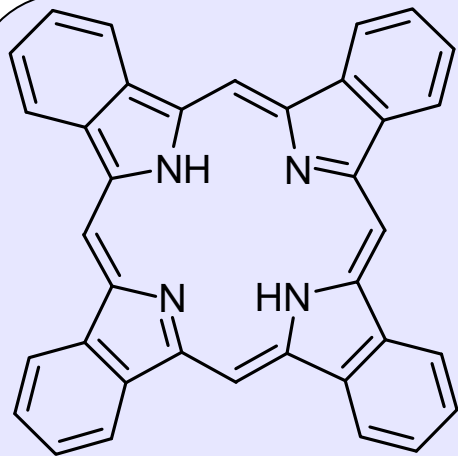
イソインドールについて



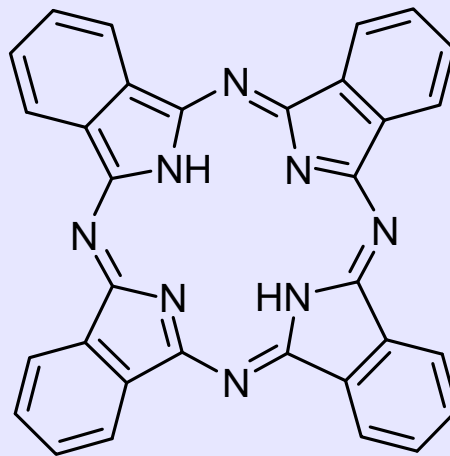
- ・天然物中に多く存在する
インドールの構造異性体
- ・薬剤(麻酔・鎮静剤)、
蛍光ラベリング剤として有用
- ・多量体も様々な用途がある



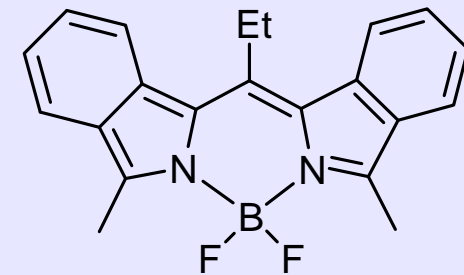
多量体の例



テトラベンゾポルフィリン



フタロシアニン



ピロメテン



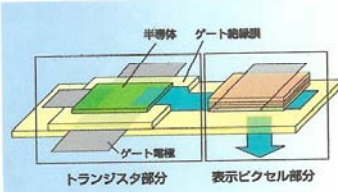
発表者の以前の研究

三菱化学の次世代ディスプレイ材料

有機半導体材料

三菱化学では大面積、フレキシブル素子に利用可能な塗布型有機半導体材料の開発を進めています。

素子構成例



アプリケーション例

アプリケーション	移動度 (cm ² /Vs)	
電子ペーパー (静止画)	0.01	E-Ink, LCD等
電圧駆動型ディスプレイ (動画)	0.3	LCD
電流駆動型ディスプレイ (動画)	0.5	有機EL
ICタグ	0.3	バーコード代替

特長

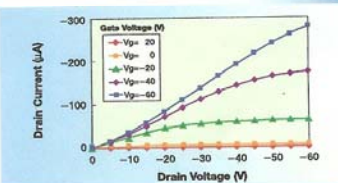
- 塗布、低温プロセスで製膜可能
- 高移動度 $\sim 1.4 \text{ cm}^2/\text{Vs}$
- 高耐久性

三菱化学は、高い耐久性と、塗布型で世界最高の移動度をもつ有機半導体材料の開発に成功しました。

有機半導体の性能比較

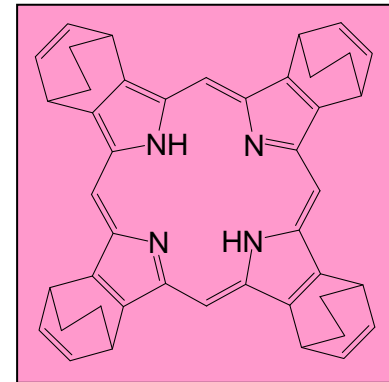
特性	今回開発品	ベンタセン	ポリチオフェン
塗布製膜性	○	×~△	○
耐久性	○	△	△
移動度 (cm ² /Vs)	~ 1.4	~ 3 (蒸着)	~ 0.2
オンオフ比	○	○	○
V _t シフト	○	△	△

トランジスタ特性

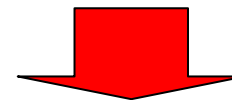


2006 SID展にてデモ素子展示予定

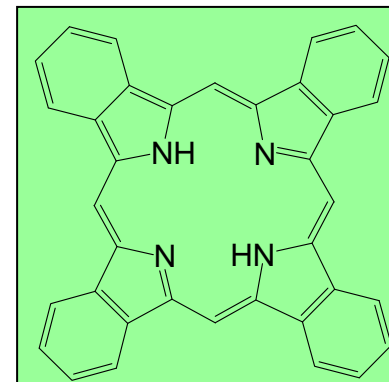
三菱化学株式会社 株式会社 三菱化学科学技術研究センター



各種有機溶媒
に可溶



粉末のまま加熱
(200°C)



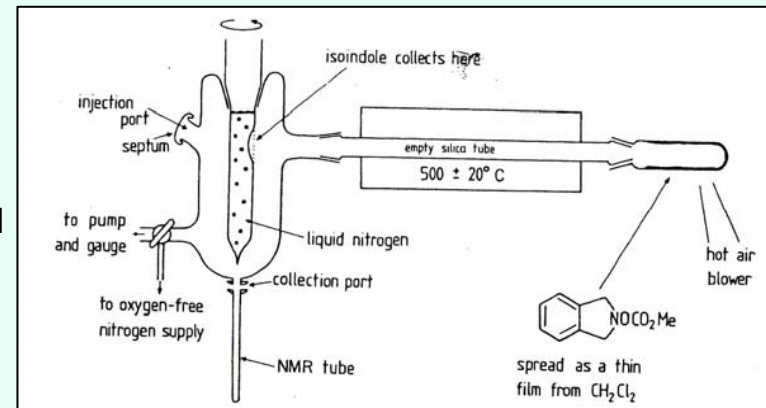
あらゆる溶媒
に難溶

S. Ito, T. Murashima, H. Uno, N. Ono,
Chem. Commun., 1661-1662, 1998.

塗布型有機半導体として最高の性能
(三菱化学:2006年5月プレス発表)

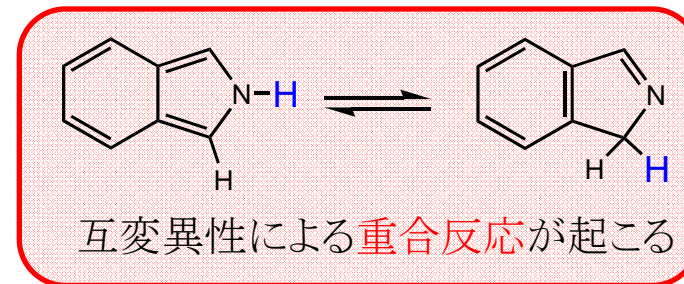
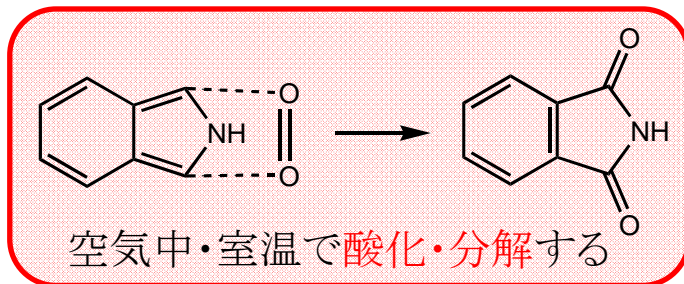
塗布型有機薄膜を用いた太陽電池
(ERATO中村プロジェクト)

イソインドールの合成法



[参考文献] R. Bonnett, S.A. North, M.E. Mann. *Academic Press, New York*, 1981, 29, 341-399.

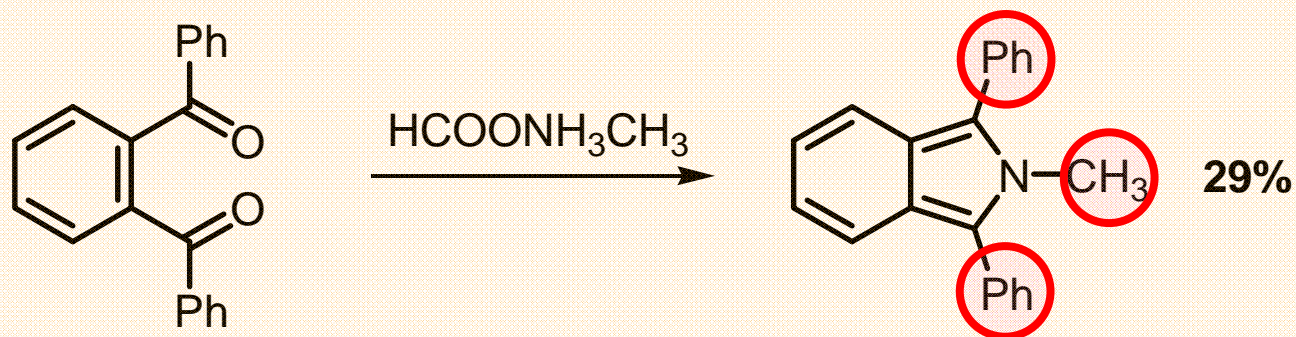
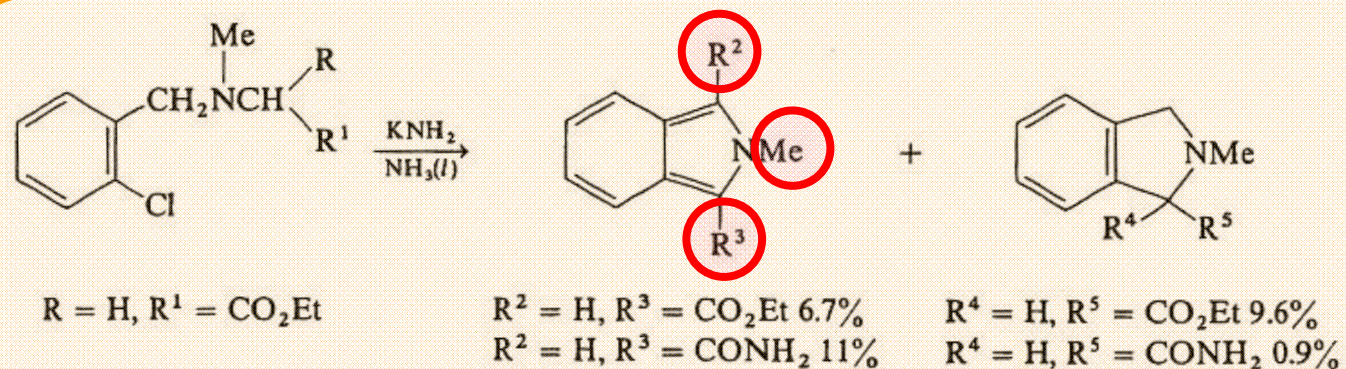
有機合成の反応条件としては非常に厳しい



エキソメチレン構造は反応性が非常に高く不安定

イソインドール類の合成は非常に困難

イソインドール誘導体の合成例

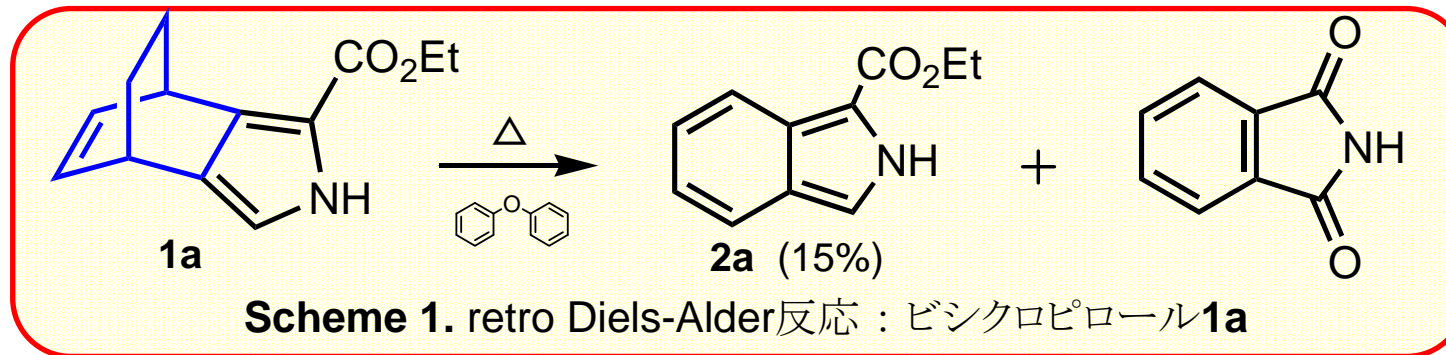
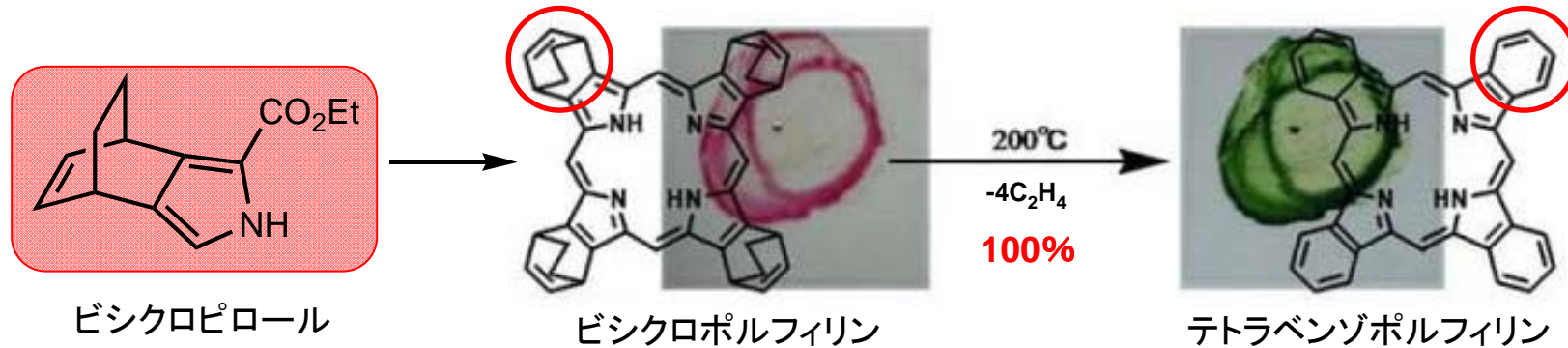


[参考文献] J. C. Emmett, W. Lwowski, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 1011.

I. Ahmed, G. W. H. Cheeseman, B. Jaques, R. G. Wallace, *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2255.

ベンゾポルフィリンやポリマー等への変換が不可能

retro Diels-Alder反応



[参考文献] H. Uno, S. Ito, M. Wada, H. Watanabe, M. Nagai, A. Hayashi, T. Murashima, N. Ono. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 4347-4355

酸化による分解反応が進行してしまう(脱酸素が困難)

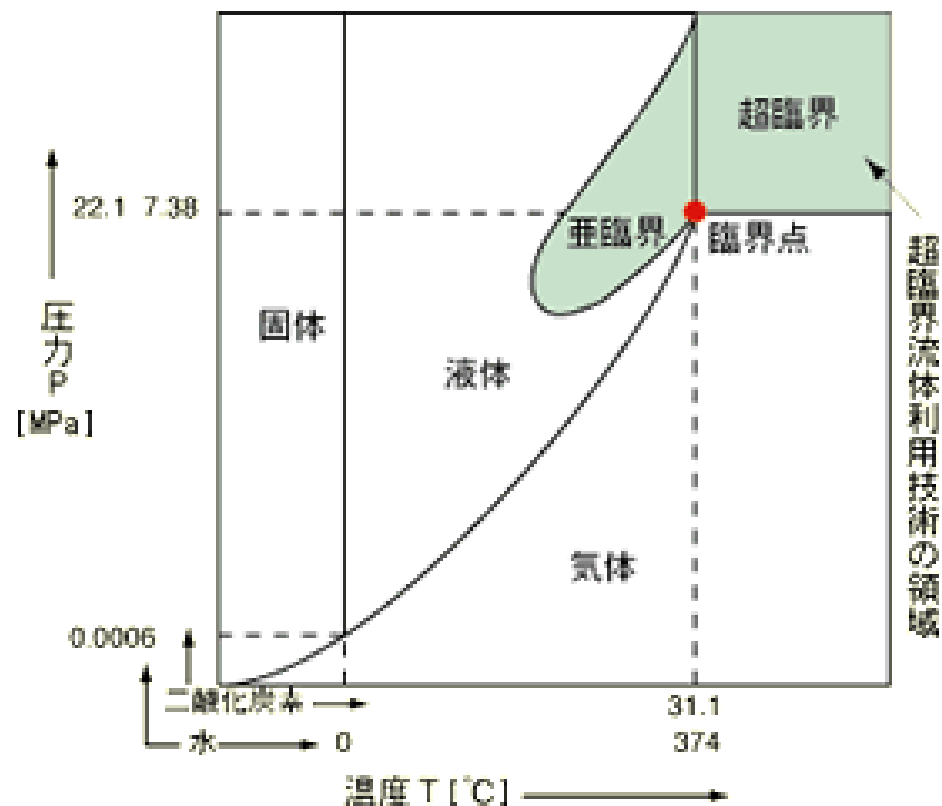
→ 脱酸素が容易な二酸化炭素に着目

超臨界二酸化炭素について

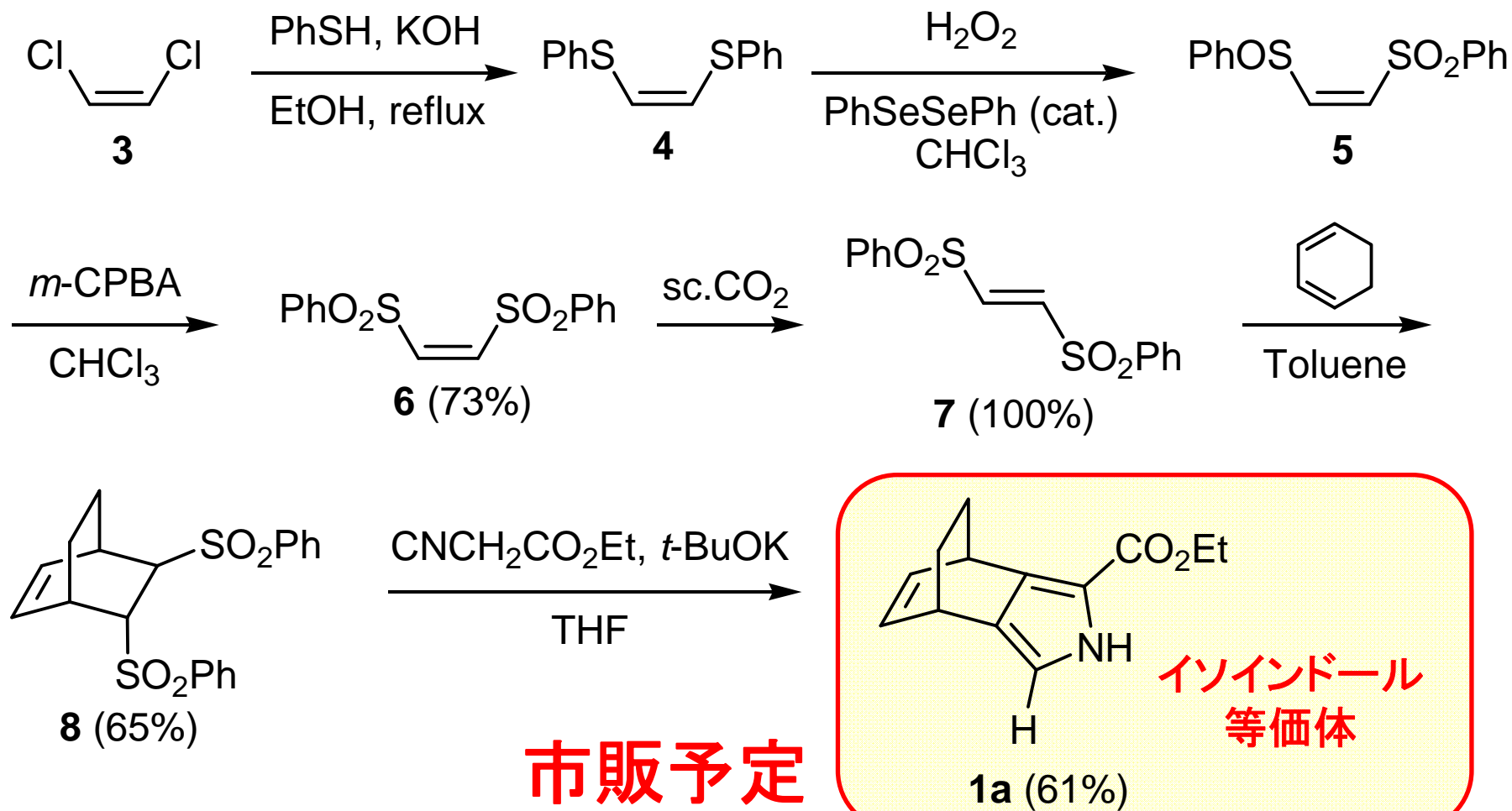
超臨界流体とは、臨界点を超えた状態にあり、通常の気体、液体とは異なる性質を示す流体。

気体の性質(拡散性)
+
液体の性質(溶解性)

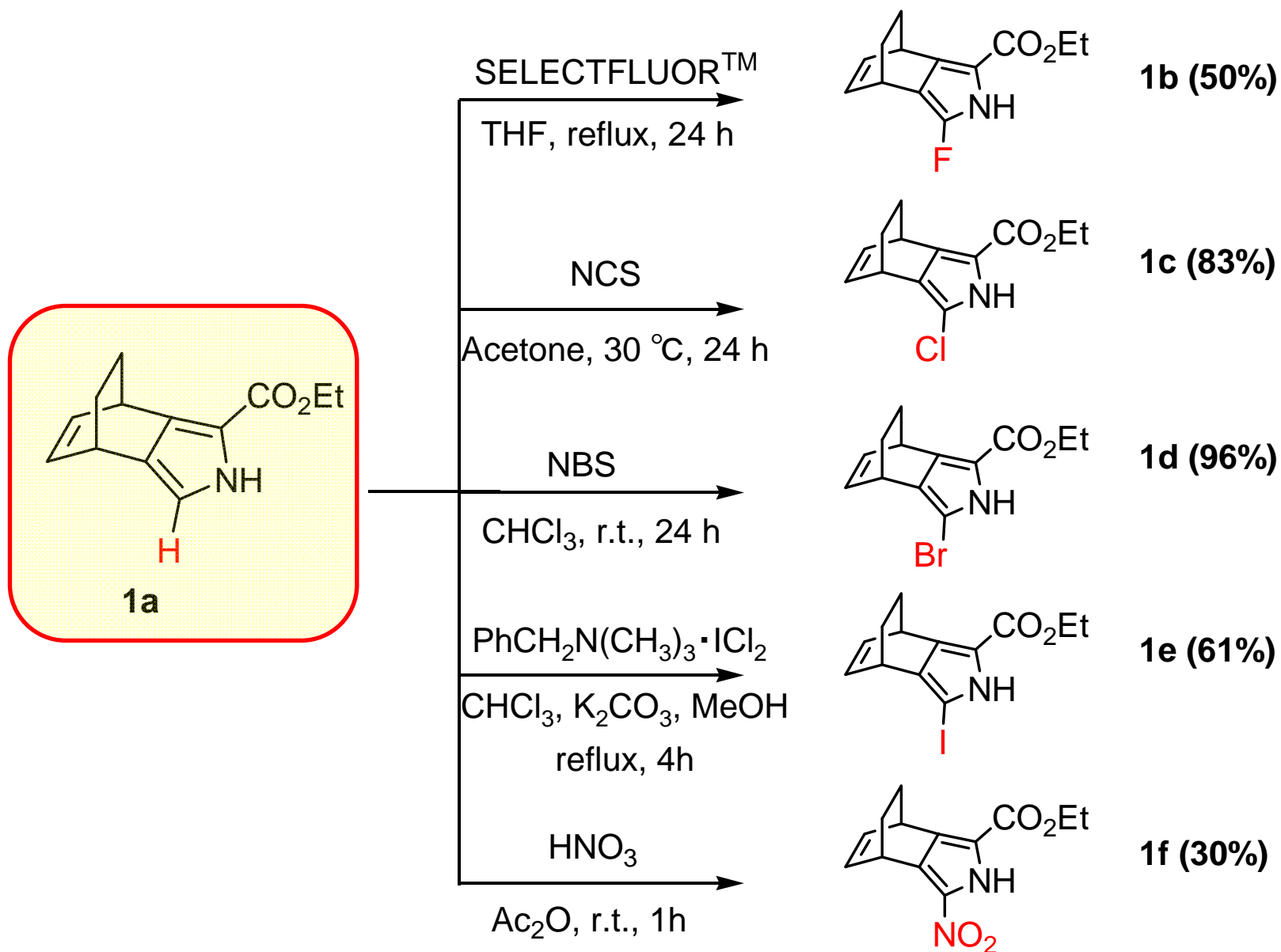
完全に脱気、均一に反応



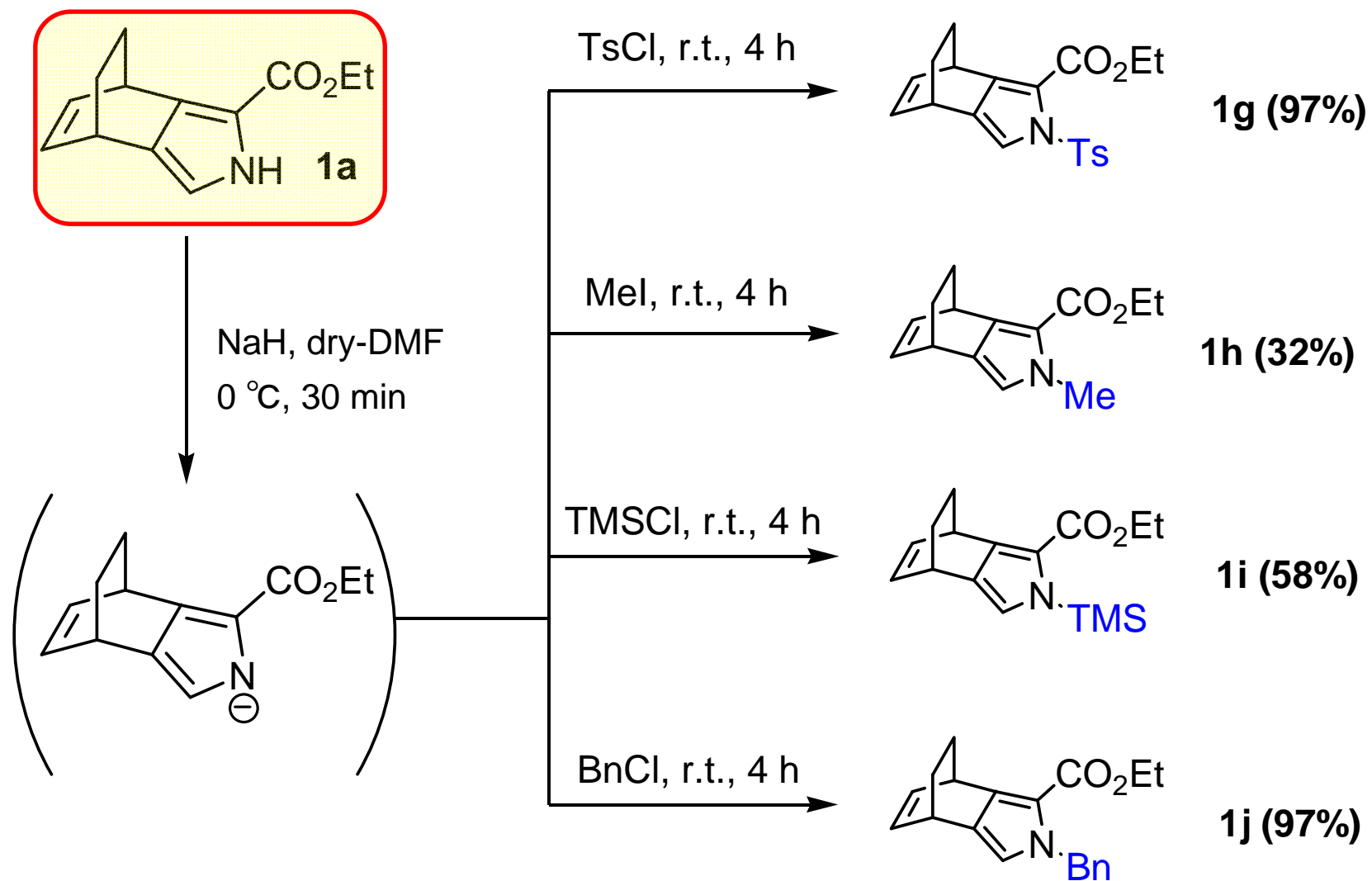
ビスクロピロール(=イソインドール等価体)の合成



ビシクロピロール誘導体の合成例(1)



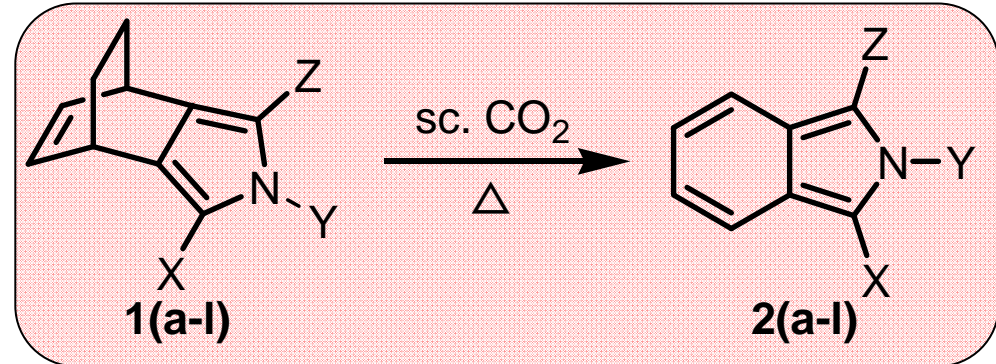
ビスクロピロール誘導体の合成(2)



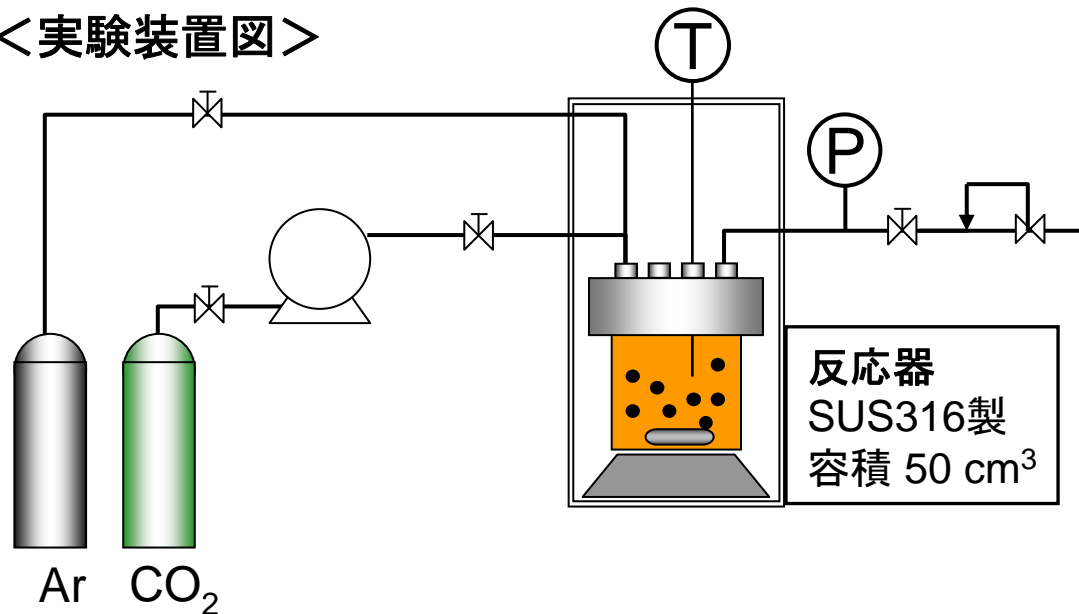
超臨界二酸化炭素装置

<実験方法>

ビスクロピロール 50 mg
CO₂で置換 (0.1~20 MPa)
反応温度まで加熱。
圧力を20 MPaまで上げ、
反応時間の測定を開始。
反応終了後、¹H NMRを測定



<実験装置図>



実験結果(1)

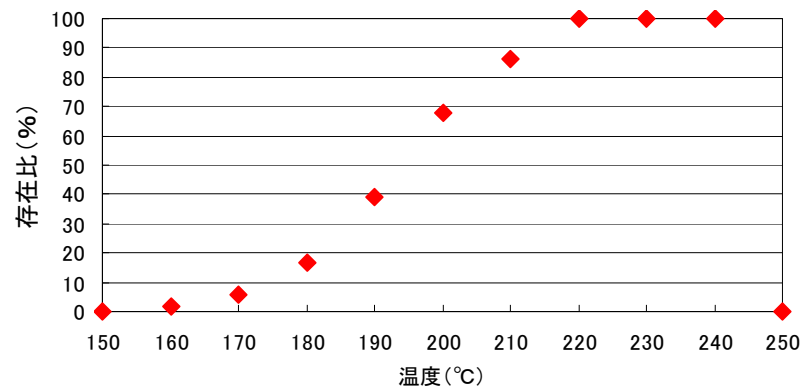
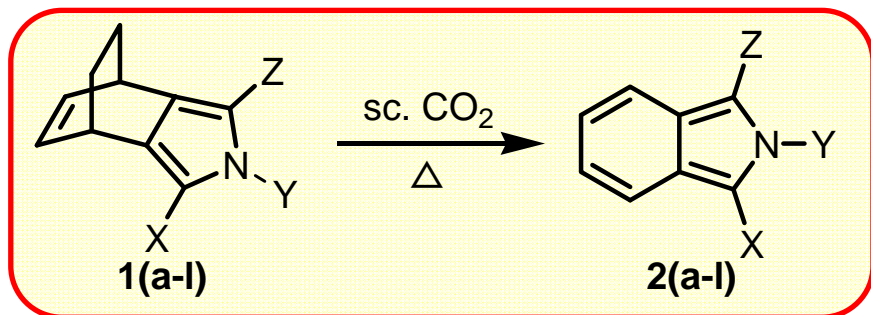
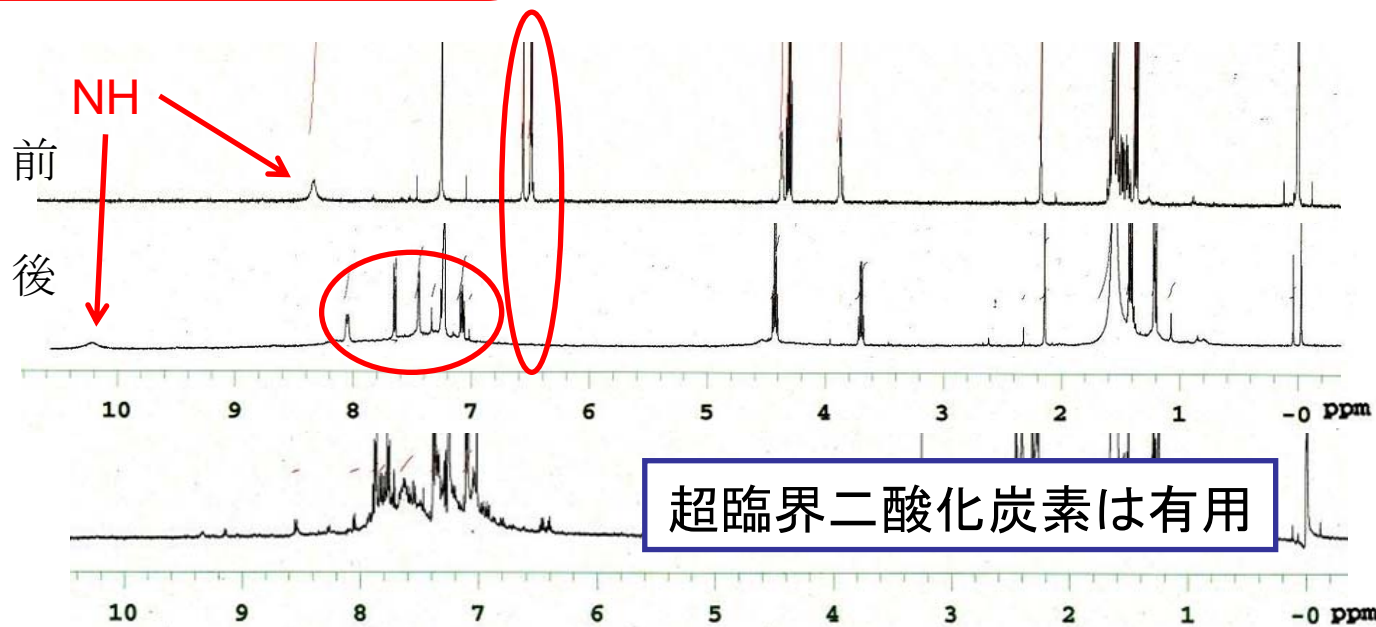


Fig 1. イソインドール2aの存在比と温度変化の関係

a: X=Y=H
 Z=CO₂Et
 220 °C, 60 min
 20 MPa



超臨界二酸化炭素は有用

¹H NMR (500 MHz) in CDCl₃

- 150 °C以下では反応が進行しない
- 220 °Cでイソインドール2aの**存在比100%**
- 250 °C以上ではイソインドール2aが得られない

実験結果(2)

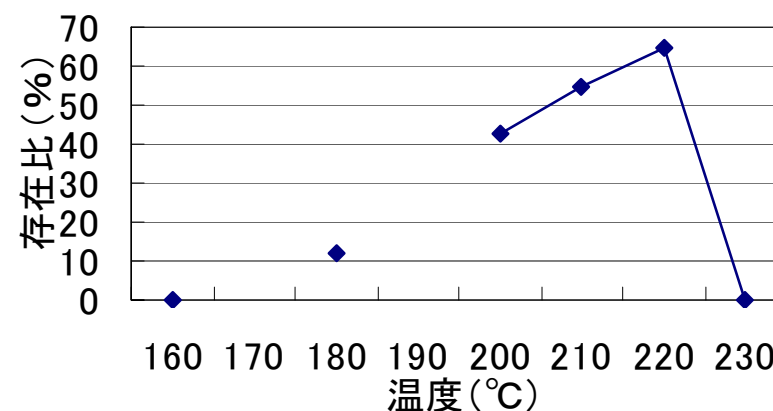
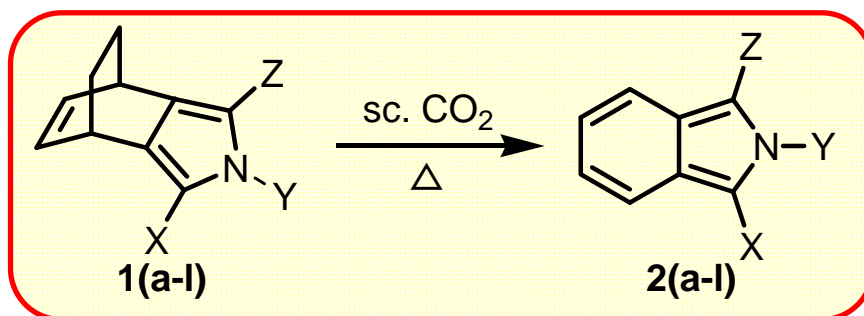
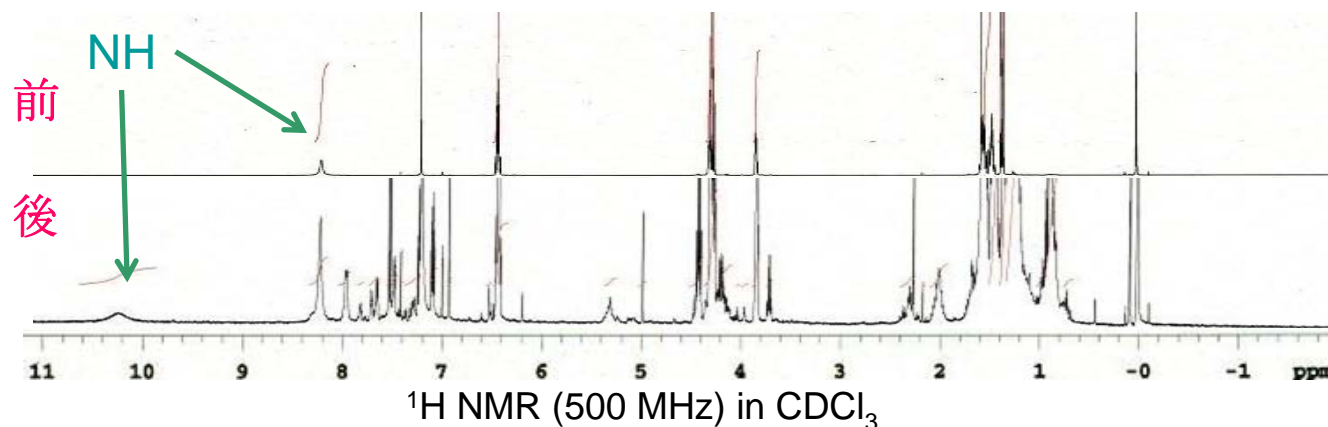


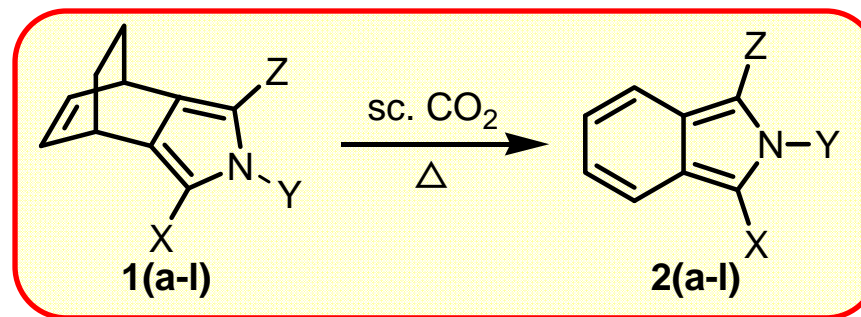
Fig 2. イソインドール2cの存在比と温度変化の関係

c: X=Cl Y=H
Z=CO₂Et
200 °C, 60 min
20 MPa

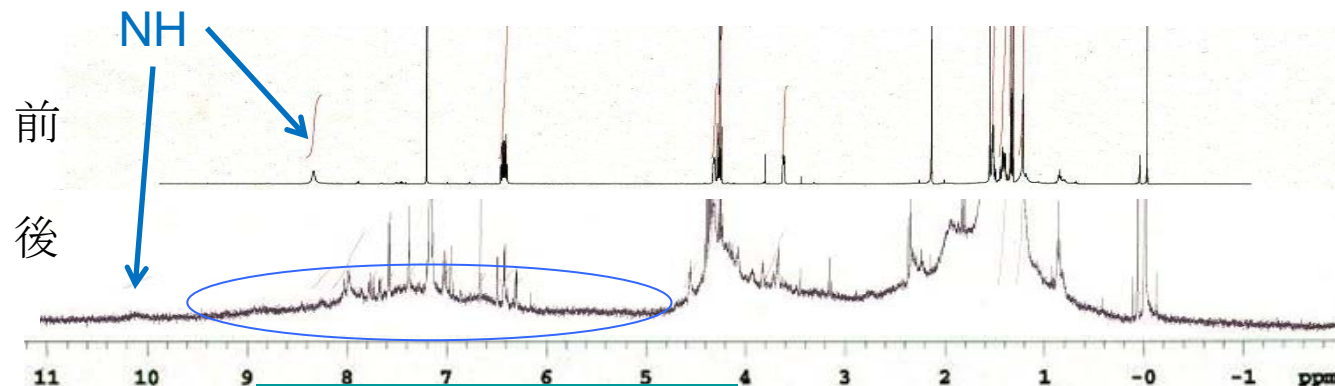


- 160 °C以下では反応は進行せず
- 220 °Cでイソインドール2cの存在比が最高値65%
- 230 °Cではイソインドール2cが得られない

実験結果(3)

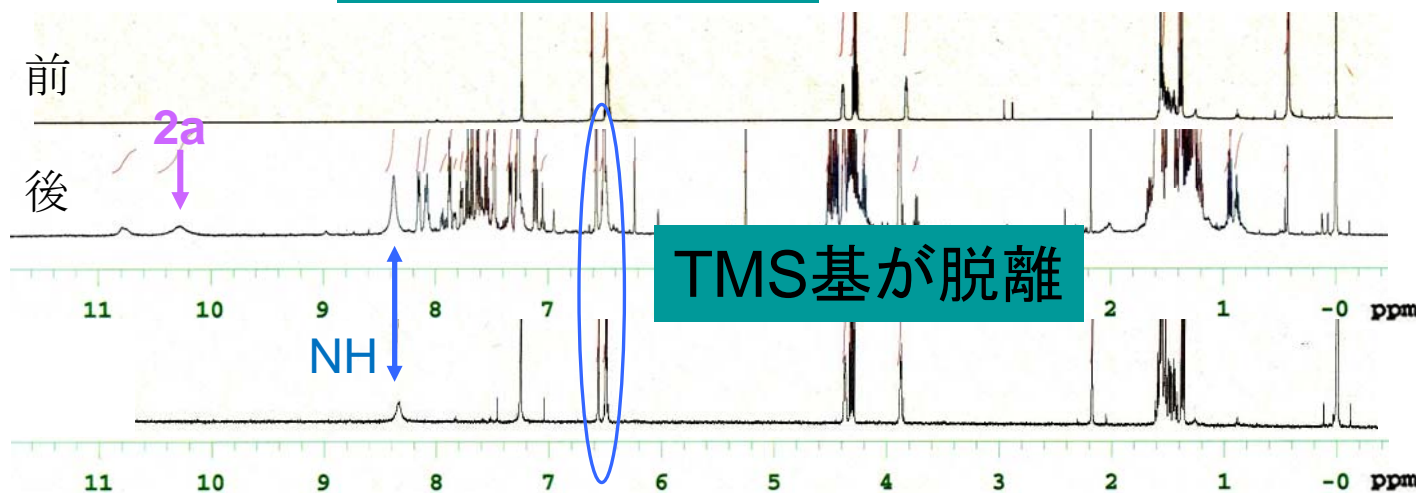


e: X=I Y=H
 Z=CO₂Et
 200 °C, 60 min
 20 MPa



分解反応が進行

i: X=H Y=TMS
 Z=CO₂Et
 180 °C, 60 min
 20 MPa



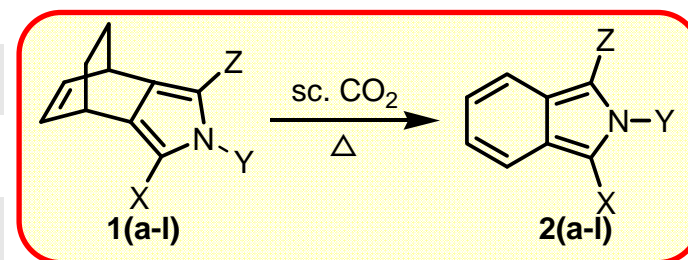
TMS基が脱離

a: X=Y=H
 Z=CO₂Et

¹H NMR (500 MHz) in CDCl₃

イソインドール類の存在比

	X	Y	Z	温度(°C)	存在比(%)
a	H	H	CO ₂ Et	220	quant.
c	Cl	H	CO ₂ Et	200	65(Δ)
d	Br	H	CO ₂ Et	120	33(Δ)
e	I	H	CO ₂ Et	200	>10(▲)
f	NO ₂	H	CO ₂ Et	200	33(Δ)
g	H	Ts	CO ₂ Et	220	43(Δ)
i	H	TMS	CO ₂ Et	180	※
j	H	Bn	CO ₂ Et	220	quant.
k	Br	Ts	CO ₂ Et	150	34(Δ)
l	H	Ts	H	200	trace(Δ)

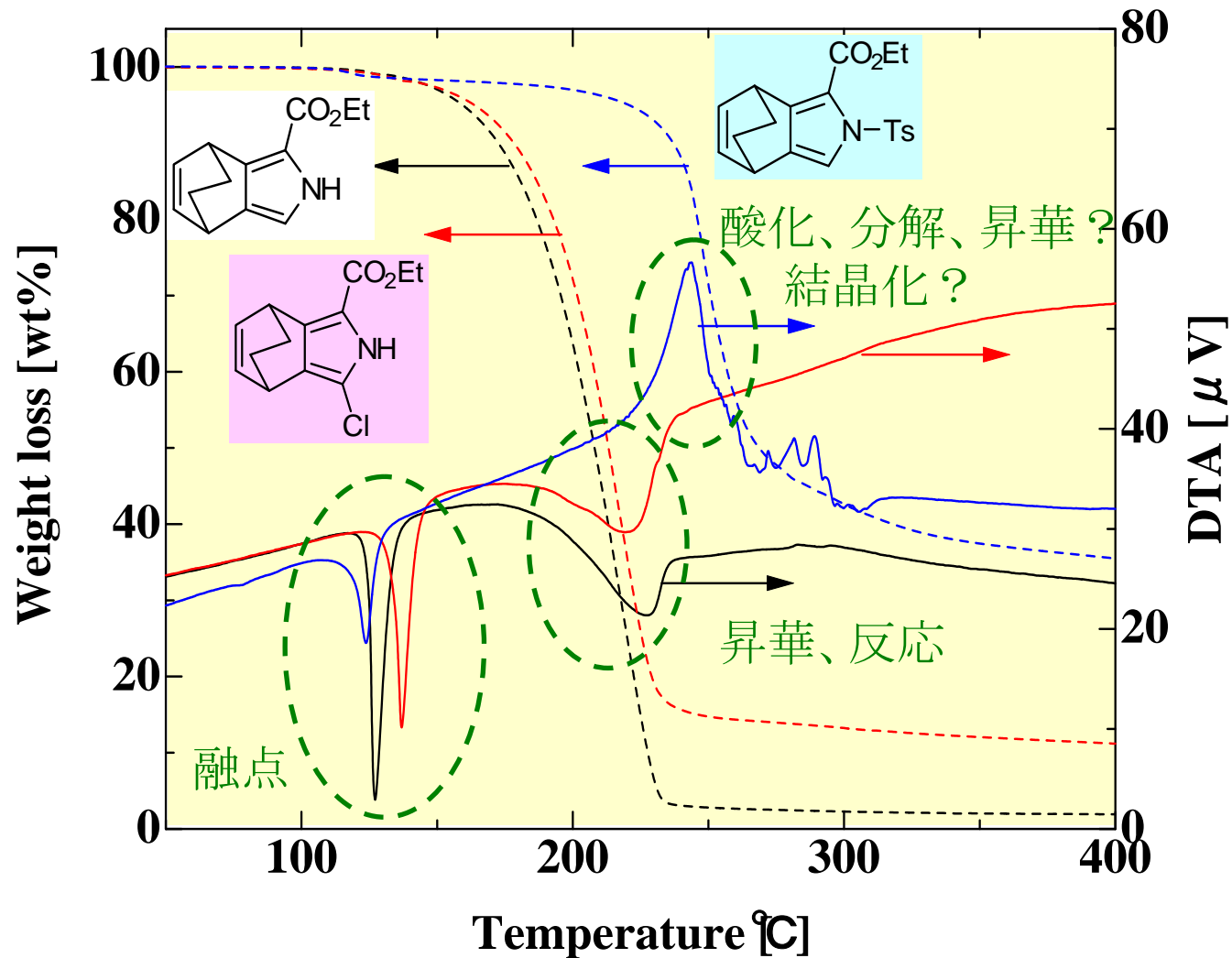


反応条件: 60 min, 20 MPa

▲分解反応が進行
 Δ原料が残っている
 ※TMS基の脱離

【参考文献】特願2008-20310「イソインドール類の製造方法、及びイソインドール類の製造方法によって製造されるイソインドール類」伊藤智志、伊藤直次、佐藤剛史。(出願日、2008.1. 31)
 伊藤智志、佐藤剛史、伊藤直次. ケミカルエンジニアリング, 2008, 53, 38-42.

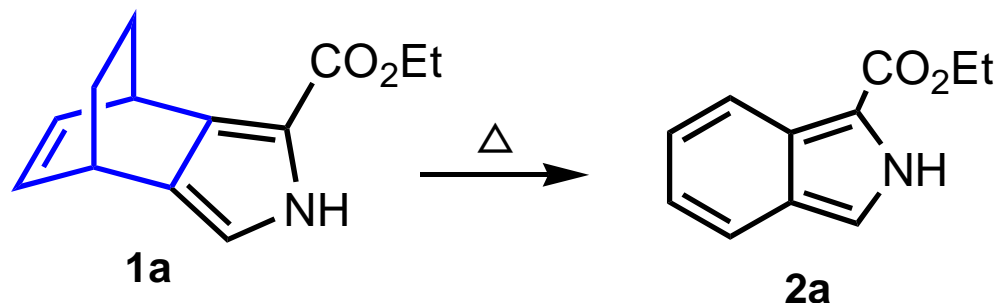
反応物のTG-DTA分析 (5 K/min, Ar 50 cc/min)



- ・開放系では昇華してしまう
- ・反応性が置換基に依存

結論

- 超臨界二酸化炭素中でビシクロピロール類1のretro Diels-Alder反応を行うことでイソインドール類2を得ることができた。
- TMS基は脱離する。
- 置換基によりイソインドール生成の反応条件が大きく異なることが明らかとなった。(超臨界二酸化炭素装置で細かく条件の制御が可能)



イソインドール2aの合成
→高沸点溶媒中では15%
→超臨界二酸化炭素中では100%

イソインドール類の合成法として超臨界二酸化炭素中での熱分解反応は極めて有用である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 反応系中の脱酸素を徹底して行うことが出来るため、不安定な有機化合物の合成にも利用可能。
- 反応の際に、環境に有害な有機溶媒が不要。
- 溶媒由来のコンタミがない。
- 二酸化炭素は安価なためコスト的に有利。
- 反応条件の設定が容易（反応温度、圧力）。
- バルク合成も可能。
- 引火性・毒性が低いいため安全性が高い。

など

想定される用途

- 加熱により反応が進行するあらゆる有機合成反応に適応可能(CO_2 と反応してしまう場合は除く)。
- 溶媒由来の不純物混入の心配が無いことから、製薬・食品・機能性有機材料・ファインケミカルなど、高純度の製品が求められる幅広い分野での利用が期待。

想定される業界

- 想定されるユーザー
製薬メーカー、農薬メーカー、化学メーカー、材料メーカー、食品メーカーなど、様々な業界。
- 想定される市場規模
規模によるので一概に言えないが、超臨界CO₂を使ったインスタントコーヒーの製造が実用化されていることから、プラントを立ち上げるのも困難ではないと考えている。

実用化に向けた課題

- 現在、本技術の有用性を確認できたので、その他の熱反応にも適用可能かを確認する。
- それぞれの反応について、最適な条件を見つける。
- 本当にスケールアップが可能かどうかを検証する。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：イソインドール類の製造方法、及びイソインドール類の製造方法によって製造されるイソインドール類
- 出願番号：特願2008-20310
- 出願人：宇都宮大学
- 発明者：伊藤智志、佐藤剛史、伊藤直次

JST「特許出願支援制度」に採択

お問い合わせ先



宇都宮大学 知的財産センター
特任教授（弁理士） 近藤三雄

TEL 028-689-6325

FAX 028-689-6320

e-mail: kondou@cc.utsunomiya-u.ac.jp