

平成24年 4月 23日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590015

研究課題名（和文） 固体触媒・固体基質・固体試薬による完全固相触媒反応

研究課題名（英文） SOLVENT-FREE AND COMPLETE SOLID-PHASE CATALYSIS USING SOLID CATALYST・SOLID SUBSTRATE・SOLID REAGENTS

研究代表者

佐治木弘尚（SAJIKI HIRONAO）

岐阜薬科大学 薬学部・教授

研究者番号：50275096

研究成果の概要（和文）：「無溶媒固相条件（固相—固相—気相）」下における、不均一系白金族触媒による接触還元反応を開発した。本法では、多種多様な還元性基質を、常温常圧条件下、Pd/C 及び水素と単に混合するのみで効率よく接触還元することができる。さらに、芳香族臭素化合物、芳香族ボロン酸、Pd/C そして Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> あるいは K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> などの無機塩基を混合して穏やかに加熱するだけで「無溶媒固相—固相—固相反応鈴木—宮浦カップリング反応」が効率良く進行し、ピアリアル誘導体を高収率で合成する、完全固相条件下における新しい方法論を確立した。

研究成果の概要（英文）：The solvent-free and solid-phase hydrogenation of various reducible functionalities was efficiently catalyzed by heterogeneous palladium on carbon (Pd/C) under ambient hydrogen pressure and temperature without any liquid materials. The Pd/C-catalyzed Suzuki–Miyaura coupling reaction between solid arylbromides and solid arylboronic acids in the presence of solid Pd/C and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> or K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> leading to the formation of solid biaryls has also been efficiently achieved under the absolute solid-phase conditions.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
21年度	2,000,000	600,000	2,600,000
22年度	800,000	240,000	1,040,000
23年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：固体触媒、固相触媒反応、接触還元、鈴木 宮浦反応、パラジウム、プロセス化学、無溶媒、混合

1. 研究開始当初の背景

**本研究に関連する国内外の研究動向及び位置づけ**

戸田英三夫先生らは固体の基質を用いた無溶媒のヒドリド還元反応を報告している

(Toda et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **28**, 320, 1989). しかし無溶媒触媒反応は触媒と基質及び試薬との接触効率の点が問題視され、ほとんど検討されていなかった(H. Harada et al. *Green Chem.*, **3**, 252, 2001; Bolm et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 6924, 2006)。例えば、固体の基質と固体の不均一系触媒そして気体の水素による触媒の接触還元が進行した事例は全く報告されておらず、常識的にも接触効率の悪い無溶媒固相反応は不可能であると考えられていた。しかし申請者らは、溶媒を全く使用せずとも、室温・水素雰囲気下、固体の還元性官能基を有する基質と触媒量の 10% Pd/C を攪拌あるいは混合するのみで効率的に接触還元反応が進行する極めて興味深い固-固-気相系反応を見出した。同様に、固体の無機塩基存在下、Pd/C を触媒とする固体のアリールボロン酸と固体の芳香族ハライドを基質とした無溶媒鈴木-宮浦反応が進行することも確認しており、これまでの常識を覆す結果を予備的な実験結果として得ていた。

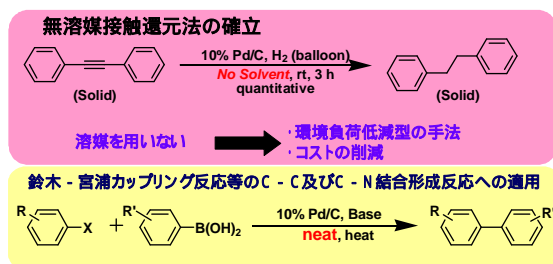
### 着想に至った経緯

申請者の研究室では不均一系白金触媒を用いた、新規触媒的反應の開発を系統的に行っており官能基選択的接触還元触媒及び接触還元法(有機化学合成協会誌 59, 109-120, 2001)、触媒的 C-C、C-N 結合形成及び開裂反応(有機化学合成協会誌 70, in press, 2012)あるいは重水素標識化法(有機合成化学協会誌, 65, 1179-1190, 2007)の開発に成功している。これらの研究過程で、Pd/C 触媒下、脂溶性固体状の基質を用いた接触還元反応が水中でも効率的に進行することを見出した。水中では、Pd/C と脂溶性固体はいずれも溶解せず、お互いにヘテロジニアスな環境であるにもかかわらず、接触還元が効率的に進行することから、「水、すなわち溶媒がなくとも反応

は進行する」のではないかと着想した。また水中懸濁状態では、水に溶解した水素のみが還元剤として作用するが、無溶媒条件下では周囲が高純度の水素ガスで満たされており、この環境が反応効率の向上効果を発現するものと考えた。

## 2. 研究の目的

先にも示したように、本申請研究では「不均一系白金触媒を用いた無溶媒・固相反応」を効率的で実用的な手法として確立することで、プロセス化学的に利用可能な手法の提供を目指している。不均一系白金触媒の代表である Pd/C はよく知られた接触還元触媒であるので、まず無溶媒接触還元法(固体あるいは液体の基質 - 固体の Pd/C - 気体の水素ガスによる反応)の確立を目指した。予備的な実験結果から、固体のジフェニルアセチレンと Pd/C を混合するのみで、水素雰囲気下、固体の還元生成物である 1,2-ジフェニルエタンが定量的に得られることが明らかとなっていたので(下図)、「多重結合の接触還元における基質一般性と最適反応条件」を確立するとともに、多様な還元性官能基の接触還元法としての適用性を確認することからスタートした。さらに工業的混合装置(ボールミルやコニカルドライヤー)中での反応を可能とすることで、溶媒を使用する場合に必要な大容量反応釜を小容量装置に変換することができるので(溶媒容量分の容積を節約できる)、反応をする際には特に実用性を主眼として、できる限りシンプルに、フ



ラスコや試験管中でスターラー攪拌を主軸として検討した。また反応は無溶媒で実施するが、反応後の生成物と不均一系触媒を濾別・分離するために生成物を溶解する溶剤を使用する必要がある。反応に関与しないため、後処理の利便性のみを求めて選択することができるが、環境負荷（毒性や再利用性）と安全性を考慮した選択肢の提供を目指した。例えば分子内にカルボン酸を有する基質ではナトリウム塩とした後、水に溶かして触媒と分離するなど、後処理方にも工夫を凝らした。

二つめの目的として、不均一系白金触媒を用いた無溶媒・固相カップリング反応」の確立を目指した。既に申請者らは溶媒中のPd/Cを触媒とした「鈴木-宮浦クロスカップリング反応」や「Buchwald-Hartwig 芳香族アミノ化反応」等の開発に成功していたので (<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/achievement/paper.html>)、このノウハウを活かして、これらを無溶媒反応（固相反応）として確立するとともに工業的実用化への布石となる事を目的に研究を展開した。

### 3. 研究の方法

本申請研究では、不均一系白金触媒による接触還元反応及びカップリング反応を無溶媒反応として確立し、工業（プロセス化学）的に利用可能で環境負荷の低い有機合成法として確立することを目標としている。既にジフェニルアセチレンの接触還元が室温無溶媒反応条件下容易に進行し、ジフェニルエタンが定量的に得られることが明らかとなっていたので、まず無溶媒接触還元（固-固-気相あるいは固-液-気相）反応の確立を目指した。詳細な反応条件の検討とともに、還元可能な官能基のスコープとリミテーションを明確にする。その上で、溶媒に難溶性のため、接触還元を用いたCbzやベンジル保

護基の脱保護が困難であった天然物や生物活性物質（例えばペプチド等）の合成法として適用する。さらに「振動ミルあるいはコンカルドライヤー」を反応装置として利用することで工業的スケールアップが可能となる。本申請研究では、この点を意識して、極力シンプルな方法、すなわち、フラスコや試験管中、マグネットスターラーで攪拌することで反応を進行させる手法の開発を目指した。続いて無溶媒不均一触媒反応を接触還元以外の有機合成反応に適用した。本研究の申請段階で、すでに、不均一系Pd/CやRh/Cを触媒とした溶媒中の多様なカップリング反応を開発していたので (<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/achievement/paper.html>)、これらを無溶媒条件下でのC-CあるいはC-N結合形成反応の確立に向けたノウハウとして有効に利用することができた。

### 4. 研究成果

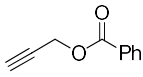
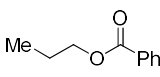
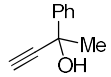
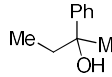
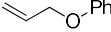
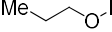
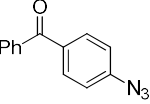
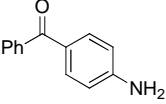
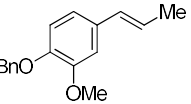
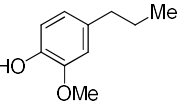
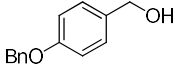
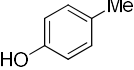
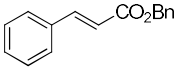
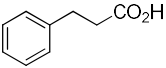
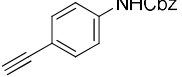
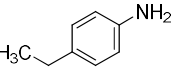
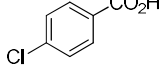
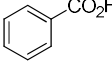
本申請研究は、パラジウム炭素（Pd/C）に代表される、不均一系白金族触媒による接触還元を、無溶媒条件、すなわち、固相 固相 気相反応として、さらに、鈴木 宮浦反応を無溶媒の固相 固相 固相反応として確立すべく平成21年度から平成23年度の3年間遂行した。

#### 1. 無溶媒（固-固-気相）接触還元反応

まず無溶媒（固-固-気相）接触還元反応については、Pd/Cに代表される触媒の製造元の違いによる反応性の差異は全く認められず、Pd/BaSO<sub>4</sub>、Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Pd/HP20（雑誌論文<sup>3</sup>）など、Pd/C以外の担持型不均一系白金族触媒でも固相接触還元反応が極めて効率的に進行することが明らかとなった。さらに、様々な還元性官能基（アルケン、アルキン、ニトロ、エポキシド、*N*-Cbz、ベンジルエーテル、ベンジルエステル等）を有する多様な

基質の接触還元法として適用することができることから極めて一般性の高い手法であることが示された (Table 1)。

Table 1. Scope and limitation of solvent-free Pd/C-catalyzed hydrogenation

$\text{Substrate} \xrightarrow[\text{neat, rt, 24 h}]{\text{H}_2 \text{ (balloon)} \\ 10\% \text{ Pd/C (10 wt\%)}} \text{Product}$		
Substrate	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1-dodecyne	dodecane	83
6-dodecyne	dodecane	84
		73
		89
		83
		89
		100
		75 <sup>b</sup>
PhCO <sub>2</sub> Bn	PhCO <sub>2</sub> H	92
		100
		84
Cbz-Gly-OH	Gly-OH	90
		82 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Isolated yield. No other products were obtained.

<sup>b</sup>Determined by GC.

<sup>c</sup>1.2 equiv of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> were added. The reaction was carried out at 50 °C.

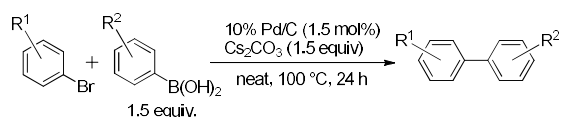
本法は、接触還元が溶媒を使用しない固相反応条件下で進行することから、反応装置 (プラント) の小型化が可能となり、反応コストの削減に直結する。しかし、反応終了後、反応系に空気 (酸素) が流入した際に発火しやすい点が欠点である。この点は「実用性の向上」といった観点から重要であるが、発火の可能性が低い市販のウェットタイプの Pd/C (水を約 50% 含む) を使用することで解決することができた。また、活性の低下無しに、少なくとも 5 回までは触媒の回収・再利用が可能であることも明らかになった。ところで、接触還元反応は、基質を溶媒に溶解した上で、不均一系触媒との接触効率を向上するため激しく攪拌する必要があると信じられてきたが、還元性官能基を持つ固体の基質と Pd/C などの不均一触媒を水素雰囲気下、室温で単に「混合・放置」するのみで接触還元反応が進行する事が実証された。

## 2 無溶媒 (固 - 固 - 固相) 鈴木 - 宮浦カップリング反応

一方、芳香族ハロゲン化物と芳香族ホウ素化合物とのカップリングである鈴木 - 宮浦反応は、医薬品などの生物活性物質や液晶材料等、機能性材料の部分構造として重要なビアリール骨格の構築法として不可欠な反応である。これを無溶媒・完全固相条件で遂行する「無溶媒 (固相 - 固相 - 固相) 鈴木 - 宮浦カップリング反応」について検討した。研究を開始した当初から、固体無機塩基存在下、Pd/C と固体試薬 (芳香族臭素化合物と芳香族ボロン酸) を 80 ~ 100 で攪拌するのみで 70% 程度の収率で目的とするカップリング生成物が得られることを明らかとしていたが、詳細な原因追及により、収率が 70% 程度にとどまるのは基質が昇華して、ガラス製反応容器の上部に凝集付着することで、反応形から

除去されていることが原因であることを突き止めた。この知見に基づいて鋭意検討した結果、密封バイアル中で  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  に代表される固体の無機塩基、Pd/C と固体の試薬（芳香族臭素化合物と芳香族ボロン酸）を、容器ごと加熱振盪する事で反応が定量的に進行することが明らかとなった。この反応も多様な芳香族臭素化合物と芳香族ボロン酸とのカップリングに適用できることから、極めて一般性が高い (Table 2)。

Table 2. The solvent- and ligand-free, heterogeneous Pd/C-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%) <sup>a</sup>
4-NO <sub>2</sub>	H <sup>b</sup>	73
4-NO <sub>2</sub>	H	92
4-NO <sub>2</sub>	4-MeO	90
4-NO <sub>2</sub>	3-MeO	94
4-NO <sub>2</sub>	2-MeO	100
4-NO <sub>2</sub>	4-Me	74
4-NO <sub>2</sub>	4-COMe	100
4-CHO	4-MeO	100
4-CN	4-MeO <sup>c</sup>	88
4-CO <sub>2</sub> Et	4-MeO	77
4-OH	4-MeO	85
4-NH <sub>2</sub>	4-MeO	55
2-Me	4-MeO	50
4-MeO	H	81
1-Br-naphthalene	4-MeO	57
4-OH	4-Ac	23
4-MeO	4-Ac	10
4-Cl-nitrobenzene	4-MeO	51

<sup>a</sup>Isolated yield.

<sup>b</sup>1.1 equiv of phenylboronic acid were used.

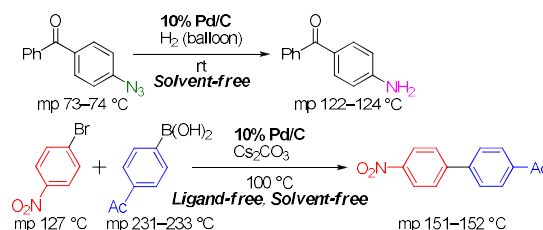
<sup>c</sup>1.1 equiv of 4-methoxyphenylboronic acid were used.

さらに本法は、一般に反応が進行しづらい、芳香族塩素やヘテロ芳香族ハライドのカッ

プリングにも適用可能である点で特筆に値する。また無溶媒（固-固-気相）接触還元反応と同様に、反応後の触媒の回収・再利用も可能でありコストパフォーマンスも高い。

以上、本研究では、パラジウム炭素に代表される不均一系白金族触媒による接触還元を、「無溶媒固相条件（固相—固相—気相）」で、さらに、鈴木—宮浦反応を「無溶媒固相—固相—固相反応」として遂行する、新しい方法論を確立した (Figure 1)。本法により多種多様な還元性基質を常温常圧条件下単に混合するのみで、効率よく還元することができる。また、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  あるいは  $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下、10% Pd/C を触媒とした固体の芳香族ハライドと芳香族ボロン酸のカップリングによるビアリール合成も完全な固相条件下で達成する事ができる。

Figure 1.



特に溶媒を使用しないため、反応容器の小型化が可能となり、環境負荷の低い経済的で実用的な不均一系プロセスを提案することができたものと考えている。なお、申請時の「研究計画・方法」の一部として提案した無溶媒（固相—固相—固相）Buchwald-Hartwig（芳香族アミノ化）反応に関しては、「固相条件」に限定した場合、達成する事ができなかった。この点が今回開発した方法論のリミテーションであり、プロセス化学的な視点から今後の改善が望まれるところであると考えている。

5. 主な発表論文等  
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Yasunari Monguchi, Keita Sakai, Koichi Endo, Yuki Fujita, Masaru Niimura, Masatoshi Yoshimura, Tomoteru Mizusaki, Yoshinari Sawama, Hironao Sajiki, Carbon-Carbon Bond Formation by Ligand-free Cross-Coupling Reaction Using Palladium Catalyst Supported on Synthetic Adsorbent, ChemCatChem, 査読有, 4, 2012, 546-558

DOI:10.1002/cctc.201100345

Yasunari Monguchi, Yuki Fujita, Shota Hashimoto, Mariko Ina, Tohru Takahashi, Ryo Ito, Kei Nozaki, Tomohiro Maegawa, Hironao Sajiki, Palladium on carbon-catalyzed solvent-free and solid-phase hydrogenation and Suzuki-Miyaura reaction, Tetrahedron, 査読有, 67, 2011, 8628-8634

DOI:10.1016/j.tet.2011.09.043

Yasuhiro Uozumi, Toshihisa Suzukaによる上記論文のハイライト, Solvent-Free Hydrogenation and Suzuki-Miyaura Coupling Using Pd/C, Synfacts, 8, 2012, 113  
<https://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synfacts/107922>

[学会発表](計10件)

佐治木弘尚、担持型白金族触媒を利用した不均一系C-C及びC-N結合形成反応の開発、CPhI Japan 国際医薬品原料・中間体展

TLO / 大学知的財産本部技術移転セミナー、2012年3月21日、東京

佐治木弘尚、合成吸着剤を担体とした機能性白金族触媒の開発研究、CPhI Japan 国際医薬品原料・中間体展プロセス化学セミナー、2012年3月21日、東京

佐治木弘尚、均一系白金族触媒の機能多様性：既存の触媒に潜む新しい触媒活性

の開拓と新規機能性触媒の開発、三重大学大学院工学研究科特別講演会、2011年12月16日、津

門口泰也、合成吸着剤を担体とした機能性白金族触媒の開発研究、第6回プロセス化学ラウンジ、2011年12月1日-2日、熱海

佐治木弘尚、不均一系触媒の新機軸 新しい有機合成手法と触媒の開発、日本薬学会北陸支部特別講演会、2010年5月25日、金沢

佐治木弘尚、効率的金属触媒を用いた新しい有機合成反応手法の開発、CPHI JAPNA2010(第9回国際医薬品原料・中間体展)、2010年4月21日、東京

佐治木弘尚、不均一系白金族触媒による新しい有機合成反応手法の開発、第3回ECOケミストリー研究会、2009年11月19日、和歌山

佐治木弘尚、不均一系触媒のモデルチェンジ - 既存の不均一系触媒に新しい機能を吹き込みます -、セミナー“化学千一夜”「あすの化学への夢を語ろう」、2009年6月13日、大津

佐治木弘尚、不均一系白金族触媒を利用した効率的有機合成反応の開発、大阪大学大学院薬学研究科講演会、2009年6月8日、大阪

佐治木弘尚、不均一系白金族触媒の新機軸、CPhI JAPAN 2009(第8回国際医薬品原料・中間体展)、2009年4月21日、東京

6. 研究組織

(1)研究代表者

佐治木弘尚 (SAJIKI HIRONAO)  
岐阜薬科大学 薬学部・教授  
研究者番号：50275096

(2)研究分担者

門口泰也 (MONGUCHI YASUNARI)  
岐阜薬科大学 薬学部・准教授  
研究者番号：40433205