

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07863

研究課題名(和文)不均一系パラジウム触媒を用いた芳香族炭素-塩素結合活性化反応の開発

研究課題名(英文)Aromatic Carbon-Chlorine Bond Activation Using Heterogeneous Palladium Catalyst

研究代表者

門口 泰也(Monguchi, Yasunari)

第一薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40433205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：パラジウムに対するリガンド効果を期待して、N,N-ジメチルアミノ基が装備された、入手容易なポリスチレン系陰イオン交換樹脂を担体とするパラジウム触媒(7% Pd/WA30)を開発した。7% Pd/WA30には期待通りのリガンド作用があることを明らかとするとともに、反応性が低い芳香族塩素化合物を用いた鈴木-宮浦反応の効率的な手法を確立した。ヘテロ原子による触媒毒のため反応抑制が危惧されるヘテロ芳香族塩素化合物も問題なく適用することができる。反応液からはパラジウムの溶出は観測されておらず、金属の生成物への混入はなく、医薬品開発に直結するプロセス化学への本手法の適用が期待される。

研究成果の概要(英文)：A heterogeneous palladium catalyst supported on an anion exchange resin bearing N,N-dimethylamino functionalities on the polystyrene-type polymer backbone (7% Pd/WA30) was developed in expectation of the ligand effect of the amino functionalities to the palladium metal. The 7% Pd/WA30 was found to effectively catalyze the Suzuki-Miyaura reaction using less reactive aromatic chlorides owing to the expected function of the amino functionalities as the ligands. The heteroaromatic chlorides, which would suppress the reaction due to the catalytic poisonous property based on the coordination of their heteroatoms to the palladium metals, could also be applied as the substrates. The present reaction is expected to be applied in process chemistry field that is directly connected with drug discovery process due to the prevention of metal contamination since no palladium species was detected in the reaction media.

研究分野：化学系薬学

キーワード：不均一系触媒 クロスカップリング 芳香族塩素 パラジウム 機能性物質 触媒化学プロセス 有機化学 合成化学

1. 研究開始当初の背景

芳香族臭素やヨウ素化合物と比較して、芳香族塩素化合物は安価に入手可能であるが、鈴木 - 宮浦反応などのクロスカップリングに対する反応性が低い。そのため、配位子の改良を含む触媒の改善検討が実施されてきた。しかし、一般に使用される均一系触媒は、不均一系触媒よりも活性が高い反面、空気中で不安定な場合が多く、触媒の分離や再利用が困難、生成物中への触媒金属の残留、配位子が高価などの問題点を有し、実用的観点から問題がある。最近、金属 - 有機構造体 (配位性高分子) および両親媒性ポリマーを担体とした Pd 触媒による、芳香族塩素化合物を基質とする鈴木 - 宮浦反応が、それぞれ Jiang と魚住らにより報告されている (H. Jiang et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4054; Y. Uozumi et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3190)。いずれの場合も様々な芳香族塩素化合物とアリールボロン酸とのカップリング反応が効率よく進行するが、触媒担体から調製する必要がある。鈴木 - 宮浦反応は、医薬品や電子材料等の部分構造であるピアリール骨格の構築に有用であるため、芳香族塩素化合物を基質とした、利便性に優れた不均一系方法論の確立が望まれている。

申請者が所属する研究室では入手容易な不均一系触媒であるパラジウム炭素 (Pd/C) を用いた、芳香族臭素化合物とアリールボロン酸 (鈴木 - 宮浦反応) および芳香族ヨウ素化合物と一置換アルケン (菌頭反応) との配位子を使用しないクロスカップリング反応を報告している (*Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596; *Chem. Commun.* **2007**, 5069; *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6994; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 718)。また、三菱化学製合成吸着剤 DIAION HP20 を担体とする Pd 触媒 (Pd/HP20) を開発し、それが、鈴木 - 宮浦反応と菌頭反応に加え、芳香族ヨウ素化合物と一置換アルケンとのカップリング (溝呂木 - Heck 反応) を配位子フリーの条件で効率よく触媒することも示してきた (*Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 834; *ChemCatChem* **2012**, *4*, 546)。これらの反応では、菌頭反応を除き、触媒から反応溶液への Pd の溶出はほとんど無く、回収・再利用も可能であることから、環境負荷低減およびコスト削減の観点から実用的適用が期待される。しかし、いずれの反応も芳香族塩素化合物を基質にすることは困難であり、改善の余地が残されている。

一方、芳香族塩素化合物の脱塩素化には Pd/C を触媒とする接触還元反応が汎用される。しかし、反応時間の延長と共に効率が著しく低下し脱塩素化が完結しない。申請者が所属する研究室では、トリエチルアミンの添加により常温常圧で効率的に水素化脱塩素化反応が進行することを見出し (*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7247; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7926)、PCB、DDT お

よびダイオキシンの無害化法として応用した (*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7251; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8384; *Appl. Catal. B Environ.* **2008**, *81*, 274; *Heterocycles* in press)。また、トリエチルアミンの代わりにマグネシウムを使用することも可能であり、水素を使用せずにマグネシウムと Pd/C との組み合わせで芳香族塩素化合物の水素化脱塩素化反応が進行することも報告している (*Chemosphere* **2013**, *90*, 57; *J. Hazard. Mater.* **2012**, *229-230*, 15)。これらの反応では一電子捕捉剤の添加により反応が著しく遅延されることから、一電子移動の関与が明らかとなり、トリエチルアミンとマグネシウムは一電子還元剤あるいは Pd への電子供与体と作用するものと考察している。

このような背景から、ジメチルアミノ基をもつ、三菱化学製ポリスチレン系陰イオン交換樹脂 DIAION WA30 (以下 WA30) を担体とすることで、芳香族塩素化合物の炭素 - 塩素結合の活性化に有効な不均一系 Pd 触媒を開発できるものと考えた。予備検討として、酢酸パラジウムと WA30 から調製した Pd/WA30 を用いて、4-クロロアセトフェノンとフェニルボロン酸とのクロスカップリングを検討したところ、目的とするクロスカップリング体が高収率で得られることを見出した。アミン系官能基をもつポリマー担持型 Pd 触媒を用いた鈴木 - 宮浦反応はこれまでに報告されているが、芳香族塩素化合物の反応に適用された例は皆無である (A. Molnár *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251)。本申請研究では、WA30 あるいは同様のアミン系官能基をもつポリマーを担体とする Pd 触媒を調製し、それらを用いた芳香族塩素化合物のクロスカップリング反応の開発を目指す。担体が保有するアミン系官能基は不活性な中間体を安定化する配位子として作用するものと考えているが、この反応に一電子移動の工程が関与している可能性もあり、一電子捕捉剤の添加などによりメカニズムを詳細に検討する。また、さらなる実用性向上の観点からフロー式反応への応用も検討する。

2. 研究の目的

鈴木 - 宮浦反応に代表される、パラジウム (Pd) 触媒を用いた有機ハロゲン化合物と有機求核試薬とのクロスカップリング反応は、医薬品中間体をはじめとする機能性材料の合成に使用されている。特に芳香族塩素化合物は他のハロゲン化合物と比較して安価に入手容易であるために、芳香環導入試薬として使用が望まれる。しかし、塩素の脱離性が低いと高活性触媒や配位子の開発研究が進められている。最近申請者らは、ジメチルアミノ基を官能基とする陰イオン交換樹脂を担体とする固定化 Pd 触媒を調製し、芳香族塩素化合物を用いた鈴木 - 宮浦反応に適用したところ、クロスカップリング体が高収率で得られることが明らかとなった。本申請

研究では、将来の実用化を考慮し回収・再利用が可能な固定化触媒にフォーカスし、担体の性質や官能基による触媒活性の違いを明確にするとともに芳香族塩素化合物の効率のクロスカップリング反応を確立する。

3. 研究の方法

(1) 触媒調製法の確立および触媒調製

中性の有機溶媒に可溶性酢酸パラジウム[Pd(OAc)₂]をパラジウム源として、パラジウムイオンのイオン交換樹脂(WA30)への「吸着工程」と0価パラジウムへの「還元工程」の二工程を最適化する。また、還元作用のあるメタノールを「吸着工程」の溶媒とすることで、「吸着」と「還元」を一工程で実施可能かを調べる。

(2) 芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応 反応条件の最適化

4'-クロロアセトフェノンを基質として、塩基と溶媒について当量数や温度等を併せて検討する。鈴木-宮浦反応での報告実績がある炭酸セシウム等炭酸塩類、アルコキシド類、リン酸塩類、フッ化物塩などの塩基とメタノール等アルコール類、*N,N*-ジメチルアセタミド(DMA)等極性非プロトン性溶媒、水および含水アルコールなどの溶媒を組み合わせる。反応温度や時間を調べ、より穏和な反応条件を見出す。

基質適用性検討

電子求引性基(ニトロ、エステル、ニトリル、トリフルオロメチルなど)あるいは電子供与性基(メチル、メトキシなど)が置換したクロロベンゼン誘導体を使用する。オルト、メタ、パラの置換位置が異なるものも基質として検討する。クロロピリジン類や2-クロロキノリンなどのヘテロ芳香族塩素化合物は、ヘテロ原子がパラジウムに対して触媒毒として作用するため、クロスカップリングへの適用が困難であるため、本法の適用性を明らかにする。また、芳香族ボロン酸についても、ヘテロ芳香族ボロン酸を含め精査する。反応が進行しにくい場合には個別に反応条件を調整する。必要であれば、と同様にして条件の最適化検討を再度実施し、一般性の高い条件を確立する。

(3) 触媒の再利用検討および反応溶液中へのパラジウム種の溶出検討

5回目までの回収・再利用を検討する。また、反応後に触媒をろ去することで得られる液中のパラジウム濃度を誘導結合プラズマ発光分光(ICP-AES)により定量する。加えて、Djakovitchらにより考案された熱時ろ過法により溶出パラジウムが触媒活性種であることを確認する。すなわち、予め、反応が25%前後進行する時間で反応混合液を熱時ろ過し触媒を除去したのち、ろ液を再度熱することで反応が進行するか否かを確認する(Djakovitch et al. *Appl. Catal. A*, 2009, 360, 145)。さらに、触媒の再利用が困難な場合、反応前後における触媒の構造の変化を

X線光電子分光法(XPS)や電子プローブマイクロアナライザー(EPMA)を用いて解析する。

(4) 反応機構および触媒担体アミノ基の効果の解明

常識的には、触媒担体上のアミノ基は配位子として作用し反応効率向上に寄与してものと考えられる。しかし、アミノ官能基あるいはパラジウムからの芳香族塩素化合物の芳香環への電子移動が反応に関与している可能性もあるため、ラジカル補足剤2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl(TEMPO)の添加による反応の影響を観察する。また、官能基をもたないポリスチレン系合成樹脂を担体とするパラジウム触媒(Pd/HP20)をアミン類で予め処理し反応に使用することで、担体のアミノ基の効果を明確にする。

(5) フロー式クロスカップリング反応への応用

様々な芳香族ヨウ素化合物と芳香族ボロン酸を塩基とともに含水アルコール溶液に溶解し、それをPd/Cが充填された触媒カートリッジに一度通過させると、反応が完結することを見出している。まず(2)で見出した最適条件を参考にしてフロー式反応を検討する。基質と塩基が溶解することが必須であるため、溶媒の選択は特に重要である。基質濃度、反応温度、送液速度について詳細に検討することで、一般性ある反応系の確立を目指す。

4. 研究成果

(1) 触媒調製法の確立および触媒調製

室温でWA30をPd(OAc)₂の酢酸エチル溶液に浸し、パラジウムイオンをWA30に吸着した後に、水中室温でヒドラジン処理することで、黒色の7% Pd/WA30を調製した。また、酢酸エチルの代わりに還元作用をもつメタノールを溶媒とすることで、「吸着工程」と「還元工程」をワンポットに簡略化できるものと期待したが、吸着前にパラジウムが一部還元されたため、この方法でのパラジウムのWA30への担持は困難であると判断した。7% Pd/WA30の走査透過電子顕微鏡(STEM)像からパラジウム粒子径は約3~20 nmであり、XPSから2価パラジウムと0価パラジウムが混合していること、さらに、EPMAを用いた分析により、本触媒のパラジウム粒子は主として触媒表面に分布していることが明らかとなった。

(2) 芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応 反応条件の最適化

4'-クロロアセトフェノンとフェニルボロン酸の反応について、塩基、溶媒、反応温度を詳細に調べた結果、7% Pd/WA30を触媒(5 mol%)として2当量の炭酸セシウムとともに*N,N*-ジメチルアセタミド(DMA)中80℃で攪拌すると、目的とするクロスカップリング反応が6時間で完結し、対応する4-アセチルビフェニルが定量的に得られることが明らか

となった。

基質適用性検討

で確立した条件を用いると、芳香族塩素化合物の芳香環置換基の電子的性質に影響せず、芳香族ボロン酸との反応が効率的に進行した。すなわち、アセチル基やエトキシカルボニル基、ニトロ基などの電子求引性基あるいはメトキシ基やメチル基などの電子供与性基を芳香環にもつクロロベンゼン誘導体を本法に適用することができる。また、芳香族塩素化合物のカップリングパートナーである芳香族ボロン酸も無置換のフェニルボロン酸に限定されない。

さらに、の条件をヘテロ芳香族塩素化合物である 4-クロロピリジンあるいは 3-クロロピリジンとフェニルボロン酸との反応に適用したところ、目的とする 4-フェニルピリジンおよび 3-フェニルピリジンが定量的に得られた。4-クロロピリジンは 2-メトキシピリジン-5-ボロン酸とも円滑に反応し、ヘテロピアリールであるピピリジン誘導体の合成にも成功した。一方、2-クロロピリジンのフェニル化は、触媒量と炭酸セシウムを増量しても、効率的に進行しなかったが(30%)、溶媒と塩基をそれぞれ 2-プロパノールとリン酸カリウム(2 当量)に変更することで、カップリング成績体の収率は 56%に改善された。この条件を用いると、2-クロロピリジンのみならず 2-クロロキノリンと様々なアリールボロン酸のカップリングが効率よく進行した。

(3) 触媒の再利用検討および反応溶液中へのパラジウム種の溶出検討

4'-クロロアセトフェノンとフェニルボロン酸との反応において、反応後に触媒をろ去することで得たる液から、パラジウムは全く検出されなかった(ICP-AES)。しかし、回収した触媒の活性は低く、再利用は困難であった。また、反応途中で反応液を熱時ろ過し触媒を除去した後、ろ液を再度加熱したところ、僅かではあるが、反応の進行が確認された。これらの結果は、本反応における触媒の活性種は溶出したパラジウム種であり、反応終了後に WA30 に再度吸着されることを示唆している。

反応後回収した触媒の STEM 像は反応前のものとほとんど変化がなく、パラジウムの粒子径はほぼ同じであったが、反応前後の触媒の XPS 分析を比較すると、反応後に 2 価パラジウムに対する 0 価パラジウムの存在比が増加していた。また、EPMA から、元来触媒表面に局在していたパラジウム種が反応後に内部まで一様に高分散していることが明らかとなった。これらの結果から、再利用の際に触媒活性が低下した理由を以下のように考察した。まず、基質は触媒の内部には入り込むことができず、触媒表面のパラジウム種を触媒として反応が進行する。触媒表面のパラジウム種は反応の過程で、触媒の内部に移動するため、再利用の際に触媒として作用する

触媒表面のパラジウム種が減少することで、反応効率が低下したものと考えている。

(4) 反応機構および触媒担体アミノ基の効果の解明

ラジカル補足剤である TEMPO 存在下、4'-クロロアセトフェノンとフェニルボロン酸との反応を検討したところ、TEPO を加えない場合と同様に反応が進行した。したがって、反応の進行にはラジカル種の関与はないものと結論づけた。

溶媒を使用せずに Pd/HP20 をトリエチルアミンやジメチルベンジルアミンなどのアミン類とともに室温で攪拌した後、4'-クロロアセトフェノンとフェニルボロン酸の反応を実施したが、アミン添加による反応効率の変化は全く認められなかった。また、7% Pd/WA30 を触媒とする反応についても同様にアミンによる前処理は効果がなかった。したがって、7% Pd/WA30 が芳香族炭素 塩素結合の活性化に対して高活性を示すのは、WA30 のポリスチレン骨格の電子と WA30 のジメチルアミノ基双方の分子内でのパラジウムへの配位効果によるものと考察した。

(5) フロー式クロスカップリング反応への応用

芳香族塩素化合物を用いた鈴木-宮浦反応をフロー条件に適用することは困難であったが、クリーンな熱エネルギー源であるマイクロ波を熱源とする、芳香族ヨウ素化合物のフロー式溝呂木-Heck反応の開発に成功した。

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 2 件)

全て査読有り

1. T. Ichikawa, M. Mizuno, S. Ueda, N. Ohneda, H. Odajima, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, A practical method for heterogeneously-catalyzed Mizoroki-Heck reaction: Flow system with adjustment of microwave resonance as an energy source. *Tetrahedron*, 74, 1810 ~ 1816 (2018). DOI: 10.1016/j.tet.2018.02.044.
2. T. Ichikawa, M. Netsu, M. Mizuno, T. Mizusaki, Y. Takagi, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, Development of a Unique Heterogeneous Palladium Catalyst for the Suzuki-Miyaura Reaction using (Hetero)aryl Chlorides and Chemoselective Hydrogenation. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 359, 2269 ~ 2279 (2017). DOI: 10.1002/adsc.201700156.

[学会発表](計 11 件)

1. 市川智大等, マイクロ波加熱とフロー反応を利用した不均一系触媒的連続溝呂木-Heck 反応. 第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (2017).

2. 市川智大等, 陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発と担体官能基が触媒活性に及ぼす影響. 日本化学会秋季事業第7回CSJ化学フェスタ (2017).
3. 市川智大等, 陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発研究: イオン交換基とパラジウムの相互作用に基づく特異的触媒活性の発現. 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (2017).
4. 市川智大等, 陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒を利用した不均一系鈴木宮浦反応による複素環ピアリール骨格の簡便構築法. 日本薬学会第 137 年会 (2017).
5. 市川智大等, マイクロ波加熱を利用した不均一系触媒的フロー式溝呂木 - Heck 反応. 日本化学会第 97 春季年会 (2017).
6. 市川智大等, 不均一系パラジウム触媒とマイクロ波を利用したフロー式溝呂木 - Heck 反応. 日本プロセス化学会 2016 サマーシンポジウム (2016)
7. 市川智大等, 新規機能性を有する環境調和型パラジウム触媒の開発研究: 官能基選択的接触還元反応と芳香族塩素化合物の鈴木 - 宮浦反応. 第 5 回 JACI/GSC シンポジウム (2016).
8. T. Ichikawa, et al. Heterogeneous palladium catalyst supported on anion exchange resin for chemoselective hydrogenation and Suzuki-Miyaura reaction of chloroarenes. 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM 2015) (2015).
9. 門口泰也, 固定化遷移金属触媒: 担体素材の性質を利用した有機反応開発. 第 46 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (2015).
10. 市川智大等, 特徴ある不均一系触媒: 陰イオン交換樹脂担持型パラジウムの開発と特異的触媒活性. 第 108 回有機合成シンポジウム (2015).
11. T. Ichikawa, et al. Ligand-free Suzuki-Miyaura reaction of chloroarenes catalyzed by anion exchange resin-supported palladium. International Symposium on Process Chemistry 2015 (ISPC 2015) (2015).

〔その他〕

ホームページ等

第一薬科大学 薬品化学分野

<http://www.daiichi-cps.ac.jp/kenkyu/lab01.html>.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

門口 泰也 (MONGUCHHI, Yasunari)

第一薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 4 0 4 3 3 2 0 5

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

市川 智大 (ICHIKAWA, Tomohiro)