

令和元年6月19日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05871

研究課題名(和文) 水中有機変換反応系の開拓を指向した高分子担持金属触媒と反応基質の開発

研究課題名(英文) Development of polymer supported metal catalysts and substrates for organic reaction in water

研究代表者

鈴鹿 俊雅 (SUZUKA, Toshimasa)

琉球大学・理学部・准教授

研究者番号：00468068

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)：再利用可能な高分子担持遷移金属錯体触媒は、有機合成において大いに注目を集めてきた。環境調和の観点から、有機ハロゲン化物のかわりに有機塩を用いた水中での結合形成反応の開発は重要性が高まりつつある。我々は、両親媒性レジン担持パラジウム触媒の創製と、基質固定化触媒を開発したので報告する。合成した触媒を用いた、有機塩、無機塩を用いた新しいアミドカルボニル化、炭素-炭素結合形成反応の開発をおこなった。本触媒は、回収再利用可能で触媒活性を維持したまま、数回の再利用が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機溶媒中での遷移金属触媒を用いた有機変換反応において、有機ジアゾニウム塩やスルホキソニウム塩は、反応性が高く安価であり、かつ、ハロゲンや金属が含まれない環境にやさしい求核剤・求電子剤でありながら可溶性や安定性の問題があるため一般的に活用できていなかった。今回、完全水中系での有機変換反応の条件を改良することで、はじめて、これらを反応基質として使い、有機反応を試みることができた。また、改良したCO₂固定化触媒を用いた大気中のCO₂からのメタノール合成ができれば、エネルギー資源の枯渇や温暖化の問題を一挙に解決できると期待され、それらの研究が実施できたことは意義深いと思われる。

研究成果の概要(英文)：Organic transformation using recyclable polymer supported transition metal catalysts have attracted much attention in synthetic organic chemistry. Recently, we report our development of the polymer supported transition metal catalyst having substrate immobilization moiety using an amphiphilic polystyrene-poly(ethylene glycol) polymer. we also report the aminocarbonylation reaction and C-C bond forming reaction in water using the polymeric catalysts. The polymeric catalyst was recovered and reused for several times without any loss of catalytic activity. This catalyst system presents three benefits: (1) it produces neither organic-solvent waste nor metal-contaminated waste; (2) it is unaffected by oxygen and moisture; (3) it enables the aminocarbonylation reaction and C-C bond forming reaction to meet green chemical requirements.

研究分野：グリーン・環境化学

キーワード：グリーンケミストリー 触媒・化学プロセス 環境化学 ナノ材料 二酸化炭素排出削減

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 【高分子担持遷移金属錯体触媒の創製】遷移金属錯体は、有機反応の触媒として重要な役割を担っているが、レア金属の枯渇や価格の高騰から安価な金属への代替え、またはリサイクル技術への期待が高まり、近年多くの研究が行われている。我々も、ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合体レジンにターピリジン-遷移金属錯体を担持したリサイクル可能な水中機能性の高分子担持触媒の調製法を確立している (*Catalysis letters* 2010, *Heterocycles* 2010, *Polymers* 2011)。2012年には配位子となるターピリジン部位を誘導体化し様々な銅錯体を高分子に担持した触媒を合成し、環化反応によってその触媒活性を評価した (*Heterocycles* 2012)。これまで調製してきた高分子触媒は、反応に直接関わる錯体触媒としての機能を強化してきたが、反応基質同士を空間的に近づける誘導的な効果をもたせる工夫は疎水性相互作用のみに頼り、実質未開拓のままであった。

(2) 【水中での触媒機能の探索】調製した触媒の活性評価として、これまで炭素-炭素結合形成反応として、鈴木-宮浦カップリング反応、菌頭カップリング反応、溝呂木-Heck 反応、アリル位アルキル化反応に成功し、炭素-窒素結合形成反応として、アリル位アジド化反応や Huisgen[3+2]付加環化反応を開発した。特に近年では、水中での反応のみならず海水中での反応を検討してきており、海水中での脱ハロゲン化反応にも成功している (*Molecules* 2015, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* 2015)。反応場が水中であることから、水に溶けやすい基質での反応が有機溶媒中での反応よりも有利であることから、水溶性の基質の開発も検討している。

2. 研究の目的

有機金属触媒を用いた炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-酸素結合形成反応は幅広く研究され、今や有機合成を行う上で欠かせない手法である。一般的な炭素-炭素結合形成反応は、ノーベル賞を受賞した鈴木-宮浦カップリング反応として広く知られている。この反応では、有機金属触媒存在下、有機ハロゲン化物と有機ボロン酸とを反応させることで炭素-炭素結合を形成する。この反応で求電子剤として用いられている芳香族ハロゲン化物は、ダイオキシンやポリ塩化ビフェニルに代表されるように環境ホルモンなど毒性の高さが指摘されており、環境にやさしい擬ハロゲン化物を用いた新しい技術の開発には多くの期待がよせられている。また、求核剤として用いられている有機ボロン酸からは、副生成物として多量の廃金属が生成してしまうため環境調和の観点から、その代替技術も求められている。さらに、資源問題としてレアメタルの入手が困難になりつつある現状を考慮すると、触媒とする遷移金属を用いた錯体は、回収・再利用可能なものへの転換が必要である。また、反応終了時の副生成物として最も多量に排出されるのが反応溶媒である。有機溶媒から水溶液への転換は、環境にやさしい反応開発の第一歩と考えられる。以上のことから、真の環境調和型有機変換反応の構築には、水中で優れた特性を発揮する新しい触媒および水中で高い反応性を有する新しい反応基質の展開、ならびにそれらの反応解析が必要不可欠である。そこで、これまでに環境にやさしい有機合成として回収・再利用可能な高分子担持パラジウム触媒を合成し、完全水中系での有機変換反応を検討してきた。一連の研究のなかで、求核剤としてスルフィオン酸ナトリウムのような塩を用いた場合では溶解性の理由から有機溶媒中よりも水中での反応が効率的に進行することを見いだしている (*Synthesis* 2008)。また、ドライの状態では爆発性があるアジ化ナトリウムが、水中では高温条件下においても安全に扱えることも明らかにしてきている (*Synlett* 2006)。また、幾つかの触媒合成をしてきた中で、大気中の CO_2 を取り込む可能性をもった触媒設計を検討してきた。本研究では、不安定または難溶であることから有機溶媒中での有機合成に利用するのが難しかったジアゾニウム塩 ($\text{R-N} \equiv \text{N}^+$)、スルホキソニウム塩 ($\text{R}_3\text{S} = \text{O} \cdot \text{X}^-$)、炭酸塩 (CO_3^{2-}) を基質とする新しい高分子担持金属触媒を利用する水中での有機変換反応の開発を目的とし、廃溶媒や廃金属試薬を排出しない環境調和型反応の構築を目指し研究を行った。期間中、以下の3つの内容について検討を行なった。(1) 再利用可能な高分子触媒の開発；(2) 有機塩を用いた水中有機反応の開発；(3) 無機塩 (CO_3^{2-}) を利用した海水中でのメタノール合成の開発。

3. 研究の方法

(1) 両親媒性ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合体 (PS-PEG) の末端に配位基を導入し、パラジウムや銅との錯体を形成させ高分子触媒を合成する。

(2) 基質固定化触媒の開発として、両親媒性ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合体 (PS-PEG) の末端にポリエチレン部位または、ビオチンを結合させた高分子を作成し、(1) と同等の操作によって高分子触媒を合成する。

(3) (1) と (2) の手法で合成した触媒を用いて、水中での塩を基質として利用した有機反応の構築を試みる。また、水中での CO や CO_2 といったガスを基質とする有機合成反応の開発を検討する。

(4) (3) で検討した反応が海水中での同等に行われるか検証する。

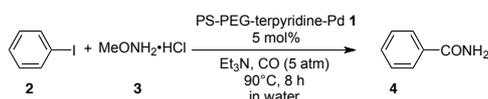
4. 研究成果

研究開発当初の目的であった、回収再利用可能な高分子触媒の開発と塩またはガスを基質とする水中での有機合成反応の開発において幾つかの知見を得たのでいかに成果報告する。

(1) 無機塩としてメトキシアミンを用いた高分子担持 Pd 錯体による水中でのアミノカルボニ

ル化反応

芳香族第1級アミドは (Ar-CONH₂)、伝導性ポリマーの原料や医薬品中間体として重要な化合物である。一般的に芳香族第1級アミドは、芳香族カルボン酸とアンモニアとの脱水縮合によって合成される。近年では、遷移金属触媒を利用した、芳香族ハロゲン化物 (Ar-X) を原料とするアミノカルボニル化反応による芳香族第1級

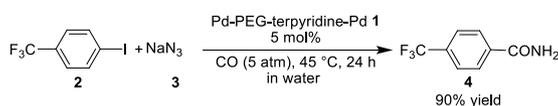


recycling experiments
1st reuse 46% yield
2nd reuse 36% yield
3rd reuse 36% yield
4th reuse 38% yield
5th reuse 42% yield

アミドの合成も行われている。この反応は簡便に芳香族第1級アミドを合成できる一方で、毒性の高いアンモニアを窒素源とし、さらに環境負荷が高く可燃性である有機溶媒中で行わなければならない。一方、我々はこれまでに両親媒性ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合体レジン担持パラジウム-ホスフィン錯体 **1** を開発し、有機溶媒を必要としない水中での触媒的クロスカップリング反応を実現してきた。本研究では、アンモニウム等価体としてメトキシアミンを利用したトリエチルアミン水溶液中での触媒的アミノカルボニル化反応を行ったので報告した[論文 1]。すなわち、ヨードベンゼン (**2**) とメトキシアミン (**3**) とを錯体 **1** (5 mol% Pd) 存在下、一酸化炭素中 (5 atm) で塩基にトリエチルアミンを用い 90 ° C で 8 時間反応を行ったところ、最高で 46% の収率で目的とするベンズアミド (**4**) が得られた。また、本触媒は、簡単な濾過操作で回収可能でありその再利用実験を行ったところ、46%, 36%, 36%, 38%, 42% の収率で **4** が得られた。錯体 **1** 水溶液へのパラジウムの溶出は、5 回の回収再利用実験の平均で 3.9 ppm だった。

(2) 無機塩としてアジ化ナトリウムを用いた高分子担持 Pd 錯体による水中でのアミノカルボニル化反応

(1) では、アンモニウム等価体としてメトキシアミンを利用した水中での触媒的アミノカルボニル化反応を行い、低収率ではあるものの目的とする反応が進行することを報告した[論文 1]。より高効率なアミノカルボニル化反応を求め、アンモニウム等価体として NaN₃ を用いることによって高収率なアミノカルボニル化反応を開発したので報告した[論文 4]。すなわち、4-ヨードベンゾトリフルオリド (**2**) と NaN₃ (**3**) とを錯体 **1** (5 mol% Pd) 存在下、一酸化炭素中 (5 atm) で 45 ° C、24 時間反応を行ったところ、90% の収率で目的とする 4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (**4**) が得られた。また、本触媒は、簡単な濾過操作で回収可能でありその再利用実験を行ったところ、88%, 87%, 88%, 88% の収率で **4** が得られた。

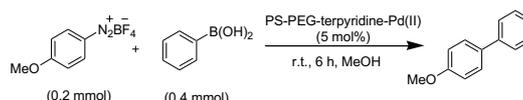


recycling experiments
1st reuse 88% yield
2nd reuse 88% yield
3rd reuse 87% yield
4th reuse 88% yield
5th reuse 88% yield

90% yield

(3) 芳香族ジアゾニウム塩を用いた高分子担持 Pd 触媒によるクロスカップリング反応

鈴木-宮浦カップリング反応や溝呂木-ヘック反応、または根岸カップリング反応など遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は、炭素-炭素結合形成反応として非常に重要な反応である。これらの反応のカップリングパートナーとして用いられている求電子剤は、有機ハロゲン化物が一般的であるがその合成は、1) 出発原料となる芳香族化合物のニトロ化、2) 生成したニトロ化合物の還元、3) 得られる芳香族アミンのジアゾ化、4) 生成したジアゾニウム塩とハロゲン化銅との Sandmeyer 反応の 4 段階で行われる。それゆえ、有機ハロゲン化物の代わりにアニリンを出発原料とするクロスカップリング反応の開発は、単に合成の効率化というだけでなく、有毒なハロゲンを用いない環境調和型反応の探索という観点からも、工業的・学術的に非常に意義深い。



これらの反応のカップリングパートナーとして用いられている求電子剤は、有機ハロゲン化物が一般的であるがその合成は、1) 出発原料となる芳香族化合物のニトロ化、2) 生成したニトロ化合物の還元、3) 得られる芳香族アミンのジアゾ化、4) 生成したジアゾニウム塩とハロゲン化銅との Sandmeyer 反応の 4 段階で行われる。それゆえ、有機ハロゲン化物の代わりにアニリンを出発原料とするクロスカップリング反応の開発は、単に合成の効率化というだけでなく、有毒なハロゲンを用いない環境調和型反応の探索という観点からも、工業的・学術的に非常に意義深い。

本研究では、ハロゲン化アリールの代わりにアリールジアゾニウム塩を用いたクロスカップリング反応を行なったので報告した[学会 4]。すなわち、アニリンを *p*-トルエンスルホン酸と亜硝酸イソアミルでジアゾ化させたのち、3-メチルフェニルボロン酸を加え 5 mol% パラジウム触媒存在下、室温で 1.5 時間攪拌したところ 34% の収率で 3-メチルビフェニルが得られた。芳香族ジアゾニウム塩を出発原料とする実験では 4-メトキシベンゼンテトラフルオロボラートとフェニルボロン酸を 5 mol% パラジウム触媒存在下、室温で 6 時間攪拌を行ったところ 24% の収率で 4-メトキシビフェニルが得られた。

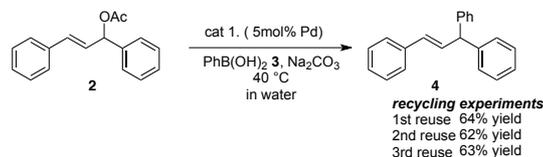
(4) 有機塩としてボロン酸として求核剤とする高分子担持 Pd 触媒を用いた水中でのアリル位置換反応

遷移金属触媒を用いた炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-酸素結合形成反応は幅広く研究され、有機合成を行う上では欠かせない手法である。当研究室では、これまでにリサイクル可能な両親媒性レジン担持パラジウム触媒 **1** を開発し、水中での鈴木-宮浦、菌頭、溝呂木-Heck 反応による炭素-炭素結合形成反応を報告している [Polymers 2011]。今回この触媒を用いて有機ボロン酸

を求核剤とする水中でのアリル位置換反応を検討した。一般的なアリルアセテートとソフトな炭素求核剤との反応では、立体保持で進行することが知られている。

今回の有機ボロン酸を求核剤とした際の立体化学についても合わせて検討したので報告した [論文 5]。すなわち、1,3-diphenyl-2-propenyl acetate (**2**) と phenylboronic acid (**3**)

を PS-PEG-Terpyridine-Pd 触媒 **1** (5 mol%) 存在下、炭酸ナトリウム水溶液中で 40 °C、24 時間攪拌をおこなったところ、最高で 63% の収率で 1,3,3-triphenyl-1-propene (**4**) が得られた。また、本触媒は、簡単な濾過操作で回収可能であり、回収再利用実験を行ったところ触媒活性を失うことなく 63%, 62%, 63% の収率で対応するアリル位置換体 **4** が得られた。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① T. Suzuka, N. Takayama, A. Onda, M. Unten, and K. Ogihara, Polymer supported terpyridine palladium complex for the allylic alkylation with arylboronic acid in water, *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 査読有, 44, 2019, 41-44, DOI: <https://doi.org/10.14723/tmrj.44-41>
- ② T. Suzuka, H. Sueyoshi, and K. Ogihara, Polymer supported terpyridine palladium complex for the aminocarbonylation of aryl iodides using NaN_3 as an ammonia equivalent, *Catalysts*, 査読有, 7, 2017, 107-115, DOI: <https://doi.org/10.3390/catal7040107>
- ③ Y. Uozumi, Y. Matsuura, T. Suzuka, T. Arakawa, and Y. M. A. Yamada, Palladium-catalyzed asymmetric Suzuki-Miyaura cross coupling with homochiral phosphine ligands having tetrahydro-1H-imidazo[1,5-a]indole backbone. *Synthesis*, 査読有, 49, 2017, 59-68, DOI:10.1055/s-003601589407
- ④ M. Higa, Y. Takashima, H. Yokaryo, Y. Harie, T. Suzuka, and K. Ogihara, Naphthoquinone Derivatives from Diospyros Maritima, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 65, 2017, 739-745, DOI:<https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00178>
- ⑤ T. Suzuka, H. Sueyoshi, and K. Oghihara, Polymer supported terpyridine palladium complex for the aminocarbonylation of aryl iodides using methoxyamine hydrochloride as an ammonia equivalent. *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.*, 査読有, 41, 2016, 225-228, DOI:<https://doi.org/10.14723/tmrj.41.225>

[学会発表] (計 4 件)

- ① 運天 柁憲・鈴鹿 俊雅, 芳香族ジアゾニウム塩を用いた高分子担持 Pd 触媒によるクロスカップリング反応, 日本化学会中国四国大会, 2018
- ② 大城 勇人・高山直樹・恩田馨・運天 柁憲・鈴鹿 俊雅, 有機ボロン酸を求核剤とする高分子担持 Pd 触媒を用いた水中でのアリル位置換反応, 日本化学会中国四国大会, 2018
- ③ 末吉大夢, 荻原和仁, 鈴鹿 俊雅, NaN_3 を用いた高分子担持 Pd 錯体によるヨウ化アリールの水中でのアミノカルボニル反応, 日本化学会中国四国支部大会, 2017
- ④ 末吉大夢, 荻原和仁, 鈴鹿 俊雅, メトキシアミンを用いた高分子担持 Pd 錯体によるヨウ化アリールの水中でのアミノカルボニル反応, 日本化学会中国四国支部大会, 2016

[その他]

ホームページ等

<http://www.cc.u-ryukyu.ac.jp/~suzuka/Site/Home.html>