

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：34519

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790031

研究課題名(和文)新規パラジウム触媒の機能性開発研究

研究課題名(英文)Research and development of a novel palladium catalyst

研究代表者

江崎 啓祥 (Esaki, Hiroyoshi)

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：40454889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：球状に成形した活性炭にパラジウムを担持した新しい不均一系触媒〔球状成形活性炭担持型パラジウム触媒 (Pd/SC)〕を接触還元を用いることで、官能基選択的接触還元反応が進行することを見出した。すなわちPd/SCは、通常の粉末状Pd/Cを触媒とした場合に容易に水素化、あるいは水素化分解されるベンジルエーテル、ベンジルエステル、シアノ基、芳香族カルボニル基、N-Cbz保護基、芳香族塩素、フェノール性水酸基のO-TBS保護基に対する接触還元触媒活性を持たず、これらの官能基存在下、アルキン、アルケン、アジド、ニトロ基、脂肪族アルコールのO-TBS保護基を選択的に還元できることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：We have developed a highly chemoselective hydrogenation method using a novel and heterogeneous palladium catalyst supported on spherical carbon (Pd/SC) under mild reaction conditions, which is applicable for the hydrogenation of alkyne, alkene, azide, nitro, and aliphatic O-tert-butyldimethylsilyl (TBS) ether functionalities leaving the benzyl ester, benzyl ether, nitrile, aromatic ketone, N-benzyloxycarbonyl (Cbz) protective group, and aromatic O-TBS ether functionalities intact. The present method could accomplish the requirement for both laboratory and industrial applications.

研究分野：有機化学

キーワード：パラジウム 球状形成活性炭 不均一系触媒 官能基選択的 接触還元 プロセス化学

1. 研究開始当初の背景

不均一系触媒であるパラジウム炭素 (Pd/C) は、取扱いや保存、反応後の回収、再利用が容易であるとともに、常温、常圧、中性条件下、様々な官能基を効率よく還元できるため、接触還元反応に広く用いられている。しかし、分子内に Pd/C によって還元される官能基 (還元性官能基) が複数共存する場合、Pd/C の有する高い還元触媒能のため、目的とする官能基のみを区別して選択的に還元することは困難であった。近年、申請者が所属していた研究室では、Pd/C を用いた接触還元系にアミンやスルフィドなどの触媒毒を添加することで触媒活性を適度に低下させ、還元性官能基間での選択的な接触還元反応を達成した。(Tetrahedron 1998, 54, 13981.; Tetrahedron 2006, 62, 11925.) さらにこの知見を拡大し、Pd/C-エチレンジアミン複合体触媒 [Pd/C(en)] (J. Org. Chem. 1998, 63, 7990.; Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5711.; Tetrahedron 2000, 56, 8433.)、Pd-フィブロイン (Pd/Fib) (Tetrahedron 2005, 61, 2217.)、Pd-ポリエチレンイミン (Pd/C-PEI) (Chem. Eur. J. 2008, 14, 5109.)、Pd/C-ジフェニルスルフィド [Pd/C(Ph₂S)] (Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 406.)、Pd-モレキュラーシーブス (Pd/MS) (Tetrahedron 2012, 68, 8293.)、並びに Pd-窒化ホウ素 (Pd/BN) (Adv. Synth. Catal. 2012, 354, 1264.) などの官能基選択的不均一系触媒の開発に成功した。これら還元活性の異なる触媒を利用することで、異なる官能基や位置を区別した選択的還元を可能としたが、個々の官能基間で選択性が未だ確立されていない部分も多く、さらなる選択的手法の開発は極めて重要である。

球状成形活性炭担持型パラジウム触媒 (Pd/SC, YMC CO., Ltd.) は、活性炭の目詰まり防止、濾過機能や操作性の改善等を考慮して、フロー式水素化反応装置の触媒充填カラム用に開発された新しい不均一系触媒である。Pd/SC は、空気中でも発火性を示さず安定であり、単純な濾過のみで反応系から容易に除去できることから、フロー反応のみならずバッチ反応への適用も期待される。最近申請者は、Pd/SC の触媒活性をスクリーニングしたところ、還元性官能基間での選択的還元反応が進行することを見出した。そこで、これを新たな官能基選択的接触還元反応として確立すべく本研究に着手した。

2. 研究の目的

本申請研究では、(1) 球状成形活性炭担持型不均一系パラジウム触媒 (Pd/SC) を利用した、従来の接触還元触媒とは異なる還元性官能基間での選択性の確立、並びに (2) Pd/SC による官能基選択性発現が何に起因す

るかを把握するため本触媒の詳細な解析を実施し、触媒の安定供給、改良へとつなげることを目的とする。従来、選択的な接触還元反応を達成するには、アミンやスルフィド等の触媒毒を積極的に添加することでパラジウムの触媒活性を制限する必要があった。一方、Pd/SC は活性炭の種類・形状を検討して得られた触媒であり、他の化合物を添加することなく選択的な還元を行うことができる。また、この触媒は反応後濾過のみで簡単に除去することが可能である、通常の Pd/C に見られるような発火性を示さず長期保存安定性を有している、などの観点からも、工業レベルでの応用が期待できる。一方、接触還元反応の多様性を高めるといった観点から考えると、よりバリエーションに富んだ選択的手法の開発は重要である。例えば、従来の触媒で選択性が得られない官能基が共存する化合物では、保護基の導入・脱保護の工程を経て目的とする官能基のみを還元したり、あるいは接触還元反応過程に他の還元性官能基が含まれない別の合成ルートを探ったりする必要があった。したがって、Pd/SC による選択的接触還元反応が確立されることで有機合成戦略における新たな選択肢を提供できるようになる。さらに、Pd/SC の特徴的な形状から、選択的還元反応以外の新しい機能性開拓も期待される。

3. 研究の方法

(1) Pd/SC による官能基選択的接触還元反応性の確立

まず、Pd/C やこれまでに開発された官能基選択的接触還元触媒と、Pd/SC の還元活性の相違について詳細に検討する。予備的な検討段階ではあるが、Pd/SC を触媒とした場合、ベンジルエステル、シアノ基、芳香族ケトン、芳香族アミンの *N*-Cbz (ベンジルオキシカルボニル) 保護基等は還元を受けず、アルケンやニトロ基、アジド基は還元されることが明らかとなっている。Pd/C で接触還元される官能基として、上記以外にもアルキン、ベンジルエーテル、芳香族ハロゲン、芳香族アルデヒド、*O*-TBS (*tert*-ブチルジメチルシリル) 基、脂肪族アミンの *N*-Cbz 保護基等が挙げられる。これらの官能基を含む化合物について、Pd/SC を触媒とした還元反応を順次検討する。一部官能基が還元された化合物が得られる場合、溶媒の種類、触媒量、反応温度、反応時間、水素圧等について検討し、還元反応を完結させるか、あるいは還元反応が全く進行しないような反応条件を確立する。

次に、還元性官能基の中で還元されるものと還元されないもののが同一分子内に含まれる化合物を合成し、目的とする官能基のみを還元する、すなわち官能基選択的接触還元反応の検討例を蓄積し、一般性を確立する。また、これまでに報告されている天然物等の合成過程に Pd/SC を用いた還元反応を適用し、工

程数を削減するなど実際の応用例を示したい。

(2) Pd/SC の解析

Pd/SC に使用している活性炭の粒径や細孔径等の測定、担持しているパラジウム金属の粒子径や分布等について精査し、これまでに開発された接触還元触媒に用いられている活性炭との比較検討する。さらに、それらの研究結果を触媒開発へとフィードバックし、本触媒の改良へとつなげる。選択性が現れる原因が明らかになれば、本触媒の安定供給のみならず、他の選択性を有する触媒開発、さらには他の化学反応に応用可能な新しい触媒の開発につながり、有機合成への貢献も期待できる。

4. 研究成果

(1) Pd/SC による官能基選択的接触還元反応性の確立

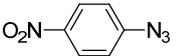
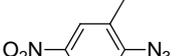
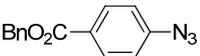
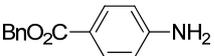
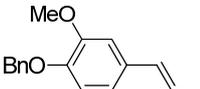
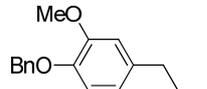
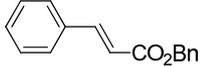
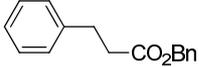
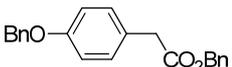
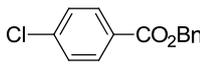
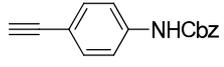
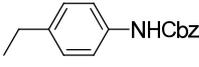
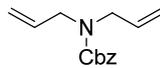
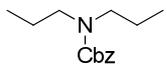
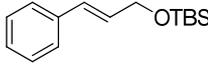
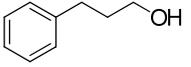
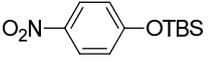
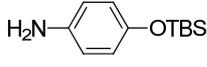
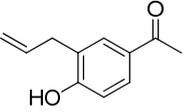
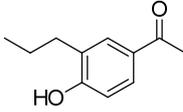
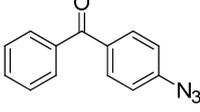
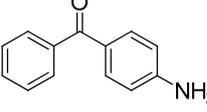
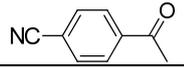
まず、基質 1.0 mmol に対して 0.05 mol% の 0.5% Pd/SC を触媒として、メタノール中水素雰囲気下、室温で攪拌することで、それぞれの還元性官能基に対する Pd/SC の還元活性をスクリーニングした。その結果、アルキン、アルケン、ニトロ基、アジド、脂肪族アルコールの *O*-TBS 保護基は還元され、フェノール性水酸基の *O*-TBS 保護基、*N*-Cbz 保護基、シアノ基、芳香族塩素は還元されなかった。ここで、ベンジルエステル、ベンジルエーテル、芳香族ケトンを含む一部の基質では、メタノール溶媒中で反応した場合、部分的に還元が進行した。そこで、還元を抑制する方法を種々検討した結果、メタノールに代えてアセトニトリルや 1,4-ジオキサンを溶媒とすることで過還元を抑制することが可能となった。これは、これらの溶媒がパラジウム金属に対して配位し、Pd/SC の還元活性を抑制したためと推察した。ところで、Pd/C では容易に還元を受け最終的に水素化分解される芳香族アルデヒドを基質として用いた場合には、溶媒のメタノールと反応して得られるアセタールの生成が確認された。また、このアセタール化は、水素ガスが存在しないとほとんど進行しなかった。Pd/C による芳香族アルデヒドの水素化分解は、アセタールを経由して進行しているという報告がある (Xing, L. et al. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9382.)。Pd/SC によりアセタールが生成したという知見は、芳香族アルデヒドの還元メカニズムの解明に寄与できるとともに、新しいアセタール合成法として確立できるものと考えられる。

以上の結果をもとに、同一分子内に複数の還元性官能基を有する基質について検討した。その結果、ベンジルエーテル、ベンジルエステル、芳香族シアノ基、芳香族カルボニル基、*N*-Cbz 保護基、フェノール性水酸基の *O*-TBS 保護基を接触還元せず、これらの官能基共存下、アルキン、アルケン、アジド基、ニトロ基、脂肪族アルコールの *O*-TBS 保護基

を選択的に還元できる方法として確立することができた (Table 1)。

ところで、興味深いことに、Pd/SC 触媒によりそれぞれ還元されるアジド基とニトロ基が共存する場合には、アジド基のみが選択的に還元され、ニトロ基の還元が抑制されることが明らかとなった。これは、アジド基の還元によって生成するアミンが触媒毒として作用することで、Pd/SC の触媒活性が低下し、ニトロ基の還元を抑制していると考えられる。

Table 1. Pd/SC-catalyzed chemoselective hydrogenation

Substrate	Product	Yield (%)
		95
		96
		96
		98
		99
	recovery	93 ^a
	recovery	97 ^a
		100
		93
		87
		100
		92
		99
	recovery	99 ^a

^a Yield of recovered starting material.

次に、本触媒の再利用について検討した。パラジウム金属は高価であるため、Pd/SC の再利用が可能であればコスト削減につながるとともに、工業的応用の観点からも有用である。そこで、シンナミルアルコールを基質とした触媒再利用の可否について検討した。メタノール中、水素雰囲気下室温で 24 時間攪拌したところ、2 回目まではオレフィンの還元が全く問題なく定量的に進行したが、3 回目には還元活性が低下することが明らかとなった。触媒活性が低下した理由として、反応過程で Pd が溶出したことが考えられるが、誘導結合プラズマ発光分光分析(ICP-AES)により反応後の溶液を測定したところ、Pd の濃度は検出限界(1 ppm)以下であった。2 回目の再利用後に触媒の SEM を測定した結果、反応過程で激しく攪拌することによる触媒の損傷が確認された。Pd/SC の表層にのみパラジウムが担持されていること(後述)などを考慮すると、再利用時における還元活性の低下は、パラジウムを含む表層が剥がれおちるなど物理的損傷によるものと推察される。

(2) Pd/SC の解析

まず、球状成形活性炭担持型パラジウム触媒(Pd/SC)の走査型電子顕微鏡(SEM)を測定した(Figure 1)。Pd/SC は、肉眼でもその形状を認識できる、平均直径 0.36 mm の球状に成形した活性炭にパラジウムを担持した触媒であり、細孔の平均サイズは 1.7 nm であった。活性炭の表面は所々窪んでおり、特にその窪みにパラジウム金属が付着し、微細なクラスターを形成していることが観察された(Figure 1 b)。

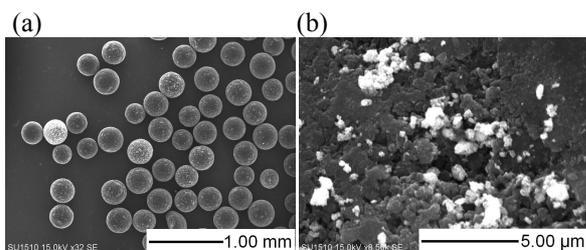


Figure 1. (a) SEM image of 0.5% Pd/SC at 32 × magnification. (b) SEM image of 0.5% Pd/SC at 8500 × magnification.

球状形成活性炭(SC)の BET 比表面積は 1371 m²/g であり、通常の Pd/C に用いられる活性炭 (>1000 m²/g) と比較しても同等の表面積を有しているが、電子プローブマイクロアナリシス(EPMA)から、パラジウム金属粒子は活性炭の表層のみに担持されていることが分かった。CO パルス法から、0.5% Pd/SC に担持しているパラジウム金属の表面積は 152 m²/g であった。さらに、X 線光電子分光(XPS)、X 線回折(XRD)の結果、パラジウムが 0 価で担持されていることや Pd 以外の金属が含まれないことを確認した。

次に Pd/SC 触媒の透過型電子顕微鏡(TEM)を測定した結果、平均粒子径 5.6 nm

の金属ナノ粒子の生成が認められた(Figure 2, a)。また、制限視野電子回折を行ったところ、明視野像で確認できた金属粒子はパラジウムであり、デバイシェラー環の回折パターンからパラジウム金属は面心立方格子構造を有していることが示された(Figure 2, b)。さらに、TEM 観察には本触媒をすりつぶした試料を用いたが、その多くは活性炭のみから成り、金属粒子が担持されたものは少なかった。これは、パラジウム金属が球状に成形した活性炭の深層まで均一に分布しておらず、一部にのみ担持されていることを示唆している。本触媒の調製は活性炭を球状に成形後、パラジウムの担持を行っている。したがって TEM の結果を考慮すると、パラジウムは活性炭の表層にのみ担持されているものと考えられ、これは EPMA の測定結果とも一致する結果となった。

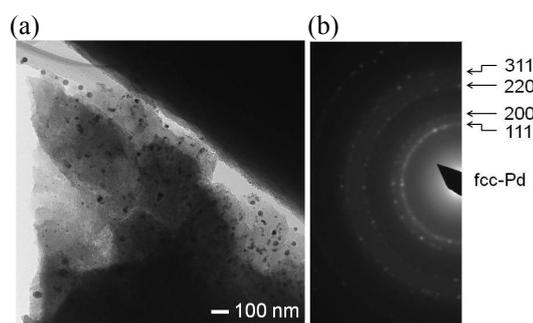


Figure 2. (a) Bright-field image of 0.5% Pd/SC at 60000 × magnification. (b) The corresponding selected-area electron-diffraction pattern.

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 1 件)

Hiroyoshi Esaki, Tomohiro Hattori, Aya Tsubone, Satoko Mibayashi, Takao Sakata, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hidehiro Yasuda, Kazuto Nosaka, Hironao Sajiki, Chemoselective Hydrogenation Catalyzed by Pd on Spherical Carbon, ChemCatChem, 査読有, 2013, 5, 3629–3635.

DOI: 10.1002/cctc.201300639

〔学会発表〕(計 5 件)

Hiroyoshi Esaki, Tomohiro Hattori, Aya Tsubone, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Kazuto Nosaka, Kazuaki Fukushima, Hironao Sajiki, Palladium on spherical carbon (Pd/SC) as a catalyst for chemoselective hydrogenation, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015), Honolulu, USA, 2015.12.19

Hiroyoshi Esaki, Tomohiro Hattori, Aya Tsubone, Satoko Mibayashi, Takao Sakata, Yoshinari Sawama, Yasunari Monguchi, Hidehiro Yasuda, Kazuto Nosaka, Hironao Sajiki, Highly chemoselective hydrogenation method using Pd on spherical carbon, 248th American Chemical Society National Meeting & Exposition, San Francisco, USA, 2014.8.12

江崎啓祥、服部倫弘、坪根綾、三林聡子、坂田孝夫、澤間善成、門口泰也、保田英洋、野坂和人、佐治木弘尚、新規パラジウム触媒を用いた官能基選択的接触還元反応の開発、日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム、タワーホール船堀(東京) 2014.8.1

江崎啓祥、服部倫弘、坪根綾、三林聡子、坂田孝夫、澤間善成、門口泰也、保田英洋、野坂和人、佐治木弘尚、球状成形活性炭担持型パラジウムを触媒とした官能基選択的接触還元反応の開発、第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、九州大学医学部百年講堂(福岡) 2013.11.5

服部倫弘、坪根綾、江崎啓祥、澤間善成、門口泰也、佐治木弘尚、球状成形活性炭担持型パラジウムを触媒とするフロー式接触水素化法、第 58 回日本薬学会東海支部総会・大会、静岡県立大学(静岡) 2012.7.7

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hyo-med.ac.jp/department/chem/index.html>

江崎 啓祥 (ESAKI, Hiroyoshi)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：40454889

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

6. 研究組織
(1)研究代表者