



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	硫黄修飾金担持パラジウム触媒SAPdを用いたダブルカルボニル化反応の開発および新規ニッケル担持触媒SANiの創製とカルボキシル化反応への利用 [全文の要約]
Author(s)	谷口, 敬寿
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。【担当：薬学部図書室】 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第12738号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65323
Type	doctoral thesis
File Information	Takahisa_Taniguchi_summary.pdf



学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏名 谷口 敬寿

学 位 論 文 題 名

硫黄修飾金担持パラジウム触媒 **SAPd** を用いたダブルカルボニル化反応の開発
および新規ニッケル担持触媒 **SANi** の創製とカルボキシル化反応への利用

ナノ粒子担持触媒は、生成物から触媒を容易に分離できることや再利用可能であることから、有用な触媒として有機合成への利用が近年研究されている。また、通常の錯体触媒とは異なる選択性および触媒活性を示すことも多く、ナノ粒子触媒の反応性についても興味を持たれている。最近、有澤らは硫黄修飾金にパラジウムが担持された触媒 **SAPd** (Sulfur-modified Au-supported Palladium material) を開発した。**SAPd** は鈴木-宮浦反応、Buchwald-Hartwig 反応等に対し高い触媒活性をもち、かつ再利用可能である。**SAPd** は金メッシュをピラニア溶液で硫黄修飾した後、酢酸パラジウムとキシレン中加熱することで容易に調製可能である。また **SAPd** 上には **Pd** ナノ粒子が担持されており、触媒活性種は反応溶液中に流出したごく微量の **Pd** ナノ粒子であることが分かっていた。今回筆者は、**SAPd** の上記の特徴に興味を持ち、新規反応系の開拓および担持法の応用展開を目指し検討を行うこととした。特に、ナノ粒子触媒の利用が未開拓であった液-気相系である **CO** 及び **CO₂** を用いた反応系に着目して、反応性を探ることとした。また、**SAPd** の担持法を応用することで他の遷移金属を担持できるのではないかと期待し、共同研究者である有澤らと共に **SANi** の創製を行うべく検討を行った。その結果、**SAPd** を用いた **CO** 挿入反応の検討により、**SAPd** から溶出した **Pd** ナノ粒子が興味深い反応性、すなわち通常進行しにくいダブルカルボニル化反応を進行させるという特性をもつことを見出した。さらに **SAPd** の担持法を応用することで新規ニッケルナノ粒子触媒 **SANi** の開発を目指し検討を行った。また、調製した **SANi** の物理的解析によって **SANi** が空気に安定な 0 価 **Ni** ナノ粒子担持触媒であることを明らかとした。さらに **SANi** が **CO₂** を用いたカルボキシル化反応に適用可能であることを見出した。その詳細について以下順に記載する。

第一章：SAPd を用いたダブルカルボニル化反応の開発

筆者はまず **SAPd** を用いて一酸化炭素挿入反応のひとつであるアミノカルボニル化反応を検討することとした。すなわち、**SAPd** 存在下、ヨードアニソールとモルホリンを 1 atm の一酸化炭素雰囲気下 **DMF** 中 24 時間 80 °C で反応させた。その結果、興味深いことにアミド体は 9% の収率しか生成せず、ダブルカルボニル化反応が進行したケトアミド体が 40% の収率で得られてくることが分かった。通常、ダブルカルボニル化反応を効率的に進行させるためには、高圧条件が必要であることが知られている。1 atm の一酸化炭素雰囲気下、配位子を用いない条件でのダブルカルボニル化反応の例はこれまでになく、筆者は本結果に興味を持ち、さらなる検討を行った。種々検討を行った結果、活性種である **Pd** ナノ粒子を反応溶液に一部流出させた後、攪拌することで、**SAPd** 自身の失活を防ぎつつ反応が円滑に進行することを明らかとした。すなわち、**SAPd** をヨードアニソールと **K₂CO₃** 存在下で **DMF** 中 80 °C にて 2 時間加熱した後、**SAPd** を取り出し、モルホリンを加え一酸化炭素雰囲気下 80 °C にて 24 時間加熱した。その結果、原料は完全に消費され、対応するケトアミドが 85% の収率で得られた。本反応の基質適用範囲を調べたところ、様々なヨウ化アリールおよびアミンを用いることが可能であり、多様なケトアミド

を得ることができた。また、反応に使用した SAPd は 5 回再使用可能であり、反応溶液中のパラジウム量を ICP-MS によって測定したところ、0.009-0.18 mol% の触媒量で反応が進行していることが分かった。これは 1 atm の CO 雰囲気下で進行するダブルカルボニル化反応の中で文献上最も少ない触媒量であり、SAPd から溶出したごく微量の Pd ナノ粒子が効率的に働いていることが明らかとなった。

第二章：新規ニッケル担持触媒 SANi の創製のための放射線測定

続いて、筆者は SAPd の担持法を応用することで、ニッケルを硫黄修飾した金上に担持することを計画した。通常、ニッケル触媒は安価でありかつ高活性であるため、魅力的な触媒であると言える。しかし一般に、低原子価のニッケルは空気に対して不安定であり、また医薬品合成に用いる際には毒性が高いことが問題となることが多い。加えてその不安定性からニッケルを固相へ担持する手法は限られている。もし SAPd の担持法によりニッケルを金上に固定化することでできれば、SAPd と同様、低溶出かつ再利用可能な触媒となると期待され、低原子価ニッケル触媒を安定に取り扱えるだけでなく、毒性の問題を回避できるのではないかと考えた。そのような背景のもと、新規ニッケルナノ粒子触媒 SANi の開発を目指し検討を行うこととした。まず、共同研究者である有澤らによって、担持条件の検討が行われ、還元剤として 4-メトキシベンジルアルコールを加え、Ni(acac)₂ をテトラメチルベンゼン中 200 °C で加熱することで、金メッシュが黒色に変化しニッケルが金上に担持されることが明らかとなった。そこで筆者は、調製した SANi の表面構造の情報を得るべく Ni-K 核における X-ray Absorption Fine Structure (XAFS) 解析を行った。まず、X-ray Absorption Near Edge Structure (XANES) スペクトルにおいて SANi 上のニッケルは標準サンプルであるニッケル箔と同様のスペクトルが観測された。この結果より、SANi 上には配位子を持たない 0 価ニッケルが担持されていることが分かった。続いて Extended X-ray Absorption Fine Structure (EXAFS) 解析を行った。その結果、SANi のメインピークはニッケル箔のピークよりも減弱していることが分かった。さらに得られた EXAFS のスペクトルからカーブフィッティング分析を行った結果、約 3 nm の Ni ナノ粒子が SANi 上に担持されていると見積もることができた。また XAFS 解析の最中において、空気中で解析を行っているにもかかわらずニッケルの酸化状態には全く変化が見られなかった。このことから SANi が配位子を持たない 0 価ニッケルナノ粒子が担持されているにもかかわらず空気に対して安定であることを示唆している。

第三章：SANi を用いた二酸化炭素固定化反応の開発

二酸化炭素を用いた触媒的カルボキシル化反応は、C1 化学の中でも重要な課題の一つであり、中でも均一系ニッケル触媒は、二酸化炭素固定化反応に対して高い活性を持つことが知られている。そこで筆者は、得られた SANi の反応性を調べるべく、二酸化炭素を用いたカルボキシル化反応へと適用することとした。まず、Ma らの条件を参考にアルキンのヒドロカルボキシル化反応へと適用することとした。種々検討を行った結果、SANi 存在下、ジフェニルアセチレンとジエチル亜鉛を二酸化炭素雰囲気下ブチロニトリル中 100 °C で加熱した後、反応溶液を酸処理およびジアゾメタンを作用させたところ、カルボキシル化体が良好な収率で得られることが分かった。続いて、本反応のアルキンの基質適用範囲を調べた結果、様々な置換基を持つアルキンが適用可能であり、対応するカルボキシル化体が良好な収率、かつ高いシス選択性で得られた。さらに、アルキンを用いた反応系における SANi の再利用能を検討したところ、反応性を損なうことなく 3 回の再利用が可能であった。次にアルケンへのカルボキシル化反応の検討を行ったところ、電子不足スチレンも本反応に適用可能であることが分かった。本反応により様々な α -アリールカルボン酸が合成することが可能である。さらに本反応を用いることで、非ステロイド性抗炎症薬として知られるフルルビプロフェンの合成にも成功した。