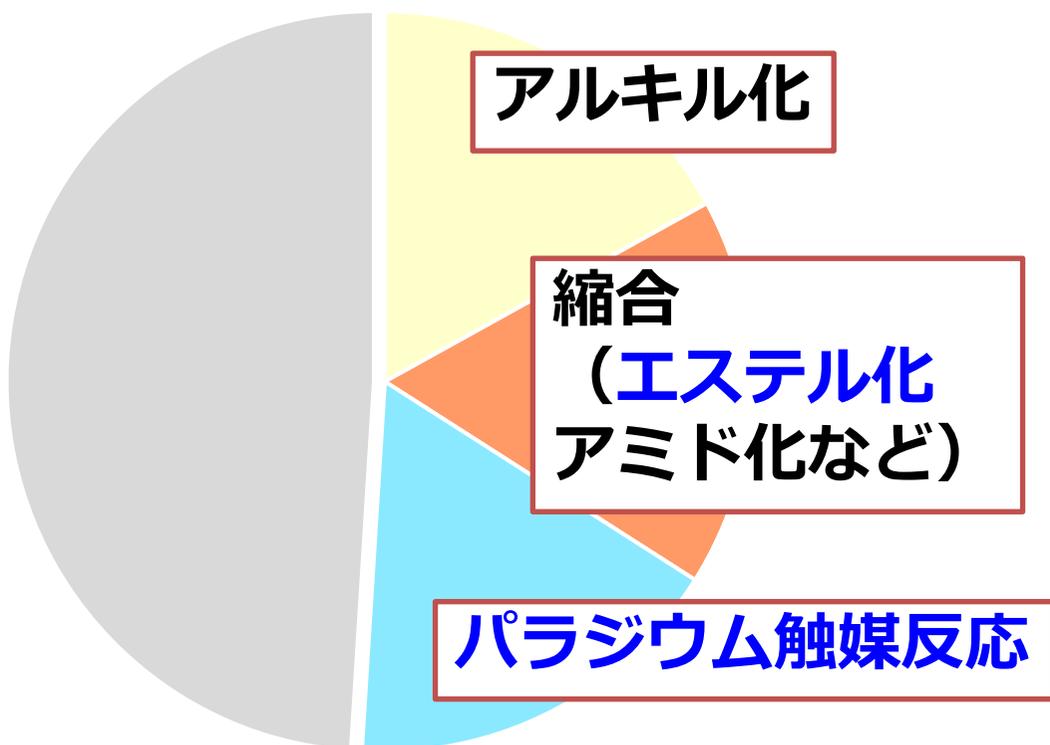


# 固定化触媒によるフロー式 鈴木-宮浦カップリング・ エステル化

所属 理化学研究所 環境資源科学研究センター  
氏名 山田 陽一

## 医薬品合成で使われる反応



Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 8082 – 8091

「Pdの医薬品への混入を  
1ppm未満に」

「フロー反応に」

2011年：米食品医薬品局（FDA）  
今後25年でバッチ法から連続フロー法に  
替わるべきだと提言

元素不純物に係る許容

一日曝露量の許容一日曝露量  
(permitted daily exposure : PDE)  
(医薬品規制調和国際会議)

Pd許容濃度

原薬 10ppm ( $\mu\text{g/g}$ )

最大1日摂取量 25  $\mu\text{g}$   
PDE 100  $\mu\text{g/day}$

# 固定化触媒によるフロー式 鈴木-宮浦カップリング・ エステル化

所属 理化学研究所 環境資源科学研究センター  
氏名 山田 陽一

# 鈴木-宮浦カップリング (2010年ノーベル化学賞)

非常に実用性の高いクロスカップリング反応



→ 医薬品合成, 工業的にも容易に使用できる反応を実現

しかし、高価なパラジウムを大量に使用 (触媒1から生成物が20~100程度しかできない)

触媒は溶媒に溶けている (=均一系触媒) ので、回収・再利用が困難もしくは不可能

→ SDGsに立脚した不均一触媒の開発が重要

12 つくる責任  
つかう責任



# 研究のねらい

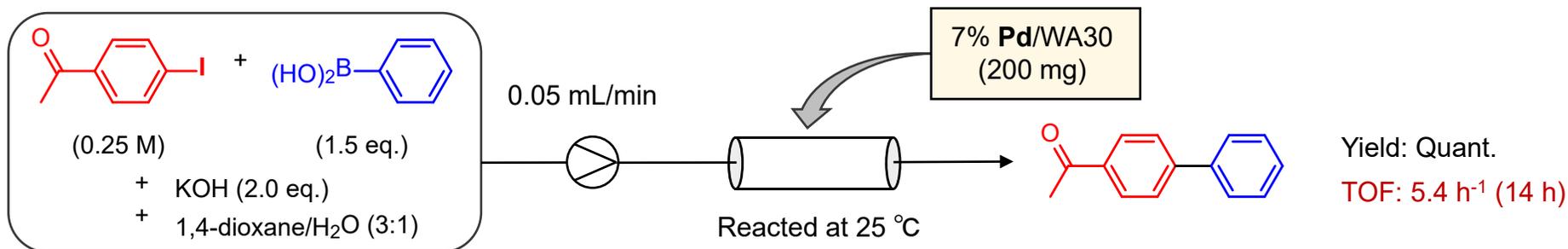
## 高活性固定化触媒が導入されたフローカートリッジによる 高効率有機変換反応フロー触媒システム

- 金属が生成物に漏れ出さない（均一系触媒は生成物を汚染）
- **高活性固体化触媒担持フロー反応システム**の構築により、
  - 1 貴金属の使用を低減した（=低コスト化）
  - 2 迅速（=低コスト化）
  - 3 簡便かつ金属汚染のない（ICH規制）（金属が担体に固定化）  
**医薬品化合物**の合成

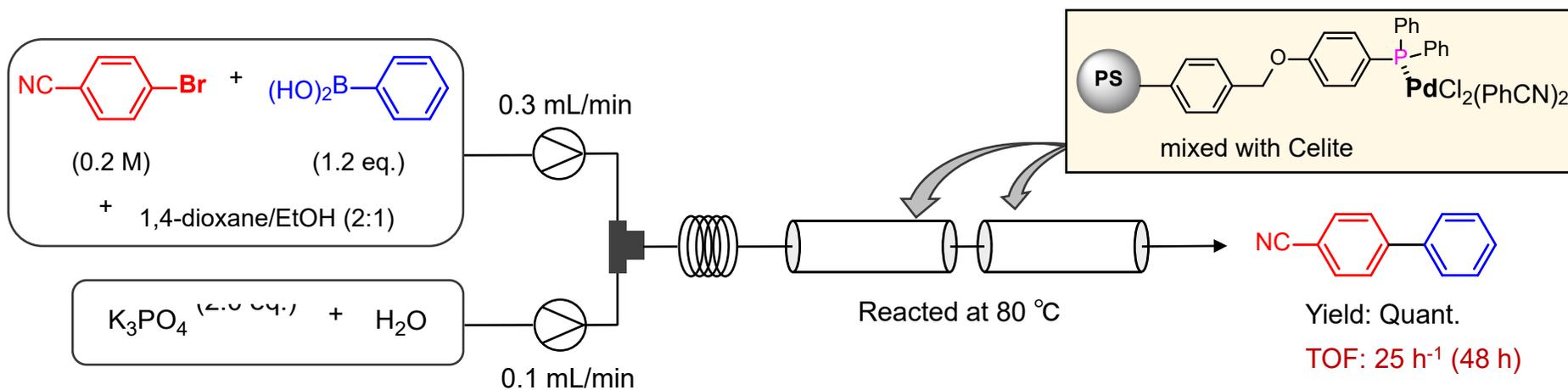
【高活性化の意義】パラジウム（1000万円/1 kg）を1 mol% 使用する触媒プロセスを、我々の触媒のように1 mol ppmの触媒量まで1万分の1まで低減できると、そのプロセスでのパラジウムの価格は1000円となり、極めて低コスト化が達成される。

フロー化すれば生産量が線型的に上昇し、さらに低コスト化

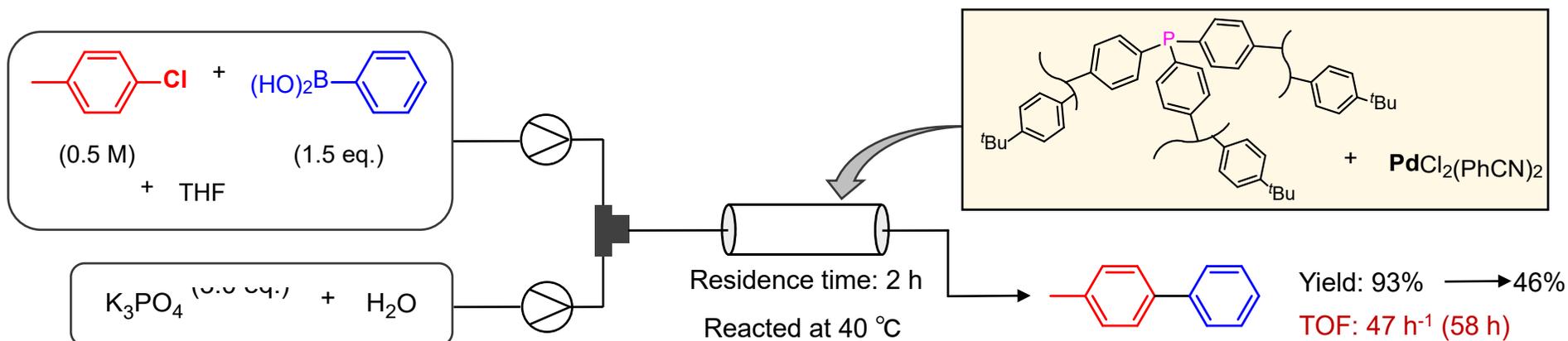
# 従来技術とその問題点



T. Yamada, H. Sajiki et al., *Catalyst*, **2020**, 10, 1209.

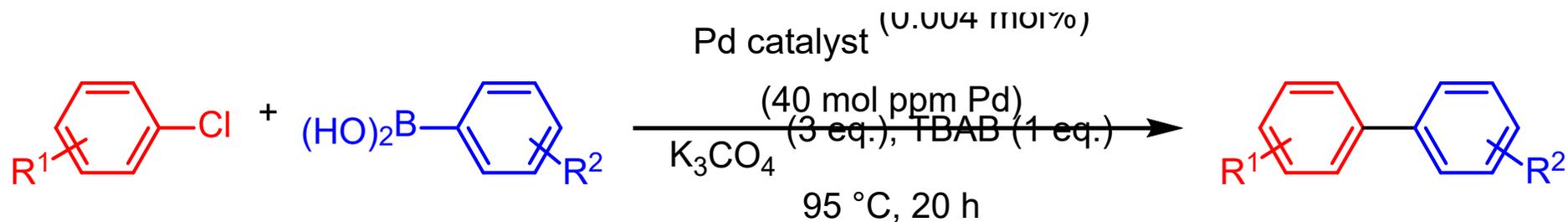
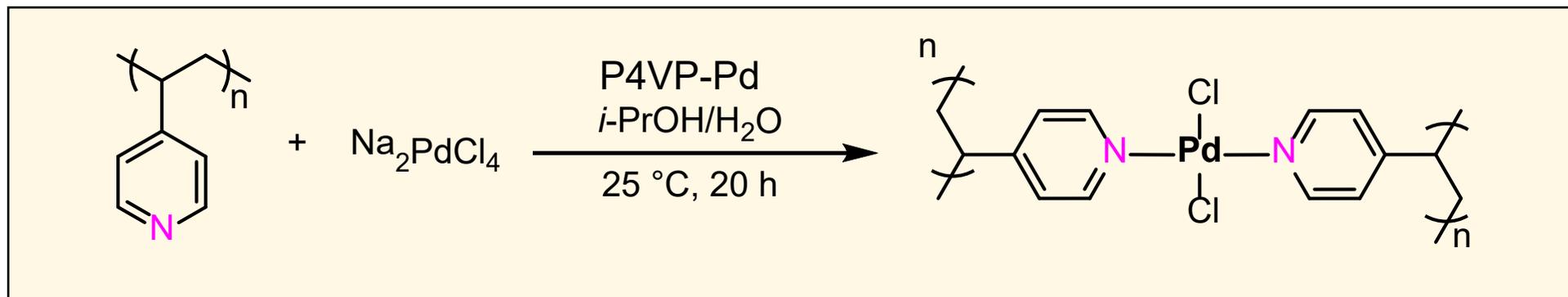


T. Ichitsuka, S. Kobayashi et al., *ChemCatChem*, **2019**, 11, 2427.



H. Matsumoto, M. Sawamura, Y. Miura et al., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2020**, 59, 15179.

# 我々のバッチ反応用 高分子パラジウム触媒



Reacted in H<sub>2</sub>O

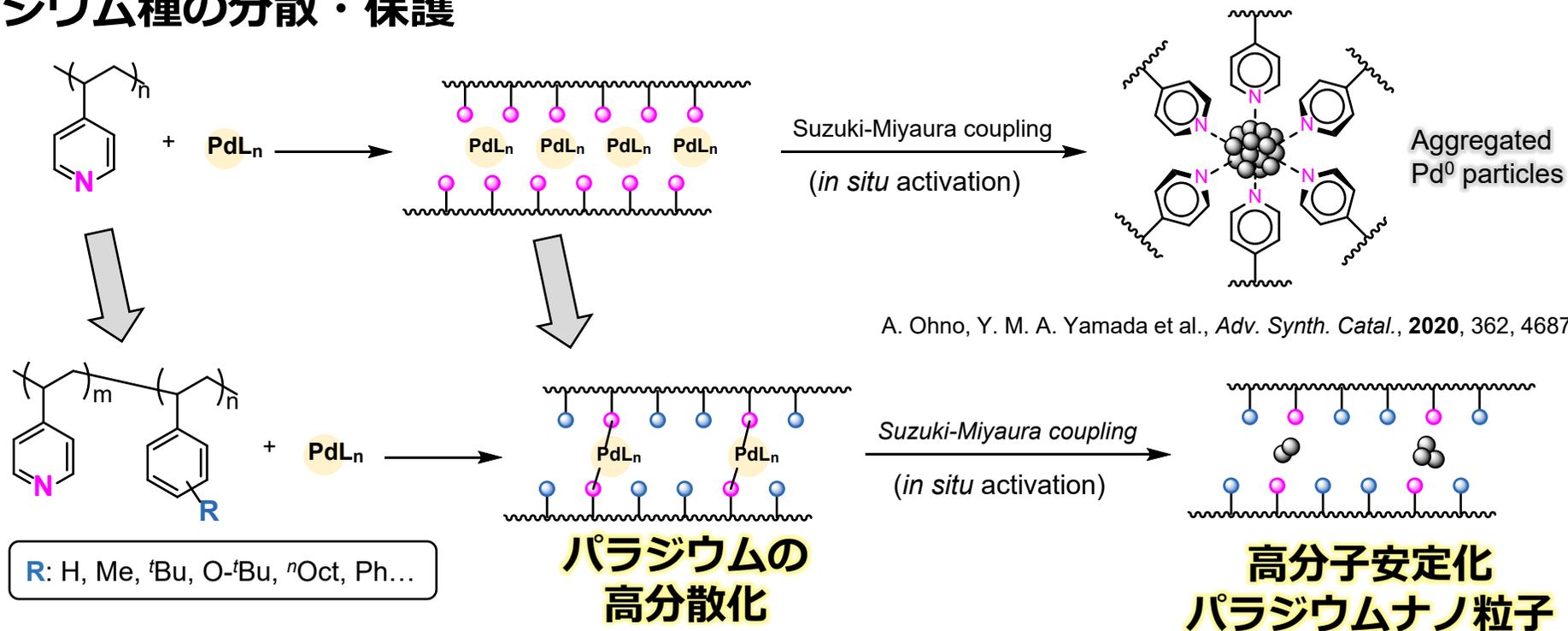
収率: 81%~99% (19例)

TOF (1時間当たりの触媒回転数): 最大1162 h<sup>-1</sup>

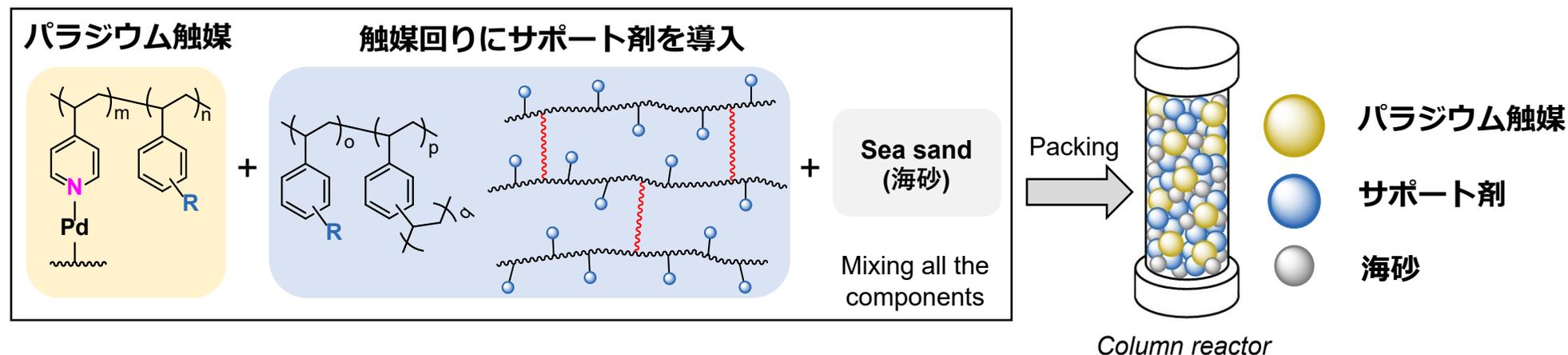
**フロー反応に適用できない問題**

# フロー反応に適用を目指して

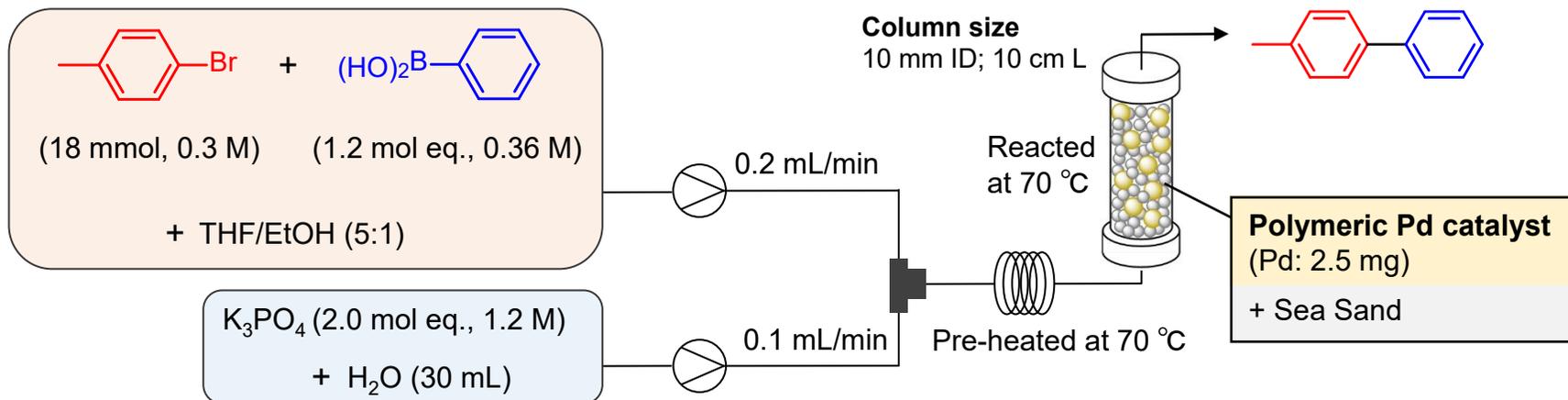
## 1. パラジウム種の分散・保護



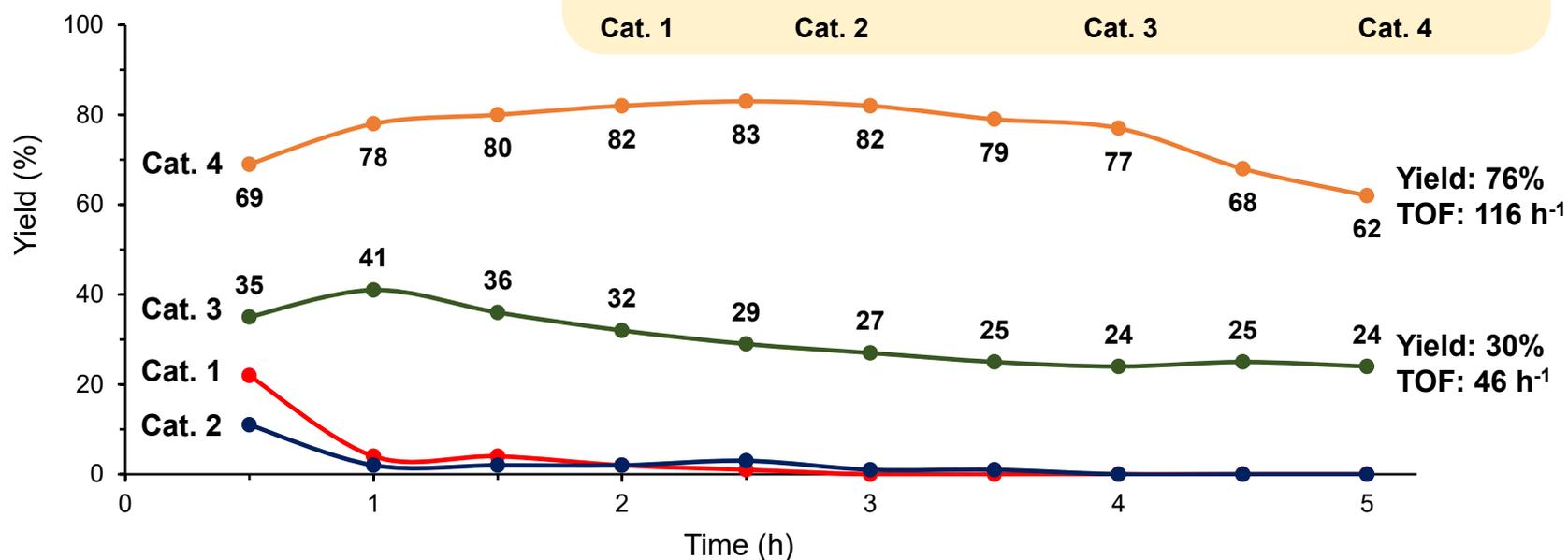
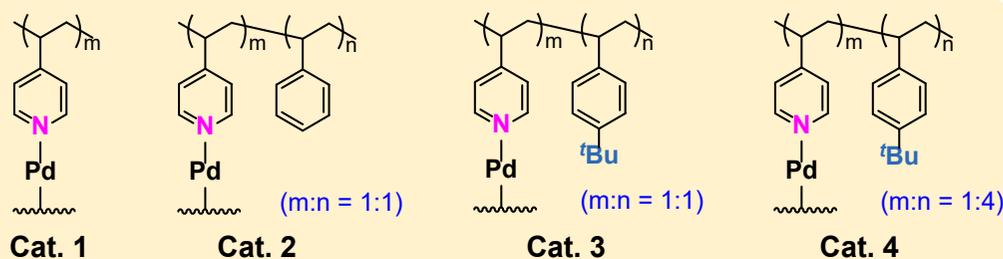
## 2. 触媒保護のためのサポート剤の開発



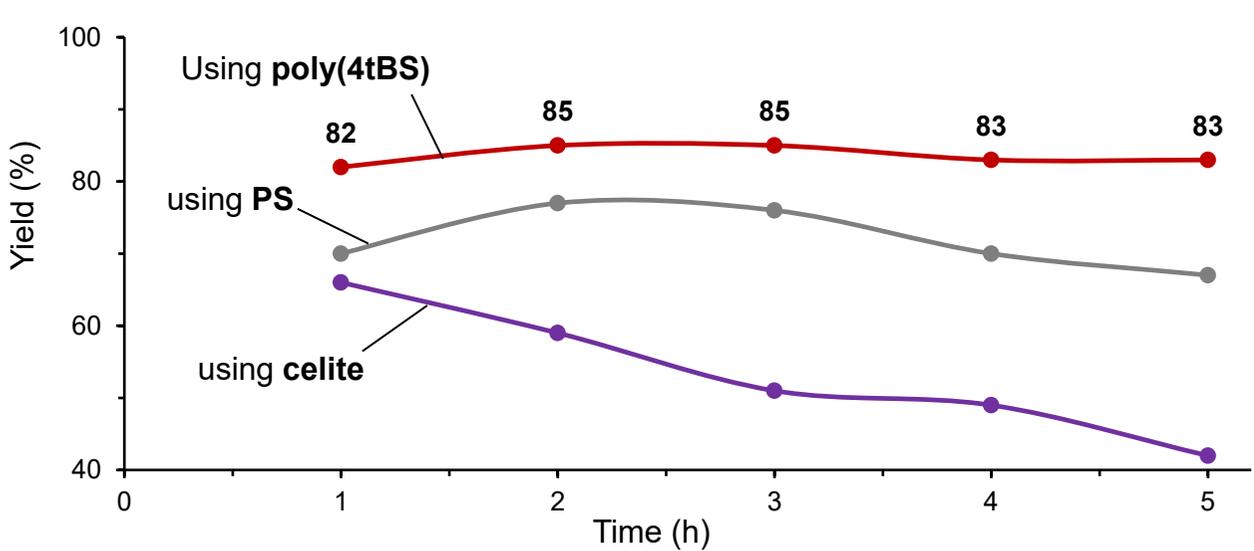
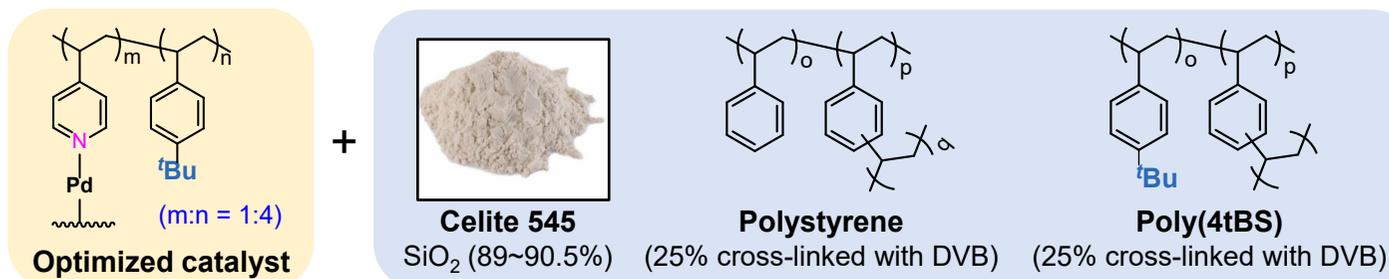
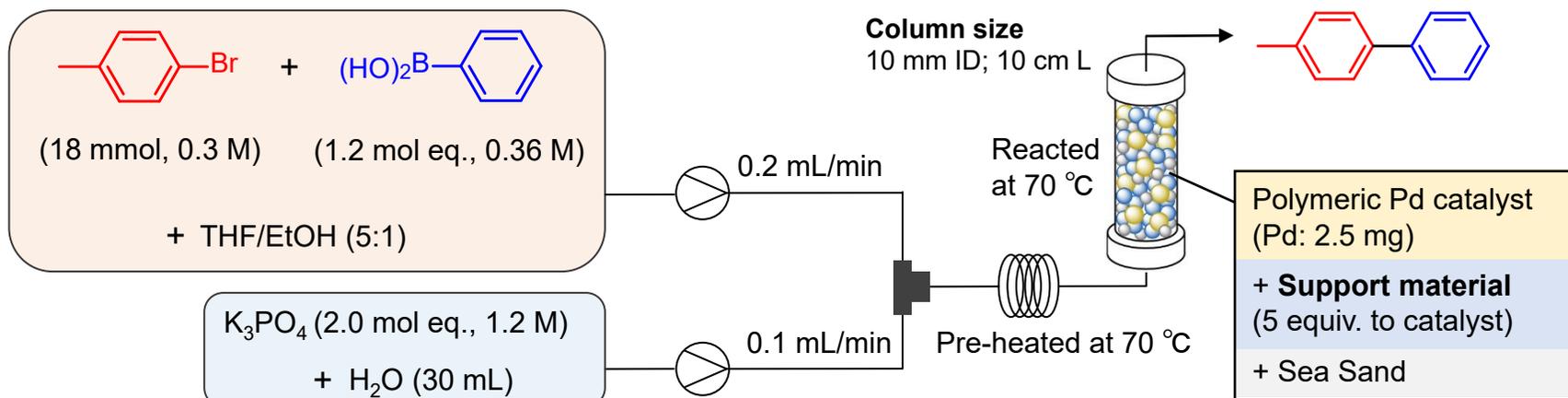
# 最適化 パラジウム触媒



## Screening of catalyst



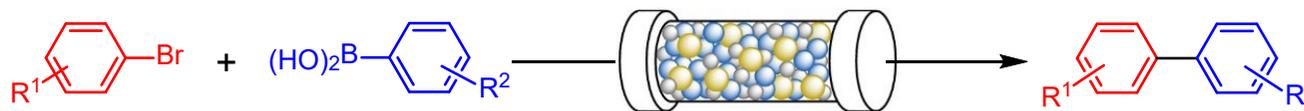
# 最適化 サポート剤



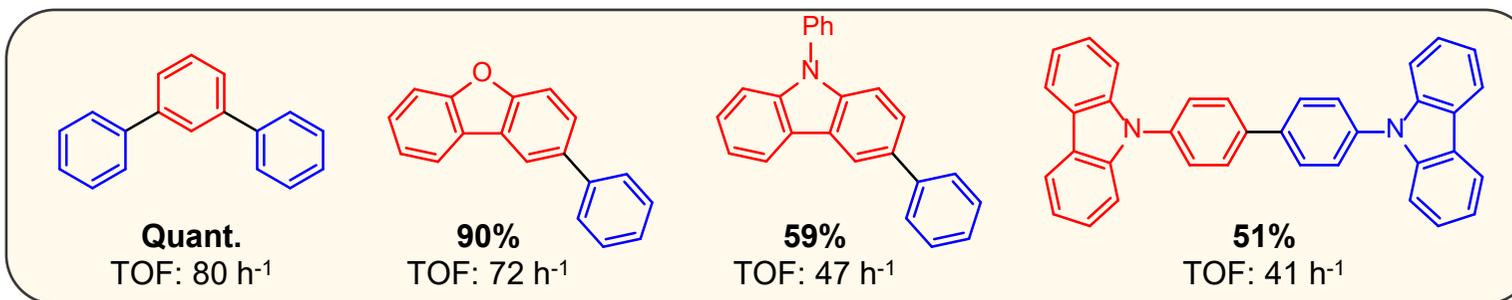
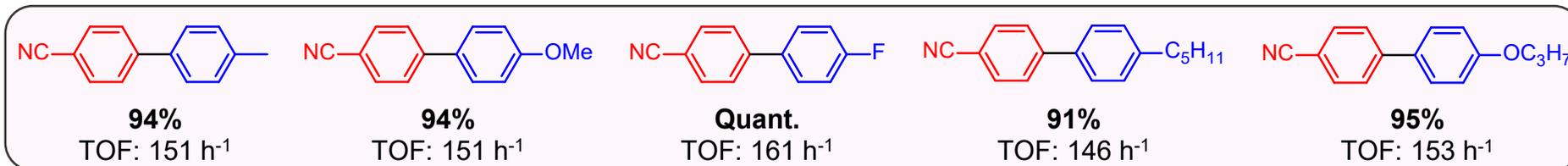
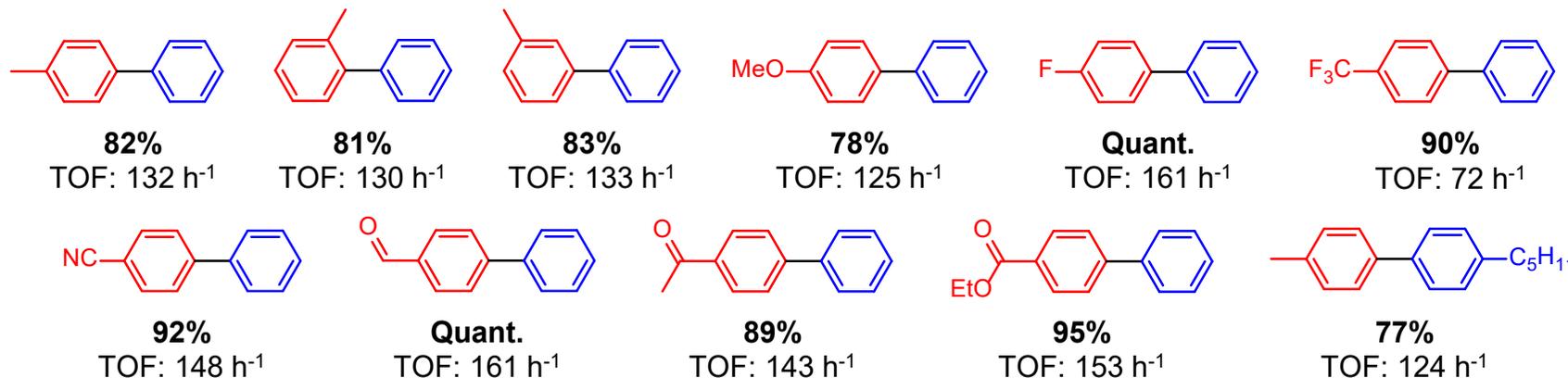
**Yield: 84%**  
**TOF: 129 h<sup>-1</sup>**

**Optimized Conditions**  
**Poly(4VP-co-4tBS)-Pd**  
 (4VP:4tBS = 1:4) (Pd: 2.5 mg)  
 + **Poly(4tBS)**  
 (5 equiv. to catalyst)  
 + **Sea Sand**

# 基質一般性

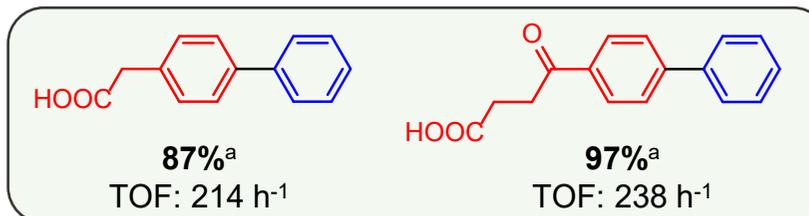
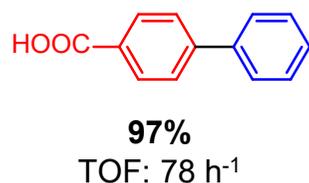


**23 examples**  
TOF: up to 238 h<sup>-1</sup>



液晶

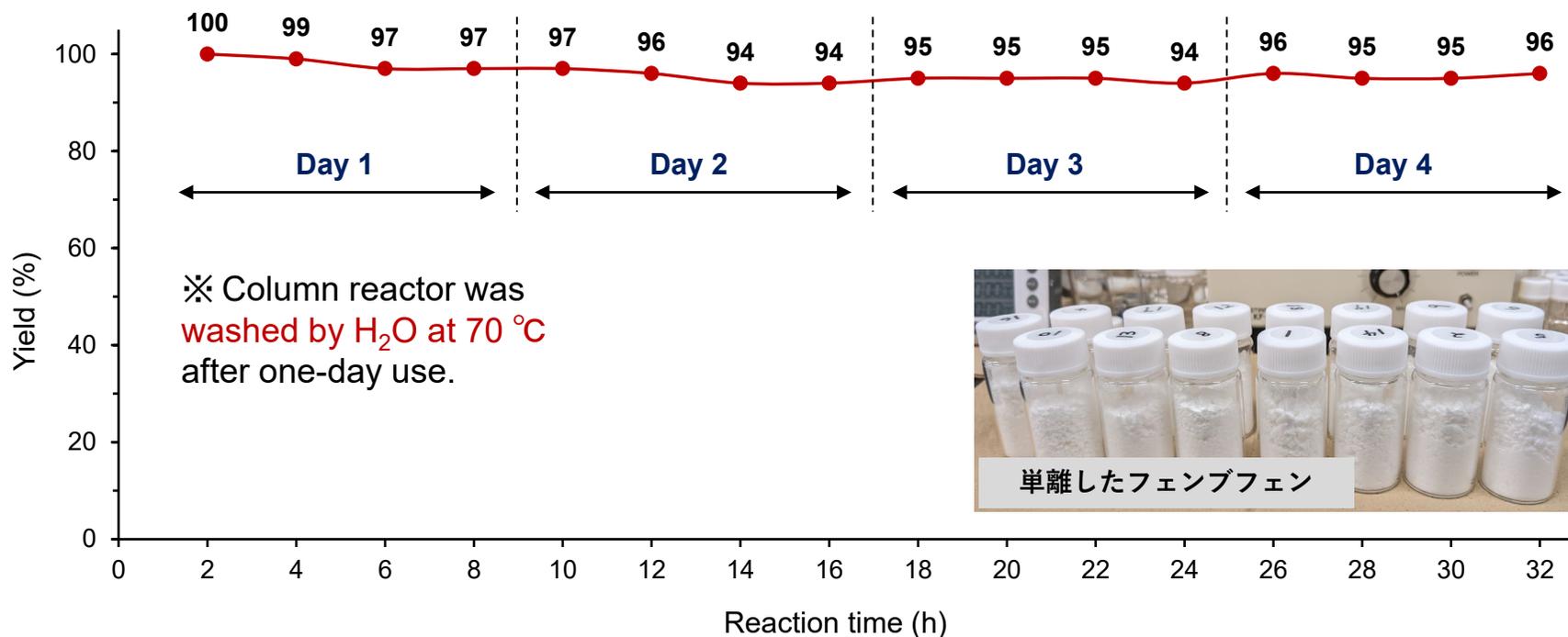
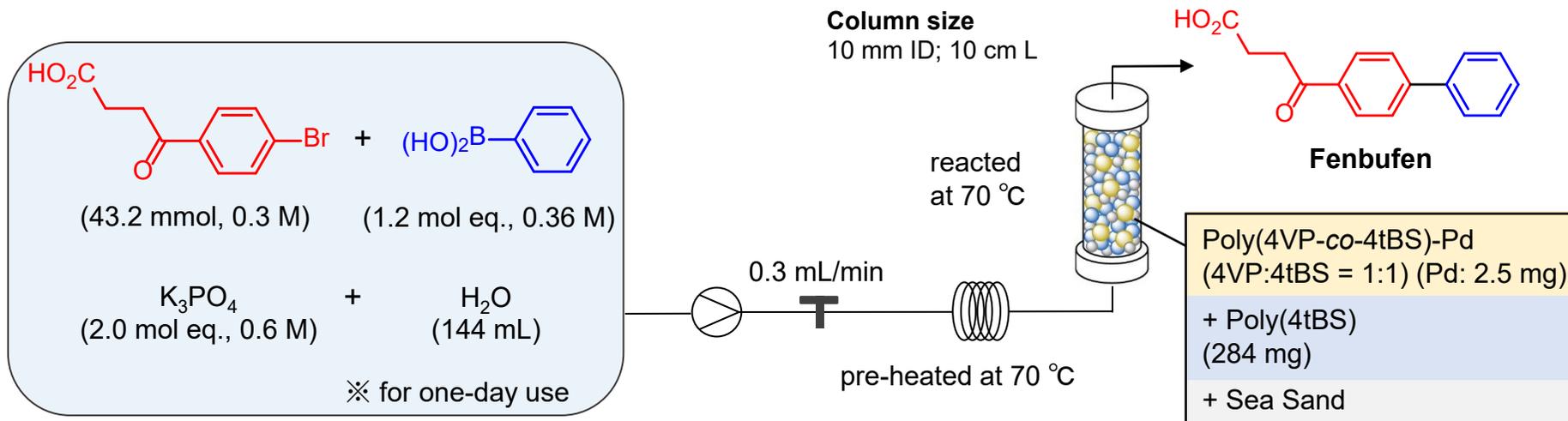
有機 EL



Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 非ステロイド性抗炎症薬

水中でフロー反応が可能に

# フェンブフェンの水中合成



# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の技術に比べ最大4－5倍の一時間あたりの生産量が向上した。
- 固定化触媒を用いた完全水系での鈴木－宮浦反応に初めて成功した。

# 想定される用途

- パラジウムによる金属汚染を抑制したい分野  
（医薬品合成、液晶・有機ELなどの機能性材料、電子材料も可能か？）。
- 反応バッチではなくフローによる連続運転で有機物合成を行う化学反応プロセス

# 固定化触媒によるフロー式 鈴木-宮浦カップリング・ エステル化

所属 理化学研究所 環境資源科学研究センター  
氏名 山田 陽一

# アルコールとカルボン酸との 直接的エステル化

有機合成化学で最も基本的かつ重要な反応



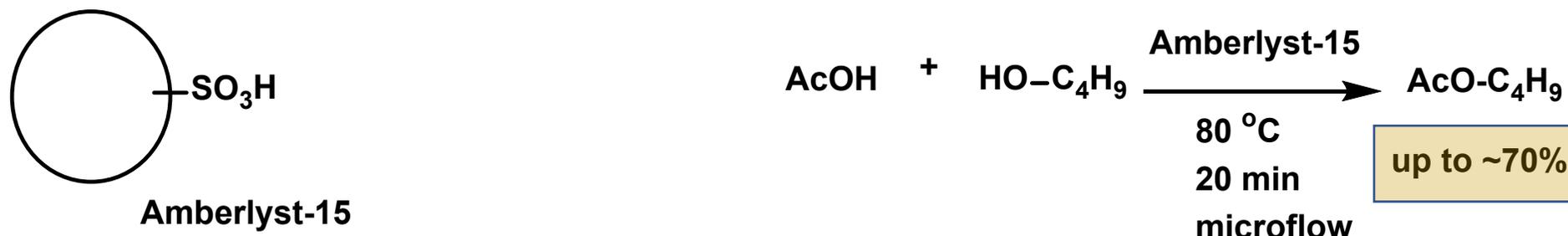
- 過剰量のアルコールもしくはエステル
- 共沸脱水
- 脱水剤
- 長時間反応
- 大量の触媒量

今なお実はチャレンジングな反応系

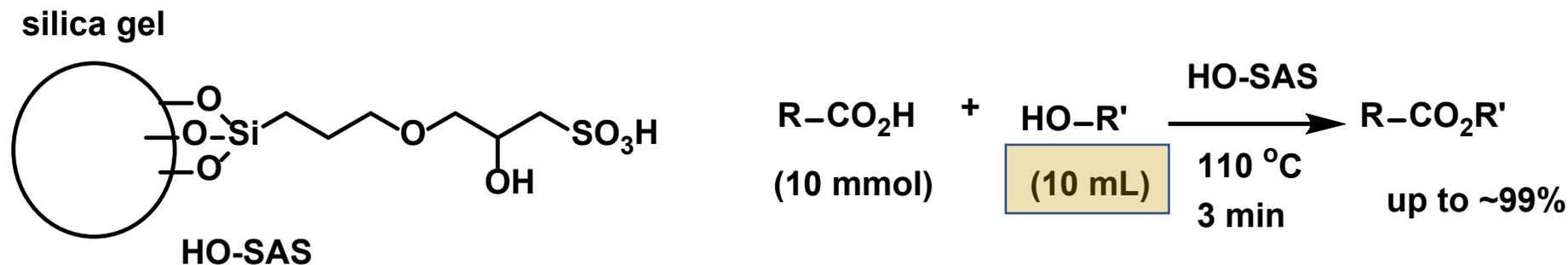
- 脱水無しで上手くいかないか？
- 1 mol%未満の触媒量にできないか？
- フロー化できないか？

# 従来技術とその問題点

Kulkarni et al, *Ind. Eng. Chem. Res.* 2007, 46, 5271-5277



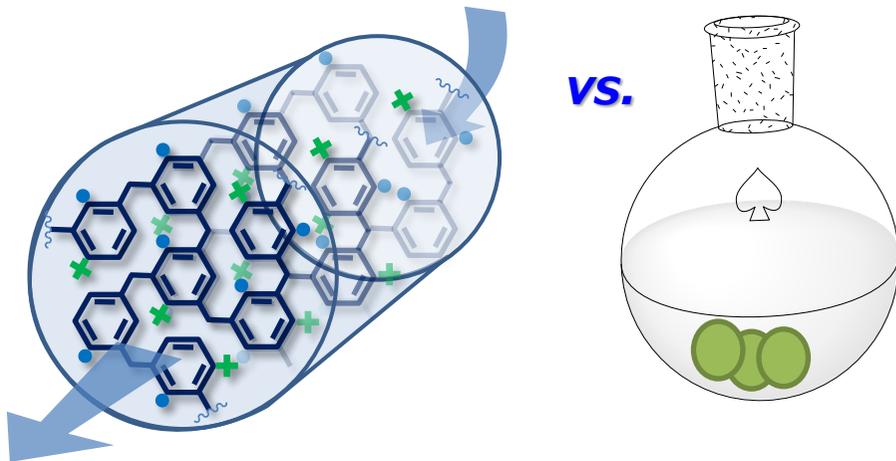
Fukuyama et al, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2017, 90, 607-612



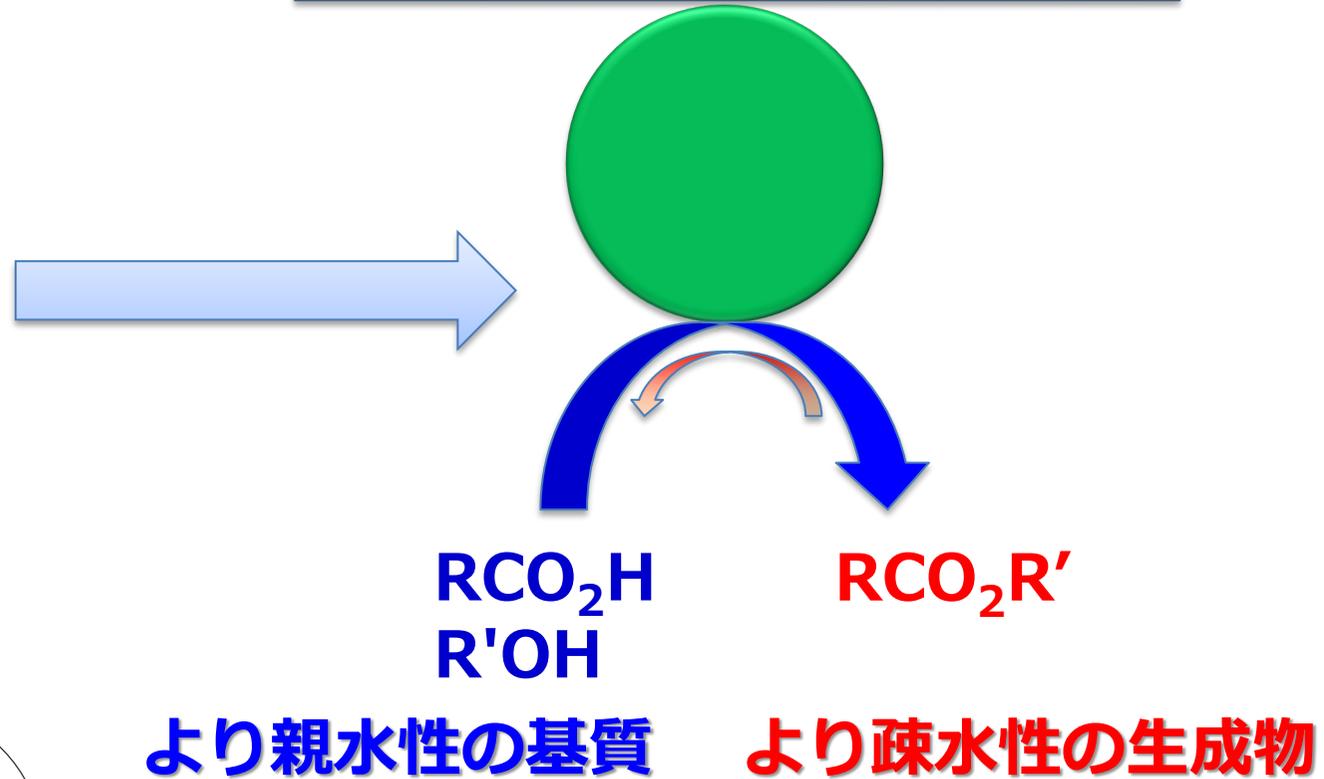
# 非平衡条件に持ち込む

## 非平衡化のために

- ✓ 液相（反応物）と固相（触媒）の相分離
- ✓ 開放系としてのフロー反応

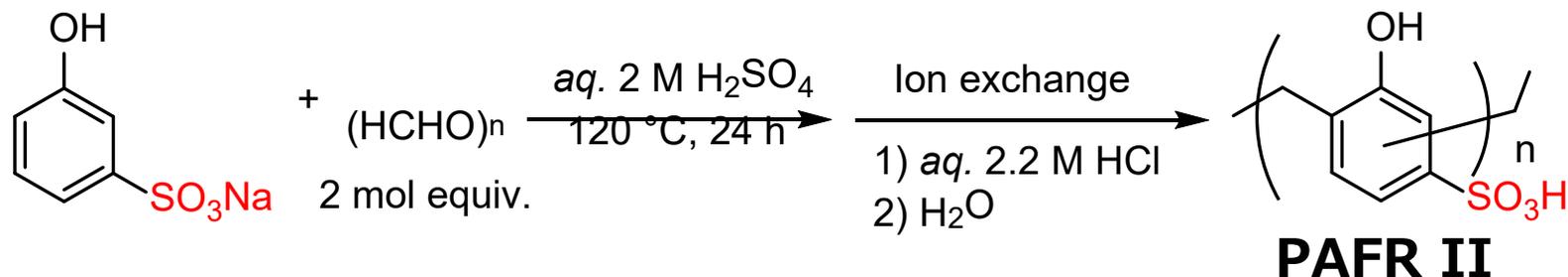


親水性固体触媒 (PAFR II)

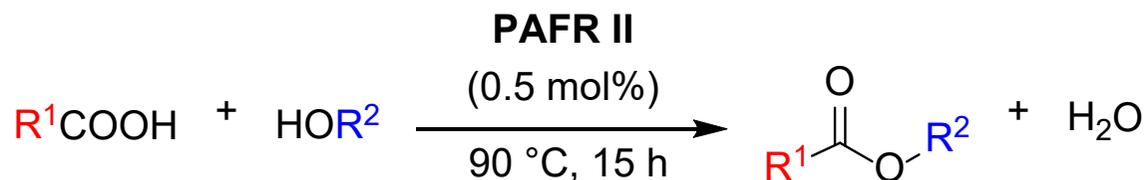


# 今回の開発

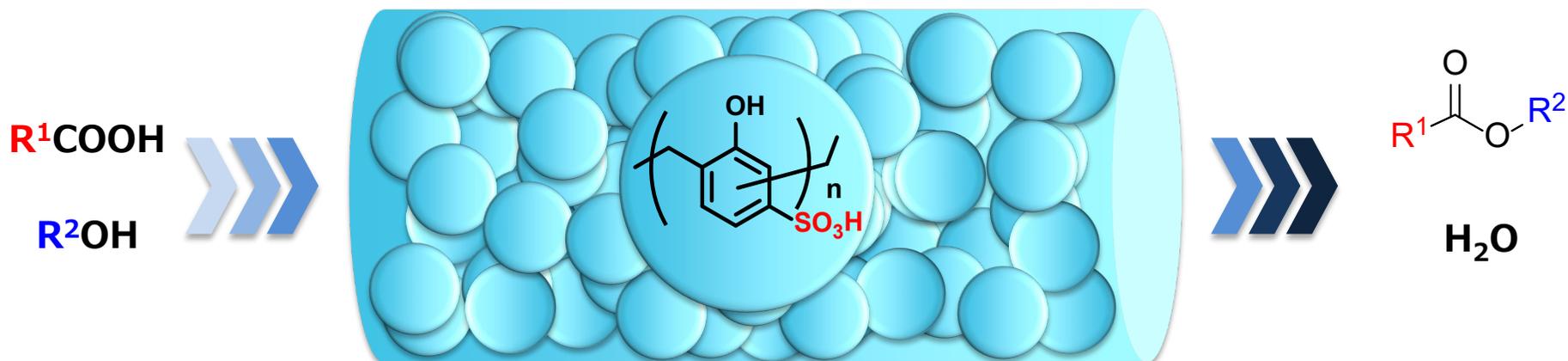
## 1. *m*-フェノールスルホン酸触媒の開発 (PAFR II)



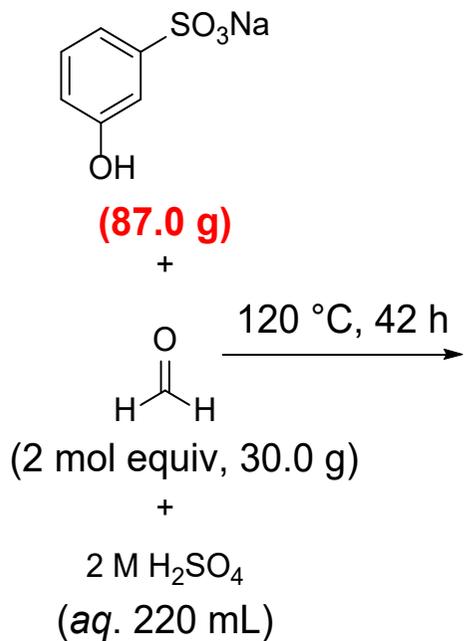
## 2. 水の除去を行わないバッチでのエステル化



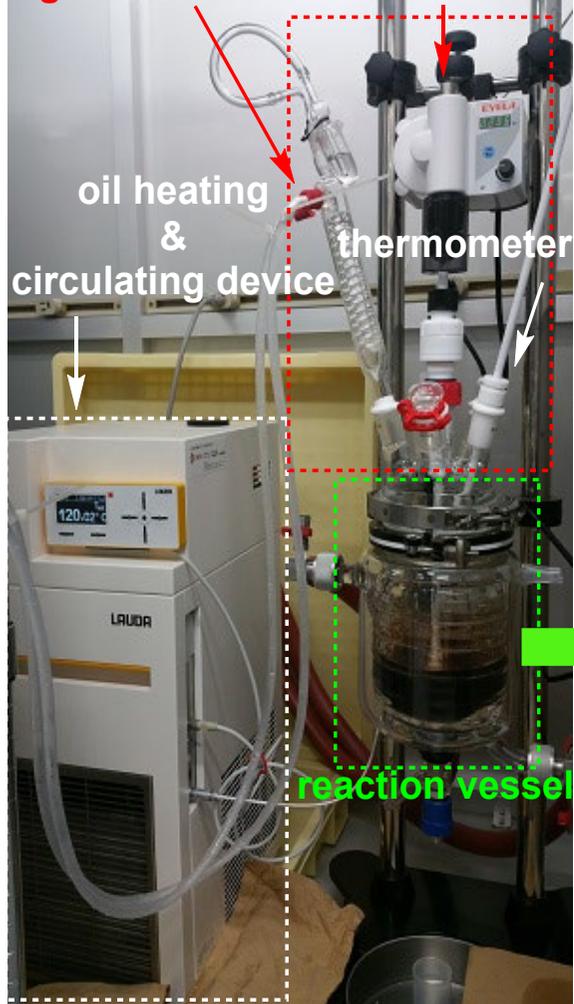
## 3. フローでのエステル化



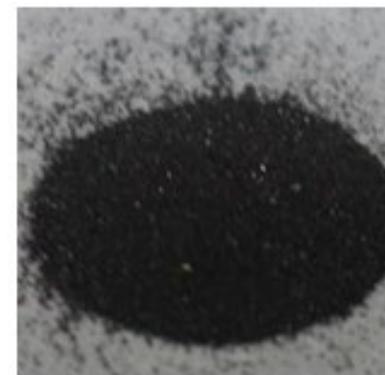
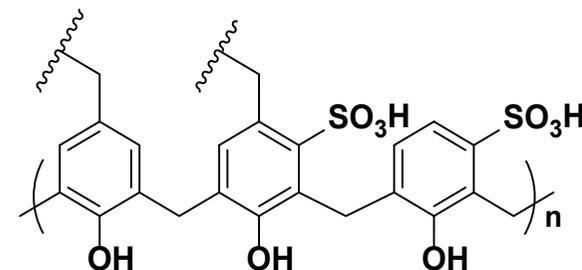
# PAFR IIの合成



cooling channel mechanical stirrer

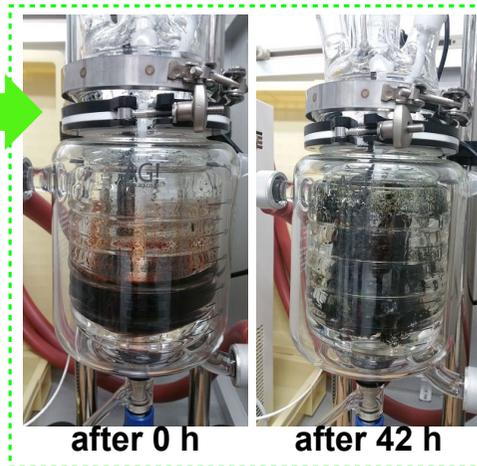


66.7 g (71 wt%)



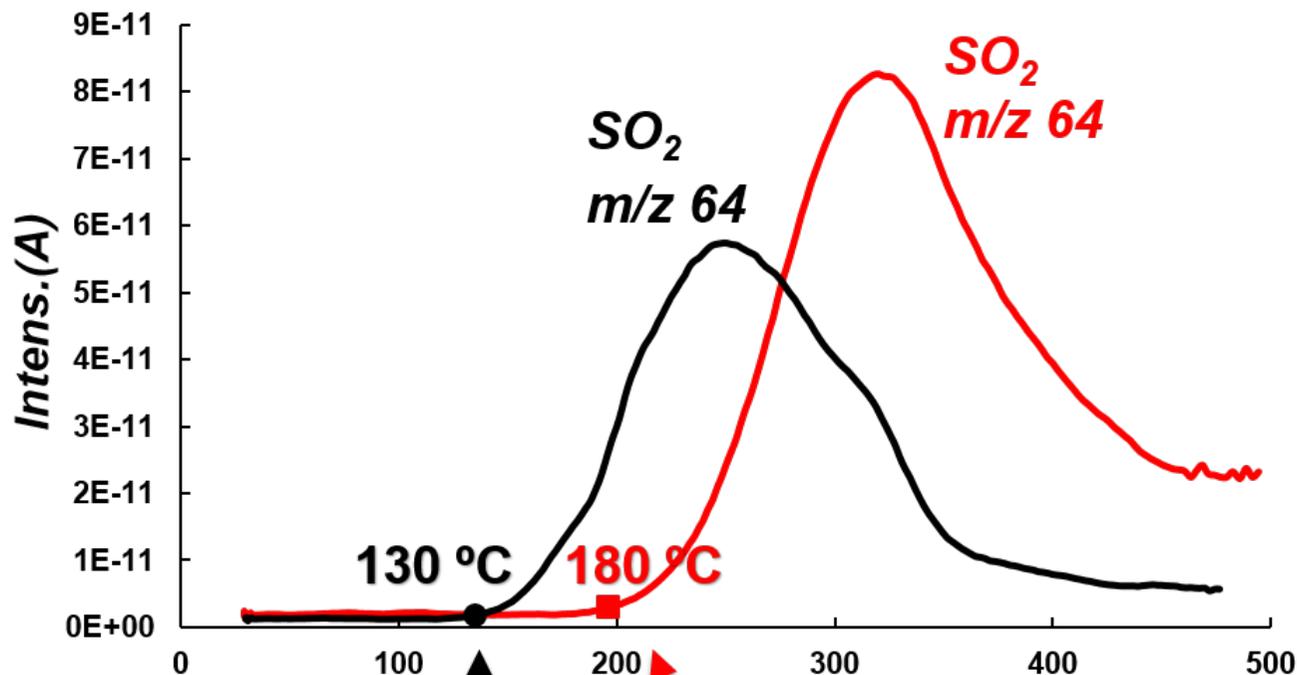
PAFR II

S含有量  
11 ± 0.8 wt%  
ロット数: 5  
(高い再現性)

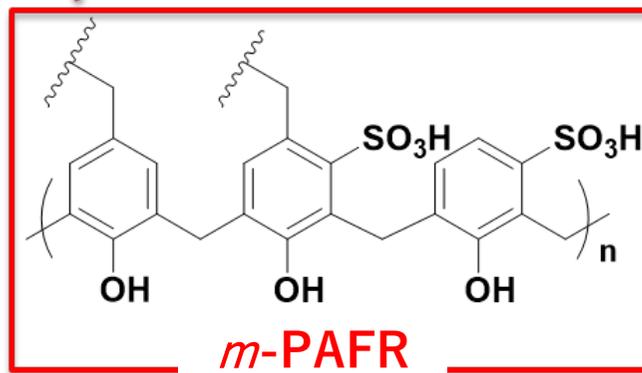
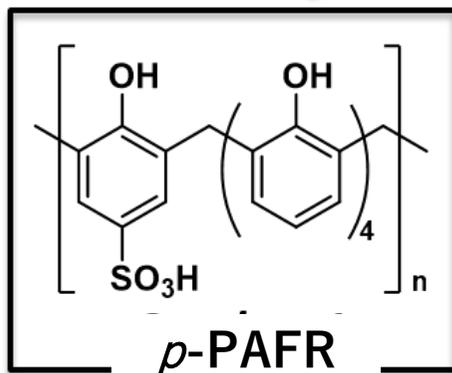


# *p*- と *m*- の安定性

## TG-DTA/MS 分析

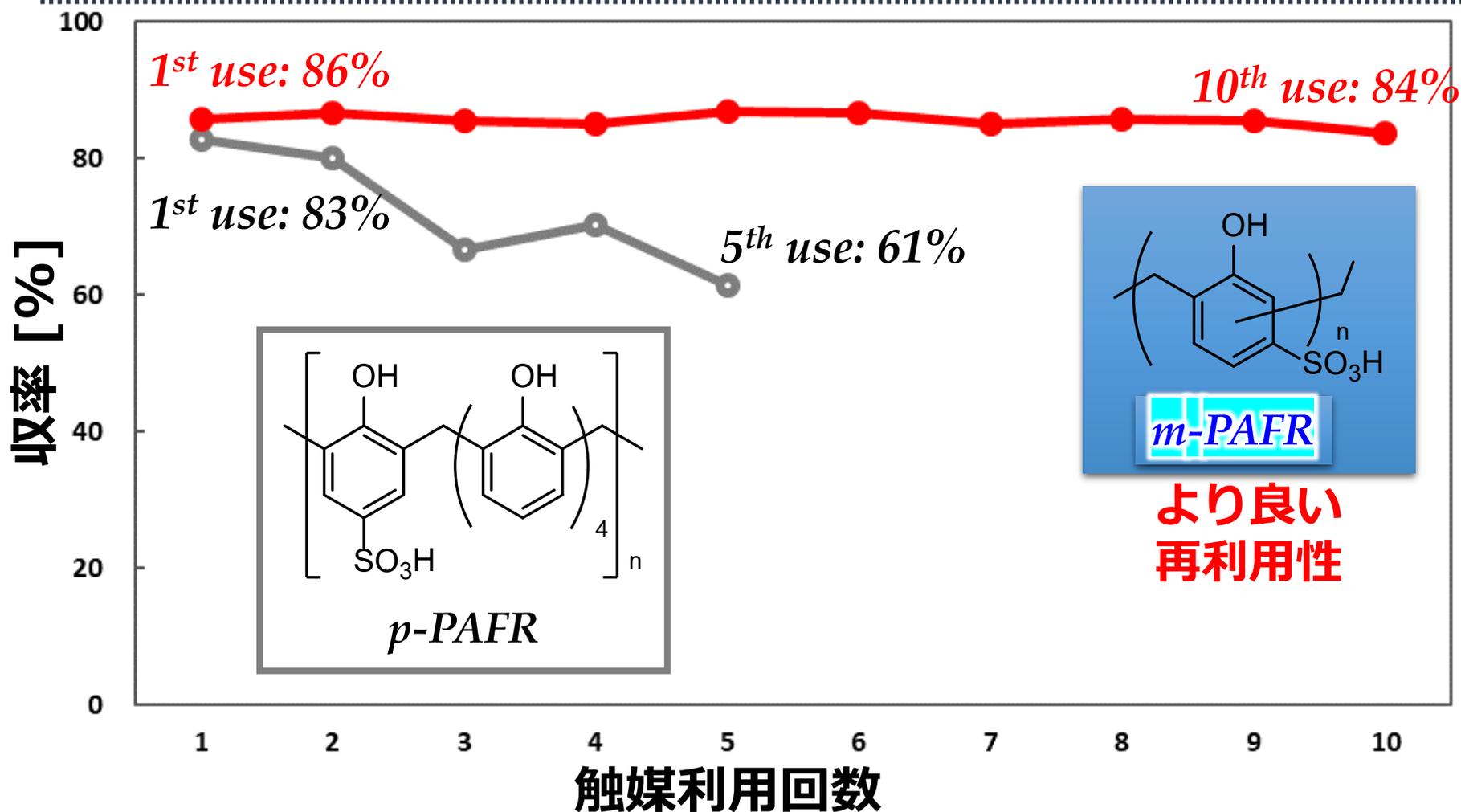
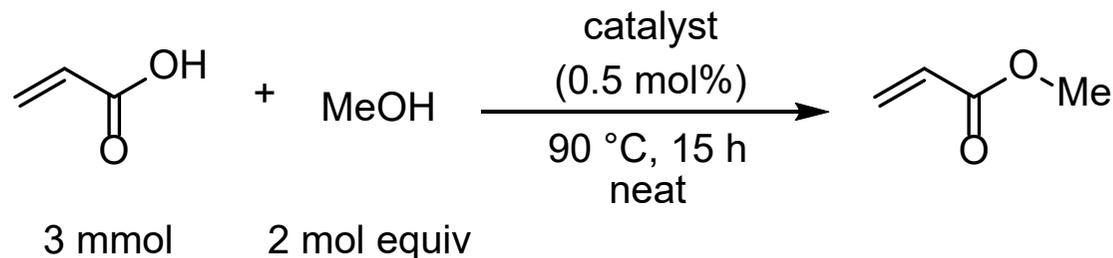


*Better Thermal Stability*

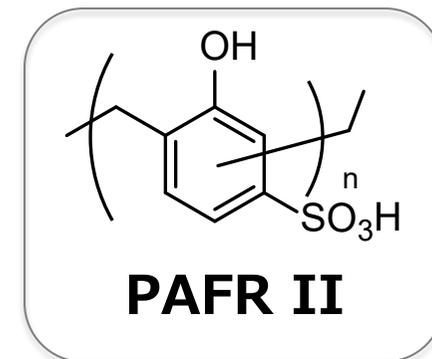
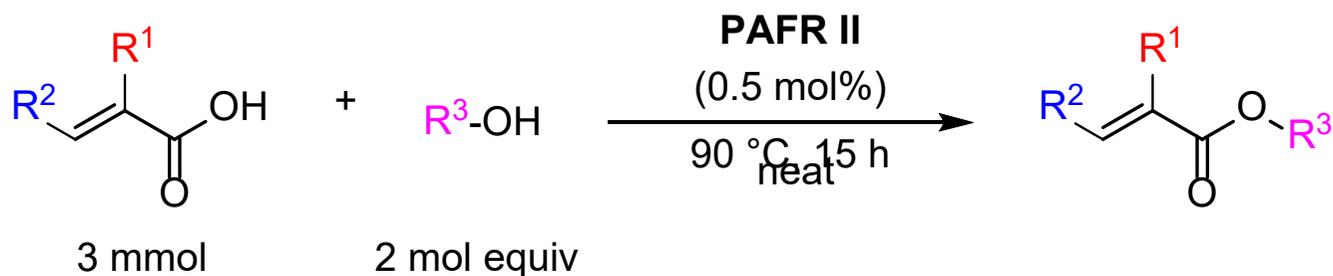


TG-DTA/MS:  
Thermogravimetry-  
Differential Thermal  
Analysis/Mass  
Spectrometry

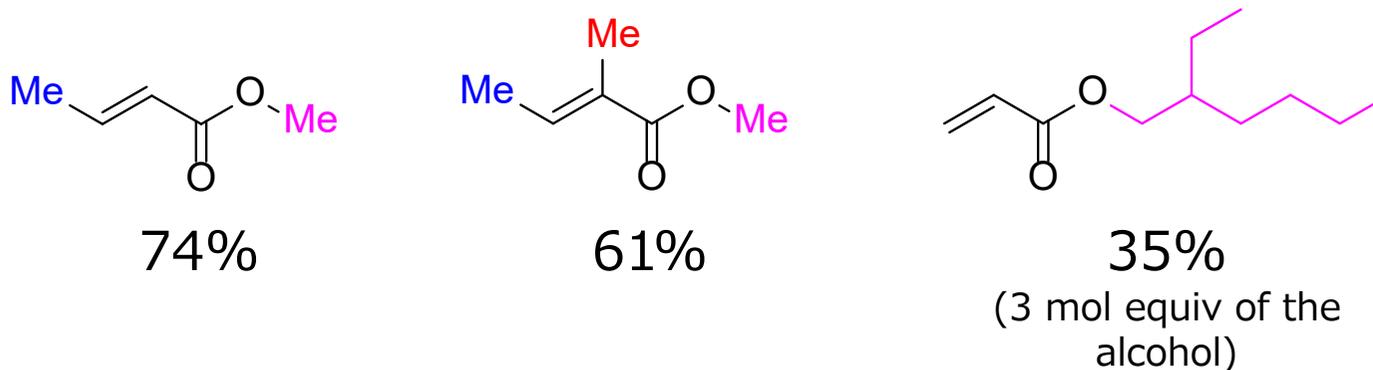
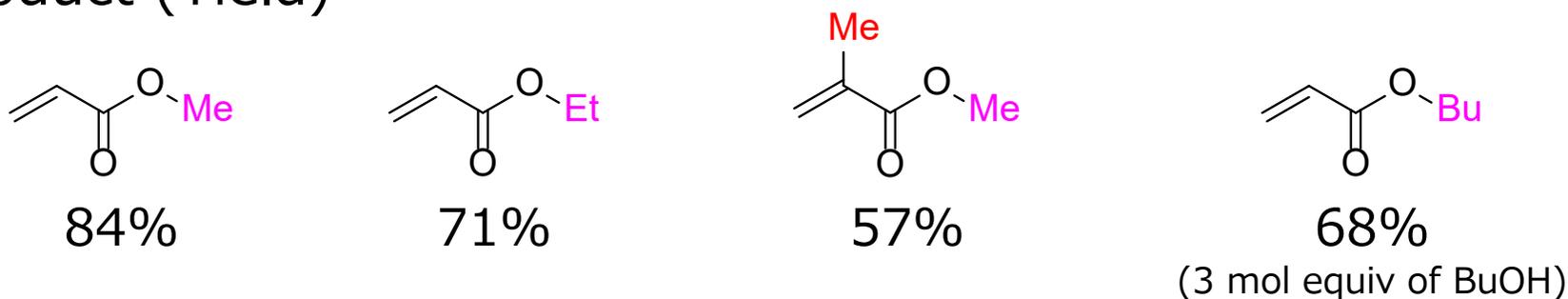
# *p*- と *m*- の触媒再利用性 (バッチ)



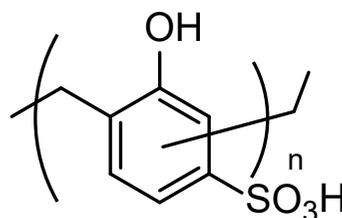
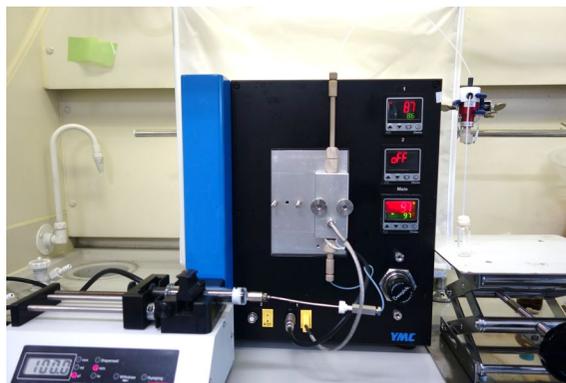
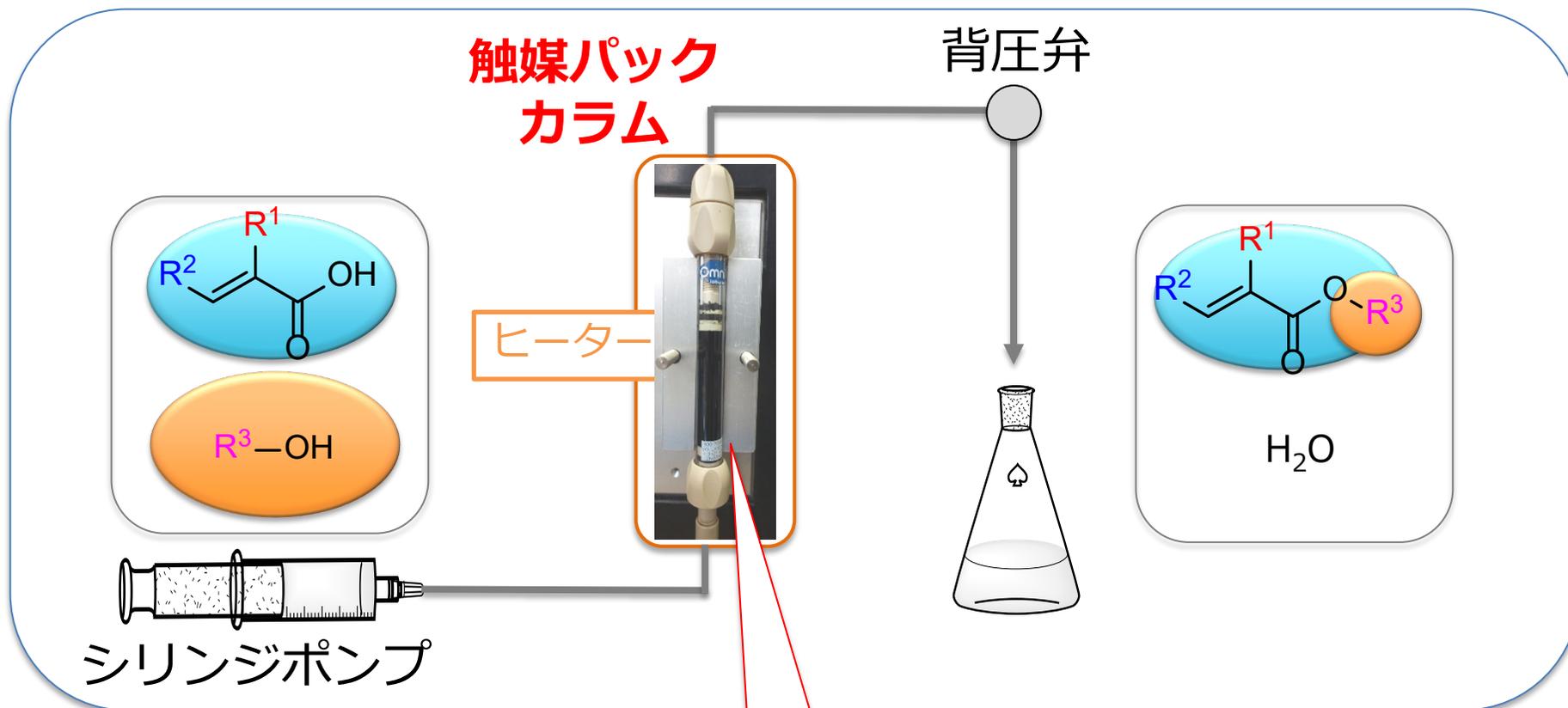
# アクリル酸類を基質とした エステル化 (バッチ)



## Product (Yield)



# フローエステル化

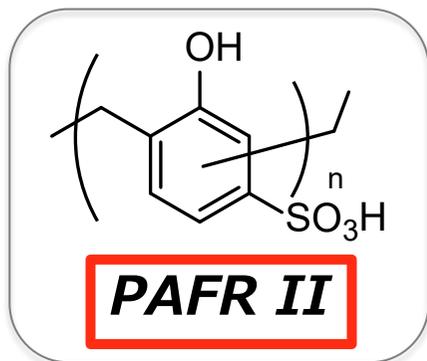
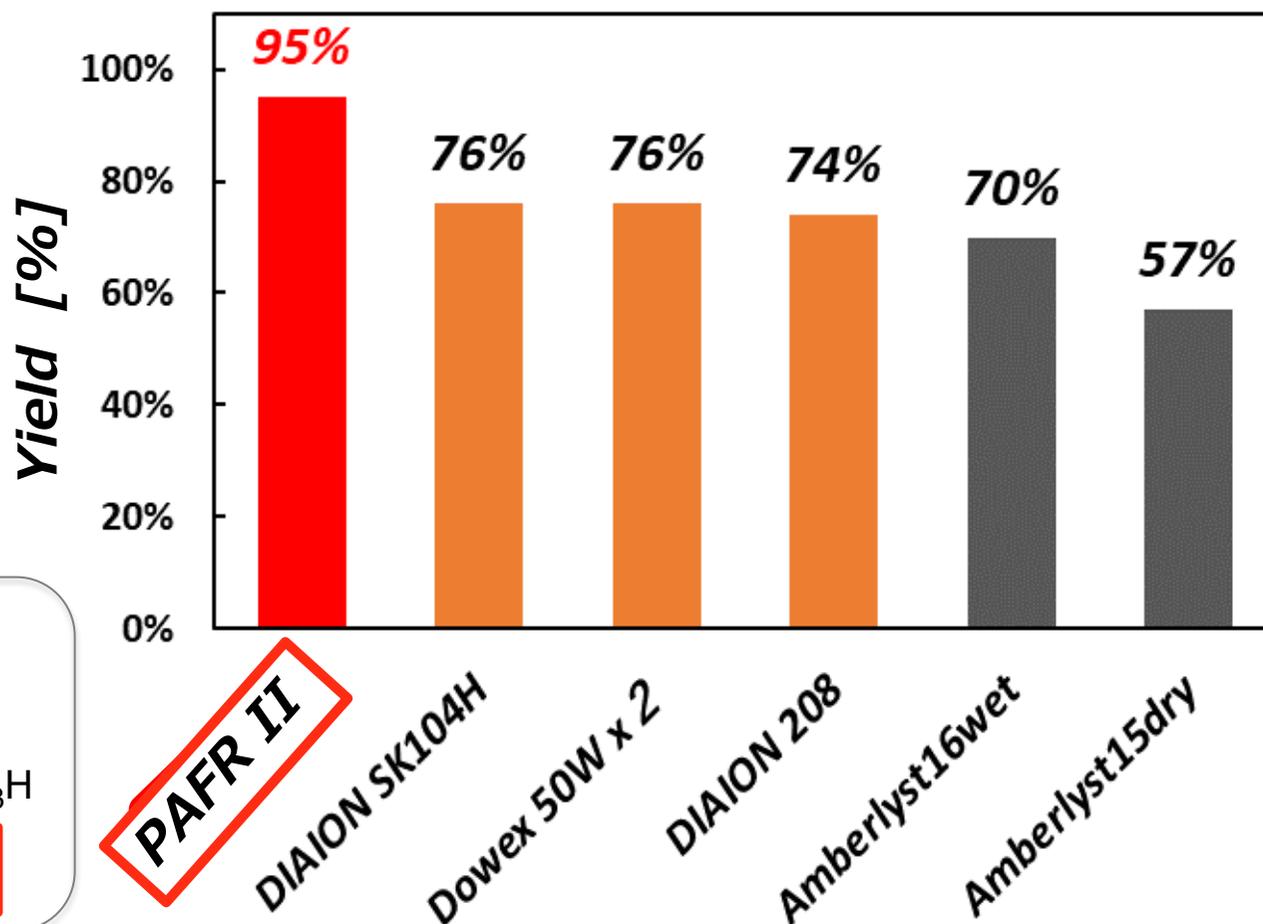
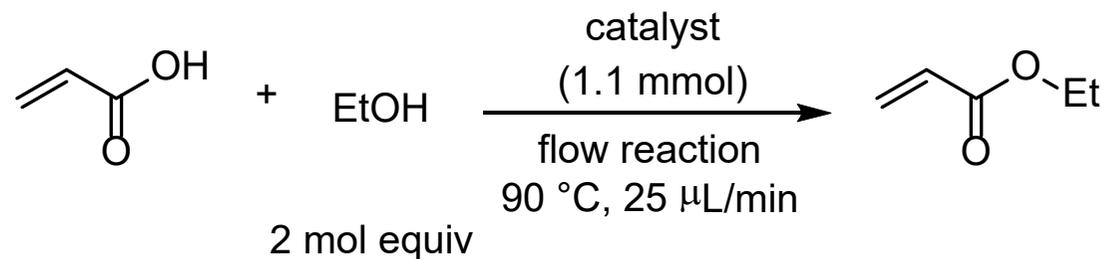


PAFR II

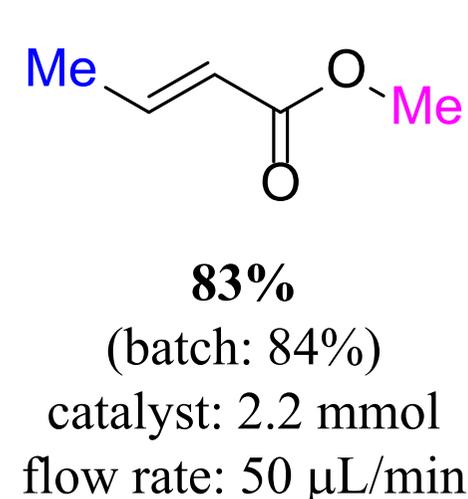
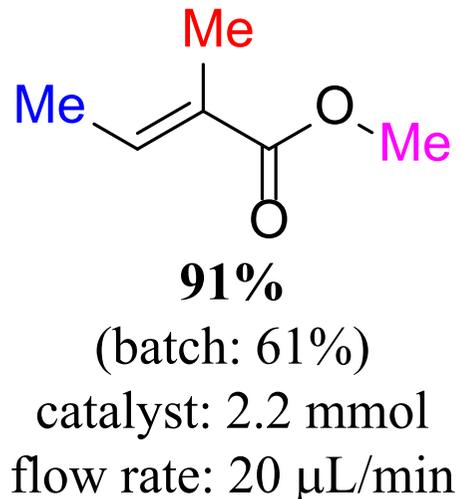
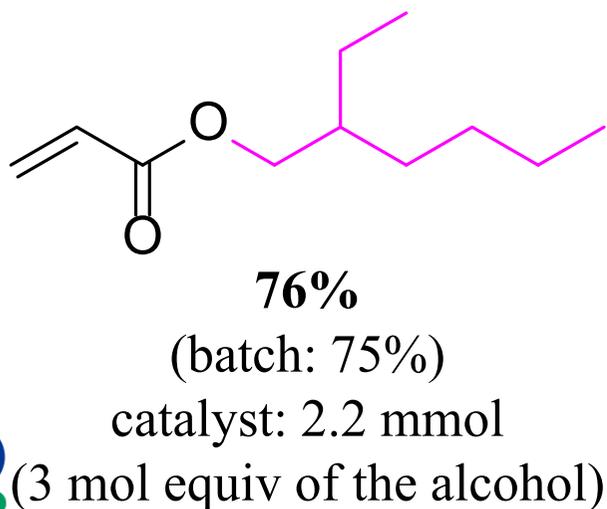
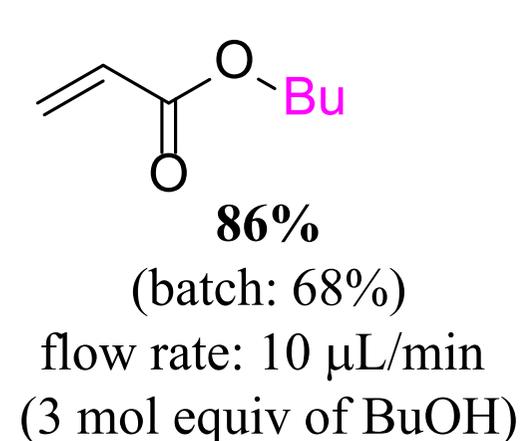
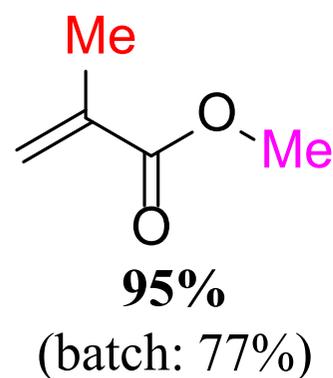
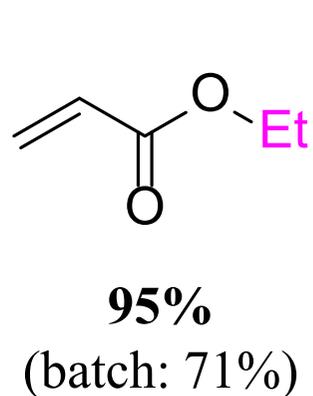
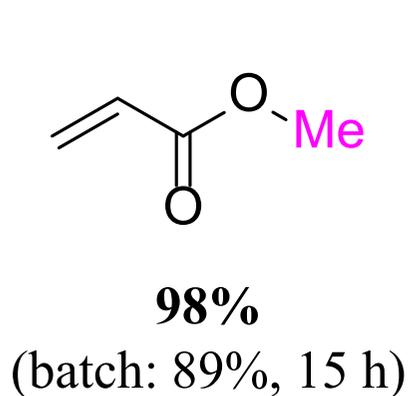
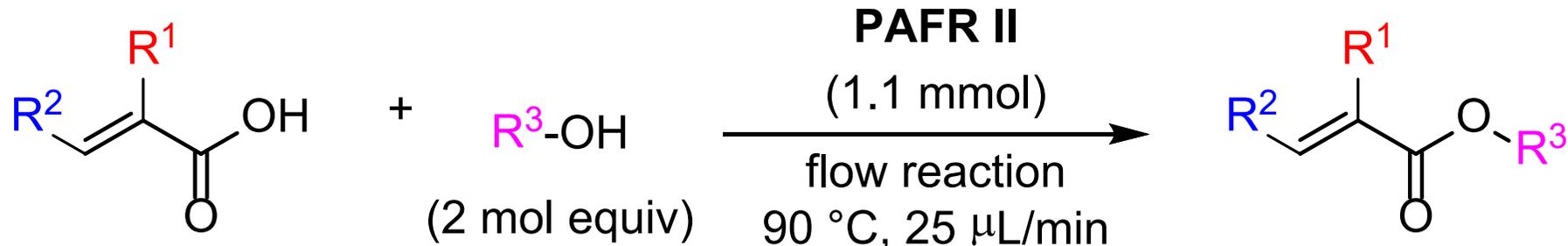
## Conditions

- フロー速度: 25 mL/min
- 触媒: 327 mg (1.1 mmol)
- 滞留時間: 13.5 min
- 温度: 90 °C

# 既存の固体触媒との比較

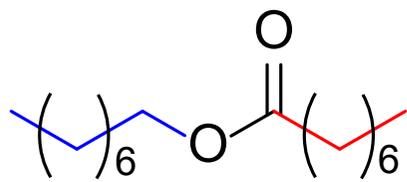
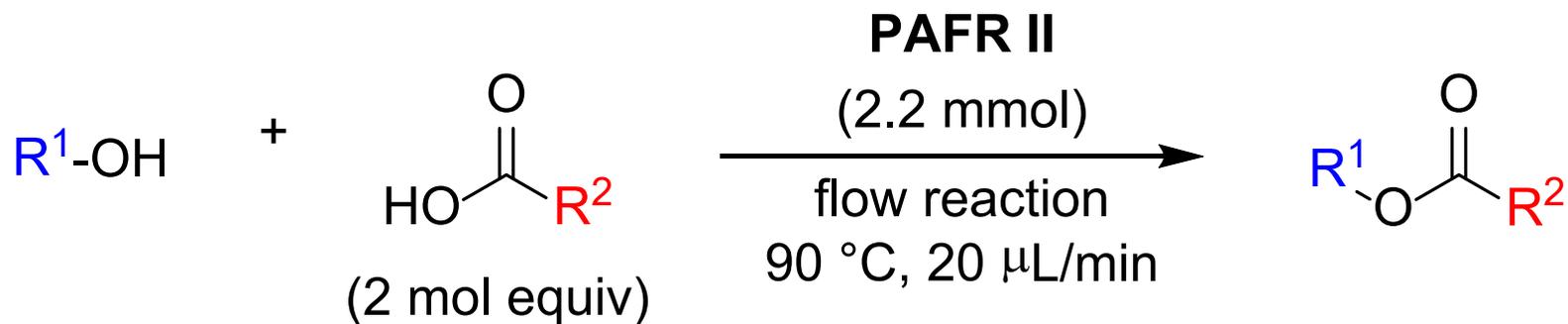


# バッチ法とフロー法での アクリル酸エステル合成



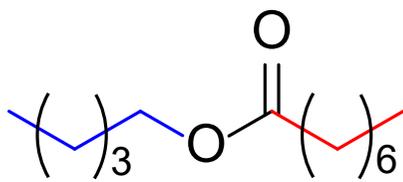
Batch: catalyst(0.5 mol%) 15 h

# バッチ法とフロー法での 種々のエステル合成



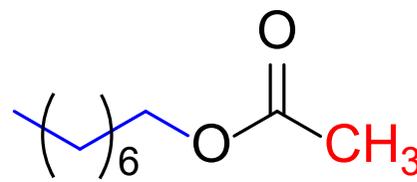
**92%**

(batch: 82%)



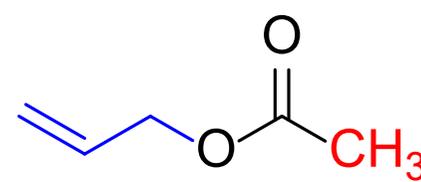
**90%**

(batch: 82%)



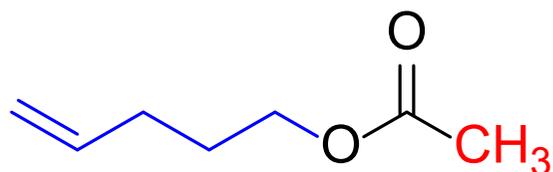
**88%**

(batch: 84%)



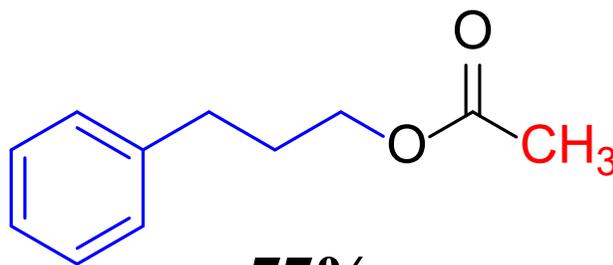
**78%**

(batch: 81%)



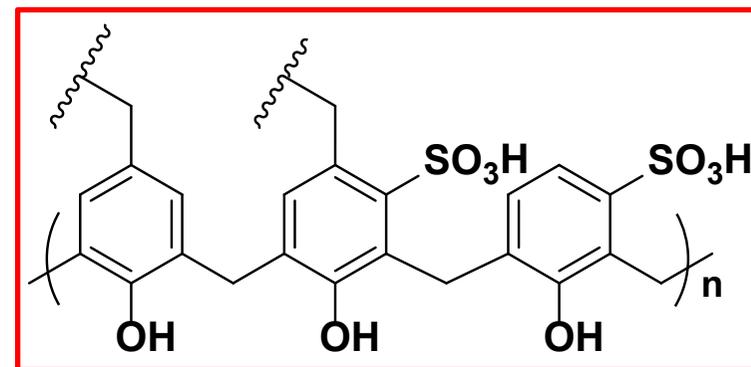
**88%**

(batch: 92%)



**77%**

(batch: 77%)



Batch: catalyst (0.5 mol%) 15 h

# 新技術の特徴・従来技術との比較

- 脱水剤を必要とせず、溶媒量の反応剤を用いる必要なく、収率90%以上の収率で所望のエステル体が得られるようになった。
- 既存のフェノール樹脂よりも50 °C高温安定性が示された。

# 想定される用途

- アクリル酸エステル、各種エステル合成用途
- 反応バッチではなくフローによる連続運転で有機物合成を行う化学反応プロセス

# 実用化に向けた課題

【クロスカップリング】 【エステル化】

- 現在、グラムスケールでの合成しか行っていない。  
今後、大量合成での検討が重要である。

## 企業への期待

- 【クロスカップリング】カップリング生成物に対し金属汚染を低減したいと考えている企業様には、本技術の導入が有効であると思われる。
- 【エステル化】硫酸などの酸触媒反応での実施企業様、効率的にエステル合成を実施したい企業様には、本技術の導入が有効と思われる。

# 本技術に関する知的財産権

## 【フロークロスカップリング】

- 発明の名称 固定化パラジウム触媒およびその製造方法、並びに同触媒のカップリング反応への応用
- 出願番号 特願2022-032746
- 出願人 理化学研究所
- 発明者 山田 陽一、Zhang Zhenzhong、大野 綾

## 【エステル化】

- 発明の名称 メターフェノールスルホン酸系樹脂、及びその触媒としての利用
- 出願番号 特願2020-514402
- 出願人 理化学研究所
- 発明者 山田 陽一、魚住 泰広、Baek Heeyoel、篠原 賢太、太田 元

# お問い合わせ先



**株式会社理研鼎業**

新技術説明会事務局

E-mail: [senryaku@innovation-riken.jp](mailto:senryaku@innovation-riken.jp)