

—総説—

パラジウム－ポリエチレンイミン触媒の開発とアルキン部分水素化反応への応用

森重樹、佐治木弘尚

要約：アルキンからアルケンへの選択的部分水素化は生物活性分子、天然物、工業材料合成などに幅広く利用される重要な反応である。これまでも盛んに研究されており、炭酸カルシウム (CaCO_3) に Pd を担持し鉛を触媒毒として用いた Lindlar 触媒にキノリンを添加する反応が最も効率的な手法とされている。しかし毒性の高い鉛による前処理と、反応系へのキノリンの添加が必要であるうえ、一置換アルキンには適用が困難であるなどの欠点を有している。

著者らの研究室では、触媒毒である窒素性塩基を利用した触媒の開発とともに官能基選択的接触還元法確立に成功している。この検討過程で、分子内に多数の窒素性塩基を有するポリマーであるポリエチレンイミン(PEI)が Pd を高度に被毒する担体として利用できると考えた。詳細な検討の結果、パラジウム－ポリエチレンイミン [Pd(0)-PEI] 触媒の一般性ある調製法を確立するとともに、二置換および一置換アルキンの高選択的部分水素化法を確立することができた。さらに、他の還元性官能基存在下アルキンのみをアルケンに水素化する手法としても利用できることを明らかにした。

索引用語：パラジウム(Pd)、ポリエチレンイミン(PEI)、アルキン、部分水素化

Development of palladium-polyethyleneimine catalyst and its application to partial hydrogenation of alkynes to alkenes

Shigeki MORI,^{a)} and Hironao SAJIKI

Abstract: The selective partial hydrogenation of alkynes to alkenes represents an important class of chemical transformations that have found extensive use in the construction of enormous bioactive molecules, natural products, and industrial materials as well as many others. The important transformation has typically been accomplished under ordinary hydrogen pressure and at room temperature using heterogeneous Pd catalysts such as the Lindlar catalyst [Pd/ CaCO_3 -Pb(OAc)₂ in conjunction with quinoline]. The Lindlar method, however, requires the pretreatment with harmful Pb(OAc)₂ and the simultaneous use of quinoline. Furthermore, the smooth over-reduction of *mono*-substituted (terminal) alkynes to the corresponding alkanes proceeded readily.

We have developed chemoselective hydrogenation methods and catalysts with the addition or immobilization of nitrogen-containing bases as a catalyst poison. During our effort to develop a Pd catalyst for hydrogenation by possessing different chemoselectivities, we found that polyethyleneimine (PEI, branched polymer) was likely to be a good carrier of highly poisoned Pd metal. After detailed investigations, we developed a general preparation method for the Pd(0)-PEI catalyst and applied it to the partial hydrogenation of various alkynes to the corresponding alkenes. Moreover, we accomplished the highly chemoselective hydrogenation of alkynes to alkenes with the Pd(0)-PEI catalyst leaving the other reducible functionalities intact.

Keyphrases: palladium (Pd), polyethyleneimine (PEI), alkynes, partial hydrogenation

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 薬品化学研究室 (〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西1-25-4)

Laboratory of Organic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

(1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, JAPAN)

^{a)} 現所属：日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生産技術研究所 第6グループ (〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1)

Product Development Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

(1-1 Murasaki-cho, Takatsuki 569-1125, JAPAN)

* 本総説は岐阜薬科大学博士論文(甲第108号)の内容を中心にまとめたものである。

1. 緒言

環境破壊が深刻な問題となっており、資源枯渇の予防、環境負荷の高い化学物質の排出規制、省エネルギー化等様々な対策が施されている。有機合成化学も例外ではなく環境に配慮した合成プロセスの開発が望まれている。触媒は反応の活性化エネルギーを低下させるとともにごくわずかな量で大量の分子を合成できるため、反応効率の向上、廃棄物の削減を可能とする環境調和型合成プロセスの構築に対する貢献に期待が持たれる。化学量論反応を触媒反応に変換するための新しい触媒開発及び反応条件の探索は精力的に実施されてきたが、「触媒の調製や取り扱いが困難である」、「特殊で不安定あるいは毒性が高い」、「反応条件が制限される」等多くの問題がある。従って、汎用性ある効率的触媒反応や環境に優しい(低毒性の)触媒開発は、現代有機化学の果たすべき重要な研究課題である。

パラジウム(Pd)は、古くは接触還元反応、近年では鈴木-宮浦反応に代表される炭素-炭素結合形成反応の触媒として、実験室から工業的スケールの反応まで幅広く利用される遷移金属である¹⁾。活性炭担持型パラジウム触媒であるパラジウム炭素(Pd/C)は、アルキンやニトロ基をはじめとした広範な還元性官能基の水素化を触媒する^{1c), 1d)}。しかし、活性が高いため異なる官能基間での選択的還元達成は困難であった。一方、15 族[窒素(N)、リン(P)、ヒ素(As)、アンチモン(Sb)、ビスマス(Bi)]及び16 族元素[酸素(O)、硫黄(S)、セレン(Se)、テルル(Te)]や鉛(Pb)等の金属イオンは、Pd/C をはじめとする金属触媒の触媒毒となることが知られている^{1d)}。触媒毒は触媒活性を低下させるため疎まれるが、触媒毒作用を利用して活性を適度に抑制することができれば官能基選択性を獲得することも可能である。著者らの研究室では Pd/C を触媒とした接触還元系に触媒毒である窒素性塩基を積極的に添加することにより、ベンジルエーテル共存下、アルケン、アルキン、ニトロ基及びベンジルエステルの選択的還元が進行することを報告している²⁾。さらに活性炭上でエチレンジアミン(en)と Pd 金属が1対1 複合体を形成した Pd/C(en)の調製に成功し、これを触媒とするベンジルアルコール、脂肪族 *N*-Cbz(*N*-carboxybenzyl) 保護基、エポキシド及び TBDMS(*tert*-butyldimethylsilyl)保護基存在下でのアルキン、アルケン等の選択的水素化法を確立してきた³⁾。今回、分子内に多数の窒素性塩基を含有する polyethyleneimine(PEI)に着目した。すなわち、PEI を担体とする Pd 触媒の開発により、アルキンからアルケンへの部分水素化など制御が困難な還元反応の触媒としての適用を期待した。詳細な検討の結果、PEI を担体とした Pd(0)-PEI 触媒の簡便調製法を確立するとともに、

これがアルキン部分水素化反応を効率的に触媒することを見出すに至った⁴⁾。アルキンの部分水素化反応に関しては NaH-*t*-AmOH-酢酸パラジウム[Pd(OAc)₂]から調製した Pdc 触媒⁵⁾、ホスフィン含有ポリマーに Pd を担持した触媒(phosphinated PI Pd)⁶⁾、金ナノパーティクル⁷⁾やニッケルナノパーティクル⁸⁾などが開発されていたが、最も効率的なアルキン部分水素化法としては、炭酸カルシウム(CaCO₃)に Pd を担持固定化した Pd/CaCO₃ を酢酸鉛[Pb(OAc)₂]で被毒した Lindlar 触媒にキノリンを添加する手法が繁用されていた⁹⁾。しかし、この方法では一置換(末端)アルキンの部分水素化への適用は困難であるとともに、鉛を触媒毒とするため環境負荷が高い点に問題がある。本研究では、Pd(0)-PEI 触媒が二置換アルキンのみならず一置換アルキンの高選択的部分水素化を触媒することを明らかにした。さらに、Pd/C による接触還元で容易に脱保護される *N*-Cbz 基をはじめとする還元性官能基存在下、一置換アルキンのみをアルケンへと水素化する手法を確立することもできた。本稿ではこれらの研究結果を詳述する。

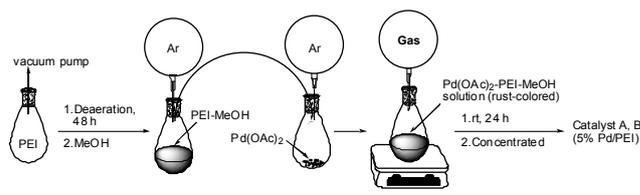
2. 触媒調製法の検討

著者らの研究室では、繊維状絹タンパク[フィブロイン(Fib)]と酢酸パラジウム[Pd(OAc)₂]から、官能基選択的接触還元触媒 Pd/Fib の調製に成功している¹⁰⁾。これを応用して、Pd/PEI 触媒の調製を検討した。

○Pd/PEI 触媒の調製方法

PEI (2.11 g)を 200 mL ナスフラスコに測りとり、真空ポンプ減圧下 48 時間脱気した。系内にアルゴン(Ar)ガスを封入した後、シリンジで MeOH(HPLC grade, 100 mL)を加え溶解した。得られた溶液を、Ar 雰囲気下 Pd(OAc)₂ (1 mmol, 使用した PEI に対して還元後の 0 価 Pd が 5 重量%となるように計算してある)を封入した 200 mL ナスフラスコ中にガラスシリンジを用いて加えた。

Table 1. Preparation of 5% Pd/PEI



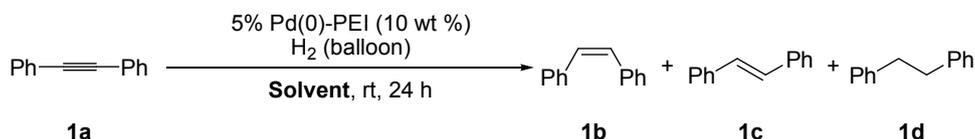
Entry	Gas	Color
1	Ar	Yellow (Catalyst A)
2	H ₂	Black (Catalyst B)

Pd(OAc)₂ が MeOH-PEI 溶液に完全に溶解した後、室温下

はじめに Pd(0)-PEI 触媒調製法の再現性を明確にするため、調製ロット間での還元活性を比較した(Table 5)。その結果、各ロットとも効率的な触媒活性と高い選択性を

示し、シススチルベン **1b** への部分還元触媒として有効であることが明らかとなるとともに、本触媒調製法の再現性が実証された。

Table 6. Solvent effect on the 5% Pd(0)-PEI catalyzed partial hydrogenation



Entry	Solvent	1a	:	1b	:	1c	:	1d ^a
1	EtOAc	100	:	0	:	0	:	0
2	1,4-dioxane	100	:	0	:	0	:	0
3	MeOH	0	:	68	:	2	:	30
4	MeOH/1,4-dioxane = 4/1	0	:	72	:	4	:	24
5	MeOH/EtOAc = 4/1	0	:	82	:	2	:	16
6	MeOH/EtOAc = 1/1	0	:	95	:	1	:	4
7	MeOH/1,4-dioxane = 1/1	0	:	97	:	1	:	2
8 ^b	MeOH/1,4-dioxane = 1/1	0	:	91	:	3	:	6

^a The ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^b The reaction was performed for 48 h.

3. 二置換アルキンの部分水素化への適用

(1) 溶媒効果

まず、ジフェニルアセチレン(**1a**)からシススチルベン(**1b**)への部分水素化をモデル反応として溶媒効果を詳細に検討した(Table 6)。

酢酸エチル (EtOAc) あるいは 1,4-ジオキサン (1,4-dioxane) を溶媒とした場合には、**1a** の還元は全く進行しなかった(Entries 1 and 2)。この理由としては、EtOAc あるいは 1,4-dioxane 中での Pd(0)-PEI 触媒の溶解性の低下とともに、PEI に担持された Pd 金属の周囲にバルクとして大量に存在する EtOAc 及び 1,4-dioxane が Pd に配位することで触媒毒作用が発現したものと考えている (Figure 1)。溶媒による配位効果は PEI 分子中のアミノ基よりも弱いと考えられるが、大量に存在し Pd 金属を包括しているため、PEI による触媒毒性に相加的效果を示しているものと考えている。一方 MeOH 中では、アルカン(**1d**)へのオーバーリダクションが顕著であり、Pd(0)-PEI を触媒とした接触水素化に対する MeOH の加

速効果が明らかとなった(Entry 3)。そこで加速的溶媒である MeOH と抑制的溶媒である EtOAc あるいは 1,4-dioxane の混合による触媒活性の制御を試みたところ、MeOH と 1,4-dioxane の 1 対 1 混合溶媒中で高選択的にシススチルベン(**1b**)が生成した(Entry 7)。また、反応時間を 2 倍すなわち 48 時間に延長しても選択性の顕著な低下は認められなかったことから、反応時間依存的なオーバーリダクションの心配もないことが確認された(Entry 8)。従って、Pd(0)-PEI を触媒とした高いアルケン選択性の発現は、触媒活性あるいは溶媒効果に基づく普遍的なものである。

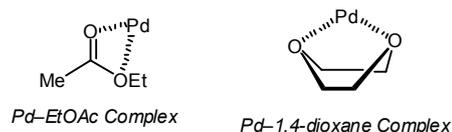
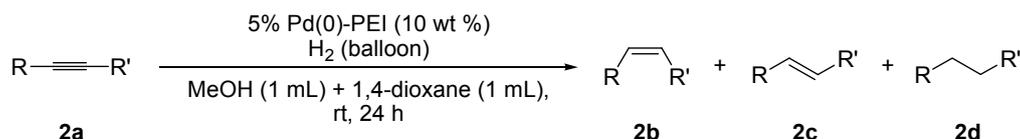


Figure 1.

Table 7. Partial hydrogenation of various *di*-substituted alkynes using 5% Pd(0)-PEI catalyst

Entry	Substrate	2a	:	2b	:	2c	:	2d ^a
1	Ph—C≡C—COMe	0	:	36	:	58	:	6
2	Ph—C≡C—CO ₂ H	0	:	0	:	0	:	100
3 ^b	Ph—C≡C—CO ₂ H	0	:	96	:	4	:	0
4	Ph—C≡C—CO ₂ Et	0	:	94	:	0	:	6
5	C ₅ H ₁₁ —C≡C—C ₅ H ₁₁	0	:	100	:	0	:	0
6	C ₄ H ₉ —C≡C—(CH ₂) ₂ OH	0	:	100	:	0	:	0
7		0	:	100	:	0	:	0
8		70	:	24	:	0	:	6
9 ^c	Ph—C≡C—TMS	57	:	27	:	0	:	16
10 ^d		0	:	0	:	0	:	100

^a The ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^b K₂CO₃ (1 equiv) was used in this reaction. ^c This reaction was performed in MeOH (2 mL) and 1,4-dioxane (0.5 mL). ^d This reaction was performed in MeOH (2 mL).

(2) 基質適用性の検討

次に、MeOH と 1,4-dioxane の 1 対 1 混合溶媒を用いて様々な二置換アルキンの部分水素化反応を検討した (Table 7)。アルキンにアセチル基が置換した基質では、相当量(58%)の *trans* 体が生成したものの、高い選択性でアルケン(*cis* 体と *trans* 体の総量: 94%)を得ることができた (Entry 1)。また分子内にカルボン酸を有する基質では、MeOH と 1,4-dioxane の 1 対 1 混合溶媒中でもアルカンへのオーバーリダクションが容易に進行し、部分水素化体(**2b**, **2c**)は全く得られなかった (Entry 2)。これは、カルボン酸の酸性プロトンにより PEI 分子中のアミノ基がプロトン化されることで、選択性の制御に重要な役割を果たしているアミノ基の Pd 金属に対する配位能が低下したためであると考えている。そこでカルボン酸の中和を目的として、1 当量の炭酸カリウム(K₂CO₃)を添加したところ、高選択的に *cis*-cinnamic acid を得ることができた (Entry 3)。従って、分子内に酸性官能基を有する基質の部分水素化には塩基の添加が必須であることが明らかとなった。一方、エチルエステル体を基質とした場合には、塩基を添加しなくとも **2b** へと高選択的に部分水素

化された (Entry 4)。次に、分子内に芳香環を持たない二置換アルキンについて検討した (Entries 5–7)。アルコール (Entries 6 and 7) や立体的に高いアルキン (Entry 7) も選択的に部分水素化され、対応する **2b** のみを合成することができた (Entries 5–7)。なおトリメチルシリルアルキンの場合には、例外的に反応の制御が困難であり、部分水素化体 **2b** を高選択的に得ることはできなかった (Entries 8–10)。

4. 一置換アルキンの部分水素化への適用

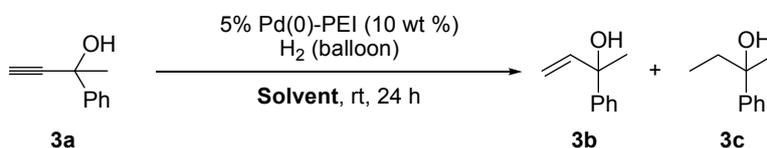
(1) 溶媒効果

Lindlar 触媒では達成が困難な一置換アルキンの部分水素化に対する 5% Pd(0)-PEI の適用性を検討するため、二置換アルキンの部分水素化で良好な選択性を示した MeOH と 1,4-dioxane の 1 対 1 混合溶媒中、2-フェニル-3-ブチン-2-オール(**3a**)を接触水素化した (Table 8, Entry 1)。その結果、アルカン(**3c**)へのオーバーリダクションが顕著に進行し、目的とするアルケン(**3b**)を選択的に得ることは困難であった (Entry 1)。そこで Pd に対して配位性を示す溶媒の使用を検討した。その結果、 π 電子を豊富に

持つベンゼンやトルエンよりも非共有電子対を有する 1,4-dioxane を溶媒とすることで、アルケンへの部分還元を制御することができた(Entries 2–6)。これは、溶媒と

して大量に存在する 1,4-dioxane のバイデンテートな酸素原子上の非共有電子対が Pd 金属に対して適度に配位した結果であると考えている。

Table 8. Solvent effect on the partial hydrogenation of 2-phenyl-3-butyn-2-ol (**3a**) using 5% Pd(0)-PEI catalyst



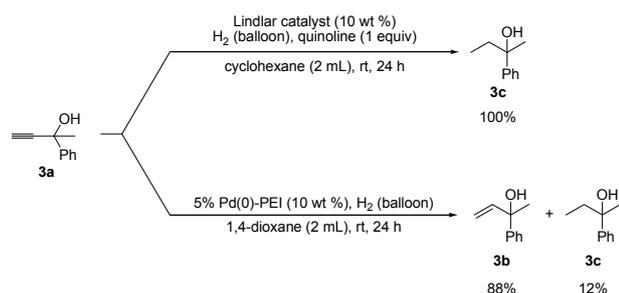
Entry	Solvent	3a	:	3b	:	3c ^a
1	MeOH/1,4-dioxane = 1/1	0	:	34	:	66
2	MeCN/1,4-dioxane = 1/1	2	:	76	:	22
3	EtOAc/benzene = 4/1	4	:	82	:	14
4	EtOAc	5	:	82	:	13
5	EtOAc/toluene = 4/1	0	:	86	:	14
6	1,4-dioxane	0	:	88	:	12

^aThe ratio was determined by ¹H NMR analysis.

(2) 基質適用性の検討

次に Pd(0)-PEI の一置換アルキン **3a** に対する部分水素化触媒活性を、Lindlar 触媒と比較した(Scheme 1)。Lindlar 触媒による接触水素化の場合、室温下でもアルカンへの還元が進行し **3c** が定量的に生成した。一方、Pd(0)-PEI を触媒としたところ、12%程度のオーバーリダクション体(**3c**)の生成が認められたが、概ね選択的にアルケン **3b** を得ることができた。従って、Pd(0)-PEI 触媒は Lindlar 触媒を凌駕する選択性を示し、一置換アルキンから対応するアルケンへの部分水素化法を確立することができるものと考えた。

Scheme 1. Comparison of the Pd(0)-PEI catalyst to the Lindlar catalyst



次に基質適用性の拡大を目指し、様々な一置換アルキンの部分水素化を検討した(Table 9)。その結果、脂肪族及び分子内にアミノ基を有する芳香族一置換アルキンは良好な選択性でアルケンへと部分水素化された(Entries 1 and 2)。分子内に硫黄原子を有する基質では、硫黄の Pd に対する触媒毒作用による還元活性の低下が懸念されたが、高選択的にアルケンを得ることができた(Entry 3)。また、立体的に嵩高いアルキンの部分水素化も問題なく進行した(Entries 4–6)。特にエチステロンでは分子内エノンの還元は全く進行せず、アルキンの部分水素化のみが進行した(Entry 5)。さらに、分子内フェノール性水酸基を有するエチニルエストラジオールでは、Table 7, Entry 3 と同様に、基質に対して 1 当量の K₂CO₃ を添加することで、選択的にアルケンが得られた(Entry 6)。一方、カルボン酸を有する脂肪族末端アルキンを基質とした場合には、K₂CO₃ を添加してもオーバーリダクションを完全に抑制することはできず、18%のアルカンが生成した(Entry 7)。なお、二置換アルキンでは部分水素化が困難であったケイ素を含む基質への適用を試みたところ、アルカンへのオーバーリダクションが 20%程度進行したものの、実用に耐え得る中程度の選択性で、合成化学的に有用なビニルシランが得られた(Entry 9)。

Table 9. Pd(0)-PEI catalyzed partial hydrogenation of various *mono*-substituted alkynes

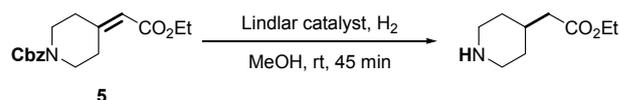
Entry	Substrate	Solvent	4a	:	4b	:	4c ^a
1	<chem>Me(CH2)9C#C</chem>	1,4-dioxane	0	:	83	:	17
2	<chem>Nc1ccc(C#C)cc1</chem>	1,4-dioxane	11	:	85	:	4
3	<chem>c1ccc(cc1)SC#C</chem>	MeOH/EtOAc = 1/1	0	:	98	:	2
4	<chem>Oc1c2ccccc2c(c1)C#C</chem>	MeOH/1,4-dioxane = 1/4	0	:	88	:	12
5	<chem>Oc1c2c3c(c1)C#CC3CC2</chem>	MeOH/1,4-dioxane = 4/1	0	:	85	:	15
6 ^b	<chem>Oc1c2c3c(c1)C#CC3CC2O</chem>	MeOH/1,4-dioxane = 4/1	0	:	100	:	0
7 ^b	<chem>OC(=O)CCCC#C</chem>	1,4-dioxane	9	:	73	:	18
8 ^c	<chem>OC(=O)OCC#C</chem>	1,4-dioxane	0	:	83	:	17
9 ^d	<chem>C[Si](C)(C)C#Cc1ccccc1</chem>	1,4-dioxane	0	:	77	:	23

^a The ratio was determined by ¹H NMR analysis. ^b K₂CO₃ (1 equiv) was used in this reaction. ^c MeOH (1.5 equiv) was added in this reaction. ^d MeOH (1.0 equiv) was added in this reaction.

5. 還元性官能基共存下でのアルキンの部分水素化反応

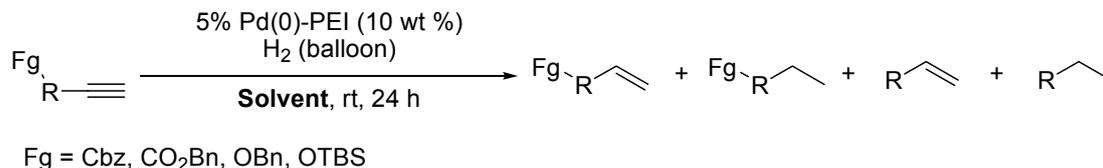
多くの天然物や医薬品は分子内に複数の官能基が共存する。従って、特定の官能基のみを選択的に還元する手法は、保護・脱保護反応の回避など合成ルートの短縮を可能とすることから、工業的に極めて有用である。Ghoshらは、Lindlar触媒を用いて分子内に共役オレフィンを含む化合物 **5** を接触還元すると、アルケンの還元と共に *N*-Cbz基の水素化分解が併発することを報告している(Scheme 2)¹¹⁾。

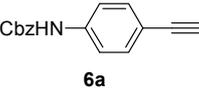
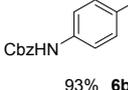
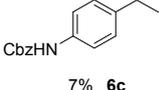
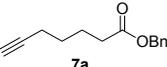
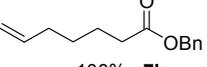
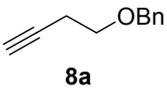
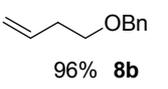
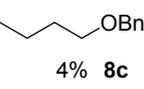
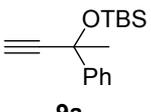
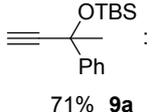
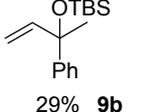
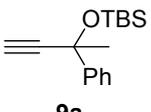
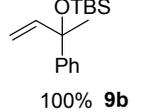
Scheme 2.



そこで、Pd(0)-PEI触媒の更なる有用性向上を目指し、*N*-Cbz保護基をはじめとする還元性官能基共存下における末端アルキンの選択的部分水素化反応を検討した(Table 10)。

Table 10. Pd(0)-PEI catalyzed chemoselective hydrogenation of *mono*-substituted alkynes in the presence of other reducible functionalities



Entry	Substrate	Solvent	Selectivity ^a
1		MeOH/1,4-dioxane = 1/4	 : 
2		MeOH/1,4-dioxane = 1/4	
3		MeOH/1,4-dioxane = 1/4	 : 
4		MeOH/1,4-dioxane = 1/4	 : 
5		MeOH	

^a The ratio was determined by ¹H NMR analysis.

まず、分子内に芳香族 *N*-Cbz 保護基を有する一置換アルキン(**6a**)を基質としたところ、MeOH と 1,4-dioxane の 1 対 4 混合溶媒中で、*N*-Cbz 保護基の脱保護なしにアルキンのみをアルケンへと部分水素化することができた (Entry 1)。さらに分子内にベンジルエステル(**7a**)及びベンジルエーテル(**8a**)を含有する基質でも、一置換アルキンのみの高選択的部分水素化が進行した (Entries 2 and 3)。一方、*O*-*tert*-butyldimethylsilyl(TBS)基を含む **9a** では、MeOH と 1,4-dioxane の 1 対 4 混合溶媒中、原料が残存し反応の完結には至らなかった (Entry 4)。**9a** の *O*-TBS 基を脱保護した **3a** の接触水素化ではアルカンへのオーバーリダクションが確認されていることから (Table 8)、*O*-TBS 基の立体的嵩高さ、すなわちアルキン近傍の遮蔽効果により Pd 金属への接近が妨害されたことが原料残存の原因であると考えている。なお、加速性溶媒である MeOH (Table 6, Entry 3)を使用したところ、アルキンからアルケンへの高選択的還元が進行し、目的とする **9b** を定量的に得ることができた (Entry 5)。

6. 結論

アルキンからアルケンへの触媒的部分水素化反応は制御が困難であり、古くから様々な手法が検討されてきた。特に CaCO₃ 担持 Pd を Pb(OAc)₂ で被毒した Lindlar 触媒にキノリンを添加した接触還元系に、高い選択性と再現性が見出され実験室から工業的レベルまで幅広く利用されている。しかし Lindlar 触媒の調製には環境負荷の高い Pb の使用が必須であり、一置換アルキンの部分水素化ではたとえキノリンを添加しても満足のいく選択性を得ることは困難である。著者らは、Pd の触媒毒となる窒素性塩基を分子内に数多く含有する、ポリエチレンジイミン(PEI)を担体としたアルキン部分水素化触媒[Pd(0)-PEI]を開発するとともに、これを触媒としたアルキンからアルケンへの部分水素化反応を確立した。二置換アルキンの部分水素化は MeOH と 1,4-dioxane の 1:1 混合溶媒を、また一置換アルキンの部分水素化は MeOH と 1,4-dioxane を適当な割合で混合した溶媒を使用することで達成される。さらに、他の還元性官能基存在下に

おける一置換アルキンの高選択的部分水素化法を確立するとともに、本触媒の試薬化に成功した〔現在 和光純薬工業株式会社よりパラジウム－ポリエチレンイミン(Pd/PEI、コードNo. 161-22221 及び 167-22223)として市販されている〕。Pd(0)-PEI 触媒は環境に優しいアルキン部分水素化触媒として、Lindlar 触媒に代わり実験室から工業的規模まで幅広い適用が期待される。これらの研究成果は、現代有機化学が目指すグリーンケミストリーに大きく貢献するものと考えている。

7. 謝辞

本研究に関して数々の貴重な御助言を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・門口泰也准教授並びに大阪大学生命科学アブレンティスプログラム・前川智弘特任准教授に深甚なる謝意を表します。本研究全般にわたり御協力頂きました岐阜薬科大学薬品化学研究室の出身者並びに研究生各位に感謝致します。

8. 参考文献

- 1) (a) de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (b) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformation*; 2nd ed.; Wiley-VCH: New York, 1999. (c) 西村重夫; 高木弦 著 接触水素化反応 有機合成化学への応用, 東京化学同人, 東京 1987. (d) Nishimura, S. *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience: New York, 2001. (e) Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: New York, 1985.
- 2) (a) Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **36**, 3465–3468 (1995). (b) Sajiki, H.; Kuno, H.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **38**, 399–402 (1997). (c) Sajiki, H.; Kuno, H.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **39**, 7127–7130 (1998). (d) Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **54**, 13981–13996 (1998). (e) Sajiki, H. *Yakugaku Zasshi* **120**, 1091–1103 (2000). (f) Sajiki, H.; Hirota, K. *Chem. Pharm. Bull.* **51**, 320–324 (2003).
- 3) (a) Sajiki, H.; Hattori, K.; Hirota, K. *J. Org. Chem.* **63**, 7990–7992 (1998). (b) Sajiki, H.; Hattori, K.; Hirota, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 4043–4044 (1998). (c) Sajiki, H.; Hattori, K.; Hirota, K. *Chem. Commun.* 1041–1042 (1999). (d) Sajiki, H.; Hattori, K.; Hirota, K. *Chem. Eur. J.* **6**, 2200–2204 (2000). (e) Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **56**, 8433–8441 (2000). (f) Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **57**, 4817–4824 (2001). (g) Sajiki, H.; Hirota, K. *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **59**, 109–120 (2001).
- 4) (a) Sajiki, H.; Mori, S.; Ohkubo, T.; Ikawa, T.; Kume, A.; Maegawa, T.; Monguchi, Y. *Chem. Eur. J.* **14**, 5109–5111 (2008). (b) Mori, S.; Ohkubo, T.; Ikawa, T.; Kume, A.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **307**, 77–87 (2009).
- 5) Brunet, J.-J.; Caubere, P. J. *J. Org. Chem.*, **49**, 4058–4060 (1984).
- 6) Nishio, R.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem.* **4**, 992–995 (2006).
- 7) Segura, Y.; López, N.; Pérez-Ramírez, J.; *J. Catal.* **247**, 383–386 (2007).
- 8) Alons, F.; Osante, I.; Yus, M. *Adv. Synth. Catal.* **348**, 305–308 (2006).
- 9) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta*, **35**, 446–450 (1952).
- 10) (a) Sajiki, H.; Ikawa, T.; Yamada, H.; Tsubouchi, K.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **44**, 171–174 (2003). (b) Sajiki, H.; Ikawa, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **44**, 8437–8439 (2003). (c) Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron* **61**, 2217–2231 (2005). (d) Ikawa, T.; Sajiki, H.; Hirota, K. *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **63**, 1218–1231 (2005). (e) 佐治木弘尚 和光純薬時報 **74**, 2–4 (2006).
- 11) Ghosh, A.; Krishnan, K.; *Tetrahedron Lett.* **39**, 947–948 (1998).