博士論文

金属水酸化物の特長を利用した
高機能固体触媒の開発に関する研究

２０１５年

東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻

大石　高路

目次

第 1 章　序論

1.1 緒言・・・

4.4 結果と考察 ・・・

第 1 章

序　論

1.1 緒言

現代の豊かな物質社会を支える科学技術の進歩は同時に地球資源の枯渇や化学物質による環境汚染といった問題を引き起こし、20 世紀型の大量生産大量消費の社会から 21 世紀型の持続可能な社会への転換が提唱されている。しかしながら大量消費型のライフスタイルを直ちに改めることは容易ではなく、現実的には資源の効率的な利用(製造からリサイクルまで)による対処が必要となる。化学合成に関して言えば、優れた触媒の開発によるプロセス全体の見直しが効果的であると言える。既に触媒技術の発達が石油化学や自動車触媒の分野において環境負荷を減じる一定の成功を収めてきた一方で、医薬品・農薬・染料等に代表されるファインケミカルズの合成は、一般的に量論試剤を用いた多段階の反応によって行われるために、目的生成物に対して副生成物の量が圧倒的に多いのが現状であり触媒開発の余地が大きい。また工業的な観点からは、活性・選択性・寿命に優れた触媒であることはもちろん、分離・回収が容易な不均一系触媒を用いて触媒の分離にかかるコスト・エネルギーを削減することも重要となる。

本研究では、無機酸化物に高分散担持された金属水酸化物の特長を利用して高機能な不均一系触媒を開発することを目的としている。その特長とは同一金属上に金属由来のルイス酸点と水酸基由来のブレンステッド塩基点を併せ持つことであり、両者の協奏的効果により様々な官能基変換反応に対して高い触媒活性を示すことが期待される。調製に際しては、まず pH・濃度・温度・溶媒の種類などを変えることで溶液中の金属種を制御し、制御された溶存金属種からの固定化により構造の規定された金属水酸化物触媒を創出する。これまでにも、調製された担持金属水酸化物触媒が種々の反応系に対する優れた固体触媒として機能することが報告されている。

本章では序論として、前半部でグリーンサスティナブルケミストリーとその反応例について述べ、後半部で担持金属水酸化物触媒の調製法と触媒反応例について述べる。

1.2 グリーンサスティナブルケミストリー

生態系に与える影響を考慮し、持続成長可能な化学工業のあり方を提言する環境運動のことを総称してグリーンサスティナブルケミストリーと呼ぶ。

グリーンケミストリー(アメリカ)：化学製品の生産から廃棄までの全ライフサイクルにおいて生態系に与える影響を最小限にし、且つ経済的効率性の向上を目指す運動。Table 1-1 に Anastas らによって提唱されたグリーンケミストリー12 原則を示す[1]。

サスティナブルケミストリー(ヨーロッパ)：化学製品が生態系に与える影響の他にもリサイクルによる省資源化を通じて持続成長可能な産業のあり方を提案したもの。

Table 1-1. Green chemistry principles.

1. 廃棄物は生成してから処理するよりも生成させないことが望ましい。
2. 可能な限り最終生成物の構成に必要な原料のみを用いるような合成法を設計する。
3. 使用物質や生成物が人体及び環境に対して低毒(無毒)である合成法を設計する。
4. 機能・効用を保ったまま毒性の低い化学製品を設計する。
5. 溶媒や分離剤のような反応補助剤は使用しない。もしくは無害なものを使用する。
6. エネルギー消費は環境や経済のことを考慮し必要最小限とする。合成は室温大気圧下で行う。
7. 原料は技術的・経済的に可能な範囲で枯渇性資源よりも再生可能資源を用いる。
8. 保護基の着脱、一時的修飾のような不要な修飾は可能な限り避ける。
9. 選択性の高い触媒の使用が量論試薬の使用よりも望ましい。
10. 化学製品は使用後に環境中に残留せず無害物質へと分解するように設計する。
11. 進んだ計測技術によりプロセスのリアルタイムモニタリングを行い有害物質の生成を抑制する。
12. 漏洩・爆発・火災のような化学事故の可能性を最小とするような物質を選択する。

以下に優良な合成・製造プロセスを研究・開発するためのグリーン度の指標として 2 つの代表的な評価法について述べる。また、次頁からグリーンケミストリーの 12 原則に合致する具体的な反応例を挙げる。

E-ファクター

副生成物と目的生成物の重量比であり Sheldon によって提案された[2]。化学合成における E-ファクターの値を Table 1-2 に示す。下段のものほど値が大きいのは、多段階の量論反応により大量の副生成物を廃棄していることを示している。付加価値が高

く利便性に優れた製品であっても製造過程で多くの有害廃棄物が生成し危険な反応試薬を使用するのであれば問題は大きい。

Table 1-2. The E-factor.

	生産量 [t/年]	E-ファクター
石油精製	10^6–10^8	約 0.1
基礎化学品	10^4–10^6	<1–5
ファインケミカル	10^2–10^4	5–50
医・農薬	10–10^3	25–>100

<u>原子効率</u>

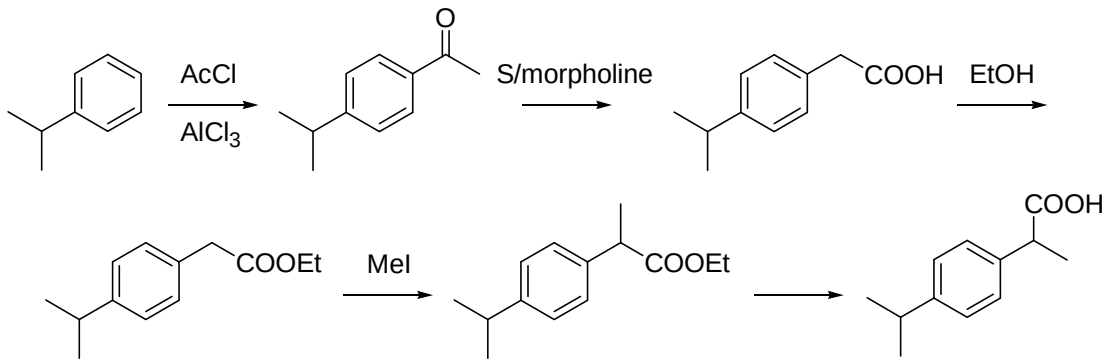
原子効率または原子経済(atom economy)とは、下の式で表される指標のことである。

（原子効率[%]） ＝ （目的物の分子量）／（反応物の分子量）× 100

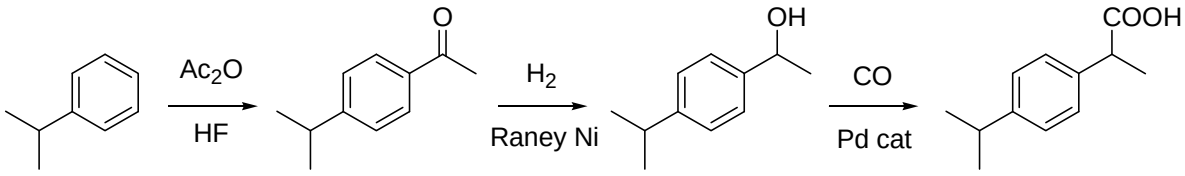
反応系の設計段階から、出発物や触媒を注意深く選択することによって向上させることができる。Trost によって 1991 年に提唱された[3]。

資源利用効率の向上

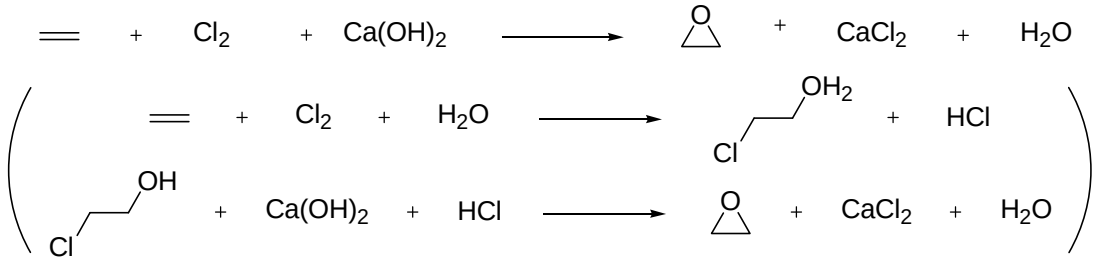
反応例として解熱・鎮痛作用のあるイブプロフェン合成の従来法(Scheme 1-1)と新法(Scheme1-2)を示す。置換反応や保護・脱保護によって長かった従来法の工程が新法ではアシル基、水素、一酸化炭素を順次付加する触媒反応で置き換えることによって効率的となり、E-ファクターが 1/5 程度になったとされている。また、エチレンオキシドの製法について旧法のクロロヒドリン法(Scheme 1-3)と銀触媒を使った新法(Scheme1-4)とを比較すると、前者の原子効率が 25%なのに対して後者は 100%の原子効率を実現している。



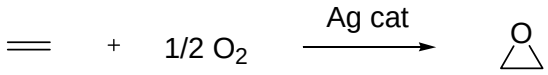
Scheme 1-1. Traditional method for the synthesis of ibuprofen.



Scheme 1-2. Modern method for the synthesis of ibuprofen.



Scheme 1-3. Traditional method for the synthesis of ethylene oxide.



Scheme 1-4. Modern synthesis of ethylene oxide with silver catalyst.

再生可能資源の使用

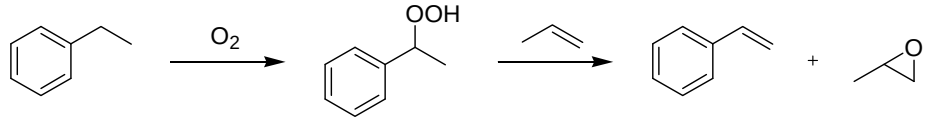
枯渇性の資源に代えて、地球上に豊富に存在するもの、あるいは再生可能な資源を用いることが、持続的な経済活動において非常に重要である。

例えば、ハーバーとボッシュは大気中に豊富に存在する窒素からアンモニアを合成することに成功している。アンモニアは有機合成において有効な窒素源となり得るため、窒素資源についてはほぼ無尽蔵の資源を利用できる可能性がある。

有機化合物の基本骨格を形成する炭素は、現在その供給の多くを化石燃料に頼っており、資源の枯渇の問題が指摘されている。したがって、大気中に存在する二酸化炭素を有用な化合物へと変換できれば、温室効果ガスの削減と炭素源の確保という両面から非常に望ましい。遷移金属触媒を用いた二酸化炭素の還元による一酸化炭素、メタノール合成や水素化によるギ酸合成、オキシランとの交差共重合によるポリカーボネート合成など、高効率な触媒反応が開発されている[4]。カルボン酸誘導体として得る反応についても古くから研究が行われている[5]。また、バイオマスの利用も再生可能な炭素源として考えられる。工業化されている例として、微生物を利用してグルコースから 1,3-プロパンジオールを合成する反応がある[6]。1,3-プロパンジオールはポリエステル原料などとして需要の大きい化合物であり、酵素(触媒)を用いて植物由来のグルコースを化学原料へと変換することは非常に有用であった。

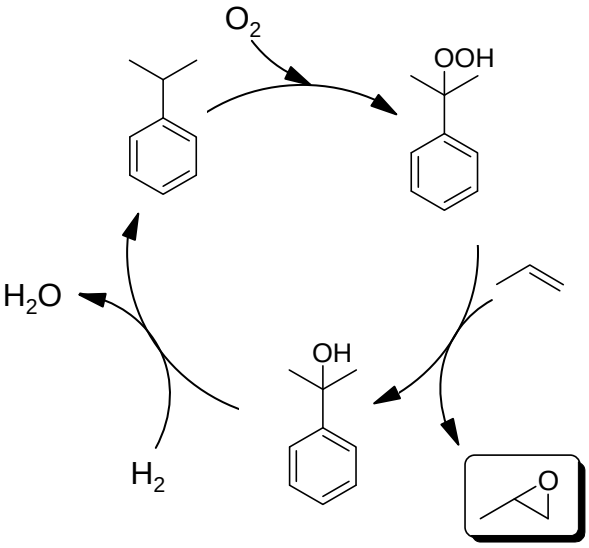
併産法の変更

かつては1つの工程で2種類以上の製品を製造できれば合理的であると考えられていたが、現在では需要に対して柔軟に供給量を変更できるよう、選択的に1つの製品を製造する方が望ましいとされる。



Scheme 1-5. Co-production of styrene and propylene oxide.

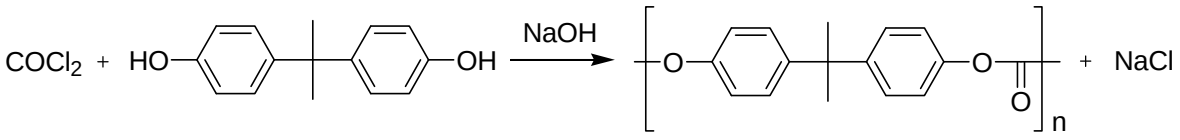
例えば各種化成品の原料として需要の伸びているプロピレンオキサイドはプロピレンの酸化によって得られるが、かつてはスチレンと併産して製造されていた(Scheme 1-5)。また、クロロヒドリン法でも合成可能ではあるが、大量の副生成物という問題がある(Scheme 1-3)。2003年に住友化学でクメンを循環利用する製法(Scheme 1-6)が工業化された他、近年 *tert*-ブチルヒドロペルオキシドや過酸化水素を酸化剤とする製法も工業化が検討されている。



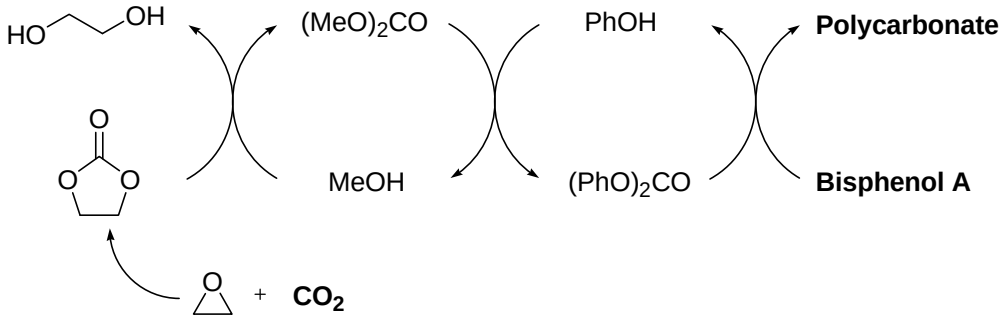
Scheme 1-6. Green production of propylene oxide.

低毒性

ポリカーボネートはDVDやCDの基盤に使われる樹脂であり、ビスフェノールAとホスゲンを原料として製造されていた(Scheme 1-7)。この製法では、原料であるホスゲンや溶媒の塩化メチレンなど毒性の強い物質を大量に使用する。また、ポリカーボネート中にホスゲンや塩化メチレン由来の塩素が混合するなど製品上の問題もあった。ホスゲンの代わりにジフェニルカーボネートを用いてポリカーボネートを製造する製法が、2002年に旭化成によって工業化された(Scheme 1-8)。本製法は無溶媒であり、また全体としては二酸化炭素とビスフェノールAからポリカーボネートの合成に成功しており、グリーンケミストリーの観点から非常に優れている。



Scheme 1-7. Synthesis of polycarbonate from phosgene and bisphenol A.



Scheme 1-8. Synthesis of polycarbonate from carbon dioxide and bisphenol A.

1.3 One-Pot 反応と酸塩基触媒

環境負荷の少ない(グリーンケミストリーに合致した)合成手段のひとつとして、One-Pot 反応が挙げられる。これは中間生成物の単離・精製を行わずに目的とする生成物を合成するもので、単離・精製の際に起こる収率の低下や資源・エネルギーの消費を抑えることができる。このような反応系では一連の反応の中で酸触媒と塩基触媒の双方が必要となる場合がある。通常の(H^+や OH^-のような)酸あるいは塩基触媒では中和により共に活性を失ってしまうことから、孤立した酸点(塩基点)の設計が特に重要となる。また、このようにして調製された触媒は酸・塩基の協奏的効果により新規な反応に対して活性を示すことも期待される。以下に例を挙げる。

①高分子

Helms らは、まず『腕』となる高分子を予め合成しておき、次に活性点となる酸あるいは塩基を中心として『腕』取り付けていくことで巨大な *star polymer* を合成した。このようにして合成した酸点を有する *star polymer* および塩基点を有する *star polymer* を同じ溶液中へと溶解させると、それぞれの『腕』がお互いの浸透を阻害する(Figure 1-1)[7a]。これにより溶存状態の酸点と塩基点との共存が可能となった。

具体的には、酸点としては *p*-トルエンスルホン酸(PTSA)基を用いた。予めマクロ開始剤となる **1** を合成し[7]、これと **2**、ジビニルベンゼン、スチレンとを重合させた後に、硫酸処理によって *star polymer* **3** を得た。ひとつの *star polymer* **3** あたり 35 から 40 本の『腕』を有し、それぞれの『腕』に 3 から 4 つの酸点が存在する。塩基点としては 4-(ジアルキルアミノ)ピリジン(DMAP)基を用いた。予めマクロ開始剤となる **1**

を合成し、これと **5**、ジビニルベンゼン、スチレンとを重合させて *star polymer* **6** を得た。ひとつの *star polymer* **6** あたり約 100 本の『腕』を有し、それぞれの『腕』に 3 から 4 つの酸点が存在する。

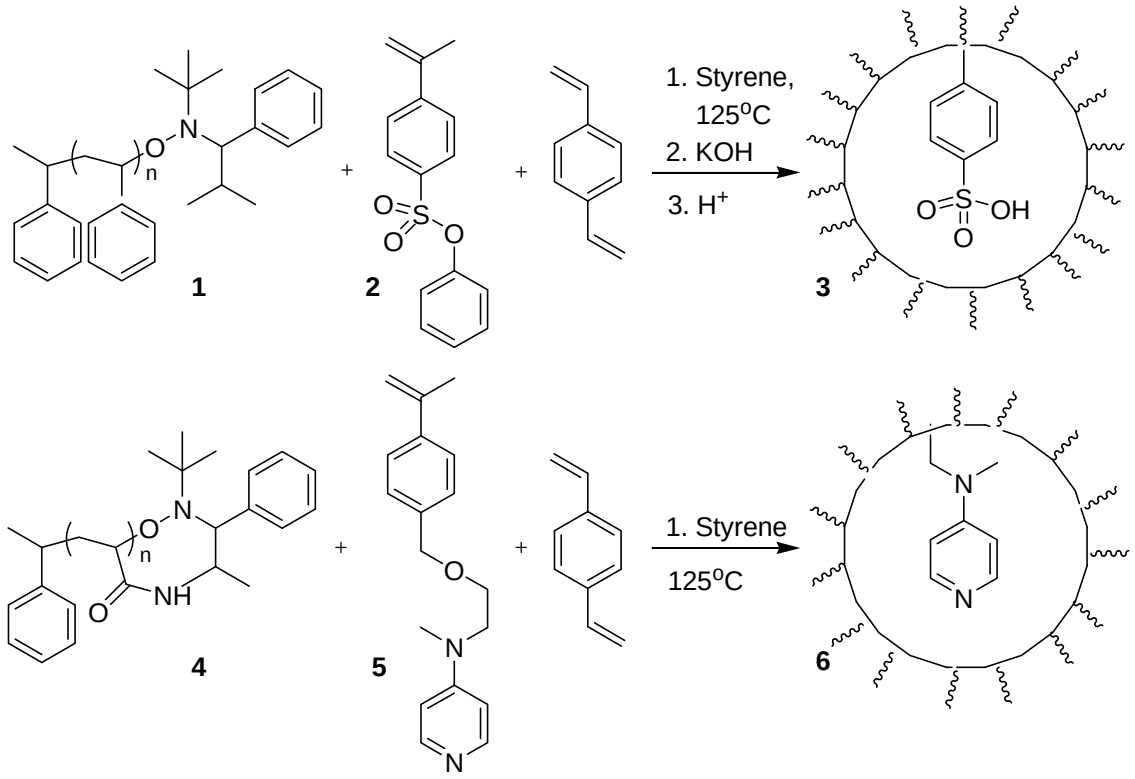
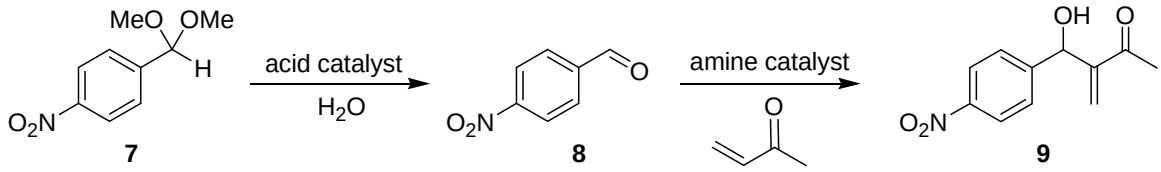


Figure 1-1. Concept of isolated acid and base cite with star polymer.[7a]

合成した 2 種類の *star polymer* を触媒として、(i)酸触媒による 4-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセテート(**7**)の脱保護、(ii)求核性アミン触媒による 4-ニトロベンズアルデヒド(**8**)とメチルビニルケトン(MVK)との Baylis–Hilman 反応[8]を One-Pot で行った(Scheme 1-9)。**3** および **6** を同時に触媒として用いると目的生成物 **9** が収率 65% で得られた(Table 1-3)。一方で、露出した酸点である PTSA あるいは塩基点である DMAP を用いた場合には **9** は全く得られず、また中間生成物である **8** もほとんど得られなかった。このことから、嵩高い『腕』を持つ *star polymer* によって酸点および塩基点をそれぞれ孤立化させることに成功したと言える。



Scheme 1-9. One-pot reaction cascade involving sequential acid-catalyzed acetal hydrolysis followed by the amine-catalyzed Baylis–Hillman reaction.

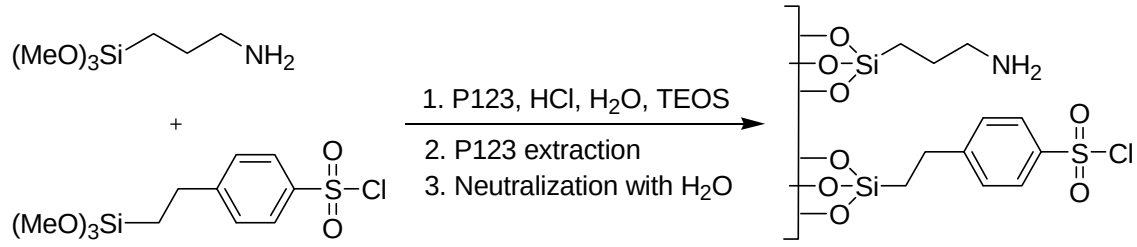
Table 1-3. Catalytic results for the reaction cascade using acid and amine catalysts.[a]

Entry	Acid catalyst	Amine catalyst	Yield of **8** [%][b]	Yield of **9** [%][b]
1	**3**	**6**	34	65
2	**3**	DMAP	9	0
3	PTSA	**6**	6	0
4	PTSA	DMAP	3	0
5	none	none	0	0

[a] Reaction conditions: 10 mol% of acid and amine catalysts were used. Star polymer **3** has 0.45 mmol g^{-1} of sulfonic acid groups. Star polymer **6** has 0.63 mmol g^{-1} of pyridine groups. $[\mathbf{7}]_0$ = 0.50 M in DMF with H_2O (1 equiv) and MVK (4 equiv). The reaction mixtures were heated at 70°C in sealed vials for 36 h. [b] Yields are based on GC-MS measurements with decane as the internal standard. The values represent an average of three runs.

②修飾シリカ

Zeiden らは、同一の SBA-15 上に有機酸および有機塩基をそれぞれ独立に担持することで、孤立した酸点および塩基点を有する修飾メソポーラスシリカ(SBA-15-A/B)を合成した[9]。SBA-15-A/B は SBA-15 合成の原料・添加剤であるテトラエトキシシラン(TEOS)、P123 (poly(ethylene glycol)-*block*-poly(propylene glycol)-*block*-poly(ethylene glycol))に加えて、有機酸(2-(4-chlorosulfornylphenyl)ethyltrimethoxysilane)および有機塩基(3-aminopropyltrimethoxysilane)を用いて One-Pot で調製可能であった(Scheme 1-10)。こうして調製した SBA-15-A/B は BET 表面積が 597 m^2 g^{-1}、細孔サイズは 46 Å と通常の SBA-15 型[10]であった。^{13}C, ^{29}Si CP/MAS solid-state NMR スペクトルより、有機化合物は調製中に損なわれずに担持されることが明らかとなった。担持量は酸・塩基ともに 0.55 mmol g^{-1} であった。

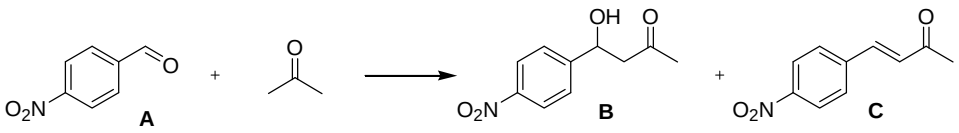


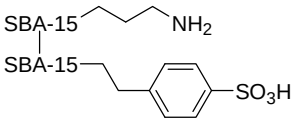
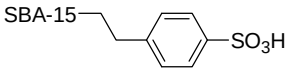
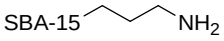
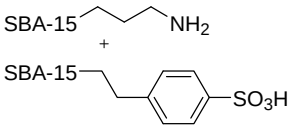
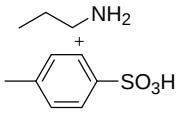
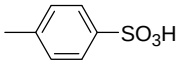
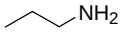
Scheme 1-10. Synthesis of SBA-15-A/B.[9]

調製した酸・塩基固定化触媒のモデル反応として、4-ニトロベンゼンとアセトンとのアルドール反応を行った(Table 1-4)。調製した SBA-15-A/B が最も高い活性を示した

(Entry 1)。また、同一担体上に担持することによる協奏的な効果も示唆された(Entry 1 versus 4)。一方で均一系の酸・塩基では反応がほとんど進行しなかった。孤立して存在する酸点・塩基点を有する SBA-15-A/B の高い触媒活性が示された。

Table 1-4. Aldol reaction catalyzed by acid and (or) base catalysts.[a]



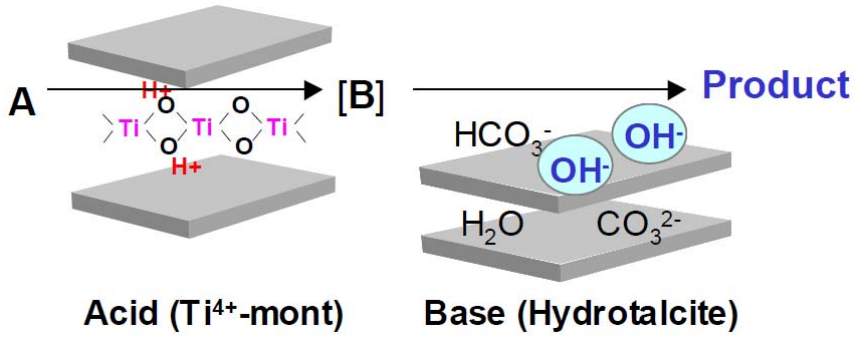
Entry	Catalyst (10 mol%)	Yield of **B** [%]	Yield of **C** [%]	Conversion of **A** [%]
1		45	17	62
2		8	8	16
3		25	8	33
4		30	14	44
5	SBA-15	0	0	0
6		0	0	0
7		3	5	8
8		3	1	4

[a] Reaction conditions: **A** (0.5 mmol), acetone (10 mL), 50°C, under Ar, 20 h. [b] Yields are determined through ^{1}H NMR spectroscopic analysis with THF as the internal standard.

③層状粘土

天然に存在する層状粘土鉱物のハイドロタルサイト(HT)やモンモリロナイト(mont)は、カチオン・アニオン交換能、強い塩基性・酸性、活性金属種の吸着などの特性から、新規な不均一系触媒としての研究が盛んに行われている[11]。

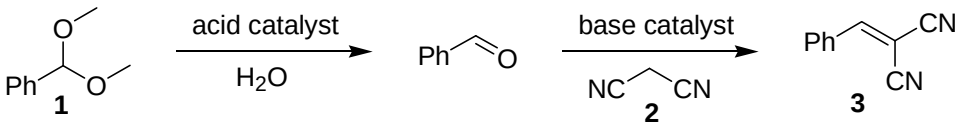
本倉らは、カチオン交換により Ti^{4+}を導入したモンモリロナイト(Ti^{4+}-mont)の 3–20 Å 層間に存在する Brønsted 酸点と、平均粒子径が 40 μm の HT 表面の塩基点とが接触しないことに着目し、連続した酸塩基反応を試みた(Scheme 1-11)[12]。



Scheme 1-11. Sequential acid/base reaction.[12]

モデルとする反応はマロノニトリル(**2**)とベンズアルデヒドジメチルアセタール(**1**)との反応によるベンジリデンマロノニトリル(**3**)の直接合成である(Table 1-5)。Ti^{4+}-mont と HT とを同時に用いた場合には反応が効率よく進行し、**3** が高収率で得られた(Entry 1)。しかし、酸・塩基触媒の一方のみを用いた場合や、一方に均一系触媒を用いて反応を行った場合には、目的の反応はほとんど進行しなかった。このことから、Ti^{4+}-mont および HT はそれぞれ孤立した酸・塩基点を保持しながら、系中に存在していると考えられる。

Table 1-5. Tandem deprotection-aldol raction with acids and bases.[a]



Entry	Acid	Base	Conversion of **1** [%][b]	Yield of **3** [%][b]
1	Ti^{4+}-mont	HT	>99	93
2	Ti^{4+}-mont	none	30	trace
3	none	HT	trace	trace
4	Ti^{4+}-mont	piperidine[c]	10	trace
5	*p*-TsOH·H_2O[d]	HT	trace	trace

[a] **1** (1 mmol), **2** (1 mmol), Ti^{4+}-mont (0.02 g; Ti: 0.013 mmol), HT (0.15 g), toluene (3 mL), 1 h, 80°C. [b] Determiend by GC. [c] 0.15 mmol. [d] 0.1 mmol.

1.4 担持触媒

1.4.1 不均一系触媒

グリーンケミストリーの原則 9 でも述べられているように、環境調和型の化学工業に対して触媒の果たす役割は大きい。触媒は大きく分けて均一系触媒と不均一系触媒の 2 種類がありそれぞれに長所短所を有するが、大量生産が主流となる化学工業の現場では不均一系触媒の実用性が高い。

均一系触媒

触媒と反応物質がともに同一の相に存在して触媒反応が進行するとき、この触媒を均一系触媒という。均一系触媒は、系全体が反応場となるので、有機化学、無機化学などで得られている非触媒反応に関する知見、概念を大きく修正することなく適用できるという利点を持つが、触媒の分離・回収に労力がかかるという欠点も抱えている。

不均一系触媒

触媒と反応物質が異なる相に存在して触媒反応が進行するとき、この触媒を不均一系触媒という。触媒が固体で反応物質が気相もしくは液相に存在するのが一般的であり、不均一系触媒と固体触媒は同義語とみなせる。不均一系触媒の最大の利点は、触媒の分離・回収が容易であることである。例えば、反応物質が液相に存在する固体触媒反応では、反応終了後にろ過を行うことで、簡単に触媒を回収できる。これより、不均一系触媒では、均一系触媒に比べて触媒の分離にかかるコストやエネルギーを大幅に削減することができる。

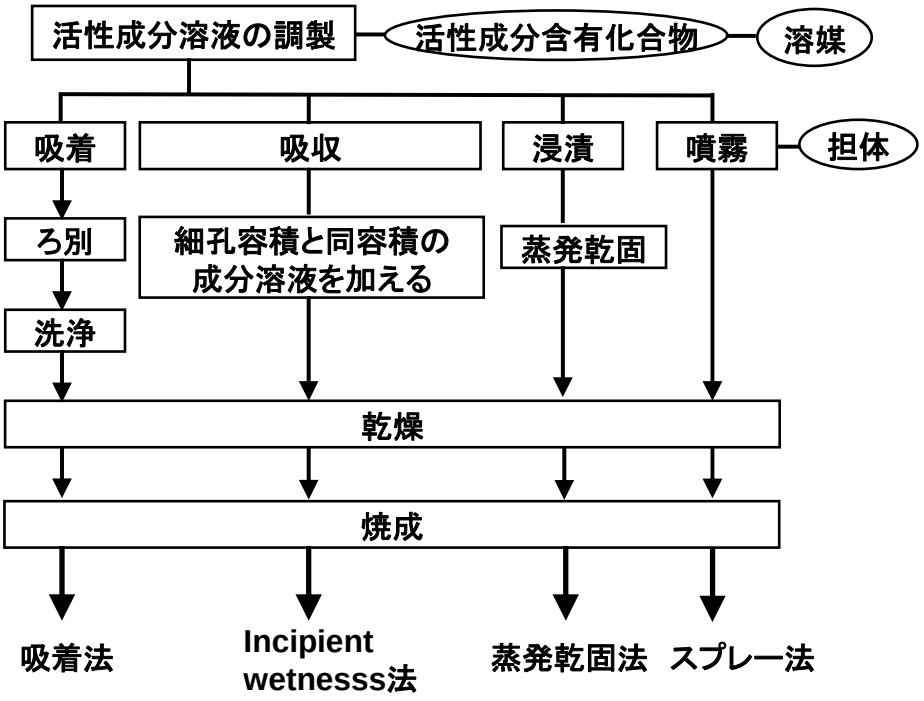
不均一系触媒は、一般的に活性金属種の分散度を高めることで活性の向上が期待できる。金属単体で分散状態をとるような触媒として、金属蒸着膜・金属黒・ラネー金属・金属ナノ粒子などが挙げられる[13]。また、担体上に高分散な活性種を固定化することも分散度を高める手段である。

1.4.2 担持金属触媒

担持金属触媒とは[14]シリカやアルミナなどの耐熱性酸化物の担体表面に金属粒子を分散させたものである。担体に担持することによって、金属のみを使用する場合と比べて、活性低下の原因となるシンタリングを防ぐことや、金属を微粒子化して表面積を大きくし反応場を増やすことで活性を上昇させることができる。また、担体自身の触媒効果も期待できるなど長所が多く、不均一系触媒の大部分は担持触媒である。担体としては、比表面積が大きく、熱的に安定な MgO、Al_2O_3、TiO_2、SiO_2、ゼオライト、活性炭などが用いられる。

1.4.3 含浸法による担持金属触媒

含浸法(impregnation)とは金属塩の水溶液中に担体を浸漬し、乾燥した後に焼成、還元する方法で、担持金属触媒の一般的な調製法である[14]。浸漬や乾燥の操作の違いにより、Scheme 1-12 のように区別されている[15]。



Scheme 1-12. Classification of impregnation.

蒸発乾固法は、担体を金属塩水溶液に含浸し、溶液を蒸発させて担体上に金属塩の粒子を析出させる方法である。金属の担持量を任意に設定できるという特長があるが、粒子の大きさが不均一であり、分散性を制御するのが難しい。

吸着法は、含浸した後にろ過、洗浄により、過剰の溶液を除去し、吸着した成分だけを担体上に残す方法である。担持される量は溶液濃度、pH、担体の細孔容積などに依存する。Table 1-6 に種々の担体の等電点を示す。等電点より低い pH の溶液を用いると担体が正に帯電するためアニオンが吸着しやすく、高い pH の溶液を用いるとカチオンが吸着しやすくなる。

Table 1-6. Isoelectric points of various supports.[16]

Support	Isoelectric point (pH)
SiO_2	1.0–2.0
$SiO_2 \cdot Al_2O_3$	–3.9
TiO_2	5.0–6.0
ZrO_2	–6.7
Al_2O_3	7.0–9.0
ZnO	8.7–9.7
Cr_2O_3	6.5–7.5
MgO	12.1–12.7

incipient wetness 法は、担体の細孔容積に等しい量の金属塩水溶液を担体上に徐々に滴下し含浸する方法である。この方法では金属粒子の分散度をある程度制御できるが、担持量を多くすることは困難である。

スプレー法は、球状や棒状に成型されている担体を耐圧性の容器に入れ、アスピレーターなどで減圧、排気することにより細孔中の空気を追い出し、金属塩水溶液を噴霧するという方法である。この方法では、担体の細孔中までほぼ均一に金属塩水溶液を浸漬できるという特長がある。

1.4.4 担持金属水酸化物触媒とその調製法

制御された溶存種から含浸法によって担持された金属水酸化物触媒は、同一金属上に金属由来のルイス酸点と水酸基由来のブレンステッド塩基点を併せ持ち、両者の協奏的効果により様々な官能基変換反応に対して高い触媒活性を示す[17–27]。

ルテニウム、銅、ロジウムについてはそれぞれ 1.5、1.6、1.7 節で述べる。それ以外の担持金属水酸化物触媒調製法について以下に記す。

$Au(OH)_x/Al_2O_3$

塩化金(III)酸水溶液(8.3 mM, 60 mL)に、550°C で 3 時間焼成したγ–Al_2O_3 (KHS-24、住友化学、BET 表面積 160 $m^2 g^{-1}$) 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 13.2 に調整し、その黄白色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(3–4 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした淡黄色粉末を回収した。ICP により測定した金の担持量は 2.8 wt% (0.14 mmol g^{-1})であった。

$Pt(OH)_x/Al_2O_3$

$H_2Pt(OH)_6$ 0.5 mmol を純水 60 mL に分散させ、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液で、pH 12.9 に調整して溶解させた。550°C で 3 時間焼成したγ–Al_2O_3 (KHS-24、住友化学、BET 表面積 160 $m^2 g^{-1}$) 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。濃硝酸(14M)で pH7.5 に pH を調整し、その黄白色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(2.5 L)で洗浄した。真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした淡黄色粉末を回収した。ICP により測定した白金の担持量は 4.3 wt% (0.22 mmol g^{-1})であった。

$Ir(OH)_x/Al_2O_3$

塩化イリジウム酸水溶液(8.3 mM, 30 mL)に、550°C で 3 時間焼成したγ–Al_2O_3

(KHS-24、住友化学、BET 表面積 160 $m^2 g^{-1}$) 1.0 g を加えて軽く撹拌し、80°C で 20 時間撹拌し続けた(800 rpm)。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(3–4 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした濃青色粉末を回収した。ICP により測定したイリジウムの担持量は 4.1 wt% (0.21 mmol g^{-1})であった。

$Pd(OH)_x/Al_2O_3$

硝酸パラジウム水溶液(6.5 mM, 60 mL)に、550°C で 3 時間焼成したγ–Al_2O_3 (KHS-24、住友化学、BET 表面積 160 $m^2 g^{-1}$) 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 13.2 に調整し、その黄土色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(3–4 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした淡黄色粉末を回収した。ICP により測定したパラジウムの担持量は 2.0 wt% (0.19 mmol g^{-1})であった。

1.5 担持ルテニウム水酸化物触媒

1.5.1 調製

$Ru(OH)_x/Al_2O_3$

塩化ルテニウム水溶液(8.3 mM, 60 mL)に、550°C で 3 時間焼成したγ–Al_2O_3 (KHS-24、住友化学、BET 表面積 160 $m^2 g^{-1}$) 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 13.2 に調整し、その黒色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(3–4 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした暗緑色粉末を回収した。ICP により測定したルテニウムの担持量は 2.1 wt% (0.21 mmol g^{-1})であった。

また、担体を変えることで、以下のチタニア担持ルテニウム水酸化物触媒を同様の塩基処理により調製した。

$Ru(OH)_x/TiO_2$(A) (アナターゼ型、ST-01、BET 表面積 316 $m^2 g^{-1}$) 担持量 2.1 wt%

$Ru(OH)_x/TiO_2$(B) (アナターゼ型、JRC-TIO-1、BET 表面積 73 $m^2 g^{-1}$) 担持量 2.2 wt%

$Ru(OH)_x/TiO_2$(C) (ルチル型、SUPER-TITANIA、G-2BET 表面積 3.2 $m^2 g^{-1}$) 担持量 2.2 wt%

1.5.2 キャラクタリゼーション

アルミナ担持ルテニウム水酸化物触媒($Ru(OH)_x/Al_2O_3$)の IR スペクトルでは、3000–3700 cm^{-1} の領域に OH 基の伸縮振動に帰属されるブロードなシグナルが観測された。XRD パターンは担体の Al_2O_3 と同様であり、金属ルテニウムや酸化ルテニウム(IV)に起因するシグナルは観測されなかった。また、TEM の測定でも金属ルテニウムや酸化ルテニウム(IV)の粒子の存在は確認されていない。XPS スペクトルより、Ru $3d_{5/2}$、Ru $3p_{3/2}$ に由来するピークがそれぞれ 281.8 eV (半値幅 2.4 eV)、463.5 eV (半値幅 4.7 eV)に観測されたことから、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 上のルテニウム種の酸化状態は+III 価であることが示唆された[28]。

調製した触媒の BET 表面積はそれぞれ以下の通りである。$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (163 $m^2\ g^{-1}$)、$Ru(OH)_x/TiO_2$(A) (298 $m^2\ g^{-1}$)、$Ru(OH)_x/TiO_2$(B) (74 $m^2\ g^{-1}$)、$Ru(OH)_x/TiO_2$(C) (7.0 $m^2\ g^{-1}$)。

比較としてルテニウム水酸化物($Ru(OH)_x$)を調製した。塩化ルテニウム水溶液(8.3 mM)に 1.0 M 水酸化ナトリウムを加えて pH を 13.2 へと調整した後に室温で 24 時間撹拌を行った。固体成分をろ過によって回収し、大量の純水で洗浄した後に乾燥を行って $Ru(OH)_x$ を得た(収率約 80%)。BET 表面積は 15 $m^2\ g^{-1}$ であった。また、XPS スペクトル(Figure 1-2)より、Ru $3p_{3/2}$、Ru $3p_{1/2}$ に由来するピークがそれぞれ 462.9 eV、484.8 eV に観測されたことから、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 上のルテニウム種の酸化状態は+III 価であることが示唆された[28]。O 1s のスペクトルは 3 つの成分に分離可能であった。すなわち、架橋型の Ru–O–Ru 種に由来するピーク(62%, 530.4 eV)、Ru–OH 種に由来するピーク (35%, 532.7 eV)、水に由来するピーク(3%, 534.9 eV)である。架橋型の酸素原子と水酸基の酸素原子の比率はおよそ 2:1 であった。

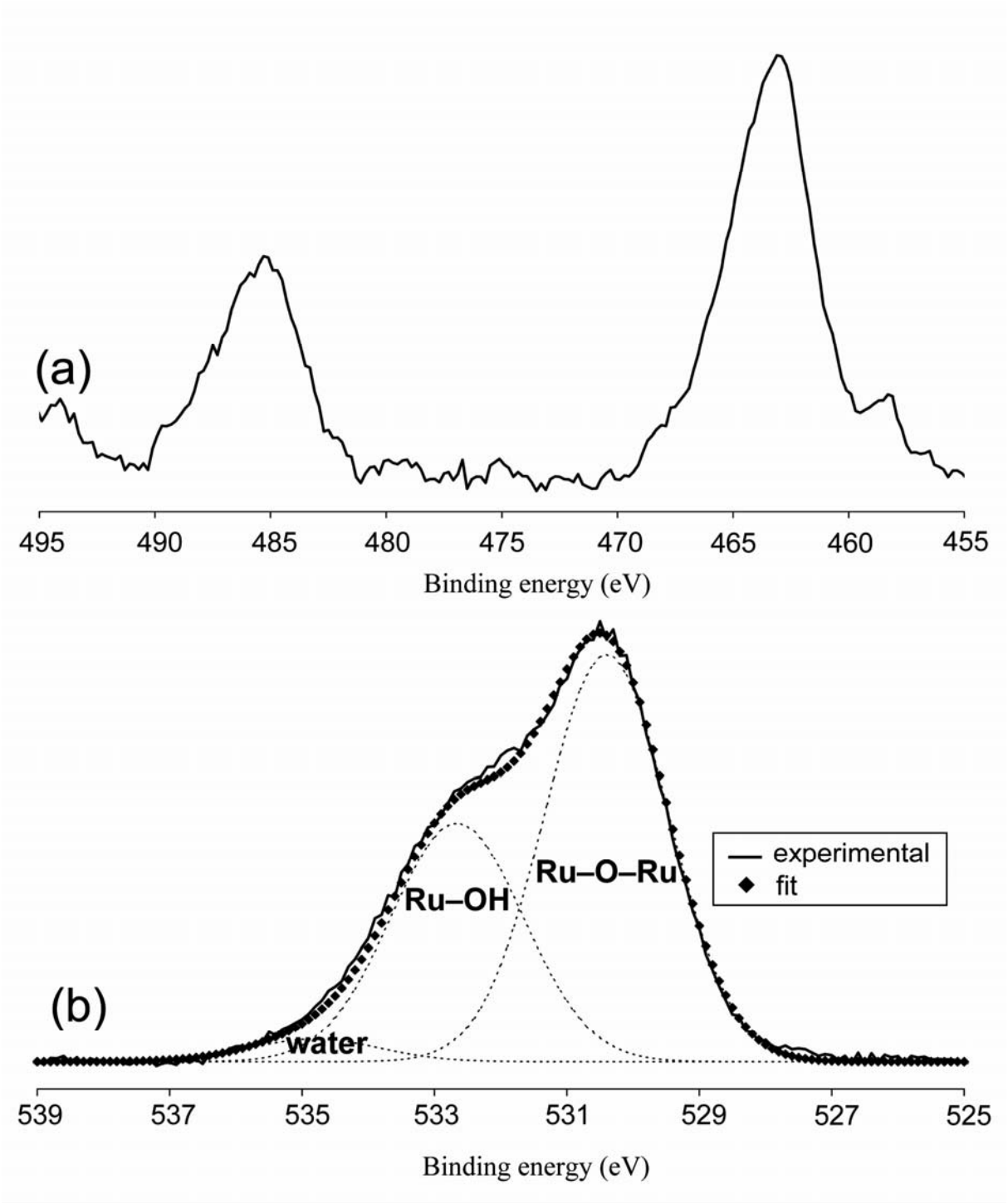


Figure 1-2. XPS spectra of $Ru(OH)_x$ in the a) Ru 3p and b) O 1s regions. The O 1s spectrum (solid line in (b)) could be well reproduced by the sum of the three contributions from bridge Ru–O–Ru, Ru–OH, and water oxygen atoms (broken lines in (b)).

XANES の測定から、担持されたルテニウム水酸化物種と $Ru(OH)_x$ の酸化状態は、担体の種類によらず非常に近い状態(+III 価)にあることが示唆された(Figure 1-3)。

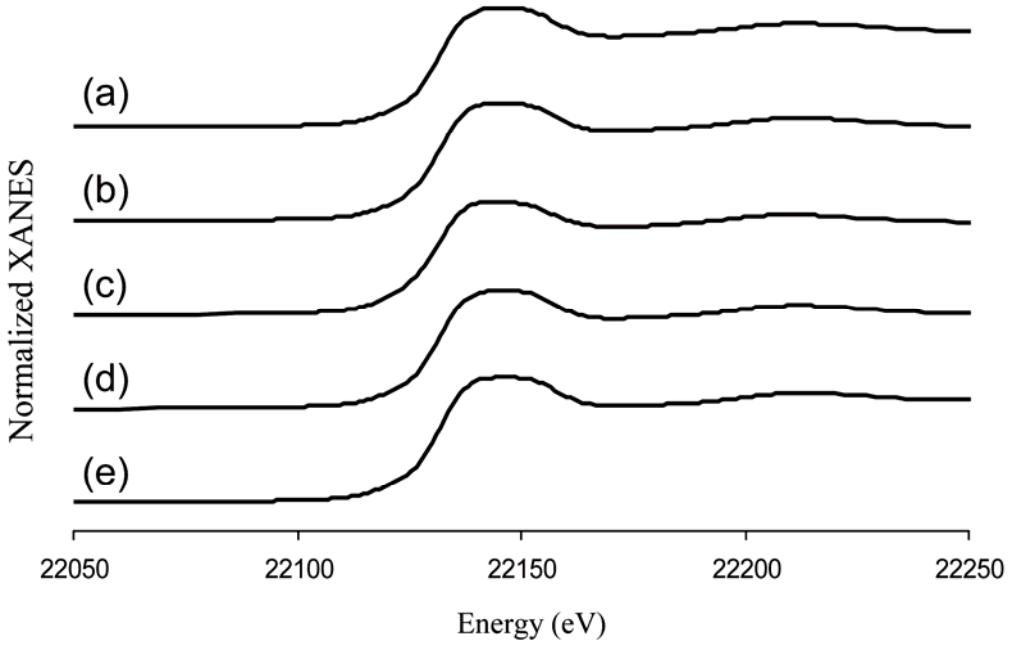


Figure 1-3. XANES spectra of a) $Ru(OH)_x/TiO_2$(A), b) $Ru(OH)_x/TiO_3$(B), c) $Ru(OH)_x/TiO_2$(C), d) $Ru(OH)_x/Al_2O_3$, e) Ru(OH)x.

標準試料に酸化ルテニウム(IV)を用いて調製した触媒の EXAFS スペクトルの測定を行った(Figure 1-4)。酸化ルテニウム(IV)はルチル型構造をとり、基本単位である RuO_6 八面体が *c* 軸方向にチェーン上に連なっている($d_{Ru–Ru}$ = 3.107 Å, Figure 1-5 (a))[29]。それぞれのチェーンが隣り合うチェーンと酸素を介して結合することで三次元構造を形成している($d_{Ru–Ru}$ = 3.545 Å)。したがって、その EXAFS スペクトルには *R* = 1.6 Å の位置に RuO_6 八面体の Ru–O による配位数 6 のシグナル($d_{Ru–O}$ = 1.942, 1.984 Å)が、*R* = 2.8 Å の位置に最近接 Ru(1)–Ru(1)のシグナル($d_{Ru–Ru}$ = 3.107 Å)が、Ru = 3.3 Å に Ru(1)–Ru(2)のシグナル($d_{Ru–Ru}$ = 3.545 Å)が観測された。さらに高結合波長側には第二配位圏以降の Ru–Ru 由来のシグナルが確認された。

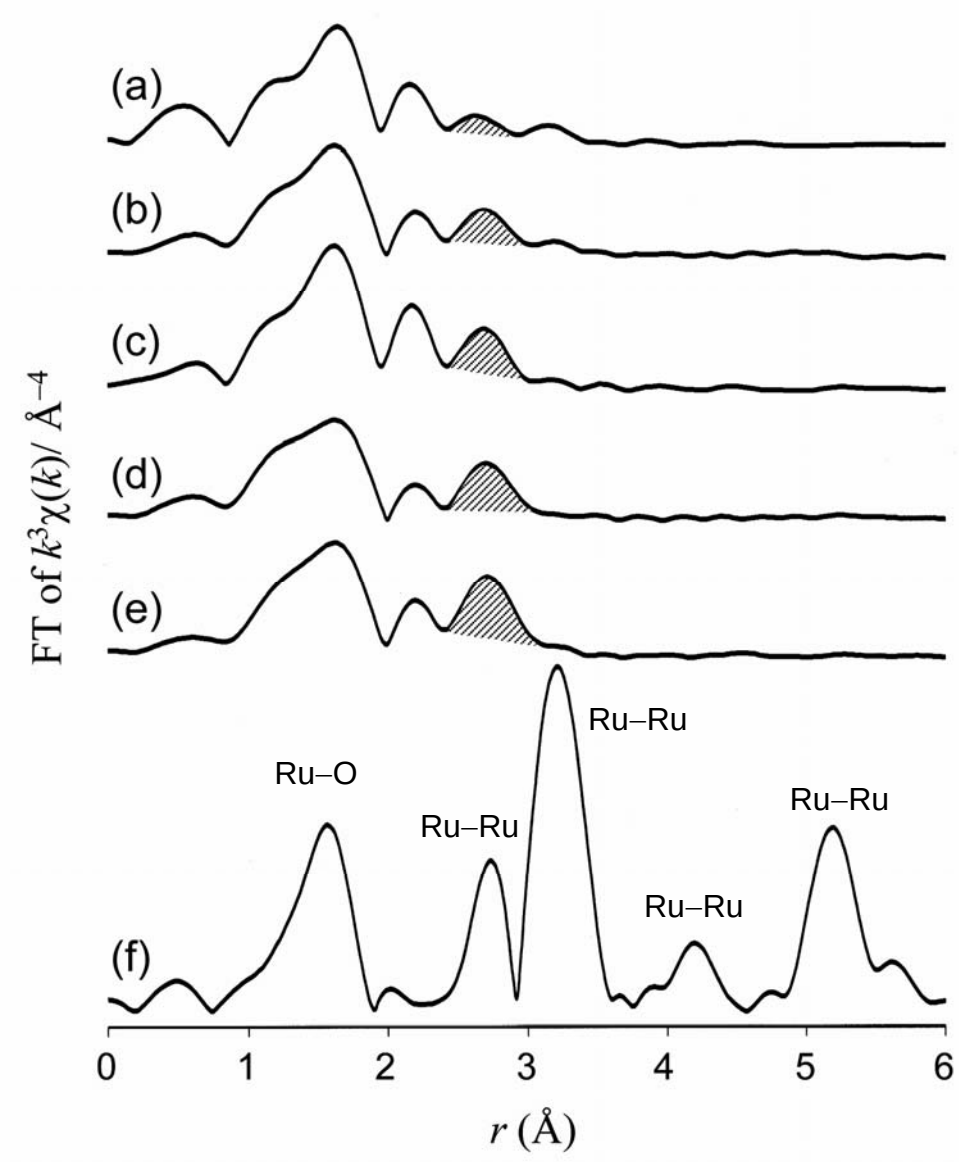


Figure 1-4. RDFs from the Fourier transformation of the k^3-weight EXAFS spectra of a) $Ru(OH)_x/TiO_2$(A), b) $Ru(OH)_x/TiO_2$(B), c) $Ru(OH)_x/Al_2O_3$, d) $Ru(OH)_x/TiO_2$(C), e) $Ru(OH)_x$ and f) anhydrous RuO_2. The phase shift was not corrected.

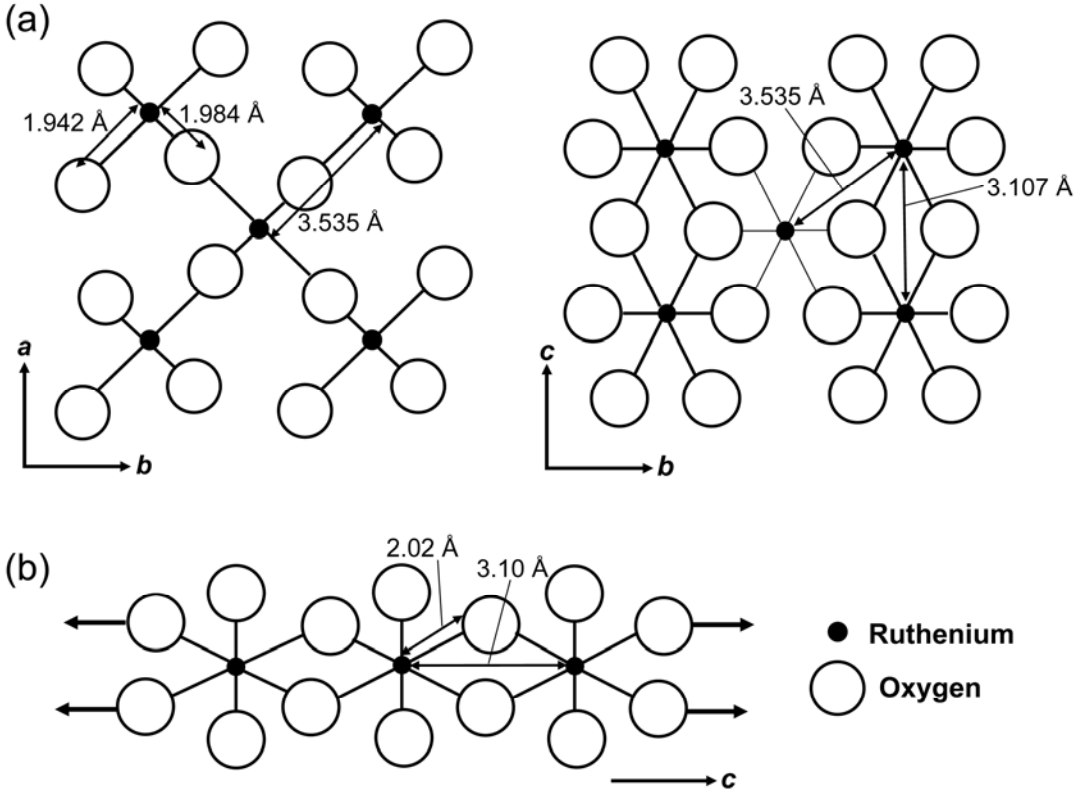


Figure 1-5. a) Crystal structure of anhydrous RuO_2 with rutile structure and b) a possible structure of the $Ru(OH)_x$ species.

いずれの担持ルテニウム水酸化物触媒においても R = 1.6 Å の位置に Ru–O に帰属されるシグナルが観測され、その配位数はおよそ 6 であった。したがって、担持されたルテニウム種も RuO_6 八面体構造を基本単位とすることが明らかとなった。また、R = 2.2 Å の位置に酸化ルテニウム(IV)では現れないシグナルが観測された。ルテニウム水酸化物にも同様のシグナルが観測されることから、このシグナルはルテニウム水酸化物種に特徴的なシグナルと考えられる。これを Ru–OH あるいは $Ru–OH_2$ 由来のシグナルとしている文献もある[30]。位相シフトを考慮した原子間距離は 2.44–2.61 Å 程度に相当するが、固体状態で Ru–OH あるいは $Ru–OH_2$ の結合距離が 2.4 Å 以上である報告例はない[31]。よって、正確な帰属については不明である。また、担持ルテニウム水酸化物触媒では、酸化ルテニウム(IV)のスペクトルにも存在する最近接 Ru(1)–Ru(1)由来のシグナル(R = 2.8 Å)が観測された。配位数はいずれの担持触媒でも 1 以下であった($Ru(OH)_x$: 1.4(±0.2), $Ru(OH)_x/TiO_2$(C): 0.94(±0.22), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$: 0.91(±0.20), $Ru(OH)_x/TiO_2$(B): 0.76(±0.21), $Ru(OH)_x/TiO_2$(A): 0.37(±0.17))。一方で、Ru(1)–Ru(2)のシグナル(Ru = 3.3 Å)や第二配位圏以降のシグナルは観測されなかった。

以上のことから、担持されたルテニウム水酸化物種は RuO_6 八面体を基本構造とする一次元のチェーン構造を有していることが示唆された(Figure 1-5 (b))。Ru–O–Ru と

Ru–OH の比率は $Ru(OH)_x$ の XPS の結果からも支持される。また、最近接 Ru(1)–Ru(1) のシグナルの配位数がいずれも 1 以下であることから、担持されたルテニウム水酸化物主は単核と複核の混合物であり、その値から $Ru(OH)_x$ < $Ru(OH)_x/TiO_2$(C) < $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ < $Ru(OH)_x/TiO_2$(B) < $Ru(OH)_x/TiO_2$(A)の順に単核種が増加していると考えられる。

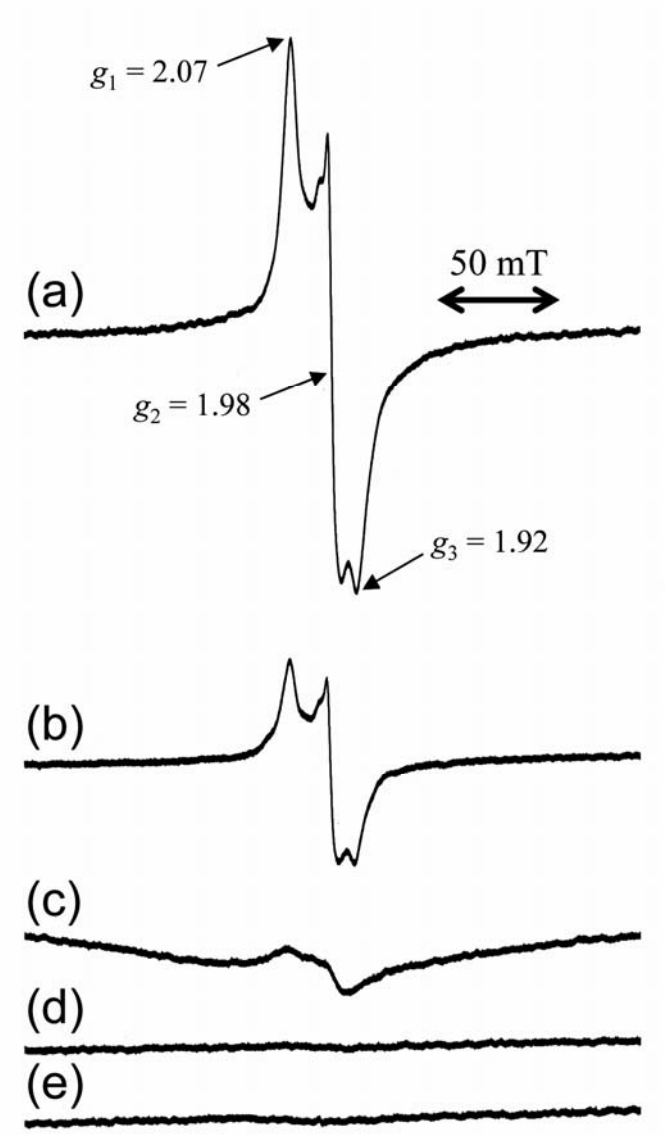


Figure 1-6. ESR spectra of a) $Ru(OH)_x/TiO_2$(A), b) $Ru(OH)_x/TiO_2$(B), c) $Ru(OH)_x/TiO_2$(C), d) $Ru(OH)_x/Al_2O_3$, and e) $Ru(OH)_x$.

ESR 測定を行った。g = 2 付近のシグナルを示す(Figure 1-6)。$Ru(OH)_x/TiO_2$(A)のシグナルの位置を特定したところ、g_1 = 2.07, g_2 = 1.98, g_3 = 1.92 となった。この値は H 型ゼオライト X に担持された単核 Ru^{3+}の g 値(g_1 = 2.07, g_2 = 1.98, g_3 = 1.92)と類似しており、単核 6 配位の Ru^{3+}種(low-spin d^5)に起因すると考えられる。なお、g = 2 付近に

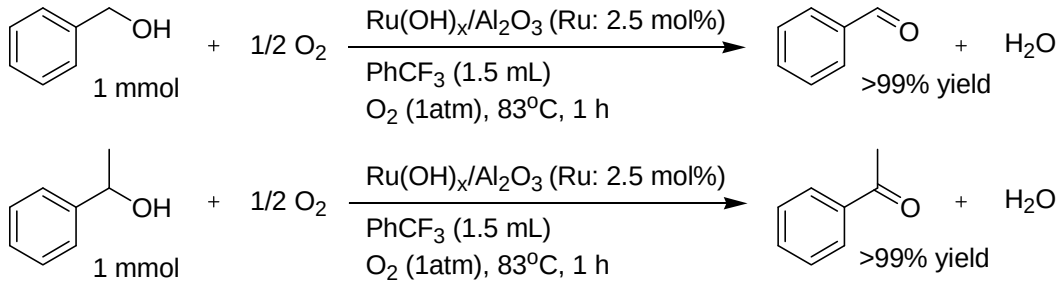
担体の TiO_2 (ST-01)由来の微小ピークも観測されたが、帰属は不明である。Ru 複核種では反強磁性的相互作用によりシグナルは小さくなると考えられるので、担持ルテニウム水酸化物種は $Ru(OH)_x$ < $Ru(OH)_x/TiO_2$(C) < $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ < $Ru(OH)_x/TiO_2$(B) < $Ru(OH)_x/TiO_2$(A)の順に単核種が増加していると考えられる。この序列は EXAFS の結果から得られたものと一致した。

以上をまとめると、担体上に担持されたルテニウム水酸化物種は+III 価の酸化状態であり、一次元のチェーン状の複核種あるいは単核種の混合状態にある。また、単核/複核の比率は担体によって異なり、$Ru(OH)_x/TiO_2$(A)が最も単核のルテニウム水酸化物種の割合が大きい。

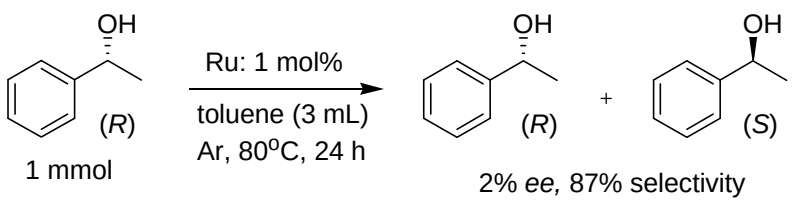
1.5.3 触媒反応

アルコールの酸化反応[17, 18]***、水素移行反応***[19]

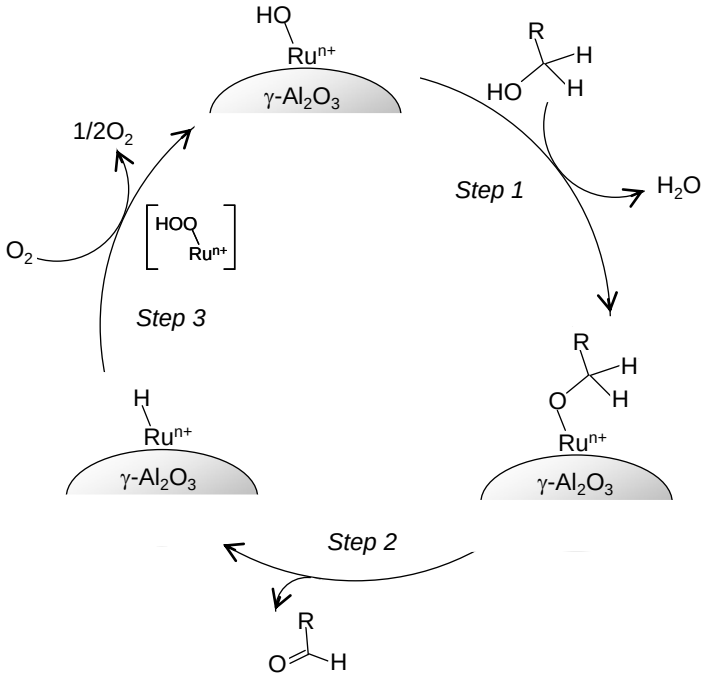
$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒は、種々の第一級アルコールあるいは第二級アルコールから水素を引き抜き、対応するアルデヒド、ケトンを高収率で得ることが可能であった(Scheme 1-13)[17,18]。引き抜いた水素は分子状酸素を酸化剤とすることで水として処理することが可能であった。また、アルゴン雰囲気下で反応を行うと、引き抜いた水素をカルボニル基へと移行させることで種々のキラルなアルコールのラセミ化が進行した(Scheme 1-14)[19a]。反応途中でろ過により触媒を除去すると反応は完全に停止したことから、触媒活性が固体の $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ によるものであることが明らかとなった。また、触媒を除去したろ液にはルテニウム種が存在しない(ICP により確認)ことから、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ は真に固体触媒として機能していた。



Scheme 1-13. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed oxidation of primary and secondary alcohols.



Scheme 1-14. Racemization of chiral secondary alcohols.



Scheme 1-15. A possible reaction mechanism for $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed aerobic oxidation of alcohols. The value of *n* is possibly 3.

アルコール酸化の推定反応機構を示す(Scheme 1-15)。

Step 1: $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 上の Ru–OH 種との配位子交換によりルテニウムアルコキシド中間体が生成する。

Step 2: このルテニウムアルコキシド種からのβ-ヒドリド脱離(水素の引き抜き)によりカルボニル化合物とルテニウムヒドリド種が生成する。

Step 3: ルテニウムヒドリド種は酸素分子により再酸化され、触媒サイクルが形成される。

また、ラセミ化については、Step 2 で生成したルテニウムヒドリド種がアルデヒドへ水素を移行させることで進行していると考えられる。

この反応機構は以下の実験事実から支持されている。

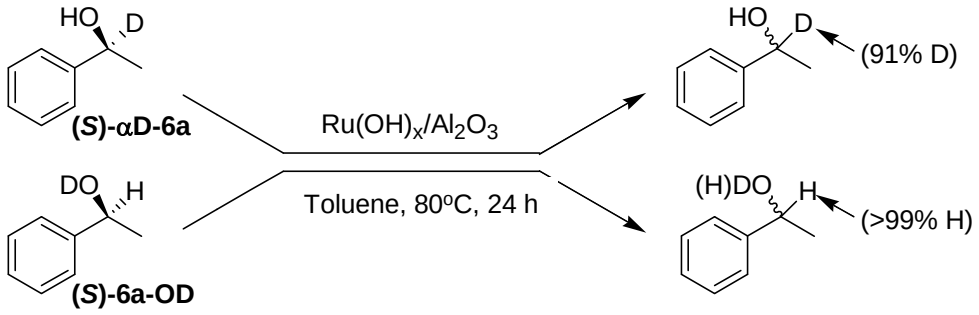
2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールあるいはヒドロキノンを基質に対して 2.5 mol%添加してベンジルアルコールの酸化反応を行ったところ、ベンズアルデヒドの生成速度に影響はなかった。これは、本反応にフリーラジカル中間体が関与していないことを示している。

第一級アルコールと第二級アルコールの競争反応を行うと、分子内および分子間に関わらず第一級アルコールの酸化反応が速やかに進行した。これは配位子交換によるルテニウムアルコキシド中間体の形成を示唆している。金属アルコキシド中間体を経

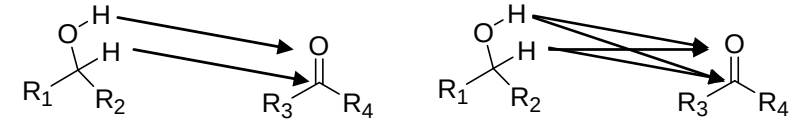
由して反応が進行するとき、第二級アルコールとの共存下で第一級アルコールが選択的に酸化されることが報告されている[32]。

ベンジルアルコールとパラ位置換ベンジルアルコール類の競争反応を行った。相対速度は *p*-CH_3O (R_X/R_H = 2.27) > *p*-CH_3 (1.55) > *p*-H (1.00) > *p*-Cl (0.96) > *p*-NO_2 (0.45)であり、α位の C–H 結合のヘテロリティックな乖離エネルギー(理論計算[33]により求めた)が小さくなるほど相対速度が大きくなった。このことは、ヒドリド引き抜きによるカルボカチオン型の遷移状態の形成を示唆しており、電子供与性の置換基が遷移状態を安定化していると考えられる。

基質からヒドリドを引き抜くことで生成するルテニウムヒドリド種が、モノヒドリド種かジヒドリド種かを明らかとするために、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒を用いて(*S*)-α-deuterio-1-phenylethanol (**(S)-αD-6a**)および(*S*)-α-phenylethanol-OD (**(S)-6a-OD**)のラセミ化反応を行った(Scheme 1-16)。**(S)-αD-6a** のα位の重水素はラセミ化後も 91%残っていた。また、**(S)-6a-OD** 重水素がラセミ化されたアルコールのα位へと挿入されることはなかった。この結果は生成したルテニウムヒドリド種がモノヒドリド種であることを示唆している(Scheme 1-17)[34]。



Scheme 1-16. Hydrogen transfer racemization of deuteride alcohols.



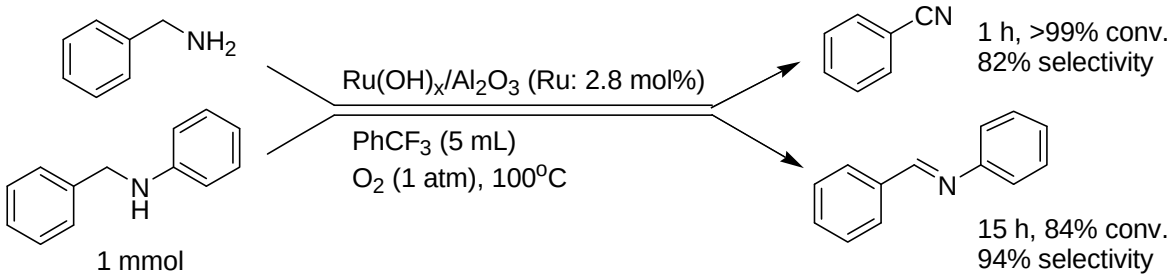
with monohydride species with dihydride species

Scheme 1-17. Possible pathways for hydrogen transfer.[34]

酸素の消費量、カルボニル化合物の生成量および水の生成量とのモル比は 1:2:2 であった。したがって、ルテニウムヒドリド種が脱水素によって水素を消費するのではなく、酸素による触媒の再酸化過程の存在が示唆された。

α-deuteio-*p*-methoxybenzyl alcohol の酸化反応に対する速度論的同位体効果(k_H/k_D)は 5.0±0.2 であり、βヒドリド脱離が律速段階であることが明らかとなった。

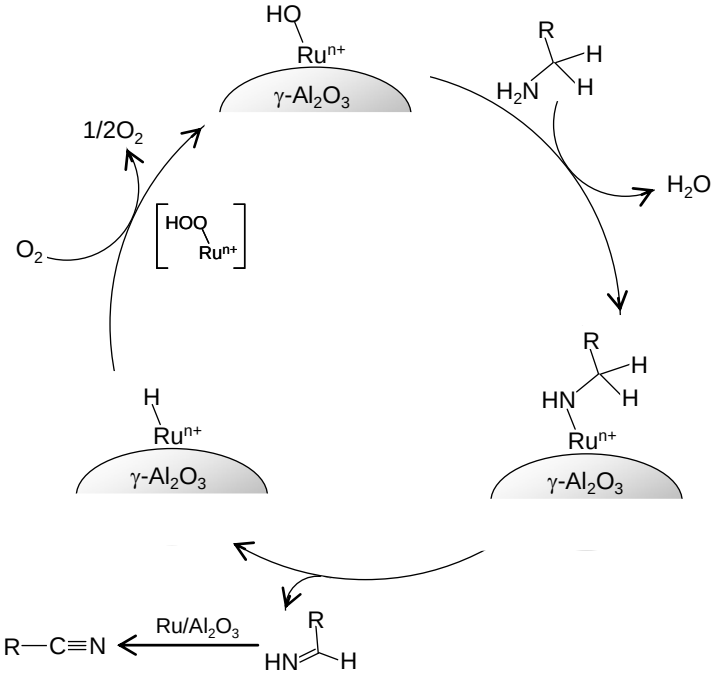
アミンの酸化反応[18,20]



Scheme 1-18. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed oxidation of primary and secondary amines.

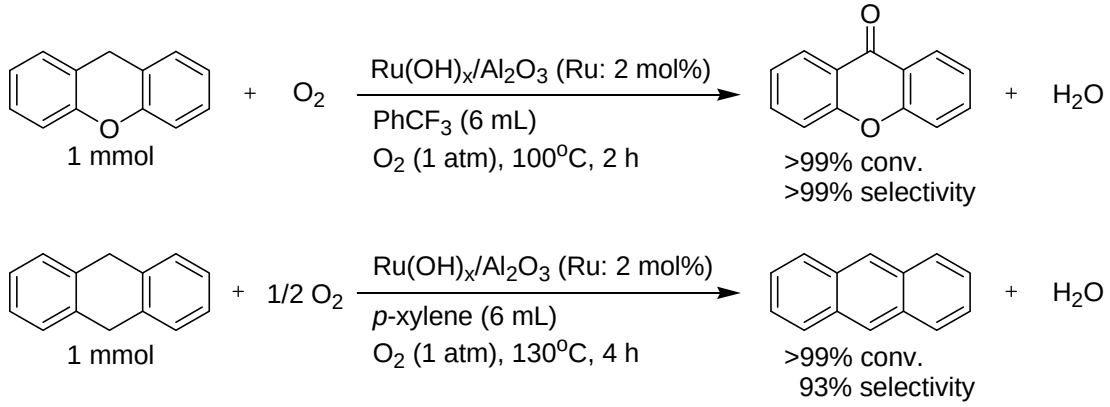
$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒を用いることで、分子状酸素を酸化剤として種々の第一級アミンあるいは第二級アミンから対応するニトリル、イミンを高収率で得ることが可能であった(Scheme 1-18)。反応途中でろ過により触媒を除去すると反応は完全に停止したことから、触媒活性が固体の $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ によるものであることが明らかとなった。また、触媒を除去したろ液にはルテニウム種が存在しない(ICP により確認)ことから、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ は真に固体触媒として機能していた。

アルコール酸化反応と同様の種々の実験結果から、反応機構は Scheme 1-19 のように推定された。



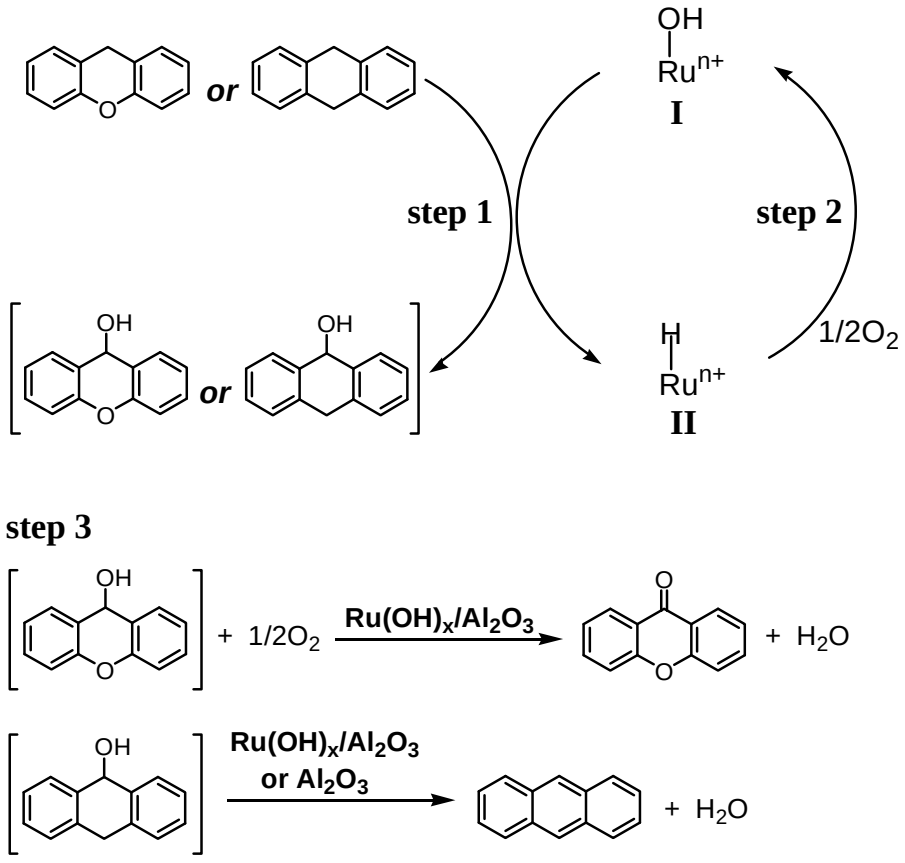
Scheme 1-19. A possible reaction mechanism for $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed aerobic oxidation of primary amines. The value of *n* is possibly 3.

芳香族炭化水素類の脱水素・酸素化反応[21]



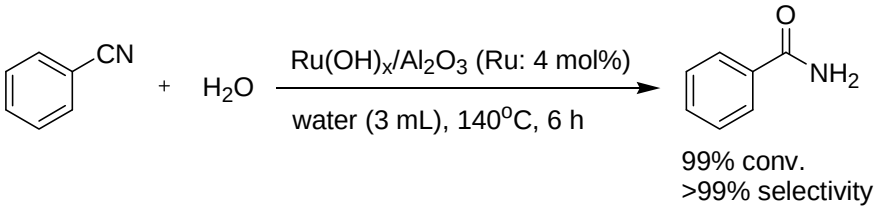
Scheme 1-20. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed oxidation of alkylarenes.

$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒により 9,10-ジヒドロアントラセンなどのベンジル位メチレン基を 2 つ以上もつ基質に対しては高選択的に脱水素反応が進行した。また、キサンテンなどのベンジル位メチレン基を 1 つだけもつ基質に対しては酸素化反応が効率よく進行し、相当するケトンが選択的に得られた(Scheme 1-20)。推定反応機構を Scheme 1-21 に示す。



Scheme 1-21. A possible reaction mechanism for $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed oxidation of alkylarenes. The value of *n* is possibly 3.

ニトリル類の水和反応[22]



Scheme 1-22. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed hydration of nitriles.

$Ru(OH)_x/Al_2O_3$触媒により、ベンゾニトリルなどのニトリルの水和反応(Scheme 1-22)が良好に進行することが報告されている。このとき、 生成物はベンズアミドのみで、安息香酸などの副生はなかった。 同様の条件下で、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ を用いたベンズアミドの加水分解反応は全く進行しなかった。

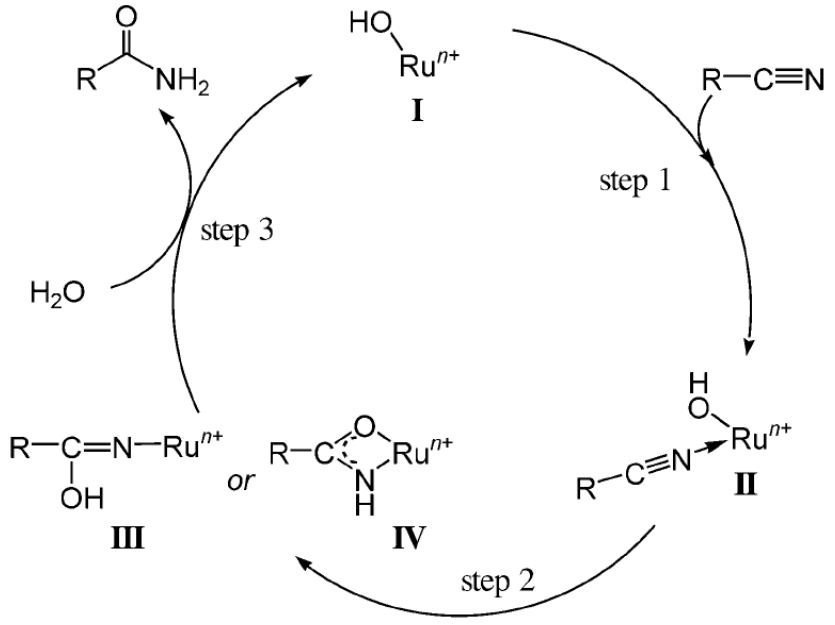
また、前述のアミン酸化によるニトリル合成と組み合わせることで、One-Pot で第一級アミンから第一級アミドを合成することが可能である[23]。

ニトリル水和反応の推定反応機構を Scheme 1-23 に示す。

step 1: ニトリルが $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 上のルテニウム種**(I)**に配位し、**II** が形成される。

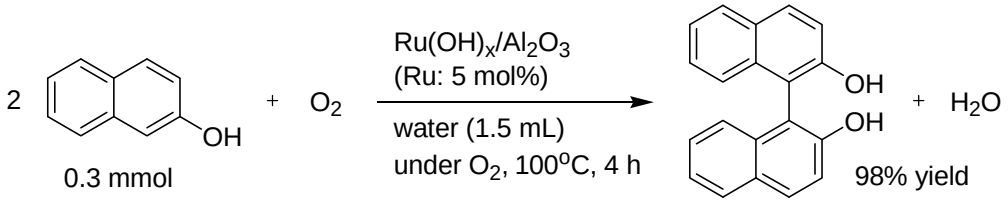
step 2: Ru-OH 種のニトリル炭素への分子内求核反応によりイミノレート **III** もしくは η^2-アミデート **IV** 中間体が生成する。

step 3: **III** もしくは **IV** と水との配位子交換により，相当するアミドの生成と **I** の再生が起こる。



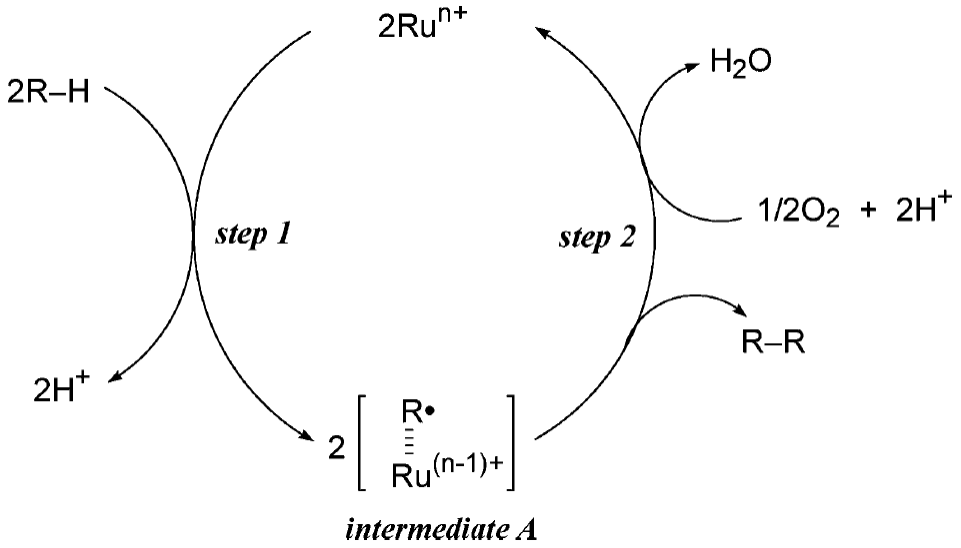
Scheme 1-23. A possible reaction mechanism for $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed hydration of nitriles. The value of *n* is possibly 3.

2-ナフトール類もしくはフェノール類の酸化的カップリング反応[24]



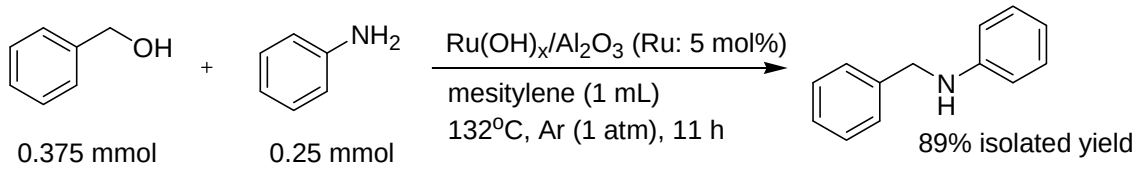
Scheme 1-24. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed biaryl coupling of 2-naphthols.

$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ を用いると水溶媒で、2-ナフトール類もしくは置換フェノール類の酸化的カップリング反応が進行し、不斉合成の配位子などで有用なビアリル化合物を合成することができる(Scheme 1-24)。基質は種々の置換 2-ナフトール類、置換フェノール類に適用でき、ルテニウム種の反応溶液への溶出はなく、触媒は少なくとも 7 回再使用可能である。不均一系触媒でのアリル化合物の酸化的カップリングはこれが最初の例になる。反応はラジカル同士のカップリングで進行していると考えられ、触媒は基質から電子を 1 つ奪って還元され、酸素によって再酸化されるという機構が提唱されている(Scheme 1-25)。

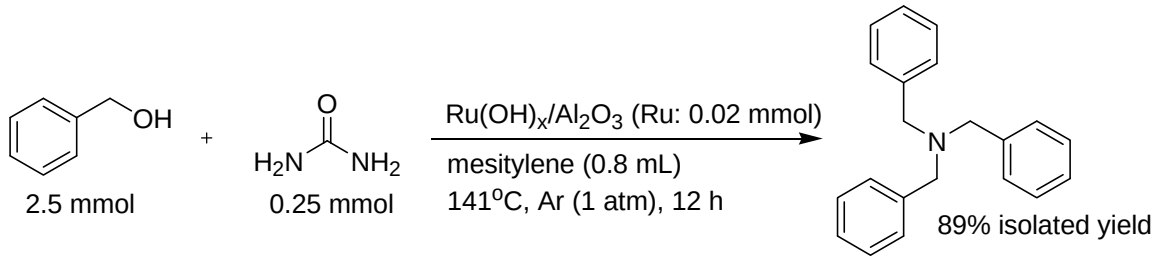


Scheme 1-25. A possible reaction mechanism for $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed biarylcoupling of 2-naphthols and phenols. The value of *n* is possibly 3.

イミンへの水素移行反応[25]



Scheme 1-26. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of secondary amines from primary alcohols and anilines.



Scheme 1-27. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of tertiary amines from primary alcohols and urea.

還元雰囲気下において、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒が基質から水素を引き抜くことで形成されたルテニウムヒドリド種は、前述のアルデヒド以外にイミンにも水素を与えることが可能である。これを利用して、アルコールと窒素源との反応により第二級あるいは第三級アミンを合成した。

Scheme 1-26 の反応は、(i)アルコールからの水素引き抜きによるアルデヒドの生成、(ii)アルデヒドとアニリンとの反応によるイミンの生成、(iii)イミンの水素化によるアミンの生成、という経路で進行する[25a]。

Scheme 1-27 の反応も同様にアルコールからの水素引き抜きによって反応が開始する[25b]。また、第二級アルコールを基質として用いると、立体障害のために第二級アミンが生成する。

1.6 担持銅水酸化物触媒

1.6.1 調製

$Cu(OH)_x/Al_2O_3$

塩化銅水溶液(8.3 mM, 60 mL)に、550°C で 3 時間焼成したγ–Al_2O_3 (KHS-24、住友化学、BET 表面積 160 $m^2\ g^{-1}$) 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1 .0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 12.0 に調整し、その薄青色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(3–4 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした薄青色粉末を回収した。ICP により測定した銅の担持量は 1.4 wt% (0.22 mmol g^{-1})であった。

$Cu(OH)_x/TiO_2$

塩化銅水溶液(8.3 mM, 60 mL)に、550°C で 3 時間焼成した TiO_2 (アナターゼ型、ST-01、BET 表面積 316 $m^2\ g^{-1}$) 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 12.0 に調整し、その薄青色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(3–4 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした薄青(～薄緑)色粉末を回収した。ICP により測定した銅の担持量は 1.6 wt% (0.26 mmol g^{-1})であった。

1.6.2 キャラクタリゼーション

アルミナ担持銅水酸化物触媒($Cu(OH)_x/Al_2O_3$)の IR スペクトルでは、3000–3700 cm^{-1} の領域に OH 基の伸縮振動に帰属されるブロードなシグナルが観測された。XRD パターンは担体の Al_2O_3 と同様であり、金属銅や酸化銅(II)に起因するシグナルは観測されなかった。また、XPS スペクトルより、Cu $2p_{3/2}$ に由来するピークが 933.8 eV (半値幅 3.7 eV)に観測されたことから、$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒の銅種の酸化状態は+II 価であることが示唆された。

$Cu(OH)_x/Al_2O_3$、標準物質の酸化銅(II)および銅箔の EXAFS スペクトルを示す(Figure 2-2)。CuO の結晶構造は短斜晶系であり、Cu への O の配位数は 4 である[35]。また、銅箔は銅の単体であるので、その構造は立方最密構造で Cu 間の配位数は 12 である[36]。$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ では *R*=1.6 Å の位置に Cu–O に帰属されるシグナルが観測された。カーブフィッティングを行ったところ、平均配位数は 3.3 であり、その平均結合距離は 1.95 Å であった。また、酸化銅(II) (Figure 1-7 (b))や金属銅(Figure 1-7 (c))にみられる第二配位圏における Cu–Cu 由来のシグナルは、ほとんど観測されなかった。したがって、$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ では高度に分散された単核に近い状態で銅(II)水酸化物種が Al_2O_3 上に

固定化されていることが明らかとなった。

チタニア担持銅水酸化物触媒($Cu(OH)_x/TiO_2$)の XRD パターンは担体の TiO_2 と同様であり、金属銅や酸化銅(II)に起因するシグナルは観測されなかった。また、XPS スペクトルより、Cu $2p_{3/2}$ に由来するピークが 933.8 eV (半値幅 3.7 eV)に観測されたことから、$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒の銅種の酸化状態は+II 価であることが示唆された。また、塩化物由来のピークは検出されなかった。担持状態の詳細については明らかとなっていない。

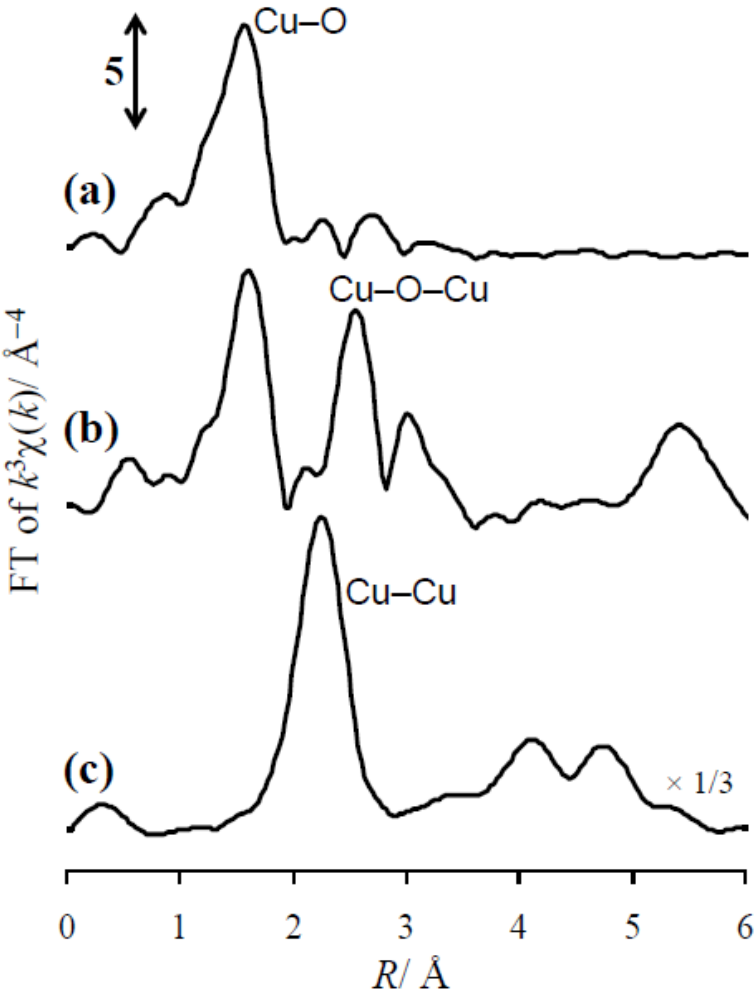
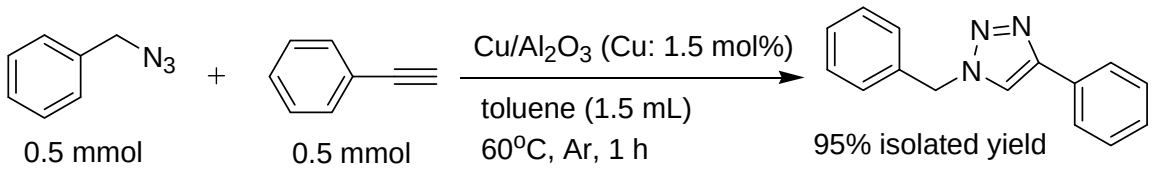


Figure 1-7. The radial distribution of from the Fourier transform (FT) of the k^3-weright EXAFS for (a) $Cu(OH)_x/Al_2O_3$, (b)CuO, and (c) Cu foil. The phase shift was not corrected.

1.6.3 触媒反応

$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒がアルキンとアジドの 1,3-双極子付加環化反応に対する触媒活性を有することを報告している(Scheme 1-28)[26]。$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒は真に固体触媒として作用し、種々のアジドと末端アルキンの組み合わせから対応する 1,2,3-トリア

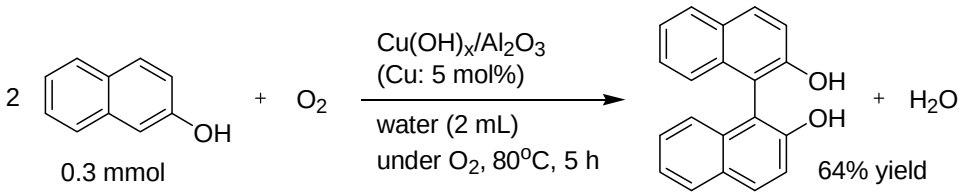
ゾール類を高収率で得ることができた。反応機構は第 4 章で述べる $Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒の系と同様であり、活性種は Cu(I)種であると考えられる



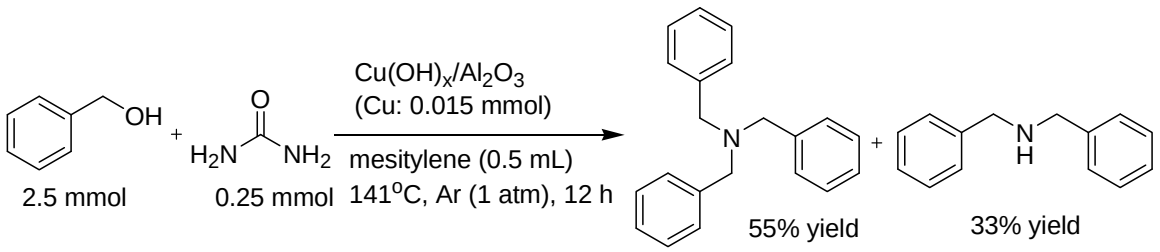
Scheme 1-28. $Cu(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of benzyl azide and ethynylbenene.

$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒は 2-ナフトールのカップリング反応に対しても活性を有する(Scheme 1-29)。しかし、前述の $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ と比較するとカーボンバランスが悪く、また活性種の一部が溶出するという問題もある。

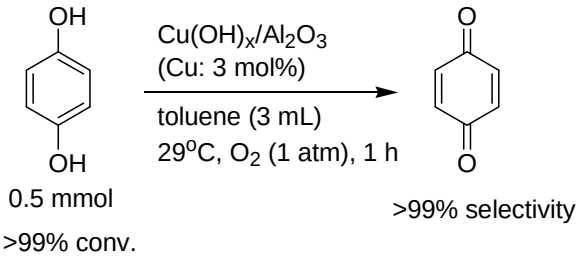
また、詳細は明らかではないが水素移行能(Scheme 1-30)や酸化能(Scheme 1-31)も有する。



Scheme 1-29. $Cu(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed biaryl coupling of 2-naphthols.



Scheme 1-30. $Cu(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of tertiary amines from primary alcohols and urea.



Scheme 1-31. $Cu(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed oxidation of hydroquinone.

1.7 担持ロジウム水酸化物触媒

1.7.1 調製法

$Rh(OH)_x/Al_2O_3$

塩化ロジウム水溶液(6.5 mM, 60 mL)に、550°C で 3 時間焼成したγ–Al_2O_3 (KHS-24、住友化学、BET 表面積 160 $m^2 g^{-1}$) 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 13.2 に調整し、その黄白色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(3–4 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした淡黄色粉末を回収した。ICP により測定したロジウムの担持量は 2.1 wt% (0.20 mmol g^{-1})であった。

1.7.2 キャラクタリゼーション

アルミナ担持ロジウム水酸化物触媒($Rh(OH)_x/Al_2O_3$)の IR スペクトルでは、3000–3700 cm^{-1} の領域に OH 基の伸縮振動に帰属されるブロードなシグナルが観測された。XRD パターンは担体の Al_2O_3 と同様であり、金属ロジウムや酸化ロジウム(III)に起因するシグナルは観測されなかった。また、XPS スペクトルより、Rh $3d_{5/2}$、Rh $3d_{3/2}$ に由来するピークが 310.0 eV (半値幅 1.4 eV)および 314.8 eV (半値幅 1.4 eV) に観測されたことから、$Rh(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒のロジウム種の酸化状態は+III 価であることが示唆された[28]。

$Cu(OH)_x/Al_2O_3$、標準物質の酸化ロジウム(III)の EXAFS スペクトルを示す(Figure 1-8)。酸化ロジウム(III)はコランダム構造であり、ロジウムへの酸素の配位数は 12 である。$Rh(OH)_x/Al_2O_3$ では R = 1.6 Å の位置に Rh–O に帰属されるシグナルが観測され、カーブフィッティングを行ったところ、平均配位数は 6.1 であり、その平均結合距離は 2.04 Å であった。一方で、Rh_2O_3 に見られる Rh–O–Rh 結合由来のシグナル(R = 2.6, 3.4 Å)は、$Rh(OH)_x/Al_2O_3$ ではほとんど観測されなかった。したがって、$Rh(OH)_x/Al_2O_3$ では高度に分散された単核に近い状態で、ロジウム(III)水酸化物種が Al_2O_3 上に固定化されていることが明らかとなった。

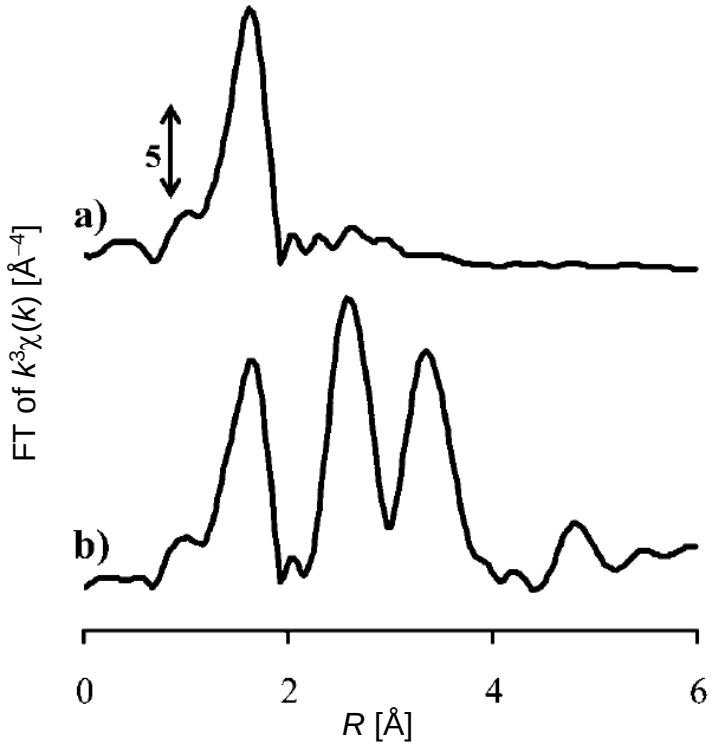
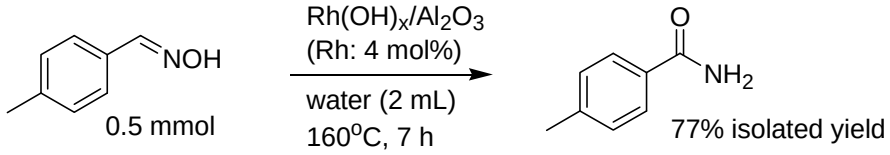
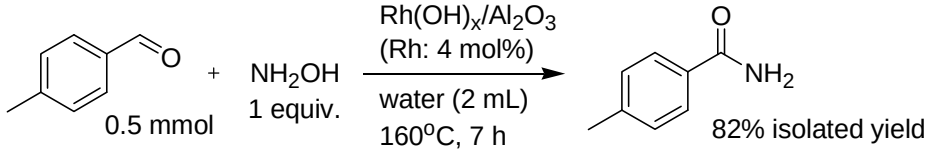


Figure 1-8. The radial distribution functions from the Fourier transform (FT) of the k^3-weighed EXAFS for a) $Rh(OH)_x/Al_2O_3$ and b) anhydrous Rh_2O_3. The phase shift was not corrected.

1.7.3 触媒反応



Scheme 1-32. $Rh(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of primary amides from aldoximes.



Scheme 1-33. $Rh(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of primary amides from aldehydes and hydroxylamine.

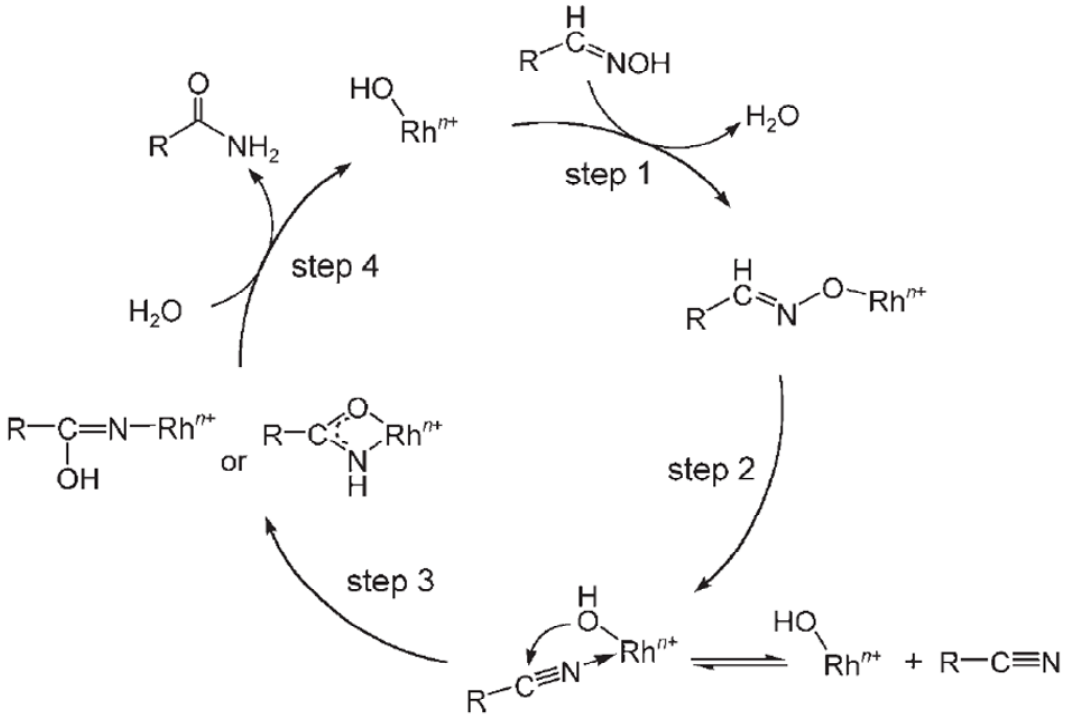
水溶媒中で $Rh(OH)_x/Al_2O_3$ を触媒として種々のアルドキシムから第一級アミドへの官能基変換反応が高効率で進行した[27]。また、本触媒はアルデヒドとヒドロキシルアミンからの第一級アミドの One-Pot 合成に対しても高い触媒活性を示した。反応の途中でろ過によって触媒を除去すると反応は完全に停止し、溶液中へのロジウム種の溶出もなかったことから、真に固体触媒として機能していることが明らかとなった。

推定反応機構は以下の通りである(Scheme 1-34)。

Step 1: アルドキシムの OH 基がロジウムと結合して Rh–O–N–CHR 種を形成

Step 2: プロトン引き抜きによるニトリル中間体の生成とロジウム水酸化物種の再生

Step3,4: ニトリルの水和



Scheme 1-34. A possible reaction mechanism for the conversion of aldoximes into amides with $Rh(OH)_x/Al_2O_3$. The value of *n* is probably 3.

80°C でアルデヒドとヒドロキシルアミンの量論反応を行うと、アルドキシムの生成速度は 0.035 mM min^{-1} であった。$Rh(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒の存在下では、1.5 mM min^{-1} と 50 倍以上促進され、このステップでも $Rh(OH)_x/Al_2O_3$ が触媒として機能していることが明らかとなった。

また、α位が重水素置換されたベンズアルドキシムを用いて反応を行ったところ、速度論的同位体効果が観測され、step 2 が律速段階であることが明らかとなった。

1.8 OMS-2 (Octahedral Molecular Sieves)

担持金属水酸化物触媒の特徴をさらに発展し新反応の開発を行うために、担体を単なる活性種の下地としてだけでなく反応機構に直接関わる役割を持たせることを試みた。本研究では酸素還元能を有する OMS-2[36]電子受容担体として担持銅水酸化物触媒および担持金触媒を調製した。

1.7.1 OMS-2 合成法

過マンガン酸カリウム(5.89 g, 37 mmol)を純水(100 mL)に溶解させた。また、硫酸マンガン一水和物(8.8 g, 52 mmol)を純水(30 mL)に加え、濃硫酸(3 mL)を加えて溶解させた。両溶液を混合させて得られた濃紫色懸濁液を 100 °C (reflux)で 24 時間撹拌した。黒色に変化した懸濁液を桐山漏斗上で純水洗浄(2 L)した。濾液が中性であることを確認した後に、残った固体を 150 °C で終夜乾燥した。乳鉢ですりつぶしたこげ茶色粉末が 8.2 g ($KMn_8O_{16}\cdot nH_2O$ (n=0 で FW. 734.59)とした時のマンガンベースの理論収量は 8.2 g)得られた。

1.7.2 $Cu(OH)_x$/OMS-2

塩化銅水溶液(8.3 mM, 30 mL)に、合成した OMS-2 1.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 12.0 に調整し、その黒色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水(1.3 L)で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い、乳鉢ですりつぶした黒色粉末を回収した(0.92g)。ICP により測定した銅、マンガンの含有量はそれぞれ 1.48 wt% (0.233 mmol g^{-1})、52.3 wt% (9.53 mmol g^{-1})であった。また、pH を 10.0 に調整して得られた触媒の銅、マンガンの含有量はそれぞれ 1.45 wt% (0.228 mmol g^{-1})、52.8 wt% (9.60 mmol g^{-1})であった。

XRD パターンは担体の OMS-2 と同様であり、金属銅や酸化銅(II)に起因するシグナルは観測されなかった(Figure 1-9)。

1.7.3 Au/OMS-2

塩化金(III)酸水溶液(8.3 mM, 60 mL)に、合成した OMS-2 2.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。15 分後に 1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えることで pH を 11.0 に調整し、その黒色懸濁液をさらに 24 時間撹拌し続けた。次に吸引ろ過を行い、ろ紙上に残った固体を大量の純水で洗浄した。洗液に塩化物イオンが検出されないことを確認した後に真空乾燥を行い乳鉢ですりつぶした。最後に 400 °C で 4 時間焼成し黒色粉末を回収した。ICP により測定した金の担持量は 4.6 wt%であった。

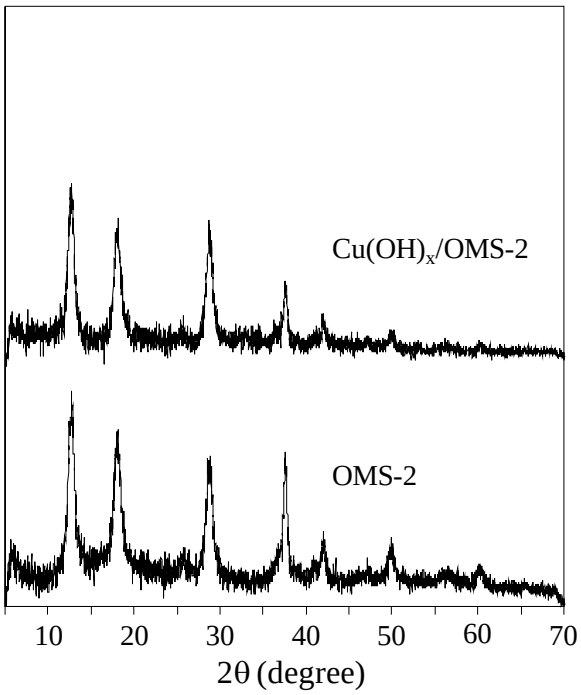


Figure 1-9. XRD pattern of $Cu(OH)_x$/OMS-2.

1.9 本研究の目的

pH や温度などによって溶存制御された金属水酸化物種を担体へと固定化することで、金属由来の Lewis 酸点と水酸基由来の Brønsted 塩基点とを有する固体触媒を調製できる(Figure 1-10)。このようにして調製された担持ルテニウム水酸化物触媒、銅水酸化物触媒、ロジウム水酸化物触媒は高分散な金属水酸化物種が担持された状態であり、1.5 から 1.7 節で述べたような種々の反応に対して高活性を示す。そこで本研究では、担持金属水酸化物触媒の Lewis 酸および Brønsted 塩基の協奏的効果を用いて、新規な固体触媒反応の開拓を行うことを目的とした。

第 2 章では、様々な金属水酸化物触媒を調製し、アルコールとアンモニアから対応するニトリルあるいはアミドを合成することを目的とした。アルコールの求電子性は弱いが、金属水酸化物触媒がアルコールの水素を引き抜くことでカルボニル化合物が生成し、アンモニアとの反応性が高まることが期待された。

第 3 章では、TiO_2 に担持された銅水酸化物種が末端アルキンと反応して銅(I)アセチリド種を形成することを利用して、アルキンとアジドの 1,3-双極子付加環化反応およびアルキンの酸化的ホモカップリング反応を行った。また、反応機構に対して得られた知見をもとにさらなる触媒の改良に努めた。具体的には、担体を単なる銅水酸化物種の下地としてだけでなく反応に直接関わる電子受容担体として設計した $Cu(OH)_x$/OMS-2 触媒を調製し、アルキンの酸化的ホモカップリング反応を行った。

第 4 章では、第 3 章で成功した担体を反応機構へと参加させるという手法が他の反

応系でも有効であることを示すためにAu/OMS-2触媒を調製し末端アルキンとモノヒドロシランとの酸化的カップリング反応を行った。

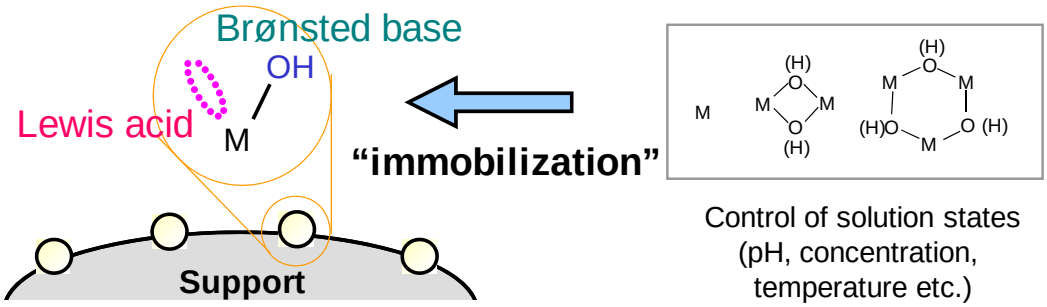


Figure 1-10. Preparation of supported metal hydroxide catalyst.

第 1 章　参考文献

[1] M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807.

[2] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233.

[3] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471.

[4] a) T. Sakakura, J.–C. Choi, H. Yasuda, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365; b) H. Arakawa, *et al.*, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 953.

[5] a) P. Baunstein, D. Matt, D. Nobel, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 747; b) D. H. Gibson, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2063.

[6] C. E. Nakamura, G. M. Whited, *Curr. Opin. Biotech.* **2003**, *14*, 454.

[7] a) B. Helmes, S. J. Guillaudeu, Y. Xie, M. McMurdo, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6384; b) D. Benoit, V. Chaplinski, R. Braslau, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3904; c) A. W. Bosman, R. Vestberg, A. Heumann, J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 715; d) A. W. Bosman, A. Heumann, G. Klaerner, D. Benoit, J. M. J. Fréchet, C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6461.

[8] a) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; b) J.-W. Huangm, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 953.

[9] R. K. Zeiden, S.-J. Hwang, M. E. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6332.

[10] a) V. Dufaud, M. E. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9403. b) R. K. Zeidan, V. Dufaud, M. E. Davis, *J. Catal.* **2006**, *239*, 299.

[11] a) T. J. Pinnavaia, *Science* **1983**, *220*, 365; b) P. Laszlo, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 121; c) Y. Izumi, M. Onaka, *Adv. Catal.* **1992**, *38*, 245; d) B. F. Sels, D. E. de Vos, M. Buntinx, F. Pierard, A. K.-de Mesmaeker, P. A. Jacob, *Nature* **1999**, *400*, 855; e) B. F. Sels, D. E.

de Vos, P. A. Jacob, *Catal. Rev.* **2001**, *43*, 443; f) B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14; g) A. E. Palomares, J. G. Plato, F. Rey, A. Corma, *J. Catal.* **2004**, *221*, 62.

[12] K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9674.

[13] 慶伊富長 編、*触媒化学*、東京化学同人(1981)、p.408.

[14] 日本化学会 編、*実験化学講座 13 表面・界面*、丸善(1993).

[15] 触媒学会 編、*触媒講座 5 巻*、講談社サイエンティフィク(1985)、p.41.

[16] Y. Onishi, D. Ogawa, M. Yasuda, A. Baba, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13690.

[17] a) K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4538; b) N. Mizuno, K. Yamaguchi, *Catal. Today* **2008**, *132*, 18; c) K. Yamaguchi, J. W. Kim, J. He, N. Mizuno, *J. Catal.* **2009**, *268*, 343.

[18] K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4353.

[19] a) K. Yamaguchi, T. Koike, M. Kotani, M. Matsushita, S. Shinachi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6574; b) J. W. Kim, T. Koike, M. Kotani, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4104; c) K. Yamaguchi, T. Koike, J. W. Kim, Y, Ogasawara, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11480.

[20] K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1479.

[21] K. Kamata, J. Kasai, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3577.

[22] K. Yamaguchi, M. Matsushita, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1576.

[23] J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9249.

[24] M. Matsushita, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6632.

[25] a) J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Catal.* **2009**, *263*, 205; b) J. He, J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9888.

[26] T. Katayama, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 59.

[27] a) H. Fujiwara, Y. Ogasawara, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5202; b) H. Fujiwara, Y. Ogasawara, M. Kotani, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 1715.

[28] a) D. Briggs, M. P. Seah, *Practical Surface Analysis by Auger and X-ray Photoelectoron Spectroscopy*, Wiley, Chichester, 1983; b) CRC *Handbook of Chemistry and Physics*, 82nd Edition (Eds.: D. R. Lida), CRC Press, Washington DC, **2001**, Section 10, pp. 200–205.

[29] P. Triggs, *Helv, Phys. Acta* **1985**, *58*, 657.

[30] D. A. McKeown, P. L. Hagans, L. P. L. Carette, A. E. Russell, K. E. SwiderD. R. Rolison,

J. Phys. Chem. B **1999**, *103*, 4825.

[31] G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McClecerty, *Comprehensive, Coordination Chemistry*, Pergamon: Oxford, **1987**, *Vol. 4*, 420–423.

[32] a) K. B. Sharpress, K. Akashi, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2503. b) S. Kanemoto, S. Matsubara, K. Takai, K. Oshima, K. Utitomo, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3607.

[33] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, *et al.*, Gaussian 03, Revision D. 02, Gaussian inc., Wallingford, CT, 2004.

[34] O. Pámies, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052.

[35] G. Döring, C. Sternemann, A. Kaprolat, A. Mittila, K. Hämäläinen, W. Shülke, *Phys. Rev. B* **2004**, *70*, 085115.

[36] R. N. DeGuzman, Y.-F. Shen, E. J. Neth, S. L. Suib, C.-L. O'Young, S. Levine, J. M. Newsam, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 815.

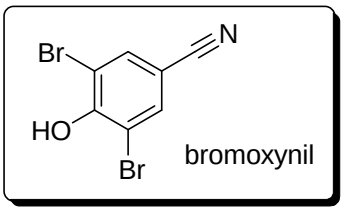
第 2 章

担持ルテニウム水酸化物触媒による
アルコールとアンモニアからの
直接ニトリル合成

2.1 背景

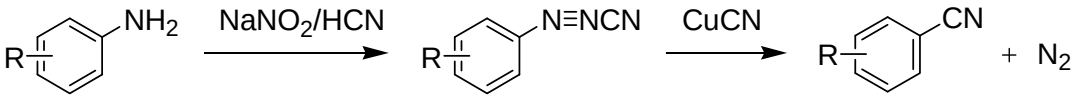
2.1.1 ニトリル類の重要性

ニトリル類は有機化学合成における重要な物質である。ニトリル類は種々のカルボニル化合物やカルボン酸の前駆体となり、製薬、農薬、染料などの中間体として利用されている[1]。さらに、アクリロニトリルは、アクリル繊維、樹脂、ゴムの原料モノマーとして有用である。アクリロニトリルの水和反応により得られるアクリルアミドは、多くの用途に用いられている[2]。また、ブロモキシニル(3,5-dibromo-4-hydroxybenzonitrile)は除草剤として利用されている[3,4]。



2.1.2 従来のニトリル合成法

Sandmeyer 反応



Scheme 2-1. Sandmeyer reaction.

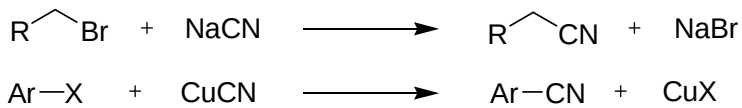
芳香族ジアゾニウム塩とハロゲン化物イオンあるいは擬ハロゲン化物イオンとの置換反応(Sandmeyer 反応)を利用することで芳香族ニトリル類を得ることができる[1]。一般的には以下のような 2 段階の反応を One-Pot で行う。

(i) 反応に必要なアリールジアゾニウム塩をアリールアミンと $NaNO_2$/HCN 水溶液との反応によって合成する

(ii) シアン化銅(I)との反応によりアリールニトリル誘導体を合成する

この方法は実験室的にニトリルを合成する上で有用な方法であるが、合成できるニトリルが芳香族ニトリルに限られ、多量の金属塩副生成物を排出するという欠点がある。近年、シアン化カリウムと共に Cu/phen/$Cu(BF_4)_2$ を用いると触媒的に Sandmeyer 反応が進行する例が報告されている[5]。

ハロゲン化物と金属シアニドとの反応

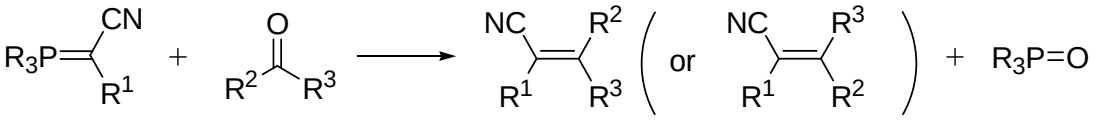


Scheme 2-2. Synthesis of nitriles from alkyl halides (or aryl halides) and inorganic cyanides.

ハロゲン化物に対するシアン化物イオンの求核置換反応によって様々なニトリル類を得ることができる。ハロゲン化アルキル[6]、ハロゲン化アリール[7]ともに多くの例が報告されており、特にハロゲン化アリールとの反応は Rosenmund-von Braun 反応

と呼ばれる。しかし、試薬の有害性の大きさや大量の金属塩の副生といった問題があり、環境的な観点からあまり好ましいとは言えない。また、派生型としてアルコールとシアン化ナトリウムとの反応も報告されている[8]。

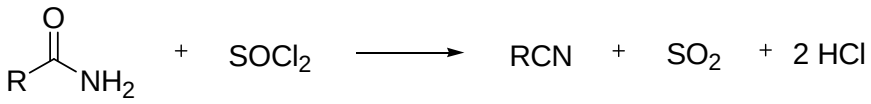
Wittig 反応



Scheme 2-3. Synthesis of unsaturated nitriles by Wittig reaction.

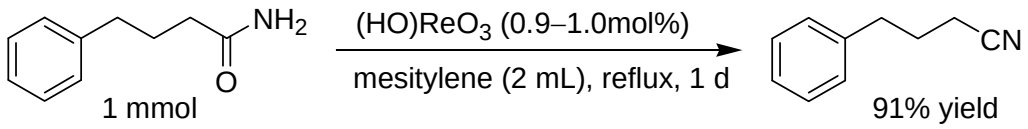
アルデヒドもしくはケトンとホスホラン(phosphorane)を反応させてアルケンを得る合成法を Wittig 反応という。シアノ基を有するホスホランを基質として用いることで不飽和ニトリルを合成することができる[9]。なお、シス-トランス比は種々の条件に左右される。

アミドの脱水反応

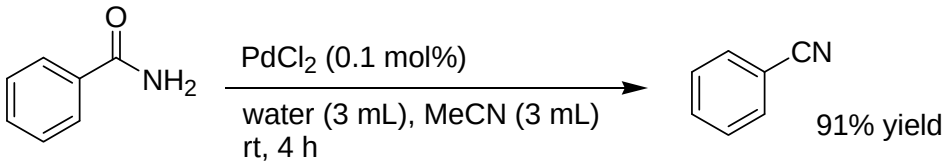


Scheme 2-4. Dehydration of primary amides.

第一級アミドを脱水するとニトリルを合成することができる。アミドの脱水には一般的に量論試薬が用いられ、最もよく知られているのは五酸化二リンであり、その他に塩化チオニル[4]、ホルムアルデヒドとギ酸[10]、CCl_4-Ph_3P[11]、$MeOOCNSO_2NEt_3$ (Burgass 試薬)[12]、oxalyl chrolide[13]などがある。しかし、これらの量論試薬を用いることは環境的な観点から好ましくない。これに対し、近年$(OH)ReO_3$[14]、$RuCl_2(PPh_3)$[15a]、$PdCl_2$[15b]といった均一系触媒を用いる例も報告されている。

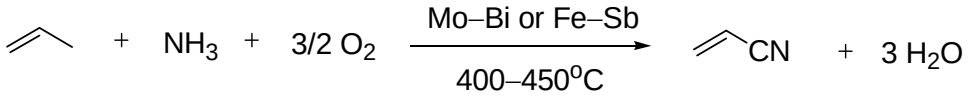


Scheme 2-5. Re-catalyzed dehydration of primary amides.[14a]



Scheme 2-6. $PdCl_2$-catalyzed dehydration of primary amides.[15b]

アンモ酸化

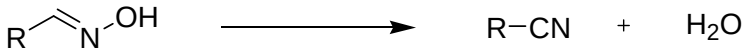


Scheme 2-7. Ammoxidation of propylene.

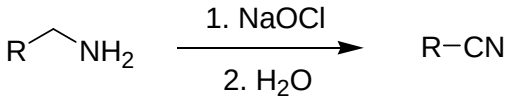
アンモ酸化反応は、アンモニア存在下において空気を酸化剤とする気相反応であり、工業的にアクリロニトリル、ベンゾニトリルなどを合成する方法として利用されている[16,17]。アクリロニトリルは流動床反応器において、SOHIO 法と呼ばれるプロピレンのアンモ酸化反応によって製造されており、触媒は Mo–Bi 系あるいは Fe–Sb 系が利用されている[18]。アンモ酸化反応は基質とアンモニアのみからニトリルを合成できるために安価で環境にやさしい。一方、基質の適用はプロピレンや芳香族化合物の一部などに限られる。

その他の合成法

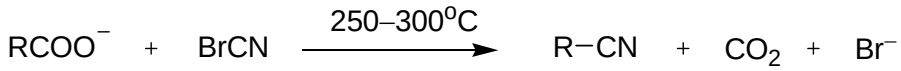
アルドキシムの脱水反応(Scheme 2-6)[19]、第一級アミンの脱水素反応(Scheme 2-7)[20]、カルボン酸塩と臭化シアンとの反応(Scheme 2-8)[4]などが挙げられる。



Scheme 2-8. Dehydration of aldoximes.



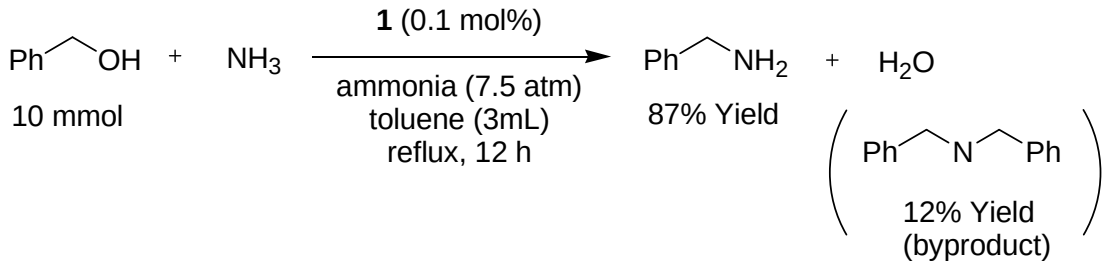
Scheme 2-9. Dehydrogenation of primary amines.



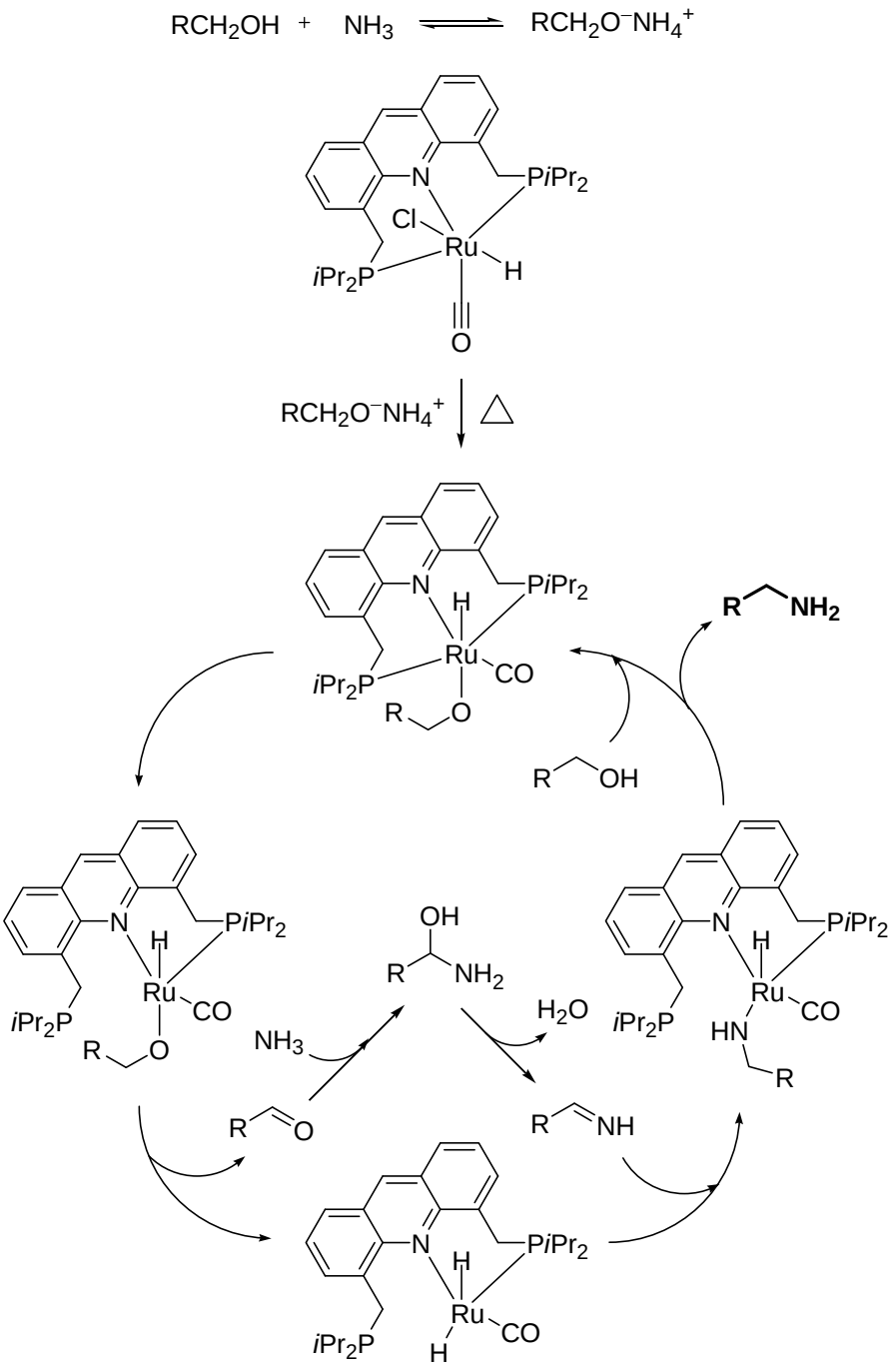
Scheme 2-10. Reaction of carboxylic acid salts and cyanogen bromide.

2.1.3 アルコールとアンモニアからの酸化的ニトリル合成

アンモニアは硝酸などの基礎化学品、硫安など窒素肥料の原料となる工業的にきわめて重要な物質である。また、有機合成の分野に限っても溶媒や有機試薬として広く用いられる重要な化合物であり、特に官能基変換反応においては安価でかつ原子効率の高い窒素源として有用である。例えば、ルテニウム触媒を用いることでアルコールからアミンへ One-Pot で官能基変換を行った反応が報告されており、窒素源としてアンモニアを用いることで副生成物が水のみで非常に原子効率の高い反応系を実現している(Scheme 2-11)[21]。推定反応機構として、(i)アルコールからの水素引き抜きによるアルデヒドの生成、(ii)アルデヒドとアンモニアの反応によるイミンの生成、(iii)引き抜いた水素によるイミンの還元、という連続した反応で目的生成物のアミンを得ている(Scheme 2-12)。



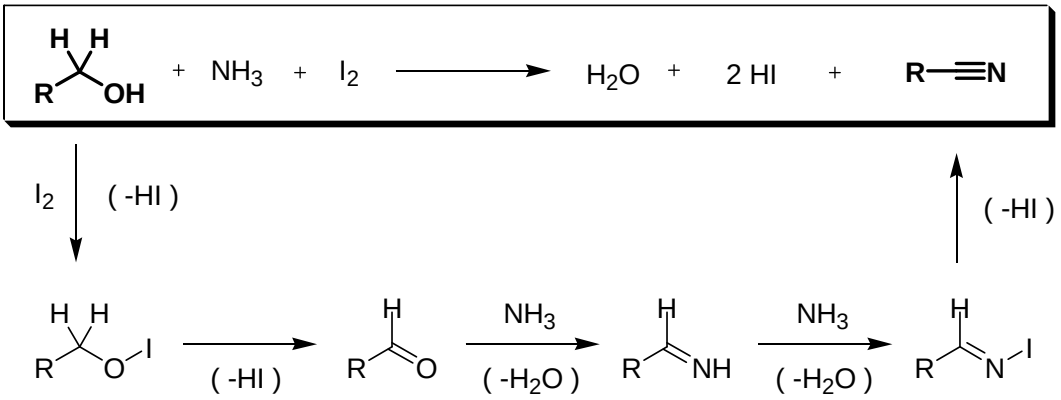
Scheme 2-11. Synthesis of amines directly from primary alcohols and ammonia. [21]



Scheme 2-12. A possible reaction mechanism for the direct synthesis of amines directly from alcohols and ammonia.[21]

アンモニアを窒素源として用いるような環境調和型のニトリル合成法としてアルコールとアンモニアから酸化的にニトリルを合成する反応が考えられる。アンモ酸化も同様にアンモニアを用いるニトリル合成法ではあるが、アンモ酸化が気相反応であり過酷な条件を必要とするのに対し、アルコール類を基質とする液相反応では比較的穏やかな反応条件が達成されている(Table 3-1)[22–26]。また基質適用性も広く、Table 3-1に示したベンジルアルコール類の他に、飽和脂肪族アルコール類[25,26]、アリルアルコール類[23,24,25]、プロパルギルアルコール類[23]などからも対応するニトリル類が高収率で得られている。しかし、どの報告例も量論量の添加剤や酸化剤を必要とするために副生成物・廃棄物が大量に生成するという問題点がある。有効な触媒を開発することで酸化剤として分子状酸素を用い、さらに塩基などの添加剤も不要な反応系を実現することができれば、副生成物は水のみとなり真に環境にやさしい合成手段となる。

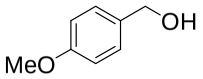
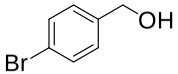
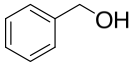
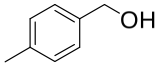
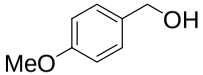
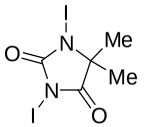
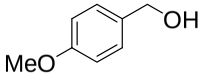
本反応は、アルコールの弱い求電子性が反応の難易度を高めている。そこで、より求電子性の強いアルデヒドへと官能基変換反応を行ってから、次にカルボニル基へのアンモニアの求核攻撃を行う反応機構が提案されている。例としてヨウ素を量論試薬として用いる反応系の推定反応機構を示す(Scheme 2-13)[25]。この反応では、(i)アルコールの酸化によるアルデヒドの生成、(ii)アルデヒドとアンモニアとの脱水縮合によるイミンの生成、(iii)イミンの酸化によるニトリルの生成、という連続した反応によって目的とするニトリルを得ている。



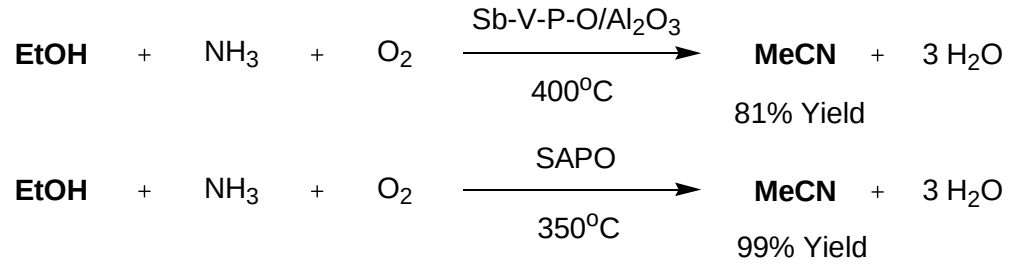
Scheme 2-13. A possible reaction mechanism for the synthesis of nitriles from alcohols with I_2.[25]

また、いくつかのアルコールについては、気相反応によって第一級アルコールとアンモニアから直接的に対応するニトリルが合成されている。エタノールからアセトニトリルを合成する反応については気固系での触媒反応例が報告されている(Scheme 2-14)[27,28]。しかし、300°C 以上の高温を必要とし、さらに基質の適用範囲も狭い。その他の気相反応の例として、ピリジンメタノールから対応するニトリルを得る反応も報告されているが、ニトリルの選択性はよくない(Scheme 2-15)[29]。

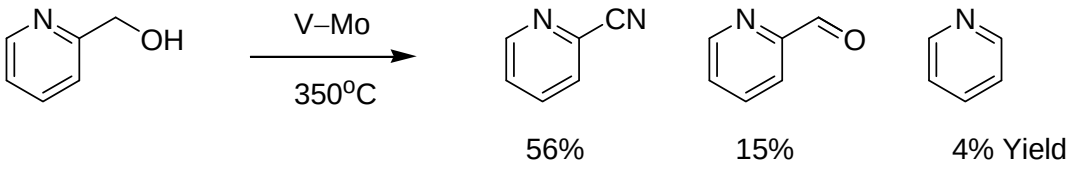
Table 2-1. Previously reported liquid-phase synthesis of nitriles directly from primary alcohols and ammonia.

Substrate	Catalyst	Additives	Ratio (alcohol/NH_3/catalyst/additives)	Solvent	Temp [^oC]	Time [h]	Yield [%]	Ref
 (4 mmol)	$NiSO_4$	$K_2S_2O_8$ NaOH	1/10/0.02/3/5	water	r.t.	1.5	75	[22]
 (1.07 mmol)	–	$MgSO_4$ MnO_2	1/4/-/15/15	THF *i*-propanol	r.t.	18	81	[23]
 (100 mmol)	$Cu(HCO_2)_2 \cdot Ni(HCO_2)_2$	$(Bu_4N)_2S_2O_8$ KOH	1/1.1/0.03/1/1[a]	water *i*-propanol	25	1.5	90	[24]
 (1 mmol)	–	I_2	1/45/-/3	water	60	2	99	[25]
 (1 mmol)	–		1/45/-/1.5	water	60	3	91	[25]
 (1 mmol)	KI	TBHP[b]	1/[c]/0.05/2.2	water	60	15	98	[26]

[a] use of $NH_4 \cdot HCO_3$ instead of NH_3. [b] *tert*-butyl hydroperoxide. [c] aq. NH_3 (3 mL).



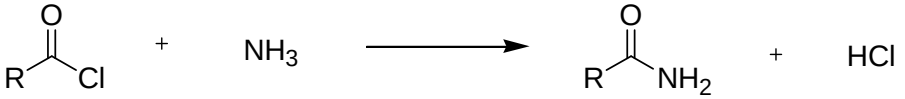
Scheme 2-14. Gas-phase synthesis of acetonitrile directly from ethanol and ammonia.[27,28]



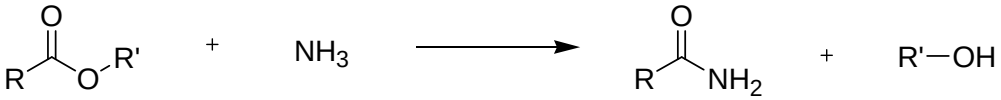
Scheme 2-15. Gas-phase synthesis of 2-pyridinenitrile directly from 2-pyridinemethanol.[29]

2.1.4 官能基変換反応によるアルコールからのアミド合成

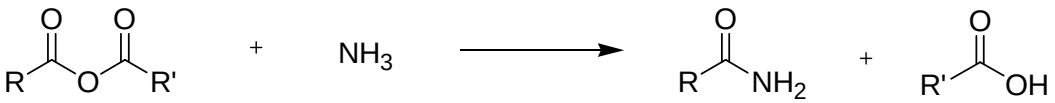
第一級アミド($RCONH_2$)は、有機合成における中間体や樹脂、顔料、洗剤、潤滑剤として利用される重要な化合物である[30]。従来はハロゲン化アシルとアミンとの反応(Scheme 2-16)、カルボン酸誘導体とアミンとの反応(Scheme 2-17)、あるいは酸無水物とアンモニアとの反応(Scheme 2-18)によってこれを合成していたが、酸、アルコールあるいはカルボン酸などの副生という問題点がある[31]。副生成物の一切ないアルドキシム類からの第一級アミドの合成も報告されており、当研究室でも担持ロジウム水酸化物触媒($Rh(OH)/Al_2O_3$)が高活性を示すことを見出している(Scheme 2-19)[32]。



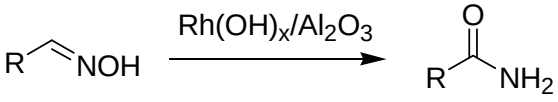
Scheme 2-16. Synthesis from acyl halides and ammonia.



Scheme 2-17. Synthesis from ethers and ammonia.



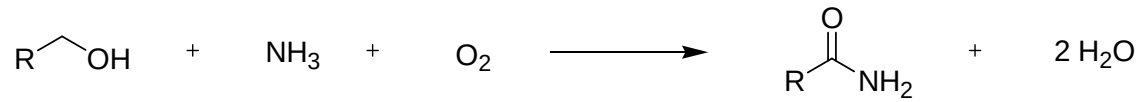
Scheme 2-18. Synthesis from acid anhydrous and ammonia.



Scheme 2-19. $Rh(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of amides from aldoximes.

アルコールとアンモニアからの第一級アミドの合成では、2 つの基質が比較的安価かつ取り扱いも容易であることや、理想的には副生成物が水のみである(Scheme 2-20)という利点がある。これまでに報告されたアルコールの官能基変換反応によるアミドの合成例として、イリジウム触媒を用いて第一級アミドを合成した系(Scheme 2-22)[33]、およびロジウム触媒を用いて第一級アミドを合成した系(Scheme 2-23)[34]、の 2 件が報告されている。前者の反応は、水素が配位することによりにより失活したイリジウム触媒を再生するために量論量のオレフィンを必要とする。オレフィンの代わりに酸素によって触媒の再生処理を行うことができればより望ましい。また、原料のヒドロキシルアミンもより単純なアンモニアを用いることができればさらに原子効率がよく経済的にも望ましい。後者の反応では窒素源としてアンモニアを用いることが可能である。しかし、水素捕捉剤として量論量のオレフィンを必要とする点は同様であり、原子効率の点から改良の余地がある。

また、第二級アミドを合成した例については、ルテニウム触媒を用いたものが報告されている[35]。反応は特に添加剤も必要としない触媒反応ではあるが、基質にアンモニアを用いることができないために第一級アミドの合成を行うことはできない(Scheme 2-24)[35a]。

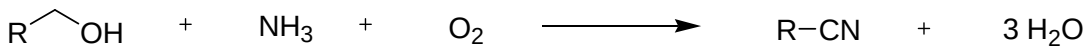


Scheme 2-20. Direct synthesis of amides from alcohols and ammonia.

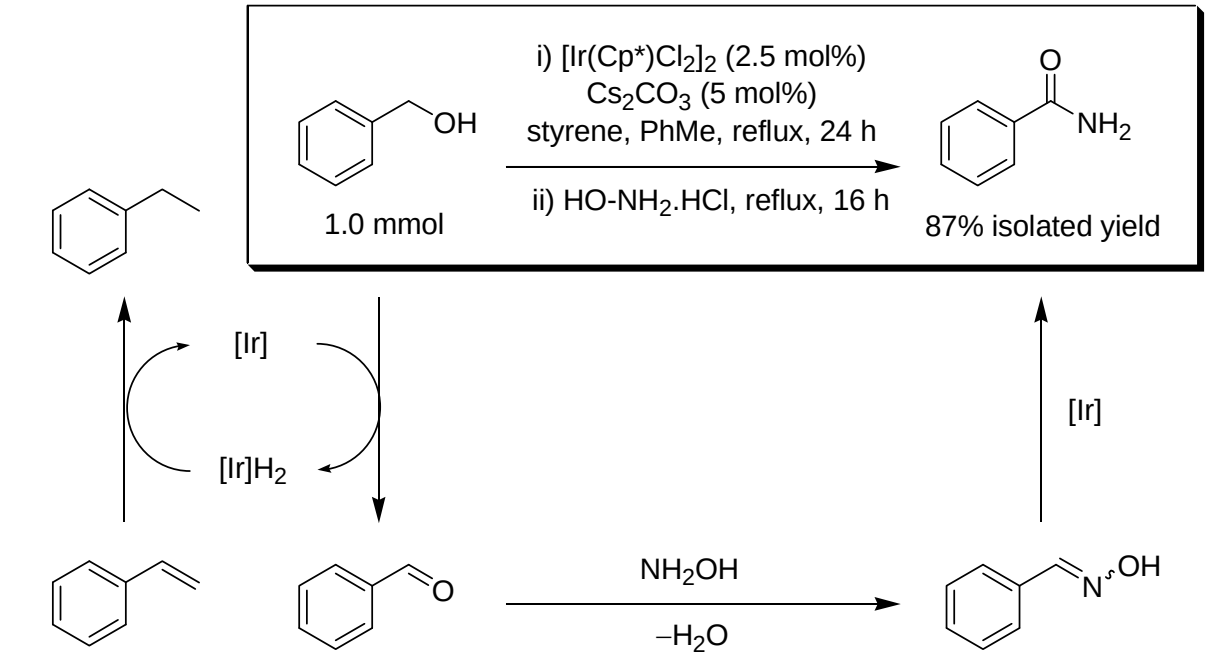
2.1.5 本研究の目的

本研究では、分子状酸素(あるいは空気)を酸化剤とするアルコールとアンモニアからの直接ニトリル合成を目的とする(Scheme 2-21)。これまでの報告例は量論量の酸化剤や添加剤を用いており、さらに固体触媒の例は報告されていない。この反応を固体触媒のみを用いて(量論量の試薬を用いずに)達成することができれば、副生成物が水のみで原子効率の高い環境調和型のニトリル合成法となる。

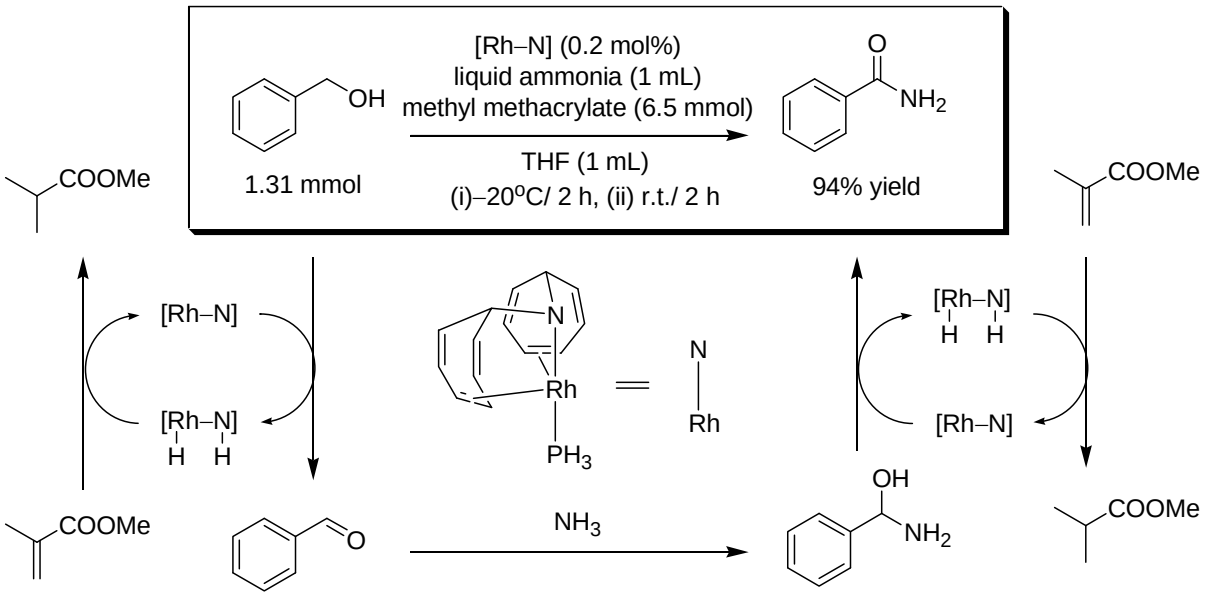
また、アルコールとアンモニアから One-Pot で第一級アミドを合成することを発展的な目標とする(Scheme 2-20)。これまでに均一系の触媒反応例が報告されているが、水素捕捉剤の役割を果たすオレフィン類の添加が必要であった。本研究では生成物の分離・触媒回収等の観点から有用な固体触媒を用い、さらに酸化剤としては分子状酸素を用いることで他の添加剤は用いないことを目指す。



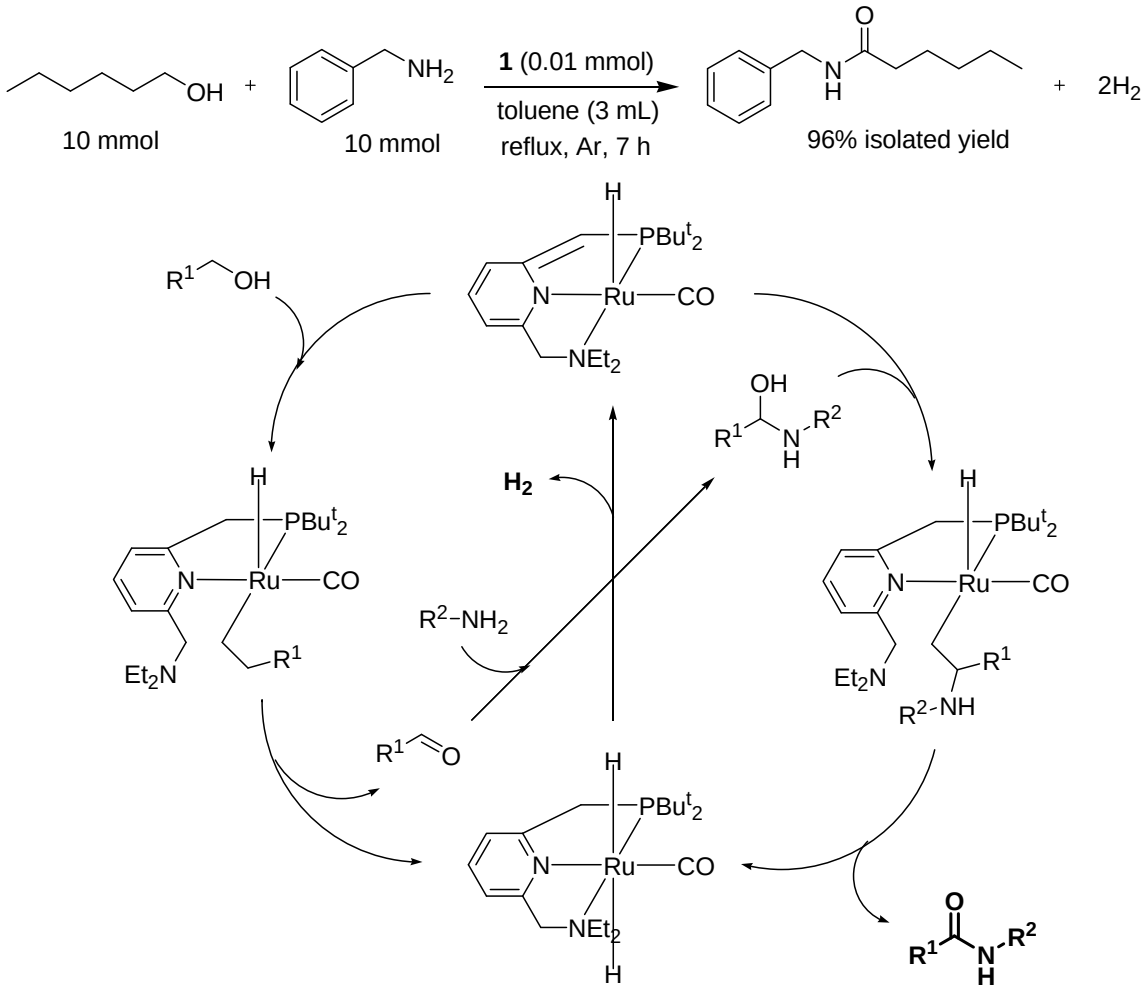
Scheme 2-21. Direct synthesis of nitriles from alcohols and ammonia.



Scheme 2-22. Synthesis of primary amides from alcohols with iridium catalyst.[33]

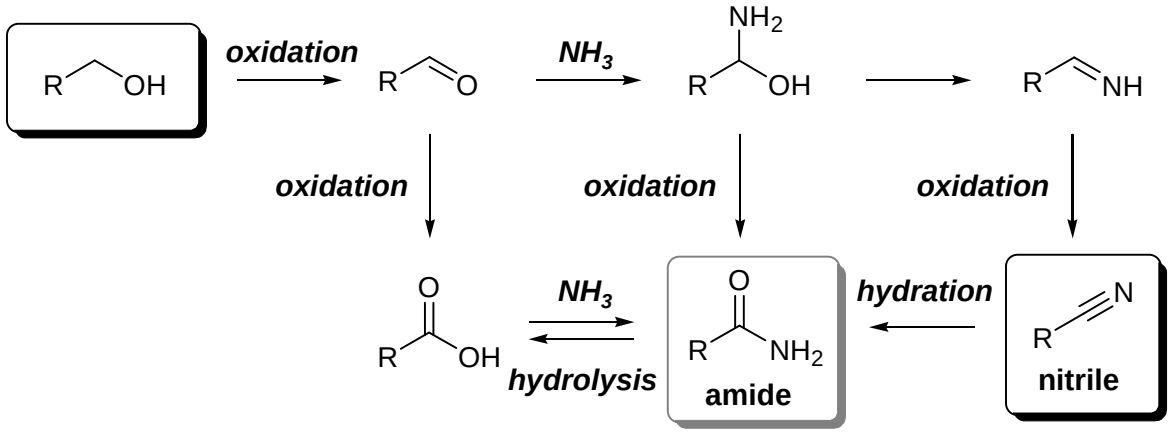


Scheme 2-23. Synthesis of primary amides from alcohols with rhodium catalyst.[34]



Scheme 2-24. Synthesis of secondary amides from primary alcohols with ruthenium catalyst.[35a]

2.2 戦略



Scheme 2-25. Possible reaction path from alcohols to nitriles or amides.

本反応で起こり得る反応経路を Scheme 2-25 に示す。すでに述べたように、これま

での報告例では(i)アルコールの酸化によるアルデヒドの生成、(ii)アルデヒドとアンモニアの反応によるイミンの生成、(iii)イミンの酸化によるニトリルの生成、の三段階の逐次反応によってニトリルが合成されるメカニズムが提案されている。金属水酸化物触媒でもこの経路は可能と考えられる。特に、アルミナ担持ルテニウム水酸化物触媒($Ru(OH)_x/Al_2O_3$)はこれまでにアルコール酸化[36,37]、アミン酸化[37,38]、ニトリルの水和[39]といった反応に対して高い触媒活性を示すことが明らかとなっており、本反応に対しても有効に作用することが期待される。すなわち、

・step (i)に対しては、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒が高い活性を示す

・step (ii)は、熱により量論反応が進行する

・step (iii)に対しては、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒が高い活性を示す

というように、それぞれのステップの進行は十分に可能である。反応条件次第ではルテニウム以外の担持金属水酸化物触媒が高活性を示すことも考えられる。金、白金、パラジウム、ロジウムなど種々の貴金属を用いて触媒調製を行い反応に用いる。

さらに、その他の経路も考慮することで可能ならばアルコールから One-Pot で第一級アミドを合成することも発展的な目標とする。具体的には $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒がニトリルの水和によるアミド合成に対して高い活性を有することが利用できると考えられる[39]。また、アルコールの二重酸化により生成したカルボン酸とアンモニアとの反応によりアミドが生成する経路[40]なども利用できる可能性がある。

2.3 実験項

2.3.1 触媒調製

担持水酸化物触媒は全て第 1 章の記述に倣って調製した。

2.3.2 アンモニア溶液の調製

溶媒 : (a)ジオキサン、(b)トルエン、(c)テトラヒドロフラン、(d)メタノールを用いた。

装置[41] : 丸底フラスコに還流冷却器を接続し、さらに乾燥剤として酸化カルシウムを詰めた U 字形管を接続した。

調製 : 溶媒(15 mL)をシュレンク管に用意し、U 字管に接続した。アンモニア水(28%, 30 mL)を丸底フラスコに入れ 40°C に加熱した。アンモニア水から発生するアンモニアガスを 6 分間バブリングさせることで目的とする溶媒へと溶解させた。調製したアンモニア溶液の保存は冷蔵庫(10°C)内で行い、調製後できる限り速やかに反応に使用した。

濃度測定 : 調製した溶液 1 mL を純水 60 mL(トルエン溶液の場合にはアセトン/純水= 30/30 mL)に加えた。25°C に保ち、塩酸を用いて滴定を行った。滴定曲線を Figure 2-1 に示す。求めたアンモニア濃度はそれぞれ以下の通りである。

(a) dioxane solution of ammonia: 0.65–0.70 M

(b) toluene solution of ammonia: 0.20–0.25 M

(c) THF solution of ammonia: 0.43–0.48 M

(d) methanol solution of ammonia: 0.84–0.96 M

2.3.3 反応

反応はオートクレーブ中で行った。

(i) テフロン容器に所定量の基質、触媒、溶媒、撹拌子を入れ、オートクレーブを密閉した。

(ii) 空気あるいは酸素で所定の圧力まで加圧した。

(iii) 所定の温度の反応装置にセット。

(iv) 生成物の同定は GC-MS、定量は GC を用いてビフェニルを内標準物質として内標準法で行った。また、単離収率を求める際には触媒・溶媒をろ過・エバポレーションによって順次除去した後に、^{1}H NMR にて生成物の確認を行った。

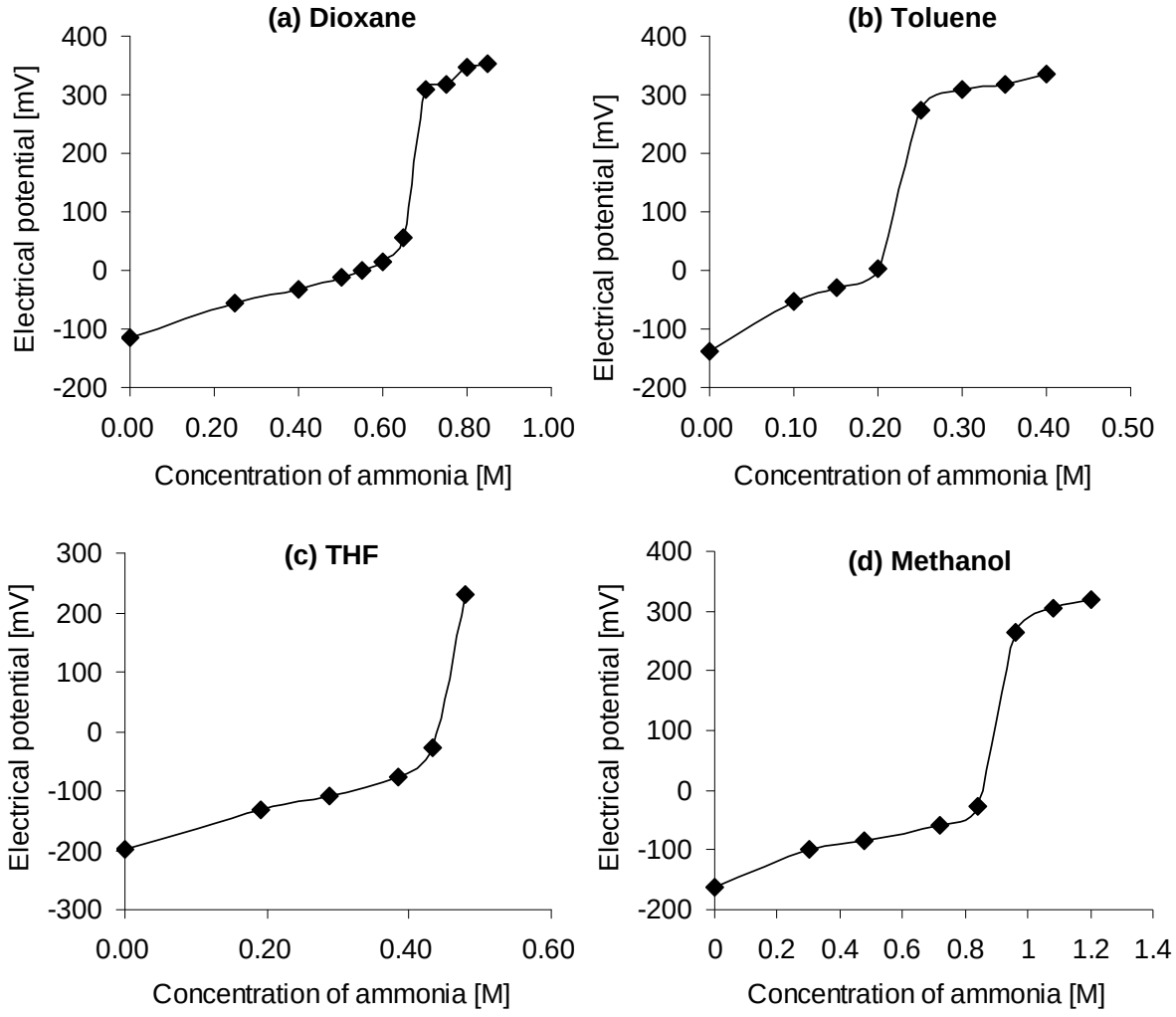


Figure 2-1. Titration curves on (a) dioxane, (b) toluene, (c) THF, and (d) methanol solution of ammonia.

2.4 結果と考察

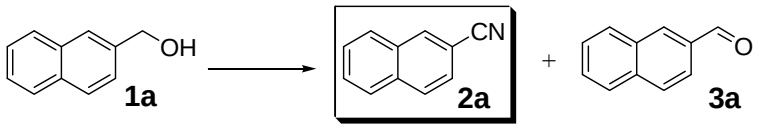
2.4.1 溶媒効果の検討

2-ナフタレンメタノール(**1a**)を基質として、アンモニアとの直接ニトリル合成に対する溶媒効果の検討を行った。

Table 2-2 に示すようにエーテル類を溶媒として用いると、わずか 1 時間の反応で対応するナフトニトリル(**2a**)が主生成物として得られた(Entry 1, 2)。また、トルエンはアンモニアの溶解度が小さいもののニトリルが高収率で得られた(Entry 3)。一方で、メタノールや水といったプロトン性溶媒を用いた系ではほとんど反応が進行せず、触媒への配位による活性阻害が示唆された(Entry 4, 5)。

以上の結果から、以降の反応はアンモニアのエーテル溶液を用いてニトリルを効率よく合成することを目的とした。

Table 2-2. Influence of the solvents on the oxidative synthesis of **2a**.[a]



Entry	Solvent	Yield [%][b]	
		2a	**3a**
1	THF	74	17
2	dioxane	53	31
3	toluene	79	7
4	methanol	8	4
5	water	nd	16

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (Ru: 10 mol%), solution of ammonia (2 mL, NH_3/**1a** = 1.8), air (6 atm), 120°C, 1 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

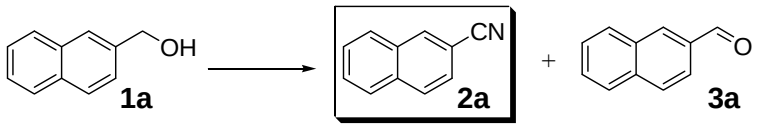
2.4.2 種々の触媒の活性比較

種々のアルミナ担持金属水酸化物触媒を調製し、**1a** から **2a** への官能基変換反応に対する触媒活性の比較を行った。用いた担持金属水坂物触媒のうち $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒が最も高い活性を示した(Table 2-3, Entry 1–5)。アンモニアや溶媒による活性阻害のためか、ルテニウム以外の担持金属水酸化物触媒ではアルコールの酸化に対する触媒能がほとんど見られなかった。触媒前駆体である塩化ルテニウム(Entry 9)、担体のみ(Entry 14)、触媒なし(Entry 15)の条件では反応はほとんど進行しなかった。

また、ルテニウムヒドロキシアパタイトやルテニウムカーボンのような不均一系の

ルテニウム触媒(Entry 6–8)や、ルテニウムアセチルアセトナト、ルテニウムパラシメンダイマー、ルテニウムカルボニルのようなルテニウム錯体触媒(Entry 10–13)と比較しても、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒が **2a** の合成に対して高い活性を示した。

Table 2-3. Transformation of **1a** to **2a** with various catalysts catalysts.[a]



Entry	Catalyst	Yield [%][b]	
		2a	**3a**
1	$Ru(OH)_x/Al_2O_3$	74	17
2	$Au(OH)_x/Al_2O_3$	10	29
3	$Pd(OH)_x/Al_2O_3$	nd	1
4	$Pt(OH)_x/Al_2O_3$	nd	5
5	$Rh(OH)_x/Al_2O_3$	nd	2
6	Ru/C	22	30
7	RuHAP	4	11
8	RuO_2 anhydrous	nd	nd
9	$RuCl_3 \cdot nH_2O$	nd	nd
10	$Ru(acac)_3$	nd	nd
11	$RuCl_2(PPh_3)_3$	2	4
12	$[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$	2	6
13	$Ru_3(CO)_{12}$	nd	3
14[c]	Al_2O_3	nd	2
15	none	nd	nd

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), catalyst (metal: 10 mol%), 0.45 M THF solution of ammonia (2 mL, NH_3/**1a** = 1.8), air (6 atm), 120°C, 1 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%). [c] 200 mg.

2.4.3 反応条件の検討

4-メトキシベンジルアルコール(**1d**)を基質として反応条件の検討を行った(Table 2-4)。

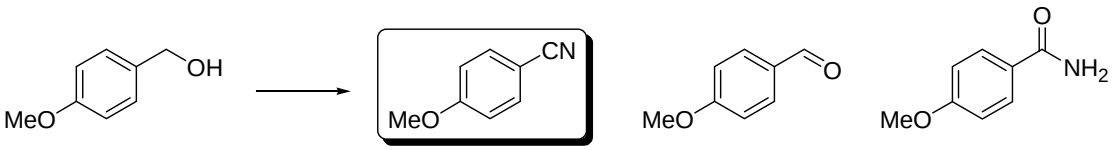
まず生成物の経時変化を追ったところ、反応は 8 時間程度でほぼ停止し、その後は未反応のアルデヒドが 10%程度残ったままであることが明らかとなった(Entry 1–6, Figure 2-2)。本反応は酸化反応系であるため、反応雰囲気を純酸素とすることで活性

の向上を期待したが、ニトリル収率の改善は見られなかった(Entry 4 versus 7)。

これらの結果から触媒の失活が疑われたため、触媒量を増やして反応を行った(Entry 4 versus 8–12)。触媒を 8 mol%以上用いたところで未反応のアルデヒドの収率に低下が見られ、10 mol%用いたところで反応がほぼ終了した。したがって、以降の反応では基質に対して 10 mol%の触媒を用いて反応を行う。

反応温度 140°C から 120°C へ低下させて反応を行ったが収率に大きな変化は見られなかった(Entry 5 versus 13)。また、170°C で反応時間を延長するとアミドの収率が増加したが、ニトリルの収率を上回って主生成物となることはなかった(Entry 14)。

Table 2-4. Reaction of 4-methoxybenzyl alcohol (**1d**) and ammonia.[a]



1d **2d** **3d** **4d**

Entry	$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ [(Ru:mmol)]	Temp [°C]	Time [h]	Yield [%][b]		
				2d	**3d**	**4d**
1	5	140	1	56	23	2
2	5	140	2	68	18	nd
3	5	140	4	71	12	nd
4	5	140	8	75	9	nd
5	5	140	12	76	7	nd
6	5	140	16	72	9	2
7[c]	5	140	2	61	21	nd
8	6	140	8	72	9	6
9	7	140	8	71	10	1
10	8	140	8	79	2	2
11	9	140	8	68	2	3
12	10	140	8	74	nd	4
13	5	120	12	74	7	nd
14	10	170	21	43	1	21

[a] Reaction conditions: **1d** (0.5 mmol), 0.65 M 1,4-dioxane solution of NH_3 (2 mL, NH_3/**1d** = 2.6), air (6 atm). [b] Yields were determined by GC and ^{1}H NMR analyses. nd = not detected (<1%). [c] O_2 (5 atm).

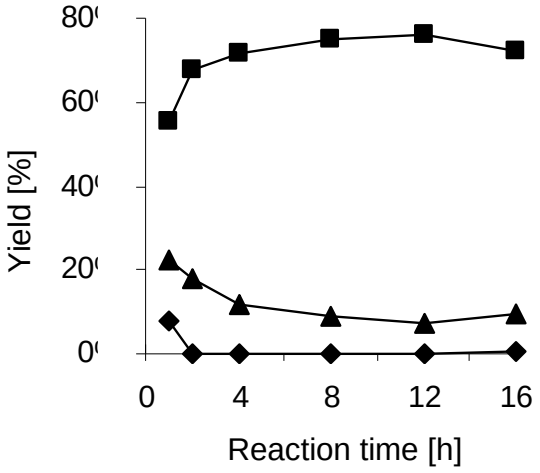


Figure 2-2. Reaction profiles for the $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of **2d** directly from **1d** and ammonia. Reaction conditions: **1d** (0.5 mmol), catalyst (Ru: 10 mol%), 0.65 M 1,4-dioxane solution of NH_3 (2 mL, NH_3/**1d** = 2.6), 140°C, under air (6 atm). The diamond (◆), square (■), and triangle (▲) symbols indicate the results with **1d**, **2d**, and **3d**, respectively.

2.4.4 リーチングテスト

本触媒の活性が担持されたルテニウム水酸化物種によるものか、あるいは反応溶液中に溶出したルテニウム種によるものかを明らかとするために、**1a** から **2a** への反応をアンモニアの THF 溶液(2 mL)中で行った。反応条件は Table 2-2 と同様であり、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒は基質に対して 10 mol%加え、空気 6 atm の加圧下で 120°C に加熱した。アルコールの転化率がおよそ 30%の時点で氷冷によって反応を停止し、ろ過によって反応溶液から触媒を除去した。ろ液にアンモニアの THF 溶液(1 mL)を加えて再び 120°C に加熱して反応を行ったところ反応が進行しなかったことから、触媒活性が固体の $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ によるものであることが示唆された。

また、反応終了後の反応液の ICP 測定を行った。実験方法は、ろ過により触媒を除いた反応溶液からさらにエバポレーションにより溶媒を除去し、残った固体成分を塩酸に溶解させてその塩酸中のルテニウム種を測定するというものであった。ルテニウムが検出されなかった(検出限界以下であった)ことから、反応中に担持されたルテニウム種の溶出がないことが示された。

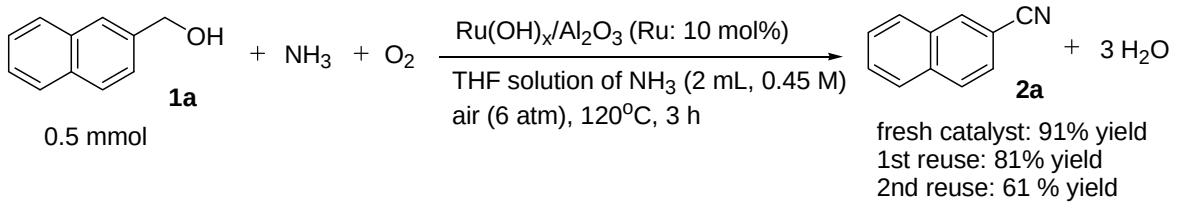
以上の結果から、担持ルテニウム水酸化物触媒の触媒活性は担持されたルテニウム水酸化物種に由来するものであり、また、反応溶液中へのルテニウム種の溶出もないことから、本反応系は真に不均一系であると言える[42]。

2.4.5 触媒の再使用

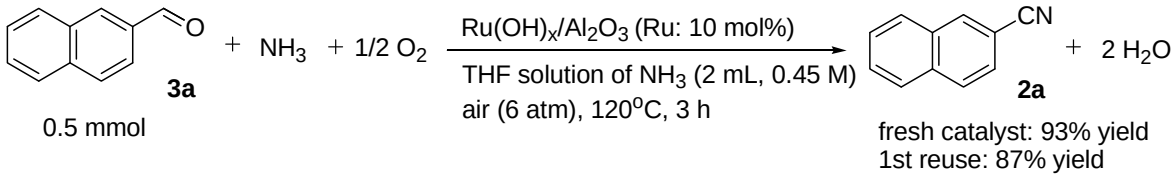
Table 2-2 の条件で反応時間を 3 時間へと延長すると、**1a** から **2a** への官能基変換反応がほぼ完了し **2a** が収率 91%で得られた(Scheme 2-26)。反応終了後の反応液からろ過によって触媒を回収し、(i)アセトン洗浄、(ii)純水洗浄、(iii)塩基処理(1.0 M NaOH aq)を行い再度同様の条件で反応を行ったところ、**2a** の収率は 81%とややの低下が見られた。反応終了後の溶液をろ過して触媒を再度回収し、同様の再生処理を行い反応に用いたところ、**2a** の収率は 61%であった。本反応条件でも触媒の繰り返しの使用は

限界があることが明らかとなった。

3a から **2a** への官能基変換反応を同様の条件で行った場合にも、再使用した触媒では僅かながら活性の低下が見られた(Scheme 2-27)。



Scheme 2-26. Direct synthesis of **2a** from **1a** and ammonia with fresh or reused $Ru(OH)_x/Al_2O_3$.



Scheme 2-27. Direct synthesis of **3a** from **1a** and ammonia with fresh or reused $Ru(OH)_x/Al_2O_3$.

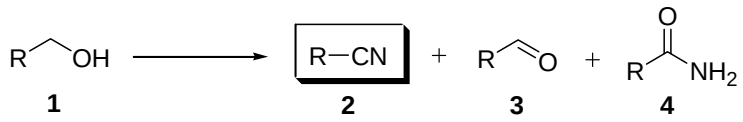
2.4.6 基質適用性

種々の第一級アルコールを用いて本反応系の基質適用性の検討を行った(Table 2-5)。

担持ルテニウム水酸化物触媒はベンジルアルコール類・芳香族アリルアルコール類に対して高い触媒活性を示すことが明らかとなった。ニトロ基・メトキシ基などの置換ベンジルアルコール類を基質として用いた場合には置換基の電子供与性･電子求引性によらず対応するニトリルを高収率で得ることができた(**1b**–**1j**)。さらに、置換基の位置についてもニトリル生成に与える影響は小さなものだった(**1c**–**1d**, **1e**–**1g**)。二重結合を有する基質については、その二重結合を保持したまま目的とするニトリル類が高収率で得られた(**1k**–**1l**)。窒素原子や硫黄原子などのヘテロ原子を有するアルコール類についても配位などによる阻害が起こることもなく反応は進行した(**1m**–**1p**)。一方で、飽和脂肪族アルコール(**1q**)、脂肪族アリルアルコール(**1r**)、プロパルギルアルコール(**1s**)を基質として用いた場合には、反応終了後も大量の基質が検出され反応はほとんど進行していなかった。これらのアルコールではβ位の C–H 結合が比較的強いためであると考えられる。

アルコールの代わりに種々のアルデヒドを用いて同様の条件で反応を行った(Table 2-6)。ベンズアルデヒド類の反応は、置換基によらず効率よく進行した。二重結合を有する基質については、その二重結合を保持したまま目的とするニトリル類が高収率で得られた。窒素原子や硫黄原子などのヘテロ原子を有するアルコール類についても配位などによる阻害が起こることもなく反応は進行した。さらに、アルコールを基質としたときと異なり、脂肪族アルデヒドを基質として用いた場合にも目的とするニトリルが高収率で得られた。

Table 2-5. Scope of the $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed transformation of alcohols to nitriles.[a]



1 2 3 4

Entry	Substrate	Time [h]	Yield [%][b]		
			2	**3**	**4**
1	**1a**	3	96(91)	2	nd
2	**1b**	5	72	2	3
3	**1c**	5	85	2	8
4	**1d**	5	83	6	2
5	**1e**	6	89	0	3
6	**1f**	6	80	6	6
7	**1g**	5	80	5	2
8	**1h**	5	92(82)	4	nd
9	**1i**	6	84	16	nd
10	**1j**	6	82	5	nd
11	**1k**	5	82	1	4
12	**1l**	5	76	15	nd
13	**1m**	7	80	9	2
14	**1n**	7	67	nd	nd
15	**1o**	6	81	7	2
16	**1p**	12	65	20	nd

[a] Reaction conditions: alcohol (0.5 mmol), catalyst (Ru: 0.05 mmol), 0.45 M THF solution of ammonia (2 mL, NH_3/alcohol = 1.8), air (6 atm), 120°C. [b] Yields were determined by GC and ^{1}H NMR analyses. Values in the parentheses are the isolated yields. nd = not detected (<1%). [c] 130°C.

Primry alcohols

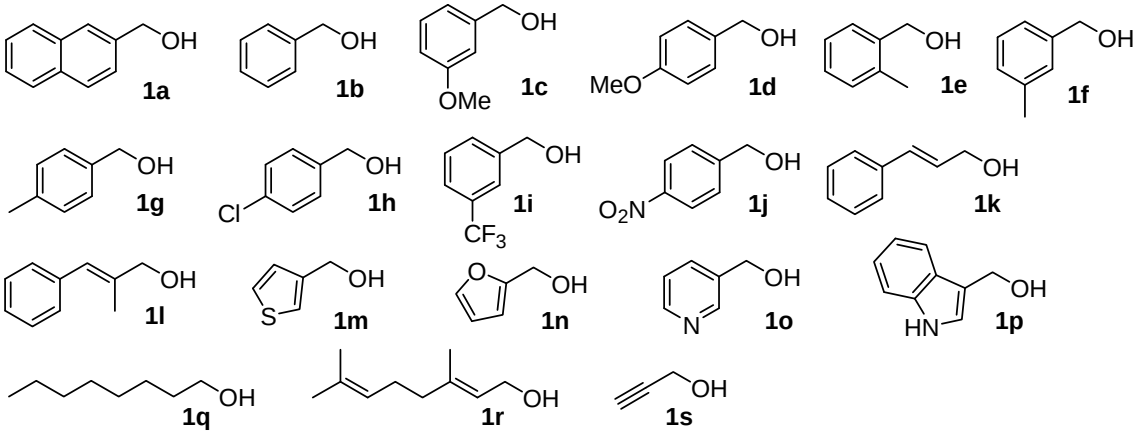
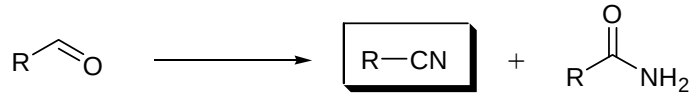


Table 2-6. Scope of the $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed transformation of aldehydes to nitriles.[a]

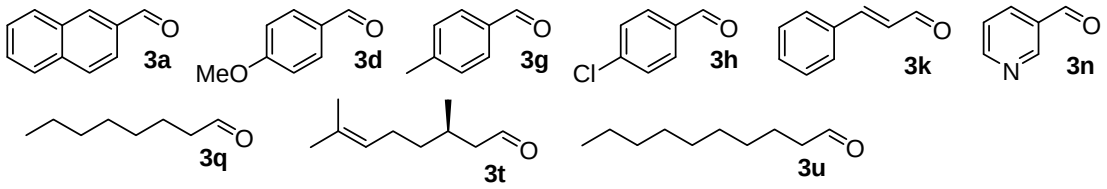


3 **2** **4**

Entry	Substrate	Time (h)	Yield of nitrile (%)	
			2	**4**
1	**3a**	3	93	nd
2	**3d**	5	85	nd
3	**3g**	5	80	nd
4	**3h**	5	90	nd
5	**3k**	5	82	nd
6	**3n**	6	76	6
7[c]	**3t**	12	68	nd
8[c]	**3q**	16	71	1
9[c]	**3u**	16	81	3

[a] Reaction conditions: aldehyde (0.5 mmol), catalyst (Ru: 0.05 mmol), 0.45 M THF solution of ammonia (2 mL, NH_3/alcohol = 1.8), air (6 atm), 120°C. [b] Yields were determined by GC and ^{1}H NMR analyses. nd = not detected (<1%). [c] 130°C.

Aldehydes



2.4.7 反応メカニズムの検討

基質に **1a** を用いて反応の経時変化を追ったところ、はじめにアルデヒド(**3a**)が生成し、続いて目的とするニトリル(**2a**)の生成が確認された(Figure 2-3)。この結果は、Table 2-6 に示すような種々のアルデヒド類とアンモニアから効率よく対応するニトリル類が得られたことと整合性がある。また、反応途中で GC-MS により生成物の同定を行ったところ、**1a**、**2a**、**3a** に帰属できるピークが検出された他、対応するイミン(2-naphthalenemethanimine)のピークも僅かながら確認された(Figure 2-4)。

ラジカル捕捉剤である 2,5-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールを **1a** に対して 5 mol%添加して **2a** への官能基変換反応を行ったところ、生成物の選択率へ影響を与えなか

った。この結果から、本反応系ではフリーラジカル中間体が生成していないことが示唆された。

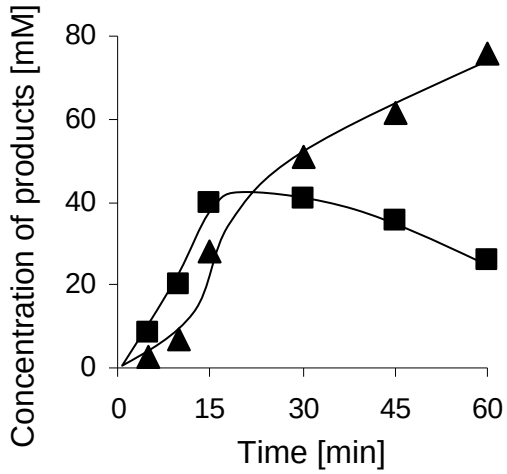


Figure 2-3. Reaction profiles for the $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed synthesis of **2a** directly from **1a** and ammonia. Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), catalyst (Ru: 10 mol%), 0.45 M THF solution of NH_3 (2 mL, NH_3/**1a** = 1.8), 140°C, under air (6 atm). The triangle (▲) and square (■) symbols indicate the results with **2a** and **3a** respectively.

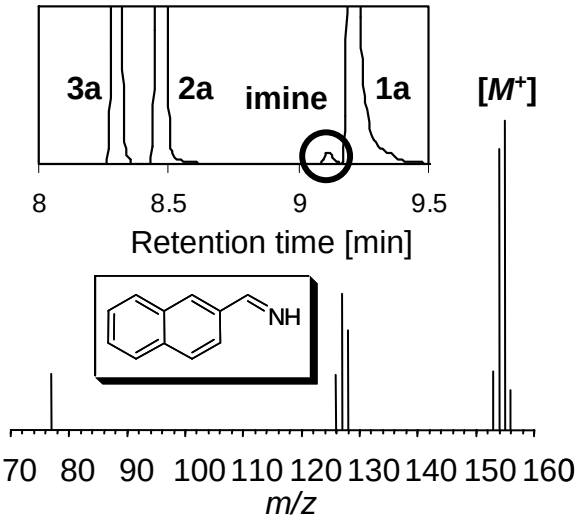
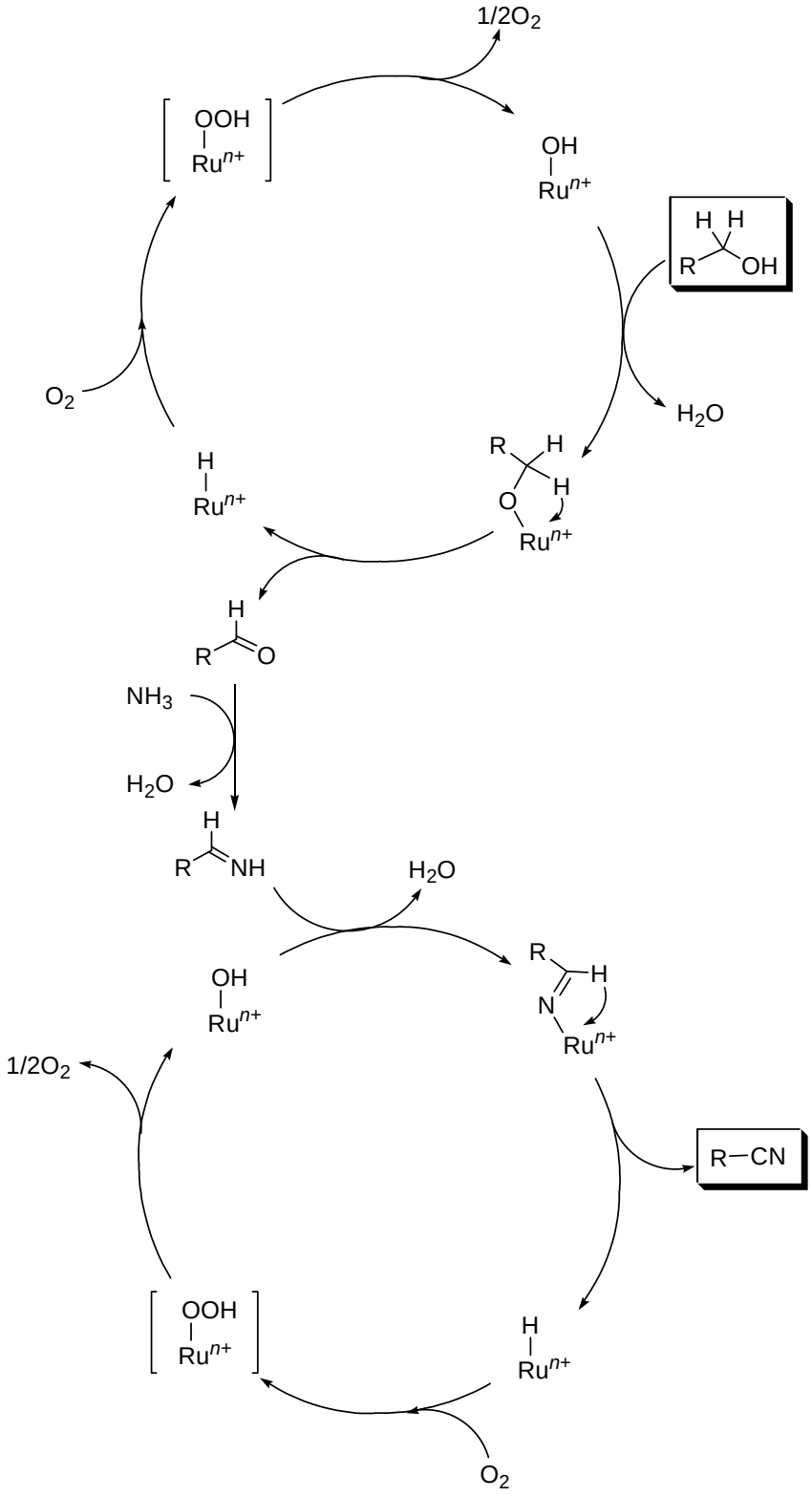


Figure 2-4. The mass spectrum of the corresponding imine detected during the $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed transformation of **1a** (Inset: chromatogram). The mass spectrum was recorded at ca. 60% conversion of **1a**. *m*/*z* (%): 156 (12), 155 (100) [M^+], 154 (92), 153 (18), 128 (32), 127 (44), 126 (18), 77 (18).

以上のことから、今回の $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒によるニトリル合成は 3 つの連続する反応によって進行していることが示唆された。すなわち、(i)$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒による第一級アルコールの酸化的脱水素反応(アルデヒドの生成)、(ii)アルデヒドとアンモニアの脱水縮合(イミンの生成)、(iii) $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒によるイミンの酸化的脱水素反応(ニトリルの生成)、である(Scheme 2-28)。反応(i)および(iii)に関する反応機構の詳細は第 1 章で詳しく述べた。



Scheme 2-28. A possible reaction mechanism for the present $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed direct oxidative synthesis of nitriles from alcohols and ammonia. The transformation proceeds via three sequential reactions of the aerobic oxidative dehydrogenation of alcohols to aldehydes, the dehydrative condensation of the aldehydes and ammonia to imines, and the aerobic oxidative dehydrogenation of the imines to produce the corresponding nitriles. The value of *n* is possibly 3.

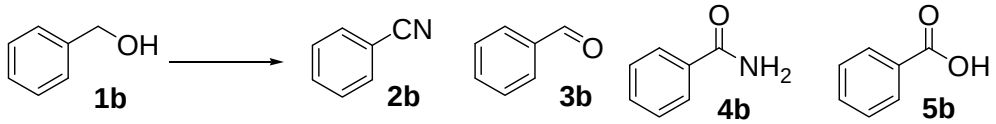
2.4.8 水−有機混合溶液中での反応

これまでの結果から有機溶媒中ではニトリルが選択的に得られることが明らかとなった。

$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒は水溶媒中でニトリル水和能を有する[39]ことから、系中の水濃度を高めることでアルコールとアンモニアから直接アミドを合成することを試みた。反応はトルエン溶媒中で行い、アンモニア水を窒素源として用いた。

まず有機溶媒中での反応と同様に、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒を用いて **1b** とアンモニアとの反応を行った。このときアルコールの転化率が低く、アンモニアと水との配位阻害による影響から $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒の活性が失われていることが示唆された(Table 2-7, Entry 1)。そこで、水中でも比較的高いアルコール酸化能を示す $Au(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒を加えて反応を行ったところ、**1b** の酸化反応が進行し、**2b**, **3b**, **4b** の収率が向上した。Au/Ru 触媒比 1:1 では **3b** から **2b** への反応活性が低い(イミンの酸化が遅い)ことから $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒の量を増やして反応を行うことで **2b** が効率よく得られた(Entry 2–5)。しかし、**2b** から **4b** への水和反応の活性はそれほど高くない。

Table 2-7. Reaction of **1b** and ammonia with $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ and $Au(OH)_x/Al_2O_3$.[a]



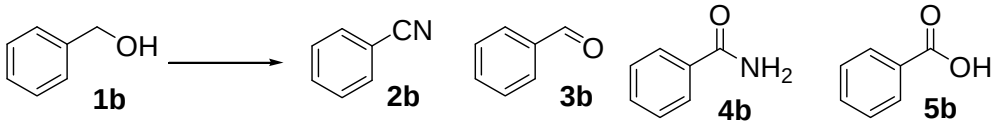
1b **2b** **3b** **4b** **5b**

Entry	$M(OH)_x/Al_2O_3$		Yield [%][b]			
	Ru [mol%]	Au [mol%]	**2b**	**3b**	**4b**	**5b**
1	2	0	2	6	4	nd
2	1	1	25	34	12	5
3	2	1	43	27	16	6
4	4	1	54	5	10	nd
5	5	1	62	5	6	nd

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), NH_3 (2.5 mmol), water (150 μL), toluene (2 mL), air (6 atm), 130°C and 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

さらに、反応温度(Table 2-8, Entry 1–3)およびアンモニア濃度(Table 2-8, Entry 1,4,5)を変えて反応を行ったがアミドの収率が大きく向上することはなかった。$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒によるニトリル水和反応では溶媒量の水を必要とし、Table 2-7 あるいは Table 2-8 のような水の少ない条件下ではアミドを主生成物として得ることは難しいと結論した。

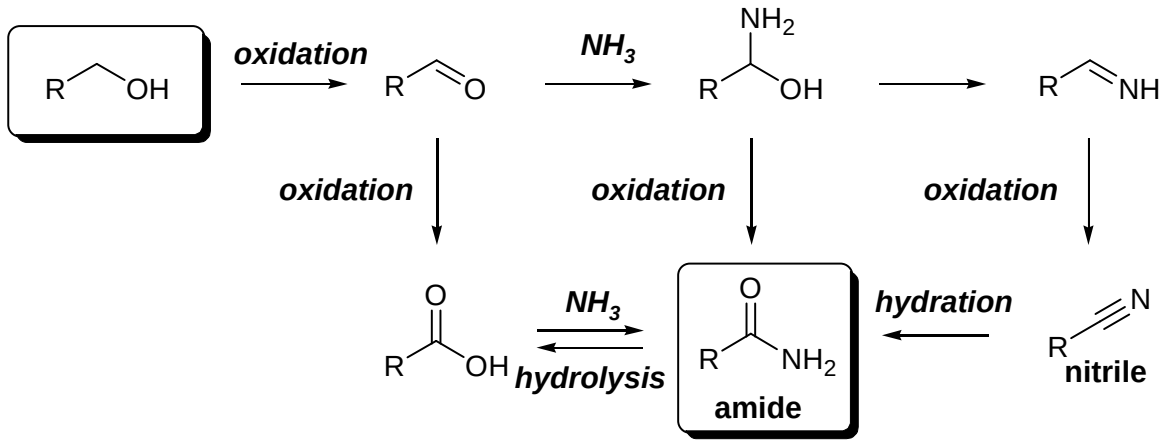
Table 2-8. Effects of the concentration of ammonia and reaction temperature on the reaction of **1b** and ammonia.



Entry	NH_3 [mmol]	Temp [°C]	Yield [%][b]			
			2b	**3b**	**4b**	**5b**
1	2.5	130	62	5	6	nd
2	2.5	120	66	1	13	nd
3	2.5	110	46	4	12	nd
4	1.0	130	63	1	5	1
5	0.6	130	65	3	11	nd

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), catalyst (Ru: 5 mol%, Au: 1 mol%), water (40–150 μL), toluene (2 mL), air (6 atm), and 40 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%)

2.4.9 水溶媒中での反応



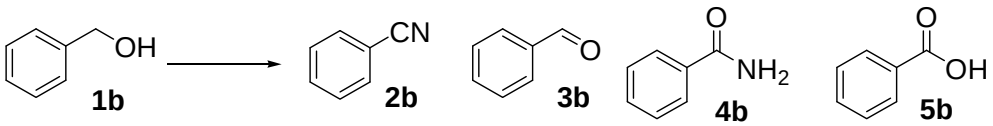
Scheme 2-29. Possible reaction path from alcohols to amides.

2.4.9.1 種々の担持金属水酸化物触媒によるアミド合成

種々のアルミナ担持金属水酸化物触媒を調製し、水・アンモニア共存下での第一級アルコール酸化能について基質にベンジルアルコール(**1b**)を用いて検討を行った(Table 2-9)。

有機溶媒中で高い活性を示した $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒は水とアンモニアの配位阻害の影響からかほとんど活性を示さなかった。反応に用いた触媒の中で、$Au(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒のみがアルコールの酸化に対して高い活性を示した。しかし、主生成物は目的とするニトリル(**2b**)やアミド(**4b**)ではなく安息香酸(**5b**)であった。

Table 2-9. Reaction of **1b** and ammonia with the various kinds of metal hydroxide catalysts.



1b **2b** **3b** **4b** **5b**

Entry	Catalyst ([mmol])	Conversion of **1b**	Yield [%][b]			
		[%]	**2b**	**3b**	**4b**	**5b**
1	$Ag(OH)_x/Al_2O_3$ (-)	10	nd	4	nd	nd
2	$Au(OH)_x/Al_2O_3$ (2.0)	>99	nd	nd	14	70
3	$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ (2.0)	15	3	7	nd	1
4	$Pt(OH)_x/Al_2O_3$ (2.0)	<1	nd	nd	nd	nd
5	$Rh(OH)_x/Al_2O_3$ (2.0)	<1	nd	nd	nd	nd
6	$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (2.0)	10	nd	10	nd	nd
7	$Ir(OH)x/Al_2O_3$ (2.0)	24	1	5	nd	nd

[a] Reaction conditions: 1b (0.5 mmol), water (40−150 μL), toluene (2 mL), air (6 atm), and 40 h.

[b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

2.4.9.2 担持金水酸化物触媒による反応

Table 2-9 において最も **1b** の転化率の高かった $Au(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒を用いてさらに反応を行った。

本反応系においてカルボン酸が生成する経路はアルデヒドの酸化、あるいはアミドの加水分解であると考えられる(Scheme 2-29)。主生成物である **5b** の生成経路を明らかとするために **1b** とアンモニアとの反応の経時変化をとった(Figure 2-5)。**5b** が反応初期から大量に生成し、目的生成物であるアミド(**4b**)は徐々に生成している様子が明らかとなった。また、アルデヒド(**2b**)は逐次反応の中間体であると思われる。経時変化の様子から、カルボン酸はアミドの加水分解ではなくアルデヒドの酸化によって生成していることが示唆された。

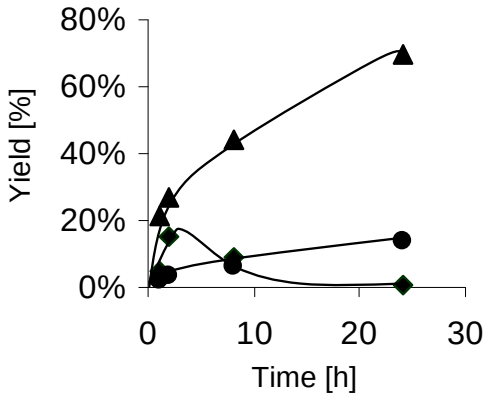
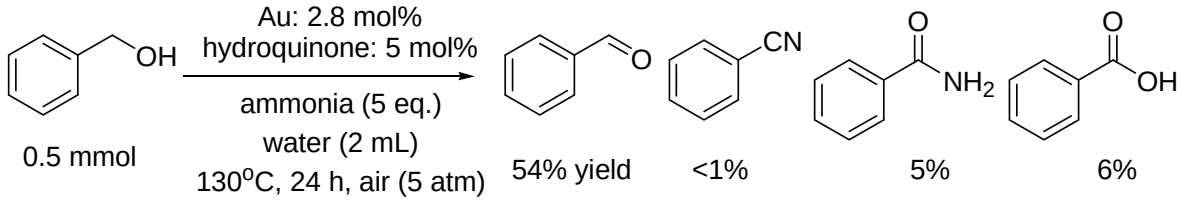


Figure 2-5. Reaction profiles for the synthesis of **1b** and ammonia with $Au(OH)_x/Al_2O_3$. Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), catalyst (Au: 2.8 mol%), NH_3 (5 eq.), water (2 mL), air (5 atm), 130°C. The triangle (▲), square (◆) and circle (●) symbols indicate the results with **5b**, **2b**, and **4b** respectively.

次に、アンモニアを加えずに Table 2-9 と同様の条件で反応を行った。8 時間後に GC により生成物の定量を行うと **2b**、**5b** がそれぞれ 6%ずつ生成しており、それとは別に主ピークが存在した。GC-MS により生成物は安息香酸ベンジルであることが明らかとなった。これは **1b** と **5b** の反応により生成したものと考えられ、アンモニアの存在しない条件下でも **5b** が大量に生成していたことが明らかとなった。したがって、本反応条件化でのカルボン酸の生成は主にアルデヒドの酸化によるものであることが支持された。

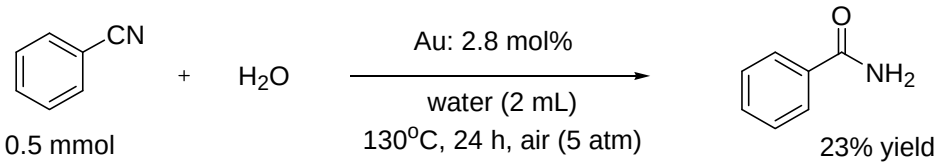
$Au(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒存在下で **5b** とアンモニアとの反応を行ったが、目的とするアミド(**4b**)は全く生成しなかった。この反応は触媒なしでは 160°C 以上の高温を要する反応であり[41b]、本反応条件下において金水酸化物種が触媒として機能することはなかった。

以上の結果から、アルデヒドの酸化を抑制することがアミドの収率向上のために不可欠であることが明らかとなった。アルデヒドの酸化はラジカル反応で進行するとされており、ラジカル捕捉剤の添加により反応が抑制される。そこで基質に対して 5 mol%のヒドロキノンを添加して反応を行った。これによりアルデヒドの酸化は抑制されたものの、触媒活性自体も低下していることが示唆された。特にアルデヒドからニトリルへの転化(イミンの酸化)がほとんど進行しなかった(Scheme 2-30)。



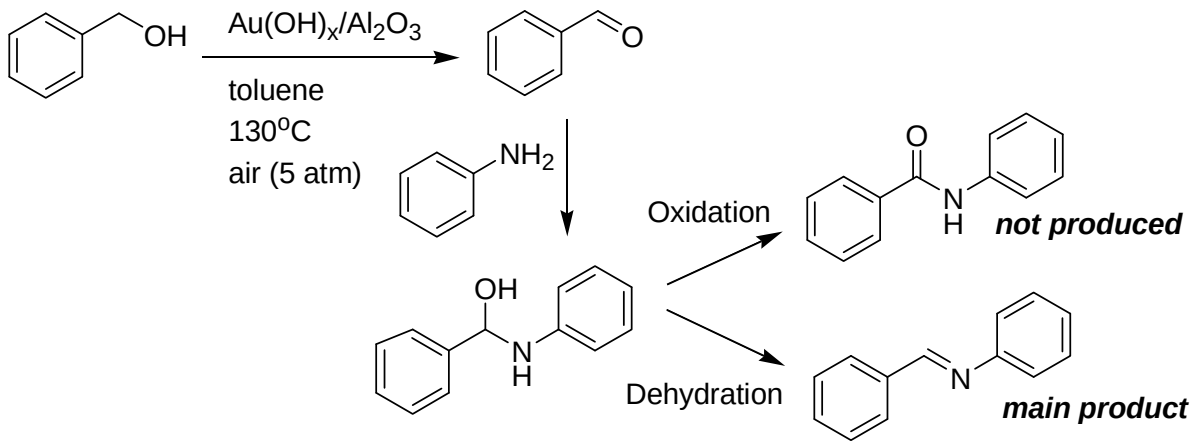
Scheme 2-30. $Au(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed reaction of **1b** and ammonia with hydroquinone.

基質に**2b**を用いて$Au(OH)_x/Al_2O_3$触媒のニトリル水和能を調べた。$Au(OH)_x/Al_2O_3$触媒は一定の触媒活性を示したものの、$Ru(OH)_x/Al_2O_3$触媒[39]と比較すると活性は低い(Scheme 2-31)。



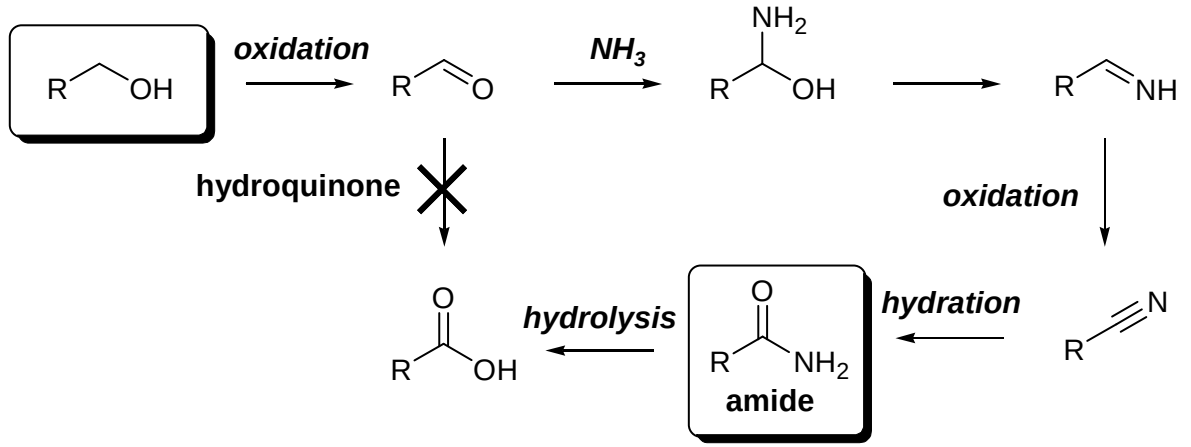
Scheme 2-31. Hydration of **2b** with $Au(OH)_x/Al_2O_3$.

アルデヒドとアンモニアとの反応では不安定なアミノアセタールを経由する。これが酸化されることによりアミドが生成する経路も考えられる。アンモニアの代わりに第一級アミンであるアニリンを用いて反応を行った。この反応ではイミンからニトリルへの酸化反応は起こり得ないため、アミドの生成が観測されればアミノアセタールの酸化反応が進行したといえる。GC-MS により生成物の同定を行ったところ、得られたのはイミンのみであった(Scheme 2-32)。第一級アミンとアンモニアの反応性は類似性があることから、アルデヒドとアンモニアの反応で生成したアミドは、アミノアセタールの酸化ではなくニトリルを経由して生成したものと考えられる。



Scheme 2-32. Reaction of **1b** and aniline with $Au(OH)_x/Al_2O_3$.

これまでの結果をまとめると、水中で第一級アルコールとアンモニアから第一級アミドを直接合成するためには、(i)ラジカル阻害剤を用いてアルデヒドの酸化を抑制すること、(ii)ニトリルの水和反応を行うこと、(iii)アミドの加水分解を抑制することが必要となる(Scheme 2-33)。



Scheme 2-33. Possible reaction path from alcohols to amides in aqueous ammonia

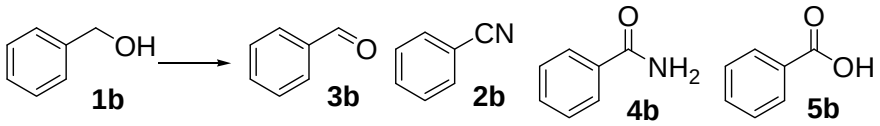
2.4.9.3 金・ルテニウム混合触媒による反応

$Au(OH)_x/Al_2O_3$ は水中でのアルコール酸化能を示したが、目的生成物であるアミドを効率よく生成することはできていない。そこで、イミンの酸化あるいはニトリルの水和反応に対して高活性を示す触媒として $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ を物理混合して用いることでアミドの収率向上を試みた。

$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ を **1b** に対して 5 mol%使用し、$Au(OH)_x/Al_2O_3$ の量を変えて反応を行った(Table 2-10)。触媒量が 1 mol%よりも少ない条件では **1b** の転化率が悪かった。また、2 mol%用いた時には **5b** の生成量が増加するのみで目的とする **4b** の生成量に変化はなかった。したがって、以降の反応では Au/Ru の比率を 1/5 とした。

反応後の金水酸化物触媒は紫色であり Au(0)種であると推定される。そこで、予め $Au(OH)_x/Al_2O_3$ をイソプロパノール中で 80°C に加熱して還元処理を行ってから反応に用いた(Entry 5)。以降の反応は還元処理後の Au/Al_2O_3 触媒を用いて行った。

Table 2-10. Effect of the amount of $Au(OH)_x/Al_2O_3$ on the reaction of **1b** and ammonia.[a]

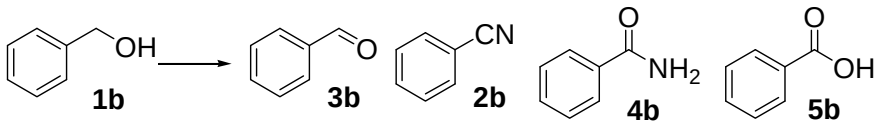


Entry	$Au(OH)_x/Al_2O_3$	Conv.of **1b**	Yield [%][b]			
		[%]	**3b**	**2b**	**4b**	**5b**
1	2	>99	nd	11	43	39
2	1	99	1	15	43	19
3	0.5	88	9	12	26	17
4	0.25	69	7	6	14	18
5	1	>99	nd	8	39	38

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$, NH_3 (5 eq.), hydroquinone (5 mol%), water (2 mL), air (5 atm), 130°C, 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

ルテニウムの代わりに銅・ロジウム・イリジウムそれぞれの水酸化物を金触媒と物理混合して反応を行った(Table 2-11)。しかし、いずれの触媒でも **1b** の転化率が悪く、**2b**, **4b** がほとんど得られなかった。本触媒反応条件では $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ がイミンの酸化に対して高い活性を示した。

Table 2-11. Change of the metal hydroxide catalyst.[a]



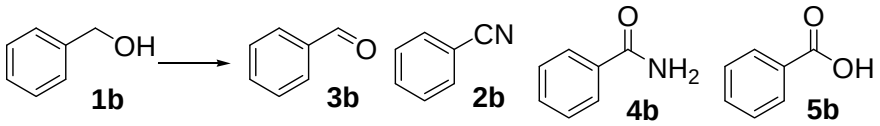
1b 3b 2b 4b 5b

Entry	$M(OH)_x/Al_2O_3$	Conv. of **1b**	Yield [%][b]			
		[%]	**3b**	**2b**	**4b**	**5b**
1	Cu	40	10	nd	nd	2
2	Rh	66	37	1	2	8
3	Ir	63	34	nd	1	3

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), Au/Al_2O_3 (Au: 1 mol%), $M(OH)_x/Al_2O_3$ (M: 5 mol%), NH_3 (5 eq.), hydroquinone (5 mol%), water (2 mL), air (5 atm), 130°C, 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

反応温度の変化により個々のステップの反応速度が変化するため、110–150°C でその影響を検討した(Table 2-12)。110°C では **2b** が多く残っており反応の途中であった。120°C で最も **4b** の収率が高く 42 %であった。しかしさらに高い温度では反応時間の早い段階で同じ状態が達成されている可能性もあり、詳細については経時変化を追う必要がある。さらに温度を上げていくと **5b** の生成量が増加した。これらのほとんどは目的生成物である **4b** の加水分解によって得られたものと思われる。

Table 2-12. Effect of the reaction temperature on the reaction of **1b** and ammonia.[a]



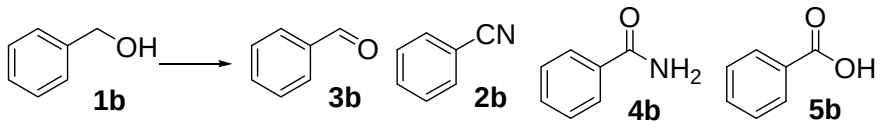
1b 3b 2b 4b 5b

Entry	Temp [°C]	Conv. of **1b**	Yield [%][b]			
		[%]	**3b**	**2b**	**4b**	**5b**
1	110	>99	nd	29	23	7
2	120	95	5	10	42	21
3	130	>99	nd	8	39	38
4	140	99	2	6	26	42
5	150	>99	nd	1	22	65

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), Au/Al_2O_3 (Au: 1 mol%), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (Ru: 5 mol%), NH_3 (5 eq.), hydroquinone (5 mol%), water (2 mL), air (5 atm), 130°C, 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

アミドの加水分解は塩基によって促進されるが、系中のアンモニア濃度を小さくすることによりこれが抑制される可能性がある(Table 2-13)。アンモニア量を基質に対して 3 当量まで少なくしたが、カルボン酸生成量に大きな変化はなくアミドの収率は改善されなかった。アンモニアを 2 当量にするとアルデヒドが確認された(Entry 4)。アンモニアの減少によりアルデヒドとアンモニアの反応が遅くなったためと考えられる。アンモニアを 1 当量にするとアルコールの転化率に大幅な低下が見られた(Entry 5)。以上のことから、少なくとも今回の反応条件ではアミドの収率改善のためにアンモニア量を操作することはあまり得策ではないと考えた。

Table 2-13. Effect of the concentration of ammonia on the reaction of **1b** and ammonia.[a]



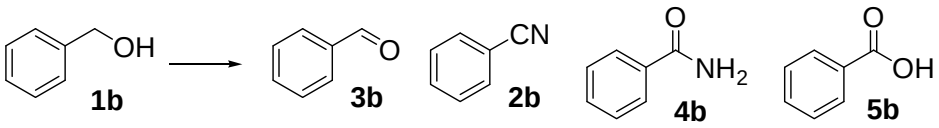
1b **3b** **2b** **4b** **5b**

Entry	Ammonia	Conv. of **1b** [%]	Yield [%][b]			
			3b	**2b**	**4b**	**5b**
1	5 eq.	>99	nd	8	39	38
2	4 eq.	>99	nd	10	36	30
3	3 eq.	98	7	4	29	30
4	2 eq.	99	6	5	32	25
5	1 eq.	91	23	2	16	18

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), Au/Al_2O_3 (Au: 1 mol%), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (Ru: 5 mol%), hydroquinone (5 mol%), water (2 mL), air (5 atm), 130°C, 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

ラジカル捕捉剤について検討を行った(Table 2-14)。ヒドロキノンの代わりに TEMPO (2,2,6,6-tetramethyl piperidin-*N*-oxyl)を用いて反応を行ったところ、ニトリルの生成量が少なくカルボン酸の生成量が増加した。触媒に対する阻害効果が小さくアミド経由でカルボン酸が生成した可能性と、ラジカル反応阻害効果が小さくアルデヒドの酸化によりカルボン酸が生成した可能性とがあるが、今回の結果からは原因を特定することはできなかった。また、ヒドロキノンの量を変えて反応を行ったが、特に収率に対する変化は見られなかった。

Table 2-14. Effect of the scavenger on the reaction of **1b** and ammonia in water.[a]



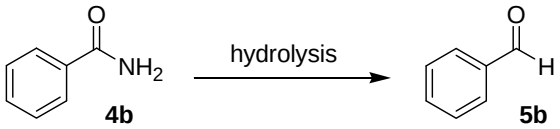
Entry	Scavenger	Temp [°C]	Conv. of **1b** [%]	Yield [%][b]			
				3b	**2b**	**4b**	**5b**
1[c]	TEMPO[d] 5 mol%	130	>99	2	3	35	27
2	hydroquinone 5 mol%	120	95	5	10	42	21
3	hydroquinone 4 mol%	120	>99	nd	18	39	11
4	hydroquinone 2 mol%	120	>99	nd	17	37	10
5	none	130	>99	nd	nd	24	55

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), Au/Al_2O_3 (Au: 1 mol%), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (Ru: 5 mol%), hydroquinone (5 mol%), water (2 mL), air (5 atm), 130°C, 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%). [c] $Au(OH)_x/Al_2O_3$ (Au: 1 mol%), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (Ru: 5 mol%). [d] 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-N-oxyl.

2.4.9.4 アミドの加水分解抑制

目的生成物であるベンズアミドが加水分解することにより安息香酸が生成しアミドの収率が低下する。加水分解の原因を明らかとするためにベンズアミドを基質として反応を行った(Table 2-15)。触媒のみの系では加水分解が進行しないのに対してアンモニアの存在する系では加水分解が進行しており、反応溶液の塩基性が加水分解の原因であることが明らかとなった。

Table 2-15. Examination of the cause of hydrolysis of **4b**.[a]



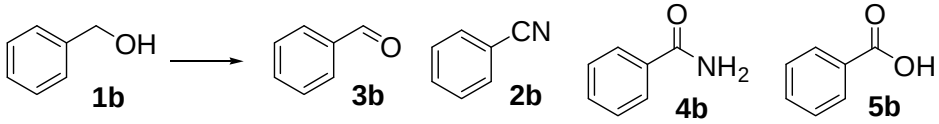
Entry	Additives	Yield [%][b]	
		4b	**5b**
1	NH_3 (2.5 mmol)	44	63
2	catalysts[c]	77	2
3	NH_3 (2.5 mmol) and catalysts[c]	48	39

[a] Reaction conditions: **4b** (0.5 mmol), water (2 mL), air (5 atm), 130°C, and 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%). [c] Catalysts is Au/Al_2O_3 (1 mol%) and $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (5 mol%).

より中性に近い条件下で反応を行うことでアミドの加水分解反応を抑制し、**4b** を高収率で得ることを試みた(Table 2-16)。まず、窒素源としてアンモニアの代わりに尿素を用いて反応を行った(Entry 1,2)。尿素は 1 分子が加水分解することでアンモニア 2 分子が生成する。系中で尿素が徐々に加水分解することでアンモニアが放出され、それを **3b** が消費することで、反応溶液中のアンモニア濃度の抑制が期待された。しかし、実際にはアルデヒドの転化率が悪く尿素の加水分解が上手く進行していないことが示唆された。また、**5b** の生成も抑制できておらず、尿素を用いることで **4b** の選択性を向上させることはできなかった。次に、反応前に予め酸を加えて中性に近い状態にしてから加熱することを試みた。溶液に過塩素酸を加えて水素イオン濃度を 9 に調整してから反応を開始したが、**5b** の生成は抑制できなかった。また、非常にカーボンバランスが悪い結果が得られたが、この原因は明らかではない。

以上の結果から、水溶媒中では基質のアンモニアの存在下でアミドの加水分解が進行してカルボン酸が生成し、また、反応条件変更や添加剤などにより加水分解の進行を抑制することも困難であることから、アミドを高収率で得ることはできないと判断した。

Table 2-16. Examination to suppress hydrolysis of **4b**.[a]

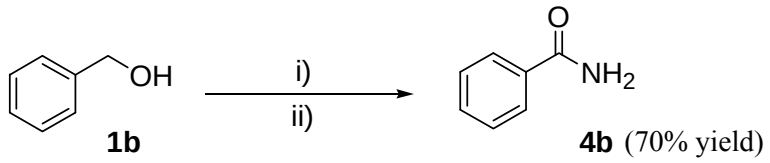


Entry	Nitrogen source	Temp [°C]	Conv. of **1b** [%]	Yield [%][b]			
				3b	**2b**	**4b**	**5b**
1	urea (0.5 mmol)	130	98	14	2	19	37
2	urea (0.5 mmol)	150	>99	7	1	24	42
3[c]	ammonia (2.5 mmol)	130	>99	nd	1	14	17

[a] Reaction conditions: **1b** (0.5 mmol), Au/Al_2O_3 (Au: 1 mol%), $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ (Ru: 5 mol%), hydroquinone (5 mol%), water (2 mL), air (5 atm), 130°C, 24 h. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%). [c] Perchloric acid (2 mmol).

2.4.10 アルコールとアンモニアからの One-Pot 第一級アミド合成

Scheme 2-34 のような手順で反応を行うことでアミドを主生成物として得ることができた。まず 1 段階目の反応として **1b** とアンモニアの反応により **2b** を得た。単離は行わずに反応容器中へと水を加え、再度加熱を行うことで **2b** の水和反応を行い対応する **4b** を収率 70% (GC yield)で得た。



Scheme 2-34. $Ru(OH)_x/Al_2O_3$-catalyzed one-pot synthesis of **4b** from **1b** and ammonia. Reaction conditions: i) **1b** (0.5 mmol), catalyst (Ru: 0.05 mmol), 0.45 M THF solution of ammonia (2 mL, NH_3/alcohol = 1.8), air (6 atm), 120°C, 5 h, ii) followed by addition of water (2 mL), Ar (5 atm), 150°C, 24 h.

2.5 まとめ

<u>有機溶媒中でのアルコールとアンモニアとの反応</u>

$Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒を用いることで、第一級アルコールとアンモニアからの直接ニトリル合成を達成した。これまでの直接ニトリル合成の報告例では、いずれも量論量の酸化剤あるいは塩基のような添加物を必要としていた。一方、本反応系は酸化剤として分子状酸素を用いることができ、さらにその他の量論量の添加剤も必要としないことから、副生成物が水のみで原子効率の高い系である。基質には種々のベンジルアルコール類、あるいは芳香族アリルアルコール類を用いることでき、対応するニトリルを高収率で得た。また、第一級アルコールの代わりに種々のアルデヒドを基質として用いることも可能であった。

本反応条件下で $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒は真に固体触媒として作用しており、反応後はろ過により容易に触媒を回収することができた。塩基処理によって触媒の再使用を行うことが可能であったが、繰り返しの使用には限界があった。

本反応は、(i) $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒による第一級アルコールの酸化的脱水素反応(アルデヒドの生成)、(ii)アルデヒドとアンモニアの脱水縮合反応(イミンの生成)、(iii) $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒によるイミンの酸化的脱水素反応(目的とするニトリルの生成)、という連続する 3 段階の反応によって進行していることが示唆された。また、一連の反応終了後に系中へと水を加えて加熱することでニトリルの水和反応が進行し、対応する第一級アミドを高収率で得ることも可能であった。

水溶媒中でのアルコールとアンモニアとの反応

水溶媒中で反応を行うことで、系中で生成するニトリルの水和反応が促進されて対応するアミドが生成した。水中でのアルコール酸化を Au/Al_2O_3 で、イミンの酸化およびニトリルの水和を $Ru(OH)_x/Al_2O_3$ でそれぞれ活性化させることで、目的とするアミドの収率は 40%以上にまで達した。しかし、アミド自身の加水分解によるカルボン酸の生成が収率の低下を招き、これ以上の収率向上の目処は立っていない。

第一級アルコールとアンモニアから第一級アミドの合成は、アミドの加水分解を抑えるために有機溶媒中で反応を行い、量論量の水との反応でニトリルの水和が可能な触媒[43]を用いることで達成されると考えられる。

第 2 章 参考文献

[1] M. B. Smith, J. March, Adnvanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth ed., John Wiley and Sons, New York, **2001**.

[2] 渡辺聖牛, *触媒*, **45**, 568 (2003).

[3] R. G. Baughman, M. S. Virant, R. A. Jacobson, *J. Agric. Food Chem.* **1981**, *29*, 989.

[4] K. N. Reddy, *Weed Technol.* **2004**, *18*, 131.

[5] I. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, *J. Organomet. Chem*, **2004**, *689*, 3810.

[6] a) E. D. Soli, A. S. Masono, M. C. Patterson, P. Deshong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3171; b) L. L.-Hua, P. Z.-Liang, D. X.-Hua, L. Y.-Min, *Synlett* **2006**, 2094; c) L. Friedman, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 877; d) C. J. Thoman, T. D. Habeeb, M. Huhn, M. Korpusik, D. F. Slish, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4476; e) S. L. Regen, S. Quici, S. J. Liawa, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2029; f) S. Harusawa, R. Yoneda, Y. Omori, T. Kurihara, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4189; g) F. L. Cook, C. W. Bowers, C. L. Liotta, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3416; h) H. E. Zieger, Wo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3838; i) R. A. Smiley, C. Arnold, *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 257; j) R. N. Lewis, P. V. Susi, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 840; k) C. A. Buehler, D. E. Pearson, Survey of Organic Synthesis, Wiley-Interschience: New-York, 1997; Vol. 2, Chapter 19.

[7] G. P. Ellis, T. M. R.-Alexanderm, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779.

[8] M. V. S. Rad, A. K.-Nezhad, S. Behrouz, M. A. Faghili, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6779.

[9] P. Magnus, D. A. Scott, M. R. Fielding, *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42*, 4127.

[10] M. Heck, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4384.

[11] E. Yamato, S. Sugasawa, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 4383.

[12] D. A. Claremon, B. T. Phillips, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2155.

[13] N. Nakajima, M. Ubukata, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *38*, 2099.

[14] a) N. Ishihara, Y. Furuya, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2983; b) Y. Furuya, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 400.

[15] a) Y. Watanabe, F. Okuda, Y. Tsuji, *J. Mol. Catal.* **1990**, *58*, 87; b) S. I. Maffioli, E. Marzorati, A. Marazzi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5237.

[16] B. Lüche, K. V. Narayama, A. Martin, K. Jähnisch, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1407.

[17] W. I. Denton, R. B. Bishop, H. P. Caldwell, H. D. Chapman, *Ind. Eng. Chem.* **1950**, *42*, 796.

[18] 御園生誠、斉藤泰和、*触媒化学*、丸善(1999).

[19] V. Y. Kukushkin, A. J. L. Pomberio, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *181*, 147.

[20] B. Juršić, *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 168.

[21] C. Gunanathan, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8661.

[22] S. Yamazaki, Y. Yamazaki, *Chem. Lett.* **1990**, 571.

[23] G. D. McAllister, C. D. Wilfred, R. J. K. Taylor, *Synlett* **2002**, 1291.

[24] F.-E. Chen, Y.-Y. Li, M. Xu, H.-Q. Jia, *Synthesis* **2002**, 1804.

[25] a) N. Mori, H. Togo, *Synlett* **2005**, 1456; b) S. Iida, H. Togo, *Synlett* **2007**, 407; c) S. Iida, H. Togo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8274.

[26] K. R. Reddy, C. U. Maheswari, M. Venkateshwar, S. Prashanthi, M. L. Kantam, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2050.

[27] B. M. Reddy, B. Manohar, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 234.

[28] S. J. Kulkarni, R. R. Rao, M. Subrahmanyam, A. V. R. Rao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 273.

[29] A. R. Prased, M. Subrahmanyam, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1992**, *47*, 143.

[30] Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology Vol.2m John Wiley & Sons (1992), p.346.

[31] Synthetic Organic Chemistry, R. Wagner, H. Zook, John Wiley & Sons. Ch. 19.

[32] a) H. Fujiwara, Y. Ogasawara, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5202; b) H. Fujiwara, Y. Ogasawara, M. Kotani, K. Ymaguchi, N. Mizuno, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 1715.

[33] N. A. Owston, A. J. Parker, J. M. J. Williams, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 73.

[34] L. U. Nordstrøm, H. Vogt, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.

[35] a) C. Gunanathan, Y. Ben-Dabid, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790; b) T. Zweifel, J.-V. Naubron, H. Grutzmacher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 559; c) S. C. Ghosh, S. Muthaiah, Y. Zhang, X. Xu, S. H. Hong, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2643.

[36] K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4538.

[37] K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4353.

[38] K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1479.

[39] K. Yamaguchi, M. Matsushita, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1576.

[40] a) J. A. Mitchell, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1879; b) R. M. Al-Zoubi, O. Marion, D. G. Hall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876; c) K. Takahashi, M. Shibagaki, H. Kuno, H. Kawakami, H. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1333.

[41] 赤堀四郎, 木村健二郎, *化学実験辞典* **1973**, 257.

[42] R.A. Sheldon, M. Wallau, I.W.C.E. Arends and U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485.

[43] 押木俊之, 石塚章斤, *触媒*, **2007**, 49, 412.

第 3 章

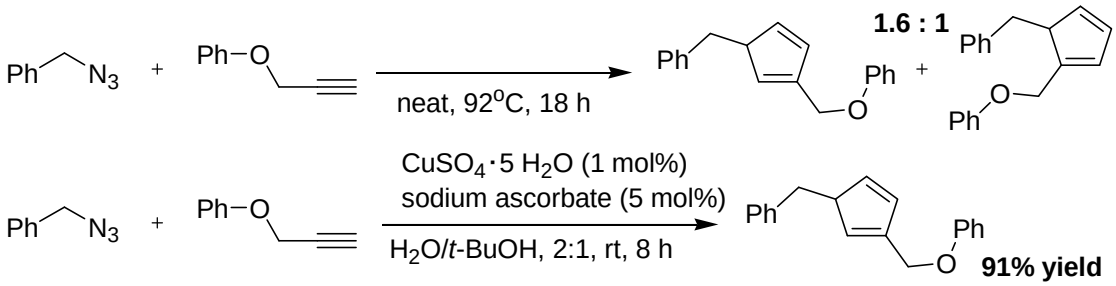
担持銅水酸化物触媒による
アルキンとアジドの 1,3-双極子付加環化反応・
アルキンの酸化的ホモカップリング反応

3.1 背景

3.1.1 アルキンとアジドの 1,3-双極子付加環化反応

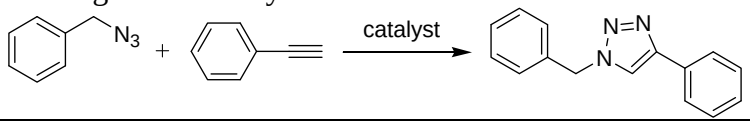
1,2,3-トリアゾール類は染料、光安定剤、農薬等に用いられる有用な化合物であり、アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応によって合成することが可能である。この反応は 80°C 以上に加熱することで進行するが、得られるトリアゾール類は 1,4-置換体と 1,5-置換体の等量混合物となる[1]。

Shrpless ら[2]や Meldal ら[3]は、様々な Cu(I)化合物を触媒として用いることで反応速度が飛躍的に向上し、1,4-置換体のみが効率よく得られることを報告している(Scheme 3-1)。特に Sharpless は、炭素–ヘテロ原子結合を容易にかつ高収率で形成可能なこの反応をクリックケミストリー[4]の中心的な反応と位置づけている。



Scheme 3-1. 1,3-Dippolar cycloaddition of alkyne and azide.[2]

Table 3-1. Previous reports for the 1,3-dipolar cycloaddition of terminal alkyne and organic azide with heterogeneous catalysts.



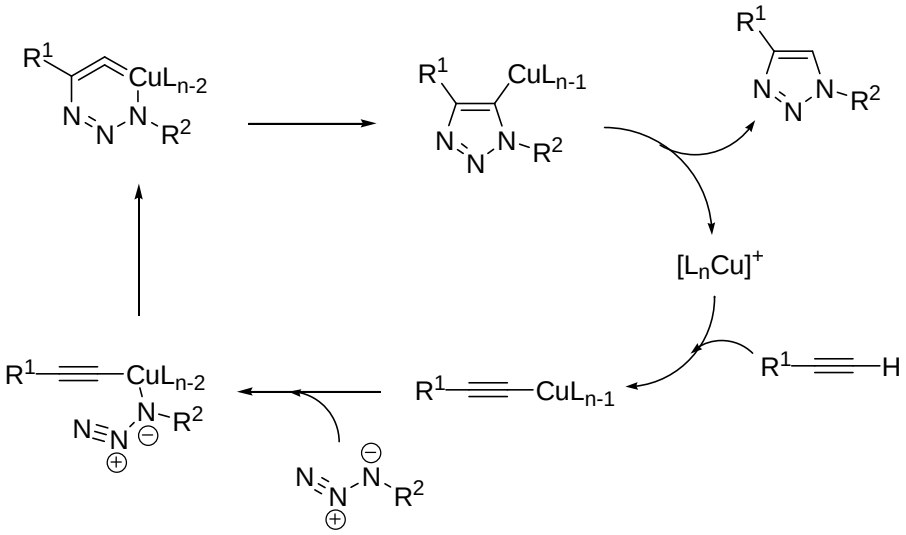
Entry	Catalyst	Azide/Alkyne/Cu	Temp [°C]	Time [h]	Yield [%]
1	Cu nanocluster	1/2/0.01	25	18	80
2	Cu^0/C + Et_3N	1/1/0.05	60	10 min	99
3	Cu^0/AlO(OH)	1.1/1/0.03	25	6	94
4	Cu(II)-ALG	1/1.1/0.21	r.t.	18	>98
5	Cu(I)-USY	1/1.2/0.1	r.t.	15	83
6	Cu(II)-HT	1/1.2/0.28	r.t.	6	86
7	$Cu(OH)_x/Al_2O_3$	1/1/0.015	60	1	99

活性種である Cu(I)種は一般的には *in situ* での Cu(II)種の還元、あるいは Cu(0)クラスターの酸化によって形成される[5]。実用的な観点から望ましい固体触媒の例としては、Cu ナノクラスター[6]、Cu^0/C + EtN_3[7]、Cu^0/AlO(OH)[8]、Cu^0/Al_2O_3[9]、Cu^{II}-ALG (ALG = alginate-based biopolymer)[10]、Cu^{II}-USY (USY = ultra stable Y-zeolite)[11]、Cu^{II}-HT (HT =

hydrotalcite)[12]、$Cu(OH)_x/Al_2O_3$[13]のようなものが報告されている(Table 3-1)。

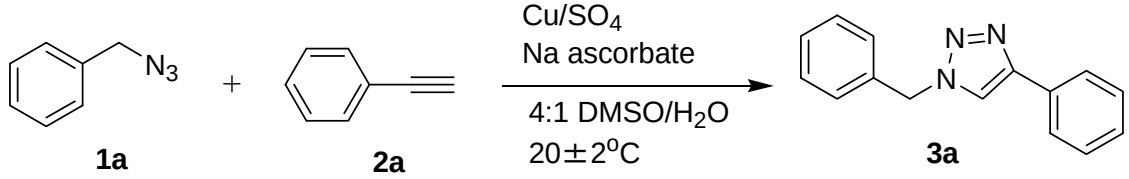
アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応の反応機構は DFT 計算や速度論の観点から説明されている。

Himo らは、DFT 計算により単核の銅(I)アセチリド種の形成が反応の活性化エネルギーの低下に寄与していることを報告した[14]。この銅(I)アセチリド種とアジドがメタラサイクルを形成して環化反応を進行する(Scheme 3-2) 。



Scheme 3-2. Proposed reaction mechanism by Himo *et al.*[14]

Rodionov らは、アスコルビン酸ナトリウムを用いて硫酸銅(II)を *in situ* で還元した Cu(I)種を触媒として、ベンジルアジド(**1a**)とエチニルベンゼン(**2a**)との 1,3-双極子付加環化反応の速度論的解析を行った(Scheme 3-3)[15]。反応速度は触媒量の二乗に比例し、銅種が過剰になると触媒量には依存しないことが明らかとなった。このことから、銅二核の活性種の存在が示唆された。触媒が過剰の条件では反応速度は **1a** および **2a** の濃度に対してそれぞれ一次であった。また、**2a** は過剰の条件では活性種への配位のためか阻害剤として作用した。



Scheme 3-3. 1,3-Dipolar cycloaddition of **1a** and **2a**.[15]

当研究室でも、二核の活性点構造を有する銅二置換ポリオキソタングステート $TBA_4[\gamma\text{-}H_2SiW_{10}O_{36}Cu_2(\mu\text{-}1,1\text{-}N_3)_2]$ (**I**, TBA = tetra-*n*-butylammonium)が、アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応に対して高い触媒活性を有することを報告している

(Scheme 3-5)[16a]。**1a** と **2a** を基質として速度論解析を行ったところ、反応速度は触媒量(銅二核)に対して一次に比例した。また、DFT 計算によって六員環の銅メタラサイクルを形成する機構を提案した(Figure 3-1)。

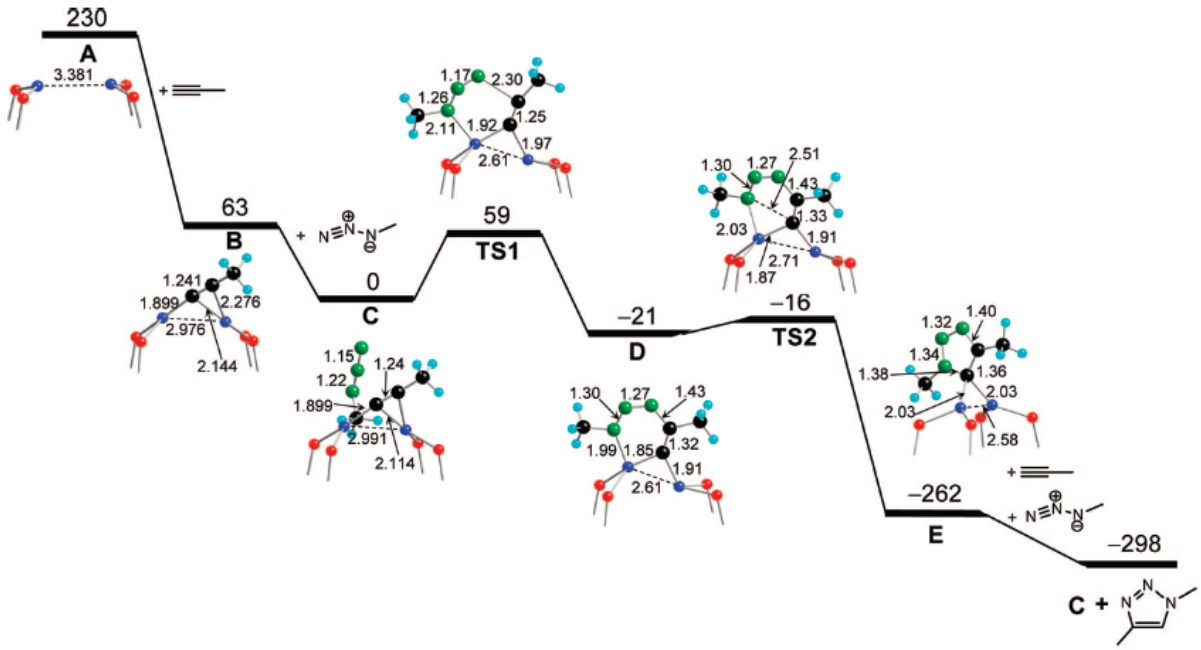


Figure 3-1. Calculated energy diagram of the 1,3-dipolar cycloaddition of mechanism of methyl azide to methyl acetylene on the reduced precatalyst **I** in the gas phase (energies and lengths in kJ mol^{-1} and Å, respectively). Blue, black, green, red, and light blue balls represent copper, carbon, nitrogen, oxygen, and hydrogen atoms, respectively. Polyoxotungstate framewoks of $[\gamma\text{-}H_xSiW_{10}O_{32}]^{x+}$ (x= 2 and 3 for **A** and the other states, respectively) are omitted for clarity.[16a]

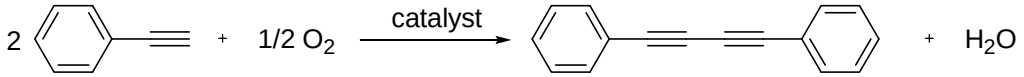
以上をまとめると、アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応は二核の銅(I)種が活性種であり、(i)触媒とアルキンとの反応による銅(I)アセチリド種の生成、(ii)もう一方の銅への配位によるアジドの活性化、(iii)銅メタラサイクルの形成、(iv)配位子交換による 1,4-二置換-1,2,3-トリアゾールの生成、という段階を経て進行すると考えられる。

3.1.2 アルキンの酸化的ホモカップリング

ジイン誘導体は天然化合物、高分子化学、超分子化学、材料化学などの分野で重要な化合物である。ジインの合成手法としてよく用いられる反応のひとつにアルキン同士のホモカップリングが挙げられる。特に酸素を酸化剤とする反応は原子効率もよく、銅塩を触媒とする例が多い。酸化的ホモカップリング反応は Glaser の報告[17]以降多くの報告がなされているが、触媒の再使用や生成物/触媒の分離という点で有利な不均一系の反応例は少ない(Table 3-2)。Entry 1 は塩基として水酸化ナトリウムを用いる他、

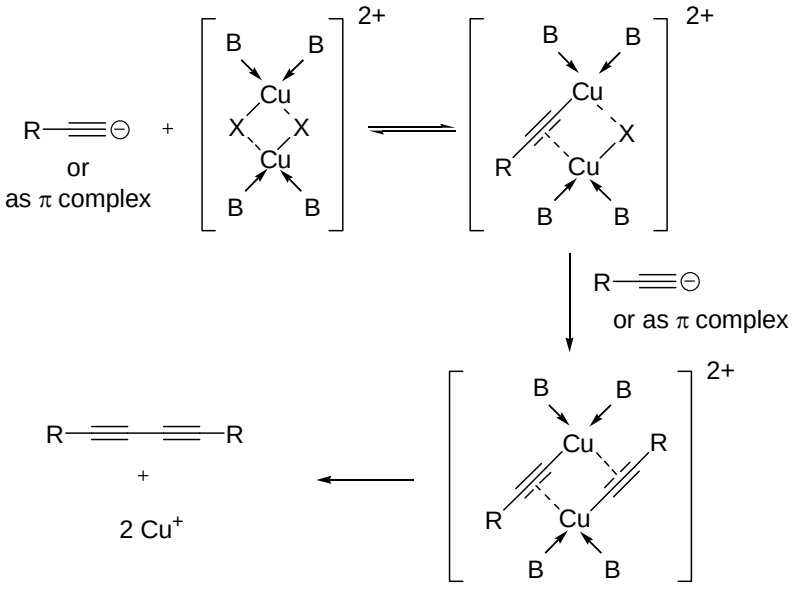
20 atm 以上の高圧の酸素条件下で反応を行う[18]。また、Entry 2 および 3 は多量の触媒(Cu: 110 mol%[19], 30 mol%[20])と塩基(Entry 2)を必要とする。

Table 3-2. Previously reports for the oxidative homocoupling reaction of terminal alkynes.



Entry	Catalyst	Base	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Yield [%]
1	Cu–Mg–Al hydrotalcite (Cu: 1.4 mol%)	NaOH	BuOH (0.1 M NaOH)	160	1	72
2	CuAl-LDH (Cu: 110 %)	TMEDA (1 equiv.)	CH_3CN	25	4	87
3	Cu-USY zeolite (Cu: 30 mol%)	-	DMF	110	15	97

アルキンの酸化的ホモカップリング反応の詳細は明らかとなっていない。初期の研究では、基質から銅が 1 電子引き抜くことによってアルキニルラジカルが生成するようなラジカル機構が提案されていた[21]。現在ではこの機構は否定され、二核の銅アセチリド種の形成を伴う反応機構が広く受け入れられている[22]。これは Bohlman によって提案された機構であり、分子間のアルキンのカップリングでは反応速度が基質濃度の二次に比例するのに対し、分子内のアルキンのカップリング反応では反応速度が基質濃度の一次に比例することから、2 つの銅アセチリド種からジインが生成するとしている(Scheme 3-4) [23a]。

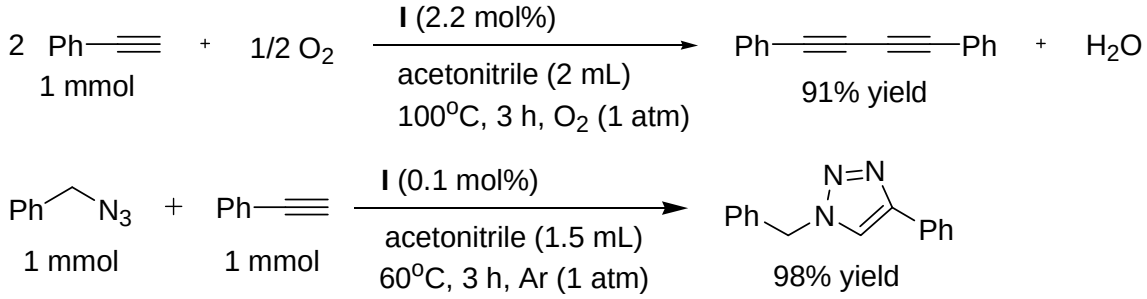


Scheme 3-4. A possible reaction mechanism for the oxidative homocoupling of alkynes. The formation of dimeric copper acetylides proposed by Bohlmann and co-workers.[23a] B = N ligand, for example, pyridine; X = Cl^-, OAc^-.

3.2 戦略

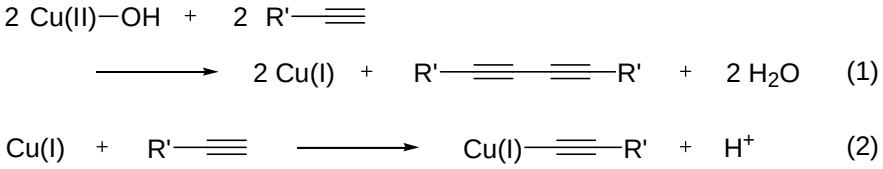
3.2.1 $Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒による末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応および末端アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応

二核の活性点構造を有する銅二置換ポリオキソタングステート $TBA_4[\gamma\text{-}H_2SiW_{10}O_{36}Cu_2(\mu\text{-}1,1\text{-}N_3)_2]$ (**I**, TBA = tetra-*n*-butylammonium)は、種々の末端ルキンの酸化的ホモカップリング反応に対して高い触媒活性を示す[24]。また、前述のようにこの銅二核の活性点構造はアルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応に対しても有効に機能する(Scheme 3-5)[16]。銅二核と末端アルキン類との反応によって形成される銅アセチリド種が活性種であり、触媒サイクルの鍵となる反応である。



Scheme 3-5. I-catalyzed oxidative homocoupling and 1,3-dipolar cycloaddition.[16,24]

チタニア担持銅水酸化物触媒($Cu(OH)_x/TiO_2$)も同様に、末端アルキンと反応して銅アセチリドを形成する特長を有する[Eq. (1)(2)]。本研究では、この特長により $Cu(OH)_x/TiO_2$ がアルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応およびアルキンの酸化的ホモカップリング反応に対する触媒作用を示すことを期待し、高効率な固体触媒系の反応を実現することを目指す。

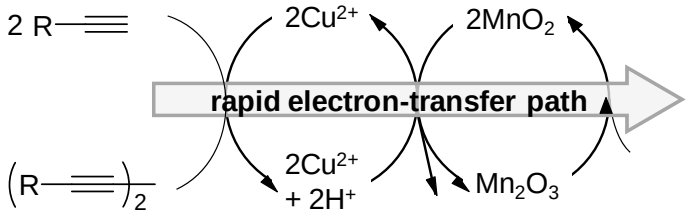


3.2.2 $Cu(OH)_x$/OMS-2 触媒による末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応

$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒は末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応に対する優れた固体触媒として機能したが、触媒の失活および再使用の困難性という問題があった（詳細は結果と考察の項）。また、反応機構の検討からこれは銅種の再酸化反応が遅いことが原因であることが推測された。この問題を解決するために Cu(I)種の再酸化速度を大きくすることを考えた。そこで、担体を単なる銅種の下地としてだけでなく、

Cu(I)種からの電子受容担体として用いることで先述した失活の問題の解決を試みた。

本研究ではマンガン酸化物に着目した。MnO_2/Mn_2O_3 の酸化還元電位が 1.04 V（vs. SHE）で、Cu_{2+}/Cu^+（e.g., 0.67 V for CuO/Cu_2O, 0.75 V for $Cu(OH)_2/Cu(OH)$）と O_2/H_2O(1.23 V)との間に位置することから、ポテンシャルとしてマンガン酸化物は銅と酸素との電子移動中間体として機能することが期待できる。特に 2×2 のトンネル型構造を有するマンガン酸化物である OMS-2 は高比表面積を有する(ca. 100 m g^{-1})こと、酸素還元反応に高い活性を示すこと、という理由から電子受容担体として利用可能であると考えた。すなわち、OMS-2 が Cu(I)種からの電子受容担体として働き、Cu(I)種の再酸化を促進することで、高活性かつ再使用性に優れた固体触媒の開発につながる(Scheme 3-6)。



Scheme 3-6. Possible reaction path for the $Cu(OH)_x$/OMS-2-catalyzed alkyne homocoupling via coupled electron-transfer reactions.

3.3 実験項

3.3.1 触媒調製

担持水酸化物触媒は全て第 1 章の記述に倣って調製した。

$CuCl_2/Al_2O_3$ の調製：塩化銅のアセトン溶液(31.7 mM, 5 mL)に 550°C で 3 時間焼成した TiO_2 (アナターゼ型、ST-01、BET 表面積 316 m^2 g^{-1}) 1.0 g を加えて室温で激しく撹拌した。3 時間後にエバポレーションによってアセトンを除去し、$CuCl_2/Al_2O_3$ を得た(1.0 g, Cu: 1.0 wt%)。

3.3.2 アルキンとアジドの 1,3-双極子付加環化反応

シュレンク管に所定量の触媒・溶媒・アルキンを入れ、アルゴン雰囲気下で所定時間アルキン前処理を行った後に、アジドを添加し反応を開始した。生成物の同定・定量は GC-MS および GC を用いて行った。また、単離収率を求める際には触媒・溶媒をろ過・エバポレーションによって順次除去した後に、^{1}H NMR にて生成物の確認を行った。

3.3.3 アルキンの酸化的ホモカップリング反応

スクリューキャップ付試験管に所定量の触媒・溶媒・アルキンを加え、酸素雰囲気下で反応を行った。生成物の同定・定量は GC-MS および GC を用いて行った。

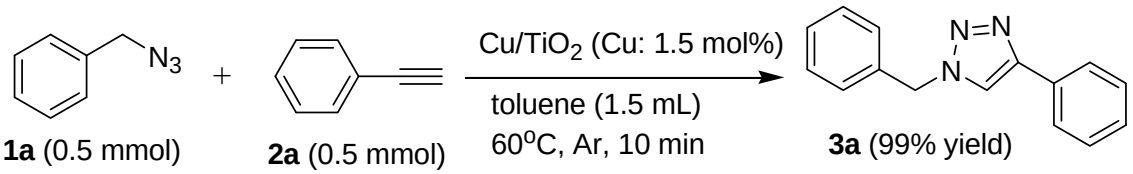
3.4 結果と考察

$Cu(OH)_x/TiO_2$ によるアルキンとアジドの 1,3-双極子付加環化反応(3.4.1–3.4.6)

3.4.1 1-ベンジル-4-フェニル-1*H*-1,2,3-トリアゾール

銅水酸化物担持チタニアを触媒として用いることで、ベンジルアジド(**1a**)とエチニルベンゼン(**2a**)との反応により 1-ベンジル-4-フェニル-1*H*-1,2,3-トリアゾール(**3a**)が効率よく得られた(Scheme 3-7)。このとき 1,4-ジフェニル-1,3-ブタジイン(**4a**)が副生成物としてわずかに(収率 1%)生成した。

トリアゾール **3a** には 1,4-置換体と 1,5-置換体の 2 つの構造異性体が考えられるが、以下の実験事実から 1,4-置換体のみが生成していることが明らかとなった。



Scheme 3-7. $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of **1a** and **2a**.

^{1}H NMR

3a の ^{1}H NMR スペクトルを Figure 3-3 (a)に示す。(a)とメチレン基のプロトンを二重照射したスペクトルとの差をとると、Figure 3-3 (b)に示すように核オーバーハウザー効果を示すプロトンの存在が明らかとなった。このことから得られた化合物は 1,4-置換体であることが示唆された。

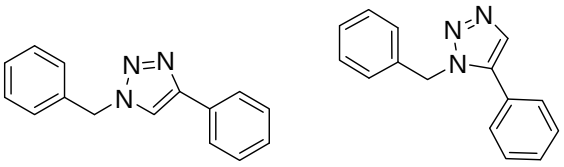


Figure 3-2. 1,4- and 1,5-Redioisomer of **3a**.

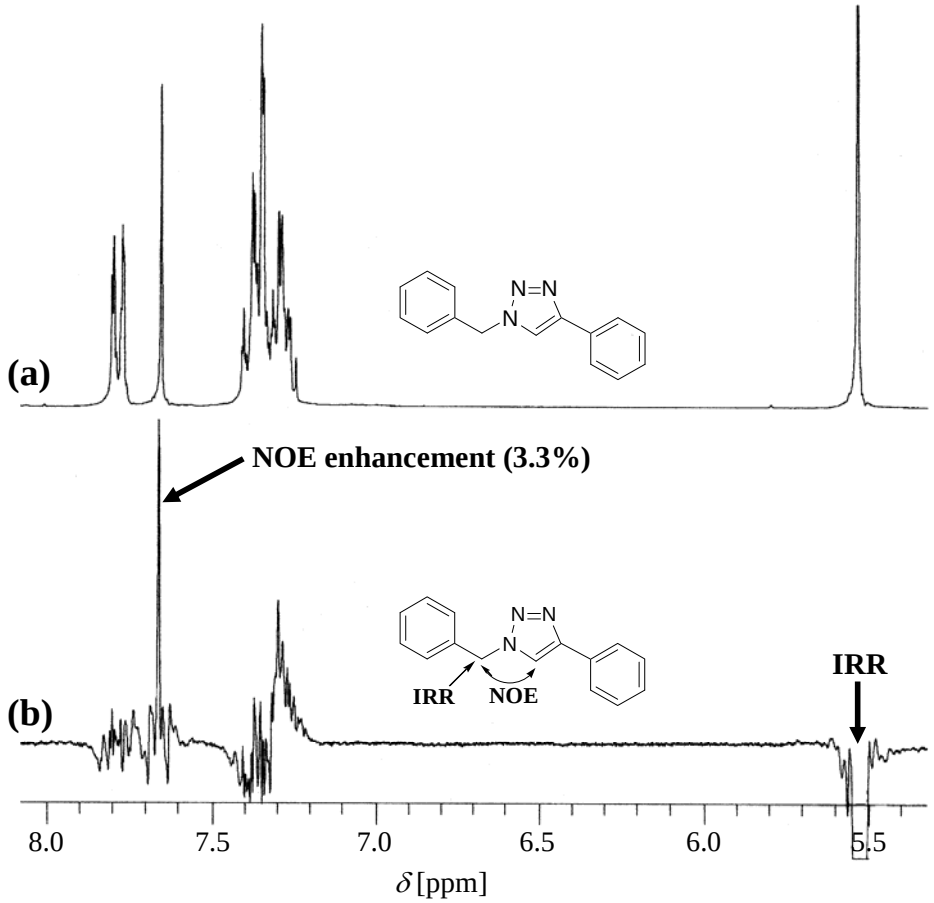


Figure 3-3. (a) ^{1}H NMR and (b) difference NOE spectra of **3a** obtained by the reaction of **1a** and **2a**.

単結晶 X 線構造解析

単結晶 X 線構造解析により、反応で得られた化合物が 1,4-置換体であることが示唆された(Figure 3-4)。

3.4.2 種々の触媒の活性比較

反応に用いた種々の銅触媒のうち $Cu(OH)_x/TiO_2$ が最も高い活性を示し 10 分という短時間のうちに反応が完了した(Table 3-3 Entry 1)。担体を Al_2O_3 へと変えた触媒ではやや活性が劣り反応終了までに 60 分を要した(Entry 2, 3)。これは担持された Cu(II)種から活性種である Cu(I)種が生成する速度の差異であると考えられる。また、担体をシリカへと変えた触媒では反応はほとんど進行しなかった(Entry 4)。担体の効果についての詳細は後述する。塩化銅(II)担持触媒では担体が TiO_2、Al_2O_3 に関わらず反応は進行せず、塩基処理が触媒活性に対して重要な役割を担っていることが確認された(Entry 6–8)。

触媒の前駆体である塩化銅(II) (Entry 9)や担体のみ(Entry 20, 21)、あるいは触媒なし(Entry 22)の条件では反応は進行しなかった。硫酸銅(II)･五水和物(Entry 10)はアスコルビン酸などの還元剤存在下において 1,3-双極子付加環化反応に対して活性を有する[2]が、添加剤を用いない本反応条件では反応はほとんど進行しなかった。その他の銅錯体(Entry 11–14)や不溶性の酸化銅(Entry 15–16)、水酸化銅(Entry 17–19)を用いた場合にも活性は総じて低調であった。

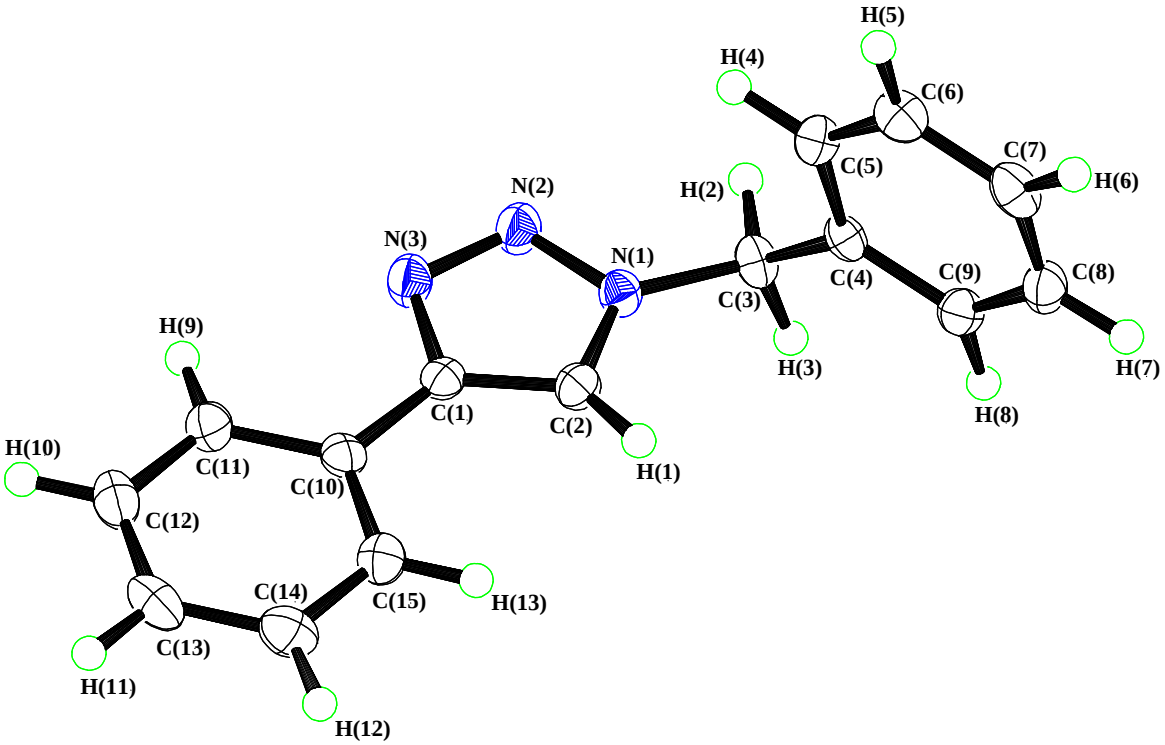
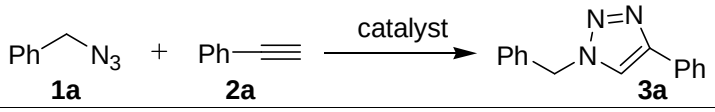


Figure 3-4. The X-ray crystallographic analysis of **3a** (ORTEP drawing).

Table 3-3. 1,3-Dipolar cycloaddition of **1a** and **2a** with various copper catalyst.[a]



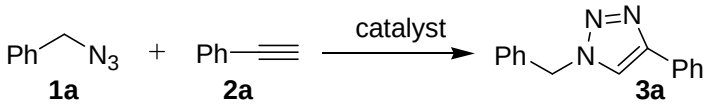
Entry	Catalyst	Time [min]	Yield [%][b]
1	$Cu(OH)_x/TiO_2$	10	99
2	$Cu(OH)_x/Al_2O_3$	10	28
3	$Cu(OH)_x/Al_2O_3$	60	>99
4	$Cu(OH)_x/SiO_2$	60	nd
5	$CuCl_2/TiO_2$	60	nd
6	$CuCl_2/TiO_2$ treated with 0.01 M aq. NaOH	10	99
7	$CuCl_2/Al_2O_3$	60	nd
8	$CuCl_2/Al_2O_3$ treated with 0.01 M aq. NaOH	60	99
9	$CuCl_2$	60	nd
10	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	60	1
11	$Cu(OTf)_2$	60	nd
12	CuCl	60	2
13	$[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$	60	1
14	$[Cu(I)(C\equiv CPh)]_n$	60	nd
15	CuO	60	nd
16	Cu_2O	60	nd
17	$Cu(OH)_2$	60	nd
18[c]	$Cu(OH)_2 + TiO_2$	60	4
19[c]	$Cu(OH)_2 + Al_2O_3$	60	5
20[d]	TiO_2	60	nd
21[d]	Al_2O_3	60	nd
22	None	60	nd

[a] Reaction conditions: Catalyst (Cu: 1.5 mol%), **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.5 mmol), toluene (1.5 mL), 60°C, under Ar atmosphere. All reactions were carried out by pretreating catalysts with **2a** at 60°C for 30 min. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%). [c] A mixture of $Cu(OH)_2$ (Cu: 1.5 mol%) and support (50 mg). [d] 50 mg.

3.4.3 溶媒効果の検討およびリーチングテスト

1a と **2a** を基質として、1,3-双極子付加環化反応に対する溶媒効果について検討を行った(Table 3-4)。トルエンや *p*-キシレンあるいはメシチレンといった無極性溶媒(Entry 1–3)が本反応に対して良い結果を与え、トリアゾール **3a** が高収率で得られた。また、ハロゲン系溶媒およびアセトニトリルも概ね良好な結果を得た(Entry 4–6)。一方で、非プロトン性極性溶媒(Entry 7, 8)やプロトン性溶媒(Entry 9, 10)は、活性種への強い配位能により反応が阻害されていることが示唆された。

Table 3-4. Effect of solvents on the $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of **1a** and **2a**.[a]



Entry	Solvent	Yield [%][b]
1	toluene	99
2	*p*-xylene	99
3	mesitylene	99
4	1,2-dichloroethane	99
5	chloroform	80
6	acetonitrile	96
7	DMSO	12
8	DMF	3
9	2-propanol	1
10	water	nd

[a] Reaction conditions: Catalyst (Cu: 1.5 mol%), **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.5 mmol), toluene (1.5 mL), 60°C, 10 min, under Ar atmosphere. All reactions were carried out by pretreating catalysts with **2a** at 60°C for 30 min. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%).

これらの溶媒のうちトルエンとアセトニトリルについて反応の経時変化をとった(Figure 3-5)。

トルエン溶液中で **1a** と **2a** の反応行い、**3a** の収率がおよそ 50%の時点でメンブレンろ過により $Cu(OH)_x/TiO_2$ を除去した。その後にろ液の加熱を続けたところ、反応は停止し **3a** の収率に増加は見られなかった。この結果は本触媒活性が固体の $Cu(OH)_x/TiO_2$ に由来するものであることを示唆している。また、反応終了後のト

ルエン溶液からろ過によって $Cu(OH)_x/TiO_2$ を除去しさらにエバポレーションによってトルエンを除去した。残留成分を濃塩酸に溶解させて、この溶液の ICP 測定を行い銅元素の定量を行った。銅が検出されなかった(検出限界以下であった)ことから、反応中に担持された銅種の溶出がないことが示された。以上の結果から、トルエン溶媒中での触媒活性は担持された銅水酸化物種に由来するものであり、また、反応溶液中への銅種の溶出もないことから本反応系は真に不均一系であるといえる。

一方で、アセトニトリル溶液中の反応では同様に触媒を除去した後も徐々に **3a** の収率が増加し、活性種の溶出が示唆された。実際に反応液の ICP 測定を行うと、加えた触媒量のおよそ 10%の銅種が反応溶液中へと溶出していたことが明らかとなった。

したがって、以降の反応は全て溶媒にトルエンを用いて行った。

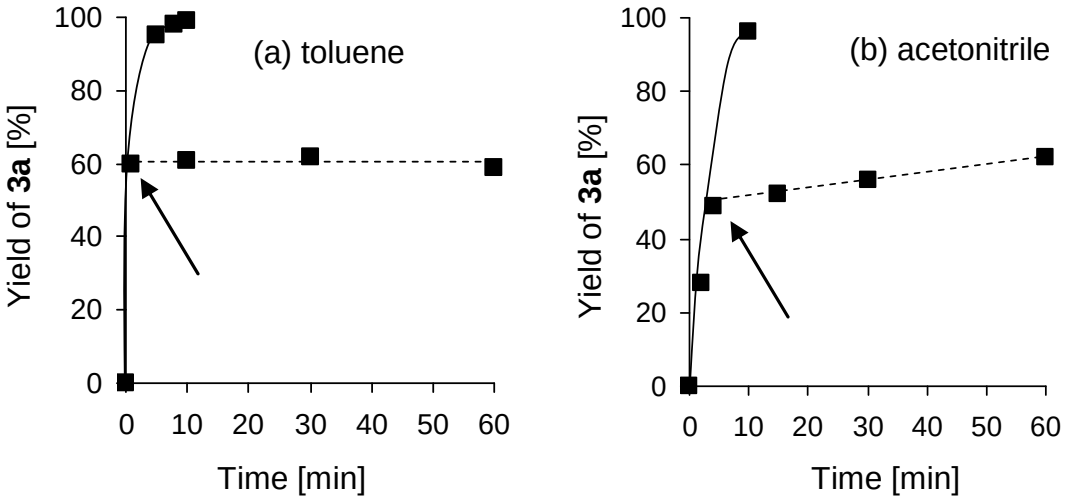


Figure 3-5. Effect of removal of $Cu(OH)_x/TiO_2$ on the 1,3-dipolar cycloaddition of **1a** to **2a** in (a) toluene and (b) acetonitrile. Reaction conditions: $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 1.5 mol%), **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.5 mmol), toluene (1.5 mL), 60°C, under Ar atmosphere. The reactions were carried out by pretreating the catalyst with **2a** at 60°C for 30 min. The arrows indicate the removal of $Cu(OH)_x/TiO_2$ by hot filtration.

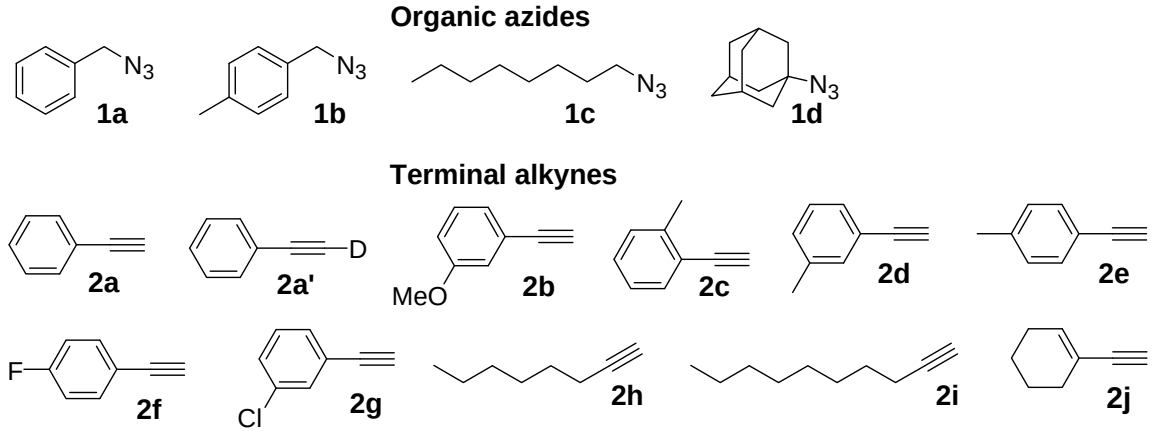
3.4.4 触媒の再使用

反応終了後の溶液をメンブレンフィルターによりろ過を行うことで容易に触媒を回収することができた。ろ紙上でトルエンにより洗浄を行い、回収した触媒を用いて同様の条件で反応を行うと、少なくとも３回は生成物収率の低下なしに再使用可能であった(Table 3-5 Entry 1–4)。

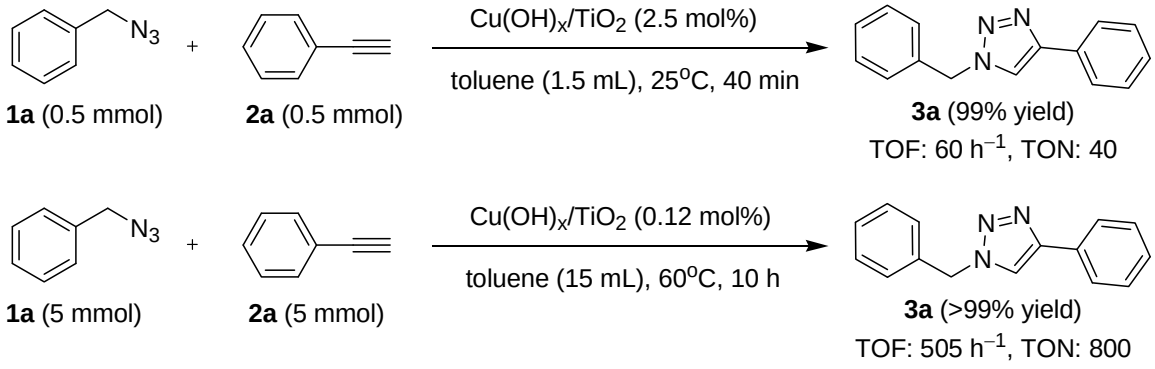
3.4.5 基質適用性の検討

Table 3-5 に示すように、様々な末端アルキンとアジドの組み合わせにおいて高収率で目的とするトリアゾール類(1,4-置換体)が得られた。

アジドは芳香族(**1a** および **1b**)、脂肪族(**1c** および **1d**)ともに高い収率でトリアゾール類を与えた。芳香族アルキン類(**2a**–**2g**)では、置換基の電子供与性･電子求引性、あるいは置換基の位置(**2c**–**2e**)に関わらず反応が速やかに進行した。また、二重結合を有するアルキンとの反応では、その二重結合を保持したまま対応するトリアゾールが得られた(Entry 14)。一般的には反応が進行しにくい脂肪族アジドと脂肪族アルキンとの反応でも高収率で目的のトリアゾール類が得られた(Entry 19)。

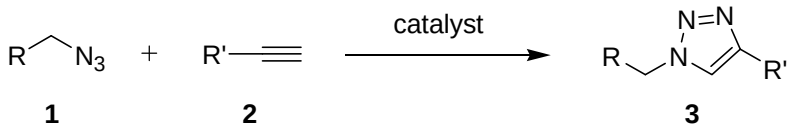


$Cu(OH)_x/TiO_2$ は室温でも高い触媒活性を示し、反応初速度から求めた TOF は 60 h^{-1} であった(Scheme 3-8)。また、ラージスケールの反応でも目的とするトリアゾールが高収率で得られた(Scheme 3-8)。このとき反応初速度から求めた TOF および TON はそれぞれ 505 h^{-1}、800 であった。これらは固体触媒の報告例である Cu ナノクラスター(4.4 h^{-1}, 80)[3]、Cu/C + EtN_3 (120 h^{-1}, 20)[4]、Cu/AlO(OH) (6.3 h^{-1}, 19)[5]、Cu^0/Al_2O_3 (3.7 h^{-1}, 11)[6]、Cu^{II}-ALG (0.3 h^{-1}, 5)[7]、Cu^{I}-USY (1.7 h^{-1}, 9)[8,9]、Cu^{II}-HT (2.7 h^{-1}, 16)[10]、$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ (144 h^{-1}, 667)[11]と比較して最も大きな値だった。



Scheme 3-8. TOF and TON based on the initial rate of $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of **1a** and **2a**.

Table 3-5. Scope of the $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition.[a]



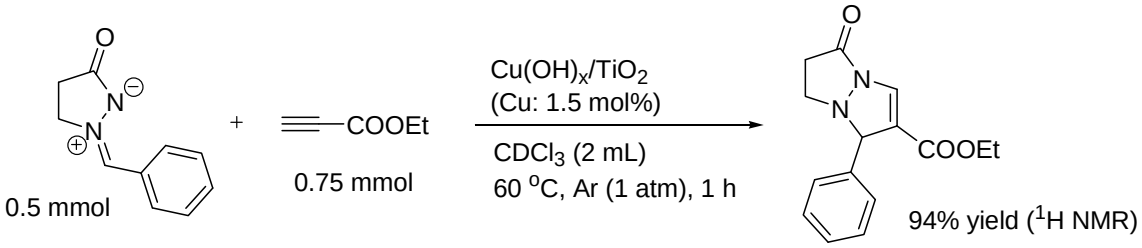
1 **2** **3**

Entry	Azide	Alkyne	Triazole	Time [min]	Isolated yield [%]
1	**1a**	**2a**	**3a**	5	89(99[b])
2[c]	**1a**	**2a**	**3a**	5	99[b]
3[c]	**1a**	**2a**	**3a**	5	99[b]
4[c]	**1a**	**2a**	**3a**	5	99[b]
5	**1a**	**2a'**	**3a**	5	95[d]
6	**1a**	**2b**	**3b**	5	91
7	**1a**	**2c**	**3c**	5	98
8	**1a**	**2d**	**3d**	5	97
9	**1a**	**2e**	**3e**	5	89
10	**1a**	**2f**	**3f**	5	91
11	**1a**	**2g**	**3g**	5	95
12	**1a**	**2h**	**3h**	10	78
13	**1a**	**2i**	**3i**	10	96
14	**1a**	**2j**	**3j**	10	91
15	**1b**	**2a**	**3k**	5	92
16	**1b**	**2e**	**3l**	5	95
17	**1c**	**2a**	**3m**	5	92
18	**1c**	**2g**	**3n**	5	88
19	**1c**	**2h**	**3o**	30	98
20	**1d**	**2a**	**3p**	80	98

[a] Reaction conditions: $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 2.5 mol%), azide (0.5 mmol), alkyne (0.5 mmol), toluene (1.5 mL), 60°C, under Ar atmosphere. All reactions were carried out by pretreating $Cu(OH)_x/TiO_2$ with the respective alkyne at 60°C for 30 min. [b] GC yield. [c] Reuse experiments; 1st reuse (entry 2), 2nd reuse (entry 3), and 3rd reuse (entry 4). [d] The deuterium content at the 5-position was 27%.

また、基質としてアジドの代わりにアゾメチンイミンを用いて反応を行った。銅触媒を用いてアゾメチンイミンとアルキンの 1,3-双極子付加環化反応を行った例があり、この反応も銅(I)アセチリド種が活性種であるとされていることから、$Cu(OH)_x/TiO_2$ が触媒活性を有することが期待された[25]。

基質として 1-ベンジリデン-3-オキソピラゾリジン-1-イウム-2-イドとプロピオール酸エチルを用いて反応を行うと、反応は速やかに進行し高収率で環化化合物が得られた(Scheme 3-9)。しかし。反応途中で触媒をろ過によって除去した後も反応は進行し、活性種の溶出が示唆された(Figure 3-6)。溶媒を変えて反応を行ったものの $Cu(OH)_x/TiO_2$ が固体触媒として機能することはなかった。



Scheme 3-9. 1,3-Dipolar cycloaddition of 1-benzylidene-3-oxopyrazolidine-1-ium-2-ide and ethyl propiolate.

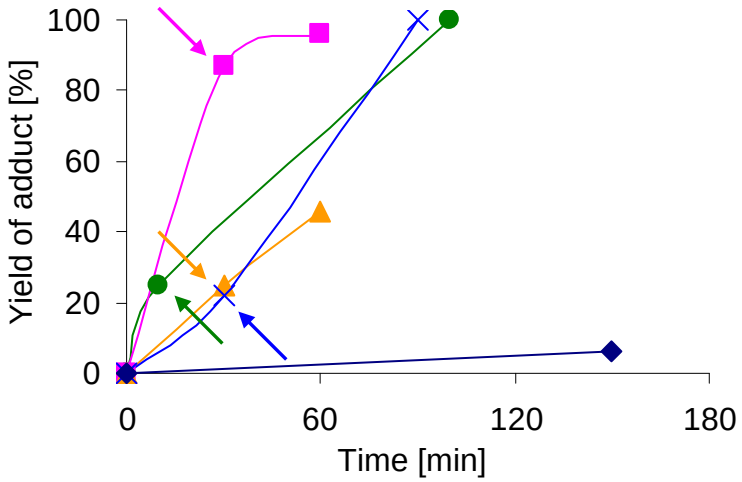


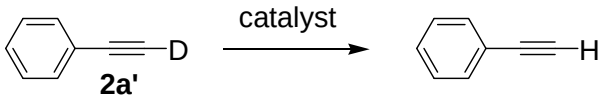
Figure 3-6. Effect of removal of $Cu(OH)_x/TiO_2$ on the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethineimine and alkyne. Reaction conditions: $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 1.5 mol%), 1-benzylidene-3-oxopyrazolidine-1-ium-2-ide (0.5 mmol), ethyl propilate (0.55 or 0.75 mmol), solvent (2 mL), 60°C, under Ar atmosphere. The arrows indicate the removal of $Cu(OH)_x/TiO_2$ by hot filtration. The square (■), circle (●), triangle (▲) and cross (×) symbols indicate the results in acetonitrile-d_3, chloroform-d, methanol-d_4, and toluene-d_8. The diamond (◆) symbol indicates the result without $Cu(OH)_x/TiO_2$ in chloroform-d. Yields were determined by ^{1}H NMR.

3.4.6 反応機構の検討

$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒存在下で、内部アルキンであるジフェニルアセチレンあるいは 2-オクチンと **1a** との 1,3-双極子付加環化反応を行ったところ、反応は全く進行しなかった。本触媒反応系では、末端アルキンからのプロトン抽出により形成される銅アセチリド種の生成が重要であると考えられる。

この末端水素の抽出能について[D_1]エチニルベンゼン(**2a'**)を用いて種々の銅触媒の比較を行った(Table 3-7)。$Cu(OH)_x/TiO_2$ 存在下では 20°C で 5 時間の反応の後に末端の重水素の割合は 98%から 57%へと低下した(Entry 1)。$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ の場合も同様に 98%から 51%へと低下した(Entry 2)。一方で、$Cu(OH)_x/SiO_2$ や担持塩化銅触媒、担体のみ、あるいは触媒なしの条件では水素/重水素の交換はほとんど起こらずに **2a'** が保持されたままだった(Entry 3–9)。

Table 3-7. The H/D exchange reaction of **2a'**.[a]



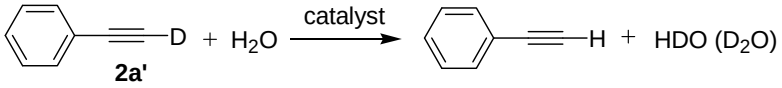
2a'

Entry	Catalyst	Deuterium content [%][b]
1	$Cu(OH)_x/TiO_2$	57
2	$Cu(OH)_x/Al_2O_3$	51
3	$Cu(OH)_x/SiO_2$	98
4	$CuCl_2/TiO_2$	97
5	$CuCl_2/Al_2O_3$	97
6	TiO_2	95
7	Al_2O_3	97
8	SiO_2	98
9	none	97

[a] Reaction conditions: Catalyst (Cu: 2.5 mol%), **2a'** (0.48 mmol, deuterium content at the terminal position: 98%), $CDCl_3$ (1.5 mL), 20°C, 5 h, under Ar atmosphere. [b] Deuterium content at the terminal position of **2a'** was determined by ^1H NMR.

また、$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒存在下で 0.48 mmol の **2a'** と水を反応させると水素/重水素の交換が起こり、20°C で 30 分間の反応の後に ^2H NMR 測定によって 0.21 mmol の **2a'** と 0.23 mmol の重水(HDO および D_2O, HDO 換算)を得た(Table 3-8, Figure 3-7)。一方、$CuCl_2/TiO_2$ あるいは担体の TiO_2 のみの条件では水素/重水素の交換は起こらなかった。

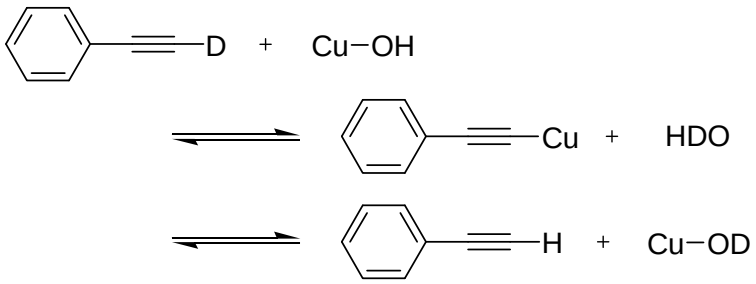
Table 3-8. The H/D exchange reaction of **2a'** and water.[a]



Entry	Catalyst	Deuterium oxides [mmol][b]
1	$Cu(OH)_x/TiO_2$	0.23
2	$CuCl_2/TiO_2$	nd
3	TiO_2	nd

[a] Reaction conditions: Catalyst (Cu: 2.5 mol%), **2a'** (0.48 mmol, deuterium content at the terminal position: 98%), water (0.1 mL), [D_6]benzebe (10 μL, internal standard), THF (1.5 mL), 20°C, 30 min, under Ar atmosphere. [b] Deuterium oxides (HDO and D_2O, calculated as HDO) were determined by ^2H NMR.

したがって、TiO_2 あるいは Al_2O_3 上へと担持された銅水酸化物種は Scheme 3-10 のように、アルキンの末端水素を抽出して銅アセチリド種を形成する役割を果たしていることが示唆された。また、担体が SiO_2 の場合に銅水酸化物種が水素を抽出することができないのは、担体の酸性質が同様に酸性質であるアルキンの末端水素の抽出を阻害するためであると考えられる。よって水素/重水素の交換が起こらずに、1,3-双極子付加環化反応に対する触媒活性も有しない。



Scheme 3-10. H/D exchange reaction with supported copper hydroxide.

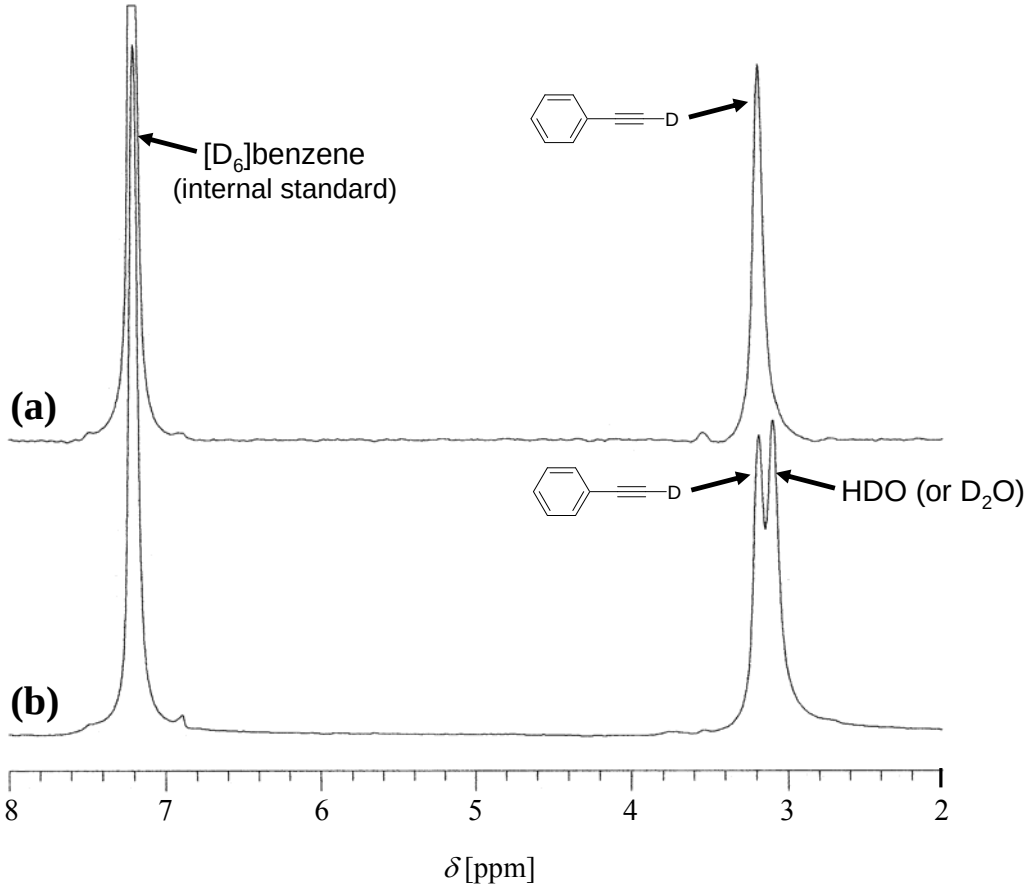
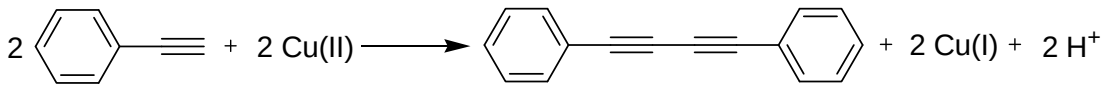


Figure 3-7. ^{2}H NMR spectra of a chloroform/THF (1/1 v/v) solution of **2a'** (a) before and (b) after the treatment with $Cu(OH)_x/TiO_2$. A chloroform solution of **2a'** (0.32 M, 1.5 mL) was treated with $Cu(OH)_x/TiO_2$ (2.5 mol%) at 20°C for 5 h. After the treatment, THF (1.5 mL), water (0.1 mL), and [D_6]benzene (10 μL, internal standard) were added to the reaction mixture and stirred at 20°C for 30 min. Then, the catalyst was removed by filtration and the spectrum of the filtrate was measured. The solution contained 0.48 mmol of **2a'** before the treatment (spectrum (a)). After the treatment with $Cu(OH)_x/TiO_2$, the solution contained 0.21 mmol of **2a'** and 0.23 mmol of deuterium oxides (calculated as HDO, spectrum (b))

アルゴン雰囲気下で担持銅水酸化物と **2a** の反応を行うと、担持された Cu(II)水酸化物を量論酸化剤として **2a** のホモカップリング反応が進行し、1,4-ジフェニル-1,3-ブタジインが得られた(Scheme 3-11)。



Scheme 3-11. Stoichiometric reaction of **2a** and supported copper hydroxide.

$Cu(OH)_x/TiO_2$ と **2a** との反応では 20 分以内にほぼ全ての Cu(II)種が Cu(I)種へと還元され、Cu(II)の還元速度(**2a** の消費速度)は 16.1±1.6 mM h^{-1} であった(Figure 3-8)。一方 $Cu(OH)_x/Al_2O_3$ では、Cu(II)の還元速度は TiO_2 担体の場合のおよそ 1/20 となった(0.684±0.075 mM h^{-1})。Scheme 3-11 の反応は、(i) Scheme 3-7 にある銅アセチリド種の生成、(ii) 2 つの銅アセチリド種からの還元的脱離によるジインの生成という 2 段階の反応で進行していると考えられる。Table 3-7 でも示したように、$Cu(OH)_x/TiO_2$ と $Cu(OH)_x/Al_2O_3$ との間に水素/重水素交換能の差異は認められない。したがって、2 段階目の反応速度の差が直接 Cu(I)種生成能の差異となって現れている。Scheme 3-4 で示したように、ホモカップリング反応の反応機構では二核の活性点構造が受け入れられている。一方で EXAFS の測定から、$Cu(OH)_x/Al_2O_3$ の担持された銅水酸化物種は比較的単核に近い状態で担持されていることが示唆されている。$Cu(OH)_x/TiO_2$ の構造に関する知見は得られていないが、以上の結果から適当な多核構造を有していることが推定される。

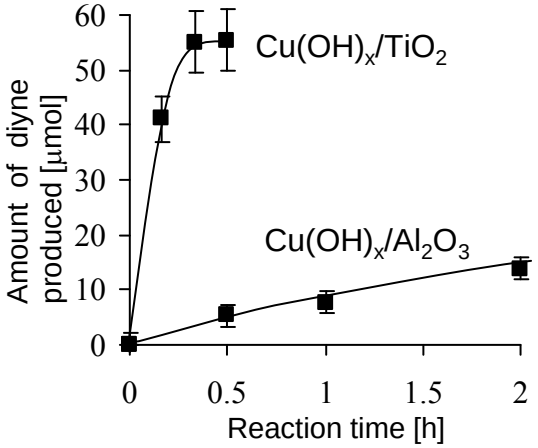


Figure 3-8. Homocoupling reaction of ethynylbenzene with supported copper hydroxide. Reaction conditions: Cu: 100 μmol, ethynylbenzene (5 mmol), toluene (15 mL), 60°C, under Ar atmosphere.

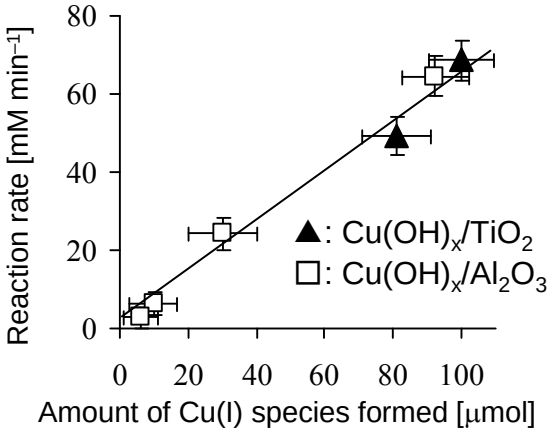


Figure 3-9. Relationship between the *catalytic* reaction rate of the 1,3-dipolar cycloaddition of **1a** to **2a** and the amount of Cu(I) species formed in the supported copper hydroxide catalysts. The amount of Cu(I) species was estimated by the amount of diyne production and was controlled by changing the length of the alkyne pretreatment. Reaction conditions: Catalyst ($Cu(OH)_x/TiO_2$ or $Cu(OH)_x/Al_2O_3$, Cu: 100 μmol), **1a** (5 mmol), **2a** (5 mmol), toluene (15 mL), 60°C, under Ar atmosphere.

次に、Cu(I)種の生成量をコントロールして反応を行った。Cu(I)種の生成量はアルキン前処理の時間を変えることでコントロールできる。1,3-双極子付加環化反応開始時の Cu(I)種の生成量とその初速度との間には一次の相関があり、反応速度は

担体に関わらず前処理中に生成する Cu(I)種の量に依存することが明らかとなった (Figure 3-9)。

前処理中に Cu(I)種が生成することは触媒の UV/vis スペクトルの測定からも示唆された。アルキン前処理を行った触媒をグローブボックス中でろ過によって回収した。トルエン洗浄後に真空乾燥を行い、可能な限り素早く固体 UV/vis 測定を行った(Figure 3-10)。アルキン前処理の前後で Cu(II)種の d–d 遷移に帰属される 730 nm の吸収バンドが消失した。Cu(II)種の減少は本反応系では Cu(I)種の生成と等価であると考えられる。また、400 nm に現れた吸収バンドはアセチリドの形成に由来するピークであると思われる[26]。このピークは、回収した触媒を **1a** と反応させることによって消失し、**3a** の生成(0.0027 mmol, GC)が確認された。したがって、Cu(I)アセチリド種とアジド類の反応によりトリアゾール類が生成することが明らかとなった。

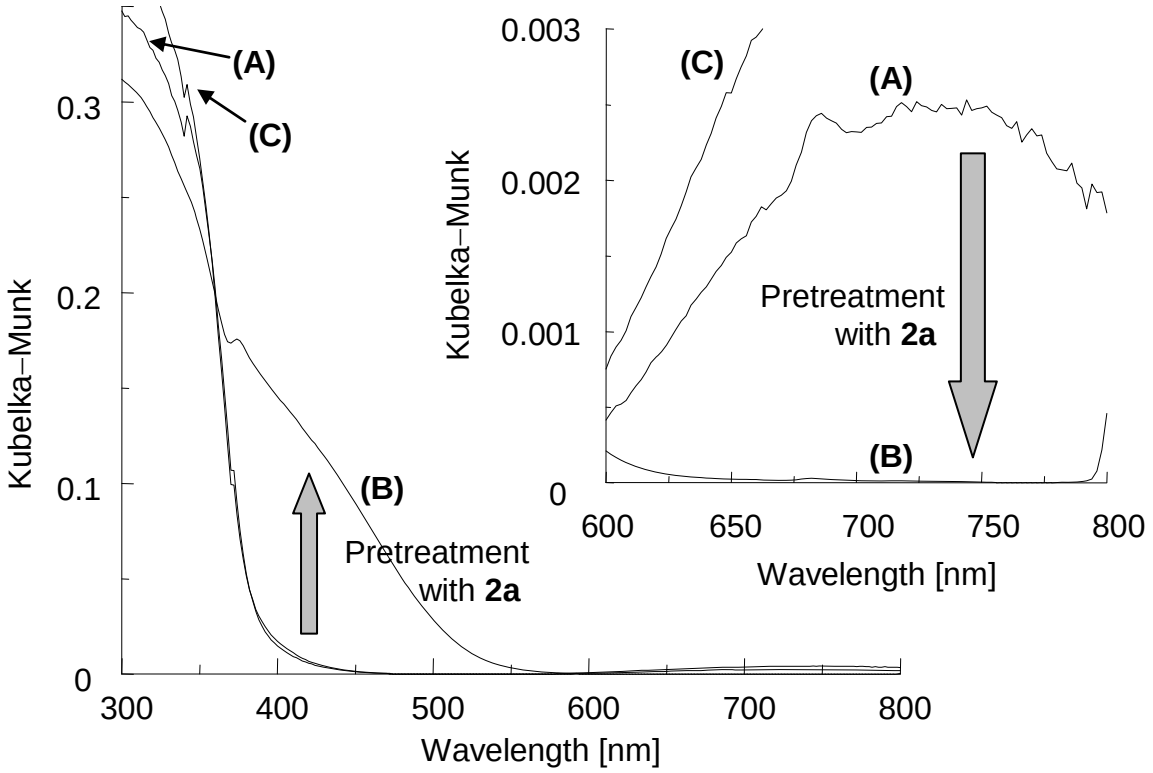
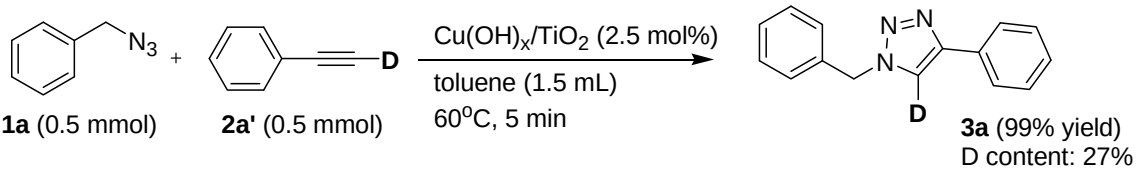


Figure 3-10. The UV-vis spectra of the fresh $Cu(OH)_x/TiO_2$ catalyst (spectrum **A**), the catalyst recovered after the pretreatment with **2a** (spectrum **B**), and the catalyst recovered after the reaction with **1a** (spectrum **C**). Pretreatment conditions: $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 2.5 mol%), **2a** (1.0 mmol), toluene (3 mL), 60°C, 1 h, under Ar atmosphere. Reaction conditions: Pretreated $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 0.025 mmol), **1a** (1.0 mmol), toluene (3 mL), 60°C, 15 min, under Ar atmosphere.

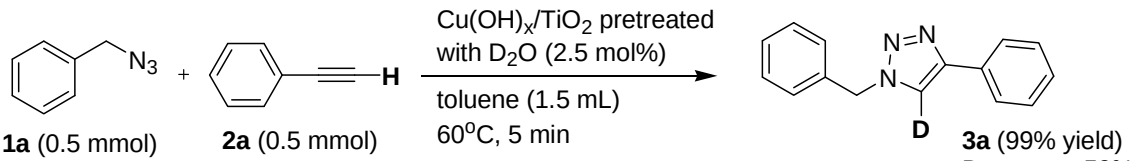
トリアゾール類の 5 位の水素原子の由来を明らかとするために、重水素処理した $Cu(OH)_x/Al_2O_3$ および重水素でラベルした基質(**2a'**)を用いて Scheme 3-12–3-14 のような反応を行った。これらの結果から、トリアゾール類の水素源は主に水あるいはプロトンであることが示唆された。

触媒の重水処理は以下の操作をアルゴン雰囲気下で 3 度繰り返すことによって行った。(i)炭酸ナトリウム重水溶液(0.1 mM, 10 mL)に $Cu(OH)_x/TiO_2$ 0.5 g を加えて室温で激しく撹拌した。(ii)24 時間後にろ過によって触媒を回収し、重水(10 mL)で洗浄後、真空乾燥を行った。



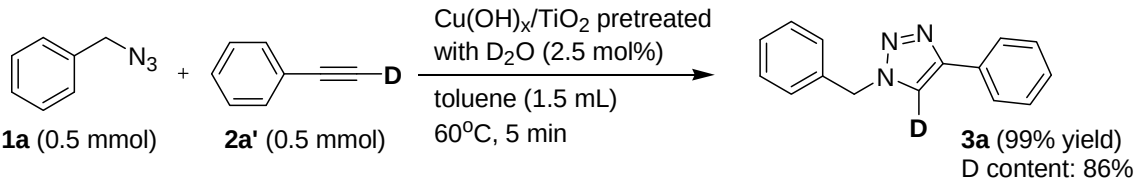
1a (0.5 mmol) **2a'** (0.5 mmol) **3a** (99% yield) D content: 27%

Scheme 3-12. 1,3-Dipolar cycloaddition of **1a** and **2a'** with $Cu(OH)_x/TiO_2$.



1a (0.5 mmol) **2a** (0.5 mmol) **3a** (99% yield) D content: 59%

Scheme 3-13. 1,3-Dipolar cycloaddition of **1a** and **2a** with $Cu(OH)_x/TiO_2$ pretreated with D_2O.



1a (0.5 mmol) **2a'** (0.5 mmol) **3a** (99% yield) D content: 86%

Scheme 3-14. 1,3-Dipolar cycloaddition of **1a** and **2a'** with $Cu(OH)_x/TiO_2$ pretreated with D_2O.

以上の結果から、$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒によるアルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応の反応機構は以下のようなものが支持される(Scheme 4-12)。

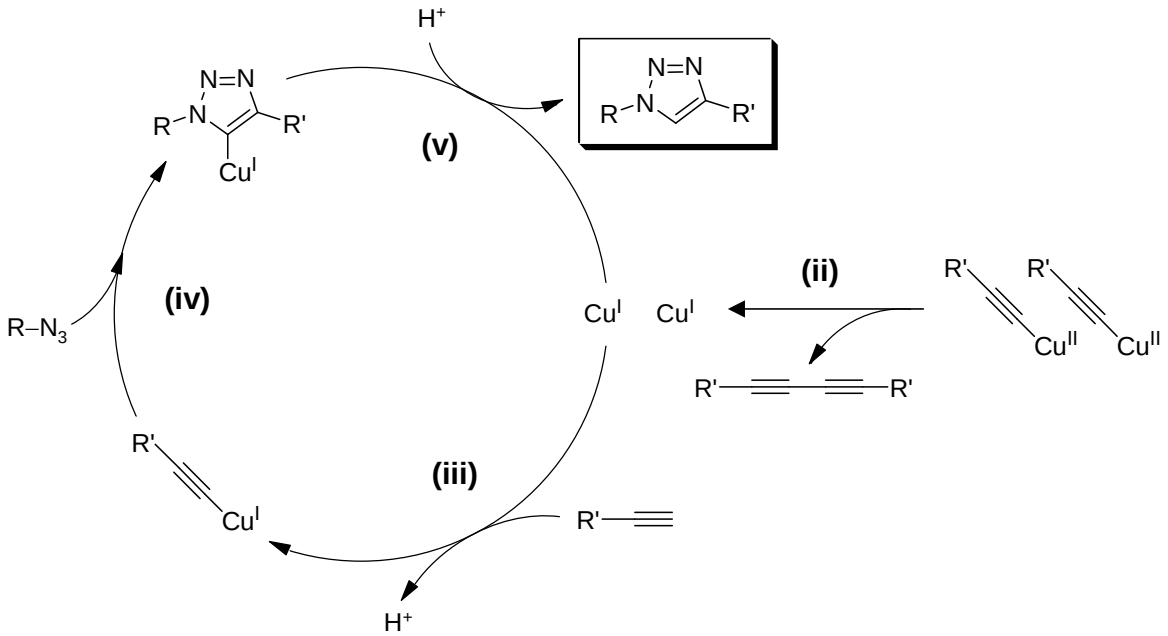
(i) 末端アルキンからのプロトン抽出による Cu(II)アセチリド種の生成

(ii) 二核 Cu(II)アセチリド種からの還元的脱離によるジインおよび Cu(I)種の生成

(iii) 末端アルキンからのプロトン抽出による Cu(I)アセチリド種の生成

(iv) Cu(I)アセチリド種とアジドとの反応による Cu–トリアゾール種の生成

(v) Cu(I)種の再生(触媒サイクルの完結)



Scheme 3-15. A possible reaction mechanism for the $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition.

最後に **1a** と **2a** とを基質に用いて速度論的解析を行った。触媒量と反応初速度との間には正の相関があったが詳細については明らかではない(Figure 3-11)。**1a** 濃度と初速度との間には負の相関があった。これは触媒に対して **1a** が過剰に存在するために、活性中心へと **1a** が配位することにより銅触媒の活性が阻害されるためと考えられる。また、初速度が **1a** 濃度に依存しないことから、本触媒反応の律速段階はステップ(iv)あるいは(v)であると推定される。

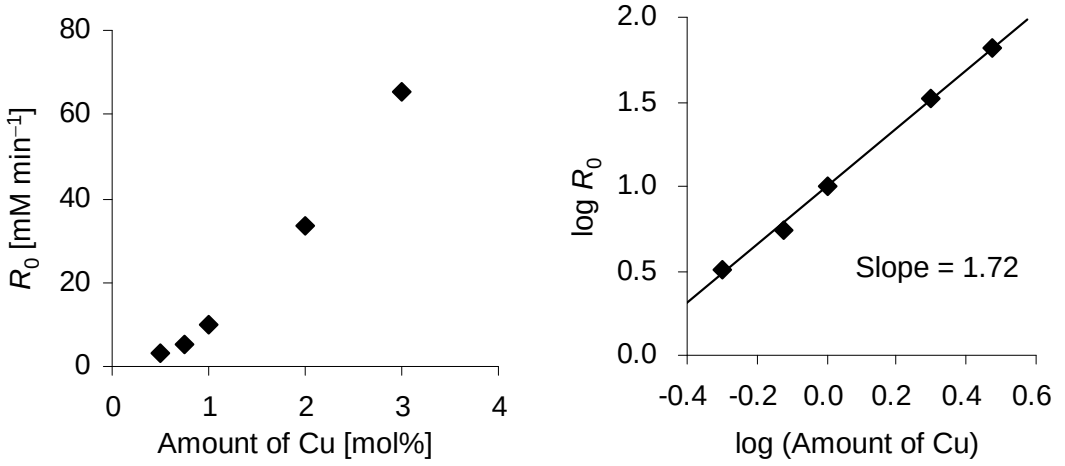


Figure 3-11. Dependences of the reaction rate (R_0) on the amount of $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 0.5–3.0 mol%) for 1,3-dipolar cycloaddition. Reaction conditions: **1a** (0.16 M), **2a** (0.16 M), toluene (3mL), 40°C, under Ar atmosphere. All reactions were carried out by pretreating $Cu(OH)_x/TiO_2$ with **2a** at 40°C for 30 min.

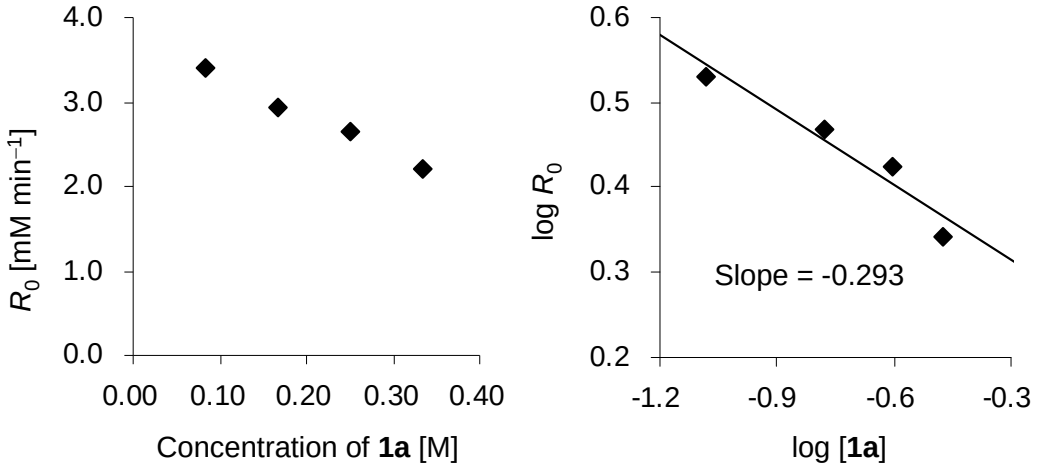


Figure 3-12. Dependences of the reaction rate (R_0) on the concentration of **1a** ([**1a**] 0.08–0.32 M) for 1,3-dipolar cycloaddition. Reaction conditions: **2a** (0.16 M), $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 1.0 mol%), toluene (~3mL), 40°C, under Ar atmosphere. All reactions were carried out by pretreating $Cu(OH)_x/TiO_2$ with **2a** at 40°C for 30 min..

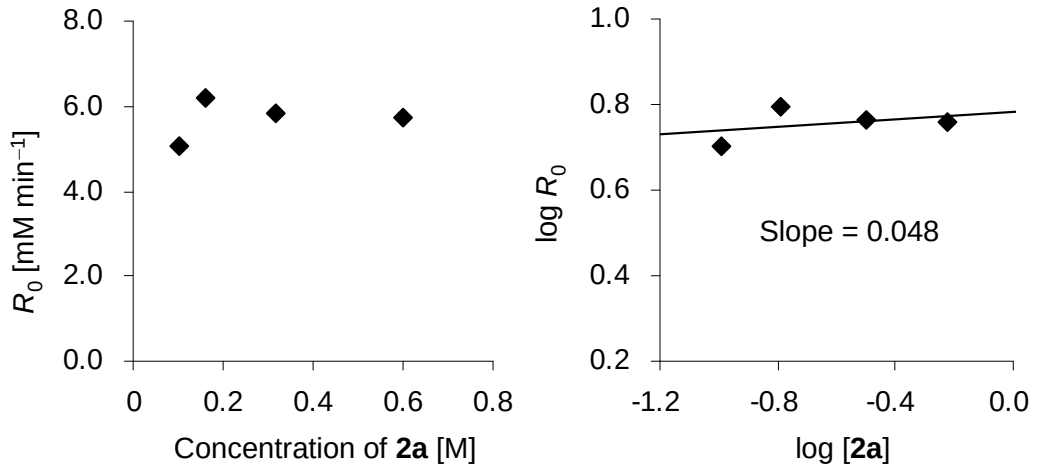


Figure 3-13. Dependences of the reaction rate (R_0) on the concentration of **2a** ([**2a**] 0.10–0.60 M) for 1,3-dipolar cycloaddition. Reaction conditions: **1a** (0.16 M), $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 1.0 mol%), toluene (~3mL), 40°C, under Ar atmosphere. All reactions were carried out by pretreating $Cu(OH)_x/TiO_2$ with **2a** at 40°C for 30 min..

$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒によるアルキンの酸化的ホモカップリング反応 (3.4.7–3.4.11)

3.4.7 種々の触媒の活性比較

Scheme 3-11 で示した反応において生成する Cu(I)種を Cu(II)種へと再酸化することができれば、アルキンのホモカップリング反応によるジイン合成が触媒反応となる。触媒量の $Cu(OH)_x/TiO_2$ を用いて酸素を酸化剤として反応を行うと、**2a** のホモカップリング反応が効率よく進行し対応するジインが高収率で得られた(Table 3-9, Entry 1)。

Table 3-9. Oxidative homocoupling reaction of **2a** with various copper catalyst.[a]



2a **4a**

Entry	Catalyst	Yield of **2a** [%]
1	$Cu(OH)_x/TiO_2$	90
2	$Cu(OH)_x/Al_2O_3$	1
3	$Cu(OH)_x/SiO_2$	nd
4	$CuCl_2/TiO_2$[b]	nd
5	$CuCl_2$	nd
6	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	nd
7	$Cu(OTf)_2$	nd
8	CuCl	nd
9	$[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$	1
10	copper(I) phenylacetylide	nd
11	CuO	nd
12	Cu_2O	nd
13	$Cu(OH)_2$	nd
14[c]	$Cu(OH)_2 + TiO_2$	nd
15[d]	TiO_2	nd
16	none	nd

[a] Reaction conditions: **2a** (0.5 mmol), catalyst (Cu: 5 mol%), toluene (2 mL), 100°C, 0.5 h, under 1 atm of O_2. Yields were determined by GC. nd = not detected (below 1% yield). [b] Prepared without the base treatment. [c] A mixture of $Cu(OH)_2$ (Cu: 5 mol%) and TiO_2 (100 mg). [d] 50 mg.

Al_2O_3 を担体として用いると反応がほとんど進行しなかった(Entry 2)。これは前述の Scheme 3-11 の反応速度が遅いからである。また、SiO_2 を担体とした場合(Entry 3)、あるいは塩化銅(II)担持触(Entry 4)で反応が進行しない原因は、1,3-双極子付加環化反応の項で述べたようにアルキンの末端水素の抽出を行うことができず、活性種である銅アセチリド種を形成できないからであると考えられる。

触媒の前駆体である塩化銅(II) (Entry 5)や担体のみ(Entry 15)あるいは触媒なし(Entry 16)の条件では反応は進行しなかった。また、種々の銅塩(Entry 6–9)や不溶性の銅触媒(Entry 10–14)を用いた場合も反応は進行しなかった。

3.4.8 リーチングテスト

4a の収率がおよそ 50%の時点でメンブレンろ過により触媒を除去し、反応液の加熱を再度行ったところ反応が停止した(Figure 3-14)。この結果は本触媒活性が固体の $Cu(OH)_x/TiO_2$ に由来するものであることを示唆している。

また、反応終了後のトルエン溶液からろ過によって $Cu(OH)_x/TiO_2$ を除去しさらにエバポレーションによってトルエンを除去した。残留成分を濃塩酸に溶解させて、この溶液の ICP 測定を行い銅元素の定量を行った。銅が検出されなかった(検出限界以下であった)ことから、反応中に担持された銅種の溶出がないことが示された。以上の結果から、トルエン溶媒中での触媒活性は担持された銅水酸化物種に由来するものであり、また、反応溶液中への銅種の溶出もないことから本反応系は真に不均一系であるといえる。

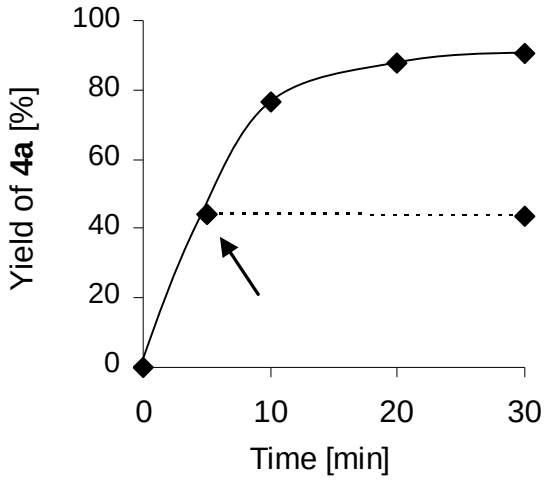


Figure 3-14. Effect of removal of $Cu(OH)_x/TiO_2$ on the oxidative homocoupling of **2a**. Reaction conditions: **2a** (0.5 mmol), catalyst (Cu: 5 mol%), toluene (2 mL), 100°C, 0.5 h, under 1 atm of O_2. The arrows indicate the removal of $Cu(OH)_x/TiO_2$ by hot filtration.

3.4.9 触媒の失活と再生処理(再使用)

Figure 3-13 では反応後期に大きく反応速度が減退し触媒が失活していることが示唆された。そこで触媒量を 5 mol%から 2.5 mol%に減少させて経時変化を追った(Figure 3-15)。酸素雰囲気下での反応では目的生成物 **4a** の収率が 60%を超えた辺りで反応がほぼ停止し、空気雰囲気下での反応では速度は遅いもののやはり収率が 60%を超えた辺りで反応が終了した。TON = 25 程度が限界であることが疑われる。

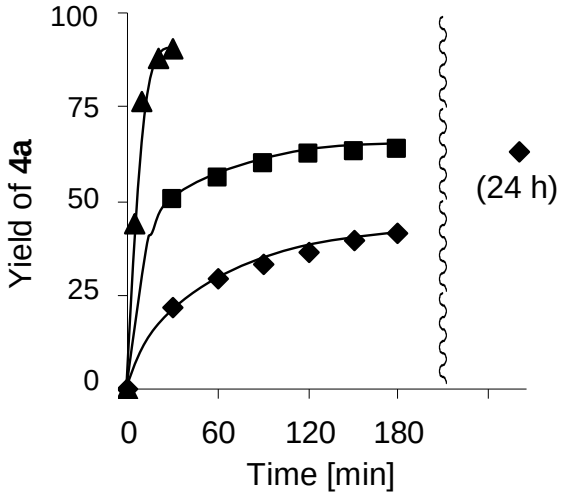
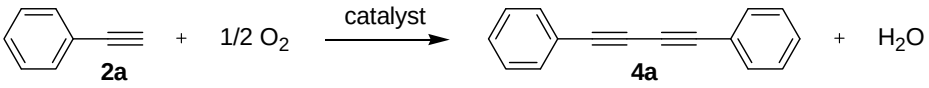


Figure 3-15. Reaction profiles for the $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed oxidative homocoupling reaction of **2a**. Reaction conditions: **2a** (0.5 mmol), toluene (2 mL), 100°C,（▲: catalyst (Cu: 5 mol%) under 1 atm of O_2, ◆: catalyst (Cu: 2.5 mol%) under 1 atm of O_2, ■: catalyst (Cu: 2.5 mol%) under 1 atm of air).

この失活の原因について、まず反応中に生成する水による阻害効果が考えられたため、予め基質に対して水を 1 当量(Table 3-10 Entry 1)あるいは溶媒量(Entry 2)加えて反応を行った。活性中心への水の配位による影響から確かに水の阻害効果は存在することが明らかとなったが、量論量程度の水による影響はないと言える。また、水の吸着剤として 150°C で乾燥させたモレキュラーシーブ 4 Å (100 mg)を加えたところ、かえって収率が低下するという結果が得られた(Entry 4)。原因として基質がモレキュラーシーブへと吸着されるために反応が阻害されていることが考えられる。

さらに、生成物による阻害効果の検討を行うために予め基質を 1 当量加えた状態で反応を行った。反応は速やかに進行し、阻害効果は見られなかった(Entry 4)。

Table 3-10. Examination of the cause of inactivation.[a]



Entry	Catalyst	Additive	Yield of **4a** [%][b]
1	$Cu(OH)_x/TiO_2$	water (0.25 mmol)	97
2[c]	$Cu(OH)_x/TiO_2$	water (1 mL)	nd
3	$Cu(OH)_x/TiO_2$	molecular sieve 4Å（100 mg）	63
4	$Cu(OH)_x/TiO_2$	1,4-diphenyl-1,3-butadiyne (0.25 mmol)	93

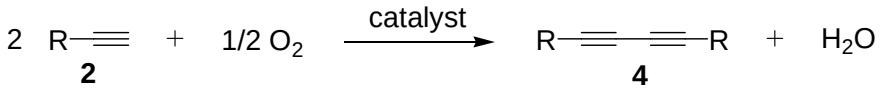
[a] Reaction conditions: **2a** (0.5 mmol), catalyst (Cu: 5 mol%), toluene (2 mL), 100°C, 0.5 h, under 1 atm of O_2. [b] Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%). [c] catalyst (Cu: 2.5 mol%), toluene (1 mL).

以上の結果から、$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒の失活原因は活性中心の変化であることが示唆された。反応後に回収した触媒をアセトン・純水による洗浄のみの操作を行い同様の反応条件で再使用すると、未使用の触媒を用いた場合と比較し収率は大幅に低下した(Table 3-11, Entry 1,2)。次に、下記の塩基処理を行ってから同様の条件下で反応を行うと **4a** の収率が 82%となり大幅な改善が見られた(Entry 3)。しかし、基質に 1-オクチンを用いた場合には未使用触媒と再使用触媒とのジイン収率の差異は大きく、触媒再生の限界が示唆された。

触媒再生処理

① メンブレンフィルターを用いて反応終了後の溶液をろ過した
② 回収した触媒をフィルター上でアセトン洗浄した
③ さらに純水で洗浄し乾燥を行った（$Cu(OH)_x/TiO_2$ (reuse **A**)）
④ $Cu(OH)_x/TiO_2$ (reuse **A**)を 0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液中で 1 時間撹拌した
⑤ 純水で洗浄し乾燥を行った（$Cu(OH)_x/TiO_2$ (reuse **B**)）

Table 3-11. Recycle experiments.[a]



Entry	Substrate	Catalyst	Yield of **2a** [%]
1	ethynylbenzene (**2a**)	$Cu(OH)_x/TiO_2$ (fresh)	90
2	ethynylbenzene (**2a**)	$Cu(OH)_x/TiO_2$ (reuse **A**)[b]	65
3	ethynylbenzene (**2a**)	$Cu(OH)_x/TiO_2$ (reuse **B**)[c]	82
4	1-octyne (**2h**)	$Cu(OH)_x/TiO_2$ (fresh)	88
5	1-octyne (**2h**)	$Cu(OH)_x/TiO_2$ (reuse **B**)[c]	48

[a] Reaction conditions: substrate (0.5 mmol), catalyst (Cu: 5 mol%), toluene (2 mL), 100°C, 0.5 h, under 1 atm of O_2. Yields were determined by GC. nd = not detected (<1%). [b] Without base treatment. [c] With base treatment.

3.4.10 基質適用性の検討

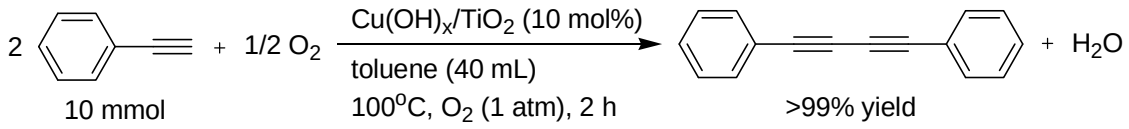
Table 3-12 に示すように、種々の末端アルキンにおいて $Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒により高収率で目的とするジイン類が得られた。

芳香族アルキン類(Entry 1–9)では、置換基の電子供与性・電子求引性あるいは置換基の位置(Entry 4–6)に関わらず反応は速やかに進行した。

また、一般的に酸性度が低く反応が進行しにくいとされる脂肪族アルキン類(Entry 10–14)あるいはシリルアセチレン(Entry 15)のホモカップリングも効率よく進行し、対応するジインを高収率で得ることができた。また、二重結合を有するアルキンではその二重結合を保持したまま目的とするジインを得ることができた(Entry 14)。

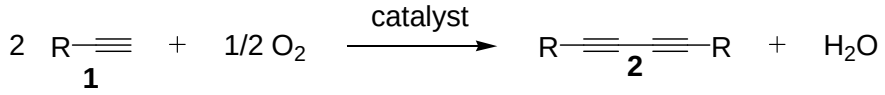
以上の結果から、本触媒反応系の広い基質適用性が明らかとなった。

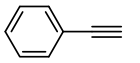
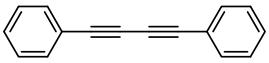
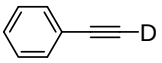
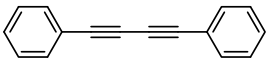
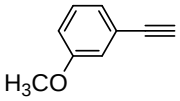
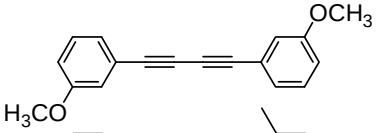
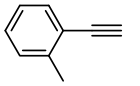
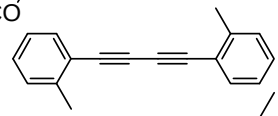
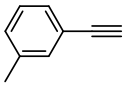
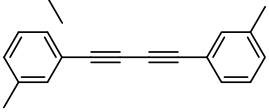
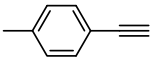
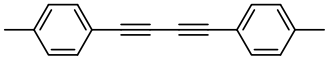
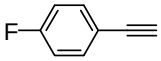
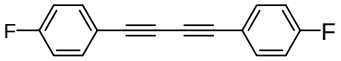
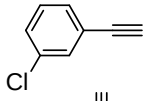
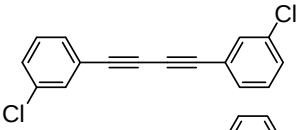
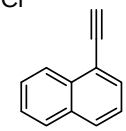
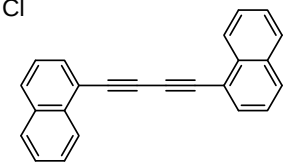
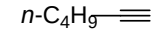
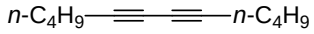
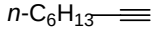
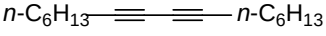
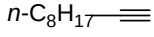
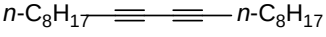
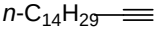
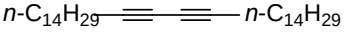
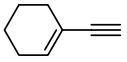
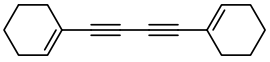
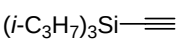
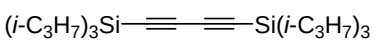
また、**1a** を 10 mmol 用いてラージスケールで反応を行ったところ、定量的に **4a** を得ることができた(Scheme 3-16)。



Scheme 3-16. Large-scale homocoupling reaction of **2a** with $Cu(OH)_x/TiO_2$.

Table 3-12. The scope of the present $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed alkyne-alkyne homocoupling.[a]



Entry	Alkyne	Product	Yield [%]
1			90
2			90
3			>99
4			99
5			>99
6			86
7			80
8			94
9			98
10			95
11			88
12			99
13			96
14[b]			>99
15[b]			95

[a] Reaction conditions: Alkyne (0.5 mmol), $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 5 mol%), toluene (2 mL), 100°C, 0.5 h, under 1 atm of O_2. Yields were determined by GC. [b] $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 10 mol%).

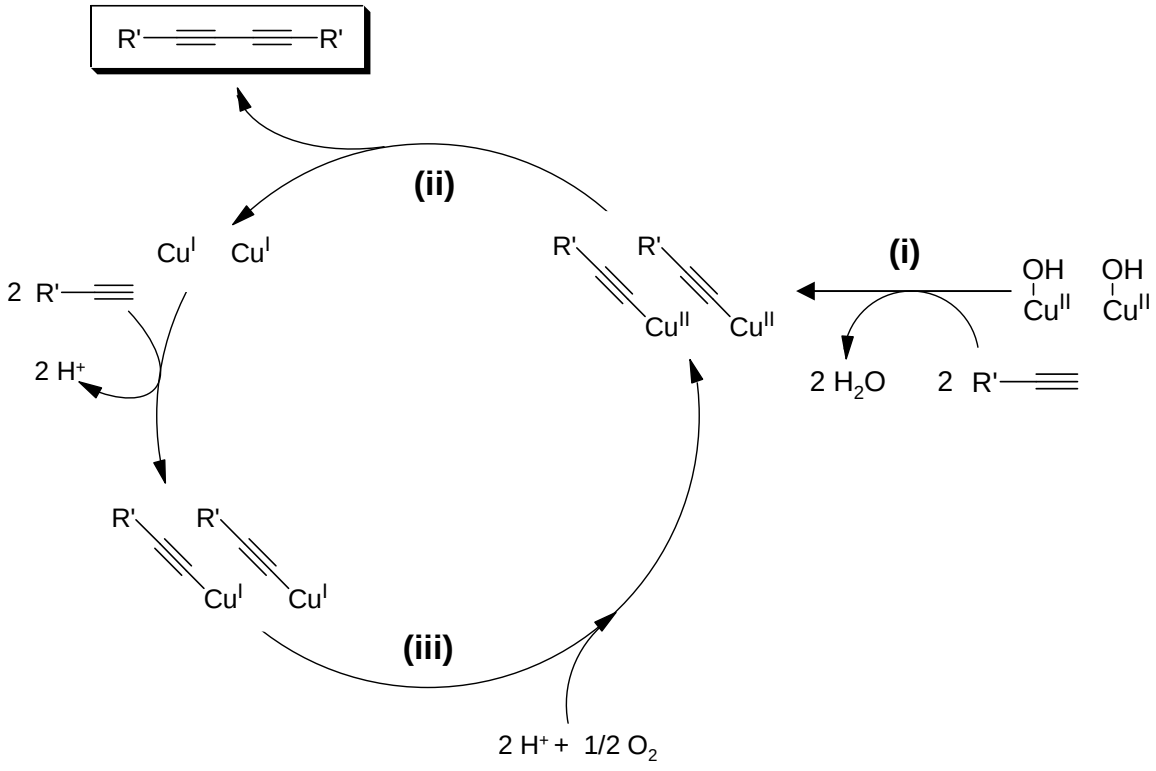
3.4.11 反応機構の検討

ラジカル捕捉剤として 2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノールを触媒量(担持された銅のモル量)に対して 1 当量加えて反応を行うと、反応速度・収量共に変化はなかった。このことはアルキニルラジカルのようなフリーラジカル中間体が生成していないことを示唆している。

1,3-双極子付加環化反応の項でも述べたように、アルゴン雰囲気下で反応を行うと当量のジインが生成したことから(Scheme 3-11)、$Cu(OH)_x/TiO_2$ による本触媒サイクルは以下のようなものが支持される(Scheme 3-17)。

(i) 末端アルキンからのプロトン抽出による Cu(II)アセチリド種の生成
(ii) 二核 Cu(II)アセチリド種からの還元的脱離によるジインおよび Cu(I)種の生成
(iii) 再酸化による Cu(II)アセチリド種の再生(触媒サイクルの完結)

Figure 3-16 に示すように、末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応の初速度は触媒量および酸素分圧に一次に依存し、基質濃度には依存しない。さらに、アルキンの末端水素の速度論的同位体効果はほとんど観測されなかった(k_H/k_D = 1.1)。したがって、律速過程は銅種の再酸化過程であることが示唆された。



Scheme 3-17. A possible reaction mechanism for the $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed oxidative homocoupling.

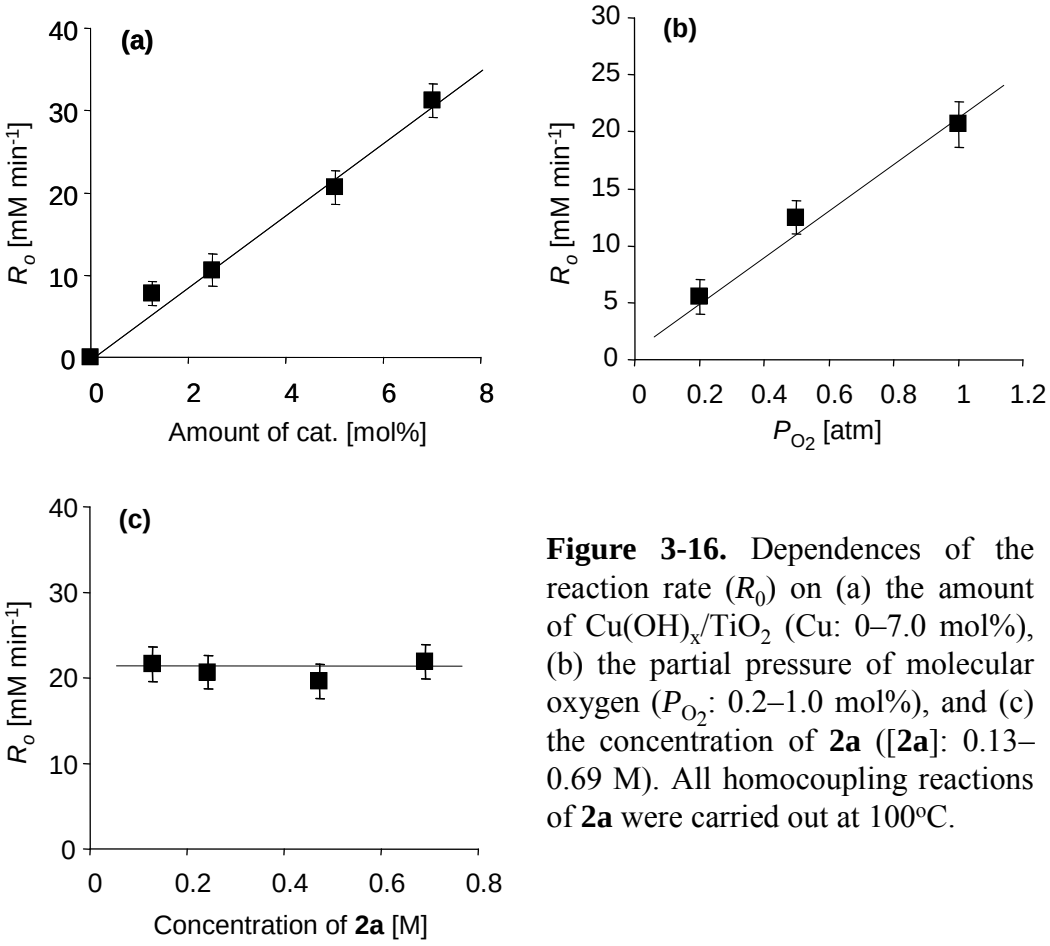


Figure 3-16. Dependences of the reaction rate (R_0) on (a) the amount of $Cu(OH)_x/TiO_2$ (Cu: 0–7.0 mol%), (b) the partial pressure of molecular oxygen (P_{O_2}: 0.2–1.0 mol%), and (c) the concentration of **2a** ([**2a**]: 0.13–0.69 M). All homocoupling reactions of **2a** were carried out at 100°C.

$Cu(OH)_x$/OMS-2 触媒による末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応 (3.4.12–3.4.16)

3.4.12 種々の触媒の活性比較

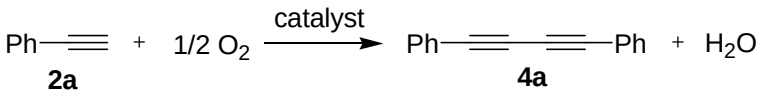
$Cu(OH)_x$/OMS-2 触媒用いてエチニルベンゼン **2a** の酸化的ホモカップリング反応を行ったところ、対応するジイン **4a** が 98%収率で得られた(Table 3-13, Entry 1)。同様の条件で $Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒を用いて反応を行った場合には収率は 12%に留まった(Entry 2)。

担体の OMS-2 のみ(Entry 4)、担体の OMS-2 と水酸化銅との物理混合(Entry 5)、あるいは触媒なし(Entry 15)の条件では反応は進行しなかった。また、種々の銅塩や不溶性の銅触媒を用いた場合にも反応は進行しなかった。

$Cu(OH)_x$/OMS-2 触媒を用いた **2a** のホモカップリング反応の初速度は 88.4 mM min^{-1} であり、$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒を用いたとき(5.1 mM min^{-1})の 17 倍であった。

これらの結果は OMS-2 によって銅(I)種の再酸化反応が促進されたことによるものと考えられる。

Table 3-13. Oxidative homocoupling reaction of **2a** with various copper catalyst.[a]



2a **4a**

Entry	Catalyst	solvent	Cu [mol%]	Time [min]	Yield of **2a** [%]
1	$Cu(OH)_x$/OMS-2	toluene	1	10	90
2	$Cu(OH)_x/TiO_2$	toluene	1	10	12
3	$Cu(OH)_x$	toluene	1	10	nd
4	OMS-2	toluene	-	10	nd
5	$Cu(OH)_x$ + OMS-2	toluene	1	10	nd
6	CuO	toluene	5	30	nd
7	Cu_2O	toluene	5	30	nd
8	CuAl-LDH	toluene	5	30	nd
9	$CuCl_2 \cdot 2H_2O$	toluene	5	30	nd
10	CuCl	toluene	5	30	nd
11	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	toluene	5	30	nd
12	$Cu(OTf)_2$	toluene	5	30	nd
13	$Cu(OAC)_2 \cdot H_2O$	toluene	5	30	nd
14	copper(I) phenylacetylide	toluene	5	30	nd
15	none	toluene	-	30	nd
16	CuO	DMSO	5	10	nd
17	Cu_2O	DMSO	5	10	nd
18	$CuCl_2 \cdot 2H_2O$	DMSO	5	10	nd
19	CuCl	DMSO	5	10	22
20	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	DMSO	5	10	12
21	$Cu(OAC)_2 \cdot H_2O$	DMSO	5	10	4
22	CuCl	DMF	5	10	nd
23[c]	CuCl	acetonitrile	5	10	nd

[a] Reaction conditions: **2a** (0.5 mmol), catalyst (1 mol% for Cu catalysts, 20 mg for OMS-2), toluene (2 mL), 100°C, 10 min, under 1 atm of O_2. Yields were determined by GC. nd = not detected (below 1% yield). [b] CuAl-LDH was prepared according to ref. 27. Cu:Al = 3:1. [c] Reflux.

3.4.13 触媒の再使用

$Cu(OH)_x$/OMS-2 はエチニルベンゼンのホモカップリング反応において、活性・選択性をほとんど低下させることなく少なくとも 13 回の再使用が可能であった(Figure 3-17)。同様の反応を $Cu(OH)_2/TiO_2$ を用いて行った場合、初回は 56%収率で対応するジインが得られたが、2 回目の再使用で収率は 3%にまで活性が低下した。

以上の結果より、OMS-2 が銅種の再酸化反応を促進することで触媒活性の向上および失活の抑制という 2 つの目的を達成することができた。

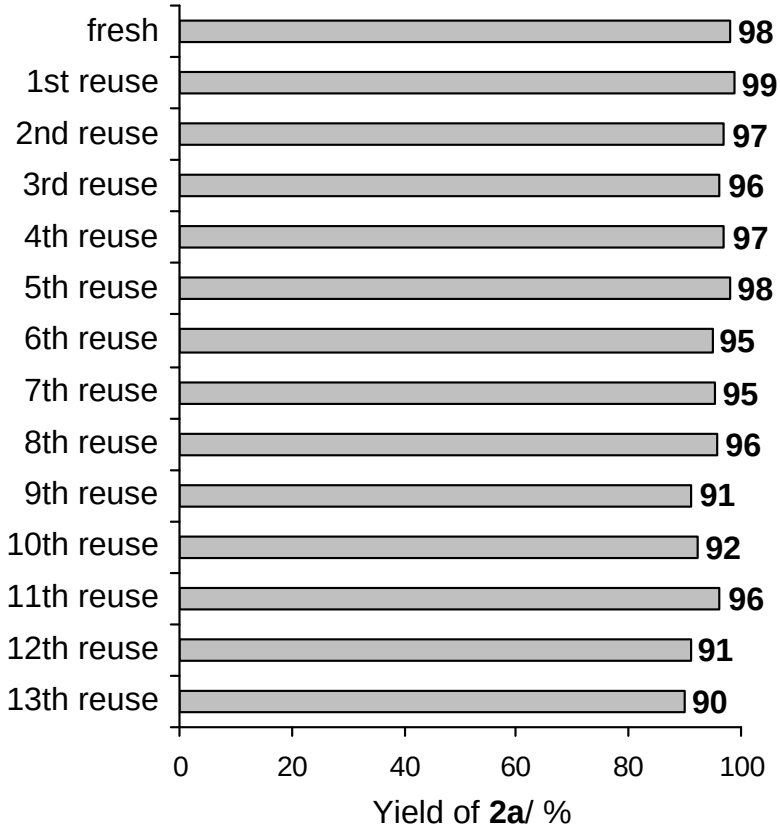


Figure 3-17. Reuse experiments. After the homocoupling, $Cu(OH)_x$/OMS-2 was retrieved by filtration. The retrieved catalyst was washed with acetone and water, and then dried in vacuo prior to using the next reuse. Reaction conditions: $Cu(OH)_x$/OMS-2 (Cu: 2 mol%), **2a** (0.5 mmol), toluene (2 mL), 100°C, under 1 atm of O_2.

3.4.14 アルゴン雰囲気下での反応

OMS-2 の役割を調べるためにアルゴン雰囲気下での反応を行った(Figure 3-18)。

$Cu(OH)_x/TiO_2$(Cu: 10 μmol)と **2a** との反応を行うと、速やかに反応が進行しほぼ銅当量の **4a** が生成した(消費された **2a** の量は 9.3 μmol)。一方で $Cu(OH)_x$/OMS-2 (Cu: 10 μmol, Mn: 420 mmol)を用いて同様の反応を行うと、加えた銅の量を大幅に

上回る量の **4a** が生成した(消費された **2a** の量は 20 分で 220 μmol)。

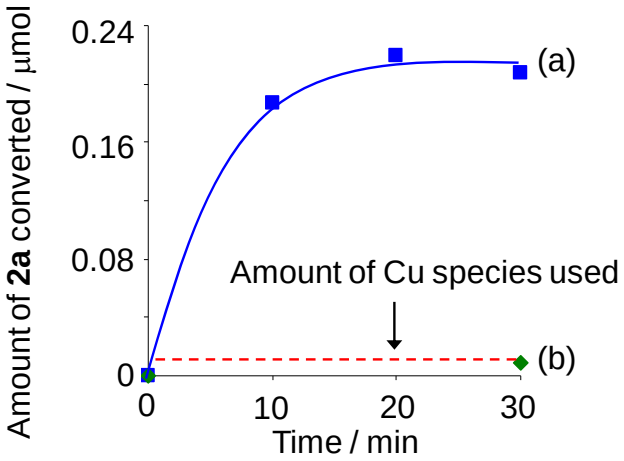
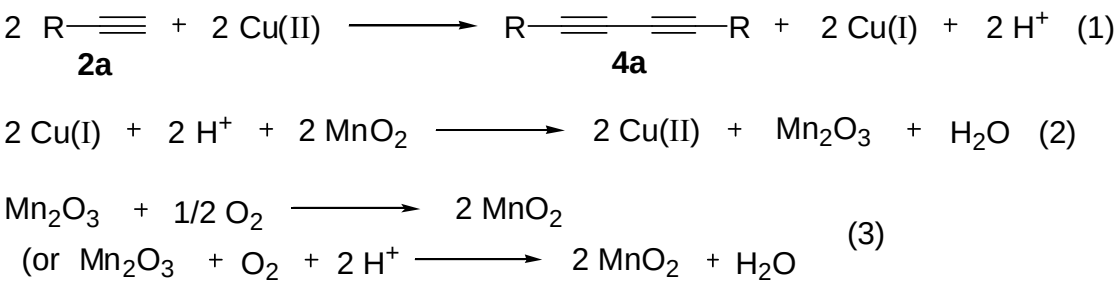


Figure 3-18. Reaction profiles for the homocoupling of **2a** with (a) $Cu(OH)_x$/OMS-2 and (b) $Cu(OH)_x/TiO_2$ under Ar atmosphere. Reaction conditions: catalyst (Cu: 2 mol %, 10 μmol), **2a** (0.5 mmol), toluene (2 mL), 100°C, under 1 atm of Ar.

この結果は、$Cu(OH)_x$/OMS-2 を用いた反応においてアルゴン雰囲気下であっても Cu(I)種の再酸化反応が進行していることを示唆している。すなわち、Eq. (1)の反応によってジインが生成した後に、還元された銅種から OMS-2 へと電子が移動する Eq. (2)の反応が進行する。$Cu(OH)_x$/OMS-2 が触媒として機能する酸素雰囲気下での反応では、還元されたマンガン種が酸素によって再酸化されることで触媒サイクルが形成される。

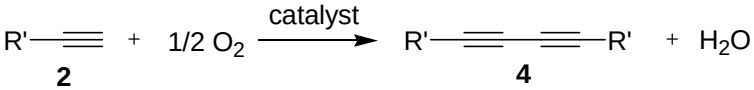
Eq. (1)の反応は $Cu(OH)_x/TiO_2$ にも共通の反応であることから、$Cu(OH)_x$/OMS-2 が末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応に対して高い触媒活性を示すのは Eq. (2)および(3)の寄与であることが示唆された。

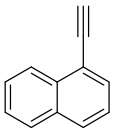
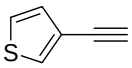
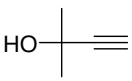


3.4.15 基質適用性の検討

$Cu(OH)_x$/OMS-2 触媒の基質適用性の検討を行ったところ、種々の末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応が速やかに進行し、対応するジインが高収率で得られた(Table 3-14)。本触媒系は、芳香族アルキン、脂肪族アルキン、アルキニルシラン、プロパルギルアルコールなどに様々な基質に適用可能であった。

Table 3-14. Scope of the $Cu(OH)_x$/OMS-2-catalyzed oxidative alkyne homocoupling.[a]



Entry	Alkyne (R'=)	Yield [%][b]
1	Ph	98(91)
2[b]	Ph	90
3[c]	2-$CH_3C_6H_4$	99(87)
4	3-$CH_3C_6H_4$	98
5	4-$CH_3C_6H_4$	99
6	4-$CH_3OC_6H_4$	98(94)
7	4-FC_6H_4	93(90)
8	3-ClC_6H_4	98
9	4-ClC_6H_4	99(83)
10[d]	4-$CF_3C_6H_4$	88(73)
11[c]		99(92)
12		92(80)
13[c]	*n*-C_6H_{13}	83
14[c]	*n*-C_8H_{17}	85(75)
15[c]	*n*-$C_{14}H_{29}$	74
16[d]	$(i\text{-}C_3H_7)_3Si$	97(90)
17[c]		78

[a] Reaction conditions: Alkyne (0.5 mmol), $Cu(OH)_x$/OMS-2 (Cu: 2 mol%), toluene (2 mL), 100°C, 10 min, under 1 atm of O_2. Yields were determined by GC. Values in the parentheses are isolated yields. [b] 13th reuse. [c] Cu: 5 mol%. [d] Cu: 3 mol%.

3.4.16 速度論の検討

基質濃度、触媒量、酸素分圧をそれぞれ変えてフェニルアセチレンの酸化的ホモカップリング反応を行い、反応初期速度の依存性について検討を行った。

プロット数は少ないが、基質濃度に 0 次、触媒量と酸素分圧にそれぞれ一次に依存していることが示唆された。これは触媒に $Cu(OH)_x/TiO_2$ を用いた時と同様の傾向であり、OMS-2 の導入により促進されてもなお律速段階は再酸化過程であると考えられる。ジインの生成と共に還元された銅(I)種は担体の OMS-2 によって再酸化される。速やかな再酸化に寄与するマンガン(IV)種は OMS-2 中の一部であり、還元されたマンガン種の再酸化が律速であると考えられる。

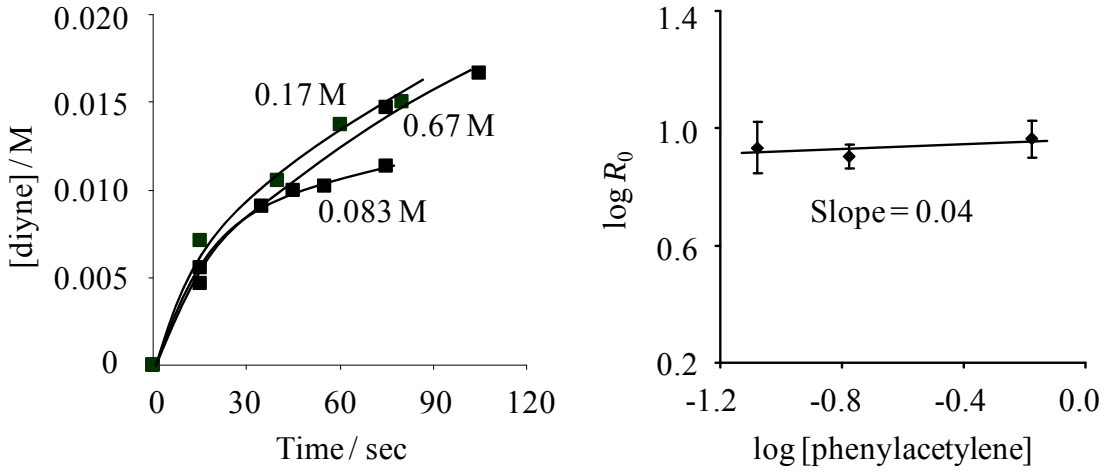


Figure 3-19. (a) Reaction profiles and (b) dependence of the reaction rate on the concentration of phenylacetylene for oxidative homocoupling of phenylacetylene. Reaction conditions: $Cu(OH)_x$/OMS-2 (Cu: 2.5 μmol), phenylacetylene (toluene solution, 0.083–0.67 M, 3 mL), 100°C, under 1 atm of O_2.

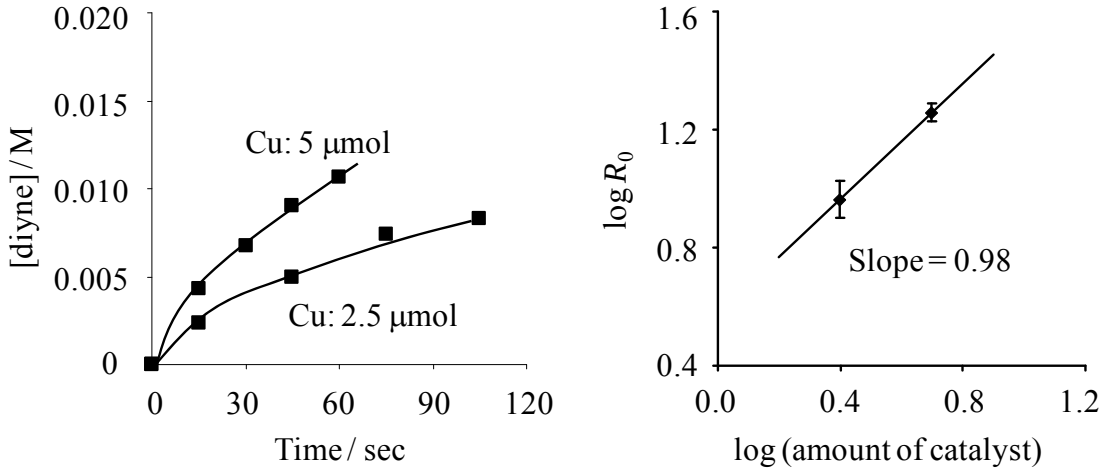


Figure 3-20. (a) Reaction profiles and (b) dependence of the reaction rate on the amount of catalytst for oxidative homocoupling of phenylacetylene. Reaction conditions: $Cu(OH)_x$/OMS-2 (Cu: 2.5–5 μmol), phenylacetylene (toluene solution, 0.67 M, 3 mL), 100°C, under 1 atm of O_2.

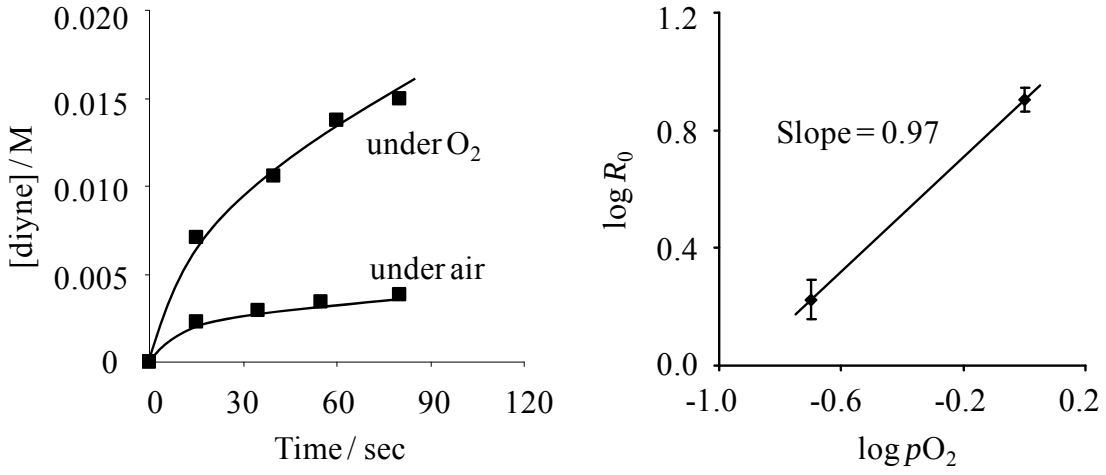


Figure 3-21. (a) Reaction profiles and (b) dependence of the reaction rate on the partial pressure of O_2 for oxidative homocoupling of phenylacetylene. Reaction conditions: $Cu(OH)_x$/OMS-2 (Cu: 2.5 μmol), phenylacetylene (toluene solution, 0.17 M, 3 mL), 100°C, under 1 atm (the partial pressure of O_2: 0.2–1.0 atm).

3.5 まとめ

<u>アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応</u>

$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒を用いることで、アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応が効率よく進行した。ベンジルアジドとエチニルベンゼンとの反応初速度から求めた TOF は 505 h^{-1} に達し、これまでに報告された固体触媒の中で最も高い値を示した。また、種々のアルキンとアジドとの組み合わせから対応する 1,2,3-トリアゾール類が高収率で得られ、広い基質適用性を示した。

本反応条件下で $Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒は真に固体触媒として作用しており、反応後はろ過により容易に触媒を回収することができた。また、回収した触媒をトルエンで洗浄した後に再度反応に用いると、選択率および活性の低下なしに少なくとも 3 回は再使用が可能であった。

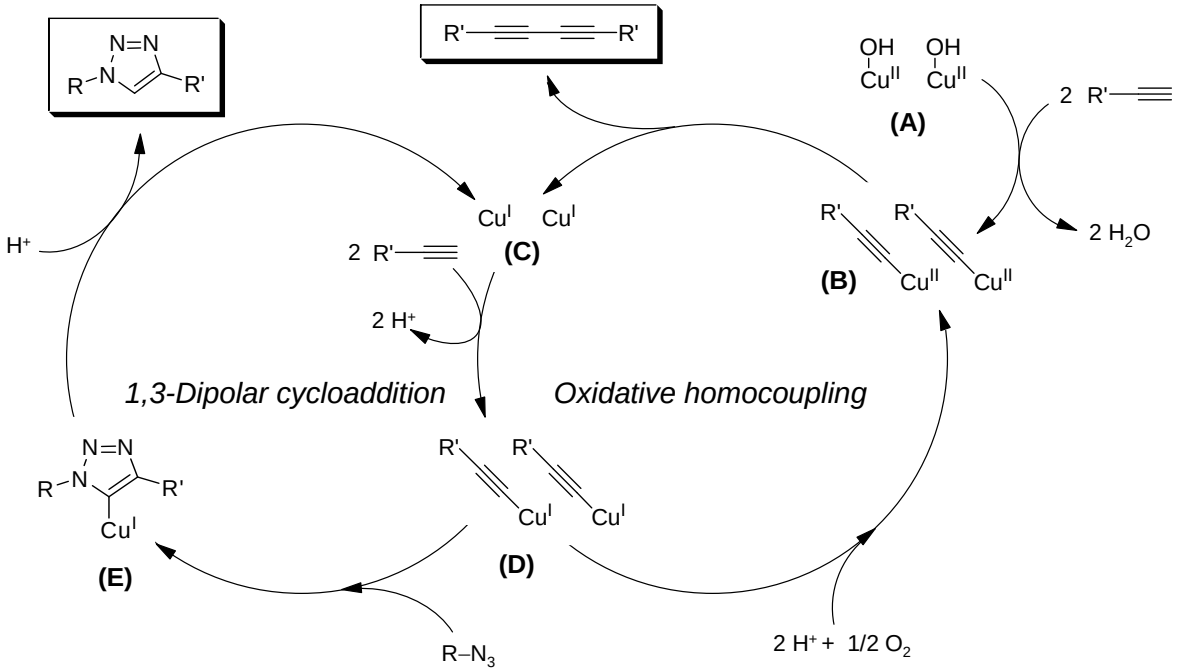
<u>アルキンの酸化的ホモカップリング反応</u>

$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒を用いることで、末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応が効率よく進行した。本反応系では塩基のような添加剤を必要とせず、これまでの固体触媒の報告例と比較して少ない触媒量で反応が進行した。また、種々の末端アルキンの反応によって対応するジインを得ることができ、広い基質適用性を示した。本反応条件下で $Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒は真に固体触媒として作用しており、反応後はろ過により容易に触媒を回収することができた。塩基処理によって触媒の再使用を行うことが可能であったが、繰り返しの使用には限界があった。これは遅い銅の再酸化反応によるものであると考えられた。

$Cu(OH)_x$/OMS-2 は、OMS-2 が担体としてだけでなく電子移動中間体としてもきのうすることで銅から酸素への電子授受を促進させる機能を示した。こうして銅の再酸化を促進することによって、$Cu(OH)_x$/OMS-2 触媒は末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応に対して高い触媒活性を示し、大きな活性の低下なく再使用することも可能となった。

推定反応機構

$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒による 1,3-双極子付加環化反応およびアルキンの酸化的ホモカップリング反応の推定反応機構をまとめて Scheme 3-18 に示す。



Scheme 3-18. A possible reaction mechanism for the $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition and oxidative homocoupling.

チタニア上に担持された銅水酸化物種はアルキンの末端水素を抽出し、銅(II)アセチリド種を形成した(**A**→**B**)。これはチタニア上に担持された塩化銅では起こりえない反応であり、金属銅由来の Lewis 酸と水酸基由来の Brønsted 塩基の協奏的効果が示唆された。また、チタニア上の銅(II)アセチリド種はジインの還元的脱離により銅(I)種へと還元することが可能であった(**B**→**C**)。単核に近い状態で担持された $Cu(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒ではこの反応は非常に遅く、$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒の銅種は適当な多核状態で担持されていると考えられる。

アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応では、Cu(I)種(**C**)とアルキンとの反応により銅(I)アセチリド種(**D**)が生成し、アジドとの環化反応の後に再び **C** の状態へと戻り触媒サイクルが完結する。特に二核の銅(I)アセチリド種の生成が反応

の鍵であるとされており、適切な担体の選択と塩基処理によってこの条件を満たす $Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒の調製が可能であった。

また、$Cu(OH)_x/TiO_2$ 触媒の Cu(I)種(**C**)は分子状酸素で再酸化することが可能であり、銅(II)アセチリド種(**B**)が再生することでアルキンの酸化的ホモカップリング反応の触媒サイクルが完結する。

第 3 章 参考文献

[1] a) R. Huisgen in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp.1−176; b) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565; c) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633.

[2] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

[3] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3507.

[4] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

[5] V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.

[6] L. D. Pachón, J. H. van Maarseveen, G. Rothenberg, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811.

[7] B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235.

[8] I. S. Park, M. S. Kwon, J. S. Lee, J. Park, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497.

[9] M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar, M. M. Rao, B. M. Choudary, *J. Mol. Catal. A* **2006**, *256*, 273.

[10] K. R. Reddy, K. Rajgopal, M. L. Kantam, *Catal. Lett.* **2007**, *114*, 36.

[11] a) S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883; b) S. Chassaing, A. S. S. Sido, A. Alix, M. Kumarraja, P. Pale, J. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713.

[12] K. Namitharan, M. Kumarraja, K. Pitchumani, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2755.

[13] T. Katayama, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 59.

[14] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpress, V. V. Forkin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.

[15] V. O. Rodionov, V. V. Forkin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2210.

[16] a) K. Kamata, Y, Nakagawa, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15304; b)K. Yamaguchi, M. Kotani, K. Kamata, N. Mizuno, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1258.

[17] C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1869**, *2*, 422.

[18] S. M. Auer, M. Schneider, Y.-X. Xie, A.Baiker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**,

2057.

[19] B. C. Zhu, X. J. Jing, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, 21, 345.

[20] a) P. Kuhn, A. Alix, M. Kumarraja, B. Louis, P. Pale, J. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 423; b) P. Kuhn, P. Pale, J. Sommer, B. Louis, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 2903.

[21] a) A. L. Klebansky, I. V. Grachev, O. M. Kuznetsova, *J. Gen. Chem. USSR* **1957**, *27*, 3008; b) Y. S. Zalkind, Fr. B. Fundyler, *Ber. Datch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 128; c) Y. S. Zalkind, B. M. Fundyler, *J. Gen. Chem. USSR* **1939**, *9*, 1725; d) A. A. Clifford, W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* **1963**, 3056.

[22] a) F. Bohlmann, H. Schönowsky, E. Inhoffen, G. Grau, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 794; b) J. C. Kennedy, J. R. MacCallum, D. H. MacKerron, *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 1914; c) H. J. Kevelam, K. P. de Jong, H. C. Meinders, G. Challa, *Makronmol. Chem.* **1975**, *176*, 1369; d) G. challa, H. C. Meinders, *J. Mol. Catal.* **1977**, *3*, 185; e) L. G. Fedenok, V. M. Berdnikiv, M. S. Shvartsberg, *J. Org. Chem. USSR* **1974**, *10*, 934.

[23] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederish, *Angew. Chem. Int. Ed,* **2000**, *39*, 2632.

[24] a) K. Kamata, S. Yamaguchi, M. Kotani, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2407; b) K. Yamaguchi, K. Kamata, S. Yamaguchi, M. Kotani, N, Mizuno, *J. Catal.* **2008**, *258*, 121.

[25] a) R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778; b) A. Suarez, W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244; c) M. Keller, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2810.

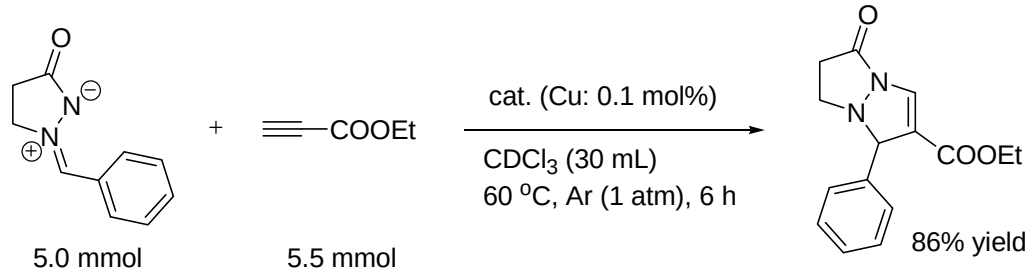
[26] a) V. W.-W. Yam, K. K.-W. Lo, W. K.-M. Fung, C.-Ru Wang, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *171*, 17; b) M. Ruthkosky, C. A. Kelly, F. N. Castellano, G. J. Meyer, Coord. *Chem. Rev.* **1998**, *171*, 309; c) G. Zotti, S. Cattarin, G. Mengoli, *Synth. Met.* **1987**, *20*, 295; d) V. Pawlowski, G. Knör, C. Lennartz, A. Vogler, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 3167; e) W.-H. Chan, Z.-Z. Zhang, T. C. W. Mak, C.-M. Che, *J. Org. Chem.* **1998**, *556*, 169; f) L. M. Abrantes, L. M. Castillo, M. Frelischmann, I. R. Hill, L. M. Peter, *J. Electronal. Chem.* **1984**, *177*, 129.

[27] B. C. Zhu, X. Z. Jiang, *Appl. Organometal. Chem*. **2007**, *21*, 345

補足

1,3-双極子付加環化反応は銅の二核構造が活性点となって触媒反応が進行している。したがって、その活性点のみを抽出してデザインすることができれば、高活性な触媒として機能する可能性がある。そこで、銅二核錯体$[Cu(\mu\text{-}OH)(tmen)]_2Cl_2$ (tmen = *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetramethylethylenediamine)を用いてアゾメチンイミンとアルキンとの 1,3-双極子付加環化反応を試みた。

基質として 1-ベンジリデン-3-オキソピラゾリジン-1-イウム-2-イドとプロピオール酸エチルを用いて 5.0 mmol スケールで反応を行うと、わずかな触媒量でも反応は効率よく進行し、高収率で環化化合物が得られた(Scheme 3-19)[28]。



Scheme 3-19. $[Cu(\mu\text{-}OH)(tmen)]_2Cl_2$-catalyzed 1,3-Dipolar cycloaddition of 1-benzylidene-3-oxopyrazolidine-1-ium-2-ide and ethyl propiolate.

[28] T. Oishi, K. Yoshimura, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1086.

第 4 章

担持金触媒による
アルキンとヒドロシランの
酸化的カップリング反応

4.1 背景

4.1.1 アルキニルシラン類の重要性

ケイ素は地球上に豊富に存在する元素であり、主としてケイ酸塩や二酸化ケイ素として存在している。一般的に有機ケイ素化合物は毒性が小さく安定性の高いものが多く、保存や反応時の取り扱いが容易であるという利点を有する。そのため、天然物合成におけるケイ素を含む保護基の利用や、クロスカップリング反応への応用などが盛んに研究されている。

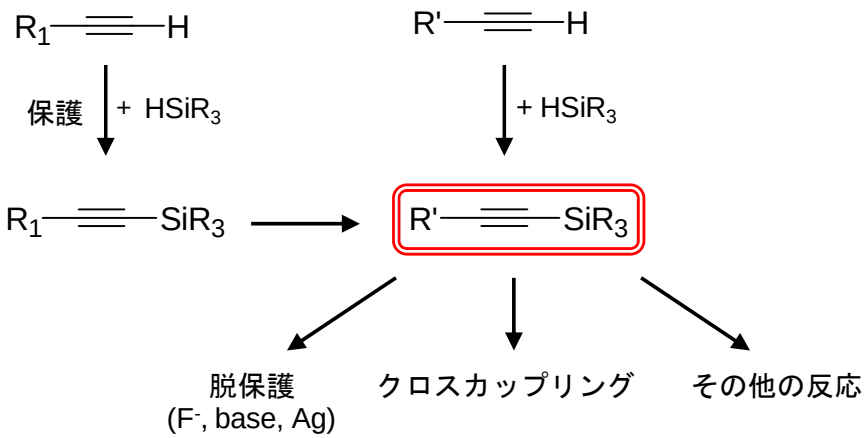
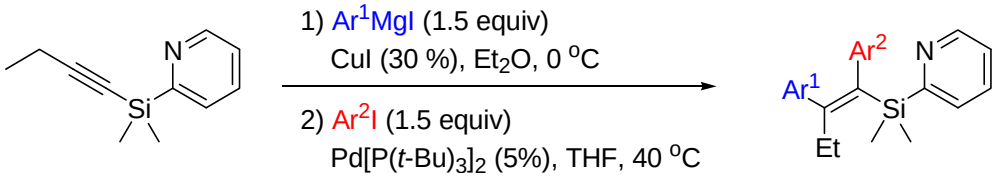


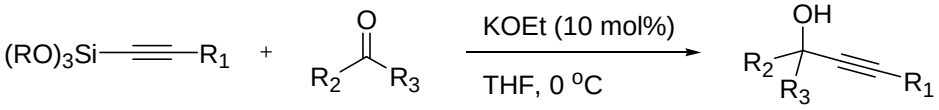
Figure 4-1. Utilization of alkynylsilane.

有機ケイ素化合物の中でもシランに sp 炭素が結合した化合物はアルキニルシランと呼ばれ、以下のような反応への応用が報告されている。

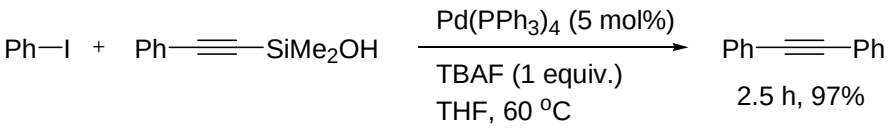
① 四置換オレフィンの合成[1a]



②プロパルギルアルコール類の合成[1b]



② 頭タイプの反応[1c]



4.1.2 従来のアルキニルシラン合成法

従来のアルキニルシラン合成法はアルキンを活性化してアルキニルメタル（ナトリウム、リチウム、マグネシウム、亜鉛など）を調製した後にハロシランと反応させるというものであった。しかし、これらの方法では加水分解されやすく取り扱いに不便なハロシランを用いることや、取り扱いに注意を要する金属ナトリウム、有機リチウム、グリニャール試薬等が必要であるという問題があった[2]。

4.1.3 末端アルキンの脱水素型シリル化反応

効率のよいアルキニルシランの合成法として、種々の触媒を用いてヒドロシランと末端アルキンとの反応を脱水素的に進行させる手法が研究されてきた。この反応では試薬の取り扱いが容易であり、また廃棄物の観点からもより望ましい合成法と言える

この脱水素型のシリル化反応は、①アセチリド中間体を経由する反応②イリジウム触媒系③白金触媒系の３つの反応系が報告されている。

①アセチリド中間体を経由する反応

塩基によるアルキンの末端水素の引き抜き、あるいは金属アセチリド（Yb, Ca, Cu, Zn）の形成によりアルキンを活性化することで反応が進行する。ヒドロシリル化が進行しないために選択性は非常に高い半面、活性はそれほど高くない（主に TOF < 1 h^{-1}）。また、シランの立体障害の影響を受け易くトリ置換ヒドロシランとのカップリングは進行しない。そこで、ジエチニル化合物とジヒドロシランを用いてポリアルキニルシランの合成を検討している例が多くみられる。

塩基触媒

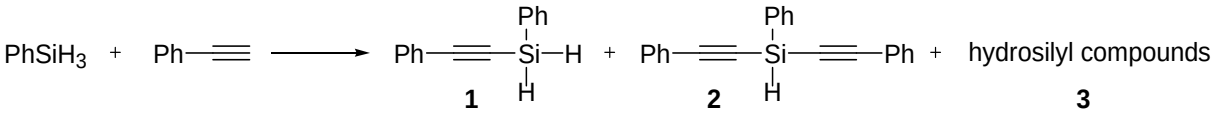
三井東圧化学により主にモノ置換ヒドロシランとジエチニル化合物との反応が検討されており、ポリアルキニルシラン合成に対する一連の研究が行われている。ヒドロシリル化反応はほとんど（あるいは全く）進行しないため、アルキニルの選択性は非常によい。一方、シランの置換基による立体障害の影響を大きく受けるため、特にトリ置換ヒドロシランと末端アルキンとの反応はほとんど（あるいは全く）進行しない。基質・溶媒・触媒の脱水が必要不可欠。水分の混入は活性の低下に繋がる。酸素は反応と関係ない。

著者らはまず MgO による触媒反応を報告した[3a,3b]。固体触媒というメリットを有するものの、活性は低い。そこで、続いて $LiAlH_4$[3d,3e]、さらにアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属のアルコキシド・アルキル金属・金属アミド[3f]が高活性な均一系触媒として機能することを報告した。Table 4-1 に簡単に結果を示す[3g]。

Ono らは KNH_2/Al_2O_3 による触媒反応を報告している[4]。強塩基の末端プロトン引

き抜きによって生成するカルボアニオンが反応中間体である。アルキンの異性化・縮合が進行するため用いることのできるアルキンに制限が大きい。また、アルキンを過剰量用いる必要があるという問題点もある。

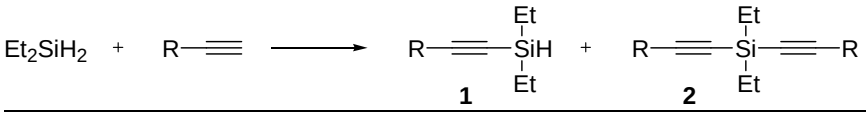
Table 4-1. Reaction of phenylsilane with phenylacetylene in the presence of base catalysts.[a]



Catalyst	Silane	Alkyne	Temp	Time	Conv. [%]		Yield [%][b]			TOF[c]
	[mmol]	[mmol]	[°C]	[h]	Silane	Yne	**1**	**2**	**3**	[h^{-1}]
MgO[d] (496 mol%)	5	12	80	4	88	-	43	24	0	0.061
$LiAlH_4$ (5.1 mol%)	53	53	120	20	53	56	42	9	3	0.59
$Ba(OiPr)_2$ (0.57 mol%)	51	52	80	8	75	99	53	30	0	25
$Ba(C{\equiv}CPh)_2$ (0.45 mol%)	49	50	80	8	75	99	54	30	0	32

[a] 10 mL of diglyme was used as solvent. [b] Based on silane. [c] TOF/h^{-1} = (Yield of **1**/%) + (Yield of **2**/%) × 2 / (amount of catalyst/mol%) / (reaction time/h). [d] Phenyltris(2-phenylethynyl)silane was also produced in 10% yield.

Table 4-2. Reaction of diethylsilane and terminal alkynes in the presence of KNH_2/Al_2O_3.[a]

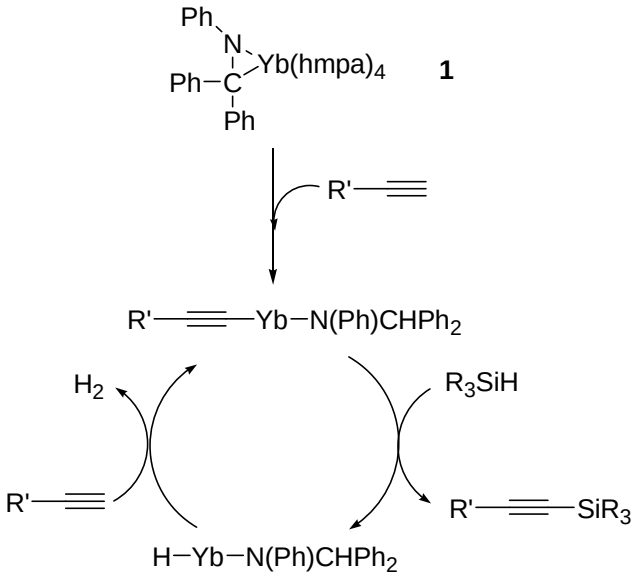


Entry	Alkyne	Yield [%][b]		TOF [h^{-1}][c]
		1	**2**	
1	3,3-dimethyl-1-butyne	77	9	0.14
2[d]	1-hexyne	67	9	0.12
3[e]	phenylacetylene	0.5	0	-

[a] Reaction conditions: KNH_2/Al_2O_3 (0.2 g, K: 0.51–0.52 mmol), diethylsilane (1.5 mmol), alkyne (3.0 mmol), hexane (2 mL), 55 °C, 20 h. [b] Based on silane. [c] TOF/h^{-1} = (Yield of **1**/%) + (Yield of **2**/%) × 2 / (amount of catalyst/mol%) / (reaction time/h). [d] 2-Hexyne (1.5 mmol) was also produced. [e] (*Z*)-1,4-Diphenylbut-1-ene-3-yne (0.90 mmol) and (*E*)-1,4-Diphenylbut-1-ene-3-yne (0.04 mmol) were also produced.

イッテルビウム（or カルシウム）ーイミン錯体

Takaki らはイッテルビウム錯体（**1**）が末端アルキンとの脱水素型シリル化反応に対して高い選択性を示すことを報告している[5a]。窒素の置換基は活性に影響を与え、電子求引性が強いほど活性が高い。

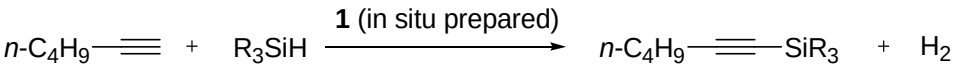


イッテルビウム錯体は *in situ* で合成する。Yb (0.25 mmol), diphenylmethylideneaniline (0.25 mmol), HMPA (1.0 mmol) in THF (0.5 mL)に CH_3I (0.5 μL)を加えて室温で 4 時間撹拌する。得られた溶液に基質を加えて反応開始。

三重結合部位の還元反応（アルケンあるいはアルケニルシランの生成）は進行しないため、アルキニルシランの選択性は非常に高い。活性はそれほど高くなく、また収率は基質の組み合わせに大きく依存する。トリ置換ヒドロシランと 1-オクチンとの反応では、置換基にアリル基を多く有する基質ほど目的生成物が収率よく得られる（Table 4-3）。一方でアルキンにフェニルアセチレンを用いると目的生成物はほとんど得られない（5%以内）。ジ置換あるいはモノ置換ヒドロシラン類と 1-オクチンとの反応では、基質の比に応じてモノアルキニル、ジアルキニル、トリアルキニルシランが混合物として得られる。

Buch らはイッテルビウムの代わりに安価なカルシウムを用いても類似したイミン錯体の合成が可能であり、活性が 2 倍程度であることを報告している[5c]。

Table 4-3. Reaction of 1-hexyne and trisubstituted hydrosilanes in the presence of **1**.[a]



Entry	Hydrosilane	Yield [%][b]	TOF [h^{-1}]
1	Et_3SiH	7	0.041
2	$^tBuMe_2SiH$	trace	-
3	$(EtO)_3SiH$	38	0.22
4	$PhMe_2SiH$	31 (21)	0.18
5	Ph_2MeSiH	76	0.45
6	Ph_3SiH	82 (81)	0.48
7	Cl_3SiH	nd	-

[a] Reaction conditions: **1** (10 mol%), 1-hexyne (2.5 mmol), hydrosilane (2.5 mmol), THF (0.5 mL), rt, 17 h. [b] GC yield (isolated yield).

銅触媒

Liu らは 1 価の塩化銅が TMEDA との共存のもと末端アルキンとヒドロシラン類との脱水素型シリル化反応に対して触媒として機能することを報告している[6]。

ヒドロシリル化反応が進行しないため選択性は良好である。適用可能な基質には制限がありヒドロシランの置換基が増えるにつれて極端に活性が低下する。例えばメチルジフェニルシランとの反応では目的生成物は得られない。

フェニルシランを用いた高分子の合成に関して、ジエチニルベンゼンあるいはフェニルメチルジエチニルシランとの反応について検討を行っている。末端アルキンの反応性は後者が劣ると報告している。

Table 4-4. Copper-mediated dehydrogenative coupling reaction of phenylacetylene and substituted hydrosilanes.[a]

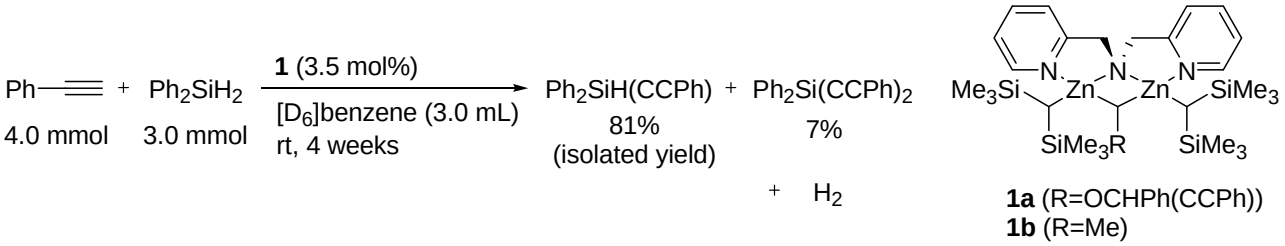
Silane	[silane]/[alkyne]/ [CuCl]/[TMEDA]	Temp Time	Main product	Isolated Yield [%]	TOF [b] [h^{-1}]
$PhSiH_3$	1.8/5.6/ 1/1.1	90 °C 3 h	$PhSi(CCPh)_3$	80	1.44
Ph_2SiH_2	2.15/4.3[c]/ 0.76/0.85	90 °C 40 h	$Ph_2Si(CCPh)_2$	44	0.062
$PhMeSiH_2$	2.3/5.0[d]/ 0.82/0.9	90 °C 18 h	$PhMeSi(CCPh)_2$	40	0.12
(*n*-C_6H_{13})SiH_3	1.7/5.2/ 0.92/1	90 °C 17 h	(*n*-C_6H_{13})$Si(CCPh)_3$	51	0.15
(*n*-Bu)$MeSiH_2$	2.3/4.6/ 0.82/0.95	105 °C 15 h	(*n*-Bu)$MeSi(CCPh)_2$	57	0.21
Ph_2MeSiH	2.7/2.7/ 0.57/0.61	108 °C 17 h	$Ph_2MeSi(CCPh)$	-	-

[a] Reactions were carried out under neat condition. [b] TOF = substituted alkyne (mmol)/amount of copper (mmol)/reaction time. [c] An additional 0.9 mL (90% of the initial amount) of phenylacetylene was added gradually after 8 h of reaction to compensate for consumption in side reactions leading to the formation of styrene and 1,4-diphenylbutenyne. [d] An additional 0.5 mL (30% of the initial amount) of phenylacetylene was added 6 h after the start of the reaction.

亜鉛触媒

Kahnes らはアルキニル配位子を有する二核亜鉛錯体の合成を報告した[7]。またその研究の中で、二核亜鉛錯体（**1**）が Si–C 結合を触媒的に生成することを見出した。触媒反応が主題となる論文ではなく、反応速度は極めて遅い。反応性はシランの置換基の立体障害の影響を大きくうける。例えばトリエチルシランやジメチルフェニルシラ

ンでは全く反応が進行しない。

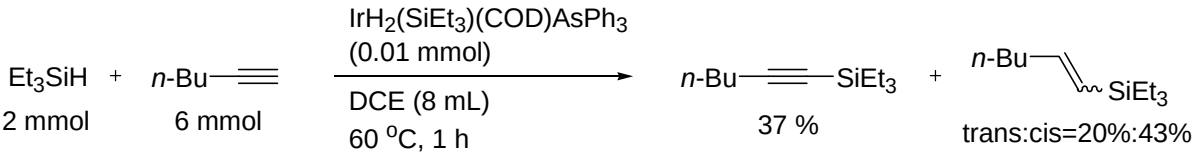


②イリジウム触媒系

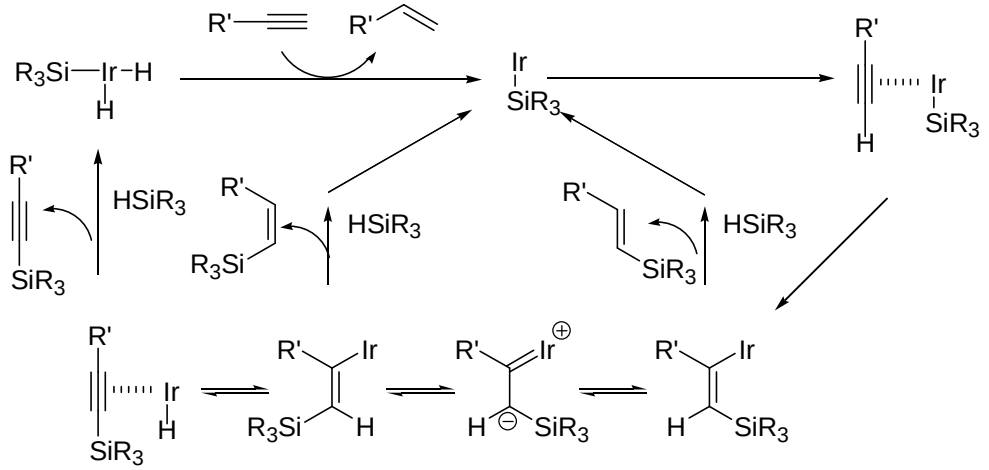
種々のイリジウム錯体を用いてアルキンとヒドロシランとのヒドロシリル化が検討されている。反応機構についての研究も盛んであるが、脱水素型の反応の進行についてははっきりしない部分もある。しかし基質のアルキンの一部が水素捕捉剤となることで反応が進行することは共通しており、アルキニルシランとアルケンが等量生成する。

基本的にはヒドロシリル化生成物が主生成物であるが、$Ir_4(CO)_{12}/PPh_3$ 系では例外的にアルキニルシランの選択性が高い。

イリジウム錯体によってヒドロシリル化反応が進行することは以前から知られていたが、アルキニルシランの生成を初めて確認されたのは Oro らの $IrH_2(SiEt_3)(COD)(AsPh_3)$系であった[8a]。この時もアルキニルシランと等量の 1-ヘキセンが生成した。

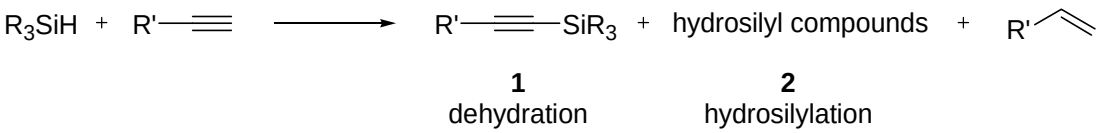


遷移金属によるアルキニルシランの合成はイリジウムの他にロジウムや白金の例もあるが、いずれも主生成物とはなり得ていない。推定メカニズムを以下に示す[8a,c,e,f]。



Shimizu らの報告した $Ir_4(CO)_{12}/PPh_3$ 系は例外的にアルキニルシランの選択性が高く、またアセチリド型の触媒と比較して広い基質適用性を有する[8d]。また水素捕捉剤としてアルキンの以外にアセチレン類・オレフィン類・ケトン類を用いることができることも特徴的である。（Table 4-5）

Table 4-5. Dehydrogenative silylation of acetylenes with hydrosilanes in the presence of $Ir_4(CO)_{12}$–PPh_3.[a]



Silane	Alkyne(R')	Cat. [mol%]		Temp	Time	Yield [%][b]	
		$Ir_4(CO)_{12}$	PPh_3	[°C]	[h]	**1**	**2**
$PhMe_2SiH$	Ph	2	24	100	24	80	16
$^tBuMe_2SiH$	Ph	2	24	120	40	95	4
$Me_3SiOSi(Me)_2H$	Ph	2	24	100	24	73	20
$(EtO)Me_2SiH$	Ph	2	48	100	24	79	18
Et_3SiH	C_6H_{13}	1	12	100	36	93	5
Et_3SiH	cyclohexyl	2	24	100	40	93	7
Et_3SiH	^{t}Bu	2	24	120	36	83	15

[a] Reaction conditions: Silane (1.0 mmol), acetylene (2.3 mmol), DME (1 mL). [b] Yields were determined by GLC based on employed hydrosilanes.

③白金触媒系

Voronkov らはヘキサクロロ白金酸とヨウ素の組み合わせによって末端アルキンの脱水素型シリル化反応が、分子状水素を放出しながら室温で効率よく進行することを報告している[9]。

ヨウ素源として R_3SiI を用いる方が収率・選択性共に向上する。I_2 を用いた場合には *in situ* で H_2PtCl_6/R_3SiI 系が生成していると考えられる。

無極性溶媒（ヘキサン、ベンゼン、キシレン)を用いると脱水素型シリル化物が収率 50%以上で得られた。極性溶媒(TOF、アセトニトリル）を用いるとヒドロシリル化反応の寄与が大きかった。また、反応温度の上昇もヒドロシリル化の寄与を大きくする。60°C ではヒドロシリル化のみが進行する。

シランの置換基の電子吸引性が高くなると選択性が低下する。一方、アルキンの置換基の影響は小さい。

Table 4-6. Reaction of phenylacetylene and trisubstituted hydrosilanes.[a]

	Yield [%][b]		TOF [h^{-1}][c]
	dehydrocondensation product	hydrosilylation compounds (total)	
Et_3SiH	83 (89[d])	17	1780
Me_3SiH	34[d]	not mentioned	680
$(EtO)_3SiH$	16	82	-
$EtSiHCl_2$	3	95	-
$HSiCl_3$	0	0	-

[a] Reaction conditions: Hydrosilane (20 mmol), phenylacetylene (20 mmol), H_2PtCl_6 (0.025 mol%), I_2 (2.5 mol%), hexane (5 mL), THF (0.1 mL), 20 °C, kept until hydrogen stopped evolving. [b] GLC yield. [c] TOF = (amount of dehydrogenative product)/(amount of platinum)/(reaction time). [d] Reaction time was 2 h.

Table 4-7. Reaction of terminal alkynes and trisubstituted hydrosilanes.[a]

Silane	Alkyne	Yield of dehydro-condensation product [%][b]	TOF [h^{-1}][c]
Et_3SiH	1-butyne	24	480
Et_3SiH	1-hexyne	96	1920
Et_3SiH	3,3-dimetyl-1-butyne	86	1720
Et_3SiH	phenylacetylene	89	1780
Et_3SiH	3-chloro-1-butyne[d]	74	1480
Me_3SiH	1-butyne	68	1360
Me_3SiH	phenylacetylene	34	680

[a] Reaction conditions: Hydrosilane (20 mmol), alkyne (20 mmol), H_2PtCl_6 (0.025 mol%), I_2 (2.5 mol%), hexane (5 mL), THF (0.1 mL), 20 °C, 2 h. [b] GLC yield. [c] TOF = (amount of dehydrogenative product)/(amount of platinum)/(reaction time). [d] LiI was used instead of I_2.

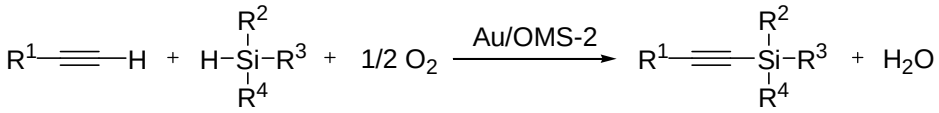
4.1.4 担持金触媒によるヒドロシリル化反応

担持金触媒を用いて末端アルキンとモノヒドロシラン類との反応を行いヒドロシリル化反応が進行することが報告されている[10]。この時、脱水素型のカップリング反応もわずかに進行し、副生成物として得られることが確認されている。

4.1.5 本研究の目的

これまでに報告されているアルキニルシラン類の合成法にはどれも一長一短ある。アセチリド中間体を経由するタイプの反応ではヒドロシリル化が進行しないために選択性は高いという特長がある。一方で、触媒活性は低く立体障害によりトリ置換ヒドロシランの反応は進行しづらいため、主にポリアルキニルシランの合成に利用されるものである。トリ置換ヒドロシランを基質として用いる反応ではイリジウム触媒系と白金触媒系が報告されている。前者は水素捕捉剤としてアルキンやケトンを添加するひつようがあるため、等量の副生成物が生成するという問題がある。後者は分子状水素が副生するため、これを速やかに除去して生成物のアルキニルシランが還元されることを防止する必要がある。

本研究では、分子状酸素(あるいは空気)を酸化剤とするトリ置換ヒドロシランと末端アルキンとの反応によるアルキニルシラン合成を目的とする。触媒には分離・再使用が容易な固体触媒を用いる。この反応を固体触媒のみを用いて(量論量の試薬を用いずに)達成することができれば、副生成物が水のみで原子効率の高い環境調和型のアルキニルシラン合成法となる(Schem 4-1)。



Scheme 4-1. An environmentally friendly approach to the synthesis of alkynylsilane.

4.2 戦略

担持金触媒を用いてアルキンとシランを活性化しカップリング反応を行うとヒドロシリル化が進行する。この時脱水素型の反応も一部進行し本研究の目的生成物であるアルキニルシランも副生する。そこで担体に OMS-2 を用いることで酸化反応を促進し脱水素型の反応の寄与を大きくすることでアルキニルシランを選択的に合成することを試みた。

4.3 実験項

坦持触媒は全て第 1 章の記述に倣って調製した。

反応はそれぞれ Table に記した条件で行った。

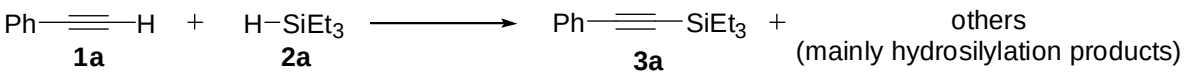
4.4 結果と考察

4.4.1 種々の担持金属触媒を用いた反応

種々の担持金属触媒を用いてエチニルベンゼンとトリエチルシランとの反応を行い、それぞれの触媒活性について検討を行った。

Table 4-8 に示すように、OMS-2 担持金触媒を用いると反応は速やかに進行し、目的とするアルキニルシランが収率 80%で得られた。一方で、パラジウム・白金・ルテニウム・ロジウムを坦持した触媒では目的生成物はほとんど得られなかった。また、OMS-2 担持銅水酸化物触媒存在下ではエチニルベンゼンの酸化的ホモカップリング反応が進行し 1,4-ジフェニルブタジインが得られた。担体の OMS-2 のみを用いても反応はほとんど進行しなかったことから、OMS-2 担持金触媒が本反応に対して効率のよい触媒として働いたことが示された。

Table 4-8. Cross-dehydrogenative coupling of **1a** and **2a** (Screening of metals).[a]



Entry	Catalyst	Conv. of **1a** [%][c]	Yield [%][c]	
			3aa	Others
1	Au/OMS-2	97	80	16
2	Pd/OMS-2	54[d]	1	2
3	Pt/OMS-2	<1	<1	<1
4	Ru/OMS-2	<1	<1	<1
5	Rh/OMS-2	<1	<1	<1
6	Cu/OMS-2	>99[e]	<1	<1
7	OMS-2	<1	<1	<1

[a] Reaction conditions: Into a Pyrex glass reactor were successively placed catalyst (40 mg, metal: ca. 2 mol%), **1a** (0.5 mmol), and toluene (1 mL), and then a toluene solution of **2a** (0.55 M, 1 mL) was added to the reaction mixture over 1 h by a syringe pump at 80 °C under 1 atm of O2. [b] For this screening, the supported metal hydroxide catalysts were used. [c] Yields were based on **1a** and determined by GC analysis. The hydrosilylation was a major side reaction. [d] Unidentified byproducts were formed. [e] All of **1a** was converted into 1,4-diphenylbutadiyne.

4.4.2 OMS-2 の効果の検討

種々の金属酸化物を担体として担持金触媒を調製し、**1a** と **2a** との酸化的クロスカップリング反応に対する触媒活性の比較を行った。(Table 4-9)

用いた担持金触媒のうち Au/OMS-2 触媒が最も高い選択性を示し、目的とするアルキニルシラン **3aa** を 93%の収率で得られた(Entry 1)。この時副生したヒドロシリル化生成物は主に *E* 体であった。反応をアルゴン雰囲気下で行うと主にヒドロシリル化反

応が進行することから、本反応では分子状酸素を酸化剤として利用できることが示唆された(Entry 2)。

Table 4-10 に示すように、Au/Al_2O_3 と OMS-2 を物理混合した触媒を用いて反応を行うと Au/Al_2O_3 のみを触媒として用いた時と比較して目的生成物 **3aa** の選択性が飛躍的に向上した。このことから、OMS-2 は分子状酸素による酸化反応を促進することによって副反応であるヒドロシリル化反応を抑制する効果があると示唆された。従って、担体として OMS-2 を用いることで Au/OMS-2 触媒が本反応に対して高い活性および選択性を示したと考えられる。

Table 4-9. Cross-dehydrogenative coupling of **1a** and **2a** (Screening of supports).[a]

Entry	Catalyst	Conv. of **1a** [%][b]	Yield [%][b]		Cross-coupling/ hydrosilylation ratio
			3aa	Others	
1	Au/OMS-2	>99	93	6	15.5
2[c]	Au/OMS-2	95	7	87	0.08
3	Au/MnO_2[d]	98	51	44	1.3
4	Au/CeO_2	96	83	12	6.9
5	Au/Al_2O_3	>99	81	19	4.3
6	Au/SiO_2	98	75	23	3.3
7	Au/TiO_2	87	72	14	5.1
8	Au/Co_3O_4	70	54	15	3.6

[a] Reaction conditions: Into a Pyrex glass reactor were successively placed catalyst (40 mg, metal: ca. 2 mol%), **1a** (0.5 mmol), and toluene (1 mL), and then a toluene solution of **2a** (0.55 M, 1 mL) was added to the reaction mixture over 1 h by a syringe pump at 80 °C under 1 atm of O_2. [b] Yields were based on **1a** and determined by GC analysis. The hydrosilylation was a major side reaction. [c] The reaction was carried out under 1 atm of Ar. [d] Amorphous MnO_2 was used as a support.

Table 4-10. Cross-dehydrogenative coupling of **1a** and **2a** (Effect of OMS-2).[a]

Entry	Catalyst	Conv. of **1a** [%][b]	Yield [%][b]		Cross-coupling/ hydrosilylation ratio
			3aa	Others	
1	Au/Al_2O_3	58	37	20	1.9
2	Au/Al_2O_3 + OMS-2	64	59	4	14.8

[a] Reaction conditions: Into a Pyrex glass reactor were successively placed catalyst (40 mg, metal: ca. 2 mol%), **1a** (0.5 mmol), and toluene (1 mL), and then a toluene solution of **2a** (0.55 M, 1 mL) was added to the reaction mixture over 1 h by a syringe pump at 50 °C under 1 atm of O2. [b] Yields were based on **1a** and determined by GC analysis. The hydrosilylation was a major side reaction.

4.4.3 反応条件の検討

前項までのシリンジポンプを用いて徐々に **2a** を滴下して反応を行う手法(Table 4-11, Entry 1)と比較のため、反応開始時から **1a** と **2a** との混合溶液を用いて反応を行った。

基質の量を **1a**:**2a** = 1:1 の割合で反応を行ったところ、目的とするアルキニルシラン **3aa** の収率はわずか 8%であり主にヒドロシリル化反応が進行する結果となった(Entry 2)。次に基質 **1a** を 3 倍の 1.5 mmol 用いて反応を行った。すると選択性が向上し収率は 21%となったが、満足のいく結果には至らなかった。

本反応系では酸化反応を促進させることでヒドロシリル化反応が抑制され、選択性が向上することが示唆されている。そこでオートクレーブを用いて酸素加圧下(10 atm)で反応を行った(Entry 4)ところ、**3aa** は収率 44%で得られ確かに選択性が向上することが確認された。しかし、Entry 1 の収率と比較すると低い収率であることから、本反応系ではシリンジポンプを用いて基質を徐々に添加する手法を用いる。

Table 4-11. Cross-dehydrogenative coupling of **1a** and **2a**.

Entry	**1a**	**2a**	O2	Temp Time	Yield [%][a]		Cross-coupling/ hydrosilylation ratio
					3aa	Others	
1[b]	0.5	[b]	Flow	100 °C 1 h	77	7	11.0
2[c]	0.5	0.5	1 atm	100 °C 0.5 h	8	53	0.15
3[c]	1.5	0.5	1 atm	100 °C 0.5 h	21	43	0.49
4[d]	0.5	0.52	10 atm	140 °C [e] 1 h	44	21	2.1

[a] Yields were based on **1a** and determined by GC analysis. The hydrosilylation was a major side reaction.. [b] Into a Pyrex glass reactor were successively placed Au/OMS-2 (4 mol%), **1a** (0.5 mmol), and toluene (1 mL), and then a toluene solution of **2a** (0.55 M, 1 mL) was added to the reaction mixture over 1 h by a syringe pump at 100 °C under 1 atm of O2. [c] Reaction conditions in a Pyrex glass reactor: Au/OMS-2 (4 mol%), **1a**, **2a** and toluene (2 mL). [d] Reaction conditions in a autoclave reactor: Au/OMS-2 (4 mol%), **1a**, **2a** and toluene (2 mL). [e] Bath temp.

4.4.4 リーチングテスト

本触媒活性が固体の Au/OMS-2 触媒によるものか、あるいは反応溶液中に溶出した金種によるものかを明らかとするために、**1a** と **2a** との酸化的カップリング反応を行い **1a** の転化率がおよそ 25%に達した時点でろ過により Au/OMS-2 触媒を系中から除去した。ろ液に **2a** を滴下しながら再度酸素雰囲気下(1 atm)で 80 ^{o}C に加熱したところ、新たな **3aa** の生成は見られなかった。

また、反応終了後の反応液の ICP 測定を行った。反応後のろ液からは金もマンガンも検出されなかったことから(Au: 0.001%以下、Mn: 0.003%以下)、反応中に Au/OMS-2 触媒の溶出がないことが示された。

以上の結果から、本反応で観測された触媒活性が反応中に溶出した金属種由来であることは否定され、固体の Au/OMS-2 触媒による不均一反応系であることが確認された。

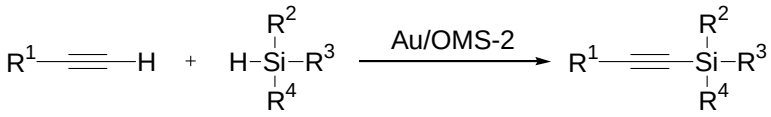
4.4.5 触媒の再使用

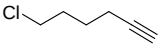
本反応終了後、Au/OMS-2 触媒はろ過により容易に回収することができた(95%以上)。再処理された Au/OMS-2 触媒は **1a** と **2a** との酸化的カップリング反応に対して少なくとも 10 回の使用が可能であった。選択性は再使用に従って徐々に低下したものの、10 回目の再使用でも目的とするアルキニルシラン **3aa** が 80%の収率で得られた。

4.4.6 基質適用性の検討

検討結果を Table 4-12 に示す。Au/OMS-2 触媒を用いると種々の末端アルキンおよびモノヒドロシランを基質として用いることが可能であり、対応するアルキニルシランが高収率で得られた。

Table 4-12. Scope of the Au/OMS-2-catalyzed aerobic cross-dehydrogenative coupling. [a]



Entry	Alkyne (R^1=)	Silane	Yield[b] [%]
1	Ph	$Et_3Si–H$	93(91)
2	Ph	$PhMe_2Si–H$	88
3	Ph	$(EtO)_3Si–H$	74
4	2-$CH_3C_6H_4$	$Et_3Si–H$	90
5	3-$CH_3C_6H_4$	$Et_3Si–H$	86
6	4-$CH_3C_6H_4$	$Et_3Si–H$	95(92)
7	4-FC_6H_4	$Et_3Si–H$	94(90)
8	4-BrC_6H_4	$Et_3Si–H$	81(77)
9	4-$CF_3C_6H_4$	$Et_3Si–H$	90(83)
10		$Et_3Si–H$	85(78)
11	*n*-C_8H_{17}	$Et_3Si–H$	98
12		$Et_3Si–H$	95(89)

[a] Reaction conditions: Into a Pyrex glass reactor were successively placed Au/OMS-2 (1.9 mol%, 40 mg), alkyne (0.5 mmol), and toluene (1 mL), and then a toluene solution of silane (0.55m, 1 mL) was added to the reaction mixture over 1 h by a syringe pump at 80°C under 1 atm of O_2. [b] Yields were based on alkyne and determined by GC analysis. Values in parentheses were the isolated yields.

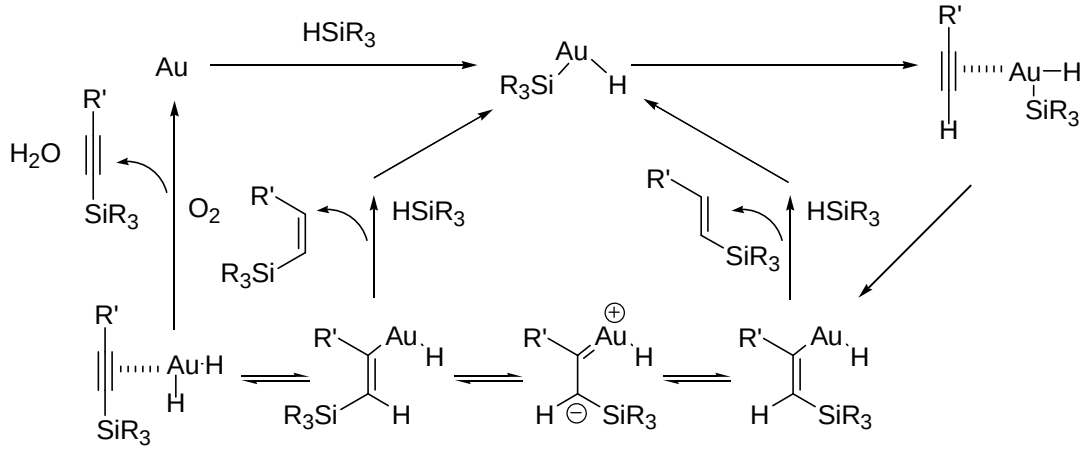
4.4.7 推定反応機構

アルゴン雰囲気下で **1a** と **2a** との反応を行うと主生成物はヒドロシリル化化合物であり、その収率は合計で 87%であった。目的生成物であるアルキニルシランの収率は 7%であり、本反応に対して酸素が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

末端水素を重水素に置換したエチニルベンゼン(**1a'**)の H/D 交換反応は、Au/OMS-2 触媒存在下ではほとんど進行しなかったことから、金アセチリド種は本触媒サイクルに対して関わっていないと考えられる。また **1a** と **1a'**との速度論的同位体効果は 0.70 であった。この第二速度論的同位体効果は律速段階に sp→sp2 の再混成を含むことを示唆している。

したがって、Au/OMS-2 触媒による末端アルキンとモノヒドロシランとの酸化的カップリング反応の推定反応機構は Scheme 4-2 に示すようなものであると考えられる。

まず、ヒドロシランの Si–H 結合が Au/OMS-2 触媒により活性化され求電子性のケイ素種が形成される。このことは、Au/OMS-2 がシランの水和的酸化反応に対して触媒活性を示すことからも明らかであった。次に、ケイ素種が求電子攻撃を行いマルコフニコフ則に従い金アルキニル種が形成される。この段階が律速段階であると言える。最後にヒドリド種の脱離が進行し、さらに分子状酸素による酸化反応によって目的生成物であるアルキニルシランが生成する。



Scheme 4-2. Possible reaction mechanism for the present Au/OMS-2-catalyzed cross-dehydrogenative coupling of terminal alkynes and monohydrosilanes.

4.4.8 担持イリジウム触媒を用いた反応

アルキンとシランとの酸化的カップリング反応によりアルキニルシランを得る反応の報告例としてイリジウム触媒を用いるものがあった。[8] そこで担持イリジウム触媒を用いることで、不均一系の反応により目的とするアルキニルシランが得られないかと考えた。

しかし、Au/OMS-2 触媒と同様の調製方法ではイリジウム種を OMS-2 担体上に固定化することができなかったため、主に Ir/Al_2O_3 触媒を用いて反応を行った。結論としては、目的とするアルキニルシランを高収率で得ることはできず、担体と坦持された金種との協奏により設計された Au/OMS-2 触媒の優位性が確認された。以下にその検討結果を示す。

まず、溶媒効果について検討を行った(Table 4-13)。メシチレンやトルエンといった無極性溶媒中で反応は速やかに進行し、本反応に対して望ましい溶媒であった(Entry 1, 3)。一方で、極性溶媒中では基質の転化率に低下が見られた。

メシチレン溶液を用いてアルゴン雰囲気下で反応を行ったが、酸素雰囲気下と比較して活性や選択性に大きな違いはなかった(Entry 1 vs. 2)。いずれの反応でも少量のスチレンが検出されたことから、本反応では酸化剤として分子状酸素を利用することが

できずに、基質 **1a** が水素捕捉剤としての役割も果たしていると考えられる。

Table 4-13. Cross-dehydrogenative coupling of **1a** and **2a** in the presence of Ir/Al_2O_3.[a]

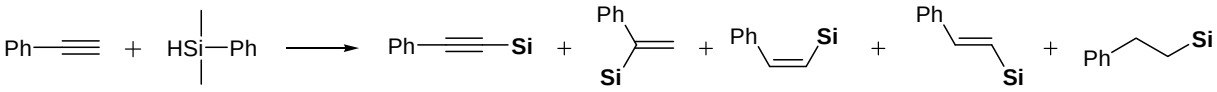
Entry	Catalyst	Temp[b] Time	Conv. of **1a** [%][c]	Yield [%][c]	
				3aa	hydrosilyl compounds
1	mesitylene	140 °C 0.5 h	>99	7	61
2[d]	mesitylene	140 °C 0.5 h	>99	4	56
3	toluene	100 °C 0.5 h	>99	11	60
4	dioxane	100 °C 0.5 h	98	10	56
5	water	100 °C 0.5 h	7	<1	<1
6	acetonitrile	80 °C 1 h	5	0	<1
7	1,2-dichloroethane	80 °C 1 h	78	6	42

[a] Reaction conditions: Ir/Al_2O_3 (100 mg), **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.5 mmol), solvent (2 mL), under O_2 atmosphere. [b] bath temperature. [c] Yields were based on **1a** and determined by GC analysis. [d] Under Ar atmosphere.

次にトルエン溶液中で行った反応について、経時変化を Table 4-14 に示す。目的とするアルキニルシラン **3aa** の選択性は反応開始直後から常に低い。副反応のヒドロシリル化反応では、まず Z 体が生成し反応が進むにつれて E 体へと転化していた。

また、$Pt(OH)_x/Al_2O_3$ 触媒を用いて同様の反応を行った。この場合、**3aa** はほとんど生成せず、副反応でも初めから *E* 体が生成していた。

Table 4-14. Reaction profile.[a]



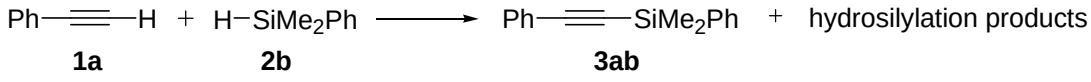
1a **4a** **5a-(Z)** **5a-(E)** **6a**

Entry	Catalyst	Time [min]	Conv. of **1a** [%][b]	Yield [%][b]				
				3aa	**4a**	**5a-*Z***	**5a-*E***	**6a**
1	Ir/Al_2O_3	0	0	0	0	0	<1	0
		2	6	0	<1	0	0	0
		4	45	4	7	9	7	0
		6	94	10	18	21	15	<1
		8	>99	11	20	21	18	<1
		10	>99	10	20	17	22	<1
		15	>99	10	20	8	32	<1
		20	>99	10	20	4	37	<1
		30	>99	9	20	1	40	<1
2	$Pt(OH)_x/Al_2O_3$	0	0	0	0	0	0	0
		2	13	0	0	0	1	0
		4	21	0	3	0	6	0
		6	43	<1	8	0	19	0
		8	66	<1	15	<1	34	0
		10	83	<1	19	<1	45	<1
		15	95	1	23	<1	52	<1
		20	96	1	23	<1	52	<1
		30	98	1	23	<1	52	<1

[a] Reaction conditions: catalyst (100 mg), **1a** (0.5 mmol), **2a** (0.5 mmol), toluene (2 mL), under O_2 atmosphere and 100°C. [b] Yields were based on **1a** and determined by GC analysis.

Au/OMS-2 触媒ではシリンジポンプで基質を徐々に滴下することで対応するアルキニルシランの選択性が向上した。そこで Ir/Al_2O_3 触媒系でも同様の手法を用いて反応を行った。しかし、アルキニルシラン **3ab** の選択性が大きく向上することはなく、主にヒドロシリル化が進行した(Table 4-15, Entry 1)。金触媒を用いると反応後の溶液からスチレンはほとんど検出されないことから、Ir/Al_2O_3 触媒は分子状酸素を酸化剤として利用することができないと考えられる。

Table 4-15. Reaction of **1a** and dimethylphenylsilane (**2b**).[a]



Entry	Catalyst	Conv. of **1a** [%][b]	Yield [%][b]	
			3ab	Hydrosilylarion products
1[c]	Ir/Al_2O_3	>99	16	56
2	Au/OMS-2	>99	66	29
3	Au/Al_2O_3	86	43	39
4	Au/Co_3O_4	80	44	20

[a] Reaction conditions: Into a Pyrex glass reactor were successively placed catalyst (metal: ca. 4 mol%), **1a** (0.5 mmol), and toluene (1 mL), and then a toluene solution of **2b** (0.55 M, 1 mL) was added to the reaction mixture over 45 min by a syringe pump at 100 °C under 1 atm of O_2. [b] Yields were based on **1a** and determined by GC analysis. [c] Styrene was obtained at 16% yield.

4.5 まとめ

Au/OMS-2 触媒を用いることで、末端アルキンとモノヒドロシランとの酸化的カップリング反応によるアルキニルシラン合成を達成した。本触媒系は種々の末端アルキン類およびモノヒドロシラン類に適用可能であり、対応するアルキニルシランを高い収率で得ることができた。

本反応において Au/OMS-2 触媒は確かに不均一系触媒として作用していることが確認された。反応後はろ過により容易に触媒を回収することができ、大きな活性の低下なく再使用が可能であった。

分子状酸素を酸化剤として末端アルキンとモノヒドロシランからのアルキニルシラン合成を達成したのは本触媒系が初であり、副生成物が水のみのグリーンな反応系であると言える。

第 4 章 参考文献

[1] a) K. Itami, T. Kamei, J. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14670; b) R. B. Lettan II, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3227-3230; c) S. Chang, S. H. Yang, P. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4833.

[2] H. Sugita, Y. Hatanaka, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 2769.

[3] a) M. Itoh, M. Mitsuzuka, T. Utsumi, K. Iwata, K. Inoue, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *476*, C30; b) M. Itoh, M. Mitsuzuka, K. Iwata, K. Inoue, *Macromolecules* **1994**, *27*, 7917; c) M. Itoh, K. Inoue, K. Iwata, M. Mitsuzuka, T. Kakigano, *Macromolecules* **1997**, *30*, 694; d) M. Itoh, M. Kobayashi, J. Ishikawa, *Organometallics* **1997**, *16*, 3068; e) J. Ishikawa, K. Inoue, M. Itoh, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *552*, 303; f) J, Ishikawa, M. Itoh, *J. Catal.* **1999**, *185*, 454; g) M. Itoh, *Catal. Surv. Jpn.* **1999**, *3*, 61.

[4] T. Baba, A. Kato, H. Yuasa, F. Toriyama, H. Handa, Y. Ono, *Catal. Today* **1998**, *44*, 271.

[5] a) K. Takaki, M. Kurioka, T. Kamata, K. Takehira, Y. Makioka, Y. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9265; b) K. Takaki, K. Komeyama, K. Takehira, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10381; c) F. Buch, S. Harder, *Organometallics* **2007**, *26*, 5132.

[6] H. Q. Liu, J. F. Harrod, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1100.

[7] M. Kahnes, H. Görls, M. Westerhausen, *Organometallics* **2010**, *29*, 3490.

[8] (a) M. J. Fernandez, L. A. Oro, *J. Mol. Catal.* **1988**, *45*, 7; (b) M. A. Esteruelas, M. Oliván, L. A. Oro, J. I. Tolosa, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *487*, 143; (c) C.-H. Jun, R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 177; d) R. Shimizu, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 907 ; e) I. Ojima, N. Clos, R. J. Donovan, P. Ingallina, *Organometallics* **1990**, 9, 3127; f) R. S. Tanke, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7984.

[9] M. G. Voronkov, N. J. Ushakova, I. I. Tsykhanskaya, V. B. Pukhnarevich, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 39.

[10] L. A. Aronica, E. Schiavi, C. Evangelisti, A. M. Caporusso, P. Salvadori, G. Vitulli, L. Bertinetti, G. Martra, *J. Catal.* **2009**, *266*, 250.

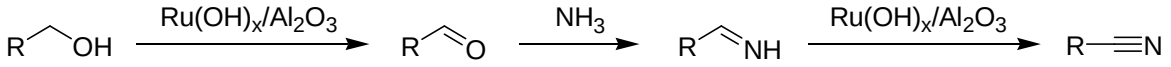
第５章

結　論

総括

本研究では、活性な金属水酸化物種と適切な担体との組み合わせを選択することで、高機能固体触媒の開発を行ってきた。担持金属水酸化物触媒は、同一金属上に有する金属由来のルイス酸点および水酸基由来のブレンステッド塩基点の協奏的な効果によって様々な官能基変換反応に対して優れた活性を示した。さらに、担体を単なる金属水酸化物種の下地として捉えるのではなく、活性金属種との電子授受など直接反応に関わる役割を持たせることで触媒の高機能化を図った。

第２章では、アルミナ担持ルテニウム水酸化物触媒を用いることで、第一級アルコールとアンモニアからの直接ニトリル合成を実現した(Scheme 5-1)。本反応は(i)第一級アルコールの酸化的脱水素反応によるアルデヒドの生成、(ii)アルデヒドとアンモニアとの脱水縮合によるイミンの生成、(iii)イミンの酸化的脱水素反応によるニトリルの生成、という３段階の連続した反応によって進行しており、種々の金属水酸化物触媒の中でアルミナ担持ルテニウム水酸化物触媒が、アンモニア存在下で反応(i)および(iii)に対して高い触媒活性を示した。さらに反応(ii)が量論的に進行することでこれらの反応を効率よく one-pot で進行させることが可能であり、目的とするニトリル類を高収率で得ることができた。本反応系では分子状酸素を酸化剤として用いており、添加剤等も必要としないことから、副生成物が水のみで原子効率の高い環境調和型の反応といえる。

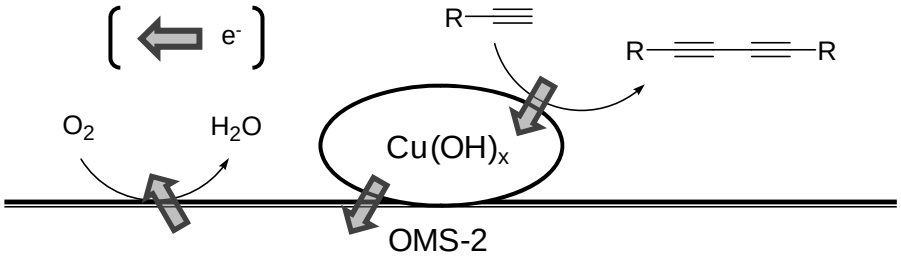


Scheme 5-1. One-pot synthesis of nitriles directly from alcohols and ammonia.

第３章では、担持銅水酸化物種が末端アルキンとの反応によって銅アセチリド種を形成するという特性を利用して、末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応および末端アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応を行った。この銅アセチリド種を形成する反応は銅のルイス酸と水酸基のブレンステッド塩基の協奏効果が重要な役割を果たし、末端アルキンからの水素抽出、ジインの還元的脱離による低原子価銅種への還元という２つの反応によって進行していた。この反応では二核の銅アセチリド種が反応中間体であることが報告されており、担体にチタニアを選択することで適度に凝集した銅水酸化物種を創製した。

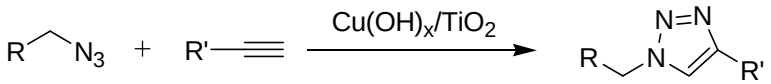
まず、チタニア担持銅水酸化物触媒が分子状酸素を酸化剤とする末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応に対して高い触媒活性を示し、種々の末端アルキンから対応するジインを高収率で合成可能であることを確認した。しかしながら、銅種の遅い再酸化によって反応中に不活性な低原子価の銅アセチリド種が生成し、触媒が失活す

ることも同時に明らかとなった。この問題を解決するために、担体に電子移動中間体としての役割も持たせ、銅の再酸化反応を促進させることを試みた。熱力学的に可能性を持つ種々の酸化物について検討を行った結果、高比表面積・高電子伝導性・酸素還元能という特長を有するマンガン酸化物 OMS-2 を用いることで、担持された銅種と担体との間で速やかに電子移動が進行することが明らかとなった(Scheme 5-2)。こうして設計された OMS-2 担持銅水酸化物触媒は末端アルキンの酸化的ホモカップリング反応に対して高機能な固体触媒として機能し、活性・選択性を低下させることなく再使用が可能であった(Scheme 5-2)。



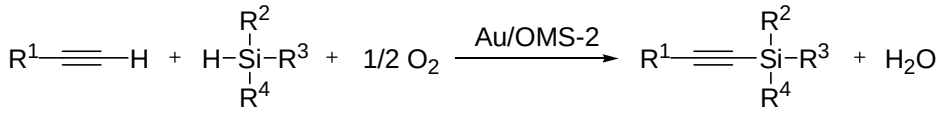
Scheme 5-2. Rapid electron transfer via the designed $Cu(OH)_x$/OMS-2.

さらに、アルゴン雰囲気下で反応を行うことで低原子価銅種を保持したまま活性種として利用可能であることも明らかとなった。すなわち、チタニア担持銅水酸化物触媒を用いることで末端アルキンとアジドとの 1,3-双極子付加環化反応が速やかに進行し、対応するトリアゾールを高収率で合成することができた(Scheme 5-3)。



Scheme 5-3. $Cu(OH)_x/TiO_2$-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes.

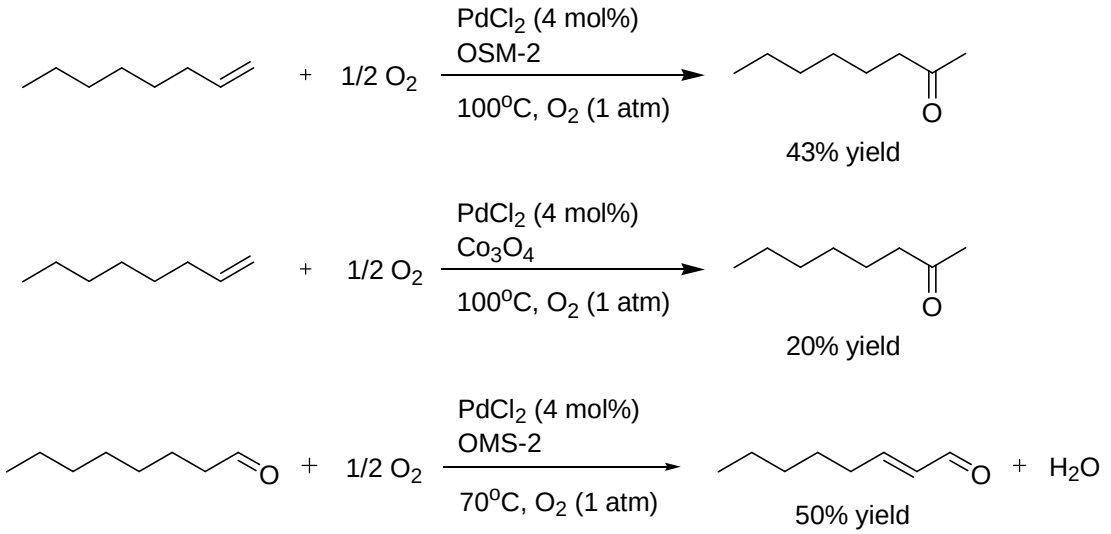
第 4 章では、OMS-2 担持金触媒を用いることで、末端アルキンとヒドロシランからのアルキニルシラン合成を実現した。この反応では副反応であるヒドロシリル化反応を抑制するために様々な触媒系が報告されている。本研究では、酸化反応に有効である OMS-2 を担体として選択することで副生成物の問題を解決し、目的とするアルキニルシランを高収率・高選択的に合成することを可能とした。本反応系は分子状酸素を酸化剤としてアルキニルシランを合成した初めての例であり、添加剤等も必要としないことから副生成物が水のみで原子効率の高いグリーンな反応系であった(Scheme 5-4)。



Scheme 5-4. An environmentally friendly approach to the synthesis of alkynylsilane.

以上のように、本研究では反応機構に基づいた適切な担体選択を行うことで高機能固体触媒の開発を行ってきた。すなわち、活性点構造を制御すること、あるいは担体自身に直接反応と関わる役割を与えることで、種々の高効率触媒系および新反応を実現した。これらの成果は高機能固体触媒の開発において広く応用可能な設計指針であるといえる。

特に、電子移動中間体として機能する担体は重要な役割を果たす可能性がある。固体触媒において活性金属種自身が酸化還元を受けるような反応は難しく、反応が進行しない、あるいは進行しても活性が低いものが多い。しかしながら、適切な担体を選択することによって速やかな電子授受を行うことが可能となれば、活性金属種の酸化還元反応が容易になり、これまで固体触媒では達成が困難であったような反応系に対して触媒の高機能化が期待できる。例えば、本研究で用いた OMS-2 や Co_3O_4 といった酸化物は塩化パラジウム塩との間で電子移動を行うことが可能であり、Wacker タイプの反応や不飽和アルデヒドの合成反応において触媒サイクルを形成した(Scheme 5-5)。すなわち、電子移動担体を用いるという触媒設計指針は広く応用可能なものであり、適切な活性金属種との組み合わせの最適化を行うことで、これらのような酸化反応をはじめとする種々の反応系を固体触媒のみを用いて達成することが期待できる。



Scheme 5-5. Catalytic reactions in the presence of $PdCl_2$ and the metal oxides as electron transfer intermediates.

発表状況

原著論文

1. "A Supported Copper Hydroxide on Titanium Oxide as Efficient Reusable Heterogeneous Catalyst for 1,3-Dipolar Cycloaddition of Organic Azides to Terminal Alkynes"
   K. Yamaguchi, T. Oishi, T. Katayama, N. Mizuno.
   Chem. Eur. J. **2009**, *15*, 10464–10472.

2. "An Efficient One-Pot Synthesis of Nitriles from Alcohols or Aldehydes with NH_3 Catalyzed by a Supported Ruthenium Hydroxide"
   T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno.
   Top. Catal. **2010**, *53*, 479–486.

3. "An Efficient Copper-mediated 1,3-Dipolar Cycloaddition of Pyrazolidinone-based Dipoles to Terminal Alkynes to Produce N,N-Bicyclic Pyrazolidinone Derivatives"
   T. Oishi, K. Yoshimura, K. Yamaguchi, N. Mizuno.
   Chem. Lett. **2010**, *39*, 1086–1087.

4. "Conceptual Design of Heterogeneous Oxidation Catalyst: Copper Hydroxide on Manganese Oxide-Based Octahedral Molecular Sieve for Aerobic Oxidative Alkyne Homocoupling"
   T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno.
   ACS Catal. **2011**, *1*, 1351–1354.

5. "An Efficient, Ligand-free, Heterogeneous Supported Copper Hydroxide Catalyst for the Synthesis of N,N-bicyclic Pyrazolidinone Derivatives"
   K. Yoshimura, T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno.
   Chem. Eur. J. **2011**, *17*, 3827–3831.

6. "Heterogeneously Catalyzed Aerobic Cross-Dehydrogenative Coupling of Terminal Alkynes and Monohydrosilanes by Gold Supported on OMS-2"
   K. Yamaguchi, Y. Wang, T. Oishi, Y. Kuroda, N. Mizuno.
   Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 5627–5630.

関連論文

1. "Heterogeneously Catalyzed Efficient Alkyne-Alkyne Homocoupling by a Supported

Copper Hydroxide on Titanium Oxide"
T. Oishi, T. Katayama, K. Yamaguchi, N. Mizuno.
Chem. Eur. J. **2009**, *15*, 7539–7542.

2. "Catalytic Oxidative Synthesis of Nitriles Directly from Primary Alcohols and Ammonia"
T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno.
Angew. Chem. Int. Ed. **2009**, *48*, 6286–6288.

謝　辞

本論文は、東京大学工学系研究科応用化学専攻水野研究室に在籍中に行った研究をまとめたものです。本研究を行うにあたって、お世話になった方々に感謝とお礼を致します。

水野教授には、コロキウムやディスカッションの場で様々な指摘を頂きました。また、体調を崩した際には自宅までお見舞いに来ていただいたり一緒に病院に来ていただいたりと大変ご迷惑をお掛けしました。本当にありがとうございました。

宮山教授・小倉准教授・猪熊講師には、お忙しい中論文審査を行っていただき大変お世話になりました。本当にありがとうございました。

山口准教授には直接指導していただき、研究の要所・難所では深い知識と柔軟な発想で解決への道筋を示していただき、毎回のように驚かされ、また助けて頂いてばかりでした。また、体調を崩して引きこもりがちな私に対して辛抱強く接していただき大変感謝しております。本当にありがとうございました。

内田准教授・鎌田准教授には直接指導していただく機会はありませんでしたが、コロキウムなどで適切なアドバイスを頂きました。どうもありがとうございました。

上原助教には B4 の時に直接指導していただき、研究に対する心構えなどを教えていただきました。以降もいろいろなお話を聞いて参考にさせていただきました。本当にありがとうござしまいた。

秘書の梅津さんには事務的な手続きなど大変お世話になりました。どうもありがとうございました。

小笠原さんには以前同じ部屋だったこともあり、いろいろな質問に答えていただきました。どうもありがとうございました。

菊川さんには同じ部屋・隣のドラフトということでいろいろなお話をしていただき、また質問をさせていただきました。どうもありがとうございました。

同期の名畑君、廣瀬君、平野君、藤田さんにも大変お世話になりました。研究ではちょっとした疑問・質問にすぐ答えてもらったり、またそれ以外にも食事に行ったり飲みに行ったりと楽しい日々でした。適当な僕は本当に支えてもらっていたと思います。本当にありがとうございました。

後輩の板垣君、吉村君、金君もありがとうございました。席やテーマが近いということで逆にこちらから質問することが多いような頼りない先輩で助けられました。また、その他の後輩たちにもあまり先輩らしいことができず申し訳なく思っています。

最後に、体調不良で要らぬ心配をかけてきた私を長きに亘り見守り支えてくれた父に感謝します。

平成二十七年一月

大石　高路