

博士論文

担持金属触媒を用いた
C-H結合変換を伴う反応開発に関する研究

2021 年

東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻

吉井 大地

目次

第 1 章 序論	1
1.1. 緒言.....	2
1.2. グリーンケミストリー.....	3
1.3. 触媒.....	6
1.3.1. 触媒の機能と役割.....	6
1.3.2. 触媒の分類.....	6
1.4. 担持金属触媒.....	9
1.4.1. 担持金属触媒の概要.....	9
1.4.2. 担持金属触媒の調製法.....	9
1.4.3. 担持金属触媒の設計と触媒作用.....	11
1.4.4. 担持金属触媒を用いた液相有機反応.....	16
1.5. 触媒的な C-H 結合の変換反応.....	20
1.5.1. C-H 結合変換反応の概要.....	20
1.5.2. C-H 結合の開裂と触媒設計.....	20
1.5.3. C-H 結合の変換反応における選択性.....	22
1.5.4. 脱水素型クロスカップリング.....	23
1.5.5. C-H ホウ素化反応.....	25
1.5.6. C-C 結合の脱水素反応.....	28
1.5.7. 不均一系触媒を用いた C-H 結合の変換反応.....	29
1.6. 本研究の目的と概要.....	33
1.7. 参考文献.....	36
第 2 章 CeO₂ 担持 Ni 触媒によるアルキルアレーンのベンジル位 C(sp³)-H ホウ素化反応	47
2.1. 緒言.....	48
2.2. 実験.....	53
2.2.1. 分析装置および試薬.....	53
2.2.2. 触媒調製.....	55
2.2.3. 触媒の前処理.....	56
2.2.4. 基質合成.....	56
2.2.5. 触媒反応.....	57
2.2.6. ベンジルボロン酸エステルの変換反応.....	58
2.2.7. 生成物のスペクトルデータ.....	60
2.3. 結果と考察.....	73

2.3.1. 触媒効果および反応条件の最適化.....	73
2.3.2. 触媒のキャラクタリゼーション.....	76
2.3.3. 基質適用性.....	90
2.3.4. ラージスケールでの反応とアプリケーション.....	95
2.3.5. 不均一系触媒作用.....	96
2.3.6. 触媒の再使用.....	98
2.3.7. 反応機構の検討.....	103
2.4. 結論.....	111
2.5. 参考文献.....	112
第3章 担持 Cu 触媒によるビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応.....	115
3.1. 緒言.....	116
3.2. 実験.....	122
3.2.1. 分析装置および試薬.....	122
3.2.2. 触媒調製.....	124
3.2.3. 触媒の前処理.....	125
3.2.4. 基質合成.....	125
3.2.5. 触媒反応.....	128
3.2.6. 生成物のスペクトルデータ.....	130
3.3. 結果と考察.....	139
3.3.1. 脱水素モノホウ素化反応に対する触媒効果およびケトンの添加効果.....	139
3.3.2. 脱水素ジホウ素化反応に対する触媒効果およびケトンの添加効果.....	143
3.3.3. 触媒のキャラクタリゼーション.....	145
3.3.4. 基質適用性.....	160
3.3.5. 不均一系触媒作用.....	163
3.3.6. 触媒の再使用.....	165
3.3.7. 反応機構の検討.....	170
3.3.8. ケトンの添加効果および担体効果に関する考察.....	173
3.4. 結論.....	179
3.5. 参考文献.....	180
第4章 OMS-2 担持 Au ナノ粒子触媒による酸素を酸化剤とする β-ヘテロ原子置換飽和ケトンの α,β-脱水素反応.....	183
4.1. 緒言.....	184
4.2. 実験.....	188
4.2.1. 分析装置および試薬.....	188

4.2.2. 触媒調製.....	189
4.2.3. 基質合成.....	190
4.2.4. 触媒反応.....	191
4.2.5. 生成物のスペクトルデータ.....	192
4.3. 結果と考察.....	196
4.3.1. 触媒効果.....	196
4.3.2. 溶媒効果.....	199
4.3.3. 触媒のキャラクタリゼーション.....	200
4.3.4. 基質適用性.....	202
4.3.5. 不均一系触媒作用.....	205
4.3.6. 触媒の再使用.....	206
4.3.7. 担持 Au ナノ粒子による α,β -脱水素の反応機構に関する検討.....	208
4.3.8. OMS-2 の担体効果に関する検討.....	217
4.4. 結論.....	225
4.5. 参考文献.....	226
第 5 章 総括.....	229
発表状況.....	235
謝辞.....	237

第 1 章

序論

1.1. 緒言

固体触媒を用いる液相有機反応では触媒の分離・回収・再使用が容易であり、錯体などの均一系触媒を用いる反応と比較して省エネルギー、低コストな反応プロセスを実現可能である。また、生成物への金属などの触媒成分の混入を軽減することが可能であり、金属種の混入が大きな問題となる医薬品やファインケミカルズの合成に高い親和性を有する。このように、固体触媒を用いた液相有機合成はグリーンケミストリーの観点で優れた合成手法である。しかしながら、錯体などの均一系触媒による液相有機合成がこれまで大きく進展してきたことに比べると、固体触媒を用いた反応は基礎的な酸塩基反応や酸化還元反応の報告が多くを占めており、未だ発展途上である。そのため、より高難度な液相有機反応を実現する新規固体触媒の開発が望まれる。

近年、数多くの研究がなされている高難度な液相有機反応として、C-H 結合の変換を伴う反応が挙げられる。有機化合物に数多く存在する C-H 結合を選択的に変換して目的の結合を形成する手法は、高い原子効率を有し副生成物を低減することが可能なため、グリーンケミストリーの観点から望ましい反応形式である。ただし多くの反応開発は均一系錯体触媒によって行われており、固体触媒を用いた反応開発の進展が望まれる。

本章の構成は次の通りである。

最初に固体触媒を用いた C-H 結合変換を伴う反応開発を行うにあたり、グリーンケミストリーおよび触媒の概念について述べる。続いて、固体触媒のうち担持金属触媒に着目し、その特徴や設計手法、液相有機合成への利用例について述べる。さらに、C-H 結合の触媒的な変換を伴う反応について、その概念やこれまで行われてきた触媒反応開発について紹介する。最後に、以上の背景を受けて本研究の目的と概要を述べる。

1.2. グリーンケミストリー

化学は、医薬品や農薬の製造、電子産業・自動車産業をはじめとする様々な産業への材料供給等を通して、我々の文明の発展に大きく寄与してきた。一方で、化学物質による環境汚染や健康被害のほか、エネルギー・物質の大量消費による資源の枯渇が現代社会において大きな問題となっている。こうした問題を解決し、化学が社会の持続的発展に貢献するための運動として、グリーンケミストリーが提唱されている。グリーンケミストリーとは、化学プロセスや製品が人間や生態系、地球環境に与える悪影響を最小限にとどめるとともに、化学プロセスの効率性および経済性を高めることで、「環境にやさしいものづくりの化学」を実現し、化学と社会の間に信頼関係を構築するための運動である。^[1] 具体的な方針として、Anastas らによってグリーンケミストリーの 12 原則 (Table 1-1)^[2]が提唱されており、これを満たす化学プロセスや製品の設計を行うことが求められる。例えば、副生成物が生じてからそれを処理するのではなく、そもそも副生成物が生じない化学反応や合成手順を用いることが求められる (第 1, 2, 8, 9 項)。これを実現するためには、自然界に多数存在する化合物を出発物質とし、その化合物に存在する結合を目的の結合へと一段階で変換する化学反応を開発することが必要である。また、高温や高圧などエネルギーを必要とする反応プロセスを避けることも望まれている (第 6 項)。

グリーンケミストリーの観点から化学反応や化学プロセス、化学製品を評価するための代表的な指標として、E-ファクターと原子効率が知られている。E-ファクターとは、副生成物と目的生成物の重量比の値であり、代表的な化学製品の E-ファクターは Table 1-2 のようになる。^[3] 医薬品や農薬、ファインケミカルズなどの付加価値の高い製品ほど E-ファクターの値は大きくなる。これは、複数の量論試薬を用いる多段階合成によって製造が行われているためであると考えられる。したがって、このような付加価値の高い化学製品の合成に利用可能な副生成物の少ない化学反応および合成手法の開発は、グリーンケミストリーの進展に際して特に重要なテーマであると言える。また、原子効率とは全生成物の合計分子量に占める目的生成物の分子量の割合である。^[1,2b] 例として、シクロヘキサノンからシクロヘキセノンへの α,β -脱水素反応における原子効率を Figure 1-1 に示す。シクロヘキサノンをクロロトリメチルシランとリチウムジイソプロピルアミドを用いてシリルエノールエーテルへ変換し、量論量の酢酸パラジウムを用いてシクロヘキセノンを得る三枝-伊藤酸化による手法を用いた場合の全反応式は Figure 1-1 の式(a)となり、その原子効率は 18%となる。一方で、触媒を用いることで、 O_2 を酸化剤とする一段階反応によってシクロヘキセノンを得た場合の反応式は Figure 1-1 の式(b)となり、その原子効率は 84%と大きくなる。このように、触媒を用いた一段階での合成を実現することによって、グリーンケミストリーの観点でより望ましい反応を実現することが可能である。上述したグリーンケミストリーの 12 原則の第 9 項においても、量論試薬より触媒を用いることが望ましいと記されている (Table 1-1)。

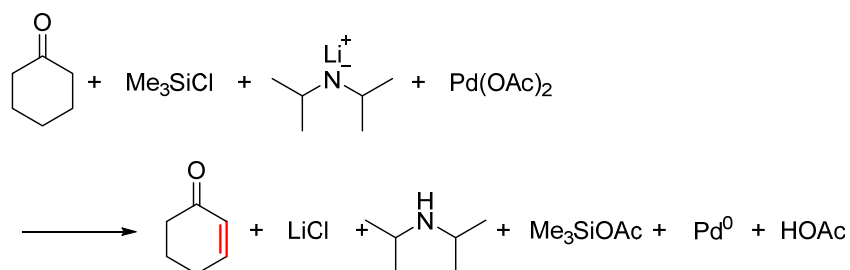
Table 1-1. The 12 principles of green chemistry proposed by Anastas *et al.* [adapted from ref. 2a].

1. It is better to prevent waste than to treat or clean up waste after it is formed.
 2. Synthetic methods should be designed to maximize the incorporation of all materials used in the process into the final product.
 3. Wherever practicable, synthetic methodologies should be designed to use and generate substances that possess little or no toxicity to human health and the environment.
 4. Chemical products should be designed to preserve efficacy or function while reducing toxicity.
 5. The use of auxiliary substances (e.g., solvents, separation agents, and so forth) should be made unnecessary wherever possible and innocuous when used.
 6. Energy requirements should be recognized for their environmental and economic impacts and should be minimized. Synthetic methods should be conducted at ambient temperature and pressure.
 7. A raw material or feedstock should be renewable rather than depleting wherever technically and economically practicable.
 8. Unnecessary derivatization (blocking group, protection/deprotection, temporary modification of physical/chemical processes) should be avoided whenever possible.
 9. Catalytic reagents (as selective as possible) are superior to stoichiometric reagents.
 10. Chemical products should be designed so that at the end of their function they do not persist in the environment and break down into innocuous degradation products.
 11. Analytical methodologies need to be developed further to allow for real-time in-process monitoring and control before the formation of hazardous substances.
 12. Substances and the form of a substance used in a chemical process should be chosen so as to minimize the potential for chemical accidents, including releases, explosions, and fires.
-

Table 1-2. E-factors in the chemical industry^[3a].

	Product tonnage per year	E-factor (kg waste/kg product)
Oil refining	10^6 – 10^8	<0.1
Bulk chemicals	10^4 – 10^6	<1–5
Fine chemicals	10^2 – 10^4	5–>50
Pharmaceuticals	10 – 10^3	25–>100

(a) **Atom economy = 18%**



(b) **Atom economy = 84%**

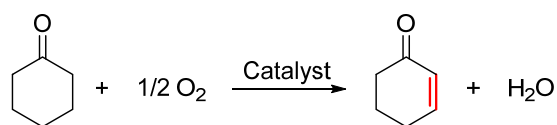


Figure 1-1. Two methods of α,β -dehydrogenation of cyclohexanone to cyclohexenone and their atom economy.

1.3. 触媒

1.3.1. 触媒の機能と役割

触媒とは、「化学反応系に少量存在して、化学反応を著しく加速したり、特定の反応だけを起こしたりするが、それ自身は反応の前後でほとんど変化しない物質」である。^[4] 触媒の定義において、「それ自身は変化しない」ことがしばしば強調されるが、実際には基質と反応して反応中間体を形成することで触媒の状態は変化しており、反応全体が完結する段階で元の状態に戻り、繰り返し働くことで化学反応を促進する。触媒は石油化学プロセスからファインケミカルズや医薬品合成までの非常に幅広い化学製品の合成に加え、工場や自動車などの排ガスの浄化などにも用いられており、我々の生活に欠かせないものとなっている。

触媒の機能として、活性、選択性、寿命の三つが挙げられる。^[4] 活性は最も基本的な機能であり、触媒なしでは進行しにくい反応が、触媒の存在により進行するようになる。具体的には、触媒の存在によりエネルギー障壁の小さい素反応が組み合わせられた新しい反応経路が出現し、反応の進行に必要な活性化エネルギーが低下する。選択性とは、進行する可能性のある複数の反応のうち、目的の反応だけを進行させる能力である。寿命は実用において特に重要である。定義上では触媒は変化しないが、実際には使用するにつれて次第に活性や選択性が低下することが多い。

1.2.でも述べたように、グリーンケミストリーの観点で優れた化学反応や化学プロセスの実現に、触媒は大きな役割を果たしている。^[5] 従来、量論試薬を用いて行われてきた反応を触媒反応に転換することで原子効率を向上させることが可能である。また、これまで実現されていない反応を新しい触媒によって実現することで、合成ステップの簡略化や省エネルギーにつながる可能性がある。さらに、触媒によって高選択的な反応を実現することができれば、原料の使用量および副生成物の生成量を低減させることが可能である。このように、優れた機能を有し、なおかつ新しい化学反応や合成手法を提供可能な触媒を開発することは、社会の持続的発展のために重要である。

1.3.2. 触媒の分類

触媒には様々な分類方法があり、例えばその主成分に着目すると、金属、金属酸化物、金属錯体、金属塩、有機分子、生体触媒などに分けられる。一方、反応系に着目した場合、均一系触媒と不均一系触媒に大別される。^[4] 均一系触媒と不均一系触媒の一般的な特徴の比較を Table 1-3 に示す。

Table 1-3. Comparison between homogeneous catalysts and heterogeneous catalysts.^[4]

	均一系触媒	不均一系触媒
触媒の形態	溶媒に溶けた錯体や金属塩、有機分子など	金属あるいは金属酸化物など
反応相	多くは液相	気相/固相もしくは液相/固相
反応温度	溶媒の沸点以下	触媒の耐熱温度以下であれば高温も可能
触媒活性	反応/触媒によるが一般に高い	反応/触媒によるが一般に低い
選択性	反応/触媒によるが一般に高く、制御もしやすい	反応/触媒によるが一般に低く、制御も困難
触媒と生成物の分離	困難	容易
触媒の回収・再使用	困難	容易
反応機構	有機(金属)化学として体系化されており、比較的理解が容易	不明点が依然として多い

1.3.2.1. 均一系触媒

触媒と反応物がともに溶媒などに溶解し、その境界面がないとき、この触媒を均一系触媒という。溶媒に可溶性金属塩、金属錯体や有機分子などが代表的な均一系触媒として知られている。^[6] 均一系触媒の長所の一つとして、分子レベルでの触媒設計による反応場の精密制御が比較的容易な点が挙げられる。例えば、金属錯体の場合、中心金属に配位する配位子を変更することによって、中心金属の電子状態や立体環境を制御することが可能である。さらに、反応中間体などを分光学的手法や質量分析などによって直接観測することが比較的容易である。このような特長を活かすことによって、均一系触媒では精密な触媒設計による活性、選択性制御が可能であり、これまでに様々な触媒反応の開発が行われてきた。例えば、チーグラー・ナッタ触媒によるオレフィン重合、^[7] 不斉触媒による水素化・酸化反応、^[8] カルベン錯体触媒によるメタセシス反応、^[9] パラジウム触媒によるクロスカップリング反応は、^[10] 特に有機合成化学の進展に大きく寄与してきた触媒反応であり、それぞれノーベル化学賞の対象となっている。また、実験室レベルのみならず、工業的な有機合成プロセスに実用化されている均一系触媒も存在する。例えば、Rh-BINAP を用いた(-)-メントールの不斉合成^[11]、クロスカップリング反応による血圧降下薬ロサルタンの合成^[12]やエレクトロニクス材料の合成が知られている。

1.3.2.2. 不均一系触媒

触媒と反応物が異なる相を形成するとき、この触媒を不均一系触媒という。^[13] 触媒が固体、反応物が気体もしくは液体である反応系が一般的である。金属や金属酸化物、それらを表面積の大きな別の酸化物やポリマー、炭素材料などの担体上に担持した担持金属触媒、ゼオライトなどの無機化合物、金属錯体を担体上に固定化した触媒などが代表的な不均一系触媒として知られている。不均一系触媒の最大の特徴として、触媒の分離、回収、再使用が均一系触媒に比べて容易である点が挙げられる。例えば、固体触媒を用いた液相反応の場合、濾過によって容易に触媒を取り除くことができる。そのため、均一系触媒反応に比べて触媒と生成物の分離に関するエネルギーやコストを抑えることが可能であり、不均一系触媒反応はグリーンケミストリーの観点から好ましい反応形式であると言える。また、均一系触媒と比べて生成物への触媒成分の混入を軽減することが可能な点も大きな利点である。例えば、医薬品やファインケミカルズ合成においては、微量の金属種の混入が品質や安全性に大きな影響を与える場合があり、その残留金属量は厳しく管理される。^[14] 特に均一系触媒を用いた液相有機反応において目的生成物が不揮発性の有機化合物である場合、触媒と生成物の分離は容易でなく完全な分離には大きなコストやエネルギーを要する。^[15] 一方で、不均一系の固体触媒を用いた液相有機反応では、反応は固相と液相の界面で進行し、金属種が生成物を含む液相へ混入することはほとんどない。そのため、不均一系の固体触媒を用いた液相有機合成は、生成物への金属種の混入リスクを軽減することが可能であり、医薬品やファインケミカルズの合成に高い親和性を有する合成手法であると考えられる。一方で、分子性の均一系触媒と比較すると精密な反応場設計は難しく、活性や選択性の厳密な制御は一般的に容易でない。また、特に固相と液相の界面における反応機構の解析は難しく、依然として不明点が多い。^[16] そのため不均一系触媒は、気相反応を中心とするバルクケミカルズの合成や環境触媒には広く利用されているが、液相有機合成における利用は基礎的な酸塩基反応や酸化還元反応が多くを占め、均一系触媒で開発が行われているような精密な活性、選択性制御を必要とする高難度な反応への利用は発展途上である。^[13b,e]

1.4. 担持金属触媒

1.4.1. 担持金属触媒の概要

触媒活性種として働く金属種を金属酸化物やポリマー、炭素材料などの担体に分散担持した触媒を担持金属触媒という。^[4] 金属を微粒子として担体上に分散担持することで金属の表面積を増大させること可能であり、バルクの金属を用いるよりも使用金属量あたりの触媒活性が一般に大きく向上する。担持金属触媒は古くから石油化学プロセスや環境触媒などの気相反応に対する不均一系触媒として広く用いられてきた。一方、以下で述べるように、近年では様々な液相有機反応に有効な触媒が見出されており、担持金属触媒特有の活性点設計手法を利用した新規反応開発や活性・選択性向上に関する研究が精力的に行われている。

1.4.2. 担持金属触媒の調製法

本項では、様々な担持金属種や担体に共通して利用可能な担持金属触媒の調製法について、代表的なものを記述する。

1.4.2.1. 金属種の担体表面上への担持手法

ここでは、既に調製された担体上に活性種として働く金属を担持する代表的な手法を挙げる。

・含浸法 (Impregnation)^[17]

金属塩の溶液に担体を浸した後、乾燥させることによって溶媒を除き、金属種を担体表面上に固定化する方法であり、担持金属触媒の調製法のうち最もよく用いられる方法の1つである。担体の細孔体積と同じ量の溶液を用いる *incipient wetness impregnation* と過剰量の溶液を用いる *wet impregnation* に大別される。金属塩の種類や濃度、pH によって、金属イオンの担体への吸着の強さが変化し、担持金属種の分散状態に大きな影響を与える。ただし、金属種と担体の間に化学的な結合はなく、その相互作用は小さい。そのため、乾燥時に金属種の凝集が起きやすく、金属種を均一かつ高分散に担持した触媒を作ることは一般に難しい。

・イオン交換法 (Ion-exchange)^[17a]

金属イオンを含む溶液に表面水酸基などのイオン交換サイトをもつ担体を浸すことで、イオン交換により活性金属種を担体表面に分散固定する方法である。担持量はイオン交換容量の制約を受けるものの、含浸法に比べると分散状態が均一になりやすい長所がある。イオン交換法を用いることが可能な代表的な担体としては、カチオン交換能を有するゼオライト^[18]や層状ケイ酸塩^[19]が挙げられる。

- ・析出沈殿法 (Deposition-precipitation)^[17]

金属塩を含む溶液中で担体を攪拌し、化学反応により金属種の溶解度を下げること、担体表面近傍で金属種をゆっくりと析出させ、担体上に沈殿させる方法である。水溶液中で塩基を添加することによって、金属水酸化物として金属種を析出させる手法が最も一般的であり、比較的高分散に金属種を担持することが可能である。

析出沈殿法は高分散な担持 Au ナノ粒子触媒を得るための前駆体の調製手法としてよく用いられる。^[20] 従来、担持 Au ナノ粒子触媒は H₂AuCl₄ を Au ソースとする含浸法を用いて調製されていた。しかし、H₂AuCl₄ と酸化物担体の相互作用が弱く、粒子形成後に残存した塩化物イオンが Au ナノ粒子の凝集を促進するため、粒径が 30 nm 以上と非常に大きくなることが知られていた。^[20a] 一方、析出沈殿法では NaOH などの塩基を添加して適切に pH を制御することによって水溶液中に Au(OH)₄⁻を生じさせ、そこから Au(OH)₃ を担体表面上に選択的に析出させることで、Au 種を高分散に担体上に担持することが可能である。さらに洗浄によってナノ粒子形成前に塩化物イオンを取り除くことができるため、粒径が数 nm の担持 Au ナノ粒子を調製することが可能である。^[20a] ただし、Au 水酸化物が析出、沈殿しない等電点の小さな担体には用いることが出来ないという欠点を有する。

また、析出沈殿法は Au 以外の金属ナノ粒子触媒の前駆体の調製法としても利用されているほか、担持金属水酸化物を触媒活性種とする反応も報告されている (1.4.3.1.で後述)。

- ・還元析出法 (Reductive deposition)^[17c,21]

金属塩を含む溶液中で担体を攪拌し、水素化ホウ素ナトリウムやヒドラジンなどの還元剤を加えて担体上に金属ナノ粒子を一段階で析出させる手法である。大きな担持量と高い分散度を両立可能な手法として知られている。種々の貴金属ナノ粒子^[21]や Ni-Zn 粒子^[22]の担持例が報告されている。

- ・金属コロイド法^[17b-d]

金属コロイドの調製については多くの研究がなされており、適切な還元剤や保護剤を選定することによって、粒径の揃った金属ナノ粒子やナノクラスターを合成することが可能である。^[23] これを含浸法などによって担体に担持し、溶媒による洗浄や焼成を行うことで保護剤を取り除き、目的の担持金属触媒を得る手法である。

- ・気相析出法 (CVD: chemical vapor deposition)^[17d]

担体上に金属種を蒸着させる方法である。溶媒を用いないため、液相での攪拌時における金属種のリーチングや被毒、乾燥処理中の構造変化を避けることができる利点を有する。近年では、CVD 法の一つである原子層堆積法 (ALD: atomic layer deposition) を用

いることによって、金属種を均一かつ高分散に担持した触媒の調製が可能であることが報告されている。^[17b,24]

1.4.2.2. 担持金属種の活性化処理

含浸法や析出沈殿法によって担体上に固定化された金属塩や金属錯体、金属水酸化物は、そのまま触媒活性種として機能する場合もあるが、多くの場合で活性種を形成するための処理を必要とする。代表的な活性化処理として焼成処理と還元処理が挙げられる。酸化雰囲気下で焼成処理を行うことによって、担持された金属種の分解、シンタリング、金属酸化物の形成が進行する。^[17a,b] 焼成処理の温度や昇温速度は金属種の粒径や組成に影響を与える。^[25] また、触媒活性種が金属ナノ粒子などの還元された金属種である場合には、還元処理を行う必要がある。最も一般的な還元手法として、 H_2 雰囲気下における熱処理が挙げられる。還元温度や還元時間、 H_2 濃度、 H_2 ガス流量などが、粒径をはじめとする金属の状態に大きな影響を与える。^[17a] そのほかに、触媒を溶液中でホルムアルデヒドやヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤と混合する手法もよく用いられる。^[17a] この場合にも還元剤の種類や濃度が金属のサイズや形態、電子状態に大きく影響するため、金属の種類や目的反応に応じて適切な条件を選択することが重要となる。

1.4.3. 担持金属触媒の設計と触媒作用

担持金属触媒の機能は、触媒活性点の密度、触媒活性点の性質、触媒活性点へのアクセシビリティによって決定される。^[17b] 触媒活性点の密度は担体上に担持された金属種の量に依存し、密度が大きいほど触媒重量あたりの活性は一般に大きくなる。しかし、密度が大きく担持金属種どうしの距離が近いほど、触媒調製時および反応使用時に担持金属種の凝集が起りやすく、担持金属の表面積は減少し触媒活性点の数が低下する可能性がある。触媒活性点の性質は担持金属種の電子状態やサイズなどに依存する。担持金属種の電子状態は金属の担持法、担持後の還元処理法、合金化によるリガンド効果、担体との電子的な相互作用などの様々な手法によりコントロール可能である。サイズは上述の触媒活性点の密度にも関連し、金属の担持法や担持後の還元処理法、担体との相互作用の影響を受ける。触媒活性点へのアクセシビリティは例えば細孔を有する担体を用いることによって制御可能であり、選択性に影響を与える。このように、様々な要素が組み合わさることで担持金属触媒の機能が決定される。さらに、担持金属種のみならず、担体の化学的特性が積極的に触媒作用に関与する場合もある。目的反応に応じてこれらの要素を適切にコントロールすることが、優れた機能を有する触媒を設計するために重要である。本項では、担持金属触媒の機能に影響を与える様々な要素のうち、代表的なものについて具体例とともに説明する。

1.4.3.1. 担持金属種の構造

金属ナノ粒子

ナノ粒子は一般に直径 1 nm から 100 nm の微粒子を指し、金属ナノ粒子を担体に担持した触媒は代表的な担持金属触媒の一種である (Figure 1-2)。^[26] 金属をナノ粒子化することによって表面に露出した配位不飽和な金属原子の割合が増加し、バルクの金属とは異なる物理的、化学的特性を示す。これまでに、様々な触媒活性を示す担持金属ナノ粒子触媒が見出され、気相反応、液相反応問わず多様な反応が開発されている。^[26,27]

バルクとナノ粒子で触媒活性に顕著な違いが存在する金属の例として、Au が挙げられる。Au は金属の中で最も安定な元素の一つであり、化学的には不活性なため触媒としての機能は乏しいと長い間考えられてきた。^[28] ところが 1980 年代に、春田らや Hutchings によって、Au をナノ粒子とすることで触媒活性が発現することが見出された。春田らは、金属酸化物に担持した直径 5 nm ほどの Au ナノ粒子触媒が空气中、 -70°C という低温条件下における CO の酸化反応に活性を示すことを明らかにした。^[29] Hutchings は、担持 Au ナノ粒子触媒がアセチレンと塩化水素からの塩化ビニル合成反応に活性を示すことを見出した。^[30] これ以降、担持 Au ナノ粒子の触媒作用について盛んに研究が行われ、現在では気相反応に限らず、様々な液相反応に対する触媒作用が見出されている (1.4.4. で後述)。

金属ナノ粒子のサイズは触媒活性や選択性に大きな影響を与える要素の一つである。サイズが小さいほど表面原子の割合が増加するため、一般には使用金属量あたりの活性は増大する。また、触媒の表面構造に活性や選択性が大きな影響を受ける構造敏感な反応においては、金属ナノ粒子のサイズによって表面原子数あたりの触媒活性が変化する場合もある。例えば、担持 Pd ナノ粒子触媒を用いた鈴木-宮浦カップリング反応において、粒子の頂点や辺に存在する不飽和度の大きい Pd 原子が活性点として働くため、サイズが小さいほど表面 Pd 原子数あたりの触媒活性は増大することが知られている。^[31] 一方で、金属ナノ粒子のサイズが反応基質の吸着の強さに影響し、触媒活性が金属ナノ粒子のサイズに対して特異な依存性を示す例も知られている。例えば、担持 Au ナノ粒子触媒を用いたアルデヒドとアミンからの O_2 を酸化剤とするアミド合成反応において、中程度 (4.5–11 nm) の粒径の担持 Au ナノ粒子が、それよりも小さい (<4 nm) もしくは大きい (33 nm) 担持 Au ナノ粒子より優れた活性を示すことが報告されている。^[32] これは、Au ナノ粒子のサイズが小さいほど基質や生成物の Au への吸着が強く、酸化剤である O_2 の吸着が阻害されるためであるとされている。また、金属ナノ粒子の表面構造も触媒活性および選択性に影響を与える。例えば、担持 Pt ナノ粒子触媒を用いた不飽和アルデヒドの水素化反応において、Pt ナノ粒子の結晶面によって基質の吸着様式が変化し、生成物の選択性が変化する事が報告されている。^[33] このように、金属ナノ粒子のサイズのみならず、その構造や原子配列も触媒の機能を決定する重要な要素となる。

金属ナノクラスター

数個から数十個の金属原子から構成され、直径が 1 nm 程度以下のものは金属ナノクラスターと呼ばれ、金属ナノ粒子と区別される (Figure 1-2)。^[34] ナノクラスターは量子サイズ効果によって離散的なエネルギー構造を有するため、バルクのみならず、ナノ粒子とも異なる性質を示すことがある。^[34,35] また、原子の数によって大きく特性が変化し、サイズ依存性が顕著であることが知られている。例えば、佃らはヒドロキシアパタイト (HAP) に厳密に原子数を制御した Au_n ($n=10, 18, 25, 39$) クラスターを担持した触媒を調製することに成功し、シクロヘキサンの酸化反応に対する触媒活性がその原子数に大きく影響を受けることを明らかにしている。^[36] 近年では、様々な金属に対するナノクラスターの合成手法、担持手法が見出されており、これを利用した反応開発やサイズ依存性についての研究が精力的になされている。^[37] ただし、様々な担持金属ナノ粒子触媒が含浸法や析出沈殿法などで担持した金属前駆体を H_2 やその他の還元剤で処理することによって比較的容易に調製可能なことに比べると、担持金属ナノクラスター触媒の調製は難しく、あらかじめ特定の条件下で保護剤などを用いてナノクラスターを溶液中で調製した後に担体上に担持する手法や気相析出法を用いることが一般的である。^[34,35c,37a] また、構造と活性、選択性の関係などについて不明点も多く、今後のより一層の進展と様々な反応への適用が望まれる。また、担持金属種のサイズをより小さくすることによって新規活性を発現させる、もしくは触媒を高機能化するという方向性においては、金属を単原子として担体上に固定化した触媒についても数多くの研究がなされている (Figure 1-2)。^[34,38] 単原子触媒では担持された金属原子すべてが触媒活性点となりうるため、貴金属の使用量低減の観点からも注目を集めている。

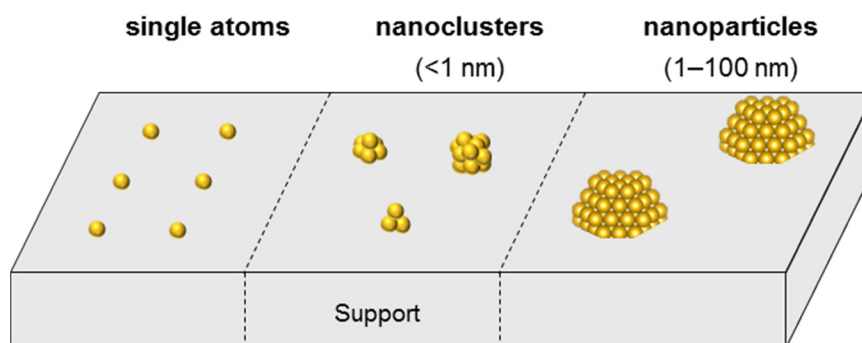


Figure 1-2. Schematic illustration of the various types of supported metal nanostructures.

金属の複合化

二種類以上の金属を複合化することにより、合金やコアシェル、金属間化合物などのナノ粒子、ナノクラスターとして金属種を担持することも可能である。^[39] 複数の金属を複合化した場合における特有の効果として、複数の金属種がそれぞれ反応の進行に関与するアンサンブル効果と、電気陰性度の違いによって金属間で電子が偏りそれぞれの電子状態が変化するリガンド効果が挙げられる。^[40] これらの効果や金属の原子配列変化などによって、単一の金属を用いた場合とは異なる触媒機能が発現することが知られている。^[41] 例えば、リガンド効果が触媒活性に大きく影響する反応として、担持 Au-Pd 合金ナノ粒子触媒による O₂ を酸化剤とするアルコールの酸化反応が挙げられる。^[41a] Au-Pd 合金ナノ粒子触媒は Au と Pd をそれぞれナノ粒子として担持した触媒よりも優れた活性を示す。Au が Pd よりも大きな電気陰性度を有するため、Pd から Au へと電子が移動して Au が電子豊富な状態となり、これが O₂ へ電子供与してアルコール酸化に有効なペルオキシ種などの活性酸素種の形成が促進されると考えられている。

金属水酸化物

析出沈殿法によって金属水酸化物を高分散に担持したものは担持金属ナノ粒子触媒の前駆体としてよく用いられるが、担持された金属水酸化物そのものが触媒活性種として働くことが水野、山口らによって見出されている。^[42,43] 高分散に担持された金属水酸化物は一つの金属サイトにルイス酸点とブレンステッド塩基点を併せ持つため、これらの協奏的效果を利用することでアルコール、アミン、ニトリル、末端アルキンなどを活性化することが可能である (Figure 1-3)。^[42] これを利用した担持 Ru 水酸化物触媒によるアルコールおよびアミンの酸化反応やニトリルの水和反応、^[43a-e] 担持 Cu 水酸化物触媒によるアルキンのホモカップリング反応やアジドとの 1,3-双極子付加環化反応、^[43f-h] 担持 Rh 水酸化物触媒によるアルドキシムからアミドへの変換反応^[43i]などが報告されている。

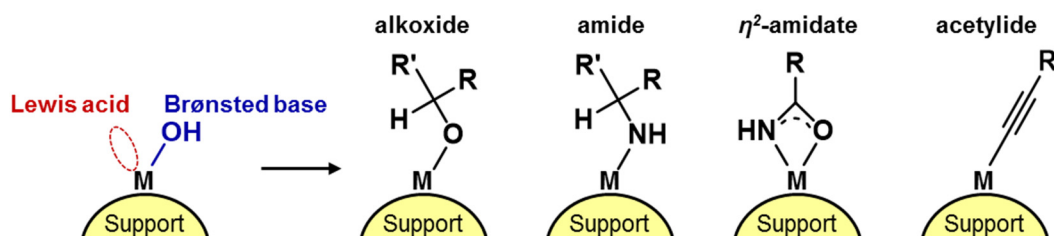


Figure 1-3. Activation of alcohols, amines, nitriles and alkynes by supported metal hydroxide catalysts.^[42]

1.4.3.2. 担持金属種と担体の相互作用

担体は活性金属種を表面上に分散担持するとともに、触媒全体の熱的・機械的性質、表面積、細孔構造などを制御する役割を果たす。^[44a] Al_2O_3 、 SiO_2 、 TiO_2 、 CeO_2 などの酸化物が最も良く用いられ、その他に活性炭などの炭素材料やポリマー、Metal-organic framework (MOF) などを用いる例が知られている。^[26] 担持金属種と担体の間には相互作用が存在し、その種類や強さは金属・担体の組み合わせによって様々である。^[26,44] 特に、遷移金属を TiO_2 や CeO_2 、 Nb_2O_5 などの還元性担体に担持した触媒を高温 ($> 450\text{ }^\circ\text{C}$) で還元処理した場合に、金属と担体の間に強い相互作用が生じることが知られており、これを strong metal-support interaction (SMSI) と呼び、多くの研究がなされている。^[45] 触媒活性に影響する代表的な相互作用としては、金属-担体間の電荷移動、^[46] 界面における新しい相の形成、^[44a] 担体による金属粒子のアンカー効果、^[47] SMSI による金属粒子のデコレーション、^[45]などが挙げられる。これらの効果によって触媒機能が向上することもあるれば、逆に失活の要因となることもあり、担持金属種と担体の相互作用を目的反応に応じて戦略的に利用し、触媒の設計を行うことが重要である。例えば、多くの担持金属種と上述したような相互作用を有する担体の例として、 CeO_2 が挙げられる。 CeO_2 は Ce(IV) と Ce(III) に由来する特異な酸化還元特性を有し、酸素欠陥を容易に生じる。^[48] この特性により、担持金属種の電子状態に影響を与えることや、^[45e,49] 酸素欠陥によって担持金属種をアンカーすること^[50]が知られている。

1.4.3.3. 担体の化学的特性を利用した触媒作用

担持金属種のみならず、担体の化学的特性を積極的に触媒反応に利用することも可能である。金属酸化物担体の有する酸塩基特性は最も良く利用される担体の化学的特性である。^[13e,51] 担体の塩基性と担持金属種の触媒活性をそれぞれ逐次的に作用させることによって、複数ステップから構成される反応をワンポットで行うことが可能となる (Figure 1-4, a)。^[52] 例えば、金田らは強い塩基点を有するハイドロタルサイト (HT) に Ru を固定化した触媒によるアルコールをアルキル化剤とするニトリルの α -アルキル化反応を報告している。^[52a] Ru によるアルコールの酸化、HT の塩基点によるアルドール縮合、Ru による α,β -不飽和ニトリルの水素化が逐次的に進行することによって反応が完結する。その他に、担体の塩基点と金属種が反応の一つのステップに同時に関与する協奏的触媒作用も知られている (Figure 1-4, b)。^[53]

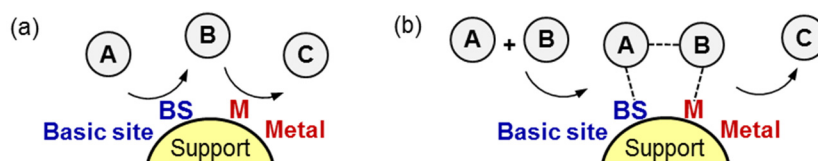


Figure 1-4. Schematic illustration of (a) multiple catalysis and (b) concerted catalysis by metal and basic site on support.^[51a]

また、担体の酸化還元特性が反応に関与する例も知られている。^[13f,54] 特に O₂ が関与する担体の酸化還元サイクルを利用することによって、反応基質から O₂ への電子移動を効率化し、酸化反応に対する触媒活性を向上することが可能である (Figure 1-5)。例として、酸化鉄 (FeO_x) 担持 Pt 触媒による CO の酸化反応^[54a]や、マンガ氧化物 (MnO_x) 担持 Cu 触媒によるアルキンのホモカップリング反応など^[54b-g]が挙げられる。

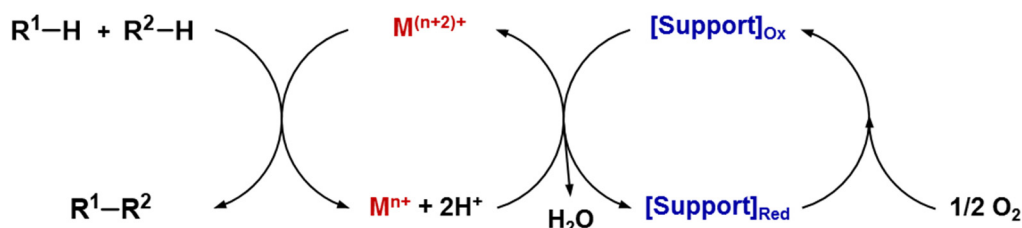


Figure 1-5. Oxidative dehydrogenation using O₂ as the terminal oxidant via coupled electron-transfer reactions.^[54b]

このように、担持金属触媒では金属と担体のそれぞれが有する機能を1つの触媒に集積化することによって、多様な反応を実現したり、活性を向上したりすることが可能である。

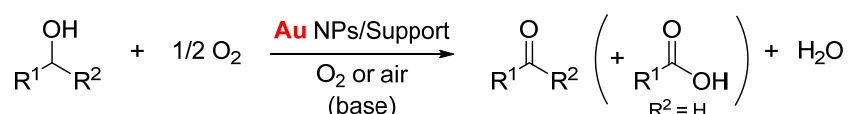
1.4.4. 担持金属触媒を用いた液相有機反応

担持金属触媒は古くから石油化学プロセスや環触触媒などの気相反応に対する不均一系触媒として用いられてきた。一方、触媒の分離・回収が容易であり、上述したようなワンポット合成反応にも応用できるなどといった様々な環境調和的利点を有することから、近年では担持金属触媒を用いた液相有機反応の開発が広く行われている。^[13] 特に、脱水素酸化、^[55] 酸素化、^[55a] 水素化^[56]などの基礎的な官能基変換を、グリーンケミストリーの観点でより優れた条件下において実現する担持金属触媒の開発が数多く行われてきた。中でも、アルコールの酸素酸化反応は最も多くの研究がなされている反応の一つであり、様々な担持金属触媒が開発されている。^[55a,57] 例えば、担持 Au ナノ粒子触媒は低温・低酸素分圧条件下でアルコール酸化反応に優れた活性及び選択性を示すことが知られている (Figure 1-6, a)。^[58] また、担持 Au ナノ粒子によるアルコールやヘミアセタール、アミン、ヘミアミナルの酸素酸化を反応ステップの一つとするエステル^[59]やアミド^[60,61]の合成反応も報告されている (Figure 1-6, b)。さらに、小林らは Au-Pd 合金ナノ粒子がホウ素種を含むポリマーとカーボンブラックの複合体 (polymer-incarcerated carbon black: PI/CB) に固定化された触媒による 1,3-ジカルボニル化合物とアリルアルコールの酸素酸化とマイケル付加のタンデム反応を報告した (Figure 1-7)。^[62] 本報告では Au を Pd と合金化することによってアリルアルコールの酸素酸化反応が穏和な条件下

で効率的に進行し、続いてポリマー上のホウ素種によってマイケル付加が促進される。金属の複合化および担体の有する触媒作用を利用しており、担持金属触媒ならではの設計性を活かした触媒反応となっている。

このような基礎的な官能基変換反応は、医薬品やファインケミカルズの合成においても広く実用されている反応である。量論量の試薬を用いるプロセスや、再使用が難しく金属種の混入のリスクを抱える均一系触媒を用いるプロセスから、担持金属触媒を用いるプロセスへの転換が今後期待される。

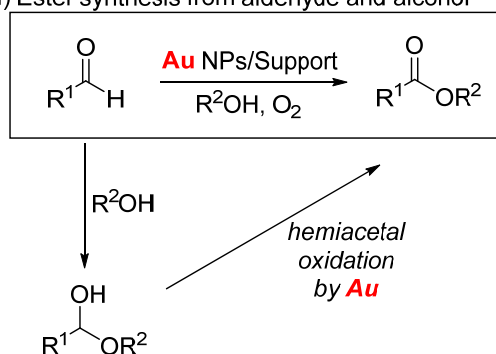
(a) Alcohol oxidation by supported Au nanoparticles



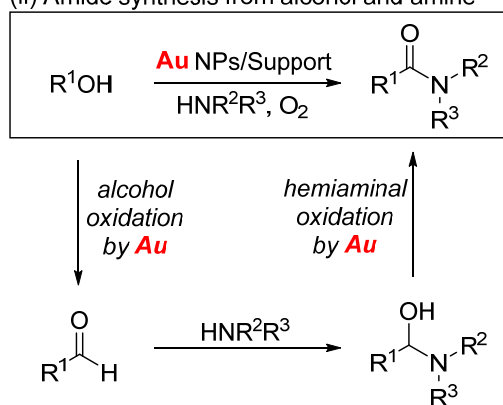
First report: Rossi, *et al.* (1998) Oxidation of diols by Au/C or Au/Al₂O₃

(b) Ester and amide synthesis via dehydrogenative oxidation by supported Au nanoparticles

(i) Ester synthesis from aldehyde and alcohol



(ii) Amide synthesis from alcohol and amine



(iii) Amide synthesis from amine

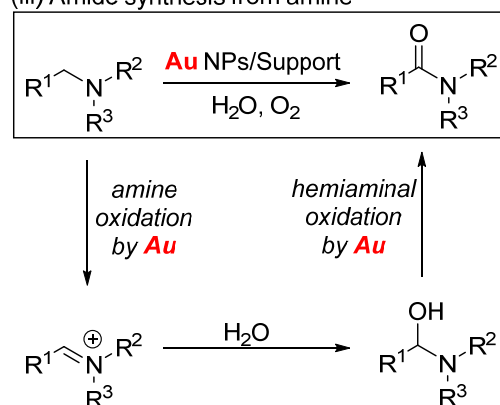


Figure 1-6. Examples of supported gold nanoparticles-catalyzed oxidative dehydrogenation using O₂ as an oxidant, (a) alcohol oxidation^[58] and (b) ester and amide synthesis.^[59-61]

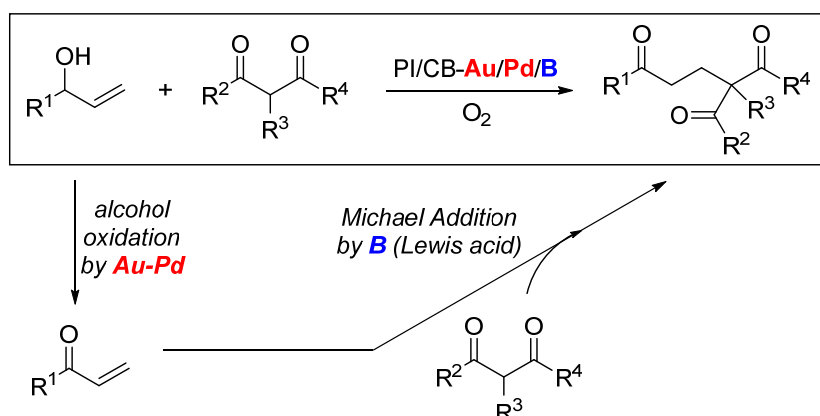


Figure 1-7. PI/CB-Au/Pd/B-catalyzed sequential aerobic oxidation–Michael addition reaction.^[62]

Pd 触媒によるクロスカップリング反応は有用な C–C 結合形成反応であり、医薬品やファインケミカルズの合成にも実用されている。^[10] 均一系の Pd 錯体を用いた報告が多くを占める一方で、担持 Pd ナノ粒子触媒による反応も報告されている。^[63] ただし、担持 Pd ナノ粒子が不均一系の活性種として働くと主張されている報告と、担持された Pd ナノ粒子から溶出した Pd 原子が真の活性種として働くと主張されている報告の両方が存在する。^[63,64] 最も広く用いられ市販もされている活性炭に担持された触媒 (Pd/C) のほか、種々の金属酸化物やシリカなどを担体とする触媒による鈴木–宮浦カップリング反応、溝呂木–ヘック反応、菌頭カップリングなどが報告されている。^[63] 例えば、佐治木らは室温、配位子フリー、アルコール/水の混合溶媒を使用する環境調和性の高い条件において、Pd/C によって鈴木–宮浦カップリング反応が効率的に進行することを報告している (Figure 1-8)。^[65] また、Conlon らは医薬品合成の中間体となるビアリアルアルデヒドの合成に Pd/C による鈴木–宮浦カップリング反応を用いている (Figure 1-9)。^[66] この報告では、溶出した Pd 種が真の活性種であることが明らかにされている。しかし、均一系の Pd(dppf)Cl₂ を用いた場合には最終生成物に Pd が 3500 ppm、配位子の dppf 由来の Fe が 1160 ppm 残留する一方で、Pd/C を用いることによって Pd の残留量を 10 ppm 以下に低減させることが可能となっている。

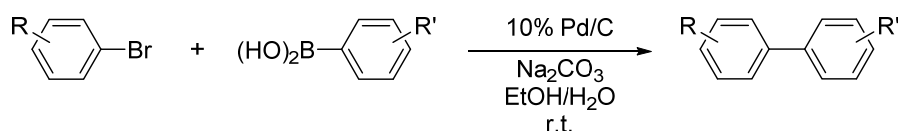


Figure 1-8. Pd/C-catalyzed Suzuki–Miyaura coupling reaction at room temperature.^[65]

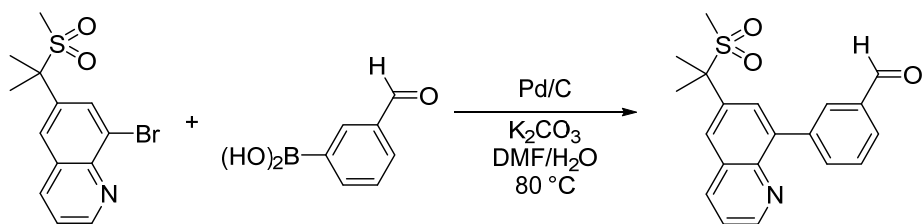


Figure 1-9. Synthesis of the pharmaceutical intermediate via Pd/C-catalyzed Suzuki–Miyaura coupling reaction.^[66]

一方、グリーンケミストリーの観点からは、より高難度な結合変換反応を実現することによって、これまでよりも高い原子効率を有し、省エネルギーな手法によって有用化合物の合成を可能にする触媒の開発が求められている。特に近年では、1.5.で述べるようなC–H結合を直接目的の結合へと変換する反応が注目を集めている。しかしながら、このような反応開発の多くは均一系錯体触媒を用いて行われており、担持金属触媒を用いた反応例は少なく今後の発展が望まれる (1.5.7.で後述)。

1.5. 触媒的な C-H 結合の変換反応

1.5.1. C-H 結合変換反応の概要

従来、炭素-炭素結合 (C-C 結合) や炭素-ヘテロ原子 (N, O, B など) 結合を新たに形成する手法として、より反応性の高い炭素-ハロゲン結合を有する有機ハロゲン化合物や、炭素-金属結合を有する有機金属化合物を利用する様々な触媒的変換反応が用いられてきた (Figure 1-10, a)。^[10,67] これらの手法は選択的に目的の結合を形成することが可能であるが、有機金属化合物や有機ハロゲン化合物を得るための予備官能基化が必要となり、反応ステップ数が多く廃棄物も生じるためグリーンケミストリーの観点では望ましい手法とは言えない。一方で、有機化合物に数多く存在する C-H 結合を一段階で選択的に目的の結合へと変換する反応は、従来法に比べて反応ステップ数および廃棄物が減少し、グリーンケミストリーの観点で望ましい (Figure 1-10, b)。そのため、近年では C-H 結合の変換を伴う反応に有効な触媒の研究が盛んに行われており、有機合成化学における大きな研究領域となっている。^[68]

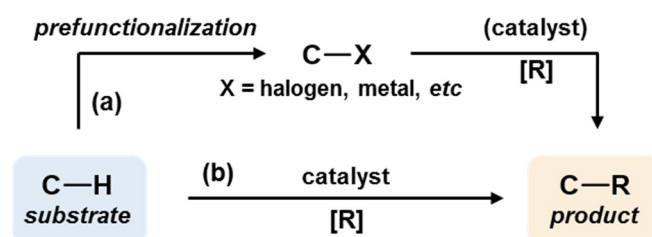


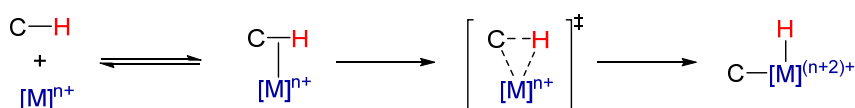
Figure 1-10. Schematic illustration of methods of C-H transformation, (a) the classical approach involving a prefunctionalization step and (b) the direct approach.

1.5.2. C-H 結合の開裂と触媒設計

特に、金属触媒によって反応性の低い C-H 結合を切断し、反応中間体や遷移状態において炭素-金属結合 (C-M 結合, M = metal) を形成する反応を C-H 活性化と呼ぶ。^[69] 金属による C-H 活性化は、(a) 酸化的付加、(b) σ -結合メタセシス、(c) 求電子置換の三つのタイプに大別される (Figure 1-11)。^[69a] 酸化的付加は電子豊富な低酸化数の後期遷移金属で起こりやすく、ホスフィン配位子や N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子、二座の窒素配位子などの電子供与性の高い配位子によって促進される (Figure 1-11, a)。^[69] d 電子をもたない高酸化数の早期遷移金属は酸化的付加を起こすことはできないが、 σ -結合メタセシスによって C-H 結合を活性化することが可能である (Figure 1-11, b)。^[69a,70] また、 d^4 および d^8 の電子配置を有する金属も σ -結合メタセシスと類似の機構 (σ -complex assisted metathesis: σ -CAM) によって C-H 結合を活性化することが知られている (Figure 1-11, b')。^[71] これは空配座に σ 結合が配位し σ -錯体を中間体とする機構であり、一部の C-H 結合のホウ素化反応や H-D 交換反応などにおける反応機構として知られている。^[72] 電子不足な高酸化数の後期遷移金属では求電子置換による C-H 結合の活性化

が進行しやすい (Figure 1-11, c)。^[69] また、求電子置換にも配位子が関与する協奏的メタル化-脱プロトン化 (concerted metalation-deprotonation: CMD) などのバリエーションが知られている (Figure 1-11, c')。^[73] 以上の三つのタイプの他に、金属カルベンの C-H 結合への挿入^[74]や、一電子酸化による炭素ラジカル種形成^[75]なども C-H 結合を直接開裂、変換する手法の一つである。反応性の低い C-H 結合を直接変換する反応を実現するためには、C-H 活性化のステップを効率的に進行させる触媒の設計が最も重要である。上述のように C-H 結合の活性化には様々な形式があり、対象とする C-H 結合の性質や目的反応に応じて適切な金属種を選択し、電子状態や配位環境を精密にコントロールすることが必要である。

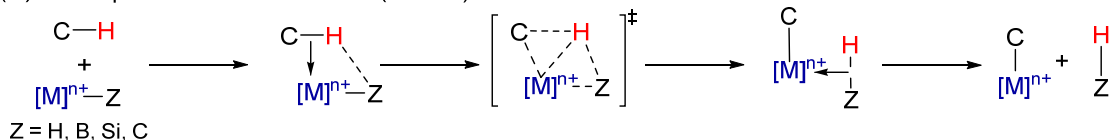
(a) Oxidative addition



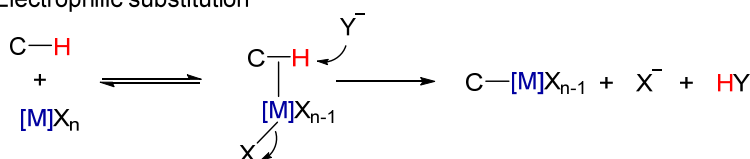
(b) σ -Bond metathesis



(b') σ -Complex assisted metathesis (σ -CAM)



(c) Electrophilic substitution



(c') Concerted metalation deprotonation (CMD)

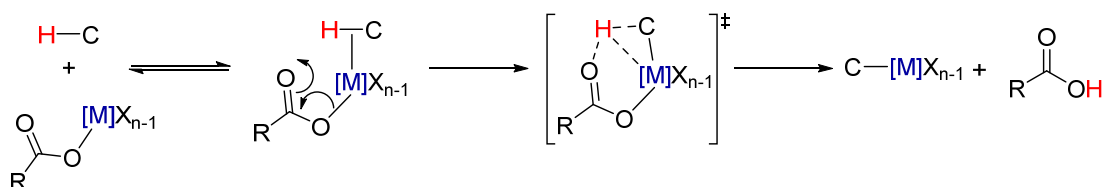


Figure 1-11. Three classes of mechanisms of C-H activation.^[69a]

一方、酸性度の高い C-H 結合に対して脱プロトンを伴って C-M 結合を形成する反応も、C-H 結合変換反応のステップの一つとして利用可能である。代表的な例として、

C(sp)-H 結合の変換を伴う菌頭カップリングが挙げられる (Figure 1-12)^[76] ただし、このような酸性度の高い C-H 結合の脱プロトンを伴う変換は、一般的には「C-H 活性化」には含まれない。

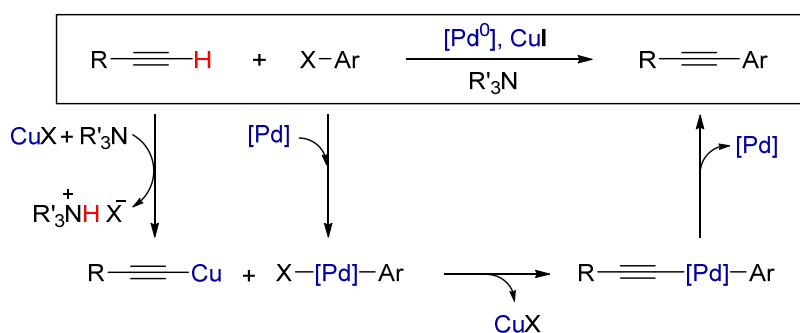


Figure 1-12. Sonogashira cross coupling reaction.^[76]

1.5.3. C-H 結合の変換反応における選択性

通常、反応基質は多数の C-H 結合を有しており、目的の C-H 結合のみを位置選択的に活性化する能力も触媒の重要な機能である。C-H 結合は炭素原子の混成軌道によって C(sp³)-H、C(sp²)-H、C(sp)-H の 3 種類に大別されるが、それらの中でも隣接する官能基や共役によって性質は異なる。C-H 結合の強さの指標の一つとしては結合解離エネルギー (bond dissociation energy: BDE) が挙げられ、その大きさは C(sp)-H > C(sp²)_{Ar}-H > C(sp²)_{vinyl}-H > C(sp³)-H の順となる。^[77] しかしながら、遷移金属錯体による C-H 活性化においては、一般に C(sp³)-H 結合よりも C(sp²)_{Ar}-H 結合の活性化が優先的に進行することが知られている。^[78,79] これは、C(sp²)_{Ar}-M 結合が C(sp³)-M 結合に比べて高い安定性を有するといった熱力学的要因に加え、芳香環の π 軌道と金属の間に相互作用が存在し、さらに C(sp²)_{Ar}-H 結合の方が立体障害が小さく金属がアクセスしやすいといった速度論的要因が理由になっている。^[78] このように金属による C-H 結合の活性化においては、C-H 結合そのものの性質のみならず、反応基質と金属間の相互作用など様々な要素がその反応性に影響を与える。一方で、酸性度の高い C-H 結合の脱プロトンを伴う場合や、上述した CMD のように水素原子をプロトンとして脱離させる場合には、C-H 結合の pK_a が反応性の指標の一つになると考えられる。^[69a,77]

選択性を制御する代表的な手法として配向基の利用が挙げられる。配向基とは、ヘテロ原子を含む配位性を有する官能基であり、金属に配位することで特定の C-H 結合を金属に近接させる役割を果たす。^[80] 1993 年に村井らによって均一系 Ru 触媒による芳香族ケトンの *o* 位選択的なアルケンの付加反応が報告された (Figure 1-13)^[81] この報告では、ケトンのカルボニル基が配向基となり、*o* 位選択的に C(sp²)-H 活性化が進行する。これ以降、配向基を用いて芳香環の *o* 位 C(sp²)-H 結合を選択的に変換する手法が数多く報告されているほか、芳香環の *m* 位 C(sp²)-H 結合や、C(sp³)-H 結合を変換する例も

知られている。^[80] 配向基を利用することによって高い位置選択性を実現可能な一方で、実際に合成に用いる際には配向基の導入および脱離のステップが必要である。そのため合成プロセス全体を考えた場合には、配向基の利用は原子効率の低下につながり、C-H 結合変換の利点を損なう。近年では、配向基を用いずに特定の C-H 結合を変換する手法の研究も精力的に行われている。^[82]

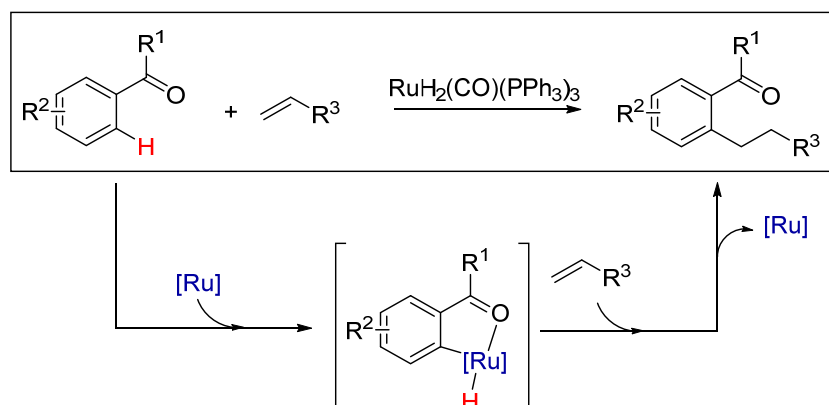


Figure 1-13. Ketone-directed *ortho*-alkylation by Murai *et al.*^[81]

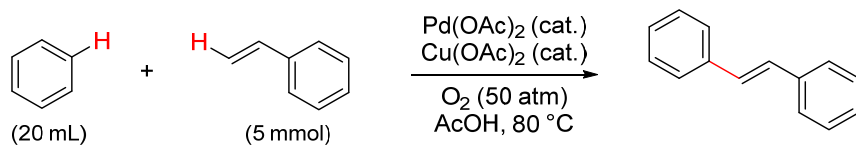
1.5.4. 脱水素型クロスカップリング

本項ではC-H結合の変換を伴う反応の例として、脱水素型クロスカップリング (cross-dehydrogenative coupling: CDC) について述べる。一般に、CDCは酸化剤(水素アクセプター)の存在下において、2つのC-H結合のカップリングによってC-C結合を形成する反応である。様々な遷移金属触媒を用いた種々のC-H結合に対する反応が報告されている。^[83]

1960年代後半、藤原らは均一系Pd触媒による芳香環のC(sp²)-H結合とアルケンC(sp²)-H結合の脱水素クロスカップリング反応を報告した(Figure 1-14, a)^[84]。本反応は酸化剤のCu塩とO₂の存在下で、溝呂木-ヘック反応と類似の機構によって進行する。近年では、より穏和な条件下における反応や、Pd以外の金属を触媒とする反応、配向基を利用した高い位置選択性を伴う反応など、様々なタイプの触媒反応系が報告されている。^[83,85] 例えば、Yuらは均一系Pd触媒による電子求引基を有するアレーンの*m*位選択的なオレフィン化を報告した。本反応は穏和な1 atmのO₂雰囲気下で進行し、Cu塩などの共酸化剤も不要である(Figure 1-14, b)^[86]。

芳香環のC(sp²)-H結合どうしのCDCはビアリール化合物の環境調和的な合成法として注目されている。これまでに、配向基を有する基質を用いた反応や電子豊富なアレーンと電子不足なアレーンを結合する反応が主に均一系Pd触媒によって実現されている(Figure 1-15)^[83,87]。

(a) Fujiwara *et al.* (1969)



(b) Yu *et al.* (2009)

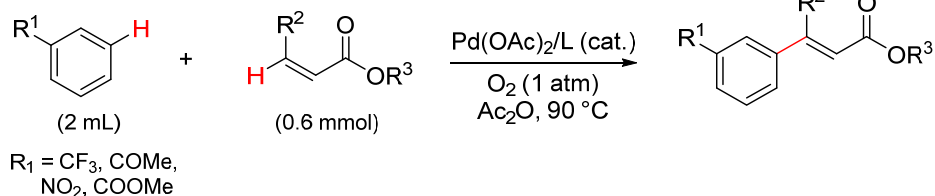
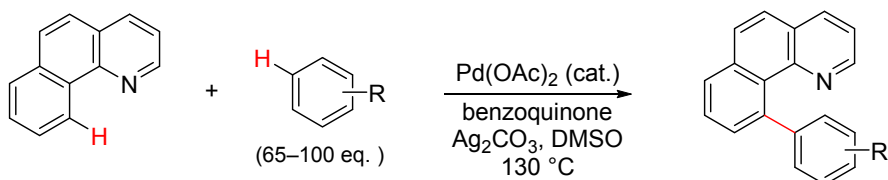
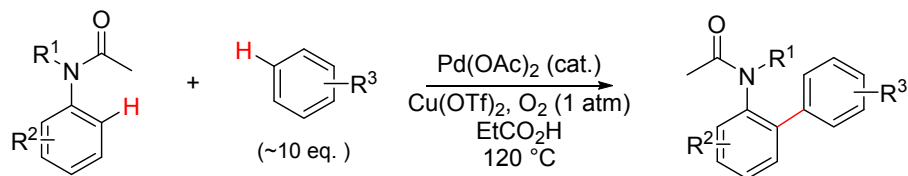


Figure 1-14. Examples of cross-dehydrogenative coupling of arene and alkene.^[84,86]

(a) Sanford *et al.* (2007)



(b) Shi *et al.* (2008)



(c) Su *et al.* (2010)

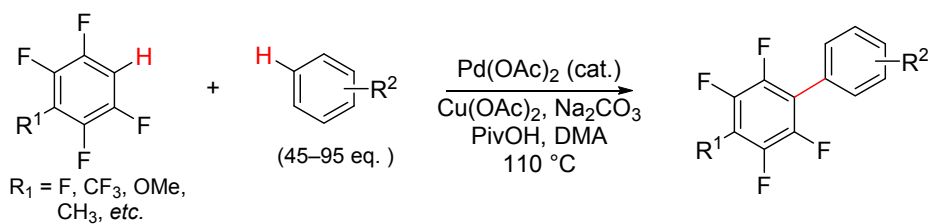


Figure 1-15. Examples of cross-dehydrogenative coupling of two arenes.^[88]

窒素原子に隣接する C(sp³)-H 結合や、ベンジル位やアリル位の C(sp³)-H 結合では、イオン性中間体やラジカル中間体を經由する CDC が報告されている。^[83b,e] 例えば、Liらは CuBr を触媒、*tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) や O₂ を酸化剤とするアミンを基質とする CDC を多数報告している (Figure 1-16)。^[89]

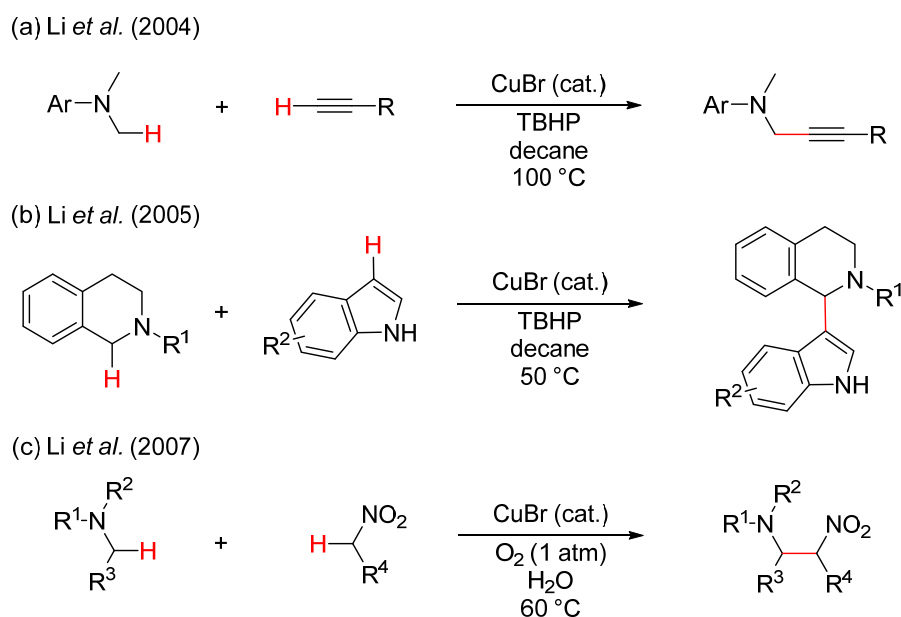


Figure 1-16. Examples of cross-dehydrogenative coupling of C(sp³)-H bonds adjacent to a nitrogen atom.^[89]

1.5.5. C-H ホウ素化反応

鈴木-宮浦カップリング反応の開発など C-B 結合を有する有機ホウ素化合物の有用性が高まるとともに、様々な C-B 結合形成反応が開発されてきた。中でも、C-H 結合を直接ホウ素化する反応は最もシンプルで原子効率の高い C-B 結合の形成手法であり、均一系錯体触媒を中心に様々な触媒反応が報告されている。^[90] ホウ素化剤としてはピナコールボラン (HBpin) などのヒドロボランや、ビス(ピナコラート)ジボロン (B₂pin₂) などのジボロンがよく用いられる。ヒドロボランをホウ素化剤とする C-H ホウ素化反応では、比較的低温でも H₂ 分子として脱水素され、酸化剤 (水素アクセプター) を必要としない場合が多い (Figure 1-17, a)。これは CDC などの C-C 結合形成反応とは異なり、C-H ホウ素化反応は H₂ 分子として脱水素した場合にも熱力学的に不利ではないためである。^[90a] 一方で、ジボロンをホウ素化剤とする C-H ホウ素化反応においては、対応するヒドロボランが副生することで反応が進行する (Figure 1-17, b)。反応系によっては、副生したヒドロボランが再びホウ素化剤として働く場合もある。

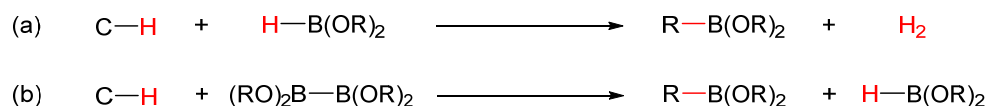
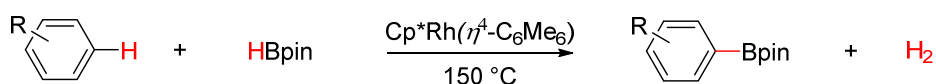


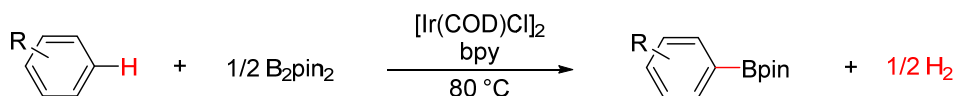
Figure 1-17. C-H borylation using (a) HB(OR)₂ and (b) B₂(OR)₄ as a borylation reagent.

芳香環の C(sp²)-H 結合のホウ素化反応は最も多くの研究がなされている C-H ホウ素化反応である。2000 年代初期に均一系 Ir 錯体や Rh 錯体を用いた触媒反応が Smith ら^[91] や、石山・宮浦・Hartwig ら^[92]によってそれぞれ報告された (Figure 1-18, a, b)。中でも、石山・宮浦・Hartwig らによって見出された Ir 触媒系については詳細な研究がなされている。^[93] 特に Ir ソースとして [Ir(COD)(OMe)]₂、配位子として 4,4'-di-tert-butylbipyridine (dtbpy) を用いる組合せが優れた触媒活性を示し、室温条件下で効率的に反応が進行することが明らかとなっている (Figure 1-18, c)^[92c] 近年では、Ru や Pt の他、Fe、Co、Ni、Zn などの安価な金属を用いた触媒反応系も報告されている (Figure 1-18, d, e)^[90b,94] 以上の反応においてモノ置換ベンゼンを基質とした場合には、*m* 体と *p* 体の混合物が主な生成物として得られる。一方で、配向基を有する基質を用いることで、芳香環の特定の C(sp²)-H 結合をホウ素化する反応も開発されている。^[90b,c]

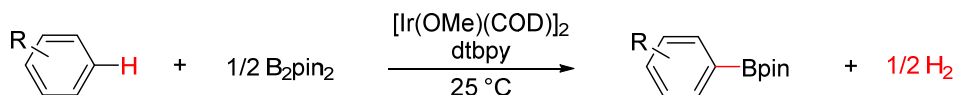
(a) Smith *et al.* (2000)



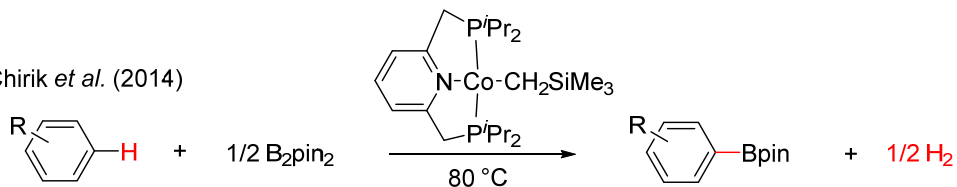
(b) Ishiyama, Miyaura, Hartwig *et al.* (2002)



(c) Ishiyama, Miyaura, Hartwig *et al.* (2004)



(d) Chirik *et al.* (2014)



(e) Itami *et al.* (2015)

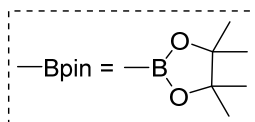
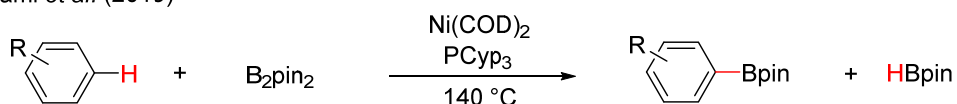
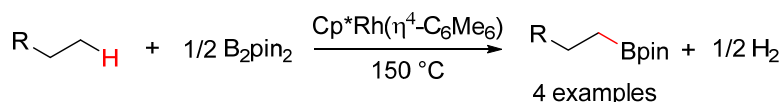


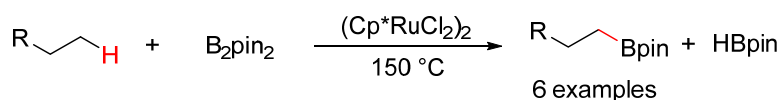
Figure 1-18. Examples of undirected C(sp²)-H borylation of arenes.^[91a,92a,92c,94]

芳香環の C(sp²)-H 結合のホウ素化反応が様々な触媒反応系によって実現されていることに比べると、C(sp³)-H 結合のホウ素化反応の報告は少ない。比較的反応性の高いベンジル位 (第 2 章で詳述)、シクロプロパン、^[95] アルキルシラン^[96] の C(sp³)-H 結合のホウ素化反応についてはそれぞれ均一系触媒を用いた報告が複数なされている。また、配向基を用いることによって特定の C(sp³)-H 結合をホウ素化する例についても数報知られている。^[90b,c] 一方で、天然ガスや石油中に多く含まれるシンプルな脂肪族アルカンの C(sp³)-H 結合を選択的にホウ素化する反応は、豊富で安価な原料を合成化学上価値の高い化合物へ変化する手法として魅力的であるが、C(sp³)-H 結合の反応性の低さや選択性制御の観点で難易度が高い。2000 年初期に Hartwig らは均一系の Rh 錯体や Ru 錯体が溶媒量のオクタンなどの末端 C(sp³)-H 結合のホウ素化反応に有効であることを報告した (Figure 1-19, a, b)。^[97] 最近では、Schley らによってジピリジルアルールメタンを配位子とする均一系 Ir 錯体が優れた活性を有することが報告されている (Figure 1-19, c)。^[98]

(a) Hartwig *et al.* (2000)



(b) Hartwig *et al.* (2006)



(c) Schley *et al.* (2020)

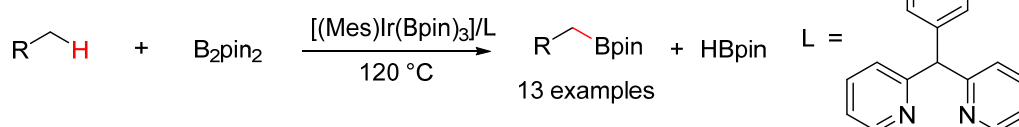


Figure 1-19. Examples of C(sp³)-H borylation of unactivated alkanes.^[97,98]

ビニル基の C(sp²)-H 結合を C(sp²)-B 結合に変換する反応についても、均一系錯体触媒を用いた報告が複数なされている (第 3 章で詳述)。これらの反応においては、触媒活性種である金属-ホウ素結合への C=C 結合の移動挿入と β-ヒドリド脱離を経由して C(sp²)-B 結合が形成される。そのため、一般的には「C-H 活性化」には含まれない。

以上のように、様々な均一系錯体触媒を用いた C-H ホウ素化反応が報告されている。芳香環の C(sp²)-H 結合のホウ素化については非常に多くの触媒反応系が知られているが、それ以外の C-H ホウ素化反応については発展途上の段階である。配位子効果が極めて大きい反応例も多く、適切な金属前駆体と配位子の組み合わせによって、中心金属の電子状態や配位環境を制御することが極めて重要となっている。

1.5.6. C-C 結合の脱水素反応

分子内で隣接する二つの C-H 結合の脱水素によって C=C 結合を形成する反応も、C-H 結合の変換を伴う反応の一種である。自然界に多く存在するアルカンから合成化学における価値がより高いオレフィンを直接得る手法として、バルクケミカルズ合成のみならずファインケミカルズ合成や医薬品合成においても重要な反応である。^[99] 古くから固体触媒を用いた高温条件下 (約 500–900 °C) における H₂ 分子の脱離を伴う気相反応が知られているが、エタンからエチレン、エチルベンゼンからスチレンへの反応などの単純な分子への適用に限られる。^[100]

液相有機合成においては、水素アクセプター (酸化剤) の共存下で反応を行うことによって比較的温和な条件下での反応が実現している。シクロオクタンからシクロオクテンへの脱水素反応は、最も多くの研究がなされている反応である。^[101] 特に水素アクセプターとして *tert*-butylethylene (TBE) を用いる反応は、脱水素触媒活性を評価するためのベンチマークとして用いられている。TBE は二重結合の異性化が起らず、*tert*-ブチル基の立体障害により触媒への阻害が起りにくいため、優れた水素アクセプターとして知られている。^[101a] Crabtree らや Felkin らによって均一系 Ir 錯体が本反応に有効であることが見出され、^[102] その後 Kaska と Jensen らによって PCP 型ピンサー配位子を有する Ir 錯体が特に優れた触媒活性を示すことが報告された (Figure 1-20)。^[103] さらに、ピンサー型配位子のチューニングによって触媒活性の向上が図られている。^[101a,b]

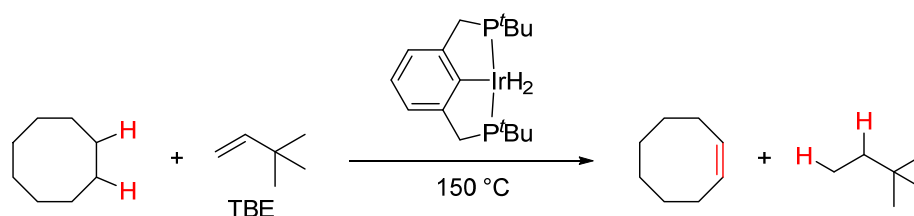


Figure 1-20. Dehydrogenation of cyclooctane to cyclooctene by the PCP pincer-ligated Ir complex in the presence of TBE.^[103]

鎖状アルカンの 1-アルケンへの選択的な脱水素反応は、末端の C(sp³)-H 結合だけを選択的に活性化する必要があることに加え、生成物の 1-アルケンの異性化が起り得るため、シクロオクタンの脱水素反応に比べ難易度が高い。^[104] 主に PCP 型ピンサー配位子を有する Ir 錯体が触媒活性を有することが明らかとなっており、ピンサー型配位子のチューニングや、水素アクセプターの種類や濃度の変更によって選択性を向上する試みがなされている。^[101a,b,104] また、環状エーテルや第 3 級アミンのヘテロ原子に隣接する C-C 結合の脱水素についても PCP 型ピンサー配位子を有する Ir 錯体が有効であることが報告されている。^[104b,105] ただし、他の官能基を有しないシンプルな基質への適用にとどまっている。このように、PCP 型ピンサー配位子を有する Ir 錯体は不活性な C(sp³)-

H結合の活性化を伴う脱水素反応に対して優れた触媒活性を有するものの、液相有機合成に幅広く用いることが出来る触媒反応系とはなっていない。また、TBEを水素アクセプターとして用いるため、その分原子効率は低下する。

カルボニル基に隣接する α 位炭素とその隣の β 位炭素の間のC-C結合の α,β -脱水素反応については、Pdを中心に様々な触媒を用いた反応が報告されている。^[106]シクロヘキサノン類からフェノール類への芳香環形成反応は α,β -脱水素を経由して進行する反応であり、均一系のPd錯体やIr錯体などを用いる反応のほか、不均一系の担持Pd触媒を用いる反応が知られている。^[107]特にPd触媒を用いる系では、安価で環境調和性の高い O_2 を水素アクセプター(酸化剤)とする反応も報告されている。また、飽和ケトンから α,β -不飽和ケトンへの α,β -脱水素反応については第4章で詳述する。

1.5.7. 不均一系触媒を用いたC-H結合の変換反応

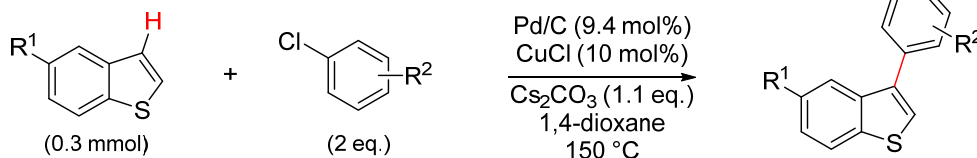
ここまで述べてきたように、C-H結合の変換を伴う反応開発の大部分は均一系錯体触媒を用いて行われてきた。中心金属の電子状態や配位環境を制御することによって、目的のC-H結合の変換反応に対して優れた活性と選択性を有する触媒の開発が行われている。一方それに比べると、不均一系触媒を用いたC-H結合の変換を伴う反応の報告は少ない。^[108]この理由としては、精密な触媒活性点の設計や固体表面における反応メカニズムの解析が均一系錯体触媒に比べて困難であることが挙げられる。

1.5.7.1. C-C結合形成反応

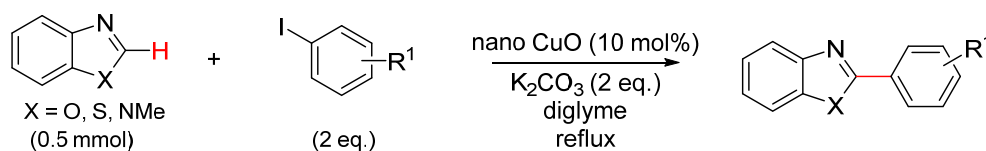
比較的反応性の高い芳香族ヘテロ環化合物の $C(sp^2)$ -H結合や、配向基を有するベンゼン環の $C(sp^2)$ -H結合を選択的にC-C結合へ変換する反応については、主にPd触媒を用いた複数の報告が知られている。^[108]例えば、GloriusらはPd/Cによる塩化アリールを用いたベンゾチオフェンのC3選択的なC-Hアリール化反応を報告した(Figure 1-21, a)。^[109]均一系の $PdCl_2(PPh_3)_2$ や $Pd(PPh_3)_4$ を触媒とした場合にはC2位においてアリール化が優先的に進行し、不均一系のPd/Cが特異な位置選択性を示すことが明らかとなっている。また、溶出したPd種ではなく、Pd/Cの不均一系触媒作用によって反応が進行していることが確かめられている。Pd以外の金属を用いた例としては、ZhangとWangらがCuOナノスピンドルによるヨウ化アリールを用いた芳香族ヘテロ環化合物のC-Hアリール化反応を報告した(Figure 1-21, b)。^[110]本反応はCuOナノスピンドルの不均一系触媒作用によって進行することが確かめられているが、触媒を反応溶液から回収するためには遠心分離を必要とする。また、和田らは CeO_2 にRu種を担持した触媒を H_2 雰囲気下において PPh_3 配位子で処理したものをを用いることで、含窒素芳香族化合物の塩化アリールによるC-Hアリール化反応が進行することを見出した(Figure 1-21, c)。^[111]本反応は担持されたRu種による不均一系触媒作用によって進行することが支持されており、 PPh_3 による処理などを繰り返すことによって触媒の再使用も可能であることが示さ

れている。また、和田と井上らは CeO_2 に担持した Ru 種と PPh_3 を用いる触媒系によって、芳香族ケトンの $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合変換を伴うヒドロアリール化反応が進行することも報告している (Figure 1-21, d)。^[112]

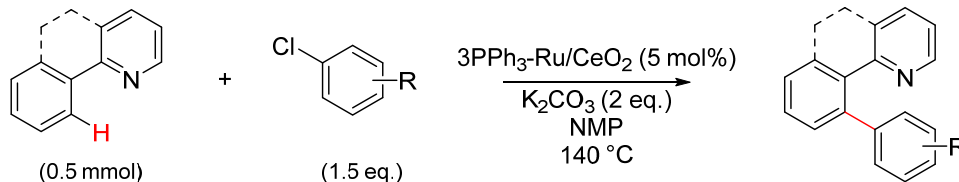
(a) Glorius *et al.* (2013)



(b) Zhang and Wang *et al.* (2011)



(c) Wada *et al.* (2010)



(d) Wada and Inoue *et al.* (2010)

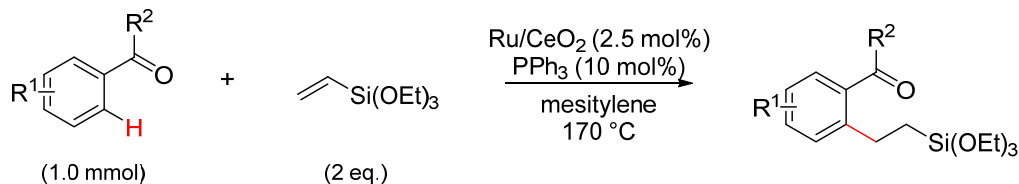


Figure 1-21. Examples of C–C bond formation reactions via heterogeneously catalyzed $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ activation of arenes.^[109–112]

一方で、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合を C-C 結合へ変換する不均一系触媒反応は極めて少ない。水野らは Mn 酸化物 OMS-2 (octahedral molecular sieve, $\text{KMn}_8\text{O}_{16}$) を用いた第 3 級アミンのシアノ化反応を報告している (Figure 1-22)。^[113] 本反応では、Mn 酸化物触媒による single-electron transfer (SET) を経由してイミニウムカチオンを形成し、求核的なシアノ化反応によって C-C 結合が形成される。

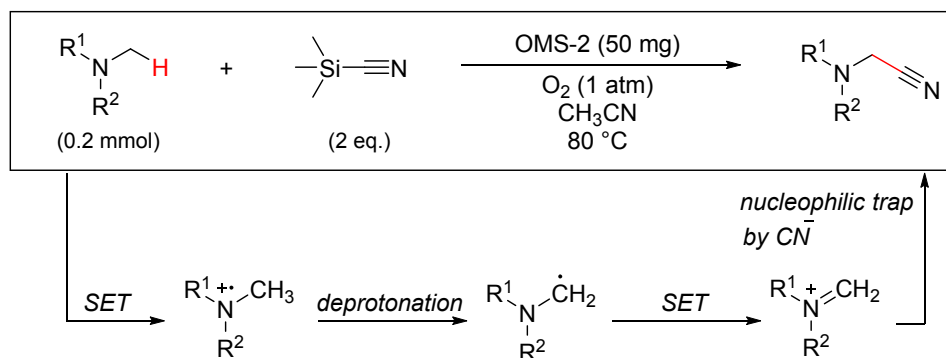


Figure 1-22. α -Cyanation of tertiary amines catalyzed by heterogeneous manganese oxides.^[113]

1.5.7.2. C–H ホウ素化反応

不均一系触媒による芳香環の C(sp²)-H 結合のホウ素化反応についても報告があり、非担持の Ir ナノ粒子や不溶性 Ir 錯体、^[114] Ir 錯体を固定化した触媒^[115]が有効であることが見出されている。中でも優れた活性および選択性と比較的広い適用性を有する例として、澤村らによる固定化 Ir 錯体触媒を用いる反応が挙げられる (Figure 1-23, a)^[116] 澤村らは、かご状のホスフィンがシリカゲル上に固定化された Siica-SMAP という担体上に、Ir 錯体を固定化した触媒 (Silica-SMAP-Ir) を開発した。これは 1.5.5. で述べた石山・宮浦・Hartwig らによって報告された均一系 Ir 触媒による反応^[92c]で用いられている [Ir(COD)(OMe)]₂ を固定化した触媒である。Silica-SMAP-Ir を用いた場合には均一系の Ir 触媒とは異なり、エステルやアミド、アセタール、Cl 原子などが配向基として働き、*o* 位選択的にホウ素化反応が進行することが明らかとなっている。また、同じグループによって Rh 錯体を同様に固定化した触媒による反応も報告されている。^[117] その他の例として、Kuang と Wang らによって γ -Fe₂O₃ ナノ粒子を触媒とする反応が報告されている (Figure 1-23, b)^[118] この反応は di-*tert*-butyl peroxide (DTBP) を酸化剤とする酸化的な C–H ホウ素化反応であり、長い反応時間 (4–5 days) を必要とする。

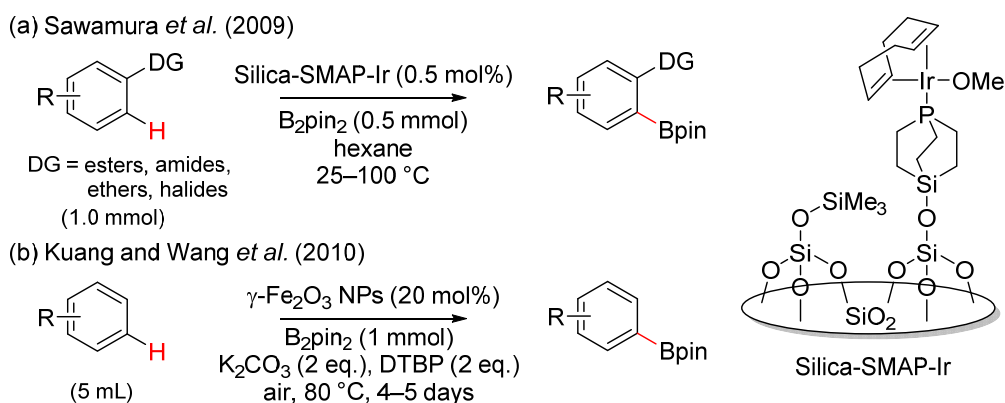
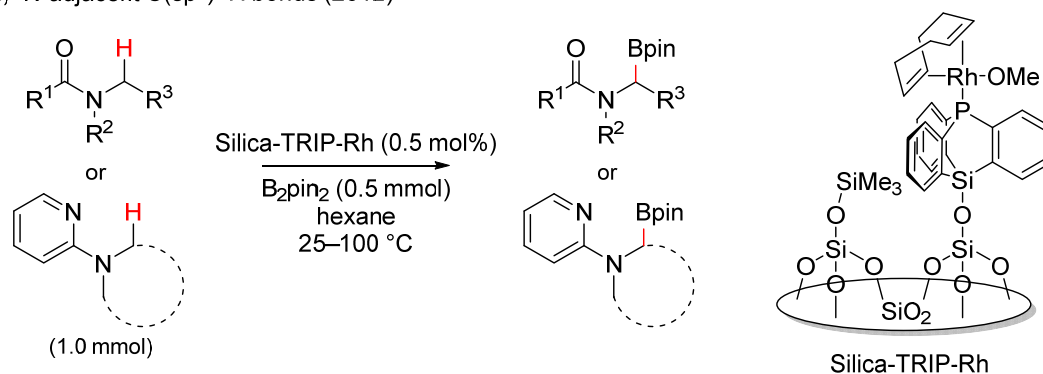


Figure 1-23. Examples of heterogeneously catalyzed C(sp²)-H borylation of arenes.^[116,118]

芳香環の C(sp²)-H 結合以外の C-H 結合に対する不均一系触媒を用いたホウ素化反応の報告例は極めて少ない。上述した澤村らによって開発された Ir 錯体もしくは Rh 錯体を固定化した触媒が、特定の C(sp³)-H 結合のホウ素化反応にも有効であることが見出されている (Figure 1-24)。^[119] いずれの反応においてもヘテロ原子を含む官能基が配向基の役割を果たすことによって、高い選択性が実現している。また、ベンジル位の C(sp³)-H 結合のホウ素化反応については Pd/C もしくは Co-modified metal-organic framework (MOF) を用いた 2 つの報告が知られている (第 2 章で詳述)。

(a) N-adjacent C(sp³)-H bonds (2012)



(b) C(sp³)-H bonds at γ position to N atom (2013, 2014, 2016)

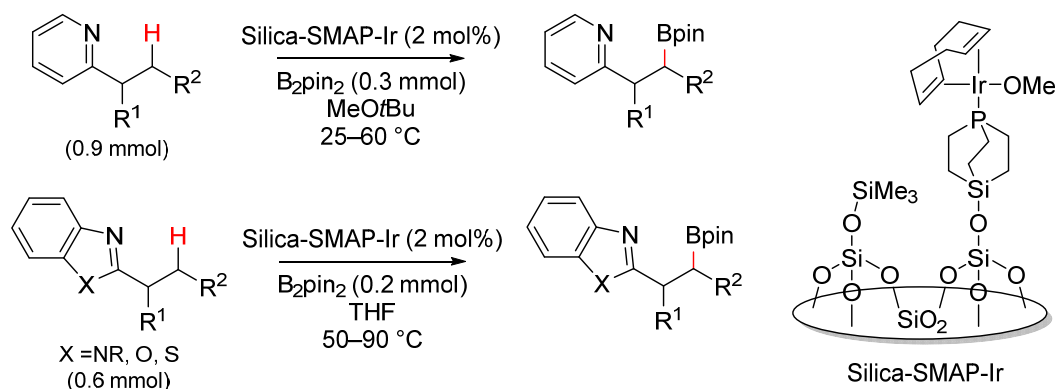


Figure 1-24. Heterogeneously catalyzed C(sp³)-H borylation developed by Sawamura *et al.*^[119]

以上のように、不均一系触媒による C-H 結合の変換を伴う反応は、特に芳香環の C(sp²)-H 結合に対するものが大部分を占める。触媒活性種は不均一系であっても、反応を効率的に進行させるために均一系の金属塩、配位子、塩基などの添加を必要とする報告も多い。また、均一系の錯体を固定化した触媒を用いる反応を除いて、その反応機構や真の活性種については曖昧な点も多い。

1.6. 本研究の目的と概要

化学は我々の文明の発展に大きな役割を果たしているが、環境問題やエネルギー問題を引き起こす要因にもなっている。1.2.で述べたように、持続的な発展をしていくためには、従来法から環境に優しい化学反応や化学プロセスへの転換が必要である。特にファインケミカルズや医薬品の液相有機合成においては E-ファクターの大きなプロセスが用いられており、そのような合成において用いることのできる環境に優しい化学反応や化学プロセスの開発が切望されている。1.3.で述べたように、環境に優しい化学反応や化学プロセスの実現に触媒は大きな役割を果たしている。中でも不均一系触媒(固体触媒)は、生成物との分離、回収、再使用が容易といった特徴を有しており、環境調和的な液相有機合成を実現するための手段として注目されている。1.4.では不均一系触媒のうち担持金属触媒に注目し、多様な設計性や反応への利用例について述べた。担持金属触媒は様々な触媒活性点の設計手法を有しているが、これまでの研究は比較的基礎的な反応への利用が多く占めており、均一系触媒で行われてきたような高難度な反応開発は少なく、今後の発展が望まれている。一方、環境調和性の観点から化学反応や化学プロセスそのものに着目した場合、副生成物が少ない反応や合成ステップ数が少ない反応プロセスが望ましい。これを満たす反応として C-H 結合の触媒的な変換を伴う反応が挙げられる。1.5.では C-H 結合を変換するための触媒設計戦略とこれまでの反応例について述べた。一般的に C-H 結合の変換には精密な触媒活性点の設計が必要であり、その研究開発の多くが均一系錯体触媒を用いて行われてきた。C-H 結合の変換を伴う比較的高難度な反応に対して優れた機能を有する固体触媒を開発することによって、より環境に優しい化学反応や化学プロセスの実現に寄与できると考えられる。

以上の背景から、本研究ではこれまで固体触媒でほとんど実現されていない C-H 結合変換を伴う反応に有効な固体触媒を開発することによって、固体触媒を用いた液相有機合成を進展・拡張させることを目的とした。そのための手段として、多様な設計性を有する担持金属触媒に着目した。ただし、1.5.で述べたように、担持金属触媒による C-H 結合変換の例は少なく、どのような金属種や金属の構造が特定の反応に対して有効な活性種として働くかについての知見がほとんどないと言える。しかし、活性金属種が関与する一つ一つの素反応については、担持金属触媒と均一系錯体触媒で共通点も多いと考えられる。したがって、担持金属触媒による C-H 結合変換反応を実現するためには、均一系錯体触媒における知見を活かしながら、新しい触媒活性種やそれを調製する手法を見出すブレイクスルーが必要である。また、これらを見出すことができれば、今後の担持金属触媒を用いた反応開発において重要な知見となると考えられる。本研究では、担持金属触媒を用いた C-H 結合変換を伴う 3 つの反応の開発を行った (Figure 1-25)。各反応開発の概要を以下に述べる。

第 2 章では、これまでほとんど報告がない不均一系触媒による C(sp³)-H 結合のホウ素化反応をターゲットとした。アルキルアレーンはアルキル鎖の C(sp³)-H 結合と芳香

環の $C(sp^2)-H$ 結合の両方を有するため、 $C(sp^3)-H$ 結合の選択的な変換は難易度が高い。本研究では、 CeO_2 上に析出沈殿法によって Ni 水酸化物を担持した触媒 ($Ni(OH)_x/CeO_2$) が、ピナコールボラン (HBpin) をホウ素化剤とするアルキルアレーンのベンジル位 $C(sp^3)-H$ ホウ素化反応に対して優れた活性と選択性を示すことを初めて見出した。 CeO_2 担体上の Ni 水酸化物が HBpin によって *in situ* で還元され、高分散な Ni(0)種が形成することが明らかとなり、これが本反応に対する触媒活性種として働くことが示唆された。また、 CeO_2 と担持 Ni 種の相互作用が触媒活性種の形成に大きな役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、この触媒活性種がベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合の活性化に優れた活性と選択性を有することを明らかにし、ベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合の選択的な変換反応に有効な担持金属触媒を設計するための重要な知見が得られた。

第 3 章では、第 2 章で用いた高分散な Ni(0)種を担体上に形成する手法を他の金属種に応用することで、他のタイプの $C-H$ ホウ素化反応の開発を試みた。ビニルアレーンはビニル基と芳香環の 2 種類の $C(sp^2)-H$ 結合を有しており、ビニル基の $C(sp^2)-H$ 結合の選択的なホウ素化反応は、ビニルボロン酸エステルの有用な合成法となる。本研究では CeO_2 や Al_2O_3 などの酸化物担体に析出沈殿法によって Cu 水酸化物を担持した触媒 ($Cu(OH)_x/support$) が、ビス(ピナコラート)ジボロン (B_2pin_2) をホウ素化剤とするビニルアレーンのビニル基 $C(sp^2)-H$ 結合のホウ素化反応 (脱水素ホウ素化反応) に活性を示すことを初めて見出した。担持 Cu 水酸化物が B_2pin_2 によって *in situ* で還元され、高分散な Cu(I)種が形成されていることが明らかとなり、これが本反応に対する触媒活性種として働くことが示唆された。第 2 章で見出した担持 Ni 水酸化物をホウ素化剤によって *in situ* で還元することで高分散な Ni 還元種を形成する新規手法が、第 3 章において担持 Cu 水酸化物にも適用可能なことが示された。この結果は、高分散な低原子価金属種を担体上に形成するための重要な知見になると考えられる。

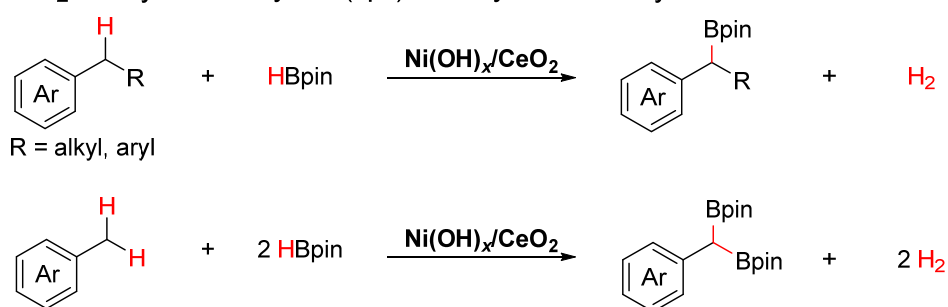
第 4 章では、 $C-C$ 結合の脱水素反応をターゲットとした。第 2 章および第 3 章で開発した $C-H$ ホウ素化反応は有機合成化学において価値の高い反応であるが、比較的高温の条件下および Ar 雰囲気下で反応行う必要がある。また、第 3 章では反応を効率的に進行させるために有機アクセプター分子の添加を必要とし、環境調和性の観点では課題を有している。そこで、より環境調和性の高い反応を担持金属触媒ならではの触媒設計によって実現することを目指した。1.5.6.で述べた通り、分子内の隣接する 2 つの $C-H$ 結合を開裂し、 $C-C$ 結合から $C=C$ 結合へ変換する脱水素反応は、一般的に高温条件や水素アクセプター分子 (酸化剤) の添加を必要とする。一方、近年では酸化剤として O_2 が注目されている。 O_2 は大気中に豊富に存在し、酸化剤とした場合には理論上の副生成物が H_2O のみとなるため、環境調和性の高い酸化剤である。本研究では O_2 を効率的に酸化剤として利用するための触媒設計を行い、担持金属触媒を用いた環境調和性の高い $C-C$ 結合の脱水素反応の開発を行った。その結果、マンガン酸化物 OMS-2 に Au ナノ

粒子を担持した触媒 (Au/OMS-2) が、O₂ を酸化剤とする β-ヘテロ原子 (N, O, S) 置換飽和ケトンの α,β-脱水素反応に優れた活性を示すことを見出した。OMS-2 担体の酸化還元特性によって、律速段階である活性種の Au の再酸化が促進されることが明らかとなり、空気雰囲気下の穏和な条件で進行する C–C 結合の脱水素反応の開発に成功した。第 4 章で得られた担体効果や反応機構解析の結果は、O₂ を酸化剤とする酸化反応に優れた活性を示す担持金属触媒を設計する際の重要な知見になると考えられる。

C–H Borylation

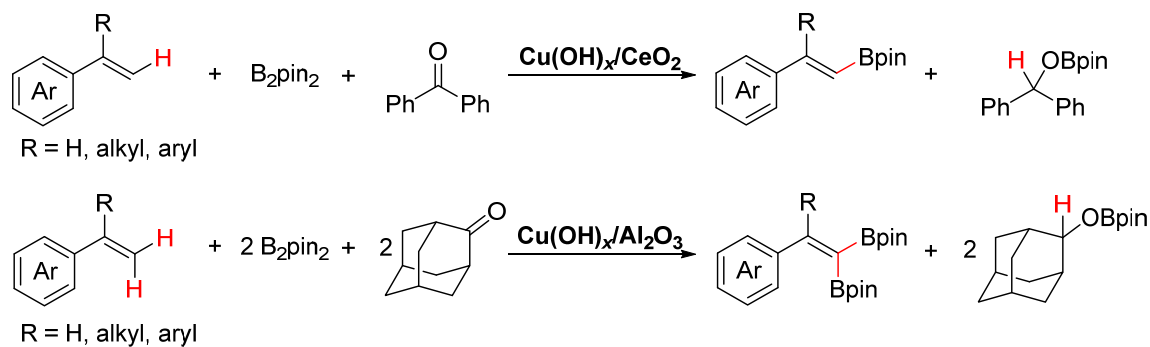
Chapter 2

Ni(OH)_x/CeO₂-catalyzed benzylic C(sp³)–H borylation of alkylarenes



Chapter 3

Cu(OH)_x/support-catalyzed dehydrogenative C(sp²)–H borylation of vinylarenes



C–C Dehydrogenation

Chapter 4

Au/OMS-2-catalyzed α,β-dehydrogenation of β-heteroatom substituted ketones

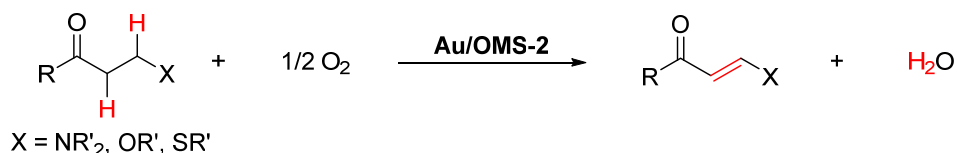


Figure 1-25. Heterogeneously catalyzed C–H bond transformations developed in this study.

1.7. 参考文献

- [1] 御園生誠, 村橋俊一 編, *グリーンケミストリー —持続的社會のための化学*, 講談社サイエンティフィク, **2001**.
- [2] (a) M. Poliakov, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, 297, 807, (b) R. A. Sheldon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1437.
- [3] (a) R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1233, (b) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, 9, 1273, (c) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352.
- [4] (a) 御園生誠, 斎藤泰和 共著, *触媒化学 (第2版)*, 丸善, **2009**, (b) 菊池英一, 瀬川幸一, 多田旭男, 射水雄三, 服部英 共著, *新しい触媒化学 (第2版)*, 三共出版, **1997**.
- [5] (a) J. D. Hayler, D. K. Leahy, E. M. Simmons, *Organometallics* **2019**, 38, 36, (b) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177.
- [6] (a) J. C. Chadwick, P. W. N. M. van Leeuwen, *Homogeneous Catalysts: Activity-Stability-Deactivation*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, (b) G. Duca, *Homogeneous Catalysis with Metal Complexes: Fundamentals and Applications*, Springer, Heidelberg, **2012**, (c) B. Cornils, W. A. Herrmann, M. Beller, R. Paciello, Eds., *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Four Volumes, Third Edition*, Wiley-VCH, Weinheim, **2017**, (d) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*, University Science Books, Sausalito, **2010**, (e) S. Bhaduri, D. Mukesh, *Homogeneous catalysis: mechanisms and industrial applications*, John Wiley & Sons, New York, **2000**, (f) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138, (g) B. List, Ed., *Asymmetric Organocatalysis*, Springer, Heidelberg, **2009**, (h) P. I. Dalko, Ed. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**, (i) S.-H. Xiang, B. Tan, *Nat. Commun.* **2020**, 11, 3786.
- [7] Y. Kissin, *Alkene Polymerization Reactions with Transition Metal Catalysts*, Elsevier, Amsterdam, **2008**.
- [8] (a) R. Noyori, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40, (b) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, 48, 1, (c) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [9] (a) T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18, (b) R. H. Grubbs, A. G. Wenzel, D. J. O'Leary, E. Khosravi, Eds., *Handbook of Metathesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [10] (a) A. Biffis, P. Centomo, A. D. Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 2249, (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- [11] S. Akutagawa, *Appl. Catal., A* **1995**, 128, 171.
- [12] R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, D. M. Tschaen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, Y. S. Lo, L. T. Rossano,

- A. S. Brookes, D. Meloni, J. R. Moore, J. F. Arnett, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391.
- [13] (a) J. K. Nørskov, F. Studt, F. Abild-Pedersen, T. Bligaard, *Fundamental Concepts in Heterogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2014**, (b) R. A. Sheldon, H. van Bekkum, Eds., *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, (c) M. G. Clerici, O. A. Kholdeeva, Eds., *Liquid Phase Oxidation via Heterogeneous Catalysis: Organic Synthesis and Industrial Applications*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2013**, (d) R. A. van Santen, M. Neurock, Eds., *Molecular Heterogeneous Catalysis. A Conceptual and Computational Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, (e) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1072, (f) Z. Guo, B. Liu, Q. Zhang, W. Deng, Y. Wang, Y. Yang, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3480.
- [14] (a) U. Wollen, B. Bauer, R. Habernegg, N. Schramek, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2015**, *77*, 100, (b) M. Maithani, R. Raturi, P. Sharma, V. Gupta, P. Bansal, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2019**, *108*, 104435.
- [15] C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889.
- [16] J. A. Dumesic, G. W. Huber, M. Boudart, *Principles of Heterogeneous Catalysis in Handbook of Heterogeneous Catalysis* (G. Ertl, F. Schüth, J. Weitkamp, Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [17] (a) F. Pinna, *Catal. Today* **1998**, *41*, 129, (b) P. Munnik, P. E. de Jongh, K. P. de Jong, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6687, (c) B. A. T. Mehrabadi, S. Eskandari, U. Khan, R. D. White, J. R. Regalbuto, *Adv. Catal.* **2017**, *61*, 1, (d) J. A. Schwarz, C. Contescu, A. Contescu, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 477.
- [18] (a) W. M. H. Sachtler, *Catal. Today* **1992**, *15*, 419, (b) L. O. Öhman, B. Ganemi, E. Björnbom, K. Rahkamaa, R. L. Keiski, J. Paul, *Mater. Chem. Phys.* **2002**, *73*, 263, (c) N. Kosinov, C. Liu, E. J. M. Hensen, E. A. Pidko, *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 3177.
- [19] Y. Morikawa, *Adv. Catal.* **1993**, *39*, 303.
- [20] (a) M. Haruta, *Cattech* **2002**, *6*, 102, (b) G. C. Bond, D. T. Thompson, *Catal. Rev.* **1999**, *41*, 319, (c) M. Haruta, *Catal. Today* **1997**, *36*, 153.
- [21] Y. Sunagawa, K. Yamamoto, H. Takahashi, A. Muramatsu, *Catal. Today* **2008**, *132*, 81.
- [22] H. Takahashi, Y. Sunagawa, S. Myagmarjav, A. Muramatsu, *Catal. Surv. Asia* **2005**, *9*, 187.
- [23] (a) A. R. Tao, S. Habas, P. Yang, *Small* **2008**, *4*, 310, (b) M. Casavola, R. Buonsanti, G. Capto, P. D. Cozzoli, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 837, (c) T. S. Rodrigues, M. Zhao, T.-H. Yang, K. D. Gilroy, A. G. M. da Silva, P. H. C. Camargo, Y. Xia, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16944.
- [24] P. C. Stair, *Top. Catal.* **2012**, *55*, 93.
- [25] (a) D. R. Sellick, D. J. Morgan, S. H. Taylor, *Catalysts* **2015**, *5*, 690, (b) M. Oschatz, T. W. van Deelen, J. L. Weber, W. S. Lamme, G. Wang, B. Goderis, O. Verkeren, A. I. Dugulanc, K. P. de Jong, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 8464.
- [26] M. J. Ndolomingo, N. Bingwa, R. Meijboom, *J. Mater. Sci.* **2020**, *55*, 6195.

- [27] D. Astruc, Ed., *Nanoparticles and Catalysis*, John Wiley & Sons, New York, **2008**.
- [28] G. C. Bond, C. Louis, D. T. Thompson, *Catalysis by Gold*, Imperial College Press, London, **2006**.
- [29] (a) M. Haruta, T. Kobayashi, H. Sano, N. Yamada, *Chem. Lett.* **1987**, 405, (b) M. Haruta, N. Yamada, T. Kobayashi, S. Iijima, *J. Catal.* **1989**, *115*, 301.
- [30] G. J. Hutchings, *J. Catal.* **1985**, *96*, 292.
- [31] Y. Li, E. Boone, M. A. El-Sayed, *Langmuir* **2002**, *18*, 4921.
- [32] H. Miyamura, H. Min, J.-F. Soulé, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7564.
- [33] J. C. Serrano-Ruiz, A. López-Cudero, J. Solla-Gullón, A. Sepúlveda-Escribano, A. Aldaz, F. Rodríguez-Reinoso, *J. Catal.* **2008**, *253*, 159.
- [34] (a) L. Liu, A. Corma, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4981, (b) L. Liu, A. Corma, *Trends Chem.* **2020**, *2*, 383.
- [35] (a) Y. Du, H. Sheng, D. Astruc, M. Zhu, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 526, (b) U. Heiz, E. L. Bullock, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 564, (c) B. C. Gates, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 511.
- [36] Y. Liu, H. Tsunoyama, T. Akita, S. Xie, T. Tsukuda, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 2.
- [37] (a) C. Dong, Y. Li, D. Cheng, M. Zhang, J. Liu, Y.-G. Wang, D. Xiao, D. Ma, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11011, (c) A. Munir, K. S. Joya, T. Ul haq, N.-U.-A. Baber, S. Z. Hussain, A. Qurashi, N. Ullah, I. Hussain, *ChemSusChem* **2018**, *12*, 1517, (d) T. Tsukuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 151, (e) T. P. St.Clair, D. W. Goodman, *Top. Catal.* **2000**, *13*, 5.
- [38] (a) X.-F. Yang, A. Wang, B. Qiao, J. Li, J. Liu, A. T. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1740, (b) M. Flytzani-Stephanopoulos, B. C. Gates, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2012**, *3*, 54, (c) H. Yuan, C. Su, J. He, W. Chen, *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 8793, (d) J. Wu, L. Xiong, B. Zhao, M. Liu, L. Huang, *Small Methods* **2020**, *4*, 1900540.
- [39] (a) M. Sankar, N. Dimitratos, P. J. Miedziak, P. P. Wells, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 8099, (b) A. K. Singh, Q. Xu, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 652, (c) R. Ferrando, J. Jellinek, R. L. Johnston, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 845, (d) H.-L. Jiang, Q. Xu, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 13705, (e) S. Furukawa, T. Komatsu, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 735.
- [40] (a) W. M. H. Sachtler, *Ensemble and Ligand Effects in Metal Catalysis in Handbook of Heterogeneous Catalysis* (G. Ertl, F. Schüth, J. Weitkamp, Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, (b) P. Liu, J. K. Nørskov, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 3814, (c) H. Li, K. Shin, G. Henkelman, *J. Chem. Phys.* **2018**, *149*, 174705.
- [41] (a) S. Nishimura, Y. Yakita, M. Katayama, K. Higashimine, K. Ebitani, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 351, (b) H. Miura, K. Endo, R. Ogawa, T. Shishido, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 153, (c) H. Miura, Y. Tanaka, K. Nakahara, Y. Hachiya, K. Endo, T. Shishido, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6136, (d) H. Miura, Y. Masaki, Y. Fukuta, T. Shishido, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2642, (e) K. Taniguchi, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Sci.* **2015**, *51*, 14969, (f) K. Taniguchi,

X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3929, (g) X. Jin, K. Taniguchi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5371, (h) K. Taniguchi, X. Jin, K. Yamaguchi, K. Nozaki, N. Mizuno, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2131, (i) Z. Konuspayeva, P. Afanasiev, T.-S. Nguyen, L. D. Felice, F. Morfin, N.-T. Nguyen, J. Nelayah, C. Ricolleau, Z. Y. Li, J. Yuan, G. Berhault, L. Piccolo, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 28112, (j) T. Yasukawa, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16963.

[42] K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Top. Catal.* **2014**, *57*, 1196.

[43] (a) K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4538, (b) K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1480, (c) K. Yamaguchi, M. Matsusita, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1576, (d) J. W. Kim, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9249, (e) T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6286, (f) T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1351, (g) T. Katayama, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 59, (h) K. Yamaguchi, T. Oishi, T. Katayama, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10464, (i) H. Fujiwara, Y. Ogasawara, M. Kotani, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 1715.

[44] (a) E. S. Lokteva, E. V. Golubina, *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 609, (b) T. W. van Deelen, C. H. Mejía, K. P. de Jong, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 955, (c) Q. Fu, T. Wagner, *Surf. Sci. Rep.* **2007**, *62*, 431.

[45] (a) S. J. Tauster, *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 389, (b) S. J. Tauster, S. C. Fung, R. L. Garten, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 170, (c) G. L. Haller, D. E. Resasco, *Adv. Catal.* **1989**, *36*, 173, (d) C.-J. Pan, M.-C. Tsai, W.-N. Su, J. Rick, N. G. Akalework, A. K. Agegnehu, S.-Y. Cheng, B.-J. Hwang, *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **2017**, *74*, 154, (e) S. Bernal, J. J. Calvino, M. A. Cauqui, J. M. Gatica, C. Larese, J. A. P. Omil, J. M. Pintado, *Catal. Today* **1999**, *50*, 175.

[46] (a) G. Pacchioni, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 1737, (b) A. R. Puigdollers, P. Schlexer, S. Tosoni, G. Pacchioni, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6493.

[47] (a) N. Ta, J. Liu, S. Chenna, P. A. Crozier, Y. Li, A. Chen, W. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20585, (b) X. Liu, Q. Zhu, Y. Lang, K. Cao, S. Chu, B. Shan, R. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1648, (c) J. Liu, B. Qiao, Y. Song, Y. Huang, J. Liu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15332, (d) S. Lee, J. Seo, W. Jung, *Nanoscale* **2016**, *8*, 10219.

[48] (a) A. Trovarelli, P. Fornasiero, Eds., *Catalysis by Ceria and Related Materials 2nd Edition*, Imperial College Press, London, **2013**, (b) C. Sun, H. Li, L. Chen, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 8475.

[49] (a) Z. Mao, P. G. Lustemberg, J. R. Rumpitz, M. V. Ganduglia-Pirovano, C. T. Campbell, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5101, (b) N. Daelman, M. Capdevila-Cortada, N. López, *Nat. Mater.* **2019**, *18*, 1215, (c) R. Zhang, K. Lu, L. Zong, S. Tong, X. Wang, G. Feng, *Appl. Surf. Sci.* **2017**, *416*, 183, (d) P. Tereshchuk, R. L. H. Freire, C. G. Ungureanu, Y. Seminovski, A. Kiejna, J. L. F. Da Silva,

Phys. Chem. Chem. Phys. **2015**, *17*, 13520.

[50] (a) Z. Ji, X. Shen, Y. Xu, G. Zhu, K. Chen, *J. Colloid Interface Sci.* **2014**, *432*, 57, (b) J. Zhou, A. P. Baddorf, D. R. Mullins, S. H. Overbury, *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 9336.

[51] (a) K. Motokura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 137, (b) K. Motokura, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3067.

[52] (a) K. Motokura, D. Nishimura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5662, (b) K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8228, (c) K. Motokura, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6029, (d) K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5507, (e) N. Fujita, K. Motokura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5083.

[53] (a) A. T. Dickschat, F. Behrends, S. Surmiak, M. Weiß, H. Eckert, A. Studer, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2195, (b) H. Noda, K. Motokura, A. Miyaji, T. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8017, (c) L. Deiana, L. Ghisu, S. Afewerki, O. Verho, E. V. Johnston, N. Hedin, Z. Bacsik, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2485.

[54] (a) L. Liu, F. Zhou, L. Wang, X. Qi, F. Shi, Y. Deng, *J. Catal.* **2010**, *274*, 1, (b) T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1351, (c) S. Biswas, K. Mullick, S.-Y. Chen, D. A. Kriz, MD Shakil, C.-H. Kuo, A. M. Angeles-Boza, A. R. Rossi, S. L. Suib, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5069, (d) K. Yamaguchi, Y. Wang, T. Oishi, Y. Kuroda, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5627, (e) X. Meng, C. Yu, G. Chen, P. Zhao, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 372, (f) X. Meng, J. Zhang, B. Chen, Z. Jing, P. Zhao, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 890, (g) X. Meng, Y. Wang, Y. Wang, B. Chen, Z. Jing, G. Chen, P. Zhao, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6922.

[55] (a) N. Dimitratos, J. A. Lopez-Sanchez, G. J. Hutchings, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 20, (b) M. T. Schümperli, C. Hammond, I. Hermans, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1108.

[56] (a) L. Zhang, M. Zhou, A. Wang, T. Zhang, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 683.

[57] (a) C. Parmeggiani, C. Matassini, F. Cardona, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2030, (b) C. Parmeggiani, F. Cardona, *Green Chem.* **2012**, *14*, 547, (c) S. E. Davis, M. S. Ide, R. J. Davis, *Green Chem.* **2013**, *15*, 17.

[58] (a) C. D. Pina, E. Falletta, L. Prati, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2077, (b) C. D. Pina, E. Falletta, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 350, (c) T. Mallet, A. Baiker, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* **2012**, *3*, 11, (d) S. Yamazoe, K. Koyasu, T. Tsukuda, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 816, (e) A. S. Sharma, H. Kaur, D. Shah, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 28688, (f) C. D. Pina, E. Falletta, M. Rossi, *Gold-based catalysts*, in *Transition metal catalysis in aerobic alcohol oxidation* (F. Cardona, C. Parmeggiani, Eds.), RSC Green Chemistry, Cambridge, **2015**, (g) R. Ciriminna, E. Falletta, C. D. Pina, J. H. Teles M. Pagliaro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14210, (h) L. Prati, M. Rossi, *J. Catal.* **1998**, *176*, 552.

- [59] (a) T. Hayashi, T. Inagaki, N. Itayama, H. Baba, *Catal. Today* **2006**, *117*, 210, (b) H. Miyamura, T. Yasukawa, S. Kobayashi, *Green Chem.* **2010**, *12*, 776, (c) K. Suzuki, T. Yamaguchi, K. Matsushita, C. Iitsuka, J. Miura, T. Akaogi, H. Ishida, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1845, (d) X. Wan, W. Deng, Q. Zhang, Y. Wang, *Catal. Today* **2014**, *233*, 147, (e) Y. Li, L. Wang, R. Yan, J. Han, S. Zhang, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 3682.
- [60] (a) J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18550, (b) H. Miyamura, H. Min, J.-F. Soulé, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7564, (c) Y. Wang, D. Zhu, L. Tang, S. Wang, Z. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8917, (d) J. Zhu, Y. Zhang, F. Shi, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3178.
- [61] (a) X. Jin, K. Kataoka, T. Yatabe, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7212, (b) T. O. Dairo, N. C. Nelson, I. I. Slowing, R. J. Angelici, L. K. Woo, *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 2278.
- [62] W.-J. Yoo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3095.
- [63] (a) L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133, (b) M. Mora, C. Jiménez-Sanchidrián, J. R. Ruiz, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1128, (c) P. P. Mpungose, Z. P. Vundla, G. E. M. Maguire, H. B. Friedrich, *Molecules* **2018**, *23*, 1676.
- [64] (a) M. Pagiario, V. Pandarus, R. Ciriminna, F. Béland, P. D. Carà, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 432, (b) N. T. S. Phan, M. V. D. Sluys, C. W. Jones, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609.
- [65] T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937.
- [66] D. A. Conlon, B. Pipik, S. Ferdiand, C. R. LeBlond, J. R. Sowa, Jr., B. Izzo, P. Collins, G.-J. Ho, J. M. Williams, Y.-J. Shi, Y. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 931.
- [67] (a) J. Bariwal, E. V. Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9283, (b) J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1534, (c) M. M. Heravi, Z. Kheilkordi, V. Zadsirjan, M. Heydari, *J. Orgmet. Chem.* **2018**, *861*, 17, (d) J.-Q. Chen, J.-H. Li, Z.-B. Dong, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3311, (e) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, *6*, 829, (f) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400, (g) T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205, (h) M. Murata, *Heterocycles* **2012**, *85*, 1795, (i) W. K. Chou, O. Y. Yuen, P. Y. Choy, C. M. So, C. P. Lau, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518.
- [68] (a) P. H. Dixneuf, H. Doucet, Eds., *C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization I*, Springer International Publishing, Cham, **2016**, (b) P. H. Dixneuf, H. Doucet, Eds., *C–H Bond Activation and Catalytic Functionalization II*, Springer International Publishing, Cham, **2016**, (c) J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369, (d) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960, (e) D. J. Abrams, P. A. Provencher, E. J. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925.
- [69] (a) F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *J. Mol. Catal. A* **2017**, *426*, 275, (b) T. Gensch, M. N.

- Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900.
- [70] R. Waterman, *Organometallics* **2013**, *32*, 7249.
- [71] R. N. Perutz, S. Sabo-Etienne, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578.
- [72] (a) C. E. Webster, Y. Fan, M. B. Hall, D. Kunz, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 858, (b) J. F. Hartwig, K. S. Cook, M. Hapke, C. D. Incarvito, Y. Fan, C. E. Webster, M. B. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2538, (c) S. M. Ng, W. H. Lam, C. C. Mak, C. W. Tsang, G. Jia, Z. Lin, C. P. Lau, *Organometallics* **2003**, *22*, 641.
- [73] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
- [74] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
- [75] H. Yi, G. Zhang, H. Wang, Z. Huang, J. Wang, A. K. Singh, A. Lei, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016.
- [76] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- [77] X.-S. Xue, P. Ji, B. Zhou, J.-P. Cheng, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8622.
- [78] (a) W. D. Jones, F. J. Feher, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 91, (b) W. D. Jones, F. J. Feher, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 620, (c) W. D. Jones, F. J. Feher, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1650.
- [79] (a) J. M. Curto, M. C. Kozłowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 18, (b) J. L. Kiplinger, B. L. Scott, E. J. Schelter, J. A. P. D. Tourner, *J. Alloys Compd.* **2007**, *444–445*, 477.
- [80] (a) C. Sambigioglio, D. Schönbauer, R. Blieck, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Basset, B. U. W. Maes, M. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603, (b) P. Gandeepan, L. Ackermann, *Chem* **2018**, *4*, 199, (c) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826.
- [81] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [82] S. Kancherla, K. B. Jørgensen, M. Á. Fernández-Ibáñez, *Synthesis* **2019**, *51*, 643.
- [83] (a) C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215, (b) S. A. Girard, T. Knauber, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 74, (c) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335, (d) S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068, (e) C. J. Scheuermann, *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 436, (f) B. V. Varun, J. Dhineshkumar, K. R. Bettadapur, Y. Siddaraju, K. Alagiri, K. R. Prabhu, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 803.
- [84] (a) I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119, (b) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 633, (c) Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4819, (d) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166.
- [85] (a) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731, (b) E. M. Beccalli, G. Brogini, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318.
- [86] Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5072.

- [87] Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787.
- [88] (a) K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904, (b) B.-J. Li, S.-L. Tian, Z. Fang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115, (c) Y. Wei, W. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16377.
- [89] (a) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810, (b) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968, (c) O. Baslé, C.-J. Li, *Green Chem.* **2007**, *9*, 1047.
- [90] (a) I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890, (b) L. Xu, G. Wang, S. Zhang, H. Wang, L. Wang, L. Liu, J. Jiao, P. Li, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 7123, (c) A. Ros, R. Fernández, J. M. Lassaletta, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3229.
- [91] (a) J.-Y. Cho, C. N. Iverson, M. R. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868, (b) J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, Jr, M. R. Smith, III, *Science* **2002**, *295*, 305.
- [92] (a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390, (b) J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649, (c) T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyaura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056.
- [93] T. M. Boller, J. M. Murphy, M. Hapke, T. Ishiyama, N. Miyaura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263.
- [94] (a) J. V. Obligacion, S. P. Semproni, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4133.
- [95] (a) C. W. Liskey, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3375, (b) Y. Shi, Q. Gao, S. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10599.
- [96] (a) T. Ohmura, T. Torigoe, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17416, (b) T. Ohmura, T. Torigoe, M. Suginome, *Organometallics* **2013**, *32*, 6170.
- [97] (a) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995, (b) J. M. Murphy, J. D. Lawrence, K. Kawamura, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684.
- [98] M. R. Jones, C. D. Fast, N. D. Schley, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6488.
- [99] H. Fang, G. Liu, Z. Huang, *Dehydrogenation of Alkanes Using Molecular Catalysts*, in *Alkane Functionalization* (A. J. L. Pombeiro, M. F. C. G. de Silva, Eds.), Wiley-Blackwell, Oxford, **2019**.
- [100] 触媒学会 編, *触媒講座 7 基本工業触媒反応*, 講談社サイエンティフィク, **1985**.
- [101] (a) A. Kumar, T. M. Bhatti, A. S. Goldman, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12357, (b) J. Choi, A. H. R. MacArthur, M. Brookhart, A. S. Goldman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1761, (c) G. E. Döbereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681.
- [102] (a) M. J. Burk, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8025, (b) M. J. Burk, R. H. Crabtree, C. P. Parnell, R. J. Uriarte, *Organometallics* **1984**, *3*, 816, (c) H. Felkin, T.

- Fillebeenkhan, R. Holmes-Smith, L. Yingrui, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1999.
- [103] M. Gupta, C. Hagen, R. J. Flesher, W. C. Kaska, C. M. Jensen, *Chem. Commun.* **1996**, 2083.
- [104] (a) F. Liu, E. B. Pak, B. Singh, C. M. Jensen, A. S. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4086, (b) W. Yao, Y. Zhang, X. Jia, Z. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1390.
- [105] X. Zhang, A. Fried, S. Knapp, A. S. Goldman, *Chem. Commun.* **2003**, 2060.
- [106] (a) S. S. Stahl, T. Diao, *Compr. Org. Synth.* **2014**, 7, 178, (b) H. Chen, L. Liu, T. Huang, J. Chen, T. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 3332, (c) J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3779.
- [107] X. Liu, J. Chen, T. Ma, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 8662.
- [108] S. Santoro, S. I. Kozhushkov, L. Ackermann, L. Vaccaro, *Green Chem.* **2016**, 18, 3471.
- [109] D.-T. D. Tang, K. D. Collins, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7450.
- [110] W. Zhang, Q. Zeng, X. Zhang, Y. Tian, Y. Yue, Y. Guo, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4741.
- [111] H. Miura, K. Wada, S. Hosokawa, M. Inoue, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4186.
- [112] H. Miura, K. Wada, S. Hosokawa, M. Inoue, *ChemCatChem* **2010**, 2, 1223.
- [113] K. Yamaguchi, Y. Wang, N. Mizuno, *ChemCatChem.* **2013**, 5, 2835.
- [114] Z. Yinghuai, K. Chenyan, A. T. Peng, A. Ami, W. Monalisa, L. K.-J. Louis, N. S. Hosmane, J. A. Maguire, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 5756, (b) T. Tagata, M. Nishida, A. Nishida, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6176, (c) T. Tagata, M. Nishida, A. Nishida, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1662.
- [115] (a) F. Wu, Y. Feng, C. W. Jones, *ACS Catal.* **2014**, 4, 1365, (b) M. Waki, Y. Maegawa, K. Hara, Y. Goto, S. Shirai, Y. Yamada, N. Mizoshita, T. Tani, W.-J. Chun, S. Muratsugu, M. Tada, A. Fukuoka, S. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4003, (c) K. Manna, T. Zhang, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6566, (d) W. R. Grüning, G. Siddiqi, O. V. Safonova, C. Copéret, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 673, (e) Y. Maegawa, S. Inagaki, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 13007, (f) S. Zhang, H. Wang, M. Li, J. Han, X. Liu, J. Gong, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 4489, (g) N. Tahir, F. Muniz-Miranda, J. Everaert, P. Tack, T. Heugebaert, K. Leus, L. Vincze, C. V. Stevens, V. V. Speybroeck, P. V. D. Voort, *J. Catal.* **2019**, 371, 135, (h) H. Vardhan, Y. Pan, Z. Yang, G. Verma, A. Nafady, A. M. Al-Enizi, T. M. Alotaibi, O. A. Almaghrabi, S. Ma, *APL Mater.* **2019**, 7, 101111.
- [116] (a) S. Kawamorita, H. Ohmiya, K. Hara, A. Fukuoka, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5058, (b) S. Kawamorita, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3855.
- [117] S. Sawamura, T. Miyazaki, H. Ohmiya, T. Iwai, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19310.
- [118] G. Yan, Y. Jiang, C. Kuang, S. Wang, H. Liu, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3170.
- [119] (a) S. Kawamorita, T. Miyazaki, T. Iwai, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 12924, (b) S. Kawamorita, R. Murakami, T. Iwai, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2947, (c) R. Murakami, T. Iwai, M. Sawamura, *Synlett* **2016**, 27, 1187, (d) R.

Murakami, K. Tsunoda, T. Iwai, M. Sawamura, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13127, (e) T. Iwai, R. Murakami, T. Harada, S. Kawamorita, M. Sawamura, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1563, (f) T. Iwai, T. Harada, K. Hara, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12322.

第 2 章

CeO₂ 担持 Ni 触媒によるアルキルアレーン
のベンジル位 C(sp³)-H ホウ素化反応

2.1. 緒言

有機ホウ素化合物は鈴木-宮浦カップリング反応をはじめとする様々な結合形成反応に利用可能な有用な合成中間体であり、中でもボロン酸エステルはその取扱い易さから最も広く用いられている。^[1] 様々なボロン酸エステルのうち、ベンジルボロン酸エステルはベンジル位に $C(sp^3)-B$ 結合を有する化合物であり、ベンジル位における様々な $C(sp^3)-X$ ($X=C$, ヘテロ原子) 結合形成に利用可能である。^[2] 実際に、複雑な分子の合成過程において、アルキルアレーン構造を導入するためのビルディングブロックとしてベンジルボロン酸エステルが利用されている。^[3]

ベンジルボロン酸エステルの合成手法として、ベンジルリチウムやグリニャール試薬とホウ素化合物のトランスメタル化、^[4] ハロゲン化アリールとホウ素メチル亜鉛試薬の反応、^[5] アリールボロン酸エステルのホモログ化反応^[6]などが知られている。ビニルアレーンのヒドロホウ素化反応も有用な手法であるが、基質によっては位置選択性に課題を有する場合があります、また、第1級のベンジルボロン酸エステルの合成には用いることが出来ない。^[7] その他の触媒反応として、石山と宮浦らによって報告された均一系 Pd 触媒を用いた有機ハロゲン化合物とホウ素化剤のカップリング反応が挙げられる。^[8] この反応は様々な有機ホウ素化合物の合成に利用可能であり、ベンジルボロン酸エステルの合成にも適用可能であることが示されている。^[9] 同様のベンジルハライドの求核的なホウ素化反応によるベンジルボロン酸エステルの合成は、均一系の Cu、Ni、Fe 触媒によっても実現されている。^[10] また、Shi らは均一系 Pd 触媒を用いたベンジルアルコールのヒドロキシ基を形式的な脱離基とする直接ホウ素化反応によるベンジルボロン酸エステルの合成を報告している。^[11]

アルキルアレーンのベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合を直接 $C-B$ 結合に変換する反応は、ヒドロホウ素化反応に次いで原子効率の高いベンジルボロン酸エステルの合成手法である。また、基質のアルキルアレーンが安価で入手容易な点も魅力的である。第1章で述べたように、近年では $C-H$ 結合のホウ素化反応に有効な様々な触媒が均一系錯体触媒を中心に報告されている。一般に、芳香環の $C(sp^2)-H$ 結合はベンジル位 $C(sp^3)-H$ 結合よりも遷移金属への酸化的付加が進行しやすい。^[12] そのため、アルキルアレーンの芳香環の $C(sp^2)-H$ 結合のホウ素化反応が数多く報告されていることに比べると、ベンジル位の $C(sp^3)-H$ 結合を選択的にホウ素化する反応の報告例は少ない。高選択的なベンジル位 $C(sp^3)-H$ ホウ素化反応は、均一系 Rh 錯体を用いる反応^[13]が Marder らによって、不均一系 Pd/C を用いる反応^[14]が石山と宮浦らによって 2001 年にそれぞれ初めて報告された (Table 2-1)。いずれの反応も溶媒量のアルキルアレーンを基質として用いており、第1級の $C(sp^3)-H$ 結合に適用されている。近年では Co 種も溶媒量のアルキルアレーンの選択的なベンジル位の $C(sp^3)-H$ ホウ素化反応に有効であることが明らかになっており、均一系 Co 錯体を用いる反応^[15]が Maleczka, Jr.らによって、不均一系 Co-modified metal-organic framework (MOF) を用いる反応^[16]が Lin らによって報告されてい

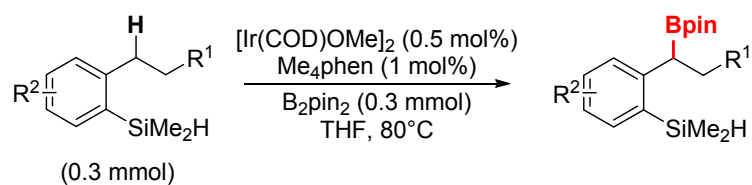
る (Table 2-1)。これらの Co 触媒を用いた反応においては、エチルベンゼンなど非常に限られた基質の第 2 級の C(sp³)-H 結合への適用もなされている。

Table 2-1. Previously reported benzylic C(sp³)-H borylation of alkylarenes under neat conditions (HBpin = pinacolborane, B₂pin₂ = bis(pinacolato)diboron).^[13-16]

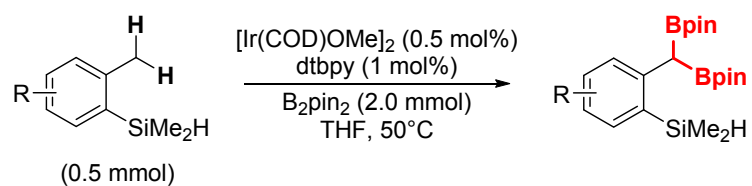
Solvent	Catalyst	Substrate	Borylation reagent
Marder <i>et al.</i> (2001)	RhCl(P/Pr ₃) ₂ (N ₂)	R ¹ = H	HBpin
Ishiyama & Miyaura <i>et al.</i> (2001)	Pd/C	R ¹ = H, Me	HBpin or B ₂ pin ₂
Lin <i>et al.</i> (2016)	UIO-Co	R ¹ = H, Me	B ₂ pin ₂
Maleczka, Jr. <i>et al.</i> (2018)		R ¹ = H, Me, CH ₂ CH(CH ₃) ₂	HBpin

アルキルアレーンを溶媒ではなく制限基質として用いる選択的なベンジル位 C(sp³)-H ホウ素化反応は、均一系 Ir 錯体を用いる触媒反応系が Hartwig らによって初めて報告された (Figure 2-1, a, b).^[17] アルキル基のオルト位にヒドロシリル配向基を有するアルキルアレーンを用いることで、第 2 級の C(sp³)-H 結合のモノホウ素化反応 (Figure 2-1, a)、^[17a] 第 1 級の C(sp³)-H 結合のジホウ素化反応 (Figure 2-1, b)^[17b] が実現している。さらに、同グループによって配向基を有さないメチルアレーンの第 1 級 C(sp³)-H 結合のモノホウ素化反応も報告されている (Figure 2-1, c).^[18] 最近では、Chirik らによって α-ジイミン配位子を有する Co 錯体^[19] および Ni 錯体^[20] を用いたジホウ素化およびトリホウ素化反応が報告されている (Figure 2-1, d, e)。

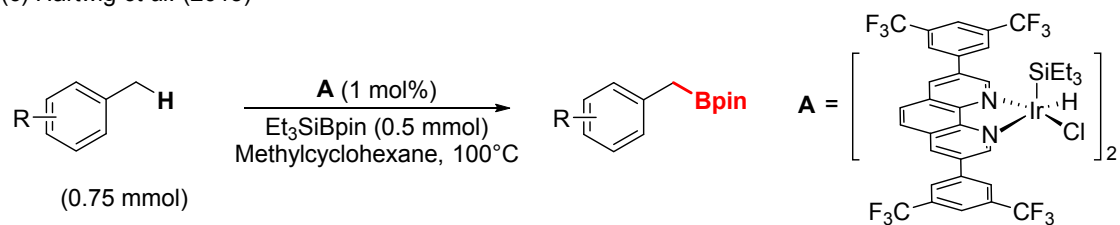
(a) Hartwig *et al.* (2013)



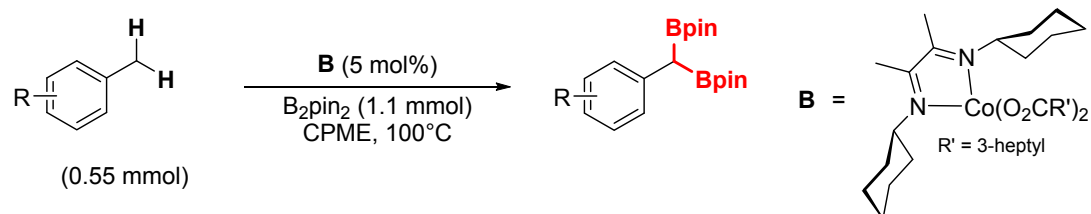
(b) Hartwig *et al.* (2014)



(c) Hartwig *et al.* (2015)



(d) Chirik *et al.* (2016)



(e) Chirik *et al.* (2017)

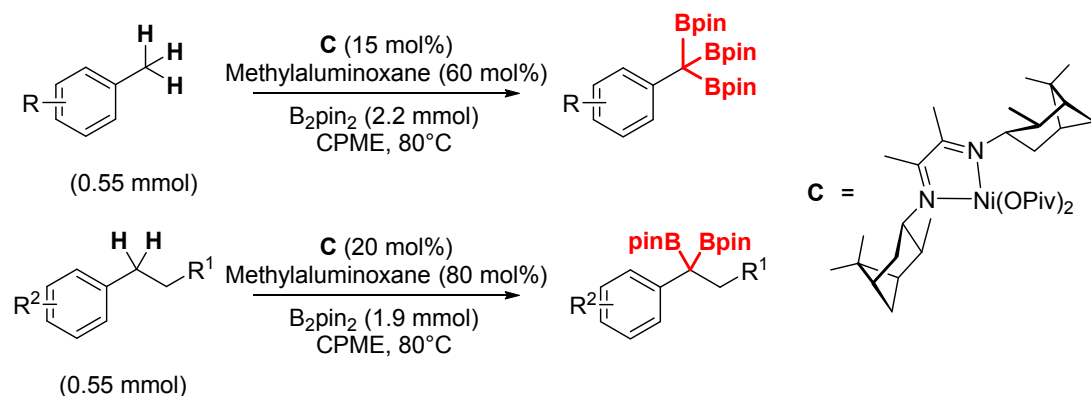


Figure 2-1. Previously reported benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ borylation of alkylarenes as limiting substrates.^[17–20]

上述したように、固体触媒による選択的なベンジル位 $C(sp^3)$ -H ホウ素化反応は Pd/C^[14]および Co-modified MOF^[16]を用いた報告に限られ、いずれもアルキルアレーンを基質兼溶媒として用いる反応系である。また、第2級ベンジル位の C-H 結合への適用性はほとんど検討されていない。そこで本研究では、アルキルアレーンを制限基質として反応が十分に進行し、なおかつ第2級ベンジル位の C-H ホウ素化にも優れた活性と選択性を示す固体触媒反応の開発を行った。その結果、CeO₂ 担体上に析出沈殿法によって Ni 水酸化物を担持した触媒 (Ni(OH)_x/CeO₂) が、ピナコールボラン (HBpin) をホウ素化剤とするアルキルアレーンのベンジル位 $C(sp^3)$ -H ホウ素化反応に対して優れた活性と選択性を示すことを初めて見出した (Figure 2-2)。本触媒を用いた反応は、アルキルアレーンを制限基質としてメチルシクロヘキサンなどの有機溶媒中で十分に進行した。また、第2級ベンジル位の C-H 結合のホウ素化反応に対しても十分な活性と選択性を示し、これまでに報告がほとんどない比較的長いアルキル鎖 ($n \geq 5$) を有するアルキルベンゼンやジフェニルメタン類に対しても適用可能であった。

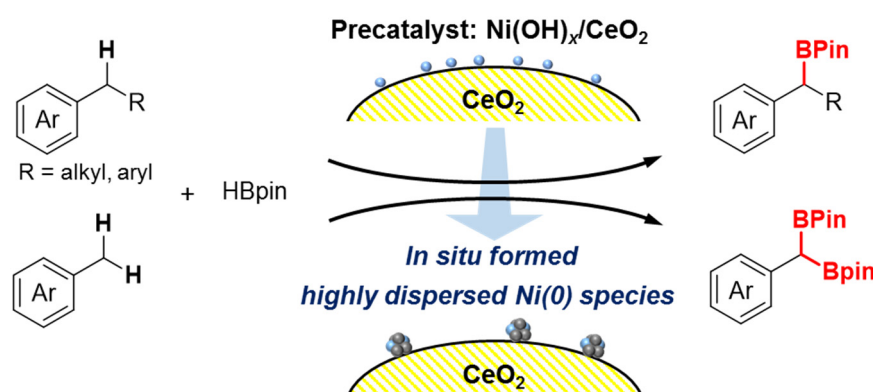


Figure 2-2. This work: Ni(OH)_x/CeO₂-catalyzed benzylic $C(sp^3)$ -H borylation of alkylarenes.

本反応系では、CeO₂ 担体上の Ni 水酸化物が HBpin によって *in situ* で還元され、高分散な Ni(0)種が形成することが明らかとなり、これが触媒活性種として働いていることが示唆された。2015年に蔦巣と茶谷らは *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を有する Ni(cod)₂ 錯体を用いた芳香環の $C(sp^2)$ -H ホウ素化反応を報告しており、*in situ* で生じる Ni ナノ粒子が真の触媒活性種であることが示唆されている。^[21] 蔦巣と茶谷らの反応系においては、メチルアレーンを基質とした場合は芳香環の $C(sp^2)$ -H ホウ素化が主反応、ベンジル位の $C(sp^3)$ -H ホウ素化が副反応として進行する。また、2019年に Mandal らは Ni(cod)₂ 錯体を用いた類似の系による芳香環 $C(sp^2)$ -H ホウ素化反応を報告し、*in situ* で形成される Ni ナノ粒子が真の触媒活性種であることを示している。^[22] Mandal らの反応系ではベンジル位の $C(sp^3)$ -H 結合の存在下においても芳香環の $C(sp^2)$ -H ホウ素化が高

選択的に進行する。一方で、本研究で見出された CeO_2 担体表面上に形成された高分散な $\text{Ni}(0)$ 種は、ベンジル位の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ ホウ素化に優れた選択性を示した。

一般に、 $\text{Ni}(0)$ 種を触媒として利用するためには、前駆体を水素雰囲気下で高温処理する、もしくは還元剤を添加することによって前もって Ni ナノ粒子を調製することが必要である。^[23] また、従来の担持金属触媒の調製手法においては、多くの場合 Ni 種の担持や還元処理の際にシンタリングが進行し、 $\text{Ni}(0)$ 種が高分散に保持された担持触媒の調製は容易ではない。高分散な $\text{Ni}(0)$ 種を形成するためには、例えばコロイド法による Ni ナノ粒子/ナノクラスターの調製や、*electrodeposition*、気相析出法などを用いる必要がある。^[23c,24] そのため、比較的穏和な反応条件下において、*in situ* で前駆体から触媒活性種となる $\text{Ni}(0)$ 種を調製することができれば、実験ステップの削減や省エネルギーにつながるため魅力的である。本研究では、ホウ素化反応の条件下において、 $\text{Ni}(\text{OH})_2/\text{CeO}_2$ が高分散な担持 $\text{Ni}(0)$ 種の前駆体となることを初めて明らかにした。 CeO_2 担体は Ni 種の還元を促進し、かつ Ni 種を高分散に保持する役割を果たしており、高分散な $\text{Ni}(0)$ 種の形成に必須であった。

2.2. 実験

2.2.1. 分析装置および試薬

GC

GC-2014 (島津製作所) を用いた。検出器は FID、キャリアガスは N₂、キャピラリーカラムは InertCap5 (0.25 mm × 30 m, ジーエルサイエンス) を使用した。インジェクション温度は 280 °C、検出器温度は 280 °C とした。ピーク面積の計算にはクロマトパック C-R8A (島津製作所) を用いた。

GC-MS

GCMS-QP2010 (島津製作所) を用いた。イオン化電圧は 70eV とし、キャリアガスは He、キャピラリーカラムは InertCap5 (0.25 mm × 30 m, ジーエルサイエンス) を使用した。

HR-MS

JMS-T100CS (日本電子) を用いた。レセルピン ($[M+H]^+$: m/z 609.2807) を内標準物質とした。

NMR

JNM-ECA 500 (日本電子) を用いた。¹H NMR、¹³C NMR、¹¹B NMR および ²H NMR はそれぞれ 500 MHz、125 MHz、160 MHz、77 MHz で測定を行った。¹H NMR では TMS を内標準物質 ($\delta = 0$ ppm) とした。¹³C NMR では溶媒ピークを内標準物質 (CDCl₃ を溶媒とした場合、 $\delta = 77.16$ ppm) とした。¹¹B NMR では BF₃-Et₂O を外標準物質 ($\delta = 0$ ppm) とした。

ICP-AES

ICP-8100 (島津製作所) を用いた。触媒の Ni 担持量および、反応後溶液への Ni 溶出量の測定を行った。

XPS

東京大学微細構造解析プラットフォームの PHI5000 VersaProbe (アルバック・ファイ) を用いた。測定には AlK α ($h\nu = 1486.6$ eV, 25 W, 15 kV) を使用した。触媒粉末をインジウム箔に付着させたものを測定サンプルとした。また、測定サンプルはグローブボックス中で作製し、トランスファーベッセルを用いて大気に触れさせることなく測定室に導入した。ピーク位置は C 1s のピーク (284.8 eV) で補正した。

STEM

HAADF 像撮影および EDS マッピングは東京大学微細構造解析プラットフォームの JEM-ARM200F (日本電子) を用いた。測定する触媒粉末をエポキシ樹脂と混合し、イオンスライサ EM-09100IS (日本電子) を用いて薄膜試料として測定を行った。

XAFS

Ni K 端 XAFS 測定は SPring-8 の BL14B2 ビームラインで行った。Si (311) 結晶モノクロメーターを用い、CeO₂ 担持 Ni 触媒は蛍光法、Al₂O₃ 担持 Ni 触媒は透過法で測定を行った。触媒粉末をグローブボックス中でそれぞれ適量の窒化ホウ素と混合してペレットとし、アルミラミネートフィルムで密封して持ち出し、大気に触れさせることなく測定を行った。X-ray absorption near-edge structure (XANES) および extended X-ray absorption fine structure (EXAFS) データは Athena および Artemis (Demeter, ver. 0.9.025; Bruce Ravel) を用いて解析した。Linear combination fitting (LCF) は標準試料の Ni-foil、Ni(OH)₂、NiO の測定データを用い、Athena を使用して行った。*k*³-weighed EXAFS スペクトルは 3–13 Å⁻¹ の範囲でフーリエ変換を行った。Ni foil と Ni(OH)₂ を標準サンプルとした。IFFEFIT (Athena and Artemis) プログラムをデータ解析、処理、モデリングに用いた。FEFF6 を Feff.inp ファイルの作成に用いた。^[25,26]

FT-IR

FT/IR-4100 (日本分光) を用いた。KBr 錠剤法で測定した。

BET 比表面積

ASAP 2010 (micromeritics) を用いた。測定前に 150 °C、3 h の前処理を行った。窒素吸着等温線から BET 比表面積を算出した。

試薬

触媒担体としては、CeO₂ (BET: 50 m² g⁻¹ after calcination at 550 °C for 3 h, Cat. No. 544841-25G, Aldrich)、Al₂O₃ (BET: 160 m² g⁻¹ after calcination at 550 °C for 3 h, Cat. No. KHS-24, 住友化学)、TiO₂ (BET: 316 m² g⁻¹, Cat. No. ST-01, 石原産業)、hydroxyapatite (HAP, BET: 11 m² g⁻¹, Cat. No. 011-14882, 富士フイルム和光純薬) を用いた。

反応基質、溶媒、金属試薬等は、東京化成工業、関東化学、和光純薬工業、Aldrich から購入したものをを用いた。用いた反応基質を Figure 2-3 に示す。

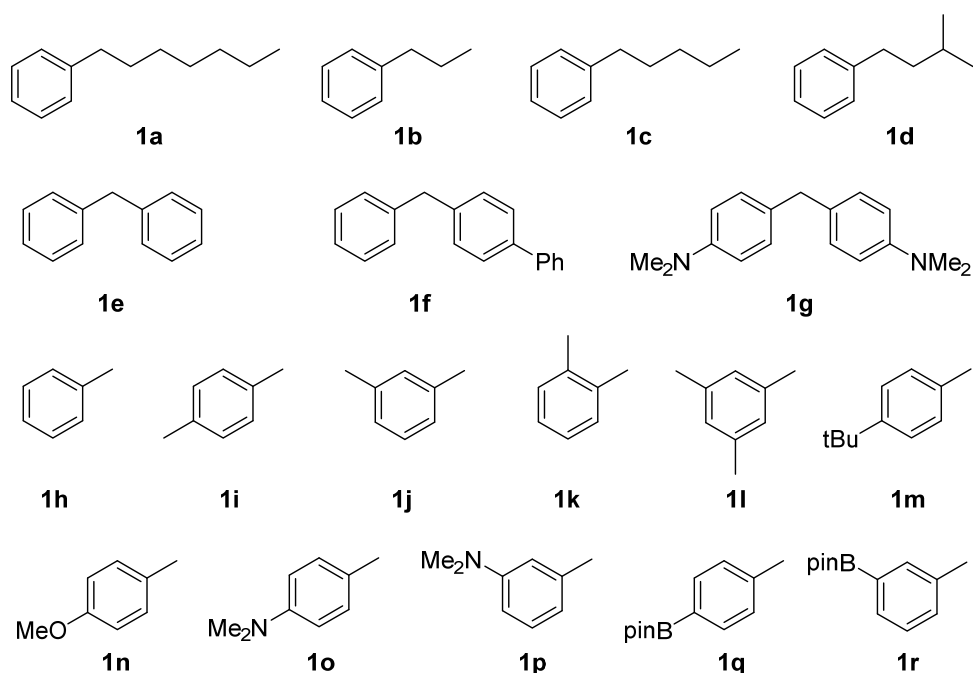


Figure 2-3. Substrates used in this chapter.

2.2.2. 触媒調製

CeO₂ 担持 Ni 水酸化物触媒 (Ni(OH)_x/CeO₂) の調製

Ni(OH)_x/CeO₂ は以下の手順に従って析出沈殿法によって調製した。まず、NiCl₂·6H₂O (0.119 g, 0.5 mmol)、純水 60 mL およびマグネチックスターラーバーを 100 mL のビーカーに加え、室温で攪拌して溶解させた。続いて、あらかじめ空気中で 550 °C、3 h 焼成した CeO₂ (2.0 g) を加え、15 min 十分に攪拌した。これに NaOH aq. (1 M) を加えて pH を 10.0 に調整し、室温で 24 h 攪拌した。攪拌後、桐山ロートを用いて吸引濾過を行い、得られた固体を純水 3 L で洗浄した後、室温で吸引乾燥し、淡黄色粉末を得た (収量 2.0 g、Ni 担持量 1.3 wt%)。調製した触媒は水分を除くために 150 °C で 15 min 真空乾燥し、グローブボックス内で保存した。Ni(OH)_x/Al₂O₃、Ni(OH)_x/TiO₂、Ni(OH)_x/HAP も同様の手順によって調製した。また、Fe(OH)_x/CeO₂、Co(OH)_x/CeO₂、Cu(OH)_x/CeO₂ は FeCl₃·6H₂O、CoCl₂·6H₂O、CuCl₂·2H₂O をそれぞれ金属ソースとし、同様の手順で調製を行った。

CeO₂ 担持 Ni 酸化物触媒 (NiO/CeO₂) の調製

NiO/CeO₂ は以下の手順に従って含浸法によって調製した。^[27] Ni(NO₃)₂·6H₂O (0.036 g, 0.125 mmol)、純水 10 mL およびマグネチックスターラーバーを 50 mL のビーカーに加え、室温で攪拌して溶解させた。続いて、あらかじめ空気中で 550 °C、3 h 焼成した CeO₂ (0.5 g) を加え、15 min 十分に攪拌した。エバポレーターを用いて 50 °C で加温しながら溶媒を留去し、得られた粉末をオーブンを用いて 90 °C で 12 h 乾燥した後、空気中で

300 °C で 1 h 焼成し、黒色粉末を得た (収量 0.5 g)。

2.2.3. 触媒の前処理

HBpin による前処理

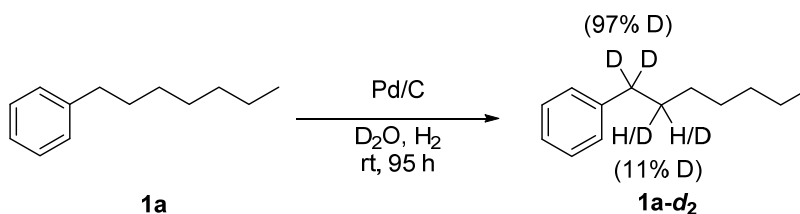
グローブボックス中において、100 mL 試験管に Ni(OH)_x/CeO₂ (1.0 g)、HBpin (4.0 mmol)、シクロペンチルメチルエーテル (CPME, 10 mL)、マグネチックスターラーバーを加え、100 °C で 30 min 加熱攪拌した。試験管を室温まで冷却した後、グローブボックス内で吸引濾過を行った。得られた固体をジエチルエーテル約 50 mL で洗浄し、吸引乾燥して黒色粉末を得た (収量約 2.0 g)。以下では、この粉末を Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin と表記する。Ni(OH)_x/Al₂O₃ についても同様の手順で処理を行い、Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin を得た。

H₂ による前処理

シュレンク管に Ni(OH)_x/CeO₂ を加え、H₂ ガスを詰めたバルーンを装着し、マントルヒーターを用いて 400 °C で 1 h 加熱した。続いて 150 °C で 15 min 真空乾燥処理を行い、グローブボックス中で黒色粉末を回収した。以下では、この粉末を Ni(OH)_x/CeO₂-H₂ と表記する。

2.2.4. 基質合成

へプチルベンゼン-1,1-d₂ (**1a-d₂**) の合成



既報^[28]に従い、以下の手順によって合成した。100 mL 試験管に、へプチルベンゼン (**1a**, 5.0 mmol)、Pd/C (N.E. CHEMCAT, K-type, Pd: 5 wt%, 175 mg)、D₂O (5 mL)、マグネチックスターラーバーを加えた。H₂ ガスを試験管内にパージし、室温で 95 h 攪拌した。吸引濾過後の濾液をジエチルエーテルで抽出、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。エバポレーターを用いて溶媒を留去し、無色透明の液体 **1a-d₂** (889 mg, 90% yield) を得た。¹H NMR スペクトルから、ベンジル位の重水素化率は 97% と求められた。

heptylbenzene-1,1-d₂ (1a-d₂**):** ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.25–7.20 (m, 2H), 7.16–7.10 (m, 3H), 2.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 0.07H), 1.60–1.53 (m, 1.78H), 1.36–1.21 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CD₃OD): δ 143.9, 129.3, 129.2, 126.6, 36.2, 33.0, 32.6, 30.31, 30.26, 23.7, 14.4.

2.2.5. 触媒反応

へプチルベンゼン (1a) のベンジル位 C-H ホウ素化反応

典型的な触媒反応の手順を以下に示す。最初に、グローブボックス内で 20 mL 試験管にへプチルベンゼン (1a, 0.5 mmol)、ピナコールボラン (HBpin, 0.8 mmol)、Ni(OH)_x/CeO₂ (3.6 mol%, 32 mg)、内標準物質の *n*-ヘキサデカン (0.1 mmol)、メチルシクロヘキサン (1 mL)、マグネチックスターラーバーを加えた。試験管を密封してグローブボックスの外に取り出し、反応装置を用いて 120 °C で 4 h 加熱攪拌した。反応終了後に濾過によって触媒を取り除いた後、GC 分析によって生成物の収率を決定した。生成物 2a、2h、3h についてはそれぞれ検量線を作成し、*n*-ヘキサデカンに対する相対感度を求めた。その他の生成物については 2a、2h、3h の相対感度をもとにして有効炭素数法^[29]によって相対感度を見積もった。生成物を単離する場合には、エバポレーターを用いて濾液から溶媒などの揮発性物質を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage Isolera) によって分離した。単離した生成物は ¹H、¹³C、¹¹B NMR、GC-MS によって定性を行い、加えて新規化合物については HR-MS 測定を行った。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーで単離が困難な化合物の酸化反応

2g および 2o、3o、3p はシリカゲルクロマトグラフィーに不安定で単離精製が困難であったため、粗生成物を酸化することによってアルコールもしくはアルデヒドに変換してから単離収率を決定した。

・ 2g および 2o

粗生成物に THF (1.5 mL) を加え、0 °C に冷却した。NaOH aq. (3 M, 2.0 mL) を滴下した後、続けて H₂O₂ aq. (30%, 1.0 mL) を滴下した。反応溶液を室温まで徐々に加温して 2.5 h 攪拌した。反応終了後にジエチルエーテルを加えて抽出した後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ を加えて乾燥した。アミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって対応するアルコール (2g-ox もしくは 2o-ox) を単離した。

・ 3o および 3p

粗生成物にジエチルエーテル (2 mL) と純水 (1.5 mL) を加えた。続いて、室温で攪拌しながら H₂O₂ aq. (30%, 1.0 mL) を滴下した。1.5 h (3o) もしくは 2.5 h (3p) 後にジエチルエーテルを加えて抽出した後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、MgSO₄ を加えて乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって対応するアルデヒド (3o-ox もしくは 3p-ox) を単離した。

リーチングテスト

Ni(OH)_x/CeO₂ によるへプチルベンゼン (1a) を基質とする反応において、反応開始 15 min 後にすばやく試験管をグローブボックスに持ち込み、熱濾過を行うことで触媒を取り除いた。濾液を新しい試験管に移してグローブボックスの外に持ち出し、反応装置を用い

て再び加熱攪拌することで反応を再開した。

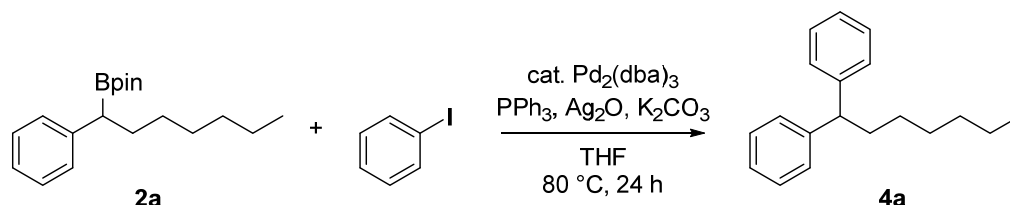
上記とは別に反応開始後 4 h 後の溶液をすべて熱濾過し、エバポレーターを用いて濾液を濃縮した。これに王水 (1 mL) を加えて攪拌した後、100 mL メスフラスコに移し、純水を加えて 100 mL 水溶液を調製した。これを ICP-AES で測定することで、濾液への Ni 種のリーチング量を調べた。

触媒の再使用

Ni(OH)_x/CeO₂ によるヘプチルベンゼン (**1a**) を基質とする反応において、反応開始 4 h 後に試験管をグローブボックスに持ち込み、濾過を行うことで触媒を回収した。グローブボックス内で回収した触媒をジエチルエーテル (約 50 mL) で洗浄し、吸引乾燥した後、再び同じ反応に使用した。

2.2.6. ベンジルボロン酸エステルの変換反応

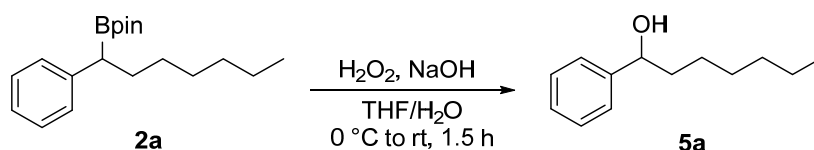
鈴木-宮浦クロスカップリング反応



既報^[30]を参考にして、以下の手順で行った。Ni(OH)_x/CeO₂ によるラージスケール合成で得られた **2a** (0.2 mmol)、ヨードベンゼン (0.4 mmol)、Ag₂O (0.32 mmol)、K₂CO₃ (0.32 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.016 mmol, 8 mol%)、PPh₃ (0.2 mmol)、THF (3 mL)、マグネチックスターラーバーをグローブボックス内で 20 mL 試験管に加えた。試験管を密封してグローブボックスの外に取り出し、反応装置を用いて 80 °C で 24 h 加熱した。反応後に濾過によって不溶物を取り除いた後、ジエチルエーテルと純水を加えて抽出操作を行った。続いて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ を加えて乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane 100%, R_f = 0.49) によって目的生成物 (**4a**) を単離した。

1,1-diphenylheptane (4a) (CAS number: 1530-05-8): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.28–7.21 (m, 8H), 7.15 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 2H), 1.34–1.19 (m, 8H), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 145.5, 128.5, 128.0, 126.1, 51.5, 35.9, 31.9, 29.5, 28.2, 22.8, 14.2. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 252 (10) [*M*⁺], 168 (14), 167 (100), 166 (7), 165 (19), 152 (12), 91 (7).

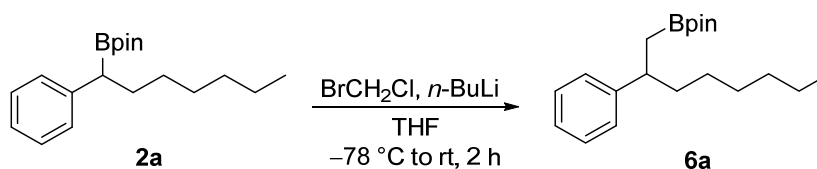
アルコールへの酸化反応



Ni(OH)_x/CeO₂によるラージスケール合成で得られた **2a** (0.2 mmol)、THF (1.5 mL)、マグネチックスターラーバーを 20 mL 試験管に加えた。反応溶液を攪拌しながら 0 °C に冷却し、NaOH aq. (3 M, 2.0 mL) を滴下した後、続けて H₂O₂ aq. (30%, 1.0 mL) を滴下した。反応溶液を室温まで徐々に加温して 1.5 h 攪拌した。反応終了後にジエチルエーテルを加えて抽出した後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄を加えて乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/ethyl acetate = 9:1, *R_f* = 0.23) によって目的生成物 (**5a**) を単離した。ただし、ホモベンジル位がホウ素化された **2a'**に由来する **5a'**との混合物として得られた。**5a** と **5a'**の比率は GC 分析によって求めた。

1-phenylheptan-1-ol (5a) (CAS number: 614-54-0): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35–7.24 (m, 5H), 4.64 (dd, *J* = 7.3, 6.2 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.82–1.65 (m, 2H), 1.33–1.22 (m, 8H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 145.1, 128.6, 127.6, 126.0, 74.9, 39.3, 31.9, 29.3, 25.9, 22.7, 14.2. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 192 (3) [*M*⁺], 108 (8), 107 (100), 105 (8), 79 (41), 77 (18).

ホモログ化反応

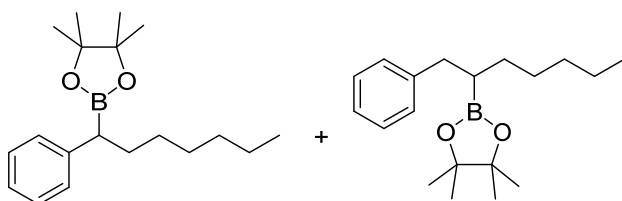


既報^[31]を参考にして、以下の手順で行った。Ni(OH)_x/CeO₂によるラージスケール合成で得られた **2a** (0.2 mmol)、BrCH₂Cl (0.4 mmol)、THF (1.5 mL)、マグネチックスターラーバーをグローブボックス内で 10 mL なすフラスコに加えた。セプタムで封をし、グローブボックスの外に取り出した後、-78 °C に冷却した。シリンジを用いて *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 0.25 mL) を滴下し、5 min 攪拌した。ゆっくりと室温まで冷却し、2 h 攪拌を続けた。飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) を加えてクエンチした後、ジエチルエーテルで抽出、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄を加えて乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/ethyl acetate = 20:1, *R_f* = 0.42) によって目的生成物 (**6a**) を単離した。ただし、ホモベンジル位がホウ素化された **2a'**に由来する **6a'**との混合物として得られた。**6a** と **6a'**の比率は GC 分析によって求めた。

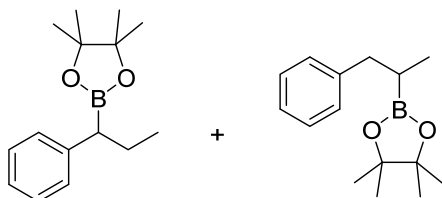
4,4,5,5-tetramethyl-2-(2-phenyloctyl)-1,3,2-dioxaborolane (6a) (CAS number: 2170380-43-3): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.26–7.21 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 1H),

2.84–2.77 (m, 1H), 1.61–1.54 (m, 2H), 1.29–1.15 (m, 8H), 1.14–1.06 (overlapping, 14H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 147.8, 128.2, 127.5, 125.8, 83.0, 41.6, 39.6, 31.9, 29.4, 27.7, 24.8, 22.8, 14.2. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 33.1. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 316 (5) [M^+], 232 (16), 231 (100), 230 (26), 131 (23), 130 (5), 128 (7), 105 (21), 104 (10), 101 (36), 91 (21), 85 (8), 84 (51), 83 (29), 57 (7), 55 (12).

2.2.7. 生成物のスペクトルデータ

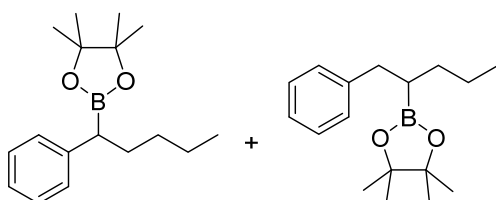


4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-phenylheptyl)-1,3,2-dioxaborolane (2a) and **4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-phenylheptan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (2a')**: Isolated as a colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 20/1, $R_f = 0.38$). **2a**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.25–7.19 (m, 4H), 7.13–7.10 (m, 1H), 2.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.87–1.80 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 1H), 1.31–1.22 (m, 8H), 1.20 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 128.5, 128.3, 125.2, 83.3, 32.8, 31.9, 29.4, 29.4, 24.8, 24.7, 22.8, 14.2. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 33.1. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 303 (11), 302 (55) [M^+], 301 (14), 287 (20), 246 (9), 245 (54), 244 (18), 231 (13), 218 (19), 217 (61), 216 (29), 203 (14), 202 (32), 201 (16), 189 (13), 175 (9), 174 (23), 173 (9), 161 (12), 160 (9), 159 (13), 147 (5), 146 (6), 145 (21), 133 (11), 132 (40), 131 (40), 130 (8), 129 (7), 127 (6), 119 (31), 118 (74), 117 (82), 116 (17), 115 (12), 112 (5), 105 (56), 104 (37), 103 (10), 102 (10), 101 (90), 92 (16), 91 (91), 89 (5), 85 (62), 84 (51), 83 (100), 78 (8), 77 (8), 69 (18), 67 (7), 65 (7), 59 (19), 57 (30), 56 (6), 55 (47), 53 (6). **2a'**: MS (EI, 70 eV): m/z (%): 302 (1) [M^+], 245 (6), 175 (8), 174 (54), 145 (11), 131 (7), 119 (6), 118 (10), 117 (14), 105 (12), 104 (18), 101 (19), 92 (13), 91 (40), 85 (22), 84 (100), 83 (17), 69 (11), 57 (8), 55 (14).

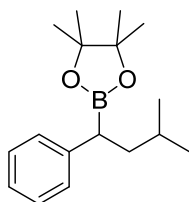


4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-phenylpropyl)-1,3,2-dioxaborolane (2b) (CAS number: 916658-71-4) and **4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-phenylpropan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (2b')** (CAS number: 916658-74-7): Isolated as colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl

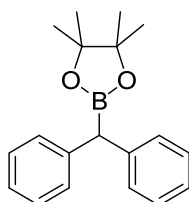
acetate = 20/1, R_f = 0.29). **2b**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.26–7.19 (m, 4H), 7.14–7.10 (m, 1H), 2.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.71–1.63 (m, 1H), 1.21 (s, 6H), 1.19 (s, 6H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 128.5, 128.3, 125.2, 83.4, 25.9, 24.8, 24.7, 14.1. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 33.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 247 (14), 246 (89) [M^+], 245 (22), 231 (28), 230 (7), 218 (9), 217 (63), 216 (16), 189 (18), 188 (24), 187 (8), 161 (6), 160 (29), 159 (5), 147 (14), 146 (61), 145 (35), 132 (9), 131 (33), 130 (7), 127 (9), 120 (11), 119 (56), 118 (55), 117 (82), 116 (18), 115 (12), 105 (61), 104 (25), 103 (10), 102 (6), 101 (31), 92 (9), 91 (86), 90 (6), 89 (6), 85 (54), 84 (41), 83 (100), 78 (8), 77 (12), 69 (16), 67 (6), 65 (12), 59 (20), 57 (17), 55 (25), 53 (6), 51 (6). **2b'**: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.5, 129.0, 128.1, 125.7, 83.1, 39.1, 24.7, 15.3. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 246 (3) [M^+], 189 (10), 160 (6), 146 (18), 145 (29), 131 (15), 130 (6), 128 (8), 119 (9), 118 (32), 117 (9), 105 (18), 101 (6), 92 (7), 91 (57), 85 (15), 84 (100), 83 (10), 69 (10), 65 (7), 59 (8), 55 (10).



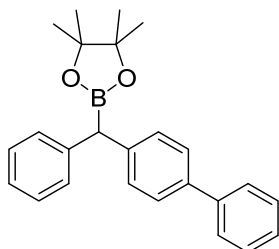
4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-phenylpentyl)-1,3,2-dioxaborolane (2c) (CAS number: 1037742-95-2) and **4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-phenylpentan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (2c')** (CAS number: 1809510-85-7): Isolated as colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 20/1, R_f = 0.46). **2c**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.26–7.19 (m, 4H), 7.14–7.10 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.69–1.60 (m, 1H), 1.35–1.22 (m, 4H), 1.20 (s, 6H), 1.18 (s, 6H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.7, 128.5, 128.3, 125.2, 83.4, 32.4, 31.7, 24.8, 24.7, 22.8, 14.2. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 33.3. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 275 (14), 274 (78) [M^+], 273 (19), 259 (21), 258 (5), 231 (13), 230 (5), 218 (20), 217 (75), 216 (28), 189 (20), 188 (20), 187 (6), 175 (11), 174 (45), 173 (16), 161 (7), 160 (5), 159 (9), 147 (13), 146 (23), 145 (25), 133 (6), 132 (29), 131 (41), 130 (7), 129 (7), 127 (7), 119 (28), 118 (81), 117 (90), 116 (18), 115 (14), 105 (56), 104 (32), 103 (10), 102 (9), 101 (70), 92 (16), 91 (95), 89 (6), 85 (52), 84 (56), 83 (100), 78 (9), 77 (10), 69 (18), 67 (6), 65 (10), 59 (17), 57 (29), 55 (34). **2c'**: MS (EI, 70 eV): m/z (%): 274 (2) [M^+], 217 (6), 173 (6), 147 (6), 146 (46), 145 (12), 131 (7), 119 (9), 118 (13), 117 (18), 105 (12), 104 (7), 101 (17), 92 (13), 91 (47), 85 (15), 84 (100), 83 (18), 69 (11), 65 (6), 59 (6), 57 (9), 55 (15).



4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-methyl-1-phenylbutyl)-1,3,2-dioxaborolane (2d) (CAS number: 2222717-77-1): Isolated as colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 20/1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.25–7.19 (m, 4H), 7.13–7.10 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.71–1.65 (m, 1H), 1.63–1.57 (m, 1H), 1.53–1.43 (m, 1H), 1.19 (s, 6H), 1.17 (s, 6H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 128.5, 128.4, 125.2, 83.3, 41.6, 27.0, 24.7, 23.1, 22.3. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 275 (7), 274 (39) [M^+], 273 (10), 259 (9), 232 (6), 231 (38), 230 (10), 219 (6), 218 (40), 217 (26), 176 (7), 175 (9), 174 (39), 161 (9), 160 (8), 159 (13), 146 (6), 145 (10), 132 (29), 131 (38), 130 (7), 129 (6), 119 (14), 118 (39), 117 (42), 116 (10), 115 (7), 105 (34), 104 (15), 103 (8), 102 (9), 101 (100), 92 (8), 91 (47), 85 (24), 84 (23), 83 (71), 78 (6), 77 (7), 69 (10), 65 (6), 59 (12), 57 (28), 55 (27).

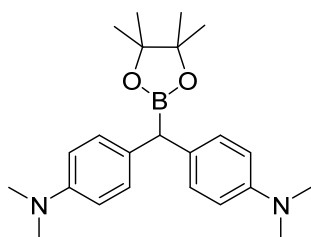


2-benzhydryl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2e) (CAS number: 1373393-16-8): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 20/1, $R_f = 0.18$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.27–7.24 (m, 8H), 7.17–7.13 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 1.22 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.2, 129.3, 128.5, 125.7, 83.9, 24.7. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 295 (20), 294 (99) [M^+], 293 (26), 279 (21), 278 (5), 237 (5), 209 (9), 208 (30), 203 (7), 195 (28), 194 (100), 193 (69), 192 (12), 191 (5), 179 (5), 178 (19), 177 (9), 176 (16), 168 (17), 167 (79), 166 (38), 165 (68), 153 (7), 152 (34), 151 (6), 139 (5), 132 (9), 119 (12), 117 (39), 116 (10), 115 (7), 102 (5), 101 (59), 91 (15), 89 (6), 85 (34), 84 (22), 83 (47), 69 (8), 65 (7), 59 (10), 57 (11), 55 (18).



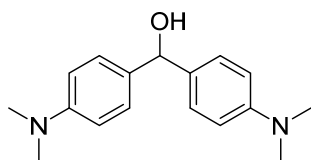
2-([(1,1'-biphenyl]-4-yl(phenyl)methyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2f):

Isolated as colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 10/1, $R_f = 0.35$) ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (obsc dd, 2H), 7.34–7.24 (m, 8H), 3.90 (s, 1H), 1.24 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.1, 141.4, 141.2, 138.6, 129.6, 129.3, 128.8, 128.6, 127.3, 127.09, 127.07, 125.8, 83.9, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.4. HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}^{10}\text{BO}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 387.2479, found: 387.2479.

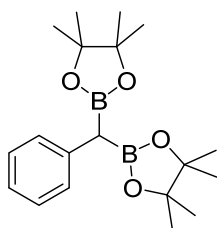


4,4'-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methylene)bis(N,N-dimethylaniline) (2g):

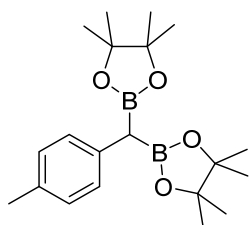
Isolated as white solid (NH_2 -modified silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 4/1, $R_f = 0.31$), but gradually turned to yellow solid. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 381 (17), 380 (67) $[\text{M}^+]$, 379 (25), 366 (24), 365(100), 364(26), 336 (13), 295 (5), 279 (6), 265 (6), 254 (12), 253 (41), 252 (11), 239 (6), 238 (7), 237 (24), 236 (10), 209 (10), 208 (7), 165 (8), 162 (22), 160 (8), 149 (6), 139 (8), 134 (8), 132 (9), 127 (8), 126 (23), 119 (6), 118 (12), 83 (6), 55 (9). HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}^{10}\text{BN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.2744, found: 380.2737.



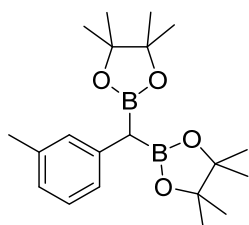
bis(4-(dimethylamino)phenyl)methanol (2g-ox) (CAS number: 119-58-4): Isolated as pale green solid (NH_2 -modified silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 2/1, $R_f = 0.20$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 5.71 (s, 1H), 2.92 (s, 12H), 2.01 (br. s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.1, 132.7, 127.6, 112.7, 75.8, 40.8.



2,2'-(phenylmethylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3h) (CAS number: 356570-49-5): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 10/1, R_f = 0.23). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.27–7.25 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H) 2.30 (s, 1H), 1.22 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 139.6, 129.3, 128.1, 124.3, 83.5, 24.8, 24.7. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 344 (0.5) [M^+], 174 (28), 162 (6), 159 (26), 118 (8), 117 (11), 104 (6), 85 (6), 84 (32), 83 (100), 69 (14), 59 (6), 57 (5), 55 (16).

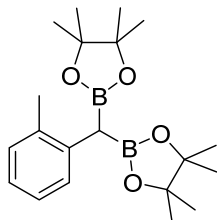


2,2'-(p-tolylmethylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3i) (CAS number: 1639367-59-1): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 10/1, R_f = 0.18). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 1.22 (s, 12H), 1.21 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 136.3, 133.4, 129.1, 128.8, 83.4, 24.8, 24.7, 21.1. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 358 (2) [M^+], 189 (6), 188 (38), 176 (10), 175 (7), 174 (6), 173 (32), 132 (6), 131 (14), 118 (16), 105 (5), 84 (25), 83 (100), 69 (14), 55 (16).

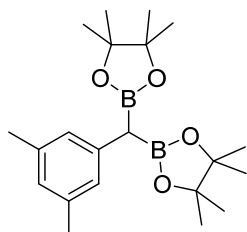


2,2'-(m-tolylmethylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3j) (CAS number: 1840943-41-0): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 10/1, R_f = 0.15). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.12–7.08 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.90–6.86 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 1.22 (s, 12H), 1.21 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 139.4, 137.3, 130.1, 127.9, 126.4, 125.1, 83.4, 24.8, 24.7, 21.6. ^{11}B NMR (160 MHz,

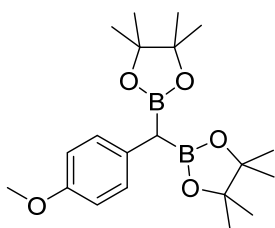
CDCl₃): δ 32.4. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 358 (2) [M^+], 189 (6), 188 (35), 176 (8), 175 (5), 174 (5), 173 (30), 132 (6), 131 (11), 118 (12), 105 (5), 84 (28), 83 (100), 69 (14), 55 (16).



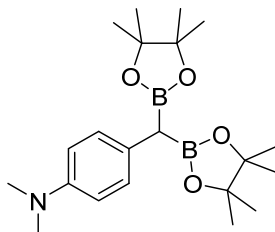
2,2'-(*o*-tolylmethylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3k) (CAS number: 1847471-04-8): Isolated as colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 10/1, R_f = 0.22). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11–7.06 (m, 2H), 6.99 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.23 (s, 12H), 1.22 (s, 12H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 138.2, 135.8, 129.8, 129.3, 125.8, 124.5, 83.4, 24.9, 24.7, 20.7. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): δ 32.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 358 (1) [M^+], 188 (20), 176 (8), 175 (5), 173 (16), 131 (10), 130 (5), 118 (10), 105 (6), 84 (24), 83 (100), 69 (13), 55 (16).



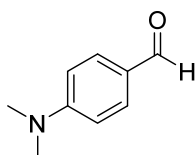
2,2'-((3,5-dimethylphenyl)methylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3l): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 10/1, R_f = 0.21). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.87 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.25 (s, 6H), 2.22 (s, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.21 (s, 12H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 139.2, 137.2, 127.2, 126.2, 83.4, 24.8, 24.7, 21.5. ¹¹B NMR (160 MHz, CDCl₃): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 372 (3) [M^+], 203 (6), 202 (38), 190 (12), 189 (7), 188 (7), 187 (32), 145 (12), 132 (15), 84 (25), 83 (100), 69 (14), 55 (16). HRMS (ESI) m/z calcd. for C₂₁H₃₄¹⁰B₂O₄ [$M+H$]⁺ 371.2789, found: 371.2808.



2,2'-((4-methoxyphenyl)methylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3n) (CAS number: 1847470-90-9): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 10/1, R_f = 0.14). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.22 (s, 12H), 1.21 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 156.8, 131.5, 130.0, 113.6, 83.4, 55.3, 24.8, 24.7. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.9. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 374 (12) [M^+], 373 (6), 359 (7), 259 (5), 247 (5), 205 (16), 204 (98), 192 (22), 191 (100), 190 (55), 189 (79), 174 (5), 161 (6), 149 (7), 148 (13), 147 (52), 146 (13), 134 (19), 133 (5), 121 (19), 101 (6), 91 (5), 85 (7), 84 (36), 83 (96), 77 (5), 69 (29), 59 (7), 57 (8), 55 (32).

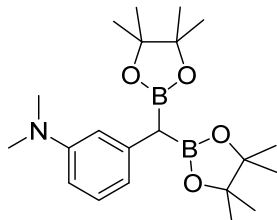


4-(bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (3o) (CAS number: 1847470-89-6): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 388 (18), 387 (76) [M^+], 386 (39), 385 (6), 372 (12), 371 (5), 329 (6), 305 (10), 304 (30), 303 (15), 260 (14), 220 (6), 219 (7), 217 (9), 205 (8), 204 (67), 203 (39), 202 (35), 187 (7), 186 (10), 176 (6), 175 (7), 174 (5), 162 (14), 161 (14), 160 (100), 159 (30), 144 (10), 135 (6), 134 (42), 133 (14), 132 (10), 121 (6), 118 (6), 117 (6), 84 (5), 83 (23), 69 (8), 55 (12).

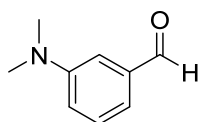


4-(dimethylamino)benzaldehyde (3o-ox) (CAS number: 100-10-7): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/dichloromethane = 1/20, R_f = 0.33). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.74 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.09 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 190.4, 154.5, 132.1, 125.3, 111.1, 40.2. MS (EI, 70 eV): m/z

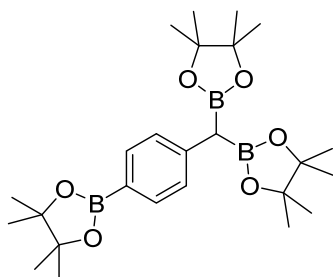
(%): 150 (9), 149 (86) [M^+], 148 (100), 133 (5), 132 (13), 120 (10), 118 (8), 105 (10), 104 (10), 103 (5), 91 (8), 79 (8), 78 (7), 77 (22), 61 (6), 51 (10), 50 (5).



3-(bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (3p): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 388 (23), 387 (100) [M^+], 386 (49), 385 (8), 372 (12), 371 (6), 287 (13), 286 (9), 272 (5), 244 (6), 243 (12), 230 (5), 218 (7), 217 (34), 206 (8), 205 (67), 204 (43), 203 (15), 202 (20), 188 (8), 187 (13), 186 (18), 185 (7), 174 (6), 162 (9), 161 (25), 160 (32), 159 (10), 147 (7), 145 (5), 135 (9), 118 (5), 117 (7), 84 (7), 83 (73), 69 (7), 55 (20).

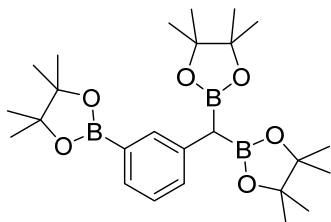


3-(dimethylamino)benzaldehyde (3p-ox) (CAS number: 619-22-7): Isolated as yellow oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/dichloromethane = 1/1, R_f = 0.24). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.95 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21–7.17 (overlapping, 2H), 6.99–6.96 (m, 1H), 3.01 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 193.4, 150.9, 137.4, 129.7, 119.1, 118.4, 111.7, 40.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 150 (9), 149 (87) [M^+], 148 (100), 133 (7), 132 (10), 120 (8), 118 (9), 105 (9), 104 (10), 103 (6), 91 (8), 79 (7), 78 (7), 77 (24), 63 (6), 51 (12), 50 (5).

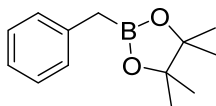


2,2'-((4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3q) (CAS number: 1847470-94-3): After the reaction, the catalyst was removed by simple filtration and the filtrate was concentrated by evaporation. The precipitate was rinsed with chilled hexane ($-35\text{ }^\circ\text{C}$) to give pure **3q** as white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.32 (s, 12H), 1.21 (s, 12H), 1.19 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.5, 134.7, 128.8, 83.5,

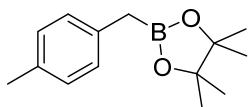
25.0, 24.8, 24.7. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 470 (1) [M^+], 300 (18), 285 (17), 185 (6), 144 (5), 101 (11), 85 (9), 84 (25), 83 (100), 69 (16), 59 (9), 57 (8), 55 (19).



2,2'-((3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methylene)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3r) (CAS number: 1847470-95-4): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 4/1, R_f = 0.36). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 7.56–7.47 (m, 3H), 7.27–7.23 (m, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.32 (s, 12H), 1.22 (s, 12H), 1.20 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 139.0, 135.6, 132.5, 130.8, 127.5, 83.6, 83.4, 25.0, 24.8, 24.7. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 470 (1) [M^+], 301 (7), 300 (33), 299 (8), 286 (10), 285 (43), 284 (11), 185 (9), 157 (7), 144 (8), 101 (20), 85 (6), 84 (24), 83 (100), 69 (13), 55 (16).

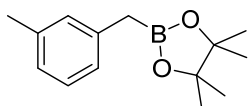


2-benzyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2h) (CAS number: 87100-28-5): Isolated as colorless oil (reversed-phase silica gel column chromatography; eluent, acetonitrile/water = 4/1, R_f = 0.39). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.26–7.09 (m, 4H), 2.29 (s, 2H), 1.23 (12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.8, 129.1, 128.4, 124.9, 83.5, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 219 (7), 218 (45) [M^+], 217 (11), 203 (20), 202 (5), 160 (11), 133 (8), 132 (72), 119 (38), 118 (100), 117 (42), 92 (20), 91 (54), 90 (5), 85 (50), 84 (14), 83 (64), 65 (14), 59 (20), 57 (9), 55 (12).

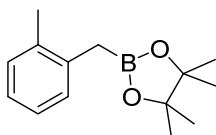


4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-methylbenzyl)-1,3,2-dioxaborolane (2i) (CAS number: 356570-52-0): Isolated as colorless oil (reversed-phase silica gel column chromatography; eluent, acetonitrile/water = 4/1, R_f = 0.36). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.08–7.02 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.23 (12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 135.5, 134.2, 129.1, 129.0,

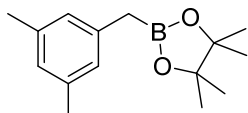
83.5, 24.9, 21.1. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 233 (9), 232 (60) [M^+], 231 (15), 217 (19), 174 (7), 147 (8), 146 (64), 133 (36), 132 (100), 131 (38), 117 (11), 106 (16), 105 (78), 104 (7), 103 (8), 91 (32), 85 (40), 84 (11), 83 (49), 79 (8), 78 (6), 77 (12), 59 (14), 57 (7), 55 (11).



4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-methylbenzyl)-1,3,2-dioxaborolane (2j) (CAS number: 365564-12-1): Isolated as colorless oil (reversed-phase silica gel column chromatography; eluent, acetonitrile/water = 4/1, R_f = 0.37). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.23 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.6, 137.8, 130.0, 128.2, 126.1, 125.7, 83.5, 24.8, 21.5. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 233 (8), 232 (54) [M^+], 231 (14), 217 (21), 174 (9), 147 (9), 146 (72), 133 (34), 132 (100), 131 (42), 117 (11), 106 (20), 105 (61), 104 (7), 103 (8), 92 (5), 91 (33), 85 (47), 84 (13), 83 (60), 79 (8), 78 (6), 77 (12), 65 (5), 59 (16), 57 (8), 55 (12).

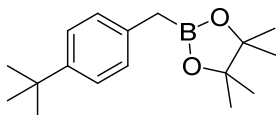


4,4,5,5-tetramethyl-2-(2-methylbenzyl)-1,3,2-dioxaborolane (2k) (CAS number: 390381-02-9): Isolated as colorless oil (reversed-phase silica gel column chromatography; eluent, acetonitrile/water = 4/1, R_f = 0.37). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.14–7.01 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 2H), 1.22 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 137.6, 136.0, 129.9, 129.6, 125.9, 125.2, 83.4, 24.8, 20.2. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 233 (6), 232 (38) [M^+], 231 (9), 217 (9), 176 (11), 175 (100), 174 (27), 146 (7), 133 (18), 132 (87), 131 (46), 130 (6), 117 (8), 106 (11), 105 (48), 104 (12), 103 (8), 101 (18), 91 (25), 85 (22), 84 (7), 83 (27), 79 (8), 78 (9), 77 (11), 59 (10), 57 (8), 55 (10).

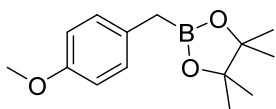


2-(3,5-dimethylbenzyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2l) (CAS number: 356570-54-2): Isolated as colorless oil (reversed-phase silica gel column chromatography; eluent, acetonitrile/water = 4/1, R_f = 0.36). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 2.26

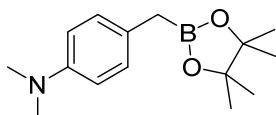
(s, 6H), 2.21 (s, 2H), 1.23 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.4, 137.7, 127.0, 126.7, 83.4, 24.8, 21.4. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 247 (10), 246 (60) [M^+], 245 (15), 231 (18), 188 (6), 161 (7), 160 (49), 147 (30), 146 (100), 145 (41), 131 (21), 130 (6), 120 (21), 119 (65), 117 (8), 115 (7), 106 (5), 105 (30), 104 (6), 103 (7), 91 (14), 85 (37), 84 (10), 83 (47), 77 (9), 59 (11), 57 (7), 55 (10).



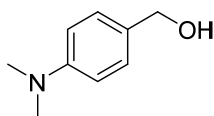
2-(4-(tert-butyl)benzyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2m) (CAS number: 1242770-19-9): Isolated as colorless oil (reversed-phase silica gel column chromatography; eluent, acetonitrile/water = 4/1, R_f = 0.22). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.29 (s, 9H), 1.24 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 147.6, 135.5, 128.8, 125.3, 83.5, 34.4, 31.6, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 274 (13) [M^+], 260 (18), 259 (100), 258 (25), 159 (8), 131 (8), 117 (7), 101 (10), 83 (11), 57 (9), 55 (6).



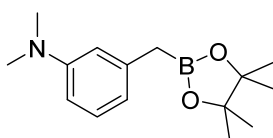
2-(4-methoxybenzyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2n) (CAS number: 475250-52-3): Isolated as colorless oil (reversed-phase silica gel column chromatography; eluent, acetonitrile/water = 4/1, R_f = 0.22). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.23 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.2, 130.6, 129.9, 113.9, 83.5, 55.3, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 249 (14), 248 (88) [M^+], 247 (23), 233 (27), 232 (7), 162 (18), 149 (21), 148 (62), 147 (29), 133 (7), 122 (12), 121 (100), 117 (6), 107 (6), 105 (7), 91 (9), 90 (6), 85 (25), 84 (5), 83 (25), 78 (8), 77 (9), 59 (8), 57 (6), 55 (8).



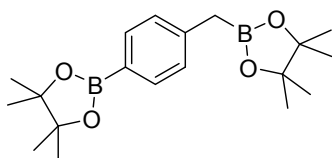
***N,N*-dimethyl-4-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)aniline (2o)** (CAS number: 1847470-96-5): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 262 (16), 261 (100) [M^+], 260 (43), 246 (16), 179 (6), 178 (7), 164 (9), 162 (7), 161 (18), 160 (27), 159 (6), 135 (10), 134 (69), 121 (6), 120 (12), 118 (13), 117 (6), 91 (7).



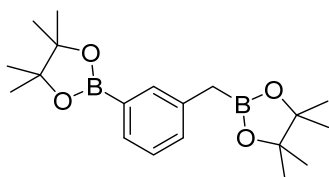
(4-(dimethylamino)phenyl)methanol (2o-ox) (CAS number:1703-46-4): Isolated as colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 3/2, R_f = 0.35). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.94 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.5, 129.0, 128.7, 112.8, 65.4, 40.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 152 (8), 151 (77) [M^+], 150 (45), 148 (7), 135 (14), 134 (100), 122 (16), 121 (5), 120 (19), 119 (5), 118 (16), 107 (20), 106 (9), 91 (13), 79 (12), 78 (7), 77 (19), 75 (6), 65 (6), 51 (8).



***N,N*-dimethyl-3-((4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)methyl)aniline (2p)** (CAS number: 1800284-55-2): Isolated as colorless oil (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 9/1, R_f = 0.20). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59–6.55 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.25 (s, 2H), 1.23 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 150.9, 139.4, 129.0, 117.9, 113.7, 109.7, 83.4, 40.8, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 262 (16), 261 (100) [M^+], 260 (52), 259 (7), 246 (7), 162 (10), 161 (20), 160 (29), 159 (7), 135 (33), 134 (17), 133 (8), 121 (6), 120 (8), 118 (7), 117 (5), 91 (8), 83 (7).



4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1,3,2-dioxaborolane (2q) (CAS number: 1379610-53-3): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 9/1, R_f = 0.22). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.21 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.5, 134.9, 128.5, 83.6, 83.6, 25.0, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 345 (8), 344 (39) [M^+], 343 (19), 329 (22), 328 (11), 287 (6), 259 (13), 258 (36), 257 (9), 246 (5), 245 (36), 244 (49), 243 (21), 229 (9), 217 (9), 216 (12), 203 (7), 202 (15), 201 (26), 200 (12), 174 (17), 159 (6), 158 (10), 157 (9), 145 (15), 144 (11), 118 (10), 117 (13), 104 (13), 101 (40), 85 (21), 84 (22), 83 (100), 59 (12), 57 (10), 55 (12).



4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1,3,2-dioxaborolane (2r) (CAS number: 1847470-97-6): Isolated as white solid (silica gel column chromatography; eluent, hexane/ethyl acetate = 9/1, $R_f = 0.24$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 1H), 2.30 (s, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.22 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 138.1, 135.6, 132.0, 131.4, 127.8, 83.7, 83.5, 25.0, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 32.8, 30.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 345 (7), 344 (32) [M^+], 343 (16), 329 (13), 328 (6), 285 (6), 284 (7), 261 (5), 259 (10), 258 (18), 245 (15), 244 (39), 243 (20), 229 (12), 217 (9), 203 (5), 202 (13), 201 (44), 200 (23), 187 (8), 186 (5), 175 (5), 174 (27), 159 (10), 158 (9), 157 (9), 145 (15), 144 (12), 143 (6), 131 (6), 130 (6), 127 (5), 118 (11), 117 (14), 116 (5), 101 (57), 85 (23), 84 (41), 83 (100), 82(6), 69 (6), 59 (15), 58 (5), 57 (13), 55 (17).

2.3. 結果と考察

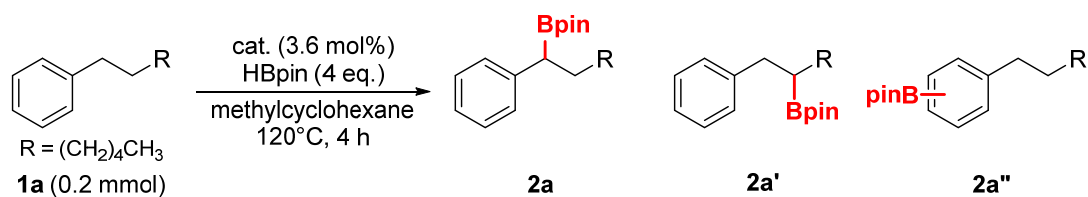
2.3.1. 触媒効果および反応条件の最適化

第2級ベンジル位 C-H 結合を有するヘプチルベンゼン (**1a**) を基質とし、ピナコールボラン (HBpin, pin = pinacol) をホウ素化剤とする反応をモデル反応に設定し、触媒効果の検討を行った。反応は **1a** を 0.2 mmol、HBpin を 0.8 mmol、メチルシクロヘキサンを溶媒として用い、反応温度 120 °C、反応時間 4 h の条件で行った。触媒は金属担持量が 1.3 wt% のものを、**1a** に対して金属量 3.6 mol% となる量を用いた。析出沈殿法によって Ni 水酸化物を CeO₂ 上に担持した触媒 (Ni(OH)_x/CeO₂) を用いた場合、ベンジル位の C(sp³)-H 結合がホウ素化された目的生成物 **2a** が 79% の収率で得られた (Table 2-2, entry 1)。同時に、ホモベンジル位の C(sp³)-H 結合がホウ素化された生成物 (**2a'**) が 5%、フェニル基の C(sp²)-H 結合がホウ素化された生成物 (**2a''**) が合計で 2% の収率で得られた。C(sp³)-H 結合 (ベンジル位+ホモベンジル位) のホウ素化反応の選択率は 98% と高く、Ni(OH)_x/CeO₂ が C(sp³)-H 結合のホウ素化反応に対して優れた活性と選択性を示すことが明らかとなった。一方で、Ni(OH)_x/Al₂O₃、Ni(OH)_x/TiO₂、Ni(OH)_x/HAP (HAP = ヒドロキシアパタイト) をそれぞれ用いた場合には C-H ホウ素化反応は全く進行しなかった (Table 2-2, entries 2-4)。また、Ni(OH)_x/Al₂O₃ と CeO₂ の物理混合物を触媒とした場合や、CeO₂ のみを用いた場合、含浸法によって調製した NiO/CeO₂ を触媒とした場合にも反応は全く進行しなかった (Table 2-2, entries 5-7)。さらに、担体に担持していない Ni(OH)₂ や NiO を用いた場合や、Ni(OH)₂ と CeO₂ の物理混合物を用いた場合にも目的生成物は得られなかった (Table 2-2, entries 8-10)。NiCl₂、Ni(OAc)₂·4H₂O および Ni(cod) (1,5-cyclooctadiene) といった Ni ソースを用いた場合にも反応はほとんど進行しなかった (Table 2-2, entries 11-13)。金属効果についても検討を行い、Fe(OH)_x/CeO₂、Co(OH)_x/CeO₂、Cu(OH)_x/CeO₂ といった Ni 以外の 3d 遷移金属の水酸化物を CeO₂ に担持した触媒はほとんど活性を示さなかった (Table 2-2, entries 14-16)。以上の結果から、Ni を水酸化物として直接 CeO₂ 担体上に担持することが、本反応の進行に重要であることが明らかとなった。

触媒量 (触媒重量)、HBpin 当量、溶媒、反応温度について、反応条件の最適化を行った (Table 2-3)。触媒量を 3.6 mol% から 1.8 mol% に減らした場合、**1a** の転化率および **2a** の収率が大きく低下した (Table 2-3, entry 1)。一方で、7.2 mol% に増やした場合には **1a** の転化率は向上したが、**2a** の収率は減少した (Table 2-3, entry 3)。この場合には、C-H ホウ素化が 2 回進行し Bpin 基を 2 つ有する副生成物が生じていることが GC-MS によって確認された。HBpin 当量については、3、4、5 当量について検討し、4 当量の場合に **1a** の転化率および **2a** の収率が最も高くなった (Table 2-3, entries 2, 4 and 5)。溶媒については、反応し得る C-H 結合を有さないメチルシクロヘキサン、シクロペンチルメチルエーテル (CPME)、ヘプタンについて検討し、メチルシクロヘキサンを用いた場合に **1a** の転化率および **2a** の収率が最も高くなった (Table 2-3, entries 2, 6 and 7)。反応温度につ

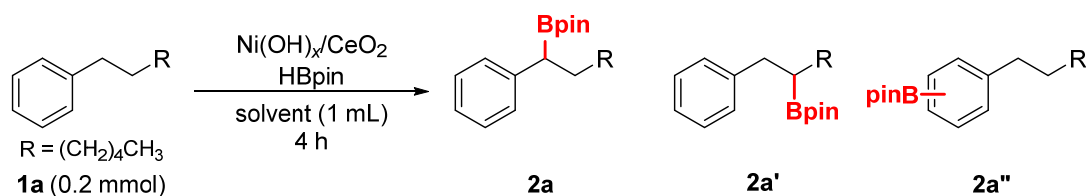
いては 100 °C、120 °C、140 °C を検討し、120 °C の場合に **1a** の転化率および **2a** の収率が最も高くなった (Table 2-3, entries 2, 8 and 9)。以上から、Ni 量が **1a** に対して 3.6 mol% となる Ni(OH)_x/CeO₂ を触媒とし、**1a** に対して 4 当量の HBpin を添加し、メチルシクロヘキサンを溶媒、反応温度を 120 °C とする条件を最適反応条件に決定した。

Table 2-2. Effect of catalyst on the borylation of heptylbenzene (**1a**).^[a]



Entry	Catalyst	Conv. (%)			
		1a	2a	2a'	2a''
1	Ni(OH) _x /CeO ₂	91	79	5	2
2	Ni(OH) _x /Al ₂ O ₃	<1	<1	<1	<1
3	Ni(OH) _x /TiO ₂	7	<1	<1	<1
4	Ni(OH) _x /HAP	6	<1	<1	<1
5 ^[b]	Ni(OH) _x /Al ₂ O ₃ + CeO ₂	<1	<1	<1	<1
6 ^[c]	CeO ₂	<1	<1	<1	<1
7	NiO/CeO ₂	4	<1	<1	<1
8	Ni(OH) ₂	<1	<1	<1	<1
9	NiO	7	<1	<1	<1
10 ^[d]	Ni(OH) ₂ + CeO ₂	<1	<1	<1	<1
11	NiCl ₂	6	<1	<1	<1
12	Ni(OAc) ₂ ·4H ₂ O	8	2	<1	<1
13	Ni(cod) ₂	<1	<1	<1	<1
14 ^[e]	Fe(OH) _x /CeO ₂	6	<1	<1	<1
15 ^[e]	Co(OH) _x /CeO ₂	8	1	<1	<1
16 ^[e]	Cu(OH) _x /CeO ₂	1	<1	<1	<1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), catalyst (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard. [b] A physical mixture of Ni(OH)_x/Al₂O₃ (Ni: 3.6 mol%) and CeO₂ (32 mg). [c] CeO₂ (32 mg). [d] A physical mixture of Ni(OH)₂ (Ni: 3.6 mol%) and CeO₂ (32 mg). [e] Metal: 3.6 mol%.

Table 2-3. Optimization of reaction conditions of the borylation of heptylbenzene (**1a**).^[a]

Entry	Catalyst (mg) (Ni loadings (mol%))	HBpin (eq.)	Solvent	Temp. (°C)	Conv. (%)			
					1a	2a	2a'	2a''
1	16 (1.8)				18	16	2	<1
2	32 (3.6)	4	methylcyclohexane	120	91	79	5	2
3	64 (7.2)				97	67	6	2
4	32 (3.6)	3	methylcyclohexane	120	82	68	6	2
5	32 (3.6)	5	methylcyclohexane	120	57	49	4	1
6	32 (3.6)	4	CPME	120	78	67	5	1
7	32 (3.6)	4	heptane	120	63	54	4	2
8	3.2 (36)	4	methylcyclohexane	100	78	64	5	2
9	3.2 (36)	4	methylcyclohexane	140	62	54	3	1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), HBpin, Ni(OH)_x/CeO₂, solvent (1 mL), Ar (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

また、Ni の担持量についても検討を行った。1.3 wt% の Ni が担持された触媒のほか、Ni 担持量を 2 倍および 5 倍にした Ni(OH)_x/CeO₂ を調製し反応に用いた。反応開始 15 分後のホウ素化体の収率を比較したところ、Ni の担持量が大きいほど活性が顕著に低下し、Ni 担持量が活性に大きく影響することが明らかとなった (Table 2-4)。

Table 2-4. Effect of Ni loadings of Ni(OH)_x/CeO₂ on the borylation of heptylbenzene (**1a**).^[a]

Entry	Ni loadings of Ni(OH) _x /CeO ₂	Conv. (%)		Yield (%)	
		1a	2a	2a'	2a''
1	1.3 wt%	61	57	2	2
2	2.6 wt%	21	17	<1	<1
3	6.5 wt%	1	1	<1	<1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 15 min. Conversions and yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

2.3.2. 触媒のキャラクタリゼーション

2.3.2.1. $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ および $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ のキャラクタリゼーション

外観および XRD による構造解析

$\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ は淡い黄色の粉末であるが、反応条件下においては触媒の色が黒色に変化し、 $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ の状態が変化していることが示唆された。**1a** を加えずに、HBpin と $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ を反応と同様の条件で加熱攪拌した場合にも、反応溶液は素早く黒色に変化した (Figure 2-4)。この HBpin で処理した触媒粉末を回収し (2.2.3. 参照, 以下ではこの触媒を $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ と表記する)、新たに **1a** を基質とする反応に用いた。その結果、 $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ をそのまま用いた場合よりは活性は少し劣るものの、ベンジル位の $\text{C(sp}^3\text{)-H}$ ホウ素化反応が十分に進行した (Table 2-5, entry 2)。以上の結果を受けて、反応条件下における $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ の状態を明らかにするために、以下では $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ の詳細なキャラクタリゼーションを行った。

最初に、 $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ および $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ の XRD 測定を行ったところ、回折パターンは Ni 種を担持していない CeO_2 とほぼ同一であった (Figure 2-5, a-c)。このことから、析出沈殿法による Ni 種の担持の際や HBpin との反応によって、 CeO_2 担体の構造は変化していないことが明らかとなった。また、 Ni(OH)_2 や NiO 、金属 Ni などの Ni 種に帰属されるようなピークが見られないことから、Ni 種が CeO_2 担体上に高分散に担持され、HBpin による処理後も高分散状態が維持されていることが示唆された。

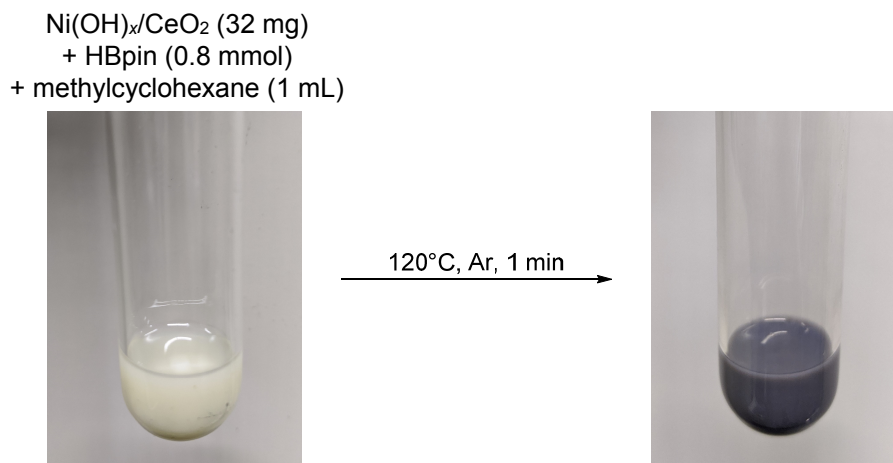
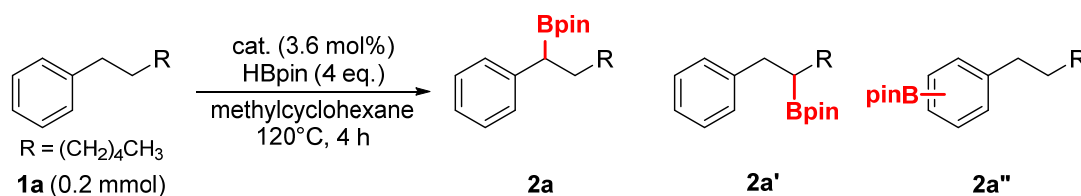


Figure 2-4. The color of the reaction mixture of $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ with HBpin.

Table 2-5. Effect of pretreatment of Ni(OH)_x/CeO₂ on the borylation of heptylbenzene (**1a**).^[a]



Entry	Catalyst	Conv. (%)		Yield (%)	
		1a	2a	2a'	2a''
1	Ni(OH) _x /CeO ₂	91	79	5	2
2	Ni(OH) _x /CeO ₂ -HBpin	72	65	6	1
3	Ni(OH) _x /CeO ₂ -H ₂	4	1	<1	<1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), catalyst (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

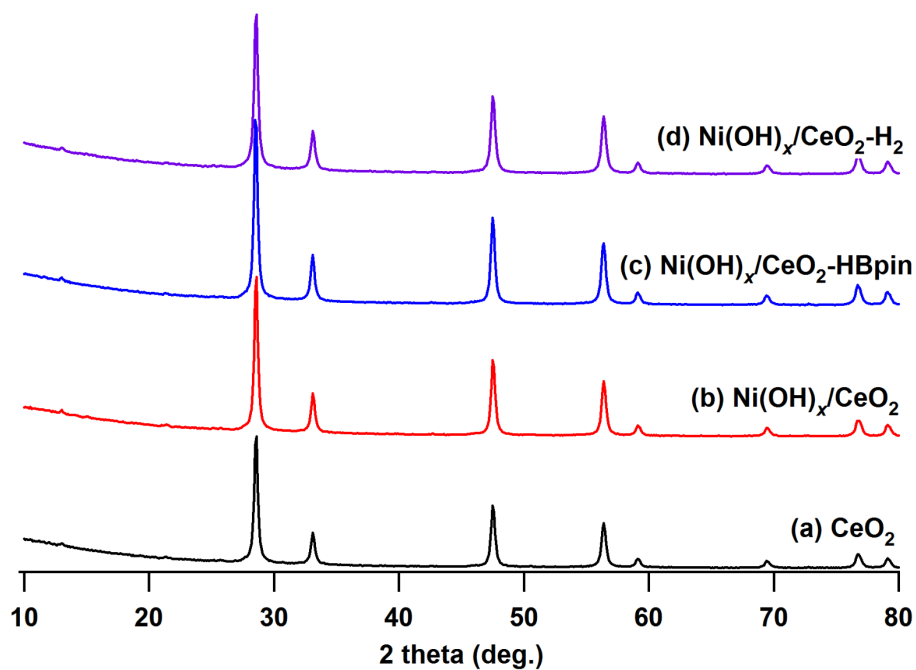


Figure 2-5. XRD patterns of (a) CeO₂, (b) Ni(OH)_x/CeO₂, (c) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin, and (d) Ni(OH)_x/CeO₂-H₂. The samples were exposed to air before the analyses.

担持 Ni 種のキャラクタリゼーション

続いて、CeO₂ 上の Ni 種の電子状態を明らかにするために、Ni K 端 XAFS および Ni 2p XPS の測定を行った。Ni(OH)_x/CeO₂ の Ni K 端 XANES スペクトルの吸収の立ち上がりは Ni(OH)₂ のそれとほぼ同一であった (Figure 2-6, d)。Linear combination fitting (LCF) を行ったところ、Ni(OH)₂ と NiO の 2 つの標準試料のスペクトルでフィッティング可能であり、Ni 種の多くが Ni(II)水酸化物として CeO₂ 上に担持されていることが示唆された (Figure 2-7, a and Table 2-6, a)。XPS スペクトルにおいても、Ni 2p_{3/2} の領域には Ni(OH)₂ に帰属可能な 855.4 eV のピークおよびサテライトピークのみが見られた (Figure 2-8, b)。

一方で、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin の Ni K 端 XANES スペクトルは、Ni(OH)_x/CeO₂ と比べて吸収端が低エネルギー側へシフトし、ホワイトラインの強度が減少した (Figure 2-6, e)。LCF を行ったところ、Ni(OH)₂ および NiO、Ni-foil の 3 つの標準試料のスペクトルでフィッティング可能であった (Figure 2-7, b and Table 2-6, b)。XPS スペクトルでは、Ni(OH)₂ に帰属可能な 855.4 eV と Ni(0)に帰属される 852.4 eV の 2 つの 2p_{3/2} ピークが見られた (Figure 2-8, c)。以上の結果から、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin においては、CeO₂ 上の Ni(II)水酸化物の一部が還元され、Ni(0)種が生成していることが明らかとなった。Ni(OH)_x/CeO₂ を HBpin で処理した後に得られる濾液を ¹¹B NMR によって分析したところ、残存する HBpin のほかに、O(Bpin)₂ および HOBpin に帰属されるピークの出現が確認された (Figure 2-9)。³²GC-MS スペクトルにおいても、O(Bpin)₂ および HOBpin に帰属されるピークが検出された。このことから、ホウ素化剤である HBpin が触媒に対する還元剤としての役割も果たしていることが明らかになった。

次に、EXAFS スペクトルの解析によって Ni 種の局所構造について明らかにすることを試みた。Ni(OH)_x/CeO₂ および Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin の Ni K 端 EXAFS 振動、位相補正を行っていないフーリエ変換後のスペクトル、およびフィッティングパラメーターをそれぞれ Figure 2-10、Figure 2-11、Table 2-7 に示す。Ni(OH)_x/CeO₂ のフーリエ変換後の EXAFS スペクトルにおいては、1.6 Å 付近に Ni(OH)₂ の第一配位圏の O 原子との散乱に由来するピークが見られた (Figure 2-11, c)。一方で、第二配位圏の Ni 原子との散乱に由来するピークはほとんど見られず、Ni-O の 1 つのシェルのみでフィッティングが可能であった (Table 2-7, c)。このことから、CeO₂ 担体上に Ni(II)水酸化物が高分散に保持されていることが示唆された。一方で、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin においては、Ni(OH)₂ の第一配位圏の O 原子との散乱に由来する 1.6 Å 付近のピークに加えて、2.3 Å 付近に小さなピークが見られた (Figure 2-11, d)。XANES スペクトルや XPS スペクトルにより、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin では Ni(0)が生成していることが明らかになっていることから、これは Ni(0)の第一配位圏の Ni 原子との Ni-Ni 結合に由来するピークと考えられる。ただし、Ni-foil の Ni-Ni 間の散乱に由来するピーク (2.2 Å 付近) に比べて、ピークトップの R の大きな側へのわずかなシフトが見られた。この理由として、Ni が高分散に CeO₂ 上に担持されているために CeO₂ との界面に存在する Ni の割合が大きく、Ni と Ce 原子間

の散乱の寄与が EXAFS スペクトルに現れている可能性が考えられる。^[33] ここでは、Ni-Ce の存在可能性を考慮せず、Ni(OH)₂ の第一配位圏の Ni-O と第二配位圏の Ni-Ni、Ni(0) の第一配位圏の Ni-Ni の 3 つのシェルでフィッティングを行った。2 つの Ni-Ni の配位数はともに 1 程度であり、バルクの Ni(OH)₂ および Ni(0) に比べて小さいことから、HBpin による還元後でも Ni 種が非常に高分散な状態で CeO₂ 担体上に保持されていることが示唆された (Table 2-7, d)。

続いて、HAADF-STEM によって Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin の担持された Ni 種の状態を直接観察することを試みた。しかし、CeO₂ の粒子が観察されるのみで、その表面上に Ni の粒子やクラスターを観察することはできなかった (Figure 2-12)。一方で、EDS マッピングにおいては Ni 種が CeO₂ 担体上に均一に分散している様子が確認された (Figure 2-13)。

以上の結果から、Ni(OH)_x/CeO₂ を HBpin の存在下において溶媒中で 120 °C で加熱攪拌することによって、担持された Ni(II)水酸化物の一部が還元され、極小で高分散な Ni(0)種が CeO₂ 担体上に形成されることが明らかとなった。

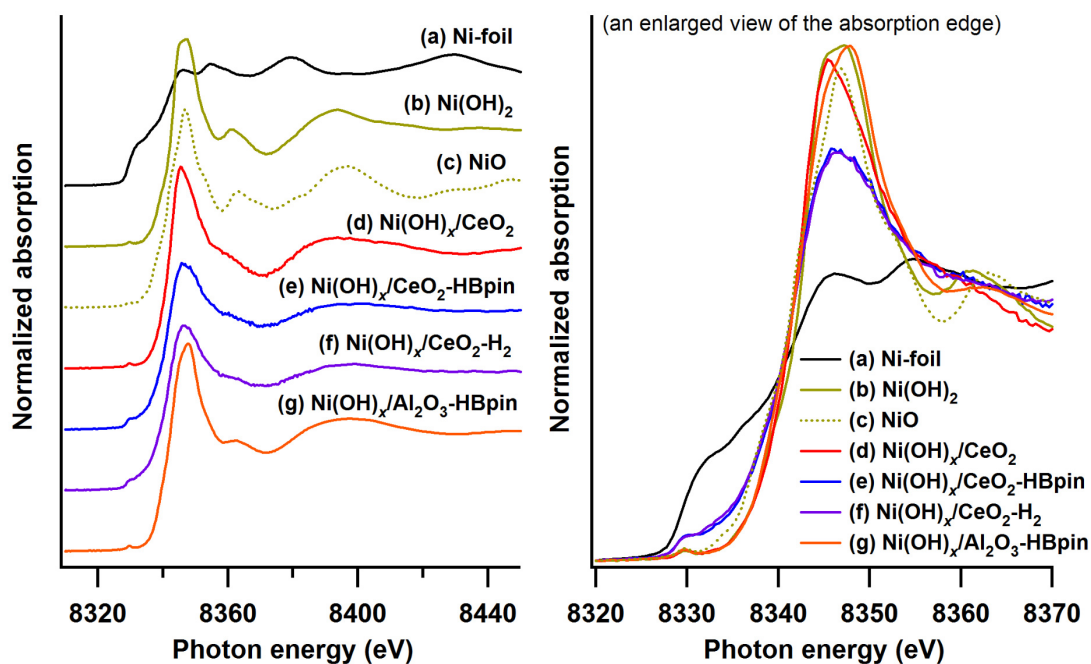


Figure 2-6. Ni K-edge XANES spectra of (a) Ni-foil, (b) Ni(OH)₂, (c) NiO, (d) Ni(OH)_x/CeO₂, (e) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin, (f) Ni(OH)_x/CeO₂-H₂, and (g) Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin.

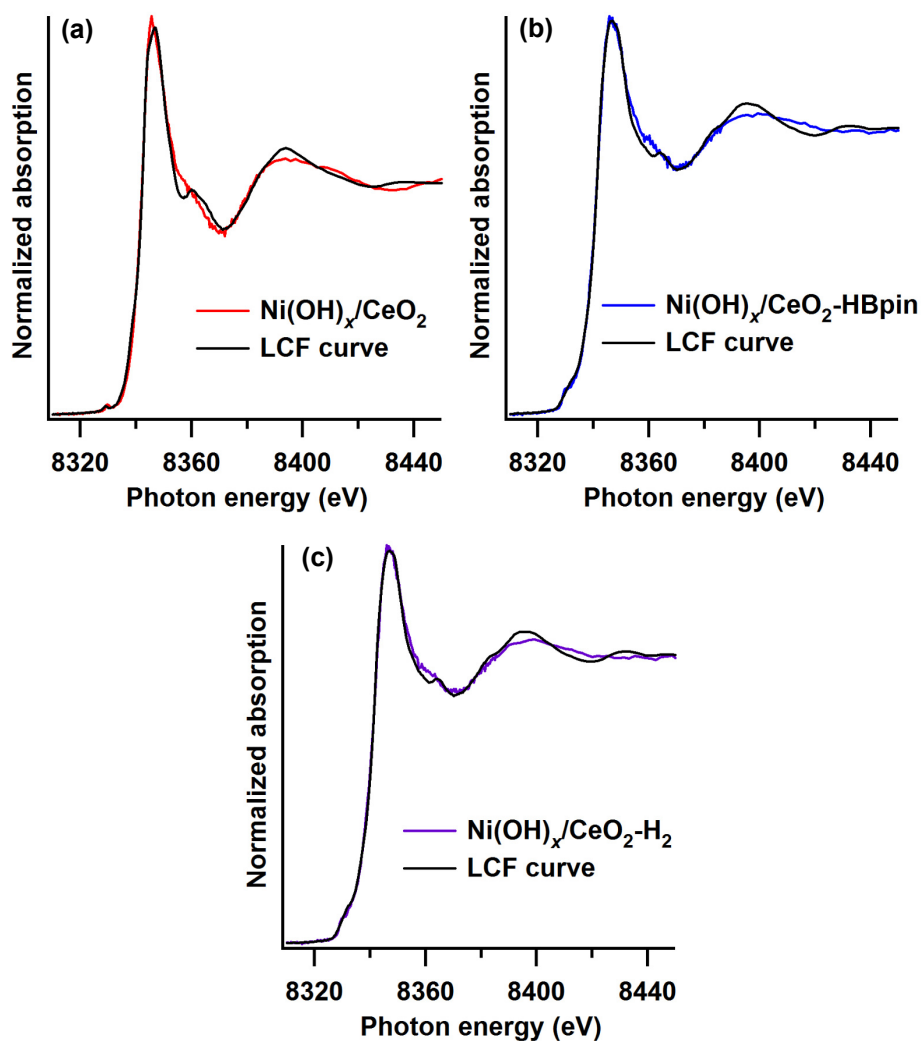


Figure 2-7. Linear combination fitted Ni K-edge XANES spectra of (a) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$, (b) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$, (c) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-H}_2$. The fitting range was from -30 to 10 eV.

Table 2-6. Linear combination fitted parameters from Ni K-edge XANES shown in Figure 2-7.

Sample	Ni-foil (%)	Ni(OH)_2 (%)	NiO (%)	<i>R</i> -factor (%)
(a) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$	-	85.6	14.4	0.18
(b) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$	23.7	42.2	34.1	0.05
(c) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-H}_2$	27.1	38.9	34.0	0.06

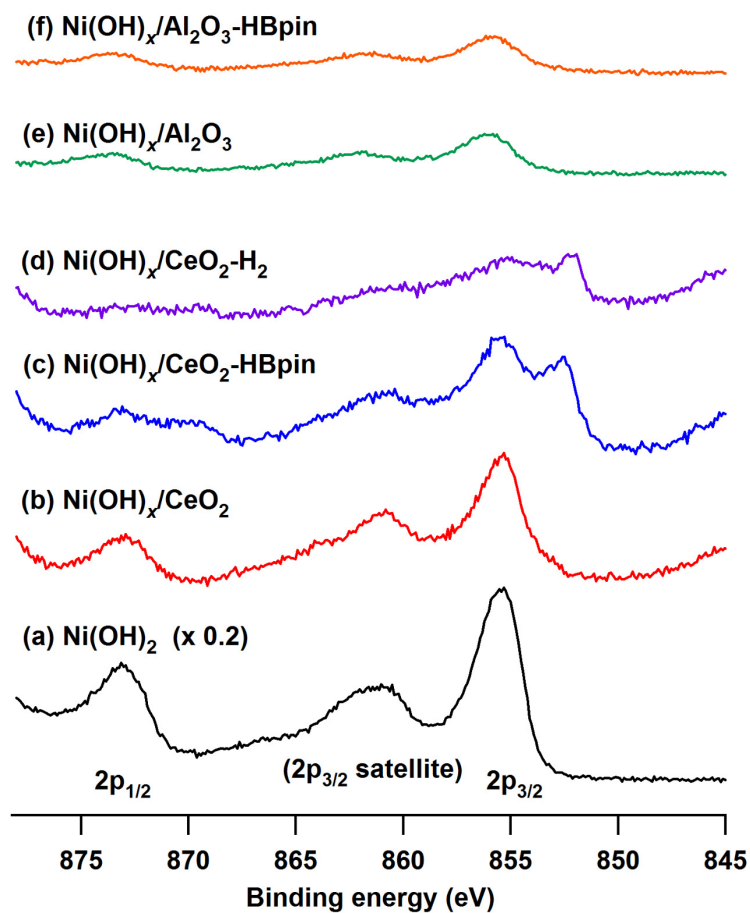


Figure 2-8. Ni 2p XPS spectra of (a) Ni(OH)₂, (b) Ni(OH)_x/CeO₂, (c) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin, (d) Ni(OH)_x/CeO₂-H₂, (e) Ni(OH)_x/Al₂O₃, and (f) Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin.

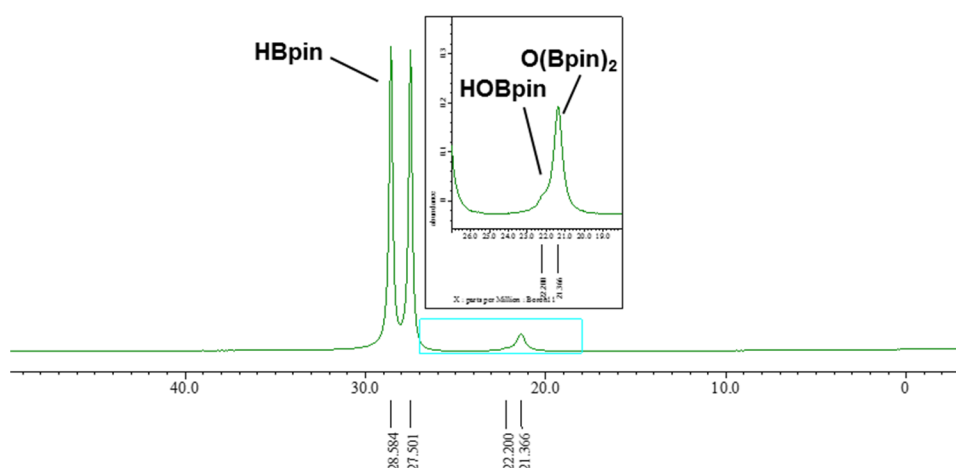


Figure 2-9. Proton-coupled ¹¹B NMR (benzene-*d*₆) spectrum of the filtrate of the reaction of Ni(OH)_x/CeO₂ with HBpin. Reaction conditions: Ni(OH)_x/CeO₂ (32 mg), HBpin (0.8 mmol), benzene-*d*₆ (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 5 min.

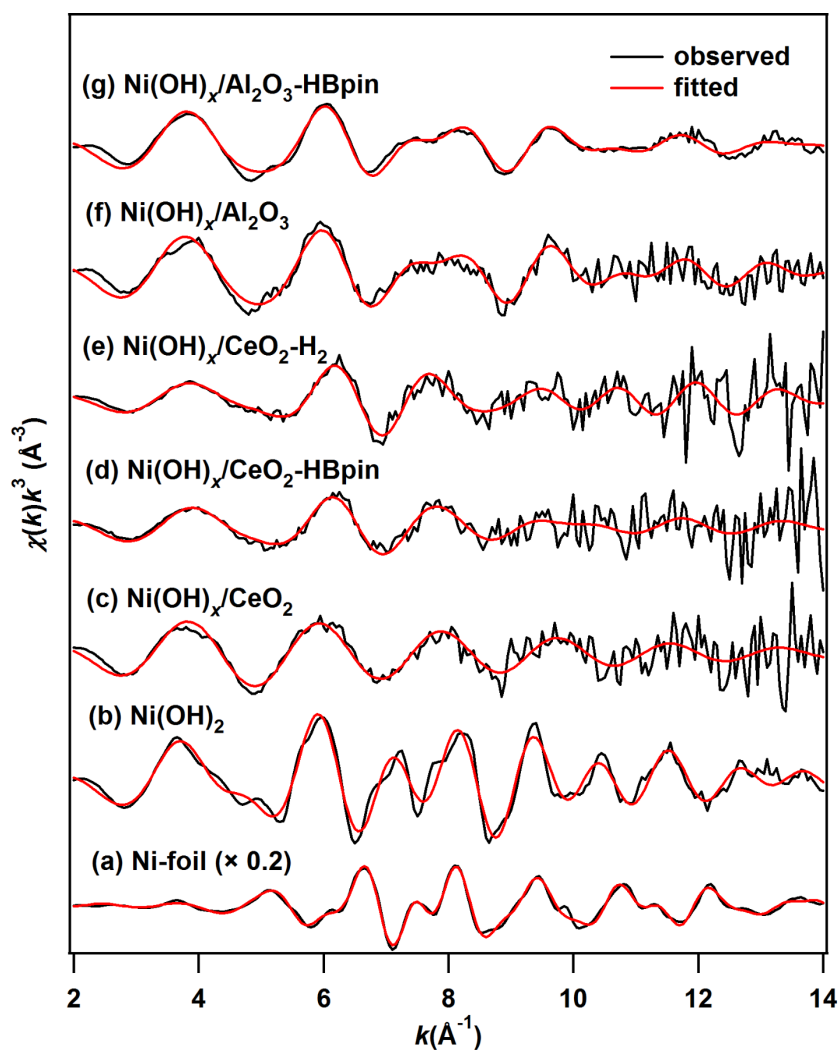


Figure 2-10. Raw k -space Ni K-edge EXAFS spectra of (a) Ni-foil, (b) Ni(OH)₂, (c) Ni(OH)_{*x*}/CeO₂, (d) Ni(OH)_{*x*}/CeO₂-HBpin, (e) Ni(OH)_{*x*}/CeO₂-H₂, (f) Ni(OH)_{*x*}/Al₂O₃, and (g) Ni(OH)_{*x*}/Al₂O₃-HBpin. Experimental data and fitted data are shown in black and red, respectively. FFT parameters, k -range: 3–13, window: Hanning k^3 -weighted.

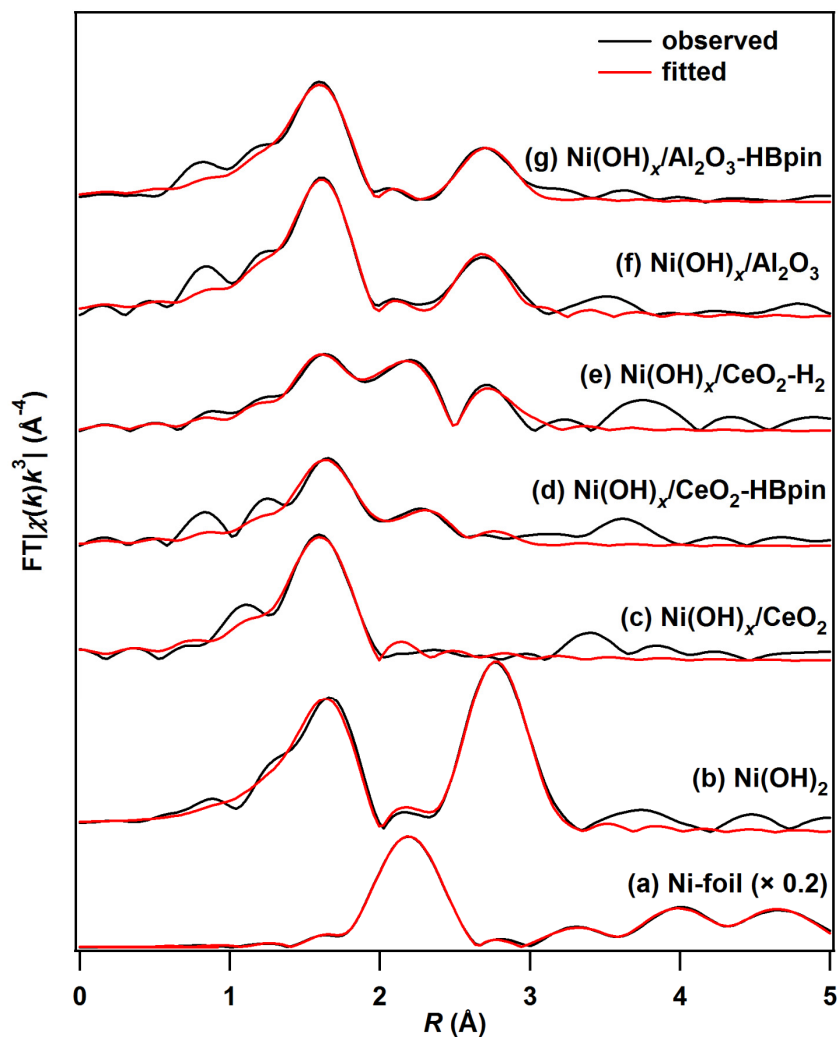
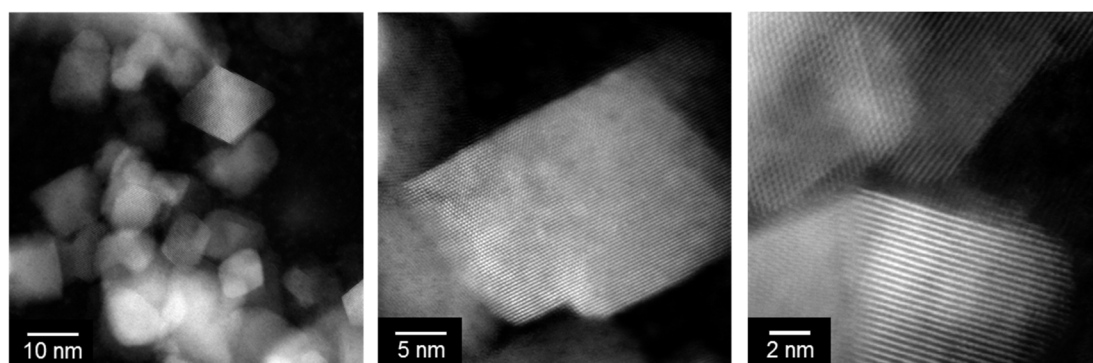


Figure 2-11. k^3 -Weighted Fourier-transformed Ni K-edge EXAFS spectra of (a) Ni-foil, (b) Ni(OH)₂, (c) Ni(OH)_x/CeO₂, (d) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin, (e) Ni(OH)_x/CeO₂-H₂, (f) Ni(OH)_x/Al₂O₃, and (g) Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin. Experimental data and fitted data are shown in black and red, respectively. FFT parameters, k -range: 3–13, window: Hanning k^3 -weighted. All R -space spectra are shown without phase correction.

Table 2-7. Fitted parameters from Ni K-edge EXAFS shown in Figure 2-10 and Figure 2-11.

Sample	Path	C.N.	R (Å)	ΔE_{j0} (eV)	$\sigma^2 \times 10^2$ (Å ²)	R -factor (%)
(a) Ni-foil	Ni–Ni	12	2.49	7.37	0.62	0.20
	Ni–Ni	6.0	3.55	13.5	0.62	
	Ni–Ni	24	4.27	0.00	0.62	
	obtuse triangle	24	4.82	–10.6	0.62	
	forward scattering	12	4.96	9.64	0.62	
(b) Ni(OH) ₂	Ni–O	6.0	2.06	–5.93	0.67	0.36
	Ni–Ni	6.0	3.13	–4.39	0.71	
(c) Ni(OH) _x /CeO ₂	Ni–O	4.8	2.04	–6.36	0.59	2.43
(d) Ni(OH) _x /CeO ₂ -HBpin	Ni–O	2.8	2.04	–3.53	0.54	2.55
	Ni–Ni (in Ni)	1.3	2.53	–1.36	0.96	
	Ni–Ni (in Ni(OH) ₂)	0.9	3.13	5.13	1.51	
(e) Ni(OH) _x /CeO ₂ -H ₂	Ni–O	2.8	2.03	–5.28	0.65	0.71
	Ni–Ni (in Ni)	1.3	2.50	–6.13	0.53	
	Ni–Ni (in Ni(OH) ₂)	0.7	3.04	0.28	0.33	
(f) Ni(OH) _x /Al ₂ O ₃	Ni–O	5.5	2.04	–6.54	0.64	1.03
	Ni–Ni (in Ni(OH) ₂)	1.5	3.04	–9.76	0.51	
(g) Ni(OH) _x /Al ₂ O ₃ -HBpin	Ni–O	5.1	2.03	–6.72	0.72	1.63
	Ni–Ni (in Ni(OH) ₂)	2.2	3.07	–4.05	0.90	

**Figure 2-12.** HAADF-STEM images of Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin.

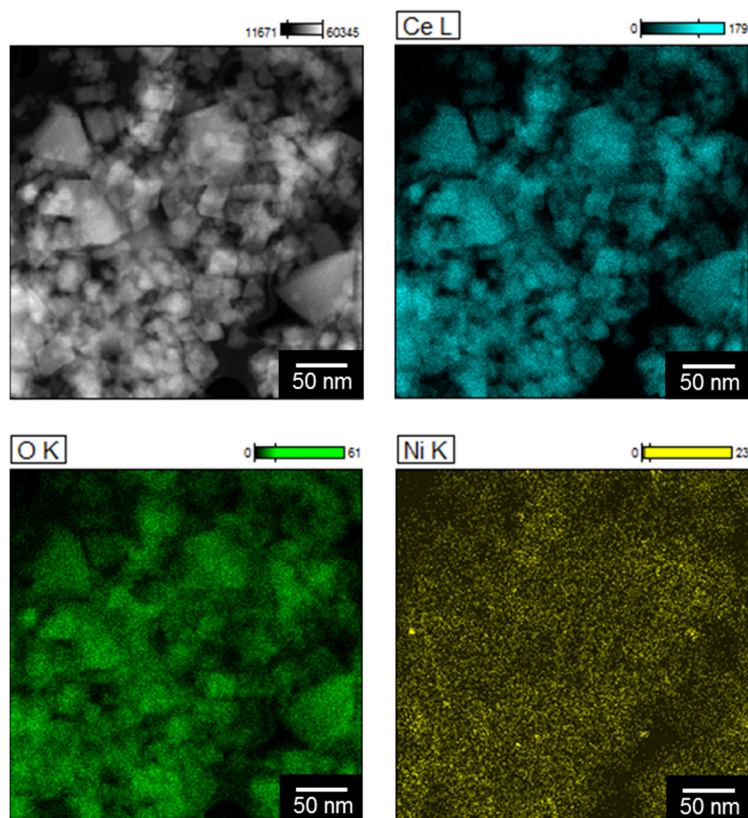


Figure 2-13. EDS mappings of Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin.

CeO₂担体のキャラクタリゼーション

Ni(OH)_x/CeO₂ および Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin の Ce L₃ 端 XANES スペクトルを Figure 2-14 に示す。いずれも Ni 担持前の CeO₂ のスペクトルと類似し、Ce(IV)化合物に特徴的なホワイトラインがダブルレットとなるスペクトル形状を示した (Figure 2-14, c, d)。一方 Ce 3d XPS スペクトルにおいては、HBpin 処理前後でスペクトル形状にわずかな違いが見られた (Figure 2-15)。Ce(III)に由来するピーク (v', u' など) が Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin では Ni(OH)_x/CeO₂ に比べて増大しており、Ce(IV)の一部が Ce(III)に還元されていることが示唆された (Figure 2-15, c)。XANES と異なり、XPS は試料の表面付近の状態を反映する。したがって、HBpin 処理によって CeO₂ 担体全体の構造はほとんど変化しないが、CeO₂ 担体の表面の一部が還元され酸素空孔を生じ、Ce(III)種が増加したと考えられる。

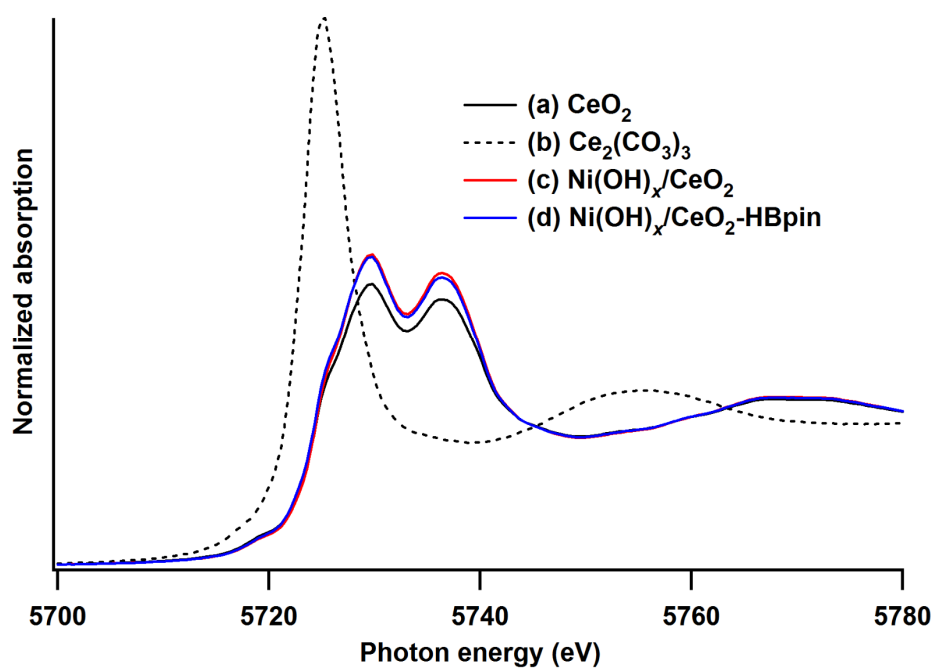


Figure 2-14. Ce L₃-edge XANES spectra of (a) CeO₂, (b) Ce₂(CO₃)₃, (c) Ni(OH)_x/CeO₂, and (d) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin.

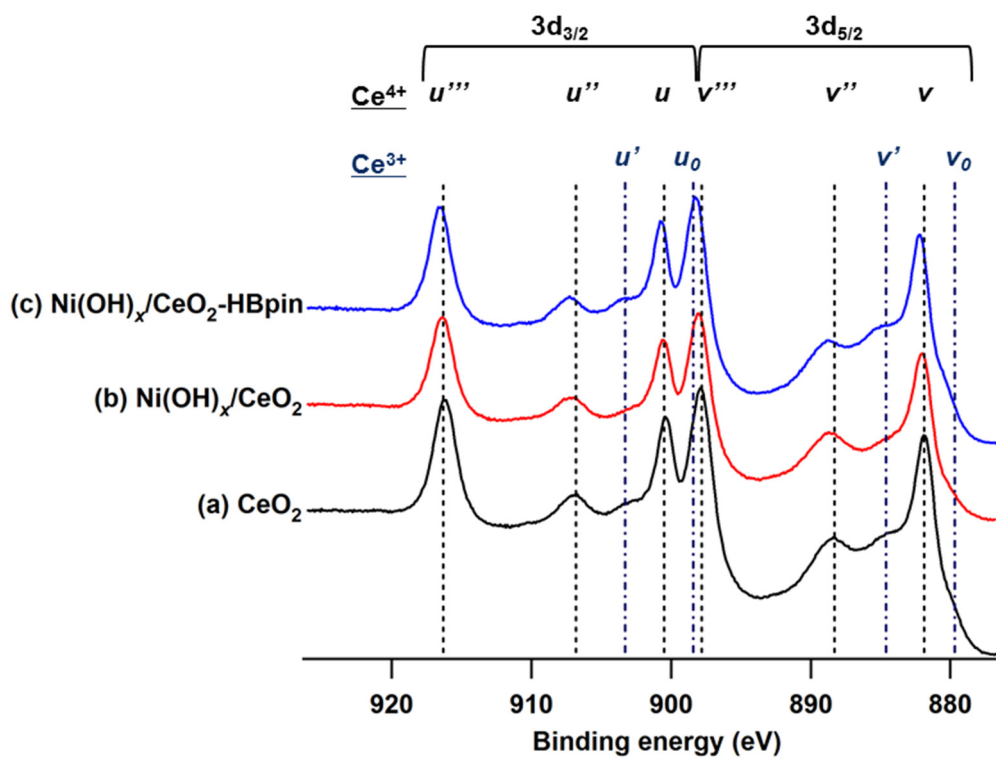


Figure 2-15. Ce 3d XPS spectra of (a) CeO₂, (b) Ni(OH)_x/CeO₂, and (c) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin.

2.3.2.2. Ni(OH)_x/Al₂O₃ および Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin のキャラクタリゼーション

2.3.1.で述べた通り、Al₂O₃、TiO₂、HAP などの CeO₂ 以外の担体を用いた場合には、本反応は全く進行しなかった。この理由を明らかにするために、Ni(OH)_x/Al₂O₃ のほか、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin と同様の手法によって調製した Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin のキャラクタリゼーションを行った。

Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin の Ni K 端 XANES スペクトルの吸収の立ち上がりは Ni(OH)₂ のそれとほぼ同一であった (Figure 2-6, g)。また、Ni(OH)_x/Al₂O₃ と Ni(OH)_x/Al₂O₃-HBpin の Ni 2p XPS スペクトルはほぼ同一であり、Ni(OH)₂ に帰属可能なピークのみが見られ、Ni(0)由来のピークは見られなかった (Figure 2-8, e, f)。以上の結果から、Al₂O₃ 担体を用いた場合には HBpin による Ni(II)水酸化物の in situ 還元が進行しないことが明らかとなり、CeO₂ 担体が Ni(II)水酸化物の還元を促進する役割を果たしていることが示唆された。

Ni(OH)_x/Al₂O₃ のフーリエ変換後の EXAFS スペクトルにおいては、1.6 Å 付近の Ni(OH)₂ の第一配位圏の O 原子との散乱に由来する大きなピークのほか、2.7 Å 付近に第二配位圏の Ni 原子との散乱に由来するピークも顕著に見られ (Figure 2-11, f)、Ni(OH)₂ の Ni-O と Ni-Ni の2つのシェルでフィッティングが可能であった (Table 2-7, f)。これは、第二配位圏の Ni 原子との散乱に由来するピークがほとんど見られなかった Ni(OH)_x/CeO₂ と大きく異なる点である。このことから、CeO₂ 担体上では Al₂O₃ 担体上に比べて Ni(II)水酸化物がより高分散に担持されることが示唆された。

2.3.2.3. CeO₂ の担体効果についての考察

2.3.2.1.および 2.3.2.2.で述べた結果から、CeO₂ 担体は HBpin による Ni(II)水酸化物の還元を促進する効果と担持 Ni 種を高分散に保持する効果の2つの担体効果を有することが明らかとなった。

CeO₂ 担体が HBpin による Ni(II)水酸化物の還元を促進する理由としては、Ni 種と CeO₂ 担体の間の金属-担体相互作用の寄与が考えられる。CeO₂ は容易に Ce⁴⁺ と Ce³⁺ の間のレドックスが起こるために特異な酸化還元特性を有しており、これに由来して担持金属種との間に金属-担体相互作用が発現し、触媒活性に影響を与える例が数多く知られている。^[34,35] 例えば、CeO₂ 担体上に Ni ナノ粒子を担持した触媒では、担持していない Ni ナノ粒子に比べて H₂ による還元が起こりやすいことが報告されており、これは金属-担体相互作用によって CeO₂ 担体から Ni 種への電子移動が起こるためであるとされている。^[35a] 2.3.2.1.で述べたように、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin では CeO₂ 担体表面の一部の Ce(IV) が還元され Ce(III)が生じていることが明らかとなっている。そこで、Ni 種を担持していない CeO₂ を HBpin の存在下で反応と同様の条件で加熱したところ、青みを帯びた粉末 (CeO₂-HBpin) が得られた (Figure 2-16)。CeO₂ は淡黄色の粉末であるのに対し、Ce(III)を含む不定比化合物 CeO_{2-x} は青色から黒色を示すことが知られており、^[36] Ni が担持されていない場合においても、HBpin 処理によって CeO₂ 担体表面の還元が進行すること

が示唆された。また、 CeO_2 を HBpin で処理した後に得られる濾液を ^{11}B NMR によって分析したところ、残存する HBpin のほかに、 $\text{O}(\text{Bpin})_2$ および HOBpin に帰属されるピークの出現が確認された (Figure 2-17)。^[32] これにより、 $\text{Ni}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ を HBpin で処理した場合と同様に HBpin が還元剤として働いていることが確かめられた。

以上の結果から、 CeO_2 担体が $\text{Ni}(\text{II})$ 水酸化物の還元を促進する機構の一つとして、HBpin 処理によって生成した $\text{Ce}(\text{III})$ 種から $\text{Ni}(\text{II})$ 種への電子移動が想定される (Figure 2-18)。すなわち、 CeO_2 担体表面が HBpin 還元剤との反応点および電子メディエーターとして働くことで、 $\text{Ni}(\text{II})$ 水酸化物の還元が促進される可能性がある。 CeO_2 が同様の役割を果たしている例として、アスコルビン酸を用いて前もって CeO_2 の表面を還元し、これに $\text{Pd}(\text{II})$ 塩、 $\text{Ru}(\text{III})$ 塩、 $\text{Rh}(\text{III})$ 塩、 $\text{Ag}(\text{I})$ 塩、 $\text{Pt}(\text{IV})$ 塩をそれぞれ加えることによって CeO_2 上に各貴金属ナノ粒子が形成されることが最近報告されている。^[37] この報告では表面の $\text{Ce}(\text{III})$ から貴金属前駆体への電子移動が起こり、ナノ粒子が CeO_2 上に形成されると主張されている。

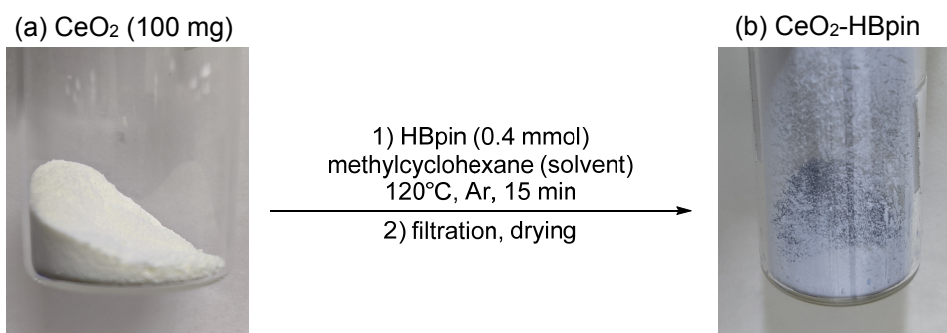


Figure 2-16. The color of (a) fresh CeO_2 and (b) CeO_2 after the treatment with HBpin.

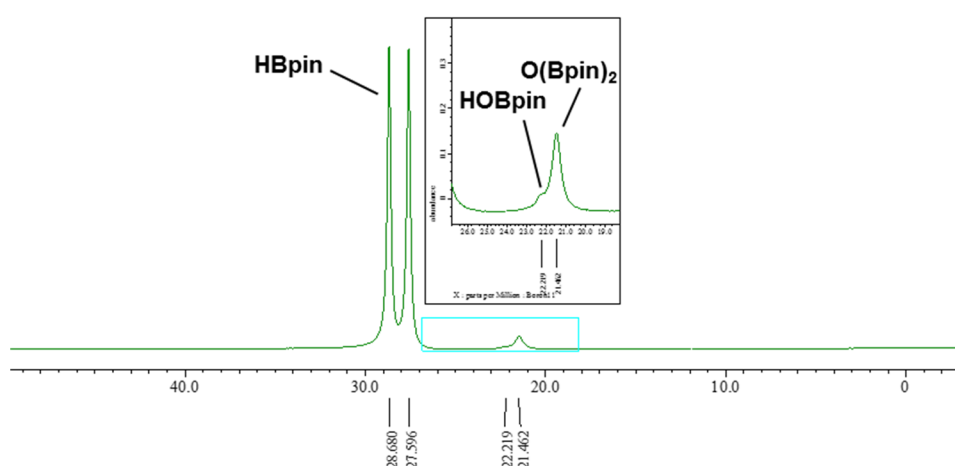


Figure 2-17. Proton-coupled ^{11}B NMR (benzene- d_6) spectrum of the filtrate of the reaction of CeO_2 with HBpin. Reaction conditions: CeO_2 (32 mg), HBpin (0.8 mmol), benzene- d_6 (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 5 min.

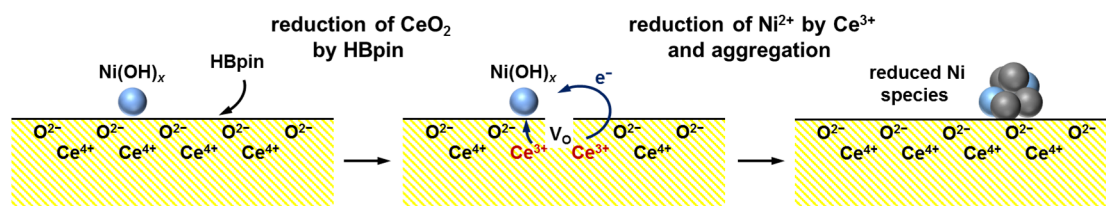


Figure 2-18. One possible reduction mechanism of Ni(II) hydroxide on CeO₂ by HBpin.

また、CeO₂担体が担持Ni種を高分散に保持する理由としては、表面の酸素空孔によるアンカー効果が考えられる。CeO₂担持Niナノ粒子触媒やCeがドーピングされたヒドロキシアパタイトにNiナノクラスターを担持した触媒において、CeO₂表面上の酸素空孔がNi粒子をアンカーする役割果たし、Ni種のシンタリングを抑制することが報告されている。^[33,38]同様のCeO₂担体の効果によって、Ni(OH)_x/CeO₂はNi(OH)_x/Al₂O₃に比べてNi(II)水酸化物が高分散に保持され、HBpinによる還元後においても高分散な状態が維持されていると考えられる。

2.3.2.4. Ni(OH)_x/CeO₂-H₂のキャラクタリゼーションと還元手法の効果についての考察

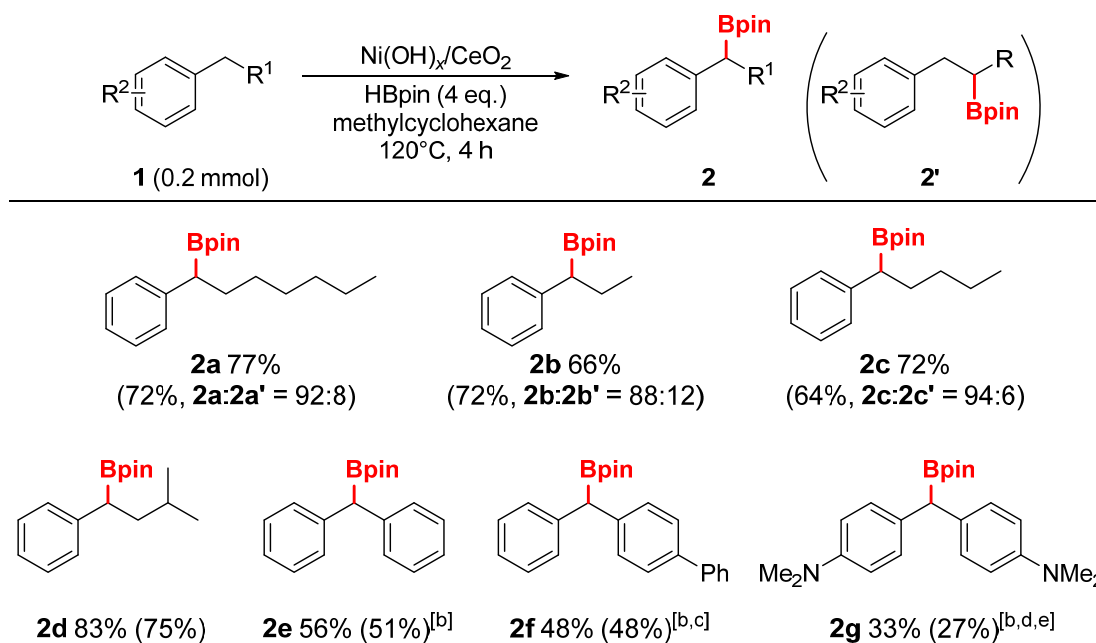
Ni(OH)_x/CeO₂をH₂(1 atm)雰囲気下400℃で還元処理した場合においても、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpinと同様に触媒は黒色に変化した(以下ではこの触媒をNi(OH)_x/CeO₂-H₂と表記する)。しかし、Ni(OH)_x/CeO₂-H₂を用いた場合には、**1a**のC-Hホウ素化反応はほとんど進行しなかった(Table 2-5, entry 3)。Ni(OH)_x/CeO₂-H₂のNi K端XANESスペクトルの形状(Figure 2-6, f)やLCFのフィッティングパラメーター(Figure 2-7, c and Table 2-6, c)はNi(OH)_x/CeO₂-HBpinとほぼ同一であり、Ni 2p XPSスペクトルにおいてもNi(OH)_x/CeO₂-HBpinと同様にNi(0)に帰属されるピークが見られた(Figure 2-8, d)。したがって、Ni(OH)_x/CeO₂-H₂ではNi(II)水酸化物からNi(0)への還元がNi(OH)_x/CeO₂-HBpinと同程度進行していると考えられる。一方で、Ni(OH)_x/CeO₂-H₂のフーリエ変換後のEXAFSスペクトルでは、Ni(OH)₂の第二配位圏のNi原子との散乱に由来するピークとNi(0)の第一配位圏のNi原子との散乱に由来するピークが、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpinに比べて顕著に大きく見られた(Figure 2-11, e)。ただし、Ni(OH)_x/CeO₂-H₂のXRDパターンはNi(OH)_x/CeO₂-HBpinと同様に、Ni種が担持されていないCeO₂と同一であり、Ni由来の化合物のピークは見られなかった(Figure 2-5, d)。以上の結果から、Ni(OH)_x/CeO₂-H₂ではNi(OH)_x/CeO₂-HBpinに比べて粒径の大きなNi種が形成されていることが示唆された。Ni(OH)_x/CeO₂-HBpinとNi(OH)_x/CeO₂-H₂ではNi種の電子状態に大きな差はないため、還元処理後のNi種のサイズがC-Hホウ素化反応に対する触媒活性に大きな影響を与えていると推測される。したがって、適切な担体の選択に加えて、比較的温和な反応条件下においてHBpinをNi種に対する還元剤として用いることが、本反応に有効な高分散なNi(0)種の形成のために重要であると考えられる。

2.3.3. 基質適用性

2.3.3.1. 第2級ベンジル位 C-H 結合のモノホウ素化反応

第2級ベンジル位 C-H 結合を有する様々なアルキルアレーンを基質として用いたところ、Bpin 基が1つ導入されたベンジルボロン酸エステルが主生成物として得られた (Table 2-8)。直鎖のアルキル鎖を有するアルキルベンゼン (**1a–1c**) を基質とした場合には、目的生成物であるベンジルボロン酸エステル (**2a–2c**) とホモベンジル位がホウ素化された副生成物 (**2a'–2c'**) の混合物として単離可能であった。イソアミルベンゼン (**1d**) を基質とした場合にはホモベンジル位のホウ素化反応は進行せず、目的生成物の **2d** のみが選択的に得られた。また、ジフェニルメタン類を基質とした場合にも反応が進行し、対応するベンジルボロン酸エステル (**2e–2g**) が主生成物として得られた。ただし、**2g** はシリカゲルクロマトグラフィーに対して不安定な化合物であるため、 H_2O_2 を用いた酸化反応によって対応するアルコール (**2g-ox**) に変換し、単離収率を求めた。

Table 2-8. Substrate scope of monoborylation of secondary benzylic C–H bonds.^[a]



[a] Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), $\text{Ni}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120°C , Ar (1 atm), 4 h. Yields were determined by GC (averages of 2–3 runs), and the values in parentheses are the isolated yields. [b] $\text{Ni}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ (Ni: 11 mol%). [c] Isolated with the regioisomer impurity. [d] Cyclopentyl methyl ether (CPME) was used instead of methylcyclohexane. [e] The value in parenthesis is the isolated yield of the corresponding alcohol (**2g-ox**).

2.3.3.2. 第1級ベンジル位 C-H 結合のジホウ素化反応

トルエン (**1h**, 0.2 mmol) と HBpin (0.8 mmol) を 3.6 mol% の $\text{Ni}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ 存在下、メチルシクロヘキサン溶媒中で 100 °C で 4 h 加熱攪拌したところ、ベンジル位 C-H 結合が 1 つホウ素化されたモノホウ素化体 (**2h**) が 16%、2 つホウ素化されたジホウ素化体 (**3h**) が 67% の収率で得られた。HBpin の添加量を 1.0 mmol に増やしたところ、**3h** の収率が 70% に増加し、さらに反応時間を 8 h に延ばすことによって 74% にまで達した (Table 2-9, entry 1)。これを標準的な反応条件とし、様々なメチルアレーンを基質として、対応するジホウ素化体を得ることを試みた。*o*-、*m*-、*p*-の各キシレンやメシチレンを基質とした場合には、1 つのメチル基に 2 つの Bpin 基が導入されたジェミナルなジホウ素化体 (**3i–3l**) が主生成物となり (Table 2-9, entries 2–5)、複数のメチル基にそれぞれ 1 つずつ Bpin 基が導入された化合物はほとんど生成しなかった。Bpin 基と同じ C 原子に存在する $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合が、Bpin 基の電子的効果によって活性化されてホウ素化反応に対する反応性が向上することが報告されており、本反応系においても同一の効果によって 1 つのメチル基に 2 つの Bpin 基が導入されたジェミナルなジホウ素化体が優先的に生成していると考えられる。^[13a,19] また、メトキシ基、ジメチルアミノ基、Bpin 基を芳香環の *p* 位もしくは *m* 位に有する基質を用いた場合にも反応が進行し、対応するジホウ素化体 (**3n–3r**) を得ることが可能であった (Table 2-9, entries 7–11)。ただし、メトキシ基を *p* 位に有する基質を用いた場合には、C–O 結合の切断反応も進行し、**2h** および **3h** もそれぞれ 24%、15% の収率で得られた。また、**3o** および **3p** はシリカゲルクロマトグラフィーに対して不安定な化合物であるため、 H_2O_2 を用いた酸化反応によって対応するアルデヒド (**3o-ox**, **3p-ox**) に変換し、単離収率を求めた。一方で、*p* 位に *tert*-ブチル基を有する基質を用いた場合には、転化率が低く、対応するホウ素化体の収率は極めて低くなった (Table 2-9, entry 6)。

Table 2-9. Substrate scope of diborylation of primary benzylic C–H bonds.^[a]

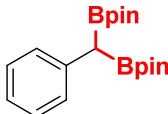
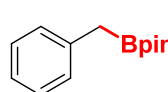
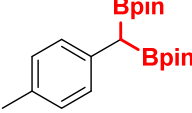
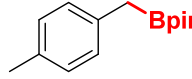
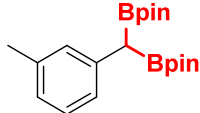
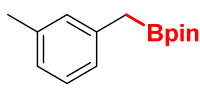
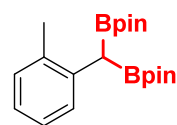
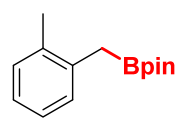
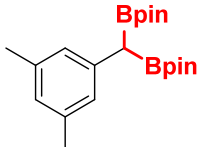
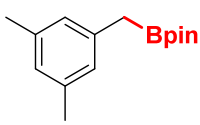
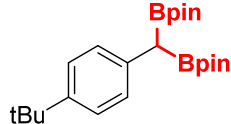
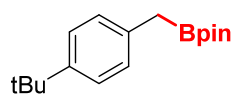
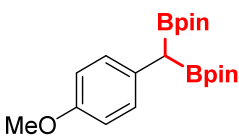
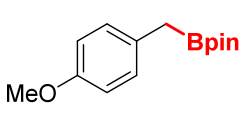
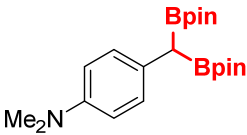
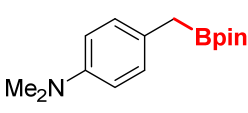
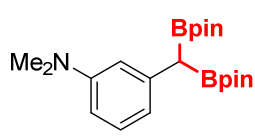
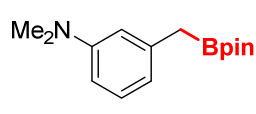
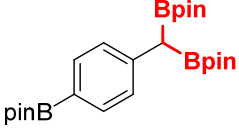
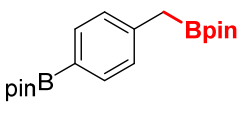
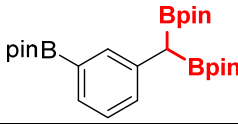
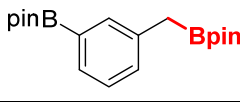
Entry	Product 3 (diborylation)	Yield (%)	Product 2 (monoborylation)	Yield (%)
1	 3h	74% (60%)	 2h	11%
2	 3i	69% (58%)	 2i	18%

Table 2-9. (Continued)

Entry	Product 3 (diborylation)	Yield (%)	Product 2 (monoborylation)	Yield (%)
3	 3j	69% (68%)	 2j	11%
4 ^[b]	 3k	56% (48%)	 2k	18%
5 ^[b]	 3l	46% (33%)	 2l	31%
6 ^[b]	 3m	6%	 2m	10%
7 ^[b,c,d]	 3n	33% (31%)	 2n	13%
8 ^[b,c,d,e]	 3o	75% (41%)	 2o	13%
9 ^[b,c,d,e]	 3p	64% (57%)	 2p	16%
10 ^[b,c,d]	 3q	35% (22%)	 2q	34%
11 ^[b,c,d]	 3r	61% (53%)	 2r	35%

[a] Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), HBpin (1.0 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 100 °C, Ar (1 atm), 8 h. Yields were determined by GC (averages of 2–4 runs), and the values in parentheses are the isolated yields. [b] 120 °C. [c] Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 11 mol%). [d] CPME was used instead of methylcyclohexane. [e] The values in parentheses are the isolated yields of the corresponding aldehydes (**3o-ox**, **3p-ox**).

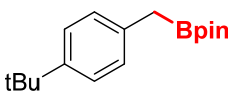
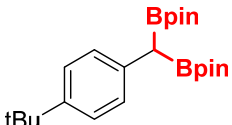
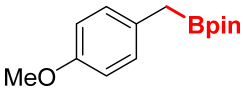
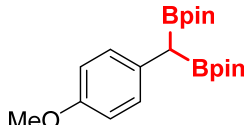
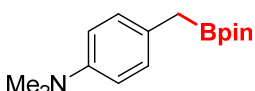
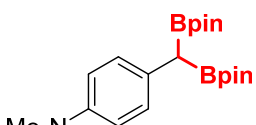
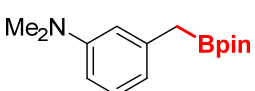
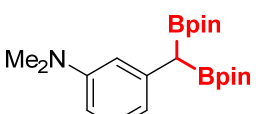
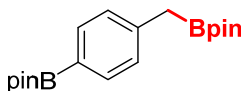
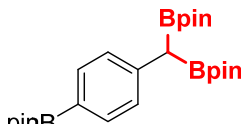
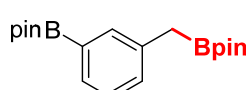
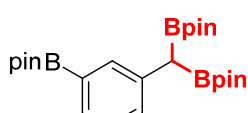
2.3.3.3. 第1級ベンジル位 C-H 結合のモノホウ素化反応

1 mL の **1h** を基質兼溶媒とし、HBpin (0.4 mmol) と 1.8 mol% の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ を加えて 100 °C で 20 h 加熱攪拌したところ、ベンジル位 C-H 結合が 1 つホウ素化されたモノホウ素化体 (**2h**) が HBpin 量ベースで 64%、2 つホウ素化されたジホウ素化体 (**3h**) が 2% の収率で得られた。他にフェニル基がホウ素化された **2h'** が 3% の収率で生成した。さらに、あらかじめ HBpin で還元処理した触媒である $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ を用いることによって **2h** の収率が 82% に向上した。また、**1h** の量を 2 mL に増やすことによって、**2h** の収率は 91% に達した (Table 2-10, entry 1)。以上の結果から、溶媒量のメチルアレーンを用いることによってモノホウ素化体が選択的に得られることが明らかとなり、この反応についても基質適用性の検討を行った。*o*-, *m*-, *p*-の各キシレンやメシチレンを用いた場合に加え、*tert*-ブチル基、メトキシ基、ジメチルアミノ基、Bpin 基を *p* 位もしくは *m* 位に有する基質を用いた場合にも反応が十分に進行し、対応するモノホウ素化体を得ることが可能であった (Table 2-10, entries 2–11)。

Table 2-10. Substrate scope of monoborylation of primary benzylic C–H bonds.^[a]

Entry	Product 2 (monoborylation)	Yield (%)	Product 3 (diborylation)	Yield (%)
1		2h 91% (75%)		3h 2%
2		2i 86% (84%)		3i 2%
3		2j 80% (76%)		3j 1%
4 ^[b]		2k 58% (55%)		3k 2%
5		2l 86% (81%)		3l 1%

Table 2-10. (Continued)

Entry	Product 2 (monoborylation)	Yield (%)	Product 3 (diborylation)	Yield (%)
6 ^[b,c]	 2m	65% (55%)	 3m	4%
7 ^[d]	 2n	45% (35%)	 3n	<1%
8 ^[d,e]	 2o	59% (46%)	 3o	4%
9 ^[d]	 2p	57% (37%)	 3p	5%
10 ^[d,f]	 2q	50% (40%)	 3q	6%
11 ^[d,f]	 2r	59% (41%)	 3r	7%

[a] Reaction conditions: **1** (2 mL), HBpin (0.4 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin (Ni: 1.8 mol%), 100 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC (averages of 2 runs for **2h**, **2o**, and **2q**), and the values in parentheses are the isolated yields. [b] 120 °C. [c] Isolated with 4% yield of the regioisomer impurity. [d] Using 4.0 mmol of **1** and 1 mL of CPME. [e] The value in parenthesis is the isolated yield of the corresponding alcohol (**2o-ox**). [f] Using 2.0 mmol of **1** and 1 mL of CPME.

2.3.4. ラージスケールでの反応とアプリケーション

本反応系の応用可能性を示すために、ラージスケールでの反応および得られたベンジルボロン酸エステルの変換反応について検討した。最初に、これまで検討の 20 倍のスケールである 4.0 mmol の **1a** を用いて反応を行ったところ十分に反応が進行し、単離収率 76% (925 mg) で **2a** と **2a'** の混合物 (**2a:2a'** = 91:9) が得られた (Figure 2-19)。続いて、得られた **2a** と **2a'** の混合物を出発物質とし、様々な変換反応を行った。Pd 触媒を用いてヨードベンゼンとの鈴木-宮浦カップリング反応を行ったところ、アリール化された生成物である **4a** が単離収率 63% で得られた (Figure 2-20, a)。また、 H_2O_2 と NaOH を用いて酸化反応を行ったところ、対応するアルコールである **5a** と **5a'** の混合物が単離収率 92% (**5a:5a'** = 93:7) で得られた (Figure 2-20, b)。続いて、 BrCH_2Cl を炭素源とし、*n*-BuLi を用いてホモログ化反応を行ったところ、C-B 結合間にメチレン基が挿入された **6a** と **6a'** の混合物が単離収率 79% (**6a:6a'** = 90:10) で得られた (Figure 2-20, c)。以上の結果から、本反応系においては 4.0 mmol のスケールでも反応が十分に進行し、得られたベンジルボロン酸エステルをさらなる変換反応に利用可能であることが明らかとなった。

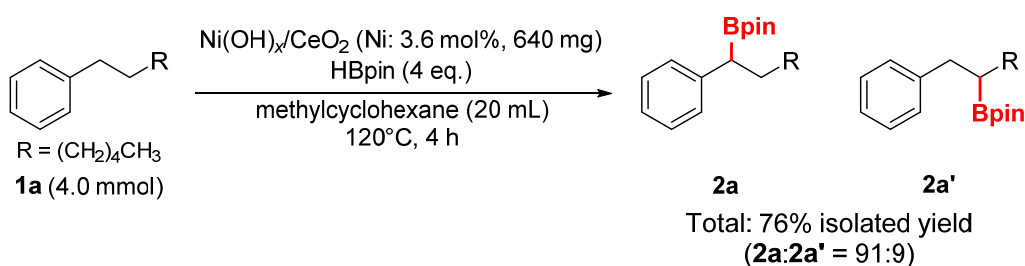


Figure 2-19. Large-scale synthesis of **2a**.

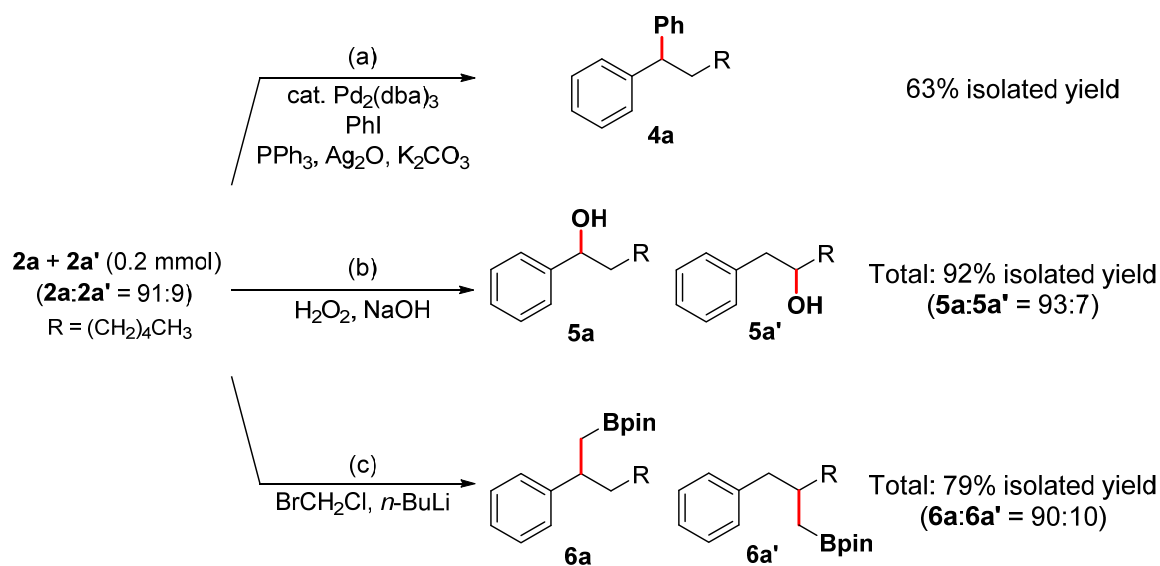


Figure 2-20. Subsequent functionalization of **2a**. Experimental details are described in 2.2.6.

2.3.5. 不均一系触媒作用

2.3.5.1 ヘプチルベンゼン (1a) のモノボウ素化反応

1a の C-H ボウ素化反応における 2a、2a' および 2a'' の収率の経時変化は Figure 2-21 の実線のようになった。反応開始 15 min 後に触媒を熱濾過によって取り除いたところ、2a、2a' および 2a'' の収率の経時変化は点線のようになり、目的生成物 2a および副生成物である 2a'、2a'' の生成はいずれも直ちに停止した (Figure 2-21)。また、モデル反応を通常通り行い、4 h の反応終了後に触媒を熱濾過によって取り除き、得られた濾液を ICP-AES によって分析したところ、Ni 溶出量は触媒使用量の 0.9% と微量であった。また Ce の溶出量は使用量の 0.02% であった。以上の結果から、本反応系では溶媒中に溶出した Ni 種が活性種として働いているのではなく、担体上の Ni 種による不均一系触媒作用によって進行していることが示唆された。

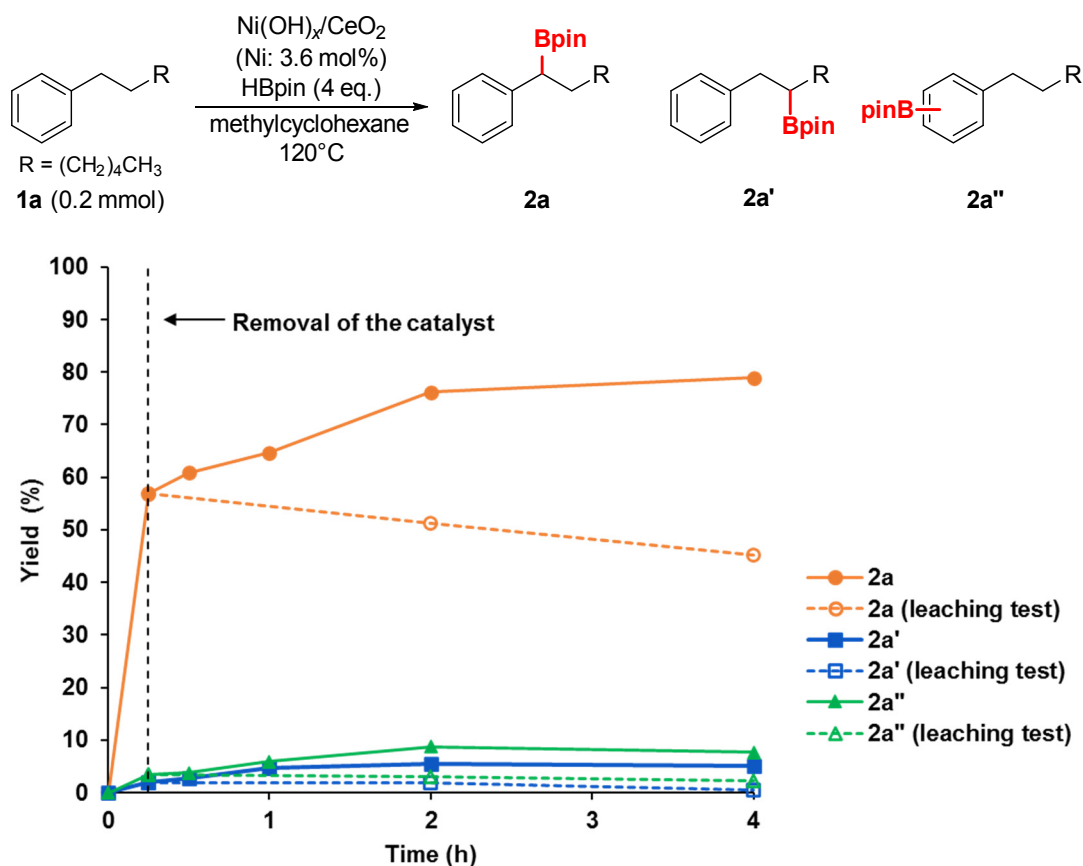


Figure 2-21. Effect of removal of Ni(OH)_x/CeO₂ catalyst by hot filtration on the borylation of heptylbenzene (1a). Reaction conditions: 1a (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

2.3.5.2. トルエン (1h) のモノホウ素化反応

メチルアレーンを基質兼溶媒として用いるモノホウ素化反応についても同様の検討を行った。**1h** の C-H モノホウ素化反応における **2h**、**2h'** および **3h** の収率の経時変化は Figure 2-22 の実線のようになった。反応開始 1 h 後に触媒を熱濾過によって取り除いたところ、**2h**、**2h'** および **3h** の収率の経時変化は点線のようになり、目的生成物 **2h** および副生成物である **2h'**、**3h** の生成はいずれも直ちに停止した (Figure 2-22)。また、20 h の反応終了後に触媒を熱濾過によって取り除き、濾液を ICP-AES によって分析したところ、Ni 溶出量は検出限界以下 (触媒使用量の <0.3%) であった。また Ce の溶出量は使用量の 0.1% であった。以上の結果から、本反応系では溶媒中に溶出した Ni 種が活性種として働いているのではなく、担体上の Ni 種による不均一系触媒作用によって進行していることが示唆された。

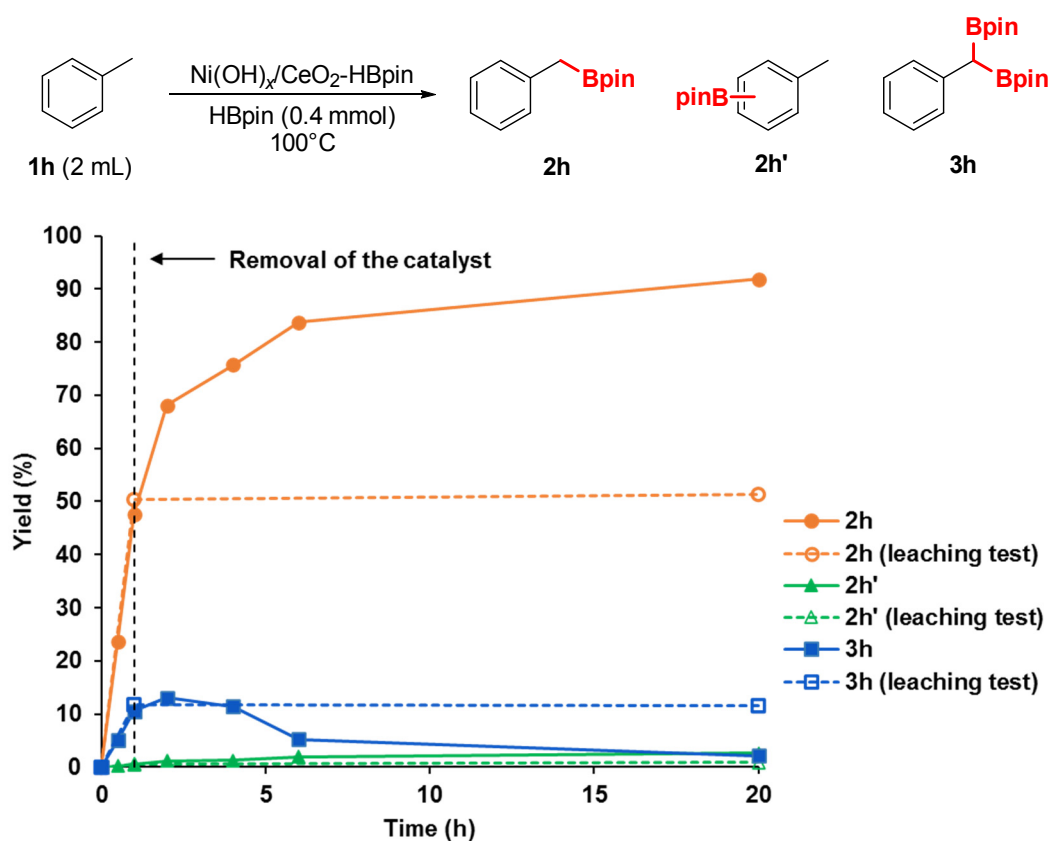


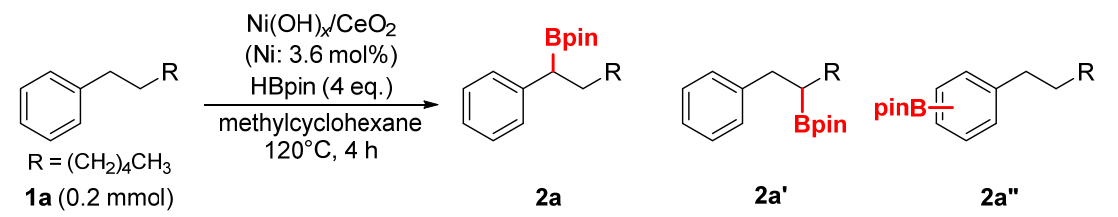
Figure 2-22. Effect of removal of Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin catalyst by hot filtration on the monoborylation of toluene (**1h**). Reaction conditions: **1h** (2 mL), HBpin (0.4 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin (Ni: 1.8 mol%), 100 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

2.3.6. 触媒の再使用

1a を基質とするベンジル位 C-H ホウ素化反応に使用した $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ の再使用可能性を検討した。反応終了後にグローブボックス中で $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ を回収し、約 50 mL のジエチルエーテルで洗浄した後、そのまま次の反応に用いたところ、**1a** の転化率および **2a** の収率はともに大きく低下した (Table 2-11, entry 2)。この理由を明らかにするために、**1a** を基質とする反応に 1 回使用した後の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ のキャラクタリゼーションを行った。使用後の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ の XRD パターンは、使用前や $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ とほぼ同一であり、Ni 種に由来するピークは依然として見られなかった (Figure 2-23, c)。また、使用後の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ の Ni 2p XPS スペクトルは $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ と大きな違いは見られず、 Ni(OH)_2 に帰属可能な 855.4 eV と Ni(0) に帰属される 852.4 eV に $2p_{3/2}$ ピークが観察された (Figure 2-24, b)。一方で、使用後の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ の Ni K 端 XANES スペクトルは、 $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ と比べて吸収端が低エネルギー側へシフトし、ホワイトラインの強度が減少しており、LCF の結果からも Ni(0) 種の割合が増加していることが明らかとなった (Figure 2-25)。EXAFS スペクトルのフィッティング結果からは、 Ni(0) の第一配位圏の Ni-Ni の配位数が反応使用前に比べて増大していることが明らかとなった (Figure 2-26 and Table 2-12)。反応条件下においても HBpin による担持 Ni 種の還元が進行し続け、担持 Ni 種の粒径が XRD ではピークが検出できない程度に増大したと考えられ、これが触媒活性低下の一因になったと想定される。

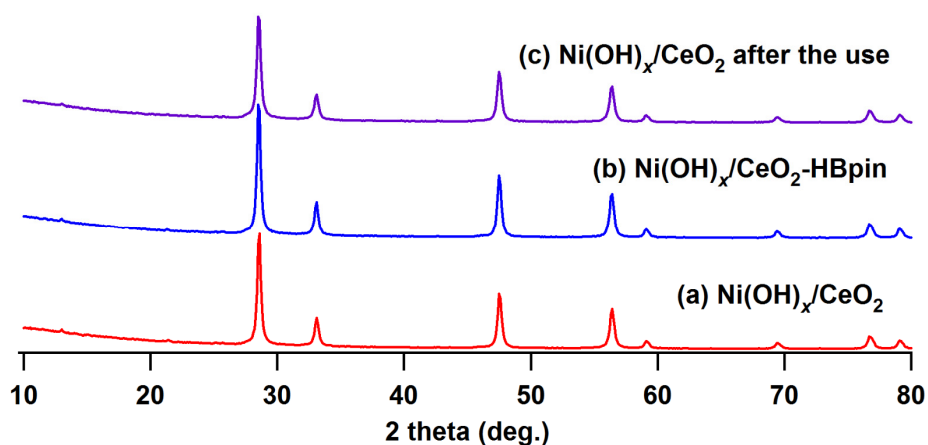
また、活性低下の他の原因として触媒表面への有機物の付着も考えられる。反応使用前、HBpin による処理後、再使用実験使用後の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ の FT-IR スペクトルを Figure 2-27 に示す。 $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$ では 1011 cm^{-1} および 1377 cm^{-1} 付近の吸収が $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ に比べて増大し、再使用実験後の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ ではこれらの吸収がさらに増大した (Figure 2-27, a-c)。再使用実験後の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ を空気雰囲気下で $300\text{ }^\circ\text{C}$ で 2 h 焼成したところ、これらの吸収は小さくなった (Figure 2-27, d)。よって、 1011 cm^{-1} および 1377 cm^{-1} 付近の吸収は HBpin および溶媒に由来する有機物に起因すると考えられ、このような有機物の触媒表面への付着が活性低下の一因となっている可能性がある。しかし、焼成によって有機物を取り除いた触媒を再使用した場合には、反応はほとんど進行しなかった (Table 2-11, entry 4)。ただし、未使用の $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ を同じ条件で焼成した場合にも反応がほとんど進行しなかったことから (Table 2-11, entry 3)、焼成によって Ni 種の粒径等が増大したため、活性を示さなかった可能性が高い。そのため、使用後の触媒表面に付着した有機物を取り除くためには、触媒の洗浄手法を変更するなどの焼成以外の手段を検討する必要がある。

Table 2-11. Reuse of Ni(OH)_x/CeO₂ for the borylation of heptylbenzene (**1a**).^[a]



Entry	Ni(OH) _x /CeO ₂	Pretreatment before use	Conv. (%)		Yield (%)	
			1a	2a	2a'	2a''
1	fresh	as prepared	91	79	5	2
2	1st reuse	as prepared	16	14	2	<1
3	fresh	calcined in air (300 °C, 2 h)	<1	<1	<1	<1
4	1st reuse	calcined in air (300 °C, 2 h)	1	1	<1	<1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

**Figure 2-23.** XRD patterns of (a) Ni(OH)_x/CeO₂, (b) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin, and (c) Ni(OH)_x/CeO₂ after the use in the reaction of **1a**. The samples were exposed to air before the analyses.

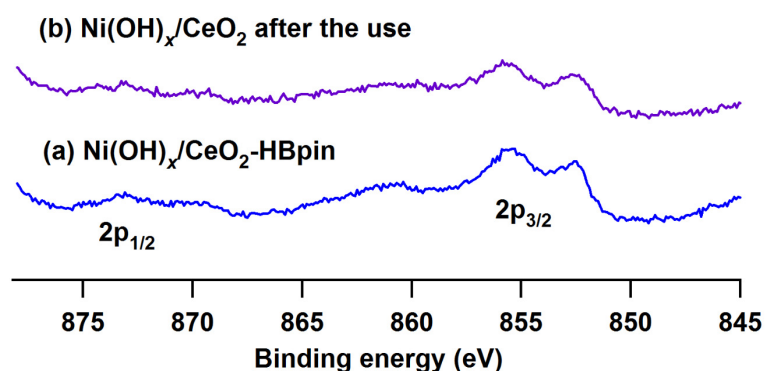


Figure 2-24. Ni 2p XPS spectra of (a) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin and (b) Ni(OH)_x/CeO₂ after the use in the reaction of **1a**.

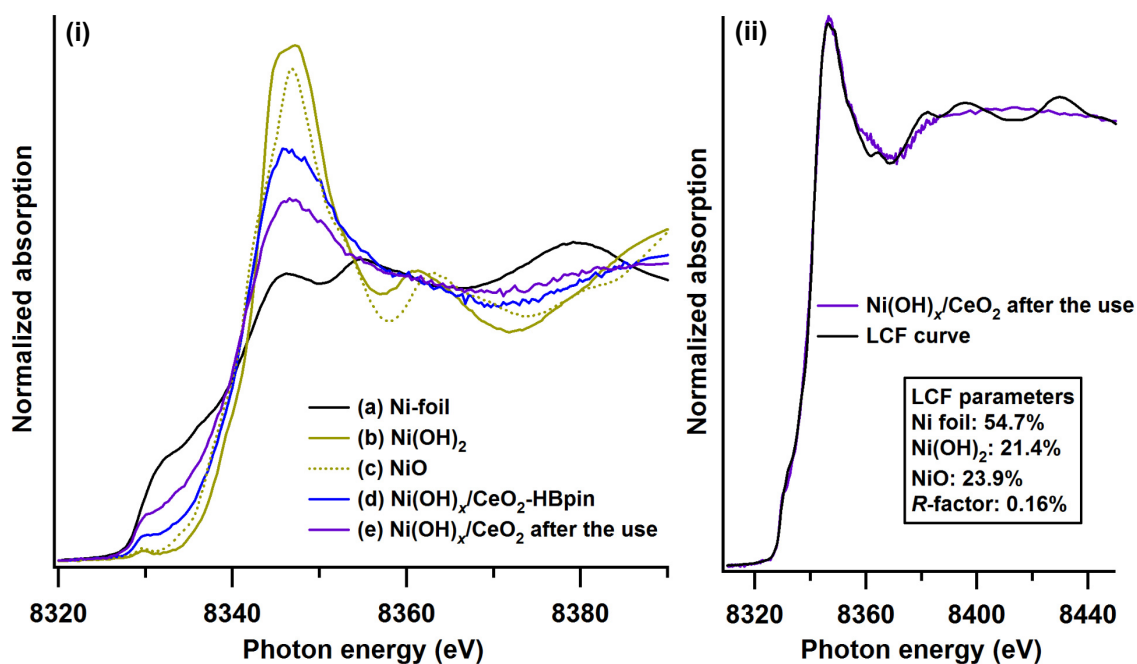


Figure 2-25. (i) Ni K-edge XANES spectra of (a) Ni-foil, (b) Ni(OH)₂, (c) NiO, (d) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin, and (e) Ni(OH)_x/CeO₂ after the use in the reaction of **1a** and (ii) linear combination fitted Ni K-edge XANES spectrum of Ni(OH)_x/CeO₂ after the use in the reaction of **1a**. The fitting range was from -30 to 10 eV.

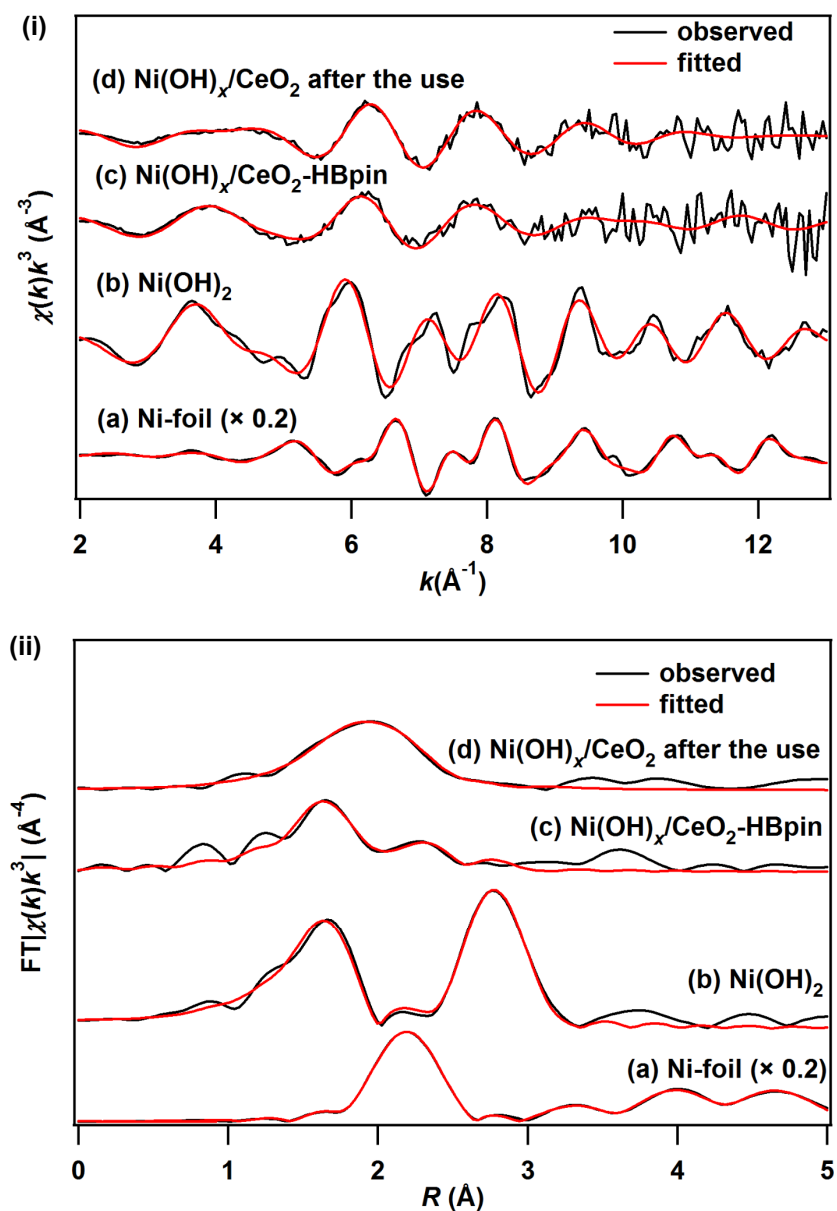
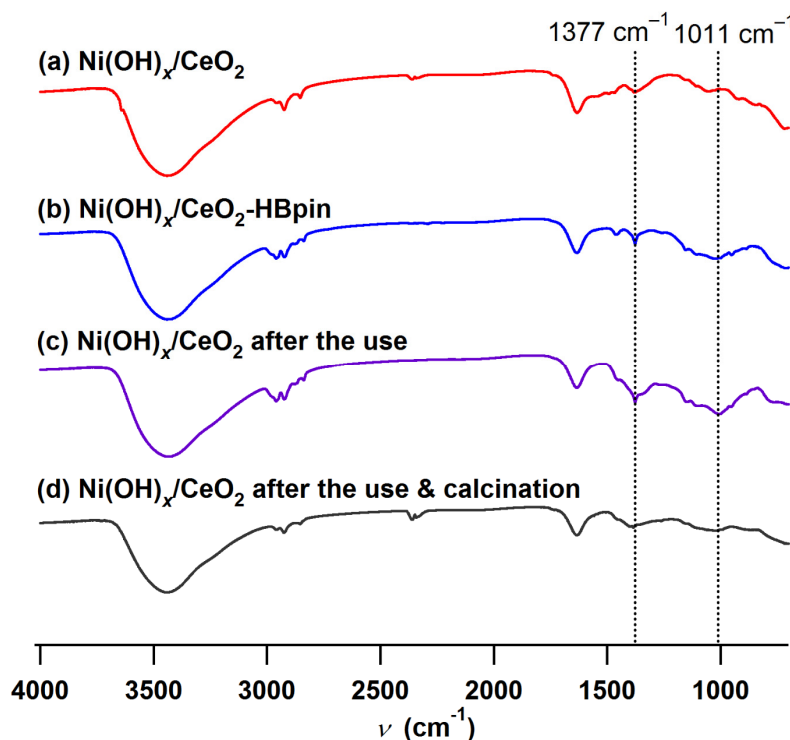


Figure 2-26. (i) Raw k -space Ni K-edge EXAFS spectra and (ii) k^3 -weighted Fourier-transformed Ni K-edge EXAFS spectra of (a) Ni-foil, (b) Ni(OH)_2 , (c) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-HBpin}$, and (d) $\text{Ni(OH)}_x/\text{CeO}_2$ after the use in the reaction of **1a**. Experimental data and fitted data are shown in black and red, respectively. FFT parameters, k -range: 3–13, window: Hanning k^3 -weighted. All R -space spectra are shown without phase correction.

Table 2-12. Fitted parameters from Ni K-edge EXAFS shown in Figure 2-26.

Sample	Shell	C.N.	R (Å)	ΔE_{j0} (eV)	$\sigma^2 \times 10^2$ (Å ²)	R -factor (%)
(a) Ni-foil	Ni–Ni	12	2.49	7.37	0.62	0.20
	Ni–Ni	6.0	3.55	13.5	0.62	
	Ni–Ni	24	4.27	0.00	0.62	
	obtuse triangle	24	4.82	-10.6	0.62	
	forward scattering	12	4.96	9.64	0.62	
(b) Ni(OH) ₂	Ni–O	6.0	2.06	-5.93	0.67	0.36
	Ni–Ni	6.0	3.13	-4.39	0.71	
(c) Ni(OH) _x /CeO ₂ -HBpin	Ni–O	2.8	2.04	-3.53	0.54	2.55
	Ni–Ni (in Ni)	1.3	2.53	-1.36	0.96	
	Ni–Ni (in Ni(OH) ₂)	0.9	3.13	5.13	1.51	
(d) Ni(OH) _x /CeO ₂ after the use in the reaction of 1a .	Ni–O	3.0	2.09	-0.47	1.09	0.45
	Ni–Ni (in Ni)	6.3	2.44	-11.7	1.62	
	Ni–Ni (in Ni(OH) ₂)	0.6	3.11	12.9	1.45	

**Figure 2-27.** FT-IR spectra of (a) Ni(OH)_x/CeO₂, (b) Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin, (c) Ni(OH)_x/CeO₂ after the reuse experiment, and (d) Ni(OH)_x/CeO₂ after the reuse experiment followed by the calcination in air at 300 °C for 2 h. The samples were exposed to air before the analyses.

2.3.7. 反応機構の検討

2.3.7.1. ラジカルスカベンジャーの添加効果

本反応にラジカル中間体が関与しているかを明らかにする目的で、ラジカルスカベンジャーの添加効果を検討した。**1a**を基質とする反応において、1当量の2,6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol (BHT)を添加して反応を行ったところ、添加しない場合と比較して**2a**の生成初速度は低下したものの、4 h後の収率に大きな変化は見られなかった (Figure 2-28)。副生成物である**2a'**および**2a''**の収率についても大きな変化は見られなかった。この結果から、BHTがトラップするようなラジカル中間体は本反応において関与していないことが示唆された。一方で、1当量の2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO)を添加して反応を行ったところ、ホウ素化体は全く得られなかった。この場合には、TEMPOの還元体である1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TEMPOH)や2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TEMP)の生成がGC-MSおよびGCによって確認された (Figure 2-29, a)。また、TEMPOが**1a**をトラップした化合物の生成は確認されなかった。**1a**を加えず、TEMPOとHBpinのみをNi(OH)_x/CeO₂の存在下で加熱攪拌した場合にも、同程度のTEMPOHやTEMPが生成したことから、本反応条件下ではTEMPOとHBpinが直接反応していることが明らかとなった (Figure 2-29, b)。したがって、TEMPOによる反応阻害効果はラジカルスカベンジャーとしての働きによるものでない可能性がある。以上の結果は、本反応におけるラジカル種の関与を完全に除外するものではないが、ラジカル種が関与する可能性は低いと考えている。

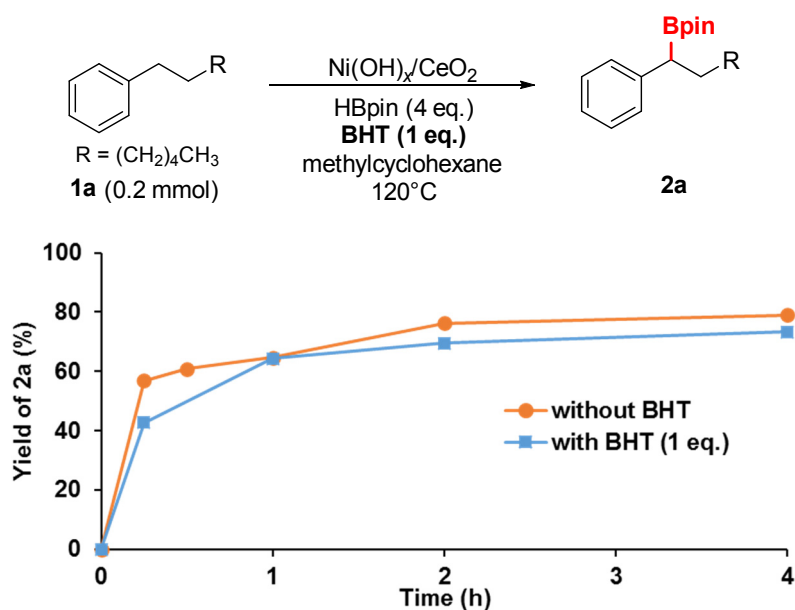


Figure 2-28. Effect of BHT on the borylation of heptylbenzene (**1a**). Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), BHT (0.2 mmol), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

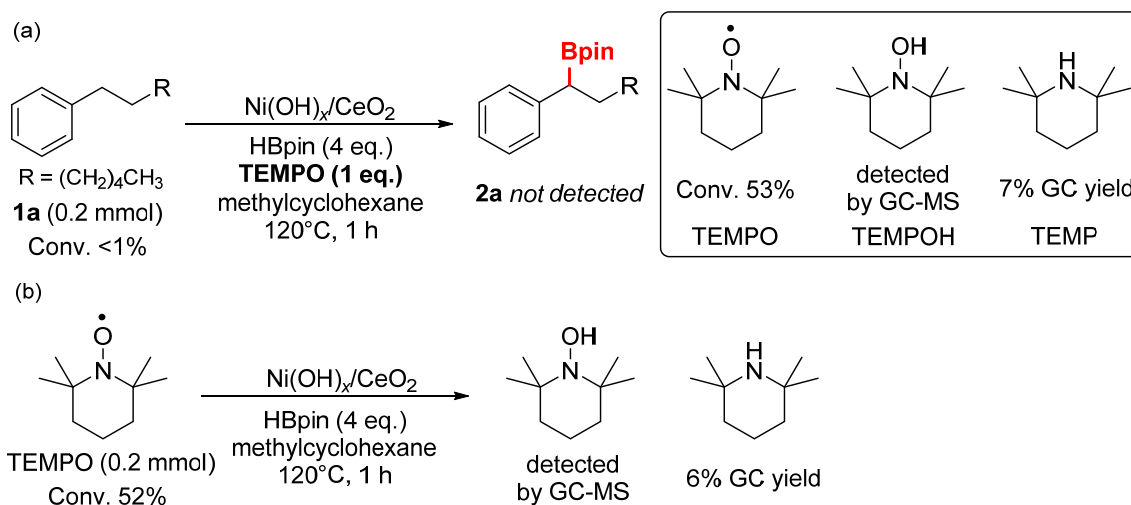


Figure 2-29. Effect of TEMPO on the borylation of heptylbenzene (**1a**). Reaction conditions: (a) **1a** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), TEMPO (0.2 mmol), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 1 h. (b) HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), TEMPO (0.2 mmol), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 1 h.

2.3.7.2. ベンジル位 C(sp³)-H 結合の開裂における速度論的同位体効果

1a を基質とする反応における反応初期 (<6 min) の生成物 **2a** の濃度変化を Figure 2-30 の青色の点で示す。ただし、120 °C の反応装置に試験管をセットし、加熱を開始した時点をも 0 min とした。また、ベンジル位の C(sp³)-H 結合を C(sp³)-D 結合へ置き換えた **1a-d₂** を基質とする反応における反応初期 (<6 min) の生成物の濃度変化を Figure 2-30 のオレンジ色の点で示す。これらの初期反応速度はほぼ同一であり ($k_H/k_D = 1.0$) 速度論的同位体効果が存在しないことから、ベンジル位の C(sp³)-H 結合の開裂は律速段階に含まれないことが明らかとなった。また、**1a-d₂** を基質とする反応について、転化していない **1a-d₂** の GC-MS スペクトルから計算した分子量分布の経時変化を Figure 2-31 に示す。反応開始 2 min 以降、基質の平均分子量が小さくなっており、ベンジル位の D 化率が低下していることが明らかとなった。これは、C-D 結合の開裂と HBpin からの H 原子の導入が進行しているためであると考えられる。以上の結果から、反応条件下においてはベンジル位の C-H 結合の開裂は他のステップに比べて速く、HBpin 存在下では HBpin に由来する H 原子との交換も素早く進行していることが示唆された。

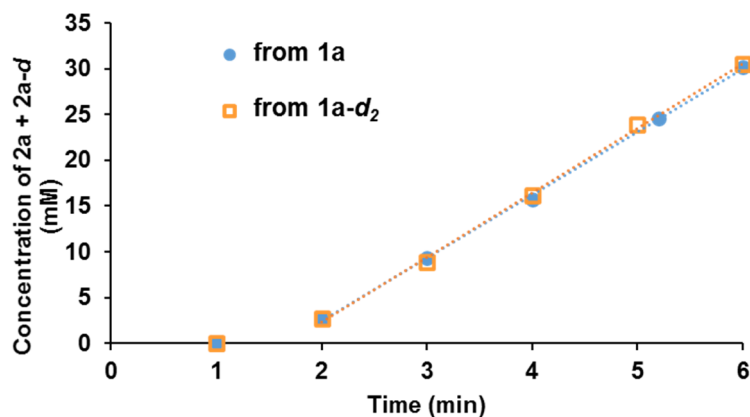
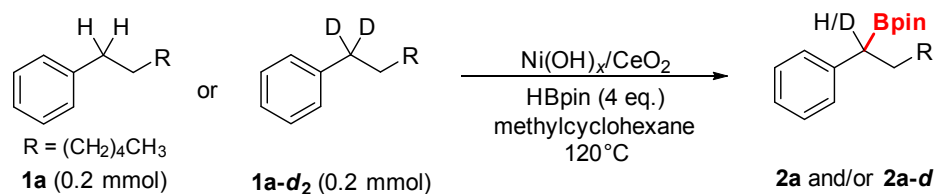


Figure 2-30. Reaction profile of the borylation of heptylbenzene (**1a**, blue profile) and heptylbenzene-1,1-*d*₂ (**1a-d₂**, orange profile). Reaction conditions: **1a** or **1a-d₂** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_{*x*}/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

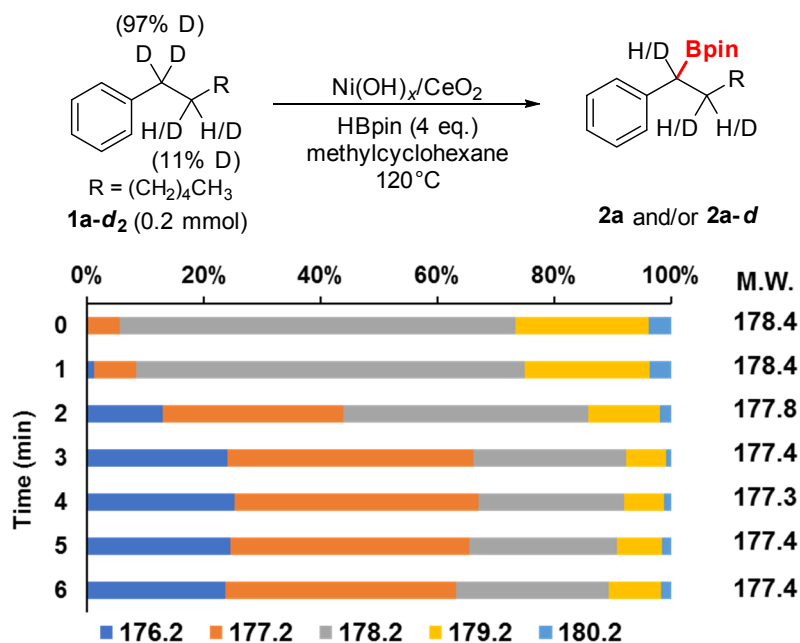


Figure 2-31. Change of molecular weight distribution of **1a-d₂** during the borylation reaction. Reaction conditions: **1a-d₂** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_{*x*}/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm).

2.3.7.3. ヘプチルベンゼン (**1a**) と D₂ の反応

CeO₂ 担体上に形成された Ni 還元種の有する C–H 結合開裂に対する活性及び選択性についてより詳しく検討するため、HBpin の代わりに D₂ を用いる条件で反応を行った。Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin の存在下において、**1a** をメチルシクロヘキサン溶媒中、D₂ (1 atm) 雰囲気下で 120 °C で 4 h 加熱攪拌を行った。反応終了後の **1a** を ¹H および ²H NMR によって分析したところ、ベンジル位の C(sp³)–H 結合が 20%、ホモベンジル位の C(sp³)–H 結合が 3.5%ほど D 化されていることが明らかになった (Figure 2-32)。一方で、フェニル基の C(sp²)–H 結合の D 化は全く進行しなかった。Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin は D₂ を開裂して Ni–D 種を形成し、なおかつベンジル位の C(sp³)–H 結合を選択的に開裂して H–D 交換が進行すると考えられる。また、2.3.7.2. で述べたように、本触媒によって HBpin とベンジル位の C(sp³)–H 結合の間においても H 原子の交換が進行することから、HBpin 存在下でも H₂ 存在下と同様に Ni–H 種が形成されていると想定される。さらに、HBpin を上述の条件で D₂ 雰囲気下において反応させた場合、ほとんどが DBpin へと転化したことが GC-MS によって確認された。この結果からも HBpin 存在下で Ni–H 種が形成されることが支持された。

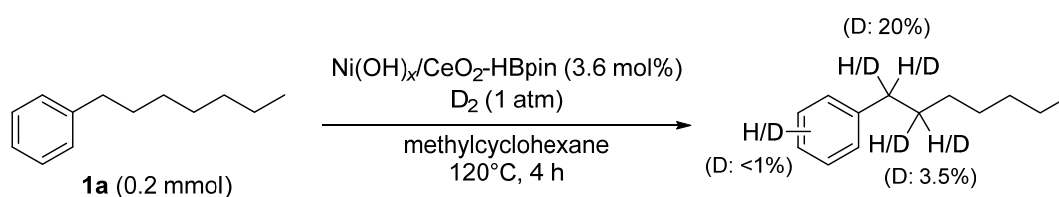


Figure 2-32. Reaction of **1a** with D₂ in the presence of Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin. Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), D₂ (1 atm), Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, 4 h.

2.3.7.4. 反応後の気相分析と H₂ 雰囲気下での反応

Ni(OH)_x/CeO₂ による **1a** のホウ素化反応の終了後、試験管の気相を GC-MS によって分析したところ、H₂ ガスが生じていることが確認された。このことから、**1a** のベンジル位 C(sp³)–H 結合および HBpin の B–H 結合が切断され、C–B 結合が形成されるとともに H₂ が副生成物として生成していることが示唆された。続いて、**1a** を基質とするホウ素化反応を H₂ (1 atm) 雰囲気下で行った。その結果、Ar (1 atm) 雰囲気で行った場合に比べて **1a** の転化率および **2a** の収率が低下した (Table 2-13, entry 2)。これらの結果と 2.3.7.3. で述べた結果から、ホウ素化反応に伴って Ni–H 種が生成し、H₂ が脱離することで触媒サイクルが成立していること、さらに H₂ と担持 Ni 種からの Ni–H 種の形成が可逆的に進行することが示唆された。H₂ 雰囲気下では Ni–H からの H₂ の脱離が抑制されるために、**2a** の収率が低下したと推測される。

Table 2-13. Effect of an atmosphere on the borylation of heptylbenzene (**1a**).^[a]

Reaction scheme: Heptylbenzene (**1a**, R = (CH₂)₄CH₃) reacts with Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), HBpin (4 eq.) in methylcyclohexane at 120 °C for 4 h to yield three products: **2a** (ortho-borylated), **2a'** (meta-borylated), and **2a''** (para-borylated).

Entry	Atmosphere	Conv. (%)		Yield (%)	
		1a	2a	2a'	2a''
1	Ar (1 atm)	91	79	5	2
2	H ₂ (1 atm)	41	37	2	1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), HBpin (0.8 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar or H₂ (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

2.3.7.5. ベンジル位・ホモベンジル位間での H-D 交換

Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin の存在下において、**1a-d₂**のみをメチルシクロヘキサン溶媒中、Ar (1 atm) 雰囲気下、120 °C で 15 min 加熱撹拌を行った。GC-MS スペクトルから計算した反応前後の **1a-d₂** の分子量分布を Figure 2-33 に示す。反応後の **1a-d₂** の平均分子量はほとんど変化しなかったが、分子量がより広い分布にもつように変化し、分子間での H-D 交換が進行していることが示唆された。反応終了後の **1a-d₂** を ¹H および ²H NMR によって分析したところ、ベンジル位の C(sp³)-D 結合とホモベンジル位の C(sp³)-H 結合の間で H-D 交換が進行していることが明らかとなった (Figure 2-34)。また、ホモベンジル位よりも離れた位置にある C(sp³)-H 結合にも D が導入されていることが確認された。以上の結果から、HBpin や H₂ が存在しない条件下においても、Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin によってベンジル位の C-H 結合の開裂が進行することが明らかとなった。本反応の想定反応機構の 1 つとして、ベンジル位の C(sp³)-H 結合が Ni(0)へ酸化的付加することによって C(sp³)-H 結合の開裂が進行し、Ni(II)-alkyl 種が生成することが考えられる (2.3.7.7. で詳述)。Ni(II)-alkyl 種を形成する均一系の Ni 錯体では、β-ヒドリド脱離と移動挿入によって、Ni(II)のアルキル鎖上での移動が起こることが知られており、本触媒においても同様の機構によってベンジル位・ホモベンジル位間での H-D 交換が進行したと考えられる。^[39] また、ホモベンジル位 C(sp³)-H 結合のホウ素化や、2.3.7.3. におけるホモベンジル位の D 化も同様の機構で進行したと推測される。

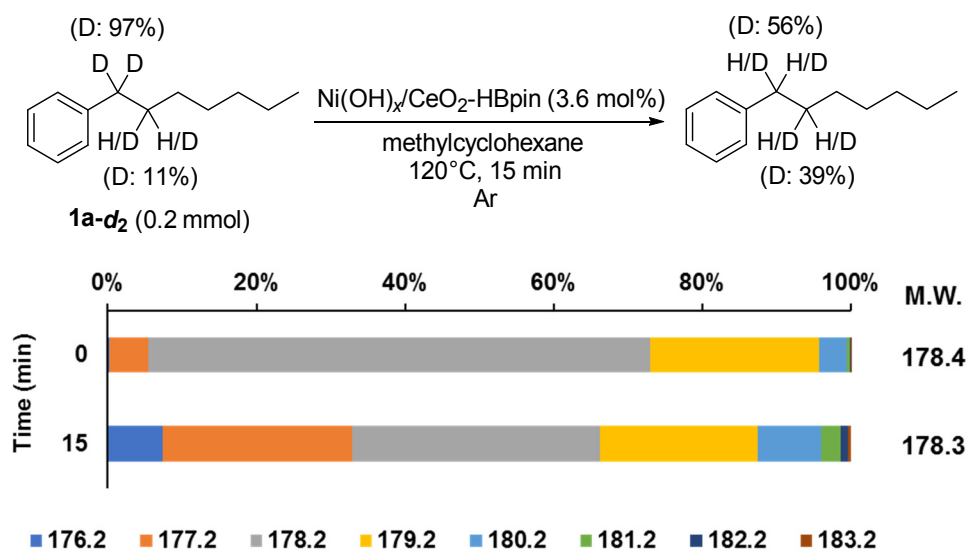


Figure 2-33. Change of molecular weight distribution of **1a-d₂** during the treatment in the presence of Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin. Reaction conditions: **1a-d₂** (0.2 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 15 min.

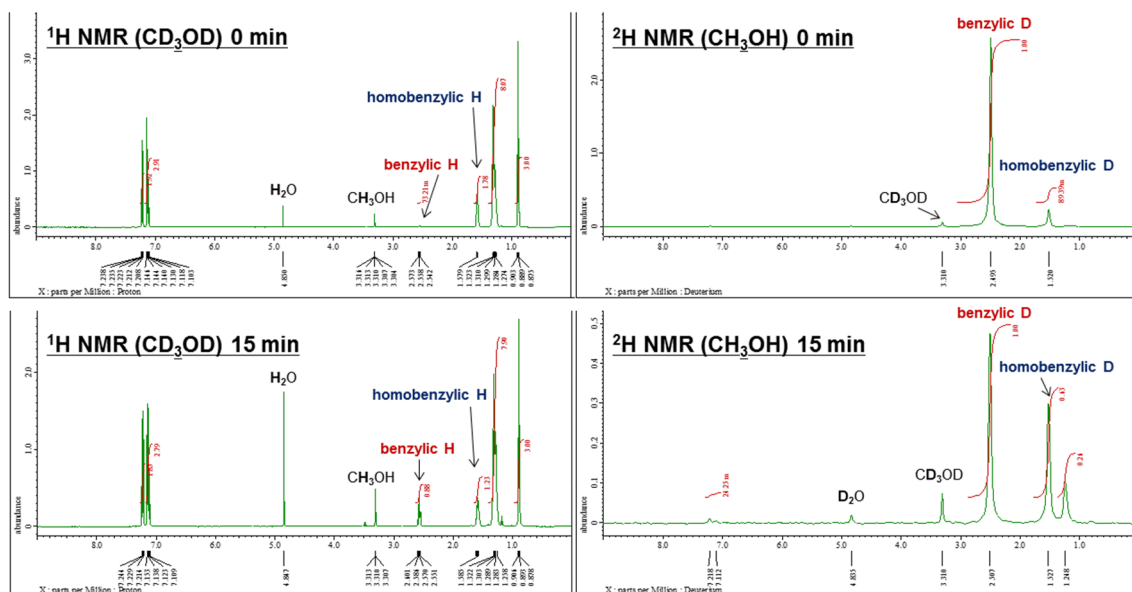


Figure 2-34. Changes of ¹H NMR spectra (500 MHz, CD₃OD) and ²H NMR spectra (77 MHz, CH₃OH) of **1a-d₂** during the treatment in the presence of Ni(OH)_x/CeO₂-HBpin. The reaction conditions were the same as those described in Figure 2-33.

2.3.7.6. ベンゼンを基質とする反応

蔦巣と茶谷ら^[21]や Mandal ら^[22]によって報告された Ni(cod)₂ 錯体を触媒前駆体とし、in situ で形成された担持されていない Ni ナノ粒子を真の活性種とする C–H ホウ素化反応では、芳香環の C(sp²)–H 結合のホウ素化が優先的に進行する一方で、本触媒はベンジル位の C(sp³)–H 結合のホウ素化反応が高選択的に進行した。この選択性について知見を得る目的で、C(sp³)–H 結合を有しないベンゼン (**1s**) を基質として反応を行った。トルエン (**1h**) のジホウ素化反応の最適条件と同じ条件で反応を行ったところ、C(sp²)–H 結合のホウ素化反応はほとんど進行せず、モノホウ素化体 (**2s''**) の収率はわずか 3%であった (Figure 2-35)。この結果から、本触媒は C(sp²)–H 結合のホウ素化反応に対する活性が低く、ベンジル位の C(sp³)–H 結合が存在しない条件下においてもアリールボロン酸エステルがほとんど得られないことが明らかとなった。上述した Mandal らによる報告では、Ni 前駆体と HBpin をホウ素化反応と類似の条件下で攪拌することによって粒径 3–4 nm の Ni ナノ粒子が形成され、これがフェニル基の C(sp²)–H 結合のホウ素化反応に対する活性種として働くことが明らかとなっている。一方で、Ni(OH)_x/CeO₂ を HBpin で処理した場合には、EXAFS スペクトルや EDS マッピングからより小さな Ni 還元種が CeO₂ 上に形成されていることが示唆されており (2.3.2.1. 参照)、このような Ni 種のサイズの違いが活性および選択性の違いに影響している可能性がある (2.3.7.7. で詳述)。

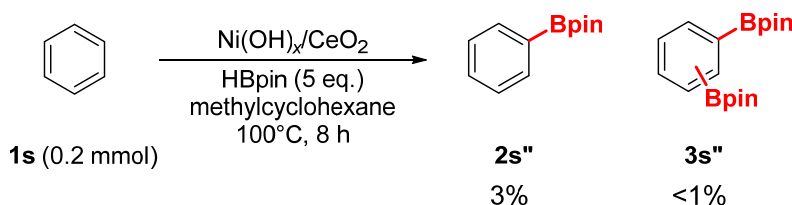


Figure 2-35. Borylation of benzene (**1s**). Reaction conditions: **1s** (0.2 mmol), HBpin (1.0 mmol), Ni(OH)_x/CeO₂ (Ni: 3.6 mol%), methylcyclohexane (1 mL), 100 °C, Ar (1 atm), 8 h.

2.3.7.7. 想定反応機構

以上の結果をもとに想定する本反応のメカニズムを Figure 2-36 に示す。最初に CeO₂ 担体上の Ni(II)水酸化物が HBpin によって in situ で還元され、Ni(0)を含む高分散な Ni 種が形成される。2.3.2.3. で述べたように、Ni(II)水酸化物と CeO₂ 担体との間の電子的な相互作用によって本ステップが促進されていると想定される。続いて、Ni(0)にベンジル位 C(sp³)–H 結合の酸化的付加が進行し、σ-benzyl Ni 種と Ni–H 種が生成する。また、均一系 Rh 錯体を用いた既報^[13]で主張されているような η³ の様式で Ni 種に配位し、π-benzyl Ni 種を形成することも考えられる。一般的に、アルキルベンゼンの C–H 結合活性化はベンジル位の C(sp³)–H 結合よりもフェニル基の C(sp²)–H 結合において進行しやすい。しかし、均一系 Rh 錯体を用いた既報においては、η³ の様式で Rh 種に配位する形態を

經由してベンジル位の $C(sp^3)-H$ 結合の活性化することで、ベンジル位の $C(sp^3)-H$ 結合のホウ素化反応がフェニル基の $C(sp^2)-H$ 結合のホウ素化反応に対して競争的に進行するようになることが計算化学によって明らかにされている。^[13b] π -benzyl Ni 種を經由する均一系 Ni 触媒を用いたベンジル位での結合形成反応も知られており、^[40] Ni(0)種を活性種とする本反応系においても同様の中間体を形成する可能性は十分に考えられる。さらに、本反応系においては活性種となる Ni 還元種のサイズが極めて小さいことが示唆されており、エッジやコーナー部分に存在する配位不飽和な Ni(0)種の割合が多いため π -benzyl Ni 種の形成が起こりやすいと想定される。ただし、比較的大きな粒径の Ni 種が形成されていると想定される Ni 担持量を増やした触媒を用いた場合 (Table 2-4) や、Ni(OH)_x/CeO₂-H₂ を用いた場合 (Table 2-5, entry 3) にも芳香環の $C(sp^2)-H$ 結合のホウ素化反応はほとんど進行しておらず、Ni 種の構造と選択性の関連性についてはさらなる検討が必要である。次に、HBpin の H-B 結合も同一の Ni 種の Ni(0) に酸化的付加し、Ni-Bpin 種と Ni-H 種が生成する。 σ -benzyl Ni 種もしくは π -benzyl Ni 種と Ni-Bpin 種から還元的脱離が進行することによって C-B 結合が形成され、目的生成物のベンジルボロン酸エステルが得られる。さらに、2つの Ni-H 種の還元的脱離によって H₂ が生成し、触媒活性種が再生する。ホモベンジル位の $C(sp^3)-H$ 結合における副反応については、2.3.7.5. で述べたように Ni-alkyl 種におけるベンジル位とホモベンジル位間での Ni の migration によるものと考えられる。

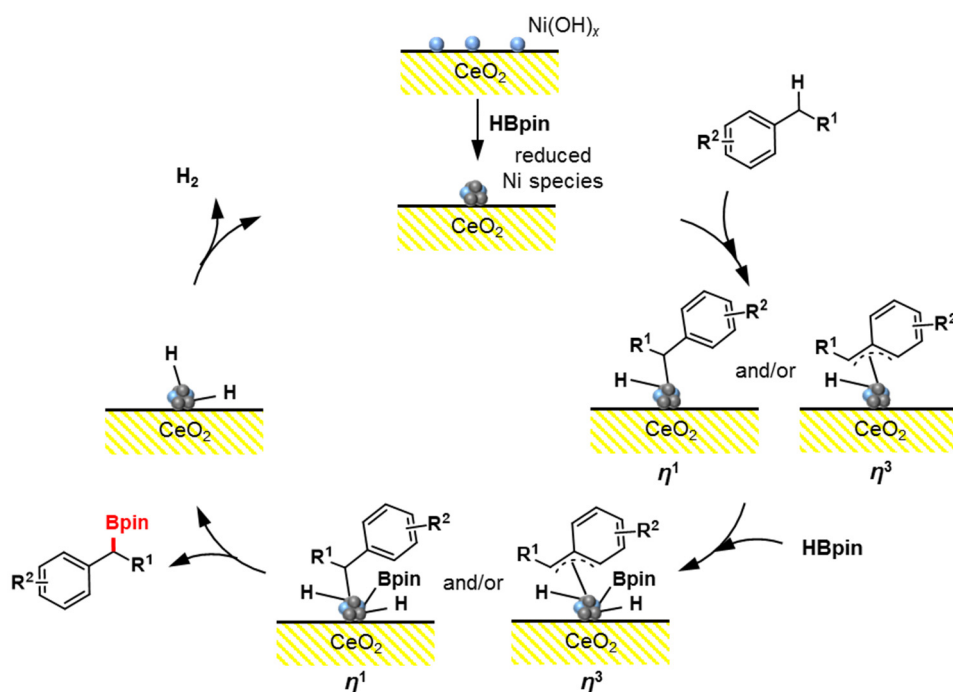


Figure 2-36. Proposed reaction mechanism of Ni(OH)_x/CeO₂-catalyzed borylation of benzylic $C(sp^3)-H$ bonds.

2.4. 結論

本章では、 CeO_2 上に析出沈殿法によって Ni 水酸化物を担持した触媒 ($\text{Ni}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$) が、ピナコールボラン (HBpin) をホウ素化剤とするアルキルアレーンのベンジル位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ ホウ素化反応に対して優れた活性と選択性を示すことを初めて見出した。本触媒を用いた反応は、アルキルアレーンを制限基質としてメチルシクロヘキサンなどの有機溶媒中で十分に進行した。第 2 級ベンジル位の C-H 結合のホウ素化反応に対しても十分な活性と選択性を示し、これまでに報告がほとんどない比較的長いアルキル鎖 ($n \geq 5$) を有するアルキルベンゼンやジフェニルメタン類に対しても適用可能であった。また、第 1 級ベンジル位の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合を有するメチルアレーンを基質とした場合には、ホウ素化反応が 2 回進行したジホウ素化体が主生成物として得られ、様々な官能基を有する基質に適用可能であった。本反応は担体上に担持された Ni 種による不均一系触媒作用によって進行していることが確認された。また、本反応は担体効果が顕著であり、 CeO_2 以外の酸化物などを担体とした場合には反応は進行しなかった。触媒のキャラクタリゼーションの結果から、 CeO_2 担体上の Ni 水酸化物が HBpin によって *in situ* で還元され高分散な Ni(0)種が形成することが明らかとなり、これがベンジル位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ ホウ素化反応に対する触媒活性種として働いていることが示唆された。 CeO_2 担体は反応条件下で HBpin による Ni 水酸化物の還元を促進するとともに、Ni 種を高分散に保持する役割を果たしており、この担体効果によって本反応に有効な触媒活性種が形成されていることが明らかとなった。種々の実験から、本触媒はベンジル位の $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合の開裂に優れた活性と選択性を有することが示された。今後の展開として、ベンジル位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合のホウ素化反応以外の変換反応への応用が考えられる。

2.5. 参考文献

- [1] D. G. Hall, *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [2] (a) D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024, (b) B. W. Glasspoole, M. S. Oderinde, B. D. Moore, A. Antoft-Finch, C. M. Crudden, *Synthesis* **2013**, *45*, 1759, (c) S. Sueki, Y. Kuninobu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1544.
- [3] (a) A. F. Nastase, N. W. Griggs, J. P. Anand, T. J. Fernandez, A. A. Harland, T. J. Trask, E. M. Jutkiewicz, J. R. Traynor, H. I. Mosberg, *ACS Chem. Neurosci.* **2018**, *9*, 1840, (b) M. Beesu, A. C. D. Salyer, K. L. Trautman, J. K. Hill, S. A. David, *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8082, (c) H. P. Kokatla, D. Sil, S. S. Malladi, R. Balakrishna, A. R. Hermanson, L. M. Fox, X. Wang, A. Dixit, S. A. David, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6871.
- [4] (a) H. C. Brown, N. G. Bhat, V. Spmayaji, *Organometallics* **1983**, *2*, 1311, (b) H. C. Brown, T. E. Cole, *Organometallics* **1983**, *2*, 1316, (c) H. C. Brown, M. Srebnik, T. E. Cole, *Organometallics* **1986**, *5*, 2300.
- [5] G. Kanai, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1993**, *22*, 845.
- [6] C. Wu, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 817.
- [7] (a) I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957, (b) C. M. Crudden, D. Edwards, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695, (c) J. Peng, J. H. Docherty, A. P. Dominey, S. P. Thomas, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4726.
- [8] (a) T. Ishiyama, M. Murata, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508, (b) W. K. Chow, O. Y. Yuen, P. Y. Choy, C. M. So, C. P. Lau, W. T. Wong, F. Y. Kwong, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 12518.
- [9] (a) T. Ishiyama, Z. Oohashi, T. Ahiko, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 780, (b) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2513, (c) A. Giroux, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 233, (d) A. Bej, D. Srimani, A. Sarkar, *Green Chem.* **2012**, *14*, 661.
- [10] (a) C. T. Yang, Z.-Q. Zhang, H. Tajuddin, C.-C. Wu, J. Liang, J.-H. Liu, Y. Fu, M. Czyzewska, P. G. Steel, T. B. Mardar, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 528, (b) A. S. Dudnik, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10693, (c) T. C. Atack, R. M. Lecker, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9521.
- [11] Z.-C. Cao, F. X.-Luo, W.-J. Shi, Z.-J. Shi, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1505.
- [12] W. D. Jones, F. J. Feher, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 91.
- [13] (a) S. Shimada, A. S. Batsnov, J. A. K. Howard, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2168, (b) W. H. Lam, K. C. Lam, Z. Lin, S. Shimada, R. N. Perutz, T. B. Marder, *Dalton Trans.* **2004**, 1556.
- [14] T. Ishiyama, K. Ishida, J. Takagi, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 1082.
- [15] C. R. K. Jayasundara, D. Sabasovs, R. J. Staples, J. Oppenheimer, M. R. Smith, III, R. E.

- Maleczka, Jr., *Organometallics* **2018**, *37*, 1567.
- [16] K. Manna, P. Ji, Z. Lin, F. X. Greene, A. Urban, N. C. Thacker, W. Lin, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12610.
- [17] (a) S. H. Cho, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8157, (b) S. H. Cho, J. F. Hartwig, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 694.
- [18] M. A. Larsen, C. V. Wilson, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8633.
- [19] W. N. Palmer, J. V. Obligacion, I. Pappas, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 766.
- [20] W. N. Palmer, C. Zarate, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2589.
- [21] T. Furukawa, M. Tobisu, N. Chatani, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6508.
- [22] A. Das, P. K. Hota, S. K. Mandal, *Organometallics* **2019**, *38*, 3286.
- [23] (a) K. Shimizu, K. Kon, W. Onodera, H. Yamazaki, J. N. Kondo, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 112, (b) C. Jiang, Z. Shang, X. Liang, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4814, (c) Ö. Metin, V. Mazumder, S. Özkar, S. Sun, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1468, (d) F. Alonso, P. Riente, M. Yus, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 379, (e) L. Wu, J. Ling, Z.-Q. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1452.
- [24] (a) A. S. Peinetti, M. Mizrahi, F. G. Requejo, D. Buceta, M. A. López-Quintela, G. A. González, F. Battaglini, *J. Colloid Interface Sci.* **2018**, *516*, 371, (b) A. Kumar, S. Kang, C. Larriba-Andaluz, H. Ouyang, C. J. Hogan, R. M. Sankaran, *Nanotechnology* **2014**, *25*, 385601, (c) Z. Mao, P. G. Lustemberg, J. R. Rumpitz, M. V. Ganduglia-Pirovano, C. T. Campbell, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5101.
- [25] J. W. Cable, Y. Tsunoda, *J. Magn. Magn. Mater.* **1995**, *140–144*, 93.
- [26] T. Enoki, I. Tsujikawa, *J. Phys. Soc. Jpn.* **1975**, *39*, 317.
- [27] K. Shimizu, K. Kon, W. Onodera, H. Yamazaki, J. N. Kondo, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 112.
- [28] T. Kurita, K. Hattori, S. Seki, T. Mizumoto, F. Aoki, Y. Yamada, K. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 664.
- [29] (a) J. T. Scanlon, D. E. Willis, *J. Chromatographic Sci.* **1985**, *23*, 333, (b) T. Holm, *J. Chromatography A* **1999**, *842*, 221.
- [30] D. Imao, B. W. Glasspoole, V. S. Laberge, C. M. Crudden, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5024.
- [31] S. H. Cho, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8157.
- [32] S. Bagherzadeh, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10898.
- [33] M. Akri, S. Zhao, X. Li, K. Zang, A. F. Lee, M. A. Isaacs, W. Xi, Y. Gangarajula, J. Luo, Y. Ren, Y.-T. Cui, L. Li, Y. Su, X. Pan, W. Wen, Y. Pan, K. Wilson, L. Li, B. Qiao, H. Ishii, Y.-F. Liao, A. Wang, X. Wang, T. Zhang, *Nat. Commun.* **2010**, *10*, 5181.
- [34] (a) A. Trovarelli, *Catal. Rev.* **1996**, *38*, 439, (b) S. Bernal, J. J. Calvino, M. A. Cauqui, J. M. Gatica, C. Larese, J. A. Pérez Omil, J. M. Pintado, *Catal. Today* **1999**, *50*, 175.
- [35] (a) L. P. Matte, A. S. Kilian, L. Luza, M. C. M. Alves, J. Morais, D. L. Baptista, J. Dupont,

- F. Bernardi, *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 26459, (b) J. Carrasco, D. L. Durán, Z. Liu, T. Duchoň, J. Evans, S. D. Senanayake, E. J. Crumlin, V. Matolín, J.A. Rodríguez, M. V. Ganduglia-Pirovano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3917, (c) P. G. Lustemberg, P. J. Ramírez, Z. Liu, R. A. Gutiérrez, D. G. Grinter, J. Carrasco, S. D. Senanayake, J. A. Rodriguez, M. V. Ganduglia-Pirovano, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8184, (d) Z. Liu, D. C. Grinter, P. G. Lustemberg, T.-D. Nguyen-Phan, Y. Zhou, S. Luo, I. Waluyo, E. J. Crumlin, D. J. Stacchiola, J. Zhou, J. Carrasco, H. F. Busnengo, M. V. Ganduglia-Pirovano, S. D. Senanayake, J. A. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7455, (e) P. G. Lustemberg, R. M. Palomino, R. A. Gutierrez, D. C. Grinter, J. A. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7681.
- [36] M. Mogensen, N. M. Sammes, G. A. Tompsett, *Solid State Ion.* **2000**, *129*, 63.
- [37] Z. Chen, F.-X. Cao, W. Gao, Q.-C. Dong, Y.-Q. Qu, *Rare Met.* **2020**, *39*, 806.
- [38] X. Du, D. Zhang, L. Shi, R. Gao, J. Zhang, *J. Phys. Chem. C* **2012**, *116*, 10009.
- [39] (a) F. Juliá-Hernández, T. Moragas, J. Cornella, R. Martin, *Nature* **2017**, *545*, 84, (b) J. He, P. Song, X. Xu, S. Zhu, Y. Wang, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3253.
- [40] I. M. Yonova, A. G. Johnson, C. A. Osborne, C. E. Moore, N. S. Morrisette, E. R. Jarvo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2422.

第 3 章

担持 Cu 触媒による ビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応

3.1. 緒言

ビニルボロン酸エステルはビニル位に $C(sp^2)$ -B 結合を有し、ビニル位における様々な $C(sp^2)$ -X (X = C, ヘテロ原子) 結合形成に利用可能である。^[1] 例えば、天然物であるパリトキシンの合成において、2つのビニル基を結合し共役ジエンを形成するステップでビニルボロン酸エステルが使用されている。^[2] さらに、1つの sp^2 炭素に2つのボロン酸エステルが結合した化合物は、種々の生物活性や光学特性などを示す化合物が多く知られている多置換アルケンの合成における中間体として有用である。^[3] 例えば、鈴木-宮浦カップリング反応を逐次的に行うことによって、抗がん剤である(Z)-タモキシフェンの合成が実現されている (Figure 3-1)。^[3a] また、 $C(sp^2)$ -B 結合の変換のみならず、ビニル基の種々の変換反応によって、ホウ素官能基を有する化合物の合成における前駆体として利用することも可能である。^[4] 例えば、Diels-Alder 反応や 1,3-双極子付加環化反応によって、ボロン酸エステル部位を有する環状化合物の合成に用いられている。^[5] そのほか、ビニルボロン酸エステルそのものが薬効を有する例も報告されている。^[6]

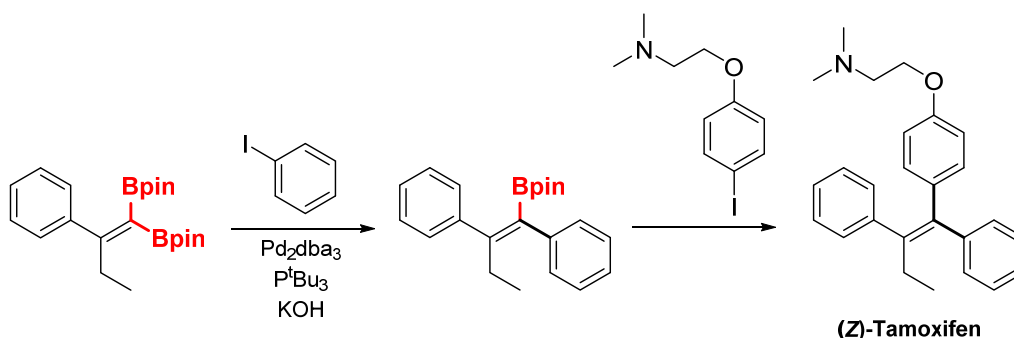


Figure 3-1. One-pot synthesis of (Z)-tamoxifen from the 1,1-diboryl-1-alkene.^[3a]

ビニルボロン酸エステルの合成法のうち、最も良く知られているのはアルキンのヒドロホウ素化反応である。Brown らによってカテコールボランをホウ素化剤とする反応が初めて報告されて以降、^[7] 様々な金属触媒を用いた反応や金属フリーな反応が報告されてきた。^[4a,8] その他に、1-ボリルアルキンの水素化、^[9] 1,1-ビスボロン酸エステルとアルデヒドのボロン-ウィッティヒ反応、^[10] アルケニルハライドもしくはアルケニルトリフラートとジボロンのクロスカップリング反応、^[11] アルケンとビニルボロン酸エステルのクロスメタセシス反応、^[12] アルケンとクロロボランのボリルヘック反応、^[13] アルケニル金属試薬のトランスメタル化、^[14] アルキンのカルボホウ素化、^[15] ケトンのジホウ素化とヒドロキシボロン酸の脱離による手法^[16]などが知られている。また、1つの sp^2 炭素に2つのボロン酸エステルが結合した化合物の合成法としては、カルボニル化合物とトリボリルメチルリチウムの反応^[17]や 1,1-ジブromo-1-リチオアルケンとジボロンの反応^[18]が知られており、近年ではアルキンを出発物質とする触媒反応も報告されている。^[19]

ビニル基の $C(sp^2)-H$ 結合を直接 $C(sp^2)-B$ 結合へと変換する脱水素ホウ素化反応は、アルキンのヒドロホウ素化反応に次いで原子効率の高いビニルボロン酸エステルの合成法である。基質として入手容易なアルケンをそのまま用いることが可能であり、アルキンのヒドロホウ素化反応では合成することができない多置換ビニルボロン酸エステルの合成にも適用可能といった利点を有する。また、脱水素ホウ素化反応を2回行うことによって、1つの sp^2 炭素に2つのボロン酸エステルが結合した化合物の合成も可能である。古くから、様々な均一系錯体触媒を用いたアルケンのヒドロホウ素化反応の報告において、副反応として脱水素ホウ素化反応が進行することが知られていた。^[20] 鈴木-宮浦カップリング反応をはじめとする種々の結合形成反応の進展に伴い、ビニルボロン酸エステルの合成化学における有用性が高まったため、脱水素ホウ素化反応を主反応とする触媒反応系の開発が行われるようになった。1992年に Brown と Lloyd-Jones によって均一系 Rh 錯体を触媒、オキサザボロリジンを経由するホウ素化剤とするビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応が報告された (Figure 3-2, a)。^[21] 本反応系ではヒドロホウ素化反応は全く進行せず、脱水素ホウ素化反応に対する高い選択性が実現している。しかし、基質のビニルアレーンは反応に伴って生じる H_2 アクセプターとしても働く。そのため、過剰量のビニルアレーンの添加を必要とし、ビニルアレーンを基準とした収率は理論上最高で 50%にとどまる。また、1999年に増田らは均一系 Rh 錯体を触媒、ピナコールボラン (HBpin) をホウ素化剤とするビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応を報告しているが、同様にビニルアレーンが H_2 アクセプターとして消費される (Figure 3-2, b)。^[22] そのほかにも、類似の Rh 錯体や Ru 錯体を触媒とし、脱水素ホウ素化反応がヒドロホウ素化反応に対して優先的に進行する反応系が報告されている。^[23] 2015年に三浦と村上らは、均一系ロジウム錯体を触媒、HBpin をホウ素化剤とする脂肪族アルケンの脱水素ホウ素化反応を報告した (Figure 3-2, c)。^[24] 本反応系では量論量のノルボルネンを H_2 アクセプターとして添加することによって、ノルボルネンが脂肪族アルケンよりも優れた水素アクセプターとして働き、脂肪族アルケンの水素化が抑制されてビニルボロン酸エステルが高い収率で得られる。また、2016年には Ge らによって、同様にノルボルネンを H_2 アクセプターとする均一系 Fe 錯体によるビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応が報告されている (Figure 3-2, d)。^[25] さらに、2019年には Wu らによって均一系 Zr 錯体を触媒、HBpin をホウ素化剤とするビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応が報告された (Figure 3-2, e)。^[26] 本反応系では、反応温度 $25^\circ C$ の穏和な条件下で H_2 がガスとして放出され、 H_2 アクセプターの添加を必要としない反応系が実現している。

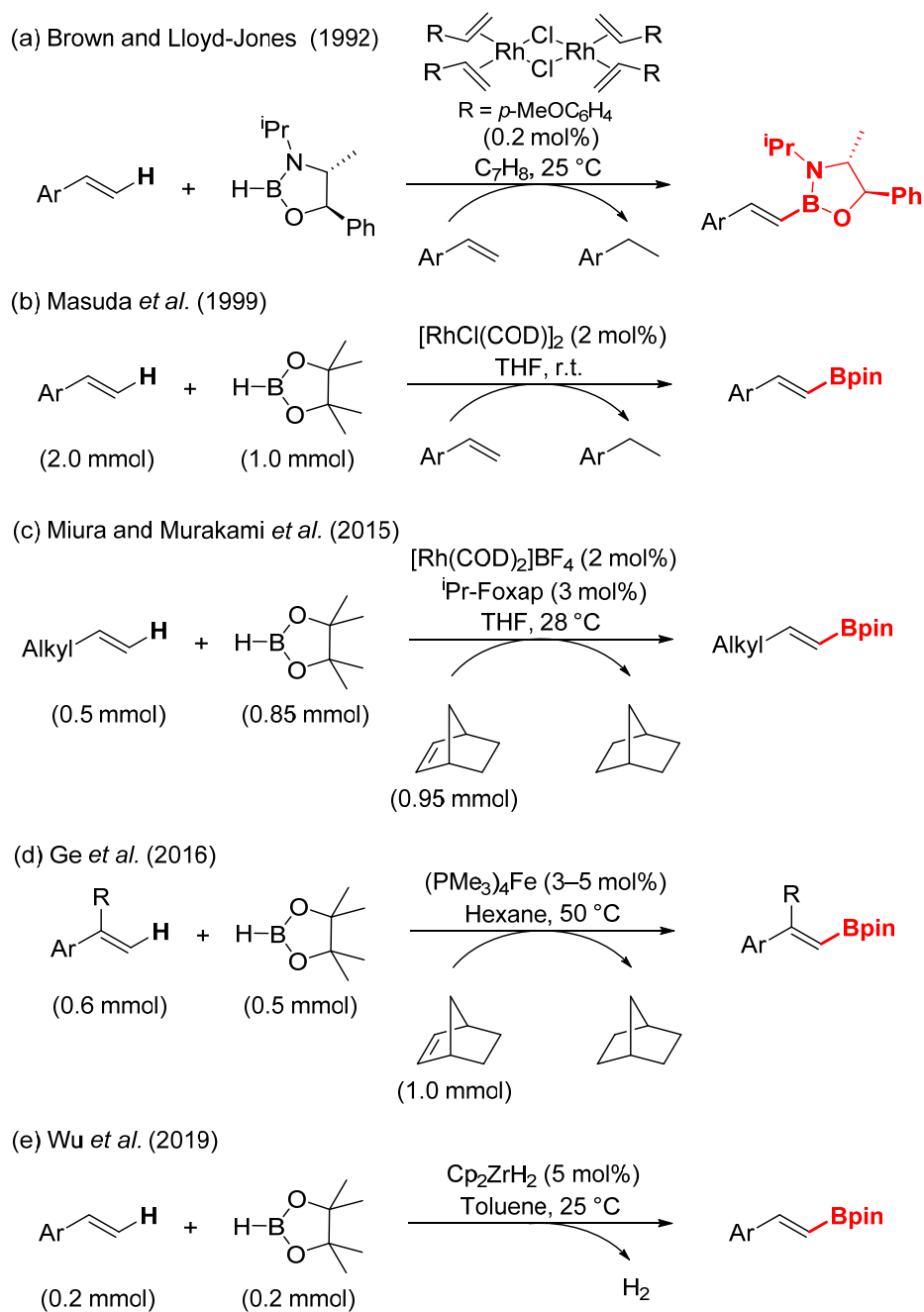
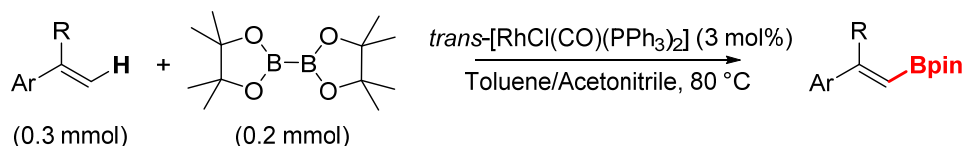


Figure 3-2. Previously reported dehydrogenative borylation of alkenes using a hydroborane as a borylation reagent.^[21,22, 24–26]

ホウ素化剤としてビス(ピナコラート)ジボロン (B_2pin_2) を使用する触媒反応系も報告されている。2008年に Marder と Lin らによってビニルアレーンに適用可能な均一系 Rh 錯体を触媒とする反応 (Figure 3-3, a),^[27] 2010年に Jamison らによって環状アルケンに適用可能な均一系 Rh 錯体を触媒とする反応 (Figure 3-3, b)^[28]が報告された。また、均一系 Ir 錯体触媒を用いた反応系も開発されている。2009年に Szabó らは溶媒量のシクロアルケンを経験とする反応 (Figure 3-3, c),^[29] 2013年に石山と伊藤らはカルボン酸エステルを配向基として有するシクロアルケンを経験とする反応 (Figure 3-3, d)^[30]をそれぞれ報告した。幅広い基質に適用可能な系としては、2011年に岩澤らによってピンサー型配位子をもつ均一系 Pd 錯体を触媒とする反応が報告された (Figure 3-3, e)^[31] この報告ではアニオン性の三座配位子を用いており、H-[Pd]-Bpin 種や H-[Pd]-H 種が生成しないためアルケンのヒドロホウ素化反応や水素化反応といった副反応が進行せず、非常に高い効率でビニルボロン酸エステルを得ることが可能である。さらに、 B_2pin_2 当量を増やすことによって、脱水素ホウ素化反応が 2 回進行し、ホウ素官能基を 2 つ有するジボリルアルケンが得られている。ビニルアレーンを基質とした場合には 1,1-ジボリルアルケン、脂肪族アルケンを経験とした場合には 1,2-ジボリルアルケンが主生成物として得られる。この報告はアルケンの脱水素ホウ素化反応によって高選択的にジボリルアルケンを経験した初めての例である。また、2017年に Huang らはピンサー型配位子をもつ均一系 Co 錯体によって同様の脱水素ホウ素化反応および脱水素ジホウ素化反応が進行することを報告した (Figure 3-3, f)^[32] 一方、2017年に Mankad らは、*N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を有する均一系 Cu 錯体を用いたビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応を経験した (Figure 3-3, g)^[33] この反応においては量論量のケトンの添加を必要とし、ケトンが HBpin をトラップするアクセプター分子として機能することで副反応が抑制される。しかし、上記のピンサー型配位子をもつパラジウム触媒やコバルト触媒の報告に比べると収率は低く、脱水素ジホウ素化反応については検討されていない。

(a) Lin and Marder *et al.* (2008)



(b) Jamison *et al.* (2010)

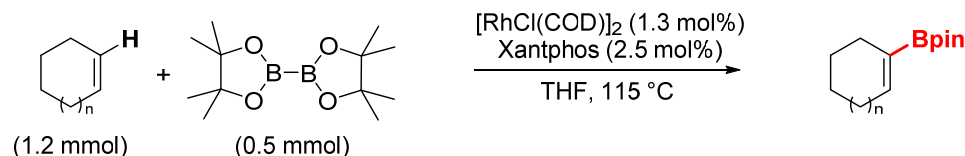
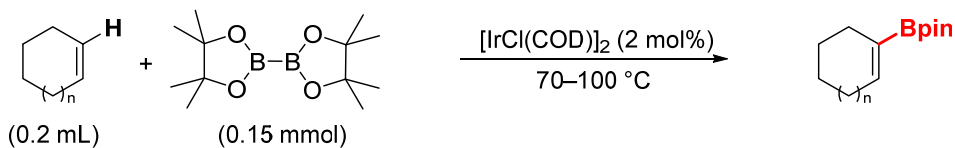
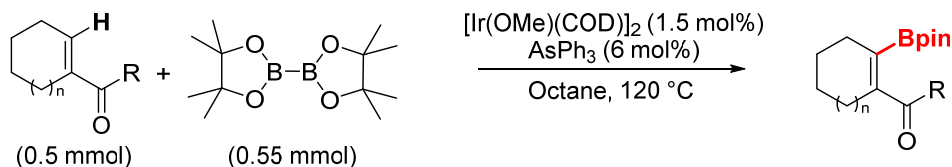


Figure 3-3. Previously reported dehydrogenative borylation of alkenes using B_2pin_2 as the borylation reagent.

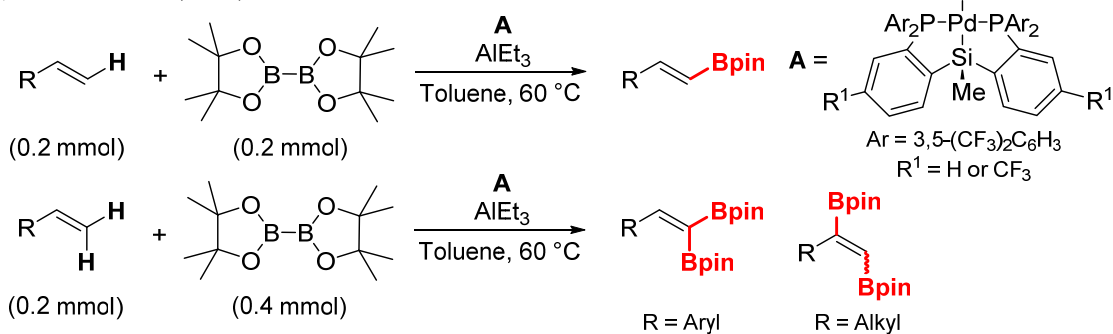
(c) Szabó *et al.* (2009)



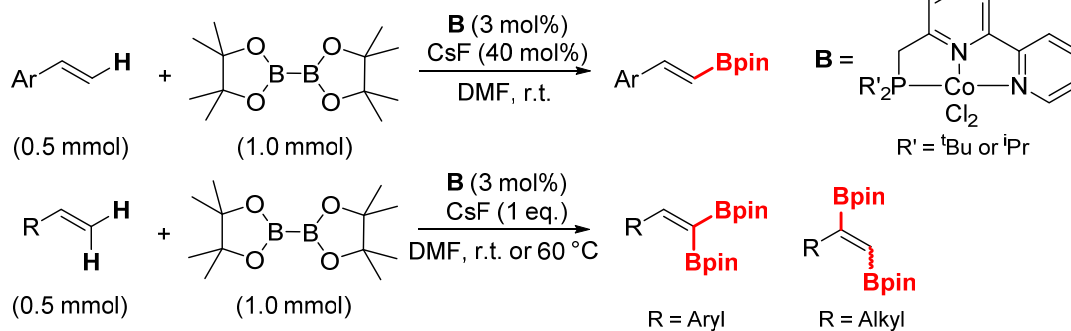
(d) Ishiyama and Ito *et al.* (2013)



(e) Iwasawa *et al.* (2011)



(f) Huang *et al.* (2017)



(g) Mankad *et al.* (2017)

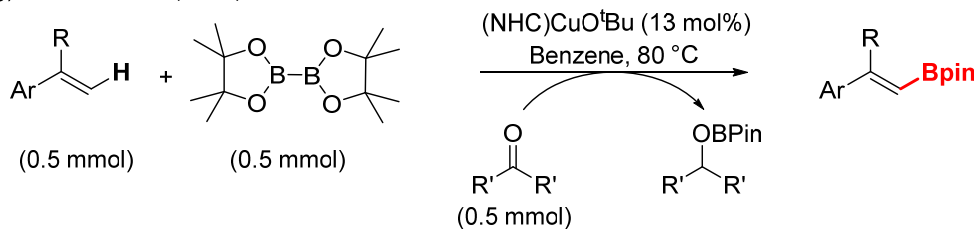


Figure 3-3. (Continued)

固体触媒を用いた脱水素ホウ素化反応についてこれまでに知られていない。本研究では、 CeO_2 や Al_2O_3 などの酸化物担体上に析出沈殿法によって Cu 水酸化物を担持した触媒 ($\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{support}$) が、ビス(ピナコラート)ジボロン (B_2pin_2) をホウ素化剤とするビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応に対して活性を示すことを初めて見出した (Figure 3-4)。均一系 Cu 触媒を用いた報告^[33]と同様に、適切なケトンを追加して反応を行うことによってケトンが HBpin アクセプターとして機能し、ビニルボロン酸エステルの収率が向上した。様々なキャラクタリゼーションの結果、担体上の $\text{Cu}(\text{II})$ 水酸化物が B_2pin_2 によって *in situ* で還元され、高分散な $\text{Cu}(\text{I})$ 種が形成されることが明らかとなり、これが触媒活性種として働いていることが示唆された。また、触媒量や B_2pin_2 当量を増やすことによって脱水素ホウ素化反応が逐次的に進行し、1つの sp^2 炭素に2つのボロン酸エステルが結合した化合物を選択的に得ることも可能であった。

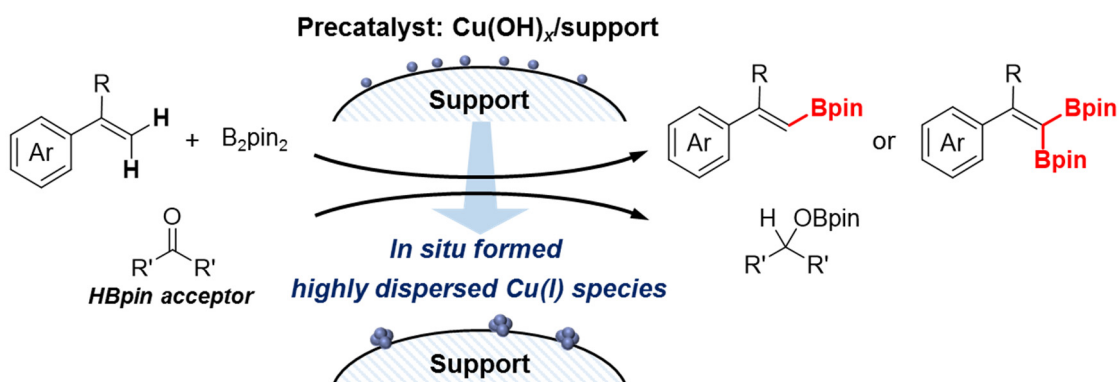


Figure 3-4. This work: $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{support}$ -catalyzed dehydrogenative borylation of vinylarenes.

3.2. 実験

3.2.1. 分析装置および試薬

GC

GC-2014 (島津製作所) を用いた。検出器は FID、キャリアガスは N₂、キャピラリーカラムは InertCap5 (0.25 mm × 30 m, ジーエルサイエンス) および Stabilwax (0.25 mm × 30 m, Restek) を使用した。インジェクション温度は 280 °C、検出器温度は 280 °C とした。ピーク面積の計算にはクロマトパック C-R8A (島津製作所) を用いた。

GC-MS

GCMS-QP2010 (島津製作所) を用いた。イオン化電圧は 70eV とし、キャリアガスは He、キャピラリーカラムは InertCap5 (0.25 mm × 30 m, ジーエルサイエンス) を使用した。

HR-MS

JMS-T100CS (日本電子) を用いた。レセルピン ($[M+H]^+$: m/z 609.2807) を内標準物質とした。

NMR

JNM-ECA 500 (日本電子) を用いた。¹H NMR、¹³C NMR、¹¹B NMR および ¹⁹F NMR はそれぞれ 500 MHz、125 MHz、160 MHz、470 MHz で測定を行った。¹H NMR では TMS を内標準物質 ($\delta = 0$ ppm) とした。¹³C NMR では溶媒ピークを内標準物質 (CDCl₃ を溶媒とした場合、 $\delta = 77.16$ ppm) とした。¹¹B NMR では BF₃-Et₂O を外標準物質 ($\delta = 0$ ppm) とした。¹⁹F NMR では CF₃COOH を外標準物質 ($\delta = -75.39$ ppm) とした。

ICP-AES

ICP-8100 (島津製作所) を用いた。触媒の Cu 担持量および、反応後溶液への Cu 溶出量の測定を行った。

STEM

HAADF 像撮影および EDS マッピングは東京大学微細構造解析プラットフォームの JEM-ARM200F (日本電子) を用いた。触媒粉末をエタノールに分散させた溶液を、Mo 製のマイクログリッド上に滴下し、真空乾燥させたものを測定サンプルとした。

XAFS

CeO₂ 担持 Cu 触媒の XANES スペクトルおよび EXAFS スペクトル、Al₂O₃ 担持 Cu 触媒の XANES スペクトルは、あいちシンクロトロン光センターの BL5S1 ビームラインで行った Cu K 端 XAFS 測定で得られたデータを使用した。Si (111) 結晶モノクロメータ

ーを用い、CeO₂ 担持 Cu 触媒は蛍光法、Al₂O₃ 担持 Cu 触媒は透過法で測定を行った。Al₂O₃ 担持 Cu 触媒の EXAFS スペクトルは SPring-8 の BL14B2 ビームラインで行った Cu K 端 XAFS 測定で得られたデータを使用した。Si (311) 結晶モノクロメーターを用い、透過法で測定を行った。触媒粉末をグローブボックス中でそれぞれ適量の窒化ホウ素と混合してペレットとし、アルミラミネートフィルムで密封して持ち出し、大気に触れさせることなく測定を行った。X-ray absorption near-edge structure (XANES) および extended X-ray absorption fine structure (EXAFS) データは Athena および Artemis (Demeter, ver. 0.9.025; Bruce Ravel) を用いて解析した。Linear combination fitting (LCF) は標準試料の Cu-foil、Cu₂O、Cu(OH)₂ の測定データを用い、Athena を使用して行った。*k*³-weighed EXAFS スペクトルは 3–12.5 Å⁻¹ の範囲でフーリエ変換を行った。Cu-foil、Cu₂O、Cu(OH)₂ を標準サンプルとした。IFEFFIT (Athena and Artemis) プログラムをデータ解析、処理、モデリングに用いた。FEFF6 を Feff.inp ファイルの作成に用いた。^[34]

FT-IR

FT/IR-4100 (日本分光) を用いた。KBr 錠剤法で測定した。

BET 比表面積

ASAP 2010 (micromeritics) を用いた。測定前に 150 °C、3 h の前処理を行った。窒素吸着等温線から BET 比表面積を算出した。

試薬

触媒の担体には、CeO₂ (BET: 50 m²g⁻¹ after calcination at 550 °C for 3h, Cat. No. 544841-25G, Aldrich)、Al₂O₃ (BET: 160 m²g⁻¹ after calcination at 550 °C for 3h, Cat. No. KHS-24, 住友化学)、TiO₂ (BET: 316 m²g⁻¹, Cat. No. ST-01, 石原産業)、ZrO₂ (BET: 9 m²g⁻¹, Cat. No. 37022, ナカライテスク) を用いた。

反応基質、溶媒、金属試薬等は、東京化成工業、関東化学、和光純薬工業、Aldrich、Combi-Blocks から購入したものをを用いた。用いた反応基質を Figure 3-5 に示す。ただし、反応基質 **1g**、**1k**、**1l** は対応するアルデヒドの Wittig 反応によって合成した (3.2.4. で後述)。

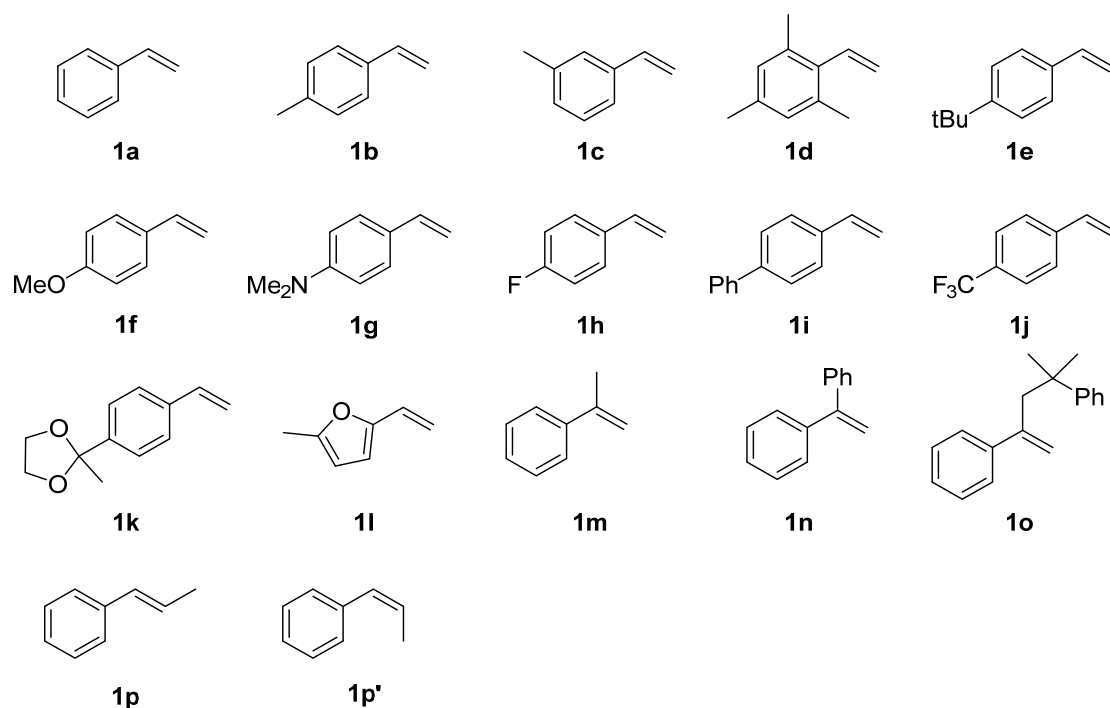


Figure 3-5. Substrates used in this chapter.

3.2.2. 触媒調製

担持 Cu 水酸化物触媒 ($\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{support}$) の調製

$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ は以下の手順に従って析出沈殿法によって調製した。まず、 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.085 g, 0.5 mmol)、純水 60 mL およびマグネチックスターラーバーを 100 mL のビーカーに加え、室温で攪拌して溶解させた。続いて、あらかじめ空气中で 550 °C、3 h 焼成した CeO_2 (2.0 g) を加え、15 min 十分に攪拌した。これに NaOH aq. (1 M) を加えて pH を 12.0 に調整し、室温で 24 h 攪拌した。攪拌後、桐山ロートを用いて吸引濾過を行い、得られた固体を純水 3 L で洗浄した後、室温で吸引乾燥し、黄緑色粉末を得た (収量 2.0 g、Cu 担持量 1.5 wt%)。調製した触媒は水分を除くために 150 °C で 15 min 真空乾燥し、グローブボックス内で保存した。 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ 、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{TiO}_2$ 、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{ZrO}_2$ も同様の手順によって調製した。

含浸法による担持 Cu 触媒 ($\text{CuCl}_2/\text{CeO}_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{CeO}_2$) の調製

$\text{CuCl}_2/\text{CeO}_2$ および $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{CeO}_2$ は以下の手順に従って含浸法によって調製した。^[35] $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0.021 g, 0.125 mmol) もしくは $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.025 g, 0.125 mmol)、アセトン 25 mL およびマグネチックスターラーバーを 50 mL のビーカーに加え、室温で攪拌して溶解させた。続いて、あらかじめ空气中で 550 °C、3 h 焼成した CeO_2 (0.5 g) を加え、3 h 十分に攪拌した。エバポレーターを用いてゆっくりと溶媒を留去した後、真空ポンプを用いて一晩乾燥し、黄緑色粉末を得た (収量 0.5 g)。

3.2.3. 触媒の前処理

B₂pin₂による前処理

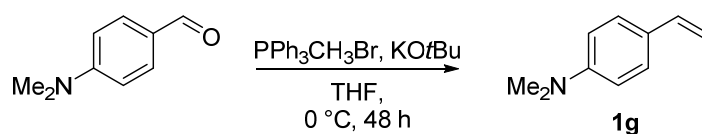
グローブボックス中において、20 mL 試験管に Cu(OH)_x/CeO₂ (120 mg)、B₂pin₂ (1.0 mmol)、*p*-キシレン (2 mL)、マグネチックスターラーバーを加え、120 °C で 10 min 加熱攪拌した。試験管を室温まで冷却した後、グローブボックス内で吸引濾過を行った。得られた固体をトルエン約 50 mL で洗浄し、吸引乾燥して黒色粉末を得た。以下では、この粉末を Cu(OH)_x/CeO₂-B₂pin₂ と表記する。Cu(OH)_x/Al₂O₃ についても同様の手順で処理を行い、Cu(OH)_x/Al₂O₃-B₂pin₂ (灰色粉末) を得た。

H₂による前処理

シュレンク管に Cu(OH)_x/CeO₂ を加え、H₂ ガスを詰めたバルーンを装着し、オイルバスを用いて 200 °C で 1 h 加熱した。続いて 150 °C で 15 min 真空乾燥処理を行い、グローブボックス中で黒色粉末を回収した。以下では、この粉末を Cu(OH)_x/CeO₂-H₂ と表記する。

3.2.4. 基質合成

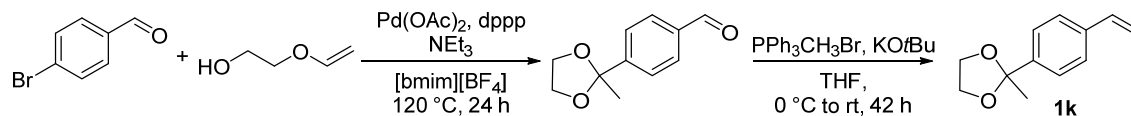
4-ジメチルアミノスチレン (**1g**) の合成



既報^[36]を参考にして、以下の手順によって合成した。グローブボックス内で、100 mL シュレンク管に PPh₃CH₃Br (24 mmol)、THF (30 mL)、マグネチックスターラーバーを加えてセプタムで封をした。シュレンク管を外に取り出し、攪拌しながら 0 °C に冷却した。これに、KO^tBu (20 mmol) を THF (10 mL) に溶かした溶液をシリンジで滴下し、30 min 間攪拌した。続いて、4-ジメチルアミノベンゾフェノン (13.4 mmol) を THF (6 mL) に溶かした溶液をシリンジで滴下し、48 h 攪拌した。H₂O (5 mL) を加えてクエンチした後、濾過によって不溶物を取り除いた。濾液をジエチルエーテルで抽出、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。エバポレーターを用いて溶媒を留去し、クーゲル蒸留によって目的生成物 **1g** (1.36 g, 69% yield) を得た。

4-(dimethylamino)styrene (1g**)** (CAS number: 2039-80-7): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 17.5, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H). ¹³C {¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 150.4, 136.7, 127.3, 126.3, 112.5, 109.5, 40.6.

2-(4-エテニルフェニル)-2-メチル-1,3-ジオキサラン (**1k**) の合成

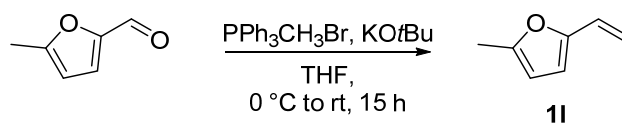


既報^[36, 37]を参考にして、以下の手順によって合成した。100 mL 試験管に $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.24 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (dppp , 0.48 mmol)、4-ブロモベンズアルデヒド (8.0 mmol)、テトラフルオロボウ酸 1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム ($[\text{bmim}][\text{BF}_4]$, 4 mL)、マグネチックスターラーバーを加え攪拌した。これに、エチレングリコールモノビニルエーテル (16 mmol) を $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ (2 mL) に溶かした溶液、トリエチルアミン (12 mmol) を $[\text{bmim}][\text{BF}_4]$ (2 mL) に溶かした溶液を続けて加え、 $120\text{ }^\circ\text{C}$ で 24 h 攪拌した。反応後の溶液にジクロロメタンを加えて抽出し、純水で洗浄、 Na_2SO_4 で乾燥した。エバポレーターを用いて溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/ethyl acetate = 5:1, $R_f = 0.36$) によって中間体 4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-benzaldehyde (461 mg, 30% yield) を得た。

次に、グローブボックス内で、100 mL シュレンク管に $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (3.2 mmol)、THF (1 mL)、マグネチックスターラーバーを加えてセプタムで封をした。シュレンク管を外に取り出し、攪拌しながら $0\text{ }^\circ\text{C}$ に冷却した。これに、 KOtBu (3.2 mmol) を THF (2 mL) に溶かした溶液をシリンジで滴下し、10 min 攪拌した。続いて、4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-benzaldehyde (2.1 mmol) を THF (2 mL) に溶かした溶液をシリンジで滴下し、室温まで加温して 42 h 攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加えてクエンチした後、濾過によって不溶物を取り除いた。濾液をジエチルエーテルで抽出、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。エバポレーターを用いて溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/ethyl acetate = 30:1, $R_f = 0.27$) によって目的生成物 **1k** (330.8 mg, 84% yield) を得た。

2-(4-ethenylphenyl)-2-methyl-1,3-dioxolane (1k) (CAS number: 2021203-67-6): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.46–7.37 (m, 4H), 6.72 (dd, $J = 17.5, 10.9$ Hz, 1H), 5.75 (dd, $J = 17.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 10.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.07–4.00 (m, 2H), 3.74–3.81 (m, 2H), 1.65 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 143.0, 137.3, 136.6, 126.2, 125.7, 114.2, 108.9, 64.6, 27.7.

2-エテニル-5-メチルフラン (**1l**) の合成

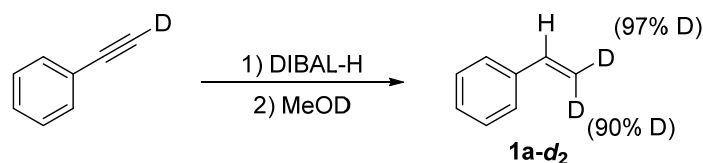


既報^[36]を参考にして、以下の手順によって合成した。グローブボックス内で、100 mL シュレンク管に $\text{PPh}_3\text{CH}_3\text{Br}$ (27 mmol)、THF (20 mL)、マグネチックスターラーバーを加え

でセプタムで封をした。シュレンク管を外に取り出し、攪拌しながら 0 °C に冷却した。これに、KO^tBu (27 mmol) を THF (15 mL) に溶かした溶液をシリンジで滴下し、10 min 攪拌した。続いて、5-メチル-2-フルアルデヒド (18.2 mmol) を THF (6 mL) に溶かした溶液をシリンジで滴下し、室温まで加温して 15 h 攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加えてクエンチした後、濾過によって不溶物を取り除いた。濾液をジエチルエーテルで抽出、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。エバポレーターを用いて溶媒を留去し、クーゲル蒸留によって目的生成物 **11** (161.1 mg, 8% yield) を得た。

2-ethenyl-5-methylfuran (11) (CAS number: 10504-13-9): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.43 (dd, *J* = 17.5, 11.5 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.96–5.94 (m, 1H), 5.56 (dd, *J* = 17.6, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 11.2, 1.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 152.2, 151.9, 125.3, 110.6, 109.3, 107.4, 19.8.

β,β-Dideuteriostyrene (1a-d₂) の合成



既報^[38]を参考にして、以下の手順によって合成した。グローブボックス内で、100 mL シュレンク管にフェニルアセチレン-*d* (19.4 mmol)、ヘキサン (17 mL)、マグネチックスターラーバーを加えて攪拌した。これに、水素化ジイソブチルアルミニウム (19%ヘキサン溶液, 19.4 mL) をゆっくりと加えた。セプタムで封をしてシュレンク管をグローブボックスの外に取り出し、オイルバスを用いて 60 °C で 5 h 加熱攪拌した。反応終了後、真空引きによって溶媒を留去し、赤色のオイルを得た。シュレンク管を再び Ar で満たした後、ジエチルエーテル (5 mL) を加え、-78 °C に冷却した。シリンジを用いてメタノール-*d*₁ (300 μL) をゆっくりと滴下し、その後さらにメタノール-*d*₁ (2.6 mL) を加えた。室温まで加温した後、ロッシェル塩水溶液 (2 M, 50 mL) を加えてクエンチした。ジエチルエーテルで抽出、純水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した後、エバポレーターを用いて溶媒を留去した。未反応のアルキンを除くために、テトラグリム (3 mL) に AgNO₃ (7.0 mmol) とトリブチルアミン (7.4 mmol) を溶かした溶液を滴下し、室温で 1.5h 攪拌した。濾過によって不溶物を除去した後、クーゲル蒸留によって目的生成物 **1a-d₂** を得た。

β,β-dideuteriostyrene (1a-d₂) (CAS number: 934-85-0): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44–7.39 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.28–7.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.1H), 5.23 (m, 0.03H).

3.2.5. 触媒反応

スチレン (1a) の脱水素モノホウ素化反応

典型的な触媒反応の手順を以下に示す。最初に、グローブボックス内で 20 mL 試験管にビス(ピナコラート)ジボロン (B_2pin_2 , 1.25 mmol)、ベンゾフェノン (0.75 mmol)、 $Cu(OH)_x/CeO_2$ (4 mol%, 32 mg)、*p*-キシレン (1 mL)、マグネチックスターラーバーを加えた。120 °C で 10 min 攪拌した後、素早くスチレン (**1a**, 0.5 mmol)、内標準物質の *n*-ヘキサデカン (0.1 mmol)、*p*-キシレン (1 mL) を添加し、反応を開始した。反応終了後に濾過によって触媒を取り除いた後、GC 分析によって生成物の収率を決定した。生成物 **2a** および **3a** については検量線を作成し、*n*-ヘキサデカンに対する相対感度を求めた。 1H NMR 収率と単離収率を求める場合の手順を以下に示す。エバポレーターを用いて反応後の濾液から溶媒などの揮発性物質を留去した後、内標準物質のジブロモメタン (0.1 mmol) および $CDCl_3$ 溶媒を加え、 1H NMR から収率を求めた。その後、エバポレーターを用いて揮発性物質を再び留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって目的生成物を単離した。単離した生成物は 1H 、 ^{13}C 、 ^{11}B 、 ^{19}F NMR、GC-MS によって定性を行い、加えて新規化合物については HR-MS 測定を行った。

スチレン (1a) の脱水素ジホウ素化反応

グローブボックス内で 20 mL 試験管に B_2pin_2 (1.0 mmol)、2-アダマンタノン (0.6 mmol)、 $Cu(OH)_x/Al_2O_3$ (8 mol%, 26 mg)、*p*-キシレン (1 mL)、マグネチックスターラーバーを加えた。120 °C で 10 min 攪拌した後、素早くスチレン (**1a**, 0.2 mmol)、内標準物質の *n*-ヘキサデカン (0.1 mmol)、*p*-キシレン (1 mL) を添加し、反応を開始した。反応終了後の後処理および収率決定、単離については上述の脱水素モノホウ素化反応の場合と同様の手法で行った。

生成物の E/Z 比の決定

オレフィンのプロトンを 2 つ有する β -モノボリルスチレン (**2a-2l**) については、 $^3J_{HH}$ カップリング定数から *E/Z* を判断した。これらの化合物のカップリング定数は 18–18.5 Hz であり、すべて *E* 体が主生成物であることが示唆された。オレフィンのプロトンを 1 つのみ有する β -モノボリルスチレン (**2m**, **2o**, **2p**) については、two-dimensional nuclear Overhauser effect spectroscopy (2D NOESY) によって *E/Z* を判断し、すべてフェニル基に対して *trans* の位置に *Bpin* が導入された化合物が主生成物であることが示唆された。また、**2m**, **2o**, **2p** の 1H 、 ^{13}C NMR スペクトルはそれぞれ文献値と一致した。

リーチングテスト

$Cu(OH)_x/CeO_2$ を用いたスチレン (**1a**) の脱水素モノホウ素化反応において、反応開始 2 h 後にすばやく試験管をグローブボックスに持ち込み、熱濾過を行うことで触媒を取り除

いた。濾液を新しい試験管に移してグローブボックスの外に持ち出し、反応装置を用いて再び加熱攪拌することで反応を再開した。Cu(OH)_x/Al₂O₃ を用いたスチレン (**1a**) の脱水素ジホウ素化反応についても、反応開始 4 h 後に触媒を熱濾過し、同様の手順でリーチングテストを行った。

上記とは別に反応開始後 20 h 後の溶液をすべて熱濾過し、エバポレーターを用いて濾液を濃縮した。これに王水 (1 mL) を加えて攪拌した後、100 mL メスフラスコに移し、純水を加えて 100 mL 水溶液を調製した。ICP-AES により、濾液への Cu 種のリーチング量を調べた。

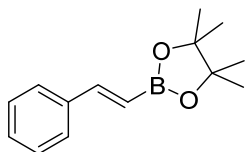
触媒の再使用

Cu(OH)_x/CeO₂ を用いたスチレン (**1a**) の脱水素モノホウ素化反応および Cu(OH)_x/Al₂O₃ を用いた **1a** の脱水素ジホウ素化反応のそれぞれにおいて、反応開始 20 h 後に試験管をグローブボックスに持ち込み、濾過を行うことで触媒を回収した。グローブボックス内で回収した触媒をトルエン (約 30 mL) で洗浄し、吸引乾燥した後、再び同じ反応に使用した。ただし、Cu(OH)_x/Al₂O₃ を用いた脱水素ジホウ素化反応の再使用実験においては、PTFE でコーティングされたマグネチックスターラーバーを用いた場合に PTFE が Al₂O₃ に削られて触媒中に混入してしまうため、ガラスでコーティングされたマグネチックスターラーバーを用いた。

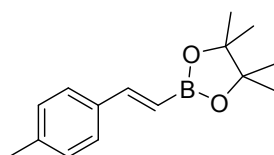
β,β -Dideuteriostyrene (**1a-d₂**) の脱水素モノホウ素化反応

グローブボックス内で 20 mL 試験管に B₂pin₂ (1.25 mmol)、ベンゾフェノン (0.75 mmol)、Cu(OH)_x/CeO₂ (4 mol%, 32 mg)、*p*-キシレン (1 mL)、マグネチックスターラーバーを加えた。120 °C で 10 min 攪拌した後、素早く β,β -Dideuteriostyrene (**1a-d₂**, 0.5 mmol)、内標準物質の *n*-ヘキサデカン (0.1 mmol)、*p*-キシレン (1 mL) を添加し、反応を開始した。20 h 後に触媒を濾過によって触媒を取り除き、エバポレーターを用いて濾液から溶媒などの揮発性物質を留去した。得られたクルードに SiO₂ (0.5 g)、H₂O (100 mL)、アセトニトリル (5 mL) を加え、50 °C で 4 h 攪拌した。エバポレーターを用いて揮発性物質を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってベンゾフェノンのヒドロホウ素化体の加水分解生成物であるベンズヒドロールを単離した。¹H NMR から重水素の含有率を計算した。

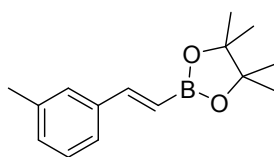
3.2.6. 生成物のスペクトルデータ



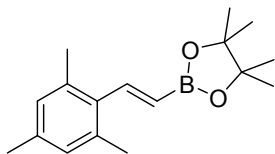
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-styryl-1,3,2-dioxaborolane (2a) (CAS number: 78782-27-1): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50–7.48 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.35–7.26 (m, 3H), 6.17 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 1.31 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.7, 137.6, 129.0, 128.7, 127.2, 83.5, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 230 (42) [M^+], 229 (10), 215 (19), 157 (10), 145 (38), 144 (80), 143 (12), 131 (54), 130 (100), 129 (97), 118 (15), 114 (13), 105 (32), 104 (15), 103 (16), 85 (11), 78 (13), 77 (23).



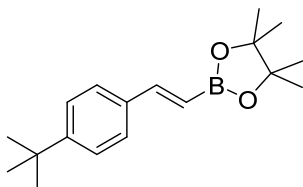
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-methylstyryl)-1,3,2-dioxaborolane (2b) (CAS number: 149777-84-4): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.35 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.11 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.31 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.6, 139.1, 134.9, 129.4, 127.2, 83.4, 25.0, 21.5. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 245 (11), 244 (67) [M^+], 243 (17), 229 (19), 171 (10), 159 (36), 158 (63), 145 (32), 144 (83), 143 (100), 132 (17), 128 (41), 127 (12), 119 (15), 118 (12), 117 (45), 116 (32), 115 (33), 91 (17).



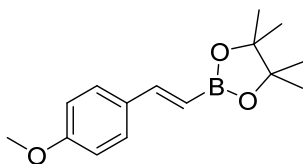
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-methylstyryl)-1,3,2-dioxaborolane (2c) (CAS number: 1421061-31-5): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.31 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.8, 138.1, 137.6, 129.9, 128.5, 127.8, 124.3, 83.5, 24.9, 21.5. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 29.3. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 244 (49) [M^+], 243 (12), 229 (18), 201 (10), 171 (12), 159 (31), 158 (46), 157 (14), 145 (29), 144 (67), 143 (100), 132 (15), 128 (29), 119 (12), 117 (41), 116 (36), 115 (31), 91 (14).



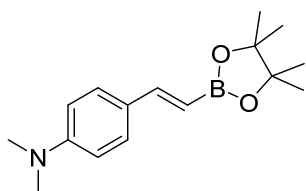
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(2,4,6-trimethylstyryl)-1,3,2-dioxaborolane (2d) (CAS number: 1969299-81-7): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.68 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.32 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 148.7, 136.8, 136.0, 135.3, 128.8, 83.4, 25.0, 21.1, 21.1. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 29.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 272 (36) [M^+], 173 (15), 172 (100), 171 (37), 157 (29), 156 (28), 145 (26), 144 (26), 130 (11), 129 (30), 128 (18), 115 (11), 84 (32).



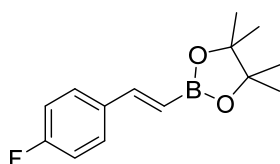
(E)-2-(4-(tert-butyl)styryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2e) (CAS number: 1892603-13-2): Isolated as white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44–7.35 (m, 5H), 6.12 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 1.31 (s, 21H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 152.3, 149.5, 134.9, 127.0, 125.6, 83.4, 34.8, 31.4, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.2. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 286 (29) [M^+], 272 (20), 271 (100), 171 (18), 143 (31), 128 (11), 57 (31).



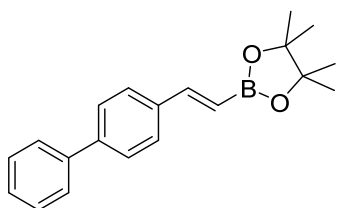
(E)-2-(4-methoxystyryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2f) (CAS number: 149777-83-3): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.31 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.4, 149.2, 130.5, 128.6, 114.1, 83.4, 55.4, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 261 (17), 260 (100) [M^+], 259 (25), 245 (18), 175 (28), 174 (28), 161 (37), 160 (68), 159 (52), 148 (15), 146 (10), 145 (24), 144 (95), 143 (30), 135 (30), 121 (19), 117 (25), 77 (13).



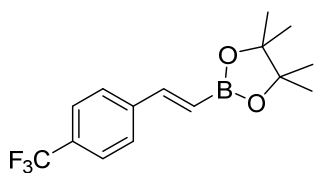
(E)-N,N-dimethyl-4-(2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)aniline (2g) (CAS number: 1190375-91-7): Isolated as pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 2.97 (s, 6H), 1.30 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 151.1, 150.0, 128.5, 126.0, 112.1, 83.1, 40.4, 25.0. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.3. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 274 (18), 273 (100), 272 (28), 200 (13), 173 (17), 172 (27), 158 (12), 157 (58), 156 (20).



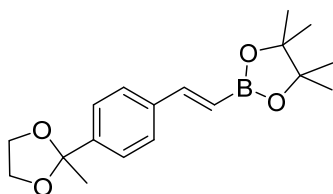
(E)-2-(4-fluorostyryl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2h) (CAS number: 504433-86-7): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.47–7.44 (m, 2H), 7.35 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 1.31 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163.3 (d, $J=248.3$ Hz), 148.3, 133.9, 128.8 (d, $J=8.3$ Hz), 115.7 (d, $J=21.6$ Hz), 83.5, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.4. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -112.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 248 (43) [M^+], 247 (11), 233 (21), 163 (33), 162 (72), 149 (46), 148 (100), 147 (81), 136 (19), 132 (18), 123 (20), 103 (11), 101 (13), 85 (14), 57 (11).



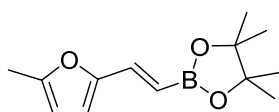
(E)-2-(2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)vinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2i) (CAS number: 941666-88-2): Isolated as pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.61–7.55 (m, 6H), 7.46–7.41 (m, 3H), 7.35–7.32 (m, 1H), 6.21 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 1.32 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.1, 141.7, 140.7, 136.6, 128.9, 127.6, 127.6, 127.4, 127.1, 83.5, 24.9. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.1. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 307 (22), 306 (100) [M^+], 305 (24), 291 (14), 221 (24), 220 (43), 207 (18), 206 (74), 205 (64), 204 (10), 194 (12), 191 (13), 190 (51), 189 (15), 180 (10), 179 (39), 178 (27), 165 (23), 152 (16).



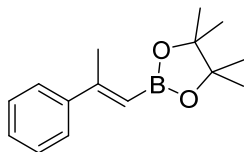
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(trifluoromethyl)styryl)-1,3,2-dioxaborolane (2j) (CAS number: 1242770-50-8): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.56 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 1.32 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 147.8, 140.9, 130.6 (q, $J = 32.4$ Hz), 127.3, 125.7 (q, $J = 3.6$ Hz), 124.2 (q, $J = 272.3$ Hz), 83.8, 25.0. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 29.9. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -62.3. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 298 (36) [M^+], 283 (34), 279 (13), 241 (17), 213 (53), 212 (100), 199 (42), 198 (63), 197 (64), 186 (19), 185 (10), 179 (71), 178 (20), 177 (10), 151 (24), 143 (41), 85 (30), 71 (16), 59 (24), 58 (10), 57 (21).



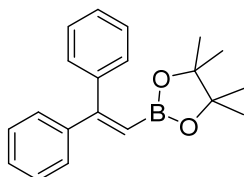
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)styryl)-1,3,2-dioxaborolane (2k) (CAS number: 2021203-61-0): Isolated as white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49–7.42 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.05–4.01 (m, 2H), 3.79–3.75 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.32 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 149.2, 144.1, 137.2, 127.1, 125.7, 108.8, 83.5, 64.6, 27.6, 25.0. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 302 (21), 301 (100), 300 (24), 257 (12), 129 (10), 87 (16).



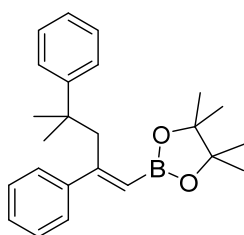
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(2-(5-methylfuran-2-yl)vinyl)-1,3,2-dioxaborolane (2l): Isolated as pale yellow oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.99 (m, 1H), 5.90 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 153.8, 152.3, 136.6, 112.4, 108.1, 83.3, 24.9, 14.0. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 235 (14), 234 (100) [M^+], 233 (26), 219 (12), 176 (13), 161 (43), 160 (11), 149 (30), 148 (12), 135 (33), 134 (62), 133 (55), 132 (11), 118 (38), 117 (26), 105 (12), 92 (25), 91 (64), 90 (47), 89 (16), 65 (15), 53 (14).



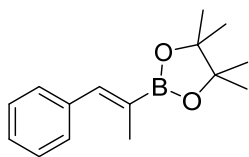
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(2-phenylprop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (2m) (CAS number: 569669-08-5): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.51–7.49 (m, 2H), 7.33–7.25 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.31 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 157.9, 144.0, 128.3, 128.0, 125.9, 83.0, 25.0, 20.2. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 29.9. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 244 (52) [M^+], 243 (13), 229 (15), 187 (36), 186 (21), 171 (15), 159 (16), 158 (54), 145 (48), 144 (100), 143 (93), 129 (22), 128 (83), 127 (23), 117 (18), 116 (29), 115 (23), 105 (76), 104 (20), 103 (11), 77 (19).



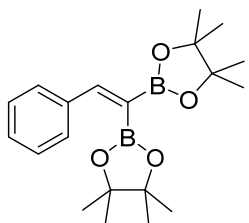
2-(2,2-diphenylvinyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (2n) (CAS number: 83947-50-6): Isolated as white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.31–7.23 (m, 10H), 5.99 (s, 1H), 1.14 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 159.9, 143.2, 142.0, 130.0, 128.1, 128.1, 127.7, 127.6, 83.3, 24.7. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 29.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 307 (12), 306 (52) [M^+], 305 (13), 221 (11), 220 (32), 206 (13), 205 (36), 191 (19), 190 (100), 189 (29), 188 (10), 178 (15), 165 (17), 105 (18), 103 (37), 77 (13).



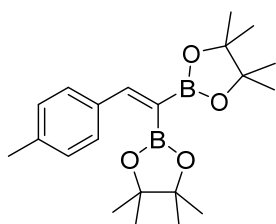
(E)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(4-methyl-2,4-diphenylpent-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolane (2o) (CAS number: 2021203-57-4): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24–7.22 (m, 2H), 7.20–7.16 (m, 5H), 7.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 1.31 (s, 12H), 1.16 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 162.0, 150.6, 146.0, 128.0, 127.8, 127.3, 126.7, 126.0, 125.4, 83.1, 46.8, 38.8, 28.5, 25.1. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 29.5. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 362 (3) [M^+], 244 (5), 234 (6), 120 (10), 119 (100), 91 (25).



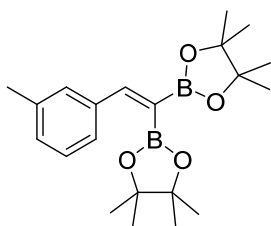
(Z)-4,4,5,5-tetramethyl-2-(1-phenylprop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (2p) (CAS number: 141091-35-2): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.32 (m, 4H), 7.25–7.22 (m, 2H), 1.99 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 1.31 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 142.5, 138.0, 129.5, 128.2, 127.2, 83.6, 25.0, 16.0. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 245 (14), 244 (86) [M^+], 243 (20), 229 (22), 187 (15), 186 (10), 158 (23), 145 (26), 144 (64), 143 (100), 129 (17), 128 (96), 127 (27), 126 (24), 118 (21), 117 (33), 116 (41), 115 (32), 105 (16), 103 (31), 91 (16), 85 (15), 77 (11).



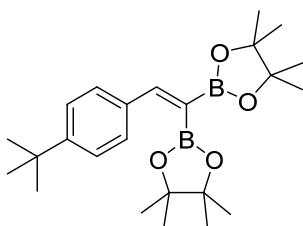
2,2'-(2-phenylethene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3a) (CAS number: 67533-31-7): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.31–7.24 (m, 3H), 1.31 (s, 12H), 1.28 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.3, 139.7, 128.6, 128.3, 128.2, 83.7, 83.3, 25.0, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 31.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 356 (31) [M^+], 355 (14), 341 (10), 215 (12), 213 (12), 170 (10), 105 (11), 85 (14), 84 (100), 83 (32), 69 (34), 59 (12), 57 (11), 55 (25).



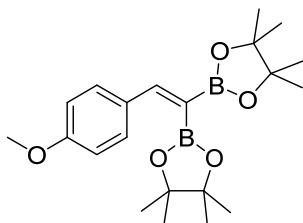
2,2'-(2-(p-tolyl)ethene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3b) (CAS number: 1622925-89-6): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.27 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.3, 138.6, 136.9, 129.0, 128.3, 83.7, 83.3, 25.0, 24.8, 21.4. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 371 (13), 370 (56) [M^+], 369 (26), 355 (11), 255 (11), 229 (16), 228 (10), 227 (12), 212 (11), 184 (12), 157 (18), 143 (27), 85 (12), 84 (100), 83 (28), 69 (34), 59 (10), 55 (23).



2,2'-(2-(*m*-tolyl)ethene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3c) (CAS number: 1622925-90-9): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.32 (s, 12H), 1.28 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.5, 139.7, 137.7, 129.4, 128.6, 128.2, 125.7, 83.7, 83.3, 25.0, 24.8, 21.4. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 370 (36) [M^+], 369 (16), 270 (12), 255 (10), 229 (14), 228 (10), 227 (14), 212 (12), 184 (10), 171 (12), 170 (10), 157 (18), 156 (11), 143 (24), 85 (13), 84 (100), 83 (31), 69 (36), 59 (10), 57 (10), 55 (24).

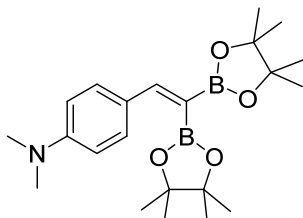


2,2'-(2-(4-(*tert*-butyl)phenyl)ethene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3e) (CAS number: 2125491-70-3): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.33 (s, 12H), 1.30 (s, 9H), 1.28 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.2, 151.7, 136.8, 128.1, 125.1, 83.7, 83.2, 34.8, 31.4, 25.0, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 413 (19), 412 (75) [M^+], 411 (35), 398 (19), 397 (75), 396 (34), 297 (10), 271 (11), 255 (20), 254 (13), 213 (15), 197 (12), 169 (13), 143 (13), 101 (14), 85 (12), 84 (100), 83 (52), 69 (45), 59 (12), 57 (75), 55 (39).



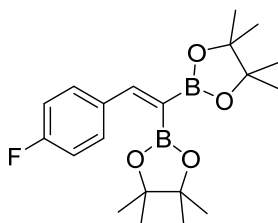
2,2'-(2-(4-methoxyphenyl)ethene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3f) (CAS number: 620172-67-0): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.33 (s, 12H), 1.27 (s, 12H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.1, 155.0, 132.6, 130.0, 113.6, 83.6, 83.2, 55.4, 25.0, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.9. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 387 (20), 386 (86) [M^+], 385 (40), 270 (18), 245 (10), 201 (11), 200 (10), 186 (13), 159 (20), 85 (11), 84 (100), 83 (29), 69 (36), 55 (26).



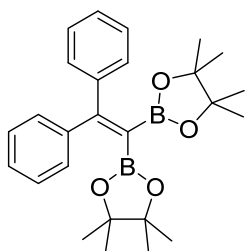
4-(2,2-bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl)-*N,N*-dimethylaniline (3g)

(CAS number: 2125491-73-6): Isolated as brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.96 (s, 6H), 1.34 (s, 12H), 1.26 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.7, 150.8, 129.9, 128.0, 111.6, 83.5, 83.0, 40.4, 25.0, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 400 (24), 399 (100) [M^+], 398 (48), 283 (36), 282 (17), 199 (24), 198 (20). HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{35}^{10}\text{B}_2\text{NO}_4$ [$M+H$] $^+$ 398.2898, found: 398.2895.

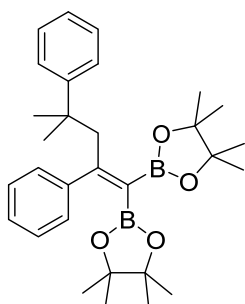


2,2'-(2-(4-fluorophenyl)ethene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3h)

(CAS number: 1622925-93-2): Isolated as white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (s, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 6.98 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.31 (s, 12H), 1.28 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 163.0 (d, $J = 248.4$ Hz), 154.0, 136.0, 130.0 (d, $J = 8.4$ Hz), 115.2 (d, $J = 21.5$ Hz), 83.8, 83.4, 25.0, 24.8. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.7. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ -112.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 374 (28) [M^+], 373 (13), 274 (13), 147 (12), 85 (13), 84 (100), 83 (30), 69 (31), 59 (11), 55 (22).



2,2'-(2,2-diphenylethene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3n) (CAS number: 474521-84-1): Isolated as white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.24 (s, 10H), 1.14 (s, 24H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 164.9, 144.7, 129.6, 127.8, 127.7, 83.4, 24.7. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 433 (17), 432 (61) [M^+], 431 (27), 289 (11), 274 (13), 247 (15), 246 (22), 233 (11), 232 (16), 231 (12), 219 (14), 218 (12), 205 (21), 189 (18), 178 (15), 129 (22), 105 (18), 84 (100), 83 (22), 69 (44), 55 (22).



2,2'-(4-methyl-2,4-diphenylpent-1-ene-1,1-diyl)bis(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane) (3o) (CAS number: 2293088-13-6): Isolated as brown oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.28–7.25 (m, 2H), 7.15–7.09 (m, 7H), 7.04–7.01 (m, 1H), 3.17 (s, 2H), 1.29 (s, 12H), 1.16 (s, 6H), 1.04 (s, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.0, 151.0, 146.6, 127.8, 127.7, 127.6, 126.9, 125.9, 125.2, 83.2, 83.1, 51.8, 38.6, 28.4, 25.1, 24.5. ^{11}B NMR (160 MHz, CDCl_3): δ 30.7. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 488 (1) [M^+], 313 (33), 312 (18), 120 (10), 119 (100), 91 (23), 84 (15), 83 (20), 69 (10), 55 (10). HRMS (ESI) m/z calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{42}^{10}\text{B}_2\text{O}_4$ [$M+\text{NH}_4$] $^+$ 504.3680, found: 504.3675.

3.3. 結果と考察

3.3.1. 脱水素モノホウ素化反応に対する触媒効果およびケトンの添加効果

3.3.1.1. Cu 種の担持効果および担持手法の効果

スチレン (**1a**) を基質とし、ビス(ピナコラート)ジボロン (B_2pin_2) をホウ素化剤とする反応をモデル反応に設定し、種々の検討を行った。反応は **1a** を 0.5 mmol、 B_2pin_2 を 1.25 mmol、メシチレンを溶媒として用い、反応温度 120 °C、反応時間 20 h の条件で行った。触媒は担持金属量が **1a** に対して 4 mol% となる量を用いた。析出沈殿法によって Cu 水酸化物を CeO_2 上に担持した触媒 ($Cu(OH)_x/CeO_2$) を用いたところ、ビニル基末端 (β 位) の $C(sp^2)-H$ 結合が 1 つ脱水素ホウ素化されたモノホウ素化体 (**2a**, *E* 体) が 31%、 β 位の $C(sp^2)-H$ 結合が 2 つ脱水素ホウ素化されたジホウ素化体 (**3a**) が 5%、 α 位と β 位の $C(sp^2)-H$ 結合が 1 つずつ脱水素ホウ素化されたジホウ素化体 (**3a'**) が合計 2% の収率で得られた (Table 3-1, entry 1)。また、**1a** のヒドロホウ素化体 (**2a-H α** , **2a-H β**) が計 29%、水素化体のエチルベンゼン (**1a-H**) が 26% の収率で副生した。担持していない $Cu(OH)_2$ や CuO 、 Cu_2O 、 $CuCl_2$ 、 $CuCl$ 、 $Cu(OAc)_2$ を用いた場合には、触媒的にホウ素化反応は進行しなかった (Table 3-1, entries 2–7)。 CeO_2 のみを用いた場合や触媒を加えなかった場合には、ホウ素化反応は全く進行しなかった (Table 3-1, entries 8 and 9)。また、含浸法によって $CuCl_2$ や $Cu(OAc)_2$ を CeO_2 に担持した触媒を用いた場合にも、ホウ素化反応は全く進行しなかった (Table 3-1, entries 10 and 11)。以上の結果から、析出沈殿法によって Cu 水酸化物を CeO_2 上に分散担持した触媒が、脱水素ホウ素化反応に対して触媒作用を示すことが明らかとなった。

3.3.1.2. ケトンの添加効果

スチレン (**1a**) 1 分子に対して B_2pin_2 1 分子が反応することで脱水素ホウ素化反応が進行していると仮定すると、副生成物としてピナコールボラン (HBpin) が生じる。 B_2pin_2 の代わりに HBpin をホウ素化剤として反応を行ったところ、脱水素ホウ素化反応は全く進行せず、ヒドロホウ素化体 (**2a-H α** , **2a-H β**) や水素化体 (**1a-H**) が得られた (Table 3-1, entry 12)。この結果から、HBpin は本反応においてホウ素化剤としては機能しないことが明らかとなり、水素化反応やヒドロホウ素化反応といった副反応の原因になっていることが示唆された。そこで、生じる HBpin を受け取るアクセプター分子を加えることによって、水素化やヒドロホウ素化を抑制できないかを検討した。均一系 Cu 触媒を用いた脱水素ホウ素化反応の既報においてはケトンが HBpin アクセプターとして用いられている。^[33,39] そこで、様々なケトンを **1a** に対して 1.5 当量添加して反応を行った。ここでは *p*-キシレンを溶媒として用いた。その結果、ケトンを加えなかった場合に比べてヒドロホウ素化体の収率が低下した (Table 3-2, entries 1–6)。特にベンゾフェノンや 2-アダマンタノンを添加した場合に **2a** の収率が向上し、ベンゾフェノンを用いた場合に **2a** が最も高い 87% の収率で得られた (Table 3-2, entry 2)。反応後の溶液からはベンゾフェノン

のヒドロホウ素化体が GC-MS により検出され、ベンゾフェノンが HBpin アクセプターとして機能していることが示唆された。

Table 3-1. Effect of catalyst on the dehydrogenative borylation of styrene (**1a**).^[a]

Entry	Catalyst	Yield (%)				
		2a	3a	3a'	2a-H (α:β)	1a-H
1	Cu(OH) _x /CeO ₂	31	5	2	29 (2.6:1)	26
2	Cu(OH) ₂	4	<1	<1	<1	3
3	CuO	<1	<1	<1	3	1
4	Cu ₂ O	<1	<1	<1	3	<1
5	CuCl ₂	4	<1	<1	3	1
6	CuCl	<1	<1	<1	<1	<1
7	Cu(OAc) ₂	2	<1	<1	2	2
8 ^[b]	CeO ₂	<1	<1	<1	<1	<1
9	none	<1	<1	<1	<1	<1
10	CuCl ₂ /CeO ₂	<1	<1	<1	<1	<1
11	Cu(OAc) ₂ /CeO ₂	<1	<1	<1	<1	1
12 ^[c]	Cu(OH) _x /CeO ₂	<1	<1	<1	72 (3.2:1)	28

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), B₂pin₂ (1.25 mmol), catalyst (Cu: 4 mol%), mesitylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard. [b] CeO₂ (80 mg). [c] HBpin (1.25 mmol) was used instead of B₂pin₂.

Table 3-2. Effect of ketone on the dehydrogenative borylation of styrene (**1a**).^[a]

Entry	Additive	Yield (%)			
		2a	3a	3a'	2a-H (α : β)
1	none	50	1	1	18 (7.2:1)
2	benzophenone	87	8	2	<1
3	2-adamantanone	75	7	3	1
4	acetophenone	46	1	<1	1
5	cyclohexanone	34	1	<1	4
6	6-undecanone	33	1	<1	1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), B_2pin_2 (1.25 mmol), additive (0.75 mmol), $Cu(OH)_x/CeO_2$ (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.1.3. 担体効果および金属効果

続いて、種々の酸化物に析出沈殿法によって Cu 水酸化物を担持した触媒を用いて、担体効果の検討を行った。ここでは 2-アダマンタノン を HBpin アクセプターとして用いる条件下において比較を行った。CeO₂、Al₂O₃、TiO₂、ZrO₂ を担体として用いたところ、いずれを用いた場合においても **2a** が主生成物として得られた (Table 3-3, entries 1–4)。この結果から、いずれの担体上の Cu 水酸化物も脱水素ホウ素化反応に有効な触媒活性種の形成に寄与することが明らかとなった。Cu(OH)_x/CeO₂ を用いた場合に **2a** が最も高い収率で得られた (Table 3-3, entry 1)。

また、析出沈殿法によって Co 水酸化物もしくは Ni 水酸化物を Al₂O₃ 担体上に担持した触媒を用いて反応を行った場合にはホウ素化反応は全く進行しなかった (Table 3-3, entries 5 and 6)。

以上の結果から、Cu(OH)_x/CeO₂ を触媒、ベンゾフェノン を HBpin アクセプターとして用いる条件 (Table 3-2, entry 2) を **1a** から **2a** への脱水素モノホウ素化反応の最適条件に決定した。

Table 3-3. Effects of support and metal on the dehydrogenative borylation of styrene (**1a**).^[a]

Entry	Catalyst	Yield (%)			
		2a	3a	3a'	2a-H
1	Cu(OH) _x /CeO ₂	75	7	3	1
2	Cu(OH) _x /Al ₂ O ₃	61	8	1	2
3	Cu(OH) _x /TiO ₂	52	5	1	<1
4	Cu(OH) _x /ZrO ₂	23	1	1	1
5	Co(OH) _x /Al ₂ O ₃	<1	<1	<1	<1
6	Ni(OH) _x /Al ₂ O ₃	<1	<1	<1	<1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), B₂pin₂ (1.25 mmol), 2-adamantanone (0.75 mmol), catalyst (metal: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.1.4. Cu(OH)_x/CeO₂ の前処理の効果

Cu(OH)_x/CeO₂ と B₂pin₂ を溶媒中で 120 °C で 10 min 加熱攪拌した後、回収した触媒 (Cu(OH)_x/CeO₂-B₂pin₂, 3.2.3.参照) を用いて、新たに **1a** の脱水素ホウ素化反応を行ったところ、Cu(OH)_x/CeO₂ をそのまま用いた場合と同程度の収率でホウ素化体が得られた (Table 3-4, entry 2)。また、Cu(OH)_x/CeO₂ を H₂ 雰囲気下、200 °C で還元処理を行った触媒 (Cu(OH)_x/CeO₂-H₂, 3.2.3.参照) を用いて反応を行った場合には、脱水素ホウ素化反応は進行したものの、**2a** の収率は 9% と大きく低下した (Table 3-4, entry 3)。3.3.3. で詳細に述べる通り、反応系中において B₂pin₂ が担持 Cu 水酸化物を還元することによって本反応に有効な触媒活性種が生じるが、その還元手法も触媒活性に影響を与えることが示された。

Table 3-4. Effects of pretreatment of the catalyst on the dehydrogenative borylation of styrene (**1a**).^[a]

Entry	Catalyst	Yield (%)			
		2a	3a	3a'	2a-H
1	Cu(OH) _x /CeO ₂	75	7	3	1
2	Cu(OH) _x /CeO ₂ -B ₂ pin ₂	68	7	2	1
3	Cu(OH) _x /CeO ₂ -H ₂	9	<1	<1	1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), B₂pin₂ (1.25 mmol), 2-adamantanone (0.75 mmol), catalyst (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.2. 脱水素ジホウ素化反応に対する触媒効果およびケトンの添加効果

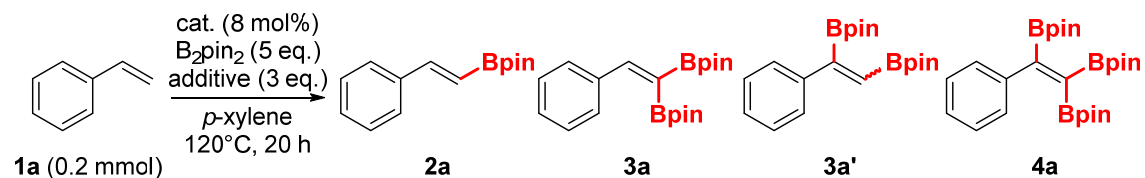
スチレン (**1a**) を基質とする脱水素モノホウ素化反応の最適条件において、脱水素ジホウ素化体 **3a** および **3a'** がそれぞれ 8%、2% の収率で得られていた (Table 3-2, entry 2)。そこで、触媒量および B₂pin₂ 当量を増やすことによって、脱水素ジホウ素化体を主生成物とすることを検討した。特に、アルキンのジホウ素化反応で合成することが難しい **3a** を合成可能な触媒反応系は有用性が高いと考え、**3a** の収率および選択率の向上を試みた。脱水素ジホウ素化反応の検討は、**1a** を 0.2 mmol、B₂pin₂ を 1.0 mmol、HBpin アクセ

プターを 0.6 mmol、Cu 触媒量を **1a** に対して 8 mol%、*p*-キシレンを溶媒として用い、反応温度 120 °C、反応時間 20 h の条件で行った。

脱水素モノホウ素化反応と同じく、触媒として Cu(OH)_x/CeO₂、HBpin アクセプターとしてベンゾフェノンを用いたところ、**2a**、**3a**、**3a'**がそれぞれ 14%、58%、15%の収率で得られた (Table 3-5, entry 1)。HBpin アクセプターを 2-アダマンタノンへ変更したところ、**2a** がすべて転化した一方で、ビニル基の 3 つの C(sp²)-H 結合がすべて脱水素ホウ素化された **4a** が 10%の収率で得られ、**3a** および **3a'**の収率は向上しなかった (Table 3-5, entry 2)。続いて、Cu(OH)_x/Al₂O₃ を触媒、ベンゾフェノンを HBpin アクセプターとした場合には、**3a** および **3a'**の収率は Cu(OH)_x/CeO₂ を触媒とした場合よりも低下したが、**3a/3a'**比は 2 倍程度向上した (Table 3-5, entry 3)。さらに、HBpin アクセプターを 2-アダマンタノンへ変更すると **3a** の収率は 84%と大幅に向上した (Table 3-5, entry 4)。この場合には、**3a'**は全く得られず、**4a** の収率もわずか 2%であり、**3a** の選択率が最も高くなった。

以上の結果から、(i) HBpin アクセプターをベンゾフェノンから 2-アダマンタノンに変更することによってモノホウ素化体の収率が減少し、ジホウ素化体の収率が増加すること、また、(ii) 担体を CeO₂ から Al₂O₃ に変更することによって、β 位 (ビニル基の末端) の C(sp²)-H ホウ素化反応の選択性が向上することが明らかとなった。より詳細な担体効果およびケトンの添加効果の検討結果については 3.3.8. で述べる。

Table 3-5. Effects of catalyst and additive on the dehydrogenative diborylation of styrene (**1a**).^[a]



Entry	Catalyst	Additive	Yield (%)			
			2a	3a	3a'	4a
1	Cu(OH) _x /CeO ₂	benzophenone	14	58	15	1
2	Cu(OH) _x /CeO ₂	2-adamantanone	<1	59	5	10
3	Cu(OH) _x /Al ₂ O ₃	benzophenone	55	31	4	<1
4	Cu(OH) _x /Al ₂ O ₃	2-adamantanone	5	84	<1	2

[a] Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), B₂pin₂ (1.0 mmol), additive (0.6 mmol), catalyst (metal: 8 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.3. 触媒のキャラクタリゼーション

3.3.3.1. $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ および $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ のキャラクタリゼーション

$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ は黄緑色の粉末であるが、反応条件下においては黒色に変化しており、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ の状態が反応系中で変化していることが示唆された。**1a** や HBpin アクセプターを加えずに、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ を B_2pin_2 のみと反応と同様の条件で加熱攪拌した場合にも、同じ色変化が見られた (Figure 3-6, 3.2.3. 参照)。3.3.1.4. で述べたように、この B_2pin_2 で処理した触媒 ($\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$) は、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ をそのまま用いた場合とほぼ同様の触媒活性を示すことが明らかとなっている。そこで、以下では $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ の詳細なキャラクタリゼーションを行うことによって、反応条件下における $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ の状態を明らかにすることを試みた。

最初に $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ および $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ の XRD 測定を行ったところ、回折パターンは Cu 種を担持していない CeO_2 とほぼ同一であった (Figure 3-7, a, b)。このことから、析出沈殿法による Cu 種の担持や B_2pin_2 との反応によって、 CeO_2 担体の構造は変化していないことが明らかとなった。また、 $\text{Cu}(\text{OH})_2$ や CuO 、 Cu_2O 、金属 Cu などの Cu 種に帰属されるピークが見られないことから、Cu 種が CeO_2 担体上に高分散に担持され、 B_2pin_2 による処理後も高分散状態が維持されていることが示唆された。

続いて、 CeO_2 上の Cu 種の電子状態を明らかにするために、Cu K 端 XAFS の測定を行った。 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ の Cu K 端 XANES スペクトルの吸収端は $\text{Cu}(\text{OH})_2$ や CuO に近く、一次微分スペクトルも $\text{Cu}(\text{OH})_2$ や CuO と類似していた (Figure 3-8, e and Figure 3-9, e)。Cu 種のおおよその成分比を求めるために一次微分スペクトルの linear combination fitting (LCF) を行ったところ、 $\text{Cu}(\text{OH})_2$ と Cu_2O の2つの標準試料のスペクトルでフィッティング可能であった (Figure 3-10, a and Table 3-6, a)。 CeO_2 上に担持された Cu(II)酸化物は、 CeO_2 との電子的な相互作用によってその界面の一部が還元され Cu(I)種を生じることが知られている。^[40] $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ においても担持された Cu(II)水酸化物の一部が還元され Cu(I)種が生じていると考えられる。一方で、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ の Cu K 端 XANES スペクトルは、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ と比べて吸収端が低エネルギー側へシフトし、ホワイトラインの強度が減少した (Figure 3-8, f)。また、一次微分スペクトルにおいては、Cu-foil と Cu_2O と同じエネルギーにそれぞれピークが見られた (Figure 3-9, f)。一次微分スペクトルの LCF を行ったところ、Cu-foil と Cu_2O の2つの標準試料のスペクトルでフィッティング可能であった (Figure 3-10, b and Table 3-6, b)。この結果から、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ においては、 CeO_2 上の Cu(II)種が還元され、Cu(I)種と Cu(0)種の両方が生成していることが示唆された。 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ を B_2pin_2 で処理した後に得られる濾液を ^{11}B NMR によって分析したところ、残存する B_2pin_2 のほかに、HOBpin に帰属されるピークの出現が確認された (Figure 3-11)。^[41] GC-MS スペクトルにおいても、HOBpin に帰属されるピークが検出された。このことから、ホウ素化剤である B_2pin_2 が Cu(II)種に対する還元剤としての役割も果たしていることが明らかとなった。 B_2pin_2 などのジボ

ロン ($B_2(OR)_4$) は H_2O と共に用いることで還元剤として働くことが知られており、これを利用した水素化反応が報告されている。^[42] これらの水素化反応では $HOB(OR)_2$ が副生成物として生じる。本反応系においても、 $Cu(II)$ 種の還元ステップにおいて $HOBpin$ が生じていることから、触媒中や溶媒中に含まれる微量の水分もしくは触媒表面のヒドロキシ基が B_2pin_2 と共同して、 $Cu(II)$ 種に対する還元剤として働いていると想定される。

次に、EXAFS スペクトルの解析によって Cu 種の局所構造について明らかにすることを試みた。 $Cu(OH)_x/CeO_2$ および $Cu(OH)_x/CeO_2-B_2pin_2$ の Cu K 端 EXAFS 振動、位相補正を行っていないフーリエ変換後のスペクトル、およびフィッティングパラメーターをそれぞれ Figure 3-12、Figure 3-13、Table 3-7 に示す。 $Cu(OH)_x/CeO_2$ のフーリエ変換後の EXAFS スペクトルにおいては、 1.5 \AA 付近に最も大きなピークが見られた (Figure 3-13, d)。これは $Cu(OH)_2$ の第一配位圏の O 原子との散乱に由来し、その配位数はバルクの $Cu(OH)_2$ と比べて小さくなった (Table 3-7, d)。また、バルクの $Cu(OH)_2$ のスペクトルにおいて顕著に現れる Cu 原子との散乱に由来するピークは $Cu(OH)_x/CeO_2$ ではほとんど見られなかった。このことから、 $Cu(OH)_x/CeO_2$ では CeO_2 担体上に $Cu(II)$ 水酸化物が高分散に保持されていることが示唆された。一方で、 $Cu(OH)_x/CeO_2-B_2pin_2$ では 1.6 \AA 付近に加え 2.2 \AA 付近に大きなピークが見られた (Figure 3-13, e)。これらはそれぞれ Cu_2O および $Cu(0)$ の第一配位圏の O 原子および Cu 原子との散乱に由来し、配位数はそれぞれバルクの Cu_2O および $Cu(0)$ と比べて小さくなった (Table 3-7, e)。このことから、 B_2pin_2 による還元後においても、 CeO_2 担体上に $Cu(I)$ 種および $Cu(0)$ 種が高分散に保持されていることが示唆された。

さらに、HAADF-STEM によって $Cu(OH)_x/CeO_2-B_2pin_2$ の担持された Cu 種の状態を直接観察することを試みた。しかし、 CeO_2 の粒子が観察されるのみで、その表面上に Cu の粒子やクラスターを観察することはできなかった (Figure 3-14, 左上)。一方で、EDS マッピングにおいては Cu 種が CeO_2 担体上に均一に分散している様子が確認された (Figure 3-14, 右下)。

以上の結果から、 CeO_2 担体上の $Cu(II)$ 種は *in situ* で B_2pin_2 によって還元され、 $Cu(I)$ と $Cu(0)$ からなる高分散な Cu 種が CeO_2 担体上に形成されることが明らかとなった。均一系 Cu 触媒による不飽和結合のホウ素化反応の報告においては、 $Cu(I)-Bpin$ 種が触媒活性種として働く例が多く知られている。^[43] 本反応においても同様の種が担体表面上で形成され、脱水素ホウ素化反応に対する触媒活性種として働いていることが想定される。

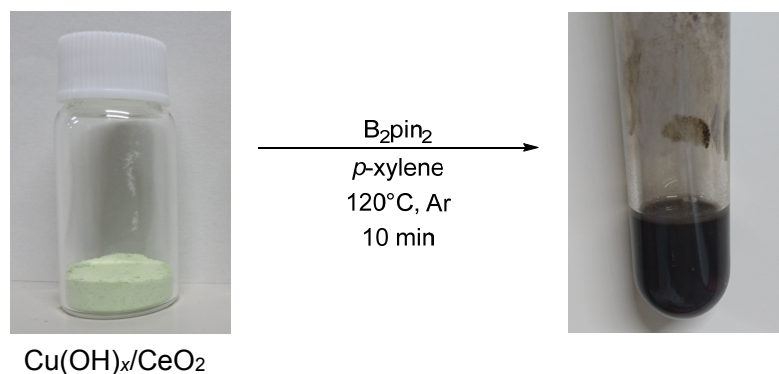


Figure 3-6. The change of color of $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ after the treatment with B_2pin_2 .

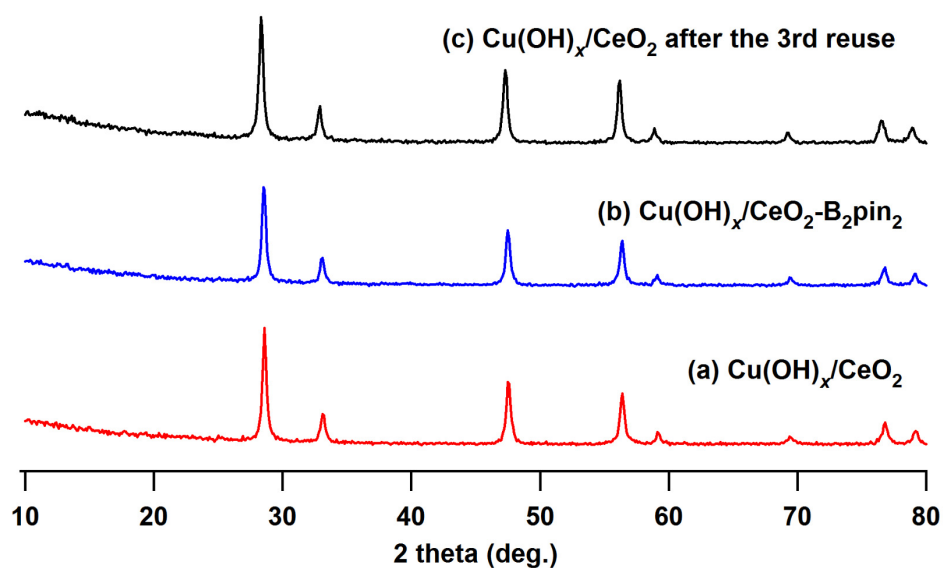


Figure 3-7. XRD patterns of (a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$, (b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ after the 3rd reuse in the dehydrogenative monoborylation of **1a**. The samples were exposed to air before the analyses.

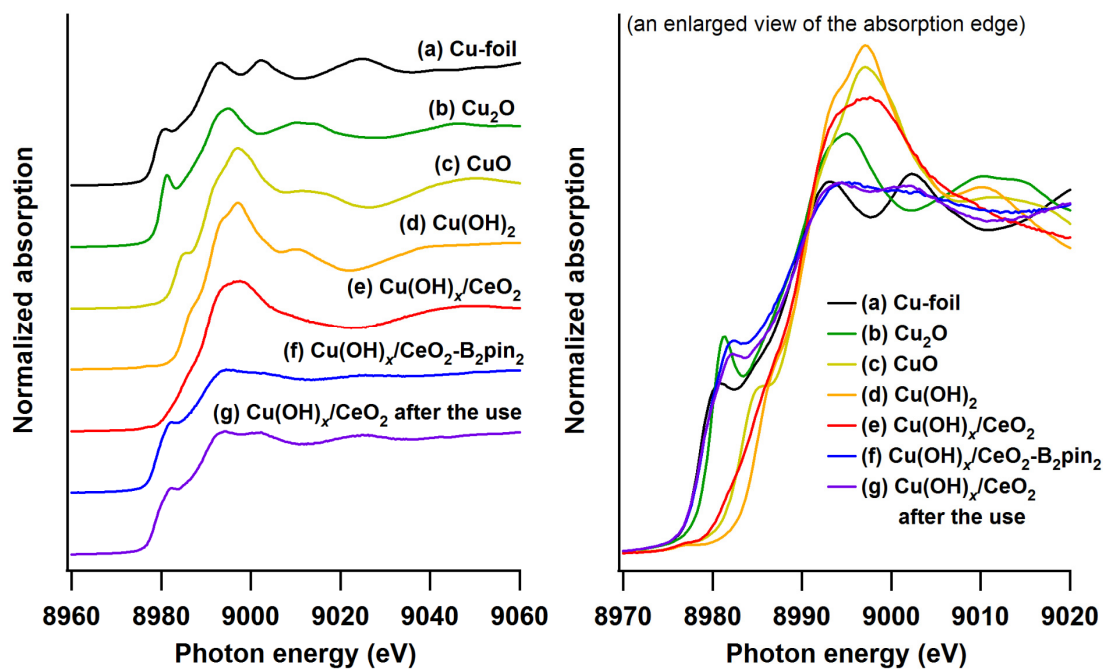


Figure 3-8. Cu K-edge XANES spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) CuO , (d) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$, (f) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (g) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ after the use in the dehydrogenative monoborylation of **1a**.

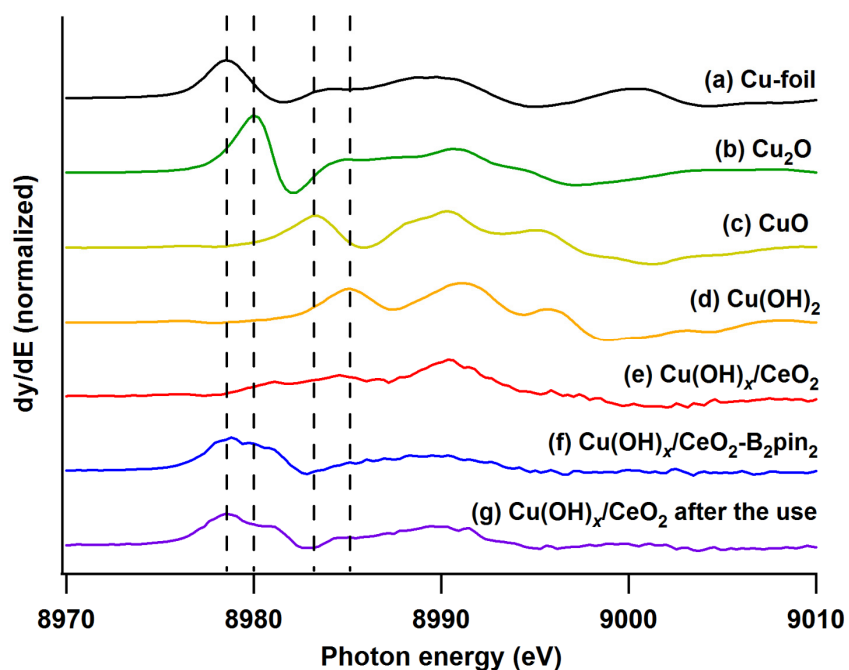


Figure 3-9. First derivatives of Cu K-edge XANES spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) CuO , (d) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$, (f) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (g) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ after the use in the dehydrogenative monoborylation of **1a**.

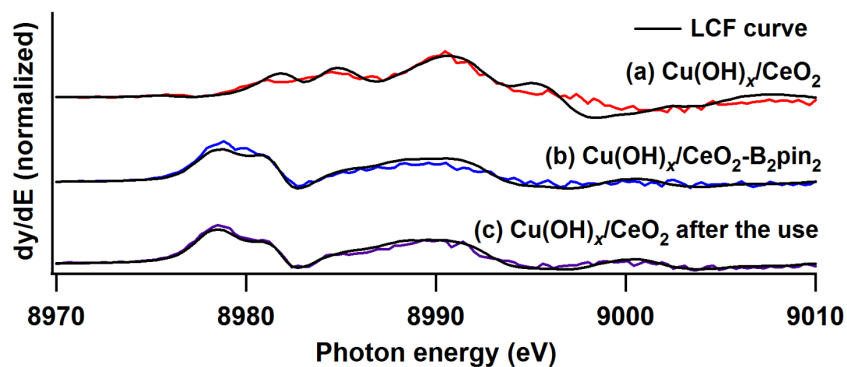


Figure 3-10. Linear combination fitted first derivatives of Cu K-edge XANES spectra of (a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$, (b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ after the use in the dehydrogenative monoborylation of **1a**. The fitting range was from -20 to 30 eV.

Table 3-6. Linear combination fitted parameters from first derivatives of Cu K-edge XANES shown in Figure 3-10.

Sample	Cu-foil (%)	Cu_2O (%)	Cu(OH)_2 (%)	<i>R</i> -factor (%)
(a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$	-	24.0	76.0	11.9
(b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$	60.6	39.4	-	7.3
(c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ after the use	66.5	33.5	-	3.5

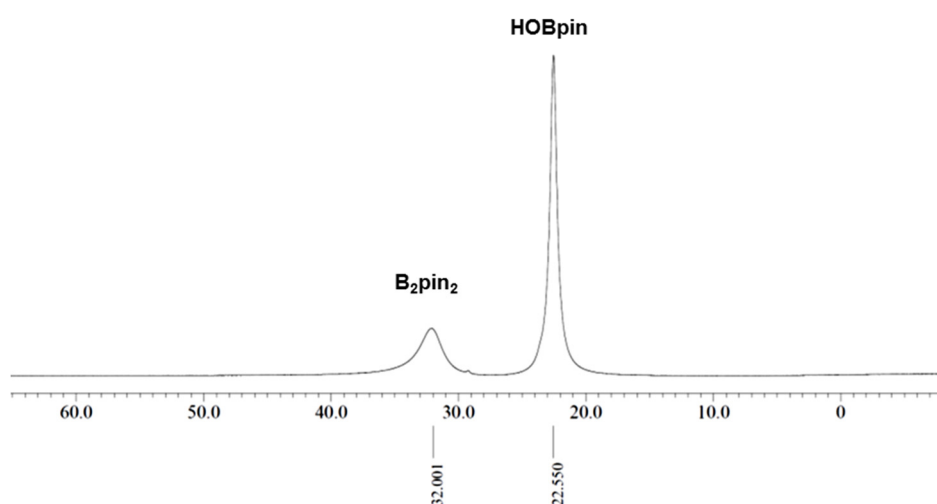


Figure 3-11. ^{11}B NMR (benzene- d_6) spectrum of the filtrate of the reaction of $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ with B_2pin_2 . Reaction conditions: $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ (100 mg), B_2pin_2 (30 mg), benzene- d_6 (1 mL), 120°C , Ar (1 atm), 10 min.

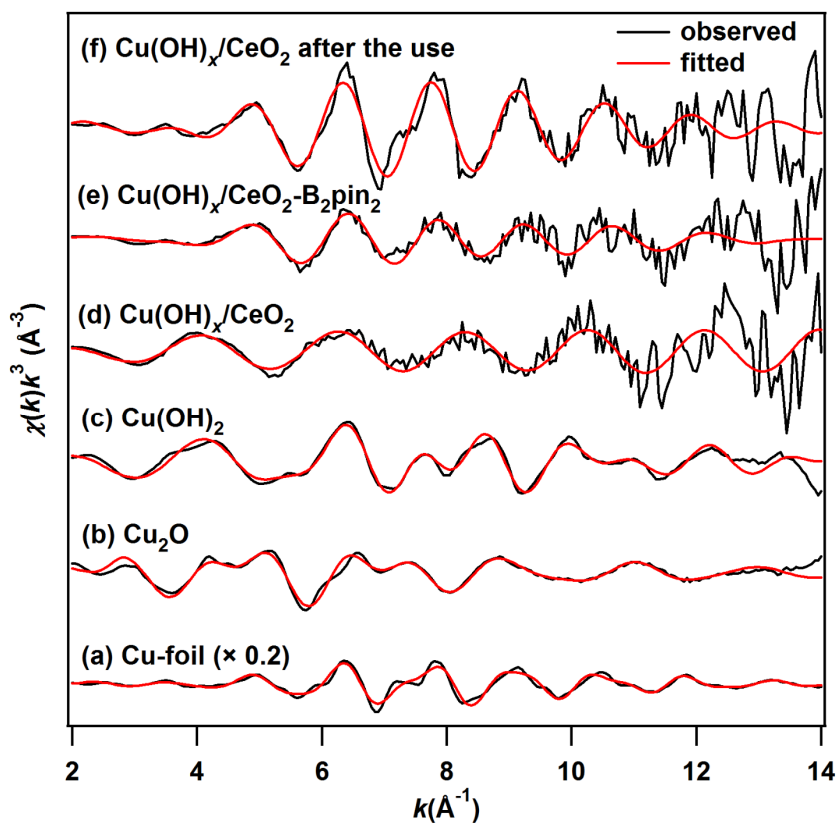


Figure 3-12. Raw k -space Cu K-edge EXAFS spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (d) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$, (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (f) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ after the use in the dehydrogenative monoborylation of **1a**. Experimental data and fitted data are shown in black and red, respectively. FFT parameters, k -range: 3–12.5, window: Hanning k^3 -weighted.

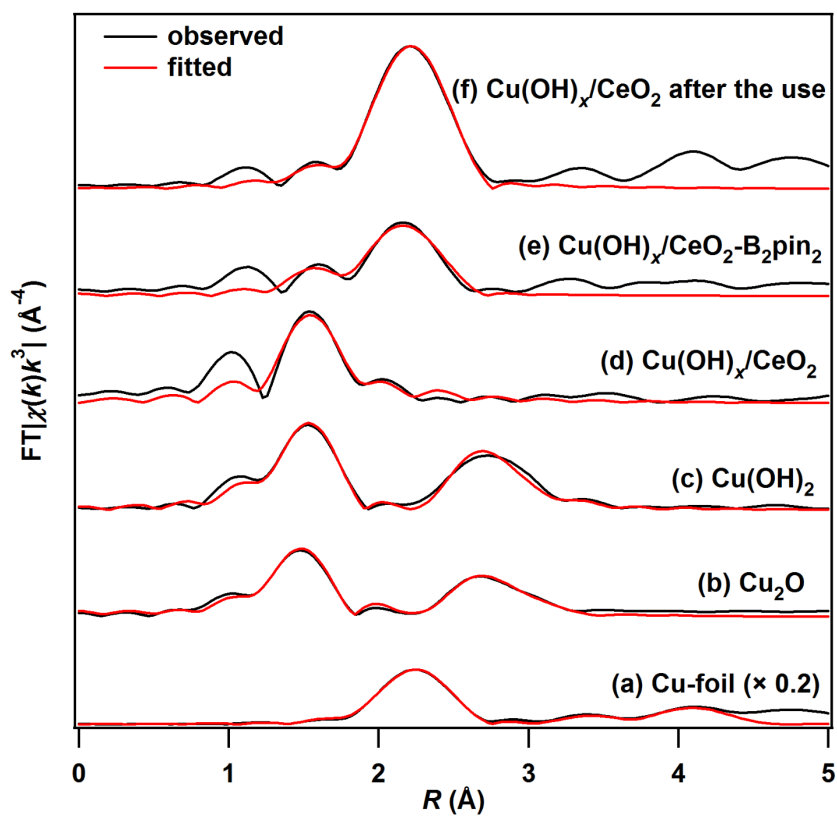


Figure 3-13. k^3 -Weighted Fourier-transformed Ni K-edge EXAFS spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (d) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$, (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (f) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ after the use in the dehydrogenative monoborylation of **1a**. Experimental data and fitted data are shown in black and red, respectively. FFT parameters, k -range: 3–12.5, window: Hanning k^3 -weighted. All R -space spectra are shown without phase correction.

Table 3-7. Fitted parameters from Cu K-edge EXAFS shown in Figure 3-12 and Figure 3-13.

Sample	Shell	C.N.	R (Å)	ΔE_{j0} (eV)	$\sigma^2 \times 10^2$ (Å ²)	R -factor (%)
(a) Cu-foil	Cu–Cu	12	2.54	4.52	0.89	1.28
	Cu–Cu	6.0	3.63	9.45	1.07	
	Cu–Cu	24	4.42	1.41	0.96	
(b) Cu ₂ O	Cu–O	2.0	1.86	8.15	0.37	0.46
	Cu–Cu	12	3.01	6.53	1.85	
	Cu–O	6.0	3.50	5.40	1.24	
(c) Cu(OH) ₂	Cu–O	4.0	1.95	−0.93	0.43	1.89
	Cu–O	1.0	2.41	1.19	0.66	
	Cu–Cu	2.0	2.97	1.19	0.48	
	Cu–Cu	4.0	3.37	1.52	0.13	
(d) Cu(OH) _x /CeO ₂	Cu–O (in Cu(OH) ₂)	1.9	1.95	−2.08	0.04	1.47
(e) Cu(OH) _x /CeO ₂ -B ₂ pin ₂	Cu–O (in Cu ₂ O)	0.4	1.93	12.6	0.11	2.13
	Cu–Cu (in Cu)	3.3	2.49	1.15	1.04	
(f) Cu(OH) _x /CeO ₂ after the use	Cu–O (in Cu ₂ O)	0.5	1.94	7.76	0.94	0.35
	Cu–Cu (in Cu)	6.2	2.53	3.29	0.94	

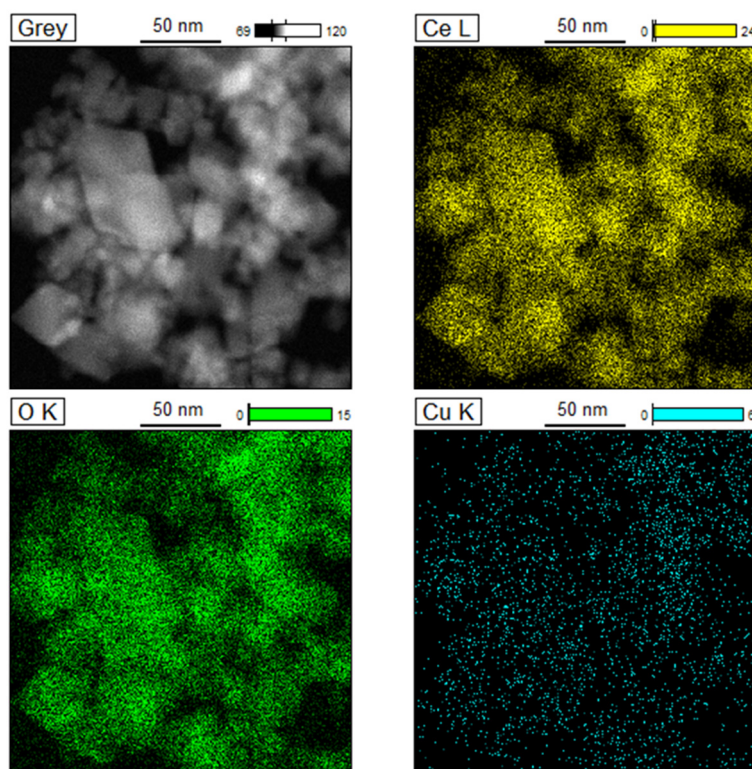


Figure 3-14. HAADF-STEM image and EDS mappings of Cu(OH)_x/CeO₂-B₂pin₂.

3.3.3.2. $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ および $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ のキャラクタリゼーション

脱水素ジホウ素化反応において優れた選択性を示す Al_2O_3 担体を用いた触媒についても同様にキャラクタリゼーションを行った。 $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ は水色の粉末であるが、反応条件下では赤みを帯びた灰色に変化し、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ の状態が反応系中で変化していることが示唆された。**1a** や HBpin アクセプターを加えずに、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ を B_2pin_2 のみと溶媒中で同様の条件で加熱攪拌した場合にも、同じ色変化が見られた (Figure 3-15, 3.2.3. 参照)。この B_2pin_2 で処理した触媒 ($\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$) を回収し、キャラクタリゼーションを行うことによって、反応条件下における $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ の状態を明らかにすることを試みた。

$\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ および $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ の XRD パターンは Cu 種を担持していない Al_2O_3 とほぼ同一であった (Figure 3-16, a, b)。このことから、析出沈殿法による Cu 種の担持や B_2pin_2 との反応によって、 Al_2O_3 担体の構造は変化していないことが明らかとなった。また、Cu 種に帰属されるピークが見られないことから、Cu 種が Al_2O_3 担体上に高分散に担持され、 B_2pin_2 による処理後も高分散状態が維持されていることが示唆された。

$\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ の Cu K 端 XANES スペクトルやその一次微分スペクトルは Cu(OH)_2 のそれらと類似していた (Figure 3-17, e and Figure 3-18, e)。Cu 種のおおよその成分比を求めるため一次微分スペクトルの linear combination fitting (LCF) を行ったところ、標準試料の Cu(OH)_2 のスペクトルのみでフィッティング可能であり、 Al_2O_3 上に Cu 種が Cu(II) 水酸化物として担持されていることが示唆された (Figure 3-19, a and Table 3-8, a)。一方で、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ の Cu K 端 XANES スペクトルは、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ と比べて吸収端が低エネルギー側へシフトし、ホワイトラインの強度が減少した (Figure 3-17, f)。しかし、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ と比較すると、その吸収端のシフト幅やホワイトラインの減少幅は小さかった。また、一次微分スペクトルにおいては、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ と異なり、 Cu_2O のピーク位置から少し高エネルギー側シフトした位置 (Cu_2O と CuO の間) に最も大きなピークが存在した (Figure 3-18, f)。一次微分スペクトルの LCF を行ったところ、 Cu_2O と Cu(OH)_2 の 2 つの標準試料のスペクトルでフィッティング可能であった。ただし、 Cu(I) のショルダーピークに対応する 8980 eV 付近で測定値とフィッティングカーブのずれが大きくなった (Figure 3-19, b and Table 3-8, b)。ショルダーピークは Cu に配位する O と形成する分子軌道への遷移に対応し、その形状は Cu の配位環境に大きく影響を受ける。したがって、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ に含まれる Cu(I) 種はバルクの Cu_2O とは配位環境が異なる可能性がある。また、Cu-foil を加えた 3 つの標準試料を用いてフィッティングを行うと精度は向上したが、XANES スペクトルにおいてホワイトラインの強度が Cu_2O とおおよそ一致することや、後述するフーリエ変換後の EXAFS スペクトルにおいて Cu(0) 種由来のピークが見られないことから、 Cu(0) 種はほとんど存在しないと考えられる。以上の結果から、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ においては、 CeO_2 担体を用いた

場合と同様に Cu(II)水酸化物が還元されるが、その還元度合いは CeO₂ 担体を用いた場合よりも小さく、主に Cu(I)種が生じることが明らかとなった。

次に EXAFS スペクトルの解析によって Cu 種の局所構造について明らかにすることを試みた。Cu(OH)_x/Al₂O₃ および Cu(OH)_x/Al₂O₃-B₂pin₂ の Cu K 端 EXAFS 振動、位相補正を行っていないフーリエ変換後のスペクトル、およびフィッティングパラメーターをそれぞれ Figure 3-20、Figure 3-21、Table 3-9 に示す。Cu(OH)_x/Al₂O₃ のフーリエ変換後の EXAFS スペクトルにおいては、1.5 Å 付近に Cu(OH)₂ の第一配位圏の O 原子との散乱に由来するピークが見られた (Figure 3-21, d)。また、バルクの Cu(OH)₂ のスペクトルにおいて顕著に現れる Cu 原子との散乱に由来するピークは Cu(OH)_x/Al₂O₃ ではほとんど見られず、フィッティングは可能であったが配位数は 0.2 と極めて小さくなった (Table 3-9)。このことから、Cu(OH)_x/Al₂O₃ では Al₂O₃ 担体上に Cu(II)水酸化物が高分散に保持されていることが示唆された。Cu(OH)_x/Al₂O₃-B₂pin₂ のフーリエ変換後の EXAFS スペクトルにおいても、1.5 Å 付近に大きなピークが見られた (Figure 3-21, e)。これは Cu₂O および Cu(OH)₂ の第一配位圏の O 原子との散乱に由来し、配位数はそれぞれバルクの Cu₂O および Cu(OH)₂ と比べて小さくなった (Table 3-9, e)。また、バルクの Cu₂O や Cu(OH)₂ のスペクトルに顕著に現れる Cu 原子との散乱に由来するピークは見られなかった。このことから、B₂pin₂ による還元後においても Al₂O₃ 担体上に Cu(I)種および Cu(II)種が高分散に保持されていることが示唆された。

さらに、HAADF-STEM によって Cu(OH)_x/Al₂O₃-B₂pin₂ の担持された Cu 種の状態を直接観察することを試みた。しかし、Al₂O₃ 担体の粒子が観察されるのみで、その表面上に Cu の粒子やクラスターを観察することはできなかった (Figure 3-22, 左上)。一方で、EDS マッピングにおいては、Cu(OH)_x/CeO₂-B₂pin₂ と同様に、Cu 種が担体上に均一に分散している様子が確認された (Figure 3-22, 右下)。

以上の結果から、Cu(OH)_x/Al₂O₃ においても、Cu(OH)_x/CeO₂ と同様に担体上の Cu(II)種が in situ で B₂pin₂ によって還元され、主に Cu(I)種からなる高分散な Cu 還元種が形成されることが明らかとなった。一方で、Cu(OH)_x/CeO₂ に比べてその還元度合いは小さく、担体は Cu 種を高分散に保持するだけでなく、担持 Cu 種の還元状態に影響を与えることが示唆された。第 2 章で述べた Ni(OH)_x/CeO₂ の場合と同様に、Cu(OH)_x/CeO₂ では担持された Cu(II)種と CeO₂ 担体との間の電子的な相互作用によって B₂pin₂ による Cu(II)種の還元が促進される一方で、Cu(OH)_x/Al₂O₃ ではそのような促進効果が存在しないために、担持 Cu 種の還元状態に差が生じると考えられる。

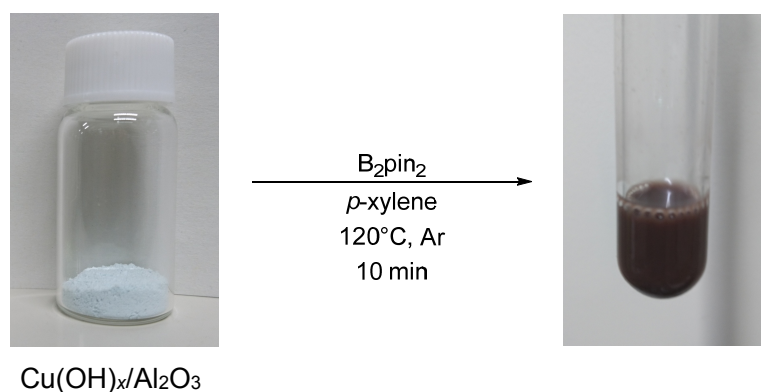


Figure 3-15. The change of color of $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the treatment with B_2pin_2 .

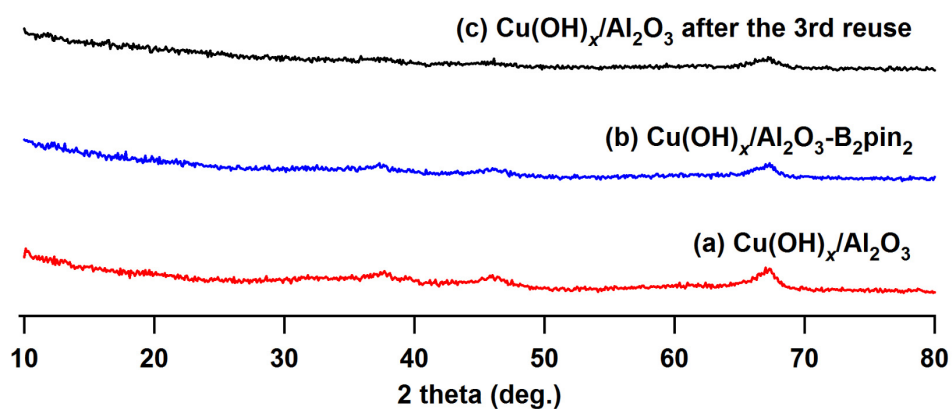


Figure 3-16. XRD patterns of (a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, (b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the 3rd reuse in the dehydrogenative diborylation of **1a**. The samples were exposed to air before the analyses.

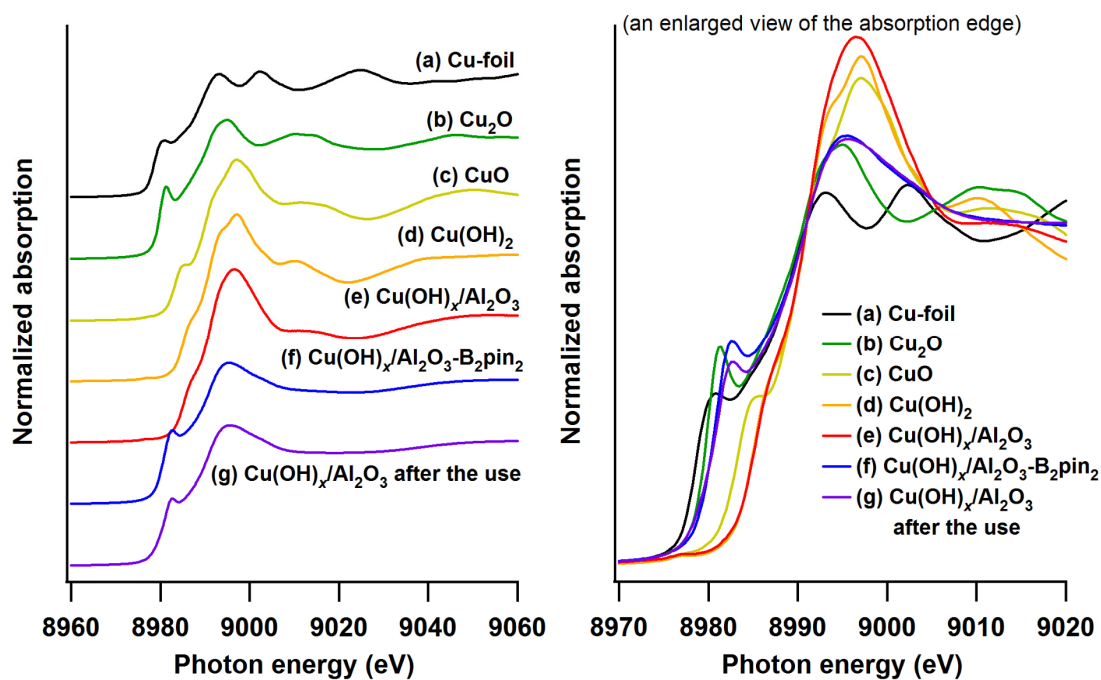


Figure 3-17. Cu K-edge XANES spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) CuO , (d) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, (f) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (g) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the use in the dehydrogenative diborylation of **1a**.

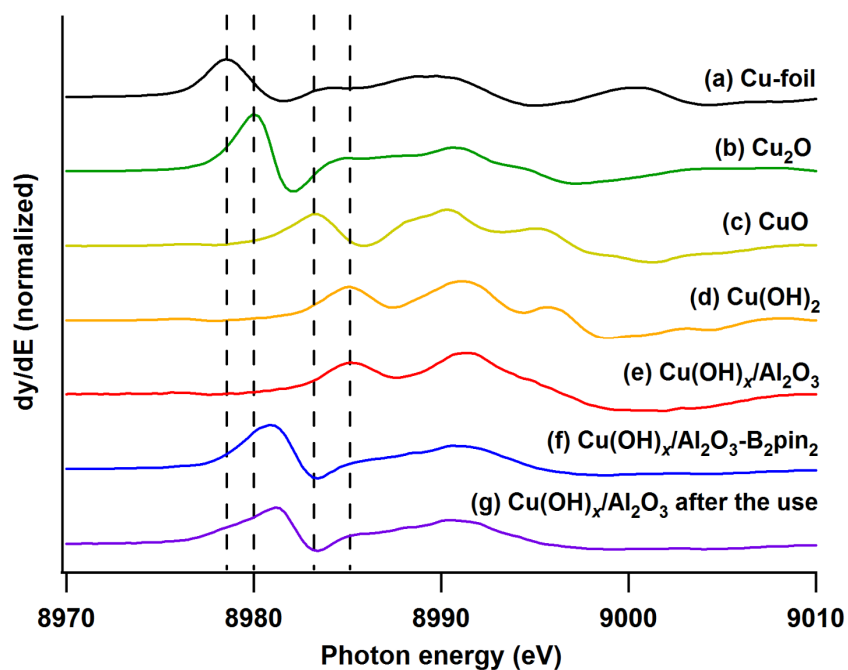


Figure 3-18. First derivatives of Cu K-edge XANES spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) CuO , (d) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, (f) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (g) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the use in the dehydrogenative diborylation of **1a**.

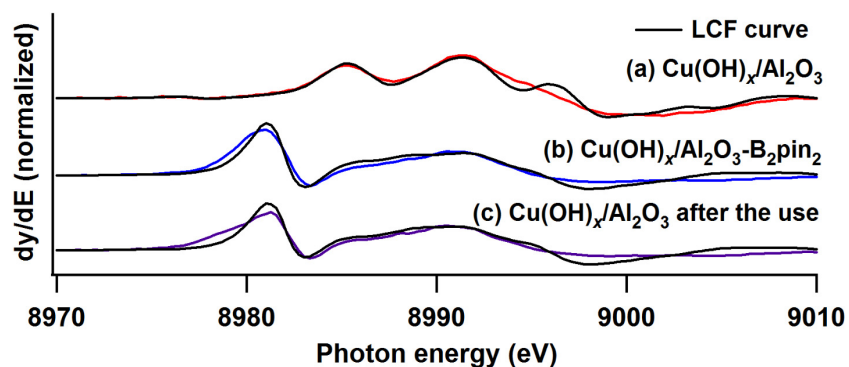


Figure 3-19. Linear combination fitted first derivatives of Cu K-edge XANES spectra of (a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, (b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$, and (c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the use in the dehydrogenative diborylation of **1a**. The fitting range was from -20 to 30 eV.

Table 3-8. Linear combination fitted parameters from first derivatives of Cu K-edge XANES shown in Figure 3-19.

Sample	Cu-foil (%)	Cu_2O (%)	Cu(OH)_2 (%)	<i>R</i> -factor (%)
(a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$	-	-	100	4.6
(b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$	-	82.6	17.4	9.1
(c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the use	-	73.5	26.5	12.4

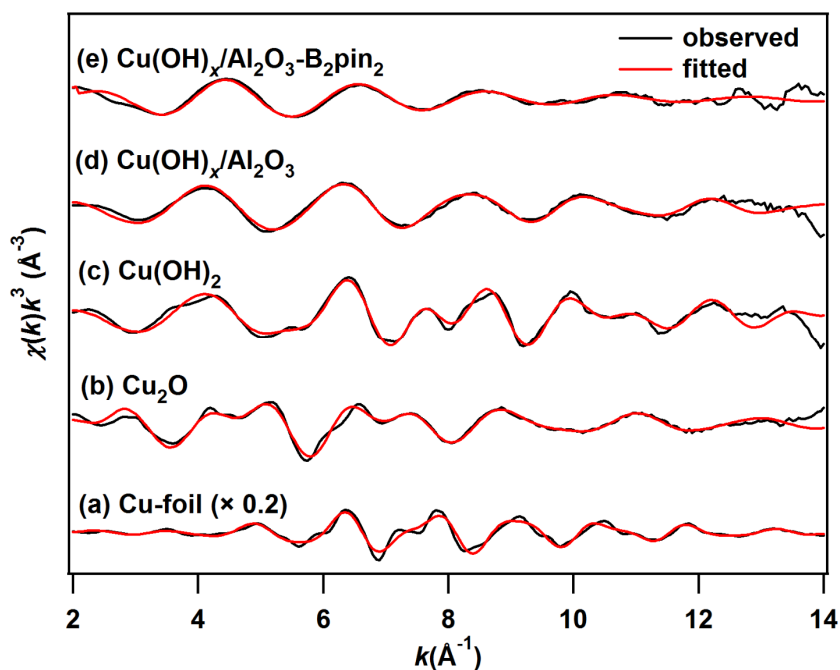


Figure 3-20. Raw k -space Cu K-edge EXAFS spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (d) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, and (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$. Experimental data and fitted data are shown in black and red, respectively. FFT parameters, k -range: 3–12.5, window: Hanning k^3 -weighted.

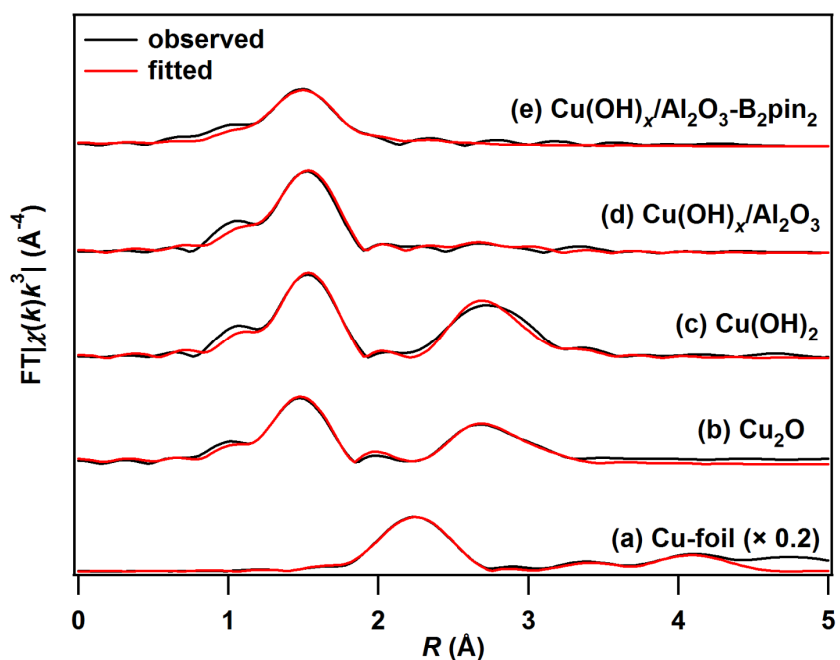


Figure 3-21. k^3 -Weighted Fourier-transformed Ni K-edge EXAFS spectra of (a) Cu-foil, (b) Cu_2O , (c) $\text{Cu}(\text{OH})_2$, (d) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, and (e) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$. Experimental data and fitted data are shown in black and red, respectively. FFT parameters, k -range: 3–12.5, window: Hanning k^3 -weighted. All R -space spectra are shown without phase correction.

Table 3-9. Fitted parameters from Cu K-edge EXAFS shown in Figure 3-20 and Figure 3-21.

Sample	Shell	C.N.	R (Å)	ΔE_{j0} (eV)	$\sigma^2 \times 10^2$ (Å ²)	R -factor (%)
(a) Cu-foil	Cu–Cu	12	2.54	4.52	0.89	1.28
	Cu–Cu	6.0	3.63	9.45	1.07	
	Cu–Cu	24	4.42	1.41	0.96	
(b) Cu ₂ O	Cu–O	2.0	1.86	8.15	0.37	0.46
	Cu–Cu	12	3.01	6.53	1.85	
	Cu–O	6.0	3.50	5.40	1.24	
(c) Cu(OH) ₂	Cu–O	4.0	1.95	-0.93	0.43	1.89
	Cu–O	1.0	2.41	1.19	0.66	
	Cu–Cu	2.0	2.97	1.19	0.48	
	Cu–Cu	4.0	3.37	1.52	0.13	
(d) Cu(OH) _x /Al ₂ O ₃	Cu–O (in Cu(OH) ₂)	3.3	1.95	-1.90	0.50	1.00
	Cu–O (in Cu(OH) ₂)	0.5	2.36	-10.8	0.67	
	Cu–Cu (in Cu(OH) ₂)	0.2	3.00	13.7	0.30	
(e) Cu(OH) _x /Al ₂ O ₃ -B ₂ pin ₂	Cu–O (in Cu ₂ O)	0.9	1.87	16.6	0.26	1.93
	Cu–O (in Cu(OH) ₂)	3.0	1.97	5.15	0.79	

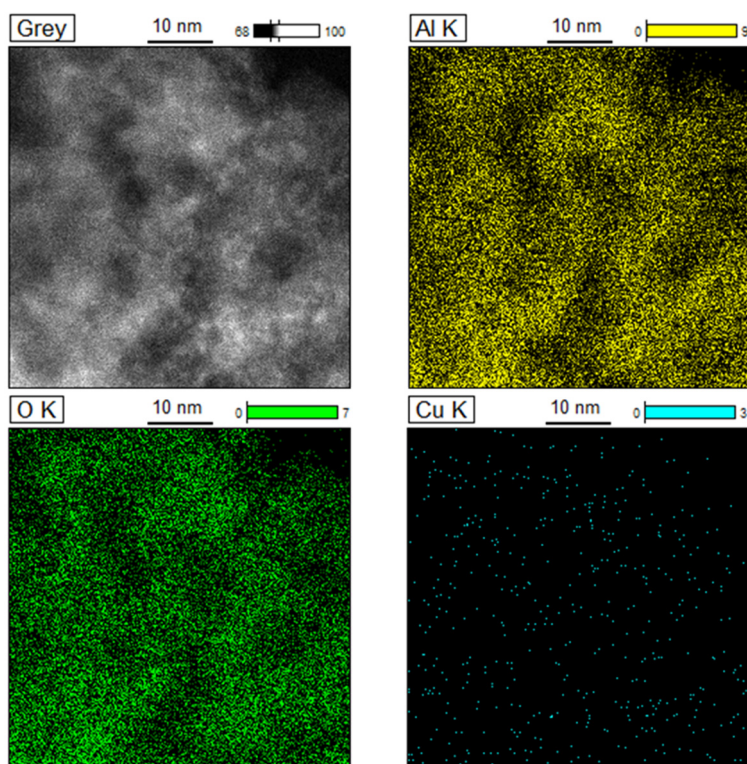


Figure 3-22. HAADF-STEM image and EDS mappings of Cu(OH)_x/Al₂O₃-B₂pin₂.

3.3.4. 基質適用性

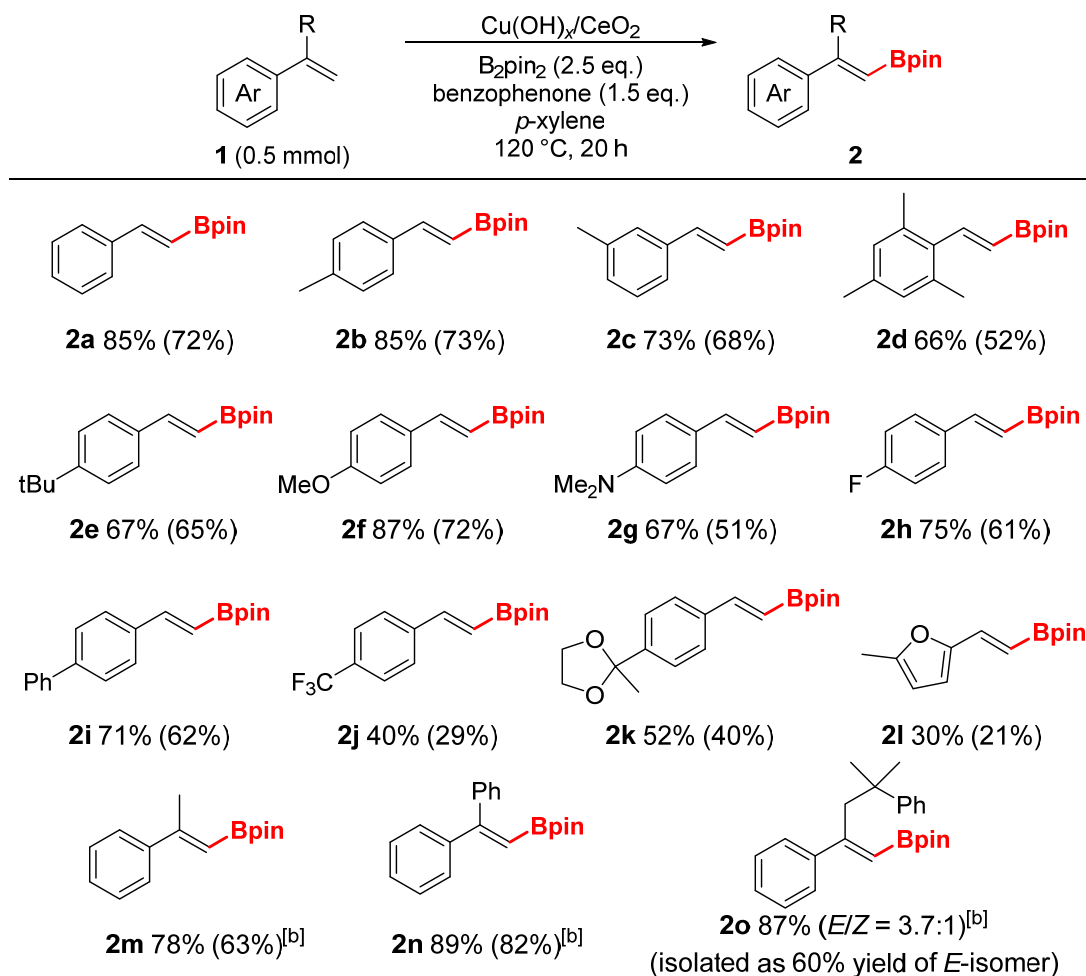
3.3.4.1. 脱水素モノホウ素化反応の基質適用性

触媒として $\text{Cu}(\text{OH})_2/\text{CeO}_2$ 、HBpin アクセプターとしてベンゾフェノンを用いる最適条件において、様々なビニルアレーンを用いて基質適用性の検討を行った。Table 3-10 に示すように、本反応系は様々なビニルアレーンに適用可能であり、 β 位 (末端) の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合がホウ素化されたモノホウ素化体 (*E* 体) が主生成物として得られた。*o* 位や *m* 位、*p* 位にメチル基を有するスチレン類のほか、*p* 位に *tert*-ブチル基やメトキシ基、ジメチルアミノ基、フルオロ基、フェニル基を有するスチレン類についても良好に反応が進行し、対応するモノホウ素化体 (**2a–2i**) が得られた。*p* 位にトリフルオロメチル基やアセタール構造を有するスチレンに関しても適度な収率でモノホウ素化体 (**2j**, **2k**) が得られた。ビニルフラン類も基質として用いることが可能であったが、対応するモノホウ素化体 (**2l**) の収率は 30% と低かった。また、本反応系は α 位に置換基を有するスチレン類 (**1m–1o**) にも適用可能であった。ただし、ベンゾフェノン を HBpin アクセプターとする標準条件においては、対応するモノホウ素化体 (**2m–2o**) の収率は低かった (<40%)。しかし、HBpin アクセプターを 2-アダマンタノンへ変更し、反応温度を 130 °C に上げることによって収率が大きく改善した。**1m** を基質とした場合には *E* 体のみが得られた一方で、**1o** を基質とした場合には *E* 体と *Z* 体の両方が生成し、その比率は $E/Z = 3.7:1$ であった。

3.3.4.2. 脱水素ジホウ素化反応の基質適用性

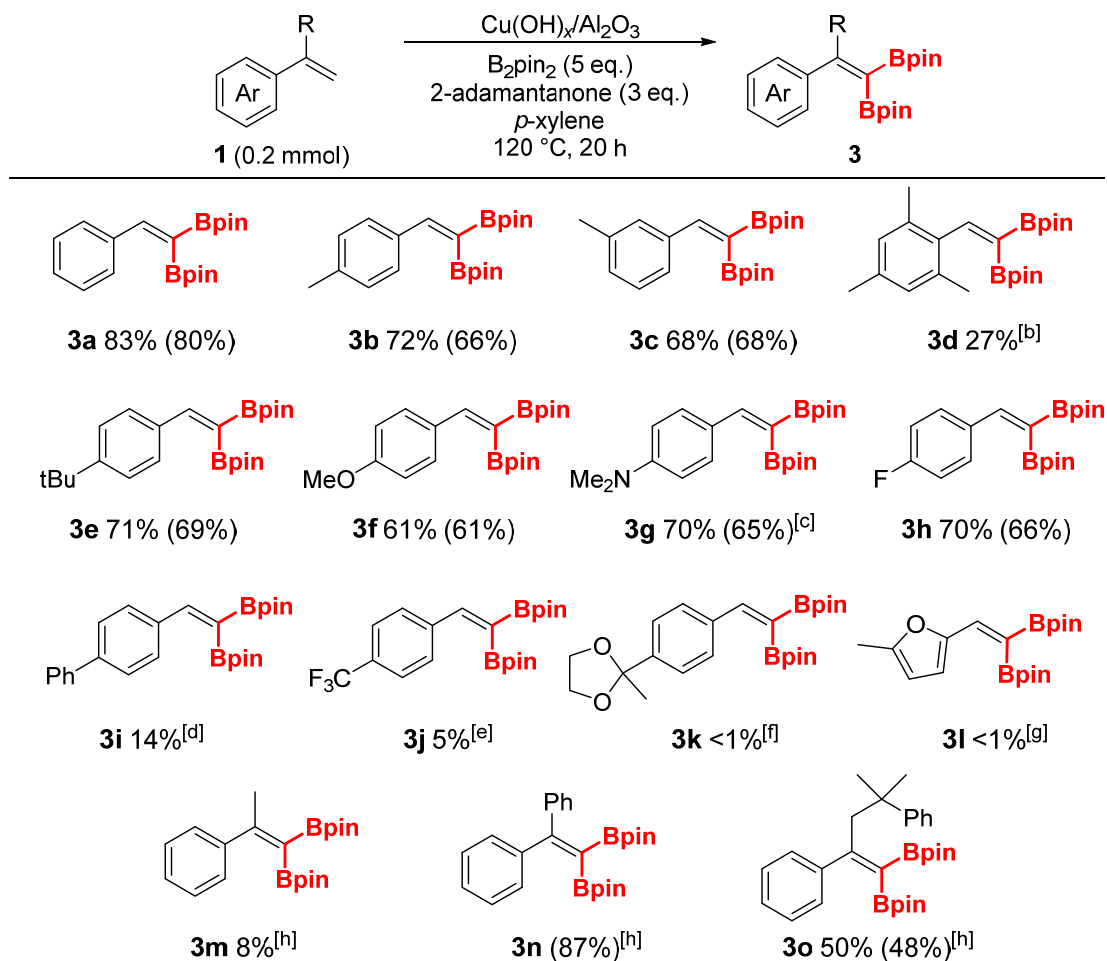
脱水素ジホウ素化反応についても、触媒として $\text{Cu}(\text{OH})_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ 、HBpin アクセプターとして 2-アダマンタノンを用いる最適条件において、基質適用性の検討を行った。Table 3-11 に示すように、脱水素ジホウ素化反応についても様々な置換基を有するビニルアレーンに適用可能であり、 β 位 (末端) の 2 つの $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合がホウ素化されたジホウ素化体が主生成物として得られた。ただし、**3d**, **3i**, **3j**, **3k**, **3l** の収率は低い数字にとどまった。これらの場合には中間体のモノホウ素化体 (**2d**, **2i**, **2j**, **2k**, **2l**) が 30% から 70% の収率で残存しており、2 回目の脱水素ホウ素化反応が良好に進行していないことが示唆された。また、 α 位に置換基を有するスチレン類 (**1n**, **1o**) の脱水素ジホウ素化は十分に進行し、対応する四置換オレフィンである **3n** および **3o** を得ることが可能であった。ただし、**1m** を基質とした場合には、対応するジホウ素化体の **3m** の収率は 8% と非常に低くなった。この場合には **1m** や **2m** はほとんど残存していなかったが、GC-MS 分析から Bpin 基が 3 つ以上導入された帰属不明な化合物が複数生じていることが示唆された。これは、**2m** や **3m** の二重結合の異性化が進行し、 α 位のメチル置換基におけるさらなるホウ素化が進行したことによるものだと考えられる。

Table 3-10. Substrate scope of dehydrogenative monoborylation of vinylarenes.^[a]



[a] Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), B₂pin₂ (1.25 mmol), benzophenone (0.75 mmol), Cu(OH)_x/CeO₂ (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by ¹H NMR analysis using dibromomethane as an internal standard, and the values in parentheses are the isolated yields. [b] 2-Adamantanone was added instead of benzophenone, and the reaction was carried out at 130 °C.

Table 3-11. Substrate scope of dehydrogenative dinoborylation of vinylarenes.^[a]



[a] Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), B_2pin_2 (1.0 mmol), 2-adamantanone (0.6 mmol), $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (Cu: 8 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by ^1H NMR analysis using dibromomethane as an internal standard, and the values in parentheses are the isolated yields. [b] **2d** was also obtained 38% yield. [c] $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ was used instead of $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$. [d] **2i** was also obtained in 49% yield. [e] **2j** was also obtained in 41% yield. [f] **2k** was obtained in 70% yield. [g] **2l** was obtained in 30% yield. [h] 2-Adamantanone (0.8 mmol) was added, and the reaction was carried out at 130 °C for 64 h.

3.3.5. 不均一系触媒作用

3.3.5.1. スチレン (1a) の脱水素モノホウ素化反応における不均一系触媒作用の確認

触媒として $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ 、HBpin アクセプターとしてベンゾフェノンを用いた場合の **1a** の脱水素モノホウ素化反応における目的生成物 **2a** およびジホウ素化体 **3a** の収率の経時変化は Figure 3-23 の実線のようにになった。反応開始 2 h 後に触媒を熱濾過によって取り除いたところ、**2a** および **3a** の収率の経時変化は点線のようになり、いずれの生成も直ちに停止した。またこれとは別に、20 h の反応終了後に触媒を熱濾過によって取り除き、濾液を ICP-AES によって分析したところ、Cu 溶出量は検出限界以下 (<0.01%) であった。以上の結果から、本反応では溶媒中に溶出した Cu 種が活性種として働いているのではなく、 CeO_2 担体上の Cu 種の不均一系触媒作用によって進行していることが示唆された。

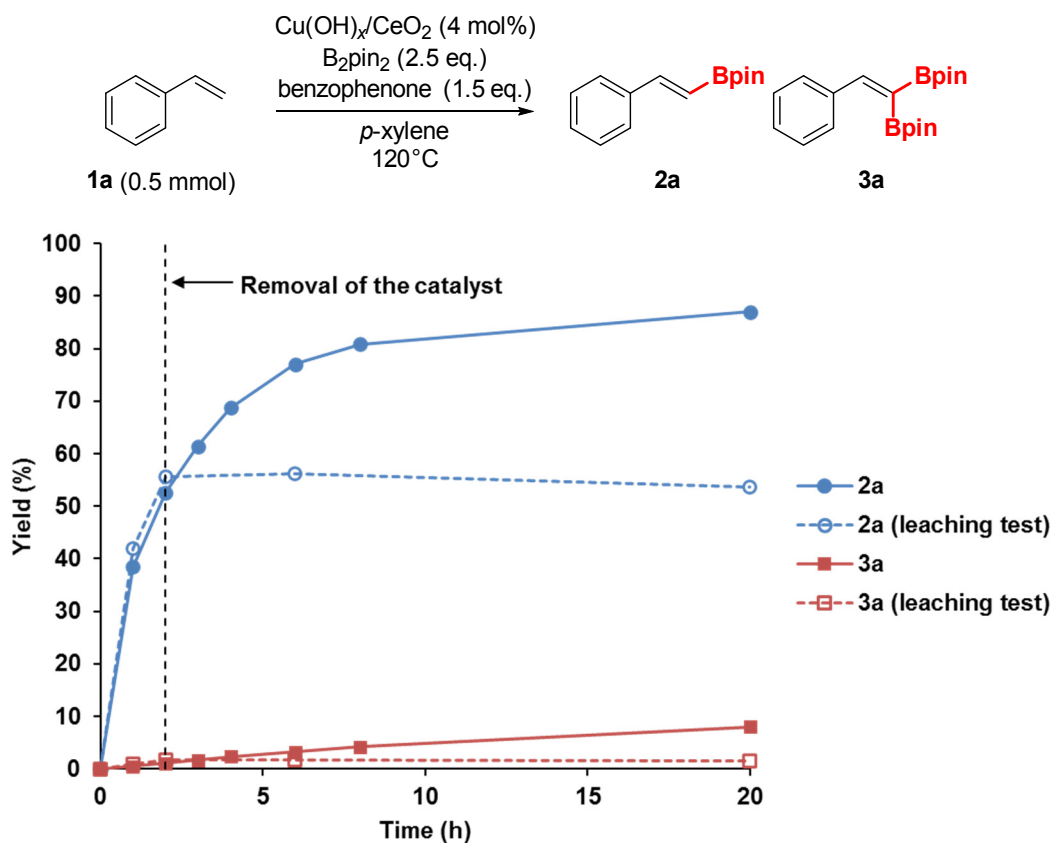


Figure 3-23. Effect of removal of $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ catalyst by hot filtration on the dehydrogenative monoborylation of styrene (**1a**). Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), B_2pin_2 (1.25 mmol), benzophenone (0.75 mmol), $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.5.2. スチレン (1a) の脱水素ジボウ素化反応における不均一系触媒作用の確認

触媒として $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ 、HBpin アクセプターとして 2-アダマンタンオンを用いた場合の **1a** の脱水素ジボウ素化反応についても同様の検討を行った。目的生成物 **3a** およびモノボウ素化体 **2a** の収率の経時変化は Figure 3-24 の実線のようになった。反応開始 4 h 後に触媒を熱濾過によって取り除いたところ、**2a** および **3a** の収率の経時変化は点線のようになり、いずれの生成・転化も直ちに停止した。またこれとは別に、20 h の反応終了後に触媒を熱濾過によって取り除き、濾液を ICP-AES によって分析したところ、Cu 溶出量は検出限界以下 ($<0.01\%$) であった。以上の結果から、本反応では溶媒中に溶出した Cu 種が活性種として働いているのではなく、 Al_2O_3 担体上の Cu 種の不均一系触媒作用によって進行していることが示唆された。

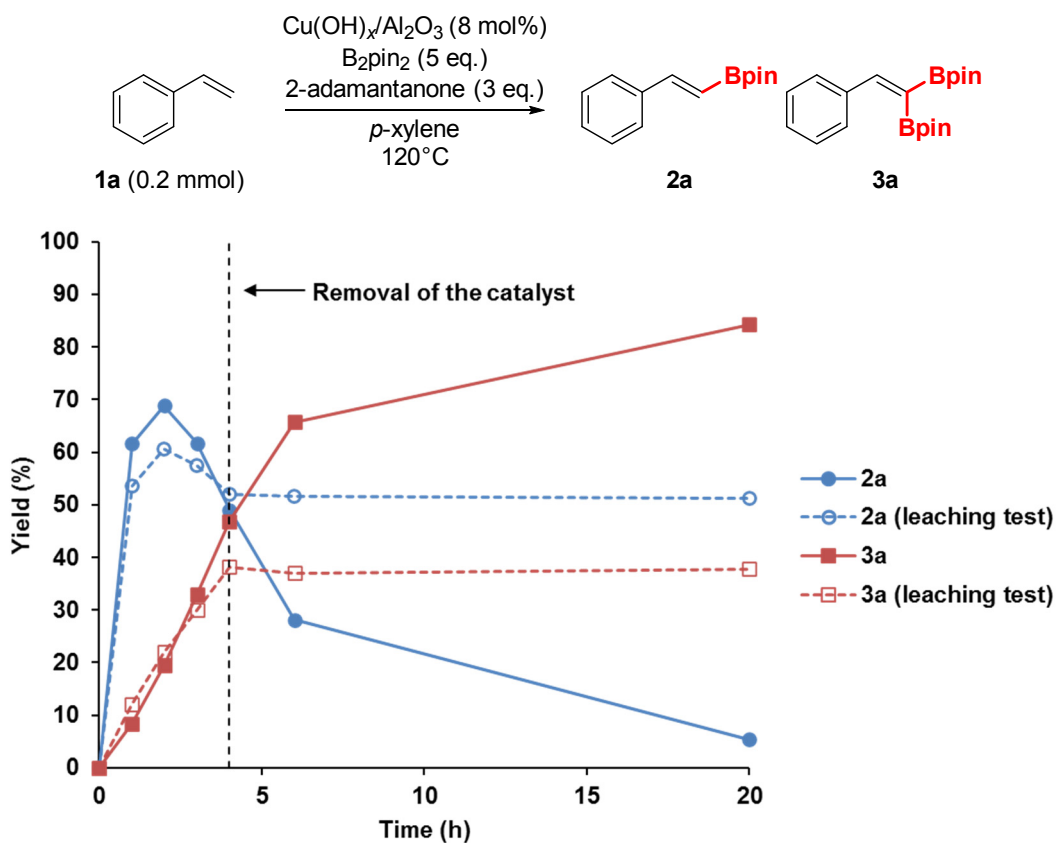


Figure 3-24. Effect of removal of $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ catalyst by hot filtration on the dehydrogenative diborylation of styrene (**1a**). Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), B_2pin_2 (1.0 mmol), 2-adamantanone (0.6 mmol), $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (Cu: 8 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.6. 触媒の再使用

3.3.6.1. スチレン (1a) の脱水素モノホウ素化反応における触媒の再使用

触媒として $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ 、HBpin アクセプターとしてベンゾフェノンを用いた場合の **1a** の脱水素モノホウ素化反応における触媒の再使用可能性を検討した。反応終了後にグローブボックス中で $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ を濾過によって回収し、約 50 mL のトルエンで洗浄した後、次の反応に用いた。3 回目の再使用実験までの **2a** および **3a** の収率の経時変化を Figure 3-25 に示す。1 回目の再使用実験では、反応時間 20 h 後に 82%の収率で **2a** が得られたが、反応速度は未使用の触媒に比べてわずかに低下した。2 回目、3 回目の再使用も可能であったが、反応速度および 20 h 後の収率が少しずつ低下する結果となった。

3 回目の再使用実験の使用後の触媒の XRD パターンは使用前の $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ や $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ とほぼ同一であり、Cu 種に由来するピークは依然として見られなかった (Figure 3-7, c)。また、1 回使用後の触媒の XANES スペクトルは $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ とほぼ同一であり (Figure 3-8, g and Figure 3-9, g)、一次微分スペクトルの LCF から求めた価数比もほとんど変わらなかった (Figure 3-10, c and Table 3-6, c)。以上から、使用後の触媒の CeO_2 担体の構造や担持された Cu 種の電子状態は、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ と大きな違いはないことが示唆された。一方で、1 回使用後の触媒のフーリエ変換後の EXAFS スペクトルでは、2.2 Å 付近のピーク強度が $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2\text{-B}_2\text{pin}_2$ に比べて増大した (Figure 3-13, f)。これは Cu(0)の第一配位圏の Cu 原子との散乱に由来するピークであり、フィッティングによりその配位数は 2 倍程度増大することが明らかとなった (Table 3-7, f)。 CeO_2 上の低原子価 Cu 種が反応条件下で凝集し、XRD では確認できない程度に粒径が増大したと考えられ、これが活性低下の原因となっている可能性がある。

また、反応使用前後の $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ の FT-IR スペクトルにも変化が見られた。1 回使用後の触媒では 1155 cm^{-1} および 1377 cm^{-1} 付近に吸収が出現し、3 回目の再使用実験後にはそれらの吸収がさらに増大した (Figure 3-26, a-c)。これらの吸収は B_2pin_2 やベンゾフェノン、溶媒に由来する有機物に起因すると考えられ、このような有機物の触媒表面への付着も活性低下の一因となっている可能性がある。このような触媒表面に付着した有機物を取り除くためには、再使用前の触媒の洗浄手法について検討する必要がある。

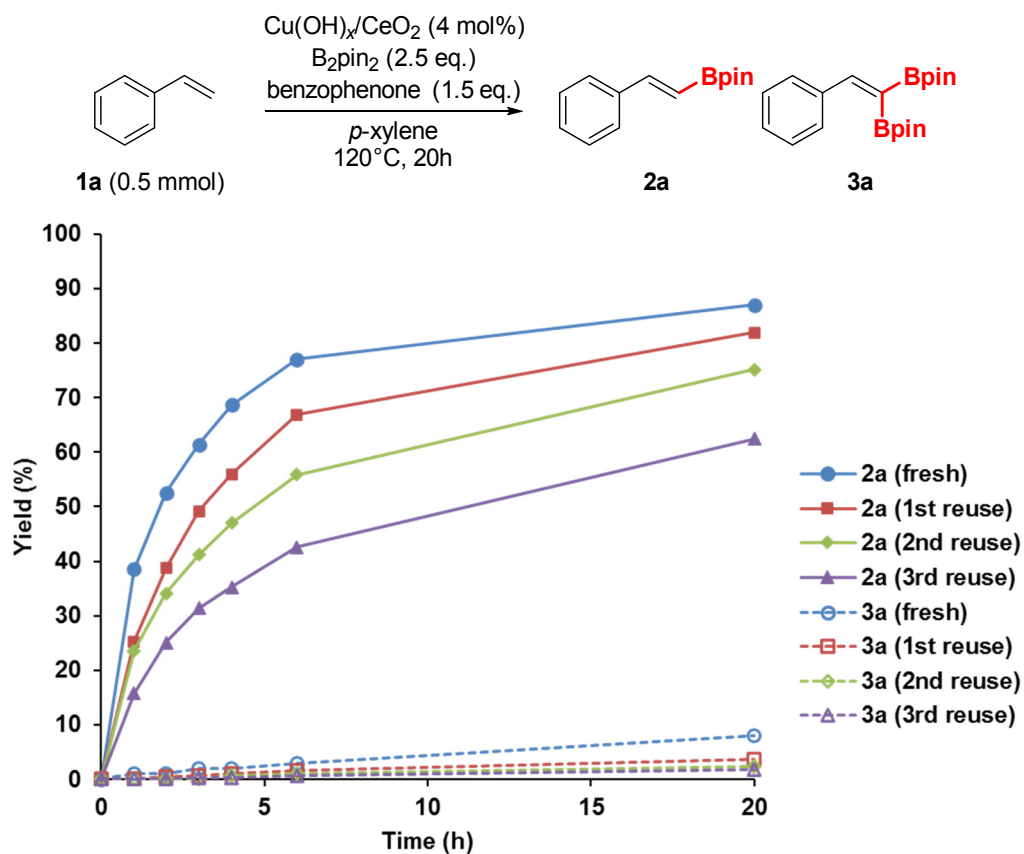


Figure 3-25. Reaction profiles of the dehydrogenative monoborylation of styrene (**1a**) for the catalyst reuse experiments. Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), B_2pin_2 (1.25 mmol), benzophenone (0.75 mmol), $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

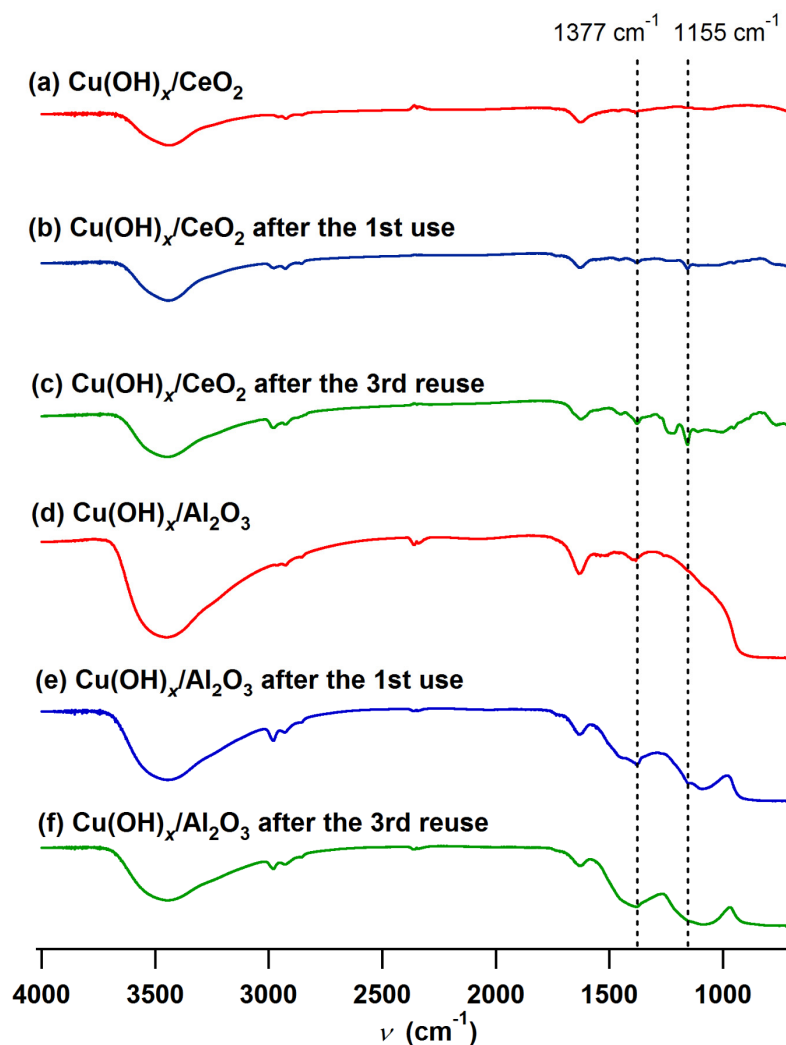


Figure 3-26. FT-IR spectra of (a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$, (b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ after the 1st use in the dehydrogenative monoborylation of **1a**, (c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ after the 3rd reuse experiment in the dehydrogenative monoborylation of **1a**, (d) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$, (e) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the 1st use in the dehydrogenative dinoborylation of **1a**, (f) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ after the 3rd reuse experiment in the dehydrogenative dinoborylation of **1a**. The samples were exposed to air before the analyses.

3.3.6.2. スチレン (1a) の脱水素ジホウ素化反応における触媒の再使用

触媒として $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ 、HBpin アクセプターとして 2-アダマンタノンを用いた場合の **1a** の脱水素ジホウ素化反応についても触媒の再使用可能性を検討した。種々の前検討の結果、PTFE でコーティングされたマグネチックスターラーバーを用いた場合には、 Al_2O_3 担体によって PTFE が削られ、これが再使用時の大幅な活性低下の原因になることが明らかとなった。そこで、本検討においてはガラスでコーティングされたマグネチックスターラーバーを用いて反応を行った。反応終了後にグローブボックス中で $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ を濾過によって回収し、約 50 mL のトルエンで洗浄した後、次の反応に用いた。3 回目の再使用実験までの **2a**、**3a**、**3a'**、**4a** の収率の経時変化を Figure 3-27 に示す。 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ は活性の低下なく 2 回の再使用が可能であった (Figure 3-27, b, c)。1 回目および 2 回目の再使用実験では、**3a** の生成速度は未使用の触媒よりも速くなり、反応時間 3 h で収率 90%程度に達した。さらに時間を延ばすことによって **3a** の α 位 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合の脱水素ホウ素化が徐々に進行し、**4a** の収率が増加する結果となった。一方で、3 回目の再使用実験においては触媒活性の低下が見られた。特に **2a** から **3a** への 2 段階目の脱水素ホウ素化反応の速度が大幅に低下し、20 h 後に 71%もの **2a** が残存する結果となった (Figure 3-27, d)。3 回目の再使用実験の使用後の触媒の XRD パターンは使用前の $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ や $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ とほぼ同一であり、Cu 種に由来するピークは依然として見られなかった (Figure 3-16, c)。また、1 回使用後の触媒の XANES スペクトルの形状は $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ と類似しており、ホワイトラインの強度はほとんど同一であった (Figure 3-17, g and Figure 3-18, g)。以上から、1 回使用後の触媒の Al_2O_3 担体の構造や担持された Cu 種の電子状態は、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{pin}_2$ と大きな違いはないことが示唆された。ただし、使用後の触媒の EXAFS スペクトルについては解析可能な質の良いものが得られておらず、使用後の担持 Cu 種の局所構造の変化については明らかになっていない。 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ と同様に XRD パターンには現れない程度の担持 Cu 種の凝集が起り、3 回目の再使用時の活性低下の一因となっている可能性がある。

また、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ の再使用時と同様に、反応使用前後の触媒の FT-IR スペクトルにも変化が見られた。1 回使用後の触媒では 1155 cm^{-1} および 1377 cm^{-1} 付近に吸収が出現し、3 回目の再使用実験後にはそれらの吸収がさらに増大した (Figure 3-26, d-f)。これらの吸収は B_2pin_2 や 2-アダマンタノン、溶媒に由来する有機物に起因すると考えられ、このような有機物の触媒表面への付着も活性低下の一因となっている可能性がある。

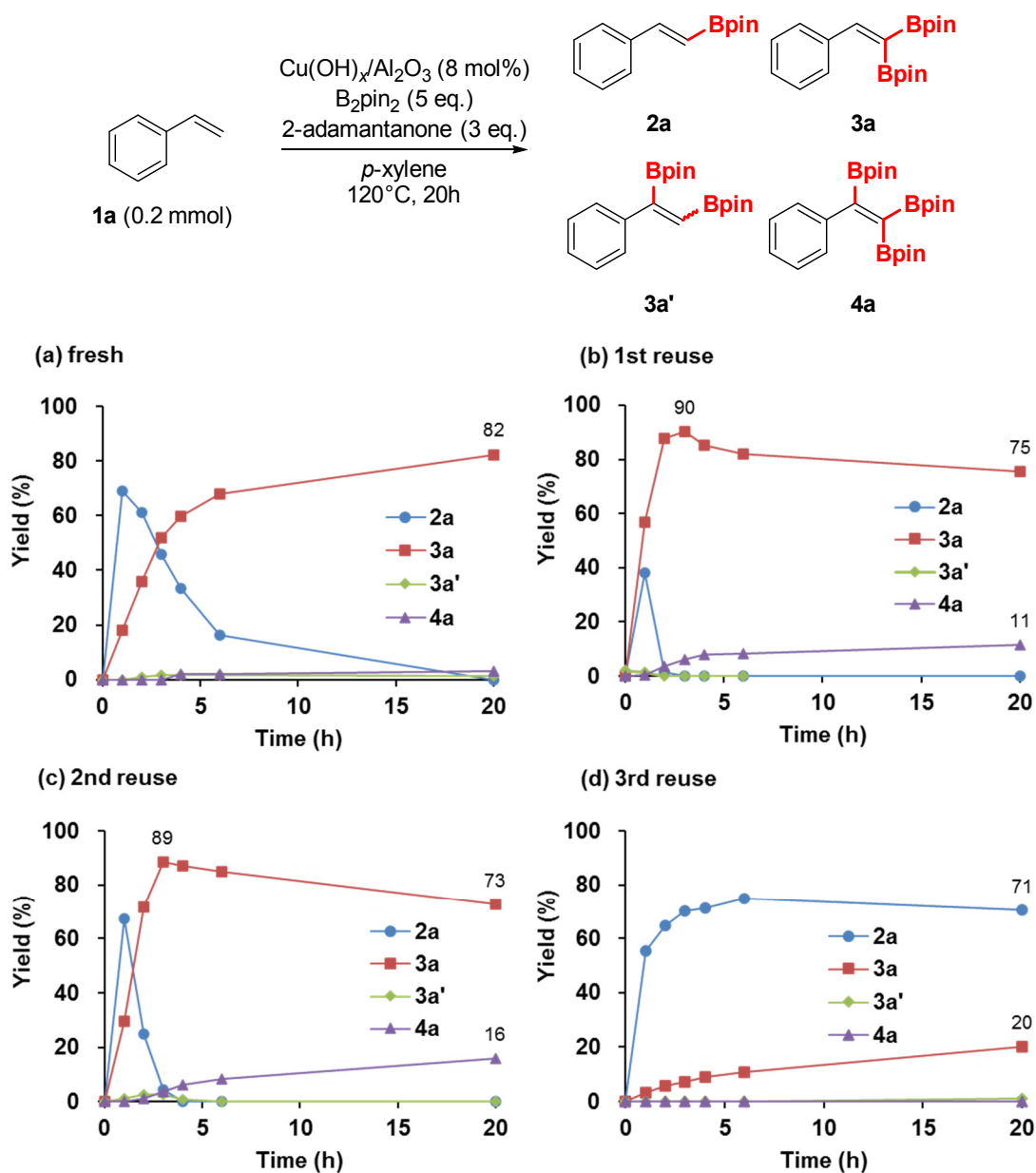


Figure 3-27. Reaction profiles of the dehydrogenative diborylation of styrene (**1a**) for the catalyst reuse experiments. (a) 1st use, (b) 1st reuse, (c) 2nd reuse, (d) 3rd reuse. Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), B_2pin_2 (1.0 mmol), 2-adamantanone (0.6 mmol), $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ (Cu: 8 mol%), p -xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC using n -hexadecane as an internal standard.

3.3.7. 反応機構の検討

3.3.7.1. β -メチルスチレンの脱水素モノホウ素化反応

β 位 (末端) にメチル基を有する *trans*- β -メチルスチレン (**1p**) および *cis*- β -メチルスチレン (**1p'**) を基質とする反応について検討を行った。ここでは、触媒として $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ 、HBpin アクセプターとして 2-アダマンタノンを用い、反応温度 130 °C、反応時間 20 h で検討を行った。**1p** を基質とした場合には、 β 位が脱水素モノホウ素化された生成物 **2p** が 73%の収率で得られ、*Z* 体が高選択的に得られた (*E/Z* = 1:19, Figure 3-28, a)。一方で、**1p'** を基質とした場合には、**2p** の収率は 48%と **1p** を基質とした場合よりも低下し、*E* 体が優先的に生成した (*E/Z* = 2:1, Figure 3-28, b)。また、いずれの基質を用いた場合においても α 位が脱水素モノホウ素化された生成物は得られなかった。

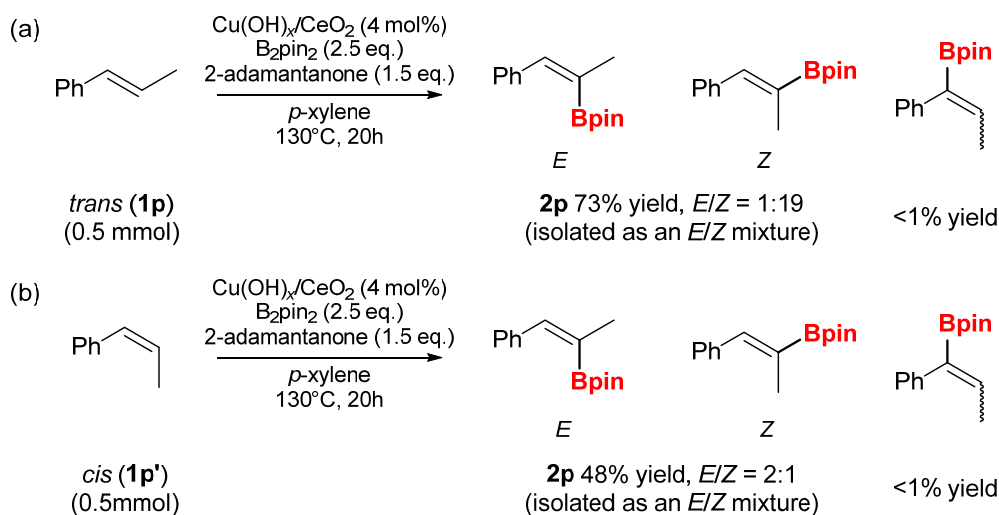


Figure 3-28. Dehydrogenative monoborylation of (a) *trans*- β -methylstyrene (**1p**) and (b) *cis*- β -methylstyrene (**1p'**). Reaction conditions: **1p** or **1p'** (0.5 mmol), B_2pin_2 (1.25 mmol), 2-adamantanone (0.75 mmol), $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 130 °C, Ar (1 atm), 20 h. Isolated yields are shown here.

以上の *E/Z* 比に関する結果は、 Cu-Bpin 種への $\text{C}=\text{C}$ 二重結合の移動挿入反応と β -ヒドリド脱離による Cu-H 種の形成を経由する反応機構により説明可能である。この反応機構においては *trans* 体の **1p** を基質とした場合には *Z* 体、*cis* 体の **1p'** を基質とした場合には *E* 体のモノホウ素化生成物が立体特異的に得られると想定される (Figure 3-29)。本反応においては反応系中で生じる Cu-H 種によって基質や生成物の *cis-trans* 異性化が進行するため、生成物の完全な *E/Z* 選択性は実現されていないと考えられる。

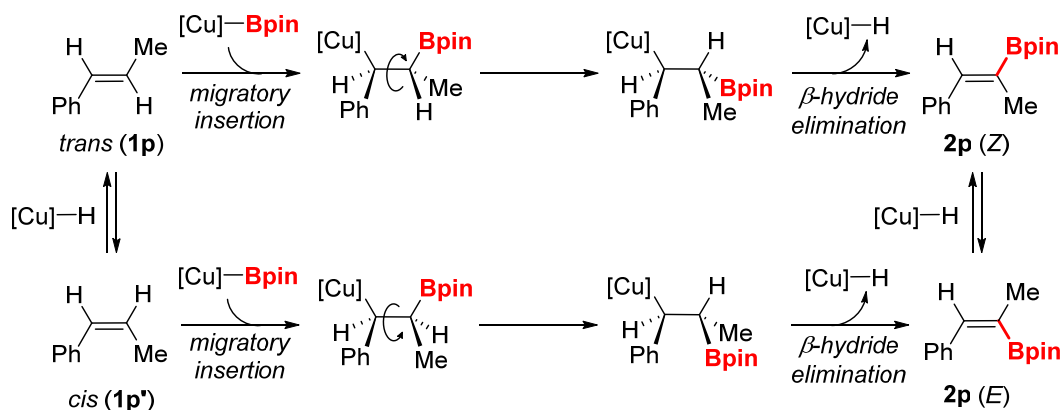


Figure 3-29. The assumed reaction mechanism of dehydrogenative monoborylation of *trans*- β -methylstyrene (**1p**) and *cis*- β -methylstyrene (**1p'**).

3.3.7.2. β,β -Dideuteriostyrene を基質とする脱水素モノホウ素化反応

β 位の $C(sp^2)$ -H 結合がともに D 化された β,β -dideuteriostyrene (**1a-d₂**) を基質とする脱水素モノホウ素化反応を行った。触媒として $Cu(OH)_x/CeO_2$ 、HBpin アクセプターとしてベンゾフェノンを用い、反応温度 120 °C、反応時間 20 h で検討を行った。反応終了後のクルードに SiO_2 と H_2O を加えて処理したところ、ベンゾフェノンのヒドロホウ素化体の加水分解生成物であるベンズヒドロールが得られた (3.2.5 参照)。これを単離して 1H NMR 分析を行ったところ、ベンズヒドロールの α 位の D 化率は 64%であった (Figure 3-30)。以上の結果から、**1a-d₂** の β 位の D がベンゾフェノンのヒドロホウ素化体の α 位に移動したことが明らかとなり、ベンゾフェノンが脱水素ホウ素化反応に伴って生成する HBpin のアクセプターとして機能していることが確かめられた。

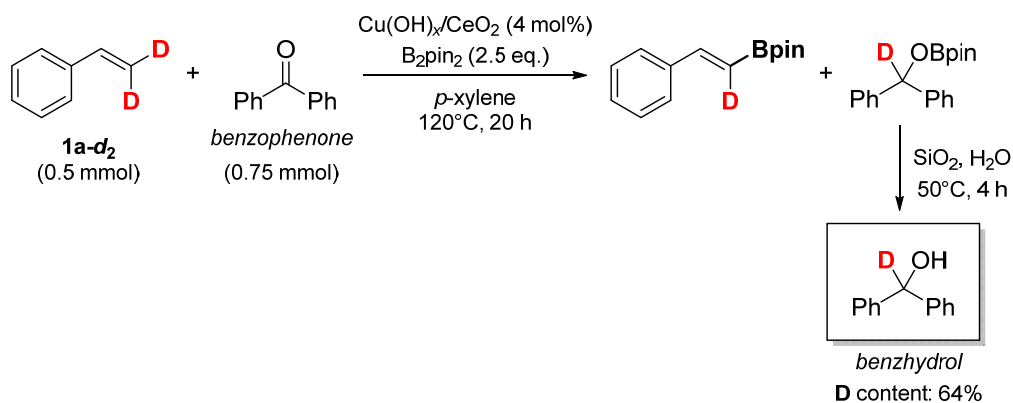


Figure 3-30. Dehydrogenative monoborylation of β,β -dideuteriostyrene (**1a-d₂**). Reaction conditions: **1a-d₂** (0.5 mmol), B_2pin_2 (1.25 mmol), benzophenone (0.75 mmol), $Cu(OH)_x/CeO_2$ (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 130 °C, Ar (1 atm), 20 h.

3.3.7.3. 想定反応機構

以上の結果や均一系 Cu 触媒を用いた既報^[33]をもとに想定する本反応のメカニズムを Figure 3-31 に示す。Cu(OH)_x/CeO₂ と Cu(OH)_x/Al₂O₃ のどちらを用いた場合にも脱水素ホウ素化反応は進行することや、3.3.7.1. で述べた結果から、本反応の活性種は Cu(I)-Bpin 種と考えられる。最初に H₂O もしくは触媒表面のヒドロキシ基と B₂pin₂ が還元剤となり、担体上の Cu(II)水酸化物が還元され、Cu(I)-Bpin 種が生成する (Figure 3-31, a)。Cu(OH)₂ は CuCl₂·2H₂O や Cu(OAc)·H₂O に比べて還元されやすいことが知られている。^[44] このために、析出沈殿法で調製した Cu(OH)_x/support のみ比較的温和な還元条件下において活性種の Cu(I)種が生じ、本反応に活性を示すと想定される (Table 3-1)。また、担持 Cu(II)水酸化物を前駆体とした場合には還元された Cu 種が担体上で高分散保持されていること明らかとなっており、これが優れた触媒活性に寄与すると考えられる。

触媒活性種の Cu(I)-Bpin 種に基質 (1) の C=C 二重結合の移動挿入が起こり、続く β-ヒドリド脱離によって、脱水素モノホウ素化体 (2) と Cu(I)-H 種が生じる (Figure 3-31, b, c)。ケトンが存在しない場合には、Cu(I)-H 種を触媒活性種、B₂pin₂ をホウ素化剤として基質 (1) のヒドロホウ素化反応が進行し、Cu(I)-Bpin 種が再生する (Figure 3-31, d', e')。^[43b] これにより、脱水素ホウ素化体の選択率が低下する。ケトン存在下では、ケトンの C=O 結合の Cu(I)-H 種への移動挿入反応^[39]が優先的に進行し、基質 (1) を消費することなく Cu(I)-Bpin 種が再生する (Figure 3-31, d, e)。脱水素ジホウ素化反応については、脱水素モノホウ素化体 (2) が同様のステップを経ることによって進行していると考えられる。

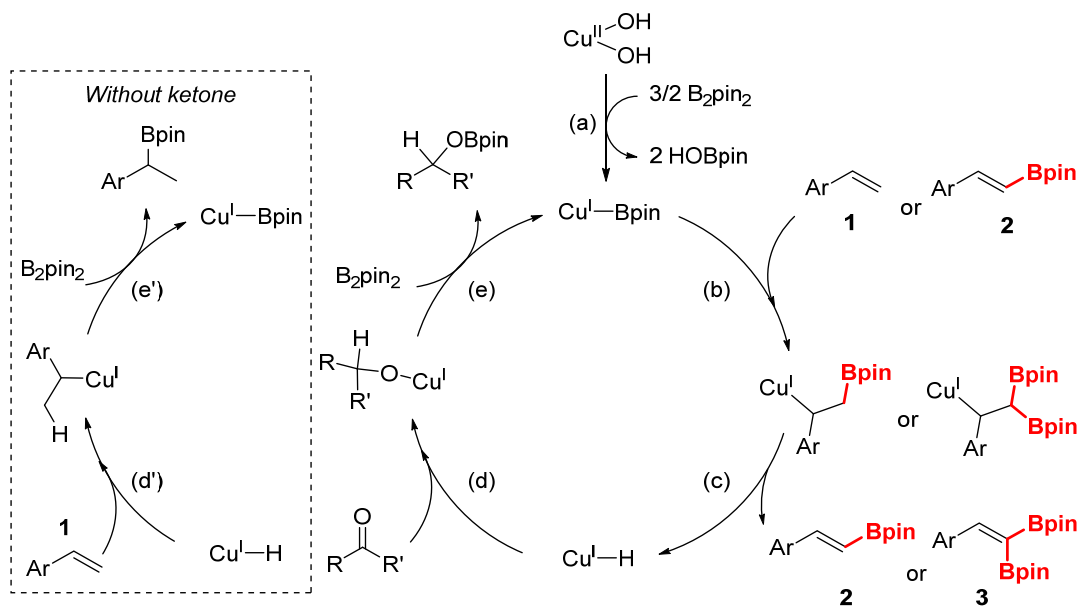


Figure 3-31. Proposed reaction mechanism of Cu(OH)_x/support-catalyzed dehydrogenative borylation of vinylarenes.

3.3.8. ケトンの添加効果および担体効果に関する考察

3.3.1.および3.3.2.で述べたように、**1a** から **2a** への脱水素モノホウ素化反応と **1a** から **3a** への脱水素ジホウ素化反応では、最適な担体および HBpin アクセプターが異なる結果となった。この理由についてより詳細な検討を行うために、担体として CeO₂ もしくは Al₂O₃、HBpin アクセプターとしてベンゾフェノンもしくは2-アダマンタノンを用いた場合の各生成物の収率の経時変化を測定した。

3.3.8.1. 脱水素モノホウ素化反応の経時変化

最初に、脱水素モノホウ素化反応について、Cu(OH)_x/CeO₂を触媒とした場合におけるケトンの効果を比較した。その結果、ベンゾフェノンを用いた場合は2-アダマンタノンを用いた場合に比べて、反応時間 20 h 後の最終収率だけでなく、**2a** の初期生成速度も大きくなることが明らかとなった (Figure 3-32, a vs b)。また、Cu(OH)_x/Al₂O₃を触媒とした場合においても、ベンゾフェノンを用いた場合は2-アダマンタノンを用いた場合に比べて **2a** の初期生成速度が大きくなった (Figure 3-32, c vs d)。以上の結果から、**1a** から **2a** への脱水素モノホウ素化反応においては、担体によらずベンゾフェノンが 2-アダマンタノンよりも優れた HBpin のアクセプター能力を有し、Cu(I)-H 種から Cu(I)-Bpin 種の再生を促進することが示唆された。

続いて、ベンゾフェノンをアクセプターとした場合における担体効果を比較した。反応時間 20 h 後の **2a** の収率は Cu(OH)_x/CeO₂を用いた場合の方が Cu(OH)_x/Al₂O₃を用いた場合よりも高かった一方で、**2a** の初期生成速度は Cu(OH)_x/Al₂O₃を用いた場合の方が大きいことが明らかとなった (Figure 3-32, a vs c)。Cu(OH)_x/Al₂O₃を用いた場合には反応時間 6 h で **2a** の収率が 80%に達するが、それ以降は徐々に低下した (Figure 3-32, c)。このとき、ジホウ素化体 **3a** および **3a'**の収率増加はほとんど見られず、また、その他の **2a** 由来の副生成物も確認できなかった。2-アダマンタノンを用いた場合においても同様の傾向が見られ、6 h で最も高い収率に達した後、わずかに収率が低下した (Figure 3-32, d)。

Al₂O₃ 担体を用いた場合に **2a** の収率が時間経過とともに低下してしまう理由を明らかにする目的で、**2a** を Cu 種の担持されていない CeO₂ もしくは Al₂O₃ と反応と同じ条件下で加熱攪拌する実験を行った。**2a** のみ加熱攪拌した場合や **2a** と CeO₂ を加熱攪拌した場合には、**2a** のマスバランスは 20 h 経過後もほとんど維持された (Figure 3-33)。一方で、**2a** と Al₂O₃ を加熱攪拌した場合には **2a** のマスバランスが時間経過とともに有意に減少した (Figure 3-33)。以上の結果から、Al₂O₃ 担体が **2a** のマスバランスを低下させてしまうために、Cu(OH)_x/Al₂O₃を用いた場合には反応時間を延ばすと **2a** 収率が低下することが明らかとなった。Al₂O₃ 担体の酸点と **2a** の反応がマスバランスの低下の一因として考えられる。しかし、反応後の溶液の GC-MS 分析では **2a** 以外の化合物は検出されず、詳細を明らかにすることは出来なかった。

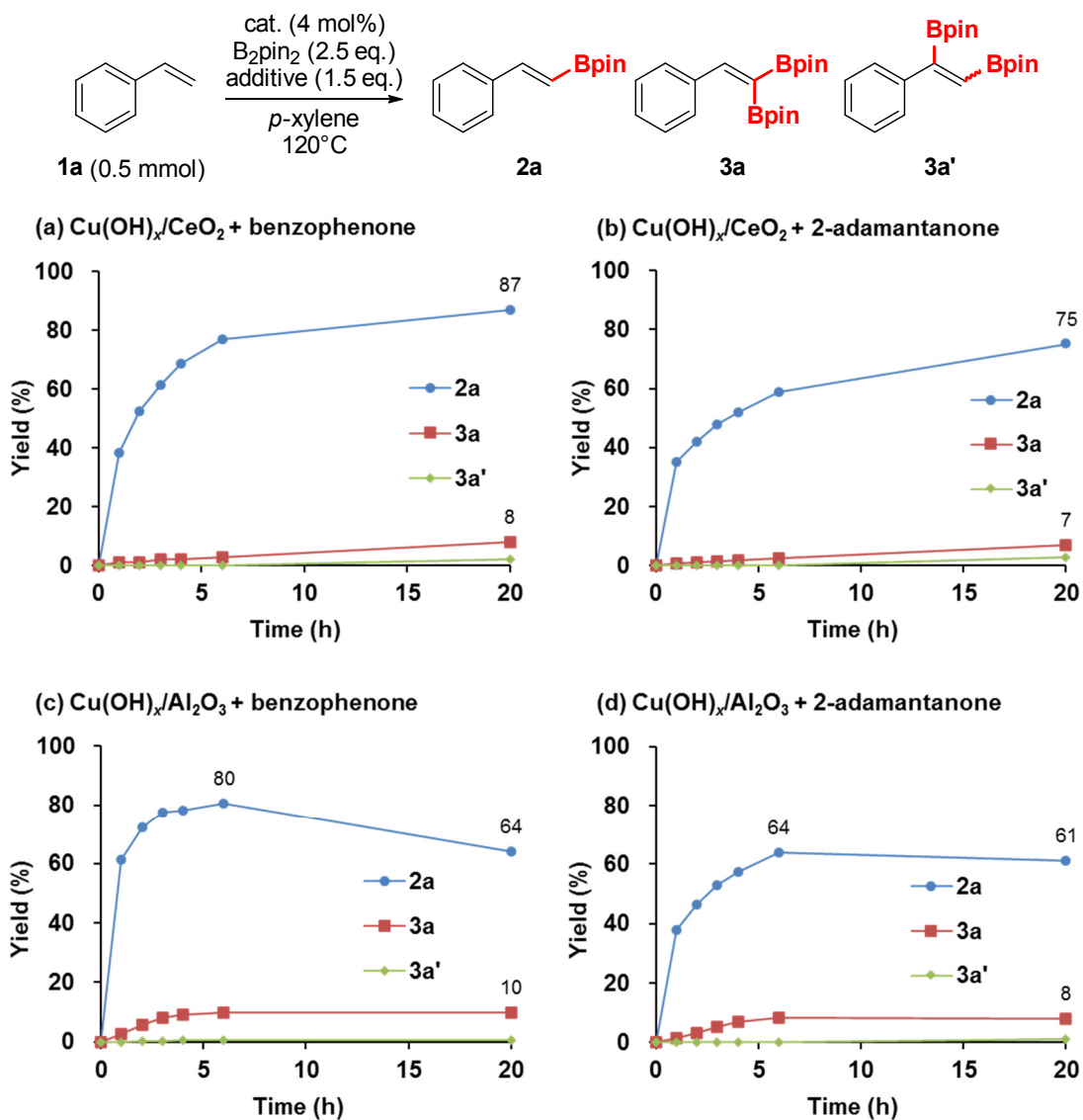


Figure 3-32. Reaction profiles of the dehydrogenative monoborylation of styrene (**1a**). (a) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ as the catalyst, benzophenone as the additive, (b) $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ as the catalyst, 2-adamantanone as the additive, (c) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ as the catalyst, benzophenone as the additive, (d) $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ as the catalyst, 2-adamantanone as the additive. Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), B_2pin_2 (1.25 mmol), additive (0.75 mmol), catalyst (Cu: 4 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

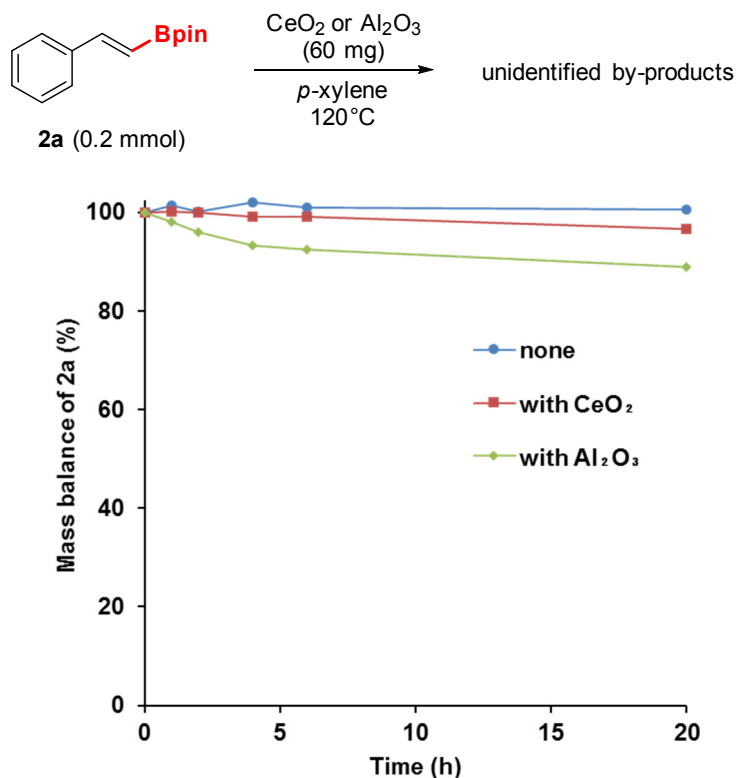


Figure 3-33. Reaction profiles of the **2a** with a support (CeO_2 or Al_2O_3). Reaction conditions: **2a** (0.2 mmol), CeO_2 or Al_2O_3 (60 mg), *p*-xylene (2 mL), 120°C , Ar (1 atm). The mass balance of **2a** was determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.8.2. 脱水素ジホウ素化反応の経時変化

2-アダマンタノンに HBpin アクセプターとした場合の **1a** の脱水素ジホウ素化反応の経時変化を Figure 3-34 に示す。Cu(OH)_x/CeO₂ と Cu(OH)_x/Al₂O₃ のいずれを触媒とした場合においても、最初に **2a** の収率が 70–80%程度にまで増加した後、時間経過とともに減少し、代わりに **3a** や **3a'** の収率が増加していく様子が確認された。このことから、**1a** から **2a** を経由して逐次的に **3a** および **3a'** が生成することが確認された。また、3.3.2. で述べたように、Cu(OH)_x/CeO₂ を用いた場合には **3a** とともに **3a'** が生成し、さらに時間経過とともに **4a** が生成する様子が確認された (Figure 3-34, a)。一方で、Cu(OH)_x/Al₂O₃ を用いた場合には **3a'** や **4a** はほとんど生成しなかった (Figure 3-34, b)。

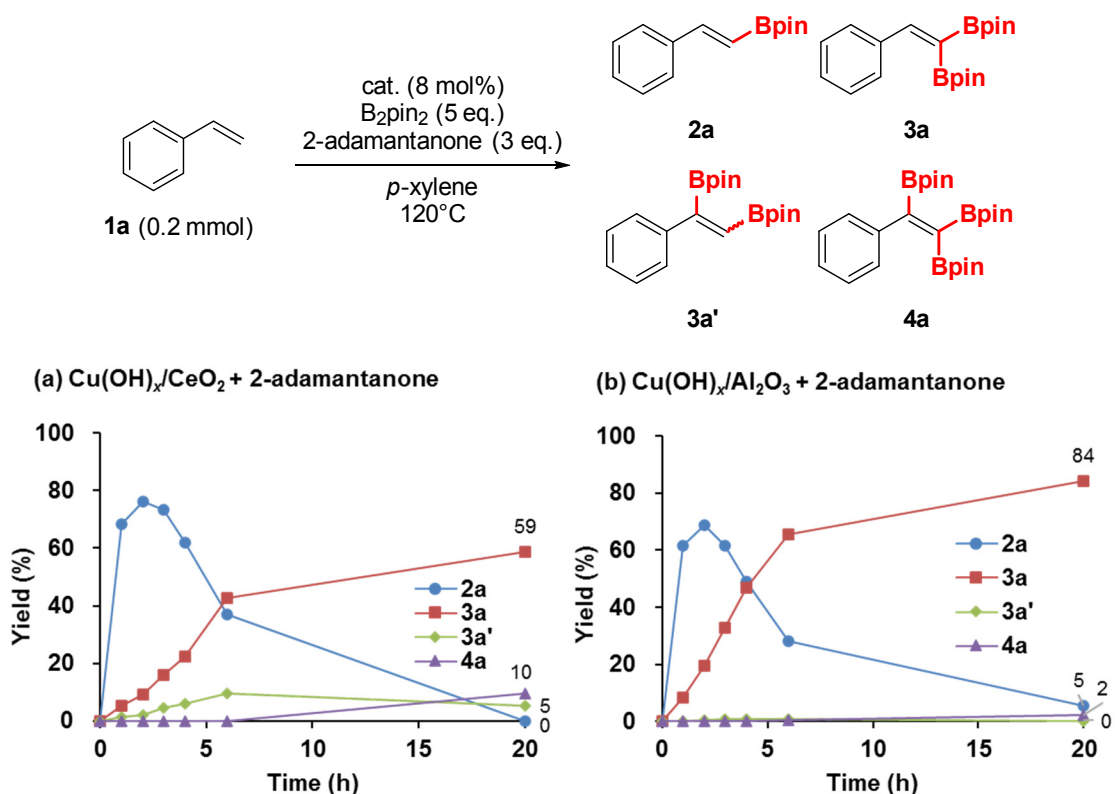


Figure 3-34. Reaction profiles of the dehydrogenative diborylation of styrene (**1a**). (a) $Cu(OH)_x/CeO_2$ as the catalyst, 2-adamantanone as the additive, (b) $Cu(OH)_x/Al_2O_3$ as the catalyst, 2-adamantanone as the additive. Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), B_2pin_2 (1.0 mmol), additive (0.6 mmol), catalyst (Cu: 8 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.8.3. **2a** を出発物質とする脱水素ホウ素化反応の経時変化

続いて、**1a** の脱水素ジホウ素化反応において中間体となる **2a** を出発物質として、ケトンの添加効果および担体効果を検討した。反応は **2a** を 0.2 mmol、 B_2pin_2 を 0.8 mmol、HBpin アクセプターを 0.4 mmol、Cu 触媒量を **1a** に対して 8 mol%、*p*-キシレンを溶媒として用い、反応温度 120 °C、反応時間 20 h の条件で行った。

HBpin アクセプターとしてベンゾフェノンを用いた場合と 2-アダマンタノンを用いた場合を比較すると、担体によらずに 2-アダマンタノンを用いた場合の方が **2a** の消費速度が速かった (Figure 3-35, a vs b and c vs d)。この結果から、**2a** から **3a** および **3a'** への反応において 2-アダマンタノンがベンゾフェノンよりも優れた HBpin アクセプターとして働くことが示唆された。

続いて担体効果を比較すると、HBpin アクセプターによらず、 CeO_2 を用いた場合には **3a'** や **4a** が合計 10% 以上の収率で得られた (Figure 3-35, a, b)。一方で、 Al_2O_3 を用いた場合には **3a'** や **4a** がほとんど生成しなかった (Figure 3-35, c, d)。この結果から、**2a** か

ら **3a** および **3a'** への反応においては、 CeO_2 担体と Al_2O_3 担体で位置選択性に差があり、 Al_2O_3 担体が優れた β 位 (末端) 選択性を示すことが明らかとなった。

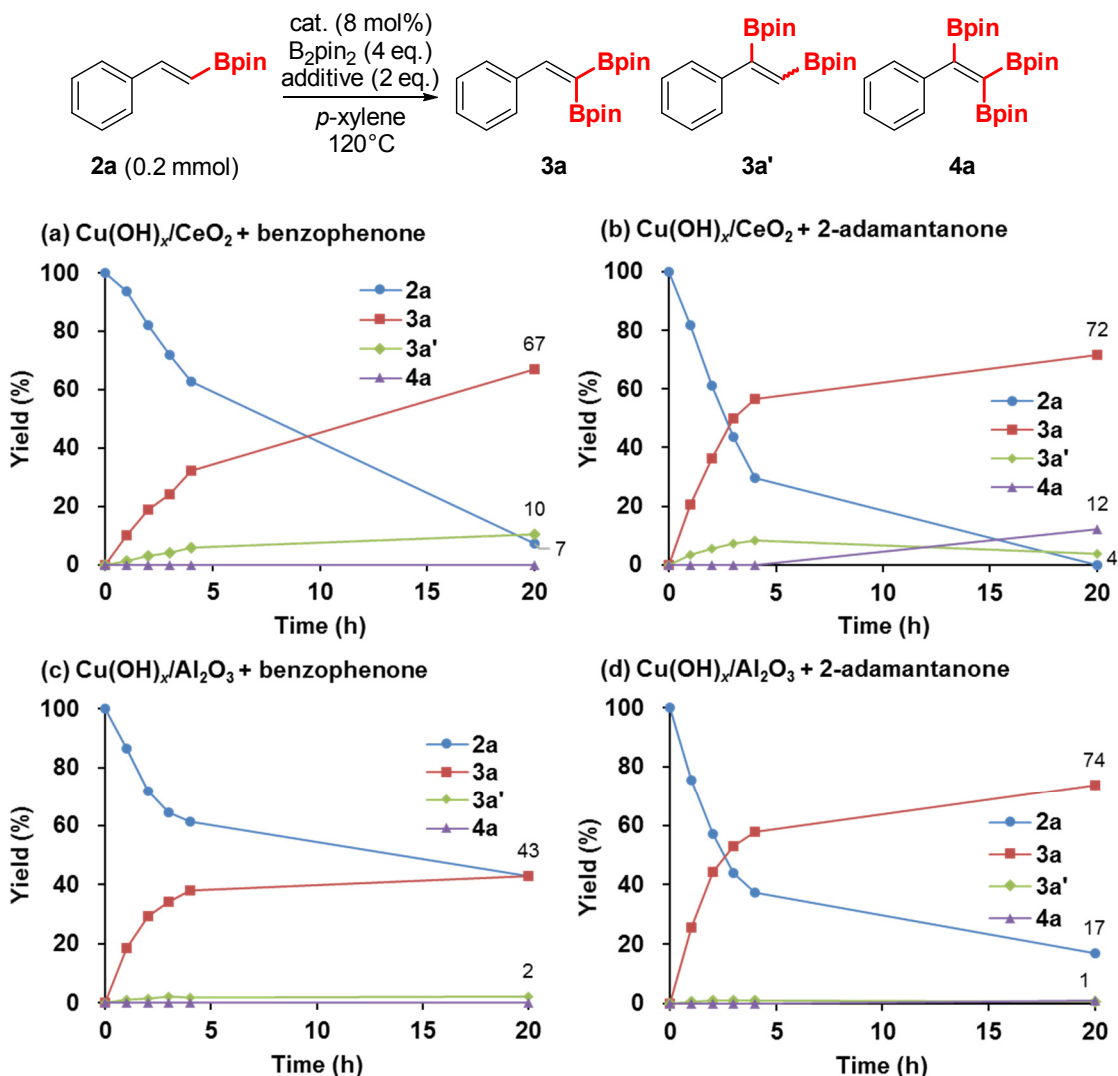


Figure 3-35. Reaction profiles of the dehydrogenative borylation of **2a**. (a) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ as the catalyst, benzophenone as the additive, (b) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ as the catalyst, 2-adamantanone as the additive, (c) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ as the catalyst, benzophenone as the additive, (d) $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ as the catalyst, 2-adamantanone as the additive. Reaction conditions: **2a** (0.2 mmol), B_2pin_2 (0.8 mmol), additive (0.4 mmol), catalyst (Cu: 8 mol%), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.8.4. ケトンの添加効果および担体効果のまとめと考察

ケトンの添加効果については、**1a** から **2a** への脱水素ホウ素化反応においてはベンゾフェノンが2-アダマンタノンよりも優れた HBpin アクセプターとして機能する一方で、**2a** から **3a** および **3a'**への脱水素ホウ素化反応においては2-アダマンタノンがベンゾフェノンよりも優れた HBpin アクセプターとして機能することが明らかとなった。Figure 3-31 の想定反応機構に示したように、**1a** から **2a** への反応と **2a** から **3a** および **3a'**への反応では、Cu(I)-H 種の Cu(I)-Bpin 種への再生機構は同一であると想定される。したがって、上述したようなケトンの添加効果は、基質およびケトンの触媒表面への吸着のしやすさに起因すると考えられる。本反応は固体表面で進行しており、本触媒サイクルが成立するためには反応基質とケトンの両方が適度に触媒表面に吸着する必要がある。ケトンの吸着量が反応基質の吸着量に対して多すぎると、脱水素ホウ素化反応の速度が低下すると推定される。本反応系においてはベンゾフェノンが **2a** よりも触媒表面に強く吸着し、**2a** から **3a** および **3a'**への反応を阻害するため、上述した効果が現れると考えている。

担体効果については、**2a** からの脱水素ホウ素化反応において $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ が $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ よりも優れた β 位 (末端) 選択性を示すことが明らかとなった。この α 位と β 位の選択性は **2a** の C=C 二重結合の Cu-Bpin 種への移動挿入の方向によって決定される (Figure 3-36)。均一系錯体における Cu-Bpin 種への C=C 二重結合の移動挿入においては、Cu-B の σ 結合と C=C の π^* 結合の相互作用によって位置選択性が決定されることが計算化学によって示されている。^[45] $\text{Cu(OH)}_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ では in situ 還元により Cu(I)種が主に生成する一方で、 $\text{Cu(OH)}_x/\text{CeO}_2$ では Cu(0)種と Cu(I)種の両方が生成することが明らかとなっており (3.3.3.参照)、このような担持 Cu 種の電子状態の違いが移動挿入の方向に影響を与えていると考えられる。

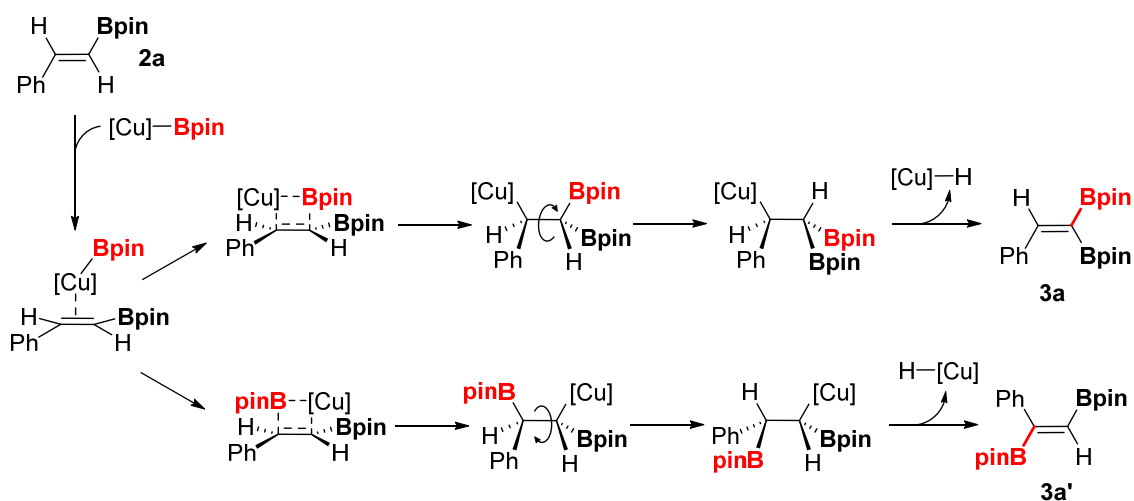


Figure 3-36. Assumed reaction mechanism of dehydrogenative borylation of **2a** to **3a** and **3a'**.

3.4. 結論

本章では、 CeO_2 や Al_2O_3 などの酸化物担体に析出沈殿法によって Cu 水酸化物を担持した触媒が、ビス(ピナコラート)ジボロン (B_2pin_2) をホウ素化剤とするビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応に活性を示すことを初めて見出した。本反応は固体触媒を用いたビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応の初の報告である。脱水素ホウ素化反応に伴って生じるピナコールボラン (HBpin) を受け取るアクセプター分子として適切なケトンを追加することで、高効率かつ高選択的な反応が実現した。また、触媒量や B_2pin_2 当量を増やすことによって脱水素ジホウ素化反応も進行し、ビニルアレーンの末端 sp^2 炭素に二つのボロン酸エステルが結合したジホウ素化体を選択的に得ることも可能であった。様々な条件検討の結果、スチレンの脱水素モノホウ素化反応については $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ を触媒、ベンゾフェノン を HBpin アクセプターとして用いる条件が最適であった。一方で、スチレンの脱水素ジホウ素化反応については $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ を触媒、2-アダマンタノンを HBpin アクセプターとして用いる条件が最適であった。本反応は担体上に担持された Cu 種による不均一系触媒作用によって進行したことが確認された。また、触媒は数回の再使用が可能であった。本反応系は脱水素モノホウ素化反応、脱水素ジホウ素化反応ともに幅広い種類のビニルアレーンに適用可能であり、様々なビニルボロン酸エステルの合成に利用可能であった。触媒のキャラクタリゼーションの結果から、担体上の Cu 水酸化物が B_2pin_2 によって *in situ* で還元され、高分散な Cu(I)種が形成されていることが明らかとなった。また、 CeO_2 担体と Al_2O_3 担体で担持 Cu 種の還元状態に差があることが示された。本反応では Cu(I)-Bpin 種が触媒活性種であり、C=C 結合の移動挿入と β -ヒドリド脱離を経ることでビニル基の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合が $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-B}$ 結合へと変換されると想定される。今後の展開としては、類似の Cu(I)触媒活性種による他の変換反応への利用が考えられる。均一系の Cu(I)錯体では Cu(I)-[Si]種が Cu(I)-[B]種と類似の性質を有することが知られており、^[43b] 担持 Cu 水酸化物触媒においても同様にケイ素化反応へ展開できる可能性がある。

3.5. 参考文献

- [1] (a) D. S. Matteson, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1859, (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457, (c) A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 412, (d) R. E. Shade, A. M. Hyde, J.-C. Olsen, C. A. Merlic, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1202, (e) C.-Z. Tao, X. Cui, J. Li, A.-X. Liu, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3525, (f) C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031, (g) T. Furuya, T. Ritter, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2860, (h) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 879.
- [2] J. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756.
- [3] (a) M. Shimizu, C. Nakamaki, K. Shimono, M. Schelper, T. Kurahashi, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12506, (b) M. Shimizu, K. Shimono, M. Schelper, T. Hiyama, *Synlett* **2007**, *12*, 1969.
- [4] (a) J. Carreras, A. Caballero, P. J. Pérez, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 329, (b) H. Wang, Y.-F. Zeng, W.-X. Lv, D.-H. Tan, *Synlett* **2018**, *29*, 1415.
- [5] (a) G. Hilt, P. Bolze, *Synthesis* **2005**, 2091, (b) P. Fontani, B. Carboni, M. Vaultier, G. Maas. *Synthesis* **1991**, 605, (c) J. Carreras, A. Caballero, P. J. Pérez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2334.
- [6] A. B. Livshits, A. Al Aziz Al Quntar, Z. Yekhtin, M. Srebnik, A. Dagan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 507.
- [7] H. C. Brown, S. K. Gupta, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4370.
- [8] (a) R. Barbeyron, E. Benedetti, J. Cossy, J.-J. Vasseur, S. Arseniyadis, M. Smietana, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8431, (b) I. Beletskaya, A. Peter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957, (c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, 853, (d) H. Yoshida, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1799.
- [9] (a) M. Srebnik, N. G. Bhat, H. C. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2635, (b) L. Deloux, M. Srebnik, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6871, (c) G. A. Molander, N. M. Ellis, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6841.
- [10] J. R. Coombs, L. Zhang, J. P. Morken, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1708.
- [11] (a) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001, (b) J. Zhang, W. Dai, Q. Liu, S. Cao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3283, (c) H. Sakaguchi, Y. Uetake, M. Ohashi, T. Niwa, S. Ogoshi, T. Hosoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12855, (d) Y. Pang, R. Kojima, H. Ito, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6187.
- [12] (a) C. Morrill, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031, (b) C. Morrill, T. W. Funk, R. H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7733, (c) B. E. Uno, E. P. Gillis, M. D. Burke, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3130, (d) R. Hemelaere, F. Carreaux, B. Carboni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6786, (e) R. Hemelaere, F. Cajio, M. Mauduit, F. Carreaux, B. Carboni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3328, (f) M. Jankowska, C. Pietraszuk, B. Marciniak, M. Zaidlewicz, *Synlett* **2006**, *11*, 1695, (g) E. T.

- Kiesewetter, R. V. O'Brien, E. C. Yu, S. J. Meek, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6026, (h) F. Gao, J. L. Carr, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2149.
- [13] W. B. Reid, J. J. Spillane, S. B. Krause, D. A. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5539.
- [14] T. E. Cole, R. Quintanilla, S. Rodewald, *Organometallics* **1991**, *10*, 3777.
- [15] (a) M. Suginome, A. Yamamoto, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2380, (b) M. Suginome, M. Shirakura, A. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14438, (c) M. Daini, M. Suginome, *Chem. Commun.* **2008**, 5224, (d) R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, J. L. G. Ruano, M. Tortosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15165, (e) Y. Zhou, W. You, K. B. Smith, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3475, (f) T. Itoh, Y. Shimizu, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7528, (g) W. Su, T.-J. Gong, Q. Zhang, Q. Zhang, B. Xiao, Y. Fu, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6417, (h) S. Wang, J. Zhang, L. Kong, Z. Tan, Y. Bai, G. Zhu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5631, (i) W.-H. Guo, H.-Y. Zhao, Z.-J. Luo, S. Zhang, X. Zhang, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 38.
- [16] W. Guan, A. K. Michael, M. L. McIntosh, L. Koren-Selfridge, J. P. Scott, T. B. Clark, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7199.
- [17] D. S. Matteson, *Synthesis* **1975**, 147.
- [18] T. Hata, H. Kitagawa, H. Masai, T. Kurahashi, M. Shimizu, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 790.
- [19] (a) S. Krautwald, M. J. Bezdek, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3868, (b) R. J. Procter, M. Uzelac, J. Cid, P. J. Rushworth, M. J. Ingleson, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5760, (c) Y. Gao, Z.-Q. Wu, K. M. Engle, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5235, (d) A. Morinaga, K. Nagao, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15859, (e) X. Liu, W. Ming, X. Luo, A. Friedrich, J. Maier, U. Radius, W. L. Santos, T. B. Mardar, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1941.
- [20] S. J. Geier, S. A. Westcott, *Rev. Inorg. Chem.* **2015**, *32*, 69.
- [21] J. M. Brown, G. C. Lloyd-Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 710.
- [22] (a) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2585, (b) M. Murata, K. Kawakita, T. Asana, S. Watanabe, Y. Masuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 825.
- [23] (a) S. A. Westcott, T. B. Marder, R. T. Baker, *Organometallics* **1993**, *12*, 975, (b) A. N. Brown, L. N. Zakharov, T. Mikulas, D. A. Dixon, S.-Y. Liu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3340, (c) A. Caballero, S. Sabo-Etienne, *Organometallics* **2007**, *26*, 1191.
- [24] M. Morimoto, T. Miura, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12659.
- [25] C. Wang, C. Wu, S. Ge, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7585.
- [26] X. Shi, S. Li, L. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16167.
- [27] I. A. I. Mkhaliid, R. B. Coapes, S. N. Edes, D. N. Coventry, F. E. S. Souza, R. L. Thomas, J. J. Hall, S.-W. Bi, Z. Lin, T. B. Marder, *Dalton Trans.* **2008**, 1055.
- [28] A. Kondoh, T. F. Jamison, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 907.
- [29] V. J. Olsson, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7715.

- [30] I. Sasaki, H. Doi, T. Hashimoto, T. Kikuchi, H. Ito, T. Ishiyama, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7546.
- [31] (a) J. Takaya, N. Kirai, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12980, (b) N. Kirai, S. Iguchi, T. Ito, J. Takaya, N. Iwasawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, 86, 784.
- [32] H. Wen, L. Zhang, S. Zhu, G. Liu, Z. Huang, *ACS Catal.* **2017**, 7, 6419.
- [33] T. J. Mazzacano, N. P. Mankad, *ACS Catal.* **2017**, 7, 146.
- [34] (a) R. P. van Ingen, *J. Appl. Phys.* **1994**, 76, 1871, (b) H. R. Oswald, A. Reller, H. W. Schmalle, E. Dubler, *Acta Crystallogr. C* **1990**, 46, 2279.
- [35] K. Yamaguchi, T. Oishi, T. Katayama, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 10464.
- [36] Z. Shi, F. Guo, R. Meng, L. Jiang, Y. Li, *Polym. Chem.* **2016**, 7, 7365.
- [37] Z. Hyder, J. Mo, J. Xiao, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1699.
- [38] (a) J. Lv, X. Zhong, S. Luo, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8293, (b) C. P. Casey, N. A. Strotman, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1699.
- [39] S. Bagherzadeh, N. P. Mankad, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3844.
- [40] (a) W. Yang, D. Li, D. Xu, X. Wang, *J. Nat. Gas. Chem.* **2009**, 18, 458, (b) G. Avgouropoulos, T. Ioannides, *Appl. Catal., A* **2003**, 244, 155.
- [41] S. Bagherzadeh, N. P. Mankad, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10898.
- [42] (a) S. P. Cummings, T.-N. Le, G. E. Fernandez, L. G. Quiambao, B. J. Stokes, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6107, (b) Q. Xuan, Q. Song, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4250, (c) S. Rao, K. R. Prabhu, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 13954.
- [43] (a) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Tetrahedron* **2015**, 71, 2183, (b) Y. Tsuji, T. Fujihara, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 2294, (c) D. Hemming, R. Fritzscheier, S. A. Westcott, W. L. Santos, P. G. Steel, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7477.
- [44] I. Kim, S. Itagaki, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 2397.
- [45] L. Dang, H. Zhao, Z. Lin, *Organometallics* **2007**, 26, 2824.

第 4 章

OMS-2 担持 Au ナノ粒子触媒による
酸素を酸化剤とする β -ヘテロ原子置換
飽和ケトンの α,β -脱水素反応

4.1. 緒言

α,β -不飽和ケトンは様々な生物活性を有する化合物が知られており、天然物や医薬品成分に多く含まれる構造の1つである (Figure 4-1)。^[1] 例えば、環状 β -O 置換 α,β -不飽和ケトンの構造を含むクロモン骨格やその類似構造を有する化合物には、抗炎症、抗ウイルス、抗酸化、抗ガンなどの様々な効果を備えるものが報告されている。^[2] また、 α,β -不飽和ケトンは多様な反応性を有しており、合成中間体としても有用な化合物群である。具体的には、 α 位もしくは β 位における C-C 結合形成反応^[3]や、共役付加反応^[4]などを行うことが可能である。例えば、 β 位炭素に窒素原子が置換された α,β -不飽和ケトンであるエナミノンは、アルカロイド類をはじめとする種々の天然物の合成中間体として利用されている。^[5]

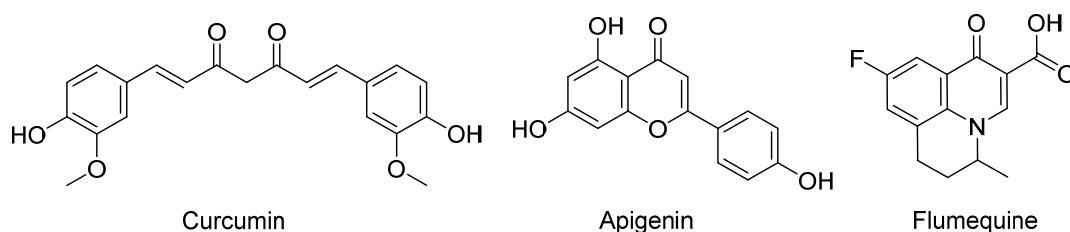


Figure 4-1. Selected examples of α,β -unsaturated ketones with biological activities.^[1]

α,β -不飽和ケトンはその化合物に応じて様々な手法で合成されるが、最も多様な化合物の合成に共通して利用可能な手法として、アルドール反応を利用する古典的手法が挙げられる。^[6a] また、本章で主に扱う β -ヘテロ原子 (N, O, S) 置換 α,β -不飽和ケトンの合成においては、アミンやアルコール、チオールと β -ジケトンの縮合反応が古典的手法として用いられてきた。^[5a,b] 一方で、飽和ケトンの α,β -脱水素によって C=C 二重結合を形成する反応は、最もシンプルな α,β -不飽和ケトンの合成法である。^[6] 本反応は化合物の骨格を変えることなく α,β -不飽和ケトンを得ることができるため、多段階合成におけるワンステップとして使いやすい手法である。また、本章で主に基質として用いる β -ヘテロ原子 (N, O, S) 置換飽和ケトンは、マンニッヒ反応やヘテロ-マイケル付加反応によって容易に合成することが可能であり、^[7,8] 出発物質の入手容易性という点でも魅力的である。

飽和ケトンの α,β -脱水素反応は量論試薬を用いた多段階反応によって古くから実現されてきた。具体的には、ハロゲン化試薬による α -C-H 結合のハロゲン化/脱ハロゲン化水素による C=C 二重結合形成、^[9] 有機硫黄試薬や有機セレン試薬による α -C-H 結合のスルフェニル化 (セレニル化)/スルホキシド (セレノキシド) への酸化/脱離による C=C 二重結合形成、^[10] シリルエノールエーテルを経由する三枝-伊藤酸化^[11]が挙げられる。また、2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ)^[12]や 2-iodoxybenzoic acid (IBX)^[13]などの量論酸化剤を用いた一段階の反応も報告されている。

飽和ケトンの α,β -脱水素に有効な触媒反応としては、均一系の Pd(II)錯体を用いる手法が報告されてきた。酸化剤として Cu(II)塩や過酸、リン酸エステルを用いる反応が知られていたが、^[6] 近年では分子状酸素 (O_2) を酸化剤として用いるグリーンケミストリーの観点で優れた利点を有する反応が報告されている (Figure 4-2, a)。2007 年に徳永と辻らは Pd(TFA)₂ (TFA = trifluoroacetate) と適切なビピリジン配位子を用いることで、シクロヘキサノンからシクロヘキサノンへの α,β -脱水素反応が O_2 を酸化剤として進行することを報告した。^[14] 2011 年に Stahl らは Pd(DMSO)₂(TFA)₂ (DMSO = dimethyl sulfoxide) が O_2 を酸化剤とするシクロヘキサノンを含めた様々な環状ケトンの α,β -脱水素反応に適用可能であることを報告した。^[15] さらに 2012 年に Stahl らは Pd(TFA)₂/4,5-diazafluorenone、^[16] Huang らは Pd(OAc)₂ と炭酸カリウムを用いる系^[17]が鎖状ケトンの α,β -脱水素反応にも適用可能であることを見出した。Stahl らは Pd(II)錯体触媒による O_2 を酸化剤とする α,β -脱水素反応が、 α -C-H 結合の Pd(II)への脱プロトン化配位、 β -ヒドリド脱離、Pd⁰を経由する Pd-H 種の酸化による機構で進行すると提唱している (Figure 4-2, b)^[15,18] これらの均一系 Pd(II)錯体触媒の報告においては、配位子によって Pd の電子状態を適切に制御することによって、高効率かつ高選択的な反応が実現している。Stahl らは詳細な反応機構解析によって、求電子性の配位子が飽和ケトンの α -C-H 結合の Pd(II)への脱プロトン化配位を促進することを明らかにした。^[18a] さらに、Pd(DMSO)₂(TFA)₂ を用いる系においては、DMSO 配位子が Pd(II)を安定化することで Pd(0)から Pd(II)への再酸化が促進され、これにより不活性種である Pd ブラックや、フェノールへのさらなる脱水素に高い活性を示す Pd ナノ粒子の生成が抑制されることが明らかにされている。^[18] また、Stahl らの触媒反応系において、シクロヘキサノンを基質とした場合は α -C-H 結合の開裂が律速段階となっている。^[18a] 2020 年に筆者の所属する山口らのグループは、CeO₂ 上に担持した Pd(II)-on-Au 構造が環状飽和ケトンの O_2 を酸化剤とする α,β -脱水素反応に優れた不均一系触媒として働くことを報告した。^[19] この報告においては Au ナノ粒子上に分散された Pd(II)種が触媒活性種として機能する。また、Stahl らの均一系 Pd(II)錯体触媒を用いた系と同様に、シクロヘキサノンを基質とした場合は α -C-H 結合の開裂が律速段階となっている。

他に、均一系 Ir 錯体を用いた触媒反応も知られている。Goldman らはピンサー型 Ir 錯体を用い、*tert*-butylethylene (TBE) や 2-norbornene といったアルケンを水素アクセプターとして添加することにより、ケトンの α,β -脱水素反応が進行することを報告した。しかし、生成物が Ir 錯体とシクロメタル化してしまうため、多くの基質で触媒的に反応が進行しない。^[20] また、野崎らはヒドロキシシクロペンタジエニルを配位子とする Ir 錯体を用いた環状ケトンの α,β -脱水素反応を報告した。^[21] この反応では酸化剤 (水素アクセプター) は必要なく、H₂ 分子が脱離することで触媒サイクルが成立するが、高温条件 (200 °C) を必要とする。

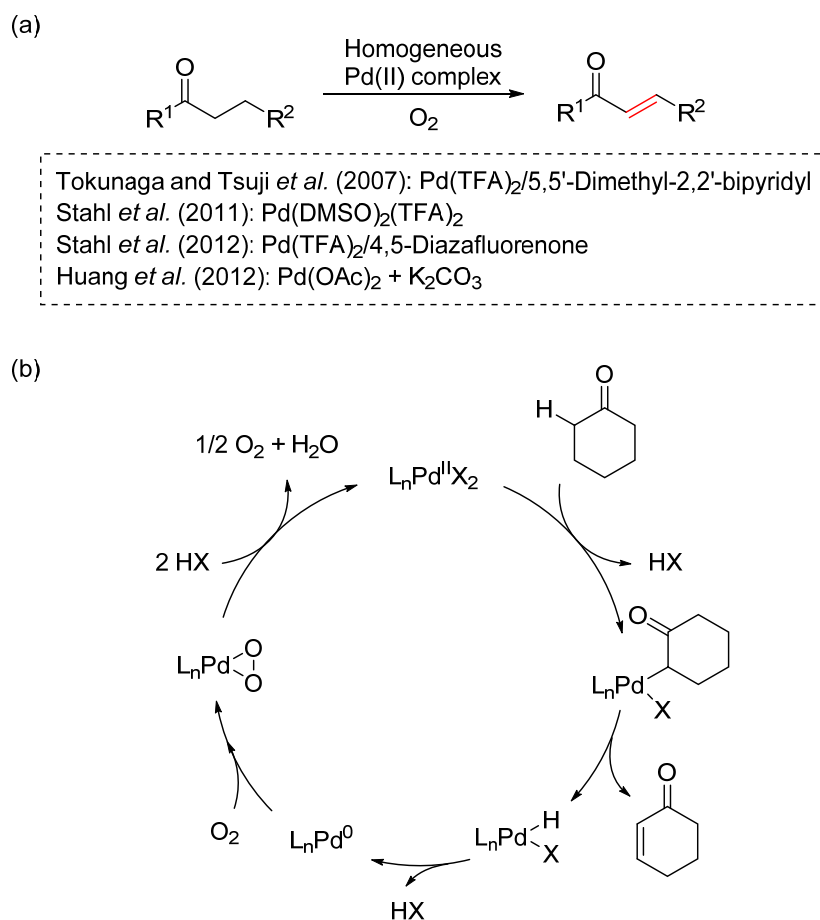


Figure 4-2. (a) Homogeneous Pd(II)-catalyzed α,β -dehydrogenation of ketones using O₂ as the terminal oxidant^[14–17] and (b) proposed reaction mechanism of α,β -dehydrogenation of cyclohexanone by Stahl *et al.*^[15,18a]

本研究では、マンガン酸化物 OMS-2 (octahedral molecular sieve, KMn₈O₁₆) に Au ナノ粒子を担持した触媒 (Au/OMS-2) を設計することにより、O₂ を酸化剤とする β -ヘテロ原子 (N, O, S) 置換飽和ケトンの α,β -脱水素反応の開発に成功した (Figure 4-3)。本反応系は固体触媒を用いた O₂ を酸化剤とする飽和ケトンの α,β -脱水素反応の初の報告である。本研究では、穏和な条件下で O₂ を効率的に酸化剤として利用可能な反応系を開発を目指し、担持金属触媒の設計を行った。担持金属種としては Au ナノ粒子に着目した。筆者の所属するグループでは、既に担持 Au ナノ粒子触媒を用いた α,β -不飽和アルデヒドとアミンからのエナミナル合成^[22] および 2-ヒドロキシアセトフェノンとベンズアルデヒドからのフラボン合成^[23] の 2 つのワンポット合成反応を報告している。これらの報告では、特定の飽和アルデヒドおよび飽和ケトンの α,β -脱水素反応が複数の反応ステップのうちの一つとなっており、担持 Au ナノ粒子が当該ステップに活性を示すことが明らかにされている。ただし、 α,β -脱水素反応自体については詳細な検討はなされていない。

い。また、本研究では担体としてマンガン酸化物 OMS-2 に着目した。OMS-2 は Figure 4-4 に示すような 2×2 ホランダイト型構造をもつマンガン酸化物である。OMS-2 は大きな比表面積、高い構造安定性、Mn(III)と Mn(IV)の混合原子価状態に由来する酸化還元特性、O₂の還元能を有しており、^[24] O₂を酸化剤とする様々な酸化反応に対して触媒として機能することが報告されている。^[25] また、担持金属触媒の担体としての利用例も知られており、OMS-2 の酸化還元特性を利用した触媒作用が報告されている。^[26] 本研究では、担持 Au ナノ粒子による飽和ケトンの α,β-脱水素反応を確立するとともに、OMS-2 担体を用いることによって O₂を酸化剤とする高効率な触媒反応系を実現した。

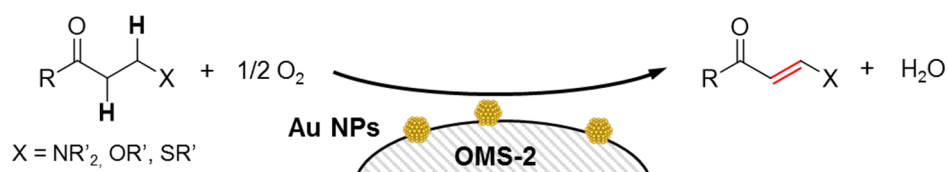


Figure 4-3. This work: Au/OMS-2-catalyzed α,β-dehydrogenation of β-heteroatom-substituted ketones using O₂ as the oxidant.

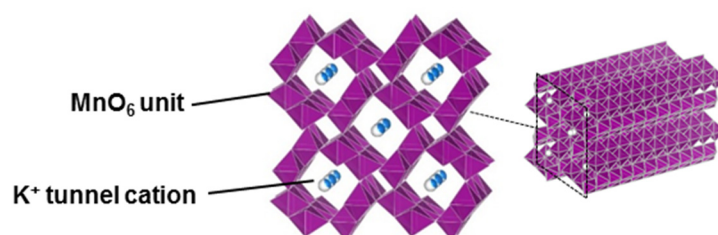


Figure 4-4. Structure of OMS-2.

4.2. 実験

4.2.1. 分析装置および試薬

GC

GC-2014 (島津製作所) を用いた。検出器は FID、キャリアガスは N₂、キャピラリーカラムは InertCap5 (0.25 mm × 30 m, ジーエルサイエンス) を使用した。インジェクション温度は 280 °C、検出器温度は 280 °C とした。ピーク面積の計算にはクロマトパック C-R8A (島津製作所) を用いた。

GC-MS

GCMS-QP2010 (島津製作所) を用いた。イオン化電圧は 70eV とし、キャリアガスは He、キャピラリーカラムは InertCap5 (0.25 mm × 30 m, ジーエルサイエンス) を使用した。

HPLC

Prominence (島津製作所) を用いた。検出器は UV 検出器 SPD-20A (254 nm, 島津製作所)、カラムは Inertsil ODS-3 (ジーエルサイエンス) を使用した。

NMR

JNM-ECA 500 (日本電子) を用いた。¹H NMR および ¹³C NMR はそれぞれ 500 MHz、125 MHz で測定を行った。¹H NMR では TMS を内標準物質 ($\delta = 0$ ppm) とした。¹³C NMR では溶媒ピークを内標準物質 (CDCl₃ を溶媒とした場合、 $\delta = 77.16$ ppm) とした。

ICP-AES

ICP-8100 (島津製作所) を用いた。触媒の Au 担持量および、反応後溶液への Au および Mn 溶出量の測定を行った。

AAS

Z-2000 (日立製作所) を用いた。反応後溶液への K 溶出量の測定を行った。

XPS

JPS-9000 (日本電子) を用いた。測定には MgK α ($h\nu = 1253.6$ eV, 8 kV, 10 mA) を使用した。触媒粉末をペレットに成形したものを測定サンプルとした。

TEM

TEM 像撮影は東京大学微細構造解析プラットフォームの JEM-2000EX II (日本電子) を用いた。触媒粉末をエタノールに分散させた溶液を、Cu 製のマイクログリッド上に滴下し、真空乾燥させたものを測定サンプルとした。

BET 比表面積

ASAP 2010 (micromeritics) を用いた。測定前に 150 °C、3 h の前処理を行った。窒素吸着等温線から BET 比表面積を算出した。

試薬

OMS-2 以外の触媒担体として、Al₂O₃ (BET: 160 m² g⁻¹ after calcination at 550 °C for 3 h, Cat. No. KHS-24, 住友化学)、TiO₂ (BET: 316 m² g⁻¹, Cat. No. ST-01, 石原産業)、CeO₂ (BET: 50 m² g⁻¹ after calcination at 550 °C for 3 h, Cat. No. 544841-25G, Aldrich) を用いた。Au/C は市販品であるハルタゴールド製 RR2C (Au 担持量 1 wt%、Au 平均粒径 6.3 nm、BET: 731 m² g⁻¹) を用いた。

1f 以外の反応基質、溶媒、その他の試薬は、東京化成工業、関東化学、和光純薬工業、Aldrich から購入したものをを用いた。用いた反応基質を Figure 4-5 に示す。

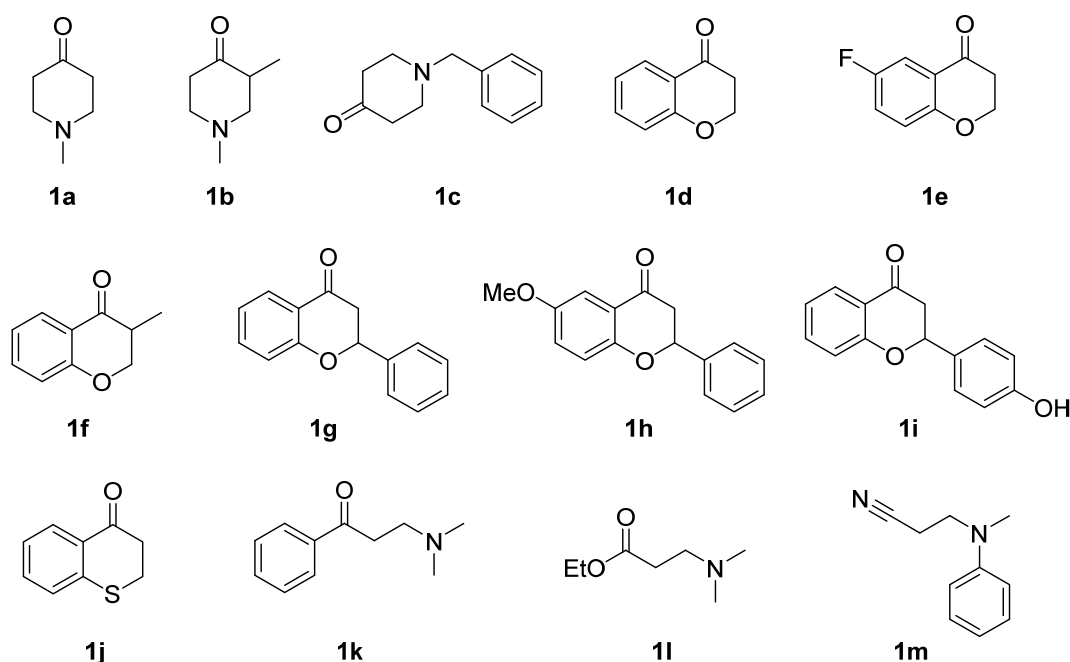


Figure 4-5. Substrates used in this chapter.

4.2.2. 触媒調製

OMS-2 の調製

OMS-2 は既報^[24a]を参考に以下の手順で調製した。KMnO₄ (5.89 g)、純水 100 mL、マグネチックスターラーバーを 300 mL の三ツロフラスコに加え、室温で攪拌して溶解させた。また、MnSO₄·H₂O (8.8 g)、純水 30 mL を 100 mL ビーカーに加えて攪拌し、さらに 60% HNO₃ aq. (3 mL)を加えて溶解させた。100 mL ビーカーの溶液を三ツロフラスコにゆっくりと滴下した後、100 °C で 24 h 攪拌、還流した。室温まで冷却した後、桐山口

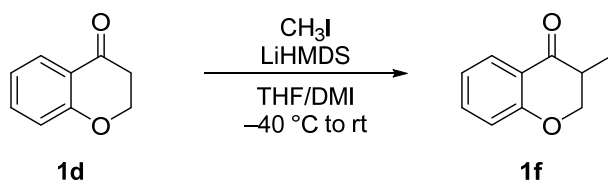
ートを用いて吸引濾過を行った。得られた固体を純水 3 L で洗浄し、室温で吸引乾燥した。オーブンをを用いて 150°C で一晩乾燥し、目的の茶色粉末を得た (収量 8.0 g、BET: 106 m² g⁻¹)。

OMS-2 担持物 Au ナノ粒子触媒 (Au/OMS-2) の調製

Au/OMS-2 は以下の手順に従って析出沈殿法によって調製した。まず、HAuCl₄·4H₂O (0.206 g, 0.5 mmol)、純水 60 mL およびマグネチックスターラーバーを 100 mL のビーカーに加え、室温で攪拌して溶解させた。続いて、OMS-2 (2.0 g) を加え、15 min 十分に攪拌した。これに NaOH aq. (1 M) を加えて pH を 10.0 に調整し、室温で 24 h 攪拌した。攪拌後、桐山ロートを用いて吸引濾過を行い、得られた固体を純水 4 L で洗浄した後、室温で吸引乾燥し、前駆体 Au(OH)_x/OMS-2 を得た。これを空気雰囲気下で 300 °C で 2 h 焼成し、目的の茶色粉末を得た (収量 2.0 g、Au 担持量 4.1 wt%、Au 平均粒径 3.9 nm、BET: 89 m² g⁻¹)。Au/Al₂O₃ (Au 担持量 4.1 wt%、Au 平均粒径 4.9 nm)、Au/TiO₂ (Au 担持量 2.9 wt%、Au 平均粒径 2.2 nm)、Au/CeO₂ (Au 担持量 4.6 wt%、Au 平均粒径 3.5 nm) も同様の手順によって調製した。ただし、OMS-2 以外の担体を用いた場合には焼成温度を 400 °C とした。また、Pd/OMS-2、Cu/OMS-2、Ru/OMS-2 は K₂PdCl₄、CuCl₂·2H₂O、RuCl₃·*n*H₂O をそれぞれ金属ソースとし、同様の手順で調製を行った。

4.2.3. 基質合成

3-メチル-4-クロマノン (1f) の合成



既報^[27]に従い、以下の手順によって合成した。100 mL シュレンク管に、4-クロマノン (1d, 17 mmol)、テトラヒドロフラン (30 mL)、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (12.5 mL)、マグネチックスターラーバーを加え、-40 °C で攪拌した。さらに、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド THF 溶液 (1.3 M, 18 mL) をゆっくりと加え、-40 °C で 2 h 攪拌した。2 h 経過後、ヨードメタン (24 mmol) をゆっくりと加え、室温まで加温して 15 h 攪拌した。塩化アンモニウム水溶液 (10%, 50 mL) を加えてクエンチし、エバポレーターを用いて THF を留去した。トルエンで抽出、塩化ナトリウム水溶液 (20%) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥した。エバポレーターを用いて溶媒を留去し、橙色透明の液体を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane/EtOAc = 95:5) で精製し、目的生成物を得た (38% yield)。

3-methyl-4-chromanone (1f): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.84–2.89 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 6.95–7.03 (m, 2H), 7.44–

7.48 (m, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 10.7, 40.7, 72.2, 117.7, 120.5, 121.3, 127.3, 135.7, 161.7, 194.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 162 (39) [M^+], 121 (10), 120 (100), 92 (72), 64 (24), 63 (22).

4.2.4. 触媒反応

β -ヘテロ原子置換飽和ケトンの α,β -脱水素反応 (反応条件、基質適用性の検討など)

典型的な触媒反応の手順を以下に示す。20 mL 試験管に β -ヘテロ原子置換飽和ケトン (0.5 mmol)、Au/OMS-2 (3.6 mol%, 85 mg)、 H_2O (2 mL)、マグネチックスターラーバーを加えた後、フタを密閉し反応装置を用い所定の温度で加熱した。 O_2 (1 atm) 雰囲気下で反応を行う場合には、 O_2 ガスを試験管内にパージしてからフタを密閉した。反応終了後、室温まで冷却し、反応溶液を内標準物質のビフェニル (0.1 mmol) を溶かしたアセトン (約 30 mL) に分散させた。濾過によって触媒を取り除いた後、GC 分析によって基質の転化率および生成物の収率を決定した。有効炭素数法^[28]によって相対感度を見積もり、転化率および収率の計算を行った。生成物を単離する場合にはビフェニルを加えず、 Na_2SO_4 を用いて乾燥した後にエバポレーターを用いて溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって分離した。単離した生成物は ^1H NMR、 ^{13}C NMR、GC-MS によって定性を行った。

1-メチル-4-ピペリドン (**1a**) を基質とするモデル反応におけるプロファイルの測定

モデル反応の速度論解析のためのプロファイル測定を行う場合の手順を以下に示す。20 mL シュレンク管に触媒 (Au: 3.6 mol%)、 H_2O (1.5 mL)、マグネチックスターラーバーを加え、セプタムで栓をした。凍結脱気によってシュレンク管内の O_2 を取り除いた後、所定のガスを満たしたバルーンを付けることによって、反応中にシュレンク管内が一定のガス雰囲気が保たれるようにした。このシュレンク管を反応装置を用い 50°C で 3 min 攪拌した。ここに、あらかじめ **1a** (0.5 mmol)、内標準物質の *N*-メチル-2-ピロリドン (NMP, 0.15 mmol)、 H_2O (0.5 mL) を混ぜて所定のガスで置換した溶液をシリンジを用いて素早く加えることで、反応を開始した。所定の時間ごとにシリンジを用いてサンプリングし、濾過によって触媒を取り除いた後、GC 分析によって生成物の収率、濃度を決定した。

リーチングテスト

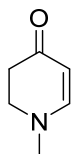
1-メチル 4-ピペリドン (**1a**) を基質とする反応において、反応開始 2 h 後に熱濾過を行うことで触媒を取り除いた。濾液を新しい試験管に移し、反応装置を用いて再び加熱攪拌することで反応を再開した。上記とは別に、反応後溶液の Au、Mn、K の溶出量の測定も行った。反応開始 8 h 後に熱濾過によって触媒を取り除き、エバポレーターを用いて濾液から溶媒を除去した。王水 2 mL を加えた後、100 mL メスフラスコに移し、純水を加えて 100 mL 水溶液を調製した。これを ICP-AES で測定することで、濾液への Au お

よび Mn 種のリーチング量を調べた。また、AAS 測定によって K 種の溶出量を調べた。

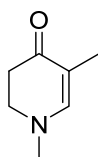
触媒の再使用

1-メチル 4-ピペリドン (**1a**) を基質とする反応において、反応開始 8 h 後に濾過を行うことで触媒を回収した。回収した触媒をアセトンとエタノールで洗浄、吸引乾燥し、空気雰囲気下で 300 °C、2 h 焼成した後、再び同じ反応に使用した。

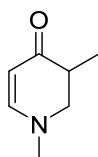
4.2.5. 生成物のスペクトルデータ



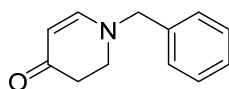
2,3-dihydro-1-methyl-4(1H)-pyridinone (2a) (CAS number: 35488-00-7): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 111 (100) [M^+], 83 (23), 82 (44), 55 (43).



2,3-dihydro-1,5-dimethyl-4(1H)-pyridinone (2b) (CAS number: 2089092-62-4): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.88 (s, 1H), 3.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.68 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.0, 153.8, 105.3, 49.5, 43.0, 35.7, 12.8.

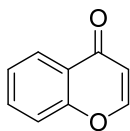


2,3-dihydro-1,3-dimethyl-4(1H)-pyridinone (2b') (CAS number: 2089092-63-5): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 194.6, 154.2, 97.0, 55.4, 43.1, 38.6, 13.8.

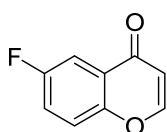


2,3-dihydro-1-(phenylmethyl)-4(1H)-pyridinone (2c) (CAS number: 35487-98-0): Isolated as colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.26–7.41 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.00 (d,

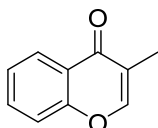
$J = 7.5$ Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.46 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 191.6, 154.3, 135.8, 129.1, 128.4, 127.7, 98.5, 59.9, 46.7, 35.6. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 187 (36) [M^+], 96 (22), 92 (10), 91 (100), 65 (20).



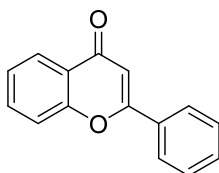
chromone (2d) (CAS number: 491-38-3): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 147 (10), 146 (100) [M^+], 120 (22), 118 (65), 92 (51), 90 (18), 89 (14), 64 (22), 63 (32), 62 (10), 50 (17).



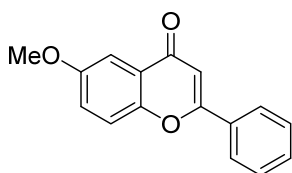
6-fluorochromone (2e) (CAS number: 105300-38-7): Isolated as white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.3$ and 3.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 9.3$, 4.3 Hz, 1H), 7.39–7.43 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 176.9, 159.6 (d, $J = 247$ Hz), 155.6, 152.8, 126.1 (d, $J = 7.2$ Hz), 122.2 (d, $J = 26.4$ Hz), 120.5 (d, $J = 7.2$ Hz), 112.4, 110.7 (d, $J = 23.9$ Hz). MS (EI, 70 eV): m/z (%): 165 (10), 164 (100) [M^+], 138 (23), 136 (45), 110 (31), 108 (12), 107 (10), 82 (19), 81 (11).



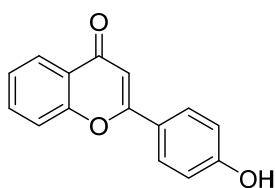
3-methylchromone (2f) (CAS number: 85-90-5): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 161 (12), 160 (100) [M^+], 159 (11), 132 (20), 131 (59), 121 (11), 120 (26), 105 (11), 104 (17), 103 (16), 92 (39), 77 (15), 76 (10), 64 (16), 63 (17), 50 (11).



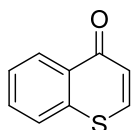
flavone (2g) (CAS number: 525-82-6): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 223 (16), 222 (100) [M^+], 221 (32), 194 (52), 165 (15), 120 (76), 102 (20), 97 (19), 92 (76), 82 (16), 76 (17), 64 (29), 63 (29), 51 (13), 50 (14).



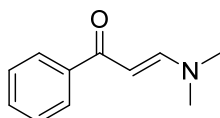
6-methoxyflavone (2h) (CAS number: 26964-24-9): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 253 (17), 252 (100) [M^+], 251 (76), 223 (17), 222 (25), 150 (64), 135 (20), 122 (17), 107 (45), 102 (25), 79 (55), 76 (14), 63 (16), 53 (16), 51 (25).



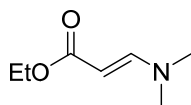
4'-hydroxyflavone (2i) (CAS number: 4143-63-9): Isolated as pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.35 (brs, 1H), 8.04–8.05 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.80–7.84 (m, 1H), 7.75–7.77 (m, 1H), 7.48–7.51 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.89 (s, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 176.9, 163.1, 161.0, 155.6, 134.1, 128.4, 125.4, 124.8, 123.3, 121.6, 118.4, 116.0, 104.8. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 239 (16), 238 (100) [M^+], 237 (34), 210 (23), 121 (57), 120 (12), 118 (32), 105 (13), 92 (27), 89 (16), 64 (17), 63 (20).



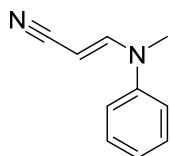
1-thiochromone (2j) (CAS number: 491-39-4): Isolated as pale orange solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.53–8.55 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.60–7.61 (m, 2H), 7.53–7.56 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 179.8, 138.0, 137.6, 132.4, 131.5, 128.7, 127.9, 126.8, 126.0. MS (EI, 70 eV): m/z (%): 163 (10), 162 (100) [M^+], 136 (54), 135 (10), 134 (99), 108 (39), 89 (11), 82 (13), 74 (10), 69 (27), 67 (12), 63 (17), 58 (17), 50 (17).



3-(dimethylamino)-1-phenyl-2-propen-1-one (2k) (CAS number: 1201-93-0): MS (EI, 70 eV): m/z (%): 175 (27) [M^+], 159 (10), 158 (82), 105 (25), 98 (100), 91 (18), 77 (59), 70 (45), 55 (48), 51 (37), 50 (12).



ethyl 3-(dimethylamino)acrylate (2l) (CAS number: 924-99-2): MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 143 (33) [M^+], 114 (19), 98 (100), 71 (30), 70 (22), 55 (20).



3-(methylphenylamino)-2-propenenitrile (2m) (CAS number: 76946-79-7): MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 159 (12), 158 (100) [M^+], 157 (41), 142 (27), 130 (15), 117 (45), 116 (20), 104 (12), 91 (22), 90 (11), 89 (13), 77 (51), 65 (12), 52 (12), 51 (37), 50 (10).

4.3. 結果と考察

4.3.1. 触媒効果

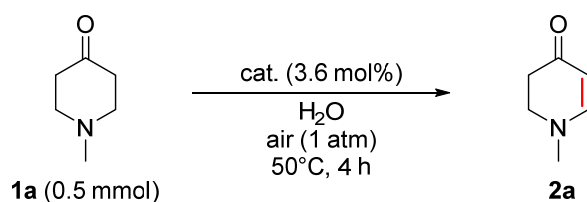
1-メチル 4-ピペリドン (**1a**) を基質とする α,β -脱水素反応をモデル反応に設定し、触媒効果の検討を行った。反応は **1a** を 0.5 mmol、H₂O (2 mL) を溶媒として用い、反応温度 50 °C、反応時間 4 h の条件で行った。触媒は担持金属量が **1a** に対して 3.6 mol%となる量を用いた。

Au ナノ粒子を OMS-2 に担持した触媒 (Au/OMS-2) を用いた場合、 α 位と β 位間の C-C 単結合が脱水素された目的生成物 **2a** が 78%の収率で得られた (Table 4-1, entry 1)。反応時間を 8 h にのばすことによって、**2a** の収率は 90%に向上した (Table 4-1, entry 2)。このとき、もう一方の α 位と β 位間の C-C 単結合も脱水素された化合物や、その他の副生成物は確認されなかった。Al₂O₃、CeO₂、TiO₂ などの OMS-2 以外の酸化物担体に Au ナノ粒子を担持した触媒 (Au/Al₂O₃, Au/CeO₂, Au/TiO₂) を用いた場合にも α,β -脱水素反応は進行したが、Au/OMS-2 用いた場合と比べて **2a** の収率は低くなった (Table 4-1, entries 3–5)。また、Au ナノ粒子の粒径および触媒の表面積と触媒活性に相関は見られなかった。Au/Al₂O₃ と OMS-2 の物理混合物を触媒とした場合には、Au/Al₂O₃ のみを用いた場合と同程度の収率で **2a** が得られた (Table 4-1, entry 6)。OMS-2 のみを用いた場合や、触媒を加えなかった場合には反応は全く進行しなかった (Table 4-1, entries 7 and 8)。

続いて、**2a** が最も高い収率で得られた Au/OMS-2 と 2 番目に高い収率で得られた Au/Al₂O₃ をそれぞれ触媒とした場合における反応初期のプロファイル測定を行った。反応初期における **2a** の収率の経時変化を Figure 4-6 に示す。Au/OMS-2 を用いた場合の初期速度は Au/Al₂O₃ を用いた場合の 4 倍となり、反応初期において Au/OMS-2 が Au/Al₂O₃ に比べて優れた触媒活性を示すことが明らかとなった。

また、Pd、Cu、Ru といった Au 以外の金属種を析出沈殿法によって OMS-2 に担持した触媒を用い、金属効果についても検討を行った。Pd/OMS-2 を用いた場合には α,β -脱水素反応は進行したが、Au ナノ粒子触媒を用いた場合と比べて **2a** の収率は大きく低下した (Table 4-1, entry 9)。一方で、Cu/OMS-2 や Ru/OMS-2 を用いた場合には反応は全く進行しなかった (Table 4-1, entries 10 and 11)。

以上の結果から、担持 Au ナノ粒子触媒が本反応に対して優れた活性を有することが明らかとなり、さらに OMS-2 に直接 Au ナノ粒子を担持することによって高い触媒活性が発現することが明らかとなった。

Table 4-1. Effect of catalyst on the α,β -dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**).^[a]

Entry	Catalyst	BET surface area (m ² g ⁻¹)	Mean size of Au nanoparticles (nm)	Conv. (%)		Yield (%)	
				1a	2a	1a	2a
1	Au/OMS-2	89	3.9 ($\sigma = 1.0$)	82	78		
2 ^[b]	Au/OMS-2	89	3.9 ($\sigma = 1.0$)	94	90		
3	Au/Al ₂ O ₃	160	4.9 ($\sigma = 1.4$)	71	66		
4	Au/CeO ₂	50	3.5 ($\sigma = 1.3$)	59	55		
5	Au/TiO ₂	316	2.2 ($\sigma = 0.5$)	54	54		
6 ^[c]	Au/Al ₂ O ₃ + OMS-2	-	4.9 ($\sigma = 1.4$)	70	64		
7 ^[d]	OMS-2	106	-	14	<1		
8	none	-	-	<1	<1		
9	Pd/OMS-2	-	-	30	24		
10	Cu/OMS-2	-	-	7	<1		
11	Ru/OMS-2	-	-	5	<1		

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), catalyst (metal: 3.6 mol%), H₂O (2 mL), 50 °C, air (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard. [b] 8 h. [c] A physical mixture of Au/Al₂O₃ (Au: 3.6 mol%) and OMS-2 (80 mg). [d] OMS-2 (80 mg).

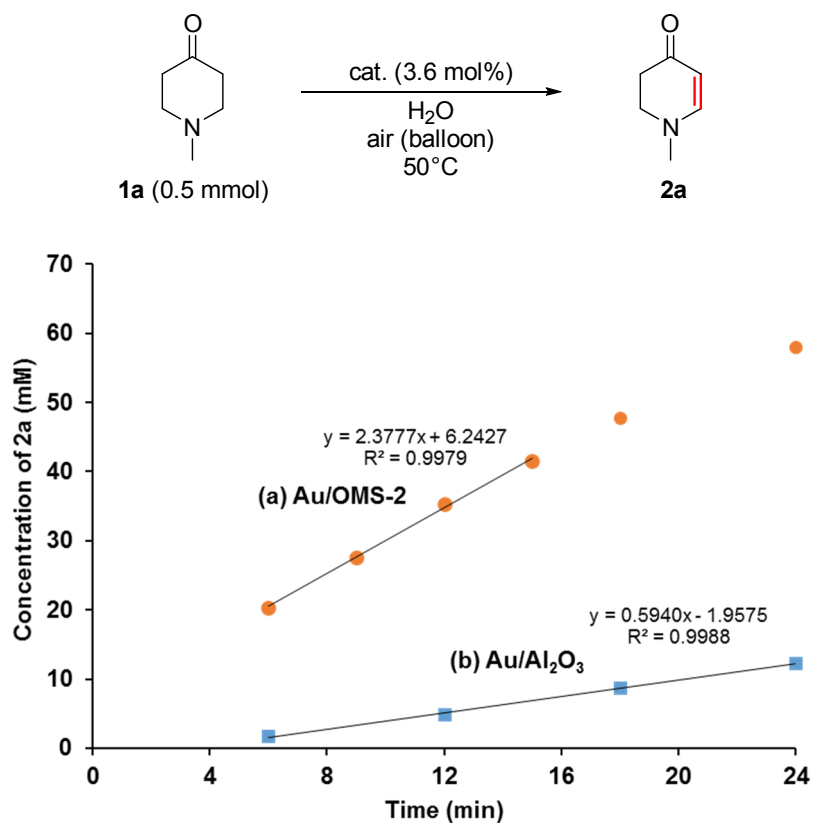
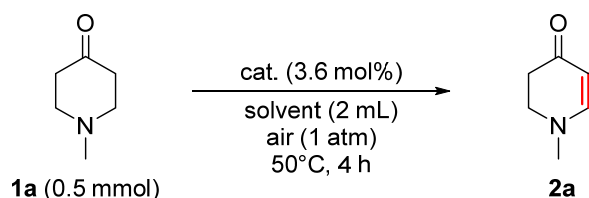


Figure 4-6. Reaction profiles and calculation of initial rates of the α,β -dehydrogenation of **1a** to **2a** in the presence of (a) Au/OMS-2 and (b) Au/Al₂O₃. Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), catalyst (Au: 3.6 mol%), H_2O (2 mL), 50°C , air (balloon). Yields were determined by GC using *N*-methylpyrrolidone as an internal standard.

4.3.2. 溶媒効果

1-メチル4-ピペリドン (**1a**) を基質とする α,β -脱水素反応において、溶媒効果の検討を行った。最初に、Au/OMS-2 を触媒とした場合において、H₂O、エタノール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、トルエン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランをそれぞれ溶媒として反応を行ったところ、H₂O を用いた場合に **2a** が最も高い収率で得られた (Table 4-2, entries 1–8)。H₂O と THF の混合溶媒を検討したところ、H₂O の割合が大きいほど **2a** の収率が高くなった (Table 4-2, entries 1 and 8–10)。また、Au/Al₂O₃ を触媒とした場合においても、THF に比べて H₂O が優れた溶媒効果を示した (Table 4-2, entries 11 and 12)。

Table 4-2. Effect of solvent on the α,β -dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**).^[a]



Entry	Catalyst	Solvent	Conv. (%)		Yield (%)	
			1a	2a	1a	2a
1	Au/OMS-2	H ₂ O	82	78		
2	Au/OMS-2	Ethanol	60	60		
3	Au/OMS-2	<i>N,N</i> -Dimethylformamide	52	49		
4	Au/OMS-2	<i>N,N</i> -Dimethylacetamide	55	48		
5	Au/OMS-2	Acetonitrile	30	24		
6	Au/OMS-2	Toluene	21	16		
7	Au/OMS-2	1,4-Dioxane	17	13		
8	Au/OMS-2	Tetrahydrofuran (THF)	9	9		
9	Au/OMS-2	H ₂ O/THF (v/v: 1.0/1.0)	69	56		
10	Au/OMS-2	H ₂ O/THF (v/v: 0.1/1.9)	35	35		
11	Au/Al ₂ O ₃	H ₂ O	71	66		
12	Au/Al ₂ O ₃	THF	10	8		

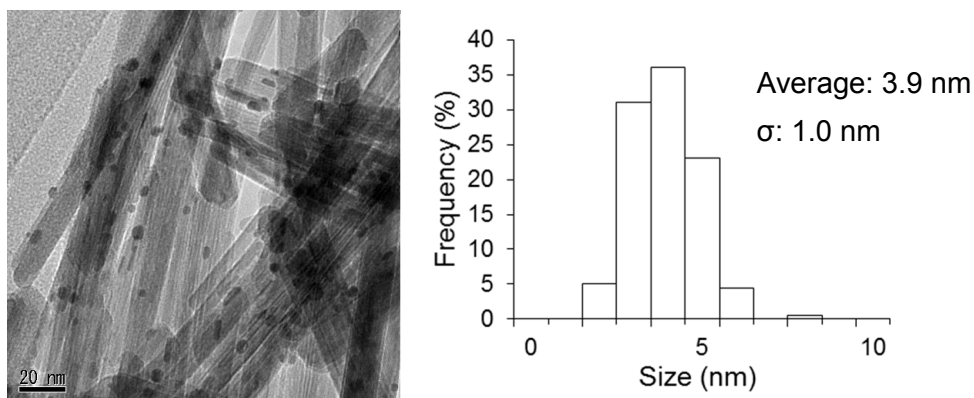
[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), catalyst (Au: 3.6 mol%), solvent (2 mL), 50 °C, air (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard.

4.3.3. 触媒のキャラクタリゼーション

使用前の Au/OMS-2 の TEM 像を Figure 4-7, (a) に示す。棒状の OMS-2 担体上に Au ナノ粒子が分散担持されている様子が確認され、Au ナノ粒子の平均粒径は 3.9 nm ($\sigma = 1.0$) であった。4.3.1. で述べたように、他の酸化物担持 Au ナノ粒子触媒と粒径に大きな違いはなく、粒径と触媒活性の間に関係性は見られなかった。

Au の電子状態を明らかにするために Au 4f XPS の測定を行った。Au/OMS-2 のスペクトルでは、OMS-2 の Mn 3s のピークが Au 4f のピークと重なるため、OMS-2 だけを測定したスペクトル (Figure 4-8, a) を参照して、Au 4f のピーク分離を行った (Figure 4-8, b)。Au/OMS-2 においては Au 4f_{7/2} のピークは 83.7 eV に存在し、OMS-2 上の Au ナノ粒子の平均価数は 0 価であることが明らかとなった。また、Au/Al₂O₃ についても同様に測定を行ったところ、Au 4f_{7/2} のピークは 83.8 eV に存在し、Al₂O₃ 上の Au ナノ粒子の平均価数も 0 価であることが確かめられた (Figure 4-8, c)。以上の結果から、Au ナノ粒子の電子状態は担体の影響をほとんど受けず 0 価であり、担体による触媒活性の違いに大きくは寄与していないことが示唆された。

(a) fresh Au/OMS-2



(b) Au/OMS-2 after the 1st use

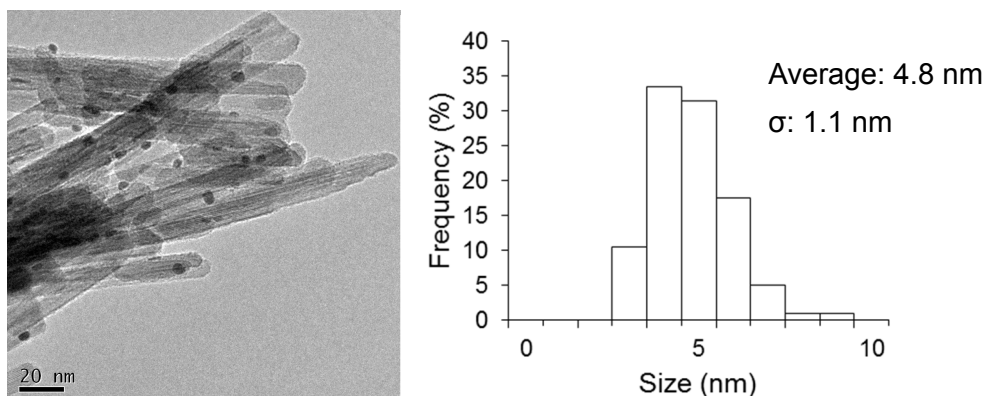


Figure 4-7. TEM images and Au particle size distribution of (a) fresh Au/OMS-2 and (b) Au/OMS-2 after the 1st use in the α,β -dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**).

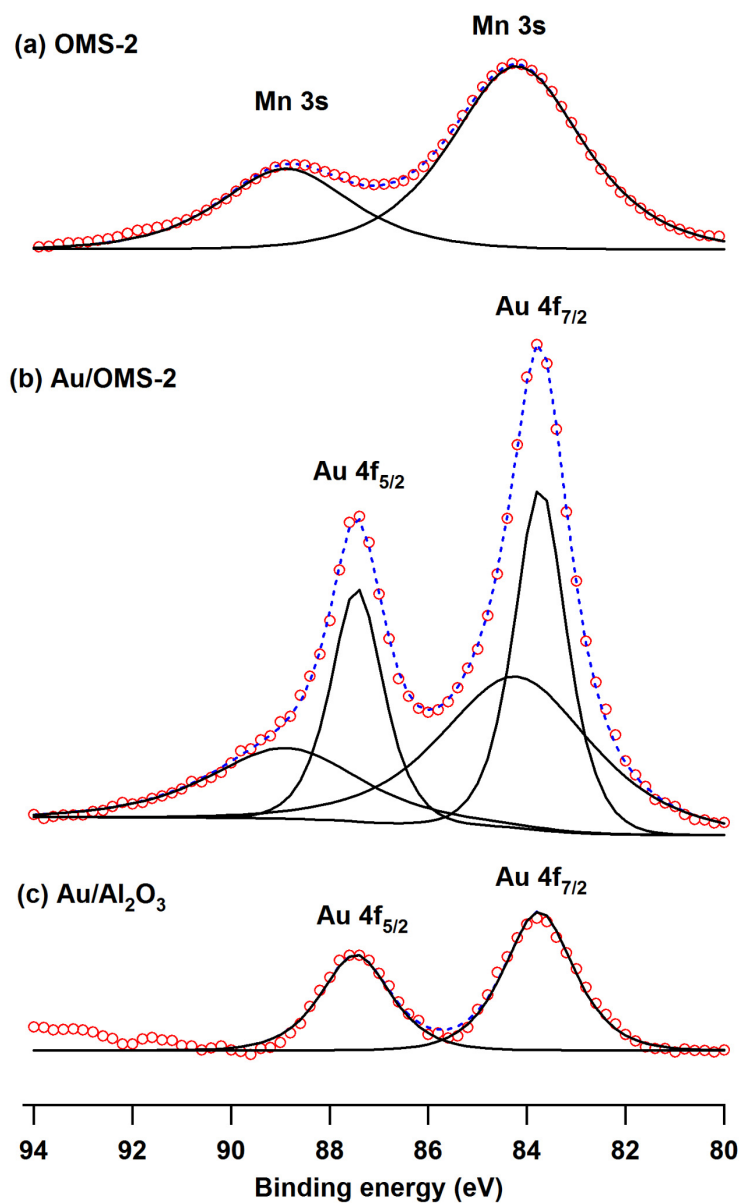


Figure 4-8. XPS spectra around Au 4f components of (a) OMS-2, (b) Au/OMS-2, and (c) Au/Al₂O₃. The red circles indicate the data points. The solid and broken lines indicate the deconvoluted signals and the sum of the deconvoluted signals, respectively.

4.3.4. 基質適用性

Au/OMS-2 を触媒として用い、本反応系の基質適用性について検討を行った。その結果、Table 4-3 に示すように様々な β -ヘテロ原子 (N, O, S) 置換飽和ケトンに適用可能であり、対応する α,β -不飽和ケトンが得られた。H₂O 溶媒の使用を基本とし、反応基質の水溶性に応じて 1,4-ジオキサン等の有機溶媒を加えて基質の溶解度を向上させることによって、目的生成物の収率が向上した。

環状 β -N 置換飽和ケトンであるピペリドン類 (**1a–1c**) を基質とした場合には、H₂O 溶媒中で反応が十分に進行し、対応する環状エナミン類が得られた (Table 4-3, entries 1–3)。片方の α 位にメチル基を有する **1b** を基質とした場合には、より多置換の C=C 二重結合を有する **2b** が優先的に得られた (Table 4-3, entry 2)。

環状 β -O 置換飽和ケトンであるクロマノン類 (**1d–1f**) や、 β 位にフェニル基を有するフラバノン類 (**1g–1i**) の α,β -脱水素反応についても、Au/OMS-2 は優れた触媒活性を示した (Table 4-3, entries 4–9) フルオロ基 (**1e**) やメトキシ基 (**1h**)、ヒドロキシ基 (**1i**) を有する基質についても十分に反応が進行した。生成物のクロモン類やフラボン類には種々の生理活性等を有する化合物が知られており、^[2] 本反応系がそのような有用化合物の合成に利用できる可能性が示された。これらの基質は H₂O への溶解度が低いため、H₂O と 1,4-ジオキサンとの混合溶媒を用いることによって収率が改善した。また、基質量に対して 1 mol% の LiBr を添加することによって収率が向上した。

環状 β -S 置換飽和ケトンであるチオクロマノン (**1j**) にも適用可能であった (Table 4-3, entry 10)。S 原子における酸素化は進行せず、選択的に α,β -脱水素体 (**2j**) が得られた。ただし、モデル反応と同等の触媒量では **2j** の収率は 33% と低く、触媒量を 2 倍にすることによって収率が 60% に向上した。これは基質の S 原子によって Au が被毒され、触媒活性が低下することが一因だと考えられる。

環状飽和ケトンのみならず、鎖状飽和ケトンについても本反応系は適用可能であった。3-(ジメチルアミノ)プロピオフェノン (**1k**) の α,β -脱水素反応は非常に効率的に進行し、反応時間 0.5 h で対応する α,β -不飽和ケトン (**2k**) が 93% の収率で得られた (Table 4-3, entry 11)。

また、収率は低いものの β -N 原子置換エステルおよび β -N 原子置換ニトリルの α,β -脱水素も進行した。例えば、3-(ジメチルアミノ)プロピオン酸エチル (**1l**) からは α,β -脱水素体 **2l** が 41% の収率で得られた (Table 4-3, entry 12)。しかし、メチル基の酸素化体も副生し、これ以上収率は向上しなかった。N-(2-シアノエチル)-N-メチルアニリン (**1m**) を基質とした場合には脱メチル化反応が主反応として進行し、 α,β -脱水素体 **2m** の収率は 13% にとどまった (Table 4-3, entry 13)。

一方で、 β 位炭素にヘテロ原子が置換されていない飽和ケトンの α,β -脱水素反応はほとんど進行しなかった。例えば、シクロヘキサノン (**1n**) を基質とした場合には、 α,β -脱水素体 **2n** は痕跡量しか生成しなかった (Table 4-3, entry 14)。均一系 Pd 触媒や担持 Pd 触

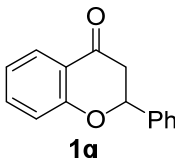
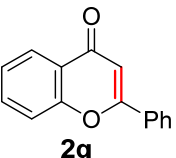
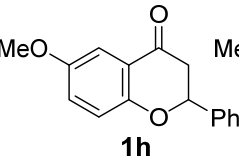
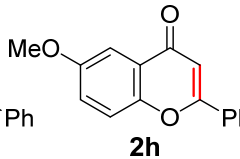
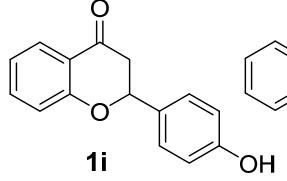
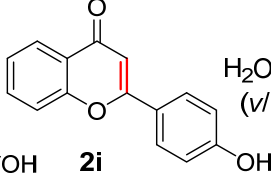
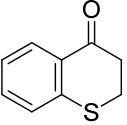
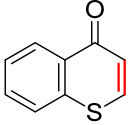
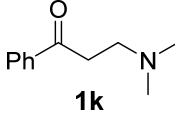
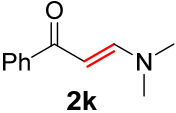
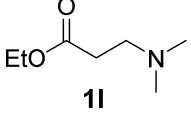
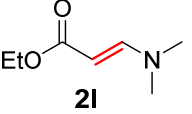
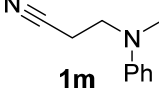
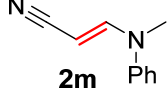
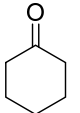
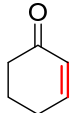
媒を用いた反応系においては、ヘテロ原子を有しない基質にも適用可能であることが報告されている。^[15-17,19] したがって、担持 Au ナノ粒子触媒による α,β -脱水素反応においては、基質の β 位炭素に置換されたヘテロ原子が反応の進行に何らかの役割を果たしていることが示唆された (4.3.7.5. で詳述)。

Table 4-3. Substrate scope of α,β -dehydrogenation of saturated ketones.^[a]

Reaction scheme showing the α,β -dehydrogenation of saturated ketone **1** (0.5 mmol) to form α,β -unsaturated ketone **2**. Conditions: Au/OMS-2, solvent (2 mL), air or O₂ (1 atm).

Entry	Substrate 1	Product 2	Solvent	Reaction conditions (Temp., Atmosphere, Time)	Yield (%)
1			H ₂ O	50 °C air (1 atm) 8 h	90
2 ^[b]			H ₂ O	50 °C air (1 atm) 16 h	86 (78)
3 ^[c]			H ₂ O	70 °C air (1 atm) 24 h	70 (64)
4 ^[d]			H ₂ O/1,4-dioxane (v/v = 1.9/0.1)	80 °C O ₂ (1 atm) 8 h	97
5 ^[d]			H ₂ O/1,4-dioxane (v/v = 1.9/0.1)	90 °C O ₂ (1 atm) 20 h	93 (72)
6 ^[d]			H ₂ O/1,4-dioxane (v/v = 1.0/1.0)	90 °C air (1 atm) 24 h	76

Table 4-3. (Continued)

Entry	Substrate 1	Product 2	Solvent	Reaction conditions (Temp., Atmosphere, Time)	Yield (%)
7 ^[d]	 1g	 2g	H ₂ O/1,4-dioxane (v/v = 1.0/1.0)	90 °C O ₂ (1 atm) 24 h	95
8 ^[d]	 1h	 2h	H ₂ O/DMA (v/v = 1.0/1.0)	90 °C O ₂ (1 atm) 24 h	90
9 ^[d]	 1i	 2i	H ₂ O/1,4-dioxane (v/v = 1.0/1.0)	90 °C O ₂ (1 atm) 24 h	85 (68)
10 ^[d,e]	 1j	 2j	H ₂ O/1,4-dioxane (v/v = 1.0/1.0)	80 °C O ₂ (1 atm) 8 h	60 (54)
11 ^[d]	 1k	 2k	H ₂ O	80 °C O ₂ (1 atm) 0.5 h	93
12 ^[e,f]	 1l	 2l	DMA	90 °C air (1 atm) 24 h	41
13 ^[g]	 1m	 2m	DMA	110 °C O ₂ (1 atm) 12 h	13
14	 1n	 2n	H ₂ O	100 °C air (1 atm) 8 h	<1

[a] Reaction conditions: **1** (0.5 mmol), Au/OMS-2 (Au: 3.6 mol%), solvent (2 mL), air or O₂ (1 atm). Yields were determined by GC, and the values in parentheses are the isolated yields.

[b] Isolated as a mixture of regioisomers. The isomer ratio was determined by ¹H NMR analysis.

[c] Yield was determined by HPLC analysis. [d] LiBr (1 mol%) was added to the reaction mixture.

[e] Au/OMS-2 (Au: 7.2 mol%). [f] Ethyl 3-(formylmethylamino)propionate was formed in 36% yield. [g] 3-(Phenylamino)propanenitrile was formed in 19% yield.

4.3.5. 不均一系触媒作用

Au/OMS-2 を触媒、H₂O を溶媒とした場合の **1a** の α,β -脱水素反応における **2a** の収率の経時変化は Figure 4-9 の実線のようにになった。ここでは各反応時間で1つの反応を行い、これを繰り返すことによって反応プロファイルを作成した。反応開始2 h後に触媒を熱濾過によって取り除いたところ、目的生成物 **2a** の収率の経時変化は点線のようになり、**2a** の生成は直ちに停止した (Figure 4-9)。また、8 hの反応終了後に触媒を熱濾過によって取り除き、濾液を ICP-AES によって分析したところ、Au 溶出量は触媒使用量の 0.02%、Mn 溶出量は触媒使用量の 0.02%と微量であった。以上の結果から、本反応系では溶媒中に溶出した Au 種が活性種として働いているのではなく、担体上の Au ナノ粒子による不均一系触媒作用によって進行していることが示唆された。

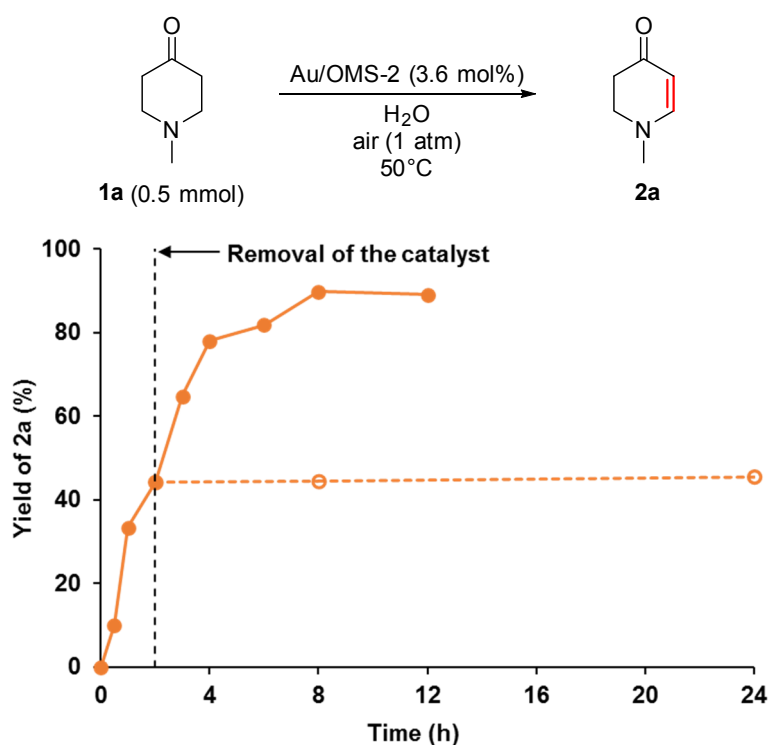


Figure 4-9. Effect of removal of Au/OMS-2 catalyst by hot filtration on the α,β -dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**). Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/OMS-2 (Au: 3.6 mol%), H₂O (2 mL), 50 °C, air (1 atm), 4 h. Yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard.

4.3.6. 触媒の再使用

Au/OMS-2 の再使用可能性について検討を行った。Au/OMS-2 は濾過によって容易に回収可能であり、アセトンとエタノールで洗浄、乾燥した後、空気雰囲気下で 300 °C、2 h 焼成し、再び同じ反応に使用した。その結果、少なくとも 4 回の再使用が可能であり、**2a** が収率の低下なく得られた (Figure 4-10)。

反応に 1 回使用した後の Au/OMS-2 の TEM 像を Figure 4-7, (b) に示す。Au ナノ粒子の平均粒径は 4.8 nm ($\sigma = 1.1$) であり、使用前の 3.9 nm ($\sigma = 1.0$) から増大した。しかし、再使用実験において **2a** の収率低下は見られておらず、この程度の粒径増大は活性に大きな影響を与えないことが示唆された。ただし、初期速度が低下している可能性は考えられる。また、再使用実験で用いた Au/OMS-2 の XRD 分析を行った。1 回使用後の XRD パターンは使用前とほとんど同一であり、OMS-2 担体の構造は変化していないことが明らかとなった (Figure 4-11, b)。一方で、再使用を繰り返すにつれて OMS-2 ($\text{KMn}_8\text{O}_{16}$) が Mn_3O_4 へと構造変化することが確認された (Figure 4-11, c-f)。これは、再使用を繰り返すにつれて OMS-2 担体の一部が酸化剤として働き、少しずつ還元されるためであると考えられる。また、1 回目の反応後の濾液の AAS 分析を行ったところ、OMS-2 のトンネル内に存在する K^+ のうち約 50% が H_2O 溶媒中に溶出したことが明らかとなった。トンネルカチオンの溶出によって OMS-2 の構造安定性が低下したことも、再使用実験において徐々に構造が変化した一因と推定される。しかし、再使用実験において **2a** の収率低下は見られておらず、OMS-2 から Mn_3O_4 への構造変化は触媒活性に大きな影響を与えないことが示唆された。

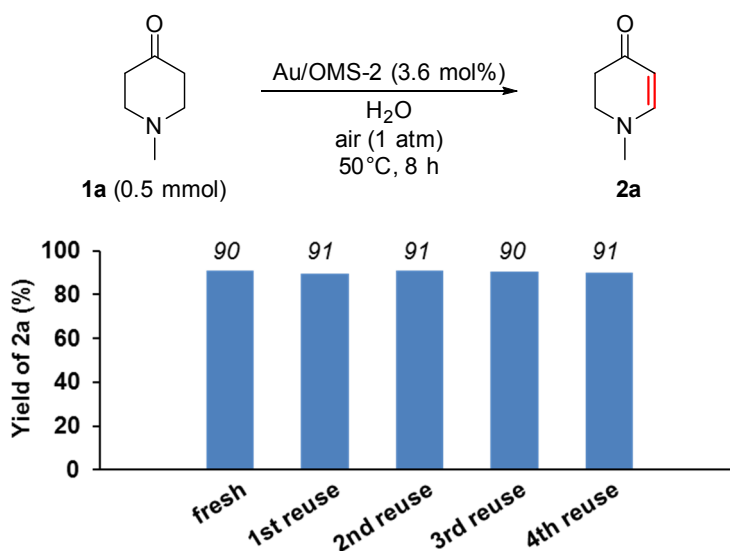


Figure 4-10. Reuse of Au/OMS-2 for the α,β -dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**). Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/OMS-2 (Au: 3.6 mol%), H_2O (2 mL), 50 °C, air (1 atm), 8 h. Yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard.

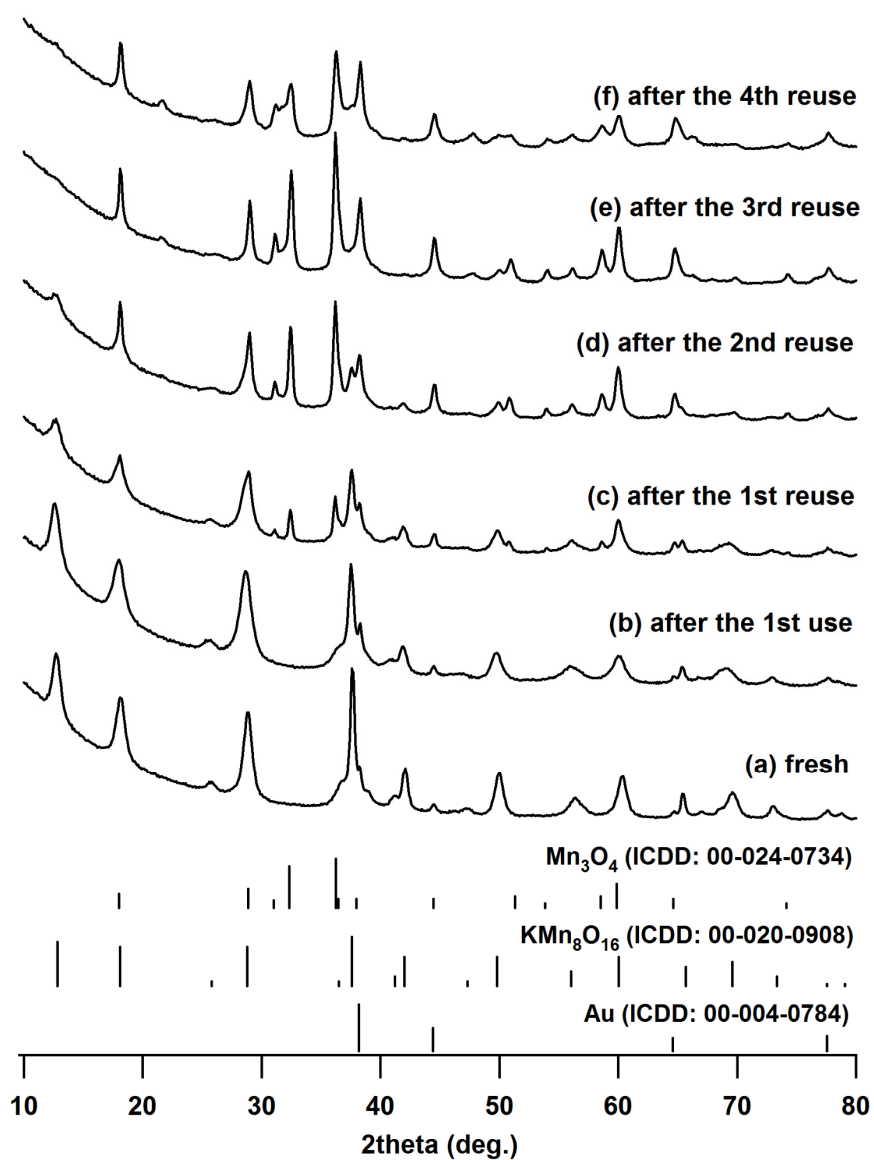


Figure 4-11. XRD patterns of Au/OMS-2, (a) fresh, (b) after the 1st use in the reaction of **1a**, (c) after the 1st reuse experiment, (d) after the 2nd reuse experiment, (e) after the 3rd reuse experiment, and (f) after the 4th reuse experiment.

4.3.7. 担持 Au ナノ粒子による α,β -脱水素の反応機構に関する検討

担持 Au ナノ粒子触媒による飽和ケトンの α,β -脱水素反応は本研究において確立した新反応であり、反応機構はこれまで明らかになっていない。そこで、種々のコントロール実験および速度論解析を行い、反応機構について明らかにすることを試みた。本項では、反応に大きく影響するような化学的性質を有しない Al_2O_3 やカーボンを担体とする担持 Au ナノ粒子触媒を用いて様々な検討を行った。

4.3.7.1. Au/ Al_2O_3 を用いた反応における種々の検討

Au/ Al_2O_3 を触媒として **1a** の α,β -脱水素反応を行ったところ、空気雰囲気下では反応時間 2 h で **2a** が 31% の収率で得られた (Table 4-4, entry 1)。一方で、Ar 雰囲気下で同じ反応を行ったところ、**2a** は全く得られなかった (Table 4-4, entry 3)。したがって、Au/ Al_2O_3 を触媒として用いた場合には、空気中の O_2 が酸化剤となって α,β -脱水素反応が進行していることが示された。

続いて、2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO) を **1a** に対して 1 当量添加して反応を行った。空気雰囲気下で反応を行ったところ、反応時間 2 h で **2a** が 40% の収率で得られ、TEMPO を添加しない場合に比べて収率が向上した (Table 4-4, entries 1 and 2)。次に、Ar 雰囲気下における反応についても同様の検討を行ったところ、TEMPO を添加することによって **2a** が 33% の収率で得られた (Table 4-4, entry 4)。このとき、1-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TEMPOH) が添加した TEMPO の量に対して 60% の収率で生成した。したがって、TEMPO が一電子酸化剤 (水素原子アクセプター) として働くことによって反応が進行したことが明らかとなった。また、触媒を加えずに TEMPO だけを添加した場合には全く反応が進行しなかった (Table 4-4, entry 5)。Au ナノ粒子触媒を用いたアルコール酸化反応において、反応に伴って生成した Au-H 種から TEMPO が H 原子を引き抜き、TEMPOH を生じるとともに活性種の Au(0) 種を再生することが報告されている。^[29] 以上の結果から、Au/ Al_2O_3 を触媒とする α,β -脱水素反応においても Au-H 種を経由する反応機構が存在することが示唆された。

Table 4-4. α,β -Dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**) in the presence of Au/Al₂O₃.^[a]

1a (0.5 mmol) $\xrightarrow[\text{air or Ar (1 atm), 50}^\circ\text{C, 2 h}]{\text{Au/Al}_2\text{O}_3 \text{ (3.6 mol\%)}, \text{H}_2\text{O}}$ **2a**

TEMPO TEMPOH

Entry	Atmosphere	Additive	Conv. (%) / Yield (%)	
			1a	2a
1	air	none	31	31
2		TEMPO (1 eq.)	41	40
3	Ar	none	<1	<1
4 ^[b]		TEMPO (1 eq.)	33	33
5 ^[c]	air	TEMPO (1 eq.)	<1	<1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/Al₂O₃ (Au: 3.6 mol%), H₂O (2 mL), 50 °C, air or Ar (1 atm), 2 h. Conversions and yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard. [b] TEMPOH was formed in 60% yield (based on TEMPO). [c] Without Au/Al₂O₃.

4.3.7.2. Au/C を用いた反応における種々の検討

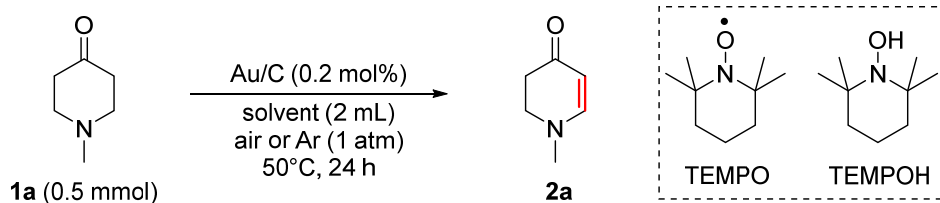
酸化物担持金属ナノ粒子触媒を用いた反応においては、金属ナノ粒子と酸化物担体の界面が優れた触媒活性点として働くとされる例が数多く知られている。そこで、本反応における酸化物担体の役割について検討するため、市販のカーボン(ケッチェンブラック)担持金ナノ粒子触媒 (Au/C, Au 平均粒径 6.3 nm) を用いて **1a** の α,β -脱水素反応を行った。ただし、ここで用いた Au/C の Au 担持量は 1 wt% であり、本研究でここまで用いてきた担持 Au ナノ粒子触媒と Au 担持量が大きく異なる。

1a に対して 0.2 mol% の Au/C を用い、H₂O 溶媒中、空気雰囲気下で反応を行ったところ、反応時間 24 h で **2a** が 36% の収率で得られた (Table 4-5, entry 1)。したがって、担持 Au ナノ粒子触媒による O₂ を酸化剤とする **1a** の α,β -脱水素反応の進行には酸化物担体は必須ではなく、Au ナノ粒子の表面のみで完結する反応機構が存在することが明らかとなった。Ar 雰囲気下で反応を行った場合には **2a** はまったく生成しなかった一方で、**1a** に対して 1 当量の TEMPO を添加した場合には反応が進行し、**2a** が 11% の収率で得られた (Table 4-5, entries 2 and 3)。したがって、Au/Al₂O₃ と同様に Au/C を触媒とした場合にも Au-H 種を経由する反応機構が存在することが示唆された。

また、トルエンを溶媒とした場合には、水を溶媒とした場合と比較して収率は大きく低下した (Table 4-5, entry 4)。したがって、Au/C を用いた場合においても H₂O 溶媒によ

る反応促進効果は極めて大きく、Au ナノ粒子の表面のみで完結する反応パスが H₂O によって促進されることが示された。

Table 4-5. α,β -Dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**) in the presence of Au/C.^[a]



Entry	Solvent	Atmosphere	Additive	Conv. (%)	
				1a	2a
1		air	none	42	36
2	H ₂ O		none	5	<1
3		Ar	TEMPO (1 eq.)	39	11
4	Toluene	air	none	6	1

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/C (Au: 0.2 mol%), solvent (2 mL), 50 °C, air or Ar (1 atm), 24 h. Conversions and yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard.

4.3.7.3. Au/Al₂O₃ を用いた反応における初速度の O₂ 分圧依存性

Au/Al₂O₃ による **1a** の α,β -脱水素反応について、O₂ 雰囲気下 ($P(\text{O}_2) = 1.0 \text{ atm}$) および空気雰囲気下 ($P(\text{O}_2) = 0.21 \text{ atm}$) で反応初速度を測定した。反応初期の **2a** 濃度の経時変化は Figure 4-12, (i) に示す通りとなり、O₂ 雰囲気下での反応初速度は空気雰囲気下の 4.6 倍となった。**2a** が全く生成しない Ar 雰囲気下における反応速度を 0 とすると、O₂ 分圧と反応初速度の関係性は Figure 4-12, (ii) に示す通りとなり、Au/Al₂O₃ による反応は O₂ 分圧に対して 1 次の依存性を示すことが明らかとなった。この結果から、Au/Al₂O₃ を触媒とした場合においては、**1a** の α,β -脱水素反応の進行に必要な複数のステップうち、O₂ が関与するステップが律速段階に含まれることが示唆された。

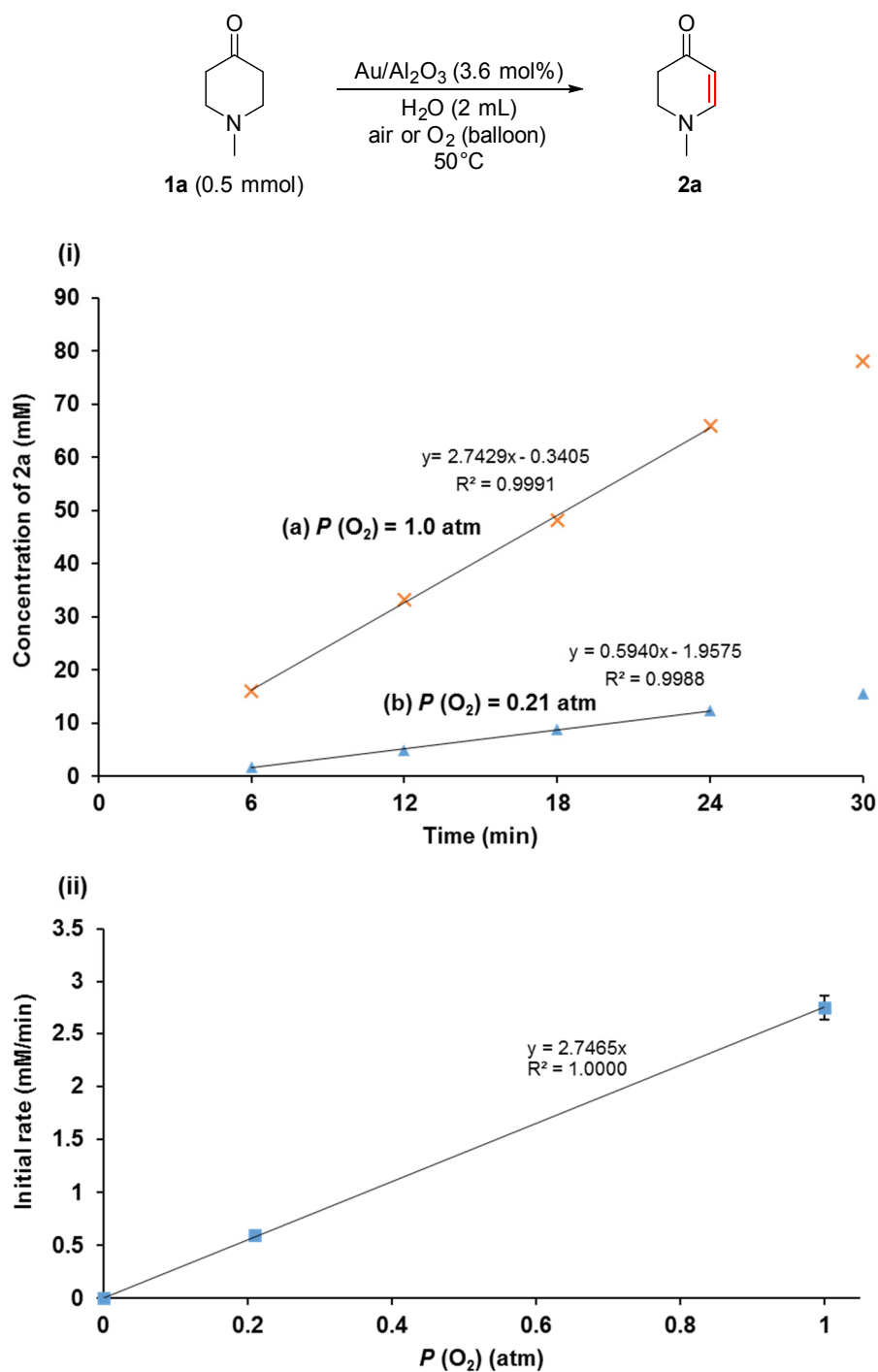


Figure 4-12. (i) Reaction profiles and calculation of initial rates with different partial pressure of O_2 and (ii) O_2 partial pressure dependence of the initial rates in the presence of $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (Au: 3.6 mol%), H_2O (2 mL), 50°C , air or O_2 (balloon). Yields were determined by GC using *N*-methylpyrrolidone as an internal standard.

4.3.7.4. Au/Al₂O₃ を用いた反応における α -C-H 結合の同位体効果

触媒を加えずに、**1a** (0.25 mmol) を D₂O 溶媒 (1 mL) 中、Ar 雰囲気下で 50 °C、1 h 攪拌したところ、**1a** の α -C-H 結合の H 原子のほぼすべて (>95%) が D 化されたことが ¹H NMR および ²H NMR 分析によって明らかとなった (Figure 4-13)。一方で、 β -C-H 結合やメチル基では H-D 交換は進行しなかった。また、Au/Al₂O₃ (3.6 mol%) を加えて反応を行った場合においても同様の結果が得られた (Figure 4-13)。以上から、本反応系の条件下において **1a** の α -C-H 結合と H₂O 溶媒間のプロトン交換が容易に進行することが明らかとなった。第 3 級アミンである **1a** そのものが有する塩基性によってプロトン交換が促進されていると考えられる。

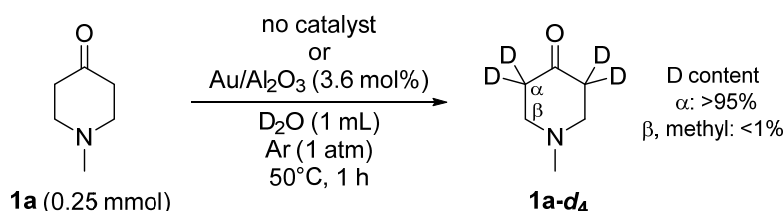


Figure 4-13. H-D exchange of **1a** in D₂O solvent. Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), no catalyst or Au/Al₂O₃ (Au: 3.6 mol%), D₂O (1 mL), 50 °C, Ar (1 atm), 1 h. The D content was determined by ¹H and ²H NMR analysis.

続いて、**1a** および α -C-H 結合が D 化された **1a-d₄** をそれぞれ基質とした場合の反応初速度の比較を行った。上述したように、**1a-d₄** を H₂O 溶媒中で用いると直ちに α 位での H-D 交換が進行すると考えられる。そのため、**1a-d₄** を基質とした場合には溶媒として D₂O を用いて反応を行った。反応開始から 4 h 後までの **2a** および **2a-d₃** 濃度の経時変化を Figure 4-14, (i)、24 min 後までの拡大図を Figure 4-14, (ii) に示す。空気雰囲気下で反応を行ったとき、**1a** を基質とした場合 (Figure 4-14, a) と **1a-d₄** を基質とした場合 (Figure 4-14, b) で、反応初速度にほぼ差はなく $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ は 1.1 であった。よって、**1a** の α , β -脱水素反応の進行に必要な複数のステップうち、空気雰囲気下においては α -C-H 結合の開裂は律速段階には含まれないことが示唆された。一方、O₂ 雰囲気下で反応を行ったとき、**1a** を基質とした場合 (Figure 4-14, c) と **1a-d₄** を基質とした場合 (Figure 4-14, d) で反応速度に差が生じ、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ は 1.6 であった。4.3.7.3. で述べたように、空気雰囲気下で Au/Al₂O₃ を用いた場合には O₂ が関与するステップが本反応の律速段階に含まれることが示唆されている。空気雰囲気から O₂ 雰囲気に変えることによって、O₂ が関与するステップが促進され、 α 位の H が関与する他のステップも律速段階に含まれるようになり、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ が大きくなったと考えられる。ただし、**1a-d₄** を基質とした場合には D₂O を溶媒としており、D₂O が反応に関与して同位体効果が生じている可能性も考えられる。

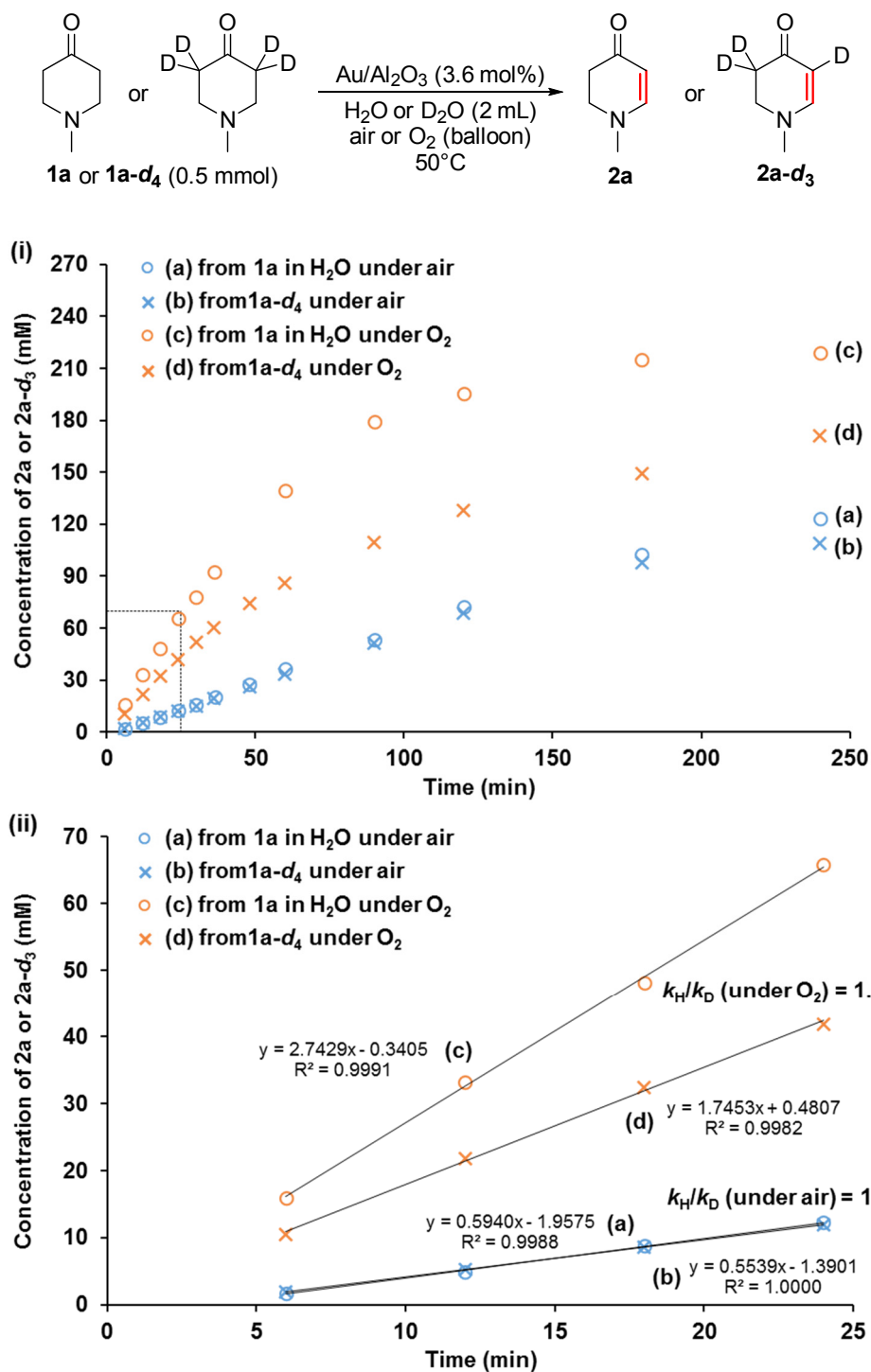


Figure 4-14. (i) Reaction profiles and (ii) calculation of initial rates of the Au/Al₂O₃-catalyzed α,β -dehydrogenation of (a) **1a** to **2a** in H₂O under air, (b) **1a-d₄** to **2a-d₃** in D₂O under air, (c) **1a** to **2a** in H₂O under O₂, and (d) **1a-d₄** to **2a-d₃** in D₂O under O₂. Reaction conditions: **1a** or **1a-d₄** (0.5 mmol), Au/Al₂O₃ (Au: 3.6 mol%), H₂O or D₂O (2 mL), 50 °C, air or O₂ (balloon). Yields were determined by GC using *N*-methylpyrrolidone as an internal standard.

4.3.7.5. 担持 Au ナノ粒子触媒による α,β -脱水素反応の想定反応機構

担持 Au ナノ粒子触媒を用いた液相有機反応のうち、 O_2 を酸化剤とするアルコールの酸化反応は多くの触媒反応系が報告されている。^[30] アルコールの OH 基が Au に脱プロトン化配位して Au アルコキシド種を形成し、続く C-H および Au-O の切断によって C=O 二重結合を形成する反応機構によって進行するとされているが、^[29,31] 脱プロトン化配位や C-H の切断機構、 O_2 の役割、担体の役割について様々な機構が提唱されている。アルコールの酸化反応で提唱されている機構から類推した α,β -脱水素反応の想定反応機構を Figure 4-15, (a) に示す。最初に Au 表面上に基質が吸着し、 α -C-H 結合での脱プロトン化配位によって Au-アルキル種が形成する。**1a** のように基質そのものが塩基性を有する場合には、その塩基性によって脱プロトンが促進されると考えられる。また、塩基点を有する担体によっても促進される可能性はあるが、4.3.7.2. で述べたように Au/C を触媒とした場合にも α,β -脱水素反応が進行するため、少なくとも **1a** を基質とした場合には担体の塩基点は必須ではないと言える。続いて、 β -ヒドリド脱離によって **2a** が生じ、Au-H 種が形成される。Au-H 種が吸着した O_2 によって酸化されて OOH 種が生成し、 H^+ との反応によって H_2O_2 が生じ、触媒サイクルが成立する。一方、 O_2 が存在しない場合には Au-H 種から触媒活性種の Au 種が再生せず、触媒サイクルは回転しない。4.3.7.3. で述べた結果から、Au/ Al_2O_3 を触媒とした場合には O_2 による Au-H 種の酸化ステップが律速段階に含まれると考えられる。これは、4.3.7.1. で述べたように TEMPO の添加によって反応が促進される結果からも支持される。

また、担持 Au ナノ粒子触媒によるアルコール酸化反応においては、Au 表面上に吸着し活性化された O_2 種が O-H 結合や C-H 結合から H を引き抜く役割を果たすと主張している報告も知られている。^[32] 本反応においても同様の機構によって α -C-H 結合や β -C-H 結合の開裂が進行している可能性がある (Figure 4-15, b, c)。さらに、 H_2O と O_2 が両方存在する条件においては、Au 表面上に OH 種や OOH 種が形成され、^[33] これが C-H 結合からの H の引き抜きに対して優れた活性種として働くことが知られている。^[34] 本反応においても H_2O 溶媒を用いた場合にはこのような活性酸素種が形成され、 α -C-H 結合や β -C-H 結合の開裂に関与し、反応が促進されている可能性がある。

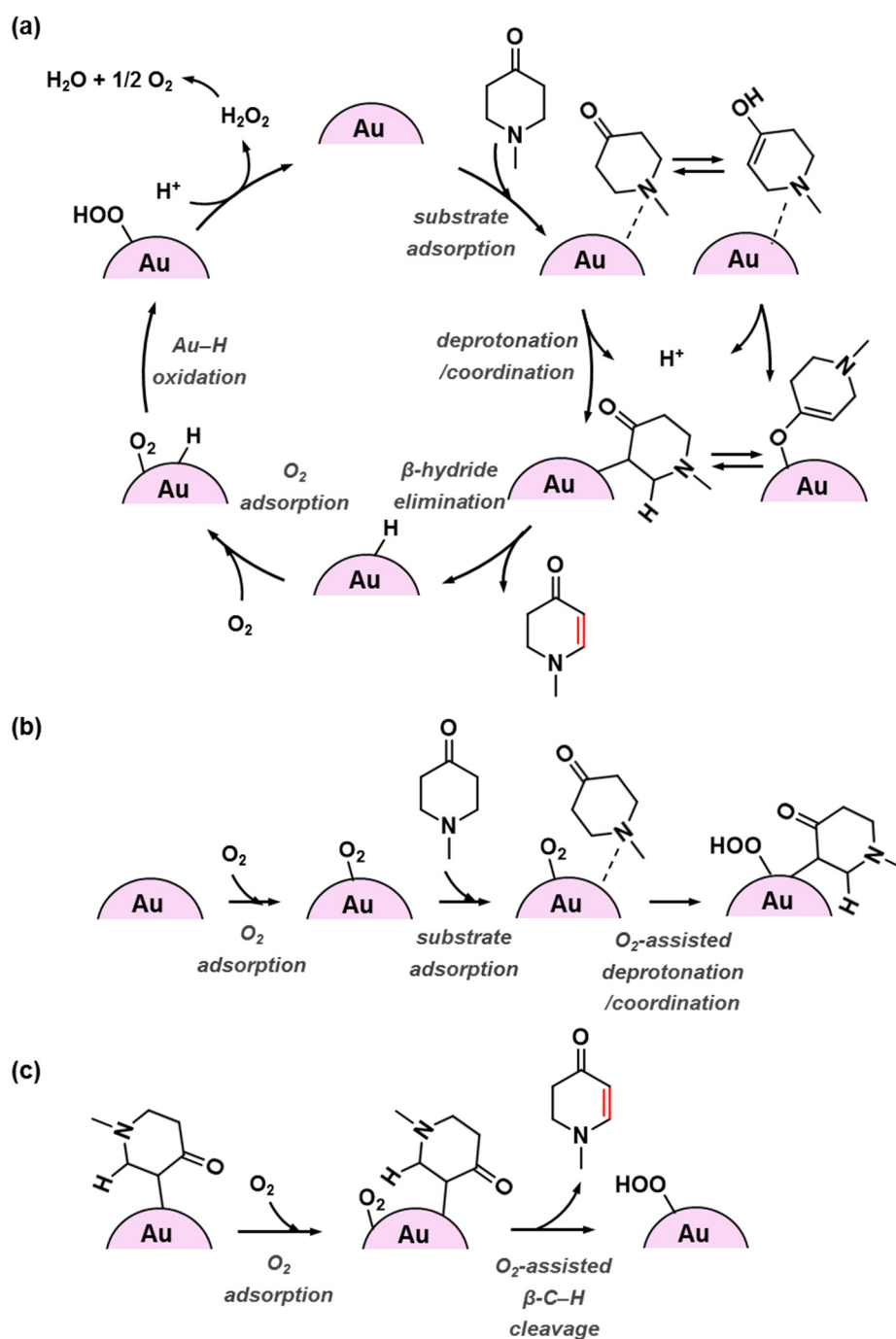


Figure 4-15. Proposed mechanism of supported Au nanoparticle-catalyzed α,β -dehydrogenation of **1a**, (a) overall catalytic cycle, (b) O_2 -assisted α -C–H cleavage, (c) O_2 assisted β -C–H cleavage.

4.3.4.で述べたように、本反応系は β 位炭素にヘテロ原子(N, O, S)が置換された飽和ケトンのみ適用可能であり、シクロヘキサノン(**1n**)を基質とした場合には反応がほとんど進行しなかった。均一系Pd触媒を用いた**1n**の α,β -脱水素反応の既報においては、 α -C-H結合のPdへの脱プロトン化配位が律速段階であるとされている。^[18a]一方、4.3.7.4.で述べたように、**1a**はH₂O溶媒中においてはそれ自体の塩基性によって容易に α 位での脱プロトンが進行することが明らかとなっている(Figure 4-13)。同じ条件で**1n**をD₂O溶媒中で加熱攪拌したところ、触媒を加えなかった場合とAu/Al₂O₃を加えた場合のいずれにおいても、 α -C-H結合とD₂O溶媒間のH-D交換がほとんど進行しなかった(Figure 4-16)。したがって、本反応系が**1n**に適用できない理由の1つとして、 α 位での脱プロトン化配位がほとんど進行しないことが考えられる。

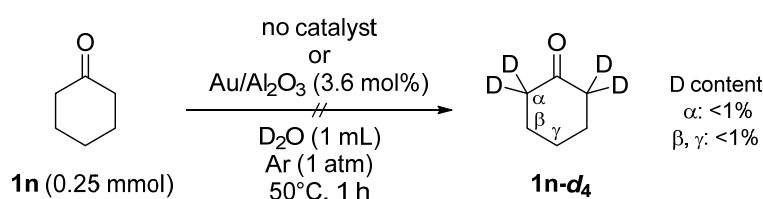


Figure 4-16. H-D exchange of **1n** in D₂O solvent. Reaction conditions: **1n** (0.25 mmol), no catalyst or Au/Al₂O₃ (Au: 3.6 mol%), D₂O (1 mL), 50 °C, Ar (1 atm), 1 h. The D content was determined by ¹H and ²H NMR analysis.

また、他の可能性として、C-ヘテロ原子結合の脱水素酸化を経由する異なる反応機構によって α,β -脱水素反応が進行していることも考えられる。筆者の所属するグループでは担持Auナノ粒子触媒によるアミンの α -酸素化反応を報告しており、この反応では第3級アミンを用いた場合にはイミニウムカチオンを経由する機構によって進行する。^[35] α,β -脱水素反応においても、 β -C-H結合が先に切断されイミニウムカチオンを経由する機構によって進行している可能性も考えられる(Figure 4-17)。

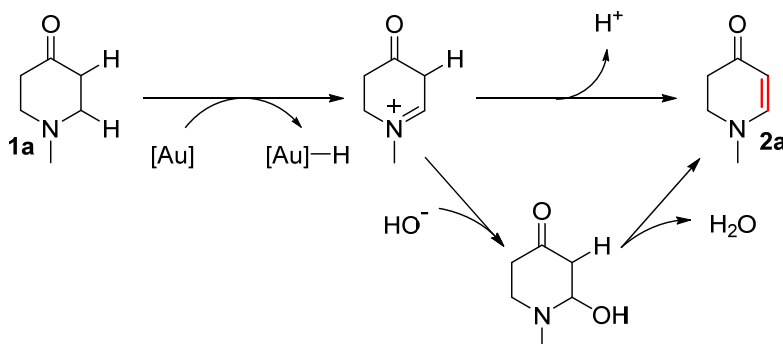


Figure 4-17. Another possible reaction path of α,β -dehydrogenation of **1a**.

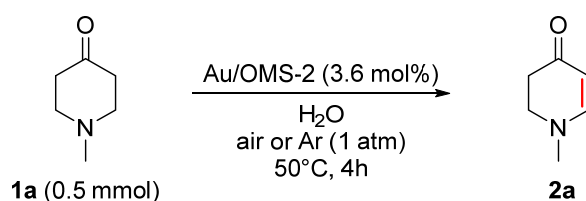
4.3.8. OMS-2 の担体効果に関する検討

4.3.1. で述べたように、本反応系では Au/OMS-2 が他の担体を用いた担持 Au ナノ粒子触媒と比べて優れた活性を有することが明らかとなっている。本項では OMS-2 担体の反応促進機構を明らかにするために種々のコントロール実験および速度論解析を行った。

4.3.8.1. Ar 雰囲気下における Au/OMS-2 を用いた反応

最初に、Au/OMS-2 を触媒として Ar 雰囲気下で **1a** を基質とする α,β -脱水素反応を行った。その結果、Au/Al₂O₃ を用いた場合と異なり、十分に反応が進行した。反応時間 4 h では、空気雰囲気下で反応を行った場合を上回る 91% の収率で **2a** が得られた (Table 4-6, entry 2)。Ar 雰囲気下での反応使用後の触媒を回収し XRD 測定を行ったところ、OMS-2 (KMn₈O₁₆) が Mn₃O₄ へと完全に構造変化していることが明らかとなった (Figure 4-18, c)。反応で使用した OMS-2 (KMn₈O₁₆) がすべて Mn₃O₄ へと還元され、トンネルカチオン K⁺ がすべて H₂O 溶媒中へと溶出したと仮定すると、OMS-2 は 1.07 mmol の電子を外部から得たことになる。本反応は 2 電子酸化反応であり、0.5 mmol の基質に対して定量的に反応が進行した場合の電子移動量とおおよそ一致する。以上の結果から、Au/OMS-2 を Ar 雰囲気下で用いた場合には、OMS-2 担体が量論酸化剤となって反応が進行することが明らかとなった。4.3.6. でも述べたように、Au/OMS-2 を空気雰囲気下で用いた場合には、1 回の反応後に OMS-2 の構造変化はほぼ見られないことが明らかになっている (Figure 4-18, b)。したがって、空気雰囲気下では OMS-2 担体ではなく、空気中の O₂ が酸化剤となって進行していると考えられる。

Table 4-6. α,β -Dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**) in the presence of Au/OMS-2.^[a]



Entry	Atmosphere	Conv. (%)		Yield (%)	
		1a	2a	1a	2a
1	air	82	78		
2	Ar	98	91		

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/OMS-2 (Au: 3.6 mol%), H₂O (2 mL), 50 °C, Ar (1 atm), 4 h. Conversions and yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard.

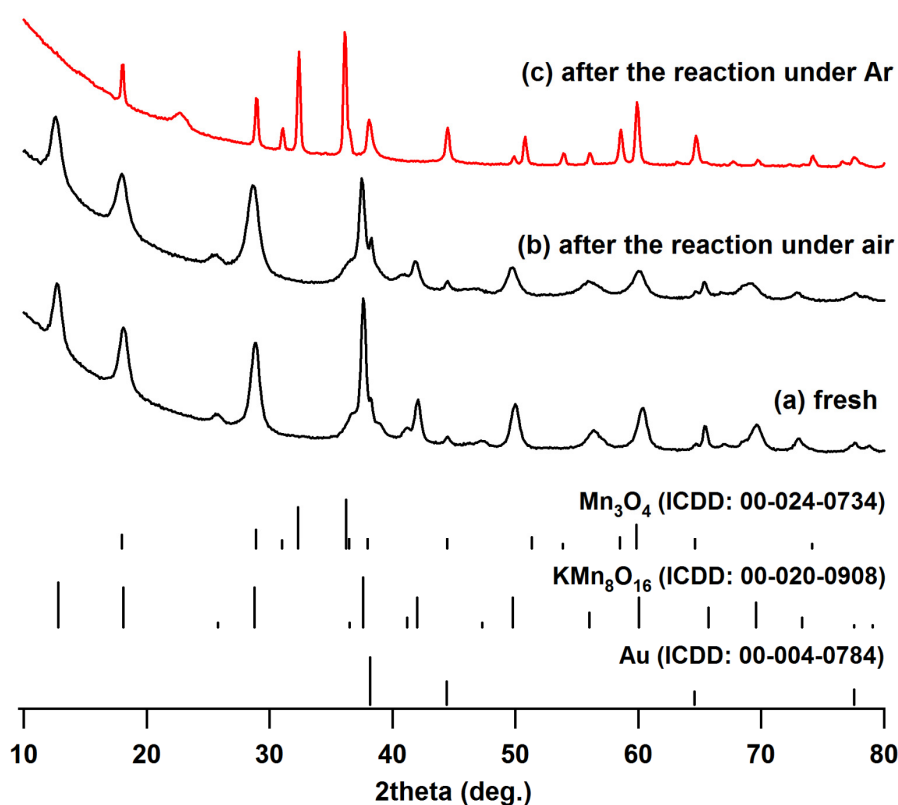
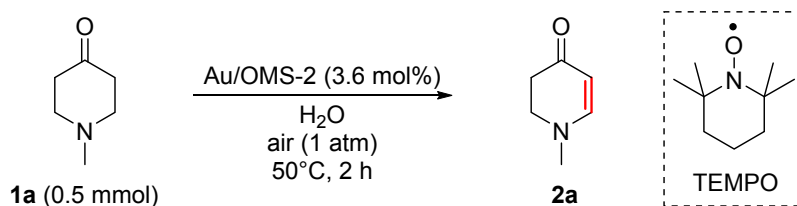


Figure 4-18. XRD patterns of (a) fresh Au/OMS-2, (b) Au/OMS-2 after the use in the reaction of **1a** under air atmosphere, and (c) Au/OMS-2 after the use in the reaction of **1a** under Ar atmosphere. The reaction conditions were the same as those described in Table 4-6.

4.3.8.2. Au/OMS-2 を用いた反応における TEMPO の添加効果

Au/OMS-2 による **1a** の α,β -脱水素反応において、TEMPO の添加効果を検討した。**1a** に対して TEMPO を 1 当量添加し、空気雰囲気下で反応を行ったところ、Au/Al₂O₃ を用いた場合 (4.3.7.1. 参照) と異なり、**2a** の収率の向上は見られなかった (Table 4-7, entry 2)。4.3.7.5. で述べたように、Au/Al₂O₃ を用いた場合には、O₂ による Au-H 種の酸化が律速段階に含まれると想定される。したがって、Au/OMS-2 を用いた場合に TEMPO の反応促進効果が見られない理由として、OMS-2 担体によって Au-H 種の酸化ステップが促進されて律速段階が他のステップに移る、もしくは Au/Al₂O₃ とは異なる他の反応機構が支配的になるといったことが考えられる。

Table 4-7. Effect of TEMPO on the α,β -dehydrogenation of 1-methyl-4-piperidone (**1a**) in the presence of Au/OMS-2.^[a]



Entry	Additive	Conv. (%)		Yield (%)	
		1a	2a	1a	2a
1	none	48	44		
2	TEMPO (1 eq.)	47	44		

[a] Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/OMS-2 (Au: 3.6 mol%), H₂O (2 mL), 50 °C, air (1 atm), 2 h. Conversions and yields were determined by GC using biphenyl as an internal standard.

4.3.8.3. Au/OMS-2 を用いた反応における初速度の O₂ 分圧依存性

Au/OMS-2 による **1a** の α,β -脱水素反応について、様々な O₂ 分圧雰囲気下 ($P(\text{O}_2) = 1.0, 0.79, 0.48, 0.21, 0 \text{ atm}$) でそれぞれ反応初速度を測定した。反応初期の **2a** 濃度の経時変化は Figure 4-19, (i) に示す通りとなり、O₂ 分圧が大きくなるほど反応初速度は大きくなった。Au/Al₂O₃ を触媒とした場合と比較すると、Ar 雰囲気下 ($P(\text{O}_2) = 0 \text{ atm}$) では $1.5 \pm 0.2 \text{ mM/min}$ 、空気雰囲気下 ($P(\text{O}_2) = 0.21 \text{ atm}$) では $1.8 \pm 0.2 \text{ mM/min}$ 、O₂ 雰囲気下 ($P(\text{O}_2) = 1.0 \text{ atm}$) では $1.0 \pm 0.3 \text{ mM/min}$ だけ反応初速度が大きくなった。O₂ 分圧と反応初速度の関係性を Figure 4-19, (ii-a) に示す。反応初速度は O₂ 分圧に対し、Ar 雰囲気下 ($P(\text{O}_2) = 0 \text{ atm}$) での反応初速度を切片とする 1 次の依存性を示した。

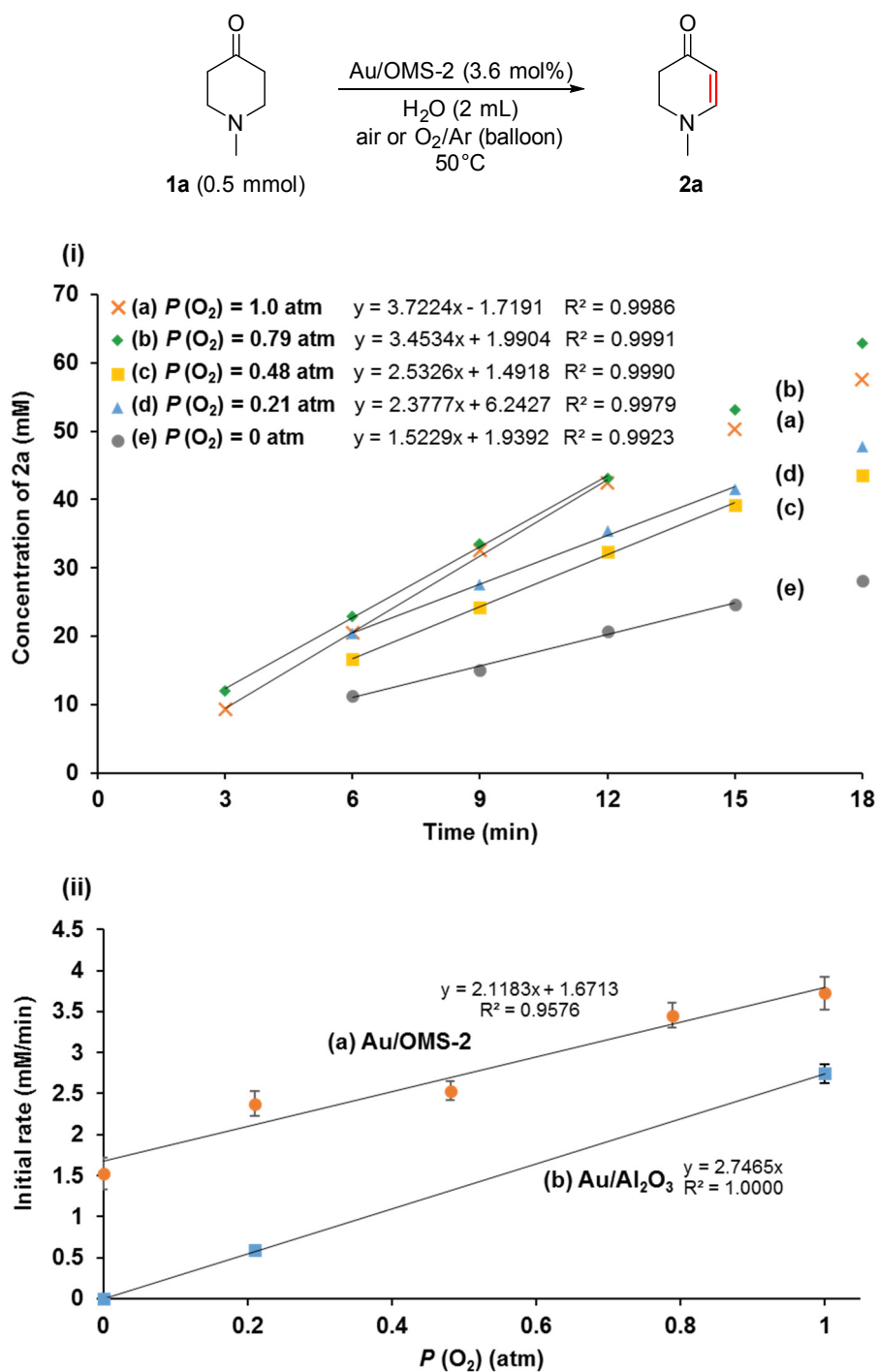


Figure 4-19. (i) Reaction profiles and calculation of initial rates with different partial pressure of O_2 in the presence of Au/OMS-2 and (ii) O_2 partial pressure dependence of the initial rates in the presence of (a) Au/OMS-2 and (b) Au/Al₂O₃ (same as shown in Figure 4-12, ii). Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/OMS-2 (Au: 3.6 mol%), H₂O (2 mL), 50 °C, air or O₂/Ar (balloon). Yields were determined by GC using *N*-methylpyrrolidone as an internal standard.

4.3.8.4. Au/OMS-2 による α,β -脱水素反応の想定反応機構

以上のように、Au/OMS-2 を用いた場合には Au/Al₂O₃ を用いた場合と異なる反応挙動を示した。したがって、Au/OMS-2 を触媒とする反応においては、OMS-2 の酸化還元特性を利用した独自の機構が存在すると想定した (Figure 4-20)。最初に Au 表面上に基質が吸着し、 α -C-H 結合での脱プロトン化配位によって Au-アルキル種が形成する。続いて、 β -ヒドリド脱離によって目的生成物が生じ、Au-H 種が形成される。続いて、Au ナノ粒子と OMS-2 の界面において OMS-2 による Au-H 種の酸化が起こり、活性な Au 表面が再生する。Ar 雰囲気気下では OMS-2 が量論酸化剤となって反応が進行するが、O₂ 存在下では O₂ による OMS-2 の再酸化が起こり、触媒サイクルが成立する。

Figure 4-19, (ii)に示したように、Ar 雰囲気気下で Au/OMS-2 を用いた場合の初速度は、0.5–0.6 atm 程度の O₂ 分圧下で Au/Al₂O₃ を用いた場合の初速度と同程度であると想定される。したがって、O₂ 存在下で Au/OMS-2 を用いた場合には、Figure 4-20 に示した独自の反応機構だけでなく、Au ナノ粒子表面のみで完結する反応機構 (Figure 4-15, a) も同時に進行していると考えられる。そのため、反応初速度は O₂ 分圧に対して Ar 雰囲気気下 ($P(\text{O}_2) = 0$) での反応初速度を切片とする 1 次の依存性を示したと想定される (Figure 4-19, ii-a)。

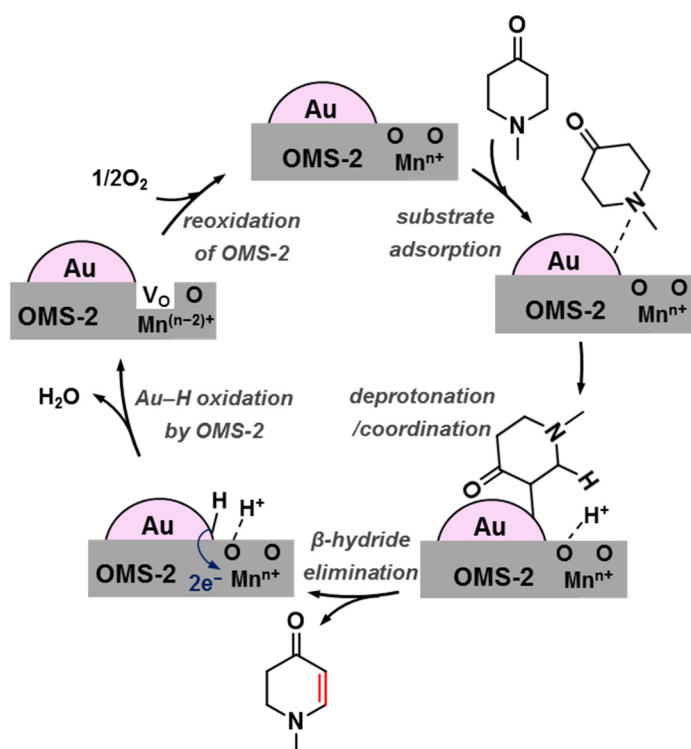


Figure 4-20. Proposed mechanism of Au/OMS-2-catalyzed α,β -dehydrogenation of **1a**.

4.3.8.5. Au/OMS-2 を用いた反応における反応時間 4 h までのプロファイルおよび反応初速度の基質濃度依存性

Au/OMS-2 による **1a** の α,β -脱水素反応について、Ar、空気、 O_2 の各雰囲気下において、反応開始後 4 h までの **2a** 濃度の経時変化についても測定を行った。その結果、4.3.8.3. で述べたように O_2 分圧が大きいほど反応初速度は大きくなるが、反応開始 2 h 後以降では O_2 分圧が大きいほど **2a** 濃度は小さくなり、反応途中で反応速度の逆転が起こることが明らかとなった (Figure 4-21)。

次に、Ar、空気、 O_2 の各雰囲気下において、初期 **1a** 濃度を変えて反応初速度の測定を行った。Ar、空気、 O_2 の各雰囲気下で初期 **1a** 量を 0.25 mmol (1.2×10^2 mM)、さらに空気雰囲気においては初期 **1a** 量を 0.125 mmol (60 mM) とした場合の合計 4 条件について、**2a** 濃度の経時変化を追加で測定し反応初速度の計算を行った (Figure 4-22, i)。既に得られている初期 **1a** 量を 0.5 mmol (2.4×10^2 mM) とした場合における各雰囲気下での初速度のデータ (Figure 4-19, i) と合わせて、初期 **1a** 濃度と反応初速度の関係性は Figure 4-22, (ii) に示す通りとなった。初期 **1a** 濃度を通常条件の半分にした場合 (1.2×10^2 mM)、空気雰囲気下 (Figure 4-22, ii-b) と Ar 雰囲気下 (Figure 4-22, ii-c) ではそれぞれ反応初速度はほぼ変化しなかった一方で、 O_2 雰囲気下 (Figure 4-22, ii-a) では反応初速度の大きな低下が見られ、反応初速度が初期 **1a** 濃度にも依存することが示された。また、空気雰囲気下においてさらに初期 **1a** 濃度を小さくした場合 (60 mM)、反応初速度は低下し (Figure 4-22, ii-b)、空気雰囲気下では反応初速度は初期 **1a** 濃度の増大に伴って飽和することが明らかとなった。

以上の結果から、 O_2 分圧によって、反応速度の **1a** 濃度に対する依存性は異なる挙動を示すことが明らかとなった。反応速度が **1a** 濃度に対して飽和している条件下においては Au-H 種の酸化ステップが律速段階となっていると考えられる。一方、反応速度が **1a** 濃度に対して依存性を示す条件下においては、Au-H 種の酸化ステップより前の **1a** が関与するステップが律速段階に含まれると想定される。また、Au ナノ粒子表面上には反応基質の **1a** と酸化剤である O_2 の両方が競争的に吸着するため、 O_2 分圧が高いほど **1a** の Au ナノ粒子への吸着量は減少する (O_2 により **1a** の Au ナノ粒子への吸着が阻害される) と考えられる。そのため、反応速度が **1a** 濃度に対して依存性を示す条件下においては O_2 分圧が高いほど反応速度が低下すると推定される。このため、Figure 4-21 に示したように、各反応雰囲気における初速度の序列と最終収率の序列が逆転すると考えられる。Ar 雰囲気下では反応終盤まで **2a** 濃度が時間に比例して増加したが (Figure 4-21, c)、これは O_2 による反応阻害が存在せず、比較的 **1a** 濃度が小さい条件においても反応初速度が基質濃度にほとんど依存しないためであると考えられる。

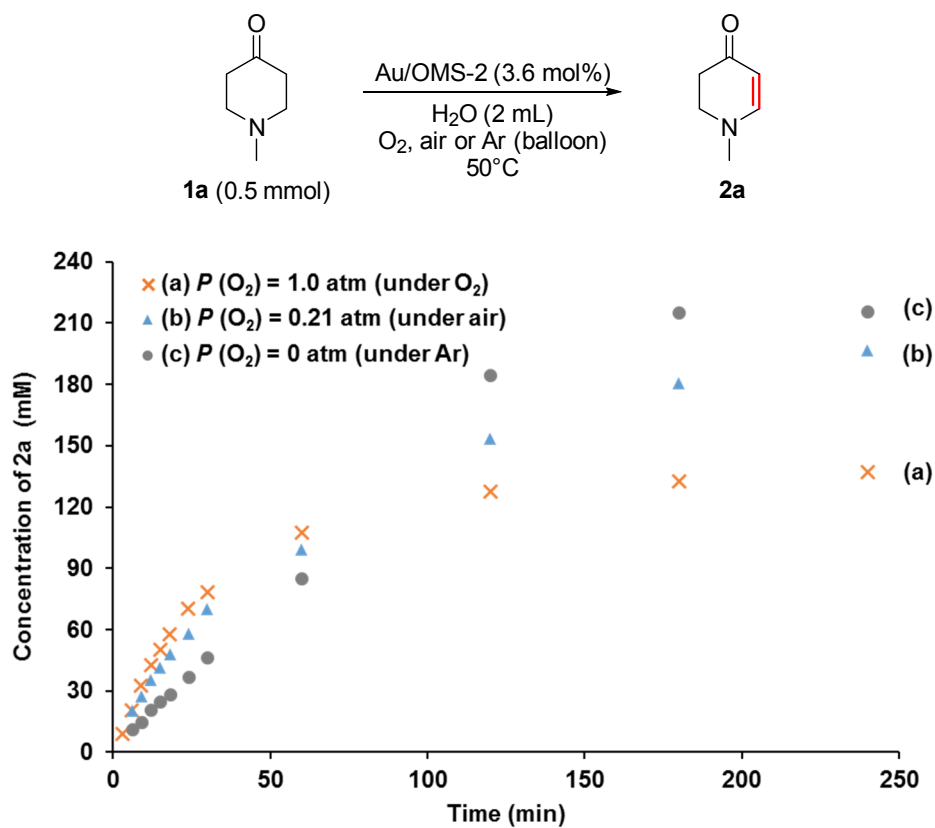


Figure 4-21. Reaction profiles with different partial pressure of O_2 in the presence of Au/OMS-2. Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au/OMS-2 (Au: 3.6 mol%), H_2O (2 mL), 50°C , O_2 or air or Ar (balloon). Yields were determined by GC using *N*-methylpyrrolidone as an internal standard.

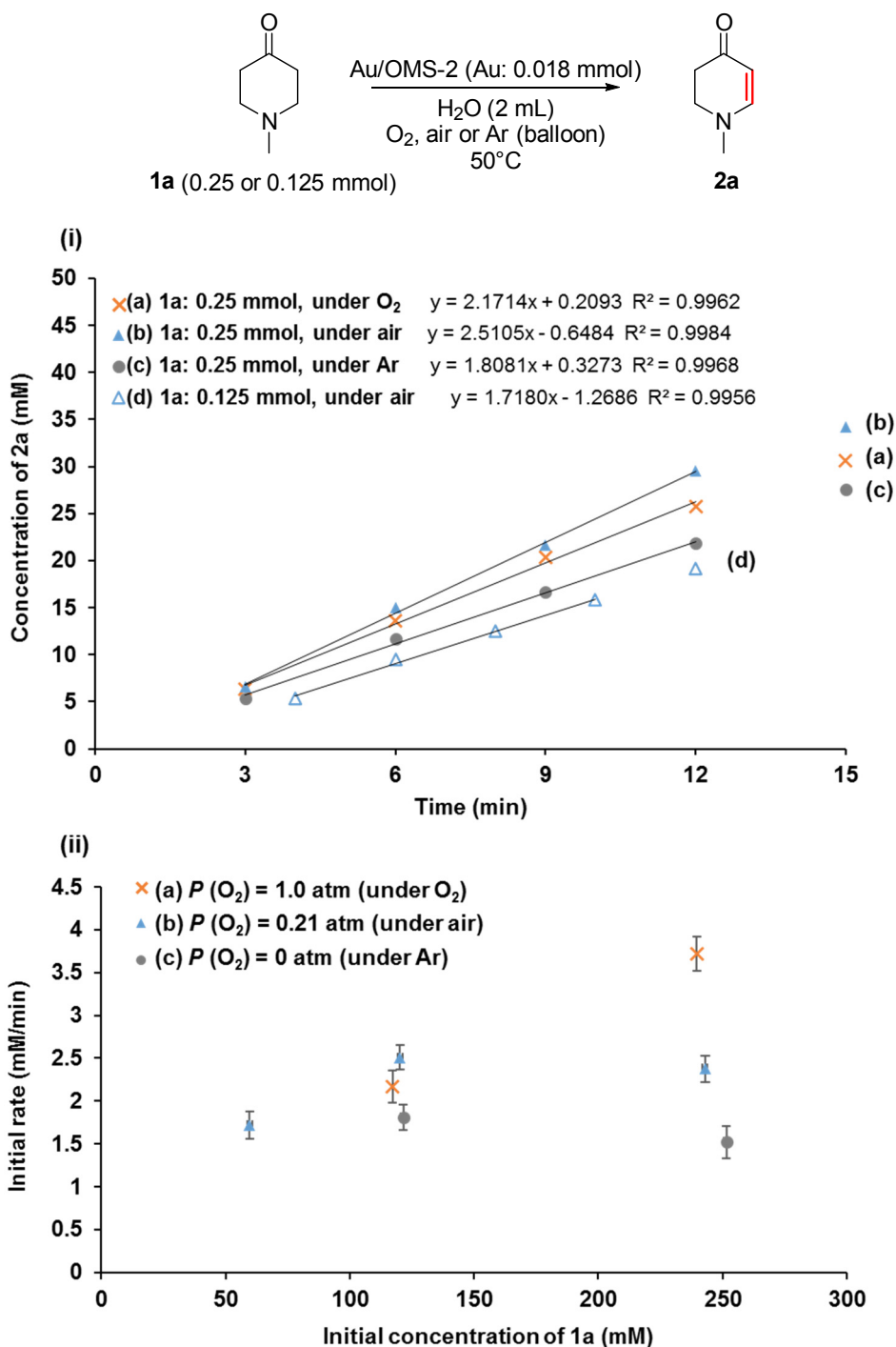


Figure 4-22. (i) Reaction profiles and calculation of initial rates with different partial pressure of O_2 and different initial concentration of **1a** in the presence of Au/OMS-2 and (ii) initial concentration dependence of the initial rates with different partial pressure of O_2 in the presence of Au/OMS-2. Reaction conditions: **1a** (0.25 or 0.125 mmol), Au/OMS-2 (Au: 0.018 mmol), H_2O (2 mL), 50 °C, O_2 or air or Ar (balloon). Yields were determined by GC using *N*-methylpyrrolidone as an internal standard.

4.4. 結論

本章では、マンガン酸化物 OMS-2 に Au ナノ粒子を担持した触媒 (Au/OMS-2) を設計することにより、 O_2 を酸化剤とする β -ヘテロ原子 (N, O, S) 置換飽和ケトンの α,β -脱水素反応の開発に成功した。本反応系は固体触媒による O_2 を酸化剤とする飽和ケトンの α,β -脱水素反応の初の報告である。本反応は様々な β -ヘテロ原子置換飽和ケトンに適用可能であり、対応する α,β -不飽和ケトンが得られた。本反応は OMS-2 上に担持された Au ナノ粒子による不均一系触媒作用によって進行したことが確認された。また、触媒は少なくとも 4 回の再使用が可能であった。Au/OMS-2 は Al_2O_3 などの他の酸化物担体を用いた触媒と比較して高い触媒活性を示した。種々の検討の結果、OMS-2 担体によって律速段階である Au-H 種の再酸化ステップが促進されていることが示唆された。Au-H 種が OMS-2 によって酸化され、Au ナノ粒子表面上だけでなく OMS-2 担体上で O_2 による触媒の再酸化が進行すると想定される。そのため、比較的 O_2 分圧の低い空気雰囲気下において高い活性を示したと考えられる。本反応の開発において得られた担体効果や反応機構解析の結果は、 O_2 を酸化剤とする酸化反応に優れた活性を示す担持金属触媒を設計する際の重要な知見になると考えられる。

4.5. 参考文献

- [1] (a) K. C. Srivastava, A. Bordia, S. K. Verma, *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **1995**, 52, 223, (b) S. Shukla, S. Gupta, *Pharm. Res.* **2010**, 27, 962, (c) S. R. Rohlfing, J. F. Gerster, D. C. Kvam, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1976**, 10, 20.
- [2] (a) S. Öksüz, H. Ayyildiz, C. Johansson, *J. Nat. Prod.* **1984**, 47, 902, (b) W. Zheng, S. Y. Wang, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 5165, (c) T. Kataoka, S. Watanabe, E. Mori, R. Kadomoto, S. Tanimura, M. Kohno, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2397, (d) D. H. Nam, K. S. Lee, S. H. Kim, S. M. Kim, S. Y. Jung, S. H. Chung, H. J. Kim, N. D. Kim, C. Jin, Y. S. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 205.
- [3] (a) L. G. Y. Chung, N. A. B. Juwaini, J. Seayad, *ChemCatChem* **2015**, 7, 1274, (b) M. Min, H. Choe, S. Hong, *Asian J. Org. Chem.* **2012**, 1, 47, (c) F. Chen, Z. Feng, C.-Y. He, H.-Y. Wang, Y.-I. Guo, X. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1176, (d) X. Shang, Z.-Q. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3253, (e) D. Kim, S. Hong, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4466, (f) D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, 6, 433, (g) M. Khoobi, M. Alipour, S. Zarei, F. Jafarpour, A. Shafiee, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2985, (h) Y. Moon, S. Hong, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7191, (i) H. Ge, M. J. Niphakis, G. I. George, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 3708, (j) Y.-Y. Yu, M. J. Niphakis, G. I. George, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5932, (k) S. Kwon, D. Kang, S. Hong, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3671, (l) D. Basavanish, G. Veeraraghavaiah, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 68, (m) A. L. Gottumukkala, J. F. Teichert, D. Heijnen, N. Eisink, S. van Dijk, C. Ferrer, A. van den Hoogenband, A. J. Minnaard, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3498.
- [4] (a) H. J. Edwards, J. D. Hargrave, S. D. Penrose, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2093, (b) W. Chen, L. Sun, X. Huang, J. Wang, Y. Peng, G. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1474, (c) C. S. Cho, S. Motofusa, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 883, (d) P. A. Jackson, J. C. Widen, D. A. Harki, K. M. Brummond, *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 839, (e) M. M. Heravi, M. Dehghani, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 513, (f) E. Lewandowska, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2107.
- [5] (a) A.-Z. A. Elassar, A. A. E-Khair, *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463, (b) G. Negri, C. Kascheres, A. J. Kascheres, *J. Heterocyclic. Chem.* **2004**, 41, 461, (c) A. K. Chattopadhyay, S. Hanessian, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16437, (d) A. K. Chattopadhyay, S. Hanessian, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16450.
- [6] (a) S. S. Stahl, T. Diao, *Compr. Org. Synth.* **2014**, 7, 178, (b) H. Chen, L. Liu, T. Huang, J. Chen, T. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 3332, (c) J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3779.
- [7] (a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044, (b) J. M. M. Verkade, L. J. C. Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29.
- [8] T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2141.

- [9] (a) G. L. Lange, M. G. Organ, M. R. Roche, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6000, (b) J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104, (c) G. Jones, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 1230, (d) D. D. Miller, K. B. Moorthy, A. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 555, (e) P. L. Stotter, K. A. Hill, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2576, (f) D. R. Williams, P. D. Lowder, Y.-G. Gu, D. A. Brooks, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 331, (g) K. Mal, A. Kaur, F. Haque, I. Das, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6400.
- [10] (a) B. M. Trost, T. N. Salzmann, K. Hiroi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887, (b) B. M. Trost, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 363, (c) B. M. Trost, J. R. Parquette, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1579, (d) H. J. Reich, I. L. Reich, J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813, (e) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137, (f) H. J. Reich, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 22.
- [11] (a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011, (b) R. C. Larock, T. R. Hightower, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423, (c) T. Hirao, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1687.
- [12] D. Walker, J. D. Hiebert, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 153.
- [13] (a) K. C. Nicolaou, Y.-L. Zhong, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596, (b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y.-L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245.
- [14] M. Tokunaga, S. Harada, T. Iwasawa, Y. Obora, Y. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6860.
- [15] T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14566.
- [16] T. Diao, T. J. Wadzinski, S. S. Stahl, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 887.
- [17] W. Gao, Z. He, Y. Qian, J. Zhao, Y. Huang, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 883.
- [18] (a) T. Diao, D. Pun, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8205, (b) D. Pun, T. Diao, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8213.
- [19] D. Takei, T. Yatabe, X. Jin, T. Yabe, N. Mizuno, K. Yamaguchi, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5057.
- [20] X. Zhang, D. Y. Wang, T. J. Emge, A. S. Goldman, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 253.
- [21] S. Kusumoto, M. Akiyama, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18726.
- [22] X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 455.
- [23] T. Yatabe, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13302.
- [24] (a) R. N. DeGuzman, Y.-F. Shen, E. J. Neth, S. L. Suib, C.-L. O'Young, S. Levin, J. M. Newsam, *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 815, (b) S. L. Suib, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 1623, (c) S. L. Suib, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 479.
- [25] (a) Y.-C. Son, V. D. Makwana, A. R. Howell, S. L. Suib, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4280, (b) Z.-Z. Yang, J. Deng, T. Pan, Q.-X. Guo, Y. Fu, *Green Chem.* **2014**, *14*, 2986, (c) K. Yamaguchi, H. Kobayashi, T. Oishi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 544, (d) K. Yamaguchi, H. Kobayashi, Y. Wang, T. Oishi, Y. Ogasawara, N. Mizuno, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 318, (e) N. N. Opembe, Y.-C. Son, T. Sriskandakumar, S. L. Suib, *ChemSusChem* **2008**, *1*, 182, (f) K. Yamaguchi, Y. Wang, N. Mizuno, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2835, (g) S.

- Dharmarathna, C. K. King'onde, L. Pahalagedara, C.-H. Kuo, Y. Zhang, S. L. Suib, *Appl. Catal. B* **2014**, *147*, 124, (h) K. Yamaguchi, K. Sakagami, Y. Miyamoto, X. Jin, N. Mizuno, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9200, (i) T. Uematsu, Y. Miyamoto, Y. Ogasawara, K. Suzuki, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 222.
- [26] (a) T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1351, (b) K. Yamaguchi, Y. Wang, T. Oishi, Y. Kuroda, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5627, (c) X. Meng, C. Yu, G. Chen, P. Zhao, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 372, (d) X. Meng, J. Zhang, B. Chen, Z. Jing, P. Zhao, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 890, (e) X. Meng, Y. Wang, Y. Wang, B. Chen, Z. Jing, G. Chen, P. Zhao, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6922.
- [27] T. Takeda, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15306.
- [28] (a) J. T. Scanlon, D. E. Willis, *J. Chromatographic Sci.* **1985**, *23*, 333, (b) T. Holm, *J. Chromatography A* **1999**, *842*, 221.
- [29] M. Conte, H. Miyamura, S. Kobayashi, V. Chechik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7189.
- [30] (a) A. S. Sharma, H. Kaur, D. Shah, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 28688, (b) C. D. Pina, E. Falletta, L. Prati, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2077, (c) C. D. Pina, E. Falletta, M. Rossi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 350.
- [31] A. Abad, A. Corma, H. García, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 212.
- [32] (a) T. Ishida, M. Nagaoka, T. Akita, M. Haruta, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8456, (b) H. Tsunoyama, N. Ichikuni, H. Sakurai, T. Tsukuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7086, (c) S. Nishimura, Y. Yakita, M. Katayama, K. Higashimine, K. Ebitani, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 351.
- [33] (a) M. Daté, M. Okumura, S. Tsubota, M. Haruta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2129, (b) J. Huang, T. Akita, J. Faye, T. Fujitani, T. Takei, M. Haruta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7862, (c) J. Saavedra, H. A. Doan, C. J. Pursell, L. C. Grabow, B. D. Chandler, *Science* **2014**, *345*, 1599.
- [34] B. N. Zope, D. D. Hibbitts, M. Neurock, R. J. Davis, *Science* **2010**, *330*, 74.
- [35] X. Jin, K. Kataoka, T. Yatabe, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7212.

第 5 章

総括

本研究では、固体触媒を用いた液相有機合成を進展・拡張させることを目的とし、担持金属触媒を用いた C-H 結合変換を伴う反応を開発した。

第 1 章では、グリーンケミストリーの観点から環境に優しい化学反応や化学プロセスへの転換が必要とされており、その例として固体触媒を用いた液相有機合成と C-H 結合の触媒的な変換を伴う反応についてとりあげた。C-H 結合の変換を伴う比較的高難度な反応に対して優れた機能を有する固体触媒を開発することができれば、より環境に優しい化学反応や化学プロセスの実現に寄与できると考え、本研究では多様な設計性を有する担持金属触媒を用いた反応開発に取り組んだ。固体触媒による C-H 結合の変換を伴う液相反応の報告は均一系触媒のそれに比べて少なく、その発展には新しい触媒活性種やそれを調製する手法を見出すブレイクスルーが必要であり、また、これらを見出すことができれば今後の担持金属触媒を用いた反応開発において大きな知見となりうると考えた。

第 2 章では、CeO₂ 担持 Ni 水酸化物触媒 (Ni(OH)_x/CeO₂) によるピナコールボラン (HBpin) をホウ素化剤とするアルキルアレーンのベンジル位 C(sp³)-H ホウ素化反応を開発した (Figure 5-1)。アルキルアレーンはアルキル鎖の C(sp³)-H 結合と芳香環の C(sp²)-H 結合の両方を有するため、C(sp³)-H 結合の選択的な変換は難易度が高い。本触媒反応系はベンジル位の C(sp³)-H 結合のホウ素化反応に高い選択性を示し、合成中間体として価値の高いベンジルボロン酸エステルの簡易な合成手法となりうる。CeO₂ 担体上の Ni(II)水酸化物が HBpin によって *in situ* で還元され、高分散な Ni(0)種が形成されることを明らかにし、これが本反応に対して優れた活性及び選択性を示す触媒活性種となることが示唆された。また、CeO₂ 担体と担持 Ni 種の相互作用が触媒活性種の形成に大きな役割を果たしていることを明らかにした。

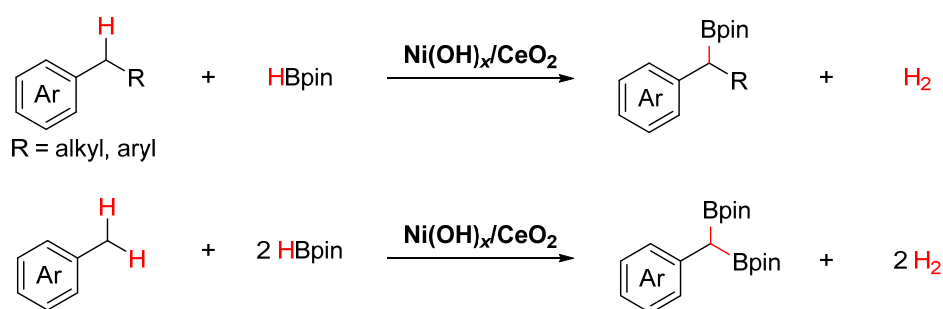


Figure 5-1. Ni(OH)_x/CeO₂-catalyzed benzylic C(sp³)-H borylation of alkylarenes described in chapter 2.

第 3 章では、第 2 章で用いた高分散な Ni(0)種を担体上に形成する手法を他の金属種に応用することで、他のタイプの C-H ホウ素化反応の開発を試みた。CeO₂ や Al₂O₃ などの酸化物担体に Cu(II)水酸化物を担持した触媒 (Cu(OH)_x/support) が、ビス(ピナコラー

ト)ジボロン (B_2pin_2) をホウ素化剤とするビニルアレーンのビニル基 $C(sp^2)-H$ 結合のホウ素化反応 (脱水素ホウ素化反応) に活性を有することを見出し、これを利用した触媒反応系を開発した (Figure 5-2)。HBpin アクセプターとして働く適切なケトン添加することによって、ビニル基の $C(sp^2)-H$ 結合の脱水素ホウ素化反応が高い選択率で進行し、合成中間体として価値の高いビニルボロン酸エステルの固体触媒を用いた簡易な合成手法となりうる触媒反応系を確立した。酸化物担体上の $Cu(II)$ 水酸化物が B_2pin_2 によって *in situ* で還元され、高分散な $Cu(I)$ 種が形成されることを明らかにし、これが本反応に対する触媒活性種として働くことが示唆された。

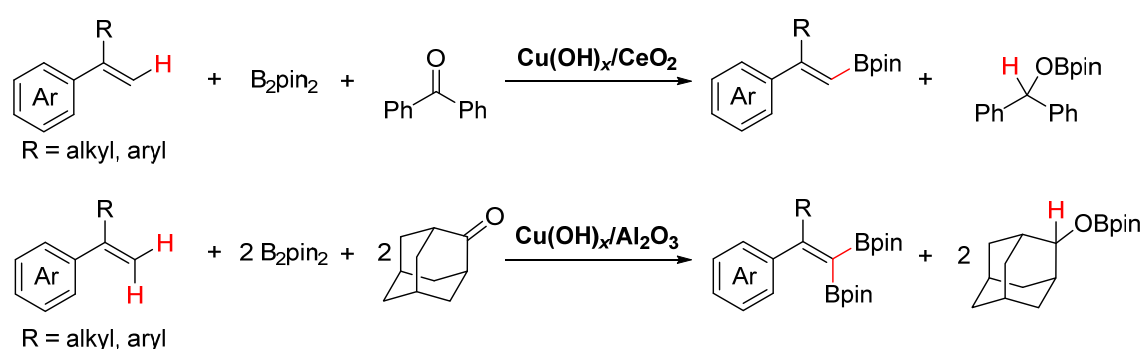


Figure 5-2. $Cu(OH)_x$ /support-catalyzed dehydrogenative $C(sp^2)-H$ borylation of vinylarenes described in chapter 3.

第2章および第3章では、酸化物担体上に担持した $Ni(II)$ および $Cu(II)$ の水酸化物が HBpin や B_2pin_2 といったホウ素化剤の存在下で還元され、特定の $C-H$ 結合のホウ素化反応に有効な高分散な低原子価 Ni 種および Cu 種が形成されることを初めて明らかにした (Figure 5-3)。従来の担持金属触媒の調製法においては、金属種の担持や還元処理の際に金属種のシンタリングが進行し、特に Ni や Cu などの卑金属を用いた場合には低原子価種が高分散に保持された担持金属触媒の調製は容易ではない。一方で、本手法は高分散な低原子価 Ni 種および Cu 種を担体上に容易に形成することが可能な新規手法であり、担持金属触媒の設計および調製手法における重要な知見になると考えられる。また、*in situ* で触媒活性種が形成されてそのまま $C-H$ ホウ素化反応が進行するため、例えば H_2 ガスによる高温条件下での還元処理やコロイド法を用いたナノ粒子の調製など、エネルギーや手間を要する触媒調製手順を必要としない点も魅力的であると考えられる。第2章においては CeO_2 担体を用いた場合のみ HBpin による担持 $Ni(II)$ 水酸化物の還元が進行し、第3章においては担体の種類によって B_2pin_2 による担持 $Cu(II)$ 水酸化物の還元度合いが異なることが明らかとなっており、担体は金属種を高分散に保持するだけでなく、還元後の金属の電子状態に影響を与えることも示されている。今後の展開と

しては、本手法を高分散な低原子価金属種が保持された担持金属触媒の調製手法として確立するために、担体やホウ素化剤の選択、反応条件が金属種の構造や電子状態に与える影響、およびそれらと触媒活性・選択性の関係を明らかにする必要があると考えている。さらに、他の担持金属種への展開も期待される。例えば、 $\text{Fe}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ や $\text{Co}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ を HBpin 存在下で加熱攪拌した場合においても、 $\text{Ni}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ と同様に触媒が黒色に変化し、Fe や Co の低原子価種が生成することが示唆されている。

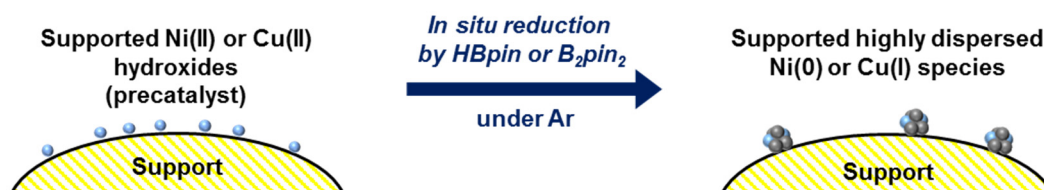


Figure 5-3. In situ reduction of supported Ni(II) or Cu(II) hydroxides by the borylation reagents described in chapter 2 and 3.

また、本研究で見出された高分散な担持 Ni(0)種および Cu(I)種を触媒活性種とする他の C–H 結合変換反応への展開も可能であると考えている。第 2 章では、形成された高分散な Ni 還元種がベンジル位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ 結合の活性化に優れた活性と選択性を有することが明らかとなっており、ホウ素化反応以外の結合形成反応に利用できる可能性がある。第 3 章では触媒活性種の Cu(I)–Bpin 種に $\text{C}=\text{C}$ 二重結合が移動挿入することによって反応が進行することが示唆されており、同様の Cu(I)活性種を形成する反応剤を用いることによって、類似の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ 変換反応を実現できる可能性がある。具体的な例として、ホウ素化剤の代わりにヒドロシランやシリルボランなどのシリル化剤を用いることによって、C–H シリル化反応への展開が可能ではないかと考えている (Figure 5-4)。

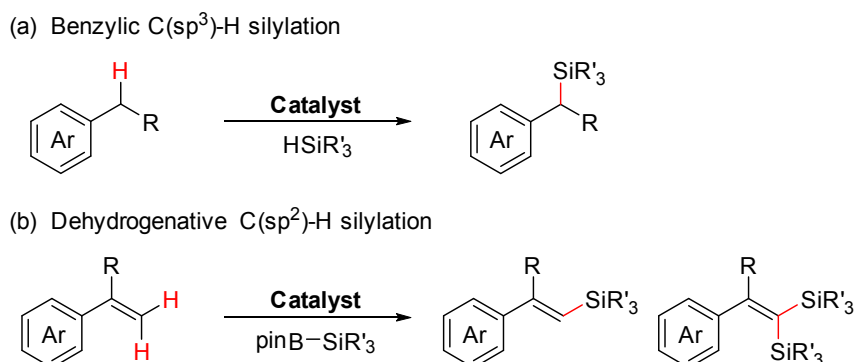


Figure 5-4. Potential future applications of the highly dispersed supported Ni(0) and Cu(I) catalysts developed in the chapter 2 and 3: (a) benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ silylation of alkylarenes and (b) dehydrogenative $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--H}$ silylation of vinylarenes.

さらに、本研究で見出された高分散な担持 Ni(0)種および Cu(I)種は、特定の C–O 結合の変換反応にも活性を有することを見出している (Figure 5-5)。入手容易なアルコール類やフェノール類の比較的反応性の低い C–O 結合を他の結合に変換する触媒反応系を開発することが出来れば、担持金属触媒を用いた液相有機合成のより一層の進展に寄与できると考えている。

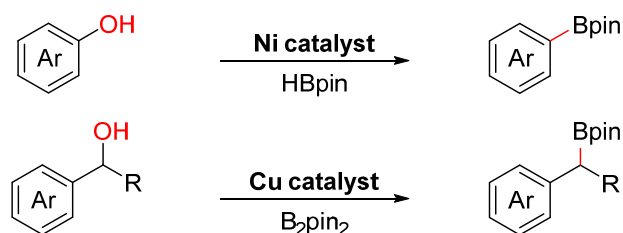


Figure 5-5. Potential future applications of the highly dispersed supported Ni(0) and Cu(I) catalysts developed in the chapter 2 and 3: C–O bond transformations of phenols and alcohols.

第 2 章および第 3 章で開発した C–H ホウ素化反応は有機合成化学において価値の高い反応であるが、比較的高温の条件下および Ar 雰囲気下で反応行う必要がある。また、第 3 章では反応を効率的に進行させるために有機アクセプター分子の添加が必要であり、環境調和性の観点では課題を有している。そこで第 4 章では、より環境調和性の高い反応を担持金属触媒ならではの触媒設計によって実現することを目指した。環境調和性の高い酸化剤である O₂ を用いる C–C 結合の脱水素反応をターゲットとして研究を行い、マンガノ酸化物 OMS-2 に Au ナノ粒子を担持した触媒 (Au/OMS-2) による β-ヘテロ原子 (N, O, S) 置換飽和ケトンの α,β-脱水素反応を開発した (Figure 5-6)。本触媒系では OMS-2 の担体効果によって O₂ を効率的に酸化剤として利用することが可能となり、空気雰囲気下の穏和な条件で C–C 結合の脱水素反応が十分に進行した。本反応の開発において得られた担体効果や反応機構解析の結果は、O₂ を酸化剤とする酸化反応に優れた活性を示す担持金属触媒を設計する際の重要な知見になると考えられる。

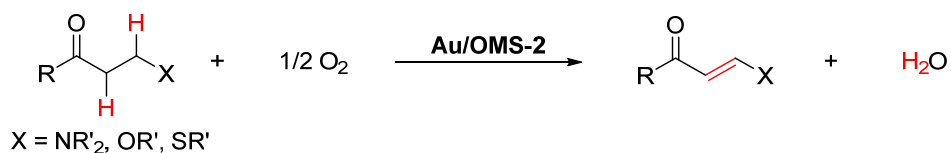


Figure 5-6. Au/OMS-2-catalyzed α,β-dehydrogenation of β-heteroatom-substituted ketones described in chapter 4.

以上より、本研究は担持金属触媒による C–H 結合の変換を伴う反応を実現するとともに、それらに有効な新しい不均一系触媒活性種やその調製手法に関する知見を提供す

る点において、固体触媒を用いた液相有機合成の進展・拡張に寄与し、学術的にも工業的にも大きなインパクトを与えられ。

発表状況

原著論文

- [1] “Gold nanoparticles on OMS-2 for heterogeneously catalyzed aerobic oxidative α,β -dehydrogenation of β -heteroatom-substituted ketones”
Daichi Yoshii, Xiongjie Jin, Takafumi Yatabe, Jun-ya Hasegawa, Kazuya Yamaguchi, Noritaka Mizuno
Chem. Commun. **2016**, 52, 14314.
- [2] “Selective Dehydrogenative Mono- or Diborylation of Styrenes by Supported Copper Catalysts”
Daichi Yoshii, Xiongjie Jin, Noritaka Mizuno, Kazuya Yamaguchi
ACS Catal. **2019**, 9, 3011.
- [3] “C(sp³)-H Selective Benzylic Borylation by In Situ Reduced Ultrasmall Ni Species on CeO₂”
Daichi Yoshii, Takafumi Yatabe, Tomohiro Yabe, Kazuya Yamaguchi
ACS Catal. **2021**, 11, 2150.

謝辭

謝辞

本研究は、東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻山口研究室において、山口和也教授のご指導のもと、大学院工学系研究科博士後期課程の研究として行ったものです。ここに、本研究に関わって頂いたすべての方々に対して深く感謝の意を表すとともに、謹んで御礼申し上げます。

山口和也教授には本論文の主査を務めていただいただけでなく、学部4年次に水野研究室(当時)に配属されて以来、長期にわたり研究全般に関して御指導いただきました。お忙しい中、実験結果や研究の進め方に関するディスカッションを頻繁にさせていただいたほか、投稿論文などの添削もしていただきました。山口教授の豊富な知識や発想に基づいた的確なアドバイスは、研究を進めていく上で大変参考になりました。

本論文の副査を務めていただいた藤田誠教授、石井和之教授、宍戸哲也教授(東京都立大学)、砂田祐輔准教授には、研究内容や本論文のまとめ方についての的確かつ鋭いご指摘、ご助言を頂きました。

鈴木康介准教授には学部4年次からコロキウムや日々のグループディスカッションにおいて様々な観点から貴重なご助言を頂きました。

矢部智宏助教にはグループディスカッション等で様々なご意見を頂いたほか、特にXAFSのデータ解析について大変お世話になりました。

金雄傑助教(化学生命工学専攻)には、山口研究室在籍時に直接ご指導いただきました。コロキウムやグループミーティング、日々のディスカッションでは貴重な助言を頂いたほか、実験操作や研究を進めていく上での考え方についても多くのことを学ばせていただきました。

谷田部孝文助教には学部4年次に水野研究室(当時)に配属されたときから一学年上の先輩として大変お世話になりました。コロキウムやグループディスカッションに限らず、普段から色々と研究に関するご相談にのっていただきました。また書類や学会発表資料なども見ていただき非常に助かりました。助教に就任されてからも研究についてのアドバイスを多数いただいたほか、実験装置の管理など研究に集中できる環境を整えていただきました。

日比野光宏博士および小笠原義之博士には山口研究室在籍時にコロキウムにおいて研究を進めていく上で非常に参考になる助言や鋭いご質問を頂きました。

秘書の梅津千津氏には、研究費の管理や事務・学務手続きについて様々なサポートをしていただきました。

研究室生活をともに過ごしたすべての先輩・同期・後輩の皆様にも大変お世話になりました。

また、独立行政法人日本学術振興会には、特別研究員制度を通じて、博士課程の期間において経済的支援をいただき、研究に専念できる環境を提供していただきました。

最後に、私の意志と選択を尊重し、様々な面から学生生活を支えてくれた家族に深く感謝いたします。

令和3年2月

吉井 大地