

論文の内容の要旨

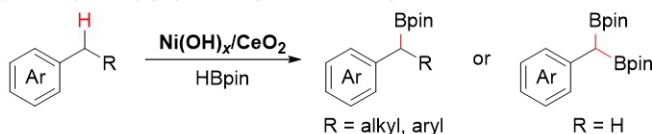
論文題目 担持金属触媒を用いた
C-H結合変換を伴う反応開発に関する研究

氏 名 吉井 大地

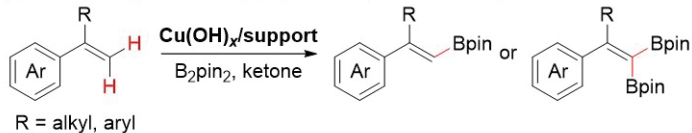
1. 緒言

固体触媒を用いた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た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。しかしながら、固体触媒を用いた液相有機反応の報告は基礎的な反応への適用が多くを占めており、より一層の進展・拡張が望まれる。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、副生成物が少なく高い原子効率を有するため、グリーンケミストリーの観点で望ましい反応形式である。近年、均一系触媒を用いた反応開発が数多く行われているが、固体触

(1) Benzylic C(sp³)-H borylation of alkylarenes



(2) Dehydrogenative C(sp²)-H borylation of vinylarenes



(3) α,β -Dehydrogenation of β -heteroatom substituted ketones

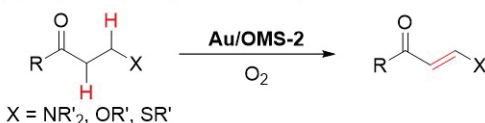


Fig. 1. Heterogeneously catalyzed C-H bond transformations developed in this study.

媒による反応例は少ない。C–H結合の変換を伴う比較的高難度な液相有機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は、従来の合成プロセスを環境に優しいプロセスへ転換していくために重要である。また、これまで報告例の少ないC–H結合の変換を伴う反応に有効な不均一系触媒活性種やその調製手法を見出すことが出来れば、今後の触媒設計における大きな知見となり、固体触媒を用いた液相有機合成の発展に寄与できると考えられる。

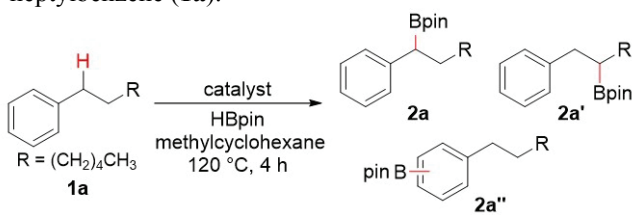
本研究では担持金属触媒を用いたC–H結合の変換を伴う三つの反応の開発を行った (Fig. 1)。特定のC–H結合のホウ素化反応に優れた活性と選択性を示す担持金属種およびその調製手法を見出し、(1) CeO₂担持Ni触媒によるアルキルアレーンのベンジル位C(sp³)–Hホウ素化反応および(2) 担持Cu触媒によるビニルアレーンの脱水素ホウ素化反応を開発した。また、環境調和性に優れた反応として酸素を酸化剤とするC–C結合の脱水素反応の開発に取り組み、(3) OMS-2担持Auナノ粒子触媒による酸素を酸化剤とするβ-ヘテロ原子置換飽和ケトンのα,β-脱水素反応を開発した。

2. 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

アルキルアレーンのベンジル位C(sp³)–H結合の選択的なホウ素化反応はベンジルボロン酸エステルの有力な合成法である。しかし、アルキルアレーンはベンジル位のC(sp³)–H結合よりも一般的に反応性が高い芳香環のC(sp²)–H結合を有するため、ベンジル位のC(sp³)–H結合の選択的なホウ素化は難易度が高い。本研究では、CeO₂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(sp³)–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、これを用いた触媒反応系の開発に成功した。本反応は様々なアルキルアレーンを制限基質として進行し、第2級ベンジル位C–H結合を有する基質からはモノホウ素化体が得られた (7 examples, 85–34% yields)。均一系触媒を用いた報告で適用例がない比較的高いアルキル鎖 (*n* ≥ 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反応が進行した。第1級ベンジル位C–H結合を有するメチルアレーンからはジホウ素化体が主生成物として得られた (9 examples, 75–36% yields)。また、HBpinを制限基質とし、過剰量のメチルアレーンを用いることで、モノホウ素化体が主生成物として得られた (11 examples, 92–45% yields)。リーチングテストにより、本反応は不均一系触媒作用によって進行していることが確かめられた。

ヘプチルベンゼン (**1a**) を基質とする反応において担体効果を検討したところ、CeO₂以外の担体を用いた場合には反応が全く進行しなかった (Table 1, entries 1–4)。また、Ni(OH)_x/Al₂O₃とCeO₂の物理混合物やバルクのNi(OH)₂も全く活性を示さなかったことから (Table 1, entries 5 and 6)、CeO₂上に直接担持されたNi水酸化物が本反応に有

Table 1. Effect of catalyst on the benzylic borylation of heptylbenzene (**1a**).



Entry	Catalyst	Yield (%)		
		2a	2a'	2a''
1	Ni(OH) _x /CeO ₂	79	5	2
2	Ni(OH) _x /Al ₂ O ₃	<1	<1	<1
3	Ni(OH) _x /TiO ₂	<1	<1	<1
4	Ni(OH) _x /HAP	<1	<1	<1
5 ^[a]	Ni(OH) _x /Al ₂ O ₃ + CeO ₂	<1	<1	<1
6	Ni(OH) ₂	<1	<1	<1

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. Yields were determined by GC. [a] A physical mixture of Ni(OH)_x/Al₂O₃ and CeO₂ (32 mg).

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。XPSおよびXANESスペクトルによって、反応条件下ではCeO₂担体上のNi(II)水酸化物の一部がHBpinによって還元され、Ni(0)種が生成することが明らかとなった。また、EXAFSスペクトルおよびEDSマッピングによって、Ni水酸化物がCeO₂担体上に単核に近い状態で保持されていること、さらにHBpinによって還元された後においてもNi種は非常に高分散な状態にあることが示された。一方で、Ni(OH)_x/Al₂O₃においては反応条件下でNi(II)水酸化物の還元は進行せず、また、Ni(OH)_x/CeO₂に比べてNi水酸化物の分散度が低いことが示された。以上の結果から、(i) 金属-担体相互作用によるNi水酸化物の還元促進と (ii) 担持Ni種の高分散化、の2つのCeO₂担体の効果によって、CeO₂担体上にin situで高分散なNi(0)種が形成されることが示唆され、これが本反応に対する優れた触媒活性点として機能すると考えられる。

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、本反応では高分散なNi(0)種を容易に形成することが可能であり、低原子価金属種が高分散に保持された担持金属触媒の新規調製法となりうる。また、in situで触媒活性種が形成されそのままC-Hホウ素化反応が進行するため、例えば水素による高温条件下での還元処理や安定化剤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利点を有する。

3. 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

上述した高分散なNi(0)種を担体上に形成する手法を他の金属種に応用し、他のタイプのC-Hホウ素化反応の開発を行った。その結果、CeO₂やAl₂O₃など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 (B₂pin₂) をホウ素化剤とするビニルアレーンのビニル基C(sp²)-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見出した。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触媒反応系の開発に成功した。

XANESスペクトルから、反応条件下では担体上のCu(II)水酸化物がB₂pin₂によって還元され、Cu(I)種が主に生成することが明らかとなった。Ni(II)水酸化物の場合と異なり、CeO₂担体のみならずAl₂O₃担体を用いた場合にもCu(II)水酸化物の還元が進行した。ただし、担体によってその還元度合いは異なり、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が明らかとなった。また、EXAFSスペクトルおよびEDSマッピングによって、還元されたCu種が担体上に高分散に保持されていることが示唆された。以上から、担体上にin situで高分散なCu還元種が形成され、これが本反応に対する触媒活性点として機能すると考えられる。触媒活性種はCu(I)-Bpin種であり、C=C結合の移動挿入とβ-ヒドリド脱離を経てビニル基のC(sp²)-H結合がC(sp²)-B結合へと変換されると想定される。

スチレン (**1a**) を基質とする反応においてCu(OH)_x/CeO₂を用いたところ、50%の収率でモノホウ素化体**2a**が得られた (Table 2, entry 1)。このとき、β-ヒドリド脱離に伴って生じたCu(I)-H種と**1a**およびB₂pin₂の反応によって、**1a**のヒドロホウ素化体や水素化体も生じた。ベンゾフェノンを追加して反応を行ったところ、これらの副反応が抑制され**2a**の収率が向上した (Table 2, entry 2)。これは、Cu(I)-H種とB₂pin₂からCu(I)-Bpin種を再生するステップにおいて、**1a**の代わりにベンゾフェノンがHBpinアクセプターとして働くためと考えられる。担体およびHBpinアクセプターのスクリーニングを行ったところ、**1a**の脱水素モノホウ素化

反応においては、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ を触媒、ベンゾフェノン HBpin アクセプターとして用いる条件が最適であった (Table 2, entry 2)。本反応系は様々なビニルアレーンに適用可能であり、対応するモノホウ素化体 $\mathbf{1a}$ が得られた (15 examples, 89–30% yields)。また、 HBpin 等量と触媒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、ビニル基末端の2つの $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合がともにホウ素化されたジホウ素化体を主生成物として得ることも可能であった。 $\mathbf{1a}$ の脱水素ジホウ素化反応においては、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ を触媒、2-アダマンタノンを HBpin アクセプターとして用いた場合にジホウ素化体 $\mathbf{3a}$ が最も高い収率で得られた (Table 2,

Table 2. Effects of catalyst and additive on the dehydrogenative borylation of styrene ($\mathbf{1a}$).

Entry	Catalyst	Additive	Yield (%)			
			2a	3a	3a'	4a
1 ^[a]	$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$	-	50	1	1	<1
2 ^[a]	$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$	Benzophenone	87	8	2	<1
3 ^[b]	$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$	Benzophenone	14	58	15	1
4 ^[b]	$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$	2-Adamantanone	<1	59	5	10
5 ^[b]	$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$	Benzophenone	55	31	4	<1
6 ^[b]	$\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$	2-Adamantanone	5	84	<1	2

Reaction conditions: [a] $\mathbf{1a}$ (0.5 mmol), B_2pin_2 (1.25 mmol), catalyst (Cu: 4 mol%), additive (0.75 mmol), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h. Yields were determined by GC. [b] $\mathbf{1a}$ (0.2 mmol), B_2pin_2 (1.0 mmol), catalyst (Cu: 8 mol%), additive (0.6 mmol), *p*-xylene (2 mL), 120 °C, Ar (1 atm), 20 h.

entry 3–6)。2回目の脱水素ホウ素化反応 ($\mathbf{2a}$ から $\mathbf{3a}$ もしくは $\mathbf{3a}'$)において、 $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ は $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{CeO}_2$ に比べて末端の $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合に対する高い位置選択性を示した。これは担体によるCu種の還元状態の違いに起因すると考えられる。また、1回目 ($\mathbf{1a}$ から $\mathbf{2a}$)と2回目 ($\mathbf{2a}$ から $\mathbf{3a}$)では最適な HBpin アクセプターが異なる結果となった。これは反応基質と HBpin アクセプターの触媒活性点への競争的吸着によるものと考えられる。脱水素ジホウ素化反応についても様々な基質に適用可能であり、対応するジホウ素化体 $\mathbf{3a}$ が得られた (10 examples, 87–27% yields)。また、いずれの反応も不均一系触媒作用によって進行し、触媒は数回の再使用が可能であった。

4. 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

酸素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水のみとなる。そのため、酸素を酸化剤とする酸化的な C-H 結合の変換反応は高い環境調和性を有する。本研究では、マンガン酸化物OMS-2 (octahedral molecular sieve, $\text{KMn}_8\text{O}_{16}$)にAuナノ粒子を担持した触媒 (Au/OMS-2)を用いた酸素を酸化剤とする β -ヘテロ原子 (N, O, S)置換飽和ケトンの α,β -脱水素反応を開発した。本反応系は様々な β -ヘテロ原子置換飽和ケトンに適用可能であった (12 examples, 97–41% yields)。Au/OMS-2は真に不均一系触媒として働き、数回の再使用が可能であった。本反応系では、 Al_2O_3 や CeO_2 、 TiO_2 などの他の酸化物担体にAuナノ粒子を担持した触媒に比べて、Au/OMS-2が優れた活性を示した。種々の検討の結果、Au/OMS-2を用いた場合にはOMS-2担体の酸化還元サイクルが関与する反応機構が存在し、酸素による触媒の再酸化ステップが促進されることを明らかにした。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、酸素を酸化剤とする酸化反応に対する触媒設計を行う際の重要な知見になると考えられる。