

博士論文

担持金属ナノ粒子触媒による
高効率脱水素反応系開発に関する研究

平成 30 年

東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻

谷口 健人

目次

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.....	2
1.3. 触媒.....	5
1.3.1. 触媒とは.....	5
1.3.2. 均一系触媒.....	6
1.3.3. 不均一系触媒.....	6
1.4. 担持金属ナノ粒子触媒.....	6
1.4.1. 担持金属ナノ粒子触媒.....	6
1.4.2. 二元金属ナノ粒子触媒.....	7
1.4.2.1. 二元金属ナノ粒子の触媒活性.....	7
1.4.2.2. 二元金属ナノ粒子の構造.....	8
1.4.2.3. 二元金属ナノ粒子の調製法.....	10
1.4.2.4. 二元金属ナノ粒子の分光学的分析.....	11
1.4.2.5. 二元金属ナノ粒子触媒を用いた基礎的な反応.....	12
1.4.2.6. 二元金属ナノ粒子触媒を用いた液相有機合成反応.....	18
1.4.2.6.1. クロスカップリング反応.....	18
1.4.2.6.2. タンデム反応.....	21
1.5. 液相有機合成型の酸化反応.....	23
1.5.1. タンデム酸化プロセス.....	23
1.5.2. 脱水素型クロスカップリング反応.....	39
1.5.3. 脱水素芳香環形成反応.....	49
1.6. 本研究の目的.....	57
1.7. 参考文献.....	59
第2章 担持金ナノ粒子触媒を用いた単純脱水素型クロスカップリング反応によるシリルイソシアナート合成	69
2.1. 緒言.....	70
2.2. 実験.....	71
2.2.1. 一般.....	71
2.2.2. 担持金ナノ粒子触媒の調製.....	72
2.2.3. 反応.....	72
2.2.4. 気相の分析.....	73

2.2.5. スペクトルデータ.....	73
2.3. 結果と考察.....	76
2.3.1. 反応条件の最適化.....	76
2.3.2. 不均一系触媒作用.....	81
2.3.3. 触媒の再使用.....	82
2.3.4. 基質適用性.....	82
2.3.5. 反応パスと触媒活性.....	86
2.4. 結論.....	90
2.5. 参考文献.....	91

第3章 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒を用いた酸素を酸化剤とした脱水素芳香環形成反応による *N*-置換アニリン合成.....**93**

3.1. 緒言.....	94
3.2. 実験.....	96
3.2.1. 一般.....	96
3.2.2. 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒の調製.....	97
3.2.3. 反応.....	97
3.2.4. スペクトルデータ.....	98
3.3. 結果と考察.....	102
3.3.1. Au-Pd/Al ₂ O ₃ 触媒のキャラクタリゼーション.....	102
3.3.2. 触媒効果.....	103
3.3.3. 不均一系触媒作用.....	106
3.3.4. 触媒の再使用.....	107
3.3.5. 基質適用性.....	108
3.3.6. シクロヘキサノンとアミンからの反応.....	111
3.3.7. 反応パスと合金化の効果.....	112
3.4. 結論.....	118
3.5. 参考文献.....	119

第4章 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒を用いたスチレンを水素アクセプターとした脱水素芳香環形成反応による *N*-置換アニリン合成.....**121**

4.1. 緒言.....	122
4.2. 実験.....	125
4.2.1. 一般.....	125
4.2.2. 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒の調製.....	126
4.2.3. 反応.....	131

4.2.4. スペクトルデータ.....	132
4.3. 結果と考察.....	137
4.3.1. Au-Pd/Al ₂ O ₃ 触媒のキャラクタリゼーション.....	137
4.3.2. 水素アクセプターの効果.....	137
4.3.3. 触媒効果.....	142
4.3.4. 不均一系触媒作用.....	145
4.3.5. 触媒の再使用.....	146
4.3.6. 基質適用性.....	148
4.3.7. 反応パス.....	150
4.4. 結論.....	151
4.5. 参考文献.....	152
第5章 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒を用いた単純脱水素型芳香環形成反応によるジアリールアミン合成.....	155
5.1. 緒言.....	156
5.2. 実験.....	157
5.2.1. 一般.....	157
5.2.2. 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒の調製.....	161
5.2.3. 反応.....	161
5.2.4. スペクトルデータ.....	162
5.3. 結果と考察.....	168
5.3.1. Au-Pd/TiO ₂ 触媒のキャラクタリゼーション.....	168
5.3.2. 触媒効果.....	169
5.3.3. 不均一系触媒作用.....	172
5.3.4. 触媒の再使用.....	173
5.3.5. 基質適用性.....	173
5.3.6. 反応パスと合金化の効果.....	178
5.4. 結論.....	186
5.5. 参考文献.....	187
第6章 総括.....	191
発表状況.....	199
謝辞.....	201

第 1 章

序 論

第1章 序論

1.1. 緒言^[1]

医薬品、農薬品、染料、機能性有機化合物といったファインケミカルズの合成は、一般的に量論試剤を用いた多段階反応によって行われており、多量の副生成物を廃棄しているのが現状である。副生成物の生成を抑えた、環境調和的なファインケミカルズの合成法の実現が社会的に切望されており、そのためには優れた触媒技術の開発が重要である。^[1a,b] 金属塩や金属錯体といった均一系触媒に比べ、不均一系触媒は分離・回収・再使用が容易でありエネルギーやコストの面で有利であるため、不均一系触媒を用いた反応系の開発への期待は大きい。^[1c] 化学反応の中でも、酸化反応は最も重要な反応のひとつであり、液相有機合成型の酸化反応としては、タンデム酸化プロセス、脱水素型クロスカップリング反応および脱水素芳香環形成反応が、近年注目を集めている。

本章の構成は次の通りである。

まず、環境調和型の触媒的酸化反応系の開発に先立ち、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 (1.2.節: グリーンケミストリー、1.3.節: 触媒)。担持金属ナノ粒子触媒の特徴について述べたのち、その触媒性能の高機能化の手段として、金属ナノ粒子の二元金属化について詳述する (1.4.節: 担持金属ナノ粒子触媒)。次に、近年注目を集めている液相有機合成型の酸化反応として、タンデム酸化プロセス、脱水素型クロスカップリング反応、脱水素芳香環形成反応について紹介する (1.5.節: 液相有機合成型の酸化反応)。最後に、以上の背景を受けて、本研究の目的を述べる (1.6.節: 本研究の目的)。

1.2. グリーンケミストリー^[2-4]

化学は、合成高分子や医薬品・農薬品の製造や、電子産業・自動車産業などへの材料の供給を通じ、20世紀における我々人類社会の豊かな物質文明の発展に大きく貢献してきた。しかし、化学物質が引き起こす環境汚染問題や、エネルギー・物質の大量消費・廃棄による資源の枯渇が、地球規模で喫緊の問題となっている。この問題を解決するためには、環境にやさしく持続可能な社会を実現することが必要であり、それにふさわしい化学技術体系を目指した、基礎・応用化学、化学技術・産業を包含する幅広い運動をグリーンケミストリー^[2] という。

グリーンケミストリーの考えでは、製品やプロセスを開発する際に、そのライフサイクルを考え、それらがもたらす環境への負荷が最小となるように設計する。つまり、環境負荷物質を出してから処理するのではなく、出さないようにすることを特徴としている。グリーンケミストリーには以下の三つの目標がある。(1) 廃棄物量やリスクの大幅な低減、(2) 経済性、効率性の向上、(3) 一般市民 (社会、消費者) と化学コミュニテ

ィーの間の信頼関係の醸成。(1)は、例えば副生成物の少ない反応系や、なるべく酸・塩基・高温・高圧といった過酷な条件を用いない反応系を構築することで実現できる。また、(2)はより安価な原料を用いることや、より少ないエネルギーで反応を行うことで実現できる。

Anastas のグリーンケミストリーの 12 原則^[2g,l,m] を Table 1-1 に示す。これらの原則に従って環境調和的な合成・製造プロセスを研究・開発するために、全体のグリーン度を評価する指標が必要である。代表的な指標を次に挙げる。

Sheldon の提唱した E-ファクター^[3] とは、副生成物と目的生成物の重量比である。Table 1-2 に示すとおり、高機能性製品になるにつれて副生成物の量が増大し、E-ファクターの値は大きくなっている。たとえ生成物の付加価値が高く、利便性に優れていたとしても、その製造過程において多くの廃棄物が生成してしまっは問題である。

原子効率^[3] は、化学反応式右辺の全原子量に占める目的生成物の分子量の割合である。一例として、ヒドロキノン製法の旧法と触媒を用いた新法^[4] の比較を Figure 1-1 に示す。総括の式 (a)、(b) を比較すると、前者では硫酸アンモニウム、硫酸マンガン、酸化鉄 (II) が副生してしまうため原子効率は 21% に留まるのに対し、後者では酸化剤として過酸化水素を用いているため副生成物は水のみであり、原子効率は 92% となっている。

このように、少段階数での合成によって反応はグリーンとなる可能性がある。触媒を活用することで少段階数での合成が可能となり、ひいてはグリーンケミストリーの実践に大きく貢献することが期待される。Anastas のグリーンケミストリーの 12 原則においても、第 9 原則「量論反応よりも、可能な限り選択的な触媒反応がよい」の通り、グリーンケミストリーにおける触媒の重要性について明記されている。

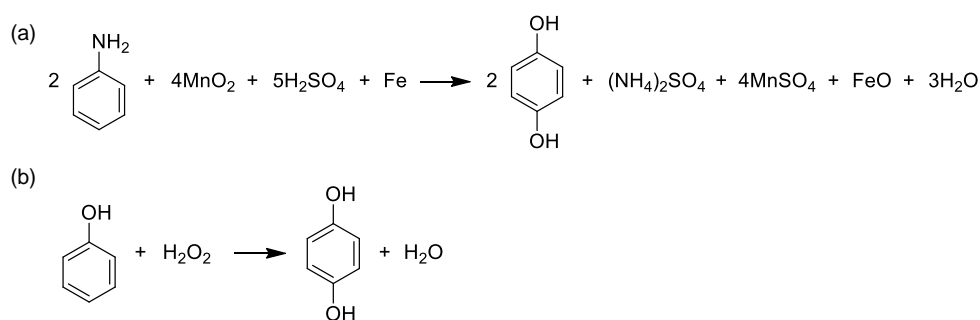


Figure 1-1. Synthetic methods for hydroquinone ((a) antiquated procedure and (b) catalytic green procedure^[4]).

Table 1-1. The twelve principles of green chemistry.^[2g,l,m]

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 of 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-factor.^[3]

Industry	Product (t/year)	E-factor
Oil refining	$10^6 \sim 10^8$	~ 0.1
Bulk chemicals	$10^4 \sim 10^6$	$<1 \sim 5$
Fine chemicals	$10^2 \sim 10^4$	$5 \sim 50$
Pharmaceuticals	$10 \sim 10^3$	$25 \sim >100$

1.3. 触媒

1.3.1. 触媒とは^[5]

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させたり、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。現在、身の回りには多くの材料は、触媒を利用したプロセスを経て合成されている。前節で述べたヒドロキノンの合成の例のように、触媒を用いることで反応を少段階数で行うことができ、副生成物の生成を抑え、環境負荷を小さくすることが可能である。

「活性」、「選択性」、「寿命」を触媒の三大機能と呼び、触媒の持つ基本的な機能である。活性は最も基本的な機能であり、触媒なしでは進行しない反応が触媒の存在により進行する。選択性とは、可能性のある複数の反応の中から、所望の反応を選択的に進行させる能力である。寿命 (耐久性) は実用上特に重要である。定義上、触媒は変化しないことになっているが、実際には使用しているうちに次第に機能が低下してくる。

触媒は、反応系に着目すると、均一系触媒^[6] と不均一系触媒^[7] に分類される。均一系触媒と不均一系触媒を比較した表を Table 1-3 に示す。

Table 1-3. Comparison between homogeneous and heterogeneous catalytic systems.^[6,7]

	均一系触媒	不均一系触媒
形状	反応相に可溶性金属塩、錯体、等	担持金属触媒、酸化物、等
反応相	液相が一般的	気相、液相、固相
反応温度	低温度 (一般的に 200 °C 以下)	低温度でも高温でも可能
活性	ケースバイケース	
選択性	一般的に高い。リガンドで制御可能	制御が困難な場合もある
拡散	容易	困難
熱伝導	容易	困難
分離・回収	一般的に難	容易
再使用	費用がかかる	安価
反応機構	合理的に理解可能、既存の知見を適用可能	不明な部分も多い

1.3.2. 均一系触媒^[6]

触媒と反応物質がともに同一の相に存在して触媒反応が進行するとき、この触媒を均一系触媒という。相として気相、液相が挙げられる。均一系触媒は、一般に高選択性を示し、配位子と金属の最適化により触媒活性を制御しやすく、化学種選択性、位置選択性、立体選択性の制御も可能である。均一系触媒は、系全体が反応場となるため、有機化学、無機化学などで得られた非触媒反応に関する知見を大きく修正することなく適用できるという利点を持つが、触媒の分離・回収に労力がかかるという欠点も持つ。

1.3.3. 不均一系触媒^[7]

触媒と反応物質が異なる相に存在して触媒反応が進行するとき、この触媒を不均一系触媒という。気-固系、液-固系、液-液系（相間移動触媒）、気-液-固系が挙げられる。実際は、触媒が固体で反応物質が気相もしくは液相に存在することが多いので、不均一系触媒と固体触媒はほぼ同義語であると考えてよい。不均一系触媒は触媒表面付近の活性サイトしか反応物質に関与できないため、一般に均一系触媒より活性は低い。一方、不均一系触媒は分離・回収が容易であるという利点^[5]を持つ（例えば、反応物質が液相に存在する固体触媒反応では、反応の終了後に簡単なる過を行うだけで回収できる）。このため、不均一系触媒は均一系触媒に比べ、触媒の分離にかかるコストやエネルギーを大幅に削減することが可能であり、その点に関しては、グリーンケミストリー^[2]の観点からは望ましい触媒である。

1.4. 担持金属ナノ粒子触媒^[8]

1.4.1. 担持金属ナノ粒子触媒

多くの場合、金属触媒は酸化物やカーボンなどの担体の表面にナノ粒子状に分散担持して用いられる。担体上にナノ粒子として担持させることにより、金属の表面積を増大させ、活性サイト数を増やして表面反応性を向上させるとともに、細孔特性、熱安定性、機械的強度の改善を図ることも可能である。

担体とは、活性成分をその表面に担持（固定化）して触媒性能を十分に発揮させるために必要な触媒構成要素のひとつである。活性成分の分散状態（= 比表面積 = 活性成分密度）を適切に保持するのみならず、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ために必要である。また、触媒反応の一部に直接関与して反応を促進したり、選択性のコントロールに重要な役割を果たすこともある。担体の適切な選択は、実用上重要な問題である。その主な選択基準は (1) 担体自身の表面積、細孔構造、熱的・機械的安定性、(2) 活性成分との化学的親和性・反応性、(3) 触媒反応過程の一部への直接関与（協奏的触媒作用）、である。よく用いられる担体は、アルミナ、シリカ、チタニア、マグネシアなどの金属酸化物や活性炭などであるが、合成・天然の有機化合物もある。

1.4.2. 二元金属ナノ粒子触媒

1.4.2.1. 二元金属ナノ粒子の触媒活性^[9]

二種 (または二種以上) の金属が混合したナノ粒子 (二元金属ナノ粒子) は、単一金属種とは異なる触媒活性を示すことが知られている。その理由としては、リガンド効果とアンサンブル効果の2つが挙げられる。

リガンド効果とは、電気陰性度の異なる2種の金属間での電子の偏りにより、それぞれの金属種の電子状態が変化することである (Figure 1-2)。例えば、Au-Pd 二元金属ナノ粒子では、Auの電気陰性度は2.54、Pdの電気陰性度は2.20であるため、PdからAuへ電子が偏り、Auは単一種のときよりも電子豊富な状態、Pdは単一種のときよりも電子不足な状態になると考えられる。

アンサンブル効果とは、2種の金属種がそれぞれ反応のステップに関与することである (Figure 1-3)。同じステップに同時に関与することもあれば、別々のステップにそれぞれ関与することもある。

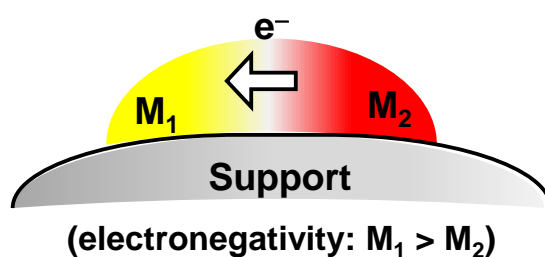


Figure 1-2. Ligand effect.

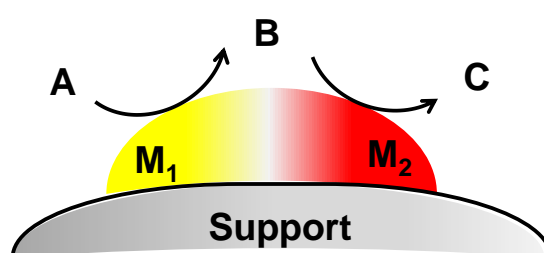


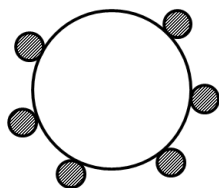
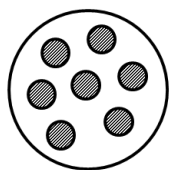
Figure 1-3. Ensemble effect.

1.4.2.2. 二元金属ナノ粒子の構造^[9a,10]

Toshima ら^[10] は、二元金属ナノ粒子の構造は以下の 7 種類に分類されるとしている; (a) particle-in-particle、(b) particle-on-particle、(c) aggregated particle、(d) core-shell particle、(e) alloy particle、(f) separate particle、(g) super core-shell particle (Figure 1-4)。

(a) particle-in-particle は、金属 A のナノ粒子が金属 B のナノ粒子の中に含まれているような構造である。(b) particle-on-particle は、金属 A のナノ粒子が金属 B のナノ粒子の表面に存在しているような構造である。(c) aggregated particle は、金属 A と金属 B それぞれのサブ粒子が集めたような構造である。(d) core-shell particle は、金属 A のコアの表面を金属 B のシェルが覆っているような構造である。(e) alloy particle は、金属 A と金属 B が原子レベルで均質に混合された構造である。(f) separate particle は、金属 A と金属 B それぞれのナノ粒子が独立に分離して存在している構造である。金属 A と金属 B の直接の結合は存在しないため、狭義には二元金属ナノ粒子ではないとも考えられる。(g) super core-shell particle は、金属 A と金属 B の層が交互に積み重なったような構造である。

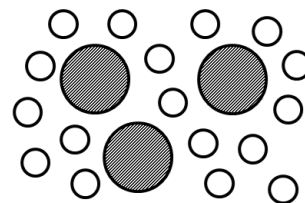
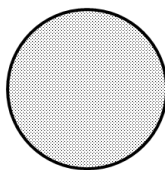
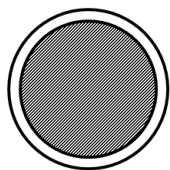
(a) particle-in-particle (b) particle-on-particle (c) aggregated particle



(d) core-shell particle

(e) alloy particle

(f) separate particle



(g) super core-shell particle



Metal A 

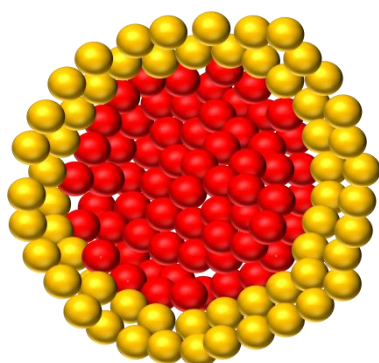
Metal B 

AB Alloy 

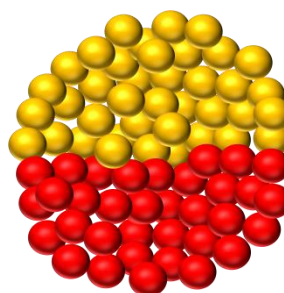
Figure 1-4. Representative morphologies of bimetallic nanoparticle (Toshima *et al.*).^[10]

Ferrando ら^[9a] は、二元金属ナノ粒子の構造として以下の 4 種類の分類を提案している; (a) core-shell particle、(b) subcluster segregated particle、(c) mixed particle、(d) three shell particle (Figure 1-4)。(a) core-shell particle は Toshima らの分類における core-shell particle に相当する。同様に、(b) subcluster segregated particle は particle-in-particle、particle-on-particle、aggregated particle に、(c) mixed particle は alloy particle に、(d) three shell particle は super core-shell particle にそれぞれ相当する。

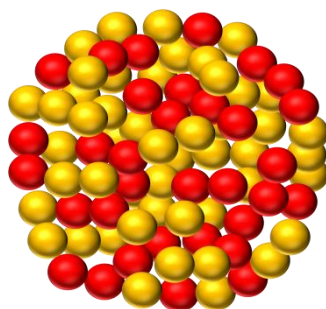
(a) core-shell particle



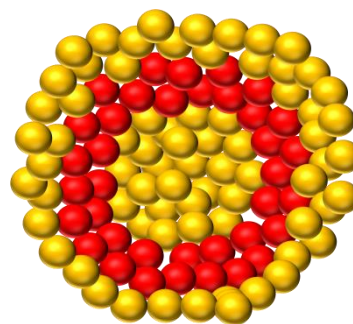
(b) sub-cluster segregated particle




(c) mixed particle



(d) three shell particle



Metal A 


Metal B 

Figure 1-5. Representative morphologies of bimetallic nanoparticle (Ferrando *et al.*).^[9a]

2 種の金属の組み合わせ、金属比や調製法により、得られる二元金属ナノ粒子の構造は様々に異なる。

1.4.2.3. 二元金属ナノ粒子の調製法^[9-11]

二元金属ナノ粒子の調製法としては、同時還元法 (Co-reduction method)、逐次還元法 (Successive reduction method)、還元的金属交換法 (Redox-transmetalation method)、含浸法 (Impregnation method) などがある。

同時還元法 (Co-reduction method) は、溶液中に溶存した 2 種の金属イオンを同時に還元する方法である。還元剤としては、アルコール (エタノール、エチレングリコール)、水素化ホウ素ナトリウム、ヒドラジンや水素が挙げられる。また、ナノ粒子の凝集を防ぐ保護剤として、アルキルチオール、チオエーテル、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリビニルアルコール (PVA) などを用いる。core-shell 型構造が得られることもあれば、alloy 構造が得られることもある。

逐次還元法 (Successive reduction method) は、2 種の金属イオンを逐次的に還元する方法である。同時還元法と同じく、還元剤と保護剤を用いる。2 種の金属の酸化還元電位が異なる時、還元されやすい金属イオン (M_1^{n+}) が優先的に 0 価に還元され ($M_1^{n+} \rightarrow M_1^0$)、その後に還元されにくい方の金属が還元される ($M_2^{n+} \rightarrow M_2^0$)。これは、 M_2^{n+} が還元されて M_2^0 が生成したとしても、 $M_1^{n+} + M_2^0 \rightarrow M_1^0 + M_2^{n+}$ の反応が進行することによる。この反応は、2 種の金属の酸化還元電位の違いにより生じるものである。この方法では、1 つ目の種の金属ナノ粒子が生成してから、2 つ目の種の金属イオンの還元が開始するため、主に core-shell 型の構造が得られやすいが、金属種の組み合わせによっては同時還元も起こり、alloy 構造も得られる。1 種の金属イオン溶液のみで 1 つ目の種の金属ナノ粒子を形成させてから、溶液中に 2 つ目の種の金属イオン溶液を加える改良法もある。

還元的金属交換法 (Redox-transmetalation method) は、片方の金属のナノ粒子ともう片方の金属のイオンを共存させることで、金属ナノ粒子表面で電気化学的な交換反応を起こす方法である。電気的な交換が起こるためには、ナノ粒子側の金属が、イオン側の金属よりも酸化還元電位が低く (イオンに酸化されやすく) なければならない。1 つ目の金属種のナノ粒子の表面近傍の原子が、2 つ目の金属種の原子と入れ替わるため、core-shell 構造が得られやすい。

含浸法 (Impregnation method) は、担体を金属塩溶液に浸した後に乾固することで、担体上に分散させる方法である。乾固の後、焼成や水素還元処理の条件を制御することで、Au-Pd ナノ粒子の core-shell 型構造と alloy 構造を選択的に作り分けられる例も知られている。^[11]

金属種の組み合わせ、金属比、調整法、(同時還元法・逐次還元法の場合は) 還元剤などの諸条件により、得られる二元金属ナノ粒子の組み合わせは様々に異なる。

1.4.2.4. 二元金属ナノ粒子の分光学的分析^[9a,b]

二元金属ナノ粒子の分光学的分析方法^[9a,b]としては、TEM、STEM (STEM-HAADF, STEM-EDS)、UV/Vis、IR、XRD、XPS、EXAFSなどが挙げられる。

TEM (transmission electron microscopy) により、二元金属ナノ粒子の粒径に関する情報が得られる。高分子保護剤などが吸着している場合は、観察前に保護剤を除去したほうが鮮明な像が得られる。高分解能を有する HRTEM (high resolution transmission electron microscopy) を用いれば、オングストロームレベルでの観察が可能であるため、粒径や粒子形状だけでなく、結晶構造に関する情報まで得られる。また、*in-situ* TEM 観察によって、担持された二元金属ナノ粒子の粒子成長を観察することもできる。

STEM (scanning transmission electron microscopy) も、TEM と同様、二元金属ナノ粒子の粒径に関する情報が得られる。STEM の HAADF (high-angle annular dark field) 像は、原子番号の二乗に比例したコントラスト (明暗差) を得られるため、金属種の区別がしやすく、二元金属ナノ粒子の構造に関する情報も得られる。また、STEM を EDS (energy dispersive spectroscopy) と組み合わせて、二元金属ナノ粒子中での金属ごとの分布をマッピングすることでも、ナノ粒子の構造に関する情報を得ることができる。

UV/Vis (ultraviolet-visible) により、二元金属ナノ粒子の構造に関する情報が得られる。例えば Cu 単一ナノ粒子では 560 nm 近傍にプラズモン共鳴に由来する吸収ピークが観測されるが、alloy 構造を持つ Cu-Pd (混合比 2:1) 二元金属ナノ粒子ではこのピークが消失する。^[12a] UV/Vis でのピーク強度の変化のみをもって、core-shell 構造か alloy 構造かを決定することはできないが、2種の金属間での結合が存在しているかどうかという情報は得られる。

IR (infrared spectroscopy) では、二元金属ナノ粒子表面への小分子の吸着について調べることで、ナノ粒子の表面化学的情報が得られる。例えば、CO の IR ピーク値のシフトにより、二元金属ナノ粒子表面近傍の構造に関する情報が得られる。^[12b,c]

XRD (X-ray diffraction) により、二元金属ナノ粒子の構造についての情報が得られる。二元金属ナノ粒子の XRD パターンが、単一金属種それぞれのときに観測されるパターンの足し合わせである場合は、2つの金属種の原子レベルでの混合はほとんどないことが示唆される。一方、二元金属ナノ粒子の XRD パターンが、単一金属種の XRD パターンから大きく変化した場合、2つの金属種の原子レベルでの混合が示唆される。ただし、粒径が数 nm 以下のナノ粒子はアモルファス構造をとることが多いため XRD ピークが見えていないこともあり、二元金属ナノ粒子の XRD パターンの情報のみで構造について決定することはできず、単一金属種のパターン、物理的混合物のパターン、二元金属ナノ粒子のパターンを総合して解析することが望ましい。

XPS (X-ray photoelectron spectroscopy) により、二元金属ナノ粒子のそれぞれの金属種の電子状態に関する情報が得られる。単一金属種の場合では、ピークを与えるエネルギーの値から、金属種の価数 (酸化数) を見積もることができる。二元金属ナノ粒子では、リ

バンド効果により異種金属間での電子の偏りがあるため、ピーク位置がシフトする。XPS は表面数 nm の層の表面選択的な分析であるから、ピーク面積の定量的な評価により、表面近傍の組成を見積もることもでき、構造に関する情報が得られる。高分子保護剤などが吸着している場合は、観察前に保護剤を除去する必要がある。

EXAFS (Extended X-ray absorption fine structure) により、二元金属ナノ粒子の構造に関する情報が得られる。EXAFS は、ある原子の周りに存在する原子の種類とその数を見積もることができるため、例えば金属 A と金属 B からなる二元金属ナノ粒子触媒であれば、EXAFS 解析から見積もられる A-A、B-B、A-B 結合の数の比を、完全な core-shell 構造または alloy 構造と仮定したときの結合の数の比と比較することで、二元金属ナノ粒子の構造を推測することができる。

1.4.2.5. 二元金属ナノ粒子を用いた基礎的な反応^[13-15]

単一金属種とは異なる活性を示す二元金属ナノ粒子触媒は、CO 酸化反応、^[13] 過酸化水素合成、^[14] アルコール酸化反応^[15] など、種々の反応に利用されてきた (Table 1-4-1-6)。

CO 酸化反応 (Figure 1-6) は、空気清浄、自動車排ガス処理、燃料電池の CO 除去などに用いられ、基礎研究・工業の両面からも重要な反応である。^[16] Au-Ag 二元金属ナノ粒子の例^[13a-c] では、CO 分子と O₂ 分子の共吸着が起きるために、高い触媒活性が生じると考えられている。

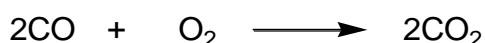


Figure 1-6. Oxidation of CO.

過酸化水素は、副生成物が水のみであるためグリーンな酸化剤^[5k] として重要な化合物である。Hutchings ら^[14] は、Au-Pd/C 触媒を用いた過酸化水素合成反応 (Figure 1-7) において、Au-Pd の alloy 構造が H₂O₂ 生成反応に高い活性を示しつつ、H₂O₂ の分解反応の抑制に寄与することを見出している。

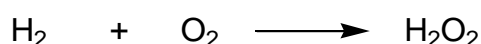


Figure 1-7. Synthesis of H₂O₂.

酸素を酸化剤としたアルコール酸化反応 (Figure 1-8) は、環境調和型のファインケミカルズ合成において重要である。^[17] また、後述 (1.5.1. タンデム酸化プロセス) するよ

うに、タンデム酸化プロセスにおいては、求核剤から求電子剤への酸化脱水素が第一ステップであるが、実際にはそのほとんどはアルコールから対応するカルボニル化合物への酸化反応である。そのため、アルコール酸化能は、タンデム酸化プロセスを指向した触媒を設計する上で重要な要素である。Ebitani ら^[15k] は、Au-Pd/HT (HT = hydrotalcite) が、酸素を酸化剤とした 1-フェニルエタノールからメチルフェニルケトンへの酸化反応に高い活性を示すことを報告している (Figure 1-9)。この Au-Pd/HT 触媒では、Au がアルコールをアルコキシド種として活性化しているだけでなく、リガンド効果により電子豊富となった Au 種の 5d 電子が O₂ 分子の 2π* 軌道に電子供与することで、ペルオキシ種 (AuO₂⁻) またはスーパーオキシド種 (AuO₂²⁻) として分子状酸素も活性化していると推察されている。また、塩基性担体である HT もプロトンアクセプターとして働き、Au-アルコキシド種の生成に寄与している。STEM-HAADF 分析と STEM-EDS 分析により Au-Pd ナノ粒子が alloy 構造をとっていること、および、XPS 分析と XANES 分析により Pd から Au への電子移動 (リガンド効果) が起き、電子豊富な Au 種が生成していることも明らかにされている。

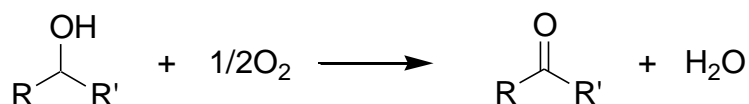


Figure 1-8. Aerobic oxidation of alcohols.

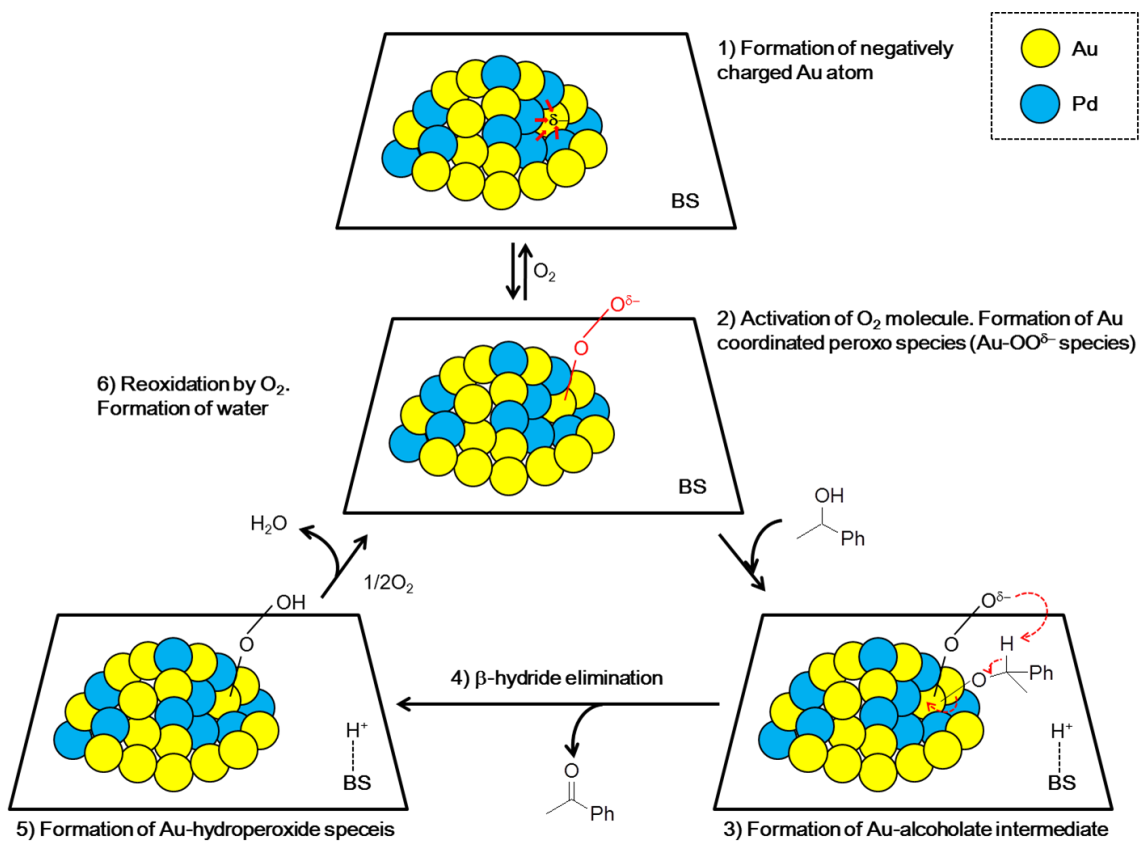


Figure 1-9. Proposed reaction mechanism of alcohol oxidation over Au–Pd/HT catalyst (Ebitani *et al.*).^[15k]

Table 1-4. CO oxidation by bimetallic nanoparticle catalysts.^[13]

Entry	Catalyst	Morphology of nanoparticle	Nanoparticle size [nm]	Note	Ref.
1	Au–Ag/MCM	alloy	20–50		[13a-13c]
2	Au–Ag/APTS–MCM	alloy	4–6		[13d]
3	Au–Ag/SiO ₂	alloy	3		[13e]
4	AuM (M = Pd, Rh, Pt), RhM (M = Cu, Pt, Pd)	alloy	5–25		[13f]
5	Au–Ag/SiO ₂	alloy	8–9		[13g]
6	PtM/ γ -Fe ₂ O ₃ (M = Au, Cu, Ni)	alloy	2–3		[13h]
7	Pt–Co/YSZ	alloy	2.9 (\pm 0.5)		[13i]
8	Pt–Cu/silicate nanotubes or CeO ₂	alloy	2 ^[a]		[13j]
9	Au–Cu/SBA-15	alloy	3 ^[a]		[13k]
10	Au–Cu/SiO ₂	alloy	3.0–3.6		[13l]
11	Au–Co/CeO ₂	alloy	–	conversion of NO and CO into N ₂ and CO ₂	[13m]
12	Pt–Ni/CB	alloy	5–10		[13n]
13	Ru _{core} Pt _{shell} /Al ₂ O ₃	core-shell	4		[13o]
14	M _{core} Pt _{shell} (M = Ru, Rh, Ir, Pd, Au)	core-shell	5 ^[b]		[13p]

[a] Approximate value. [b] Au_{core}Pt_{shell} nanoparticles.

(Abbreviation) MCM = mesoporous aluminosilicate, APTS = 3-aminopropyltriethoxysilane, YSZ = yttria-stabilized zirconia, SBA-15 = one of the mesoporous silica reported by Stucky *et al.*,^[18] CB = carbon black.

Table 1-5. H₂O₂ synthesis by bimetallic nanoparticle catalysts. ^[14]

Entry	Catalyst	Morphology of nanoparticle	Nanoparticle size [nm]	Note	Ref.
1	Au–Pd/TiO ₂	core-shell	2–10 / 35–80	bimodal distribution of metal particle size	[14a]
2	Au–Pd/Fe ₂ O ₃	core-shell	4–10 / 30–70	bimodal distribution of metal particle size	[14b]
3	Au–Pd/Al ₂ O ₃	core-shell	3–10 / 35–50	bimodal distribution of metal particle size	[14c]
4	Au–Pd/Al ₂ O ₃ , Fe ₂ O ₃ , TiO ₂ , SiO ₂ , C	–	–		[14d]
5	Au–Pd/Al ₂ O ₃ , TiO ₂ , MgO, C	–	–		[14e]
6	Au–Pd/C, SiO ₂ , TiO ₂ , Al ₂ O ₃	core-shell / alloy	–		[14f]
7	Au–Ag	core-shell	40	alloy structure was obtained by reduction at 500 °C in H ₂	[14g]
8	Au–Pd/C	alloy	2–10		[14h]
9	Au–Pd/Al ₂ O ₃	core-shell	10–50	Au _{core} Pd _{shell} was converted into Pd _{core} Au _{shell} by reduction at 500 °C in H ₂	[14j]
10	Au–Pd/MgO Au–Pd/C	core-shell alloy	–		[14j]
11	Au–Pd/TiO ₂	core-shell	2–6		[14k]
12	Au–Pd/C	core-shell	2–10		[14l]
13	Au–Pd/MgO	core-shell	2–15 / 20–80	bimodal distribution of metal particle size	[14m]
14	Au–Pd/TiO ₂	alloy / core-shell	2–10 (alloy) 20–80 (core-shell)	bimodal distribution of metal particle size	[14n]
15	Au–Pd	alloy	2.9–4.6		[14o]
16	Au–Pd/TiO ₂	core-shell	5–10		[14p]

Table 1-6. Alcohol oxidation by bimetallic nanoparticle catalyst.^[15]

Entry	Catalyst	Morphology of nanoparticle	Nanoparticle size [nm]	Note	Ref.
1	Au-Pd/AC	alloy	3		[15a]
2	Au-M/C (M = Pd, Pt)	alloy	2.5–3.5		[15b]
3	Au-Pd/zeolite-Y	alloy	–		[15c]
4	Au-Pd/CeO ₂	alloy	10–25		[15d]
5	Au-Pd	alloy	2.5–4.0		[15e]
6	Au-Pd/TiO ₂	core-shell	–		[15f]
7	Au-Pd/TiO ₂	core-shell	–		[15g]
8	Au-Pd/TiO ₂	alloy	1–11		[15h]
9	Au-M/AC (M = Pd, Pt)	alloy	3.2 (Pd), 3.4 (Pt)		[15i]
10	Au-Pd/N-CNSs	–	3.41–3.53		[15j]
11	Au-Pd/HT	alloy	2.6–3.1		[15k]
12	Au-Pt	alloy	1.5–5		[15l]

(Abbreviation) AC = activated carbon, N-CNSs = nitrogen functionalized carbon nanostructures, HT = hydrotalcite.

1.4.2.6. 二元金属ナノ粒子を用いた液相有機合成反応^[19]

近年では、前述したような基礎的な反応 (1.4.2.5. 二元金属ナノ粒子触媒を用いた基礎的な反応) のみならず、二元金属ナノ粒子触媒の液相有機合成への展開も試みられるようになってきた。^[19] ターゲット反応は大別して、クロスカップリング反応^[20-26] とタンデム反応^[27-29] に分けられる。

1.4.2.6.1. クロスカップリング反応

クロスカップリング反応は、C-C 結合、C-X 結合、X-X 結合 (X = ヘテロ原子) を形成するための強力な手法であり、今までにも盛んに研究がなされてきた。^[5n-z] 二元金属ナノ粒子触媒を用いたクロスカップリング反応として、Suzuki-Miyaura カップリング (Table 1-7)、^[20] Sonogashira カップリング (Figure 1-10)、^[21] Heck カップリング (Figure 1-11)、^[22] Ullmann エーテル合成 (Figure 1-12)、^[23] Ullmann 反応 (Figure 1-13)^[24] が挙げられる。また、クロスカップリング反応ではないが、二元金属ナノ粒子触媒を用いたヒドロアミノ化 (Figure 1-14)^[25] や Click 反応 (Figure 1-15)^[26] の例も報告されている。

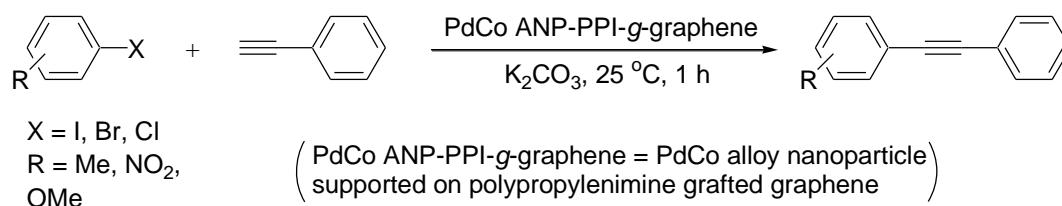


Figure 1-10. Sonogashira coupling catalyzed by PdCo ANP-PPI-g-graphene.^[21]

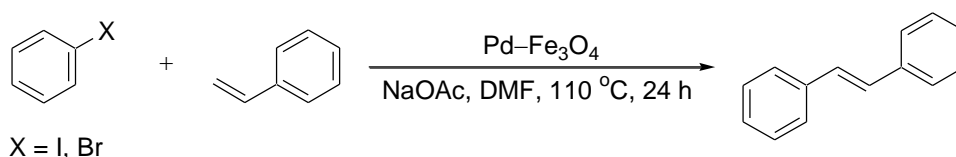


Figure 1-11. Heck coupling catalyzed by Pd-Fe₃O₄ nanocrystal.^[22]

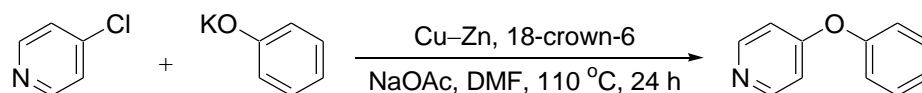


Figure 1-12. Ullmann ether synthesis catalyzed by Cu-Zn alloy nanoparticle.^[23]

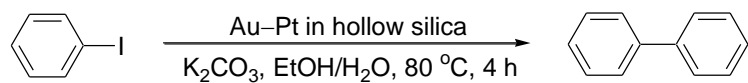


Figure 1-13. Ullmann reaction catalyzed by Au–Pt alloy nanoparticle in hollow silica^[24].

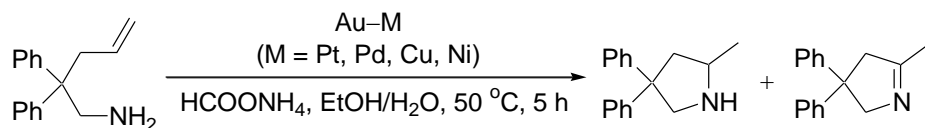


Figure 1-14. Intramolecular hydroamination of aminoalkene catalyzed by Au–M nanoparticle (M = Pt, Pd, Cu, Ni).^[25]

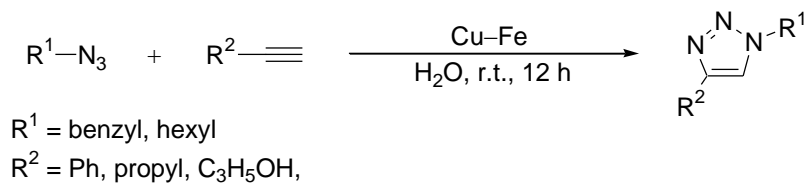
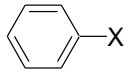
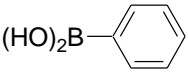
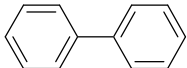
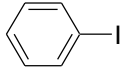
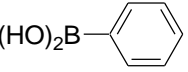
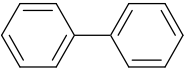
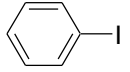
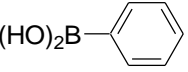
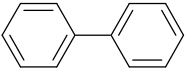
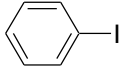
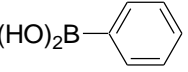
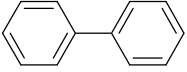
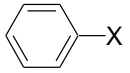
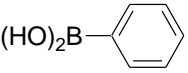
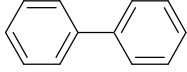


Figure 1-15. Click reaction catalyzed by Cu–Fe nanoparticle.^[26]

Table 1-7. Suzuki–Miyaura coupling reactions catalyzed by various bimetallic nanoparticle catalysts.^[20]

Entry	Substrate	Product	Catalyst	Conditions	Ref.
1	 +  X = I, Br, Cl		Au–Pd/SBA-15	K ₃ PO ₄ 3:2 H ₂ O/EtOH 100 °C, 30 min microwave	[20a]
2	 + 		Au _{core} –Pd _{shell} nanocrystal or Au _{core} –Pd _{shell} nanocube	K ₂ CO ₃ H ₂ O/EtOH reflux (85 °C), 1 h	[20b]
3	 + 		Pd–Fe ₃ O ₄ (particle-on-particle structure)	Na ₂ CO ₃ 3:1 DME/H ₂ O reflux, 24 h	[20c]
4	 + 		Au _{core} Pd _{shell} nanoparticle	K ₂ CO ₃ 2:1 EtOH/H ₂ O reflux (70 °C), 24 h	[20d]
5	 +  X = I, Br, Cl		Pd/Fe _{core} Fe _x O _{yshell}	K ₂ CO ₃ 1:1 EtOH/H ₂ O r.t.	[20e]

(Abbreviation) SBA-15 = one of the mesoporous silica reported by Stucky *et al.*^[18]

1.4.2.6.2. タンデム反応^[27-29]

タンデム反応はワンポットで複数の反応を逐次的に行う反応のことである。二元金属ナノ粒子触媒を用いたタンデム反応としては、アルコールとアミンからのイミン合成、^[27] アルコールとアミンからのアミド合成、^[28] アルコールによるアミドの N-アルキル化、^[29] などが挙げられる。

Kobayashi ら^[27] は、Au と Pd の alloy ナノ粒子をポリマーで取り囲んでカーボンブラック上に担持させた触媒 PICB-Au/Pd (carbon black stabilized, polymer incarcerated gold/palladium alloy nanoparticles) を用いて、アルコールとアミンからのイミン合成を報告している (Figure 1-16)。この反応は、(i) アルコールからアルデヒドへの酸化、(ii) アミンのアルデヒドへの求核付加によるヘミアミナルの生成、(iii) ヒドロキシ基と α -水素の脱水、という 3 ステップの反応がワンポットで連続して進行することで起きる。リガンド効果によって電子不足となった Pd が強いルイス酸性を持つことで、ヒドロキシ基と α -水素の脱水のステップが早まっていると推察されている。

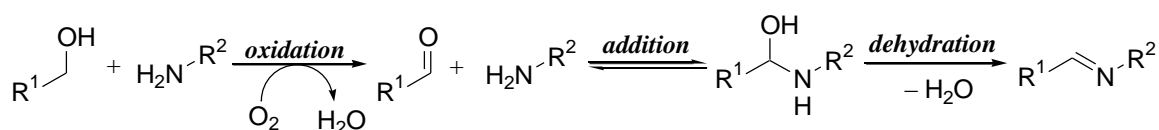


Figure 1-16. Synthesis of imines from alcohols and amines catalyzed by PICB-Au/Pd.^[27]

Kobayashi ら^[28] は、Au と Co の separate particle ナノ粒子をポリマーで取り囲んでカーボンブラック上に担持させた触媒 PICB-Au/Co を用いたアルコールとアミンからのアミド合成を報告している (Figure 1-17)。この反応系は、(i) アルコールからアルデヒドへの酸化、(ii) アミンのアルデヒドへの求核付加によるヘミアミナルの生成、(iii) ヘミアミナルのヒドロキシ基の脱水によるカルボニル基の生成、という 3 ステップの反応がワンポットで連続して進行することで起きる。Co はルイス酸として働き、アルデヒド中間体の求電子性の向上と、ヘミアミナル中間体の安定化に寄与していると推察されている。

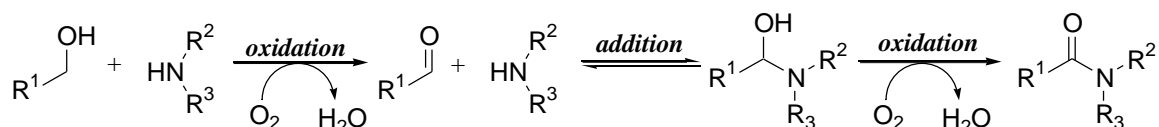


Figure 1-17. Synthesis of amides from alcohols and amines catalyzed by PICB-Au/Co.^[28]

Kobayashi ら^[29] は、Au と Pd の alloy ナノ粒子をポリマーで取り囲んでカーボンブラック上に担持させた触媒 PICB-Au/Pd が、アルコールをアルキル化剤とした 1 級アミドの N-アルキル化による 2 級アミド合成反応に高い活性を示すことを報告している (Figure 1-18)。この反応は、(i) アルコールからアルデヒドへの酸化、(ii) 1 級アミドとアルデヒドから中間体の生成、(iii) 中間体の還元による 2 級アミドの生成、という 3 ステップの反応がワンポットで連続して進行することで起きる。Au-Pd alloy ナノ粒子が (i) のステップで水素原子を受け取って、(iii) のステップで中間体に水素原子を渡す “borrowing hydrogen” 機構で進行すると想定されている。Lewis 酸として触媒量添加されている Ba(OTf)₂ が、(ii) のステップを速めるだけでなく、(iii) のステップにおける H-M-H 種 (M = Au/Pd bimetallic nanoparticle) の中間体への水素原子の授与も速めていることが明らかにされており、二元金属ナノ粒子触媒と Lewis 酸触媒の協奏的な触媒作用である。

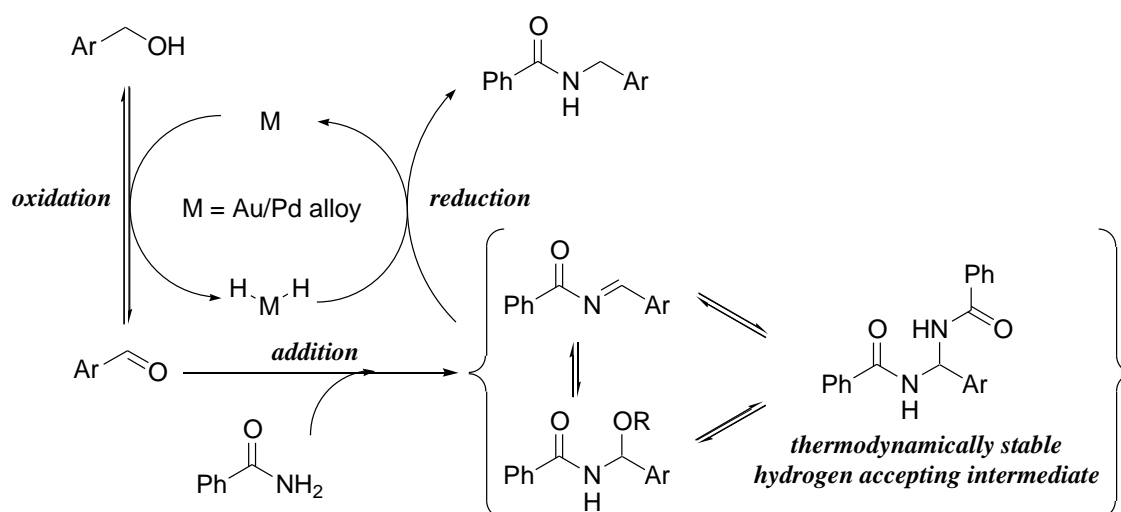


Figure 1-18. N-Alkylation of primary amides with alcohols catalyzed by PICB-Au/Pd.^[29]

以上の例で見たように、リガンド効果やアンサンブル効果による二元金属ナノ粒子触媒の特異な触媒活性は、タンデム反応に対して有効な選択肢になるといえる。

1.5. 液相有機合成型の酸化反応

1.5.1. タンデム酸化プロセス

タンデム反応 (Tandem reaction) は、ワンポットで複数の反応を逐次的に行う反応のことである。^[30]

多段有機合成においては、それぞれの変換ステップごとに最適な反応条件 (試薬、触媒、温度、雰囲気など) で行うステップワイズな合成が一般的である。一方、タンデム反応は複数の反応をワンポットで進行させられるため、合成中間体の精製・分離のプロセスを省略することが可能であり、エネルギー・溶媒の消費量を低減したり廃棄物量を削減することも可能である。そのため、タンデム反応はグリーンケミストリー^[2] の観点から興味深い反応系である。

タンデム反応の中でも、連続する酸化反応をワンポットで行う反応をタンデム酸化プロセスと呼ぶ。^[31] 原料としては、アルコール、求核剤、酸化剤の組み合わせが最も一般的である。アルコール、求核剤、酸化剤の組み合わせの場合のタンデム酸化プロセスは次のステップにより進行する (Figure 1-19); (i) アルコールからアルデヒドへの酸化、(ii) 求核剤のアルデヒドへの付加、(iii-a) ヒドロキシ基と α -水素の脱水、または (iii-b) ヒドロキシ基からカルボニル基への酸化。

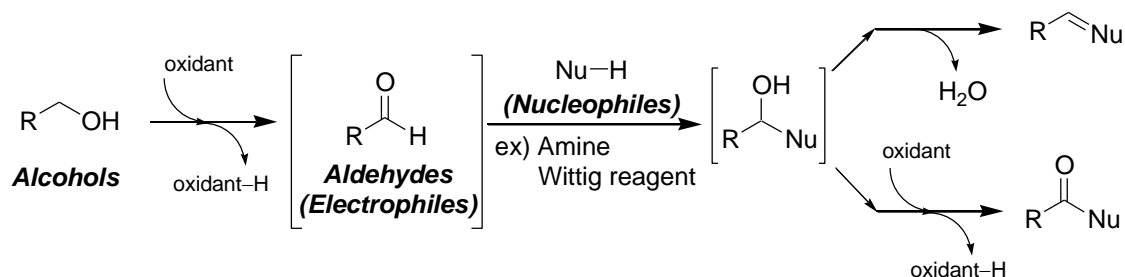


Figure 1-19. Concept of tandem oxidation process.

1985 年、Ireland ら^[32] は、ポリエーテルイオノフォア系抗生物質の合成において、合成中間体のアルデヒドが揮発性であるために単離が困難であるという問題に対して、Swern 酸化によりアルコールをアルデヒドに変換した後、反応溶液にそのまま Wittig 試薬を追加する手法を取り、目的生成物であるアルケンを得た (Figure 1-20)。

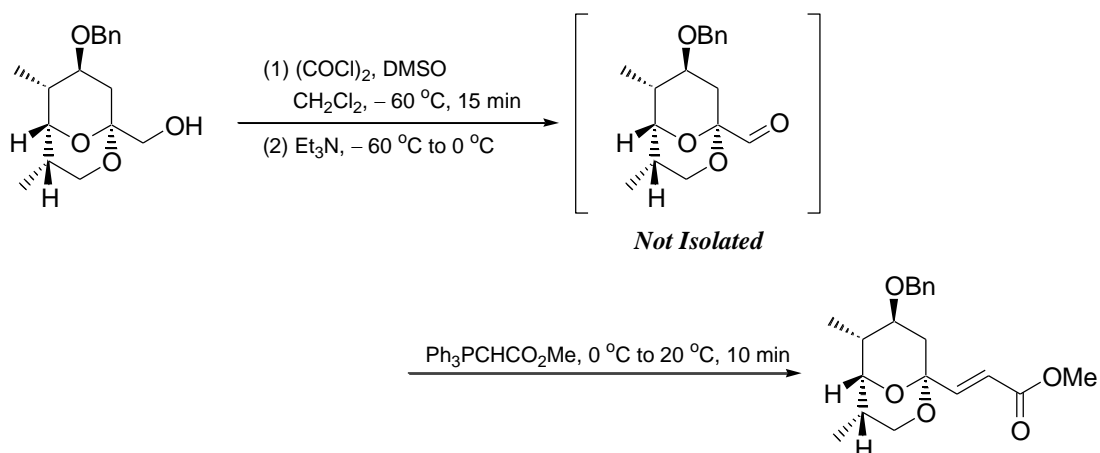


Figure 1-20. Synthesis of polyetherionophore antibiotics.^[32]

1987年、Huang ら^[33]は、¹⁴Cラベリングされた向知性薬 CI-933 ((±)-1-(4-メトキシベンゾイル)-5-オキソ-2-ピロリジンプロパン酸)の合成途中において、アルコールのアルデヒドへの酸化の後、Wittig 試薬を追加して、中間体不飽和エステル合成を試みたが、アルデヒドの高い揮発性のために中間体不飽和エステルは得られなかった。これを解決するため、ワンポットでアルコール、Wittig 試薬、Dess-Martin ペルヨージナン試薬を混合して反応を行うことで、目的の中間体不飽和エステルを 78% 単離収率で得られることを報告している (Figure 1-21)。

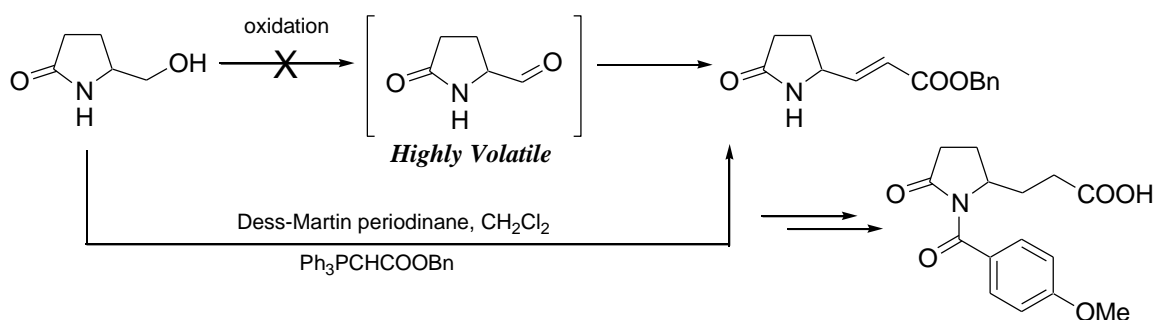


Figure 1-21. Synthesis of ¹⁴C-labelled CI-933 cognition activating agent.^[33]

1998年、Taylor ら^[34]は、マニユマイシン系抗生物質の合成途中において、アルコールからアルデヒドへの酸化とそれに続く Wittig カップリング反応によるジェノエート合成を検討したところ、アルデヒドの重合化・多量化しやすい性質により、目的のジェノエートは低収率でしか得られなかった。そこで、アルコールと Wittig 試薬と酸化剤 MnO₂をワンポットで混合したところ、目的のジェノエートが 78% 収率で得られることを報告している (Figure 1-22)。

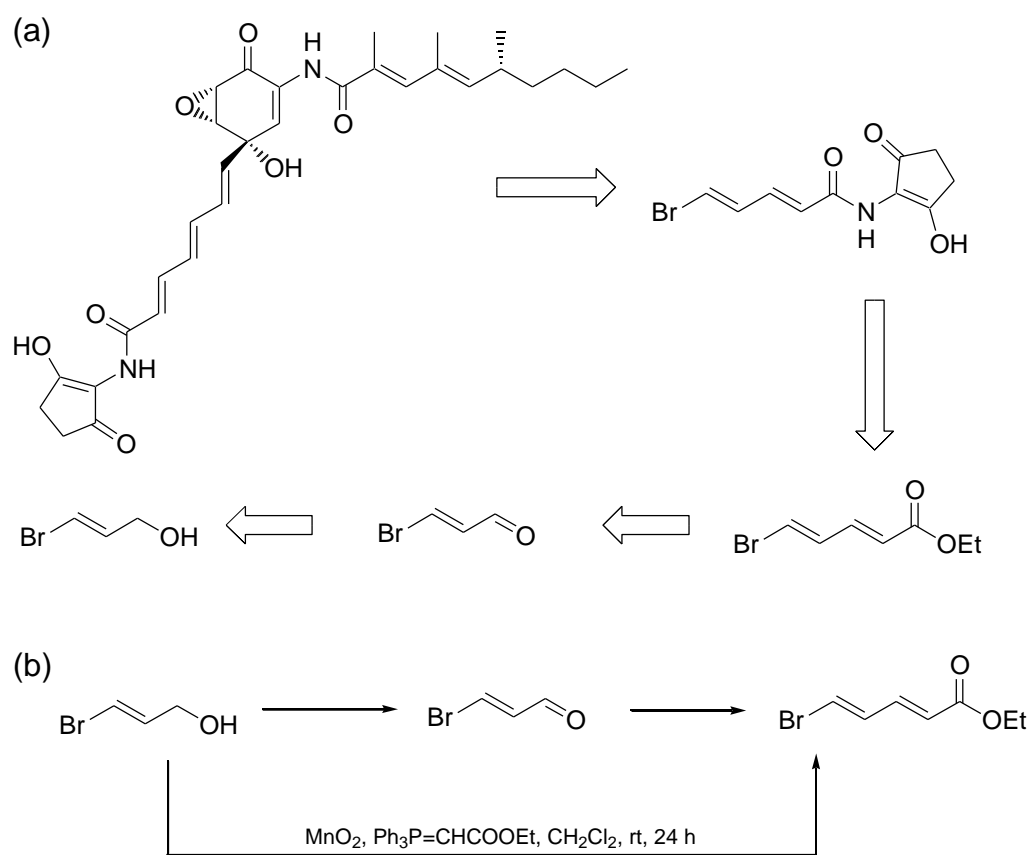


Figure 1-22. Synthesis of manumycin family of antibiotics ((a) All step, (b) Key step).^[34]

Taylor らは、このようなワンポットでの逐次酸化反応を「タンデム酸化プロセス (Tandem oxidation process)」と命名し、これ以降の主に MnO_2 を酸化剤としたタンデム酸化プロセス^[35] 研究を先行している (Scheme 1-23)。

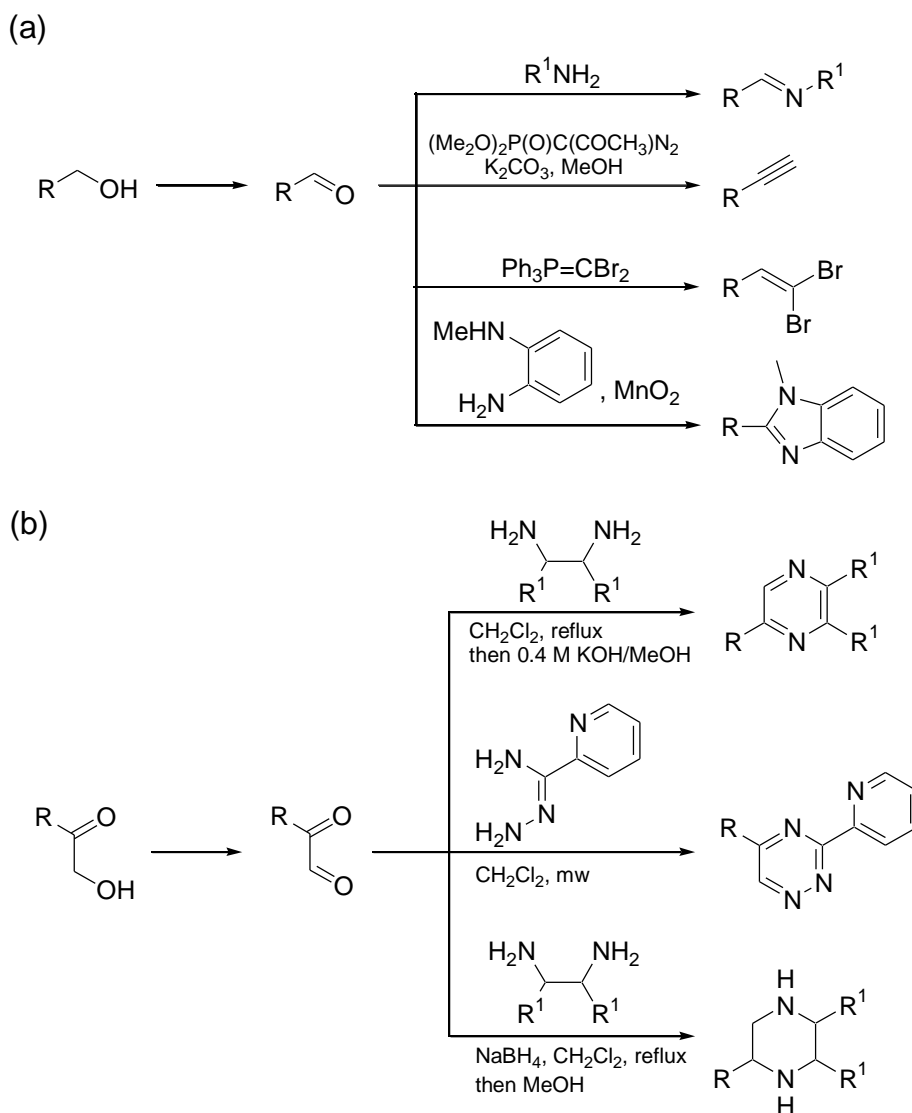


Figure 1-23. MnO_2 -mediated tandem oxidation process systems developed by Taylor group's ((a) The first step involves the oxidation of the alcohol to the aldehyde, (b) the keto-aldehyde).^[35]

1990 年台後期からは、酸化剤として Dess-Martin ペルヨージナン試薬、^[36] BaMnO_4 、^[37] IBX (2-ヨードキシ安息香酸)^[38] などを用いたタンデム酸化プロセスも開発されている。

現在までに、タンデム酸化プロセスを用いた様々な化合物の合成が報告されている^[31a]。例えば、キノキサリン、^[39a-1]ピラジン、^[39m]アルケン、^[40]イミン、^[27,41]アミド、^[28,42]ニトリル、^[43]エステル^[44]などが報告されている (Table 1-8-1-13, Figure 1-24)。また、三成分縮合反応 (Three-Component Condensation) によって、 α -アシロキシカルボキサミド^[45]、イミダゾール^[46]、4*H*-クロメン^[47]なども得られる (Figure 1-25-1-27)。さらに、タンデム酸化プロセスの応用として、テダラクタム^[48] や (\pm)-クエバエン^[49] の全合成への適用も報告されている (Figure 1-28, 1-29)。

このように、タンデム酸化プロセスは入手容易な求電子剤ソース (主にアルコール) と求核剤から、種々の有用な化合物を合成可能なツールである。特に、空气中酸素を酸化剤として用いることができれば、副生成物は水のみであり、非常にグリーンな反応系になると期待される。

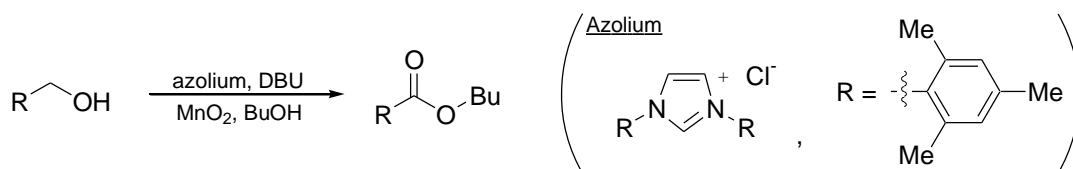


Figure 1-24. Synthesis of ester via tandem oxidation process.^[44]

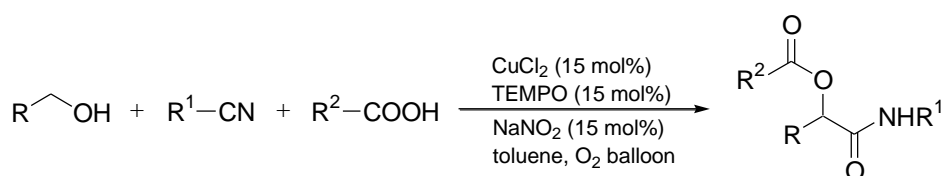


Figure 1-25. Synthesis of α -acyloxy carboxamides via tandem oxidation process.^[45]

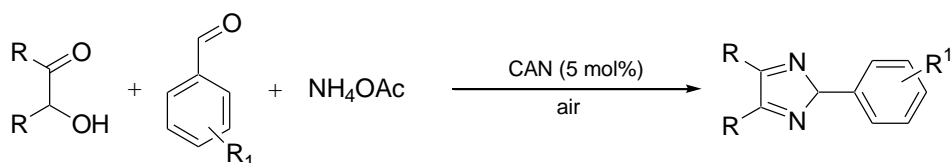


Figure 1-26. Synthesis of imidazoles via tandem oxidation process.^[46]

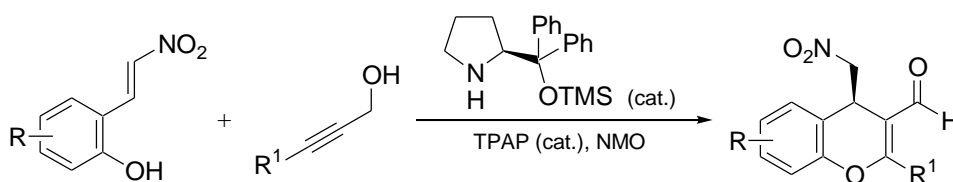


Figure 1-27. Synthesis of 4*H*-chromenes via tandem oxidation process.^[47]

Table 1-8. Synthesis of quinoxalines and pyrazines via tandem oxidation process.^[39]

Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
1	<p>R = aryl, R¹ = aryl, H</p>		K-OMS-2	toluene, reflux	[39a]
2			4-aminothiophenol-capped Au-NPs	K ₂ CO ₃ , H ₂ O, air, 80 °C	[39b]
3			CuCl ₂	air, 100 °C	[39c]
4			CuCl ₂	molecular sieves, toluene, 100 °C	[39d]
5	<p>R¹ = H, Me</p>		RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	KOH, benzalacetone diglyme	[39e]

Table 1-8. Synthesis of quinoxalines and pyrazines via tandem oxidation process (continuation).^[39]

Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
6	 <chem>ArC(OH)(Ar) + H2N-C6H4-NH2 >> ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	 <chem>ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	FeMPA	CH ₃ CN, O ₂ , reflux	[39f]
7	 <chem>ArC(OH)(Ar) + H2N-C6H4-NH2 >> ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	 <chem>ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	FeCl ₃ Morpholine		[39g]
8	 <chem>ArC(=O)CH2OH + H2N-C6H4-NH2 >> ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	 <chem>ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	Ga(ClO ₄) ₃	EtOH	[39h]
9	 <chem>ArC(=O)CH2OH + H2N-C6H4-NH2 >> ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	 <chem>ArC(=N)C(=N)-C6H4</chem>	TiO ₂ , TEMPO	natural sunlight or microwave is required as a source of irradiation.	[39i]
10	 <chem>C6H5C(=O)CH2OH + H2N-C6H4-NH2 >> C6H5C(=N)C(=N)-C6H4</chem>	 <chem>C6H5C(=N)C(=N)-C6H4</chem>	MnO ₂	microwave is required as a source of irradiation.	[39j]

Table 1-8. Synthesis of quinoxalines and pyrazines via tandem oxidation process (continuation).^[39]

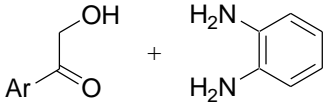
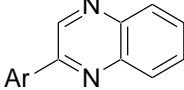
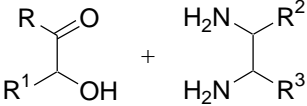
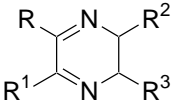
Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
11			silica gel	microwave is required as a source of irradiation.	[39k]
12	 <p>R, R¹ = H, aryl, alkyl R², R³ = H, methyl, nitrile</p>		MS-nano (= γ -maghemite silica nanocomposite)		[39l]

Table 1-9. Synthesis of alkenes via tandem oxidation process.^[40]

Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
1			(i) MnO ₂ (10 eq.)	(i) toluene, Ph ₃ P=CHCHO (ii) Ph ₃ P=CHCOOMe	[40a]
2	R-CH ₂ -OH + PH ₃ P=CHCOOR ¹		Ru/AlO(OH)	O ₂ (1 atm)	[40b]
3			–	MnO ₂ or PCC (as oxidant) toluene Ph ₃ P=C(COOR ¹)H,	[40c]

Table 1-10. Synthesis of imines via tandem oxidation process.^[41]

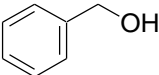
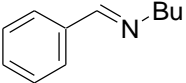
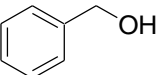
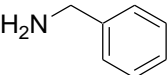
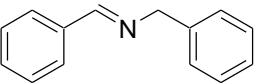
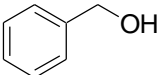
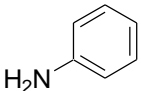
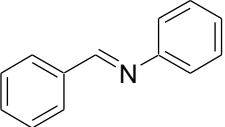
Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
1	 + Bu-NH ₂		K-MOS-2	toluene	[41a]
2	R-CH ₂ -OH + H ₂ N-CH ₂ -Ar R = H, alkyl	R-CH=N-CH ₂ -Ar	Pd/ZrO ₂	KOH, air, 30 °C	[41b]
3	 + 		Pd(OAc) ₂	NEt ₃ /TEMPO/ <i>t</i> -BuOK r.t.	[41c]
4	 + 		Pd/DNA	LiOH·H ₂ O H ₂ O, N ₂ (1 atm), 50 °C	[41d]
5	Ar-CH ₂ -OH + H ₂ N-R ¹	Ar-CH=N-R ¹	PICB-Au/Pd	NaOH O ₂ , 30 °C	[27]

Table 1-10. Synthesis of imines via tandem oxidation process (continuation).^[41]

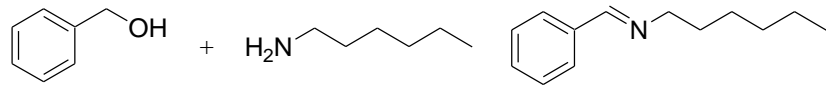
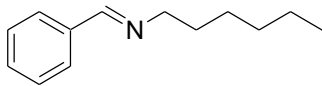
Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
6	$R-CH_2OH + H_2N-R^1$	$R-CH=N-R^1$	Au/Mg ₂ Al-HT (HT = hydrotalcite)	toluene, O ₂ , 60 °C	[41e]
7			Au/TiO ₂	KOCH ₃ , O ₂	[41f]
8	$R-CH_2OH + H_2N-Ar$ R = alkyl, Ph	$R-CH=N-Ar$	Pd@TiO ₂	UV irradiation ($h\nu > 300$ nm)	[41g]
9	$R^1-CH_2OH + H_2N-R^2$ R ¹ = alkyl, Ph, benzyl R ² = alkyl, 4-OMeC ₆ H ₄ , benzyl	$R^1-CH=N-R^2$	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	KOH, O ₂	[41h]
10	$R^1-CH_2OH + H_2N-R^2$ R ¹ = pentyl, Ph, <i>m</i> -ClC ₆ H ₄ R ² = propyl, Ph, PhCH ₂ CH ₂	$R^1-CH=N-R^2$	Fe(NO ₃) ₃ /TEMPO	toluene, KOH air, 80 °C	[41i]

Table 1-10. Synthesis of imines via tandem oxidation process (continuation).^[41]

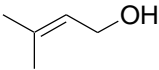
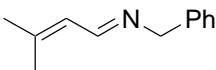
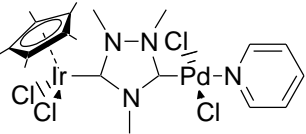
Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
11	$R^1\text{-CH}_2\text{-OH} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-R}^2$ $R^1 = \text{alkyl, Ph}$ $R^2 = \text{alkyl, Ph}$	$R^1\text{-CH=CH-N-CH}_2\text{-R}^2$	Ru-PNP complex	toluene, reflux	[41j]
12	 + $\text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-Ph}$		Ru-PNN complex	toluene, reflux	[41k]
13	$R^1\text{-CH}_2\text{-OH} + \text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-R}^2$	$R^1\text{-CH=CH-N-C}_6\text{H}_4\text{-R}^2$		Cs_2CO_3	[41l]
14	$\text{Ar-CH}_2\text{-OH} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-Ar}$	$\text{Ar-CH=CH-N-CH}_2\text{-Ar}$	NaOH	toluene, 100 °C	[41m]
15	$\text{Ar-CH}_2\text{-OH} + \text{H}_2\text{N-CH}_2\text{-Ar}$	$\text{Ar-CH=CH-N-CH}_2\text{-Ar}$	KOH	toluene, reflux	[41n]

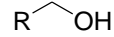
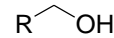
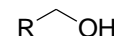
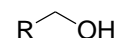
Table 1-11. Synthesis of amides via tandem oxidation process.^[42]

Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
1	$R-CH_2OH + H_2N-R^1$ $R^1 = \text{alkyl, aryl}$	$R-C(=O)-NH-R^1$	Ru-PNN complex		[42a]
2	$Ph-CH_2CH_2OH + H_2N-CH_2Ph$	$Ph-CH_2-C(=O)-NH-CH_2Ph$	$RuCl_3$ NHC salt pyridine	$\left(\begin{array}{c} \text{NHC salt} \\ \text{Pr}^i-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N^i-Pr \\ + Br^- \end{array} \right)$	[42b]
3	$R-CH_2OH + H_2N-R^1$ $R = \text{alkyl, Ph, benzyl}$ $R^1 = \text{alkyl}$	$Ph-CH_2-C(=O)-NH-CH_2Ph$	$Ru(COD)Cl_2$ NHC salt PCyp ₃	$\left(\begin{array}{c} \text{NHC salt} \\ \text{Pr}^i-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N^i-Pr \\ + Cl^- \end{array} \right)$ KO ^t Bu toluene, 110 °C	[42c]
4	$R-CH_2OH + H_2N-R^1$ $R = \text{alkyl, Ph, benzyl}$ $R^1 = \text{alkyl}$	$Ph-CH_2-C(=O)-NH-CH_2Ph$	$Ru(COD)Cl_2$ NHC salt PCyp ₃ ·HBF ₄	$\left(\begin{array}{c} \text{NHC salt} \\ \text{Pr}^i-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} N^i-Pr \\ + Cl^- \end{array} \right)$ KO ^t Bu toluene, 110 °C	[42d]
5	$R-CH_2OH + HN(R^1)(R^2)$	$R-C(=O)-N(R^1)(R^2)$	(a) PICB-Au/Co (b) PICB-Au	(a) 25 °C (b) 40 °C	[28]

Table 1-11. Synthesis of amides via tandem oxidation process (continuation).^[42]

Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive /Condition	Ref.
6	$\text{R-CH}_2\text{-OH} + \text{HN}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$	$\text{R-C(=O)-N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$	Au/hydroxyapatite	O_2 (1 atm) H_2O , NaOH, 40 °C	[42e]
7	$\text{R-CH}_2\text{-OH} + \text{O}_2 + \text{NH}_3$	R-C(=O)-NH_2	OMS-2	aq. NH_3 , O_2 (3 atm)	[42f,g]

Table 1-12. Synthesis of nitriles via tandem oxidation process.^[43]

Entry	Substrate	Product	Catalyst	Additive / Condition	Ref.
1		R-CN	I ₂ (stoichiometric) or DIH (stoichiometric)	aq. NH ₃	[43a]
2		R-CN	KI or I ₂	TBHP, aq. NH ₃	[43b]
3		R-CN	Ru(OH) _x /Al ₂ O ₃	NH ₃ , air or O ₂ (1 atm)	[43c]
4		R-CN	Cu(NO ₃) ₂ TEMPO	aq. NH ₃ , O ₂ (1 atm)	[43d]

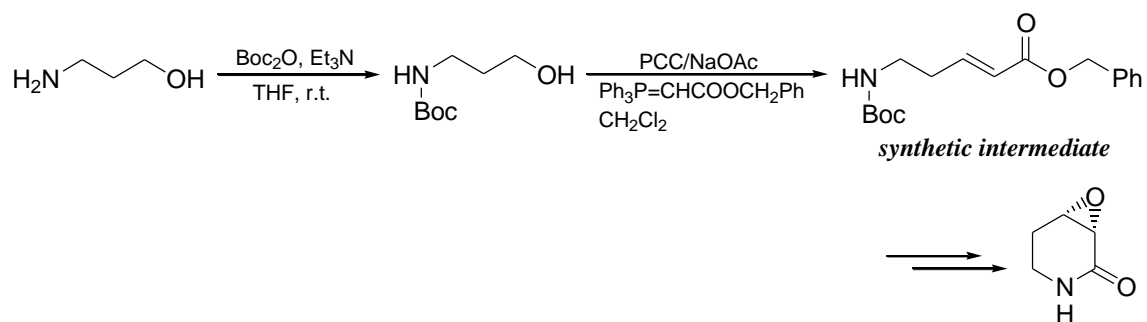


Figure 1-28. Synthesis of tedanalactam via tandem oxidation process.^[48]

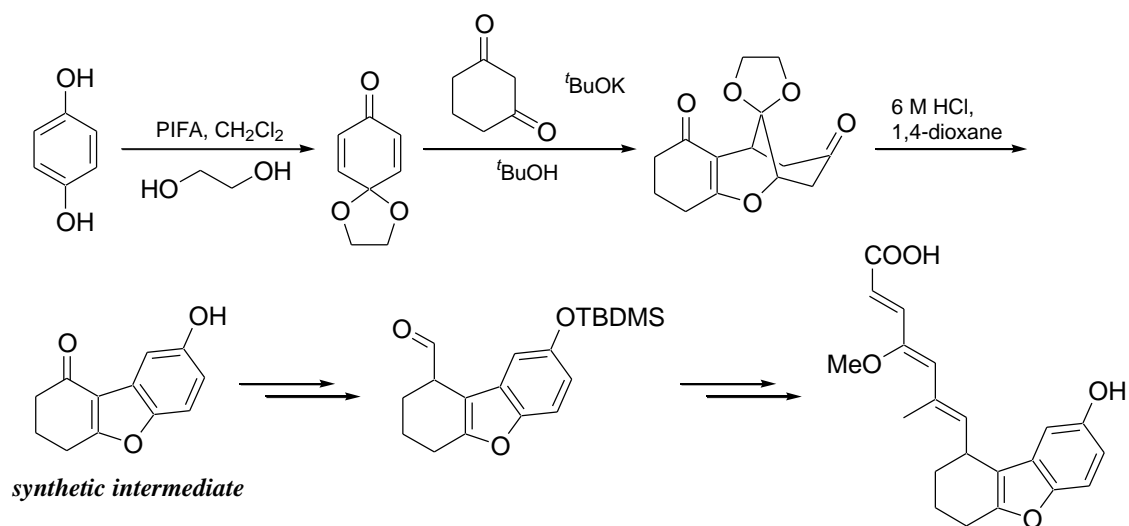


Figure 1-29. Synthesis of (+/-)-cuevaene A via tandem oxidation process.^[49]

1.5.2. 脱水素型クロスカップリング反応

C–C 結合形成反応は、有機合成化学において中心的な役割を担ってきた。^[50,51] 歴史的には、まず求核付加反応、求核置換反応、Friedel–Crafts 型反応が非環式 C–C 結合生成のための主要な反応であった。^[52] その後、ペリ環状反応や金属触媒を用いたクロスカップリング反応が発展し、C–C 結合形成反応の範囲は拡大した。^[53–55] しかしながら、従来のクロスカップリング反応 (Negishi,^[56] Stille,^[57] Kumada,^[58] Fukuyama,^[59] Suzuki^[60] など) は、原料として有機金属化合物を用い、トランスメタル化の過程を含むため、等量の塩が副生成物として生成する (Figure 1-30–1-34)。これに代わるグリーンなクロスカップリング反応として、C–H 結合の活性化による C–C 結合形成反応が大きく注目を集めている。^[61,62]

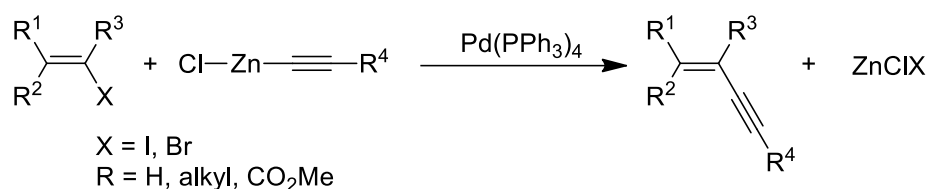


Figure 1-30. Negishi coupling reaction.^[56]

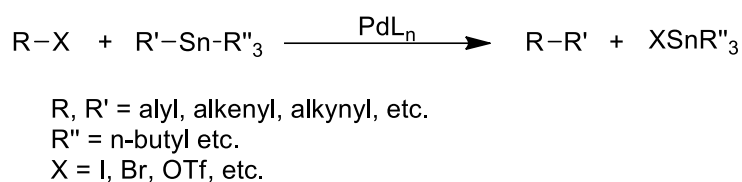


Figure 1-31. Stille coupling reaction.^[57]

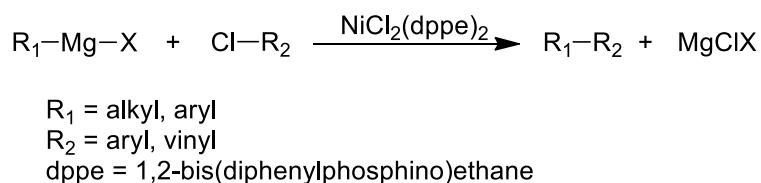


Figure 1-32. Kumada coupling reaction.^[58]

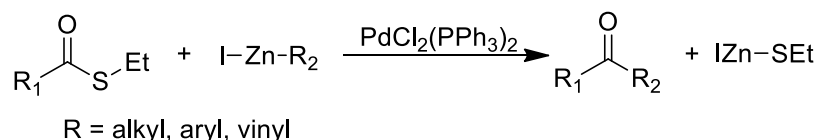
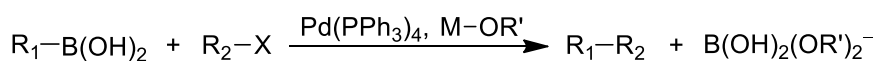


Figure 1-33. Fukuyama coupling reaction.^[59]



R = aryl, alkenyl, alkyl
 X = I, Br, Cl, OTf, etc.
 M-OR' = base

Figure 1-34. Suzuki coupling reaction.^[60]

2つの基質のC-H結合活性化を経て、水素アクセプター存在下において、C-C結合を形成する脱水素型クロスカップリング反応が、2006年にLi^[50,61]らによって提唱された。この反応での副生成物は、水素、もしくは、水素と水素アクセプターが反応して生成する化合物のみであり、原子効率は高くクリーンな反応と言える。脱水素型クロスカップリング反応は、環境調和的な触媒反応という観点から見て非常に重要な反応であり、近年多くの研究例が報告されてきた。^[50,61,63] 報告例をTable 1-13に示す。触媒としては、Cu,^[64-76] Fe,^[77-81] Pd^[82]などの金属種が用いられている。これらの金属が求電子的なカップリングパートナーの活性化に寄与している。^[83] また、金属を用いない脱水素型カップリング反応^[86-88]も報告されている。

Si-N結合を持つ化合物は、合成化学において塩基、^[89] シリル化剤、^[90-93] 高分子前駆体^[94,95]として重要である。^[96]

ヒドロシランのSi-H結合と、アンモニアまたはアミンのN-H結合から、脱水素的にSi-N結合を形成する反応の報告例をTable 1-14に示す。これらの例では、Cu,^[97] Cr,^[98] Pd,^[99] Rh,^[100,101] Ru^[102]などの遷移金属が触媒として用いられている。例えば、Mizunoらは塩基存在下でロジウムアセテート錯体が、ヒドロシランを用いたインドールのN-シリル化反応に活性を示すことを報告している(Figure 1-35)。^[101] 従来の塩化シランを用いたインドールのN-シリル化反応^[86,87]に比べ、インドールの脱プロトン化の問題や、塩酸が副生成物として生成する問題がなく、環境調和的なN-シリル化反応である。

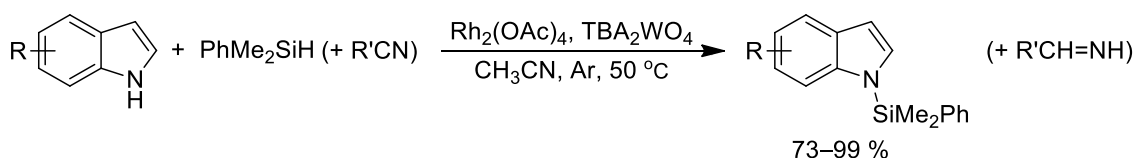
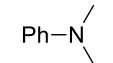
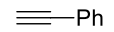
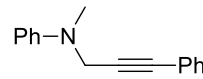
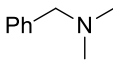
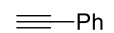
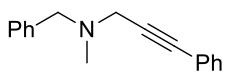
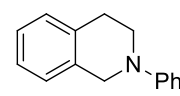
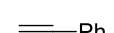
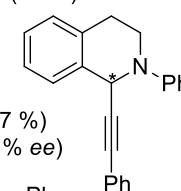
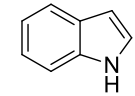
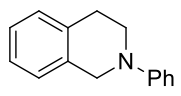
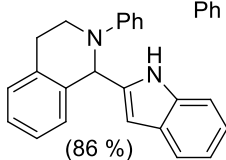
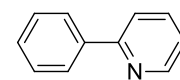
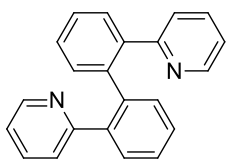


Figure 1-35. N-Silylation of indoles with hydrosilanes.^[101]

Table 1-13. Cross-dehydrogenative coupling reactions for C–C bond formation.

Entry	Substrate	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.	
1	 (4.0 mmol)	 (2.0 mmol)	 (74 %)	CuBr (5 mol%) ^t BuOOH (1-1.2 eq)	No solvent	100	3	[64]
2	 (1.0 mmol)	 (0.5 mmol)	 (52 %)	CuBr (40 mol%) NBS (1 eq)	MeCN	80	6	[65]
3	 (0.4 mmol)	 (0.2 mmol)	 (67 %) (63 % ee)	CuOTf (20 mol%) Ligand ^a (30 mol%) ^t BuOOH (1eq)	THF	50	48	[66]
4	 (0.1 mmol)	 (0.12 mmol)	 (86 %)	CuBr (5 mol%) ^t BuOOH (1.3 eq)	H ₂ O / Toluene (0.5 mL / 2mL)	50	18	[67]
5	 (0.4 mmol)	 (85 %)	Cu(OAc) ₂ (1 eq) I ₂ (1 eq)	MeCN	130	24	[68]	

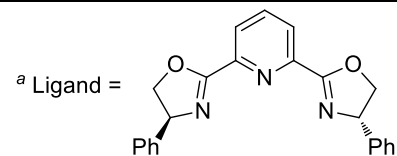
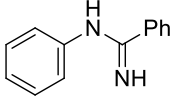
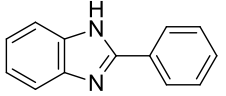
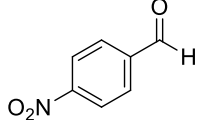
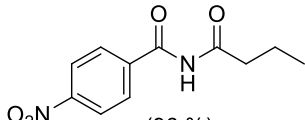
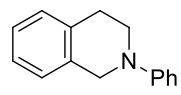
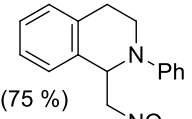
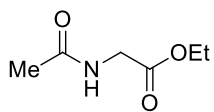
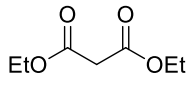
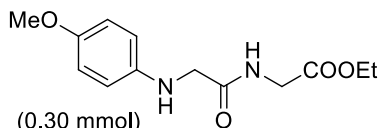
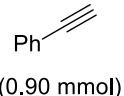


Table 1-13. Cross-dehydrogenative coupling reactions for C–C bond formation (continuation).

Entry	Substrate	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.
6	 (1.0 mmol)	 (74 %)	Cu(OAc) ₂ (15 mol%) AcOH (5 eq)	DMSO	100	18	[69]
7	 (1 mmol)	 (96 %)	CuBr (5 mol%) NBS (1.5 eq)	CH ₃ CN / CCl ₄ (0.5 mL / 2.5 mL)	90	15	[70]
8	 (0.2 mmol)	 (75 %)	CuBr (5 mol%) ^t BuOOH (1.0-1.2 eq)	No Solvent	r. t.	6	[71]
9	 (0.125 mmol)	 (0.25 mmol)	Cu(OAc) ₂ (2 eq) CsCO ₃ (20 mol%) Ligand ^b (20 mol%)	Toluene	150	4	[72]
10	 (0.30 mmol)	 (0.90 mmol)	CuBr (10 mol%) ^t BuOOH (1 eq)	DCE	70	4	[72]

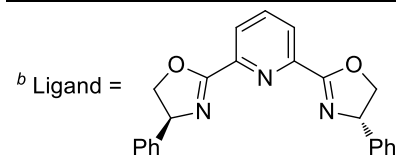


Table 1-13. Cross-dehydrogenative coupling reactions for C–C bond formation (continuation).

Entry	Substrate	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.
11	 (0.5 mmol)	 (72 %)	CuI (5 mol%) AcOH (3 eq)	No solvent	80	6	[83]
12	 (0.2 mmol)	 (98 %)	CuBr (10 mol%) <i>t</i> BuOOH (1.6 eq)	DCM	r. t.	48	[73]
13	 (1.0 mmol)	 (78 %)	CuBr (5 mol%) <i>t</i> BuOOH (1.2 eq)	MeOH	55	3	[74]
14	 (0.5 mmol)	 (77 %)	Cu(OTf) ₂ (5.0 mol%) InCl ₃ (5.0 mol%) NHPI (20 mol%)	No solvent	55	18	[75]
15	 (0.1 mmol)	 (90 %)	CuBr (5 mol%)	MeOH	60	16	[76]

Table 1-13. Cross-dehydrogenative coupling reactions for C–C bond formation (continuation).

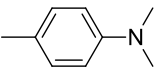
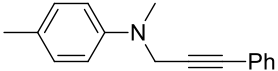

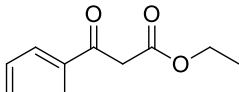
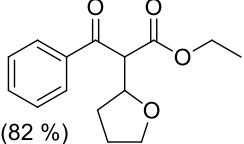

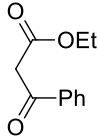
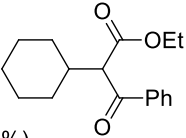
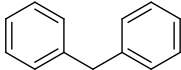
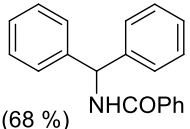
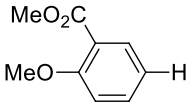

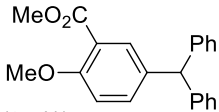
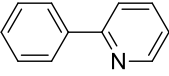
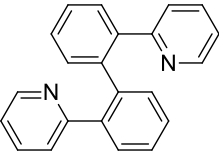
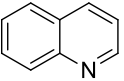
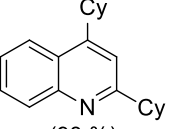
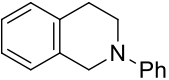

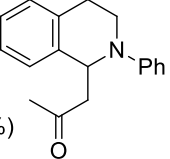
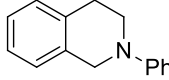
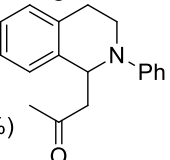
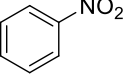
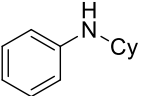
Entry	Substrate	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.	
16	 (4 mmol)	$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$ (2 mmol)	 (85 %)	FeCl_2 (10 mol%) $t\text{BuOOH}$ (2 eq)	No solvent	100	24	[77]
17	 (1 mL)	 (0.25 mmol)	 (82 %)	$[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$ (10 mol%) $t\text{BuOO}t\text{Bu}$ (3 eq)	THF	reflux	1	[78]
18	 (4.0 mmol)	 (0.2 mmol)	 (79 %)	$\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%) $t\text{BuOO}t\text{Bu}$ (1 eq)	No solvent	100	12	[79]
19	 (1.2 mmol)	PhCONH_2 (1.0 mmol)	 (68 %)	FeCl_2 (10 mol%) NBS (1.1 eq)	EtOAc	50	6	[80]
20	 (0.5 mmol)	 (3.0 mmol)	 (94 %)	FeCl_2 (10 mol%) DDQ (2.5 eq)	DCE	100	36	[81]

Table 1-13. Cross-dehydrogenative coupling reactions for C–C bond formation (continuation).

Entry	Substrate	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.	
21	 (0.6 mmol)	 (41 %)	Pd(OAc) ₂ (5 mol%)	<i>i</i> PrOH	25	17	[82]	
22	 (0.5 mmol)	Cy ^c -H (7.45 mmol)	 (93 %)	Sc(OTf) ₃ (5 mol%) ^t BuOO ^t Bu (2 eq)	No solvent	135	16	[84]
23	 (0.12 mmol)	 (0.60 mmol)	 (69 %)	VO(acac) (10 mol%) Proline (10 mol%) ^t BuOOH (1.5 eq)	MeOH	r. t.	24	[85]
24	 (0.15 mmol)	 (95 %)	DDQ (1.1 eq)	MeNO ₂	r. t.	3	[86]	
25	 (0.2 mmol)	Cy ^c -H (3.7 mmol)	 (84 %)	Dicumyl peroxide (2.0 eq)	No solvent	137	16	[87]

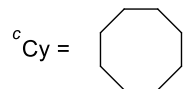


Table 1-13. Cross-dehydrogenative coupling reactions for C–C bond formation (continuation).

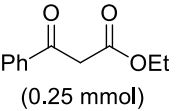
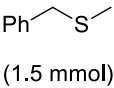
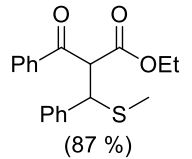
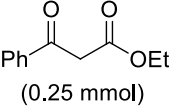
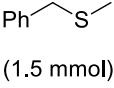
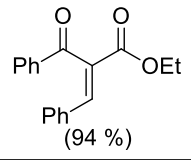
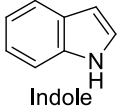
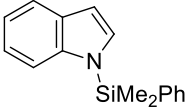
Entry	Substrate	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.	
26	 (0.25 mmol)	 (1.5 mmol)	 (87 %)	<i>o</i> -chloranil (1.5 eq)	No solvent	80	0.5	[88]
27	 (0.25 mmol)	 (1.5 mmol)	 (94 %)	<i>o</i> -chloranil (3.0 eq)	No solvent	100	8	[88]

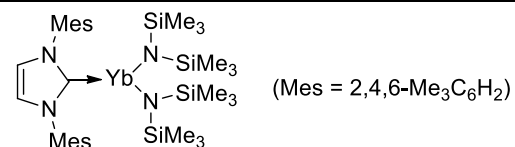
Table 1-14. Cross-dehydrogenative coupling reactions for Si–N bond formation.

Entry	Si–H	N–H	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.
1	PhSiH ₃ (0.952 mmol)	ⁿ PrNH ₂ (3.33 mmol)	PhSi(NH ⁿ Pr) ₃ (99 %)	To ^M MgMe ^a	Benzene	r. t.	24	[96]
2	PhMeSiH ₂ (2.6 mmol)	BzNH ₂ (5.9 mmol)	HPhMeSiNHBz (81 %) BzNHSi(PhMe)NHBz (7 %)	CuCl ₂ (7 mol%)	Xylene	105	6	[97]
3	Ph ₂ SiH ₂	PhNH ₂ (slight excess)	Ph ₂ HSiNHPH	Cr(CO) ₂ (η ² -HSiHPh ₂) (5 mol%)	Toluene	–	–	[98]
4	NapPhMeSiH ^b (2.0 mmol)	Pyrrolidine (3.0 mmol)	NapPhMeSiPyr (87 %)	5wt% Pd/Al ₂ O ₃ (1.2 mol%)	<i>p</i> -Xylene	50–60	–	[99]
5	PHSiH ₃ (0.080 mmol)	ⁱ BuNH ₂ (0.101 mmol)	PhH ₂ SiNH ⁱ Bu PhHSi(NH ⁱ Bu) ₂ (33 %)	Rh ₂ H ₂ (CO) ₂ (dppm) ₂ ^c (0.0048 mmol)	C ₆ D ₆	–	1	[100]
6	 Indole (0.5 mmol)	PhMe ₂ SiH (2.5 mmol)	 (99 %)	Rh ₂ (OAc) ₄ (1 mol%)	CH ₃ CN	50	2	[101]
7	PhMeSiH ₂ (0.16 mmol)	PhNH ₂ (0.16 mmol)	PhMe ₂ SiNHPH (100 %)	[Cp(ⁱ Pr ₃ P)Ru(NCMe) ₂](BPh ₄) (4 mol%)	CD ₃ Cl	r. t.	10 min	[102]

^a To^M = tris(4,4-dimethyl-2-oxazoliny)phenylborate. ^b Nap = Naphthyl. ^c dppm = bis(diphenylphosphino)methane.

Table 1-14. Cross-dehydrogenative coupling reactions for Si–N bond formation (continuation).

Entry	Si–H	N–H	Product (yield)	Catalyst	Solvent	Temp [°C]	Time [h]	Ref.
8	Ph ₃ SiH (2.5 mmol)	Amylamine (2.5 mmol)	Ph ₃ SiNHAmyl (93 %)	Yb(η^2 -Ph ₂ CNC ₆ H ₃ Me ₂ -2,6)(hmpa) ₄ ^d	THF	r. t.	3	[105,106]
9	Ph ₂ SiH ₂	Me ₂ NH (2.8 eq)	Ph ₂ HSiNMe ₂	ⁿ Bu ₄ NF	THF	0	–	[107]
10	PhSiH ₃ (0.756 mmol)	ⁿ PrNH ₂ (4.04 mmol)	PhSi(NH ⁿ Pr) ₃ (37 %) PhHSi(NH ⁿ Pr) ₂ (63 %)	[(Et ₂ N) ₃ U][BPh ₄] (0.013 mmol)	THF	20	2	[108]
11	Ph ₂ MeSiH (5.0 mmol)	NH ₃ (9 mmol)	(Ph ₂ MeSi) ₂ NH (70 %)	Cp ₂ TiMe ₂ (0.06 mmol)	No solvent	25	22	[109]
12	Ph ₂ SiH ₂ (27 mmol)	H ₂ N–NH ₂ (27 mmol)	(Ph ₂ SiNHNH) ₂ (40 %)	Cp ₂ TiMe ₂ (0.47 mmol)	Toluene	120	24	[110]
13	Ph ₃ SiH (0.48 mmol)	AmylNH ₂ (0.48 mmol)	Ph ₃ SiNHAmyl (>98 %)	Ca(η^2 -Ph ₂ CNPh)(hmpa) ₃ ^d	THF	20	0.5	[111]
14	PhSiH ₃ (5.0 mmol)	HN(SiMe ₃) ₂ (6.0 mmol)	PhSiH ₂ N(SiMe ₃) ₂ (98 %)	Yb complex ^e (0.25 mmol)	Benzene	r. t.	1	[112]

^d hmpa = hexamethylphosphoric triamide.^e Yb complex =

1.5.3. 脱水素芳香環形成反応

芳香族化合物は、医薬品、農薬、染料、電子材料、合成樹脂・繊維などの分野に幅広く用いられる重要な化合物である。従来のベンゼンを原料とした求電子置換反応による量論反応は、多段プロセスである、強酸・強塩基を要する、塩が副生成物として生じる、などグリーンケミストリーの観点から改善の余地があった (Figure 1-36)。^[113]

2011年、Stahl 氏^[114a] は、Pd(TFA)₂/²NMe₂py (= 2-(*N,N*-dimethylamino)pyridine)/TsOH 触媒系を用いた、分子状酸素を酸化剤 (水素アクセプター) とする、シクロヘキサノンからフェノールへの分子内脱水素反応を報告している (Figure 1-37)。この報告の後、シクロヘキサノン骨格の分子内脱水素により種々の芳香族化合物を合成する報告が数多くなされており、これらの反応は、脱水素芳香環形成反応 (Oxidative aromatization reaction / Dehydrogenative aromatization reaction) と呼ばれ、新たな芳香族化合物合成法として期待されている (Table 1-15-1-18)。^[114-117]

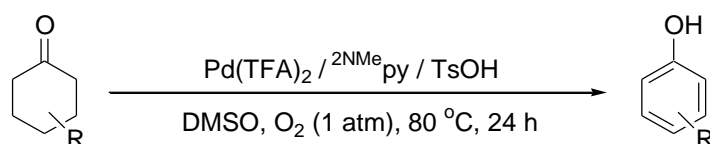


Figure 1-37. First report of oxidative (dehydrogenative) aromatization: aerobic transformation of cyclohexanones into phenols.^[114a]

脱水素芳香環形成反応は、原料および生成物に着目すると、大別して以下の 4 つに分類される; (1) シクロヘキサノンからフェノールへの変換 (Table 1-15)、^[114] (2) シクロヘキサノンからベンゼンへの変換 (Table 1-16)、^[115] (3) シクロヘキサノンとアルコールからアリアルエーテルへの変換 (Table 1-17)、^[116] (4) シクロヘキサノンとアミンから置換アニリンへの変換 (Table 1-18)。^[117] 触媒としてはほとんどが均一系 Pd 触媒を用いた系であり、不均一系を用いた例は Pd/C^[116b,117g] の 2 報に留まる。

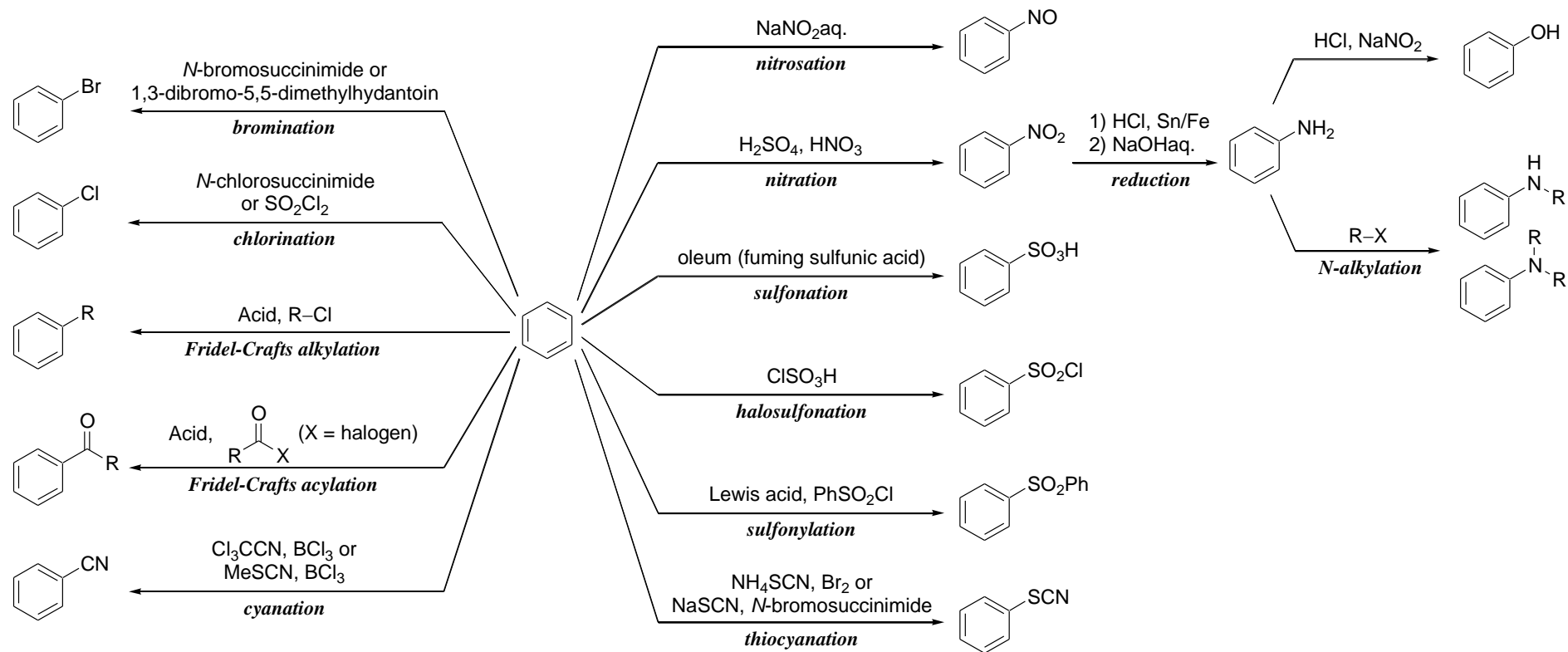
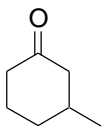
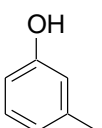
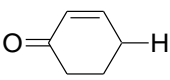
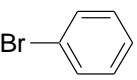
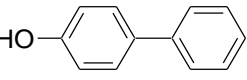
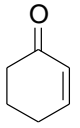
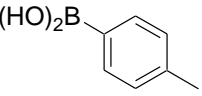
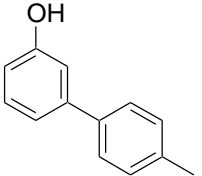
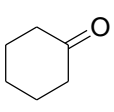
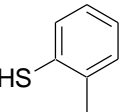
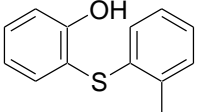
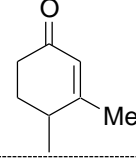
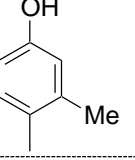
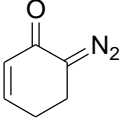
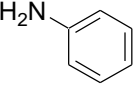
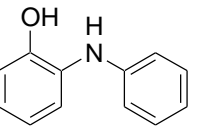


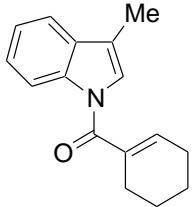
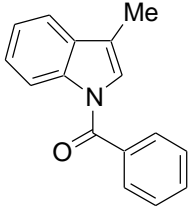
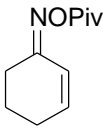
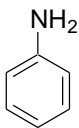
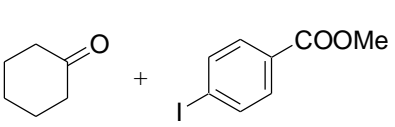
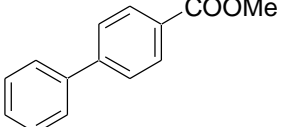
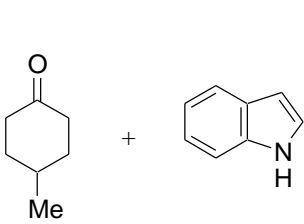
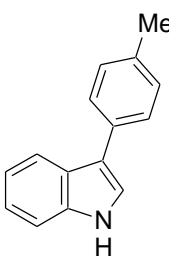
Figure 1-36. Traditional synthetic procedure of aromatic compounds from benzene.^[113]

Table 1-15. Synthesis of phenols from cyclohexanones by oxidative (dehydrogenative) aromatization.^[114]

Entry	Substrate	Product	Catalyst / Ligand / Additives	Condition	Ref.
1			Pd(TFA) ₂ (3 mol%) DMAP (6 mol%) <i>p</i> -TsOH (12 mol%)	DMSO (0.4 mL) O ₂ (1 atm) 80 °C, 24 h	[114a]
2	 + 		Pd(OAc) ₂ (20 mol%) PPh ₃ (40 mol%) Cs ₂ CO ₃ (1.5 eq.) MS3A (100 mg)	NMP (5 mL) Ar (1 atm) 90 °C, 15 h	[114b]
3	 + 		Pd[(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂ (3 mol%) 6,6'-dimethyl-2,2'-bipyridine (3 mol%) AMS (10 mol%)	1) NMP (0.08 mL), O ₂ (1 atm), 50 °C, 4 h 2) DMSO (0.2 mL), O ₂ (1 atm), 80 °C, 32 h	[114c]
4	 + 		I ₂ (20 mol%)	NMP (2.0 mL) O ₂ (1 atm) 160 °C, 20 h	[114d]
5			CuBr ₂ (5 mol%) 48% HBr aq. (20 mol%)	1,4-dioxane (0.5 mL) O ₂ (1 atm) r.t., 20 h	[114e]
6	 + 		Cu(OAc) ₂ (10 mol%)	1,4-dioxane (3 mL) O ₂ (1 atm) 80 °C, 3 h	[114f]

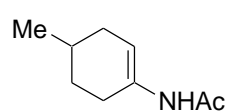
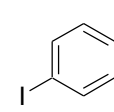
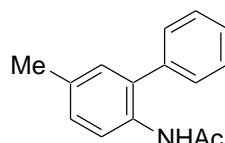
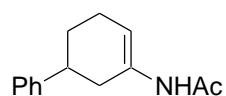
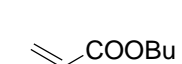
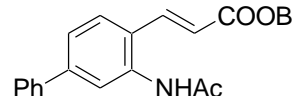
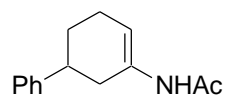
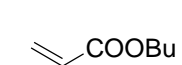
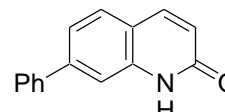
(Abbreviation) TFA = trifluoroacetate, DMAP = 2-(*N,N*-dimethylamino)pyridine, *p*-TsOH = *p*-toluenesulfonic acid, AMS = anthraquinone-2-sulfonic acid sodium salt.

Table 1-16. Synthesis of benzenes from cyclohexenes by oxidative (dehydrogenative) aromatization.^[115]

Entry	Substrate	Product	Catalyst / Ligand / Additives	Condition	Ref.
1			Pd(OAc) ₂ (10 mol%) Methyl nicotinate (40 mol%) ^t BuCOOH (30 eq.)	mesitylene (1 mL) O ₂ (1 atm) 110 °C, 22 h	[115a]
2			Pd(OAc) ₂ (10 mol%) PCyp ₃ (20 mol%) PivOH (30 mol%) K ₂ CO ₃ (0.8 mmol)	toluene (2.2 mL) 95 °C, 8 h	[115b]
3			1) ^t PrMgBr (0.21 mmol) in THF 2) DDQ (3.5 eq.)	1) N ₂ (1 atm), -30 °C, 2 h 2) r.t.-100 °C, 40 h	[115c]
4			Pd(TFA) ₂ (10 mol%) DPEphos (20 mol%)	toluene (2.0 mL) O ₂ (1 atm) 140 °C, 30 h	[115d]

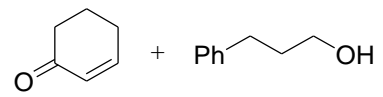
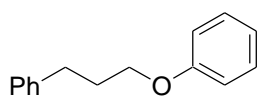
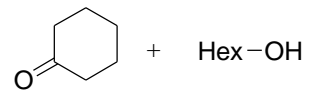
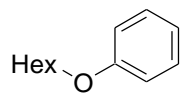
(Abbreviation) Cyp = Cyclopentyl, Piv = pivaloyl group, DDQ = 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, TFA = trifluoroacetate, DPEphos = (bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether).

Table 1-16. Synthesis of benzenes from cyclohexenes by oxidative (dehydrogenative) aromatization (continuation).^[115]

Entry	Substrate	Product	Catalyst / Ligand / Additives	Condition	Ref.
5	 + 		1) Pd(OAc) ₂ (0.2 eq.) AgOAc (4 eq.) ⁱ Pr ₂ S (2.5 mol%) 2) Cu(OTf) ₂ (2.0 eq.)	1) DME, 100 °C, 3.5 h 2) 100 °C, 12–18 h	
6	 + 		1) Pd(OAc) ₂ (0.2 eq.) PhCO ₃ ^t Bu (2 eq.) ⁱ Pr ₂ S (2.5 mol%) 2) <i>p</i> -TsOH (0.4 eq.)	1) DME, 100 °C 2) 40–80 °C	[115e]
7	 + 		1) Pd(OAc) ₂ (0.2 eq.) PhCO ₃ ^t Bu (2 eq.) ⁱ Pr ₂ S (2.5 mol%) <i>p</i> -TsOH (0.4 eq.) 2) <i>c</i> -HCl (0.2 mL)	1) DME, 40–80 °C 2) –	

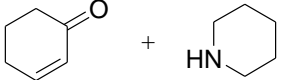
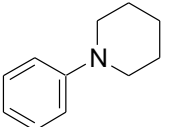
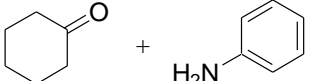
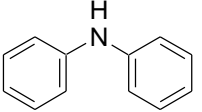
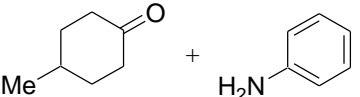
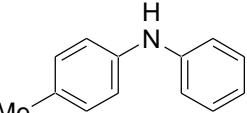
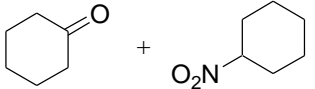
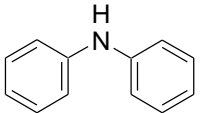
(Abbreviation) Tf = trifluoromethylsulfonyl group, *p*-TsOH = *p*-toluenesulfonic acid.

Table 1-17. Synthesis of aryl ethers from cyclohexanones and alcohols by oxidative (dehydrogenative) aromatization.^[116]

Entry	Substrate	Product	Catalyst / Ligand / Additives	Condition	Ref.
1			Cu(OTf) ₂ (10 mol%) NHPI (20 mol%) KI (1 eq.) water (1 eq.)	toluene (0.6 mL) O ₂ (1 atm) 100 °C, 18 h	[116a]
2			Pd/C (1 mol%)	no solvent air (1 atm) 130 °C, 24 h	[116b]

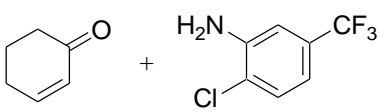
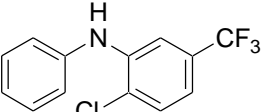
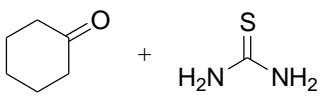
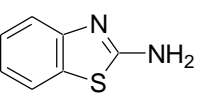
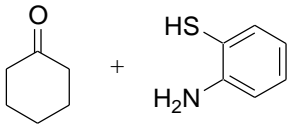
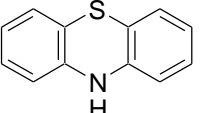
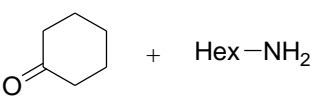
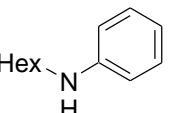
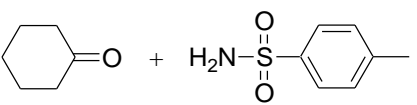
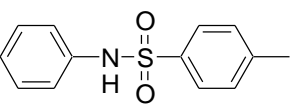
(Abbreviation) NHPI = *N*-hydroxyphthalimide.

Table 1-18. Synthesis of *N*-substituted anilines from cyclohexanones and amines by oxidative (dehydrogenative) aromatization.^[117]

Entry	Substrate	Product	Catalyst / Ligand / Additives	Condition	Ref.
1			[(PPh ₂ Me) ₂ PdCl ₂] (2 mol%) PhCOOH (20 mol%)	toluene (0.6 mL) O ₂ (1 atm) 100 °C, 18 h	[117a]
2			Pd(OAc) ₂ (10 mol%) 1,10-phen (10 mol%)	toluene (0.5 mL) O ₂ (1 atm) 135 °C, 36 h	
3			Pd(OAc) ₂ (10 mol%) Bu ₄ NBr (1.5 eq.) MS3A (100 mg)	DMSO (1 mL) O ₂ (1 atm) 90 °C, 12 h	[117b]
4			Pd(OAc) ₂ (5 mol%) Xantphos (10 mol%)	NMP (0.3 mL) Ar (1 atm) 150 °C, 24 h	[117c]

(Abbreviation) 1,10-phen = 1,10-phenanthroline, Xantphos = 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene.

Table 1-18. Synthesis of *N*-substituted anilines from cyclohexanones and amines by oxidative (dehydrogenative) aromatization (continuation).^[117]

Entry	Substrate	Product	Catalyst / Ligand / Additives	Condition	Ref.
5			I ₂ (0.5 eq.) <i>p</i> -TsOH (10 mol%)	DMSO (0.5 mL) 90 °C, 1 h	[117d]
6			I ₂ (30 mol%) <i>p</i> -TsOH (5 eq.)	DMSO (2 mL) O ₂ (1 atm) 75 °C, 24 h	[117e]
7			(benzylsulfonyl)benzene (10 mol%) KI (10 mol%)	PhCl (0.8 mL) O ₂ (1 atm) 140 °C, 24 h	[117f]
8			Pd/C (1 mol%) 1-octene (2 eq.)	no solvent Ar (1 atm) 130 °C, 16 h	[117g]
9			Pd(TFA) ₂ (5 mol%) 1,10-phen (10 mol%)	toluene (0.7 mL) O ₂ (1 atm) 140 °C, 40 h	[117h]

(Abbreviation) *p*-TsOH = *p*-toluenesulfonic acid, 1,10-phen = 1,10-phenanthroline.

1.6. 本研究の目的

従来の量論反応に基づく化学反応においては、有害な量論試薬や過激な反応条件が必要であり、量論量の副生成物が副生するといった問題がある。そのため、高選択性を持ちつつ穏和な反応条件で進行する触媒反応系の開発は重要な課題である。担持金属ナノ粒子触媒は、分離・回収や再使用が容易であり、グリーンケミストリーの観点からは望ましい不均一系触媒である。担持金属ナノ粒子触媒は、金属ナノ粒子と担体の協奏的触媒作用の利用や、金属ナノ粒子の二元金属化によって、さらなる高機能化も期待できる。液相有機合成型の酸化反応としては、タンデム酸化プロセス、脱水素型クロスカップリング反応、脱水素芳香環形成反応が、近年注目を集めている。タンデム酸化プロセスは、複数の反応をワンポットで進行させることができるという利便性に加え、不安定な中間体を経由する反応を実現できることもあるという利点も持つ。脱水素型クロスカップリング反応は、予備官能基化された基質を用いることなく、普遍的に存在する C-H (または X-H) 結合から、新たに C-C (または C-X や X-X) 結合を構築することができる。脱水素芳香環形成反応は、非芳香族化合物から種々のフェノール、アニリン、アリアルエーテルといった種々の芳香族化合物を合成することができる。担持金属ナノ粒子触媒を用いた新たな液相有機合成型の酸化反応の開発は、グリーンケミストリーの観点から今なお切望されている。

本研究では、幅広い分野で用いられる重要化合物の新規かつ環境調和的な合成となる脱水素反応系の開発をターゲットとした担持金属ナノ粒子触媒の設計・開発を目的とした (Figure 1-38)。

第2章では、担持金ナノ粒子触媒 (Au/Al₂O₃) を用いた、ヒドロシランと尿素の熱分解によって生じるイソシアン酸の脱水素型クロスカップリング反応によるシリルイソシアナート合成法を開発した。Au による Si-H 結合の活性化と、Al₂O₃ 上の酸点による尿素の熱分解の促進という、金属ナノ粒子と担体の協奏的触媒作用を有効に利用した反応系である。

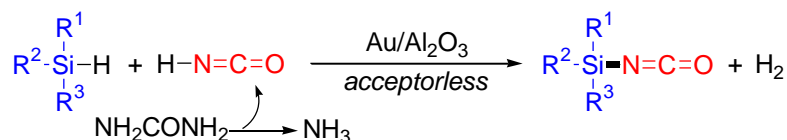
第3章では、担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/Al₂O₃) を用いた、酸素を酸化剤としたタンデム型脱水素芳香環形成反応による N-置換アニリン合成法を開発した。Au がアミンの脱水素反応を、Pd がイミン中間体の脱水素芳香環形成反応 (不均化反応) の触媒活性種であり、Au と Pd を合金化することによって Au と Pd のそれぞれの電子状態が変化した結果、Au と Pd それぞれの触媒能が向上していると考えられ、二元金属ナノ粒子触媒のリガンド効果とアンサンブル効果を有効に利用した反応系である。

第4章では、担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/Al₂O₃) を用いた、スチレンを水素アクセプターとした脱水素芳香環形成反応による N-置換アニリン合成法を開発した。第3章において得られた、Pd 触媒による脱水素芳香環形成反応はイミン中間体の不均化反応により進行するという知見を受けて、優れた水素アクセプターとしてス

チレンを採用することで不均化反応を抑制し、*N*-置換アニリンを選択的に合成できることを見出した。アミンとして種々の第1級アミン、第2級アミン、アニリン(アリールアミン)を用いることができ、幅広い基質適用性を有する *N*-置換アニリン合成法である。

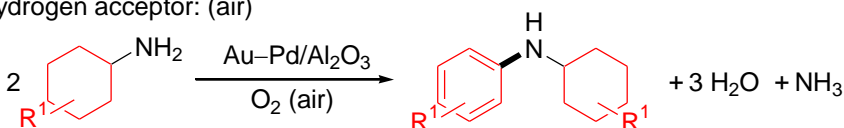
第5章では、担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/TiO₂) を用いた、単純脱水素型芳香環形成反応によるジアリールアミン合成法を開発した。アミンの脱水素反応とイミン中間体の脱水素芳香環形成反応(不均化反応)は、いずれも Pd が触媒活性種であり、Au と Pd を合金化することによって Au と Pd のそれぞれの電子状態が変化した結果、Pd の触媒能が向上していると考えられ、二元金属ナノ粒子触媒のリガンド効果を有効に利用した反応系である。ベンゼンを出発物質として合成される様々な基質の組み合わせから、対称および非対称ジアリールアミンを合成可能であった。

(a) Au-catalyzed acceptorless cross-dehydrogenative coupling for synthesis of silyl isocyanates

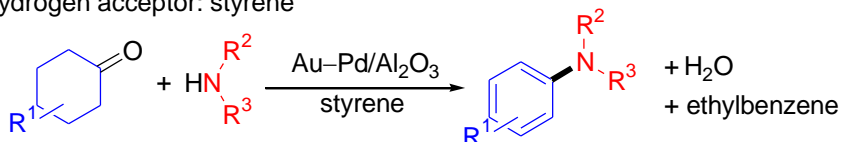


(b) Au-Pd-catalyzed dehydrogenative aromatization for synthesis of arylamines

Hydrogen acceptor: (air)



Hydrogen acceptor: styrene



Hydrogen acceptor: none (acceptorless)

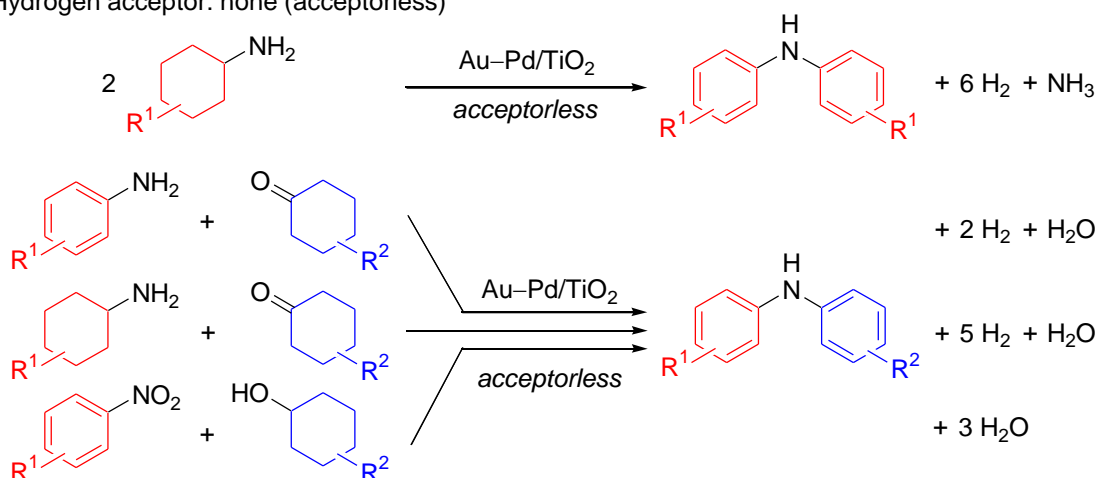


Figure 1-38. Outline of this study.

1.10. 参考文献

- [1] a) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2005**, *7*, 267; b) S. Liu, J. Xiao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 1; c) R. Schlögl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2333.
- [2] a) *Green Chemistry and Catalysis* (Eds.: R. A. Sheldon, I. Arends, U. Hanefeld), John Wiley & Sons, New York, **2007**; b) *Green Chemistry and Engineering: A Pathway to Sustainability* (Eds.: A. E. M.-Parrish, M. A. Abraham), John Wiley & Sons, New York, **2014**; c) *Green Chemistry for Environmental Remediation* (Eds.: R. Sanghi, V. Singh), John Wiley & Sons, New York, **2012**; d) *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry* (Eds.: P. J. Dunn, A. S. Wells, M. T. Williams), John Wiley & Sons, New York, **2010**; e) *Green Chemistry – Theory and Practice* (Eds.: P. T. Anastas, J. C. Warner), Oxford Univ. Press, Oxford, **1998**; f) *Process Intensification for Green Chemistry; Engineering Solutions for Sustainable Chemical Processing* (Eds.: K. Boodhoo, A. Harvey), John Wiley & Sons, New York, **2013**; g) *Handbook of Green Chemistry* (Eds.: P. T. Anastas, R. H. Crabtree), John Wiley & Sons, New York, **2009**; h) *Handbook of Green Chemistry and Technology* (Eds.: J. Clark, D. Macquarrie), John Wiley & Sons, New York, **2002**; i) *Methods and Reagents for Green Chemistry: An Introduction* (Eds.: P. Tundo, A. Perosa, F. Zecchini), John Wiley & Sons, New York, **2007**; j) G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2636; k) N. Armaroli, V. Balzani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 52; l) M. Poliakov, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* **2002**, *297*, 807; m) P. T. Anastas, I. T. Horváth, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2167.
- [3] R. A. Sheldon, *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233.
- [4] a) F. Adam, J. T. Wong, E. P. Ng, *Chem. Eng. J.* **2013**, *214*, 63; b) R. Klaewkla, S. Kulprathipanja, P. Rangsunvigit, T. Rirksomboon, W. Rathbun, L. Nemeth, *Chem. Eng. J.* **2007**, *129*, 21; c) S. Song, W. Zhao, L. Wang, J. Chu, J. Qu, S. Li, L. Wang, T. Qi, *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *354*, 686; d) H. Liu, G. Lu, Y. Guo, Y. Guo, J. Wang, *Chem. Eng. J.* **2006**, *116*, 179; e) F. Shi, Y. Chen, L. Sun, L. Zhang, J. Hu, *Catal. Commun.* **2012**, *25*, 102; f) F. Adam, J. Andas, I.A. Rahman, *Chem. Eng. J.* **2010**, *165*, 658; g) M. R. Maurya, S. J. J. Titinchi, S. Chand, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *201*, 119; h) M. R. Maurya, S. J. J. Titinchi, S. Chand, *Appl. Catal. A: Gen.* **2002**, *228*, 177; i) I. U. Castro, D. C. Sherrington, A. Fortuny, A. Fabregat, F. Stuber, *Catal. Today* **2010**, *157*, 66.
- [5] a) *Catalysis for Sustainable Energy Production* (Eds.: P. Barbaro, C. Bianchini), John Wiley & Sons, New York, **2009**; b) *Catalysis: Concepts and Green Applications* (Ed.: G. Rothenberg), John Wiley & Sons, New York, **2008**; c) *Sustainable Catalysis; Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemical Industries* (P. J. Dunn, K. K. (Mimi) Hii, M. J. Krische, M. T. Williams), John Wiley & Sons, New York, **2013**; d)

- Concepts of Modern Catalysis and Kinetics* (Eds.: I. Chorkendorff, J. W. Niemantsverdriet), John Wiley & Sons, New York, **2003**; e) *Environmental Catalysis* (Eds.: G. Ertl, H. Knozinger, J. Weitkamp), John Wiley & Sons, New York, **1999**; f) *Industrial Catalysis: A Practical Approach, Second Edition* (Ed.: J. Hagen), John Wiley & Sons, New York, **2006**; g) *Industrial Catalysis: Optimizing Catalysts and Processes* (Eds.: R. J. Wijngaarden, A. Kronberg, K. R. Westerterp), John Wiley & Sons, New York, **1998**; h) *New Strategies in Chemical Synthesis and Catalysis* (Ed.: B. Pignataro), John Wiley & Sons, New York, **2012**; i) *Recoverable and Recyclable Catalyst* (Ed.: M. Benaglia), John Wiley & Sons, New York, **2009**; j) *Spectroscopy in Catalysis; An Introduction, Third Edition* (Ed.: J. W. Niemantsverdriet), John Wiley & Sons, New York, **2007**; k) *Modern Oxidation Methods, Second Edition* (Ed.: J.-E. Bäckvall), John Wiley & Sons, New York, **2010**.
- [6] a) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds, Second Edition* (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), John Wiley & Sons, New York, **2002**; b) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications, Second Edition* (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), John Wiley & Sons, New York, **2004**; c) *Catalysis without Precious Metals* (Ed.: R. M. Bullock), John Wiley & Sons, New York, **2010**; d) *Homogeneous Catalysis with Metal Complexes; Kinetics Aspects and Mechanisms* (Ed.: O. N. Temkin), John Wiley & Sons, New York, **2012**; e) *Homogeneous Catalysts: Activity-Stability-Deactivation* (Eds.: P. W. N. M. van Leeuwen, J. C. Chadwick), John Wiley & Sons, New York, **2011**; f) *Innovative Catalysis in Organic Synthesis: Oxidation, Hydrogenation, and C–X Bond Forming Reactions* (Ed.: P. G. Andersson), John Wiley & Sons, New York, **2012**.
- [7] a) *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis* (Eds.: R. A. Sheldon, H. van Bekkum), John Wiley & Sons, New York, **2001**; b) *Fundamental Concepts in Heterogeneous Catalysis* (Eds.: J. K. Nørskov, F. Studt, F. A.-Pedersen, T. Bligaard), John Wiley & Sons, New York, **2014**; c) *Heterogeneous Catalysts for Clean Technology: Spectroscopy, Design, and Monitoring* (Eds.: K. Wilson, A. F. Lee), John Wiley & Sons, New York, **2014**; d) *In-situ Characterization of Heterogeneous Catalysts* (Eds.: J. A. Rodriguez, J. C. Hanson, P. J. Chupas), John Wiley & Sons, New York, **2013**; e) *Liquid Phase Oxidation via Heterogeneous Catalysis: Organic Synthesis and Industrial Applications* (Eds.: M. G. Clerici, O. A. Kholdeeva), John Wiley & Sons, New York, **2013**; f) *Modern Heterogeneous Oxidation Catalysis: Design, Reactions and Characterization* (Ed.: N. Mizuno), John Wiley & Sons, New York, **2009**; g) *Molecular Heterogeneous Catalysis: A Conceptual and Computational Approach* (Eds.: R. A. van Santen, M. Neurock), John Wiley & Sons, New York, **2006**; h) *Metal Oxide Catalysis* (Eds.: S. D.

- Jackson, J. S. J. Hargreaves), John Wiley & Sons, New York, **2009**; i) *Synthesis of Solid Catalysts* (Ed.: K. P. de Jong), John Wiley & Sons, New York, **2009**; j) *Synthesis, Properties, and Applications of Oxide Nanomaterials* (Eds.: J. A. Rodríguez, M. F.-García), John Wiley & Sons, New York, **2007**.
- [8] a) N. Yan, C. Xiao, Y. Kou, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1179; b) V. Polshettiwar, R. Luque, A. Fihri, H. Zhu, M. Bouhrara, J.-M. Basset, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3036; c) *Nanocatalysis Synthesis and Applications* (Eds.: V. Polshettiwar, T. Asefa), John Wiley & Sons, New York, **2013**; d) *Nanomaterials in Catalysis, First Edition* (Eds.: P. Serp, K. Philippot), John Wiley & Sons, New York, **2013**; e) *Nanoparticles and Catalysis* (Ed.: Didier Astruc), John Wiley & Sons, New York, **2008**; f) *Nanomaterials Chemistry: Recent Developments and New Directions* (Eds.: C. N. R. Rao, A. Müller, A. K. Cheetham), John Wiley & Sons, New York, **2007**; g) *Selective Nanocatalysts and Nanoscience; Concepts for Heterogeneous and Homogeneous Catalysis* (Eds.: A. Zecchina, S. Bordiga, E. Groppo), John Wiley & Sons, New York, **2011**.
- [9] a) R. Ferrando, J. Jellinek, R. L. Johnston, *Chem Rev.* **2008**, *108*, 845; b) N. Toshima, T. Yonezawa, *New J. Chem.* **1998**, *22*, 1179; c) A. K. Singh, Q. Xu, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 652; d) M. Sankar, N. Dimitratos, P. J. Miedziak, P. P. Wells, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 8099; e) H.-L. Jiang, Q. Xu, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 13705; f) B. M. M.-Flores, B. I. Kharisov, V. M. J.-Pérez, P. E. Martínez, S. T. López, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50*, 7705.
- [10] J. He, I. Ichinose, T. Kunitake, A. Nakao, Y. Shiraishi, N. Toshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11034.
- [11] A. R. Wilson, K. Sun, M. Chi, R. M. White, J. M. LeBeau, H. H. Lamb, B. J. Wiley, *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 17557.
- [12] a) N. Toshima, Y. Wang, *Chem. Lett.* **1993**, 1611; b) Y. Wang, N. Toshima, *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 5301; c) J. S. Bradley, G. H. Via, L. Bonneviot, E. W. Hill, *Chem. Mater.* **1996**, *8*, 1895.
- [13] a) J.-H. Liu, A.-Q. Wang, Y.-S. Chi, H.-P. Lin, C.-Y. Mou, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 40; b) A.-Q. Wang, J.-H. Liu, S. D. Lin, T.-S. Lin, C.-Y. Mou, *J. Catal.* **2005**, *233*, 186; c) A.-Q. Wang, C.-M. Chang, C.-Y. Mou, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 18860; d) C.-W. Yen, M.-L. Lin, A. Wang, S.-A. Chen, J.-M. Chen, C.-Y. Mou, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 17831; e) X. Liu, A. Wang, X. Yang, T. Zhang, C.-Y. Mou, D.-S. Su, J. Li, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 410; f) V. Abdelsayed, A. Aljarash, M. S. E.-Shall, Z. A. A. Othman, A. H. Alghamdi, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 2825; g) C. Wang, H. Yin, R. Chan, S. Peng, S. Dai, S. Sun, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 433; h) T. A. Yamamoto, T. Nakagawa, S. Seino, H. Nitani, *Appl. Catal. A* **2010**, *387*, 195; i) E.-Y. Ko, E. D. Park, H. C. Lee, D. Lee, S. Kim,

- Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 734; j) S. Shen, J. Zhuang, Y. Yang, X. Wang, *Nanoscale* **2011**, *3*, 272; k) X. Liu, A. Wang, X. Wang, C.-Y. Mou, T. Zhang, *Chem. Commun.* **2008**, 3187; l) C. L. Bracey, P. R. Ellis, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2231; m) H. Zhang, A. Zhu, X. Wang, Y. Wang, C. Shi, *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 612; n) R. Mu, Q. Fu, H. Xu, H. Zhang, Y. Huang, Z. Jiang, S. Zhang, D. Tan, X. Bao, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1978; o) S. Alayoglu, A. U. Nilekar, M. Mavrikakis, B. Eichhorn, *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 333; p) A. U. Nilekar, S. Alayoglu, B. Eichhorn, M. Mavrikakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7418.
- [14] a) J. K. Edwards, B. E. Solsona, P. Landon, A. F. Carley, A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *J. Catal.* **2005**, *236*, 69; b) J. K. Edwards, B. Solsona, P. Landon, A. F. Carley, A. Herzing, M. Watanabe, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4595; c) B. E. Solsona, J. K. Edwards, P. Landon, A. F. Carley, A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2689; d) J. K. Edwards, A. Thomas, B. E. Solsona, P. Landon, A. F. Carley, G. J. Hutchings, *Catal. Today* **2007**, *122*, 397; e) N. N. Edwin, J. K. Edwards, A. F. Carley, J. A. L.-Sanchez, J. A. Moulijn, A. A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1162; f) J. K. Edwards, A. Thomas, A. F. Carley, A. A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Green Chem.* **2008**, *10*, 388; g) A. A. Herzing, M. Watanabe, J. K. Edwards, M. Conte, Z. R. Tang, G. J. Hutchings, C. J. Kiely, *Faraday Discuss.* **2008**, *138*, 337; h) J. K. Edwards, A. F. Carley, A. A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Faraday Discuss.* **2008**, *138*, 225; i) A. A. Herzing, A. F. Carley, J. K. Edwards, G. J. Hutchings, C. J. Kiely, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1492; j) N. N. Edwin, M. Piccinini, J. C. A. Pritchard, J. K. Edwards, A. F. Carley, J. A. Moulijn, G. J. Hutchings, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 575; k) J. K. Edwards, E. Ntainjua N, A. F. Carley, A. A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8512; l) J. K. Edwards, B. Solsona, E. Ntainjua N, A. F. Carley, A. A. Herzing, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Science* **2009**, *323*, 1037; m) E. Ntainjua, M. Piccinini, J. C. Pritchard, Q. He, J. K. Edwards, A. F. Carley, J. A. Moulijn, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 479; n) J. C. Pritchard, Q. He, E. N. Ntainjua, M. Piccinini, J. K. Edwards, A. A. Herzing, A. F. Carley, J. A. Moulijn, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Green Chem.* **2010**, *12*, 915; o) J. Pritchard, L. Kesavan, M. Piccinini, Q. He, R. Tiruvalam, N. Dimitratos, J. A. L.-Sanchez, A. F. Carley, J. K. Edwards, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Langmuir* **2010**, *26*, 16568; p) M. Sankar, Q. He, M. Morad, J. Pritchard, S. J. Freakley, J. K. Edwards, S. H. Taylor, D. J. Morgan, A. F. Carley, D. W. Knight, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *ACS Nano* **2012**, *6*, 6600.
- [15] a) A. Villa, N. Janjic, P. Spontoni, D. Wang, D. S. Su, L. Prati, *Appl. Catal. A* **2009**, *364*, 221; b) L. Prati, A. Villa, C. Campione, P. Spontoni, *Top. Catal.* **2007**, *44*, 319; c) G. Li,

- D. I. Enache, J. Edwards, A. F. Carley, D. W. Knight, G. J. Hutchings, *Catal. Lett.* **2006**, *110*, 7; d) P. J. Miedziak, Z. Tang, T. E. Davies, D. I. Enache, J. K. Bartley, A. F. Carley, A. A. Herzing, C. J. Kiely, S. H. Taylor, G. J. Hutchings, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 8619; e) W. Hou, N. A. Dehm, R. W. J. Scott, *J. Catal.* **2008**, *253*, 22; f) D. I. Enache, J. K. Edwards, P. Landon, B. S.-Espriu, A. F. Carley, A. A. Herzing, M. Watanabe, C. J. Kiely, D. W. Knight, G. J. Hutchings, *Science* **2006**, *311*, 362; g) D. I. Enache, D. Barker, J. K. Edwards, S. H. Taylor, D. W. Knight, A. F. Carley, G. J. Hutchings, *Catal. Today* **2007**, *122*, 407; h) S. Meenakshisundaram, E. Nowicka, P. J. Miedziak, G. L. Brett, R. L. Jenkins, N. Dimitratos, S. H. Taylor, D. W. Knight, D. Bethell, G. J. Hutchings, *Faraday Discuss.* **2010**, *145*, 341; i) N. Dimitratos, A. Villa, D. Wang, F. Porta, D. Su, L. Prati, *J. Catal.* **2006**, *244*, 113; j) A. Villa, D. Wang, P. Spontoni, R. Arrigo, D. S. Su, L. Prati, *Catal. Today* **2010**, *157*, 89; k) S. Nishimura, Y. Yakita, M. Katayama, K. Higashimine, K. Ebitani, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 351; l) H. Miyamura, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2008**, 2031.
- [16] a) M. A. K. Khalil, R. A. Rasmussen, *Science* **1984**, *224*, 54; b) X. W. Xie, Y. Li, Z. Q. Liu, M. Haruta, W. J. Shen, *Nature* **2009**, *458*, 746; c) M. V. Twigg, *Appl. Catal. B* **2007**, *70*, 2; d) R. M. Heck, R. J. Farrauto, *Appl. Catal. A* **2001**, *221*, 443; e) S. Royer, D. Duprez, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 24; f) A. U. Nilekar, S. Alayoglu, B. Eichhorn, M. Mavrikakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7418; g) Q. Fu, W. X. Li, Y. X. Yao, H. Y. Liu, H. Y. Su, D. Ma, X. K. Gu, L. M. Chen, Z. Wang, H. Zhang, B. Wang, X. H. Bao, *Science* **2010**, *328*, 1141.
- [17] a) A. Abad, P. Concepcion, A. Corma, H. Garcia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4066; b) A. Abad, C. Almela, A. Corma, H. Garcia, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6666; c) A. Abad, A. Corma, H. Garcia, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 212; d) K. Ebitani, K. Motokura, T. Mizugaki, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3423; e) K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4538; f) K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4353; g) K. Yamaguchi, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7144.
- [18] Q. Hua, D. I. Margolese, U. Ciesla, P. Feng, T. E. Gier, P. Sieger, R. Leon, P. M. Petroff, F. Schuth, G. D. Stucky, *Nature* **1994**, *368*, 317.
- [19] I. N. Francesco, F. F.-Vive, S. Antonioti, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2784.
- [20] a) Z. Zheng, H. Li, T. Liu, R. Cao, *J. Catal.* **2010**, *270*, 268; b) F. Wang, C. Li, L.-D. Sun, H. Wu, T. Ming, J. Wang, J. C. Yu, C.-H. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1106; c) Y. Jang, J. Chung, S. Kim, S. W. Jun, B. H. Kim, D. W. Lee, B. M. Kim, T. Hyeon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 2512; d) T. S. A. Heugebaert, S. D. Corte, T. Sabbe, T. Hennebel, W. Verstraete, N. Boon, C. V. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1410; e) S.

- Zhou, M. Johnson, J. G. C. Veinot, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2411.
- [21] A. Shaabani, M. Mahyari, *J. Mater. Chem. A* **2013**, 1, 9303.
- [22] J. Chung, J. Kim, Y. Jang, S. Byun, T. Hyeon, B. M. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5192.
- [23] V. Engels, F. Benaskar, N. Patil, E. V. Rebrov, V. Hessel, L. A. Hulshof, D. A. Jefferson, J. A. J. M. Vekemans, S. Karwal, J. C. Schouten, A. E. H. Wheatley, *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 644.
- [24] X. Wu, L. Tan, D. Chen, X. Meng, F. Tang, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 539.
- [25] S. K. Singh, M. Yadav, S. Behrens, P. W. Roesky, *Dalton Trans.* **2013**, 42, 10404.
- [26] R. Hudson, C.-J. Li, A. Moores, *Green Chem.* **2012**, 14, 622.
- [27] J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 355.
- [28] a) J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18550; b) J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 2614.
- [29] G. C. Y. Choo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1719.
- [30] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, 62, 1619; c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2143; d) R. Bunce, *Tetrahedron* **1995**, 51, 13103; e) N. Hall, *Science* **1994**, 266, 32; f) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134; g) *Catalytic Cascade Reactions* (Eds.: P.-F. Xu, W. Wang), John Wiley & Sons, New York, **2014**; h) *Domino Reactions in Organic Synthesis* (Eds.: L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke), John Wiley & Sons, New York, **2006**; i) *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis* (Ed.: L. F. Tietze), John Wiley & Sons, New York, **2014**.
- [31] a) V. Jeena, R. S. Robinson, *RSC Adv.* **2014**, 4, 40720; b) R. J. K. Taylor, M. Reid, J. Foot, S. A. Raw, *Acc. Chem. Res.* **2005**, 38, 851; c) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 105, 137.
- [32] R. E. Ireland, D. W. Norbeck, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2198.
- [33] C. C. Huang, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1987**, 24, 676.
- [34] a) R. J. K. Taylor, L. Alcaraz, I. K.-Eyer, G. Macdonald, X. Wei, N. J. Lewis, *Synthesis* **1998**, 775; b) G. Macdonald, L. Alcaraz, X. Wei, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **1998**, 54, 9823; c) L. Alcaraz, G. Macdoanld, J. Ragot, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3526; d) L. Alcaraz, G. Macdoanld, J. Ragot, N. J. Lewis, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3707.
- [35] E. Quesada, S. A. Raw, M. Reid, E. Roman, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **2006**, 62, 6673.
- [36] A. G. M. Barrett, D. Hamprecht, M. Ohkubo, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9376.
- [37] S. Shuto, S. Niizuma, A. Matsuda, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4489.
- [38] D. Crich, X.-S. Mo, *Synlett* **1999**, 67.

- [39] a) S. Sithambaram, Y. Ding, W. Li, X. Shen, F. Gaenzler, S. L. Suib, *Green Chem.* **2008**, *10*, 1029; b) T. Bhattacharya, T. K. Sarma, S. Samanta, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2216; c) S. C. Cho, G. O. Sung, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *276*, 205; d) C. S. Cho, W. X. Ren, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3215; e) S. C. Cho, G. O. Sung, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5633; f) K. T. V. Rao, P. S. S. Prasad, N. Lingaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *312*, 65; g) W. Song, P. Liu, M. Lei, H. You, X. Chen, H. Chen, L. Ma, L. Hu, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 236; h) F. Pan, T.-M. Chen, J.-J. Cao, J.-P. Zou, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2508; i) V. Jeena, R. S. Robinson, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 24; j) S. Y. Kim, K. H. Park, Y. K. Chung, *Chem. Commun.* **2005**, 1321; k) V. Jeena, R. S. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 642; l) P. Ghosh, A. Mandal, R. Subba, *Catal. Commun.* **2013**, *41*, 146.
- [40] a) S. Lang, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5489; b) E. Y. Lee, Y. Kim, J. S. Lee, J. Park, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2943; c) G. H. Harris, A. E. Graham, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *52*, 6890.
- [41] a) S. Sithambaram, R. Kumar, Y.-C. Son, S. L. Suib, *J. Catal.* **2008**, *253*, 269; b) W. Cui, B. Zhaorigetu, M. Jia, W. Ao, H. Zhu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 2601; c) L. Jiang, L. Jin, H. Tian, X. Yuan, X. Yu, Q. Xu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10833; d) L. Tang, H. Sun, Y. Li, Z. Zha, Z. Wang, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3423; e) P. Liu, C. Li, E. J. M. Hensen, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12122; f) S. Kegnes, J. Mielby, U. V. Mentzel, C. H. Christensen, A. Rissager, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1437; g) Y. Shiraishi, M. Ikeda, D. Tsukamoto, S. Tanaka, T. Hirai, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4811; h) Q. Kang, Y. Zhang, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1016; i) E. Zhang, H. Tian, S. Xu, X. Yu, Q. Xu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2704; j) B. Gnanaprakasam, J. Zhang, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1468; k) J. W. Rigoli, S. A. Moyer, S. D. Pearce, J. M. Schomaker, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1746; l) A. Zanardi, J. A. Mata, E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10502; m) R. R. Donthiri, R. D. Patil, S. Adimurthy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4457; n) J. Xu, R. Zhuang, L. Bao, G. Tang, Y. Zhao, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2384.
- [42] a) C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790; b) S. C. Ghosh, S. H. Hong, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4266; c) L. U. Nordstrom, H. Vogt, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672; d) J. H. Dam, G. Osztrovsky, L. U. Nordstrom, R. Madsen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6820; e) W. Wang, Y. Cong, L. Zhang, Y. Huang, X. Wang, T. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 124; f) K. Yamaguchi, H. Kobayashi, T. Oishi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 544; g) K. Yamaguchi, H. Kobayashi, Y. Wang, T. Oishi, Y. Ogasawara, N. Mizuno, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 318.
- [43] a) S. Iida, H. Togo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8274; b) K. R. Reddy, C. U. Maheswari, M. Venkateshwar, S. Prashanthi, M. L. Kantam, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2050; c) T.

- Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 6404; d) C. Tao, F. Liu, Y. Zhu, W. Liu, Z. Cao, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3349.
- [44] B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 371.
- [45] J. Brioché, G. Masson, J. Zhu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1432.
- [46] A. Shaabani, A. Maleki, M. Behnam, *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 102.
- [47] M. Rueping, J. Dufour, M. S. Maji, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3406.
- [48] M. S. Majik, P. S. Parameswaran, S. G. Tilve, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6378.
- [49] P. G. E. Craven, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5422.
- [50] C. J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
- [51] *The Logic of Chemical Synthesis* (Eds.: E. J. Corey, X. M. Cheng), John Wiley & Sons, New York, **1989**.
- [52] *Pericyclic Reactions* (Ed.: I. Fleming), Oxford University Press, New York, **1999**.
- [53] *The Organometallic Chemistry of Transition Metals, 4th ed.* (Ed.: R. H. Crabtree), Wiley Interscience, New York, **2005**.
- [54] *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis* (Eds.: F. J. McQuillin, D. G. Parker, G. R. Stephenson), Cambridge University Press, Cambridge, **1991**.
- [55] *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis* (Ed.: J. Tsuji), Wiley, Chichester, **2002**.
- [56] A. O. King, N. Okukado, E. Negishi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 683.
- [57] J. K. Stille, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1986**, *25*, 508
- [58] Y. Kiso, K. Yamamoto, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- [59] H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189.
- [60] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437.
- [61] C. J. Li, Z. Li, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 935.
- [62] Z. Li, C. J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3173.
- [63] S. J. Scheuermann, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 436.
- [64] Z. Li, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810.
- [65] M. Niu, Z. Yin, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3961.
- [66] Z. Li, C. J. Li, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997.
- [67] Z. Li, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968.
- [68] X. Chen, G. Dobereiner, X. S. Hao, R. Giri, N. Maugel, J. Q. Yu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3085.
- [69] G. Brasche, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932.
- [70] L. Wang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10722.
- [71] Z. Li, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3672.

- [72] L. Zhao, C. J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7075.
- [73] L. Chu, X. Zhang, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2197.
- [74] Y. Shen, Z. Tan, D. Chen, X. Feng, M. Li, C. C. Guo, C. Zhu, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 158.
- [75] W. J. Yoo, C. A. Correia, Y. Zhang, C. J. Li, *Synlett* **2009**, 138.
- [76] O. Baslé, C. J. Li, *Chem. Commun.* **2009**, 4124.
- [77] C. M. R. Volla, P. Vogel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1701.
- [78] Z. Li, R. Yu, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7497.
- [79] Y. H. Zhang, C. J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4654.
- [80] Z. Wang, Y. Zhang, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1863.
- [81] Y. Z. Li, B. J. Li, X. Y. Lu, S. Lin, Z. J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3817.
- [82] K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047.
- [83] Y. Shen, M. Li, S. Wang, T. Zhan, Z. Tan, C. Guo, *Chem. Commun.* **2009**, 953.
- [84] G. Deng, C. J. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1171.
- [85] A. Sud, D. Sureshkumarz, M. Klussmann, *Chem. Commun.* **2009**, 3169.
- [86] A. S. K. Tsang, M. H. Todd, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1199.
- [87] G. Deng, W. Chen, C. J. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 353.
- [88] Z. Li, H. Li, X. Guo, L. Cao, R. Yu, H. Li, S. Pan, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 803.
- [89] *Reagents in Organic chemistry* (Eds.: L. F. Fieser, M. Fieser), Wiley, New York, **1967**.
- [90] C. A. Roth, *Int. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **1972**, *11*, 134.
- [91] Y. Tanabe, M. Murakami, K. Kitaichi, Y. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8409.
- [92] Y. Tanabe, T. Misaki, M. Kurihara, A. Iida, Y. Nishii, *Chem. Commun.* **2002**, 1628.
- [93] A. Iida, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Synthesis* **2005**, *16*, 2677.
- [94] *The Chemistry of Organic Silicon Compounds* (Eds.: P. Neugebauer, B. Jaschke, U. Klingebiel), Wiley, Chichester, **1989**.
- [95] *The Silicon-Heteroatom Bond* (Ed.: D.A. Armitage), Wiley, Chichester, **1991**.
- [96] J. F. Dunne, S. R. Neal, J. Engelkemier, A. Ellern, A. D. Sadow, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16782.
- [97] H. Q. Liu, J. F. Harrod, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 107.
- [98] E. M. Tchiroukhine, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 681.
- [99] L. H. Sommer, J. D. Citron, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2470.
- [100] W. D. Wang, R. Eisenberg, *Organometallics* **1991**, *10*, 2222.
- [101] S. Itagaki, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9269.
- [102] D. M. Gutsulyak, S. F. Vyboishchikov, G. I. Nikonov, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5950.
- [103] D. Dhanak, C. B. Reese, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1986**, 2181.
- [104] J. Poisson, I. Wharf, D. S. Bohle, M. M. Barsan, Y. Gu, I. S. Butler, *J. Organomet. Chem.*

- 2010**, 695, 2557.
- [105] K. Takaki, T. Kamata, Y. Miura, T. Shishido, K. Takehira, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3891.
- [106] K. Takaki, K. Komeyama, K. Takehira, *Tetrahedron* **2003**, 59, 10381.
- [107] R. J. P. Corriu, D. Leclercq, P. H. Mutin, J. M. Planeix, A. Vioux, *J. Organomet. Chem.* **1991**, 406, C1.
- [108] J. X. Wang, A. K. Dash, J. C. Berthet, M. Ephritikhine, M. S. Eisen, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 610, 49.
- [109] H. Q. Liu, J. F. Harrod, *Organometallics* **1992**, 11, 822.
- [110] J. He, H. Q. Liu, J. F. Harrod, R. Hynes, *Organometallics* **1994**, 13, 336.
- [111] F. Buch, S. Harder, *Organometallics* **2007**, 26, 5132.
- [112] *Chemistry and Technology of Isocyanates* (Ed.: H. Ulrich), John Wiley & Sons, New York, **1996**.
- [113] *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques* (Ed.: S. Caron), John Wiley & Sons, New York, **2011**.
- [114] a) Y. Izawa, D. Pun, S. S. Stahl, *Science* **2011**, 333, 209; b) T. Imahori, T. Tokuda, T. Taguchi, H. Takahata, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1172; c) Y. Izawa, C. Zheng, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3672; d) Y. Liao, P. Jiang, S. Chen, H. Qi, G.-J. Deng, *Green Chem.* **2013**, 15, 3302; e) K. Kikushima, Y. Nishina, *RSC Adv.* **2013**, 3, 20150; f) D. Ding, X. Lv, J. Li, G. Xu, B. Ma, J. Sun, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 1539.
- [115] a) S. R. Kandukuri, M. Oestreich, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8750; b) W. P. Hong, A. V. Iosub, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13664; c) F. Zhou, M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7151; d) S. Chen, Y. Liao, F. Zhao, H. Qi, S. Liu, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1618; e) J. Kim, Y. Moon, S. Lee, S. Hong, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3227.
- [116] a) M.-O. Simon, S. A. Girard, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7537; b) M. Sutter, N. Sotto, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.* **2013**, 15, 347.
- [117] a) S. A. Girard, X. Hu, T. Knauber, F. Zhou, M.-O. Simon, G.-J. Deng, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5606; b) A. Hajra, Y. Wei, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5488; c) Y. Xie, S. Liu, Y. Liu, Y. Wen, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1692; d) M. T. Barros, S. S. Dey, C. D. Maycock, P. Rodrigues, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10901; e) J. Zhao, H. Huang, W. Wu, H. Chen, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2604; f) Y. Liao, P. Jiang, S. Chen, F. Xiao, G.-J. Deng, *RSC Adv.* **2013**, 3, 18605; g) M. Sutter, M.-C. Duclos, B. Guicheret, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, 1, 1463; h) X. Cao, Y. Bai, Y. Xie, G.-J. Deng, *J. Mol. Catal. A* **2014**, 383, 94.

第2章

担持金ナノ粒子触媒を用いた
単純脱水素型クロスカップリング反応による
シリルイソシアナート合成

第2章

2.1. 緒言

Suzuki、Negishi、Heck、Stille、Kumada、Buchwald–Hartwig カップリングなどに代表される種々のクロスカップリング反応は、分子変換において最も重要かつ有用な反応である。^[1] クロスカップリング反応は、C–C、C–X、X–X 結合 (X = ヘテロ原子) を構築できる信頼性の高い反応であるが、予備官能基化された基質を必要とし、またそれに伴って量論量 (以上) の副生成物が生じるといった問題点を有する。^[1] 近年、従来のクロスカップリング反応に代わる環境調和的な手法として、C–H、X–H 結合の活性化によって C–C、C–X、X–X 結合を形成する脱水素型クロスカップリング反応が注目を集めている。^[2] これまでに、*tert*-ブチルヒドロペルオキシド、^[3] 過酸化水素、^[4] 分子状酸素^[5–9] といった種々の水素アクセプター (酸化剤) を用いた脱水素型クロスカップリング反応に加え、単純脱水素型 (アクセプターレス)^[10] の脱水素型クロスカップリング反応も開発されている。

シリルイソシアナートは、シランカップリング剤や表面コーティング剤^[11] として用いられ、有機合成化学においてはカルバモイル等価体^[11,12] としても有用な化合物である。従来法では、シリルイソシアナートは、塩化シランとシアン酸塩 (例えばシアン酸銀) の量論反応により合成されている (Figure 2-1, a)。^[13] この方法は、毒性が高く、大気中の水分との反応性が高い塩化シランと、高価なシアン酸塩を要する。また、量論量の金属塩が副生するため、原子効率が低いといった問題点もある。例えば、ジメチルフェニルクロロシラン ($R^1, R^2 = CH_3, R^3 = Ph$) とシアン酸銀の量論反応によってジメチルフェニルシリルイソシアナートを得る場合、その原子効率は 55% に留まる。したがって、従来法に代わる、環境調和的なシリルイソシアナート合成法の開発が切望されていた。

本研究では、塩化シランの代替としてヒドロシランを、シアン酸塩の代替として尿素を原料とした、環境調和型のシリルイソシアナート合成法の開発を行った (Figure 2-1, b)。この反応は、ヒドロシランと、尿素の熱分解反応によって生じるイソシアン酸^[14] の脱水素型クロスカップリング反応である。この反応は、入手容易かつ安価で毒性も低い原料を用いており、副生成物もアンモニアと水素のみであり、原子効率が 90% まで向上する ($R^1, R^2 = CH_3, R^3 = Ph$ の場合) といった、環境調和的な利点を多く有している。さらに、分離・回収が容易で再使用可能な不均一系触媒を用いることができれば、グリーンケミストリーの観点から理想的な反応になる。^[15] これまでに、Au、^[16] Ru、^[17] Re、^[18] Pt、^[19] Ir、^[20] Ag^[21] といった種々の金属種によってヒドロシランを求電子的なケイ素種に活性化できることが報告されており、これらの金属をナノ粒子として担持することで、Figure 2-1, a に示した目的の反応を達成する不均一系触媒になると期待される。

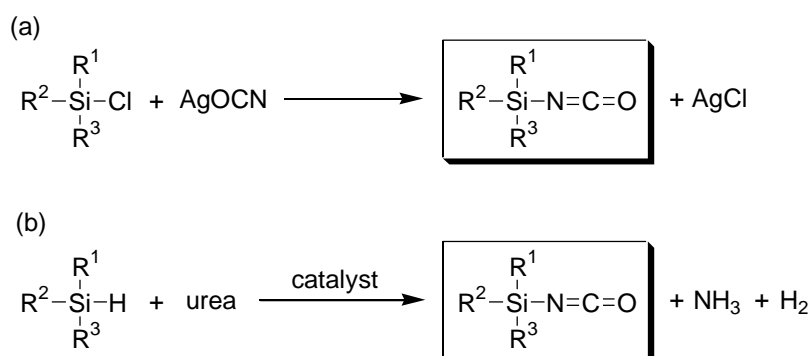


Figure 2-1. Synthetic procedures of silyl isocyanates. (a) Classical synthetic procedure. (b) Novel green synthetic procedure.

2.2. 実験

2.2.1. 一般

GC

液相のガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GC-2014 を使い、カラムにはキャピラリーカラム TC-1、TC-5、InertCap 5 を用いた。検出は FID により行った。

気相のガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GC-8A を使い、カラムにはガラスカラム (モレキュラーシーブズ 5Å 充填) を用いた。検出は TCD により行った。

GC-MC

ガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GCMS-QP2010 を使い、カラムにはキャピラリーカラム TC-1、TC-5、InertCap 5 を用いた。質量分析は四重極型 GCMS-QP2010 を、イオン化電圧 70 eV の設定で用いた。

NMR

NMR スペクトルは JEOL 製 JEOL JNM-ECA 500、JNM-EX 270 を用いて測定した。¹H および ¹³C は TMS (溶媒: [D₈]toluene) を内標準として、5 mm サンプル管を用いて、495 MHz および 125 MHz (JNM-ECA 500) または 270 MHz および 67.8 MHz (JNM-EX 270) で測定した。

ICP-AES

ICP-AES 測定は、Shimadzu 製 ICPS-8100 を用いて測定した。

TEM

TEM 観察は、JEOL TEM-2010HC を用いて行った。STEM 観察 (HAADF 像撮影および EDS 元素マッピング撮影) は、JEOL JEM-ARM 200F を用いて行った。加速電圧は、いずれも 200 kV の設定で行った。TEM および STEM の観察用サンプルは、粉末試料 (触媒) をエタノールに分散させた溶液を、カーボンコートされた Cu グリッド上に滴下し、よく乾燥させたものを使用した。

試薬

触媒の担体には、Al₂O₃ (BET surface area: 160 m² g⁻¹, cat. no. KHS-24, Sumitomo Chemical)、SiO₂ (342 m² g⁻¹, cat. no. CARiACT Q-10, Fuji Silysia Chemical)、TiO₂ (BET surface area: 316 m² g⁻¹, cat. no. ST-01, Ishihara Sangyo Kaisya)、CeO₂ (111 m² g⁻¹, cat. no. 544841-25G, Aldrich)、MgO (28 m² g⁻¹, cat. no. P0082, Ube Industries Ltd.) を用いた。

溶媒および基質 (**1b–1e** および **1k** は除く) は、関東化学、東京化成工業、和光純薬工業、Aldrich から購入したものをを用いた。基質 **1b–1e** は、既報^[22] に従って合成した。また、**1k** はトリクロロシランと *n*-ブタノールの反応によって合成した (**1k**: ¹H NMR (270 MHz, [D₁]chloroform, 25 °C, TMS): δ = 4.27 (s, 1H), 3.78 (t, *J* = 6.84 Hz, 6H), 1.62–1.52 (m, 6H), 1.44–1.32 (m, 6H), 0.92 (t, *J* = 7.29 Hz, 9H); ¹³C{¹H} NMR (67.8 MHz, [D₁]chloroform, 25 °C, TMS): δ = 62.5, 34.6, 18.9, 13.8; MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 248 (3) [*M*⁺], 247 (12), 206 (15), 205 (100), 193 (7), 192 (5), 191 (33), 175 (11), 163 (15), 150 (5), 149 (52), 137 (6), 135 (17), 133 (12), 121 (13), 119 (26), 107 (62), 95 (9), 93 (20), 91 (6), 81 (6), 79 (16), 77 (21), 69 (9), 63 (69), 57 (21), 56 (16), 55 (38))。

2.2.2. 担持金ナノ粒子触媒の調製

Au/Al₂O₃ 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 (0.15 mM) の水溶液 100 mL に Al₂O₃ 500 mg と尿素 600 mg を加え、95 °C で 5 時間攪拌する。攪拌後、ろ過することで得られた水酸化物前駆体約 500 mg を、電気炉を用いて大気中で 400 °C で 2 時間焼成することで、アルミナ担持金ナノ粒子触媒 (Au/Al₂O₃) を得た。ICP-AES 分析より、Au の担持量は、0.027 mmol g⁻¹ とわかった。また、TEM 観察から求めたナノ粒子の平均粒径 (*d*_{av}) は、2.7 nm であった (標準偏差 (σ): 0.7 nm)。同様の調製方法で、SiO₂、TiO₂、MgO といった他の金属酸化物を担体とした触媒も調製可能であった。

2.2.3. 反応

触媒や各試薬は、以下に示す前処理を行ってから反応に用いた。触媒は、真空引きしながら 200 °C で 2 時間加熱することで、水分を除去した。尿素は、真空引きしながら 80 °C で 12 時間加熱することで、水分を除去した。溶媒および試薬は、モレキュラーシ

ーブズを用いて水分を除去した。

触媒反応は以下の手順で行った。グローブボックス内において、Pyrex ガラス製試験管 (容量約 20 mL) に、Au/Al₂O₃ (Au: 0.2 mol%)、ヒドロシラン (**1**, 0.5 mmol)、尿素 (0.55 mmol)、トルエン (2 mL)、攪拌子を加え、密封し、Ar (1 atm) 中で反応液をリフラス条件 (bath temperature: 135 °C) で攪拌した。反応終了後、ナフタレンまたは 1,2-ジクロロエタン (内標準物質, 0.1 mmol) を加え、基質および生成物の定量は GC 分析または ¹H NMR 分析により行った。生成物を単離する場合は、内標準物質を用いなかった。例えば **1g** の反応の後、Au/Al₂O₃ をろ過により除去し、クロロホルムで洗浄後、溶液をエバポレーションすることによって 0.11 g の **2g** を得られた。生成物の同定は GC-MS および NMR 分析 (¹H および ¹³C) で行った。反応後、Au/Al₂O₃ はメンブレンろ過により容易に回収可能であった (回収率 >95%)。触媒の再使用実験においては、メンブレンろ過により回収した触媒をアセトンで洗浄した後、乾燥させた後、真空引きしながら 200 °C で 2 時間加熱処理したものを次回の反応に用いた。

2.2.4. 気相分析

定量分析

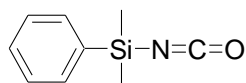
2.2.3. に示す手順で、試験管の代わりにバルーンを接続したシュレンク管を用いて反応を行った後、シュレンク管を室温 (20 °C) まで冷やした。100 μL ガスタイトシリンジを用いてシュレンク管内の気相中のガスサンプル 50 μL を測りとり、GCMS-QP2010 MS 分析器によって定性分析を行った。イソシアン酸 (HNCO)、NH₃、H₂ は、それぞれ *m/z* = 43、16、2 のフラグメントによって確認した。

定量分析

定性分析と同じく、2.2.3. に示す手順で、試験管の代わりにバルーンを接続したシュレンク管を用いて反応を行った後、シュレンク管を室温 (20 °C) まで冷やした。100 μL ガスタイトシリンジを用いてシュレンク管内の気相中のガスサンプル 30 μL を測りとり、Shimadzu GC-8A で分析した。検出器は TCD 検出器を用いた。**1a** の反応においては **2a** の生成物に対して >70% の H₂ 生成を確認した。

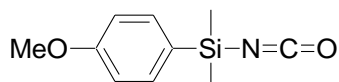
2.2.5. スペクトルデータ

生成物のスペクトルデータを次に示す。

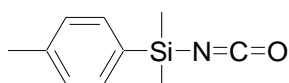


Dimethylphenylsilyl isocyanate (2a). ¹H NMR (495 MHz, [D₈]toluene, 25 °C, TMS): δ = 7.34–7.32 (m, 2H), 7.17–7.14 (m, 3H), 0.17 (s, 6H); ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, [D₈]toluene,

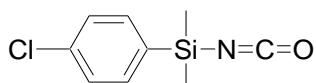
25 °C, TMS): $\delta = 136.7, 134.1, 131.3, 129.3, 126.6, 0.4$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 177 (15) [M^+], 163 (14), 162 (100), 91 (6), 70 (20).



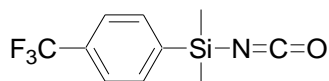
Dimethyl(4-Methoxyphenyl)silyl isocyanate (2b). ^1H NMR (495 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 7.23$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 0.22 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 162.8, 135.8, 127.4, 126.6, 115.1, 55.4, 0.6$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 207 (25) [M^+], 193 (15), 192 (100), 162 (7), 149 (6), 70 (12).



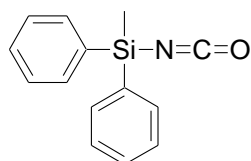
Dimethyl(4-methylphenyl)silyl isocyanate (2c). ^1H NMR (495 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 7.29$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 0.20 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 141.1, 134.2, 133.2, 130.2, 126.6, 22.3, 0.5$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 191 (17) [M^+], 177 (15), 176 (100), 105 (5), 91 (7), 70 (14).



Dimethyl(4-chlorophenyl)silyl isocyanate (2d). ^1H NMR (495 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 7.09$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 0.10 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 137.8, 135.5, 134.9, 129.6, 125.6, 0.3$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 211 (17) [M^+], 213 (6), 198 (37), 197 (14), 196 (100), 91 (15), 70 (16), 63 (5).

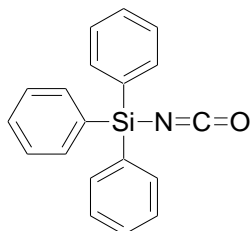


Dimethyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)silyl isocyanate (2e). ^1H NMR (495 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 7.33$ (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.11 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 141.4, 134.5, 133.2$ (q, $J = 32.3$ Hz), 126.6, 125.9 (q, $J = 3.6$ Hz), 125.7 (q, $J = 274.1$ Hz), 0.1; MS (70 eV, EI): m/z (%): 245 (8) [M^+], 231 (15), 230 (100), 70 (6).

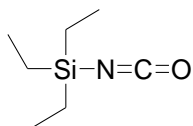


Diphenylmethylsilyl isocyanate (2f). ^1H NMR (495 MHz, [D_8]toluene, 25 °C, TMS): $\delta =$

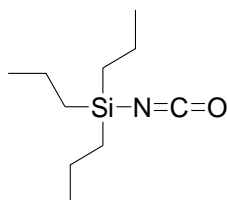
7.41–7.39 (m, 4H), 7.18–7.10 (m, 6H), 0.44 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 135.2, 135.1, 131.5, 129.4, 126.6, -0.7$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 239 (24) [M^+], 226 (5), 225 (20), 224 (100), 181 (7), 162 (8), 70 (18).



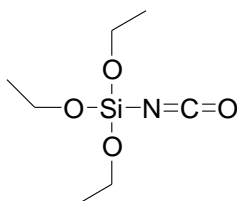
Triphenylsilyl isocyanate (2g). ^1H NMR (495 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 7.51\text{--}7.49$ (m, 6H), 7.20–7.09 (m, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 136.2, 133.7, 131.8, 129.4, 126.7$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 301 (62) [M^+], 302 (17), 226 (5), 225 (20), 224 (100), 223 (17), 222 (13), 181 (19), 180 (7), 155 (9), 154 (19), 147 (28), 70 (22).



Triethylsilyl isocyanate (2h). ^1H NMR (495 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 0.83$ (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.40 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 126.6, 7.5, 6.4$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 157 (8) [M^+], 129 (11), 128 (100), 101 (9), 100 (96), 72 (31), 20 (18).

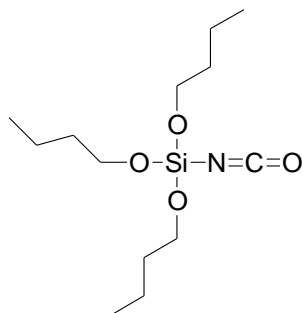


Tripropylsilyl isocyanate (2i). ^1H NMR (495 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 1.26$ (m, 9H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 0.44 (m, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 126.6, 19.1, 18.0, 17.9$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 199 (4) [M^+], 157 (13), 156 (100), 128 (10), 115 (8), 114 (85), 86 (53), 85 (6), 72 (21), 70 (14).



Triethoxysilyl isocyanate (2j). ^1H NMR (495 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 3.68$ (q, $J =$

7.1 Hz, 9H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 124.5, 60.7, 18.9$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 205 (7) [M^+], 204 (6), 191 (12), 190 (100), 176 (34), 162 (47), 160 (35), 148 (18), 146 (49), 147 (9), 132 (33), 118 (19), 116 (10), 105 (6), 104 (66), 88 (16), 87 (8), 60(6).



Tri(*n*-butoxy)silyl isocyanate (2k). ^1H NMR (495 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 3.71$ (t, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.48–1.43 (m, 6H), 1.34–1.27 (m, 6H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, $[\text{D}_8]$ toluene, 25 °C, TMS): $\delta = 124.6, 64.7, 35.5, 20.1, 14.8$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 289 (2) [M^+], 248 (5), 247 (18), 246 (80), 234 (6), 233 (7), 232 (25), 204 (22), 191 (7), 190 (45), 178 (8), 176 (14), 174 (6), 162 (33), 160 (13), 149 (5), 148 (54), 136 (7), 132 (11), 130 (5), 122 (11), 118 (24), 117 (5), 105 (5), 104 (66), 88 (12), 69 (12), 57 (52), 56 (37), 55 (100).

2.3. 結果と考察

2.3.1. 反応条件の最適化

ジメチルフェニルシラン (**1a**) からジメチルフェニルシリルイソシアナート (**2a**) への反応をモデル反応として、種々の金属を担持させた触媒を比較した (Table 2-1)。Au/ Al_2O_3 が本反応に対して最も高い活性を示し、1 h で 60% 収率 (転化率 66%、選択性 91%) で **2a** が得られ、さらに反応時間を 3 h まで延長することで 91% 収率 (転化率 >99%、選択性 91%) まで向上した (Table 2-1, entries 1 and 2)。Pd/ Al_2O_3 を用いたときも反応は効率よく進行し、1 h で 48% 収率 (転化率 54%、選択性 89%) で **2a** が得られた (Table 2-1, entry 3)。Rh、Ag、Pt、Ru、Cu を Al_2O_3 に担持させた触媒を用いたときは反応はほとんど進行せず、**2a** の収率は 5% 未満にとどまった (Table 2-1, entries 4–8)。続いて、金属種を Au に固定して担体効果を検討した。比較した金属酸化物のうち、 Al_2O_3 が最も良い収率で **2a** を与え、 SiO_2 や TiO_2 も良好な収率 (52% および 45%) で **2a** を与えた (Table 2-1, entries 1, 9, and 10)。一方、塩基性担体である CeO_2 を担体として用いたときは反応はほとんど進行しなかった (Table 2-1, entry 11)。また、無触媒条件や Al_2O_3 のみを用いたときは、反応は全く進行しなかった (Table 2-1, entries 12 and 13)。以上の結

果から、本反応に対して最適な触媒として Au/Al₂O₃ を用いることにした。

尿素量を **1a** に対して 1, 2, 5, 10 当量と変えて反応を行ったところ、2 等量の尿素を用いたとき、最も高い収率で **2a** が得られた (Table 2-2)。よって、最適な尿素量として、ヒドロシラン **1** に対して 2 当量の尿素を用いることとした。

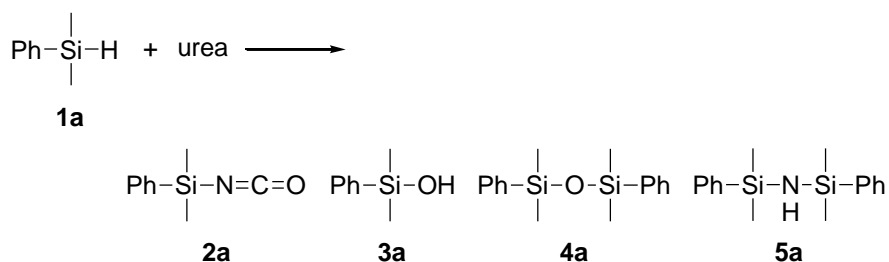
種々の溶媒を用いて反応を行った (Table 2-3)。非極性溶媒であるトルエンやメシチレンを溶媒として用いて反応を行ったとき、高い収率で **2a** が得られた (Table 2-3, entries 1 and 2)。一方、極性溶媒を用いたとき、ジシロキサン **4a** が多く生成し、**2a** は低収率であるか、もしくはまったく得られなかった (Table 2-3, entries 3–5)。よって、最適な溶媒としてトルエンを用いることとした。

反応温度 (bath temperature) を 80 °C から 145 °C まで変化させて反応を行ったとき、80 °C または 100 °C では、**2a** の収率は 20% 程度にとどまり、シラノール **3a** やジシロキサン **4a** が多く生成した (Table 2-4, entries 1 and 2)。反応を 120 °C まで上げると **2a** の選択性は 90% 程度まで改善した (Table 2-4, entry 3)。さらに、尿素の熱分解が開始する 133 °C 近辺の温度^[14] として 135 °C で反応を行ったとき、高い選択性 (91%) を維持したまま転化率は >99% となり、収率が 91% まで向上した (Table 2-4, entry 4)。温度をさらに 145 °C まで上げたところ、転化率・選択性ともに変化はなかった (Table 2-4, entry 5)。よって、135 °C を最適な反応温度とした。

Au/Al₂O₃ を使用前に真空引きしながら 200 °C で 2 時間加熱し、そのまま空気に触れさせることなく反応に用いた場合、91% 収率 (転化率 >99%、選択性 91%) で **2a** が得られた (Table 2-5, entry 1)。一方、この前処理を行わなかったとき、すなわち、調製後、空气中にさらした Au/Al₂O₃ をそのまま反応に用いたとき、**2a** の収率は 79% (転化率 >99%、選択性 79%) であり、前処理をしたときに比べてわずかに低下した (Table 2-5, entry 2)。これは、前処理を行わなかった場合、触媒表面に吸着水分子がより多く残存し、シラノール **3a** やジシロキサン **4a** への副反応が進行してしまうためと考えられる。よって、Au/Al₂O₃ は使用前に加熱真空引きの前処理を行った方がよいことが明らかとなった。

以上の最適化の結果、本反応の最適条件は以下の通りとした: 触媒は加熱真空引き処理した Au/Al₂O₃、尿素量はヒドロシラン **1** に対して 2 当量、溶媒はトルエン、反応温度 (bath temperature) は 135 °C。

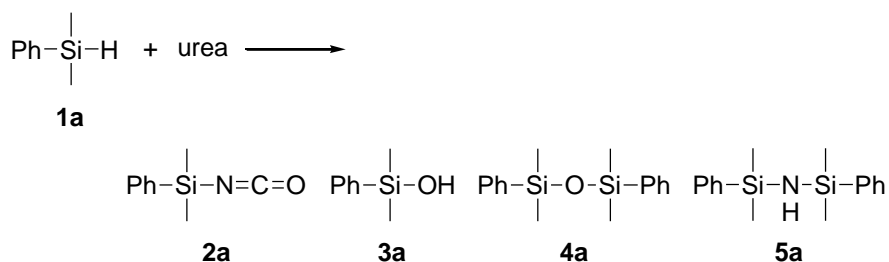
Table 2-1. Synthesis of dimethylphenylsilyl isocyanate (**2a**) from dimethylphenylsilane (**1a**) and urea with various catalysts.^[a]



Entry	Catalyst	Conv. of 1a [%]	Select. [%]			
			2a	3a	4a	5a
1	Au/Al ₂ O ₃	66	91	3	3	3
2 ^[b]	Au/Al ₂ O ₃	>99	91	1	2	6
3	Pd/Al ₂ O ₃	54	89	5	4	2
4	Rh/Al ₂ O ₃	5	82	nd	18	nd
5	Ag/Al ₂ O ₃	4	>99	nd	nd	nd
6	Pt/Al ₂ O ₃	2	>99	nd	nd	nd
7	Ru/Al ₂ O ₃	<1	nd	nd	nd	nd
8	Cu/Al ₂ O ₃	<1	nd	nd	nd	nd
9	Au/SiO ₂	55	95	1	1	3
10	Au/TiO ₂	47	96	nd	4	nd
11	Au/CeO ₂	6	65	8	15	12
12 ^[c]	Au/CeO ₂ + Al ₂ O ₃	53	86	7	4	3
13 ^[c]	Au/CeO ₂ + SiO ₂	26	85	8	7	nd
14 ^[c]	Au/CeO ₂ + MgO	12	21	49	19	11
15 ^[c]	Al ₂ O ₃	<1	nd	nd	nd	nd
16	None	<1	nd	nd	nd	nd

[a] Reaction conditions: Catalyst (metal: *ca.* 0.2 mol%), **1a** (0.5 mmol), urea (0.55 mmol), toluene (2 mL), reflux (bath temperature: 135 °C), Ar (1 atm), 1 h. Conversions and selectivities were determined by GC analyses. [b] 3 h. [c] Metal oxide additives (40 mg). nd = note detected (<1 %).

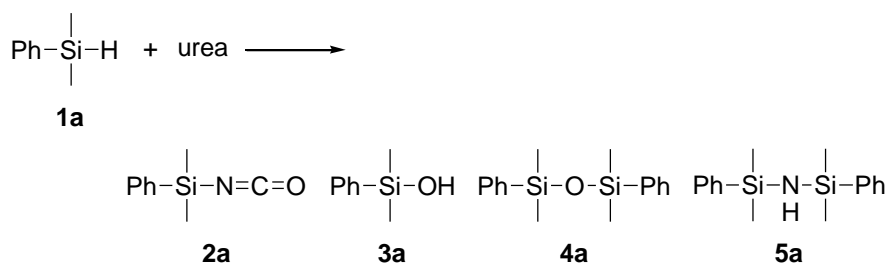
Table 2-2. Synthesis of dimethylphenylsilyl isocyanate (**2a**) from dimethylphenylsilane (**1a**) and urea (Effect of amounts of urea).^[a]



Entry	Amount of urea [equiv. to 1a]	Conv. of 1a [%]	Select. [%]			
			2a	3a	4a	5a
1	1	>99	87	2	9	2
2	2	>99	91	1	6	2
3	5	>99	81	2	2	15
4	10	>99	89	2	7	2

[a] Reaction conditions: Au/Al₂O₃ (Au: 1 mol%), **1a** (0.5 mmol), urea (0.5–5 mmol), mesitylene (2 mL), 145 °C, Ar (1 atm), 5 h. Conversions and selectivities were determined by GC analyses. nd = not detected (<1 %).

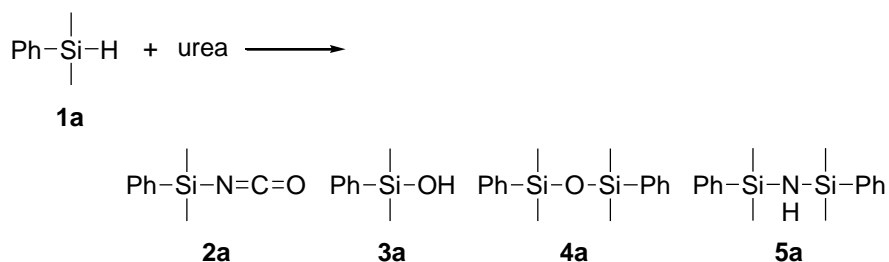
Table 2-3. Synthesis of dimethylphenylsilyl isocyanate (**2a**) from dimethylphenylsilane (**1a**) and urea (Effect of solvents).^[a]



Entry	Solvents	Conv. of 1a [%]	Select. [%]			
			2a	3a	4a	5a
1	Toluene (reflux)	>99	91	1	6	2
2	Mesitylene	>99	91	3	4	2
3	Diglyme	>99	42	nd	56	2
4	DMF	>99	nd	nd	99	1
5	DMSO	>99	nd	9	91	nd

[a] Reaction conditions: Au/Al₂O₃ (Au: 0.7 mol%), **1a** (0.5 mmol), urea (1 mmol), solvent (2 mL), 145 °C, Ar (1 atm), 3 h. Conversions and selectivities were determined by GC analyses. nd = not detected (<1 %).

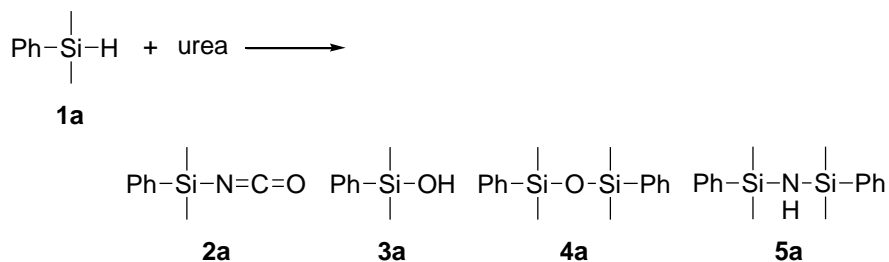
Table 2-4. Synthesis of dimethylphenylsilyl isocyanate (**2a**) from dimethylphenylsilane (**1a**) and urea (Effect of temperatures).^[a]



Entry	Temp.	Conv. of 1a [%]	Select. [%]			
			2a	3a	4a	5a
1	80	11	20	34	34	12
2	100	10	23	26	37	14
3	120	89	91	3	4	2
4	135	>99	91	3	4	2
5	145	>99	90	2	6	2

[a] Reaction conditions: Au/Al₂O₃ (Au: 1 mol%), **1a** (0.5 mmol), urea (1 mmol), mesitylene (2 mL), 80–145 °C, Ar (1 atm), 3 h. Conversions and selectivities were determined by GC analyses.

Table 2-5. Synthesis of dimethylphenylsilyl isocyanate (**2a**) from dimethylphenylsilane (**1a**) and urea (effect of the catalyst pretreatment).^[a]



Entry	Catalyst	Pretreatment	Conv. of 1a [%]	Select. [%]			
				2a	3a	4a	5a
1	Fresh Au/Al ₂ O ₃	Pretreated at 200 °C in vacuo	>99	91	1	2	6
2	Fresh Au/Al ₂ O ₃	Without Pretreatment	>99	79	4	15	2
3	After the 5th reuse	Pretreated at 200 °C in vacuo	>99	95	1	2	2
4	After the 5th reuse	Without Pretreatment	>99	81	2	15	2

[a] Reaction conditions: Au/Al₂O₃ (Au: 1 mol%), **1a** (0.5 mmol), urea (0.55 mmol), toluene (2 mL), reflux (bath temperature: 135 °C), Ar (1 atm), 3 h. Conversions and selectivities were determined by GC analyses. nd = not detected (<1 %).

2.3.2. 不均一系触媒作用

$\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ が不均一系触媒として機能しているか確かめるため、まず **1a** から **2a** への反応を行い、反応時間 1 h でろ過により $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ を除去した後、新たに尿素 0.55 mmol を加えて加熱した。このとき、さらなる **2a** の生成は見られなかった (Figure 2-2)。また、ICP-AES 分析により、 Au の溶液中への溶出が起きていないことも確認した。以上から、 $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ は不均一系触媒として機能していることが明らかとなった。^[25]

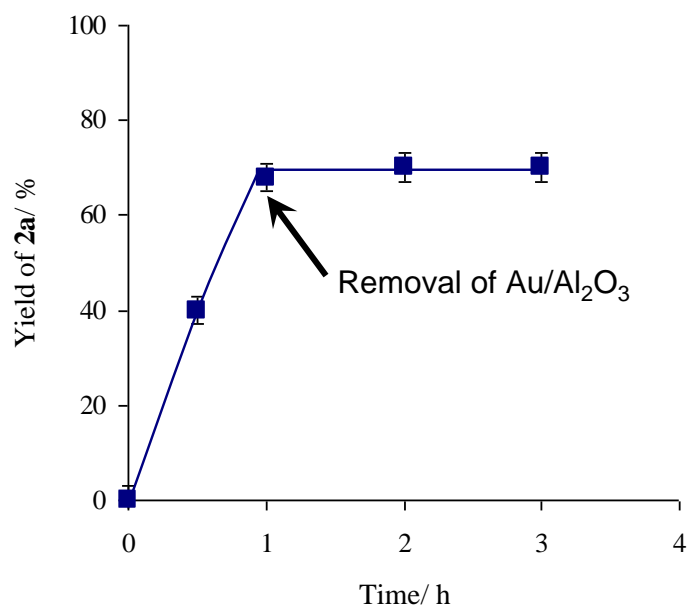


Figure 2-2. Effects of removal of $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ on the reaction of **1a** with urea. Reaction conditions were the same as those in Table 2-1. After 1 h, $\text{Au}/\text{Al}_2\text{O}_3$ was removed by filtration, and urea was newly added to the filtrate. Then, the resulting mixture was again heated at 135 °C (bath temperature). We carried out a set of experiments twice. The error bars ($\pm 3\%$) were determined from two sets of experiments.

2.3.3. 触媒の再使用

1a の反応後、Au/Al₂O₃ はメンブレンろ過により簡単に分離・回収が可能であり (回収率: >95%)、洗浄、焼成、加熱真空引き処理の後、再び同じ反応に用いることができ、再使用 6 回目においても **2a** の収率は 95% を維持していた (Figure 2-3)。しかしながら、**2a** の生成速度は、初回使用時では 2.6 mM min⁻¹ であったのに対し、再使用 6 回目では 2.2 mM min⁻¹ に減少していた (Figure 2-4)。TEM 観察により、Au ナノ粒子の粒径が、未使用時: 2.7 nm から再使用 5 回目後: 5.1 nm と増大していることが確認されたことから、再使用における Au/Al₂O₃ の活性低下は Au 合金ナノ粒子の粒径増大によると考えられる (Figure 2-5)。

2.3.4. 基質適用性

種々のヒドロシラン (**1**) を基質として、本反応の基質適用性を検討した (Figure 2-6)。ジメチルフェニルシラン (**1a**) や、**1a** のフェニル基のパラ位に電子供与基 (**1b** and **1c**) や電子求引基 (**1d** and **1e**) を有する誘導体に対して、本反応は効率よく進行し、対応するシリルイソシアナートが高い収率で得られた (Figure 2-6, **2a-2e**)。ジメチルフェニルシラン (**1a**) よりもさらに嵩高いジフェニルメチルシラン (**1f**) やトリフェニルシラン (**1g**) を基質として用いたときも、反応は効率よく進行した (Figure 2-6, **2f** and **2g**)。トリアルキルシランであるトリエチルシラン (**1h**) やトリノルマルプロピルシラン (**1i**) も、本反応に適用可能であった (Figure 2-6, **2h** and **2i**)。さらに、アルコキシ基を有する基質 (**1j** and **1k**) に対しても本反応は適用可能であり、中程度の収率で対応するシリルイソシアナートが合成可能であったが、主な副生成物としてテトラアルコキシシランも生成した (Figure 2-6, **2j** and **2k**)。以上の通り、本反応は幅広い基質適用性を示すことが明らかとなった。

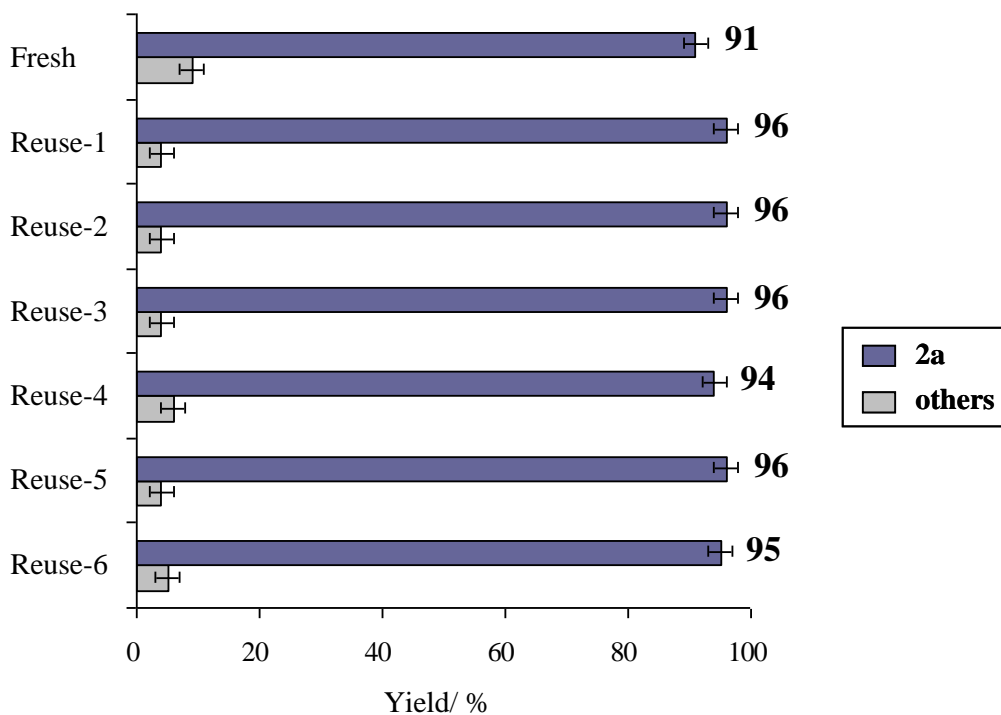


Figure 2-3. Reuse of Au/Al₂O₃ for the reaction of **1a** with urea. Reaction conditions were the same as those in Table 2-1. We carried out a set of experiments twice. The error bars ($\pm 3\%$) were determined from two sets of experiments.

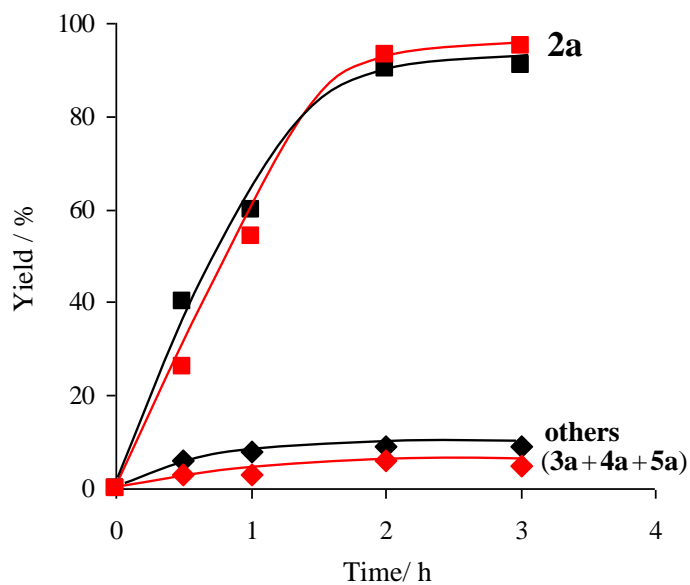
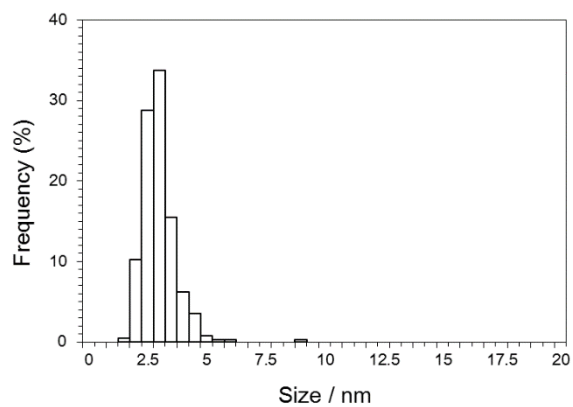
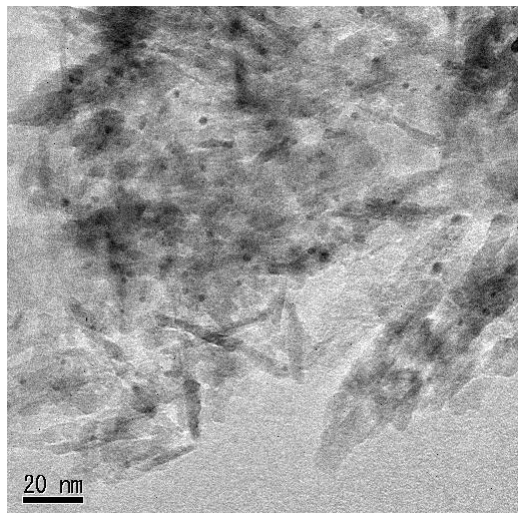


Figure 2-4. Reaction profiles for the reaction of **1a** with the fresh Au/Al₂O₃ catalyst (black) and the 6th reuse experiment (red). Reaction conditions were the same as those in Table 2-1.

(a)



(b)

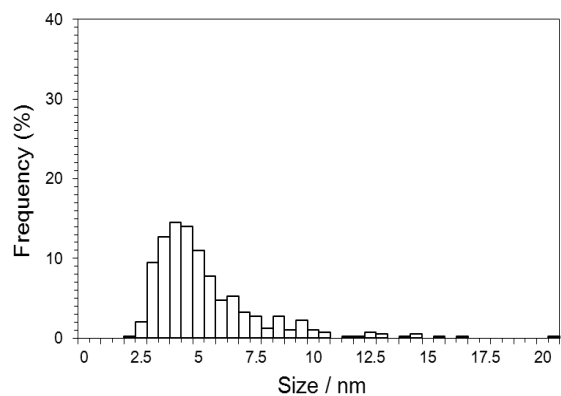
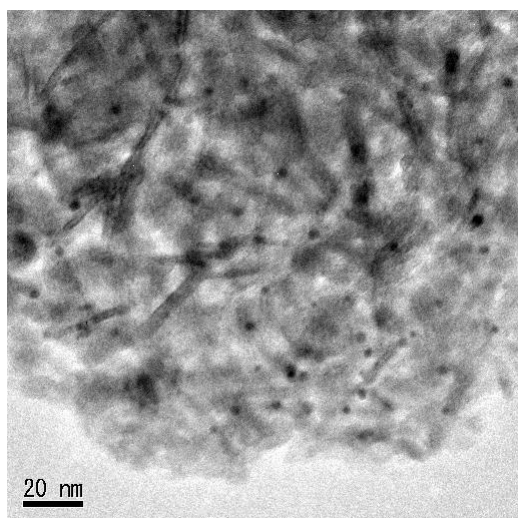


Figure 2-5. TEM images and Au particle size distributions of (a) the fresh Au/Al₂O₃ catalyst (average: 2.7 nm, standard deviation: 0.7 nm) and (b) Au/Al₂O₃ after the fifth reuse experiment (average: 5.1 nm, standard deviation: 2.5 nm). The size distributions were determined using 400 particles.

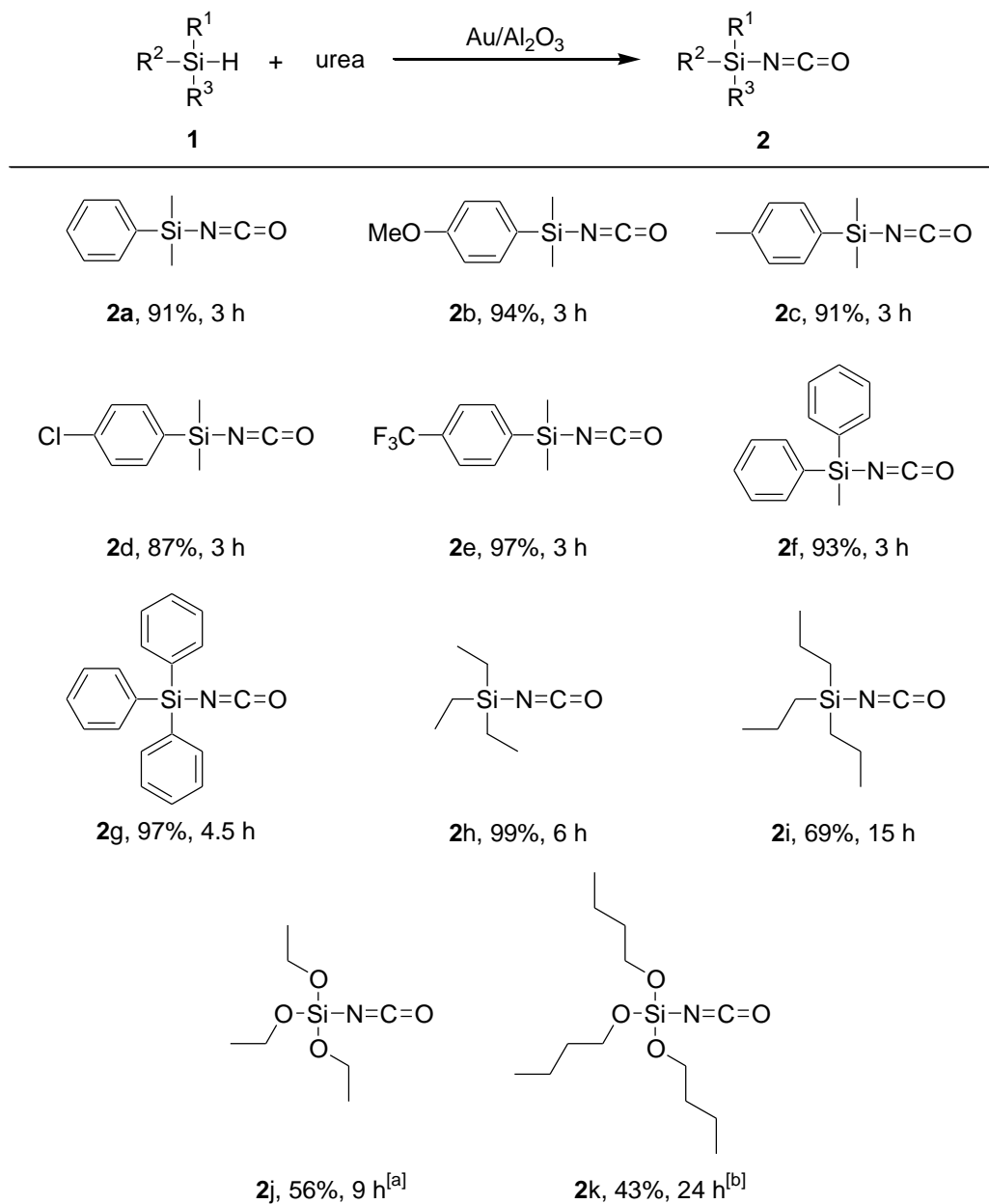


Figure 2-6. Scope of the present Au/Al₂O₃-catalyzed synthesis of silyl isocyanates. Reaction conditions: Au/Al₂O₃ (Au: 0.2 mol%), hydrosilane (**1**, 0.5 mmol), urea (0.55 mmol), [D₈]toluene (2 mL), reflux (bath temperature: 135 °C), Ar (1 atm), 1 h. Yields were determined by ¹H NMR and GC analyses. Conversions of **1a–h** were greater than 99%. Conversions of **1i**, **1j**, and **1k** were 72%, 87%, and 65% respectively. The major by-products were the corresponding silanols, disiloxanes, and disilazanes. [a] Tetraethoxysilane (23%) was also formed as a byproduct. [b] Tetra(*n*-butoxy)silane (18%) was also formed as a byproduct.

2.3.5. 反応パスと触媒活性

本反応の反応パスおよび Au/Al₂O₃ の触媒活性について検討した。

Au/Al₂O₃ は、ヒドロシランの水酸化反応、アルキンのシリル化、アルキンやケトンのヒドロシリル化といった種々の反応に対しても活性を示した (Figure 2-7)。ヒドロシランの水酸化反応、^[15-20] シリル化、^[6b,20] ヒドロシリル化^[24] といった反応では、ヒドロシランが求電子的ケイ素種として活性化されて進行することが知られており、Figure 2-7 に示した反応においても同様に、Au/Al₂O₃ によってヒドロシランが求電子的ケイ素種として活性化されていると推測される。

気相の GC-MS 分析により、**1a** と尿素の反応において、アンモニアと水素が発生していることを確認した。また、**1a** が共存しないときは、イソシアン酸とアンモニアが発生することを確認した。尿素は、133 °C から 300 °C の温度領域においてイソシアン酸と尿素に熱分解することが知られており、^[14] 本反応の反応温度 (bath temperature) である 135 °C では尿素の熱分解は起きていると考えられる。実際に、TG-MS 分析により、135 °C において尿素が熱分解し、イソシアン酸とアンモニアが発生することを確認した (Figure 2-8 and 9)。

Table 2-1 に示したように、Au/CeO₂ (平均粒径 4.6 nm、標準偏差 1.3 nm) は Au/Al₂O₃ よりも触媒活性が低かった (Table 2-1, entries 1 and 11)。ここで、Au/CeO₂ と Al₂O₃ の物理的混合物を用いて反応を行ったところ、**2a** の収率は 4% (Au/CeO₂ の場合) から 46% へと大きく向上した (Table 2-1, entry 12)。このことは、Al₂O₃ が本反応に重要な役割を果たしていることを示している。同様に、SiO₂ を Au/CeO₂ と混合させたときも収率の向上は見られた (Table 2-1, entry 13) が、一方で、塩基性担体である MgO を混合させたときはそのような効果は見られなかった (Table 2-1, entry 14)。尿素のイソシアン酸とアンモニアへの熱分解はゼオライト (H-Y 型、H-β 型、H-ZSM-5 型など) によって促進されることが知られていることから、^[25] 担体の酸点が尿素の熱分解に対する活性点として働いていると考えられる。実際に、TG-MS 分析により、135 °C 一定における尿素の熱分解反応について、Al₂O₃ と共存させた尿素は、尿素のみのときに比べて約 3 倍程度の速さで熱分解が進行していることを確認した (Figure 2-9, a)。MgO を共存させたときはイソシアン酸は検出されず、これは、MgO は尿素からピウレットやシアヌル酸への縮合を促進しているからと考えられる。

以上の結果から、本反応は次に示す反応パスによって進行していると推測した (Figure 2-10)。まず、ヒドロシランの Si-H 結合が Au 種によって活性化され、求電子的ケイ素種が生成する (Figure 2-10, step 1)。尿素の熱分解反応により、イソシアン酸とアンモニアが生成するが、この熱分解反応は担体 Al₂O₃ の酸点により促進される (Figure 2-10, step 2)。そして、求電子的ケイ素種とイソシアン酸 (求核剤) の脱水素型クロスカップリング反応が進行し、水素の発生を伴って、対応するシリルイソシアナートが生成することで、触媒サイクルが完成する (Figure 2-10, step 3)。

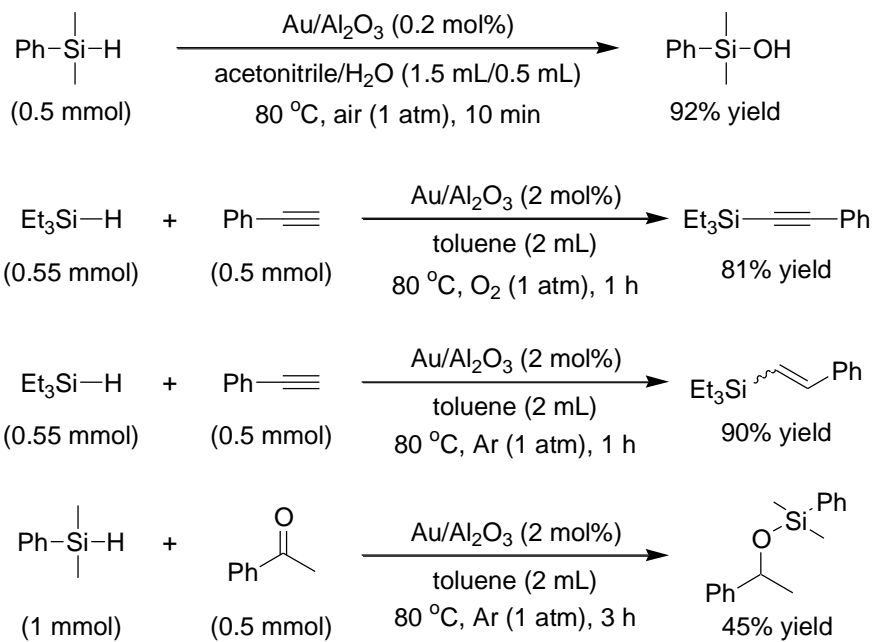


Figure 2-7. Au/Al₂O₃-catalyzed hydrolytic silane oxidation, silylation, and hydrosilylation. It is well known that hydrolytic silane oxidation,^[15–20] silylation,^[6b,10] and hydrosilylation^[24] proceed through formation of electrophilically activated hydrosilanes.

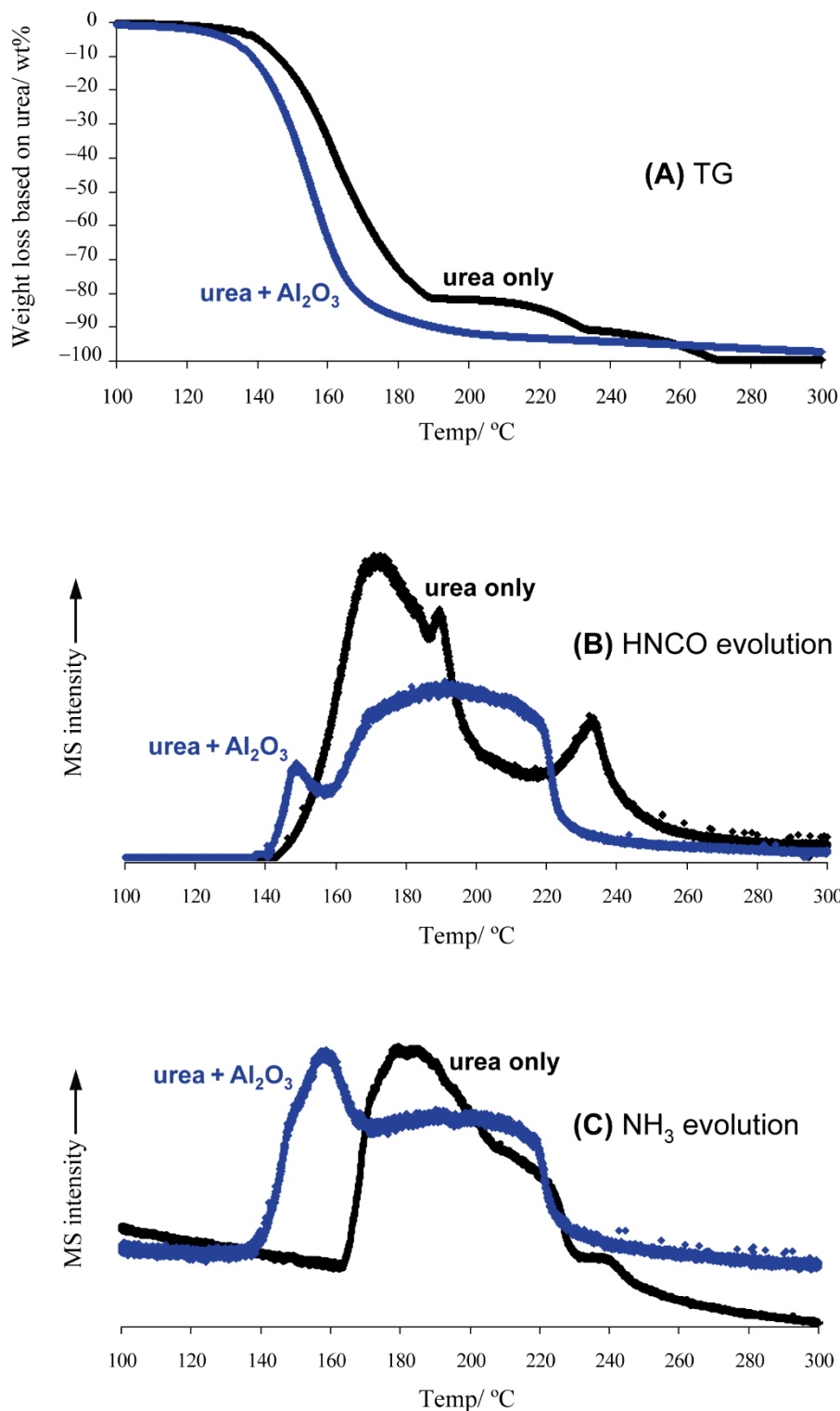


Figure 2-8. TG-MS analyses of urea (black) and a 1 : 1 (wt/wt) mixture of urea and Al₂O₃ (blue). The analyses were performed using *ca.* 5 mg of urea. The temperature was linearly increased from 20 °C to 500 °C at a heating rate of 2 °C min⁻¹. Isocyanic acid (HNCO) and NH₃ were monitored by a MS spectrometer with the fragments of $m/z = 43$ and 16, respectively. The flow rate of a carrier gas (He) was 100 mL min⁻¹.

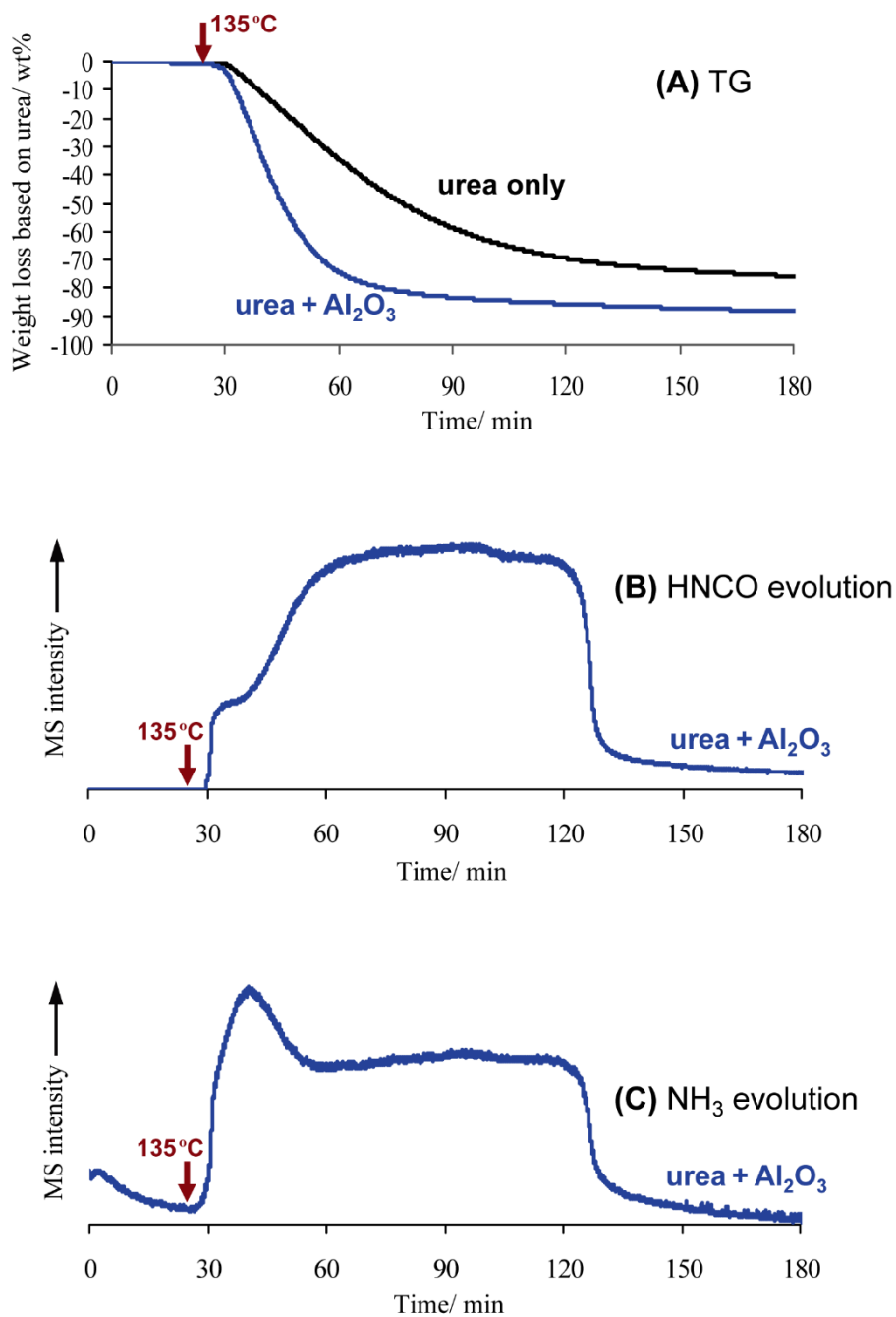


Figure 2-9. TG-MS analyses of urea (black) and a 1 : 1 (wt/wt) mixture of urea and Al₂O₃ (blue). The analyses were performed using *ca.* 5 mg of urea. The temperature was linearly increased from 20 °C to 135 °C at a heating rate of 5 °C min⁻¹, and then the temperature was kept at 135 °C for 3 h. Isocyanic acid (HNCO) and NH₃ were monitored by a MS spectrometer with the fragments of *m/z* = 43 and 16, respectively. The flow rate of a carrier gas (He) was 200 mL min⁻¹.

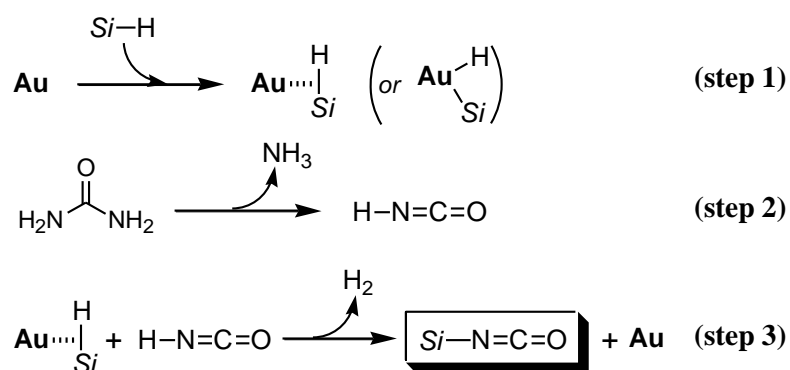


Figure 2-10. Possible reaction mechanism for the present Au/Al₂O₃-catalyzed synthesis of silyl isocyanates by the reaction of hydrosilanes with urea (Si-H ≡ hydrosilane, Au ≡ Au/Al₂O₃).

2.4. 結論

担持金ナノ粒子触媒 Au/Al₂O₃ を用いた、ヒドロシランと尿素の熱分解により発生するイソシアン酸の脱水素型クロスカップリング反応による、シリルイソシアナート合成法の開発に成功した。本反応は、アリール基、アルキル基、アルコキシ基といった種々の構造を有するヒドロシランに対して適用可能であった。本反応は、Au 種による Si-H 結合の活性化と、担体 Al₂O₃ の酸点による尿素の熱分解反応の促進という、金属ナノ粒子と担体の協奏的触媒作用を利用した反応パスで進行する。従来法では、シリルイソシアナートは、塩化シランとシアン酸塩の量論反応によって得られているが、基質の毒性や反応性、また金属塩の副生とそれによる原子効率の低さ、といった問題点を抱えていた。今回開発した反応系は、入手容易かつ安価で毒性の低い基質を用い、副生成物もアンモニアと水素のみであり、原子効率も高いといった、環境調和的な利点を多く有したシリルイソシアナート合成法である。

2.5. 参考文献

- [1] a) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062; b) A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **2002**; d) J. Tsuji, "Palladium in Organic Synthesis": *Topics in Organometallic Chemistry*, Vol. 14, Springer, Berlin, **2005**; e) M. Oestreich, *The Mizoroki-Heck Reaction*, Wiley, Chichester, **2009**.
- [2] a) C. J. Scheuermann, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 436; b) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335; c) Z. Li, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 8928.
- [3] 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) Z. Li, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3173; d) O. Baslé, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3661; e) W. Han, A. R. Ofial, *Chem. Commun.* **2009**, 5024; f) Y. Zhang, H. Peng, M. Zhang, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5024.
- [4] a) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6931; b) S.-I. Murahashi, T. Nakae, H. Terai, N. Komiya, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11005; c) S. Singhal, S. L. Jain, B. Sain, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1338.
- [5] a) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312; b) S. Singhal, S. L. Jain, B. Sain, *Chem. Commun.* **2009**, 2371; c) K. Alagiri, K. R. Prabhu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 835; d) G. Brasche, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932; e) O. Baslé, C.-J. Li, *Chem. Commun.* **2009**, 4124.
- [6] X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4974.
- [7] X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 418.
- [8] S. Itagaki, K. Kamata, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9269.
- [9] K. Yamaguchi, Y. Wang, T. Oishi, Y. Kuroda, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5627.
- [10] a) T. Tsuchimoto, Y. Iketani, M. Sekine, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9500; b) T. Tsuchimoto, M. Fujii, Y. Iketani, M. Sekine, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2959.
- [11] T. Pasinszki, J. Réffy, T. Veszprémi, *Monatsh. Chem.* **1992**, *123*, 949.
- [12] a) A. D. Kirilin, L. O. Belova, S. P. Knyazev, A. V. Lega, M. Yu. Petrov, E. A. Chernyshev, *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, *75*, 1930; b) M. A. Pudovik, N. E. Krepysheva, D. I. Kharitonov, A. N. Pudovik, *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 325.
- [13] H. Ulrich, *Chemistry and Technology of Isocyanates*, Wiley, New York, **1996**.
- [14] a) M. U. Alzueta, R. Bilbao, A. Millera, M. Oliva, J. C. Ibanez, *Energy Fuels* **1998**, *12*, 1001; b) M. Koebel, M. Elsener, M. Kleemann, *Catal. Today* **2000**, *59*, 335.
- [15] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, London, **1998**; b) R.A. Sheldon, *Green Chem.* **2000**, *2*, G1; c) P. T. Anastas, L. B.

- Bartlett, M. M. Kirchoff, T. C. Williamson, *Catal. Today* **2000**, 55, 11; d) R. A. Sheldon, H. van Bekkum, *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [16] a) J. John, E. Gravel, A. Hagège, H. Li, T. Gacoin, E. Doris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7533; b) N. Asao, Y. Ishikawa, N. Hatakeyama, Menggenbateer, Y. Yamamoto, M. Chen, W. Zhang, A. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 10093; c) T. Mitsudome, A. Noujima, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem. Commun.* **2009**, 5302.
- [17] a) T. Y. Lee, L. Dang, Z. Zhou, C. H. Yeung, Z. Lin, C. P. Lau, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 5675; b) K. Mori, M. Tano, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *New J. Chem.* **2002**, 26, 1536; c) E. Choi, C. Lee, Y. Na, S. Chang, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2369; d) M. Lee, S. Ko, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12011.
- [18] a) R. A. Corbin, E. A. Ison, M. M. Abu-Omar, *Dalton Trans.* **2009**, 2850; b) E. A. Ison, R. A. Corbin, M. M. Abu-Omar, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11938.
- [19] B. P. S. Chauhana, A. Sarkara, M. Chauhanb, A. Rokab, *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, 23, 385.
- [20] a) Y. Lee, D. Seomoon, S. Kim, H. Han, S. Chang, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1741; b) L. D. Field, B. A. Messerle, M. Rehr, L. P. Soler, T. W. Hambley, *Organometallics* **2003**, 22, 2387.
- [21] a) T. Mitsudome, S. Arita, H. Mori, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7938; b) Y. Kikukawa, Y. Kuroda, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2434.
- [22] M. Fujita, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5405.
- [23] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 485.
- [24] a) V. K. Dioumaev, R. M. Bullock, *Nature* **2003**, 424, 530; b) G. Du, P. E. Fanwick, M. M. Abu-Omar, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5180; c) D. V. Gutsulyak, S. F. Vyboishchikov, G. I. Nikonov, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5950.
- [25] a) W. Yang, Z. Chen, J. Zhou, Z. Huang, K. Cen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, 50, 7990; b) M. Eichelbaum, R. J. Farrauto, M. J. Castaldi, *Appl. Catal. B* **2010**, 97, 90.

第 3 章

担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒を用いた
空气中酸素を酸化剤とした脱水素芳香環形成
反応による *N*-置換アニリン合成

第3章

3.1. 緒言

タンデム反応は、中間体の単離操作が不要であり、ワンポットで一挙に複数段階の反応を進行させることができるため、従来の逐次的な合成法に比べて効率的な合成が可能である。^[1] 近年では、1段階 (または1段階以上) の酸化反応を含むタンデム酸化プロセスが、アルケン、キノキサリン、イミン、アミド、エステルといった種々の有用な化合物の合成法として注目を集めている。^[2,3] これまでに報告されているタンデム酸化プロセスに含まれている酸化反応のほとんどはアルコールの酸化である。アルコールの酸化により *in situ* で生成したアルデヒドまたはケトンは、求電子剤として Wittig 試薬、アミン、アルコールといった求核剤と反応する。アルコール酸化以外の酸化反応を含んだタンデム酸化プロセスを構築することができれば、より幅広い化合物をターゲットとしたタンデム反応が実現できると期待される。

N-置換アニリンは医薬、農薬、染料、電子材料といった幅広い分野で用いられる重要な化合物であり、*N*-置換アニリンの合成法の開発は重要な課題である。^[4] これまでの*N*-置換アニリン合成法の報告例を出発物質の観点から大別すると、以下の3つに分類される; (i) アニリンの*N*-アルキル化 (Figure 3-1, Eq (1))、(ii) アミンのアリール化 (Figure 3-1, Eq (2))、(iii) 脱水素芳香環形成反応 (Figure 3-1, Eq (3))。アニリンの*N*-アルキル化においては、従来よりハロゲン化アルキルがアルキル化剤として用いられてきた (Figure 3-1, Eq (1))。^[5] また、環境調和型の手法として、ハロゲン化アルキルの代替にアルコールを用いる *borrowing hydrogen strategy* 法^[6] や、カルボニル化合物を用いた還元のアミノ化法^[7] も知られている。アミンのアリール化としては、Buchwald–Hartwig カップリング^[8] や Chan–Lam カップリング^[9] が著名である (Figure 3-1, Eq (2))。これらのクロスカップリング反応は、幅広い基質適用性を示し、反応の後段ステップでのアミノ基へのアリール基導入も可能であるが、予備官能基化された基質を必要とし、またそれに伴う量論量 (以上) の副生成物が生成するといった問題点を有している。近年、脱水素芳香環形成反応が、種々の芳香族化合物の合成手法として注目を集めている (Figure 3-1, Eq (3))。^[10,11] 脱水素芳香環形成反応によって、アミン、アニリン、ニトロアレーン、チオ尿素、2-アミノベンゼンチオール、アリールスルホンアミドといった種々のアミノ化合物とシクロヘキサノンの組み合わせから、*N*-置換アニリンが合成可能である^[11]。*N*-置換アニリンの重要性から、新たな基質を用いた *N*-置換アニリン合成法の開発が切望されている。シクロヘキシルアミンは、ニトロベンゼンからアニリンへの水素添加反応において副生する非芳香族化合物であり、*N*-置換アニリン合成のための脱水素芳香環形成反応の基質として有望である。

本研究では、シクロヘキシルアミンから *N*-置換アニリンを合成するタンデム型脱水

素芳香環形成反応の開発を行った (Figure 3-1, Eq (4)). 芳香環形成反応においては主に Pd が触媒活性種として用いられるが、第 1 章に述べたような合金化による担持金属ナノ粒子触媒の高機能化に着目したところ、Au-Pd 合金ナノ粒子が Pd 単一ナノ粒子に比べて特異な触媒活性を示すことを見出した。このタンデム型脱水素芳香環形成反応は、入手容易で取り扱いやすい原料を用いていること、酸化剤として空気中の酸素を用いていること、副生成物は水とアンモニアのみであること、再使用可能な不均一系触媒を用いていること、といった環境調和的な特長を多く有した *N*-置換アニリン合成である。

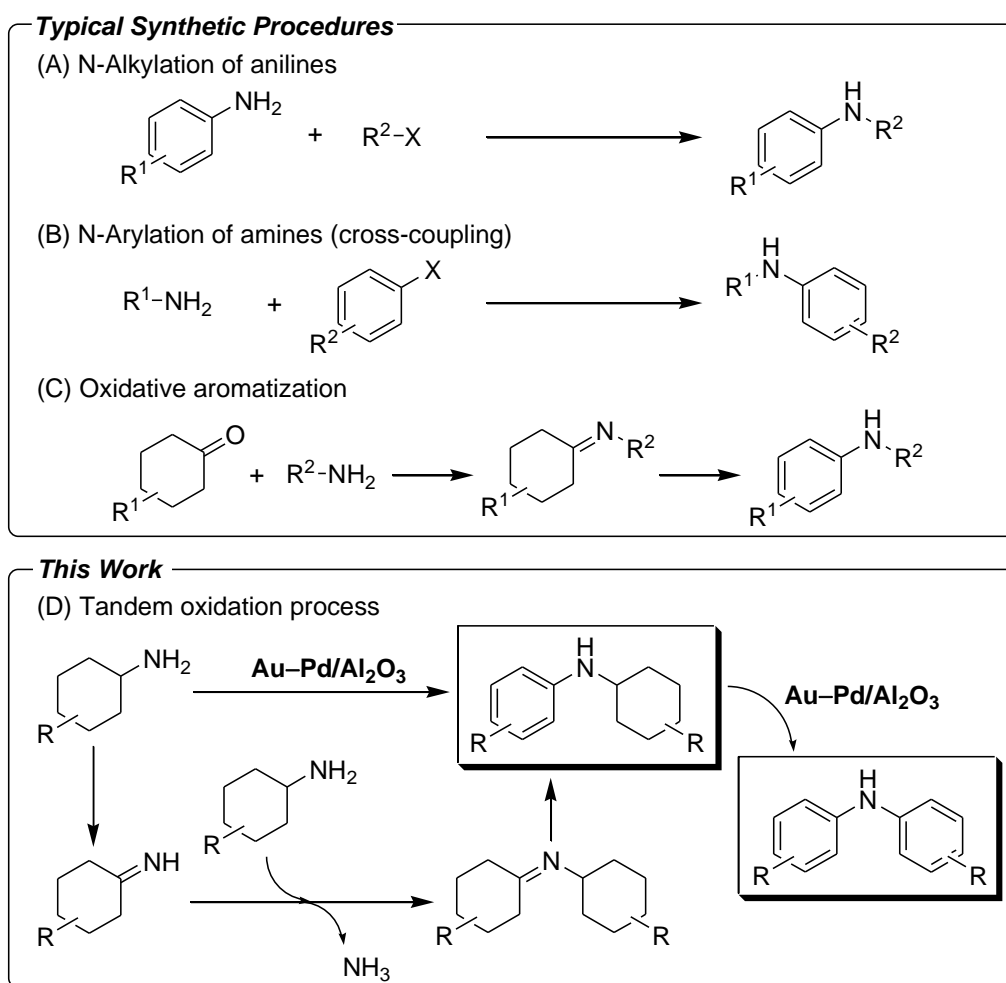


Figure 3-1. Synthetic procedures for *N*-substituted anilines.

3.2. 実験

3.2.1. 一般

GC

ガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GC-2014 を用い、カラムにはキャピラリーカラム InertCap 5 および TC-1 を用いた。検出は FID により行った。

GC-MC

ガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GCMS-QP2010 を用い、カラムにはキャピラリーカラム InertCap 5 を用いた。質量分析は四重極型 GCMS-QP2010 を、イオン化電圧 70 eV の設定で用いた。

NMR

NMR スペクトルは JEOL 製 JEOL JNM-ECA 500 を用いて測定した。¹H および ¹³C は TMS (溶媒: CDCl₃) を内標準として、5 mm サンプル管を用いて、500 MHz および 125 MHz で測定した。

ICP-AES

ICP-AES 測定は、Shimadzu 製 ICPS-8100 を用いて測定した。

TEM・STEM

TEM 観察は、JEOL TEM-2010HC を用いて行った。STEM 観察 (HAADF 像撮影および EDS 元素マッピング撮影) は、JEOL JEM-ARM 200F を用いて行った。加速電圧は、いずれも 200 kV の設定で行った。TEM および STEM の観察用サンプルは、粉末試料 (触媒) をエタノールに分散させた溶液を、カーボンコートされた Cu グリッド上に滴下し、よく乾燥させたものを使用した。

試薬

触媒の担体には、Al₂O₃ (BET surface area: 160 m² g⁻¹, cat. no. KHS-24, Sumitomo Chemical)、TiO₂ (BET surface area: 316 m² g⁻¹, cat. no. ST-01, Ishihara Sangyo Kaisya) を用いた。

溶媒および基質は、関東化学、東京化成工業、和光純薬工業、Aldrich から購入したものを用いた。用いた基質のうち **1b**–**1k** は *cis-trans* 異性体の混合物であり、¹H NMR 分析によってその *cis:trans* 比率をあらかじめ求めたところ、次の通りであった; **1b** (*cis:trans* = 58:42)、**1c** (*cis:trans* = 74:26)、**1d** (*cis:trans* = 30:70)、**1e** (*cis:trans* = 59:41)、**1f** (*cis:trans* = 49:51)、**1g** (*cis:trans* = 51:49)、**1h** (*cis:trans* = 38:62)、**1i** (*cis:trans* = 38:62)、**1j** (*cis:trans* = 52:48)、**1k** (*cis:trans* = 46:54)。基質 **10** は、シクロヘキサノンとイソプロピルアミンの脱

水縮合により合成した。

3.2.2. 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒の調製

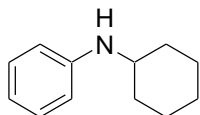
Au-Pd/Al₂O₃ (Au/Pd = 77/23) は、以下の手順に従って、析出沈殿法によって調製した。まず、HAuCl₄·4H₂O (6.67 mM)、PdCl₂ (1.67 mM)、KCl (PdCl₂に対して2等量: 3.33 mM) の水溶液 60 mL に Al₂O₃ 2.0 g を加え、室温で15分攪拌する。次に、1.0 M の NaOH 水溶液 1.5 mL を徐々に滴下して水溶液の pH を約 10.0 に調整し、24 時間攪拌する。攪拌後、ろ過することで得られた水酸化物前駆体約 2.0 g をシュレンク管に移し、水素 1 atm 下で 150 °C で 30 分間加熱することで、アルミナ担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/Al₂O₃) を得た。ICP-AES 分析より、Au と Pd の担持量は、それぞれ 0.137 mmol g⁻¹、0.042 mmol g⁻¹ とわかった (Au/Pd = 77/23)。また、TEM 観察から求めたナノ粒子の平均粒径 (d_{av}) は、1.7 nm であった (標準偏差 (σ): 0.4 nm)。触媒調製時の原料比 (HAuCl₄·4H₂O/PdCl₂) を制御することで、次に示すような様々な Au/Pd 比の Au-Pd/Al₂O₃ を調製可能であった; Au-Pd/Al₂O₃ (Au/Pd = 89/11, Au: 0.180 mmol g⁻¹, Pd: 0.023 mmol g⁻¹)、Au-Pd/Al₂O₃ (Au/Pd = 39/61, Au: 0.070 mmol g⁻¹, Pd: 0.109 mmol g⁻¹)、Au-Pd/Al₂O₃ (Au/Pd = 14/86, Au: 0.025 mmol g⁻¹, Pd: 0.155 mmol g⁻¹)。また、同様の調製方法で、次に示すような金やパラジウムのみを担持させた触媒やチタニアを担体とした触媒も調製可能であった; Au/Al₂O₃ (Au: 0.158 mmol g⁻¹, d_{av} : 3.2 nm)、Pd/Al₂O₃ (Pd: 0.237 mmol g⁻¹, d_{av} : 2.2 nm)、Au-Pd/TiO₂ (Au/Pd = 37/63, Au: 0.070 mmol g⁻¹, Pd: 0.118 mmol g⁻¹)。

3.2.3. 反応

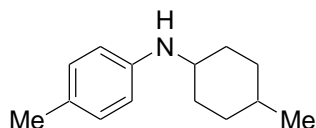
触媒反応は以下の手順で行った。Pyrex ガラス製試験管 (容量約 20 mL) に、Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 1.15 mol%, Pd: 0.35 mol%)、シクロヘキシルアミン (**1**, 1.0 mmol)、*n*-ヘキサデカン (0.1 mmol, 内標準物質)、メシチレン (2 mL)、攪拌子を加え、密封することなく、大気中 (1 atm) で反応液を 130 °C で 3 h 攪拌した。基質および生成物の定量は *n*-ヘキサデカンを内標準物質とする GC 分析により行った。生成物を単離する場合は、内標準物質を用いなかった。反応後、触媒はメンブレンろ過により容易に回収可能であり (回収率 >90%)、反応溶液はエバポレーションによって濃縮可能であった。この濃縮液から、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって純粋な *N*-シクロヘキシルアニン生成物を単離可能であった (典型的な展開溶媒: ヘキサン/ジエチルエーテル混合溶液)。生成物の同定は GC-MS および NMR 分析 (¹H および ¹³C) で行った。生成物 **2b**-**2k** は、*cis-trans* 異性体の混合物であったため、GC および ¹H NMR 分析によって *cis:trans* 比率を求めた。触媒の再使用実験においては、メンブレンろ過により回収した触媒をメタノール/ジクロロメタン混合溶液で洗浄して乾燥させた後、大気中 (1 atm) で 300 °C で 2 時間焼成し、さらに水素 1 atm 下で 150 °C で 30 分間加熱処理したものを次回の反応に用いた。

3.2.4. スペクトルデータ

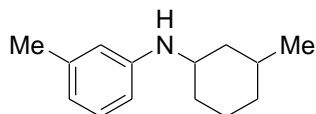
生成物のスペクトルデータを次に示す。



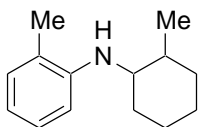
N-Cyclohexylaniline (2a): colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.16–7.11 (m, 2H), 6.64 (tt, J = 7.5 and 1.0 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 3.47 (brs, 1H), 3.26–3.20 (m, 1H), 2.05–2.02 (m, 2H), 1.77–1.72 (m, 2H), 1.66–1.61 (m, 1H), 1.39–1.31 (m, 2H), 1.26–1.08 (m, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 147.7, 129.5, 117.1, 113.4, 51.9, 33.8, 26.2, 25.3; MS (70 eV, EI): m/z (%): 175 (37) [M^+], 176 (5), 146 (5), 133 (13), 132 (100), 119 (13), 118 (15), 117 (9), 106 (8), 93 (11), 91 (5), 77 (9).



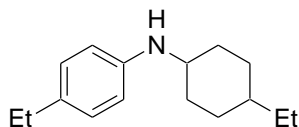
4-Methyl-N-(4-methylcyclohexyl)benzenamine (2b, *cis:trans* = 39:61): colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 6.97–6.94 (m, 2H), 6.54–6.49 (m, 2H), 3.38 (brs, 1H), 3.52–3.49 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.16–3.10 (m, 1H for *trans*-isomer), 2.22 (s, 3H), 2.10–0.90 (m, 12H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.5, 145.4, 130.0, 129.8, 126.4, 126.2, 113.8, 113.7, 52.7, 48.7, 34.4, 33.9, 32.7, 31.2, 30.1, 29.6, 22.6, 21.7, 20.7; MS (70 eV, EI): m/z (%): 203 (26) [M^+], 147 (12), 146 (100), 133 (9), 132 (9), 131 (11), 130 (5), 120 (5), 118 (5), 107 (8), 106 (9), 91 (8), 55 (5).



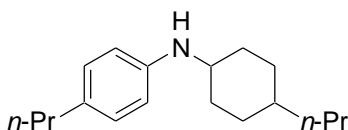
3-Methyl-N-(3-methylcyclohexyl)benzenamine (2c, *cis:trans* = 80:20): colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.05–7.01 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.40–6.37 (m, 2H), 3.66–3.63 (m, 1H for *trans*-isomer), 3.41 (brs, 1H), 3.24–3.18 (m, 1H for *cis*-isomer), 2.25 (t, J = 18 Hz, 3H), 2.10–0.67 (m, 12H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 147.7, 139.2, 129.4, 118.1, 117.9, 114.2, 114.1, 110.6, 110.4, 52.3, 47.7, 42.8, 39.1, 34.9, 34.3, 33.7, 32.3, 30.7, 27.4, 25.3, 22.8, 22.0, 21.9, 20.8; MS (70 eV, EI): m/z (%): 203 (57) [M^+], 204 (9), 188 (6), 161 (13), 160 (100), 147 (11), 146 (83), 145 (9), 144 (7), 134 (5), 133 (26), 132 (23), 131 (15), 130 (10), 120 (19), 118 (16), 117 (8), 108 (5), 107 (36), 106 (11), 91 (19), 79 (5), 77 (7), 65 (9), 55 (11).



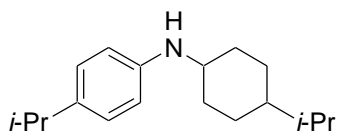
2-Methyl-N-(2-methylcyclohexyl)benzenamine (2d, *cis:trans* = 16:84): pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.09–7.02 (m, 2H), 6.62–6.56 (m, 2H), 3.58–3.56 (brs, 1H for *cis*-isomer), 3.28 (brs, 1H), 2.96–2.91 (m, 1H for *trans*-isomer), 2.20–0.91 (m, 15H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 146.3, 145.8, 130.5, 127.39, 127.35, 121.8, 121.6, 116.2, 116.1, 110.3, 110.0, 58.2, 53.1, 41.2, 39.4, 35.1, 34.0, 33.6, 30.7, 29.1, 26.2, 25.8, 23.5, 23.1, 19.9, 17.9, 17.8; MS (70 eV, EI): m/z (%): 203 (38) [M^+], 204 (6), 161 (5), 160 (31), 147 (13), 146 (100), 144 (5), 133 (9), 132 (5), 131 (12), 130 (8), 120 (15), 119 (5), 118 (42), 117 (6), 107 (10), 106 (8), 91 (14), 77 (5), 65 (7), 55 (8).



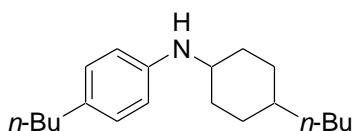
4-Ethyl-N-(4-ethylcyclohexyl)benzenamine (2e, *cis:trans* = 52:48): colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 6.99–6.97 (m, 2H), 6.55–6.51 (m, 2H), 3.53–3.50 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.41 (brs, 1H), 3.16–3.11 (m, 1H for *trans*-isomer), 2.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.12–0.86 (m, 17H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.74, 145.65, 133.0, 132.9, 128.8, 113.6, 113.5, 53.0, 49.0, 39.3, 38.1, 33.9, 32.0, 29.9, 29.7, 28.6, 28.2, 27.8, 16.3, 11.9; MS (70 eV, EI): m/z (%): 231 (32) [M^+], 232 (6), 161 (13), 160 (100), 147 (10), 134 (5), 132 (18), 131 (9), 130 (9), 106 (14), 105 (6), 77 (5), 55 (5).



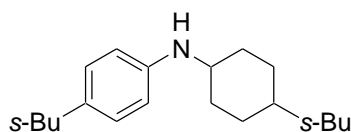
4-Propyl-N-(4-propylcyclohexyl)benzenamine (2f, *cis:trans* = 40:60): colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 6.96–6.94 (m, 2H), 6.53–6.49 (m, 2H), 3.52–3.49 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.41 (brs, 1H), 3.16–3.10 (m, 1H for *trans*-isomer), 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.11–0.87 (m, 21H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.7, 145.6, 131.4, 131.2, 129.4, 113.52, 113.45, 53.0, 49.0, 39.6, 38.3, 37.5, 37.3, 36.0, 34.0, 32.4, 29.7, 28.1, 25.2, 20.5, 20.4, 14.7, 14.1; MS (70 eV, EI): m/z (%): 259 (41) [M^+], 260 (8), 231 (7), 230 (39), 175 (14), 174 (100), 161 (8), 148 (6), 144 (5), 132 (29), 131 (6), 130 (10), 106 (38), 105 (9), 91 (5), 81 (5), 79 (5), 55 (9).



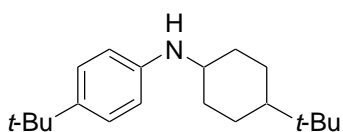
4-(1-Methylethyl)-N-[4-(1-methylethyl)cyclohexyl]benzenamine (2g, *cis:trans* = 37:63): pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.02–7.00 (m, 2H), 6.55–6.50 (m, 2H), 3.57–3.55 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.44 (brs, 1H), 3.14–3.09 (m, 1H, *trans*-isomer), 2.82–2.74 (sept, J = 7 Hz, 1H), 2.14–1.01 (m, 16H); 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.83, 145.75, 137.6, 137.4, 127.4, 113.4, 113.3, 52.9, 48.3, 43.9, 43.5, 34.2, 33.4, 32.9, 32.1, 30.2, 29.0, 24.8, 24.6, 20.3, 20.2; MS (70 eV, EI): m/z (%): 259 (48) [M^+], 260 (10), 245 (9), 244 (45), 175 (13), 174 (100), 161 (11), 148 (7), 146 (23), 135 (6), 133 (5), 132 (31), 131 (7), 130 (12), 120 (35), 119 (7), 118 (6), 117 (6), 91 (10), 81 (7), 79 (5), 77 (6), 69 (5), 67 (5), 55 (8),



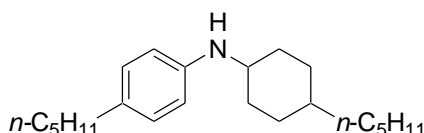
4-Butyl-N-(4-butylcyclohexyl)benzenamine (2h, *cis:trans* = 32:68): pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 6.96–6.94 (m, 2H), 6.53–6.49 (m, 2H), 3.51–3.49 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.35 (brs, 1H), 3.16–3.10 (m, 1H for *trans*-isomer), 2.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.37–0.88 (m, 25H), $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.7, 145.6, 131.6, 131.4, 129.4, 113.55, 113.47, 53.0, 49.0, 41.1, 37.6, 37.0, 36.32, 36.27, 35.7, 35.5, 35.0, 34.3, 34.0, 33.1, 32.4, 29.83, 29.75, 29.67, 29.64, 28.2, 23.29, 23.26, 22.6, 14.42, 14.36, 14.3; MS (70 eV, EI): m/z (%): 287 (55) [M^+], 288 (12), 245 (9), 244 (47), 189 (15), 188 (100), 175 (8), 162 (5), 144 (5), 132 (27), 131 (5), 130 (9), 106 (40), 105 (8), 91 (5), 81 (6), 67 (5), 55 (9).



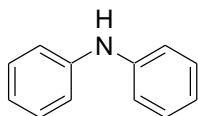
4-(1-Methylpropyl)-N-[4-(1-methylpropyl)cyclohexyl]benzenamine (2i, *cis:trans* = 27:73): pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 6.97–6.94 (m, 2H), 6.54–6.51 (m, 2H), 3.59–3.57 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.40 (brs, 1H), 3.14–3.09 (m, 1H, for *trans*-isomer), 2.49–0.79 (m, 27H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.84, 145.77, 136.4, 136.3, 128.0, 113.4, 113.3, 53.1, 48.2, 42.1, 41.8, 41.0, 39.6, 39.0, 34.4, 34.2, 31.7, 30.4, 30.3, 29.7, 27.7, 27.1, 26.9, 25.3, 23.7, 22.3, 16.13, 16.06, 12.6, 12.2, 12.0; MS (70 eV, EI): m/z (%): 287 (35) [M^+], 288 (8), 272 (7), 259 (20), 258 (100), 188 (21), 146 (10), 132 (11), 120 (28), 57 (5), 55 (6).



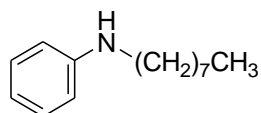
4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[4-(1,1-dimethylethyl)cyclohexyl]benzenamine (2j, *cis:trans* = 30:70): colorless oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.19–7.15 (m, 2H), 6.56–6.51 (m, 2H), 3.63–3.60 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.49 (brs, 1H), 3.14–3.08 (m, 1H for *trans*-isomer), 2.17–0.86 (m, 27H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.5, 145.4, 139.8, 139.6, 126.3, 113.1, 113.0, 52.9, 48.3, 48.2, 48.0, 47.2, 34.5, 34.1, 32.8, 32.7, 31.9, 30.8, 28.0, 27.8, 26.7, 21.9; MS (70 eV, EI): m/z (%): 287 (48) [M^+], 288 (10), 273 (21), 272 (100), 189 (6), 188 (39), 160 (13), 134 (23), 132 (15), 106 (8), 81 (5), 57 (17), 55 (5).



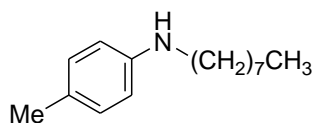
4-Pentyl-N-(4-pentylcyclohexyl)benzenamine (2k, *cis:trans* = 39:61): pale yellow oil; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 6.96–6.94 (m, 2H), 6.54–6.49 (m, 2H), 3.53–3.50 (m, 1H for *cis*-isomer), 3.41 (brs, 1H), 3.16–3.10 (m, 1H, *trans*-isomer), 2.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12–0.86 (m, 29H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 145.7, 145.6, 131.7, 131.5, 129.4, 113.6, 113.5, 53.0, 49.1, 37.6, 37.3, 36.3, 35.7, 35.3, 34.0, 32.52, 32.45, 31.9, 29.8, 28.2, 27.13, 27.09, 23.0, 22.9, 14.43, 14.40; MS (70 eV, EI): m/z (%): 315 (62) [M^+], 316 (15), 259 (12), 258 (59), 203 (15), 202 (100), 189 (7), 176 (5), 144 (6), 132 (29), 130 (10), 106 (49), 105 (9), 81 (8), 67 (6), 55 (12).



Diphenylamine (3a): MS (70 eV, EI): m/z (%): 169 (100) [M^+], 170 (13), 168 (52), 167 (26), 84 (11), 77 (8), 66 (7), 65 (6), 51 (11).



N-Octylbenzenamine (8aa): MS (70 eV, EI): m/z (%): 205 (13) [M^+], 107 (8), 196 (100), 77 (8).



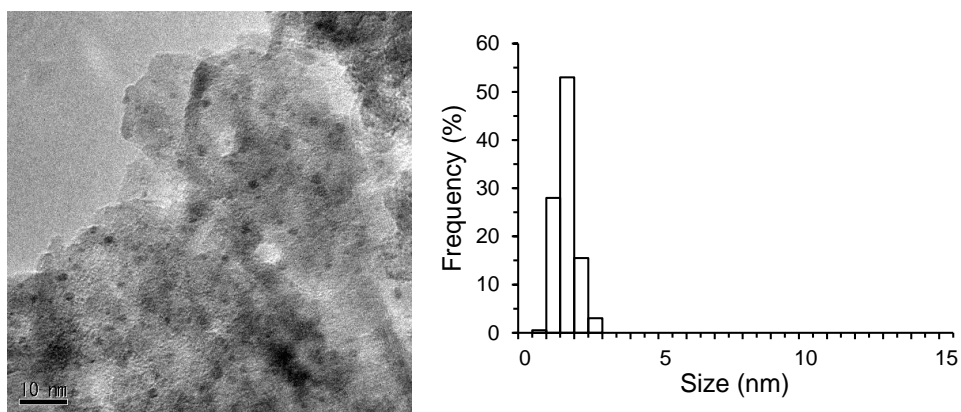
4-Methyl-N-octylbenzenamine (8ba): MS (70 eV, EI): m/z (%): 219 (18) [M^+], 121 (10), 120 (100), 91 (7).

3.3. 結果と考察

3.3.1. Au-Pd/Al₂O₃ 触媒のキャラクタリゼーション

TEM 観察から求めた Au-Pd/Al₂O₃ 触媒のナノ粒子の平均粒径 (d_{av}) は、1.7 nm であった (Figure 3-2, a)。さらに、Au-Pd/Al₂O₃ 触媒の HAADF-STEM 分析および EDS 元素マッピング分析により、TiO₂ 担体上に均一に混合された Au-Pd 合金ナノ粒子が担持されていることが明らかとなった (Figure 3-3)。

(a)



(b)

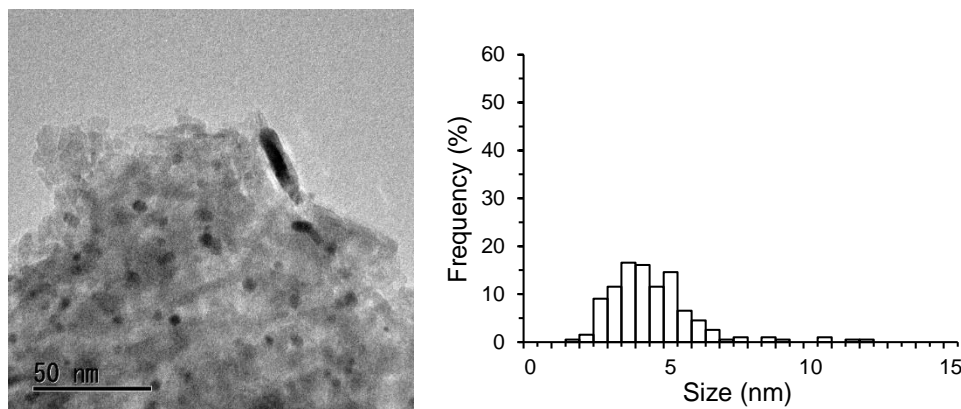


Figure 3-2. TEM images and Au-Pd bimetallic nanoparticle size distribution of (a) fresh Au-Pd/Al₂O₃ (average: 1.7 nm, σ : 0.4 nm) and (b) Au-Pd/Al₂O₃ after the fifth reuse experiment (average: 4.6 nm, σ : 1.6 nm). The size distribution were determined using 200 particles.

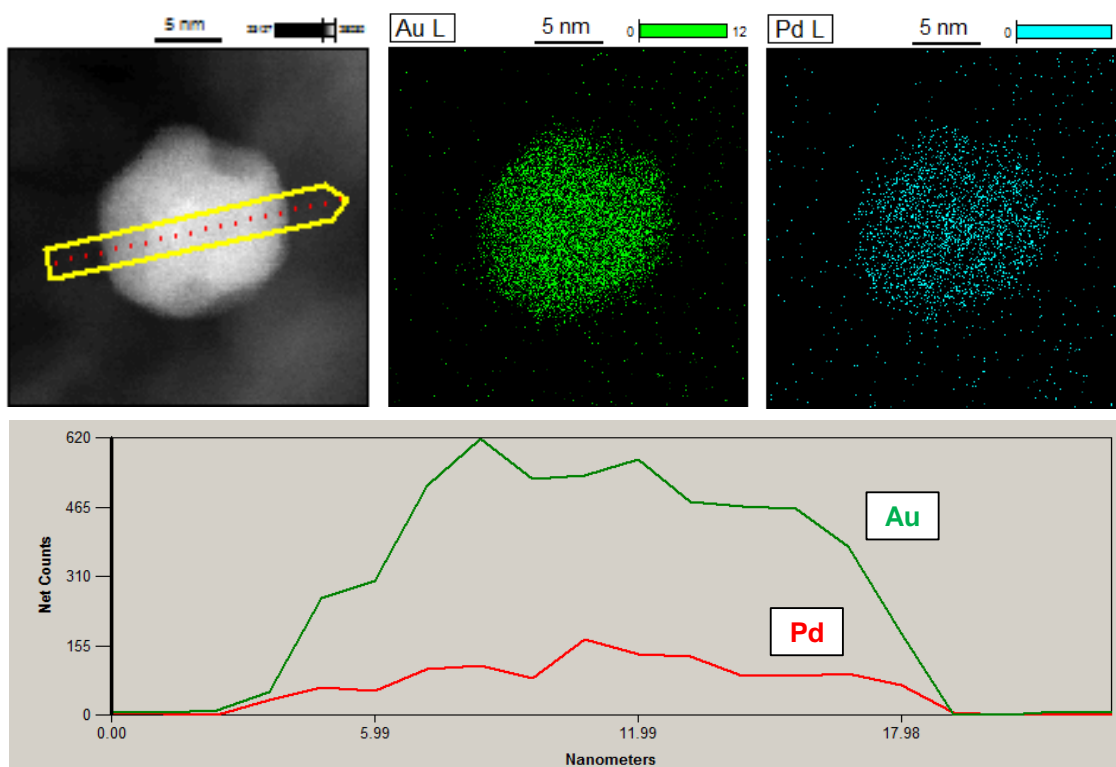


Figure 3-3. HAADF-STEM and EDS images of Au–Pd/Al₂O₃ (Au/Pd = 77/23).

3.3.2. 触媒効果

シクロヘキシルアミン (**1a**) から *N*-シクロヘキシルアニリン (**2a**) へのタンデム型脱水素芳香環形成反応をモデル反応として、触媒効果を検討した (Figure 3-4, Table 3-1)。Figure 3-4 には **2a** の収率を縦軸に取った反応プロファイルを、Table 3-1 には反応時間 3 h における **1a** の転化率や、各生成物の収率を示している。

Au–Pd/Al₂O₃ (Au/Pd = 77/23) が高い触媒活性を示し、3 h で 95% 収率で **2a** が得られた (Figure 3-4, Table 3-1, entry 1)。Au/Al₂O₃ を用いたとき、*N*-シクロヘキシルイデンシクロヘキシルイミン中間体 **4a** は 3 h で 18% 収率で得られるものの、**2a** は全く生成しなかった (Figure 3-4, Table 3-1, entry 2)。また、Pd/Al₂O₃ を用いたときも、**2a** は全く生成しなかった (Figure 3-4, Table 3-1, entry 3)。Au/Al₂O₃ と Pd/Al₂O₃ の物理的混合物を用いたとき、反応は進行するものの **2a** は 3% しか生成しなかった (Figure 3-4, Table 3-1, entry 4)。前項 3.2.1. で明らかにしたように、Au–Pd/Al₂O₃ は Al₂O₃ 担体上に Au と Pd の合金状のナノ粒子が高分散担持された構造を有している。このことから、Au と Pd の原子レベルでの混合が本反応において重要であることが明らかとなった。なお、Au/Al₂O₃、Pd/Al₂O₃、およびその物理的混合物を用いたときの反応では、フェノールやアニリンが副生して重合化するという副反応が起き、重合体がガスクロマトグラフィーでは検出できていないと

考えられる。

様々な Au/Pd 比率を持つ Au-Pd/Al₂O₃ (Au/Pd = 89/11, 39/61, 14/86) を用いて反応を行ったとき、反応は進行するが、**2a** の収率は 40–68% にとどまり、Au/Pd = 77/23 の 95% に及ばなかった (Table 3-1, entries 1 and 6–8)。また、Au-Pd/TiO₂ (Au/Pd = 37/63) を用いて反応を行ったところ、**2a** の収率は 62% にとどまった (Table 3-1, entry 5)。

無触媒の条件、または Al₂O₃ のみを用いる条件では、**1a** の転化は全く起きなかった (Table 3-1, entries 9 and 10)。

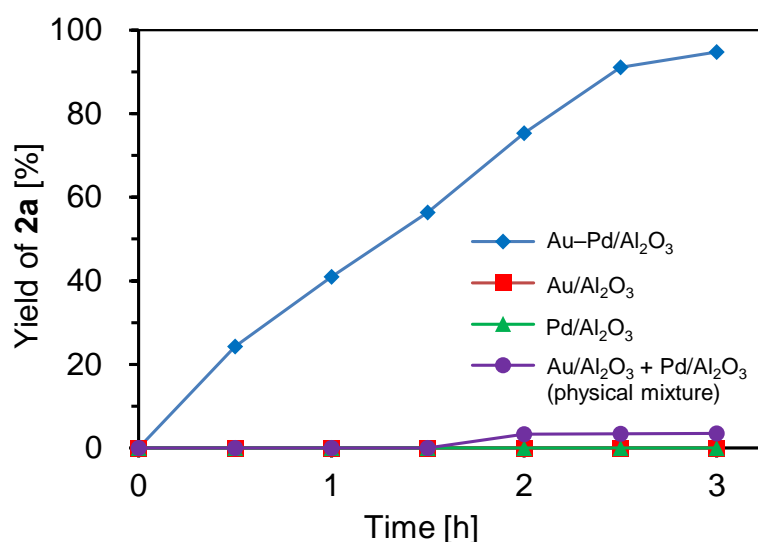
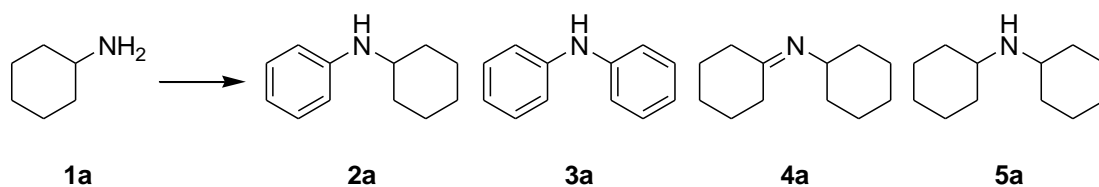


Figure 3-4. Tandem dehydrogenative aromatization of cyclohexylamine (**1a**) using various catalysts. Reaction conditions: **1a** (1.0 mmol), catalyst (Au: 1.15 mol%, Pd: 0.35 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm). Detailed data, *e.g.*, conversions of **1a**, and yields of **2a** and other products **3a–5a**, are noted in Table 3-1.

Table 3-1. Tandem dehydrogenative aromatization of cyclohexylamine (**1a**) using various catalysts.^[a]



Entry	Catalyst	Au/Pd molar ratio	Conv. of 1a (%)	Yield (%)			
				2a	3a	4a	5a
1	Au–Pd/Al ₂ O ₃	3.3	>99	95	<1	<1	<1
2	Au/Al ₂ O ₃	–	42	<1	<1	18	<1
3	Pd/Al ₂ O ₃	–	34	<1	<1	<1	<1
4 ^[b]	Au/Al ₂ O ₃ + Pd/Al ₂ O ₃	3.3	76	3	<1	12	<1
5	Au–Pd/TiO ₂	0.59	>99	62	3	<1	4
6	Au–Pd/Al ₂ O ₃	7.8	81	40	<1	6	5
7	Au–Pd/Al ₂ O ₃	0.64	96	68	<1	<1	<1
8	Au–Pd/Al ₂ O ₃	0.16	93	60	4	<1	5
9 ^[c]	Al ₂ O ₃	–	<1	<1	<1	<1	<1
10	None	–	<1	<1	<1	<1	<1

[a] Reaction conditions: **1a** (1.0 mmol), catalyst (Au: 1.15 mol%, Pd: 0.35 mol% for entries 1–4; total metal (Au + Pd): 1.5 mol % for entries 5–11), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm), 3 h. Conversions and yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

[b] Physical mixture of Au/Al₂O₃ and Pd/Al₂O₃. [c] Al₂O₃ 83.9 mg.

3.3.3. 不均一系触媒作用

Au-Pd/Al₂O₃が不均一系触媒として機能しているか確かめるため、まず **1a** から **2a** への反応を行い、反応時間 1 h でろ過により Au-Pd/Al₂O₃ を除去した後、再び溶液を加熱した。このとき、さらなる **2a** の生成は見られなかった (Figure 3-5)。また、ICP-AES 分析により、Au および Pd の溶液中への溶出が起きていないことも確認した。以上から、Au-Pd/Al₂O₃ は不均一系触媒として機能していることが明らかとなった。^[12]

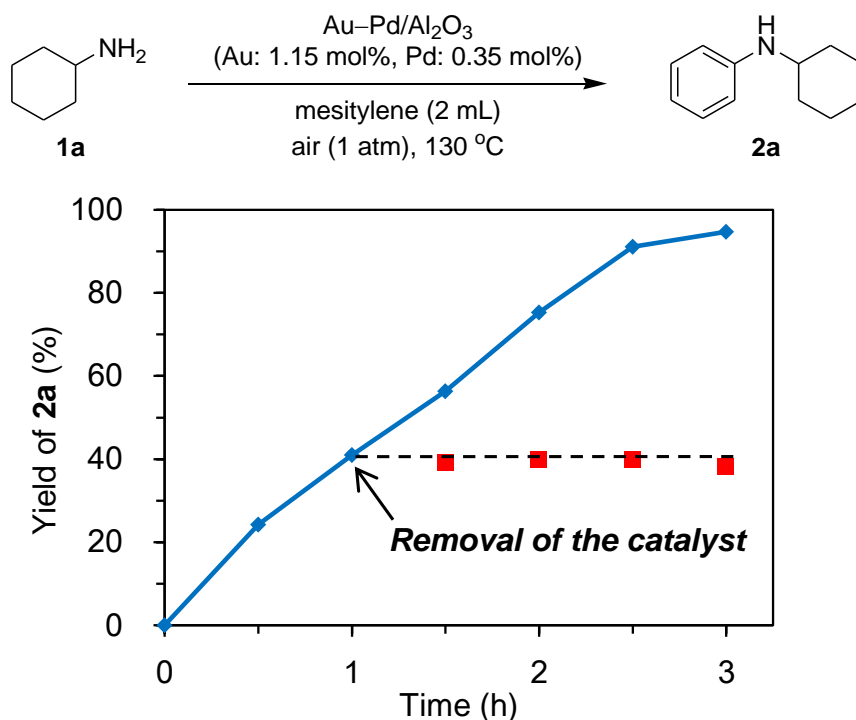


Figure 3-5. The effect of removal of the Au-Pd/Al₂O₃ catalyst (verification of heterogeneous catalysis). The reaction conditions were the same as those described in Table 3-1. GC yields are shown here.

3.3.4. 触媒の再使用

1a の反応後、Au-Pd/Al₂O₃ はメンブレンろ過により簡単に分離・回収が可能であり (回収率: >90%)、洗浄、焼成、水素処理の後、再び同じ反応に用いることができた (Figure 3-6)。再使用 5 回目においても **2a** の収率は 75% を維持してはいるが、再使用回数が増えるごとに **2a** の収率が徐々に減少していることがわかる。TEM 観察により、Au-Pd ナノ粒子の粒径が、未使用時: 1.7 nm から再使用 3 回目後: 4.6 nm と増大していることが確認されたことから、再使用における Au-Pd/Al₂O₃TiO₂ の活性低下は Au-Pd 合金ナノ粒子の粒径増大によると考えられる (Figure 3-2, a and b)。

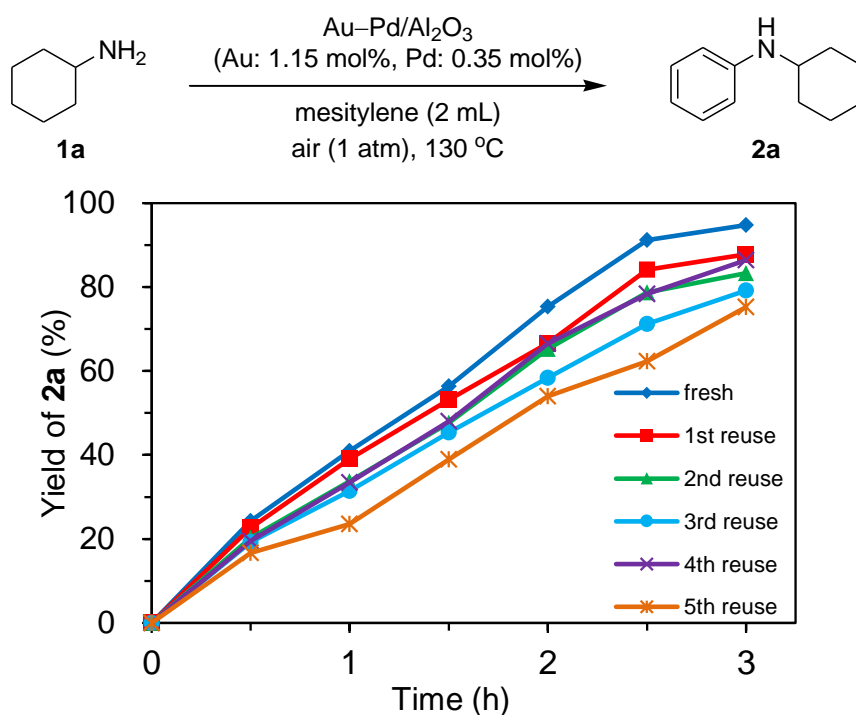


Figure 3-6. The reaction profiles for the catalyst reuse experiments. The reaction conditions were the same as those described in Table 3-1. GC yields are shown here. Final yields (3 h): Fresh (95%), 1st reuse (88%), 2nd reuse (83%), 3rd reuse (79%), 4th reuse (86%), 5th reuse (75%).

3.3.5. 基質適用性

種々のシクロヘキシルアミン (**1**) を基質として、本反応の基質適用性を検討した (Figure 3-7, Table 3-2)。シクロヘキシルアミンの4位、3位、2位にメチル基が導入されたシクロヘキシルアミンでも反応は効率よく進行し、対応するアニリンが得られた (Figure 3-7, **2b–2d**, Table 3-2, entries 2–4)。シクロヘキシルアミンの4位にエチル基、プロピル基、イソプロピル基を導入した基質も、対応するアニリンに変換できた (Figure 3-7, **2e–2g**, Table 3-2, entries 5–7)。さらに嵩高い置換基であるブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基を4位に持つ基質に対しても本反応は適用可能であった (Figure 3-7, **2h–2k**, Table 3-2, entries 8–11)。以上より、本反応は、種々のシクロヘキシルアミンに対して広い基質適用性を持つことが明らかとなった。なお、基質 **1b–1k** を用いて反応を行ったとき、生成物 **2b–2k** の *cis:trans* 比率は基質 **1b–1k** と比べて異なっていた (Table 3-2, entries 2–11)。

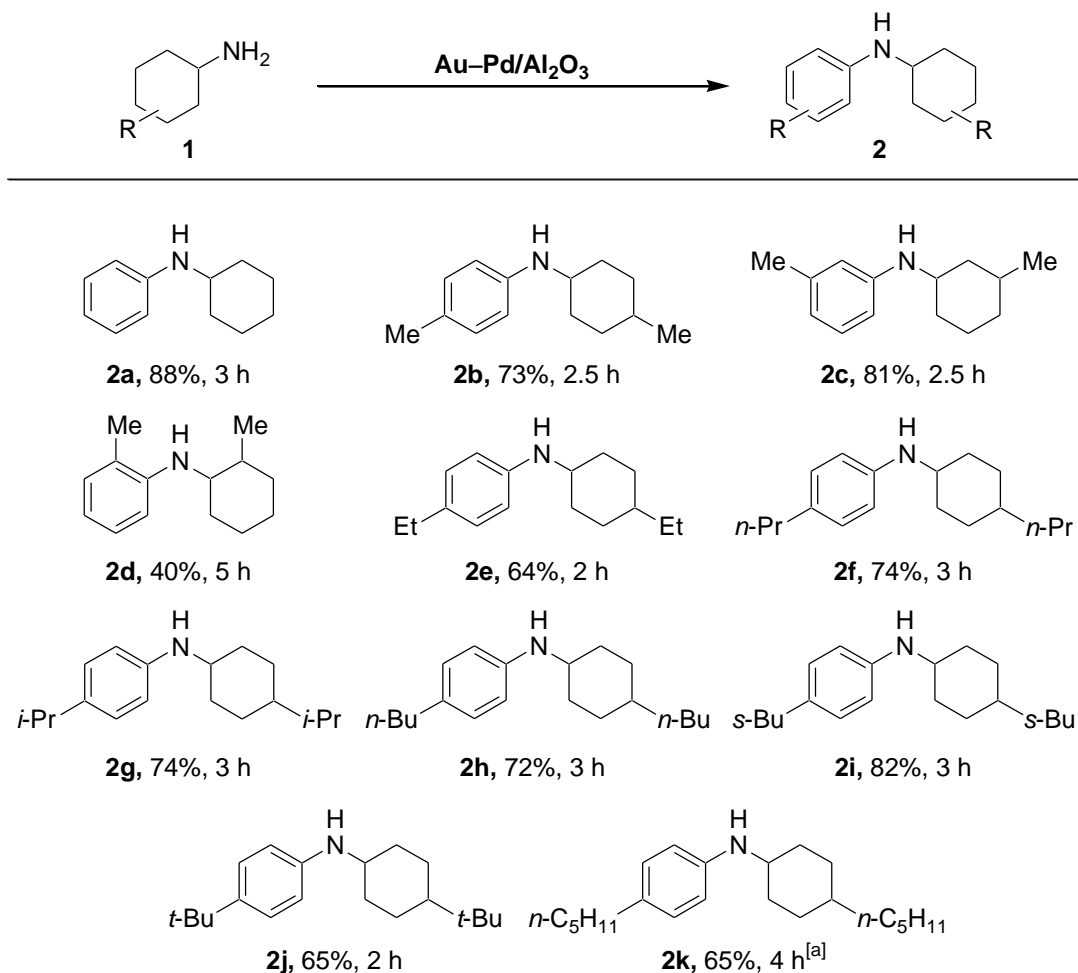
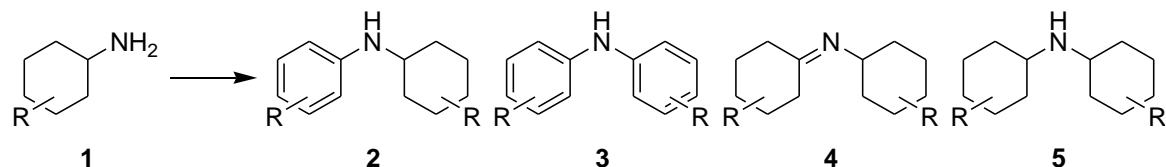


Figure 3-7. Scope of substrates. Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 1.15 mol%, Pd: 0.35 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm). Detailed data, e.g., conversions of **1**, yields of **2** and other products **3–5**, and *cis/trans* ratios of **1** and **2**, are noted in Table 3-2. [a] Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 2.3 mol%, Pd: 0.7 mol%).

Table 3-2. Scope of substrates (details for Figure 3-7).^[a]

Entry	Substrate (1)	<i>cis/trans</i> ratio of 1	Time [h]	Conv. of 1 [%]	Yield [%]				Isolated yield of 2 [%]	<i>cis/trans</i> ratio of 2
					2	3	4	5		
1	R = H (1a)	—	3	>99	95	<1	<1	<1	88	—
2	= 4-Me (1b)	58:42	2.5	>99	82	<1	<1	<1	73	39:61
3	= 3-Me (1c)	74:26	2.5	>99	91	<1	<1	<1	81	80:20
4	= 2-Me (1d)	30:70	5	>99	53	<1	<1	<1	40	16:84
5	= 4-Et (1e)	59:41	2	>99	78	<1	2	<1	64	52:48
6	= 4- <i>n</i> -Pr (1f)	49:51	3	>99	76	<1	2	<1	74	40:60
7	= 4- <i>i</i> -Pr (1g)	51:49	3	>99	83	5	<1	<1	74	37:63
8	= 4- <i>n</i> -Bu (1h)	38:62	3	>99	71	<1	2	<1	72	32:68
9	= 4- <i>sec</i> -Bu (1i)	38:62	3	>99	78	2	2	<1	82	27:73
10	= 4- <i>tert</i> -Bu (1j)	52:48	2	>99	78	10	<1	<1	65	30:70
11 ^[b]	= 4- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁ (1k)	46:54	4	>99	60	4	<1	2	65	39:61

[a] Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 1.15 mol%, Pd: 0.35 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm). Conversions and yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard. [b] Au: 2.3 mol%, Pd: 0.7 mol%.

本反応系は、Au-Pd/Al₂O₃ の量を増やし、反応時間を延長するという簡便な反応条件変更を行うだけで、**1a** から **2a** への反応に続く **2a** からのさらなる脱水素芳香環形成反応によって、ジフェニルアミン (**3a**) を合成することも可能であり、6 h で 64% 収率で **3a** が得られた (Figure 3-8)。ただし、6 h の時点で **3a** (64%) 以外の基質および生成物は観測されておらず、カーボンバランスは悪かった。これは、空气中 (酸素存在下) において加熱するという条件によって、アニリン (**2a** および **3a**) のラジカル重合性の副反応が進行し、GC で検出不可能な高分子状の副生成物が生成してしまったのではないかと考えられる。

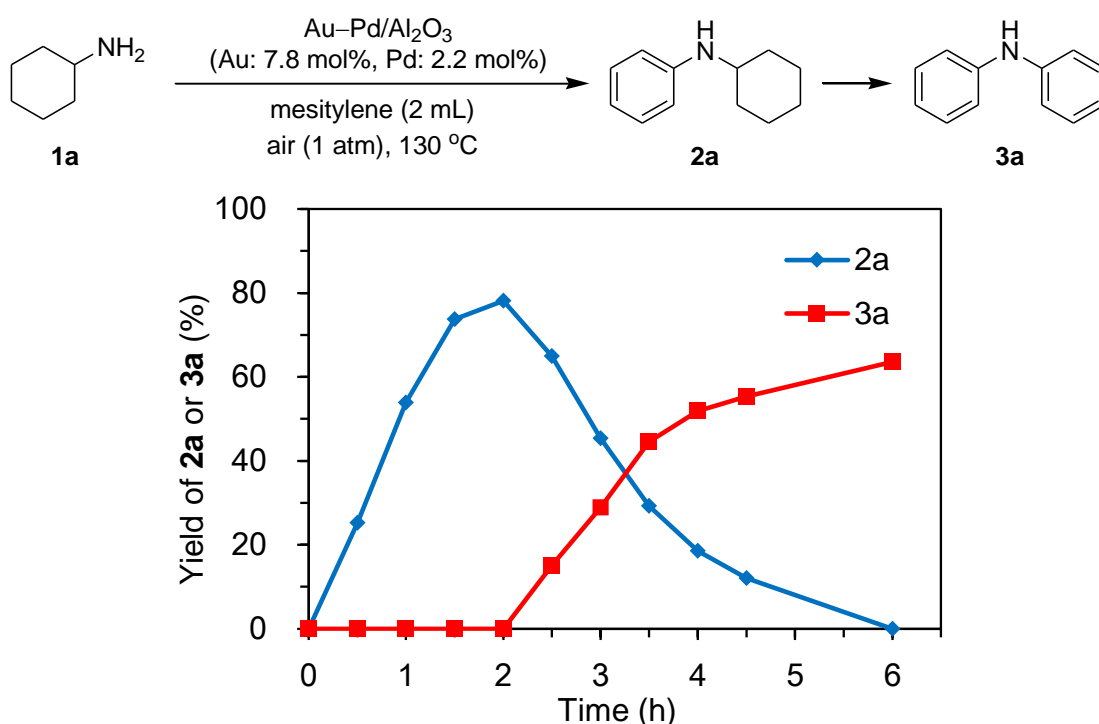


Figure 3-8. The reaction profile for the tandem dehydrogenative aromatization of cyclohexylamine (**1a**) to diphenylamine (**3a**) using Au-Pd/Al₂O₃. Reaction conditions: **1a** (0.5 mmol), Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 7.8 mol%, Pd: 2.2 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.6. シクロヘキサノンとアミンからの反応

シクロヘキシルアミンを原料とした脱水素芳香環形成反応に続いて、Au-Pd/Al₂O₃ を用いて、シクロヘキサノンとアミンから対応する *N*-置換アニリンへの脱水素芳香環形成反応を試みた^[11]。Au-Pd/Al₂O₃ 存在下、シクロヘキサノン (**6a**) や 4-メチルシクロヘキサノン (**6b**) と *n*-オクチルアミン (**7a**) の反応によって、対応する *N*-アルキルアニリン (**8aa** and **8ba**) が合成可能であった (Figure 3-9)。さらに、シクロヘキサノンに代えてシクロヘキサノール (**9a** and **9b**) を用いたときも、対応する *N*-アルキルアニリン (**8aa** and **8ba**) が合成可能であった (Figure 3-10)。

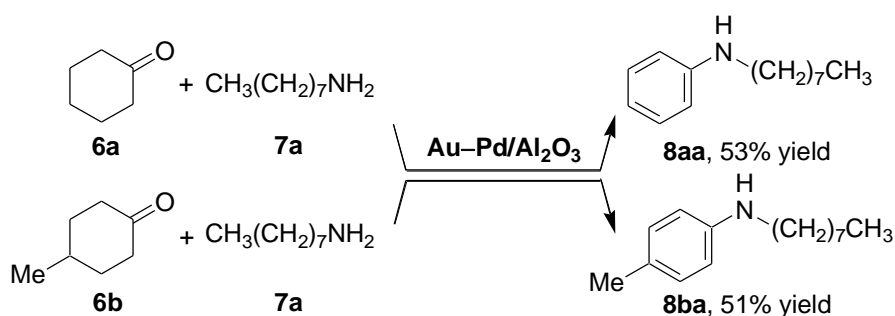


Figure 3-9. Dehydrogenative aromatization of cyclohexanones (**6**) with amines (**7**). Reaction conditions: **6** (0.5 mmol), **7** (1.0 mmol), Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 7.8 mol%, Pd: 2.2 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm), 3 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

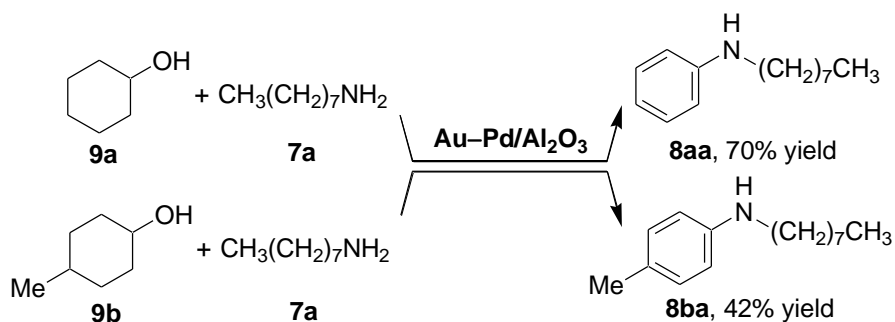


Figure 3-10. Dehydrogenative aromatization of cyclohexanols (**9**) with amines (**7**). Reaction conditions: **9** (0.5 mmol), **7** (1.0 mmol), Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 7.8 mol%, Pd: 2.2 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm), 3 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

3.3.7. 反応パスと合金化の効果

3.3.2.項でも示したように、**1a** から **2a** への反応において、Au-Pd/Al₂O₃ は非常に高い活性を示す一方、Au/Al₂O₃、Pd/Al₂O₃、およびその物理的混合物はほとんど活性を占めさなかった (Figure 3-4, Table 3-1)。

金属種の役割と合金化の効果、および想定反応パスを検討するため、以下の実験を行った。まず、ジシクロヘキシルアミン (**5a**) を出発物質とする反応を、種々の触媒 (Au-Pd/Al₂O₃、Au/Al₂O₃、Pd/Al₂O₃、Au/Al₂O₃ と Pd/Al₂O₃ の物理的混合物) を用いて行った (Figure 3-11–14)。Au-Pd/Al₂O₃ 存在下、**5a** からの脱水素が効率よく進行し、**2a** が 2 h で 79% 収率で得られた (Figure 3-11)。Au/Al₂O₃ を用いたとき、**5a** からイミン **4a** への脱水素反応は進行するものの、**4a** から **3a** への脱水素反応 (脱水素芳香環形成反応) は全く進行しなかった (Figure 3-12)。したがって、Au は、アミンからイミンへの脱水素反応には触媒活性を示すものの、脱水素芳香環形成反応には触媒活性を示さないことがわかった。Pd/Al₂O₃ を用いたとき、**3a** および **4a** はいずれも生成しておらず、**5a** の脱水素反応は全く進行しなかった (Figure 3-13)。ここで、空気中での *N*-シクロヘキシリデンイソプロピルアミン (**10**) の反応を、Au-Pd/Al₂O₃、Au/Al₂O₃、Pd/Al₂O₃ を用いて検討したところ、Au-Pd/Al₂O₃ や Pd/Al₂O₃ を用いたとき、*N*-イソプロピルアニリン (**11**) が *N*-イソプロピルシクロヘキシルアミン (**12**) の副生を伴って生成する一方、Au/Al₂O₃ を用いたときは **11** や **12** の生成は全く起きなかった (Figure 3-15)。このことから、Pd 種はシクロヘキシルイミン中間体の脱水素芳香環形成反応の触媒活性種であることがわかった。また、空気中の **10** の反応で **11** の生成だけでなく **12** の副生が見られたこと (Figure 3-15) に加えて、Ar 中で **10** の反応を行ったときには **11** と **12** が 1:2 の比率で生成したこと (Figure 3-16) から、脱水素芳香環形成反応はシクロヘキシルイミン中間体の不均化反応であることが明らかとなった。Au/Al₂O₃ と Pd/Al₂O₃ 物理的混合物を用いて **5a** の反応を行ったときは、**2a** は 2 h で 22% 収率で得られるものの、中間体 **4a** が 11% 残存していた (Figure 3-14)。Au-Pd/Al₂O₃ の結果と物理的混合物の結果を比べると、Au-Pd/Al₂O₃ は、アミンの脱水素反応および脱水素芳香環形成反応 (イミン中間体の不均化反応) のいずれの反応に対しても物理的混合物より高い触媒活性を示すことがわかる (Figure 3-11 vs. 14)。Au-Pd 合金がアルコール酸化や H₂O₂ 合成といった種々の酸化反応に対して高い活性を示すことが知られている。^[13] これは、リガンド効果によって Pd から Au に電子が偏ることで電子豊富となった Au が O₂ 分子の 2π* 軌道に電子供与することで、ペルオキシ種 (AuO₂⁻) またはスーパーオキシ種 (AuO₂²⁻) として分子状酸素も活性化しているからと考えられる。^[13a] また、Au-Pd/LDH (LDH = Layered double hydroxide) を用いた酸素を酸化剤とするシクロヘキサノン (またはシクロヘキサノール) からフェノールへの脱水素芳香環形成反応の例では、Pd 種によるシクロヘキサノンから 2-シクロヘキセン-1-オンへの脱水素における β-ヒドリド脱離のステップが反応の律速段階であり、リガンド効果によって Pd が電子不足となることで、この β-ヒドリド脱離ステップ

が促進され、結果として Au-Pd/LDH がこの脱水素芳香環形成反応に高い触媒活性を示すことがわかっている。^[4] 今回の系においても、リガンド効果によって電子豊富となった Au が酸素を酸化剤とするアミンの脱水素反応に対する触媒活性を向上させ、一方で、電子不足となった Pd も脱水素芳香環形成反応 (イミンの不均化反応) に対する触媒活性を向上させており、この Au と Pd の協奏的触媒作用 (アンサンブル効果) によって、Au-Pd 合金ナノ粒子が本反応に対して特異な触媒活性を示したのだと考えられる。

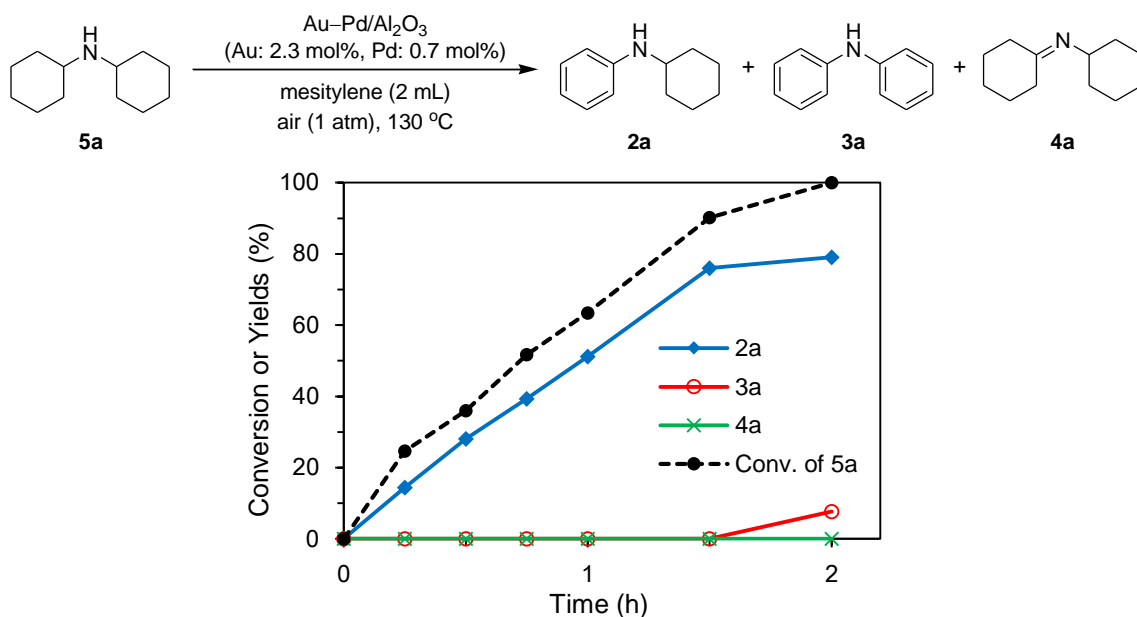


Figure 3-11. The reaction profile for the tandem oxidation of dicyclohexylamine (**5a**) using Au–Pd/Al₂O₃. Reaction conditions: **5a** (0.5 mmol), Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 2.3 mol%, Pd: 0.7 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

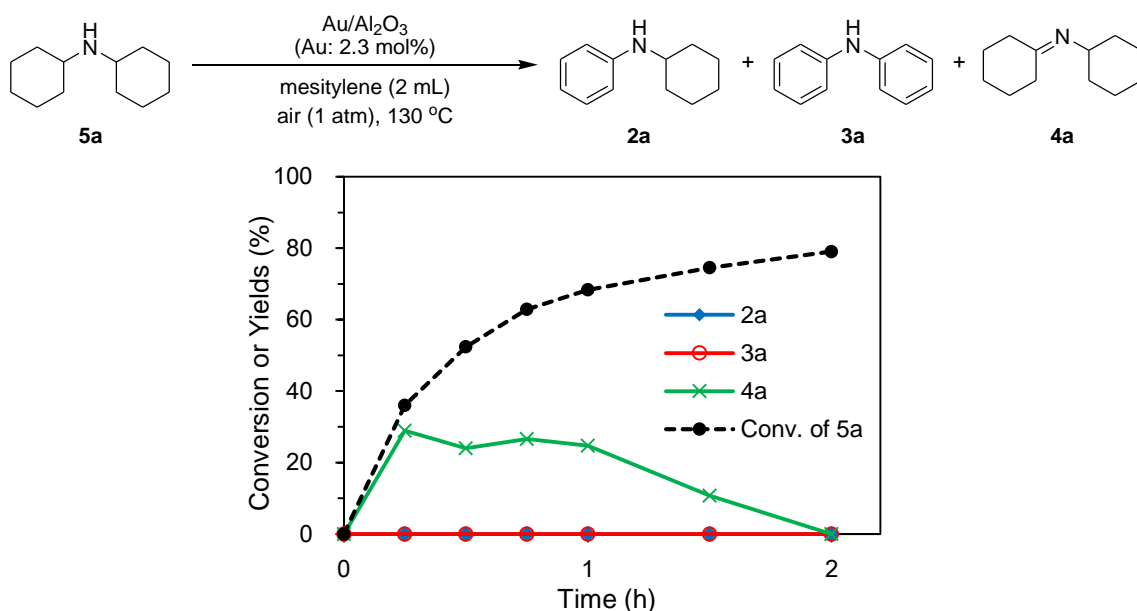


Figure 3-12. The reaction profile for the tandem oxidation of dicyclohexylamine (**5a**) using Au/Al₂O₃. Reaction conditions: **5a** (0.5 mmol), Au/Al₂O₃ (Au: 2.3 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

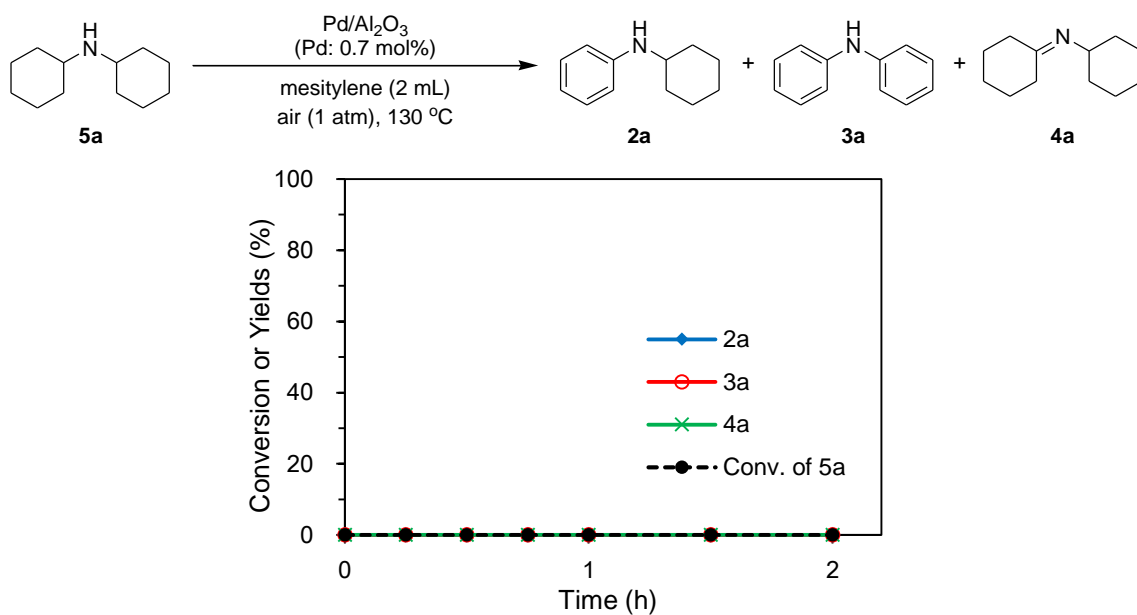


Figure 3-13. The reaction profile for the tandem oxidation of dicyclohexylamine (**5a**) using Pd/Al₂O₃. Reaction conditions: **5a** (0.5 mmol), Pd/Al₂O₃ (Pd: 0.7 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, air (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

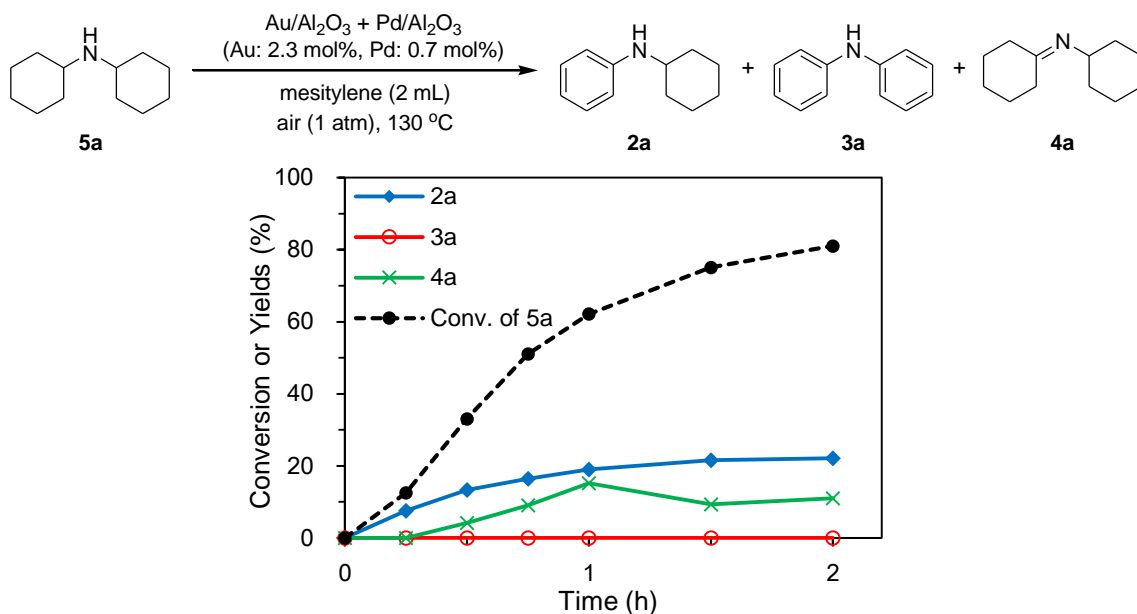


Figure 3-14. The reaction profile for the tandem oxidation of dicyclohexylamine (**5a**) using the physical mixture of Au/Al₂O₃ and Pd/Al₂O₃. Reaction conditions: **5a** (0.5 mmol), Au/Al₂O₃ + Pd/Al₂O₃ (physical mixture; Au: 2.3 mol%, Pd: 0.7 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, open air (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

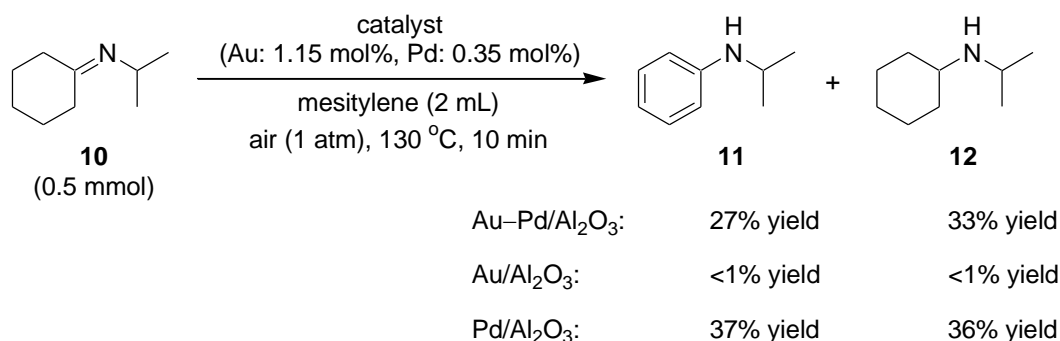


Figure 3-15. Aromatization of *N*-cyclohexylideneisopropylamine (**10**) to *N*-isopropylaniline (**11**) under open air (1 atm). Reaction conditions: **10** (0.5 mmol), catalyst (Au: 1.15 mol%, Pd: 0.35 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, air (1 atm), 10 min. Yields (based on **10**) were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

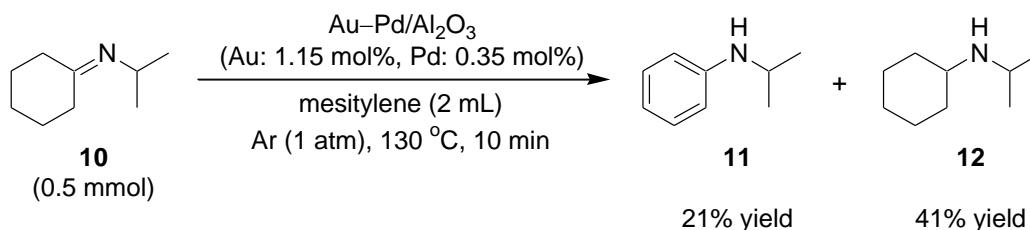


Figure 3-16. Aromatization of *N*-cyclohexylideneisopropylamine (**10**) to *N*-isopropylaniline (**11**) under open Ar (1 atm). Reaction conditions: **10** (0.5 mmol), Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 1.15 mol%, Pd: 0.35 mol%), mesitylene (2 mL), 130 °C, air (1 atm), 10 min. Yields (based on **10**) were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

以上の実験結果から、Au-Pd/Al₂O₃による**1**から**2**への脱水素芳香環形成反応の反応パスを想定した (Figure 3-17)。まず、Auの触媒作用によって、酸素を酸化剤としてシクロヘキシルアミン (**1**)が脱水素され、シクロヘキシルイミン (**13**)が生成する (Figure 3-17, step 1)。次に、**1**が**13**に求核攻撃し、脱アンモニアを伴って*N*-シクロヘキシルイデンシクロヘキシルアミン (**4**)が生成する (Figure 3-17, step 2)。そして、Pdの触媒作用によって、**4**の脱水素芳香環形成反応が進行して*N*-シクロヘキシルアニリン (**2**)が得られる (Figure 3-17, step 3)。この脱水素芳香環形成反応は不均化反応によって進行するため、**13**、**4**、空気中の酸素が酸化剤 (水素アクセプター)として働き、それぞれ**1**、**5**、水が生成するが、**1**および**5**はそれぞれAuの触媒作用によって酸素を酸化剤として対応するイミン**13**および**4**に脱水素される (Figure 3-17, steps 1 and 4)。結局、反応全体として見たときに、本反応の酸化剤は空気中の酸素である。基質**1b-1k**を用いたときに、基質と生成物の*cis:trans*比が異なっていたのは、**4**の不均化反応 (Figure 3-17, step 3)と**5**の脱水素反応 (Figure 3-17, step 4)に起因すると考えられる。

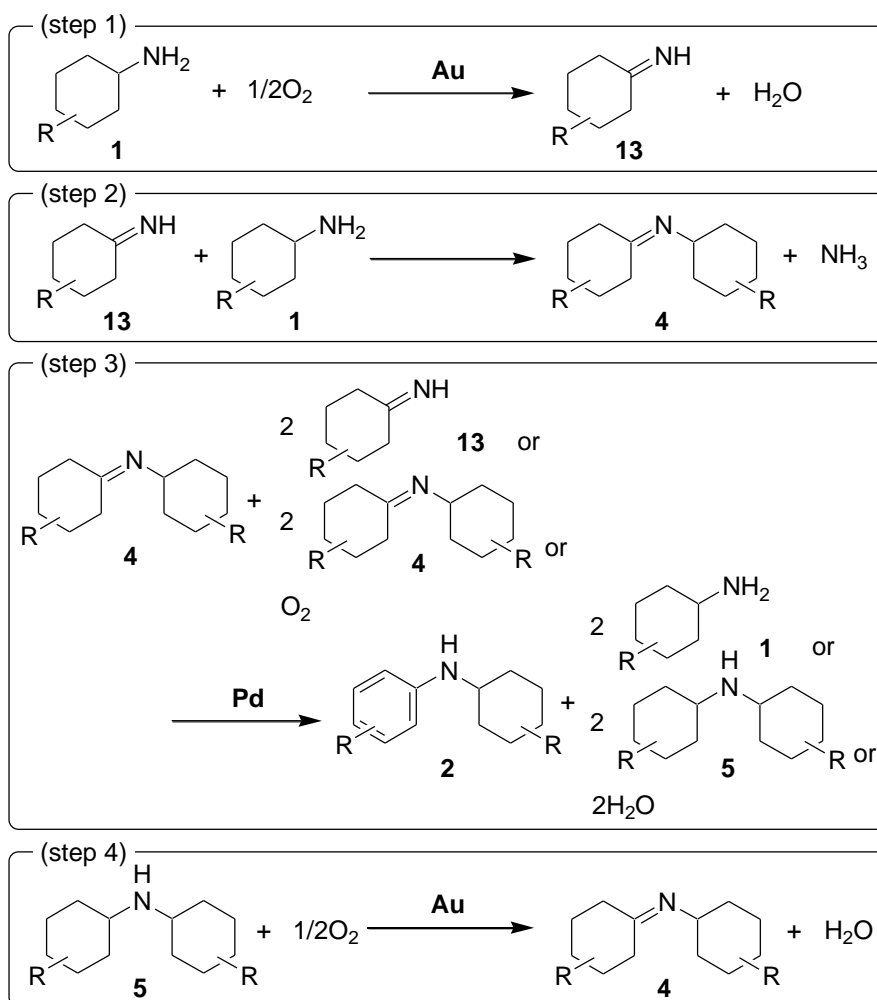


Figure 3-17. Possible reaction pathway for the present Au–Pd/Al₂O₃-catalyzed tandem dehydrogenative aromatization of cyclohexylamines to *N*-substituted anilines.

3.4. 結論

本章では、二元金属ナノ粒子触媒 Au-Pd/Al₂O₃ が、空气中酸素を酸化剤としてシクロヘキシルアミンから *N*-置換アニリンを合成するタンデム型脱水素芳香環形成反応に高い活性を示すことを見出した。また、シクロヘキサノンやシクロヘキサノンとアミンから、対応する *N*-置換アニリンを合成することも可能であった。このタンデム型脱水素芳香環形成反応は、入手容易で取り扱いやすい原料を用いていること、酸化剤として空气中の酸素を用いていること、副生成物は水とアンモニアのみであること、再使用可能な不均一系触媒を用いていること、といった環境調和的な特長を多く有した *N*-置換アニリン合成である。Au-Pd/Al₂O₃ は不均一系触媒として機能し、5回の再使用も可能であった。本反応の基質適用性は広く、種々の置換基を有するシクロヘキシルアミンに適用可能であった。リガンド効果によって Au のアミンの脱水素反応に対する触媒活性と Pd の脱水素芳香環形成反応 (イミンの不均化反応) に対する触媒活性がともに向上し、この Au と Pd の協奏的触媒作用 (アンサンブル効果) によって、Au-Pd 合金ナノ粒子が本反応に対して特異な触媒活性を示すようになったと考えられる。

3.5. 参考文献

- [1] a) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3754; b) D. E. Fogg, E. N. Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365; c) J. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302; d) J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001; e) N. Shindoh, Y. Takemoto, K. Takasu, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12168.
- [2] a) R. J. K. Taylor, M. Reid, J. Foot, S. A. Raw, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 851; b) H. Miyamura, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1054; c) V. Jeena, R. S. Robinson, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 40720.
- [3] a) B. Gnanaprakasam, J. Zhang, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1468; b) J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 355; c) C. Gunanathan, Y. Ben-David, D. Milstein, *Science* **2007**, *317*, 790; d) L. U. Nordstrøm, H. Vogt, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672; e) J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18550; f) K. Yamaguchi, H. Kobayashi, T. Oishi, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 544; g) J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2614; h) G. C. Y. Choo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1719; i) B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 371.
- [4] a) S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, **2004**; b) Z. Rappoport, *The Chemistry of Anilines*, John Wiley & Sons, New York, **2007**; c) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, John Wiley & Sons, New York, **2008**; d) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
- [5] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785.
- [6] a) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611; b) L. He, X.-B. Lou, J. Ni, Y.-M. Liu, Y. Cao, H.-Y. He, K.-N. Fan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13965; c) R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161; d) S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1853; e) D. Weichmann, W. Frey, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2741; f) X. Cui, X. Dai, Y. Deng, F. Shi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3665; g) F. Santoro, R. Psaro, N. Ravasio, F. Zaccheria, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 2596.
- [7] a) R. Apodaca, W. Xiao, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1745; b) O.-Y. Lee, K.-L. Law, D. Yang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3302; c) P. D. Pham, P. Bertus, S. Legoupy, *Chem. Commun.* **2009**, 6207; d) V. N. Wakchaure, J. Zhou, S. Hoffmann, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4612; e) C. Wang, A. Pettman, J. Bacsa, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548; f) M. Zhang, H. Yang, Y. Zhang, C. Zhu, W. Li, Y. Cheng, H. Hu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6605; g) Q. Lei, Y. Wei, D. Talwar, C. Wang, D. Xue, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4021.

- [8] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969; b) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901; c) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.
- [9] a) D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933; b) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941; c) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 829.
- [10] a) Y. Izawa, D. Pun, S. S. Stahl, *Science* **2011**, *333*, 209; b) Y. Izawa, C. Zheng, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3672; c) M.-O. Simon, S. A. Girard, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7537.
- [11] a) S. A. Girard, X. Hu, T. Knauber, F. Zhou, M.-O. Simon, G.-J. Deng, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5606; b) A. Hajra, Y. Wei, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5488; c) M. Sutter, M.-C. Duclos, B. Guichet, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 1463; d) M. T. Barros, S. S. Dey, C. D. Maycock, P. Rodrigues, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10901; e) J. Zhao, H. Huang, W. Wu, H. Chen, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2604; f) Y. Xie, S. Liu, Y. Liu, Y. Wen, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1692; g) Y. Liao, P. Jiang, S. Chen, F. Xiao, G.-J. Deng, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18605; h) X. Cao, Y. Bai, Y. Xie, G.-J. Deng, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *383*, 94.
- [12] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485.
- [13] a) S. Nishimura, Y. Yakita, M. Katayama, K. Higashimine, K. Ebitani, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 351; b) J. Pritchard, M. Piccinini, R. Tiruvalam, Q. He, N. Dimitratos, J. A. Lopez-Sanchez, D. J. Morgan, A. F. Carley, J. K. Edwards, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 308.
- [14] X. Jin, K. Taniguchi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5371.

第4章

担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒を用いた
スチレンを水素アクセプターとした
脱水素芳香環形成反応による
N-置換アニリン合成

第4章

4.1. 緒言

アニリンおよび*N*-置換アニリンは医薬、農薬、生理活性物質、染料、電子材料といった幅広い分野で用いられる重要な化合物である。^[1] 工業的には、アニリンはニトロベンゼンの還元により合成されている。^[1] これまでに、数多くの*N*-置換アニリンの合成法が開発されてきた。^[2-7] アニリンの*N*-アルキル化は従来より利用されてきた手法であり、*N*-アルキル化剤としてはハロゲン化アルキル化が用いられてきた。^[2] しかしながら、モノ置換またはジ置換アニリンの選択性の制御が困難であるという問題点がある、また、ハロゲン化アルキルは毒性があり、多量の副生成物が生成するという欠点もある。そのため、環境調和的なアルキル化剤の開発も行われてきており、例えば、アルコールをアルキル化剤として用いた **borrowing hydrogen strategy** 法によるアニリンの*N*-アルキル化が報告されている。^[3] また、カルボニル化合物を用いた還元的アミノ化反応も報告されており、中にはアニリンの代替としてニトロベンゼンを用いることのできる触媒系もある^[4]。Buchwald–Hartwig カップリング^[4] と Chan–Lam カップリング^[5] は、*N*-置換アニリンを得るクロスカップリング反応の中で最も著名な方法である。これらのクロスカップリング反応は、幅広い基質適用性を示し、反応の後段ステップでのアミノ基へのアール基導入も可能であるが、予備官能基化された基質を必要とし、またそれに伴う量論量 (以上) の副生成物が生成するといった問題点を有している。

近年、脱水素芳香環形成反応が、種々の芳香族化合物の合成手法として注目を集めている。^[7-9] 主に均一系 Pd 触媒を用いた脱水素芳香環形成反応によって、シクロヘキサノンとアミンから、*N*-置換アニリンが合成できる。^[7a-c] 第3章では、担持 Au–Pd 二元金属ナノ粒子触媒 (Au–Pd/Al₂O₃) 存在下、酸素を水素アクセプター (酸化剤) とした脱水素芳香環形成反応によって、シクロヘキシルアミンから対応する *N*-シクロヘキシルアニリンが合成できることを明らかにした (Figure 4-1, a)。この反応は、以下の反応パスで進行すると考えられる (Figure 3-17)。まず、Au の触媒作用によって、酸素を酸化剤としてシクロヘキシルアミンが脱水素され、シクロヘキシルイミンが生成する (Figure 3-17, step 1)。次に、シクロヘキシルアミンがシクロヘキシルイミンに求核攻撃し、脱アンモニアを伴って *N*-シクロヘキシリデンシクロヘキシルアミンが生成する (Figure 3-17, step 2)。そして、Pd の触媒作用によって、*N*-シクロヘキシリデンシクロヘキシルアミンの脱水素芳香環形成反応が進行して *N*-シクロヘキシルアニリンが目的生成物として得られる (Figure 3-17, step 3)。この脱水素芳香環形成反応は不均化反応によって進行するため、シクロヘキシルイミン、*N*-シクロヘキシリデンシクロヘキシルアミン、空気中の酸素が酸化剤 (水素アクセプター) として働きえて、それぞれシクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、水が生成するが、シクロヘキシルアミンおよびジシクロヘキシルアミンはそれぞれ Au の触媒作用によって酸素を酸化剤として再び対応するイミン

へ脱水素される (Figure 3-17, steps 1 and 4)。結局、反応全体として見たときに、本反応の酸化剤は空気中の酸素である。この反応系では触媒効果が顕著であり、担持 Au-Pd 二元金属ナノ粒子触媒 (Au-Pd/Al₂O₃) を用いたとき、高い収率で *N*-置換アニリンが得られる一方、Au/Al₂O₃、Pd/Al₂O₃、およびその物理的混合物を用いたときには、ほとんど *N*-置換アニリンを得られなかった (Figure 4-1, a)。この反応では、Au がアミンの脱水素反応を、Pd が脱水素芳香環形成反応 (イミン中間体の不均化反応) をそれぞれ触媒しており、Au と Pd を合金化することにより、リガンド効果によって Au と Pd のそれぞれの触媒活性が向上していると考えられる^[10]。

この高い触媒活性を有する Au-Pd 二元金属ナノ粒子触媒を用いてシクロヘキサノンとアミンから *N*-置換アニリンを得ることができれば、効率的な *N*-置換アニリンになると期待される。そこで、*N,N*-二置換アニリンを合成することを目的として、Au-Pd/Al₂O₃ 存在下、空気中の酸素を水素アクセプターに用い、シクロヘキサノンと第 2 級アミンを原料とした脱水素芳香環形成反応を検討したところ、目的の *N,N*-二置換アニリンは得られるものの、*N,N*-二置換シクロヘキシルアミンも副生し、*N,N*-二置換アニリンのみを選択的に得ることはできなかった (Figure 4-1, b, 4.3.項 結果と考察 で詳述する)。これは、空気中の酸素は水素アクセプターとしての能力が低く、シクロヘキサノンと第 2 級アミンの脱水縮合により生じるエナミン中間体の不均化反応によって脱水素芳香環形成反応が進行してしまうためだと考えられる。また、一度 *N,N*-二置換シクロヘキシルアミンが副生してしまうと、対応するエナミンへの脱水素は困難である。これを解決するために、空気中の酸素の代替となるより優れた水素アクセプターを用いることで、脱水素芳香環形成反応における不均化反応の進行を抑制し、シクロヘキシルアミンの副生を防ぐことができれば、選択的な *N,N*-二置換アニリン合成が可能になると期待される。

本研究では、Au-Pd/Al₂O₃ 存在下、優れた水素アクセプターとしてスチレンを用いることで、シクロヘキサノンとアミンから選択的に *N*-置換アニリンを得る脱水素芳香環形成反応の開発を行った (Figure 4-1, c)。この反応では、種々のシクロヘキサノン誘導体とアミン (第 1 級アミン、第 2 級アミン、アニリン誘導体) から、対応する *N*-置換アニリンを選択的に合成することが可能であった。

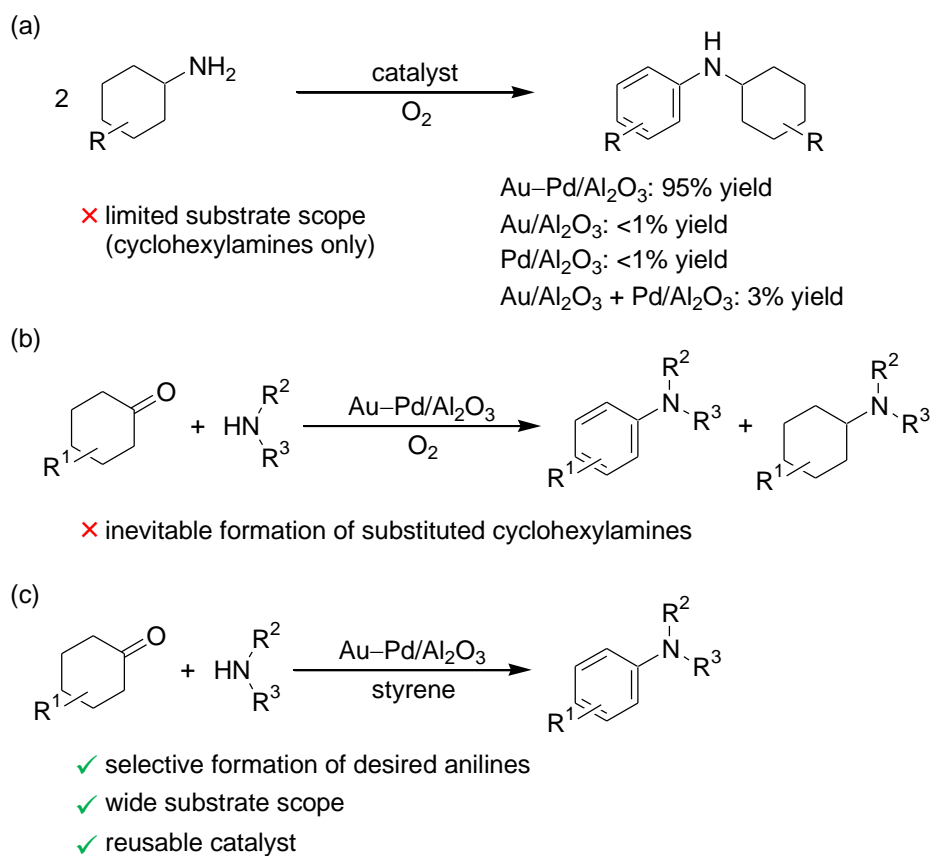


Figure 4-1. Heterogeneously catalyzed dehydrogenative aromatization routes to *N*-substituted anilines. (a) Au–Pd/Al₂O₃-catalyzed system from cyclohexylamines (see Chapter 3 and Ref. 9), (b) Au–Pd/Al₂O₃-catalyzed aerobic routes from cyclohexanones and amines (see Table 4-1, entry 2), and (c) the reactions utilizing styrene as the hydrogen acceptor.

4.2. 実験

4.2.1. 一般

GC

ガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GC-2014 を用い、カラムにはキャピラリーカラム InertCap 5 および Stabilwax を用いた。検出は FID により行った。

GC-MC

ガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GCMS-QP2010 を用い、カラムにはキャピラリーカラム InertCap 5 を用いた。質量分析は四重極型 GCMS-QP2010 を、イオン化電圧 70 eV の設定で用いた。

NMR

NMR スペクトルは JEOL 製 JEOL JNM-ECA 500 を用いて測定した。¹H および ¹³C は TMS (溶媒: CDCl₃) を内標準として、5 mm サンプル管を用いて、500 MHz および 125 MHz で測定した。

ICP-AES

ICP-AES 測定は、Shimadzu 製 ICPS-8100 を用いて測定した。

TEM・STEM

TEM 観察は、JEOL TEM-2010HC を用いて行った。STEM 観察 (HAADF 像撮影および EDS 元素マッピング撮影) は、JEOL JEM-ARM 200F を用いて行った。加速電圧は、いずれも 200 kV の設定で行った。TEM および STEM の観察用サンプルは、粉末試料 (触媒) をエタノールに分散させた溶液を、カーボンコートされた Cu グリッド上に滴下し、よく乾燥させたものを使用した。

XPS

XPS 測定は、JEOL JPS-9000 を用い、Mg K α 線 ($h\nu = 1253.6$ eV, 8 kV, 10 mA) で測定した。ピーク位置は、Al 2p_{3/2} のピーク (74.0 eV) を基準とし、補正した。

試薬

触媒の担体には、Al₂O₃ (BET surface area: 160 m² g⁻¹, cat. no. KHS-24, Sumitomo Chemical), TiO₂ (BET surface area: 316 m² g⁻¹, cat. no. ST-01, Ishihara Sangyo Kaisya) を用いた。

溶媒および基質は、関東化学、東京化成工業、和光純薬工業、Aldrich から購入したものをを用いた。用いた基質を Figure 4-2 に示す。

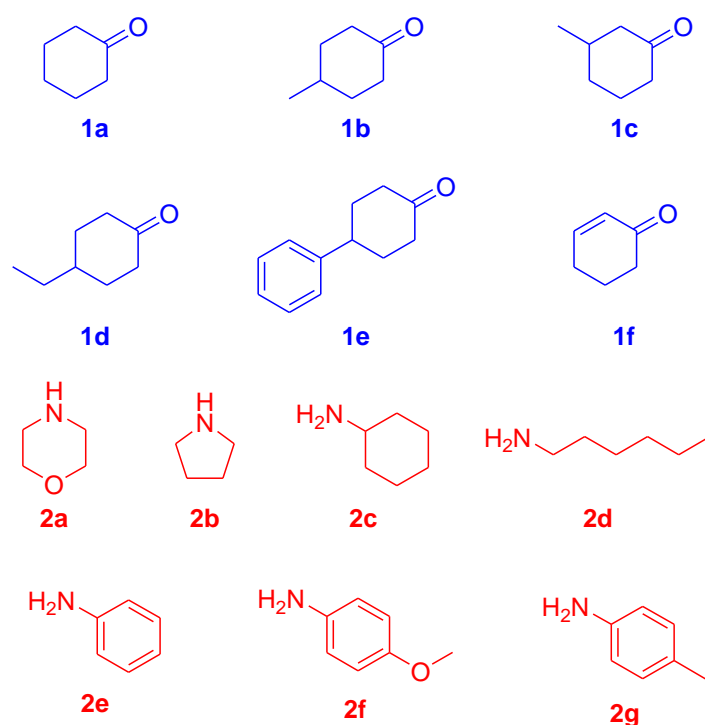


Figure 4-2. Cyclohexanones and amines used in this study.

4.2.2. 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒の調製

Au-Pd/Al₂O₃ 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 (4.2 mM)、PdCl₂ (4.2 mM)、KCl (PdCl₂ に対して 2 当量: 8.3 mM) の水溶液 60 mL に Al₂O₃ 2.0 g を加え、室温で 15 分攪拌する。次に、1.0 M の NaOH 水溶液 1.5 mL を徐々に滴下して水溶液の pH を約 10.0 に調整し、24 時間攪拌する。攪拌後、ろ過することで得られた水酸化物前駆体約 2.0 g をシュレンク管に移し、水素 1 atm 下で 150 °C で 30 分間加熱することで、アルミナ担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/Al₂O₃) を得た。ICP-AES 分析より、Au と Pd の担持量は、それぞれ 0.070 mmol g⁻¹、0.109 mmol g⁻¹ とわかった。TEM 観察から求めたナノ粒子の平均粒径 (d_{av}) は、2.9 nm であった (標準偏差 (σ): 1.0 nm, Figure 4-3, a)。さらに、Au-Pd/TiO₂ 触媒の HAADF-STEM 分析および EDS 元素マッピング分析により、Al₂O₃ 担体上に均一に混合された Au-Pd 合金ナノ粒子が担持されていることが明らかとなった (Figure 4-3, b-d)。また、同様の調製方法で、次に示すような金やパラジウムのみを担持させた触媒やチタニアを担体とした触媒も調製可能であった; Au/Al₂O₃ (Au: 0.158 mmol g⁻¹, d_{av} : 3.2 nm, σ : 1.1 nm, Figure 4-4)、Pd/Al₂O₃ (Pd: 0.237 mmol g⁻¹, d_{av} : 2.2 nm, σ : 0.5 nm, Figure 4-5)、Au-Pd/TiO₂ (Au: 0.070 mmol g⁻¹, Pd: 0.118 mmol g⁻¹, d_{av} : 1.8 nm, σ : 0.4 nm, Figure 4-6)。

また、以下に示す方法によって Au と Pd を分割担持した触媒を調製することも可能であった。まず、上述と同様の方法 (析出沈殿法) で Pd のみを担持させた触媒 Pd/Al₂O₃

を調製し、ついでこれを担体として再び析出沈殿法によって Au を担持させることで、Pd→Au の順で分割担持させた触媒 Au-Pd/Al₂O₃(Pd→Au) が得られた (Au: 0.109 mmol g⁻¹, Pd: 0.120 mmol g⁻¹, d_{av} : 3.5 nm, σ : 1.3 nm, Figure 4-7)。また、上の手順について、担持の順番を入れ替えることで、Au→Pd の順で分割担持させた触媒 Au-Pd/Al₂O₃(Au→Pd) も調製可能であった (Au: 0.115 mmol g⁻¹, Pd: 0.128 mmol g⁻¹, d_{av} : 6.3 nm, σ : 4.1 nm, Figure 4-8)。

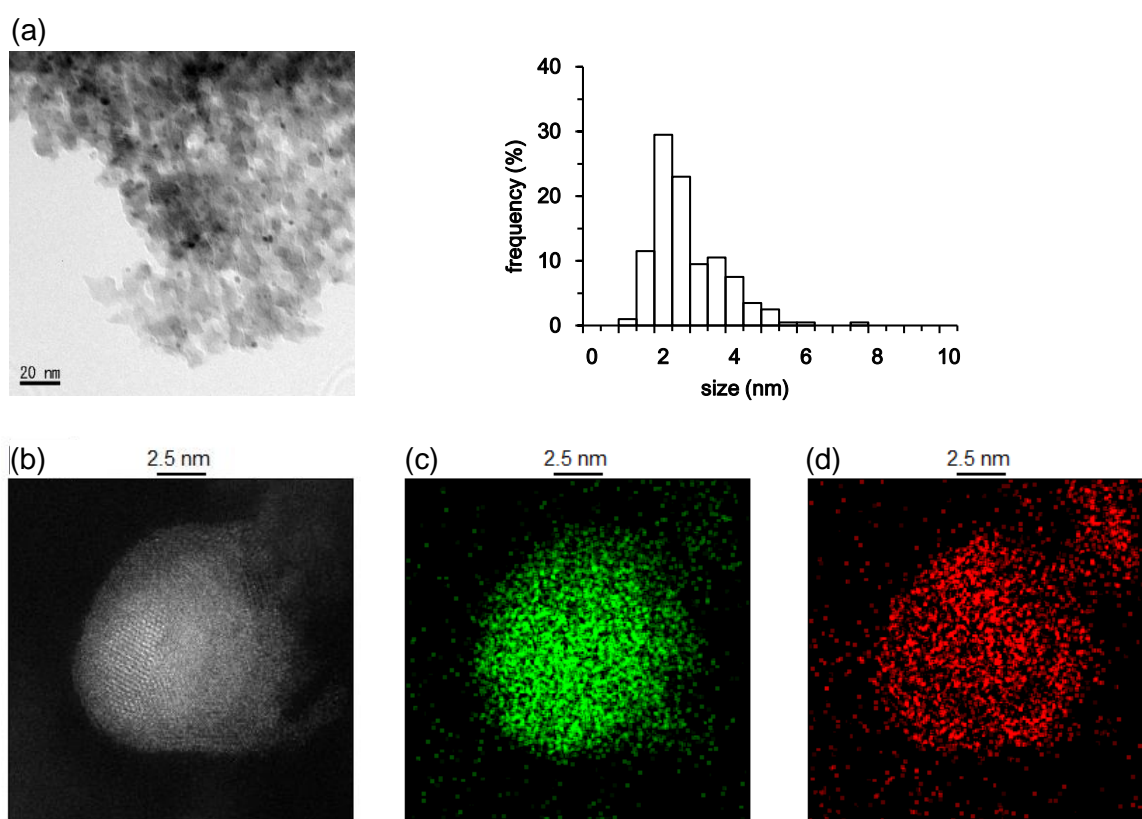


Figure 4-3. (a) TEM image of Au-Pd/Al₂O₃ and the size distribution of bimetallic nanoparticles (average: 2.9 nm, σ : 1.0 nm). The size distribution was determined using 200 particles. (b) HAADF-STEM image of Au-Pd/Al₂O₃. (c) EDS image (Au element) of Au-Pd/Al₂O₃. (d) EDS image (Pd element) of Au-Pd/Al₂O₃.

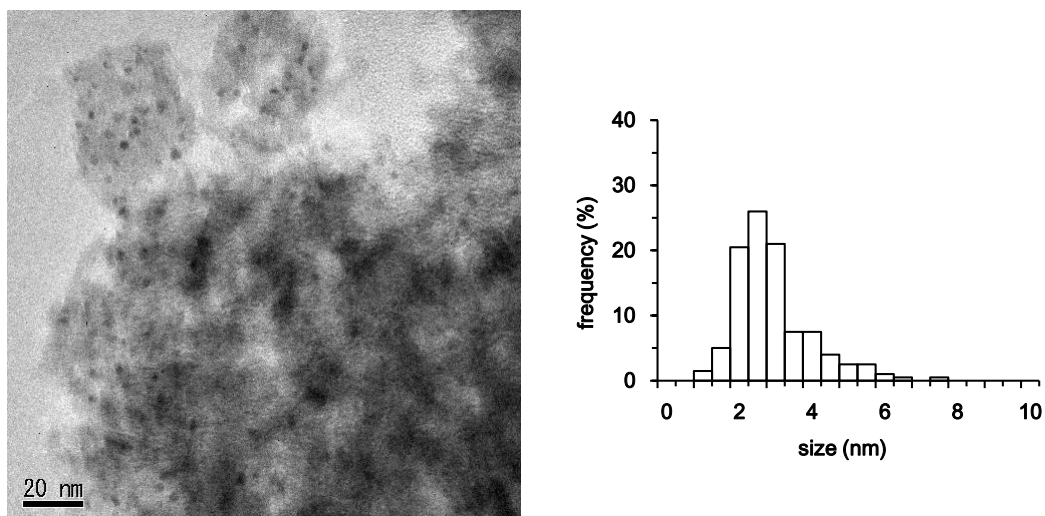


Figure 4-4. TEM image of Au/Al₂O₃ and the size distribution of Au nanoparticles (average: 3.2 nm, σ : 1.1 nm). The size distribution was determined using 200 particles.

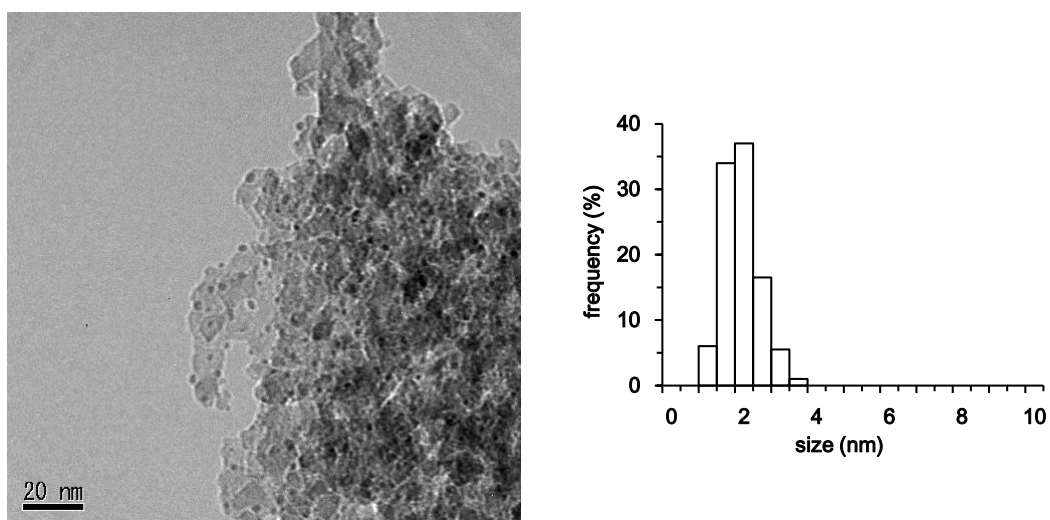


Figure 4-5. TEM image of Pd/Al₂O₃ and the size distribution of Pd nanoparticles (average: 2.2 nm, σ : 0.5 nm). The size distribution was determined using 200 particles.

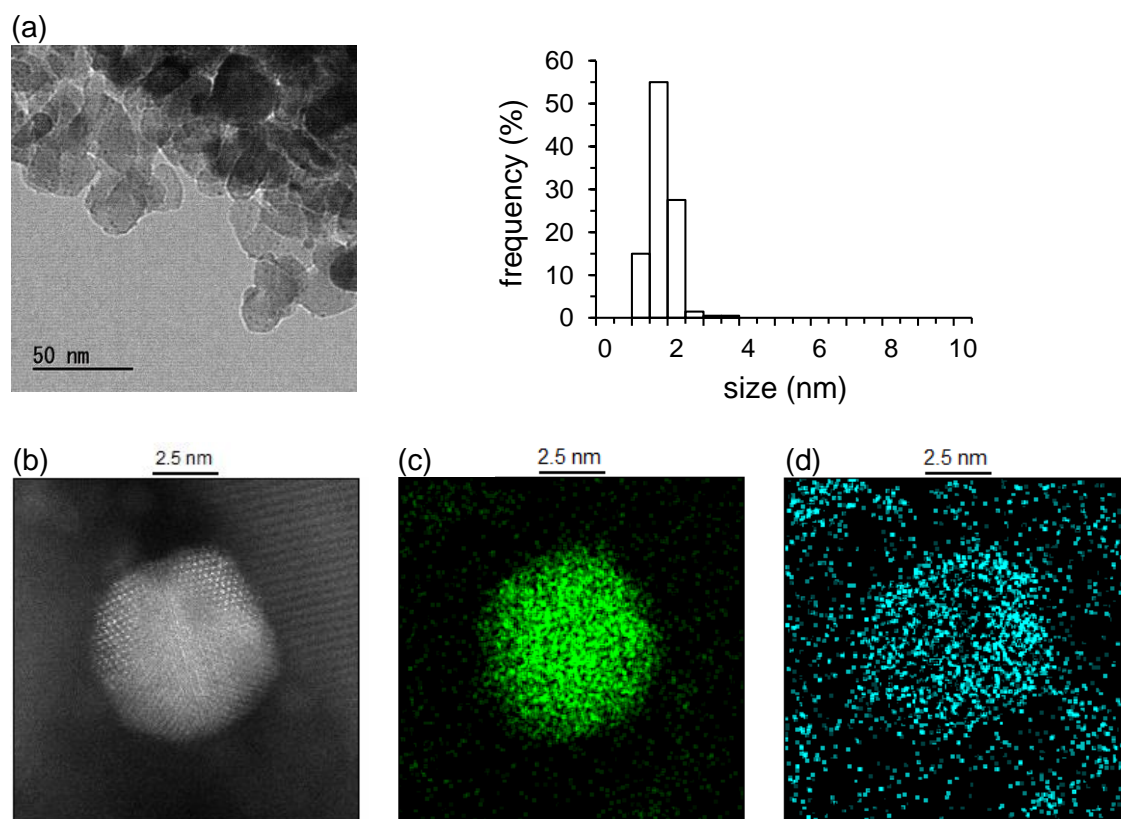


Figure 4-6. (a) TEM image of Au-Pd/TiO₂ and the size distribution of bimetallic nanoparticles (average: 1.8 nm, σ : 0.4 nm). The size distribution was determined using 200 particles. (b) HAADF-STEM image of Au-Pd/TiO₂. (c) EDS images (Au element) of Au-Pd/TiO₂. (d) EDS images (Pd element) of Au-Pd/TiO₂. Green: Au, Blue: Pd.

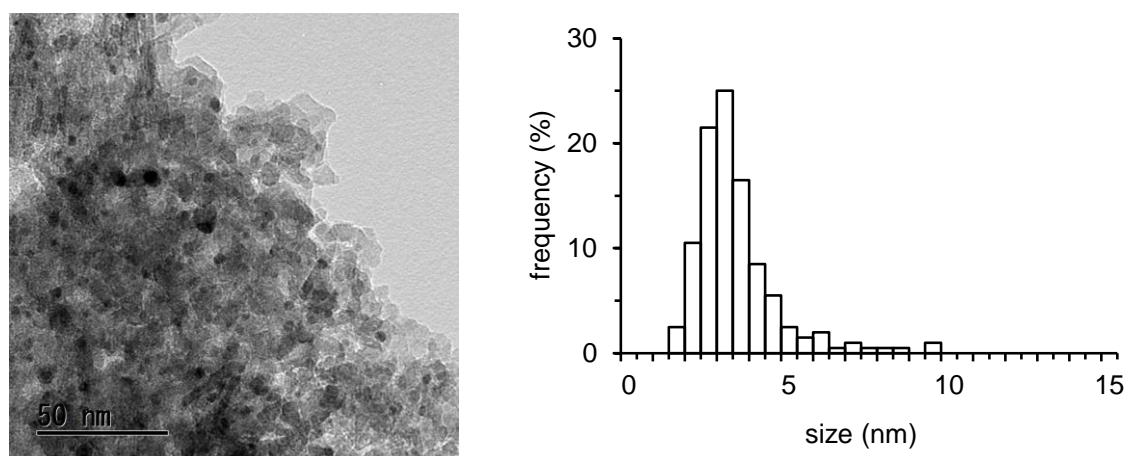
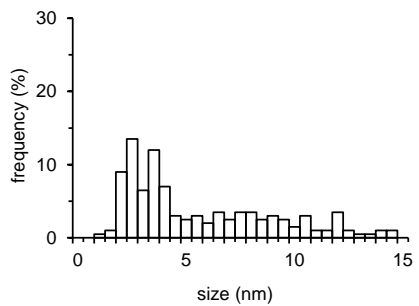
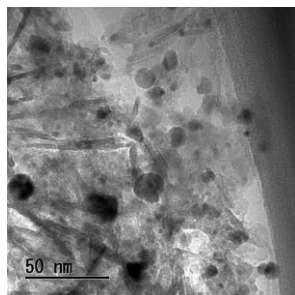
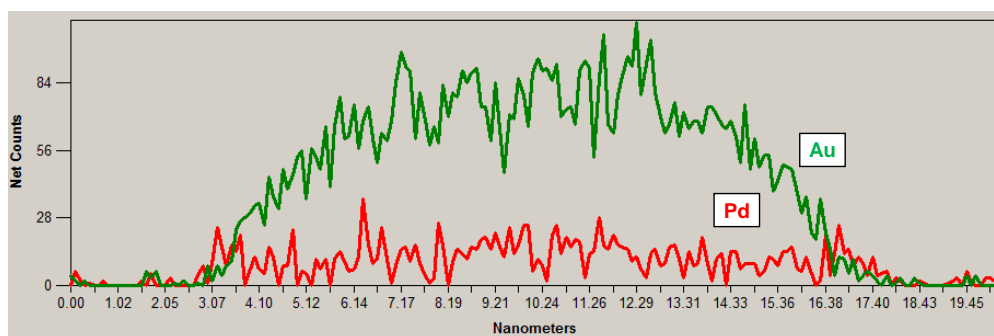
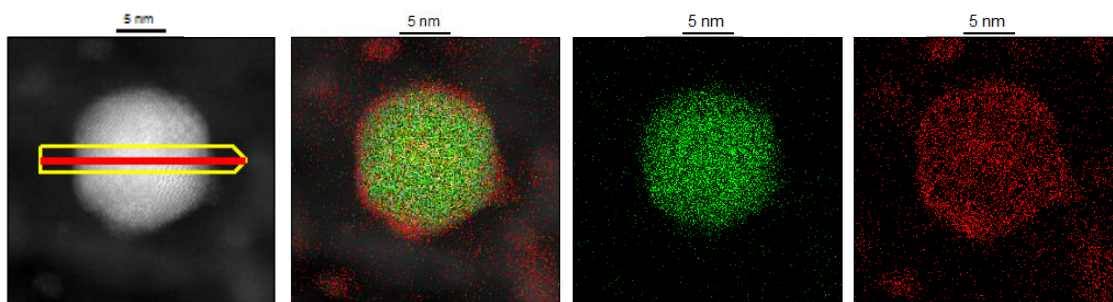


Figure 4-7. TEM image of Au-Pd/Al₂O₃(Pd→Au) and the size distribution of bimetallic nanoparticles (average: 3.5 nm, σ : 1.3 nm). The size distribution was determined using 200 particles.

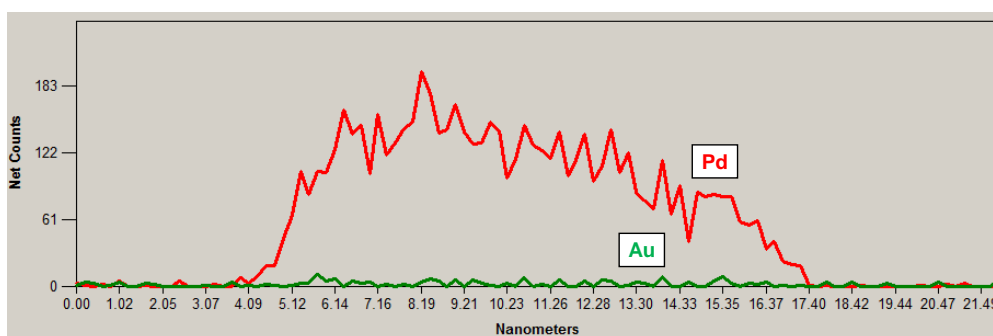
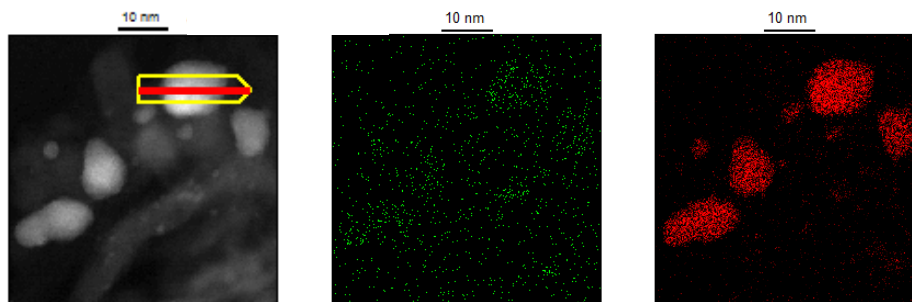
(a)



(b)



(c)



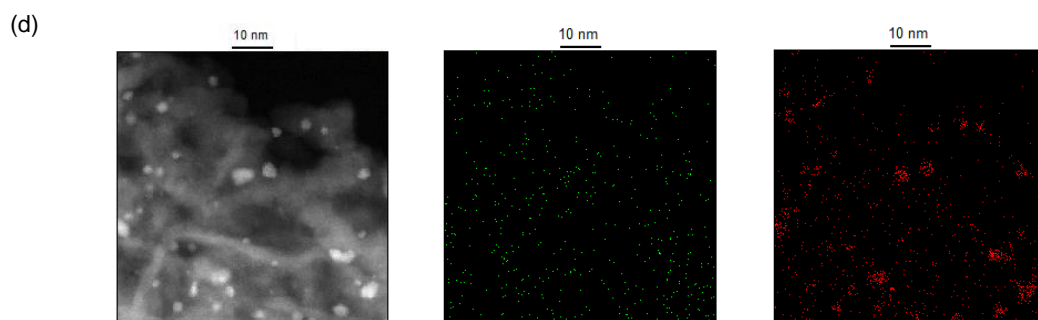


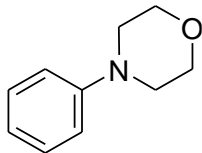
Figure 4-8. (a) TEM image of Au–Pd/Al₂O₃(Au→Pd) and the size distribution of bimetallic nanoparticles. Au–Pd/Al₂O₃(Au→Pd) has wide size distribution (average: 6.3 nm, σ : 4. nm). The size distribution was determined using 200 particles. (b) HAADF-STEM and EDS images and cross-sectional compositional line profiles of large nanoparticles consisting of Au_{core}–Pd_{shell}. (c) HAADF-STEM and EDS images and cross-sectional compositional line profiles of large nanoparticles consisting of palladium. (d) HAADF-STEM and EDS images of small nanoparticles consisting of palladium. Green: Au, Red: Pd.

4.2.3. 反応

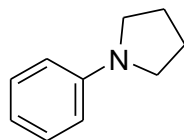
触媒反応は以下の手順で行った。シュレンク管 (容量約 20 mL) に、Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to cyclohexanone)、シクロヘキサノン (**1**, 0.5 mmol)、アミン (**2**, 1.0 mmol)、スチレン (1.0 mmol)、*n*-デカン (0.1 mmol, 内標準物質)、トルエン (2 mL)、攪拌子を加え、すり付きガラス栓またはゴム栓で密閉した。シュレンク管を液体窒素で冷却して液相を凍結させ、シュレンク管内部を真空に引いた後、解凍することで液相中の溶存酸素を気相中に除去する、という操作を 3 回繰り返すことで、反応溶液中の溶存酸素を除去した (凍結脱気法) のち、Ar (1 atm) を充填した。反応液を 100 °C で 6 h 攪拌した。基質および生成物の定量は *n*-デカンを内標準物質とする GC 分析により行った。生成物を単離する場合は、内標準物質を用いなかった。反応後、触媒はメンブレンろ過により容易に回収可能であり (回収率 >90%)、反応溶液はエバポレーションによって濃縮可能であった。この濃縮液から、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって純粋な *N*-置換アニリン生成物を単離可能であった (典型的な展開溶媒: ヘキサン/ジエチルエーテル混合溶液)。生成物の同定は GC-MS および NMR 分析 (¹H および ¹³C) で行った。触媒の再使用実験においては、メンブレンろ過により回収した触媒をメタノール/ジクロロメタン混合溶液で洗浄して、空气中 100 °C で乾燥させた後、水素 1 atm 下で 150 °C で 30 分間加熱処理したものを次回の反応に用いた。

4.2.4. スペクトルデータ

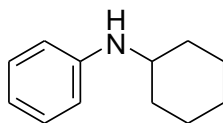
生成物のスペクトルデータを次に示す。



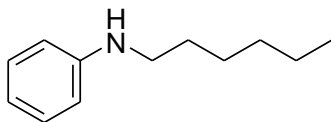
4-Phenylmorpholine (3aa). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.28–7.25 (m, 2H), 6.91–6.86 (m, 3H), 3.84 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.13 (t, J = 4.3 Hz, 4H); ^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 151.5, 129.4, 120.3, 116.0, 67.2, 49.6; MS (70 eV, EI): m/z (%): 163 (58) [M^+], 164 (6), 162 (5), 132 (6), 106 (10), 105 (100), 104 (41), 91 (5), 78 (5), 77 (30), 51 (11).



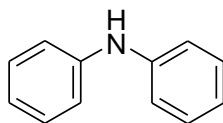
1-Phenylpyrrolidine (3ab). MS (70 eV, EI): m/z (%): 147 (76) [M^+], 148 (8), 146 (100), 144 (6), 119 (8), 118 (5), 104 (18), 91 (49), 77 (29), 51 (10), .



N-Cyclohexylbenzenamine (3ac). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.16–7.12 (m, 2H), 6.64 (tt, J = 7.5 and 1.0 Hz, 1H), 6.58–6.56 (m, 2H), 3.49 (brs, 1H), 3.26–3.21 (m, 1H), 2.06–2.03 (m, 2H), 1.77–1.72 (m, 2H), 1.67–1.61 (m, 1H), 1.40–1.31 (m, 2H), 1.25–1.09 (m, 3H); ^{13}C { ^1H } NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 147.7, 129.5, 117.1, 113.4, 51.9, 33.8, 26.2, 25.3; MS (70 eV, EI): m/z (%): 175 (34) [M^+], 133 (12), 132 (100), 119 (12), 118 (15), 117 (9), 106 (9), 93 (12), 91 (5), 77 (10).

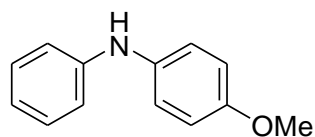


N-Hexylbenzenamine (3ac). MS (70 eV, EI): m/z (%): 177 (15) [M^+], 107 (8), 106 (100), 79 (5), 77 (9).

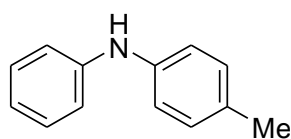


N-Phenylbenzenamine (3ae). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.27–7.24 (m, 4H),

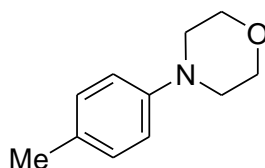
7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.67 (brs, 1H); ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 143.4, 130.0, 121.3, 118.1$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 169 (100) [M^+], 170 (13), 168 (58), 167 (30), 166 (5), 141 (5), 115 (5), 84 (16), 77 (11), 66 (8), 65 (7), 51 (12).



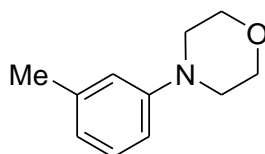
4-Methoxy-*N*-phenylbenzenamine (3af). MS (70 eV, EI): m/z (%): 199 (75) [M^+], 200 (11), 185 (13), 184 (100), 167 (5), 155 (5), 154 (9), 129 (15), 128 (12), 77 (12), 51 (7).



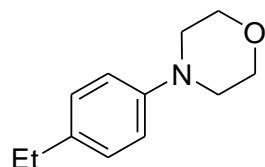
4-Methyl-*N*-phenylbenzenamine (3ag). MS (70 eV, EI): m/z (%): 183 (100) [M^+], 184 (15), 182 (53), 180 (7), 168 (6), 167 (19), 91 (16), 90 (6), 77 (10), 65 (5), 51 (5).



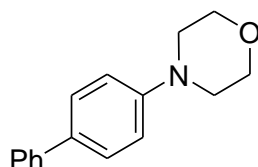
4-(4-Methylphenyl)morpholine (3ba). MS (70 eV, EI): m/z (%): 177 (49) [M^+], 178 (6), 120 (10), 119 (100), 118 (28), 91 (44), 90 (5), 89 (5), 77 (5), 65 (15), 51 (5).



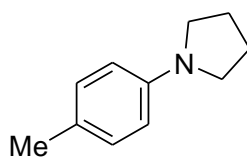
4-(3-Methylphenyl)morpholine (3ca). MS (70 eV, EI): m/z (%): 177 (47) [M^+], 178 (6), 146 (5), 120 (10), 119 (100), 118 (33), 92 (5), 91 (34), 89 (5), 77 (5), 65 (16).



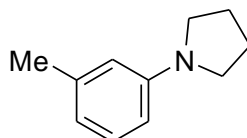
4-(4-Ethylphenyl)morpholine (3ca). MS (70 eV, EI): m/z (%): 191 (78) [M^+], 192 (10), 190 (6), 177 (5), 176 (39), 134 (11), 133 (100), 132 (15), 130 (6), 119 (12), 118 (98), 117 (9), 105 (19), 104 (9), 103 (10), 91 (16), 90 (8), 89 (6), 79 (8), 78 (8), 77 (19), 65 (8), 51 (7).



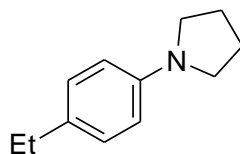
4-[1,1'-biphenyl]-4-ylmorpholine (3ea). MS (70 eV, EI): m/z (%): 239 (86) [M^+], 240 (15), 238 (5), 182 (15), 181 (100), 180 (22), 167 (6), 154 (5), 153 (27), 152 (37), 151 (9), 147 (5), 90 (21), 77 (8), 76 (15), 73 (18).



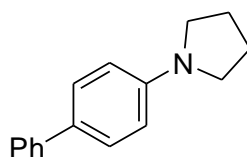
1-(4-Methylphenyl)pyrrolidine (3bb). MS (70 eV, EI): m/z (%): 161 (75) [M^+], 162 (8), 160 (100), 133 (5), 118 (16), 117 (6), 105 (43), 91 (23), 77 (5), 65 (11).



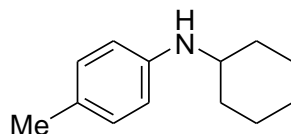
1-(3-Methylphenyl)pyrrolidine (3cb). MS (70 eV, EI): m/z (%): 161 (73) [M^+], 162 (8), 160 (100), 133 (6), 118 (13), 117 (5), 106 (5), 105 (43), 91 (23), 77 (5), 65 (12).



1-(4-Ethylphenyl)pyrrolidine (3db). MS (70 eV, EI): m/z (%): 175 (52) [M^+], 176 (7), 174 (28), 161 (12), 160 (100), 132 (5), 130 (5), 119 (13), 118 (10), 117 (5), 91 (8), 77 (7).

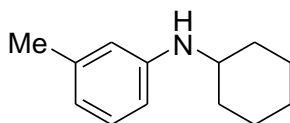


1-[1,1'-biphenyl]-4-ylpyrrolidine (3eb). MS (70 eV, EI): m/z (%): 223 (100) [M^+], 224 (17), 222 (81), 180 (8), 167 (25), 165 (6), 153 (14), 152 (23), 151 (6), 112 (6), 90 (6), 76 (8).

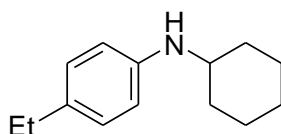


N-Cyclohexyl-4-methylbenzenamine (3bc). MS (70 eV, EI): m/z (%): 189 (38) [M^+], 190 (5),

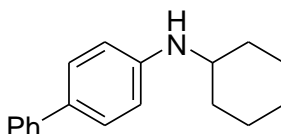
147 (13), 146 (100), 133 (15), 132 (10), 131 (14), 130 (7), 120 (9), 118 (7), 107 (10), 106 (14), 91 (10), 77 (6), 65 (5).



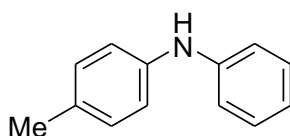
N-Cyclohexyl-3-methylbenzenamine (3cc). MS (70 eV, EI): m/z (%): 189 (38) [M^+], 190 (6), 147 (13), 146 (100), 133 (12), 132 (11), 131 (14), 130 (6), 120 (8), 118 (8), 117 (5), 107 (9), 106 (7), 91 (10), 65 (5).



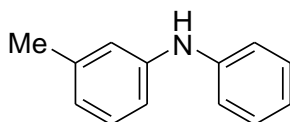
N-Cyclohexyl-4-ethylbenzenamine (3dc). MS (70 eV, EI): m/z (%): 203 (50) [M^+], 204 (8), 188 (7), 161 (15), 160 (100), 147 (15), 134 (8), 132 (23), 131 (12), 130 (13), 118 (5), 106 (21), 105 (7), 91 (5), 79 (5), 77 (7).



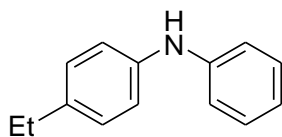
N-Cyclohexyl-[1,1'-biphenyl]-4-amine (3ec). MS (70 eV, EI): m/z (%): 251 (82) [M^+], 252 (16), 209 (19), 208 (100), 195 (15), 194 (11), 193 (15), 182 (8), 180 (5), 169 (17), 168 (8), 167 (9), 153 (6), 152 (12), 141 (6), 115 (6), 104 (6), 55 (5).



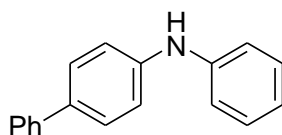
4-Methyl-N-phenylbenzenamine (3be). MS (70 eV, EI): m/z (%): 183 (100) [M^+], 184 (14), 182 (53), 180 (7), 168 (7), 167 (20), 91 (20), 90 (8), 77 (13), 65 (6), 51 (7).



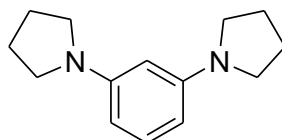
3-Methyl-N-phenylbenzenamine (3ce). MS (70 eV, EI): m/z (%): 183 (100) [M^+], 184 (14), 182 (28), 180 (6), 168 (16), 167 (35), 91 (11), 77 (9), 65 (6), 51 (5).



4-Ethyl-N-phenylbenzenamine (3de). MS (70 eV, EI): m/z (%): 197 (50) [M^+], 198 (8), 183 (15), 182 (100), 180 (6), 168 (5), 167 (11), 91 (5), 90 (8), 77 (11), 51 (5).



N-Phenyl-[1,1'-biphenyl]-4-amine (3ee). MS (70 eV, EI): m/z (%): 245 (100) [M^+], 246 (20), 244 (20), 243 (6), 167 (6), 152 (5), 115 (5).



1,1'-(1,3-phenylene)bispyrrolidine (3fb). MS (70 eV, EI): m/z (%): 216 (100) [M^+], 217 (15), 215 (71), 189 (6), 188 (33), 187 (30), 174 (6), 173 (20), 161 (8), 160 (7), 147 (6), 146 (18), 145 (5), 132 (5), 118 (9), 117 (8), 108 (9), 107 (10), 104 (7), 91 (10), 86 (5), 77 (7), 65 (6).

4.3. 結果と考察

4.3.1. Au-Pd/Al₂O₃ 触媒のキャラクタリゼーション

TEM 観察から求めた Au-Pd/Al₂O₃ 触媒のナノ粒子の平均粒径 (d_{av}) は、2.9 nm であった (Figure 4-3, a)。さらに、Au-Pd/Al₂O₃ 触媒の HAADF-STEM 分析および EDS 元素マッピング分析により、Al₂O₃ 担体上に均一に混合された Au-Pd 合金ナノ粒子が担持されていることが明らかとなった (Figure 4-3, b-d)。

4.3.2. 水素アクセプターの効果

シクロヘキサノン (**1a**) とモルホリン (**2a**) から 4-フェニルモルホリン (**3aa**) への脱水素芳香環形成反応をモデル反応として、水素アクセプターの効果を検討した (Table 4-1)。反応は、トルエンを溶媒として用い、反応温度 100 °C、反応時間 6 h で行った。Au-Pd/Al₂O₃ 存在下、水素アクセプターの存在しない条件で、Ar (1 atm) 中で反応を行ったところ、目的生成物である **3aa** とシクロヘキシルアミン副生成物 **4aa** が、およそ 1 : 2 の割合 (**3aa**: 34% yield and **4aa**: 64% yield) で生成した (Table 4-1, entry 1)。このことから、脱水素芳香環形成反応は、**1a** と **2a** の脱水縮合により生成するエナミン中間体 **5aa** の不均化反応によって進行する、すなわち、エナミン中間体 **5aa** 自身が水素アクセプターとして働くことがわかった。空气中 (1 atm) で反応を行ったところ、**3aa** が 41% 収率で得られたものの、シクロヘキシルアミン **4aa** も 46% 収率で副生した (Table 4-1, entry 2)。このことから、空气中の酸素は水素アクセプターとして働くものの、エナミン中間体 **5aa** の不均化を完全に防ぐことはできないことがわかった (Figure 4-1, b)。なお、目的の *N*-置換アニリン **3aa** は、シクロヘキシルアミン **4aa** を原料とした反応では生成しないことを確認している (Figure 4-9, a)。したがって、一度中間体 **5aa** の不均化反応によって **4aa** が副生してしまうと、水素アクセプターが共存していたとしても **4aa** の脱水素反応は進行せず、目的の *N*-置換アニリン **3aa** のみを選択的に得ることはできないといえる。ベンゾキノンの水素アクセプターとして用いたとき、ベンゾキノンおよび基質は同定不可能な副生成物に転化してしまい、**3aa** はわずか 5% 収率でしか得られなかった (Table 4-1, entry 7)。したがって、ベンゾキノンは本反応系に対しては不適當であることがわかった。スチレンを水素アクセプターとして用いたとき、**4aa** は全く副生せず、**3aa** のみを選択的に得られた (Table 4-1, entry 3)。さらに、反応時間を 18 h に延長したところ、**3aa** の収率は 76% に達し、このときも **4aa** の副生は一切見られなかった (Table 4-1, entry 4)。他のアルケンである 1-オクテンやシクロオクテンを水素アクセプターとして用いて反応を行ったときは、**5aa** の不均化を抑制することができず、**4aa** が副生した (Table 4-1, entries 5 and 6)。

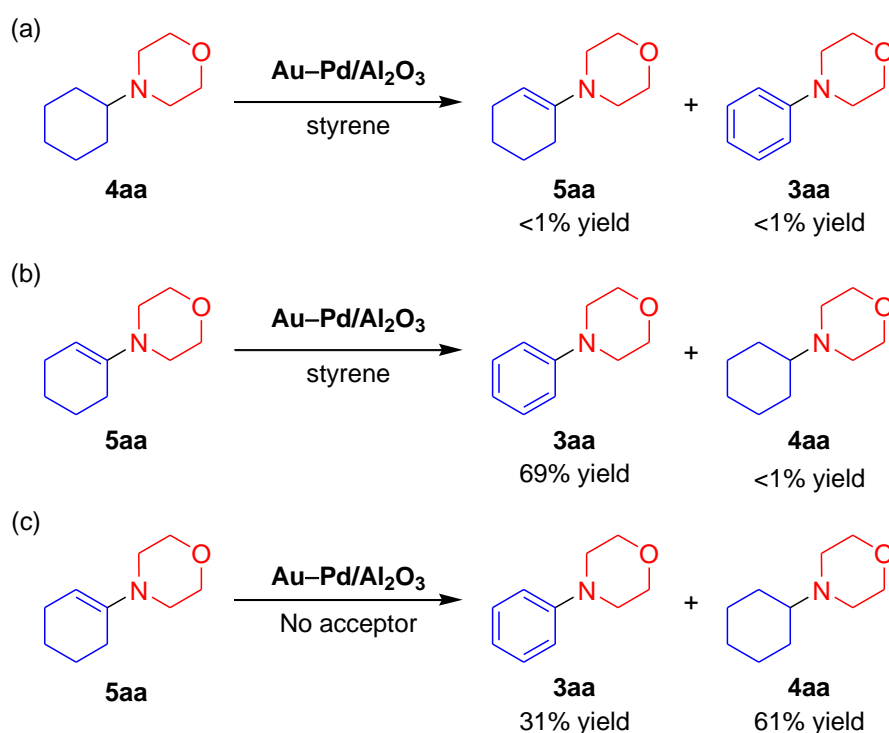
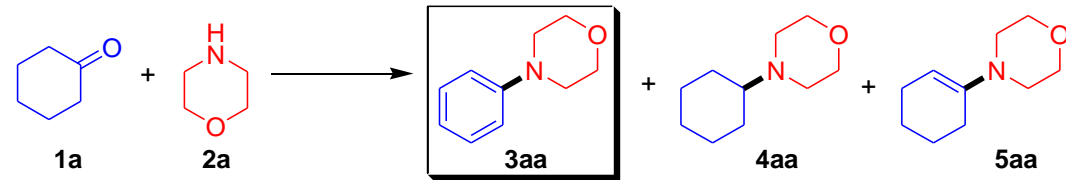


Figure 4-9. (a) Dehydrogenative aromatization starting from **4aa**. Reaction conditions: Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to **4aa**), **4aa** (0.5 mmol), styrene (1.0 mmol), toluene (2 mL), 100 °C, Ar (1 atm), 6 h. (b and c) Dehydrogenative aromatization starting from **5aa**. Reaction conditions: Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to **5aa**), **5aa** (0.5 mmol), hydrogen acceptor (0 or 1.0 mmol), toluene (2 mL), 100 °C, Ar (1 atm), 6 h. Yields (based on **4aa** or **5aa**) were determined by GC analysis using *n*-decane as an internal standard.

水素アクセプターの効果についてより詳細に検討するために、水素アクセプター（スチレン、1-オクテン、シクロオクテン）および **5aa** の水素化反応を行った (Table 4-2)。反応は、Au–Pd/Al₂O₃ 存在下、H₂ 1 atm、反応時間 1 h の条件で行った。スチレンの水素化反応を行ったとき、反応は非常に効率よく進行し、>99% 収率でエチルベンゼンが得られた (Table 4-2, entry 1)。 **5aa**、1-オクテン、シクロオクテンといったアルケンの水素化反応も進行し、対応するアルカンが得られたが、その反応速度はスチレンの場合よりも小さかった (Table 4-2, entries 2–4)。このことから、スチレンが他のアルケンに比べて水素化されやすいことがわかった。

Table 4-1. Dehydrogenative aromatization of **1a** with **2a** using various hydrogen acceptors and catalysts.^[a]



Entry	Catalyst	Hydrogen acceptor	Yield [%]		
			3aa	4aa	5aa
1	Au–Pd/Al ₂ O ₃	none	34	64	<1
2 ^[b]	Au–Pd/Al ₂ O ₃	O ₂ (air)	41	46	13
3	Au–Pd/Al ₂ O ₃	styrene	59	<1	12
4 ^[c]	Au–Pd/Al ₂ O ₃	styrene	76	<1	<1
5	Au–Pd/Al ₂ O ₃	1-octene	51	47	<1
6	Au–Pd/Al ₂ O ₃	cyclooctene	41	56	<1
7 ^[d]	Au–Pd/Al ₂ O ₃	benzoquinone	5	<1	<1
8 ^[e]	Au/Al ₂ O ₃	styrene	<1	<1	40
9 ^[f]	Pd/Al ₂ O ₃	styrene	20	<1	12
10 ^[g]	Au/Al ₂ O ₃ + Pd/Al ₂ O ₃	styrene	33	<1	48
11 ^[h]	Au–Pd/TiO ₂	styrene	84	<1	<1
12 ^[i]	Au–Pd/Al ₂ O ₃ (Pd→Au)	styrene	62	<1	8
13 ^[i]	Au–Pd/Al ₂ O ₃ (Au→Pd)	styrene	36	<1	14

[a] Reaction conditions: catalyst (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to **1a**), **1a** (0.5 mmol), **2a** (1.0 mmol), hydrogen acceptor (1.0 mmol), toluene (2 mL), 100 °C, Ar (1 atm), 6 h. Yields (based on **1a**) were determined by GC analysis using *n*-decane as an internal standard. [b] Open air (1 atm). [c] 18 h. [d] Substrates and benzoquinone were mostly converted into unidentified by-products. [e] Au: 1.4 mol% with respect to **1a**. [f] Pd: 2.2 mol% with respect to **1a**. [g] A physical mixture of Au/Al₂O₃ and Pd/Al₂O₃ (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to **1a**). [h] Au–Pd/TiO₂ (Au: 1.3 mol%, Pd: 2.3 mol% with respect to **1a**). [i] Au: 1.7 mol%, Pd: 1.9 mol% with respect to **1a**.

Table 4-2. Hydrogenation of various hydrogen acceptors using Au–Pd/Al₂O₃.^[a]

Entry	Hydrogen acceptor	Hydrogenated product	Yield [%]
1	styrene	ethylbenzene	>99
2	5aa	4aa	65
3	1-octene	<i>n</i> -octane	63
4	cyclooctene	cyclooctane	66

[a] Reaction conditions: Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 0.4 mol%, Pd: 0.6 mol% with respect to hydrogen acceptor), hydrogen acceptor (1.0 mmol), ethanol (2 mL), room temperature, H₂ (1 atm), 1 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-decane as an internal standard.

水素アクセプターの水素化序列についてさらに詳しく調べるために、競争的水素化反応を行った (Figure 4-10)。等モル量のスチレンと **5aa** の混合物の競争的水素化反応を行ったところ、スチレンのみが選択的にエチルベンゼンへと水素化され (77% 収率)、**5aa** の水素化は全く進行しなかった (Figure 4-10, a)。一方、等モル量の 1-オクテンと **5aa** の混合物の競争的水素化反応を行った場合、*n*-オクタン (63% 収率) と **4aa** (67% 収率) の 1 : 1 の混合物が得られた (Figure 4-10, b)。等モル量のシクロオクテンと **5aa** の混合物の競争的水素化反応を行った場合は、**5aa** の水素化反応が優先的に起こり、**4aa** が 76% 収率で得られ、シクロオクテンが水素化されたシクロオクタンは 6% しか得られなかった (Figure 4-10, c)。これらの競争的水素化反応の結果から、Au–Pd/Al₂O₃ を用いた脱水素芳香環形成反応における水素アクセプターとしての能力序列は、cyclooctene < 1-octene ≈ **5aa** << styrene の順になっていると考えられる。これは、Table 4-1 の結果とも一致する。Pd ナノ粒子表面におけるアルケンの C=C 結合の水素化反応は、Pd 表面上で di-σ-結合中間体を經由して進行し、アルケンと Pd ナノ粒子表面の相互作用が重要であることが知られている (Figure 4-11)。^[11] この考えに基づくと、上記の競争的水素化反応の結果は次のように解釈できる。スチレンの芳香環が持つ p 軌道および平面的な構造は、di-σ-結合中間体の生成に有利に働くため、スチレンは水素化されやすい。^[11a] 一方、1-オクテン、シクロオクテン、**5aa** は、立体的に嵩高いアルキル鎖を有するため、di-σ-結合中間体に不利に働くため、1-オクテン、シクロオクテン、**5aa** はスチレンに比べて水素化されにくい。^[11a] 上記の理由から、スチレンが Au–Pd/Al₂O₃ を用いた脱水素芳香環形成反応において優れた水素アクセプターとして機能する一方、1-オクテンやシクロオクテンの水素アクセプターとしての能力はスチレンに及ばなかったと考えられる。

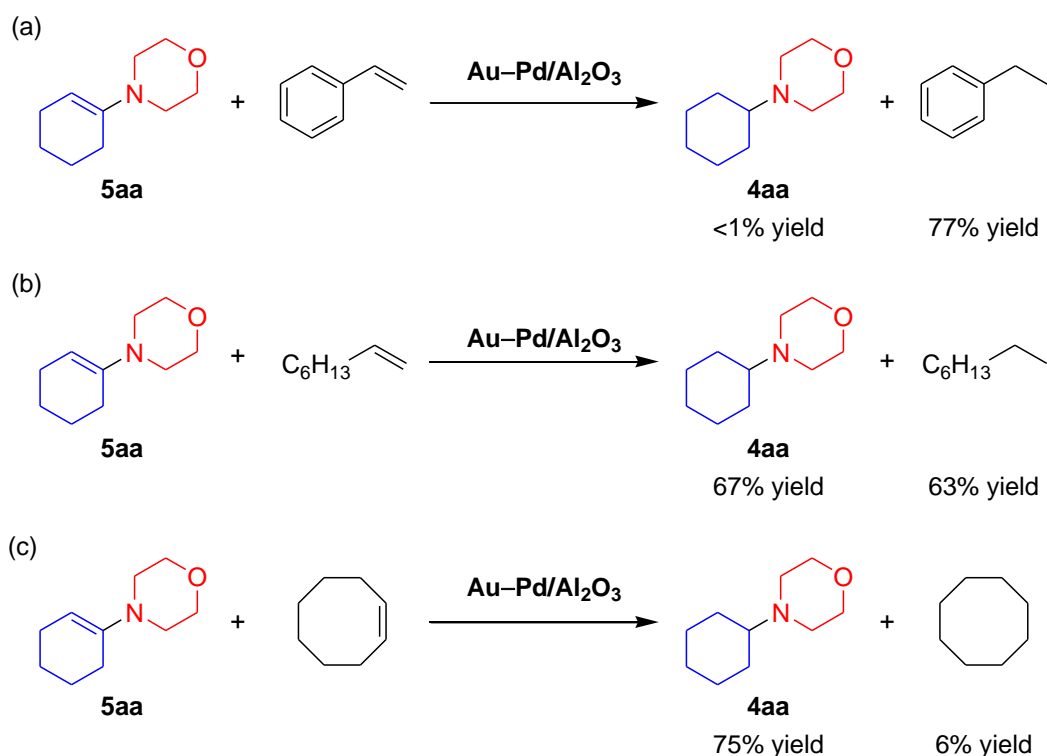


Figure 4-10. Au–Pd/Al₂O₃-catalyzed hydrogenation of an equimolar mixture of the hydrogen acceptor ((a) styrene, (b) 1-octene and (c) cyclooctene) and **5aa**. Reaction conditions: Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 0.4 mol%, Pd: 0.6 mol% with respect to the alkenes), hydrogen acceptor (1.0 mmol), **5aa** (1.0 mmol), ethanol (2 mL), room temperature, H₂ (1 atm), 1 h. Yields (based on **5aa** and the hydrogen acceptor, respectively) were determined by GC analysis using *n*-decane as an internal standard.

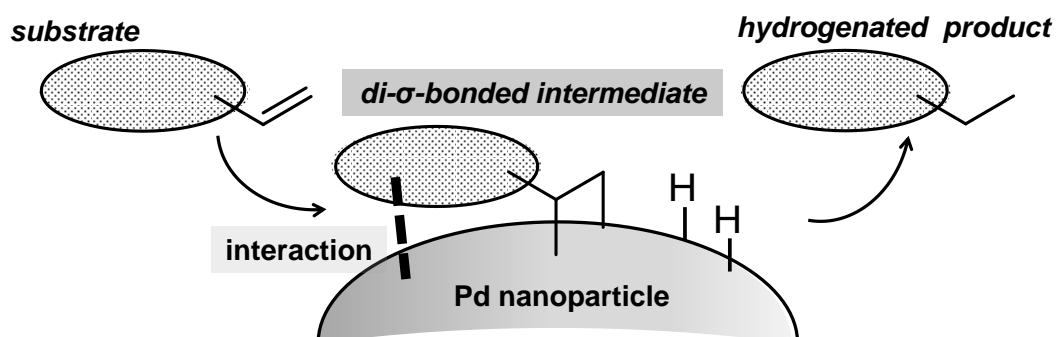


Figure 4-11. Mechanism of the hydrogenation of alkenes on Pd nanoparticle.^[11]

4.3.3. 触媒効果

続いて、**1a** と **2a** から **3aa** への脱水素芳香環形成反応をモデル反応として、触媒効果を検討した (Table 4-1)。4.3.2.項でも示したように、Au-Pd/Al₂O₃ 存在下、スチレンを水素アクセプターとして用いたとき、**3aa** が選択的にかつ高収率で得られた (Table 4-1, entries 3 and 4)。一方、Au/Al₂O₃ 存在下では、**3aa** は全く生成しないことから、Au は脱水素芳香環形成反応に対して活性を示さないことがわかった (Table 4-1, entry 8)。Pd/Al₂O₃ 存在下では、**3aa** は 20% 収率で生成し (Table 4-1, entry 9)、Pd は脱水素芳香環形成反応に不可欠であり、Pd/Al₂O₃ は Au-Pd/Al₂O₃ に比べて触媒活性が低いことがわかった。Au/Al₂O₃ と Pd/Al₂O₃ の物理的混合物を用いたとき、**3aa** は 33% 収率で生成し (Table 4-1, entry 10)、Au-Pd/Al₂O₃ を用いたときの収率よりも低かった。4.3.1.項で示したように、HAADF-STEM 分析および EDS 元素マッピング分析により、Au-Pd/Al₂O₃ 触媒は Al₂O₃ 担体上に均一に混合された Au-Pd 合金ナノ粒子が担持された構造を有している (Figure 4-3, b-d)。したがって、Au-Pd/Al₂O₃ の Pd 種の触媒活性は、Pd/Al₂O₃ に比べて少なくとも約 3 倍程度高くなっており、Au との合金化によって Pd の脱水素芳香環形成反応に対する触媒活性が向上しているといえる。これは、アルコール酸化や過酸化水素合成といった種々の酸化反応の報告例にもみられるように、リガンド効果によって Pd から Au に電子が偏っていることによると考えられる。^[10] 実際に XPS 分析において、Au-Pd/Al₂O₃ の Au の結合エネルギーが Au/Al₂O₃ に比べて低エネルギー側にシフトしていることが観察されており、Pd から Au への電子の偏りが示唆されている (Figure 4-12)。第 3 章でも考察した通り、Au-Pd 合金ナノ粒子においては、リガンド効果によって Pd が電子不足となることで、脱水素芳香環形成反応における β-ヒドリド脱離ステップが促進され、反応が効率よく進行しているのだと考えられる。^[12]

なお、上述の Au-Pd/Al₂O₃ と Pd/Al₂O₃ の活性比較においては、ナノ粒子の粒径の違いによる表面原子数の違いを考慮していないが、TEM により算出した平均粒径を用いてナノ粒子モデルを設定し、表面原子数まで考慮して活性を比較すると、以下の通りとなる。既報^[13] を参考に、Au-Pd ナノ粒子が fcc 構造であると仮定して Au-Pd/Al₂O₃ のモデルを考えると、Au-Pd ナノ粒子 (平均粒径: 2.9 nm) は 561 個の原子からなり、そのうち表面に露出した原子は 252 個であるから、表面原子の割合は、 $252/561 = 44.9\%$ である (Figure 4-13)。同様に Pd/Al₂O₃ のモデルを考えると、Pd ナノ粒子 (平均粒径: 2.2 nm) は 248 個の原子からなり、そのうち表面に露出した原子は 138 個であることから、表面原子の割合は、 $138/248 = 55.6\%$ である (Figure 4-14)。したがって、Au-Pd/Al₂O₃ と Pd/Al₂O₃ の触媒活性を、ナノ粒子表面に露出している原子の個数まで考慮して比較すると、 $\text{Au-Pd/Pd} = 59/20 \times 55.6/44.9 = 3.7$ 倍と算出され、やはり Au-Pd/Al₂O₃ の Pd 種の触媒活性は、Pd/Al₂O₃ に比べて高いことがわかる。

Al₂O₃ と異なる担体である TiO₂ 上に Au-Pd 合金ナノ粒子を担持させた触媒 Au-Pd/TiO₂ を調製し (Figure 4-6, Au: 0.070 mmol, Pd: 0.118 mmol, average 1.8 nm)、反応を行ったとこ

ろ、84% 収率で **3aa** が得られた (Table 4-1, entry 11)。この収率は Au-Pd/Al₂O₃ の 59% 収率よりも優れている (Table 4-1, entry 3)。しかしながら、上記の Au-Pd と Pd の触媒活性比較と同様にナノ粒子のモデルを考えて、表面に露出している Pd 原子 1 個あたりの TON (turnover number) を見積もると、Au-Pd/TiO₂ は 86、Au-Pd/Al₂O₃ は 98 と算出され、Au-Pd/Al₂O₃ のほうが表面 Pd 原子 1 個あたりの TON は高かった。

分割担持によって調製した触媒についても検討した。Pd の後に Au を担持させて調製した Au-Pd/Al₂O₃(Pd→Au) は平均粒径 3.5 nm であり、これを用いて反応を行ったときの **3aa** の収率は 62% であった (Figure 4-7, Table 4-1, entry 12)。したがって、Au-Pd/Al₂O₃(Pd→Au) は、同時担持で調製した Au-Pd/Al₂O₃ と比べて、触媒の構造および活性にほとんど変わりはないことが示唆された。一方、Au の後に Pd を担持させて調製した Au-Pd/Al₂O₃(Au→Pd) は平均粒径 6.3 nm、標準偏差 4.1 nm であり、いずれの値も Au-Pd/Al₂O₃ や Au-Pd/Al₂O₃(Pd→Au) よりも大きかった (Figure 4-8, a)。HAADF-STEM 分析および EDS 元素マッピング分析により、Au_{core}-Pd_{shell} 構造をもつ 5 nm 程度以上の大きい粒子と、Pd のみからなる 3 nm 程度以下の小さい粒子の 2 種類が存在することがわかった (Figure 4-8, b-d)。この Au-Pd/Al₂O₃(Au→Pd) を用いて反応を行ったときの **3aa** の収率は 39% であり、Au-Pd/Al₂O₃ や Au-Pd/Al₂O₃(Pd→Au) には及ばなかった (Table 4-1, entry 13)。

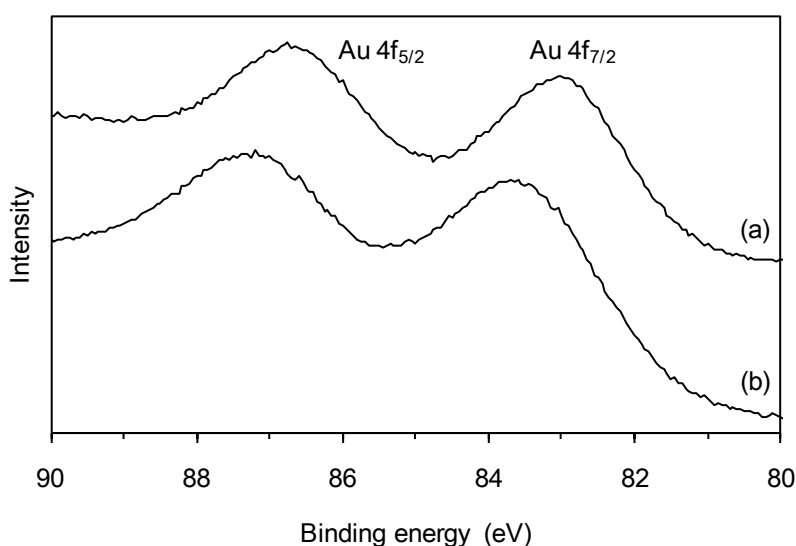


Figure 4-12. XPS spectra of (a) Au-Pd/Al₂O₃ and (b) Au/Al₂O₃ around Au 4f components. The two peaks were attributed to Au 4f_{7/2} (around 83.0 eV) and 4f_{5/2} (around 87.0 eV). Au-Pd/Al₂O₃ exhibited negative shifts in the Au 4f binding energies in comparison with Au/Al₂O₃, suggesting the electron-transfer from palladium to gold atoms by alloying. Such phenomena have frequently observed for Au-Pd alloy nanoparticle catalysts.

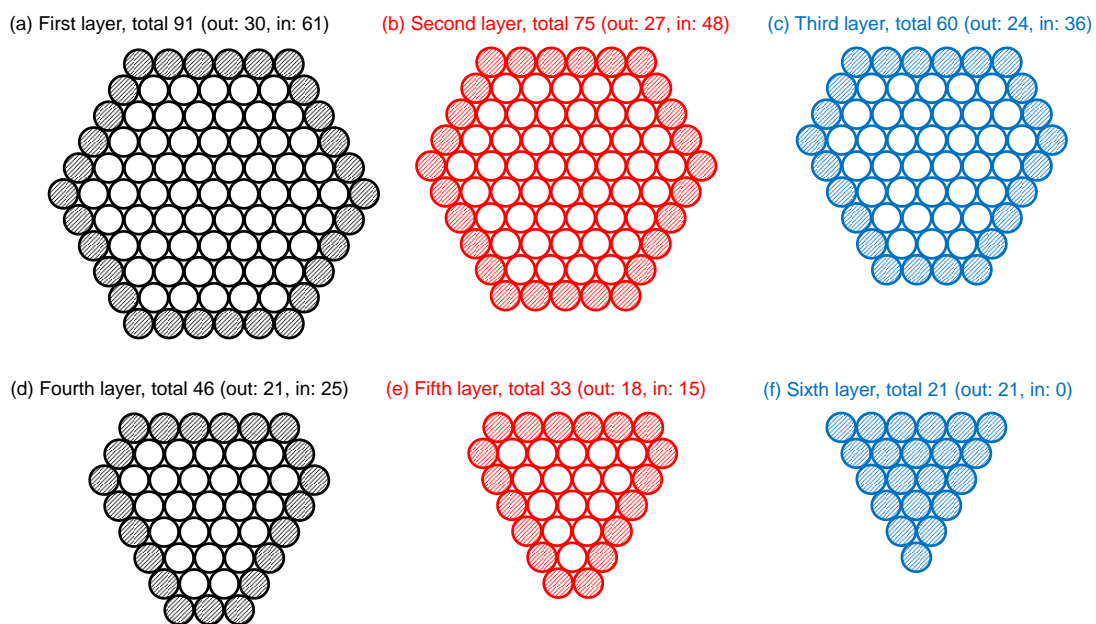


Figure 4-13. Models for the Au–Pd nanoparticle of Au–Pd/Al₂O₃ ($d_{av} = 2.9$ nm).

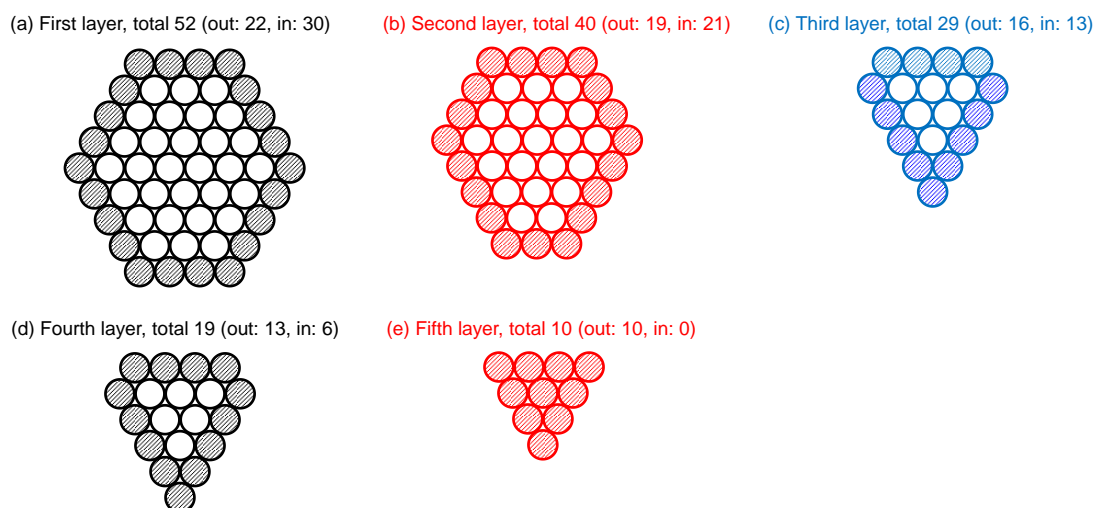


Figure 4-14. Models for the Pd nanoparticle of Pd/Al₂O₃ ($d_{av} = 2.2$ nm).

4.3.4. 不均一系触媒作用

Au-Pd/Al₂O₃が不均一系触媒として機能しているか確かめるため、まず **1a** とピロリジン (**2b**) から対応するアニリン **3ab** への反応を行い、反応時間 1.5 h でろ過により Au-Pd/Al₂O₃を除去した後、再び溶液を加熱した。このとき、さらなる **3ab** の生成は見られなかった (Figure 4-15)。また、ICP-AES 分析により、Au および Pd の溶液中への溶出が起きていないことも確認した。以上から、Au-Pd/Al₂O₃ は不均一系触媒として機能していることが明らかとなった。^[14]

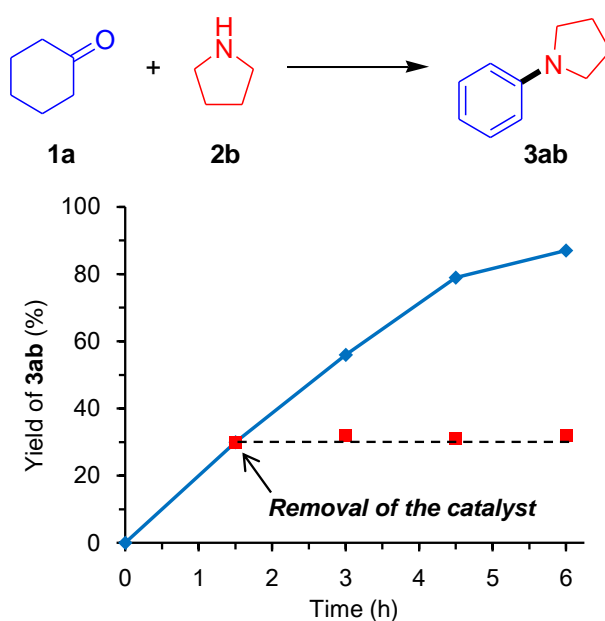


Figure 4-15. The effect of removal of the Au-Pd/Al₂O₃ catalyst (verification of heterogeneous catalysis). Reaction conditions: Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to **1a**), **1a** (0.5 mmol), **2b** (1.0 mmol), styrene (1.0 mmol), toluene (2 mL), 80 °C, Ar (1 atm). Yields (based on **1a**) were determined by GC analysis using *n*-decane as an internal standard.

4.3.5. 触媒の再使用

1a と **2a** (または **2b**) の反応後、Au-Pd/Al₂O₃ はメンブレンろ過により簡単に分離・回収が可能であり (回収率:>90%)、洗浄、焼成、水素処理の後、再び同じ反応に用いることができたか検討した。**1a** と **2a** の反応において、Au-Pd/Al₂O₃ の初回使用時では76% 収率で **3aa** が得られていたが、1 回目の再使用時には 67%、2 回目の再使用時には 49% と、回数を経るごとに **3aa** の収率は低下していった。**1a** と **2b** の反応においても同様に、**3ab** の収率は、Au-Pd/Al₂O₃ の初回使用時 87% から、1 回目の再使用時では 67% に減少した。TEM 観察により、**1a** と **2a** の反応において、Au-Pd ナノ粒子の粒径が未使用時: 2.9 nm から、再使用 1 回目後: 2.9 nm、2 回目後: 4.3 nm と増大していることが確認された (Table 4-3, Figure 4-16)。したがって、再使用における Au-Pd/Al₂O₃ の活性低下は Au-Pd 合金ナノ粒子の粒径増大によると考えられる。

Table 4-3. Results of the repeated reuse experiments for the dehydrogenative aromatization of **1a** with **2a**.^[a]

Au-Pd/Al ₂ O ₃	Yield of 3aa [%]	Average particle size [nm]
Fresh	76	2.9
First reuse	67	3.8
Second reuse	49	4.3

[a] The reaction was carried out under the conditions described in Figure 4-11.

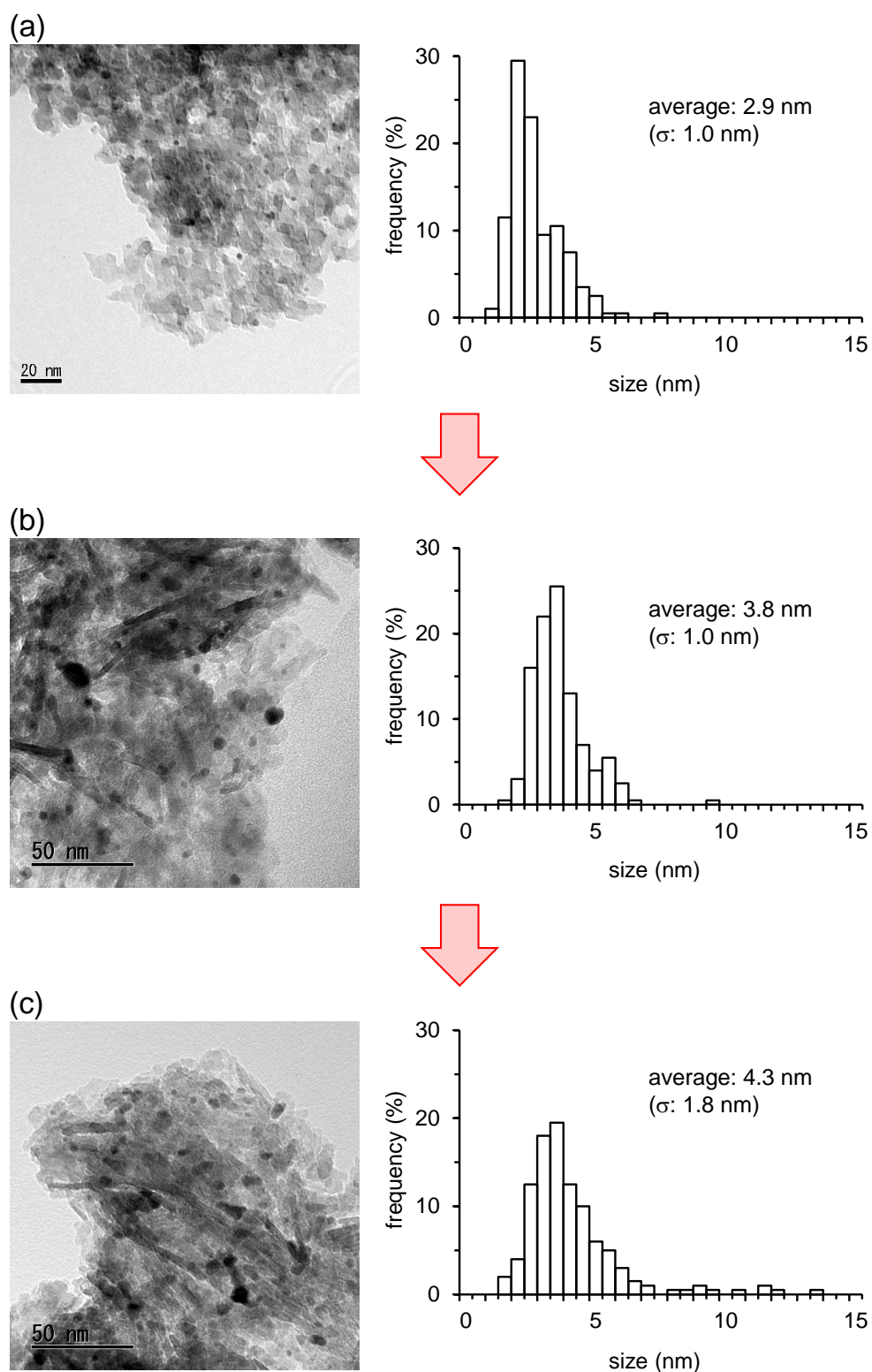


Figure 4-16. TEM images of Au-Pd/Al₂O₃ and the size distributions of bimetallic nanoparticles. (a) Fresh (before the first use) (average: 2.9 nm, σ : 1.0 nm). (b) After the first use (average: 3.8 nm, σ : 1.0 nm). (c) After the second use (average: 4.3 nm, σ : 1.8 nm). The size distributions were determined using 200 particles.

4.3.6. 基質適用性

本反応系の基質適用性を検討した (Figure 4-17)。シクロヘキサノン (**1a**) と第2級アミンであるモルホリン (**2a**) やピロリジン (**2b**) の反応は効率よく進行し、対応する *N*-置換アニリンが高い収率で得られた。また、シクロヘキサノン (**1a**) と第1級アミンであるシクロヘキシルアミン (**2c**) や *n*-オクチルアミン (**2d**) の反応も効率よく進行し、対応する *N*-置換アニリンを与えた。アミンとして、脂肪族アミンだけでなくアニリン (**2e**) や、その誘導体である4-メトキシアニリン (**2f**)、4-メチルアニリン (**2g**) も用いることができ、シクロヘキサノン (**1a**) との反応によってジアリールアミンを得ることができた。4-メチルシクロヘキサノン (**1b**)、3-メチルシクロヘキサノン (**1c**)、4-エチルシクロヘキサノン (**1d**)、4-フェニルシクロヘキサノン (**1e**) といった種々の置換基を有するシクロヘキサノンに対して、第2級アミン (**2a and 2b**)、第1級アミン (**2c and 2d**)、アニリン誘導体 (**2e-2g**) を用いることができ、対応する *N*-置換アニリンを合成可能であった。さらに、2-シクロヘキセン-1-オン (**1f**) とピロリジン (**2b**) を基質に用いた、1,4-付加/1,2-付加/脱水素芳香環形成反応のタンデム反応により、対応する 1,3-ジアミノベンゼン (**3fb**) を合成することも可能であった (Figure 4-18)。

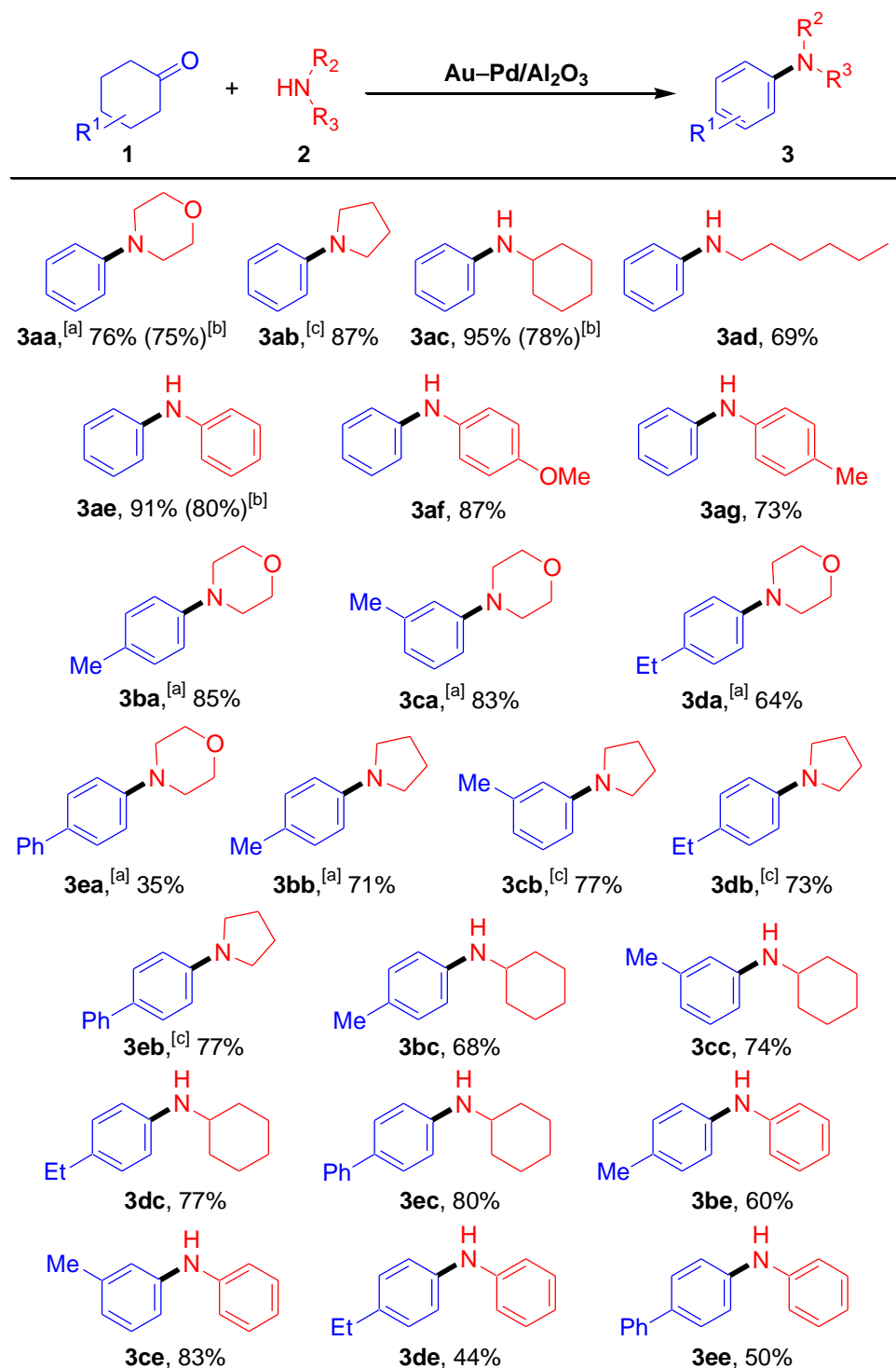


Figure 4-17. Scope of the present Au–Pd/Al₂O₃-catalyzed dehydrogenative aromatization of cyclohexanones with amines. Reaction conditions: Au–Pd/Al₂O₃ (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to **1**), **1** (0.5 mmol), **2** (1.0 mmol), styrene (1.0 mmol), mesitylene (2 mL), 130 °C, Ar (1 atm), 24 h. Yields (based on **1**) were determined by GC analysis using *n*-decane or naphthalene as an internal standard. [a] Toluene (2 mL), 100 °C, 18 h. [b] The values in the parentheses indicate the isolated yields. [c] Toluene (2 mL), 80 °C, 6 h.

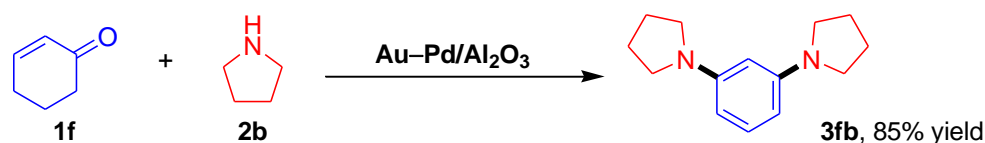


Figure 4-18. Au-Pd/Al₂O₃-catalyzed tandem 1,4-addition/1,2-addition/dehydrogenative aromatization reaction of **1f** with **2b** to **3fb**. Reaction conditions: Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 1.4 mol%, Pd: 2.2 mol% with respect to **1f**), **1f** (0.5 mmol), **2b** (2.0 mmol), styrene (1.0 mmol), toluene (2 mL), 50 °C, Ar (1 atm), 6 h. Yields (based on **1f**) were determined by GC analysis using *n*-decane as an internal standard.

4.3.7. 反応パス

Au-Pd/Al₂O₃による**1a**と**2a**の脱水素芳香環形成反応において、反応時間6hではエナミン中間体**5aa**が存在しているが、18hでは**5aa**は全く残存していない (Table 4-1, entries 3 and 4)。また、**5aa**を原料として反応を行ったとき、*N*-置換アニリン**3aa**が得られることを確認している (Figure 4-9, b and c)。さらに、水素アクセプターとしてスチレンが共存している条件であっても、シクロヘキシルアミン**4aa**を原料とした脱水素芳香環形成反応は全く進行しないことも確認している (Figure 4-9, a)。これらの実験結果に基づいて、Au-Pd/Al₂O₃による脱水素芳香環形成反応の反応パスを想定した (Figure 4-19)。まず、シクロヘキサノン (**1**) とアミン (**2**) の脱水縮合により、水の副生を伴って、エナミン中間体 (**5**) が生成する (Figure 4-19, step 1)。次に、Pd種による、スチレンを水素アクセプターとした**5**の脱水素反応によって、エチルベンゼンの副生を伴って、ジエン中間体 (**6**) が生成する (Figure 4-19, step 2)。最後に、スチレンを水素アクセプターとした**6**の脱水素反応によって、エチルベンゼンの副生を伴って、*N*-置換アニリン (**3**) が生成する (Figure 4-19, step 3)。スチレンを水素アクセプターとして用いたとき、*N*-置換アニリン**3**のみが選択的に得られる。4.3.2.項で考察したように、スチレンは優れた水素アクセプターとして機能し、エナミン中間体**5**よりも水素化されやすい (Figure 4-10, a)。一方、1-オクテンやシクロオクテンといったアルケンの水素アクセプターとしての能力は、**5**と同程度かそれ以下である (Figure 4-10, b and c)。したがって、スチレンが存在しないときは、エナミン中間体**5**自身が水素アクセプターとして働いてしまい、不均化反応によってシクロヘキシルアミン**4**が副生してしまうと考えられる。

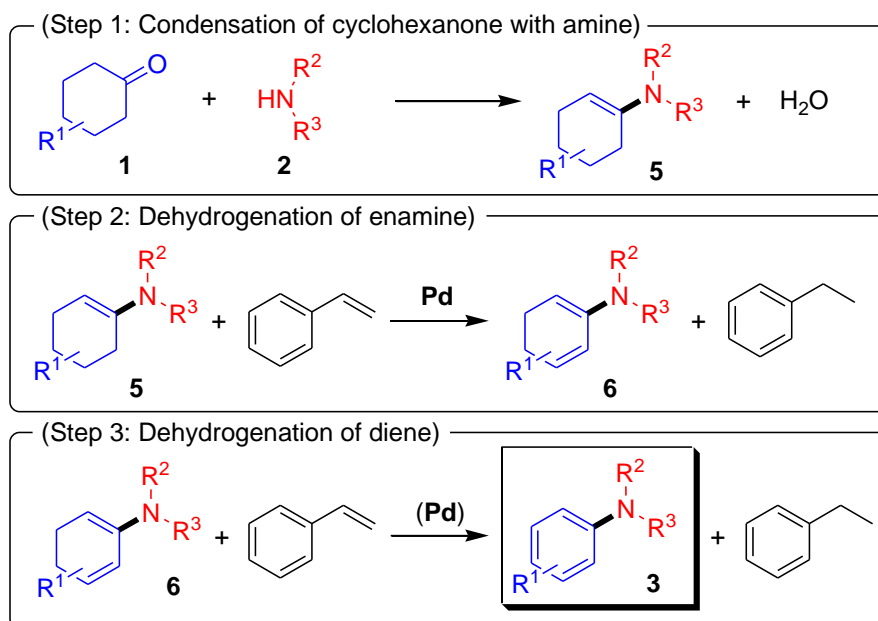


Figure 4-19. Possible reaction pathway for the present Au–Pd/Al₂O₃-catalyzed dehydrogenative aromatization starting from cyclohexanones and amines to produce *N*-substituted anilines. When using primary amines ($R^2 = H$), the corresponding ketimines are formed as the intermediates.

4.4. 結論

担持金–パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au–Pd/Al₂O₃) を用いた、スチレンを水素アクセプターとした脱水素芳香環形成反応による *N*-置換アニリン合成法を開発した。優れた水素アクセプターとしてスチレンを用いることで、イミン (またはエナミン) 中間体の不均化反応を抑制し、選択的に *N*-置換アニリンを得ることができた。この反応では、基質として、種々のシクロヘキサノン誘導体とアミン (第1級アミン、第2級アミン、アニリン誘導体) を用いることができ、非常に幅広い基質適用性を示した。

4.5. 参考文献

- [1] a) S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, **2004**; b) Z. Rappoport, *The Chemistry of Anilines*, John Wiley & Sons, New York, **2007**; c) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, John Wiley & Sons, New York, **2008**; d) J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
- [2] a) R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785; b) S. Hayat, A.-u. Rahman, M. I. Choudhary, K. M. Khan, W. Schumann, E. Bayer, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9951.
- [3] a) G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611; b) L. He, X.-B. Lou, J. Ni, Y.-M. Liu, Y. Cao, H.-Y. He, K.-N. Fan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13965; c) R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161; d) S. Bähn, S. Imm, L. Neubert, M. Zhang, H. Neumann, M. Beller, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1853; e) Y. Du, S. Oishi, S. Saito, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12262; f) D. Weichmann, W. Frey, B. Plietker, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2741; g) X. Cui, X. Dai, Y. Deng, F. Shi, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3665; h) F. Santoro, R. Psaro, N. Ravasio, F. Zaccheria, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 2596.
- [4] a) R. Apodaca, W. Xiao, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1745; b) O.-Y. Lee, K.-L. Law, D. Yang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3302; c) P. D. Pham, P. Bertus, S. Legoupy, *Chem. Commun.* **2009**, 6207; d) V. N. Wakchaure, J. Zhou, S. Hoffmann, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4612; e) C. Wang, A. Pettman, J. Bacsa, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548; f) M. Zhang, H. Yang, Y. Zhang, C. Zhu, W. Li, Y. Cheng, H. Hu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6605; g) J. Deng, L.-P. Mo, F.-Y. Zhao, L.-L. Hou, L. Yang, Z.-H. Zhang, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2576; h) S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2371; i) V. Kumar, S. Sharma, U. Sharma, B. Singh, N. Kumar, *Green Chem.* **2012**, *14*, 3410; j) V. Kumar, U. Sharma, P. K. Verma, N. Kumar, B. Singh, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 870; k) Q. Lei, Y. Wei, D. Talwar, C. Wang, D. Xue, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4021.
- [5] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969; b) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901; c) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.
- [6] a) D. M. T. Chan, K. L. Manaco, R. P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933; b) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941; c) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 829.
- [7] For dehydrogenative aromatization of cyclohexanones with amines to anilines: a) S. A. Girard, X. Hu, T. Knauber, F. Zhou, M.-O. Simon, G.-J. Deng, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5606; b) A. Hajra, Y. Wei, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5488; c) M. Sutter, M.-C. Duclos, B. Guicheret, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 1463;

- d) M. T. Barros, S. S. Dey, C. D. Maycock, P. Rodrigues, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10901; e) J. Zhao, H. Huang, W. Wu, H. Chen, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2604; f) Y. Xie, S. Liu, Y. Liu, Y. Wen, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1692; g) Y. Liao, P. Jiang, S. Chen, F. Xiao, G.-J. Deng, *RSC Adv.* **2013**, 3, 18605; h) X. Cao, Y. Bai, Y. Xie, G.-J. Deng, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, 383, 94.
- [8] For other dehydrogenative aromatization: a) Y. Izawa, D. Pun, S. S. Stahl, *Science* **2011**, 333, 209; b) T. Imahori, T. Tokuda, T. Taguchi, H. Takahata, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1172; c) Y. Izawa, C. Zheng, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3672; d) Y. Liao, P. Jiang, S. Chen, H. Qi, G.-J. Deng, *Green Chem.* **2013**, 15, 3302; e) K. Kikushima, Y. Nishina, *RSC Adv.* **2013**, 3, 20150; f) D. Ding, X. Lv, J. Li, G. Xu, B. Ma, J. Sun, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 1539; g) S. R. Kandukuri, M. Oestreich, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8750; h) W. P. Hong, A. V. Iosub, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13664; i) F. Zhou, M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7151; j) S. Chen, Y. Liao, F. Zhao, H. Qi, S. Liu, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1618; k) J. Kim, Y. Moon, S. Lee, S. Hong, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3227; l) M.-O. Simon, S. A. Girard, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 7537; m) M. Sutter, N. Sotto, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.* **2013**, 15, 347; n) J. Zhang, Q. Jiang, D. Yang, X. Zhao, Y. Dong, R. Liu, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4674; o) S. A. Girard, H. Huang, F. Zhou, G.-J. Deng, C.-J. Li, *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 279.
- [9] K. Taniguchi, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14969.
- [10] a) S. Nishimura, Y. Yakita, M. Katayama, K. Higashimine, K. Ebitani, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 351; b) J. Pritchard, M. Piccinini, R. Tiruvalam, Q. He, N. Dimitratos, J. A. Lopez-Sanchez, D. J. Morgan, A. F. Carley, J. K. Edwards, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 308.
- [11] a) J. S. Zhu, Y.-S. Shon, *Nanoscale* **2015**, 7, 17786; b) A. M. Doyle, S. K. Shaikhutdinov, H.-J. Freund, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 629; c) A. M. Doyle, S. K. Shaikhutdinov, H.-J. Freund, *J. Catal.* **2004**, 223, 444; d) A. M. Doyle, S. K. Shaikhutdinov, S. D. Jackson, H.-J. Freund, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5240.
- [12] X. Jin, K. Taniguchi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 5371.
- [13] The numbers of the surface exposed metal atoms were estimated by using the model cluster with fcc structure according to the following literatures: a) N. Toshima, M. Harada, Y. Yamazaki, K. Asakura, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 9927; b) M. Harada, K. Asakura, N. Toshima, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 5103; c) Y. Shiraishi, D. Ikenaga, N. Toshima, *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 1025; d) H. Zhang, T. Watanabe, M. Okumura, M. Haruta, N. Toshima, *Nat. Mater.* **2012**, 11, 49.
- [14] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 485.

第 5 章

担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒を用いた
単純脱水素型芳香環形成反応による
ジアリールアミン合成

第5章

5.1. 背景

ジアリールアミンは医薬、農薬、染料、ラジカル捕捉型酸化防止剤、電子材料といった幅広い分野において用いられる有用な化合物である。^[1] これまでのジアリールアミン合成法の報告例を、出発物質の観点から大別すると、以下の4つに分類される; (i) アリールハライドによるアニリンのアリール化 (Figure 5-1, Eq (1))、^[2,3] (ii) アリールメタル種またはアリールメタロイド種によるアニリンのアリール化 (Figure 5-1, Eq (2))、^[4,5] (iii) 配向基を利用した C-H 結合活性化を伴うアニリンのアリール化 (Figure 5-1, Eq (3))、^[6] (iv) 脱水素芳香環形成反応 (Figure 5-1, Eq (4)).^[7]

Buchwald らと Hartwig らは、Pd 触媒によるアニリンとアリールハライドのクロスカップリング反応をそれぞれ独立に報告した (Buchwald–Hartwig カップリング, Figure 5-1, Eq (1)).^[2] アリールハライドによるアンモニアのアリール化もこれに含まれる。^[3] アリールメタル種またはアリールメタロイド種によるアニリンのアリール化としては、アニリンとアリールボロン酸 (またはアリールボロン酸エステル) のクロスカップリング反応 (Chan–Lam カップリング) が有名である。^[4] また、アニリン (またはアニリン等価体) とアリールメタル種 (メタル: Mg, Zn, Ni, Au など) の C–N カップリング反応も知られている (Figure 5-1, Eq (2)).^[5] これらのクロスカップリング反応は幅広い基質適用性を示し、信頼性の高いジアリールアミン合成手法として採用されているが、アリールハライドやアリールメタル種といった予備官能基化された基質を必要とし、またそれに伴う量論量 (以上) の副生成物が生成するといった問題点を有する。配向基を利用した C–H 結合活性化を伴うアニリンのアリール化も開発されているが、量論量 (以上) の有機試薬や酸化剤を必要とし、基質適用性に制限があるといった欠点をしている (Figure 5-1, Eq (3)).^[6]

近年、脱水素芳香環形成反応が、種々の芳香族化合物の合成手法として注目を集めている (Figure 5-1, Eq (4)).^[7,8] 例えば、シクロヘキサノンまたはシクロヘキサノールから、対応するフェノールが合成可能である。^[8a–h] また、第3章および第4章でも示したように、シクロヘキサノンとアミンから、対応する *N*-置換アニリンも合成可能である。^[7] 分子状酸素、1-オクテン、スチレン、*tert*-ブチルベンゾイルペルオキシド (TBHP)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (DDQ)、分子状ヨウ素といった様々な酸化剤 (水素アクセプター) が脱水素芳香環形成反応に用いられている。^[7,8] また、不均一系 Pd 触媒によるシクロヘキサノンからフェノールへの単純脱水素型 (アクセプターレス) の脱水素芳香環形成反応も報告されている。^[8f] 基質から直接分子状水素として水素原子を放出する単純脱水素型反応は、原子効率、環境調和性、水素リサイクルの観点から有望である。^[9]

第3章では、Au-Pd 二元金属ナノ粒子触媒が酸素を酸化剤とした脱水素芳香環形成反応による *N*-置換アニリン合成に活性を示し、シクロヘキシルアミン 2 分子から対応する *N*-置換アニリンおよびジアリールアミンが合成できること (ただしジアリールアミン合成においてはラジカル重合性と思われる副反応の進行によってカーボンバランスが悪くなる傾向にある)、また、シクロヘキサノンと第1級アミンからも対応する *N*-置換アニリンが合成できることを示した。また、第4章では、Au-Pd 二元金属ナノ粒子触媒はスチレンを水素アクセプターとした脱水素芳香環形成反応に対しても活性を示し、シクロヘキサノンと種々のアミン (第2級アミン、第1級アミン、アニリンおよびその誘導体) から対応する *N*-置換アニリン (ジアリールアミンを含む) が合成できることを示した。脱水素芳香環形成反応によるアリールアミン類合成においては、単純脱水素型の系はいまだ報告がなく、これが実現できれば、新規かつ環境調和的なアリールアミン類の合成法となりうる。

本章では、Au-Pd 二元金属ナノ粒子触媒による脱水素芳香環形成反応のさらなる開拓として、単純脱水素型芳香環形成反応によるジアリールアミン合成法の開発に成功した。Au-Pd/TiO₂ 触媒存在下、単純脱水素型の芳香環形成反応により、シクロヘキシルアミン2分子から対応する対称ジアリールアミンを合成可能であった (Figure 5-1, Eq (5))。また、アニリンとシクロヘキサノン (Figure 5-1, Eq (6))、シクロヘキシルアミンとシクロヘキサノン (Figure 5-1, Eq (7))、ニトロベンゼンとシクロヘキサノール (Figure 5-1, Eq (8)) といった種々の基質の組み合わせから、非対称ジアリールアミンも合成可能であった。これらの反応では、Ar (1 atm) 下において酸化剤を一切用いることなく進行し、分子状水素を副生成物として副生する (Eq (8) に示す反応においては水素は生成しない)。Au-Pd/TiO₂ は不均一系触媒として機能し、反応後に容易に回収可能であり、大きな活性の低下なく再使用することが可能であった。

5.2. 実験

5.2.1. 一般

GC

液相のガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GC-2014 を使い、カラムにはキャピラリーカラム InertCap 5 を用いた。検出は FID により行った。

気相のガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GC-8A を使い、カラムにはガラスカラム (モレキュラーシーブズ 5Å 充填) を用いた。検出は TCD により行った。

GC-MC

液相のガスクロマトグラフは Shimadzu 製 GCMS-QP2010 を使い、カラムにはキャピラリーカラム InertCap 5 を用いた。質量分析は四重極型 GCMS-QP2010 を、イオン化電

圧 70 eV の設定で用いた。

NMR

NMR スペクトルは JEOL 製 JEOL JNM-ECA 500 を用いて測定した。¹H および ¹³C は TMS (溶媒: CDCl₃) を内標準として、5 mm サンプル管を用いて、500 MHz および 125 MHz で測定した。

ICP-AES

ICP-AES 測定は、Shimadzu 製 ICPS-8100 を用いて測定した。

TEM・STEM

TEM 観察は、JEOL TEM-2010HC を用いて行った。STEM 観察 (HAADF 像撮影および EDS 元素マッピング撮影) は、JEOL JEM-ARM 200F を用いて行った。加速電圧は、いずれも 200 kV の設定で行った。TEM および STEM の観察用サンプルは、粉末試料 (触媒) をエタノールに分散させた溶液を、カーボンコートされた Cu グリッド上に滴下し、よく乾燥させたものを使用した。

XPS

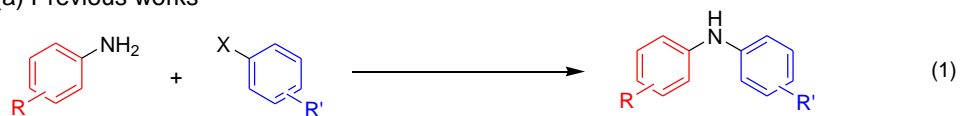
XPS 測定は、JEOL JPS-9000 を用い、MgK α 線 ($h\nu = 1253.6$ eV, 8 kV, 10 mA) で測定した。ピーク位置は、Ti 2p_{3/2} のピーク (459.4 eV)^[10] を基準とし、補正した。

試薬

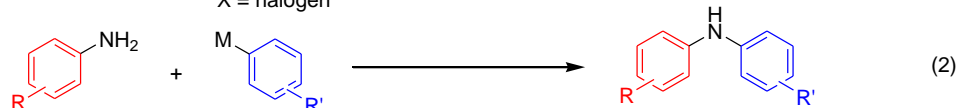
触媒の担体には、TiO₂ (BET surface area: 316 m² g⁻¹, cat. no. ST-01, Ishihara Sangyo Kaisya)、SiO₂ (BET surface area: 274 m² g⁻¹, cat. no. CARIACT Q-10 (75–150 mm), Fuji Silysia Chemical Ltd.)、Al₂O₃ (BET surface area: 160 m² g⁻¹, cat. no. KHS-24, Sumitomo Chemical)、CeO₂ (BET surface area: 111 m² g⁻¹, cat. no. 544841-25G, Aldrich)、MgO (BET surface area: 36 m² g⁻¹, cat. no. NO-0012-HP, Ionic Liquids Technologies) を用いた。

溶媒および基質は、関東化学、東京化成工業、和光純薬工業、Aldrich から購入したものをを用いた。用いた基質を Figure 5-2 に示す。

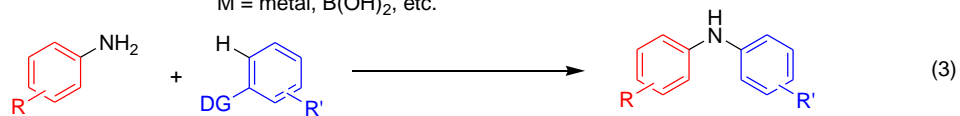
(a) Previous works



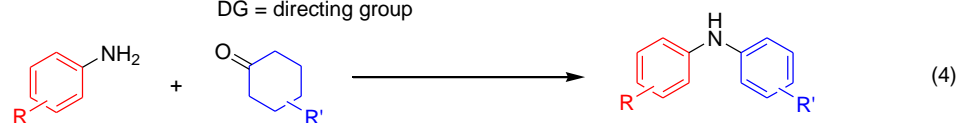
X = halogen



M = metal, B(OH)₂, etc.



DG = directing group



(b) This work

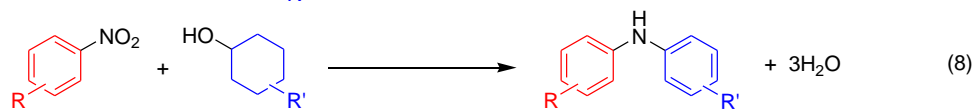
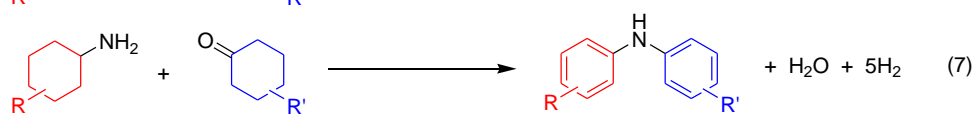
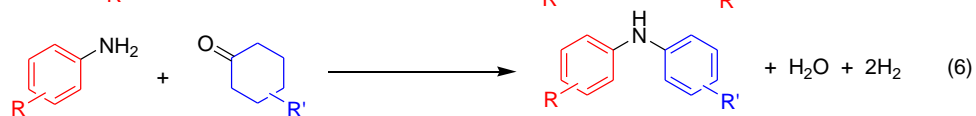
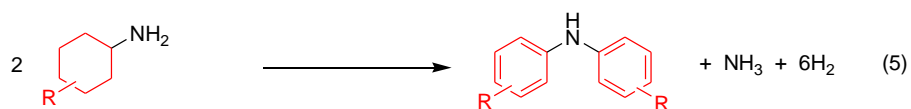
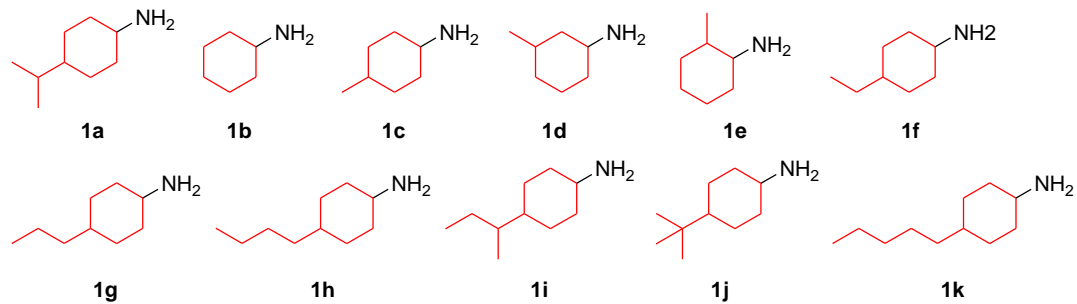
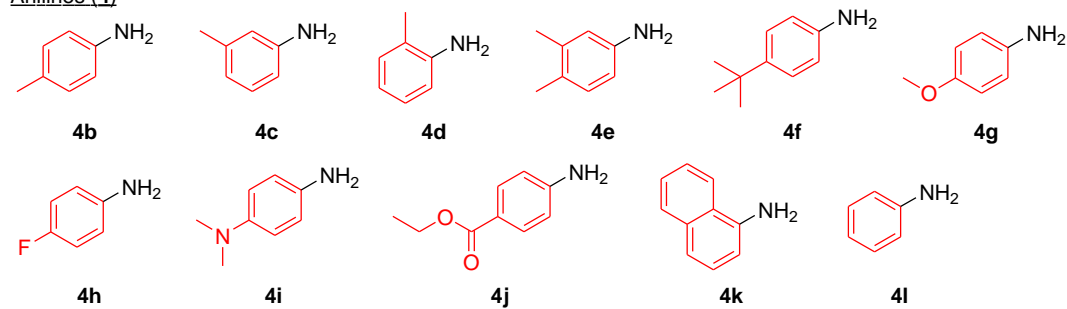


Figure 5-1. Synthetic procedures for diarylamines.

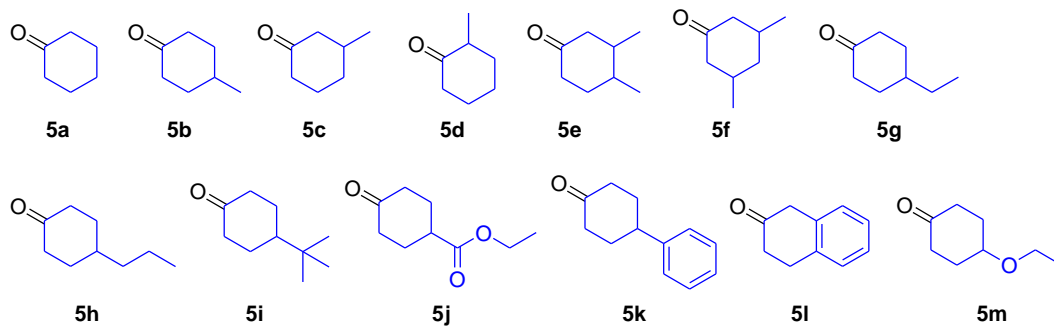
Cyclohexylamines (1)



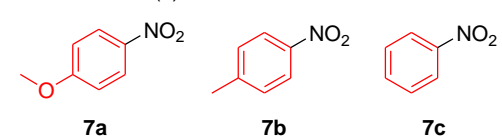
Anilines (4)



Cyclohexanones (5)



Nitrobenzenes (7)



Cyclohexanols (8)

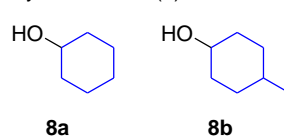


Figure 5-2. Substrates used in this study. Compounds **1a**, **1c–1k**, **5e**, **5f**, and **8b** are mixtures of *cis–trans* isomers.

5.2.2. 担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒の調製

Au-Pd/TiO₂ (Au/Pd = 58/42) 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 (5.0 mM)、PdCl₂ (3.3 mM)、KCl (PdCl₂に対して2等量: 6.7 mM) の水溶液 100 mL に TiO₂ 2.0 g を加え、室温で 15 分攪拌する。次に、1.0 M の NaOH 水溶液 1.5 mL を徐々に滴下して水溶液の pH を約 10.0 に調整し、24 時間攪拌する。攪拌後、ろ過することで得られた水酸化物前駆体約 2.0 g をシュレンク管に移し、水素 1 atm 下で 150 °C で 30 分間加熱することで、チタニア担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/TiO₂) を得た。ICP-AES 分析より、Au と Pd の担持量は、それぞれ 0.134 mmol g⁻¹、0.095 mmol g⁻¹ とわかった。また、TEM 観察から求めたナノ粒子の平均粒径 (d_{av}) は、3.3 nm であった (標準偏差 (σ): 1.0 nm)。触媒調製時の原料比 (HAuCl₄·4H₂O/PdCl₂) を制御することで、次に示すような様々な Au/Pd 比の Au-Pd/TiO₂ を調製可能であった; Au-Pd/TiO₂ (Au/Pd = 76/24, Au: 0.150 mmol g⁻¹, Pd: 0.046 mmol g⁻¹)、Au-Pd/TiO₂ (Au/Pd = 35/65, Au: 0.078 mmol g⁻¹, Pd: 0.144 mmol g⁻¹)、Au-Pd/TiO₂ (Au/Pd = 14/86, Au: 0.031 mmol g⁻¹, Pd: 0.188 mmol g⁻¹)。また、同様の調製方法で、次に示すような金やパラジウムのみを担持させた触媒や様々な金属酸化物を担体とした触媒も調製可能であった (Au-Pd/MgO 調製時は NaOH 水溶液は用いていない); Au/TiO₂ (Au: 0.149 mmol g⁻¹, d_{av} : 1.9 nm, σ : 0.5 nm)、Pd/TiO₂ (Pd: 0.250 mmol g⁻¹, d_{av} : 2.0 nm, σ : 0.8 nm)、Au-Pd/SiO₂ (Au: 0.026 mmol g⁻¹, Pd: 0.048 mmol g⁻¹, d_{av} : 6.4 nm, σ : 7.7 nm)、Au-Pd/Al₂O₃ (Au: 0.111 mmol g⁻¹, Pd: 0.090 mmol g⁻¹, d_{av} : 3.7 nm, σ : 1.1 nm)、Au-Pd/CeO₂ (Au: 0.128 mmol g⁻¹, Pd: 0.086 mmol g⁻¹, d_{av} : 3.2 nm, σ : 1.1 nm)、Au-Pd/MgO (Au: 0.074 mmol g⁻¹, Pd: 0.062 mmol g⁻¹, d_{av} : 5.1 nm, σ : 1.9 nm)。

5.2.3. 反応

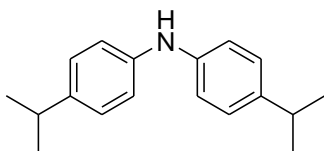
触媒反応は以下の手順で行った。シュレンク管 (容量約 20 mL) に、Au-Pd/TiO₂ (Au: 1.45 mol%, Pd: 1.05 mol%)、シクロヘキシルアミン (**1**, 1.0 mmol)、*n*-ヘキサデカン (0.1 mmol, 内標準物質)、メシチレン (2 mL)、攪拌子を加え、すり付きガラス栓またはゴム栓で密閉した。シュレンク管を液体窒素で冷却して液相を凍結させ、シュレンク管内部を真空に引いた後、解凍することで液相中の溶存酸素を気相中に除去する、という操作を 3 回繰り返すことで、反応溶液中の溶存酸素を除去した (凍結脱気法) のち、Ar (1 atm) 入りの耐薬バルーンを接続した。反応液を 160 °C で 24 h 攪拌した。基質および生成物の定量は *n*-ヘキサデカンを内標準物質とする GC 分析により行った。生成物を単離する場合は、内標準物質を用いなかった。反応後、触媒はメンブレンろ過により容易に回収可能であり (回収率 >90%)、反応溶液はエバポレーションによって濃縮可能であった。この濃縮液から、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーによって純粋なジアリールアミン生成物を単離可能であった (典型的な展開溶媒: クロロホルム/ヘキササン混合溶液)。生成物の同定は GC-MS および NMR 分析 (¹H および ¹³C) で行った。

反応によるアンモニアと水素の生成は、反応後のシュレンク管内の気相の GC 分析および GC-MS 分析により定性的に確認した。水素の定量は、アンモニア除去後の気体の体積変化により行った。アンモニアの定量は、アンモニアを HCl 水溶液と反応させた後の NaOH 水溶液による滴定 (逆滴定) によって行った。触媒の再使用実験においては、メンブレンろ過により回収した触媒をメタノール/ジクロロメタン混合溶液で洗浄して乾燥させた後、水素 1 atm 下で 150 °C で 30 分間加熱処理したものを次回の反応に用いた。

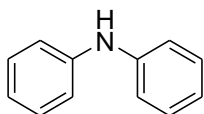
5.2.4. スペクトルデータ

生成物のスペクトルデータを次に示す。

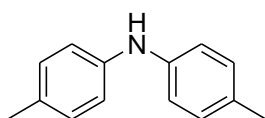
対称ジアリールアミン (2)



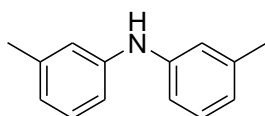
4-(1-Methylethyl)-N-[4-(1-methylethyl)phenyl]benzenamine (2a; synthesized from **1a**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 253 (50) [M^+], 254 (11), 239 (21), 238 (100), 222 (10), 112 (8).



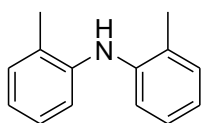
N-Phenylbenzenamine (2b; synthesized from **1b**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 169 (100) [M^+], 170 (14), 168 (54), 167 (28), 166 (5), 141 (5), 84 (12), 77 (8), 66 (6), 65 (6), 51 (9).



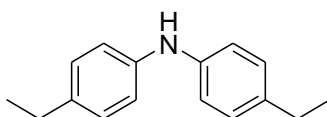
4-Methyl-N-(4-methylphenyl)benzenamine (2c; synthesized from **1c**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 197 (100) [M^+], 198 (17), 196 (43), 182 (5), 181 (9), 180 (10), 97 (7), 91 (13), 77 (5).



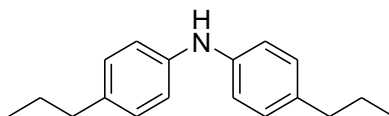
3-Methyl-N-(3-methylphenyl)benzenamine (2d; synthesized from **1d**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 197 (100) [M^+], 198 (15), 196 (16), 182 (9), 181 (19), 180 (9), 167 (9), 97 (7), 91 (7), 79 (5), 77 (7), 65 (7).



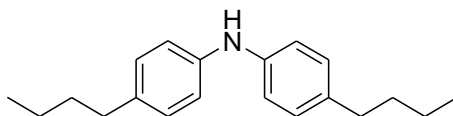
2-Methyl-N-(2-methylphenyl)benzenamine (2e; synthesized from **1e**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 197 (100) [M^+], 198 (15), 196 (13), 182 (25), 181 (11), 180 (21), 167 (11), 104 (20), 106 (15), 97 (6), 93 (7), 91 (7), 78 (6), 77 (9), 65 (9).



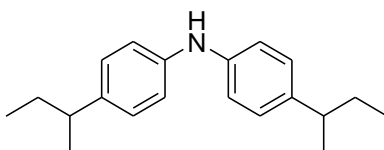
4-Ethyl-N-(4-ethylphenyl)benzenamine (2f; synthesized from **1f**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 225 (79) [M^+], 226 (15), 211 (16), 210 (100), 195 (12), 194 (6), 180 (6), 98 (9), 77 (6).



4-Propyl-N-(4-propylphenyl)benzenamine (2g; synthesized from **1g**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.04–7.03 (m, 4H), 6.94–6.92 (m, 4H), 5.46 (brs, 1H), 2.51 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 1.59 (sext, J = 7.5 Hz, 4H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 141.6, 135.4, 129.5, 118.1, 37.6, 25.1, 14.2; MS (70 eV, EI): m/z (%): 253 (59) [M^+], 254 (12), 225 (18), 224 (100), 195 (15), 194 (6).

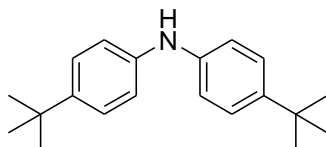


4-Butyl-N-(4-butylphenyl)benzenamine (2h; synthesized from **1h**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.05–7.04 (m, 4H), 6.95–6.93 (m, 4H), 5.48 (brs, 1H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 1.60–1.54 (m, 4H), 1.39–1.31 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 141.6, 135.6, 129.5, 118.1, 35.2, 34.2, 22.7, 14.3; MS (70 eV, EI): m/z (%): 281 (47) [M^+], 282 (12), 239 (21), 238 (100), 195 (15), 194 (6).

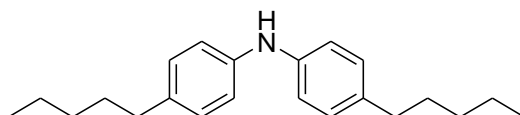


4-(1-Methylpropyl)-N-[4-(1-methylpropyl)phenyl]benzenamine (2i; synthesized from **1i**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.06–7.04 (m, 4H), 6.97–6.95 (m, 4H), 5.50 (brs, 1H),

2.56–2.49 (m, 2H), 1.58–1.55 (m, 4H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 141.7, 140.4, 128.0, 118.0, 41.2, 31.6, 22.2, 12.6$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 281 (34) [M^+], 282 (8), 266 (7), 253 (22), 252 (100), 223 (6), 222 (12), 112 (7).

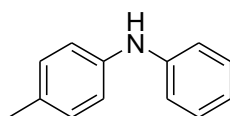


4-(1,1-Dimethylethyl)-N-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]benzenamine (2j); synthesized from **1j**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 281 (40) [M^+], 282 (10), 267 (24), 266 (100), 250 (8), 236 (5), 126 (7), 98 (14).

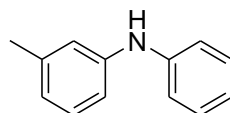


4-Pentyl-N-(4-pentylphenyl)benzenamine (2k); synthesized from **1k**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 7.05\text{--}7.04$ (m, 4H), 6.95–6.93 (m, 4H), 5.49 (brs, 1H), 2.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 4H), 1.58 (quint, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.35–1.26 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): $\delta = 141.6, 135.6, 129.4, 118.1, 35.5, 31.9, 31.7, 22.9, 14.4$; MS (70 eV, EI): m/z (%): 309 (45) [M^+], 310 (11), 253 (21), 252 (100), 208 (5), 195 (15), 194 (6).

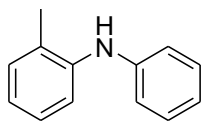
非対称ジアリールアミン (6)



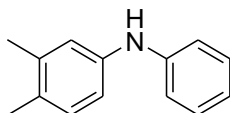
4-Methyl-N-phenylbenzenamine (6a); synthesized from **4b** with **5a**, **4l** with **5b**, **1b** with **5b**, **1c** with **5a**, **7b** with **8a**, and **7c** with **8b**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 183 (100) [M^+], 184 (15), 182 (55), 180 (7), 168 (8), 167 (22), 91 (20), 90 (7), 77 (13), 65 (6), 51 (6).



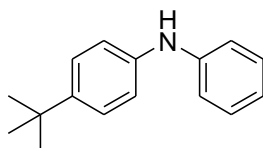
3-Methyl-N-phenylbenzenamine (6b); synthesized from **4c** with **5a**, **4l** with **5c**, **1b** with **5c**, and **1d** with **5a**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 183 (100) [M^+], 184 (14), 182 (24), 180 (5), 168 (16), 167 (30), 91 (12), 79 (5), 78 (6), 77 (18), 66 (5), 65 (16), 63 (6), 51 (12).



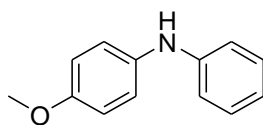
2-Methyl-*N*-phenylbenzenamine (6c; synthesized from **4d** with **5a** and **4l** with **5d**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 183 (100) [M^+], 184 (14), 182 (59), 181 (5), 180 (20), 168 (18), 167 (30), 166 (6), 165 (10), 117 (5), 106 (23), 104 (6), 91 (17), 90 (5), 84 (5), 78 (6), 77 (14), 65 (9), 51 (9).



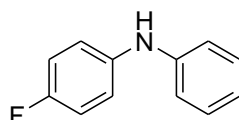
3,4-Dimethyl-*N*-phenylbenzenamine (6d; synthesized from **4e** with **5a**, **4l** with **5e**, and **1b** with **5e**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.22–7.18 (m, 2H), 7.01–6.96 (m, 3H), 6.86–6.81 (m, 3H), 5.49 (brs, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 144.3, 140.9, 137.8, 130.6, 129.9, 129.6, 120.6, 120.4, 117.1, 116.5, 20.2, 19.3; MS (70 eV, EI): m/z (%): 197 (100) [M^+], 198 (16), 196 (39), 182 (25), 181 (12), 180 (15), 167 (6), 105 (8), 98 (5), 91 (5), 90 (7), 77 (11).



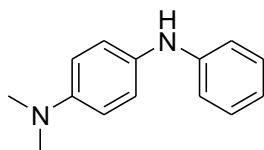
4-(1,1-dimethylethyl)-*N*-phenylbenzenamine (6e; synthesized from **4f** with **5a**, **4l** with **5i**, **1b** with **5i**, and **1j** with **5a**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 225 (48) [M^+], 226 (9), 211 (17), 210 (100), 195 (7), 194 (6), 182 (5), 180 (7), 168 (5), 167 (5), 92 (9), 91 (8), 90 (9).



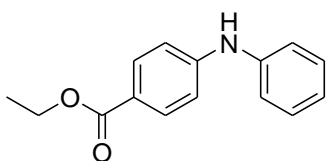
4-Methoxy-*N*-phenylbenzenamine (6f; synthesized from **4g** with **5a** and **7a** with **8a**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 199 (86) [M^+], 200 (13), 185 (15), 184 (100), 167 (5), 155 (5), 154 (9), 129 (16), 128 (13), 77 (12), 51 (7).



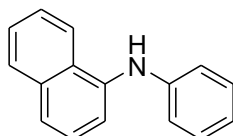
4-Fluoro-*N*-phenylbenzenamine (7g; synthesized from **4h** with **5a**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 187 (83) [M^+], 188 (11), 186 (32), 185 (16), 170 (13), 169 (100), 168 (53), 167 (27), 166 (6), 93 (6), 84 (13), 77 (11), 66 (12), 65 (8), 51 (12).



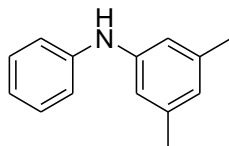
***N*¹,*N*¹-Dimethyl-*N*⁴-phenyl-1,4-benzenediamine (6h)**; synthesized from **4i** with **5a**). MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 212 (100) [*M*⁺], 213 (16), 211 (11), 198 (8), 197 (38), 196 (9), 170 (6), 169 (7), 168 (6), 167 (14), 106 (7), 105 (5), 92 (17), 77 (6).



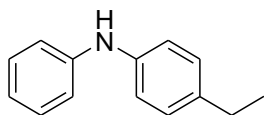
Ethyl 4-(phenylamino)benzoate (6i); synthesized from **4j** with **5a** and **4l** with **5j**). MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 241 (100) [*M*⁺], 242 (18), 214 (6), 213 (37), 197 (12), 196 (72), 169 (7), 168 (17), 167 (39), 166 (7), 98 (5), 84 (9), 77 (5).



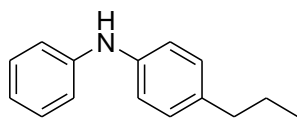
***N*-Phenyl-1-naphthalenamine (6j)**; synthesized from **4k** with **5a**). MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 219 (100) [*M*⁺], 220 (17), 218 (50), 217 (38), 216 (8), 115 (10), 110 (5), 109 (17).



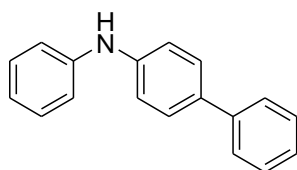
3,5-Dimethyl-*N*-phenylbenzenamine (6k); synthesized from **4l** with **5f** and **1b** with **5f**). MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 197 (100) [*M*⁺], 198 (16), 196 (20), 182 (12), 181 (24), 180 (14), 167 (10), 98 (5), 90 (6), 77 (10).



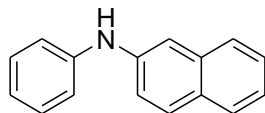
4-Ethyl-*N*-phenylbenzenamine (6l); synthesized from **4l** with **5g** and **1b** with **5g**). MS (70 eV, EI): *m/z* (%): 197 (58) [*M*⁺], 198 (10), 183 (15), 182 (100), 180 (6), 168 (5), 167 (11), 90 (6), 77 (9).



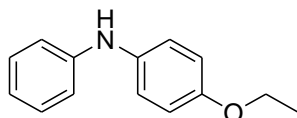
N-Phenyl-4-propylbenzenamine (6m; synthesized from **4l** with **5h** and **1b** with **5h**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.24–7.20 (m, 2H), 7.07–7.06 (m, 2H), 7.00–6.98 (m, 4H), 6.86 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.56 (brs, 1H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.61 (sext, J = 7.4 Hz, 2H), 6.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 144.1, 140.8, 136.1, 130.0, 119.4, 118.5, 117.7, 116.8, 37.7, 25.0, 14.2; MS (70 eV, EI): m/z (%): 211 (41) [M^+], 212 (7), 183 (15), 182 (100), 180 (6), 167 (8), 77 (7).



N-Phenyl-[1,1'-biphenyl]-4-amine (6n; synthesized from **4l** with **5k** and **1b** with **5k**). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 7.52–7.00 (m, 14H), 5.59 (brs, 1H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C, TMS): δ = 143.1, 142.8, 141.1, 133.9, 129.7, 129.0, 128.2, 126.9, 126.8, 121.4, 118.3, 118.0; MS (70 eV, EI): m/z (%): 245 (100) [M^+], 246 (21), 244 (17), 243 (5), 167 (5).



N-Phenyl-2-naphthalenamine (6o; synthesized from **4l** with **5l**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 219 (100) [M^+], 220 (18), 218 (39), 217 (23), 216 (5), 115 (8), 109 (9).



4-Ethoxy-N-phenylbenzenamine (6p; synthesized from **1b** with **5m**). MS (70 eV, EI): m/z (%): 213 (78) [M^+], 214 (13), 185 (27), 184 (100), 154 (6), 129 (11), 128 (9), 77 (7).

5.3. 結果と考察

5.3.1. Au-Pd/TiO₂ 触媒のキャラクタリゼーション

TEM 観察から求めた Au-Pd/TiO₂ 触媒のナノ粒子の平均粒径 (d_{av}) は、3.3 nm であった (Figure 5-3, a and b)。さらに、Au-Pd/TiO₂ 触媒の HAADF-STEM 分析および EDS 元素マッピング分析により、TiO₂ 担体上に均一に混合された Au-Pd 合金ナノ粒子が担持されていることが明らかとなった (Figure 5-3, d-f)。

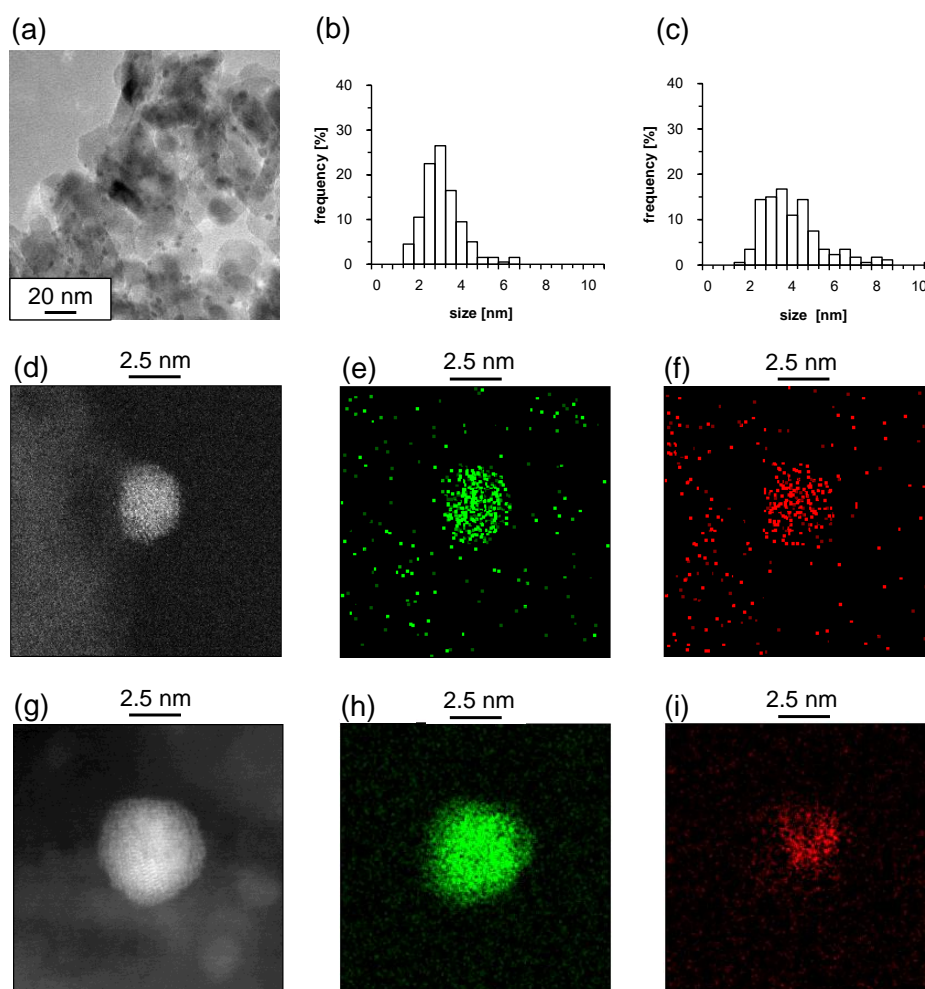


Figure 5-3. (a) TEM image of Au-Pd/TiO₂. (b) The size distribution of bimetallic nanoparticles (average: 3.3 nm, σ : 1.0 nm). (c) The size distribution of bimetallic nanoparticles after the third reuse experiment (average: 4.4 nm, σ : 1.9 nm). The size distributions were determined using 200 particles. (d) HAADF-STEM image of Au-Pd/TiO₂. (e) EDS image (Au element) of Au-Pd/TiO₂. (f) EDS image (Pd element) of Au-Pd/TiO₂. (g) HAADF-STEM image of Au-Pd/TiO₂ used after the third reuse experiment. (h) EDS image (Au element) of Au-Pd/TiO₂ used after the third reuse experiment. (i) EDS image (Pd element) of Au-Pd/TiO₂ used after the third reuse experiment.

5.3.2. 触媒効果

4-イソプロピルシクロヘキシルアミン (**1a**) から、4-(1-メチルエチル)-*N*-[4-(1-メチルエチル)フェニル]ベンゼンアミン (**2a**) への単純脱水素型芳香環形成反応をモデル反応として、種々の担持ナノ粒子触媒の触媒活性を検討した (Figure 5-4, Table 5-1)。

様々な Au/Pd 比率を持つ Au-Pd/TiO₂ (Au/Pd = 76/24, 58/42, 35/65, 14/86) を用いて反応を行ったとき、いずれも反応は効率よく進行し、6 h で **2a** がそれぞれ 43%、54%、46%、40% 収率で得られた (Table 5-1, entries 1 and 9–11)。最も良い収率を与えた Au/Pd = 58/42 の Au-Pd/TiO₂ を用いて、反応時間を 24 h まで延長したところ、**2a** の収率は 88% にまで達した (Figure 5-4, a, and Table 5-1, entry 2)。このとき、気相分析により、**1a** に対して約 3 当量 (2.8 mmol) の水素と約 0.5 当量 (0.3 mmol) のアンモニアが生成していることも確認した。また、反応初期 (3 h 程度まで) において、4-(1-メチルエチル)-*N*-[4-(1-メチルエチル)シクロヘキシル]ベンゼンアミン (**3a**) および 4-(1-メチルエチル)ベンゼンアミン (**4a**) が相当量生成し、その後、**3a** と **4a** の収率の低下とともに **2a** の収率が向上していることから、**3a** および **4a** は反応中間体であることが示唆された (Figure 5-4, a)。

Au/TiO₂ を用いて反応を行ったとき、**1a** のアミンからイミンへの脱水素に由来すると考えられるシクロヘキシルイミン **10a** および **10a** が水素化されたアミン **12a** がわずかに生成しているものの、芳香環を有する **2a**、**3a**、**4a** は一切生成していなかった (Figure 5-4, b, and Table 5-1, entries 3–4)。このことから、Au は単純脱水素の系においてもアミンからイミンへの脱水素反応にわずかに活性を示すものの、シクロヘキシルイミン中間体の芳香環形成反応には全く活性を示さないことが明らかとなった。

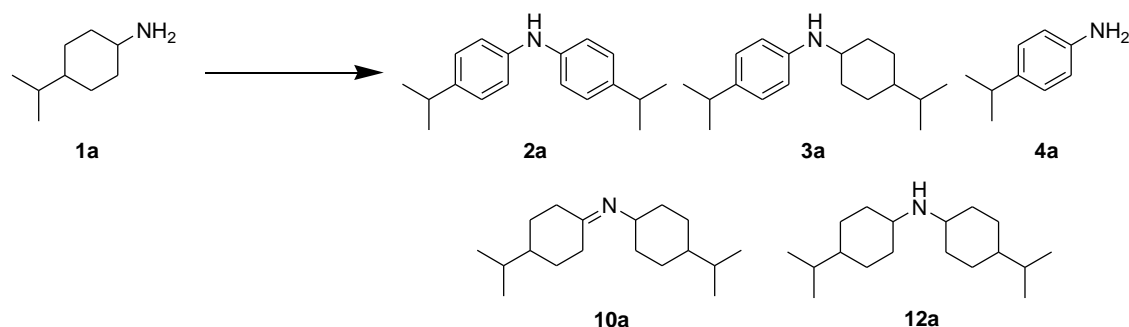
Pd/TiO₂ を用いて反応を行ったとき、反応は進行し、24 h で **2a** が 44% 収率で得られた (Figure 5-4, c, and Table 5-1, entries 5–6)。このことから、Pd 種はアミンからイミンへの脱水素反応と、シクロヘキシルイミン中間体の芳香環形成反応のいずれにも活性を示す一方、Au-Pd 合金ナノ粒子よりは活性は低いことが明らかとなった。

Au/TiO₂ と Pd/TiO₂ の物理的混合物を用いて反応を行ったとき、24 h で **2a** が 69% 収率で得られ (Figure 5-4, d, and Table 5-1, entries 7–8)、Pd/TiO₂ のみよりは活性は高いものの、Au-Pd/TiO₂ よりは活性は低かった。このことから、Au と Pd は合金化することによって高い触媒活性を発現するということが明らかとなった。アルコール酸化反応や過酸化水素合成反応 (水素の酸化反応) において、リガンド効果による合金ナノ粒子の触媒活性の例は知られている。^[11] また、Au-Pd/LDH (LDH = Mg-Al-layered double hydroxide) 触媒が酸素を酸化剤としたシクロヘキサノンまたはシクロヘキサノールからフェノールへの脱水素芳香環形成反応に高い活性を示し、Au との合金化による Pd の触媒活性の向上が重要であるということも報告されている。^[8g] 今回の反応系においても、Au と Pd の合金化が、高い触媒活性の発現に重要な役割を担っていると考えられる。これについては、後ほどの項 (5.3.6.項 反応パスと合金化の効果) で詳細に検討する。

種々の担体に Au-Pd 合金ナノ粒子を担持させた触媒を用いて反応を行ったところ、

中性の担体である TiO_2 、 Al_2O_3 や塩基性の担体である MgO 、 CeO_2 を用いたとき **2a** の収率は比較的良い一方、酸性担体である SiO_2 を用いたとき、**2a** の収率はわずか 3% にとどまり、酸性担体は本反応系に不適當であることが示唆された (Table 5-1, entries 1 and 12–15)。これは、脱水素芳香環形成反応におけるイミン中間体への Pd の脱プロトン配位ステップにおいて、塩基性担体は脱プロトンを促進し、酸性担体は脱プロトンを妨げるからであると考えられる。^[8g]

以降の節では、Au–Pd/ TiO_2 (Au/Pd = 58/42) を最適な触媒として用いることにした。

Table 5-1. Acceptorless dehydrogenative aromatization of **1a** using various catalysts.^[a]

Entry	Catalyst	Conv. [%] Yield [%]					
		1a	2a	3a	4a	10a	12a
1	Au–Pd/TiO ₂	>99	54	36	4	<1	<1
2 ^[b,c]	Au–Pd/TiO ₂	>99	88	3	3	<1	<1
3 ^[d]	Au/TiO ₂	34	<1	<1	<1	1	1
4 ^[b,d]	Au/TiO ₂	44	<1	<1	<1	5	6
5 ^[e]	Pd/TiO ₂	95	30	36	23	<1	<1
6 ^[b,e]	Pd/TiO ₂	>99	44	25	24	<1	<1
7 ^[f]	Au/TiO ₂ + Pd/TiO ₂	>99	44	43	4	<1	<1
8 ^[b,f]	Au/TiO ₂ + Pd/TiO ₂	>99	69	15	4	<1	<1
9 ^[g]	Au–Pd/TiO ₂	>99	43	52	3	<1	<1
10 ^[h]	Au–Pd/TiO ₂	>99	46	25	21	<1	<1
11 ^[i]	Au–Pd/TiO ₂	>99	40	21	38	<1	<1
12	Au–Pd/Al ₂ O ₃	>99	44	47	2	<1	<1
13	Au–Pd/CeO ₂	>99	44	45	10	<1	<1
14	Au–Pd/MgO	>99	29	61	8	<1	<1
15	Au–Pd/SiO ₂	>99	3	74	1	<1	10

[a] Reaction conditions: catalyst (total metal (Au + Pd): 2.5 mol%), **1a** (1.0 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm), 6 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard. [b] 24 h. [c] Co-production of hydrogen gas (2.8 mmol) and ammonia gas (0.3 mmol). [d] Au: 1.45 mol%. [e] Pd: 1.05 mol%. [f] A physical mixture of Au/TiO₂ and Pd/TiO₂ (Au: 1.45 mol%, Pd: 1.05 mol% with respect to **1a**). [g] Au/Pd = 76/24 (mol/mol). [h] Au/Pd = 35/65 (mol/mol). [i] Au/Pd = 14/86 (mol/mol).

5.3.3. 不均一系触媒作用

Au-Pd/TiO₂ が不均一系触媒として機能しているか確かめるため、まず **1a** から **2a** への反応を行い、反応時間 3 h でろ過により Au-Pd/TiO₂ を除去した後、再び溶液を加熱した。このとき、さらなる **2a** の生成および **3a** と **4a** の消費は見られなかった (Figure 5-4)。また、ICP-AES 分析により、Au および Pd の溶液中への溶出が起きていないことも確認した。以上から、Au-Pd/TiO₂ は不均一系触媒として機能していることが明らかとなった。^[12]

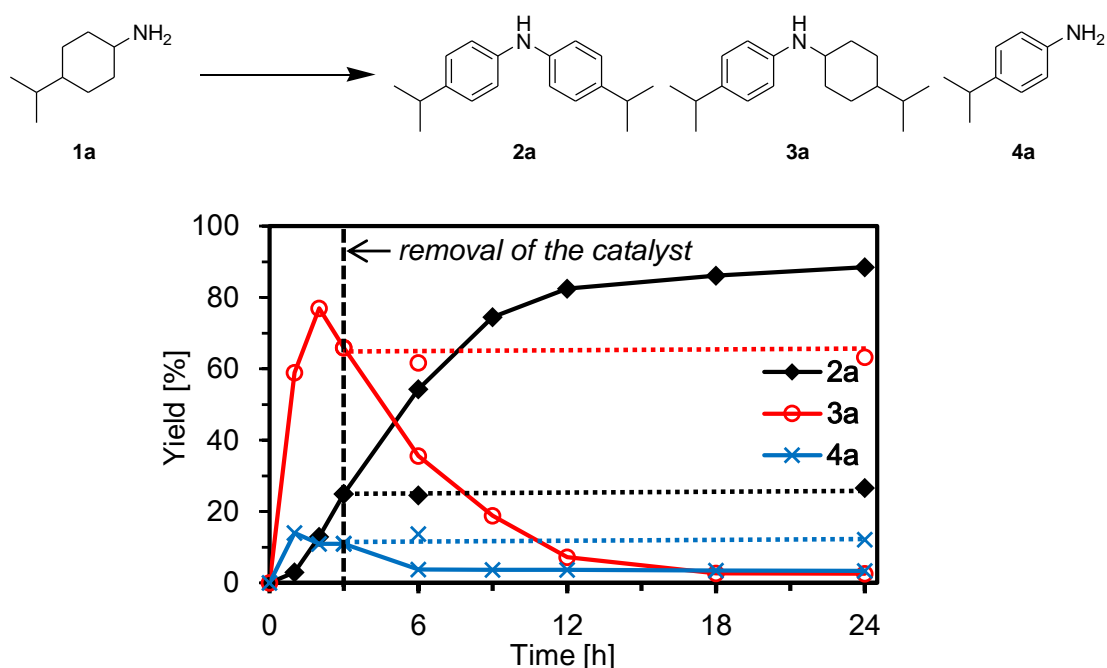


Figure 5-4. Effect of removal of Au-Pd/TiO₂ (verification of heterogeneous catalysis). Reaction conditions: Au-Pd/TiO₂ (Au: 1.45 mol%, Pd: 1.05 mol%), **1a** (1.0 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard. The arrow indicates the removal of Au-Pd/TiO₂ by hot filtration.

5.3.4. 触媒の再使用

1a の反応後、Au-Pd/TiO₂ はメンブレンろ過により簡単に分離・回収が可能であり (回収率: >90%)、洗浄、水素処理の後、再び同じ反応に用いることができたが、再使用回数を繰り返すことによって、**2a** の収率は fresh: 90%、再使用 1 回目: 86%、再使用 2 回目: 82%、再使用 3 回目: 71%、と徐々に低下していった (Figure 5-5)。TEM 観察により、Au-Pd ナノ粒子の粒径が、未使用時: 3.3 nm から再使用 3 回目後: 4.4 nm と増大していることが確認された (Figure 5-3, b and c)。なお、HAADF-STEM 分析および HAADF-STEM 分析および EDS 元素マッピング分析から、Au-Pd の合金状態は保たれていることが分かった (Figure 5-3, g-i)。したがって、再使用における Au-Pd/TiO₂ の活性低下は Au-Pd 合金ナノ粒子の粒径増大によることが明らかとなった。

5.3.5. 基質適用性

対称ジアリールアミン

Au-Pd/TiO₂ によるシクロヘキシルアミン (**1**) から対称ジアリールアミン (**2**) への単純脱水素型芳香環形成反応の基質適用性を検討した (Figure 5-6)。基質は、Figure 5-2 に示したものをを用いた。無置換のシクロヘキシルアミン、およびシクロヘキサノールのそれぞれ 4 位、3 位、2 位にメチル基を有するシクロヘキシルアミンに対して、反応は良好に進行し、対応するジアリールアミンが得られた (Figure 5-6, **2b-2e**)。また、さらに嵩高いアルキル基であるエチル基 (**1f**)、*n*-プロピル基 (**1g**)、*n*-ブチル基 (**1h**)、*sec*-ブチル基 (**1i**)、*tert*-ブチル基 (**1j**)、*n*-ペンチル基 (**1k**) を 4 位に有する種々のシクロヘキシルアミンも本反応に適用可能であり、対応する対称ジアリールアミンを合成可能であった (Figure 5-6, **2f-2k**)。また、グラムスケールでの反応も効率よく進行し、10 mmol の **1a** から、94% 収率で **2a** が得られた (Figure 5-7)。

非対称ジアリールアミン

シクロヘキシルアミンのみならず、アニリン、ニトロベンゼン、シクロヘキサノン、シクロヘキサノールといった種々の基質は、ベンゼンを出発原料として、工業的に大量に生産されている。^[13] これらの基礎化学品およびその誘導体は容易に入手可能であるため、これらを直接原料として用いたジアリールアミン合成が実現できれば、有用なジアリールアミン合成手法となると期待される。そこで、Au-Pd/TiO₂ を用いた単純脱水素型芳香環形成反応による、(i) アニリンとシクロヘキサノン、(ii) シクロヘキシルアミンとシクロヘキサノン、(iii) ニトロベンゼンとシクロヘキサノール、といった種々の基質の組み合わせからの非対称ジアリールアミン合成を検討した。基質は、Figure 5-2 に示したものをを用いた。

アニリン (**4**) とシクロヘキサノン (**5**) からの非対称ジアリールアミン合成を検討した (Figure 5-8)。種々のアルキル基を有するアニリン (**4b-4f**) とシクロヘキサノン (**5a**)

の反応から、対応する非対称ジアリールアミンが得られた (Figure 5-8, **6a–6e**)。メトキシ基 (**4g**)、フルオロ基 (**4h**)、ジメチルアミノ基 (**4i**)、エステル基 (**4j**) といった種々の置換基を有するアニリンも本反応に適用可能であり、対応する非対称ジアリールアミンを与えた (Figure 5-8, **6f–6i**)。また、縮合環化合物である 1-ナフチルアミン (**4k**) も本反応に用いることができた (Figure 5-8, **6j**)。アニリン (**4l**) との反応に対して、種々の置換基を有するシクロヘキサノンとして、4-メチルシクロヘキサノン (**5b**)、3-メチルシクロヘキサノン (**5c**)、2-メチルシクロヘキサノン (**5d**)、3,4-ジメチルシクロヘキサノン (**5e**)、3,5-ジメチルシクロヘキサノン (**5f**)、4-エチルシクロヘキサノン (**5g**)、4-プロピルシクロヘキサノン (**5h**)、4-*tert*-ブチルシクロヘキサノン (**5i**)、4-オキシシクロヘキサノンカルボン酸エチル (**5j**)、4-フェニルシクロヘキサノン (**5k**) を用いることができ、対応するジアリールアミンが合成できた (Figure 5-8, **6a–6e**, **6i**, and **6k–6n**)。また、シクロヘキサノンとして β -テトラロン (**5l**) を用いてアニリン (**4l**) との反応を行ったとき、ラジカル捕捉型酸化防止剤として重要な化合物である *N*-フェニル- β -ナフチルアミンが得られた。^[14]

次に、シクロヘキシルアミン (**1**) とシクロヘキサノン (**5**) からの非対称ジアリールアミン合成も検討した (Figure 5-9)。シクロヘキシルアミン (**1b**) との反応に対して、4-メチル基 (**5b**)、3-メチル基 (**5c**)、4-エチル基 (**5g**)、4-プロピル基 (**5h**)、4-*tert*-ブチル基 (**5i**) といった種々のアルキル基を有するシクロヘキサノンを用いることができ、対応する非対称ジアリールアミンが得られた (Figure 5-9, **6a–6b**, **6e**, and **6l–6m**)。また、3,4-ジメチルシクロヘキサノン (**5e**)、3,5-ジメチルシクロヘキサノン (**5f**) といった 2-置換シクロヘキサノンや、4-エトキシ基 (**5m**) や 4-フェニル基 (**5k**) といった置換基を有するシクロヘキサノンも、本反応に適用可能であった (Figure 5-9, **6d**, **6k**, **6n**, and **6p**)。シクロヘキサノン (**5a**) との反応に対して、4-メチル基 (**1c**)、3-メチル基 (**1d**)、4-*tert*-ブチル基 (**1j**) を有する種々のシクロヘキシルアミンが用いることができ、対応する非対称ジアリールアミンが合成できた (Figure 5-9, **6a–6b**, and **6e**)。

さらに、ニトロベンゼン (**7a–7c**) とシクロヘキサノール (**8a** and **8b**) の反応によっても非対称ジアリールアミンが得られた (Figure 5-10, **6a** and **6f**)。この場合、シクロヘキサノールからシクロヘキサノンへの脱水素反応と脱水素芳香環形成反応で生じる水素がちょうどニトロベンゼンからアニリンへの還元消費されるため、反応全体では形式的に水素は生成せず、水のみが副生成物として生成する。

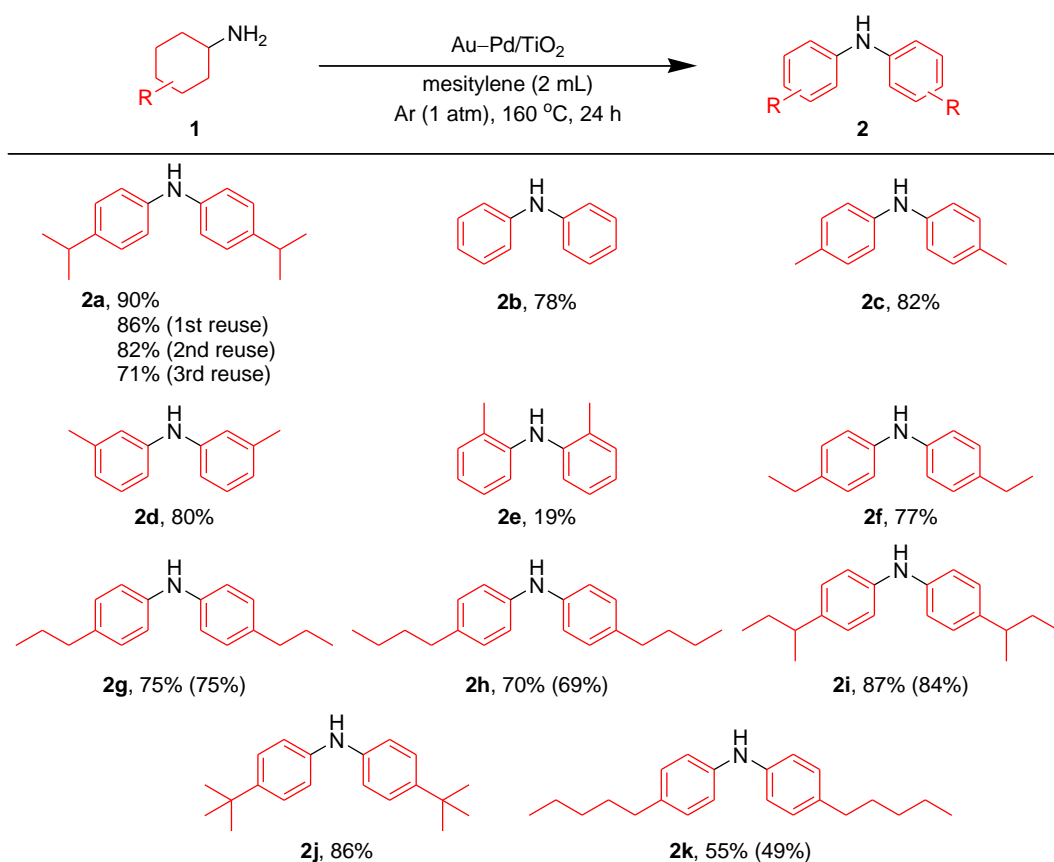


Figure 5-6. Scope of the Au-Pd/TiO₂-catalyzed acceptorless dehydrogenative aromatization of cyclohexylamines. Reaction conditions: Au-Pd/TiO₂ (Au: 1.45 mol%, Pd: 1.05 mol%), **1** (1.0 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm), 24 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard. The values in the parentheses indicate the isolated yields.

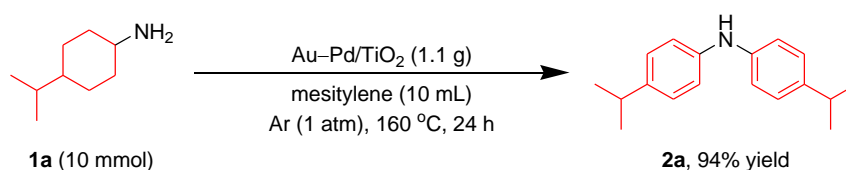


Figure 5-7. Larger scale acceptorless dehydrogenative aromatization of **1a**. Reaction conditions: Au-Pd/TiO₂ (Au: 1.45 mol%, Pd: 1.05 mol%), **1a** (10.0 mmol), mesitylene (10 mL), 160 °C, Ar (1 atm), 24 h.

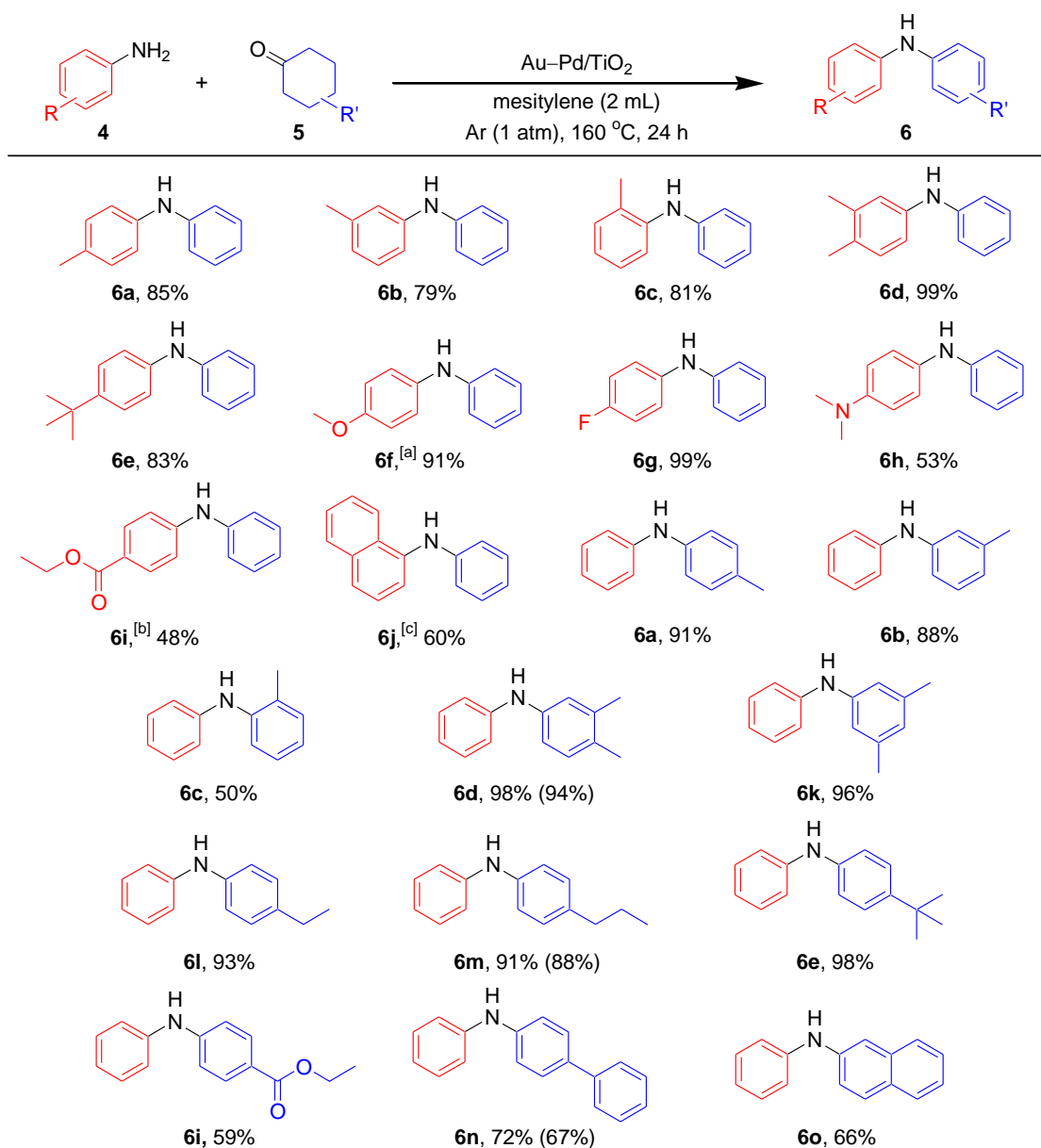


Figure 5-8. Scope of the Au–Pd/TiO₂-catalyzed synthesis of diarylamines starting from cyclohexanones with anilines. Reaction conditions: Au–Pd/TiO₂ (Au: 2.9 mol%, Pd: 2.1 mol%), **4** (0.5 mmol), **5** (0.5 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm), 24 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane or biphenyl as an internal standard. The values in the parentheses indicate the isolated yields. [a] Au–Pd/TiO₂ (Au: 1.45 mol%, Pd: 1.05 mol%), 12 h. [b] Au–Pd/TiO₂ (Au: 0.73 mol%, Pd: 0.52 mol%). [c] **4k** (2.0 mmol), **5a** (0.5 mmol).

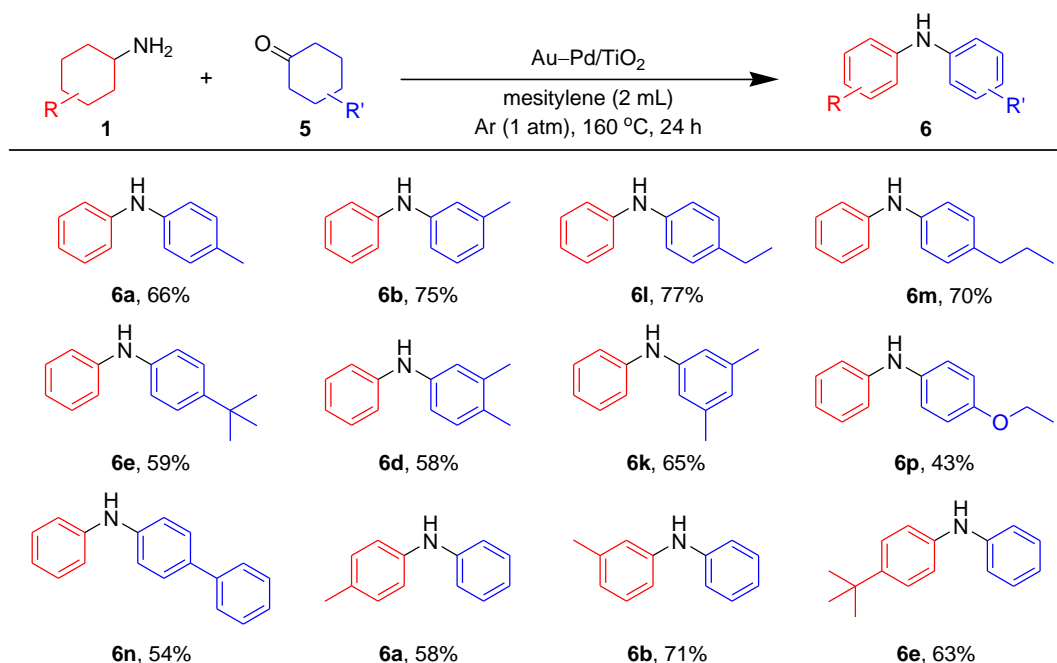


Figure 5-9. Scope of the Au-Pd/TiO₂-catalyzed synthesis of diarylamines starting from cyclohexanones and cyclohexylamines. Reaction conditions: Au-Pd/TiO₂ (Au: 2.9 mol%, Pd: 2.1 mol%), **1** (0.5 mmol), **5** (0.5 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm), 24 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

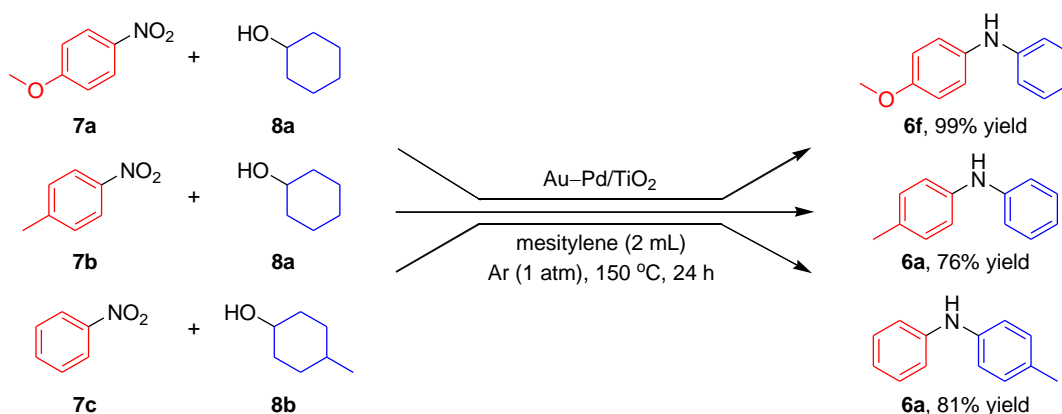


Figure 5-10. Scope of the Au-Pd/TiO₂-catalyzed synthesis of diarylamines starting from tandem dehydrogenation aromatization of nitrobenzenes and cyclohexanols. Reaction conditions for the upper reaction: Au-Pd/TiO₂ (Au: 5.8 mol%, Pd: 4.2 mol%), **7a** (0.25 mmol), **8a** (0.25 mmol), mesitylene (2 mL), 150 °C, Ar (1 atm), 24 h. Reaction conditions for the middle reaction: Au-Pd/TiO₂ (Au: 2.9 mol%, Pd: 2.1 mol%), **7b** (0.5 mmol), **8a** (0.5 mmol), mesitylene (2 mL), 150 °C, Ar (1 atm). Reaction conditions for the bottom reaction: Au-Pd/TiO₂ (Au: 2.9 mol%, Pd: 2.1 mol%), **7c** (0.5 mmol), **8b** (2.0 mmol), mesitylene (2 mL), 150 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

5.3.6. 反応パスと合金化の効果

Au-Pd/TiO₂によるシクロヘキシルアミン **1** から対称ジアリールアミン **2** への単純脱水素型芳香環形成反応の反応パスについて、詳細に検討した。

5.3.2.項でも述べたように、**1a** から **2a** への反応において、反応初期 (3 h 程度まで) において、*N*-シクロヘキシルアニリン **3a** およびアニリン (モノアリールアミン) **4a** が相当量生成し、その後、**3a** と **4a** の収率の低下とともに **2a** の収率が向上していることから、**3** および **4** が反応中間体であることが示唆される (Figure 5-4, a)。独立した実験として、Au-Pd/TiO₂ 存在下、*N*-シクロヘキシルアニリン (**3**) を基質とした場合も、対応するジアリールアミンが得られることを確認している。また、Au-Pd/TiO₂ 存在下、**1a** の反応において *p*-トルイジン (**4b**) を共存させた場合、対称ジアリールアミン **2a** だけでなく、**1a** と **4b** 1 分子ずつに由来するジアリールアミン **6q** が相当量 (27% yield) 生成することも確認した (Figure 5-11)。これらの結果から、*N*-シクロヘキシルアニリン **3** およびアニリン (モノアリールアミン) **4** は、反応中間体であることが明らかとなった。

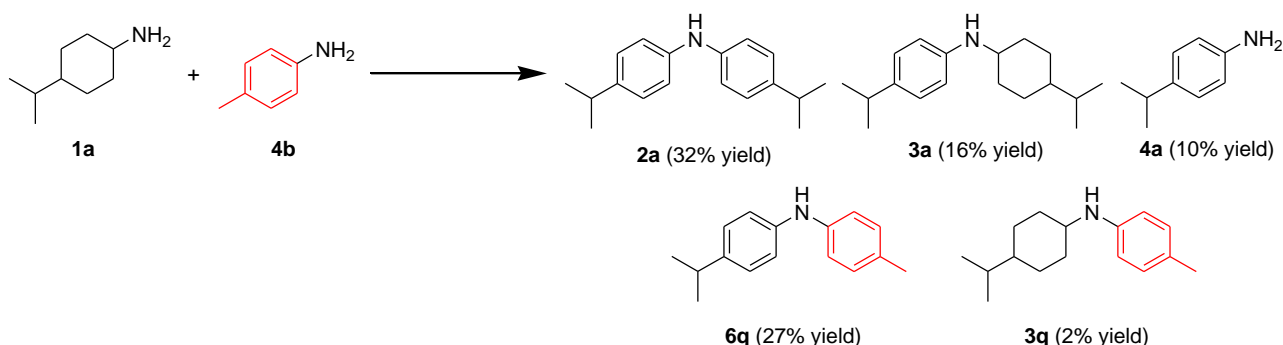


Figure 5-11. Acceptorless dehydrogenative aromatization of **1a** in the presence of **4b**. Reaction conditions: Au-Pd/TiO₂ (Au: 1.45 mol%, Pd: 1.05 mol% to **1a**), **1a** (1.0 mmol), **4b** (1.0 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm), 24 h. Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

1 から **2** への単純脱水素芳香環形成反応は、まずシクロヘキシルアミン (**1**) から対応するシクロヘキシルイミン (**9**) への脱水素反応から開始すると考えられる (Figure 5-12, initial step)。ここで、**9** に対して次に起こる反応によって、2 種類の反応ルートが考えられる (Figure 5-12, Route A and B)。ルート A では、**9** の生成後、**9** と **1** の縮合が起こり、脱アンモニアを伴って *N*-シクロヘキシルシクロヘキサンアミン (**10**) が生成する。次いで、**10** の脱水素芳香環形成反応によって **3** が生成する。そして **3** のアミンからイミンへの脱水素によって *N*-アリールシクロヘキシルイミン (**11**) が生成する (Figure 5-12, Route A)。一方、ルート B では、**9** の生成後に **9** の脱水素芳香環形成反応が進行し、**4** が生成する。その後、**9** と **4** の脱アンモニアを伴う縮合によって、**11** が生成

する (Figure 5-12, Route B)。いずれのルートの場合も、最終的に **11** の脱水素芳香環形成反応によって **2** が生成する (Figure 5-12, final step)。Figure 5-4, a の反応プロファイルでは、反応中、常に **3** の濃度が **4** の濃度よりも大きい。したがって、**3** を中間体を含むルート A のほうが、**4** を中間体を含むルート B よりもメインのルートであると考えられる。また、Figure 5-4, a の反応プロファイルより、**3** から **11** のアミン脱水素は、**1** から **9** へのアミン脱水素よりも遅いと考えられる。

5.3.2.項で検討したように、Au はアミンの脱水素反応と脱水素芳香環形成反応のいずれにも活性をほとんど示さず、一方、Pd はいずれの反応にも活性を示すことがわかっている (Figure 5-4)。また、Au との合金化によって、Pd の触媒活性が大きく向上している (Figure 5-4)。そこで、(メインルートである) ルート A における Pd の触媒活性を詳

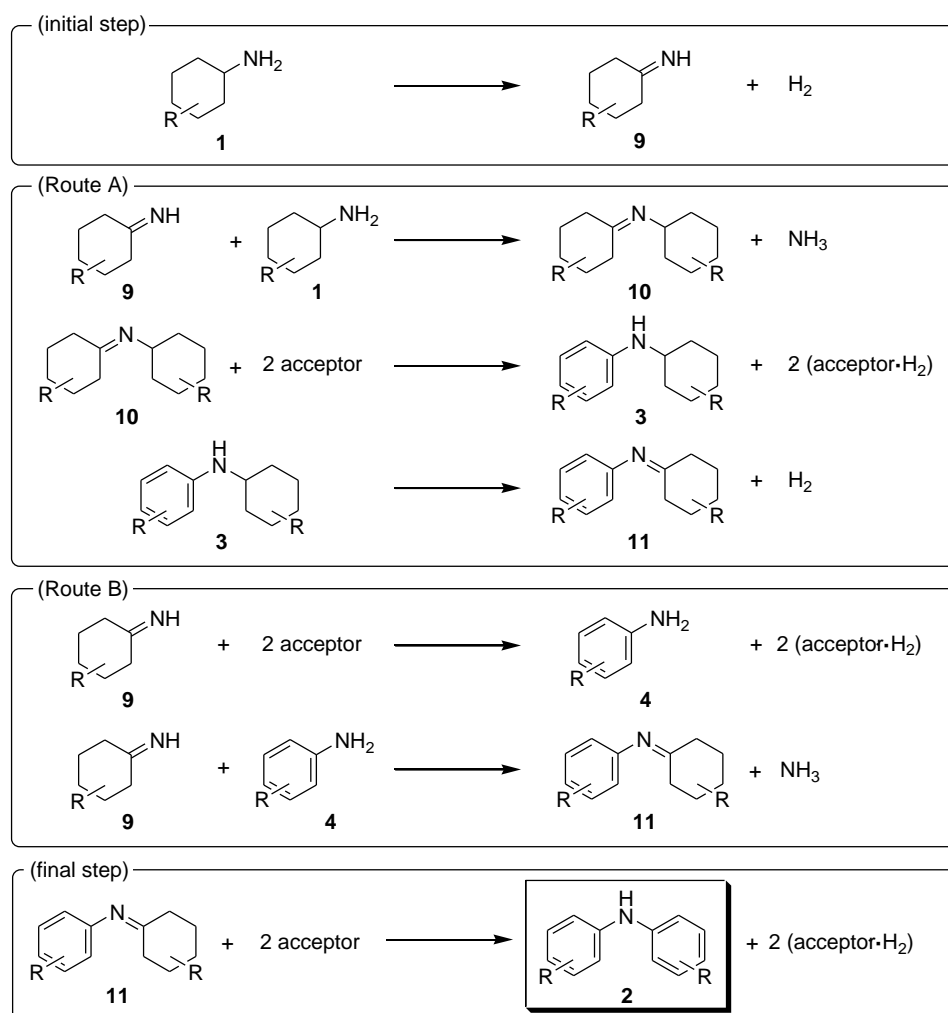


Figure 5-12. Proposed reaction pathways for the Au–Pd/TiO₂-catalyzed acceptorless dehydrogenative aromatization of cyclohexylamines.

細に検討するために、*N*-シクロヘキシルアニリン (**3b**) を出発物質とする反応を、種々の触媒 (Au-Pd/TiO₂、Au/TiO₂、Pd/TiO₂、Au/TiO₂ と Pd/TiO₂ の物理的混合物) を用いて行った (Figure 5-13)。Au-Pd/TiO₂ を用いて反応を行ったとき、反応は効率よく進行し、ジアリールアミン **2b** が生成した (Figure 5-13, a)。Au/TiO₂ を用いて反応を行ったとき、**3a** の転化は全く見られず、Au はアミン **3** の脱水素に対しては活性を示さないことがわかった (Figure 5-13, b)。Pd/TiO₂ を用いて反応を行ったとき、**2a** が生成していることから、Pd が本反応に不可欠であることがわかった (Figure 5-13, c)。Au/TiO₂ の Pd/TiO₂ の物理的混合物を用いて反応を行ったとき、触媒活性は Pd/TiO₂ とほぼ同程度であり、Au-Pd/TiO₂ より低いことがわかった (Figure 5-13, d)。したがって、Au と Pd の合金化による触媒活性の向上は、**3** から **9** への反応に大きく関わっていることが分かった。

さらに、*N*-シクロヘキシルリデンベンゼンアミン (**11b**) を出発物質とする反応を検討した (Figure 5-14)。Au-Pd/TiO₂ 存在下、**11b** は反応開始直後 (10 分以内) に速やかにすべて消費され、**2b** と **3b** の約 1 : 2 の混合物を与えた (Figure 5-14, a)。その後、**11b** は全

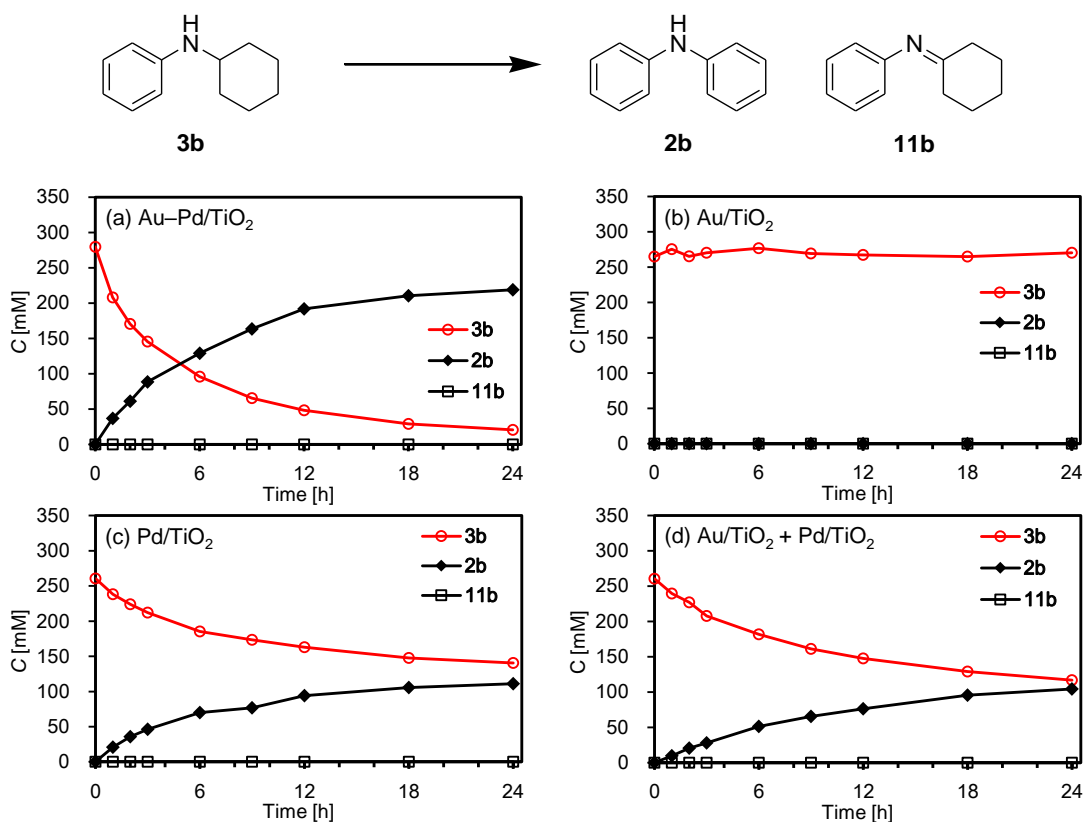


Figure 5-13. Reaction profiles for the acceptorless dehydrogenative aromatization of **3b**. Reaction conditions: catalyst (Au: 2.9 mol%, Pd: 2.1 mol%), **3b** (0.5 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard. (a) Au-Pd/TiO₂. (b) Au/TiO₂. (c) Pd/TiO₂. (d) Au/TiO₂ + Pd/TiO₂ (physical mixture).

く観測されなかった (Figure 5-14, a)。また、**11b** は、**3b** を出発原料とした反応においても観測されていない (Figure 5-13, a)。このことから、ジアリールアミン **2b** は、**11b** の不均化反応によって生成しており、また、この不均化反応は **3b** から **11b** への脱水素よりも非常に速いことが明らかとなった。Pd/TiO₂ はこの不均化反応に対して活性を示す一方、Au は全く活性を示さなかったことから、Pd が不均化反応において不可欠であることが明らかとなった (Figure 5-14, b)。

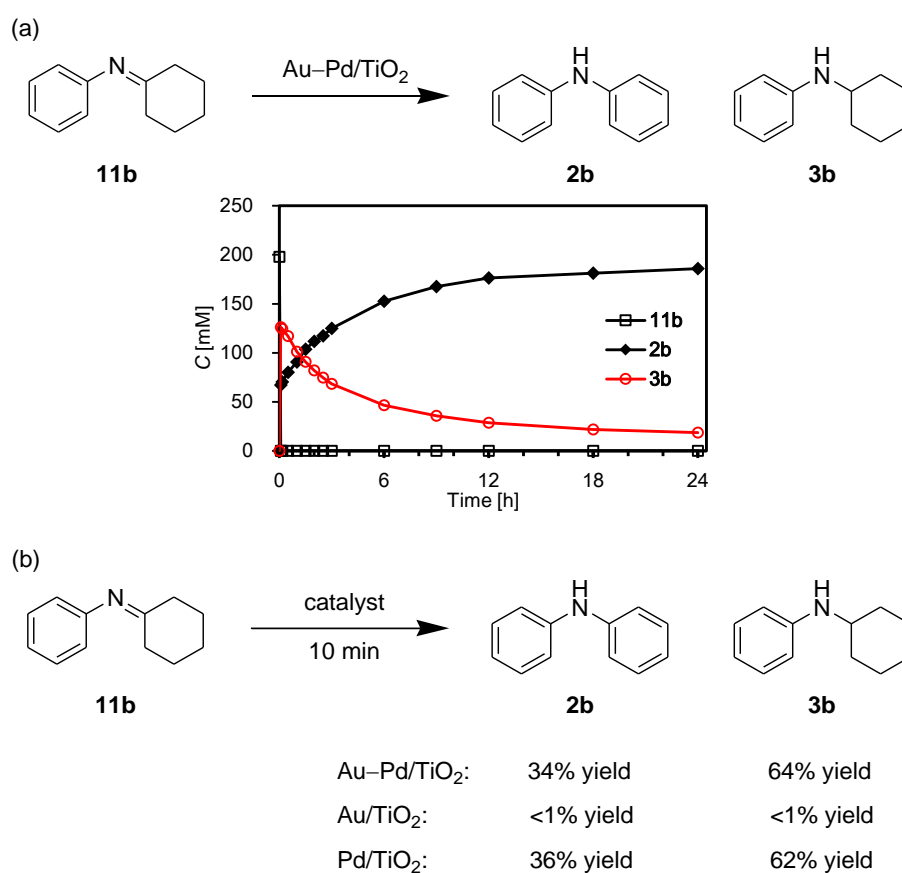


Figure 5-14. Acceptorless dehydrogenative aromatization of **11b** using various catalysts. (a) The reaction profile using Au-Pd/TiO₂. (b) The reactions using various catalysts for 10 min. Reaction conditions: Catalyst (Au: 2.9 mol%, Pd: 2.1 mol%), **11b** (0.4 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard.

以上の実験結果から、Au-Pd/TiO₂ による **1a** から **2a** への単純脱水素型芳香環形成反応が、アミンの単純脱水素反応、イミンの不均化反応 (脱水素芳香環形成反応)、縮合反応の複雑な組み合わせにより進行していると推定した (Figure 5-12)。アミンの単純脱水素反応とイミンの不均化反応は、いずれも (Au ではなく) Pd によって進行しており、

Pdの触媒活性がAuとの合金化により向上していると考えられる。この単純脱水素型芳香環形成反応は、まずアミン**1**からイミン**9**への単純脱水素により開始する (Figure 5-12, initial step)。ルートA(メインルート)では、**9**と**1**の縮合により**10**が生成し、**10**の不均化反応によって**3**が生成する (Figure 5-12, Route A)。不均化反応においては、**10**自身、**9**、**11**のC=N結合部位が水素アクセプターとして働き得て、それぞれ対応するアミンとなるが、これらのアミンは再びAu-Pd/TiO₂によって対応するイミンへと単純脱水素される。なお、**10**が水素アクセプターとして働いたとき、ジシクロヘキシルアミン(**12**)が生成するが、**12**を出発原料とした反応でもジアリールアミン**2**が得られることを確認している (Figure 5-15)。**3**のアミン脱水素によって**11**が生成し、**10**の場合と同様に、**11**の不均化反応によってジアリールアミン**2**が最終生成物として得られる (Figure 5-12, Route A and final step)。ルートBでは、**9**の不均化反応によって**4**が生成し、**9**と**4**の縮合によって**11**が生成する (Figure 5-12, Route B)。そして、**11**の不均化反応によってジアリールアミン**2**が最終生成物として得られる (Figure 5-12, final step)。ルートA、ルートBのいずれで進行した場合も、**1a**に対して3当量の水素と0.5当量のアンモニアが理論上副生する (Table 5-1, entry 2)。

Figure 5-8 および 5-9 で示した非対称ジアリールアミンを得る反応では、はじめに基質の縮合 (アニリンとシクロヘキサノンまたはシクロヘキシルアミンとシクロヘキサノン) によってイミンが生成し、その後、Figure 5-12 と同様のパスで進行すると考えられる。Figure 5-10 で示した反応では、はじめにシクロヘキサノールからシクロヘキサノンへ脱水素^[8g,11] が進行する。シクロヘキサノールの脱水素および脱水素芳香環形成反応によって発生する水素 (または Pd 表面上のヒドリド種) は、ニトロベンゼンからアニリンへの還元消費される。その後、Figure 5-12 と同様のパスで進行すると考えられる (Figure 5-16)。

Au-Pd/LDH (LDH = Mg-Al-layered double hydroxide) 触媒が、酸素を酸化剤としたシクロヘキサノンまたはシクロヘキサノールからフェノールへの脱水素芳香環形成反応に高い活性を示すことが報告されている。^[8g] この報告において、Au はリガンド効果によって Pd を電子不足な状態にする^[11,15] ことで、Pd 種によるシクロヘキサノンからシクロヘキサノンへの脱水素反応における Pd-エノラート種のβ-ヒドリド脱離のステップに対して促進効果を示すということが明らかとされている。^[8g]

Au-Pd/TiO₂ と Au/TiO₂ の Au 4f 周辺の XPS 分析を行った (Figure 5-17)。結合エネルギー83 eV および 87 eV の付近に Au 4f_{7/2} および Au 4f_{5/2} にそれぞれ帰属される2本のピークを観測した。Au-Pd/TiO₂ の Au のピークは、Au/TiO₂ に比べて 0.6 eV 程度低エネルギー側にシフトしており、Au から Pd への電子の偏りが示唆された。^[11,15] 上述したように、本反応系の律速反応ステップは**3**から**11**への単純脱水素反応であり、このアミン脱水素反応はβ-ヒドリド脱離ステップを含んでいると考えられる。^[16] したがって、Au と合金化した Pd がリガンド効果によって電子不足な状態となり、律速反応ステップで

ある **3** から **11** への単純脱水素反応に含まれる β -ヒドリド脱離ステップに対して促進効果を示したことが、本反応系における Au-Pd/TiO₂ 触媒の高い触媒活性の要因であると考えられる。

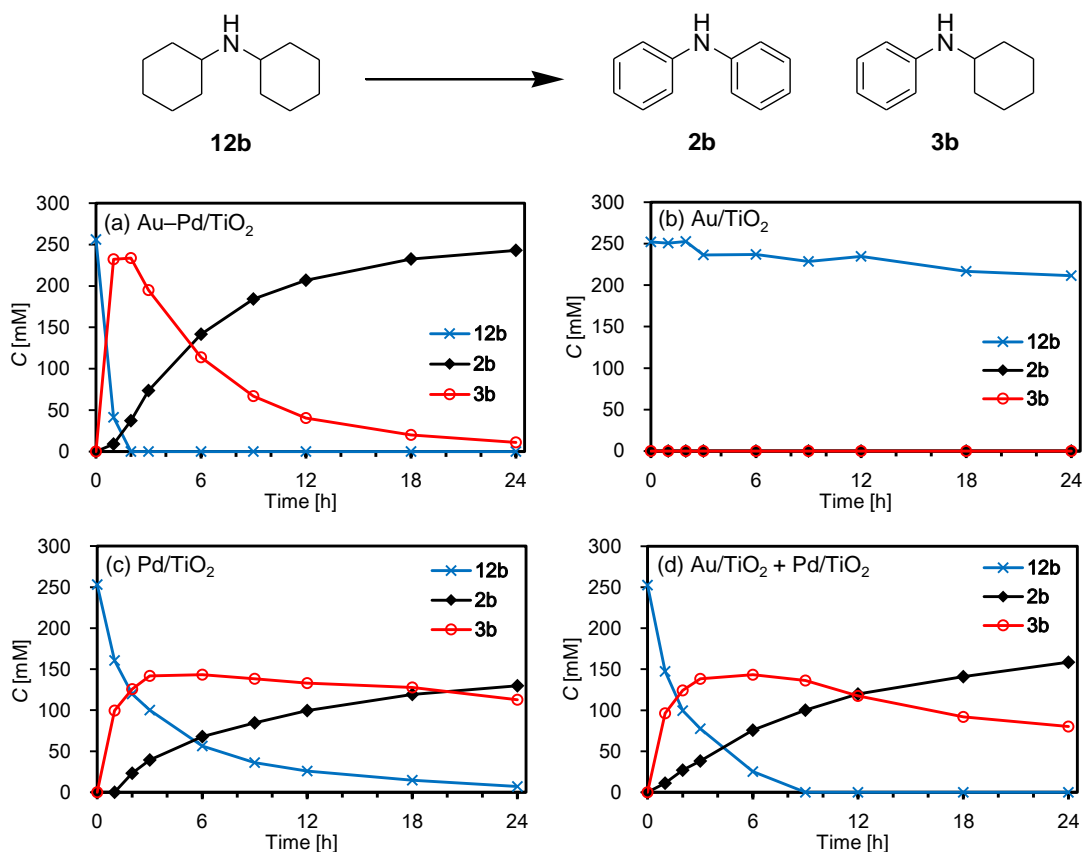


Figure 5-15. Reaction profiles for the acceptorless dehydrogenative aromatization of **12b**. Reaction conditions: Catalyst (Au: 2.9 mol%, Pd: 2.1 mol%), **12b** (0.5 mmol), mesitylene (2 mL), 160 °C, Ar (1 atm). Yields were determined by GC analysis using *n*-hexadecane as an internal standard. (a) Au-Pd/TiO₂. (b) Au/TiO₂. (c) Pd/TiO₂. (d) Au/TiO₂ + Pd/TiO₂ (physical mixture).

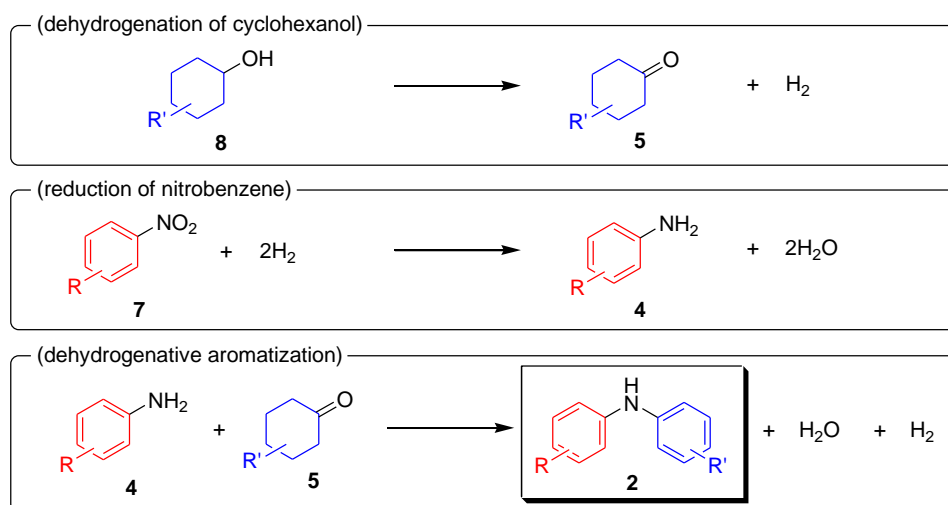


Figure 5-16. Proposed reaction pathways for the Au–Pd/TiO₂-catalyzed acceptorless dehydrogenative aromatization of nitrobenzenes and cyclohexanones. Initially, dehydrogenation of cyclohexanol proceeds to give the cyclohexanone. Then, nitrobenzene is reduced to the aniline by hydrogen. Finally, dehydrogenative aromatization of cyclohexanone and anilines proceeds to give the corresponding diarylamine. The reduction of nitrobenzene utilize the hydrogen (or transiently formed metal hydride species directly) formed in the dehydrogenation of cyclohexanol and dehydrogenative aromatization steps.

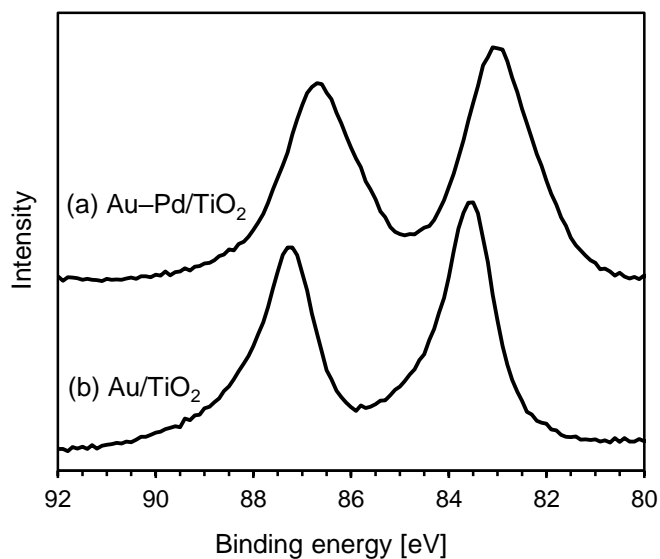


Figure 5-17. XPS spectra of (a) Au–Pd/TiO₂ and (b) Au/TiO₂ around Au 4f components. The two peaks in each spectrum observed around 83 eV and 87 eV are attributed to Au 4f_{7/2} and 4f_{5/2}, respectively. The Au 4f peaks of Au–Pd/TiO₂ were observed at more negative binding energies in comparison with those of Au/TiO₂. These significant negative shifts indicate the net electron-transfer from palladium to gold by alloying. Such phenomena have frequently observed for Au–Pd alloy nanoparticles catalysts. We also attempted to confirm the peak shifts of Pd 3d components in Au–Pd/TiO₂. However, it was very difficult to confirm that because the peak due to Pd 3d_{5/2} was overlapped with that of 4f_{5/2} and the intensity of the peak attributed to Pd 3d_{3/2} was very low.

5.4. 結論

Au-Pd 二元金属ナノ粒子触媒を用いた単純脱水素型芳香環形成反応によるジアリールアミン合成法の開発に成功した。Au-Pd/TiO₂ 触媒存在下、単純脱水素型の芳香環形成反応により、シクロヘキシルアミン 2 分子から対応する対称ジアリールアミンを合成可能であった。また、アニリンとシクロヘキサノン、シクロヘキシルアミンとシクロヘキサノン、ニトロベンゼンとシクロヘキサノールといった種々の基質の組み合わせから、非対称ジアリールアミンも合成可能であった。これらの反応では、Ar (1 atm) 下において酸化剤を一切用いることなく進行し、分子状水素を副生成物として副生する。Au-Pd/TiO₂ は不均一系触媒として機能し、反応後に容易に回収可能であり、大きな活性の低下なく再使用することが可能であった。

Au-Pd/TiO₂ 触媒は、Au/TiO₂ や Pd/TiO₂ およびその物理的混合物に比べて特異な触媒活性を示した。シクロヘキシルアミンを基質とした場合の反応パスは、アミンの単純脱水素反応、イミンの不均化反応 (脱水素芳香環形成反応)、縮合反応の複雑な組み合わせにより進行していると推定し、アミンの単純脱水素反応とイミンの不均化反応はいずれも Au ではなく Pd の触媒作用によって進行しており、Au との合金化によって Pd の触媒活性が向上していることを明らかとした。Au と合金化した Pd がリガンド効果によって電子不足な状態となり、律速反応ステップである **3** から **11** への単純脱水素反応に含まれる β-ヒドリド脱離ステップに対して促進効果を示したことが、本反応系における Au-Pd/TiO₂ 触媒の高い触媒活性の要因であると考えられる。

5.5. 参考文献

- [1] a) S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis Properties and Applications*, Cambridge University Press, Cambridge, **2004**; b) Z. Rappoport, *The Chemistry of Anilines*, John Wiley & Sons, New York, **2007**; c) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*, John Wiley & Sons, New York, **2008**; d) K. Ohta, Y. Chiba, T. Ogawa, Y. Endo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5050; e) X.-F. Wang, X.-T. Tian, E. Ohkoshi, B. Qin, Y.-N. Liu, P.-C. Wu, M.-J. Hour, H.-Y. Hung, K. Qian, R. Huang, K. F. Bastow, W. P. Janzen, J. Jin, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, L. Xie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6224; f) K. Ohta, Y. Chiba, A. Kaise, Y. Endo, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 861; g) M. A. Soussi, O. Provot, G. Bernadat, J. Bignon, J. Wdzieczak-Bakala, D. Desravines, J. Dubois, J.-D. Brion, S. Messaoudia, M. Alami, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 178; h) K. U. Ingold and D. A. Pratt, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9022; i) K.-Y. Law, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 449.
- [2] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969; b) A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901; c) A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.
- [3] a) Q. Shen, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028; b) D. S. Surry, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10354; c) Y. Aubin, C. Fischmeister, C. M. Thomas, J.-L. Renaud, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4130.
- [4] a) D. M. T. Chan, K. L. Manaco, R. P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933; b) P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941; c) J. X. Qiao, P. Y. S. Lam, *Synthesis* **2011**, 829.
- [5] a) J.-P. Cloutier, B. Vabre, B. Moungang-Soume, D. Zargarian, *Organometallics* **2015**, *34*, 133; b) N. Iranpoor, H. Firouzabadi, E. Etemadi-Davan, A. Rostami, A. Nematollahi, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *740*, 123; c) L. Ilies, T. Matsubara, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5570; d) Y. Nakamura, L. Ilies, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5998; e) S. Lavy, J. J. Miller, M. Pazicky, A.-S. Rodrigues, F. Rominger, C. Jaekel, D. Serra, N. Vinokurov, M. Limbach, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2993; f) V. Dhayalan, C. Saemann, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3239; g) J. D. Sanchez, R. Egris, S. Perumal, M. Villacampa, J. C. Menendez, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2375; h) J. D. Sanchez, C. Avendano, J. C. Menendez, *Synlett* **2008**, 1371; i) H. J. Kim, M. J. Ajitha, Y. Lee, J. Ryu, J. Kim, Y. Lee, Y. Jung, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1132; j) X. Xia, G. Ni, F. Ma, L. Ding, S. Xu, Z. Zhanga, *Synlett* **2011**, 955.
- [6] a) H. Kim, K. Shin, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5904; b) I. A. Titova, T. I. Vakul'skaya, L. I. Larina, M. I. Mizandroutsev, V. A. Volkov, G. V. Dolgushin, V. A. Lopyrev, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1306; c) A. V. Aksenov, N. A. Aksenov, N. A. Orazova, D. A. Aksenov, M. V. Dmitriev, M. Rubin, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84849.

- [7] a) S. A. Girard, X. Hu, T. Knauber, F. Zhou, M.-O. Simon, G.-J. Deng, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5606; b) A. Hajra, Y. Wei, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5488; c) M. Sutter, M.-C. Duclos, B. Guicheret, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2013**, *1*, 1463; d) M. T. Barros, S. S. Dey, C. D. Maycock, P. Rodrigues, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10901; e) J. Zhao, H. Huang, W. Wu, H. Chen, H. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2604; f) Y. Xie, S. Liu, Y. Liu, Y. Wen, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1692; g) Y. Liao, P. Jiang, S. Chen, F. Xiao, G.-J. Deng, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 18605; h) X. Cao, Y. Bai, Y. Xie, G.-J. Deng, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *383*, 94; i) K. Taniguchi, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14969; j) K. Taniguchi, X. Jin, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 3929.
- [8] a) Y. Izawa, D. Pun, S. S. Stahl, *Science* **2011**, *333*, 209; b) T. Imahori, T. Tokuda, T. Taguchi, H. Takahata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1172; c) Y. Izawa, C. Zheng, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 3672; d) K. Kikushima, Y. Nishina, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 20150; e) D. Ding, X. Lv, J. Li, G. Xu, B. Ma, J. Sun, *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1539; f) J. Zhang, Q. Jiang, D. Yang, X. Zhao, Y. Dong, R. Liu, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4674; g) X. Jin, K. Taniguchi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5371; h) S. Samadi, A. Orellana, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2472; i) Y. Liao, P. Jiang, S. Chen, H. Qi, G.-J. Deng, *Green Chem.* **2013**, *15*, 3302; j) S. R. Kandukuri, M. Oestreich, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8750; k) W. P. Hong, A. V. Iosub, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13664; l) F. Zhou, M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7151; m) S. Chen, Y. Liao, F. Zhao, H. Qi, S. Liu, G.-J. Deng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1618; n) J. Kim, Y. Moon, S. Lee, S. Hong, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3227; o) M.-O. Simon, S. A. Girard, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7537; p) M. Sutter, N. Sotto, Y. Raoul, E. Métay, M. Lemaire, *Green Chem.* **2013**, *15*, 347; q) S. A. Girard, H. Huang, F. Zhou, G.-J. Deng, C.-J. Li, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 279.
- [9] a) G. E. Döbereiner, R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681; b) C. Cheng, S. H. Hong, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 20; c) C. Gunanathan, D. Milstein, *Science* **2013**, *341*, 1229712–1.
- [10] a) B. Erdem, R. A. Hunsicker, G. W. Simmons, E. D. Sudol, V. L. Dimonie, M. S. El-Aasser, *Langmuir* **2001**, *17*, 2664; b) J. Chastain, *Handbook of X-ray Photoelectron Spectroscopy*, Perkin-Elmer Corporation, Physical Electronics Division, **1992**.
- [11] a) S. Nishimura, Y. Yakita, M. Katayama, K. Higashimine, K. Ebitani, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 351; b) J. Pritchard, M. Piccinini, R. Tiruvalam, Q. He, N. Dimitratos, J. A. Lopez-Sanchez, D. J. Morgan, A. F. Carley, J. K. Edwards, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 308.
- [12] R. A. Sheldon, M. Wallau, I. W. C. E. Arends, U. Schuchardt, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 485.
- [13] a) K. Weissmehl, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 4th

- edn, **2003**; b) H. A. Wittcoff, B. G. Reuben, J. S. Plotkin, *Industrial Organic Chemicals*, John Wiley & Sons, New Jersey, 3rd edn, **2013**.
- [14] I. T. Brownlie, K. U. Ingold, *Can. J. Chem.* **1966**, *44*, 861.
- [15] a) J. K. Edwards, S. J. Freakley, A. F. Carley, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 845; b) G. J. Hutchings, *Catal. Today* **2014**, *238*, 69; c) A. Villa, N. Dimitratos, C. E. Chan-Thaw, C. Hammond, L. Prati, G. J. Hutchings, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1403; d) M. Sankar, N. Dimitratos, P. J. Miedziak, P. P. Wells, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 8099; e) H. Zhang, N. Toshima, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 268; f) G. J. Hutchings, C. J. Kiely, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1759; g) H. Miyamura, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1054; h) A. Wang, X. Y. Liu, C.-Y. Mou, T. Zhang, *J. Catal.* **2013**, *308*, 258; i) F. Gao and D. W. Goodman, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 8009.
- [16] a) S. Furukawa, A. Suga, T. Komatsu, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3277; b) S. Furukawa, A. Suga, T. Komatsu, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1214.

第 6 章

総 括

第6章 総括

本研究では、幅広い分野で用いられる重要化合物の新規かつ環境調和的な合成となる脱水素反応系の開発をターゲットとした担持金属ナノ粒子触媒の設計・開発を行った。

第2章では、担持金ナノ粒子触媒 (Au/Al₂O₃) を用いた、ヒドロシランと尿素の熱分解によって生じるイソシアン酸の脱水素型クロスカップリング反応によるシリルイソシアナート合成法を開発した (Figure 6-1)。Au による Si-H 結合の活性化と、Al₂O₃ 上の酸点による尿素の熱分解の促進という、金属ナノ粒子と担体の協奏的触媒作用を有効に利用した反応系である。

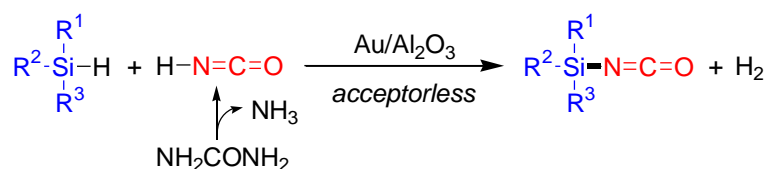


Figure 6-1. Au/Al₂O₃-catalyzed acceptorless cross-dehydrogenative coupling of hydrosilanes and isocyanic acid derived from *in situ* thermolysis of urea for synthesis of silyl isocyanates.

第3章では、担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/Al₂O₃) を用いた、酸素を酸化剤としたタンデム型脱水素芳香環形成反応による *N*-置換アニリン合成法を開発した (Figure 6-2)。Au がアミンの脱水素反応を、Pd がイミン中間体の脱水素芳香環形成反応 (不均化反応) の触媒活性種であり、Au と Pd を合金化することによって Au と Pd のそれぞれの電子状態が変化した結果、Au と Pd それぞれの触媒能が向上していると考えられ、二元金属ナノ粒子触媒のリガンド効果とアンサンブル効果を有効に利用した反応系である。

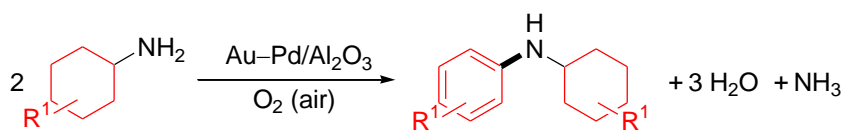


Figure 6-2. Au-Pd/Al₂O₃-catalyzed aerobic dehydrogenative aromatization of cyclohexylamines for synthesis of *N*-substituted anilines.

第4章では、担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/Al₂O₃) を用いた、スチレンを水素アクセプターとした脱水素芳香環形成反応による *N*-置換アニリン合成法を開発した (Figure 6-3)。第3章において得られた、Pd 触媒による脱水素芳香環形成反応はイミン中間体の不均化反応により進行するという知見を受けて、優れた水素アクセプタ

ーとしてスチレンを採用することで不均化反応を抑制し、*N*-置換アニリンを選択的に合成できることを見出した。アミンとして種々の第1級アミン、第2級アミン、アニリン(アリールアミン)を用いることができ、幅広い基質適用性を有する *N*-置換アニリン合成法である。

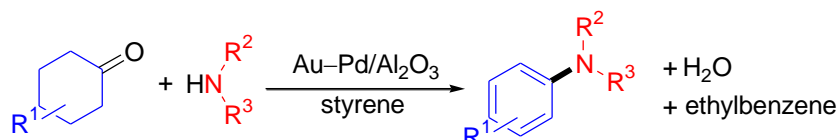


Figure 6-3. Au-Pd/Al₂O₃-catalyzed dehydrogenative aromatization of cyclohexanones with amines using styrene as the hydrogen acceptor for synthesis of *N*-substituted anilines.

第5章では、担持金-パラジウム合金ナノ粒子触媒 (Au-Pd/TiO₂) を用いた、単純脱水素型芳香環形成反応によるジアリールアミン合成法を開発した (Figure 6-4)。アミンの脱水素反応とイミン中間体の脱水素芳香環形成反応 (不均化反応) は、いずれも Pd が触媒活性種であり、Au と Pd を合金化することによって Au と Pd のそれぞれの電子状態が変化した結果、Pd の触媒能が向上していると考えられ、二元金属ナノ粒子触媒のリガンド効果を有効に利用した反応系である。ベンゼンを出発物質として合成される様々な基質の組み合わせから、対称および非対称ジアリールアミンを合成可能であった。

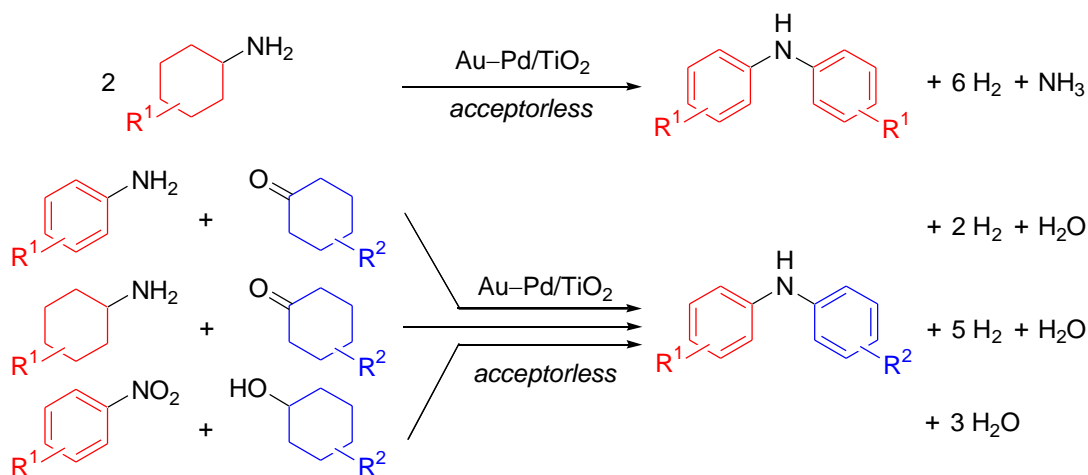


Figure 6-4. Au-Pd/TiO₂-catalyzed acceptorless dehydrogenative aromatization for synthesis of symmetrically and unsymmetrically substituted diarylamines from various combinations of substrates.

また、本研究の関連論文として、担持パラジウムナノ粒子触媒 (Pd/Al₂O₃ および Pd/CeO₂) を用いた単純脱水素型芳香環形成反応によるシクロヘキサノンおよびフェノールをアリール化剤としたアンモニアの形式的アリール化反応も開発している (Figure 6-5)。この反応は、脱水素芳香環形成反応において窒素原子ソースとしてアミンではなくアンモニアを適用した初の例であり、安価で入手容易かつ毒性の低いシクロヘキサノンやフェノールをアリール化剤として、種々の対称ジアリールアミンを合成可能である。

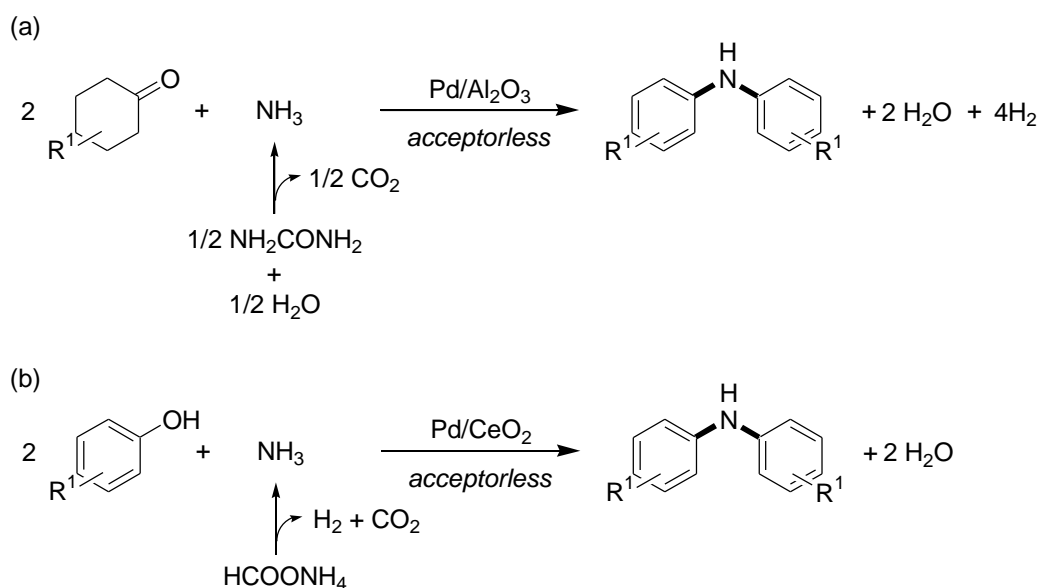


Figure 6-5. Related works. (a) Pd/Al₂O₃-catalyzed formal arylation of ammonia using cyclohexanones for synthesis of diarylamines. (b) Pd/CeO₂-catalyzed formal arylation of ammonia using phenols for synthesis of diarylamines.

本研究では、担持金属ナノ粒子触媒の高機能化による液相有機合成型の脱水素反応の開発を行い、各反応に対して触媒が高活性を示す要因も明らかにした。本研究で得られた知見を総合して、以下に示すようなさらなる新規反応系の開発も期待できる。

第3章において、脱水素芳香環形成反応はイミン (またはエナミン) 中間体の不均化反応によって進行することを明らかとし、Au-Pd/Al₂O₃ による酸素を酸化剤として用いるシクロヘキサノンと第2級アミンを基質とした反応では、不均化反応によって副生する第3級アミンがエナミンへ再酸化できないと想定された。この解決策として、第4章では優れた水素アクセプターとしてスチレンを用いることで不均化反応を防ぐことに成功したが、量論量の有機試薬としてスチレンを用いており、酸素を酸化剤とした系の実現が理想的である。そこで、主に均一系 Cu 触媒 (例: CuI) によって酸素を酸化剤として第3級アミンを対応するエナミンへ酸化できることが知られており (例: Y. Pan *et al.*,

Org. Lett. **2015**, *17*, 5488.), これを Au-Pd/Al₂O₃ と組み合わせることで、シクロヘキサノンと第 2 級アミンからも、酸素を酸化剤として対応する *N*-置換アニリンを選択的に合成できるのではないかと期待される (Figure 6-6)。特に、第 2 級アミンとしてジアリールアミン (これは第 5 章において様々な基質の組み合わせから単純脱水素型で合成できることを示した) を用いることができれば、電子材料の分野で非常に重要な化合物であるトリアリールアミンを合成することができ、予備官能基化された基質を要し、量論量の副生成物を生成していたクロスカップリング反応の代替となる、新規かつ環境調和的なトリアリールアミン合成法になりうると期待される。

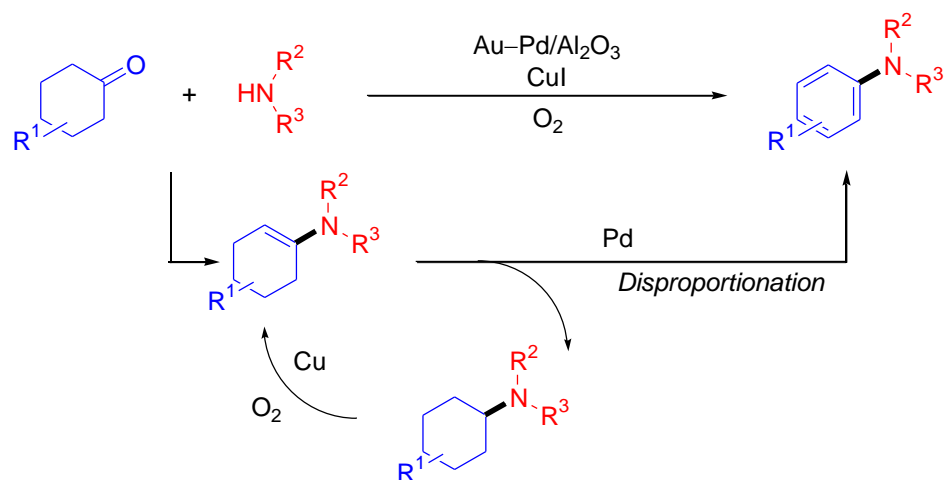


Figure 6-6. One example of application of this study: dehydrogenative aromatization of cyclohexanones with secondary amines for synthesis of *N*-substituted anilines by combination of supported Au-Pd bimetallic nanoparticles and homogeneous Cu salt.

本研究で開発した反応系を既存の工業プロセスと組み合わせることによって、以下のようなシステムを構築することが可能である (Figure 6-7)。

尿素は、工業的にはアンモニアと二酸化炭素から合成されている (年産 1 億トンスケール)。また、アンモニアは窒素と水素からいわゆるハーバー・ボッシュ法によって合成されている (年産 1 億トンスケール)。一方、第 2 章で開発したシリルイソシアナート合成法において副生するアンモニアおよび水素は、これらの工業プロセスにリサイクル可能である。そのため、第 2 章で開発したシリルイソシアナート合成法と、既存の工業プロセス (尿素製造プロセスおよびハーバー・ボッシュプロセス) を組み合わせることによって、無駄な副生成物が一切生成しないシステムが構築可能である (Figure 6-7, a)。

種々の芳香族・非芳香族 6 員環化合物は、ベンゼンを出発物質として工業的に生産されている (Figure 6-7, b, 黒矢印)。脱水素芳香環形成反応として、初期にはシクロヘキサノンを原料としたフェノールや *N*-置換アニリンの合成が、Stahl らや Li らによって報告

されてきた (Figure 6-7, b, 赤矢印)。本研究では、シクロヘキサノンのみでなく、より多様な基質の組み合わせからアリールアミン類を合成する方法を開発することで、種々の 6 員環化合物からのアリールアミン類合成経路の開拓に成功した (Figure 6-7, b, 緑矢印)。さらに、当研究室で開発してきたシクロヘキサノン・シクロヘキサノールからフェノールへの脱水素芳香環形成反応やアンモニアの形式的アリール化によるジアリールアミン合成反応 (Figure 6-7, b, 青矢印)、また、現在開発中のトリアリールアミン合成反応やアンモニアの形式的アリール化によるアニリン (モノアリールアミン) 合成反応 (Figure 6-7, b, 青破線矢印) まで含めると、工業的にベンゼンから合成される種々の 6 員環化合物を相互変換し、アリールアミン類の原料としても活用できるといった、総合的な物質変換システムを構築可能である。

以上より、本研究は、重要化合物の環境調和的な新規合成法を担持金属ナノ粒子触媒の高機能化によって実現し、さらに既存の工業プロセスと組み合わせたシステム構築の可能性も示しているという点で、学術的にも工業的にも大きなインパクトを与えるものである。

発表状況

原著論文

- [1] “Heterogeneous-Gold-Catalyzed Acceptorless Cross-Dehydrogenative Coupling Hydrosilanes and Isocyanic Acid Generated in situ from Urea”
Kento Taniguchi, Shintaro Itagaki, Kazuya Yamaguchi, Noritaka Mizuno
Angew. Chem. Int. Ed. **2013**, *52*, 8420–8423.
- [2] “Supported gold–palladium alloy nanoparticle catalyzed tandem oxidation routes to *N*-substituted anilines from non-aromatic compounds”
Kento Taniguchi, Xiongjie Jin, Kazuya Yamaguchi, Noritaka Mizuno
Chem. Commun. **2015**, *51*, 14969–14972.
- [3] “Facile access to *N*-substituted anilines via dehydrogenative aromatization catalysis over supported gold–palladium bimetallic nanoparticles”
Kento Taniguchi, Xiongjie Jin, Kazuya Yamaguchi, Noritaka Mizuno
Catal. Sci. Technol. **2016**, *6*, 3929–3937.
- [4] “Versatile routes for synthesis of diarylamines through acceptorless dehydrogenative aromatization catalysis over supported gold–palladium bimetallic nanoparticles”
Kento Taniguchi, Xiongjie Jin, Kazuya Yamaguchi, Kyoko Nozaki, Noritaka Mizuno
Chem. Sci. **2017**, *8*, 2131–2142.

関連論文

- [1] “Formal arylation of NH₃ to produce diphenylamines over supported Pd catalysts”
Yu Koizumi, Kento Taniguchi, Xiongjie Jin, Kazuya Yamaguchi, Noritaka Mizuno
Chem. Commun. **2017**, *53*, 10827–10830.

謝 辭

謝辞

本論文は、東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻水野・山口研究室において、水野哲孝教授、山口和也教授のご指導の下、大学院工学系研究科博士課程の研究として行ったものをまとめたものです。ここに、本論文に関わっていただいた全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。

水野哲孝教授には、学部4年次に水野研究室(当時)に卒論生として研究室に配属されて以来、指導教員としてご指導を賜りました。私が卒論生として研究を始めてまだ間もないころにいただいた、「研究においては基本的な知識こそ最も大切であり、それが欠落しては非常に危険であり応用が効かない。そして、基本的な知識の習得というのは、地道な勉強の積み重ね以外にはない」というアドバイスは、これまでもこれから変わることもない教訓として胸に刻みたいと思います。

山口和也教授には、学部4年次から、研究について直接ご指導をいただき、また本博士論文の査読も務めていただきました。山口教授の研究に対する問題設定能力、実行力、分析力、洞察力は、どれをとっても研究者として見習うべきものでした。また、お忙しいにも関わらず、折に触れて様々な相談にのっていただきました。

本論文の査読をしていただいた野崎京子教授(化学生命工学専攻)、小倉賢教授、石井和之教授、砂田祐輔准教授には、数々の鋭いご指摘とご助言をいただきました。改めて自分の研究を見つめ直し、本博士論文をまとめ上げることができました。特に野崎教授には、統合物質科学リーダー養成プログラム(MERITプログラム)の副指導教員として、修士課程のころから、定期報告会でのディスカッションを通じて数々のアドバイスをいただきました。

日比野光宏上席研究員、鈴木康介助教、小笠原義之助教には、コロキウムやミーティングの場を通じて多くのアドバイスをいただきました。

板垣真太郎博士(昭和電工株式会社)には、学部4年次と修士課程1年次に、直接ご指導をいただきました。卒論生として研究を始めてまだ間もないころ、実験の進め方もディスカッション資料の作り方もわからない私に、親切かつ丁寧にご指導いただきました。

金雄傑助教(化学生命工学専攻)には、修士課程・博士課程において、直接ご指導をいただきました。実験操作手順の相談から投稿論文の校正に至るまで、多岐に渡ってお世話になりました。

研究室秘書の梅津千津氏には、研究費や学位論文の書類準備・事務手続きにおいてお世話になりました。

また、互いに議論を交わし、交流を深め、語り合い、切磋琢磨しあった、研究室内外

のすべての先輩・同輩・後輩のみなさまにも感謝します。

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。

東京大学統合物質科学リーダー養成プログラム (MERIT プログラム) には、修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。また、修士課程・博士課程を通じた多彩なコースワークによって、普段の研究室生活だけでは得難い貴重な経験を積む機会を数多く提供していただきました。

株式会社日本触媒には、姫路製造所において MERIT プログラム国内インターン生として受け入れていただき、約 1 ヶ月半の期間に渡って実践的な研究訓練の場を与えてくださいました。

最後に、これまでの私の幾多の選択を常に尊重してくれた家族に感謝いたします。

平成 30 年 3 月
谷口健人

