

担持パラジウムナノ粒子触媒による 脱水素芳香環形成反応

東京大学大学院 工学系研究科 応用科学専攻 教授 やまぐち かずや
山口 和也



1. はじめに

実験室レベルの有機合成から工業的な化合物合成にいたるまで様々な反応が用いられている。例えば、フェノールやアニリンなどの基幹化合物は、それぞれ主としてクメン法、ニトロ化反応 / 還元反応により製造されている。フェノール製造のクメン法では、クメンの自動酸化によりクメンヒドロペルオキシドを中間体として製造すること、クメンヒドロペルオキシドの分解に硫酸を使用すること、アセトンが副生することなどの問題点がある(図1 上段)¹⁾。ニトロ化反応 / 還元反応によるアニリン製造は、水素を消費するプロセスになっている²⁾。また、医農薬や機能性材料の原料として有用な置換フェノールや置換アニリンは、これまでに様々な合成法、例えば、求電子置換反応、求核置換反応、クロスカップリング反応などが開発されてきた³⁾。これらの方法はアレーンを出発原料とし、芳香環官能基化反応を駆使した合成法であり、アリール基の導入数や位置選択性の制御(例えば、メタ置換体の合成が困難など)に制限がある。

2011年にStahlらが、均一系パラジウム触媒による酸素を酸化剤としたシクロヘキサノンからフェノールへの脱水

素芳香環形成反応を報告した⁴⁾。この報告を皮切りに、シクロヘキサノン環の脱水素芳香環形成反応を鍵とするフェノール、アニリン、アリールエーテルなどの合成法が開発されてきた⁵⁾。これまでに開発されてきた脱水素芳香環形成反応には様々な酸化剤が用いられてきたが、酸化剤を用いない水素生成を伴うアクセプターレス脱水素系はほとんど報告されていない。

もし、アクセプターレス脱水素芳香環形成反応系を開発することができれば、図1 下段に示すような水素製造を伴ったフェノールやアニリン合成系を実現できる可能性がある。このような反応実現を夢見て、近年我々はアクセプターレス脱水素芳香環形成反応系開発に注力している。本稿では我々が最近報告してきた担持パラジウムナノ粒子触媒による脱水素芳香環形成反応を鍵とするフェノール⁶⁾、アニリン^{6,7)}、ジアリールアミン^{8,9)}の合成法開発について紹介する。これらの反応の基質適用範囲は広い。また、副生成物は水素と水のみであるため、グリーン度が極めて高い。我々の反応は固体触媒を用いているため、触媒 / 生成物の分離が極めて容易である。さらに、触媒は活性や選択性を維持したまま繰り返し使用可能である。我々が現在取り組んでいる反応開発についても少し紹介する。

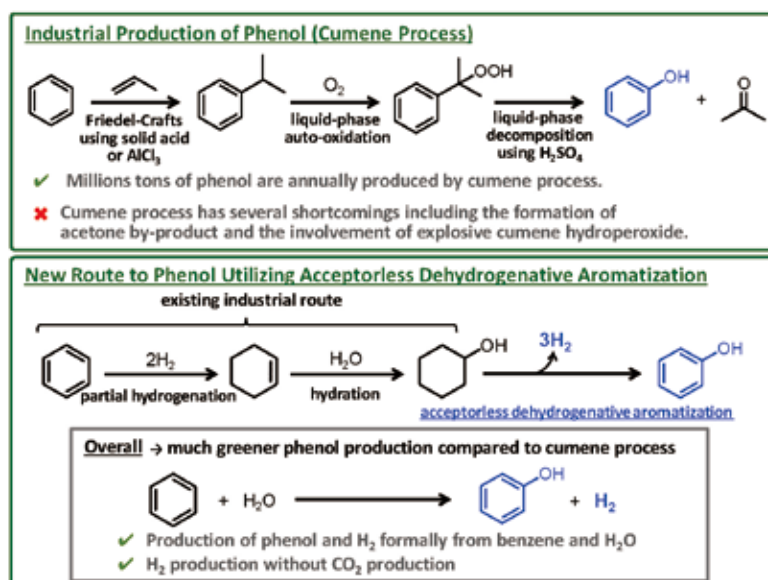


図1 クメン法によるフェノール製造と脱水素芳香環形成反応を利用したフェノール製造法の提案

2. シクロヘキサノール/シクロヘキサノンからのフェノール合成

シクロヘキサノールのフェノールへのアクセプターレス脱水素芳香環形成反応に関しては、これまでに均一系イリジウム錯体触媒を用いる系¹⁰⁾や不均一系 Pd/C 触媒を用いる系¹¹⁾などが報告されているが、量論量の塩基を必要とすることや触媒の回収再利用が困難といった問題点があった。シクロヘキサノールのフェノールへのアクセプターレス脱水素芳香環形成反応はこれまでに報告がなかった。

パラジウムナノ粒子触媒が脱水素芳香環形成反応に有効であるという予備的知見を基にして種々の担持パラジウムナノ粒子触媒を調製し、図 2 に示す条件で 4-メチルシクロヘキサノール (1a) の 4-メチルフェノール (2a) への脱水素芳香環形成反応をおこなった。一般的によく用いられる Pd/Al₂O₃、Pd/TiO₂、Pd/C は効果的ではなかった。塩基による基質のパラジウムへの脱プロトン化配位の促進を狙って塩基性層状複合水酸化物 Mg₃Al₁-LDH^{*1} (Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃·4H₂O, Mg/Al = 3/1) を担体として触媒 (Pd/Mg₃Al₁-LDH) を調製し、それを用いて反応をおこなったが目的の 2a はほとんど生成しなかった。Mg₃Al₁-LDH のマグネシウムの一部もしくは全部をニッケルに置換した層状複合水酸化物 Ni_xMg_yAl_z-LTH^{*2} もしくは Ni_xAl_z-LDH (Ni/Mg/Al = x/y/z) を担体に用いて調製した触媒を用いると反応は効率よく進行した。例えば、Pd/Ni₁Mg₂Al₁-LTH を用いて図 2 に示す条件で反応をおこなうと、94% 収率で 2a が得られた。このとき、2a に対しておよそ 3 当量の水素が生成することも確認した。担体のみでは反応はほとんど進行しなかった。

* 1 LDH : Layered double hydroxide

* 2 LTH : Layered triple hydroxide

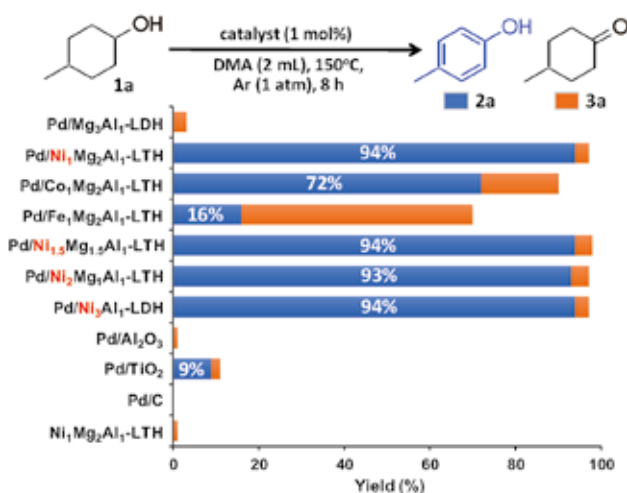


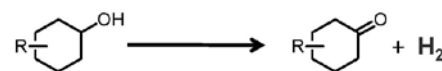
図 2 種々の触媒を用いた 4-メチルシクロヘキサノールの反応

速度論的検討を含む種々の検討より、本反応は、シクロヘキサノールのシクロヘキサノンへの単純脱水素反応 (step 1)、シクロヘキサノンの不均化あるいは単純脱水素による

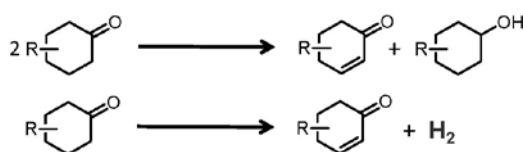
シクロヘキサノンの生成 (step 2)、シクロヘキサノンの不均化によるフェノール生成 (step 3) の 3 つのステップからなることが明らかとなった (図 3)。Pd/Mg₃Al₁-LDH は、1a から 2a への脱水素芳香環形成反応にほとんど活性を示さなかったものの、4-メチルシクロヘキサノン (3a) から 2a への脱水素芳香環形成反応には Pd/Ni₁Mg₂Al₁-LTH と同等の活性を示した。このことから、1a から 3a へのアルコール脱水素反応がニッケル置換により促進されたことが明らかとなった。前述したように担体のみでは反応が進行しないことから、パラジウムとニッケルが共にアルコール脱水素反応に必要不可欠であることが明らかとなった。ニッケルの効果についてはまだ不明な点が多いが、ひとつの可能性として、脱水素過程においてパラジウムナノ粒子上で生成したヒドリド種がニッケル上にスピルオーバーすることにより、Ni⁰ 種が生成し、それがアルコール脱水素反応の活性種になっていると推定している。

本反応系は幅広い基質適用性を示し、様々な置換基を有するシクロヘキサノールから、対応するフェノールを高収率で合成できた (図 4 上段)。本触媒を用いると、シクロヘキサシルアミンの脱水素芳香環形成反応も効率よく進行し、対応する第一級アニリンが高選択的に得られた (図 4 中段)。第一級アミン共存下、シクロヘキサノンの反応をおこなうと、N-置換アニリンが得られた (図 4 下段)。1a の反応の途中 (1a の転化率が約 50% のところ) で触媒を濾過により除去し、濾液のみで反応を行うと、反応は全く進行しなかった。また、反応終了後、濾液の ICP-AES 分析によりパラジウム種の溶出が確認できなかったことから触媒は真に不均一系触媒として働くことが明らかとなった。本触媒は、反応後濾過により容易に回収可能であり、1a の反応において活性や選択性をほとんど低下させることなしに少なくとも 5 回の再使用が可能であった。また TEM 観察より、反応を繰り返しても、触媒のパラジウム平均粒子径はほとんど変わらなかった。

(step 1) Cyclohexanols to Cyclohexanones



(step 2) Cyclohexanones to Cyclohexenones



(step 3) Cyclohexenones to Phenols

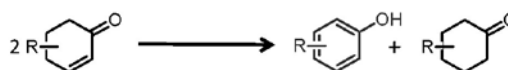


図 3 シクロヘキサノールからフェノールへの反応経路

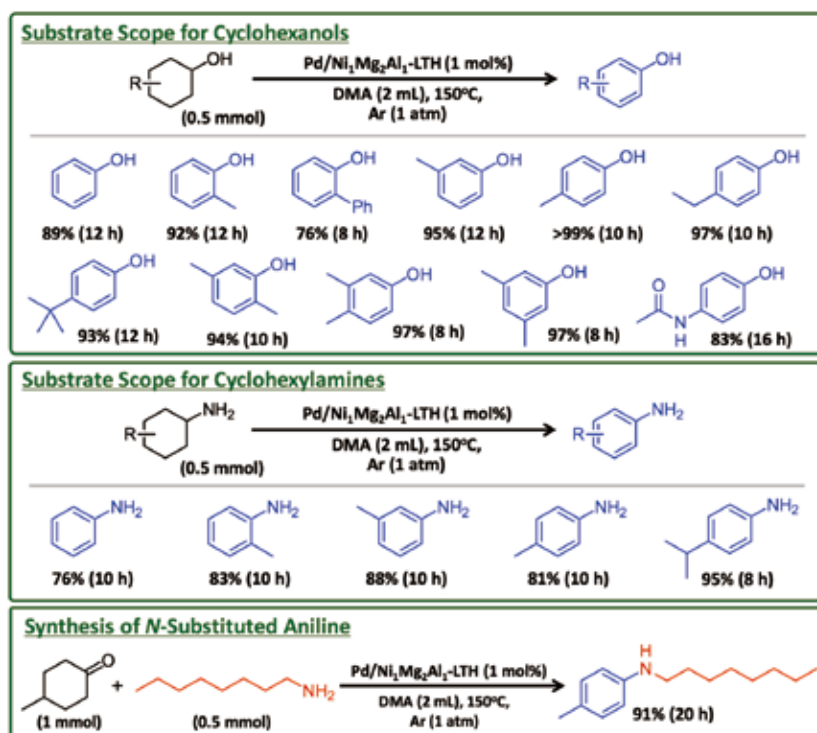


図4 Pd/Ni₁Mg₂Al₁-LTHによる脱水素芳香環形成反応の基質適用性

3. シクロヘキサノンオキシムからの第一級アニリン合成

先述したように、塩基性層状複合水酸化物LDHやLTHを用いて調製したパラジウムナノ粒子触媒は、シクロヘキサノンのアクセプターレス脱水素芳香環形成反応に高い活性を示した⁶⁾。我々は、同様の条件下でPd/Mg₃Al₁-LDH(以後、Pd/LDHと表記)を触媒としてシクロヘキサノンオキシムの反応をおこなうと、高選択的に第一級アニリンが得られることを見出した⁷⁾。シクロヘキサノンオキシムから第一級アニリンへの脱水素芳香環形成反応は、Semmler-Wolff反応として古くから知られているが、酢酸/塩化水素ガス中で加熱還流するという過酷な反応条件を必要とするため、基質適用性が狭く、収率や選択性が低い場合が多い。2013年にStahlらは、均一系パラジウム触媒を用いたシクロヘキサノンオキシムエステルから第一級アニリンへの変換反応を報告した。しかしながら、Stahlらの系では、基質適用性はシクロヘキサノンオキシムエステルに限定されるため汎用的ではない¹²⁾。我々はPd/LDHを触媒として用いることにより、シクロヘキサノンオキシムから第一級アニリンへの選択的脱水素芳香環形成反応を世界で初めて達成できた。本触媒系は高選択的に第一級アニリンを与え、基質の二量化生成物およびBeckmann転位生成物はほとんど得られなかった。

まず、様々な担持パラジウム触媒を用いて、シクロヘキサノンオキシム(4a)のアニリン(5a)への脱水素脱水素反応を検討した(図5)。Pd/LDHを用いた場合、目的とする5aが高選択的に得られた(81%収率、89%選択率)。速

度論的検討を含む種々の検討より、本反応は4aの脱水反応によるシクロヘキセニルイミン中間体の生成、続く脱水素反応による5aの生成の2ステップからなる逐次反応であることが明らかとなった。Pd/Al₂O₃、Pd/TiO₂、Pd/Cを用いた場合5aは得られたものの、二量化によるN-シクロヘキシルアニリン(6a)およびジフェニルアミン(7a)の副生も顕著であった。Pd/Al₂O₃を用いた4aの反応において、K₂CO₃あるいはLDHを共存させると、5aの選択性が著しく向上した。したがって、塩基性LDH担体が脱水反応あるいは脱水素反応を促進すると同時に、基質の二量化反応を防ぐ役割を担うと我々は推察している。Pd/Al₂O₃とLDHの物理混合物を用いた場合の5aの選択性はPd/Al₂O₃単独で用いた時と比べて向上したが、Pd/LDHを用いた場合ほど高くなかったことから、パラジウム種を塩基性LDH担体上に高分散担持することが高選択性発現の鍵であると結論付けた。

本反応系は幅広い基質適用性を示した。図6上段に様々な置換様式のシクロヘキサノンオキシムから対応する第一級アニリンを高収率、高選択的に合成することができた。例えば、エステル官能基やカルボニル保護基を有する基質においても、それら官能基の加水分解といった副反応は進行せず、選択的に対応するアニリンを合成することができた。シクロヘキサノンとヒドロキシルアミンからワンポットでアニリンを合成することもできた(図6下段)。4aの反応の途中(4aの転化率が約50%のところ)で触媒を濾過により除去し、濾液のみで反応を行うと、反応は全

く進行しなかった。また、反応終了後、濾液の ICP-AES 分析によりパラジウム種の溶出が確認できなかったことから触媒は真に不均一系触媒として働くことが明らかとなった。Pd/LDH 触媒は 4a の反応において、活性の著しい低下なしで少なくとも 5 回の再使用が可能であった。また、5 回使用後も Pd ナノ粒子の平均粒子径に変化は見られなかった。

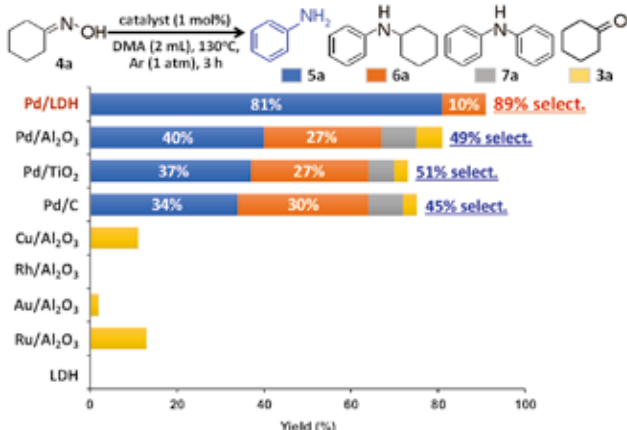


図 5 種々の触媒を用いたシクロヘキサノンオキシムの反応

4. 種々の基質からのジアリールアミン合成

先に述べたように、パラジウムの担体を塩基性 LDH から Al₂O₃ や TiO₂ に変えた場合、縮合反応が進行し、*N*-シクロヘキシルアニリンやジフェニールアミンなどの二量化生成物が副生するという知見も得られている。このことを逆に利用して、我々はジアリールアミンの合成を検討した。種々の反応条件最適化検討の結果、シクロヘキサノンとアンモニア (アンモニア水、尿素、種々のアンモニウム塩を窒素源として使用可能) からの高効率ジアリールアミン合成系の開発に成功した。Pd/Al₂O₃ を用いて図 7 に示す条件下、種々のシクロヘキサノンとアンモニアから対応する対称ジアリールアミンを効率よく合成することができた⁸⁾。

さらに、金-パラジウム合金ナノ粒子を TiO₂ に担持した触媒 (Au-Pd/TiO₂) を用いると、(1) アニリンとシクロヘキサノン、(2) シクロヘキシルアミンとシクロヘキサノン、(3) ニトロベンゼンとシクロヘキサノールから対応する非対称ジアリールアミンを効率よく合成することができた (図 8)⁹⁾。これまでに、脱水素芳香環形成反応を利用したジアリールアミン合成反応は、酸素、スチレンなどの水素アクセプター

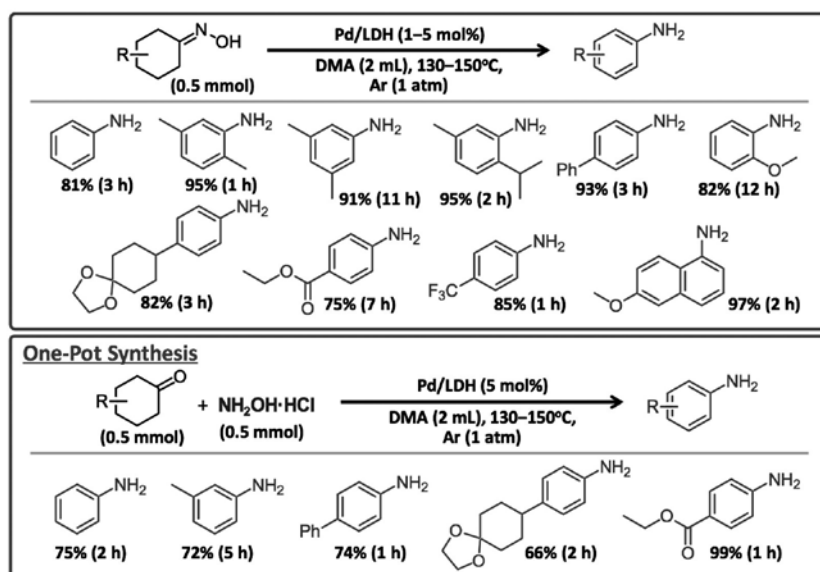


図 6 Pd/LDH によるシクロヘキサノンオキシムの反応の基質適用性

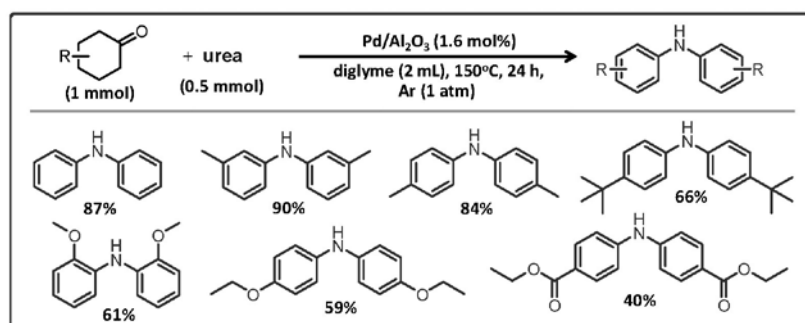
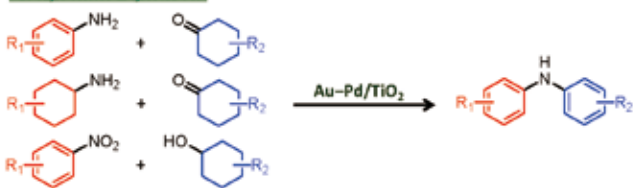


図 7 Pd/Al₂O₃ による対称ジアリールアミン合成の基質適用性

を用いた系は数多く報告されているが¹³⁾、アクセプターレス条件でのジアリールアミン合成は我々の反応が世界初の報告例である。基質としてニトロベンゼンとシクロヘキサノールを用いた場合、系中でシクロヘキサノールからニトロベンゼンへの水素移動がおり、アニリンとシクロヘキサノンが生成し、脱水縮合・脱水素を経て非対称ジアリールアミンが生成する。この反応においては、水素すら生成しない(副生成物は水のみ)。ニトロ化反応は、最も一般的なベンゼンへの窒素原子導入法であり、ニトロ基の還元からワンポットでジアリールアミンを合成できたことは合成化学的に非常に意義深い。

Diarylamine synthesis



Triarylamine synthesis

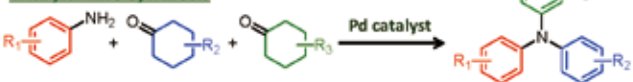


図8 脱水素芳香環形成反応を利用したジアリールアミン、トリアリールアミン合成

5. 環状アミンの脱水素反応

適切な触媒を用いれば、環状アミンの脱水素反応は比較的低温で進行する。例えば、ごく最近テトラヒドロキノリン(重量水素密度: ~3.0 wt%)の脱水素が100℃以下で効率よく進行することが報告された¹⁴⁾。ピペリジンは~7.0 wt%という高い重量水素密度を有し、入手容易なため、有機ハイドライドとして有望である。しかしながら、ピペリジンの脱水素反応は非常に難しく、現状では水素アクセプターを用いた系でも200℃程度の反応温度を要する¹⁵⁾。先に述べたフェノールやアリールアミンを合成する脱水素芳香環形成反応は、150℃程度の温度で効率よく進行

する。我々は、パラジウムナノ粒子が有する高い脱水素能に加え、中間体の不均化反応を利用することが比較的低温で反応が進行する要因と推察している。先述したPd/LDH触媒を用いれば、ピペリジンは、イミンへの脱水素反応、続く不均化反応により効率よくピリジンに変換できるのではないかと考えた。

予想通り、Pd/LDHは種々のピペリジン、テトラヒドロ(イソ)キノリン、インドールなどの環状アミンの脱水素反応に対する優れた触媒となることを見出した(図9)¹⁶⁾。これらの反応は、80-125℃と他の報告例と比べて極めて低温で進行した。

6. おわりに

本稿では、主として我々が最近開発してきた担持パラジウムナノ粒子触媒による脱水素芳香環形成反応によるフェノール、アリールアミンの高効率かつグリーンな合成法について紹介した。アクセプターレス脱水素芳香環形成反応は、有用な含酸素・含窒素化合物とエネルギー源である水素を同時に製造できるため今後重要な反応になると我々は考えている。なかでも、フェノールとシクロヘキサノールはいずれも大量に入手可能であり、この相互変換を水素貯蔵・輸送システムに応用できる可能性もあると考えている。そのため、我々は現在、この類の反応に対するさらなる高機能固体触媒の開発に注力している。水素貯蔵・輸送システムという観点からは、今回紹介したような環状アミンの脱水素反応は重要であり、さらには環状アルカンの温和な条件での脱水素触媒の開発も重要な課題である。合成的観点から、我々は現在担持パラジウム触媒を用いたトリアリールアミンの高効率合成系の開発にも成功している(図8)。

謝辞

本稿で紹介した研究成果は、研究室学生諸氏のたゆまぬ努力によってなし遂げられたものである。成果の一部は、公益信託 ENEOS 水素基金の助成を受けておこなったものである。この場を借りて御礼申し上げます。

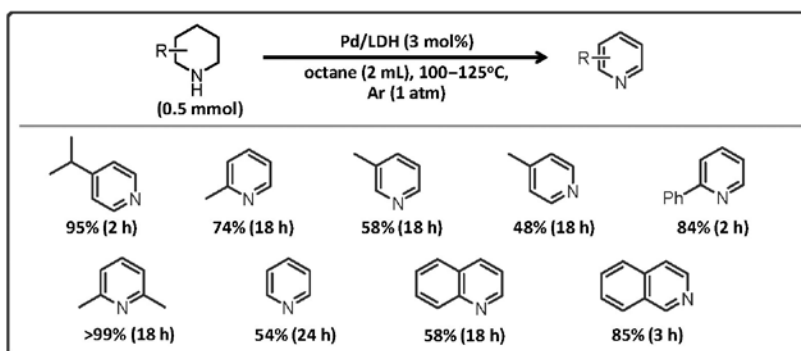


図9 Pd/LDHによる環状アミンの脱水素芳香環形成反応の基質適用性

— 参考文献 —

- 1) Weber, M. & Kleine-Boymann, M.; Phenol: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH, Weinheim (2012).
- 2) Kahl, T., Schröder, K.-W., Lawrence, F. R., Marshall, W. J., Höke, H. & Jäckh, R.; Aniline: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley-VCH, Weinheim (2012).
- 3) Meijere, A. & Diederich, F.; Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Wiley-VCH, Weinheim (2004).
- 4) Izawa, Y., Pun, D. & Stahl, S. S.; Palladium-Catalyzed Aerobic Dehydrogenation of Substituted Cyclohexanones to Phenols. *Science*, 333, 209 (2011).
- 5) Iosub, A. V. & Stahl, S. S.; Palladium-Catalyzed Aerobic Dehydrogenation of Cyclic Hydrocarbons for the Synthesis of Substituted Aromatics and Other Unsaturated Products. *ACS Catal.*, 6, 8201 (2016).
- 6) Jin, X., Taniguchi, K., Yamaguchi, K., Nozaki, K. & Mizuno, N.; A Ni-Mg-Al layered triple hydroxide-supported Pd catalyst for heterogeneous acceptorless dehydrogenation reactions. *Chem. Commun.*, 53, 5267 (2017).
- 7) Jin, X., Koizumi, Y., Yamaguchi, K., Nozaki, K. & Mizuno, N.; Selective Synthesis of Primary Anilines from Cyclohexanone Oximes by the Concerted Catalysis of a Mg-Al Layered Double Hydroxide Supported Pd catalyst. *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 13821 (2017).
- 8) Koizumi, Y., Taniguchi, K., Jin, X., Yamaguchi, K., Nozaki, K. & Mizuno, N.; Formal arylation of NH_3 to produce diphenylamines over supported Pd catalysts. *Chem. Commun.*, 53, 10827 (2017).
- 9) Taniguchi, K., Jin, X., Yamaguchi, K., Nozaki, K. & Mizuno, N.; Versatile routes for synthesis of diarylamines through acceptorless dehydrogenative aromatization catalysis over supported gold-palladium bimetallic nanoparticles. *Chem. Sci.*, 8, 2131 (2017).
- 10) Kusumoto, S., Akiyama, M. & Nozaki, K.; Acceptorless Dehydrogenation of C-C Single Bonds Adjacent to Functional Groups by Metal-Ligand Cooperation. *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 18726 (2013).
- 11) Zhang, J., Jiang, Q., Yang, D., Zhao, X., Dong, Y. & Liu, R.; Reaction-activated palladium catalyst for dehydrogenation of substituted cyclohexanones to phenols and H_2 without oxidants and hydrogen acceptors. *Chem. Sci.*, 6, 4674 (2015).
- 12) Hong, W. P., Iosub, A. V. & Stahl, S. S.; Pd-Catalyzed Semmler-Wolff Reactions for the Conversion of Substituted Cyclohexanone Oximes to Primary Anilines. *J. Am. Chem. Soc.* 135, 13664 (2013).
- 13) 例えば, Hajra, A., Wei, Y. & Yoshikai, N.; Palladium-Catalyzed Aerobic Dehydrogenative Aromatization of Cyclohexanone Imines to Arylamines. *Org. Lett.*, 14, 5488 (2012).
- 14) Vivancos, Á., Beller, M. & Albrecht, M.; NHC-Based Iridium Catalysts for Hydrogenation and Dehydrogenation of N-Heteroarenes in Water under Mild Conditions. *ACS Catal.*, 8, 17 (2018).
- 15) Yao, W., Zhang, Y., Jia, X. & Huang, Z.; Selective Catalytic Transfer Dehydrogenation of Alkanes and Heterocycles by an Iridium Pincer Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 1390 (2014).
- 16) Oyama, T., Yatabe, T., Jin, X., Mizuno, N. & Yamaguchi, K.; Heterogeneously Palladium-catalyzed Acceptorless Dehydrogenative Aromatization of Cyclic Amines. *Chem. Lett.*, DOI: 10.1246/cl.190080.