

$\Lambda$ -ヘテロ環状カルベン-パラジウム錯体固定化触媒  
に関する研究

水 崎 智 照

2019年 2月

筑波大学大学院博士課程

数理物質科学研究科博士論文

博士（工学）

$\Lambda$ -ヘテロ環状カルベン-パラジウム錯体固定化触媒  
に関する研究

水 崎 智 照  
物性・分子工学専攻

博士論文題目  
*N*-ヘテロ環状カルベン-パラジウム錯体固定化触媒に関する研究

第一章 序論	
第1節 固定化触媒	6
第2節 C-N カップリング反応	9
第3節 (NHC)Pd 錯体触媒	16
第4節 (NHC)Pd 錯体固定化触媒	25
第5節 本研究の目的	32
参考文献	33
第二章 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体触媒の合成及び性能評価	
第1節 緒言	38
第2節 IPr <sup>Si</sup> 配位子の合成	41
第3節 IPr <sup>Si</sup> 配位子の電子供与性評価	42
第4節 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体触媒の合成と触媒活性評価	46
第5節 電子供与性と反応収率の相関	53
結言	54
参考文献	55
第三章 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体固定化触媒の合成	
第1節 緒言	57
第2節 IPr <sup>Si(OEt)3</sup> -Pd 錯体触媒の固定化	59
第3節 固定化戦略の再構築	63
第4節 IPr <sup>Me2SiCl</sup> -Pd 錯体触媒の合成	65
第5節 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体固定化触媒の合成	67
結言	80
参考文献	81
第四章 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体固定化触媒の触媒性能評価	
第1節 緒言	83
第2節 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体固定化触媒の触媒活性評価	87
第3節 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体固定化触媒の残留 Pd 評価	90
第4節 IPr <sup>Si</sup> -Pd 錯体固定化触媒の再利用評価	98
結言	104
参考文献	105

第五章 結論	106
實驗項	108
謝辭	118

## 第一章

### 序論

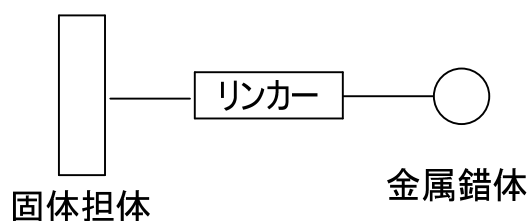
## 第1節 固定化触媒

通常触媒は均一系触媒と不均一系触媒の2つに大別できる。不均一系触媒は反応基質と触媒が異なる相に存在するため（液－固、気－固）、反応終了後に生成物と触媒の分離が容易である。この分離操作の容易さから固体触媒は連続的に化合物を生成することができ、工場などでの大量生産に向いている。一方、均一系触媒は反応基質と触媒が分子レベルで均一に存在するため（液－液）、不均一系触媒に比べ一般に高い反応性と選択性を有する<sup>1</sup>。Table 1.1.1 に均一系触媒、不均一系触媒の特性をまとめた。

Table 1.1.1. Difference of homogeneous and heterogeneous catalyst<sup>2</sup>

	均一系触媒	不均一系触媒
反応中の状態	均一 (溶媒に可溶)	不均一 (溶媒に不溶)
熱安定性	低い	高い
反応温度	多くは 200℃以下	多くは～500℃
触媒活性	高い	低い
反応選択性	高い	低い
触媒の分離	困難	容易
反応機構	仮定の上、解明可能	解明困難

近年、均一系触媒と不均一系触媒の利点を兼ね備えた固定化触媒と呼ばれる触媒の開発が盛んに行われている<sup>3,4</sup>。固定化触媒とは、シリカや樹脂といった反応溶液に不溶な担体に対して均一系触媒を化学結合によって固定化した触媒である。担体上に均一系触媒を結合させることで、ろ過により触媒が容易に回収できる点や、固体表面上に均一系触媒のような分子構造設計が可能となるため、均一系触媒と不均一系の両方の特徴を兼ね備えたユニークな触媒性能が期待できる(Figure 1.1.1., Figure 1.1.2.)。



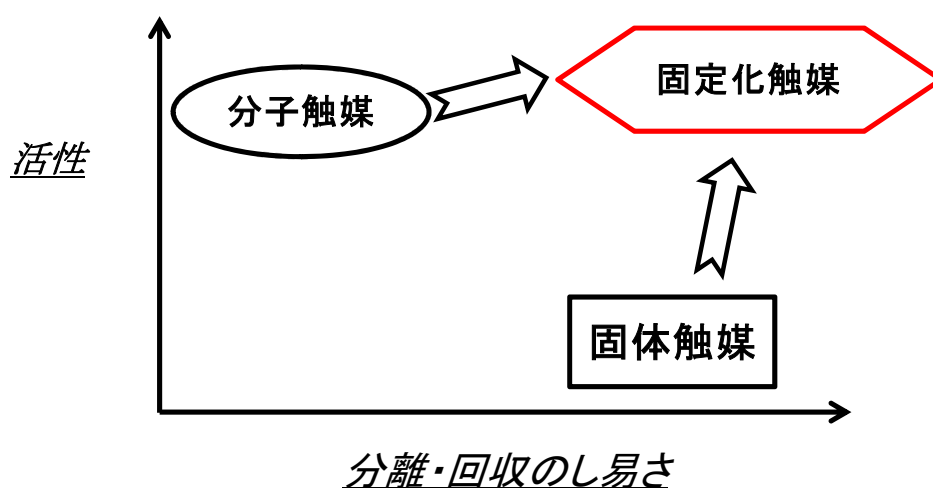
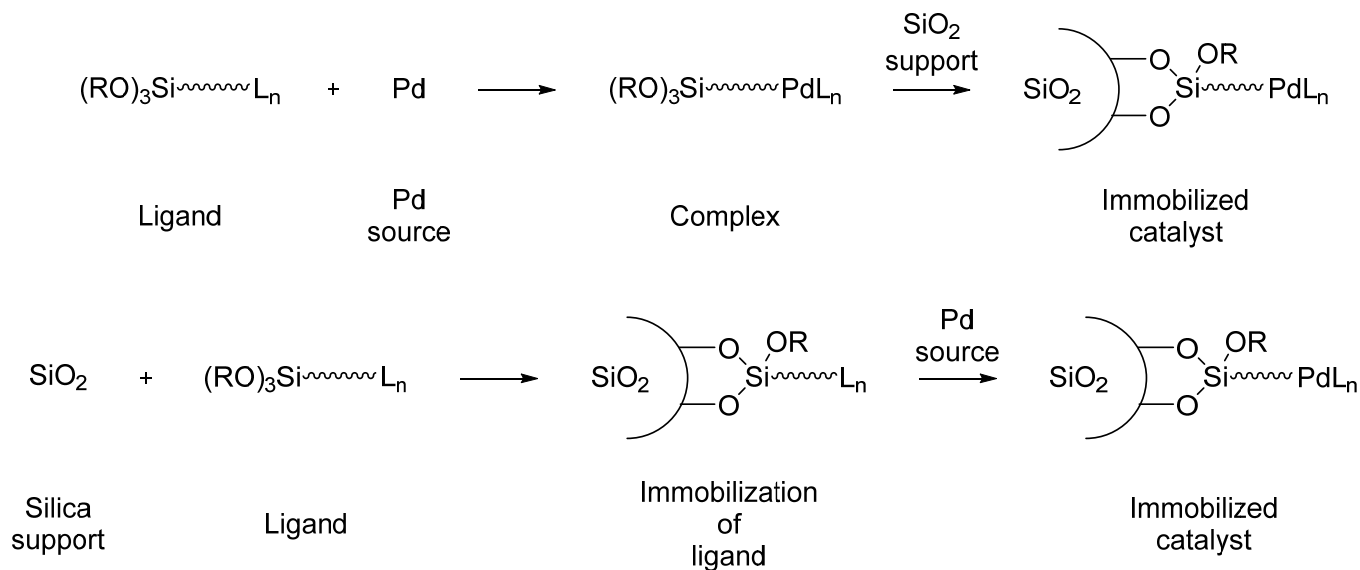


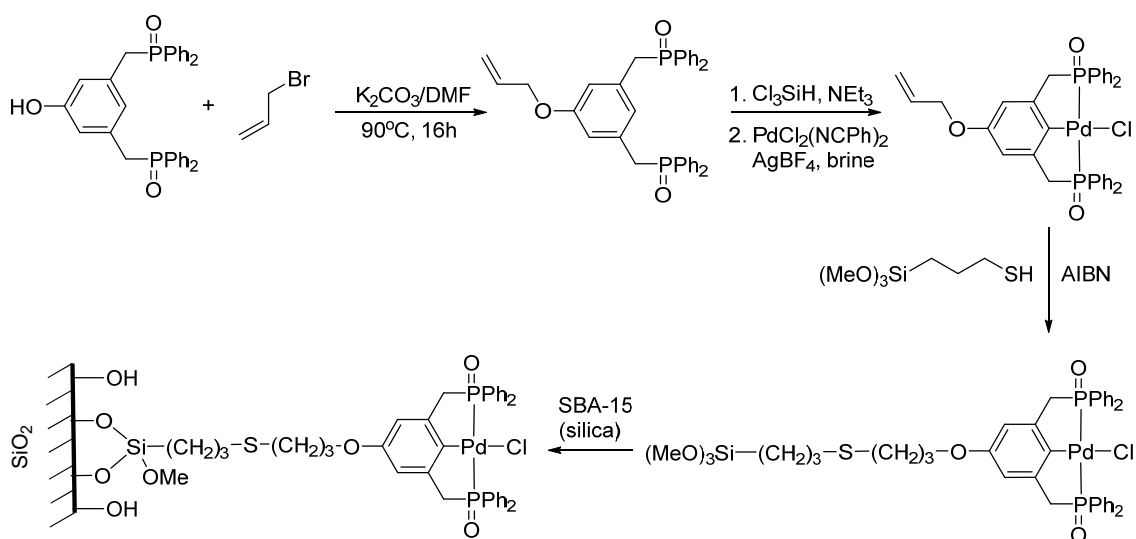
Figure 1.1.2. Performance of immobilization catalyst

固定化の手法としては大きく分けてトップダウン法とボトムアップ法の2種類がある。トップダウン法は金属錯体触媒をあらかじめ合成し、それを担体へ固定化する手法である。対してボトムアップ法は、担体へ配位子を先に固定化した後に金属ソースを加えて担体上で錯形成する手法である (Scheme 1.1.1.)。いずれの方法も触媒活性種である金属錯体触媒を担体へ分子状態で担持することが可能なため、従来の固体触媒と比較し高性能な触媒活性の発現が期待できる。



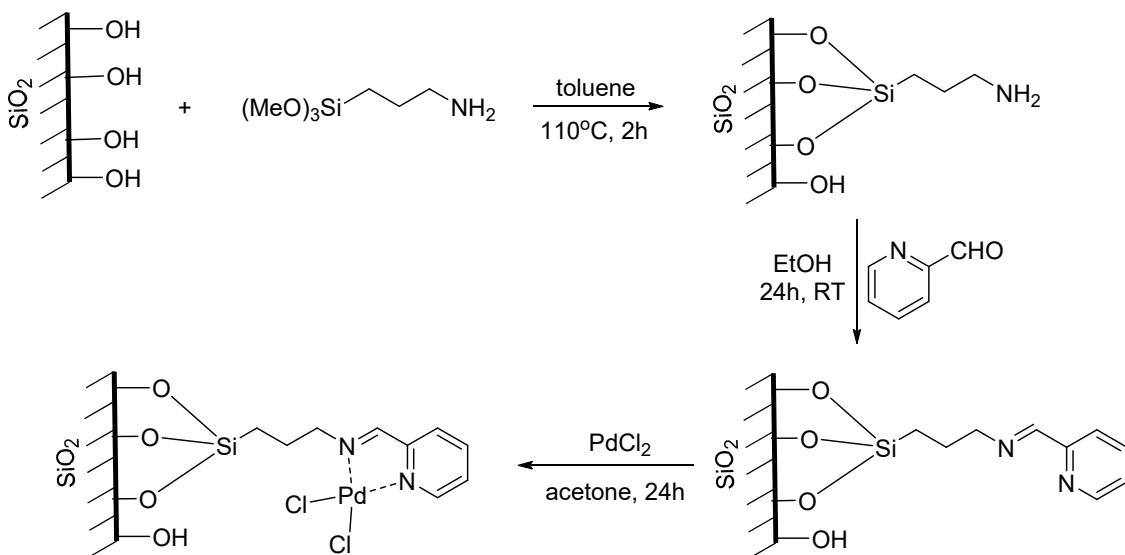
Scheme 1.1.1. Immobilization method of top-down(top) and bottom-up(bottom)

トップダウン型固定化法の例として、Jones らはピンサー型の Pd 錯体触媒をシリカ担体へ固定化した Pd 触媒を報告している(Scheme 1.1.2.)<sup>5</sup>。彼らはあらかじめ Pd 錯体を合成し、最後に担体へ固定化する方法をとっている。



Scheme 1.1.2. Immobilization by top-down method

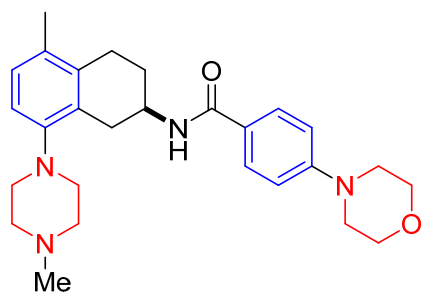
一方 Sugi らは、ピリジン系配位子をシリカ担体へ固定化した Pd 触媒を報告している(Scheme 1.1.3.)<sup>6</sup>。彼らはまず配位子を担体上に固定化し、最後に Pd ソースを添加することで Pd 固定化触媒の調製を行っている。



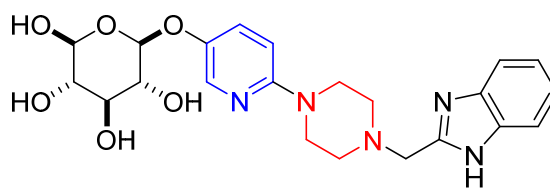
Scheme 1.1.3. Immobilization by bottom-up method

## 第2節 C-Nカップリング反応

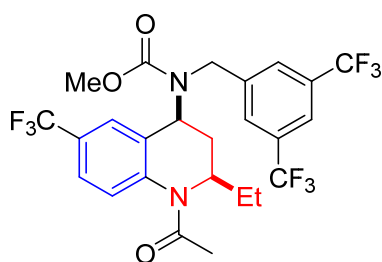
芳香族アミン類は、電子材料や医薬品、あるいはそれらの合成中間体として知られており、有機合成において重要なターゲット化合物である(Figure 1.2.1.)<sup>7-12</sup>。そのため、効率的な C-N 結合形成反応の開発が古くから活発に行われてきた。C-N 結合形成反応のうち、Pd 触媒を用いるハロゲン化アリールとアミンとのクロスカップリング反応は C-N カップリング反応 (別名: Buchwald-Hartwig 反応) と呼ばれ、特に医薬品合成において本 C-N カップリング反応の需要は増加傾向にある(Scheme 1.2.1.)<sup>13</sup>。



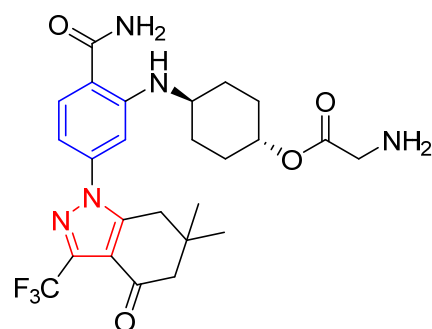
5-HT<sub>1B</sub> receptor antagonist  
(AstraZeneca)



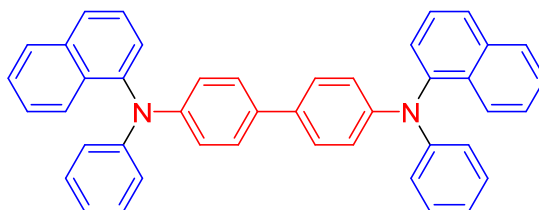
D<sub>4</sub> Dopamine receptor antagonist  
(Abbott Pharmaceuticals)



Torcetrapib  
(Pfizer)

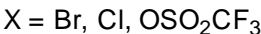


Heat shock protein 90 inhibitor  
(AMRI, Serenex Pfizer)



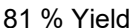
OLED material  
(Tosoh)

Figure 1.2.1. Structure of amine compounds



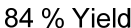
## 芳香族アミン

## 芳香族アミン



81 % Yield

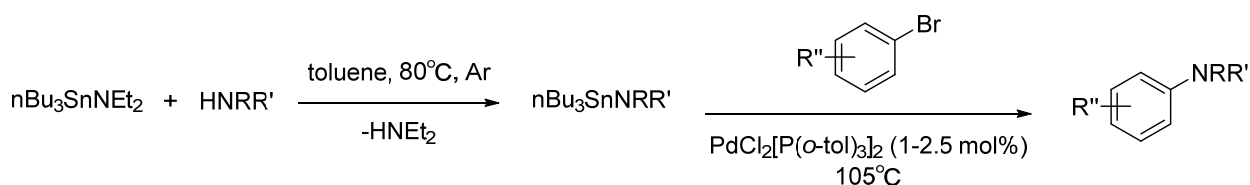
81 % Yield



84 % Yield

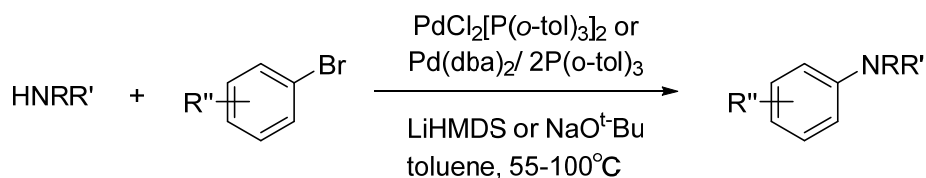
その後、1994 年に 2 つの研究グループが C-N カップリング反応において極めて重要な報告を行った。まず Hartwig らの研究グループが、これまで詳細に反応メカニズムが検討されていなかった右田らの報告を再検証した。その結果、(*o*-tol<sub>3</sub>P)Pd(Ar)(Br)と Bu<sub>3</sub>Sn NMe<sub>2</sub> から ArNMe<sub>2</sub> が生成する際、これまで電子反発により不安定だと考えられていた金属－ヘテロ原子結合を有する (*o*-tol<sub>3</sub>P)Pd(Ar)(NMe<sub>2</sub>)が中間体として反応に関与していることを見出した。この結果から彼らは、Bu<sub>3</sub>SnNMe<sub>2</sub> によるトランスメタル化が反応メカニズムに存在することを初めて明らかにした<sup>19</sup>。

同時期に Buchwald らは Bu<sub>3</sub>SnNMe<sub>2</sub> の NMe<sub>2</sub> 基を様々なアミンに変換することで、対応するアニリン誘導体が合成可能であることを明らかにした(Scheme 1.2.4.)<sup>20</sup>。



Scheme 1.2.4. In situ generation of aminostannanes for Pd-catalyzed *N*-arylation

これまで用いられてきた Bu<sub>3</sub>SnNMe<sub>2</sub> は空気に不安定であり、かつ毒性を有していたため、1995 年に Buchwald と Hartwig らは各々独立してアミン化合物を直接的に臭化アリールとカップリングする合成手法を報告した(Scheme 1.2.5.)<sup>21,22</sup>。これにより化学量論量の Sn の使用が回避可能となり、学術的にも工業的にも C-N カップリング反応の有用性が一層高まる結果となった。



Scheme 1.2.5. Efficient catalytic route to arylamines in the absence of tin reagents

その後 Buchwald、Hartwig らを中心にさらなる研究が進展し、Pd 触媒を用いた C-N カップリング反応の詳細なメカニズムが明らかとなった<sup>23-33</sup>。Figure 1.2.2.に C-N カップリング反応の反応メカニズムを示す。

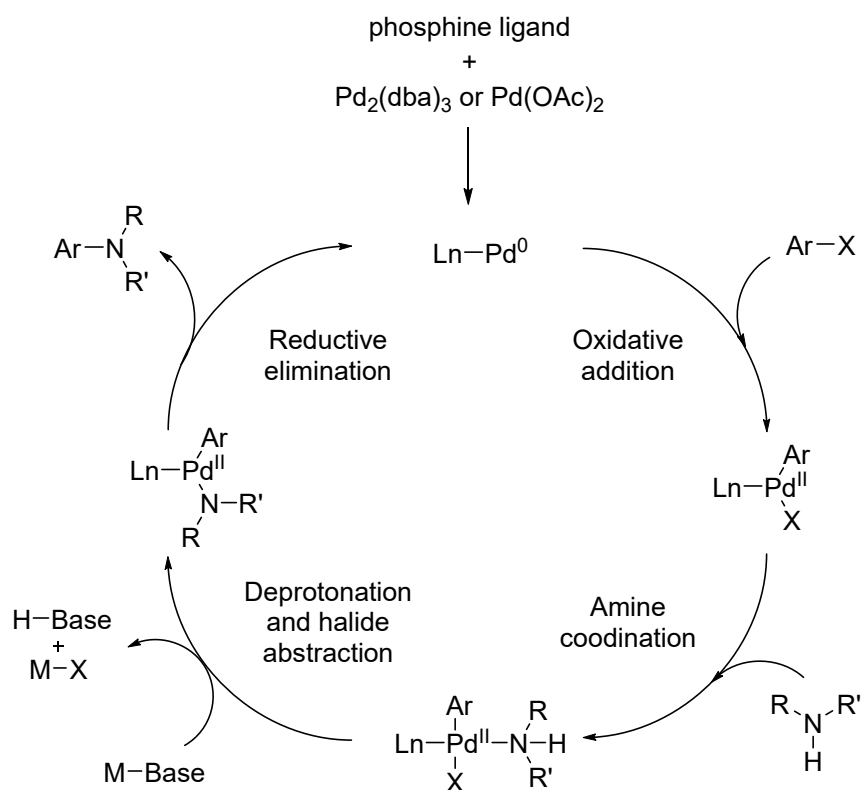


Figure 1.2.2. General mechanism of Pd-catalyzed C-N coupling reaction

まず Pd(II)前駆体とホスフィン配位子から活性種である  $\text{LnPd}(0)$  が生成する。次に  $\text{LnPd}(0)$  によるハロゲン化アリールへの酸化的付加反応が進行し、 $\text{LnPd}^{\text{II}}(\text{Ar})(\text{X})$  中間体が生成する。その中間体に、アミンが配位し、塩基によって脱プロトン化とハロゲン化物イオンの脱離が起きることで  $\text{LnPd}(\text{Ar})(\text{NR}_2)$  が生成、最後に還元的脱離反応を経て C-N 結合が形成された目的物が得られる。同時に  $\text{LnPd}(0)$  は再生し、再びハロゲン化アリールと反応することで Pd は触媒として反応サイクルを循環すると提唱されている。

このように詳細な研究が進むことでさらに有用性が高まった C-N カップリング反応であったが、同時に  $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tol})_3$  を用いた触媒系では適用可能な基質範囲に限界があることが明らかとなった。そこで反応性向上を狙い、ホスフィン配位子の構造が改良されるようになり、反応メカニズムの観点から、律速段階となる酸化的付加、および還元的脱離を促進させる配位子デザインが考案された。すなわち、ホスフィン配位子をより電子リッチにすることで Pd の電子密度を増加させ、酸化的付加を促進する設計、あるいは配位子の立体的嵩高さをよりバルキーにすることで、還元的脱離を促進する設計である。その結果、一定の嵩高さを保ちつつ 2 つのリン原子で Pd を挟み込む二座配位

型構造を有するホスフィン配位子である、BINAP<sup>34</sup>、Dppf<sup>35</sup>、Dpe-Phos<sup>36</sup>、Xantphos<sup>37</sup> などが有効な配位子デザインであることがわかった(Figure 1.2.3.)。これらは第二世代ホスフィン配位子と呼ばれ、多様なアミン類が反応可能となり、加えてハロゲン化アリールの幅も ArI、ArBr、ArOTf が適用可能となった(Scheme 1.2.6.)。

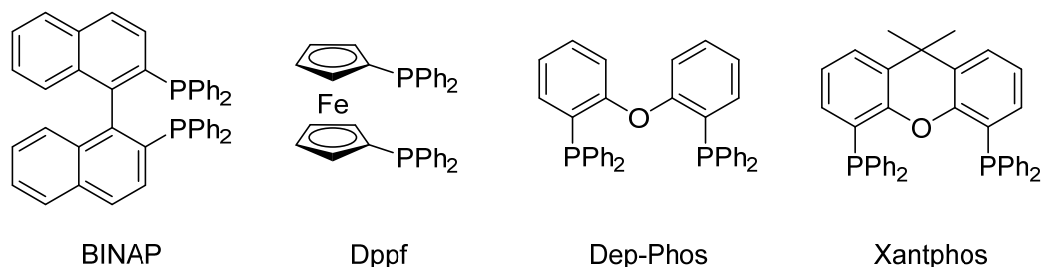
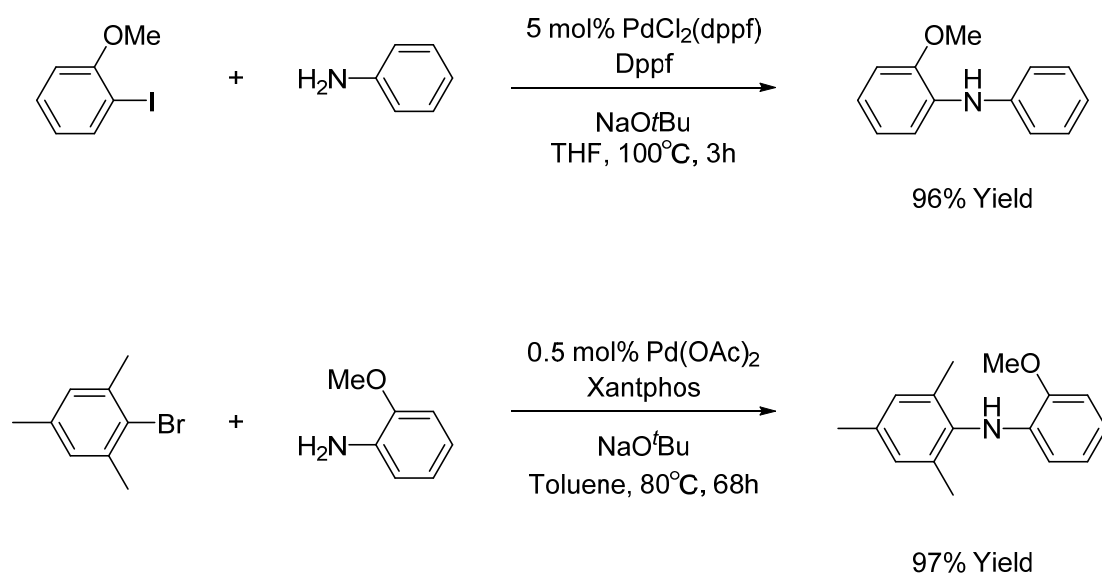


Figure 1.2.3. 2<sup>nd</sup> generation ligands for Pd-catalyzed C-N coupling reaction



Scheme 1.2.6. C-N coupling reaction using 2<sup>nd</sup> generation ligands

しかし経済的に安価ゆえ工業スケールでの使用が期待される塩化アリールを使用する場合、第二世代ホスフィン配位子を用いても十分な反応性を確保できなかった。原因の1つとして、塩化アリールの炭素―塩素結合は非常に強固なためPdによる酸化的付加が進行しにくいことが考えられた。したがって酸化的付加のさらなる促進を狙い、電子供与性の高い *tert*-ブチル基あるいはシクロヘキシル基をリン原子上に導入したホスフィン配位子が開発された。また最近 Buchwald らの研究グループは独自に、単座でありながら嵩高さを保てるビアリール骨格を有する新たな配位子デザインを提唱している。これらは第三世代ホスフィン配位子と呼ばれ、いよいよ塩化アリールを用いた C-N カップリング反応が適用可能となった。代表例として、Buchwald らによる biaryl(dialkyl)phosphine<sup>38</sup>、Hartwig らによる Q-Phos<sup>39</sup> や Josiphos<sup>40</sup>、そして P(*t*-Bu)<sub>3</sub><sup>41,42</sup> らが報告されている(Figure 1.2.4. and Scheme 1.2.7.)。

また近年 *N*-ヘテロ環状カルベン (*N*-heterocyclic carbene : 略語 NHC) 配位子が、カップリング反応において第三世代ホスフィン配位子と同等の性能を示す有効な配位子として注目されるようになった<sup>43,44</sup>。

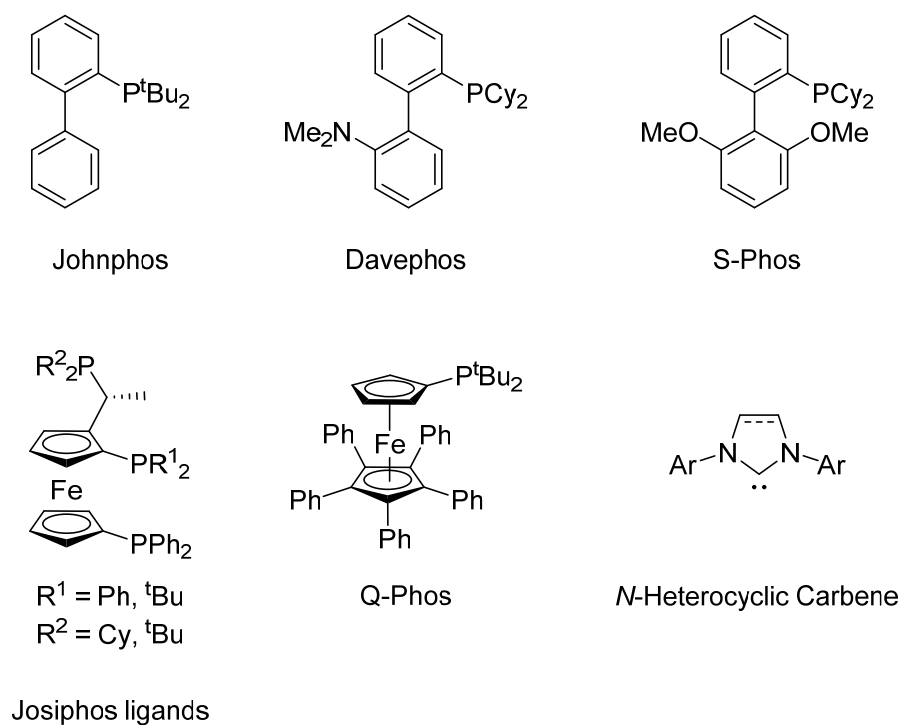
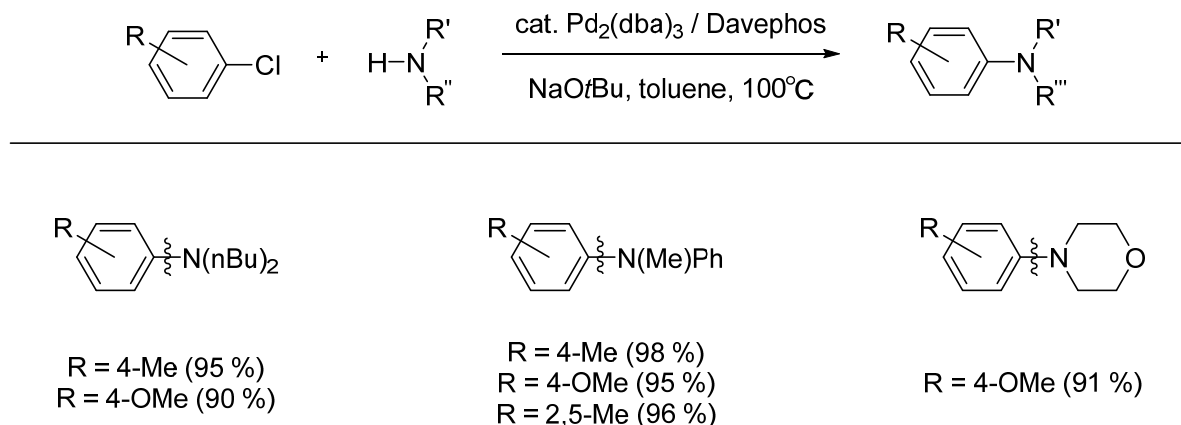


Figure 1.2.4. 3<sup>rd</sup> generation ligands for Pd-catalyzed C-N coupling reaction



Scheme 1.2.7. C-N coupling reaction using 3<sup>rd</sup> generation ligands

これまで概観したように C-N カップリング反応の配位子としてホスフィン配位子が主に用いられてきた。3 価のリン化合物であるホスフィンソフトなローンペアをもつ  $\sigma$  供与性配位子であり、後周期遷移金属をはじめとする様々な金属種と錯体形成することで、有機金属錯体の安定化や可溶化に寄与し、反応性や選択性の制御などに用いられてきた。しかしながら、ホスフィン類、特にリン原子上にアルキル基を有するホスフィン類は空気や水に不安定であること、高温で分解し易いといった性質のため、その取り扱いには十分に注意する必要がある。また、ホスフィン配位子は  $d\pi$ - $\sigma^*$  相互作用により、一定の  $\pi$  受容性を有していることから、その電子供与性には限界がある。

一方、第三世代配位子の中でも IPr に代表される *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子は“ホスフィンミミック”と呼ばれ、ホスフィン配位子の代替として注目される配位子である。NHC は金属錯体を形成した場合、その強い  $\sigma$  供与性により金属に強力に配位するため、ホスフィン配位子を有する金属錯体よりも空气中で安定なことが特徴として挙げられる<sup>45,46</sup>。また立体的な観点から見ると、ホスフィン配位子の 3 つの置換基は Pd に対し背後に位置するが、NHC の窒素上の置換基は Pd の周辺に位置するため、置換基の種類や嵩高さが触媒性能に大きな影響を及ぼすなど NHC 独自の特徴を有している (Figure 1.2.5.)<sup>47,48</sup>。

次節ではこの NHC を配位子に用いた (NHC)Pd 錯体触媒について説明する。

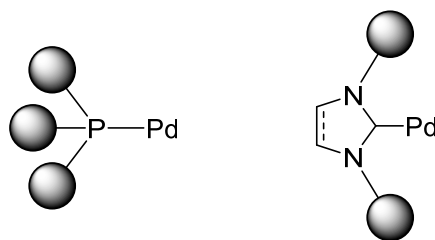
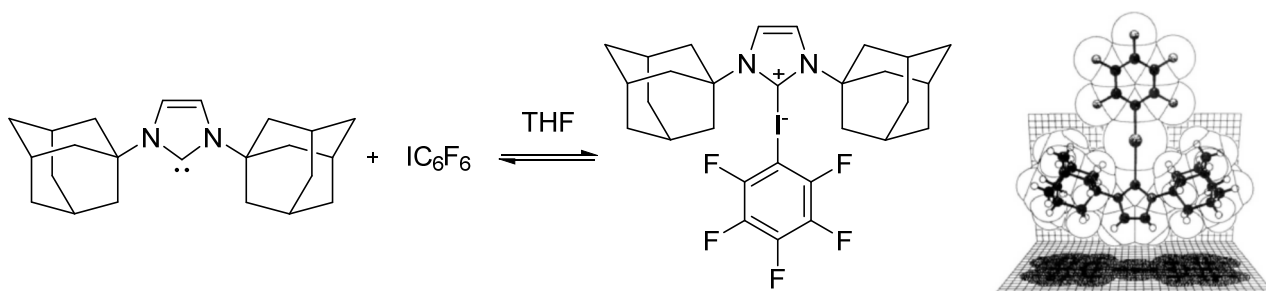


Figure 1.2.5. A comparison of the topologies of the P-ligand and NHC-ligand

### 第3節 (NHC)Pd 錯体触媒

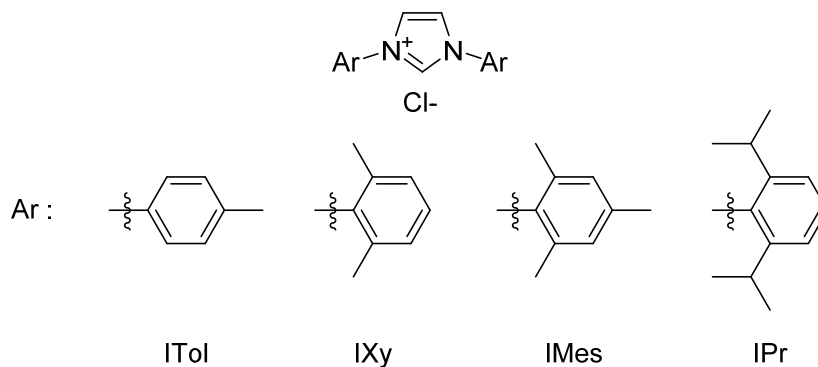
近年 *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) を配位子とした Pd 錯体が、C-N カップリング反応を効率良く進行させる触媒として注目を集めている。NHC は基底状態が一重項のカルベンであり、強い  $\sigma$  供与性と弱い  $\pi$  受容性を有することから、金属原子へ強く配位し、金属の電子密度を高める効果が知られている。とりわけ電子供与性に関して NHC はホスフィン類より高い供与性を示すことが知られている<sup>49</sup>。また、N 上に芳香族系置換基を有する(NHC)Pd 錯体触媒は、ホスフィン類とは異なり、空気中でも安定であることが知られている<sup>50</sup>。

NHC は 1962 年に Wanzlick らによって発見され、1991 年に Arduengo らが初めて結晶性の NHC を単離し、X 線結晶構造解析により構造を確認した化合物である(Scheme 1.3.1.)<sup>51,52,53</sup>。



Scheme 1.3.1. X-ray crystal structure of the first crystalline carbene

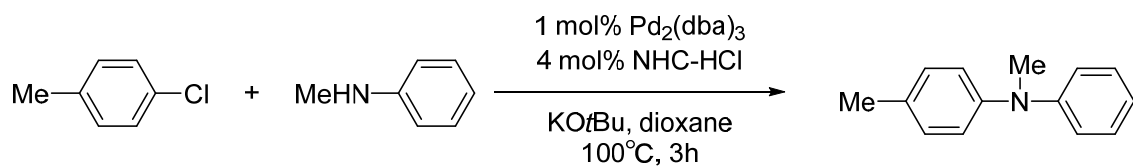
1999 年 Nolan らは Figure 1.3.1. に示す 4 種のイミダゾリウム塩酸塩を Pd の配位子に用いることで、初めて C-N カップリング反応に NHC 配位子を適用した<sup>54</sup>。その結果、N 上の置換基にジイソプロピルフェニル基を有する IPr が最も高い触媒活性を示すことを報告している(Table 1.3.1.)。



ITol = 1,3-Bis(4-methylphenyl)imidazol-2-ylidene  
 IXy = 1,3-Bis(2,6-dimethylphenyl)imidazol-2-ylidene  
 IMes = 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazol-2-ylidene  
 IPr = 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene

Figure 1.3.1. Imidazolium Salts

Table 1.3.1. C-N coupling reaction using different imidazolium chlorides



Entry	NHC-HCl	Yield (%)
1	None	0
2	ITol	<5
3	IXy	11
4	IMes	22
5	IPr	98

Nolan らは IPr が最適な理由として、電子供与性の観点では ITol > IMes = IXy > IPr であるものの、立体的には逆に IPr > IXy = IMes > ITol であることから、N 上の置換基は電子供与性よりも立体的嵩高さに有効であり、これが C-N カップリング反応における還元的脱離の促進に強く寄与している点を挙げている。

この考察を背景に、2004 年 Nolan らは  $\pi$ -アリル Pd を有する (NHC)Pd 錯体触媒を合成し、アリールトリフラートとモルホリンの C-N カップリング反応に適用した (Figure 1.3.2.)<sup>55</sup>。その結果、IPr > I<sup>t</sup>Bu > IMes の順列で触媒活性が高くなることを報告している (Table 1.3.2.)。

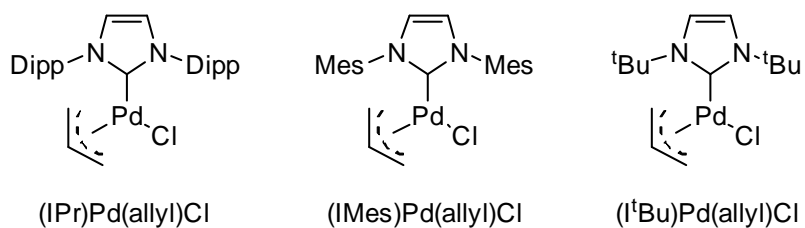
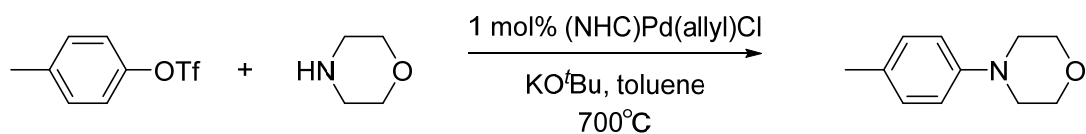


Figure 1.3.2. (NHC)Pd( $\pi$ -allyl)Cl complexes

Table 1.3.2. C-N coupling reaction using different (NHC)Pd complexes



(NHC)Pd(allyl)Cl	Time (h)	Yield (%)
(IPr)Pd(allyl)Cl	3	94
(IMes)Pd(allyl)Cl	24	11
(tBu)Pd(allyl)Cl	24	41

また 2008 年 Organ らによって PEPPSI (Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation) と名付けられた、ピリジン系配位子を有する (NHC)Pd 錯体が報告された (Figure 1.3.3.)<sup>56,57</sup>。この PEPPSI-IPr-Pd 錯体触媒は空気や水に安定であり、24 時間を要するが室温下、クロロアリールとアミン類の C-N カップリング反応が進行することを報告している (Scheme 1.3.2.)。

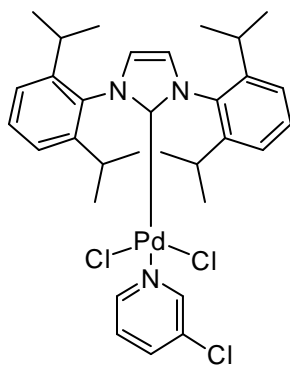
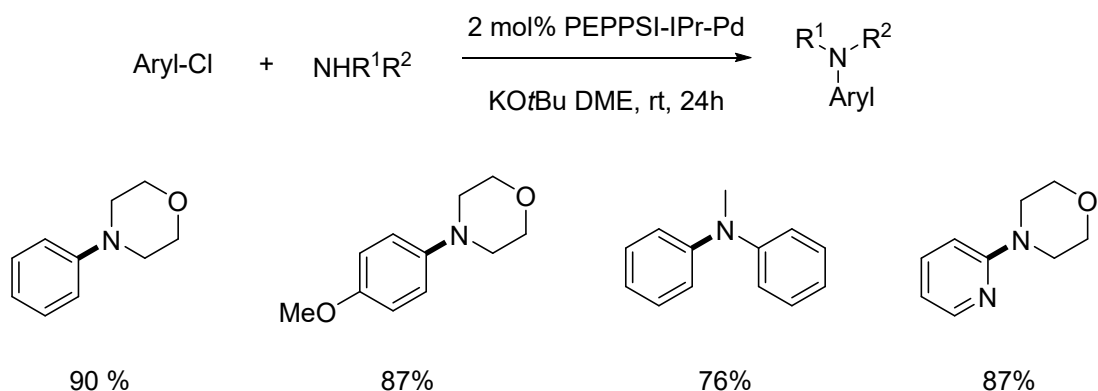


Figure 1.3.3. PEPPSI-IPr-Pd complex



Scheme 1.3.2. PEPPSI-IPr-Pd catalyzed C-N coupling reaction at room temperature

さらに 2011 年 Organ らは PEPPSI-IPr の窒素上の置換基を嵩高い 2,6-ジ-3 ペンチルフェニル基とした PEPPSI-IPent-Pd を開発した(Figure 1.3.4.)<sup>58,59</sup>。この触媒は PEPPSI-IPr-Pd と比べてさらに高い活性を発現し、かつ基質の適用範囲が広いことを報告している(Figure 1.3.5.)。

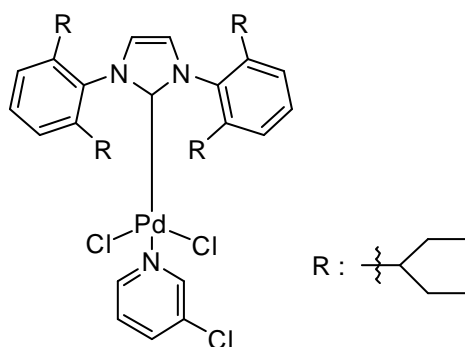
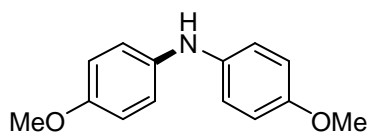
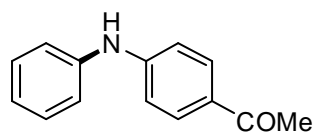


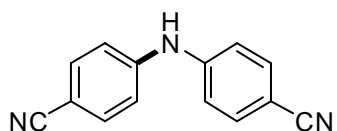
Figure 1.3.4. PEPPSI-IPent-Pd complex



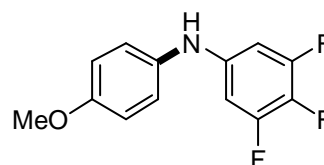
PEPPSI-IPr-Pd : 0%  
PEPPSI-IPent-Pd : 96%



PEPPSI-IPr-Pd : 0%  
PEPPSI-IPent-Pd : 92%



PEPPSI-IPr-Pd : 0%  
PEPPSI-IPent-Pd : 67%



PEPPSI-IPr-Pd : 0%  
PEPPSI-IPent-Pd : 60%

Figure 1.3.5. Comparison of the catalytic activities of PEPPSI-IPr-Pd vs PEPPSI-IPent-Pd

対して 2012 年、Nolan らは窒素上の置換基をさらに嵩高くした IPr\*-Pd 錯体を合成し、C-N クロスカップリング反応に適用した(Figure 1.3.6.)<sup>60,61</sup>。これらの中で Pd(IPr\*)(cin)Cl と Pd(IPr\*)(3-Cl-pyridinyl)Cl<sub>2</sub> は特に活性が高く、室温下あるいは非常に低 Pd 量で C-N カップリング反応が進行することを報告している(Scheme 1.3.3.)。

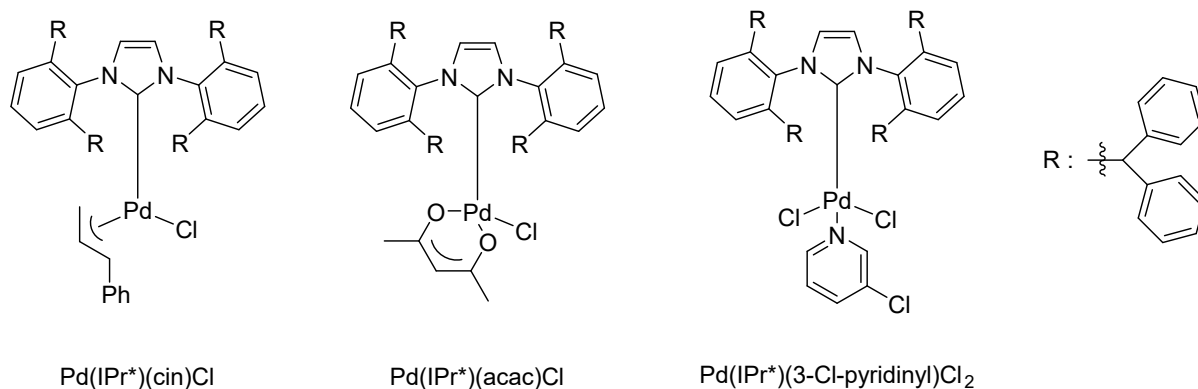
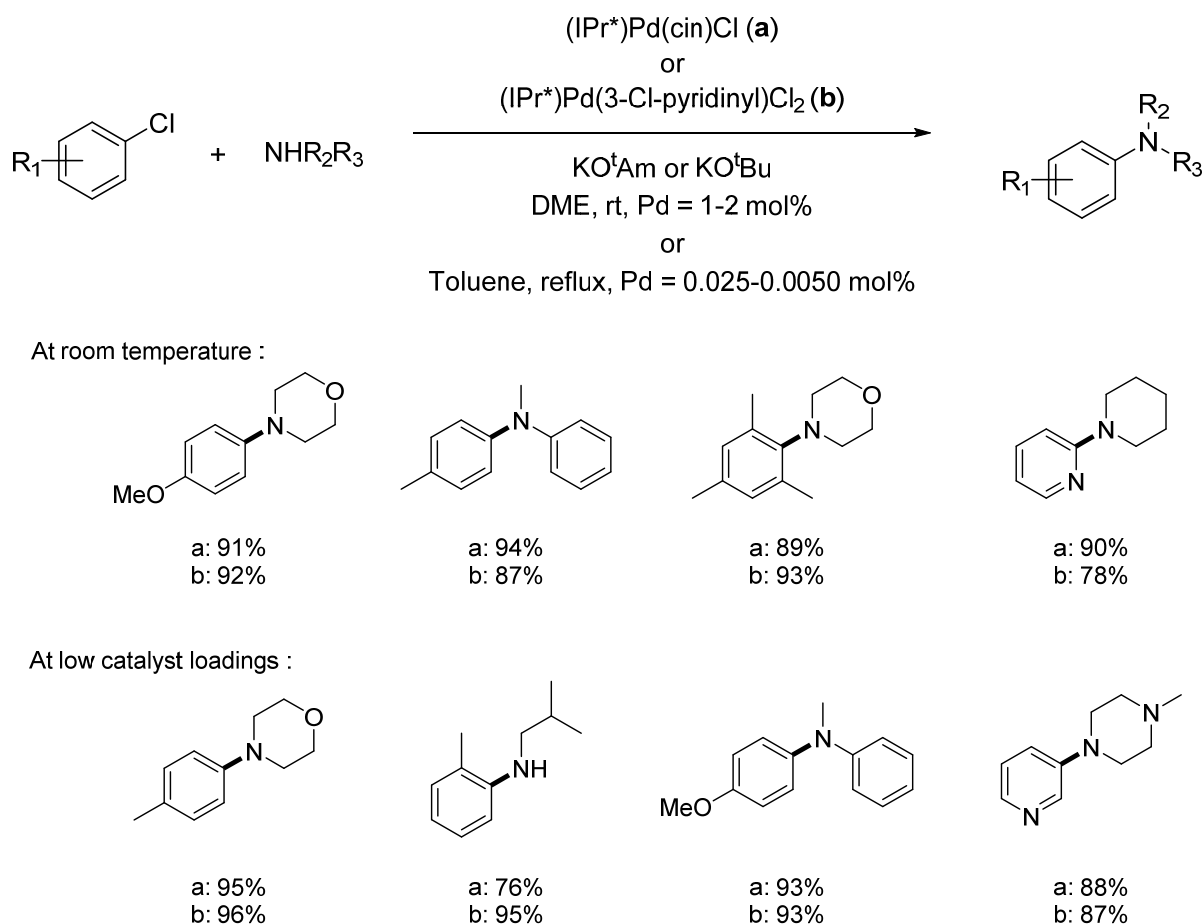


Figure 1.3.6. [Pd(IPr\*)L<sub>n</sub>] complexes



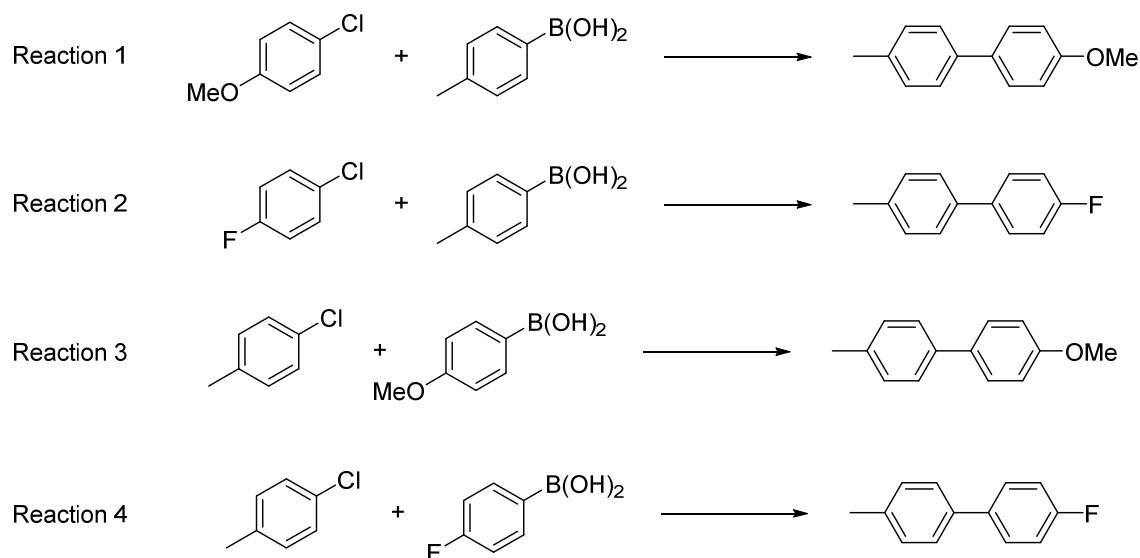
Scheme 1.3.3. Catalytic performance of Pd(IPr\*)(cin)Cl and Pd(IPr\*)(3-Cl-pyridinyl)Cl<sub>2</sub> in C-N coupling reaction at room temperature or low catalyst loadings

このように現在、数多くの(NHC)Pd 錯体が報告されている。その中でも IPr、IPent、IPr\*といった窒素上の置換基をより嵩高くする研究が活発に行われている。これは C-N カップリング反応における還元的脱離プロセスをより促進させることで、高い触媒活性を発現する触媒デザインである。

一方、窒素上の置換基とは異なる視点から(NHC)Pd 錯体触媒の性能をチューニングするアプローチも少ないながら報告されている。

例えば、Organ らの研究グループは NHC 五員環の 4 位及び 5 位の炭素原子（バックボーン炭素と呼ばれる）を種々修飾することにより、電子特性を調整できることに着目した。彼らはバックボーン炭素にそれぞれ電子求引性基あるいは電子供与性基が置換したベンズイミダゾリウム塩を各々合成し、これを鈴木カップリング反応に適用したところ、**c** > **d** > **e** の順に反応性が向上する傾向を報告している(Scheme 1.3.4. and Figure 1.3.7.)<sup>62</sup>。

この結果は NHC のバックボーン炭素に官能基を導入することで、遠く離れた Pd の電子密度の増減に官能基の電子的性質が影響しうることを示唆する。この観点から考察すると、炭素—塩素結合が最も強固となるクロロアニソールを基質に用いた場合、酸化的付加が律速段階となるため、電子供与性基であるメトキシ基を導入した配位子(**c**)が最も高い触媒活性を示した結果は合理的である(Reaction 1)。



**Reaction conditions :**  
 4 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>  
 8 mol% Benzimidazolium salt  
 CsCO<sub>3</sub>, dioxane, 80°C, 24h

Scheme 1.3.4. Suzuki coupling reaction using benzimidazolium salt

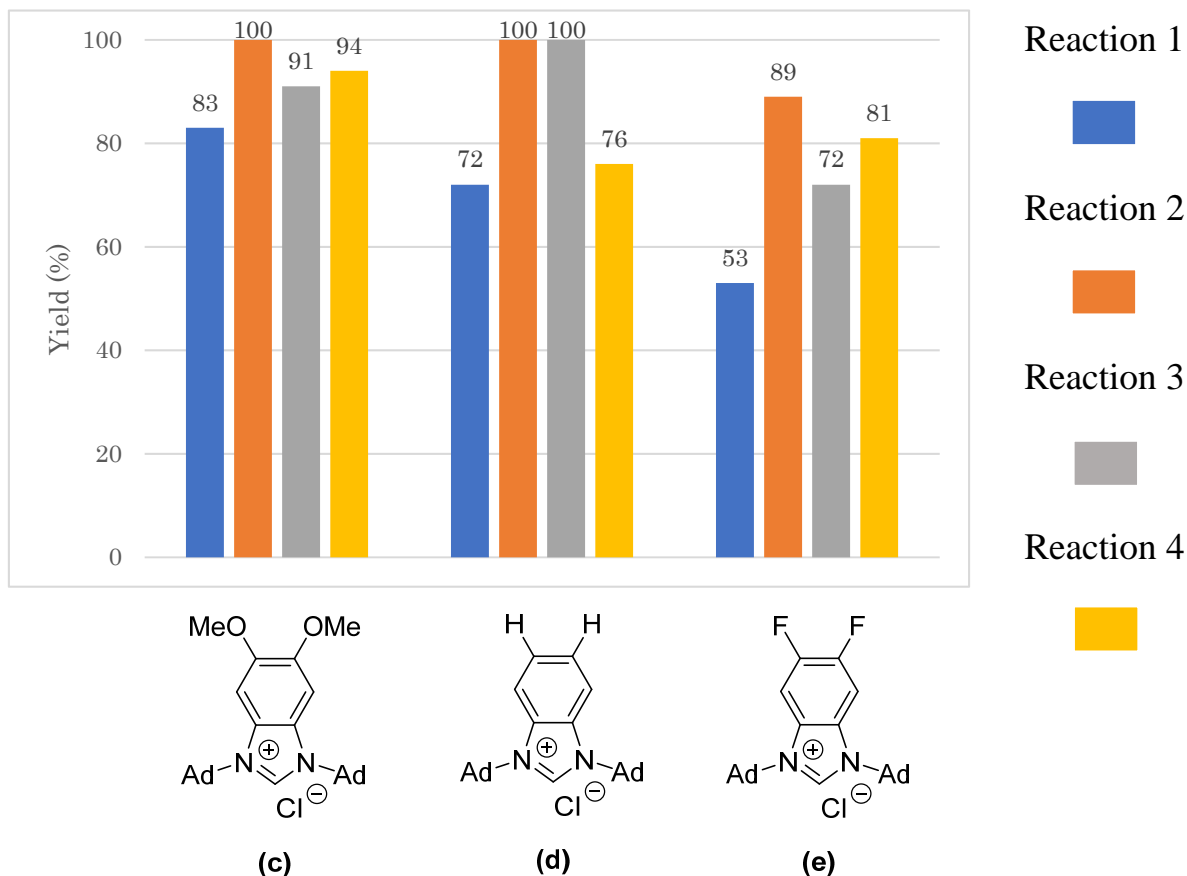


Figure 1.3.7. Electronic effects of the NHC-ligands on product yields

また 2014 年 Lavigne らは PEPPSI-IPr-Pd を基本骨格に、そのバックボーン炭素に電子供与性基であるジメチルアミノ基を 1 つあるいは 2 つ導入した(NHC)Pd 錯体を報告した。これら(NHC)Pd 錯体触媒を C-N クロスカップリング反応に適用したところ、ジメチルアミノ基なしの場合と比べて触媒活性が大きく向上することを明らかにしている(Figure 1.3.8. and Figure 1.3.9.)<sup>63</sup>。



Figure 1.3.8. PEPPSI-<sup>Me2N</sup>IPr and PEPPSI-<sup>(Me2N)2</sup>IPr

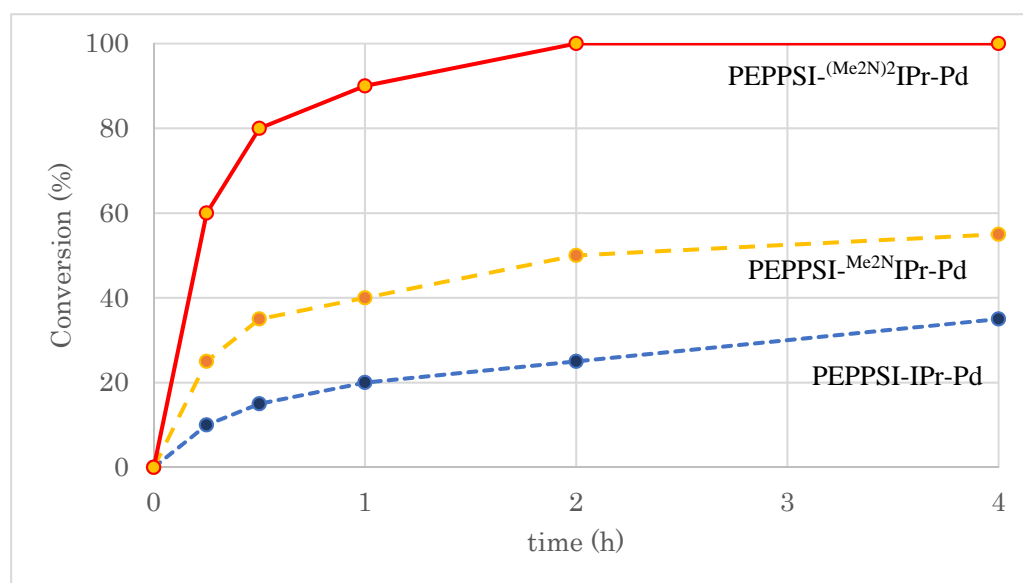
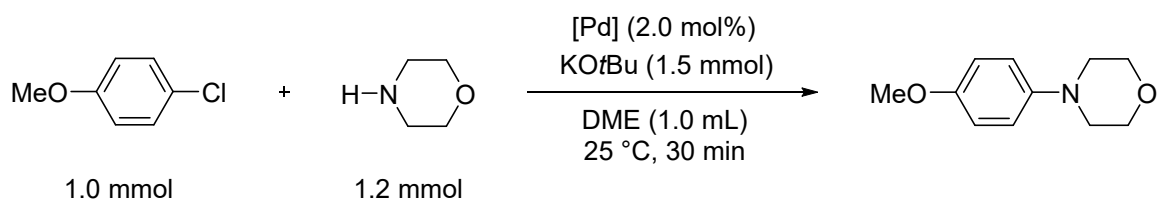
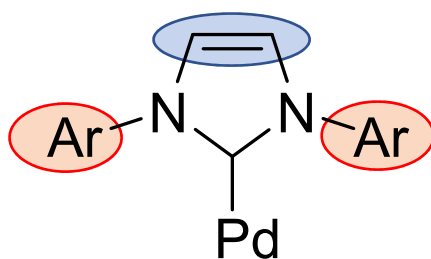


Figure 1.3.9. Efficiency of the C-N coupling reaction using PEPPSI-Me<sub>2</sub>NIPr-Pd and PEPPSI-(Me<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>IPr-Pd

このように NHC バックボーン炭素に直接電子供与性基が導入された場合も、遠く離れた Pd の電子密度増加に大きく寄与することが報告されている。本手法はクロロアリールを用いた C-N カップリング反応のように、特に酸化的付加が律速段階となる場合において、高い触媒活性の発現を可能にする触媒デザインと考えられる。

NHC を配位子とする Pd 錯体触媒の特徴をまとめた(Figure 1.3.10.)<sup>64</sup>。



窒素上の置換基：

嵩高くなるほど還元的脱離を促進させ、高触媒活性を発現

バックボーン炭素：

電子供与基を導入することで、遠く離れた Pd 電子密度の増加に寄与  
酸化的付加を促進させることで、高触媒活性を発現

Figure 1.3.10. Structural features of NHC-ligand

次節では、NHC 配位子を無機担体に固定化した(NHC)Pd 固定化触媒に関して説明する。

## 第4節 (NHC)Pd 固定化触媒

第1節で述べたように、固定化触媒の特徴は均一系触媒と不均一系触媒のメリットを併せ持つ点にある。すなわち均一系触媒並みの高い触媒活性を保持しつつ、不均一系触媒の特徴である生成物との分離のし易さ、簡便なハンドリングなどが挙げられる。また第3節では(NHC)Pd 錯体触媒が C-N カップリング反応に対し高い触媒活性を保持していることも述べた。

これまでに NHC 配位子を無機担体に固定化した(NHC)Pd 固定化触媒は数多く報告されている<sup>65-97</sup>。これら固定化触媒の触媒デザインに着目すると、NHC の窒素原子からアルキル鎖などを伸長し、これを足場に担体へ固定化しているケースがほとんどである(Figure 1.4.1.)。

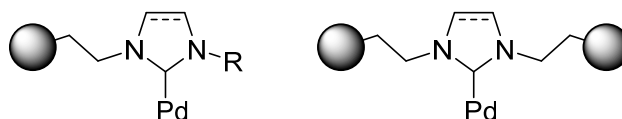
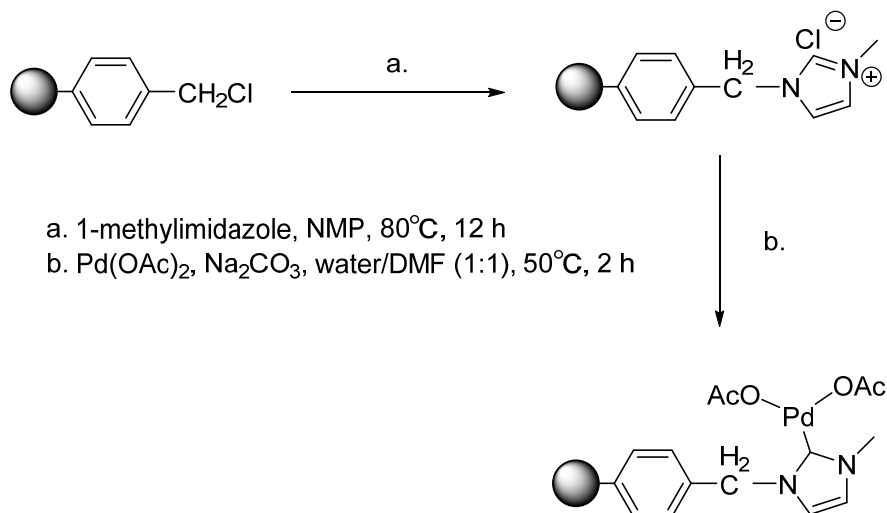
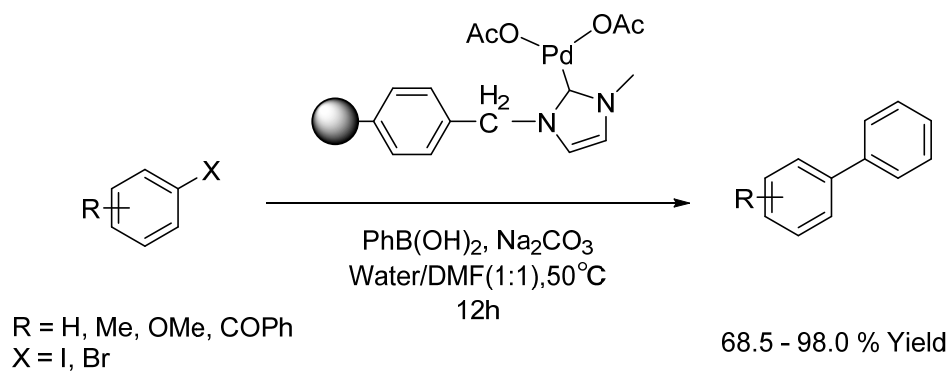


Figure 1.4.1. NHCs supported through *N*-bonded linkers

例えば Lee らの研究グループは、クロロメチルポリスチレン樹脂の Cl 基とイミダゾリウム塩の窒素が結合した(NHC)Pd 固定化触媒を合成し、これを C-C カップリング反応に展開している (Scheme 1.4.1. and Scheme 1.4.2.)<sup>98</sup>。

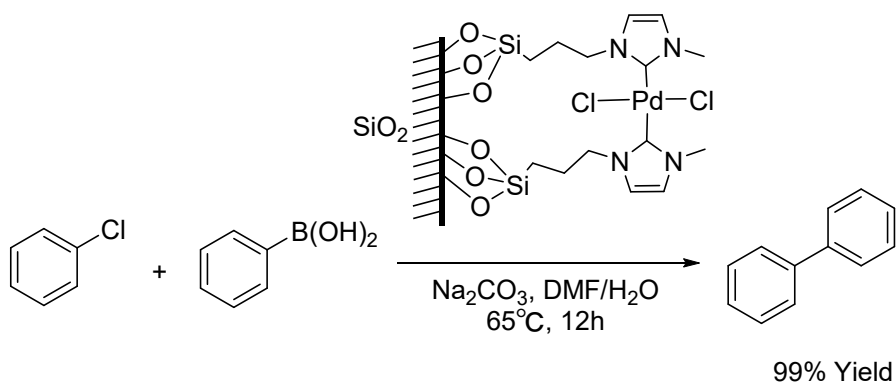


Scheme 1.4.1. Synthesis of polymer-supported Pd-NHC complex



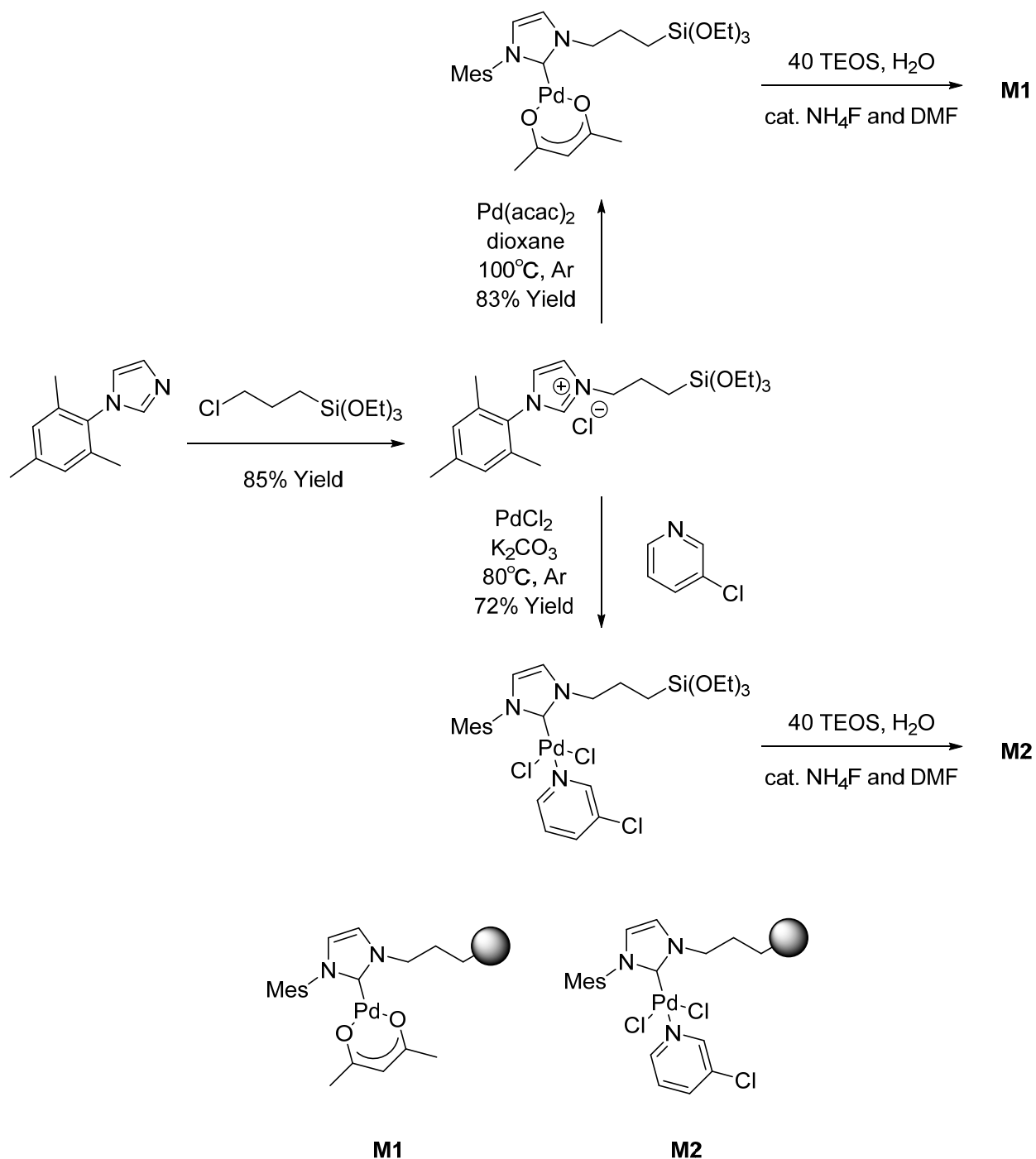
Scheme 1.4.2. Suzuki coupling reaction of aryl halide derivatives and phenylboronic acid using polymer-supported Pd-NHC catalyst

同様に Jin らは、イミダゾリウム塩の窒素からプロピルトリエトキシシリル基を伸長することでシリカ担体への固定化に成功しており、これをクロロベンゼンとフェニルボロン酸との C-C カップリング反応に適用している(Scheme 1.4.3.)<sup>99</sup>。



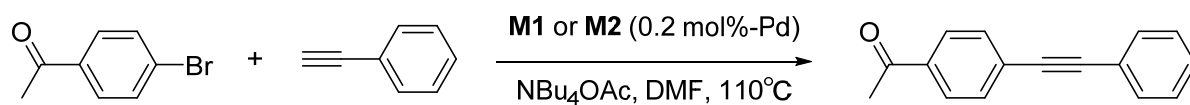
Scheme 1.4.3. Suzuki coupling reaction of aryl chloride and phenylboronic acid using silica-supported Pd-NHC catalyst

また **Pleixats** らも同様にイミダゾリウム塩の窒素にトリエトキシシリル基を修飾することでシリカ担体への固定化、続く Pd 錯化に成功している(Scheme 1.4.4.)。また彼らはこの触媒を Sonogashira 反応に展開したところ、4 回のリサイクル使用を達成したと報告している(Table 1.4.1.)<sup>100</sup>。



Scheme 1.4.4. Synthesis of hybrid silica materials **M1** and **M2**

Table 1.4.1. Activity and recyclability of **M1** and **M2** for the Sonogashira reaction



Cycle	M1		M2	
	Time (h)	Yield (%)	Time (h)	Yield (%)
1	1	97	1	87
2	4	76	4	78
3	4	79	4	82
4	4	84	4	83
5	5	62	4	86

第3節で NHC 配位子の窒素上置換基を嵩高くすることで、C-N カップリング反応において高い触媒活性が発現されることを述べた。しかしながら、NHC 配位子の窒素部位を担体と結合するための足場に利用する固定化法は、NHC 配位子の構造上重要な特徴となる「窒素上置換基の嵩高さ」を十分活かすことができない手法である。そのため、触媒性能のさらなる改良という観点において、柔軟性に乏しい固定化法と考えられる(Figure 1.4.2.)。

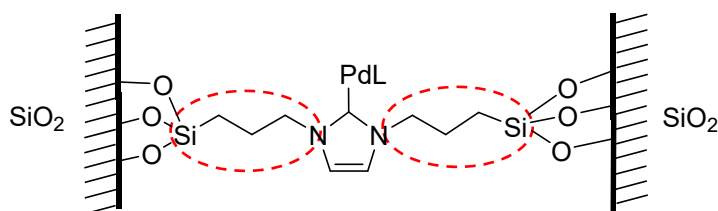


Figure 1.4.2. Common method for immobilizing the Pd-NHC complex

この問題の解決策として、窒素上置換基にジイソプロピルフェニル基を導入し、そのパラ位に担体と結合可能な官能基を導入することで、NHC 配位子の嵩高さを維持したまま担体へ固定化する方法が少数ながら報告されている(Figure 1.4.3.)。

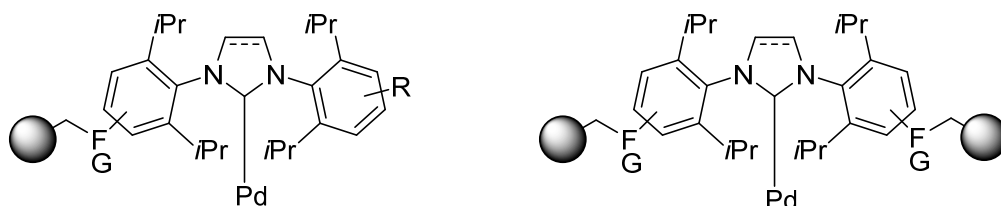
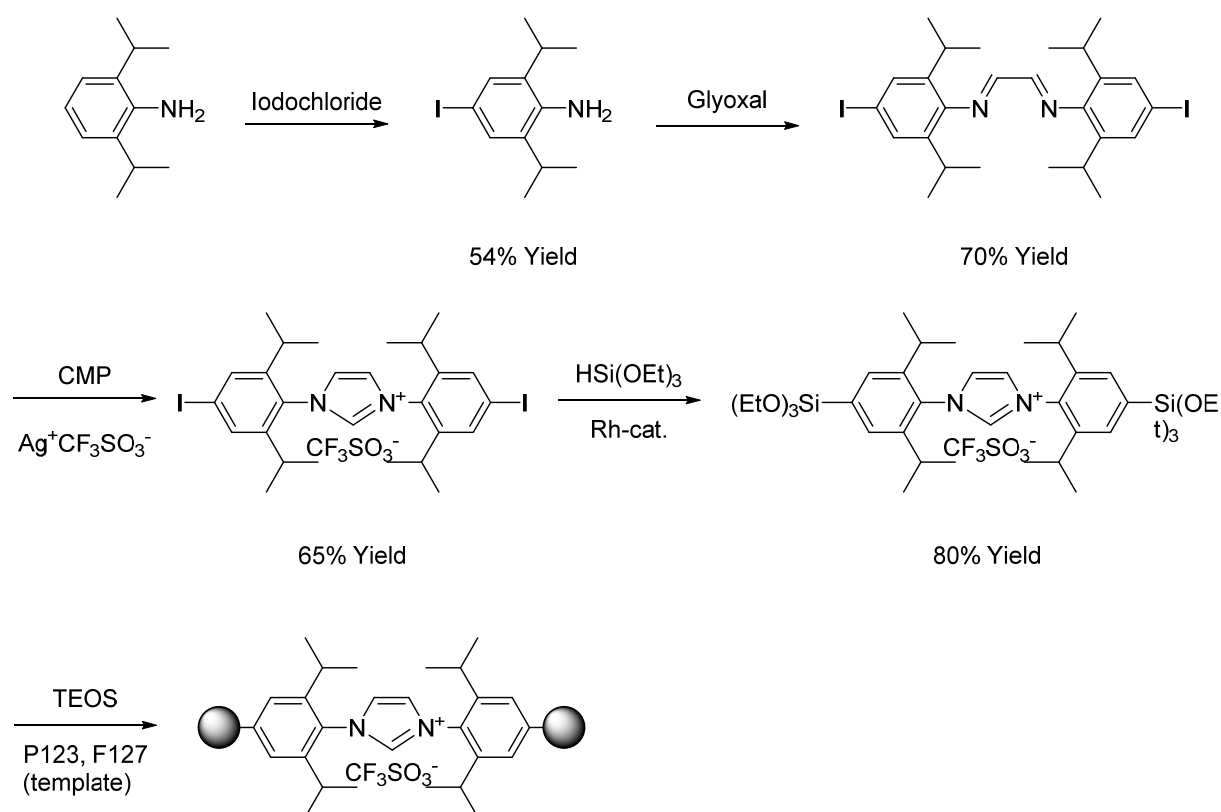


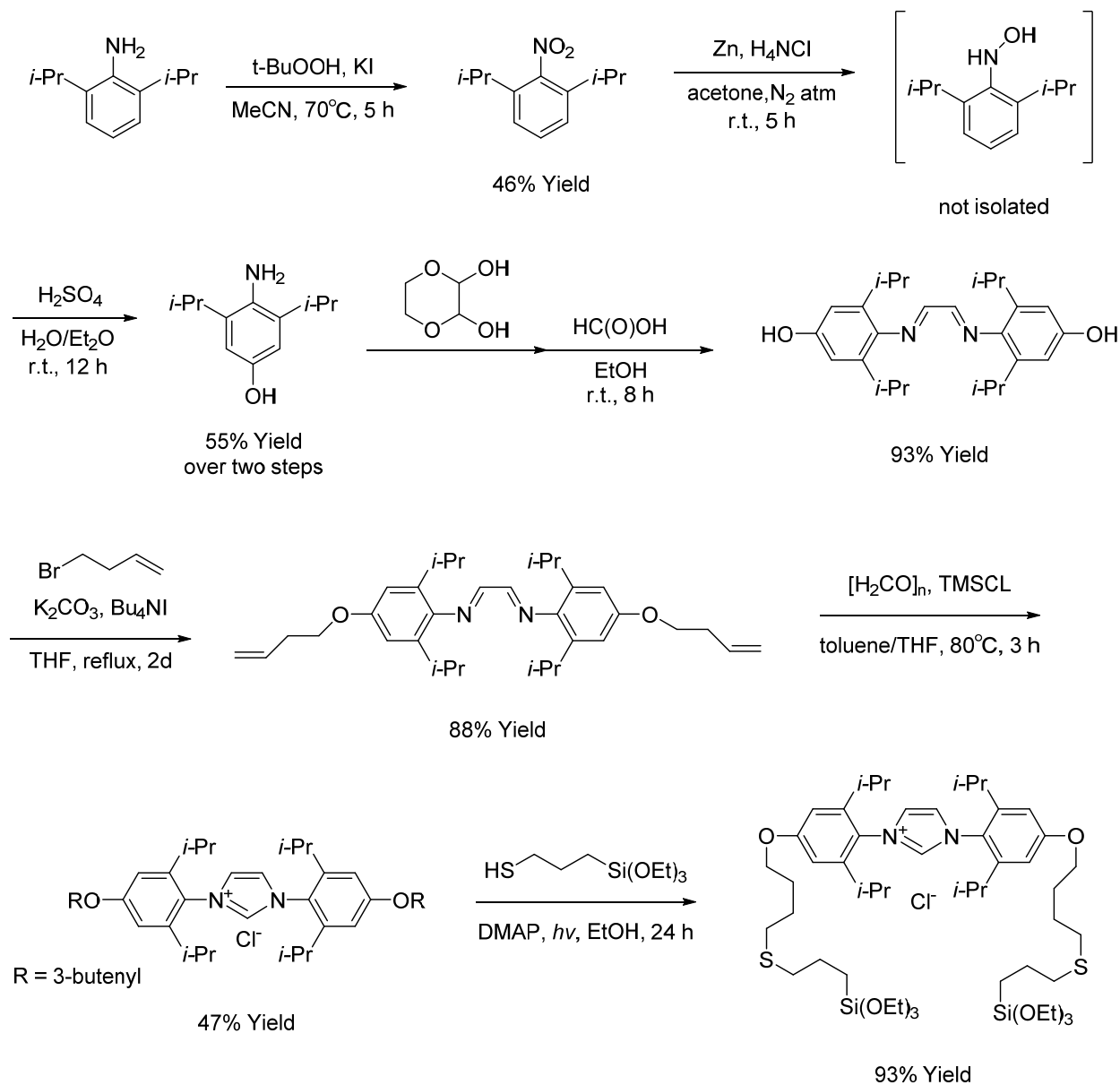
Figure 1.4.3. NHCs supported through functionalized linkers

例えば Yang らは、IPr のジイソプロピルフェニル置換基のパラ位にトリエトキシシリル基を導入した NHC 配位子を合成し、この配位子をシリカ担体に対して、窒素上置換基の嵩高さを維持したまま固定化することに成功している(Scheme 1.4.5.)<sup>101</sup>。

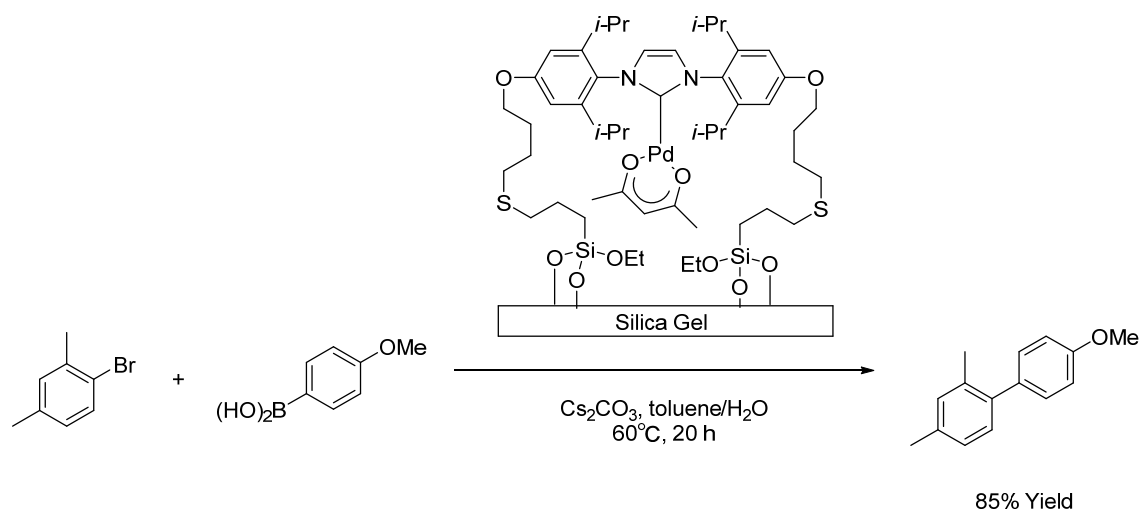


Scheme 1.4.5. Synthesis of hybrid silica material

また Claver らも同じく IPr のジイソプロピルフェニル基のパラ位に着目し、チオール・エン反応を利用することで末端にトリエトキシシリル基を導入した NHC 配位子を合成している(Scheme 1.4.6).<sup>102</sup>。彼らもこの配位子をシリカ担体に固定化することで(NHC)Pd 固定化触媒の合成に成功し、これを C-C カップリング反応に展開している(Scheme 1.4.7.)<sup>103</sup>。



Scheme 1.4.6. Synthesis of alkene-decorated imidazolium salts  $\text{IPrO}_{\text{ene}} \cdot \text{HCl}$  and silyl-functionalized compound via thiol-ene reaction



Scheme 1.4.7. Suzuki coupling reaction of aryl bromide and phenylboronic acid using catalytic hybrid material

どちらの研究も窒素上置換基の嵩高さを維持したまま固定化可能な手法として優れたアプローチであるものの、配位子合成の面において煩雑な合成プロセスが必要となり、実用化において多大なコスト増が懸念される。そのため、より簡便な(NHC)Pd 固定化触媒の合成法が望まれる。

## 第5節 本研究の目的

前節で述べたように、これまで報告されている(NHC)Pd 固定化触媒の多くは窒素部位を足場に利用することで担体との固定化を達成している。しかし、NHC を配位子とする Pd 触媒の触媒性能は窒素上置換基に大きく依存するため、従来の固定化手法ではより高性能な(NHC)Pd 固定化触媒の設計は困難である。そのため窒素上の芳香族置換基パラ位に官能基を修飾することで担体への固定化を目指す手法も報告されているが、前駆体の合成が煩雑なため実用面で課題が残るアプローチであった。

本研究では、NHC 配位子のバックボーン炭素を担体と結合可能な足場として利用することで、窒素上置換基の嵩高さを活かした触媒設計（デザイン）を考えた(Figure 1.5.1.)。

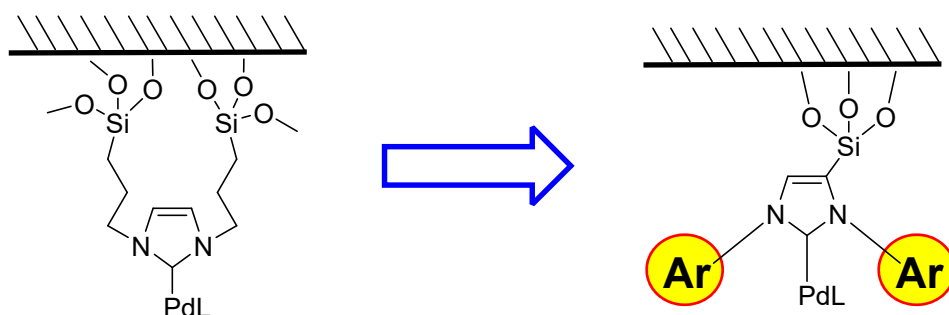


Figure 1.5.1. Purpose of this study

第二章では、担体に固定化するための(NHC)Pd 錯体触媒の合成を行った。NHC 配位子の1つである IPr のバックボーン炭素にトリエトキシシリル基など各種シリル基を導入した4種類の  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒を合成し、これらの電子供与性を TEP (Tolman electronic parameter) 測定にて評価した。加えて C-N カップリング反応を行い、TEP 値と触媒活性との相関を確認した。

第三章では、シリカ担体およびポリマー担体への合成した  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒の固定化を行った。固定化した  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒を各種機器分析でキャラクタリゼーションし、NHC のバックボーン炭素と担体間でシリル基を介した固定化が実現できていることを確認した。

第四章では、得られた  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒の性能を C-N カップリングにて評価した。加えて固定化触媒の特徴である“反応後の残留 Pd 低減”、および“触媒の再利用”についても評価した。

第五章では、本論文を総括し、今後の展望について述べる。

## 参考文献

1. Graham E. Robinson, Oliver R. Cunningham, Mouloud Dekhane, Julie C. McManus, Anne O’Kearney-McMullan, Abdurrazzaque M. Mirajkar, Vikas Mishra, Alison K. Norton, B. Venugophalan, Emyr G. Williams, *Org Process Rev Dev.* **2004**, 8, 925.
2. 新しい触媒化学 第2版 三共出版
3. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, ed. A. de Meijere and F. Diederich, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2nd Ed, 2008.
4. Maksym Opanasenko, Petr Stepnicka, Jiri Cejka, *RSC. Adv.*, **2014**, 4, 65137-65162.
5. William J. Sommer, Kunquan Yu, John S. Sears, Yaying Ji, Xiaolai Zheng, Robert J. Davis, C. David Sherrill, Christopher W. Jones, Marcus Weck, *Organometallics* **2005**, 24, 4351.
6. Jana Horniakova, Tjirumalaiswamy Raja, Yoshihiro Kubota, Yoshihiro Sugi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, 217, 73.
7. Hans-Jurgen Federsel, Martin Hedberg, Fredrik R. Qvarnstrom, Wei Tian, *Org Process Rev Dev.* **2008**, 12, 512.
8. Hans-Jurgen Federsel, Martin Hedberg, Fredrik R. Qvarnstrom, Magnus P. T. Sjogren, Wei Tian, *Acc Chem Res.* **2007**, 40, 1377.
9. Kenneth M. Engstrom, Jerome F. Daanen, Seble Wagaw, Andrew O. Stewart, *J Org Chem.* **2006**, 71, 8378.
10. David B. Damon, Robert W. Dugger, Stephen E. Hubbs, Jill M. Scottt, Robert W. Scott, *Org Process Rev Dev.* **2006**, 10, 472.
11. Shengguan Duan, Sripathy Venlatraman, Xuechuan Hong, Kenneth Huang, Luckner Ulysse, Bingidimi I. Mobebe, Alexander Smith, Lawrence Lawless, Andrew Locke, Ravi Garigipati, *Org Process Rev Dev.* **2012**, 16, 1787.
12. 江口久雄 触媒, **2007**, 49 (3) , 215.
13. Nadine Schneider, Daniel M. Lowe, Roger A. Sayle, Michael A. Tarselli, Gregory A. Landrum, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 4385.
14. Kosugi Masanori, Kameyama Masayuki, Migita Toshihiro, *Chem Lett*, **1983**, 927.
15. Kosugi Masatosi, Kameyama Masayuki, Hiroshi Sano M, Migita Toshihiro, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1985**, 547.
16. Dale L. Boger, James S. Panek, *Tetrahedron Lett*, **1984**, 25, 3175.
17. Dale L. Boger, Steven R. Duff, James Panek, Masami Yasuda, *J Org Chem*, **1985**, 50, 5782.
18. Dale L. Boger, Steven R. Duff, James Panek, Masami Yasuda, *J Org Chem*, **1985**, 50, 5790.
19. Frederic Paul, Joe Patt, John F. Hartwig, *J Am Chem Soc*, **1994**, 116, 5969.
20. Anil S. Guram, Stephen L. Buchwald, *J Am Chem Soc*, **1994**, 116, 7901.
21. Anli S. Guram, Roger A. Rennels, Stephen L. Buchwald, *Angew Chem Int Ed Engl*, **1995**, 34, 1348.
22. Janis Louie, john F. Hartwig, *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 3609.
23. Blake C. Hamann, John F. Hartwig, *J Am Chem Soc*, **1998**, 120, 7369.

24. Shashank Shekhar, Per Ryberg, John F. Hartwig, Jinu S. Mathew, Donna G. Blackmond, Eric R. Strieter, Stephen L. Buchwald, *J Am Chem Soc*, **2006**, *128*, 3584.
25. Shashank Shekhar, John F. Hartwig, *Organometallics*, **2007**, *26*, 340.
26. Timothy E. Barder, Stephen L. Buchwald, *J Am Chem Soc*, **2007**, *129*, 12003.
27. Yannick Guari, Gino P. F. van Strijdonck, Maarten D. K. Boele, Joost N. H. Reek, Paul C. J. Kamer, Piet W. N. M. van Leeuwen, *Chem Eur J*, **2001**, *7*, 475.
28. Olga Grossman, Clarit Azerraf, Dmitri Gelman, *Organometallics*, **2006**, *25*, 375.
29. Mark R. Biscoe, Timothy E. Barder, Stephen L. Buchwald, *Angew Chem Int Ed*, **2007**, *46*, 7232.
30. Liane M. Klingensmith, Eric R. Strieter, Timothy E. Barder, Stephen L. Buchwald, *Organometallics*, **2006**, *25*, 82.
31. Eric R. Strieter, Stephen L. Buchwald, *Angew Chem Int Ed*, **2006**, *45*, 925.
32. Jennifer C. Green, Benamis J. Herbert, Richard Lonsdale, *J Organomet Chem*, **2005**, *690*, 6054.
33. Thomas R. Cundari, Jun Deng, *J Phys Org Chem*, **2005**, *18*, 417.
34. John P. Wolfe, Seble Wagaw, Stephen L. Buchwald, *J Am Chem Soc*, **1996**, *118*, 7215.
35. Michael S. Driver, John F. Hartwig, *J Am Chem Soc*, **1996**, *118*, 7217.
36. Joseph P. Sadighi, Michael C. Harris, Stephen L. Buchwald, *Tetrahedron Lett*, **1998**, *39*, 5327.
37. Yannick Guari, Daan S. van Es, Joost N. H. Reek, Paul C. J. Kamer, Piet W. N. M. van Leeuwen, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3789.
38. David W. Old, John P. Wolfe, Stephen L. Buchwald, *J Am Chem Soc*, **1998**, *120*, 9722.
39. Noriyasu Kataoka, Quinetta Shelby, James P. Stambuli, John F. Hartwig, *J Org Chem*, **2002**, *67*, 5553.
40. John F. Hartwig, *Acc Chem Res*, **2008**, *41*, 1534.
41. Masakazu Nishiyama, Toshihide Yamamoto, Yasuyuki Koie, *Tetrahedron Lett*, **1998**, *39*, 617.
42. Toshihide Yamamoto, Masakazu Nishiyama, Yasuyuki Koie, *Tetrahedron Lett*, **1998**, *39*, 2367.
43. Jinkun Huang, Gabriella Grasa, Steven P. Nolan, *Org Lett*, **1999**, *1*, 1307.
44. Mihai S. Viciu, Steven P. Nolan, *Top Organomet Chem*, **2005**, *14*, 241.
45. Natalie M. Scott, Steven P. Nolan, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 1815.
46. Robert. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5451.
47. Luigi Cavallo, Andrea Correa, Chiara Costabile, Heiko Jacobsen, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407.
48. Wolfgang A. Herrmann, Jan Schutz, Guido D. Frey, Eberhardt Herdtweck, *Organometallics*. **2006**, *25*, 2437.
49. Matthew N. Hopkinson, Christian Richter, Michael Schedler, Frank Glorius, *Nature*, **2014**, *510*, 485.
50. Thomas J. Colacot, *New trends in Cross-Coupling Theory and Applications*, **2010**, 204.
51. Wolfgang A. Herrmann, Christian Köcher, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2162.
52. H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, *80*, 154.
53. Anthony J. Arduengo, Michael Kline, Joseph C. Calabrese, Fredric Davidson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9705.
54. Jinkun Huang, Gabriella Grasa, Steven P. Nolan, *Org. Lett.*, **1999**, *1* (8), 1307.
55. Oscar Navarro, Harneet Kaur, Parisa Mahjoor, and Steven P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69* (9), 3173.

56. Christopher J. O'Brien, Eric Assen B. Kantchev, Cory Valente, Niloufar Hadei, Gregory A. Chass, Alan Lough, Alan C. Hopkinson, Michael G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4743.
57. Michael G. Organ, Stephanie Avola, Igor Dubovyk, Niloufar Hadei, Eric Assen B. Kantchev, Christopher J. O'Brien, Cory Valente, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4749.
58. Ka Hou Hoi, SelÅuk C. Alimsiz, Robert D. J. Froese, Alan C. Hopkinson, Michael G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 3086.
59. Ka Hou Hoi, SelÅuk C. Alimsiz, Robert D. J. Froese, Alan C. Hopkinson, Michael G. Organ, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 145.
60. Anthony Chartoire, Xavier Frogneux, Steven P. Nolan, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1897.
61. Anthony Chartoire, Xavier Frogneux, Arnaud Boreux, Alexandra M. Z. Slawin, Steven P. Nolan, *Organometallics*, **2012**, *31* (19), 6947.
62. Christopher J. O'Brien, Eric Assen B. Kantchev, Gregory A. Chass, Niloufar Hadei, Alan C. Hopkinson, Michael G. Organ, David H. Setiadi, Ting-Hua Tangc, De-Cai Fang, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9723.
63. Yin Zhang, Vincent César, Golo Storch, Noël Lukan, Guy Lavigne, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 6482.
64. Matthew N. Hopkinson, Christian Richter, Michael Schedler, Frank Glorius, *Nature*, **2014**, *510*, 485.
65. Jang-Woong Byun, Yoon-Sik Lee, Y.-S., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1837.
66. Nevin Gürbüz, Ismail Özdemir, Turgay Seçkin, Bekir Çetinkaya, *J. Inorg. Organomet. Polym.*, **2004**, *14* (2) 149.
67. Jong-Ho Kim, Bong-Hyun Jun, Jang-Woong Byun, Yoon-Sik Lee, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (30) 5827.
68. Patrick G. Steel, Christopher W. T. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (49) 8977.
69. Jong-Ho Kim, Jung-Woo Kim, Mohammadreza Shokouhimehr, Yoon-Sik Lee, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6714.
70. Daniel Schönfelder, Oskar Nuyken, Ralf Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690* (21–22) 4648.
71. Jung-Woo Kim, Jong-Ho Kim, Dong-Ho Lee, Yoon-Sik Lee, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (27) 4745.
72. William J. Sommer, Marcus Weck, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2101.
73. Shikchya Tandukar, Ayusman Sen, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *268* (1–2) 112.
74. Dong-Ho Lee, Jong-Ho Kim, Bong-Hyun Jun, Homan Kang, Juyong Park, Yoon-Sik Lee, *Org Lett.*, **2008**, *10*, 1609.
75. Markus Meise, Rainer Haag, *ChemSusChem* **2008**, *1* (7) 637.
76. Kasper Worm-Leonhard, Morten Meldal, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *31*, 5244.
77. Anissa Gömann, Jeremy A. Deverell, Katrina F. Munting, Roderick C. Jones, Thomas Rodemann, Allan J. Canty, Jason A. Smith, Rosanne M. Guijt, *Tetrahedron* **2009**, *65* (7) 1450.
78. Xiaoming Zeng, Tongxin Zhang, Yuancheng Qin, Zhijun Wei, Meiming Luo, *Dalton Trans.* **2009**, *39*, 8341.
79. Serena Berardi, Mauro Carraro, Manuel Iglesias, Andrea Sartorel, Gianfranco Scorrano, Martin Albrecht, Marcella Bonchio, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (35) 10662.

80. Nadezda B. Jokic, Claudia S. Straubinger, Serena Li Min Goh, Ebehardt Herdtweck, Wolfgang A. Herrmann, Fritz E. Kühn, *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 4181.
81. Guangming Nan, Frag Ren, Meiming Luo, *J. Org. Chem.* **2010**, 6 (70) 1.
82. Hengguan Yang, Xiaojing Han, Guang Li, Zhangcheng Ma, Yajuan Hao, *J. Phys. Chem.* **2010**, 114, 22221.
83. Md. Nazmul Alam, Shaheen M. Sarkar, *React. Kinet., Mech. Catal.* **2011**, 103, 493.
84. Sarim Dastgir, Karl S. Coleman, Malcom L. H. Green, *Dalton Trans.* **2011**, 40 (3) 661.
85. Elizabeth Tyrrell, Leon Whiteman, Neil Williams, *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3465.
86. Hengquan Yang, Yunwei Wang, Yong Qin, Yanzhn Chong, Qiaozhen Yang, Guang Li, Li Zhang, Wei Li, *Green Chem.* **2011**, 13 (5) 1352.
87. Li Wan, Hong Yu, Chun Cai, *J. Fluorine Chem.* **2012**, 140, 107.
88. Chun Zhang, Jing-Jing Wang, Ying Liu, Hui Ma, Xiang-Ling Yang, Hui-Bi Xu, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5004.
89. Marzieh Ghotbinejad, Ahmad R. Khosropour, Irai Mohammadpoor-Baltork, Majid Moghadam, Shahram Tangestaninejad, Valiollah Mirkhani, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, 385, 78.
90. Babak Karimi, Fariborz Mansouri, Hojatollah Vali, *Green Chem.* **2014**, 16 (5) 2587.
91. Xiaoxia Wang, Peibo Hu, Fengjun Xue, Yuping Wei, *Carbohydr. Polym.* **2014**, 114, 476.
92. Alberto Martínez, Jamin L. Krinsky, Itziar Peñafiel, Sergio Castellón, Konstantin LoPONOV, Alexei Lapkin, Cyril Godard, Carmen Claver, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 310.
93. Zari Pahlevanneshan, Majid Moghadam, Valiollah Mirkhani, Shahram Tangestaninejad, Iraj Mohammadpoor-Baltork, Saghar Rezaei, *New J. Chem.* **2015**, 39 (12) 9729.
94. Zari Pahlevanneshan, Majid Moghadam, Valiollah Mirkhani, Shahram Tangestaninejad, Iraj Mohammadpoor-Baltork, Hossein Loghmani-Khouzani, *J. Organomet. Chem.* **2016**, 809, 31.
95. Z. Wang, Y. Yu, Y. X. Zhang, S. Z. Li, H. Qian, Z. Y. Lin, *Green Chem.* **2015**, 17, 413.
96. Jing-Fan Zhang, Mingda Wang, Xu-Qing Guo, Shu Liu, Hui Cao, Yang-Long Li, Quan Zhou, Xiu-Feng Hou, *Catal. Lett.* **2015**, 145 (12) 2001.
97. Wu Xia, Longsheng Huang, Xue Huang, Yiming Wang, Cuifen Lu, Guichun Yang, Zuxing Chen, Junqi Nie, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, 412, 93.
98. Jang-Woong Byun, Yoon-Sik Lee, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1837.
99. Huili Qiu, Shaheen M. Sarkar, Dong-Hwant Lee, Myung-Jong Jin, *Green Chem.* **2008**, 10 (1) 37.
100. Guadalupe Borja, Amalia Monge-Marcet, Roser Pleixats, Teodor Parella, Xavier Cattoën, Michel Wong Chi Man, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3625.
101. Hengquan Yang, Guang Li, Zhancheng Ma, Jianbin Chao, Zhiqiang Guo, *Journal of Catalysis*, **2010**, 276, 123.
102. Jamin L. Krinsky, Alberto Martnez, Cyril Godard, Sergio Castilln, Carmen Claver, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 460.
103. Alberto Martínez, Jamin L. Krinsky, Itziar Peñafiel, Sergio Castellón, Konstantin LoPONOV, Alexei Lapkin, Cyril Godard, Carmen Claver, *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, 5, 310.

## 第二章

### $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体触媒の合成及び性能評価

## 第1節 緒言

これまで NHC 固定化触媒の合成法として、NHC 配位子の窒素原子からリンカー部位を介して担体へ固定化する手法が多く報告されている。しかしながら NHC の構造上、窒素上置換基は中心金属近傍に位置するため、その嵩高さが金属錯体の触媒活性に大きく寄与する。特に、(NHC)Pd 錯体を触媒に用いた C–N カップリング反応においては、オルト位に適度に嵩高い置換基を有するアリール基を窒素原子上に導入した NHC 配位子が高い触媒活性を示すことがわかっており、従来の固定化法では触媒の活性向上に限界があった。そこで我々は、NHC のバックボーン炭素に担体と結合可能なリンカー部位を導入することで、窒素上置換基の嵩高さを活かした触媒設計（デザイン）を考えた(Figure 2.1.1.)。

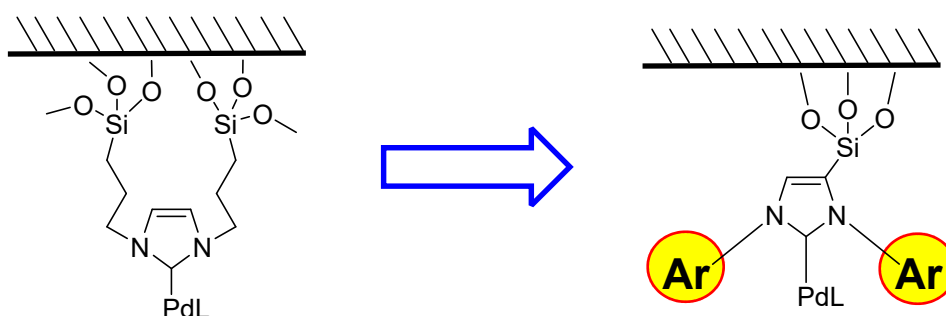
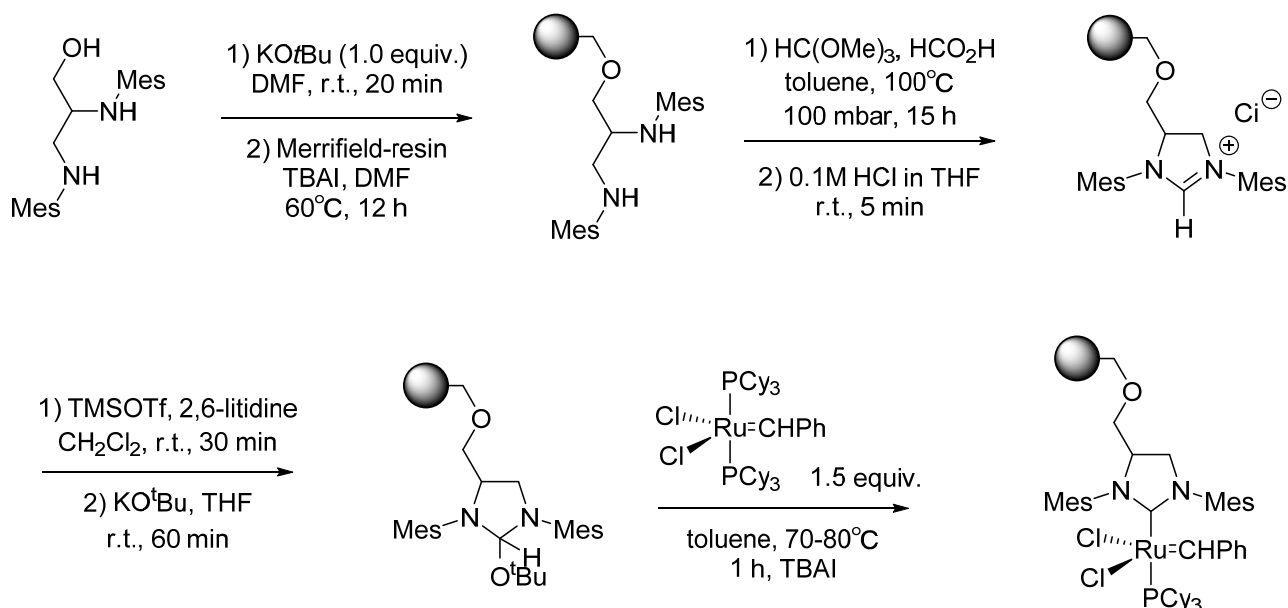


Figure 2.1.1. Purpose of this study

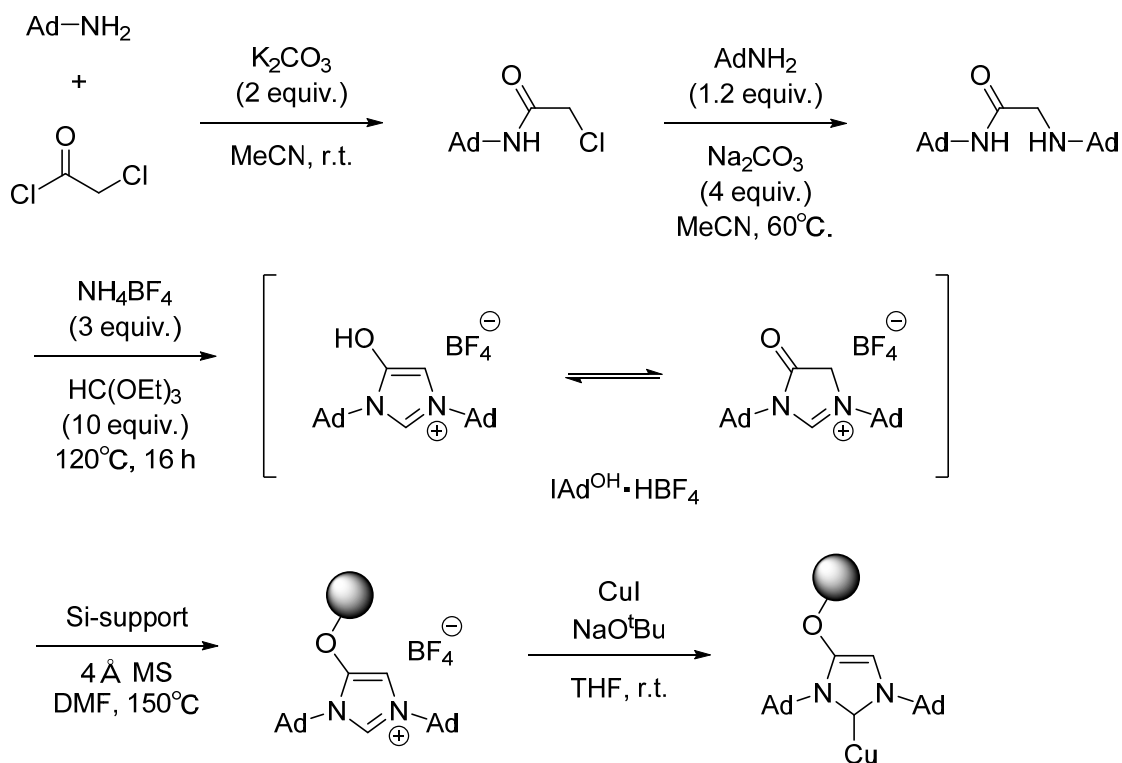
これまで NHC のバックボーン炭素を利用し、固定化を行った例は少数ながら報告されている。

Blechet らは、NHC のバックボーン炭素からアルキル鎖を伸長することでポリマー担体と結合した(NHC)Ru 固定化触媒を合成し、これをオレフィンメタセシス反応に適用している(Scheme 2.1.1.)<sup>1</sup>。



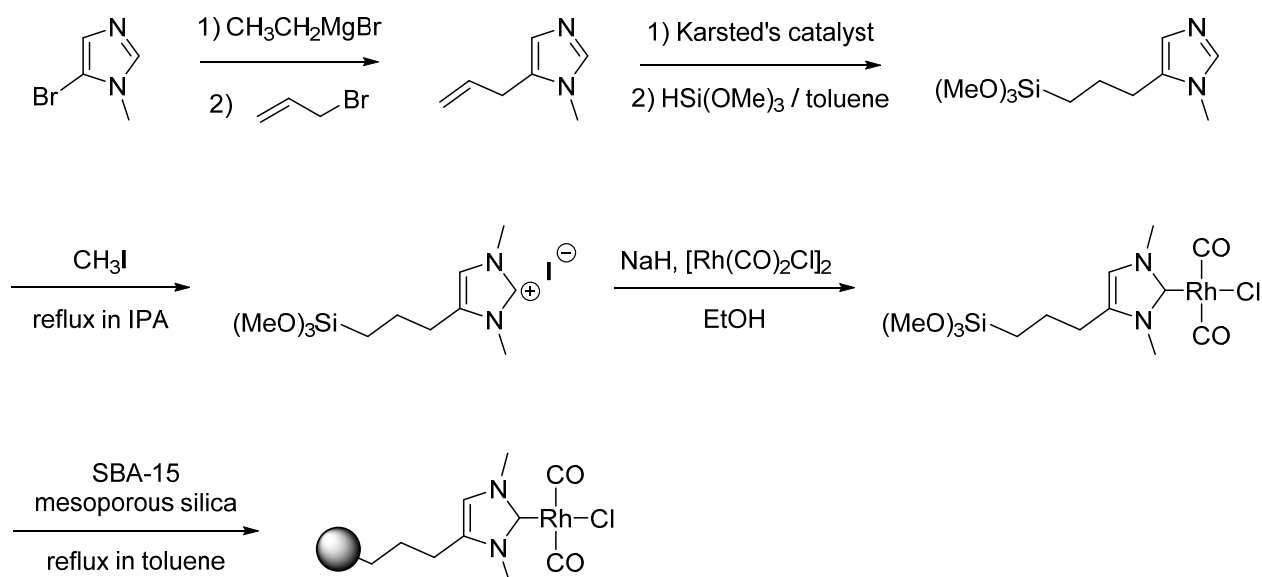
Scheme 2.1.1. Synthesis of Merrifield resin-supported (NHC)Ru catalyst

また Wilton-Ely、Díez-González らは、NHC バックボーン炭素に OH 基を導入した NHC 配位子を合成し、シリカ担体に固定化した(NHC)Cu 固定化触媒を報告している(Scheme 2.1.2.)<sup>2</sup>。



Scheme 2.1.2. Synthesis of silica-supported (NHC)Cu catalyst

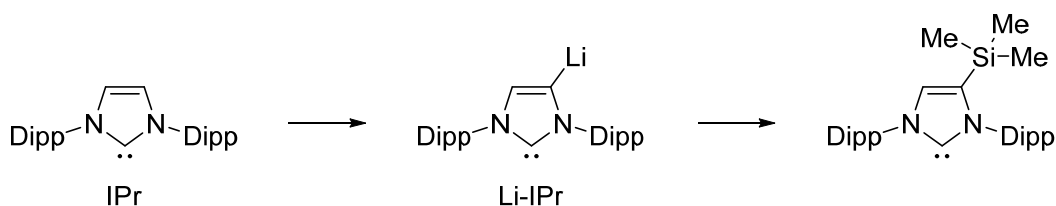
Kuhn らは、バックボーン炭素からトリメトキシシリルプロピル基を伸長することでシリカ担体と結合した(NHC)Rh 固定化触媒を報告している(Scheme 2.1.3.)<sup>3</sup>。



Scheme 2.1.3. Synthesis of mesoporous silica-supported (NHC)Rh catalyst

これらの報告例のように NHC のバックボーン炭素に担体と固定化可能なリンカーを導入する研究も行なわれているが、その合成には煩雑な合成スキームが必要であった。それ故、合成コストの増加などの課題が残存し、必ずしも最適なアプローチではなかった。また金属種として Pd を用いた例は未だ報告されていない。

一方 Robinson らの研究グループは IPr に  $n\text{BuLi}$  を作用させることで、4 位水素の脱プロトン化が進行し、対応する IPr-リチオ体 (Li-IPr) が簡便に合成できることを明らかにした<sup>4</sup>。さらにここにクロロトリメチルシランを作用させることで、極めて簡便にトリメチルシリル基を導入した IPr が合成できることを報告している (Scheme 2.1.4.)。



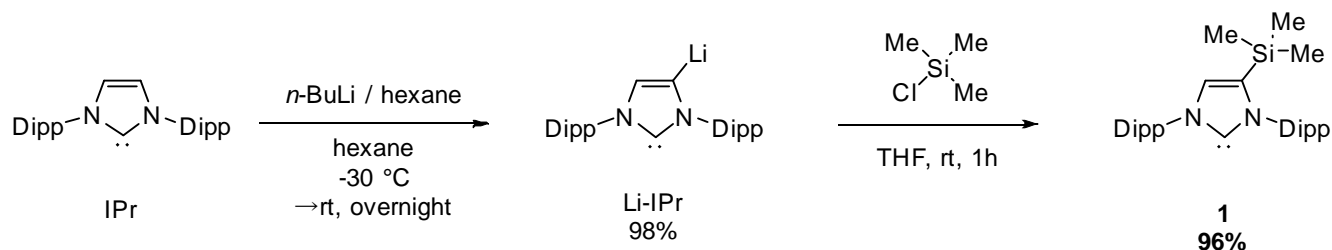
Scheme 2.1.4. Synthesis of  $\text{IPr}^{\text{SiMe}_3}$

Robinson らの研究目的は Li-IPr の性質を解明することであり、その研究の一環として Li-IPr とクロロトリメチルシランとの反応性に関する調査が行われたが、今回我々は、煩雑な合成プロセスを経ることなく、わずか 2 ステップで IPr のバックボーン炭素にトリメチルシリル基を導入可能とする本合成法に着目した。すなわち、本法を応用して他のクロロシラン類と反応させることができれば、すでに合成法が確立され大量供給が可能な IPr のバックボーン炭素にトリエトキシシリル基などを直接かつ簡便に導入でき、これをリンカーとして  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒をシリカ担体などに固定化できるものと考えた。また第一章第 3 節で、NHC のバックボーン炭素に電子供与性官能基を導入することで Pd の電子密度が増加する NHC の構造的特徴を考慮すると、一般に電気陽性な元素であるケイ素の導入は触媒活性向上の観点からも有利に作用することが期待できる。

上記着想を検証すべく、第二章では IPr のバックボーン炭素にトリエトキシシリル基を含む各種シリル基を導入した  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体の合成を実施した。さらに導入したシリル基の電子的影響を調査すべく、 $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子の電子供与性と C-N カップリング反応における触媒活性との相関性評価も行った。

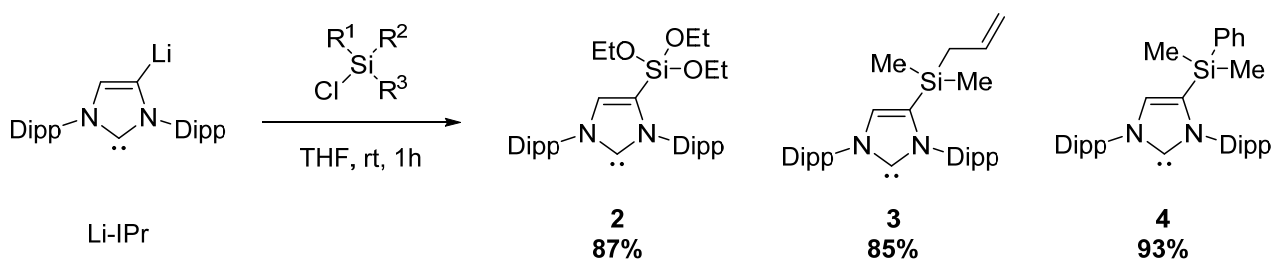
## 第2節 IPr<sup>Si</sup>配位子の合成

まず始めに、Robinson らの合成法を参考に Li-IPr を合成した後、クロロトリメチルシランと反応させることで目的物である IPr<sup>SiMe<sub>3</sub></sup>(**1**)を得た(Scheme 2.2.1.)。通常 NHC は対応するイミダゾリウム塩を合成したのちに、塩基によって2位のプロトンを引き抜き合成するが、フリーのカルベンの4位に直接シリル基を導入することができる点も本合成法の特徴の一つである。



Scheme 2.2.1. Synthesis of IPr<sup>SiMe<sub>3</sub></sup> (**1**) from IPr

同様の手法で Li-IPr に対してトリエトキシクロロシラン、ジメチルアリルクロロシラン、およびジメチルフェニルクロロシラン化合物を反応させることで、新規 IPr<sup>Si</sup> 配位子の合成を実施した。その結果、3 種類の IPr<sup>Si</sup> 配位子、すなわち IPr<sup>Si(Et)<sub>3</sub></sup>(**2**)、IPr<sup>SiMe<sub>2</sub>(allyl)</sup>(**3**)、IPr<sup>SiMe<sub>2</sub>Ph</sup>(**4**)の合成に成功した(Scheme 2.2.2.)。



Scheme 2.2.2. Synthesis of IPr<sup>Si</sup>(**2**~**4**)

### 第3節 IPr<sup>Si</sup>配位子の電子供与性評価

配位子の中心金属に対する電子供与性の評価にあたり、[Ni(CO)<sub>3</sub>(L)]あるいは[M(CO)<sub>2</sub>Cl]錯体(M : Ir, Rh, …)を合成し、IR スペクトルを測定することによってカルボニルの伸縮振動数を比較する手法が知られている(Figure 2.3.1.)<sup>5</sup>。

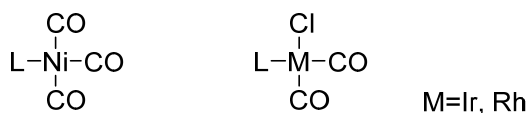


Figure 2.3.1. Measurement of the CO stretching vibration by IR method

[Ni(CO)<sub>3</sub>(L)]の場合、カルボニルの伸縮振動数の平均値  $\nu_{\text{CO}}^{\text{av/Ni}}$  は、Tolman electronic parameter (TEP)と呼ばれている<sup>6</sup>。しかしながら、[Ni(CO)<sub>3</sub>(L)]を合成するには極めて毒性の高いNi(CO)<sub>4</sub>を使用しなければならないため、その取り扱いを回避する代替法として *cis*-[IrCl(CO)<sub>2</sub>(L)] あるいは *cis*-[RhCl(CO)<sub>2</sub>(L)]を合成し、そのカルボニルの伸縮振動を測定する手法が知られている<sup>7</sup>。得られた  $\nu_{\text{CO}}^{\text{av/Rh}}$  および  $\nu_{\text{CO}}^{\text{av/Ir}}$  はそれぞれ下記式によって TEP に換算することができる。この手法は NHC 配位子の電子供与性評価にも適用可能である (Eq. 2.3.1, 2.3.2)。

$$\text{Rh to Ni : TEP [cm}^{-1}\text{]} = \nu_{\text{CO}}^{\text{av/Ni}} [\text{cm}^{-1}] = 0.8001 \nu_{\text{CO}}^{\text{av/Rh}} [\text{cm}^{-1}] + 420.0 [\text{cm}^{-1}] \quad (\text{Eq. 2.3.1})$$

$$\text{Ir to Ni : TEP [cm}^{-1}\text{]} = \nu_{\text{CO}}^{\text{av/Ni}} [\text{cm}^{-1}] = 0.8475 \nu_{\text{CO}}^{\text{av/Ir}} [\text{cm}^{-1}] + 336.2 [\text{cm}^{-1}] \quad (\text{Eq. 2.3.2})$$

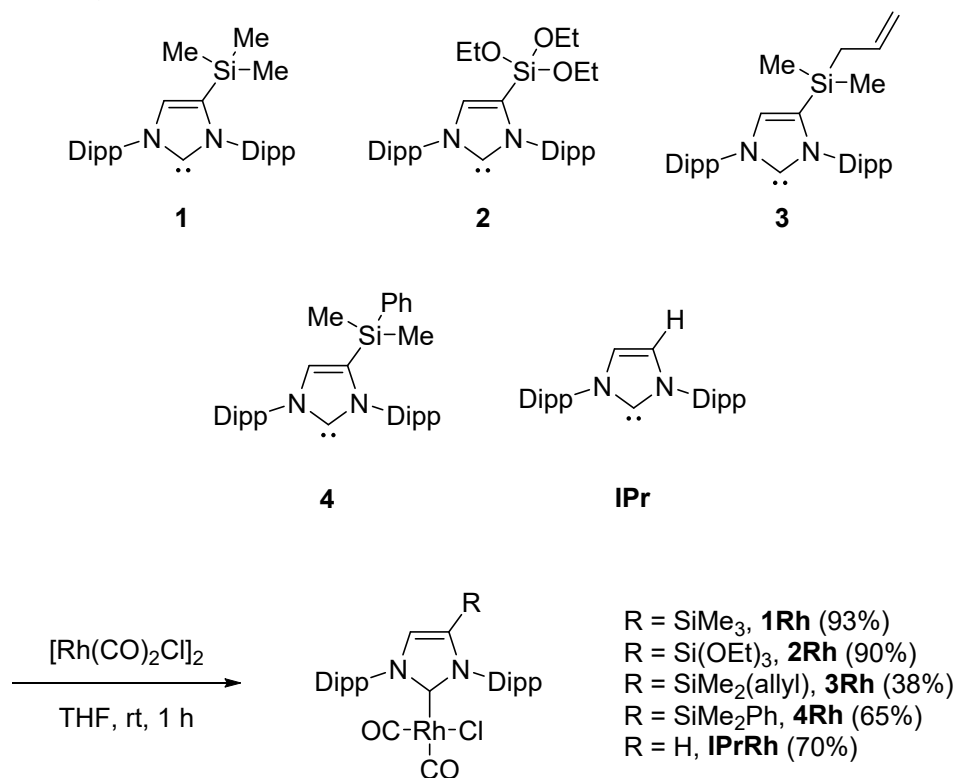
例えば César, Lavigne らは IMes のバックボーン炭素にジメチルアミノ基を導入した NHC 配位子の電子供与性を Rh 錯体で評価している(Table 2.3.1.)<sup>8</sup>。その結果、アミノ基の導入により TEP 値が低波数シフトすることを報告している。

Table 2.3.1. Carbonyl stretching frequencies for complexes (NHC)Rh(CO)<sub>2</sub>Cl complexes

<b>1'</b>	<b>2'</b>	<b>3'</b>
Complex	TEP / cm <sup>-1</sup>	
<b>1'</b>	2046.6	
<b>2'</b>	2048.6	
<b>3'</b>	2050.8	

そこで今回、前節で合成した各種 IPr<sup>Si</sup> 配位子について、上記手法による電子供与性評価を実施した。

まず合成した各種  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子(**1**~**4**)、及び  $\text{IPr}$  に対して  $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  を用いて Rh 錯化を行った。その結果、各種新規  $(\text{IPr}^{\text{Si}})\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}$  錯体(**1Rh**~**4Rh**)、及び既知の  $(\text{IPr})\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}$  錯体(**IPrRh**)が得られた(Scheme 2.3.1)。



Scheme 2.3.1. Syntheses of  $(\text{IPr}^{\text{Si}})\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}$  (**1Rh**~**6Rh**) and  $(\text{IPr})\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}$  (**IPrRh**)

上記で合成した Rh 錯体(**1Rh**~**4Rh**, **IPrRh**)の IR スペクトルを測定し、カルボニルの伸縮振動数から TEP 値を算出した(Table 2.3.2.)。

Table 2.3.2. Carbonyl stretching frequencies for  $(\text{IPr}^{\text{Si}})\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}$  (**1Rh**~**6Rh**) and  $(\text{IPr})\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}$  (**IPrRh**)

錯体番号	$\nu_{\text{CO}}^{\text{Rh}} / \text{cm}^{-1}$	$\nu_{\text{CO}}^{\text{av/Rh}} / \text{cm}^{-1}$ a	TEP / $\text{cm}^{-1}$
<b>1Rh</b>	2070.2, 1979.6	2024.9	2040.1(-3.5)
<b>2Rh</b>	2071.2, 1996.9	2034.1	2047.4(+3.9)
<b>3Rh</b>	2062.5, 1981.5	2022.0	2037.8(-5.8)
<b>4Rh</b>	2078.9, 1983.4	2031.2	2045.1(+1.5)
<b>IPrRh</b>	2071.2, 1987.3	2029.2	2043.6

括弧内の数字は錯体 **IPrRh** との差

一般に、基準とする **IPrRh** よりも TEP 値が低波数シフトするほど電子供与性が向上したと判断できる。合成した Rh 錯体のうち、低波数シフトしたものは **1Rh** と **3Rh** のみであった(Figure 2.3.2.)。電気陰性度に基づくケイ素は電気陽性な元素であり、単純に誘起効果のみを考えると NHC 骨格に対して  $\sigma$  供与性の置換基として作用するものと考えられるが、実際にはケイ素原子上の置換基によってその効果が電子供与あるいは電子求引に変化することが判明した。

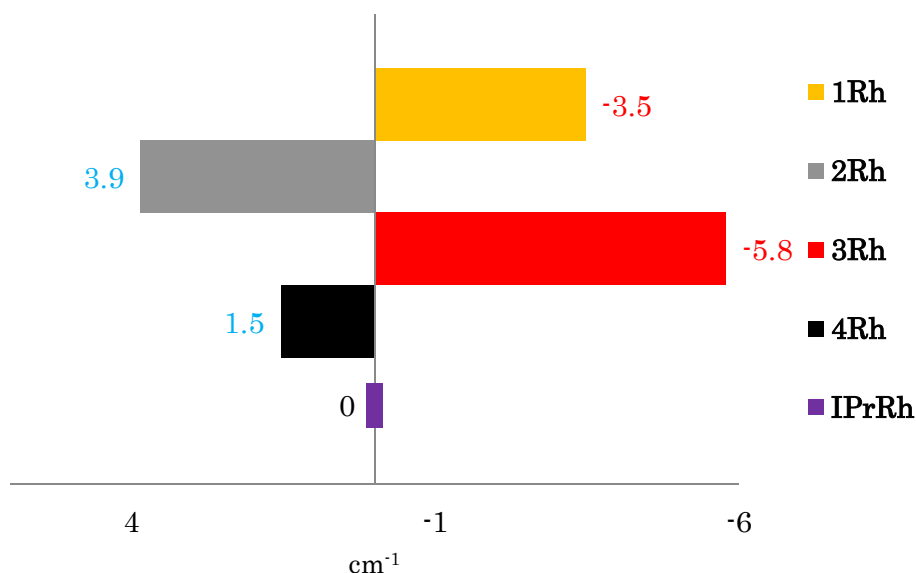


Figure 2.3.2. Difference between TEP values of **1Rh**~**4Rh** and **IPrRh**

そこで、シリル基の電子効果をより詳しく評価するために Hammett の置換基定数  $\sigma$  との比較を行った。Hammett の置換基定数  $\sigma$  とは、酸解離平衡定数による置換安息香酸の置換基効果を数値で表したものであり、置換基の種類による反応速度比を算出したものと定義されている。置換基の電子供与性および求引性の強度を示す数値は下記式で表すことができる(Figure 2.3.3.)<sup>9</sup>。Hammett 則はベンゼン側鎖上の反応についてこの関係式の成立を経験的に見出したが、現在ではベンゼン誘導体に限らず、ナフタリン、ビフェニル誘導体における反応、ピリジンなどの複素環状化合物<sup>10</sup>、さらにフェロセン誘導体<sup>11</sup>などにも拡張されている。

$$\log(k_R/k_H) = \rho\sigma$$

$\rho$  : 反応定数と呼ばれ、反応の性質に依存  
 $\sigma$  : 置換基定数と呼ばれ、置換基の電子効果に依存した固有値  
 ( $\sigma$  値が正であれば電子求引性置換基、負であれば電子供与性置換基)

Figure 2.3.3. Hammett equation

シリル基についても置換基定数がいくつか報告されている。本研究において、IPr のバックボーン炭素に導入したシリル基のうち、Hammett の置換基定数が知られているものとその $\sigma_p$  値を以下に示す。

SiMe<sub>3</sub>:  $\sigma_p = -0.07$

Si(OEt)<sub>3</sub>:  $\sigma_p = 0.08$

SiMe<sub>2</sub>Ph:  $\sigma_p = 0.07$

文献値<sup>12</sup>からトリメチルシリル基は電子供与性、トリエトキシクロロシリル基、およびジメチルフェニルクロロシリル基は電子求引性であることがわかる。さらに $\sigma_p$  値を TEP 値に対してプロットしたところ、比較的良好な相関が得られた。データ数が 4 点と少ないため、定量性を含めた詳細な議論は避けるが、少なくとも定性的には NHC バックボーン炭素におけるシリル基の電子供与性が NHC 配位子の電子供与性に寄与していることがわかった(Figure 2.3.4.)。

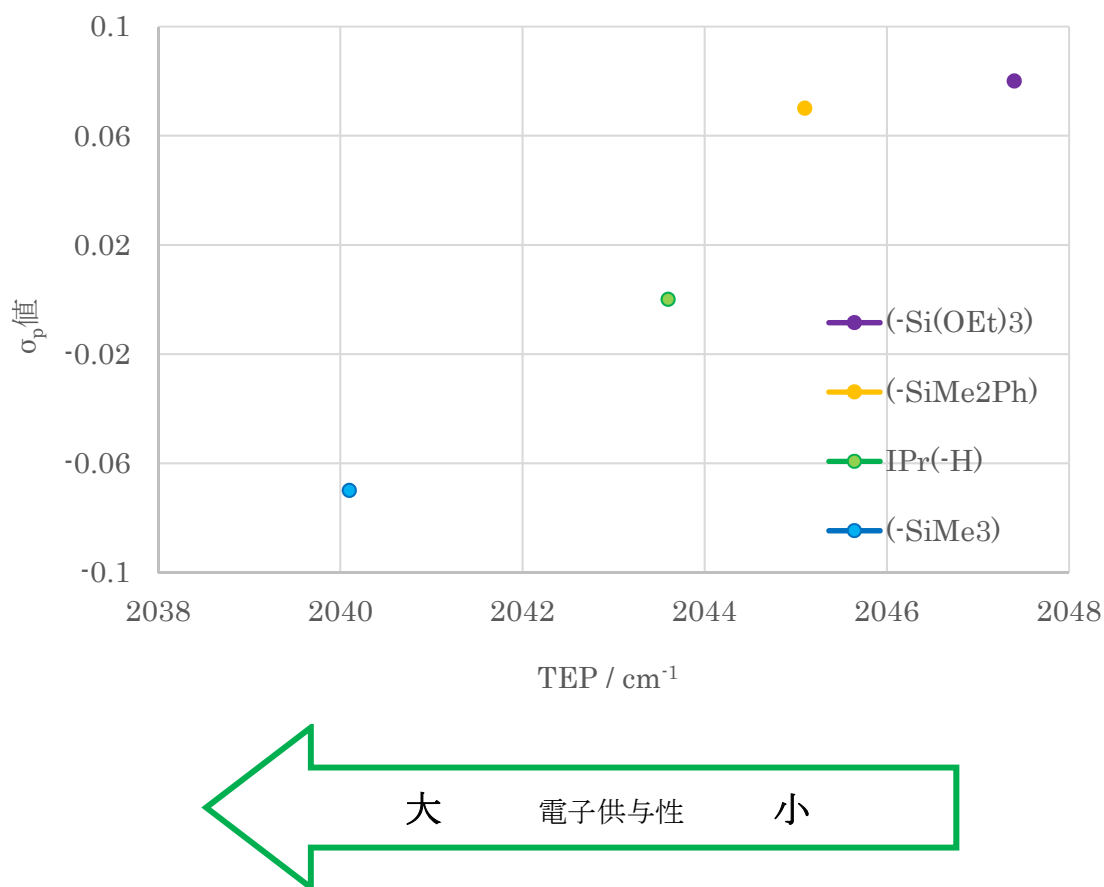


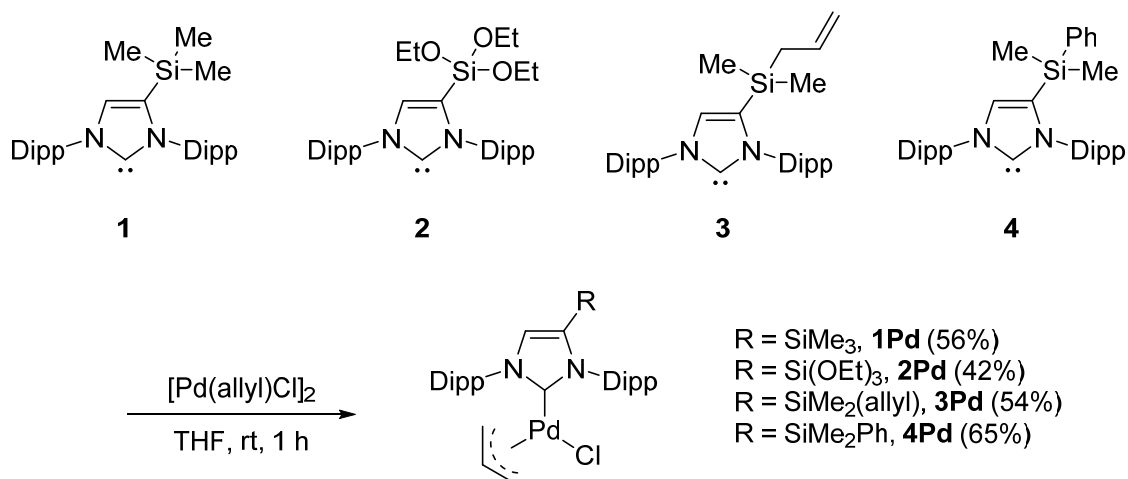
Figure 2.3.4. Correlation of  $\sigma_p$  and TEP values

本知見は次章の IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体触媒の固定化を論じる際、再度利用する。

## 第4節 IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体触媒の合成と触媒活性評価

本節では第2節で合成した各種 IPr<sup>Si</sup> 配位子から IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体触媒の合成を実施し、これらを C-N カップリング反応にて触媒活性評価を行った。

各種 IPr<sup>Si</sup> 配位子(**1**~**4**)に対して[Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub> を作用させることで、対応する(IPr<sup>Si</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl の合成を試みた。その結果、新規 IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体触媒(**1Pd**~**4Pd**)の合成に成功した(Scheme 2.4.1.)。



Scheme 2.4.1. Synthesis of (IPr<sup>Si</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl complexes

合成した IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体触媒(**1Pd**~**4Pd**)の触媒活性を、各々0.1 mol%の Pd 触媒量と 1.1 当量の KO<sup>t</sup>Bu 存在下、ジメトキシエタン(DME)中、70°C、クロロベンゼンとジブチルアミンの C-N カップリング反応で評価した(Table 2.4.1.)。

Table 2.4.1. Comparison of catalytic activities of (IPr<sup>Si</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl complexes

Entry	[Pd]	Yield (%)
1	<b>1Pd</b>	64
2	<b>2Pd</b>	28
3	<b>3Pd</b>	80
4	<b>4Pd</b>	34
5	<b>IPrPd</b>	31

反応開始 30 分後の収率を測定したところ、無置換である IPrPd よりも高活性を示す触媒は、トリメチルシリル基を有する **1Pd** と、ジメチルアリルクロロシリル基を有する **3Pd** のみであった。一方、トリエトキシクロロシリル基を有する **2Pd**、およびジメチルフェニルクロロシリル基を有する **4Pd** は IPrPd と同等程度であった。この結果は、第3節で求めた TEP 値の順列に概ね準ずる傾向であることが判明した。

次に最も高い収率を与えた **3Pd** を 0.2 mol% 用いて、溶媒の最適化検討を行った。THF、1,4-ジオキサン、トルエン、DME をそれぞれ溶媒に用いた際の収率の経時変化を Figure 2.4.1. に示す。

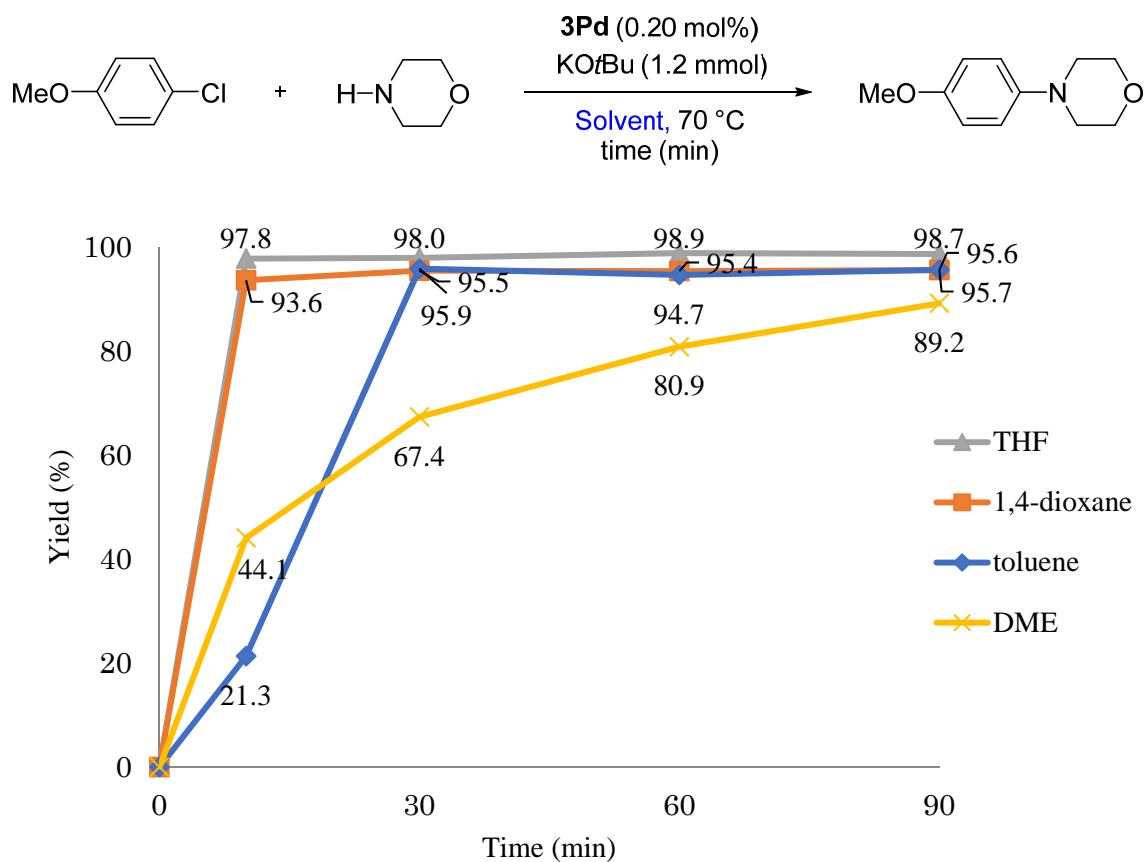


Figure 2.4.1. Screening of solvents

THF および 1,4-ジオキサンを用いた際に、反応時間が 10 分の時点で収率が 90%を越えることがわかる。DME は THF および 1,4-ジオキサンに比べると反応速度が遅く、90 分後も収率は 90%に到達しなかった。また、トルエンを用いると 30 分で反応がほぼ完結するものの、反応初期の立ち上がりが遅いことから、誘導期の存在が示唆された。反応開始には、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒から塩化アリルが還元的脱離するなどして、0 価パラジウム種が生成する必要があるため、誘導期にはこの過程が関与しているものと考えられる。

続いて、塩基を KOtBu から NaOtBu に変更し、THF 中での経時変化を測定した(Figure 2.4.2.)。

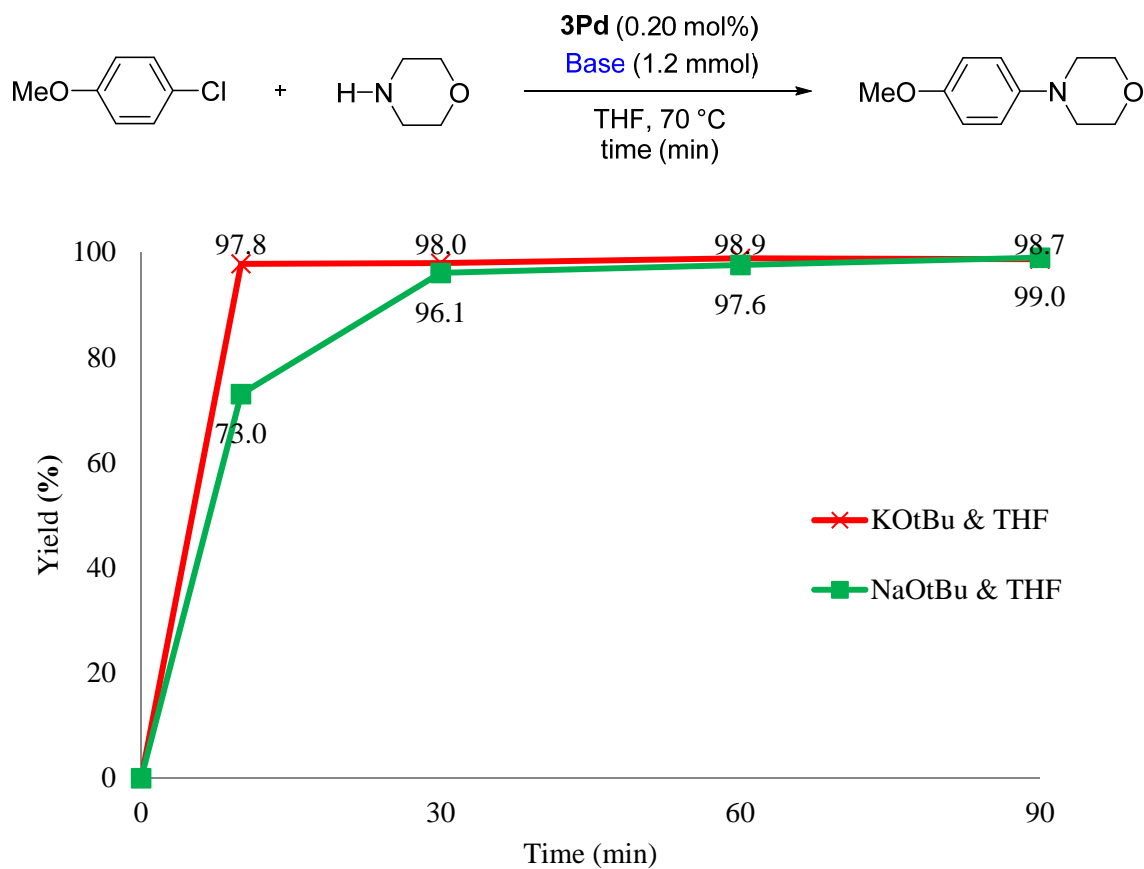


Figure 2.4.2. Screening of basess

検討の結果、KOtBu を用いた方が NaOtBu を用いるよりも反応速度が速いことがわかり、THF 溶媒と KOtBu 塩基の組み合わせが最適条件であることが判明した。

決定した最適条件下、**3Pd** および **1Pd** を触媒に用いて各種アリールクロリドと各種二級アミンを用いた基質検討を実施した(Figure 2.4.3.)。

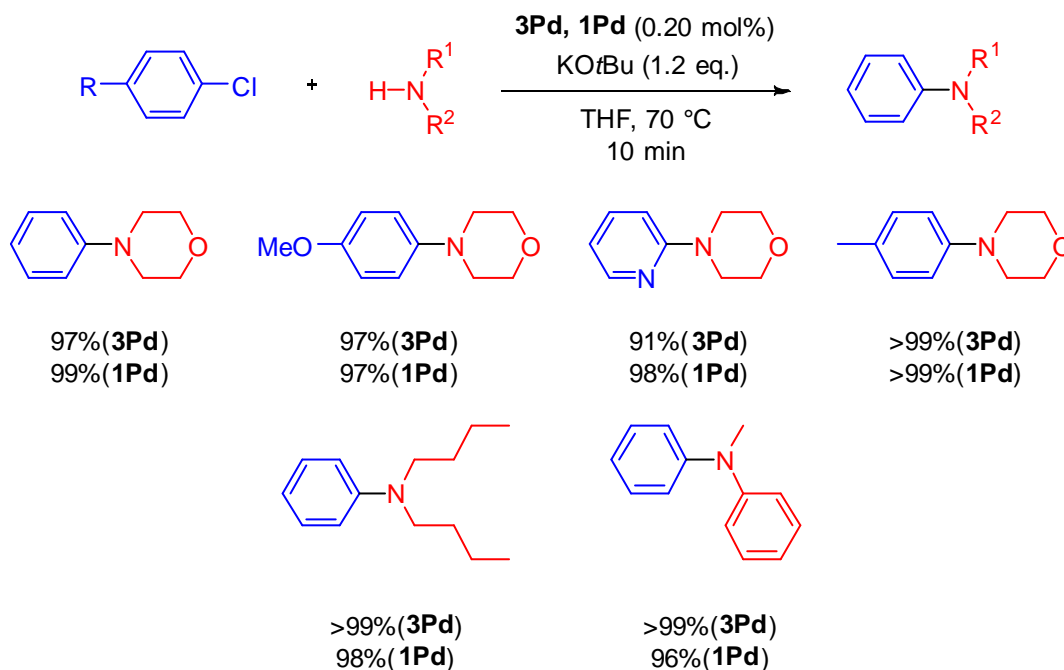


Figure 2.4.3. Substrate scope of C-N coupling reaction using **3Pd** and **1Pd** catalysts

その結果、**3Pd** および **1Pd** 共に検討した全ての基質の組み合わせにおいてわずか 10 分で反応が完結し、かつ 91～99%の高収率で目的物を得ることができた。一般に酸化的付加が不利な 4-クロロアニソールを基質に用いた際にも、モルホリンとの反応は 10 分で終了し、収率 97%で *N*-フェニルモルホリンを与えることが明らかとなった。また、本反応にはジアルキルアミン類だけでなくアニリン類も適用可能であり、*N*-メチルアニリンとクロロベンゼンとの反応がほぼ定量的に進行することがわかった。

次に有機 EL 材料の基本部材として利用されるトリアリールアミン化合物<sup>13,14,15</sup>に注目した。例えば Figure 2.4.4.に示した化合物は有機 EL 素子の青色発光制御に利用される<sup>16</sup>。

今回トリアリールアミンの基本骨格となるトリフェニルアミン（赤部）の合成を検討した。

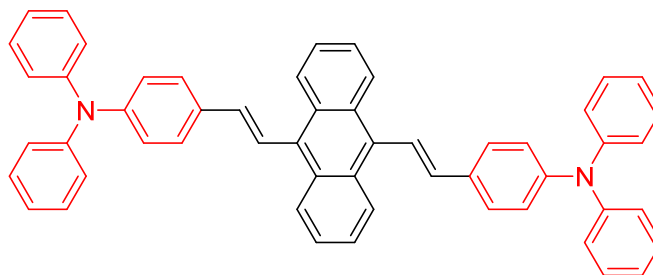
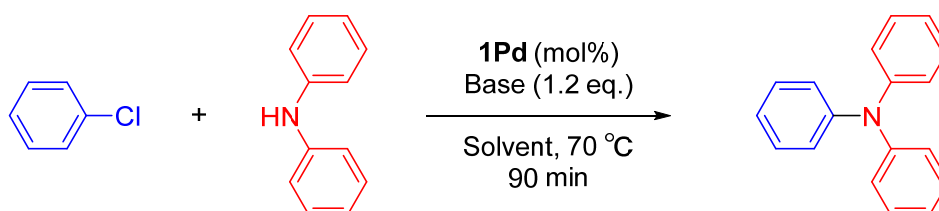


Figure 2.4.4. Organic electroluminescent device

**1Pd** を触媒に用いて、THF 溶媒、KO $t$ Bu の組み合わせで反応を実施したところ、目的物はわずか 1% しか得ることができなかった (Table 2.4.2. entry 1)。これは目的物であるトリフェニルアミンが立体的に嵩高いため、先の反応条件が適合しなかったことが一因と考えられる。そこでトリフェニルアミンの合成に適した反応条件を探索すべく、Pd 触媒量、反応溶媒、塩基の最適化を実施した。

Table 2.4.2. Screening of Pd catalyst loading, solvents, and bases



Entry	mol%-Pd	Solvent	Base	Yield (%)
1	0.2	THF	KO $t$ Bu	1
2	0.5	THF	KO $t$ Bu	6
3	1.0	THF	KO $t$ Bu	21
4	1.0	DME	KO $t$ Bu	13
5	1.0	Dioxane	KO $t$ Bu	41
6	1.0	Toluene	KO $t$ Bu	50
7	1.0	Toluene	NaO $t$ Bu	>99
8	1.0	Toluene	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
9	1.0	Toluene	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
10	1.0	Toluene	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
11	1.0	Toluene	KOH	0
12	1.0	Toluene	NaOH	0

Pd 触媒量を 0.5 mol%、1.0 mol% と増量したところ、収率が 21% まで向上することが判明した (entries 2 and 3)。次に反応溶媒を検討した結果、トルエン溶媒を用いた場合に最も良好な収率を示した (entries 4, 5 and 6)。最後に塩基の種類を検討したところ、NaO $t$ Bu を用いた際に定量的に反応が進行することがわかった (entry 7)。その一方で、KO $t$ Bu および NaO $t$ Bu 以外では全く反応が進行しなかった (entries 8-12)。これはトルエン溶媒に対して塩基が溶解しなかったためと考えられる。また、NaO $t$ Bu を用いた場合に KO $t$ Bu よりも高収率が得られた理由として、ジフェニルアミンと反応し生じる Na 塩が K 塩と比較して、トルエン溶媒に溶解しやすいことが一因と考察している (pK<sub>a</sub> in DMSO: Ph<sub>2</sub>NH 25.0;  $t$ BuOH 29.4)。Figure 2.4.5. は、KO $t$ Bu または NaO $t$ Bu とジフェニルアミンをトルエン溶媒中で 1 時間攪拌した後の写真であるが、NaO $t$ Bu を用いた方が明らかに不溶成分が少ないことがわかる。



Figure 2.4.5. Diphenylamine + KOtBu(left) and Diphenylamine + NaOtBu(right)

最後にトリフェニルアミン合成をモデル反応に、**1Pd** と既存の Pd 錯体触媒の活性を比較した。実施に当たり、第三世代配位子を有する IPr-Pd、PEPPSI-IPr-Pd、PEPPSI-IPent-Pd、RuPhos Pd G1、SPhos Pd G1 を比較対象として選定した(Figure 2.4.6.)。これらは全て一般試薬として市販されているものを購入して用いた。

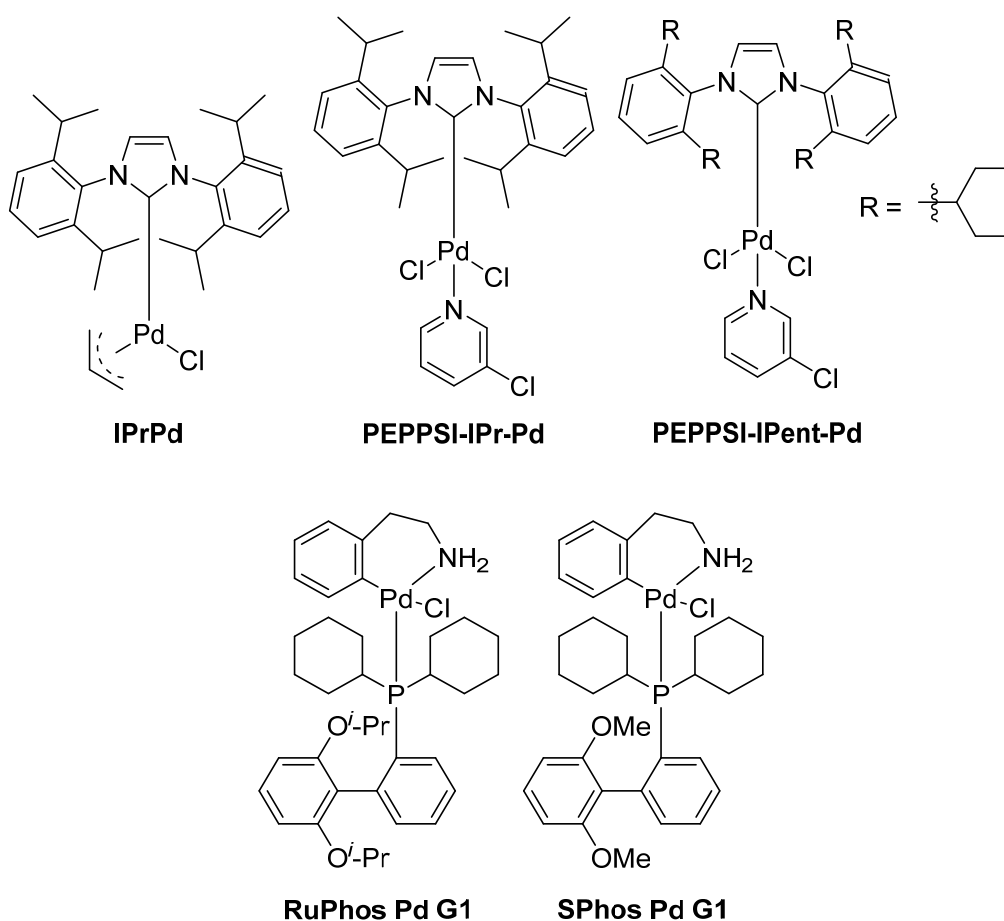


Figure 2.4.6. Structure of (NHC)Pd and (Phos)Pd complexes

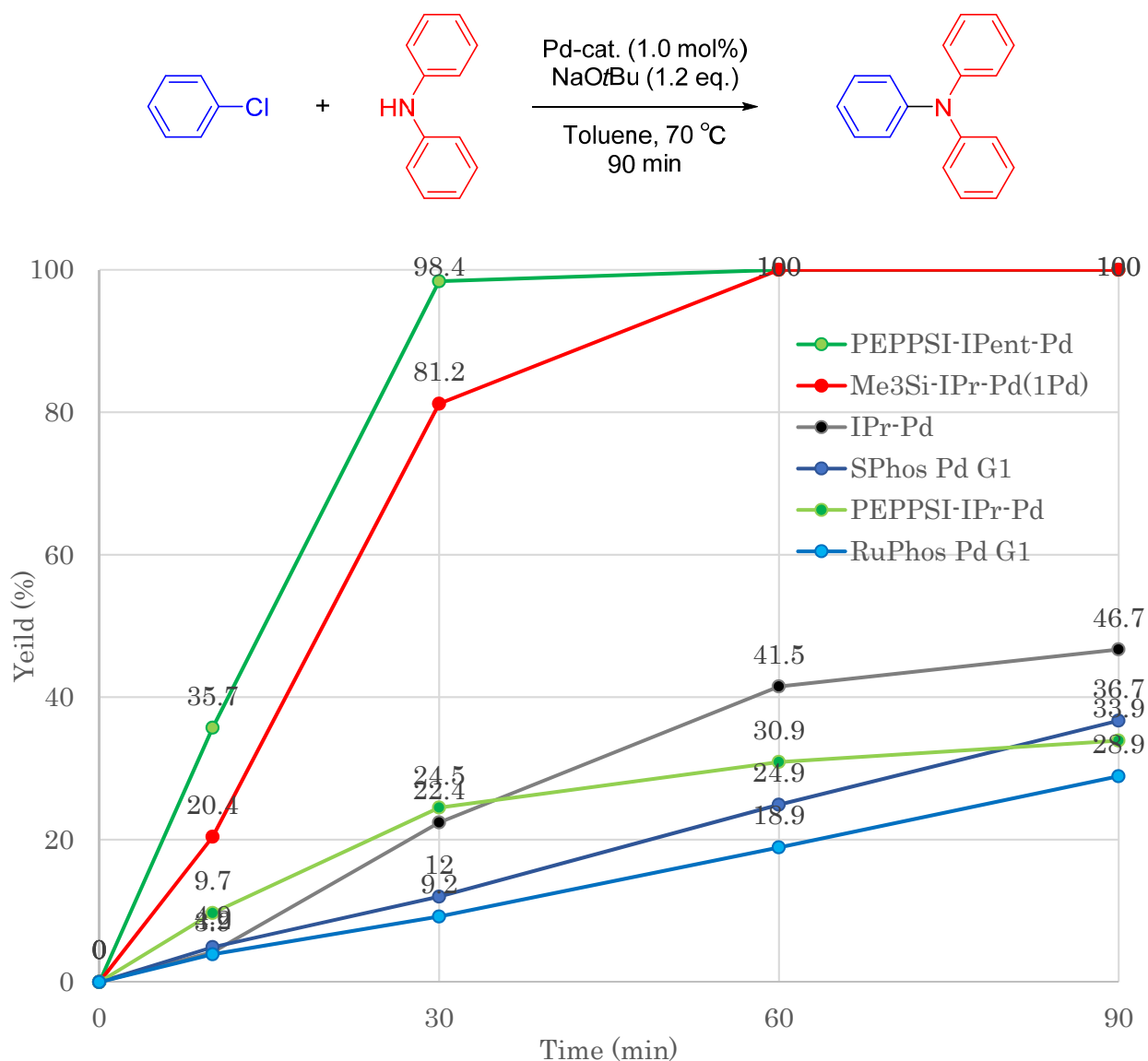


Figure 2.4.7. Comparison of catalyst activities of **1Pd** and conventional complexes

その結果、90 分後に反応が完結したのは **1Pd** と PEPPSI-IPent-Pd のみであり、**1Pd** は IPr-Pd、PEPPSI-IPr-Pd、およびホスフィン系第三世代配位子である RuPhos Pd G1、SPhos Pd G1 よりも高い触媒活性を有していることが判明した。一方、窒素上の置換基をより嵩高くした PEPPSI-IPent-Pd と比べると、活性がやや劣ることがわかった。これは PEPPSI-IPent-Pd の特徴である立体的嵩高さ、C-N カップリング反応における還元的脱離プロセスにおいて他の Pd 錯体触媒よりも優位に機能したためと考えられる(Figure 2.4.7.)。

これらの結果から、今回バックボーン炭素に電子供与性のトリメチルシリル基を導入した **1Pd** は、PEPPSI-IPent-Pd にはやや劣るものの、その他の第三世代配位子を有する Pd 錯体触媒と比べて高い触媒活性を発現することが明らかとなった。先述の通り、**1Pd** は市販の IPr から簡便に合成することができるため、(NHC)Pd 錯体触媒の高活性化の有効な手段の一つになりうると考えている。

## 第5節 電子供与性と反応収率との相関

NHC 配位子の電子的性質が  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒の触媒活性に与える影響を詳細に議論するためには、反応初速度を比較する必要があるが、Figure 2.4.1.で示したように誘導期が見られることと、反応初期に塩基が全て溶解しておらず不均一系になっていることから、初速度の測定は断念した。そこで、簡易的な評価にはなるが、第3節で測定した TEP 値を横軸、第4節 Table 2.4.1.で実施した反応収率を縦軸、にそれぞれプロットを行った(Figure 2.5.1.)。

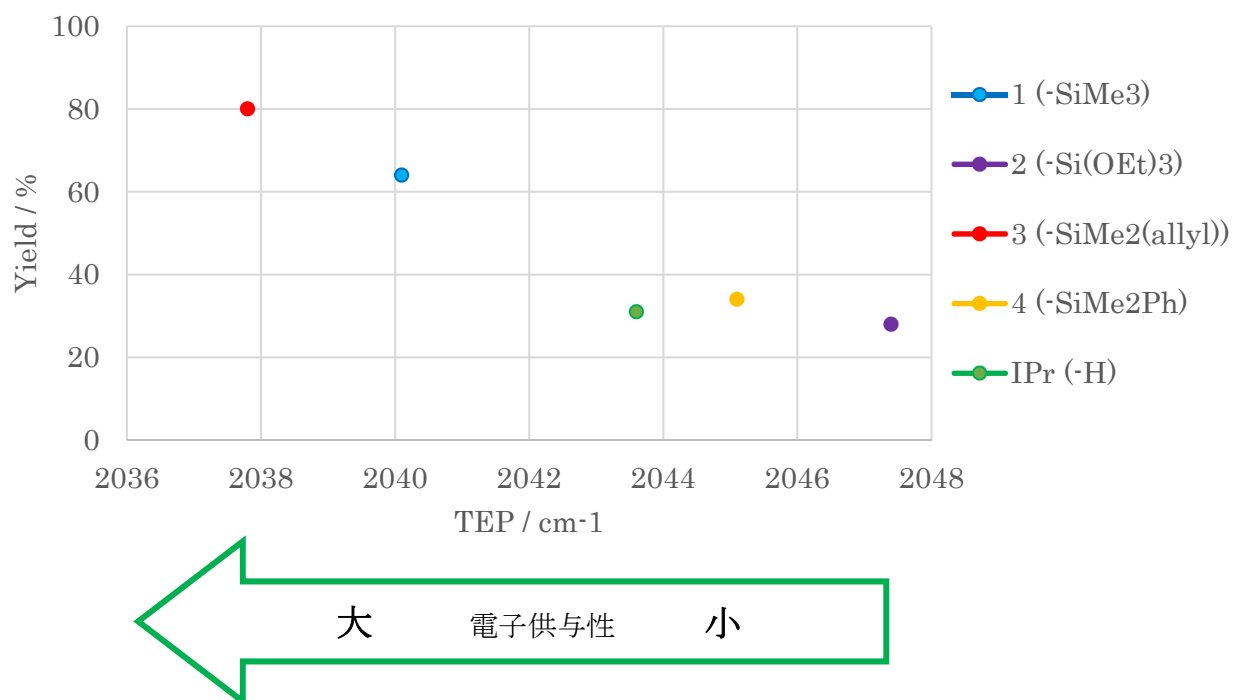


Figure 2.5.1. Correlation of yields and TEP values

その結果、TEP 値が小さいほど、すなわち NHC 配位子の電子供与性が高いほど、収率が向上する傾向が確認された。上述したように TEP 値はバックボーン炭素に導入したシリル基の Hammett の置換基定数  $\sigma_p$  値と相関があることから、シリル基の電子供与能が触媒活性に密接に影響を及ぼしていることがわかった。この傾向は、IPr のバックボーン炭素に電子供与性のジメチルアミノ基を導入した César、Lavigne らの報告とも一致する<sup>8</sup>。

## 結言

本章ではまず、IPr のバックボーン炭素に各種シリル基を導入した  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子と、それらを用いた  $(\text{IPr}^{\text{Si}})\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}$  錯体触媒の合成を行った。一般にケイ素原子は電気陽性であることから、シリル基は NHC 骨格に対しては電子供与性置換基として作用すると考えられたが、TEP 測定の結果、シリル上の置換基によってその効果が電子供与・求引と様々に変化することがわかった。またその電子的傾向は Hammett の置換基定数に準じていることも併せて判明した。

次に  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子を用いて  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒の合成、並びに触媒活性の評価を行った。その結果、TEP 値と各種  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体の反応収率との間に強い相関関係が見られ、TEP 値が **IPr-Pd** より低波数シフトするほど収率が高くなることが明らかとなった。このことから、IPr のバックボーン炭素へ電子供与性シリル基を導入することで、C-N カップリング反応において触媒活性が向上することが明らかとなった。

## 参考文献

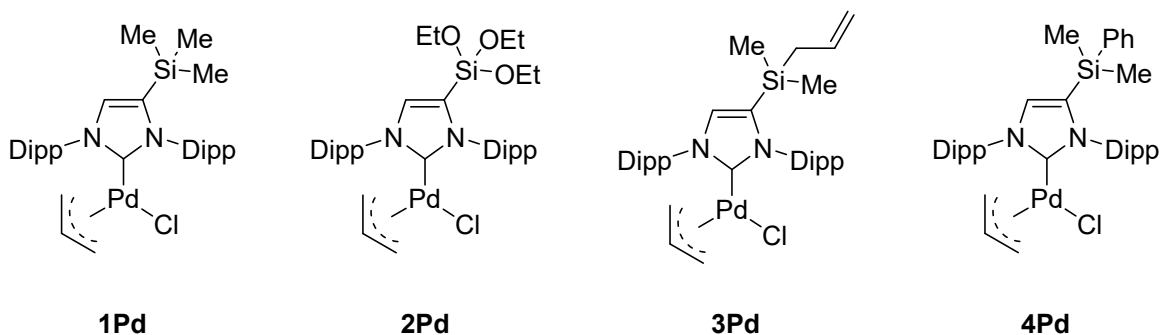
- 1 Stephan C. Schürer, Simon Gessler, Nicole Buschmann, Siegfried Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 3898.
- 2 John-Michael Collinson, James. D. E. T. Wilton-Ely, Silvia. Díez-González, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 11358.
- 3 Peng Li, Wolfgang A. Herrmann, Fritz E. Kühn, *ChemCatChem*, **2013**, 5, 3324.
- 4 Yuzhong Wang, Yaoming Xie, Mariham Y. Abraham, Pingrong Wei, Henry F. Schaefer III, Paul v. R. Schleyer, Gregory H. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 14370.
- 5 Guido D. Frey, Christoph F. Rentzsch, Denise von Preysing, Tobias Scherg, Michael Muhlhofer, Eberhardt Herdtweck, Wolfgang A. Herrmann, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2006**, 691, 5725.
- 6 Chadwick A. Tolman, *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 313.
- 7 Thomas Dröge, Frank Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6940.
- 8 Yin Zhang, Vincent César, Golo Storch, Noël Lugan, Guy Lavigne, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6482.
- 9 Louis P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59 96.
- 10 井本, "有機反応機構の進歩", **1958**, Vol .2, p.1.
- 11 William F. Little, Robert Eisenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4936.
- 12 Corwin. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165.
- 13 J. Tsuji. *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, Wiley, New York, **2004**, 373.
- 14 Alex R. Muci, Stephen L. Buchwald, Norio Miya ura, *Topics in Current Chemistry*, 219, Springer-Verlag, Berlin, **2002**, 131
- 15 John F. Hartwig, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37, 2046.
- 16 特開 2007-242712, 株式会社豊田中央研究所

### 第三章

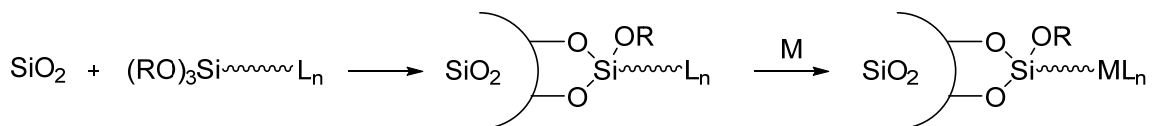
#### IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体固定化触媒の合成

## 第 1 節 緒言

第二章では担体への固定化を前提に、IPr のバックボーン炭素に各種シリル基を導入した  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒(**1Pd**~**4Pd**)の合成に関して述べた(Figure 3.1.1.)。

Figure 3.1.1. IPr<sup>Si</sup>-Pd complexes

シリカ担体への固定化を考える際、表面シラノール基とアルコキシシリル基は脱アルコール縮合により、担体表面上に固定化できることが知られている<sup>1</sup>。一般に、トリアルコキシシリル基を用いて固定化を行う場合、2つのアルコキシ基が表面シラノール基と縮合し、シロキサン結合が2つ形成される(Scheme 3.1.1.)。



### Scheme 3.1.1. Common method for immobilization

このような背景のもと、第二章で合成したバックボーン炭素にトリエトキシシリル基を有する  $\text{IPr}^{\text{Si}(\text{EtO})_3}\text{-Pd}(\mathbf{2Pd})$  を用いて、シリカ表面への固定化を検討することにした。

ところで第二章第3節において、トリエトキシシリル基は電子求引性を示すため、これを導入した **2Pd** は C-N カップリング反応において無置換の **IPr-Pd** と比べ、同等あるいはそれ以下の触媒活性を示すことを明らかにしている。そのため、**2Pd** を固定化した(NHC)**Pd** 固定化触媒は触媒活性の面で不利に思える。しかしながら、Hammett の置換基定数によるシリル基の電子的影響の議論に基づくと、**2Pd** をシリカ担体に固定化することによりトリエトキシシリル基は電子供与性基へと変化し、固定化前駆体である **2Pd** よりも触媒活性が向上するものと期待される。その理由は以下の通りである。

-Si(OEt)<sub>3</sub> 基はシリカ表面に固定化されることにより、-Si(OEt)(OSi≡)<sub>2</sub> へと変換されるものと考えられる。-Si(OEt)(OSi≡)<sub>2</sub> 基の Hammett の置換基定数は報告されていないが、下表の比較により、アルコキシシラン類に比べてシロキシシラン類の方が総じて電子供与性が高いことがわかる<sup>2</sup>。そのため、固定化によりシリル基は電子求引性基から電子供与性基に変換すると考えられ、結果として触媒活性が向上することが期待できる。

Hammett の置換基定数：

Si(OEt) <sub>3</sub> :	$\sigma_p = 0.08$
Si(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> :	$\sigma_p = -0.01$
SiMe(OSiMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> :	$\sigma_p = -0.01$
SiMe <sub>2</sub> (OSiMe <sub>3</sub> ):	$\sigma_p = -0.01$

次節では **2Pd** を用いたシリカ担体への固定化を検討した。

## 第2節 $\text{IPr}^{\text{Si}(\text{OEt})_3}\text{-Pd}$ 錯体触媒の固定化

シリカ担体への固定化は **2Pd** と同様にトリエトキシシリル基を有する **7Pd** を用いて試みた。なお、**7Pd** は **2Pd** の  $\pi$ -アリル配位子を  $\pi$ -シンナミル配位子に変更したものである。まずシリカ担体として MCM-41 を用い、ヘプタン中 110°C で攪拌することにより固定化を行なった。65 時間後、反応混合物をメンブレンフィルターで濾過した後、濾取物と濾液を得た。

### 元素分析（含有窒素量）

得られた濾取物中に存在する **7Pd** の固定化量を測定すべく、含有窒素量を分析した。その結果、窒素量は 0.1% 以下であり、計算上窒素のモル量は  $<0.01 \text{ mmol-N / g-cat.}$  と算出できる。

### $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ CPMAS NMR スペクトル分析

また濾取物の  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  CPMAS NMR スペクトルを解析したところ、シリカ上に **7Pd** から脱離したトリエトキシシリル基が結合したと推察されるピークを確認した (Figure 3.2.1.)。なお、 $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS NMR スペクトルからは新たなケイ素化学種のピークは確認されなかった。

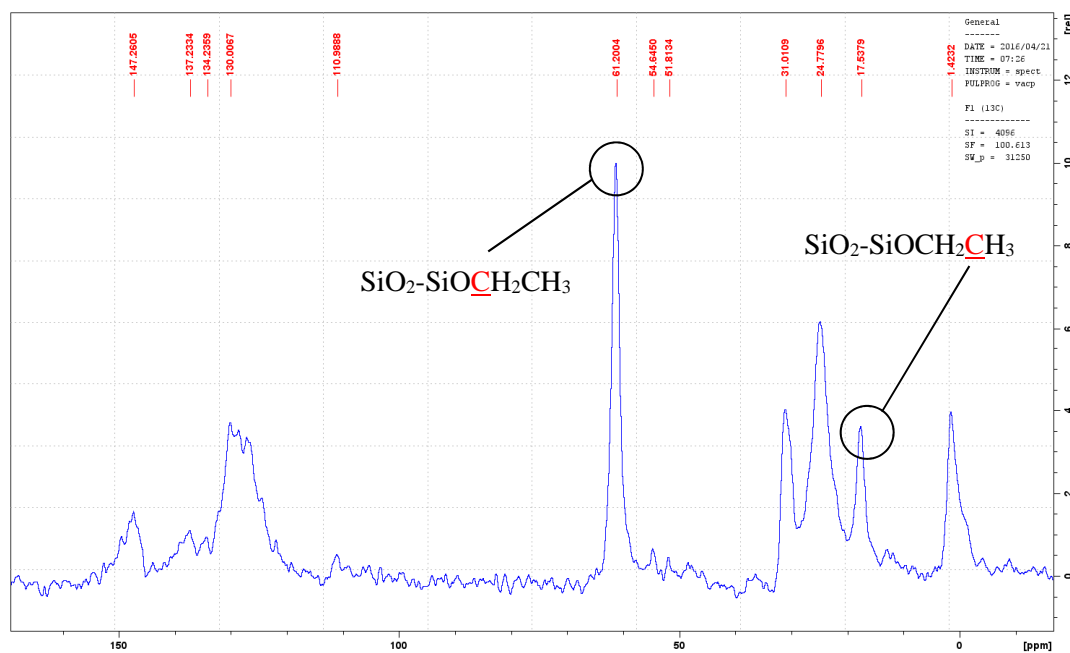


Figure 3.2.1.  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  CPMAS spectrum of residue

## 濾液残留物の $^1\text{H}$ -NMR 測定

次に回収した濾液を濃縮し、濾液残留物を  $^1\text{H}$ -NMR 測定にて確認した。その結果、**7Pd** からトリエトキシシリル基が脱離された **IPr**-Pd 錯体(**8Pd**)が得られていることがわかった(Figure 3.2.2.)。

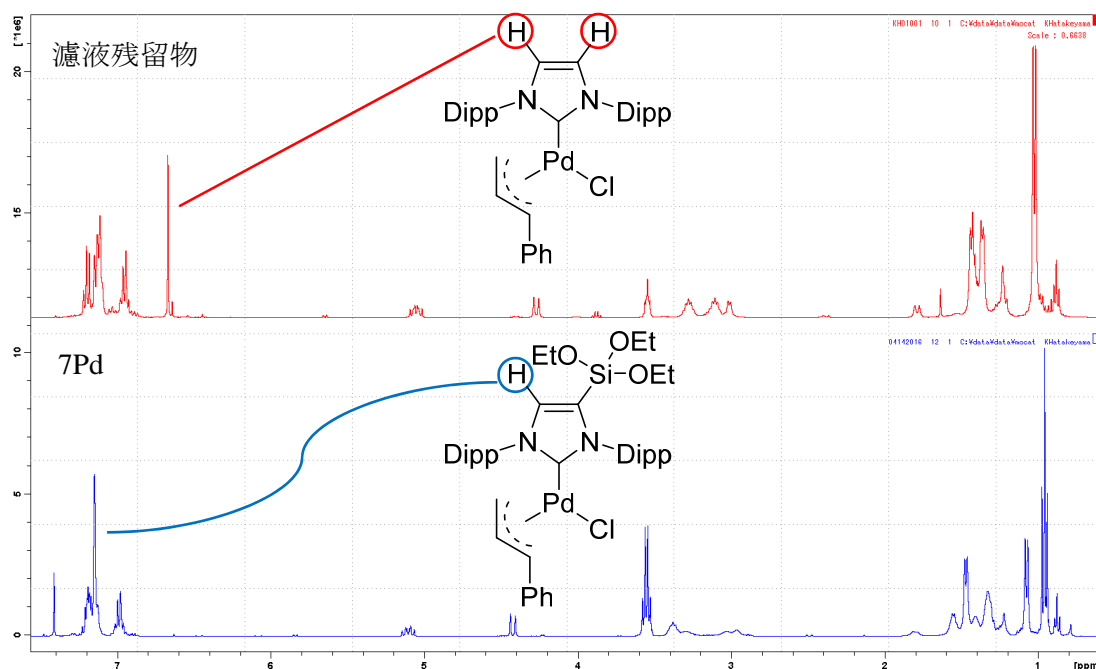
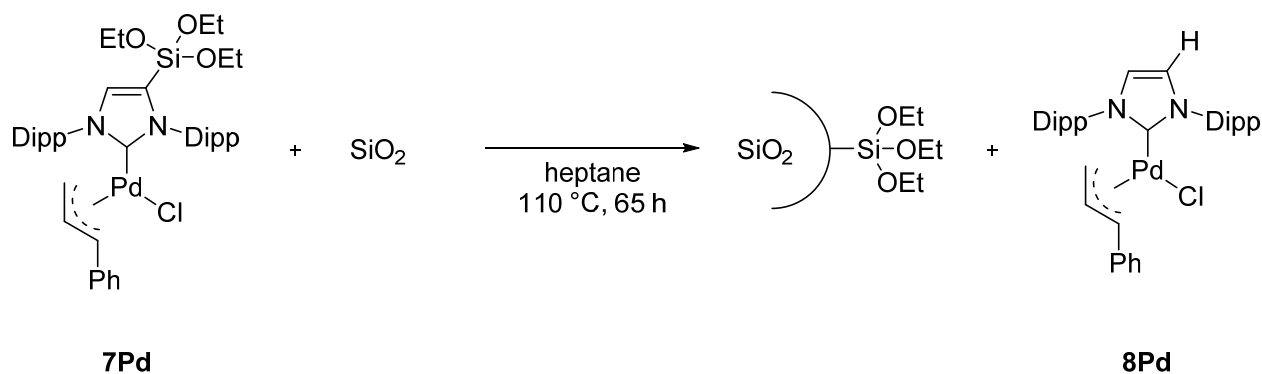


Figure 3.2.2.  $^1\text{H}$  NMR spectra of filtrate (top) and **7Pd** (bottom)

以上の結果から、当初目指したシリカ上への **7Pd** の固定化は全く進行していないことが判明した。代わりに **7Pd** 由来のトリエトキシシリル基がシリカ担体に固定化されたことで、トリエトキシシリル基が外れた **8Pd** が生じたと考えられる。**8Pd** は固定化部位を持たないため、そのまま濾液から回収されたと考えれば、実験結果を合理的に説明できる(Scheme 3.2.1.)。

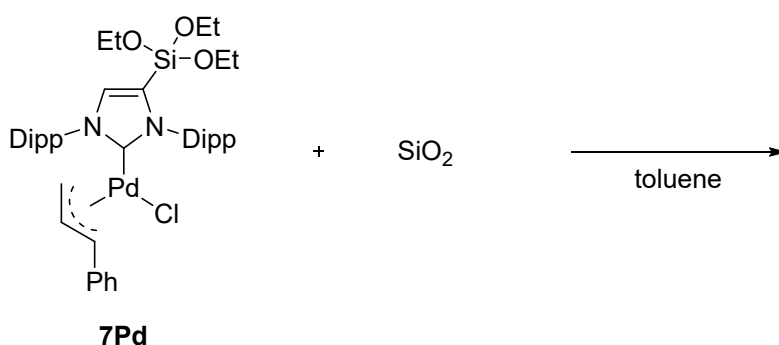


Scheme 3.2.1. Immobilization of **7Pd** on  $\text{SiO}_2$

## 反応温度の検討

続いて溶媒をヘプタンからトルエンに変更し、反応温度を室温、70℃、130℃に変えて再度固定化を検討した。室温および 70℃で固定化を行なった反応の濾液濃縮物からはいずれも原料である **7Pd** を回収した(Table 3.2.1. entries 1 and 2)。一方、130℃で固定化を行なった場合には、ヘプタン中 110℃で固定化を試みた際と同様に、トリエトキシシリル基が脱離した **8Pd** が回収された(entry 3)。

Table 3.2.1. Immobilization of **7Pd** on SiO<sub>2</sub> in toluene

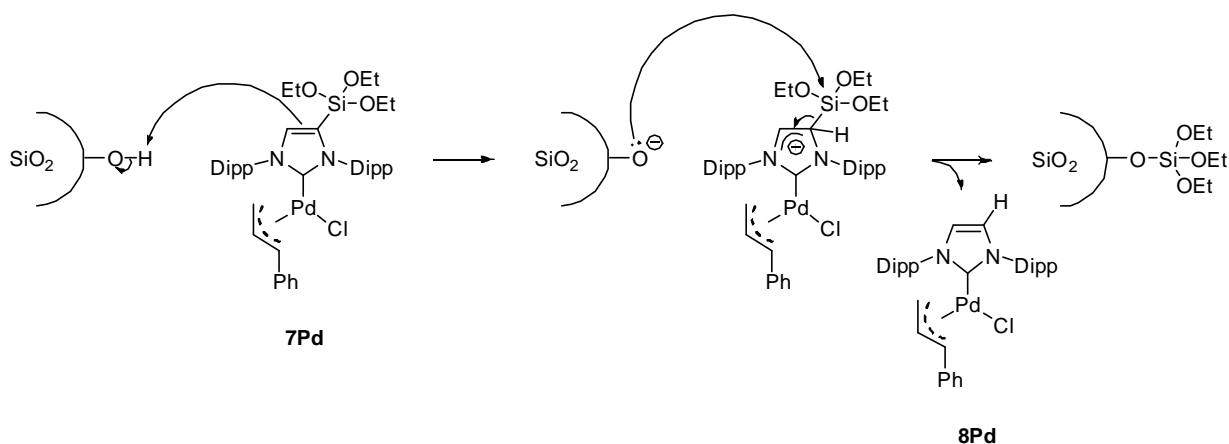


Entry	Temp. / °C	Time / h	濾液残留物 (回収収率%)
1	室温	24	<b>7Pd</b> (94 %)
2	70	14	<b>7Pd</b> (84 %)
3	130	15	<b>8Pd</b> (76%)

室温および 70℃で固定化を行なった際の濾取物の <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} CPMAS NMR スペクトルを測定した結果、いずれの場合もピークは検出されなかった。これは原料錯体である **7Pd** がほぼ定量的に回収されたためと考えられる。

以上の結果から、いずれの検討においても **7Pd** のトリエトキシシリル基とシリカ表面のシラノール基との縮合反応は進行しておらず、110 °C以上ではトリエトキシシリル基の脱離が生じるとわかった。トリエトキシシリル基の脱離に関しては、シリカ表面のシラノール基によるプロト脱シリル化反応によるものと考えられる<sup>3</sup> (Scheme 3.2.2.)。

まずシリル基のイプソ位が表面シラノールによってプロトン化される。一般に、シリル基は  $\sigma$ - $\pi$  相互作用により  $\beta$  位のカルボカチオンを安定化することが知られており、110 °C以上ではこのプロセスが進行したものと推察される。次に、脱プロトン化で生じたシロキシド種がトリエトキシシリル基のケイ素原子を求核攻撃することで、表面シラノール基がトリエトキシシリル化されると同時に、**7Pd** からシリル基部位が脱離した **8Pd** が生成したと考えられる。



Scheme 3.2.2. Possible mechanism of elimination of silyl group in  $\text{IPr}^{\text{Si}}$

また上記メカニズムを考慮すると、 $\text{IPr}^{\text{Si(EtO)}_3}$  配位子を先にシリカ担体に固定化した後、Pd 錯化するボトムアップ型の固定化法においても、上記と同様の反応が進行するものと考えられる。そのため、ボトムアップ法によるシリカ担体への固定化の検討は行わず、他の固定化方法を検討することにした。

### 第3節 固定化戦略の再構築

前節でバックボーン炭素にトリエトキシシリル基を有する  $\text{IPr}^{\text{Si}(\text{EtO})_3}\text{-Pd}$  錯体触媒のシリカ担体への固定化を検討したが、シリカ表面のシラノール基によるプロト脱シリル化反応が進行するため、 $\text{IPr}^{\text{Si}(\text{EtO})_3}\text{-Pd}$  錯体触媒の固定化は困難であることを述べた。そこで、より温和な条件下、担体と結合形成が可能な固定化担体、およびシリル基の選定を改めて行なうこととした。

まずプロト脱シリル化反応の起点が酸性度の高いシリカ担体の表面シラノール基( $\text{pK}_a : 7.1 \pm 0.5$ )<sup>4</sup>にあるものと考え、固定化担体をシリカ担体からより酸性度が低い部材へと変更することとした。様々な担体を調査した結果、これまで多くの固定化の報告例が存在するポリスチレン樹脂に着目し<sup>5-11</sup>、シラノール基と比べると酸性度の低いベンジルアルコール基( $\text{pK}_a : 15.4$ )を有する Wang resin を新たな担持担体として選択した(Figure 3.3.1.)。

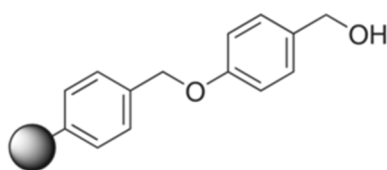


Figure 3.3.1. Wang resin

一般的にポリスチレン樹脂は耐熱温度が 70~90℃であり、それ以上の温度ではポリスチレン構造が分解してしまう。前節でシリカ担体に  $\text{IPr}^{\text{Si}(\text{EtO})_3}\text{-Pd}$  錯体触媒を固定化する際、室温~70℃では全く縮合反応が進行せず原料回収であったことを考慮すると、アルコキシシランとの脱アルコール縮合による固定化法はポリスチレン樹脂を担体とする場合、不適切であると考えられる。そこで、アルコキシ基よりも脱離能の高いクロロ基を用いることを考え、 $\text{IPr}^{\text{Si}}$ 配位子のシリル基をトリエトキシシリル基からクロロジメチルシリル基へと変更することとした(Figure 3.3.2.)。クロロジメチルシリル基であれば、Wang resin のベンジルアルコール部位と室温下でも容易に縮合可能なため、固定化条件の面においてもトリエトキシシリル基を用いた場合に生じていたプロト脱シリル化反応を抑制できると考えた。また Wang resin との結合形成を考慮した場合、シリル基上の脱離基は一つで十分である。

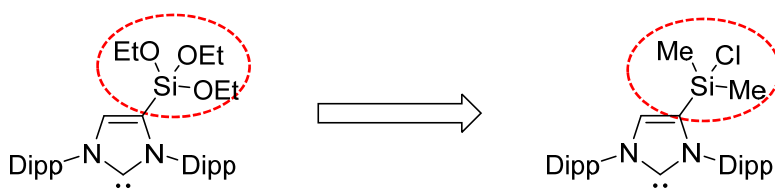


Figure 3.3.2. Change of NHC precursor

最後に Hammett の置換基定数を用いて固定化による電子特性の変化を推察した。その結果、クロロジメチルシリル基は電子求引性を示すが、固定化後に形成されるベンジルオキシジメチルシリル基は、既知のメトキシジメチルシリル基の置換基定数を参考にすると、電子供与性を示すものと推察される<sup>2</sup>。したがって、本固定化戦略が成功すれば、固定化と共に高い触媒活性を発現可能な (NHC)Pd 固定化触媒が合成できるものと考えた。

Hammett の置換基定数：

SiMe<sub>2</sub>(Cl) :  $\sigma_p = 0.21$

SiMe<sub>2</sub>(OMe) :  $\sigma_p = -0.02$

変更点を以下にまとめた。

変更点①：

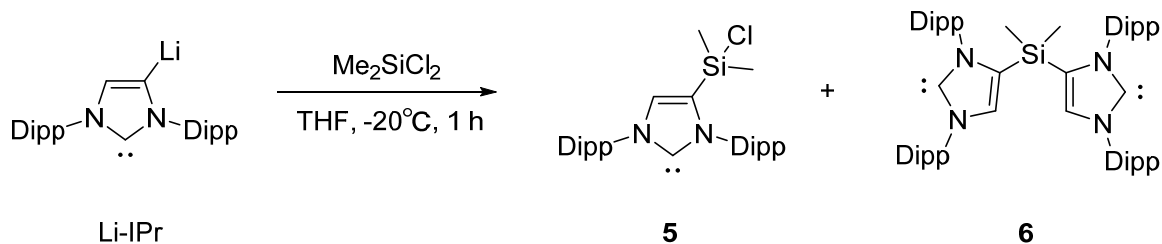
酸性度の観点から、担体をシリカ担体(pKa : 7.1±0.5)からベンジルアルコール基を有する Wang resin(pKa : 15.4)に変更

変更点②：

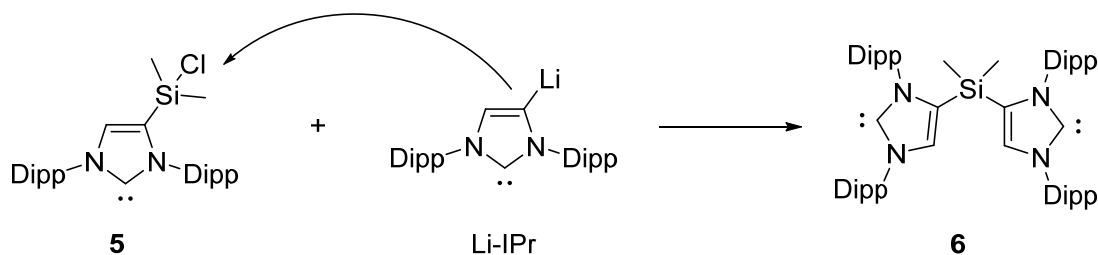
耐熱温度の観点から、NHC バックボーン炭素のシリル官能基をトリエトキシシリル基からクロロジメチルシリル基に変更

## 第4節 IPr<sup>Me2SiCl</sup>-Pd 錯体触媒の合成

第二章第2節で実施した手法で Li-IPr を合成し、次に -20℃ でジクロロジメチルシランを滴下した (Scheme 3.4.1.)。その結果、目的とする IPr<sup>Me2SiCl</sup> (**5**) と共にジメチルシリル基を挟んで IPr が 2 つ結合した (IPr)<sub>2</sub><sup>Me2Si</sup> (**6**) との混合物が得られた。**6** は一旦生成した **5** のクロロジメチルシリル基にもう一分子の Li-IPr が求核攻撃をすることで生成したものと考えられる (Scheme 3.4.2.)。

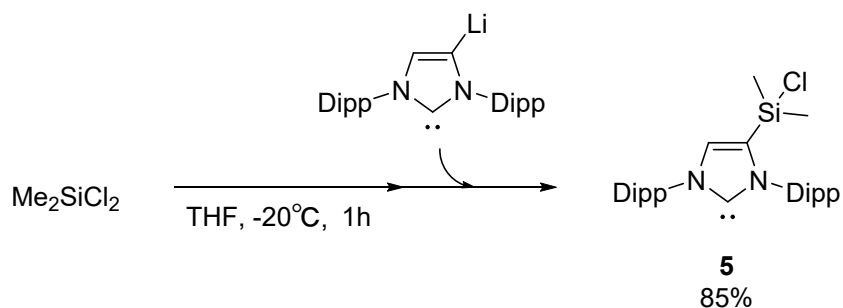


Scheme 3.4.1. Synthesis of IPr<sup>Me2SiCl</sup> (**5**)



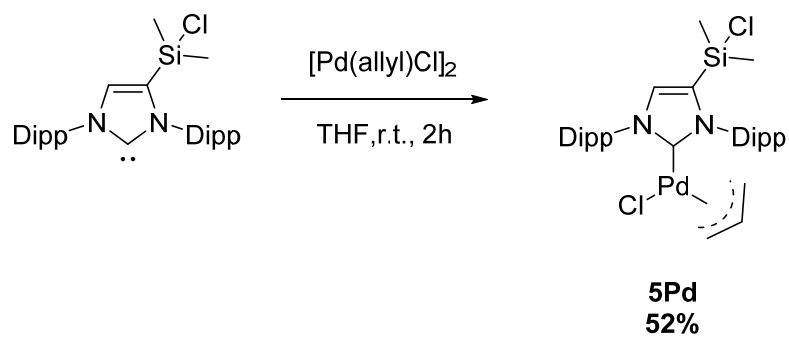
Scheme 3.4.2. Synthesis of (IPr)<sub>2</sub><sup>Me2Si</sup> (**6**)

**6** の副生を抑制すべく、**5** と Li-IPr が共存しにくい反応条件として、ジクロロジメチルシランに対して Li-IPr を滴下することにした。その結果、目的とする **5** のみを 85% の収率で得ることに成功した (Scheme 3.4.3.)。



Scheme 3.4.3. Effective synthetic method for IPr<sup>Me2SiCl</sup> (**5**)

続いて **5** に対して、 $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$  を加えることで Pd 錯化を行い、 $\text{IPr}^{\text{Me}_2\text{SiCl}}\text{-Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}$  錯体触媒(**5Pd**)を合成することに成功した(Scheme 3.4.4.)。



Scheme 3.4.4. Synthesis of  $\text{IPr}^{\text{Me}_2\text{SiCl}}\text{-Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}$ (**5Pd**)

## 第 5 節 IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体固定化触媒の合成

本節では合成した IPr<sup>Me<sub>2</sub>SiCl</sup> 配位子(**5**)および IPr<sup>Me<sub>2</sub>SiCl</sup>-Pd 錯体触媒(**5Pd**)を用いて、ポリスチレン樹脂である Wang resin へ固定化することで、IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体固定化触媒の合成を試みた。固定化法として、**5** を Wang resin に固定化した後、Pd 錯化を行うボトムアップ法(**5**→**5/PS**→**5Pd/PS**)、あるいは **5Pd** を直接 Wang resin に固定化するトップダウン法(**5**→**5Pd**→**5Pd/PS**)の 2 通りの手法を検討した (Figure 3.5.1.)。

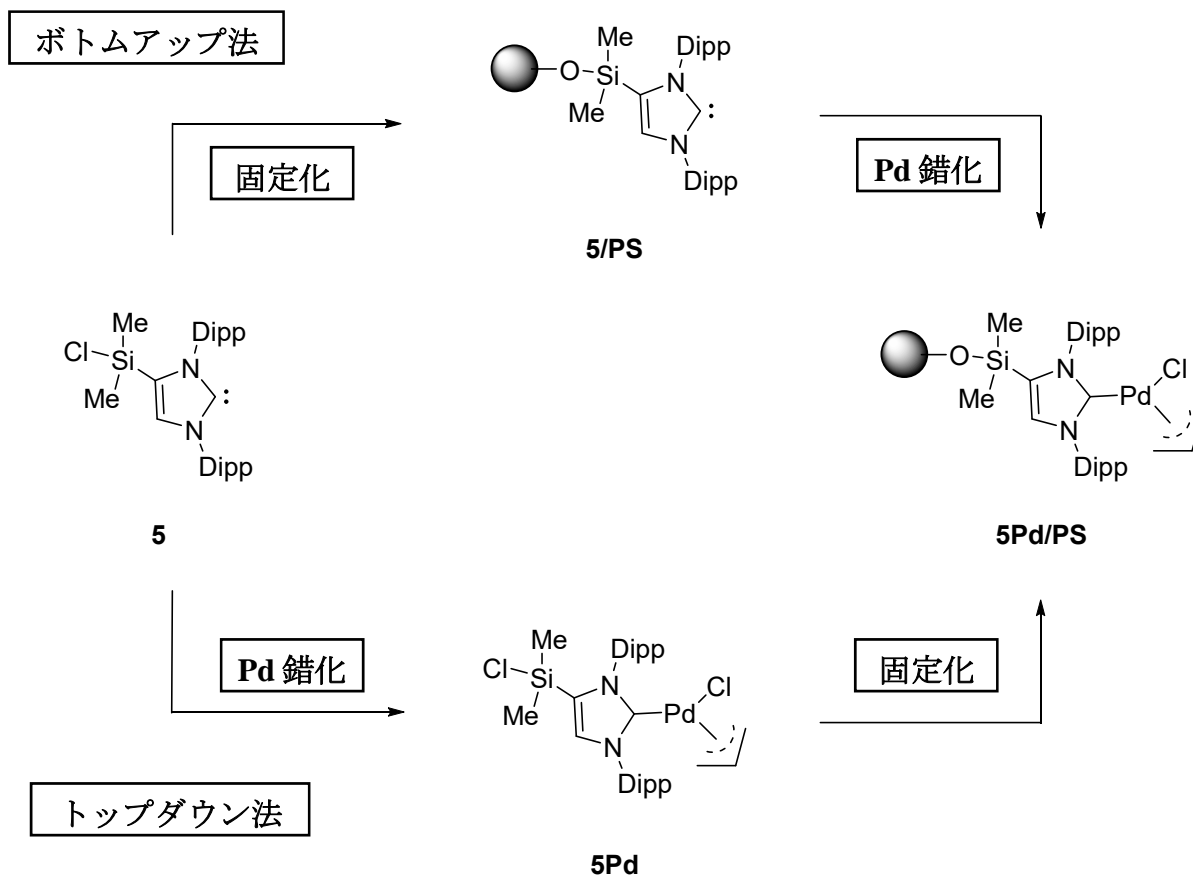
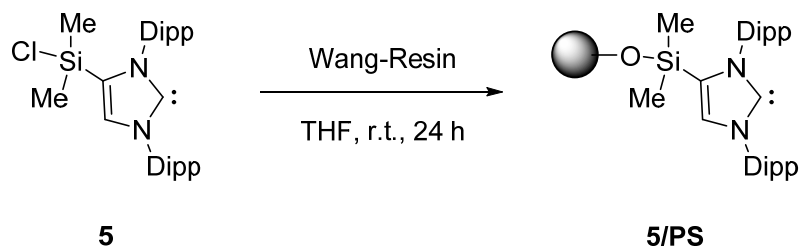


Figure 3.5.1. Synthetic route to bottom-up(**5**→**5/PS**→**5Pd/PS**) and top-down(**5**→**5Pd**→**5Pd/PS**)

○ボトムアップ法：(5→5/PS→5Pd/PS)

Wang resin を懸濁させた THF 溶媒中、室温下 **5** を滴下し、24 時間攪拌した。反応終了後、メンブレンフィルターで反応物を濾過することで  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子修飾担体(**5/PS**)を得た(Scheme 3.5.1. and Figure 3.5.2.)。



Scheme 3.5.1. Immobilization of **5** to Wang resin



Figure 3.5.2. Appearance of **5/PS**

得られた **5/PS** の触媒構造を調査すべく、各種機器を用いて分析を行った。

## $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ CPMAS スペクトル分析

まず **5/PS** の  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS スペクトルを測定することで、**5** がシリル基を介して Wang resin 上に修飾しているか確認した。その結果、-2.07 ppm に 1 本の Si ピークが存在することが判明した。Wang resin 中にはケイ素は存在しないため、これは前駆体 **5** に由来のものと考えられる(Figure 3.5.3.)。

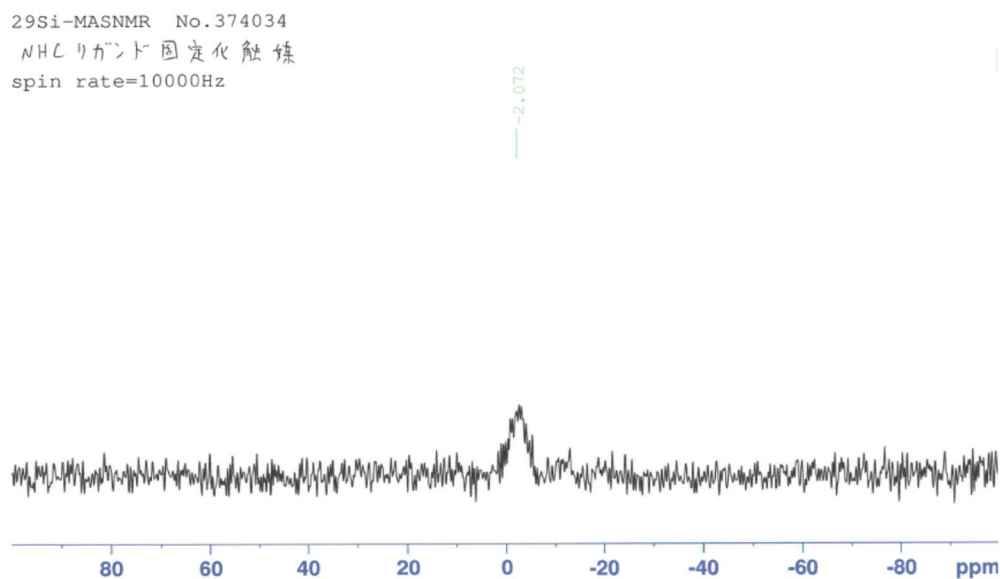


Figure 3.5.3.  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS spectrum of **5/PS**

次に固定化前後の  $^{29}\text{Si}$  NMR スペクトルを比較した。その結果、固定化前の前駆体 **5** の Si ピークは 9.75 ppm を示したが、固定化後の **5/PS** は -2.07 ppm を示し、Si ピークがシフトしていることが判明した。このピークシフトは、Si-Cl 結合が Si-O 結合に変換したことを意味しており、**5** がシリル基を介して Wang resin 上に修飾したことを支持する結果と考えられる (Figure 3.5.4.)。

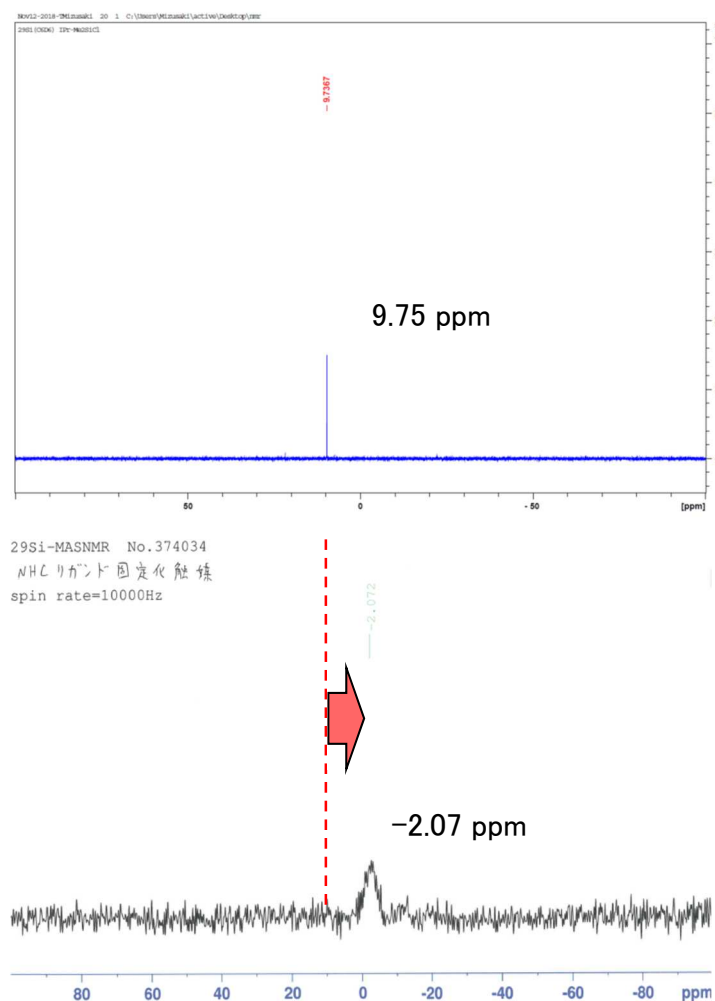


Figure 3.5.4.  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum of **5** (top) and  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS spectrum of **5/PS** (bottom)

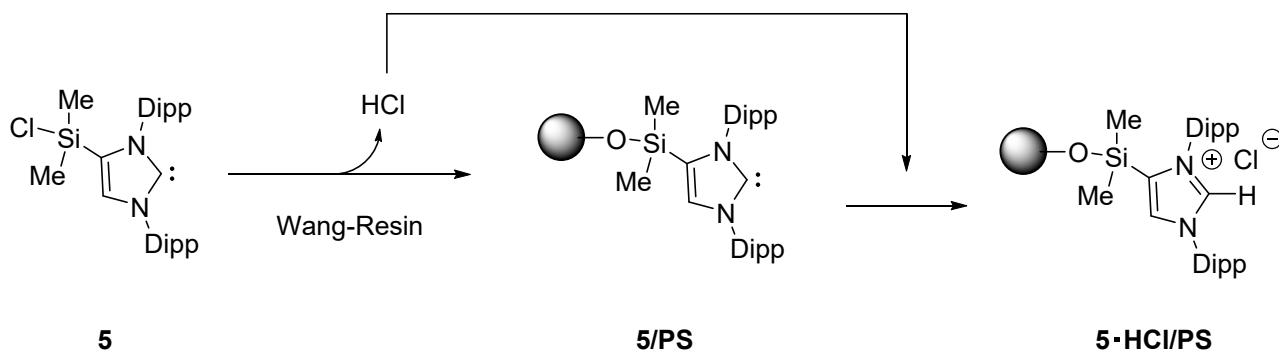
## 元素分析 (含有窒素量)

**5/PS** 中に存在する  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子を定量すべく、元素分析により含有窒素量を測定した。その結果、含有窒素量は 0.73% であることが判明した。計算上 0.52 mmol-N / g-cat. と算出できる。

## Pd 錯化検討

続いて **5/PS** の Pd 錯化を行い、 $\text{IPr}^{\text{Si}}$ -Pd 固定化触媒の合成を検討した。**5/PS** を THF に懸濁し、 $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$  を投入後、1.5 時間攪拌した。反応終了後、メンブレンフィルターで反応液を濾過し、得られた濾取物を ICP 発光分光分析(ICP-AES)にて分析した。その結果、**5Pd/PS** に含まれる Pd 量は 0.01% であることが判明し、Pd 錯化が全く進行していないことがわかった。

原因として、**5** を Wang resin に修飾する過程において発生した HCl が **5/PS** のカルベン炭素と反応し、イミダゾリウム塩に変換されることが考えられる(Scheme 3.5.2.)。



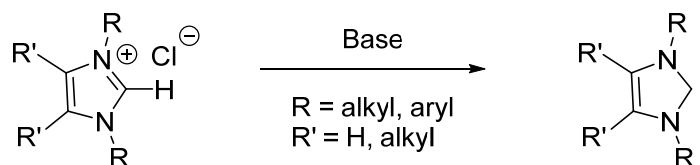
Scheme 3.5.2. Immobilization of **5** on Wang resin

## 元素分析 (含有塩素量)

先の仮説を検証すべく、**5/PS** の含有塩素量を追加分析した。その結果、含有塩素量は 1.0% であることが判明した。カルベン炭素がイミダゾリウム塩に変換していると仮定すると、塩素のモル量は 0.28 mmol-Cl / g-cat. と算出でき、窒素モルと塩素モルの比がおおよそ 2 対 1 となる。このことから、**5/PS** は **5 · HCl/PS** に変換していると考えられる。

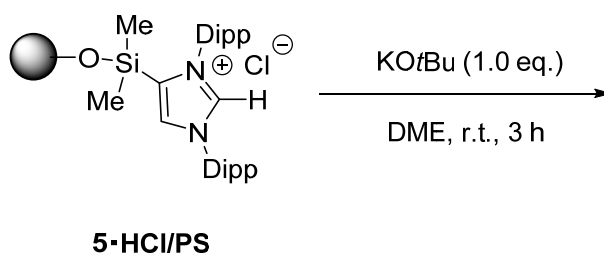
## 5・HCl/PS の塩基処理

先にも述べたが、カルベン炭素がイミダゾリウム塩に変換した状態では Pd 錯化は進行しない。そのため **5・HCl/PS** を **5/PS** に再変換する必要がある。1991 年、Arduengo らはイミダゾリウム塩を塩基処理することにより NHC が合成できることを報告している<sup>12</sup>(Scheme 3.5.3.)。



Scheme 3.5.3. Deprotonation of imidazolium salt

この報告例を参考に、**5・HCl/PS** を室温下、DME 溶媒中、**5・HCl/PS** の担持量に対し 1 当量の KO<sup>t</sup>Bu と 3 時間反応させた。反応後、メンブレンフィルターで反応液を濾過し、濾取物と濾液を回収した(Scheme 3.5.4.)。



Scheme 3.5.4. Treatment of **5・HCl/PS** using KO<sup>t</sup>Bu

## 元素分析 (含有窒素量、含有塩素量)

脱プロトン化反応の進行を確認すべく、濾取物を再度元素分析したところ、含有塩素量は 0.17% に低減しイミダゾリウム塩から NHC への再変換が伺えた。一方、含有窒素量に着目したところ 0.73% (0.52 mmol-N / g-cat.) から 0.15% (0.10 mmol-N / g-cat.) へとおよそ 8 割減少していることが判明した。

この含有窒素量の低下原因を解明すべく、反応後の濾液を濃縮し <sup>1</sup>H-NMR 測定を行った。その結果、濾液からは IPr が検出された(Figure 3.5.5.)。

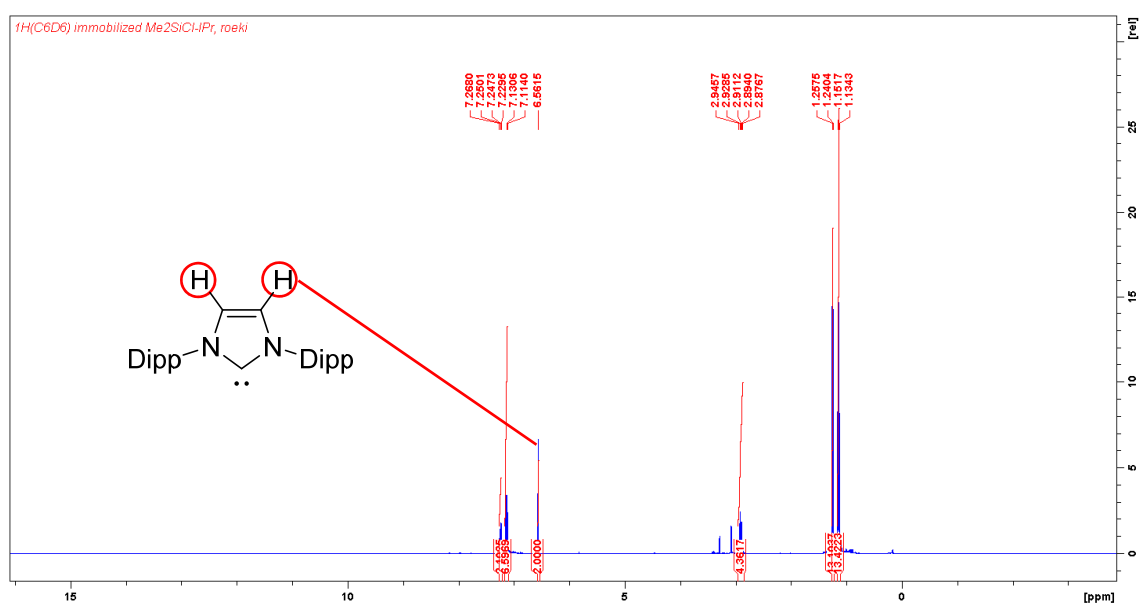
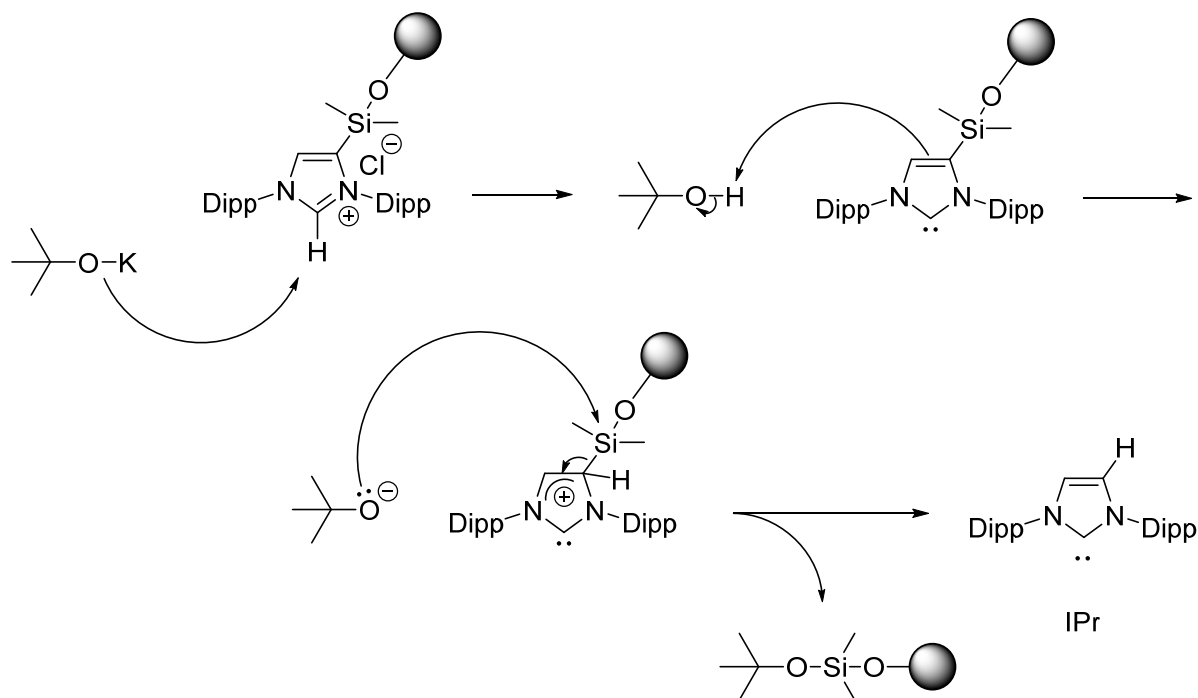


Figure 3.5.5. <sup>1</sup>H NMR spectrum of filtrate

この結果から含有窒素量の低下は、塩基処理により **5**・HCl/PS 中の IPr<sup>Si</sup> 配位子から IPr が脱離したことに起因するものと考えられる。

IPr 脱離の 1 つの仮説メカニズムとして、第 2 節で考察したプロト脱シリル化反応の進行が考えられる。すなわち、塩基として用いたアルコキシド種による脱プロトン化の後、生成したアルコール体がプロトン源となり、シリル基のイプソ位と反応したものと考えられる。次に再び生じたアルコキシド種がシリル基のケイ素原子を求核攻撃することで、IPr<sup>Si</sup> 配位子からシリル基が脱離した IPr が生成したと考えると実験結果を説明できる (Scheme 3.5.5.)。



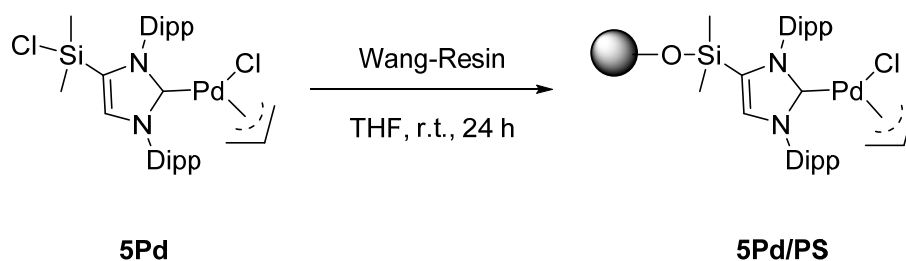
Scheme 3.5.5. Possible mechanism of elimination of silyl group in IPr<sup>Si</sup>

以上、ボトムアップ法による固定化を整理する。

まず IPr<sup>Si</sup> 配位子が担体に修飾することは判明したものの、修飾の過程で発生する HCl によりカルベン炭素がプロトン化したイミダゾリウム塩となり、続く Pd 錯化が進行しないことが判明した。次にカルベン炭素を再生すべく、塩基処理を実施したところ、担体に修飾している IPr<sup>Si</sup> 配位子から IPr が脱離することが判明した。IPr<sup>Si</sup>-Pd 固定化触媒の合成において、IPr は高価な配位子原料であるため、ボトムアップ法による合成を中断し、トップダウン法による固定化を検討することとした。

### ○トップダウン法(5→5Pd→5Pd/PS)

ボトムアップ法と同様、Wang resin を THF 溶液に懸濁させた後、室温下 **5Pd** を滴下し、24 時間攪拌した。反応終了後、メンブレンフィルターで反応液を濾過することで(NHC)Pd 固定化触媒 (**5Pd/PS**)を得た(Scheme 3.5.6. and Figure 3.5.6.)。



Scheme 3.5.6. Immobilization of **5Pd** on Wang resin

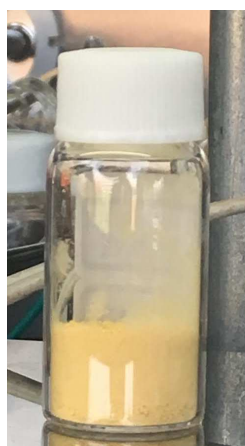


Figure 3.5.6. Appearance of **5Pd/PS**

得られた **5Pd/PS** の触媒構造を確認すべく、再び各種機器分析により触媒のキャラクタリゼーションを行った。

## $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ CPMAS スペクトル分析

**5Pd/PS** の  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS スペクトル分析を実施した結果、1.65 ppm に 1 本のピークを確認した (Figure 3.5.7.)。Wang resin 中にはケイ素原子が存在しないため、これは **5Pd** のケイ素原子に由来するピークと考えられる。

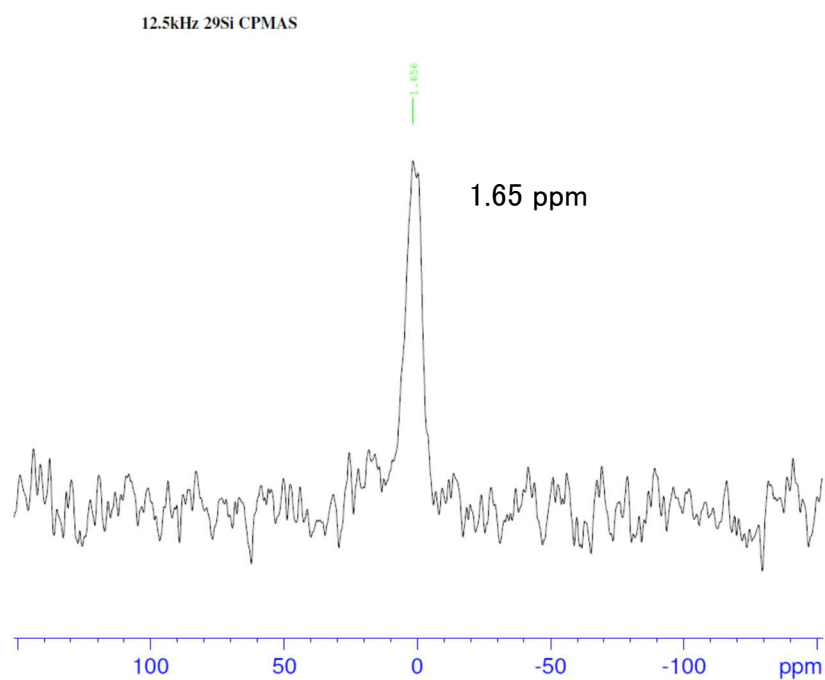


Figure 3.5.7.  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS spectrum of **5Pd/PS**

さらに Figure 3.5.7.と固定化前の前駆体 **5Pd** の  $^{29}\text{Si}$  NMR スペクトルとを比較した。その結果、前駆体である **5Pd** の Si ピークは 11.8 ppm であったが、固定化後の **5Pd/PS** は 1.65 ppm ヘシフトしていることが明らかとなった。このピークシフトは Si-Cl 結合から Si-O 結合への変換を意味しており、このことから **5Pd** と Wang resin の間に Si-O 結合を介した固定化が進行したものと判断できる(Figure 3.5.8.)。

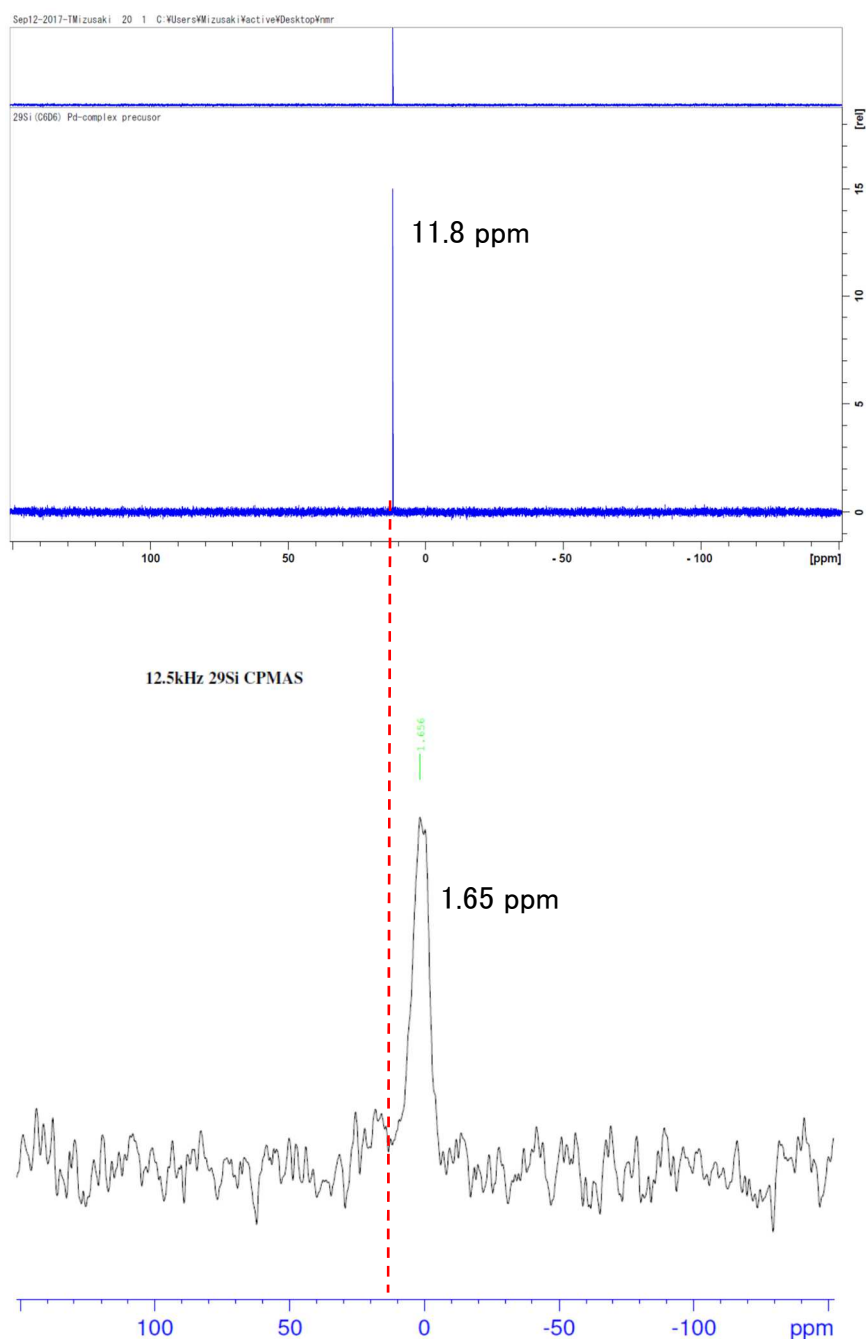


Figure 3.5.8.  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum of **5Pd** (top) and  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS spectrum of **5Pd/PS**(bottom)

## 元素分析（含有窒素量）

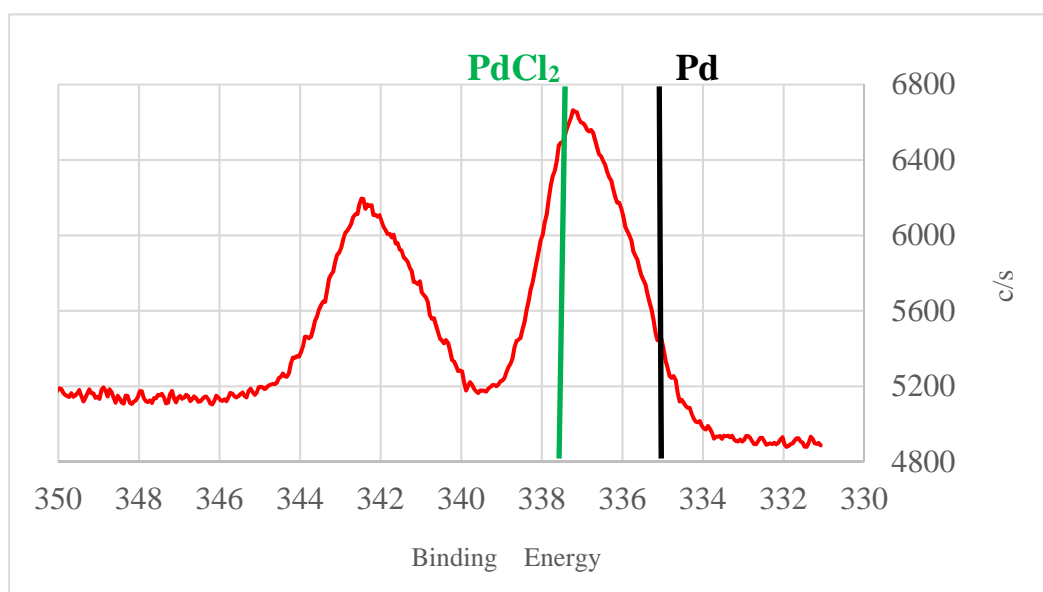
次に **5Pd/PS** 中の  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化量を確認すべく、含有窒素量を分析した。その結果、含有窒素量は 0.98% となり、計算上 0.70 mmol-N / g-cat. と算出できる。

## ICP 発光分光分析(ICP-AES)

今度は **5Pd/PS** 中の含有 Pd 量を ICP 発光分光分析(ICP-AES)にて分析した。その結果、含有 Pd 量は 3.94% となり、0.37 mmol-Pd / g-cat. と算出できる。これらの結果から、窒素モルと Pd モルの比がおおよそ 2 対 1 となり、**5Pd** は  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  構造を維持したまま Wang resin 上に固定化されていると考察できる。

## X 線光電子分光法分析(XPS)

最後に含有している Pd の電子状態を X 線光電子分光法分析(XPS)にて確認した。その結果、Pd 価数が  $\text{PdCl}_2$  に近い 2 価の Pd 種であることが判明した(Figure 3.5.9.)。このことから、Pd は  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子から脱離することなく、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体構造を維持したまま固定化が達成されていると考えられる。



Pd	Pd3d <sub>5/2</sub>
PdCl <sub>2</sub>	337.8
Pd	335.1

Figure 3.5.9. XPS analysis of **5Pd/PS**

以上、トップダウン法により合成した **5Pd/PS** のキャラクタリゼーションの結果を Figure 3.5.10. にまとめた。

まず  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  CPMAS スペクトル分析から、**5Pd** が Si-O 結合を介して担体と結合していることを明らかにした。次に含有窒素モルと含有 Pd モルの比がおおよそ 2 対 1 となり、かつ X 線光電子分光法分析(XPS)の結果も併せて鑑みると、**5Pd/PS** は  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体の構造を維持したまま固定化が進行しているものと考えられる。

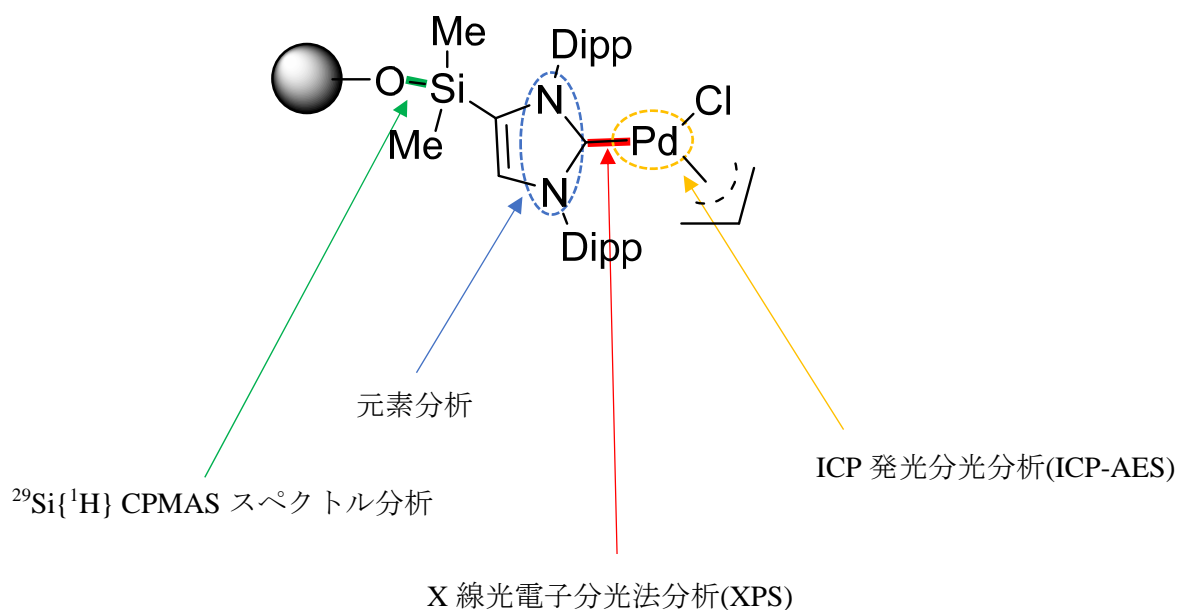


Figure 3.5.10. Characterization of **5Pd/PS**

以上、本節では **5** および **5Pd** を固定化前駆体に用いて、ポリスチレン系樹脂である Wang resin への固定化を試みた。2 通りの固定化法を検討した結果、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒の合成にはまず  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体を合成した後に、担体に固定化するトップダウン法が適していることが判明した。

## 結言

本章では、**IPr** のバックボーン炭素にトリエトキシシリル基を導入した  $\text{IPr}^{\text{Si}(\text{EtO})_3}\text{-Pd}$  錯体触媒のシリカ担体への固定化を試みたが、担体上のシラノール基と  $\text{IPr}^{\text{Si}(\text{EtO})_3}\text{-Pd}$  錯体触媒の間でプロト脱シリル化反応が生じ、固定化には到らないことが判明した。この結果を踏まえ、担体部材をシリカ担体からポリスチレン樹脂である **Wang resin** に、バックボーン炭素のシリル基をトリエトキシシリル基からジメチルクロロシリル基へと変更し、ボトムアップ法あるいはトップダウン法の2通りの手法で再度固定化検討を実施した。

まずボトムアップ法を検討したところ、 $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子が担体に修飾することは判明したものの、その修飾過程においてカルベン炭素がイミダゾリウム塩へと変換し、続く **Pd** 錯化が進行しないことが判明した。カルベン炭素を再生すべく塩基処理を実施したが  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  修飾担体から **IPr** が脱離してしまうことが判明し、ボトムアップ法による固定化は中断することとした。

次にトップダウン法による固定化を検討したところ、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒がシリル基を介して担体と固定化し、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒の合成に成功した。合成した固定化触媒について各種機器分析によりキャラクタリゼーションを行ったところ、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒の触媒構造を維持したまま担体へ固定化することが可能であると判明した。

以上の結果から、**IPr** のバックボーン炭素を結合点とするシリル基を介した担体への固定化には、トップダウン法による固定化が適していることを明らかとした。

## 参考文献

- 1 Dong-Hwan Lee, Minkee Choi, Byung-Woo Yu, Ryong Ryoo, Abu Taher, Shahin Hossain, Myung-Jong Jin, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2912.
- 2 Corwin. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165.
- 3 Norihisa Fukaya, Hisato Haga, Teruhisa Tsuchimoto, Syun-ya Onozawa, Toshiyasu Sakakura, Hiroyuki Yasuda, *Journal of Organometallic Chemistry*, **2010**, 695, 2540.
- 4 Inci Altug, Michael L. Hair, *J. Phys. Chem.*, **1967**, 71, 4260.
- 5 Monika Mayr, Betina Mayr, Michael R. Buchmeiser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3839.
- 6 Elena Mas-Marza, Anna M. Segarra, Carmen Claver, Eduardo Peris, Elena Fernandez, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6595.
- 7 Macarena Poyatos, Francisco Márquez, Eduardo Peris, Carmen Claver, Elena Fernandez, *New J. Chem.*, **2003**, 27, 425.
- 8 Patrick G. Steel, Christopher W. T. Teasdale, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8977.
- 9 Nam T. S. Phan, Matthew Van Der Sluys, Christopher W. Jones, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 609.
- 10 Jong-Ho Kim, Bong-Hyun Jun, Jang-Woong Byun, Yoon-Sik Lee, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6714.
- 11 Jong-Ho Kim, Jung-Woo Kim, Mohammadreza Shokouhimehr, Yoon-Sik Lee, *Synlett*, **2006**, 4, 618.
- 12 Anthony J. Arduengo, III, Richard L. Harlow, Michael Kline, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 361.

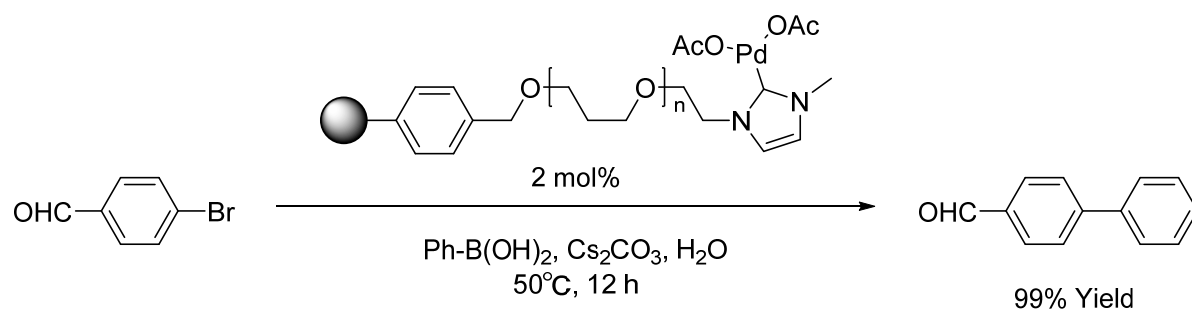
## 第四章

### $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体固定化触媒の触媒性能評価

## 第1節 緒言

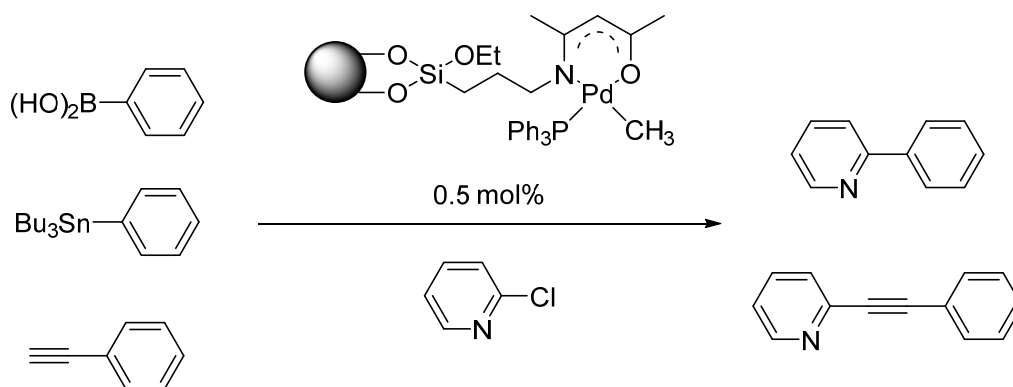
Pd 錯体触媒をシリカゲル等の無機部材やポリスチレン等の有機ポリマーに固定化した、いわゆる Pd 錯体固定化触媒は、錯体触媒としての高い触媒活性を保持しながら、不均一系触媒の特徴である“反応後の残留 Pd 低減”および“触媒の再利用”などユニークな特徴を持つ。これまで様々な Pd 錯体固定化触媒が報告されている<sup>1-9</sup>。

例えば Lee らの研究グループは、ポリスチレン樹脂を担体部材に(NHC)Pd 錯体を固定化した触媒を報告しており<sup>3</sup>、これをブロモアリアルとフェニルボロン酸との Suzuki カップリング反応に適用している(Scheme 4.1.1.)。



Scheme 4.1.1. Suzuki coupling reaction using PS-PEG 600-NHC-Pd complex catalyst

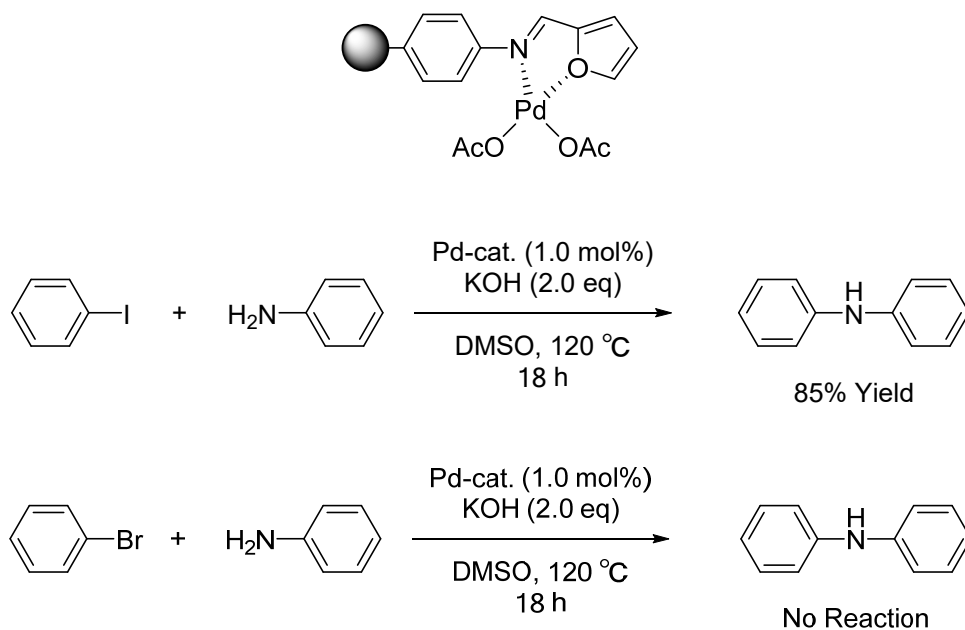
また Jin らはシリカゲル担体に  $\beta$ -ケトイミン化合物を配位子としたパラジウム錯体固定化触媒を合成し<sup>9</sup>、これをクロロアリアルとの Suzuki カップリング反応、Stille カップリング反応、および Sonogashira カップリング反応に各々適用可能なことを報告している(Scheme 4.1.2.)。



Scheme 4.1.2. C-C coupling reaction using silica gel-supported  $\beta$ -ketoiminatophosphanyl palladium complex catalyst

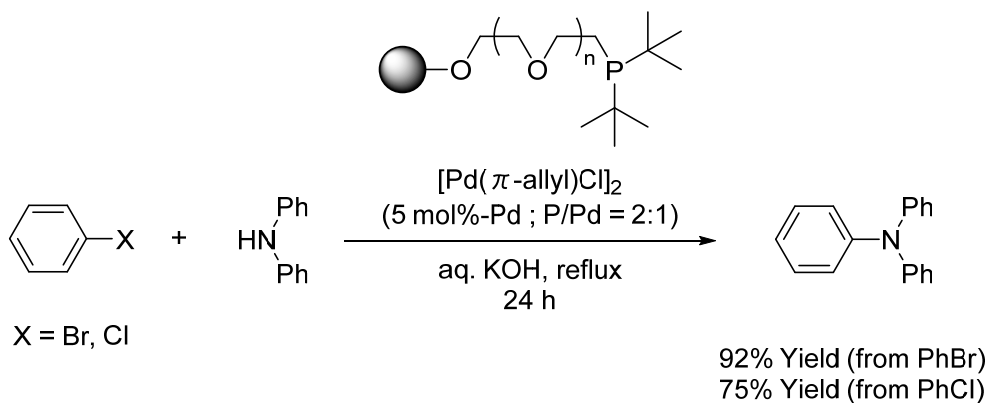
その他にも Pd 錯体固定化触媒を用いた C-C カップリング反応は数多く報告されているが、その一方で、C-N カップリング反応に Pd 錯体固定化触媒を適用した報告例は極めて少ない。

例えば、Islam らはポリスチレン樹脂担体にフルフリルイミノ基を導入し、これを配位子とする Pd 錯体固定化触媒を報告している<sup>10</sup>。この Pd 錯体固定化触媒はヨードベンゼンとアニリンとの C-N カップリング反応に適用可能であるが、その適用範囲はヨードアリアルに限定されており、ブロモアリアルにおいては反応が進行しない(Scheme 4.1.3.)。



Scheme 4.1.3. C-N coupling reaction of aryl halides using PS-Pd(II)-frufural

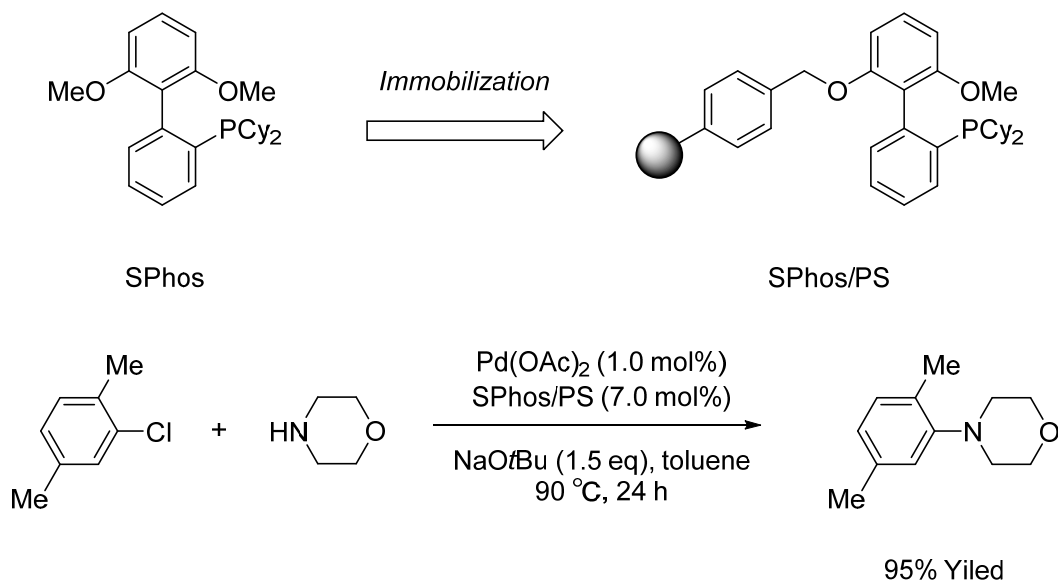
また Uozumi らはポリスチレン樹脂にポリエチレングリコールを介してジ *tert*-ブチルホスフィン を配位子とした両親媒性の特徴を持つホスフィン修飾ポリマーを報告している<sup>11</sup>。彼らは合成したホスフィン修飾ポリマーと  $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$  をそれぞれ反応系中で混合することにより Pd 錯体固定化触媒を調製し、これを水中におけるブロモアールとジフェニルアニリンとの C-N カップリング反応に適用した (Scheme 4.1.4.)。



Scheme 4.1.4. C-N coupling reaction of aryl chloride and bromide using PS-PEG resin-supported phosphine

その結果、目的物であるトリフェニルアミンを 92% の収率で得ることに成功している。しかしながら、より安価なクロロアールを基質に用いた場合、5 mol%-Pd の触媒量を用いても 75% 程度の収率に留まっている。

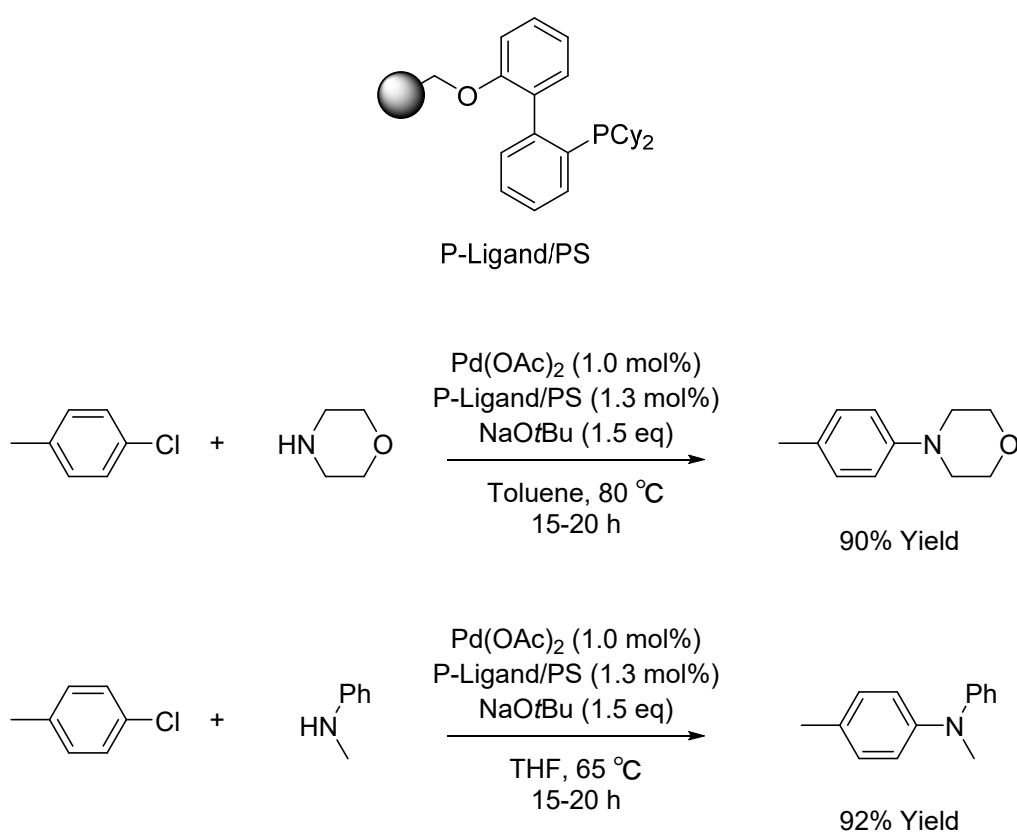
Garcia らは第三世代ホスフィン配位子である SPhos に着目し、エーテル結合によりポリスチレン樹脂担体と結合した SPhos 修飾担体 (SPhos/PS) を報告している<sup>12</sup> (Scheme 4.1.5.)。



Scheme 4.1.5. C-N coupling reaction of aryl chloride using PS resin-supported SPhos

彼らも合成した **SPhos/PS** と  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  をそれぞれ反応系中で混合することにより **Pd** 錯体固定化触媒を調製し、これをクロロ-*p*-キシレンとモルホリンとの **C-N** カップリング反応に適用した。その結果、95%の収率で目的物とするアミン化合物を得ることを報告している。しかしながら、**Pd** モルに対して7倍量もの **SPhos** 修飾担体が必要であった。

**Buchwald** らの研究グループも同様に、ジアルキルホスフィノビフェニル構造を有する第三世代ホスフィン配位子をポリスチレン樹脂担体に修飾したリガンド修飾担体を報告している<sup>13</sup>。系中にて、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  と混合することで固定化 **Pd** 触媒を調製したのち、これをクロロアリールとアミンとの **C-N** カップリング反応に適用し、90%以上の収率で目的物を得ることに成功している(**Scheme 4.1.6.**)。ただし反応完結まで15~20時間が必要であり、さらなる高活性の **Pd** 固定化触媒が求められている。



**Scheme 4.1.6.** C-N coupling reaction using Polymer-supported dialkylphosphinobiphenyl ligands

第四章では、前章で合成した  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒(**5Pd/PS**)の触媒性能を評価した。特に不均一系触媒ではこれまでほとんど報告例のないクロロアリールとアミン化合物を用いた **C-N** カップリング反応を検討した。加えて固定化触媒の特徴である“反応後の残留 **Pd** 低減”および“触媒の再利用”に関しても併せて検討した。

## 第2節 IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体固定化触媒の触媒活性評価

まず始めにクロロベンゼンとジブチルアミンを基質とし、0.2 mol%の触媒量を用いて C-N カップリング反応を実施した。その際、比較として[Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub>および第二章で合成した均一系の IPr<sup>SiMe3</sup>-Pd 錯体(**1Pd**)も併せて評価した(Figure 4.2.1.)。

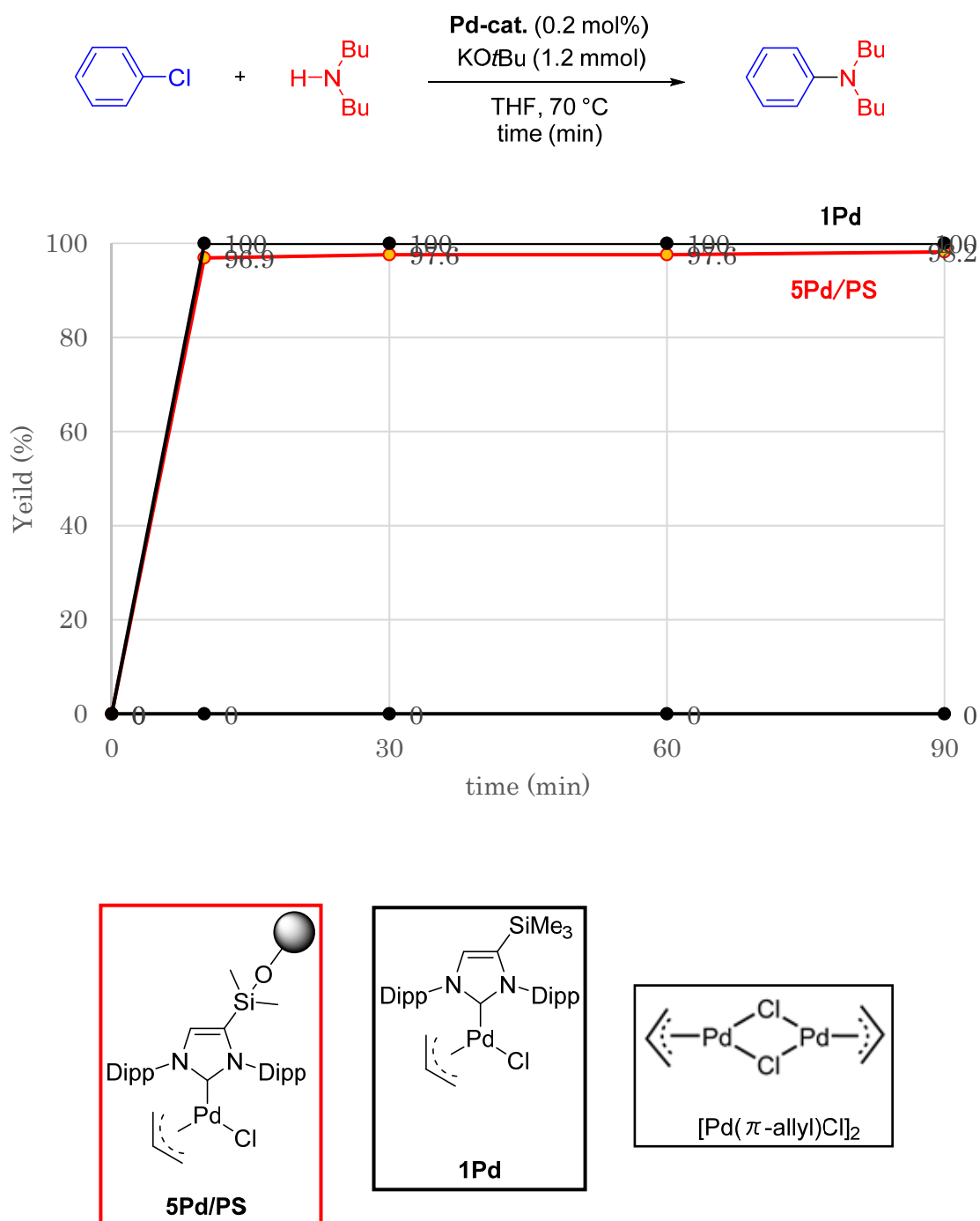


Figure 4.2.1. Comparison of catalyst activities of **5Pd/PS**, **1Pd** and [Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub>

その結果、**5Pd/PS** および **1Pd** を触媒に用いると、わずか 10 分で反応が完結した。**5Pd/PS** が **1Pd** と同等の触媒活性を保持していることから、第三章第 3 節で考察した通り、バックボーン炭素に導入したシリル基の電子供与性効果が **5Pd/PS** でも同様に発現したことが示唆される。一方  $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$  を触媒に用いた場合、反応は全く進行せず反応液がすぐさま黒く変色した。これは C-N カップリング反応において  $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2$  は触媒活性を示さず、塩基により還元されて 0 価パラジウム粒子 (Pd ブラック) が生じたためと考えられる。

次に第二章第4節で検討した基質を用いて、触媒活性の確認を行った(Figure 4.2.2.)

Figure 4.2.2. Substrate scope of C-N coupling reaction using **5Pd/PS** catalyst

また検討基質中のクロロトルエンとモルホリンの反応は、本章第 1 節の最後に述べた Buchwald らの報告と同基質である。彼らの報告では、本反応を進行させるために Pd 触媒量 1.0 mol%、かつ 15 時間以上の反応時間を必要としていたが、今回合成した **5Pd/PS** では、Pd 触媒量 0.2 mol%、かつ 10 分という反応条件で目的物を高収率で得ることに成功している。このことから、先行報告に比べ **5Pd/PS** は優れた触媒活性を発現していることがわかる。

第二章第4節で検討したクロロベンゼンとジフェニルアミンを基質に、**5Pd/PS** の触媒活性を評価した。今回比較触媒として **1Pd** を選定した(Figure 4.2.3.)。

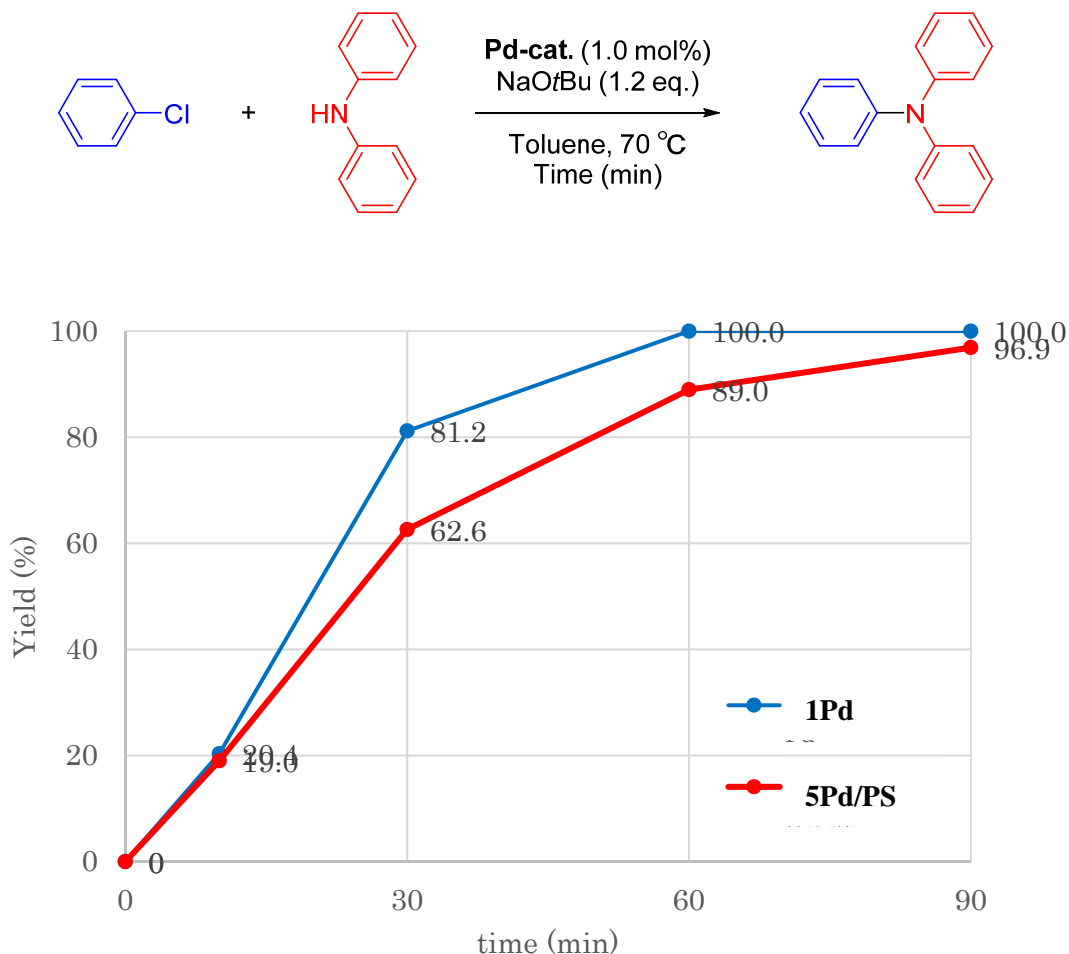


Figure 4.2.3. Synthesis of triphenylamine catalyzed by **1Pd** and **5Pd/PS**

その結果、**5Pd/PS** は 30 分および 60 分時点では **1Pd** よりもやや低い収率であるものの、90 分後には **1Pd** とほぼ同程度の収率となった。触媒活性に差が生じた要因の一つとしては、バックボーン炭素のシリル基構造が異なることが考えられる。第二章で議論した通り、電子供与性がより高いシリル基を有する NHC-Pd 錯体の方がより高い触媒活性を示す。すなわち、**1Pd** は-SiMe<sub>3</sub> 基、**5Pd/PS** は-SiMe<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 基を有しており、Hammett の置換基定数から-SiMe<sub>3</sub> 基の方がより電子供与性の高い置換基であることが、反応活性の差として現れたと考えれば本結果を説明できる。

SiMe<sub>3</sub>:  $\sigma_p = -0.07$

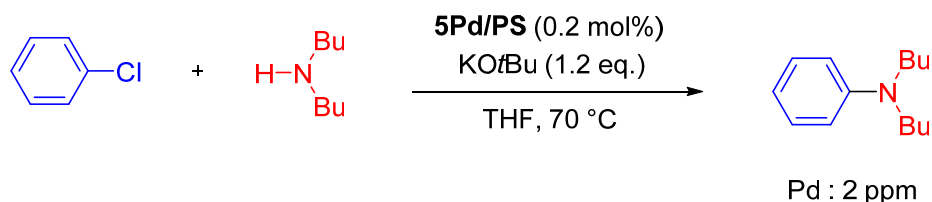
SiMe<sub>2</sub>(OMe):  $\sigma_p = -0.02$

また均一系で反応が進行する **1Pd** に対して、**5Pd/PS** は不均一系で反応が進行するため、基質との接触効率も反応速度に影響を与えている可能性がある。

### 第3節 IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体固定化触媒の残留 Pd 評価

一般的に錯体触媒は反応溶媒に溶解するため、反応後の溶液中に金属成分が混入する。そのため医薬品や電子材料の合成においては、金属捕捉剤などを用いて残留金属を吸着除去したり<sup>14,15</sup>、そもそも錯体触媒を用いる反応を当初から回避した合成経路を構築したりする<sup>16</sup>、など様々な工夫がされている。そのため、反応液中に金属成分が混入しない触媒系の開発が実用的な観点から要求されている。このような背景から、配位子-金属部が担体上に固定化されている錯体固定化触媒は、反応後に金属成分の混入を低減できると期待される。本節では **5Pd/PS** における反応後の残留 Pd を調査した。

まずクロロベンゼンとジブチルアミンとの C-N カップリング反応終了後（10 分、収率 98%）、反応液と触媒をメンブレンフィルターで濾過・分離し、使用済み触媒（**5Pd/PS<sup>used</sup>**）と反応濾液を各々回収した。反応濾液中の残留 Pd 量を ICP 分析にて測定したところ、2 ppm-Pd であることが判明した(Scheme 4.3.1.)。



Scheme 4.3.1. Measurement of residual amount of Pd after C-N coupling reaction

これは反応に用いた Pd 全量の約 4% となる。すなわち、**5Pd/PS** 中の Pd は反応後も 9 割以上が固定化触媒内に維持されているものと推察された。

しかしながら、回収した **5Pd/PS<sup>used</sup>** の外観を確認したところ、オレンジ色から黒色に変化していた (Figure 4.3.1.)。



Figure 4.3.1. Fresh **5Pd/PS<sup>Fresh</sup>** (left) and Used **5Pd/PS<sup>used</sup>** (right)

外観の変化から、Pd 種が NHC 配位子から解離し、Pd ブラック化していることが推察された。そこで回収した **5Pd/PS<sup>used</sup>** を XPS 分析にて測定したところ、反応に用いる前の **5Pd/PS** とは異なり、含有している Pd は全て Pd(0)のピークと一致していることが判明した(Figure 4.3.2.)。これは NHC 配位子から Pd が解離し、その影響を受けない電子状態になったことを示唆している。さらに検証を進めるべく、STEM 分析にて **5Pd/PS<sup>used</sup>** の表面観察を行った。

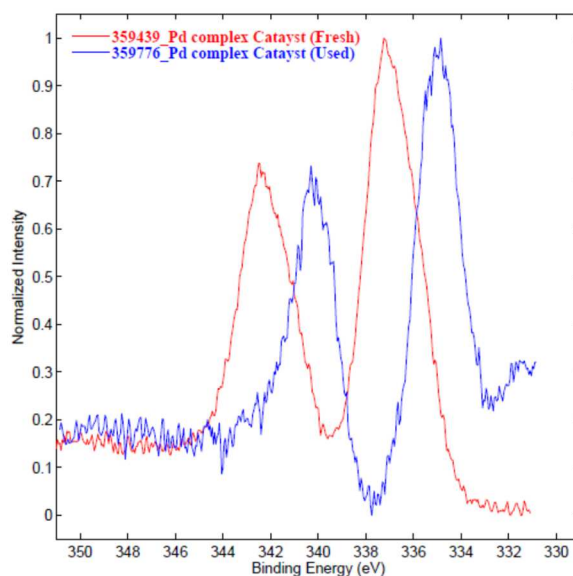


Figure 4.3.2. XPS analyses of **5Pd/PS<sup>Fresh</sup>**(red) and **5Pd/PS<sup>used</sup>**(blue)

STEM 分析

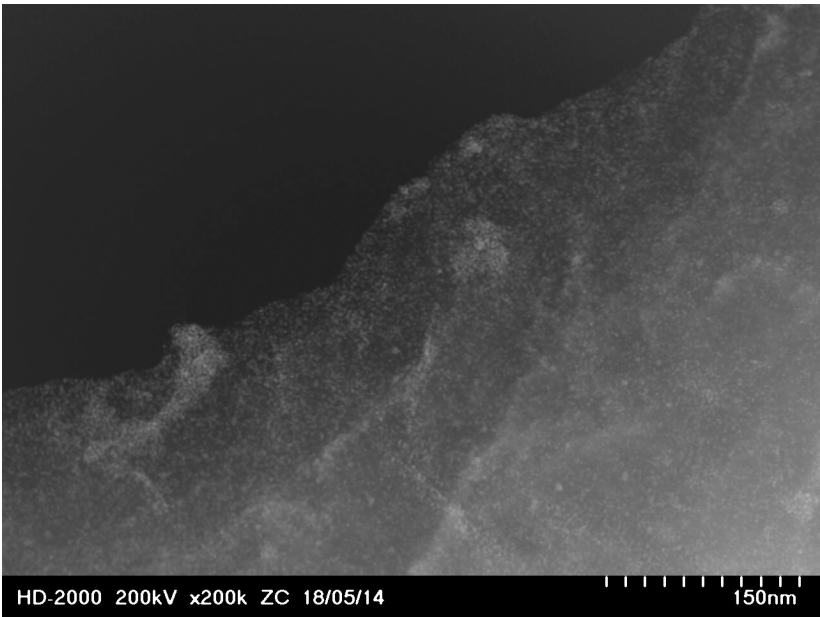


Figure 4.3.3. STEM image of **5Pd/PS<sup>used</sup>**

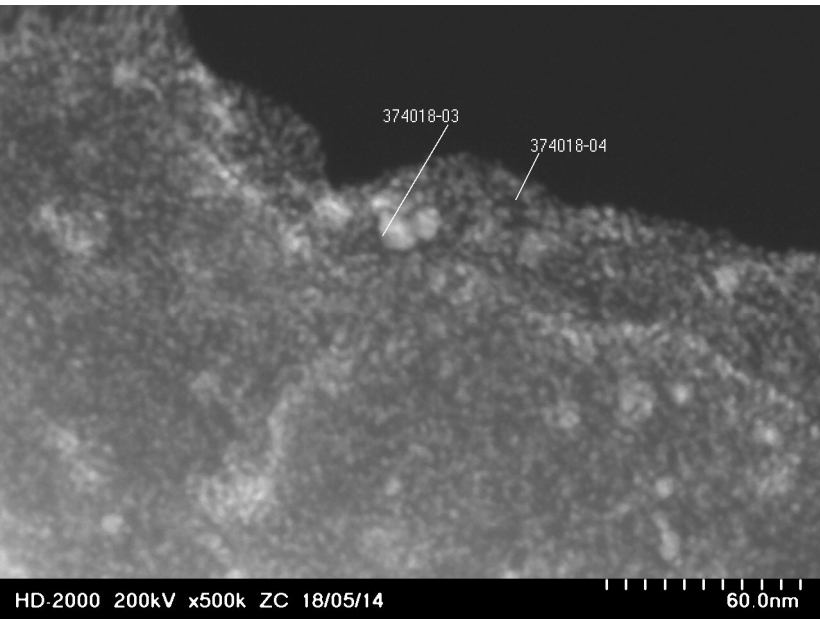


Figure 4.3.4. STEM image of **5Pd/PS<sup>used</sup>**

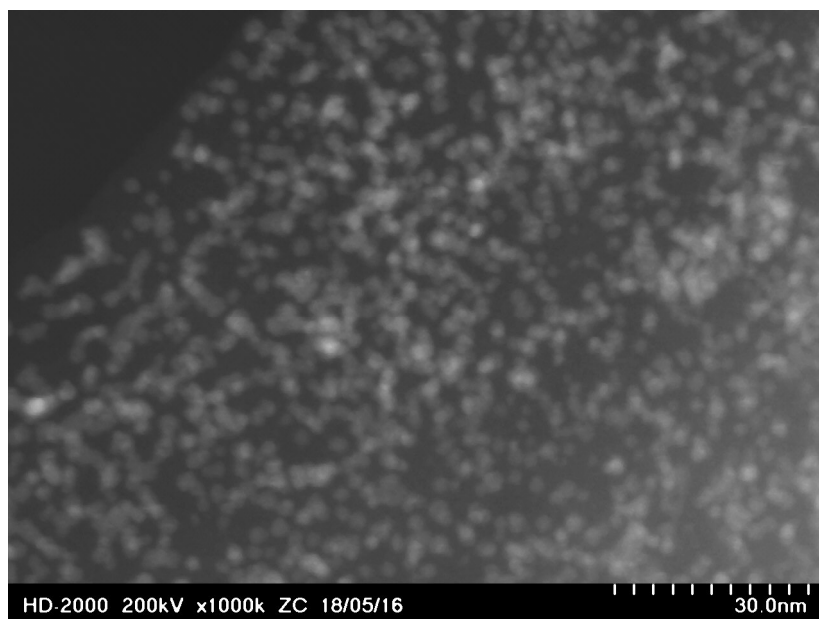


Figure 4.3.5. STEM image of **5Pd/PS<sup>used</sup>**

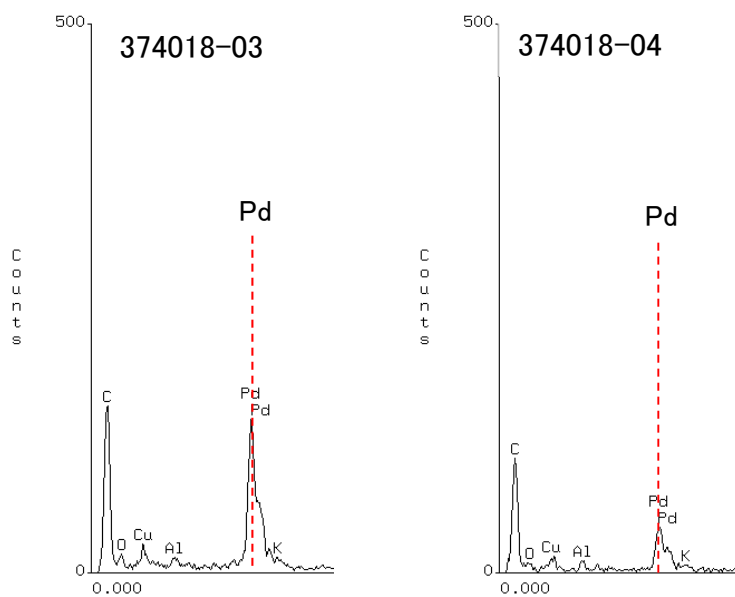


Figure 4.3.6. EDX analysis of **5Pd/PS<sup>used</sup>**

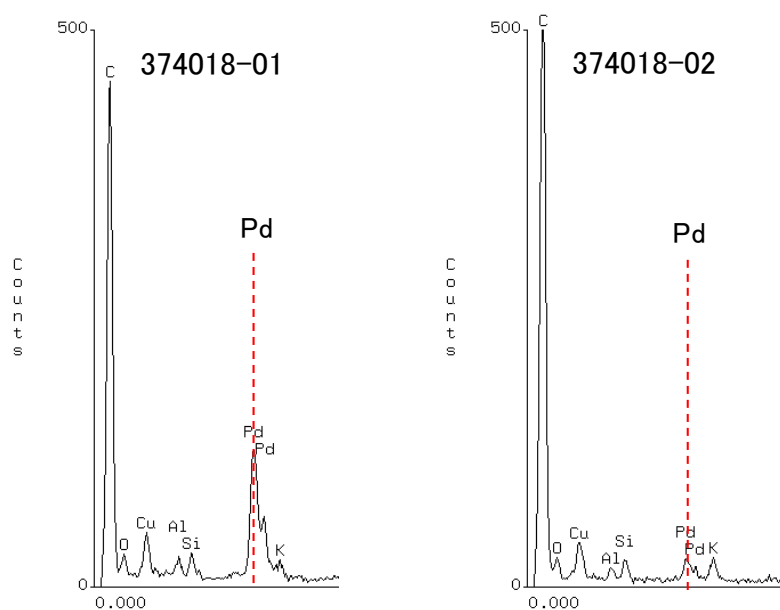
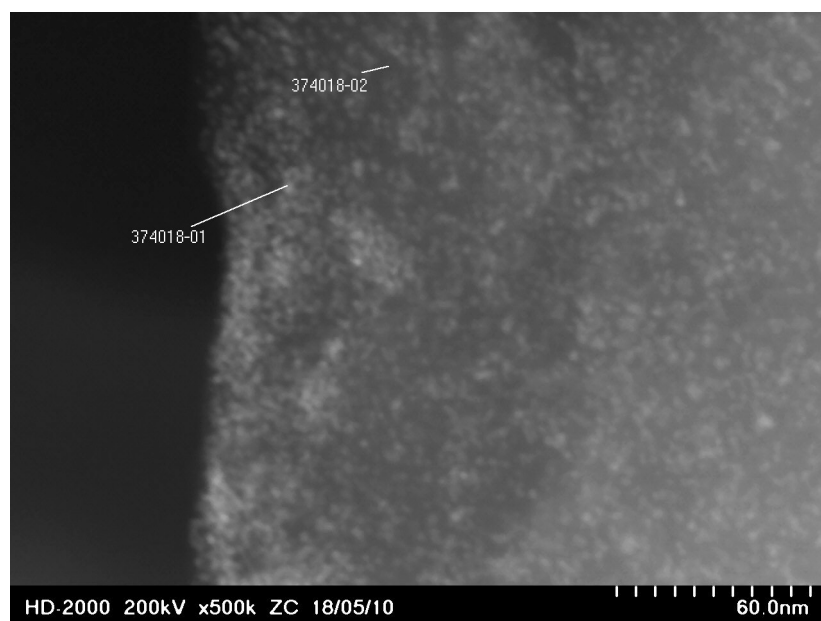


Figure 4.3.7. STEM image of **5Pd/PS<sup>used</sup>**(top) and EDX analysis(bottom)

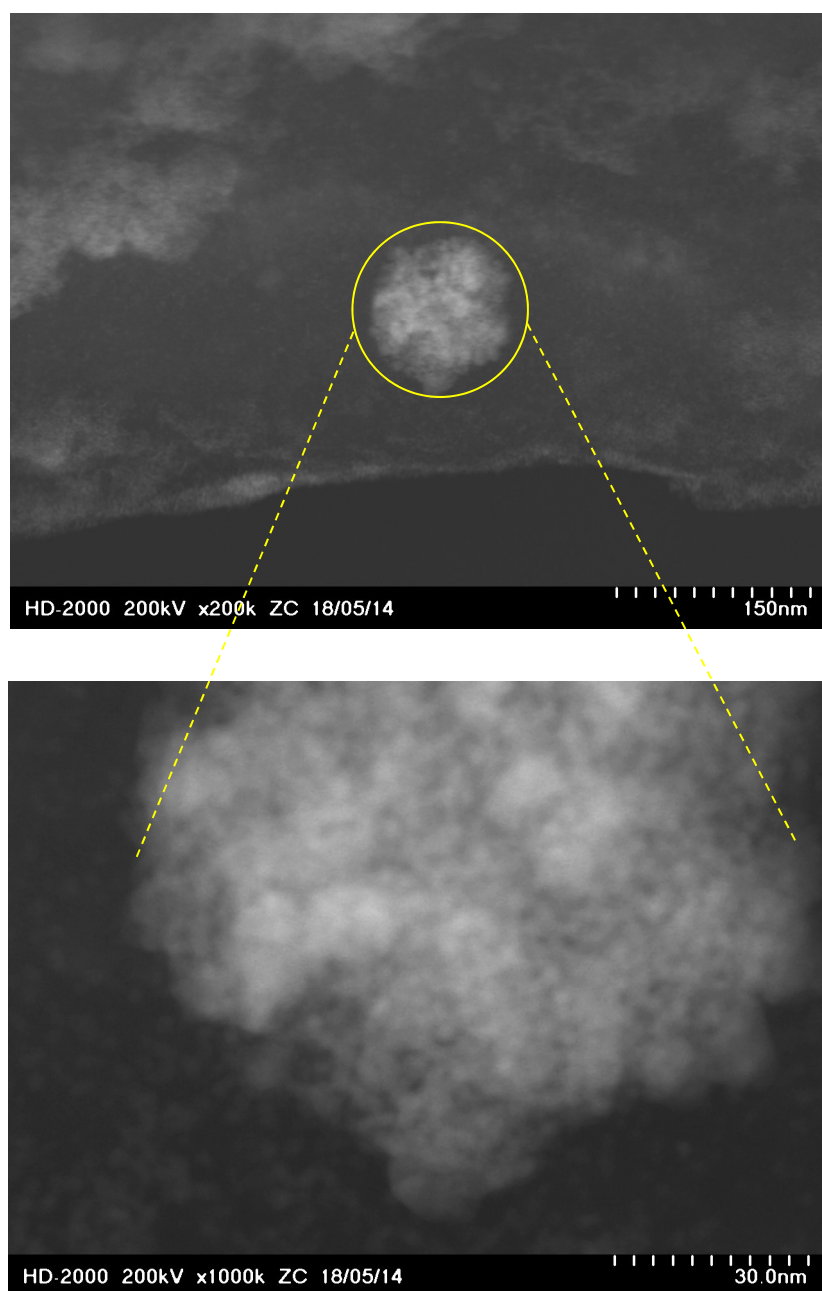


Figure 4.3.8. STEM image of **5Pd/PS<sup>used</sup>**

その結果、3～6 nm 前後の粒子が担体上に広く分散担持されていることが観察された(Figures 4.3.3, 4.3.4, and 4.3.5.)。さらに Figure 4.3.4. で得られた画像に着目し、STEM-EDX 分析にて粒子の元素分析を行った。その結果、分散している粒子群は Pd であることが判明した(Figure 4.3.6.)。別の視野においても同様に粒子が分散しており、同じく EDX 分析から Pd 粒子であることを確認した(Figure 4.3.7.)。また 100 nm 程度の大粒子も存在しており、その大粒子を高倍率で観察すると 3-5 nm 前後の Pd 微粒子が寄り集まった凝集体を形成していることが判明した(Figure 4.3.8.)。

以上の結果から、反応濾液中に Pd がほとんど混入していない現象を以下に考察した(Figure 4.3.9.)。

まず C-N カップリング反応中あるいは終了後に、**5Pd/PS** 中の NHC-Pd 部位から Pd が解離する。次に解離した Pd は NHC 配位子による安定化の寄与を失うため、凝集し Pd(0)粒子 (Pd ブラック) へと成長する。それら Pd(0)粒子はポリスチレン担体表面へ物理的に再担持したと考えられる。このような一連の挙動を想定すると、実際は **5Pd/PS** から Pd 種は解離しているにも関わらず、反応濾液中に Pd 種がほとんど混入していない現象や、Pd(0)粒子が担体上に分散担持されている実験事実を説明できる。

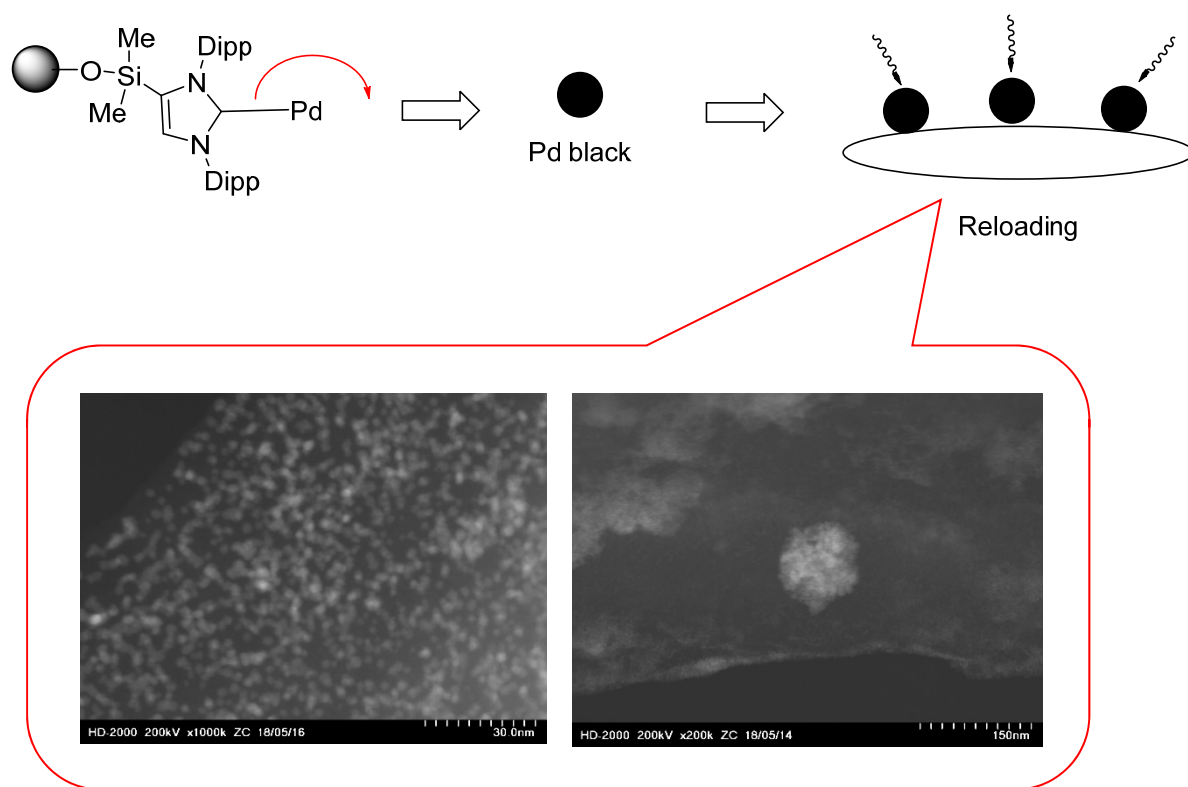
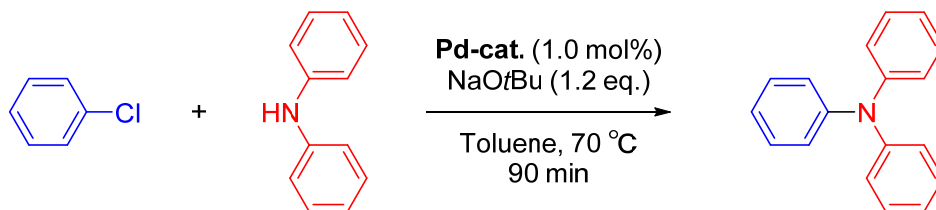


Figure 4.3.9. Plausible mechanism of reducing Pd particle contents

最後に、第2節 Scheme 4.2.2.で実施したトリフェニルアミン合成における残留 Pd 量を **1Pd** と **5Pd/PS** で各々評価した(Scheme 4.3.2.)。



Entry	Pd-cat.	残留 Pd 量 (ppm)
1	<b>1Pd</b>	80
2	<b>5Pd/PS</b>	<1

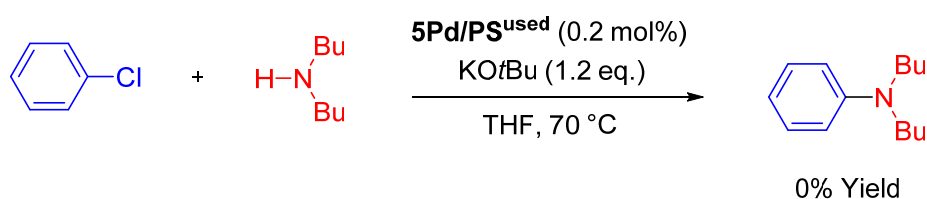
Scheme 4.3.2. Measurement of residual amount of Pd after C-N coupling reaction

その結果、錯体触媒である **1Pd** を用いた場合、反応濾液中の残留 Pd 濃度は 80 ppm であった。一方 **5Pd/PS** の場合、残留 Pd 量は<1 ppm であった。これらの結果から、Pd 錯体固定化触媒を用いることで、反応濾液中の残留 Pd 量を大幅に低減できることを改めて確認した。

## 第4節 IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体固定化触媒の再利用評価

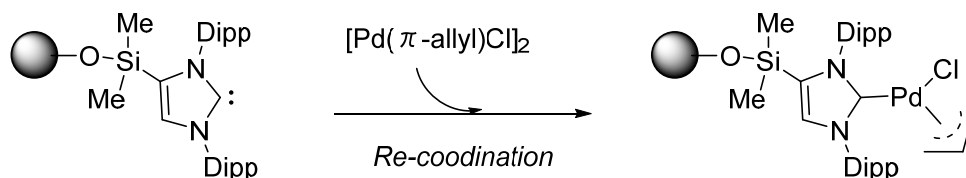
一般に錯体触媒は溶媒中に触媒が均一に溶解するため、反応後、触媒のみを回収することは困難である。一方、錯体固定化触媒は固体表面に触媒活性点を保持しているため、触媒の分離・回収が可能である。

そこで、前節で濾過後に回収した **5Pd/PS<sup>used</sup>** を再度 C-N カップリング反応に利用し、再利用評価を行った (Scheme 4.4.1.)。その結果、2 回目の反応は全く進行しなかった。これは担体上に物理的に再担持された Pd(0)粒子が IPr<sup>Si</sup> 配位子の寄与を全く受けておらず、C-N カップリング反応に対して触媒活性を発現できないためである。これは回収後の触媒に IPr<sup>Si</sup>-Pd 種がほぼ存在しないことを意味している。



Scheme 4.4.1. Reuse of **5Pd/PS<sup>used</sup>**

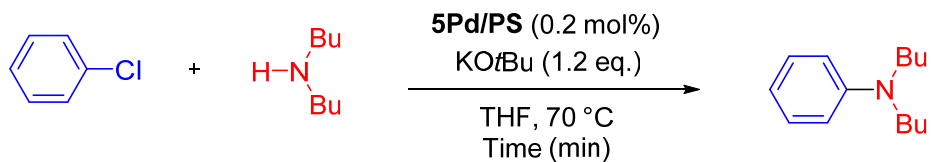
その一方で、担体上にはフリーの IPr<sup>Si</sup> 配位子が残存しているものと考えられる。したがって、IPr<sup>Si</sup> 配位子から解離してしまった Pd を補えば、触媒活性を再び発現させることが可能と考えられる。そこで外部から新たに[Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub>を追加することで、IPr<sup>Si</sup>-Pd 錯体固定化触媒を再生することを考えた(Scheme 4.4.2.)。



Scheme 4.4.2. Re-coordination of [PdCl( $\pi$ -allyl)]<sub>2</sub> to IPr<sup>Si</sup>/PS

上記仮説を検証すべく、クロロベンゼンとジブチルアミンを基質とした C-N カップリング反応を用いて **5Pd/PS** の再利用実験を行った。

まず1回目の反応終了直後に、新しい基質と塩基（クロロベンゼン、ジブチルアミン、KOtBu）を予め溶解させた THF 溶液を追加することで、2回目の C-N カップリング反応が進行するか確認した(Figure 4.4.1.)。反応の経過を観察する上で、生成物であるジブチルアニリンの生成量をモル換算でモニタリングした。



4 mmol

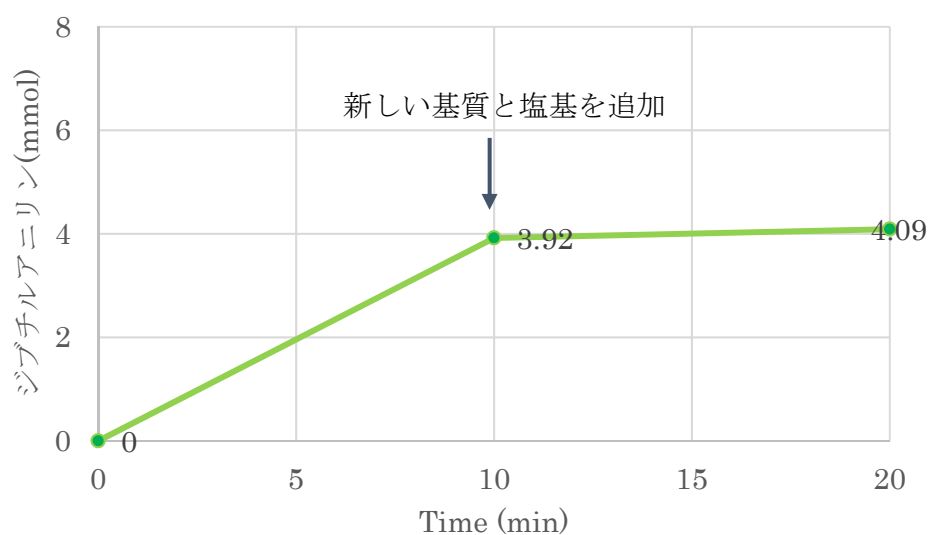
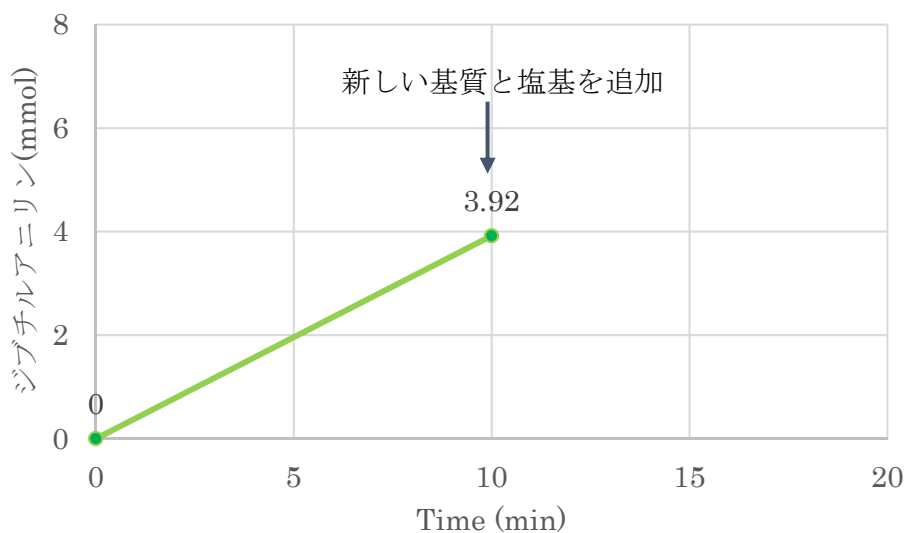


Figure 4.4.1. C-N coupling reaction 1<sup>st</sup> cycle

反応 1 回目は良好に進行し、Scheme 4.2.1.での検討と同様に開始 10 分後にクロロベンゼン 4 mmol に対して 3.92 mmol のジブチルアニリンが生成した（収率 98%）。しかしながら新たな基質と塩基を追加した反応 2 回目では、追加後 10 分（総反応時間 20 分）での目的物の総生成モル量は 4.09 mmol（クロロベンゼンの合計投入モル量は 8 mmol）であり、ほとんど反応は進行しなかった（2 回目収率 4%；総収率 51%）。これは、Scheme 4.4.1.で触媒の再利用ができなかった結果と一致する。前節で考察した通り Pd の解離およびブラック化が進行したため、5Pd/PS の触媒活性が大幅に低下したことが原因と考えられる。

次に、あらかじめ調製した[Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub>/THF 溶液を基質に対して 0.2 mol% 追加することで、5Pd/PS 中の NHC 配位子に Pd が再配位し、触媒活性が再発現するか確かめた。

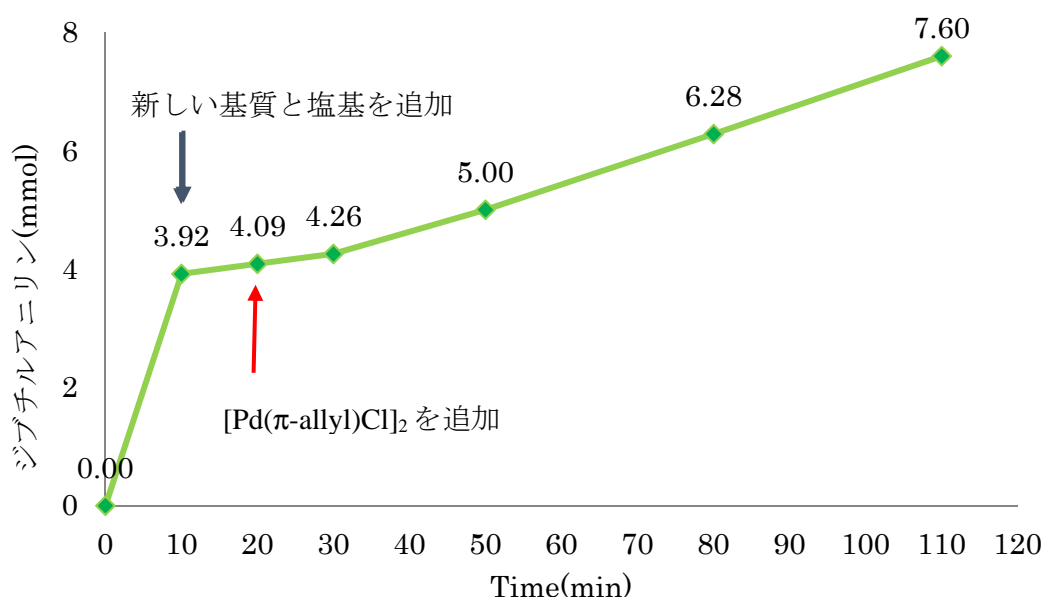


Figure 4.4.2. C-N coupling reaction 2<sup>nd</sup> cycle

総反応時間 20 分時点で[Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub>を追加すると、その直後から目的物であるジブチルアニリンの総生成モル量が徐々に増加し始めることが確認できた(Figure 4.4.2.)。Scheme 4.2.1.において[Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub> 単独では触媒活性を示さないことを確認しているので、想定通り NHC 配位子に Pd が再配位したものと考えられる。最終的に[Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub> 追加後 90 分（総反応時間 110 分）で目的物の生成モル量は 7.60 mmol（クロロベンゼンの合計投入モル量は 8 mmol）となった（2 回目収率 92%；総収率 95%）。

以上の検討から、5Pd/PS の再利用には、反応後、系外から Pd 源を追加することで、IPr<sup>Si</sup> 配位子への Pd の再配位を促す必要があることがわかった。本手法は毎回新しい Pd 源の追加が必要になるものの、高価な固定化 NHC 配位子を繰り返し利用できるため、基本的に 1 回しか使用できない Pd 錯体触媒と比べると、経済面においてメリットとなる。

先の検討では、NHC 配位子への Pd の再配位プロセスと C-N カップリング反応プロセスが同時に進行しており、反応 2 回目における触媒活性を正しく評価できていなかった。そのため反応 1 回目の直後、 $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{THF}$  調製液を追加し、室温下、90 分保持した後に、新しい基質と塩基が溶解した THF 調製液を追加することにした。

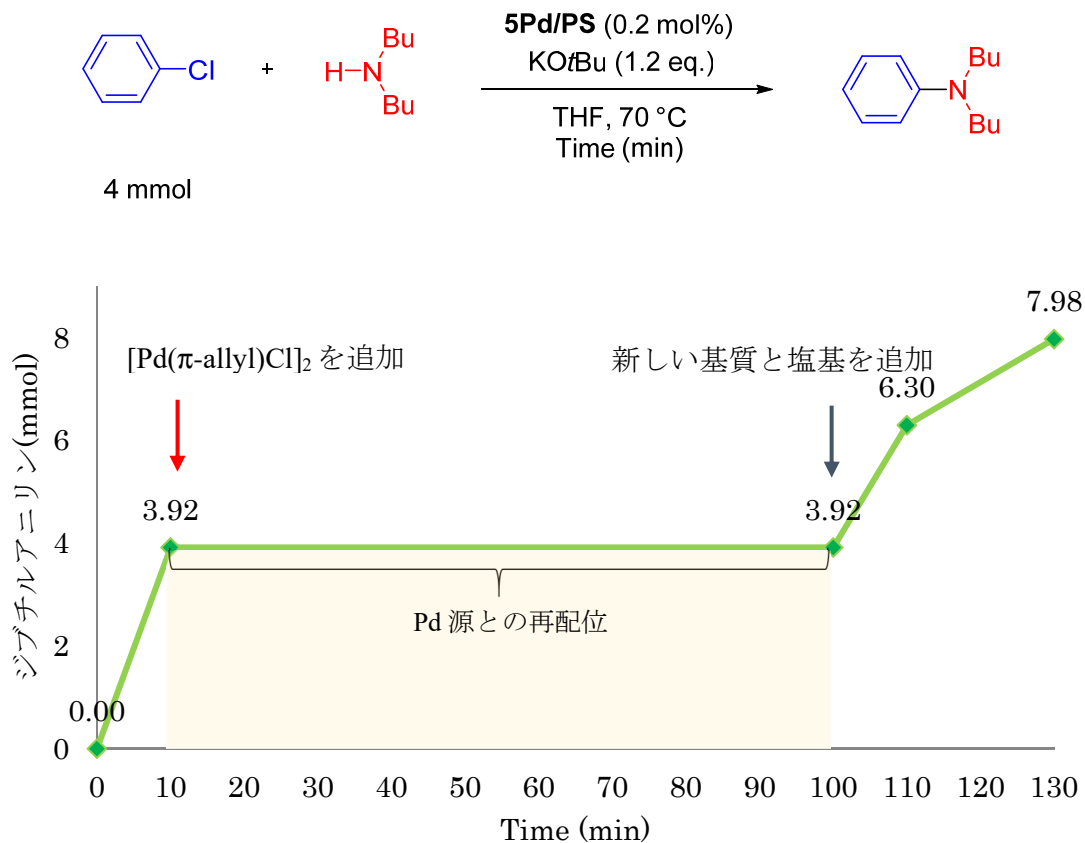


Figure 4.4.3. C-N coupling reaction cycle 2<sup>nd</sup>

その結果、2 回目の C-N カップリング反応は 30 分（総反応時間 130 分）の段階で目的物の生成モルが 7.98mmol（クロロベンゼンの合計投入モル量は 8 mmol）に達することが判明した（2 回目収率 102%；総収率>99%）(Figure 4.4.3.)。先の Figure 4.5.2 と比較して短時間で反応が完結したことから、NHC 配位子と Pd が再配位する時間を十分確保したことで、2 回目の反応がスムーズに進行したものと考えられる。

また 1 回目の反応が 10 分で完結しているのに比べて、2 回目の反応はより長い 30 分を必要とした点に関しては、新しい基質・塩基が溶解した THF 溶液を追加したために、反応溶液の濃度がおおよそ半分に低下し、5Pd/PS（触媒）－基質間における接触効率の低下が反応性に影響したものと考えられている。

## 再利用回数の検討

先の再利用法に則り、本手順を繰り返すことで、再利用回数の検討を行った。すなわち、1回目のC-Nカップリング反応後、 $[\text{Pd}(\pi\text{-allyl})\text{Cl}]_2/\text{THF}$  液を追加し室温下、90分攪拌した。その後、新しい基質・塩基が溶解したTHF溶液を追加し、2回目のC-Nカップリング反応を実施する。これを繰り返すことで、目的物の総生成モル量をモニタリングした。今回、クロロベンゼンの基質量を2 mmolとした。

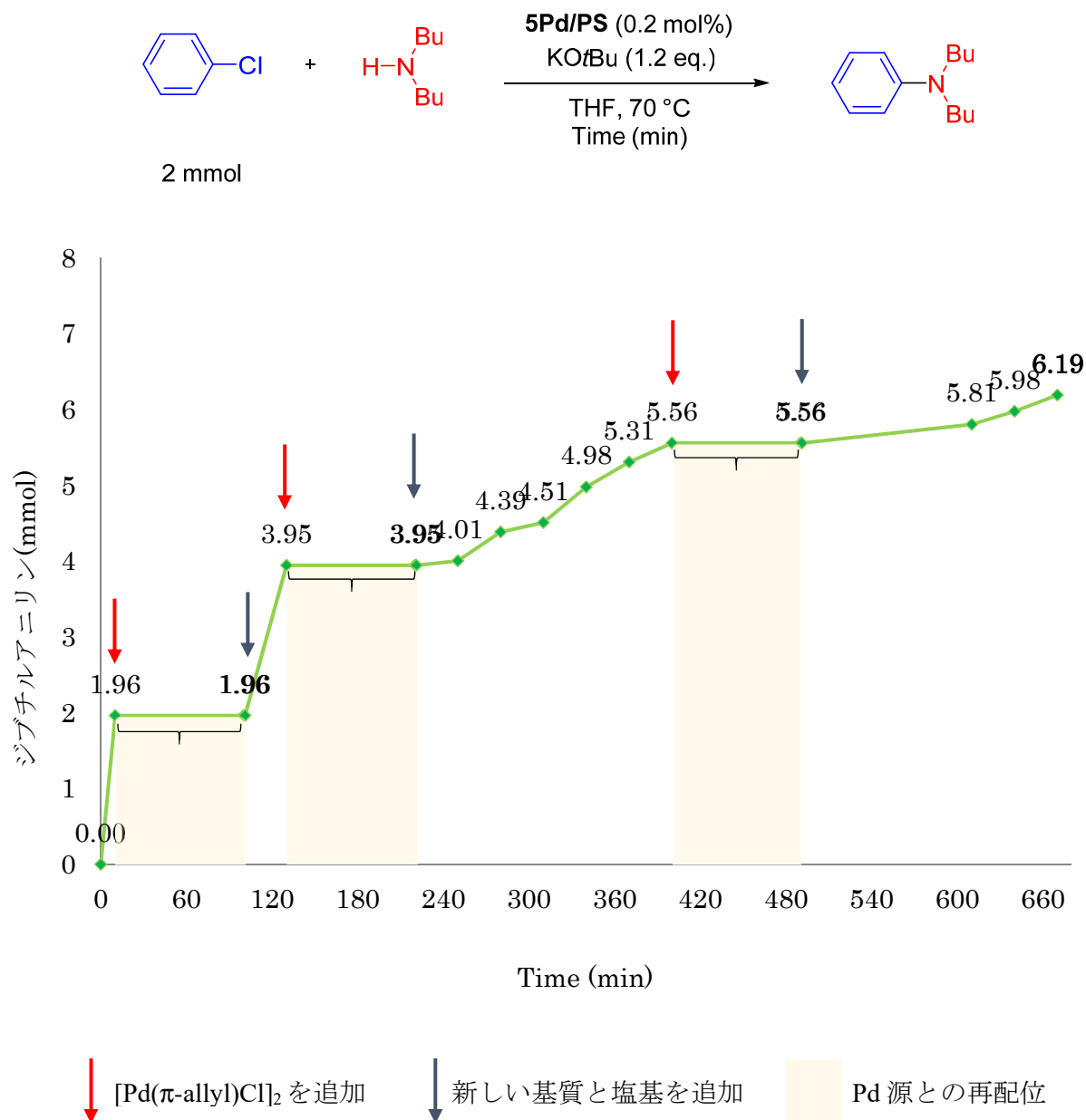


Figure 4.4.4. Reuse of **5Pd/PS** for C-N coupling reaction

その結果、1回目のC-Nカップリング反応は10分で完結し、目的物のモル量は1.96 mmol（クロロベンゼンの合計投入モル量は2 mmol）となった（1回目収率98%）。続く2回目の反応では、30分で3.95 mmol（クロロベンゼンの合計投入モル量は4 mmol）であった（2回目収率>99%；総収率99%）。3回目の反応では180分の反応時間を要したものの、最終的には5.56 mmol（クロロベンゼンの合計投入モル量は6 mmol）のモル量で目的物を得ることができた（3回目収率81%；総収率93%）。4回目の反応は反応開始後180分経過した段階で総生成モル量6.19 mmol（クロロベンゼンの合計投入モル量は8 mmol）にとどまった（4回目収率32%；総収率77%）(Figure 4.4.4.)。しかしながら、120分および150分経過時の生成モル量が5.81 mmol、5.98 mmolと反応速度が低下することなく進行している点を考えると、触媒活性自体は失活していないことが伺える。それゆえ、反応時間を延長することで4回目の反応も完結可能と推察される。この反応速度低下の原因も先と同様、**5Pd/PS**（触媒）－基質間の接触効率が再利用毎に低下することに起因するものと考察している。

## 結言

本章では  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒が有する触媒機能を明らかにした。

まず始めに C-N カップリング反応において、本触媒は第二章で合成した  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体触媒(**1Pd**、**3Pd**)と同程度の触媒活性を保持していることが判明した。これはバックボーン炭素に修飾したシリル基の電子供与性効果が **5Pd/PS** でも同様に発現したことを意味している。

次に反応液の残留 Pd に着目したところ、既存の Pd 錯体触媒と比較し Pd 混入量を大幅に低減できることを明らかにした。これは  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒から Pd 成分が解離するものの、Pd(0)粒子 (Pd ブラック) として担体表面上へ再担持されるためである。

最後に上記知見から  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒を再利用すべく、反応終了後、外部から新たに Pd 源を追加することで固定化  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  配位子へ Pd 種を再配位させ、錯体固定化触媒の活性を再発現することに成功した。本手法を繰り返すことで  $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$  錯体固定化触媒を複数回再利用することが可能であった。

## 参考文献

1. Yasuhiro Uozumi, Hiroshi Danjo, Tamio Hayashi, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3384.
2. Yoshinori Hirai, Yasuhiro Uozumi, *Chem. Lett.*, **2011**, 40, 934.
3. Jung-Woo Kim, Jong-Ho Kim, Dong-Ho Lee, Yoon-Sik. Lee, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4745.
4. Toshimasa Suzuka, Takuya Nagamine, Kazuhiro. Ogihara, Matsutake Higa, *Catal. Lett.*, **2010**, 139, 85.
5. Nam T. S. Phan, Peter Styring, *Green Chem.*, **2008**, 10, 1055.
6. Ying He, Chun Cai, *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 2689.
7. Thomas J. Colacot., Ernest S. Gore, Amanda Kuber, *Organometallics*, **2002**, 21, 3301.
8. Carlos Baleizao, Avelino Corma, Hermenegildo Garcia, Antonio Leyva, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 439.
9. Dong-Hwan Lee, Ji-Young. Jung, Myung-Jong Jin, *Green Chem.*, **2010**, 12, 2024.
10. Sk. Manirul Islam, Noor Salam, Paramita Mondal, Anupam Singha Roy, *J. Mol. Catal. A:Chem.*, **2013**, 366, 321.
11. Yoshinori Hirai, Yasuhiro Uozumi, *Chem Asian J.*, **2010**, 5, 1788.
12. Antonio Leyva, Hermenegildo García, Avelino Corma, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7097.
13. Cynthia A. Parrish, Stephen L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3820.
14. Mike Butters, David Catterick, Andrew Craig, Alan Curzons, David Dale, Adam Gillmore, Stuart P. Green, Ivan Marziano, Jon-Paul Sherlock, Wesley White, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 3002.
15. David Mitchell, Kevin P. Cole, Patrick M. Pollock, David M. Coppert, Timothy P. Burkholder, Joshua R. Clayton, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, 16, 70.
16. Adrian Goodyear, Xin Linghu, Brian Bishop, Cheng Chen, Ed Cleator, Mark McLaughlin, Faye J. Sheen, Gavin W. Stewart, Yingju Xu, Jingjun Yin., *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, 16, 605.

## 第五章

## 結論

本論文では、*N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)配位子の1つであるイミダゾール-2-イリデンの4位炭素(バックボーン炭素と呼ばれる)を結合点とした担体への固定化法を見出すことで、NHC配位子の特徴である窒素上置換基の嵩高さを活かした*N*-ヘテロ環状カルベン-パラジウム錯体固定化触媒を開発することを目的とした。

第二章では、代表的なNHC配位子であるIPrのバックボーン炭素に各種シリル基を導入し、これを配位子とした $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体触媒の合成を行った。シリル基導入による電子効果をTEP測定にて評価した結果、ケイ素原子上の置換基によってその効果が電子供与性から電子求引性まで様々に変化することが判明した。またNHCバックボーン炭素に導入されたシリル基の電子効果は、既知であるHammettの置換基定数と相関があることも併せてわかった。C-Nカップリング反応における触媒活性は、バックボーン炭素ヘトリメチルシリル基などの電子供与性シリル基を導入することで既存の(NHC)Pd錯体触媒と比較し、大幅な活性向上が確認された。

第三章では、IPrのバックボーン炭素にトリエトキシシリル基を導入した $\text{IPr}^{\text{Si(OEt)}_3}\text{-Pd}$ 錯体触媒のシリカ担体への固定化を試みたが、担体上のシラノール基と $\text{IPr}^{\text{Si(OEt)}_3}\text{-Pd}$ 錯体触媒の間でプロト脱シリル化反応が生じ、固定化には到らないことが判明した。この結果を踏まえ、担体をポリスチレン樹脂、および $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体触媒のシリル基をジメチルクロロシリル基へと変更し、ボトムアップ法あるいはトップダウン法による $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体固定化触媒の合成を検討した。前者の手法では $\text{IPr}^{\text{Si}}$ 修飾担体は合成できたものの、その合成過程においてカルベン炭素がプロトン化されてイミダゾリウム塩になることが判明した。カルベン炭素を再生すべく塩基処理を試みたが、 $\text{IPr}^{\text{Si}}$ 修飾担体からIPrが脱離してしまうことがわかった。一方後者の手法では、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体触媒の触媒構造を維持したまま担体への固定化が達成され、 $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体固定化触媒の合成に成功した。以上の検討から、NHCのバックボーン炭素を結合点とし、シリル基を介した担体への固定化設計には、トップダウンによる固定化法が適していることを明らかにした。

第四章では合成した $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体固定化触媒の触媒性能を評価した。C-Nカップリング反応において、電子供与性シリル基による活性向上効果が $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体固定化触媒においても同様に機能し、高活性を発現することが判明した。また反応後の残留Pdを測定したところ、 $2 \sim <1$  ppmとなることが判明した。これは固定化NHC配位子から脱離したPdがPd(0)粒子(Pdブラック)となり担体上に再担持したため生じる現象であることを明らかにした。この知見を応用し、反応終了後、新たにPd源を追加することで $\text{IPr}^{\text{Si}}\text{-Pd}$ 錯体固定化触媒の活性部が再生し、複数回にわたってC-Nカップリング反応が進行可能な再利用法の確立に成功した。

以上、本論文では既存のPd錯体触媒では実現困難な特徴を有する*N*-ヘテロ環状カルベン-パラジウム錯体固定化触媒を開発することに成功した。本固定化触媒を用いてC-Nカップリング反応を行うことで、高活性による触媒使用量の削減、反応後の残留Pd低減による精製工程の省力化などを達成することが可能となる。今後、本研究が糧となり、固定化触媒の研究がさらに進展することを望む。

## 実験項

## 第二章

### General

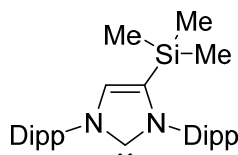
All chemicals were reagent grade and used without further purification. 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene, Chlorotrimethylsilane, Chlorotriethoxysilane, Allylchlorodimethylsilane, Chlorodimethylphenylsilane, Chlorobenzene, 4-Chloroanisole, 2-Chloropyridine, 4-Chlorotoluene, Morpholine, Dibutylamine, *N*-Methylaniline, Diphenylamine, Potassium *tert*-Butoxide, Sodium *tert*-Butoxide were obtained from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. *n*-Butyllithium in *n*-hexane (2.6 mol/L) was obtained from Kanto Kagaku Co., Ltd. Chlorodicarbonylrhodium(I) dimer, Allyl[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]chloropalladium(II), PEPPSI-IPr-Pd, PEPPSI-IPent-Pd, RuPhos Pd G1, SPhos Pd G1 were obtained from Sigma-Aldrich Co., Ltd. Allylpalladium(II)chloride dimer, THF, 1,4-Dioxane, Toluene, DME, Potassium carbonate, Sodium carbonate, Cesium carbonate, Potassium hydroxide, Sodium hydroxide were obtained from Wako Pure Chemical Industry Co., Ltd.

### Instrumentation

NMR spectra were recorded on Bruker AVANCE III HD ( $^1\text{H}$  NMR at 400.1 MHz;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR at 100.6 MHz;  $^{29}\text{Si}$  NMR at 79.5 MHz) NMR spectrometer. IR spectra were recorded on a JASCO ATRS-100-VIR spectrophotometer. High-resolution mass-spectra were measured on a micrOTOFII ESI-TOF mass spectrometer (Bruker Daltonics). Elemental analyses were performed using PerkinElmer 2400 II elemental analyzer. Gas chromatographic (GC) analysis was performed using Shimadzu GC-2014 instrument.

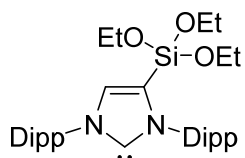
### Typical procedure for synthesis of $\text{IPr}^{\text{Si}}$ , 1-4

To a solution of Li-IPr (0.6 g, 1.5 mmol) in THF (6 mL), the corresponding chlorosilane  $\text{R}_3\text{SiCl}$  (2.3 mmol) was added dropwise at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . The mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under vacuum, and dry hexane (3 mL) was added to the residue. Precipitated Li salt was filtered off, and the solvent was evaporated. The residue was recrystallized from hexane to give  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  **1-4** as pale-yellow crystals.



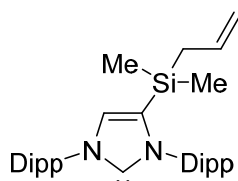
#### 4-( $\text{Me}_3\text{Si}$ )-IPr (**1**)

$^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm) 0.02 (s, 9 H), 1.18–1.22 (m, 18 H), 1.32 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6 H), 2.70 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.85 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 2 H), 7.27–7.30 (m, 5 H), 7.36–7.42 (m, 2 H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm) –1.1, 21.2, 23.2, 23.8, 25.6, 28.1, 28.6, 122.6, 123.0, 128.1, 128.4, 130.8, 131.3, 138.5, 139.8, 145.7, 146.1, 222.8;  $^{29}\text{Si}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm) –11.6.



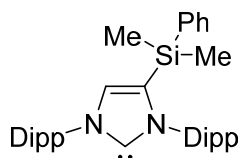
4-[(EtO)<sub>3</sub>Si]-IPr (**2**)

<sup>1</sup>H NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 9 H), 1.16–1.23 (m, 18 H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 2.74 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 2.86 (sept, *J* = 6.79 Hz, 2 H), 3.62 (q, *J* = 7.0 Hz, 6 H), 7.26–7.31 (m, 4 H), 7.34–7.42 (m, 2 H), 7.45 (s, 1 H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) 17.4, 21.7, 23.0, 23.6, 24.8, 28.2, 28.4, 58.2, 122.5, 123.0, 125.1, 127.8, 128.2, 132.8, 138.3, 139.6, 145.6, 146.2, 223.3; <sup>29</sup>Si NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –65.2.



4-[(allyl)Me<sub>2</sub>Si]-IPr (**3**)

<sup>1</sup>H NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –0.04 (s, 6 H), 1.19–1.23 (m, 18 H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.71 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.86 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 4.80–4.84 (m, 2 H), 5.66–5.77 (m, 1 H), 7.28–7.31 (m, 4 H), 7.33 (s, 1 H), 7.37–7.43 (m, 2 H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –3.5, 21.2, 23.2, 23.6, 23.7, 25.4, 28.1, 28.5, 113.1, 122.7, 123.0, 128.2, 128.4, 129.5, 131.3, 134.0, 138.4, 139.7, 145.7, 146.1, 222.7; <sup>29</sup>Si NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –11.8.

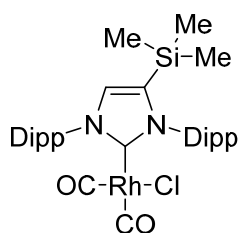


4-(PhMe<sub>2</sub>Si)-IPr (**4**)

<sup>1</sup>H NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –0.21 (s, 6 H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H), 1.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 6 H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 6 H), 2.89 (sept, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 7.22–7.24 (m, 2 H), 7.28–7.34 (m, 6 H), 7.37–7.44 (m, 4 H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –2.7, 20.8, 23.3, 23.7, 25.5, 28.1, 28.6, 122.6, 123.0, 127.6, 128.2, 128.4, 129.0, 129.5, 132.4, 133.7, 137.3, 138.4, 139.6, 145.7, 146.1, 223.0; <sup>29</sup>Si NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –16.4.

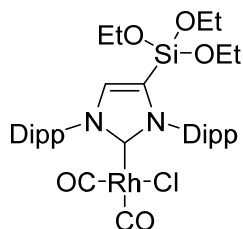
### Typical procedure for the synthesis of (IPr<sup>Si</sup>)Rh(CO)<sub>2</sub>Cl, 1Rh–4Rh

To a solution of 4-silyl-substituted IPr (0.3 mmol) in THF (1 mL), the THF solution of [Rh(CO)<sub>2</sub>Cl]<sub>2</sub> (0.061 g, 0.16 mmol) was added dropwise at –20 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under vacuum, and dry toluene was added to the residue. Precipitated solid was filtered off, and the solvents were evaporated. The residue was recrystallized from toluene to give (IPr<sup>Si</sup>)Rh(CO)<sub>2</sub>Cl, **1Rh–4Rh** as brown crystals.



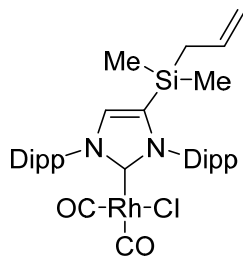
#### 1Rh

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.02 (s, 9 H), 1.13 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6 H), 1.23 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H), 1.40–1.43 (m, 12 H), 2.85 (sept,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 3.01 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.32–7.34 (m, 4 H), 7.47–7.54 (m, 2 H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.0, 22.9, 25.3, 25.4, 26.3, 28.4, 29.0, 124.1, 124.6, 130.2, 133.8, 135.2, 136.4, 137.1, 145.8, 146.3, 182.8 (d,  $J_{\text{Rh-C}}$  = 45.5 Hz, NCN), 183.0 (d,  $J_{\text{Rh-C}}$  = 74.2 Hz, CO), 184.9 (d,  $J_{\text{Rh-C}}$  = 54.0 Hz, CO); <sup>29</sup>Si NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) –7.7.



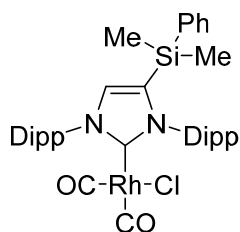
#### 2Rh

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.06 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 9H), 1.12 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H), 1.27 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 6 H), 1.38–1.44 (m, 12 H), 2.75 (sept,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H), 3.02 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 2 H), 3.59 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 6 H), 7.28–7.32 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.45–7.50 (m, 2 H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) 17.8, 22.9, 25.1, 25.2, 26.3, 28.4, 29.0, 58.8, 124.1, 124.2, 129.4, 129.7, 130.1, 135.0, 135.6, 136.4, 145.7, 146.5, 182.8 (d,  $J_{\text{Rh-C}}$  = 74.2 Hz, CO), 184.8 (d,  $J_{\text{Rh-C}}$  = 45.6 Hz, NCN), 184.9 (d,  $J_{\text{Rh-C}}$  = 54.2 Hz, CO); <sup>29</sup>Si NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , ppm) –69.5.



### 3Rh

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm)  $-0.6$  (s, 6 H),  $1.13$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H),  $1.25$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H),  $1.41$ – $1.44$  (m, 12 H),  $1.59$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2 H),  $2.85$  (sept,  $J = 6.7$  Hz, 2 H),  $3.01$  (sept,  $J = 6.8$  Hz, 2 H),  $4.82$ – $4.90$  (m, 2 H),  $5.63$ – $5.69$  (m, 1 H),  $7.25$  (s, 1 H),  $7.32$ – $7.36$  (m, 4 H),  $7.47$ – $7.54$  (m, 2 H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm)  $-2.8$ ,  $22.8$ ,  $25.3$ ,  $25.4$ ,  $26.3$ ,  $28.3$ ,  $29.0$ ,  $124.1$ ,  $124.6$ ,  $130.1$ ,  $130.3$ ,  $134.1$ ,  $135.0$ ,  $135.1$ ,  $136.3$ ,  $145.7$ ,  $146.2$ ,  $182.9$  (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 74.0$  Hz, CO),  $183.3$  (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 46.4$  Hz, NCN),  $184.8$  (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 54.3$  Hz, CO);  $^{29}\text{Si}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm)  $-9.2$ .

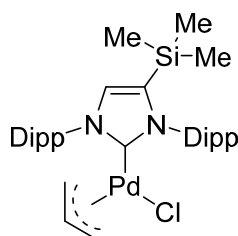


### 4Rh

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm)  $0.13$  (s, 6 H),  $1.03$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H),  $1.13$  (d,  $J = 6.8$  Hz, 3 H),  $1.39$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H),  $1.47$  (d,  $J = 6.7$  Hz, 3 H),  $2.85$  (sept,  $J = 6.7$  Hz, 2 H),  $3.11$  (sept,  $J = 6.8$  Hz, 2 H),  $7.31$  (s, 1 H),  $7.32$ – $7.43$  (m, 4 H),  $7.48$ – $7.54$  (m, 2 H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm)  $-1.8$ ,  $22.9$ ,  $25.2$ ,  $25.4$ ,  $26.4$ ,  $28.4$ ,  $29.0$ ,  $124.1$ ,  $124.6$ ,  $128.1$ ,  $129.7$ ,  $130.2$ ,  $130.3$ ,  $133.5$ ,  $134.1$ ,  $135.1$ ,  $135.2$ ,  $136.3$ ,  $136.9$ ,  $145.7$ ,  $146.4$ ,  $182.9$  (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 74.1$  Hz, CO),  $184.0$  (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 45.6$  Hz, NCN),  $184.8$  (d,  $J_{\text{Rh-C}} = 54.1$  Hz, CO);  $^{29}\text{Si}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , ppm)  $-13.0$ .

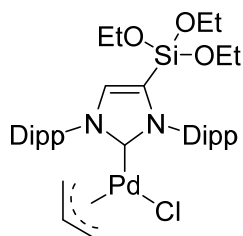
### Typical procedure for the synthesis of (IPr<sup>Si</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl, 1Pd–4Pd

To a solution of 4-silyl-substituted IPr (1.5 mmol) in THF (2 mL), the THF solution of [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> (0.28 g, 0.76 mmol) was added dropwise at –20 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under vacuum, and dry hexane was added to the residue. Precipitated solid was filtered off, and the solvents were evaporated. The residue was recrystallized from hexane to give (IPr<sup>Si</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl, 1Pd–4Pd as brown crystals.



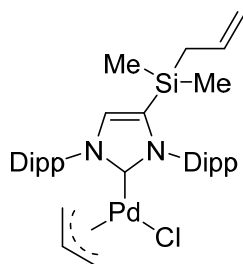
#### 1Pd

<sup>1</sup>H NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.02 (s, 9 H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 1.14–1.24 (m, 9 H), 1.27–1.39 (m, 12 H), 1.55 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 2.63 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 2.84–2.96 (m, 1 H), 2.96–3.08 (m, 2 H), 3.16–3.32 (m, 2 H), 3.60–3.67 (m, 1 H), 4.68–4.83 (m, 1 H), 7.23–7.33 (m, 4 H), 7.33–7.39 (m, 1 H), 7.39–7.45 (m, 1 H), 7.60 (s, 1 H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.04, 22.8, 23.5, 24.8, 24.9, 25.4, 25.6, 25.6, 26.3, 28.7, 28.9, 29.2, 29.3, 50.1, 71.5, 114.1, 123.9, 124.4, 124.6, 124.7, 129.9, 130.2, 135.1, 135.9, 137.3, 138.5, 146.5, 146.8, 147.0, 147.3, 189.4; <sup>29</sup>Si NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –8.3; Anal. Calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>2</sub>PdSi: C, 61.57; H, 7.67. Found: C, 61.56; H, 7.64.



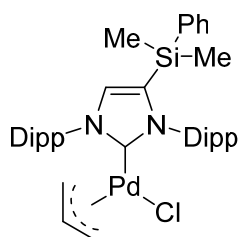
#### 2Pd

<sup>1</sup>H NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) 1.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 9 H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 4 H), 1.22–1.40 (m, 20 H), 1.48 (d, *J* = 11.8 Hz, 1 H), 2.62 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 2.68–2.79 (m, 1 H), 2.94 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 3.04–3.25 (m, 3 H), 3.59–3.67 (m, 7 H), 4.66–4.78 (m, 1 H), 7.20–7.30 (m, 4 H), 7.32–7.40 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) 18.0, 22.8, 23.5, 25.0, 25.1, 25.3, 25.6, 25.8, 26.5, 28.9 (2C), 29.3, 29.4, 50.4, 59.3, 71.3, 114.1, 124.0, 124.2, 124.5 (2C), 128.4, 129.7, 129.9, 136.6, 137.0, 138.6, 146.4, 146.8, 147.3, 147.7, 191.6; <sup>29</sup>Si NMR (THF-*d*<sub>8</sub>,  $\delta$ , ppm) –68.2; Anal. Calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PdSi: C, 58.93; H, 7.56. Found: C, 59.07; H, 7.51.



### 3Pd

$^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm)  $-0.06$  (d,  $J = 16.0$  Hz, 6 H),  $0.97$ – $1.43$  (m, 24 H),  $1.55$  (d,  $J = 11.0$  Hz, 1 H),  $1.63$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H),  $2.64$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H),  $2.81$ – $3.11$  (m, 4 H),  $3.11$ – $3.32$  (m, 2 H),  $3.64$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H),  $4.70$ – $4.79$  (m, 1 H),  $4.79$ – $4.83$  (m, 1 H),  $4.83$ – $4.86$  (m, 1 H),  $5.64$ – $5.78$  (m, 1 H),  $7.20$ – $7.33$  (m, 4 H),  $7.33$ – $7.38$  (m, 1 H),  $7.39$ – $7.46$  (m, 1 H),  $7.59$  (s, 1 H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm)  $-2.7$ ,  $22.8$ ,  $23.5$ ,  $24.8$ ,  $25.0$ ,  $25.2$ ,  $25.3$ ,  $25.5$ ,  $25.7$ ,  $26.5$ ,  $28.7$ ,  $28.9$ ,  $29.3$  (2C),  $50.3$ ,  $71.5$ ,  $114.1$ ,  $114.6$ ,  $124.0$ ,  $124.4$ ,  $124.7$ ,  $124.8$ ,  $129.9$ ,  $130.3$ ,  $134.1$ ,  $134.2$ ,  $135.3$ ,  $137.3$ ,  $138.5$ ,  $146.5$ ,  $146.8$ ,  $146.9$ ,  $147.3$ ,  $190.0$ ;  $^{29}\text{Si}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm)  $-9.54$ . HRMS (ESI):  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{PdSi}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$   $633.2856$ , found:  $633.2852$ .



### 4Pd

$^1\text{H}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm)  $0.05$  (s, 3 H),  $0.19$  (s, 3 H),  $0.84$ – $0.96$  (m, 3 H),  $0.99$ – $1.11$  (m, 6 H),  $1.14$ – $1.21$  (m, 3 H),  $1.25$ – $1.46$  (m, 12 H),  $1.60$  (d,  $J = 11.8$  Hz, 1 H),  $2.65$  (d,  $J = 13.4$  Hz, 1 H),  $2.80$ – $2.94$  (m, 1 H),  $2.97$ – $3.08$  (m, 1 H),  $3.10$ – $3.33$  (m, 3 H),  $3.66$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H),  $4.71$ – $4.85$  (m, 1 H),  $7.23$ – $7.33$  (m, 7 H),  $7.34$ – $7.44$  (m, 2 H),  $7.45$ – $7.51$  (m, 2 H),  $7.73$  (s, 1 H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm)  $-2.0$ ,  $-1.3$ ,  $22.8$ ,  $23.6$ ,  $24.7$ ,  $24.9$ ,  $25.5$ ,  $25.8$ ,  $25.9$ ,  $26.6$ ,  $28.7$ ,  $29.0$ ,  $29.3$ ,  $29.4$ ,  $50.3$ ,  $71.5$ ,  $114.2$ ,  $123.9$ ,  $124.4$ ,  $124.6$ ,  $124.9$ ,  $128.5$ ,  $130.0$ ,  $130.0$ ,  $130.2$ ,  $132.9$ ,  $134.4$ ,  $136.5$ ,  $137.2$ ,  $138.3$ ,  $138.4$ ,  $146.5$ ,  $146.9$ ,  $147.0$ ,  $147.5$ ,  $190.7$ ;  $^{29}\text{Si}$  NMR (THF- $d_8$ ,  $\delta$ , ppm)  $-13.4$ ; Anal. Calcd. for  $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{ClN}_2\text{PdSi}$ : C,  $64.67$ ; H,  $7.28$ . Found: C,  $64.66$ ; H,  $7.43$ .

### Typical procedure for the Buchwald-Hartwig amination using complex 1Pd and 3Pd as a precatalyst

THF solution of complex **1Pd** or **3Pd** (0.2 mol. % relative to aryl chloride) was added to a THF (2 mL) solution of aryl chloride (1.00 mmol), amine (1.19 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (1.20 mmol), and dodecane (0.075 g, as an internal standard for GC analysis) at  $70^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was then stirred for 10 min. The conversion of aryl chloride and yield of the coupling product were determined by GC analysis.

### 第三章

#### General

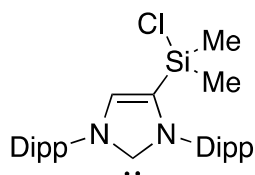
All chemicals were reagent grade and used without further purification. 4-(Hydroxymethyl) phenoxymethyl Polystyrene Resin cross-linked with 1% DVB (200-400 mesh) (1.0-2.0 mmol/g) was obtained from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Mesostructured silica (MCM-41), Dichlorodimethylsilane were obtained from Sigma-Aldrich Co., Ltd. Allylpalladium(II) Chloride Dimer, Heptane, THF, Toluene were obtained from Wako Pure Chemical Industry Co., Ltd.

#### Instrumentation

NMR spectra were recorded on Bruker AVANCE III HD ( $^1\text{H}$  NMR at 400.1 MHz;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR at 100.6 MHz;  $^{29}\text{Si}$  NMR at 79.5 MHz) NMR spectrometer. Solid-state  $^{29}\text{Si}$  and  $^{13}\text{C}$  cross-polarization/magic angle spinning (CP/MAS) NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400WB spectrometer operated at 79.5 or 100.6 MHz for  $^{29}\text{Si}$  or  $^{13}\text{C}$ , respectively, and using a 4mm CP/MAS probe head. A typical spinning rate was 12.5 kHz, and CP contact times were 2.0 and 3.5 ms for  $^{13}\text{C}$  and  $^{29}\text{Si}$  CP/MAS, respectively. Elemental analyses were performed using PerkinElmer 2400 II elemental analyzer. Palladium concentrations were determined using a Thermo Fisher Scientific iCAP 6500 Duo inductively coupling plasma atomic emission spectrometer (ICP-AES) and an Agilent 7500ce ICP-mass spectrometer (ICP-MS). X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) was performed with Ulvac-Phi Quantera SXM. Gas chromatographic (GC) analysis was performed using Shimadzu GC-2014 instrument.

#### Typical procedure for synthesis of $\text{IPr}^{\text{Me}_2\text{SiCl}}$ , **5**

To a solution of Dichlorodimethylsilane (2.6 g, 20 mmol) in THF (25 mL), the corresponding Li-IPr (0.8 g, 2.0 mmol) was added dropwise at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . The mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The solvent was removed under vacuum, and dry hexane (15 mL) was added to the residue. Precipitated Li salt was filtered off, and the solvent was evaporated. The residue was recrystallized from hexane to give  $\text{IPr}^{\text{Si}}$  **5** as pale-yellow crystals.

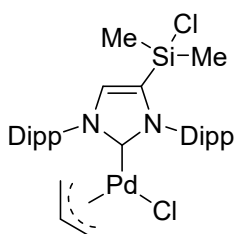


#### 4-(ClMe<sub>2</sub>Si)-IPr (**5**)

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , ppm) 0.14 (s, 6 H), 1.14 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H), 1.25 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H), 1.27 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6 H), 1.37 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6 H), 2.82-2.89 (m, 2 H), 2.93-3.00 (m, 2 H), 7.10 (s, 1H), 7.15-7.18 (m, 4 H), 7.25-7.31 ppm (m, 2 H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , ppm) 3.3, 22.5, 24.4, 25.3, 26.9, 29.3, 29.8, 124.1, 124.4, 129.7, 129.9, 130.0, 133.4, 138.9, 139.8, 146.7, 147.3, 225.1;  $^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ , ppm) 9.75 ppm.

### Typical procedure for the synthesis of (IPr<sup>Me2SiCl</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl, **5Pd**

To a solution of 4-(ClMe<sub>2</sub>Si)-IPr (**5**) (1.8 mmol) in THF (25 mL), the THF solution of [Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub> (0.30 g, 1.65 mmol) was added dropwise at 0 °C. The mixture was then stirred at room temperature for 2 h. The solvent was removed under vacuum, and dry hexane was added to the residue. Precipitated solid was filtered off, and the solvents were evaporated. The residue was recrystallized from hexane to give (IPr<sup>Me2SiCl</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl, **5Pd** as yellow crystals.



### **5Pd**

<sup>1</sup>H NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 1.01 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3 H), 1.07–1.14 (m, 9 H), 1.35–1.48 (m, 12 H), 1.62 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1 H), 2.73 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1 H), 2.99–3.01 (m, 2 H), 3.20–3.26 (m, 1 H), 3.34–3.43 (m, 2 H), 3.81–3.83 (m, 1 H), 4.35–4.45 (m, 1 H), 7.00–7.24 (m, 6 H), 7.29 ppm (s, 1 H); <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 3.1, 3.3, 23.5, 24.1, 25.4, 25.5, 26.1, 26.3 (2C), 27.0, 29.0, 29.2, 29.5, 29.6, 50.1, 73.2, 114.5, 124.5, 125.0, 125.1, 125.3, 130.8, 130.9, 133.7, 136.4, 137.0, 137.8, 146.6, 147.0, 147.2, 147.7, 192.2; <sup>29</sup>Si{<sup>1</sup>H} NMR (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>,  $\delta$ , ppm) 11.8 ppm; Anal. Calcd. for C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>PdSi: C, 57.87; H, 6.98; N, 4.22. Found: C, 58.24; H, 6.80; N, 3.98.

### Typical procedure for synthesis of IPr<sup>Si</sup>(**5**) functionalized polymer (**5/PS**)

In a 100 mL Schlenk tube, 2.4 g of Wang resin and 20 mL of THF were added in GB. Thereafter, a solution prepared by adding 0.81 g (1.7 mmol) of 4-(ClMe<sub>2</sub>Si)-IPr (**5**) and 20 mL of THF was added dropwise to the slurry at room temperature, and the mixture was stirred at for 24 h. Ligand-modified polymer **5/PS** was filtered using a membrane filter, washed with 50 mL of THF, and dried at room temperature for 1 hour to obtain a white powder .

### Typical procedure for synthesis of (IPr<sup>Si</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl functionalized polymer (**5Pd/PS**)

In a 100 mL Schlenk tube, 1.75 g of Wang resin and 20 mL of THF were added in GB. Thereafter, a solution prepared by adding 0.81 g (1.2 mmol) of (IPr<sup>Me2SiCl</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl **5Pd** and 20 mL of THF was added dropwise to the slurry at room temperature, and the mixture was stirred at for 24 h. The immobilized (IPr<sup>Si</sup>)Pd( $\pi$ -allyl)Cl **5Pd/PS** was filtered using a membrane filter, washed with 50mL of THF, and dried at room temperature for 1 h to obtain a yellow powder.

## 第四章

### General

All chemicals were reagent grade and used without further purification. Chlorobenzene, 4-Chloroanisole, 2-Chloropyridine, 4-Chlorotoluene, Morpholine, Dibutylamine, *N*-Methylaniline, Diphenylamine, Potassium *tert*-Butoxide, Sodium *tert*-Butoxide were obtained from Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. Allylpalladium(II)chloride dimer, THF, Toluene were obtained from Wako Pure Chemical Industry Co., Ltd.

### Instrumentation

NMR spectra were recorded on Bruker AVANCE III HD ( $^1\text{H}$  NMR at 400.1 MHz;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR at 100.6 MHz) NMR spectrometer. Scanning transmission electron microscopy (STEM) image were taken on a Hitachi HD-2000 microscope with an acceleration voltage of 200 kV. Palladium concentrations were determined using a Thermo Fisher Scientific iCAP 6500 Duo inductively coupling plasma atomic emission spectrometer (ICP-AES) and an Agilent 7500ce ICP-mass spectrometer(ICP-MS). X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) was performed with Ulvac-Phi Quantera SXM. Gas chromatographic (GC) analysis was performed using Shimadzu GC-2014 instrument.

### Typical procedure for the Buchwald-Hartwig amination using complex 5Pd/PS as a catalyst

**5Pd/PS** (0.2 mol. % relative to aryl chloride) was added to a THF (5 mL) solution of aryl chloride (5.00 mmol), amine (5.00 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (6.00 mmol), and dodecane (0.5 g, as an internal standard for GC analysis) at 70 °C. The reaction mixture was then stirred for 10 min. The conversion of aryl chloride and yield of the coupling product were determined by GC analysis.

### Catalyst recycling for the Buchwald-Hartwig amination using complex 5Pd/PS as a catalyst

**5Pd/PS** (0.2 mol. % relative to aryl chloride) was added to a THF (4 mL) solution of chlorobenzene (4.00 mmol), dibutylamine (4.00 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (4.8 mmol), and dodecane (0.4 g, as an internal standard for GC analysis) at 70 °C. The reaction mixture was then stirred for 10 min. The conversion of aryl chloride and yield of the coupling product were determined by GC analysis. After 1<sup>st</sup> reaction, a solution prepared by adding 0.4 mL (0.004 mmol) of 0.01 mM [Pd( $\pi$ -allyl)Cl]<sub>2</sub>-THF was added dropwise to the reaction solution at room temperature, and the mixture was stirred at for 1.5 h. Thereafter, a THF preparation solution in which a new substrate and a base (chlorobenzene, dibutylamine, Potassium *tert*-Butoxide) were dissolved was added, and 2<sup>nd</sup> reaction was carried out. This operation was repeated.

## 謝辞

本研究論文をまとめるにあたり、寛容にご指導いただきました産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 触媒固定化設計チーム長、兼、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻准教授 崔準哲博士に厚く御礼申し上げます。

ご多用の折、本論文の審査をお引き受けくださり、貴重なご意見を賜りました筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻 木島正志教授、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻 神原貴樹教授、産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 総括研究主幹、兼、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻 藤谷忠博教授、筑波大学大学院 数理物質科学研究科 物性・分子工学専攻 桑原純平准教授に深く感謝いたします。

本論文の作成にあたり、細部にわたりご指導、ご助言をいただきました産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 触媒固定化設計チーム 松本和弘博士、竹内勝彦博士、同研究センター ヘテロ原子化学チーム長 深谷訓久博士、に深く感謝いたします。

本研究の遂行に際し、ご協力いただいた稲葉祐也氏、畠山航平氏、黒川祐輔氏に深く感謝いたします。

本研究論文をまとめる機会を与えてくださり、ご助言を賜りましたエヌ・イーケムキャット株式会社 触媒開発センター長 五十嵐寛氏、触媒開発センター 基盤技術部 統括研究員 高木由紀夫氏、同センター 化学触媒開発部 つくば化学触媒室長 関安宏氏 に深く感謝いたします。

最後に、本研究を遂行し、論文をまとめるにあたって、ご協力いただいたエヌ・イーケムキャット株式会社の皆様に心から感謝いたします。