

氏 名 新見 涼子

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2297 号

学位授与の日付 2022 年 3 月 24 日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 両親媒性ポリマー担持銀、パラジウム触媒を用いた環境調和
性の高い水中有機分子変換反応の開発:カルボニル選択的
水素化反応、Cyanide-free シアノ化反応、ニトリルの水和反
応

論文審査委員 主 査 平本 昌宏
機能分子科学専攻 教授
魚住 泰広
機能分子科学専攻 教授
榎山 儀恵
機能分子科学専攻 准教授
瀬川 泰知
構造分子科学専攻 准教授
柴富 一孝
豊橋技術科学大学
エレクトロニクス先端融合研究所 教授

博士論文の要旨

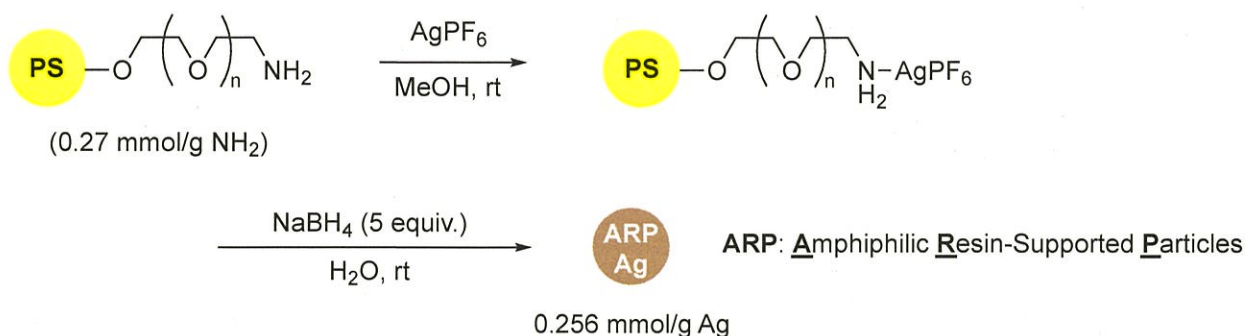
氏 名 新見 涼子

論文題目 両親媒性ポリマー担持銀、パラジウム触媒を用いた環境調和性の高い水中有機分子変換反応の開発：カルボニル選択的水素化反応、Cyanide-free シアノ化反応、ニトリルの水和反応

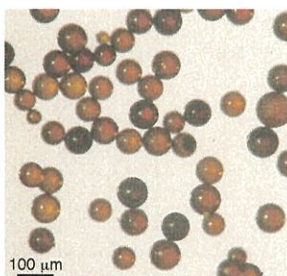
Development of efficient, safe, and green molecular transformations is an essential goal of organic chemistry. In-water organic reactions have recently attracted much attention because water is the safe and accessible medium. On the other hand, heterogeneous catalysts have been recognized as powerful tools for realizing environmentally benign organic transformations because of the ease with which they can be recovered and reused. Consequently, there are good reasons to believe that heterogeneous catalytic in-water organic molecular transformations might offer a more-favorable green and clean alternative to conventional organic processes. As a part of the recent trend of green-switching in organic reactions, this author developed novel catalytic organic transformation systems working in water. Thus, this thesis describes (1) development of a new amphiphilic polystyrene-poly(ethylene glycol) polymer (PS-PEG) resin supported silver nanoparticles (ARP-Ag) (Chapter 1), (2) chemo-selective carbonyl hydrogenation in water with ARP-Ag catalyst (Chapter 1), (3) cyanide-free cyanation of aryl halides in water with a PS-PEG palladium catalyst (Chapter 2), and (4) hydration of nitriles under mild conditions with ARP-Ag catalyst (Chapter 3).

Reduction of carbonyl compounds forming corresponding alcohols is one of the most fundamental and important yet immature processes in organic chemistry. Traditional selective carbonyl ($C=O$) reductions have been performed with stoichiometric amounts of hydride reagents (e.g. $NaBH_4$, $LiAlH_4$, 2-PrOH (MPV reduction), etc.). While the simplest reducing agent is molecular hydrogen itself, chemoselective $C=O$ hydrogenation has not well developed. If carbonyl selective reduction with molecular hydrogen proceeds with high $C=O$ chemoselectivity over $C=C$ and $C\equiv C$ groups by a heterogeneous catalyst, it would offer an ideal alternative for the conventional hydride reduction of carbonyls. In this thesis, the author has developed catalytic chemoselective hydrogenation of carbonyl compounds by using polymer-supported silver nanoparticles. Thus, silver nanoparticles dispersed in an amphiphilic polystyrene-poly(ethylene glycol) polymer (ARP-Ag) have been developed (Scheme 1) and applied for the chemoselective hydrogenation of carbonyl compounds under batch as well as flow conditions. A set of basic results of $C=O/C=C$ selective hydrogenation with ARP-Ag are shown in Scheme 2.

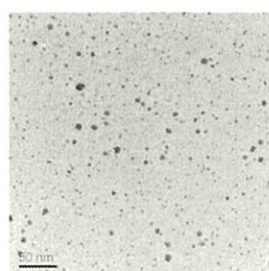
(a)



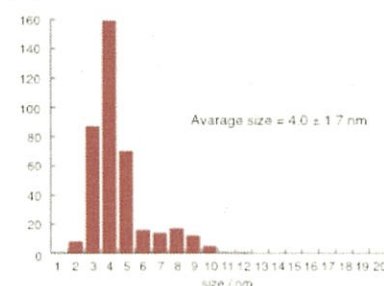
(b)



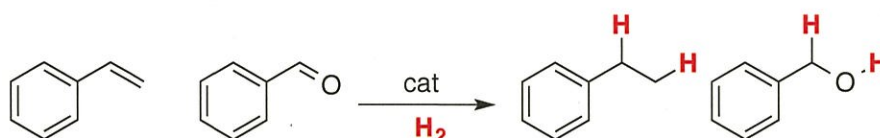
(c)



(d)



Scheme 1: Preparation of ARP-Ag. (a) preparation method (b) optical microscopic image (c) transmission electron microscopic image (d) size distribution of Ag nanoparticles



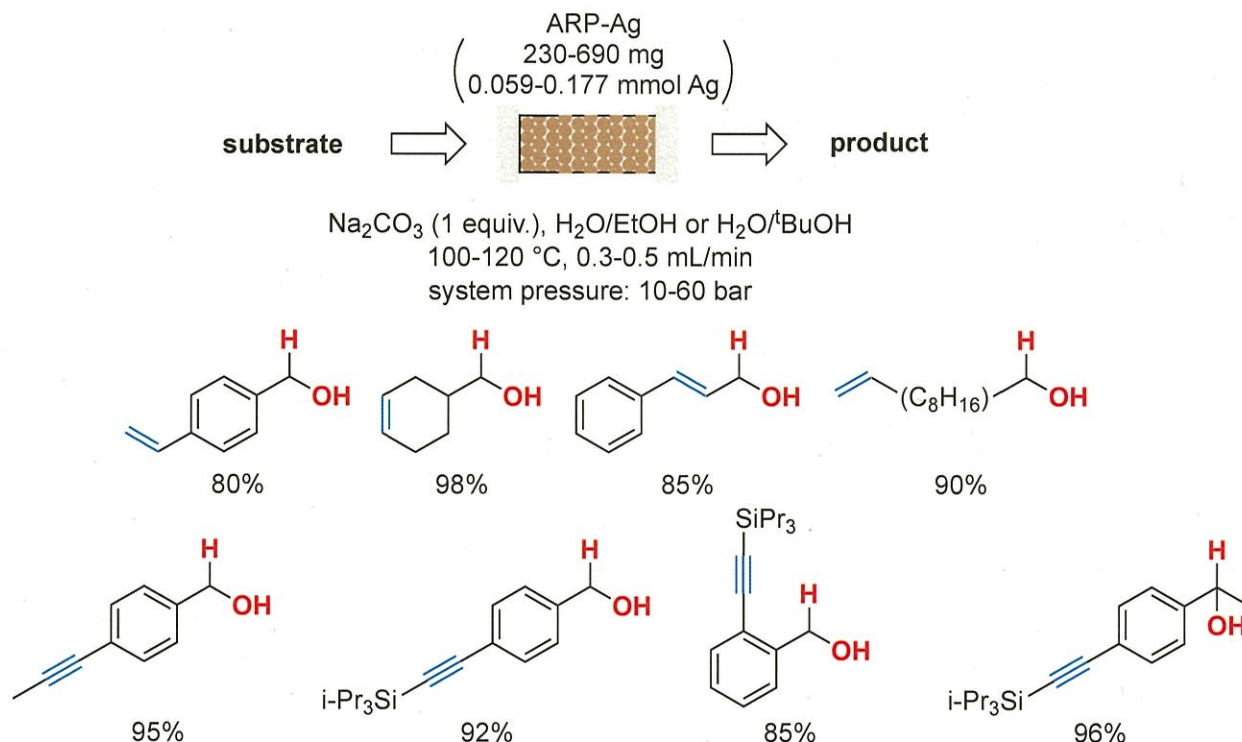
cat	hydrogenation (yield%)	C=O selectivity (excess %)
	Ph-CH ₂ CH ₃ / PhCH ₂ OH	
Pd/C	100 / 56	-28
ARP-Pt	25 / 9	-47
ARP-Pd	72 / 18	-60
ARP-Au	<1 / <1	NA
ARP-Ag	<1 / 32	>99
ARP-Cu	<1 / 12	>99

$$\text{C=O selectivity} = \frac{\text{PhCH}_2\text{OH} (\%) - \text{PhCH}_2\text{CH}_2 (\%)}{\text{PhCH}_2\text{OH} (\%) - \text{PhCH}_2\text{CH}_2 (\%)} \times 100$$

Scheme 2: Chemoselective Hydrogenation of Benzaldehyde (vs. styrene)

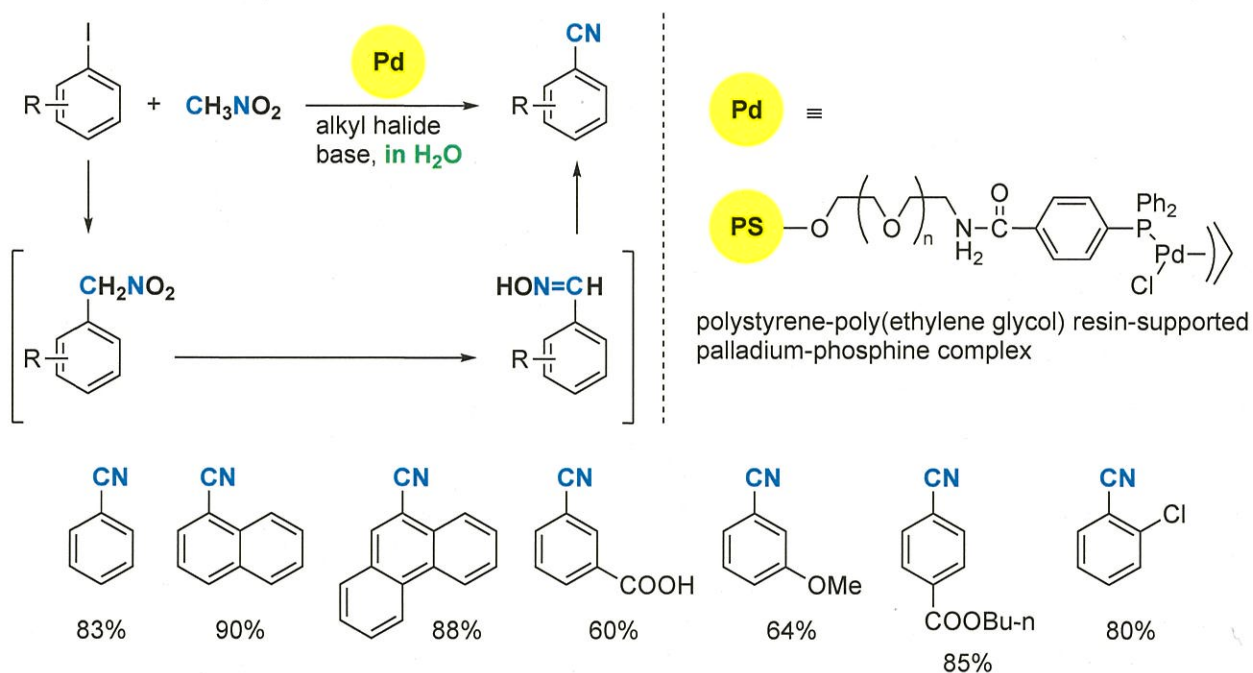
The flow hydrogenation of various aldehydes and reactive ketones efficiently proceeded in aqueous solutions within a few minutes in a continuous-flow system containing ARP-Ag to give the corresponding alcohols in up to 99% yield. Interestingly, carbonyl compounds bearing reducible alkynes and alkenes underwent the chemoselective

continuous-flow hydrogenation to afford the alcohols with alkynes and alkenes intact (Scheme 3). The catalytic activity of ARP-Ag was retained for at least 2 weeks in the long-term continuous-flow hydrogenation of benzaldehyde and the total turnover number (TON) of the catalyst reached 8560 for 336 h. The flow hydrogenation system provides an efficient and practical method for the chemoselective hydrogenation of carbonyl compounds bearing reducible alkynes and alkenes.



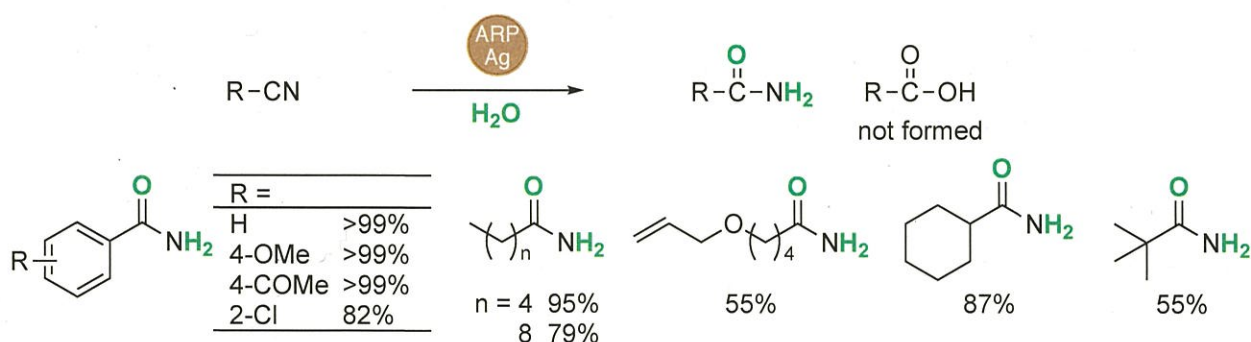
Scheme 3: Chemoselective Hydrogenation in Flow

Aromatic nitriles have aroused considerable interest because of their presence in a wide range of biologically and therapeutically active compounds as well as functional organic materials. They are also among the most versatile synthetic intermediates because the cyano group can be readily transformed into various functional groups. In general, aryl nitriles are prepared by cyanation by using cyanide reagents or cyanide surrogates generating cyanide (CN⁻) species in situ. Thus, the development of a catalytic protocol to introduce a nitrile group onto aromatic rings via a reaction that does not involve potentially toxic cyanide species remains a major challenge. In this thesis, the author developed a cyanide-free cyanation of aromatic iodides with nitromethane in water using amphiphilic PS-PEG resin-supported phosphine-palladium catalyst in the presence of 1-iodobutane as an alkylating agent. The cyanation proceeded through cross-coupling to form nitromethylarenes in situ, transformation into aldoxime, and subsequent dehydrative nitrile formation to afford the desired aromatic nitriles. The catalytic cyanation process does not involve a cyanide salt/cyanide species, thereby offering a novel safe alternative to aromatic cyanation. The reaction was performed in water with a readily recyclable polymer, resulting in high chemical greenness.



Scheme 4. Cyanide-free Cyanation of Aromatic Nitriles

ARP-Ag was found to promote hydration of nitriles under mild conditions to give the corresponding amides. Conventionally, the hydration of nitriles required strong acid/base conditions to form amides, which often caused over-hydrolysis of the amides into carboxylic acids, and sensitive functional groups do not tolerate such harsh reaction conditions. While various homogeneous as well as heterogeneous catalytic systems have been developed so far to achieve the nitrile hydration for selective formation of amides, development of a catalyst exhibiting high catalytic performance and wide substrate tolerance still remains a major challenge. ARP-Ag catalyzed hydration of both aliphatic and aromatic nitriles in water without any side reactions (Scheme 5). A wide variety of the nitrile substrates converted into the desired amides as analytically pure products without chromatographical purification. Interestingly, internal and terminal alkynes were intact for this reaction.



Scheme 5. Hydration of Aliphatic and Aromatic Nitriles

博士論文審査結果

Name in Full
氏 名 新見 涼子

Title
論文題目 両親媒性ポリマー担持銀、パラジウム触媒を用いた環境調和性の高い水中有機分子変換反応の開発：カルボニル選択的水素化反応、Cyanide-free シアノ化反応、ニトリルの水和反応

出願者が提出した博士学位論文は研究の学術背景を紹介しその研究企図や意義を論ずる序論と、それに続く第一章から第三章にわたる本論によって構成されている。序論は適切な学術的深度で両親媒性ポリマー担持触媒開発の背景や、水中での有機分子変換反応の意義づけが十分に記述されている。続く本論では第一章においては出願者による新規な両親媒性ポリマー担持 Ag (銀) ナノ粒子触媒の開発と、同触媒を利用したカルボニル選択的水素化反応について論じられている。従来カルボニル基を炭素-炭素 2 重結合や 3 重結合よりも優先的に還元する方法は化学量論量のヒドリド試薬による方法や水素移動型水素化反応 (transfer hydrogenation) に限定され、分子状水素を水素源とする真の水素化反応では十分に実現されていない。これに対し出願者は、今回独自に開発した両親媒性ポリマー担持 Ag (銀) ナノ粒子触媒が有効にカルボニル選択的水素化を触媒することを見出し、同触媒反応を精密に検討した。その結果、カルボニル選択的水素化の基質適用範囲の広範性を確かなものとし、特に従来の水素化反応条件では最も高い反応性を示す炭素-炭素 3 重結合存在下でさえカルボニル選択的水素化が実施可能であることを示した。さらに使用する銀触媒が高分子固定化触媒である優位性を利用し、同触媒を固定相とする触媒カートリッジを作製し、反応の連続フロー化を実施している。フロー反応系の確立とともに反応時間 (触媒固定相に対する基質の接触時間) や反応温度、水素圧力などの詳細な最適化がなされ、本水素化反応の効率性や選択性の向上を達成している。また同時に長時間にわたる連続フロー反応を実施することで触媒の安定性を実証した。また本章では水素化反応に使用した両親媒性ポリマー担持 Ag (銀) ナノ粒子触媒の調製法、その電子顕微鏡観察や XPS 測定など、触媒そのものについても詳細に検討・記述されており骨太な研究内容が十分に読み取れる。

第二章では、出願者の共同研究者が既に開発していた両親媒性ポリマー担持 Pd (パラジウム) 錯体触媒を利用した水中での芳香族ニトリルの新規合成法について論述されている。具体的には芳香族ハライドを原料としニトロメタンをニトリル基 (シアノ基) 源として、パラジウム触媒とヨウ化ブタン存在下、水中で反応させることで芳香族ニトリルを得る先例のない変換工程が示されている。両親媒性ポリマー担持 Pd (パラジウム) 錯体触媒が水中で利用できることから、無水条件下、塩基で扱うと容易に爆発することが知られているニトロメタンを安全に取り扱うことが可能になったことが本反応の実現の鍵となっている。反応は芳香族ハライドとニトロメタンとのクロスカップリングによるニトロメチルアレーンの生成と、発生したニトロメチル基がオキシムを経て脱水的にニトリルに変換される工程 (カレイラの報告に見られる変換工程) が一挙に進行することで芳香族ニトリルへと至ることが推察され、さらにその推論に立脚して各中間体を単離し

段階的に反応の進行を確認することで反応経路を確立している。十分に多様な芳香族ハライドを基質として用いることで本触媒工程の一般性や再現性も確立されている。

第三章では有機ニトリル化合物を温和な条件で水和し対応するカルボアミドに変換する工程の開発について論述されている。具体的には第一章で開発した両親媒性ポリマー担持 Ag (銀) ナノ粒子触媒存在下、有機ニトリル化合物 (第二章で合成したニトリル化合物を含む) を水中で扱うことでアミド生成物を高収率で得ている。ニトリルの水和は従来法では強塩基条件や高温条件など過酷な反応条件を要することが知られているが、出願者は両親媒性ポリマー担持 Ag (銀) ナノ粒子触媒を用いることで同様の変換工程が温和に円滑に進行することを見出している。出願者が新規に開発した両親媒性ポリマー担持 Ag (銀) ナノ粒子触媒 (第一章) の有用性を拡張するものであり、またその反応基質である有機ニトリル化合物も水中で触媒的に合成可能であることが出願者自身により示されており (第二章)、本学位論文の研究展開に一貫性をもたらす知見と評価できる。

以上、出願者は両親媒性ポリマー担持 Ag (銀) ナノ粒子触媒の開発を大きな立脚点とし、同触媒を用いた水中でのカルボニル選択的水素化反応を確立し、さらに同反応の連続フロー化を達成している。両親媒性ポリマー担持 Pd 触媒を利用した芳香族ニトリル化合物の水中での新規な合成法を見出し、加えて有機ニトリル化合物の水和によるカルボアミドへの変換工程を出願者が開発した銀触媒によって遂行した。一貫して両親媒性ポリマー担持固定化遷移金属触媒を利用した水中での新規有機分子変換工程の開発研究に成果を上げている。本論文の一部 (第二章) は既に国際的学術誌に受理掲載され、また他の成果についても学術論文 (英文) として国際的に発表する準備が進んでいる。これらの研究成果および国際的発表状況を評価し、審査委員会は本論文が学位 (博士 (理学)) の授与に値すると判断した。

Signature: MASAHIRO HIRAMOTO
MASAHIRO HIRAMOTO (Jan 25, 2022 14:45 GMT+9)

Signature: UOZUMI Yasuhiro

Signature: Norie MOMIYAMA

Signature: Yasutomo Segawa

Signature: Kazutaka Shibatomi
Kazutaka Shibatomi (Jan 25, 2022 16:24 GMT+9)