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

新見　涼子

博士（理学）

総合研究大学院大学
物理科学研究科
機能分子科学専攻
令和 3（2021）年度

目次

序論 3

参考文献 11

第 1 章 ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合樹脂(PS-PEG)担持金属ナノ触媒の開発 13

第 1 節 両親媒性ポリマー担持金ナノ触媒(ARP-Au)の開発 14

第 2 節 両親媒性ポリマー担持銀ナノ触媒(ARP-Ag)の開発 16

第 3 節 両親媒性ポリマー担持銅ナノ触媒(ARP-Cu)の開発 19

第 4 節 PS-PEG 樹脂, ARP-Au, ARP-Ag, ARP-Cu の顕微鏡写真 21

実験項 24

第 2 章 ARP-Ag を用いたフロー水素化反応 26

第 1 節 背景 27

第 2 節 水素化反応における C=O 選択性 34

第 3 節 反応条件の検討 35

第 4 節 基質範囲の検討 38

第 5 節 長時間連続フロー反応 47

実験項 50

参考文献 59

第 3 章 Cyanide-free シアノ化反応 61

第 1 節 背景 62

第 2 節 反応条件の検討 65

第 3 節 基質範囲の検討 67

第 4 節 反応機構の考察 69

実験項 72

参考文献 76

第 4 章 ニトリルの水和反応 79

第 1 節 背景 80

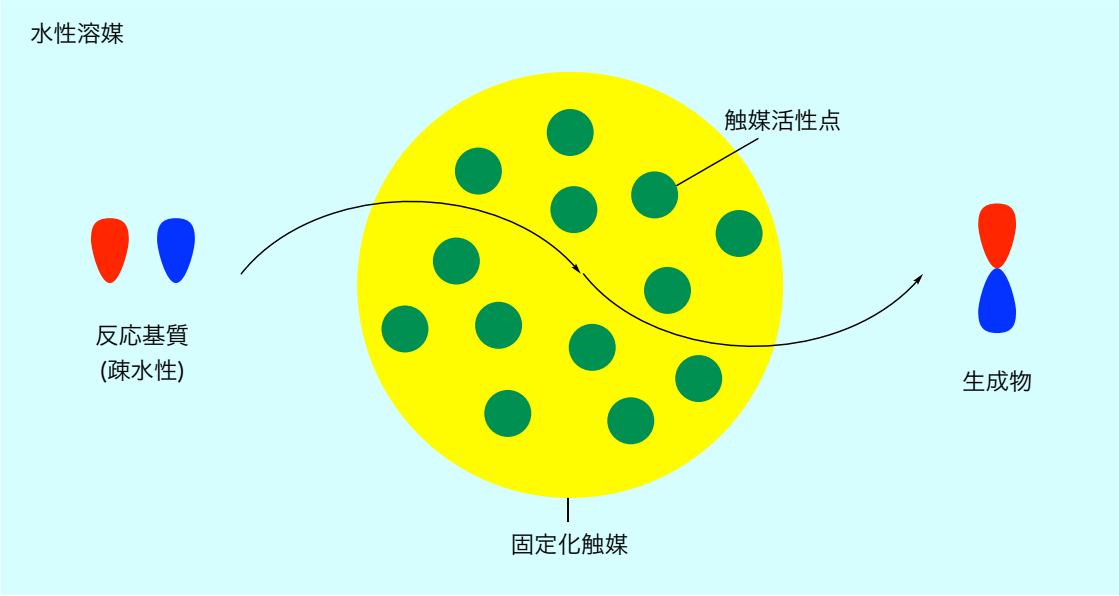
第 2 節 反応条件の検討 86
第 3 節 基質範囲の検討 89
実験項 93
参考文献 97
謝辞 100

序論

有機化学合成において目的の化合物を高選択的(化学的、位置的、立体選択的)に得ることは最も重要な課題の 1 つであり、それらを達成するためにさまざまな新しい反応や試薬、触媒の開発がされてきた。このことに加え、最近は「グリーンケミストリー」や「限りある地球資源の有効活用」など、持続可能な有機分子変換反応の開発に対する関心が高まっており、有機合成をする際の反応条件や使用する試薬、またはその再利用性などにも目が向けられるようになってきている[1]。

一般的にいわゆるフラスコ反応としての有機分子変換反応は有機溶媒を用いて行われる。これは用いる試薬や原料基質がしばしば水に難溶あるいは不溶なためである。しかし最も身近な有機分子変換反応は我々の体の中で起こっている生命化学的反応であり、そこには有害な有機溶媒や高温、高圧といった厳しい反応条件は存在しない。我々の体の大部分を占める水を反応媒体とする極めて温和な条件下で反応は進行している。最も身近にある「水」中で有機分子変換反応をおこなうことは、安全で環境に優しい新時代の化学プロセスの実現につながることが期待される。

水中で有機分子変換反応をおこなうにあたり、問題となるのは有機分子が「油」であるため「水」と混じり合わないことである。ところが水と混じり合う親水性部と、油と混じり合う疎水性部の両方を併せ持つ物質を水中に加えると、有機分子はその疎水性ゆえに自ら疎水性部に集まるという特性を持っている。有機分子が水を避けて一箇所に集まるこの現象は、まるで人々が雨を避けて軒下に集まる様子に似ていることから「雨宿り効果」と呼ばれている(Scheme 1)[2]。疎水性部分をもつ高分子マトリクス中に遷移金属触媒を固定化することで、水中における有機分子変換反応が可能となる。すなわち油である有機反応基質を水中で疎水性基を有する高分子とともに扱うと、有機基質はその疎水性ゆえに自発的に疎水性部分をもつ高分子マトリクス中に拡散し、さらにあらかじめ高分子マトリクスに固定化されていた遷移金属触媒と反応を起こし、速やかに生成物へと変換される。

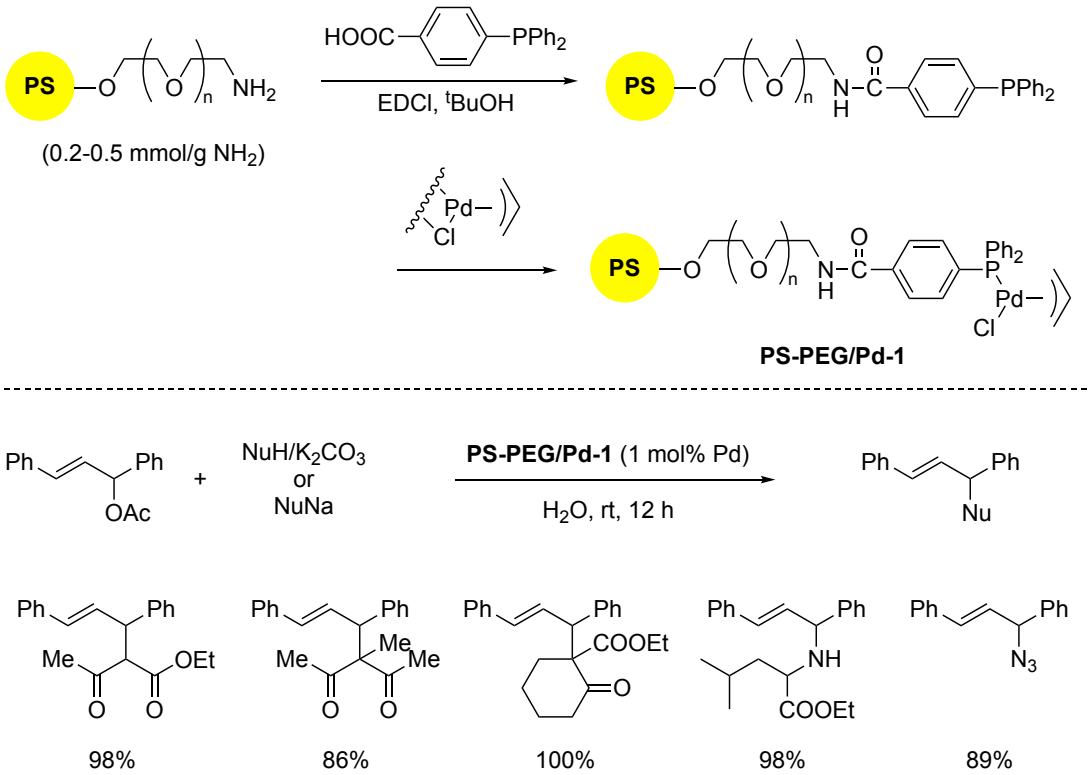


Scheme 1. Organic Synthesis in H_2O enabled by 'Umbrella Effect'.

これまでにさまざまな遷移金属触媒が広く研究されており、さまざまな有機分子変換反応が開発されてきた[3]。均一系遷移金属触媒において用いられている金属種はレアメタル(Pd, Ru, Rh, Pt など)が多く、これらは埋蔵量が少ないため将来的に確保が困難になったり価格が高騰することが予期される。そのため反応終了後に触媒金属種を回収、再利用できることが望ましいが、生成物や副生成物、溶媒から少量の触媒金属種を取り除くことは困難である。一方で触媒金属種を固体に担持させた不均一系触媒は、簡単な操作(ろ過など)により反応溶液から除去することができる[4]。不均一系触媒の回収、再利用の簡便さは学問分野のみならず工業分野においても好ましい特性である。たとえば大スケールで製品を合成したり、合成プロセスを改善する際の精製作業を、複雑な手順を必要とせず、液相と固相を分離することで極めて効率的におこなうことが可能となる。しかしながら不均一系触媒は、その反応効率の悪さや担持した触媒金属種が溶出してしまうこと、再利用性が悪いことなどいまだ改善の余地がある。

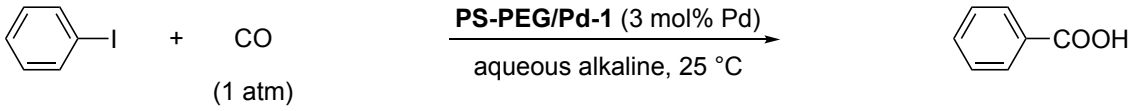
ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合樹脂(PS-PEG)は有機溶媒だけでなく水に対してもなじむ性質を持っており、水中での固相ペプチド合成用ポリマー担体として開発された[5]。末端にさまざまな官能基、たとえば NH_2, OH, Cl などを有する PS-PEG 樹脂が設計･開発され広汎に利用されてきた。近年 PS-PEG 樹脂に触媒金属種を担持した触媒が魚住らにより開発され、さまざまな水中での有機分子変換反応に適用されてきた。

魚住らは PS-PEG 樹脂にパラジウムを担持したパラジウム錯体 **PS-PEG/Pd-1** を調製し、それを用いた *π*-アリルエステルの置換反応を報告した(Scheme 2)[6]。パラジウム錯体 **PS-PEG/Pd-1** は PS-PEG-NH_2 樹脂と 4-(diphenylphosphino) benzoic acid の縮合により PS-PEG 樹脂担持ホスフィン配位子を合成し、続く $[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ との反応により調製された。*π*-アリルエステルの置換反応は水中で進行し、K_2CO_3 存在下 25 °C という反応条件で目的のアリル置換物を 86-100%収率で得た。



Scheme 2. *π*-Allylic substitution catalyzed by **PS-PEG/Pd-1**.

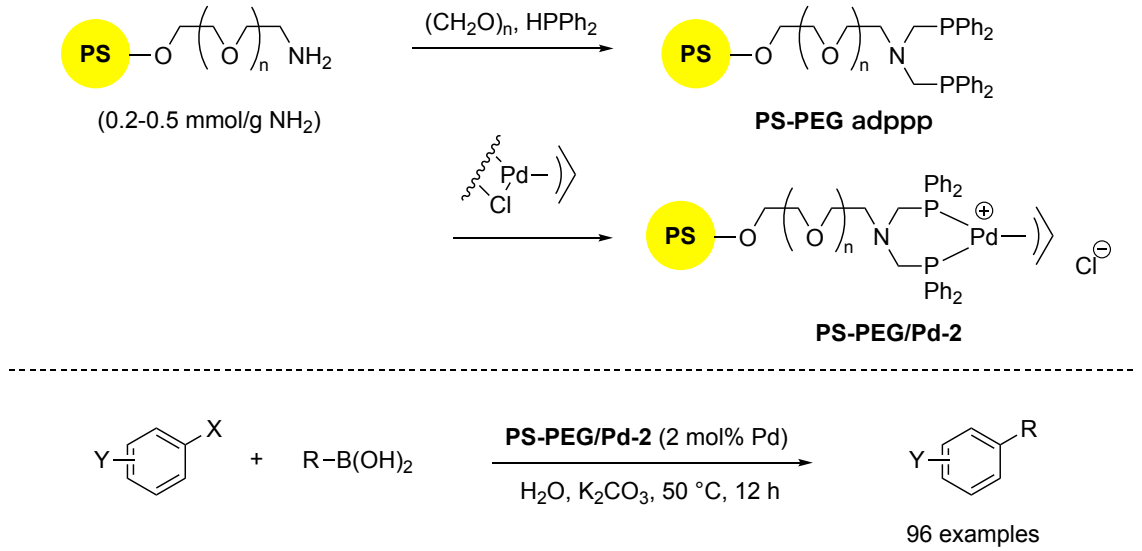
また、パラジウム錯体 **PS-PEG/Pd-1** は大気圧下、25 °C においてヨードベンゼンのヒドロキシカルボニル化反応を触媒し、目的の安息香酸を 96%収率で与えた(Scheme 3)[7]。さらにパラジウム錯体 **PS-PEG/Pd-1** はろ過によって再利用可能であり、30 回使用しても目的の安息香酸を高収率で与えることができた。1 回から 30 回までの安息香酸の収率の平均は 97%であったことからも、本触媒の再利用性が高いことが伺える。



Reuse	fresh	1st	2nd	3rd	4th	5th	1-30th
Yield (%)	96	97	96	99	100	100	ave. 97

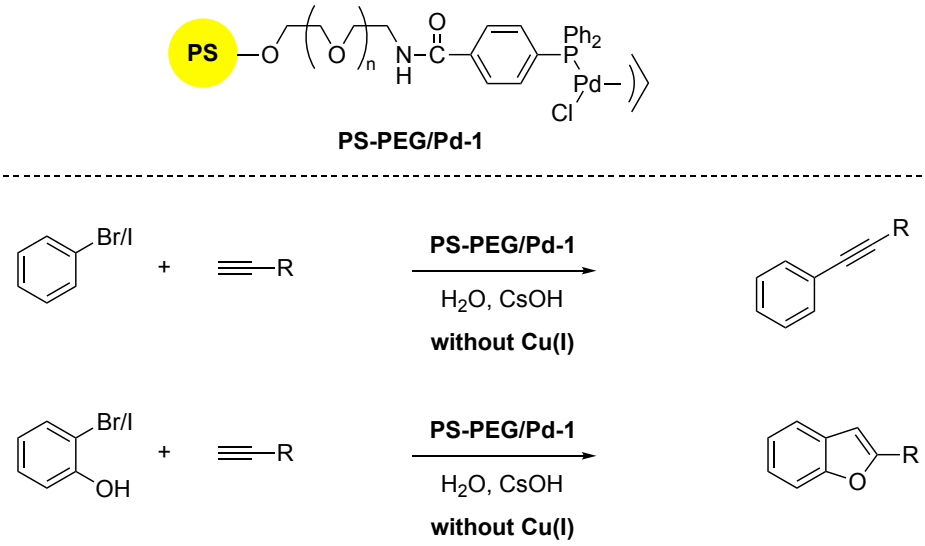
Scheme 3. Hydroxycarbinylation of aryl iodide catalyzed by **PS-PEG/Pd-1**.

また、両親媒性 PS-PEG 担持パラジウム錯体を用いた水中におけるクロスカップリング反応についても検討された(Scheme 4)[8]。パラジウム錯体 **PS-PEG/Pd-2** は PS-PEG-NH_2 と(diphenylphosphino)methanol (Ph_2PCH_2OH)を反応させ、系中で発生する $HPPh_2$ と paraformaldehyde $(CH_2O)_n$ を混合して得られる PS-PEG 担持 N-anchored 2-aza-1,3-bis(diphenylphosphino)propane ligand (**PS-PEG adppp**)に$[PdCl(\eta^3\text{-}C_3H_5)]_2$ を加えて調製する。本触媒は adppp 部分がキレート配位しているため、空気、水、熱に対して安定であった。ハロゲン化アリールとアリールボロン酸の鈴木-宮浦カップリングがパラジウム錯体 **PS-PEG/Pd-2** により達成され、96 例もの幅広い官能基適応性を示した。



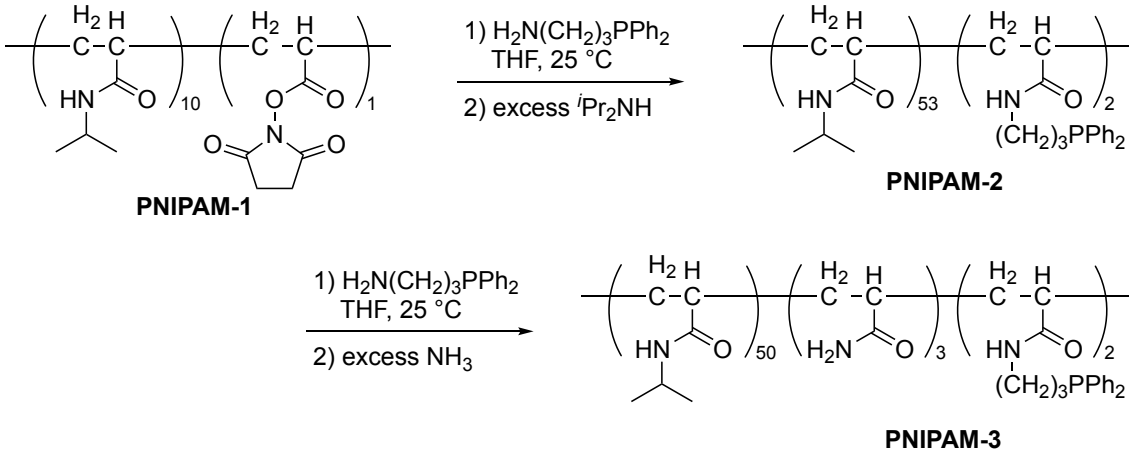
Scheme 4. Suzuki-Miyaura cross coupling catalyzed by **PS-PEG/Pd-2**.

また、パラジウム錯体 **PS-PEG/Pd-1** を用いた水中における薗頭反応も報告された(Scheme 5)[9]。通常、薗頭反応ではパラジウムと銅を触媒として同時に用いられるが、本反応ではパラジウムのみで目的物を得ることが可能であった。また 2-iodophenol と末端アルキンの薗頭反応により、benzofuranes を 1 段階で合成することも達成された。



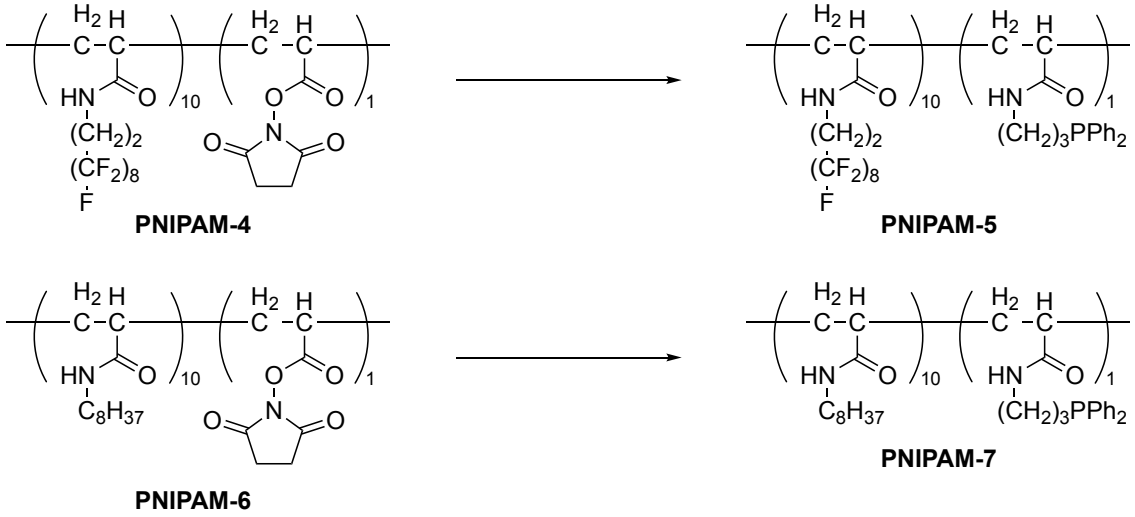
Scheme 5. Sonogashira reaction catalyzed by **PS-PEG/Pd-1**.

ポリアクリルアミドもさまざまな遷移金属触媒を固定化するための担体として広く研究が行われている。原料のモノマーの組み合わせにより、意図する官能基をポリマー担体に組み込むことができる。たとえば Scheme 6 に示すように、親水性の poly(N-isopropylacrylamide) (**PNIPAM-1**)は **PNIPAM** 担持ホスフィンリガンド(**PNIPAM-2, PNIPAM-3**)に容易に変換可能であった[10]。さらにリガンドの配位量は制御できることが確認された。



Scheme 6. Preparation of poly(acrylamide) supported phosphine ligands.

PNIPAM の溶媒への溶解度は **PNIPAM** 上のアルキル置換基によって大きく影響を受ける(Scheme 7)[11]。フルオロアルキル基をもつ **PNIPAM-4** と、オクタデシル基をもつ **PNIPAM-6** はそれぞれ **PNIPAM** 担持ホスフィンリガンド **PNIPAM-5** および **PNIPAM-7** 担持に容易に変換され、フルオロ溶媒と低極性溶媒に対して良好な溶解性を示した。



Scheme 7. Alkyl substituents on PNIPN affect its solubility.

本論文では固体に触媒金属種を担持した不均一系触媒を新たに開発し、その不均一系触媒を用いた触媒反応について論じる。

第 1 章では PS-PEG 担持金属ナノ触媒の調製、第 2 章では高分子担持銀触媒によるカルボニル基の化学選択的フロー水素化反応、第 3 章では固定化パラジウム触媒の新しい展開として有害なシアニドを発生させないシアノ化反応の開発、第 4 章では銀触媒によるニトリルの水和反応について記述する。

参考文献

[1] a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, **2007**; c) R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2007**, 9, 1273; d) M. Poliakoff, P.Licence, *Nature* **2007**, 450, 810.

[2] a) Y. Uozumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 1183, b) T. Osako, A. Ohtaka, Y. Uozumi, *Catalyst Immbilization; Methods and Applications*, **2019**, 325.

[3] a) R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Academic, Londin, **1985**. b) J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, Chichester, **1995**. c) E. I. Negishi, *Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Inter-Science, New York, **2002**.

[4] S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis*, **1997**, 1217, b) K. Burgess, A. M. Porte, Adv. Catal. Process, **1997**, 2, 69, c) D. C. Bailey, S. H. Langer, *Chem. Rev.* **1891**, 81, 109 d) C. U. Pittman, *In: Wilkinson G, Stone FGA, Abel EW (eds) Comperehensive Organometallic Chemistry*, **1982**, vol. 8 Pergamon, Oxford, p 553, e) S. J. Suttleworth, S. M. Allin, R. D. Wilson, D. Nasturica, *Synthesis* **2000**, 1035, f) F. Z. Dörwald, Organic Synthesis on Solid Phase, **2000**, Wiley-VCH, Weinheim, g) B. Clapham, T. S. Reger, K. D. Janda, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4637, h) N. E. Leadbeater, M. Marco, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3217, i) C. A. Mcnamara, M. J. Dixon, M. Baradley, *Cem. Rev.* **2002**, 102, 3275, j) M. R. Buchmeiser, *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, **2003**, Wiley-VCH, Weinheim, k) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3041, l) J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 815, m) N. Kann, *Molecules* **2010**, 15, 6306.

[5] a) W. Rapp, *In: Jung G (ed) Combinatorial peptide and nonpeptide libraries.* VCH, Weinheim, **1996**, p 425, b) X. Du, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5678, c) O. W. Gooding, S. Baudert, T. L. Deegan, K. Heisler, J. W. Labadie, W. S. Newcomb, J. A. Jr Porco, P. Eikeren, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 113, d) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1993**, 32, 1524, e) C. J. Li, T. H. Chan, *Organic reactions in aqueous*

media.Wiley,New York, **1997**, f) P. A. Grieco, *Organic synthesis in water. Kluwer, Dordrecht,* **1997**.

[6] a) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett*. **1997**, 38, 3557, b) H. Danjo, D. Tanaka, T. Hayashi, Y. Uozumi, *Tetrahedron* **1999**, 55, 14341.

[7] Y. Uozumi, T. Watanabe, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6921.

[8] a) M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **1997**, 36, 1526, b) C. M. G. Judkins, K. A. Knights, B. F. G. Johnson, Y. R. de Miguel, R. Raja, J. M. Thomas, *Chem. Commun.* **2001**, 2624, c) Y. Uozumi, Y. Nakai, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2997, d) T. Mizugaki, M. Murata, M. Ooe, K. Ebitani, K. Kaneda, *Chem. Commun.* **2002**, 52.

[9] a) A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl* **2000**, 39, 2488, b) Y. Uozumi, Y. Kobayashi, *Heterocycles* **2003**, 59, 71.

[10] a) D. E. Bergbreiter, Y. S. Liu, *Tetrahedron Lett*. **1997**, 38, 7843, b) D. E. Bergbreiter, Y. S. Liu, P. L. Osburn, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4250, c) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9058.

[11] a) D. E. Bergbreiter, J. G. Franchina, *Chem. Commun*. **1997**, 1531, b) D. E. Bergbreiter, J. G. Franchina, *Org. Lett.* **2000**, 2, 393, c) D. E. Bergbreiter, J. G. Franchina, B. L. Case, L. Williams, J. D. Frels, N. Koshti, Comb. *Chem. High Throughput Screen 3*, **2000**, 153, d) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, J. D. Frels, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11105.

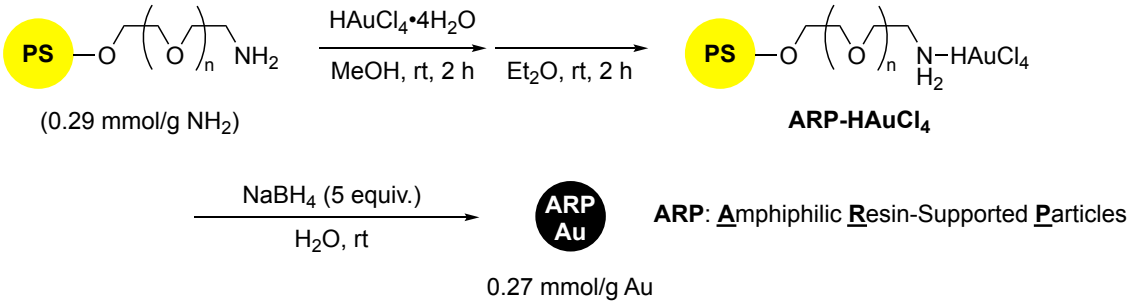
第 1 章

ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合樹脂(PS-PEG)担持金属ナノ触媒の開発

第 1 節 両親媒性ポリマー担持金ナノ触媒(ARP-Au)の開発

次に以下に示す方法で金ナノ粒子を両親媒性ポリマーに担持した新規金ナノ触媒 ARP-Au を合成した (Scheme 1)。

ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合アミノレジン(PS-PEG-NH_2、淡黄色)と $HAuCl_4$•$4H_2O$ をメタノール溶液中で 2 時間反応させ、エーテルを加えた後さらに 2 時間反応させると、ポリマー担持銅錯体 PS-PEG-NH_2-$HAuCl_4$ が得られた。得られた錯体を 5 当量の $NaBH_4$ で 2 時間還元すると、目的の金ナノ粒子が両親媒性ポリマーに担持された、黒色のビーズ状の触媒である ARP-Au が得られた。ICP 測定により触媒に含まれる金の含有量を求めたところ、0.27 mmol/g であった。

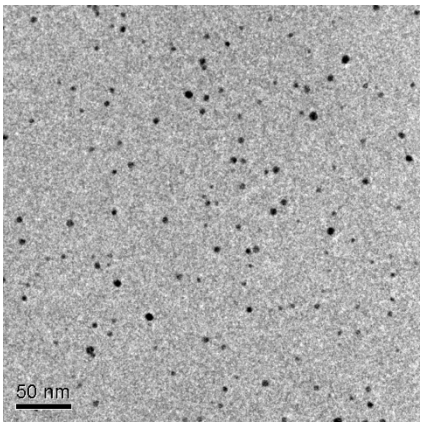


Scheme 1. Preparation of ARP-Au

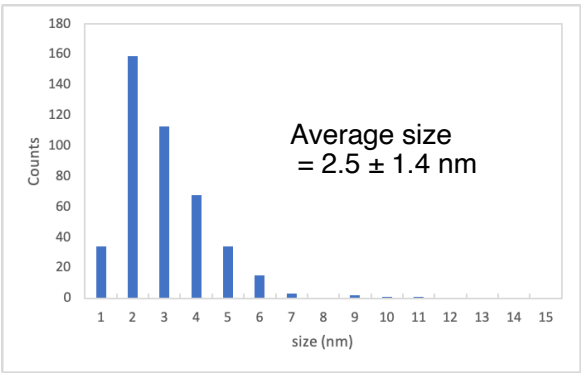
ARP-Au の TEM 画像より金ナノ粒子が生成され、ポリマーのマトリックスの中に分散した状態で存在することが明らかになった(Figure 1A)。また、粒子のサイズは 1-11 nm に分布しており、その平均は 2.5 ± 1.4 nm だった(Figure 1B)。

Figure 1. (A) TEM image of ARP-Au, (B) Histogram of the size of gold nanoparticles

(A)



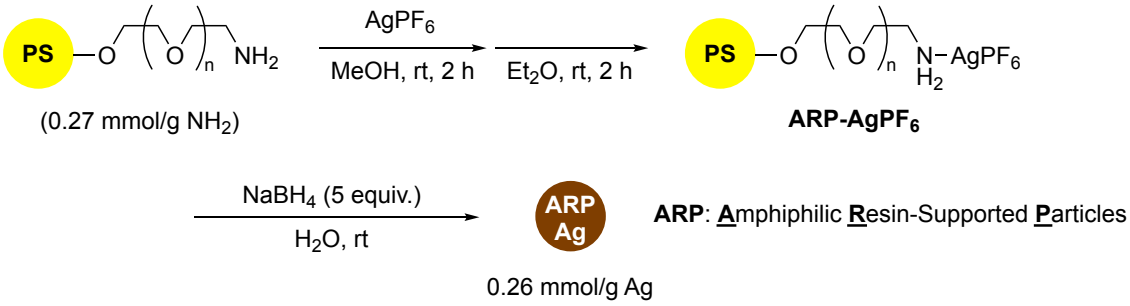
(B)



第 2 節 両親媒性ポリマー担持銀ナノ触媒(ARP-Ag)の開発

以下に示す方法で銀ナノ粒子を両親媒性ポリマーに担持した新規銀ナノ触媒 ARP-Ag を合成した (Scheme 2)。

ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合アミノレジン(PS-PEG-NH_2、淡黄色)と $AgPF_6$ をメタノール溶液中で 2 時間反応させ、エーテルを加えた後さらに 2 時間反応させると、ポリマー担持銀錯体 PS-PEG-NH_2-$AgPF_6$ が得られた。得られた錯体を 5 当量の $NaBH_4$ で 6 時間還元すると、目的の銀ナノ粒子が両親媒性ポリマーに担持された、茶色のビーズ状の触媒である ARP-Ag が得られた。ICP 測定により触媒に含まれる銀の含有量を求めたところ、0.26 mmol/g であった。



Scheme 2. Preparation of ARP-Ag.

ARP-Ag の TEM 画像より銀ナノ粒子が生成され、ポリマーのマトリックスの中に分散した状態で存在することが明らかになった (Figure 2a)。また、粒子のサイズは 2-10 nm に分布しており、その平均は 4.0 ± 1.7 nm だった(Figure 2b)。

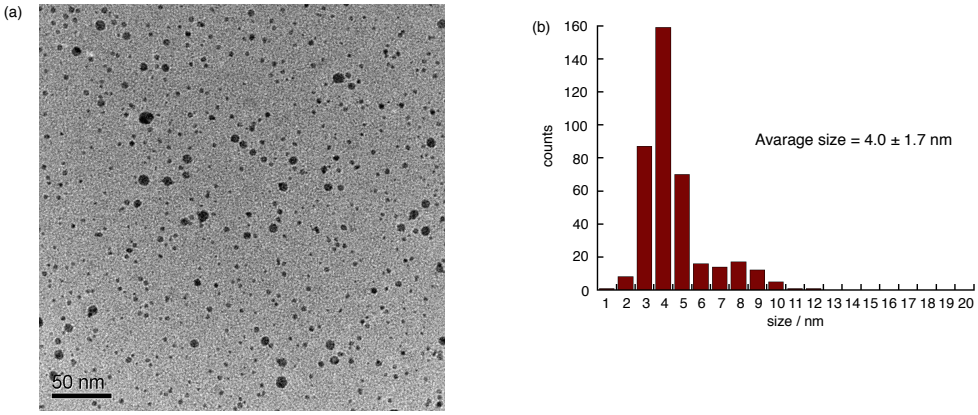


Figure 2. (a) TEM image and (b) histogram for the size distribution of ARP-Ag.

また ARP-Ag の XPS 測定により、それぞれ Ag $3d_{5/2}$ と Ag $3d_{3/2}$ に起因する二つの特徴的なピークが 367.04 eV と 373.02 eV に観測された。ARP-Ag における Ag $3d_{5/2}$ の結合エネルギーは Ag_2O のそれと酷似しており (Ag_2O : 367.3 eV)、0 価の銀の結合エネルギーより低い値だった (Ag(0) : 368.24 eV)。そのため、PS-PEG 上に担持されている銀ナノパーティクルの酸化数は Ag(I)であると結論づけた。

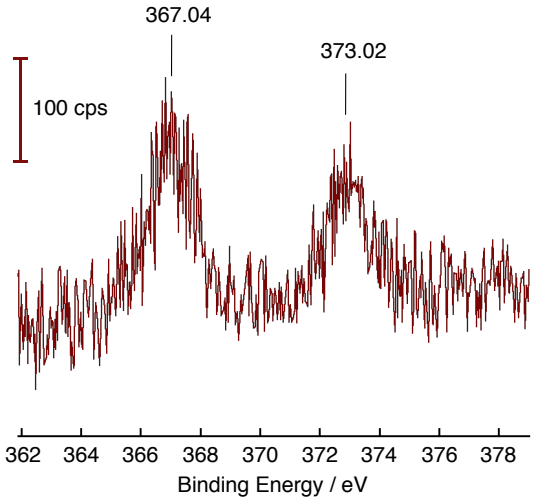
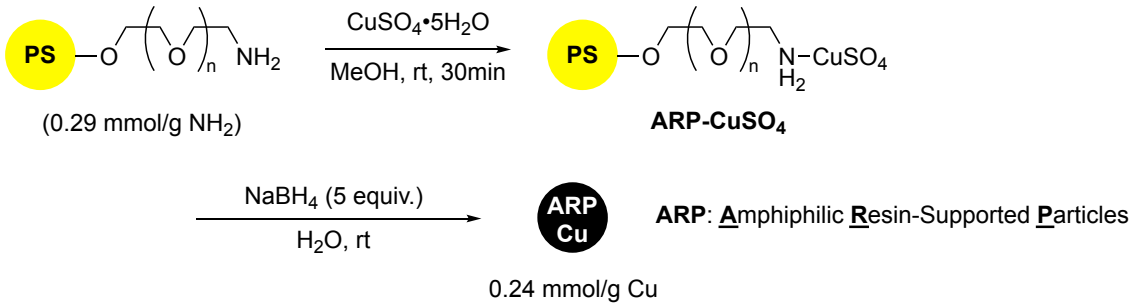


Figure 3. XPS spectra of the Ag 3d region of ARP-Ag.

第 3 節 両親媒性ポリマー担持金ナノ触媒(ARP-Cu)の開発

以下に示す方法で銅ナノ粒子を両親媒性ポリマーに担持した新規銅ナノ触媒 ARP-Cu を合成した (Scheme 3)。

ポリスチレン-ポリエチレングリコール共重合アミノレジン(PS-PEG-NH_2、淡黄透明)と $CuSO_4$•$5H_2O$ をメタノール溶液中で 30 分間反応させると、ポリマー担持銅錯体 PS-PEG-NH_2-$CuSO_4$ が得られた。得られた錯体を 5 当量の $NaBH_4$ で 2 時間還元すると、目的の銅ナノ粒子が両親媒性ポリマーに担持された、黒色のビーズ状の触媒である ARP-Cu が得られた。ICP 測定により触媒に含まれる銅の含有量を求めたところ、0.24 mmol/g であった。



Scheme 3. Preparation of ARP-Cu.

ARP-Cu の TEM 画像より銅ナノ粒子が生成され、ポリマーのマトリックスの中に分散した状態で存在することが明らかとなった(Figure 4A, B)。粒子のサイズは 5 nm 以下の小さなものと 60 nm を超える大きなものがともに存在しており、一定ではなかった。

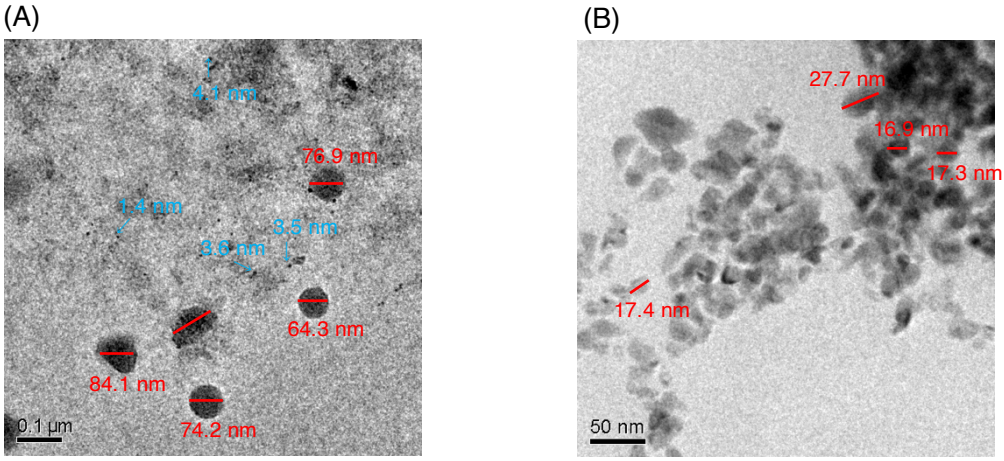


Figure 4. TEM image of ARP-Cu.

第 4 節 PS-PEG 樹脂, ARP-Au, ARP-Ag, ARP-Cu の顕微鏡写真

得られた錯体と両親媒性ポリマー担持金属ナノ触媒を顕微鏡を用いて観察した(Figure 5)。原料のポリスチレン–ポリエチレン共重合アミノレジン(PS-PEG-NH_2)は Figure 5A に示すように淡黄色のビーズだった。ポリマー担持銅錯体(PS-PEG-NH_2-$CuSO_4$)は Figure 5B に示すように薄緑色であり、この錯体を還元して得られた両親媒性ポリマー担持銅ナノ触媒(ARP-Cu)は黒色だった(Figure 5C)。ポリマー担持銀錯体(PS-PEG-NH_2-$AgPF_6$)は Figure 5D に示すようにベージュ色であり、この錯体を還元して得られた両親媒性ポリマー担持銀ナノ触媒(ARP-Ag)は茶色だった(Figure 5E)。ポリマー担持金錯体(PS-PEG-NH_2-$HAuCl_4$)は Figure 5F に示すように金色であり、この錯体を還元して得られた両親媒性ポリマー担持金ナノ触媒(ARP-Au)は黒色だった(Figure 5G)。

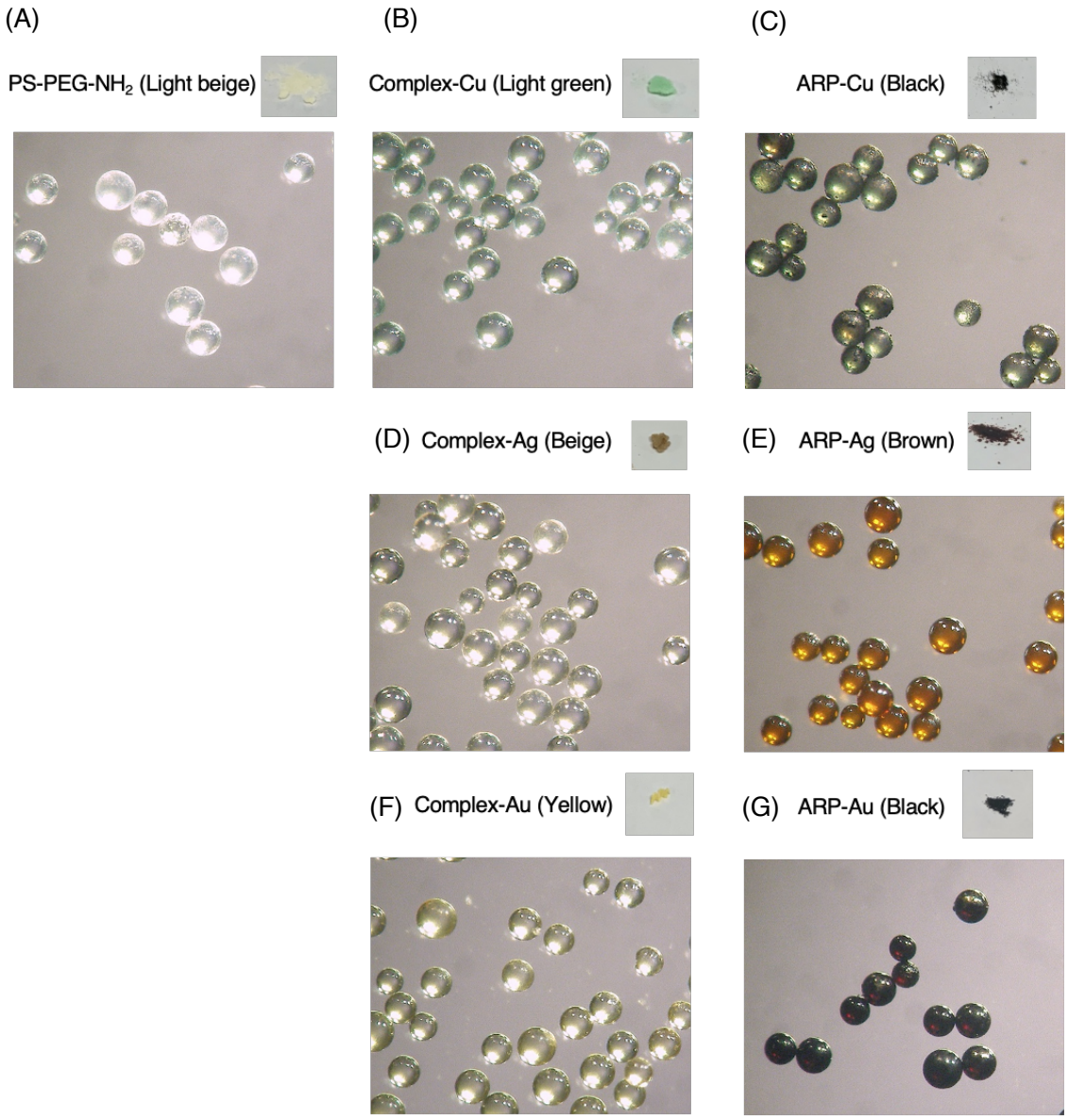


Figure 5. Microscope images.

1 章のまとめ

本章では両親媒性 PS-PEG 担持金、銀、銅ナノ触媒(ARP-Au, ARP-Ag, ARP-Cu)の開発と物性評価を行った。ARP-Au について金ナノ粒子が生成され、ポリマーに分散した状態で担持されていることが明らかとなった。ARP-Ag について銀ナノ粒子が生成され、ポリマーに分散した状態で担持されていることが明らかとなった。XPS 測定により、PS-PEG 上に担持されている銀ナノパーティクルの酸化数は Ag(I)であると結論づけた。ARP-Cu について銅ナノ粒子が生成され、ポリマーに分散した状態で担持されていることが明らかとなった。しかしナノ粒子のサイズは一定ではなく、5 nm 以下の小さなものと 60 nm を超える大きなものがともに存在していた。

実験項

General Information

All chemicals were sourced commercially and used as received without purification, unless otherwise mentioned. Water was deionized with a Millipore system (Milli-Q grade). ICP analysis was performed on a Leeman Laboratories Profile plasma spectrometer. Transmission electron microscopy (TEM) analyses were performed with a JEOL JEM-2100F transmission electron microscope.

Preparation of Gold Nanoparticles Dispersed in Amphiphilic Resin (ARP-Au)

PS-PEG amino resin (1.7 g, 0.49 mmol; loading value of amino residue: 0.29 mmol/g) was washed by 1M NaOH aq (17 mL x 1), H_2O (17 mL x 6), acetone (17 mL x 2) and CH_2Cl_2 (17 mL x 3), and then it was dried under the vacuum. The mixture of PS-PEG amino resin and hydrogen tetrachloroaurorate(III) tetrahydrate (244 mg, 0.59 mmol) in MeOH was shaken for 2 h, then Et_2O (68 mL) was added and shaken for 2h at room temperature. The mixture was filtered, and complex were washed with Et_2O (20 mL x 2) and dried under the vacuum. The complex and $NaBH_4$ (112 mg, 2.95 mmol) were mixed in H_2O (22 mL) for 5 h under N_2. The mixture was filtered, and washed with H_2O (20 mL x 3) and dried CH_2Cl_2 (20 mL x 3). It was dried *in vacuo* to give the ARP-Au.

Preparation of Silver Nanoparticles Dispersed in Amphiphilic Resin (ARP-Ag)

PS-PEG amino resin (1.7 g, 0.46 mmol; loading value of amino residue: 0.27 mmol/g) was washed by 1M NaOH aq (17 mL x 1), H_2O (17 mL x 6), acetone (17 mL x 2) and CH_2Cl_2 (17 mL x 3), and then it was dried under the vacuum. The mixture of PS-PEG amino resin and silver(I) hexafluorophosphate (0.140 g, 0.55 mmol) in MeOH was shaken for 2 h, then Et_2O (68 mL) was added and shaken for 2h at room temperature. The mixture was filtered, and complex were washed with Et_2O (20 mL x 2) and dried under the vacuum. The complex and $NaBH_4$ (104

mg, 2.75 mmol) were mixed in H_2O (22 mL) for 5 h under N_2. The mixture was filtered, and washed with H_2O (20 mL x 3) and dried CH_2Cl_2 (20 mL x 3). It was dried *in vacuo* to give the ARP-Ag.

Preparation of Copper Nanoparticles Dispersed in Amphiphilic Resin (ARP-Cu)

PS-PEG amino resin (5.0 g, 1.45 mmol; loading value of amino residue: 0.29 mmol/g) was washed by CH_2Cl_2 (50 mL x 3), and then it was dried under the vacuum. The mixture of PS-PEG amino resin and copper(II) sulfate pentahydrate (434 mg, 1.74 mmol) in MeOH was shaken for 30 min at room temperature. The mixture was filtered, and complex were washed with Et_2O (50 mL x 2) and dried under the vacuum. The complex (1.0 g, 0.29 mmol) and $NaBH_4$ (50 mM, 32 mL) were mixed in H_2O (270 mL) for 2 h under N_2. The solution was removed, and washed with H_2O (60 mL) and MeOH (60 mL x 2). It was dried *in vacuo* at 37 °C to give the ARP-Cu.

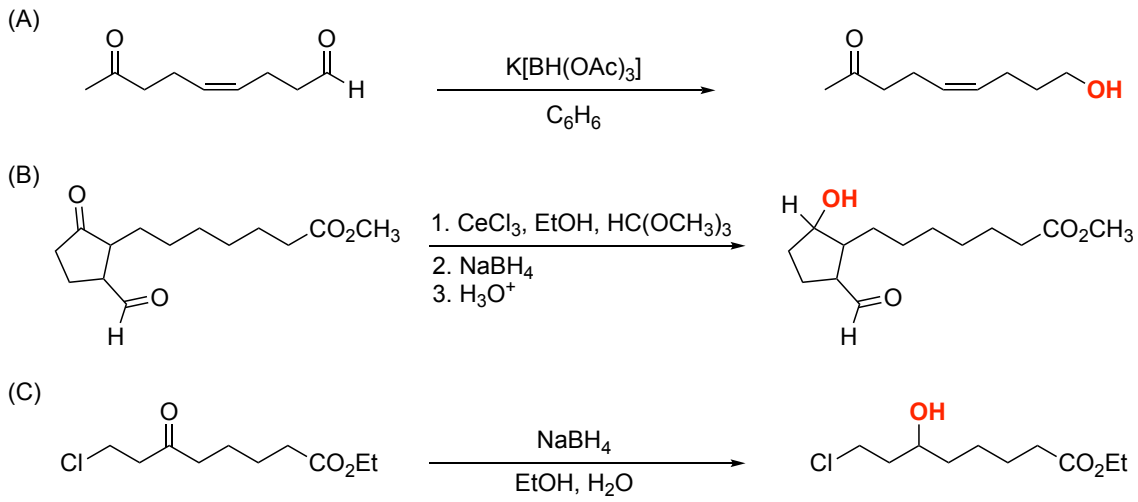
第 2 章

ARP-Ag を用いたフロー水素化反応

第 1 節 背景

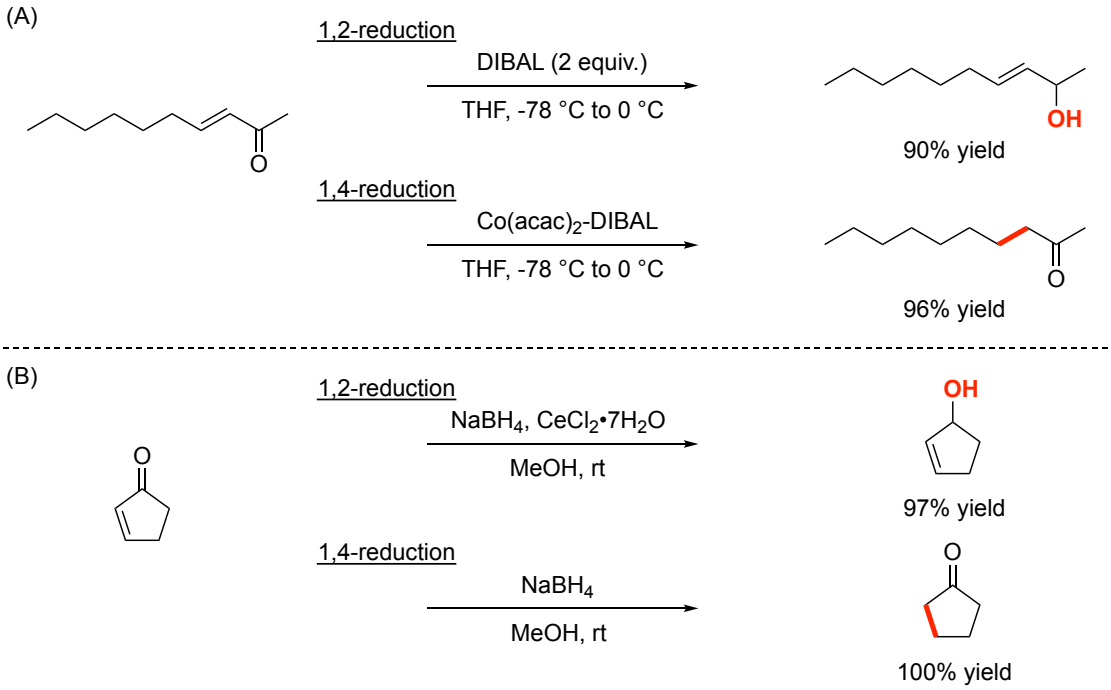
カルボニル化合物を還元し、第一級および第二級アルコールを得る手法は有機化学合成において最も重要な反応の一つであり、様々な化合物･医薬品を合成する際に広く用いられている。これまで望みとする第一級および第二級アルコールを効率よく得るためにさまざまな還元剤が開発されてきた[1]。しかしながら基質のカルボニル化合物に複数の反応点が存在する場合、特定のアルコールのみを選択的に得ることは困難である。これまでに官能基選択的、位置選択的およびエナンチオ選択的反応を可能とするカルボニル基の還元剤が開発されてきた。

官能基選択的な還元反応とは、基質が複数の官能基を持つ場合に特定の官能基のみを還元する反応のことであり、代表的なものに 9-BBN･ピリジン[2a]や $K[BH(OAc)_3]$[2b]を用いたケトン共存下でのアルデヒドの還元(Scheme 1A)、$NaBH_4$-$CeCl_3$-EtOH-$HC(OCH_3)_3$ を用いたアルデヒド存在下でのケトンの還元[2c,d] (Scheme 1B)、$NaBH_4$ を EtOH/H_2O 混合溶媒中で用いたエステル共存下でのケトンの還元[2e]などがある(Scheme 1C)。



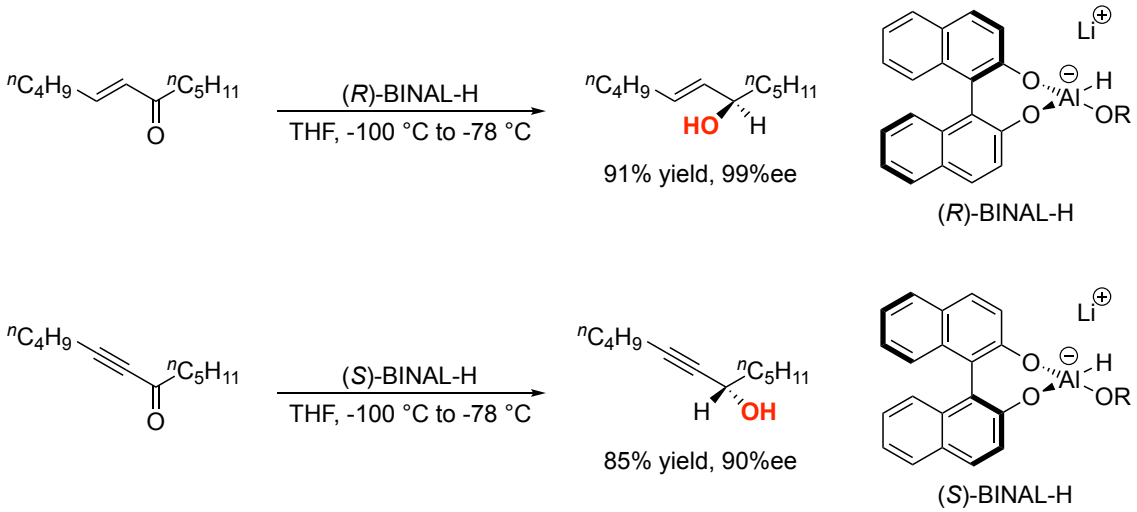
Scheme 1. Chemoselective reduction of aldehyde and ketones.

位置選択的還元反応とは基質にあるいくつかの反応点のなかの特定の位置を優先して還元する反応のことであり、以下に示すような *α, β*-不飽和ケトンの水素化反応が報告されている。Scheme 2A に示すように、Diisobutylaluminium hydride (DIBAL)のみを用いた還元反応をおこなうと 1,2-還元が進行する。一方、DIBAL に $Co(acac)_2$ を添加すると 1,4-還元が選択的に進行する[3a]。Scheme 2B に示した Leuche 還元では $NaBH_4$ のみの場合、1,4-還元が進行する。しかし $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ を添加することで $NaBH_4$ の選択性が制御され、1,2-還元を選択的に起こすことが達成された[3b]。



Scheme 2. Chemoselective hydrogenation of *α, β*-unsaturated ketones.

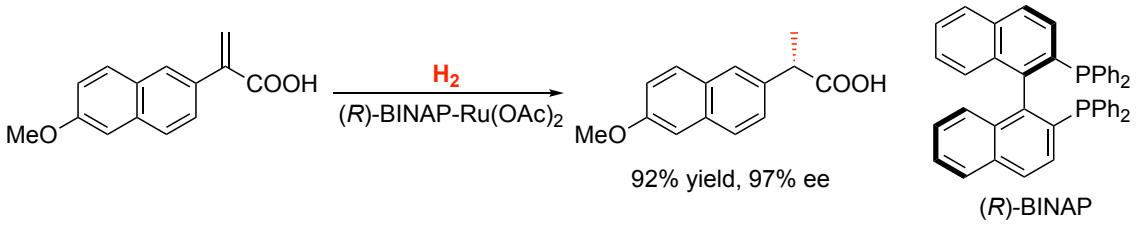
エナンチオ選択的反応とは、キラルな反応剤または触媒によって得られる可能性のある 2 つの鏡像体の片方を選択的に得る方法のことである。Scheme 3 に示す BINAL-H は *α, β*-不飽和ケトン[4a]のみならず、エチニルケトン[4b]、芳香族ケトン[4c]も還元することができ、目的のキラルアルコールを高い鏡像体過剰率で得ることができる。



Scheme 3. Enantioselective hydrogenation of *α, β*-unsaturated ketones.

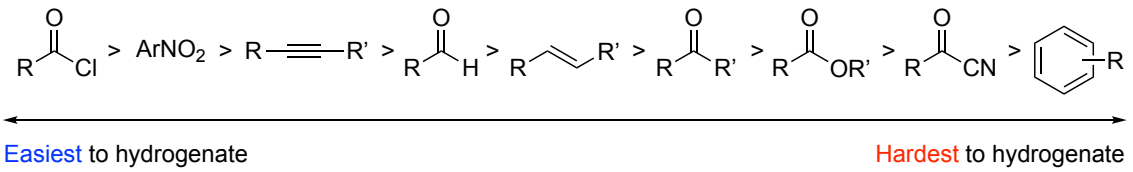
上に挙げた還元剤は、官能基選択的、位置選択的およびエナンチオ選択的還元反応を高効率で行うことのできる点において非常に優れているが、反応に化学量論量の還元剤を使用する必要があり、目的とする化合物と同時に大量の廃棄物が出てしまうという欠点がある。近年、社会の環境保護に対する関心が高まっており、グリーン･サステイナブルケミストリーと呼ばれる取り組みが熱心に行われている[5]。たとえば化学物質を合成する際に廃棄物を出さない、収率を高めて副生成物の生成を減らす、有機溶媒でなく水などの環境負荷の少ない溶媒をつかう、触媒の再利用が可能であるといったような、人体や環境に対する負荷が少ない有機化学合成法の開発が盛んに行われている。

反応の変換効率を表す指標としてアトムエコノミーという概念がある。これはTrostらによって提唱され[6]、反応の際の原子変換効率を評価するものである。水素を還元剤として用いる水素化反応はアトムエコノミーが最も高い反応のうちの一つであり、古くから盛んに研究が行われてきた。1897年にSabatierらがニッケルを触媒としたアルケン等の炭素化合物の水素化を発見して以降[7]、Pd, Ru, Rh, Pt といったような触媒金属種を用いた水素化反応が次々と開発されてきた。1990年には野依らによってBINAP配位子を用いた*β*-ケトエステルの不斉還元法が報告された[8]。この触媒的不斉還元法は社会に多大なインパクトを与え、その功績により2001年ノーベル化学賞を受賞するに至った (Scheme 4)。



Scheme 4. Asymmetric hydrogenation reaction

H_2を還元剤に用いた水添反応においてしばしば問題となるのが選択性である。一般的に水素化反応における化合物の反応性は、官能基の反応性に影響を受ける傾向がある。官能基の大まかな反応性の順を以下に示す (Scheme 5)[9]。

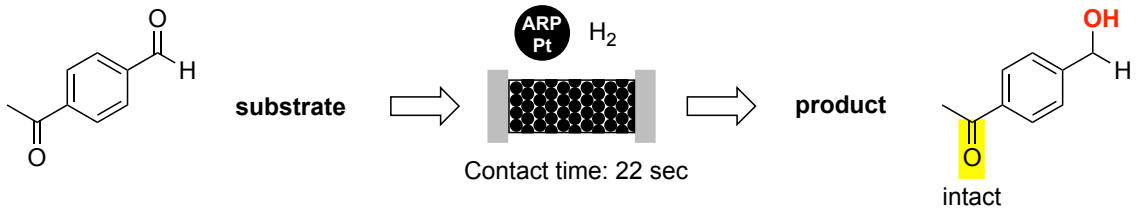


Scheme 5. The rough order of reactivity of functional groups.

水素化反応における官能基選択性は触媒によって大きく左右される。水素化反応で広く用いられている Pd/C は温和な条件下で反応を行うことができ、多くの官能基を還元することができるが、その高い還元能により官能基選択性を達成することは困難である。近年、活性を低下させた Pd/(en)や Pd/Fib も開発され[10]、カルボニル基やオレフィンといった官能基をのこしたまま反応が進行する水添反応が実現された。また、Wilkinson 触媒[11]はシアノ基･ニトロ基･クロロ基･エステル･アミド基を還元せずに二重結合を選択的に還元することができる。さらに官能基同士の水素化に必要なエネルギー差が小さく、官能基選択的反応が困難であるアルケンやケトン存在下でのアルデヒド還元反応についても様々な触媒が開発されており、Fe [12a-d], Ru[12e-g], Rh[12h], Ir[12i], Au[12j, k]を用いたアルデヒドの官能基選択的な水添反応が報告された。これらの均一系触媒は穏和な条件で反応が進行することや高い化学選択性を持つという利点があるが、一方で反応終了後に触媒の分離・回収が不均一系のそれと比べてやや面倒であるという欠点も持ち合わせている。

触媒の回収が困難である均一系触媒に替わり、触媒金属種をポリマーや無機担体に担持･固定化した不均一系触媒を利用することで、反応後の溶液から触媒の回収を容易にする取り組みが注目を集めている。ところが不均一系触媒を用いた有機分子変換反応は、反応系が液体/固体の二相系になることから、均一系触媒を用いた場合より反応効率が劣ってしまうという問題がある。この不均一系触媒の反応効率の低さを改善する方法として、フロー反応が注目を集めている。フロー反応は副反応が起こりにくく高効率的であること、ゴミがあまり出ないため環境に優しいこと、反応条件の詳細な設定ができるため再現性が高いこと、溶液を流す時間を伸ばすだけで容易にスケールアップができること、といった従来型のフラスコ反応にはない利点を多く持ち併せている[13]。固体である不均一系触媒をフロー反応に展開することで反応溶液と触媒を効率よく接触させることができるため、反応効率の大幅な向上が期待できる。フロー反応を用いることで官能基選択的反応を達成した例を以下に示す[14] (Scheme 6)。

アルデヒドの水素化に必要なエネルギーは-ΔH^0_{298} = 16-20 kcal/mol、ケトンの水素化に必要なエネルギーは -ΔH^0_{298} = 14 kcal/mol であり[15]、エネルギー差が小さいこれらの官能基を選択的に水素化することは、従来法では達成困難であった。しかしながらフロー反応を用いると反応溶液を速やかに反応場から排出することが可能であるため、過還元を抑えることができる。魚住らは Scheme 6 に示すように、4-acetylbenzaldehyde のフロー水素化反応をおこない、アルデヒドのみがアルコールに還元された目的物を得ることを達成した。

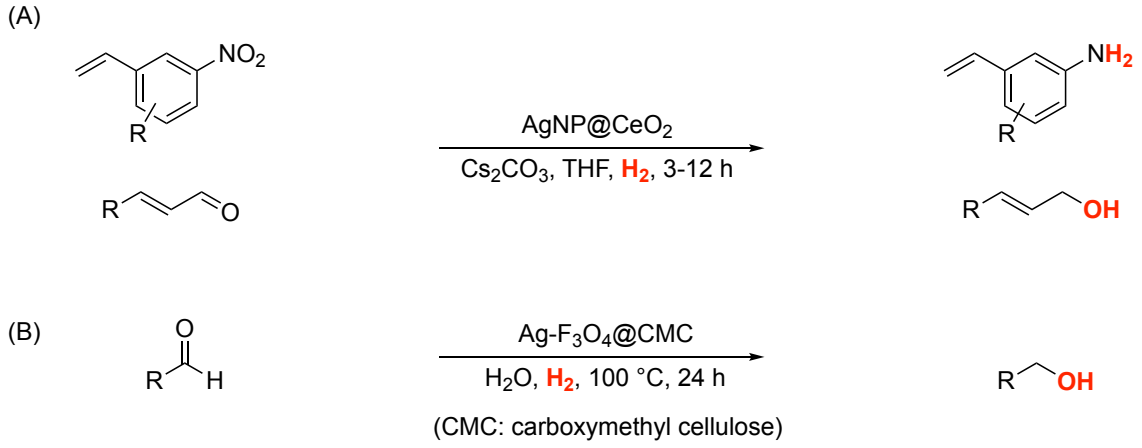


Scheme 6. Chemoselective continuous-flow hydrogenation of aldehydes catalyzed by ARP-Pt.

著者は、カルボニル基の活性化が期待できる金属ナノ粒子を PS-PEG に固定化した不均一系触媒を開発し、フロー反応に展開することでこれまで達成できなかった反応の開発ができるのではないかと考察し、研究に着手した。

近年、金属ナノ粒子を触媒に利用しようという取り組みが注目を集めている。ナノ粒子は表面積が大きいため、触媒種として利用される高価な貴金属の使用量を減らすことができる。また、その触媒特性はしばしばバルク金属と異なるため、これまでにない反応を可能とする触媒の開発に繋がる可能性がある。金属ナノ粒子触媒種を無機固体担体上に固定化した固体触媒は、リサイクル性能が高く、均一系触媒に比べて活性と選択性が高いという利点がある[16]。なかでも H_2 を用いた還元反応において、金や銀は炭素−炭素二重結合存在下でカルボニル基のみを選択的に還元することのできる高い選択性を示すことが報告されている[17]。同様の選択性は Pt を使用した触媒または $NaBH_4 \cdot H_3NBH_3$ といったような無機ヒドリド試薬を使用して達成されている[18]が、これらの反応には酸性助触媒または化学量論量のヒドリド試薬が必要であるため、環境調和性の高い反応であるとは言えない。

以下に示すような不均一系触媒が、アルケン存在下でニトロ基･アルデヒドを選択的に水素化すると報告された[19]。これらは不均一系触媒のため反応終了後に溶液から分離･再利用が容易であり、またアトムエコノミー性の高い水素を用いて還元反応が実施できる優れた触媒であった。しかしながら選択的に還元できる基質が限定的であること、反応完了までに長時間かかることなど、依然として改善の余地がある。



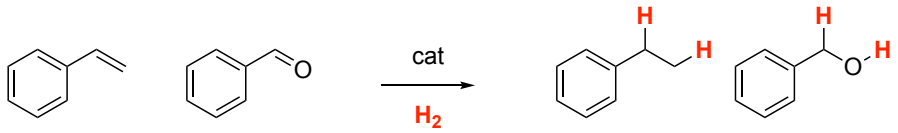
Scheme 7. Ag catalyst for chemoselective hydrogenation.

そこで本研究では、カルボニル基に高い活性を示す銀を両親媒性ポリマーに担持した新規不均一系触媒を合成することで、反応を有機溶媒中から水中に転換することを目標とした。また、その触媒をフロー反応に展開することで、より環境調和性の高い反応の開発を目指した。更にフロー反応ならではの細かな条件設定の検討を通して、これまでにない反応性を示す反応の開発を目標とした。

第 2 節 水素化反応における C=O 選択性

ベンズアルデヒドとスチレンをモデル気質として水素化反応における触媒の C=O 選択性について検討をおこなった(Scheme 8)。

Pd/C を触媒として用いた場合、スチレンはエチルベンゼンへと 100%収率で還元された。一方ベンズアルデヒドはベンジルアルコールへと 56%収率で還元された。エチルベンゼンとベンジルアルコールの収率より C=O 選択性を算出したところ、-28%だった。Pd/C は C=O 結合よりも C=C 結合の方を還元しやすいことが明らかとなった。PS-PEG 担持 Pt または Pd 触媒(ARP-Pt, ARP-Pd)を用いた場合もスチレンのほうがベンズアルデヒドよりも還元を受けやすく、C=O 選択性はそれぞれ-47%, -60%だった。ARP-Pt, ARP-Pd ともに C=O 結合よりも C=C 結合の方を還元しやすいことがわかった。一方、ARP-Au を用いた場合、スチレンとベンズアルデヒドはどちらも還元をうけなかった。ARP-Ag, ARP-Cu を用いた場合スチレンは還元されず、ベンズアルデヒドのみがベンジルアルコールへと還元された。C=O 選択性はともに>99%であり、ARP-Ag, ARP-Cu は C=O 結合のほうが C=C 結合よりも還元されやすいことが明らかとなった。収率の良かった ARP-Ag をもちいてさらに反応条件の検討をおこなった。



cat	hydrogenation (yield%) $PhCH_2CH_3$ / $PhCH_2OH$	C=O selectivity (excess%)
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

$$\text{C=O selectivity} = \frac{PhCH_2OH\ (\%) - PhCH_2CH_3\ (\%)}{PhCH_2OH\ (\%) + PhCH_2CH_3\ (\%)} \times 100$$

Scheme 8. Chemoselective Hydrogenation of Benzaldehyde (vs. styrene).

第 3 節 反応条件の検討

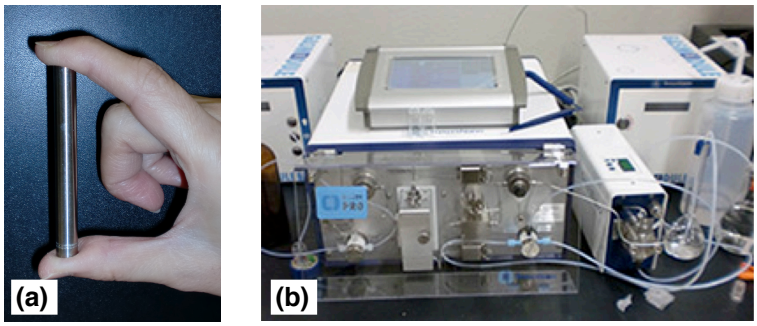


Figure 1. Photographs of (a) a catalyst cartridge (ϕ = 4 x 70 mm) and (b) the H-Cube Pro reactor.

得られた両親媒性ポリマー担持銀ナノ触媒(ARP-Ag)をカートリッジ（ϕ = 4 x 70 mm)に充填し、その触媒カートリッジ（Figure 1a）を 1 本装着させたフローリアクタ（H-Cube Pro、タレスナノナノテクノロジー社、Figure 1b）を用いてフロー水素化反応を実施した。まず初めに、ベンズアルデヒドをモデル基質として用いて、ベンジルアルコールへのフロー水素化反応における条件最適化を行った(Table 1)。

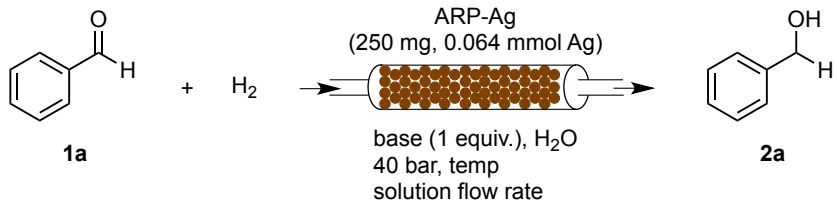
塩基として 1 当量の炭酸ナトリウムが共存するベンズアルデヒド水溶液(50 mM)を HPLC ポンプを用いて毎分 2.0 mL の速度でフロー反応システムに送液し、40 bar のシステム圧下、50 °C においてフロー水素化反応を実施した。本反応条件における反応溶液の触媒へのコンタクトタイムは 15 秒であった。また、フロー反応システムへの水素ガス導入については、付属のガスモジュールを使用し、毎分 40 mL でフロー反応システムに導入した。その結果、ベンズアルデヒドの転化率は 6%であった (entry 1)。この条件から反応温度を 100 °C へと上昇させることによりベンズアルデヒドの転化率が 35%へと向上した (entries 2 and 3)。次に反応溶液送液速度を毎分 1.0 mL（触媒コンタクトタイム 29 秒）および 0.5 mL（触媒コンタクトタイム 58 秒）の条件下において、50 °C、75 °C、100 °C でベンズアルデヒドのフロー水素化を行ったところ (entries 4–9)、反応温度 100 °C、反応溶液送液速度 0.5 mL/min の条件において、ベンズアルデヒドが完全に消費され、目的とするベンジルアルコールが 83%の単離収率で得られた。基質溶液として、水—エタノール（8 : 2）の混合溶液に溶かしたベンズアル

デヒドを用いた場合にも反応が効率良く進行し、ベンジルアルコールの単離収率が 99%へと向上した (entry 10)。

次に、水素化反応に及ぼすフローシステム圧の効果について検討を行った。反応溶液送液速度 1.0 mL/min の条件下、システム圧を 30 bar、20 bar、10 bar へと低下させるにつれ、ベンズアルデヒドの転化率の低下が確認された (entry 11-13)。

また、水素化反応に及ぼす塩基の効果についても検討を行った。entry 9 の反応条件で塩基を添加せずにフロー水素化を行った場合においても、70%のベンズアルデヒドの転化率が見られた(entry 14)。Na_2CO_3 (pK_b = 3.7)より弱塩基である $NaHCO_3$ (pK_b = 7.6)や pyridine (pK_b = 8.8)を用いた場合、転化率は 59%および 74%であった (entries 15 and 16)。一方、Na_2CO_3 より強塩基性を示す Et_3N (pK_b = 3.3)、Na_3PO_4 (pK_b = 2.2)、DBU (pK_b = 2.0)、NaOH (pK_b = 1.0)を用いて反応を行ったところ、いずれの場合において反応は、100%転化率で進行した (entries 17-20)。以上の結果より、本両親媒性ポリマー担持銀ナノ触媒を用いたフロー水素化反応は、Na_2CO_3 よりも強い塩基性を示す塩基共存下において効率よく反応が進行することが明らかとなった。一連の反応条件最適化の結果から、entry10 の条件を最適条件として、アルデヒドの基質適用性について検討を加えた。その結果を次節で述べる。

Table 1. Condition optimization for continuous-flow hydrogenation of benzaldehyde catalyzed by ARP-Ag[a]



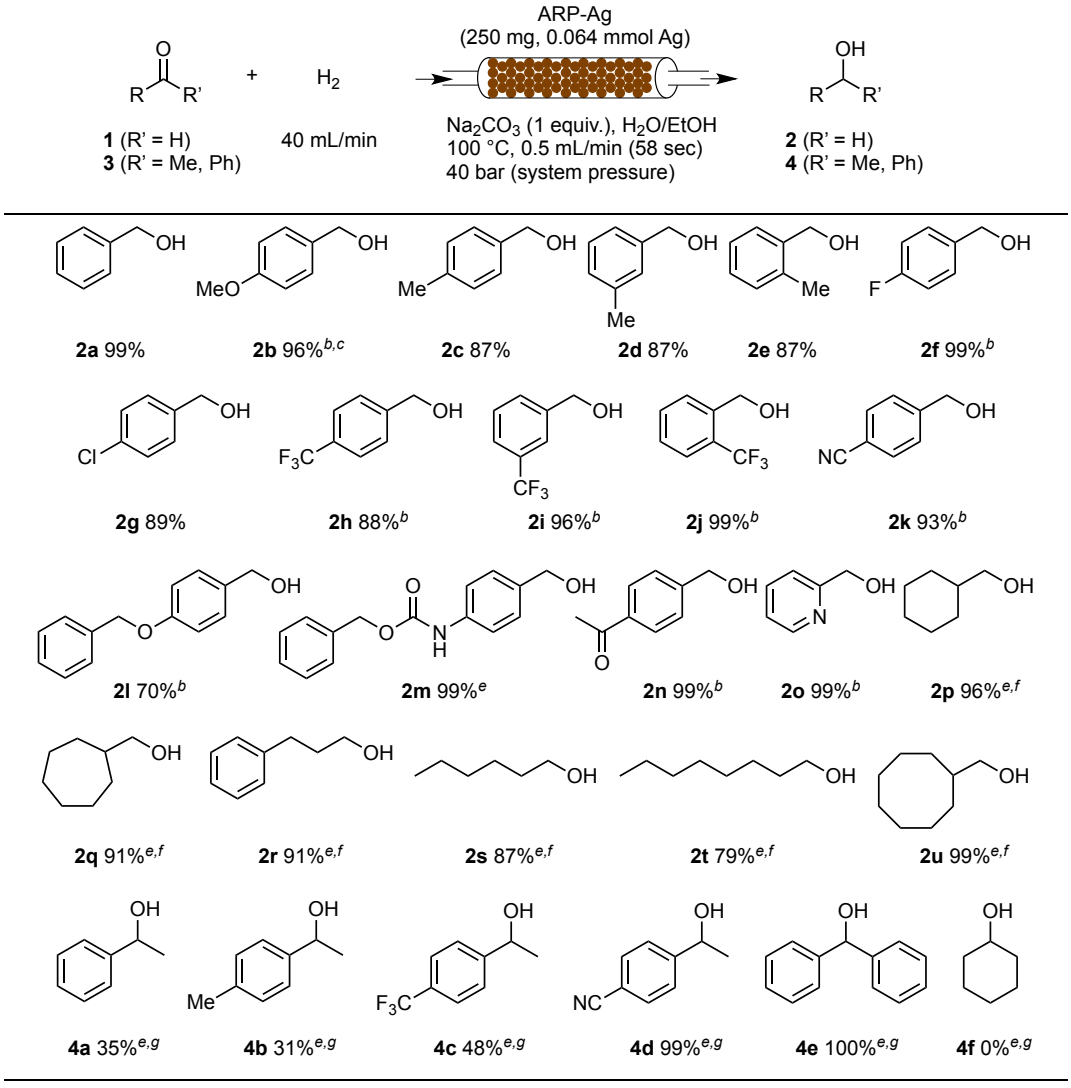
Entry	Base	System pressure (bar)	Temp (°C)	Solvent flow rate (mL/min)	Conv. (%)
1	Na_2CO_3	40	50	2.0	6
2	Na_2CO_3	40	75	2.0	11
3	Na_2CO_3	40	100	2.0	35
4	Na_2CO_3	40	50	1.0	16
5	Na_2CO_3	40	75	1.0	26
6	Na_2CO_3	40	100	1.0	67
7	Na_2CO_3	40	50	0.5	57
8	Na_2CO_3	40	75	0.5	65
9	Na_2CO_3	40	100	0.5	100 (83)[b]
10[c]	Na_2CO_3	40	100	0.5	100 (99)[b]
11	Na_2CO_3	30	100	1.0	50
12	Na_2CO_3	20	100	1.0	44
13	Na_2CO_3	10	100	1.0	29
14	-	40	100	0.5	70
15	$NaHCO_3$	40	100	0.5	59
16	pyridine	40	100	0.5	74
17	Et_3N	40	100	0.5	100
18	Na_3PO_4	40	100	0.5	100
19	DBU	40	100	0.5	100
20	NaOH	40	100	0.5	100

[a] Reaction conditions: **1a** (50 mM), base (1.0 equiv.), ARP-Ag (250 mg, 0.064 mmol Ag), 50-100 °C, H_2O, 0.5 mL-2.0 mL/min.
[b] isolated yield. [c] H_2O-EtOH (80:20)

第 4 節 基質範囲の検討

得られた最適反応条件において、ARP-Ag を用いた種々の官能基を有するベンズアルデヒドのフロー水素化反応について検討した (Scheme 9)。

ベンゼン環のパラ位にメトキシ基、メチル基、フルオロ基、クロロ基、トリフルオロメチル基、シアノ基などの一連の置換基を有するベンズアルデヒド **1b-1k** を用いてフロー水素化反応を行ったところ、電子供与性を示すメトキシ基の場合は、60 bar のシステム圧条件が必要であったものの、反応が効率よく進行し、対応するベンジルアルコールが 88–99%の単離収率で得られた。また、オルト位やメタ位に置換基を持つベンズアルデヒドのフロー水素化反応も、良好に進行し、目的とするベンジルアルコールが高収率で得られた。また、ベンジル基で保護された水酸基やベンジルオキシカルボニル基で保護されたアミノ基を有するベンズアルデヒドに関しても、本フロー水素化反応に適用可能であり、目的とするベンジルアルコールが高収率、高選択的に得られた。興味深いことにアルデヒドと水素化エネルギーの差があまりないケトンを有するベンズアルデヒドを用い、最適条件下においてフロー水素化反応を実施したところ、ケトンの水素化を受けることなく、アルデヒドのみが水素化されて、ケトアルコールが選択的に得られた（85%）。また、ピリジン環を有するアルデヒドに関しても、本フロー水素化反応に適用可能であった。



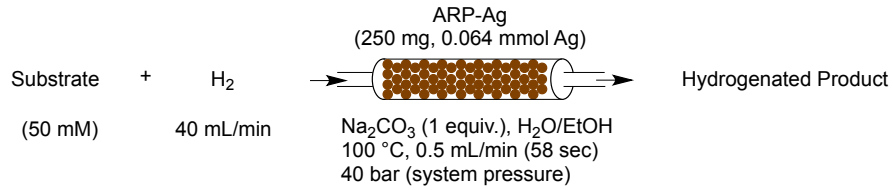
[a] Reaction conditions: aldehyde **1** (50 mM), Na_2CO_3(1 equiv.), ARP-Ag(250 mg, 0.064 mmol Ag), 100 °C, 0.5 mL/min (contact time: 58 sec), 40 bar of system pressure. The isolated yields were described. [b] 25 mM. [c] 60 bar. [d] 10 mM. [e] 12.5 mM. [f] 60 bar, 120°C, 0.3 mL/min (contact time 78 sec).. [g] Using three cartridges of ARP-Ag (750 mg, 0.064 mmol Ag).

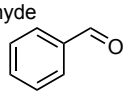
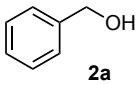
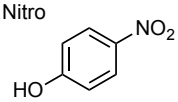
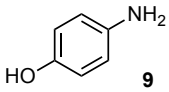
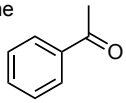
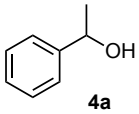
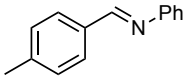
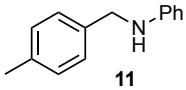
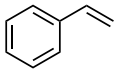
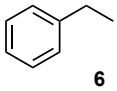
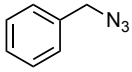
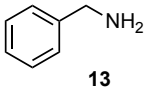
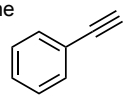
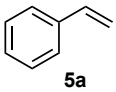
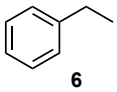
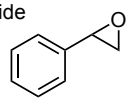
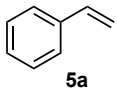
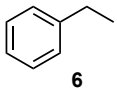
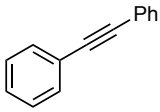
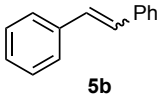
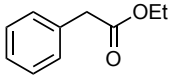
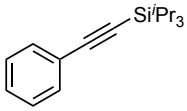
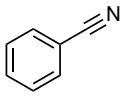
Scheme 9. Scope of Carbonyls in the Flow hydrogenation[a].

ARP-Ag を用いる本フロー水素化反応システムは、一連の脂肪族アルデヒドも同様に適用可能である。シクロヘキサンカルバルデヒド **1p**、シクロヘプタンカルバルデヒド **1q**、３−フェニルプロパナール **1r** のフロー水素化反応を、1 本の触媒カートリッジを装着したフローリアクタを用いて、反応温度 120 ˚C、システム圧力 60 bar、送液速度 0.3 mL/min (触媒コンタクトタイム 78 秒)の条件下で実施したところ、反応が完結し、目的とする脂肪族アルコール(**2q-2r**)が 91-96%の収率で得られた。ヘキサナール **1s**、オクタナール **1t**、シクロオクタンカルバルデヒド **1u** のフロー水素化は、同様の条件下、3 本の触媒カートリッジ(触媒コンタクトタイム 234 秒)を用いることで反応を完結させることができ、目的の脂肪族アルコール **2s-2u** を最高 99%収率で与えた。

また、触媒カートリッジを 3 本使用した条件下では、種々の芳香族ケトンのフロー水素化反応が進行する。ベンゾフェノン **3e** やパラ位にシアノ基を有するアセトフェノン **3d** を反応基質として用いた場合、反応が完結し、100%収率で目的のアルコールを与えた。パラ位にメチル基およびトリフルオロメチル基を有するアセトフェノン **3b** と **3c** を用いた場合、目的のアルコール **4b** と **4c** が中程度の収率で得られた。一方、cyclohexanone **3f** のような脂肪族ケトンは、本フロー反応システムにおいて、水素化することはできなかった。

ARP-Ag を用いたフロー水素化反応システムの更なる基質適用性について検討するために、3 節で見出した最適化反応条件下において、水素化反応を受けやすい官能基を有する基質のフロー水素化反応を実施した(Scheme 10)。
大変興味深いことに、スチレン **5a** のフロー水素化を実施したところ、反応の進行があまり見られず、水素化体であるエチルベンゼン **6** は 5%しか得られなかった。フェニルアセチレン **7a** のフロー水素化反応を同様に行ったところ、水素化反応は進行し、スチレン **5a** およびエチルベンゼン **6** が 89%と 10%の収率で得られた。内部アルキンであるジフェニルアセチレン **7b** のフロー水素化反応をおこなったところ、いずれの場合において反応転化率は 10%に留まった。また、末端にトリイソプロピルシリル基を有するフェニルアセチレン **7c** のフロー水素化反応は全く進行しなかった。一般的に、水素化エネルギーに基づく水素化反応に対する基質の反応性は、アルキン＞アルデヒド＞アルケン＞ケトンである。しかしながら、ARP-Ag を用いるフロー水素化反応では、このような一般的な水素化反応に対する反応性の順序とは異なり、不飽和炭素—炭素結合よりもカルボニル基の水素化が優先することが明らかとなった。また、本フロー水素化反応システムはニトロベンゼン **8**、イミン **10**、アジド **12** の水素化反応にも適用可能であり、水素化生成物であるアニリン **9**、アミン **11**、**13** が良好な収率で得られた。エポキシド **14** を反応基質としてフロー水素化反応を行った場合、スチレン **5** およびエチルベンゼン **6** が 70%と 10%収率で得られた。一方、本反応システムにおいて、エステルのフロー水素化反応の進行は見られなかった。

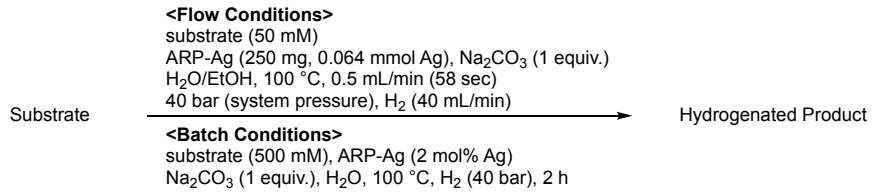


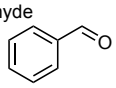
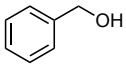
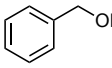
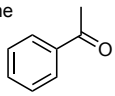
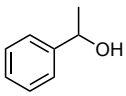
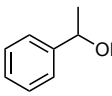
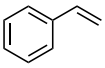
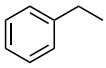
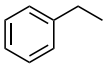
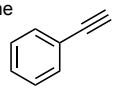
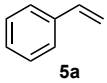
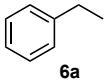
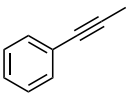
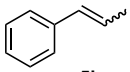
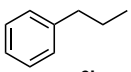
Substrate	Conv. (%)	Products (%)	Substrate	Conv. (%)	Products (%)
Aldehyde  **1a**	100	 **2a** >99	Nitro  **8**	100	 **9** 100
Ketone  **3a**	35	 **4a** 35	Imine  **10**	100	 **11** 71
Alkyne  **5a**	5	 **6** 5	Azide  **12**	100	 **13** 100
Alkyne  **7a**	99	 **5a** 89  **6** 10	Epoxide  **14**	80	 **5a** 70  **6** 10
 **7b**	10	 **5b** 10	Ether  **15**	0	–
 **7c**	0	–	Nitrile  **16**	0	–

[a] Reaction conditions: substrate (50 mM), Na_2CO_3(1 equiv.), ARP-Ag(250 mg, 0.064 mmol Ag), 100 °C, H_2O:EtOH=70:30, 0.5 mL/min (contact time: 58 sec), 40 bar of system pressure.

Scheme 10. Flow hydrogenation of various functionalities catalyzed by ARP-Ag

不飽和炭素―炭素結合よりもカルボニル基の水素化が優先する ARP-Ag の興味深い反応性が、バッチ系においても同様の傾向を示すかを確認するために、2 mol%の ARP-Ag 存在下、ベンズアルデヒド、アセトフェノン、スチレン、フェニルアセチレン、1-フェニル-1-プロピンのバッチ水素化を実施した(Scheme 11)。2 時間の水素化反応の結果、ベンズアルデヒド、アセトフェノン、スチレンのバッチ水素化反応は、フロー反応の結果と同様な結果が得られたが、フェニルアセチレン、1-フェニル-1-プロピンの反応の進行は、確認されなかった。

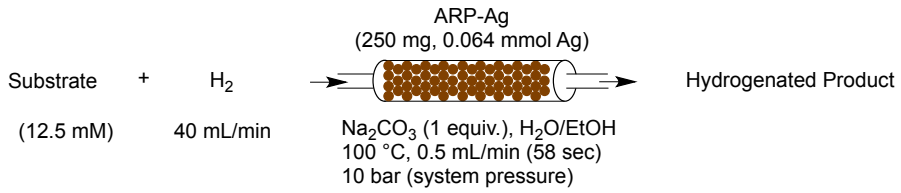


	Flow conditions			Batch conditions		
Substrate	Conv. (%)	Products (%)		Conv. (%)	Products (%)	
Aldehyde						
 **1a**	100	 **2a**	>99	100	 **2a**	>99
Ketone						
 **3a**	35	 **4a**	35	44	 **4a**	44
Alkene						
 **5a**	5	 **6a**	5	19	 **6a**	19
Alkyne						
 **7a**	99	 **5a** 89  **6a** 10		0	—	
 **7b**	10	 **5b** 7  **6b** 3		0	—	

[a] Flow conditions: substrate (50 mM), Na_2CO_3(1 equiv.), ARP-Ag(250 mg, 0.064 mmol Ag), 100 °C, H_2O:EtOH=50:50, 0.5 mL/min (contact time: 58 sec), H_2 (40 bar). [b] Batch conditions: substrate (500 mM), ARP-Ag (2 mol% Ag), Na_2CO_3 (1 equiv), H_2O, 100 °C, H_2 (40 bar), 2 h.

Scheme 11. Activity of ARP-Ag toward aldehyde, ketone, alkene, and alkyne groups under flow and batch conditions[a].

このバッチ水素化の結果を踏まえ、再度反応条件を検討すれば、フロー反応条件下においても、アルキンの水素化反応よりもアルデヒドの水素化反応を優先させることができるのではないかと考えられる。そこで、再度、フロー反応の条件検討を行ったところ、12.5 mM の反応基質溶液を用いて、システム圧 10 bar の条件で、ベンズアルデヒドのフロー水素化反応が効率よく進行するのに対して、フェニルアセチレン、1-フェニル-1-プロピンのフロー水素化反応を抑制できることが明らかになった。また、ベンズアルデヒドとフェニルアセチレンおよびベンズアルデヒドと 1-フェニル-1-プロピンが共に存在する反応溶液を用いてフロー水素化反応を実施したところ、望みどおり、アルデヒドの水素化反応を優先的に完結させることに成功した (Scheme 12)。

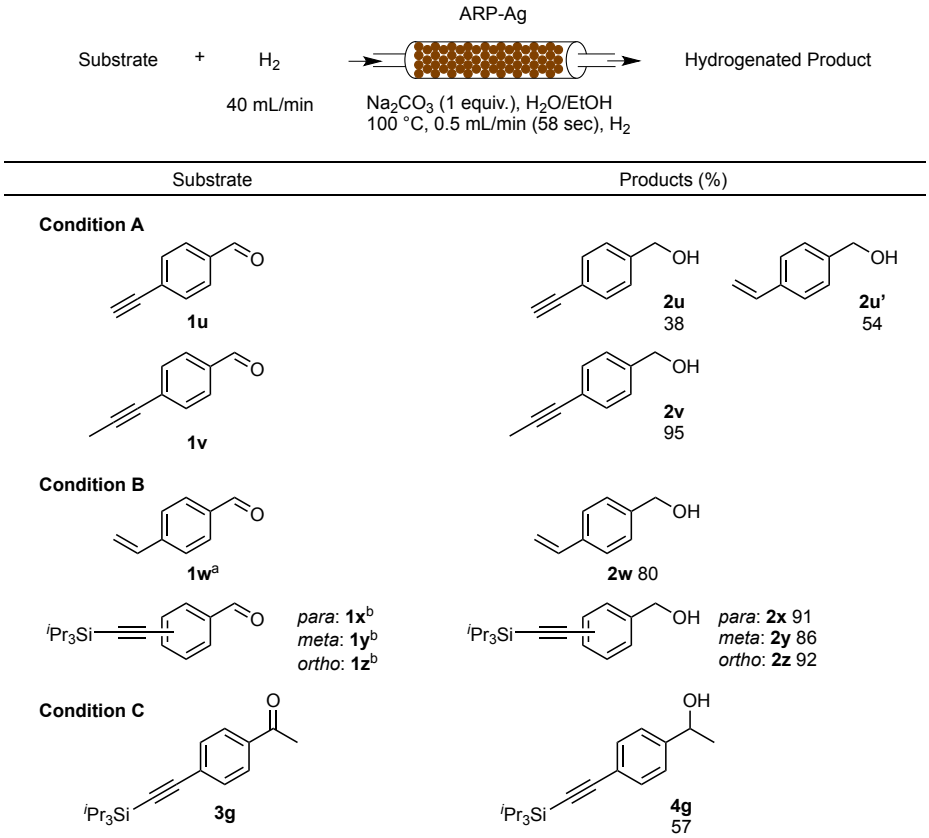


Substrate	Conv. (%)	Products (%)
1a	100	**2a** 100
7a	12	**5a** 11, **6** 1
7b	1	**5b** 1
1a + **7a**	50 +14 (max 50 + 50)	**2a** 50, **5a** 13, **6a** 1
1a + **7b**	50 + 0 (max 50 + 50)	**2a** 50

[a] Reaction conditions: substrate (12.5 mM), Na_2CO_3(1 equiv.), ARP-Ag(250 mg, 0.064 mmol Ag), 100 °C, H_2O:EtOH=50:50, 0.5 mL/min (contact time: 58 sec), H_2 (40 bar).

Scheme 12. Flow hydrogenation of various functionalities catalyzed by ARP-Ag at 10 bar[a].

この結果を踏まえ、分子内に不飽和炭素—炭素結合を有するアルデヒドの選択的フロー水素化を行ったところ (Scheme 13)、10 bar のフロー水素化反応条件(conditions A)において、4-エチニルベンズアルデヒドおよび 1-(4-ホルミルフェニル)-1-プロピンのフロー水素化反応を実施したところ、目的とするベンジルアルコールが 38%および 95%収率で得られた。トリイソプロピルシリルアセチレンやオレフィンを有する芳香族アルデヒドの還元反応において、40 bar のフロー水素化反応条件(conditions B)においても、置換基である不飽和炭素—炭素結合の水素化反応は進行せず、アルデヒドのみが水素化された生成物が良好な収率で与えられた。また、トリイソプロピルシリルアセチレンを有するアセトフェノンに関しても、アセチレンの水素化を進行させず、ケトンのみが水素化された生成物を中程度の収率で得られることを見出した。このような選択性を示す水素化反応が実施できる触媒反応系は、これまでに数少なく、本研究で開発した ARP-Ag は、不均一系反応でフロー反応にも適用できる初めての触媒系である。

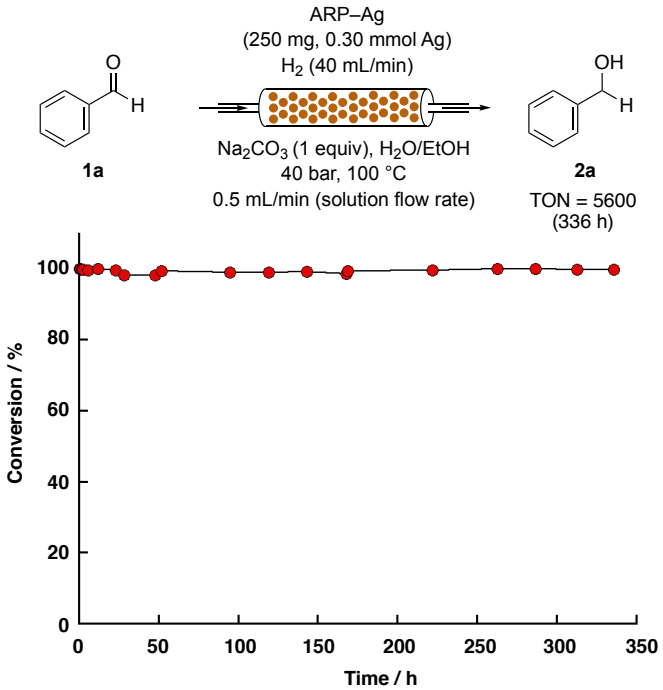


Condition A: substrate (12.5 mM), Na_2CO_3(1 equiv.), ARP-Ag(250 mg, 0.064 mmol Ag), 100 °C, H_2O:EtOH=50:50, 0.5 mL/min (contact time: 58 sec), H_2 (10 bar). Condition B: ARP-Ag(250 mg, 0.064 mmol Ag), 100 °C, 0.5 mL/min (contact time: 58 sec), H_2 (40 bar). [a] substrate (25 mM), H_2O:EtOH=60:40. b substrate (12.5 mM), H_2O:EtOH=40:60. Condition C: substrate (12.5 mM), Na_2CO_3(1 equiv.), ARP-Ag(750 mg, 0.064 mmol Ag), 100 °C, H_2O:^tBuOH=70:30, 0.5 mL/min (contact time: 58 sec), H_2 (40 bar).

Scheme 13. Chemoselective Hydrogenation of Carbonyls.

第 5 節 長時間連続フロー反応

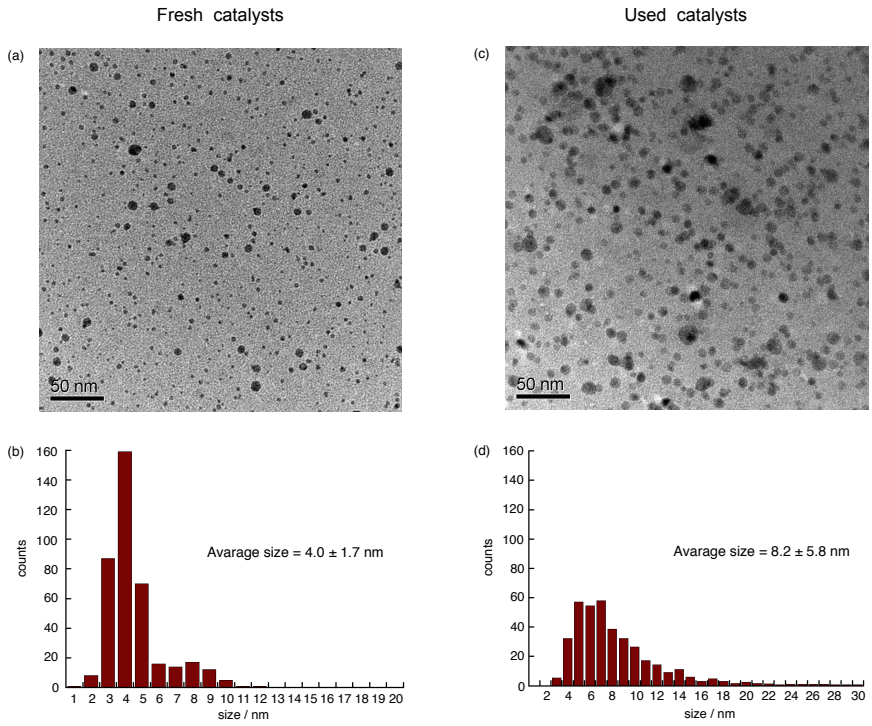
ARP-Ag の更なる実用性を示すべく、ベンズアルデヒドの長時間連続フロー反応を実施した。2-3 節の最適化実験で得られた反応条件下 [ベンズアルデヒド **1a** (50 mM), Na_2CO_3 (50 mM), H_2O, 100 °C, システム圧 40 bar, 基質溶液送液速度 0.5 mL/min (触媒コンタクトタイム: 10 sec), 触媒カートリッジ 1 本 (ARP-Ag: 250 mg, 0.30 mmol Ag)]で、長時間連続フロー水素化反応を行ったところ、336 時間経ってもほとんど触媒活性の低下が確認されず 99%以上の反応転化率で目的の benzyl alcohol **2a** を与えつづけた。336 時間の反応の TON は 5600 達し、ARP-Ag は安定した触媒活性を示し、スケールアップ合成に対応可能であることが判明した。また、336 時間の反応後の ARP-Ag を回収し、ICP 測定を実施したところ、77%の銀がポリマー触媒に担持されていることが明らかとなった (fresh: 0.30 mmol/g, after 336 h: 0.23 mmol/g)。



Scheme 14. Long-term flow hydrogenation.

また、TEM を用いて反応前後の銀ナノパーティクルの粒径を観察した。以下に未使用の ARP-Ag の TEM 画像と 336 時間後の ARP-Ag の TEM 画像を示す (fresh: Figure 2a and 2b, used: Figure 2c and 2d)。

Figure 2. TEM image and histogram.



336 時間の連続フロー反応後の触媒の銀ナノ粒子の大きさは 8.2 ± 5.8 nm であり、未使用のものと比べ、パーティクル粒径が大きくなっていることが明らかになった。このようにパーティクル粒径が大きくなったものの、ベンズアルデヒドの水素化反応に対する触媒活性を維持していることが明らかになった。

2 章のまとめ

本章では C=O 結合と C=C 結合に対する金属触媒の選択性について検討をおこなった。結果 ARP-Ag が C=O 結合を選択的に還元することが明らかとなった。ARP-Ag をフロー反応に展開し、H_2 を還元剤として水素化反応を実施したところ、幅広い基質適応性があることが明らかとなった。重要なことに、炭素−炭素二重結合、三重結合存在下でアルデヒドを選択的にアルコールへと還元する、フロー水素化反応も達成された。benzaldehyde の長時間フロー水素化反応において ARP-Ag は 336 時間経っても目的の benzylaocohol を 99%の反応転化率で与え、その TON は 5600 であった。

実験項

General Information

All chemicals were sourced commercially and used as received without purification, unless otherwise mentioned. Substrate **1k**, **1l**, **1t**, **1w**, **1x**, **1z** and **3g** were prepared according to the reported procedure. Water was deionized with a Millipore system (Milli-Q grade). Flow hydrogenation was performed with an H-Cube Pro reactor system (ThalesNano Nanotechnology Inc., Budapest, Hungary). ^{1}H and $^{13}C\{^{1}H\}$ nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS 400 spectrometer. Gas chromatography mass spectrometry (GC EI-MS) was performed with an Aglient 6890/5973 or an Aglient 7820A/5977E GC/MS system. ICP analysis was performed on a Leeman Laboratories Profile plasma spectrometer. Transmission electron microscopy (TEM) analyses were performed with a JEOL JEM-2100F transmission electron microscope.

Typical Procedure for Flow Hydrogenation.

A 50 mM aqueous solution of benzaldehyde (**1a**) in the presence of 1 equivalent of Na_2CO_3 was pumped at flow rate of 0.5 mL/min into H-Cube Pro reactor system equipped with an ARP-Ag catalyst cartridge (250 mg, 0.256 mmol of Ag). The flow hydrogenation of **1a** with H_2 gas (flow rate of 40 mL/min) was conducted at 100 °C under a system pressure of 40 bar. The resulting solution was collected for 40 min (20 mL) and then extracted with ethyl acetate (3 x 40 mL). The organic phases were combined, dried (Na_2SO_4), and carefully concentrated by evaporation to afford benzyl alcohol (**2a**) as a colorless oil (93% yield) without any further purification.

Typical Procedure for Batch Hydrogenation.

The appropriate substrate (1 mmol), ARP-Ag (2 mol% Ag), and H_2O (2 mL) were charged an autoclave. The atmosphere inside the autoclave was replaced with H_2 under a system pressure of 40 bar. The contents of the autoclave were stirred at 100 °C for 2 h. When the reaction was complete, the catalyst was collected by

filtration and the filtrate was analyzed by GC and MS.

Long-term Flow Hydrogenation of Benzaldehyde (1a).

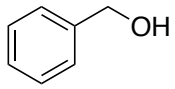
An aqueous solution of benzaldehyde (**1a**) (50 mM) was pumped into an H-Cube Pro reactor with one catalyst cartridges (ARP-Ag: 300 mg, 0.3 mmol of Ag). The flow hydrogenation of **1a** with H_2 gas (flow rate of 40 mL/min) was conducted at 100 °C under a system pressure of 40 bar. After 336 h, 10.080 mL of the product solution was collected. The resulting solution was checked by GC-MS and 99.8% conv was observed.

ICP Analysis of the Catalyst after Flow Hydrogenation.

After the continuous-flow hydrogenation of benzaldehyde (**1a**) for 336 h, the used catalyst was removed from the catalyst cartridge. A portion of this catalyst (20 mg) was added to aqua regia (5 mL), and the mixture was heated 80 °C overnight. The resulting solution was diluted with water to a total volume of 50 mL, and the aqueous solution was analyzed by ICP.

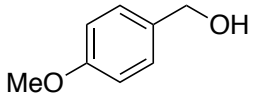
Characterization of Products

Benzyl alcohol (**2a**) [CAS: 100-51-6]:



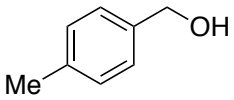
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.35 (m, 4H, Ar_{H-2}, Ar_{H-3}, Ar_{H-5} and Ar_{H-6}), 7.32-7.29 (m, 1H, Ar_{H-4}) 4.71 (d, 2H, *J* = 5.44 Hz, -CH_2-), 1.63 (t, 1H, *J* = 5.89 Hz, -OH). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 140.83 (Ar), 128.56 (Ar), 127.66 (Ar), 126.97 (Ar), 65.39 (-CH_2-). GC-MS (EI) *m/z* = 108 (M).

4-Methyloxlbenzyl alcohol (**2b**) [CAS: 105-13-5]:



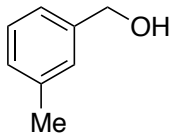
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (d, 2H, *J* = 8.60 Hz, Ar_{H-2} and Ar_{H-6}), 6.90 (dt, 2H, *J* = 8.71, 2.57 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5}), 4.60 (s, 2H, -CH_2-), 3.81 (s, 3H, -CH_3), 1.72 (brs, 1H, -OH). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.16 (Ar), 133.06 (Ar), 128.64 (Ar), 113.91 (Ar), 65.00 (-CH_2-), 55.27 (-CH_3). GC-MS (EI) *m/z* = 138 (M).

4-Methylbenzyl alcohol (**2c**) [CAS: 589-18-4]:



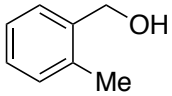
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.26 (d, 2H, *J* = 8.15 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5} or Ar_{H-2} and Ar_{H-6}), 7.18 (d, 2H, *J* = 7.70 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5} or Ar_{H-2} and Ar_{H-6}), 4.65 (s, 2H, -CH_2-), 2.35 (s, 3H, -CH_3). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 137.87 (Ar), 137.42 (Ar), 129.24 (Ar), 127.12 (Ar), 65.30 (-CH_2-), 21.15 (-CH_3). GC-MS (EI) *m/z* = 122 (M).

3-Methylbenzyl alcohol (**2d**) [CAS: 587-03-1]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.25 (t, 1H, *J* = 7.49 Hz, Ar_{H-5}),7.20 (s, 1H, Ar_{H-2}),7.16 (d, 1H, *J* = 8.22 Hz, Ar_{H-4} or Ar_{H-6}), 7.12 (d, 1H, *J* = 8.22 Hz, Ar_{H-4} or Ar_{H-6}), 4.67 (s, 2H, -CH_2-). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 140.77 (Ar), 138.27 (Ar), 128.48 (Ar), 128.40 (Ar), 127.76 (Ar), 124.02 (Ar), 65.43 (-CH_2-), 21.38 (-CH_3). GC-MS (EI) *m/z* = 122 (M).

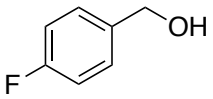
2-Methylbenzyl alcohol (**2e**) [CAS: 89-95-2]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36-7.32 (m, 1H, Ar_H), 7.25 - 7.16 (m, 3H, Ar_H), 4.69 (s, 2H, -CH_2-), 2.35 (s, 3H, -CH_3), 1.72 (brs, 1H, -OH). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.61 (Ar),

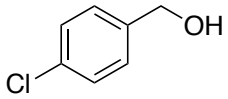
136.08 (Ar), 130.30 (Ar), 127.77 (Ar), 127.51 (Ar), 126.02 (Ar), 63.49 ($-CH_2-$), 18.63 ($-CH_3$). GC-MS (EI) *m/z* = 122 (M).

4-Fluorobenzyl Alcohol (**2f**) [CAS: 459-56-3]:



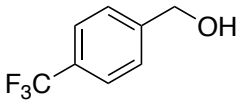
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.35 (dd, 2H, *J* = 8.61, 5.89 Hz, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}), 7.05 (t, 2H, *J* = 8.61 Hz, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}), 4.67 (s, 2H, $-CH_2-$), 1.86 (brs, 1H, -OH). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.31 (d, *J* = 245.10 Hz, Ar), 136.53 (Ar), 128.75 (d, *J* = 7.63 Hz, Ar), 115.38 (d, *J* = 21.94 Hz, Ar), 64.66 ($-CH_2-$). GC-MS (EI) *m/z* = 126 (M).

4-Chlorobenzyl alcohol (**2g**) [CAS: 873-76-7]:



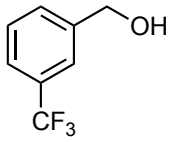
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.35-7.29 (m, 4H, Ar_{H-2}, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}, Ar_{H-6}), 4.68 (d, 2H, *J* = 4.75 Hz), 1.66 (brs, 1H, -OH). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.24 (Ar), 133.36 (Ar), 128.68 (Ar), 128.27 (Ar), 64.58 ($-CH_2-$). GC-MS (EI) *m/z* = 142 (M).

4-Trifluoromethylbenzyl alcohol (**2h**) [CAS: 349-95-1]:



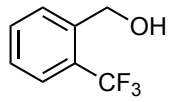
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.60 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5}), 7.45 (d, 2H, *J* = 7.70 Hz, Ar_{H-2} and Ar_{H-6}), 4.74 (s, 2H, $-CH_2-$), 2.20 (brs, 1H, -OH). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 144.71 (Ar), 129.77 (q, *J* = 32.43 Hz, Ar), 124.17 (q, *J* = 271.80 Hz, Ar), 126.84 (Ar), 125.47 (q, *J* = 3.82 Hz, Ar), 64.45 ($-CH_2-$). GC-MS (EI) *m/z* = 176 (M).

2-(Trifluoromethyl)benzyl alcohol (**2i**) [CAS: 346-06-5]:



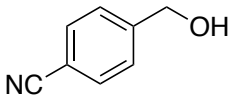
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.73 (d, 1H, J = 7.70 Hz, Ar_{H-6}), 7.65 (d, 2H, *J* = 7.70 Hz, Ar_{H-3}), 7.59 (dd, 2H, *J* = 7.70 and 7.70 Hz, Ar_{H-5}), 7.40 (dd, 2H, *J* = 7.70 and 7.70 Hz, Ar_{H-4}), 4.90 (s, 2H, $-CH_2-$), 1.83 (brs, 1H, -OH). ^{13}C{^{1}H} NMR (100.53 MHz, $CDCl_3$): δ = 139.21 (Ar, q, *J* = 1,93 Hz), 132.20 (Ar), 128.83 (Ar), 127.49 (Ar), 17.24 (Ar, q, *J* = 30.83 Hz), 125.78 (Ar, q, *J* = 5.78 Hz), 124.44 ($-CF_3$, q, J = 274.55 Hz), 61.39($-CH_2-$). GC-MS (EI) m/z = 176 (M).

3-(Trifluoromethyl)benzyl alcohol (**2j**) [CAS: 349-75-7]:



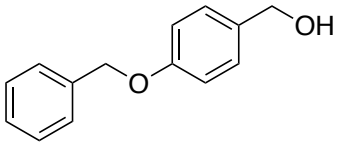
^{1}H NMR (399.78 MHz, $CDCl_3$): δ= 7.65 (s, 1H, Ar_{H-2}), 7.56 (d, 2H, *J* = 7.32 Hz, Ar_{H-4} and Ar_{H-6}), 7.37 (dd, 2H, *J* = 7.80 and 6.86 Hz, Ar_{H-5}), 4.77 (s, 2H, -CH_2-), 1.82 (brs, 1H, -OH). ^{13}C{^{1}H} NMR (100.53 MHz, $CDCl_3$): δ = 141.67 (Ar), 130.88 (Ar, q, *J* = 31.79 Hz), 130.07 (Ar), 128.98 (Ar), 124.40 (Ar, q, *J* = 3.85 Hz), 124.13 (-CF_3, q, *J* = 272.66 Hz), 123.53 (Ar, q, *J* = 3.85 Hz), 64.51 (-CH_2-). GC-MS (EI) *m/z* = 176 (M).

4-Cyanobenzyl alcohol (**2k**) [CAS: 874-89-5]:



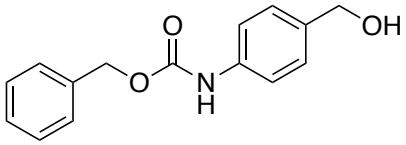
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5} or Ar_{H-2} and Ar_{H-6}), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.61 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5} or Ar_{H-2} and Ar_{H-6}), 4.79 (s, 2H, -CH_2-), 2.00 (s, 1H, -OH). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 146.42 (Ar), 132.14 (Ar), 126.89 (Ar), 118.81 (Ar), 110.66 (CN), 63.84 (-CH_2-). GC-MS (EI) *m/z* = 133 (M).

4-Benzyloxy benzylalcohol (**2l**) [CAS: 836-43-1]:



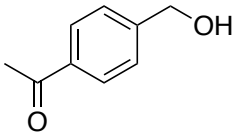
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.44-7.37 (m, 4H, Ar_{H-2} and Ar_{H-3} and Ar_{H-5} and Ar_{H-6}), 7.34-7.28 (m, 3H, Ar_{H-4} and $Ar_{H-3'}$ and $Ar_{H-5'}$), 6.97 (d, 2H, *J* = 8.60 Hz, $Ar_{H-2'}$ and $Ar_{H-6'}$), 5.07 (s, 2H, -OCH_2-), 4.12 (s, 2H, -C*H*$_2$OH), 1.25 (brs, 1H, -OH). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.39 (Ar), 136.90 (Ar), 133.33 (Ar), 128.66 (Ar), 128.58 (Ar), 127.97 (Ar), 127.43 (Ar), 114.91 (Ar), 70.01 (-OCH_2-) 65.04 (-$\underline{C}H_2OH$). GC-MS (EI) *m/z* = 214 (M).

Carbamic acid N-[4-(hydroxymethyl)phenyl]phenylmethyl ester (**2m**) [CAS: 957783-10-7]:



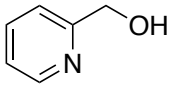
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40-7.34 (m, 7H, Ar_{H-2}, Ar_{H-6}, $Ar_{H-2'}$, $Ar_{H-3'}$, $Ar_{H-4'}$, $Ar_{H-5'}$ and $Ar_{H-6'}$), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5}), 6.69 (s, 1H, -NH-), 5.20 (s, 2H, -CH_2-), 4.64 (s, 2H, -$C\underline{H}_2OH$). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.37 (-C=O), 137.22 (Ar), 136.01 (Ar), 135.97 (Ar), 128.63 (Ar), 128.39 (Ar), 128.33 (Ar), 127.95 (Ar), 118.79 (Ar), 67.05 (-OCH_2-), 64.88 (-CH_3).

4-Acetylbenzyl alcohol (**2n**) [CAS: 75633-63-5]:



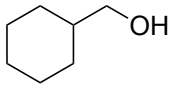
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.85 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar_{H-3} and Ar_{H-5}), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.61 Hz, Ar_{H-2} and Ar_{H-6}), 4.68 (s, 2H, -CH_2-), 2.52 (s, 3H, -CH_3). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.07 (Ar), 146.29 (Ar), 136.19 (Ar), 128.56 (Ar), 126.56 (Ar), 64.45 (-CH_2-), 26.60 (-CH_3). GC-MS (EI) m/z = 150 (M).

2-pyridinemethanol (**2o**) [CAS: 586-98-1]:



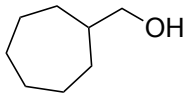
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.57 (d, 1H, *J* = 4.98 Hz, Ar_{H-6}), 7.68 (td, 1H, *J* = 7.70, 1.81 Hz, Ar_{H-4}), 7.25 (d, 1H, *J* = 7.70 Hz, Ar_{H-3}), 7.21 (dd, 1H, *J* = 7.25, 5.44 Hz, Ar_{H-5}), 4.77 (s, 2H, -CH_2-), 3.80 (brs, 1H, -OH). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 158.87 (Ar), 148.50 (Ar), 136.63 (Ar), 122.32 (Ar), 120.43 (Ar), 64.05 (-CH_2-). GC-MS (EI) *m/z* = 109 (M).

Cyclohexylmethanol (**2p**) [CAS: 100-49-2]:



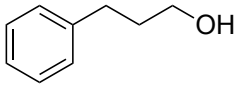
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ= 3.54 (d, 2H, *J* = 6.80 Hz, -CH_2OH), 1.78-1.67 (m, 5H, -CH_2-), 1.54-1.43 (m, 1H, -CH_2-), 1.30-0.88 (m, 5H, -CH_2-). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 68.79 (-CH_2OH), 40.46 (-$CH_2\underline{C}H(CH_2OH)CH_2$-), 29.53 (-$\underline{C}H_2(CH_2)_3\underline{C}H_2$-), 26.56 (-$(CH_2)_2\underline{C}H_2(CH_2)_2$-), 25.81 (-$CH_2\underline{C}H_2CH_2\underline{C}H_2CH_2$-). GC-MS (EI) *m/z* = 96 (M-H_2O).

Cycloheptylmethanol (**2q**) [CAS: 4448-75-3]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.42 (d, 2H, *J* = 6.80 Hz, -$C\underline{H}_2OH$), 1.79-1.37 (m, 14H, -CH_2-), 1.28-1.14 (m, 3H, -CH_2-). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 68.67 (-CH_2OH), 42.07 (-$CH_2\underline{C}H(CH_2OH)CH_2$-), 30.73 (-$\underline{C}H_2(CH_2)_4\underline{C}H_2$-), 28.57 (-$(CH_2)_2(\underline{C}H_2)_2(CH_2)_2$-), 26.49 (-$CH_2\underline{C}H_2(CH_2)_2\underline{C}H_2CH_2$-). GC-MS (EI) *m/z* = 110 (M-H_2O).

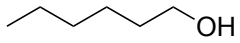
3-Phenylpropanol (**2r**) [CAS: 122-97-4]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.31-7.27 (m, 2H, Ar_{H-3} and Ar_{H-5}), 7.22-7.17 (m, 3H, Ar_{H-2}, Ar_{H-4} and Ar_{H-6}), 3.69 (t, 2H, *J* = 6.34 Hz, -$C\underline{H}_2OH$), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.70 Hz, -

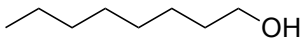
C$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$OH), 1.90 (tt, 2H, *J* = 7.70, 6.34 Hz, -C$\underline{H}_2$CH$_2$OH). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, CDCl$_3$): δ = 141.78 (Ar), 128.40 (Ar), 128.38 (Ar), 125.84 (Ar), 62.27 (-CH$_2$OH), 34.19 (-$\underline{C}$H$_2$CH$_2$CH$_2$OH), 32.04 (-$\underline{C}$H$_2$CH$_2$OH). GC-MS (EI) *m/z* = 136 (M).

1-Hexanol (**2s**) [CAS: 111-27-3]:



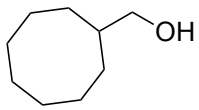
^{1}H NMR (395.88 MHz, CDCl$_3$): δ = 3.65 (t, 2H, *J* = 6.80 Hz, -C$\underline{H}_2$OH), 1.57 (tt, 2H, *J* = 6.80, 6.80 Hz). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, CDCl$_3$): δ = 63.09 (-CH$_2$OH), 32.76 (-$\underline{C}$H$_2$CH$_2$OH), 31.62 (-$\underline{C}$H$_2$(CH)$_2$OH), 25.40 (CH$_3$CH$_2$$\underline{C}H_2$-), 22.62 (CH$_3$$\underline{C}H_2$-), 14.03 (-$\underline{C}H_3$). GC-MS (EI) *m/z* = 84 (M-H$_2$O).

1-Octanol (**2t**) [CAS: 111-87-5]:



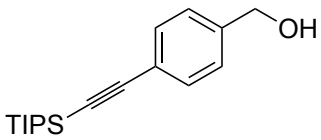
^{1}H NMR (395.88 MHz, CDCl$_3$): δ = 3.64 (t, 2H, *J* = 6.80 Hz, -C$\underline{H}_2$OH), 1.60-1.53 (m, 2H, -$\underline{C}$H$_2$CH$_2$OH), 1.35-1.30 (m, 10H, -(C$\underline{H}_2$)$_5$-), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.80 Hz, -CH$_3$). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, CDCl$_3$): δ = 63.10 (-CH$_2$OH), 32.79 (-$\underline{C}$H$_2$CH$_2$OH), 31.80 (-$\underline{C}$H$_2$(CH$_2$)$_2$OH), 29.38 (-$\underline{C}$H$_2$(CH$_2$)$_3$OH), 29.26 (CH$_3$(CH$_2$)$_2$$\underline{C}H_2$-), 25.72 (CH$_3CH_2$$\underline{C}H_2$-), 22.64 (CH$_3$$\underline{C}H_2$-), 14.09 (-CH$_3$). GC-MS (EI) *m/z* = 112 (M-H$_2$O).

Cyclooctylmethanol (**2u**) [CAS: 3637-63-6]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, CDCl$_3$): δ = 3.41 (d, 2H, *J* = 6.34 Hz, -C$\underline{H}_2$OH), 1.73-1.43 (m, 12H, -CH$_2$-), 1.30-1.23 (m, 3H, -CH$_2$-). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, CDCl$_3$): δ = 69.16 (-CH$_2$OH), 40.29 (-CH$_2$$\underline{C}$H(CH$_2$OH)CH$_2$-), 29.27 (-$\underline{C}H_2$CH(CH$_2$OH)$\underline{C}H_2$-), 26.88 (-CH$_2$-), 26.43 (-(CH$_2$)$_3$$\underline{C}H_2$(CH$_2$)$_3$-), 25.52 (-CH$_2$-). GC-MS (EI) *m/z* = 111 (M-CH$_2$OH).

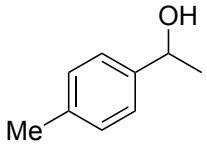
1-(Triisopropylsilyl)-2-[4-(hydroxymethyl)phenyl]ethyne (**2x**) [CAS: 889361-56-2]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, CDCl$_3$): δ = 7.47 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar$_{H-2}$, Ar$_{H-6}$), 7.30 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar$_{H-3}$, Ar$_{H-5}$), 4.69 (d, 2H, *J* = 5.43 Hz, -CH$_2$OH), 1.13 (s, 21H, ((C$\underline{H}_3$)$_2$C$\underline{H}$)$_3$-). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, CDCl$_3$): δ =

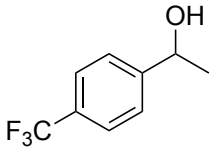
140.98 (Ar), 132.20 (Ar), 126.61 (Ar), 122.80 (Ar), 106.81 (Ar<u>C</u>C-), 90.58 (ArC<u>C</u>-), 63.74 (-CH_2OH), 18.65 (-CH_3), 11.28 (-<u>C</u>H(CH_3)$_2$). GC-MS (EI) *m/z* = 288 (M).

1-(4-Methylphenyl)ethanol (**4b**) [CAS: 536-50-5]:



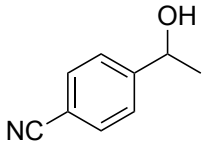
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.28-7.25 (m, overlap with 3b), 7.17 (d, 2H, *J* = 7.70 Hz, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}), 4.88 (q, 1H, *J* = 6.80 Hz, -CH-), 2.35 (s, 3H, -CHOHC<u>H</u>$_3$), 1.49 (d, 3H, J = 6.80 Hz, -CH_3). GC-MS (EI) *m/z* = 136 (M).

1-(4-trifluorophenyl)ethanol (**4c**) [CAS: 1737-26-4]:



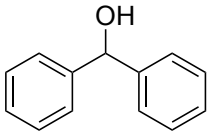
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.61 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar_{H-2}, Ar_{H-6}), 7.50 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}), 4.98 (q, 1H, *J* = 6.80 Hz, -CH-), 1.51 (d, 3H, *J* = 6.80 Hz, -CH_3). GC-MS (EI) *m/z* = 190 (M).

1-(4-Cyanophenyl)ethanol (**4d**) [CAS: 52067-35-3]:



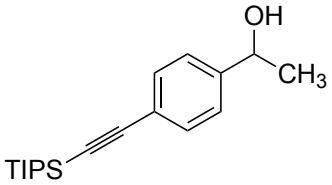
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (d, 2H, *J* = 8.60 Hz, Ar_{H-2}, Ar_{H-6}), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.60 Hz, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}), 4.97 (q, 1H, *J* = 6.80 Hz, -CH-), 1.60 (brs, 1H, -OH), 1.50 (d, 3H, *J* = 6.80 Hz, -CH_3). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 151.01 (-CN), 132.36 (Ar), 126.03 (Ar), 118.86 (Ar), 111.12 (Ar), 69.69 (-CH-), 25.42 (-CH_3). GC-MS (EI) *m/z* = 147 (M).

diphenylmethanol (**4e**) [CAS: 91-01-0]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40-7.32 (m, 8H, Ar_{H-2}, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}, Ar_{H-6}), 7.29-7.32 (m, 2H, Ar_{H-4}), 5.70 (d, 1H, *J* = 3.17 Hz, -C<u>H</u>OH-), 2.23 (brs, 1H, -OH). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.77 (Ar), 128.49 (Ar), 127.57 (Ar), 126.52 (Ar), 76.26 (-CH-). GC-MS (EI) *m/z* = 184 (M).

1-(4-((Triisopropylsilyl)ethynyl)phenyl)ethan-1-ol (**4g**) [CAS: 1610765-76-8]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.46 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar_{H-2}, Ar_{H-6}), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.60 Hz, Ar_{H-3}, Ar_{H-5}), 4.90 (q, 1H, *J* = 6.34 Hz, -C<u>H</u>OH-), 1.48 (d, 3H, *J* = 6.34 Hz, -CHOHC<u>H</u>$_3$), 1.13 (s, overlap with **3g**). ^{13}C{^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 143.77 (Ar), 128.49 (Ar), 127.57 (Ar), 111.12 (Ar), 76.26 (-CH-). GC-MS (EI) *m/z* = 302 (M).

参考文献

[1] G. S. Zweifel, M. H. Nantz *Modern Organic Chemistry*; University of California, Davis, **2007**: pp 108-145.

[2] (a) H. C. Brown, S. U. Kulkarni, *J. Org. Cem.* **1977**, 42, 4169. (b) G. A. Tostikov, V. N. Odinokov, R. I. Galeeva, R. S. Bakeeva, V. R. Akhunnova, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4851. (c) J.-L. Luche, A. L. Gemal, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 5848. (d) A. L. Gamal, J.-L. Luche, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4187. (e) L. J. Reed, C.-I. Niu, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 416.

[3] (a) T. Ikeno, T. Kimura, Y. Ohtsuka, T. Yamada, *Synlett* **1999**, 1, 96. (b) A. L. Gamal, J.-L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5454.

[4] (a) R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6717. (b) M. Nishizawa, M. Yamada, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 247. (c) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tamimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6709.

[5] (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**. (b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, **2007**. (c) R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1273. (d) M. Poliakoff, P. Licence, *Nature*, **2007**, 450, 810.

[6] (a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471. (b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 259.

[7] *Russian Journal of Applied Chemistry*, **2004**, 77, 11: pp. 1909-1912.

[8] (a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 345. (b) D. F. Taber, L. J. Silverberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4227.

[9] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford, **2001**, pp. 528-561.

[10] (a) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 171. (b) T. Ikawa, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2217.

[11] (a) J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711. (b) R. E. Harmon, S. K. Gupta, D. J. Brown, *Chem. Rev.* **1973**, 73, 21.

[12] (a) G. Wienhöfer, F. A. Westerhaus, K. Junge, R. Ludwig, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7701. (b) T. Zell, Y. Ben-David, D. Milstein, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 822. (c) S. Mazza, R. Scopelliti, X. Hu, *Organometallics* **2015**, 34, 1538. (d) N. Gorgas, B. Stöger, L. F. Veiros, K. Kirchner, *ACS Catal.* **2016**, 6, 2664. (e) C. P. Casey, N. A. Strotman, S. E. Beetner, J. B. Johnson, D. C. Priebe, I. A. Guzei, *Organometallics* **2006**, 25, 1236. (f) L. Bonomo, L. Kermorvan, P. Dupau, *Chem Cat Chem* **2015**, 7, 907. (g) X. Tan, G. Wang, Z. Zhu, C. Ren, J. Zhou, H. Lv, X. Zhang, L. W. Chung, L. Zhang, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, 18, 1518. (h) L. Diab, T. Smejkal, J. Geier, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8022. (i) M. G. Manas, J. Graeupner, L. J. Allen, G. E. Dobereiner, K. C. Rippy, N. Hazari, R. H. Crabtree, *Organometallics* **2013**, 32, 4501. (j) I. Cano, A. M. Chapman, A. Urakawa, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2520. (k) I. Cano, M. A. Huertos, A. M. Chapman, G. Buntkowsky, T. Gutmann, P. B. Groszewicz, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7718.

[13] (a) S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 425. (b) C. J. Mallia, I. R. Baxendale, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 327. (c) B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 6688. (d) R. Munirathinam, J. Huskens, W. Verboom, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1093. (e) R. Ricciardi, J. Huskens, W. Verboom, *Chem. Sus. Chem.* **2015**, 8, 2586. (f) M. Baumann, I. R. Baxendale, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1194. (g) L. Vaccaro, D. Lanari, A. Marrocchi, G. Strappaveccia, *Green Chem.* **2014**, 16, 3680. (h) S. G. Newman, K. F. Jensen, *Green Chem.* **2013**, 15, 1456.

[14] T. Osako, K. Torii, S. Hirata, Y. Uozumi, *ACS Catal.* **2017**, 7, 7371.

[15] D. Y. Murzin, *Chemical Reaction Technology*, Walter de Gruyter, Berlin, **2015**, pp 253-267.

[16] D. Astruc, F. Lu, J. R. Aranzaes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7852.

[17] P. Claus, H. Hofmeister, *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 2766.

[18] L. Shi, Y. Liu, Q. Liu, B. Wei, G. Zhang, *Green Chem.* **2012**, 14, 1372.

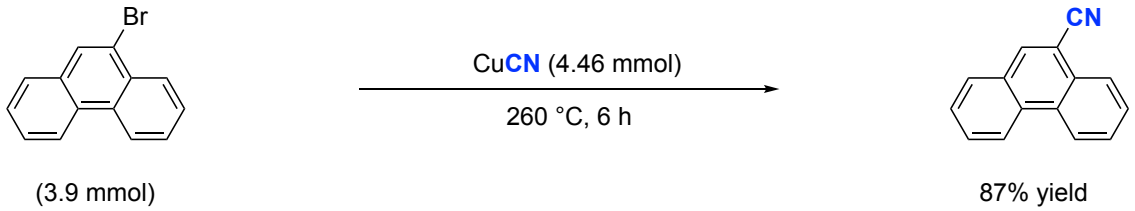
[19] (a) T. Mitsudome, M. Matoba, M. Yamamoto, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem. Lett.* **2013**, 42, 660. (b) Y. L. Alain, K. Madhu,L. C.-Jun, M. Audrey, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, 4, 965.

第 3 章

Cyanide-free シアノ化反応

第 1 節 背景

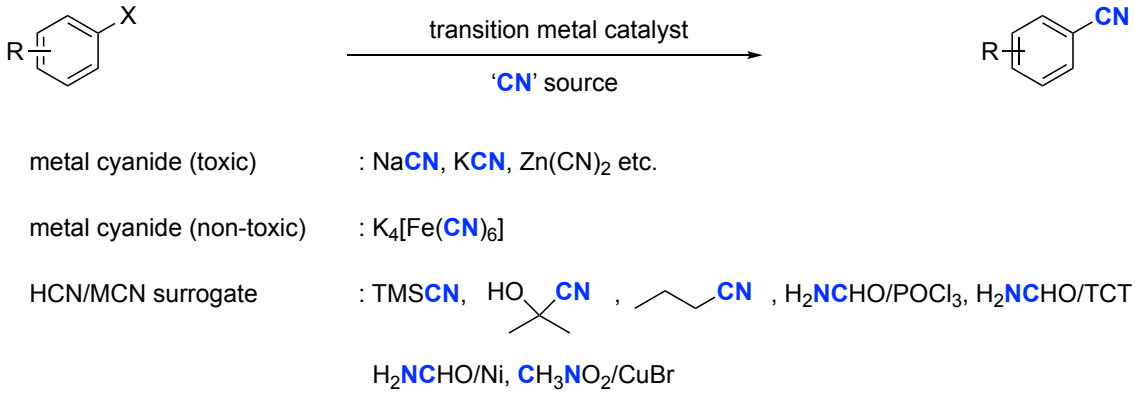
芳香族ニトリルは、生物学的に活性のある化合物や治療に効果のある化合物に幅広く含まれており、その合成は大きな関心を集めている[1]。また、シアノ基は容易に種々の官能基に変換することができるため、最も汎用性の高い合成中間体のうちの 1 つである[2]。そのため、芳香族ニトリルを効率的に合成する方法の開発が望まれている。従来、芳香族ニトリルは Sandmeyer-Rosenmund-von Braun reactions[3] により合成されてきた。しかしながら Sandmeyer-Rosenmund-von Braun reactions では化学量論量の CuCN を、熱条件下で使用する必要があった[4]。



Scheme 1. Preparation of aryl nitriles via Sandmeyer-Rosenmund-von Barun reactions.

無機シアン化試薬を用いたハロゲン化アリールの触媒的シアノ化もよく知られているが、毒性のあるシアン化金属塩（NaCN、KCN、$Zn(CN)_2$ など）が用いられることが多い[5]。

近年、無機シアン化合物試薬に代わる無害な試薬として、$K_4[Fe(CN)_6]$が使用されている[6]。一方、homogeneous conditions における種々の有機シアノ化剤も開発されている[7]。遷移金属触媒を用いたハロゲン化アリールのシアノ化剤として TMSCN[8]、acetone cyanohydrin[9]、butyronitrilre[10]が用いられている。またホルムアミドを $POCl_3$[11]、2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine (TCT; cyanuric chloride)[12]、nickel bis(acetylacetone)-bipyridyl ($Ni(acac)_2$-bpy)[13]などの活性化剤と組み合わせ、シアン化剤として使用されている。しかしながら、これらの有機シアン化物の代替品は、*in situ* で毒性のあるシアン化合物種を生成することが報告されている[14]。このことに加えて活性化剤（$POCl_3$ や TCT）自身の毒性が高いことも問題である。

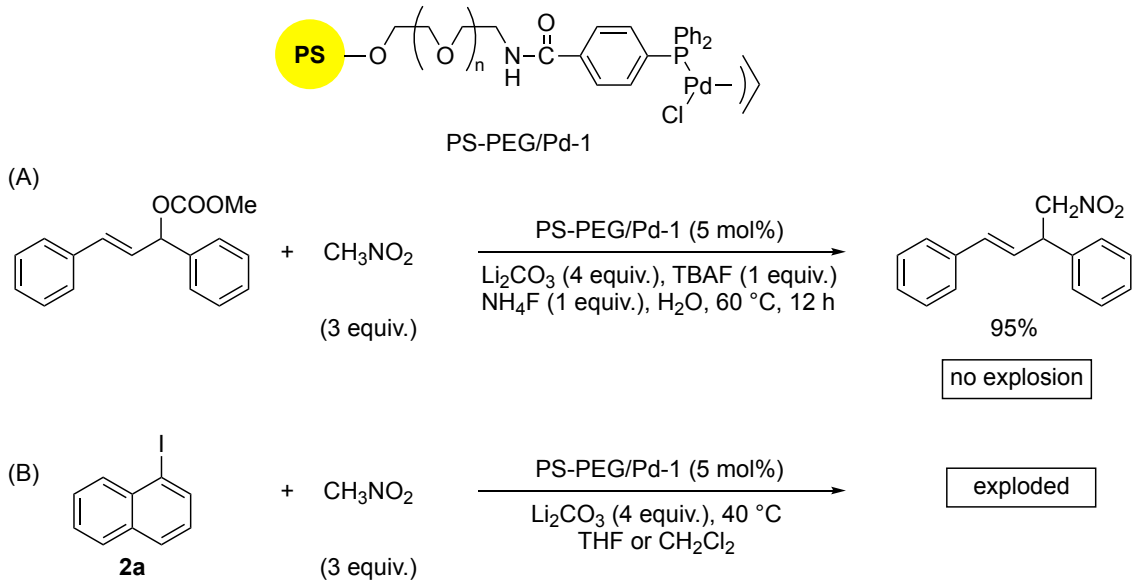


Scheme 2. Preparation of aryl nitriles with generation of toxic CN^- species.

最近、ニトロメタンをシアン化源として用いた、銅触媒によるハロゲン化アリールのシアノ化が報告された[15,16]。しかしながら本反応では、*in situ* で毒性のあるシアン化物も生成されることが問題であった。

そのため、毒性のあるシアン化合物を用いずに芳香環にニトリル基を導入する、新たな触媒反応の開発が望まれている。そこで著者はシアン化剤としてニトロメタンを用いることで、毒性のあるシアン化種を発生させることなくハロゲン化アリールをシアノ化することを目指した。

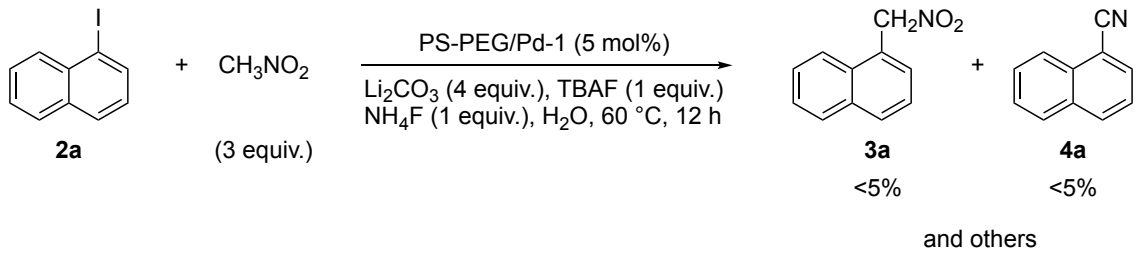
魚住らは両親媒性ポリスチレン–ポリエチレングリコール（PS-PEG）樹脂にパラジウムと triarylphosphine を担持させた、PS-PEG/パラジウム-トリアリールホスフィン錯体(PS-PEG/Pd-1)を開発した[17,18]。PS-PEG/Pd-1 は様々な求核剤を用いたアリルエステルの π-アリル置換反応をはじめとする、パラジウム触媒によるさまざまな有機変換反応を効率的に促進することが可能であった[20]。また、Scheme 3A に示すように、5 mol%の PS-PEG/Pd-1 存在下で 1,3-diphenylpropenyl ester は 3 当量のニトロメタンと水中で反応し、目的のアリルニトロメチル化物を 95%収率で与えた[21]。一般的に塩基性条件下においてニトロメタンは爆発性をもつが、本反応では塩基として Li_2CO_3 を使用しているにも関わらず、熱を加えても安全に反応を進行させることが可能であった。一方、THF または CH_2Cl_2 中で 1-iodonaphthalene (**2a**)とニトロメタンを反応させたところ、反応温度は 40°C と Scheme 3A に示した温度より少し低かったにも関わらず、爆発が起こった(Scheme 3B)。



Scheme 3. Allylic nitromethalation catalyzed by PS-PEG/Pd-1.

著者は PS-PEG/Pd-1 を用いてハロゲン化アリールとニトロメタンの水中クロスカップリング反応の開発に着手した。

Scheme 4 に示すように、1-iodonaphthalene (**2a**)と 3 当量のニトロメタンを、塩基として Li_2CO_3 を用いて 5 mol%の PS-PEG/Pd-1 存在下で 100 °C、水中で反応をおこなったところ、ガスクロマトグラム分析によりニトロメチル化された生成物 **3a** が 5%未満 GC 収率と 1-cyanonalene **4a** が 5%未満 GC 収率で得られた。はじめに目的としていた芳香族ニトロメチル化は失敗に終わったが、ニトロメタンをシアン化物源とする新しいシアノ化反応の開発に取り組んだ。



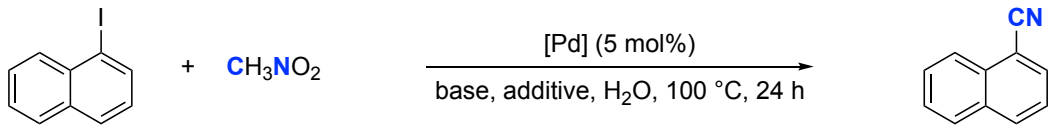
Scheme 4. Aromatic nitromethylation catalyzed by PS-PEG/Pd-1.

第 2 節 反応条件の検討

PS-PEG/Pd-1 を用いて aryl halide のシアノ化反応における条件最適化を行った。

まず塩基の検討をおこなった。Li_2CO_3 を用いて、5 mol%のパラジウムが担持された PS-PEG/Pd-1 存在化で 1-iodonaohothalene (**2a**)を 3 当量の CH_3NO_2 と反応させると、目的の cyanonaphthalene **4a** が>5% GC yield で得られた(entry 1)。K_2CO_3 を用いても cyanonaphthalene **4a** の収率は向上しなかった(entry 2)。Cs_2CO_3 を用いると cyanonaphthalene **4a** が 10% isolated yield で得られた(entry 3)。一方 KOH を用いても目的物の収率は向上しなかった(entry 4)。additive として TBAF を添加すると反応性が大幅に向上し、目的の cyanonaphthalene **4a** が 53% isolated yield で得られた(entry 5)。Alkyl halide として $PhCH_2Br$ を用いると目的物の収率はわずかに低下し、cyanonaphthalene **4a** が 44% isolated yield で得られた(entry 6)。CH_3I を用いた場合、cyanonaphthalene **4a** の収率は 81%まで向上した(entry 7)。1-C_4H_9I を用いた場合に最も高い収率が得られ、目的の cyanonaphthalene **4a** が 90% isolated yield で得られた(entry 8)。PS-PEG/Pd-1 の替わりに $Pd(OAc)_2$、Pd/C、ARP-Pd を触媒として用いた場合、目的の反応はほとんど進行しなかった(entries 9-11)。PS-PEG/Pd-1 はろ過により容易に再利用でき、目的の cyanonaphthalene **4a** を高収率で得ることが可能であった(second use: 82% yield; third use: 80% yield; fourth use: 63% yield)。

Table 1. Optimization of catalytic cyanation of 1-iodonaphthalene (**2a**) with nitromethane[a].



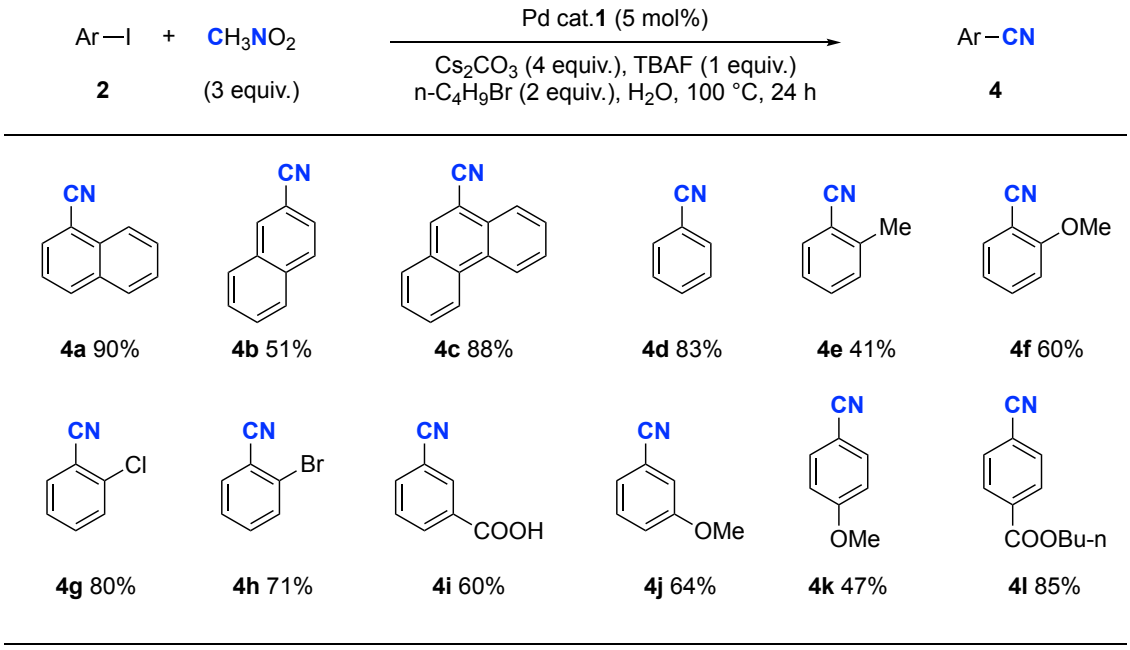
2a (3 equiv.) **4a**

Entry	[Pd]	base	additive	alkyl halide	Yield of **4a** (%)
1	PS-PEG/Pd-1	Li_2CO_3	none	none	(<5)
2	PS-PEG/Pd-1	K_2CO_3	none	none	(<5)
3	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	none	none	10
4	PS-PEG/Pd-1	KOH	none	none	(<5)
5	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	TBAF	none	53
6	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	TBAF	$PhCH_2Br$	44
7	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	TBAF	CH_3I	81
8	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	TBAF	1-C_4H_9I	90 (95)
9	$Pd(OAc)_2$	Cs_2CO_3	TBAF	1-C_4H_9I	(<5)
10	Pd/C	Cs_2CO_3	TBAF	1-C_4H_9I	-[c]
11	ARP-Pd[d]	Cs_2CO_3	TBAF	1-C_4H_9I	(<5)
12[e]	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	TBAF	1-C_4H_9I	82
13[f]	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	TBAF	1-C_4H_9I	80
14[g]	PS-PEG/Pd-1	Cs_2CO_3	TBAF	1-C_4H_9I	63

[a] Reaction conditions: 1-iodonaphthalene **2a** (0.4 mmol), nitromethane (1.2 mmol), base (1.6 mmol), TBAF (0.4 mmol), alkyl halide (0.8 mmol), Pd catalyst (5 mol%), 100 °C, H_2O, 24 h. [b] isolated yield (GC yield in parenthesis). [c] No reaction. [d] ARP-Pd = amphiphilic resin-supported particles of palladium (Ref 24). [e] Second use of PS-PEG/Pd-1 (recycled from entry 8). [f] Third use of PS-PEG/Pd -1 (recycled from entry 12). [g] Fourth use of PS-PEG/Pd-1 (recycled from entry 13).

第 3 節 基質範囲の検討

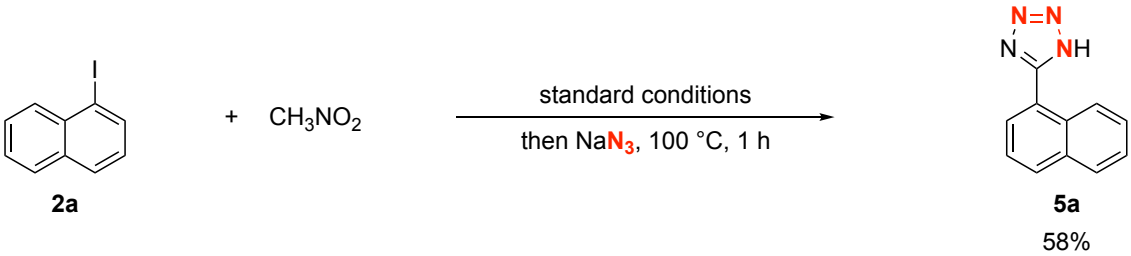
得られた最適反応条件下において、PS-PEG/Pd-1 を用いた種々の官能基を有するハロゲン化アリールのシアノ化について検討をおこなった（Scheme 5）。1-bromonaphthalene はニトロメタンと反応し、1-cyanonaphthalene **4a** を 90%単離収率で与えた。いっぽう 1-bromonaphthalene や 1-chrolonaphthalene は本反応条件下でニトロメタンとほとんど反応しなかった。2-Iodonaphthalene (**2b**)、9-iodophenanthrene (**2c**)、iodobenzene (**2d**)から目的のシアノ化物 **4b**、**4c**、**4d** がそれぞれ 51%、88%、83%の単離収率で得られた。オルト置換された芳香族ヨウ化物の PS-PEG/Pd-1 触媒によるシアノ化もスムーズに進行し、対応する芳香族シアン化物を中−高収率で得ることができた。オルト位にメチル基、メトキシ基を有する 2-methylbenzonitrile (**4e**)や 2-methoxybenzonitrile (**4f**)はそれぞれ 41%と 60%の単離収率で得られた。オルト位にクロロ基、ブロモ基をもつ 2-chloroiodobenzene (**2g**)と 2-bromoiodobenzene (**2h**)のシアノ化反応も良好に進行し、目的のニトリル **4c** および **4d** がそれぞれ 80%および 71%の単離収率で得られた。クロロ基、ブロモ基はともに最適な反応条件下においてシアノ化されることはなかった。メタ位にカルボキシ基やメトキシ基をもつヨードベンゼンのシアノ化反応も進行し、目的のニトリル **4i** および **4j** がそれぞれ 60%および 64%単離収率で得られた。パラ位にメトキシ基やエステルをもつヨードベンゼンも本反応に適用可能であり、対応するニトリル **4k** および **4l** が 47%と 85%単離収率で得られた。



[a] Reaction conditions: aryliodide **2** (0.8 mmol), nitromethane (1.2 mmol), Cs_2CO_3 (0.8 mmol), TBAF (0.4 mmol), alkyl halide (0.8 mmol), Pd catalyst (5 mol%), 100 °C, H_2O, 24 h. The isolated yields were described.

Scheme 5. Aromatic cyanation of various aryl halides with nitromethane.

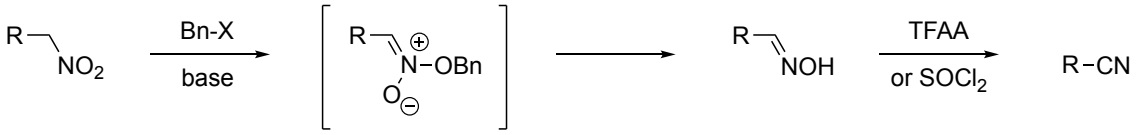
また、本反応の有用性を示すために iodonaphthalene **2a** から 5-naphthyltetrazole **5a** を one-pot で合成した（Scheme 6）。最適条件下で iodonaphthalene **2a** をシアノ化し、8 当量の NaN_3 を加えて 100 ° C で 1 時間撹拌すると、目的の 5-naphthyltetrazole **5a** が 58%収率で得られた。



Scheme 6. One-pot synthesis of tetrazole.

第 4 節 反応機構の考察

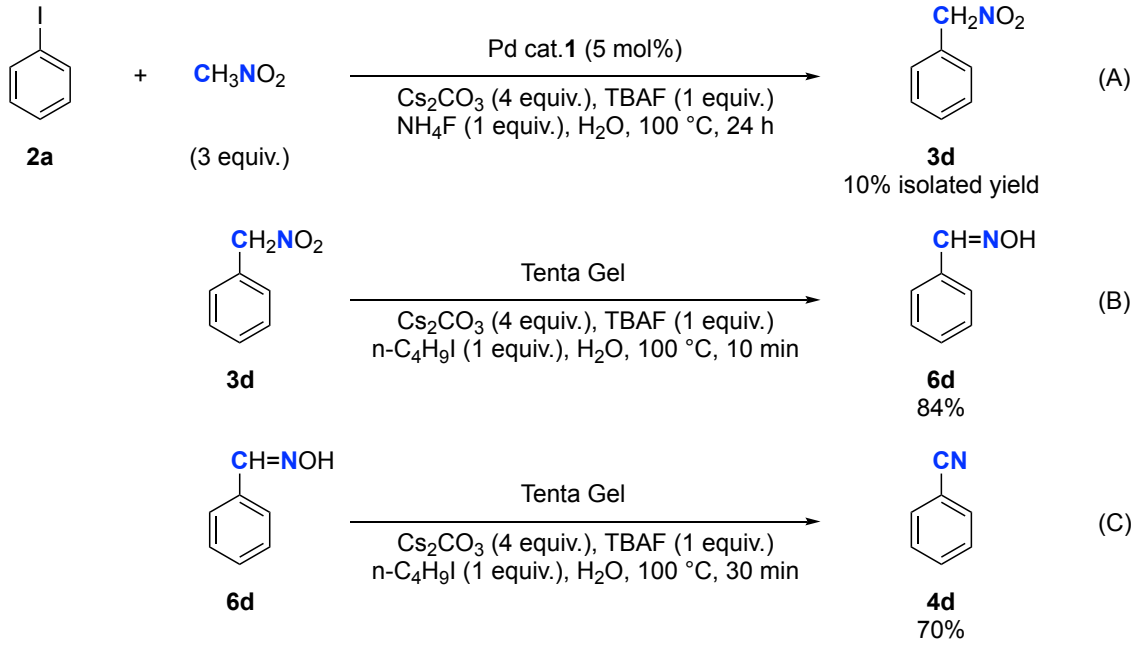
Scheme 7 に示すように、Czekelius と Carreira は、ニトロアルカンを臭化ベンジルと反応させた後、無水トリフルオロ酢酸または二塩化硫黄で処理することにより、アルドキシムを介して対応するシアノアルカンに one-pot で変換することを報告した[21]。



Scheme 7. Czekelius and Carreira's one-pot transformation of nitroalkanes into nitriles.

このことより、著者は本触媒的シアノ化反応が、ArI とニトロメタンのクロスカップリング反応によって生じるニトロメチルアレーンを経由し、つづく 1-iodobutane との反応により目的のニトリルが得られるのではないかと考察した。

この仮説を裏付けるため、さらに実験をおこなった（Scheme 8）。
Scheme 8A に示すように、PS-PEG/Pd-1 を用いて、*n*-C_4H_9Br を含まない水中で iodobenzene (**2d**)とニトロメタンのクロスカップリング反応を行うと、目的の nitromethylbenzene (**3d**)が 10%単離収率で得られた。つづいて得られた生成物 **3d** を PS-PEG 樹脂 TentaGel の存在下、水中で 1 当量の 1-iodobutane と TBAF で処理した（Scheme 8B）。この反応は 10 分で完了し、aldoxime **6d** を 84%の収率で得た。同一条件下でさらに 1 当量の 1-iodobutane を加えたところ、30 分以内にニトリル **4d** が 70%収率で得られた（Scheme 8C）。
これらの結果より、本シアノ化反応は ArI とニトロメタンのクロスカップリング反応により *in situ* で生じるニトロメチルアレーン **3** が aldoxime **6** を形成し、その後脱水により目的の芳香族ニトリル **4** が得られることが明らかとなった。本触媒反応では有毒なシアン化物塩またはシアン化物種を使用しないため、それらに替わるより安全な芳香族のシアノ化方法といえる。加えて容易に再利用が可能なポリマーを用いて水中で反応を行うことが可能なことより、環境調和性の高い反応の開発を達成したといえる。



Scheme 8. Confirmation of the reaction pathway of aromatic cyanation.

3 章のまとめ

本章では両親媒性 PS-PEG 担持パラジウム錯体を用いて有害な cyanide を発生させない、aryl halide のシアノ化反応を開発した。CH_3NO_2 を CN source として用いる aryl halide のシアノ化反応において、対応する芳香族ニトリルが中程度から高収率でえられた。また、本反応は基質と nitromethane のクロスカップリング反応によって生じる nitromethylarene を経由し、続く 1-iodobutane との反応により目的の nitrile が得られると考えられる。

実験項

General Information

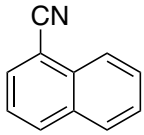
All chemicals were sourced commercially and used as received without purification, unless otherwise mentioned. Substrate **2l** was prepared according to the reported procedure. Water was deionized with a Millipore system (Milli-Q grade). ^{1}H and $^{13}C\{^{1}H\}$ nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS 400 spectrometer. Gas chromatography mass spectrometry (GC EI-MS) was performed with an Aglient 6890/5973 or an Aglient 7820A/5977E GC/MS system. ICP analysis was performed on a Leeman Laboratories Profile plasma spectrometer.

Typical Procedure for Cyanation of Aryl Iodide with Nitromethane

A typical procedure is given for the reaction with 1-iodonaphthalene (**2a**) in entry 8 of Table 1. To a mixture of polymeric catalyst **1** (74 mg, 0.02 mmol Pd), Cs_2CO_3 (260 mg, 0.8 mmol), TBAF (104 mg, 0.4 mmol), iodobutane (147 mg, 0.8 mmol), and 1-iodonaphthalene (2a; 102 mg, 0.4 mmol) in water (0.8 mL) was added nitromethane (73,2 mg, 1.2 mmol). The resulting mixture were stirred at 100 °C for 24 h. After being cooled, the reaction mixture was filtered and the polymeric resin beads were rinsed with AcOEt (3 mL x 3 times) and water (3 mL x 3 times). The recovered catalyst beads were subjected to the subsequent recycling run. The combined filtrates and washings were extracted with MTBE. ICP-OES analysis demonstrated that the extracts were not contaminated by the leached Pd species (ICP-OES analysis: detection limit of Pd = 10 ng/mL). The extracts were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated *in vacuo*. The crude residue was chromatographed on silica gel (eluent: n-hexane/AcOEt = 4/1) to give 55 mg (90%) of **4a**.

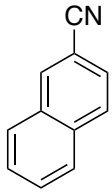
Characterization of Products

1-Cyanonaphthalene (**4a**) [CAS Number 86-53-3]:



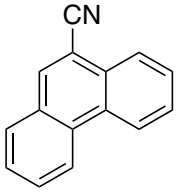
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 133.44, 133.08, 132.80, 132.52, 128.80, 128.76, 127.71, 125.32, 125.08, 117.97, 110.35.

2-Cyanonaphthalene (**4b**) [CAS Number 613-46-7]:



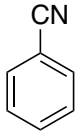
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.25 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.67-7.59 (m, 3H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 134.79, 134.32, 132.39, 129.35, 129.19, 128.56, 128.20, 127.80, 126.50, 119.40, 109.52.

9-Cyanophenanthrene (**4c**) [CAS Number 2510-55-6]:



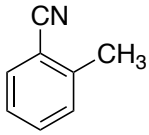
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.75-8.71 (m, 2H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 3H), 7.72-7.68 (m, 1H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.83, 131.95, 130.19, 129.99, 129.95, 129.67, 129.03, 128.38, 128.27, 127.80, 126.28, 123.25, 123.03, 118.09, 109.58.

Benzonitrile (**4d**) [CAS Number 100-47-0]:



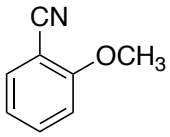
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 132.92, 132.30, 129.25, 119.00, 112.56.

2-Cyanotoluene (**4e**) [CAS Number 529-19-1]:



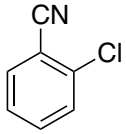
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.60 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 2.55 (s, 3H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 142.08, 132.77, 132.65, 130.36, 126.35, 118.30, 112.90, 20.61.

2-Cyanoanisole (**4f**) [CAS Number 6609-56-9]:



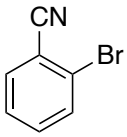
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.58-7.52 (m, 2H), 7.03-6.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.38, 134.51, 133.92, 120.90, 116.64, 111.40, 101.96, 56.13.

2-Chlorobenzonitrile (**4g**) [CAS Number 873-32-5]:



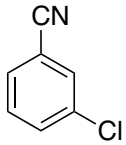
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.68 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 137.08, 134.18, 133.99, 130.21, 127.27, 116.11, 113.60.

2-Bromobenzonitrile (**4h**) [CAS Number 2042-37-7]:



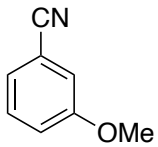
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71-7.66 (m. 2H), 7.49-7.41 (m, 2H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 134.49, 134.03, 133.36, 127.76, 125.50, 117.30, 116.05.

3-Chlorobenzonitrile (**4i**) [CAS Number 766-84-7]:



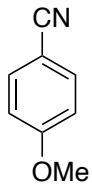
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65-7.64 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 135.38, 133.38, 132.06, 130.61, 130.43, 117.58, 114.09.

3-Cyanoanisole (**4j**) [CAS Number 1527-89-5]:



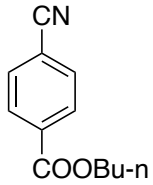
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40-7.35 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 3.84 (s, 3H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.76, 130.47, 124.65, 119.48, 118.89, 116.95, 113.34, 55.68.

4-Cyanoanisole (**4k**) [CAS Number 874-90-8]:



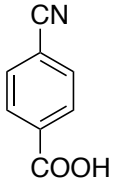
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.59 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 2H), 6.95 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H): ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 162.97, 134.14, 119.38, 114.88, 104.12, 55.69.

Butyl 4-cyanobenzoate (**4l**) [CAS Number 29240-34-4]:



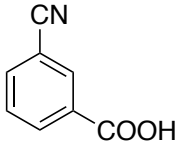
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 3H): ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D_6): δ = 165.18, 134.47, 132.35, 130.20, 118.18, 116.41, 65.83, 30.78, 19.37, 13.88.

4-Cyanobenzoic acid (**4m**) [CAS Number 619-65-8]:



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ = 13.52 (brs, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H): ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D_6): δ = 166.16, 135.02, 132.75, 130.00, 118.28, 115.08.

3-Cyanobenzoic acid (**4n**) [CAS Number 1877-72-1]:



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ = 13.50 (brs, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.25-8.22 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H): ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-D_6): δ = 165.72, 136.28, 133.79, 132.79, 132.10, 130.11, 118.10, 111.93.

参考文献

[1] (a) Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher, B.; Reichert, D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications*, 5th ed.; Georg Thieme: Stuttgart, Germany, **2001**. (b) Miller, J. S.; Manson, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 563-570.

[2] (a) Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyano Group*; Interscience: New York,**1970**. (b) Friedrich, K.; Wallenfes, K. *The Chemistry of the Cyano Group*; Wiley: New York, **1970**; pp 77-86.

[3] (a) Sandmeyer, T. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1884, 17, 1633–1635. (b) Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765-792. (c) Rosenmund, K. W.; Struck, E. Ber. Dtsch. *Chem. Ges.* **1919**, 52, 1749-1756. (d) von Braun, J.; Manz, G. Liebigs *Ann. Chem.* **1931**, 488, 111. (e) K. Peter C. Vollhardt.; Neil E. Schore. ; *Organic Chemistry Structure and Function*; United States, W. H. FREEMAN AND CO., **1987**.

[4] Callen, J. E.; Dornfeld, C. A.; Coleman, G. H. *Org. Synth.* **1948**, 28, 34.

[5] For reviews, see; (a) Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.* **1987**, 87, 779-794. (b) Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5049-5067. (c) Yan, G.; Zhang, Y.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 4068-4105.

[6] (a) Zhang, S.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 67-70. (b) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1388-1389. (c) Schareina, T.; Zapf, A.; Beller, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2585. (d) S. A. Weissman, S. A.; Zewge, D.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1508. (e) Grossman, O.; Gelman, D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1189. (f) Schareina, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Müller, N.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1087-1090. (g) Schareina, T.; Jackstell , R.; Schulz, T.; Zapf, A.; Mägerlein, W.; Cott, A.; Gotta, M.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 643.

[7] Kim, J.; Kim, H. J.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51,11948-11959.

[8] Sundermeier, M.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Beller, M. J. *Organomet. Chem.* **2003**, 684, 50-55.

[9] Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1661-1664. (b) Ouchaou, K.; Georgin, D.; Taran, F. *Synlett* **2010**, 14, 2083. (c) Park, E. J.; Lee, S.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2760. (d) Schareina, A. Zapf, A.; Cott, A.; Gotta, M.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 777. (e) Burg, F.; Egger, J.; Deutsch, J.; Guimond, N. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1540.
[10] Yu, P.; Morandi, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15693-15697.
[11] (a) Sawant, D. N.; Wagh, Y. S.; Tambade, P. J.; Bhatte, K. D.; Bhanage, B. M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 781–787. (b) Khemnar, A. B.; Bhanage, B. M. *RSC Adv.* **2014**, 4, 13405-13408.
[12] Esmaeil, N.; Panahi, F.; Khalafi-Nezhad, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2699-2707.
[13] Yang, L.; Liu, Y.-T.; Park, Y.; Park, S.-W.; Chang, S. *ACS Catal.* **2019**, 9, 3360.
[14] The example of toxicity: sigma-Aldrich SDS $POCl_3$ LD_{50} Oral rat 36 mg/kg, Cyanuric chloride LD_{50} Oral rat 315 mg/kg.
[15] Ogiwara, Y.; Morishita, H.; Sasaki, M.; Imai, H.; Sakai, N. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 1736-1739.
[16] (a) Wang, Z.-H.; Ji, X.-M.; Hu, M.-L.; Tang, R.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5067-5070 (S-cyanation via halonitromethane). (b) Nagase, Y.; Sugiyama, T.; Nomiyama, S.; Yonekura, K.; Tsuchimoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 347-352 (Lewis acid-catalyzed CH cyanation via aci-nitromethane).
[17] For reviews, see: (a)Uozumi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 1183. (b) Osako, T.; Ohtaka, A.; Uozumi, Y. In *'Catalyst Immobilization: Methods and Applications'* M. Benaglia, A. Puglisi, Eds.; Wiley-VCH:Weinheim, Chapter 10, 325-368, **2019**.
[18] Recent selected examples for catalytic transformations using PS PEG-supported catalysts, see: (a) Koshino, S.; Hattori, S.; Hasegawa, S.; Haraguchi, N.; Yamamoto, T.; Suginome, M.; Uozumi, Y.; Hayashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, 94, 790. (b) Osako, T.; Kaiser, R.; Torii, K.; Uozumi, Y. *Synlett* **2019**, 30, 931. (c) Pan, S.; Yan, S.; Osako, T.; Uozumi, Y. *Synlett*, **2018**, 29, 1152. (d) Hirai, Y.; Uozumi, Y. *Synlett* **2017**, 28, 2966, and references cited therein.
[19] For selected examples, see: (a) Yamada, Y. M. A.; Sarkar, S.; Uozumi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9437. (b) Uozumi, Y.; Tanaka, H.; Shibatomi,

K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 281. (c) Uozumi, Y.; Shibatomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2919.
[20] Uozumi, Y.; Suzuka, *T. J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8644-8646.
[21] Czekelius, C.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 612.
[22] For selected examples, see: (a) Osako, T.; Srisa, J.; Torii, K.; Hamasaka, G.; Uozumi, Y. *Synlett* **2020**, 31, 147. (b) Osako, T.; Torii, K.; Hirata, S.; Uozumi, Y. *ACS Catal.* **2017**, 7, 7371. (c) Hudson, R.; Hamasaka, G.; Osako, T.; Yamada, Y. M. A.; Li, C.-J.; Uozumi, Y.; Moores, *A. Green Chem.* **2013**, 15, 2141. (d) Yamada, Y. M. A.; Arakawa, T.; Hocke, H.; Uozumi, Y. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 1092. (e) Yamada, Y. M. A.; Arakawa, T.; Hocke, H.; Uozumi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 704. (f) Nakao, R.; Uozumi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 194.

第 4 章

ニトリルの水和反応

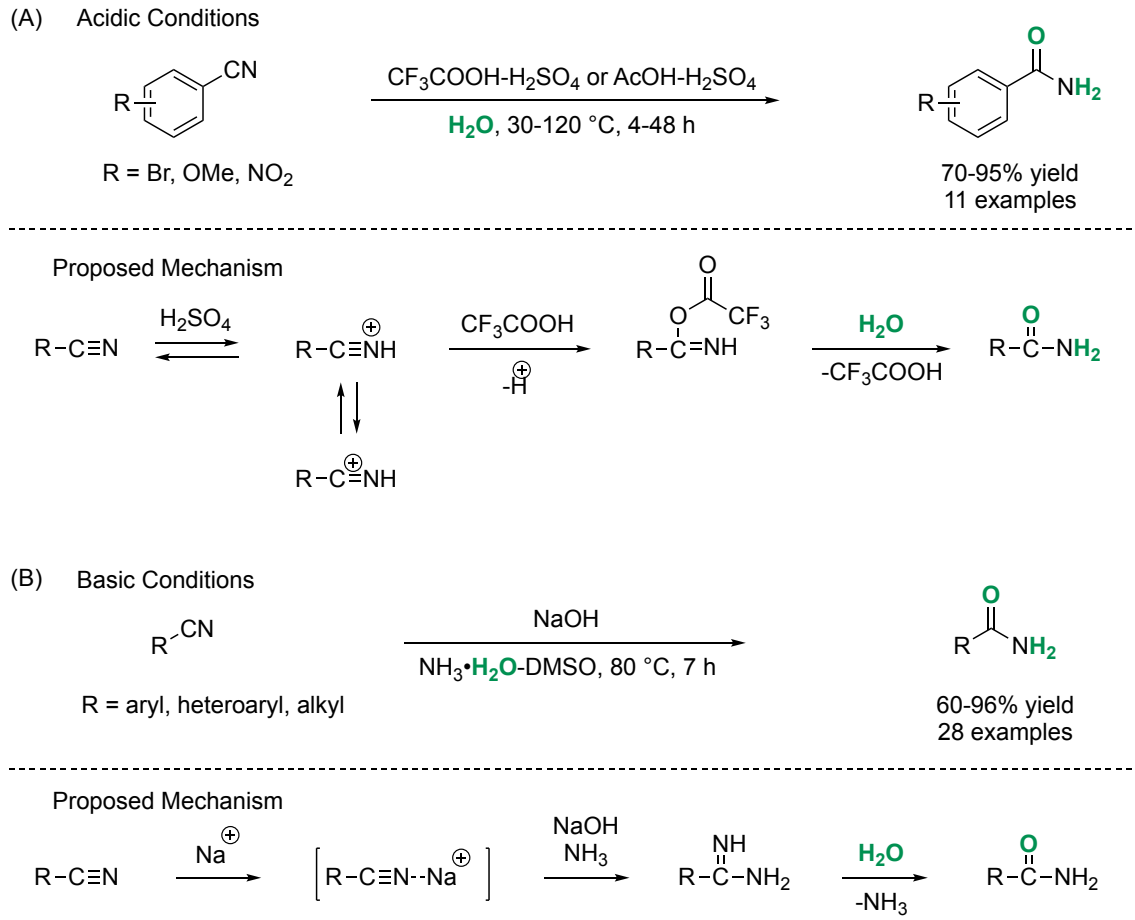
第 1 節 背景

アミド結合はタンパク質の化学結合にもみられるように、自然界において最も重要な官能基の 1 つである。さらにアミド化合物はさまざまな用途における機能性有機分子として、工業的、日常的に用いられている。例えば廃水処理用の凝集剤、接着剤や塗料など、幅広い用途で利用されているポリアクリルアミド類は、アクリロアミドやその誘導体から合成されており、そのため年間 5 x 10^5 トン以上にも上るアクリロアミドが、アクリロニトリルの水和反応によって合成されている[1]。

これまでアクリルアミドに代表される一級アミド化合物を合成する手法が数多く開発されてきたが、なかでもニトリル基の水和によって対応するアミドを得る方法は、原子効率的にも経済的にも理想的な反応手法である。従来、ニトリルの水和反応は強酸または強塩基が用いられているが、この方法ではアミドが過剰に加水分解されてカルボン酸になることや反応終了時に中和した際に大量の塩が生成されるなどの欠点がある[2]。さらに多くの官能基、特に炭素−炭素二重結合などは厳しい反応条件下に耐えられないため目的のアミドの選択性が低くなってしまうことも問題であった。そのためニトリル基の水和反応は今日なお重要な研究課題である。

最近、Scheme 1 に示すように酸性条件下または塩基性条件下におけるニトリルの間接的水和反応が開発された。これらの反応ではアミドの加水分解によるカルボン酸の生成が抑制されている。すなわち Moorthy らは TFA-H_2SO_4 または AcOH-H_2SO_4 を用いた酸性条件下におけるニトリルの水和反応を(Scheme 1A)[3a]、Zhang らは NaOH を用いた塩基性条件下におけるニトリルの水和反応を(Scheme 1B)[3b]それぞれ報告した。これらの反応では H_2SO_4 または NaOH により C≡N 結合が活性化され、つづく CF_3COOH (AcOH)または NH_3 との反応により対応するイミンが生成され、さらにイミンと H_2O の反応により目的のアミドが与えられる。これらの反応では H_2O のニトリルへの付加は間接的に起こっており、H_2O が直接ニトリルへ付加する直接水和反応の開発が望まれている。

ニトリルの直接水和反応においては生成したアミドがさらに加水分解され、カルボン酸を副成することから穏和な条件下での直接水和を実現する触媒反応が検討されてきた。



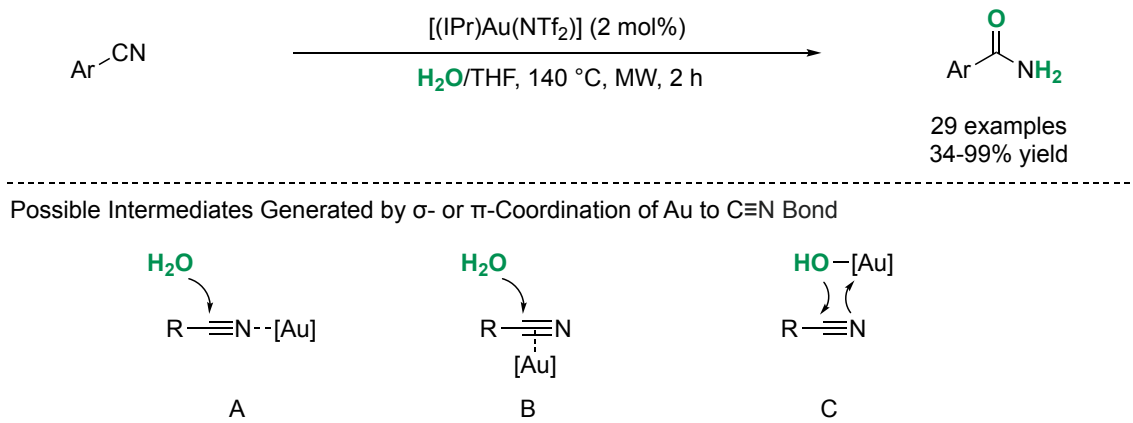
Scheme 1. Hydration of nitriles under acid or base conditions.

中性条件下におけるニトリルの水和反応を達成するため、Co[4], Ni[5], Cu[6], Ru[7], Rh [8], Pd[9], Ag[10], Pt[11], Au[12]などの遷移金属を用いた均一系触媒やコロイド触媒[13]が開発されている。

例えば Scheme 2 に示したように Saito らは Au 均一系触媒を用いたニトリルの水和反応を報告した。本反応では Au 触媒が *σ*-または *π*-ルイス酸として働き、種々の官能基を活性化する特性を利用している(*σ*-coordination activate alkenes, allenes, and alkynes etc.; *π*-coordination activate ethers, epoxides, carbonyls, aziridines, and imines etc.)。

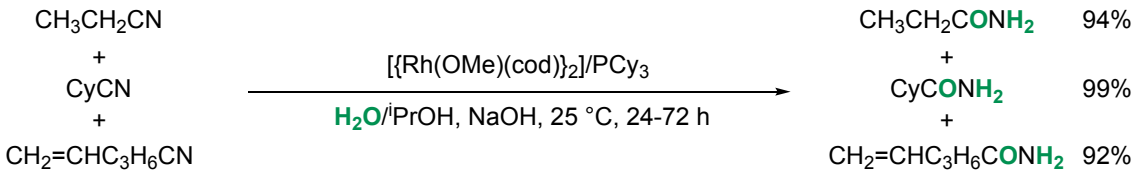
また、この水和反応の反応機構を考察するに当たり、可能性のある 3 つの反応中間体が提案されている(Scheme 2A-C)。金触媒が *σ*-または *π*-配位し活性化された C≡N 結合に H_2O が反応する Scheme 2A, 2B と、系中で発生する HO-

[Au]種が C≡N 結合に OH を与える Scheme 2C である。いずれにせよ Au が C≡N 結合を活性化することを示しており、同じ 11 族元素である Cu, Ag も同様に C≡N 結合を活性化する能力があるのではないかと考察できる。



Scheme 2. Gold mediated hydration of nitriles.

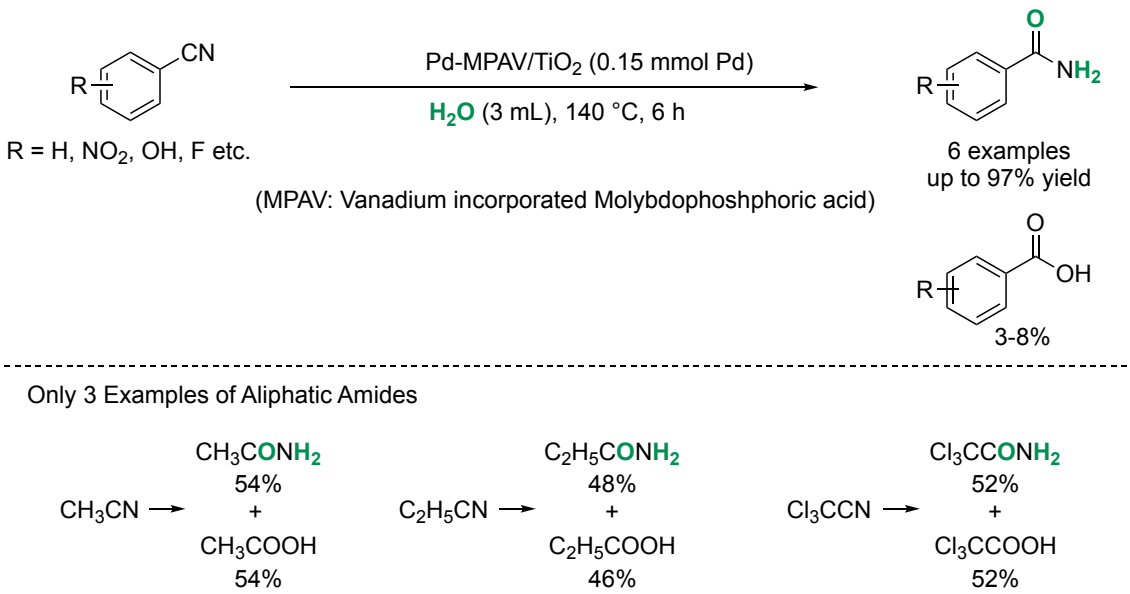
一方、高温やマイクロ波の照射といった厳しい反応条件を必要としないニトリルの水和反応が Saito らによって Rh 触媒を用いて達成された(Scheme 3)[14]。本反応では 25 °C という低い温度で芳香族ニトリルに加えて脂肪族ニトリルも高い収率で目的のアミドに変換可能であった。



Scheme 3. Hydration of nitriles under mild reaction conditions.

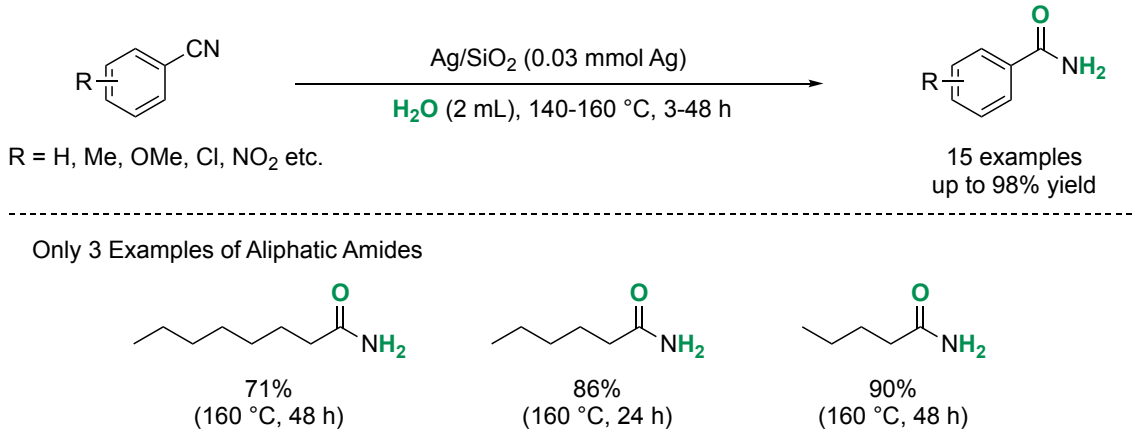
しかしながら一連の均一系触媒は反応終了後に触媒と生成物の分離が困難であるという問題点があり、容易に分離が可能な不均一系触媒の開発が待たれている。さらに不均一触媒はリサイクルが容易であるという点からも環境面や実用面からも理想的な反応系といえる。

これまで Ag ナノ粒子を hydroxyapatite(HAP)や SiO_2 に担持した触媒[15, 19]、パラジウム粒子を polyethylene glycol に担持した触媒[16]、KF/Al_2O_3, Na/HAP, MnO_2/SiO_2 など[17]さまざまな不均一系触媒を用いたニトリルの水和反応などが報告されている。Lingaiah らはパラジウム触媒を用いた中性条件下におけるニトリルの水和反応を報告した(Scheme 4)[18]。酸化触媒として知られているヘテロポリ酸の“極性溶媒に溶けるという特性や表面積の狭さ、熱安定性の低さ”といった欠点を、バナジウムを加えることで塩に変換し、さらに TiO_2 に担持させることで克服した。くわえてパラジウムを担持させることで、パラジウム触媒、Pd-MPAV/TiO_2 を調整した。Pd-MPAV/TiO_2 を用いた水和反応では芳香族ニトリルの水和反応が 6 例、脂肪族ニトリルの水和反応が 3 例報告された。芳香族ニトリルが高い選択性で目的のアミドに変換されたのに対し、脂肪族ニトリルの水和反応では 48-54%のアミドと 46-54%のカルボン酸を共に与えた。



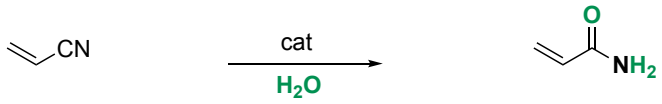
Scheme 4. Palladium-catalyzed hydration of nitriles.

Satsuma らは銀ナノ粒子をシリカに担持した Ag/SiO_2 を調整し、それを用いた中性条件下におけるニトリルの水和反応を報告した(Scheme 5)[19]。本反応ではカルボン酸の生成はみられなかったものの、反応温度は 140-160 °C 必要であった。脂肪族ニトリルの水和反応も報告されたが、3 例のみであった。



Scheme 5. Silver catalyzed hydration of nitriles.

Scheme 6 に示すように、Sugiyama らは純粋な Cu, Ag, Fe, Co, Ni と、SiO_2 担持 Rh, Pd, Pt 触媒を用いてアクリロニトリルを水和した際のアクリロアミドへの転化率とその選択性を報告した[20]。Cu, Co を用いた場合、アクリロニトリルの転化率はそれぞれ 29.5%, 18.1%だった。Cu が 29.5%の収率で目的のアクリロアミドを与え、その選択性が 100%だったのに対し、Co はアクリをアミドを 5.9%収率でしか得ることができず、選択性は 32.8%と低い値であった。Fe, Co, Ni を用いた際には目的のアクリロアミドとともに、エチレンシアノヒドリンとビス(2-シアノメチル)エーテルが生成されたため、アクリロニトリルの選択性は低下した。一方 Ag を用いた場合、転化率は 1.5%と低いものの、アクリロアミドの収率も 1.5%であり、100%という高い選択性が得られた。



cat	Conversion of CH_2=CHCN (%)	Yield of CH_2=CONH_2 (%)	Selectivity of CH_2=CONH_2 (%)
Cu	29.5	29.5	100
Ag	1.5	1.5	100
Fe	3.1	<0.6[a]	<20
Co	18.1	5.9[a]	32.8
Ni	1.6	0.3[a]	19.1
Rh/SiO_2	0	–	–
Pd/SiO_2	0	–	–
Pt/SiO_2	0	–	–

[a] acrylamide, ethylene cyanohydrin, bis(2-cyanoethyl)ether were obtained.

Scheme 6. Catalytic activity and selectivity over various metals on hydration of acrylonitrile.

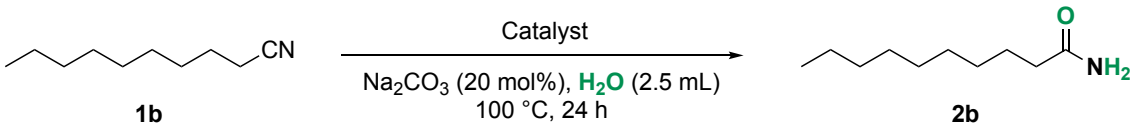
以上のようにこれまで幾つかの不均一系触媒を用いるニトリルの水和反応が開発されてきたが、その反応性は均一系触媒と比べると低く、特に脂肪族ニトリルに対する報告例は極めて限定的である。不均一触媒を用いたニトリルの水和反応を開発するにあたり、著者は Cu, Ag, Au といった 11 族遷移金属が、ニトリルの選択的水和反応に有効なのではないかと考察した。本研究では両親媒性ポリマーARP に Cu, Ag, Au ナノパーティクルを担持させた金属触媒 ARP-Cu, ARP-Ag, ARP-Au を新たに調製し、その触媒活性を評価した。また、最も選択性の高かった ARP-Ag を用いて幅広い基質のニトリルの水和反応の達成を目的とした。

第 2 節 反応条件の検討

両親媒性ポリマー担持銅、銀、金ナノ触媒(ARP-Cu, ARP-Ag, ARP-Au)を用いてニトリルの水和反応を実施した。まずデカンニトリル **1b** の水和反応における種々の金属触媒の反応性の検討をおこなった(Table 1)。

触媒を加えなかった場合、デカンニトリル **1b** の水和反応は全く進行しなかった(entry 1)。調製した両親媒性ポリマー担持金属ナノ触媒の原料の resin を加えても、目的のデカンアミド **2b** は得られなかった(entry 2)。ARP-Cu を用いた場合は反応が進行し、目的のデカンアミド **2b** が 15%収率で得られた(entry 3)。ARP-Ag を触媒として用いた場合反応性は大幅に向上し、デカンアミド **2b** が 79%収率で得られた(entry 4)。一方 ARP-Au を用いた場合、反応は全く進行しなかった(entry 5)。

Table 1. Catalytic activity of various metal catalysts on hydration of decanitrile[a].



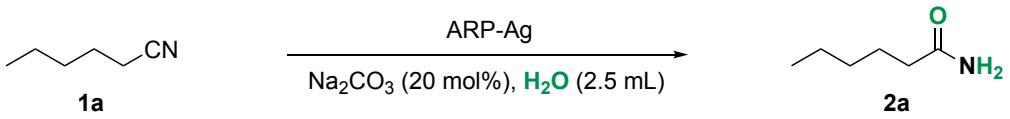
Entry	Catalyst	Yield of $C_9H_{19}CONH_2$ (%)[b]
1	–	0
2	resin	0
3	ARP-Cu	15
4	ARP-Ag	79
5	ARP-Au	0

[a] Reaction conditions: decanitrile (1 mmol), catalyst (10 mol%), Na_2CO_3 (20 mol%), H_2O (2.5 mL), 100 °C, 24 h. [b] NMR yield.

次にヘキサンニトリル **1a** をモデル基質として用いたニトリルの水和反応の条件最適化をおこなった(Table 2)。

反応温度が 30 °C, 50 °C, 70 °C の場合、ヘキサンニトリル **1a** の水和反応は全く進行しなかった(entries 1-3)。反応温度が 90 °C のとき 2 時間で目的のヘキサンアミド **2a** が 46%転化率で得られた(entry 4)。反応時間を 2 時間から 9 時間、24 時間と長くすると転化率は 95%, >99%と向上した(entries 5, 6)。しかしながら NMR によりヘキサンアミド **2a** の収率を求めたところ 66%にとどまった。反応温度を 100 °C にすると、収率は 77%まで向上した(entry 7)。溶媒である水の量を 2.5 mL から 5 mL にしてもヘキサンアミド **2a** の収率はほとんど向上しなかった(entry 8)。触媒の ARP-Ag を 0 mol%, 3 mol%と変化させると、収率はそれぞれ 0%, 25%と減少した(entries 9, 10)。

Table 2. Reaction condition screening the hydration of hexanenitrile[a].



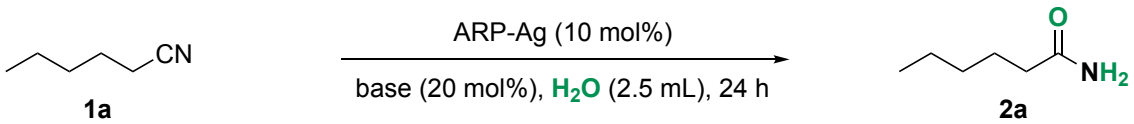
Entry	Amount of ARP-Ag (mol%)	temp. (°C)	time (h)	Conversion (%)[b]	Yield (%) of **2a**[c]
1	10	30	2	0	0
2	10	50	2	0	0
3	10	70	2	0	0
4	10	90	2	46	N/A[e]
5	10	90	9	95	N/A[e]
6	10	90	24	>99	66
7	10	100	24	>99	77
8[d]	10	100	24	>99	80
9	0	90	24	0	0
10	3	90	24	25	N/A[e]

[a] Reaction conditions: hexanenitrile (1 mmol), catalyst (10 mol%), Na_2CO_3 (20 mol%), H_2O (2.5 mL), 100 °C, 24 h. [b] GC yield. [c] NMR yield. [d] H_2O (5 mL). [e] Not examined.

ヘキサンニトリルの水和反応における塩基の検討をおこなった(Table 3)。

K_2CO_3 を塩基として用いた場合ヘキサンアミド **2a** の収率は 78%だった(entry 2)。$CsCO_3$ を塩基として用いると、収率は 84%に向上した(entry 3)。Et_3N を使用した場合、ヘキサンアミド **2a** の収率は 95%に向上した(entry 4)。

Table 3. Screening of base the hydration of hexanenitrile[a].



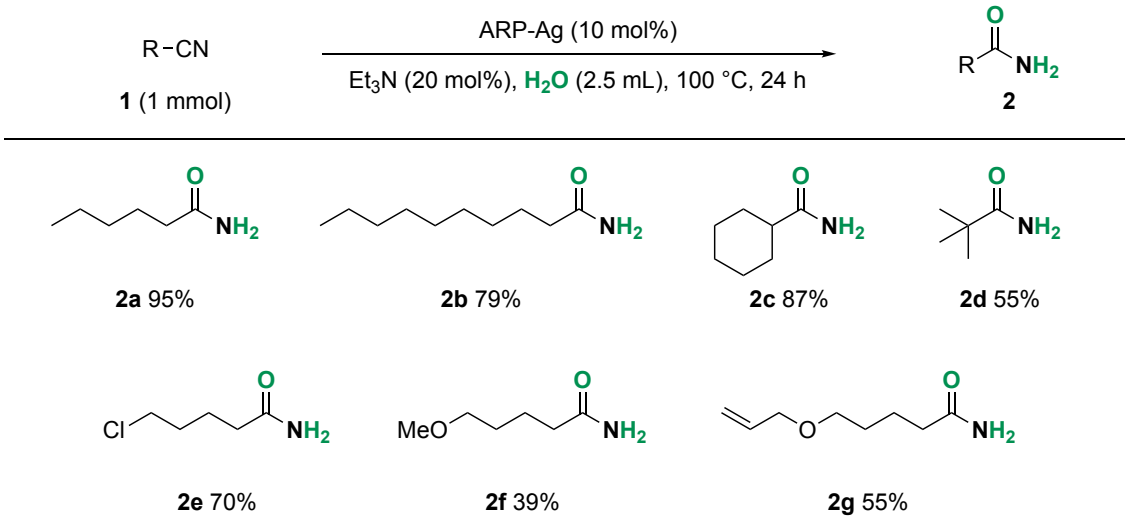
Entry	base	temp. (°C)	Yield of $C_5H_{11}CONH_2$ (%)[b]
1	Na_2CO_3	100	77
2	K_2CO_3	100	78
3	$CsCO_3$	100	84
4	Et_3N	100	95

[a] Reaction conditions: hexanenitrile (1 mmol), ARP-Ag (10 mol%), base (20 mol%), H_2O (2.5 mL), 24 h.
[b] NMR yield.

第 3 節 基質範囲の検討

得られた最適反応条件において、ARP-Ag を用いた種々の官能基を有する脂肪族ニトリルの水和反応について検討をおこなった(Scheme 7)。

n-octanenitrile **1b** の水和反応は効率よく進行し、目的の *n*-octanamide **2b** が 79%収率で得られた。cyclohexanecarbonitrile **1c** の水和反応も良好に進行し、cyclohexanecarboxamide **2c** が 87%収率で得られた。立体的に嵩高い t-Bu 基を有する pivalonitrile も良好に水和され、55%の収率で trimethylacetamide **2d** を与えた。クロロ基を有する 5-chloropentanamide **2e** は 70%収率で得られた。一方メトキシ基を有する 5-methoxypentanamide **2f** は 39%収率だった。末端二重結合を有する 5-prop-2-enoxypentanamide **2g** は 55%の収率で得られた。

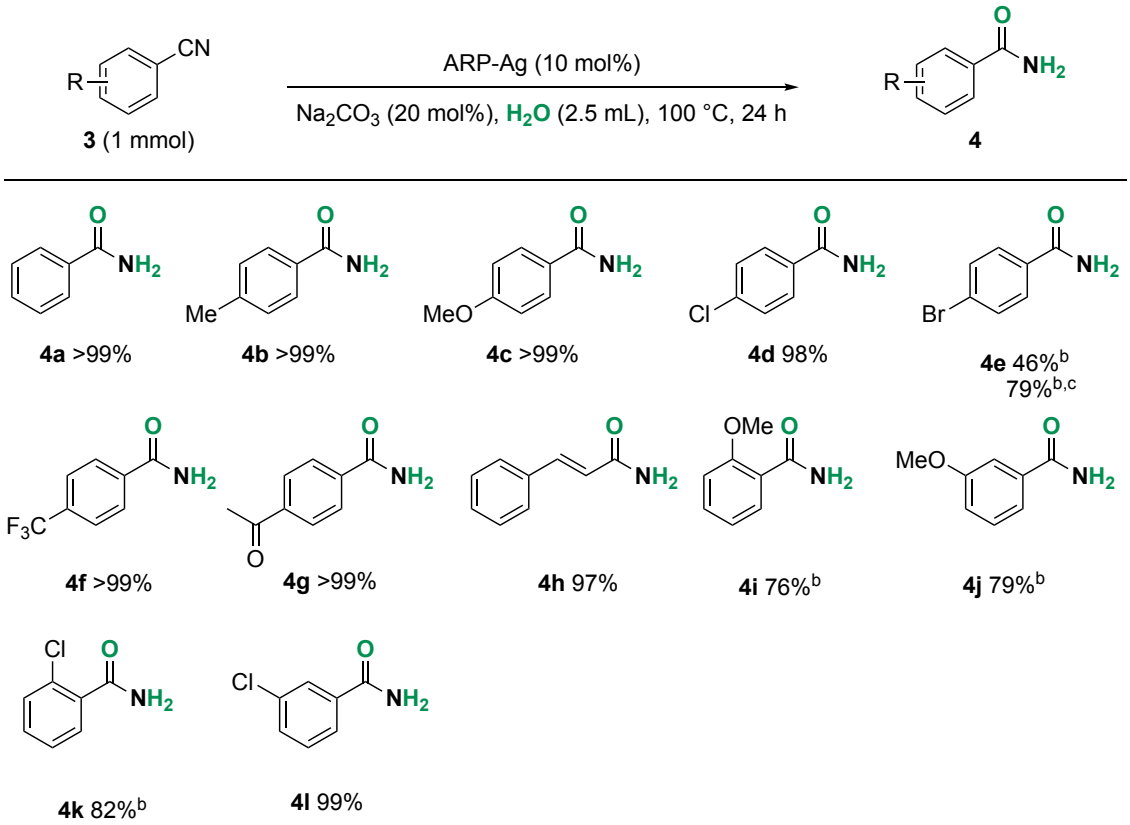


[a] Reaction conditions: substrate (1 mmol), ARP-Ag (10 mol%), Et_3N (20 mol%), H_2O (2.5 mL), 100 °C, 24 h. The yield was determined by NMR.

Scheme 7. Hydration of aliphatic nitriles

ARP-Ag を用いた種々の官能基を有する芳香族ニトリルの水和反応について検討をおこなった(Scheme 8)。

Benzonitrile の水和反応は良好に進行し、目的の benzamide **4a** が>99%単離収率で得られた。ベンゼン環のパラ位にメチル基、メトキシ基、クロロ基を有するベンゾニトリルの水和反応も良好に進行し、目的のアミド **4b**, **4c**, **4d** が 98->99%単離収率で得られた。パラ位にブロモ基を有するベンゾニトリルの水和反応は 24 時間で 46%収率のアミド **4e** を与えた。反応時間を 48 時間にのばすとアミド **4e** の収率は 79%に向上した。パラ位にトリフルオロメチル基、アセチル基を有するニトリルの水和反応は良好に進行し、目的のアミド **4f**, **4g** が >99%単離収率で得られた。cinnamonitrile の水和反応は良好に進行し、目的のアミド **4h** が 97%単離収率で得られた。オルト位にメトキシ基を有するベンゾニトリルの水和反応は良好に進行し、目的のアミド **4i** が 76%収率で得られた。メタ位にメトキシ基を有するベンゾニトリルの水和反応も同様に良好に進行しアミド **4j** を 79%収率であたえた。オルト位にクロロ基を有するベンゾニトリルの水和反応も本反応に適用可能であり、目的のアミド **4k** が 82%収率で得られた。メタ位にクロロ基を有するベンゾニトリルは 99%収率で目的のアミドを与えた。



[a] Reaction conditions: substrate (1 mmol), ARP-Ag (10 mol%), Et_3N (20 mol%), H_2O (2.5 mL), 100 °C, 24 h. The isolated yield were described.
[b] The yield was determined by NMR. [c] 48 h.

Scheme 8. Hydration of aromatic nitriles.

4 章のまとめ

本章では両親媒性 PS-PEG 担持銀ナノ触媒(ARP-Ag)を用いたニトリルの水和反応による一級アミド合成法の開発を試みた。その結果、脂肪族および芳香族ニトリルはともに目的の一級アミドに変換されることが明らかとなった。3 章の結果と合わせ、有害な CN-種を発生させることなくニトリルを合成し、続くニトリルの水和反応により目的のアミドを得る方法の開発に成功したといえる。

実験項

General Information

All chemicals were sourced commercially and used as received without purification, unless otherwise mentioned. Substrate **1g**, **3c, 3i,** and **3j** were prepared according to the reported procedure. Water was deionized with a Millipore system (Milli-Q grade). ^{1}H and $^{13}C\{^{1}H\}$ nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded on a JEOL JNM-ECS 400 spectrometer. Gas chromatography mass spectrometry (GC EI-MS) was performed with an Aglient 6890/5973 or an Aglient 7820A/5977E GC/MS system. ICP analysis was performed on a Leeman Laboratories Profile plasma spectrometer. Transmission electron microscopy (TEM) analyses were performed with a JEOL JEM-2100F transmission electron microscope.

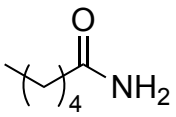
Typical Procedure for Hydration of Nitriles

A typical procedure is given for the reaction with hexanenitrile (**1a**) in entry 6 of Table 6. A mixture of ARP-Ag (400 mg, 10 mol% Ag), hexanenitrile (97 mg, 1 mmol), triethylamine (20.2 mg, 20 mol%) in water (2.5 mL) was shaked at 100 °C for 24 h. After being cooled, the reaction mixture was filtered and ARP-Ag was rinsed with EtOAc (5 mL x 3). The extracts were washed with brine and dried over sodium carbonate, and then concentrated *in vacuo* to give 109 mg (95%) of **2a**.

Characterization of Products

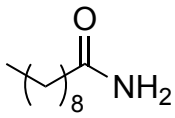
Hexanamide (**2a**) [CAS: 628-02-4]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.41 (brs, 2H), 2.23 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).



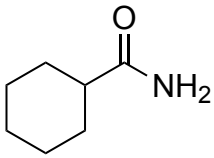
Decanamide (**2b**) [CAS: 2319-29-1]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.33 (brs, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.9 Hz), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 12H), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).



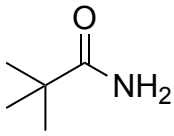
Cyclohexylcarboxamide (**2c**) [CAS: 1122-56-1]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.15 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.79-1.53 (m, 5H), 1.53-0.88 (m, 5H).



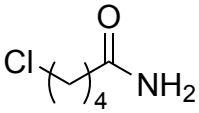
Trimethylacetamide (**2d**) [CAS: 754-10-9]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.41 (brs, 2H), 1.23-1.22 (m, 9H).



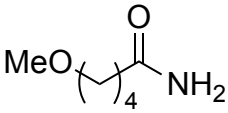
5-Chloropentanamide (**2e**) [CAS: 2455-05-2]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.25 (brs, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 4H).



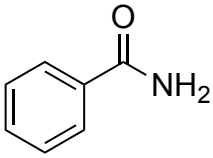
5-Methoxypentanamide (**2f**) [CAS: 2455-05-2]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.43-3.39 (m, 6H), 2.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.77-1.72 (m, 3H).



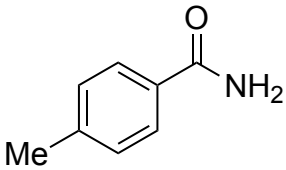
Benzamide (**4a**) [CAS: 55-21-0]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.83-7.81 (m, 2H), 7.54 (tt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.85 (brs, 2H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.48, 133.38, 132.21, 128.80, 127.49.

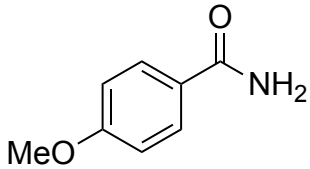


4-Methylbenzamide (**4b**) [CAS: 619-55-6]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.42, 142.71, 130.56, 129.44, 127.51, 21.64.

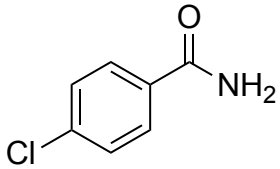


4-Methoxybenzamide (**4c**) [CAS: 3424-93-9]:



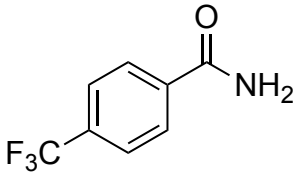
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.70 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.92, 162.74, 129.43, 125.63, 113.94, 55.59.

4-Chlorobenzamide (**4d**) [CAS: 619-56-7]:



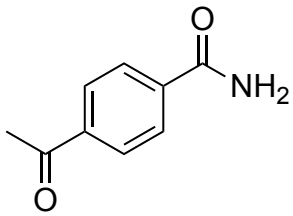
^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (brs, 2H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.36, 138.50, 131.80, 129.07, 128.94.

4-(Trifluorometyl)benzamide (**4f**) [CAS: 1891-90-3]:



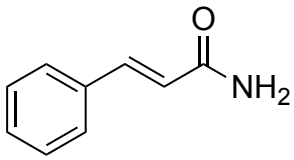
^{1}H NMR (395.88 MHz, DMSO-D_6): δ = 8.20 (brs, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (brs, 1H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, DMSO-D_6): δ = 166.68, 138.10, 131.16 (C-F, ^{2}JC-F = 31.8 Hz), 128.34, 125.29 (C-F, ^{3}JC-F = 3.8 Hz), 123.98 (C-F, ^{1}JC-F = 272.4 Hz).

4-Acetylbenzamide (**4g**) [CAS: 67014-02-2]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, DMSO-D_6): δ = 8.14 (brs, 1H), 8.03-7.97 (m, 4H), 7.56 (brs, 1H), 2.61 (s, 3H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, DMSO-D_6): δ = 197.76, 167.07, 138.64, 138.11, 128.10, 127.77, 27.00.

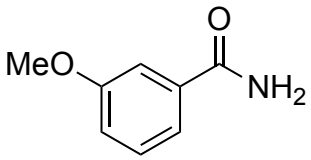
***trans*-Cinnamamide** (**4h**) [CAS: 22031-64-7]:



^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 6.46 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.55 (brs, 2H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 167.84, 142.52, 134.45, 129.98, 128.85, 127.92, 119.44.

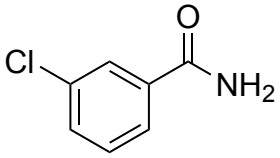
3-Methoxybenzamide (**4j**) [CAS: 5813-86-5]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.40-7.39 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.09-7.06 (m, 1H), 5.82 (brs, 2H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, $CDCl_3$): δ = 169.20, 160.00, 134.84, 129.78, 119.27, 118.49, 112.69, 55.61.



3-Chlorobenzamide (**4l**) [CAS: 618-48-4]:

^{1}H NMR (395.88 MHz, DMSO-D_6): δ = 8.09 (brs, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H). ^{13}C {^{1}H} NMR (99.55 MHz, DMSO-D_6): δ = 166.39, 136.31, 133.13, 131.09, 130.29, 127.30, 126.20.



参考文献

[1] a) The Chemistry of Functional Groups, *The Chemistry of Cyano Group* (Eds.: Z. Pappoport, S. Patai), Wiley, London, **1970**; b) A. J. Fatiadi in The Chemistry of Functional Groups, Supplement C, *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Part 2 (Eds.: Z. Pappoport, S. Patai), Wiley, London, **1983**, pp. 1057-1303; c) S. I. Murahashi, T. Naota, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 1805-1824; d) S. I. Murahashi, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 225-233; e) V. Y. Kukushkin, A. J. L. Pombeiro, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1771-1802; f) V. Y. Kukushkin,A. J. L. Pombeiro, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1771-1802 g) P. K. Mascharak, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 102, 201-214; h) T. C. Harrop, P. K. Mascharak, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 253-260; i) V. Y. Kukushkin, A. J. L. Pombeiro, *Inorg. Chim. Acta* **2005**, 358, 1-21; j) R. G. Álvarez, P. Crochet, V. Cadierno, *Green Chem.* **2013**, 15, 46-66.

[2] a) R. Opsahl in *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol. 2 (Ed.: J. I. Kroschwitz), Wiely, New York, **1991**, pp. 346-356; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, 383; c) K. Ingvosersen, J. Kamphuis in *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, Vol. 1 (Eds.: K. Drauz, H. Waldmann), VCH, Weinheim, **1995**, pp. 365-392; d) E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606-631; e) G. Wang, Q. Y. Yu, S. Y. Chen, X. Q. Yu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 414-417.

[3] a) J. N. Moorthy, N.Singhal, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1926-1929; b) N. Wang, P. Ma, J. Xie, J. Zhang, *Molecular Diversity*, **2021**, 25, 1131-1136.

[4] a) J. Chin, J. H. Kim, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 580-582; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 523-525; b) J. H. Kim, J. Britten, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3618-3622.

[5] T. Mitsudome, Y. Mikami, H. Mori, S. Arita, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *Chem Commun*, **2009**, 22, 325.

[6] a) R. Breslow, R.Fairweather, J. Keana, *J. Am, Chem. Soc.* **1967**, 89, 2135-2138; b) R. Breslow, M. Schmir, *J. Am, Chem. Soc.* **1971**, 93, 4960-4961; c) W. Schibler, T. A. Kaden, *Chem. Commun.* **1981**, 603-604.

[7] a) W. K. Fung, X. Huang, M. L. Man, S. M. Ng, M. Y. Hung, Z. Lin, C. P. Lau, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11539-11544; b) T. Oshiki, H. Yamashita, K. Sawada, M. Utsunomiya, K. Takahashi, K. Takai, *Organometallics* **2005**, 24, 6287-6290; c) C. W. Leung, W. Zheng, Z. Zhou, Z. Lin, C. P. Lau, *Organometallics* **2008**, 27, 4957-4969; d) C. S. Yi, T. N. Zeczycki, S. V. Lindeman, *Organometallics*, **2008**, 27, 2030-2035; e) C. W. Leung, W. Zheng, Z. Zhou, Z. Lin, C. P. Lau, *Organometallics*, **2008**, 27, 4957-4969; f) R. G. Álvarez, J. Díez, P. Crochet, V. Cadierno, *Organometallics* **2010**, 29, 3955-3965; f) M. Muranaka, I.Hyodo, W. Okumura, T. Oshiki, *Catalysis Today*, **2011**, 164, 552-555.
[8] A. Goto, K. Endo, S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3607.
[9] a) M. G. Crestani, A. Arevalo, J. Garcia, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 732; b) E. S. Kim, H. S. Kim, J. N. Kim *Tetrahedron Lett*, **2009**, 50, 2973.
[10] J. Lee, M. Kim, S. Chang, H. Y. Lee, *Org Lett* **2009**, 11, 5598.
[11] a) T. Ghaffar, A.W. Parkins, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8657-8660; b) T. Ghaffar, A.W. Parkins, *J. Mol. Catal. A* **2000**, 160, 249-261; c) M. N. Kopylovich, V. Y. Kukushkin, M. Haukka, J. J. R. Frafflsto da Silva, A. J. L. Pombeiro, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 4798-4804; d) K. L. Breno, M. D. Pluth, D. R. Tyler, *Organometallics*, **2003**, 22, 1203-1211.
[12] R. S. Ramon, N. Marison, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15 8695.
[13] a) N. Toshima, Y. Wang, *Chem. Lett.* **1993**, 22, 1611-1614; b) A. Ishizuka, Y. Nakazaki, T. Oshiki, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 360-361.
[14] A. Goto, K. Endo, S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3607-3609.
[15] K. I. Shimizu, N. Imaiida, K. Sawabe, A. Satsuma, *Applied Catalysis A: General*, **2012**, 421-422, 114-120.
[16] W. Oberhauser, M. Bartoli, G. Petrucci, D. Bandelli, M. Frediani, L. Capozzoli, C. Cepek, S. Bhardwaj, L. Rosi, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2015**, 410, 26-33.
[17] Y. Gangarajula, B. Gopal, *Appl Catal A*, **2014**, 475, 211.
[18] B. S. Rao, A. Srivani, D.D. Lakshmi, N. Lingaiah, *Catal. Lett.* **2016**, 146, 2025-2031.
[19] K. I. Shimizu, N. Imaiida, K. Sawabe, A. Satsuma, *Applied Catalysis A: General* **2012**, *421*, 114.

[20] K. Sugiyama, H. Miura, Y. Watanabe, Y. Ukai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1579-1583.

謝辞

最後に、本研究を進めるにあたり、指導教官の魚住泰広教授から丁寧かつ熱心なご指導を賜りました。厚く御礼申し上げます。

企業連携等のマネージメントやご指導頂きました科学技術振興機構 ACCEL 間瀬俊明プログラムマネージャーに厚く感謝いたします。

本論文を作成するにおいて、貴重なご指導とご助言を頂いた奥村慎太郎助教に深く感謝いたします。

実験やセミナーにおいてご助言を頂きました高橋輝気氏及び派遣研究員、秘書のみなさまに心より感謝申し上げます。

最後に、ここまで私を支えてくれた家族、友達にも感謝の意を表します。本当にありがとうございました。