

# 固体触媒の開発と応用

2018

吉村 昌壽

# 目次

## 理論の部

第一章	緒論.....	1
第二章	研究の背景	
第一節	不均一系パラジウム触媒的炭素-炭素結合形成反応.....	3
第一項	鈴木-宮浦クロスカップリング反応.....	5
第二項	溝呂木-Heck 反応.....	9
第三項	菌頭反応.....	11
第二節	不均一系触媒によるニトリルの水素化反応.....	13
第一項	ニトリルの接触水素化反応.....	13
第二項	ニトリルの接触水素化触媒の選択性改良.....	18
第三章	Pd/HP20 を用いた接触還元反応および炭素-炭素結合形成反応.....	21
第一節	Pd/HP20 の構造と特徴.....	21
第二節	Pd/HP20 を用いた接触水素化反応.....	24
第三節	Pd/HP20 を用いた炭素-炭素結合形成反応.....	27
第一項	鈴木-宮浦クロスカップリング反応.....	27
第二項	溝呂木-Heck 反応.....	38
第三項	菌頭反応.....	49
第四項	触媒の再利用検討 (鈴木-宮浦クロスカップリング反応) .....	52
第五項	溝呂木-Heck 反応および菌頭反応における Pd 溶出量の確認 と推定反応機構.....	54
第四章	Pd-Au アルミナ粉末を触媒としたニトリルから第 1 級アミンへの 選択的還元法	
第一節	触媒の最適化と反応条件の検討.....	58
第一項	触媒種の検討.....	58
第二項	Pd 触媒に対する金添加効果の確認.....	61
第三項	触媒仕様 (Pd/Au 比、担体および Pd,Au 担持量) の最適化.....	65
第四項	反応条件の最適化.....	68
第五項	基質適応範囲の確認.....	70
第六項	触媒の再利用検討およびメタル溶出量の確認	
第二節	各種分析手法による触媒の解析.....	71
第一項	基礎物性.....	72
第二項	EXAFS による Pd-Au 合金化度の評価.....	75
第三項	酸量の影響.....	79
第五章	結論.....	82
	謝辞.....	85

## 実験の部

第三章	第一節に関する実験.....	87
	第二節に関する実験.....	91
	第三節に関する実験.....	92
第四章	第一節に関する実験.....	110
	第二節に関する実験.....	114
引用文献.....		115

## 第一章 緒論

化学工業は、20 世紀に入り大きな進歩を遂げ、欲しいものを欲しいだけ作るマスプロダクションを実現し、人類の生活を豊かにしてきた。自動車、衣類、医薬品などに使用されるプラスチック、医薬品中間体などは全て基礎化学品から製造されている。これらの基礎化学品と川下製品であるポリマーや医薬品の製造プロセスは、長い年月を掛けて効率化されてきたが、現在でもエネルギー消費の大きいプロセス、廃棄物を多く発生するプロセス、および有害な物質や危険性の高い物質を使用するプロセスが存在している。今後も世界の人口が増加し続ける中、人々が豊かな生活を育み、かつ、快適な環境を維持するには、化学品の製造プロセスもさらなる進化を遂げることが期待される。石油化学をはじめとする化学品の製造プロセスでは、触媒が使用されることが多く、プロセスの生産性や効率を改善する上で触媒の果たす役割はさらに重要になっていくと考えられる。

Pd を触媒とするクロスカップリング反応は、医農薬中間体や電子材料など様々なビアリール化合物、2 置換アルケンや 2 置換アルキン等の合成に使用される炭素-炭素結合形成反応であり、1970 年代の発見より応用範囲が大きく広がっている。クロスカップリング反応に使用される触媒は、一般に均一系触媒であるパラジウム錯体が使用されることが多いが、触媒が反応液に溶解しているため高活性を示す一方で、生成物からの金属の除去が必要となる。医薬向けには生成物中の Pd 含有量を ppb レベルまで低減する必要があるため、精製工程に対する負荷が問題となる。一方、不均一系遷移金属触媒は、反応後の単純なる過で反応液からの分離が可能であり、生成物からの金属の除去が不要となるか軽減されるため、環境負荷の低いグリーンなプロセスを構築可能である。最近になりクロスカップリング反応に Pd/C などの不均一系触媒の利用が報告されてお

り<sup>[1]</sup>、岐阜薬科大学薬品化学研究室においても各種クロスカップリング反応が Pd/C 触媒上で効率的に進行することを明らかにしている<sup>[2]</sup>。クロスカップリング反応への適用が広がる一方で、Pd/C は、カーボン担体が天然資源に由来するため、含有不純物や物性など品質にバラつきがあり、活性・選択性が安定しないという問題を抱えている。そこで Pd/C に比してより品質が安定な触媒の開発を目指して、ポリマー系材料である HP20 を担体とした Pd/HP20 を新たに調製し、クロスカップリング反応への適応可能範囲を詳細に検討した。

不均一系遷移金属触媒を用いたニトリルの接触水素化によるアミンへの変換反応も、医薬品中間体、高分子モノマー等の合成において汎用される手法である。ニトリルの接触水素化では、生成物は通常 1 級、2 級および 3 級アミンの混合物として得られるため、いずれか 1 つを選択的に得るには、触媒や反応条件の最適化が必要である。高選択的な 1 級アミンの合成は、脂肪族ニトリルを基質とした場合に特に困難であり、ベースメタル不均一触媒 (Ni あるいは Co 触媒) を用いてアンモニアや塩基の存在下に高温・高圧条件で水素化を行う必要がある。ベースメタル触媒は、一度酸化されると活性化が必要となりリサイクルが難しいなどの欠点を持つため、貴金属触媒的に、より温和な条件で高選択的に 1 級アミンを得ることが可能なニトリルの接触水素化法の開発が期待されている。貴金属触媒はニトリルの接触水素化も触媒するが、複数の金属を使用する複合型触媒を利用して選択性を改善する研究の報告例は存在しない。著者らは、ニトリルから 1 級アミンを高選択率で得ることのできる貴金属触媒の開発を目的として、Pd 触媒に対して Au を添加して Pd の電子状態や物性を制御することで 1 級アミン選択性の向上を図り、25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の使用により温和な条件下、1 級アミンが高選択的に得られることを見出した。

以下、得られた知見を各章に分けて詳述する。

## 第二章 研究の背景

### 第一節 不均一系パラジウム触媒的炭素－炭素結合形成反応

パラジウム触媒による有機ハロゲン化物と有機金属試薬、アルケン、アルキンとのクロスカップリング反応は、重要な炭素－炭素結合反応の一つであり、特にビアリール化合物、2置換アルケン・2置換アルキン類の合成に有効である<sup>[1]</sup>。クロスカップリング反応が1970年代に初めて報告されて以来、医薬、電子材料などに使用される複雑な構造を有する分子や材料の合成においてその有効性が確認されており、汎用性と実用性を兼ね備えた炭素－炭素結合形成法として広く利用されている。このような背景から2010年のノーベル化学賞は、クロスカップリング反応を開発した3名のパイオニア（有機亜鉛試薬を開発した根岸英一氏<sup>[3]</sup>、有機ボロン試薬を開発した鈴木章氏<sup>[4]</sup>、アルケンのカップリング反応を開発したR.F. Heck氏<sup>[5]</sup>）に授与された。

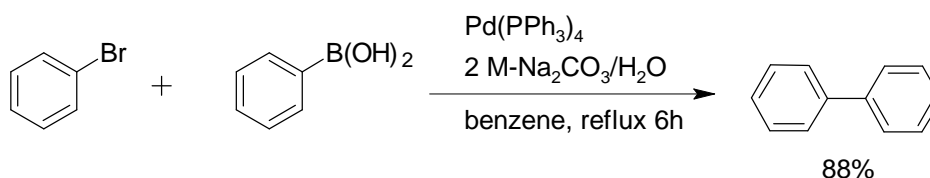
触媒は、反応液に溶解して作用する均一系触媒と、溶解しない状態で使用される不均一系触媒の二つに大別される。クロスカップリング反応用の触媒としてはPd錯体が多く使われることが多いが、Pd錯体が反応系中に溶解するため、生成物からのPdの分離・精製が課題となる。不均一系触媒反応は触媒の固体表面でのみ進行するため、活性種が分子レベルで基質と作用する均一系触媒と比較すると反応効率が低いケースが認められるが、空気中で安定であるものが多く保存や取り扱いが容易で回収・再利用が可能であるなどの利点を有する。また、基本的にはPdなどの活性種が反応液に溶解しないため、金属のコンタミを極度に嫌う医薬品や電子材料などのアプリケーションにおいて、不均一系触媒の使用が期待されている。クロスカップリング反応への不均一系触媒最初の適用は、1970年代のPd blackを触媒とした溝呂木－ヘック反応まで遡るが<sup>[5c, 6]</sup>、2000

年代以降不均一系触媒的クロスカップリング反応が盛んに検討され、中でもパラジウム  
カーボン粉末触媒が広く使用されるようになった。

## 第一項 鈴木—宮浦クロスカップリング反応

鈴木—宮浦クロスカップリング反応は、パラジウム触媒を用いて、有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化合物をクロスカップリングさせる反応であり、1979年に alkenyl-alkenyl カップリング法として鈴木、宮浦らにより初めて報告された<sup>[4]</sup>。その後、続けて alkenyl-aryl<sup>[7]</sup>、aryl-aryl<sup>[8]</sup>カップリングにも適用できることが報告された (Scheme 2-1-1-1)<sup>[8]</sup>。

Scheme 2-1-1-1



比較的温和な条件で進行するため、多様な官能基を持つ基質への適用が可能であり、数あるパラジウム触媒的クロスカップリングの中でも利用しやすい反応である。様々な有機ホウ素化合物を利用できるが、中でも有機ボロン酸は合成し易く、水や空気に安定であり、ホウ素を含む副生成物が水溶性で毒性がほとんどないなど様々な利点があるため、ビアリール構造を有する医農薬中間体、液晶分子、有機 EL 材料などの工業スケールでの製造に利用されている。鈴木—宮浦反応では、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> に代表される均一系 Pd 触媒が使われるが、基質によっては、触媒活性の向上を目的とした塩基性の高いリガンドを使用する必要がある。また、リガンド自体は勿論のこと、リガンドを組み合わせた Pd 錯体は高価であったり、大気中で不安定なものが多い。

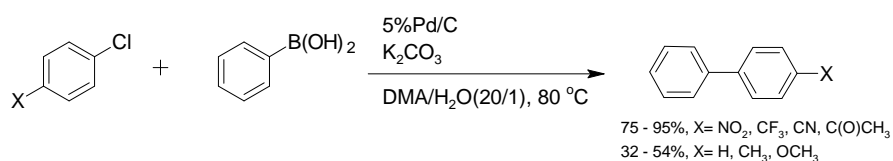
このような背景からリガンドを使用しない鈴木—宮浦反応も検討されており、均一系触媒 (Pd(OAc)<sub>2</sub>、PdCl<sub>2</sub>(SEt)<sub>2</sub> など) 存在下、DMF 中第四級アンモニウム塩共存下でのブロモアリールとフェニルボロン酸のカップリングが Dupont らにより報告されている



<sup>[9]</sup>。しかし均一系触媒は反応液から Pd を分離・除去する必要がある。一方不均一系触媒（固体触媒）は単純なる過操作で反応系から除去できるため、環境負荷やコスト低減の観点から有利である。特にリガンドフリーで進行する不均一系触媒的鈴木-宮浦反応に関する研究が活発に行われている<sup>[10]</sup>。その事例として、リンや窒素を組み込んだポリマー<sup>[11]</sup>、ポリエチレングリコール<sup>[12]</sup>、シリカゲル<sup>[13]</sup>、ゼオライト<sup>[14]</sup>、金属酸化物<sup>[15]</sup>、および上記以外の担体<sup>[16]</sup>の触媒担体としての利用が報告されているが、触媒調製工程が複雑となるなど実用化が困難なものが多い。

パラジウムカーボン粉末触媒は、工業的に接触水素化反応に使用される代表的な不均一系触媒である。接触水素化に使用される不均一系触媒の中でも、比較的 BET (Brunauer-Emmett-Teller) 表面積の高い (約 1,000 m<sup>2</sup>/g) カーボン担体を使用されており、活性が高い。表面に多数存在する各種官能基 (-OH、-COOH など) がアンカーとして働くことで、Pd 担持の際に Pd が 10 nm 以下の微粒子として高分散に担持する点が特徴である。担体に使用されるカーボンは、酸およびアルカリに耐食性を示し幅広い反応条件下で使用可能である。また、Pd 原子および粒子に対する吸着能力があるため、反応液への Pd 溶出が抑制される点も、Pd/C が汎用される一因である。Pd/C は均一系触媒に比して大気中での安定性が高く、低コストであることから、最近ではクロスカップリング反応など接触水素化反応以外の反応への適用も検討されている。リガンド共存下で Pd/C を触媒としてクロスカップリング反応を行った例は 1990 年代に報告されている<sup>[17]</sup>。リガンドフリー条件下での Pd/C の適応例としては、5% Pd/C を触媒とした DMA と水の混合溶媒中、80 °C で進行するクロロアリアルとアリアルボロン酸とのクロスカップリング反応が Sowa らにより報告されている。この反応は水を添加すると加速されることも明らかになっている (水のみ場合はホモカップリングが優先する) (Scheme 2-1-1-2)<sup>[18]</sup>。

Scheme 2-1-1-2

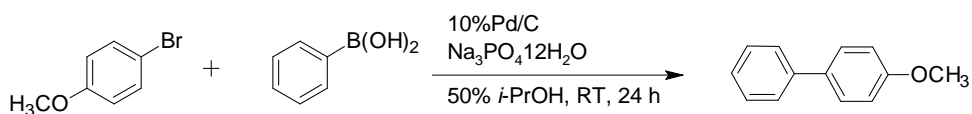


Kohler らもブロモアリアルやクロロアリアルとアリアルボロン酸とのクロスカップリング反応が Pd/C の存在下 NMP と水の混合溶媒中でリガンドフリーで進行することを報告している<sup>[19]</sup>。

また、医農薬中間体の合成を意識した鈴木-宮浦反応では複素環を含むターゲット化合物が多く、触媒の被毒効果が懸念される。西田らは Pd/C を用いたヘテロ環化合物の鈴木-宮浦反応を報告しているが<sup>[20]</sup>、ほとんどがリガンド共存下での反応であり、リガンドフリーでの鈴木-宮浦反応は一般法として確立されていなかった。

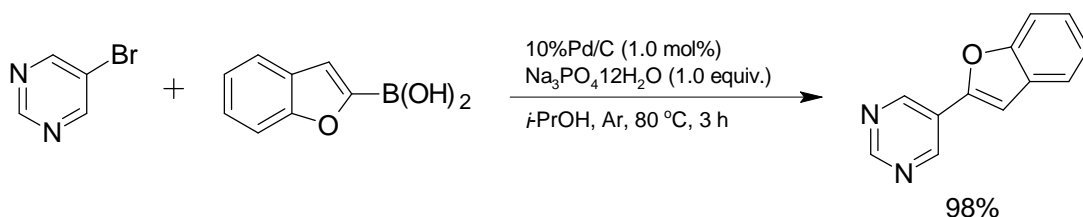
岐阜薬科大学薬品化学研究室においても、Pd/C を用いたリガンドフリーのクロスカップリング反応を検討しており<sup>[2]</sup>、イソプロパノールと水の混合溶媒中、室温で芳香族臭素化合物とアリアルボロン酸のカップリング反応が温和な条件で効率良く進行することを見出している (Scheme 2-1-1-3)<sup>[2a]</sup>。

Scheme 2-1-1-3



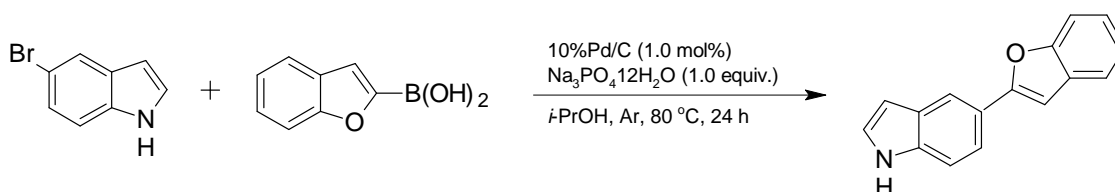
この手法は、ブロモアリアルに代えて芳香族トリフラート、アリアルボロン酸だけでなくボロン酸エステルも基質として適用可能であり、溶媒、塩基などの最適化により含窒素化合物や複素環化合物のカップリングも効率良く進行する(Scheme 2-1-1-4)<sup>[2f]</sup>。

Scheme 2-1-1-4



しかしながら、幾つかの基質においては反応が遅く収率が十分でないケースがあり、例えば 5-ブロモインドールと 2-ベンゾフランボロン酸の反応は、24 時間で収率は 70%に留まっている(Scheme 2-1-1-5)<sup>[21]</sup>。すなわち Pd/C を用いたクロスカップリング反応においても基質適応性に一部限界があり、不均一系触媒の更なる高性能化が求められている。

Scheme 2-1-1-5

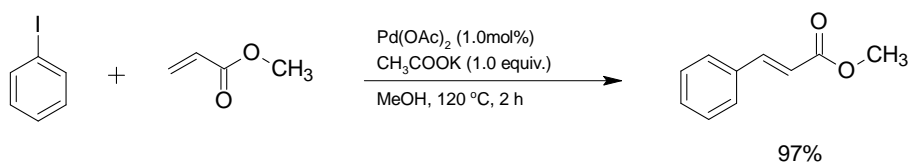


さらに、Pd/C は、製造ロットにより触媒品質がバラつく点が問題である。これは、担体である活性炭が天然物由来であることに起因する。活性炭の一般的な原料であるピートや木質原料は、産地により不純物量 (N, S, Fe, SiO<sub>2</sub> など) や物性が異なり、異なる産地や品種のものがブレンドして使用されることのため、一定の賦活工程を経ても、BET 比表面積、細孔構造、表面官能基量などの物性の振れが生じやすい。このような背景から、Pd/C に匹敵する活性を有し、かつ、品質の安定した担体の開発が求められている。

## 第二項 溝呂木—Heck 反応

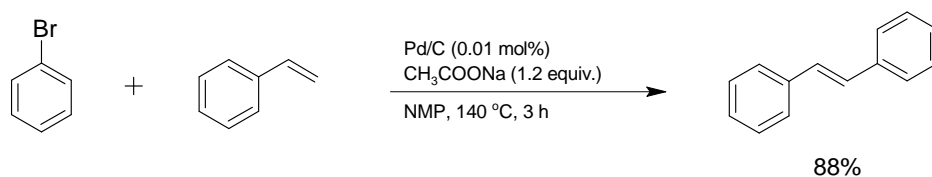
溝呂木—Heck 反応は、パラジウム触媒存在下にハロゲン化アリールあるいはハロゲン化アルケニルを末端オレフィンとクロスカップリングさせ、置換オレフィンを合成する反応である<sup>[4a]</sup>。基質のオレフィンが Pd(0)に配位して酸化的付加を阻害する可能性があるため、鈴木—宮浦クロスカップリング反応と比較すると反応が進行しにくい。通常溝呂木—Heck 反応では Scheme 2-1-2-1 に示すように電子不足のオレフィンが使用されることが多い<sup>[4a]</sup>。

Scheme 2-1-2-1



本反応も、鈴木—宮浦クロスカップリング反応と同様に、Pd 錯体触媒が使用されるケースが多いが、生成物からの Pd の分離・精製が課題となっており、不均一系触媒の適用が望まれている。溝呂木らは Pd black の使用例を報告しているが<sup>[4c, 5]</sup>、Pd/C の適用は、Julia らによるリガンド（トリエチルホスフィン）存在下、クロロベンゼンとスチレンからスチルベンの合成が最初の報告例である（1973 年）<sup>[21]</sup>。その後 Kohler らは、Pd/C を使用したハロベンゼン類とスチレンとのリガンドフリー溝呂木—Heck 反応に関して、Pd/C の調製条件（Pd 担持位置、Pd 分散度、水分量および還元度）、前処理法（温度および雰囲気）、および反応条件（反応溶媒および反応雰囲気）の影響を詳細に報告している。Pd の還元度が低く、高含水量 (>50%) で、Pd が均一に担持されている触媒が最も優れており、DMAc や NMP 中で反応が良好に進行することを報告している (Scheme 2-1-2-2)<sup>[22]</sup>。

Scheme 2-1-2-2



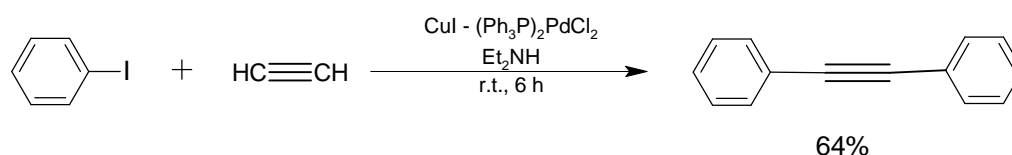
不均一触媒を用いた溝呂木—Heck 反応は、溶出した Pd 種が活性種として作用して進行すると解釈されており<sup>[9c]</sup>、Kohler らの報告では、溶出 Pd 量（反応後に熱時ろ過を実施）と触媒活性の間に強い相関が見られなかったものの、良好にカップリングが進行した DMAc や NMP 中には他の様々な溶媒の 10 倍近い Pd が溶出していることと、反応後の Pd 粒子径が成長していることが確認されたことなどから、溶出 Pd 種が活性種であると考察している。その後、荒井らも 10% Pd/C を使用したハロベンゼン類とアクリル酸メチルとのリガンドフリー溝呂木—Heck 反応における活性種を検討しているが、Pd 溶出量と生成物収率の傾向から、溝呂木—Heck 反応に寄与する活性種は溶出 Pd 種であり、副生するベンゼンやビフェニル体の生成は、Pd 粒子上で固体触媒反応として進行していると結論している<sup>[23]</sup>。

Pd/C を用いた溝呂木—Heck 反応に関するこれまでの報告では、分子内に複素環を持つ基質をはじめとした基質適応性の検討が十分に行われておらず、反応メカニズムの解析では、Pd 溶出量に対する溶媒の影響は確認されているものの、反応系中に存在する基質や塩基の Pd 溶出量や活性への影響について十分な検討がなされていないことから、基質適用性や反応機構に関するより詳細な検討が望まれている。

### 第三項 菌頭反応

菌頭反応は、パラジウム触媒存在下に末端アルキンとハロゲン化アリールをカップリング反応して、アルキニルアレーンを合成する反応である(Scheme 2-1-3-1)<sup>[24]</sup>。ほぼ同時期に Heck<sup>[25]</sup>や Cassar<sup>[26]</sup>によりパラジウム触媒による 1 置換アルキンとハロゲン化アリールのカップリング反応が報告されたが、菌頭反応は Cu(I)塩を使用する点に特徴があり、系中で生成する銅アセチリドを経由して、Pd にトランスメタル化することにより穏和な条件で進行する。

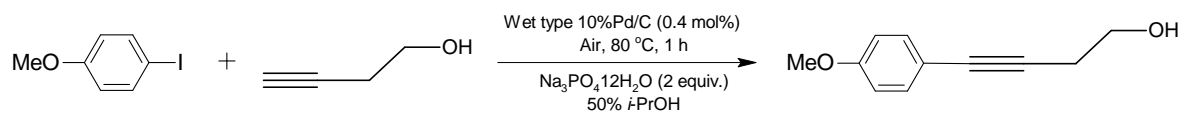
Scheme 2-1-3-1



菌頭反応でも、鈴木—宮浦反応や溝呂木—Heck 反応と同様に、Pd 錯体触媒が使用されるケースが多いが、生成物中に混入する Pd を分離・精製する工程が課題となっており、不均一系触媒の使用が期待されている。不均一系触媒の使用例としては、1990 年に Rosa らが報告した Pd/C を触媒とした菌頭反応が初めての例であるが、CuI、NEt<sub>3</sub>に加えて PPh<sub>3</sub> リガンドも使用する必要がある<sup>[27]</sup>。酸素雰囲気下では Cu(I)塩がアルキンのホモカップリング(Glaser 反応)を誘発するため、Cu 塩を添加しない系の開発が望まれているが、Cu フリーの場合はトリエチルアミンやピペリジンを多量に使用する必要があった<sup>[28]</sup>。銅塩、アミン、ホスフィン配位子を使用しない手法としては、Li らが多孔質ガラスに担持した Pd 触媒を用いた菌頭反応を報告しており、良好な収率が確認されているが、turnover number が 100 程度と低く、また、使用する多孔質ガラスが一般的な材料ではなく、工業的実用化に利用できる手法とは言い難い<sup>[29]</sup>。岐阜薬科大学薬品化学研究室においても、Pd/C を用いたリガンドフリーのクロスカップリング反応を検討しており

[30]、イソプロパノールと水の混合溶媒中、ヨードベンゼン類と末端アルキンのカップリング反応が温和な条件で効率良く進行することを見出している (Scheme 2-1-3-2) [30a]。

Scheme 2-1-3-2



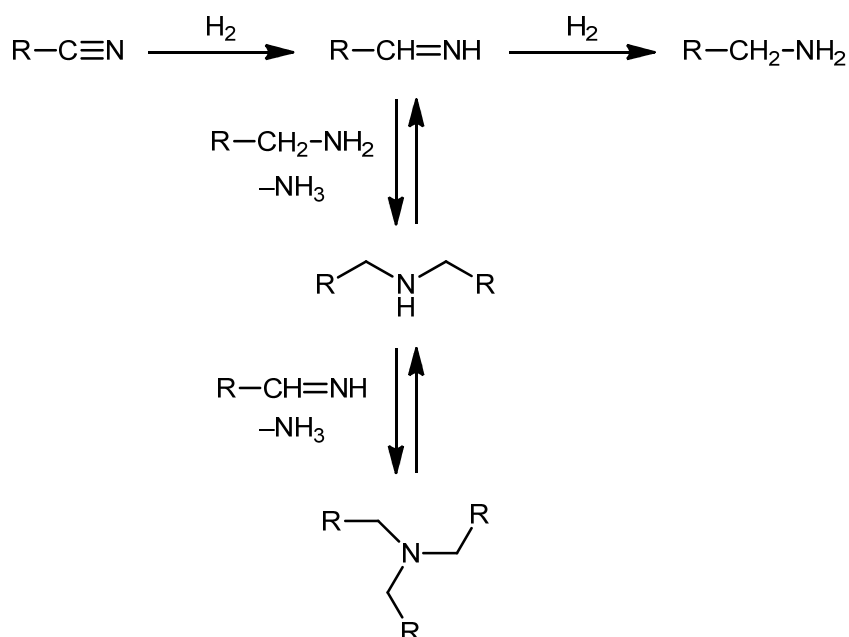
Pd/C を用いた菌頭反応に関するこれまでの報告例では、複素環を有する基質など基質適応性の検討が十分に行われておらず、今後の展開が期待されている。

## 第二節 不均一系触媒によるニトリルの水素化反応

### 第一項 ニトリルの水素化反応

ニトリル化合物の接触水素化は、医薬、農薬の中間体、ポリマーや樹脂の原料となる使用されるアミン類の合成法として簡便で魅力的な手法である<sup>[31]</sup>。ニトリル化合物の接触水素化反応では、1級アミンの合成を目的物とする場合が多いが、通常は1級アミンの選択性が低く、多量の2級アミン、3級アミンが副生する。これはイミン中間体を経由して生成する1級アミンや2級アミンが、イミン中間体に求核付加することで2級および3級アミンが生成することに起因する(Scheme 2-2-1-1)<sup>[32]</sup>。

Scheme 2-2-1-1



ニトリル化合物の接触水素化による2級および3級アミンの選択的合成法に関しては、最近、Pd/CやRh/Cを用いる手法が開発されたが<sup>[33]</sup>、温和な条件で進行する1級アミン

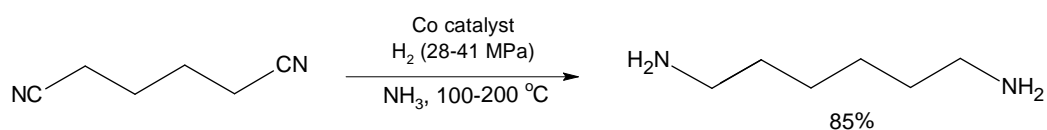


類の一般的で選択的な合成法はいまだ開発されていいない。特に脂肪族ニトリルの水素化で2級および3級アミンが生成する傾向が強く、1級アミンを選択的に得ることが困難である。これは生成する脂肪族アミンの求核性が高く、中間体であるイミンと容易に反応するためである<sup>[32]</sup>。

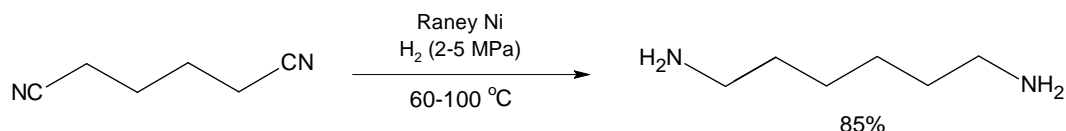
不均一系触媒を用いたニトリルから1級アミンへの接触水素化反応の最大規模の工業化例は、化学繊維ナイロン66の原料であるヘキサメチレンジアミンの製造である。ヘキサメチレンジアミンは年間200万トンが製造されている。ヘキサメチレンジアミンは、アジポニトリルの接触水素化により得られるが、アンモニア存在下、水素圧28-41 MPaの比較的高圧条件下にコバルト触媒を用いて製造される方法（高圧プロセス）と、あるいは、ラネーニッケルあるいはラネーコバルトを触媒として水素圧2-5 MPaで製造する方法（低圧プロセス）に大別されるが、ヘキサメチレンジアミンの収率はいずれも85%である(Scheme 2-2-1-2)<sup>[34]</sup>。高圧プロセスでアンモニアが使用されているのは、2級アミンおよび3級アミンの生成抑制を目的としたものであり、Scheme 2-2-1-1の反応機構で示した1級あるいは2級アミンの求核攻撃を回避するためである。

#### Scheme 2-2-1-2

(高圧プロセス)

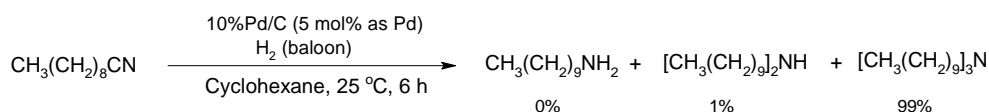


(低圧プロセス)



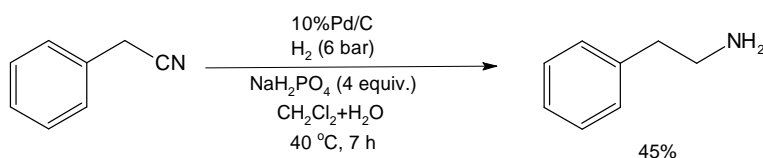
このような工業化の例はあるが、脂肪族ニトリルから選択的に1級アミンを得るための実用的な接触水素化法の報告例は均一系触媒<sup>[35]</sup>、不均一系触媒<sup>[36]</sup>ともに極めて少ない。



Scheme 2-2-1-5 <sup>[33]</sup>

Hegedus らは、Pd/C を触媒として、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と水の 2 相系溶媒中、りん酸二水素ナトリウム存在下、水素圧 6 気圧でベンジルニトリルを水素化し、目的とする 1 級アミン (2-フェニルエチルアミン) を 45% の収率で得ている (Scheme 2-2-1-6) <sup>[36b]</sup>。しかし基質適用性や収率に問題が残る。

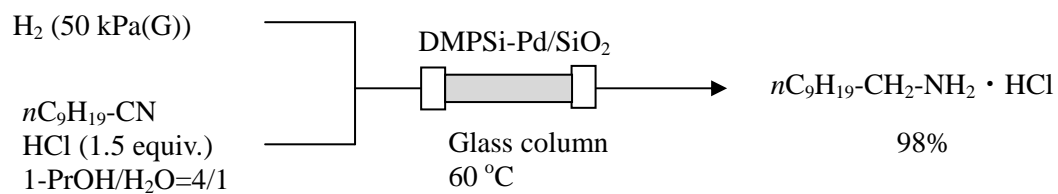
Scheme 2-2-1-6



Chatterjee らは、メソポーラス材料である MCM-41 に Pd を担持した Pd/MCM-41 を用いて、超臨界 CO<sub>2</sub> 条件下における脂肪族ニトリル水素化による選択的 1 級アミン合成を報告しているが、超臨界 CO<sub>2</sub> という特殊な条件下の反応であるとともに、水素圧も 2 MPa 必要である <sup>[36c]</sup>。

1 級アミンの選択性を向上させるために、生成したアミンの求核性の低下を目指して、反応系内に酸を添加し、アミンを塩としてトラップする手法も古くから検討されている <sup>[37]</sup>。小林らは、フローリアクターにシリカ粉末にジメチルポリシランと共に Pd を固定化した触媒を充填し、デカンニトリルと共に 1.5 等量の塩酸を流路に送り、デカンアミン (の塩酸付加物) を高収率で得ている (Scheme 2-2-1-7) <sup>[37d]</sup>。酸の添加と、フローリアクターの使用による触媒との接触効率の向上と反応時間の短縮により、高い 1 級アミン選択性を達成しているものと考えている。

Scheme 2-2-1-7



しかし腐食性の高い塩酸をフローリアクターに流しており、工業規模での大量生産には問題が残る。

以上、脂肪族ニトリルの接触水素化により1級アミンを選択的に得るには、ベースメタルを触媒として高圧下で水素化するか、貴金属触媒を使用する場合にも特殊な条件下での貴金属触媒反応が必須であり、温和で高選択的な脂肪族ニトリルから1級アミンへの選択水素化法の開発が望まれている。

## 第二項 ニトリル接触水素化触媒の選択性改良

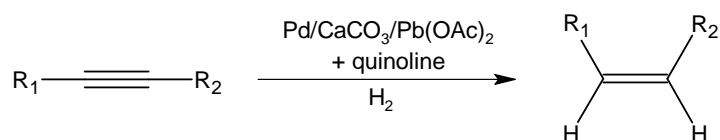
触媒反応の選択性を改善するには、反応条件や反応方式を最適化するか、触媒自体の選択性を改善する必要がある。このうち、触媒自体の選択性改善に関し、貴金属触媒を例に、考えられる制御項目と目的および具体的施策を下記にまとめる。

表、貴金属触媒の選択性向上施策と詳細

	制御項目	目的	施策
活性点	①分散性（貴金属粒子径）	1) 反応速度のコントロール 2) 貴金属粒子上のコーナー、エッジなどの配位不飽和な活性点数のコントロール 3) 担体との接触点数のコントロール	貴金属塩および担持条件最適化 適切な担体種の選択
		4) 反応速度のコントロールによる熱バランスのコントロール	貴金属塩および担持条件最適化 適切な担体種の選択
	③電子状態	5) 貴金属粒子上のコーナー、エッジなどの配位不飽和な活性点のブロック 6) 他元素との相互作用による貴金属粒子全体の電子状態変化	第2成分の添加（N,S,P含有化合物） 第2成分の添加（アルカリ金属、アルカリ土類金属 etc.）および合金化
		7) 貴金属粒子と担体との相互作用による電子状態の変化	適切な担体種の選択
	④活性点の構造・モルフォロジー	8) 反応に適した活性点の構造制御、モルフォロジー制御	第2成分の添加および合金化 調製法の最適化
担体	⑤担体細孔径	9) 基質あるいは目的生成物に合った細孔サイズコントロール	適切な担体種の選択
	（担体上酸・塩基点が反応に寄与する場合） ⑥担体由来の酸・塩基強度および量	10) 主反応の促進あるいは副反応の抑制	第2成分の添加（アルカリ金属、アルカリ土類金属 etc.） 適切な担体種の選択 担体の熱処理（表面積の調整）

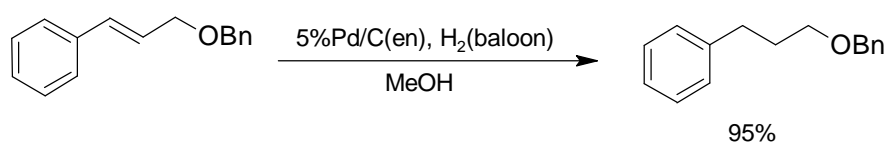
これらの選択性向上施策のうち、「電子状態を制御する」ためには、第2元素を添加する方法があり、その代表的な例が Lindlar 触媒である<sup>[38]</sup>。

Scheme 2-2-2-1



Lindlar 触媒は、アルキンをアルケンまで部分水素化するための触媒であるが、Pb およびキノリンが Pd 表面に吸着して活性の高い Pd をブロックしている、あるいは Pd 粒子表面に吸着することで Pd 電子状態を変化させて選択性を発現していると考えられている。また、Pb 添加により高選択性を発現している触媒として、旭化成によって開発されたメチルメタクリレート (MMA) 合成用触媒 Pd,Pb シリカ粉末があり、当該触媒では  $\text{Pb}_3\text{Pd}_1$  の金属間化合物が活性種とされており、Pb の添加により Pd の電子状態を大きく変化させることで MMA 選択性の大幅な改善を達成している<sup>[39]</sup>。また、岐阜薬科大学薬品化学研究室においても、選択的接触水素化触媒として、エチレンジアミンやジフェニルスルフィドのようなローンペアを有する含 N あるいは含 S 化合物を添加した Pd/C 触媒が開発されている<sup>[40]</sup>。エチレンジアミンで修飾した Pd/C を用いるとケイ皮酸ベンジル中の Bn 部を脱離することなく、二重結合を選択的に水素化することができる (Scheme 2-2-2-2)<sup>[40b]</sup>。

Scheme 2-2-2-2<sup>[40b]</sup>



これらの触媒においても、エチレンジアミンやジフェニルスルフィドが Pd 粒子上のコーナー、エッジなどの配位不飽和な活性点をブロックしたり、Pd 粒子との相互作用に

より Pd の電子状態を変化させることで選択性が改善されていると考えられる。

また、「活性点の構造制御」については、酢酸ビニル合成用触媒 Pd,Au シリカ触媒における Au の役割として、Au が Pd と合金化して構造変化が起こり、反応に適した Pd-Pd 間距離が得られるため触媒活性が向上しているとされている<sup>[41b]</sup>。

担体に関しては、Hao らが Pd 触媒によるブチロニトリルの接触水素化反応において触媒上の酸点量が生成物の選択性に影響しており、ほとんどの酸点が担体由来であることから担体上の酸点制御が重要であることを報告している<sup>[42]</sup>。

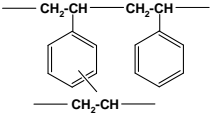
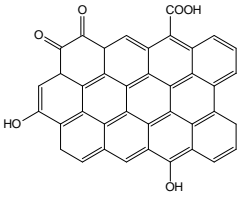
ニトリルの接触水素化による 1 級アミン合成用触媒についても、上記のような適切な第 2 成分の添加により電子状態や活性点の構造制御を行うことで選択性改善が期待されるが、これまで貴金属触媒に関して、第 2 成分添加により選択性を改善した報告例はない。

### 第三章 Pd/HP20 を用いた接触還元反応および炭素－炭素結合形成反応

#### 第一節 Pd/HP20 の構造と特徴

研究の背景で述べたように、接触水素化反応に汎用される Pd/C は、担体であるカーボンの品質にバラつきがあるため、触媒の活性・選択性にもバラつきが生じる。実際、化学工業的に使用される場合にも安定操業に影響が出るケースがある。一方合成高分子は、活性炭に対し品質が厳重に管理された工業製品であり、均質性が担保されているため、固体触媒用担体として適している。DIAION HP20 は、三菱ケミカル㈱が製造する合成吸着材であり、クロマトグラフ分離で使用されるポリスチレン－ポリビニルベンゼンをベースとする共重合体で、BET 比表面積約 590 m<sup>2</sup>/g で直径 120 nm の細孔を有する粒子状（平均直径 440 μm）の材料である<sup>[43]</sup>。また DIAION HP20 は、有機溶媒や酸・アルカリ溶液中でも安定であり、不均一系触媒の担体として要求される特性を有している。

Table 3-1. Comparison of the properties of HP20 and activated carbon.

	DIAION HP20	Activated Carbon
Preparation	Copolymerization of styrene and divinylbenzene	Steam or chemical activation of wood or coal
Structure		
Form (size)	Particle (440 μm)	Powder (1 – 100 μm)
BET surface area [m <sup>2</sup> /g]	590	800 – 1,500
Pore size [nm]	120	4
Impurities	-	Cl, Na, N, S, Fe



本章では、DIAION HP20 に Pd を担持した触媒の調製法、キャラクターゼーションと、接触還元反応およびリガンドフリー鈴木-宮浦カップリング反応、溝呂木-Heck 反応、菌頭反応の触媒としての応用について記述する。

Pd/HP20 触媒は以下のような手順で調製した。DIAION HP20 (5.00 g) を Pd(OAc)<sub>2</sub> (527 mg) を含むメタノール溶液(50 mL)に加え、アルゴン雰囲気下室温にて 4 日間攪拌した。溶液の上澄みは徐々に色が抜けて最終的に透明となり、白色であった DIAION HP20 は灰色に変化し、Pd(II)種が担体に吸着されるとともに、Pd(0)へと還元された<sup>[44]</sup>。Pd(0)の生成は触媒の XRD にて確認した (XPS はチャージアップの問題で測定不能)。灰色固体をろ取して、水とメタノールで順次洗浄し、減圧乾燥することで 10% Pd/HP20 が得られた (ICP 分析にて Pd 含有量 9.9wt%を確認)。発光測定の結果、300 nm ( $\tau=5$  ns, S<sub>1</sub>→S<sub>0</sub>)のポリスチレン由来の蛍光以外に、375 nm( $\tau=1$  ms, T<sub>1</sub>→S<sub>0</sub>)の燐光が確認されたことから、パラジウムと吸着材中のベンゼン環上の  $\pi$  電子との間で物理的な相互作用があることがわかった<sup>[45]</sup>。また、熱分析 (The thermogravimetry-differential thermal analysis (TG/DTA)) の結果、触媒は揮発成分を有していないことが確認された (HP20 は 55–65wt%の水を含んでいるが、Pd 担持工程中および最終減圧乾燥中に除去された)。STEM (scanning transmission electron microscopy) 観察結果から、パラジウム粒子 (Figure 3-1-1 中の白点) は平均で約 3.1nm であり、粉末 X 線回折データから計算された 4 nm と良く合致した。

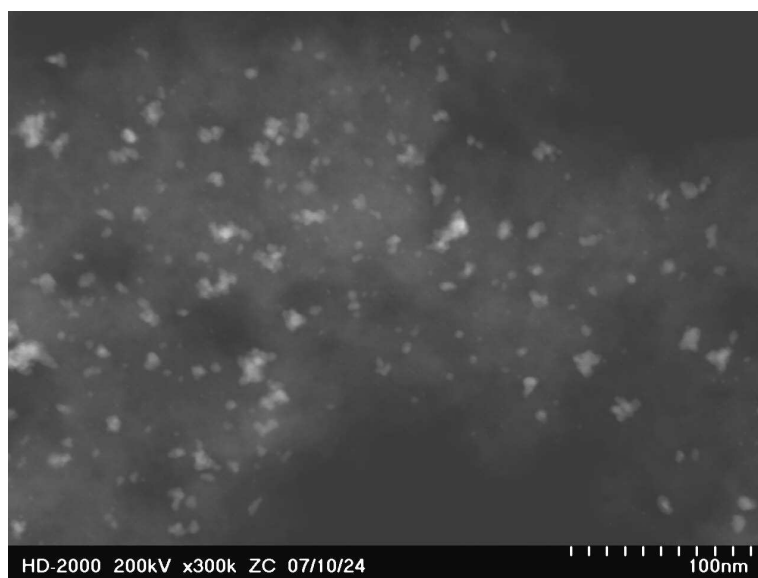


Figure 3-1-1. STEM image of 10% Pd/HP20

10% Pd/HP20 の EPMA (Electron probe microanalysis)分析により、パラジウム粒子は吸着材上に均一に分散していることが明らかになった(Figure 3-1-2)。

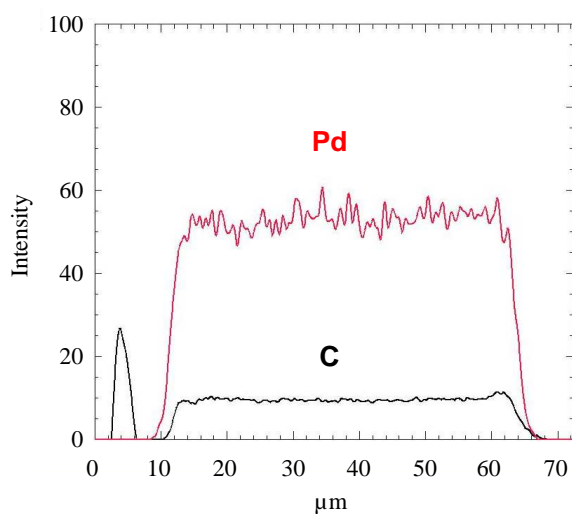


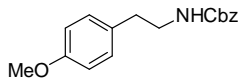
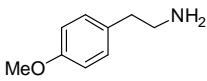
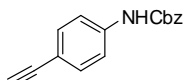
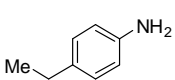
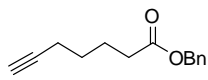
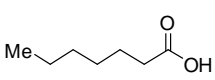
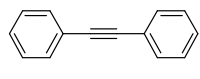
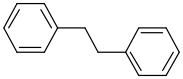
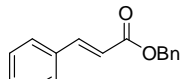
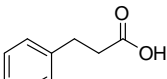
Figure 3-1-2. EPMA of 10% Pd/HP20

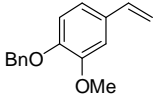
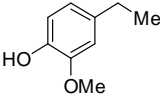
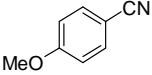
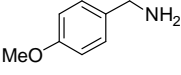
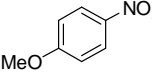
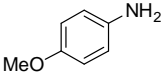
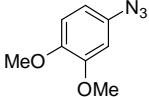
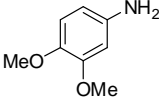
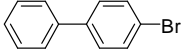
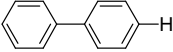
以上、10% Pd/HP20 は高分散 Pd 粒子で構成されており、触媒として十分な活性が期待されることが判明した。

## 第二節 Pd/HP20 を用いた接触水素化反応

触媒としての適用性を確認するため、まずは接触還元反応において、様々な還元性官能基に対する活性を確認した。10% Pd/C の触媒活性を比較対象として、その検討結果を Table 3-2-1 に示す。

Table 3-2-1. 10% Pd/HP20-catalyzed hydrogenation

Entry	Substrate	Product	catalyst (10 wt% (1 wt% as Pd) of the substrate) H <sub>2</sub> (balloon) MeOH, rt			
			10% Pd/HP20		10% Pd/C <sup>[a]</sup>	
			Time [h]	Yield <sup>[b]</sup> [%]	Time [h]	Yield <sup>[b]</sup> [%]
1			2	100	1	100
2			3.5	100	3.5	95
3			2	85	2	94
4			24 <sup>[c]</sup>	100	24 <sup>[c]</sup>	91
5			4	97	5	94

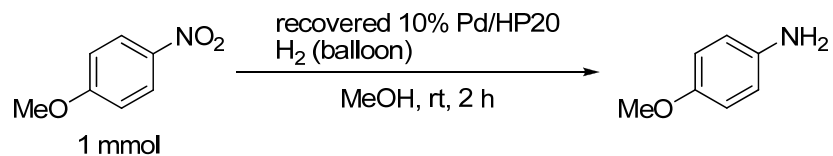
6			7	100	2	87
7			24 <sup>[c]</sup>	100	24 <sup>[c]</sup>	100
8			2	100	1	93
9			3	100	4	99
10			24 <sup>[c]</sup>	100	24 <sup>[c]</sup>	91

[a] Obtained from the N. E. Chemcat Corporation (product name: 10% Pd-C(W)K-type). [b] Isolated yield. [c] Due to the difficulty in monitoring by TLC, the reaction was continued for 24 h. Cbz = benzyloxycarbonyl. Bn = benzyl.

*N*-Cbz 基は容易に脱保護され (Entry 1 および 2)、アルキンもアルケンも対応するアルカンまで水素化された (Entry 2-5)。ベンジルエステルの水素化分解もベンジルエーテル同様効率的に進行し (Entry 3, 5, 6)、シアノ基、ニトロ基、アジド基も対応するアミンへと水素化できた (Entry 7, 8, 9)。同様に芳香族臭素も効率よく水素化分解された (Entry 10)。以上の観点から、接触還元反応における 10% Pd/HP20 と 10% Pd/C の触媒活性はほぼ同等であることが明らかになった。

次に工業的使用の見地から、コスト低減・廃棄物量低減を目的に、4-ニトロアニソールの接触水素化をモデル反応として 10% Pd/HP20 の再利用を検討したところ、少なくとも 4 回まで活性の低下なく使用できることが明らかになった (Table 3-2-2)。

Table 3-2-2. Reuse test of 10% Pd/HP20<sup>[a]</sup>



Run	1st	2nd	3rd	4th
Yield [%] of 4-Methoxyaniline	100	96	100	100
Yield [%] of Recovered 10% Pd/HP20	98	95	97	91

[a] All amounts of recovered catalyst were used for the next run.

反応液から触媒をろ別した後の反応液に溶出した Pd の濃度を、ICP(Inductively coupled plasma)で確認したところ、1 ppm 以下（検出限界以下）であり、基本的に Pd 溶出がない事が確認された。

### 第三節 Pd/HP20 を用いた炭素－炭素結合形成反応

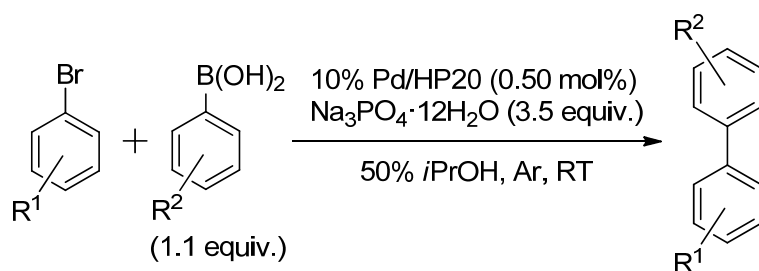
#### 第一項 鈴木－宮浦クロスカップリング反応

研究の背景でも述べたが、アリールボロン酸とアリールハライドの鈴木－宮浦カップリング反応は、医薬中間体、農薬中間体、液晶などの基本骨格であるビアリール化合物の合成に有用な方法論である<sup>[46]</sup>。岐阜薬科大学薬品化学研究室では、Pd/C を触媒とした水系での鈴木－宮浦反応を詳細に検討しており、様々なアリールボロン酸と臭化アリールあるいはアリールトリフラートのカップリング反応が効率よく進行することを示している<sup>[2a-e]</sup>。今回、Pd/HP20 触媒のカップリング反応への適応性を確認するため、まずリガンドフリー鈴木－宮浦カップリング反応への適用を検討した。

臭化アリールと 1.1 当量のアリールボロン酸、0.5 mol% の 10% Pd/HP20、3.5 当量の  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  を用いて、50% IPA 水溶液中、室温で反応した (Table 3-3-1-1)。4-ブロモニトロベンゼンとフェニルボロン酸との反応では、4 時間で反応が完結し、4-ニトロビフェニルが定量的に生成した (Table 3-3-1-1, Entry 1)。ブロモベンゼンは、芳香環上の置換基の性質に関らず良好に反応し、対応するビフェニルを与えた (Entries 1-8)。しかしながら、2,6-ジメチルブロモベンゼンを基質とした場合には、恐らく 2 つのメチル基による立体障害により反応は進行しなかった (Entry 9)。また、1-ブロモナフタレンとフェニルボロン酸の反応は、80 °C、1 時間で反応が完了した (Entry 10)。極性の高いカルボキシ基あるいはヒドロキシ基をベンゼン環 4 位に導入した基質で、50% IPA 水溶液中では、10% Pd/C と比較して反応の効率が低下したが (Entries 11 and 13)、他の臭化アリール基質の場合には、触媒活性に差は認められなかった (Entries 1-9)。しかしながら、カルボキシ基あるいはヒドロキシ基をベンゼン環 4 位に導入した基質においても、50% IPA 水溶液に代えて水中で反応すると 10% Pd/HP20 の活性が大幅に向上した。この

現象は、より極性の高い水中で反応したことにより 4-ブロモ安息香酸と、4-ブロモフェノールの親油性が相対的に増大し、親油性担体 HP20 に担持されたパラジウム近傍に疎水濃縮されることで、効率良い接触が可能になったものと考えれば合理的である (Entries 12 and 14)。同様の効果は、3-ブロモフェノールとフェニルボロン酸のカップリング反応においても確認された(Entries 15 versus 16)。

**Table 3-3-1-1.** 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction.



Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>t</i> [h] <sup>[a]</sup>	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
1	4-NO <sub>2</sub>	H	4 (3.5)	97 (93)
2	4-CHO	H	2.5 (3)	100 (91)
3	4-CO <sub>2</sub> Et	H	5.5 (6)	91 (99)
4	4-NO <sub>2</sub>	4-COMe	18 (12)	91 (91)
5	4-OMe	H	24 (24)	93 (93)
6	4-OMe	2-OMe	7 (6)	100 (90)
7	4-OMe	3-OMe	24 (10)	96 (96)
8	2-Me	H	3 (4)	90 (90)
9	2,6-di-Me	H	48 (48)	NR <sup>[c]</sup> (NR) <sup>[c]</sup>
10 <sup>[d]</sup>		H	1	87
11	4-CO <sub>2</sub> H	H	12 (3.5)	78 (100)
12 <sup>[e]</sup>	4-CO <sub>2</sub> H	H	6	100
13	4-OH	H	48 (3.5)	78 (91)

14 <sup>[e]</sup>	4-OH	H	3	88
15	3-OH	H	12	63
16 <sup>[e]</sup>	3-OH	H	4	88

[a] Results using 10% Pd/C as a catalyst are indicated in parentheses.

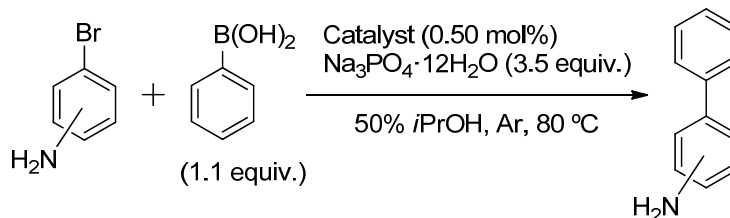
[b] Isolated yield. [c] No reaction. [d] The reaction was carried out at 80 °C.

[e] The reaction was carried out in H<sub>2</sub>O.

### アミノ基を有する基質の場合

10% Pd/HP20 による鈴木–宮浦カップリング反応は、遊離のアミノ基を持つ 2-ブロモアニリンを基質として、室温で反応を行った場合に、反応の遅延が認められた (Table 3-3-1-2, Entry 1)。しかし反応温度を 80 °C に昇温することで、反応が促進され目的とする 2-アミノビフェニルが単離収率 92% で得られた (Table 3-3-1-2, Entries 1 and 2)。3- および 4-ブロモアニリンを基質とした場合にも同様に昇温により収率が向上した (Entries 3–6)。これらのカップリング反応は 10% Pd/C を触媒とすると完結しない (Entries 2, 4, and 6)。従ってブロモアニリンの鈴木–宮浦カップリング反応が 10% Pd/HP20 の使用により達成される点は有機合成化学的に重要である。これは、10% Pd/HP20 の担体 HP20 の親油性による、すなわち Pd 活性点近傍への疎水濃縮効果によるものと推測している。

**Table 3-3-1-2.** 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction of aryl bromide bearing a free amino group.





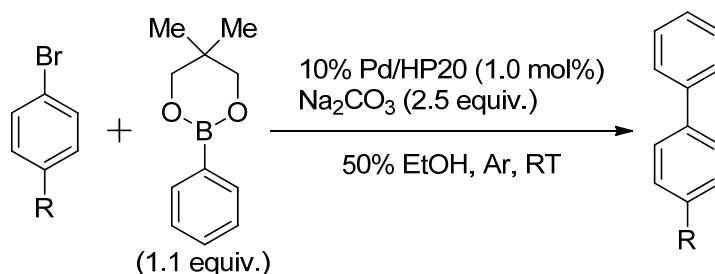
Entry	X-NH <sub>2</sub>	10% Pd/HP20		10% Pd/C	
		t [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>	t [h]	Conv. [%] <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	2-NH <sub>2</sub>	6	15 <sup>[b]</sup>	— <sup>[d]</sup>	— <sup>[d]</sup>
2	2-NH <sub>2</sub>	3	92	24	64
3 <sup>[c]</sup>	3-NH <sub>2</sub>	6	0 <sup>[b]</sup>	— <sup>[d]</sup>	— <sup>[d]</sup>
4	3-NH <sub>2</sub>	24	69	24	45
5 <sup>[c]</sup>	4-NH <sub>2</sub>	6	54 <sup>[b]</sup>	— <sup>[d]</sup>	— <sup>[d]</sup>
6	4-NH <sub>2</sub>	1	88	24	65

[a] Isolated yield. [b] Conversion (conv.): the ratio of the product to the total amounts of recovered starting material and product.  
[c] The reaction was carried out at RT. [d] Not investigated.

#### アリールボロン酸エステル類を使用した場合

アリールボロン酸エステル類は、有機溶媒に対する溶解性と熱的安定性が高いことから有用である。4-ブロモアニソールおよび4-ニトロブロモベンゼンは、10% Pd/C を触媒とした場合と同様に、10% Pd/HP20 (臭化アリールの 1.0 mol%) と Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5 当量) 存在下、フェニルボロン酸ネオペンチルグリコールエステルと反応して、50% エタノール水溶液中、室温で反応が完結する (Table 3-3-1-3, Entries 1 and 2)。4-ブロモビフェニルを基質とした場合には、10% Pd/HP20 を触媒とした場合には 24 時間では反応は完結しなかったが (Entry 3)、50% IPA 水溶液を溶媒とし Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O を塩基とすることで塩基性が向上し、目的生成物であるターフェニルが定量的に得られた (Entry 4)。

**Table 3-3-1-3.** 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction using phenylboronic acid neopentylglycol ester.

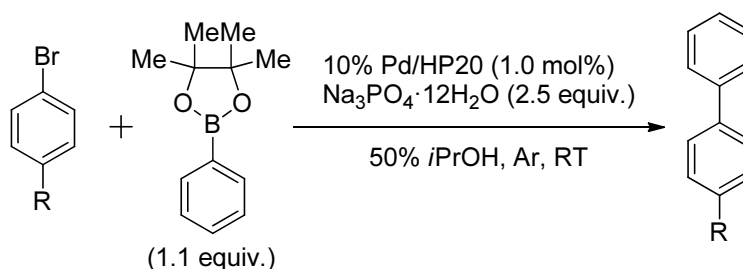


Entry	R	10% Pd/HP20		10% Pd/C	
		<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>	<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	OMe	18	87	12	92
2	NO <sub>2</sub>	1	94	2	96
3	Ph	24	incomplete	6	95
4 <sup>[b]</sup>	Ph	24	98	–	–

[a] Isolated yield. [b] The reaction was carried out using 2.5 equiv. of Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O instead of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 50% *i*PrOH.

フェニルボロン酸ピナコールエステルは、フェニルボロン酸ネオペンチルグリコールエステルに比べ、反応性が低い<sup>[47]</sup>、10% Pd/HP20 を触媒としたフェニルボロン酸ピナコールエステルのクロスカップリング反応は、塩基性の高い Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O を塩基とすることで、室温下効率よく進行し、対応するビフェニルが得られた (Table 3-3-1-4, Entries 1–3)。

**Table 3-3-1-4.** 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction using phenylboronic acid pinacol ester.



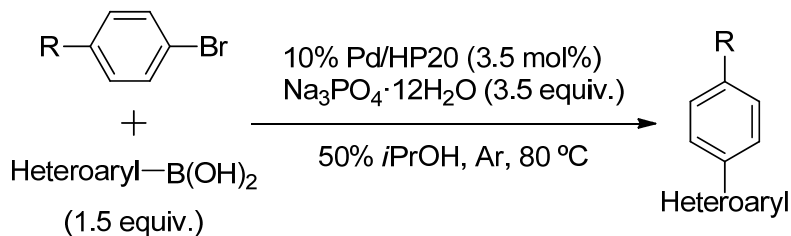
Entry	R	10% Pd/HP20		10% Pd/C	
		t [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>	t [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	OMe	24	89	24	96
2	NO <sub>2</sub>	4	88	6	98
3	Ph	24	99	18	90

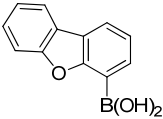
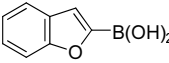
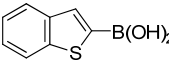
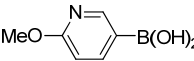
[a] Isolated yield.

### ヘテロ元素を有するボロン酸を使用した場合

ヘテロビアリール化合物は、医薬、天然物、機能性材料などの重要な部分構造である。ヘテロ環を含む鈴木-宮浦カップリング反応においては、ヘテロ原子がパラジウムに対し触媒毒として働くことがあるため、収率の低下や反応遅延などが問題となることが多い。<sup>[48]</sup>今回著者は、10% Pd/HP20 を用いたリガンドフリー（添加リガンドのない）条件でのヘテロ環化合物の鈴木-宮浦カップリング反応を検討した(Table 3-3-1-5)。4-ブロモニトロベンゼンと 4-ジベンゾフランボロン酸(1.5 当量)を 10% Pd/HP20 (3.5 mol%) と Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O (3.5 当量)の存在下、70 °Cで反応したところ、反応の完結に 3.5 時間を要したため(Entry 1)、80 °Cで実施したところ反応は 1 時間で完結した(Entry 2)。反応温度を 90 °Cまで上げても反応成績に改善が見られなかったため (Entry 3)、以下の反応は 80 °Cにて行うこととした。4-ジベンゾフランボロン酸は、電子求引基(-NO<sub>2</sub> or -COMe) および電子供与基 (-OMe)、いずれが置換したブロモベンゼンとも良好にクロスカップリングした(Entries 1-7)。さらに、4-ジベンゾフランボロン酸は、長時間を要するものの 4-ニトロブロモベンゼンや 4-ブロモアニソールと室温で反応した (Entries 4 and 7)。また、2-ベンゾフランボロン酸、2-ベンゾチオフェンボロン酸、2-メトキシ-5-ピリジンボロン酸も良好に反応が進行する基質であることが確認された(Entries 8-10)。

**Table 3-3-1-5.** 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction between aryl bromides and heteroarylboronic acids.



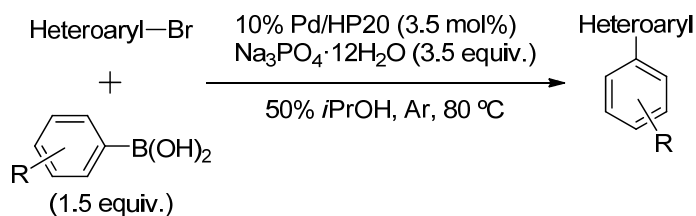
Entry	R	Heteroaryl-B(OH) <sub>2</sub>	<i>t</i> [h] <sup>[a]</sup>	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	NO <sub>2</sub>		3.5	88
2	NO <sub>2</sub>		1 (1)	89 (98)
3 <sup>[d]</sup>	NO <sub>2</sub>		1	88
4 <sup>[e]</sup>	NO <sub>2</sub>		24	95
5	COMe		1 (1)	84 (96)
6	OMe		3 (1)	96 (98)
7 <sup>[e]</sup>	OMe		36	100
8	NO <sub>2</sub>		1 (1)	100 (98)
9	NO <sub>2</sub>		24 (12)	83 (72)
10	NO <sub>2</sub>		24 (24)	97 (99)


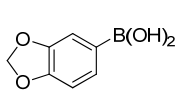

[a] Results using 10% Pd/C are indicated in parentheses. [b] Isolated yield. [c] At 70 °C. [d] At 90 °C. [e] At RT.

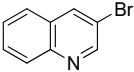
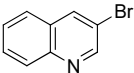
### ヘテロ元素を有するブロモアリアルを使用した場合

Pd/HP20 は、含ヘテロ臭化アリール化合物とヘテロ原子を含まないアリールボロン酸のカップリング反応も効率よく触媒する。2-ブロモピリジンは、無置換あるいは電子供与性基を持つフェニルボロン酸と反応し、対応する 2-フェニルピリジンを良好な収率で与えた(Table 3-3-1-6, Entries 1-4)。また、5-ブロモピリミジンは 4-メトキシフェニルボロン酸と反応して、対応するビアリアル化合物を収率 74% で与えたが(Entry 5)、3-ブロモキノリンの場合には十分な収率が得られなかった(Entry 6)。3-ブロモキノリンの反応は、溶媒を 50% IPA 水溶液から IPA に変更したところ大幅に向上し、5 時間で 92% のカップリング体を得ることができた(Entry 7)。これは溶媒の変更により  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  の塩基性が相対的に向上したためと考えている。

**Table 3-3-1-6.** 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction between heteroaryl bromides and arylboronic acids.



Entry	Heteroaryl-Br	R	<i>t</i> [h] <sup>[a]</sup>	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
1		H	24 (24)	92 (94)
2		4-Me	4 (5)	93 (97)
3		4-OMe	4 (5)	97 (97)
4			4 (5)	90 (96)
5		4-OMe	5 (6)	74 (79)

6		4-OMe	24 (24)	24 (24)
7 <sup>c)</sup>		4-OMe	5 (6)	92 (99)

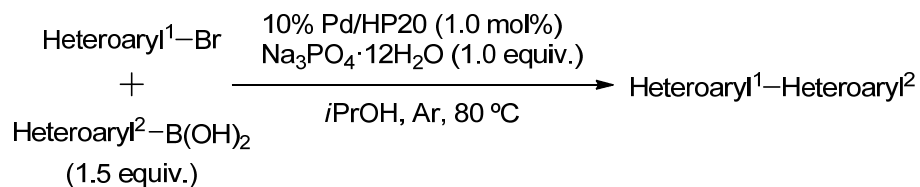
[a] Results using 10% Pd/C are indicated in parentheses. [b] Isolated yield.


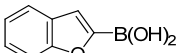
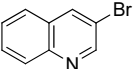
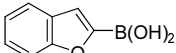
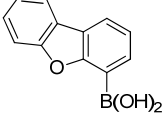
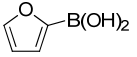
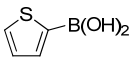
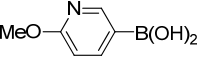

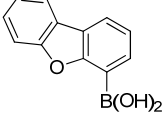
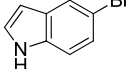
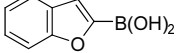
[c] The reaction was carried out in *i*PrOH.

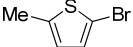
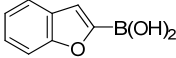
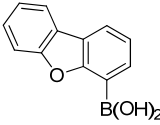
### ヘテロアリアルブロミドとヘテロアリアルボロン酸とのクロスカップリング反応

ヘテロアリアルブロミドとヘテロアリアルボロン酸とのクロスカップリング反応では、10% Pd/HP20 と Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O の使用量は、それぞれ 1.0 mol% と 1.0 当量まで低減できた。5-ブロモピリミジンと 2-ベンゾフランボロン酸 (1.5 当量) のクロスカップリングは、10% Pd/HP20 と Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O 存在下、IPA 中 80 °C、2 時間の反応で定量的に 5-(benzofuran-2-yl)pyrimidine を与えた (Table 3-3-1-7, Entry 1)。一方、50% IPA 水溶液中では、24 時間でも反応が完結しなかった (Entry 2)。3-ブロモキノリンや窒素原子が保護されていない 5-ブロモインドールなどのヘテロアリアルブロミド類も、対応するビヘテロアリアル化合物へと効率よく変換された (Entries 3-11)。チオフェン誘導体も、触媒毒性を示すことはなく、カップリング反応が良好に進行した (Entries 6, 10, and 11)。以上 10% Pd/HP20 は、複素環と複素環のカップリング反応でも、強い触媒活性を示し、N 原子を保護していない 5-ブロモインドールなど幾つかの例において 10% Pd/C を凌ぐ結果を与えた (Entry 9)。なお、工業的に利用価値の高いクロロアレーンは、10% Pd/HP20 を用いたリガンドフリーカップリング反応には、恐らく Pd(0)への酸化的付加が進まないため反応が進行せず、基質として使用できなかった。

**Table 3-3-1-7.** 10% Pd/HP20-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction between heteroaryl bromides and heteroarylboronic acids.



Entry	Heteroaryl <sup>1</sup> -Br	Heteroaryl <sup>2</sup> -B(OH) <sub>2</sub>	<i>t</i> [h] <sup>[a]</sup>	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
1			2 (3)	100 (98)
2 <sup>[c]</sup>			24 (24)	45 (15)
3			1 (1)	91 (100)
4			6 (12)	90 (75)
5			24 (24)	80 (83)
6			24 (24)	80 (91)
7			24 (24)	80 (71)
8			24 (24)	72 (78)
9			24 (24)	90 (70)

10			24 (24)	96 (97)
11 <sup>[c]</sup>			6 (1)	93 (91)

[a] Results using 10% Pd/C are indicated in parentheses. [b] Isolated yield.  
 [c] The reaction was carried out in 50% iPrOH.



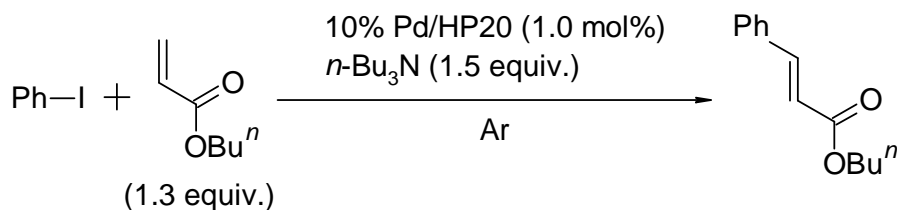
## 第二項 溝呂木–Heck 反応

次に 10% Pd/HP20 を触媒とした溝呂木–Heck 反応を検討した。

### 溶媒の最適化

水中でヨードベンゼンとアクリル酸ブチル(1.3 当量)を、10% Pd/HP20 (1.0 mol%)と Bu<sub>3</sub>N (1.5 当量) 存在下、100 °Cで反応したところ、24 時間でも反応は完結せず、目的とするブチル(*E*)-シンナメートの収率はわずか 31%であった(Table 3-3-2-1, Entry 1)。しかし、DMSO、NMP、DMA などの非プロトン性極性溶媒の使用により、反応は劇的に促進され、4 時間以内に完結した(Entries 1–6)。なお、DMF は熱安定性が低く、NMP は毒性を示すなどの理由により、DMA を選択した。DMA 中の反応は室温では進行しなかったが (Entry 7)、昇温するにつれ反応効率が向上し、最終的に反応温度を 100 °Cにすることにより、ほぼ定量的に進行することが明らかとなった(Entries 6, 8, and 9)。さらに 120 °Cでも検討したが、反応性は変化しなかったため(Entry 10)、以下、DMA 溶媒中、100 °Cを基本条件に設定した。

**Table 3-3-2-1.** Solvent and temperature effect on 10% Pd/HP20-catalyzed Mizoroki–Heck reaction.



Entry	Solvent	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	H <sub>2</sub> O	100	24	31 <sup>[b]</sup>

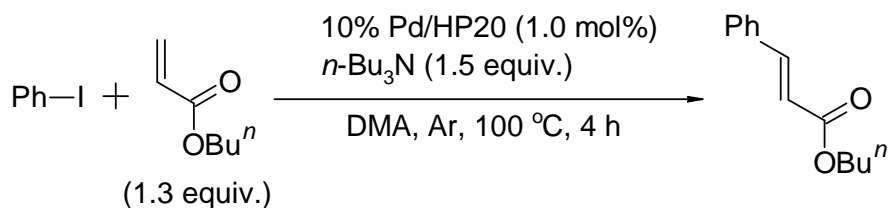
2	MeOH	100	24	6 <sup>[b]</sup>
3	DMSO	100	9	98
4	DMF	100	4	96
5	NMP	100	4	99
6	DMA	100	4	99
7	DMA	RT	24	trace
8	DMA	60	12	97
9	DMA	90	6	95
10	DMA	120	4	98

[a] Isolated yield. [b] Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,2-methylenedioxybenzene as the internal standard.

#### 塩基の最適化

Bu<sub>3</sub>N 存在下では、反応は4時間で完結し、目的生成物が単離収率99%で得られた(Table 3-3-2-2, Entry 1)。しかし、Bu<sub>2</sub>NH では反応効率の若干の低下が認められ(Entry 2)、BuNH<sub>2</sub> の場合には収率は大幅に低下した(Entry 3)。Et<sub>3</sub>N や <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN などの直鎖状の3級アミンでも反応効率が向上したが(Entries 4 and 5)、環状3級アミンである1,4-ジアザビシクロ-[2.2.2]オクタン (DABCO)では良好な結果は得られなかった(Entry 6)。さらに無機塩基である Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>でも、けい皮酸ブチルを良好な収率で得ることができたが(Entries 7–11)、CaCO<sub>3</sub> の場合には特異的に反応が進行しなかった(Entry 12)。この結果は、塩基のカウンターカチオンが反応効率に影響を与えること、すなわち、強塩基がけい皮酸ブチルの生成に有効であることを示唆している。同様の傾向は、酢酸塩を使用した場合にも確認されており、CsOAc が KOAc や NaOAc に比して有効であった(Entries 13–15)。なお、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の加水分解促進効果を懸念して、Bu<sub>3</sub>N を選択した。

**Table 3-3-2-2.** Optimization of base on 10% Pd/HP20-catalyzed Mizoroki–Heck reaction.



Entry	Base	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	Bu <sub>3</sub> N	99 <sup>[b]</sup>
2	Bu <sub>2</sub> NH	83
3	BuNH <sub>2</sub>	20
4	Et <sub>3</sub> N	88
5	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> EtN	88
6	DABCO	59
7	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	71
8	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	61
9	NaHCO <sub>3</sub>	60
10	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	52
11	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	100
12	CaCO <sub>3</sub>	trace
13	NaOAc	54
14	KOAc	77
15	CsOAc	90

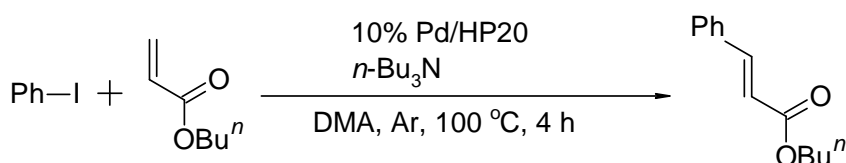
[a] Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,2-methylenedioxybenzene as the internal standard. [b] Isolated yield.

#### 基質、塩基および触媒量の最適化

10% Pd/HP20 を触媒とするヨードベンゼンとの反応では、アクリル酸ブチルの使用量を 1.3 当量から 1.0 当量まで低減できることがわかった (Table 3-3-2-3, Entries 1–3)。Bu<sub>3</sub>N

の使用量に関しては、1.1 当量では反応は4時間で完結しケイ皮酸ブチルは定量的に得られたが(Entry 4)、1.0 当量では収率は88%まで低下した(Entry 5)。さらに、10% Pd/HP20も、収率に影響することなく0.2 mol%まで減量できることがわかった(Entry 6)。さらに触媒量を減らし0.1mol%や0.05 mol%とした場合にも反応は進行したが、収率の低下が認められた(Entries 7 and 8)。

**Table 3-3-2-3.** Optimization of quantity of alkyne, Bu<sub>3</sub>N, and 10% Pd/HP20 for the Mizoroki–Heck reaction.

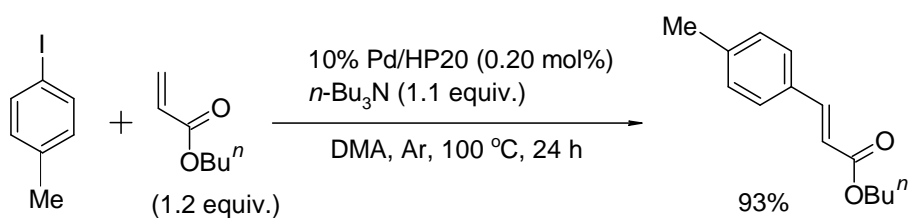


Entry	alkene (equiv.)	Bu <sub>3</sub> N (equiv.)	10% Pd/HP20 (mol%)	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	1.3	1.5	1	99
2	1.1	1.5	1	100
3	1.0	1.5	1	98
4	1.0	1.1	1	96
5	1.0	1.0	1	88
6	1.0	1.1	0.2	98
7	1.0	1.1	0.1	92
8	1.0	1.1	0.05	92

[a] Isolated yield.

前頁までに確立した反応条件下、次に基質を4-ヨードトルエンに変更してアクリル酸ブチル(1.0 当量)との反応を検討したが、24時間では完結しなかった。これは4-ヨード

トルエンの場合には4-ヨードベンゼンに比して芳香環上の電子密度が高くなるため、パラジウムへの酸化的付加が進行しにくくなるためと考えられる。この問題を解決するために、アルケンの使用量を1.2当量に増量したところ、反応は円滑に進行し目的とする(E)-3-(4-メチルフェニル)アクリル酸ブチルを収率93%で得ることができた(Scheme 3-3-2-1)。

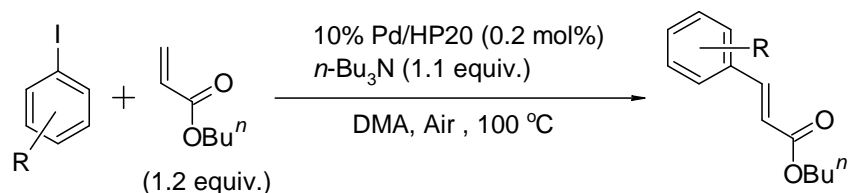


Scheme 3-3-2-1. Cross-coupling between 4-iodotoluene and 1.2 equiv. of butyl acrylate.

これまで溝呂木–Heck 反応は Ar 雰囲気下で検討したが、Ar 雰囲気下と大気条件下で反応効率に顕著な差は認められなかった(Table 3-3-2-1 and Table 3-3-2-4, Entry 1)。そこで、以下の検討はすべて大気条件で実施した。ヨードベンゼンの芳香環に電子求引基(Br, Cl, Ac, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>H, and NO<sub>2</sub>, Entries 2–9)、および電子供与基 (OMe, OH, NH<sub>2</sub>, and Me, Entries 10–15)を導入しても、置換位置に関らず、アクリル酸ブチルと効率良くカップリング反応が進行し、ケイ皮酸ブチル類が良好な収率で得られた。ところで、2-ヨード-*m*-キシレンを基質とした場合には 100 °Cでは反応効率が低かったが、これはヨウ素周辺の2つのメチル基による立体障害によるものと考えている(Entry 16)。しかし、触媒量を 2 mol%、反応温度を 140 °Cとすることで収率は 83%に向上した(Entry 17)。10% Pd/HP20 を触媒とした場合には3-ヨードニトロベンゼンや4-ヨードアニソールとのカップリング反応は効率良く進行したが、10% Pd/C の場合には同条件では反応は完結しなかった(Entries 8 および 10)。従って、10% Pd/HP20 は、溝呂木–Heck 反応の触媒として、10%

Pd/C より基質適応範囲が若干広いものと考えている。

**Table 3-3-2-4.** 10% Pd/HP20-catalyzed Mizoroki–Heck reaction between aryl iodides and butyl acrylate.



Entry	R	<i>t</i> [h] <sup>[a]</sup>	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
1	H	4	95
2	4-Br	8	91
3	4-Cl	8	92
4	4-Ac	12 (12)	97 (93)
5	4-CO <sub>2</sub> Et	24	81
6	4-CO <sub>2</sub> H	24 (24)	88 (92)
7	4-NO <sub>2</sub>	4	81
8	3-NO <sub>2</sub>	24 (24)	98 (84 <sup>[c]</sup> )
9	2-NO <sub>2</sub>	4	100
10	4-OMe	4 (4)	98 (83 <sup>[d]</sup> )
11	4-OH	24	92
12	4-NH <sub>2</sub>	24	80
13	4-Me	24	93
14	3-Me	4	92
15	2-Me	8 (4)	90 (97)
16	2,6-di-Me	24	32
17 <sup>[e]</sup>	2,6-di-Me	24	83

[a] Results using 10% Pd/C are indicated in parentheses. [b] Isolated yield.

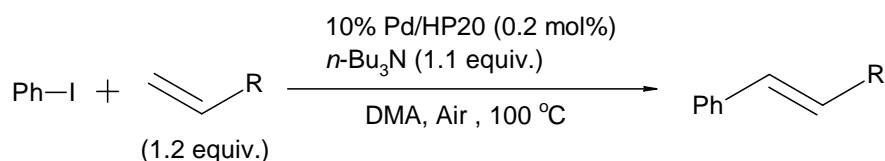
[c] Starting 3-iodonitrobenzene was recovered (4%). [d] Starting 4-iodoanisole

was recovered (4%). [e] The reaction was carried out using 2 mol% of 10% Pd/HP20 at 140 °C.

### 様々なアルケン類を用いた基質適応性

次に、Pd/HP20 を触媒とした様々なアルケン類とヨードベンゼンとの反応を検討した (Table 3-3-2-5)。アクリル酸エチルとアクリル酸ベンジルの反応では、良好な収率が得られ (Entries 1–3)、スチレンやアクリルアミドの反応にも本反応を適用することができたが (Entries 4 and 5)、アクリロニトリルの場合には反応は全く進行しなかった (Entry 6)。しかし、触媒使用量を 10 倍量、すなわち、2.0 mol% とすることで、反応性は向上し、対応するケイ皮ニトリルが収率 73% ( $E/Z$  比=86:14) で得られた。なお、 $E$  選択性が若干低いのは、アクリロニトリルを用いた溝呂木–Heck 反応でよく観察される事象であり、シアノ基が比較的小さい事に起因している<sup>[5c]</sup>。

**Table 3-3-2-5.** 10% Pd/HP20-catalyzed Mizoroki–Heck reaction between iodobenzene and alkenes.



Entry	R	$t$ [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	CO <sub>2</sub> Bu <sup>n</sup>	4	95
2	CO <sub>2</sub> Et	4	96
3	CO <sub>2</sub> Bn <sup>n</sup>	4	90
4	Ph	24	64
5	CONH <sub>2</sub>	24	65
6	CN	24	0
7 <sup>[b]</sup>	CN	12	73 ( $E : Z = 86 : 14$ ) <sup>[c]</sup>

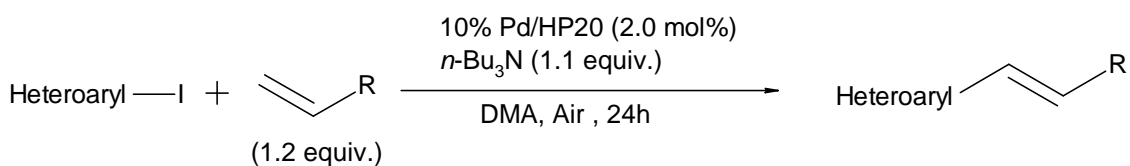
[a] Isolated yield. [b] 2.0 mol% of 10% Pd/HP20 was used.

[c] The ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

### ヘテロアリルヨード類を用いた基質適応性









ヘテロアリルヨード類では、ヘテロ原子がパラジウムに配位し易く、触媒活性の低下が懸念されるため、溝呂木-Heck 反応への適用が困難である場合が多い<sup>[5c]</sup>。3-ヨードピリジンを DMA 中 100 °C にて、1.2 当量のアクリル酸ブチルと 1.1 当量のトリ-*n*-ブチルアミンとともに 0.20 mol% の 10% Pd/HP20 を触媒とした反応は全く進行しなかった (Table 3-3-2-6, Entry 1)。しかし、触媒量を 2.0 mol% まで増量したところ反応が進行し、カップリング反応生成物が収率 88% で得られた (Entry 2)。4-ヨードピリジン、2-ヨードチオフェンを基質とした場合も、反応温度を 120 °C とすることで、反応は進行した (Entries 3-5)。スチレンとヨードピリジン類の反応では、ヨード体を 1.5 当量、トリ-*n*-ブチルアミンを 1.5 当量として、反応温度を 140 °C とすることで、60% 以上の収率で目的生成物を得ることができた (Entries 7 および 9 と、6 および 8 を比較) が、2-ヨードチオフェンとスチレンの反応は反応条件の最適化にもかかわらず、24% と低収率であった (Entry 10)。

**Table 3-3-2-6.** 10% Pd/HP20-catalyzed Mizoroki-Heck reaction between heteroaryl iodides and alkenes.



Entry	Ar-I	R	T [°C]	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1 <sup>[b]</sup>		CO <sub>2</sub> Bu <sup>n</sup>	100	0
2		CO <sub>2</sub> Bu <sup>n</sup>	100	88



3		CO <sub>2</sub> Bu <sup>n</sup>	100	49
4		CO <sub>2</sub> Bu <sup>n</sup>	120	71
5		CO <sub>2</sub> Bu <sup>n</sup>	120	60
6		Ph	120	53
7 <sup>[c]</sup>		Ph	140	67
8		Ph	120	54
9 <sup>[c]</sup>		Ph	140	60
10		Ph	120	24

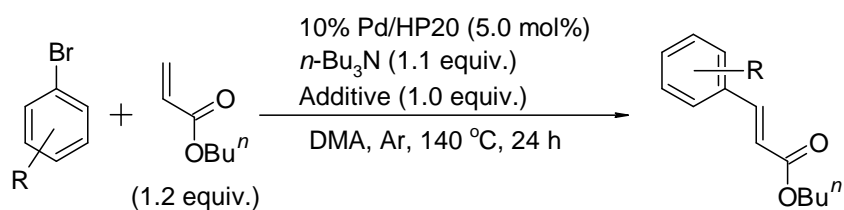
[a] Isolated yield. [b] 0.2 mol% of Pd/HP20 was used. [c] 1.5 equiv. of iodide and 2.0 equiv. of Bu<sub>3</sub>N vs. alkene were used.

#### ブロモベンゼン類の基質適応性

ヨードベンゼン(Table 3-3-2-4, Entry 1)に代えてブロモベンゼンをアクリル酸ブチルと反応した場合には、触媒量を 5.0 mol%、反応温度を 140 °Cとしてもほとんど目的生成物は得られなかった(Table 3-3-2-7, Entry 1)。しかし、4-ブロモニトロベンゼンにおいては、アクリル酸ブチルと効率良くカップリングして(*E*)-けい皮酸ブチルが収率 84%で得られた(Entry 2)。この結果に基づき、電子求引基を導入したブロモベンゼンの反応を検討した。4-ブロモ安息香酸エチルの反応効率は低かったが(Entry 3)、系中にテトラブチルアンモニウムブロミド(TBAB) やテトラブチルアンモニウムヨード(TBAI)などの4級

アンモニウム塩を 1.0 当量加えることで反応効率が向上することが確認された(Entries 4 および 5)。さらに、4-ヨードアセトフェノンの場合には、TBAI 存在下、触媒量を 10 mol% まで増量することで収率が改善された(Entries 6 および 7)。

**Table 3-3-2-7.** 10% Pd/HP20-catalyzed Mizoroki–Heck reaction between aryl bromides and butyl acrylate.

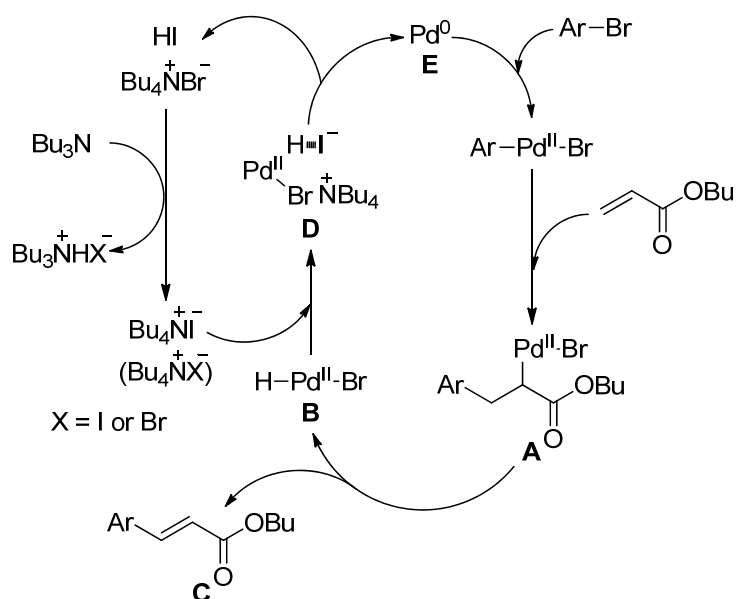


Entry	R	Additive	Yield [%] <sup>[a]</sup>
1	H	–	2
2	4-NO <sub>2</sub>	–	84 <sup>[b]</sup>
3	4-CO <sub>2</sub> Et	–	28
4	4-CO <sub>2</sub> Et	TBAB	50
5	4-CO <sub>2</sub> Et	TBAI	64
6	4-Ac	–	32
7 <sup>[c]</sup>	4-Ac	TBAI	80

[a] Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,2-methylenedioxybenzene as the internal standard. [b] Isolated yield. [c] 10 mol% of 10% Pd/HP20 was used.

溝呂木–Heck 反応は、Scheme 3-3-2-2 に示す反応サイクルで進行すると考えられるが、テトラブチルアンモニウム塩の添加による反応促進効果は、この反応サイクル中カップリング生成物が Pd から脱離した後に生成するヒドリド-Pd<sup>II</sup>-Br 種 (Scheme 3-3-2-2 中の **B**) に対し、テトラブチルアンモニウム塩が水素結合を介して直接的に作用し (Scheme 3-3-2-2 中の中間体 **D**)、Pd<sup>0</sup> 種 (Scheme 3-3-2-2 中の **E**) への分解を促進することにより、

全体の反応速度を向上させていると考えられる<sup>[49]</sup>。以上、10% Pd/HP20 は、電子豊富な  
 ブロモアリール類に対しては適用が難しいものの、ヨードアリールや電子不足のブロモ  
 アリールを基質とした場合には溝呂木-Heck 反応を効率良く触媒することが明らかと  
 なった。



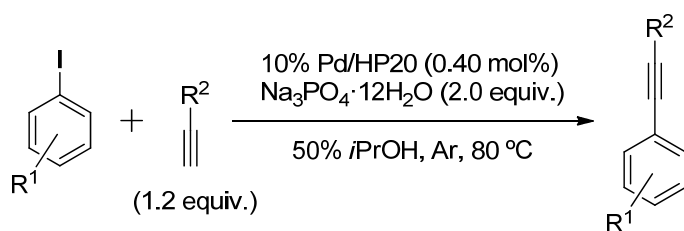
**Scheme 3-3-2-2.** Proposed effect of TBAI on the cross-coupling between 4-bromoarene and butyl acrylate.

### 第三項 菌頭反応

次に 10% Pd/HP20 の菌頭反応への適用性を調べた。研究の背景でも記したように、菌頭反応では、銅試薬、アミン、ホスフィンなどの試薬を添加する必要があるため、Pd/HP20 を触媒とすることで、これらを添加しないで反応を進行させることができれば、実用的にも有効な方法論を提供することができる。

ヨードベンゼン類と、1.2 当量のアルキン誘導体を、0.40 mol% の 10% Pd/HP20、2.0 当量の  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  存在下、50% IPA 水溶液中 80 °C で反応した (Table 3-3-3-1)。アセチル基やニトロ基などの電子求引基を持つヨードベンゼンはスムーズに反応した (Entries 1-5)。しかし、ヨードベンゼンやメトキシ基のような電子供与基が置換したヨードベンゼンの場合には、収率の低下が認められた。反応性の低い電子リッチな基質では、パラジウムへの酸化的付加が困難となり、アルキンの一部がホモカップリングで消費されている (Entries 6-11)。3-メチルヨードベンゼンの場合にも反応は進行し (Entry 12)、アルキンの使用量を 2 当量とすることで収率の改善が認められた (Entry 13)。

**Table 3-3-3-1.** 10% Pd/HP20-catalyzed Sonogashira reaction between aryl iodides and alkynes.



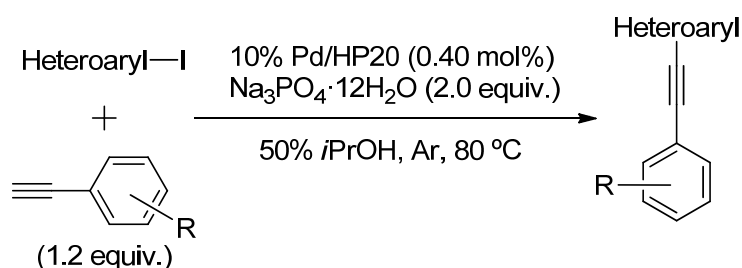
Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
1	4-Ac	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.5 (0.5)	89 (85)
2	4-Ac	Ph	0.5 (0.5)	94 (95)
3	4-Ac	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1 (0.5)	92 (90)



4	4-NO <sub>2</sub>	Ph	1 (0.5)	100 (95)
5	4-NO <sub>2</sub>	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5 (0.5)	88 (90)
6	H	Ph	0.5 (0.5)	50 (66)
7	H	2-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5 (0.5)	88 (86)
8	H	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0.5 (0.5)	59 (76)
9	4-OMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	0.5 (0.5)	37 (38)
10	4-OMe	Ph	0.5 (0.5)	42 (51)
11	4-OMe	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1 (0.5)	71 (87)
12 <sup>[c]</sup>	3-Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	8	52
13 <sup>[d]</sup>	3-Me	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	8	65

[a] Results using 10% Pd/C are indicated in parentheses. [b] Isolated yield. [c] Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,2-methylenedioxybenzene as the internal standard. [d] 2.0 equiv. of alkyne was used.

次に、ヘテロヨウ化アリールと1置換アルキンの反応を検討した(Table 3-3-3-2)。その結果、10% Pd/HP20 を触媒とした菌頭反応は、10% Pd/C よりも良好に進行し、対応するカップリング体を得ることができた。

**Table 3-3-3-2.** 10% Pd/HP20-catalyzed Sonogashira reaction between heteroaryl iodides and alkynes.



Entry	Heteroaryl-I	R	<i>t</i> [h] <sup>[a]</sup>	Yield [%] <sup>[a,b]</sup>
1		H	2 (1)	59 (12)
2		2-CF <sub>3</sub>	3 (3)	89 (69)
3		H	3 (24)	64 (42)
4		2-CF <sub>3</sub>	3 (1)	80 (18)
5		4-MeO	6 (1)	51 (58)

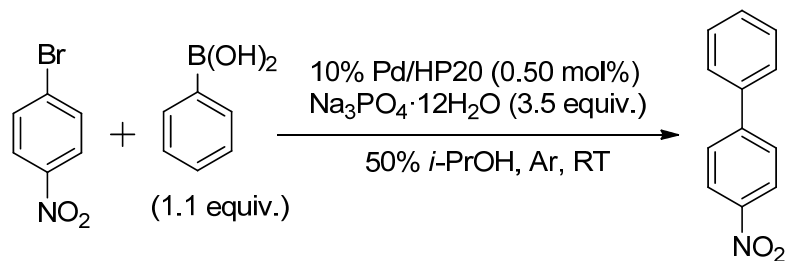
[a] Results using 10% Pd/C are indicated in parentheses. [b] Isolated yield.

#### 第四項 触媒の再利用検討（鈴木—宮浦クロスカップリング反応）

不均一触媒は、反応後の単純ろ過により再利用が可能となる場合があり、環境および経済的観点から大きな利点とされる。4-ブロモニトロベンゼンとフェニルボロン酸（1.1当量）との反応をモデルとして、 $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  3.5 当量の存在下、50% IPA 水溶液中にて 10% Pd/HP20 の再利用試験を実施した (Table 3-3-4-1)。2 回目の反応では触媒活性が低下することなく反応が進行したが (Entries 1 および 2)、3 回目、4 回目と反応を繰り返すことで反応の完結に長時間を要した (Entries 3 および 4)。Pd の溶出が懸念されたが、触媒除去後の反応液からは Pd は検出されなかった (ICP-AES (Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry) の検出下限以下)。さらには 10% Pd/HP20 上の Pd 粒子の粒子径は 4 回目の反応後においても変化しておらず、フレッシュな 10% Pd/HP20 と同じ 4.5 nm であることが XRD 測定により確認された。

使用回数が進むにつれ触媒活性が低下する原因は明らかではないが、反応後に 10% Pd/HP20 の粒子サイズが小さくなる様子が観察されていることから、攪拌による機械的なダメージにより 10% Pd/HP20 の担体である HP20 の構造変化に起因するものと考えている。

Table 3-3-4-1. Reuse test of 10% Pd/HP20 for the Suzuki–Miyaura reaction.



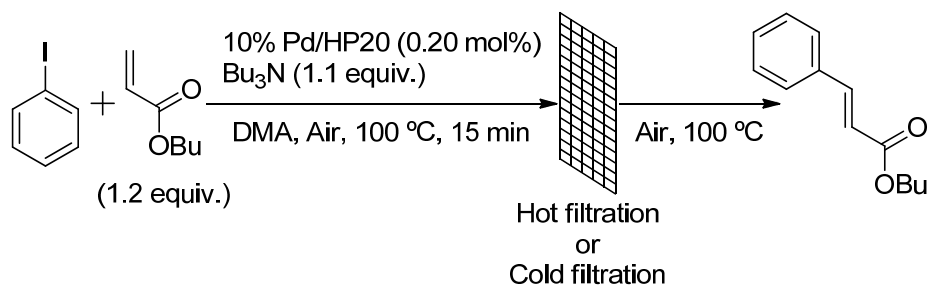
Run	<i>t</i> [h]	Yield [%] <sup>[a]</sup>	Recovered Pd/HP20 [%]
1st	4	92	98
2nd	4	100	94
3rd	7	90	93
4th	24	94	80

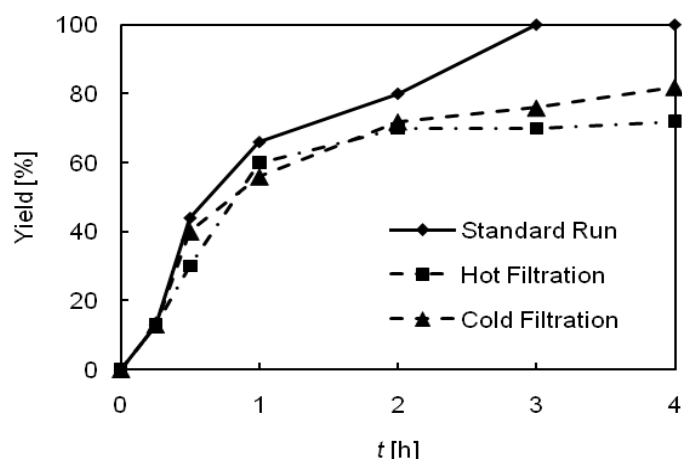
[a] Isolated yield.



## 第五項 溝呂木-Heck 反応および菌頭反応における Pd 溶出量の確認と推定反応機構

Djakovitch らは、5% Pd/C を触媒とする鈴木-宮浦反応中に溶出した Pd 種の触媒活性を評価するために「熱濾過法」を開発している<sup>[50, 51]</sup>。Pd/HP20 を触媒として用いてヨードベンゼンとアクリル酸ブチルの溝呂木-Heck 反応を行った反応液を反応開始 15 分後に熱時ガラスフィルター (<1 mm) でろ過し、カップリング生成物を 13% 含むろ液を再度 100 °C に加熱した。この操作では、10% Pd/HP20 やトリ-*n*-ブチルアミンを添加しなくとも 2 時間まで反応効率良く進行し、2 時間経過したところで収率は頭打ちとなった(収率約 70% , Scheme 3-3-5-1 中の hot filtration, ■)。また、15 分経過後の反応液を室温まで冷却してからろ過したろ液でも同様の傾向が認められた (cold filtration, ▲)。なお、ヨードベンゼンとアクリル酸ブチルの溝呂木-Heck 反応では、Pd 種の溶出は確認されなかった (ICP-AES 検出下限 <1 ppm)。(溝呂木-Heck 反応後の 10% Pd/HP20 上の Pd 粒子は、フレッシュ触媒の 4 nm に対し 13 nm まで成長していることが XRD にて確認された。) これらの結果から ICP-AES でも検出できないごく微量の溶出 Pd 種が溝呂木-Heck クロスカップリング反応の進行に大きく寄与していることが明らかとなった<sup>[52]</sup>





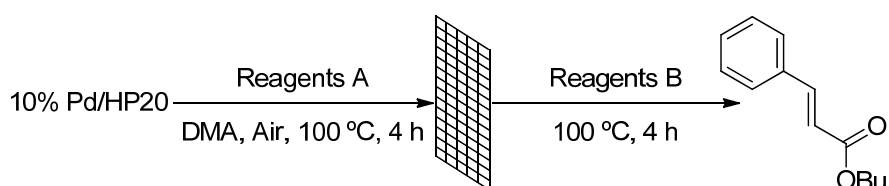
**Scheme 3-3-5-1.** Time-course study of the cross-coupling between 4-iodoacetophenone and butyl acrylate after removal of the 10% Pd/HP20.

次に Pd/HP20 を触媒とする溝呂木-Heck 反応における Pd 溶出の原因を調査した。まず DMA 中に 10% Pd/HP20 を懸濁し、100 °C で 4 時間加熱処理をしたが、Pd の溶出は全く確認されなかった。このろ液にヨードベンゼン、アクリル酸ブチル、トリ-*n*-ブチルアミンを加えて 100 °C に加熱しても反応は全く進行しなかった (Table 3-3-5-1, Entry 1)。さらにヨードベンゼン、アクリル酸ブチルのいずれかを共存させた状態で 10% Pd/HP20 を DMA 中で加熱したが Pd の溶出は確認されなかった (Entries 2 and 3)。しかし、10% Pd/HP20 をトリ-*n*-ブチルアミン共存下加熱すると、そのろ液中での反応が確認された (Entry 4)。これらの結果より、トリ-*n*-ブチルアミンの添加により 10% Pd/HP20 から Pd が溶出したものと考えている。

菌頭反応の場合には電子リッチなアルキンと Pd の親和性が高く、不均一系 Pd 触媒からの Pd 種の溶出は不可避であるにも関わらず、4-ヨードアセトフェノンとエチニルベンゼンとの菌頭反応では、反応後のろ液に検出された Pd 種の量は 4.2 ppm (担持 Pd の 2.4%) とごく僅かであった (10% Pd/C の場合には担持 Pd の 25% が溶出<sup>[30b]</sup>)。鈴木-宮浦反応や溝呂木-Heck 反応で Pd 溶出が確認されなかったことを考慮すると (ICP-AES

検出限界 1ppm 以下)、Pd と HP20 のベンゼン環との相互作用が強いために、Pd 種が HP20 から非常に溶出しづらいか、もしくはいったん溶出しても HP20 上に再担持されている可能性が示唆される。

**Table 3-3-5-1.** Confirmation of materials to leach Pd metal.<sup>[a]</sup>



Entry	Reagents A <sup>[b]</sup>	Reagents B <sup>[b]</sup>	Yield [%] <sup>[c]</sup>
1	–	PhI butyl acrylate (1.2) Bu <sub>3</sub> N (1.1)	0
2	PhI	butyl acrylate (1.2) Bu <sub>3</sub> N (1.1)	0
3	butyl acrylate (1.2)	PhI Bu <sub>3</sub> N (1.1)	0
4	Bu <sub>3</sub> N (1.1)	PhI butyl acrylate (1.2)	80 (20) <sup>[d]</sup>

[a] 0.20 mol% of 10% Pd/HP20 to iodobenzene was used. [b] Equiv. to iodobenzene are indicated in parentheses. [c] Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis using 1,2-methylenedioxybenzene as the internal standard. [d] Yield of the recovered iodobenzene is shown in parentheses.

以上、市販のポリマー系吸着材である DIAION HP20 と酢酸パラジウムを、メタノール中で室温下攪拌するのみで調製される 10% Pd/HP20 が、配位子を添加することなく鈴木–宮浦反応、溝呂木–Heck 反応、菌頭反応を効率良く触媒することを示した。10% Pd/HP20 は、以下のような点で 10% Pd/C に比して優れた触媒作用を示す。

(1) 鈴木–宮浦反応において、アミノ基を保護することなくプロモアニリンのカップ

リング反応を効率よく進行させることができる。

(2) 溝呂木-Heck 反応および菌頭反応において、ヘテロヨードアリーのカップリング反応を効率よく進行させることができる。

溝呂木-Heck 反応中では ICP-AES でも検出できない程度の極微量のパラジウムが 10% Pd/HP20 から反応液中に溶出し、これが活性触媒種になっていると考えられ、反応を円滑に進行させるために必要な 10% Pd/HP20 は 0.5 mol% で十分である。10% Pd/HP20 は、ガラス製のバイアル管中に 3 年以上も長期保管しても変質による劣化がないこと、また、HP20 のロットによる触媒活性の振れがないことも確認されている。以上のように、適用範囲が広く、取り扱いも容易であることから、10% Pd/HP20 は有機合成化学者の魅力的なツールとして、既に広く利用されている。

## 第四章 Pd-Au アルミナ粉末を触媒としたニトリルから第1級アミンへの選択的還元法

研究の背景で述べたように、脂肪族ニトリルを接触水素化して第1級アミンを選択的に合成する方法は、反応の制御が難しく、いまだ確立されていない。私は、貴金属触媒による選択的な1級アミンの開発に成功したので、本章でその詳細を記述する。

### 第一節 触媒の最適化と反応条件の検討

#### 第一項 触媒種の検討

初めに、どのような貴金属種と担体がニトリルから1級アミンへの接触水素化に適しているのか確認するため、種々の貴金属担持触媒を用いて芳香族ニトリル（ベンズニトリル）と脂肪族ニトリル（吉草酸ニトリル）の接触水素化を検討した。

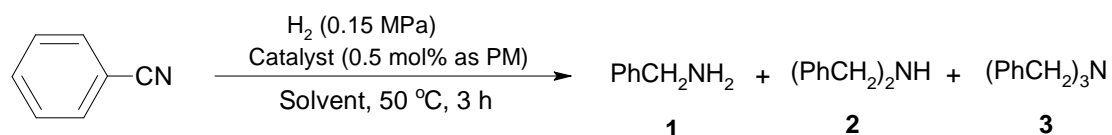
貴金属種については、Ru 触媒は触媒活性を全く示さず (Table 4-1-1-1, Entry 7)、Pt 触媒および Rh 触媒では2級アミンが選択的に生成した (Table 4-1-1-1, Entry 6 および Table 4-1-1-2, Entry 7)。一方 Pd 触媒の場合には、ベンズニトリルの水素化では2級アミン（ベンジルアミン）が良好な選択率で得られた (Pd カーボン粉末; 77.0%、Pd アルミナ; 92.9%, Table 4-1-1-1, Entries 1,2,3 and 4)。一方吉草酸ニトリルの水素化の場合、Pd カーボン粉末存在下、MeOH、THF、DMAc あるいはアセトン中では、1級アミンは全く生成せず、3級アミンの選択性が最も高くなった (Table 4-1-1-2, Entries 1-4)。また反応速度に関しては、ベンズニトリルでは 50 °C、3 時間で 90% 以上の転化率が得られたの対し、吉草酸ニトリルの場合は、MeOH、THF、DMAc、あるいはアセトン中の転化率は 20~64% と大きく低下した (Table 4-1-1-2, Entries 1-4)。これは、生成したアミンによる Pd 被毒の影響

響と考えている。

芳香族ニトリルと脂肪族ニトリルとで、1級/2級/3級アミンの選択性が異なるのは、中間体として生成したイミンに対する水素化反応速度と、先に変換されたアミンによる求核攻撃の反応速度の違いによるものと考えられる(研究の背景 Scheme 2-2-1-1)。

吉草酸ニトリルの接触水素化における1級アミン選択率は、酢酸を溶媒とした際に大幅に改善したが(Table 4-1-1-2, Entry 5)、これは、生成した1級アミンが酢酸によりプロトン化され求核性が低下したためである。転化率も100%へと改善されたが、これは酢酸がアミンをトラップすることにより、生成した1級/2級/3級アミンによるPdの被毒が抑制された結果であると考えている。吉草酸ニトリルの接触水素化で、10% Pd/Cに比して5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の1級アミン選択性が高くなった理由は(Table 4-1-1-2, Entries 5 and 6)、担体であるカーボンとアルミナが保有する「酸点の量」の違いによるものと考えられている。Pd触媒を用いたブチロニトリルの気相接触水素化において、Haoらはカーボンはアルミナより多くの酸点を有するために、カーボン担体を使用した触媒で3級アミンを生成し易いことを報告している<sup>[42]</sup>。

**Table 4-1-1-1.** Hydrogenation of benzonitrile by the use of various precious metal catalysts.



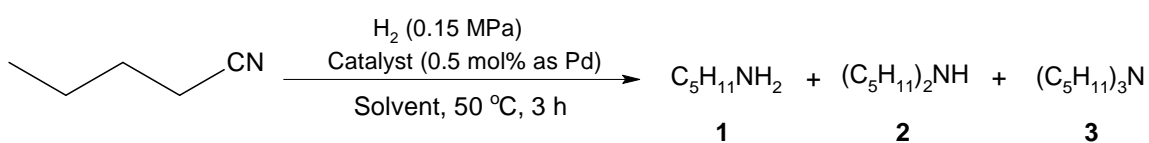
Entry	Catalyst	Solvent	Conversion [%]	Selectivity [%]		
				1	2	3
1	10% Pd/C(W)K <sup>[a]</sup>	THF	95.0	77.0	5.8	0
2	10% Pd/C(W)K <sup>[a]</sup>	MeOH	99.8	79.1	2.0	0
3	5% Pd/C(W)K <sup>[a]</sup>	THF	97.4	72.4	5.5	0

4	5% Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	THF	79.2	92.9	0.1	0
5	5% Pd/TiO <sub>2</sub>	THF	91.2	84.1	0.7	0
6	5% Pt/C(W) <sup>[b]</sup>	THF	44.4	2.4	40.1	0
7	5% Ru/C(W) <sup>[b]</sup>	THF	0	-	-	-

[a] '(W)' indicates wet type catalyst. 'K' means N.E. Chemcat K-type catalyst.

[b] Catalyst amount: 20 mg as a metal.

Table 4-1-1-2. Hydrogenation of valeronitrile by the use of various precious metal catalysts.



Entry	Catalyst	Solvent	Conversion [%]	Selectivity [%]		
				<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
1	10% Pd/C(W)K	MeOH	24.4	0	10.5	67.5
2	10% Pd/C(W)K	THF	63.8	0	3.7	89.4
3	10% Pd/C(W)K	DMAc	31.5	0	10.8	41.7
4	10% Pd/C(W)K	acetone	20.2	0	0	14.2
5	10% Pd/C(W)K	AcOH	100	56.1	29.1	6.6
6	5% Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	AcOH	100	65.9	19.8	3.2
7	5% Rh/C(W) <sup>[a]</sup>	MeOH	65.1	0	70.2	5.4
8	5% Rh/C(W) <sup>[a]</sup>	AcOH	100	39.7	43.9	3.5

[a] Catalyst amount: 20 mg as a metal.

以上、吉草酸ニトリルの接触水素化による1級アミンへの選択的変換反応においては、Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と酢酸溶媒の組み合わせが最も良好な選択率を与えることが明らかとなった。

## 第二項 Pd 触媒に対する金添加効果の確認

第一項に示したとおり、吉草酸ニトリルの接触水素化では、5% Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を触媒として酢酸溶媒中で反応すると1級アミン選択率が最も高くなったが、選択率は65.9%に留まった。1級アミン選択性を更に向上させるため、0 価 Pd 触媒への Au 金属添加を検討した。Pd 金属と Au 金属は、原子半径は異なるものの、ともに fcc 構造を有し合金化が進み易く、いかなる比率においても合金を生成することが知られている(Figure 4-1-2-1)<sup>[53]</sup>。Au との合金化により Pd の電子状態や Pd-Pd 原子間距離を変化させることができるため、Au は Pd 触媒改良の際に添加元素として使用される例が多く知られている。例えば、エチレンと酢酸からの酢酸ビニル合成反応では Pd-Au 合金触媒が工業的に使用されているが、合金化した Au クラスタ中の孤立 Pd 原子上で反応が効率的に進行することが知られている<sup>[41]</sup>。

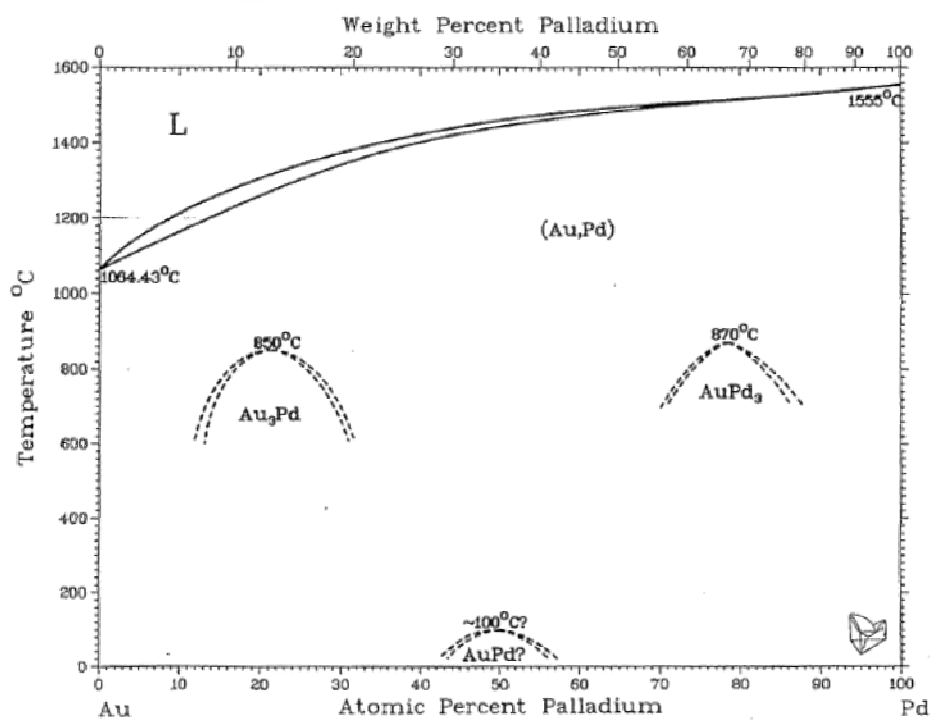
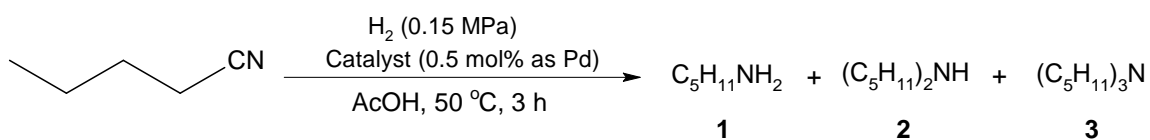


Figure 4-1-2-1. パラジウムと金の状態図<sup>[53]</sup>



ニトリルの接触水素化における Pd 触媒への Au 添加効果を確認するため、Pd と Au が合金化し易い調製法 (Pd 塩と Au 塩の混合溶液をアルミナ粉末に添加) で Pd と Au をカーボン粉末 (ケッチュエンブラックを使用した) に担持した「25% Pd-5% Au カーボン粉末 (合金タイプ)」を用いて、吉草酸ニトリルの接触水素化を検討した。その結果、Pd のみを担持した 30% Pd カーボン粉末の 1 級アミン選択率は 50.9%であったが、25% Pd, 5% Au カーボン粉末 (合金タイプ) では 71.8%に改善した (Table 4-1-2, Entries 1 and 2)。この効果が、添加した Au によるものか、それとも Pd-Au の合金効果によるものかを確認すべく、①Au カーボン粉末のみ、②Au カーボン粉末と Pd カーボン粉末との物理混合系、および③Pd と Au が合金化しづらい処方 (先に Pd 塩をアルミナ粉末に添加した後に、Au 塩を添加) で調製した「25% Pd, 5% Au カーボン粉末 (合金不完全タイプ)」を用いて反応した。その結果、Au カーボン粉末では水素化が全く進行せず (Entry 3)、Au カーボン粉末と Pdカーボン粉末との物理混合系と「25% Pd, 5% Au/C (合金不完全タイプ)」では、1 級アミン選択率は共に 28.8%であり (Entries 4 and 5)、「25% Pd, 5% Au/C (合金タイプ)」の 71.8%から大幅に低下した。従って、単純に反応系に添加した Au は 1 級アミン選択性向上効果がなく、Pd と Au の合金化が 1 級アミンの選択合成に有効であると判断した。

**Table 4-1-2.** Hydrogenation of valeritrile using Pd with /without Au on carbon as a catalyst.

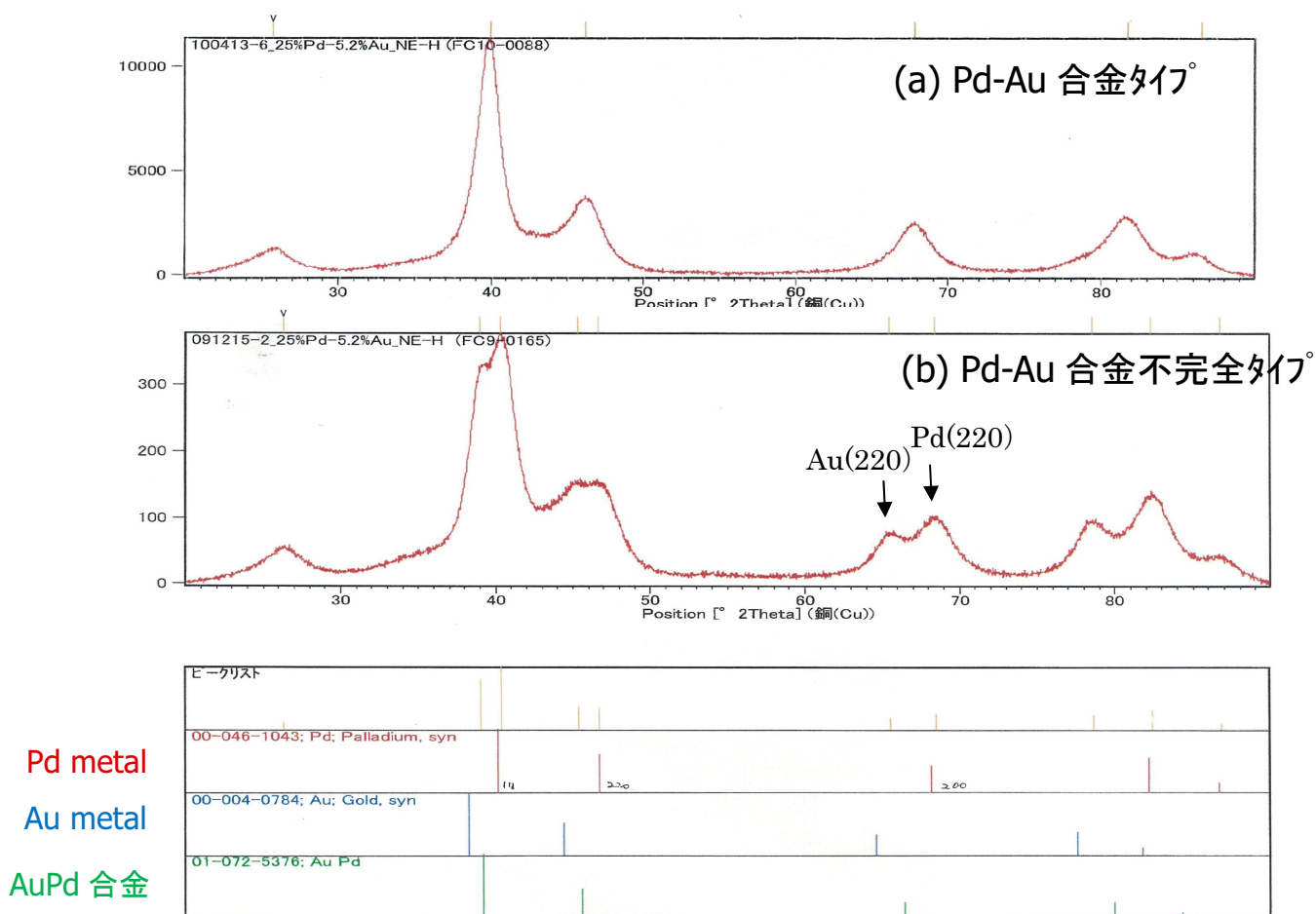


Entry	Catalyst	Conversion [%]	Yield [%]		
			1	2	3

1	25% Pd, 5% Au/C (合金タイプ°)	100	71.8	25.7	2.3
2	30% Pd/C	100	50.9	35.7	0.5
3	30% Au/C	0	-	-	-
4	25% Pd, 5% Au/C (合金不完全タイプ°)	100	28.8	34.3	10.7
5	30% Pd/C + 30% Au/C <sup>[a]</sup> (物理混合物)	100	28.8	27.4	5.4

[a] Catalyst amount: 30% Pd-C 70.1 mg (0.5 mol% as Pd) , 30% Au -C 14.0 mg.

上記実験で使用した 25% Pd, 5% Au カーボン粉末「合金タイプ°」と「合金不完全タイプ°」の Pd と Au の合金化状態の確認を目的として、それぞれ XRD スペクトルを測定し解析した。その結果、Figure 4-1-2-2 に示すように、「合金不完全タイプ°」は、 $2\theta=68^\circ$ 付近に、Pd 金属由来と Au 金属由来に由来する 2つのピーク (Pd(220)面 :  $2\theta=68.1^\circ$ 、Au(220)面 :  $2\theta=64.6^\circ$ ) が確認され(Fig. 4-1-2-2(b))、合金化が不完全であることが示された。一方「合金タイプ°」は、Pd および Au 金属に由来するそれぞれのピークが消失し、Pd(220)面と Au(220)面の間に、合金が形成されたことを示す単一ピークが確認された(Fig. 4-1-2-2(a))。

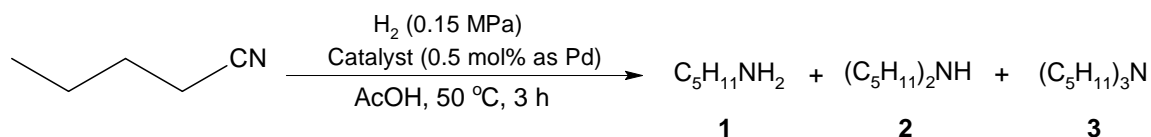


**Figure 4-1-2-2.** 25%Pd,5.2%Au カーボン粉末(a)「合金タイプ」および(b)「合金不完全タイプ」の XRD スペクトル

### 第三項 触媒仕様 (Pd/Au 比、担体および Pd,Au 担持量) の最適化

前項で Au 金属の添加 (Pd と Au の合金化) が 1 級アミン選択率向上に効果があることが確認されたことを受けて、Pd と Au の混合比を検討した。Pd と Au の総担持量 (重量) を 30 wt% に定め、Pd/Au 組成比をモル比で 9:1 から 5:5 まで変化させた触媒を調製し、吉草酸ニトリルの接触水素化効率を比較した (Pd の使用量を基質の 0.5 mol% となるように触媒量を調製)。その結果、Pd/Au 比が高いほど 1 級アミンの選択率が向上し (Table 4-1-3-1)、Pd:Au モル比 9:1 の場合に 71.8% の選択性で 1 級アミンが生成した (Entries 1)。Au の担持量が多い方が、Pd-Au の合金化は進行し易いが、Au 担持量が過剰になると Pd 活性点が被覆され、一段階還元が進行した 1 級イミン中間体から 1 級アミンへの接触水素化が遅延することで、1 級アミンによる求核攻撃が優先した結果、2 級アミンあるいは 3 級アミンへの変換が進んだものと考えれば合理的である。

**Table 4-1-3-1.** Pd-Au catalysed hydrogenation of valeronitrile.



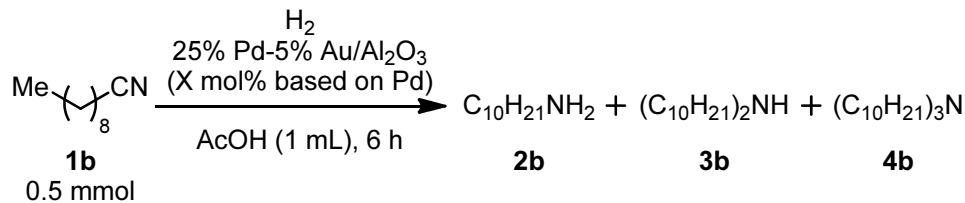
Entry	Catalyst	Pd/Au molar ratio	Conversion [%]	Yield [%]		
				1	2	3
1	25% Pd, 5% Au/C	9/1	100	71.8	25.7	2.3
2	20% Pd, 10% Au/C	8/2	100	63.3	25.7	2.9
3	17% Pd, 13% Au/C	7/3	100	46.1	24.9	4.1
4	10% Pd, 20% Au/C	5/5	100	28.8	27.4	5.4

第一項の検討で、Pd カーボンよりも Pd アルミナが良好な 1 級アミン選択性を示したことから、Pd アルミナに Au 金属担持した触媒の活性検討を実施した。Pd:Au 比は、Table 4-1-3-2 で最も良好な 1 級アミン選択性を示したモル比 9:1（重量比 5:1）に固定し、担持貴金属量を変化させて触媒性能を確認した。その結果、Au 金属の担持が目的物である 1 級アミン収率の向上に効果的であり (Table 4-1-3-2, Entries 5 vs. 7 and 6 vs. 11)、Pd と Au の担持量は高い方が良いことが明らかになるとともに (Table 4-1-3-2, Entries 7-11)、アルミナ担持型触媒の方が高い選択性を示すことが明らかになった (Table 4-1-3-1, Entry 1 vs. Table 4-1-3-2, Entry 11)。



#### 第四項 反応条件の最適化

最も高い1級アミン選択性が認められた 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を触媒として、反応条件を最適化した。吉草酸ニトリルから得られる *n*-ペンチルアミンの沸点が低く (104 °C) 単離が難しいため、デカンニトリルを基質として使用した (Table 4-1-4)。25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Pd 換算で基質に対して 1 mol%) を触媒として、酢酸 (1 mL) 中、水素雰囲気下、デカンニトリルの接触水素化したところ、室温あるいは 50 °C では反応が完結しなかったが (Entries 1 and 2)、触媒量を基質に対し Pd 換算で 5 mol% に増量したところ、室温で反応が完結するとともに (Entry 3)、水素圧を 0.2 MPa とすることで 1 級アミン選択性が向上した (Entry 4)。さらに触媒量を Pd 換算で 10 mol%、水素圧 0.8 MPa で、1 級アミン選択性はさらに向上し 98% に到達した (Entries 5-7)。酢酸の使用量を 1 mL から 2 mL に増量するとさらに選択性は向上した (>99%, Entry 8)。反応温度を 50 °C としても選択性の改善は見られなかった (Entry 9)。なお、無溶媒で反応した場合には 1 級選択性はほとんど認められず、主として 2 級及び 3 級アミンが生成したことから、溶媒として使用した酢酸の効果は大きいと考えられるが、詳細な溶媒効果は検討していないので詳細は不明である。

**Table 4-1-4.** 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyzed hydrogenation of decanenitrile (**1b**).<sup>a)</sup>

Entry	X (mol%)	Temp.	H <sub>2</sub> (MPa)	<b>1b</b> : <b>2b</b> : <b>3b</b> : <b>4b</b> <sup>b)</sup>
1	1	50 °C	0.1	52 : 42 : 6 : trace
2	1	RT	0.1	69 : 28 : 3 : 0
3	5	RT	0.1	0 : 93 : 7 : 0
4	5	RT	0.2	0 : 95 : 5 : 0
5	10	RT	0.1	0 : 92 : 8 : trace
6	10	RT	0.4	0 : 91 : 9 : 0
7	10	RT	0.8	0 : 98 : 2 : 0
8 <sup>c)</sup>	10	RT	0.8	trace : >99 : trace : 0
9	10	50 °C	0.8	0 : 96 : 4 : 0
10 <sup>d)</sup>	10	RT	0.8	11 : 1 : 68 : 20

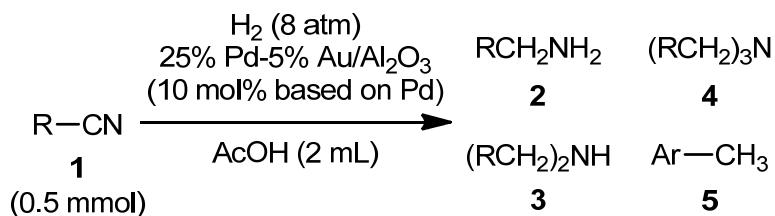
a) The hydrogenation of decanenitrile (**1b**) (0.5 mol) was carried out in AcOH (1 mL) at room temperature or 50 °C using 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1, 5, or 10 mol% based on the Pd content) as the catalyst under H<sub>2</sub> pressure (0.1, 0.2, 0.4, or 0.8 MPa) for 6 h. b) The ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. c) The volume of AcOH was 2 mL. d) The reaction was carried out in the absence of solvent.

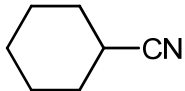
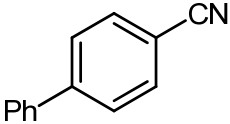
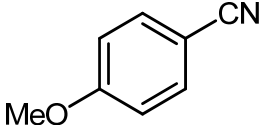


## 第五項 基質適応範囲の確認

第四項 Table 4-1-4、Entry 8 の反応条件で、様々なニトリルから1級アミンへの選択的変換を試みた(Table 4-1-5)。シクロヘキサンニトリル(**1c**)では、1級アミンが98%の選択性で生成した(Entry 2)。また、芳香族ニトリル(**1d** および **1e**)の水素化では、目的生成物であるベンジルアミンが高選択的に得られたが、水素化分解が併発し、脱アミノ化したトルエンが少量(<5%)副生した(Entries 3 および 4)。

**Table 4-1-5.** 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyzed hydrogenation of various nitriles (**1**).<sup>a)</sup>



Entry	RCN ( <b>1</b> )		<b>1</b> : <b>2</b> : <b>3</b> : <b>4</b> : <b>5</b> <sup>b)</sup>	Yield (%) <sup>c)</sup>
1	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> CN	( <b>1b</b> )	t <sup>d)</sup> : >99 : t <sup>d)</sup> : 0 : -	90
2		( <b>1c</b> )	0 : 98 : 2 : 0 : -	69 <sup>e)</sup>
3 <sup>f)</sup>		( <b>1d</b> )	0 : 98 : 0 : 0 : 2	98
4 <sup>g)</sup>		( <b>1e</b> )	5 : 90 : 0 : 0 : 5	64

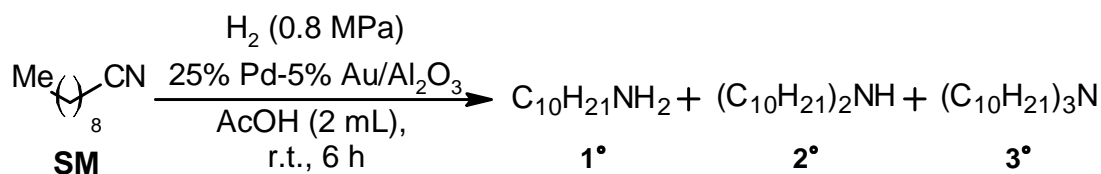
a) The hydrogenation of nitrile (**1**) (0.5 mmol) was carried out in AcOH (2 mL) at room temperature using 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mol% based on the Pd content) as the catalyst under 0.8 MPa for 6 h. In the case of benzonitrile derivatives, the formation of a small amount of toluene derivatives (**5**) was observed. b) The ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR. c) Isolated yield. d) Trace amount. e) Yield as a mixture of **2c** and **3c** is given. f) 1 h. g) 50 °C, 1 h.

## 第六項 触媒の再利用検討およびメタル溶出量の確認

不均一系触媒は、反応後の単純ろ過で回収・再利用が可能となる場合があり、環境や経済的観点から大きな利点となっている。25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>触媒の回収・再利用を、デカンニトリルを基質として検討した。2回目以降の反応は、回収された触媒量に合わせて使用する基質の量を調整した。その結果、2回目までは高い1級選択性を維持していたが、3回目では89%まで低下した(Table 4-1-5, Run1-3)。

なお、反応液中のPdとAuの溶出量をICP-OES (inductively coupled plasma-optical emission spectrometry)で分析したが検出限界以下 (0.1 ppm以下) であり、触媒からの金属溶出はほとんど認められなかった。従って、3回目の繰り返し使用で選択性が低下したのは、触媒の物理的変化に起因するものと考えているが詳細は不明である。

**Table 4-1-6.** Recycle use test of 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> using decanenitrile as substrate.



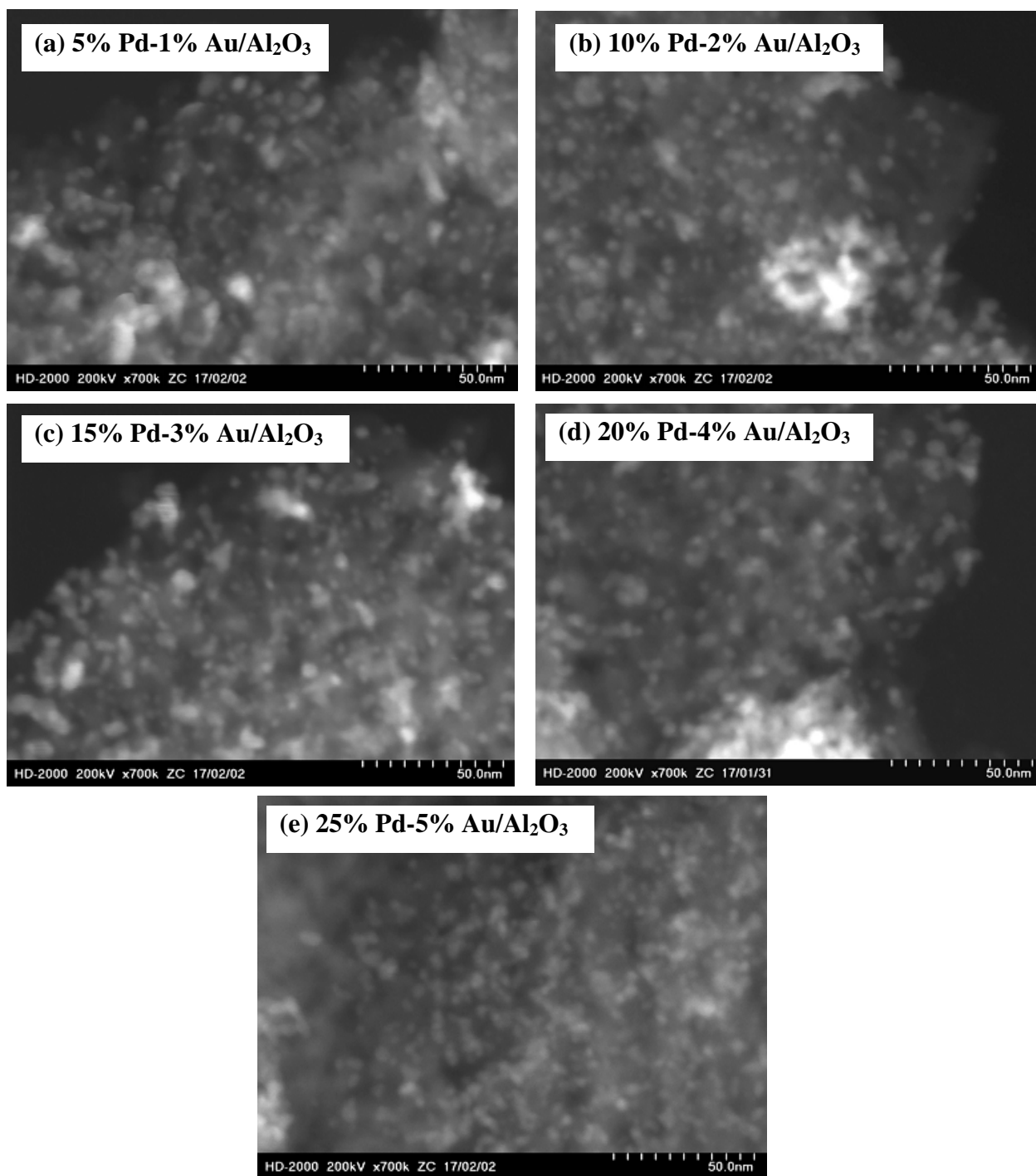
Run	Used decanenitrile	Used catalyst	Recovered catalyst	Recovered crude materials	<sup>1</sup> H NMR Ratio (SM : 1° : 2° : 3°)	weight of 1°
1	383 mg (2.50 mmol)	107 mg (250 μmol)	95.5 mg (89%)	406 mg	0 : 96 : 4 : 0	376 mg (96%)
2	307 mg (2.00 mmol)	85.2 mg (200 μmol)	69.2 mg (81%)	300 mg	0 : 96 : 4 : 0	278 mg (88%)
3	230 mg (1.50 mmol)	63.9 mg (150 μmol)	59.7 mg (93%)	218 mg	0 : 89 : 11 : 0	173 mg (73%)

## 第二節 各種分析法による触媒の解析

第一節第三項で示した Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> および Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の 1 級アミン選択性の違いを説明するために様々な各種分析法による分析を実施した。

### 第一項 基礎物性

Pd 粒子径に関する情報を得るため、STEM (scanning transmission electron microscopy) による観察、粉末 X 線回折 (X-ray Diffraction) および CO 吸着によるメタル表面積 (Metal Surface Area) を計測した。STEM の結果から、Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> サンプルでは Pd と Au の担持量に関らず 3-5 nm 程度の粒子が観察され、粒子サイズはほぼ一定であった (Figure 4-2-1)。XRD でも、 $2\theta = 82^\circ$  の Pd(311)面による回折ピークの半値幅から算出した Pd-Au 粒子径は、STEM とほぼ同等の値であった (Table 4-2-1)。一方、CO 吸着から計算される Pd 金属表面積は、Pd-Au 担持量が増加するにつれて、減少する傾向が確認された (Table 4-2-1)。通常、Pd 粒子の大きさおよび構造に変化がない場合には、CO 吸着量は変化しないが、高担持量の触媒で低下した原因としては、Pd と Au の合金化が進んだことに起因するものと考察した (今回 CO 吸着を行った室温では、一般に Au は CO ガスを吸着する能力がないとされている<sup>[55]</sup>)。なお、この結果は、次項で示す EXAFS のデータから得られる考察とも一致している。



**Figure 4-2-1.** STEM images of (a) 5% Pd-1% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (b) 10% Pd-2% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (c) 15% Pd-3% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (d) 20% Pd-4% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (e) 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

**Table 4-2-1.** Physical properties of Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts and their primary amine selectivity.

Catalyst	Pd metal surface area (m <sup>2</sup> /g-Pd) <sup>a)</sup>	Pd particle size (Å) <sup>b)</sup>	Primary amine selectivity (%) <sup>c)</sup>
5% Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	234	N.D. <sup>d)</sup>	61
5% Pd-1% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	120	49	70
10% Pd-2% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	104	42	79
15% Pd-3% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	92	41	76
20% Pd-4% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	104	43	79
25% Pd-5% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	65	37	89

a) Determined by CO adsorption experiments. b) Determined by the peak data of Pd(311) at  $2\theta = 82^\circ$  on the X-ray diffraction (XRD) spectra using Scherrer's equation. c) From Table 1. d) The XRD peak was too broad to determine the crystal size.

## 第二項 EXAFS による Pd-Au 合金化度の評価

活性点と考えられる Pd-Au 合金粒子の構造を明らかにするため、Pd-Au 含有量を重量比 5:1 に固定し、担持量を変えた Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒を用いて、EXAFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) を測定し、Au L<sub>III</sub> 吸収端のデータから (Figure 4-2-2)、金原子周りの金とパラジウムの配位数 (CN) を算出した (Table 4-2-2)。解析に際しては、金原子の周りに、任意の個数および距離に金およびパラジウムを配置して EXAFS データをシミュレーションし、実際の EXAFS データにフィッティングさせることによって行った。理論的には、下記の EXAFS の理論式に基づき、周囲の原子の種類により散乱強度や位相が異なること、また原子間の距離が長くなると強度が減衰することを利用している。

(EXAFS の理論式)

$$\chi(k) = S_0^2 \sum_j \frac{N_j F_j(k) \exp(-2k^2 \sigma_j^2)}{k R_j^2} \sin(2k R_j + \phi_j(k))$$

S<sub>0</sub><sup>2</sup>: 多体効果による減衰因子

N<sub>j</sub>: j 番目の散乱原子の個数

F<sub>j</sub>(k): j 番目の散乱原子の後方散乱因子

σ<sub>j</sub><sup>2</sup>: j 番目の散乱原子の Debye-Waller 因子 (位置の揺らぎの大きさ)

R<sub>j</sub>: j 番目の散乱原子と吸収原子の原子間距離

φ<sub>j</sub>(k): j 番目の散乱原子と吸収原子による位相変化

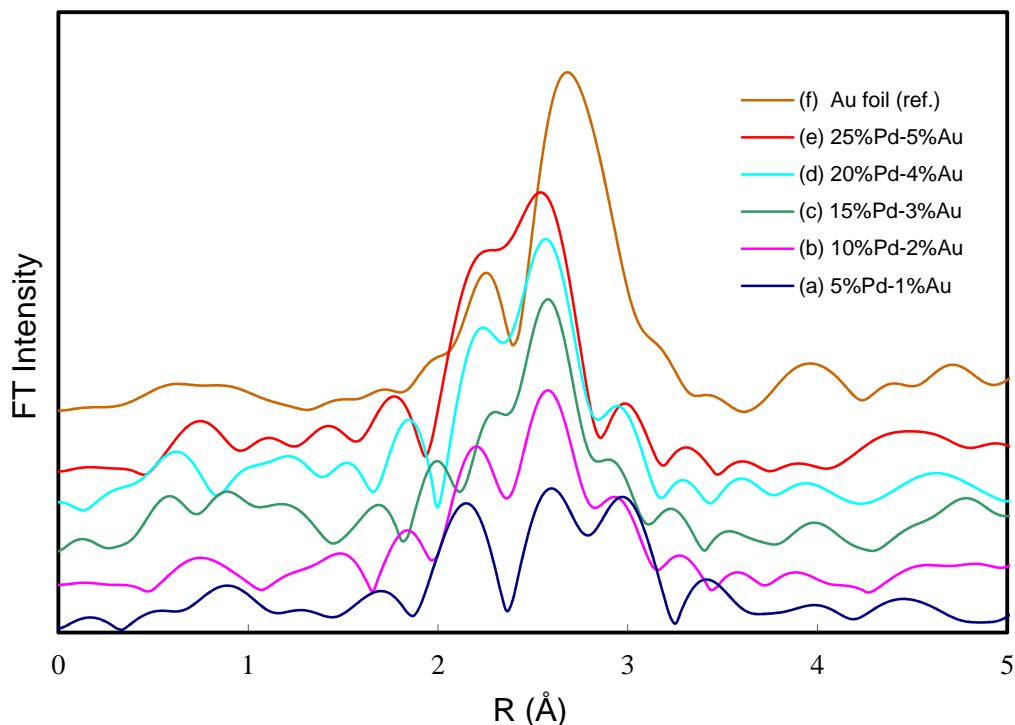
注目原子 (今回は Au 原子) に隣接する位置に、複数個の Pd や Au を配置し、それらの数や距離を最適化し、最も EXAFS データを再現する隣接 Pd 原子および Au 原子の個数及び Au-Au 間距離、Au-Pd 距離を算出した。

なお、合金化度の評価指標として、仁谷らの PtRu/C 触媒中の Ru の Pt との合金化度の見積りを定義する 'pairing factor' を使用した。

$$\text{Pairing factor} = \text{CN}(\text{Ru-Pt}) / [\text{CN}(\text{Ru-Ru}) + \text{CN}(\text{Ru-Pt})]$$

仁谷らの PtRu/C では、CN(Ru-Pt)は Ru 原子周りに存在する Pt 原子の数であり、CN(Ru-Ru) は、Ru 原子周りに存在する Ru 原子の数として定義されている<sup>[56]</sup>。

Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒中の Au の合金化度を CN(Au-Pd) / [CN(Au-Pd) + CN(Au-Au)]として算出した結果、Pd と Au の担持量が増加するに従い、Pd と Au の合金化度が向上することが判明した。さらに、Au 周りの配位数（すなわち、Au 周りの Pd 配位数[CN(Au-Pd)と Au 周りの Au 配位数 CN(Au-Au)]の和）は、fcc 構造の配位数 12 より低い値が示された（25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の Au 周りの配位数 3.7+5.8=9.5）。粒子表面に存在する原子では（粒子の外側に配位する原子がなく）配位数が小さくなることから、Au は Pd-Au 合金粒子の内部ではなく、粒子表面により多く存在していると考えれば合理的である。



**Figure 4-2-2.** Au L<sub>III</sub>-edge EXAFS spectra of (a) 5% Pd-1% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (b) 10% Pd-2% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (c) 15% Pd-3% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (d) 20% Pd-4% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (e) 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, and (f) Au foil (reference).

**Table 4-2-2.** EXAFS data of the Au-L<sub>III</sub> edge of the Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts.

Catalyst	R/Å <sup>a)</sup>		Coordination Number (CN)		Degree of alloying of Au in the catalyst (%) <sup>d)</sup>
	Au–Au	Au–Pd	Au–Au <sup>b)</sup>	Au–Pd <sup>c)</sup>	
5% Pd-1% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.84	2.75	8.7	3.4	28
10% Pd-2% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.82	2.75	7.1	3.0	29
15% Pd-3% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.83	2.76	5.5	3.0	36
20% Pd-4% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.83	2.75	5.2	3.3	38
25% Pd-5% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.76	2.75	3.7	5.8	61

a) Distance between two metal atoms. b) The number of Au atoms around an Au atom. c) The number of Pd atoms around an Au atom. d) The degree of alloying is defined as CN(Au-Pd) / [CN(Au-Pd) + CN(Au-Au)], as reported in the literature.<sup>[9]</sup>

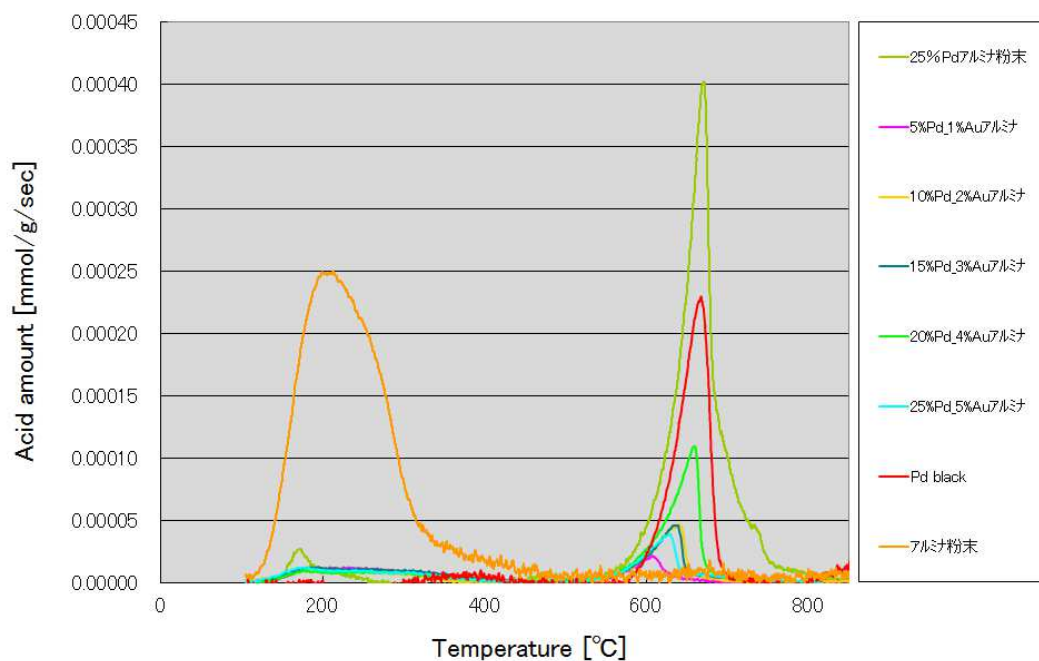


以上 EXAFS データの解析結果から、Pd-Au 担持量の増加に伴い、Pd-Au の合金化度が向上することが明らかになった。Pd-Au 合金化度と吉草酸ニトリル水素化時の 1 級アミン選択率に正の相関があることから、本反応における活性種である Pd が Au との合金化により、電子状態あるいは Pd-Au 粒子の表面構造の変化が生じ、1 級アミンへの選択的還元に適した触媒となっているものと考察している。

### 第三項 酸量の影響

次に Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒表面上の酸点を分析した。Hao らは、Pd 触媒によるブチロニトリルの気相接触水素化における触媒の物性とアミン選択率の相関を考察し、カーボンはアルミナより多くの酸点を持つために、3級アミンを生成し易いと報告している<sup>[42]</sup>。

Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒につき、NH<sub>3</sub> を吸着種とする TPD (Temperature Programmed Desorption) により酸量を測定した(Figure 4-2-3 および Table 4-2-3)。



**Figure 4-2-3.** Measurement of acid amount on the Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts, Pd black and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> powder by NH<sub>3</sub>-TPD.

**Table 4-2-3.** Acid amount on the Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalysts, Pd black and Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> powder determined by NH<sub>3</sub>-TPD.

Catalyst	Total NH <sub>3</sub> desorbed (mmol/g-cat)	NH <sub>3</sub> desorbed 100–500 °C (mmol/g-cat)	NH <sub>3</sub> desorbed 500–800 °C (mmol/g-cat)	Total NH <sub>3</sub> desorbed (mmol/g-Pd)	NH <sub>3</sub> desorbed 500–800 °C (mmol/g-Pd)
5% Pd/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.010	0.010	0	0.20	0
5% Pd-1% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.019	0.012	0.007	0.38	0.14
10% Pd-2% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.026	0.010	0.016	0.26	0.16
15% Pd-3% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.028	0.012	0.016	0.18	0.11
20% Pd-4% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.043	0.009	0.034	0.22	0.17
25% Pd-5% Au/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.025	0.011	0.014	0.10	0.056
Pd black	0.065	0	0.065	0.065	0.065
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.183	0.180	0.003	–	–

Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>触媒は、200 °Cと 650 °Cに NH<sub>3</sub>脱離ピークを持ち、弱い酸点と強い酸点の2種類が存在していることを示している。触媒単位重量当たりの総脱離 NH<sub>3</sub>量 (=触媒上の酸点の総量) は、Pd,Au 担持量の異なる Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒間で 0.019~0.043 mmol/g-cat の間で振れているが、Pd 単位重量当たりに換算すると、25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は酸量が 0.10 mmol/g-Pd であり、他の Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> と比較すると有意に少なく、Pd ブラックの 0.065 mmol/g-Pd に近いレベルにまで低下している。Pd black は、Pd 粒子が大きく Pd メタル表面積が小さいために酸量が少ないと考えられるが、25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒の酸量が少ないのは、Pd-Au 粒子が Pd-Au の合金化により表面特性が変化したためと考えている。

以上、脂肪族ニトリルを選択的に1級アミンに接触水素化することを目的に、Pd/C、Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>の触媒特性を検討し、最適化した結果、25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が良好な1級アミン選択性を示すことを見出した。デカンニトリルの接触水素化では、酢酸を溶媒とすることで、0.8 MPaの水素圧下、室温で転化率99%以上、1級アミン選択性99%という極めて良好な結果が得られた。この高い選択性は、PdとAuが合金化して、活性点としてのPdの電子状態あるいは触媒表面の性質が変化して発現したものと考えている。本触媒の使用により、温和な条件でニトリルから1級アミンを選択的に合成できることが明らかになった。

## 第五章 結論

医薬品や電子材料などの機能性物質の構造が多様化・複雑化したことで、新たな有機合成方法論の開発に対する関心は一段と強まっている。任意の化合物間の炭素—炭素結合形成や、任意の化合物中の官能基の接触水素化により、目的とする化合物が高選択的に得られれば、合成戦略の幅が拡大するとともに、廃棄物の少ないグリーンな製造プロセスを確立することができる。著者は、回収・再利用が容易な不均一系遷移金属触媒に着目して、クロスカップリングによる炭素—炭素結合形成反応とニトリル基の水素化反応における活性・選択性の向上を達成するとともに、その反応機構解明に向けた詳細な検討を遂行した。以下に得られた知見を要約する。

1. 新規な不均一系 Pd 触媒として、表面積が大きい合成吸着材である DIAION HP20 を用いた触媒「10% Pd/HP20」を開発した。当該触媒は、DIAION HP20 を Pd(OAc)<sub>2</sub> を含むメタノール溶液中、室温で攪拌するだけで効率良く調製できる。
2. 10% Pd/HP20 は、接触水素化反応において 10% Pd/C とほぼ同等の活性を示す。担体である HP20 はロット間のバラつきもなく物性が安定していることから、10% Pd/C からの置き換えが可能である考えられる。
3. 10% Pd/HP20 が、リガンドフリーのクロスカップリング反応でも触媒作用を示し、鈴木—宮浦反応、溝呂木—Heck 反応、菌頭反応に有効であることが明らかになった。
4. 10% Pd/HP20 は、特定の基質において 10% Pd/C より優れた触媒作用を示すことが明らかとなった。すなわち鈴木—宮浦反応においては、アミノ基を保護することなくブロモアニリンを基質として使用できる。また、溝呂木—Heck 反応と菌頭反応においてはヨードヘテロアリアルを基質として使用することができる。
5. 10% Pd/HP20 を触媒とした溝呂木—Heck 反応における活性種を検証した結果、10% Pd/HP20 から反応系中に溶出した極微量のパラジウムが活性触媒種になっているこ

とを確認した。

6. 脂肪族ニトリルを第1級アミンに選択的に接触水素化するには、Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>へのAuの添加が効果的であることを見出した。
7. Pd,Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が発現する高い第1級アミン選択性は、PdとAuの合金化により、触媒表面の性質が変化したことに起因するものと考えられる。PdとAuの担持量の増量により合金化が進行することを、EXAFS等の解析で明らかにした。
8. 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>を用いて、酢酸中0.8MPaという比較低圧の水素存在下、室温で反応すると、転化率99%以上、選択率99%で目的とする第1級アミンが生成した。

以上著者は、不均一系遷移金属触媒を用いた、炭素—炭素結合形成反応（クロスカップリング反応）と炭素—水素結合形成反応（ニトリルの水素化）に関する効率的な方法論を確立した。これらの反応は一般性が高く安全に実施できるため、工業化を目的としたプロセス化学的適用が期待される。

以上の研究結果は、以下の学術論文に報告した。

- 1) Monguchi Y., Fujita Y., Endo K., Takao S., Yoshimura M., Takagi Y, Maegawa T., Sajiki H., A Highly Active Heterogeneous Palladium Catalyst Supported on a Synthetic Adsorbent, *Chem. Eur. J.* 15, 834-837 (2009).
- 2) Monguchi Y., Sakai K., Endo K., Fujita Y., Niimura M., Yoshimura M., Mizusaki T., Sawama Y., Sajiki H., Carbon–Carbon Bond Formation by Ligand-free Cross-Coupling Reaction Using Palladium Catalyst Supported on Synthetic Adsorbent' *ChemCatChem*, 4, 546-558 (2012).
- 3) Yoshimura M., Komatsu A., Niimura M., Takagi Y., Takahashi T., Ueda S., Ichikawa T., Kobayashi Y., Okami H., Hattori T., Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., Selective Synthesis of Primary Amines from Nitriles under Hydrogenation Conditions, *Adv. Synth. Catal.* 360, 1726-1732 (2018).

## 謝辞

本研究に際して懇篤なるご指導とご鞭撻を賜りました恩師岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・佐治木弘尚教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の実施並びに本論文の作成にあたりご指導、ご討論頂きました第一薬科大学薬品化学分野・門口泰也教授に感謝致します。

本研究の推進にあたり共同実験者として多大なるご協力とサポート頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・澤間善成講師、岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室内の諸氏に感謝致します。

本研究の推進および学位取得に向け、サポートおよび御激励を賜りましたエヌ・イーケムキャット(株)山田貞二触媒開発センター長、高木由紀夫統括研究員、五十嵐寛化学触媒開発部長に謝意を表します。

エヌ・イーケムキャット(株)にて、共同実験者として実験に際してご協力頂きました鈴鹿弘康博士、水崎智照主任研究員、新村優主任研究員、小松晃主務の諸氏に感謝致します。

また、SPring-8（公益財団法人高輝度光科学研究センター）のビームライン BL14B2にて実施した EXAFS 測定（課題番号 2010B1774）に際し、多大なるサポートを頂きました本間徹生博士およびスタッフの皆様に感謝致します。



## 実験の部

Pd(OAc)<sub>2</sub>, 10% Pd/C, Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> および Pd-Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は、エヌ・イーケムキャット(株)製の試薬を使用した。DIAION® HP20 は三菱ケミカル株式会社からご提供頂いたものを使用した。他の試薬は、試薬メーカーから購入し、精製することなくを使用した。<sup>1</sup>H 及び <sup>13</sup>C NMR スペクトルは JEOL JNM ECA-500 (<sup>1</sup>H NMR, 500 MHz; <sup>13</sup>C NMR, 125 MHz) 及び JEOL JNM AL-400 (<sup>1</sup>H NMR, 400 MHz; <sup>13</sup>C NMR, 100 MHz) spectrometer で測定した。<sup>1</sup>H NMR の化学シフト値は CDCl<sub>3</sub> 中では Me<sub>4</sub>Si (δ: 0.00 ppm) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。<sup>13</sup>C NMR では溶媒の吸収 (77.0 ppm/CDCl<sub>3</sub>) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。マススペクトルは JEOL JMS-Q1000GC Mk II で測定した。マススペクトルは JEOL 製 JMSSX102A を用いてデータを取得した。TLC には、Merck 社製の Silica gel 60 F-254 plates (32-63 μm particle size) を使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィーには、関東化学から購入したシリカゲル 60 (40-63 μm) あるいはシリカゲル 60N (球状、中性 (100-210 μm)) を使用した。全ての生成物は既知化合物であり、<sup>1</sup>H NMR と <sup>13</sup>C NMR が文献値と一致し、同定した。

ICP (Inductively coupled plasma) 測定による元素分析は(株)島津製作所製 Shimadzu ICP-8001 (Shimadzu, Japan)、熱分析 (TG/DTA) は、リガク製 Thermo Plus TG8120、EMPA (Electron probe micro analysis) は日本電子(株)製 JEOL JXA-8100STEM (scanning transmission electron microscopy) は(株)日立ハイテクノロジー社製 HD-2000、XRD (X-ray diffraction) は MacScience 社製 MacScience M21 あるいは PANalytical(株)製 X'Pert PRO-MPD、蛍光測定は Perkin Elmer 製 Perkin Elmer LS55 を使用した。酸量の測定は、マイクロトラック・ベル(株)製 BELCAT および BELMass を用いて、NH<sub>3</sub>-TPD (Temperature Programmed Desorption) を測定した。以上の物性測定はエヌ・イー ケムキャット(株)にて実施した。

Pd K-edge および Au L-edge の EXAFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) 測定は、兵庫県にある SPring-8 (公益財団法人高輝度光科学研究センター) 内のビームライン BL14B2 にて実施した (課題番号 2010B1774)。データ解析は、(株)リガクの解析ソフトウェア REX2000 (ver. 2.5.9) を用いて行った。

なお、文中、次の略語を使用した。

s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, m = multiplet

### 第三章第一節に関する実験

#### 10% Pd/HP20 の調製

攪拌子を入れた 300 mL 丸底フラスコに Pd (OAc)<sub>2</sub> (527 mg) と MeOH (50 mL) を加えて溶解し、アルゴン雰囲気下、室温にて DIAION HP20 (三菱ケミカル(株)製、5.00 g) を加え、MeOH 溶液のオレンジ色が無色となるまで攪拌した (4 日間)。得られた灰色の固体を桐山ロートにてろ過・回収し、水(15 mL) およびメタノール(15 mL) で洗浄し、減圧下、2 日間乾燥して、10% Pd/HP20 (2.31 g) を得た。

#### STEM による 10% Pd/HP20 上の Pd 粒子系の算出法

STEM による観察により、各 Pd 粒子を球とみなし、各粒子の直径を算出した後 (Figure 1)、Figure 2 のような Pd 粒子径の分布を得た後、このデータから平均粒子径を算出した (約 3.1 nm)。

Figure 1. Areas of each palladium particle.

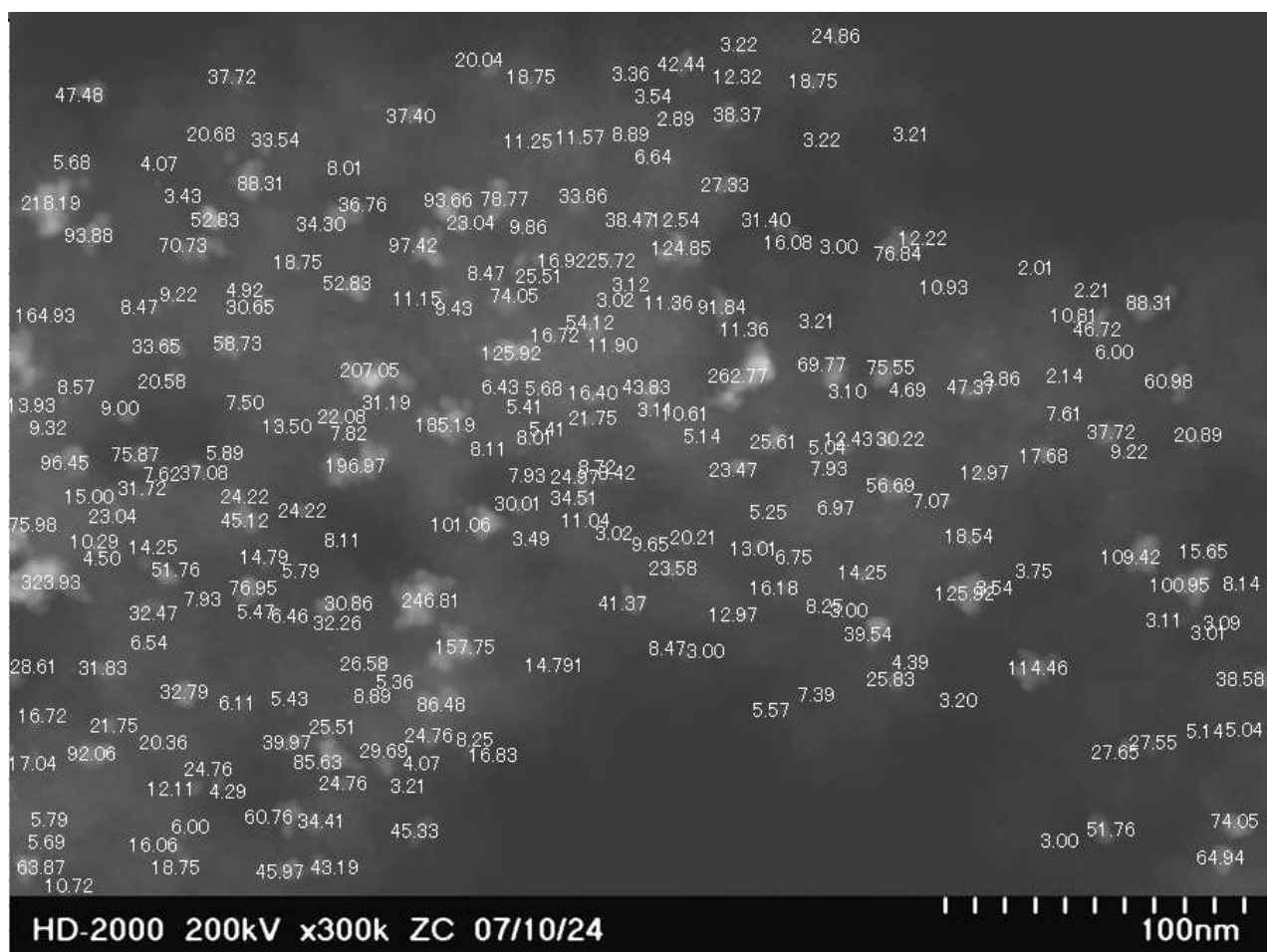
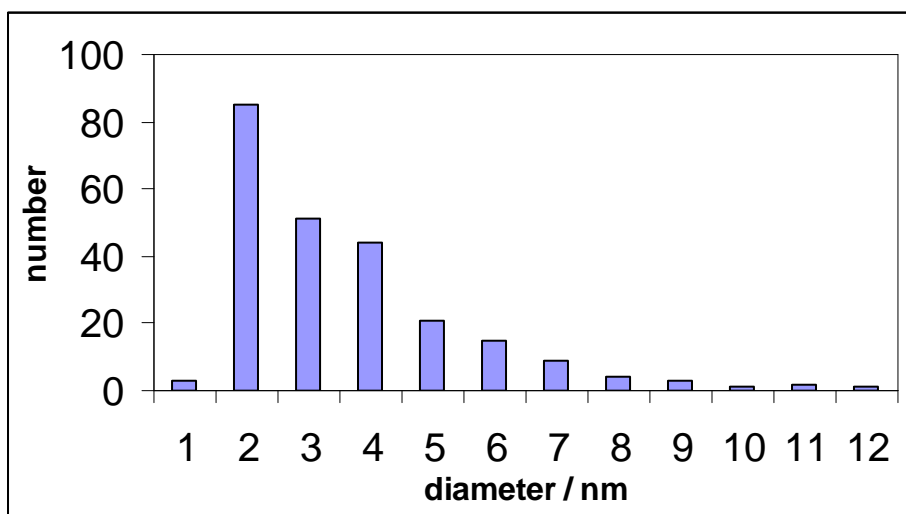


Figure 2. Distribution of the diameters of the particles.



diameter / nm	number
0-1	3
1-2	85
2-3	51
3-4	44
4-5	21
5-6	15
6-7	9
7-8	4
8-9	3
9-10	1
10-11	2
11-12	1

担体 HP20 および 10% Pd/HP20 の粉末 X 線解析結果

MacScience 社製 M21X にて、Cu K $\alpha$  線（波長 1.54 Å）で測定を行い、下記のデータを得た。

Figure 3. XRD spectra of 10% Pd/HP20 and DIAION HP20.

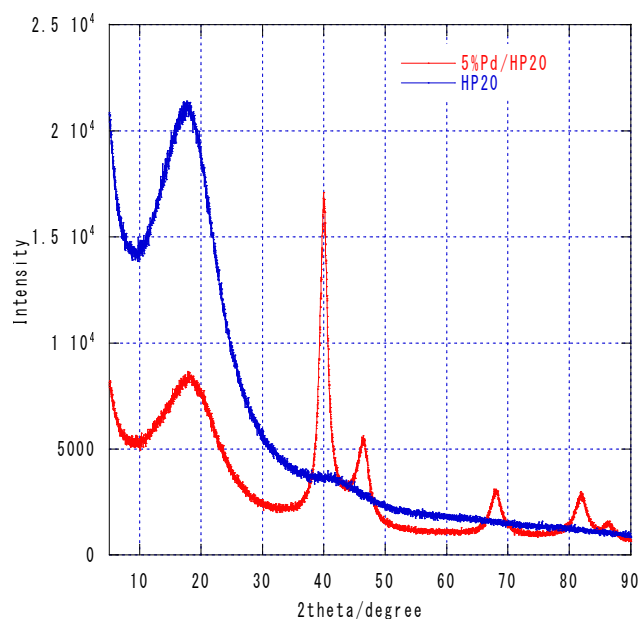


Figure 4. XRD spectra of 10% Pd/HP20 and Pd metal.

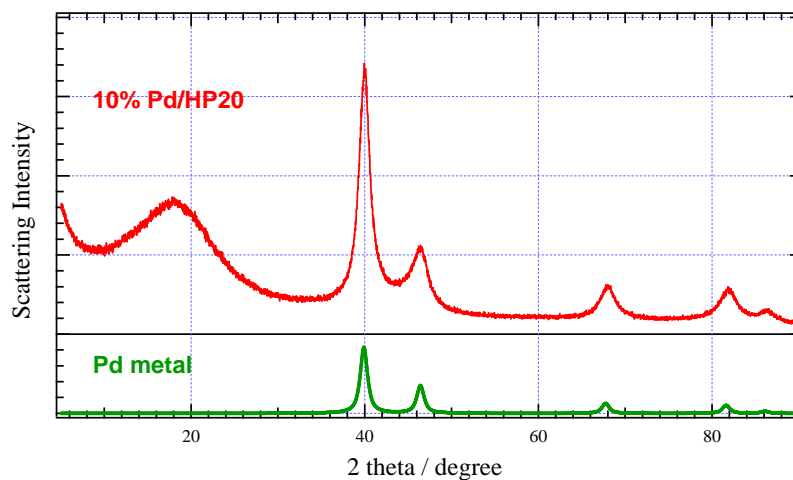


Table Curve fitting (Igor 4) – calculation of diameters

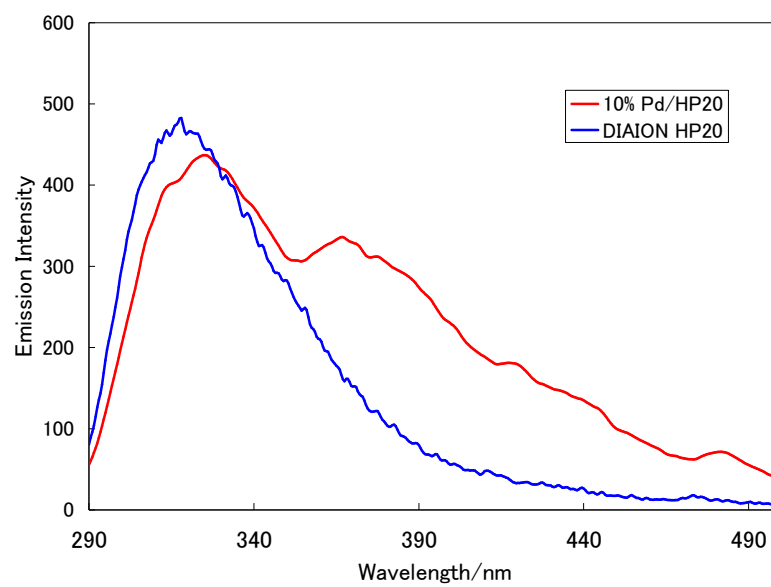
	2theta / degree	peak area	fwhm / degree	diameter / nm
(1,1,1)	39.9691	31662.5	2.41991	3.9
(2,0,0)	46.3356	13241.6	2.30868	4.1
(2,2,0)	67.9853	6813.7	2.14031	4.4
(3,1,1)	81.9013	7245.3	2.52513	3.7

Pd メタルに由来するピークのカーブフィッティングの結果から、Pd 粒子径は約 4nm となり、STEM のデータと良い相関が得られた。

#### 10% Pd/HP20 の蛍光測定結果

HP20 および 10% Pd/HP20 のいずれからとも蛍光( $\tau = 5 \text{ ns}$ ,  $S_1 \rightarrow S_0$ )が 300nm に観測された。10% Pd/HP20 において、375nm に燐光( $\tau = 1 \mu\text{s}$ ,  $T_1 \rightarrow S_0$ )が観察されていることから、Pd メタルの軌道と HP20 由来の  $\pi$ -電子に物理的な相互作用があるものと考えられる (Figure 5)。

Figure 5. Fluorescence spectra of 10% Pd/HP20 and DIAION HP20.



### 第三章第二節に関する実験

#### 10% Pd/HP20 を用いた水素化反応 (Table 3-2-1)

攪拌子を入れた試験管に基質(1 mmol)、10%Pd/HP20 (基質に対し 10 wt%)、およびメタノール(2 mL)を入れ、セプタムで密封した。系中の空気は、風船に充填した水素を用いて、真空→水素供給を 5 回繰り返して水素に置換した。室温下所定時間反応した後、触媒をメンブレンフィルター(Millipore Corporation, Billerica, MA; Millex-LH, 0.45  $\mu\text{m}$ )でろ過した。ろ液は真空下濃縮して生成物を得た。

#### 10% Pd/HP20 の再利用テスト (Table 3-2-2)

攪拌子を入れた試験管に 4-ニトロアニソール(153 mg, 1 mmol)、10%Pd/HP20 (15.3 mg)、およびメタノール(2 mL)を入れ、セプタムで密封した。系中の空気は、風船に充填した水素を用いて、真空→水素供給を 5 回繰り返して水素に置換した。室温下 2 時間反応した後、触媒を桐山ロート(ろ紙目開き 1  $\mu\text{m}$ )でろ過した。ろ紙に捕捉された触媒は、メタノール 15 mL で洗浄し、減圧下に 2 日間乾燥した(回収量 15.0 mg, 98%)。ろ液も減圧下濃縮して、4-メトキシアニリン(123 mg, 100%)を得た。回収された 10% Pd/HP20 (15.0 mg) は 4-ニトロアニソール(153 mg, 1 mmol)の 2 回目の水素化反応に使用した。以下同じ要領で 4 回実験を繰り返した。結果を下記に記す。

Run	1st	2nd	3rd	4th
Yield [mg (%)] of 4-methoxyaniline	123 mg (100%)	119 mg (96%)	123 mg (100%)	123 mg (100%)
Yield [mg (%)] of recovered 10% Pd/HP20	15.0 mg (98%)	14.2 mg (95%)	13.7 mg (97%)	12.5 mg (91%)

#### 反応液中に溶出した Pd 量の測定

攪拌子を入れた試験管に 4-ニトロアニソール(1.53g, 10 mmol)、10%Pd/HP20 (153mg)、およびメタノール(10 mL)を入れ、セプタムで系を密封した。水素置換後、室温下 2 時間攪拌した後、触媒をメンブレンフィルター(Millipore Corporation, Billerica, MA; Millex®-LH, 0.20  $\mu\text{m}$ )でろ過した。ろ液は MeOH を加えて 50 mL とした後、ICP 発光測定 (島津製作所製 ICP-8001) して Pd 含有量を定量した。

### 第三章第三節に関する実験

#### 10% Pd/HP20 を触媒とする鈴木-宮浦反応の実験手順

##### 一般的実験手順 (Table 3-3-1-1, 3-3-1-2)

アリールハライド(500  $\mu\text{mol}$ )とアリールボロン酸(550  $\mu\text{mol}$ )、10% Pd/HP20 (2.7 mg, 2.50  $\mu\text{mol}$ )および  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (665 mg, 1.75 mmol) の混合物を、水 (1 mL)と *i*PrOH (1 mL)の混合溶媒 (Table 3-3-1-1, Entries 1-11, 13, 15 および Table 3-3-1-2)、あるいは水(2 mL) (Table 3-3-1-1, Entries 12, 14 および 16)中、アルゴン雰囲気下、室温(Table 3-3-1-1, Entries 1-9, 11-16 および Table 2, Entries 1, 3,5) あるいは 80 °C (Table 1, Entry 10 および Table 2, Entries 2, 4, 6)で反応した。アリールハライドが完全に消費されたことを TLC で確認するか、反応が不完全の場合は 48 時間後に、触媒を取り除くため、反応混合物をメンブレンフィルター(Millipore Corporation, Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 mm)でろ過した。ろ液に酢酸エチル(10 mL)と水(10 mL)を加え、相を分離し、水相は酢酸エチル(10 mL×2回)で抽出して、合わせた有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過して減圧下濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶剤: *n*-hexane/EtOAc)で精製し、得られたビアリール化合物は文献データと比較して同定した。

#### 4-Nitrobiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 1; Table 3-3-1-3, Entry 2; Table 3-3-1-4, Entry 2)<sup>[2c]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  8.26 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$  147.5, 147.0, 138.6, 129.1, 128.8, 127.7, 127.3, 124.0; MS (EI)  $m/z$  (%) 199 ( $M^+$ , 100), 169 (41), 152 (83), 141 (26).

#### Biphenyl-4-carbaldehyde (Table 3-3-1-1, Entry 2)<sup>[2c]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  10.01 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 7.1$ , 2H), 7.47-7.39 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$  191.9, 147.1, 139.6, 135.1, 130.2, 129.0, 128.4, 127.6, 127.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 182 ( $M^+$ , 100), 181 (94), 152 (64).

#### Ethyl biphenyl-4-carboxylate (Table 3-3-1-1, Entry 3)<sup>[2c]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.59 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.38 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$  166.4, 145.4, 140.0, 130.0, 129.2, 128.8, 128.0, 127.2, 127.0, 60.9, 14.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 226 ( $M^+$ , 55), 198 (28), 181 (100), 152 (48), 141 (26).

#### 4-Acetyl-4'-nitrobiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 4)<sup>[2c]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  8.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.09 (d,  $J = 8.4$ , 2H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz)  $\delta$  197.4, 147.6, 146.2, 143.0, 137.0,

129.1, 128.0, 127.6, 124.2, 26.7; MS (EI)  $m/z$  (%) 241 ( $M^+$ , 38), 226 (100), 180 (18), 152 (32); HRMS (EI) calcd for  $C_{14}H_{11}NO_3$  ( $M^+$ ) 241.07390. Found 241.07313.

**4-Methoxybiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 5; Table 3-3-1-3, Entry 1; Table 3-3-1-4, Entry 1)** <sup>[2c]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.55–7.51 (m, 4H), 7.40 (t,  $J = 7.7$ , 2H), 7.29 (t,  $J = 7.7$ , 1H), 6.97 (d,  $J = 9.0$ , 2H), 3.83 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$  159.2, 140.8, 133.8, 128.7, 128.1, 126.7, 126.6, 114.2, 55.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 184 ( $M^+$ , 100), 169 (46), 141 (40), 115 (26).

**2,4'-Dimethoxybiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 6)** <sup>[2c]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$  158.6, 156.4, 130.8, 130.6, 130.5, 130.3, 128.1, 120.8, 113.4, 111.2, 55.4, 55.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 214 ( $M^+$ , 100), 199 (39), 184 (20), 171 (14), 128 (21).

**3,4'-Dimethoxybiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 7)** <sup>[2c]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 8.0$ , 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$  159.3, 158.6, 141.5, 132.7, 128.8, 127.2, 118.2, 113.3, 111.6, 111.2, 54.2, 54.1; MS (EI)  $m/z$  (%) 214 ( $M^+$ , 100), 199 (24), 171 (23), 128 (13).

**2-Methylbiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 8)** <sup>[2c]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.40 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 2.27 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$  142.0, 141.9, 135.3, 130.3, 130.0, 129.2, 128.0, 127.2, 126.7, 125.7, 20.4; MS (EI)  $m/z$  (%) 168 ( $M^+$ , 100), 153 (32).

**1-Phenylnaphthalene (Table 3-3-1-1, Entry 10)** <sup>[2c]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.90–7.81 (m, 3H), 7.50–7.37 (m, 9H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$  140.2, 139.7, 133.3, 131.1, 129.3, 127.6, 127.0, 126.6, 126.2, 125.3, 125.2, 125.1, 124.7; MS (EI)  $m/z$  (%) 204 ( $M^+$ , 100), 203 (72).

**4-Biphenylcarboxylic acid (Table 3-3-1-1, Entry 12)** <sup>[2c]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 8.3$ , 2H), 7.65 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H); MS (EI)  $m/z$  (%) 198 ( $M^+$ , 100), 181 (41), 152 (38); HRMS (EI) calcd for  $C_{13}H_{10}O_2$  ( $M^+$ ) 198.06808. Found 198.06848.

**4-Hydroxybiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 14)** <sup>[2c]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.2$ , 2H), 7.41 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.72 (s, 1H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$  128.7,



128.3, 126.6, 115.6; MS (EI) m/z (%) 170 ( $M^+$ , 100), 141 (16), 115 (13).

**3-Hydroxybiphenyl (Table 3-3-1-1, Entry 16)** <sup>[56]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.32–7.24 (m, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.2$ , 1H), 5.85 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  156.0, 142.7, 140.7, 129.8, 128.5, 127.2, 126.9, 119.3, 114.2, 114.0; MS (EI) m/z (%) 170 ( $M^+$ , 100), 141 (18), 115 (16); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}$  ( $M^+$ ) 170.07317. Found 170.07370.

フェニルボロン酸ネオペンチルグリコールエステルを使用した場合 (Table 3-3-1-3)

アリールハライド (500  $\mu\text{mol}$ ) とフェニルボロン酸ネオペンチルグリコールエステル (105 mg, 550  $\mu\text{mol}$ )、10% Pd/HP20 (5.3 mg, 5.00  $\mu\text{mol}$ ) および  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (132 mg, 1.25 mmol) の混合物を、水 (1 mL) とエタノール (1 mL) の混合溶媒中、アルゴン雰囲気下、室温で反応した。反応液は、その後、Table 3-3-1-1 および 3-3-1-2 の一般的な手順に従い精製した。Entry 4 については、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  と 50% エタノール水溶液に代えて  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (475 mg, 1.25 mmol) と 50% イソプロパノール水溶液を使用した。

**2-Aminobiphenyl (Table 3-3-1-2, Entry 2)** <sup>[58]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.44–7.39 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.15–7.10 (m, 2H), 6.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.69 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  143.4, 139.5, 130.4, 129.0, 128.7, 128.4, 127.5, 127.1, 118.6, 115.5; MS (EI) m/z (%) 169 ( $M^+$ , 100), 83 (10); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}$  ( $M^+$ ) 169.08915. Found 169.08828.

**3-Aminobiphenyl (Table 3-3-1-2, Entry 4)** <sup>[58]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (500 Hz)  $\delta$  7.55 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.41 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.32 (t,  $J = 8.0$  Hz), 7.21 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, d), 6.89 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.71 (br s, 2H); MS (EI) m/z (%) 169 ( $M^+$ , 100), 115 (9)

**4-Aminobiphenyl (Table 3-3-1-2, Entry 6)** <sup>[59]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.53–7.24 (m, 7H), 6.73 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  145.9, 141.2, 131.7, 128.7, 128.1, 126.5, 126.3, 115.4; MS (EI) m/z (%) 169 ( $M^+$ , 100), 115 (10); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}$  ( $M^+$ ) 169.08915. Found 169.08963.

フェニルボロン酸ピナコールエステルを使用した場合 (Table 3-3-1-4)

アリールハライド (500  $\mu\text{mol}$ ) とフェニルボロン酸ネオペンチルグリコールエステル (112 mg, 550  $\mu\text{mol}$ )、10% Pd/HP20 (5.3 mg, 5.00  $\mu\text{mol}$ ) および  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (475 mg, 1.25  $\mu\text{mol}$ ) の混合物を、水 (1 mL) とイソプロパノール (1 mL) の混合溶媒中、アルゴン

雰囲気下、室温で反応した。反応液は、その後、Table 3-3-1-1 および 3-3-1-2 の一般的な手順に従い精製した。

***p*-Terphenyl (Table 3-3-1-3, Entry 4; Table 3-3-1-4, Entry 3) <sup>[2d]</sup>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.68–7.64 (m, 8H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.36 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 140.7, 140.1, 128.8, 127.5, 127.3, 127.0; MS (EI) *m/z* (%) 230 (*M*<sup>+</sup>, 100), 115 (10).

**4-(4-Nitrophenyl)dibenzofuran (Table 3-3-1-5, Entries 1–4) <sup>[2f]</sup>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.63–7.37 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 156.1, 153.2, 147.1, 143.0, 129.4, 127.7, 126.8, 125.4, 123.9, 123.8, 123.4, 123.4, 123.2, 121.4, 120.8, 111.9; MS (EI) *m/z* (%) 289 (*M*<sup>+</sup>, 100), 242 (22), 231 (10), 215 (20).

臭化アリアルとヘテロアリアルボロン酸、あるいはベテロアリアルブロミドとアリアルボロン酸の反応 (Table 3-3-1-5 および 3-3-1-6)

アリアルハライド (250 μmol)、アリアルボロン酸 (375 μmol)、10% Pd/HP20 (9.3 mg, 8.75 μmol) および Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · 12H<sub>2</sub>O (333 mg, 875 mmol) を水 (0.5 mL) とイソプロパノール (0.5 mL) の混合溶媒中、アルゴン雰囲気下、80 °C で反応を行った。Table 3-3-1-6, Entry 7 においては 50% イソプロパノール水溶液に代えてイソプロパノール (1 mL) を溶媒とした。反応液は、Table 3-3-1-1 および 3-3-1-2 の一般的な手順に従い精製した。反応温度はそれぞれ 70 °C (Table 3-3-1-5, Entry 1)、90 °C (Table 3-3-1-5, Entry 3)、室温 (Table 3-3-1-5, Entries 4 and 7) で行った。

**4-(4-Acetylphenyl)dibenzofuran (Table 3-3-1-5, Entry 5) <sup>[2f]</sup>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00–7.94 (m, 4H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 197.6, 156.0, 153.2, 141.0, 136.0, 128.8, 128.6, 127.4, 126.7, 125.1, 124.4, 123.9, 123.2, 122.9, 120.7, 120.5, 111.7, 26.6; MS (EI) *m/z* (%) 286 (*M*<sup>+</sup>, 76), 271 (100), 242 (25), 215 (23).

**4-(4-Methoxyphenyl)dibenzofuran (Table 3-3-1-5, Entries 6 and 7) <sup>[2f]</sup>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 159.3, 156.1, 153.3, 129.9, 128.8, 127.1, 126.4, 125.5, 124.8, 124.3, 123.1, 122.7, 120.6, 119.0, 114.1, 111.8, 55.3; MS (EI) *m/z* (%) 274 (*M*<sup>+</sup>, 100), 231 (24).

**2-(4-Nitrophenyl)benzofuran (Table 3-3-1-5, Entry 8) <sup>[2f]</sup>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.24 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 155.4, 153.2, 147.2, 136.2, 128.6, 125.8, 125.2, 124.3, 123.5, 121.6, 111.5, 105.1; MS (EI) *m/z* (%) 239 (M<sup>+</sup>, 100), 209 (21), 193 (18), 181 (12), 165 (44).

**2-(4-Nitrophenyl)benzothiophene (Table 3-3-1-5, Entry 9)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.86–7.81 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.39 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 147.2, 141.2, 140.5, 140.3, 140.2, 126.8, 125.5, 125.0, 124.4, 124.3, 122.4, 122.4; MS (EI) *m/z* (%) 255 (M<sup>+</sup>, 100), 225 (18), 208 (40), 165 (37).

**2-Methoxy-5-(4-nitrophenyl)pyridine (Table 3-3-1-5, Entry 10)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 164.6, 145.6, 145.6, 144.4, 137.4, 127.7, 127.1, 124.3, 111.4, 53.8; MS (EI) *m/z* (%) 230 (M<sup>+</sup>, 100), 200 (41), 183 (28), 154 (45).

**2-Phenylpyridine (Table 3-3-1-6, Entry 1)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.69 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.73 (m, 2H), 7.50–7.39 (m, 3H), 7.22 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 157.5, 149.6, 139.4, 136.7, 128.9, 128.7, 126.9, 122.0, 120.5; MS (EI) *m/z* (%) 155 (M<sup>+</sup>, 100), 77 (17).

**2-(4-Tolyl)pyridine (Table 3-3-1-6, Entry 2)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 157.5, 149.6, 138.9, 136.6, 129.5, 126.8, 121.8, 120.2, 21.2; MS (EI) *m/z* (%) 169 (M<sup>+</sup>, 100).

**2-(4-Methoxyphenyl)pyridine (Table 3-3-1-6, Entry 3)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 160.4, 157.0, 149.4, 136.5, 128.1, 121.3, 119.7, 114.0, 55.2; MS (EI) *m/z* (%) 185 (M<sup>+</sup>, 100), 170 (24), 142 (32).

**2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)pyridine (Table 3-3-1-6, Entry 4)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.63 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.89 (8.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.9, 149.4, 148.4, 148.2, 136.6, 133.8, 121.6, 120.8, 120.0, 108.4, 107.3, 101.2; MS (EI) *m/z* (%) 199 (M<sup>+</sup>, 100), 141 (16).

**5-(4-Methoxyphenyl)pyrimidine (Table 3-3-1-6, Entry 5)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.15 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz,

2H), 3.86 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 160.3, 156.8, 154.3, 133.8, 128.0, 126.4, 114.8, 55.3; MS (EI) m/z (%) 186 (M<sup>+</sup>, 100), 171 (29).

**3-(4-Methoxyphenyl)quinoline (Table 3-3-1-6, Entries 6 and 7)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72–7.64 (m, 3H), 7.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 159.7, 149.8, 147.0, 133.4, 132.3, 130.2, 129.4, 129.1, 128.5, 128.1, 127.8, 126.9, 114.6, 55.4; MS (EI) m/z (%) 235 (M<sup>+</sup>, 100), 220 (37), 192 (18), 165 (14).

ヘテロアリールーヘテロアリールカップリング化合物の合成(Table 3-3-1-7)

アリールハライド(250 μmol)、アリールボロン酸(375 μmol)、10% Pd/HP20 (2.7 mg, 2.50 μmol)および Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O(95.0 mg, 250 mmol)を、イソプロパノール(1 mL)中、アルゴン雰囲気下にて、80 °Cで反応した。Entry 2 については、イソプロパノールに代えて、水(0.5 mL)-イソプロパノール(0.5 mL)混合溶媒を使用した。反応液は、Table 3-3-1-1 および 3-3-1-2 の一般的な手順に従い精製した。

**2-(5-Pyrimidyl)benzofuran (Table 3-3-1-7, Entry 1)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 157.8, 155.3, 152.7, 149.7, 128.3, 125.7, 124.9, 123.6, 121.5, 111.5, 104.2; MS (EI) m/z (%) 196 (M<sup>+</sup>, 100), 142 (24); HRMS (EI) Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup>) 196.06367. Found 196.06428.

**2-(3-Quinoly)benzofuran (Table 3-3-1-7, Entry 3)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.53 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 155.1, 153.1, 147.6, 147.5, 130.7, 129.7, 129.4, 128.8, 128.1, 127.7, 127.3, 125.0, 123.7, 123.3, 121.2, 111.2, 102.9; MS (EI) m/z (%) 245 (M<sup>+</sup>, 100), 216 (17).

**4-(3-Quinoly)dibenzofuran (Table 3-3-1-7, Entry 4)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01–7.94 (m, 3H), 7.76 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.39 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 156.0, 153.5, 150.7, 147.3, 135.3, 129.7, 129.2, 128.2, 127.6, 127.3, 127.0, 126.8, 125.3, 124.0, 123.8, 123.5, 123.1, 122.4, 120.8, 120.6, 111.9; MS (EI) m/z (%) 295 (M<sup>+</sup>, 100).

**3-(2-Furyl)quinoline (Table 3-3-1-7, Entry 5)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.54 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 151.3, 147.0, 147.0, 143.1, 127.9, 127.9, 127.2, 124.1, 111.9, 106.7; MS (EI) *m/z* (%) 195 (M<sup>+</sup>, 100), 167 (36).

**3-(2-Thienyl)quinoline (Table 3-3-1-7, Entry 6)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.20 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 5.2 Hz, 3.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 148.6, 147.2, 140.7, 131.4, 129.3, 129.3, 128.4, 127.8, 127.6, 127.3, 126.9, 126.1, 124.4; MS (EI) *m/z* (%) 211 (M<sup>+</sup>, 100), 167 (8).

**3-(6-Methoxypyridin-3-yl)quinoline (Table 3-3-1-7, Entry 7)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 9.11 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 164.0, 149.2, 147.2, 145.3, 137.4, 132.5, 130.6, 129.4, 129.2, 127.9, 127.8, 127.1, 126.8, 111.2, 53.6; MS (EI) *m/z* (%) 236 (M<sup>+</sup>, 100), 207 (36).

**4-(2-Pyridyl)dibenzofuran (Table 3-3-1-7, Entry 8)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.79 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 156.1, 153.8, 153.7, 149.8, 136.6, 127.3, 125.2, 124.3, 124.0, 123.3, 123.0, 122.4, 121.2, 120.7, 111.8; MS (EI) *m/z* (%) 245 (M<sup>+</sup>, 100).

**5-(2-Benzofuranyl)indole (Table 3-3-1-7, Entry 9)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26–7.18 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.60 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 157.6, 154.7, 135.9, 129.7, 128.1, 125.1, 123.5, 122.7, 122.6, 120.4, 119.7, 117.6, 111.4, 110.9, 103.3, 99.4; MS (EI) *m/z* (%) 233 (M<sup>+</sup>, 100).

**2-(5-Methylthien-2-yl)benzofuran (Table 3-3-1-7, Entry 10)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.51–7.44 (m, 2H), 7.26–7.17 (m, 3H), 6.73 (m, 2H), 2.50 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 154.4, 151.5, 140.8, 130.9, 129.2, 126.1, 124.6, 124.0, 123.0, 120.5, 110.9, 100.2, 15.3; MS (EI) *m/z* (%) 214 (M<sup>+</sup>, 100), 181 (15).

**4-(5-Methylthien-2-yl)dibenzofuran (Table 3-3-1-7, Entry 11)** <sup>[2f]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.4 Hz,

1H), 7.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.33 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  156.1, 152.0, 140.0, 136.1, 127.2, 126.6, 126.2, 124.9, 124.6, 124.1, 123.0, 122.8, 120.7, 119.7, 118.8, 111.8, 15.4; MS (EI)  $m/z$  (%) 264 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### 10% Pd/HP20 を触媒とする溝呂木-ヘック反応の一般的実験手順(Table 3-3-2-4)

ヨウ化アリール(500  $\mu\text{mol}$ )、アクリル酸ブチル(85.4 mL, 600  $\mu\text{mol}$ )、トリ-*n*-ブチルアミン (131  $\mu\text{L}$ , 550  $\mu\text{mol}$ )および 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu\text{mol}$ ) を DMA (2 mL) 中、アルゴン雰囲気下にて、100  $^{\circ}\text{C}$ で反応した。ヨウ化アリールの完全消費を TLC にて確認後 (反応が不完全の場合は 24 時間後) に、触媒を取り除くため、反応混合物をメンブレンフィルター(Millipore Corporation, Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 mm)でろ過した。ろ液に酢酸エチル(20 mL)と水(20 mL)を加え、相を分離し、水相は酢酸エチル(20 mL $\times$ 2 回)で抽出して、合わせた有機相を飽和食塩水(10 mL)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過して減圧下濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶剤: *n*-hexane/EtOAc)で精製し、得られたけい皮酸ブチル類は文献データと比較して同定した。Entry 17 については、2 mol% の 10% Pd/HP20 (10.6  $\mu\text{g}$ , 10  $\mu\text{mol}$ ) を使用し 140  $^{\circ}\text{C}$ で反応した。

#### **Butyl (*E*)-cinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 1; Table 3-3-2-5, Entry 1)**<sup>[60]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 1.44 (2H, m), 1.69 (2H, m), 4.21 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.45 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.38–7.39 (3H, m), 7.52–7.53 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.7, 19.2, 30.7, 64.4, 118.3, 128.0, 128.9, 130.2, 134.4, 144.5, 167.1; MS (EI)  $m/z$  (%) 204 ( $\text{M}^+$ , 35%), 148 (90), 131 (100), 103 (60), 77 (45); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) 204.11503. Found 204.11438.

#### **Butyl (*E*)-4-bromocinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 2)**<sup>[61]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.44 (2H, m), 1.69 (2H, m), 4.21 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J = 8.4$ ), 7.51 (2H, d,  $J = 8.4$ ), 7.61 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  13.7, 19.1, 30.7, 64.5, 119.0, 124.4, 129.4, 132.1, 133.3, 143.1, 166.8; MS (EI)  $m/z$  (%) 282 ( $\text{M}^+$ , 25%), 226 (85), 209 (55), 181 (15), 102 (100); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}$  ( $\text{M}^+$ ) 282.02554. Found 282.02494.

#### **Butyl (*E*)-4-chlorocinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 3)**<sup>[62]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.44 (2H, m), 1.68 (2H, m), 4.21 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.35 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.45 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  13.7, 19.2, 30.7, 64.5, 118.9, 129.1, 129.2, 133.0, 136.1,

143.0, 166.8; MS (EI)  $m/z$  (%) 238 ( $M^+$ , 25%), 182 (100), 165 (80), 137 (20), 101 (25), 75 (10); HRMS (EI) calcd for  $C_{13}H_{15}O_2Cl$  ( $M^+$ ) 238.07606. Found 238.07671.

**Butyl (*E*)-4-acetylcinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 4; Table 3-3-2-7, Entry 7)**<sup>[60]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.45 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.62 (3H, s), 4.23 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.7, 19.2, 26.7, 30.7, 64.7, 120.8, 128.1, 128.8, 138.0, 138.8, 143.0, 166.6, 197.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 246 ( $M^+$ , 35%), 231 (65), 190 (40), 175 (100); HRMS (EI) calcd for  $C_{15}H_{18}O_3$  ( $M^+$ ) 246.12560. Found 246.12630.

**Butyl (*E*)-4-ethoxycarbonylcinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 5; Table 3-3-2-7, Entry 5)**<sup>[63]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.38–1.47 (5H, m), 1.70 (2H, m), 4.22 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.39 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz);  $^{13}C$  NMR (100 MHz)  $\delta$  13.7, 14.2, 19.1, 30.7, 61.1, 64.6, 120.6, 127.8, 130.0, 131.6, 138.5, 143.1, 165.9, 166.6; MS (EI)  $m/z$  (%) 276 ( $M^+$ , 80%), 220 (100), 203 (90), 192 (70), 175 (90), 131 (60), 102, (40); HRMS (EI) calcd for  $C_{16}H_{20}O_4$  ( $M^+$ ) 276.13616. Found 276.13672.

**Butyl (*E*)-4-carboxylcinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 6)**<sup>[62]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.45 (2H, m), 1.70 (2H, m), 4.24 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 6.55 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz), 8.13 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.7, 19.2, 30.7, 64.7, 121.1, 128.0, 130.4, 130.7, 139.5, 143.0, 166.6, 171.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 248 ( $M^+$ , 20%), 192 (100), 175 (70), 147 (30), 103 (20); HRMS (EI) calcd for  $C_{14}H_{16}O_4$  ( $M^+$ ) 248.10486. Found 248.10441.

**Butyl (*E*)-4-nitrocinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 7; Table 3-3-2-7, Entry 2)**<sup>[60]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.46 (2H, m), 1.69 (2H, m), 4.24 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.66–7.73 (3H, m), 8.25 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.7, 19.1, 30.7, 64.9, 122.6, 124.1, 128.6, 140.6, 141.5, 148.4, 166.1; MS (EI)  $m/z$  (%) 249 ( $M^+$ , 25%), 194 (60), 176 (100), 130 (30), 102 (50), 56 (50); HRMS (EI) calcd for  $C_{13}H_{15}NO_4$  ( $M^+$ ) 249.10011. Found 249.10094.

**Butyl (*E*)-3-nitrocinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 8)**<sup>[64]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.98 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.45 (2H, m), 1.71 (2H, m), 4.24 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.0, 7.8$ ), 7.71 (1H, d,  $J = 15.8$ ), 7.83 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 8.24 (1H, m), 8.39 (1H, m);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.8, 19.2, 30.8, 64.9, 121.5, 122.5, 124.5, 130.0, 133.7, 136.3, 141.7, 148.7, 166.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 249 ( $M^+$ , 10%), 194 (40), 176 (100), 102 (50); HRMS (EI) calcd for  $C_{13}H_{15}NO_4$  ( $M^+$ ) 249.10011. Found 249.09933.

**Butyl (*E*)-2-nitrocinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 9)**<sup>[62]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.5 Hz), 1.44 (2H, m), 1.70 (2H, m), 4.24 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 6.37 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.55 (1H, m), 7.64–7.66 (2H, m), 8.05 (1H, d, *J* = 8.0), 8.11 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 13.7, 19.2, 30.6, 64.8, 123.3, 124.9, 129.1, 130.2, 130.6, 133.5, 139.8, 148.3, 165.8; MS (EI) *m/z* (%) 249 (M<sup>+</sup>, 5%), 176 (70), 147 (80), 130 (100), 120 (70); HRMS (EI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 249.0011. Found 249.10092.

**Butyl (*E*)-4-methoxycinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 10)**<sup>[60]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.44 (2H, m), 1.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.20 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.31 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.90 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.48 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, *J* = 15.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 13.7, 19.2, 30.8, 55.3, 64.2, 114.3, 115.7, 127.2, 129.7, 144.2, 161.3, 167.4; MS (EI) *m/z* (%) 234 (M<sup>+</sup>, 70%), 178 (95), 161 (100), 134 (30); HRMS (EI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 234.12560. Found 234.12534.

**Butyl (*E*)-4-hydroxycinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 11)**<sup>[65]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.43 (2H, m), 1.69 (2H, m), 4.21 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.30 (1H, d, *J* = 16.1 Hz), 6.87 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, *J* = 16.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 13.7, 19.1, 30.7, 64.6, 115.0, 115.9, 126.7, 130.0, 144.9, 158.3, 168.3; MS (EI) *m/z* (%) 220 (M<sup>+</sup>, 45%), 164 (100), 147 (100), 119 (20), 91 (15); HRMS (EI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 220.10995. Found 220.10945.

**Butyl (*E*)-4-aminocinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 12)**<sup>[66]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.45 Hz), 1.43 (2H, m), 1.68 (2H, m), 3.96 (2H, bs), 4.18 (2H, d, *J* = 6.9 Hz), 6.24 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 6.64 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.3), 7.59 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 13.7, 19.2, 30.8, 64.1, 113.7, 114.8, 124.7, 129.8, 144.8, 148.6, 167.8; MS (EI) *m/z* (%) 219 (M<sup>+</sup>, 90%), 163 (60), 146 (100), 119 (55); HRMS (EI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 219.12593. Found 219.12624.

**Butyl (*E*)-4-methylcinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 13)**<sup>[60]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.44 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.37 (3H, s), 4.20 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 6.40 (1H, d, *J* = 16.3 Hz), 7.19 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.42 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 16.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.7, 19.2, 30.8, 64.3, 117.2, 128.0, 129.6, 131.7, 140.6, 144.5, 167.3; MS (EI) *m/z* (%) 218 (M<sup>+</sup>, 50%), 162 (100), 145 (70), 115 (20); HRMS (EI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Cl (M<sup>+</sup>) 218.13068. Found 218.13004.

**Butyl (*E*)-3-methylcinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 14)**<sup>[63]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.44 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.37 (3H, s), 4.21 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.43 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.26–7.29 (1H, m),



7.32–7.34 (2H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.7, 19.2, 21.3, 30.8, 64.4, 118.1, 125.2, 128.7, 128.7, 131.0, 134.4, 138.5, 144.7, 167.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 218 ( $\text{M}^+$ , 40%), 162 (80), 145 (100), 115 (40); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Cl}(\text{M}^+)$  218.13068. Found 218.13151.

**Butyl (*E*)-2-methylcinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 15)** <sup>[63]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.44 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.44 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.36 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 7.19–7.22 (2H, m), 7.27 (1H, dd), 7.55 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.7, 19.2, 19.8, 30.8, 64.4, 119.3, 126.3, 126.4, 130.0, 130.7, 133.4, 137.6, 142.2, 167.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 218 ( $\text{M}^+$ , 30%), 145 (100), 116 (60), 91 (15); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2(\text{M}^+)$  218.13068. Found 218.13113.

**Butyl (*E*)-2,6-dimethylcinnamate (Table 3-3-2-4, Entry 17)** <sup>[67]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.44 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.35 (6H, s), 4.22 (2H, t,  $J = 6.6$ ), 6.07 (1H, d,  $J = 16.3$ ), 7.06 (2H, d,  $J = 7.5$ ), 7.13 (1H, m), 7.84 (1H, d,  $J = 16.3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.8, 19.2, 21.0, 30.7, 64.5, 123.9, 128.2, 134.0, 136.6, 143.2, 166.9; MS (EI)  $m/z$  (%) 232 ( $\text{M}^+$ , 25%), 159 (100), 130 (70), 115 (30); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2(\text{M}^+)$  232.14633. Found 232.14710.

ヨードベンゼンとアルケン類の反応 (Table 3-3-2-5)

ヨードベンゼン(55.8  $\mu\text{L}$ , 500  $\mu\text{mol}$ )、アルケン(600  $\mu\text{mol}$ )、トリ-*n*-ブチルアミン(131  $\mu\text{L}$ , 550  $\mu\text{mol}$ )および 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu\text{mol}$ ) を、DMA (2 mL)中、アルゴン雰囲気下、100  $^\circ\text{C}$ で反応した。反応液は、Table 3-3-2-4 の一般的手順に従い精製した。Entry 7 においては、2 mol%の 10% Pd/HP20 (10.6 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) を使用して反応した。

**Ethyl (*E*)-cinnamate (Table 3-3-2-5, Entry 2)** <sup>[68]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 4.27 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.38–7.39 (3H, m), 7.52–7.54 (2H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  14.3, 60.5, 118.3, 128.0, 128.9, 130.2, 134.4, 144.6, 167.0; MS (EI)  $m/z$  (%) 176 ( $\text{M}^+$ , 40%), 131 (100), 103 (50), 77 (45); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2(\text{M}^+)$  176.08373. Found 176.08341.

**Benzyl (*E*)-cinnamate (Table 3-3-2-5, Entry 3)** <sup>[69]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  5.26 (2H, s), 6.49 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.32–7.43 (8H, m), 7.51–7.53 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  66.3, 117.8, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 128.9, 130.3, 134.3, 136.0, 145.2, 166.8; MS (EI)  $m/z$  (%) 238 ( $\text{M}^+$ , 50%), 192(60), 131 (95), 91 (100); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2(\text{M}^+)$  238.09938. Found 238.09995.

**(E)-Stilbene (Table 3-3-2-5, Entry 4)**<sup>[60]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 7.10 (2H, s), 7.21–7.27 (2H, m), 7.33–7.37 (4H, m), 7.50–7.52 (4H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 16.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 126.5, 127.6, 128.7 (two signals could not be located because of their overlaps with other signals), 137.3; MS (EI) *m/z* (%) 180 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 165 (25); HRMS (EI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub> (*M*<sup>+</sup>) 180.09390. Found 180.09310.

**(E)-Cinnamamide (Table 3-3-2-5, Entry 5)**<sup>[70]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 5.53 (2H, s, bs), 6.46 (1H, d, *J* = 15.5 Hz), 7.39 (3H, m), 7.52 (2H, m), 7.66 (1H, d, *J* = 15.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 119.3, 127.9, 128.9, 130.0, 134.5, 142.6, 167.6; MS (EI) *m/z* (%) 147 (*M*<sup>+</sup>, 70%), 146 (100), 131 (60), 103 (80), 77 (60); HRMS (EI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO (*M*<sup>+</sup>) 147.06842. Found 147.06911.

**(E)-Cinnamitrile (Table 3-3-2-5, Entry 7)**<sup>[68]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 5.89 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 7.39–7.47 (6H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 96.3, 118.1, 127.3, 129.1, 131.2, 133.5, 150.6; MS (EI) *m/z* (%) 129 (*M*<sup>+</sup>, 100%), 102 (30); HRMS (EI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N (*M*<sup>+</sup>) 129.05785. Found 129.05764.

ヨウ化ヘテロアリルとアルケン類との反応 (Table 3-3-2-6)

ヨウ化ヘテロアリル(500 μmol)とアルケン(600 μmol)、トリ-*n*-ブチルアミン(131 μL, 550 μmol)および 10% Pd/HP20 (10.6 mg, 10.0 μmol)を DMA (2 mL)中、アルゴン雰囲気下、所定の温度で反応した。反応液は、Table 3-3-2-4 の一般的手順に従い精製した。Entry 1 については、0.2 mol%の 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00 μmol)を用い、Entry 7 および 9 においては、ヨウ化ピリジン(154 mg, 750 μmol)とスチレン(57.3 μL, 500 μmol)およびトリ-*n*-ブチルアミン(238 μL, 1.00 mmol)を使用した。

**(E)-3-(Pyridin-3-yl)acrylic acid butyl ester (Table 3-3-2-6, Entry 2)**<sup>[65]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.45 (2H, m), 1.70 (2H, m), 4.23 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.52 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 4.4, 7.9 Hz), 7.67 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 8.60 (1H, dd, *J* = 1.4, 4.4 Hz), 8.75 (1H, d, *J* = 1.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 13.7, 19.2, 30.7, 64.7, 120.5, 123.7, 130.2, 134.2, 140.8, 149.7, 150.9, 166.4; MS (EI) *m/z* (%) 205 (*M*<sup>+</sup>, 20%), 149 (40), 132 (100), 104 (40); HRMS (EI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (*M*<sup>+</sup>) 205.11028. Found 205.11087.

**(E)-3-(Pyridin-4-yl)acrylic acid butyl ester (Table 3-3-2-6, Entry 4)**<sup>[71]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 0.97 (3H, t, *J* = 7.4 Hz), 1.44 (2H, m), 1.70 (2H, m), 4.23 (2H, t, *J* = 6.6 Hz), 6.60 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 6.3 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 8.65 (2H, d, *J* = 6.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 13.7, 19.1, 30.7, 64.9, 121.8, 122.9, 141.6, 141.7, 150.5,

166.1; MS (EI)  $m/z$  (%) 205 ( $M^+$ , 15%), 150 (55), 132 (100), 104 (20), 78 (20); HRMS (EI) calcd for  $C_{12}H_{15}NO_2$  ( $M^+$ ) 205.1128. Found 205.10997.

**(E)-3-(2-Thiophenyl)acrylic acid butyl ester (Table 3-3-2-6, Entry 5)** <sup>[60]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  0.96 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.43 (2H, m), 1.68 (2H, m), 4.19 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 6.24 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 3.6, 4.7$  Hz), 7.25 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 15.8$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  13.7, 19.2, 30.8, 64.4, 117.0, 128.0, 128.3, 130.8, 137.0, 139.6, 166.9; MS (EI)  $m/z$  (%) 210 ( $M^+$ , 40%), 154 (80), 137 (100), 109 (40); HRMS (EI) calcd for  $C_{11}H_{14}O_2S$  ( $M^+$ ) 210.07145. Found 210.07221.

**(E)-3-Styrylpyridine (Table 3-3-2-6, Entry 7)** <sup>[65]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  7.06 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.26–7.31 (2H, m), 7.38 (2H, dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.8$ ), 7.82 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J = 4.0$ ), 8.72 (1H, s);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  123.6, 125.0, 126.8, 128.3 (two signals could not be located because of their overlaps with other signals), 128.9, 130.9, 132.7, 133.1, 136.7, 148.6; MS (EI)  $m/z$  (%) 181 ( $M^+$ , 65%), 180 (100), 152 (10); HRMS (EI) calcd for  $C_{13}H_{11}N$  ( $M^+$ ) 181.08915. Found 181.08830.

**(E)-4-Styrylpyridine (Table 3-3-2-6, Entry 9)** <sup>[72]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  7.02 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.29–7.47 (6H, m), 7.55 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.58 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz);  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  120.8, 126.0, 127.0, 128.7, 128.8, 133.1, 136.1, 144.6, 150.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 181 ( $M^+$ , 80%), 180 (100), 152 (20); HRMS (EI) calcd for  $C_{13}H_{11}N$  ( $M^+$ ) 181.08915. Found 181.08986.

**(E)-2-Styrylthiophene (Table 3-3-2-6, Entry 10)** <sup>[73]</sup>

$^1H$  NMR (500 MHz)  $\delta$  6.93 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.00 (1H, dd,  $J = 3.6, 4.9$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.18–7.27 (3H, m), 7.34 (2H, dd,  $J = 7.5, 8.0$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 7.5$ );  $^{13}C$  NMR (125 MHz)  $\delta$  121.8, 124.3, 126.0, 126.1, 126.3, 127.6, 128.3, 128.7, 136.9, 142.9; MS (EI)  $m/z$  (%) 186 ( $M^+$ , 100%), 171 (10), 153 (15), 141 (10); HRMS (EI) calcd for  $C_{12}H_{10}S$  ( $M^+$ ) 186.05032. Found 186.04967.

臭化アリルとアクリル酸ブチルの反応 (Table 3-3-2-7)

臭化アリル (500  $\mu$ mol) とアクリル酸ブチル (85.4  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol)、トリ-*n*-ブチルアミン (131  $\mu$ L, 550  $\mu$ mol) および 10% Pd/HP20 (26.5 mg, 25.0  $\mu$ mol) を DMA (2 mL) 中、アルゴン雰囲気下 140  $^{\circ}C$  で反応した。Entry 4 では TBAB (161 mg, 500  $\mu$ mol) を Entry 5 および 7 においては TBAI (178 mg, 500  $\mu$ mol) を使用した。また、Entry 7 においては 10% Pd/HP20 を 53.0 mg (50.0 mmol) 使用した。反応液は、Tables 3-3-2-4 の一般的

手順に従い精製した。収率は 1,2-methylenedioxybenzene(10.3  $\mu$ L, 100  $\mu$ mol)を内標として、 $^1\text{H}$  NMR で分析した。

#### 10% Pd/HP20 を触媒とする菌頭反応の一般的実験手順(Tables 3-3-3-1 and 3-3-3-2)

ヨウ化アリール(500  $\mu$ mol)と一置換アルキン (600  $\mu$ mol)、10%Pd/HP20 (2.1 mg, 2.00  $\mu$ mol)および  $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (380 mg, 1.00 mmol)を水 (1 mL)とイソプロパノール (1 mL)の混合溶媒中、アルゴン雰囲気下に 80  $^\circ\text{C}$ で反応を行った。ヨウ化アリールが完全に消費されたことを TLC にて確認した後、触媒を取り除くため、反応混合物をメンブレンフィルター(Millipore Corporation, Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 mm)でろ過した。ろ液に酢酸エチル(10 mL)と水(10 mL)を加え、相を分離し、水相は酢酸エチル(10 mL $\times$ 2回)で抽出して、合わせた有機層を飽和食塩水(10 mL)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過して減圧下濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶剤：*n*-hexane/EtOAc)で精製し、得られた 2 置換アルキン化合物は文献データと比較し同定した。Table 15 の Entry 13 においては 3-butyn-1-ol 75.3  $\mu$ L (1.20  $\mu$ mol)を基質として使用した。

#### **1-[4-(4-Hydroxybut-1-ynyl)phenyl]ethanone (Table 3-3-3-1, Entry 1)**<sup>[74]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.85 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.72 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  197.5, 135.8, 131.7, 128.3, 128.1, 90.3, 81.6, 60.9, 26.5, 23.8; MS (EI)  $m/z$  (%) 188 ( $\text{M}^+$ , 98), 173 (100), 143 (45), 115 (24).

#### **1-[4-(2-Phenylethynyl)phenyl]ethanone (Table 3-3-3-1, Entry 2)**<sup>[74]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.90 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 2.57 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  197.1, 136.1, 131.6, 131.6, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 122.5, 92.6, 88.6, 26.5 ; MS (EI)  $m/z$  (%) 220 ( $\text{M}^+$ , 68), 205 (100), 176 (32), 151 (13).

#### **1-{4-[2-(2-Trifluoromethylphenyl)ethynyl]phenyl}ethanone (Table 3-3-3-1, Entry 3)**<sup>[74]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.62 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  197.3, 136.6, 133.9, 131.9, 131.8, 131.5, 128.5, 128.3, 127.5, 126.0, 126.0, 124.9, 122.2, 120.9, 93.9, 88.4, 26.6; MS (EI)  $m/z$  (%) 288 ( $\text{M}^+$ , 52), 273 (100), 245 (26), 225 (16).

#### **1-Nitro-4-(phenylethynyl)benzene (Table 3-3-3-1, Entry 4)**<sup>[74]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  8.22 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.57–7.55 (m, 2H), 7.41–7.37 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  147.0, 132.4, 131.8, 130.2, 129.3, 128.5, 123.6,

122.1, 94.7, 87.5; MS (EI) m/z (%) 223 (M<sup>+</sup>, 100), 193 (24), 176 (46), 151 (20).

**1-[(4-Nitrophenyl)ethynyl]-2-(trifluoromethyl)benzene (Table 3-3-3-1, Entry 5)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.72–7.65 (m, 4H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 147.3, 133.9, 132.3, 131.9, 131.6, 129.4, 129.0, 126.0, 124.8, 123.6, 120.2, 92.5, 90.2; MS (EI) m/z (%) 291 (M<sup>+</sup>, 100), 261 (16), 245 (28), 225 (28).

**Diphenylacetylene (Table 3-3-3-1, Entry 6)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.53 (m, 4H), 7.36–7.31 (m, 5H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 131.6, 128.3, 128.2, 123.2, 89.3; MS (EI) m/z (%) 178 (M<sup>+</sup>, 100).

**1-(Phenylethynyl)-2-(trifluoromethyl)benzene (Table 3-3-3-1, Entry 7)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.67–7.63 (m, 2H), 7.56–7.54 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38–7.33 (m, 4H); MS (EI) m/z (%) 246 (M<sup>+</sup>, 100), 225 (14). HRMS (EI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 246.06564. Found 246.06649.

**1-Methoxy-4-(phenylethynyl)benzene (Table 3-3-3-1, Entries 8 and 10)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.52–7.46 (m, 4H), 7.33–7.29 (m, 3H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ 159.5, 133.0, 131.4, 128.3, 127.9, 123.5, 115.3, 113.9, 89.3, 88.0; MS (EI) m/z (%) 208 (M<sup>+</sup>, 100), 193 (38), 165 (32).

**4-(4-Methoxyphenyl)-3-butyn-1-ol (Table 3-3-3-1, Entry 9)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ; 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.81–3.78 (m, 5H), 2.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.02 (brs); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ; 159.2, 133.0, 115.4, 113.8, 84.7, 82.2, 61.2, 55.2, 23.8; MS (EI) m/z (%) 176 (M<sup>+</sup>, 51), 145 (100), 165 (32).

**2-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]-1-trifluoromethylbenzene (Table 3-3-3-1, Entry 11)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ; 7.66–7.61 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.35 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) δ; 160.0, 133.4, 133.2, 131.3, 131.0, 128.2, 127.5, 126.8, 126.7, 125.9, 125.8, 125.8, 125.7, 122.3, 121.9, 114.8, 114.1, 114.0, 95.1, 84.2, 55.2; MS (EI) m/z (%) 276 (M<sup>+</sup>, 100), 233 (23).

**4-(3-Methylphenyl)-3-butyn-1-ol (Table 3-3-3-1, Entry 13)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 7.24 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 137.9, 132.3, 128.8, 128.7, 128.1, 123.0, 85.8, 82.6, 61.2, 23.8, 21.2.

**3-(Phenylethynyl)pyridine (Table 3-3-3-2, Entry 1)**<sup>[74]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 8.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.9,

2.0 Hz, 1H), 7.56–7.53 (m, 2H), 7.37–7.35 (m, 3H), 7.27 (ddd,  $J = 7.9, 4.9, 0.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  152.1, 148.5, 138.3, 131.6, 128.7, 128.3, 122.9, 122.4, 120.4, 92.5, 85.8; MS (EI)  $m/z$  (%) 179 ( $\text{M}^+$ , 100), 151 (9), 126 (16).

**3-[(2-Trifluoromethylphenyl)ethynyl]pyridine (Table 3-3-3-2, Entry 2)** <sup>[74]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 4.8$ , 1H), 7.80 (m, 1H), 7.68–7.65 (m, 2H), 7.51 (t,  $J = 7.4$ , 1H), 7.42 (t,  $J = 7.4$ , Hz, 1H) 7.27 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  152.0, 148.9, 138.3, 133.6, 131.6, 131.4, 128.4, 125.8, 122.9, 122.0, 120.6, 119.7, 91.2, 88.4; MS (EI)  $m/z$  (%) 247 ( $\text{M}^+$ , 100), 226 (14).

**2-(Phenylethynyl)thiophene (Table 3-3-3-2, Entry 3)** <sup>[74]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  7.51–7.49 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 5H), 6.98 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$  131.9, 131.4, 128.4, 128.3, 127.2, 127.1, 123.3, 122.9, 93.0, 82.6; MS (EI)  $m/z$  (%) 184 ( $\text{M}^+$ , 100), 139 (16); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 184.03467. Found 184.03524.

**2-[(2-Trifluoromethylphenyl)ethynyl]thiophene (Table 3-3-3-2, Entry 4)**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.47 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32–7.31 (m, 2H), 7.00 (m, 1H); MS (EI)  $m/z$  (%) 252 ( $\text{M}^+$ , 100), 233 (16); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{F}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ) 255.02206. Found 255.02277.

**2-[(4-Methoxyphenyl)ethynyl]thiophene (Table 3-3-3-2, Entry 5)** <sup>[77]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7.44 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.25–7.23 (m, 2H), 6.98 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz)  $\delta$ : 159.7, 132.9, 131.4, 127.0, 126.8, 123.6, 114.9, 114.0, 93.0, 81.2, 55.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 214 ( $\text{M}^+$ , 100), 199 (72), 171 (33); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{OS}$  ( $\text{M}^+$ ) 214.04524. Found 214.04484.

鈴木–宮浦反応における 10% Pd/HP20 の触媒再利用テスト (Table 3-3-4-1)

4-ブロモニトロベンゼン (9.50 g, 47.0 mmol)、フェニルボロン酸(6.30 g, 51.7 mmol)、10% Pd/HP20 (250 mg, 235  $\mu\text{mol}$ )、 $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  (62.5 g, 165 mmol)を水(95 mL)-*i*PrOH(95 mL)の混合溶媒中、500 mL 丸底フラスコ内アルゴン雰囲気下、室温で4時間反応した。反応液を桐山ろ紙 (No. 5C (1 mm)、直径 60 mm) でろ過し、酢酸エチル(300 mL)と水(300 mL)を加え、相を分離させた。水相は酢酸エチル(200 mL $\times$ 2回)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過して減圧下濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶剤: *n*-hexane)で精製し、4-ニトロビフェニル(8.64 g, 92%)を得た。回収された触媒(244 g, 98%)は、デシケーター中真空下で12時間乾燥し、2回目の反応に使用した。2回目の反応においては、回収された触媒量に合わせて仕込み量を調製した。すなわち、10%

Pd/HP20 (244 mg, 229 mmol)、4-ブロモニトロベンゼン(9.27 g, 45.8 mmol)、フェニルボロン酸(6.16 g, 50.4 mmol)、Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O (60.8 g, 160 mmol)、水 (92 mL)および *i*PrOH (92 mL)を使用した。

#### 10% Pd/HP20 除去後の反応液の生成物収量の経時変化観察手順 (Figure 3-3-5-1)

基準となる反応：6本の試験管を用いて、ヨードベンゼン(55.8  $\mu$ L, 500  $\mu$ mol)とアクリル酸ブチルアルケン(85.4  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol)、トリ-*n*-ブチルアミン(131  $\mu$ L, 550  $\mu$ mol)および 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu$ mol)を DMA (2 mL)中、空気下 100 °Cで反応した。それぞれ 15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間の各時間経過後、溝呂木-ヘック反応の一般的実験手順(Table 11)に従い反応液を処理した。酢酸エチルで抽出、濃縮した後、収率を 1,2-methylenedioxybenzene(10.3  $\mu$ L, 100  $\mu$ mol)を内標として、<sup>1</sup>H NMR で分析した。(E)-けい皮酸ブチルの収率は、15 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後で、それぞれ 13%、44%、66%、80%、100%および 100%であった。

熱濾過時：5本の試験管を用いて、ヨードベンゼン(55.8  $\mu$ L, 500  $\mu$ mol)とアクリル酸ブチルアルケン(85.4  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol)、トリ-*n*-ブチルアミン(131  $\mu$ L, 550  $\mu$ mol)および 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu$ mol)を DMA (2 mL)中、空気下 100 °Cで反応を行った。15 分後、5本の試験管内の反応液を冷却することなくグラスファイバーろ紙(Advantec 製 GS-25, <1 mm)でろ過した。それぞれのろ液を 100 °Cに加熱して、それぞれ 15 分、45 分、1.75 時間、2.75 時間、3.75 時間加熱を続けた。反応液を水(20 mL)と酢酸エチル(20 mL×3回)で抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過して減圧下濃縮した。(E)-けい皮酸ブチルの収率は、「基準となる反応」と同じ手法で決定し、15 分後、45 分後、1.75 時間後、2.75 時間後、3.75 時間後で、それぞれ 30%、60%、70%、70%、72%であった。

冷濾過時：5本の試験管を用いて、熱濾過時の実験手順と同じ手法で行ったが、反応後のろ過は冷却してから行った。(E)-けい皮酸ブチルの収率は、基準となる反応と同じ手法で決定し、15 分後、45 分後、1.75 時間後、2.75 時間後、3.75 時間後で、それぞれ 40%、56%、72%、76%、82%であった。

#### Pd を溶出させる物質の確認実験 (Table 3-3-5-1)

Entry 1: 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu$ mol)を DMA(2 mL) 中、空気下 100 °Cで 4 時間反応し、反応液を冷却することなくグラスファイバーろ紙(Advantec 製 GS-25, <1 mm)でろ過した。冷却されたろ液にヨードベンゼン(55.8  $\mu$ L, 500  $\mu$ mol)、アクリル酸ブチル(85.4  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol)およびトリ-*n*-ブチルアミン (131  $\mu$ L, 550  $\mu$ mol)を加え、空気下 100 °Cにてさらに 4 時間加熱処理した。反応液は、溝呂木-ヘック反応の一般的実験

手順(Table 11)で処理を行い、酢酸エチルでの抽出後、濃縮し、収率を 1,2-methylenedioxybenzene(10.3  $\mu$ L, 100  $\mu$ mol)を内標として、 $^1\text{H}$  NMR で分析した。*(E)*けい皮酸ブチルの収率は、0%であった。

**Entry 2:** 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu$ mol)およびヨードベンゼン(55.8  $\mu$ L, 500  $\mu$ mol)を DMA(2 mL) 中、空気下 100  $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間反応した。反応液を冷却することなくガラスファイバーろ紙(Advantec 製 GS-25, <1 mm)でろ過し、冷却されたる液にアクリル酸ブチル(85.4  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol)およびトリ-*n*-ブチルアミン (131  $\mu$ L, 550  $\mu$ mol)を加え、空気下 100  $^{\circ}\text{C}$ にてさらに 4 時間加熱処理した。反応液は、Entry 1 と同様の処理を行い、収率を 1,2-methylenedioxybenzene(10.3  $\mu$ L, 100  $\mu$ mol)を内標として、 $^1\text{H}$  NMR で分析したところ、*(E)*けい皮酸ブチルの収率は 0%であった。

**Entry 3:** 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu$ mol)とアクリル酸ブチル(85.4  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol)を DMA(2 mL) 中、空気下にて 100  $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間反応した。反応液を冷却することなくガラスファイバーろ紙(Advantec 製 GS-25, <1 mm)でろ過した。冷却されたる液にヨードベンゼン(55.8  $\mu$ L, 500  $\mu$ mol)およびトリ-*n*-ブチルアミン (131  $\mu$ L, 550  $\mu$ mol)を加え、空気下 100  $^{\circ}\text{C}$ にてさらに 4 時間加熱処理した。反応液は、Entry 1 と同様の処理を行い、収率を 1,2-methylenedioxybenzene(10.3  $\mu$ L, 100  $\mu$ mol)を内標として、 $^1\text{H}$  NMR で分析したところ、*(E)*けい皮酸ブチルの収率は 0%であった。

**Entry 4:** 10% Pd/HP20 (1.1 mg, 1.00  $\mu$ mol)とトリ-*n*-ブチルアミン (131  $\mu$ L, 550  $\mu$ mol)を DMA(2 mL) 中、空気下にて 100  $^{\circ}\text{C}$ で 4 時間攪拌した。反応液を冷却することなくガラスファイバーろ紙(Advantec 製 GS-25, <1 mm)でろ過した。冷却されたる液にヨードベンゼン(55.8  $\mu$ L, 500  $\mu$ mol)およびアクリル酸ブチル(85.4  $\mu$ L, 600  $\mu$ mol)を加え、空気下 100  $^{\circ}\text{C}$ にてさらに 4 時間加熱処理した。反応液は、Entry 1 と同様の処理を行い、収率を 1,2-methylenedioxybenzene(10.3  $\mu$ L, 100  $\mu$ mol)を内標として、 $^1\text{H}$  NMR で分析したところ、*(E)*けい皮酸ブチルの収率は 0%であった。



## 第四章第一節に関する実験

基質であるベンゾニトリル、吉草酸ニトリルは和光純薬工業（現富士フィルム和光純薬）、デカンニトリルは東京化成から購入し、精製することなく使用した。GC 定量の際に標準物質として使用したベンジルアミン、ジベンジルアミン、トリベンジルアミン、ペンチルアミン、ジペンチルアミン、トリペンチルアミンは、和光純薬工業（現富士フィルム和光純薬）から購入した試薬を精製することなく使用した。

### Table 4-1-1-1に関する実験

100 mL ステンレス製封管に、ベンゾニトリル(4.12 g, 40 mmol)、触媒(貴金属換算で 0.2 mmol)と溶媒(50 mL)を入れ、真空→水素供給を 3 回繰り返して系内を水素に置換した。水素圧 0.15 MPa、50 °C で 3 時間反応し、触媒をろ過した後、反応液にニトロベンゼンを内標として、ガスクロマトグラフィー（株島津製作所製 GC-2010 (FID 付属)）で、ベンゾニトリル、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、トリベンジルアミンを定量した。

### Table 4-1-1-2 (Entries 1,2,3,4および7)に関する実験

100 mL ステンレス製封管に、吉草酸ニトリル(3.32 g, 40 mmol)、触媒(貴金属換算で 0.2 mmol)と溶媒(50 mL)を入れ、真空→水素供給を 3 回繰り返して系内を水素に置換した。水素圧 0.15 MPa、50 °C で 3 時間反応し、触媒をろ過した後、反応液にニトロベンゼンを内標として、ガスクロマトグラフィー（株島津製作所製 GC-2010 (FID 付属)）で、吉草酸ニトリル、ペンチルアミン、ジペンチルアミン、トリペンチルアミンを定量した。

### Table 4-1-1-2 (Entries 5,6および8)に関する実験

100 mL ステンレス製封管に、吉草酸ニトリル(3.32 g, 40 mmol)、触媒(貴金属換算で 0.2 mmol)と溶媒(50 mL)を入れ、真空→水素供給を 3 回繰り返して系内を水素に置換した。水素圧 0.15 MPa、50 °C で 3 時間反応し、触媒をろ過した後、反応液に pH が 7 になるまで 0 °C に保ちながら、NaOH と氷を加えた。その後、クロロホルム(50 mL)を加え、有機相を分離・回収した。ニトロベンゼンを内標として、ガスクロマトグラフィー（株島津製作所製 GC-2010 (FID 付属)）で、吉草酸、ペンチルアミン、ジペンチルアミン、トリペンチルアミンを定量した。

### Table 4-1-2およびTable 4-1-3-1に関する実験

100 mL ステンレス製封管に、吉草酸ニトリル(3.32 g, 40 mmol)、触媒(Pd 換算で 0.2 mmol)および溶媒(50 mL)を入れ、真空→水素供給を 3 回繰り返して系内を水素に置換し

た。水素圧 0.15 MPa、50 °C で 3 時間反応し、触媒をろ過した後、反応液を 0 °C に保ちながら、pH が 7 になるまで、NaOH と氷を加えた。その後、クロロホルム(50 mL)で抽出し、有機相を分離収した。ニトロベンゼンを内標として、ガスクロマトグラフィー (株式会社島津製作所製 GC-2010 (FID 付属)) で、吉草酸、ペンチルアミン、ジペンチルアミン、トリペンチルアミンを定量した。

#### Table 4-1-3-2に関する実験

100 mL ステンレス製封管に、吉草酸ニトリル(3.32 g, 40 mmol)、触媒(Pd 換算で 0.2 mmol あるいは 0.4 mmol)および溶媒(50 mL)を入れ、真空→水素供給を 3 回繰り返して系内を水素に置換した。水素圧 0.15 MPa、50 °C で 3 時間反応し、触媒をろ過した後、反応液を 0 °C に保ちながら、pH が 7 になるまで NaOH と氷を加えた。その後、クロロホルム(50 mL)で抽出し、有機相を分離した。ニトロベンゼンを内標として、ガスクロマトグラフィー (株式会社島津製作所製 GC-2010 (FID 付属)) で、吉草酸、ペンチルアミン、ジペンチルアミン、トリペンチルアミンを定量した。

#### Table 4-1-4に関する実験

50 mL ステンレス製封管に、デカンニトリル(76.6 mg, 0.500 mmol)と 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (21.3 mg, Pd 換算で 50 μmol, 10 mol%)および酢酸(1 mL)を入れ(entry 8: 酢酸 2mL 使用、entry 10: 酢酸使用なし)、所定の水素圧(0.1, 0.2, 0.4, or 0.8 MPa)の下、室温で 6 時間反応した。触媒をメンブレンフィルター(0.45 μm)を用いてろ過し、触媒をクロロホルム(5 × 2 mL)で洗浄した。上記を合わせたクロロホルム溶液を減圧濃縮し、再度クロロホルム(10 mL)と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(10 mL)を加え、有機相を分離した。水相はクロロホルム(10 mL × 2 回)で抽出・洗浄し、有機相と合わせ、MgSO<sub>4</sub>を加え脱水、濃縮した。得られた反応物を <sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR にて同定した。<sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C NMR スペクトルは、日本電子(株)製 AL-400 (400 MHz for <sup>1</sup>H NMR、100 MHz for <sup>13</sup>C NMR)で取得した。<sup>1</sup>H NMR では TMS を内部標準物質(0ppm)とし、<sup>13</sup>C NMR では CDCl<sub>3</sub> (77.0 ppm)を基準とした。

**1-Decanamine**<sup>[78]</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.68 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 1.44 (2H, m), 1.28–1.26 (18H, m), 0.88 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.2, 33.8, 31.8, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 26.8, 22.6, 14.0; MS (EI) *m/z* (%) 156 [(M–H)<sup>+</sup>, 4], 55 (100). The <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were identical with those in literature.<sup>[10]</sup>

#### Table 4-1-5 (Entry 2)に関する実験

50 mL ステンレス製封管に、シクロヘキサンニトリル(0.500 mmol)と 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (21.3 mg, Pd 換算で 50 μmol, 10 mol%)、酢酸(2 mL)を入れ、水素圧 0.8 MPa、室

温にて6時間反応した。触媒をメンブレンフィルター(0.45  $\mu\text{m}$ )でろ過し、触媒をクロロホルム(5  $\times$  2 mL)で洗浄した。上記を合わせたクロロホルム溶液を減圧濃縮し、再度クロロホルム(10 mL)に溶解し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(10 mL)を加え、有機相を分離した。水相はクロロホルム(10 mL  $\times$  2 回)で抽出・洗浄し、有機相と合わせ、 $\text{MgSO}_4$  を加え脱水し、濃縮することにより反応生成物を得た。これらを  $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  NMR にて同定した。1級および2級アミンの混合物として得られており、合わせた収率は69%で、モル比は98:2であった。 $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}$  NMR スペクトルは、日本電子(株)製 AL-400 (400 MHz for  $^1\text{H}$  NMR, 100 MHz for  $^{13}\text{C}$  NMR)で取得し、 $^1\text{H}$  NMR では TMS を内部標準物質(0ppm)とし、 $^{13}\text{C}$  NMR では  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm)を基準とした。

**Cyclohexylmethylamine (2c)**<sup>[79]</sup> 69% as a mixture with bis(cyclohexylmethyl)amine in the ratio of 98 : 2.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.51 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.75–1.65 (5H, m), 1.31–1.11 (6H, m), 0.88 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  48.9, 41.3, 30.7, 26.6, 26.0; MS (EI)  $m/z$  (%) 113 ( $\text{M}^+$ , 44), 67 (100).

#### Table 4-1-5 (Entry 3)に関する実験

基質としてベンジルニトリル(0.500 mmol)を使用し、室温にて1時間反応した以外は、Entry 2 と同様に反応および後処理を行い、得られた反応物をシリカゲルのショートコラムで精製した(溶出溶媒: 酢酸エチル $\rightarrow$ メタノール)。4-フェニルベンジルアミンの収率は98%であった。

**4-Phenylbenzylamine (2d)**<sup>[80]</sup> 98%.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.67 (2H, br s), 3.92 (2H, s), 7.34 (1H, t,  $J = 8.0$  MHz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.58 (2H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 7.56–7.60 (4H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.1, 127.0, 127.2, 127.3, 127.5, 128.7, 139.8, 140.9, 142.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 183 ( $\text{M}^+$ , 45), 182 (100).

#### Table 4-1-5 (Entry 4)に関する実験

基質として4-メトキシベンジニトリル(0.500 mmol)を使用し、50  $^\circ\text{C}$ にて1時間反応をした以外は、Entry 3 と同等の反応および後処理を行い、得られた反応物をシリカゲルのショートコラムで精製した(溶出溶媒: 酢酸エチル $\rightarrow$ メタノール)。4-メトキシベンジルアミンの収率は64%であった。

**4-Methoxybenzylamine (2e)**<sup>[81]</sup> 64%. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.50 (2H, br s), 3.81–3.81 (5H, m), 6.87 (2H, d, *J* = 7.0 Hz), 7.23 (2H, d, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 45.6, 55.3, 113.9, 128.4, 134.7, 158.6; MS (EI) *m/z* (%) 137 (*M*<sup>+</sup>, 48), 136 (100).

#### Table 4-1-6 に関する実験

50mL ステンレス製封管に、デカンニトリル(383 mg, 2.50 mmol)、25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (107 mg, Pd 換算で 250 μmol, 10 mol%)および酢酸(10 mL)を入れ、水素圧 0.8 MPa、室温にて 6 時間反応した。触媒をメンブレンフィルター(0.45 μm)でろ過し、触媒をクロロホルム(10 mL×3 回)で洗浄した。その後減圧濃縮し、再度クロロホルム(20 mL) に溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(50 mL)を加え、有機相を分離した。水相はクロロホルム(50 mL×2 回)で抽出・洗浄し有機相と合わせ、MgSO<sub>4</sub> を加え脱水し、濃縮することで 1-デカンアミンとジ-*n*-デシルアミンが 96:4 の比率で得られた (粗生成物 406 mg; 1-デカンアミン 376 mg (収率 96%))。回収した触媒は減圧下に乾燥し 95.5 mg を得た(回収率 89%)。2 回目の反応は、デカンニトリル(307 mg, 2.00 mmol)と 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (85.2 mg, Pd 換算で 200 μmol, 10 mol%)を用いて、1 回目と同様に反応を行い、1-デカンアミンとジ-*n*-デシルアミンが 96:4 の比率で得られた (粗生成物 300 mg; 1-デカンアミン 278 mg(収率 88%))。回収した触媒は減圧下に乾燥し 69.2 mg を得た(回収率 81%)。3 回目の反応は、デカンニトリル(230 mg, 1.50 mmol)と 25% Pd-5% Au/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (63.9 mg, Pd 換算で 150 μmol, 10 mol%)を用いて、1, 2 回目と同様に反応を行い、1-デカンアミンとジ-*n*-デシルアミンが 89:11 の比率で得られた(粗生成物 218 mg; 1-デカンアミン 173 mg(収率 73%))。回収した触媒は減圧下に乾燥し 59.7 mg を得た(回収率 93%)。

#### メタル溶出量の分析方法

Table 4-1-4 の Entry 8 の条件にて、デカンニトリル(0.500 mmol)を接触水素化し、反応後触媒をメンブレンフィルター(0.45 μm)を用いてろ過し、触媒をクロロホルム(2mL × 5 回)で洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて減圧し、得られた残渣をクロロホルム(100mL)と水(100mL)で抽出し、クロロホルム相と水相を分取した。それぞれを濃縮乾燥した後、硝酸と塩酸で処理し、その後王水と塩酸を加えた。さらに Te 溶液を加え Pd と Au をそれぞれ Pd-Te、Au-Te として分離した。Pd-Te と Au-Te はろ過し、王水で再溶解して乾燥した。再度塩酸と少量の硝酸で溶解し、Thermo Fisher Scientific 社製 ICP-OES iCAP6500 にて Pd,Au の濃度を測定し、定量した。

## 第四章第二節に関する実験

### メタル表面積測定

パラジウム表面積は、エヌ・イー ケムキャット(株)の有するマイクロトラック・ベル(株)製 BEL-METAL-3 を用いた CO 吸着試験により測定した。触媒を 40 °C にて水素パージ処理を行った後、室温で CO パルスを与え、触媒に吸着された CO を測定した。パラジウム表面積は、CO がパラジウム表面で架橋して配位している(CO: Pd モル比=1:2)と仮定し、CO 吸着量から算出した。

### 粉末 X 線回折測定

粉末 X 線回折測定は、エヌ・イー ケムキャット(株)の有する PANalytical(株)製 X'Pert PRO-MPD を用いて測定を行った。Pd および Pd-Au 粒子の大きさは、 $2\theta = 82^\circ$  に現れる Pd(311) のピーク半値幅から Scherrer 式を用いて計算した。

### EXAFS (Extended X-ray Absorption Fine Structure) 測定

Pd K-edge および Au L-edge の X 線吸収スペクトルの測定は、兵庫県にある SPring-8 (公益財団法人高輝度光科学研究センター) 内の Si(311)モノクロメーターを有するビームライン BL14B2 にて実施した (課題番号 2010B1774)。データ解析は、(株)リガクの解析ソフトウェア REX2000 (ver. 2.5.9) を用いて行い、配位数(CN) と原子間距離 (R) は、Pd 箔および Au 箔をレファレンスとして得られたパラメーターを用いてカーブフィッティングすることにより得た。

### 表面酸量測定

酸量の測定は、エヌ・イー ケムキャット(株)の有するマイクロトラック・ベル(株)製 BELCAT および BELMass を用いて、NH<sub>3</sub>-TPD (Temperature Programmed Desorption) を測定した。触媒は、ヘリウム下、500 °C にて前処理を行った後に室温に戻し、100 °C にて 2.5% v/v NH<sub>3</sub>/He に晒し、その後、He パージした後に、He 中で 800 °C まで 10 °C/min で昇温し、脱離する NH<sub>3</sub> 量を定量した。

## 引用文献

- [1] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions 2nd Ed.*, Vols. 1 and 2 (Eds: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] a) H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *J. Chem. Res.* **2004**, 593–595 [Erratum: *J. Chem. Res.* **2005**, 344]; b) H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *Synthesis* **2005**, 537–542 [Erratum: *Synthesis* **2005**, 852]; c) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, Sajiki, H., *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937–5943; d) Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596–10602; e) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutui, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Commun.* **2007**, 5069–5071; f) Y. Kitamura, S. Sako, A. Tsutsui, Y. Monguchi, T. Maegawa, Y. Kitade, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 718–730.
- [3] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823; b) E. Negishi, T. Takahashi, A. O. King, *Org. Synth. Coll. 8* **1993**, 430–435.
- [4] a) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440; b) N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [5] a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322; c) for a review: I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [6] K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505.
- [7] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 866–867.
- [8] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513–517.

- [9] D. Zim, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199–8202.
- [10] a) L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173; b) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1072–1133; c) A. Biffis, P. Centomo, A. D. Zotto, M. Zecca, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.
- [11] a) C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275–3300; b) S. Ikegami, H. Hamamoto, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 583–593; c) S.-B. Jang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1793–1796; d) M. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. Teranish, *J. Organometal. Chem.* **1978**, *162*, 403–414; e) K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8661–8664; f) A. N. Cammidge, N. J. Baines, R. K. Bellingham, *Chem. Commun.* **2001**, 2588–2589; g) C. A. Parrish, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820–3827; h) R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3469–3471; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3577–3579; i) M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 39–46; j) R. S. Gordon, A. B. Holmes, *Chem. Commun.* **2002**, 640–641; k) T. Kimura, Y. Uozumi, *Synlett* **2002**, 2045–2048; l) Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2379–2382; m) Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7731–7741; n) K. Okamoto, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1987–1990; o) K. Okamoto, R. Akiyama, H. Yoshida, T. Yoshida, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2125–2135; p) A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *230*, 97–105; q) Y. Uozumi, M. Kikuchi, *Synlett* **2005**, 1775–1778; r) A. Desforges, R. Backov, H. Deleuze, O. Mondain-Monval, *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1689–1695; s) H. Hagio, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 375–378; t) H. S. He, J. J. Yan, R. Shen, S. Zhuo, P. H. Toy, *Synlett* **2006**, 563–566; u) S. Schweizer, J.-M. Becht, C. L. Drian, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3777–3780; v) B. J. Gallon, R. W. Kojima, R. B. Kaner, P. L. Diaconescu, *Angew. Chem.*

- Int. Ed.* **2007**, *46*, 7251-7254; w) S. Ogasawara, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4608–4613; x) P. Das, D. Sharma, A. K. Shil, A. Kumari, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1176–1178.
- [12] C. Luo, Y. Zhang, Y. Wang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *229*, 7–12.
- [13] a) C. P. Mehnert, J. Y. Ying, *Chem. Commun.* **1997**, 2215–2216; b) C. P. Mehnert, D. W. Weaver, J. Y. Ying, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12289–12296. c) E. B. Mubofu, J. H. Clark, D. J. Macquarrie, *Green Chem.* **2001**, *3*, 23–25; d) S. Paul, J. H. Clark, *Green Chem.* **2003**, *5*, 635–638; e) R. Chanthateyanonth, H. Alper, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *201*, 23–31; f) C. Baleizao, A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, *Chem. Commun.* **2003**, 606–607; g) J. Horniakova, T. Raja, Y. Kubota, Y. Sugi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *217*, 73–80; h) K. Simizu, S. Koizumi, T. Hatamachi, H. Yoshida, S. Komai, T. Kodama, Y. Kitayama, *J. Catal.* **2004**, *228*, 141–151; i) L. Li, J.-l. Yan, *Chem. Commun.* **2004**, 1990–1991; j) C. M. Crudden, M. Sateesh, R. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10045–10050; k) Q. Yang, S. Ma, J. Li, F. Wiao, H. Xiong, *Chem. Commun.* **2006**, 2495–2497; l) M. Cai, Q. Xu, Y. Huang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *271*, 93–97; m) J. D. Webb, S. MacQuarrie, K. McEleney, C. M. Crudden, *J. Catal.* **2007**, *252*, 97–109; n) G. Budroni, A. Corma, H. Garía, A. Primo, *J. Catal.* **2007**, *251*, 345–353.
- [14] a) L. Djakovitch, K. Köhler, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5990–5999; b) A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, A. Primo, *Appl. Catal. A: General* **2003**, *247*, 41–49; c) H. Bulut, L. Artok, S. Yilmaz, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 289–291; d) L. Artok, H. Bulut, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3881–3884; e) G. Durgun, O. Aksin, L. Artok, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *278*, 189–199; f) B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4054–4058; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4148–4152.



- [15] a) K. Kaneda, M. Higuchi, T. Imanaka, *J. Mol. Catal.* **1990**, *63*, L33–L36; b) M. Wagner, K. Köhler, L. Djakovitch, S. Weinkauff, V. Hagen, M. Muhler, *Top. Catal.* **2000**, *13*, 319–326; c) B. M. Choudary, S. Madhi, N. S. Chowdari, M. L. Kantam, B. Sreedhar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127–14136; d) M. L. Kantam, S. Roy, M. Roy, M. S. Subhas, P. R. Likhar, B. Sreedhar, B. M. Choudary, *Synlett* **2006**, 2747–2750; e) D. Kubo, Y. Masui, M. Onaka, *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 918–919.
- [16] a) K. Mori, K. Yamaguchi, T. Hara, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11572–11573; b) K. Simizu, T. Kan-no, T. Kodama, H. Hagiwara, Y. Kitayama, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5653–5655; c) Y. Wan, H. Wang, Q. Zhao, M. Klingstedt, O. Terasaki, D. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4541–4550; d) G. M. Scheuermann, L. Rumi, P. Steurer, W. Bannwarth, R. Mülhaupt, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8262–8270; e) P.-P. Zhang, X.-X. Zhang, H.-X. Sun, R.-H. Liu, B. Wang, Y.-H. Lin, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4455–4458; f) M.-J. Jin, D.-H. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1119–1122, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1137–1140; g) S. Wu, H. Ma, X. Jia, Y. Zhong, Z. Lei, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 250–256.
- [17] G. Marck, A. Villiger, R. Buchecker, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277–3280.
- [18] a) C. R. LeBlond, A. T. Andrews, Y. Sun, J. R. Sowa Jr., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555–1557; b) D. A. Conlon, B. Pipik, S. Ferdinand, C. R. LeBlond, J. R. Sowa Jr., B. Izzo, P. Collins, G - J Ho, J. M. Williams, Y - J Shi, Y. Sun, *Adv. Synth Catal.* **2003**, *345*, 931–935; c) J. P. Simeone, J. R. Sowa Jr., *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 12646–12654.
- [19] R. G. Heidenreich, K. Köhler, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Synlett.* **2002**, *3*, 1118–1122.
- [20] T. Tagata, M. Nishida, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9412–9415.
- [21] M. Julia, M. Duteil, *Bull. Soc. Chim. Fr* **1973**, 2790.

- [22] K. Kohler, R. G. Heidenreich, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 622–631.
- [23] F. Zhao, M. Arai, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2004**, *81*, 281–289.
- [24] K. Sonogashira, Y. Toda, N. Hagiwara, *Tetrahedron. Lett.* **1975**, *50*, 4467–447.
- [25] H. A. Dieck, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
- [26] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
- [27] M. A. De La Rosa, E. Verlarde, A. Guzman, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2059–2064.
- [28] a) M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron. Lett.* **1993**, *34*, 6403–6406; b) V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679–3681; c) X. Fu, S. Zhang, J. Yin, D. P. Schumacher, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6673–6676; d) M. Pal, K. Parasuraman, S. Gruta, K. R. Yeleswarapu, *Synlett.* **2002**, 1976–1982; e) D. Mery, K. Heuze, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2003**, 1934–1935.
- [29] J. Li, A. –H. Mau, C. Strauss, *Chem. Commun.* **1997**, 1275–1276.
- [30] a) H. Sajiki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *Synlett* **2005**, 619–622 [Erratum: *Synlett* **2005**, 1046]; b) S. Mori, T. Yanase, S. Aoyagi, Y. Monguchi, T. Maegawa, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6994–6999.
- [31] a) S. Nishimura ‘*Handbook of heterogeneous catalytic hydrogenation for organic synthesis*’ **2001**, Wiley, New York; b) C. de Bellefon, P. Fouilloux, *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1994**, *36*, 459–506.
- [32] a) J. von Braun, G. Blessing, F. Zobel, *Ber.* **1923**, *56*, 1988–2001; b) D. J. Segobia, A. F. Trasarti, C. R. Apesteguía, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 4075–4083; c) D. J. Segobia, A. F. Trasarti, C. R. Apesteguía, *Catal Commun.* **2015**, *62*, 62–66.
- [33] Y. Monguchi, M. Mizuno, T. Ichikawa, Y. Fujita, E. Murakami, T. Hattori, T. Maegawa, Y. Sawama, H. Sajiki, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10939–10944.

- [34] a) B. D. Herzog, R. A. Smiley 'Hexamethylenediamine' in 'Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry' **2011**, Wiley, New York; b) H. F. Race 'Handbook of Commercial Catalysts: Heterogeneous Catalysts' **2000**, CRC Press, Boca Raton.
- [35] a) C. Gunanathan, M. Hölscher, W. Leitner, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3381–3386; b) X. Miao, J. Bidange, P. H. Dixneuf, C. Fischmeister, C. Bruneau, Jean-Luc Dubois, Jean-Luc Couturier, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 1911–1916; c) C. Bornschein, S. Werkmeister, B. Wendt, H. Jiao, E. Alberico, W. Baumann, H. Junge, K. Junge, M. Beller, *Nature Commun.* **2014**, *5*, 1–11; d) J. Neumann, C. Bornschein, H. Jiao, K. Junge, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5944–5948; e) A. Mukherjee, D. Srimani, S. Chakraborty, Y. Ben-David, D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8888–8891; f) D. B. Bagal, B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 883–900; g) R. Adam, C. B. Bheeter, R. Jackstell, M. Beller, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1329–1334.
- [36] a) Y. Huang, W. M. H. Sachtler, *Appl. Catal. A: Gen.* **1999**, *182*, 365–378; b) L. Hegedus, T. Mathe, T. Karpati, *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, *349*, 40–45; c) M. Chatterjee, H. Kawanami, M. Sato, T. Ishizaka, T. Yokoyama, T. Suzuki, *Green Chem.* **2010**, *12*, 87–93; d) D. J. Segobia, A. F. Trasarti, C. R. Apesteguía, *Appl. Catal. A: Gen.* **2012**, *445–446*, 69–75; e) J. Krupka, J. Pasek, *Current Organic Chemistry* **2012**, *16*, 988–1004; f) Y. Hao, X. Wang, N. Perret, F. Cárdenas-Lizana, M. A. Keane, *Catal. Struct. React.* **2015**, *1*, 4–10; g) F. Chen, C. Topf, J. Radnik, C. Kreyenschulte, H. Lund, M. Schneider, Annette-Enrica Surkus, L. He, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8781–8788.
- [37] a) W. H. Hartung, *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3370–3374; b) E. Miller, J. M. Spargue, L. W. Kissinger, L. F. mcBurney, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2099–2013; c) M. A. Schwartz, M. Zoda, B. Wishnuvajjala, J. Mami, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2502–2503; d) Y. Saito, H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 211–215.

- [38] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446.
- [39] 山松節男, *触媒* **2001**, *43*, 549–554.
- [40] a) 佐治木弘尚, 廣田耕作, *有機合成化学協会誌*, **2001**, *59*, 109–120; b) A. Mori, T. Mizusaki, M. Kawase, T. Maegawa, Y. Monguchi, S. Takao, Y. Takagi, Hironao Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 406–410.
- [41] a) E. K. Hanrieder, A. Jentys, J. A. Lercher, *J. Catal.* **2016**, *333*, 71–77; b) M. S. Chen, K. Luo, T. Wei, Z. Yan, D. Kumar, C.-W. Yi, D. W. Goodman, *Catal. Today* **2006**, *117*, 37–45; c) M. Neurock, W. T. Tysoe, *Top. Catal.* **2013**, *56*, 1314–1332.
- [42] Y. Hao, X. Wang, N. Perret, F. Cárdenas-Lizana, M. A. Keane, *Catal. Struct. React.* **2015**, *1*, 4–10.
- [43] a) T. Adachi, S. Ando, J. Watanabe, *J. Chromatogr. A* **2002**, *944*, 41–59; b) Mitsubishi Chemical's DIAION web page ([http://www.diaion.com/Index\\_E.htm](http://www.diaion.com/Index_E.htm)).
- [44] a) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 171–174; b) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4837–4839; c) T. Ikawa, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2217–2231; d) T. Ikawa, H. Sajiki, K. Hirota, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 1218–1231; e) Y. Kitamura, A. Tanaka, M. Sato, K. Oono, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4381–4388.
- [45] a) S. Kobayashi, S. Nagayama, *J. Am Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2985–2986; b) R. Akiyama, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3469–3471.
- [46] a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489; b) A. Suzuki, *Proc. Jpn Acad. Ser. B* **2004**, *80*, 359–371; c) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469; d) S. Kotha, S. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633–9695.
- [47] *Boronic Acids* (Ed. D. G. Hall), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

- [48] a) M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 327–336; b) O. Navarro, N. Marion, J. Mei, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5142–5148; c) S. Shi, Y. Zhang, *Green Chem.* **2008**, 10, 868–872.
- [49] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113–10130.
- [50] L. Joucla, G. Cusati, C. Pinel and L. Djakovitch, *Appl. Catal. A-Gen.*, **2009**, 360, 145–153.
- [51] For the catalytic activity of leached palladium species of heterogeneous catalysts: a) D. E. Bergbreiter, B. Chen, D. Weatherford, *J. Mol. Catal.* **1992**, 74, 409–419; b) S. Jayasree, A. Seayad, R. V. Chaudhari, *Chem. Commun.* **1999**, 1067–1068; c) A. Biffis, M. Zecca, M. Basato, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131–1133; d) I. W. Davies, L. Matty, D. L. Hughes, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10139–10140; e) D. A. Conlon, B. Pipik, S. Ferdinand, C. R. LeBlond, J. R. Sowa, Jr., B. Izzo, P. Collins, G.-J. Ho, J. Michael Williams, Y.-J. Shi, Y. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 931–935; f) M. B. Thathagar, J. E. ten Elshof, G. Rothenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2886–2890; *Angew. Chem.* **2006**, 118, 2952–2956; g) A. V. Gaikwad, A. Holuigue, M. B. Thathagar, J. E. ten Elshof, G. Rothenberg, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6908–6913; h) L. D. Pachón, G. Rothenberg, *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, 22, 288–299.
- [52] A. H. M. de Vries, F. J. Parlevliet, L. S. de Vondervoort, J. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, M. A. M. Walet, J. G. de Vries, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 996–1002.
- [53] T. B. Massalski, H. Okamoto (eds.) ‘Binary Alloy Phase Diagrams’ 2nd Edition (1990), ASM International.
- [54] For the selective generation of secondary imines by the hydrogenation of nitriles, S. Chakraborty, H. Berke, *ACS Catal.* **2014**, 4, 2191–2194.
- [55] D.A. Outka and R.J. Madix, *Surf. Sci.* **1987**, 179, 351–360.

- [56] H. Nitani, T. Nakagawa, H. Daimon, Y. Kurobe, T. Ono, Y. Honda, A. Koizumi, S. Seino, T. A. Yamamoto, *Appl. Catal. A: Gen.* **2007**, *326*, 194–201.
- [57] L. Liu, Y. Zhang, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6122–6125.
- [58] Commercially available from TCI.
- [59] Commercially available from Sigma–Aldrich.
- [60] R. Wang, B. Twamley, J. Shreeve, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8105–8107.
- [61] V. Calò, A. Nacci, A. Monopoli, E. Ieva, N. Cioffi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 617–620.
- [62] W. Zhang, H. Qi, L. Li, X. Wang, J. Chen, K. Peng, Z. Wang, *Green Chem.* **2009**, *11*, 1194–1200.
- [63] S. Huang, J. Chen, F. Tsai, *Molecules* **2010**, *15*, 315–330.
- [64] H. Liu, L. Wang, P. Li, *Synthesis* **2008**, *15*, 2405–2411.
- [65] X. Cui, Z. Li, C. Tao, Y. Xu, J. Li, L. Liu, Q. Guo, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2467–2470.
- [66] D. Yang, Y. Chen, N. Zhu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1577–1580.
- [67] S. Park, H. Alper, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3209–3212.
- [68] Z. Zhang, Z. Zha, C. Gan, C. Pan, Y. Zhou, W. Zhiyong, M. Zhou, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4339–4342.
- [69] C. Chen, Y. Munot, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8625–8627.
- [70] L. Zhang, S. Wang, S. Zhou, G. Yang, E. Sheng, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3149–3153.
- [71] F. Berthiol, M. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5625–5628.
- [72] Z. Zhang, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7485–7487.
- [73] G. Ren, X. Cui, E. Yang, F. Yang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4022–4028.
- [74] S. Mori, T. Yanase, S. Aoyagi, Y. Monguchi, T. Maegawa, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6994–6999.

- [75] Z. Novák, A. Szabó, J. Répási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3827–3329.
- [76] A. D. Flinke, E. C. Elleby, M. J. Boyd, H. Weissman, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8897–8900.
- [77] M. L. N. Rao, D. N. Jadhav, P. Dasgupta, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2048–2051.
- [78] G. Bartoli, G. Di Antonio, R. Giovannini, S. Giuli, S. Lanari, M. Paoletti, E. Marcantoni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1919–1924.
- [79] J. Z. Saavedra, A. Resendaz, A. Rovira, S. Eagon, D. Haddenham, B. Singaram, *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 221–228.
- [80] L. Chen, H. Lang, L. Fang, M. Zhu, J. Liu, J. Yu, L. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4953–4957.
- [81] T. Zhang, Y. Zhang, W. Zhang, M. Luo, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2775–2780.