

イリジウム錯体触媒を用いアルコール性資源を活用する  
低環境負荷型反応系の開発

小野田 光貴

## 目次

第1章 序論	1
1.1. 緒言	2
1.2. アルコールの脱水素的酸化反応	5
1.3. カルボニル化合物の還元反応	11
1.4. アルコールの脱水素的酸化反応を活用したアルキル化反応の開発	13
1.4.1. アミンの <i>N</i> -アルキル化	14
1.4.2. 電子不足なメチル基の <i>C</i> -アルキル化	15
1.5. 脱水素芳香族化反応	18
1.5.1. 芳香族炭化水素を用いた有機ハイドライド水素貯蔵システム	19
1.5.2. 含窒素複素環芳香族化合物を用いた有機ハイドライド水素貯蔵システム	20
1.6. 所属研究室の研究	20
1.7. 博士論文の概要	23
1.8. 参考文献	26
第2章 イリジウム錯体触媒を用いた含窒素複素環上のメチル基のアルコールによる <i>C</i> -アルキル化反応の開発	30
2.1. 序論	31
2.2. 結果と考察	34
2.2.1. 反応条件の最適化	34
2.2.2. 基質適用範囲の探索	36
2.3. 反応機構調査	40
2.3.1. アルコールの脱水素化反応	40
2.3.2. アルデヒドと含窒素複素環芳香族化合物の交差アルドール型縮合反応	41
2.3.3. アルケニル化合物の還元過程	42
2.4. 結論	44
2.5. 実験項	44
2.5.1. 実験条件	44
2.5.2. 化合物情報	47
2.6. 参考文献	58
第3章 イリジウム錯体触媒の機能スイッチング作用に基づくエステルならびにエーテル合成法の開発	60
3.1. 序論	61
3.2. 結果と考察	64

3.2.1. 反応条件調査	64
3.2.2. 基質適用範囲の探索	67
3.2.3. 触媒再利用検討	70
3.3. 反応機構調査	71
3.3.1. 脱水エーテル化における推定反応機構	72
3.3.2. 脱水素エステル化における推定反応機構	73
3.4. 結論	76
3.5. 実験項	77
3.5.1. 実験条件	77
3.5.2. 化合物情報	82
3.6. 参考文献	91
第4章 イリジウム錯体触媒による $\gamma$ -ブチロラクトンと1,4-ブタンジオールのラ クトン化と水素化を基にした有機ハイドライド水素貯蔵システムの開発	95
4.1. 序論	96
4.2. 結果と考察	97
4.2.1. 脱水素化反応条件検討	97
4.2.2. 水素化反応条件検討	100
4.2.3. 水素化・脱水素化相互変換の検討	101
4.3. 結論	103
4.4. 実験項	103
4.5. 参考文献	109
第5章 結論	111
発表論文リスト	114
謝辞	115

# 第1章

## 序論

## 1.1. 緒言

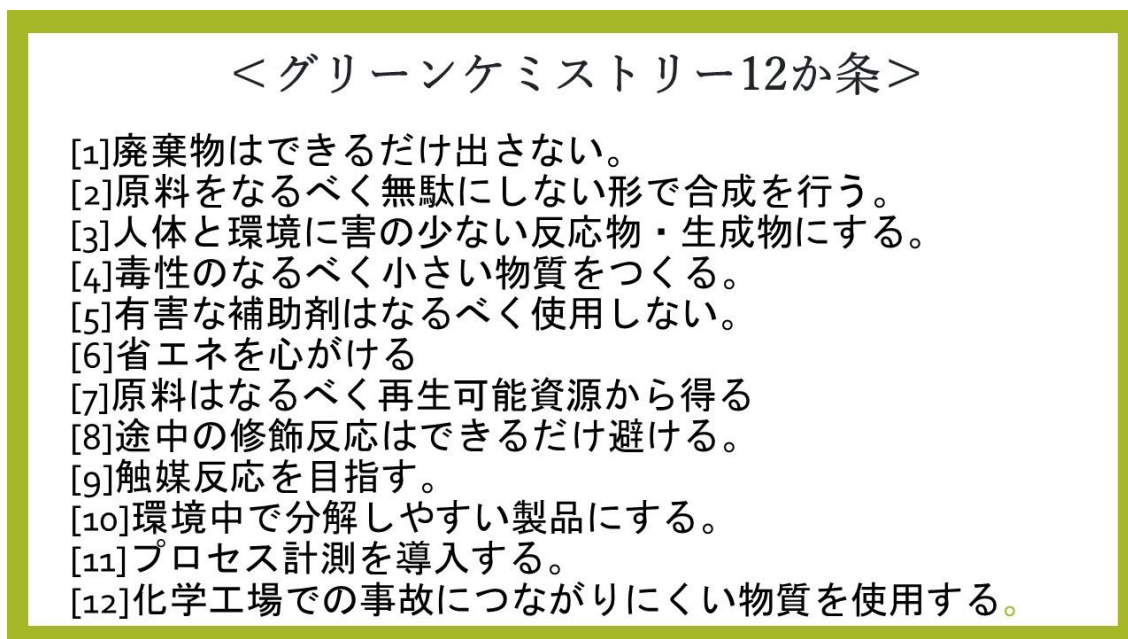
現代の産業界において、化学工業の占める役割は重要であり、我々が普段使うあらゆるものに、化学工業が関与しているといえる。社会の発展と化学工業の発展は密接に関わっており、時代の流れとともに化学工業に対して求められる要件は変化している。これまでの化学工業では、効率的な製品の生産や、高機能性材料の創成が求められ、様々な研究開発が行われてきた。これによって、我々の生活水準は大きく向上し、人類は様々な恩恵を受けてきた。一方で、こういった化学工業の発展に伴って、大きく分けて2つの問題が発生した。

1つは環境汚染問題である。効率的な製品の生産は、同時に多くの有害な環境汚染物質を生じ、これが廃棄されることにより、環境に大きな被害を与えた。例えば、大気汚染や水質汚濁といった社会問題や、工場規模での有害物漏洩による労働災害など、大小様々な規模で、被害をもたらした。

もう1つは資源枯渇問題である。現代の化学工業は、石油化学資源に依存している。例えば、プラスチック製品や、化学反応に使われる様々な原料の多くは、化石資源によって供給されている。更には、ガソリンなどの燃料にはじまり、火力発電などに使われるエネルギー源としても使用されており、生産活動に必要不可欠な存在である。しかしながら、化石資源は将来的な枯渇が予想されており、代替資源や、エネルギー源が見つからない限り、同じような産業活動の継続は困難である。これらの課題を解決して持続可能な社会を目指すことが、現代の化学工業に求められる要件である。

こういった背景のもと、環境汚染問題については、様々な対策が施されてきた。初期の化学工業における対策は、製造工程から排出される排ガス、排水等をプロセスの出口で排出基準以下に低減する手法が主流であった。この場合、環境汚染物質が発生してしまっているため、根本的な解決とは言えない。そこで、近年では、環境汚染物質が発生しないような生産工程を組むことにより、環境負荷を低減しようという考え方が広まった。すなわち、生産されるものの全ライフサイクルに亘っての環境負荷を最小にすることで、自然と共生した、持続可能な社会を目指すという考え方である。このような、自然と共生を目指した化学の考え方を、グリーンケミストリーと呼び、1998年に米国環境保護局のAnastasらによって目指すべき指標が提唱された<sup>1</sup>。具体的にはFigure 1に示すような12箇条がまとめられた。これらは効率を最優先に重視してきた、過去の化学の反省に立脚して立案されており、これからの化学技術は、この指針になるべく沿うように開発することが求められている。

Figure 1. 12 Principles of Green Chemistry.



エネルギー・資源の有効活用は、前述したとおり、世界的な社会問題として認識され、物質科学にかかわる研究者は、この問題の解決に貢献することが求められている。特に、物質変換によってさまざまな有機化合物を合成し、社会に提供する役割を担う合成化学分野において、上記 12 箇条中の「[9]触媒反応を目指す」ことは必須といえる。触媒は、物質変換反応における活性化エネルギーを低下させる効果を有するため、化学合成の省エネルギー化のために欠かせない。また、限りある炭素資源を有効活用するためには、従来の物質変換法では実現できなかった新規反応を、触媒の工夫によって成し遂げることも必要となる。このような観点から、高性能な新規触媒の開発が盛んに行われており、その中心的位置を占めるのは、遷移金属錯体触媒の設計・合成と機能開拓に関する研究である。

グリーンケミストリーと同様の考え方に基づいた、持続可能な社会を開発していく目標として、SDGs (Sustainable Development Goals: 持続可能な開発目標) が 2015 年に国連総会によって採択された<sup>2)</sup>。SDGs は持続可能な開発目標として、17 のゴールと 169 のターゲットから構成されており、各国政府だけではなく、企業や地方自治体、アカデミアや市民社会が一丸となって取り組むべき課題として設定され、我々研究者もその課題に取り組む義務がある。そのため、SDGs に配慮した研究を行うことは、今後ますます重大になっていくであろう。以下に SDGs における 17 のゴールを示す<sup>2b)</sup> (Figure 2)。

Figure 2. The 17 Goals for Sustainable Development Goals.



冒頭に説明した通り、現代の産業界が抱える問題として、環境汚染と資源枯渇が挙げられる。SDGs はこうした問題を含んだ、現代社会がかかえる様々な問題について、目標設定をしているのである。例えば、資源枯渇に起因するエネルギー問題に対する課題として、[7] 「エネルギーをみんなに そしてクリーンに」、という項が挙げられる。この課題を達成すべく定められたターゲットの1つとして、再生可能エネルギーの開発が挙げられる。

再生可能エネルギーとは、太陽光や風力、地熱、水力、バイオマスをはじめとした、石油や石炭、天然ガスといった有限な資源に依存しないエネルギーのことをさす。これらの大きな特徴として、枯渇しないことと、温室効果ガスである CO<sub>2</sub> を排出しないことが挙げられる。これらの再生可能エネルギーの中で、近年注目を集めているのは水素である。

水素は、電気分解により水から取り出すことができ、それ以外にもメタノールやエタノールといったバイオ原料などのアルコール資源や、様々な原料を用いた化学反応により得ることができる。さらに、水素をエネルギーとして活用する際には水のみを副生するため低環境負荷の理想的なエネルギー源であるといえる<sup>3</sup>。

また、化学反応により、水素を得る手法として、触媒的に脱水素的酸化反応を行うことが近年注目を集めている。この反応は、化合物の酸化反応を触媒的に行い、目的の酸化生成物を得るとともに、副生成物として水素が得られる反応である。この反応はどちらの生成物も有効活用することができるため、非常に原子効率が高い。また従来、酸化剤や、高温条件などを必要としていた酸化反応を、触媒的に温和な条件で進行させるほか、酸化剤由来の有害な副生成物が生じないため、環境負荷が小さい。このように、触媒的に脱水素的酸化反応を

行うことはグリーンケミストリーの概念に合致した理想的な反応であるといえる。グリーンケミストリーの概念に合致した反応は SDGs の理念にも即しているため、持続可能な社会を目指していく上で重要である。

脱水素的酸化反応の代表的な対象化合物としては、アルコール類と、シクロヘキサンなどの脱水素化して芳香族となることができる化合物群が挙げられる。前者はメタノールや、エタノールのようなよく知られた再生可能資源の他、オクタノールのような高分子のアルコールも自然界から得ることができ、優れた化合物群である<sup>4</sup>。後者は、石油化合物などから得ることができ、限られた資源ではあるものの、現代の化学工業において重要な役割を占める化合物群である<sup>5</sup>。

本論文では、アルコールの脱水素的酸化反応を基軸とした、様々な反応の開発と、逆反応である還元反応（水素化）を組み合わせたシステム開発について研究を行うことにより、アルコール資源の有効な活用法や、次世代エネルギーの運用方法の探索について検討を行った。以下、本章では、研究の背景の詳細を説明する。

1.2.節では、本論文の背景として重要な、アルコール化合物の入手手法と、代表的な変換反応である酸化反応、そして、グリーンケミストリーと関わりの深い脱水素的酸化反応について説明する。

1.3.節では、アルコールの脱水素的酸化反応と同様に重要な、還元反応について説明する。

1.4.節では、アルコールの変換反応として近年注目を集めている、水素借用反応、もしくは水素移動反応について説明する。

1.5.節では、脱水素的酸化反応で得られる、次世代エネルギーである水素の運用方法として重要な、水素貯蔵システムについて説明する。

1.6.節では、このような背景のもと、所属研究室で行われてきた、脱水素的酸化反応に基づいた反応を紹介する。

そして、1.7.節では、本論文の構成について概要を説明する。

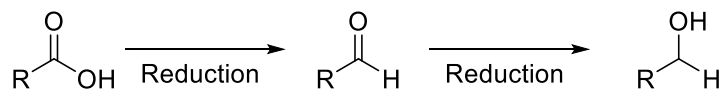
## 1.2. アルコールの脱水素的酸化反応

アルコール化合物は 1.1.節で触れたように、天然資源から得ることができる。例えば、メタノールはバイオマスから得ることができ、容易に入手することができる。エタノールはトウモロコシやさとうきびなど、再生可能資源から得られるものを代表として、豊富に存在している。また、オクタノールなどの高級アルコールはヤシ油に含まれる高級脂肪酸を還元して生産することができる。このように、アルコールは自然界からそのまま得るだけでなく、アルデヒドやカルボン酸などのカルボニル化合物の還元や、エステルの加水分解などからも得ることができる。さらには、アルコールを原料として、Guerbet 反応のような、アルコールを二量化することで、低級アルコールから高級アルコールを合成する手法も知られている (Scheme 1)。

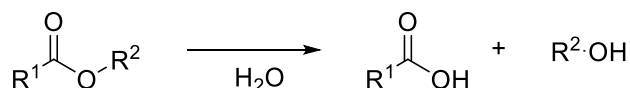


## Scheme 1. General Method for Synthesis of Alcohols.

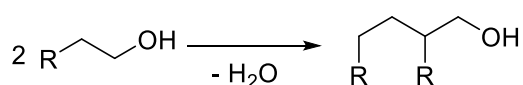
### a) Reduction of Carbonyl Compounds



### b) Hydrolysis of Ester



### c) Guerbet Reaction



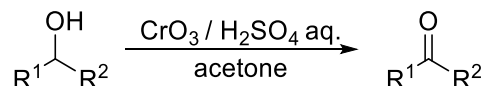
アルコールを原料として、アルコール同士から様々なアルコールが合成できることは、再生可能資源を原料として色々なアルコールへと変換できることを意味するため、アルコールは最もクリーンな資源の1つであるといえる。そのため、アルコールを原料とした、種々の合成反応を開発することは、グリーンケミストリーにおいて意義が大きいといえる。

アルコールを原料とする変換反応に注目すると、代表的な反応としてアルコールからカルボニル化合物が得られる酸化反応が挙げられる。カルボニル化合物であるケトンやアルデヒドは、合成中間体や溶媒として、広範に使用されており、重要な化合物群である<sup>6</sup>。

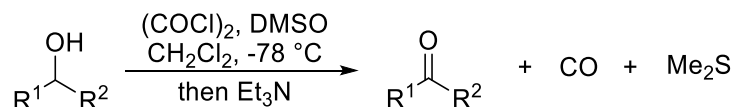
古典的なアルコールの酸化反応を Scheme 2 に示した。ここでは、Jones 酸化<sup>7</sup>と Swern 酸化<sup>8</sup>を示した。Scheme 2a に示される Jones 酸化は酸化クロムを用いた反応であり、優れた酸化力を示すが、量論量生成するクロム化合物の毒性が強く、現代の工業化学では理想的とはいえない。また、Scheme 2b に示される Swern 酸化は、ジメチルスルホキシドと塩化オキサリルを用いた温和な条件での反応で、試薬由来の副生成物の除去が容易であることを特徴とするが、生成する副生成物が有毒であり、こちらも現代の工業化学では難があるといえる。

Scheme 2. Traditional Method for Alcohols Oxidation.

a) Jones Oxidation



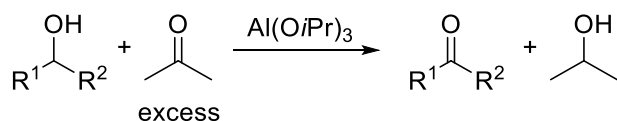
b) Swern Oxidation



アルコールはクリーンな原料ではあるが、古典的な酸化反応では、いずれの場合も量論量の酸化剤を用いている点で、望ましい反応であるとはいえない。さらに、これらの酸化剤由来の副生成物は、毒性が高いものも多く、グリーンケミストリーに即した反応系であるとはいえない。一方で、もし酸化剤を用いずにアルコールから触媒的に脱水素的酸化反応を行うことができれば、これらの問題をクリアした非常にクリーンな反応となると見込める。

アルコールの脱水素的酸化反応では、初期には比較的環境負荷の小さい還元剤を用いることが検討された。例えば、アセトンなどのカルボニル化合物や、ノルボルネン、シクロオクテンなどのオレフィン類が挙げられる。これらを一般に水素受容体と呼ぶ。この反応は、水素受容体の還元体が生成する点で、量論量の副生物が生じているといえるが、一方で、Jones 酸化や Swern 酸化と比べて、副生成物の毒性は低く、グリーンケミストリーの観点では優れているといえる。水素受容体を用いたアルコールの脱水素的酸化反応の代表例として Oppenauer 酸化<sup>9</sup>が挙げられる。これを Scheme 3 に示した。

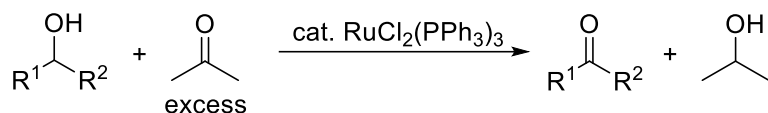
Scheme 3. Oppenauer Oxidation of Alcohols.



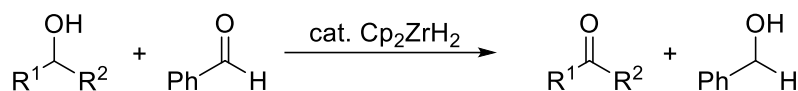
この反応は、水素受容体として、アセトンが用いられている。生成物はカルボニル化合物であるため、基本的に反応は平衡に支配されており、大過剰のアセトンを使用することで、目的物を得る。この反応系は、水素受容体を含むアルコールの脱水素的酸化反応の基本形であり、類似する反応は様々な遷移金属錯体触媒で達成されている<sup>10</sup>。これを Scheme 4 に示した。

Scheme 4. Dehydrogenative Oxidation of Alcohols by Oppenauer-Type Oxidation.

a) Bäckvall et. al.



b) Ogawa et. al.

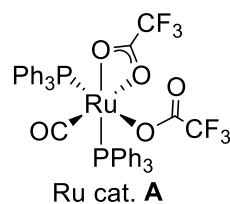
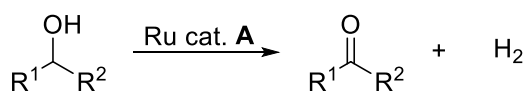


一方で、水素受容体を用いない酸化反応は 1975 年に Robinson らによって初期の例が報告されている<sup>11a</sup> (Scheme 5a)。

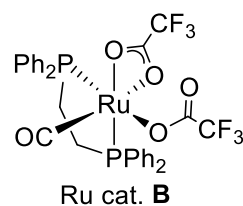
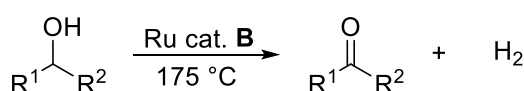
他にも報告例はあるが、古典的な脱水素化反応は、高い反応温度や、基質適用範囲、反応選択性に難があるといえる<sup>11b-h</sup> (Scheme 5b-c)。

Scheme 5. Accesptorless Dehydrogenative Oxidation of Alcohols.

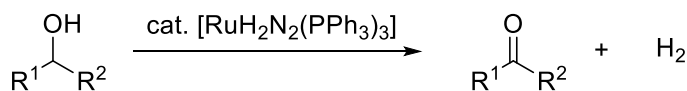
a) Robinson et. al.



b) Garrow et. al.



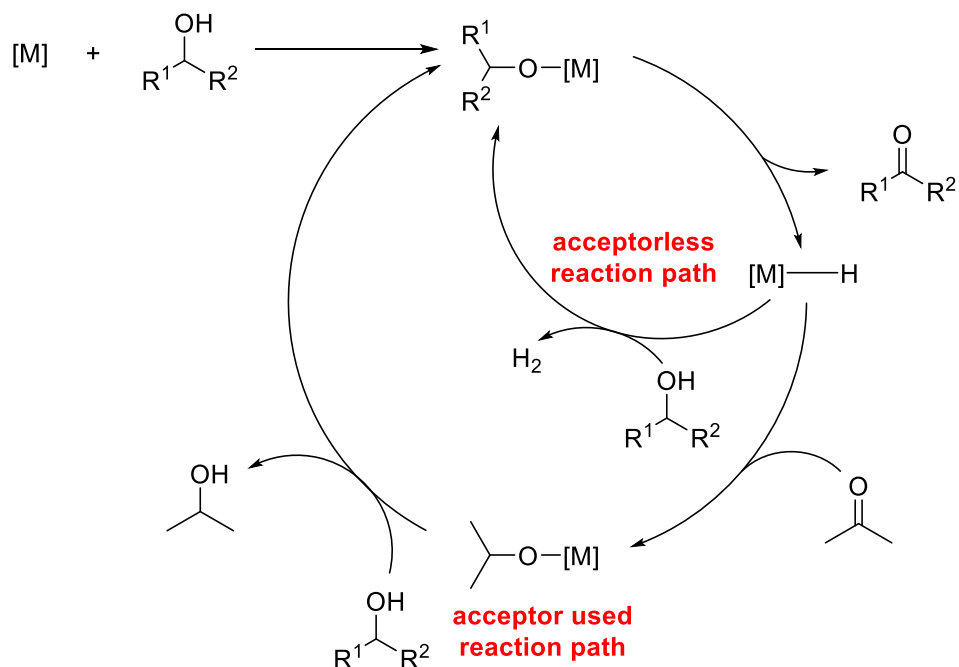
c) Cole-Hamilton et. al.



アルコールの脱水素化反応の反応機構の概略は次のようになる。1.アルコールが活性種に配位する。2.配位子の作用を受けて、アルコールのβ水素脱離により、カルボニル化合物とヒドリド錯体が得られる。3.ヒドリド錯体が配位子の作用を受け、水素を放出して、活性種が再生する。(水素受容体を用いる場合、ヒドリド錯体に水素受容体が挿入し、アルコールと交換することにより、アルコキシ種と、還元体が得られて触媒サイクルが進行する。)こ

の概略を Figure 3 に示す<sup>11e</sup>。

Figure 3. The Reaction Mechanism of Dehydrogenative Oxidation of Alcohols.

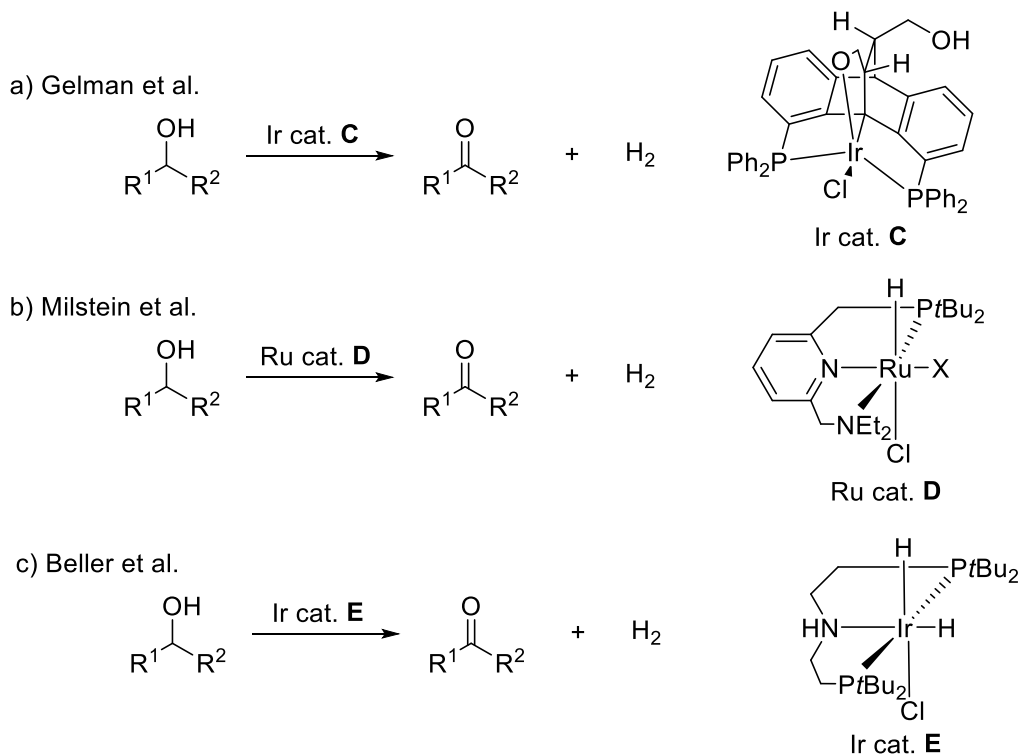


均一系触媒を用いた、水素受容体フリーのアルコールの脱水素的酸化反応に関する研究は進み、多くの触媒が開発されてきた。中でも注目を集めたのは、金属だけではなく、配位子も反応サイクルに関与させる、機能性配位子と呼ばれる配位子群である。これにより、従来よりも温和な条件で、高い選択性で目的物を得ることができるようになった。

例えば Gelman らは、3 座のイリジウム錯体触媒を用いて、配位子が有するアルコール部位でプロトンのやり取りを行うことにより、温和な条件でのアルコールの脱水素化を達成した<sup>12</sup> (Scheme 6a)。

また、Milstein や Beller らは、ピンサー型配位子と呼ばれる、三座が同一平面上に位置した配位子を用いて、様々な金属でのアルコールの脱水素化を達成した<sup>13-14</sup> (Scheme 6b-c)。これらの例を代表として、近年では、機能性配位子を用いた様々な脱水素化反応が報告されている<sup>15</sup>。

Scheme 6. Ligand-Promoted Acceptorless Dehydrogenative Oxidation of Alcohols.

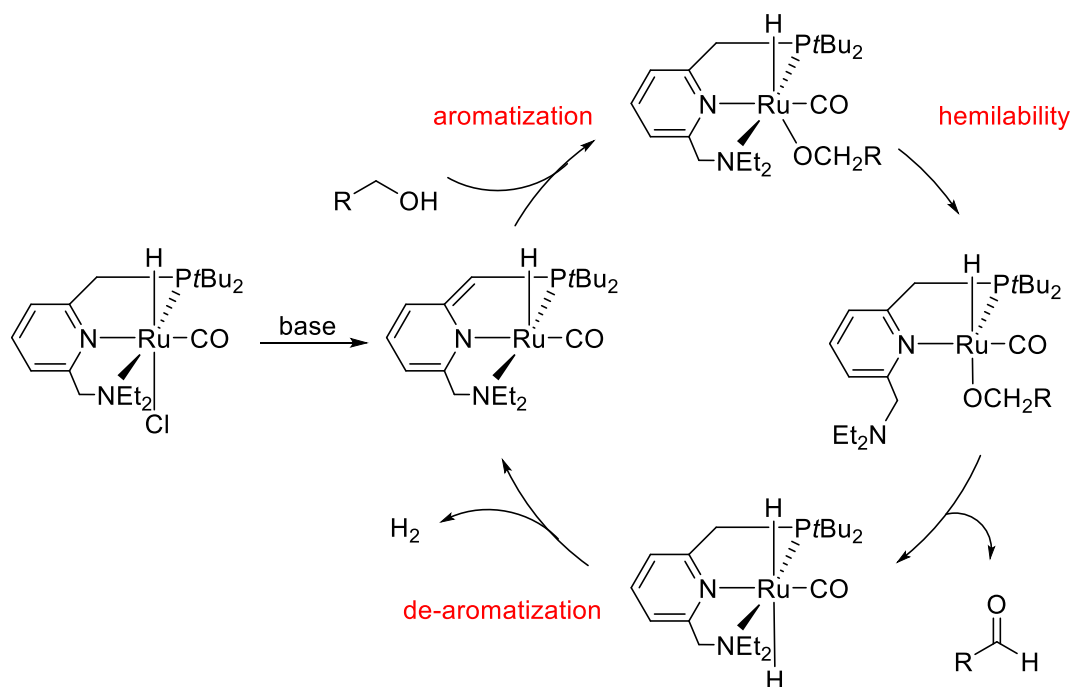


一例として Milstein らの PNN ピンサー型配位子を有する Ru 錯体触媒を用いた際の第一級アルコールの脱水素化反応の反応機構を Figure 4 に示す<sup>13b</sup>。

まず、アルコールが活性種と反応し、飽和アルコキシ錯体が形成される。このとき、配位子の含窒素複素環部位が芳香族性を獲得することが反応の駆動力となる。次に、配位子中のアミン部位が金属の配位圏から離れることにより、 $\beta$ 水素脱離に必要なシス位に空配位座が生じる。さらに、アルデヒドの生成、脱離を伴って、ジヒドリド錯体が得られる。最後に、ジヒドリド錯体からの水素の脱離が進行するとともに、活性種が再生する。このとき、配位子中の含窒素複素環部位の芳香族性が失われることになる。

このように、配位子の芳香族化と脱芳香族化が伴って変化することにより、脱水素化反応の進行を補助している。

Figure 4. The Reaction Mechanism of Ligand-Promoted Dehydrogenative Oxidation of Alcohols.



以上のように、アルコールを用いた脱水素的酸化反応は、非常に原子効率に優れ、副生成物としても有用な水素が得られるグリーンケミストリーに即した重要な反応であると言える。

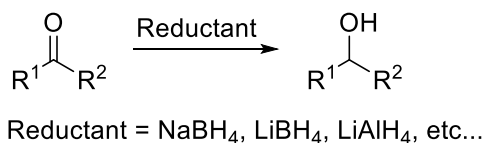
### 1.3. カルボニル化合物の還元反応

1.2節では、アルコールを酸化して、カルボニル化合物を得る反応について説明した。本節では、逆にカルボニル化合物からアルコールを得る反応について説明する。

カルボニル化合物の還元反応も、古典的には、酸化反応と同様に、量論量の還元剤を用いて行われていた。よく知られているものとしてヒドリド還元が挙げられる。これを Scheme 7 に示した。

これらの反応も、古典的な酸化反応と同様に、還元剤由来の副生成物が生じるため、グリーンケミストリーの観点からは適しているとは言えない。

Scheme 7. Traditional Reduction Method for Carbonyl Compounds.



還元反応として理想的であるのは、酸化反応と同様に、原子効率に最も優れた反応である。カルボニル化合物からアルコールを得るときに最も理想的であるのは、理想的な脱水素の酸化反応の逆反応であるため、水素を還元剤として用いるものが、最も原子効率に優れ、理想的であると言える。

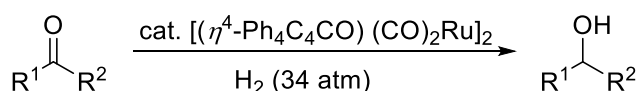
水素を用いた還元反応は、例えば Shvo らによって、1985 年に Ru 錯体触媒を用いて達成されているが、高压条件を必要としていた<sup>16</sup> (Scheme 8a)。

還元剤を用いた条件と比べると、副生成物を出さない点で優れているといえるが、高压条件では取り扱いの難しさや、基質の適用範囲に難があるといえ、改良の余地は大いにあるといえる。

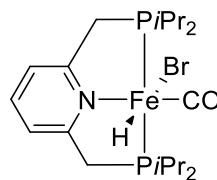
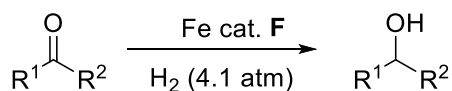
近年では、研究が進み、脱水素化反応と同様に、水素を還元剤とした反応が温和な条件下で達成されるようになってきている。例えば、2011 年に、Milstein らはピンサー型配位子をもつ Fe 錯体触媒を開発して、従来に比べてかなり温和な条件下での還元反応を達成した<sup>17a</sup> (Scheme 8b)。近年では、脱水素化反応と同様に、水素化反応も数多くの報告例が挙がっている<sup>17-18</sup>。

#### Scheme 8. Reduction of Carbonyl Compounds.

a) Shvo et. al.



b) Milstein et. al.

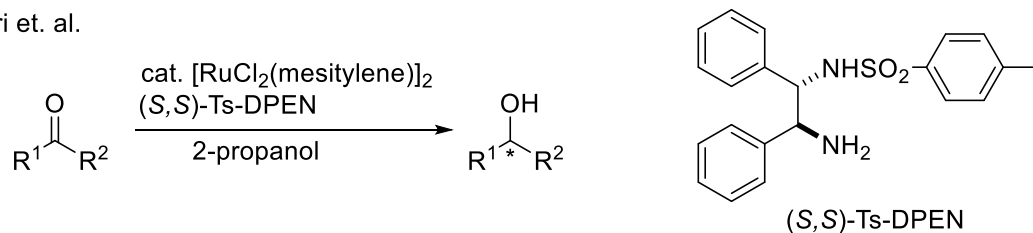


Fe cat. F

非加圧条件下で行える還元反応として、アルコールを還元剤として用いた反応も知られている。例えば野依らは 1995 年に Ru 錯体触媒とホスフィン配位子を用いた、イソプロピルアルコールによる還元反応を報告している<sup>19</sup> (Scheme 9)。本反応系は Oppenauer 酸化において、水素受容体として使われていた、カルボニル化合物を基質とみた反応である。この反応は、常圧で行うことができるほか、立体を制御した配位子を使った、立体選択的な 2 級アルコールを合成した報告例が多いのも特徴である<sup>20</sup>。

## Scheme 9. Hydrogenation of Carbonyl Compounds Used Homogeneous Catalyst.

Noyori et. al.



カルボニル化合物からアルコールを得ることは、天然物からアルコールを得る際に重要な手法の一つであるため、効率の良い還元手法を開発することもまた、グリーンケミストリーの観点から重要であると言える。

### 1.4. アルコールの脱水素的酸化反応を活用したアルキル化反応の開発

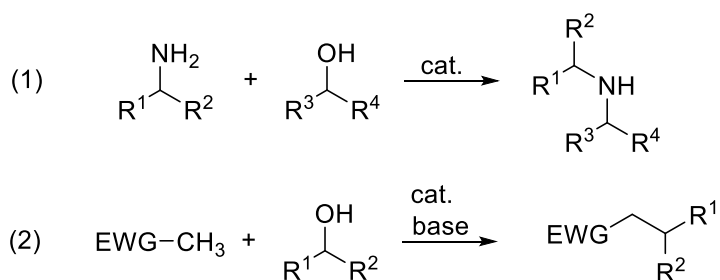
これまで、1.2.節、1.3.節では、それぞれアルコールの触媒的脱水素化反応とヒドリド錯体による還元反応について説明してきた。本節では、近年注目を集めている、水素借用反応、もしくは水素移動反応について説明する。アルコールを遷移金属錯体触媒により脱水素的酸化反応することでカルボニル化合物とヒドリド錯体が得られることについては、1.2.節で説明してきた。また1.3.節ではヒドリド錯体が還元剤としてカルボニル化合物を還元することを説明した。もし、カルボニル化合物を系内で反応させ、別種の化合物へと変換し、これをヒドリド錯体により還元することができれば、アルコールとカルボニル化合物以外の新しい生成物を得ることができる。

例えばカルボニル化合物は、アミンと容易に縮合してイミンを得ることができる。イミンはヒドリド錯体により還元されうるので、結果的にアミンが得られる。つまりアミン存在下で、アルコールと脱水素化触媒を用い、適切な条件下で反応を行うことで、カルボニル化合物の代わりにアミンのアルキル化体を得ることができる。これを水素借用反応、もしくは水素移動反応とよぶ。この反応は、通常アルキル化剤として用いられていた、ハロゲン化アルキルの代替や、複数の工程が必要であった反応を簡略化することができ、原子効率の高い反応を可能とするため、グリーンケミストリーの観点において、重要な反応である。

Scheme 10 に主要な水素移動反応を2種示す。Scheme 10a に示した反応系は、アルコールによるアミンの *N*-アルキル化反応である。これを1.4.1.節で詳しく説明する。またScheme 10b に示した反応系は、アルコールを用いた、電子不足なメチル基の *C*-アルキル化反応である。これを1.4.2.節で詳しく説明する。



Scheme 10. Alkylation Used Alcohols via Borrowing Hydrogen Method.



EWG = Ketone, Nitrile, Heteroaromatic Compounds, etc...

### 1.4.1. アミンの *N*-アルキル化

アミンの *N*-アルキル化反応は、従来カルボニル化合物とアミンからイミンを経由して還元を行う手法や、ニトリルの還元が主であった。一方で、水素移動反応を活用したアルコールによるアミンの *N*-アルキル化反応では、高圧の水素を必要とする還元反応を、低圧で行える点や、カルボニル化合物を事前に合成する必要がない点において、従来の反応に比べてグリーンケミストリーの観点で有用であるといえる。

アルコールによるアミンの *N*-アルキル化の歴史は古く、1955 年には既に Raney-Ni を用いたアニリンと 2-プロパノールを用いた *N*-アルキル化反応が知られている<sup>21a</sup>(Scheme 11a)。

また、1981 年には Grigg らによって Rh 錯体触媒を用いた非環状アミンの *N*-アルキル化が報告された<sup>21b</sup>(Scheme 11b)。

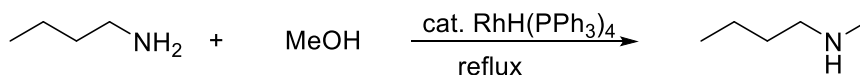
その後、研究は進み、広い基質適用範囲や、温和な条件を満たす反応が様々な金属種で達成されるようになった<sup>21c-e</sup>。

Scheme 11. *N*-Alkylation of Amines Used Alcohols via Borrowing Hydrogen Method.

a) Kohn et al.

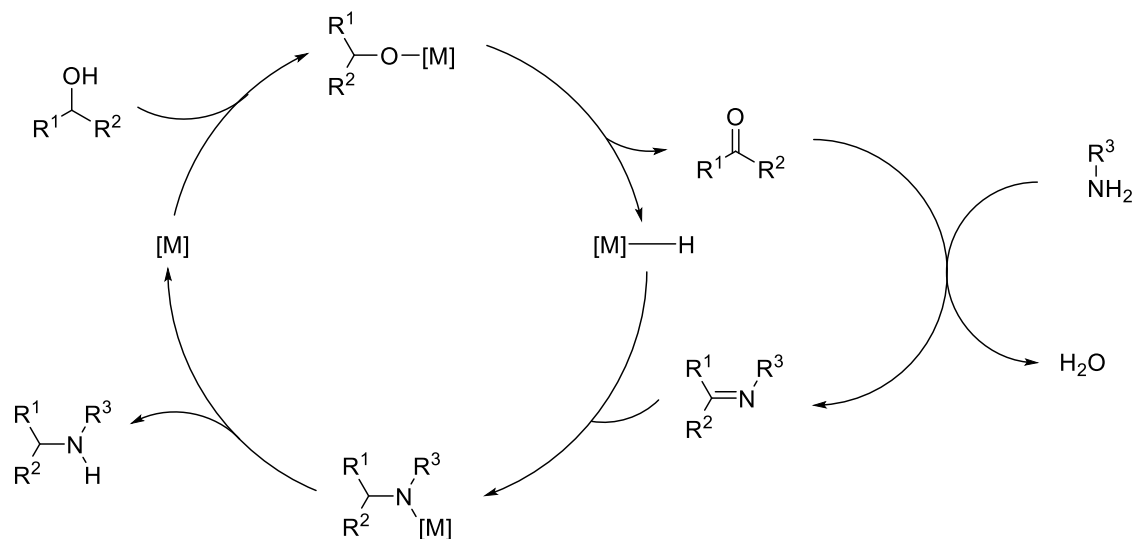


b) Grigg et al.



この反応機構の概略を Figure 5 に示す。

Figure 5. The Reaction Mechanism of Borrowing Hydrogen Method for *N*-Alkylation with Primary Alcohol.



まず、アルコールが触媒的に脱水素的酸化することにより、カルボニル化合物とヒドリド錯体が得られる。得られたカルボニル化合物は反応系中のアミンと反応し、イミンを生成する。得られたイミンがヒドリド錯体により還元され、目的とされるアルキル化体得られる。

以上のように、アルコールによる、アミンの *N*-アルキル化反応は、イミンを生成する際の、水以外の副生成物が存在せず、単行程で行うことができ、再生可能原料を多く含むアルコールをアルキル化剤として用いることができるため、非常にグリーンケミストリーに即した反応系であるといえる。

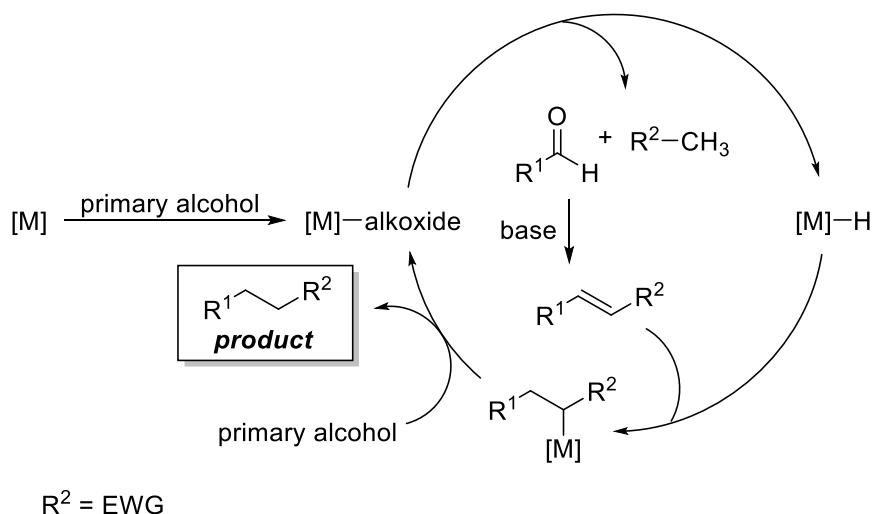
続けて、1.4.2. 節では、電子不足なメチル基の *C*-アルキル化反応について説明する。

#### 1.4.2. 電子不足なメチル基の *C*-アルキル化

アルコールによる電子不足なメチル基の *C*-アルキル化反応も形式的にはアミンの *N*-アルキル化反応と近い。具体的な反応機構の概略について、Figure 6 に示す。

まず、アルコールが触媒的に脱水素的酸化することにより、カルボニル化合物とヒドリド錯体が得られる。系中の電子不足なメチル基から、塩基の作用により、プロトンが引き抜かれ、生成したカルボニル化合物との間でアルドール型の縮合を行い、アルケニル化合物が生じる。得られたアルケニル化合物は、ヒドリド錯体の作用により還元され、目的とするアルキル化体得られる。

Figure 6. The Reaction Mechanism for C-Alkylation of Methylated Electron Withdrawing Groups with Primary Alcohols Based on Borrowing Hydrogen Method.



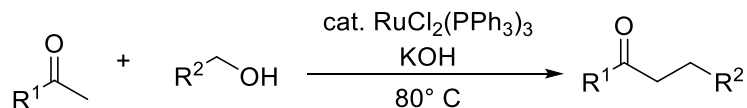
従来は、こういった電子不足なメチル基の C-アルキル化反応は、古典的にはハロゲン化物やブチルリチウムなどの非常に強力な塩基を用いて、行われていた。一方、水素移動反応で行う手法は、アルキル化剤として、副生成物が少ないアルコールで行うことができるほか、従来の塩基に比べて比較的取り扱いの容易な塩基で行うことができ、環境調和性に非常に優れている。また、メチル基は通常不活性な部位であるので、構造の修飾が容易な点も利点として挙げられる。

電子不足なメチル基とは、具体的にはメチル基に隣接する部位にケトン<sup>22</sup>、ニトリル<sup>23</sup>などの電子求引性基をもつものや、含窒素複素環芳香族化合物<sup>24</sup>のメチル基などがよく用いられる。Scheme 12 にいくつかの反応例を示す。

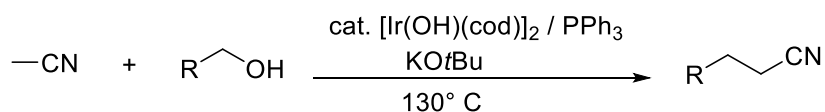
含窒素複素環芳香族化合物の C-アルキル化反応については、本博士論文の 3 章で詳細を述べる。

Scheme 12. *C*-Alkylation of Methyl Groups of Electron-Withdrawing Groups with Primary Alcohols by Borrowing Hydrogen Method.

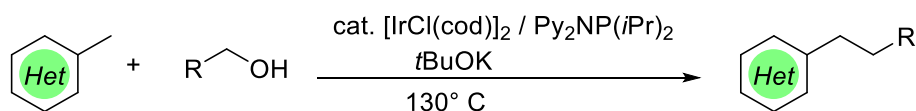
**Alkylation of Ketone** (Shim et. al.)



**Alkylation of Nitrile** (Obora et. al.)



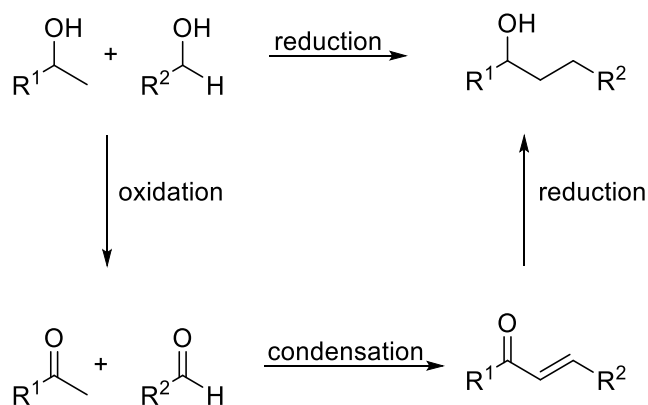
**Alkylation of *N*-Heteroaromatic Compounds** (Kempe et. al.)



また、この反応を応用して、例えば第二級アルコールの *C*-アルキル化反応にも適用することができる。

反応の概略を Figure 7 に示した。第二級アルコールを脱水素化することで、系中でケトンが発生する。その後電子求引基での *C*-アルキル化反応と同様の反応を行い、最後にケトンを還元することで第二級アルコールのアルキル化を達成することができる。

Figure 7. The Borrowing Hydrogen Method for  $\beta$ -Alkylation of Secondary Alcohol.



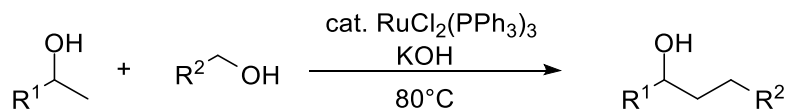
この反応も、ケトンの場合と同様に Shim らをはじめとして、多くの報告例が挙げられている<sup>25</sup>(Scheme 13a)。

このように、水素移動反応を活用することにより、幅広い反応に応用することができる。

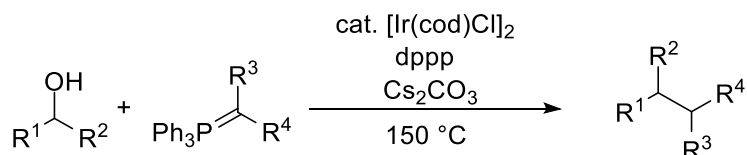
例えば、Wittig 型の反応に用いられるカルボニル化合物をアルコールにして、本来得られるべきオレフィン化合物を還元体として得ることもできる<sup>26</sup> (Scheme 13b)。

Scheme 13. C-Alkylation of Methyl Groups of Secondary Alcohols with Primary Alcohols by Borrowing Hydrogen Method.

a) Beta-Alkylation of Secondary Alcohol



b) Wittig-type Alkylation with Alcohols



以上のように、アルコールを原料とした水素借用反応、もしくは水素移動反応には幅広い活用方法があり、通常酸化剤などを用いて得られていたカルボニル化合物をアルコールに代替することにより、工数を削減するだけではなく、アルキル化剤由来の副生成物が水しか出ないため、原子効率に優れ、グリーンケミストリーに沿った反応である。従って、アルコールを原料とした水素借用反応、もしくは水素移動反応を開発することは大きな意義があるといえる。

## 1.5. 脱水素芳香族化反応

本節では、芳香族化を伴って脱水素する化合物について説明する。これまで、主にアルコールを原料とした様々な反応を説明してきた。アルコールを活用した反応開発は、持続可能な社会を目指していく上で非常に重要な役割を占めているといえる。一方で、現代で主に用いられる化合物群は石油化学製品であり、これらの化合物群を活用した持続可能な社会への取り組みも無視することはできない。本節では、脱水素芳香族化反応とそれを活用した持続可能な社会への取り組みに向けての活用方法について紹介する。

脱水素芳香族化反応は、例えばシクロヘキサンからベンゼンを得るなど、芳香族化を伴って水素が得られる反応である。この反応は、有機合成の観点から見れば、例えば、シクロヘキサノンのようなカルボニル化合物の状態に修飾し、芳香族化することで目的とする構造へ導くことで、芳香族化合物の修飾とは別の合成手段として使うことができる。

アルコールの場合と同様、逆反応である芳香族化合物の水素化も知られている。古典的には Birch 還元のように、Na や Li をはじめとした金属を用いる手法や、水素と Pt 触媒を用

いた核水添などが使われる。水素による還元は、近年研究が進み、比較的温和な条件で、芳香族化合物の還元が達成されている<sup>27</sup>。

合成手法ではなく、この反応を活用したエネルギー貯蔵の手段として有機ハイドライド水素貯蔵システムというものが知られている。水素は次世代エネルギーとして注目されている分子であり、再生可能資源から得られることもでき、さらに脱炭素エネルギーであることから、SDGs 達成のための重要な選択肢の1つである。水素を取り扱う上で問題となるのは、その反応性である。水素を貯蔵するために、一般的には、高压ガスや液化ガスとして取り扱うことが主流である。しかしながら、どちらの場合においてもその反応性が原因で大事故の要因となりうる危険性がある。そのため、安全で、取り扱いの容易な手法が求められている。これを満たした貯蔵方法が有機ハイドライド水素貯蔵システムである。有機ハイドライド水素貯蔵システムとは、化学反応を活用して有機分子中に水素を保管するという考え方である。平時は不活性な状態で貯蔵し、使用時に水素として取り出して反応させることで、安全に取り扱うことができる。

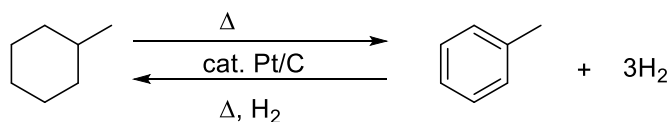
このシステムを実現する上で問題となるのは、脱水素化及び水素化と貯蔵率である。例えば脱水素化と水素化がそれぞれ全く異なる条件で行われる場合では、反応を行う場所が複数必要となるため、取り扱いにくくなる。また、過剰の溶媒量を必要とする反応では、実用化の際には、必要とする土地が増えるため、適していない。

有機ハイドライド水素貯蔵システムにおける代表的な化合物群と、その反応を以下で説明する。

### 1.5.1. 芳香族炭化水素を用いた有機ハイドライド水素貯蔵システム

芳香族炭化水素による有機ハイドライド水素貯蔵システムにおいて、盛んに研究が行われている例として、トルエンとメチルシクロヘキサンの相互変換による水素貯蔵システムが挙げられる<sup>28</sup> (Scheme 14)。トルエンや、メチルシクロヘキサンは入手が容易な原料であり、有機ハイドライド水素貯蔵システムの貯蔵媒体として優れている。

Scheme 14. Hydrogen Storage System Using Toluene and Methylcyclohexane.



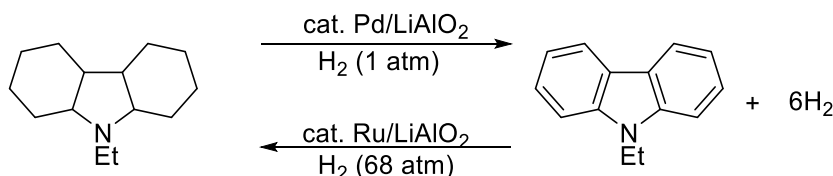
従来では 400°C を超える高温での反応条件を必要としていたが、研究が進むにつれ、反応温度は低下している。例えば、斎藤らは、カーボン担持ナノ白金触媒を用いることで、300°C 以下の条件でメチルシクロヘキサン-トルエンの相互変換による水素貯蔵システムを報告した<sup>28a</sup>。

### 1.5.2. 含窒素複素環芳香族化合物を用いた有機ヒドライド水素貯蔵システム

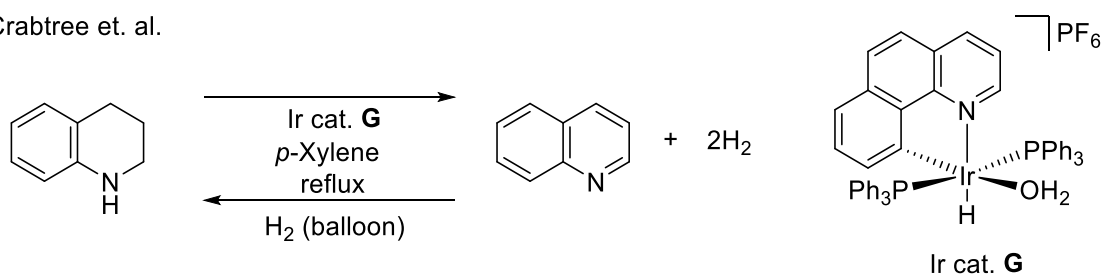
含窒素複素環芳香族化合物を貯蔵媒体とした研究も盛んである。例えば、Pez らは、2008 年に *N*-エチルカルバゾールを用いた相互変換を報告している<sup>29</sup> (Scheme 15a)。水素貯蔵システムとして考えると、水素化、脱水素化ともに同一の触媒を使えることが望ましい。Crabtree らは、Ir 錯体触媒によるメチルキノリンを水素貯蔵媒体とした相互変換を報告した<sup>30</sup> (Scheme 15b)。この触媒は、水素化、脱水素化どちらにも活性があり、反応系として望ましいといえる。その他にもフェナジンをを用いた例<sup>31</sup> など、多くの貯蔵媒体で研究が行われている<sup>32</sup>。これら有機ヒドライド水素貯蔵システムについての詳細は、本博士論文中の第 4 章で詳細を述べる。

Scheme 15. Hydrogen Storage System Using *N*-Heterocyclic Compounds.

a) Pez et. al.



b) Crabtree et. al.



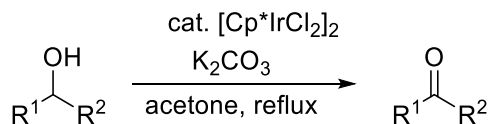
### 1.6. 所属研究室の研究

本節では、著者が所属する研究室における、アルコールによる脱水素化反応、水素移動反応、そして有機ヒドライド水素貯蔵システムへの取り組みについて、説明する。本論文では、様々な反応を開発しており、その背景には所属研究室が行ってきた様々な取り組みが背景にある。いずれの反応もグリーンケミストリーに即した反応系であり、低環境負荷な反応を目指して開発されている。

著者の所属研究室では、古くからイリジウム錯体触媒によるアルコールの脱水素化反応に取り組んでいる。初期の例では、2002年にペンタメチルシクロペンタジエニル配位子をもつイリジウム錯体触媒を用いて、Oppenauer型のアルコールの酸化反応を報告している

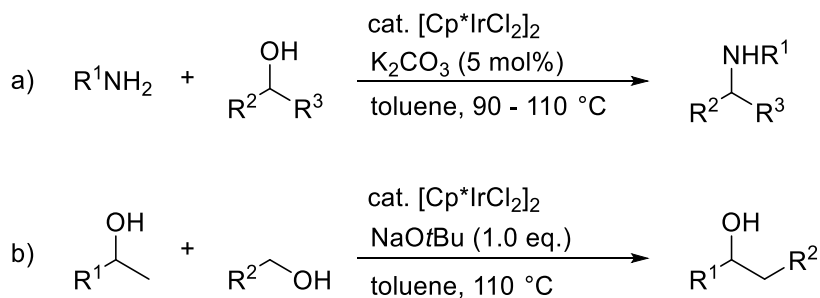
<sup>33</sup> (Scheme 16)。

Scheme 16. Dehydrogenative Oxidation of Alcohols Catalyzed by [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>.



また、2003年には第一級アミンの *N*-アルキル化反応<sup>34</sup>を、2005年には第二級アルコールのβアルキル化反応を開発している。このように、脱水素化反応だけではなく、移動水素化反応の開発についても研究が行われている<sup>35</sup> (Scheme 17)。

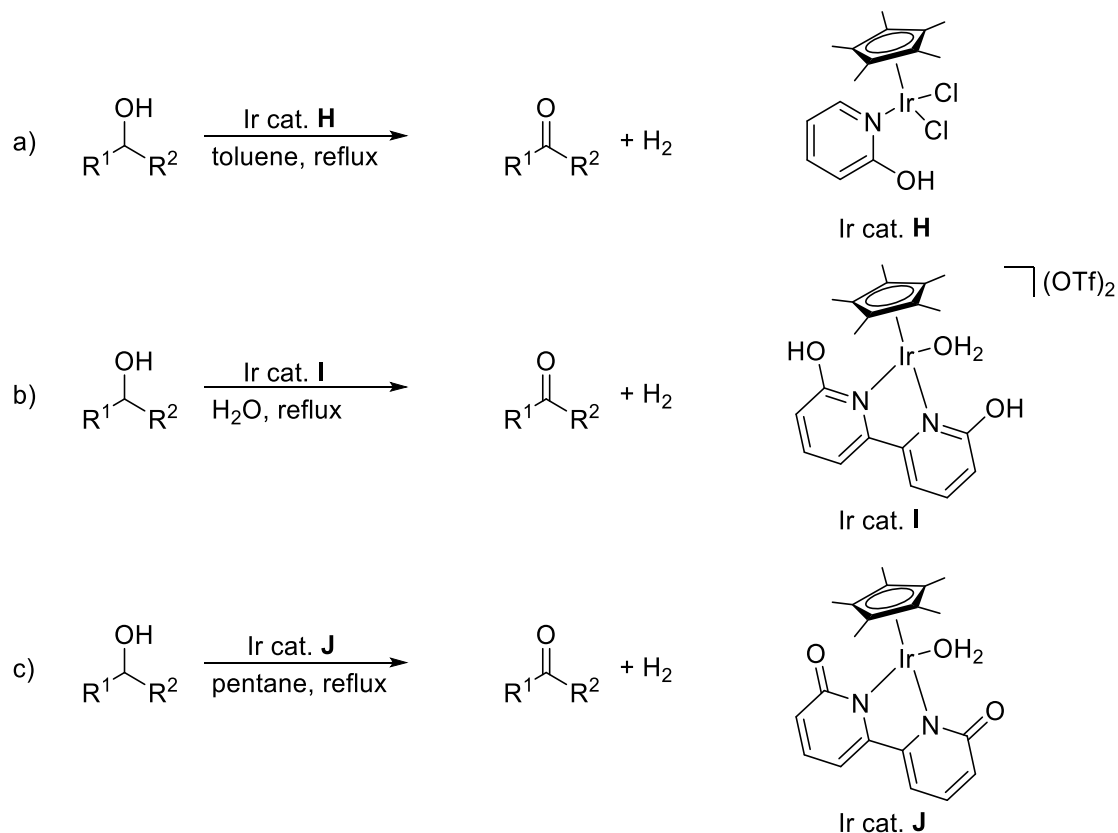
Scheme 17. The Borrowing Hydrogen Method for Alkylation of Amines and Secondary Alcohols.



2007年には、中心金属だけではなく、配位子も反応に関与する、機能性配位子を有する触媒を開発し、添加剤フリーなアルコールの脱水素化反応を開発した。2012年には、この触媒をさらに改良したピペリジン骨格をもつ触媒を開発し、水溶媒、あるいは有機溶媒中でのアルコールの脱水素的酸化反応を報告した (Scheme 18<sup>36-38</sup>)。



Scheme 18. Ligand-Promoted Dehydrogenative Oxidation of Alcohols.



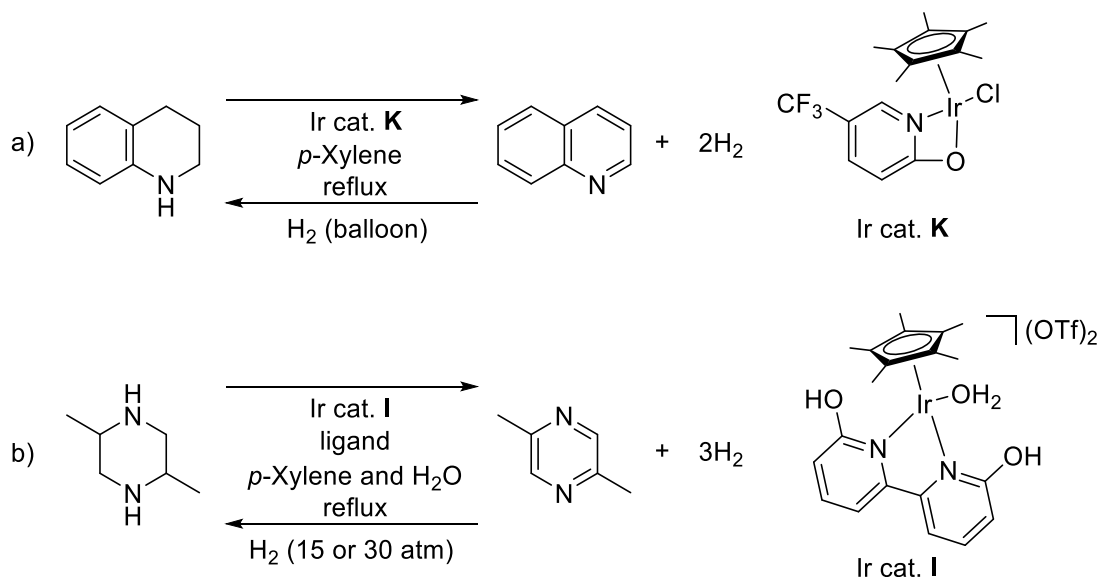
この触媒は、2007年に合成した触媒より、高い活性をほこり、更にジカチオン性、中性、アニオン性のフォームをそれぞれもち、水溶性、脂溶性を容易にコントロールすることができる。この特性を活用し、有機溶媒中、あるいは水溶媒中でのアルコールの脱水素化反応を行っている。また、生成物が脂溶性、あるいは水溶性であることを活用した触媒回収も可能としている。分液による触媒回収は工業的観点からも、非常に低コストであり、理想的な回収方法であるといえる。

2015年には、この触媒を用い、メタノールを水溶媒中で長期的に脱水素化することで、継続的な水素の生成を行えることを報告した<sup>39</sup>。更に2018年に、この触媒に電子供与性基を導入することで、アルコールからカルボン酸を得ることに成功している<sup>40</sup>。

また、本触媒を用いて脱水素芳香族化反応を活用した有機ハイドライド水素貯蔵システムの開発についても取り組んでいる。

また、2009年には、2メチルキノリンを貯蔵媒体として<sup>41a</sup>、2017年には2,5-ジメチルピラジン<sup>41b</sup>を貯蔵媒体として用いて、高い水素貯蔵率をほこるシステムを報告している (Scheme 19)。

Scheme 19. Reversible Interconversion by Iridium-Catalyzed Hydrogenation/Dehydrogenation for Hydrogen Storage.



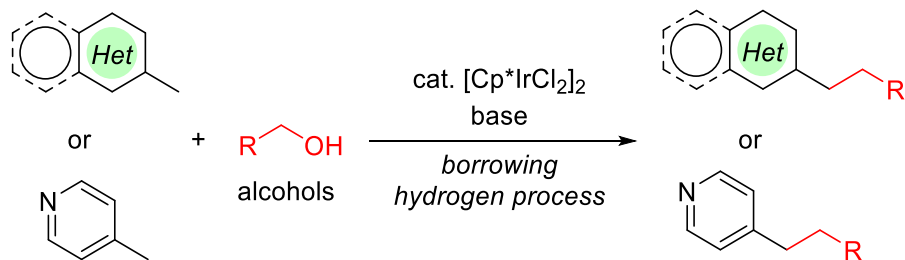
このように、著者の所属研究室ではグリーンケミストリーに即した研究開発を古くから数多く行っており、持続可能な社会の基盤を作る役割を果たしている。本論文においても、積み重ねてきたこれらの研究をもとに、さらなる反応系の発展、あるいはシステムの利便性の向上を目指して研究を行った。

## 1.7. 博士論文の概要

本節では、本博士論文における各章の概要を説明する。これまで述べてきたように、グリーンケミストリーにおいて、アルコールの脱水素的酸化反応は密接に関わっている。そのため、アルコールの脱水素的酸化反応を活用した新たな反応の開発、あるいは高活性、多機能触媒の開発や、効率的な水素貯蔵システムの発見ができれば、グリーンケミストリーに即しており、SDGs に大きく貢献することができる。本研究では、イリジウム錯体触媒を用いた新規反応の開発と、水素貯蔵システムの開発に注力した。

第2章ではイリジウム錯体触媒を用いた含窒素複素環化合物のメチル基のアルコールを用いたアルキル化反応の開発について述べる (Scheme 20)。

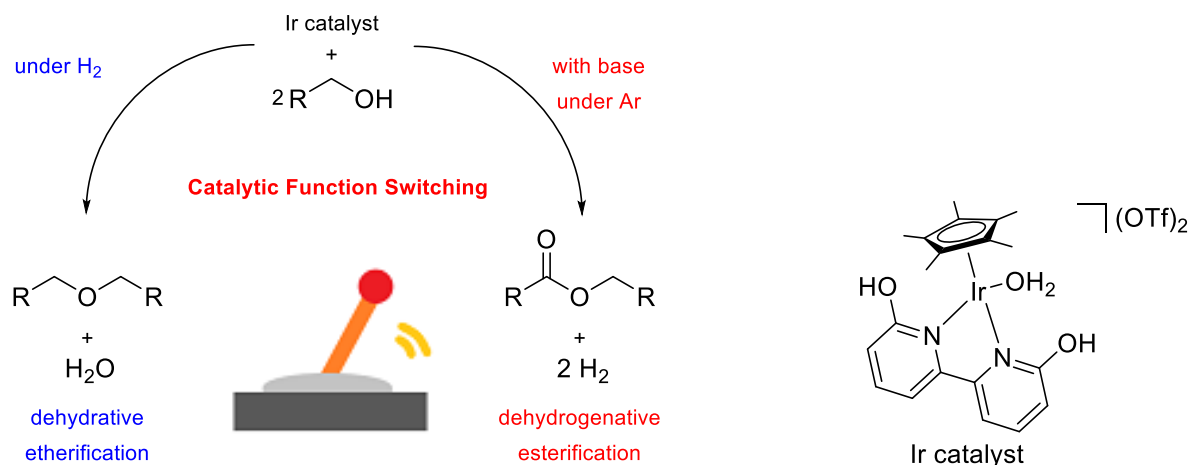
Scheme 20. C-Alkylation of Methyl Group on *N*-Heteroaromatic Compounds Using Alcohols.



既報では、基質適用範囲が限定されており、より高い汎用性をほこる反応開発が求められていた。また、ピリジンを用いた高効率な反応例は報告されていなかった。第2章ではイリジウム錯体触媒と組み合わせる塩基類を種々検討し、広い範囲の含窒素複素環芳香族化合物に適用できる反応系を開発した。

第3章では、イリジウム錯体触媒の機能スイッチング作用に基づくエステルならびにエーテル合成法の開発について述べる (Scheme 21)。

Scheme 21. Dehydrogenative Esterification and Dehydrative Etherification by Coupling of Primary Alcohols Based on Catalytic Function Switching of an Iridium Complex Bearing a Dihydroxybipyridine Ligand.

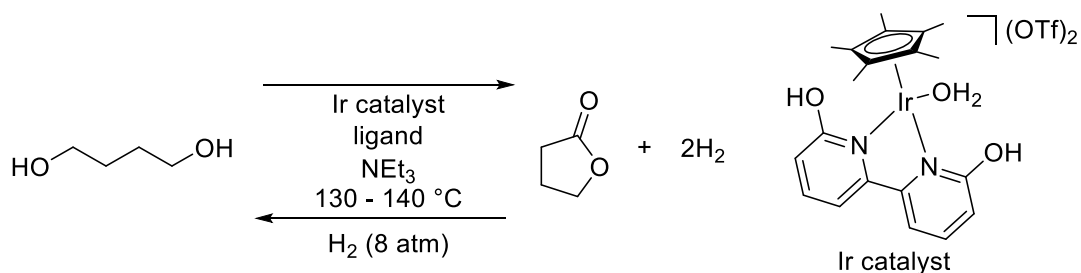


本研究で用いられたイリジウム錯体触媒は脱水素化反応に活性がある触媒である。従来では低濃度中で第一級アルコールの脱水素化を行うことによってアルデヒドが得られていたが、本研究では高濃度下で反応を行うことにより、エステルが得られることを見出した。また、その際に副生成物としてエーテルが得られたことを確認し、脱水エーテル化も進行していることを観測した。第3章では二種類の反応をそれぞれ最適化し、同一の触媒を用いて、反応条件の違いにより、脱水素エステル化反応と、脱水エーテル化反応を選択的に進行させ

ることを達成した。

第4章ではイリジウム錯体触媒による $\gamma$ -ブチロラクトンと1,4-ブタンジオールのラクトン化と水素化を基にした有機ハイドライド水素貯蔵システムの開発について述べる (Scheme 22)。

Scheme 22. Iridium Catalyzed Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol and Reversal Hydrogenation: New Hydrogen Storage System Using Cheap Organic Resources.



有機ハイドライド水素貯蔵システムの開発において、反応性もさることながら、貯蔵媒体の入手の容易さや、その貯蔵率の高さも非常に重要である。 $\gamma$ -ブチロラクトンと1,4-ブタンジオールはどちらも安価かつ液体で、取り扱いの容易な有機化合物であるため、貯蔵媒体として優れている。これらの化合物を用いて、イリジウム錯体触媒による脱水素化と水素化の相互変換について検討した。

次章以降では、順を追って上記研究の詳細を説明する。

## 1.8. 参考文献

1. (a) I. T. Horváth and P. T. Anastas, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2169. (b) P. Marion, B. Bernela, A. Piccirilli, B. Estrine, N. Patouillard, J. Guilbot and F. Jérôme, *Green Chem.* **2017**, *19*, 4973. (c) Helen F. Sneddon, *Green Chem.*, **2016**, *18*, 5082.
2. (a) R. Scheyvens, G. Banks and E. Hughes, *Sust. Dev.*, **2016**, *24*, 371. (b) United Nations Department of Economic and Social Affairs Sustainable Development (2022). *THE 17 GOALS – Sustainable Development Goals*. <https://sdgs.un.org/goals/> (accessed 2022-10-12)
3. (a) R. Chaubey, S. Sahu, O. O. James, S. Maity, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, **2013**, *23*, 443. (b) M. N. Uddin, W. M. A. W. Daud, H. F. Abbas, *Renew. Sustain. Energy Rev.*, **2013**, *27*, 204.
4. (a) Zhang, W., *Fuel Processing Technology*, **2010**, *91*, 866. (b) T. Hanaoka, T. Miyazawa, M. Nurunnabi, S. Hirata and K. Sakanishi, *J. Jpn. Inst. Energy*, **2011**, *90*, 1078.
5. (a) R. Nithyanandam, Y. K. Mun, T. S. Fong, T. C. Siew, O. S. Yee, N. Ismail, *J. Eng. Sci. Technol.*, **2018**, *12*, 4290. (b) H. M. Smith and J. H. Hale, *Crude Oil Characterizations Based on Bureau of Mines Routine Analyses*. U.S. Department of the Interior, Bureau of Mines, **1966**.
6. J. G. Park and H. E. Hofmann, *Ind. Eng. Chem.* **1932**, *24*, 132.
7. K. Bowden, I. M. Heilbron and E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1946**, 39.
8. S. -L. Huang, K. Omura and D. Swern, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3329.
9. R. V. Oppenauer, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1937**, *56*, 137.
10. (a) G. -Z. Wang and J. -E. Bäckvall. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 337. (b) Y. Ishii, T. Nakano, A. Inada, Y. Kishigami, K. Sakurai and M. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 240. (c) M.L.S. Almeida, M. Beller, G.-Z. Wang and J.-E. Bäckvall. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2* 1533. (d) K. Krohn, B. Knauer, J. Küpke, D. Seebach, A. K. Beck and M. Hayakawa, *Synthesis* **1996**, 1341.
11. (a) A. Dobsch and S. D. Robinson, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *87*, C52. (b) C. W. Jung and P. E. Garrou *Organometallics* **1982**, *1*, 658. (c) D. Morton and D. J. C. -Hamilton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 248. (d) G. B. W. L. Lighthart, R. H. Meijer, M. P. J. Donners, J. Meuldijk, J. A. J. M. Vekemans and L. A. Hulshof. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1507. (e) J. Zhang, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, H. Rozenberg and D. Milstein, *Organometallics* **2004**, *23*, 4026. (f) G. R. A. Adair and J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8233. (g) H. Junge and M. Beller. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1031. (h) H. Junge, B. Loges and M. Beller, *Chem. Commun.* **2007**, 522.
12. (a) S. Musa, I. Shaposhnikov, S. Cohen and D. Gelman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3533. (b) S. Mujahed, E. H. -Hawkins and D. Gelman, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201098
13. (a) J. Zhang, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, H. Rozenberg and D. Milstein, *Organometallics* **2004**, *23*, 4026. (b) D. Milstein. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 915. (c) J. Zhang, E. Balaraman, G. Leitun and D. Milstein, *Organometallics* **2011**, *30*, 5716. (d) C. Gunanathan and D. Milstein, *Acc. Chem.*

- Res.* **2011**, *44*, 588.
14. C. Prichatz, E. Alberico, W. Baumann, H. Junge and M. Beller, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1891.
  15. (a) D. Gelman and S. Musa, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2456. (b) S. S. Gawali, B. K. Pandia and C. Gunanathan, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3842. (c) A. V. Polukeev and O. F. Wendt, *J. Organometallic Chem.* **2018**, *867*, 33. (d) G. G. Miera, E. M. -Castro and B. M. -Matute, *Organometallics* **2018**, *37*, 636. (e) S. Cohen, V. Borin, I. Schapiro, S. Musa, S. D. -Botton, N. V. Belkova and D. Gelman, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8139. (e) A. V. Polukeev and O. F. Wendt, *Organometallics*, **2017**, *36*, 639. (f) J. R. Khusnutdinova, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12236.
  16. Y. Blum, D. Czarkie, Y. Rahamim, and Y. Shvo, *Organometallics* **1985**, *4*, 1459.
  17. (a) R. Langer, G. Leitus, Y. B. -David and D. Milstein. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2120. (b) F. Kallmeier, T. Irrgang, T. Dietel and R. Kempe. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11806. (c) T. Zell, Y. B. -David and D. Milstein. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 822.
  18. (a) G. A. Filonenko, R. Putten, E. J. M. Hensen and E. A. Pidko, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 1459. (b) F. Kallmeier and R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 46. (c) S. Chakraborty, P. O. Lagaditis, M. Förster, E. A. Bielinski, N. Hazari, M. C. Holthausen, W. D. Jones and S. Schneider, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3994.
  19. S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.
  20. R. Noyori and S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. (b) R. Noyori, M. Yamakawa and S. Hashiguchi, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7933. (c) T. Ikariya and A. J. Blacker, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300. (d) X. Wu and J. Xiao, *Chem. Commun.*, **2007**, 2449. (e) C. S. -Seng, F. Freutel, A. J. Lough and R. H. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 940.
  21. (a) R. G. Rice and E. J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4052. (b) R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit and N. Tongpenyai *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611. (c) A. Tillack, D. Hollmann, K. Mevius, D. Michalik, S. Bähn, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4745. (d) P. Satyanarayana, G. M. Reddy, H. Maheswaran, M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1859. (e) S. Elangovan, J. Neumann, J. B. Sortais, K. Junge, C. Darcel, M. Beller, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12641.
  22. (a) C. S. Cho, B. T. Kim, T.J. Kim and S. C. Shim. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9020. (b) R. Martinez, G. J. Brand, D. J. Ramon and M. Yus. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3683. (c) X. N. Cao, X. M. Wan, F. L. Yang, K. Li, X. Q. Hao, T. Shao, X. J. Zhu and M. P. Song. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3657. (d) M. Yoichi, A. Yamada and Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1375. (e) R. Mamidala, S. Samser, N. Sharma, U. Lourderaj and K. Venkatasubbaiah, *Organometallics* **2017**, *36*, 3343. (f) S. Elangovan, J. B. Sortais, M. Beller and C. Darcel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14483. (g) G. Zhang, J. Wu, H. Zeng, S. Zhang, Z. Yin and S. Zheng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1080. (h) X. Lan, Z. Ye, M. Huang, J. Liu, Y. Liu and Z. Ke, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8065. (i) S. Ogawa and Y. Obara, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 2491.

23. (a) T. Sawaguchi, Y. Obora, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1055. (b) T. Kuwahara, T. Fukuyama, I. Ryu, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1163. (c) B. Anxionnat, D. G. Pardo, G. Ricci, J. Cossy, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4084.
24. (a) B. Blank and R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 924. (b) Y. Obora, S. Ogawa, N. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9429. (c) C. S. Cho, *J. Mol. Catal. A* **2005**, *240*, 55. (d) M. S. Kwon, N. Kim, S. H. Seo, I. S. Park, R. K. Cheedra, J. Park, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6913. (e) R. Cano, M. Yus, D. J. Ramon, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7628. (f) K. Shimizu, R. Sato, A. Satsuma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3982. (g) C. Chaudhari, S. M. A. H. Siddiki, K. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6490.
25. (a) C.S. Cho, B.T. Kim, H. Kim, T. Kim and S.C. Shim, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608. (b) G. R. A. Adair, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8233. (c) R. Martínez, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8982. (d) D. Wang, X. Guo, C. Wang, Y. Wang, R. Zhong, X. Zhu, L. Cai, Z. Gao, X. Hou, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1117. (e) C. Zhang, J. Zhao, B. Hu, J. Shi and D. Chen, *Organometallics* **2019**, *38*, 654. (f) K. Das, E. Yasmin, B. Das, H. Kumar Srivastava and A. Kumar, *Catal. Sci. Technol.*, **2020**, *10*, 8347.
26. (a) P. J. Black, M. G. Edwards and J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367. (b) S. Burling, B. M. Paine, D. Nama, V. S. Brown, M. F. Mahon, T. J. Prior, P. S. Pregosin, M. K. Whittlesey and J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1987. (c) A. M. -Asencio, M. Yus and D. J. Ramón, *Synthesis* **2011**, 3730. (d) N. Biswas, K. Das, B. Sardar and D. Srimani, *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 6501.
27. (a) M. Lijewski, J. M. Hogg, M. S.-Kwaśny, P. Wasserscheida and M. Haumann, *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 27558. W. Jianga, J.-P. Cao, C. Zhu, M. Zhao, Z. -H. Ni, X. -Y. Zhao, J. -X. Xie, L. Zhao, Y. -P. Zhao, H. -C. Bai, *Appl. Catal. B* **2022**, *307*, 121137.
28. (a) S. Hodoshima, A. Shono and Y. Saito, *Energy & Fuels*, **2008**, *22*, 2559. (b) J. Gretz, J. P. Baselt, O. Ullmann and H. Wendt, *Int. J. Hydrogen Energy*, **1990**, *15*, 419. (c) J. K. Ali, E. J. Newson and D. W. T. Rippin, *Chemical Engineering Science*, **1994**, *49*, 2129. (d) N. Kariya, A. Fukuoka, M. Ichikawa, *Appl Catal A.*, **2002**, *233*, 91. (e) R. B. Biniwal, S. Rayalu, S. Devotta M. Ichikawa, *Int J Hydrogen Energy* **2008**, *33*, 360.
29. (a) J. B. Appleby, L. D. Bagzis, H. Cheng, A. C. Cooper, A. Raymond, Scott and G. P. Pez, World Patent, WO 2005/000457 A2 (2005). (b) A. H. Abdourazak, F. C. Wilhelm, H. Cheng, A. C. Cooper, A. R. Scott and G. P. Pez, US Patent, US 7351395 B1 (2008).
30. M. G. Manas, L. S. Sharninghausen, E. Lin and R. H. Crabtree, *J. Organometallic, Chem.* **2015**, *792*, 184.
31. D. Forberg, T. Schwob, M. Zaheer, M. Friedrich, N. Miyajima and R. Kempe, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13201.
32. P. Hu, Y. Ben-David and D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1061

33. K. Fujita, S. Furukawa and R. Yamaguchi, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *649*, 289.
34. K. Fujita, Z. Li, N. Ozeki and R. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2687.
35. K. Fujita, C. Asai, T. Yamaguchi, F. Hanasaka and R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4017.
36. K. Fujita, N. Tanino and R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 109.
37. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3643.
38. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12790.
39. K. Fujita, R. Kawahara, T. Aikawa and R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 9057.
40. M. Kuwahara, M. Nishioka, M. Yoshida and K. Fujita, *ChemCatChem*, **2018**, *10*, 3636.
41. (a) R. Yamaguchi, C. Ikeda, Y. Takahashi and K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8410.  
(b) K. Fujita, T. Wada and T. Shiraishi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 10886.



# 第 2 章

イリジウム錯体触媒を用いた

含窒素複素環上のメチル基の

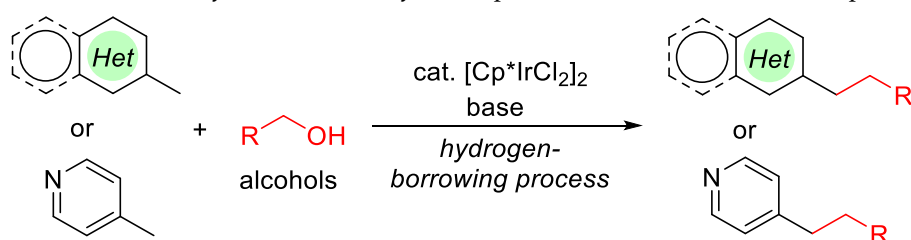
アルコールによる C-アルキル化反応の開発

## 概要

本研究で、著者はピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、キノキサリン、イソキノリンを含む含窒素複素環芳香族化合物上のメチル基の触媒的アルキル化反応を開発した。(Scheme 1)

本反応は、イリジウム触媒 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ) とカリウム *t*-ブトキシド、18-クラウン-6-エーテル (以下、18-クラウン-6 とする) を組み合わせた、アルコールをアルキル化剤とする水素移動反応である。

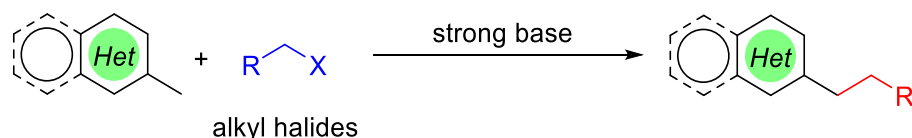
Scheme 1. *C*-Alkylation of Methyl Group on *N*-Heteroaromatic Compounds Using Alcohols.



## 2.1. 序論

含窒素複素環芳香族化合物、特にピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、キノキサリン、イソキノリンは、医薬、殺虫剤、機能性材料などの分野で重要な化合物である<sup>1</sup>。また、天然物中にはこれらの骨格をもつ化合物が多く、有機合成化学において重要視されている。含窒素複素環芳香族化合物の類縁体の合成には、様々な方法が用いられてきた。そのひとつに、メチル基を有する化合物を出発物質として、そのメチル基を *C*-アルキル化することにより誘導体を合成する方法がある。この合成方法は、簡便であり、また、含窒素複素環芳香族化合物の類縁体を系統的に合成することができるため、有用であるといえる。古典的な方法では、ブチルリチウムを代表とした強塩基の存在下、ハロゲン化アルキルと反応させることにより *C*-アルキル化を実現している<sup>2</sup> (Scheme 2) が、副生成物としてハロゲン塩が生じるため、グリーンケミストリーの観点から好ましくない。

Scheme 2. *C*-Alkylation of Methyl Group on *N*-Heteroaromatics by Conventional Method.

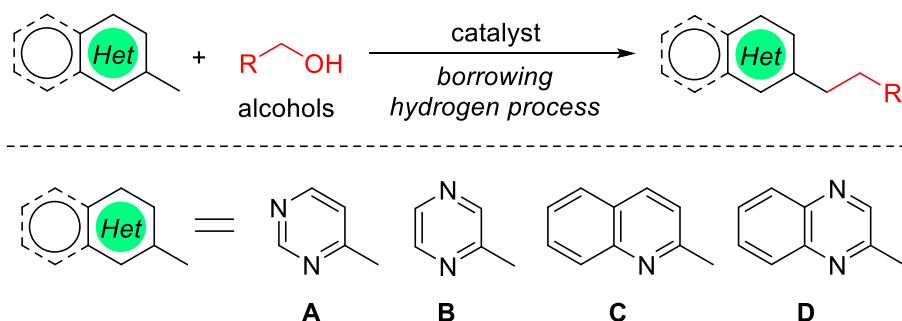


また、アルコールをアルキル化試薬として用い、水素移動反応を利用した触媒反応を行う方法もある<sup>3-6</sup>。この方法は、副生成物が無害な水のみであるため、環境調和の点から優れ

ており、本反応系を開発することには大きな意義があるといえる。これまでに、いくつかの研究者がこのテーマについて研究し、水素移動反応を利用したメチル化含窒素複素環芳香族のアルコールによる触媒的 C-アルキル化反応を報告している。

例えば、2010 年に Kempe らは、イリジウム触媒を用いてメチルピリミジンおよびメチルピラジン誘導体の C-アルキル化を報告している<sup>7</sup>。また、Obora らは、2012 年にイリジウム触媒を用いたアルコールによるメチルキノリンおよびメチルキノキサリン誘導体の C-アルキル化を報告している<sup>8</sup>。Lang ら<sup>9</sup>および Oe ら<sup>10</sup>も、ルテニウム触媒を用いた同様の基質の C-アルキル化を報告している。Banerjee らは、ニッケル触媒を用いたメチルピラジンおよびメチルキノリン誘導体の C-アルキル化反応系を報告している<sup>11</sup>。ごく最近、Kundu らは、コバルト触媒による、メチルピラジン、メチルキノリン、メチルキノキサリン誘導体の C-アルキル化反応を報告している<sup>12</sup>。Scheme 3 にこれらの反応をまとめた。

Scheme 3. C-Alkylation of Methyl Group on *N*-Heteroaromatics by Catalytic Method Based on Hydrogen Transfer Process.



Resercher	Conditions	Substrate	Ref.
Kempe et al.	cat. [IrCl(cod)] <sub>2</sub> / Py <sub>2</sub> NP( <i>i</i> Pr) <sub>2</sub> KOtBu (1.1 equiv), 110 °C	<b>A, B</b>	7
Obora et al.	cat. [IrOH(cod)] <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub> KOtBu (0.5 equiv), 130 °C	<b>C, D<sup>a</sup></b>	8
Lang et al.	cat. RuCl <sub>3</sub> KOtBu (0.6 equiv), 130 °C	<b>C, D<sup>a</sup></b>	9
Banerjee et al.	cat. NiBr <sub>2</sub> / 1,10-phenanthroline KOtBu (1.0 equiv), 140 °C	<b>B, C<sup>b</sup></b>	11
Oe et al.	cat. RuH(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> InCl <sub>3</sub> ·4H <sub>2</sub> O, 135 °C	<b>C, D<sup>a,b</sup></b>	10
Kundu et al.	cat. Co(NNN) KOtBu (1.5 equiv), 150 °C	<b>B, C, D</b>	12

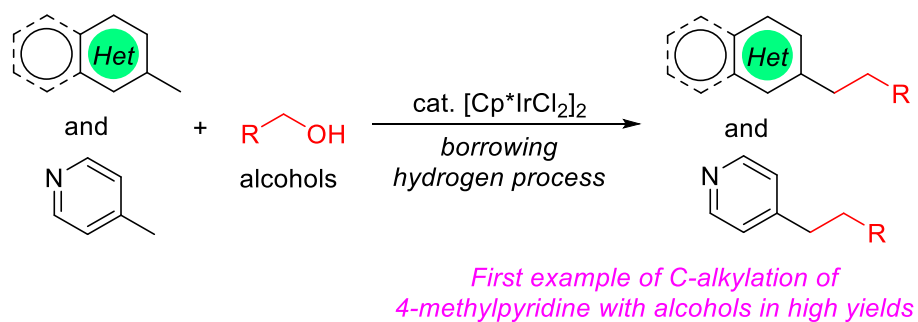
<sup>a</sup>4-Methylquinoline was also applicable.

<sup>b</sup>1-Methylisoquinoline was also applicable.

このように、多くの報告例が挙げられているが、これらの報告では、反応の基質として使用できる含窒素複素環芳香族化合物の種類は限定されている。また、含窒素複素環芳香族化合物のメチル基とアルコールによるオレフィン形成反応のような類似反応を含めても、さまざまな基質に適用できる汎用性の高い触媒系は開発されていない<sup>13</sup>。また、メチルピリジンを用いて高収率で反応が進行した例もない。

本研究で著者は、メチル基を有する含窒素複素環芳香族化合物と様々な一級アルコールとの反応により、*C*-アルキル化体を合成する触媒系を開発した。この反応系は、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、キノキサリン、イソキノリンなど、メチル基をもつ多くの種類の化合物を基質として使用でき、副生成物として有害化合物を生成しない、環境調和性に優れた反応系である (Scheme 4)。

Scheme 4. C-Alkylation of Methyl Group on *N*-Heteroaromatics by Versatile Catalytic System Applicable for A to D and 4-Methylpyridine.



## 2.2. 結果と考察

### 2.2.1. 反応条件の最適化

反応条件を最適化するために、2-メチルピラジン (**1a**) とベンジルアルコール (**2a**) の C-アルキル化反応を様々な条件で行った (Table 1)。

Table 1. C-Alkylation of 2-Methylpyrazine (**1a**) with Benzyl Alcohol (**2a**) under Various Conditions<sup>a</sup>.

Cc1ccncc1 (**1a**, std.) + OCC1=CC=CC=C1 (**2a**, 1.0 eq.)  $\xrightarrow[\text{solvent, 120 } ^\circ\text{C, 20 h in a sealed reactor}]{\text{catalyst (0.5 mol\%), base (0.3 eq.), additive (0.3 eq.)}}$  Cc1ccncc1CC1=CC=CC=C1 (**3a**)

entry	catalyst	base	Additive	solvent	yield of <b>3a</b> <sup>b</sup>
1	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	—	THF	29
2	[Cp*RhCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	—	THF	13
3	[( <i>p</i> -cymene)RuCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	—	THF	4
4 <sup>c</sup>	[IrCl(cod)] <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub>	KOtBu	—	THF	20
5	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	18-crown-6	THF	84
6	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOH	18-crown-6	THF	47
7 <sup>d</sup>	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	18-crown-6	THF	N.R.
8	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	NaOtBu	15-crown-5	THF	40
9	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	18-crown-6	DME	71
10	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	18-crown-6	toluene	47
11	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	18-crown-6	1,4-dioxane	76
12	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	18-crown-6	<i>t</i> BuOH	83
13	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	18-crown-6	Diglyme	87
14 <sup>e</sup>	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	KOtBu	18-crown-6	THF	92

<sup>a</sup>The reaction was carried out with **1a** (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol), catalyst (0.5 mol%), base (0.3 mmol), and additive (0.3 mmol) at 120 °C for 20 h. <sup>b</sup>GC yield. <sup>c</sup>PPh<sub>3</sub> (2 mol%) was used. <sup>d</sup>18-crown-6 (0.6 mmol) was used. <sup>e</sup>KOtBu (0.5 mmol) and 18-crown-6 (0.5 mmol) were used.

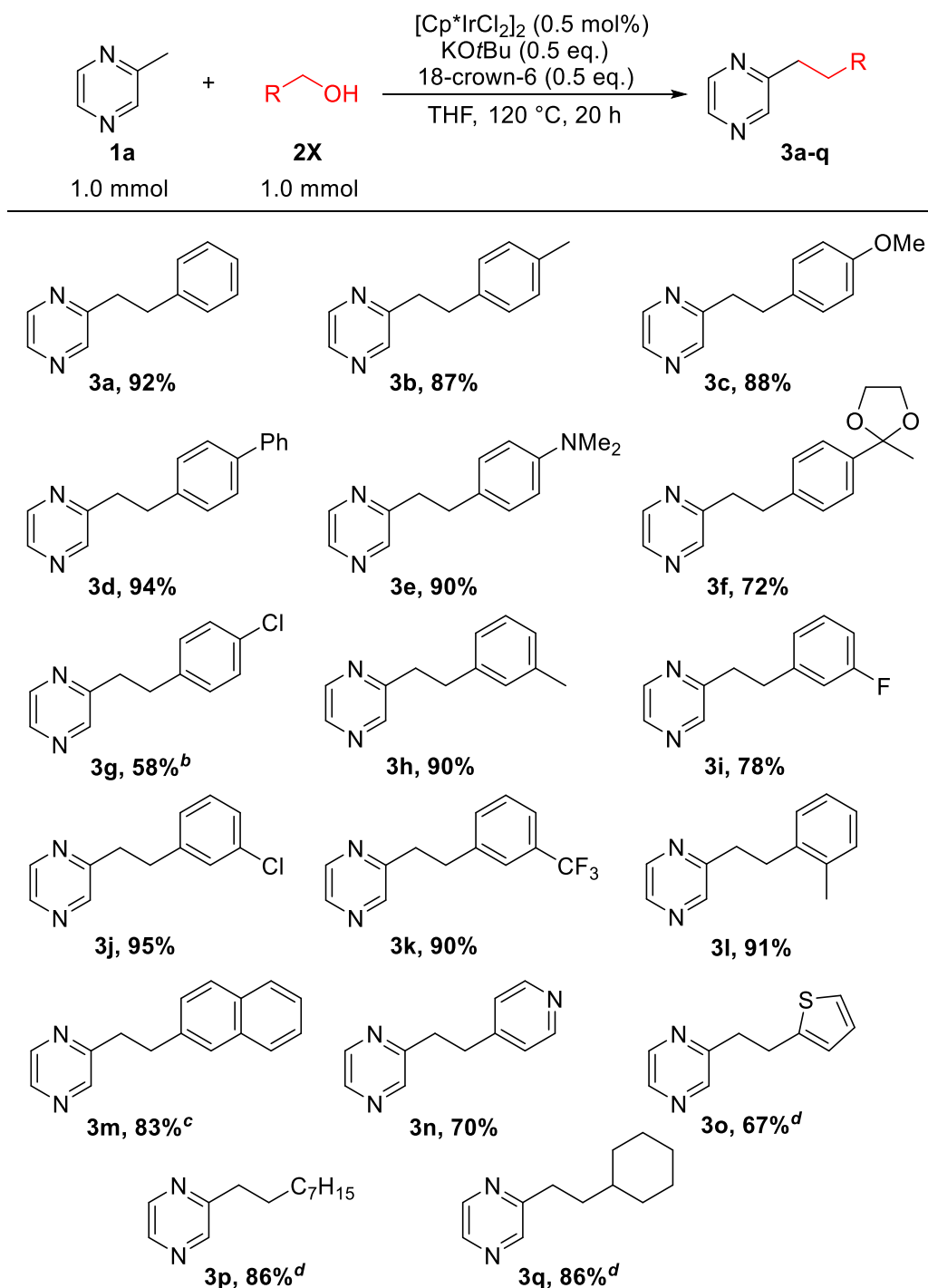
**1a** (1.0 mmol)と **2a** (1.0 mmol)の反応をイリジウム触媒 ([Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) とカリウム *t*-ブトキシドの存在下、THF (1.0 mL) 中、耐圧反応器で 120°C、20 時間行くと、2-(2-フェニルエチル)ピラジン (**3a**) が 29%の収率で得られた (entry 1)。類似した他の金属触媒であるロジウム触媒 ([Cp\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) およびルテニウム触媒 ([(*p*-cymene)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) は、いずれも非常に低い触媒活性を示した (entry 2, 3)。さらに、Obora らによって報告された、トリフェニルホスフィンを組み合わせたイリジウム触媒 ([IrCl(cod)]<sub>2</sub>) も本反応条件では低い活性を示し、**3a** は 20%の収率でしか得られなかった (entry 4)。この反応では、詳しくは後述する反応機構調査に記載するが、含窒素複素環芳香族化合物と、中間体として生じるカルボニル化合物の縮合が、強い塩基性条件下であるほど促進されることが予想される。そのため、塩基濃度を高めれば **3a** が高収率で得られると予想した。そこで、カリウムイオンを捕捉する効果があることが知られている 18-クラウン-6<sup>14</sup> とカリウムを含む強塩基の組み合わせを検討したところ、予想通り **3a** の収率は 84%に大きく向上した (entry 5)。続けて他の

塩基についても検討した。水酸化カリウムを用いた反応では、**3a** の収率は中程度であった (entry 6)。弱塩基である炭酸カリウムを使用した場合は、反応は進行しなかった (entry 7)。ナトリウム *t*-ブトキシドと 15-クラウン-5 の組み合わせは、ナトリウムイオンのトラップに有効であることが知られているが、本反応系ではあまり有効ではなく、**3a** を 40% の収率でしか得られなかった (entry 8)。溶媒の影響についても検討したが (entry 9-12)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン (DME)、*t*-ブチルアルコール、トルエンを用いても **3a** の収率は改善されなかった。ジグライムを用いたものは、僅かにテトラヒドロフランを用いたもの (THF) よりも高収率であったが、入手や取り扱いの容易さから、テトラヒドロフランを最適溶媒とした (entry 13)。なお、反応温度を下げ、100°C の条件下で反応を行った場合にも、収率は低下するものの、目的物の生成が確認された。さらに、反応溶媒を 1,4-ジオキサンに変えて、還流条件下で、反応を行った場合にも目的物の生成が認められた。最終的に、耐圧容器を用いて、120°C の反応条件下、塩基の使用量を増やし、カリウム *t*-ブトキシド (0.5 mmol) および 18-クラウン-6 (0.5 mmol) を用いて **3a** が収率 (92%) で得られ、これを最適条件とした (entry 14)。

### 2.2.2. 基質適用範囲の探索

最適化された条件をもとに、2-メチルピラジン (**1a**) と様々な第一級アルコールとの反応範囲を探索した (Table 2)。芳香環上に電子供与性または電子求引性の置換基 (メチル、メトキシ、*N,N*-ジメチルアミノ、フェニル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル) を有するベンジルアルコールの反応は順調に進み、対応する 2-(2-フェニルエチル) ピラジン誘導体 (**3b-3l**) を中程度から良好な収率で得ることに成功した。本反応条件下でアセタールは、損なわれることなく、**3f** が良好な収率 (72%) で生成された。また、ナフタレンメタノール、4-ピリジンメタノール、2-チオフェンメタノールもこの触媒系に適したアルコールで、それぞれ 83%、70%、67% の収率で **3m-3o** を生成した。また、本反応系はベンジルアルコール類だけではなく、脂肪族アルコール類にも適用することができた。具体的には、1-オクタノールやシクロヘキサンエタノールなどの脂肪族アルコールを用いて反応を行うと、**3p** および **3q** を高収率で生成することができた。一方で、強い電子求引性の置換基 (ニトロ、シアノ) を有するベンジルアルコール類では、強塩基性条件のせい、複雑な生成物となり、目的物は得られなかった。

Table 2. Scope of Alcohols for *C*-Alkylation of 2-Methylpyrazine (**1a**)<sup>a</sup>.



<sup>a</sup> The reaction was carried out with **1a** (1.0 mmol), primary alcohol (1.0 mmol), [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.5 mol%), KOtBu (0.5 mmol), 18-crown-6 (0.5 mmol), and THF (1.0 mL) at 120 °C for 20 h. Isolated yields are shown. <sup>b</sup> *p*-Chlorobenzyl alcohol (1.5 mmol) was used. <sup>c</sup> Diglyme was used as a solvent. <sup>d</sup> **1a** (1.5 mmol) was used.

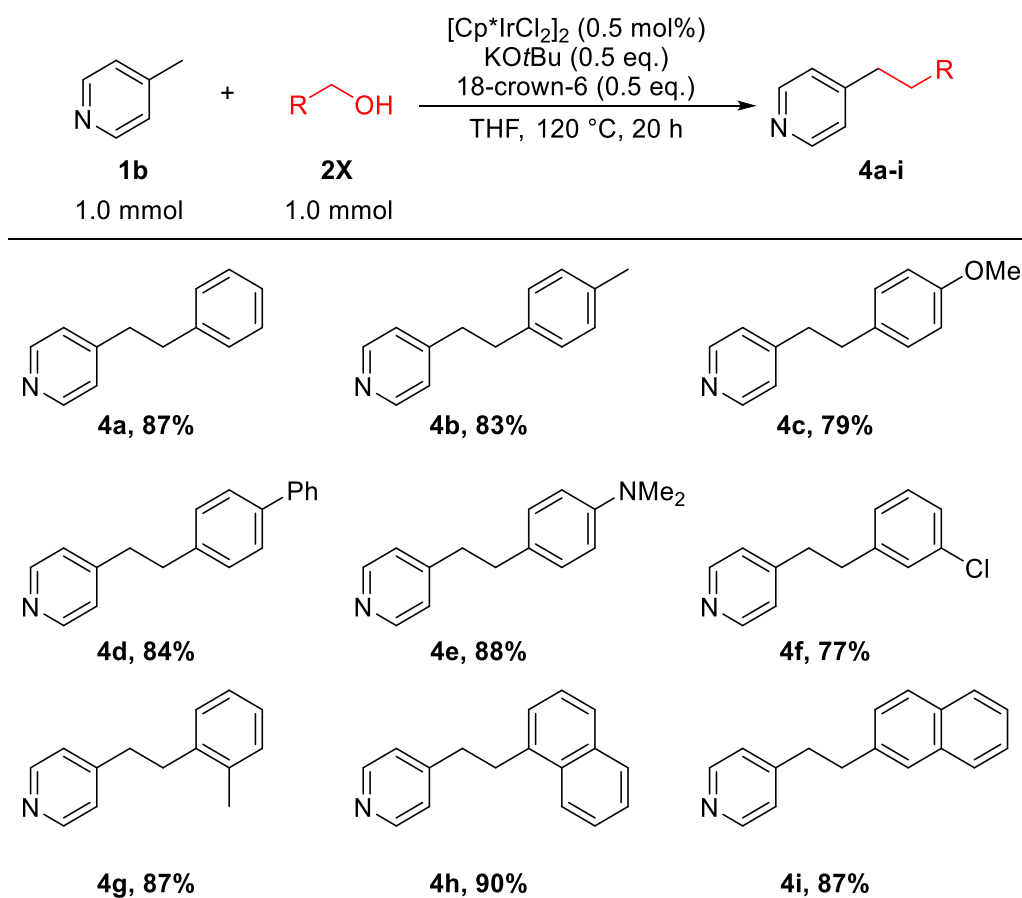
次に、4-メチルピリジン (**1b**)と第一級アルコールとの反応を検討した (Table 3)。反応は良好に進み、収率 87%で 4-フェネチルピリジン(**4a**)を得ることができた。これは、Kempesら (45%)<sup>7</sup>と Langら (29%)<sup>9</sup>がそれぞれ報告した **4a** の収率よりも大きく向上している。



これは、種々の複素環上のメチル基の酸性度が、アルコールとの *C*-アルキル化反応の進行に影響を及ぼしているからと推察される。4-メチルピリジンのメチル基は、2-メチルピラジン (**1a**) や、2-メチルキノリンのような含窒素複素環芳香族化合物のメチル基より酸性度が低いと考えられる。そのため、4-メチルピリジンの *C*-アルキル化が進行しづらくなり、このような変換を高効率で実現した前例が無かったと考えられる。本触媒系では、非プロトン性溶媒中で強塩基 (KO*t*Bu) と 18-クラウン-6 を併用することにより、従来の含窒素複素環芳香族化合物のメチル基の *C*-アルキル化の反応系に比べ高濃度の強塩基条件とすることができたため、4-メチルピリジンの *C*-アルキル化が高収率で進行したのだと推察される。

4-メチルピリジン (**1b**) を *p*-および *o*-トリルアルコール、*p*-メトキシベンジルアルコール、*p*-フェニルベンジルアルコール、*p*-*N,N*-ジメチルアミノベンジルアルコール、*m*-クロロベンジルアルコール、ナフタレンメタノールなどの各種アルコールと反応させると、対応する *C*-アルキル化体 (**4b-4i**) が中程度から良好な収率で得られた。これらの結果から、本反応系は4-メチルピリジンのアルコールによる *C*-アルキル化反応に十分適しているといえる。

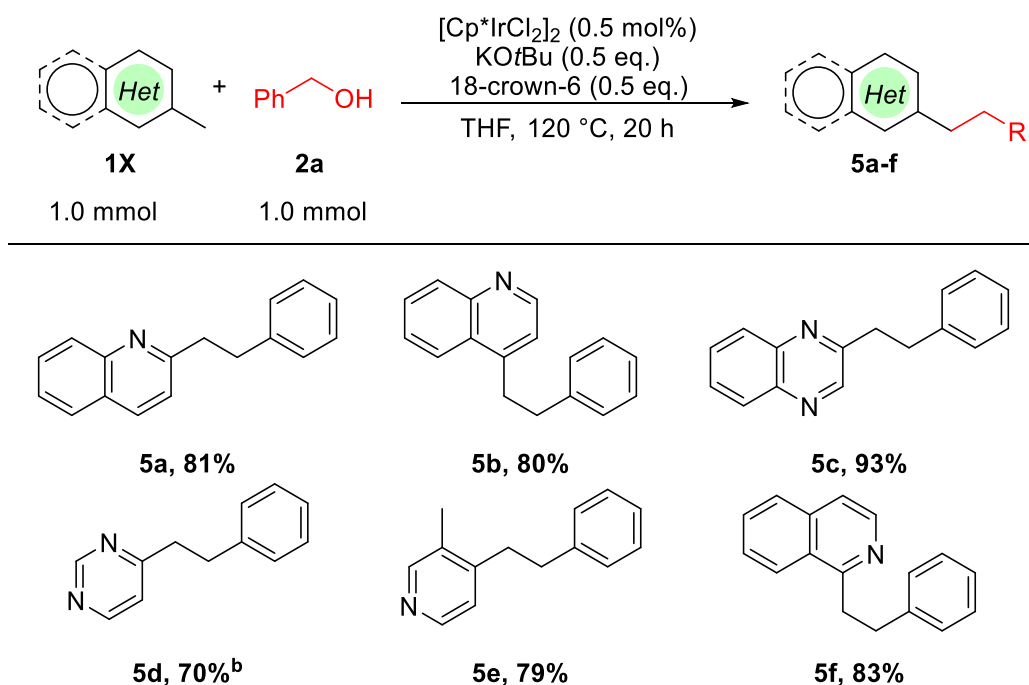
Table 3. Scope of Alcohols for *C*-Alkylation of 4-Methylpyridine (**1b**)<sup>a</sup>.



<sup>a</sup> The reaction was carried out with **1b** (1.0 mmol), primary alcohol (1.0 mmol), [Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (0.5 mol%), KO*t*Bu (0.5 mmol), 18-crown-6 (0.5 mmol), and THF (1.0 mL) at 120 °C for 20 h. Isolated yields are shown.

次に、含窒素複素環芳香族化合物とベンジルアルコールの反応を検討した (Table 4)。2位または4位にメチル置換基を有するキノリン誘導体とベンジルアルコールとの反応により、対応する生成物 (**5a** および **5b**) がそれぞれ 81% および 80% という良好な収率で得られた。2-メチルキノキサリンおよび 4-メチルピリミジンとベンジルアルコールと反応させると、目的物 (**5c** および **5d**) がそれぞれ 93% および 70% の収率で得られた。3,4-ジメチルピラジンの反応では、4位が選択的に *C*-アルキル化され、**5e** が 79% の収率で得られた。さらに、1-メチルイソキノリンのベンジルアルコールによる *C*-アルキル化も本触媒系では可能であり、**5f** が高収率 (83%) で得られた。

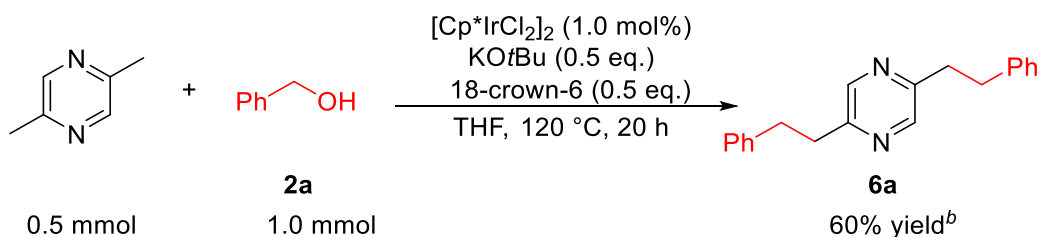
Table 4. Scope of *N*-Heteroaromatic Compounds for *C*-Alkylation with Benzyl Alcohol (**2a**)<sup>a</sup>.



<sup>a</sup> The reaction was carried out with *N*-heteroaromatic compounds (1.0 mmol), **2a** (1.0 mmol),  $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  (0.5 mol%), KOtBu (0.5 mmol), 18-crown-6 (0.5 mmol), and THF (1.0 mL) at 120 °C for 20 h. Isolated yields are shown. <sup>b</sup> The reaction was carried out at 140 °C.

さらに、2,5-ジメチルピラジンと2当量のベンジルアルコールを用いて、同時に2か所の*C*-アルキル化反応を検討した (Scheme 5)。結果、反応は問題なく進行し、**6a**を60%の収率で得た。

Scheme 5. Double C-Alkylation of 2,5-Dimethylpyrazine with Benzyl Alcohol (**2a**).



### 2.3. 反応機構調査

過去に報告されていた例より、本反応系の反応機構は次のように推定することができる。

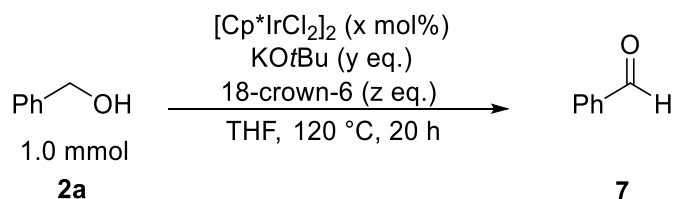
- (I) 1級アルコールからイリジウム触媒への水素移動が起こり、アルデヒドとイリジウムヒドリド種が生成する。
- (II) アルデヒドとメチル基を有する窒素複素環芳香族化合物の塩基性条件下での交差アルドール型縮合が起こり、アルケニル含窒素複素環芳香族中間体が得られる。
- (III) アルケニル含窒素複素環芳香族中間体がイリジウムヒドリド種と一級アルコールにより水素化され、アルキル化された含窒素複素環芳香族化合物とイリジウムアルコキシド種を与える。

以上の過程を満たしているかどうか、詳細な調査を個別に行った。

#### 2.3.1. アルコールの脱水素化反応

まず、(I)の過程であるアルコールの脱水素化工程について調査を行った。反応はベンジルアルコール (**2a**) を用いて、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$  とカリウム *t*-ブトキシド、クラウンエーテルの添加量をそれぞれ変えて、その他の条件は Table 2 の基本条件に即して行った。推定反応機構では、ヒドリド錯体とアルデヒドが生成し、生成したヒドリド錯体はアルケニル種の還元に使われるため、反応は途中で止まるはずである。結果を Table 5 に示した。

Table 5. The Mechanistic Study of 1<sup>st</sup> Step of C-Alkylation with Alcohols.



entry	x	y	z	yield of <b>7</b> <sup>a</sup>
1	0	0	0	trace
2	0.5	0	0	2
3	0	0.5	0.5	trace
4	0.5	0.5	0	3
5	0.5	0.5	0.5	5

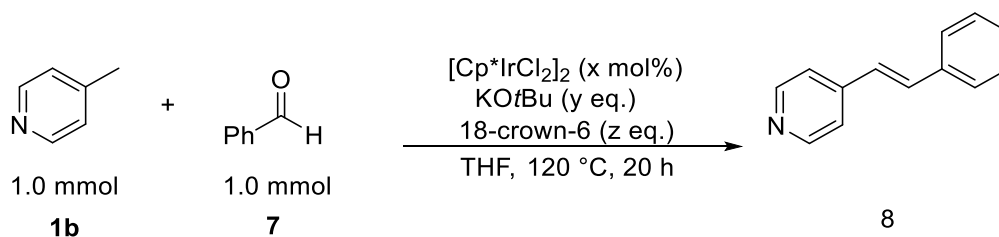
<sup>a</sup> GC yield.

想定通り、触媒非存在下ではほとんど反応が進行せず、アルデヒドが生成した場合でも、非常に低収率に留まる結果となった。つまり、本反応系では、生成したアルデヒドや、ヒドリド種が消費されなければ、この過程は進行しないことが予想される。

### 2.3.2. アルデヒドと含窒素複素環芳香族化合物の交差アルドール型縮合反応

続けて、(II)の過程であるアルデヒドと含窒素複素環芳香族化合物の縮合反応の調査を行った。分析の容易さと、クラウンエーテルの有無による差を分かりやすくするため、含窒素複素環芳香族化合物として、4-メチルピリジンを用いた。反応は 4-メチルピリジン (**1b**) と、ベンズアルデヒド (**7**) の等量存在下、([Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>) とカリウム *t*-ブトキシド、クラウンエーテルの添加量をそれぞれ変えて、その他の条件は Table 2 の基本条件に即して行った。推定反応機構では、本過程は、触媒は関与せず、塩基のみで反応が進行するはずである。また、クラウンエーテルにより収率が向上していることから、クラウンエーテル添加条件では非添加条件に比べて収率が大きく向上するはずである。結果を Table 6 に示す。

Table 6. The Mechanistic Study of 2<sup>nd</sup> Step of C-Alkylation with Alcohols.



entry	x	y	z	yield of <b>8</b> <sup>a</sup>
1	0	0	0	N.R.
2	0.5	0	0	N.R.
3	0	0.5	0	5
4	0	0	0.5	N.R.
5	0	0.5	0.5	36

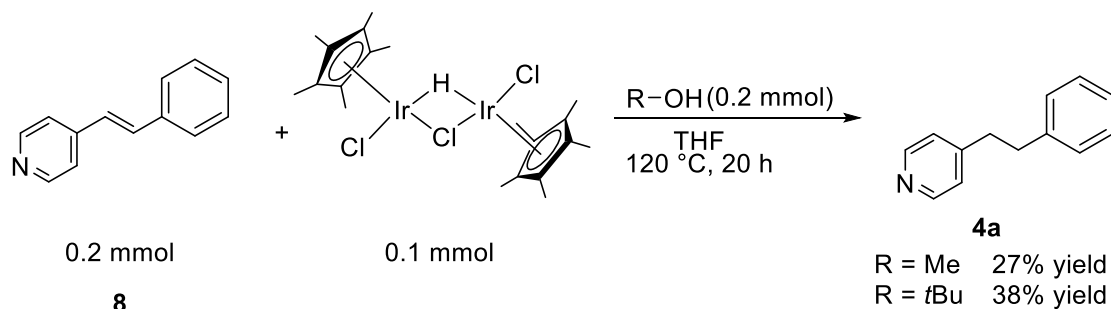
<sup>a</sup> GC yield.

想定通り、触媒のみや、クラウンエーテルのみの反応条件下では、反応は全く進行しなかった。一方で塩基のみの反応条件でも低収率にとどまった。また、塩基とクラウンエーテルを同時に加えた場合では収率は大幅に向上する結果となった。このことから、クラウンエーテルは本過程に大きな影響を与えていることが確認できた。

### 2.3.3. アルケニル化合物の還元過程

続けて、アルケニル含窒素複素環芳香族中間体がイリジウムヒドリド種と一級アルコールにより水素化される過程について調査を行った。既報<sup>15</sup>と2.3.1の結果より、アルコールの脱水素化により得られるヒドリド種は $[\text{Cp}^*\text{IrCl}]_2\text{HCl}$ であると予想された。既報に従ってヒドリド種を別途合成し、アルケニル含窒素複素環芳香族中間体としてスチリルピリジンを用い、水素源としてアルコールを添加して反応を行った。アルコールとして、低反応性であるメタノール及び、脱水素化反応の起こりえないt-ブチルアルコールを用いて、反応を行った。結果をScheme 6に示す。

Scheme 6. The Mechanistic Study of 3<sup>rd</sup> Step of C-Alkylation with Alcohols.

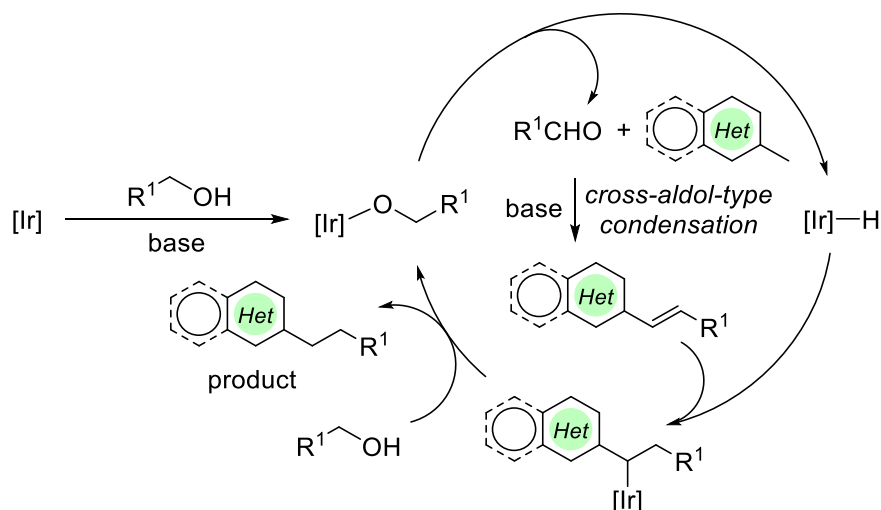


ヒドリド種を加えて、アルケニル化合物と反応させると、対応した還元体が得られた。よって最終工程の還元反応は、ヒドリド種によって行われていると想定される。

以上の結果と、既報より、メチル基を有する含窒素複素環芳香族化合物の一級アルコールによる C-アルキル化の推定反応機構を、Figure 1 に示した。

(I) 1級アルコールからイリジウム触媒への水素移動が起こり、アルデヒドとイリジウムヒドリド種が生成する。(II) アルデヒドとメチル基を有する含窒素複素環芳香族化合物の塩基性条件下での交差アルドール型縮合が起こり、アルケニル含窒素複素環芳香族中間体を得られる。(III) アルケニル含窒素複素環芳香族中間体がイリジウムヒドリド種と一級アルコールにより水素化され、アルキル化された含窒素複素環芳香族生成物とイリジウムアルコールキッド種を与える。

Figure 1. The Reaction Mechanism for C-Alkylation of Methylated *N*-Heteroaromatic Compounds with Primary Alcohols Based on Hydrogen-Borrowing Process.



## 2.4. 結論

本研究では、第一級アルコールを原料とする、含窒素複素環芳香族化合物のメチル基の C-アルキル化反応の検討を行い、新規かつ汎用性の高い触媒系を開発した。イリジウム触媒 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ) と塩基およびクラウンエーテルの存在下、窒素複素環芳香族化合物のメチル基を第一級アルコールでアルキル化することができた。本触媒系は、有用な医薬品や機能性材料の合成に貢献すると考えられる。

## 2.5. 実験項

### 2.5.1. 実験条件

全ての反応や操作は基本的にアルゴン雰囲気で行った。 $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR は JEOL ECS-400 (400 MHz) または、JEOL ECX-500 (500 MHz) を用いて測定した。ガスクロマトグラフィー分析は、GL-Sciences 社製の GC353B のキャピラリーカラム (GL-Sciences TC-17 and InertCap 5) を用いて測定を行った。カラムクロマトグラフィーは Wako-gel C-200 を用いて行った。元素分析は京都大学元素分析センターで行った。溶媒は蒸留溶媒としての市販品、あるいは基本的な蒸留条件において蒸留されたものを用いた。 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ 、 $^{16} [\text{Cp}^*\text{IrCl}]_2\text{HCl}^{15}$  は既報に従って合成した。その他の試薬は市販品を購入して使用した。

#### ベンジルアルコールによる 2-メチルピラジンの C-アルキル化反応の条件検討

**Table 1 (標準条件):** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブに触媒 (0.005 mmol)、塩基 (0.30 mmol)、クラウンエーテル (0.30 mmol)、溶媒 (1 mL) を加えた。続けて、2-メチルピラジン 94.1 mg (1.0 mmol) とベンジルアルコール 108.2 mg (1.0 mmol) を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、2-フェニルエチルピラジンの収率はビフェニルを基準物質としてガスクロマトグラフィー分析によって求めた。

#### 2-メチルピラジンの C-アルキル化における基質適用範囲の探索

**Table 2 (標準条件):** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブにイリジウム触媒 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ) 4.0 mg (0.005 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド 56.1 mg (0.50 mmol)、18-クラウン-6 132.2 mg (0.50 mmol)、テトラヒドロフラン (1 mL) を加えた。続けて、2-メチルピラジン 94.1 mg (1.0 mmol) と各種アルコール (1.0 mmol) を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタン (30 mL) で洗い出し、減圧濃縮した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

**Scheme 2 (3n の合成処方):** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブにイリジウム触媒 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ) 4.0 mg (0.005 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド 56.1 mg (0.50 mmol)、18-クラウン-6 132.2 mg (0.50 mmol)、テトラヒドロフラン (1 mL)を加えた。続けて、2-メチルピラジン 94.1 mg (1.0 mmol) と 4-ピリジンメタノール 109.1 mg (1.0 mmol)を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタン(30 mL)で洗い出し、炭酸カリウム水溶液 (30 mL)で 2 回洗浄を行った。有機層は硫酸ナトリウムにより乾燥させ、減圧濃縮した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

#### 4 メチルピリジンの C-アルキル化における基質適用範囲の探索

**Table 3 (標準条件):** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブにイリジウム触媒 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ) 4.0 mg (0.005 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド 56.1 mg (0.50 mmol)、18-クラウン-6 132.2 mg (0.50 mmol)、テトラヒドロフラン (1 mL)を加えた。続けて、4-メチルピリジン 93.4 mg (1.0 mmol) と各種アルコール (1.0 mmol)を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタン (30 mL)で洗い出し、減圧濃縮した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

#### 含窒素複素環芳香族化合物のメチル基のベンジルアルコールによる C-アルキル化における基質適用範囲の探索

**Table 4 (標準条件):** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブにイリジウム触媒 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ) 4.0 mg (0.005 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド 56.1 mg (0.50 mmol)、18-クラウン-6 132.2 mg (0.50 mmol)、テトラヒドロフラン (1 mL)を加えた。続けて、含窒素複素環芳香族化合物 (1.0 mmol) とベンジルアルコール 108.1 mg (1.0 mmol)を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタン(30 mL)で洗い出し、減圧濃縮した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

**Scheme 5:** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブにイリジウム触媒 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ ) 4.0 mg (0.005 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド 56.1 mg (0.50 mmol)、18-クラウン-6 132.2 mg (0.50 mmol)、テトラヒドロフラン (1 mL)を加えた。続けて、2,5-ジメチルピラジン 54.1 mg (0.5 mmol) とベンジルアルコール 108.1 mg (1.0 mmol)を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、反応混合物をジクロロメタン (30 mL)で洗い出し、減圧濃縮した。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)



## 反応機構調査

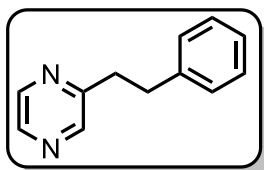
**Table 5 (標準条件):** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブに触媒、塩基、18-クラウン-6、テトラヒドロフラン (1 mL)を加えた。続けて、ベンジルアルコール 108.2 mg (1.0 mmol)を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、ベンズアルデヒドの収率はビフェニルを基準物質としてガスクロマトグラフィー分析によって求めた。

**Table 6 (標準条件):** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブに触媒、塩基、18-クラウン-6、テトラヒドロフラン (1 mL)を加えた。続けて、4-メチルピリジン 93.4 mg (1.0 mmol)、ベンズアルデヒド 106.2 mg (1.0 mmol)を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、4-スチリルピリジンの収率はビフェニルを基準物質としてガスクロマトグラフィー分析によって求めた。

**Scheme 6:** アルゴン雰囲気下、SUS 製の 5 mL オートクレーブにヒドリド種 ( $[\text{Cp}^*\text{IrCl}]_2\text{HCl}$ ) 76.2 mg (0.1 mmol)、スチリルピリジン 36.2 mg (0.2 mmol)、アルコール (0.2 mmol)、テトラヒドロフラン (1 mL)を加え、アルミブロックで 20 時間過熱攪拌を行った。反応終了後、4-フェニルエチルピリジンの収率は NMR 内部標準法により求めた。

## 2.5.2. 化合物情報

### 3a: 2-phenethylpyrazine<sup>17</sup>

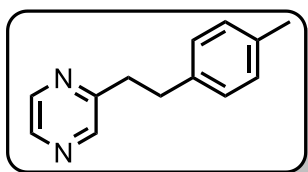


Yield: 170.1 mg (92%), yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (m, 1H, aromatic), 8.41 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, aromatic), 8.36 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, aromatic), 7.29 (m, 5H, aromatic), 3.15 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6 (s, aromatic), 144.6 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 142.2 (s, aromatic), 140.6 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 126.1 (s, aromatic), 37.1 (s, CH<sub>2</sub>), 35.3 (s, CH<sub>2</sub>).

### 3b: 2-(4-methylphenethyl)pyrazine<sup>18</sup>

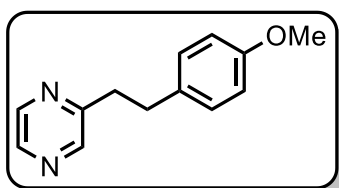


Yield: 172.15 mg (87%), brown crystalline solid, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (m, 1H, aromatic), 8.40 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, aromatic), 8.35 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, aromatic),

7.10 (m, 4H, aromatic), 3.13 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8 (s, aromatic), 144.6 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 142.2 (s, aromatic), 137.6 (s, aromatic), 135.6 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 37.3 (s, CH<sub>2</sub>), 34.9 (s, CH<sub>2</sub>), 20.9 (s, CH<sub>3</sub>).

### 3c: 2-(4-methoxyphenethyl)pyrazine<sup>19</sup>

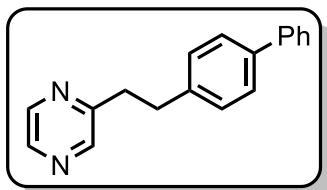


Yield: 188.5 mg (88%), brown oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (m, 1H, aromatic), 8.40 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz, aromatic), 8.34 (m, 1H, aromatic), 7.09 (m, 2H, aromatic), 6.82 (m, 2H, aromatic), 3.77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.11

(m, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.9 (s, aromatic), 156.8 (s, aromatic), 144.7 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.3 (s, aromatic), 132.7 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 113.8 (s, aromatic), 55.2 (s, CH<sub>3</sub>), 37.5 (s, CH<sub>2</sub>), 34.5 (s, CH<sub>2</sub>).

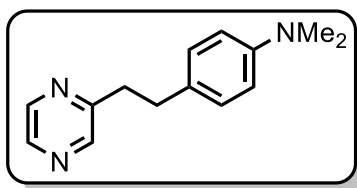
**3d:** 2-(2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pyrazine



Yield: 244.6 mg (94%), white crystalline solid. Mp = 80.0 – 81.3 ° C, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.55 (m, 1H, aromatic), 8.43 (m, 2H, aromatic), 7.59 (m, 2H, aromatic), 7.53 (m, 2H, aromatic), 7.45 (m, 2H, aromatic), 7.33 (m, 1H, aromatic), 7.27 (m, 2H, aromatic), 3.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.7 (s, aromatic), 144.7 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.4 (s, aromatic), 140.9 (s, aromatic), 139.8 (s, aromatic), 139.2 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 37.2 (s,  $\text{CH}_2$ ), 35.0 (s,  $\text{CH}_2$ ) Anal. Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2$ ; C, 83.04; H, 6.19; N, 10.76. Found; C, 83.14; H, 6.22; N, 10.56.

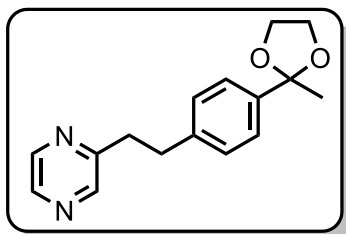
**3e:** *N,N*-dimethyl-4-(2-(pyrazin-2-yl)ethyl)aniline



Yield: 204.4 mg (90%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (m, 1H, aromatic), 8.40 (m, 1H, aromatic), 8.36 (s, 1H, aromatic), 7.06 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, aromatic), 6.69 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, aromatic), 3.1 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.99 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.91 (s, 6H  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.1 (s, aromatic), 149.2 (s, aromatic), 144.8 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 142.2 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 112.9 (s, aromatic), 40.8 (s,  $\text{CH}_3$ ), 37.7 (s,  $\text{CH}_2$ ), 34.5 (s,  $\text{CH}_2$ ). Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3$ ; C, 73.98; H, 7.54; N, 18.49. Found; C, 74.04; H, 7.41; N, 18.48.

**3f:** 2-(4-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenethyl)pyrazine

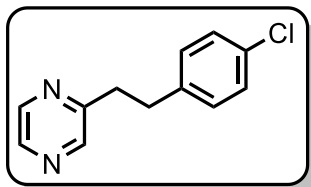


Yield: 194.4 mg (72%), white crystalline solid. Mp = 81.2 – 82.6 ° C, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (m, 1H, aromatic), 8.42 (m, 1H, aromatic), 8.38 (m, 1H, aromatic), 7.40 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, aromatic), 7.18 (d, 2H,  $J$  = 8.4 Hz, aromatic), 4.05 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.14 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ )  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.5 (s, aromatic), 144.5 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 142.2 (s, aromatic), 141.1 (s, aromatic), 140.2 (s, aromatic), 128.1 (s, aromatic), 125.3 (s, aromatic), 108.6 (s, CH), 64.3 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 37.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 34.8 (s,  $\text{CH}_2$ ), 27.4 (s,  $\text{CH}_3$ ). Anal. Calcd for

C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Found; C, 71.19; H, 6.85; N, 10.23.

**3g:** 2-(4-chlorophenethyl)pyrazine

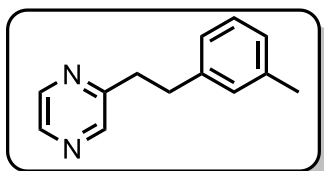


Yield: 126.6 mg (58%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (m, 1H, aromatic), 8.42 (m, 1H, aromatic), 8.35 (m, 1H, aromatic), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 3.13 (m, 4H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.3 (s, aromatic), 144.6 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.5 (s, aromatic), 139.1 (s, aromatic), 132.0 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 37.0 (s, CH<sub>2</sub>), 34.6 (s, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>; C, 65.91; H, 5.07; N, 12.81. Found; C, 66.08; H, 5.11; N, 12.56.

**3h:** 2-(3-methylphenethyl)pyrazine

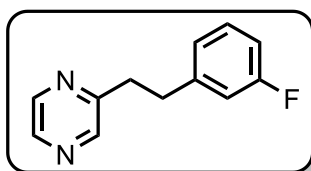


Yield: 178.4 mg (90%), yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.53 (m, 1H, aromatic), 8.41 (m, 1H, aromatic), 8.37 (m, 1H, aromatic), 7.19 (m, 1H, aromatic), 7.03 (m, 3H, aromatic), 3.1 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>),

2.32 (s, 3H CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8 (s, aromatic), 144.7 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.3 (s, aromatic), 140.7 (s, aromatic), 138.1 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 125.4 (s, aromatic), 37.3 (s, CH<sub>2</sub>), 35.4 (s, CH<sub>2</sub>), 21.4 (s, CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>; C, 78.75; H, 7.12; N, 14.13. Found; C, 78.64; H, 7.13; N, 13.96.

**3i:** 2-(3-fluorophenethyl)pyrazine

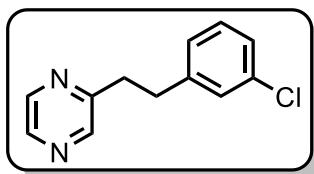


Yield: 157.7 mg (78%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (m, 1H, aromatic), 8.39 (s, 1H, aromatic), 8.34 (s, 1H, aromatic), 7.23 (m, 1H, aromatic), 6.93 (m, 1H, aromatic), 6.88 (m, 2H, aromatic), 3.11 (m, 4H,

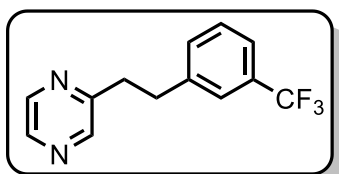
CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0 (d, *J* = 244 Hz, aromatic), 156.1 (s, aromatic), 144.5 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 143.2 (d, *J* = 6.7 Hz, aromatic), 142.4 (s, aromatic), 129.9 (d, *J* = 8.6 Hz, aromatic), 124.0 (d, *J* = 2.9 Hz, aromatic), 115.3 (d, *J* = 21.0 Hz, aromatic), 113.1 (d, *J* = 21.0 Hz, aromatic), 36.7 (s, CH<sub>2</sub>), 34.8 (s, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>; C, 71.27; H, 5.48; N, 13.85. Found; C, 71.36; H, 5.69; N, 13.07.

**3j:** 2-(3-chlorophenethyl)pyrazine



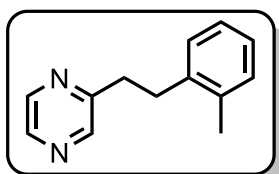
Yield: 207.1 mg (95%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.51 (m, 1H, aromatic), 8.40 (m, 1H, aromatic), 8.35 (m, 1H, aromatic), 7.26 (m, 3H, aromatic), 7.04 (m, 1H, aromatic), 3.13 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.2 (s, aromatic), 144.6 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.7 (s, aromatic), 142.4 (s, aromatic), 134.2 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 126.5 (s, aromatic), 126.4 (s, aromatic), 36.7 (s,  $\text{CH}_2$ ), 34.8 (s,  $\text{CH}_2$ ). Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$ ; C, 65.91; H, 5.07; N, 12.81. Found; C, 66.14; H, 5.20; N, 12.70.

**3k:** 2-(3-(trifluoromethyl)phenethyl)pyrazine



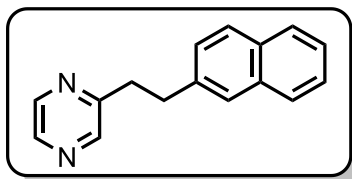
Yield: 226.5 mg (90%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.52 (m, 1H, aromatic), 8.41 (m, 1H, aromatic), 8.36 (s, 1H, aromatic), 7.46 (m, 4H, aromatic), , 3.13 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.0 (s, aromatic), 144.6 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.5 (s, aromatic), 141.6 (s, aromatic), 131.8 (s, aromatic), 131.2 (q,  $J = 31.9$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 128.9 (s, aromatic), 128.2 (q, aromatic,  $J = 272.1$  Hz), 125.1 (s, aromatic), 123.1 (s, aromatic), 36.8 (s,  $\text{CH}_2$ ), 34.9 (s,  $\text{CH}_2$ ). Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$ ; C, 61.90; H, 4.40; N, 11.11. Found; C, 61.96; H, 4.51; N, 10.97.

**3l:** 2-(2-methylphenethyl)pyrazine



Yield: 180.4 mg (91%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.54 (m, 1H, aromatic), 8.42 (m, 1H, aromatic), 8.38 (m, 1H, aromatic), 7.16 (m, 4H, aromatic), 3.09 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8 (s, aromatic), 144.5 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 142.2 (s, aromatic), 138.8 (s, aromatic), 135.8 (s, aromatic), 130.2 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 35.8 (s,  $\text{CH}_2$ ), 32.9 (s,  $\text{CH}_2$ ), 19.1 (s,  $\text{CH}_3$ ). Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2$ ; C, 78.75; H, 7.12; N, 14.13. Found; C, 78.76; H, 7.18; N, 14.01.

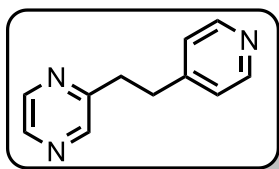
**3m:** 2-(2-(naphthalen-2-yl)ethyl)pyrazine



Yield: 196.8 mg (83%), white crystalline solid. Mp = 71.8 – 72.8 ° C, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (m, 1H, aromatic), 8.41 (m, 1H, aromatic), 8.39 (m, 1H, aromatic), 7.81 (m, 3H, aromatic), 7.61 (s, 1H, aromatic), 7.46 (m, 2H, aromatic), 7.35 (m, 1H, aromatic), 3.24 (m, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.7 (s, aromatic), 144.7 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.4 (s, aromatic), 138.2 (s, aromatic), 133.5 (s, aromatic), 132.1 (s, aromatic), 128.1 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 126.6 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 125.4 (s, aromatic), 37.1 (s, CH<sub>2</sub>), 35.5 (s, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>; C, 82.02; H, 6.02; N, 11.96. Found; C, 81.99; H, 5.80; N, 11.98.

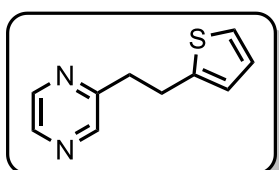
**3n:** 2-(2-(pyridine-4-yl)ethyl)pyrazine



Yield: 129.5 mg (70%), white crystalline solid. Mp = 47.2 – 47.8 ° C, (eluent for silica-gel column chromatography: ethyl acetate only)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (m, 1H, aromatic), 8.46 (m, 2 H, aromatic), 8.39 (m, 1H, aromatic), 8.36 (m, 1H, aromatic), 7.08 (m, 2H, aromatic), 3.12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.6 (s, aromatic), 149.8 (s, aromatic), 149.5 (s, aromatic), 144.5 (s, aromatic), 144.1 (s, aromatic), 142.6 (s, aromatic), 123.7 (s, aromatic), 35.6 (s, CH<sub>2</sub>), 34.1 (s, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>; C, 71.33; H, 5.99; N, 22.69. Found; C, 71.31; H, 5.94; N, 22.65.

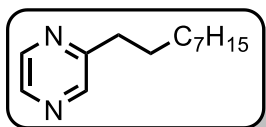
**3o:** 2-(2-(thiophen-2-yl)ethyl)pyrazine



Yield: 127.4 mg (67%), white crystalline solid. Mp = 33.3 – 33.6 ° C, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.54 (m, 1H, aromatic), 8.42 (m, 1H, aromatic), 8.40 (m, 1H, aromatic), 7.12 (m, 1H, aromatic), 6.90 (m, 1H, aromatic), 6.77 (m, 1H, aromatic), 3.34 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.9 (s, aromatic), 144.6 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 143.2 (s, aromatic), 142.4 (s, aromatic), 126.7 (s, aromatic), 124.6 (s, aromatic), 123.3 (s, aromatic), 37.1 (s, CH<sub>2</sub>), 29.0 (s, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>S; C, 63.13; H, 5.30; N, 14.72. Found; C, 62.98; H, 5.08; N, 14.66.

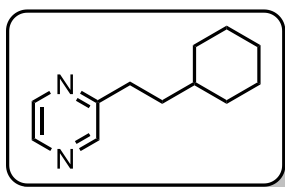
### 3p: 2-nonylpyrazine



Yield: 144.4 mg (70%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.50 (m, 1H, aromatic), 8.46 (m, 1H, aromatic), 8.40 (m, 1H, aromatic), 2.82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.33 (m, 12H, aliphatic), 0.89 (m, 3H, aliphatic).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0 (s, aromatic), 144.5 (s, aromatic), 144.0 (s, aromatic), 142.0 (s, aromatic), 35.5 (s, aliphatic), 31.8 (s, aliphatic), 29.4 (s, aliphatic), 29.3 (s, aliphatic), 29.2 (s, aliphatic), 22.6 (s, aliphatic), 14.0 (s, aliphatic). Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2$ ; C, 75.68; H, 10.75; N, 13.58. Found; C, 75.61; H, 10.91; N, 13.39.

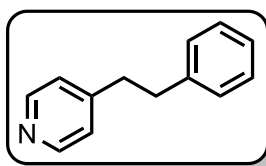
### 3q: 2-(2-cyclohexylethyl)pyrazine



Yield: 163.5 mg (86%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (m, 2H, aromatic), 8.33 (m, 1H, aromatic), 2.79 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 1.74 (m, 7H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (m, 2H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2 (s, aromatic), 144.4 (s, aromatic), 143.9 (s, aromatic), 141.9 (s, aromatic), 37.3 (s, aliphatic), 37.0 (s, aliphatic), 33.0 (s, aliphatic), 32.8 (s, aliphatic), 26.4 (s, aliphatic), 26.1 (s, aliphatic). Anal. Calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$ ; C, 75.74; H, 9.53; N, 14.72. Found; C, 75.80; H, 9.60; N, 14.54.

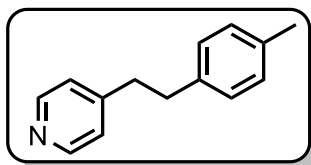
### 4a: 4-phenethylpyridine<sup>20</sup>



Yield: 159.3 mg (87%), white crystalline solid, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (m, 2H, aromatic), 7.30 (m, 2H, aromatic), 7.23 (m, 1H, aromatic), 7.16 (m, 2H, aromatic), 7.09 (m, 2H, aromatic), 2.93 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.4 (s, aromatic), 149.7 (s, aromatic), 140.6 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 123.9 (s, aromatic), 37.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 36.5 (s,  $\text{CH}_2$ ).

### 4b: 4-(4-methylphenethyl)pyridine<sup>21</sup>

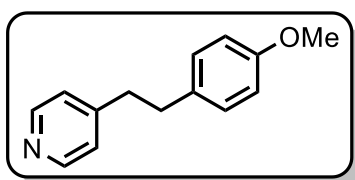


Yield: 163.2 mg (83%), white crystalline solid, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 3/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz, aromatic), 7.10 (m, 6H, aromatic), 2.90 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.5 (s, aromatic), 149.6 (s, aromatic), 137.5 (s, aromatic), 135.6 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 123.8 (s, aromatic), 37.1 (s,  $\text{CH}_2$ ), 36.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 20.9 (s,  $\text{CH}_3$ ).

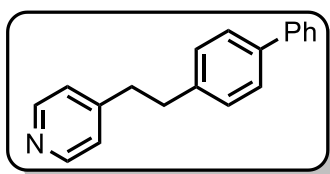
**4c:** 4-(4-methoxyphenethyl)pyridine<sup>22</sup>



Yield: 167.8 mg (79%), colorless crystalline solid, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/2 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (m, 2H, aromatic), 7.07 (m, 4H, aromatic), 6.83 (m, 2H, aromatic), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.88 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.0 (s, aromatic), 150.5 (s, aromatic), 149.7 (s, aromatic), 132.7 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 123.9 (s, aromatic), 113.8 (s, aromatic), 55.2 (s,  $\text{CH}_2$ ), 37.3 (s,  $\text{CH}_2$ ), 35.7 (s,  $\text{CH}_3$ ).

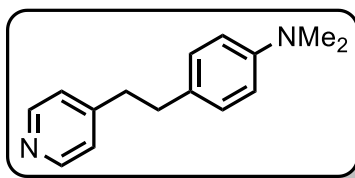
**4d:** 4-(2-([1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)pyridine



Yield: 211.3 mg (84%), white crystalline solid, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/1 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, aromatic), 7.62 (m, 2H, aromatic), 7.55 (m, 2H, aromatic), 7.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, aromatic), 7.37 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, aromatic), 7.24 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, aromatic), 7.12 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, aromatic), 3.00 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125.0 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.3 (s, aromatic), 149.7 (s, aromatic), 140.7 (s, aromatic), 139.7 (s, aromatic), 139.1 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 123.8 (s, aromatic), 36.9 (s,  $\text{CH}_2$ ), 36.1 (s,  $\text{CH}_2$ ). Anal. Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}$ ; C, 87.99; H, 6.61; N, 5.40. Found; C, 87.59; H, 6.67; N, 5.33.

**4e:** *N,N*-dimethyl-4-(2-(pyridine-2-yl)ethyl)aniline<sup>22</sup>



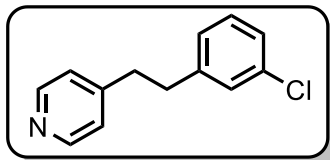
Yield: 199.1 mg (88%), slightly yellow crystal, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/4 (v/v))

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, aromatic), 7.09 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, aromatic), 7.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, aromatic), 6.69 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, aromatic), 2.92 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.88 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.9 (s, aromatic), 149.6 (s, aromatic), 149.2 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 124.0 (s, aromatic), 112.9 (s, aromatic),



40.8 (s, CH<sub>3</sub>), 37.4 (s, CH<sub>2</sub>), 35.6 (s, CH<sub>2</sub>).

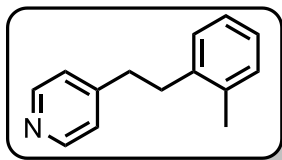
**4f:** 4-(3-chlorophenethyl)pyridine<sup>23</sup>



Yield: 167.6 mg (77%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, aromatic), 7.21 (m, 3H, aromatic), 7.08 (m, 2H, aromatic), 7.02 (m, 1H, aromatic), 2.91 (m, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9 (s, aromatic), 149.8 (s, aromatic), 142.6 (s, aromatic), 134.2 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 126.6 (s, aromatic), 126.5 (s, aromatic), 123.8 (s, aromatic), 36.7 (s, CH<sub>2</sub>), 36.2 (s, CH<sub>2</sub>)

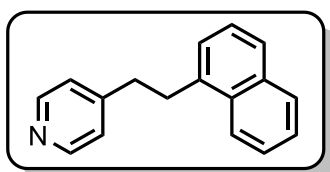
**4g:** 4-(2-methylphenethyl)pyridine



Yield: 170.5 mg (87%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, aromatic), 7.15 (m, 6H, aromatic), 2.92 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.6 (s, aromatic), 149.7 (s, aromatic), 138.9 (s, aromatic), 135.8 (s, aromatic), 130.3 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 126.4 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 123.8 (s, aromatic), 35.8 (s, CH<sub>2</sub>), 34.0 (s, CH<sub>2</sub>), 19.2 (s, CH<sub>3</sub>). Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N; C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10. Found; C, 85.30; H, 7.74; N, 7.10.

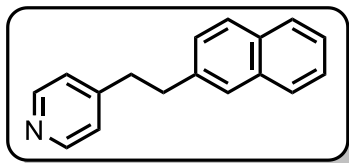
**4h:** 4-(2-(naphthalen-1-yl)ethyl)pyridine<sup>24</sup>



Yield: 209.9 mg (90%), white crystalline solid, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/2 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (m, 2H, aromatic), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, aromatic), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, aromatic), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, aromatic), 7.55 (m, 2H, aromatic), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, aromatic), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, aromatic), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, aromatic), 3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.6 (s, aromatic), 149.8 (s, aromatic), 136.6 (s, aromatic), 133.9 (s, aromatic), 131.6 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 125.6 (s, aromatic), 125.5 (s, aromatic), 123.9 (s, aromatic), 123.3 (s, aromatic), 36.2 (s, CH<sub>2</sub>), 33.8 (s, CH<sub>2</sub>).

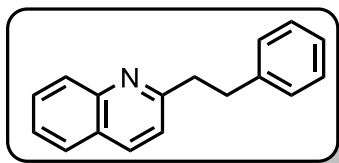
**4i:** 4-(2-(naphthalen-2-yl)ethyl)pyridine<sup>24</sup>



Yield: 201.8 mg (87%), white crystalline solid, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (m, 2H, aromatic), 7.82 (m, 3H, aromatic), 7.57 (s, 1H, aromatic), 7.46 (m, 2H, aromatic), 7.31 (m, 1H, aromatic), 7.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, aromatic), 3.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.3 (s, aromatic), 149.7 (s, aromatic), 138.1 (s, aromatic), 133.4 (s, aromatic), 132.0 (s, aromatic), 128.0 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 126.6 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 125.3 (s, aromatic), 123.9 (s, aromatic), 36.9 (s, CH<sub>2</sub>), 36.7 (s, CH<sub>2</sub>).

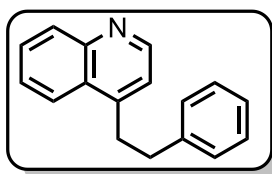
**5a:** 2-phenethylquinoline<sup>25</sup>



Yield: 188.9 mg (81%), yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 2/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.11 (m, 1H, aromatic), 8.00 (m, 1H, aromatic), 7.74 (m, 1H, aromatic), 7.69 (m, 1H, aromatic), 7.48 (m, 1H, aromatic), 7.30 (m, 6H, aromatic), 3.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6 (s, aromatic), 147.7 (s, aromatic), 141.3 (s, aromatic), 136.0 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 126.6 (s, aromatic), 125.8 (s, aromatic), 125.6 (s, aromatic), 121.4 (s, aromatic), 40.8 (s, CH<sub>2</sub>), 35.8 (s, CH<sub>2</sub>).

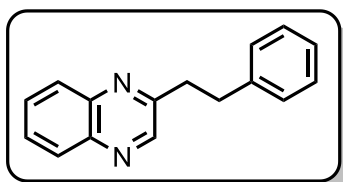
**5b:** 4-phenethylquinoline<sup>26</sup>



Yield: 186.3 mg (80%), yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (m, 1H, aromatic), 8.14 (m, 2H, aromatic), 7.75 (m, 1H, aromatic), 7.60 (m, 1H, aromatic), 7.33 (m, 6H, aromatic), 3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.2 (s, aromatic), 148.3 (s, aromatic), 147.4 (s, aromatic), 140.9 (s, aromatic), 130.3 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 126.4 (s, aromatic), 126.3 (s, aromatic), 123.3 (s, aromatic), 120.9 (s, aromatic), 36.1 (s, CH<sub>2</sub>), 34.1 (s, CH<sub>2</sub>).

**5c: 2-phenethylquinoxaline**<sup>27</sup>

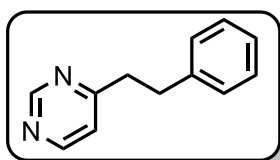


Yield: 217.8 mg (93%), yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.63 (s, 1H, aromatic), 8.09 (m, 2H, aromatic), 7.79 (m, 2H, aromatic), 7.31 (m, 5H, aromatic), 3.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.4 (s, aromatic), 145.8 (s, aromatic), 142.2 (s, aromatic), 141.2 (s, aromatic), 140.7 (s, aromatic), 130.0 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 38.1 (s, CH<sub>2</sub>), 35.3 (s, CH<sub>2</sub>).

**5d: 4-phenethylpyrimidine**<sup>28</sup>

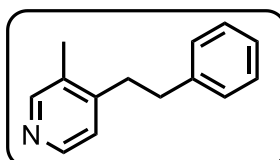


Yield: 128.6 mg (70%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (s, 1H, aromatic), 8.57 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, aromatic), 7.30 (m, 2H, aromatic), 7.22 (m, 3H, aromatic), 7.09 (m, 1H, aromatic), 3.07 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

169.4 (s, aromatic), 158.5 (s, aromatic), 156.5 (s, aromatic), 140.4 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 126.1 (s, aromatic), 120.6 (s, aromatic), 39.3 (s, CH<sub>2</sub>), 34.6 (s, CH<sub>2</sub>).

**5e: 3-methyl-4-phenethylpyridine**<sup>29</sup>

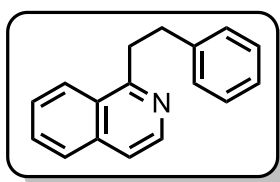


Yield: 155.0 mg (79%), slightly yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/4 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (m, 2H, aromatic), 7.31 (m, 2H, aromatic), 7.24 (m, 1H, aromatic), 7.17 (m, 2H, aromatic), 7.03 (m, 1H, aromatic), 2.89 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (125.0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

150.7 (s, aromatic), 148.5 (s, aromatic), 147.6 (s, aromatic), 140.9 (s, aromatic), 131.6 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 123.4 (s, aromatic), 35.5 (s, CH<sub>2</sub>), 34.4 (s, CH<sub>2</sub>), 16.0 (s, CH<sub>3</sub>).

**5f: 1-phenethylisoquinoline**<sup>30</sup>

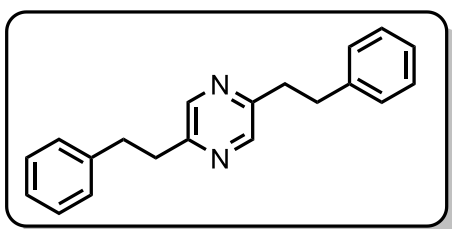


Yield: 193.6 mg (83%), yellow oil, (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 1/1 (v/v))

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, aromatic), 8.17 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, aromatic), 7.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H,

aromatic), 7.68 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H, aromatic), 7.61 (t,  $J = 4.4$  Hz, 1H, aromatic), 7.55 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, aromatic), 7.33 (m, 4H, aromatic), 7.25 (m, 1H, aromatic), 3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  161.0 (s, aromatic), 142.0 (s, aromatic), 136.2 (s, aromatic), 129.8 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 126.9 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 125.1 (s, aromatic), 119.4 (s, aromatic), 37.3 (s, CH<sub>2</sub>), 35.5 (s, CH<sub>2</sub>).

**6a:** 2,5-diphenethylpyrazine<sup>30</sup>:



Yield: 175.2 mg (60%), white crystalline solid, Mp = 102.3 – 103.6 °C (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 5/1 (v/v)) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.32 (s, 2H, aromatic), 7.34 (m, 4H, aromatic), 7.22 (m, 6H, aromatic), 3.14 (m, 8H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

153.7 (s, aromatic), 143.6 (s, aromatic), 140.9 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 36.8 (s, CH<sub>2</sub>), 35.5 (s, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>; C, 83.30; H, 6.99; N, 9.71. Found; C, 83.28; H, 6.92; N, 9.54.

## 2.6. 参考文献

1. (a) A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones and O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6611. (b) E. Vitaku, D. T. Smith and J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257. (c) N. Dales and Z. Zhang, U.S. Patent WO2008024390 A2 **2008**. (d) J. B. Houze, P. Dransfield, V. Pattaropong, X. Du, Z. Fu, S. Lai, J. Park, X. Jiao, T. J. Kohn, T. D. Aicher, S. A. Boyd, J. Bencsik, K. R. Condroski, R. J. Hinklin, C. F. Kraser, S. Pratt, A. Singh, S. M. Wenglowky, M. L. Boys, M. J. Chicarelli, P. J. Mohr and M. G. Cardozo, U.S. Patent WO2013086397 A1 **2012**. (e) G. J. Warrelow, V. A. Cole and R. P. Alexander, U.S. Patent WO9420446 A1 **1994**.
2. R. V. Stevens and J. W. Canary, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2237.
3. (a) A. Corma, J. Nacas and M. Sabater, *J. Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410. (b) J. Jin and D. W. C. MacMillan, *Nature* **2015**, *525*, 87. (c) K. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 1412. (d) S. J. Pridmore, P. A. Slatford, A. Daniel, M. K. Whittlesey and J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5115. (e) M. H. S. A. Hamid, P. A. Slatford and J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555. (f) T. D. Nixon, M. K. Whittlesey and J. M. J. Williams, *Dalton Trans.* **2009**, 753.
4. (a) G. Guillena, D. J. Ramón and M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611. (b) Q. Yang, Q. Wang and Z. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305. (c) T. Yan, B. L. Feringa and K. Barta, *Nat Commun.* **2014**, *5*, 5602. (d) Y. Zhao, S. W. Foo and S. Saito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3006. (e) G. Guillena, D. J. Ramón and M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358. (f) F. Huang, Z. Liu and Z. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 862. (g) S. Elangovan, J. -B. Sortais, M. Beller and C. Darcel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14483. (h) S. P. Midya, J. Rana, J. Pitchaimani, A. Nandakumar, V. Madhu and E. Balaraman, *ChemSusChem* **2018**, *11*, 3911. (i) D. Gnanamgari, E. L. O. Sauer, N. D. Schley, C. Butler, C. D. Incarvito and R. H. Crabtree, *Organometallics* **2009**, *28*, 321. (j) R. Martínez, D. J. Ramón and M. Yus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8982.
5. (a) K. Fujita, C. Asai, T. Yamaguchi, F. Hanasaka and R. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4017. (b) C. S. Cho, B. T. Kim, H. -S. Kim, T.-J. Kim and S. C. Shim, *Organometallics* **2003**, *22*, 3608.
6. (a) T. Shimbayashi and K. Fujita, *Advances in Chemistry Research*, Volume 48, Taylor, J. C. ed., NOVA Science Publishers, New York, 2019, Chapter 4, pp 213-258. (b) G. Toyooka, A. Tsuji and K. Fujita, *Synthesis* **2018**, *50*, 4617. (c) K. Fujita, S. Furukawa, N. Morishima, M. Shimizu and R. Yamaguchi, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1993. (d) R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161. (e) R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15108.

7. B. Blank and R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 924.
8. Y. Obora, S. Ogawa and N. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9429.
9. T. -Y. Feng, H.-X. Li, D. J. Young and J. -P. Lang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4113.
10. Y. Nakamura, A. Azuma, S. Kato, Y. Oe and T. Ohta, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 1192.
11. M. Vellakkaran, J. Das, S. Bera and D. Banerjee, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12369.
12. A. Mishra, A. D. Dwivedi, S. Shee and S. Kundu, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 249.
13. (a) G. Zhang, T. Irrgang, T. Dietel, F. Kallmeier and R. Kempe, *Angew. Chem, Int, Ed.* **2018**, *57*, 9131. (b) M. K. Barman, S. Waiba and B. Maji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9126. (c) C. Zhang, Z. Li, Y. Fang, S. Jiang, M. Wang and G. Zhang, *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130968. (d) J. Rana, R. Babu, M. Subaramarian and E. Balaraman, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3250. (e) J. Das, M. Vellakkaran, M. Sk and D. Banerjee, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7514.
14. (a) B. P. Hay, J. R. Rustad and C. J. Hostetler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11158. (b) H. D. Lutz, M. Jung and K. Beckenkamp, *J. Mol. Struct.* **1988**, *175*, 257. (c) C. L. Liotta, H. P. Harris, M. McDermott, T. Gonzalez and K. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 2417.
15. B. Jiang, Yx. Feng and E. A. Ison, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14462
16. R. G. Ball, W. A. G. Graham, D. M. Heinekey, J. K. Hoyano, A. D. McMaster, B. M. Mattson and S. T. Michel, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 2023.
17. Y. Zhang, J. Briski, Y. Zhang, Rendy and D. A. Klumpp, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2505.
18. A. Mishra, A. D. Dwivedi, S. Schee and S. Kundu, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 249.
19. B. Blank and R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 924.
20. V. V. Kalashnkv and L. G. Tomilova, *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 343.
21. L. Jin, J. Qian, N. Sun, B. Hu, Z. Shen and X. Hu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5752.
22. U. Hess and D. Huhn, *J. Prakt. Chem.* **1983**, *325*, 301.
23. S. M. N. Efange, R. H. Michelson, R. P. Rimmel, R. J. Boudreau, A. K. Dutta and A. Freshler, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3133.
24. S. M. N. Efange, R. H. Michelson, A. K. Tan, M. J Krueger and T. P. Singer, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1278.
25. C. Ramesh, V. Kavala, C. Kuo and C. Yao, *Tetrahedron* **2010** *51*, 5234.
26. Y. Ogiwara, T. Kochi and F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3254.
27. L. J. Martin, A. L. Marzinzik, S. V. Ley and I. R. Baxendale, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 320.
28. Q. Xu, S. Li, J. Chen, X. Yuan and Z. Zhang, CN. 104529889 A **2015**.
29. S. Chibam, Y-J. Xu and Y.-F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12886.
30. M. Vellakkaran, J. Das, S. Bera and D. Banerjee, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12369.

# 第3章

イリジウム錯体触媒の機能スイッチング

作用に基づくエステルならびに

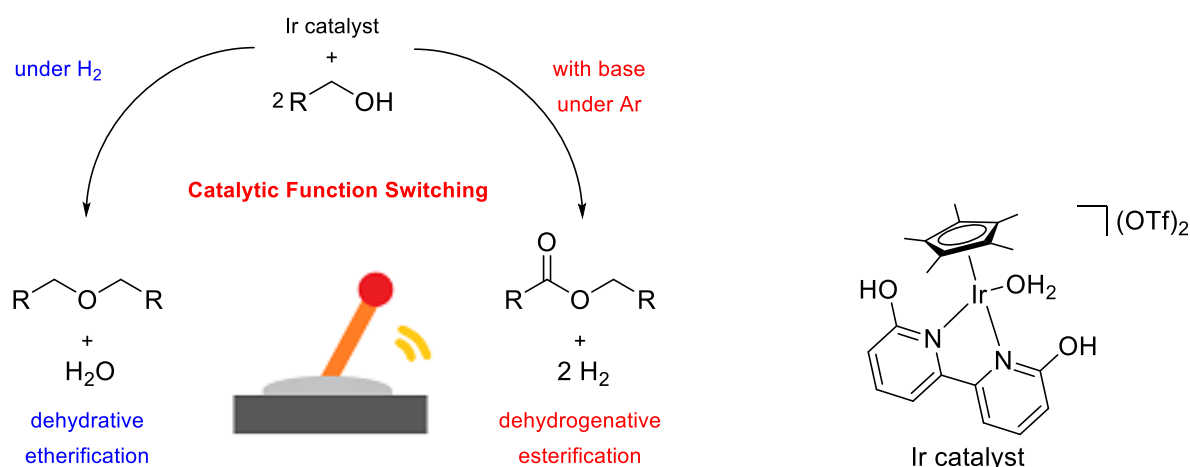
エーテル合成法の開発

## 概要

本研究で、著者は触媒の機能スイッチングを活用し、単一のイリジウム触媒を用いて、ほぼ同一な条件下で、アルコールを原料とした、脱水素エステル化と脱水エーテル化を選択的に進行させることができる反応を見出した (Scheme 1)。

本反応は単一の触媒を用いて、反応条件を僅かに変えるだけで全く異なる選択性を発現させる、「機能スイッチング」を実現した新しい触媒システムである。

Scheme 1. Dehydrogenative Esterification and Dehydrative Etherification by Coupling of Primary Alcohols Based on Catalytic Function Switching of an Iridium Complex.



### 3.1. 序論

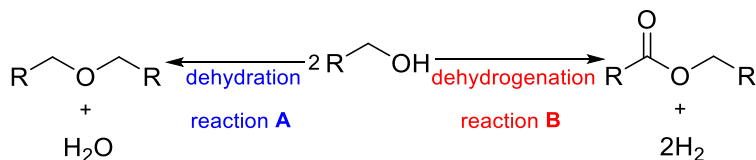
多種多様な反応が報告されている現代の有機合成分野では、目的物を効率よく得るために適切な合成経路を選択することが重要である。工業的な観点からは、共通の出発物質、触媒、溶媒を用いながら、条件を少し変えるだけで異なる目的生成物を選択的に合成できることが非常に望ましいといえる。つまり、添加物の有無で反応の選択性を制御することや<sup>1</sup>、反応条件を少し変えて複数の目的物を得ることは、経済的にもメリットがあるといえ<sup>2</sup>、低環境負荷的手法であるといえる。合成化学では、資源枯渇の背景を抱えており、化学資源の有効活用が今後ますます重要になるため、このような化学合成のシステム設計は重要であると考えられる。

例えば、一級アルコール2分子の反応を考える<sup>3</sup> (Scheme 2)。この反応は、主に水1分子の生成を伴う脱水的エーテル化反応 (reaction A) と水素2分子の生成を伴う脱水素的エステル化反応 (reaction B) が知られている。このうち、reaction Aは一般的に、酸触媒の助けを借りて進行し<sup>4,5</sup>、reaction Bは通常、有機分子の脱水素変換に適した遷移金属触媒の存在下で進行する<sup>6-13</sup> 反応が主流である。現在までに、多くの研究者によって様々な遷移金



属触媒を用いた脱水素エステル化反応の報告がなされている<sup>6-13</sup>。

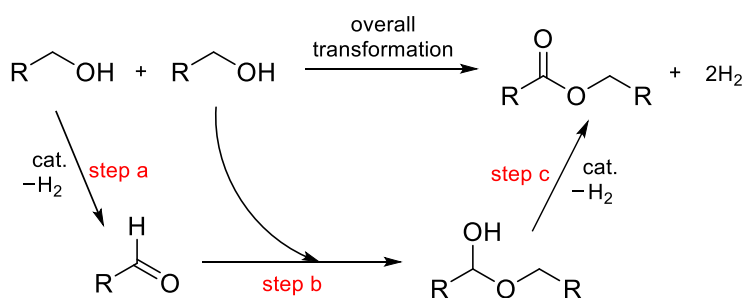
Scheme 2. Coupling Reactions Between Two Molecules of a Primary Alcohol.



Scheme 2 の生成物であるエステルおよびエーテルは、工業的な大規模合成から研究室レベルの小規模合成に至るまで、重要な化合物の一種である。いずれの生成物も医薬品や香水など様々な用途に広く利用されているが<sup>14,15</sup>、これらの化合物を前述したようなほぼ同一の条件で、効率的かつ汎用的に合成する方法の開発は、通常、脱水素化反応に用いられる触媒に、エーテル化への機能を与えないといけないため、非常に困難な課題であると考えられている。

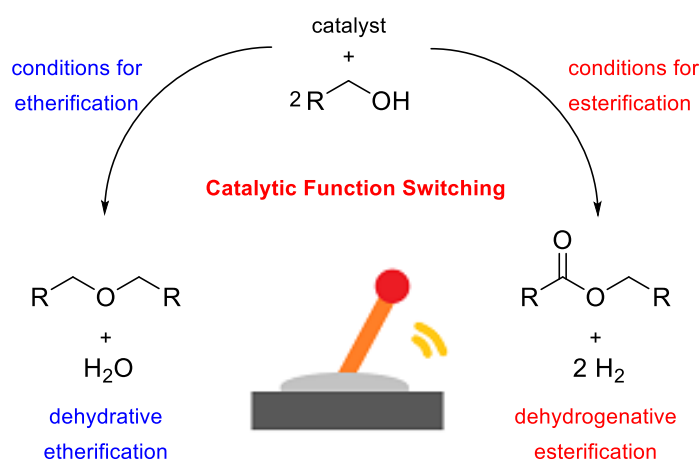
Figure 1 に、2 分子の 1 級アルコールの脱水素エステル化の反応経路を示す。1 級アルコールを脱水素してアルデヒドを生成し (step a)、アルデヒドと 1 級アルコールを反応させてヘミアセタールを生成し (step b)、ヘミアセタールを脱水素してエステルを生成する (step c)、という 3 ステップから構成されている。同一の触媒を用いて、脱水素エステル化と脱水エーテル化を行うためには、脱水素化機能と脱水エーテル化機能をもった触媒の上で、さらに目的とする反応のみを発現できるように、設計する必要がある。

Figure 1. A Plausible Reaction Pathway for Transition Metal Catalyzed Dehydrogenative Esterification.



本研究のコンセプトを Figure 2 に示した。本研究では、脱水素エステル化と同じ触媒を用い、添加物の有無や反応条件のわずかな違いなどの条件変更により、脱水エーテル化を選択的に誘導することを目的とした。もしこの反応系の開発に成功すれば、プロセスの簡略化と合成手法の価値向上が見込め、低環境負荷型反応の発展に期待できる。

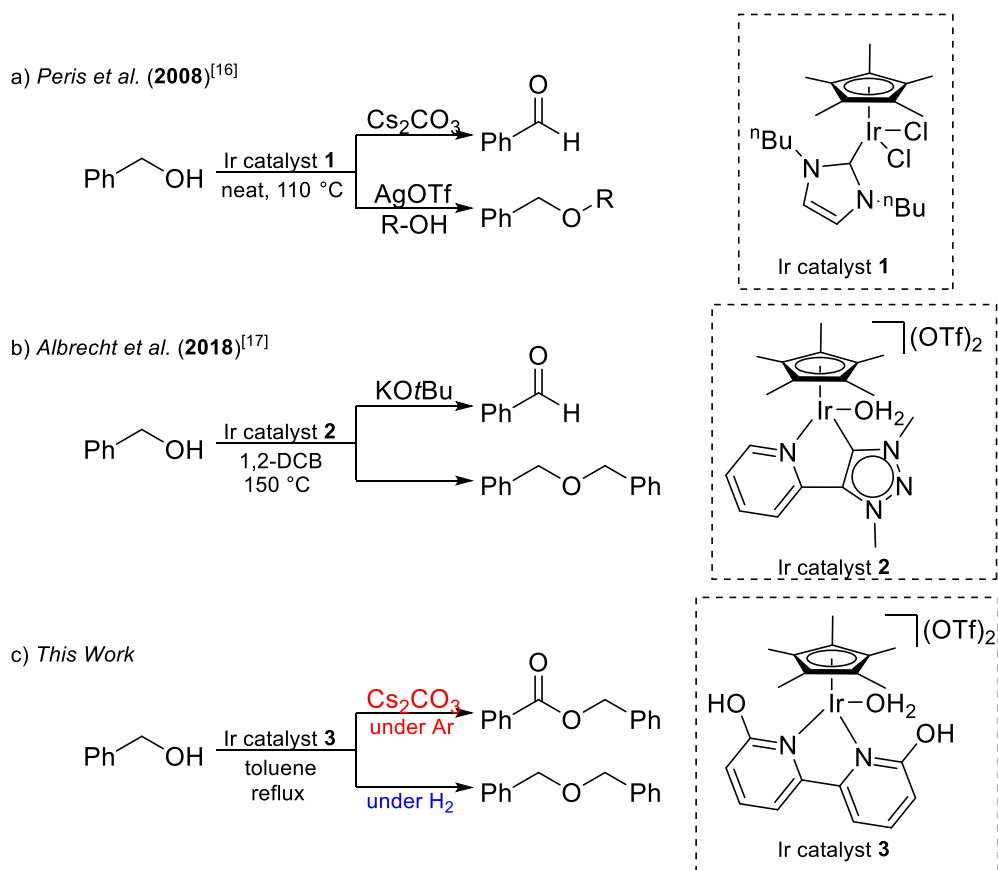
Figure 2. The Concept of "Catalytic Function Switching" in Esterification and Etherification.



アルコールのアルデヒドやケトンへの脱水素反応と、アルコールのエーテルへの脱水反応を行うことのできる触媒系は Scheme 3 に示した数例のみ報告例が挙げられている<sup>16,17</sup>。例えば、Peris らが報告した系 (Scheme 3a) では、炭酸セシウムを添加剤とすることで脱水素反応が進行し、銀トリフラートの存在下では脱水反応が進行しており、添加剤の変更による触媒機能の切り替えが達成されている<sup>16</sup>。しかしながら、脱水素反応に対する高い触媒活性は得られなかった。Albrecht らによって報告された系 (Scheme 3b) では、二座の *C,N*-キレート配位子をもつイリジウム錯体が用いられた<sup>17</sup>。彼らの反応系では、塩基の有無による触媒機能の切り替えにより、アルコールの脱水素型および脱水型の変換を達成している。しかしながら、高い選択性は得られていない。さらに、上述のいずれの例 (Scheme 3a,3b) でも、2分子のアルコールから、1段階でエステルを合成することは実現されていない。このように、触媒の機能の切り替えにより、脱水素反応と脱水反応のどちらかを選択的にかつ高収率で進行させることに成功した例はほとんどない。なぜなら、触媒の機能スイッチングを実現するためには、いくつかの課題があるからである。第一に、多機能をもつ触媒前駆体から目的とする反応に必要な触媒活性種の一方のみを優先的に系内で生成することが困難であること。そして第二に、出発物質から起こりうるさまざまな反応のうち、一つの化学変化しか起こらないように条件を制御することが困難であるからである。

もし、触媒の機能スイッチングがうまく実現できれば、より効率の高い反応系を開発できるようになり、触媒合成化学の分野に大きく貢献することができる。本研究では、著者の所属研究室が開発したジヒドロキシピリジン配位子を有するイリジウム触媒 **3** を用いて、一級アルコールからの 2 種類の触媒反応 (脱水素エステル化および脱水エーテル化) を選択的に進行させることを目指した<sup>18</sup>。具体的には、一級アルコールを基質とする脱水素エステル化および脱水エーテル化に対して触媒の機能の切り替えに成功した (Scheme 3c)。本研究は、「機能スイッチング」を実現した新しいシステムとして、大きな意義があるといえる。

Scheme 3. Catalytic Function Switching Systems for Dehydration and Dehydrogenation of Benzyl Alcohol.



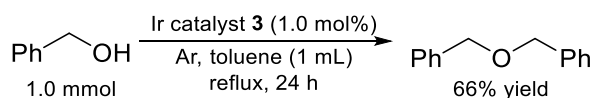
## 3.2. 結果と考察

### 3.2.1. 反応条件調査

著者らの研究室で開発されたイリジウム触媒 **3**<sup>18</sup> は、本来水系条件下で各種アルコールの脱水素的酸化反応によりケトンやアルデヒドを合成する触媒として使われている。そこで有機溶媒中での反応を調査した。

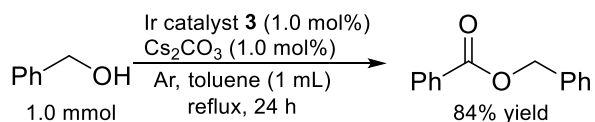
まず、トルエン (1 mL) を溶媒として、触媒量 (1.0 mol%) のイリジウム触媒 **3** の存在下、ベンジルアルコール (1.0 mmol) を還元条件下で 24 時間反応させたところ、目的としていた脱水素化反応よりも、脱水エーテル化反応が優先的に進行し、ジベンジルエーテルが収率 66% で得られた (Scheme 4)。

Scheme 4. The Reaction of Benzyl Alcohol Using Iridium Catalyst **3**.



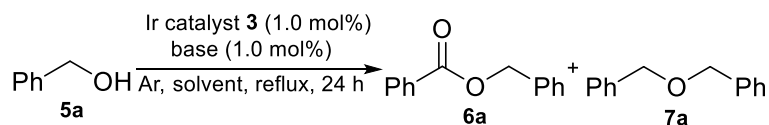
続けて、Scheme 4 の条件に加えて炭酸セシウム (1.0 mol%)を添加してベンジルアルコールの反応を行うと、反応の選択性が劇的に変化し、ベンジルアルコールの脱水エーテル化ではなく、脱水素エステル化が進行し、安息香酸ベンジルが選択的に収率 84%で得られた (Scheme 5)。

Scheme 5. The Reaction of Benzyl Alcohol Using Iridium Catalyst **3** and Base.



Scheme 4 および 5 の結果から、脱水エーテル化と脱水素エステル化のどちらかを優先的に進行するかを制御することが可能であることがわかった。そこで両反応に対して、上記に示しているようなわずかな変化のみで、それぞれ高収率で反応が進行するような最適条件検討を、イリジウム触媒 **3** を用いて、ベンジルアルコール (**5a**) のホモカップリング反応により行った (Table 1)。

Table 1. Coupling Reactions of Benzyl Alcohol (**5a**) Leading to Benzyl Benzoate (**6a**) and Dibenzyl Ether (**7a**) Under Various Conditions<sup>a</sup>.



entry	base	solvent	yield of <b>6a</b> <sup>[b]</sup>	yield of <b>7a</b> <sup>[b]</sup>
1	-	toluene	trace	66
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene	84	trace
3	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene	38	trace
4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene	70	2
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene	80	trace
6 <sup>[c]</sup>	NaOH	toluene	82	2
7 <sup>[c]</sup>	NaO <i>t</i> Bu	toluene	72	2
8	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>p</i> -xylene	49	6
9	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> BuOH	43	trace
10	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	THF	16	trace
11 <sup>[d]</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	toluene	92	trace
12 <sup>[e]</sup>	-	toluene	trace	89

<sup>a</sup>The reaction was carried out with **5a** (1.0 mmol), Ir catalyst **3** (1.0 mol%), base (1.0 mol%), solvent (1.0 mL) under reflux conditions for 24 h. <sup>b</sup>GC yield. <sup>c</sup>Base (2.0 mol%) were used. <sup>d</sup>Ir catalyst **3** (1.5 mol%) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mol%) were used. <sup>e</sup>Under H<sub>2</sub> atmosphere.

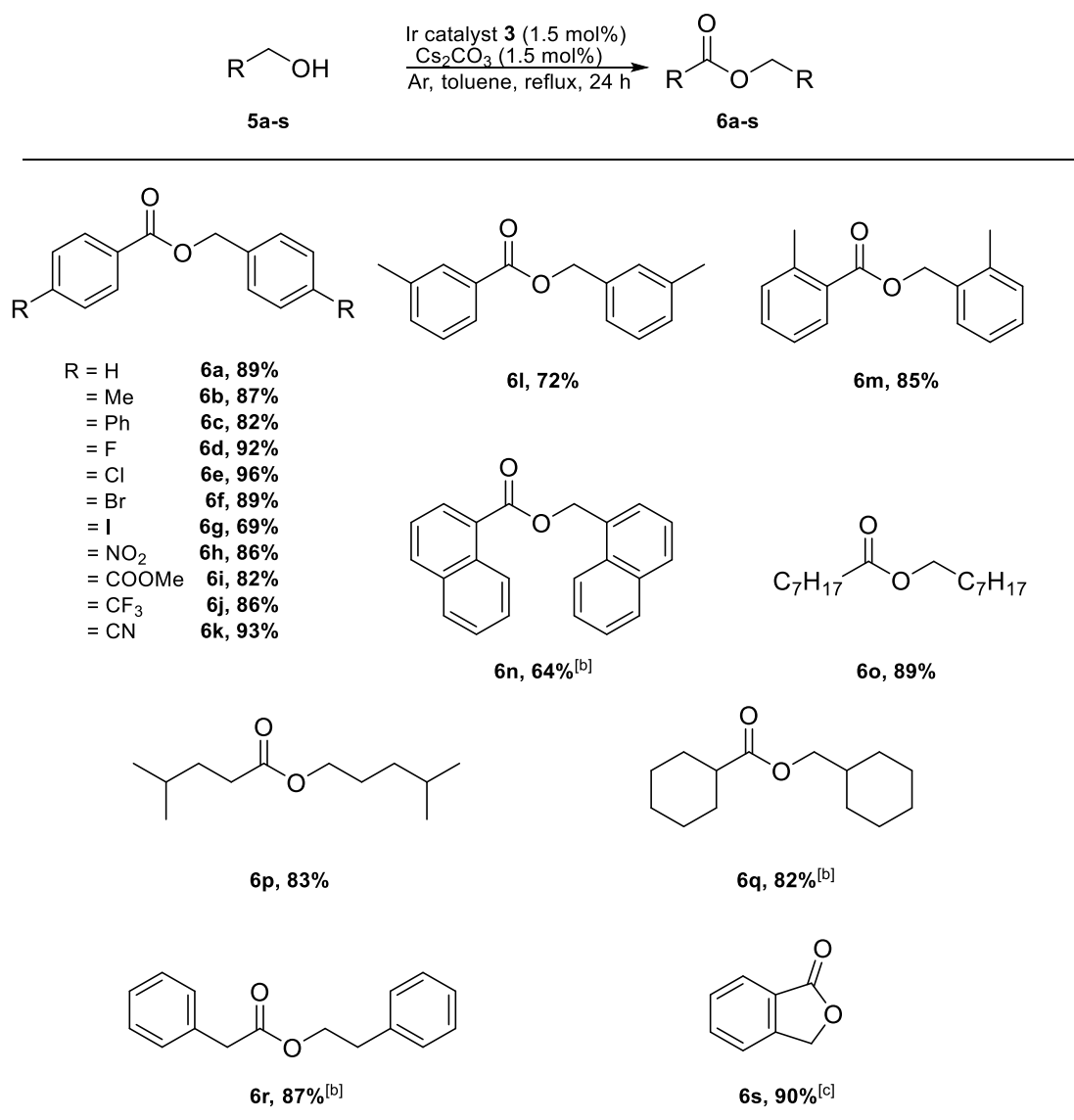
Entry 1 および 2 は、Scheme 4 および 5 の結果である。まず、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウム *t*-ブトキシドなどの塩基の添加効果を検討した (entry 2~7)。脱水素エステル化は塩基の存在下で優先的に進行し、塩基性が強くなるほど、反応性は高くなった。炭酸セシウムの存在下で反応を行った条件が、安息香酸ベンジル (**6a**) の収率が最も高く 84%の収率で目的物を与えた (entry 2)。次に、他の溶媒を用いた反応について検討した。*p*-キシレン、*t*-ブチルアルコール、テトラヒドロフランでの反応は、トルエンを用いた反応よりも **6a** の収率が低くなった (entry 8~10)。最終的に、イリジウム触媒 **3** と炭酸セシウムの添加量を 1.5 mol% にすることで、**6a** の収率は 92%に上昇し、これを脱水素エステル化の最適条件とした。(entry 11)。一方で、イリジウム触媒 **3** を用いて水素雰囲気下かつ塩基の非存在下で反応を行ったところ、脱水

エーテル化が選択的に進行し、ジベンジルエーテル(**7a**)が収率 89%で得られたことから、これを脱水エーテル化の最適条件とした(entry 12)。

### 3.2.2. 基質適用範囲の探索

最適化された条件をもとに、一級アルコールのホモカップリングによる脱水素エステル化に対するアルコールの基質適用範囲を検討した (Table 2)。芳香環上に電子供与性および電子求引性の置換基 (メチル、メトキシ、*N,N*-ジメチルアミノ、フェニル、ハロゲン、ニトロ、エステル、トリフルオロメチル、シアノ) を有するベンジルアルコールの反応は順調に進み、高い収率で対応する安息香酸ベンジル誘導体 (**6a**~**6k**) を得ることができた。また、メタ位およびオルト位に置換基を有するベンジルアルコールとの反応も良好に進行し、それぞれ **6l** および **6m** を生成した。ナフタレンエメタノールによる反応も進み、中程度の収率 (64%) で **6n** を得た。この触媒系は、1-オクタノール、イソヘキサノール、シクロヘキサンエタノール、フェニルエチルアルコールなどの脂肪族アルコールからのエステル **6o**-**6r** の製造にも適用でき、高い収率で目的物を得ることができた。さらに、ジオールを出発物質として分子内で選択的な脱水素エステル化が進行し、ラクトン **6s** を高収率 (90%) で得ることができた。

Table 2. Scope of Alcohols for Dehydrogenative Esterification<sup>a</sup>.

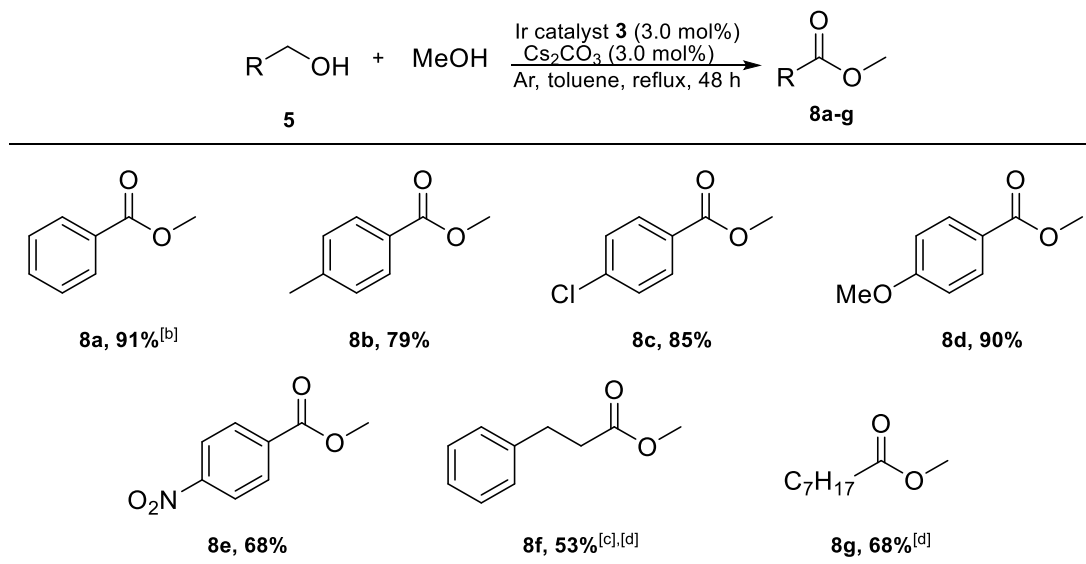


<sup>a</sup> The reaction was carried out with a primary alcohol (1.0 mmol), Ir catalyst **3** (1.5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mmol), and toluene (1.0 mL) under reflux conditions for 24 h. Isolated yields are shown. <sup>b</sup> Ir catalyst **3** (3.0 mol%) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.0 mol%) were used. <sup>c</sup> Ir catalyst **3** (1.0 mol%) and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0 mol%) were used under reflux conditions for 17 h.

続けて、メタノール中における一級アルコールの脱水素型クロスエステル化反応を試みた (Table 3)。まず、ベンジルアルコール (**5a**) をメタノールと反応させた。この反応では、安息香酸ベンジルやギ酸ベンジルを生成することなく、安息香酸メチル (**8a**) が収率 91% で選択的に得ることができた。メチル基、メトキシ基、クロロ基、ニトロ基などの置換基を有するベンジルアルコール誘導体を用いた場合でも、対応するメチルエステル化生成物 (**8b-8e**) を高収率で得ることができた。さらに、3-フェニル-1-プロパノールと 1-オクタノールのような脂肪族アルコール類を用いても、中程度の収率で生成物 **8f** および **8g** を得る

ことができた。

Table 3. Scope of Alcohols for Dehydrogenative Methyl Esterification<sup>a</sup>.

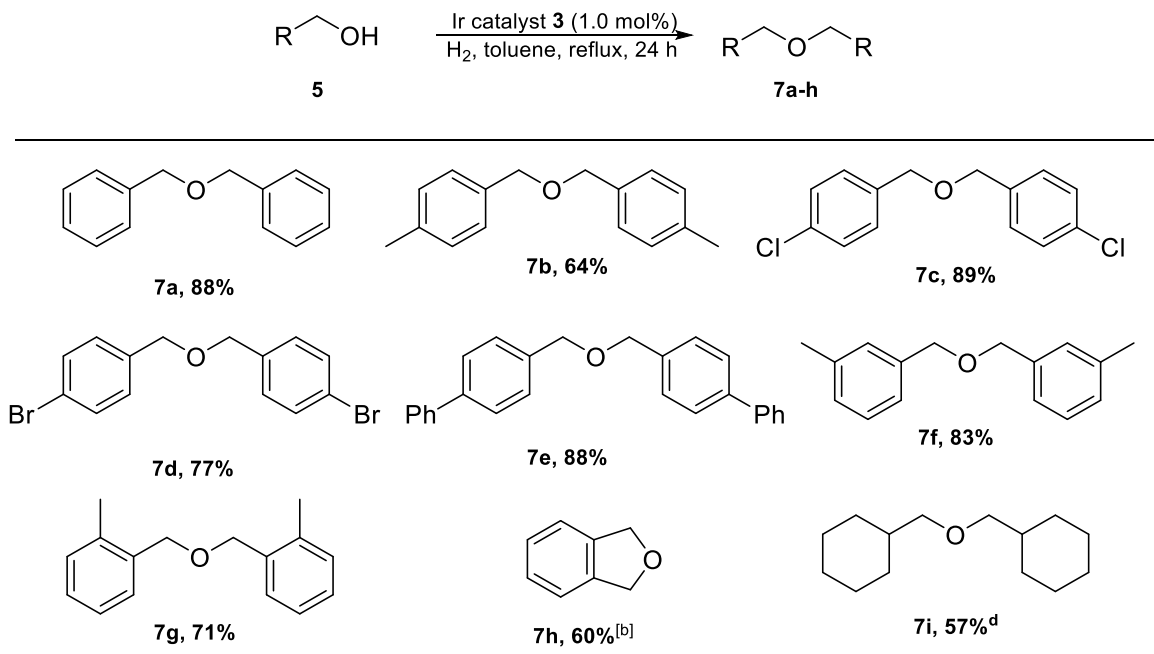


<sup>a</sup> The reaction was carried out with a primary alcohol (1.0 mmol), Ir catalyst **3** (1.5 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mmol), methanol (1.0 mL), and toluene (1.0 mL) under reflux conditions for 48 h. Isolated yields are shown. <sup>b</sup> GC yield. <sup>c</sup> Toluene (1.5 mL) was used. <sup>d</sup> Methanol (0.5 mL) was used.

次に、水素雰囲気下での一級アルコールのホモカップリングによる脱水エーテル化における基質適用範囲を検討した (Table 4)。芳香環上にメチル、クロロ、ブロモ、フェニル置換基をそれぞれ有するベンジルアルコール類の反応は中程度から良好な収率で進行し、対応するジベンジルエーテル生成物 (**7b-7e**) を得ることができた。また、メタ位およびオルト位に置換基を有するベンジルアルコール類での反応にも成功し、それぞれ **7f** および **7g** を得ることができた。さらに、ジオール類を用いた場合、エステル化と同様に、分子内脱水エーテル化が選択的に進行し、中程度の収率 (60%) で **7h** が得られた。さらに、脂肪族アルコールであるシクロヘキサノールを出発物質として、対応する脂肪族エーテル **7i** を中程度の収率 (61%) で得ることができた。



Table 4. Scope of Alcohols for Dehydrative Etherification<sup>a</sup>.



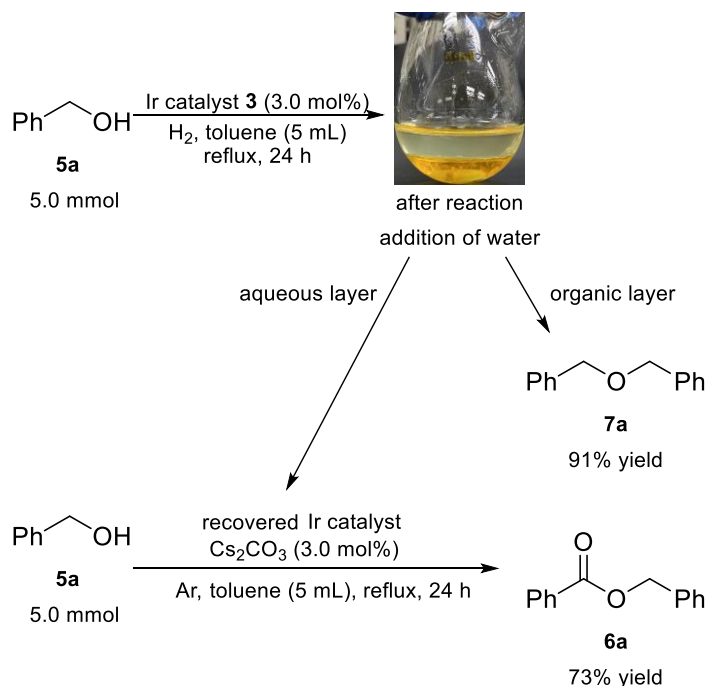
<sup>a</sup> The reaction was carried out with a primary alcohol (1.0 mmol), Ir catalyst **3** (1.0 mol%), and toluene (1.0 mL) under reflux conditions for 24 h. Isolated yields are shown. <sup>b</sup> Ir catalyst **3** (2.0 mol%) was used. <sup>c</sup> Ir catalyst **3** (3.0 mol%) was used.

### 3.2.3. 触媒再利用検討

この触媒の機能スイッチング作用の利点を示すため、脱水エーテル化および脱水素エステル化の連続反応を試みた。連続反応において、重要であるのは触媒の回収方法である。イリジウム触媒 **3** は既報で、水溶性であることが知られている<sup>22</sup>。そこで、この性質を活用して、生成物が有機物であることから、分液による触媒の回収を試みた。

まず、水素雰囲気下で、イリジウム触媒 **3** により、トルエン中でベンジルアルコール (**5a**) を脱水エーテル化し、ジベンジルエーテル (**7a**) を合成した。その後、反応混合物に水を加え、水層にイリジウム触媒 **3** を抽出した後、水を留去し、触媒を回収した。一方、トルエン層には生成物であるジベンジルエーテルが抽出され、91%の収率で得ることができた。回収した触媒に炭酸セシウム、トルエン、**5a** を加え、脱水素エステル化反応を行った。すると、触媒の機能スイッチング作用により生成物はエーテルからエステルに切り替わり、ほぼ同一の条件でありながらも、**6a** が収率よく得られた。以上の結果を Scheme 6 に示した。このように、わずかな反応条件の変更で触媒機能を切り替えることにより、脱水エーテル化および脱水素エステル化を連続して行うことに成功した。この結果はイリジウム触媒 **3** の機能スイッチング作用を裏付ける結果である。

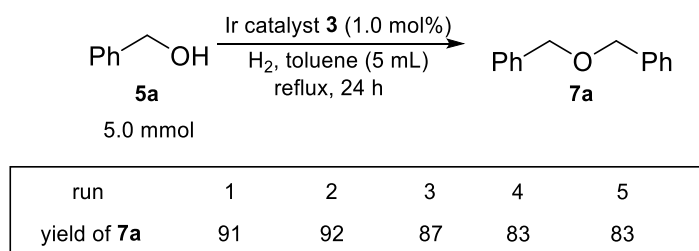
Scheme 6. Sequential Reactions of Etherification and Esterification Based on Function Switching of Iridium Catalyst.



一方で、先に脱水素エステル化を行い、これに続いて脱水エーテル化を行う連続反応においては、同様の手法では触媒を回収が困難であったため、エーテル化は進行しない結果となった。

また、イリジウム触媒 **3** は、脱水エーテル化反応で複数回再利用することにも成功した。**5a** の脱水エーテル化反応を 3 回行ったところ、回収した触媒は 3 回目まで、ほとんど活性を損なうことなく反応は進行し、5 回目でも 80% を超える活性を維持することができた (Scheme 7)。

Scheme 7. Multiple Reactions Using Recovered Iridium Catalyst **3**.



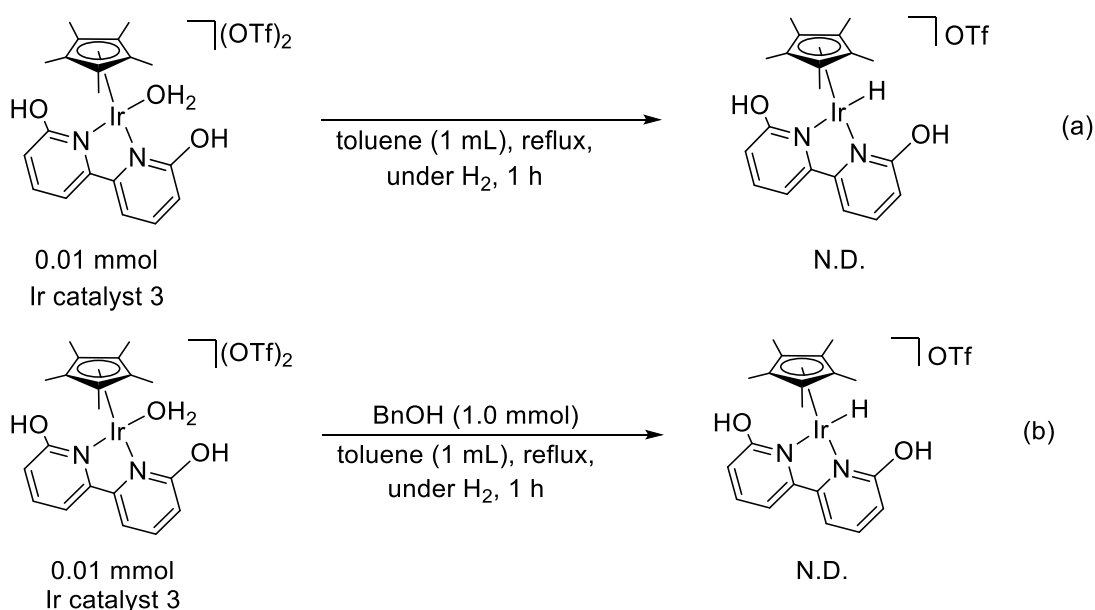
### 3.3. 反応機構調査

本触媒系はスイッチング機能により、エステル化、エーテル化で別の反応経路を辿っていると予想される。従って、それぞれの反応経路における触媒活性種と推定反応機構について考察を行った。

#### 3.3.1. 脱水エーテル化における推定反応機構

最初に脱水エーテル化について考察を行った。水素雰囲気下で脱水エーテル化が選択的に進行したことから、水素雰囲気下にするにより、イリジウム触媒 **3** から活性種としてイリジウムヒドリド種が発生したことが考えられる。この仮説を検証するために、イリジウム触媒 **3** を水素雰囲気下、トルエン溶媒中で加熱還流し、ヒドリド種が生成を<sup>1</sup>HNMRによって確認した(Scheme 8a)。さらに、実際の反応条件に即して、アルコールを添加した条件下で検討を行った (Scheme 8b)。

Scheme 8. Investigation of Catalytically Active Species for Dehydrative Etherification.

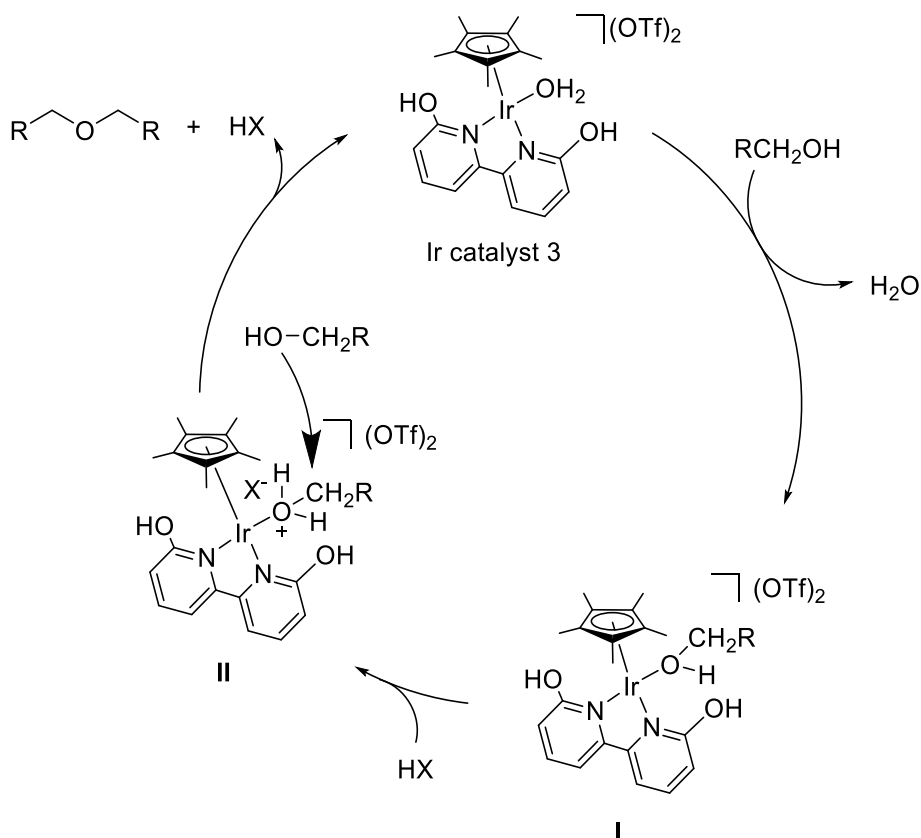


その結果、イリジウムヒドリド種の生成は観測されなかった。したがって、エーテル化における活性種はイリジウムヒドリド種ではなく、イリジウム触媒 **3** が活性種として作用していたと考えられる。水素雰囲気下で収率が向上した理由としては、アルコールのエーテル化反応と競合する、アルコールの脱水素化反応が抑制されたため、エーテル化生成物の収率が向上したと考えられる。

イリジウム触媒 **3** を活性種としたエーテル化における推定反応機構を Figure 3 に示す。まず、イリジウム触媒 **3** のアコ配位子とアルコールが交換し、アルコールが配位したイリ

ジウム中間体 **I** を生成する。続けて、アルコールに対して、系内に存在するトリフラートなどを由来とするプロトンが付加した遷移状態 **II** をとる。最後に、系内に存在するアルコールが求核攻撃することにより、エーテルを生成するとともに、アコ配位子をもつイリジウム触媒 **3** が再生する。

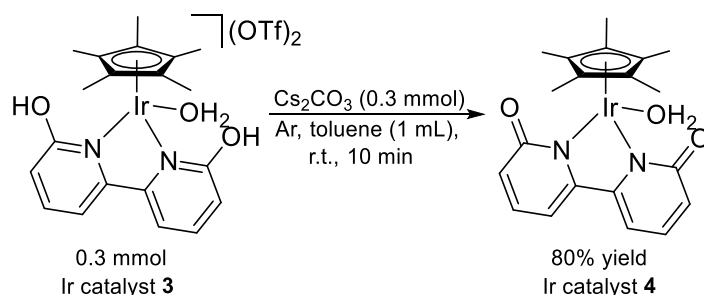
Figure 3. Proposed Reaction Mechanism for the Etherification of Iridium Catalyst **3**.



### 3.3.2. 脱水素エステル化における推定反応機構

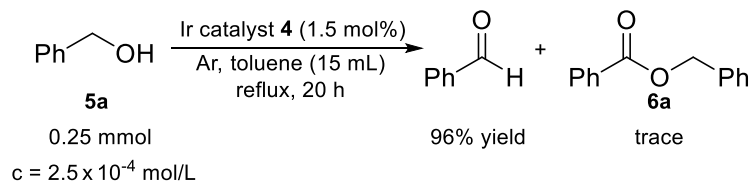
続けて、脱水素エステル化について考察を行う。脱水素エステル化は、塩基添加条件下で選択的に進行したことから、イリジウム触媒 **3** が塩基との反応により別の活性種に変換されたと考えるのが妥当である。この仮説を検証するために、イリジウム触媒 **3** を等モル量の炭酸セシウムと反応させた。その結果、ジカチオン性のイリジウム触媒 **3** から2つのプロトンが除去され、有機分子の脱水素化反応に有効な触媒として以前に報告した、ビピリドナート配位子をもつ中性のイリジウム触媒 **4** (Scheme 9) に変換されていることが分かった<sup>19</sup>。したがって、エステル化反応の触媒活性種はイリジウム触媒 **4** と考えられる。

Scheme 9. Investigation of Catalytically Active Species for Dehydrogenative Esterification.



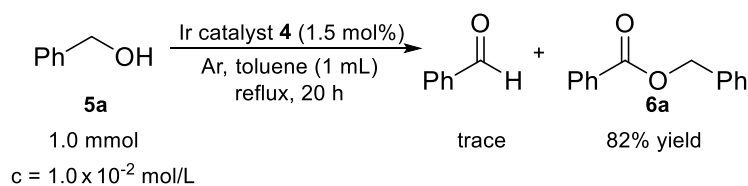
イリジウム触媒 **4** を用いた既報<sup>19</sup>では、**5a** の脱水素反応によりベンズアルデヒドが選択的に生成すると報告されている。しかし、今回の反応条件では、安息香酸ベンジル (**6a**) が選択的に得られ、大きく異なる結果が得られた。この理由を調べた。まず、既報<sup>20</sup>と同様の条件である、低濃度のベンジルアルコール下でイリジウム触媒 **4** を触媒として用いたところ、微量の安息香酸ベンジル (**6a**) とともにベンズアルデヒドが選択的に生成した (Scheme 10)。

Scheme 10. The Reaction of Benzyl alcohol (**5a**) Using Iridium Catalyst **4** at Low Concentration.



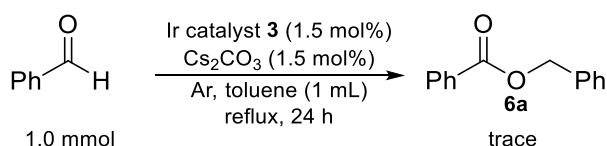
しかしながら、本研究のようにトルエンの量を減らして、高濃度のベンジルアルコール下でイリジウム触媒 **4** を触媒として用いたところ、生成比は逆転し、微量のベンズアルデヒドとともに安息香酸ベンジルが優先的に得られた (Scheme 11)。このように、エステルの選択的な生成には、一級アルコールの濃度を上げることが重要であることがわかった。

Scheme 11. The Reaction of Benzyl Alcohol (**5a**) Using Iridium Catalyst **4** at High Concentration.



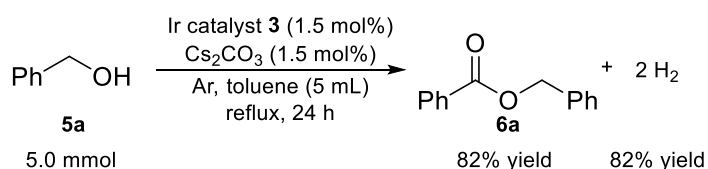
さらに、Table 1 で調査した最適反応条件下で、ベンズアルデヒドを出発物質とする反応を試みた (Scheme 12)。本反応経路ではベンズアルデヒドが生成した後に、ベンズアルデヒド同士で Tishchenko 型のカップリングをしてエステルが生成する可能性がある。しかしながら、この反応では安息香酸ベンジルが全く生成しなかった。このことから、この反応は Tishchenko 型の反応経路で進行するのではなく、ベンジルアルコールの脱水素により生成したベンズアルデヒドが系内に残存しているベンジルアルコールと反応し、ヘミアセタール中間体を生成し、これが2度目の脱水素を経て生成物の安息香酸ベンジルに至る、という脱水素エステル化が進行していると推測される<sup>20</sup>。

Scheme 12. The Reaction of Benzaldehyde Using Iridium Catalyst **3** and Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.



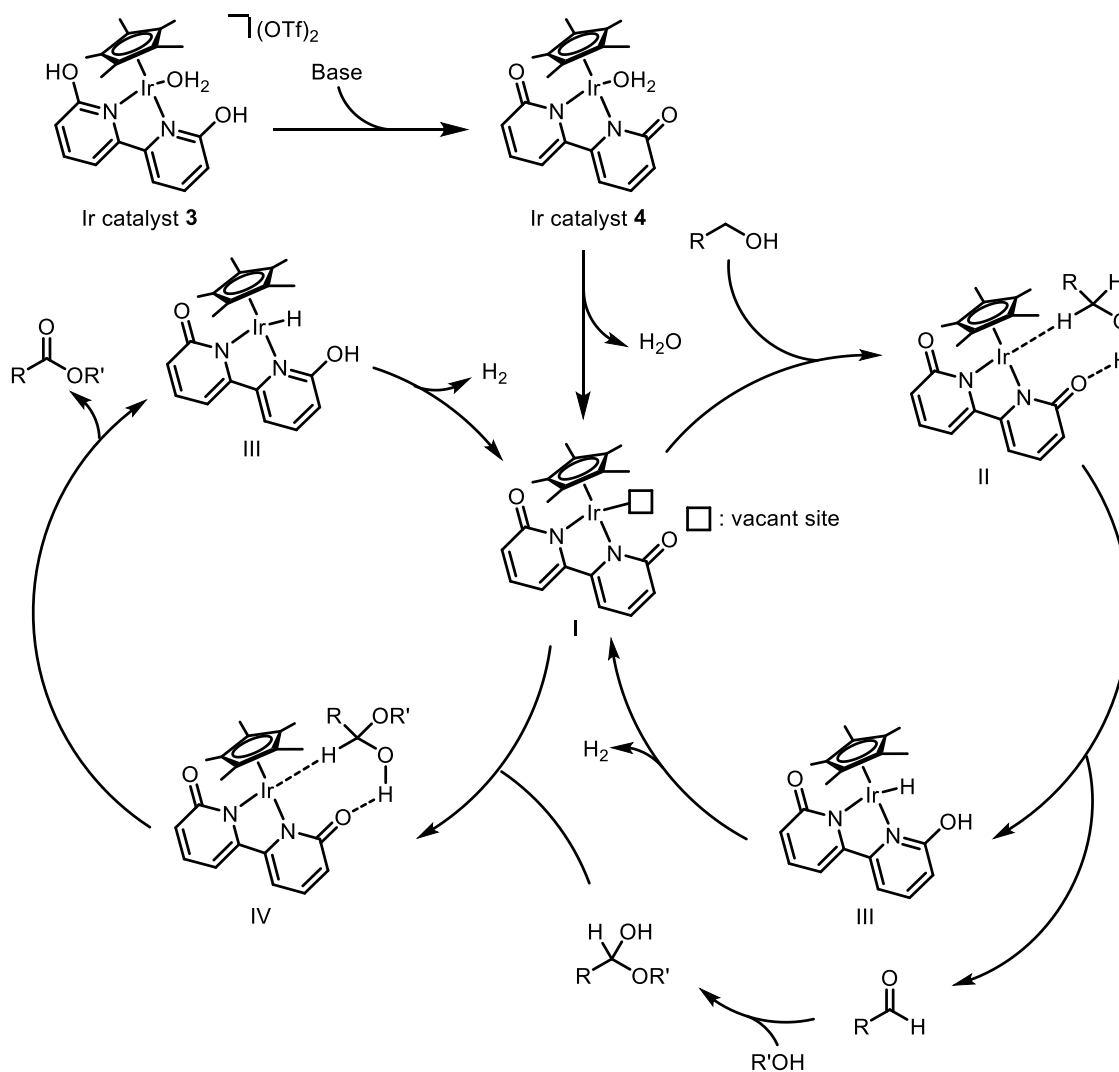
また、ベンジルアルコールの脱水素エステル化反応を 5 mmol スケールで行い、発生した水素ガスを回収し、定量した。その結果、エステル 1 分子あたり、2 分子の水素が発生しており、等量比を満たしていることが確認された (Scheme 13)。

Scheme 13. The Dehydrogenative Esterification of Benzyl Alcohol (**5a**) in 5 mmol Scale: Quantification of Benzyl Benzoate (**6a**) and the Evolved Hydrogen.



これらの結果と先行研究<sup>21</sup>から、一級アルコールの脱水素エステル化の推定反応機構を Figure 4 に示す。まず、イリジウム触媒 **3** と塩基の反応により、イリジウム触媒 **4** が生成する (Scheme 9 の結果より)。アコ配位子の解離により、不飽和イリジウム中間体 **I** が生成し、その後、アルコールがイリジウムの配位圏に接近する。イリジウムとビピリドナー配位子によるアルコールの協同的な活性化が遷移状態 **II** で起こり、アルデヒドとイリジウムヒドリド種 **III** を生成する。続けて、イリジウム上のヒドリドと配位子上のプロトンが反応し、**III** から水素が放出されると、再び不飽和中間体 **I** が生成される。このアルデヒドは系内に残存するアルコールと反応してヘミアセタールを生成する。このヘミアセタールは遷移状態 **IV** を経てエステル生成物に変換される。また、別の研究グループにおいても同様の反応経路が提案されている<sup>10b</sup>。

Figure 4. Possible Reaction Mechanism for Dehydrogenative Esterification.



### 3.4. 結論

本研究では、イリジウム触媒の機能スイッチング作用に基づく、一級アルコールを基質とした脱水素エステル化および脱水エーテル化の開発に成功した。また、イリジウム触媒 3 を前駆体として用いることで、脱水エーテル化から脱水素エステル化への連続反応が可能であることを見出した。さらに、脱水エーテル化において、触媒の複数回の再利用が可能であることも見出した。イリジウム触媒 3 は、他の脱水素触媒に比べて多くの機能を発揮し、反応条件をわずかに変えるだけで触媒機能の切り替えが可能であることから、本システムにおいて有力な触媒であると考えられる。

## 3.5. 実験項

### 3.5.1. 実験条件

全ての反応や操作は基本的にアルゴン雰囲気で行った。 $^1\text{H}$  および  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR は JEOL ECS-400 (400 MHz) または、JEOL ECX-500 (500 MHz) を用いて測定した。有機物のガスクロマトグラフィー分析は、GL-Sciences 社製の GC353B のキャピラリーカラム (GL-Sciences TC-17 and InertCap 5) を用いて測定を行った。水素ガスのガスクロマトグラフィー分析は、GL-Sciences 社製の GC390 のパックドカラム (Molecular Sieve 5A and Gaskuropack 54) を用いて測定を行った。カラムクロマトグラフィーは Wako-gel C-200 を用いて行った。元素分析は京都大学元素分析センターで行った。溶媒は蒸留溶媒としての市販品、あるいは基本的な蒸留条件において蒸留されたものを用いた。[Cp\*Ir(6,6'-dihydroxy-2,2'-bipyridine) (H<sub>2</sub>O)](OTf)<sub>2</sub> (iridium catalyst **3**),<sup>22)</sup> [Cp\*Ir(2,2'-bipyridine-6,6'-dionato)<sub>2</sub>] (iridium catalyst **4**),<sup>23)</sup> は既報に従って合成した。その他の試薬は市販品を購入して使用した。

**ベンジルアルコールのカップリングによるエステル及びエーテル合成反応の条件検討 Table 1 (標準条件):** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管に 0.1 mL の塩基水溶液 (0.1 M, 0.01 mmol) を加え、20 分減圧濃縮し、水を留去した。その後、再びアルゴンを充填し、イリジウム触媒 **3** 8.3 mg (0.01 mmol) とトルエン (1 mL) を加え、マグネチックスターラーを用いて室温で 10 分間攪拌した。続けて、ベンジルアルコール 108.2 mg (1.0 mmol) を加え、オイルバス中、120°C で 24 時間加熱攪拌を行った。反応終了後、安息香酸ベンジルとジベンジルエーテルの収率はビフェニルを基準物質として、ガスクロマトグラフィー分析によって求めた。

#### アルコールの脱水素エステル化における基質適用範囲の探索

**Table 2:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管に 0.1 mL の炭酸セシウム水溶液 (0.15 M, 0.015 mmol) を加え、20 分減圧濃縮し、水を留去した。その後、再びアルゴンを充填し、イリジウム触媒 **3** 12.5 mg (0.015 mmol) とトルエン (1 mL) を加え、マグネチックスターラーを用いて室温で 10 分間攪拌した。続けて、第一級アルコール (1.0 mmol) を加え、オイルバス中、120 °C で 24 時間加熱攪拌を行った。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

#### 第一級アルコールとメタノールによる脱水素メチルエステルにおける基質適用範囲の探索

**Table 3:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管に 0.1 mL の炭酸セシウム水溶液 (0.30 M, 0.03 mmol) を加え、20 分減圧濃縮し、水を留去した。その後、再びアルゴンを充填し、イリジ



ウム触媒 **3** 25 mg (0.03 mmol) とトルエン(1 mL) を加え、マグネチックスターラーを用いて室温で 10 分間攪拌した。続けて、第一級アルコール (1.0 mmol) とメタノール (1.0 mL) を加え、オイルバス中、120°C で 48 時間加熱攪拌を行った。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

#### アルコールの脱水エーテル化における基質適用範囲の探索

**Table 4:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管にイリジウム触媒 **3** 8.3 mg (0.01 mmol) とトルエン(1 mL)、第一級アルコール (1.0 mmol) を加えた。続けて系内を水素雰囲気下に置換し、オイルバス中、120°C で 24 時間加熱攪拌を行った。生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

#### エーテル化、エステル化の連続反応

**Scheme 6:** アルゴン雰囲気下、30 mL 2 口フラスコにイリジウム触媒 **3** 128.4 mg (0.15 mmol) とトルエン(5 mL)、ベンジルアルコール 541 mg (5.0 mmol) を加えた。続けて系内を水素雰囲気下に置換し、オイルバス中、120°C で 24 時間加熱攪拌を行った。反応終了後、反応混合物に水 5 mL を加え、有機層を抽出した。その後、トルエン 5 mL で水層を 2 回洗浄し、有機層を得た。これにより、エーテル生成物は有機層に抽出され、水層に触媒が回収された。

続けて、水層を 60 分減圧濃縮し、イリジウム触媒 **3** を回収した。その後、アルゴンを充填し、炭酸セシウム 48.9 mg (0.15 mmol) とトルエン (5 mL) を加え、室温で 10 分攪拌した。その後ベンジルアルコール 541 mg (5.0 mmol) を加え、オイルバス中、120°C で 24 時間加熱攪拌を行い、安息香酸ベンジルを得た。

得られた安息香酸ベンジル及びジベンジルエーテルはそれぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。(溶離溶媒 ヘキサン/酢酸エチル)

#### エーテル化の触媒再利用

**Scheme 7:** アルゴン雰囲気下、30 mL 2 口フラスコにイリジウム触媒 **3** 41.6 mg (0.05 mmol) とトルエン(5 mL)、ベンジルアルコール 541 mg (5.0 mmol) を加えた。続けて系内を水素雰囲気下に置換し、オイルバス中、120°C で 24 時間加熱攪拌を行った。反応終了後、反応混合物に水 5 mL を加え、有機層を抽出した。その後、トルエン 5 mL で水層を 2 回洗浄し、有機層を得た。これにより、エーテル生成物は有機層に抽出され、水層に触媒が回収された。

2 サイクル目以降は、得られた水層を 60 分間減圧濃縮することで、触媒を回収し、1 サイクル目と同様の手順で反応を行った。

## 反応機構調査

**Scheme 8a:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管にイリジウム触媒 **3** 8.3 mg (0.01 mmol) とトルエン(1 mL) を加えた。続けて系内を水素雰囲気下に置換し、オイルバス中で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、減圧濃縮を行い、溶媒を留去した。その後、<sup>1</sup>H NMR (in D<sub>2</sub>O) により分析を行い、ヒドリド領域のピークの観測を行った。

**Scheme 8b:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管にイリジウム触媒 **3** 8.3 mg (0.01 mmol) とトルエン(1 mL) 、ベンジルアルコール 108.1 mg (1.0 mmol)を加えた。続けて系内を水素雰囲気下に置換し、オイルバス中で 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、減圧濃縮を行い、溶媒を留去した。その後、<sup>1</sup>H NMR (in D<sub>2</sub>O)により分析を行い、ヒドリド領域のピークの観測を行った。

**Scheme 9:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管にイリジウム触媒 **3** 249.5 mg (0.3 mmol) と炭酸セシウム 98.0 mg (0.3 mmol)、トルエン(1 mL) を加え、マグネチックスターラーを用いて室温で 10 分間攪拌した。その後、減圧濃縮を行い、溶媒を留去した。反応生成物はニトロメタンを内部標準物質として、<sup>1</sup>H NMR (in CD<sub>3</sub>OD)により分析を行った。

**Scheme 10:** アルゴン雰囲気下、50 mL 2 口フラスコにイリジウム触媒 **4** 2.0 mg (0.0038 mmol) とトルエン(15 mL) 、ベンジルアルコール 27.0 mg (0.25 mmol)を加え、オイルバス中、160°Cで 24 時間加熱攪拌を行った。ベンズアルデヒド及び安息香酸ベンジルの収率はビフェニルを基準物質としてガスクロマトグラフィー分析によって求めた。

**Scheme 11:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管にイリジウム触媒 **4** 8.0 mg (0.015 mmol) とトルエン(1 mL) 、ベンジルアルコール 108.2 mg (1.0 mmol)を加え、オイルバス中、120°Cで 24 時間加熱攪拌を行った。ベンズアルデヒド及び安息香酸ベンジルの収率はビフェニルを基準物質としてガスクロマトグラフィー分析によって求めた。

**Scheme 12:** アルゴン雰囲気下、5 mL 2 口試験管に 0.1 mL の炭酸セシウム (0.15 M, 0.015 mmol) を加え、20 分減圧濃縮し、水を留去した。その後、再びアルゴンを充填し、イリジウム触媒 **3** 12.5 mg (0.015 mmol) とトルエン(1 mL) を加え、マグネチックスターラーを用いて室温で 10 分間攪拌した。続けて、ベンズアルデヒド 106.1 mg (1.0 mmol) を加え、オイルバス中、120°Cで 24 時間加熱攪拌を行った。安息香酸ベンジルの収率はビフェニルを基準物質として、ガスクロマトグラフィー分析によって求めた。

**Scheme 13:** 反応は Figure 5 に示すような形状の装置を組んで行った。アルゴン雰囲気下、30 mL 2 口フラスコに炭酸セシウム 24.5 mg (0.075 mmol)、イリジウム触媒 **3** 62.3 mg

(0.075 mmol)とトルエン (5 mL)を加え、室温で10分攪拌した。その後ベンジルアルコール 540.1 mg (5.0 mmol)を加え、オイルバス中、120°Cで24時間加熱攪拌を行った。安息香酸ベンジルの収率はビフェニルを基準物質として、ガスクロマトグラフィー分析によって求めた。水素ガスの収量は、ガスビュレットに保持された体積で計算した。(モル分子量は、理想気体として計算した。水素ガスの純度はガスクロマトグラフィー分析によって確認した。(Figure 6).

Figure 5. Illustration of the Reaction Setup Dehydrogenative Esterification of Benzyl Alcohol Performed in Scheme 13.

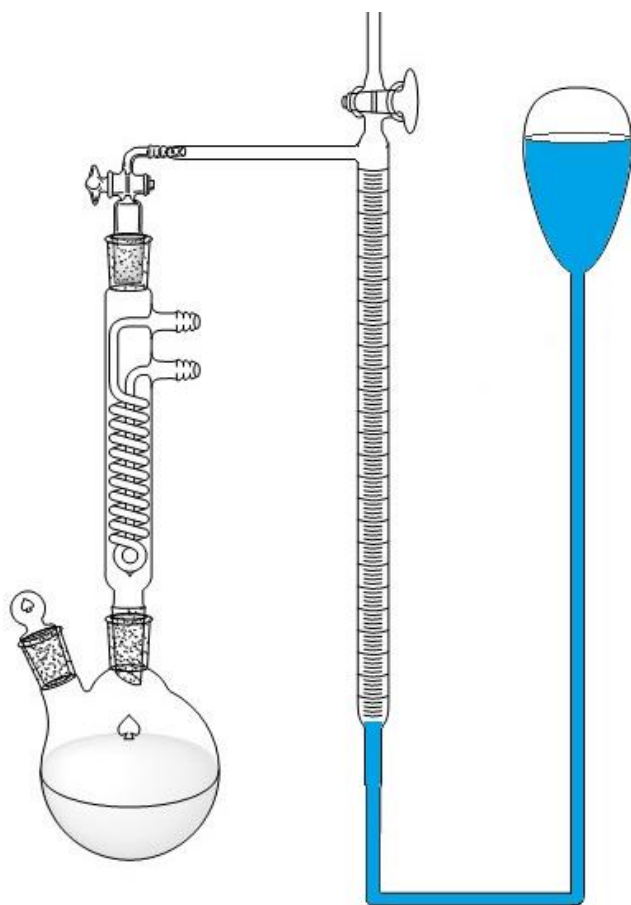
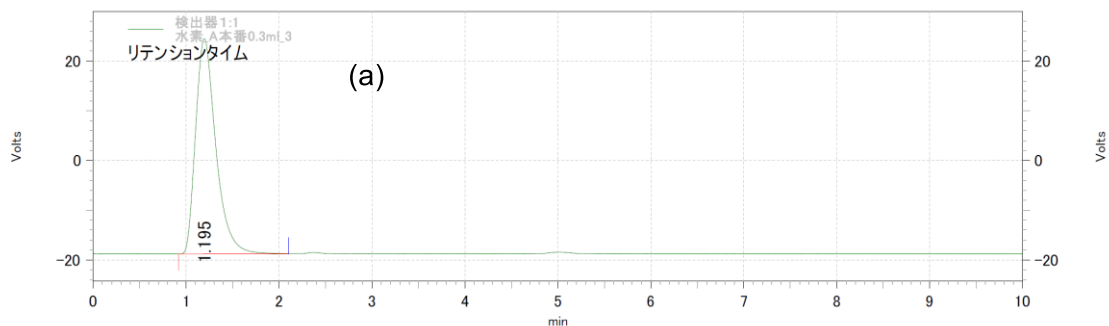
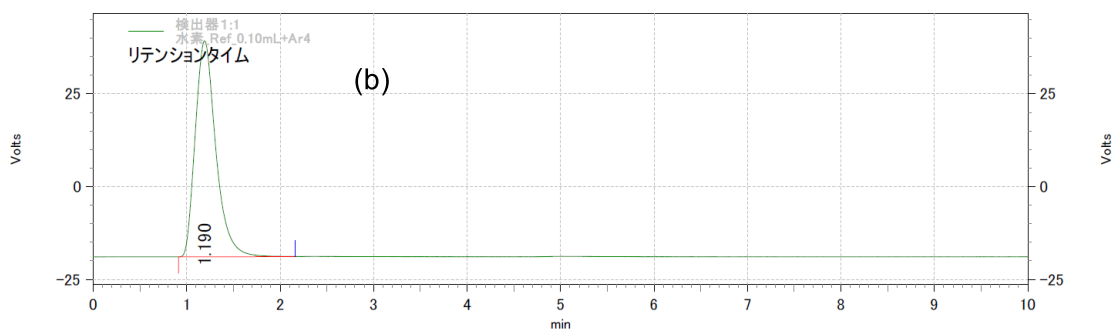


Figure 6. Results of GC Analyses. (a) The Chromatogram of the Evolved Gas by the Dehydrogenative Esterification of Benzyl Alcohol Performed in Scheme 13. (b) The Chromatogram of the Standard Gas of Hydrogen.



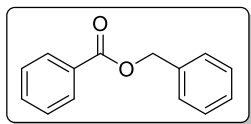
検出器 1:1 結果				
リテンションタイム	面積	面積%	高さ	高さ%
1.195	657496	100.00	43301	100.00



検出器 1:1 結果				
リテンションタイム	面積	面積%	高さ	高さ%
1.190	891712	100.00	58219	100.00

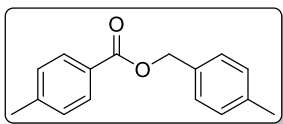
### 3.5.2. 化合物情報

**6a:** Benzyl Benzoate<sup>24</sup>: Yield: 94.8 mg (89%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 10/1 (v/v))



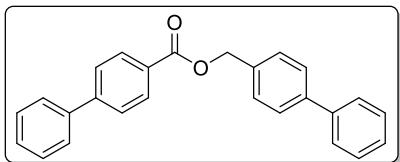
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.13 (m, 2H, aromatic), 7.60 (t, 1H, *J* = 9 Hz, aromatic), 7.49 (m, 7H, aromatic), 5.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.3 (s, COO), 136.0 (s, aromatic), 132.9 (s, aromatic), 130.0 (s, aromatic), 129.6 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 128.1 (s, aromatic), 66.6 (s, CH<sub>2</sub>).

**6b:** 4-Methylbenzyl 4-methylbenzoate<sup>25</sup>: Yield: 104.8 mg (87%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 50/1 (v/v))



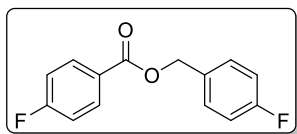
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.96 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz aromatic), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz aromatic), 7.23 (m, 4H, aromatic), 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5 (s, COO), 143.6 (s, aromatic), 137.9 (s, aromatic), 133.1 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 66.4 (s, CH<sub>2</sub>), 21.6 (s, CH<sub>3</sub>), 21.2 (s, CH<sub>3</sub>).

**6c:** 4-Phenylbenzyl 4-phenylbenzoate<sup>26</sup>: Yield: 128.1 mg (82%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, aromatic) 7.68 (m, 8H, aromatic), 7.56 (m, 2H, aromatic), 7.49 (m, 6H, aromatic), 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2 (s, COO), 145.7 (s, aromatic), 141.1 (s, aromatic), 140.6 (s, aromatic), 139.9 (s, aromatic), 135.0 (s, aromatic), 130.2 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 128.1 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 66.4 (s, CH<sub>2</sub>).

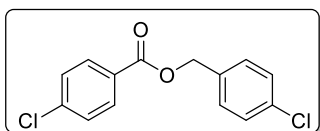
**6d:** 4-Fluorobenzyl 4-fluorobenzoate<sup>25</sup>: Yield: 114.0 mg (92%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (m, 2H, aromatic), 7.44 (m, 2H, aromatic), 7.13 (m, 4H, aromatic), 5.31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.1 (d, *J* = 252.6 Hz, aromatic),

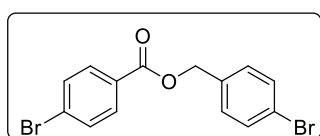
165.4 (s, COO), 163.9 (d,  $J = 246$  Hz, aromatic), 132.2 (d,  $J = 8.5$  Hz, aromatic), 131.7 (d,  $J = 3.8$  Hz, aromatic), 130.3 (d,  $J = 7.7$  Hz, aromatic), 126.2 (d,  $J = 2.9$  Hz, aromatic), 115.6 (d,  $J = 21.9$  Hz, aromatic), 66.1 (s, CH<sub>2</sub>).

**6e:** 4-Chlorobenzyl 4-chlorobenzoate<sup>27</sup>: Yield: 134.7 mg (96%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))



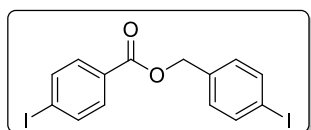
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.00 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, aromatic), 7.42 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, aromatic), 7.37 (s, 4H, aromatic), 5.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.4 (s, COO), 139.6 (s, aromatic), 134.3 (s, aromatic), 134.2 (s, aromatic), 131.0 (s, aromatic), 129.6 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 66.1 (s, CH<sub>2</sub>).

**6f:** 4-Bromobenzyl 4-bromobenzoate<sup>24</sup>: Yield: 131.3 mg (89%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 10/1 (v/v))



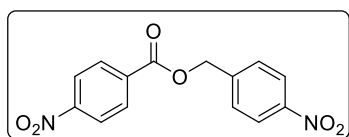
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.92 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, aromatic), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, aromatic), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, aromatic), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, aromatic), 5.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.6 (s, COO), 134.7 (s, aromatic), 131.8 (s, aromatic), 131.8 (s, aromatic), 131.2 (s, aromatic), 129.9 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 122.4 (s, aromatic), 66.1 (s, CH<sub>2</sub>).

**6g:** 4-Iodobenzyl 4-iodobenzoate: White solid. Mp = 132.3–133.7 °C; Yield: 161.3 mg (69%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 15/1 (v/v))



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.80 (m, 4H, aromatic), 7.72 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz, aromatic), 7.18 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, aromatic), 5.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.7 (s, COO), 137.7 (s, aromatic), 137.7 (s, aromatic), 135.3 (s, aromatic), 131.0 (s, aromatic), 130.0 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 101.1 (s, aromatic), 94.1 (s, aromatic), 66.1 (s, CH<sub>2</sub>). Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>I<sub>2</sub>O<sub>2</sub> C, 36.24; H, 2.17. Found; C, 36.34; H, 2.35.

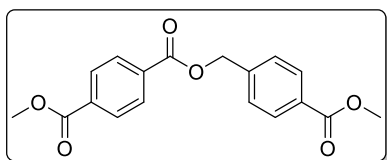
**6h:** 4-Nitrobenzyl 4-nitrobenzoate<sup>24</sup>: Yield: 129.6 mg (86%), (eluent for silica-gel column chromatography: CHCl<sub>3</sub>)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.33 (m, 6H, aromatic), 7.64 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, aromatic), 5.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  164.2 (s, COO), 150.8 (s, aromatic),

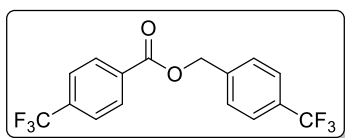
147.9 (s, aromatic), 142.3 (s, aromatic), 134.8 (s, aromatic), 130.9 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 124.0 (s, aromatic), 123.7 (s, aromatic), 66.0 (s, CH<sub>2</sub>).

**6i:** 4-(Methoxycarbonyl) benzyl methyl terephthalate<sup>28</sup>: Yield: 134.3 mg (82%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 5/1 (v/v))



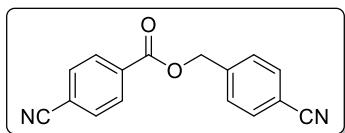
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (m, 4H, aromatic), 8.08 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 5.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6 (s, COO), 166.2 (s, COO), 165.4 (s, COO), 140.6 (s, aromatic), 134.1 (s, aromatic), 133.5 (s, aromatic), 130.1 (s, aromatic), 129.9 (s, aromatic), 129.7 (s, aromatic), 129.6 (s, aromatic), 127.8 (s, aromatic), 66.3 (s, CH<sub>2</sub>), 52.5 (s, CH<sub>3</sub>), 52.2 (s, CH<sub>3</sub>).

**6j:** 4-(Trifluoromethyl) benzyl 4-(trifluoromethyl)benzoate<sup>29</sup>: Yield: 149.5 mg (86%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / CHCl<sub>3</sub> = 3/1 (v/v))



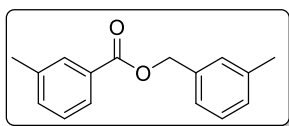
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.21 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 7.73 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 5.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.0 (s, COO), 139.5 (s, aromatic), 135.2 (q, *J* = 32.4 Hz, aromatic), 132.9 (s, aromatic), 131.1 (q, *J* = 32.4 Hz, aromatic), 130.1 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.0 (q, CF<sub>3</sub>, *J* = 270.8 Hz), 127.6 (q, CF<sub>3</sub>, *J* = 270.8 Hz), 125.7 (q, aromatic, *J* = 3.8 Hz), 125.6 (q, aromatic, *J* = 3.8 Hz), 66.1 (s, CH<sub>2</sub>).

**6k:** 4-Cyanobenzyl 4-cyanobenzoate<sup>24</sup>: Yield: 122.3 mg (93%), (eluent for silica-gel column chromatography: CHCl<sub>3</sub>)



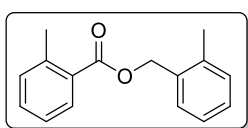
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 7.78 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, aromatic), 5.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.4 (s, COO), 140.4 (s, aromatic), 133.2 (s, aromatic), 132.4 (s, aromatic), 132.2 (s, aromatic), 130.1 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 118.3 (s, aromatic), 117.7 (s, aromatic), 116.6 (s, CN), 112.2 (s, CN), 66.1 (s, CH<sub>2</sub>).

**6l:** 3-Methylbenzyl 3-methylbenzoate<sup>30</sup>: Yield: 85.9 mg (72%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 50/1 (v/v))



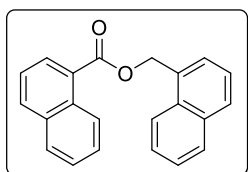
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (m, 2H, aromatic), 7.39 (m, 5H, aromatic), 7.18 (m, 1H, aromatic), 5.35 (s, 2H CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H CH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.6 (s, COO), 138.2 (s, aromatic), 138.1 (s, aromatic), 136.0 (s, aromatic), 133.7 (s, aromatic), 130.2 (s, aromatic), 130.1 (s, aromatic), 128.9 (s, aromatic), 128.9 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.2 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 125.3 (s, aromatic), 66.7 (s, CH<sub>2</sub>), 21.4 (s, CH<sub>3</sub>), 21.2 (s, CH<sub>3</sub>).

**6m:** 2-Methylbenzyl 2-methylbenzoate<sup>30</sup>: Yield: 101.9 mg (85%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 7/1 (v/v))



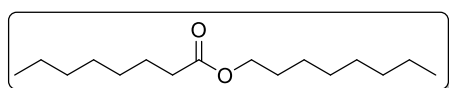
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 7.47 (m, 2H, aromatic), 7.32 (m, 5H, aromatic), 5.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2 (s, COO), 140.3 (s, aromatic), 136.9 (s, aromatic), 134.0 (s, aromatic), 131.7 (s, aromatic), 131.7 (s, aromatic), 130.6 (s, aromatic), 130.3 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 125.6 (s, aromatic), 64.8 (s, CH<sub>2</sub>), 21.7 (s, CH<sub>3</sub>), 18.9 (s, CH<sub>3</sub>).

**6n:** 1-Naphthylmethyl 1-naphthoate<sup>24</sup>: Yield: 100.7 mg (64%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, aromatic), 8.20 (m, 2H, aromatic), 8.00 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, aromatic), 7.93 (m, 3H, aromatic), 7.70 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, aromatic), 7.61 (m, 6H, aromatic), 5.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.3 (s, COO), 133.8 (s, aromatic), 133.5 (s, aromatic), 131.8 (s, aromatic), 131.5 (s, aromatic), 131.4 (s, aromatic), 130.5 (s, aromatic), 129.4 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 127.8 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 126.8 (s, aromatic), 126.7 (s, aromatic), 126.2 (s, aromatic), 126.0 (s, aromatic), 125.8 (s, aromatic), 125.3 (s, aromatic), 124.5 (s, aromatic), 123.7 (s, aromatic), 65.2 (s, CH<sub>2</sub>).

**6o:** Octyl octanoate<sup>30</sup>: Yield: 111.4 mg (89%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 9/1 (v/v))

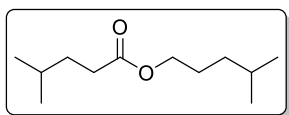


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.04 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.28 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.61 (4H, m, CH<sub>2</sub>), 1.28 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 0.88 (t, 6H, *J* = 5.6 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9 (s, COO), 64.3 (s, OCH<sub>2</sub>), 34.3



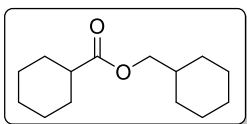
(s, aliphatic), 31.7 (s, aliphatic), 31.6 (s, aliphatic), 29.2 (s, aliphatic), 29.1 (s, aliphatic), 29.1 (s, aliphatic), 28.9 (s, aliphatic), 28.6 (s, aliphatic), 25.9 (s, aliphatic), 25.0 (s, aliphatic), 22.6 (s, aliphatic), 22.5 (s, aliphatic), 14.0 (s, aliphatic).

**6p:** 4-Methylpentyl 4-methylpentanoate<sup>31</sup>: Yield: 83.4 mg (83%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane)



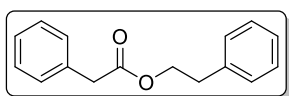
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.06 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.32 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, COCH<sub>2</sub>), 1.62 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.25 (m, 2H, CH), 0.90 (m, 12H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.1 (s, COO), 64.6 (s, OCH<sub>2</sub>), 35.0 (s, aliphatic), 33.8 (s, aliphatic), 32.4 (s, aliphatic), 27.7 (s, aliphatic), 27.6 (s, aliphatic), 26.5 (s, aliphatic), 22.4 (s, aliphatic), 22.2 (s, aliphatic).

**6q:** Cyclohexylmethyl cyclohexanecarboxylate<sup>24</sup>: Yield: 92.0 mg (82%), (eluent for silica-gel column chromatography: ethyl acetate)



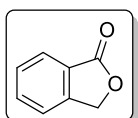
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87 (d, 2H, *J* = 6.4 Hz, OCH<sub>2</sub>), 2.32 (m, 1H, COCH<sub>2</sub>), 1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.73 (m, 9H, CH<sub>2</sub>), 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.00 (m, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.1 (s, COO), 69.2 (s, OCH<sub>2</sub>), 43.2 (s, aliphatic), 37.1 (s, aliphatic), 29.6 (s, aliphatic), 29.0 (s, aliphatic), 26.3 (s, aliphatic), 25.7 (s, aliphatic), 25.6 (s, aliphatic), 25.4 (s, aliphatic).

**6r:** 2-Phenylethyl phenylacetate<sup>32</sup>: Yield: 105.3 mg (87%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))



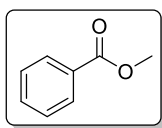
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (m, 8H, aromatic), 7.21 (m, 2H, aromatic), 4.38 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.00 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4 (s, COO), 137.7 (s, aromatic), 133.9 (s, aromatic), 129.2 (s, aromatic), 128.9 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 127.0 (s, aromatic), 126.5 (s, aromatic), 65.3 (s, OCH<sub>2</sub>), 41.4 (s, aliphatic), 35.0 (s, aliphatic).

**6s:** Isobenzofuran-1(3*H*)-one<sup>26</sup>: Yield: 120.4 mg (90%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane)



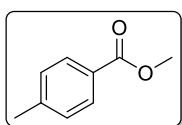
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (m, 1H, aromatic), 7.70 (m, 1H, aromatic), 7.55 (m, 2H, aromatic), 5.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.1 (s, COO), 146.5 (s, aromatic), 134.0 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 125.7 (s, aromatic), 122.1 (s, aromatic), 69.6 (s, CH<sub>2</sub>).

**8a:** Methyl benzoate<sup>33</sup>: GC Yield: 91%



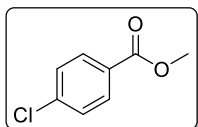
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (m, 2H, aromatic), 7.57 (m, 1H, aromatic), 7.45 (m, 2H, aromatic), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.0 (s, COO), 132.8 (s, aromatic), 130.1 (s, aromatic), 129.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 52.0 (s, OCH<sub>3</sub>).

**8b:** Methyl 4-methylbenzoate<sup>34</sup>: Yield: 122.6 mg (79%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 10/1 (v/v))



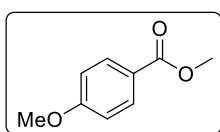
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, aromatic), 7.24 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, aromatic), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.2 (s, COO), 143.5 (s, aromatic), 129.6 (s, aromatic), 129.1 (s, aromatic), 127.4 (s, aromatic), 51.9 (s, OCH<sub>3</sub>), 21.6 (s, CH<sub>3</sub>).

**8c:** Methyl 4-chlorobenzoate<sup>35</sup>: Yield: 145 mg (85%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 10/1 (v/v))



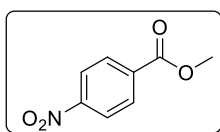
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, aromatic), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, aromatic), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2 (s, COO), 139.3 (s, aromatic), 131.0 (s, aromatic), 128.7 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 52.3 (s, OCH<sub>3</sub>).

**8d:** Methyl 4-methoxybenzoate<sup>35</sup>: Yield: 149.5 mg (90%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 10/1 (v/v))



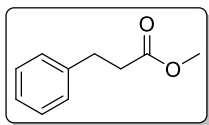
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, aromatic), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, aromatic), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.8 (s, COO), 163.3 (s, aromatic), 131.5 (s, aromatic), 122.5 (s, aromatic), 113.5 (s, aromatic), 55.4 (s, OCH<sub>3</sub>), 51.8 (s, OCH<sub>3</sub>).

**8e:** Methyl 4-nitrobenzoate<sup>35</sup>: Yield: 121.3 mg (68%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 8/1 (v/v))



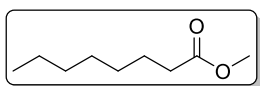
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.31 (m, 2H, aromatic), 8.23 (m, 2H, aromatic), 3.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.2 (s, COO), 150.5 (s, aromatic), 135.4 (s, aromatic), 130.7 (s, aromatic), 123.5 (s, aromatic), 52.8 (s, OCH<sub>3</sub>).

**8f:** Methyl dihydrocinnamate<sup>36</sup>: Yield: 89.1 mg (53%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 10/1 (v/v))



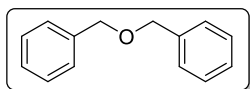
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (m, 5H, aromatic), 3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.00 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz CH<sub>2</sub>), 2.66 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.4 (s, COO), 140.5 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 126.3 (s, aromatic), 51.6 (s, OCH<sub>3</sub>), 35.7 (s, CH<sub>2</sub>), 30.9 (s, CH<sub>2</sub>).

**8g:** Methyl octanoate<sup>34</sup>: Yield: 107.6 mg (68%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 8/1 (v/v))



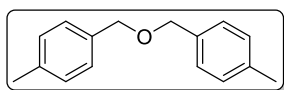
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, OCH<sub>2</sub>), 1.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (t, 3H, *J* = 6.4 Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4 (s, COO), 51.5 (s, OCH<sub>3</sub>), 34.1 (s, aliphatic), 31.6 (s, aliphatic), 29.1 (s, aliphatic), 28.9 (s, aliphatic), 24.9 (s, aliphatic), 22.6 (s, aliphatic), 14.1 (s, aliphatic).

**7a:** Dibenzyl ether<sup>37</sup>: Yield: 87.1 mg (88%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 9/1 (v/v))



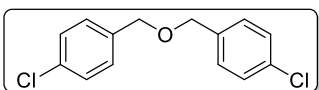
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (m, 10H, aromatic), 4.62 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.2 (s, aromatic), 128.4 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 127.6 (s, aromatic), 72.0 (s, CH<sub>2</sub>).

**7b:** 4,4'-(Oxybis(methylene))bis(methylbenzene)<sup>38</sup>: Yield: 72.5 mg (64%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 9/1 (v/v))



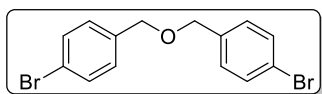
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 7.17 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 4.50 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.2 (s, aromatic), 135.2 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 127.9 (s, aromatic), 71.7 (s, CH<sub>2</sub>), 21.2 (s, CH<sub>3</sub>).

**7c:** 4,4'-(Oxybis(methylene))bis(chlorobenzene)<sup>39</sup>: Yield: 119.1 mg (89%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 9/1 (v/v))



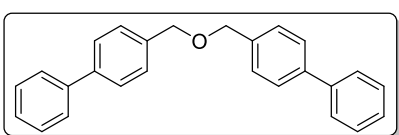
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (m, 8H, aromatic), 4.51 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.5 (s, aromatic), 133.5 (s, aromatic), 129.0 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 71.4 (s, CH<sub>2</sub>).

**7d:** 4,4'-(Oxybis(methylene))bis(bromobenzene)<sup>40</sup>: Yield: 136.1 mg (77%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 9/1 (v/v))



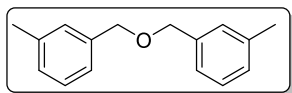
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.47 (m, 4H, aromatic), 7.23 (m, 4H, aromatic), 4.47 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.0 (s, aromatic), 131.5 (s, aromatic), 129.3 (s, aromatic), 121.5 (s, aromatic), 71.4 (s, CH<sub>2</sub>).

**7e:** 4,4'-(Oxybis(methylene))di-1,1'-biphenyl<sup>41</sup>: Yield: 155.8 mg (88%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 9/1 (v/v))



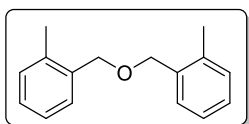
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (m, 8H, aromatic), 7.48 (m, 8H, aromatic), 7.37 (m, 2H, aromatic), 4.64 (s, 4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.9 (s, aromatic), 140.6 (s, aromatic), 137.3 (s, aromatic), 128.8 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 127.3 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 127.1 (s, aromatic), 71.9 (s, CH<sub>2</sub>).

**7f:** 3,3'-(Oxybis(methylene))bis(methylbenzene)<sup>41</sup>: Yield: 96.4 mg (83%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 9/1 (v/v))



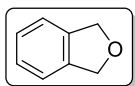
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (m, 2H, aromatic), 7.20 (m, 4H, aromatic), 7.12 (m, 2H, aromatic), 4.52 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.2 (s, aromatic), 138.0 (s, aromatic), 128.5 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 128.3 (s, aromatic), 124.9 (s, aromatic), 72.2 (s, CH<sub>2</sub>), 21.4 (s, CH<sub>3</sub>).

**7g:** 2,2'-(Oxybis(methylene))bis(methylbenzene)<sup>42</sup>: Yield: 80.3 mg (71%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 19/1 (v/v))



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27 (m, 2H, aromatic), 7.11 (m, 6H, aromatic), 4.46 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.6 (s, aromatic), 136.2 (s, aromatic), 130.2 (s, aromatic), 128.6 (s, aromatic), 127.7 (s, aromatic), 125.7 (s, aromatic), 70.7 (s, CH<sub>2</sub>), 18.7 (s, CH<sub>3</sub>).

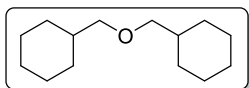
**7h:** 1,3-Dihydroisobenzofuran<sup>43</sup>: Yield: 72 mg (60%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane / ethyl acetate = 4/1 (v/v))



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 (m, 4H, aromatic), 5.13 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0 (s, aromatic), 127.2 (s, aromatic), 120.9 (s, aromatic), 73.6 (s,  $\text{CH}_2$ ).

**7i:** (oxybis(methylene))dicyclohexane<sup>44</sup>: Yield: 64.8 mg (61%), (eluent for silica-gel column chromatography: hexane)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.18 (d, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.80 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (m, 2H, CH), 1.30 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (100.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.0 (s,  $\text{CH}_2$ ), 30.1 (s, aliphatic), 26.7 (s, aliphatic), 25.9 (s, aliphatic).

### 3.6. 参考文献

1. L. Zhang, M. Nishiura, M. Yuki, Y. Luo and Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2642; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2682. b) A. Tortajada, J. T. M. Correia, E. Serrano, A. Monleón, A. Tampieri, C. S. Day, F. Juliá-Hernández and R. Martin, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10223.
2. a) Y. Zhu and Y. Wei, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4503. b) T. Mori, C. Ishii and M. Kimura, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1709.
3. Other catalytic reactions of two molecules of primary alcohol: a) S. Veibel and J. I. Nielsen, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 1723. b) S. Fu, Z. Shao, Y. Wang and Q. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11941. c) Y. Obora, Y. Anno, R. Okamoto, T. Matsu-ura and Y. Ishii, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8618.; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 8777. d) Z. Lu, Q. Zheng, S. Yang, C. Qian, Y. Shen and T. Tu, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10796.
4. a) H. Feuer and J. Hooz, in *The Chemistry of the Ether Linkage* (Ed: S. Patai), Wiley, New York **1967**, pp. 445-498; b) G. A. Olah, T. Shamma and G. K. S. Prakash, *Catal. Lett.* **1997**, *46*, 1. c) W. Hui, Z. Xingfei, L. Yangning, L. Yue and G. Xiang, *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1180. d) L. A. Bivona, F. Quertinmont, H. A. Beejapur, F. Giacalone, M. Buaki-Sogo, M. Gruttadauria and C. Aprile, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 800. e) S. S. Mochalov, A. N. Fedotov, E. V. Trofimova and N. S. Zefirov, *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1217.
5. R. I. Khusnutdinov and A. R. Bayguzina, *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 903.
6. a) S. Murahashi, K. Ito, T. Naota and Y. Maeda, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5327. b) S. Murahashi, T. Naota, K. Ito, Y. Maeda and H. Taki, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4319.
7. a) J. Zhang, G. Leitius, Y. Ben-David and D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10840. b) C. Gunanathan, L. J. W. Shimon and D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3146. c) J. Zhang, E. Balaraman, G. Leitius and D. Milstein, *Organometallics* **2011**, *30*, 5716. d) D. Srimani, E. Balaraman, B. Gnanaprakasam, Y. Ben-David and D. Milstein, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2403. e) M. H. G. Prechtel, K. Wobser, N. Theysen, Y. Ben-David, D. Milstein and W. Leitner, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2039. f) M. Gargir, Y. Ben-David, G. Leitius, Y. Diskin-Posner, L. J. W. Shimon and D. Milstein, *Organometallics* **2012**, *31*, 6207. g) E. Fogler, J. A. Garg, P. Hu, G. Leitius, L. J. W. Shimon and D. Milstein, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15727. h) U. K. Das, Y. Ben-David, G. Leitius, Y. Diskin-Posner and D. Milstein, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 479.
8. a) M. Nielsen, H. Junge, A. Kammer and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5711; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5809. b) R. V. Jagadeesh, H. Junge, M.-M. Pohl, J. Radnik, A. Brückner and M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10776. c) Z. Wei, A. Aguirre, K. Junge, M. Beller and H. Jiao, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 4643.

9. a) D. Spasyuk, S. Smith and D. G. Gusev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2772; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2826. b) D. Spasyuk and D. G. Gusev, *Organometallics* **2012**, *31*, 5239. c) D. Spasyuk, C. Vicent and D. G. Gusev, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3743.
10. a) L. Zhang, G. Raffa, D. H. Nguyen, Y. Swesi, L. Corbel-Demilly, F. Capet, X. Trivelli, S. Desset, S. Paul, J.-F. Paul, P. Fongarland, F. Dumeignil and R. M. Gauvin, *J. Catal.* **2016**, *340*, 331. b) D. H. Nguyen, X. Trivelli, F. Capet, J.-F. Paul, F. Dumeignil and R. M. Gauvin, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2022. c) D. H. Nguyen, X. Trivelli, F. Capet, Y. Swesi, A. Favre-Réguillon, L. Vanoye, F. Dumeignil and R. M. Gauvin, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4719. d) D. H. Nguyen, D. Merel, N. Merle, X. Trivelli, F. Capeta and R. M. Gauvin, *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 10067.
11. a) Y. Blum and Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *282*, C7. b) A. Izumi, Y. Obora, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9199. c) S. Musa, I. Shaposhnikov, S. Cohen and D. Gelman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3533; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 3595. d) A. Sølvhøj and R. Madsen, *Organometallics* **2011**, *30*, 6044. e) N. Yamamoto, Y. Obora and Y. Ishii, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2937. f) D. M. Hunsicker, B. C. Dauphinais, S. P. M. Ilrath and N. J. Robertson, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 232. g) P. P. M. Schleker, R. Honeker, J. Klankermayer and W. Leitner, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1762. h) S. Chakraborty, P. O. Lagaditis, M. Förster, E. A. Bielinski, N. Hazari, M. C. Holthausen, W. D. Jones and S. Schneider, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3994. i) A. R. Sahoo, F. Jiang, C. Bruneau, G. V. M. Sharma, S. Suresh, T. Roisnel, V. Dorcet and M. Achard, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 3492. j) T. Song, J. E. Park and Y. K. Chung, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4197-4203; k) K. Paudel, B. Pandey, S. Xu, D. K. Taylor, D. L. Tyer, C. L. Torres, S. Gallagher, L. Kong and K. Ding, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4478. l) D. J. Tindall, M. Menche, M. Schelwies, R. A. Paciello, A. Schäfer, P. Comba, F. Rominger, A. S. K. Hashmi and T. Schaub, *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 5099. m) H. Chai, G. Zhang, W. Tan and J. Ma, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, e5367.
12. a) S. Bhar and S. K. Chaudhuri, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3493. b) S. K. Moromi, S. M. A. H. Siddiki, M. A. Ali, K. Kon and K. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 3631. c) Q. Xiao, Z. Liu, A. Bo, S. Zavahir, S. Sarina, S. Bottle, J. D. Riches and H. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1956. d) T. Tana, X. -W. Guo, Q. Xiao, Y. Huang, S. Sarina, P. Christopher, J. Jia, H. Wu and H. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11567. e) H. Su, K.-X. Zhang, B. Zhang, H.-H. Wang, Q.-Y. Yu, X.-H. Li, M. Antonietti and J.-S. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 811. f) D. S. Mannel, M. S. Ahmed, T. W. Root and S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1690. g) M. A. Goni, E. Rosenberg, R. Gobetto and M. Chierotti, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *845*, 213. h) H. Miura, K. Nakahara, T.

- Kitajima and T. Shishido, *ACS Omega* **2017**, *2*, 6167. i) D. Nandan, G. Zoppellaro, I. Medřík, C. Aparicio, P. Kumar, M. Petr, O. Tomanec, M. B. Gawande, R. S. Varma and R. Zbořil, *Green Chem.* **2018**, *20*, 3542. j) N. Li, S. Shang, L. Wang, J. Niu, Y. Lv and S. Gao, *Chin. J. Catal.* **2018**, *39*, 1249. k) E. Moharreri, S. Biswas, B. Deljoo, D. Kriz, S. Lim, S. Elliott, S. Dissanayake, M. Dabaghian, M. Aindow and S. L. Suib, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 3413. l) V. Sable, J. Shah, A. Sharma and A. R. Kapdi, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 2639. m) S. M. A. H. Siddiki, T. Toyao and K. Shimizu, *Green Chem.* **2018**, *20*, 2933.
13. Kuei-Nin. T. Tseng, J. W. Kampf and N. K. Szymczak, *Organometallics.* **2013**, *32*, 2046.
14. a) E. N. Pitsinos, V. P. Vidali and E. A. Couladouros, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1207. b) F. Bedos-Belval, A. Rouch, C. Vanucci-Bacqué and M. Baltas, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1356. c) B. Zheng, F. Wang, S. Dong and F. Huang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1621.
15. a) M. A. Ogliaruso and J. F. Wolfe, *Synthesis of Carboxylic Acids, Esters and Their Derivatives*, John Wiley & Sons Ltd: Hoboken, NJ **1991**; b) J. Otera, *Esterification: Methods, Reactions and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim **2003**; c) K. Sudesh, H. Abe and Y. Doi, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 1503.
16. A. Prades, R. Corberán, M. Poyatos and E. Peris, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11474.
17. Á. Vivancos, A. Petronilho, J. Cardoso, H. Müller-Bunz and M. Albrecht, *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 74.
18. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3643.
19. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12790; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12962.
20. D. A. Evans and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6447.
21. G. Zeng, S. Sakaki, K. Fujita, H. Sano and R. Yamaguchi, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1010.
22. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3643.
23. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12790.
24. L. Lan, S. Hongting, X. Fan and S. Qi, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1127.
25. S. Onozawa, T. Sakakura, M. Tanaka and M. Shiro, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4291.
26. M. R. Crimmin, A. G. M. Barrett, M. S. Hill and P. A. Procopiu, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 331.
27. S. Musa, I. Shaposhnikov, S. Cohen and D. Gelman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3533.
28. X. Bei, A. Hagemeyer, A. Volpe, R. Saxton, H. Turner and A. S. Guram, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8626.



29. M. -O. Simona and S. Darses, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 305.
30. A. R. Sahoo, F. Jiang, C. Bruneau, G. V. M. Sharma, S. Suresh, T. Roisnel, V. Dorcet and M. Achard, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 3492.
31. G. I. Nikishin, L. L. Sokova and N. I. Kapustina, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 303.
32. L. U. Nordstrøm, H. Vogt and R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672.
33. C. Liu, J. Wang, L. Meng, Y. Deng, Y. Li and A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5144.
34. J.-E. Won, H. -K. Kim, J. -J. Kim, H. -S. Yim, M. -J. Kim, S. -B. Kang, H. -A. Chung, S. -G. Lee and Y. -J. Yoon, *Tetrahedron* **2007**, *63* 12720.
35. J. McNulty, A. Capretta, V. Laritchev, J. Dyck and A. J. Robertson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1597.
36. P. J. Black, M. G. Edwards and J. M. J. Williams, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4367.
37. G. A. Molander and B. Canturk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2135.
38. Q. Xu, H. Xie, P. Chen, L. Yu, J. Chena and X. Hu, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2774.
39. N. Sakai, Y. Nonomura, R. Ikeda and T. Konakahara, *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 489.
40. B. A. Gellert, N. Kachlcke, M. Feurer and S. Roth, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12203.
41. T. Mineno, R. Tsukagoshi, T. Ishijima, K. Watanabe, H. Miyashita and H. Yoshimitsu, *Tetrahedron* **2014**, *55*, 3765.
42. X. Qing, Z. Xiaolan and W. Qi, CN 112047816 A **2020**.
43. S. Asai, M. Kato, Y. Monguchi, H. Sajiki and Y. Sawama, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4787.
44. R. Savela and R. Leino, *Synthesis*, **2015**, *47*, 1749.

# 第4章

イリジウム錯体触媒による

$\gamma$ -ブチロラクトンと 1,4-ブタンジオール

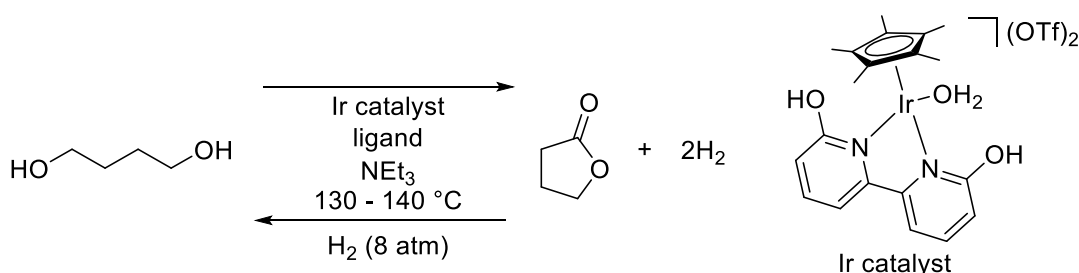
のラクトン化と水素化を基にした

有機ハイドライド水素貯蔵システムの開発

## 概要

本研究で、著者は1,4-ブタンジオールの $\gamma$ -ブチロラクトンへの脱水素ラクトン化および逆反応である $\gamma$ -ブチロラクトンの水素化反応の触媒系を開発した。当研究室が開発したビピリドナート型の配位子をもつイリジウム触媒を用い、無溶媒下で反応を行うと、脱水素ラクトン化がほぼ定量的に進行することを見出した。また、水素雰囲気下で同一のイリジウム触媒と6,6'-ヒドロキシ-2,2'-ビピリジンおよびトリエチルアミンを添加して反応を行うと、逆反応である、 $\gamma$ -ブチロラクトンから1,4-ブタンジオールの水素化反応がほぼ定量的に進行することを確認した。これらの結果をもとに、安価な有機資源(1,4-ブタンジオール、 $\gamma$ -ブチロラクトン)を用いた新しい水素貯蔵システムの構築を実現した(Scheme 1)。

Scheme 1. Iridium Catalyzed Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol and Reversal Hydrogenation: New Hydrogen Storage System Using Cheap Organic Resources.



### 4.1. 序論

近年、水素は低炭素社会に向けた理想的なエネルギー源として注目されている<sup>1-3</sup>。水素は、二酸化炭素を発生させることなく、電気エネルギーなどの様々なエネルギーを容易に作り出すことができ、また、質量エネルギー密度が高く、エネルギー変換時のクリーン度が高いという利点がある。しかし、水素は爆発性を有するだけでなく、常温常圧では気体であるため、安全かつ効率的な貯蔵システムの開発が重要であると考えられている。

水素貯蔵システムの開発には、高圧水素ガス容器や低温での液体水素貯蔵に始まり、水素吸蔵合金、ボロンハイドライド、カーボンナノチューブなどの媒体を用いた様々な研究が行われている<sup>4-10</sup>。しかしながら、安全性や経済性、容器の重量、繰り返し使用による劣化、製造に必要な材料の入手性などの課題があるといえる。

このような状況の中、有機化合物に水素を取り込ませることで、安定かつ取り扱いの容易な液体・固体状態で水素を貯蔵できる、有機ハイドライドを用いた水素貯蔵システムの研究に注目が集まっている<sup>11-16</sup>。有機ハイドライドを用いた水素貯蔵システムは、ガソリン、軽油、灯油などの可燃性燃料を貯蔵・輸送する既存のインフラを効率的に利用できる可能性があるため、大きな期待が寄せられている。例えば、メチルシクロヘキサンの触媒的脱水素反

応とトルエンの水素化反応によって水素をそれぞれ放出、あるいは貯蔵するシステムが研究され、実用化もされている<sup>17-19</sup>。その他、含窒素有機ハイドライドを用いた水素貯蔵システムに関する研究も最近注目が集まっており、何例か既に報告されている<sup>20-27</sup>。

しかしながら、アルコールなどの含酸素有機ハイドライドを水素貯蔵媒体として用いた水素貯蔵システムに関する報告例はごくわずかである<sup>28-30</sup>。バイオマス技術の進展により、炭素数の少ないアルコール性有機資源が豊富に存在することを考慮すると、アルコール類を水素貯蔵媒体とした水素貯蔵システムの開発の需要は大きい。特に、1,4-ブタンジオールはグルコースの発酵により大量に生産されており、入手性の面から有機ハイドライドの有望な候補と考えることができる<sup>31-36</sup>。1,4-ブタンジオールを有機ハイドライドの貯蔵媒体として活用する場合、1) 1,4-ブタンジオールを脱水素化させるとともに、 $\gamma$ -ブチロラク톤を生成する水素発生反応の開発、2)  $\gamma$ -ブチロラク톤を水素により還元させるとともに、1,4-ブタンジオールを生成する反応の開発が必要であると考えられる。1)と2)の両方を達成することができれば、入手性が容易であり、経済的な新しい水素貯蔵システムの確立につながる<sup>37-40</sup>。

第1章で述べたように、著者らはこれまで、 $\alpha$ -ヒドロキシピリジンまたは $\alpha$ -ピリドナート配位子を有するイリジウム錯体について研究を行い、アルコール類や環状アミン類の脱水素反応に対する様々な触媒系を報告している<sup>41-46</sup>。それらの脱水素反応は、いずれもイリジウムと機能性配位子の協奏的な触媒作用に基づいて行われている。さらに、第3章では、アルコールの脱水素エステル化反応を開発しており、1) 1,4-ブタンジオールを脱水素化させるとともに、 $\gamma$ -ブチロラク톤を生成する水素発生反応の開発における下地の研究となっている。

本研究では、1,4-ブタンジオールの $\gamma$ -ブチロラク톤への脱水素ラクトン化と1,4-ブタンジオールの再生のための水素化反応に着目した。両反応は、機能性ピピリジン配位子を有するイリジウム触媒を用いて効率的に進行し、安価な含酸素有機ハイドライド(1,4-ブタンジオールと $\gamma$ -ブチロラク톤)による新しい水素貯蔵システムの構築へと繋がっている。

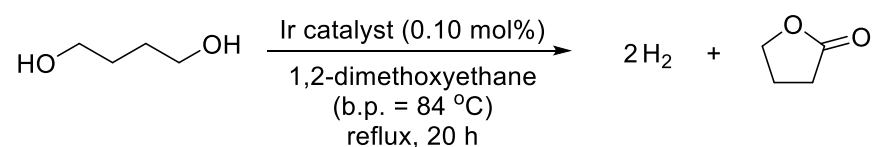
## 4.2. 結果と考察

### 4.2.1. 脱水素化の反応条件検討

まず、1,4-ブタンジオールの脱水素化反応について触媒を検討した。結果をTable 1に示す。1,4-ブタンジオール(15 mmol)の脱水素化反応を、1,2-ジメトキシエタン(15 mL, b.p.: 84 °C)溶媒中で、還流条件下、20時間行くと、イリジウム触媒前駆体である[Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub>や、[Cp\*Ir(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>][OTf]<sub>2</sub>は活性を示さなかったが(Entries 1 and 2)、ジカチオン性イリジウム触媒**1**を用いると、46%の収率で $\gamma$ -ブチロラク톤を得るとともに35%収率で水素が得られた(entry 3)。この時、副生成物として、テトラヒドロフランの生成が観察された。こ

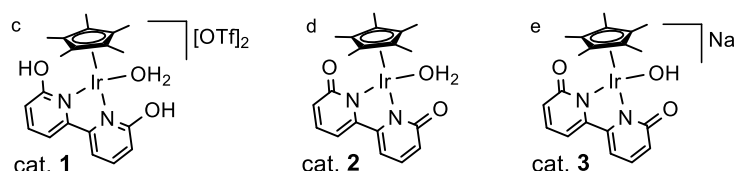
れは第3章のエーテル化で触れたように触媒 **1** が単純な酸触媒としてはたらし、分子内脱水反応を経て進行したと考えられる。一方で、イリジウム触媒 **2** は高い活性を示し、水素と  $\gamma$ -ブチロラクトンの両方を定量的に得た (Entry 4)。アニオン性イリジウム触媒 **3** も高い活性を示し、水素を収率 77% で、 $\gamma$ -ブチロラクトンを収率 82% でそれぞれ得られた (Entry 5)。これらの結果から、1,4-ブタンジオールの脱水素ラクトン化には、 $\alpha$ -ヒドロキシピリジン、あるいは  $\alpha$ -ピリドナート部位を有する配位子が必要であり、最適な触媒は、イリジウム触媒 **2** とした。

Table 1. Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol into  $\gamma$ -Butyrolactone in the Presence of Various Iridium Catalysts.



Entry	Catalyst	Yield of Hydrogen (%) <sup>a</sup>	Yield of Lactone (%) <sup>b</sup>
1	[Cp*IrCl <sub>2</sub> ] <sub>2</sub>	trace	trace
2	[Cp*Ir(OH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ][OTf] <sub>2</sub>	trace	trace
3	<b>1</b> <sup>c</sup>	35	46
4	<b>2</b> <sup>d</sup>	100	100
5	<b>3</b> <sup>e</sup>	77	82

<sup>a</sup>Yield of hydrogen gas collected in a gas burette. <sup>b</sup>Determined by GC.



次に、溶媒の影響を検討した。1,4-ブタンジオール (15 mmol) をイリジウム触媒 **2** (0.10 mol%) を用いて、各種溶媒 (15 mL) 中、還流条件で 180 分 (3 時間) 反応させ、種々の溶媒を検討した。結果を Table 2 に示す。また、この反応における水素の収率の経時変化を Figure 1 に示す。ジイソプロピルエーテル (b.p.: 68 °C) を用いた場合、反応速度は緩慢であり、触媒の失活は見られなかったが、水素と  $\gamma$ -ブチロラクトンの収率は 17% と、低収率であった (Entry 1)。1,2-ジメトキシエタン (b.p.: 84 °C) を用いた場合、87% の収率で水素と  $\gamma$ -ブチロラクトンが得られ、高い反応性を示した (Entry 2)。エーテル系溶媒での反応 (Entry 1~3, 5) は、反応速度は溶媒の沸点に相関が見られ、アニソール (b.p.: 154 °C) での反応において、最も高い反応速度が得られた。一方で、トルエン (b.p.: 110 °C) での

反応は、最初の 30 分間において、高い反応性を示したが、1 時間後には失速していた (Figure 1 を参照)。これは、トルエン溶媒中では触媒が失活したためと考えられる。

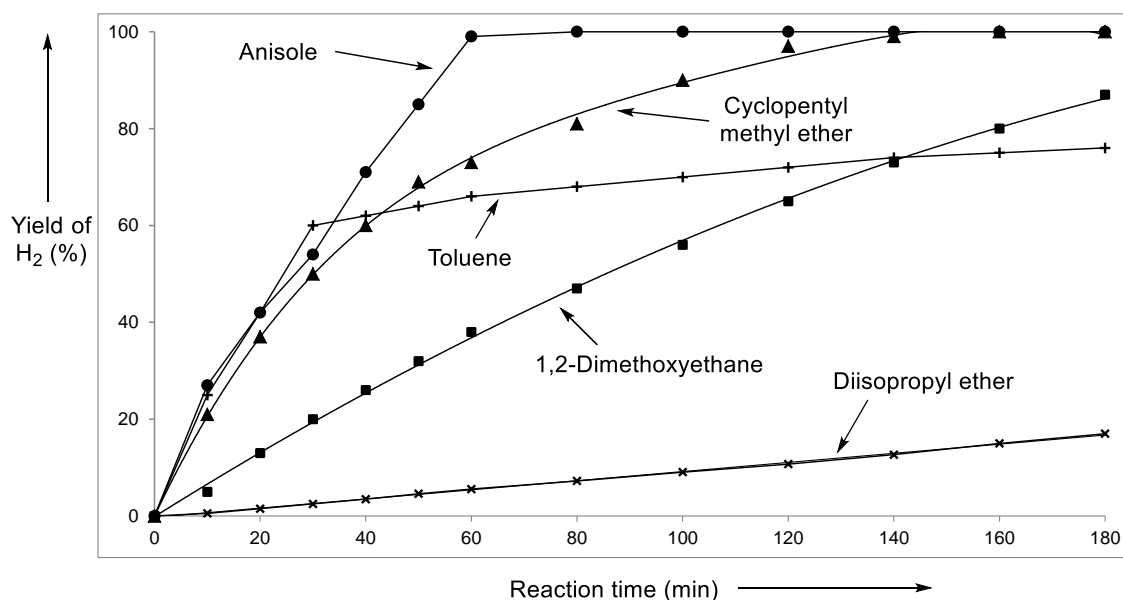
Table 2. Effect of Solvent on Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol into  $\gamma$ -Butyrolactone Catalyzed by **2**.

OCCCCO
 $\xrightarrow[\text{solvent, reflux, 3 h}]{\text{Ir catalyst } \mathbf{2} \text{ (0.10 mol\%)}}$ 
 $2\text{H}_2 +$ 
O=C1OCCC1

Entry	Solvent	Boiling Point (°C)	Yield of Hydrogen (%) <sup>a</sup>	Yield of Lactone (%) <sup>b</sup>
1	Diisopropyl ether	68	17	17
2	1,2-Dimethoxyethane	84	87	87
3	Cyclopentyl methyl ether	106	100	100
4	Toluene	110	76	75
5	Anisole	154	100	100

<sup>a</sup>Yield of hydrogen gas collected in a gas burette. <sup>b</sup>Determined by GC.

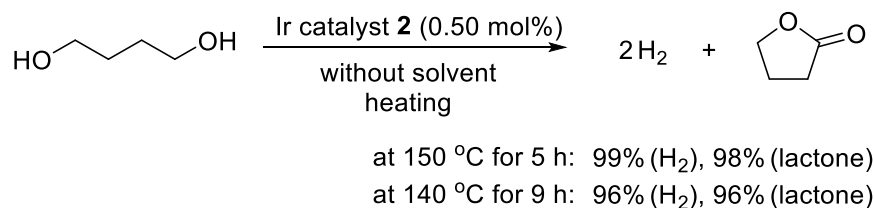
Figure 1. Time-Resolved Profile of the Yield of Hydrogen for Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol into  $\gamma$ -Butyrolactone Catalyzed by **2**.



水素貯蔵システム開発の観点において、1,4-ブタンジオールの脱水素化反応は水素発生ステップと見なされる。従って、無溶媒条件での反応が望ましい。そこで、無溶媒下での同様の反応を検討した。結果を Scheme 2 に示す。1,4-ブタンジオール (15 mmol) を触媒 **2** (0.50

mol%) 存在下、150 °Cで 5 時間加熱すると、98%の収率で  $\gamma$ -ブチロラクトンが生成するとともに、99%の収率で水素が得られた。さらに、反応温度を 140 °Cにすると完全な選択性で、水素と  $\gamma$ -ブチロラクトンが共に 96%の収率で得られた。

Scheme 2. Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol into  $\gamma$ -Butyrolactone Catalyzed by **2** under Neat Conditions.



#### 4.2.2. 水素化反応条件検討

次に、その逆反応である  $\gamma$ -ブチロラクトンの 1,4-ブタンジオールへの水素化反応について検討を行った。水素貯蔵システム開発の観点から、脱水素化反応と類似の条件下かつ、無溶媒で反応が進行することが望ましい。そこで、イリジウム触媒 **2** (0.50 mol%)の存在下、無溶媒条件での  $\gamma$ -ブチロラクトンの水素化反応を検討した。結果を Table 3 に示す。 $\gamma$ -ブチロラクトンにイリジウム触媒 **2** (0.50 mol%)の存在下、8 気圧の水素雰囲気下で 130°C、22 時間反応させると、1,4-ブタンジオールが 40%の収率で得られた (Entry 1)。イリジウム触媒 **2** を 0.10 mol%に減らして反応させた場合 (Entry 2) や水素圧を 6 atm に下げて反応させた場合 (Entry 3)、1,4-ブタンジオールの収率が低下した。1,4-ブタンジオールの収率が低収率に留まっている理由として、加圧水素雰囲気下、高温で反応を行っていたため、配位子が脱離し、触媒 **2** が分解したためであると考えた。そこで、6,6'-ジヒドロキシ-2,2'-ビピリジン (配位子 A)を 1.0 mol% 追加で添加することを検討した (Entry 4)。すると 1,4-ブタンジオールの収率は 81%と大幅に改善された。しかし、この場合、1,4-ブタンジオールの脱水環化反応により生成すると思われるテトラヒドロフランの生成が少量 (約 4%) 確認された。テトラヒドロフランの生成は、イリジウム触媒 **2** と水素との反応により生成する可能性のある微量の酸性種が関与していると考えた。テトラヒドロフランの生成を抑制するために、塩基性を有する 2,2'-ビピリジン (配位子 B) を 1.0 mol%添加をした。その結果、テトラヒドロフランの生成を抑え、収率は 75%に若干低下したものの、完全な選択性で 1,4-ブタンジオールを得た (Entry 5)。この結果を踏まえ、反応系をシンプルにするため、配位子 A と塩基源として有機アミンを添加剤として採用することにした。Entry 6 に示すように、配位子 A (2.0 mol%) と *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA, 2.0 mol%)を用いた反応では、94%の収率で 1,4-ブタンジオールが得た。最終的に、配位子 A (2.0 mol%) とトリエチルアミン (0.4 mL) を添加することで、ほぼ定量的に 1,4-ブタンジ

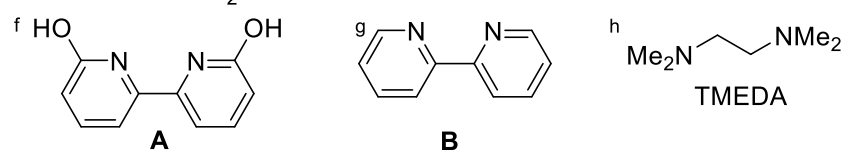
オール (99%) を得ることができ、これを水素化における最適条件とした (Entry 7)。

Table 3. Hydrogenation of  $\gamma$ -Butyrolactone into 1,4-Butanediol Catalyzed by **2** under Various Conditions.

Entry	Additive	Time (h)	Yield of Diol (%) <sup>a</sup>
1 <sup>b</sup>	none	22	40
2 <sup>b,c</sup>	none	22	22
3 <sup>b,d</sup>	none	22	35
4 <sup>b</sup>	<b>A</b> <sup>f</sup> (1.0 mol%)	22	81
5 <sup>b</sup>	<b>B</b> <sup>g</sup> (1.0 mol%)	22	75
6 <sup>e</sup>	<b>A</b> <sup>f</sup> (2.0 mol%), TMEDA <sup>h</sup> (2.0 mol%)	72	94
7 <sup>e</sup>	<b>A</b> <sup>f</sup> (2.0 mol%), Triethylamine (0.4 mL)	72	99

<sup>a</sup>Determined by GC. <sup>b</sup>15 mmol scale. <sup>c</sup>With 0.10 mol% of catalyst **2**.

<sup>d</sup>Under 6 atm of H<sub>2</sub>. <sup>e</sup>30 mmol scale.

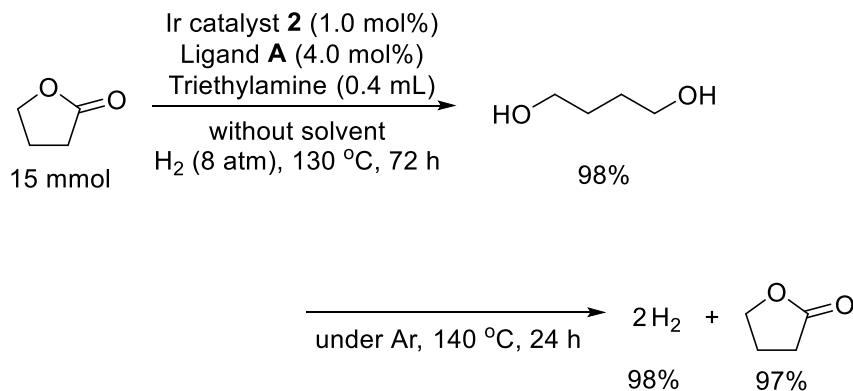


#### 4.2.3. 水素化・脱水素化相互変換の検討

さらに、 $\gamma$ -ブチロラクトンと 1,4-ブタンジオールの連続的な相互変換を調べた (Scheme 3)。

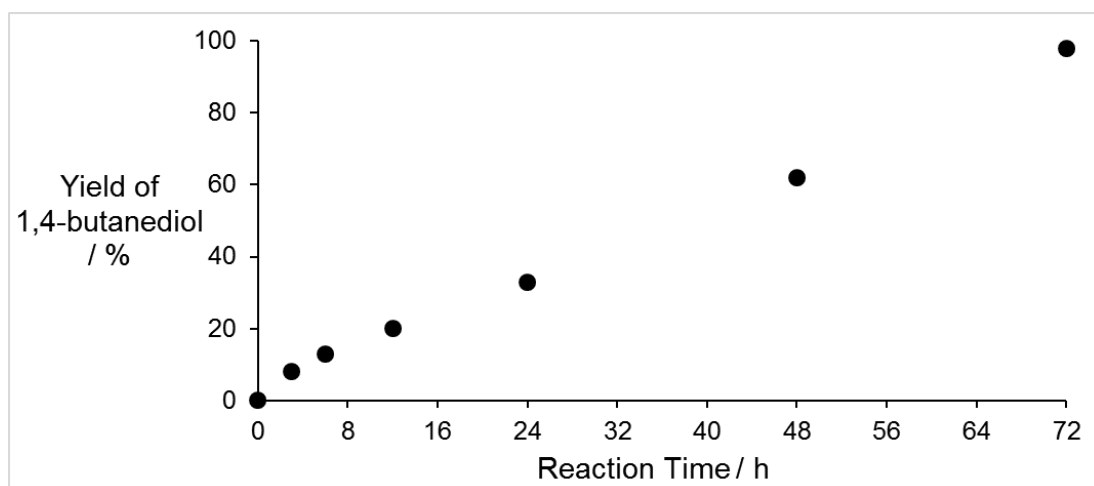


Scheme 3. Successive Interconversion Between  $\gamma$ -Butyrolactone and 1,4-Butanediol Catalyzed by **2**.



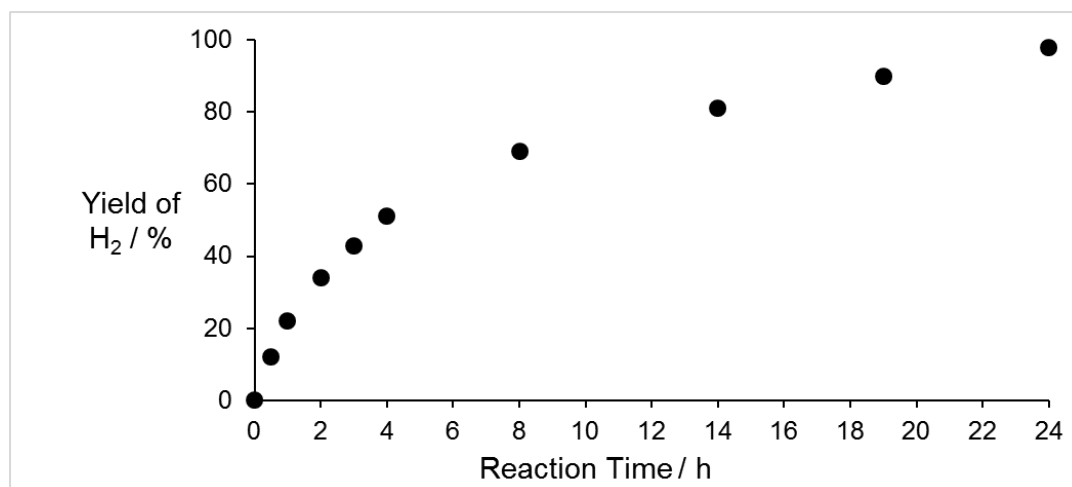
イリジウム触媒 **2** (1.0 mol%)、配位子 **A** (4.0 mol%) およびトリエチルアミン (0.4 mL) の存在下、無溶媒中、水素雰囲気下 (8 atm)、130 °C、72 h で  $\gamma$ -ブチロラク톤の水素化を行うと、1,4-ブタンジオールが 98% の収率で得られた。この反応における、経時変化を Figure 2 に示す。

Figure 2. Time-Resolved Reaction Profile for the Hydrogenation of  $\gamma$ -Butyrolactone under the Conditions Shown in Scheme 2.



次に、系の雰囲気アルゴンに置換し、反応器をガスビュレットに接続し、反応混合物を 140 °C で 24 時間加熱した。その結果、収率 97% で  $\gamma$ -ブチロラクトンが生成するとともに、収率 98% で水素が得られた。この反応における経時変化を Figure 3 に示す。

Figure 3. Time-Resolved Reaction Profile for the Dehydrogenation of 1,4-Butanediol under the Conditions Shown in Scheme 2.



この  $\gamma$ -ブチロラクトンと 1,4-ブタンジオールの連続的な相互変換は、無溶媒系での、アルコールを有機ハイドライド分子とした、水素貯蔵システムの先駆けとして期待できる。

### 4.3. 結論

本研究では、1,4-ブタンジオールの脱水素化による  $\gamma$ -ブチロラクトンと水素の生成、および 1,4-ブタンジオールの水素化による可逆反応の触媒系開発に成功した。両反応は、機能性ピピリジン配位子を有するイリジウム触媒を用いて効率的に進行し、安価な含酸素有機ハイドライド（1,4-ブタンジオールと  $\gamma$ -ブチロラクトン）による新しい水素貯蔵システムの構築へと繋がった。

### 4.4. 実験項

#### 4.4.1. 実験条件

全ての反応や操作は基本的にアルゴン雰囲気で行った。<sup>1</sup>H および <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}NMR は JEOL ECS-400 (400 MHz) または、JEOL ECX-500 (500 MHz) を用いて測定した。

有機物のガスクロマトグラフィー分析は、GL-Sciences 社製の GC-4000 Plus のキャピラリーカラム (InertCap Pure WAX or InertCap for Amines) を用いて行った。水素ガスのガスクロマトグラフィー分析は、GL-Sciences 社製の GC390 のバックドカラム (Molecular Sieve 5A and Gaskuropack 54) を用いて測定を行った。溶媒は蒸留溶媒としての市販品、あるいは基本的な蒸留条件において蒸留されたものを用いた。[Cp\*IrCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub><sup>47</sup>、[Cp\*Ir(OH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>][OTf]<sub>2</sub>

48、イリジウム触媒 **1**<sup>42</sup>、イリジウム触媒 **2**<sup>43</sup>、イリジウム触媒 **3**<sup>44</sup> は既報に従って合成した。その他の試薬は市販品を購入して使用した。

**1,4-ブタンジオールの脱水素ラクトン化反応における基本条件 (Tables 1, 2, Figure 1, and Scheme 2)** : 反応は Figure 4 に示すような形状の装置を組んで行った。アルゴン雰囲気下、二口フラスコにイリジウム触媒、1,4-ブタンジオール、溶媒 (表 1 および表 2 の場合) を加えた。この混合物を還流条件下 (Table 1 および Table 2 の場合) または一定温度下 (Scheme 1 の場合) で加熱攪拌した。発生したガスの体積はガスビュレットで測定した。発生したガスは GC 分析により純水素であることを確認した (Figure 5)。ガスビュレット内のガス量を測定する際、圧力は 1 気圧に調整し、採取したガスの温度は温度計で測定した。これらの手順のもと、水素のモル量を理想気体の法則を用い、 $PV = nRT$  の式で算出した。 $\gamma$ -ブチロラクトンの収率は、ビフェニルを内部標準とした GC 分析により測定した。

**$\gamma$ -ブチロラクトンの水素化反応における基本条件 (Tables 3)** : 反応は Figure 6 に示すような形状の装置を組んで行った。アルゴン雰囲気下、ポリカーボネート製のジャケットで覆われた厚肉ガラス製の反応器に、イリジウム触媒 **2**、 $\gamma$ -ブチロラクトン、および添加剤を加え、水素を 8 気圧まで加圧した後、130°C で加熱攪拌した。反応中、水素の圧力は 8 気圧を維持した。1,4-ブタンジオールの収率は、ビフェニルを内部標準とした GC 分析により測定した。

#### **$\gamma$ -ブチロラクトンと 1,4-ブタンジオールの相互変換における反応条件 (Scheme 3)**

反応は Figure 6 に示すような形状の装置を組んで行った。ポリカーボネート製のジャケットで覆われた厚肉ガラス製反応器に、イリジウム触媒 **2**、 $\gamma$ -ブチロラクトン、および添加剤を加えた。水素を 8 気圧まで加圧した後、130°C で 72 時間加熱攪拌した。1,4-ブタンジオールの収率は、ビフェニルを内部標準とした GC 分析により測定した。その後、ポリカーボネート製のジャケットを取り外し、厚肉ガラス製の反応器にガスビュレットを接続した。続く脱水素ラクトン化反応は Figure 7 に示すような形状の装置を組んで行った。この装置で、混合物を 140 °C で 24 時間加熱攪拌し、発生するガスの量をガスビュレットで測定した。発生したガスは GC 分析により純水素であることを確認した。ガスビュレット内のガス量を測定する際、圧力は 1 気圧に調整し、採取したガスの温度は温度計で測定した。これらの手順のもと、水素のモル量を理想気体の法則を用い、 $PV = nRT$  の式で算出した。 $\gamma$ -ブチロラクトンの収率は、ビフェニルを内部標準とした GC 分析により測定した。

Figure 4. Illustration of the Reaction Setup Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol Performed in Tables 1, 2, Figure 1, and Scheme 1.

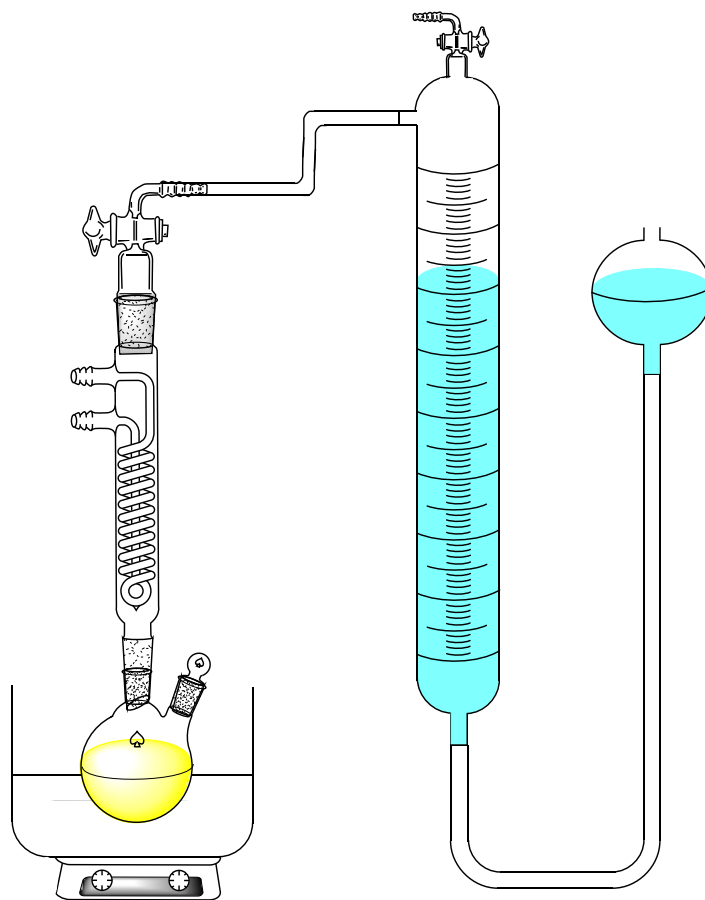


Figure 5. Results of GC Analyses. (a) The Chromatogram of the Evolved Gas by the Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol. (b) The Chromatogram of the Standard Gas of Hydrogen.

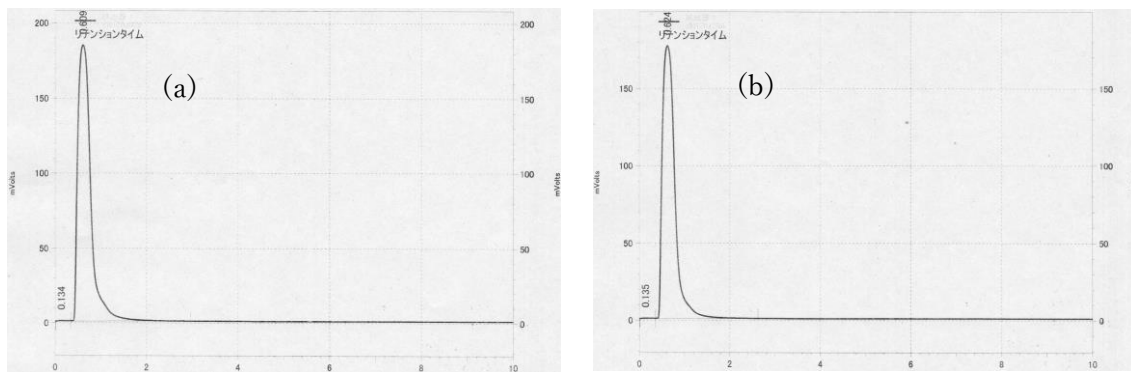
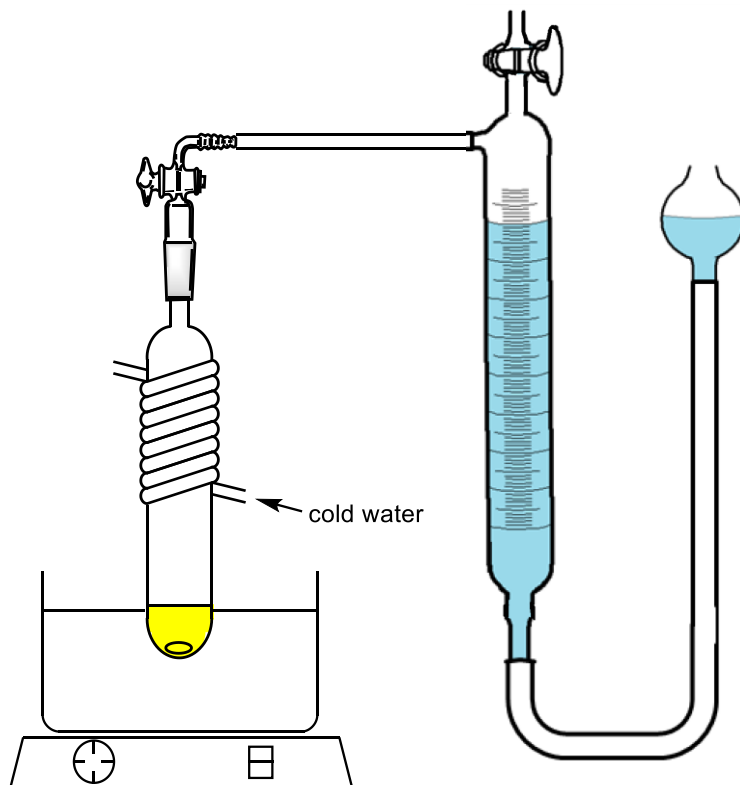


Figure 6. Picture of Thick-Walled Glass Reactor Covered with a Jacket Made of Polycarbonate Used for the Hydrogenation of  $\gamma$ -Butyrolactone into 1,4-Butanediol Performed in Table 3 and Scheme 2.



Figure 7. The Reaction Setup Used for the Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol into  $\gamma$ -Butyrolactone Performed in Scheme 2.



#### 4.5. 参考文献

1. S. Dunn, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2002**, *27*, 235.
2. L. Barreto, A. Makihira and K. Riahi, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2003**, *28*, 267.
3. A. Sartbaeva, V. L. Kuznetsov, S. A. Wells and P. P. Edwards, *Energy Environ Sci*, **2008**, *1*, 79.
4. N. Armaroli and V. Balzani, *ChemSusChem*, **2011**, *4*, 21.
5. U. B. Demirci and P. Miele, *Energy Environ Sci*, **2011**, *4*, 3334.
6. Y. Tan and X. Yu, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 23879.
7. S. Dutta, *J. Ind. Eng. Chem.*, **2014**, *20*, 1148.
8. R. Chamoun, U. B. Demirci and P. Miele, *Energy Technol*, **2015**, *3*, 100.
9. U. B. Demirci, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2017**, *42*, 9978.
10. A. Lale, S. Bernard and U. B. Demirci, *ChemPlusChem*, **2018**, *83*, 893.
11. A. U. Pradhan, A. Shukla, J. V. Pande, S. Karmarka and R. B. Biniwale, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2011**, *36*, 680.
12. F. Alhumaidan, D. Cresswell and A. Gaforth, *Energy Fuels*, **2011**, *25*, 4217.
13. A. Shukla, S. Karmakar and R. B. Biniwale, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2012**, *37*, 3719.
14. M. Yadav and Q. Xu, *Energy Environ Sci.*, **2012**, *5*, 9698.
15. Q. L. Zhu and Q. Xu, *Energy Environ Sci.*, **2015**, *8*, 478.
16. A. Bourane, M. Elanan, T. V. Pham and S. P. Katikaneni, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2016**, *41*, 23075.
17. N. Kariya, A. Fukuoka and M. Ichikawa, *Appl. Catal. A : Gen.*, **2002**, *33*, 91.
18. S. Hodoshima, S. Takaiwa, A. Shono, K. Satoh and Y. Saito, *Appl. Catal. A : Gen.*, **2005**, *283*, 235.
19. R. B. Biniwale, S. Rayalu, S. Devotta and M. Ichikawa, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2008**, *33*, 360.
20. K. Fujita, Y. Tanaka, M. Kobayashi and R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 4829.
21. K. Fujita, T. Wada and T. Shiraishi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 10886.
22. D. Forberg, T. Schwob, M. Zaheer, M. Friedrich, N. Miyajima and R. Kempe, *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 13201.
23. P. Hu, E. Fogler, Y. D. -Posner, M. A. Iron and D. Milstein, *Nat. Commun.*, **2015**, *6*, 6859.
24. P. Hu, Y. B. -David and D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 1061.
25. R. Yamaguchi, C. Ikeda, Y. Takahashi and K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8410.
26. Y. Mikami, K. Ebata, T. Mitsudome, T. Mizugaki, K. Jitsukawa and K. Kaneda,



- Heterocycles*, **2011**, *82*, 1371.
27. M. G. Manas, L. S. Sharninghausen, E. Lin and R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.*, **2015**, *792*, 184.
  28. P. J. Jr. Bonitatibus, S. Chakraborty, M. D. Doherty, O. Siclovan, W. D. Jones and G. L. Soloveichik, *Proc Natl Acad Sci*, **2015**, *112*, 1687.
  29. D. Mellmann, P. Sponholz, H. Junge and M. Beller, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 3954.
  30. L. Wang, N. Onishi, K. Murata, T. Hirose, J. T. Muckerman, E. Fujita and Y. Himeda, *ChemSusChem*, **2017**, *10*, 1071.
  31. J. Zhao and J. F. Hartwig, *Organometallics*, **2005**, *24*, 2441.
  32. S. Musa, I. Shaposhnikov, S. Cohen and D. Gelman, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 3533.
  33. D. W. Hwang, P. Kashinathan, J. M. Lee, J. H. Lee, U. Lee, J. S. Hwang, Y. K. Hwang and J. S. Chang, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 1672.
  34. D. H. Nguyen, X. Trivelli, F. Capet, J. F. Paul, F. Dumeignil and R. M. Gauvin, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 2022.
  35. H. Miura, K. Nakahara and T. Kitajima, *ASC Omega.*, **2017**, *2*, 6167.
  36. K. Paudel, B. Pandey, S. Xu, D. K. Taylor, D. L. Tyer, C. L. Torres, S. Gallagher, L. Kong and K. Ding, *Org Lett.*, **2018**, *20*, 4478.
  37. K. Junge, B. Wendt, F. A. Westerhaus, A. Spannenberg, H. Jiao and M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9011.
  38. W. Li, J. H. Xie, M. L. Yuan and Q. L. Zhou, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 4081.
  39. G. A. Filonenko, M. J. B. Aguila, E. N. Schulpen, R. van Putten, J. Wiecko, C. Müller, L. Lefort, E. J. M. Hensen and E. A. Pidko, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 7620.
  40. Z. Huang, K. J. Barnett, J. P. Chada, Z. J. Brentzel, Z. Xu, J. A. Dumesic and G. W. Huber, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 8429.
  41. K. Fujita, N. Tanino and R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 109.
  42. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3643.
  43. R. Kawahara, K. Fujita and R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12790.
  44. K. Fujita, R. Kawahara, T. Aikawa and R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 9057.
  45. K. Fujita, R. Tamura, Y. Tanaka, M. Yoshida, M. Onoda and R. Yamaguchi, *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 7226.
  46. M. Kuwahara, M. Nishioka, M. Yoshida and K. Fujita, *ChemCatChem*, **2018**, *10*, 3636.
  47. R. G. Ball, W. A. G. Graham, D. M. Heinekey, J. K. Hoyano, A. D. McMaster, B. M. Mattson and S. T. Michel, *Inorg. Chem.*, **1990**, *29*, 2023.
  48. S. Ogo, N. Makihara and Y. Watanabe, *Organometallics*, **1999**, *18*, 5470.

# 第 5 章

## 結論

本論文では、持続可能な社会の開発において、またグリーンケミストリーの観点から重要な役割を示す、低環境負荷型資源かつ、再生可能資源であるアルコールを原料とした分子変換反応と、それを活用したシステムの開発に取り組んだ。その結果得られた成果について、これまで記述してきた内容を以下にまとめる。

本論文の第2章では、「イリジウム錯体触媒を用いた含窒素複素環上のメチル基のアルコールによる C-アルキル化反応の開発」に関する研究を行い、 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ を触媒として用いた、水素借用反応を基軸とする、アルコールをアルキル化剤とした、含窒素複素環芳香族化合物上のメチル基の C-アルキル化を達成した。本反応は、塩基に合わせて、クラウンエーテルを用いることで、系内の塩基濃度を高め、従来では反応が難しかった 4-メチルピリジンを含んだ、様々な含窒素複素環芳香族化合物に対して反応を適用することができた。これは、従来ではハロゲン化物などを用いていた手法に対し、低環境負荷型の反応であるだけでなく、低反応性である反応部位に対しても展開できたことから、類似の反応に展開できることが期待できるといえる。

第3章の「イリジウム錯体触媒の機能スイッチング作用に基づくエステルならびにエーテル合成法の開発」では、ジヒドロキシピリジン配位子をもつ、ジカチオン性のイリジウム錯体触媒を用いることで、わずかな条件の変化でエステルとエーテルを作り分けられることを見出した。本反応では、エステルならびにエーテルを生成する際は、水素、または水が副生する反応であり、非常に低環境負荷型の反応である。また、触媒を回収して連続してエーテル合成からエステル合成へ、さらにはエーテル合成を複数回行うことができ、触媒反応としての優位性も示している。これらは、工業的にも優れた要素をもつ。触媒回収を固体としてではなく、分液操作で触媒回収をすることは、工業的観点では低コストであり、さらに回収した触媒は複数の反応に用いることができるため、プロセス構築に適しているといえる。

第4章では「イリジウム錯体触媒による  $\gamma$ -ブチロラクトンと 1,4-ブタンジオールのラクトン化と水素化を基にした有機ハイドライド水素貯蔵システムの開発」では、機能性ピピリドナート型の配位子をもつイリジウム錯体触媒を用い、1,4-ブタンジオールを原料として脱水素化によるラクトン化と、水素化による 1,4-ブタンジオールの再生を達成した。本反応は、次世代エネルギーとして期待される水素を取り扱う上で必要不可欠な貯蔵方法での、新たな貯蔵媒体として 1,4-ブタンジオールを取り上げた研究である。1,4-ブタンジオールは入手が容易であり、バイオマスによる生産も可能なことから、再生可能原料として期待できる。さらに、触媒自体は第3章で示した触媒をカチオン性にするだけで、水による回収が可能であり、これはシステムの再生や、再充填などが容易であることを意味する。このことから、本触媒系は、システムの実用化の観点からも、意義の大きい研究であるといえる。

以上のように、本研究では、イリジウム錯体触媒を用いアルコール性資源を活用する低環境負荷型反応系を開発を成し遂げた。アルコール性資源を用いた反応開発は、持続可能な社会について考えたとき、重要な役割を示す技術である。本研究で開発した反応は、現代の有

機合成において、即座に代替されるような反応ではないが、本格的にアルコールを使用する社会になるときに、その基礎となりうるものである。また、反応における塩基濃度の影響や、触媒のスイッチング作用、新たな媒体としてアルコールを用いることは、いずれも新しい視点であり、同様の反応を行っていく中で、基盤となりうることができ、学術的にも意義が大きいといえる。総じて、本論文は、これからの社会で必要とされる、実用的な分子変換反応を開発する上での基礎的知見や視座を与え、研究開発の進展の一助となる成果を取めたものであると結論付けられる。

## 発表論文リスト

### 主論文

本論文の各章における研究成果は、次の学術雑誌に掲載されている。

第 2 章 「イリジウム錯体触媒を用いた含窒素複素環上のメチル基のアルコールによる C-アルキル化反応の開発」

“Iridium-Catalyzed C-Alkylation of Methyl Group on N-Heteroaromatic Compounds Using Alcohols”

M. Onoda, K. Fujita, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 7295.

第 3 章 「イリジウム錯体触媒の機能スイッチング作用に基づくエステルならびにエーテル合成法の開発」

“Dehydrogenative Esterification and Dehydrative Etherification by Coupling of Primary Alcohols Based on Catalytic Function Switching of an Iridium Complex”

M. Onoda, K. Fujita, *Chem. Select.*, **2022**, *7*, e202201135.

第 4 章 「イリジウム錯体触媒による  $\gamma$ -ブチロラクトンと 1,4-ブタンジオールのラクトン化と水素化を基にした有機ハイドライド水素貯蔵システムの開発」

“Iridium-Catalyzed Dehydrogenative Lactonization of 1,4-Butanediol and Reversal Hydrogenation: New Hydrogen Storage System Using Cheap Organic Resources”

M. Onoda, Y. Nagano, K. Fujita, *Int. J. Hydrogen Energy*, **2019**, *44*, 28514.

## 謝辞

本研究は京都大学大学院 人間・環境学研究科 相関環境学専攻 藤田研究室において5年間行われたものです。その間、本研究を進めていくにあたり、終始御懇篤な御指導を賜りました京都大学大学院 人間・環境学研究科 教授 藤田健一先生および助教 新林卓也先生に心より深く感謝申し上げます。

また、講義などでお世話になった京都大学大学院 人間・環境学研究科 教授 田村類先生、小松直樹先生、津江広人先生、吉田寿雄先生、准教授 廣戸聡先生、助教 高橋弘樹先生、そして共に研究生活を営んだ先輩である榎本茜氏、梶田舜平氏、栢菅朋哉氏、辻晶子氏、吉田真人氏、和田智勝氏、同輩の王涵氏、豊岡源基氏、桑原雅人氏、田中寿樹氏、森島凡乃氏、後輩の丁在瑛氏、西岡正明氏、平畠諒大氏、道川功実子氏、古川翔一氏、伊東初氏、久野太希氏、桑葉達広氏、早崎直哉氏、久保田開人氏、今村祐太氏、吉田七瀬氏、新澤尊司氏、前田紘希氏、呂婧氏、中牟田勇仁氏に厚く御礼申し上げます。

加えて、勤務先であり研究活動を行う機会や、諸費用を負担していただいた、広栄化学株式会社の皆様に深く感謝申し上げます。

さらに、本論文の作成にあたり、論文内容にご意見をいただいた京都工芸繊維大学 教授 大村智通先生に深謝の意を表します。

また、化学実験や研究活動に関する基礎を築く機会を提供して頂いた京都大学大学院 理学研究科 教授 依光 秀樹先生ならびに同研究室の皆様、そして陰ながら日々の生活を支えて下さった家族を始めとして、今まで関わりあった全ての方々に心より感謝申し上げます。

最後に、2020年に夭逝した同輩の清水嶺之氏に格別の甚謝と哀悼の誠を捧げます。同じ志を胸に、長きに亘り、互いに切磋琢磨しつつ、また、支え合いながら、苦楽を共にした朋友であり、本論文を構成する研究に対しても、助言や意見交換などの多大な貢献があったことをここに記します。改めて、安らかにご永眠されますよう切にお祈り申し上げます。

※著作権等

Iridium-catalyzed dehydrogenative lactonization of 1,4-butanediol and reversal hydrogenation: New hydrogen storage system using cheap organic resources Onoda Mitsuki; Nagano Yuta; Fujita Ken-ichi. *Int. J. Hydrogen Energy*, 2019, 44, 28514. DOI.10.1016/j.ijhydene.2019.03.219

Iridium-Catalyzed C-Alkylation of Methyl Group on N-Heteroaromatic Compounds using Alcohols Onoda, Mitsuki; Fujita, Ken-ichi  
*Org. Lett.*, 2020, 22, 7295.  
DOI.10.1021/acs.orglett.0c02635

Dehydrogenative Esterification and Dehydrative Etherification by Coupling of Primary Alcohols Based on Catalytic Function Switching of an Iridium Complex Onoda, Mitsuki; Fujita, Ken-ichi *Chem. Select.*, 2022, 7, e202201135.  
DOI.10.1002/slct.202201135