

回収・再利用可能な C-H ほう素化イリジウム触媒
の開発とフロー反応への展開

2010 年

田形 剛

回収・再利用可能な C-H ホウ素化イリジウム触媒の開発とフロー反応への展開

目次	1
略語表	2
序論	
1. 鈴木宮浦反応	4
2. 有機ホウ素化合物の利用例	5
3. 鈴木宮浦反応の進歩	6
4. ボロン酸の合成法	7
5. C-H ホウ素化反応の応用例	11
6. 触媒の回収	13
本論	
第一章 回収・再利用可能な C-H ホウ素化触媒の開発	
第一節 2,2'-ビピリジンジカルボン酸の検討	17
第二節 イリジウム触媒前駆体及びホウ素試薬の検討	20
第三節 反応の経時変化及び宮浦リガンドとの比較	21
第四節 基質一般性の検討	22
第五節 反応溶媒の検討	24
第二章 回収・再利用可能な C-H ホウ素化触媒のキャラクタリゼーション	
第一節 回収触媒の再使用	27
第二節 回収触媒の活性に関する実験	28
第三節 回収触媒の ICP 分析	29
第四節 配位子の効果に関する実験	31
第五節 回収触媒の構造調査	32
第三章 フロー反応への適用	
第一節 フローケミストリーに関する序論	35
第二節 触媒の調整	36
第三節 フローリアクター装置	39
第四節 フローリアクターを用いた C-H ホウ素化反応	40
総括	45
実験の部	46
参考文献及び注	57
主論文目録・学会発表	60
審査委員	61
謝辞	62

略号一覧表

Ac: acetyl
Ar: aryl
Bn: benzyl
BPDCA: 2,2'-bipyridinedicarboxylic acid
3BPDCA: 2,2'-bipyridine-3,3'-dicarboxylic acid
4BPDCA: 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid
5BPDCA: 2,2'-bipyridine-5,5'-dicarboxylic acid
*t*Bu: *tert*-butyl
n-Bu: *n*-butyl
ca: circa (approximately)
cat: catalyst
COD: 1,5-cyclooctadiene
COE: cyclohexene
DFT: density functional theory
DMA: *N,N*-dimethylacetamide
DME: 1,2-dimethoxyethane
DMSO: dimethylsulfoxide
dtbbpy: 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine
dppf: diphenylphosphinoferrocene
EL: electro luminescence
Et: ethyl
GC: gas chromatography
ICP: inductively coupled plasma
IL: ionic liquid
Ir: iridium
IR: infrared spectroscopy
Pd: palladium
Pt: platinum
Me: methyl
m: meta
MS: mass spectrometry
M.S.: molecular sieves
NMR: nuclear magnetic resonance
o: ortho
Pin₂B₂: bis(pinacolato)diboron

PinBH: pinacolborane

p: para

Ph: phenyl

*i*Pr: *iso*-propyl

aPS: atactic polystyrene

iPS: isotactic polystyrene

sPS: syndiotactic polystyrene

TBPD: tributyltetradecylphosphonium dodecylbenzenesulfonate

THF: tetrahydrofuran

Tf: trifluoromethanesulfonyl

TPy: tetra-2-pyridylpyrazine

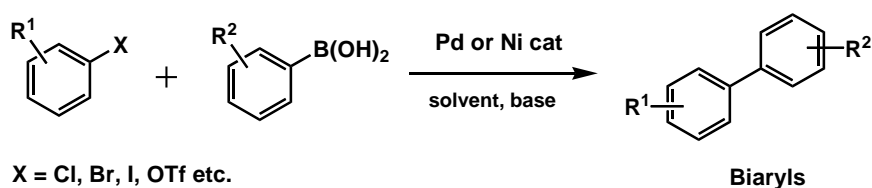
回収・再利用可能な C-H ホウ素化イリジウム触媒の開発とフロー反応への展開

序論

1. 鈴木-宮浦反応

鈴木-宮浦反応は、1970年代から開発されてきたクロスカップリング反応の中で最も発展した反応の一つである (Scheme 1)¹。その発展した理由として、カップリングパートナーである有機ホウ素化合物が格段に水や空気に安定であることが挙げられる。また、反応により生成する副生成物はホウ酸塩であり毒性が極めて低いこと、水洗で目的物と容易に分離できることから、鈴木-宮浦反応は実験室レベルだけでなく、工業規模で実施されている。鈴木宮浦反応の発展に伴い、有機ホウ素化合物の種類も数千種類以上に増えており、多種多様なビアリール骨格を有する化合物の合成が可能となっている。

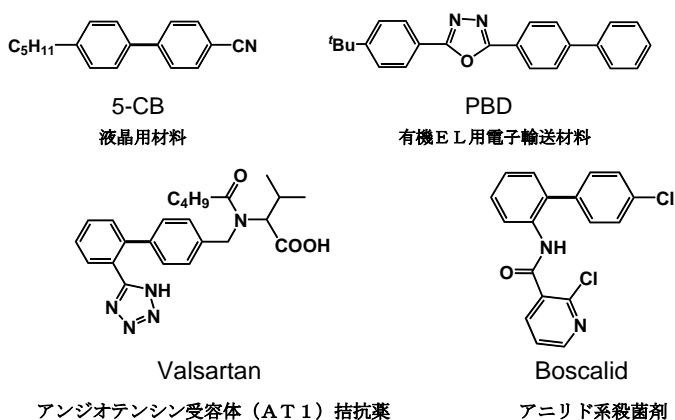
Scheme 1. Suzuki-Miyaura coupling



ビアリール骨格は経済的に付加価値の高い液晶や有機 EL などの機能性材料のほか、医農薬中間体など幅広い分野で用いられており、鈴木宮浦反応は今や化学産業においても不可欠の合成ツールとなっている。

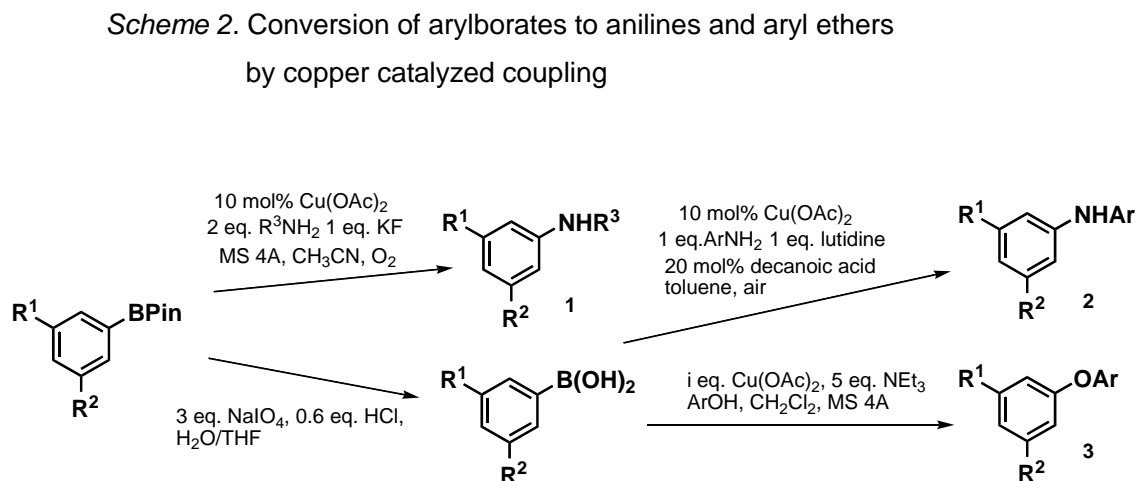
Fig. 1 に実際に鈴木-宮浦反応により合成されたビアリール化合物例を示す²。

Fig. 1 Biaryl derivatives synthesized using Suzuki-Miyaura Coupling



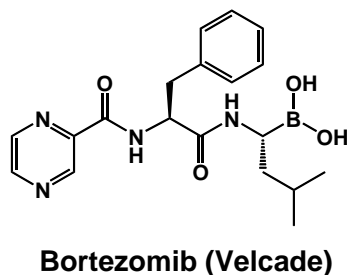
2. 有機ホウ素化合物の利用例

有機ホウ素化合物は、鈴木-宮浦反応だけでなく、Scheme 2 に示すように銅触媒を用いるアニリン誘導体(1,2)やアリアルエーテル(3)への変換などにも用いられており³、合成試薬としての価値が上がってきている。



また、最近では生物活性を有する有機ホウ素化合物の利用も報告されている。例えば、Fig. 2 に示すBortezomib (Velcade) は、多発性骨髄腫 (multiple myeloma) やマンツル細胞リンパ腫に有効でありホウ素含有の医薬品として治療に使用されている⁴。その他にも生理活性物質として有効なホウ素含有化合物が多種報告されており、医療分野でもボロン酸合成の重要性の増加が予想される。

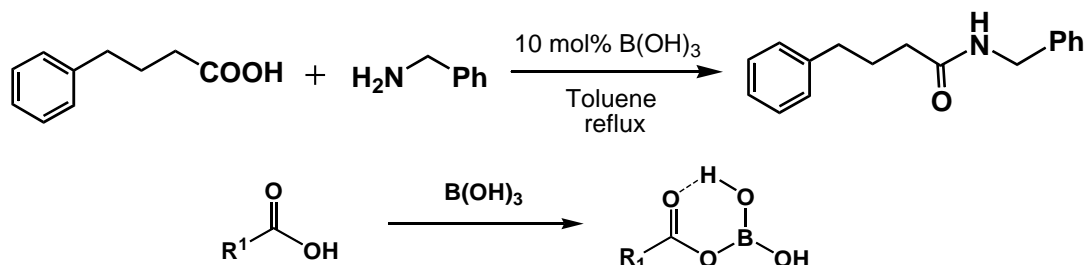
Fig. 2 Example of a drug containing boronic acid



以上、合成試薬及び医薬品としての有機ボロン酸誘導体の有用性について述べてきたが、有機触媒としての利用例も報告されている。2005年、Tangらはホウ酸がカルボン酸とアミンの縮合触媒として働くことを見出した⁵。反応機構としては、以下のようにカルボン酸とホウ酸が一旦酸無水物を形成し、アシル化剤としてアミンに作用しているものと考えられている。本反応では酸ハライドなどハロゲン等を使用しないため無機塩は生成せず、副生物は水のみであるこ

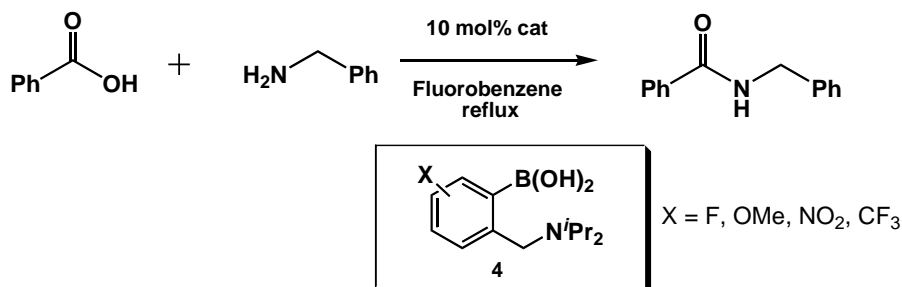
とから、クリーンな反応として注目されている。

Scheme 3. Tang et al

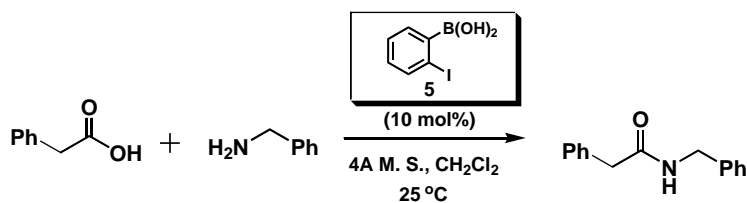


また、Tang らの反応の改良法としてArnoldらはホウ酸を改良したScheme 4 に示すようなアリールボロン酸 **4** を触媒として用いることでより複雑な基質への適用を可能とし⁶、同年にAl-Zoubiらはシンプルな2-ヨードフェニルボロン酸 **5** を用いて室温におけるアミド化を進行させることに成功した⁷。このように有機ホウ素化合物はグリーンケミストリーに有効な環境調和型の有機触媒として注目を浴びている。

Scheme 4. Arnold et al



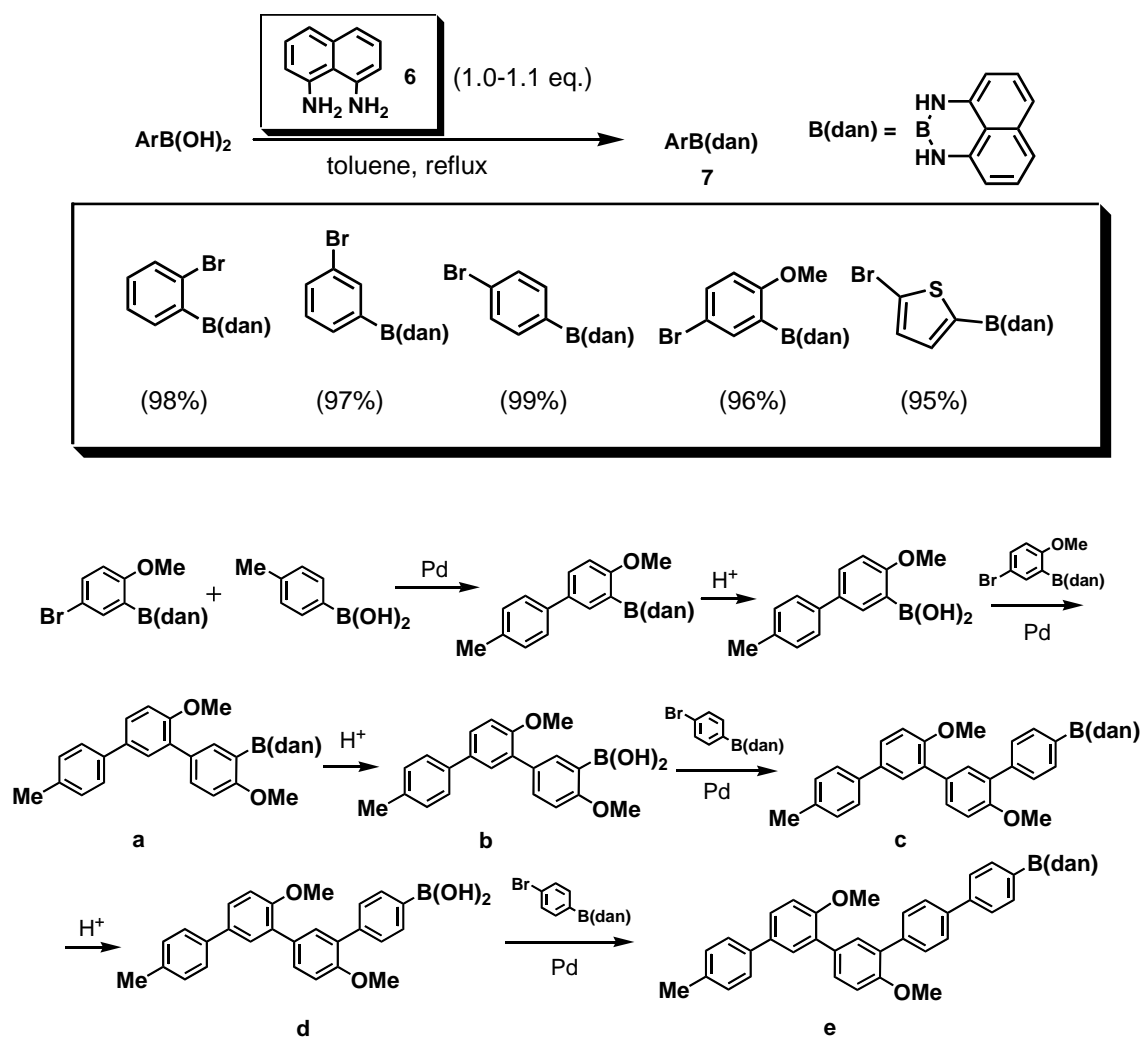
Al-Zoubi et al



3. 鈴木-宮浦反応の進歩

2007年、杉野目らは1,8-diaminonaphthalene **6** によるボロン酸の画期的な保護基を開発した⁸。ボロン酸と **6** をトルエン中で加熱するだけで定量的に得られるnaphthalene-1,8-diamido 誘導

体 **7** は、鈴木宮浦反応の条件である塩基性条件下で極めて安定であり、カップリング反応は進行しない。一方、**7** は酸性条件では容易に加水分解によりボロン酸へと変換できる。このボロン酸の保護-脱保護を駆使することでこれまで合成困難であった *teraryl* (**a**, **b**), *quarternary* (**c**, **d**), *quinquearyl* (**e**) 誘導体やボロン酸が導入されたオリゴアレーン類が高収率で合成可能となった (Scheme 5)。これら一連の化合物の合成により、ポリアレーンや dendrimer など新規材料開発が大幅に進展するものと期待される。

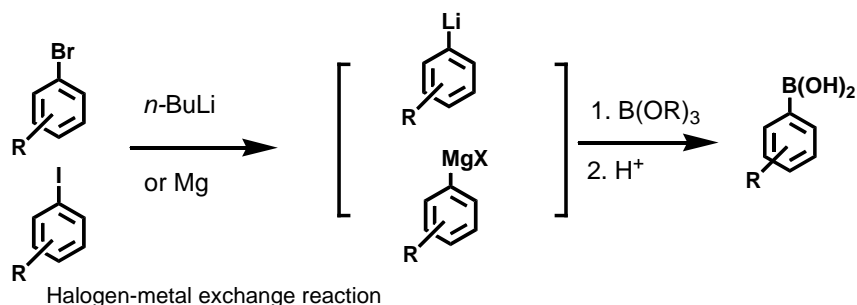
Scheme 5. Suginome *et al*

4. ボロン酸の合成法

以上、有機ホウ素化合物の使用例、有用性について述べてきたが、次にアリールボロン酸の合成法について述べる。

アリールボロン酸は古くから合成法が知られており、その合成の大部分は Grignard 試薬や *n*-BuLi などを使用したハロゲン-メタル交換反応を用いる合成である (Scheme 6)。⁹

Scheme 6. Traditional synthetic method of arylborates



これらの古典的な合成法の他に、近年触媒的ホウ素化法が開発されてきた。その一つとして、宮浦、石山はPd触媒存在下、ハロゲン化アリールとビスピナコレートジボロン (Pin_2B_2) を用いるホウ素化反応を開発した (Scheme 7)¹⁰。この方法の利点としては、低温反応を必要としないこと、ケトンやエステル、ニトリルのような官能基を有した基質への適用が可能といったことなどが挙げられる。

本反応は通常の遷移金属触媒による反応と同様に酸化的付加、トランスメタル化、還元的脱離のサイクルにて進行する。反応機構は以下Fig. 3に示すが、 Pin_2B_2 分子中のホウ素は、2つの内1つしか反応に使用されない。

Scheme 7. Palladium catalyzed borylation

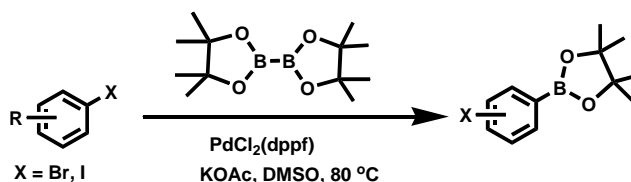
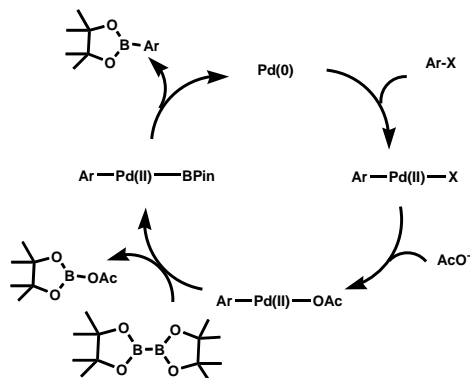


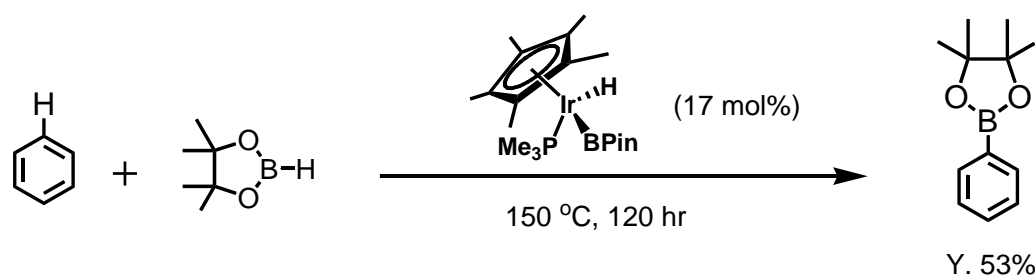
Fig. 3 Catalytic cycle



触媒的ホウ素化法のもう一つの例として、近年開発が進んでいるC-H活性化によるホウ素化が

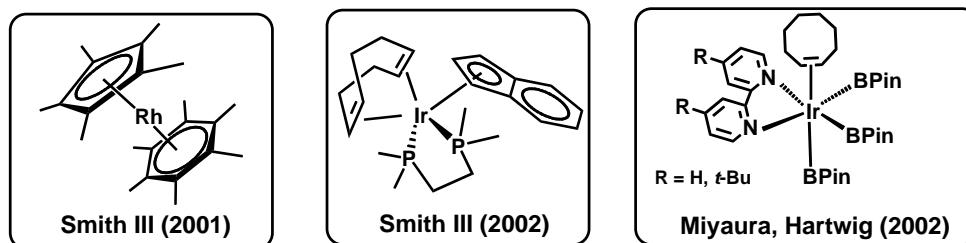
挙げられる。芳香族C-Hホウ素化は1999年にSmith IIIらによって初めて報告された¹¹。彼らはイリジウム触媒存在下、ベンゼンにピナコールボラン (PinBH)を150 °Cで反応を行い収率53%でベンゼンのホウ素化体を得ることに成功した (Scheme 8)。この反応では、Scheme 6 に示した従来の合成法で見られる無機塩の生成がなく、副生するのは水素のみであるため、廃棄物が極めて少なく原子効率の高い理想的な反応である。

Scheme 8. C-H borylation of benzene by Smith III *et al.*



2001年から2002年にかけてSmith IIIらはさらに触媒を改良し、2座のリン配位子を用いたイリジウム触媒を開発したが、同年に宮浦、Hartwigらにより更に活性の高い触媒が開発された (Fig. 4)¹²。

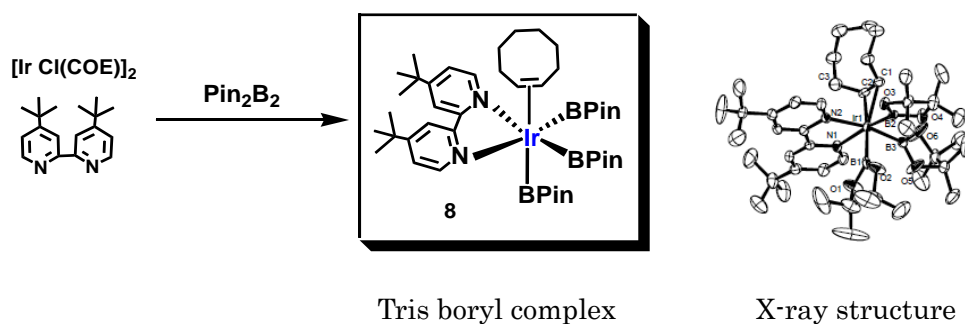
Fig.4 Catalysts for C-H borylation developed by Smith and Miyaura-Hartwig



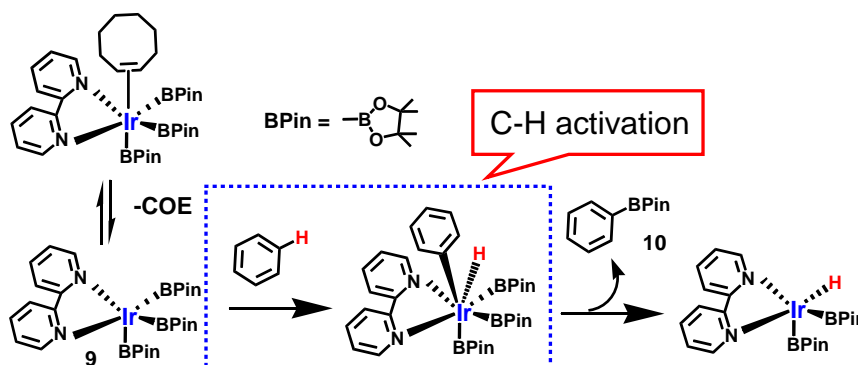
彼らは $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 、2,2'-ビピリジル配位子及び Pin_2B_2 から活性な触媒を調製しよりマイルドな条件で反応を行うことに成功した。

さらに彼らは、本反応の活性種の一つと考えられる錯体 **8** を単離し、X線による構造解析に成功した (Scheme 9)。イリジウムに3個のピナコールボリル基が結合した本イリジウム錯体 **8** は、Scheme 10 に示すようにシクロオクテン (COE) が解離することで、配位不飽和な錯体 **9** となり、C-H ホウ素化を触媒する。また、彼らはこの錯体にベンゼンを作用させると室温にて反応が進行し、収率80%でホウ素化体 **10** が生成することを確認している。

Scheme 9. Active catalyst isolated by Miyaura and Hartwig

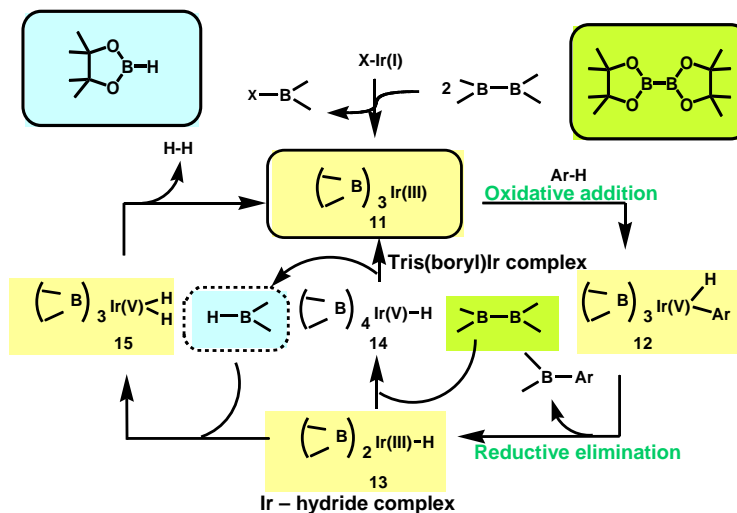


Scheme 10. Reaction mechanism of C-H borylation of benzene



また、彼らは同年に触媒前駆体である $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ のClをアルコキシ基に変換した $[\text{IrOMe}(\text{COD})]_2$ を用いる反応条件を見出した。本条件では、イリジウム触媒前駆体と Pin_2B_2 の一段階目の反応におけるトランスメタル化が容易に進行するため、反応を室温にて行える。C-Hホウ素化反応の機構は詳細に検討され、Fig. 5 の反応機構が提唱されている¹³。

Fig. 5 Proposed mechanism of C-H borylation

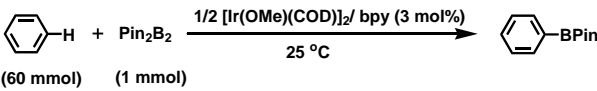


まず反応の初めにイリジウム (I) 錯体と Pin_2B_2 の反応によってトリス (ボリル) イリジウム (III) **11** 錯体が生成する。続いて芳香族の炭素-水素結合に **11** が酸化的付加しイリジウム (V) 錯体 **12** が生じ、さらに還元的脱離が進行し、ホウ素化体とビス (ボリル) イリジウム (III) ヒドリド種 **13** が生成する。このヒドリド種 **13** の Pin_2B_2 への酸化的付加に続く還元的脱離により PinBH が生じ、トリス (ボリル) イリジウム (III) 錯体 **11** が再生する。生じた PinBH にヒドリド種 **13** が酸化的付加し、還元的脱離で水素が生成し、トリス (ボリル) イリジウム (III) **11** が再生する。これらの素反応は DFT 計算により解析が行われ、妥当性が検証されている¹⁴。また、宮浦らはさらに本触媒系における 2,2'-ビピリジル上の置換基効果を精査し、その結果、電子供与性の置換基を有するビピリジルが配位子としてより有効であることを報告している (Scheme 11, Table 1)¹⁵。

種々の検討の結果、彼らは溶解性と活性の観点からリガンドとして、4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine を選び、配位子として用いている。

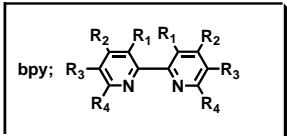
Scheme 11.

Table 1. Substituent effect of 2,2'-bipyridine



(60 mmol) (1 mmol)

bpy				time conversion (hr)	conversion (%)	Yield (%)
R ¹	R ²	R ³	R ⁴			
H	H	H	H	4	100	90
H	Me	H	H	4	100	89
H	H	Me	H	2	100	82
Me	H	H	H	8	100	60
H	H	H	Me	24	27	0
H	NMe ₂	H	H	2	100	89
H	OMe	H	H	4	100	90
H	<i>t</i> -Bu	H	H	4	100	83
H	Cl	H	H	24	16	0
H	NO ₂	H	H	24	46	0

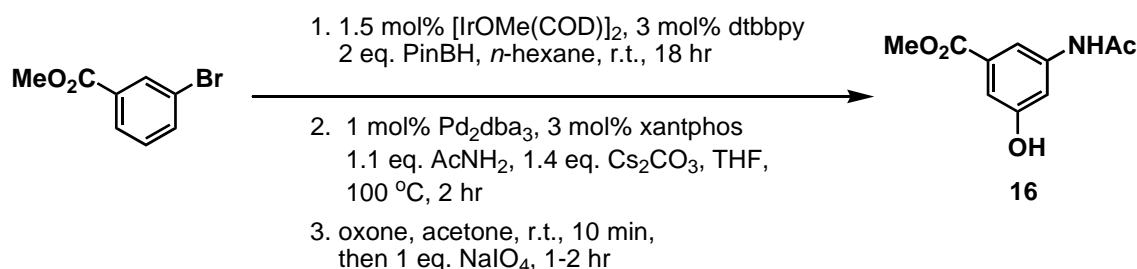


bpy; R₁, R₂, R₃, R₄

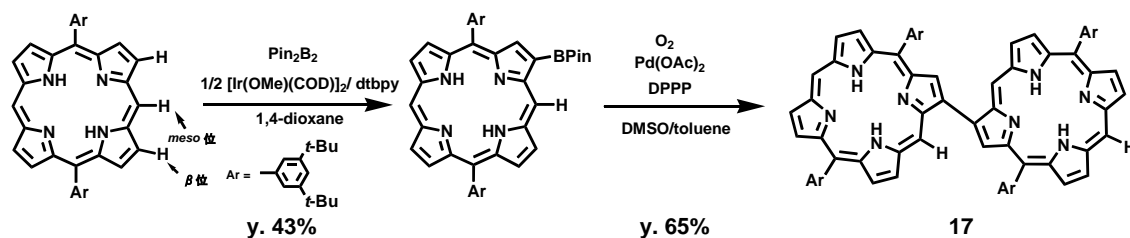
5. C-Hホウ素化反応の応用例¹⁶

以上述べてきた C-H ホウ素化反応により高い原子効率のボロン酸合成が達成されただけでなく、これまで合成困難であったアリアルボロン酸の効率的合成が可能となった。

例えば、生理活性物質に含まれる 3-amino-5-hydroxybenzoic acid (AHBA) は単純な構造であるが、合成には多段階の工程が必要でありこれまで効率的な合成法がなかった。2006 年に Smith IIIらはC-Hホウ素化を用いることでわずか3工程でAHBA関連化合物 **16** の合成を達成した (Scheme 12)¹⁷。

Scheme 12. Smith III *et al.*

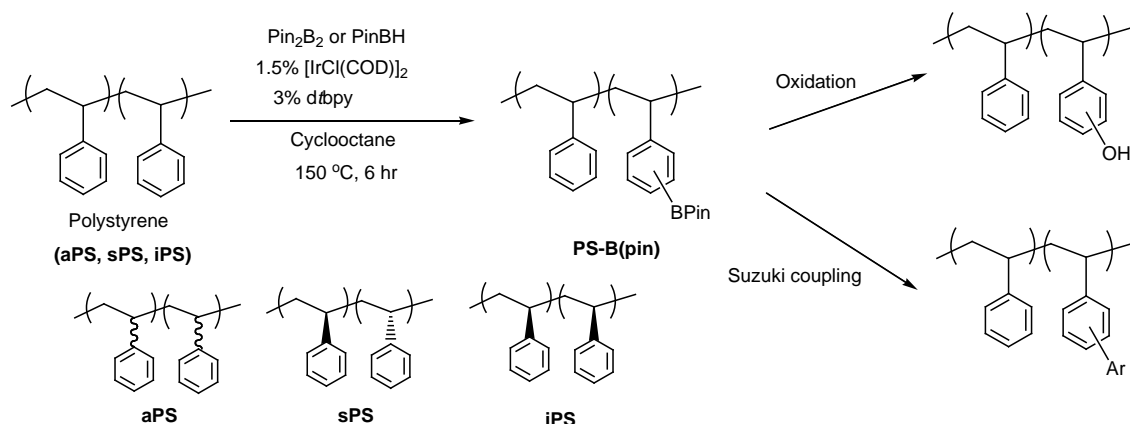
また、京大の忍久保らはC-Hホウ素化によりポルフィリン骨格の選択的なβ位のホウ素化に成功した¹⁸。通常の5,15-ジ置換ポルフィリンは求電子反応、求核反応いずれもmeso位に反応が進行することが知られているが、C-Hホウ素化反応では最も立体的に空いているβ位選択的に反応が進行した。これにより従来合成困難であったβ-β linked diporphyrin **17**を容易に合成できるようになった (Scheme 13)。

Scheme 13. Shinokubo *et al.*

またBaeらはポリスチレンにC-Hホウ素化反応によりホウ素を導入し、続く酸化反応でヒドロキシ基への変換や、鈴木反応を用いるアリール基の導入に成功した (Scheme 14)¹⁹。ポリマーにおける芳香族上のホウ素化の位置選択性は、モノマーに相当するクメンのホウ素化ではメタ：パラの比は7：3に対し、メタ位の立体障害の影響で4：3とパラの選択性の増加が観測されている。これらの変換はポリマーのtacticityには影響せず、置換基の濃度もポリマーとホウ素化試薬の比をコントロールすることで容易に制御できる。

また、これまで合成されていた OH-functionalized sPS は分子量が 9.2 kg/mol と小さいものであったが、この手法により分子量 ca 26~30 kg/mol の OH-functionalized sPS を得ることができた。ポリスチレンの置換基のサイズや濃度はポリマーの結晶性や熱特性に大きな影響を与えることから、新たな特性を持つポリマーの開発が期待される。

Scheme 14. Bae *et al.*

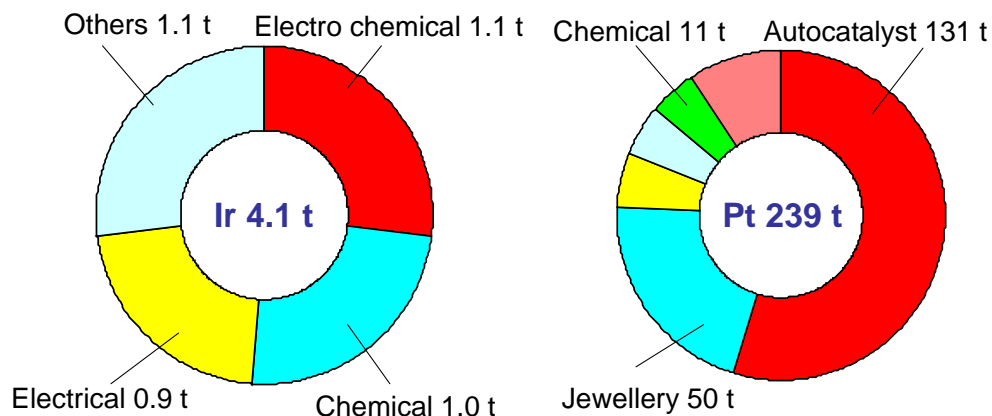


6. 触媒の回収

近年、触媒の回収・再利用は国家プロジェクトとして取り上げられ、環境面及び資源の有効利用において注目を集めている。特に稀少金属を用いる科学技術においては、金属の回収や汎用金属への転換など将来を見据えた元素戦略プロジェクトが発足し、多くの研究機関で検討されている。

C-Hホウ素化反応において用いられるイリジウム金属は、Fig. 6 に示すように主にアフリカでプラチナの副生成物として産出され、その生産量は 2006 年データによると全世界で年間わずか 4 t であり非常に稀少な金属であるといえる²⁰。また、プラチナの副生成物として産出されることから、イリジウムの生産量はプラチナの生産量に大きく左右される可能性があり、潜在的に金属の供給安定性の面で不安定であると考えられる。この事実は、イリジウム触媒を用いる反応において大きな問題であり、触媒の回収・再利用などイリジウム金属の有効利用が強く望まれている。

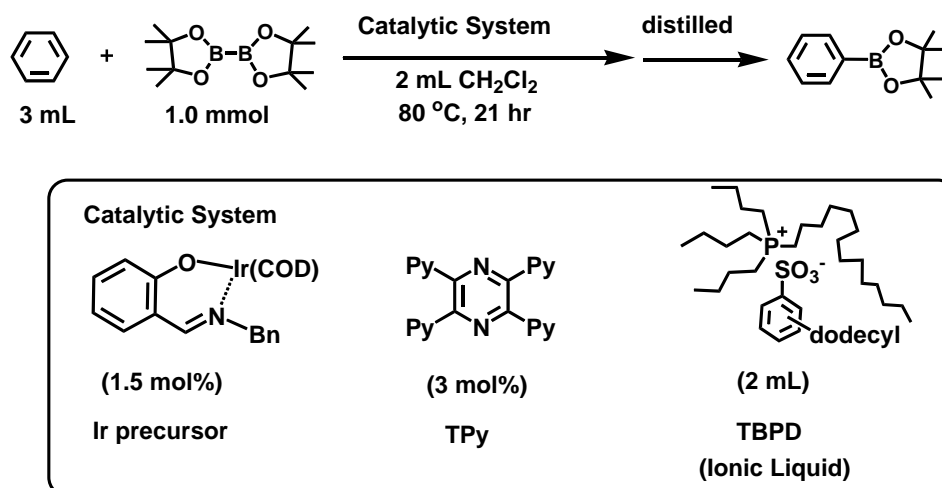
Fig. 6 Production of iridium metal (data for the year 2006)



そのような中、2007 年、Zhuらはイオン性液体を用い初めてC-Hホウ素化における触媒のリサ

イクルに成功した (Scheme 15) ²¹。彼らはtetra-2-pyridylpyrazine (Tpy) とイオン性液体 (TBDP) の存在下、iridium (I) salicylaldiminato-cyclooctadiene complexesを触媒として用い、ベンゼンにPin₂B₂を反応させた。反応後、反応液から生成物を蒸留し、残渣を再利用し、3回の触媒リサイクルを達成している。

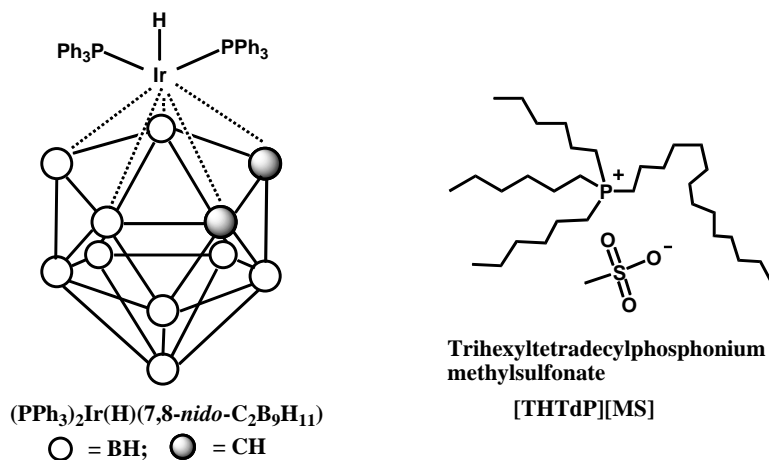
Scheme 15. Zhu et al.



しかしながら、この方法は、生成物と触媒との分離に問題があり、例えば生成物が沸点が高く蒸留できない場合、触媒のリサイクルは不可能である。

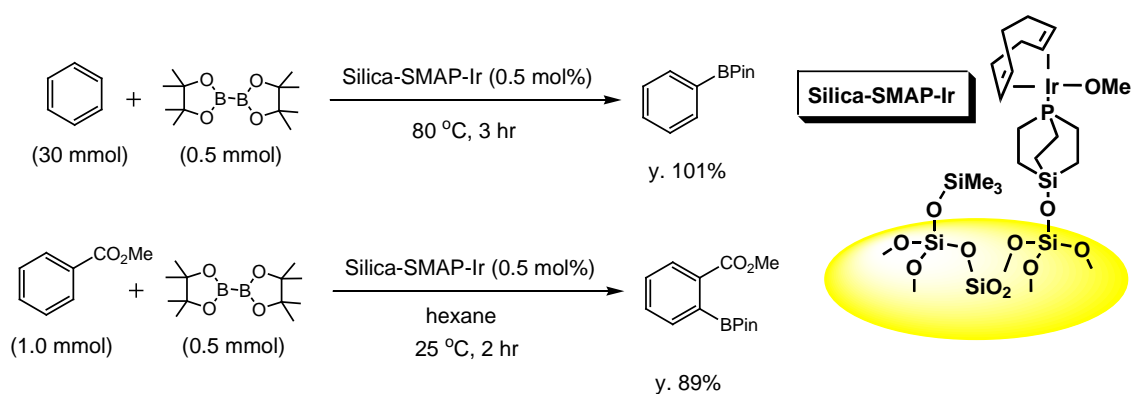
また、彼らは 2008 年にこの触媒系に改良を加え、イオン性液体中、0 価イリジウムのナノ粒子を調整することで、ベンゼンのPinBHを用いるC-Hホウ素化反応を行い6回の触媒リサイクルに成功した²²。彼らは、イリジウム源として空気に安定なヒドリドイリジウムカルボランである(PPh₃)₂Ir(H)(7,8-nido-C₂B₉H₁₁)を用い、エチレングリコール中、水素還元を行い、0 価イリジウムのナノ粒子を調整した。得られたナノ粒子をイオン性液体である[THTdP][MS]で抽出、エタノール、ジエチルエーテル、イオン交換水洗浄を経て触媒の精製を行っている。配位子としては、tetra-2-pyridylpyrazine (Tpy) が最適であり、デカンテーションによる抽出操作によりイオン性液体を分離し、6回の触媒リサイクルを達成している。但し、本触媒系は宮浦らの均一系触媒 ([IrCl(COD)]₂/2,2'-bipyridine) に比べベンゼンのホウ素化反応の収率が 47% と低い。さらにピナコールボランのB-H結合の活性化は効率よく進行するが、Pin₂B₂のB-B結合との反応性が悪くホウ素化剤としてはPinBHしか使用できないといった欠点があった。

Fig. 7 Zhu's catalytic system



一方、北大の澤村らは、初めてシリカゲルを担体に用いた担持型のイリジウム触媒 (Silica-SMAP-Ir) を開発し、芳香族の不均一系触媒を用いたC-Hホウ素化に成功した (Scheme 16)²³。SMAPとはコンパクトで剛直な構造を持った機能性かご型ホスフィンである。この触媒を用いると、安息香酸メチルなど配位性官能基 (配向基) をもつアレーンを基質として用いた場合、特に高い反応性を示しオルト位が選択的にホウ素化される。この理由として配位子であるSMAPがビピリジルと異なり単座であるため、触媒の空いた配位場にエステル基が **directing group** として働いているものと考えられる。また、反応後反応液をデカンテーションし、触媒が回収される。しかし、回収工程で触媒が一部分解し、1回のリサイクルで活性が80%程度に減少することが報告されている。

Scheme 16. Sawamura *et al.*



以上述べてきたように、稀少金属であるイリジウムの供給不安および世界的な環境意識の高まりにもかかわらず、未だに触媒の回収・再利用可能な芳香族C-Hホウ素化触媒について報告例が少なく、満足のいく方法は見出されていないのが現状である。

そこで、著者らは、C-H ほう素化反応における回収・再利用可能なイリジウム触媒の創製を目指し、実験を計画した。

本論文は以下3つの章から構成される。

第一章 回収・再利用可能な C-H ほう素化触媒の開発

第二章 回収・再利用可能な C-H ほう素化触媒のキャラクタリゼーション

第三章 フロー反応への適用

第一章では 2,2'-ビピリジンジカルボン酸 (BPDCA) を配位子として用いることで回収可能な C-H ほう素化触媒の開発を行った。

第二章では第一章で得られた触媒の再利用に関する研究及び触媒のキャラクタリゼーションについて研究を行った。

第三章では、第一章および第二章で開発した回収・再利用可能な触媒を用いフロー反応へ展開した。

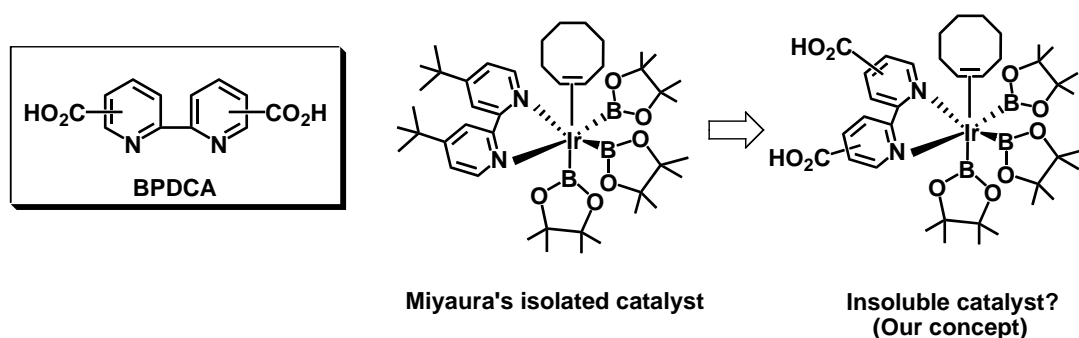
以下に詳細に論ずる。

第一章 2,2'-ビピリジンジカルボン酸(BPDCA)をリガンドとして用いたベンゼンの C-H ホウ素化反応

第一節 2,2'-ビピリジンジカルボン酸の検討

回収可能な新しい触媒を開発するために、序章で述べたとおり著者は宮浦らがリガンドとして使用している 2,2'-ビピリジンに極性基の導入を計画した。即ち、置換基導入による触媒の溶解度の制御を期待し、担体を用いない溶媒不溶性の錯体の調製を目指すこととした。極性基としては、入手及び合成容易性からカルボキシル基を選定した。カルボキシル基を有する 2,2'-ビピリジンの中でも 2,2'-ビピリジンジカルボン酸 (BPDCA) は、色素増感太陽電池やEL材料、ポリマーなどの機能性化合物に使用されており²⁴入手容易であることから、BPDCAをリガンドとして用い、触媒調整を行うこととした (Fig. 8)。

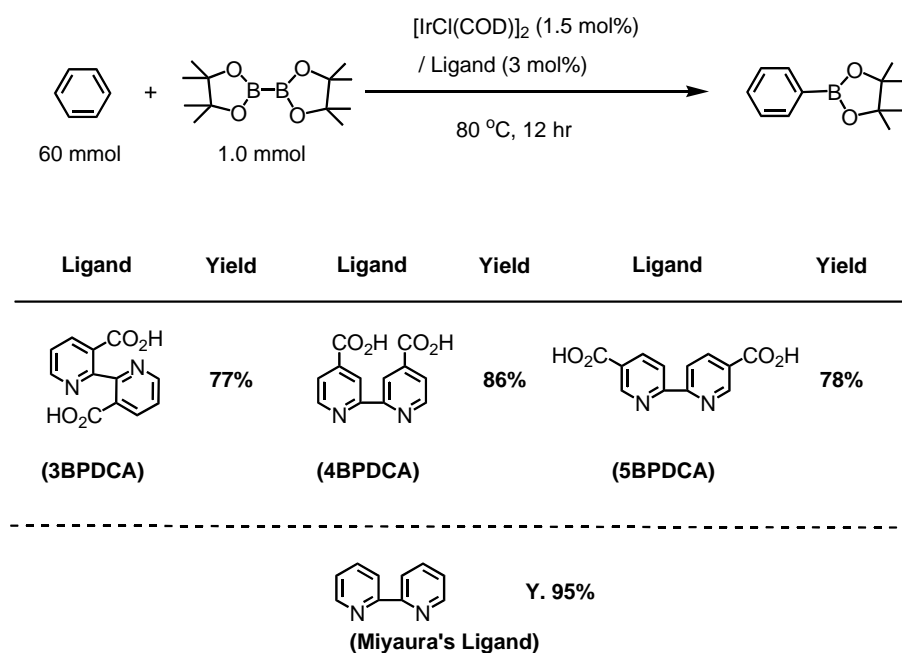
Fig. 8 Our strategy for recyclable iridium catalyst



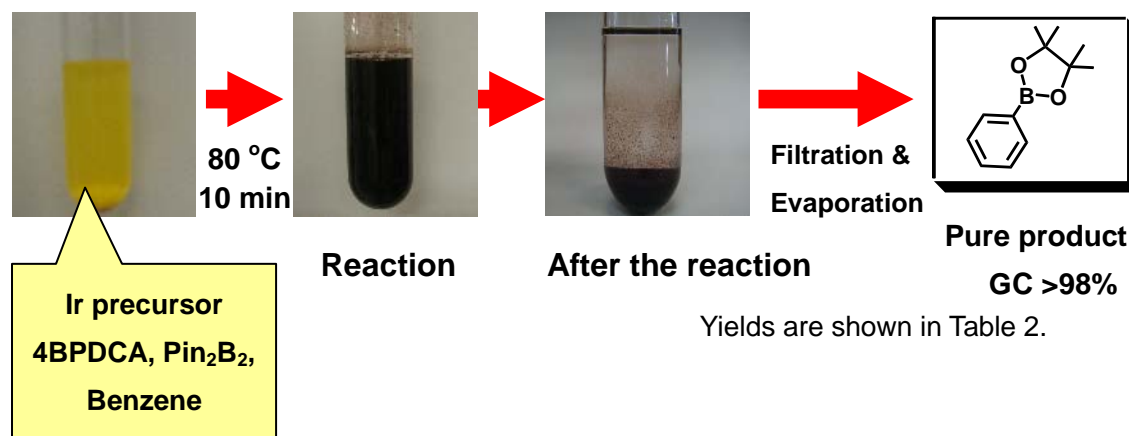
まず初めに、ビピリジン骨格におけるカルボン酸の置換位置の効果を調べた。Table 2 に示すように宮浦-Hartwigらの標準反応条件で反応を行った。即ち、窒素雰囲気下、1.5 mol% $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$, 3 mol%BPDCA存在下、 Pin_2B_2 1.0 mmolと 60 mmolのベンゼンを 80 °C、12 hr 反応させた。リガンドとしては、2,2'-ビピリジン-3,3'-ジカルボン酸 (3BPDCA)、2,2'-ビピリジン-4,4'-ジカルボン酸 (4BPDCA)、2,2'-ビピリジン-5,5'-ジカルボン酸 (5BPDCA)をそれぞれ用いた。

その結果、宮浦らのリガンドと比べ 10~20%収率は劣るものの、BPDCA 上のカルボキシル基は反応を阻害することなくいずれも反応が進行し、目的物であるベンゼンのホウ素化体を良好な収率で得ることができた。3種のリガンドの中で 4BPDCA が最も高収率であった。

Table 2. Substituent effect of BPDCA



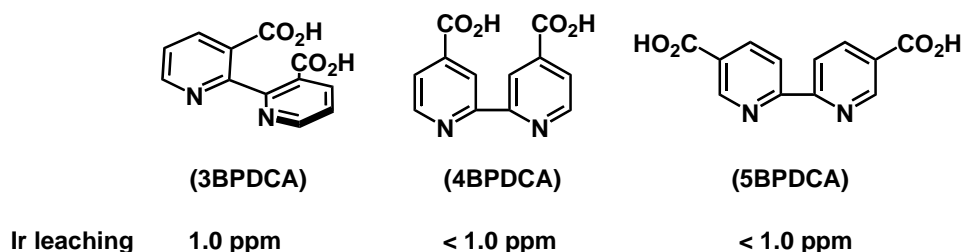
4BPDCA をリガンドとして使用した反応の様子を Fig. 9 に示した。

Fig. 9 A reaction of benzene and Pin₂B₂ using [IrCl(COD)]₂ / 4BPDCA system

反応液を 80 °C に加熱すると、内温 70 °C 付近から反応液の色が黄色から黒へ変化した。この色の変化は新しい触媒が形成されたことを示している。反応終了後、反応液を冷却、静置すると触媒成分は沈降し期待した通り完全に反応液から分離することができた。ろ過操作により触媒を除去した後、溶媒留去するだけで GC 純度 98% 以上のホウ素化体を得ることができた。ろ液中のイリジウムのリーチングを ICP で分析したところ、4BPDCA と 5BPDCA では、イリジウムの濃度は 1.0 ppm 以下であり、定量的に触媒成分が回収できていることが分かった。一方、3BPDCA はろ液に 1.0 ppm のイリジウムが観測された。この理由としては、Fig. 10 に示すよう

に 3BPDCAは構造上、ビピリジルユニットが平面にならず形成された錯体が不安定となりろ液に溶出しているものと考えられる²⁵。

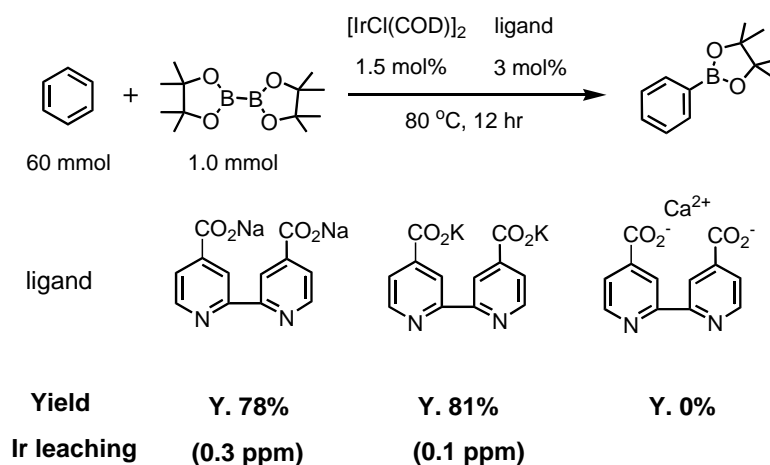
Fig. 10 Structures of BPDCAs and leaching of iridium metal



次に BPDCA の金属塩を用い反応及び触媒成分の回収について検討を行った。

BPDCA 金属塩として、Na 塩、K 塩、Ca 塩を検討したところ、Ca 塩では反応が進行しなかったが、Na 塩および K 塩については反応後、溶媒不溶性の触媒成分の生成が確認され、反応も問題なく進行することが分かった (Table 3)。Ca 塩で反応が進行しなかった原因として、Ca 塩の溶解性が極めて低くイリジウム触媒前駆体との錯形成が起こっていなかったことが考えられる。

Table 3. C-H borylation using BPDCA alkali salts as a ligand

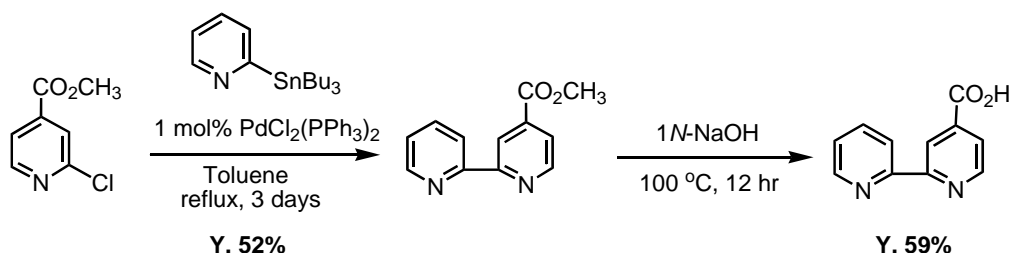


次に 2,2'-ビピリジン上のカルボン酸が 1 つの場合、反応の進行及び触媒成分の回収にどのような影響を与えるか調べることにした。2,2'-ビピリジンモノカルボン酸は市販されていないため、合成を行った。即ち、Scheme 17 に示すように、2-クロロイソニコチン酸メチルエステルとトリブチル (2-ピリジル) スズによる Stille カップリング、アルカリによる加水分解により 2,2'-ビピリジン-4-カルボン酸を合成した (Scheme 17)。

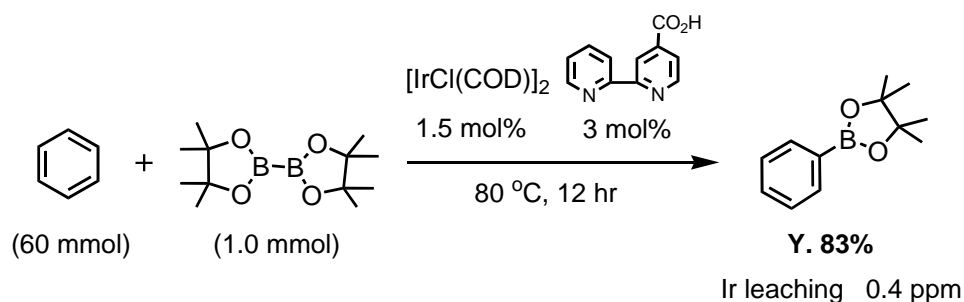
ベンゼンのホウ素化反応にて 2,2'-ビピリジン-4-カルボン酸のリガンドとしての評価を行ったと

ころ、BPDCAと同様に反応後溶媒不溶性の触媒が生成し、反応も収率 83%で反応が進行した。ろ液中のイリジウム含有量は 0.4 ppm とわずかであった (Scheme 18)。この結果より、2,2'-ビピリジン上のカルボン酸は 1 つあれば溶媒不溶性の触媒の調製が可能であることが判明した。

Scheme 17. Preparation of 2,2'-bipyridine-4-carboxylic acid



Scheme 18. Evaluation of 2,2'-bipyridine-4-carboxylic acid as a ligand



以上、C-H ホウ素化反応における触媒の回収にはカルボン酸は 1 つで良いことが明らかとなったが、配位子の合成及び入手の容易性の観点から 2,2'-ビピリジン-4,4'-ジカルボン酸 (4BPDCA) を配位子として用い以下の検討を行うこととした。

第二節 イリジウム触媒前駆体及びホウ素試薬の検討

序論で述べたように宮浦、Hartwigらはイリジウム触媒前駆体として、 $[\text{IrOMe}(\text{COD})]_2$ を用いると反応が室温で進行することを見出している^{12h}。そこで、BPDCA配位子についても $[\text{IrOMe}(\text{COD})]_2$ を用いて室温にて反応するかを確かめることとした。反応は、触媒 3 mol%存在下、ベンゼンと Pin_2B_2 による標準的な条件で実施した。検討の結果、Table 4 に示すように、宮浦らの均一系の条件とは異なり室温で反応は進行しなかった。錯形成特有の黒色への変化が観測されないことから、4BPDCAのベンゼンへの溶解性が低いため、室温では 4BPDCAと $[\text{IrOMe}(\text{COD})]_2$ の錯形成が起こっていないものと思われる。一方、反応温度を 80 °Cに上げたところ、反応は進行し、収率 76%でホウ素化体が得られた。また、反応後溶媒不溶性の触媒成分が沈降し、反応液をろ過することにより容易に分離することができた。また、ホウ素試薬を

Pin₂B₂の代わりにより安価であるPinBHに代えて反応を行ったが、同様に反応が進行し、触媒の分離も問題なく行えた。

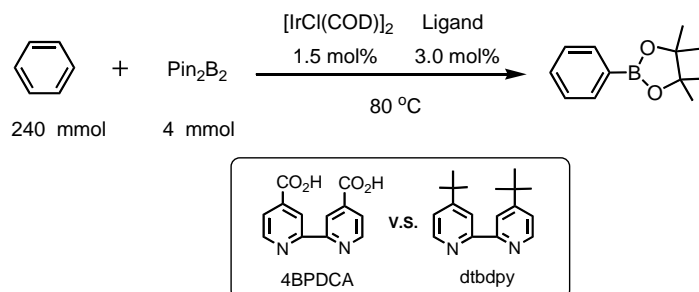
Table 4. Other conditions for C-H borylation of benzene using 4BPDCA

entry	Ir precursor	Borane	Temp.	Yield
1	[IrOMe(COD)] ₂	Pin ₂ B ₂	25 °C	trace
2	[IrCl(COD)] ₂	Pin ₂ B ₂	25 °C	trace
3	[IrOMe(COD)] ₂	Pin ₂ B ₂	80 °C	76%
4	[IrCl(COD)] ₂	Pin ₂ B ₂	80 °C	86%
5	[IrCl(COD)] ₂	PinBH	80 °C	78%
6	[IrOMe(COD)] ₂	PinBH	80 °C	80%

第三節 反応の経時変化及び宮浦リガンドとの比較

これまでBPDCAが回収可能なC-Hホウ素化触媒の調製に有効であることを述べてきたが、BPDCAの配位子としての能力を確かめるべく、宮浦らのリガンドとの活性比較を行った。これまでと同様に触媒 3 mol%存在下、ベンゼンとPin₂B₂による標準的な条件にて反応を比較した (Scheme 19)。配位子としては、4BPDCAと宮浦らの 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl (dtbbpy) をそれぞれ反応に使い、経時的変化を追跡した。

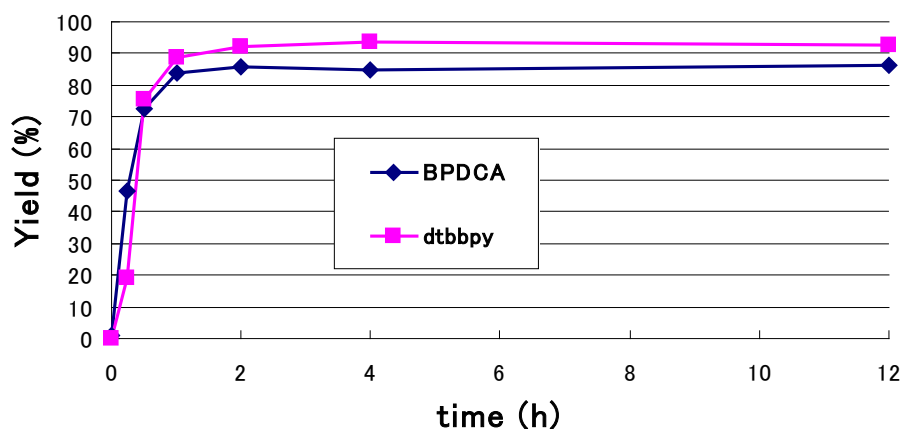
Scheme 19. Comparison of 4BPDCA and dtbbpy



その結果、dtbbpy、4BPDCAを用いた反応ではいずれも2時間以内に完結していた (Fig. 11)。また、4BPDCAはdtbbpyに比べ収率 86%で反応の進行が停止しているものの、両者の初期活性はほとんど同じで活性としては遜色ないことが分かった。また、4BPDCA使用時の反応収率が

dtbbpyに比べ低い原因として、反応終了後に沈降してくる触媒成分に Pin_2B_2 由来のホウ素が触媒に取り込まれていることが考えられる。(回収触媒のキャラクタリゼーションについては第二章を参照)

Fig. 11 Time-course study of C-H borylation using 4BPDCA and dtbbpy



第四節 基質一般性の検討

4BPDCAの配位子としての有効性が確認できたため、次にベンゼン以外の基質適用範囲を確かめることとした。反応に不活性なメチルシクロヘキサンを溶媒として使用し、1.5 mol% の $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ と3 mol%の4BPDCA存在下、 Pin_2B_2 1 mmolと基質2 mmolを80 °Cで12時間攪拌し、Table 5に示すような結果を得た。メトキシベンゼンでは反応の進行が遅く、イリジウムのリーチングも10 ppmと他の基質に比べ多かった。これは、メトキシ基のイリジウムへの配位により触媒の一部が反応液に溶出したものと考えられる。一方、エステル類やベンゾチオフェン、ベンゾフランのような配位性の基質においてはイリジウムのリーチングは観測されなかった。

ホウ素化の位置選択性は、立体的な影響を大きく受けることが分かっており、一置換型アレーンの反応は、メタ体とパラ体を統計学的な値である2:1の比で与え、置換基が同じ1,2-および1,3-二置換型アレーンの反応は単一のメタ体を与えることが宮浦らにより報告されている^{12f, 26}。また縮合型5員環ヘテロアレーンの場合は、 α 位の炭素-水素結合の電子密度が低くなっており、金属錯体への酸化的付加に活性であるため α 位にホウ素化が進行する^{12g, 26}。一置換型アレーンであるメトキシベンゼン、トリフルオロベンゼンについては宮浦らの触媒と同様な結果となったが、安息香酸メチルについてはメタ-パラ配向性が1:1でありパラ位の選択性の向上が観測された。メタ位の選択性が低下した理由については不明であるが、触媒と基質間で何らかの立体障害が生じているものと推測される。他の1,2-および1,3-二置換型アレーン、縮合型5員環については宮浦らの結果と同様に単一のホウ素化体を得ることができた。

Table 5. Use of other arenes and heteroarenes in an $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ and 4BPDC A system

Reaction scheme: $\text{R-Arene} + \text{Pin}_2\text{B}_2 \xrightarrow[\text{Methylcyclohexane (2 mL), 80 }^\circ\text{C, 12 hr}]{[\text{IrCl}(\text{COD})]_2 \text{ (1.5 mol\%), 4BPDC A (3 mol\%)}} \text{R-Arene-BPin}$

Quantities: R-Arene (2.0 mmol), Pin_2B_2 (1.0 mmol)

Entry	Arene	Product	Yield ^a	Ir Leaching	Entry	Arene	Product	Yield ^a	Ir Leaching
1		 (<i>o</i> : <i>m</i> : <i>p</i> = 9 : 69 : 22) ^c	19% ^b	10 ppm	5			78%	< 0.1 ppm
2		 (<i>m</i> : <i>p</i> = 50 : 50) ^c	59% ^b	< 0.1 ppm	6			72%	< 0.1 ppm
3		 (<i>m</i> : <i>p</i> = 65 : 35) ^c	58% ^b	< 0.1 ppm	7			68%	< 0.1 ppm
4			71%	< 0.1 ppm	8			69%	< 0.1 ppm

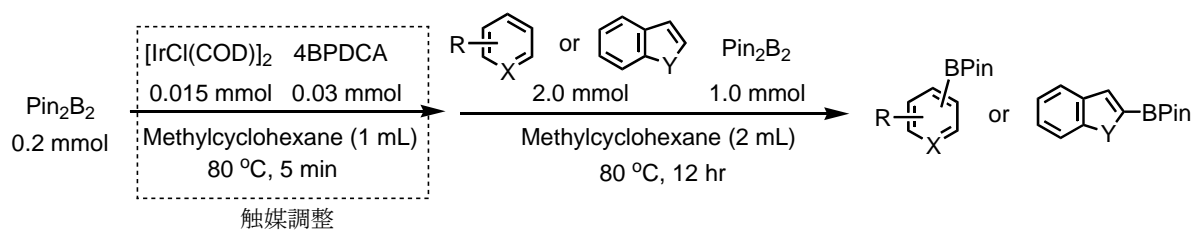
^a Yield was determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard. ^b Isolated yield

^c Isomer's ratio was determined by ¹H-NMR

Table 5 において、様々な基質で反応が進行したものの収率は中程度であったことから、反応初期の段階で基質がイリジウム触媒に配位し活性を低下させている可能性及び不溶性触媒にホウ素が取り込まれている可能性が示唆された。このことから、次に $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 、4BPDC A と Pin_2B_2 を予め 80 °C で加熱攪拌し、触媒を調製した後基質を添加し反応を行った。尚、 Pin_2B_2 使用量は Table 5 に比べ触媒調製に使用した 20 mol% 分過剰となっている。その結果、Table 6 に示したようにメトキシベンゼン以外のすべての基質において収率が向上した。配位性のメトキシベンゼンで収率の向上が観測されなかったことから、反応初期に基質が触媒に配位し活性を低下させているのではなく、 Pin_2B_2 使用量が増加したことにより収率が向上したものと考えられる。

モノ置換ベンゼンについてはメトキシベンゼン及び安息香酸メチルの場合、配向性は変わらなかったが、トリフルオロメチルベンゼンについては単離した生成物の異性体比がメタ : パラ = 65 : 35 から 58 : 42 に変化した。これは 3 位と 5 位に 2 つホウ素が導入された化合物が収率 13% で生成しモノホウ素化体の異性体比が見かけ上変化したためである。特にトリフルオロメチル基は電子吸引性であるため、生成物であるモノホウ素化体も反応性が高いものと推測される^{12f}。

Table 6. C-H borylation of arenes and heteroarenes under improved conditions



Entry	Arene	Product	Yield ^a	Entry	Arene	Product	Yield ^a
1			20% ^b (<i>o</i> : <i>m</i> : <i>p</i> = 6 : 76 : 18) ^c	5			95%
2			76% ^b (<i>m</i> : <i>p</i> = 50 : 50) ^c	6			84%
3			64% ^b (<i>m</i> : <i>p</i> = 58 : 42) ^{c, d}	7			86%
4			83%	8			78%

^a Yield was determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard. ^b Isolated yield

^c Isomer's ratio was determined by ¹H-NMR

^d 3,5-Diborylated compound was obtained in 13% yield based on trifluoromethylbenzene.

第五節 反応溶媒の検討

これまで C-H ホウ素化の反応溶媒として脂肪族炭化水素系の溶媒であるメチルシクロヘキサンを用いていたが、一般に脂肪族炭化水素系溶媒に対する基質の溶解性が悪いため、反応の適用範囲が限定されるといった問題がある。

C-Hホウ素化反応における溶媒効果については、報告例が極めて少なく、宮浦らの報告一例である。宮浦らはC-Hホウ素化反応における溶媒効果を検討し、無極性溶媒である *n*-hexaneを用いると反応が速く、1,2-ジメトキシエタンやDMFなどの配位性溶媒を用いると反応が遅いと報告している^{12b}。触媒系によって溶媒効果が異なる可能性が考えられるため、著者らの触媒系である [IrCl(COD)]₂/4BPDCAの系で溶媒効果を検討することとした。溶解性の低い 2,6-DiClPyを基質として選び、触媒 3 mol%存在下、種々の溶媒を用いPin₂B₂によるホウ素化反応を実施した。反応の評価はGCで行い、Table 7には溶媒ピークを除いたGC面積%を記載した。反応の進行が確認された条件についてはGCによる定量分析を実施した。

Table 7. Solvent effect for C-H borylation using $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ and 4BPDCA system

$[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 1.5 mol% 4BPDCA 3.0 mol%
 $\xrightarrow[80\text{ }^\circ\text{C, 12 hr}]{\text{solvent (3 mL)}}$
 DiClPy (2.0 mmol) + Pin₂B₂ (1.0 mmol) → DiClPy4BPin

Entry	Solvent	GC area% (excepting solvent peak)			Yield ^a	Ir leaching
		DiClPy	Pin ₂ B ₂	DiClPy4BPin		
1	Methylcyclohexane	10.5%	N.D. ^b	84.7%	72%	N. A. ^c
2	DMA	58.3%	21.7%	4.1%	N. A.	N. A. ^c
3	DME	31.3%	N.D. ^b	66.6%	46%	9.1 ppm
4	Dichloroethane	48.2%	51.8%	N.D.	N. A.	N. A. ^c
5	Acetonitrile	59.3%	34.5%	6.2%	N. A.	N. A. ^c
6	CPME	10.5%	N.D. ^b	84.6%	72%	0.25 ppm
7	THF	7.8%	N.D. ^b	89.8%	78%	N. A. ^c
8	Mesitylene	7.4%	N.D. ^b	88.2%	77%	N. A. ^c
9	<i>i</i> Pr ₂ O	7.6%	N.D. ^b	89.4%	77%	N. A. ^c
10	Dioxane	9.9%	N.D. ^b	86.7%	74%	N. A. ^c

a Yield was determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

b Not detected. c Not analysed

検討の結果、溶媒効果は大きく反応収率に影響することが分かった。ジクロロエタンでは全く反応が進行しなかった。DMA、アセトニトリルでは反応収率が低く、特にDMAでは触媒が完全に溶解した。一方、メシチレン、エーテル系が良好な結果を与えた。多くのエーテル系溶媒がメチルシクロヘキサンと同等の収率であり、本触媒系でもエーテル溶媒が問題なく使用できることが分かった。特にエーテル溶媒の中でCPMEを用いた際、イリジウムのリーチングが少なく良好な結果を与えた。

次に脂肪族炭化水素系であるメチルシクロヘキサンとメシチレン及びエーテル系の溶媒使用時の経時変化を分析することで最適な溶媒を確かめることとした。

Fig. 12 Time-course study of C-H borylation in various solvents

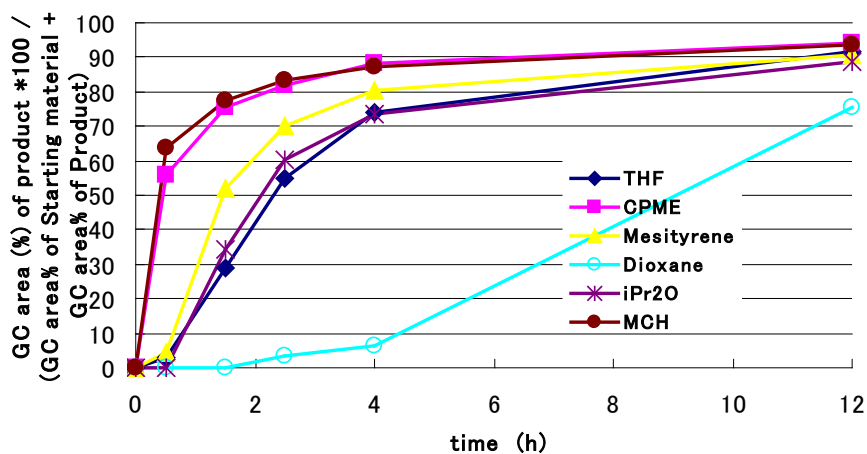


Fig. 12 に示す通り、各種溶媒を用いた反応の経時変化実験により、CPME がメチルシクロヘキサンとほぼ同等の結果を与えた。CPME は工業的にジエチルエーテルの代替溶媒として利用されており、一般的な化合物に対する溶解性も高い。沸点もジエチルエーテルより高いことから、使用後の蒸留による回収も容易であり、工業的に使用しやすい溶媒である。以上の検討により本触媒系における基質の適用範囲が格段に広がったと考えられる。

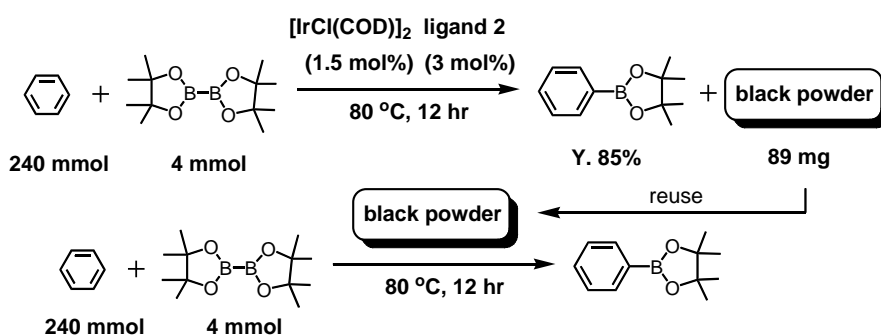
第二章 回収・再利用可能な C-H ホウ素化触媒のキャラクタリゼーション

序論で述べた通り、イリジウムは稀少金属であるため工業的にイリジウム触媒を用いる場合、触媒の回収及び再利用は重要な課題となる。触媒の回収については第一章で述べてきたが、第二章では本テーマで最も重要な触媒の再使用及びキャラクタリゼーションについて述べる。

第一節 回収触媒の再使用

ベンゼンとPin₂B₂から調製される触媒を用い、触媒の再使用の実験を試みた。即ち、窒素雰囲気下、[IrCl(COD)]₂ 1.5 mol%、4BPDCA 3 mol%存在下、240 mmolのベンゼン及び4 mmolのPin₂B₂を用い反応を行った。反応終了後、触媒をろ過、洗浄し89 mgの黒色固体を得た。ろ過回収を空気下で行った触媒を次の反応に使用したところ、反応はまったく進行せず、原料回収となった。一方、酸素及び水分が1 ppm以下に管理されたグローブボックス内でろ過回収を行い、触媒を再使用したところ、再使用1回目からの収率は98%とほぼ定量的な収率まで向上し、10回以上の再使用に成功した。またいずれのろ液にもイリジウムは検出されずほぼ定量的にイリジウムが回収されていた。

Table 8. Reuse of isolated catalyst



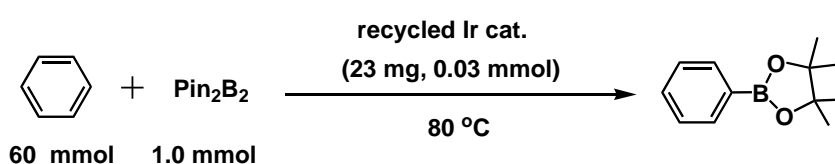
Cycle	Yield	Leaching	Cycle	Yield	Leaching
1	98%	< 0.1 ppm	6	99%	< 0.1 ppm
2	98%	< 0.1 ppm	7	99%	< 0.1 ppm
3	98%	< 0.1 ppm	8	96%	< 0.1 ppm
4	99%	< 0.1 ppm	9	99%	< 0.1 ppm
5	99%	< 0.1 ppm	10	99%	< 0.1 ppm

再使用で収率が向上した理由として、第一章第三節で述べたように触媒に原料であるPin₂B₂由来のホウ素試薬の一部が取り込まれることで初めの反応の収率が見かけ上低下したことが考えられる。

第二節 回収触媒の活性に関する実験

第一章第一節で反応温度が 70 °C 付近から錯体形成が観測されたことを述べたが、活性種が一度生成すれば、より低い温度でも反応が進行する可能性がある。そこで、ベンゼン、Pin₂B₂ を用いて触媒を 3 mol% 使用し、50~80 °C における反応の進行を経時的に観察することとした。回収触媒の合成は上記 Table 8 と同様、Pin₂B₂ 4 mmol スケールで反応を行い、得られた触媒 90 mg をグローブボックス内で 4 等分した。即ち、Table 9 に示すように Pin₂B₂ 1 mmol スケールで回収触媒を約 23 mg (Ir 0.03 mmol 相当) 用い、反応を行った。

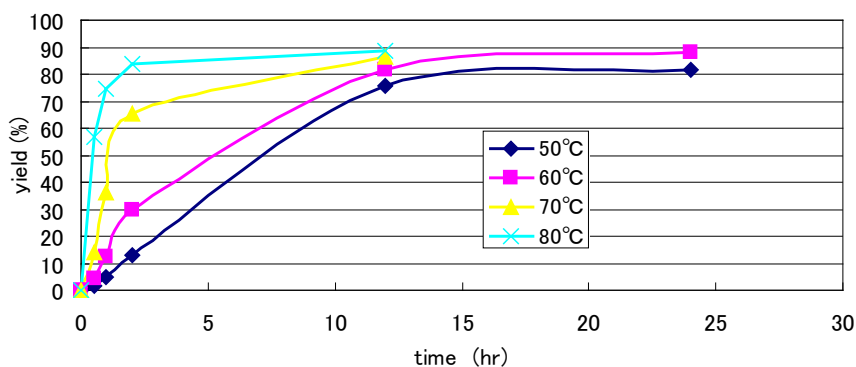
Table 9. C-H borylation of benzene at lower temperature using isolated catalyst



Entry	temp	time	Yield
1	50 °C	24 hr	82%
2	60 °C	24 hr	88%
3	70 °C	12 hr	86%
4	80 °C	12 hr	88%

All reactions were conducted in a glove box.

Fig. 13 Time-course study of C-H borylation using isolated catalyst

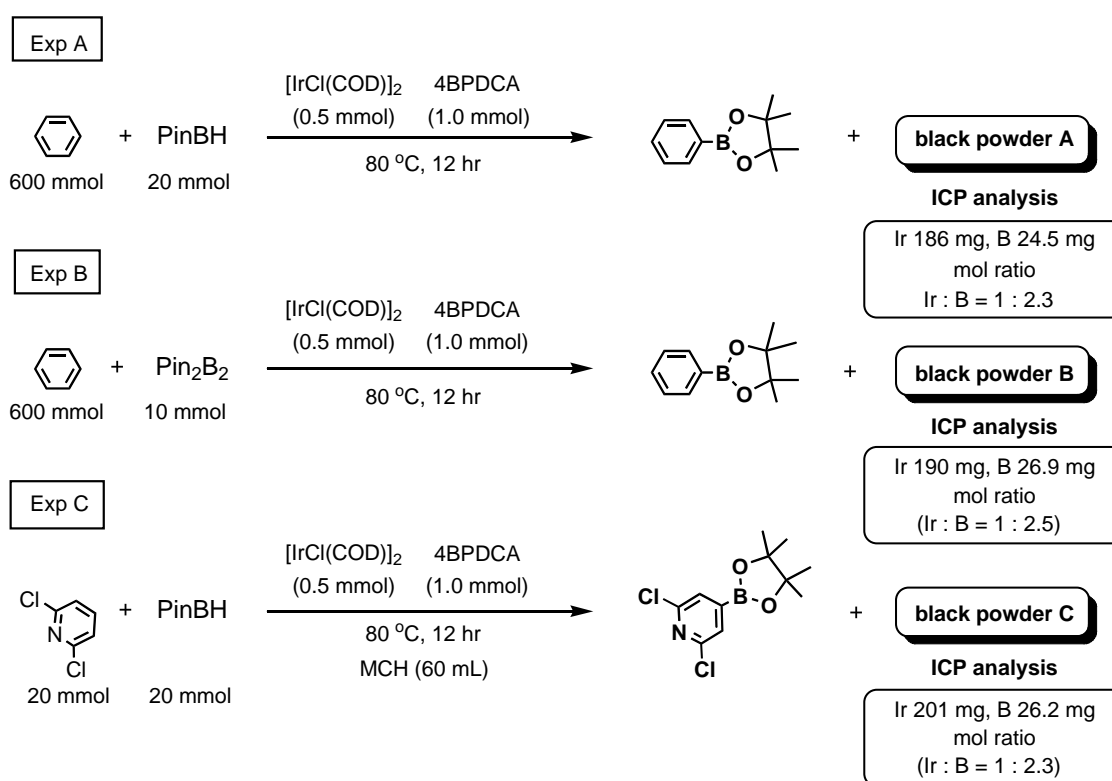


予想した通り、回収触媒を用いると 50 °C においても反応は進行した。このことから、BPDCA とイリジウム触媒前駆体から生成する新しい触媒は活性が高く、宮浦らが提唱しているポリルイリジウム錯体のような活性種の一つである可能性が示唆された (Table 9, Fig. 13)。

第三節 回収触媒の ICP 分析

基質およびホウ素化剤の違いにより回収された触媒中のイリジウムホウ素比がどのように変化するか確かめるべく、検討を行った。ベンゼンと PinBH、ベンゼンと Pin₂B₂、2,6-ジクロロピリジンと PinBH の 3 つの反応をホウ素原子に対して触媒 5 mol% 存在下で行い、グローブボックス内でろ過により得られた触媒の ICP 分析を行った (Scheme 20)。

Scheme 20. Isolation of catalyst

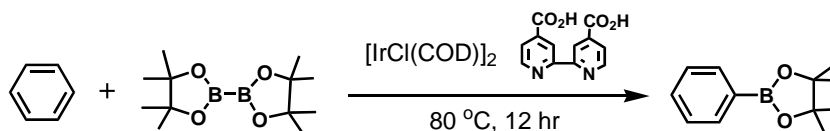


ExpA~Cの反応液においていずれもシクロオクタンがGCで検出された。このことからイリジウム触媒前駆体[IrCl(COD)]₂に含有されるシクロオクタジエン (COD) はイリジウムから解離していることが分かった。また、ICPの結果、反応後回収される触媒にはいずれもホウ素が含有され、イリジウムとのモル比は約 1 : 2.3~2.5 であった。ピナコールは反応液中には観測されないことから、ホウ素はピナコレートの形でイリジウムに取り込まれていると考えられる。

以上、BPDCA 配位子としてを用いた C-H ホウ素化反応で得られる回収触媒は、ほぼ同量のホウ素を含有しており、イリジウムに対して 2.3~2.5 倍モル含まれていることが明らかとなった。

触媒にホウ素が取り込まれているならば、触媒の使用量を変化させることで、収率が変化する可能性がある。そこで次に[IrCl(COD)]₂と 4BPDCAを 1 : 2 のモル比で使用し、ベンゼンを溶媒兼反応基質、ホウ素化剤としてPin₂B₂を用い触媒量を 0.5 ~40 mol%の範囲で反応を実施した。

Table 10. Change of yield depending on catalyst loading

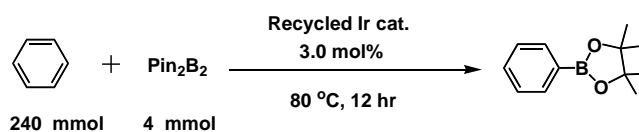


Entry	cat (mol%)	Yield ^a	Entry	cat (mol%)	Yield ^a
1	0.5	91%	6	24	36%
2	1.0	90%	7	30	26%
3	3.0	85%	8	33	32%
4	6.0	77%	9	35	30%
5	12	59%			

^a Yield was determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

Table 10 に示すように、触媒の使用量により収率が変化し、0.5 mol%に触媒量を削減すると収率が 91%まで向上した。反対に触媒量を増加させると収率が低下することが明らかとなった。また、Run 3~6 で得られた固体をグローブボックス内でろ過、回収し再度ベンゼンのホウ素化反応に使用したところいずれも高収率でホウ素化体を与えた (Table 11)。以上の結果より、反応後生成する触媒に原料である Pin_2B_2 のホウ素が取り込まれていることが実験でも証明することができた。

Table 11. Evaluation of isolated catalyst in Table 10



Entry ^a	Recycled Ir cat.	Yield ^b
1	Cat A ^c	94%
2	Cat B ^d	96%
3	Cat C ^e	98%
4	Cat D ^f	97%

a All reactions were conducted in a glove box.

b Yield was determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

c Cat A; black powder prepared by the reaction of benzene and Pin_2B_2 (Table 10 entry 3)

d Cat B; black powder prepared by the reaction of benzene and Pin_2B_2 (Table 10 entry 4)

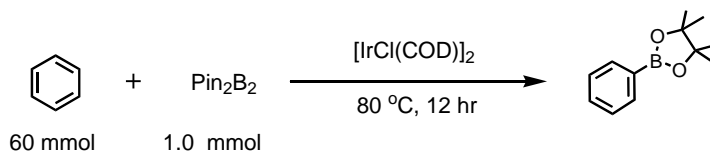
e Cat C; black powder prepared by the reaction of benzene and Pin_2B_2 (Table 10 entry 5)

f Cat D; black powder prepared by the reaction of benzene and Pin_2B_2 (Table 10 entry 6)

第四節 配位子の効果に関する実験

次に配位子であるBPDCAの効果を確認するため、配位子無添加の条件で $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ 量と収率の関係を調べることにした。尚、宮浦らは、ベンゼンと Pin_2B_2 を用いたC-Hホウ素化反応において、 $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ を単独で用いた場合、触媒活性を示さないことを報告している²⁶。

Table 12. C-H boryration of benzene without ligand



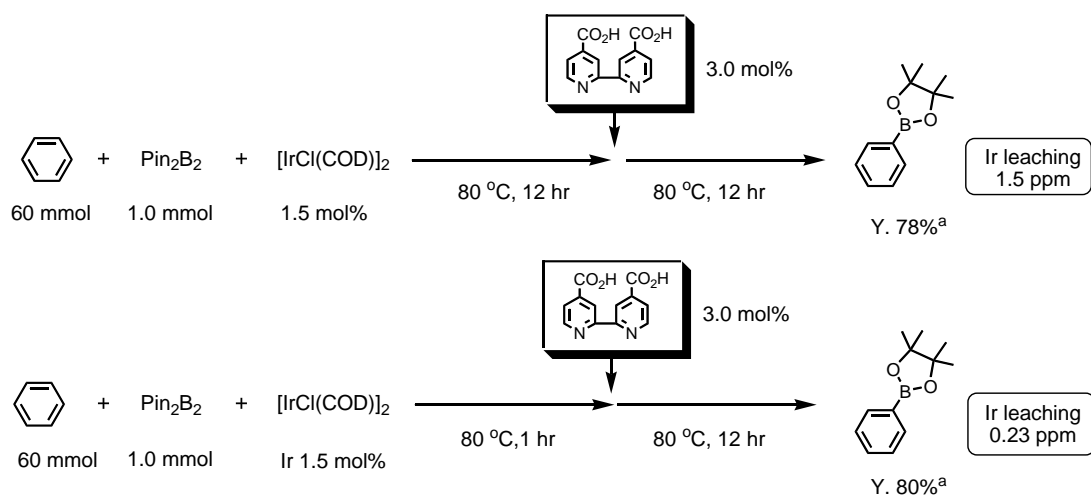
Entry	Ir loading ^a	Pin_2B_2 recovery ^b	Yield ^b	Entry	Ir loading ^a	Pin_2B_2 recovery ^b	Yield ^b
1	0 mol%	100%	0%	6	35 mol%	21%	26%
2	3 mol%	95%	2.6%	7	40 mol%	14%	28%
3	12 mol%	62%	12%	8	45 mol%	9.4%	29%
4	24 mol%	35%	20%	9	50 mol%	6.2%	28%
5	30 mol%	29%	24%				

^a based on Ir metal

^b yield was determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

Table 12 に示すように宮浦らの報告と異なり、配位子を添加しなくても低収率ではあるものの反応が進行することが分かった。本条件において反応液は、80 °Cにて黒い均一な溶液となる。添加量に従い収率が量論的に向上するが、30 mol%付近から収率の変化が小さくなり40 mol%以上からは収率の変化が観られなくなった。このことから、第二節の触媒量と収率の関係と同様に、反応の進行にはイリジウムに対し2~3倍のホウ素が必要であることが考えられる。次に配位子無添加条件で反応を実施後、BPDCAを添加し触媒が回収できるか否か確かめることにした。

Scheme 21. Effect of the addition of 4BPDC A



^a Yield was determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

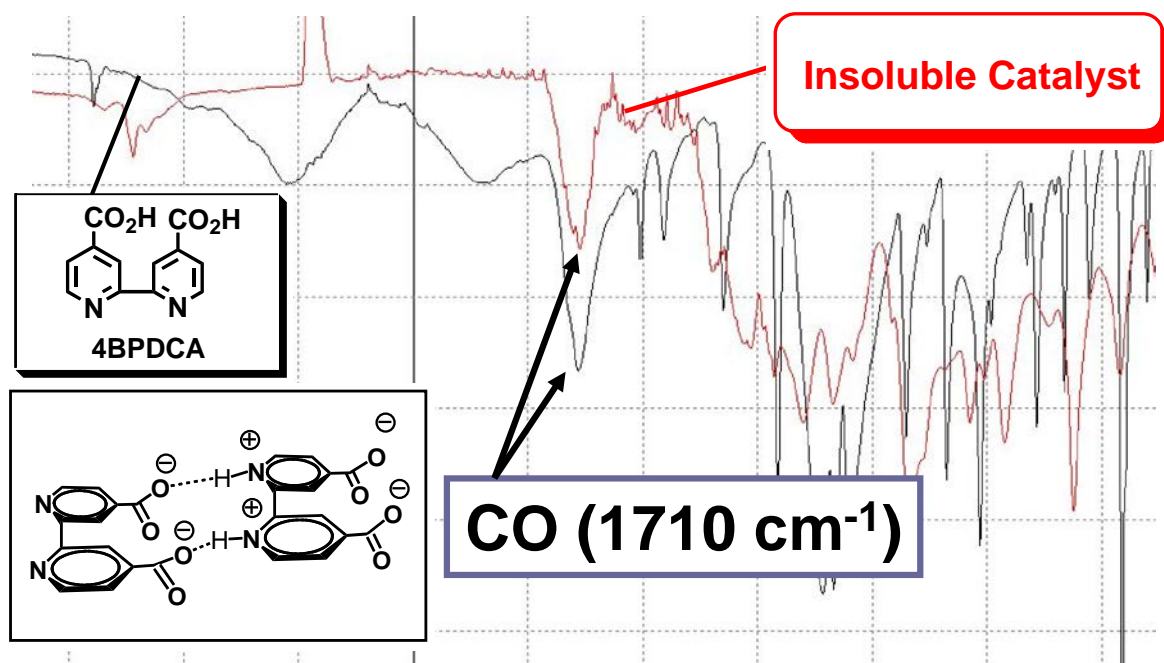
配位子無添加反応 1 時間後と 12 時間後、4BPDC A の添加を行い比較したが、いずれの場合も反応が進行し、反応後、触媒成分が沈降した。触媒をろ過した後、ICP によりイリジウム量を測定したところ、いずれも 1 ppm 前後であり大部分のイリジウムは固体として回収されている (Scheme 21)。

以上の実験から、BPDC A を用いた C-H ホウ素化反応において、反応の初期段階では [IrCl(COD)]₂ と Pin₂B₂ から生成した均一系の錯体で量論的に反応が進行し、その後 BPDC A が均一系の錯体に配位することで触媒サイクルが回り、反応が進行するものと考えられる。

第五節 回収触媒の構造調査

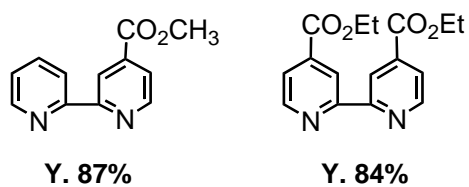
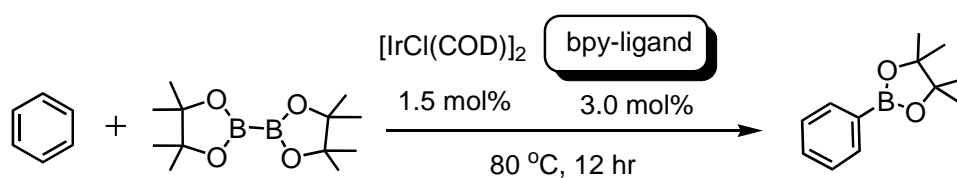
次にベンゼンと Pin₂B₂ の反応から回収された触媒の IR 分析を行った (Fig. 14)。1710 cm⁻¹ 付近に CO 伸縮振動に由来する吸収ピークが観測された。配位子である 4BPDC A のチャートと比較したところ、CO 吸収の顕著なシフトは観測されなかった。4BPDC A は固体状態で、分子間で塩を形成しておりカルボキシレートの状態が存在していることから、触媒中でも BPDC A のカルボン酸は何らかの塩となっていると推定される。また、カルボニルの吸収の存在から大部分のカルボン酸はボランによって還元されていないことが分かった。

Fig. 14 IR spectrum of isolated catalyst and 4BPDCA



次に、ピピリジン上にエステル官能基を持つリガンドで反応を実施した。

Scheme 22. C-H borylation of benzene using methyl 2,2'-bipyridine-4-carboxylate and ethyl 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylate as a ligand



After filtration

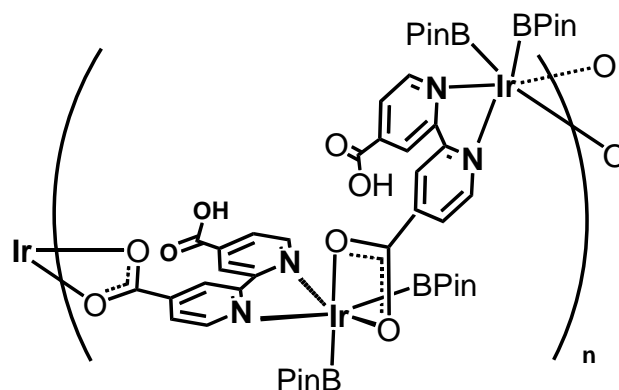
いずれのリガンドも高収率で反応が進行するのを確認したが、反応は写真の通り完全な均一系でありろ過操作を行っても触媒は回収されなかった (Scheme 22)。

以上の結果、触媒構造に関して以下の知見が得られた。

- ・ 回収された触媒にはイリジウム及びホウ素が含まれており、含有比は Ir : B = 1 : 2.3~2.5 であった。
- ・ 反応液中にピナコールはほとんど検出されないことからホウ素はピナコレートの形で触媒に含有される。
- ・ IR の結果、CO 吸収が確認されたことから触媒に含有される BPDCA のカルボン酸の大部分はボランで還元されていないと推定される。
- ・ IR の結果、CO 吸収がリガンドの吸収波長と変わらないことから、リガンドと同様にカルボキシレートとなっている可能性がある。
- ・ エステル基を有するピピリジンで反応を行うと、完全な均一系触媒が生成した。
- ・ *In situ* で触媒を合成し反応を行うと、反応液中にシクロオクタンが検出されることから、イリジウム触媒中のシクロオクタジエン (COD) は解離していると考えられる。

これらの知見から、以下の Fig. 15 のような BPDCA のカルボン酸とイリジウムによりポリメリックな構造となることで溶媒不溶性の錯体となっていると推測される。

Fig. 15 Proposed polymeric structure of solid iridium catalyst



残念ながら、触媒が不安定であること及び溶解性が極めて低いことから、完全な構造決定には至っていない。

第三章 フローリアクターへの展開

第一節 フローケミストリーに関する序論

フローケミストリーは実験室レベルだけでなく工業化プロセスにおいても確立された技術である²⁷。フロー反応にはバッチ反応と比べ、例えば 1) 操作の簡便性、2) 反応熱の高い除熱能力、3) 連続的多段階反応への適用²⁸、4) 並列生産により容易にスケールアップが可能などの多くの利点が挙げられる。

ケンブリッジ大学の Steven Ley 教授は最も精力的にフローケミストリーの研究を行っている研究者の一人であるが、彼らは既にマイクロキャピラリーフローディスク(MFD)リアクターを使用することで反応性の高い試薬を用いた反応を一日当たり数 kg の生産能力で反応を行うことに成功している (Fig. 16, 17)²⁹。

Fig. 16 Microcapillary Flow Disk (MFD) reactor

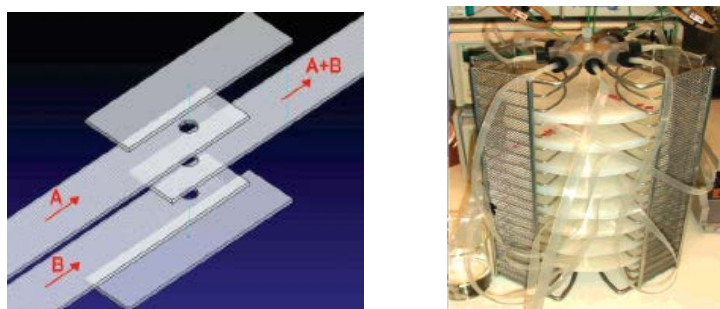
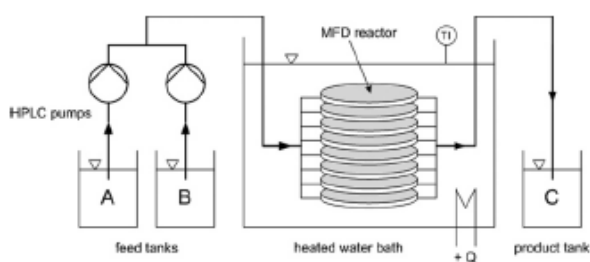


Fig. 17 Flow system



近年、様々なタイプのマイクロフローリアクターは多くのベンチャー企業から販売されるようになってきており、パイロットプラントで既に生産に使用されている例も出てきている。

触媒反応をフローリアクターで実施する際、触媒の固定化が行われる。即ち、シリカゲル、アルミナ、ポリスチレン、カーボンなどの担体に担持した触媒を用いると、高価な触媒をロスすることなく連続的に使用することが可能となる³⁰。

一方、第一章、第二章で述べてきた通り、著者は担体を用いない不溶性のイリジウム触媒の開

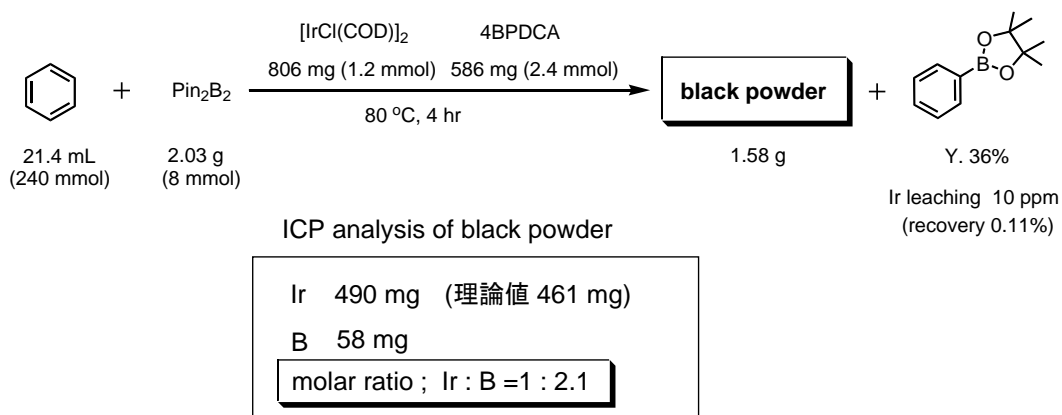
発に成功した。しかしながら、本触媒は、空気、水に不安定であるためグローブボックス内での取り扱いが必要である。本触媒をカラム管に充填すれば、触媒の空気への接触を最小限に抑えることができ、触媒の不安定性を克服できないかと考えた。そこで、この不溶性イリジウム触媒のフロー反応系への適用を検討した。尚、C-H ほう素化反応のフローリアクターでの反応例は報告例はない。

第二節 触媒の調整

Scheme 23、24 に示すように、 Pin_2B_2 に対し触媒を 30 mol% を用い、ベンゼン中で触媒を調整した。配位子としては 4BPDCA 及びその Na 塩である Na-4BPDCA を用いた。以下、4BPDCA により得られた触媒を 4BPDCA-cat、Na-4BPDCA により得られた触媒を Na-4BPDCA-cat と表記する。

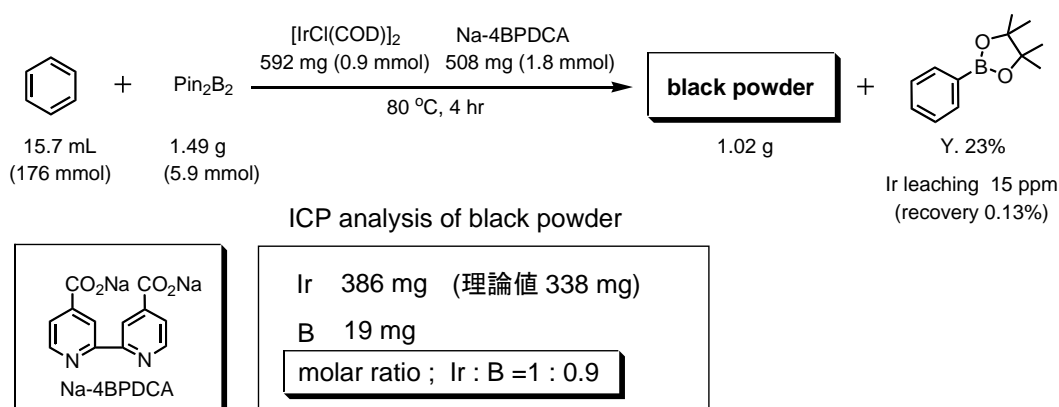
4BPDCA-cat の合成

Scheme 23. Preparation of 4BPDCA-cat



Na-4BPDCA の合成

Scheme 24. Preparation of Na-4BPDCA



いずれの触媒合成においても、イリジウムのろ液へのロス率は0.1%程度であり、ほぼ定量的に触媒を回収することができた。興味深いことに4BPDCAとNa-4BPDCAから合成される触媒において、イリジウムとホウ素の比に大きな違いが観測された (Scheme 23, 24)。Na-4BPDCAの場合、ホウ素の含有比率が4BPDCAの半分以下であることから、異なるイリジウム-ホウ素-カルボン酸によるネットワークが構築されているものと考えられる。次に得られた触媒の粒子状態を観測するためSEMによる触媒の撮影を行った。

Fig. 18 SEM images of 4BPDCA-cat

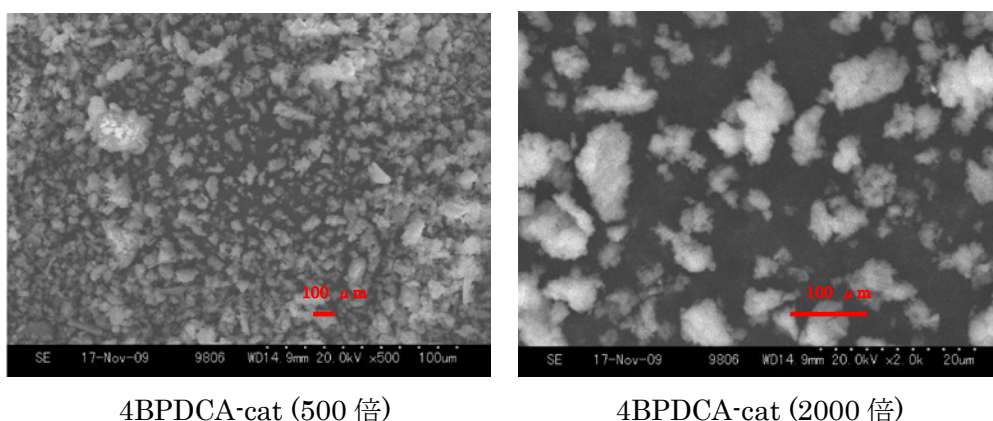
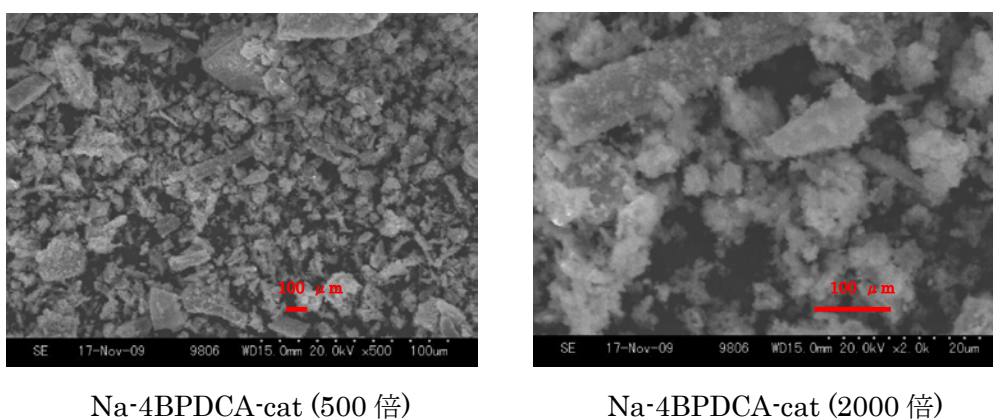


Fig. 19 SEM images of Na-4BPDCA-cat



Na-4BPDCA では無機塩のような結晶が一部混ざっているものの、いずれの結晶も数ミクロン～数十ミクロンの細かいアモルファス状の固体の凝集体であることが分かった (Fig. 18, 19)。これらの広い表面積の凝集体が触媒活性に寄与しているものと思われる。

触媒の評価

次に上記で得られた触媒 (4BPDCA-cat、Na-4BPDCA-cat) のバッチ反応による評価を性能評価を行うこととした。結果をTable 13, 14 に示すが、ベンゼンとPin₂B₂により調製した触媒はベンゼン以外の基質にも適用可能であり、いずれもイリジウムのリーチングは少ないことが分かった。Na-4BPDCA-catでは1,2-ジクロロベンゼン及びベンゾフラン、ベンゾチオフェンを基質として用いた場合、反応が遅く低収率となった。また、4BPDCA-catでは、ベンゾフランのホウ素化には17mol%の触媒量が必要であった。

以上の結果より、両触媒におけるバッチ条件における基質適用範囲は4BPDCA-catの方が広いことが分かった。

Table 13. C-H borylation of various substrates using 4BPDCA-cat

	2.0 mmol (0.72 M)	1.0 mmol (0.36 M)		
Entry ^a	Substrate	Product	Yield ^{b, c}	Ir leaching
1 ^d			93% (88%)	0.4 ppm
2			82% (78%)	0.4 ppm
3			87% (83%)	0.3 ppm
4			87% (83%)	< 0.1 ppm
5			77% (71%)	0.3 ppm
6			87% (83%)	< 0.1 ppm
7			59% ^e (43% ^f)	N. A. ^g

^a Reactions were carried out in a methylcyclohexane solution of the substrates (0.72 M) and Pin₂B₂ (0.36 M) unless otherwise noted. ^b Yields were determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard, except that tetralin was used as an internal standard in entry 3. ^c Yields in parentheses are the isolated yield.

^d Reaction was carried out in a benzene solution of Pin₂B₂ (0.18 M). ^e Reaction was carried out using 0.36 M of Pin₂B₂ (0.18 mmol) and 0.72 M of benzofuran (0.36 mmol) in the presence of 17 mol% of catalyst. ^f Product contained ca 5% of 3-borylated isomer as observed by ¹H-NMR. ^g not analysed.

Table 14. C-H borylation of various substrates using Na-4BPDCA-cat

	2.0 mmol (0.72 M) + 1.0 mmol (0.36 M)								
Entry ^a	Substrate	Product	Yield ^b	Ir leaching	Entry ^a	Substrate	Product	Yield ^b	Ir leaching
1 ^c			93%	0.1 ppm	5			55%	0.3 ppm
2			6%	< 0.1 ppm	6			low	N. A. ^d
3			85%	< 0.1 ppm	7			low	N. A. ^d
4			90%	0.2 ppm					

^a Reactions were carried out in a methylcyclohexane solution of the substrates (0.72 M) and Pin₂B₂ (0.36 M) unless otherwise noted. ^b Yields were determined by GC using 4-ethylbiphenyl as an internal standard, except that tetralin was used as an internal standard in entry 3. ^c Reaction was carried out in a benzene solution of Pin₂B₂ (0.18 M). ^d Not analysed.

第三節 フローリアクター装置

フロー反応を行うために、Fig. 20, 21 に示す装置を組み立てた。リアクターとしてはHPLC用カラムとして容易に入手可能なステンレス製カラム (GLサイエンス製 外径 6.4 mm、内径 4.0 mm、長さ 30 mm) を用いた。カラムの両端には触媒の流出を防ぐ目的で 0.5 μm の焼結金属フィルターを装着し、異径ユニオンとswedge-lock で固定した。カラムへの触媒の充填はグローブボックス内で行った。シリンジポンプはSyriss社製のAtras シリンジポンプを使用し、Atras software で流速、流量などを制御した。試薬ボトル、ポンプ、反応器、反応液の受器ボトルはすべてテフロン[®]チューブ (外径 1.6 mm、内径 0.8 mm) で接続した。反応器の加熱にはテクノアプリケーションズ製アルミブロック (アポロ) を使用し、温度制御は同社製のコーチマンを用いた。

Fig. 20 Continuous-flow system

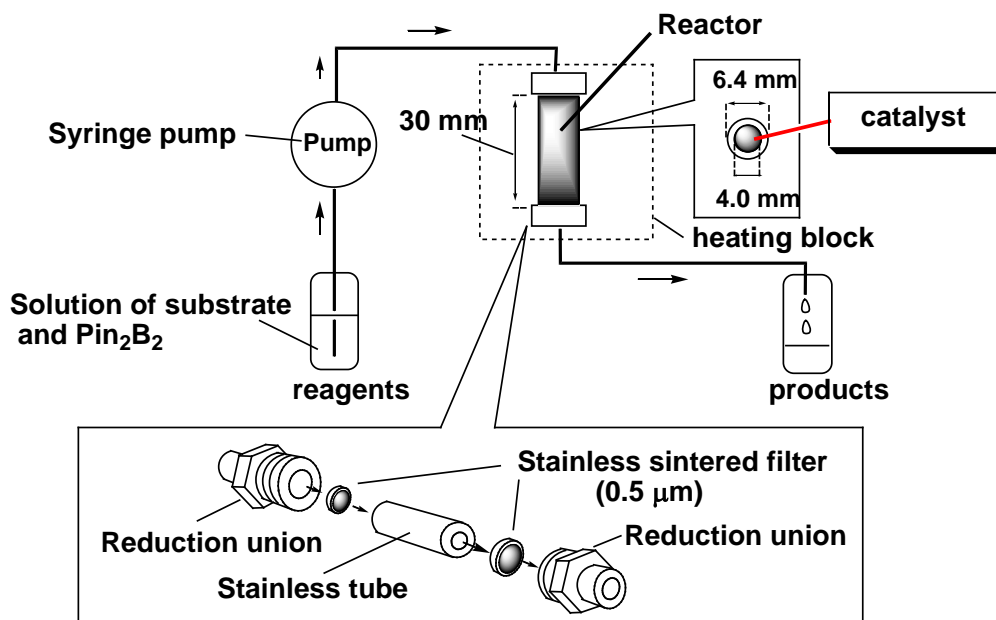
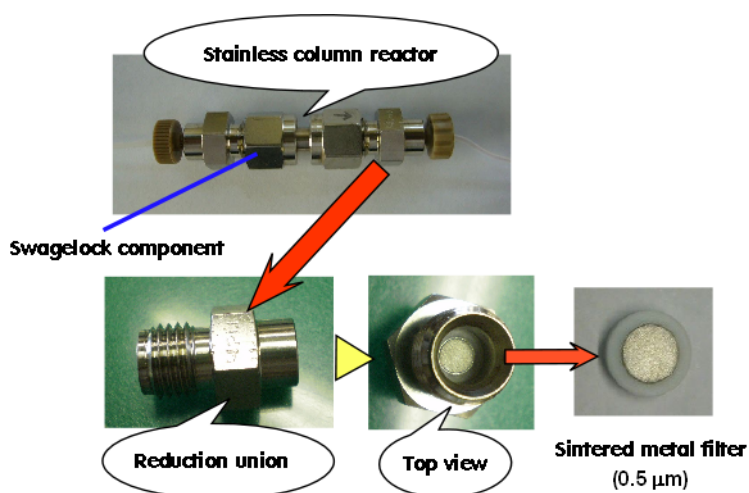


Fig. 21 Column reactor






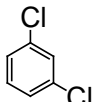
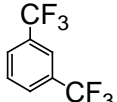
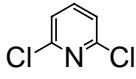


第四節 フローリアクターを用いた C-H ホウ素化反応

4BPDCA-catを用いたフロー反応

第二節で述べた装置を用い、4BPDCA-cat を用いたフロー反応を行った (Table 15)。リアクターには第一節で合成した 4BPDCA-cat 145 mg(0.22 mmol 相当)をグローブボックス内 (酸素、水分 < 1 ppm) で充填した。反応終了後、基質を変更する際は前反応の基質もしくは生成物の

混入を防ぐためにメチルシクロヘキサン 10 mL を用いて洗浄した。

Table 15. C-H borylation using 4BPDCA-cat under continuous-flow conditions

Entry	Substrate ^a	Concentration (mol/L)		Flow rate (mmol/h)	Yield ^{b, c}	Ir leaching ^d
		Substrate	Pin ₂ B ₂			
1				0.1	85% (80%)	< 0.1 ppm
2		-	0.18	0.2	83% (79%)	< 0.1 ppm
3				0.3	85%	< 0.1 ppm
4				0.1	53% (49%)	< 0.1 ppm
5		0.36	0.18	0.2	43%	N.A. ^e
6				0.3	36%	N.A. ^e
7				0.1	89% (81%)	0.4ppm
8		0.72	0.36	0.2	83%	0.2 ppm
9				0.3	70%	0.1 ppm
10				0.1	88% (82%)	< 0.1 ppm
11		0.72	0.36	0.2	73%	N.A. ^e
12				0.3	63%	N.A. ^e
13				0.1	93% (87%)	0.4 ppm
14		0.72	0.36	0.2	80%	0.6 ppm
15				0.3	76%	0.6 ppm
16				0.1 ^f	75% (71%)	17 ppm
17		0.72	0.36	0.2 ^f	65%	7.9 ppm
18				0.3 ^f	54%	6.7 ppm
19				0.1	78% (75%)	1.5 ppm
20		0.72	0.36	0.1 ^f	85% (78%)	2.7 ppm
21		0.72	0.36	0.1	67% (62%) ^g	0.6 ppm

^a Benzene was used as a substrate as well as a solvent (entry 1-3). ^b Yields based on boron atom of Pin₂B₂ were determined by GC analysis using 4-ethylbiphenyl as an internal standard, except that in the reaction of 1,3-dichlorobenzene, yield was determined by GC analysis using tetralin as an internal standard. ^c Yields in parentheses are isolated yields. ^d The contents of iridium in the reaction mixture were analyzed by ICP. ^e Not analyzed. ^f Cyclopentylmethylether was used as a solvent. ^g Product contained ca 5% of 3-borylated isomer as observed by ¹H-NMR.






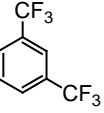
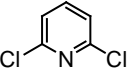




80 °Cに加熱した触媒が充填されたカラム反応管に、順次基質および Pin_2B_2 の溶液を連続的に流通させた。反応はentryの順に従い実施した。ベンゼンでは0.1-0.3 mmol/hの範囲において流速による収率の変動は見られなかったが、他の基質では Pin_2B_2 濃度が0.18 Mでは反応が遅かったため、0.36 Mで反応を実施した。イリジウムのリーチングについてはバッチに比べ多い傾向であるが、顕著なリーチングは観測されなかった。ベンゾフランにおいては、バッチ条件において多くの触媒量が必要であった(Table 13, entry 7)が、フロー条件では円滑に反応が進行した。基質を変更する際、メチルシクロヘキサンにより洗浄を行ったが、前反応の基質及び生成物を容易に洗浄することができた。また、2,6-ジクロロピリジンはメチルシクロヘキサンに対する溶解度が低いため溶媒としてCPMEを使用した。イリジウムのリーチングが17 ppmと多い結果となった。このような基質では、金属トラップカラムを用いることでイリジウムの回収を行う必要があり、今後検討予定である。

以上、本フロー条件での反応は1ヶ月以上触媒を80 °Cに加熱して反応を行ったが、触媒の活性の低下および溶媒による膨潤は観測されず、触媒の堅牢性を示すことができた。

Na-4BPDCA-catを用いたフロー反応

第二節で述べた装置を用い、4BPDCA-catと同様にNa-4BPDCA-catを用いたフロー反応を行った(Table 16)。リアクターには第一節で合成したNa-4BPDCA-cat 170 mg (0.30 mmol相当)をグローブボックス内(酸素、水分 < 1 ppm)で充填した。反応後、基質を変更する際は前反応の基質もしくは生成物の混入を防ぐためにメチルシクロヘキサン 10 mLを用い洗浄した。

Table 16. C-H borylation using Na-4BPDCA-cat under continuous-flow conditions

Entry	Substrate ^a	Concentration (mol/L)		Flow rate (mmol/h)	Yield ^b	Ir leaching ^c
		Substrate	Pin ₂ B ₂			
1		-	0.18	0.1	92%	< 0.1 ppm
2		-	0.18	0.2	93%	< 0.1 ppm
3		-	0.18	0.3	94%	0.2ppm
4		0.72	0.36	0.1	69%	0.9 ppm
5		0.72	0.36	0.1	70%	0.2 ppm
6		0.72	0.36	0.1	79%	0.5 ppm
7		0.72	0.36	0.1 ^d	71%	8.3 ppm
8		0.72	0.36	0.1	49%	1.8 ppm
9		0.72	0.36	0.1 ^d	30%	2.3 ppm
10		0.72	0.36	0.1	4%	N.A. ^e
11		0.72	0.18	0.1	89%	N.A. ^e

^a Benzene was used as a substrate as well as a solvent (entry 1-3). ^b Yields based on boron atom of Pin₂B₂ were determined by GC analysis using 4-ethylbiphenyl as an internal standard, except that in the reaction of 1,3-dichlorobenzene, yield was determined by GC analysis using tetralin as an internal standard. ^c The contents of iridium in the reaction mixture were analyzed by ICP. ^d Cyclopentylmethylether was used as a solvent. ^e not analyzed.

Table 16 に示すようにバッチ反応と同様に Na-4BPDCA-cat は 4BPDCA-cat に比べ活性が低いことが分かった。また、1,2-ジクロロベンゼンおよび 1,3-ジクロロベンゼンを用いた反応 (Table 16, entry 4, 5) では、バッチ条件と異なり反応液が塩酸臭のある酸性溶液となった。これは配位

子がカルボン酸のナトリウム塩が塩基として作用し、リアクター内で高濃度の水素と接触し、一部基質の脱ハロゲン化が進行しているものと推測される。Entry 11 で触媒活性を確かめるべくベンゼンで反応を行ったが。顕著な活性の低下は観測されなかった。ジクロロベンゼンの系における副反応（脱ハロゲン化）の触媒活性への影響は見られなかった。

以上、イリジウム触媒前駆体、4BPDCA誘導体及び Pin_2B_2 から調製される 4BPDCA-catのフロー反応への適用を検討し、触媒の活性を損なうことなく連続的に多くの基質のホウ素化を行うことに成功した。

触媒活性の面では Na-4BPDCA-cat よりも 4BPDCA-cat の方が高く、Na-4BPDCA-cat ではハロゲンを有する基質において一部脱ハロゲン化反応の副反応が起こっていることから、Na-4BPDCA-cat は高濃度の水素と基質が接触するフロー条件には適さないと考えられる。

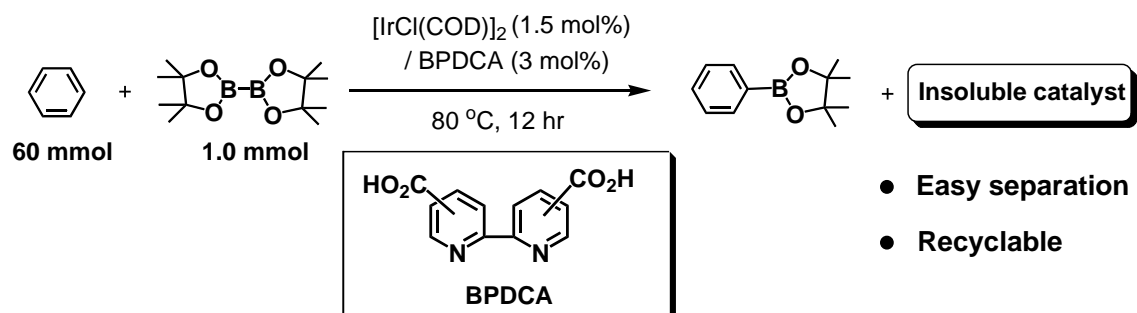
4BPDCA-cat 及び Na-BPDCA-cat のいずれも空気、水に不安定な触媒であるが不活性ガス雰囲気下でステンレス製カラムリアクターに充填し密閉すれば、グローブボックス外での操作が可能であり容易な操作でフロー反応が実施可能であることが判明した。

総括

本論文に記述した研究成果は、以下の三点に要約できる。

1. 回収・再利用可能な C-H ホウ素化イリジウム触媒の開発

2, 2'-ビピリジンにカルボキシル基を導入した BPDCA を配位子として利用することで、回収可能な C-H ホウ素化イリジウム触媒の創製に成功した。



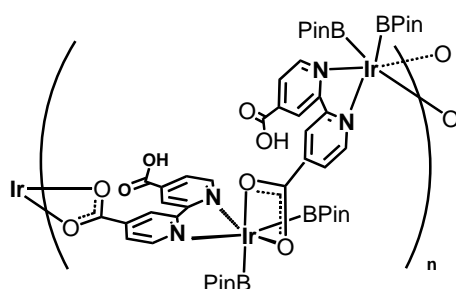
本触媒は、再使用可能で 10 回同じ触媒を使用しても失活することなく反応を行うことができた。

2. イリジウム触媒のキャラクタリゼーション

回収・再利用可能な触媒の分析結果をまとめると以下の通り。

- ICP 分析の結果、ホウ素がイリジウムに対しモル比で 2.1~2.6 倍含有される。
- IR 分析の結果、BPDCA のカルボキシル基の対部分はボランによって還元されておらず、カルボキシレートで存在している可能性が示唆された。
- 2, 2'-ビピリジンモノカルボン酸でも BPDCA と同様な結果が得られる。

これらのデータから、触媒の構造を以下のポリメリックな錯体と推定した。



3. イリジウム触媒のフロー反応への適用

本触媒をステンレスカラムに充填したところ、触媒の活性を損なうことなく、連続的に多くの基質のホウ素化を行うことに成功した。

Experimental Section

General Information

All substrates including bis(pinacolato)diboron and pinacolborane were purchased from Aldrich and Wako Chemicals and were used as obtained without further purification. Iridium catalysts were purchased from Johnson Matthey. 2,2'-Bipyridine-3,3'-dicarboxylic acid (3BPDCA) and 2,2'-bipyridine-5,5'-dicarboxylic acid (5BPDCA) were purchased from Aldrich. 2,2'-Bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid (4BPDCA) was a gift from Koei Chemical Company Co., Ltd.

GC/MS analyses were carried out on a Shimadzu GCMS-QP2010 gas chromatograph-mass spectrometer equipped with a DB-5 column (L 30m, i.d. 0.25 mm, 0.25 μ m film thickness), and auto-sampler AOC-20i (Shimadzu, Kyoto, Japan). Data were collected by the GCMS Solution software (Shimadzu). The oven temperature was kept at 100 $^{\circ}$ C, then increased to 250 $^{\circ}$ C at 10.0 $^{\circ}$ C /min, and kept for 7 min. The GCMS-QP2010 was equipped with a split/splitless injector (250 $^{\circ}$ C); injection volume, 1.0 μ L, in split mode (100:1); inlet pressure, 100 kPa; carrier gas, He; constant linear velocity, 43.0 cm/s; interface temperature, 250 $^{\circ}$ C; MS ionization

GC analyses were carried out on a Shimadzu GC-2010 gas chromatograph spectrometer equipped with a DB-17 column (L 30m, i.d. 0.25 mm, 0.25 μ m film thickness), and auto-sampler AOC-20i (Shimadzu, Kyoto, Japan). Data were collected by the GC Solution software (Shimadzu). The oven temperature was kept at 100 $^{\circ}$ C, then increased to 250 $^{\circ}$ C at 10.0 $^{\circ}$ C /min, and kept for 7 min. The GC-2010 was equipped with a split/splitless injector (250 $^{\circ}$ C); injection volume, 1.0 μ L, in split mode (100:1); inlet pressure, 100 kPa; carrier gas, He; constant linear velocity, 27.4 cm/s; detector temperature, 250 $^{\circ}$ C.

Inductively Coupled Plasma (ICP) was carried out on a Shimadzu ICPS-7510. The reactions using recycled catalyst were performed under nitrogen in a glove box (DBO-1.5KP, Miwa Mfg Co. Ltd.) with less than 1ppm water and oxygen. 1 H and 13 C NMR spectra were recorded in CDCl_3 solutions using a JEOL JMTC-400/54/SS spectrometer (1 H; 400 MHz, 13 C; 100 MHz) using Me_4Si as an internal standard.

Atras syringe pump and Atlas software were used for flow system, which were available from Syrris. Reactor was heated by Apollo & Coachman which was commercially available from Techno Applications

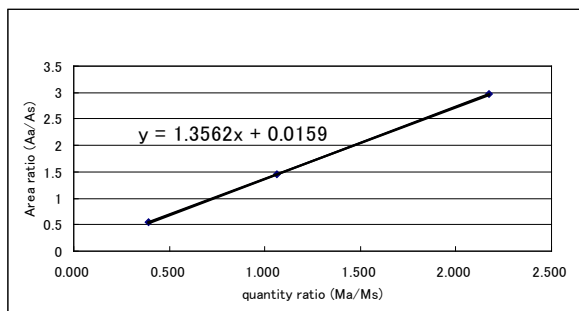
Representative procedure for quantitative determination by gas chromatography

Quantitative determination of (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene (PhBPIn) by gas chromatography

1. Calibration

A relative response factor (RRF= 1.3562) between PhBPin and 4-ethylbiphenyl was determined by the following calibration curve.

Calibration Curve: Area ratio vs. quantity ratio

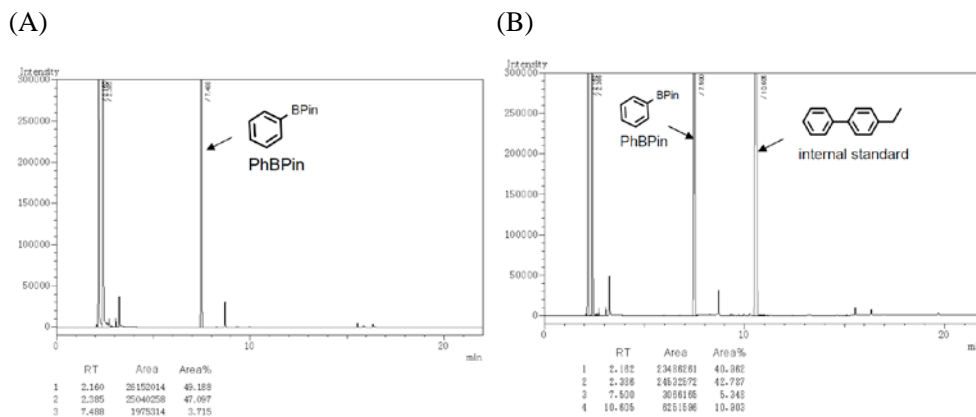


Aa; GC area of PhBPin, As; GC area of internal standard (4-ethylbiphenyl), Ma; quantity of PhBPin, Ms; quantity of internal standard (4-ethylbiphenyl).

2. Determination of Yield

A peak of 4-ethylbiphenyl was not overlapped with other peaks as shown Fig.1 under our GC conditions.

Fig. 1 GC chart of filtrate (A) and GC chart of filtrate with internal standard (B)



Procedure

52.8 mg of 4-ethylbiphenyl was dissolved with 1.085 g of filtrate* and the mixture was analyzed by GC at 3 times. Concentration of PhBPin (C_{PhBPin}) was calculated using the following equation;

$$C_{\text{PhBPin}} = \text{RRF} \times A_{\text{PhBPin}} \times M_{\text{IS}} / A_{\text{IS}} / M_{\text{Filtrate}} \times 100$$

C_{PhBPIn} ; Concentration of PhBPIn (w/w%), A_{PhBPIn} ; GC area of PhBPIn (μVsec), M_{IS} ; quantity of internal standard (4-ethylbiphenyl) (g), A_{IS} ; GC area of internal standard (4-ethylbiphenyl) (μVsec), M_{Filtrate} ; quantity of filtrate (g).

Result of calculation

n	Concentration of PhBPIn (%)
1	3.28
2	3.17
3	3.26
average	3.24

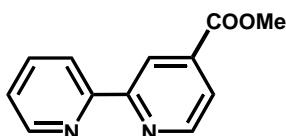
The calculation showed 3.24% of PhBPIn was contained in 1.085 g of filtrate. Therefore, 349 mg (1.7 mmol) of PhBPIn was contained in the filtrate and washings. (Yield 85.5%). Total weight of filtrate in Table 1, ligand 4 was 10.7808 g. Other GC yields were determined in same method.

Experimental section of Chapter 1

Typical procedure for C-H borylation using 4BPDCA as a ligand

C-H Borylation of Dichlorobenzene

A 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar, and a three-way cock with a septum inlet was charged with $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ (10.1 mg, 0.015 mmol), 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid (7.3 mg, 0.03 mmol), 1,2-dichlorobenzene (294 mg, 2.0 mmol) and bis(pinacolato)diboron (254 mg, 1.0 mmol) and then flushed with nitrogen. Methylcyclohexane (5 mL) was added and the mixture as stirred at 80 °C for 12 hr. The reaction mixture was filtered and the black solid was washed twice with 10 mL of methylcyclohexane. Combined filtrates and washings were analyzed by GC and GC mass spectroscopy. The product was identical to authentic material. The yield was determined by GC analysis using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

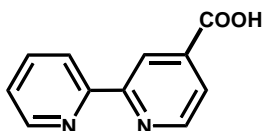


Preparation of methyl 2,2'-bipyridine-4-carboxylate

A suspension of methyl 2-chloropyridine-4-carboxylate (172 mg, 1 mmol), 2-tributylstannylpyridine (368

mg, 1 mmol), and $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (7.0 mg, 0.01 mmol) in toluene (5 mL) was heated at reflux for 3 days under nitrogen. After the reaction, reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluted with EtOAc / *n*-hexane (1/5) to afford methyl 2,2'-bipyridine-4-carboxylate (111 mg, 0.52 mmol) in 52% yield as a white solid.

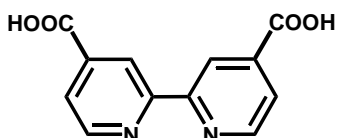
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.94 (s, 3 H), 7.50 (dd, 1H, $J = 4.9$ Hz, 7.3 Hz), 7.88 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz), 7.98 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 8.41 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.73 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 8.83 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz); ^{13}C NMR δ 19.11, 120.58, 122.72, 124.76, 137.56, 138.05, 149.49, 150.57, 154.15, 156.43, 165.08.



Preparation of the 2,2'-bipyridine-4-carboxylic acid

To a 1 N NaOH solution (5 mL, 5 mmol) was added methyl 2,2'-bipyridine-4-carboxylate (200 mg, 0.93 mmol) and heated at reflux condition for 12 hr. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in water (5 mL) and its solution was acidified with 0.5 N HCl to pH 3.5-4.0. A white precipitate was filtered and washed twice with water (2 mL) and dried *in vacuo* to give 2,2'-bipyridine-4-carboxylic acid (112 mg, 0.56 mmol) in 59% yield as a white solid.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48 (t, 1 H, $J = 6.1$ Hz), 7.85 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 7.97 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 8.40 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.71 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 8.82 (s, 1H), 8.86 (d, 1H, $J = 5.8$ Hz); ^{13}C NMR δ 19.42, 120.58, 122.96, 124.62, 137.48, 139.43, 149.46, 150.37, 154.38, 156.33, 166.12.



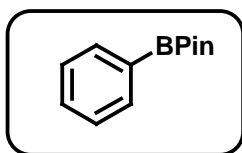
Preparation of the 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid (4BPDC)

To a solution of hydrazine hydrate (5.67 g, 0.113 mol) in diglyme (99 g) was added 5%Pd/C (2.4 g, 50% wet, 0.56 mmol) at room temperature. After stirring at 30°C for 0.5 hr, 3M aqueous solution of

potassium 2-chloropyridine-4-carboxylate (100 mL, 0.30 mol) was added dropwise over 1 hr. After stirring at 30 °C for 4 hr, 3M solution of potassium hydroxide (137 mL, 0.411 mol) was added and stirred for 4 hr, then heated to 65°C for 1.5 hr. After cooling, precipitated material was filtered and dissolved in water (250 mL). After removing insoluble materials by filtration, filtrate was acidified with conc. HCl to pH 4.0-5.0. A white precipitate was filtered and washed twice with water (50mL) and dried *in vacuo* to give 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid (22 g, 90 mmol) in 60% yield as a white solid.

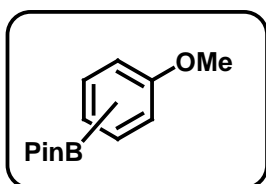
^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (d, 2 H, $J = 4.9$ Hz), 8.84 (s, 2H), 8.89 (d, 2 H, $J = 4.9$ Hz); ^{13}C NMR δ 119.53, 123.44, 139.58, 150.62, 155.51, 165.99.

The following pinacol arylboronates were prepared by the general procedure described above. In their ^{13}C NMR spectra, carbon peaks corresponding to the carbon which was substituted by a 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl group were not observed.



(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene³¹ (CAS No. 24388-23-6)

^1H NMR δ 1.35 (s, 12 H), 7.37 (t, 2 H, $J = 7.4$ Hz), 7.46 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 7.81 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz); ^{13}C NMR δ 24.86, 83.74, 127.69, 131.24, 134.74.

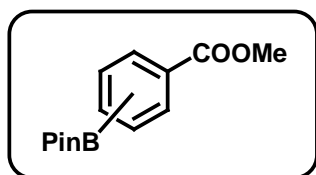


(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anisole³¹

(Inseparable mixture of *ortho*-, *meta*- and *para*-isomers. CAS No.; *ortho*-isomer 190788-60-4, *meta*-isomer 325142-84-5, *para*-isomer 171364-79-7)

^1H NMR δ (*ortho*-isomer) 1.35 (s, 12 H), 3.83 (s, 3 H), 6.8-7.0 (overlapped, 1 H), 6.94 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 7.3-7.45 (overlapped, 1 H), 7.67 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz), (*meta*-isomer) 1.35 (s, 12 H), 3.83 (s, 3 H), 7.01 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.25-7.35 (overlapped, 1 H), 7.33 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), (*para*-isomer) 1.33 (s, 12 H), 3.83 (s, 3 H), 6.89 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.75 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz);

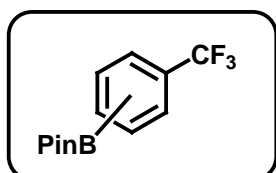
^{13}C NMR δ 24.84, 55.23, 83.81, 113.28, 117.91, 118.64, 127.16, 128.92, 136.49, 159.01.



Methyl (4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-benzoate^{37, 38}

(Inseparable mixture of *meta*- and *para*-isomers. CAS No.; *meta*-isomer 480425-35-2, *para*-isomer 171364-80-0)

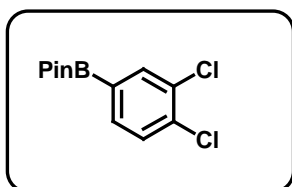
¹H NMR δ (*meta*-isomer) 1.36 (s, 12 H), 3.92 (s, 3 H), 7.45 (dd, 1H, $J = 7.8$ Hz, 7.3 Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.13 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.47 (s, 1H); (*para*-isomer) 1.36 (s, 12 H), 3.92 (s, 3 H), 7.87 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 8.02 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), ¹³C NMR δ 24.85, 52.01, 52.12, 84.06, 84.15, 127.78, 128.56, 129.53, 132.27, 134.62, 135.80, 139.12, 167.10, 167.13.



(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) trifluoromethylbenzene^{33, 38}

(Inseparable mixture of *meta*- and *para*-isomers. CAS No.; *meta*-isomer 325142-82-3, *para*-isomer 214360-65-3)

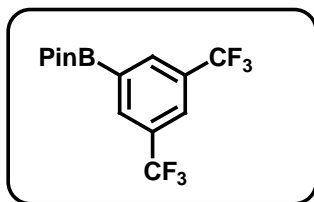
¹H NMR δ (*meta*-isomer) 1.36 (s, 12 H), 7.48 (dd, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 7.8 Hz), 7.70 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.07 (s, 1H) (*para*-isomer) 1.36 (s, 12 H), 7.61 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 7.91 (d, 2 H, $J = 7.3$ Hz); ¹³C NMR δ 24.81, 83.07, 84.27, 124.18 (q, J (C, F) = 272 Hz), 124.28 (q, J (C, F) = 3.3 Hz), 124.28 (q, J (C, F) = 272 Hz), 127.75 (q, J (C, F) = 4.1 Hz), 127.81, 129.70 (q, J (C, F) = 32.3 Hz), 131.33 (q, J (C, F) = 3.3 Hz), 132.81 (q, J (C, F) = 31.5 Hz), 135.01, 138.00.



1,2-Dichloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene³⁵

(CAS No.; 401797-02-2)

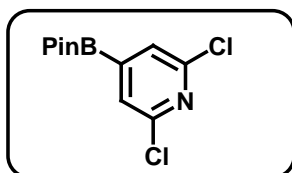
¹H NMR δ 1.34 (s, 12 H), 7.43 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz), 7.59 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.87 (s, 1 H); ¹³C NMR δ 24.81, 84.31, 129.98, 132.23, 133.73, 135.46, 136.53.



1,3-Ditrifluoromethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene³⁴

(CAS No.; 69807-91-6)

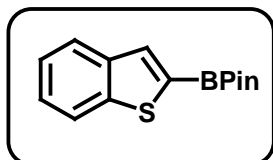
¹H NMR δ 1.37 (s, 12 H), 7.95 (s, 1 H), 8.24 (s, 2H); ¹³C NMR δ 24.83, 84.84, 123.49 (q, *J* (C, F) = 273 Hz), 124.72 (q, *J* (C, F) = 3.3 Hz), 130.88 (q, *J* (C, F) = 33 Hz), 134.65 (d, *J* (C, F) = 3.3 Hz)



2,6-Dichloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine

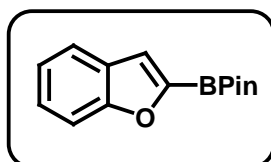
(CAS No.; 408492-27-3)

¹H NMR δ 1.35 (s, 12 H), 7.59 (s, 2 H); ¹³C NMR δ 24.80, 85.19, 127.76, 150.38.



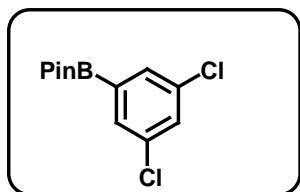
2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[*b*]thiophene³⁶ (CAS No.; 376584-76-8)

¹H NMR δ 1.37 (s, 12 H), 7.34-7.37 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 3 H); ¹³C NMR δ 24.78, 84.41, 122.50, 124.08, 124.35, 125.28, 134.46, 140.41, 143.68.



2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[*b*]furan³² (CAS No.; 402503-13-3)

¹H NMR δ 1.39 (s, 12 H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.34 (m, 1 H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.3Hz), 7.63 (d, 1H, *J* = 7.3Hz); ¹³C NMR δ 24.74, 84.64, 111.92, 119.51, 121.84, 122.68, 125.89, 127.44, 157.48.



1,3-Dichloro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzene³⁹ (CAS No.; 68716-51-8)

¹H NMR δ 1.34 (s, 12 H), 7.43 (t, 1 H, $J = 1.9$ Hz), 7.65 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz); ¹³C NMR δ 24.82, 84.48, 131.06, 132.69, 134.70.

Experimental section of Chapter 2

Representative procedure for Table 8

A 50 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a three-way cock with a septum inlet was charged with [IrCl(COD)]₂ (40.4 mg, 0.06 mmol), 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid (29.2 mg, 0.12 mmol), and bis(pinacolato)diboron (1.02 g, 4.0 mmol) and then flushed with nitrogen. Benzene (240 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 12 hr in a glove box. The reaction mixture was filtered and the residue was washed twice with 10 mL benzene to give a black powder (89 mg). Combined filtrate and washings were analyzed by GC to determine the yield using 4-ethylbiphenyl as an internal standard. The black powder was used for a second run under the same conditions. Leaching of iridium metal was determined by ICP analysis.

C-H borylation of benzene without ligand (Table 12)

A 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar, and a three-way cock with a septum inlet was charged with [IrCl(COD)]₂ (10.1 mg, 0.015 mmol) and bis(pinacolato)diboron (254 mg, 1.0 mmol) and then flushed with nitrogen. Benzene (60 mmol) was added and the mixture as stirred at 80 °C for 12 hr. The reaction mixture was analyzed by GC to determine the yield using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

Experimental section of Chapter 3

Synthesis of 4BPDCA-cat

A 100 mL flask equipped with a magnetic stirring bar, and a three-way cock with a septum inlet was charged with with [IrCl(COD)]₂ (806 mg, 1.2 mmol), 2,2'-bipyridine-4,4'-dicarboxylic acid (586 mg, 2.4 mmol) and bis(pinacolato)diboron (2.03 g, 8.0 mmol). After the flask was flushed with nitrogen, benzene (21.4 mL) was added and the mixture as stirred at 80 °C for 4 hr. In a glove box, the reaction mixture was filtered through a filter paper (Kiryama No. 5C) and the black solid was washed twice with

10 mL benzene. The black solid was dried in *vacuo*. Combined filtrate and washings were analyzed by GC to determine the yield using 4-ethylbiphenyl as an internal standard, 33% yield based on boron atom of Pin_2B_2 . Iridium and boron containing in the catalyst were calculated by ICP analysis. ICP analysis showed there to be 31.0% (w/w) for iridium and ca 3.67% (w/w) for boron. **BPDCA-cat** (1.58 g) was obtained in quantitative yield based on iridium metal.

Representative procedure for C-H borylation using 4BPDCA-cat under batch conditions

C-H borylation of benzene using 4BPDCA-cat under batch conditions

A 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar, and a three-way cock with a septum inlet was charged with **BPDCA-cat** (19 mg) and bis(pinacolato)diboron (254 mg, 1.0 mmol). After the test tube was flushed with nitrogen, benzene (60 mmol) was added and the mixture was stirred at 80 °C for 12 hr. The reaction mixture was filtered through a 0.45 μm disc filter and the black solid was washed twice with 10 mL benzene. Combined filtrate and washings were analyzed by GC to determine the yield using 4-ethylbiphenyl as an internal standard.

Representative procedure for C-H borylation using 4BPDCA-cat and Na-4BPDCA-cat under continuous-flow conditions

Continuous-flow C-H borylation of benzene using 4BPDCA-cat

A stainless steel reactor was constructed using Swagelock components as shown in Fig. 3,4. This reactor has a bed size of 30 mm x 4 mm and is packed with the **BPDCA-cat** powder (145 mg, containing ca 0.23 mmol iridium metal) in a glove box. These are held in place by 0.5 μm sintered stainless filter integrated in to the reduction unions so that it connects the column to fluidic delivery system at the reactor entrance and exit in order to prevent loss of the catalyst. The reduction unions allowed one end of the reactor to be connected with Atras syringe pump (Fig. 2, 3, 4, 5). A syringe pump was used to drive a volume of a solution at different flow rate controlled by Atras software. The reactor was heated by Aluminium block heating system (Apollo & Coachman) (Fig.2).

A benzene solution of Pin_2B_2 (0.18 M) was passed through the reactor packed with catalyst at 80 °C at different flow rates, 0.1 mmol/h, 0.2 mmol/h, 0.3 mmol/h for at least 5 hr. The reaction mixture was directly analysed by GC using internal standard. Small amount of reaction mixture was evaporated and purified by Kugel-Rohr distillation for characterization.

Fig. 2 Experimental set up for continuous-flow reaction

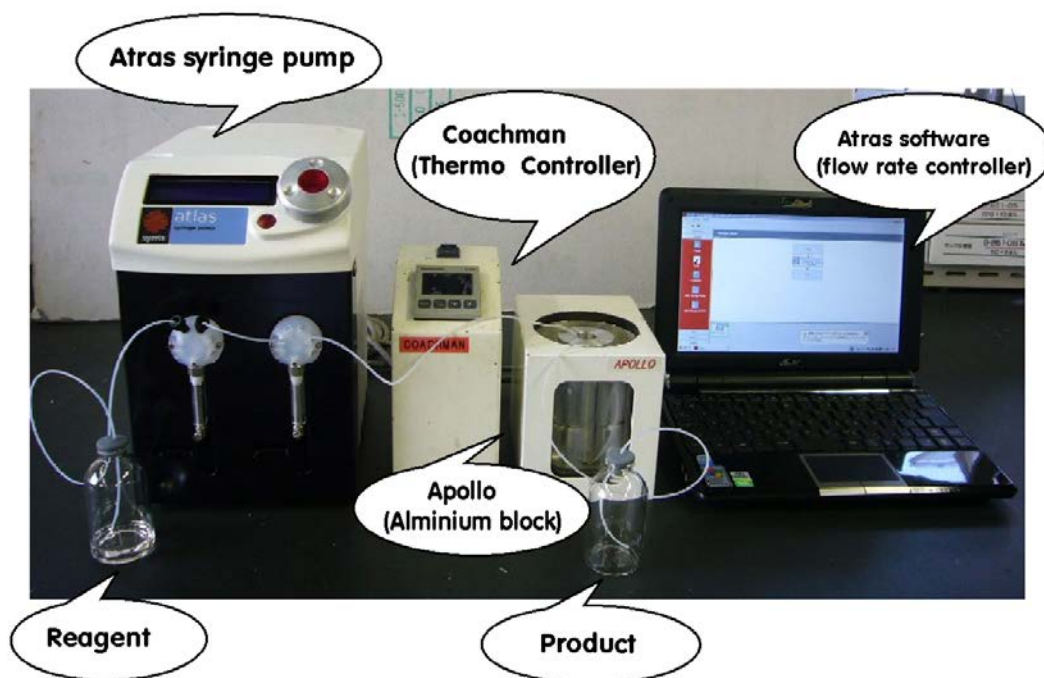


Fig. 3 Continuous-flow system

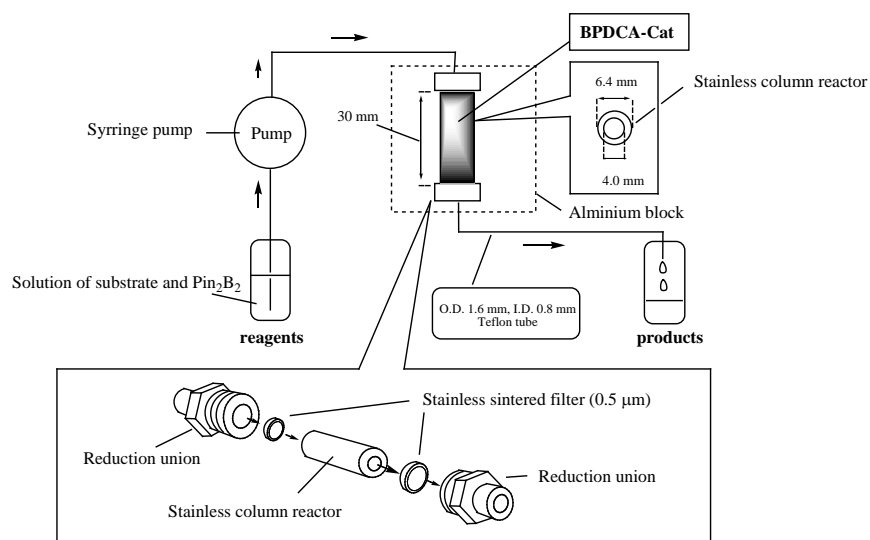


Fig. 4 Stainless steel column reactor and reduction union equipped with sintered stainless filter

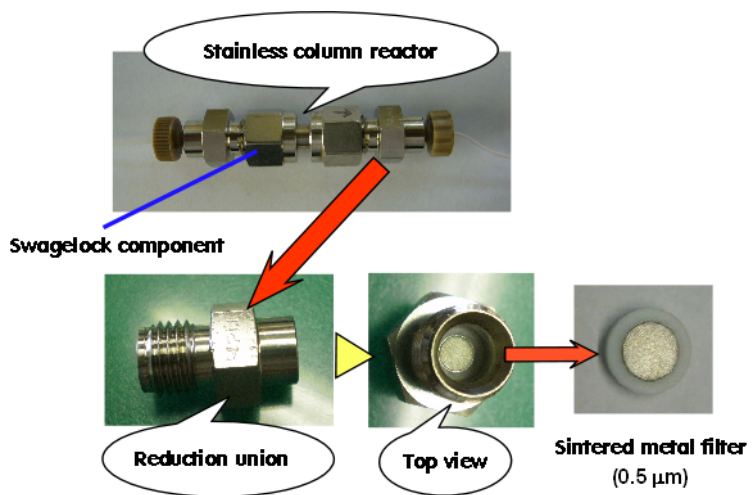


Fig. 5 Atras syringe pump



参考文献及び注

- 1) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- 2) Synthesis of drugs; (a) Kinzel, O.; Llauger-Bufi, L.; Pescatore, G.; Rowley, M.; Schulz-Fademrecht, C.; Monteagudo, E.; Fonsi, M.; Paz, O. G.; Fiore, F.; Steinkühler, C.; Jones, P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3453. (b) Ikegashira, K.; Oka, T.; Hirashima, S.; Noji, S.; Yamanaka, H.; Hara, Y.; Adachi, T.; Tsuruha, J.; Doi, S.; Hase, Y.; Noguchi, T.; Ando, I.; Ogura, N.; Ikeda, S.; Hashimoto, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6950. (c) Lloyd, D. G.; Hughes, R. B.; Zisterer, D. M.; Williams, D. C.; Fattorusso, C.; Catalanotti, B.; Campiani, G.; Meegan, M. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5612.
Functional materials; (d) Sangvikar, Y.; Fischer, K.; Schmidt, M.; Schlüter, A. D.; Sakamoto, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4112. (e) Jiao, C.; Huang, K.-W.; Luo, J.; Zhang, K.; Chi, C.; Wu, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4508. (f) Finke, A. D.; Moore, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4851.
- 3) Murphy, J. M.; Tzschucke, C. C.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 757.
- 4) Paramore, A.; Frantz, S. *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, *2*, 611.
- 5) Tang, P. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 262.
- 6) Arnold, K.; Batsanov, A. S.; Davies, B.; Whiting, A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 124.
- 7) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876.
- 8) Noguchi, H.; Hojo, K.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 758.
- 9) (a) Brown, H. C.; Cole, T. E. *Organometallics* **1983**, *2*, 1316. (b) Brown, H. C.; Srebnik, M.; Cole, T. E. *Organometallics* **1986**, *5*, 2300.
- 10) (a) Ishiyama, T.; Itoh, Y.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447. (b) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
- 11) Iverson, C. N.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3391.
- 12) (a) Cho, J. -Y.; Tse, M. K.; Holmes, D.; Maleczka, R. E.; Smith III, M. R. *Science* **2002**, *295*, 305. (b) Chen, H.; Schlecht, S.; Semple, T. C.; Hartwig, J. F. *Science* **2000**, *287*, 1995. (c) Cho, J. -Y.; Iverson, C. N.; Smith III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12868. (d) Tse, M. K.; Cho, J. -Y.; Smith III, M. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2831. (e) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Yonekawa, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1103. (f) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390. (g) Takagi, J.; Sato, K.; Hartwig, J. F.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649. (h) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Yonekawa, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056. For reviews, see; (i) Hall, G. H., *Boronic Acids*; Wiley, Weinheim: Germany, **2005**. (j) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 3.
- 13) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263.
- 14) Tamura, H.; Yamazaki, H.; Sato, H.; Sasaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16114.

- 15) Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1369.
- 16) (a) Harrison, P.; Morris, J.; Marder, T. B.; Steel, P. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3586. (b) Iwadate, N.; Suginome, M., *J. Organomet. Chem.*, **2009**, *694*, 1713. (c) Jo, T. S.; Kim, S. H.; Shin, J.; Bae, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1656. (d) Finke, A. D., Moore, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4851. (e) Boebel, T. A., Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534. (f) Paul, S.; Chotana, G. A.; Holmes, D.; Reichle, R. C.; Maleczka, Jr., R. E.; Smith, III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15552.
- 17) Shi, F.; Smith III, M. R.; Maleczka, Jr, R. E. *Org. Lett.* **2006**, *7*, 1411.
- 18) Hata, H.; Shinokubo, H.; Osuka, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8264.
- 19) Shin, J.; Jensen, S. M.; Ju, J.; Lee, S.; Xue, Z.; Noh, S. K.; Bae, C. *Macromolecules* **2007**, *40*, 8600.
- 20) 岡部徹, 中田英子, 触媒, **2008**, *50* (4), 350.
- 21) Zhu, Y. H.; Yan, K. C.; Luo, J. Z.; Hwei, C. S.; Hon Y. C.; Emi, A.; Zhenshun, S.; Winata, M.; Hosmane, N. S.; Maguire, J. A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4244.
- 22) Zhu, Y. H.; Koh, C.; Ang, T. P.; Emi, A.; Monalisa, W.; Loo, K. J. L.; Hosmane, N. S.; Maguire, J. A. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 5756.
- 23) Kawamorita, S.; Ohmiya, H.; Hara, K.; Fukuoka, A.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5058.
- 24) BPDCA is commercially available and are used as ligands for dye-sensitized solar cells, as electro-luminescent materials and as catalysts for polymers. see; (a) Wei, H., Du, Y.; Kang, J. Z.; Xu, G. B.; Wang, E. K. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 159. (b) Chen, C. Y.; Wu, S. J.; Wu, C. G.; Chen, J. G.; Ho, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5822. (c) Kuang, D.; Klein, C.; Snaith, H. J.; Moser, J. E.; Humphry-Baker, R.; Comte, P.; Zakeeruddin, S. M.; Graetzel, M. *Nano Lett.* **2006**, *6*, 769. (d) Min, D.; Yoon, S. S.; Lee, S. W. *Inorg. Chem. Commun.* **2002**, *5*, 143.
- 4BPDCA** is available from Koei Chemical Co, Ltd. in industrial quantities. It is prepared by the coupling reaction of 2-chloropyridine-4-carboxylic acid in the presence of Pd/C, hydrazine and base. see; Shimada, M., JP 2006240997.
- 25) According to a report by Miyaura, iridium complex prepared with 3,3'-dimethyl-2,2'-bipyridine as a ligand, which has a twist conformation between the two pyridyl units, is less active than 4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine because the planarity of the bipyridine ring is important for the activity of the catalyst. see; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 1369.
- 26) 石山竜生, 宮浦憲夫, 有機合成化学協会誌, **2003**, *61*, 1176.
- 27) (a) Singh, B. K.; Stevens, C. V.; Acke, D. R. J.; Parmer, V. S.; Van der Eycken, E. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 15. (b) Riva, E.; Gagliardi, S.; Mazzoni, C.; Passarella, D.; Rencurosi, A.; Vigo, D.; Martinelli, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3540. (c) Grant, D.; Dahl, R.; Cosford, N. D. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7219. (d) Sahoo, H. R.; Kralj, J. G.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5704. (e) Bagley, M. C.; Jenkins, R. L.; Lubinu, M.

- C.; Mason, C.; Wood, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7003. (f) Pennemann, H.; Watts, P.; Haswell, S. J.; Hessel, V.; Löwe, H. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 422. (g) Haswell, S. J.; Watts, P. *Green Chem.* **2003**, *5*, 240. (h) Ueno, M.; Hisamoto, H.; Kitamori, T.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 936. (i) Haswell, S. J.; Middleton, R. J.; Sullivan, B. O.; Skelton, V.; Watts, P.; Styring, P. *Chem. Commun.* **2001**, 391. (j) Khadilkar, B. M.; Madyar, V. R. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 452.
- 28) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Mansfield, A. C.; Smith, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4017.
- 29) Hornung, C. H.; Mackley, M. R.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 399.
- 30) (a) Burguete, M. I.; Erythropel, H.; Garcia-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Sans, V. *Green Chem.* **2008**, *10*, 401. (b) Ruta, M.; Laurency, G.; Dyson, P. J.; Kiwi-Minsker, L. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 17814. (c) Nikibin, N.; Ladlow, M.; Ley, S. V. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 458. (d) Desai, B.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 641. (e) Phan, N. T. S.; Brown, D. H.; Styring, P. *Green Chem.* **2004**, *6*, 526. (f) Kirschning, A.; Altwicker, C.; Dränger, G.; Harders, J.; Hoffmann, N.; Hoffmann, U.; Schönfeld, H.; Solodenko, W.; Kunz, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3995.
- 31) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N. R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
- 32) Paul, S.; Chotana, G. A.; Holmes, D.; Reichle, R. C.; Maleczka, R. E.; Smith, III., M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15552.
- 33) Zhu, W.; Ma, D. *Organic Letters* **2005**, *8*, 261.
- 34) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263.
- 35) Ishiyama, T.; Takagi, J.; Yonekawa, Y.; Hartwig, J. F.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056.
- 36) Sandee, A. J.; Williams, C. K.; Evans, N. R.; Davies, J. E.; Boothby, C. E.; Köhler, A.; Friend, R. H.; Holmes, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7041.
- 37) Delaney, P. M.; Browne, D. L.; Adam, H.; Plant, A.; Harrity, J. P. A. *Tetrahedron* **2007**, *64*, 866.
- 38) Claudel, S.; Gosmini, C.; Parisb, J. M., Périchon, J. *Chem. Commun.* **2007**, 3667.
- 39) Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2008**, *27*, 6013.

主論文目録

本学位論文内容は下記の発表論文および特許による。

1. "Development of recyclable iridium catalyst for C-H borylation", Tagata, T.; Nishida, M.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6176.
2. 特願 2008-224222

学会発表

1. ○田形 剛、西田 まゆみ、西田 篤司、リサイクル可能なイリジウム触媒を用いたC-Hホウ素化反応の開発、第57回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京、5月、2009年

本学位論文審査は千葉大大学院薬学研究院で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大大学院教授 (薬学研究院) 薬学博士 濱田 康正

副査 千葉大大学院教授 (薬学研究院) 薬学博士 高山 廣光

副査 千葉大大学院教授 (薬学研究院) 薬学博士 石川 勉

副査 千葉大大学院教授 (薬学研究院) 理学博士 石橋 正巳

謝辞

本研究を行うにあたり、終始ご指導、ご鞭撻を賜りました千葉大学薬学部 薬品合成化学研究室 西田篤司教授に心から御礼申し上げます。

また、このような機会を与えてくださいました広栄化学工業株式会社 常務取締役（研究開発本部本部長）隅田敏雄氏、理事（研究所長）西田まゆみ博士に感謝いたします。

また、マススペクトルデータを測定していただきました広栄化学工業株式会社 石川浩氏、触媒の ICP 分析及び SEM 撮影をしていただきました広栄化学工業株式会社 溝口哲治氏に心から御礼申し上げます。

在学中お世話になりました薬品合成化学研究室並びに広栄化学工業株式会社研究所の皆様に深く感謝いたします。

実験器具ならびに装置についてサポートしていただきました旭製作所(株) 故 内田英樹氏、テクノアプリケーションズ(株) 松原幸夫氏に心から感謝いたします。

また、様々な面でサポートしていただきました広栄化学工業株式会社に心から感謝いたします。

最後に、長きに亘る研究生活をあらゆる面から支援して下さった家族に感謝いたします。

2010年3月 田形 剛