

不均一系触媒的
「炭素—水素」および「炭素—炭素結合」
形成・開裂反応の開発と効率化

2017

服部倫弘

目次

理論の部

第一章 緒論.....	1
第二章 研究の背景	
第一節 不均一系触媒的炭素—水素結合形成(接触還元)反応.....	3
第一項 官能基選択的接触水素化反応および核還元反応.....	3
第二項 フロー反応装置を用いた接触還元反応.....	6
第三項 フロー反応装置を用いた核還元反応.....	7
第二節 不均一系パラジウム触媒的炭素—炭素結合形成反応.....	8
第一項 鈴木—宮浦クロスカップリング反応.....	8
第二項 フロー反応装置を用いた鈴木—宮浦クロスカップリング反応.....	10
第三節 炭素—炭素結合開裂反応.....	11
第一項 従来 of 炭素—炭素結合開裂反応.....	11
第二項 炭素—炭素結合開裂反応を用いたスチレン合成.....	12
第三項 炭素—炭素結合開裂反応を用いたベンズアルデヒド合成.....	13
第三章 フロー式炭素—水素結合形成(接触還元)反応	
第一節 Pd/C および Pd/HP20 触媒的フロー式接触水素化反応.....	14
第二節 Pd/MS3A および Pd/BN 触媒的フロー式接触水素化反応.....	17
第三節 Rh/C および Ru/C 触媒的フロー式核還元反応.....	20
第四章 フロー反応装置を用いた鈴木—宮浦クロスカップリング反応.....	24

第五章 炭素—炭素結合開裂反応	
第一節 ケイ皮アルデヒドを基質としたスチレンの合成.....	27
第一項 反応条件の最適化.....	27
第二項 基質適用性の検討.....	28
第二節 ケイ皮アルデヒドを基質としたベンズアルデヒドの合成.....	31
第一項 反応条件の最適化.....	31
第二項 基質適用性の検討.....	33
第三項 反応機構解明のための検討.....	35
第三節 推定反応機構.....	36
第四節 Pd/C の触媒としての再利用検討.....	38
第六章 結論.....	39
謝辞.....	41

実験の部

第三章 第一節に関する実験.....	43
第二節に関する実験.....	48
第三節に関する実験.....	52
第四章に関する実験.....	58
第五章 第一節に関する実験.....	63
第二節に関する実験.....	67
第四節に関する実験.....	72
引用文献.....	73

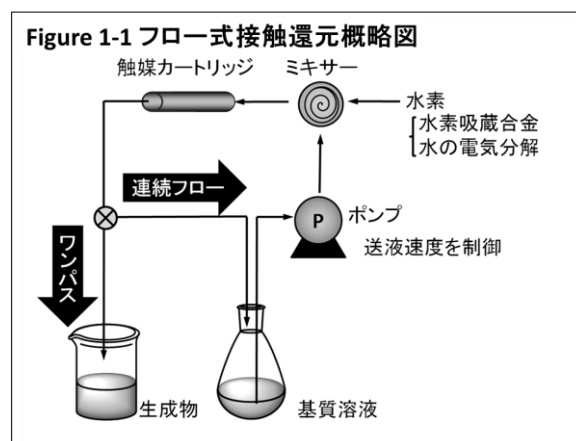
第一章 緒論

化学の進歩が人類の生活を豊かにしてきた背景は疑いのない事実であり、例えば、医薬品や機能性材料に代表されるように、有機化合物は人間の生活と密接に結びついている。分子を構成する骨格や官能基の特徴が有機化合物の様々な性質や機能に反映されるため、特定の結合を切断し所望の官能基に変換することで、新たな機能を持つ異なる有機化合物を合成することができる。炭素—水素結合や炭素—炭素結合は強固(安定)であり基本骨格を構成する主要なパーツであるが、結合エネルギーが高く、その官能基変換は基本的に困難である。しかし、炭素—水素結合や炭素—炭素結合を効率良く活性化できれば様々な官能基変換が可能となるため、様々な方法論の開発が活発に研究されている。その一つの方法として、安定な共有結合を活性化することができる活性化エネルギーの低い反応経路の確立に向けた遷移金属触媒が注目されており、特に反応溶媒に溶解せずに作用する不均一系遷移金属触媒の開発は重要である。不均一系遷移金属触媒は反応後の単純なる過で反応液からの分離が可能であり、高価な金属触媒を再利用できる点が大きな長所である。さらに、生成物中の金属残留を軽減・回避できる点から、環境負荷の低いグリーンな反応試薬として実用的にも利用されている。

さて、フラスコスケールの反応を実用的スケールでの反応釜を用いた合成法へとスケールアップする際の橋渡しとして、環境に優しく安全に標的化合物を合成する方法を研究するプロセス化学が注目されている。反応スケールと反応容器の違いから、加熱・攪拌効率などに関わるパラメータが大きく変化するため、再現性良く大量に合成する方法論を確立するために、プロセス化学は重要な役割を担っている。

ところで、接触水素化反応は、共生成物(副生成物)の発生なしに、化合物に新たな炭素—水素結合を付与する代表的な反応であり、その多くはパラジウム炭素(Pd/C)などの白金族不均一系遷移金属触媒を使用している。

最近では、不均一系遷移金属触媒を充填したカートリッジに基質溶液と水素ガスを連続的に移送することで反応効率を格段に向上させる、フロー式接触還元反応が注目されている(Figure1-1)¹⁾。基質と水素が狭小なカートリッジ内で触媒金属と確実に接触するため、フラスコや反応釜中で実施するバッチ式反応と比較すると効率が低い。また、密封された流路内で反応するため、酸素(空気)との接触に関する懸念がないことから、燃焼の三要素の一つを除去できるため安全性も高い。流路に基質溶液を流し、触媒カートリッジを通過させ



るだけで反応を完結させるワンパス反応の開発により、化合物を連続送液するだけで大量スケールの合成が可能となる。しかし、これまでのフロー反応装置を使用した不均一系触媒による接触還元反応では、反応効率に影響を及ぼす触媒の種類、基質の溶液濃度、反応温度、送液速度、水素速度などのパラメータについて、還元性官能基毎に系統的な検討は成されていない。著者が所属する研究室では様々な素材への白金族金属の簡便担持技術を確立し、合成吸着剤²⁾やモレキュラーシーブ³⁾、窒化ホウ素⁴⁾などを担体とする官能基選択的パラジウム触媒を開発している。Pd/Cに代表される市販の固体白金族触媒に加えて、当研究室で開発された触媒のフロー反応におけるそれぞれの官能基に依存する標準的な接触還元条件の確立により、所望の官能基を確実に水素化する方法論の提供を目的に据えて研究を遂行した。

さらに、当研究室では不均一系触媒を用いた芳香環炭素—水素結合形成反応、すなわち芳香核還元反応

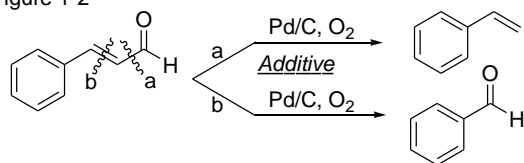
を報告しており⁵⁾、これをフロー反応に適用することで効率的核還元システムの構築も可能である。

また、芳香族ハロゲン化合物とフェニルボロン酸とのカップリング反応である、鈴木—宮浦クロスカップリング反応は、芳香環上の炭素—炭素結合形成法であり、医薬品や機能性材料の基本骨格であるビアリールの構築を可能とする。著者の研究室では鈴木—宮浦クロスカップリング反応が Pd/C 触媒及び塩基存在下、含水アルコール中で効率的に進行することを明らかにしている⁶⁾。触媒を充填したカートリッジに基質溶液を一回通過させる、ワンパスフロー式反応条件を基本としたクロスカップリング法を確立することで、様々なビアリール誘導体の連続大量合成が可能となる。

一方、安定な共有結合の構築法だけでなく、その開裂法の開発研究でも、目的化合物の分子設計や合成戦略の幅を広げることができる。炭素—炭素結合は、一度形成されると開裂することは困難であり、過酷な反応条件が必要となるとともに多くの副生成物が生じる。そのため、穏和な反応条件下、任意の位置で炭素—炭素結合を開裂し目的化合物を純粋に生成させる方法論の開発が注目されている。

これまでに芳香族、あるいは脂肪族アルデヒドの均一系遷移金属触媒的脱—酸化炭素に基づく炭素—炭素結合開裂反応は既に報告されているが⁷⁾、不均一系パラジウム触媒を使用する方法は一例のみであった⁸⁾。著者は不均一系パラジウム触媒を用いた、ケイ皮アルデヒド類の強固な炭素—炭素結合の開裂反応の開発過程で、添加剤の種類を代えるだけで、異なる位置の炭素—炭素結合が選択的に切断されることを見出し、ケイ皮アルデヒド類からスチレン誘導体とベンズアルデヒド誘導体を作り分けることができる基幹反応の確立に成功した(Figure1-2)。

Figure 1-2



以下、得られた知見を各章に分けて詳述する。

第二章 研究の背景

第一節 不均一系触媒的炭素—水素結合形成(接触水素化)反応

触媒は、反応液に溶けた状態で作用する均一系触媒と溶解せずに作用する不均一系触媒の二つに大別される。不均一系触媒は、一般に空气中で安定であるため、保存や取り扱いが容易であり、回収・再利用が可能であるなどの長所を有している。特に、不均一系触媒的接触水素化反応は中性条件下で実施できるため、穏和な官能基変換法として汎用される。しかし、不均一系触媒的反応は触媒の固体表面でのみ進行するため、均一系触媒と比較すると反応効率が低いことが欠点である。

ところで、フロー式接触還元反応は、触媒を充填したカートリッジに基質溶液と水素ガスを連続的に移送して、反応効率を格段に向上させる技術であり、プロセス化学的にも注目されている。基質および水素が狭小なカートリッジ内で触媒と確実に接触するため、フラスコや反応釜などを反応容器とするバッチ式反応よりも反応効率が向上する。

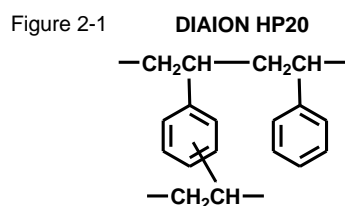
本節では、不均一系触媒を用いたバッチ反応条件下における官能基選択的接触水素化反応と核還元反応(第一項)、及び、フロー条件下で実施された反応事例(第二、三項)を紹介する。

第一項 官能基選択的接触水素化反応および核還元反応

代表的不均一系接触水素化触媒である Pd/C は触媒活性が高く、複数の還元性官能基が共存する基質で所望の官能基のみを選択的に還元することは困難である。

Pd を触媒とする接触還元の場合、反応系内に窒素や硫黄等のヘテロ原子を含む化合物が共存すると、ヘテロ原子の Pd 金属への配位により、還元触媒活性が低下する場合がある。著者の研究室ではこのヘテロ原子の Pd への配位効果を利用して Pd の触媒活性を適度に制御した官能基選択的接触水素化反応を開発している⁹⁻¹¹⁾。また著者の研究室では、様々な素材を担体とする不均一系白金族触媒を簡便に調製する技術を確立しており、合成吸着剤やモレキュラーシーブ、窒化ホウ素などを担体とするパラジウム触媒を調製し、担体の性質に依存した官能基選択的接触還元反応を開発している¹²⁻¹⁵⁾。

例えば、ポリスチレン系合成吸着剤である DIAION HP20 (三菱化学, Figure 2-1)は、比較的大きな比表面積と細孔構造を有しており有機溶媒中で安定である。この HP20 に Pd を担持した 10% Pd/HP20 は、10% Pd/C とほぼ同等の強い接触還元触媒活性を示す²⁾。また、HP20 は均質性と安定供給が保障された工業製品であるため、ロット間での品質が一定しており、天然物由来の活性炭を担体とする Pd/C の代替品として期待される。



モレキュラーシーブ 3A (MS3A)は、ケイ素原子あるいはアルミニウム原子と四つの酸素原子との結合で形成される四面体構造を基本骨格とした固体であり、脱水剤として使用されている(Figure 2-2)。また窒化ホウ素(BN)は、窒素とホウ素が交互に結合した六角形の層状結晶構造を示す微粉末である(Figure 2-3)。

Figure 2-2

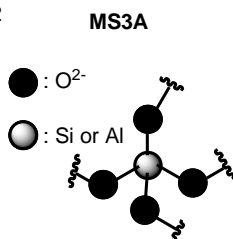
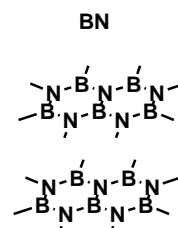
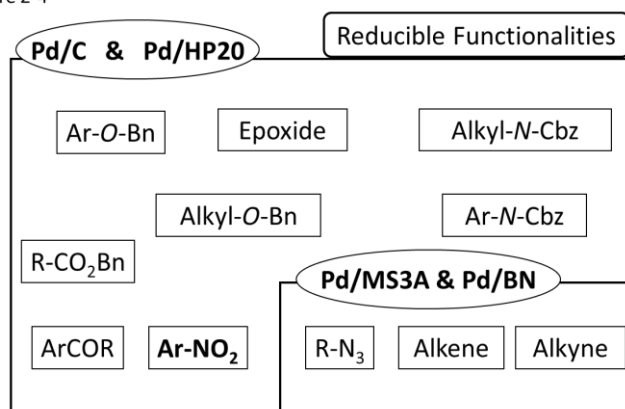


Figure 2-3



当研究室では MS3A と BN を担体とする Pd 触媒、0.5% Pd/MS3A と 0.3% Pd/BN を開発し、バッチ反応条件における特徴ある官能基選択的接触水素化反応を確立している^{3,4)}。Figure 2-4 には、10% Pd/C と当研究室で開発した 10% Pd/HP20、0.5% Pd/MS3A 及び 0.3% Pd/BN のバッチ反応条件における接触還元に対する触媒活性相関が示されている。各々の触媒は、枠内の還元性官能基を接触還元するが、枠外の場合は還元されない。すなわち、10% Pd/C あるいは 10% Pd/HP20 を触媒とした場合には、ほとんど全ての還元性官能基の還元反応が進行するが、0.5% Pd/MS3A と 0.3% Pd/BN では、アルケン、アルキン、アジドなど、比較的水素化を受けやすい官能基のみが還元され、芳香族ニトロ基やベンジルエステル、ベンジルエーテルなどの還元性官能基は全く還元されない (Figure 2-4)。

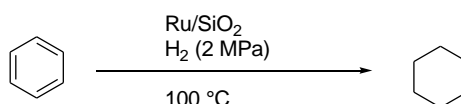
Figure 2-4



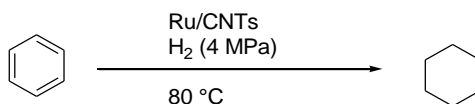
10% Pd/C, 10% Pd/HP20, 0.5% Pd/MS3A, 0.3% Pd/BN触媒活性

芳香環の接触水素化による炭素—水素結合形成反応、すなわち「核還元反応」で生成するシクロヘキサン誘導体は、医薬品や機能性材料、あるいはそれらの合成中間体として利用される有用な化合物である。また、ベンゼン環などの芳香環に官能基を導入する方法は多数報告されているが、脂環式化合物(sp³)への官能基の直接導入は極めて困難である。したがって、核還元反応は芳香環に様々な官能基を導入した後に、還元的に多置換脂環式化合物を合成する方法としても有用である。しかし、芳香環は共鳴安定化されているため、核還元反応は困難であり、強酸・強塩基、または高温・高圧条件などの過酷な反応条件が必要であった^{13,14)}。このような背景から、効率の良い核還元法の開発が求められている。最近、Han 等は多孔質のイオン性液体ゲルにルテニウム(Ru)を担持した触媒によるベンゼンの核還元法を開発している (Scheme 2-1-1-1)^{15a)}。また、カーボンナノチューブ(CNTs)担持型 Ru 触媒を用いた方法も Cheng 等により報告されている。しかし、いずれもベンゼンからシクロヘキサンへの適用例のみであり、応用範囲に問題が残っていた (Scheme 2-1-1-2)^{15b)}。

Scheme 2-1-1-1

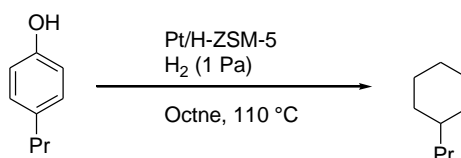


Scheme 2-1-1-2



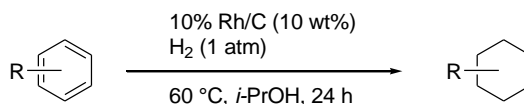
Ohta と Watanabe 等は疎水性ゼオライト H-ZSM-5 に Pt を担持した Pt/H-ZSM-5 を触媒として、オクタン中、水素雰囲気下 110 °C で加熱攪拌するとフェノール誘導体の核還元反応が進行することを報告している¹⁶⁾。穏やかな常圧条件で進行する利点はあるが、基質がフェノール誘導体に限定されている (Scheme 2-1-1-3)。

Scheme 2-1-1-3



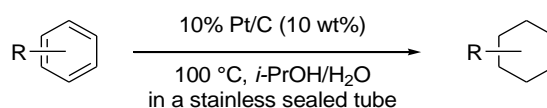
著者が所属する研究室では、ルテニウム炭素(Ru/C)やロジウム炭素(Rh/C)を触媒とした、比較的穏和な条件下で進行する核還元反応を開発している (Scheme 2-1-1-4)⁵⁾。

Scheme 2-1-1-4



また、溶媒として使用するイソプロパノール(*i*-PrOH)から遷移金属触媒的に脱水素反応が進行することを見出しており、*in situ* で用時調製した水素による芳香核還元反応システムも構築している (Scheme 2-1-1-5)¹⁷⁾。

Scheme 2-1-1-5



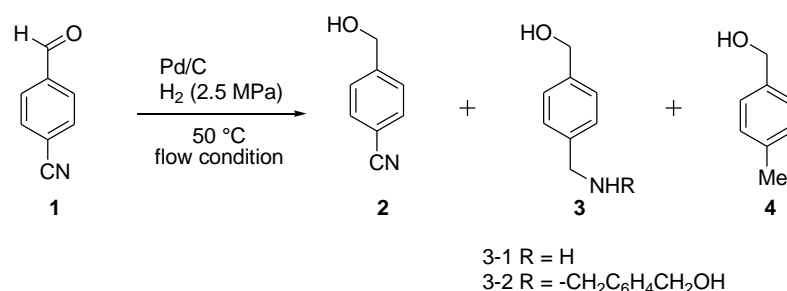
以上、不均一系遷移金属触媒による官能基選択的接触水素化反応と芳香族核還元反応の開発研究が近年盛んに実施されている。次項では、目的化合物を早く、安全・大量に製造する方法論としてのフロー反応の適用例について述べる。

第二項 フロー反応装置を用いた接触還元反応

近年、基質溶液と水素を連続的に混合し、触媒を封入したカートリッジに移送することで、反応効率を飛躍的に向上させるフロー式接触還元反応がプロセス化学の分野で注目されている。酸素に触れると発火し易い触媒を、細口径カートリッジ中に封入した密封反応系で使用することから、安全性が高く、触媒、基質および水素がカートリッジ内の狭い空間で確実に接触するため、フラスコや反応釜中で実施するバッチ式反応と比較すると効率が高い。基質の反応性が高い場合には、基質溶液が触媒カートリッジを一回通過（ワンパス反応）するのみで反応を完結させることができる。

これまでに Pd/C をはじめとする様々な不均一系触媒がフロー式接触還元反応に適用されているが、バッチ反応と比較するといずれも反応効率が高いことが示されている^{1,23)}。例えば、Sato 等は、Pd/C を触媒として、芳香族アルデヒドとニトリルが共存する 4-シアノベンズアルデヒドをバッチ反応条件で水素化すると、アルデヒドの還元のみが進行し、フロー条件下では、ニトリルが一部、第一級アミンに還元されることを報告している(Scheme 2-1-2-1)^{23 k)}。しかし、フロー式接触水素化反応においては触媒の種類、基質の溶液濃度、反応温度、送液速度、水素移送速度などのパラメータが反応に及ぼす影響を、基質（還元性官能基）毎に系統的に検討されていないのが現状である。各官能基の接触還元におけるパラメータを系統的に評価することで、様々な基質の接触還元におけるスクリーニング過程が簡略化できるため、プロセス化学的貢献が期待される。

Scheme 2-1-2-1

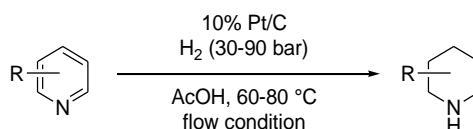


Entry	Experimental System	Yield (1 / 2 / 3 / 4)
1	Batch	5 / 95 / 0 / 0
2	Flow	0 / 48 / 48 / 4

第三項 フロー反応装置を用いた核還元反応

第一項で述べた核還元反応のフロー反応への適用により、反応効率が向上することで、より穏和な条件(水素圧、温度)下、短時間で反応が完結する核還元システムが確立できるものと期待される。しかし、著者が博士論文研究に着手した段階では、フローシステムを利用した核還元反応の報告はわずか一例のみであった¹⁹⁾。白金炭素(Pt/C)を触媒とする、比較的穏やかな条件(60–80 °C, 30–90 bar)が採用されていたが、基質はピリジンとキノリン誘導体に限定されていた (Scheme 2-1-3-1)。

Scheme 2-1-3-1



不均一系白金族触媒によるフロー式核還元法は十分に検討されているとはいえ、一般性ある効率的フロー式不均一系核還元反応の開発は未だ重要な研究課題である。

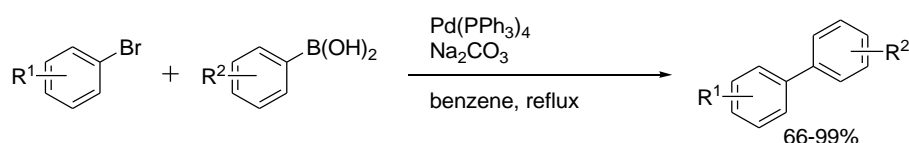
第二節 不均一系パラジウム触媒的炭素—炭素結合形成反応

クロスカップリング反応は汎用性と実用性を兼ね備えた炭素—炭素結合形成法であり、生物活性物質や機能性材料の合成に広く利用されている。

第一項 鈴木—宮浦カップリング反応

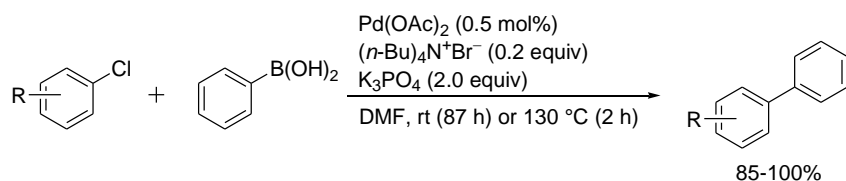
1979年、SuzukiとMiyauraは触媒量のPd存在下、有機ハロゲン化物と有機ホウ素化合物とのカップリングが位置選択的に効率良く進行することを見出した²⁰⁾。有機ホウ素化合物は、他の有機金属化合物と比較して毒性が低く、入手が容易、安定である等優れた特徴を有していることから、鈴木—宮浦カップリング反応は医薬品や機能性材料の重要な基本骨格であるビアリール誘導体の構築に汎用されている。鈴木—宮浦反応では、Pd(OAc)₂やPd(PPh₃)₄に代表される均一系Pd触媒が使われるが(Scheme 2-2-1-1)²¹⁾、リガンドや、Pd-リガンド錯体の中には調製が困難で高価なものも多い。

Scheme 2-2-1-1

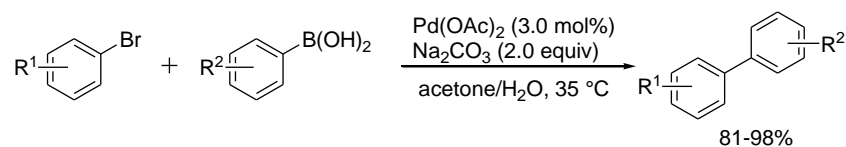


リガンドを使用しない鈴木—宮浦反応としては、例えば *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)中、Pd(OAc)₂を触媒とした、第四級アンモニウム塩共存下で進行する反応が Monteiro 等により報告されている(Scheme 2-2-1-2)²²⁾。また、Zhang らはアセトンと水の混合溶媒中、Pd(OAc)₂を触媒とした比較的穏和な条件下、芳香族臭素化合物とアリールボロン酸とのクロスカップリング反応がリガンドフリーで進行することを見出している(Scheme 2-2-1-3)²³⁾。しかし、均一系触媒は反応生成物との分離が困難であり、生成物への触媒金属の残留も懸念されることから、反応系からの除去、回収・再利用が容易な不均一系触媒を用いた穏和なリガンドフリー反応の開発が望まれている。

Scheme 2-2-1-2

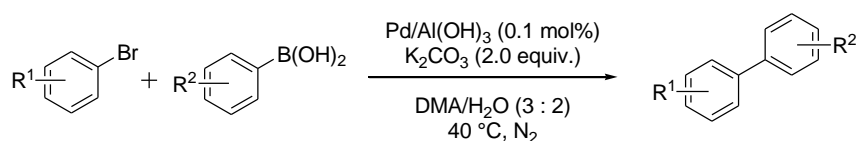


Scheme 2-2-1-3



Li 等は、水酸化アルミニウムを担体とするPdを担持した触媒を用いた含水 *N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)中で進行する、芳香族臭素化合物の鈴木—宮浦反応を報告している²⁴⁾。この反応は溶媒による影響を受け、特にDMA中、水を添加すると反応効率が向上する(Scheme 2-2-1-4)。

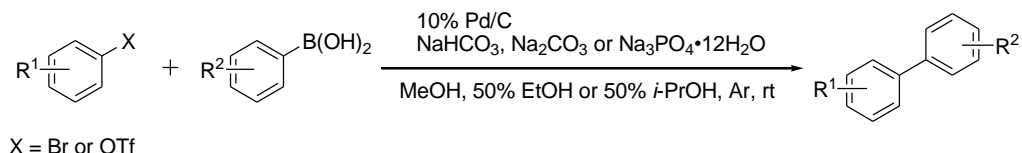
Scheme 2-2-1-4



著者が所属する研究室では、市販のPd/Cを触媒とした、芳香族臭素化合物あるいは芳香族トリフラー

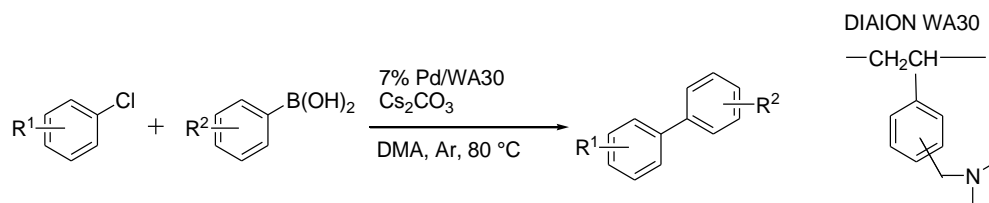
トを基質としたリガンドフリー鈴木-宮浦反応を確立している (Scheme 2-2-1-5)²⁵。この反応は安価なアルコールあるいはアルコールと水の混合溶媒中、常温で進行する。また、Pd/C から反応溶液中への Pd の溶出は全く認められておらず、Pd/C の再利用も可能であり、環境に優しいビアリールの合成法として有用である。

Scheme 2-2-1-5



さらに、第三級アミンをイオン交換基とするポリスチレン-ジビニルベンゼン系ポリマー-DIAION WA30 (WA30)に固定化した Pd 触媒 (Pd/WA30)を開発し、反応性が低い芳香族塩素化合物とボロン酸誘導体とのカップリングも効率良く進行することを示した(Schemes 2-2-1-6)²⁶。この高い触媒活性は、担体中の第三級アミンが Pd に配位子して発現している。

Scheme 2-2-1-6

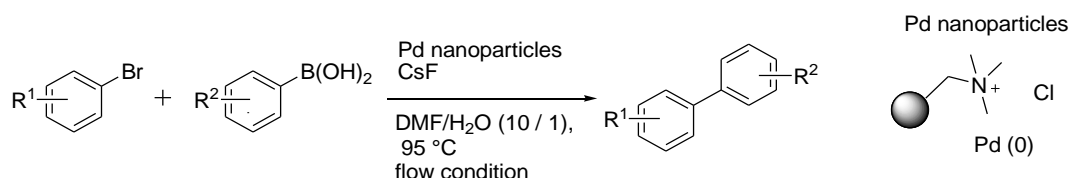


以上、著者が所属する研究室における研究成果により、不均一系触媒を使用したリガンドフリークロスカップリング反応が可能となったが、プロセス化学を指向した、大量合成に適した効率的な方法論への展開がさらに求められている。

第二項 フロー反応装置を用いた鈴木—宮浦クロスカップリング反応

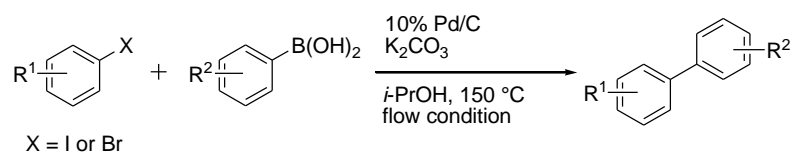
不均一系 Pd 触媒を充填したカートリッジに、芳香族ハロゲン化合物、有機ホウ素試薬及び塩基を含む反応溶液を送液するのみでフロー式鈴木—宮浦カップリング反応は進行する。これまでに、ポリアニオン系ポリマー²⁷⁾、シリカゲル²⁸⁾、活性炭^{29,30)}、アルミナ³⁰⁾などの担体に Pd を担持した不均一系 Pd 触媒によるフロー式鈴木—宮浦クロスカップリング反応が報告されている。Kirschning 等の方法では、第四級アンモニウム塩を含むポリアニオンのゲル型樹脂に Pd を担持した触媒のカートリッジに、芳香族臭素化合物、有機ホウ素化合物及びフッ化セシウムの含水 DMF 溶液を送液することで鈴木—宮浦カップリング反応が進行する (Scheme 2-2-2-1)²⁷⁾。

Scheme 2-2-2-1



また Villanueva 等は、10% Pd/C を触媒とした芳香族ヨウ素あるいは臭素化合物と有機ホウ素試薬とのカップリング反応は、バッチ反応よりもフロー反応で実施した方が効率的に進行することを明らかにしている (Scheme 2-2-2-2)³⁰⁾。しかし、この方法では、150 °C に加熱する必要があり、26–40 ppm の Pd が溶出するなど、問題点が残る。さらに、これまでに確立されたフロー式鈴木—宮浦カップリング反応の場合には反応溶液を触媒カートリッジに繰り返し、連続して循環させる必要があった。

Scheme 2-2-2-2

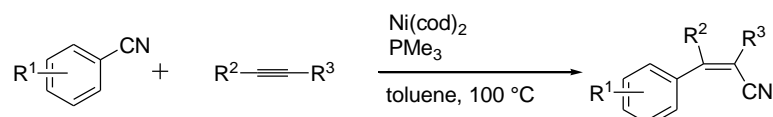


第三節 炭素—炭素結合開裂反応

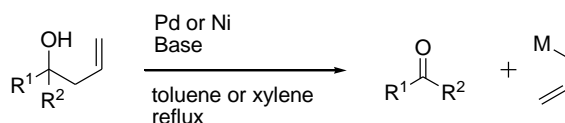
第一項 従来の炭素—炭素結合開裂反応

第二章第一節及び第二節で示したように、安定な炭素—水素結合や炭素—炭素結合の形成反応と、炭素—炭素結合の開裂反応を組み合わせることで、標的化合物の分子設計や合成戦略の幅が拡大する。そのため、化合物中の炭素—炭素結合開裂反応を基盤とした、新たな炭素—水素結合や炭素—炭素結合の形成反応は天然物合成などで広く利用されている³¹⁾。ひずみが大きいシクロプロパンやシクロブタンは遷移金属触媒存在下、求核剤と反応して炭素—炭素結合が開裂するとともに官能基が導入される³²⁾。また最近では、ひずみのない化合物でも遷移金属配位性の官能基を保持していると、その近傍の炭素—炭素結合が開裂することが報告されている。Nakao 等はニッケルを触媒として芳香族ニトリルの芳香環とシアノ基の間の結合を開裂し、そこに炭素—炭素多重結合を挿入する手法を確立した(Scheme 2-3-1-1)³³⁾。さらに、Yorimitsu 等は Pd(OAc)₂ を触媒とするホモアリルアルコールのレトロアリル化反応による炭素—炭素結合開裂反応を達成している(Scheme 2-3-1-2)³⁴⁾。また、銅触媒的にアセトフェノンのメチル基をアミノ基で置換するアミド合成法が Jiao 等により報告されている。(Scheme 2-3-1-3)³⁵⁾。

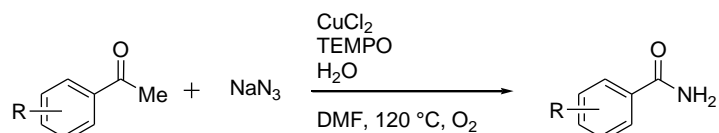
Scheme 2-3-1-1



Scheme 2-3-1-2



Scheme 2-3-1-3

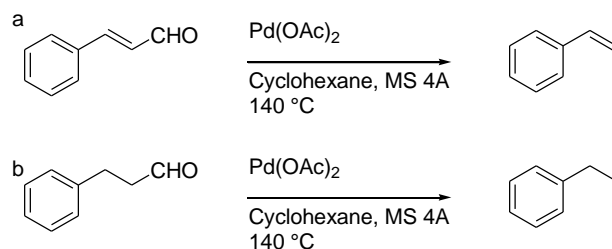


以上、遷移金属触媒存在下、比較的穏やかな反応条件で進行する、不活性な炭素—炭素結合の開裂反応が開発されつつあるが、適用性が限定されるなど、まだまだ発展途上の研究分野である。

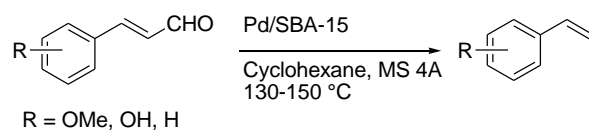
第二項 炭素—炭素結合開裂反応を用いたスチレン合成

2012年 Maiti 等は、Pd(OAc)₂を触媒としてシクロヘキサン中、モレキュラーシーブ 4A (MS 4A)とともにケイ皮アルデヒドや芳香族アルデヒドを 140 °C で攪拌すると、アルケンの α 位あるいは芳香環炭素とカルボニル炭素との結合が開裂する、いわゆる脱ホルミル化反応が進行し、それぞれ対応するスチレンあるいは芳香族化合物が生成することを報告した(Scheme 2-3-2-1-a)^{7e)}。本反応では、ジヒドロケイ皮アルデヒドを基質とした場合にも、ケイ皮アルデヒドと同様、一酸化炭素が脱離して、エチルベンゼンが生成する(Scheme 2-3-2-1-b)。また、マイクロ波を利用して加熱することで、反応効率が向上することも報告されている^{7d)}。さらに、このケイ皮アルデヒド誘導体の脱ホルミル化反応は、メソポーラスシリカ(SBA-15)を担体とする Pd/SBA-15 を触媒とした場合にも進行する(Scheme 2-3-2-2)⁸⁾。これらの報告例では、いずれも 130 °C 以上の加熱条件が必要であり、ケイ皮アルデヒド誘導体の基質適用例が少ないなどの問題点が残っていた。

Scheme 2-3-2-1



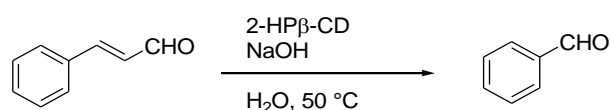
Scheme 2-3-2-2



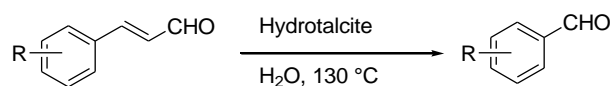
第三項 炭素—炭素結合開裂反応を用いたベンズアルデヒド合成

医薬品や香料の前駆体³⁶⁾として有用なベンズアルデヒドの合成方法の一つとして、ケイ皮アルデヒドの炭素—炭素二重結合開裂反応が挙げられる。ケイ皮アルデヒド誘導体は過酸化水素により切断されてベンズアルデヒド誘導体に変換されるが³⁷⁾、過酸化水素の危険性等が考慮され、過酸化水素フリーの穏和な反応の開発が求められている。これまでに、2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(2-HPβ-CD)を用いた方法 (Scheme 2-3-3-1)³⁸⁾、鉍物の一つであるヒドロタルサイトを触媒とする方法(Scheme 2-3-3-2)³⁹⁾、マイクロウェーブ加熱による方法(Scheme 2-3-3-3)⁴⁰⁾など、過酸化水素を添加しない手法が報告されているが、基質適用例が一例のみである³⁸⁾、もしくは高温条件が必須であった^{39,40)}。

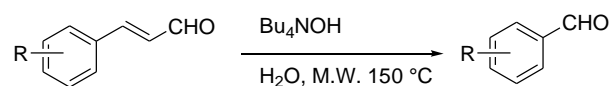
Scheme 2-3-3-1



Scheme 2-3-3-2

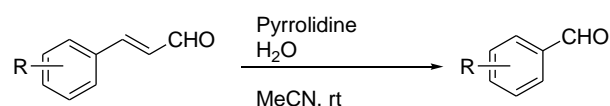


Scheme 2-3-3-3



また、Enders 等は、第二級アミンを使用したレトロアルドール反応を利用して、室温で進行する画期的なベンズアルデヒドの合成法を確立した(Scheme 2-3-3-4)⁴¹⁾。しかし、著者が所属する研究室で Enders 等の反応を繰り返し追試したところ、痕跡量のベンズアルデヒドが得られるのみであった。この理由は明確でないが、基本的に穏和な条件下、でケイ皮アルデヒド誘導体からベンズアルデヒド誘導体を合成することは困難である。

Scheme 2-3-3-4



第三章 フロー式炭素—水素結合形成(接触還元)反応

第一節 Pd/C および Pd/HP20 触媒的フロー式接触水素化反応

研究の背景(第二章第一節)で述べたように、ポリスチレン系合成吸着剤である DIAION HP20 (三菱化学)に Pd を担持した 10% Pd/HP20 は、10% Pd/C とほぼ同等の強い接触還元触媒活性を示す²⁾。まず、市販の 10% Pd/C に加え、10% Pd/HP20 を触媒カートリッジに封入し、基質溶液と水素ガスをカートリッジに通すだけで反応が完結するとともに、回収した反応液を濃縮するだけで生成物が得られる、プロセス化学適用型フロー式接触還元反応の開発を目指した。

最初に、10% Pd/C を触媒としたベンゾフェノンの接触還元における、溶媒効果を調べた。なお、フロー式水素化反応装置は ThalesNano 社の H-Cube™ を使用した。この装置は電気分解により水から水素を製造して水素化反応を行うとともに、室温から 100 °C までの加熱と、常圧から 100 bar までの加圧が可能である。10% Pd/C を充填した触媒カートリッジに、25 °C でほぼ常圧(1 bar)の水素とともに 0.05 M の基質溶液を流速 1 mL/min で送液し、触媒カートリッジを一回通過した(シングルパス)後、残存する原料と水素化生成物であるベンズヒドロール、さらにベンズヒドロールが脱水(水素化分解)して生成したジフェニルメタンの生成比を比較した(Table 3-1-1)。その結果、酢酸エチルやシクロペンチルメチルエーテル(CPME)、シクロヘキサン(Entries 5-8)と比較して、アルコール溶媒中で反応は効率良く進行し(Entries 1-4)、特にメタノール(MeOH)の場合には、50 °C に昇温することでジフェニルメタンが定量的に得られたため(Entry 2)、溶媒として MeOH を選択した。また、基質濃度を当初の 0.05 M から 0.1 M、0.5 M、1.0 M と高くするにつれて反応効率が著しく低下することが明らかとなった(Entries 2, 9 and 10)。

Table 3-1-1. Effect of solvent

Reaction scheme: Benzophenone (1) reacts with H₂ (1 bar) over 10% Pd/C catalyst at a flow rate of 1 mL/min in a single pass to produce Benzhydrol (2) and Diphenylmethane (3). The concentration of 1 is 0.05 M.

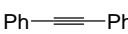
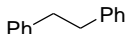
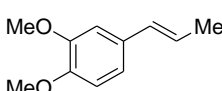
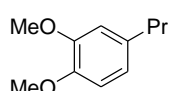
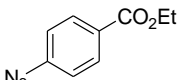
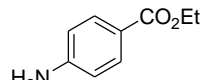
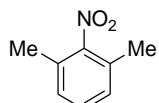
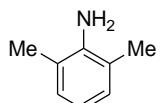
Entry	Solvent	Temp. (°C)	Concentration (M)	Ratio ^a
				1 : 2 : 3
1	MeOH	25	0.05	2 : 16 : 82
2	MeOH	50	0.05	0 : 0 : 100
3	EtOH	25	0.05	25 : 64 : 11
4	EtOH	100	0.05	3 : 9 : 88
5	CPME	25	0.05	100 : 0 : 0
6	CPME	100	0.05	91 : 1 : 8
7	Cyclohexane	100	0.05	98 : 0 : 2
8	EtOAc	100	0.05	100 : 0 : 0
9	MeOH	50	0.1	55 : 0 : 45
10	MeOH	50	0.5	88 : 0 : 12

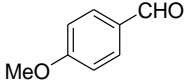
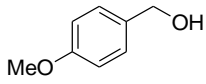

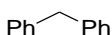


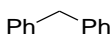
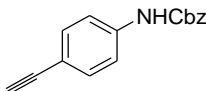
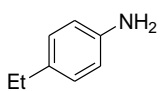
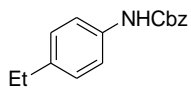
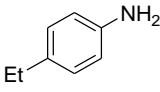
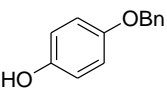
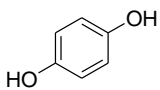
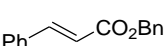
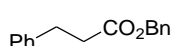
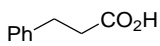

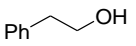
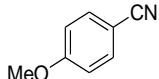
^a Determined by GC-MS. CPME : cyclopentyl methylether

次に、10% Pd/C (Catalyst A) と 10% Pd/HP20 (Catalyst B) のフロー式接触還元反応における触媒活性を比較

した。様々な還元性官能基を保有する基質の MeOH 溶液を、それぞれの触媒が充填されたカートリッジに送液し、シングルパス操作で反応が完結する温度を調べた。なお 100 °C で反応が完結しない場合には、水素圧を 50 bar として検討した (Table 3-1-2)。その結果、アルキン (Entries 1, 2, and 14–16)、アルケン (Entries 3, 4, and 19–21)、アジド (Entries 5 and 6) および芳香族ニトロ基 (Entries 7 and 8) の水素化は全て常圧で完結した。また、芳香族アルデヒドはベンジルアルコールに還元されたが、さらに水素化分解を受けて脱水したトルエン誘導体は生成しなかった (Entries 9 and 10)。これに対して、ベンゾフェノンの水素化では、ベンジルアルコールの水素化分解、すなわち、脱水まで進行したジフェニルメタンが、10% Pd/C を触媒とした場合には 50 °C で、10% Pd/HP20 では 100 °C で単一生成物として得られた (Entries 11–13)。アミノ基の保護基である *N*-Cbz 基とアルコールの保護基である *O*-ベンジル基はそれぞれ加熱することで脱保護できた (Entries 14–18)。10% Pd/HP20 を触媒とした *N*-Cbz-4-ethynylaniline の場合、常温でアルキンの還元が速やかに進行し、*N*-Cbz-4-ethylaniline が選択的に得られた (Entry 15)。また、ベンジルエステルとアルケンが共存するケイ皮酸ベンジルは、いずれの触媒存在下でも昇温によりアルケンとベンジル基の双方が還元されたが (Entries 20 and 21)、常温で 10% Pd/C を触媒とすると、アルケンのみを選択的に水素化することができた (Entry 19)。なお、スチレンオキシドの還元は、環開裂がベンジル位で選択的に進行しフェネチルアルコールが定量的に生成した (Entries 22 and 23)。一方、芳香族ニトリルは 80 bar、100 °C でも全く水素化されず、原料回収であった (Entries 24 and 25)。

Table 3-1-2. Scope of substrate catalyzed by 10% Pd/C or Pd/HP20

Entry	Substrate	Catalyst A (10% Pd/C) or Catalyst B (10% Pd/HP20)			Product	Yield (%) ^a
		Catalyst	H ₂ (bar)	Temp. (°C)		
1		A	1	25		100
2		B	1	25		100
3		A	1	25		88
4		B	1	25		84
5		A	1	25		79
6		B	1	25		79
7		A	1	50		78
8		B	1	100		76

9		A	50	75		77
10		B	50	50		87
11		A	1	50		98
12		B	1	50	 + 	—
13		B	1	100		95
14		A	1	75		100
15		B	1	25		78
16		B	50	75		81
17		A	1	50		100
18		B	1	50		100
19		A	1	25		100
20		A	1	100		100
21		B	1	50		100
22		A	1	25		94
23		B	1	25		100
24		A	80	100	No reaction	100 ^b
25		B	80	100	No reaction	100 ^b

^a Isolated yield.

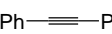
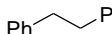
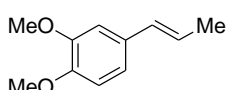
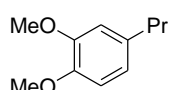
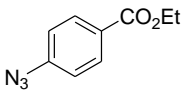
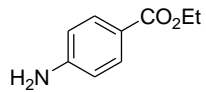
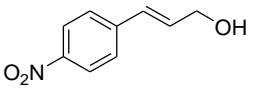
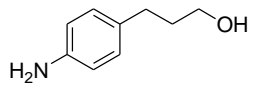
^b Yield of the recovered starting material.

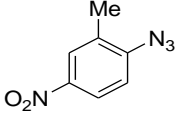
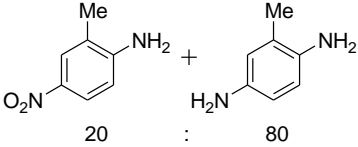
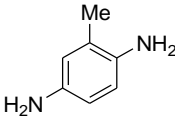
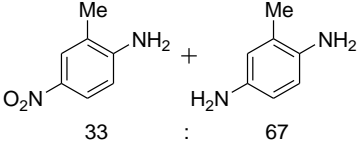
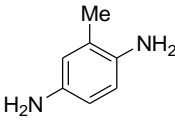
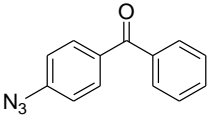
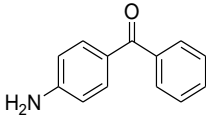
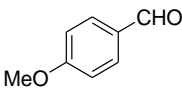
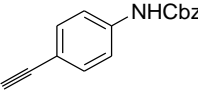
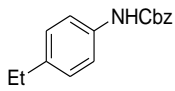
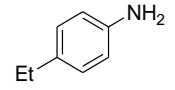
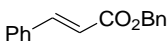
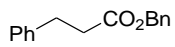
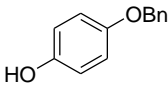
第二節 Pd/MS3A および Pd/BN 触媒的フロー式接触水素化反応

第二章第一節第一項で述べたように、0.5% Pd/MS3A (Catalyst C)と 0.3% Pd/BN (Catalyst D)を触媒として、バッチ条件下で接触還元すると、アルキンとアルケン、アジド基は還元されるが、ニトロ基、ベンジルエステル、ベンジルエーテル、*N*-Cbz 基は水素化されない^{3,4)}。反応効率の向上と、それに基づく新しい官能基選択性を期待して、これらの二つの触媒をフロー反応に適用した(Table 3-2-1)。

その結果、バッチ式反応と同様に、アルキン、アルケン、アジド基の水素化はいずれも 1 bar の水素圧、25 °C で完結した(Entries 1–6)。また、バッチ式反応では全く進行しなかった芳香族ニトロ基のアミンへの還元が、0.5% Pd/MS3A の場合は 1 bar・75 °C で、0.3% Pd/BN では 1 bar・常温で完結することが明らかとなった(Entries 7 and 8)。ニトロ基とアジド基が共存する基質では、先にアジド基の還元が進行し、生成するアミノ基が触媒毒として作用するため、1 bar ではニトロ基の還元は完結しなかった(Entries 9 and 11)。しかし、水素圧を 50 bar に上げれば、ジアミンが選択的に得られることが明らかになった(Entries 10 and 12)。なお、芳香族カルボニル基の還元は進行せず、共存するアジド基を選択的に水素化できることも示された(Entries 13 and 14)。一方、芳香族アルデヒドは 100 °C でも、バッチ式反応と同様に全く反応しなかった(Entries 15 and 16)。さらに *N*-Cbz、ベンジルエステル及びベンジルエーテルの水素化分解を検討したところ、0.5% Pd/MS3A と 0.3% Pd/BN、いずれを使用した場合にも、これらの保護基を残したまま、分子内に共存するアルキンとアルケンのみを水素化できることが判明した(Entries 17–22)。

Table 3-2-1. Scope of substrate catalyzed by 0.5% Pd/MS3A or 0.3% Pd/BN

Entry	Substrate	Catalyst C (0.5% Pd/MS3A) or Catalyst D (0.3% Pd/BN)			Product	Yield (%) ^a
		H ₂	Temp. (°C)	Flow rate (mL/min)		
	0.05 M	MeOH, Flow rate (1 mL/min) Single-Pass				
1		C	1	25		97
2		D	1	25		99
3		C	1	25		91
4		D	1	25		89
5		C	1	25		78
6		D	1	25		76
7		C	1	75		77
8		D	1	25		93

9		C	1	100		
10		C	50	100		76
11		D	1	100		
12		D	50	50		90
13		C	1	50		90
14		D	1	25		94
15		C	1	100	No reaction	100 ^b
16		D	1	100	No reaction	100 ^b
17		C	1	100		78
18		D	50	100		89
19		C	50	100		100
20		D	50	100		100
21		C	1	100	No reaction	100 ^b
22		D	1	100	No reaction	100 ^b

^a Isolated yield.

^b Yield of the recovered starting material.

フロー反応の過程で、触媒カートリッジから反応溶液中への Pd 溶出がなければ、触媒担体上活性パラジウム種が安定に保持されているため、繰り返し使用することができる。そこで、基質の量をこれまでの 1 mmol から 10 mmol にスケールアップし、反応液中への Pd 漏洩を高周波誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)で測定した。10% Pd/C と 10% Pd/HP20 を触媒とした場合にはベンゾフェノン(Table 3-2-2)、また 0.5% Pd/MS3A と 0.3% Pd/BN はジフェニルアセチレンを基質として検討した(Table 3-2-3)。その結果、

10 mmol の基質を用いた場合にもほぼ同等に反応は進行した (Table 3-2-2 vs. Table 3-1-2 and Table 3-2-3 vs. Table 3-2-1)。また、いずれも溶液中への Pd の漏洩は全く観察されなかったため、カートリッジ内の触媒は交換することなく繰り返し使用可能であり、反応後の金属除去に関わる特別な操作は不要であることが明らかとなった。

Table 3-2-2. Scale-up and leaching tests for 10% Pd/C and 10% Pd/HP20-catalyzed flow hydrogenation

Entry	Catalyst	Ratio ^a 1 : 2 : 3	Leaching
1	10% Pd/C	0 : 0 : 100	<1 ppm
2	10% Pd/HP20	0 : 57 : 43	<1 ppm

^a Determined by ¹H NMR.

Table 3-2-3. Scale-up and leaching tests for 0.5% Pd/MS3A and 0.3% Pd/BN-catalyzed flow hydrogenation

Entry	Catalyst	Ratio ^a 1 : 2	Leaching
1	0.5% Pd/MS3A	0 : 100	<1 ppm
2	0.3% Pd/BN	0 : 100	<1 ppm

^a Determined by ¹H NMR

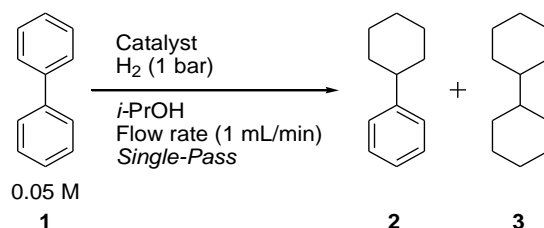
以上、フロー式水素化反応装置、ThalesNano 社 H-Cube™ を用いた 4 種類の不均一系 Pd を触媒とする接触還元反応を確立した。10% Pd/C あるいは、10% Pd/HP20 を触媒とした場合には、基質が触媒部位を一度通過するわずか 20 秒でほとんど全ての還元性官能基の還元反応が完結するとともに、留出液を濃縮するだけで効率良く生成物を得ることができる。また、0.5% Pd/MS3A や 0.3% Pd/BN では、バッチ式接触還元反応と比較すると反応効率が向上し、芳香族ニトロ基の水素化も進行するなど、新しい官能基選択性を確立することができた。

第三節 Rh/C および Ru/C 触媒的フロー式核還元反応

既に述べた様に、目的化合物を早く、安全・大量に製造する方法論としてのフロー反応はプロセス化学的に重要であるが、フロー式核還元反応の報告は、ピリジン誘導体などの電子が欠乏した芳香環の還元に限定された一例のみであった¹⁹⁾。本節では、著者が確立した一般性あるフロー式核還元反応について詳述する。

始めに、ThalesNano 社 H-CubeTM を使用して、様々な炭素担持型不均一系遷移金属触媒のフロー式核還元反応に対する触媒活性を比較した。ビフェニルの 0.05 M イソプロパノール(*i*-PrOH)溶液を 10% Rh/C、10% Ru/C、10% Pd/C あるいは 10% Pt/C が充填された触媒カートリッジに 1 bar の水素とともに流速 1 mL/min で一回のみ送液し(シングルパス)、核還元成績体の生成比を確認した(Table 3-3-1)。それぞれ 25 °C、50 °C、75 °C 及び 100 °C で反応したところ、10% Rh/C では 75 °C で、また 10% Ru/C の場合には 100 °C で二つの芳香環が完全に水素化されることが明らかとなったため(Entries 3 and 8)、10% Rh/C と 10% Ru/C を触媒として選択した。

Table 3-3-1. Effect of Catalyst



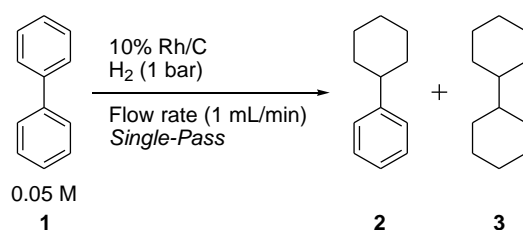
Entry	Catalyst	Temp. (°C)	Ratio ^a
			1 : 2 : 3
1	10% Rh/C	25	4 : 53 : 43
2		50	0 : 6 : 94
3		75	0 : 0 : 100 (88) ^b
4		100	0 : 0 : 100
5	10% Ru/C	25	38 : 30 : 32
6		50	9 : 27 : 64
7		75	0 : 10 : 90
8		100	0 : 0 : 100
9	10% Pd/C	25	100 : 0 : 0
10		50	99 : 1 : 0
11		75	93 : 7 : 0
12		100	52 : 48 : 0
13	10% Pt/C	25	99 : 1 : 0
14		50	96 : 3 : 1
15		75	78 : 18 : 4
16		100	51 : 33 : 16

^a Determined by GC/MS.

^b Isolated yield is indicated in parentheses.

次に、10% Rh/C を触媒として溶媒を検討した(Table 3-3-2)。エタノールや酢酸エチル中 25 °C では核還元反応は全く進行しなかったが(Entries 5 and 14)、CPME、シクロヘキサン、MeOH 及び *i*-PrOH を使用したところ反応が進行した(Entries 1–4, 9–13, and 18–25)。特に *i*-PrOH と CPME 中で反応効率が高く、75 °C に加熱すると触媒カートリッジを一度通過するわずか 20 秒で核還元反応が完結したが(Entry 11)、価格や汎用性を考慮して *i*-PrOH を選択した。なお、基質濃度を 0.05 M から 0.1 M に上げると反応効率が低下することも明らかになった(Entry 13)。

Table 3-3-2. Effect of Solvent



Entry	Solvent	Temp. (°C)	Ratio ^a
			1 : 2 : 3
1	MeOH	25	44 : 52 : 0
2		50	45 : 38 : 17
3		75	33 : 3 : 64
4		100	15 : 5 : 80
5	EtOH	25	100 : 0 : 0
6		50	100 : 0 : 0
7		75	100 : 0 : 0
8		100	>99 : 0 : trace
9	<i>i</i> -PrOH	25	4 : 53 : 41
10		50	0 : 6 : 94
11		75	0 : 0 : 100 (88) ^b
12		100	0 : 0 : 100
13 ^c		75	52 : 12 : 36
14	EtOAc	25	100 : 0 : 0
15		50	100 : 0 : 0
16		75	91 : 3 : 6
17		100	89 : 3 : 8
18	CPME	25	34 : 41 : 2
19		50	4 : 28 : 68
20		75	0 : 0 : 100
21		100	0 : 0 : 100
22	Cyclohexane	25	89 : 10 : 1
23		50	62 : 35 : 3

24	75	1 : 86 : 13
25	100	0 : 15 : 85

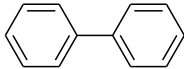
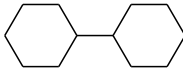
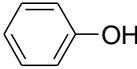
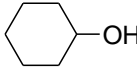
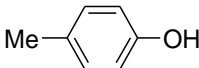

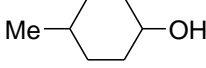
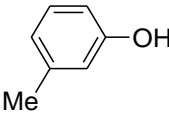
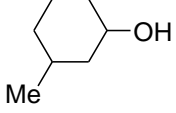
^a Determined by GC/MS.

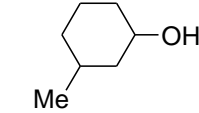
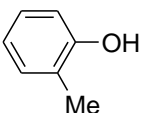
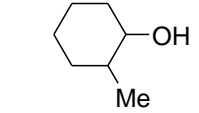
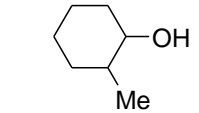
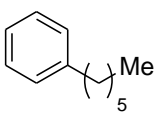
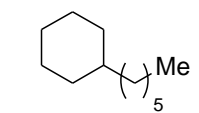
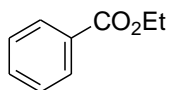
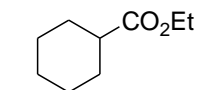
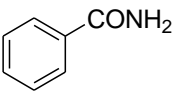
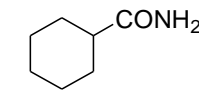
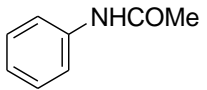
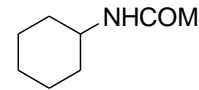
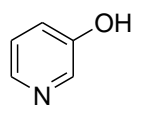
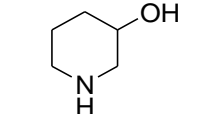
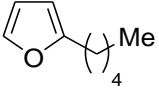
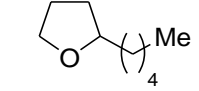
^b Isolated yield is indicated in parentheses.

^c Substrate concentration was changed to 0.1 M.

続いて、10% Rh/C と 10% Ru/C を触媒として、*i*-PrOH 中、核還元反応の基質適用性を検討した(Table 3-3-3)。常圧の水素とともに基質の *i*-PrOH 溶液を、フロー速度 1 mL/min で触媒カラムに送液して、反応が完結する温度を確認した。100 °C で反応が完結しなければ、水素圧を 50 bar に上げて検討した。その結果、フェノールやクレゾール類は、いずれの触媒を用いても置換位置の影響を受けることなく、常圧、50 ~100 °C で水素化が完結した(Entries 1–10)。また、ヘキシルベンゼン、安息香酸エチル、ベンズアミド及びアセトアニリドの核還元は、水素圧の 50 bar への昇圧は必要であったが、良好に進行した(Entries 11–18)。さらに、ピリジンやフラン誘導体などの複素環は 10% Rh/C を触媒とすることで核還元することができた(Entries 19 and 20)。

Table 3-3-3. Scope of substrate catalyzed by 10% Rh/C or 10% Ru/C

Entry	Substrate 0.05 M	Catalyst E (10% Ru/C) or Catalyst F (10% Ru/C) H ₂			Product	Yield (%) ^a
		Catalyst	H ₂ (bar)	Temp. (°C)		
1		E	1	75		88
2		F	1	100		84
3		E	1	50		74
4		F	1	100		67
5		E	1	100	 <i>cis</i> : <i>trans</i> = 32 : 68	77
6		F	1	100	 <i>cis</i> : <i>trans</i> = 24 : 76	69
7		E	1	50	 <i>cis</i> : <i>trans</i> = 62 : 38	81

8		F	1	100		80
					<i>cis : trans = 81 : 19</i>	
9		E	1	50		69
					<i>cis : trans = 42 : 58</i>	
10		F	1	100		78
					<i>cis : trans = 50 : 50</i>	
11		E	50	100		80
12		F	50	100		80
13		E	50	75		77
14		F	50	100		100
15		E	50	75		95
16		F	50	100		75
17		E	50	75		89
18		F	50	100		92
19		E	50	100		79
20		E	1	75		74

^a Isolated yield.

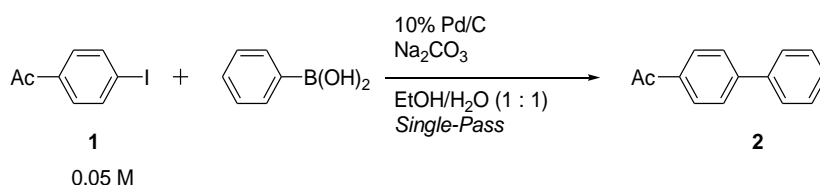
以上著者は、フロー式シングルパス操作による効率的な核還元反応の開発に成功した。水素圧や反応温度のチューニングは必要であるが、様々な芳香族化合物の核還元が可能である。バッチ式反応では、少なくとも数時間から半日を要していた核還元反応が、触媒カートリッジを反応液が通過するわずか 20 秒足らずで完結する。また、ビフェニルを 10% Rh/C を触媒として核還元反応した後、反応溶液中に Rh が漏洩しないことを ICP-AES の測定により確認している(検出限界以下、< 1 ppm)。触媒カートリッジは繰り返し利用でき、またカートリッジを通過した反応液を濃縮するだけでほぼ純粋な生成物が得られるなどの利点から、本法は一般性ある実用的有機合成方法論として、プロセス化学的適用が期待される。

第四章 フロー反応装置を用いた鈴木—宮浦カップリング反応

第二章第二節で述べたように、著者の研究室では 10% Pd/C、無機塩基及び含水アルコールを組み合わせた、室温下、リガンドフリーで進行する鈴木—宮浦クロスカップリング反応を報告している²⁵⁾。この反応を利用すると様々なビアリール誘導体を合成することができる。今回、この反応をフロー反応に適用し、短時間で大量のビアリール誘導体を合成する実用的な方法論としての確立を目的として、研究を展開した。

4-ヨードアセトフェノン(1 mmol)と 1.1 当量のフェニルボロン酸及び 1.5 当量の炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)を 20 mL の 50%エタノール水溶液に溶解し、送液速度(flow rate)が反応に及ぼす影響を調べた(Table 4-1)。流速を 1 mL/min にして基質溶液を一巡したところ、触媒カートリッジを加熱することなく常温でも反応が完全に進行し、対応する 4-アセチルビフェニルが定量的に得られた(Entry 1)。流速を速くするにつれて、反応溶液の触媒カートリッジ内での滞留時間が短縮するため反応効率は低下し(Entries 2–5)、3 mL/min では、100 °C でも原料が残存した(Entry 5)。さらに、 Na_2CO_3 の添加量を 1.5 当量未満にすると、反応効率の大幅な低下が確認されたため(Entries 6 and 7)、以下の検討では、流速を 1 mL/min とし、1.5 当量の Na_2CO_3 を使用することにした。

Table 4-1. Effect of flow rate



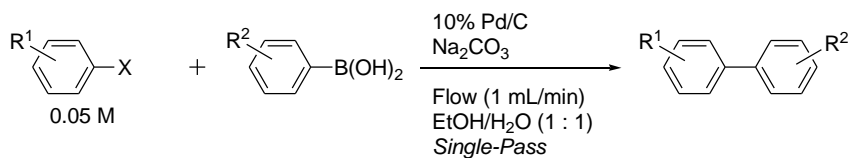
Entry	Flow rate (mL/min)	Temp. (°C)	Na_2CO_3 (equiv)	¹ H NMR Ratio 1 : 2
1	1	25	1.5	0 : 100 (100) ^a
2	2	25	1.5	21 : 79
3	2	100	1.5	0 : 100
4	3	25	1.5	33 : 67
5	3	100	1.5	6 : 94
6	1	25	1.2	56 : 44
7	1	25	1.0	100 : 0

^a Isolated yield.

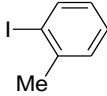
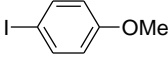

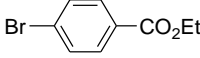

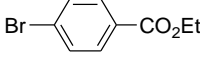
ヨードベンゼンあるいはブロモベンゼン誘導体を基質として、フロー式鈴木—宮浦クロスカップリング反応の基質適用性を検討した(Table 4-2)。芳香環に置換基を導入したヨードベンゼン誘導体と無置換のフェニルボロン酸とのカップリング反応では、ヨードベンゼン誘導体の芳香環の電子的性質や置換位置に関わらず、対応するビフェニル誘導体が良好な収率で得られた(Entries 1–5)。特に、アセチル基やエトキシカルボニル基などの電子求引性基が 4 位に置換したヨードベンゼン誘導体は反応性が高く、反応液が室温で触媒カートリッジを通過するわずか 20 秒で反応が完結した(Entries 1 and 2)。また、芳香環にアセチル基を導入したフェニルボロン酸とヨードベンゼン誘導体との反応も、効率良く進行した(Entries 6–8)。さらに、ベンゼン環上に電子供与性のメトキシ基を持つフェニルボロン酸誘導体では、無置換のフェニルボロン酸と比較すると若干反応性が低下したが、触媒カートリッジの加熱によりクロスカップリング反応は完結し

た(Entries 9–13)。同様に、ベンゼン環にメトキシ基が二個置換した 2,4-ジメトキシフェニルボロン酸も本カップリングに適用することができた(Entry 14)。また、ヨードトルエン誘導体の場合には、メチル基の置換位置に関わらず、対応するフェニルトルエン誘導体が定量的に得られた(Entries 11–13)。芳香環に電子求引性基が導入された、ブロモベンゼン誘導体とフェニルボロン酸や 4-メトキシフェニルボロン酸とのクロスカップリング反応も、触媒カートリッジを加熱(50~100 °C)することで効率良くシングルパスで進行し、それぞれ対応するビアリール誘導体を高収率で合成することができた(Entries 15–18)。

Table 4-2. Scope of substrate



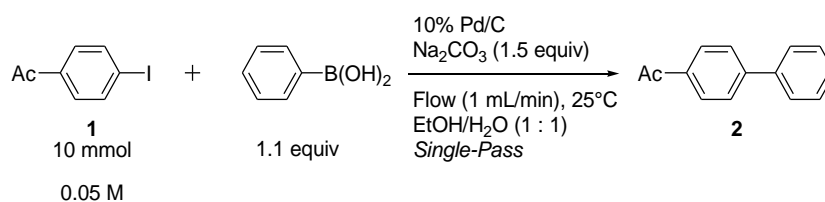
Entry	ArX	R ²	Temp (°C)	Yield (%) ^a
1		H	25	100
2		H	25	100
3		H	75	88
4		H	75	91
5		H	75	81
6		3-Ac	25	99
7		4-Ac	25	91
8		4-Ac	75	97
9		4-OMe	50	89
10		4-OMe	75	97
11		4-OMe	75	100
12		4-OMe	75	98

13		4-OMe	75	100
14		2,4-di-OMe	100	78
15		H	50	90
16		H	100	78
17		4-OMe	50	97
18		4-OMe	75	100

^a Isolated yield.

4-ヨードアセトフェノンとフェニルボロン酸とのカップリング反応終了後に、反応溶液中への Pd の漏洩を確認した (Table 4-3)。触媒カートリッジ通過後の反応溶液を酢酸エチル層と水層に抽出分離し、それぞれの層の Pd 量を原子吸光分析法で測定したところ、酢酸エチル層と水層いずれからも Pd は検出されず (< 1 ppm 検出限界以下)、本反応過程では Pd の漏洩は無いことが明らかとなった。

Table 4-3. Leaching test of Pd



Entry	Layer	¹ H NMR Ratio	Pd Leaching
		1 : 2	
1	Organic (EtOAc)	0 : 100 (100) ^a	< 1 ppm
2	Aqueous		< 1 ppm

^a Isolated yield.

以上、10% Pd/C を触媒とする一般性あるフロー式鈴木-宮浦カップリング反応を確立した。反応は基質が触媒カートリッジを通過するわずか 20 秒で完結し、触媒から反応液中への Pd の漏洩も全く観測されない。触媒を詰めたカートリッジは、繰り返しあるいは連続して使用しても活性は低下しないため、プロセス化学的な適用が期待される。

第五章 炭素—炭素結合開裂反応

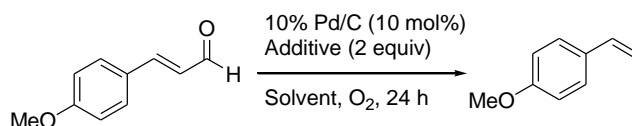
第一節 ケイ皮アルデヒドを基質としたスチレンの合成

第一項 反応条件の最適化

第二章第三節第二項では、均一系⁸⁾並びに不均一系 Pd 触媒³⁶⁾を使用したケイ皮アルデヒドからスチレンを合成する反応を紹介した。これらに対して著者は、安価で入手容易な Pd/C を触媒としたジヒドロケイ皮アルデヒド及びケイ皮アルデヒド類の強固な炭素—炭素結合の開裂反応を達成するとともに、添加物に依存して炭素—炭素結合の開裂位置が変化することを見出し、選択的にスチレン誘導体とベンズアルデヒド誘導体を作り分ける方法論を確立した。本節では、まずスチレンの選択的な合成について詳述する。

10% Pd/C を触媒として、*N,N'*-ジメチルアセトアミド(DMA)中酸素雰囲気下、140 °C で 4-メトキシケイ皮アルデヒドを加熱攪拌した(Table 5-1-1-1)。何も添加しない、あるいは酸(トリフルオロ酢酸)の添加、さらにナトリウム *tert*-ブトキシドの様な強塩基を添加した場合には炭素—炭素結合の開裂はほとんど起こらなかったが(Entries 1, 2 and 4)、Na₂CO₃ を添加したところ、アルケン部位とアルデヒド部位を繋ぐ炭素—炭素結合が効率良く開裂し、4-メトキシスチレンが 75% の収率で得られた(Entry 3)。なお、10% Pd/C に代えて均一系触媒の Pd(OAc)₂ を使用したところ、反応効率が低下した(Entry 5)。この反応はジメチルスルホキシド(DMSO)を除く非プロトン性極性溶媒とプロトン性極性溶媒中で進行し、特に *i*-PrOH 中で生成物の収率が 89% まで向上した(Entries 6–8)。また、反応温度を 140 °C から 120 °C に下げても反応性に差異は認められず、100 °C 以下の温度では 4-メトキシスチレンの収率の低下が認められたため、反応温度を 120 °C に固定した(Entries 9–11)。

Table 5-1-1-1. Effect of solvent and additive on the 10% Pd/C-catalyzed decarbonylation of (*E*)-4'-methoxycinnamaldehyde.



Entry	Additive	Solvent	Temperature (°C)	Yield (%) ^a
1	–	DMA	140	3
2	NaOtBu	DMA	140	0
3	Na ₂ CO ₃	DMA	140	75
4	TFA	DMA	140	0
5 ^b	Na ₂ CO ₃	DMA	140	39
6	Na ₂ CO ₃	DMSO	140	3
7	Na ₂ CO ₃	MeOH	140	59
8	Na ₂ CO ₃	<i>i</i> -PrOH	140	89
9	Na ₂ CO ₃	<i>i</i> -PrOH	120	86 ^c
10	Na ₂ CO ₃	<i>i</i> -PrOH	100	57
11	Na ₂ CO ₃	<i>i</i> -PrOH	80	45

^a Determined by ¹H NMR using terephthalonitrile as an internal standard.

^b Pd(OAc)₂ was used instead of 10% Pd/C.

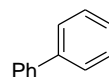
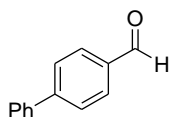
^c Isolated yield.

第二項 基質適用性の検討

第一項の検討結果を受けて、酸素雰囲気下、*i*-PrOH 中、10 mol% の 10% Pd/C と 2 当量の Na₂CO₃ を用いて、様々なケイ皮アルデヒドを 120 °C で 24 時間加熱攪拌した (Table 5-1-2-1)。その結果、ベンゼン環上の置換基の有無や置換位置にかかわらず、対応するスチレン誘導体を高収率で得ることができた (Entries 1–6)。また、本反応は基質アルデヒドの β 位にフェニル基を導入しても問題なく進行したが (Entry 7)、メチル基の場合に反応効率は若干低下し、34% の収率で α-メチルスチレンが得られた (Entry 8)。なお、芳香環に直接アルデヒドが置換した 4-フェニルベンズアルデヒドを基質とした場合にも、脱ホルミル化反応が効率良く進行しビフェニルが定量的に生成した (Entry 9)。

Table 5-1-2-1. 10% Pd/C-catalyzed decarbonylation of cinnamaldehydes to styrene derivatives.

Entry	Aldehyde	Product	Yield (%) ^a
1			76
2			86
3			80
4			72
5			41
6			94
7 ^b			87
8 ^b			34

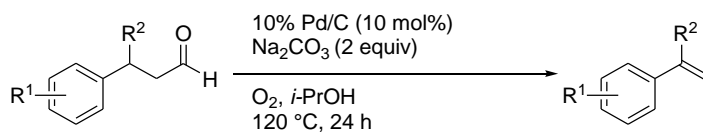


^a Isolated yield.

^b 1 mmol of Na₂CO₃ was added.

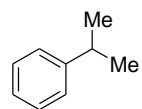
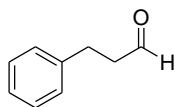
さらに、ジヒドロケイ皮アルデヒド類を基質にした場合にもアルデヒドと α 炭素の間の炭素—炭素結合開裂反応が進行することが明らかになった。なお、ジヒドロケイ皮アルデヒドを基質とした炭素—炭素結合開裂反応は、開裂後のエチレン部位の脱水素反応も進行し、対応するスチレン誘導体が生成した (Table 5-1-2-2, Entries 1 and 2)。さらに、ベンジル位にフェニル基あるいはメチル基を導入したジヒドロケイ皮アルデヒド誘導体の場合には、いずれも 10% 程度の飽和 1,1-二置換エタン誘導体の生成も確認されたが、脱水素を伴ったスチレン誘導体が主生成物として得られた (Entries 3 and 4)。また、ジヒドロケイ皮アルデヒドの脱水素を伴う脱ホルミル化反応はアルゴン雰囲気下でも進行するが、副生する水をクエンチするための酸素が共存しないため⁴²⁾、逆反応、すなわち生成したスチレンの一部が接触還元により再び水素化されてエチルベンゼンが副生するため、スチレンの収率が低下することが判った (Entry 5)。酸素雰囲気下でエチルベンゼンの生成が大幅に抑制されるメカニズムについては第五章第三節で述べる。

Table 5-1-2-2. 10% Pd/C-catalyzed decarbonylation of dihydrocinnamaldehyde derivatives.

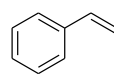


Entry	Aldehyde	Product	Yield (%) ^a
1			68
2			78
3			71
			9
4			35

5^b



12



41

^a Isolated yield.

^b Under Ar atmosphere instead of O₂.

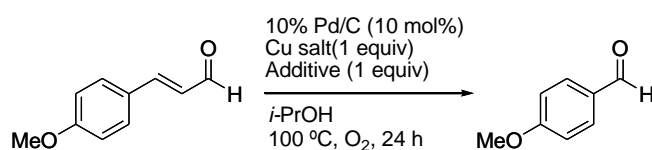
第二節 ケイ皮アルデヒドを基質としたベンズアルデヒドの合成

第一項 反応条件最適化

第二章第三節第三項で述べたように、過酸化水素を使用せずにケイ皮アルデヒドの二重結合を切断し、ベンズアルデヒドを合成する方法論は発展途上の研究分野である。著者は本章第一節で述べたケイ皮アルデヒドからスチレン誘導体を合成する反応において添加する試薬を一部変更するのみで、ケイ皮アルデヒドの開裂位置が変化することを見出した。

すなわち、4-メトキシケイ皮アルデヒドを基質として臭化銅(I)(CuBr)とモルホリン共存下に加熱(100 °C)攪拌したところ、4-メトキシスチレンではなく、4-メトキシベンズアルデヒドが単一生成物として得られた(Table 5-2-1-1, Entry 5)。本章第一節で示したように、Na₂CO₃共存下に反応するとケイ皮アルデヒドの二重結合とアルデヒドの間で開裂するが、今回は二重結合部位で酸化的開裂が選択的に進行する。まず初めに、アミンと銅の添加効果を調べた(Table 5-2-1-1)。CuBr が共存してもアミンを添加しないと反応は全く進行しない(Entry 1)。また、三級あるいは一級アミンを添加しても反応は進行しなかったが(Entries 2 and 3)、飽和環状第二級アミンであるピロリジンやモルホリンが共存すると4-メトキシベンズアルデヒドが定量的に生成した(Entries 4 and 5)。さらにこの反応は、銅塩を添加しないと効率が著しく低下する(Entry 6)。二価の臭化銅(CuBr₂)、一価の塩化銅(CuCl)及び臭化銅(CuBr)を添加した場合に極めて効率良く進行し、24時間以内に原料が全て生成物に変換される(Entries 5, and 7-9)。なお、反応5時間後の原料変換率から CuBr₂、CuCl および CuBr の添加効果を比較した結果、CuCl が適しているものと判断した(Entries 10-12)。さらに、モルホリンの添加量を0.5当量に減量したところ、変換率が低下したため、モルホリンは1当量添加することとした(Entry 13)。また、10% Pd/Cが存在しないと反応は全く進行しないが(Entry 14)、*i*-PrOHに代えてH₂O中で反応すると、10% Pd/Cが無くてもベンズアルデヒドは24時間で34%進行した(Entry 15)。しかし、この系に10% Pd/Cを添加しても反応効率の顕著な改善は認められなかったため(Entry 16)、水中では主としてレトロアルドール反応が進行しているものと考察した。

Table 5-2-1-1. The effect of amine and copper as a C=C cleavage reaction.



Entry	Amine	Copper	Ratio (Substrate : Product)	Yield (%) ^a
1	–	CuBr	100 : 0	99 ^b
2	NEt ₃	CuBr	99 : trace	–
3	Propylamine	CuBr	99 : trace	–
4	Pyrrolidine	CuBr	0 : 100	38
5	Morpholine	CuBr	0 : 100	84
6	Morpholine	–	87 : 13	–
7	Morpholine	CuBr ₂	0 : 100	84
8	Morpholine	CuCl ₂	7 : 93	–
9	Morpholine	CuCl	0 : 100	85

10 ^c	Morpholine	CuBr ₂	80 : 20	–
11 ^c	Morpholine	CuBr	55 : 45	–
12 ^c	Morpholine	CuCl	16 : 84	–
13 ^d	Morpholine	CuCl	38 : 62	–
14 ^e	Morpholine	CuCl	100 : 0	–
15 ^{e,f}	Morpholine	CuCl	66 : 34	–
16 ^f	Morpholine	CuCl	51 : 49	–

^a Isolated yield.

^b Yield of recovered starting material.

^c For 5 h.

^d 0.5 equiv of morpholine was used.

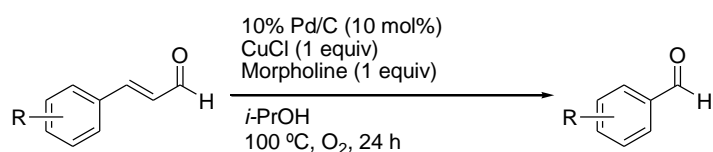
^e Without 10% Pd/C.

^f H₂O was used as a solvent instead of *i*-PrOH

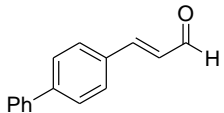
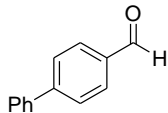
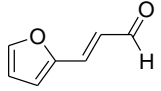
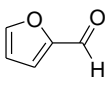
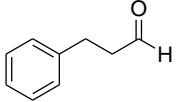
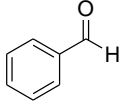
第二項 基質適用性の検討

10 mol%の10% Pd/Cを触媒として、1当量のCuClとモルホリン存在下、様々なケイ皮アルデヒド誘導体を*i*-PrOH中100 °Cで加熱攪拌した(Table 5-2-2-1)。無置換あるいは芳香環に電子供与性基が置換したケイ皮アルデヒドは、いずれも対応するベンズアルデヒド誘導体に高収率で変換された(Entries 1–6)。芳香環に臭素を導入した場合も、臭素が損なわれることなく、目的とする反応が進行するため、クロスカップリング反応等、他の反応への応用も可能である(Entry 7)。さらに、ケイ皮アルデヒドのベンゼン環をフラン環に代えても中程度の収率でフルフラールが生成した(Entry 9)。なお、ジヒドロケイ皮アルデヒドを基質とした場合にはベンズアルデヒドの生成は全く観測されず原料回収であった(Entry 10)。

Table 5-2-2-1. Scope of cinnamaldehyde derivatives for the benzaldehyde synthesis.



Entry	Aldehyde	Product	Yield (%) ^a
1			87
2			84
3			80
4			70
5			42
6			87
7			92

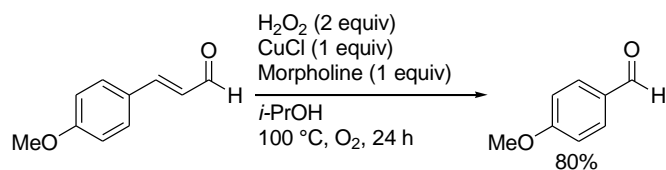
8			76
9			54
10			0

^a Isolated yield.

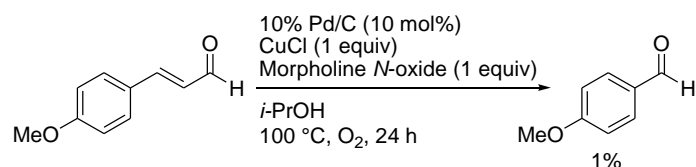
第三項 反応機構解明のための検討

本項では、ケイ皮アルデヒド誘導体からベンズアルデヒド誘導体が生成する反応の機構解明を目指した検討結果を示す。著者が所属する研究室では塩基存在下、遷移金属触媒的に水中で進行する第二級アルコールの脱水素反応(ケトン合成法)を報告するとともに⁴³⁾、水素と酸素の Pd/C 触媒的化合による過酸化水素合成反応も報告している⁴²⁾。今回の反応では、まず *i*-PrOH から Pd/C 触媒的に水素が脱離(脱水素酸化)し、系内の酸素と Pd/C 触媒的に化合して過酸化水素が生成する。4-メトキシケイ皮アルデヒド誘導体から 4-メトキシベンズアルデヒド誘導体が生成する反応で、Pd/C を添加することなく 30%過酸化水素水溶液を添加したところ、効率良く 4-メトキシベンズアルデヒドが生成した(Scheme 5-2-3-1)。また、10% Pd/C を触媒とした 4-メトキシケイ皮アルデヒドの炭素-炭素結合開裂反応により 4-メトキシベンズアルデヒドが生成した後、10% Pd/C を濾去した濾液をヨードメトリー法で測定したところ、過酸化水素がわずかに検出されたことから、系内で発生した過酸化水素がベンズアルデヒドの生成反応に関与しており、Pd/C は過酸化水素を合成する触媒として作用していることが強く示唆された。また、モルホリンの代わりに、モルホリン *N*-オキシドを添加するとベンズアルデヒドの収率が大幅に低下したため、過酸化水素の役割はモルホリンの酸化ではないことは明らかである(Scheme 5-2-3-2)。さらに、モルホリンの NH をメチル化した *N*-メチルモルホリンを添加した場合には、反応はほとんど進行しないことから、この反応の進行には飽和環状第二級アミンが重要な役割を果たしている(Scheme 5-2-3-3)。

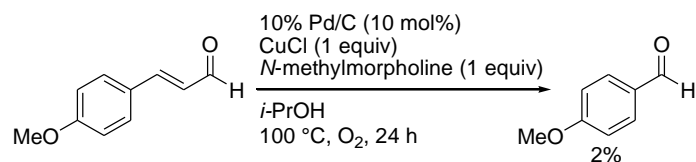
Scheme 5-2-3-1



Scheme 5-2-3-2



Scheme 5-2-3-3

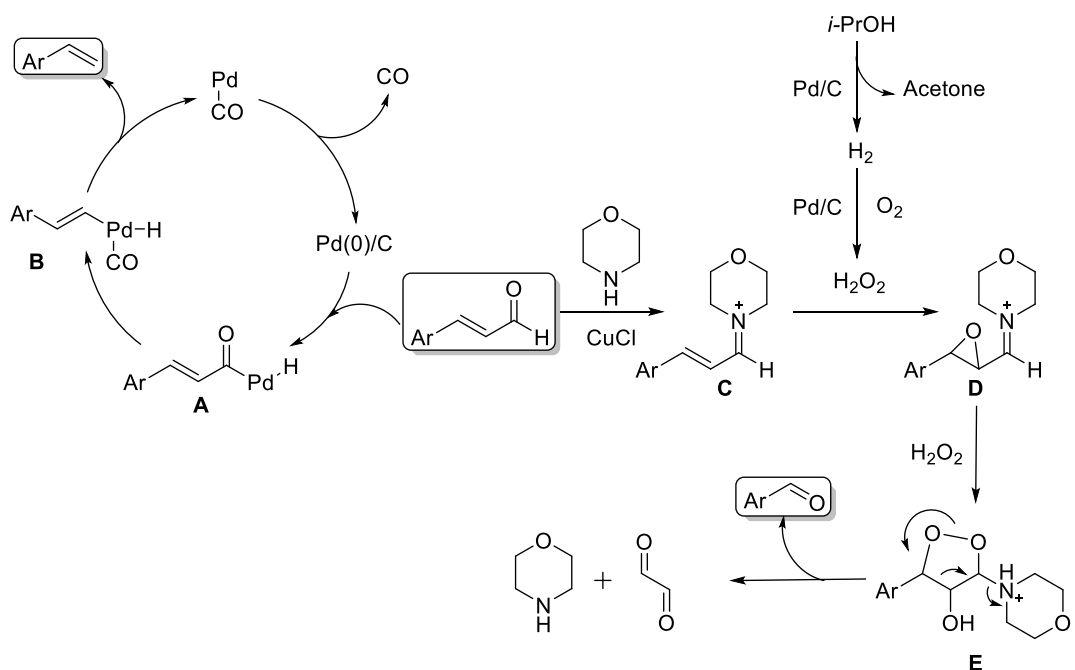


第三節 推定反応機構

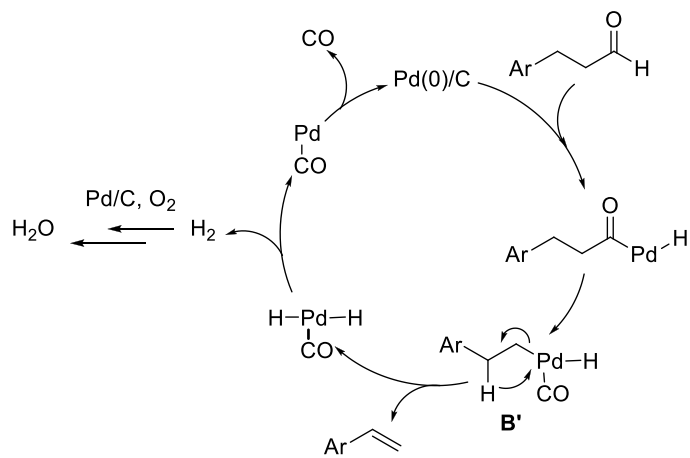
本章のこれまでの検討結果を受けて反応機構を考察した。

まず第一節で示したスチレン誘導体の合成では、 Na_2CO_3 の役割は明確になっていないが、Kappeらにより報告されている均一系 Rh 触媒により進行する脱ホルミル化反応とほぼ同様に進行しているものと考察した⁷⁰⁾。すなわち、Pd/C の 0 価パラジウム[Pd(0)]がケイ皮アルデヒドのカルボニル炭素と水素の間に酸化的に挿入(付加)され、アシルーパラジウム-ヒドリド錯体(A)を経て、一酸化炭素の転移を伴う Pd の炭素-炭素結合挿入反応によりビニルーパラジウム-ヒドリド錯体(B)が生成する。B の還元的脱離により Pd(0)が再生し、一酸化炭素とスチレン誘導体が生成すると考えれば合理的である。次に第二節で示したベンズアルデヒド誘導体の合成反応について考察する。溶媒として使用した *i*-PrOH と Pd/C から発生する水素が、系内の酸素と Pd/C 触媒的に化合して過酸化水素が生成する。一方、銅塩存在下、ケイ皮アルデヒドへのモルホリンの求核攻撃によりイミニウムイオン中間体(C)が生成し、これが過酸化水素で酸化されてエポキシイミニウム中間体(D)が形成する。さらに、もう一分子の過酸化水素が中間体(D)を求核攻撃して五員環中間体(E)を経由し、不安定な酸素-酸素結合が開裂することでベンズアルデヒド誘導体が生成する (Scheme 5-3-1)。ジヒドロケイ皮アルデヒド誘導体からスチレン誘導体への変換反応もケイ皮アルデヒドの場合と同様に、カルボニル炭素と水素の結合が Pd に酸化的付加した後、CO 転移、中間体(B')からの β ヒドリド脱離により水素ガスを放出して、スチレン誘導体が主生成物として生成するものと考えている(Scheme 5-3-2)。またこの反応において、エチルベンゼン誘導体もマイナーながら生成したが、これは中間体 B' もしくは *i*-PrOH から *in situ* で発生する水素ガスによりスチレン誘導体が還元されて生成していると考察している。系内を酸素雰囲気からアルゴン雰囲気に変更するとエチルベンゼン誘導体の生成比が増加したが(Table 5-1-2-1, Entry 7)、酸素は反応中に発生する水素を Pd/C 触媒的化合により過酸化水素として捕捉して、接触還元を抑制していると考えれば合理的である。

Scheme 5-3-1. Proposed catalytic cycle for the C–C cleavage reactions.



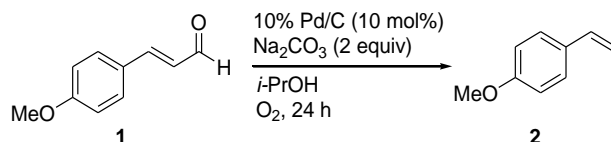
Scheme 5-3-2. Proposed mechanism for styrene synthesis from dihydrocinnamaldehyde.



第四節 Pd/C 触媒の再利用検討

ケイ皮アルデヒド誘導体からスチレン誘導体とベンズアルデヒド誘導体への変換反応それぞれにおいて、10% Pd/C の再利用検討を実施した(Tables 5-4-1 and 5-4-2)。4-メトキシケイ皮アルデヒドから 4-メトキシスチレンへの変換反応では、4 回目の使用時に大幅な収率の低下がみられた。一方、4-メトキシベンズアルデヒドへの変換反応は、4 回目の使用でも Pd/C の活性が低下することなく、反応は効率良く進行した。

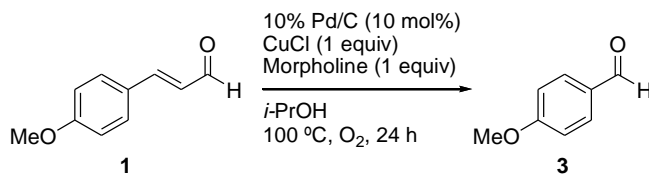
Table 5-4-1. Reuse test of 10% Pd/C for the decarbonylation of (*E*)-4'-methoxycinnamaldehyde.



Run	1st	2nd	3rd	4th
Ratio 1 : 2 ^a	0 : 100	0 : 100	0 : 100	42 : 58
Yield (%) ^b	91	89	88	50

^a Determined by ¹H NMR (without any byproducts). ^b Isolated yield.

Table 5-4-2. Reuse test of 10% Pd/C for the C=C bond cleavage reaction of (*E*)-4'-methoxycinnamaldehyde.



Run	1st	2nd	3rd	4th
Ratio 1 : 3 ^a	0 : 100	0 : 100	0 : 100	0 : 100
Yield (%) ^b	92	90	91	89

^a Determined by ¹H NMR (without any byproducts). ^b Isolated yield.

以上、10% Pd/C を触媒とする、2 種類の位置選択的炭素—炭素結合開裂反応を確立した。Na₂CO₃ の添加によりケイ皮アルデヒドのカルボニル炭素と α 位炭素の間の結合が、また CuCl とモルホリンを加えることで二重結合部位がそれぞれ官能基選択的に開裂し、対応するスチレン誘導体とベンズアルデヒド誘導体をそれぞれ高収率で生成する。いずれも不均一系遷移金属触媒的酸化工程を介した反応機構で進行していることが示唆されており、学術的に興味深く、実用性の高い骨格変換法である。

第六章 結論

医薬品をはじめとする機能性物質の化学構造が多様化したことで、新たな有機合成方法論の開発に対する関心は一段と向上している。任意の化合物の炭素—水素結合および炭素—炭素結合の活性化により、標的化合物の分子設計や合成戦略の幅が拡大する。著者は、安定な共有結合を活性化できる遷移金属触媒、特に回収・再利用が容易なグリーンな反応試薬である不均一系遷移金属触媒にこだわり、フロー反応を利用して炭素—水素結合と炭素—炭素結合形成反応の効率化を達成するとともに、新しい炭素—炭素結合の開裂反応とその反応機構解明に向けた詳細な検討を遂行した。以下に得られた知見を要約する。

1. 10% Pd/C と 10% Pd/HP20 を触媒とする効率的なフロー式接触水素化反応を確立した。ほとんど全ての還元性官能基を、基質溶液が触媒カートリッジを通過する約 20 秒で水素化することができる。
2. 0.5% Pd/MS3A と 0.3% Pd/BN を触媒とした反応では、バッチ式接触水素化反応と比較してフロー式反応の還元効率が向上し、芳香族ニトロ化合物の還元が進行するなど、バッチ式反応とは異なる新たな官能基選択性を確立できた。
3. 10% Rh/C と 10% Ru/C は、フロー式芳香核還元反応において強い触媒活性を示し、バッチ式反応で数時間から半日を要していた反応が、わずか 20 秒足らずで完結した。また、カートリッジを通過した反応液を濃縮するだけでほぼ純粋な脂環式生成物を得ることができる。
4. フロー式鈴木—宮浦反応は基質溶液が触媒カートリッジを一回通過する間に完結し、対応するビアリール誘導体を連続的に合成することができる。
5. フロー式接触還元反応、核還元反応及び鈴木—宮浦クロスカップリング反応は、いずれも連続して反応することでスケールアップが可能である。また反応溶液への金属の漏洩がないため、触媒カートリッジは繰り返し使用できる。
6. 酸素雰囲気下イソプロパノール中で進行する、ケイ皮アルデヒド誘導体の 10% Pd/C 触媒の炭素—炭素結合開裂反応を開発した。添加剤の種類に依存して開裂位置を選択的に変化させることができる。炭酸ナトリウムを添加するとスチレン誘導体が、また塩化銅(I)とモルホリンの添加によりベンズアルデヒド誘導体が、それぞれ高選択的かつ高収率で生成する。
7. ガスクロマトグラフィーとガス検知管による分析から、ケイ皮アルデヒド類からスチレン誘導体が生成する反応では、一酸化炭素が遊離していることを明らかにした。
8. ケイ皮アルデヒド類からベンズアルデヒド誘導体が生成する反応では、過酸化水素を添加すると 10% Pd/C 無しでも進行した。したがって、Pd はイソプロパノールからの脱水素酸化反応とともに、系内で生成した水素と酸素が化合して過酸化水素に変換される反応を触媒していることが示唆された。

以上著者は、不均一系遷移金属触媒を用いた、炭素—水素結合および炭素—炭素結合の形成反応とともに、炭素—炭素結合開裂反応に関する効率的な方法論を確立した。これらの反応は一般性が高く安全に実施できるため、工業化を目的としたプロセス化学的適用が期待される。

以上の研究結果は、以下の学術論文に報告した。

- 1) “Systematic Evaluation of the Palladium-catalyzed Hydrogenation under Flow Conditions”, Hattori T., Tsubone A., Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 4790–4798.
[Highlighted in *SYNFACTS*, **2014**, *10*, 992.]
- 2) “Palladium on Carbon-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction Using an Efficient and Continuous Flow System”, Hattori T., Tsubone A., Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Catalysts*, **2015**, *5*, 18–25.
- 3) “Facile Arene Hydrogenation under Flow Conditions Catalyzed by Rhodium or Ruthenium on Carbon”, Hattori T., Ida T., Tsubone A., Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 2492–2497.
- 4) “Switching the Cleavage Sites in Palladium on Carbon-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Disconnection”, Hattori T., Takakura R., Ichikawa T., Sawama Y., Monguchi Y., Sajiki H., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 2737–2743.
[Highlighted in *SYNFACTS*, **2016**, *12*, 753.]

謝辞

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

本研究の実施並びに本論文の作成にあたり直接御指導、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・門口泰也准教授に感謝致します。

本研究の推進にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・澤間善成講師に感謝致します。

本研究の推進にあたり、有益な御助言並びに御激励を賜りました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室・森重千絵事務員に深謝いたします。

JSPS DC2 特別研究員(No. 15J11072)として採用して頂き、博士課程における研究遂行のための研究や生活費の援助により、研究に専念する機会を賜った日本学術振興会に感謝の意を表します。

平成 25 年度笹川科学研究助成(No. 25-302)として採用して頂き、博士課程における研究遂行のための援助を賜った笹川科学研究助成に感謝の意を表します。

フロー反応装置 H-Cube の貸与に御協力頂きました株式会社池田理化の大津智様、川橋裕子様、並びに ThalesNano テクノロジーの Zsolt Lepp 様、Richard Jones CEO に深謝いたします。

また実験に際してご協力頂きました坪根綾学士、井田孝修士、高倉稜弥氏、市川智大修士並びに御討論、御助言を頂きました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室の諸氏に感謝致します。

薬学研究科博士課程の学生として、書類や大学内の手続きなど様々な御指導を戴くとともに研究推進に向けて応援して頂きました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室・足立哲夫教授に感謝申し上げます。

実験の部

Pd(OAc)₂ と 10% Pd/C はエヌ・イーケムキャット株式会社から提供されたものを使用した。¹H 及び ¹³C NMR スペクトルは JEOL JNM ECA-500 (¹H NMR, 500 MHz; ¹³C NMR, 125 MHz) 及び JEOL JNM AL-400 (¹H NMR, 400 MHz; ¹³C NMR, 100 MHz) spectrometer で測定した。¹H NMR の化学シフト値は CDCl₃ 中では Me₄Si (δ: 0.00 ppm) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。¹³C NMR では溶媒の吸収 (77.0 ppm/CDCl₃) を内部標準物質として ppm 単位で表示した。マススペクトルは JEOL JMS-Q1000GC Mk II で測定した。連続フロー反応装置と有機合成装置は、それぞれ H-Cube[®] (ThalesNano Nanotechnology Inc.) と Chemist Plaza (柴田科学株式会社) を使用した。TLC 分析は Silicagel 60 F254 plates (Merck, Art 5715) で確認した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー用シリカゲルは Silica gel 60N (関東化学; 63–210 μm, spherical, neutral) を使用した。漏洩 Pd の分析には Shimadzu ICP8000 (誘導結合プラズマ発光分光計) 及び Shimadzu, AA-7000 (原子吸光分光計) で行った。全ての生成物は既知化合物であり、¹H NMR と ¹³C NMR が文献値と一致し、同定した。

なお、文中、次の略語を使用した。

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

第三章第一節に関する実験

Scheme 3-1-1に関する実験

Benzophenone (**1**) (182 mg, 1.00 mmol)を溶媒に溶解し、水素ガス(1 bar)とともに10% Pd/C (99.4 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL、連続フロー反応装置に装備)に流速 1 mL/minで一回送液した。回収した溶液を減圧濃縮し、得られた残渣中のbenzophenone (**1**)、benzhydrol (**2**)及びdiphenylmethane (**3**)の存在比をガスクロマトグラフィーの面積比より算出した。

Entry 1: MeOH (20 mL)を溶媒とし25 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は2 : 16 : 82であった。

Entry 2: MeOH (20 mL)を溶媒とし50 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。

Entry 3: EtOH (20 mL)を溶媒とし25 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は25 : 64 : 11であった。

Entry 4: EtOH (20 mL)を溶媒とし100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は3 : 9 : 88であった。

Entry 5: CPME (20 mL)を溶媒とし25 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。

Entry 6: CPME (20 mL)を溶媒とし100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は91 : 1 : 8であった。

Entry 7: Cyclohexane(20 mL)を溶媒とし100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は98 : 0 : 2であった。

Entry 8: EtOAc (20 mL)を溶媒とし100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。

Entry 9: MeOH (10 mL)を溶媒とし50 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は55 : 0 : 45であった。

Entry 10: MeOH (2 mL)を溶媒とし50 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は88 : 0 : 12であった。

Table 3-1-2に関する実験

General procedure: 基質(1.00 mmol)のMeOH (20 mL)溶液を水素ガスとともに10% Pd/C (99.4 mg)あるいは10% Pd/HP20 (101.4 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL)に流速 1 mL/minで一回送液した。反応液を減圧濃縮すると、対応する還元体が得られる。

Entry 1: diphenylacetylene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、bibenzyl (182 mg, 100%)を無色固体として得た。

Bibenzyl^{3b)}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.93 (4 H, s), 7.19–7.31 (10 H, m); MS (EI) m/z (%) 182 (M⁺, 21), 91 (100).

Entry 2: diphenylacetylene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、bibenzyl (182 mg, 100%)を無色固体として得た。

Bibenzyl: Table 3-1-2, Entry 1 参照。

Entry 3: 1,2-dimethoxy-4-propenylbenzene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、1,2-dimethoxy-4-propylbenzene (158 mg, 88%)を黄色油状物質として得た。

1,2-Dimethoxy-4-propylbenzene^{3b)}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.93 (3 H, t, J = 7.6 Hz), 1.59–1.65 (2 H, m), 2.52 (2 H, t, J = 7.8 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 6.70–6.78 (3 H, m); MS (EI) m/z (%) 180 (M⁺, 53), 151 (100).

Entry 4: 1,2-dimethoxy-4-propenylbenzene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、1,2-dimethoxy-4-propylbenzene (151 mg, 84%)を黄色油状物質として得た。

1,2-Dimethoxy-4-propylbenzene: Table 3-1-2, Entry 3 参照。

Entry 5: ethyl 4-azidobenzoate (191 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl 4-aminobenzoate (130 mg, 79%)を無色油状物質として得た。

Ethyl 4-aminobenzoate^{3b)}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.37 (3 H, t, J = 6.9 Hz), 4.05 (2 H, br s), 4.33 (2 H, q, J = 6.9 Hz), 6.65 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (2 H, d, J = 8.6 Hz); MS (EI) m/z (%) 165 (M⁺, 42), 120 (100).

Entry 6: ethyl 4-azidobenzoate (191 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl 4-aminobenzoate (130 mg, 79%)を無色油状物質として得た。

Ethyl 4-aminobenzoate: Table 3-1-2, Entry 5 参照。

Entry 7: 2,6-dimethylnitrobenzene (151 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、

2,6-xylydine (94.0 mg, 78%)を暗赤褐色油状物質として得た。

2,6-Xylydine⁴⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.18 (6 H, s), 3.56 (2 H, br s), 6.63 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz); MS (EI) m/z (%) 121 (M⁺, 100).

Entry 8: 2,6-dimethylnitrobenzene (151 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、2,6-xylydine (92.0 mg, 76%)を暗赤褐色油状物質として得た。

2,6-Xylydine: Table 3-1-2, Entry 7 参照。

Entry 9: 4-anisaldehyde (121 μ L, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、anise alcohol (106 mg, 77%)を無色油状物質として得た。

Anise alcohol⁴⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.78 (3 H, s), 4.58 (2 H, s), 6.88 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2 H d, $J = 8.8$ Hz); MS (EI) m/z (%) 138 (M⁺, 66), 77 (100).

Entry 10: 4-anisaldehyde (121 μ L, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、anise alcohol (120 mg, 87%)を無色油状物質として得た。

Anise alcohol: Table 3-1-2, Entry 9 参照。

Entry 11: benzophenone (182 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、diphenylmethane (165 mg, 98%)を無色固体として得た。

Diphenylmethane⁴⁶: ¹H NMR δ (CDCl₃) 4.00 (2 H, s), 7.23–7.31 (10 H, m); MS (EI) m/z (%) 168 (M⁺, 100).

Entry 12: benzophenone (182 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理すると、benzhydrolとdiphenylmethaneの混合物で得られた。benzhydrolとdiphenylmethaneの生成比は53 : 47であった。

Entry 13: benzophenone (182 mg, 1.00 mmol) 基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、diphenylmethane (160 mg, 95%)を無色固体として得た。

Diphenylmethane: Table 3-1-2, Entry 11 参照。

Entry 14: *N*-Cbz-4-ethynylaniline (251 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-ethylaniline (121 mg, 100%)を黄色油状物質として得た。

4-Ethylaniline^{3b}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.10 (3 H, t, $J = 8.0$), 2.45 (2 H, q, $J = 8.0$), 3.42 (2 H, br s), 6.51 (2 H, d, $J = 8.0$), 6.89 (2 H, d, $J = 8.0$); MS (EI) m/z (%) 121 (M⁺, 35), 106 (100).

Entry 15: *N*-Cbz-4-ethynylaniline (251 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、*N*-Cbz-4-ethylaniline (199 mg, 78%)を無色固体として得た。

***N*-Cbz-4-Ethylaniline**^{3b}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.20 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 5.18 (2 H, s), 6.68 (1 H, br s), 7.1 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.24–7.40 (7 H, m); MS (EI) *m/z* (%) 147 (4-EtPh-N=C=O, 100). Molecular ion peak was not located in the mass spectrum.

Entry 16: *N*-Cbz-4-ethynylaniline (251 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-ethylaniline (98 mg, 81%)を黄色油状物質として得た。

4-Ethylaniline: Table 3-1-2, Entry 14 参照。

Entry 17: 4-(benzyloxy)phenol (200 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、hydroquinone (110 mg, 100%)を無色固体として得た。

Hydroquinone⁴⁷: ¹H NMR δ (CD₃OD) 6.61(4 H, s); MS (EI) *m/z* (%) 108 [(M-2)⁺, 100]. The MS spectrum of the product was identical with that of the authentic sample obtained from commercial source (TCI), although molecular ion peak was not located.

Entry 18: 4-(benzyloxy)phenol (200 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、hydroquinone (110 mg, 100%)を無色固体として得た。

Hydroquinone: Table 3-1-2, Entry 17 参照。

Entry 19: cinnamic acid benzyl ester (238 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-phenylpropionic acid benzyl ester (240 mg, 100%)を無色固体として得た。

3-Phenylpropionic Acid Benzyl Ester^{3b}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.63 (2 H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.93 (2 H, t, *J* = 7.8 Hz), 5.01 (2 H, s), 7.13–7.32 (10 H, m); MS (EI) *m/z* (%) 240 (M⁺, 10), 180 (36), 91 (100).

Entry 20: cinnamic acid benzyl ester (238 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-phenylpropionic acid (150 mg, 100%)を無色油状物質として得た。

3-Phenylpropionic Acid^{3b}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.63 (2 H, t, *J* = 7.8 Hz), 2.93 (2 H, t, *J* = 7.8 Hz), 5.01 (2 H, s), 7.13–7.32 (10 H, m); MS (EI) *m/z* (%) 240 (M⁺, 10), 180 (36), 91 (100).

Entry 21: cinnamic acid benzyl ester (238 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、

3-phenylpropionic acid (150 mg, 100%)を無色油状物質として得た。

3-Phenylpropionic Acid: Table 3-1-2, Entry 20 参照。

Entry 22: styrene oxide (31.8 μ L, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 $^{\circ}$ C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、phenethyl alcohol (115 mg, 94%)を無色油状物質として得た。

Phenethyl Alcohol⁴⁸⁾: 1 H NMR δ (CDCl_3) 2.10 (1 H, s), 2.83 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.80 (2 H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.19–7.31 (5 H, m); MS (EI) m/z (%) 122 (M^+ , 11), 91 (100).

Entry 23: styrene oxide (31.8 μ L, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 $^{\circ}$ C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、phenethyl alcohol (120 mg, 100%)を無色油状物質として得た。

Phenethyl Alcohol: Table 3-1-2, Entry 22 参照。

Entry 24: anisonitrile (133 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/Cを触媒として反応した。80 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 $^{\circ}$ C として送液した。General procedureに従い反応液を処理したところ、原料回収であった(133 mg, 100% 回収)。

Entry 25: anisonitrile (133 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Pd/HP20を触媒として反応した。80 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 $^{\circ}$ C として送液した。General procedureに従い反応液を処理したところ、原料回収であった(133 mg, 100% 回収)。

第三章第二節に関する実験

Table 3-2-1に関する実験

General procedure: 基質(1.00 mmol)の MeOH (20 mL)溶液を水素ガスとともに 0.5% Pd/MS3A (99.6 mg)あるいは 0.3% Pd/BN (99.7 mg)を封入したカートリッジ(全長 30 mm, 内容量約 0.3 mL)に流速 1 mL/min で一回送液した。反応液を減圧濃縮すると、対応する還元体が得られる。

Entry 1: diphenylacetylene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、bibenzyl (177 mg, 97%)を無色固体として得た。

Bibenzyl: Table 3-1-2, Entry 1参照。

Entry 2: diphenylacetylene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、bibenzyl (178 mg, 99%)を無色固体として得た。

Bibenzyl: Table 3-1-2, Entry 1 参照。

Entry 3: 1,2-dimethoxy-4-propenylbenzene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、1,2-dimethoxy-4-propylbenzene (164 mg, 91%)を黄色油状物質として得た。

1,2-Dimethoxy-4-propylbenzene: Table 3-1-2, Entry 3 参照。

Entry 4: 1,2-dimethoxy-4-propenylbenzene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、1,2-dimethoxy-4-propylbenzene (160 mg, 89%)を黄色油状物質として得た。

1,2-Dimethoxy-4-propylbenzene: Table 3-1-2, Entry 3参照。

Entry 5: ethyl 4-azidobenzoate (191 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl 4-aminobenzoate (129 mg, 78%)を無色油状物質として得た。

Ethyl 4-aminobenzoate: Table 3-1-2, Entry 5 参照。

Entry 6: ethyl 4-azidobenzoate (191 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl 4-aminobenzoate (125 mg, 76%)を無色油状物質として得た。

Ethyl 4-aminobenzoate: Table 3-1-2, Entry 5参照。

Entry 7: 4-nitrocinnamyl alcohol (179 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-(4-aminophenyl)propan-1-ol (116 mg, 77%)を無色油状物質として得た。

3-(4-Aminophenyl)propan-1-ol⁴⁹⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.82 (2 H, m), 2.57 (2 H, t, $J = 7.2$), 2.93 (2 H, br s), 3.62 (2 H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.62 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.98 (2 H, d, $J = 8.6$ Hz); MS (EI) m/z (%) 151 (M⁺, 13), 106 (100).

Entry 8: 4-nitrocinnamyl alcohol (179 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-(4-aminophenyl)propan-1-ol (140 mg, 93%)を無色油状物質として得た。

3-(4-Aminophenyl)propan-1-ol: Table 3-2-1, Entry 7参照。

Entry 9: 2-azido-5-nitrotoluene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理したところ、2-amino-5-nitrotolueneと2-methyl-1,4-phenylenediamineが生成比20 : 80の混合物として得られた。

Entry 10: 2-azido-5-nitrotoluene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、2-methyl-1,4-phenylenediamine (93.0 mg, 76%)を無色油状物質として得た。

2-Methyl-1,4-phenylenediamine^{3b)}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.12 (3 H, s), 3.26 (4 H, br s), 6.45–6.55 (3 H, m); MS (EI) m/z (%) 122 (M⁺, 100).

Entry 11: 2-azido-5-nitrotoluene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3 % Pd/BN を触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を 100 °C として送液した。General procedure に従い反応液を処理したところ、2-amino-5-nitrotoluene と 2-methyl-1,4-phenylenediamine が生成比 33 : 67 の混合物として得られた。

Entry 12: 2-azido-5-nitrotoluene (178 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、2-methyl-1,4-phenylenediamine (110 mg, 90%)を無色油状物質として得た。

2-Methyl-1,4-phenylenediamine: Table 3-2-1, Entry 10参照。

Entry 13: 4-azidobenzophenone (223 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-aminobenzophenone (177 mg, 90%)を淡黄色結晶として得た。

4-Aminobenzophenone^{3b)}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.12 (3 H, s), 3.26 (4 H, br s), 6.45–6.55 (3 H, m); MS (EI) m/z (%) 122 (M⁺, 100).

Entry 14: 4-azidobenzophenone (223 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を25 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-aminobenzophenone (185 mg, 94%)を淡黄色結晶として得た。

4-Aminobenzophenone: Table 3-2-1, Entry 13参照。

Entry 15: 4-anisaldehyde (121 μ L, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガ

スとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理したところ、原料回収であった(136 mg, 100% 回収)。

Entry 16: 4-anisaldehyde (121 μ L, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理したところ、原料回収であった(136 mg, 100% 回収)。

Entry 17: *N*-Cbz-4-ethynylaniline (251 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、*N*-Cbz-4-ethylaniline (199 mg, 78%)を無色固体として得た。

***N*-Cbz-4-Ethylaniline:** Table 3-1-2, Entry 15 参照。

Entry 18: *N*-Cbz-4-ethynylaniline (251 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-ethylaniline (108 mg, 89%)を黄色油状物質として得た。

4-Ethylaniline: Table 3-1-2, Entry 14参照。

Entry 19: cinnamic acid benzyl ester (238 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-phenylpropionic acid benzyl ester (240 mg, 100%)を無色固体として得た。

3-Phenylpropionic Acid Benzyl Ester: Table 3-1-2, Entry 19 参照。

Entry 20: cinnamic acid benzyl ester (238 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-phenylpropionic acid benzyl ester (239 mg, 100%)を無色固体として得た。

3-Phenylpropionic Acid Benzyl Ester: Table 3-1-2, Entry 19参照。

Entry 21: 4-(benzyloxy)phenol (200 mg, 1.00 mmol)を基質、0.5 % Pd/MS3Aを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理したところ、原料回収であった(200 mg, 100% 回収)。

Entry 22: 4-(benzyloxy)phenol (200 mg, 1.00 mmol)を基質、0.3% Pd/BNを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理したところ、原料回収であった(200 mg, 100% 回収)。

Table 3-2-2に関する実験

Benzophenone (1.82 g, 10.0 mmol)のMeOH (200 mL)溶液を水素ガス(1 bar)とともに10% Pd/C (99.4 mg)あるいは10% Pd/HP20 (101.4 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL)に50 °C、流速 1 mL/minで一回送液した。回収した溶液をEtOAcで100 mLになるようにメスアップした。溶出Pd金属量を誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES法)にて測定した結果、Pd含有量は検出限界以下(>1 ppm)であった。また、回収した溶液を減圧濃縮し、残渣中のbenzophenone (**1**)、benzhydrol (**2**)及びdiphenylmethane (**3**)の存在比を¹H NMRの積分値より算出した。

Entry 1: 10% Pd/Cの触媒カートリッジを使用した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。

Entry 2: 10% Pd/HP20の触媒カートリッジを使用した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 57 : 43であった。

Table 3-2-3に関する実験

Diphenylacetylene (1.78 g, 10.0 mmol)のMeOH (200 mL)溶解し、水素ガス(1 bar)とともに0.5% Pd/MS3A (99.6 mg)あるいは0.3% Pd/BN (99.7 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL)に50 °C、流速 1 mL/minで一回送液した。回収した溶液をEtOAcで100 mLになるようにメスアップした。溶出Pd金属量を誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES法)にて測定した結果、Pd含有量は検出限界以下(>1 ppm)であった。また、回収した溶液を減圧濃縮し、残渣中のdiphenylacetylene (**1**)とbibenzyl (**2**)の存在比を¹H NMRの積分値より算出した。

Entry 1: 0.5% Pd/MS3Aの触媒カートリッジを使用した。**1**, および**2**の存在比は0 : 100であった。

Entry 2: 0.3% Pd/BNの触媒カートリッジを使用した。**1**, および**2**の存在比は0 : 100であった。

第三章第三節に関する実験

Scheme 3-3-1に関する実験

Biphenyl (**1**) (154 mg, 1.00 mmol)を*i*-PrOH (20 mL)に溶解し、水素ガス(1 bar)とともに触媒を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL、連続フロー反応装置に装備)に流速 1 mL/minで一回送液した。回収した溶液を減圧濃縮し、得られた残渣中のbiphenyl (**1**)、phenylcyclohexane (**2**)及びbicyclohexyl (**3**)の存在比をガスクロマトグラフィーの面積比より算出した。

Entry 1: 10% Rh/C (99.1 mg)の触媒カートリッジを使用し25 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は4 : 53 : 43であった。

Entry 2: 10% Rh/C (99.1 mg)の触媒カートリッジを使用し50 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 6 : 94であった。

Entry 3: 10% Rh/C (99.1 mg)の触媒カートリッジを使用し75 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。

Entry 4: 10% Rh/C (99.1 mg)の触媒カートリッジを使用し100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。

Entry 5: 10% Ru/C (94.0 mg)の触媒カートリッジを使用し25 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は38 : 30 : 32であった。

Entry 6: 10% Ru/C (94.0 mg)の触媒カートリッジを使用し50 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は9 : 27 : 64であった。

Entry 7: 10% Ru/C (94.0 mg)の触媒カートリッジを使用し75 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 10 : 90であった。

Entry 8: 10% Ru/C (94.0 mg)の触媒カートリッジを使用し100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。

Entry 9: 10% Pd/C (99.4 mg)の触媒カートリッジを使用し25 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。

Entry 10: 10% Pd/C (99.4 mg)の触媒カートリッジを使用し50 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は99 : 1 : 0であった。

Entry 11: 10% Pd/C (99.4 mg)の触媒カートリッジを使用し75 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は93 : 7 : 0であった。

Entry 12: 10% Pd/C (99.4 mg)の触媒カートリッジを使用し100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は52 : 48 : 0であった。

Entry 13: 10% Pt/C (101.4 mg)の触媒カートリッジを使用し25 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は99 : 1 : 0であった。

Entry 14: 10% Pt/C (101.4 mg)の触媒カートリッジを使用し50 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は96 : 3 : 1であった。

Entry 15: 10% Pt/C (101.4 mg)の触媒カートリッジを使用し75 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は78 : 18 : 4であった。

Entry 16: 10% Pt/C (101.4 mg)の触媒カートリッジを使用し100 °Cで検討した。**1**, **2**および**3**の存在比は51 : 33 : 16であった。

Scheme 3-3-2に関する実験

Biphenyl (**1**) (154 mg, 1.00 mmol)を溶媒に溶解し、水素ガス(1 bar)とともに10% Rh/C (99.1 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL、連続フロー反応装置に装備)に流速 1 mL/minで一回送液した。回収した溶液を減圧濃縮し、得られた残渣中のbiphenyl (**1**)、phenylcyclohexane (**2**)及びbicyclohexyl (**3**)の存在比をガスクロマトグラフィーの面積比より算出した。

- Entry 1: MeOH (20 mL)を使用し25 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は44 : 52 : 0であった。
- Entry 2: MeOH(20 mL)を使用し50 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は45 : 38 : 17であった。
- Entry 3: MeOH (20 mL)を使用し75 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は33 : 3 : 64であった。
- Entry 4: MeOH (20 mL)を使用し100 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は15 : 5 : 80であった。
- Entry 5: EtOH (20 mL)を使用し25 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。
- Entry 6: EtOH (20 mL)を使用し50 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。
- Entry 7: EtOH (20 mL)を使用し75 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。
- Entry 8: EtOH (20 mL)を使用し100 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は>99 : 0 : traceであった。
- Entry 9: *i*-PrOH (20 mL)を使用し25 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は4 : 53 : 41であった。
- Entry 10: *i*-PrOH (20 mL)を使用し50 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は0 : 6 : 94であった。
- Entry 11: *i*-PrOH (20 mL)を使用し75 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。
- Entry 12: *i*-PrOH (20 mL)を使用し100 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。
- Entry 13: *i*-PrOH (10 mL)を使用し75 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は52 : 12 : 36であった。
- Entry 14: EtOAc (20 mL)を使用し25 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。
- Entry 15: EtOAc (20 mL)を使用し50 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は100 : 0 : 0であった。
- Entry 16: EtOAc (20 mL)を使用し75 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は91 : 3 : 6であった。
- Entry 17: EtOAc (20 mL)を使用し100 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は89 : 3 : 8であった。
- Entry 18: CPME (20 mL)を使用し25 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は34 : 41 : 2であった。
- Entry 19: CPME (20 mL)を使用し50 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は4 : 28 : 68であった。
- Entry 20: CPME (20 mL)を使用し75 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。
- Entry 21: CPME (20 mL)を使用し100 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は0 : 0 : 100であった。
- Entry 22: Cyclohexane (20 mL)を使用し25 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は89 : 10 : 1であった。
- Entry 23: Cyclohexane (20 mL)を使用し50 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は62 : 35 : 3であった。
- Entry 24: Cyclohexane (20 mL)を使用し75 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は1 : 86 : 13であった。
- Entry 25: Cyclohexane (20 mL)を使用し100 °Cで検討した。 **1**, **2**および**3**の存在比は0 : 15 : 85であった。

Table 3-3-3に関する実験

General procedure: 基質(1.00 mmol)を*i*-PrOH (20 mL)に溶解し、水素ガスとともに10% Rh/C (99.1 mg)あるいは10% Ru/HP20 (94.0 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL)に流速 1 mL/minで一回送液した。反応液を減圧濃縮すると、対応する還元体が得られる。

Entry 1: biphenyl (154 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、bicyclohexyl (146 mg, 88%)を透明油状物質として得た。

Bicyclohexyl⁵⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.94–1.21 (12 H, m), 1.62–1.72 (10 H, m); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 26.9, 30.2, 43.5; MS (EI) *m/z* (%) 166 (M⁺, 18), 22.3 (100).

Entry 2: biphenyl (154 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、bicyclohexyl (139 mg, 84%)を透明油状物質として得た。

Bicyclohexyl: Table 3-3-3, Entry 1参照。

Entry 3: phenol (94.1 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、cyclohexanol (74.1 mg, 74%)を透明油状物質として得た。

Cyclohexanol⁵⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.18–1.90 (10 H, m), 3.23 (1 H, s), 4.00 (1 H, m); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 24.1, 25.4, 35.5, 70.3; MS (EI) *m/z* (%) 100 (M⁺, 0.5), 57 (100).

Entry 4: phenol (94.1 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、cyclohexanol (67.1 mg, 67%)を透明油状物質として得た。

Cyclohexanol: Table 3-3-3, Entry 3参照。

Entry 5: 4-cresol (108 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methylcyclohexanol (87.9 mg, 77%)を透明油状物質として得た。

4-Methylcyclohexanol⁵⁰⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88 (2.04 H, d, *trans*-CHCH₃, *J* = 2.4 Hz), 0.90 (0.96 H, d, *cis*-CHCH₃, *J* = 2.0 Hz), 1.14–2.09 (9 H, m), 3.54 (0.68 H, m, *trans*-CHOH), 3.94 (0.32 H, m, *cis*-CHOH); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 21.6, 21.9, 29.0, 31.1, 31.8, 32.2, 33.3, 35.6, 66.9, 71.0; MS (EI) *m/z* (%) 96 (M⁺, 11), 57 (100).

Entry 6: 4-cresol (108 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methylcyclohexanol (76.5 mg, 69%)を透明油状物質として得た。

4-Methylcyclohexanol⁵⁰⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.87–1.96 (12 H, m), 3.54 (0.76 H, m, *trans*-CHOH), 3.94 (0.24 H, m, *cis*-CHOH); MS (EI) *m/z* (%) 96 (M⁺, 22), 57 (100).

Entry 7: 3-cresol (108 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオーブンの温度を 50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-methylcyclohexanol (92.5 mg, 81%)を透明油状物質として得た。

3-Methylcyclohexanol⁵⁰⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.07–2.05 (12 H, m), 3.57 (0.62 H, m, *cis*-CHOH), 4.06 (0.38 H, m, *trans*-CHOH); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 20.0, 22.0, 22.3, 24.2, 26.5, 31.4, 33.0, 34.1, 34.2, 35.4, 41.5, 44.7, 67.0, 70.8; MS (EI) m/z (%) 96 (M⁺, 25), 71 (100).

Entry 8: 3-cresol (108 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオーブンの温度を 100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3-methylcyclohexanol (91.4 mg, 80%)を透明油状物質として得た。

3-Methylcyclohexanol⁵⁰⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.73–2.05 (12 H, m), 3.54 (0.81 H, m, *cis*-CHOH), 4.04 (0.19 H, m, *trans*-CHOH); MS (EI) m/z (%) 96 (M⁺, 22), 71 (100).

Entry 9: 2-cresol (108 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオーブンの温度を 50 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、2-methylcyclohexanol (78.8 mg, 69%)を透明油状物質として得た。

2-Methylcyclohexanol⁵⁰⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.91 (1.86 H, d, *cis*-CHCH₃, *J* = 7.2 Hz), 0.98 (1.14 H, d, *trans*-CHCH₃, *J* = 6.4 Hz), 1.17–1.70 (9 H, m), 3.12 (0.58 H, m, *trans*-CHOH), 3.77 (0.42 H, m, *cis*-CHOH); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 17.0, 18.5, 20.6, 24.5, 25.2, 25.7, 28.8, 32.5, 33.6, 35.5, 40.2, 71.1, 76.5; MS (EI) m/z (%) 96 (M⁺, 34), 57 (100).

Entry 10: 2-cresol (108 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオーブンの温度を 100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、2-methylcyclohexanol (89.1 mg, 78%)を透明油状物質として得た。

2-Methylcyclohexanol⁵⁰⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.94–1.96 (12 H, m), 3.11 (0.50 H, m, *trans*-CHOH), 3.77 (0.50 H, m, *cis*-CHOH); MS (EI) m/z (%) 96 (M⁺, 44), 81 (100).

Entry 11: *n*-hexylbenzene (162 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオーブンの温度を 100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、*n*-hexylcyclohexane (135 mg, 80%)を透明油状物質として得た。

***n*-Hexylcyclohexane**⁵⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88–0.91 (5 H, m), 1.18–1.27 (14 H, m), 1.60–1.70 (5 H, m); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 14.1, 22.7, 22.9, 26.5, 26.8, 27.0, 30.0, 32.0, 33.5, 37.6; MS (EI) m/z (%) 168 (M⁺, 3), 83 (100).

Entry 12: *n*-hexylbenzene (162 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオーブンの温度を 100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、*n*-hexylcyclohexane (135 mg, 80%)を透明油状物質として得た。

***n*-Hexylcyclohexane**: Table 3-3-3, Entry 11参照。

Entry 13: ethyl benzoate (150 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl cyclohexanecarboxylate (120 mg, 77%)を透明油状物質として得た。

Ethyl cyclohexanecarboxylate⁵¹: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.25 (3 H, t, *J* = 7.0 Hz), 1.42–2.05(10 H, m), 2.25 (1H, m), 4.12 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 14.2, 25.4, 25.7, 29.0, 43.2, 60.0, 176.3; MS (EI) *m/z* (%) 156 (M⁺,19), 83 (100).

Entry 14: ethyl benzoate (150 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl cyclohexanecarboxylate (156 mg, 100%)を透明油状物質として得た。

Ethyl cyclohexanecarboxylate: Table 3-3-3, Entry 13参照。

Entry 15: benzamide (121 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、cyclohexanecarboxamide (121 mg, 95%)を黄無色固体として得た。

Cyclohexanecarboxamide⁵²: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.88–0.91 (5 H, m), 1.18–1.27 (14 H, m), 1.60–1.70 (5 H, m); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 14.1, 22.7, 22.9, 26.5, 26.8, 27.0, 30.0, 32.0, 33.5, 37.6; MS (EI) *m/z* (%) 168 (M⁺, 3), 83 (100).

Entry 16: benzamide (121 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl cyclohexanecarboxamide (95 mg, 75%)を黄無色固体として得た。

Cyclohexanecarboxamide: Table 3-3-3, Entry 13参照。

Entry 17: acetanilide (135 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、*N*-cyclohexylacetamide (126 mg, 89%)を黄無色固体として得た。

***N*-Cyclohexylacetamide**⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.11 (3 H, m), 1.34 (2 H, m), 1.64 (1 H, m), 1.73 (2 H, m), 1.92 (2 H, m), 1.96 (3 H, s), 3.73 (1 H, m), 5.80 (1 H, brs); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 23.5, 24.8, 25.4, 33.1, 48.2, 169.1; MS (EI) *m/z* (%) 141 (M⁺, 14), 60 (100)

Entry 18: acetanilide (135 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Ru/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、*N*-cyclohexylacetamide (129 mg, 92%)を黄無色固体として得た。

***N*-Cyclohexylacetamide**: Table 3-3-3, Entry 17参照。

Entry 19: 3-hydroxypyridine (95.1 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。50 bar の水素ガスとともにカラムオープンの温度を100 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、piperidin-3-ol (79.9 mg, 79%)を黄無色固体として得た。

Piperidin-3-ol⁵⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.43 (2 H, m), 1.74 (1 H, m), 1.94 (1 H, m), 2.42 (1 H, m), 2.52 (1 H, m), 2.79 (1 H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.00 (1 H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.57 (1 H, m); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 25.1, 34.0, 46.4, 53.8, 67.7; MS (EI) m/z (%) 101 (M^+ , 71), 57 (100).

Entry 20: 2-pentylfuran (96.1 mg, 1.00 mmol)を基質、10% Rh/Cを触媒として反応した。1 bar の水素ガスとともにカラムオーブンの温度を75 °C として送液した。General procedureに従い反応液を処理し、2-pentyltetrahydrofuran (74.1 mg, 74%)を透明油状物質として得た。

2-Pentyltetrahydrofuran⁵⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.89 (3 H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.29–1.32 (8 H, m), 1.57 (1 H, m), 1.84–1.88 (3 H, m), 3.70–3.87 (3 H, m); ¹³C NMR δ (CDCl₃) 14.0, 22.6, 25.7, 26.1, 31.3, 31.9, 35.7, 67.5, 79.4; MS (EI) m/z (%) 71 ($M^+ - C_5H_{11}$, 100). Molecular ion peak was not located in the mass spectrum.

Biphenylの核還元反応におけるRh溶出実験

Biphenyl (**1**) (1.54 g, 10.0 mmol)の*i*-PrOH (200 mL)溶液を水素ガスとともに10% Rh/C (99.1 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL)に75 °C、流速 1 mL/minで一回送液した。回収した溶液をEtOAcで計100 mLになるようにメスアップした。溶出Rh金属量を誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES法)にて測定した結果、Rh含有量は検出限界以下(>1 ppm)であった。また、回収した溶液を減圧濃縮し、残渣中のbiphenyl (**1**)とbicyclohexyl (**2**)の存在比を¹H NMRの積分値より算出した。**1**と**2**の存在比は0 : 100であった。

第四章に関する実験

Scheme 4-1に関する実験

4-Iodoacetophenone (**1**) (246 mg, 1.00 mmol)、phenylboronic acid (122 mg, 1.1 mmol)及びNa₂CO₃をEtOH/H₂O (10 mL/10 mL)に溶解し、10% Pd/C (99.4 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL、連続フロー反応装置に装備)に一回送液した。回収した溶液にEtOAc (20 mL)と水 (25 mL)を加えて二層に分離した。有機層を水 (10 mL × 2)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣中の4-iodoacetophenone (**1**)と4-acetyl-1,1'-biphenyl (**2**)の存在比を¹H NMRの積分値より算出した。

Entry 1: Na₂CO₃ (159 mg, 1.50 mmol)を使用し25 °C流速1 mL/minで送液した。**1**と**2**の存在比は0 : 100であった。

Entry 2: Na₂CO₃ (159 mg, 1.50 mmol)を使用し25 °C流速2 mL/minで送液した。**1**と**2**の存在比は21 : 79であった。

Entry 3: Na₂CO₃ (159 mg, 1.50 mmol)を使用し100 °C流速2 mL/minで送液した。**1**と**2**の存在比は0 : 100であった。

Entry 4: Na₂CO₃ (159 mg, 1.50 mmol)を使用し25 °C流速3 mL/minで送液した。**1**と**2**の存在比は33 : 67であった。

Entry 5: Na₂CO₃ (159 mg, 1.50 mmol)を使用し100 °C流速3 mL/minで送液した。**1**と**2**の存在比は6 : 94であった。

Entry 6: Na₂CO₃ (127 mg, 1.20 mmol)を使用し25 °C流速1 mL/minで送液した。**1**と**2**の存在比は56 : 44であった。

Entry 7: Na₂CO₃ (106 mg, 1.00 mmol)を使用し25 °C流速1 mL/minで送液した。**1**と**2**の存在比は100 : 0であった。

Table 4-2に関する実験

General procedure: 芳香族ハロゲン(1.00 mmol)、アリールボロン酸(1.10 mmol)及びNa₂CO₃ (159 mg, 1.50 mmol)をEtOH/H₂O (10 mL/10 mL)に溶解し、10% Pd/C (99.4 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL)に流速 1 mL/minで一回送液した。回収した溶液にEtOAc (20 mL)と水 (25 mL)を加えて二層に分離した。有機層を水 (10 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮すると、対応するクロスカップリング体が得られる。

Entry 1: 4-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol)とphenylboronic acid (122 mg, 1.10 mmol)を基質として、25 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-acetyl-1,1'-biphenyl (196 mg, 100%)を無色固体として得た。

4-Acetyl-1,1'-biphenyl²⁷⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.64 (3 H, s), 7.41 (1 H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.47 (2 H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.63 (2 H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.69 (2 H, d, *J* = 6.8 Hz), 8.03 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz); MS (EI) *m/z* (%) 196 (M⁺, 29), 181 (100).

Entry 2: ethyl 4-iodobenzoate (276 mg, 1.00 mmol)とphenylboronic acid (122 mg, 1.10 mmol)を基質として、25 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl biphenyl-4-carboxylate (226 mg, 100%)を無色固体として得た。

Ethyl biphenyl-4-carboxylate⁶⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.41 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 4.40 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 7.39 (1 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.46 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.61–7.66 (4 H, m), 8.11 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz); MS (EI) *m/z* (%) 226 (M⁺, 70), 181 (100).

Entry 3: ethyl 2-iodobenzoate (276 mg, 1.00 mmol)とphenylboronic acid (122 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl biphenyl-2-carboxylate (199 mg, 88%)を無色固体として得た。

Ethyl biphenyl-2-carboxylate⁵³⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 0.99 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.09 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.31–7.42 (7 H, m), 7.52 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.82 (2 H, d, *J* = 8.3 Hz); MS (EI) *m/z* (%) 226 (M⁺, 40), 181 (100).

Entry 4: 4-iodotoluene (218 mg, 1.00 mmol)とphenylboronic acid (122 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methylbiphenyl (153 mg, 91%)を無色固体として得た。

4-Methylbiphenyl²⁷⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.40 (3 H, s), 7.25 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (1 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.43 (2 H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.49 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.58 (2 H, m); MS (EI) *m/z* (%) 168 (M⁺, 100).

Entry 5: 4-iodoanisole (234 mg, 1.00 mmol)とphenylboronic acid (122 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methoxybiphenyl (149 mg, 81%)を無色固体として得た。

4-Methoxybiphenyl⁶⁾: ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.85 (3 H, s), 6.98 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.30 (1 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.41 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.52–7.56 (4 H, m); MS (EI) *m/z* (%) 184 (M⁺, 100).

Entry 6: 4-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol)と3-acetyl phenylboronic acid (180 mg, 1.10 mmol)を基質として、25 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、3,4'-diacetyl biphenyl (236 mg, 99%)を無色固体として得た。

3,4'-Diacetylbiphenyl⁵⁴: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.65 (3 H, s), 2.67 (3 H, s), 7.57 (1 H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.71 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.83 (1 H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.97 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.05 (2 H, d, $J = 6.8$ Hz), 8.21 (1 H, s); MS (EI) m/z (%) 238 (M⁺, 40), 223 (100).

Entry 7: ethyl 4-iodobenzoate (276 mg, 1.00 mmol)と4-acetylphenylboronic acid (180 mg, 1.10 mmol)を基質として、25 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl 4'-acetyl-[1, 1'-biphenyl]-4-carboxylate (244 mg, 91%)を無色固体として得た。

Ethyl 4'-acetyl-[1, 1'-biphenyl]-4-carboxylate⁵³: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.42 (3 H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.64 (3 H, s), 4.41 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.67–7.71 (4 H, m), 8.04 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz); MS (EI) m/z (%) 268 (M⁺, 34), 253 (100).

Entry 8: 4-iodoanisole (234 mg, 1.00 mmol)と4-acetylphenylboronic acid (180 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (219 mg, 97%)を無色固体として得た。

4-Acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl²⁷: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.63 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 7.00 (2 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.58 (2 H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.65 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.00 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz); MS (EI) m/z (%) 226 (M⁺, 50), 211 (100).

Entry 9: 4-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol)と4-methoxyphenylboronic acid (167 mg, 1.10 mmol)を基質として、50 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (201 mg, 89%)を無色固体として得た。

4-Acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl: Table 4-2, Entry 8 参照。

Entry 10: ethyl 4-iodobenzoate (276 mg, 1.00 mmol)と4-methoxyphenylboronic acid (167 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid ethyl ester (248 mg, 97%)を無色固体として得た。

4'-Methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid ethyl ester⁵³: ¹H NMR δ (CDCl₃) 1.41 (3 H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.85 (3 H, s), 4.40 (2 H, q, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.56–7.63 (4 H, m), 8.08 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz); MS (EI) m/z (%) 256 (M⁺, 100).

Entry 11: 4-iodotoluene (218 mg, 1.00 mmol)と4-methoxyphenylboronic acid (167 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-methoxy-4'-methylbiphenyl (198 mg, 100%)を無色固体として得た。

4-Methoxy-4'-methylbiphenyl^{25c}: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.38 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 6.96 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.24 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.44 (2 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz); MS (EI) m/z (%) 198 (M⁺, 100).

Entry 12: 3-iodotoluene (218 mg, 1.00 mmol)と4-methoxyphenylboronic acid (167 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4'-methoxy-3-methyl-1,1'-biphenyl (194 mg, 98%)を無色固体として得た。

4'-Methoxy-3-methyl-1,1'-biphenyl⁵⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.38 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 6.96 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.44 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.50 (2 H, d, J = 8.8 Hz); MS (EI) m/z (%) 198 (M⁺, 100).

Entry 13: 2-iodotoluene (218 mg, 1.00 mmol)と4-methoxyphenylboronic acid (167 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4'-methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl (198 mg, 100%)を無色固体として得た。

4'-Methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl⁵⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 2.28 (3 H, s), 3.85 (3 H, s), 6.94 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.21–7.26 (6 H, m); MS (EI) m/z (%) 198 (M⁺, 100).

Entry 14: 4-iodoanisole (234 mg, 1.00 mmol)と2, 4-dimethoxyphenylboronic acid (200 mg, 1.10 mmol)を基質として、100 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4'-methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl (190 mg, 78%)を無色固体として得た。

4'-Methoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl⁵⁶: ¹H NMR δ (CDCl₃) 3.78–3.83 (9 H, m), 6.54 (2 H, m), 6.93 (2 H, m), 7.22 (1 H, m), 7.42 (2 H, m); MS (EI) m/z (%) 244 (M⁺, 100).

Entry 15: 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.00 mmol)とphenylboronic acid (122 mg, 1.10 mmol)を基質として、50 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-acetyl-1,1'-biphenyl (176 mg, 90%)を無色固体として得た。

4-Acetyl-1,1'-biphenyl: Table 4-2, Entry 1 参照。

Entry 16: ethyl 4-bromobenzoate (229 mg, 1.00 mmol)とphenylboronic acid (122 mg, 1.10 mmol)を基質として、100 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、ethyl biphenyl-4-carboxylate (176 mg, 78%)を無色固体として得た。

Ethyl biphenyl-4-carboxylate: Table 4-2, Entry 2 参照。

Entry 17: 4-bromoacetophenone (199 mg, 1.00 mmol)と4-methoxyphenylboronic acid (167 mg, 1.10 mmol)を基質として、50 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4-acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl (219 mg, 97%)を無色固体として得た。

4-Acetyl-4'-methoxy-1,1'-biphenyl: Table 4-2, Entry 8 参照。

Entry 18: ethyl 4-bromobenzoate (229 mg, 1.00 mmol)と4-methoxyphenylboronic acid (167 mg, 1.10 mmol)を基質として、75 °Cで送液した。General procedureに従い反応液を処理し、4'-methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid ethyl ester (256 mg, 100%)を無色固体として得た。

4'-Methoxy-biphenyl-4-carboxylic acid ethyl ester: Table 4-2, Entry 10 参照。

Table 4-3に関する実験

4-Iodoacetophenone (**1**) (2.46 g, 10.0 mmol)、phenylboronic acid (1.22 g, 11.0 mmol)及びNa₂CO₃ (1.59 g, 15.0 mmol)をEtOH/H₂O (100 mL/100 mL)に溶解し、10% Pd/C (99.4 mg)を封入したカートリッジ(全長30 mm, 内容量約0.3 mL、連続フロー反応装置に装備)に一回送液した。回収した溶液にEtOAcと水を加えて二層に分離し、有機層と水層を100 mLになるようにメスアップした。溶出Pd金属量を原子吸光分光法(Shimadzu, AA-7000)にて測定した結果、いずれもPd含有量は検出限界以下(>1 ppm)であった。また、有機層を減圧濃縮して、得られた残渣中の4-iodoacetophenone (**1**)と4-acetyl-1,1'-biphenyl (**2**)の存在比を¹H NMRの積分値により算出した。

Entry 1: 有機層のPd含有量は検出限界以下(>1 ppm)であった。また、**1**と**2**の存在比は0 : 100であった。

Entry 2: 水層のPd含有量は検出限界以下(>1 ppm)であった。

第五章第一節に関する実験

Scheme 5-1-1-1に関する実験

内容量17 mLの試験管中で、4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μ mol)、Pd触媒(25.0 μ mol)及び添加剤を様々な溶媒に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下加熱攪拌した。24時間後、Et₂O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μ m)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣に重クロロホルム(CDCl₃, ca. 1 mL)と内標準物質[terephthalonitrile (32.0 mg, 250 μ mol)]を加えて、¹H NMRを測定し、4-methoxystyrene (**1**)の生成量を積分強度比から算出した。

Entry 1: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、DMA (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は3%であった。

Entry 2: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、NaOtBu (48.1 mg, 500 μ mol)及びDMA (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は0%であった。

Entry 3: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及びDMA (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は75%であった。

Entry 4: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、TFA (38.2 μ L, 500 μ mol)及びDMA (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は0%であった。

Entry 5: Pd(OAc)₂ (5.30 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及びDMA (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は39%であった。

Entry 6: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及びDMSO (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は3%であった。

Entry 7: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及びMeOH (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は59%であった。

Entry 8: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及び*i*-PrOH (1.5 mL)を使用し140 °Cで反応した。**1**のNMR収率は89%であった。

Entry 9: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及び*i*-PrOH (1.5 mL)を使用し120 °Cで反応した。**1**のNMR収率は86%であった。

Entry 10: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及び*i*-PrOH (1.5 mL)を使用し100 °Cで反応した。**1**のNMR収率は57%であった。

Entry 11: 10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Na₂CO₃ (53.0 mg, 500 μ mol) 及び*i*-PrOH (1.5 mL)を使用し80 °Cで反応した。**1**のNMR収率は45%であった。

Scheme 5-1-2-1に関する実験

General procedure: 内容量17 mLの中で、ケイ皮アルデヒド誘導体 (250 μmol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μmol)及び Na_2CO_3 (53.0 mg, 500 μmol)を*i*-PrOH (1.5 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下120 °Cで加熱攪拌した。24時間後、 Et_2O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μm)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製すると、対応するスチレン誘導体が得られた。

Entry 1: cinnamaldehyde (31.4 μL , 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、styrene (19.6 mg, 76%)を透明油状物質として得た。

Styrene⁵⁷: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.40 (2 H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.31 (2 H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.24 (1 H, t, $J = 7.5$ Hz), 6.71 (1 H, dd, $J = 17.2, 11.2$ Hz), 5.74 (1 H, d, $J = 17.2$ Hz), 5.23 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz); MS (EI) m/z 104 (M^+ , 100), 78 (76).

Entry 2: 4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-methoxystyrene (28.8 mg, 86%)を黄色油状物質として得た。

4-Methoxystyrene⁵⁸: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.35 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (2 H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.67 (1 H, dd, $J = 18.0, 10.4$ Hz), 5.52 (1 H, d, $J = 18.0$ Hz), 5.13 (1 H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.81 (3 H, s); MS (EI) m/z 134 (M^+ , 100), 119 (51), 103 (2), 91 (71).

Entry 3: 3-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、3-methoxystyrene (26.8 mg, 80%)を黄色油状物質として得た。

3-Methoxystyrene⁵⁸: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.24 (1 H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.00 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.69 (1 H, dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz), 5.74 (1 H, d, $J = 17.6$ Hz), 5.24 (1 H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.81 (3 H, s); MS (EI) m/z 134 (M^+ , 100), 119 (3), 104 (25), 91 (62).

Entry 4: 2-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、2-methoxystyrene (24.1 mg, 72%)を黄色油状物質として得た。

2-Methoxystyrene⁵⁸: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.50 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.08 (1 H, dd, $J = 18.0, 10.8$ Hz), 6.96 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.76 (1 H, d, $J = 18.0$ Hz), 5.29 (1 H, d, $J = 10.8$ Hz), 3.86 (3 H, s); MS (EI) m/z 134 (M^+ , 27), 119 (28), 103 (3), 91 (100), 78 (9).

Entry 5: 4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde (44.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-hydroxy-3-methoxyphenylethene (15.4 mg, 41%)を黄色油状物質として得た。

4-Hydroxy-3-methoxyphenylethene⁵⁹: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 6.95–6.88 (3 H, m), 6.63 (1 H, dd, $J = 18.0, 10.8$ Hz), 5.63 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.57 (1 H, s), 5.13 (1 H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.92 (3 H, s); MS (EI) m/z 150 (M^+ , 100), 135 (80), 77 (66).

Entry 6: 4-nitrocinnamaldehyde (44.3 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-nitrostyrene (35.0 mg, 94%)を淡黄色結晶として得た。

4-Nitrostyrene⁶⁰: ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.18 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.53 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 6.78 (1 H, dd, J = 17.6, 10.8 Hz), 5.93 (1 H, d, J = 17.6 Hz), 5.50 (1 H, d, J = 10.8 Hz); MS (EI) m/z 149 (M^+ , 46), 133 (1), 119 (11), 103 (11), 91 (21), 77 (100).

Entry 7: β -phenylcinnamaldehyde (52.1 mg, 250 μ mol)を基質として、General procedureに従って処理し、1,1-diphenylethylene (39.2 mg, 87%)を黄色油状物質として得た。

1,1-Diphenylethylene⁶¹: ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.32–7.28 (10 H, m), 5.43 (2 H, s); MS (EI) m/z 180 (M^+ , 100), 165 (64).

Entry 8: β -methylcinnamaldehyde (36.5 mg, 250 μ mol)を基質として、General procedureに従って処理し、 α -methylstyrene (10.0 mg, 34%)を透明油状物質として得た。

α -Methylstyrene⁶²: ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.46 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 5.36 (1 H, s), 5.07 (1 H, s), 2.14 (3 H, s); MS (EI) m/z 118 (M^+ , 100), 103 (38), 90 (13), 77 (43).

Entry 9: 4-phenylbenzaldehyde (45.5 mg, 250 μ mol)を基質として、General procedureに従って処理し、biphenyl (38.1 mg, 99%)を無色固体として得た。

Biphenyl⁶³: ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.62–7.58 (4 H, m), 7.48–7.25 (6 H, m); MS (EI) m/z 154 (M^+ , 100).

Scheme 5-1-2-2に関する実験

General procedure: 内容量17 mLの中で、ジヒドロケイ皮アルデヒド誘導体 (250 μmol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μmol)及び Na_2CO_3 (53.0 mg, 500 μmol)を*i*-PrOH (1.5 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下120 °Cで加熱攪拌した。24時間後、 Et_2O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μm)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 2)で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製すると、対応するスチレン誘導体が得られた。

Entry 1: 3-phenylpropionaldehyde (32.9 μL , 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、styrene (17.7 mg, 68%)を透明油状物質として得た。

Styrene: Table 5-1-2-1, Entry 1参照。

Entry 2: 3-(4-methoxyphenyl)propionaldehyde (41.0 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-methoxystyrene (26.1 mg, 78%)を黄色油状物質として得た。

4-Methoxystyrene: Table 5-1-2-1, Entry 2参照。

Entry 3: 3,3-diphenylpropionaldehyde (52.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、1,1-diphenylethylene (32.0 mg, 71%)と1,1-diphenylethane (4.10 mg, 9%)をそれぞれ黄色油状物質として得た。

1,1-Diphenylethylene: Table 5-1-2-1, Entry 7参照。

1,1-Diphenylethane⁶⁴: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.29–7.15 (10 H, m), 4.14 (2 H, q, $J = 7.6$ Hz), 1.63 (3 H, d, $J = 7.6$ Hz); MS (EI) m/z 182 (M^+ , 70), 167 (100), 152 (34), 77 (58).

Entry 4: 3-phenylbutyaldehyde (37.0 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、 α -methylstyrene (10.3 mg, 35%)と2-phenylpropane (3.6 mg, 12%)をそれぞれ透明油状物質として得た。

α -Methylstyrene: Table 5-1-2-1, Entry 8参照。

2-Phenylpropane⁶⁴: $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.18–7.32 (5 H, m), 2.91 (1 H, sep, $J = 6.9$ Hz), 1.25 (6 H, d, $J = 6.9$ Hz) MS (EI) m/z 120 (M^+ , 45), 105 (100), 77 (35).

Entry 5: 3-phenylpropionaldehyde (32.9 μL , 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、styrene (10.7 mg, 41%)を透明油状物質として得た。

Styrene: Table 5-1-2-1, Entry 1参照。

第五章第二節に関する実験

Scheme 5-2-1-1に関する実験

内容量17 mLの中で、4-methoxycinnamaldehyde (**1**) (40.5 mg, 250 μ mol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、Cu (250 μ mol)及び添加剤を*i*-PrOH (1.5 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下100 °Cで加熱攪拌した。24時間後、Et₂O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μ m)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製後、4-methoxycinnamaldehyde (**1**)と4-methoxybenzaldehyde (**2**)の存在比を¹H NMRの積分値から算出した。また**1**と**2**の存在比が0 : 100のentryでは4-methoxybenzaldehyde (**2**)のNMR収率を算出した。

4-Methoxybenzaldehyde⁶⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.89 (1 H, s), 7.84 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 3.89 (3 H, s); MS (EI) m/z 135 (M⁺, 100), 107 (9), 92 (21), 77 (64).

Entry 1: CuBr (35.9 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は100 : 0であった。

Entry 2: NEt₃ (34.8 μ L, 250 μ mol)、CuBr (35.9 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は99 : traceであった。

Entry 3: propylamine (20.6 μ L, 250 μ mol)、CuBr (35.9 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は99 : traceであった。

Entry 4: pyrrolidine (20.5 μ L, 250 μ mol)、CuBr (35.9 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は0 : 100であった。**2**のNMR収率は38%であった。

Entry 5: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuBr (35.9 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は0 : 100であった。**2**のNMR収率は84%であった。

Entry 6: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は87 : 13であった。

Entry 7: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuBr₂ (55.8 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は0 : 100であった。**2**のNMR収率は84%であった。

Entry 8: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuCl₂ (33.6 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は7 : 93であった。

Entry 9: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は0 : 100であった。**2**のNMR収率は85%であった。

Entry 10: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuBr₂ (55.8 mg, 250 μ mol)を使用し、5時間で検討した。**1**および**2**の存在比は80 : 20であった。

Entry 11: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuBr (35.9 mg, 250 μ mol)を使用し、5時間で検討した。**1**および**2**の存在比は55 : 45であった。

Entry 12: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)を使用し、5時間で検討した。**1**および**2**の存在比は16 : 84であった。

Entry 13: morpholine (10.8 μ L, 125 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)を使用した。**1**および**2**の存在比は38 : 62であった。

Entry 14: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)を使用し、Pd/C無しで検討した。**1**および**2**の存在比は100 : 0であった。

Entry 15: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)を使用し、Pd/C無しでH₂O (1.5 mL)を溶媒として検討した。1および2の存在比は66 : 34であった。

Entry 16: morpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)を使用し、H₂O (1.5 mL)を溶媒として検討した。1および2の存在比は51 : 49であった。

Scheme 5-2-2-1に関する実験

17 mLの試験管にケイ皮アルデヒド誘導体 (250 μmol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μmol)、CuCl (24.7 mg, 250 μmol)及びmorpholine (21.6 μL , 250 μmol)を*i*-PrOH (1.5 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下 100 °Cで加熱攪拌した。24時間後、Et₂O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μm)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製すると、対応するベンズアルデヒド誘導体を得られる。

Entry 1: cinnamaldehyde (31.4 μL , 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、benzaldehyde (23.1 mg, 87%)を透明油状物質として得た。

Benzaldehyde⁷³: ¹H NMR δ (CDCl₃) 10.02 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.63 (1 H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.53 (2 H, t, $J = 7.7$ Hz); MS (EI) m/z 105 (M^+ , 57), 77 (100).

Entry 2: 4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-methoxybenzaldehyde (28.6 mg, 84%)を黄色油状物質として得た。

4-Methoxybenzaldehyde: Table 5-2-1-1参照。

Entry 3: 3-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、3-methoxybenzaldehyde (27.2 mg, 80%)を黄色油状物質として得た。

3-Methoxybenzaldehyde⁶⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.98 (1 H, s), 7.46–7.42 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.18 (1 H, m), 3.87 (3 H, s); MS (EI) m/z 136 (M^+ , 100), 119 (2), 107 (19), 92 (6), 77 (49).

Entry 4: 2-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、2-methoxybenzaldehyde (23.8 mg, 70%)を黄色油状物質として得た。

2-Methoxybenzaldehyde⁶⁵: ¹H NMR δ (CDCl₃) 10.47 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.55 (1 H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04–6.98 (2 H, m), 3.93 (1 H, s); MS (EI) m/z 136 (M^+ , 56), 118 (18), 104 (5), 92 (15), 77 (100).

Entry 5: 4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde (44.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (16.0 mg, 42%)を黄色油状物質として得た。

4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde⁶⁷: ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.89 (1 H, s), 7.40–7.45 (2 H, m), 7.08 (1 H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.25 (1 H, s), 3.99 (3 H, s); MS (EI) m/z 151 (M^+ , 100).

Entry 6: 4-(*N,N*-dimethylamino)cinnamaldehyde (43.8 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-(*N,N*-dimethylamino)benzaldehyde (32.4 mg, 87%)を黄色結晶として得た。

4-(*N,N*-Dimethylamino)benzaldehyde⁶⁸: ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.74 (1 H, s), 7.74 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.70 (2 H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.09 (6 H, s); MS (EI) m/z 149 (M^+ , 100).

Entry 7: 4-bromocinnamaldehyde (52.5 mg, 250 μmol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-bromobenzaldehyde (42.3 mg, 92%)を黄色結晶として得た。

4-Bromobenzaldehyde⁶⁶: ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.98 (1 H, s), 7.76 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (2 H, d, J = 8.4 Hz); MS (EI) m/z 184 (M⁺, 100), 156 (13), 75 (23).

Entry 8: 4-phenylcinnamaldehyde (52.0 mg, 250 μ mol)を基質として、General procedureに従って処理し、4-phenylbenzaldehyde (34.6 mg, 76%)を無色固体として得た。

4-Phenylbenzaldehyde⁶⁹: ¹H NMR δ (CDCl₃) 10.06 (1 H, s), 7.97 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.65–7.42 (5 H, m); MS (EI) m/z 181 (M⁺, 100), 152 (32).

Entry 9: 3-(2-furyl)acrolein (30.5 mg, 250 μ mol)を基質として、General procedureに従って処理し、furan-2-carbaldehyde (13.0 mg, 54%)を透明油状物質として得た。

Furan-2-carbaldehyde⁶⁸: ¹H NMR δ (CDCl₃) 9.67 (1 H, s), 7.72 (1 H, d, J = 1.2 Hz), 7.29 (1 H, d, J = 3.6), 6.63 (1 H, dd, J = 3.6, 1.2 Hz); MS (EI) m/z 96 (M⁺, 100), 39 (52).

Scheme 5-2-3-1に関する実験

内容量17 mLの中で、4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μ mol)、30% H₂O₂水溶液 (51.0 μ L, 500 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)及びmorpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)を*i*-PrOH (1.5 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下100 °Cで加熱攪拌した。24時間後、Et₂O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μ m)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製すると、4-methoxybenzaldehyde (27.2 mg, 80%)を黄色油状物質として得られる。

4-Methoxybenzaldehyde: Table 5-2-1-1参照。

Scheme 5-2-3-2に関する実験

内容量17 mLの中で、4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μ mol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)及びmorpholine *N*-oxide (29.3 mg, 250 μ mol)を*i*-PrOH (1.50 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下100 °Cで加熱攪拌した。24時間後、Et₂O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μ m)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製すると、4-methoxybenzaldehyde (0.400 mg, 1%)を黄色油状物質として得られる。

4-Methoxybenzaldehyde: Table 5-2-1-1参照。

Scheme 5-2-3-3に関する実験

内容量17 mLの中で、4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μ mol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)及び*N*-methylmorpholine (25.3 mg, 250 μ mol)を*i*-PrOH (1.50 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下100 °Cで加熱攪拌した。24時間後、Et₂O (30 mL)と水 (25 mL)を加えメンブランフィルター(Millipore Corp., Billerica, MA; Millex-LH, 0.45 μ m)を用いて濾過した。濾液を二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製すると、4-methoxybenzaldehyde (0.800 mg, 2%)を黄色油状物質として得られる。

4-Methoxybenzaldehyde: Table 5-2-1-1参照。

第五章第四節に関する実験

Scheme 5-4-1に関する実験

3本の内容量17 mLの中で、それぞれ4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μ mol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)及び Na_2CO_3 (53.0 mg, 500 μ mol)を*i*-PrOH (1.5 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下120 °Cで加熱攪拌した。24時間後、3本の試験管を合わせて桐山漏斗(1 μ m filter paper)で濾過し、濾紙上の触媒をEtOAc (20 mL)、水 (20 mL)及びMeOH (20 mL)で洗浄した。濾液に Et_2O (30 mL)と H_2O (25 mL)を加えて二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製し、4-methoxystyrene (95.5 mg, 91%)を黄色油状物質として得た。触媒は室温、24時間減圧乾燥した後(79.7 mg, 回収率100%)、再度使用して同様の反応操作を繰り返し、4-methoxystyrene (89.6 mg, 89%)、触媒(70.5 mg, 回収率88%)を得た。3回目と4回目の触媒再利用検討では2本の試験管を使用して同様の反応操作を繰り返した。4-methoxystyreneの3回目と4回目の収率はそれぞれ88% (59.0 mg)と50% (33.2 mg)であった。また、触媒はいずれも定量的に回収された(3 回目: 53.2 mg, 回収率100%; 4 回目: 53.0 mg, 回収率100%)。

Scheme 5-4-2に関する実験

3本の内容量17 mLの中で、それぞれ4-methoxycinnamaldehyde (40.5 mg, 250 μ mol)、10% Pd/C (26.6 mg, 25.0 μ mol)、CuCl (24.7 mg, 250 μ mol)及びmorpholine (21.6 μ L, 250 μ mol)を*i*-PrOH (1.5 mL)に懸濁し、有機合成装置を使用して酸素雰囲気下100 °Cで加熱攪拌した。24時間後、桐山漏斗(1 μ m filter paper)で濾過し、濾紙上の触媒をEtOAc (20 mL)、水 (20 mL)及びMeOH (20 mL)で洗浄した。濾液に Et_2O (30 mL)と H_2O (25 mL)を加えて二層に分離後、有機層を水 (10 mL \times 3)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(hexane)で精製し、4-methoxybenzaldehyde (93.8 mg, 92%)を黄色油状物質として得た。触媒を室温、24時間減圧乾燥した後(79.8 mg, 回収率100%)、再度使用して2回目から4回目の再利用検討を繰り返した。2回目から4回目の4-methoxybenzaldehydeの収率はそれぞれ90% (91.8 mg,)、91% (92.9 mg)及び89% (91.3 mg)であった。また、触媒の回収率は100% (80.0 mg)、100% (79.8 mg)及び98% (78.2 mg)]であった。

引用文献

- 1) *Chemical Reactions and Processes under Flow Conditions*, eds. S. V. Luis, E. Garcia-Verdugo, RSC Publishing, Cambridge, **2010**; b) M. Irfan, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300–316; c) J. Wegner, S. Ceylan, A. Kirschning, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4583–4592; d) *Flow Chemistry: Fundamentals*, eds. F. Darvas, G. Dorman, V. Hessel, Walter De Gruyter Inc, Berlin, **2014**; e) *Flow Chemistry: Applications*, eds. F. Darvas, G. Dorman, V. Hessel, Walter De Gruyter Inc, Berlin, **2014**; f) Toma Glasnov, *Continuous Flow Chemistry in the Research Laboratory*, Springer International Publishing, Cham, **2016**.
- 2) a) Y. Monguchi, Y. Fujita, K. Endo, S. Takao, M. Yoshimura, Y. Takagi, T. Maegawa, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 834–837; b) Y. Monguchi, K. Sakai, K. Endo, Y. Fujita, M. Niimura, M. Yoshimura, T. Mizusaki, Y. Sawama, H. Sajiki, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 546–558.
- 3) a) T. Maegawa, T. Takahashi, M. Yoshimura, H. Suzuka, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2091–2095; b) T. Takahashi, M. Yoshimura, H. Suzuka, T. Maegawa, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1712–1722.
- 4) a) Y. Yabe, T. Yamada, S. Nagata, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1264–1268; b) Y. Yabe, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 484–488; c) Y. Yabe, Y. Sawama, T. Yamada, S. Nagata, Y. Monguchi, H. Sajiki, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2360–2366.
- 5) T. Maegawa, A. Akashi, K. Yaguchi, Y. Iwasaki, M. Shigetura, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6953–6963.
- 6) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Satoko, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937–5943.
- 7) a) P. Fristrup, M. Kreis, A. Palmelund, P. O. Norrby, R. Madsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5206–5215; b) M. Arisawa, M. Kuwajima, F. Toriyama, G. Li, M. Yamaguchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3804–3807; c) B. Gutmann, P. Elsner, T. Glasnov, D. M. Roberge, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11557–11561; d) T. Iwai, T. Fujihara, Y. Tsuji, *Chem. Commun.* **2008**, 6215–6217; e) A. Modak, A. Deb, T. Patra, S. Rana, S. Maity, D. Maiti, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4253–4255; f) Akanksha, D. Maiti, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2314–2320.
- 8) Y.-B. Huang, Z. Yang, M.-Y. Chen, J.-J. Dai, Q.-X. Guo, Y. Fu, *ChemSusChem* **2013**, *6*, 1348–1351.
- 9) a) H. Sajiki, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465–3468; b) H. Sajiki, K. Kuno, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7127–7130; c) H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981–13996.
- 10) a) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7990–7992; b) K. Hattori, H. Sajiki, H. K. Hirota, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8433–8441; c) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 4043–4044; d) H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2200–2204; e) K. Hattori, H. Sajiki, H. K. Hirota, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2109–2114.
- 11) A. Mori, T. Mizusaki, M. Kawase, T. Maegawa, Y. Monguchi, S. Takao, Y. Takagi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 406–410.
- 12) a) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 171–174; b) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8437–8439; c) T. Ikawa, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2217–2231; d) Y. Kitamura, A. Tanaka, M. Sato, K. Oono, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4381–4388.

- 13) For review, see: a) P. J. Dyson, *Dalton Trans.*, **2003**, 2964–2974. b) S.-C. Qi, X.-Y. Wei, Z.-M. Zong, Y.-K. Wang, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 14219–14232.
- 14) a) K. Okamoto, R. Akiyama, H. Yoshida, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2125–2135. b) I. S. Park, M. S. Kwon, N. Kim, J. S. Lee, K. Y. Kang, J. Park, *Chem. Commun.* **2005**, 5667–5669. c) Y. Motoyama, M. Takasaki, K. Higashi, S.-H. Yoon, I. Mochida, H. Nagashima *Chem. Lett.* **2006**, 35, 876–877. d) R. R. Deshmukh, J. W. Lee, U. S. Shin, J. Y. Lee, C. E. Song, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8615–8617. e) G. Falini, A. Gualandi, D. Savoia, *Synthesis* **2009**, 14, 2440–2446. f) H.-B. Pan, C. M. Wai, *New J. Chem.* **2011**, 35, 1649–1660. g) Y. Ma, Y. Huang, Y. Cheng, L. Wang, X. Li, *Appl. Catal. A, Gen.* **2014**, 484, 154–160. h) X. Xu, M. Tang, M. Li, Y. Wang, *ACS Catal.* **2014**, 4, 3132–3135. i) X. Kang, J. Zhang, W. Shang, T. Wu, P. Zhang, B. Han, Z. Wu, G. Mo, X. Xing, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3768–3771. j) Y. Ma, Y. Huang, Y. Cheng, L. Lijun, X. Li, *Appl. Catal. A–Gen.* **2014**, 484, 154–160. k) H. Ohta, K. Yamamoto, M. Hayashi, G. Hamasaka, Y. Uozumi, Y. Watanabe, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 17000–17003.
- 15) a) X. Kang, J. Zhang, W. Shang, T. Wu, P. Zhang, B. Han, Z. Wu, G. Mo, X. Xing, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3768–3771. b) Y. Ma, Y. Huang, Y. Cheng, L. Lijun, X. Li, *Appl. Catal. A, Gen.* **2014**, 484, 154–160.
- 16) H. Ohta, K. Yamamoto, M. Hayashi, G. Hamasaka, Y. Uozumi, Y. Watanabe, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 17000–17003.
- 17) Y. Sawama, M. Mori, T. Yamada, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3667–3670.
- 18) a) A. Sachse, N. Linares, P. Barbaro, F. Fajula, A. Galarneau, *Dalton Trans.*, **2013**, 42, 1378–1384; b) N. Linares, S. Hartmann, A. Galarneau, P. Barbaro, *ACS Catalysis*, **2012**, 2, 2194–2198; c) M. O'Brien, N. Taylor, A. Polyzos, I. R. Baxendale, S. V. Lay, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1250–1257; d) H. Oyamada, T. Naito, S. Kobayashi, Shu, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 735–739; e) M. C. Bryan, D. Wernick, C. D. Hein, J. V. Petersen, J. W. Eschelbach, E. M. Doherty, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, 7, 1141–1149; f) F. S. Ekholm, I. M. Mandity, F. Fueloep, R. Leino, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 1839–1841; g) B. Clapham, N. S. Wilson, M. J. Michmerhuizen, D. P. Blanchard, D. M. Dingle, T. A. Nemcek, J. Y. Pan, D. R. Sauer, *J. Comb. Chem.*, **2008**, 10, 88–93; h) K. P. Knudsen, J. Holden, S. V. Ley, M. Ladlow, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 535–538; i) R. V. Jones, L. Godorhazy, N. Varga, D. Szalay, L. Urge, F. Darvas, *J. Comb. Chem.*, **2006**, 8, 110–116; j) S. Saaby, K. R. Knudsen, M. Ladlow, S. V. Lay, *Chem. Commun.*, **2005**, 2909–2911; k) N. Yoswathananont, K. Nitta, Y. Nishiuchi, M. Sato, *Chem. Commun.*, **2005**, 40–42.
- 19) M. Irfan, E. Petricci, T. N. Glasnov, M. Taddei, C. Oliver Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1327–1334.
- 20) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.
- 21) a) B. L. Shaw, *New J. Chem.* **1998**, 22, 77–79; b) B. L. Shaw, S. D. Perera, *Chem. Commun.* **1998**, 1863–1864.
- 22) E. Paetzold, G. J. Oehme, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 152, 69–76.
- 23) D. Zim, A. L. Monteiro, J. Dupont, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8199–8202.
- 24) X. Li, W. Chen, H. Chang, Z. Shao, W. Wei, *Synthesis* **2014**, 46, 1593–1602.
- 25) a) Y. Kitamura, S. Sako, A. Tsutsui, Y. Monguchi, T. Maegawa, Y. Kitade, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 718–730. b) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutsui, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Commun.* **2007**, 5069–5071. c) Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2007**, 63, 10596–10602.

- 26) Y. Monguchi, T. Ichikawa, M. Netsu, T. Hattori, T. Mizusaki, Y. Sawama, H. Sajiki, *Synlett*, **2015**, 26, 2014–2018.
- 27) K. Mennecke, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, No 21.
- 28) J. de M. Muñouz, J. Alcázar, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3456–3460.
- 29) T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3089–3097.
- 30) C. Mateos, J. A. Rincón, B. Martín-Hidalgo, J. Villanueva, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3701–3705.
- 31) a) A. Padwa, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2570–2582; b) S. Ikeda, M. Shibuya, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2007**, 504–506; c) J. P. Malerich, T. J. Maimone, G. I. Elliott, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6276–6283; d) M. Harmata, S. Wacharasindhu, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2563–2566; e) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 245–269; f) B. Rybtchinski, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 870–883.
- 32) For review, see: a) C. H. Jun, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 610–618; b) T. Kondo, T. Mitsudo, *Chem. Lett.* **2005**, 11, 1462–1467; c) M. Murakami, T. Matsuda, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 1100–1105; d) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 55, 5504–5523; e) H. Li, Z. -J. Shi, *Homogeneous Catalysis for Unreactive Bond Activation* **2014**, 575–619; f) C. Aïssa, *Transition Metal Catalyzed Cycloaddition of Small Ring Compounds* **2014**, 1738–1771; g) L. Souillart, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9410–9464; h) M. Murakami, N. Chatani, *Cleavage of Carbon-Carbon Single Bonds by Transition Metals* **2015**, 1–296; i) M. Murakami, T. Matsuda, *Cleavage of Carbon-Carbon Single Bonds by Transition Metals*. **2015**, 89–118.
- 33) a) Y. Nakao, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13904–13905; b) Y. Nakao, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, 85, 731–745.
- 34) H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 778–792.
- 35) C. Tang, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6528–6532.
- 36) C. Z. Zhang, *Manual Natural Spices*, Light Industry Press, Beijing, **1989**.
- 37) a) A. Dhakshinamoorthy, K. Pitchumani, *Tetrahedron* **2006**, 62, 9911–9918; b) N. Anand, K. H. P. Reddy, K. S. R. Rao, D. R. Burri, *Catal. Lett.* **2011**, 141, 1355–1363; c) Z. Yang, H. Zeng, X. Zhou, H. Ji, *Tetrahedron* **2012**, 68, 5912–5919; d) Z. Yang, H. Zeng, X. Zhou, H. Ji, *Supramol. Chem.* **2013**, 25, 233–245.
- 38) H. Chen, H. Ji, X. Zhou, L. Wang, *Tetrahedron* **2010**, 68, 9888–9893.
- 39) G. D. Yadav, G. P. Fernandes, *Catal. Today* **2013**, 207, 162–169.
- 40) H. Lee, C. H. Jun, *RSC Adv.* **2014**, 4, 48331–48335.
- 41) D. Enders, T. V. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2091–2095.
- 42) Y. Monguchi, T. Ida, T. Maejima, T. Yanase, Y. Sawama, S. Kondo, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 313–318.
- 43) a) Y. Sawama, Y. Yabe, M. Shigetura, T. Yamada, S. Nagata, Y. Fujiwara, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 777–782; b) Y. Sawama, T. Yamada, Y. Yabe, K. Morita, K. Shibata, M. Shigetura, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1529–1534; c) Y. Sawama, K. Morita, T. Yamada, S. Nagata, Y. Yabe, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Green. Chem.* **2014**, 16, 3439–3443; d) T. Yamada, Y. Sawama, K. Shibata, K. Morita, Y. Monguchi, H. Sajiki, *RSC Adv.* **2015**, 5, 13727–13752.
- 44) H. Yang, X. Cui, Y. Deng, F. Shi, *ChemCatChem* **2013**, 5, 1739–1743.
- 45) K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4817–4824.

- 46) A. Mori, T. Mizusaki, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1432–1441.
- 47) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007–3009.
- 48) J. A. Salas, S. Manzini, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9758–9760.
- 49) E. Moreau, S. Fortin, M. Desjardins, J. L. C. Rousseau, E. Petitclerc, R. C. Gaudreault, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6703–6712.
- 50) T. Okamoto, K. Sasaki, S. Oka, *Chem. Lett.* **1984**, 1247–1250.
- 51) J. McNulty, A. Capretta, V. Laritchev, J. Dyck, A. J. Robertson, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1597–1600.
- 52) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6926–6927.
- 53) M. Baghbanzadeh, C. Pilger, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1507–1510.
- 54) V. Gauchot, W. Kroutil, A. R. Schmitzer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6478–6751.
- 55) X. Li, J. Zhang, Y. Geng, Z. Jin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5078–5084.
- 56) M. Subhas, S. Racharlawar, B. Sridhar, P. Kennady, P. Likhar, M. Kantam, S. Bhargava, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *8*, 3001–3006.
- 57) J. C. Wu, L. B. Gong, Y. Xia, R. J. Song, Y. X. Xie, J. H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9909–9913.
- 58) T. Yamamoto, T. Yamakawa, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3603–3605.
- 59) A. Sharma, R. Kumar, N. Sharma, V. Kumar, A. K. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2910–2920.
- 60) J. H. Li, B. X. Tang, L. M. Tao, Y. X. Xie, Y. Liang, M. B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7488–7490.
- 61) A. G. Castro, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *25*, 8206–8218.
- 62) S. K. Pandey, A. E. Greene, J. F. Poisson, *J. Org. Chem.* **2007**, *71*, 7769–7770.
- 63) D. Toummini, F. Ouazzani, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4690–4693.
- 64) L. Greb, P. Burgos, B. Schirmer, S. Grimme, D. W. Stephan, J. Paradies *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10164–10168.
- 65) L. Han, P. Xing, B. Jiang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3428–3431.
- 66) A. Wang, H. Jiang, *H. J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2321–2325.
- 67) K. Bao, A. Fan, Y. Dai, L. Zhang, M. Cheng, X. Yao, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 50854–5090.
- 68) C. Cheng, M. Brookhart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9422–9424.
- 69) L. Ackermann, H. K. Potukuchi, A. Althammer, R. Born, P. Mayer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1004–1007.