

機能性不均一系触媒の開発と  
効率的化学変換法への展開

市川智大

2019 年

# 目次

## 理論の部

### 第一章 緒論 1

### 第二章 研究の背景 3

|     |                                   |    |
|-----|-----------------------------------|----|
| 第一節 | はじめに                              | 3  |
| 第二節 | 不均一系触媒を使用する官能基選択的接触還元反応           | 4  |
| 第一項 | 官能基選択性の発現方法                       |    |
| 第二項 | 岐阜薬科大学薬品化学研究室で開発した様々な官能基選択的接触還元触媒 |    |
| 第三節 | 芳香族塩素化合物を使用する不均一系触媒的鈴木-宮浦反応       | 11 |
| 第一項 | 鈴木-宮浦反応                           |    |
| 第二項 | 先行研究                              |    |
| 第三項 | 岐阜薬科大学薬品化学研究室で確立した不均一系触媒的鈴木-宮浦反応  |    |
| 第四節 | マイクロ波照射型連続フロー反応                   | 17 |
| 第一項 | フロー反応                             |    |
| 第二項 | マイクロ波加熱                           |    |
| 第三項 | マイクロ波照射型フロー反応                     |    |
| 第四項 | 岐阜薬科大学薬品化学研究室で開発したバッチ式溝呂木-Heck 反応 |    |
| 第五項 | マイクロ波加熱とフロー反応による不均一系溝呂木-Heck 反応   |    |
| 第五節 | 不均一系遷移金属触媒を使用する脱水素型芳香化反応          | 23 |
| 第一項 | 次世代エネルギーとしての水素                    |    |
| 第二項 | 水素貯蔵物質としてのメチルシクロヘキサンと水素源としての利用    |    |
| 第三項 | 飽和脂環式化合物の脱水素型芳香化反応                |    |

### 第三章 陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発 27

|     |                      |    |
|-----|----------------------|----|
| 第一節 | 陰イオン交換樹脂 DIAION WA30 | 27 |
| 第二節 | 触媒調製と物性評価            | 28 |
| 第三節 | 官能基選択的接触還元反応         | 30 |
| 第一項 | 基質適用性                |    |
| 第二項 | 金属溶出と触媒の再利用          |    |

|   |    |
|---|----|
| 第四節 芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応             | 34 |
| 第一項 反応条件の最適化                            |    |
| 第二項 基質適用性                               |    |
| 第三項 メカニズム                               |    |
| 第四項 金属溶出と触媒の再利用                         |    |
| 第五節 マイクロ波照射フロー式溝呂木-Heck 反応              | 44 |
| 第一項 反応管の調製と反応装置                         |    |
| 第二項 汎用有機溶媒のマイクロ波特性                      |    |
| 第三項 反応条件の最適化                            |    |
| 第四項 基質適用性                               |    |
| 第五項 メカニズム                               |    |
| 第六項 金属溶出と触媒の再利用                         |    |
| 第四章 粒状活性炭担持型白金触媒によるマイクロ波照射フロー式脱水素型芳香化反応 | 51 |
| 第一節 メチルシクロヘキサンを水素源とした水素の連続製造法           | 52 |
| 第二節 反応条件の最適化                            | 53 |
| 第三節 触媒活性に関する検討                          | 55 |
| 第四節 連続反応への適用                            | 56 |
| 第五節 マイクロ波加熱プロファイルに関する検討と考察              | 58 |
| 第六節 基質適用性                               | 61 |
| 第五章 結論                                  | 63 |

謝辞

## 実験の部

### 第三章，第四章の実験に関する事項 66

#### 第三章 陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発に関する実験 67

- 第二節 触媒調製と物性評価に関する実験 ..... 67
- 第三節 官能基選択的接触還元反応 ..... 68
  - 第一項 基質適用性に関する実験
  - 第二項 金属溶出と触媒の再利用に関する実験
- 第四節 芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応 ..... 71
  - 第二項 基質適用性に関する実験
  - 第三項 メカニズムに関する実験
  - 第四項 金属溶出と触媒の再利用に関する実験
- 第五節 マイクロ波照射フロー式溝呂木-Heck反応 ..... 82
  - 第一項 反応管の調製と反応装置に関する実験
  - 第二項 汎用有機溶媒のマイクロ波特性に関する実験
  - 第四項 基質適用性に関する実験
  - 第五項 メカニズムに関する実験
  - 第六項 触媒の再利用と金属溶出に関する実験

#### 第四章 粒状活性炭担持型白金触媒によるマイクロ波照射フロー式脱水素型芳香化反応 88

- 第一節 メチルシクロヘキサンを水素源とした水素の連続製造法に関する実験 ..... 88
- 第三節 触媒活性に関する検討に関する実験 ..... 91
- 第四節 連続反応への適用に関する実験 ..... 91
- 第五節 マイクロ波加熱プロファイルに関する検討と考察に関する実験 ..... 92
- 第六節 基質適用性検討に関する実験 ..... 93

### 参考文献 94

## 理論の部

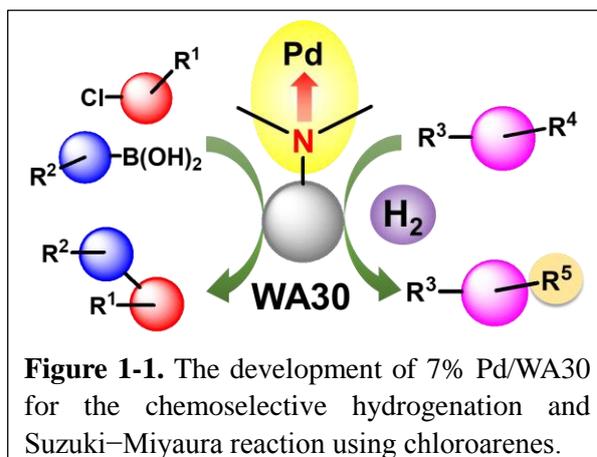
## 第一章 緒論

科学技術の発展が社会活動の根幹を支えていることは明白で、なかでも有機化学は、医・農薬、材料、化学工業などと関連して人の生活と密接に関係している。分子を構成する骨格や官能基などの構造的特徴が有機化合物の機能性に大きく関与するため、官能基の導入や変換とともに骨格を構築する方法論の開発は重要である。

反応液に溶解せずに作用する不均一系金属触媒は、反応後の単純なる過で生成物から容易に分離・回収できるため、医薬品をはじめとする機能性材料を製造する際に問題となる残留金属を軽減・回避することができる。また、高価な金属触媒の再利用も可能となるため、環境負荷とコストパフォーマンスに優れた反応プロセスを開発できる。著者は、新規機能性不均一系触媒の開発とそれを利用した実用的方法論の開発を目指した。

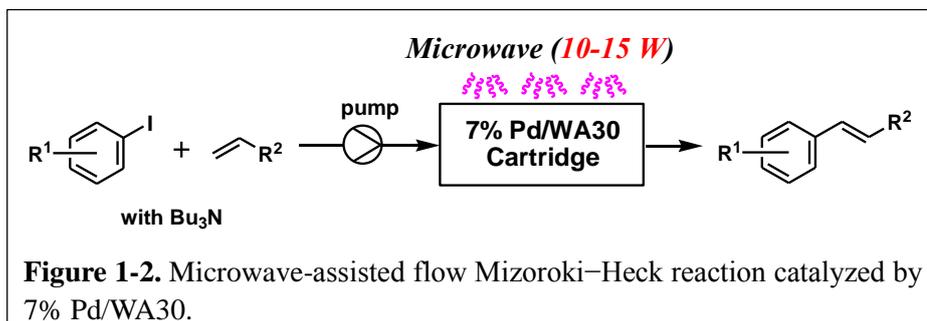
官能基選択的接触還元反応は、同一分子内の複数の還元性官能基を選択的に接触還元する方法であり、新規合成ルートの開拓や反応工程の短縮などに有用である。著者が所属する研究室では、触媒担体の物性によりパラジウム (Pd) の触媒活性が適度に制御されて発現する、特徴的な接触還元反応特性を持つ触媒を開発・上市している。著者は、第三級アミノ基が一部のベンゼン環に導入された陰イオン交換樹脂を担体とする Pd 触媒 (7% Pd/WA30) が、担体官能基と Pd の相互作用に基づき特徴的な官能基選択性を示すことを見出した (Figure 1-1,右)。

芳香族ハロゲンと有機ホウ素試薬を Pd 触媒的にカップリングする鈴木-宮浦反応は、機能性物質の基本骨格であるビアリールの構築に有用なツールである。しかし、反応性が比較的低い芳香族塩素化合物への適用は困難であり、複素芳香環を含む芳香族塩素化合物にも適用可能な一般性ある方法論は少ない。著者は、7% Pd/WA30 の担体、WA30 上の第三級アミノ基が Pd のリガンドとして作用して、低反応性の芳香族塩素化合物への酸化的付加が促進されることで、様々な基質の鈴木-宮浦反応が効率良く進行する一般性に優れた方法として確立した (Figure 1-1, 左)。



新しい反応装置や技術の有機合成反応への応用は、実用的な方法論の確立に大きく寄与している。反応液を狭小流路内に連続的に移送して反応するフロー反応は、フラスコなどを使用する従来型のバッチ式反応様式と比較すると反応の制御が容易であり生産性の向上が見込めるため、フロー技術を利用する研究が盛んに進められている。また、不均一系触媒を充填したカートリッジ (触媒カートリッジ) をフロー反応流路内に組み込んだ方法論がプロセス化学的に注目されており、この組合せでは、反応液と触媒が狭小流路内で確実に接触するため反応効率向上が期待される。さらに、酸素に触れると発火しやすい不均一系白金族触媒を密封フロー流路内で使用できるため、安全性の高い反応プロセスを構築できる。このような観点から、著者が所属する研究室では不均一系白金族触媒充填カートリッジを使用する方法論を開発研究し、接触還元反応、芳香核還元反応、および鈴木-宮浦反応への適用を報告している。マイクロ波加熱は、均一的で選択的な迅速加熱が可能であり、被加熱物質自体が発熱体となるため熱効率が高く、反応プロセスの効率向上に適している。

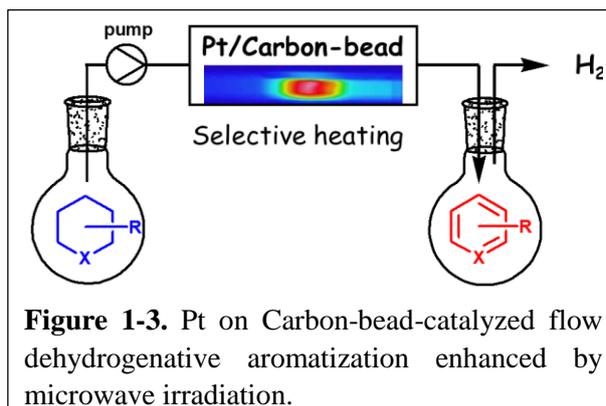
アルケンと芳香族ハロゲン化合物から多置換アルケンを Pd 触媒的に合成する溝呂木–Heck 反応を、不均一系触媒反応やフロー反応、マイクロ波加熱を組み合わせた反応系で実施して、グリーンなプロセスを構築する研究が進められているが、それぞれの報告事例で独自開発した反応装置を使用しており、汎用性や反応温度などの実用的観点から改善の余地がある。著者は第三の研究テーマとして、7% Pd/WA30 とマイクロ波加熱、フロー反応を組み合わせた実用的な溝



**Figure 1-2.** Microwave-assisted flow Mizoroki–Heck reaction catalyzed by 7% Pd/WA30.

呂木–Heck 反応の開発研究を遂行した (Figure 1-2).

脂環式化合物の脱水素型芳香化反応は芳香核構築法として有用である。基質を直接脱水素するため、酸化剤由来の廃棄物がなく、次世代エネルギーとして注目される水素のみが共生成物として放出されるクリーンな反応である。完全に飽和した環状炭化水素の脱水素型芳香化反応は大きな吸熱反応であるため、過酷な反応条件が必要であり、反応効率や基質一般性に問題がある。またバッチ式の脱水素型芳香化反応では、反応の進行に伴い生成する水素ガスによる、脱水素芳香化の逆反応（核還元）を回避するため、水素受容物質の添加が必須であった。この反応をフロー系で実施すると、触媒カートリッジで生成した水素ガスは、フロー流路に沿ってカートリッジ外に排出されるため、基質や生成物の還元反応の抑制が期待される。著者は、マイクロ波と粒状活性炭が形成する局所的高加熱反応場を利用して、簡便かつ効率的なフロー式脱水素型芳香化反応と水素製造法を確立すべく第四の研究テーマを遂行した (Figure 1-3).



**Figure 1-3.** Pt on Carbon-bead-catalyzed flow dehydrogenative aromatization enhanced by microwave irradiation.

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 はじめに

効率的でグリーンな有機合成プロセスを構築するためには、環境負荷が小さく安全な触媒や方法論の開発が必須である。触媒は、反応液に溶解して作用する「均一系触媒」と懸濁状態で作用する「不均一系触媒」の二つに大別される。不均一系触媒は、基本的には空気中で安定なものが多く、反応後の単純なる過で回収・再利用が可能であるなど、操作性やコストパフォーマンスの点でメリットがある。

不均一系触媒と水素ガスを組み合わせて、ニトロ基やアルケンなどの還元性官能基を水素化する接触還元反応は、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実験室レベルのみならず工業プロセスで汎用されている。<sup>[1-3]</sup> 鈴木-宮浦反応や溝呂木-Heck 反応などのクロスカップリングから酸化反応にいたるまで、不均一系触媒を使用する方法論の開発研究は多岐に渡る。さらに不均一系触媒は、狭小流路に試液を送液して接触効率良く反応させるフロー式反応の「固定反応場」としても有用であり、開発研究が盛んに進められている。

本章では、不均一系触媒を使用する官能基選択的接触還元反応、鈴木-宮浦反応や溝呂木-Heck 反応などの炭素-炭素結合形成反応と、脱水素型芳香化反応に関する系統的な研究背景を、著者が所属する研究室の成果と他者の先行研究に分けて概説する。

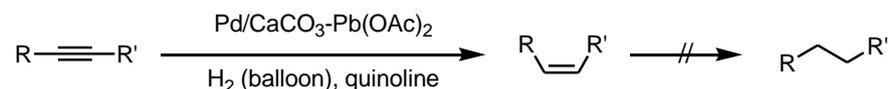
## 第二節 不均一系触媒を使用する官能基選択的接触還元反応

### 第一項 官能基選択性の発現方法

同一分子内の複数の還元性官能基の内、所望の官能基を選択的に接触水素化する官能基選択的接触還元反応は、新規合成ルートの開拓や反応工程の短縮など精密有機合成における寄与は大きい。代表的な不均一系接触還元触媒であるパラジウム炭素 (Pd/C) は接触水素化反応における触媒活性が高いため、複数の還元性官能基が共存する基質では所望の官能基の選択的な還元は困難である。

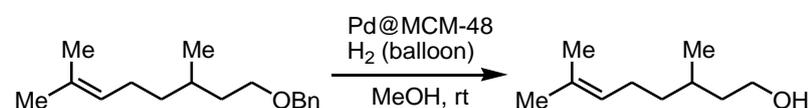
官能基選択性を発現する方法として、「触媒金属を被毒する方法」と「触媒担体の物理的特性を利用する方法」が挙げられる。<sup>[4-8]</sup> 例えば接触還元反応では、ヘテロ原子をもつ化合物が共存すると、ヘテロ原子の触媒金属への配位により基質と水素の触媒金属上での接触が妨害されて、触媒活性が低下する。また、担体として使用する高分子素材の構成元素や比表面積、細孔径などの物理的要素も触媒活性に影響を与える場合がある。代表的な例として、Lindlar 触媒 (酢酸鉛とキノリンで被毒した炭酸カルシウム担持型 Pd 触媒) を使用すると、アルキンの接触水素化が、アルカンまで進行することなく Z-アルケンで停止することが知られている (Scheme 2-1).<sup>[4,5]</sup>

**Scheme 2-1.** Semi-hydrogenation of alkynes using poisoned palladium catalyst.



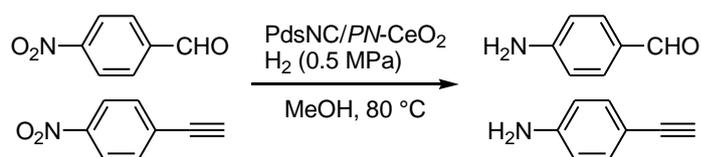
また、Cheon らはメソポーラスシリカ (MCM-48) を担体とする Pd 触媒を開発し、三置換アルケン共存下ベンジルエーテルのみを脱保護する選択性を見出した (Scheme 2-2).<sup>[6]</sup>

**Scheme 2-2.** Pd@MCM-48-catalyzed chemoselective hydrogenation.



さらに、最近、多孔性棒状酸化セリウム (porous nanorods CeO<sub>2</sub>:PN-CeO<sub>2</sub>) を担体として、サブナノメートル (<1 nm) の Pd クラスターを固定化した触媒が Qu らにより開発され、ニトロベンゼンの還元反応に適用している。芳香族アルデヒドやアルキン存在下、ニトロ基のみを選択的に還元することができる (Scheme 2-3)。この選択性は、担体の表面欠損部位がニトロ基の酸素と強い相互作用を示すためであると説明されている。<sup>[7]</sup>

**Scheme 2-3.** Pd on PN-CeO<sub>2</sub>-catalyzed chemoselective hydrogenation.



以上、他の研究グループが開発した不均一系 Pd 触媒の報告例を示したが、触媒活性評価に使用する官能基はいずれも限定的であり、幅広い還元性官能基のスクリーニングなど、体系的な触媒活性評価の事例は少ない。

## 第二項 岐阜薬科大学薬品化学研究室で開発した様々な官能基選択的接触還元触媒

著者の研究室では、ヘテロ原子のPdへの配位相互作用に基づく触媒毒作用とともに、高分子担体とPdの相互作用を利用した触媒活性制御に成功しており、それぞれ特徴的な官能基選択性を示す不均一系Pd触媒として開発し、様々な官能基に対する体系的な触媒活性の評価を進めている (Figure 2-1).<sup>[8-17]</sup> 触媒ごとに、枠内の官能基は還元・脱保護可能であり、枠外の官能基に対しては基本的に不活性である。

以下、それぞれの触媒活性と制御メカニズムについて概説する。

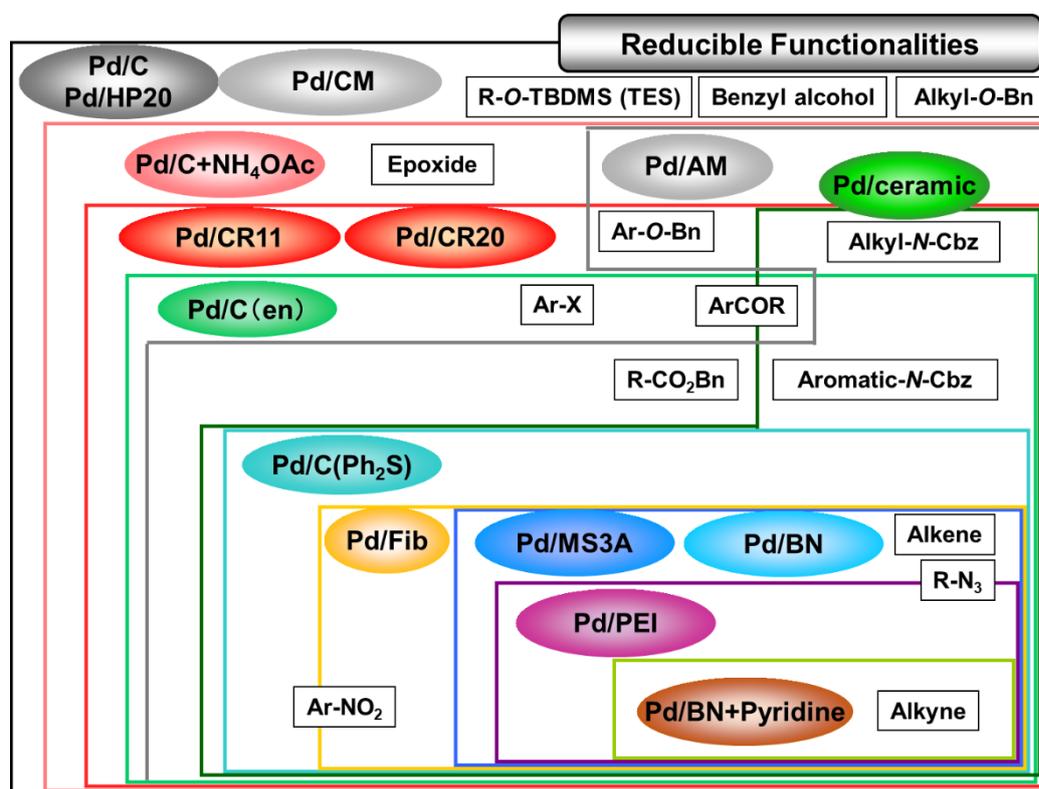


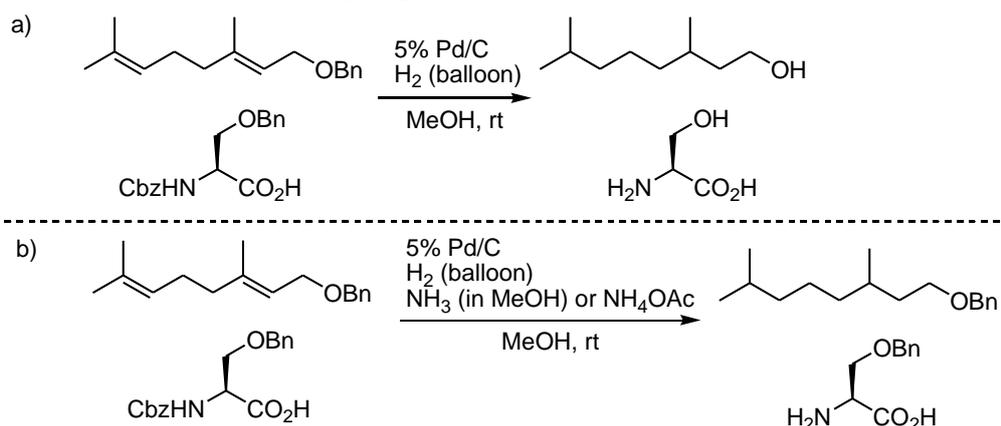
Figure 2-1. Heterogeneous Pd catalysts for the chemoselective hydrogenation.

### 触媒毒を利用した触媒活性の制御

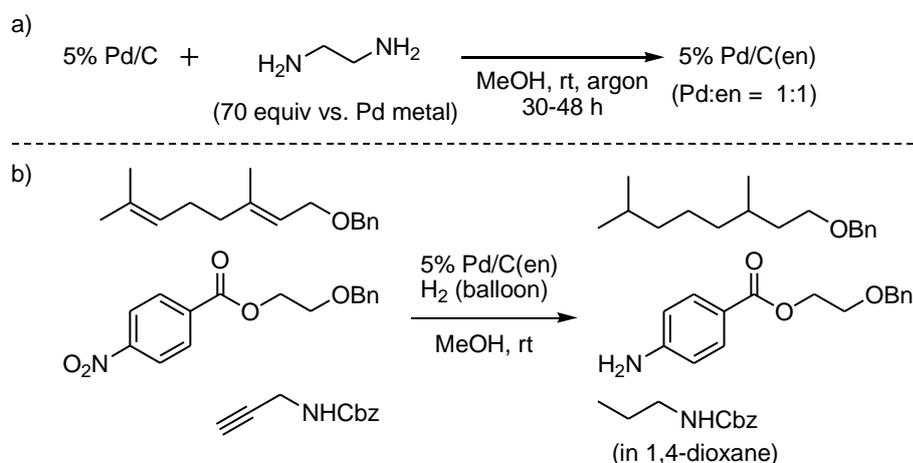
Pd/Cを触媒としたメタノール (MeOH) 中の接触還元反応では、脂肪族ベンジルエーテルの水素化分解 (脱保護) が常温常圧で容易に進行することが判っている [Scheme 2-4, (a)]. しかし、アンモニアや酢酸アンモニウムなど窒素性塩基を添加すると、Pd/Cが穏やかに被毒されて触媒活性が低下するため、脂肪族ベンジルエーテルを保持したまま、アルケンやベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基を選択的に還元・脱保護することができる [Scheme 2-4, (b)].<sup>[9]</sup> なおこの方法では触媒毒となるアミン類を外部添加する必要がある、反応後は抽出などの工程が必要である。

Pd/Cとエチレンジアミン (en) を MeOH 中常温常圧下で長時間混合すると形成される Pd/C-エチレンジアミン複合体 [Pd/C(en)] は、Pd と en が約 1 : 1 の比で構成されている [Scheme 2-5, (a)]. Pd/C(en)は、ベンジルエーテル共存下、ニトロ基やアルケン、芳香族ケトンに接触水素化することができる [Scheme 2-5, (b)]. なお、MeOH 中では Cbz 基の脱保護が進行するが、1,4-ジオキサン中では Cbz 基を保持することができる。この選択性は、1,4-ジオキサンの酸素上の孤立電子対が Pd にバルク状に配位することで、Pd/C(en)の触媒活性がさらに減弱されて発現したものと考えられると合理的である。<sup>[10]</sup>

**Scheme 2-4.** Chemoselective hydrogenation catalyzed by Pd/C in the presence of ammonium salts.

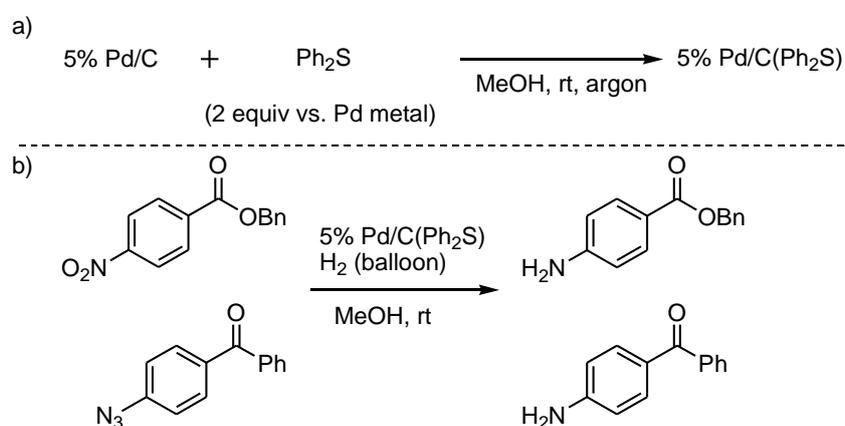


**Scheme 2-5.** 5% Pd/C(en)-catalyzed chemoselective hydrogenation.



Pd/C(en)と同様の概念で、ジフェニルスルフィド ( $\text{Ph}_2\text{S}$ ) を触媒毒とした Pd/C- $\text{Ph}_2\text{S}$  複合体 [Pd/C( $\text{Ph}_2\text{S}$ )] の開発にも成功している。<sup>[11]</sup> 硫黄原子は窒素よりも Pd と強固に相互作用するため、強い触媒毒性を示す。基本的には、Pd/C 触媒的接触還元条件に硫黄化合物を添加すると、Pd/C は失活する。しかし、比較的大きく、さらに硫黄原子上の孤立電子対と共役する Ph 基を二つ配置した  $\text{Ph}_2\text{S}$  を Pd/C 上に固定した 5% Pd/C( $\text{Ph}_2\text{S}$ )は、失活することなく弱い接触還元触媒能を示した。すなわち、ベンジル保護基や Cbz 基を保持したままニトロやアジドを還元することができる (Scheme 2-6)。

**Scheme 2-6.** 5% Pd/C( $\text{Ph}_2\text{S}$ )-catalyzed chemoselective hydrogenation.



## 担体物性を利用した触媒活性の制御<sup>[11-18]</sup>

不均一系 Pd 触媒は 2 価の Pd ( $\text{Pd}^{\text{II}}$ ) を担体に吸着させた後、水素化ホウ素ナトリウムやヒドラジン、水素ガスなどで 0 価 Pd ( $\text{Pd}^0$ ) に還元して調製される。

合成吸着材である DIAION HP20 (三菱ケミカル, Figure 2-2) はポリスチレンージビニルベンゼン系ポリマーであり, 比較的大きな比表面積 (ca.  $590 \text{ m}^2/\text{g}$ ) と細孔構造 ( $30 \text{ nm}$ ,  $1.3 \text{ mL/g}$ ) をもつ有機溶媒に対して比較的安定な高分子素材である. 10 重量%になるように秤量した酢酸パラジウム [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ] の MeOH 溶液に無色の HP20 を添加して常温常圧下攪拌して  $\text{Pd}^{\text{II}}$  を HP20 に吸着させると, MeOH を還元剤とした還元がスムーズに進行して, 黒色の 10% Pd/HP20 が得られる (Scheme 2-7). HP20 上に担持された Pd 種は  $\text{Pd}^0$  であり, 担体全体に均一に分散した Pd 種の平均粒子径は約  $4 \text{ nm}$  である. 10% Pd/HP20 は 10% Pd/C とほぼ同等の強い触媒活性を示す (Figure 2-1, 上部).<sup>[12]</sup>

なお, HP20 は品質保証された工業製品であるため, 天然物由来の活性炭担持型触媒でしばしば問題となる触媒活性のばらつきを回避することができる。

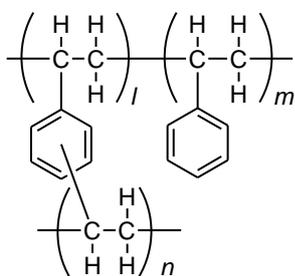
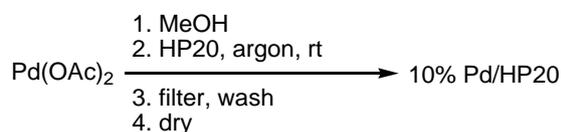


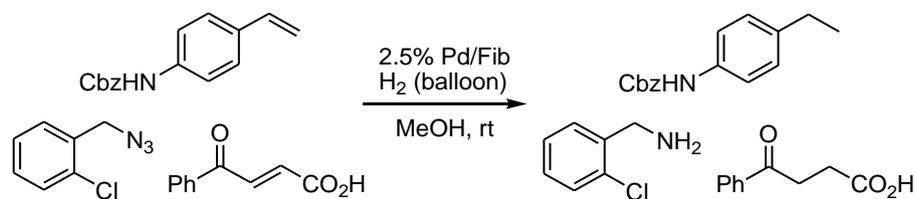
Figure 2-2. Structure of DIAION HP20.

### Scheme 2-7. Preparation of 10% Pd/HP20.



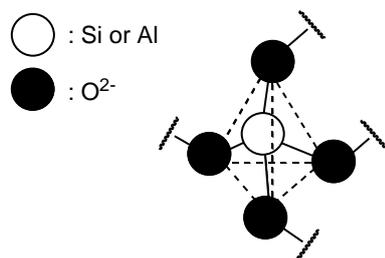
フィブロイン (Fib) は繊維状タンパク質 (絹の主成分) である. 分子内のポリマー構造内にペプチド結合や, アミノ酸残基である水酸基やカルボキシ基などの官能基が豊富である. 10% Pd/HP20 と同様に調製される 2.5% Pd/Fib の触媒活性は Pd/C( $\text{Ph}_2\text{S}$ )と類似しており (Scheme 2-8), Fib 上の, 孤立電子対が豊富な官能基による適度な触媒毒効果が選択性に反映されたものと考えられている.<sup>[13]</sup>

### Scheme 2-8. 2.5% Pd/Fib-catalyzed chemoselective hydrogenation.



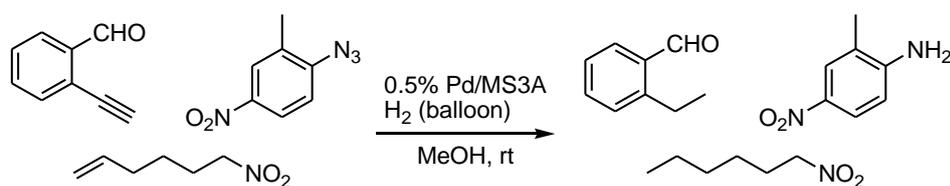
また, 水分子をはじめ低分子の吸着剤として使用されるモレキュラーシーブ 3A (MS3A) を担体とした不均一系 Pd 触媒 (0.5% Pd/MS3A) も開発されている.<sup>[13b,14,17b]</sup> MS3A はケイ素原子あるいはアルミニウム原子と四つの酸素原子の結合で形成される四面体構造を基本骨格とした無機高分子である (Figure 2-3). 0.5% Pd/MS3A は 10% Pd/HP20 と同様の工程で調製され, 芳香族カルボニル基やニトロ

基を保持したまま、アルキン、アルケン、アジドを選択的に還元することができる (Scheme 2-9)。選択性発現のメカニズムは明らかにはなっていないが、細孔径などの担体物性が触媒活性の減弱効果を示したものと考えられている。

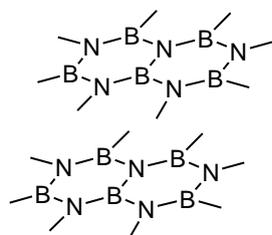


**Figure 2-3.** A single unit of molecular sieves (MS).

**Scheme 2-9.** 0.5% Pd/MS3A-catalyzed chemoselective hydrogenation.

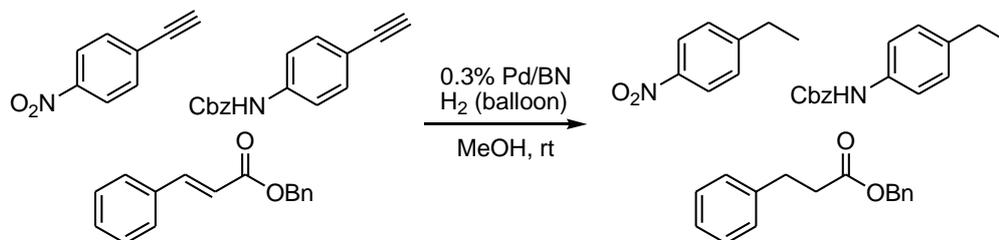


窒化ホウ素 (BN) は、窒素原子とホウ素原子が交互に結合した六角形の層状結晶構造を基本骨格とする微粉末である (Figure 2-4)。0.3% Pd/BN は 0.5% Pd/MS3A と同様に Pd(OAc)<sub>2</sub>-MeOH 溶液中で簡便に調製できる。<sup>[13b,14,15,17b]</sup> MeOH 中常温常圧条件下の 0.3% Pd/BN を触媒とした接触還元反応では、アジド、アルケン、アルキンのみが選択的に還元され、*N*-Cbz 基、ベンジルエーテル、ベンジルエステル、エポキシ基、芳香族ケトン、芳香族ハロゲン、およびニトロ基などの還元性官能基は完全に保持される (Scheme 2-10)。溶媒を MeOH からピリジンに変更すると、一置換および二置換アルキンから対応するアルケンを高選択的に得ることができる (Scheme 2-11)。

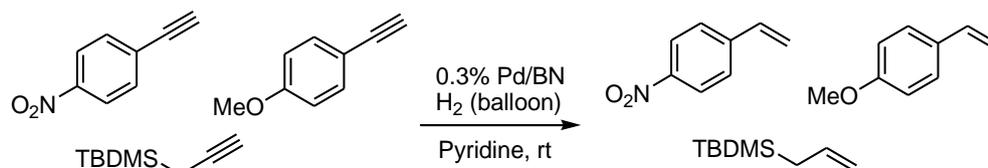


**Figure 2-4.** Structure of boron nitride.

**Scheme 2-10.** 0.3% Pd/BN-catalyzed chemoselective hydrogenation in MeOH.



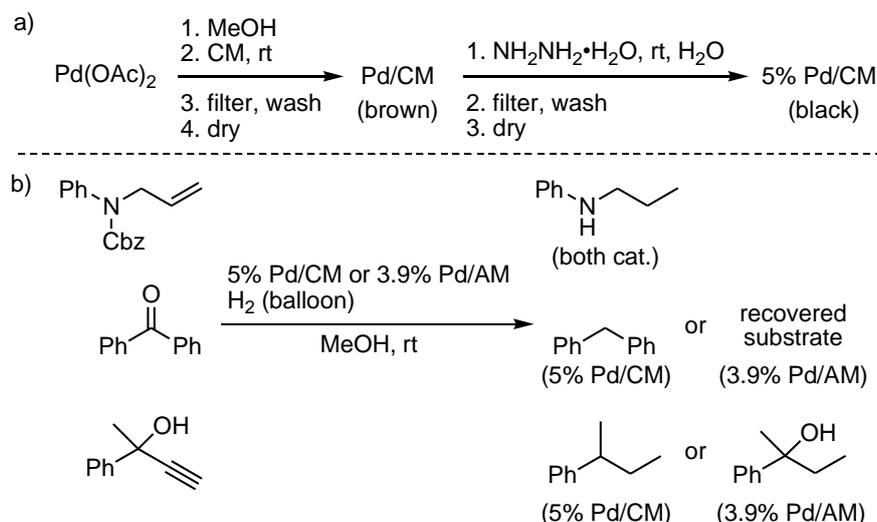
**Scheme 2-11.** 0.3% Pd/BN-catalyzed chemoselective hydrogenation in pyridine.



モノリス型ポリマーは、骨格と貫通孔からなる網目状の共連続構造（モノリス構造）の高分子素材である。ポリスチレン系ポリマー上のベンゼン環にスルホン酸残基を導入した強酸性イオン交換樹脂（オルガノ, CM）を担体とする不均一系 Pd 触媒（5% Pd/CM）は、Pd<sup>II</sup>種を MeOH 中で CM に吸着した後、ヒドラジン-水和物（NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O）で Pd<sup>0</sup>に還元して調製される [Scheme 2-12, (a)]. 5% Pd/CM は触媒活性が強く、10% Pd/C や 10% Pd/HP20 と同等の接触還元触媒活性を示した。また、第四級アンモニウム塩を装備したイオン交換樹脂（AM）担持型 Pd 触媒（3.9% Pd/AM）は、超純水製造用触媒としてオルガノ社で工業的に製造されている（水中にわずかに共存する過酸化水素を分解する）。3.9% Pd/AM は、アルケンや *N*-Cbz 基を効率良く還元・脱保護するが、ベンジルアルコールの水素化分解は触媒しない (Scheme 2-12).<sup>[16]</sup>

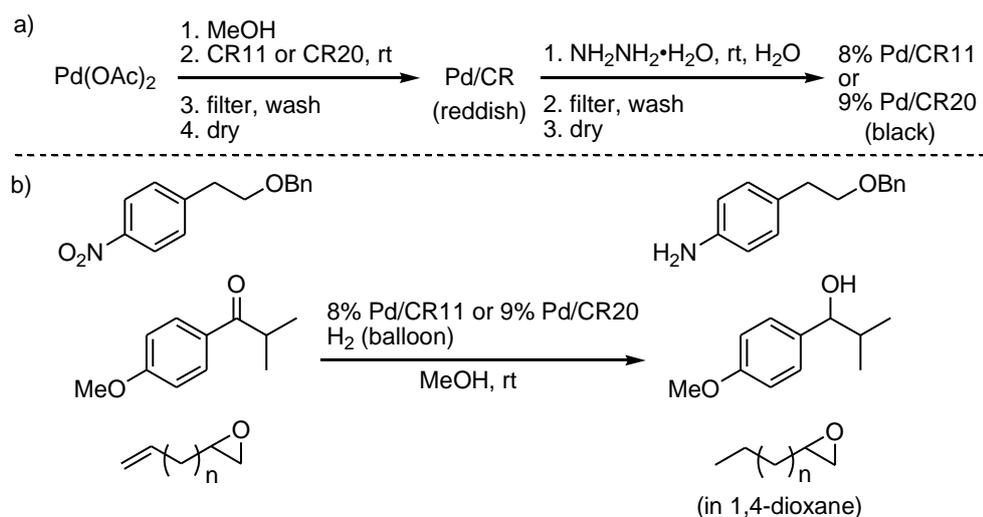
また、5% Pd/CM と 3.9% Pd/AM は接触還元反応以外に鈴木-宮浦反応や溝呂木-Heck 反応など炭素-炭素結合形成反応の触媒としても有効である（第三節）。

**Scheme 2-12.** Preparation of 5% Pd/CM (a) and 5% Pd/CM or 3.9% Pd/AM-catalyzed chemoselective hydrogenation (b).



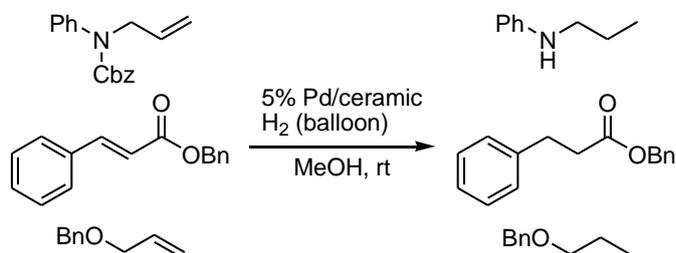
キレート樹脂（三菱ケミカル, CR）は重金属捕捉用に開発された高分子であり、分子内にイミノジ酢酸あるいはポリアミンを装備している（CR11 あるいは CR20）。Pd/CR は酢酸エチル（EtOAc）中で Pd(OAc)<sub>2</sub> を吸着させた後、NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O で還元して調製する [Scheme 2-13, (a)]. 8% Pd/CR11 と 9% Pd/CR20 は類似の触媒活性を示し、脂肪族ベンジルエーテル、ベンジルアルコール、あるいはシリルエーテル以外の還元性官能基の水素化を触媒することができる。なお、反応を 1,4-ジオキサン中で実施すると、エポキシ基を保持したままアルケンを還元できる。この官能基選択性は、キレート官能基が穏やかな触媒毒として作用した結果であると考えられている [Scheme 2-13, (b)].<sup>[17]</sup>

**Scheme 2-13.** Preparation of 8% Pd/CR11 or 9% Pd/CR20 (a), and 8% Pd/CR11 or 9% Pd/CR20-catalyzed chemoselective hydrogenation (b).



粘土を焼結して製造されるセラミックスは、シリカやアルミナをはじめ、アルカリ金属やアルカリ土類金属の酸化物を豊富に含む無機素材である。セラミックス担持型 Pd 触媒 (5% Pd/ceramic) は Pd(OAc)<sub>2</sub>-MeOH 溶液にセラミックスを含浸するだけで MeOH が還元剤として作用するため、容易に調製することができる。5% Pd/ceramic を触媒とした接触水素化では、ベンジル保護基は保持されるが、*N*-Cbz 基の水素化分解は効率良く進行する (Scheme 2-14)。<sup>[17b,18]</sup> 5% Pd/ceramic の独特な触媒活性発現メカニズムは明確にされていない。

**Scheme 2-14.** 5% Pd/ceramic-catalyzed chemoselective hydrogenation.



以上、著者が所属する薬品化学研究室で開発した代表的な不均一系 Pd 触媒の調製と触媒活性について概説した。これらの中には、接触還元反応だけでなくクロスカップリング反応や重水素標識反応の触媒としても有用なものもあり、多様な触媒活性の評価は、実用性ある有機合成触媒の開発にあたり重要である。

### 第三節 芳香族塩素化合物を使用する不均一系触媒的鈴木-宮浦反応

#### 第一項 鈴木-宮浦反応

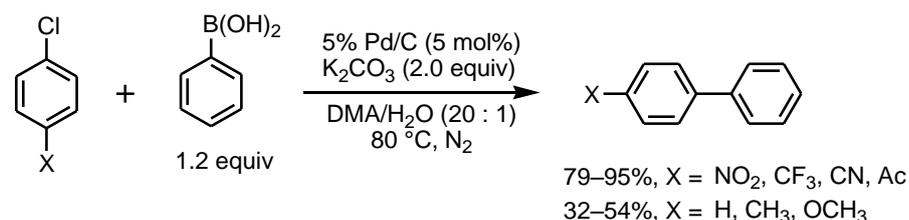
1970年代以降 Pd 触媒を使用する炭素-炭素結合形成反応の開発研究が活発に実施されている。有機ハロゲン化合物と有機ボウ素化合物を Pd 触媒的にクロスカップリングする鈴木-宮浦反応は、医薬品や液晶など機能性物質の基本骨格として重要なビアリール骨格の構築法として 1979年に初めて報告された。<sup>[19]</sup> カップリングに使用するボウ素試薬は大気中で安定であり、反応も含水溶媒中で進行するなど実用性が高い。環境負荷低減を目的とした不均一系 Pd 触媒の利用や基質適用性の拡大など、継続的に改良が加えられており、実験室レベルのみならず工業的スケールに至るまで幅広く利用されている。クロスカップリング反応では、反応中間体である Pd-アレーン錯体の安定化や触媒の活性化を目的としてリガンドを併用するケースがあるが、リガンドは毒性・コストなどの点で問題があり、環境負荷やコスト削減の観点から、不均一系 Pd 触媒的にリガンドフリーで進行する鈴木-宮浦反応の開発が重要である。

芳香族塩素化合物は芳香族臭素化合物やヨウ素化合物と比較すると安価で汎用性が高い。しかし、芳香族塩素化合物は鈴木-宮浦反応の基質として反応性が低く、不均一系 Pd 触媒を使用した報告例は少ない。本節では、不均一系 Pd 触媒の触媒活性や担体の特徴などに重点を置き、芳香族塩素化合物を基質とした鈴木-宮浦反応の先行研究を交えて概説する。

#### 第二項 先行研究

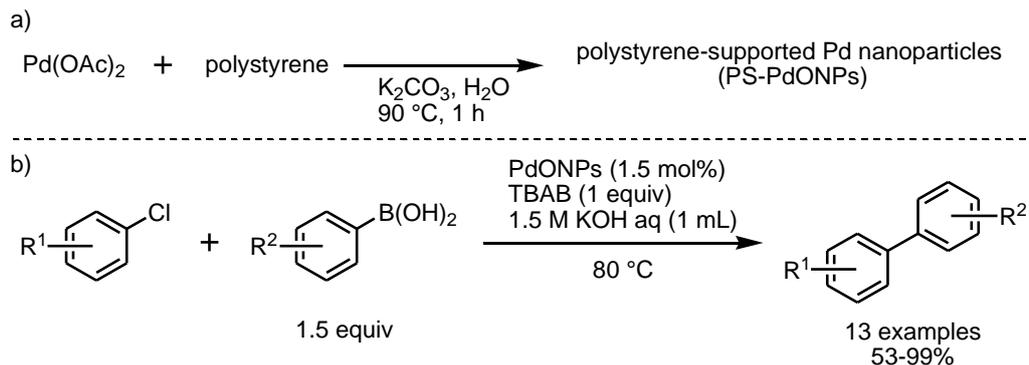
Sowa らは、Pd/C による芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応が、含水 *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) 中で進行することを報告している。<sup>[20a]</sup> この反応では溶媒の選択が重要であり、DMA 中少量の水を添加すると反応効率が向上する。芳香環に電子求引性基を導入した芳香族塩素化合物のフェニル化は効率良く進行するが、電子供与性基の導入はカップリング成績体の収率低下を招く (Scheme 2-15)。

**Scheme 2-15.** 5% Pd/C-catalyzed Suzuki-Miyaura reaction.



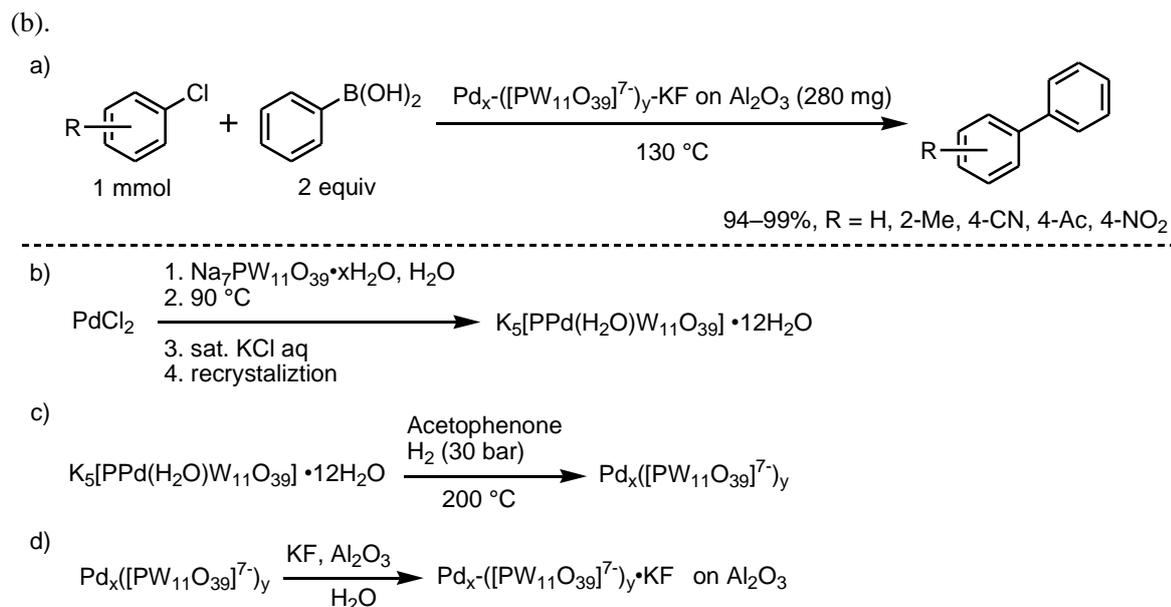
Nomura らは、粒子径が2.3–2.9 nm の酸化パラジウムを直鎖状ポリスチレンに固定した触媒 (PS-PdONPs) を開発し、芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応に利用している。<sup>[20b]</sup> PS-PdONPs は、酢酸パラジウム [Pd(OAc)<sub>2</sub>] と直鎖状ポリスチレンを塩基存在下水中で加熱攪拌して調製される [Scheme 2-16, (a)]. 芳香環に電子供与性基が置換した芳香族塩素化合物や、反応点近傍に置換基を導入した立体的に不利な基質でも、目的のクロスカップリング体は良好な収率で合成できる [Scheme 2-16, (b)].

**Scheme 2-16.** Preparation of polystyrene-supported Pd catalyst (a) and its catalyst activity (b).



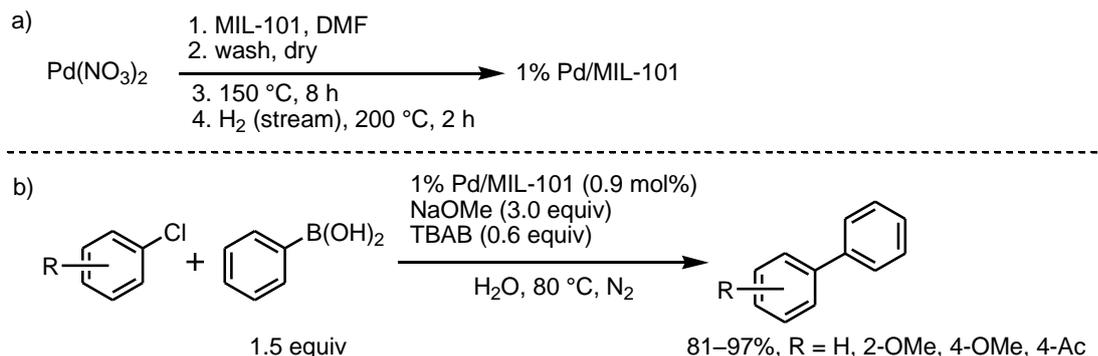
ポリオキソ金属酸である  $\text{Na}_7\text{PW}_{11}\text{O}_{39}$  を担体とする Pd 触媒が、無溶媒条件下、塩基フリーで芳香族塩素化合物とフェニルボロン酸のカップリングを効率良く触媒することを Neumann らが報告した [Scheme 2-17, (a)].<sup>[20c]</sup>  $\text{Na}_7\text{PW}_{11}\text{O}_{39}$  と塩化パラジウム ( $\text{PdCl}_2$ ) を加熱攪拌し、飽和塩化カリウム水溶液中で処理して触媒前駆体  $\text{K}_5[\text{PPd}(\text{H}_2\text{O})\text{W}_{11}\text{O}_{39}]$  を合成し [Scheme 2-17, (b)], これを水素ガスで還元した後 [Scheme 2-17, (c)], アルミナに吸着させて、高活性 Pd ナノ粒子触媒を調製している [Scheme 2-17, (d)].

**Scheme 2-17.** Polyoxometalate-supported Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction (a) and catalyst preparation

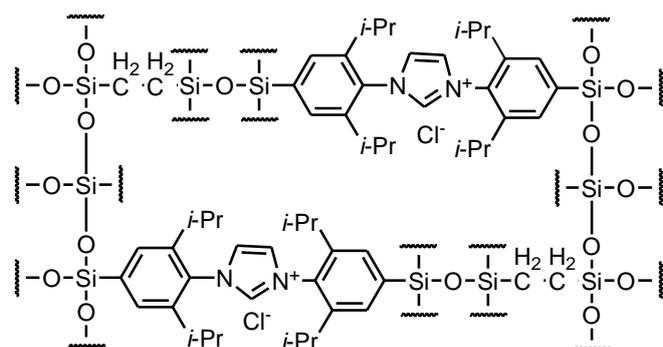


金属有機構造体の一種である MIL-101 は、テレフタル酸をリンカー分子、三価クロムを節原子としてリンカーと節を三次元的に展開させた高分子であり、広い比表面積 ( $4000 \text{ m}^2/\text{g}$ ) を持つ。N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中硝酸パラジウム [ $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ] を MIL-101 に固定化してから還元すると、Pd/MIL-101 が得られる [Scheme 2-18, (a)]. Jiang らは、芳香族塩素化合物のフェニル化が、Pd/MIL-101 存在下芳香族塩素化合物の芳香環の電子密度にほとんど影響を受けることなく円滑に進行することを見出した [Scheme 2-18, (b)].<sup>[20d]</sup>

**Scheme 2-18.** Preparation of Pd/MIL-101 (a) and its application to Suzuki–Miyaura reaction (b).

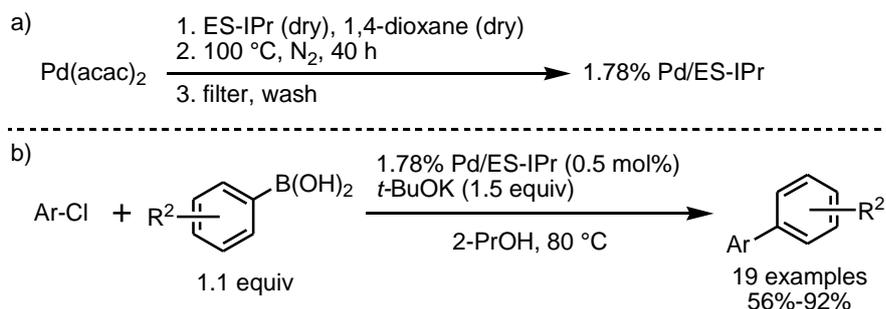


Zhang らは、*N*-ヘテロ環状カルベン的一种である *N,N'*-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン (IPr) と多孔性エタンシリカからなるポリマー (ES-IPr, Figure 2-5) を担体とするパラジウム触媒 (Pd/ES-IPr) をアセト酢酸パラジウム [Pd(acac)<sub>2</sub>] と ES-IPr から調製した [Scheme 2-19, (a)]. Pd/ES-IPr は空气中安定で、複素芳香族塩素化合物のアリール化も効率良く触媒する [Scheme 2-19, (b)].<sup>[21a]</sup> 担体から反応液中への Pd の溶出は少量認められるが (0.72 ppm), Pd/ES-IPr は再利用することができる。

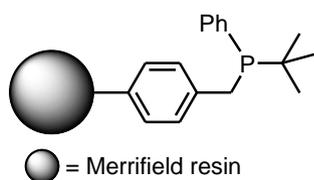


**Figure 2-5.** Structure of ES-IPr.

**Scheme 2-19.** Preparation of Pd/ES-IPr (a) and Pd/ES-IPr-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction (b).

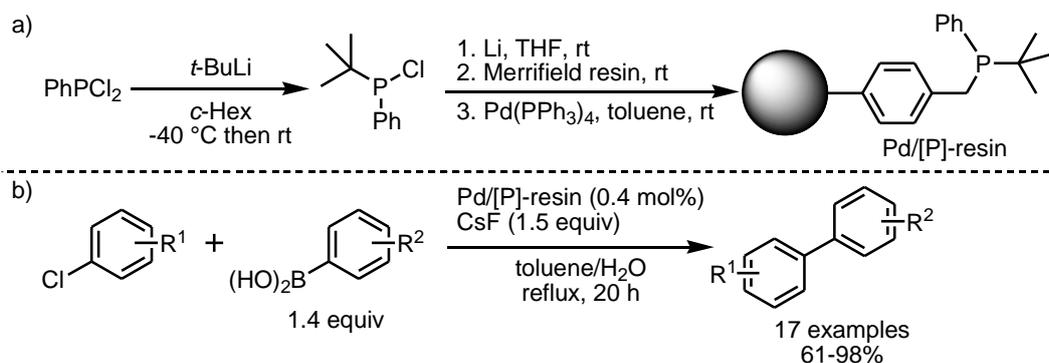


Drian は、*tert*-ブチルフェニルホスフィノアルキル基をベンゼン環に導入したポリスチレン–ジビニルベンゼン系ポリマー (Figure 2-6) を担体とするパラジウム触媒 (Pd/[P]-resin) を開発し、芳香族塩素化合物の鈴木–宮浦反応に適用している。<sup>[21b]</sup> リガンド部位を別途合成して Merrifield 樹脂に固定化した後、Pd を担持して触媒調製している [Scheme 2-20, (a)]. Pd/[P]-resin は空気および水存在下安定であり、ベンゼン環に電子供与性基が置換した反応性が低い基質を含む、様々な芳香族塩素化合物とアリールボロン酸のカップリングが効率良く進行する [Scheme 2-20, (b)].

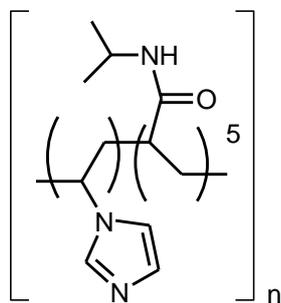


**Figure 2-6.** Structure of catalyst support.

**Scheme 2-20.** Preparation of Pd on phosphine-functionalized resin (Pd/[P]-resin) (a) and Pd/[P]-resin-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction (b).

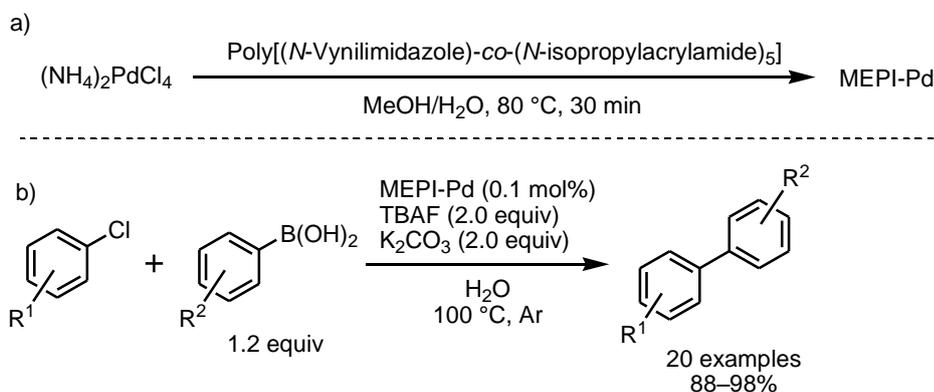


Uozumi らは、ジアンモニウムテトラクロロパラジウム  $[(\text{NH}_4)_2\text{PdCl}_4]$  とイミダゾールポリマー (Figure 2-7) を含水 MeOH 中加熱攪拌することで Pd 触媒 (MEPI-Pd) を調製した [Scheme 2-21, (a)].<sup>[21c]</sup> MEPI-Pd は様々な芳香族塩素化合物とアリールボロン酸のクロスカップリングを触媒し [Scheme 2-21, (b)], 再利用も可能である.

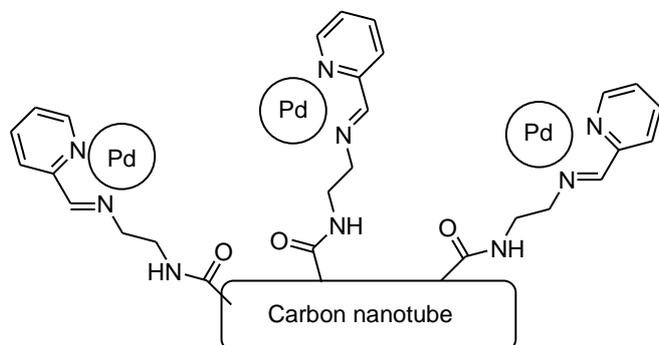


**Figure 2-7.** Structure of poly[(*N*-vinylimidazole)-co-(*N*-isopropylacrylamide)<sub>5</sub>] (MEPI).

**Scheme 2-21.** Preparation of MEPI-supported Pd catalyst (a) and its application to Suzuki–Miyaura reaction (b).

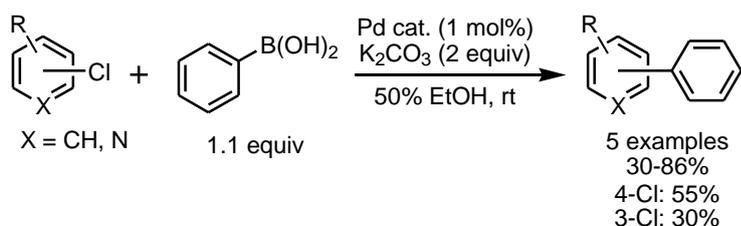


Adib らは、カーボンナノチューブ上のカルボキシ基を、イミノピリジンを経基本骨格とする官能基で化学修飾した担体を調製し、PdCl<sub>2</sub>を配位固定化・還元して独自の触媒 (MWCNTs-imino-pyridine/Pd)を開発した (Figure 2-7)。この触媒は、芳香族塩素化合物のみならずクロロピリジンのカップリングにも適用可能であるが、反応効率には改善の余地がある (Scheme 2-22)<sup>[22a]</sup>。

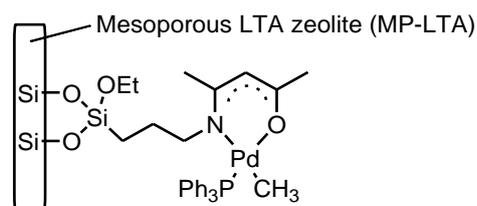


**Figure 2-7.** Structure of imino-pyridine-functionalized multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs)-supported Pd catalyst.

**Scheme 2-22.** MECNTs-imino-pyridine/Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction.

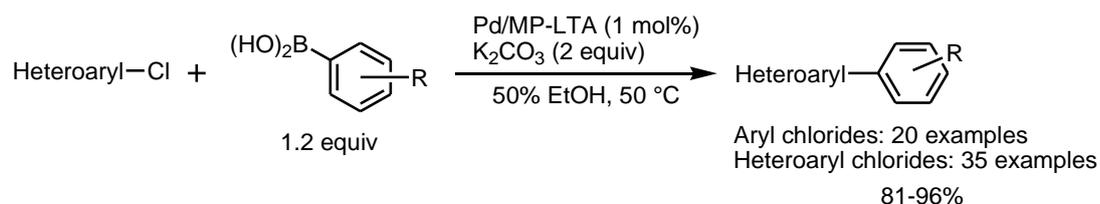


多孔性ゼオライトを基本骨格として、 $\beta$ -オキシイミナト基をリガンドとして導入した担体に Pd 錯体を配位固定化した Pd/MP-LTA は (Figure 2-8)、複素芳香族塩素を含む幅広い基質適用性を示す高活性触媒であり、再利用も可能である (Scheme 2-23)<sup>[22b]</sup>



**Figure 2-8.** Structure of Pd on mesoporous LTA zeolite (Pd/MP-LTA).

**Scheme 2-23.** Pd/MP-LTA-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction.

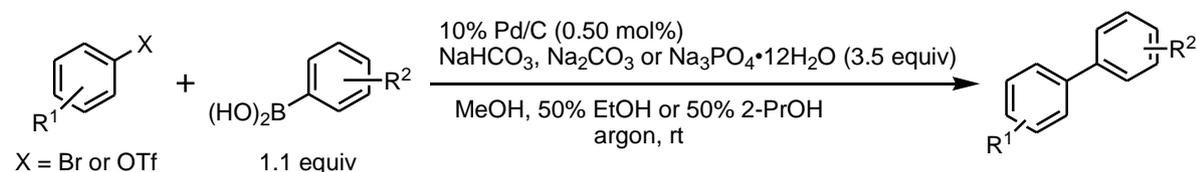


以上、芳香族塩素化合物を基質とした不均一系 Pd 触媒的鈴木–宮浦反応の報告例を示した。<sup>[20–23]</sup>しかし、ほとんどが複雑な構造を持つ触媒を使用しており、担体も調製が必要である場合が多い。触媒自体はオリジナリティが高いが、市販されていないため実用的な観点から課題が残る。

### 第三項 岐阜薬科大学薬品化学研究室で確立した不均一系触媒的鈴木-宮浦反応

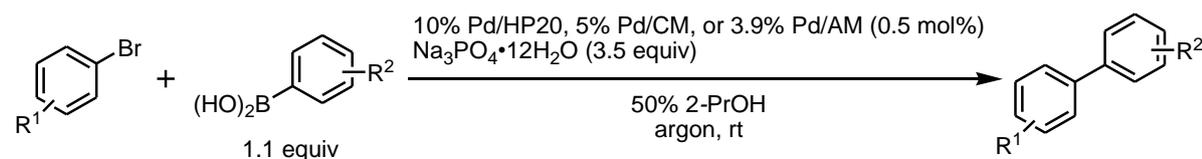
著者が所属する研究室では、Pd/C による芳香族臭素化合物あるいは芳香族トリフラートを基質としたリガンドフリー鈴木-宮浦反応を確立している (Schemes 2-24).<sup>[24,25]</sup> この反応は常温のアルコールあるいはアルコールと水の混合溶媒中で進行し、Pd/C は再利用することができるため取扱い容易で環境に優しいビアリールの合成法である。

**Scheme 2-24.** 10% Pd/C-catalyzed Suzuki-Miyaura reaction.



前節で紹介した 10% Pd/HP20 や 5% Pd/CM, 3.9% Pd/AM は、接触還元反応のみならずリガンドフリー鈴木-宮浦反応の触媒としても有用である。<sup>[12,16,25]</sup> 特に、10% Pd/HP20 の使用により複素芳香環臭素化合物から多様なビアリール誘導体を合成することができる。また、反応液への金属溶出もなく回収再利用が容易である (Scheme 2-25)。

**Scheme 2-25.** 10% Pd/HP20, 5% Pd/CM, or 3.9% Pd/AM-catalyzed Suzuki-Miyaura reaction.



## 第四節 マイクロ波照射型連続フロー反応

### 第一項 フロー反応

ポンプを使用して、反応溶液を流通管に連続的に移送して反応するフロー反応は、フラスコなどを使用する従来型の反応様式（バッチ反応）と比較して反応の制御が容易であり、生産性の向上が見込めることからアカデミアから化学工業の分野にいたるまで盛んに研究が進められている。フロー反応の流通管にはミリスケールからマイクロスケールのものが使用されるが、いずれの場合も狭小流路内を反応液が通過することで、フロー反応はバッチ反応系には無い特徴を示す。すなわち、

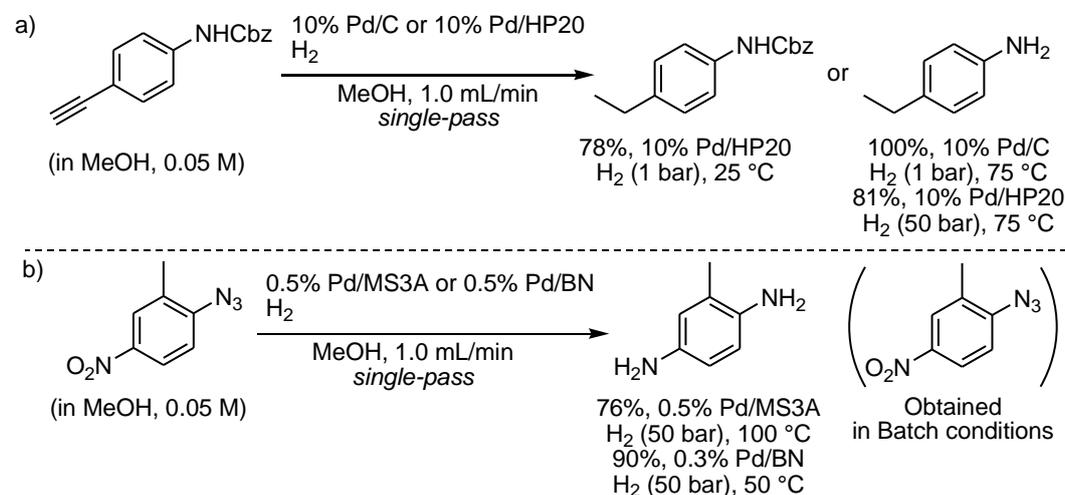
(1) 複数の反応液を随時ミキシングして反応する場合には、溶液が素早く均一に混合される点、(2) 2 層系で実施した場合には流通管内で層間面積が向上するため、溶質の層間移動の効率が良い点、(3) 流通管の単位体積あたりの表面積が大きい点、反応液の加熱あるいは冷却など熱的制御が容易に実施できる点、(4) 多段階反応の工程を 1 工程で実施できる可能性がある点である。<sup>[26-29,33,35,36]</sup> このような特徴により、フロー反応では、反応時間の短縮や反応の多段階プロセス化など製造プロセス全体の工程短縮による生産性向上が期待できる。

不均一系触媒は溶媒に溶解せず作用するため（第一節）、不均一系触媒を充填したカートリッジ（触媒カートリッジ）をフロー反応流路内に組み込んだ方法論がプロセス化学的に注目されている。<sup>[26-29]</sup> この組合せでは、反応試液と触媒が狭小流路内で確実に接触するため、反応効率向上が期待される。また、乾燥し酸素に触れると発火しやすい不均一系白金族触媒を、密封したフロー流路内で使用できるため、安全性の高い反応プロセスを構築することができる。

このような観点から、著者が所属する研究室では、不均一系白金族触媒充填カートリッジを使用する方法論の開発研究を進めており、接触還元反応や、<sup>[29a]</sup> 芳香核還元反応、<sup>[29b]</sup> 鈴木-宮浦反応を報告している。<sup>[24g]</sup>

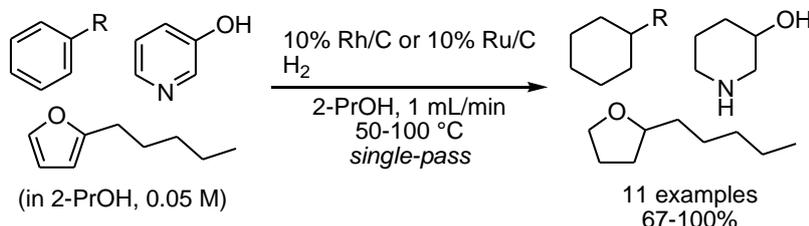
10% Pd/C あるいは 10% Pd/HP20 を使用するフロー式接触還元反応では、基質溶液が触媒カートリッジを通過する約 20 秒でほとんどすべての還元性官能基を水素化することができる [Scheme 2-26, (a)]. また、0.5% Pd/MS3A あるいは 0.3% Pd/BN を触媒とする場合には、バッチ式接触水素化と比較して還元効率が向上して、バッチ反応条件とは異なる官能基選択性が発現した [Scheme 2-26, (b)].<sup>[29a]</sup>

**Scheme 2-26.** Flow hydrogenation using 10% Pd/C, 10% Pd/HP20, 0.5% Pd/MS3A, or 0.3% Pd/BN-packed cartridge.



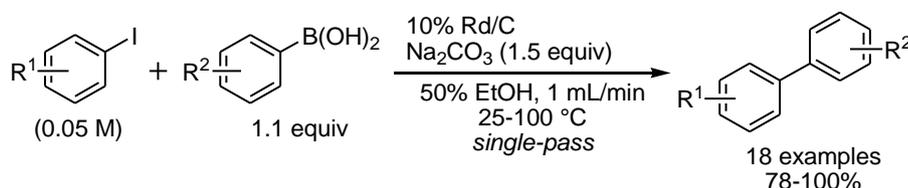
10% ロジウム炭素 (Rh/C) あるいは 10% ルテニウム炭素 (Ru/C) は、フロー式芳香核還元反応において強い触媒活性を示し、バッチ反応で数時間から半日ほどかかる反応をわずか 20 秒で完結させることに成功している (Scheme 2-27).<sup>[29b]</sup>

**Scheme 2-27.** 10% Rh/C or 10% Ru/C-catalyzed flow arene hydrogenation.



10% Pd/C はフロー式鈴木-宮浦反応においても強い触媒活性を示し、反応試液が触媒カートリッジを通過する約 20 秒で反応が完結する (Scheme 2-28). 触媒からの金属溶出は認められず、また触媒カートリッジは繰り返し使用できることから実用性が高い.<sup>[24g]</sup>

**Scheme 2-28.** Flow Suzuki-Miyaura reaction using 10% Pd/C-packed cartridge.



## 第二項 マイクロ波加熱

マイクロ波は 300 MHz から 300 GHz (波長: 1 mm から 1 m) の周波数域の電磁波であり、日常生活では電子レンジや携帯電話の通信などに使用されている。1986 年代に有機合成で初めて使用されて以来、反応時間の短縮や目的物の収率向上を目的としてマイクロ波加熱を利用する有機合成反応例は年々増加している。<sup>[30-33]</sup>

マイクロ波加熱は、誘電損失や磁気損失、導電損失を介して電磁エネルギーが熱に変換される(エネルギーが熱として損失する)ことを利用している。<sup>[33h]</sup> 電場のエネルギー損失は、複素導電率、複素誘電率、マイクロ波の角周波数と電場強度に依存する。複素導電率は導電損失の尺度であり、被加熱物質中に生じた電流により発生するジュール熱を表す。複素誘電率は誘電損失の尺度である。双極子を持つ分子を電場内に曝すと、双極子が外部電場と同じ方向になるように分子が回転するが、マイクロ波が形成する電場は振動しているため、被加熱物質が振動電場にさらされると被加熱物質が外部電場の振動に合わせて回転する。このときの被加熱物質の双極子と外部電場との位相のズレによる熱的損失が誘電損失である。比誘電率は、真空の誘電率に対する被加熱物質の誘電率のことであり物質固有の値を持つ。被加熱物質の誘電特性(比誘電率)はマイクロ波加熱効率に影響する。一般に、極性の大きな分子は誘電損失が大きいため、マイクロ波で効率良く加熱される(マイクロ波エネルギーを効率良く吸収する)。

マイクロ波は光速で伝播して被加熱物質の深部(透過効率は物質により異なる)まで瞬時に到達し、電磁エネルギーが熱に変換されるため、オイルバスのような伝熱加熱と比較するとはるかに迅速で均一な加熱が可能となる。また、被加熱物質そのものが発熱体となるため、反応容器などの加

熱に要するエネルギーが不要であり熱効率が高い。さらに、誘電損失が大きな物質に選択的にマイクロ波のエネルギーが吸収されるため、選択的加熱が可能である。これらの特徴が反応プロセスの効率向上に寄与している。ただし、マイクロ波の浸透深度は物質に依存するため、反応容器が大きくなるバッチ反応でのスケールアップには適していない。

不均一系金属触媒とマイクロ波加熱を組み合わせた研究も進められており、従来の伝熱加熱を利用する反応と比較して効率の飛躍的な向上が報告されている。それには、マイクロ波加熱効果（上述）に加えて、マイクロ波照射環境下で微細粒子間に生じる非平衡高温場（ホットスポット）の発生が寄与していると考えられている。<sup>[32]</sup> Kappe らは Pd の粒子径とマイクロ波加熱の反応促進効果について、触媒金属である Pd 粒子は粒径が小さいほど比表面積が大きくなるため強い触媒活性を示すが、マイクロ波照射環境下では粒径が比較的大きなものはマイクロ波を効率良く吸収してホットスポットの形成に寄与すると説明している。<sup>[32a]</sup> また、Horikoshi らは Pd/C のトルエン懸濁液を使用してホットスポットの発生条件を解明しており、触媒粒子間距離がホットスポット発生に重要であることを明らかにしている。<sup>[32b]</sup> この現象は従来の伝熱加熱では再現困難であることから、不均一系金属触媒とマイクロ波加熱の組み合わせによる迅速合成の可能性は、プロセス化学的にも注目に値する。

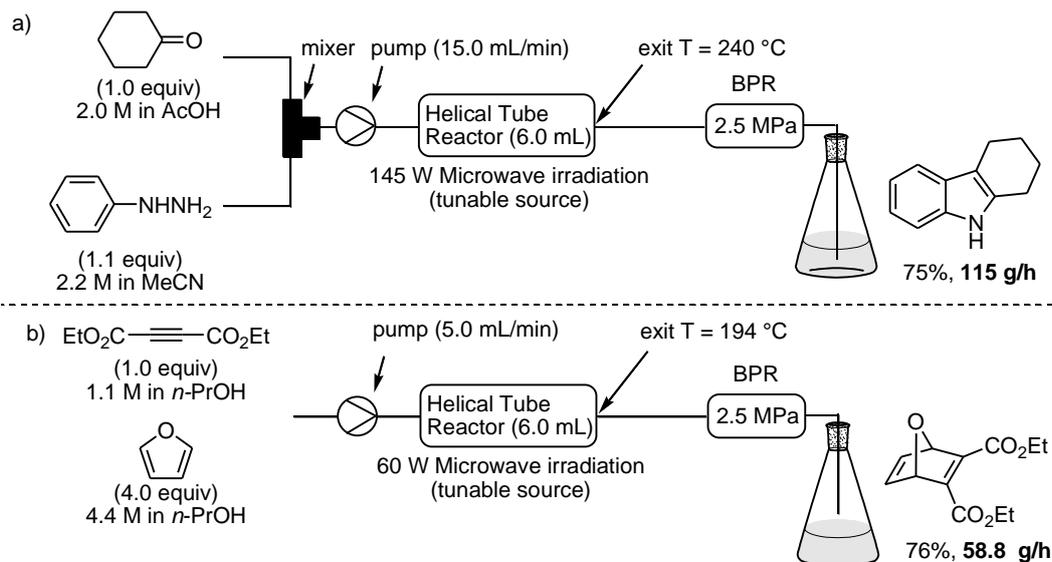
### 第三項 マイクロ波照射型フロー反応

第一項で述べたフロー反応では、反応試液を細い流路に沿って連続的に流すため、マイクロ波の浸透深度の課題が克服される。フロー反応では時間を延長することで大量合成法としても適用できるため有効である。しかし、被加熱物質の誘電特性は物質の温度に影響されるため、マイクロ波加熱の効率は常に変化する可能性がある。すなわち、誘電特性の温度依存的な変化に伴って加熱に最適な周波数（共振周波数）も変化するのである。周波数が固定された単一周波数のマイクロ波加熱（シングルモード）では、共振周波数と照射されたマイクロ波の周波数が適合しないため加熱効率の低下に直結する。また、非極性物質など誘電損失が小さい化合物を加熱するには、高出力のマイクロ波が必要になるため、反応キャビティにおける迅速加熱や温度制御などが困難になる。

ところで、サイダ・FDS 社製マイクロ波フロー反応装置（tunable single-mode MW-flow 装置）は、半導体発振器で生成したシングルモードのマイクロ波を利用して加熱するフロー反応装置であり、反応キャビティ内の反射マイクロ波と電場強度を連続的にモニターして、照射するマイクロ波の周波数と電場強度を反応系加熱に最適な状態になるように自動的に調節することができる（tunable）。すなわち、温度変化や被加熱物質の誘電特性に影響を受けることなく、連続的に照射周波数を最適化するため優れた加熱プロセスが実現できる。<sup>[33]</sup> 以下、この装置を使用した反応適用例を紹介する。

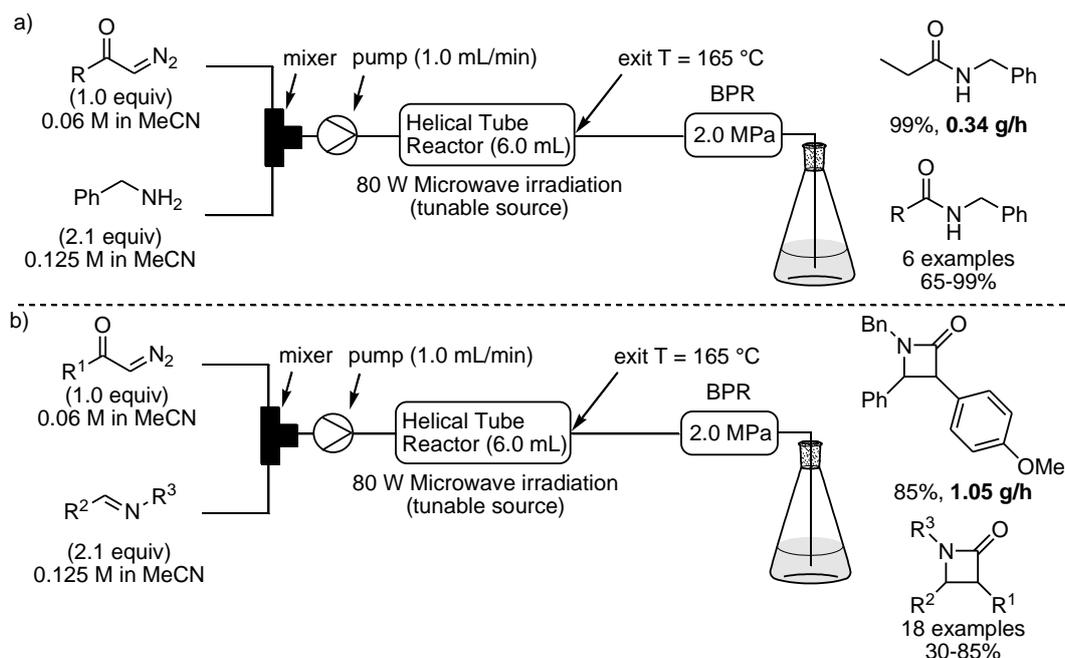
Akai らは、tunable single-mode MW-flow 装置を使用した初の有機合成反応例として、Fischer インドール合成と Diels-Alder 反応を 2015 年に報告している。<sup>[33a]</sup> シクロヘキサノン酢酸溶液とフェニルヒドラジンアセトニトリル溶液をらせん状ガラス反応管に、流速 15.0 mL/min (各溶液 0.75 mL/min)、背圧 2.5 MPa で、マイクロ波照射条件下移送すると、わずか 20 秒の滞留時間で反応温度が 240 °C まで上昇し、対応するヒドロカルバゾールが収率 75% で生成することを明らかにした [Scheme 2-29, (a)]。同様に Diels-Alder 反応についても、わずか 1.2 分の滞留時間で反応温度が約 200 °C まで上昇し、対応するカップリング体が高収率で得られる [Scheme 2-29, (b)]。どちらの反応でも、生成物の単位時間当たりの収量が優れており、迅速かつ大量に合成することができる。

**Scheme 2-29.** Microwave-assisted Fischer indole synthesis (a) and Diels–Alder reaction (b).



また Ley らは、同装置を使用する Wolff 転位反応と Wolff–Staudinger 反応を報告している。<sup>[33b]</sup> ジアゾケトンとベンジルアミンをそれぞれ溶解したアセトニトリル溶液を、2.0 MPa の背圧をかけて、それぞれ 0.5 ml/min の流速で 80 W のマイクロ波照射条件下送液すると、良好な収率で目的のアミド化合物が生成する [Scheme 2-30, (a)]. また、ジアゾケトンのカップリングパートナーを *N*-アルキルイミンにすると、対応する  $\beta$ -ラクタム類が生成することも見出している [Scheme 2-30, (b)]. 滞留時間は約 6 分であり、取扱いに注意が必要なジアゾケトンから目的物を大量に合成することができるため、バッチ反応では問題となるスケールアップにも対応できる. なお、バッチ式マイクロ波照射反応や、伝熱式のフロー反応系では収率の低下が顕著であり、マイクロ波加熱効果が明確に表れている.

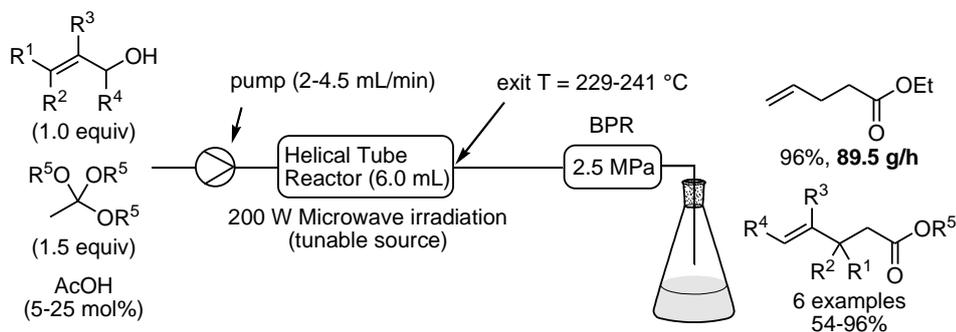
**Scheme 2-30.** Microwave-assisted Wolff rearrangement (a) and Wolff–Staudinger reaction (b).



Mase らは同装置を使用したマイクロ波フロー条件下での Johnson–Claisen 転位反応を初めて実施

し、迅速かつスケールアップ可能な反応条件を確立した (Scheme 2-31).<sup>[33g]</sup> 本法では溶媒を使用する必要がなく、アリルアルコールとオルトギ酸エチルから目的の転位成績体が 96%, 89.5 g/h で合成できる。

**Scheme 2-31.** Microwave-assisted continuous-flow Johnson–Claisen rearrangement.

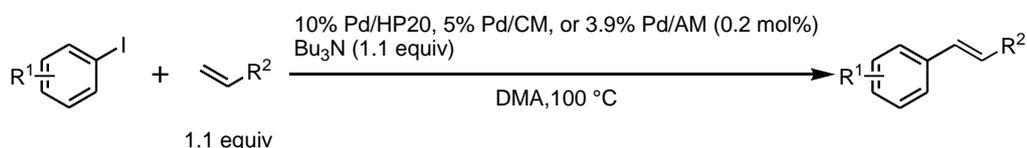


以上、tunable single-mode MW-flow 装置の有用性について述べたが、その適用は非触媒的反応に限定されていた。

#### 第四項 岐阜薬科大学薬品化学研究室で開発したバッチ式溝呂木–Heck 反応

芳香族ハロゲン化合物とアルケンを Pd 触媒的にクロスカップリングする溝呂木–Heck 反応は、多置換アルケン誘導体の合成法として広く利用されている。<sup>[34–36]</sup> 溝呂木–Heck 反応では、アルケンの炭素–水素結合を直接炭素–炭素結合変換するため、共生生成物の無い反応としてプロセス化学的に優れている。不均一系 Pd 触媒を利用した報告例もあり、例えば著者が所属する研究室では 10% Pd/HP20 やモノリス型イオン交換樹脂担持型 Pd 触媒によるリガンドフリー溝呂木–Heck 反応を報告している (Scheme 2-32).<sup>[16,25]</sup> 10% Pd/HP20 を使用する反応では、ヨウ化テトラブチルアンモニウムを添加すると触媒サイクルが加速されて芳香族臭素化合物を基質とすることもできる。さらに反応終了後の溶液中の金属溶出は全く認められないため実用性がある。しかし、10% Pd/HP20 触媒的クロスカップリング反応の中でも、溝呂木–Heck 反応は反応速度が遅く、そのまま不均一系触媒を利用したフロー反応系に適用しても触媒カートリッジ中の滞留時間の確保が難しいため実用的方法論としての確立にはいたっていない。

**Scheme 2-32.** Mizuki–Heck reaction catalyzed by 10% Pd/HP20 or monolithic resin-supported Pd catalysyt.



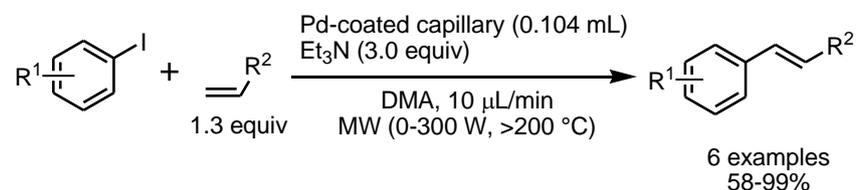
#### 第五項 マイクロ波加熱とフロー反応による不均一系溝呂木–Heck 反応

本項では、反応効率向上を目指してマイクロ波加熱とフロー反応装置を組み合わせる不均一系 Pd 触媒的に進行する溝呂木–Heck 反応の先行文献について紹介する。

キャピラリー (内径 1150  $\mu\text{m}$ , 長さ 10 cm) の内壁に Pd(OAc)<sub>2</sub> を塗布した後に焼結処理して調製

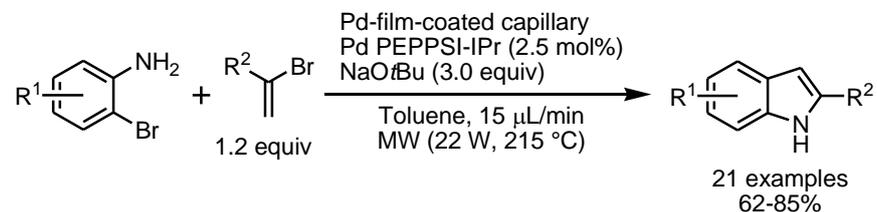
した触媒管 (Pd-coated capillary) が Organ らによって開発されている。Organ らは Pd-coated capillary をマイクロ波フロー溝呂木–Heck 反応に適用している。<sup>[36a]</sup> 芳香族ヨウ素化合物, アルケン, およびトリエチルアミンの DMA 溶液を流速 10  $\mu\text{L}/\text{min}$ , マイクロ波照射条件下で移送すると, 中から高収率でカップリング成績体を得られることを報告している (Scheme 2-33).

**Scheme 2-33.** Microwave-assisted continuous flow Mizoroki–Heck reaction processed through Pd-coated capillaries.



また, Pd フィルムでコーティングしたキャピラリーを使って, 2-ブロモアニリン類と 1-アルキル-1-ブロモエテン, Pd PEPPSI-IPr, および *t*-BuONa のトルエン溶液をマイクロ波照射下流速 15  $\mu\text{L}/\text{min}$  で移送すると, まず分子間アミノ化反応が進行し, 引き続き分子内 Heck 反応が進行して, 対応するインドール誘導体が生成する (Scheme 2-34).<sup>[36b]</sup> Pd フィルムは反応を直接触媒しないでマイクロ波を効率良く吸収して加熱場を形成するために使用している. 従って反応の進行には均一系 Pd 触媒の添加が必須であり, 得られた生成物からの金属の除去工程が必要となる.

**Scheme 2-34.** Continuous flow indole synthesis via sequential amination/intramolecular Heck reaction assisted by microwave heating.



## 第五節 不均一系遷移金属触媒を使用する脱水素型芳香化反応

### 第一項 次世代エネルギーとしての水素

産業革命以降、化石燃料の大量使用により引き起こされたとされる世界的な気候変動が問題となっており、化石燃料に替わるクリーンエネルギーの利用拡大が、未来の地球を保全するための喫緊の課題となっている。水素が燃焼しても生成するのは水のみであり、二酸化炭素を排出しない環境に優しいエネルギー源として注目されている。水素エネルギーの主な利用法としてエネファームや燃料電池が挙げられる。<sup>[37]</sup> 水素の単位重量あたりのエネルギー貯蔵密度 (242 MJ/kg) は、ガソリン (49 MJ/kg) と比較して大きい、単位体積あたりのエネルギー密度は低い (水素: 11.9 MJ/m<sup>3</sup> vs. ガソリン: 34.9 MJ/m<sup>3</sup>)、<sup>[38]</sup> 水素の貯蔵や運搬の際に低温高圧圧縮処理など大量のエネルギーを投入して液体にする必要がある。また、高圧ガス保安法などの法規制を受けるため、大量貯蔵・輸送は煩雑である。従って、エネルギー効率に優れた水素の貯蔵・運搬法の開発は水素エネルギーの利用拡大のための重要な研究課題である。

水素は、天然ガスや石油産物としてのメタンやメタノールを水蒸気改質して製造されるが、<sup>[39]</sup> 大量のエネルギーが必要であるだけでなく二酸化炭素が共生成分として生じるため、クリーンで効率の良い製造法の開発が重要である。

水素の利用拡大を阻むこれらの問題を克服するために、新しい貯蔵・運搬法、製造法が研究されている。例えば、表面積が大きな金属有機構造体を水素吸蔵物質として利用する方法や、<sup>[40]</sup> 水素化ホウ素ナトリウムや水素化アルミニウムリチウムなどプロトン存在下水素を放出する金属ハイドライドの利用が挙げられる。<sup>[41]</sup> また、液体有機水素キャリア (Liquid Organic Hydrogen Carrier, LOHC) から水素を直接取り出す方法 (有機ケミカルハイドライド法) の開発研究が国家プロジェクトとして進められている。<sup>[42]</sup> 有機ケミカルハイドライド法は、(1) 常温常圧で液体であり、(2) 化学的に安定で取扱い容易な有機化合物を (石油の貯蔵・運搬に関するインフラをそのまま利用することができる)、(3) 脱水素化-水素化サイクルを経て繰り返し利用する方法論である。工業的に大量に製造されている低級アルコールやアンモニア類、<sup>[37]</sup> 飽和環状炭化水素<sup>[43-47]</sup> が LOHC の候補化合物として注目されており、クリーンな反応プロセスが構築できる不均一系触媒による方法論が活発に研究されている。

### 第二項 水素貯蔵物質としてのメチルシクロヘキサンと水素源としての利用

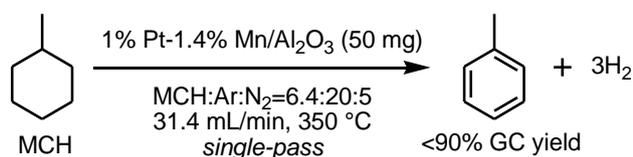
飽和環状炭化水素であるシクロヘキサンやメチルシクロヘキサン、デカヒドロナフタレンは前項 LOHC の 3 要件を満たす物質であり、既存の石油供給インフラをそのまま利用できる優れた LOHC 候補化合物である。特に、メチルシクロヘキサンと脱水素化されたトルエンは、幅広い温度域 (-94 °C から 101 °C) で液体であり、メチルシクロヘキサンから水素を効率良く取り出す方法論の開発が望まれている。

メチルシクロヘキサンの脱水素芳香化は極めて大きな吸熱反応 (205 kJ/mol) であるため、触媒的にメチルシクロヘキサンから水素を取り出すにあたり、触媒金属 (Pt, Pd, Ni など) と担体 (活性炭、アルミナ、シリカゲルなど) の組合せが多数検討されている。<sup>[38,46,47]</sup> しかし、反応の進行には大量のエネルギーを使用して 270 °C 以上の高温条件で実施する必要がある。さらに、反応の進行に伴う触媒活性の低下は避けられない。例えば、千代田化工建設株式会社は、アルミナ担持型白金-カリウム

(K-Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) 触媒を開発して、メチルシクロヘキサンの脱水素反応を実施しているが、反応ラインを 300 °C 以上の高温に加熱する必要がある。なお、水素を取り出した後のトルエンは、天然ガス資源（特にメタン）が豊富なブルネイにタンカーで輸送して、水蒸気改質で製造した水素で芳香核還元をして再度メチルシクロヘキサンの戻したうえで再びタンカーで日本に輸送する水素サプライチェーンが実証試験中である。しかし、長距離輸送や脱水素化、そして芳香核還元による水素貯蔵に投入するエネルギーの削減が早急に解決すべき重要な問題である。

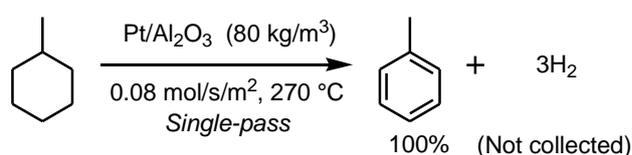
また反応効率の向上を目的として、連続フロー装置やマイクロ波加熱を使用するメチルシクロヘキサンからの水素製造法も報告されてきている。<sup>[46]</sup> 例えば、Sekine らは、脱水素芳香化反応でよく検討される Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> にマンガンを固定化した 1% Pt-1.4% Mn/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を調製し、Mn が脱水素プロセスにおける触媒活性と反応選択性の低下を抑制することを報告している (Scheme 2-35).<sup>[47d]</sup> 反応は 350 °C まで加熱する必要があるが、触媒を 50 mg 充填したカートリッジにメチルシクロヘキサンとアルゴン、窒素の混合ガスを 31.4 mL/min で供給すると、反応が初期変換率約 90% で進行する。

**Scheme 2-35.** Dehydrogenation of methylcyclohexane (MCH) catalyzed by Mn-impregnated Pt on alumina catalyst.



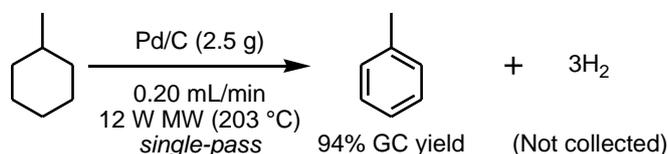
また、Kang らは、Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の触媒膜でコーティングした流通管を 270 °C に加熱し、メチルシクロヘキサンを連続送液して完全にトルエンへと変換する方法を開発した (Scheme 2-36).<sup>[47e]</sup> 生成した水素は触媒膜を通じてトルエンから分離されるため、逆反応を抑制できる。

**Scheme 2-36.** Dehydrogenation of methylcyclohexane using catalytic membrane reactor with Pt on alumina.



不均一系金属触媒の担体として汎用される活性炭は、比誘電率が高いためマイクロ波をよく吸収することが知られている。Horikoshi らは独自に製作したマイクロ波フロー装置と Pd/C 粉末を使用して、低出力のマイクロ波照射条件下進行するメチルシクロヘキサンの脱水素芳香化反応を報告している (Scheme 2-37).<sup>[46]</sup> 生成した水素の直接定量と純度の確認を実施していないので、果たして純粋な水素ガスが生成しているのか不明である。さらに、マイクロ波照射により活性炭上にホットスポットが形成されてスパークしながら進行する危険性が高い反応である点と、大量の Pd/C を使用している点に問題は残るが、加熱に必要なマイクロ波はわずか 12 W でありエネルギー効率に優れている。

**Scheme 2-37.** Pd/C-catalyzed dehydrogenative aromatization under microwave-flow conditions.

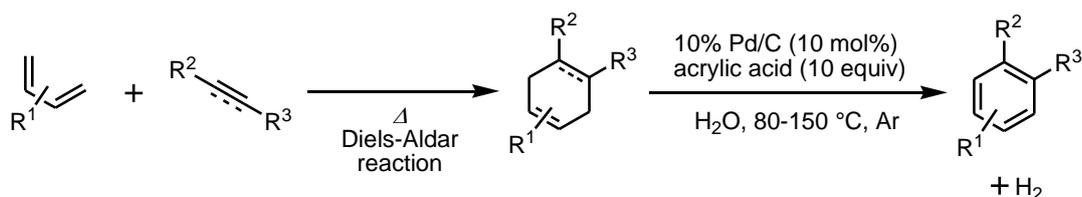


以上、LOHC として優れた特性を持つメチルシクロヘキサンから水素を取り出す方法について述べたが、反応の進行には高温反応条件あるいは大量の触媒が必要であるため、エネルギー効率と触媒効率、そして安全性に優れた方法論の開発が強く望まれている。

### 第三項 飽和脂環式化合物の脱水素型芳香化反応

芳香族化合物は有機化合物を構成する基本ユニットであり、医薬品や電子材料など多くの機能性物質の基本骨格である。脂環式化合物の触媒的脱水素型芳香化反応は、副生物が水素のみであり、硝酸二アンモニウムセリウム (CAN) や 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (DDQ) などを化学量論量以上使用するため多量の廃棄物の副生が問題となる従来法と比較すると、環境に優しいクリーンな酸化法として注目されている。<sup>[48]</sup> 完全な飽和脂環式化合物の脱水素型芳香化は大きな吸熱反応であり達成が難しいが (第二章第四節)、環構造内に少なくとも一つの不飽和結合が存在すると比較的容易に進行する。<sup>[49]</sup> 著者が所属する研究室では、Diels-Alder 反応で調製したシクロヘキセンあるいはシクロヘキサジエンを、Pd/C 触媒的に水中で脱水素型芳香化する方法を確立している (Scheme 2-38).<sup>[50]</sup>

**Scheme 2-38.** 10% Pd/C-catalyzed dehydrogenative aromatization of unsaturated cyclohexanes.



前項で述べたように、飽和脂環式化合物であるメチルシクロヘキサンの脱水素型芳香化の報告事例が増えてきているが、これらは LOHC としての適用を目的としており、様々な飽和脂環式化合物を脱水素芳香化することのできる一般性ある方法論の報告例はほとんどない。<sup>[51,52]</sup>

シクロヘキサンに水酸基あるいはアミノ基を持つ基質の効率的脱水素型芳香化反応が最近 Mizuno と Nozaki らによって報告された (Scheme 2-39).<sup>[51]</sup> Ni, Mg, Al で構成される層状三重水酸化物 (layered triple hydroxide: LTH) を担体とする Pd 触媒は、シクロヘキサノールとシクロヘキシルアミンの脱水素型芳香化を効率良く触媒する。中間体となるシクロヘキサノンやシクロヘキセノンの還元反応も併発するが、この触媒はフェノールの核還元反応を触媒しないため、逆反応の心配が無く、水素アクセプターの添加を必要としない [Scheme 2-39, (a)]. また、酸化チタンにパラジウム-金合金を固定化した Pd-Au/TiO<sub>2</sub> を使用すると、シクロヘキシルアミンの脱水素化とそれに続く縮合によりジアリールアミン類が生成することも報告している [Scheme 2-39, (b)]. なお反応系中にシクロヘキサノンを添加すると、非対称アミンが合成できる。これらの反応は、一段階目の脱水素反応の足掛かりとなる官能基 (脱水素されやすい水酸基とアミノ基) の効果により比較的進行し易いが、官能基化されていない単純な脂環式化合物の脱水素型芳香化は依然として困難である。



### 第三章 陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発

#### 第一節 陰イオン交換樹脂 DIAION WA30

第二章第二節第二項でも述べたように、岐阜薬科大学薬品化学研究室では新規機能性不均一系パラジウム (Pd) 触媒の開発研究を継続的に進めている (Figure 3-1)。キレート官能基を持つ DIAION CR11 および CR20 や、粘土を加熱処理して焼き固める (焼結) することで得られるセラミックスなど、多様な高分子素材に Pd を吸着・固定化すると、接触還元において、担体官能基と Pd の相互作用や担体の物理特性 (担体の組成や比表面積など) に依存した特徴的な官能基選択性が発現することを報告している。

陰イオン交換樹脂 DIAION WA30 (WA30, 三菱ケミカル) は,<sup>[54]</sup> *N,N*-ジメチルアミノアルキル基が一部のベンゼン環上にイオン交換基として導入された粒状のポリスチレン-ジビニルベンゼン系ポリマーであり (Figure 3-2), 一定の品質が保証された工業製品として水やホルマリンの精製に利用されている。WA30 は、単純なポリスチレン-ジビニルベンゼン系ポリマーである DIAION HP20 と比較すると比表面積および細孔容積が小さい (Table 3-1)。

著者は、WA30 の担体官能基量が 4.96 mmol/g であるため、高担持量の Pd 触媒を開発できるものと考えた。また、担体第三級アミノ基が単座配位子として Pd と電子的に相互作用することで、炭素-炭素結合形成反応などの有機合成触媒として特徴的な触媒活性が発現するものと期待して、触媒の調製ならびに活性評価を遂行した。

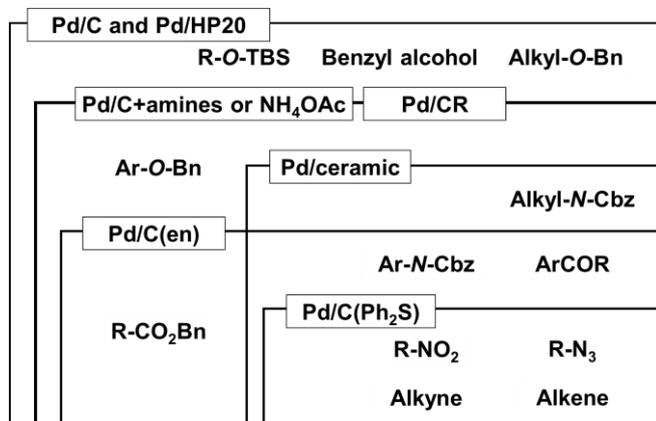


Figure 3-1. Chemoselectivity of various heterogeneous Pd catalyst in hydrogenation.

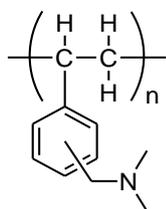


Figure 3-2. Structure of DIAION WA30.

Table 3-1. Physical property of WA30.

| Content of the <i>tert</i> -amino group | Surface area         | Pore volume |
|---|----------------------|-------------|
| 4.96 mmol/g                             | 15 m <sup>2</sup> /g | 1.3 mL/g    |

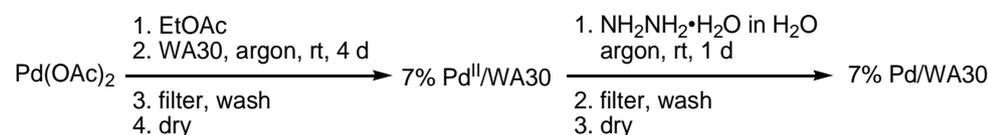
## 第二節 触媒調製と物性評価

陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒 (Pd/WA30) は、岐阜薬科大学薬品化学研究室で確立した調製法で調製した。すなわち、酢酸パラジウム [Pd(OAc)<sub>2</sub>] のメタノール (MeOH) 溶液に担体を懸濁し Pd 種の吸着と還元を一挙に行う方法と、Pd 種の吸着と還元を 2 段階で実施する方法である

当初は WA30 への Pd の担持を MeOH 中で検討したが、WA30 上に Pd が均一に吸着されなかったため、吸着工程と還元工程を別々に実施することとした。すなわち、触媒重量に対して 7 重量%になるように秤量した Pd(OAc)<sub>2</sub> の酢酸エチル (EtOAc) 溶液中に、乾燥した WA30 (無色) を懸濁したところ、赤褐色であった溶液は徐々に無色透明となり、WA30 に二価 Pd (Pd<sup>II</sup>) が定量的に吸着された褐色樹脂が得られた (Pd<sup>II</sup>/WA30)。これを過剰量のヒドラジン-水和物 (NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O) を還元剤として水中で処理すると、Pd<sup>II</sup> がゼロ価に還元された黒色の 7% Pd/WA30 が生成した (Scheme 3-1)。担持量は吸着工程と還元工程で得られたろ液中の Pd 濃度を原子吸光で測定して決定した。

なお、WA30 の第三級アミノ基量は 4.96 mmol/g であるため、7% Pd/WA30 内の第三級アミノ基と Pd の物質質量比は約 7:1 と算出された。

### Scheme 3-1. Preparation of 7% Pd/WA30.



続いて、調製した 7% Pd/WA30 について、担体上の Pd 種の分布、価数、および粒子径を分析した。電子プローブ微小分析器 (EPMA) により触媒断面の Pd 分布を分析したところ、Pd は WA30 粒子の表面近傍に偏在していることが明らかとなった (Figure 3-3)。担持された Pd の価数を엑스線光電子分光法 (XPS) で分析したところ、還元処理後も一部 Pd<sup>II</sup> が残存しており、Pd<sup>0</sup> と Pd<sup>II</sup> の比は約 1:1 であった (Figure 3-4)。さらに、粉末엑스線回折法 (XRD) により、結晶性 Pd の格子面 [(1,1,1), (2,0,0), (2,2,0)] に由来するピークについて Scherrer の式から Pd 種の粒子径を算出したところ、3–4.2 nm であった (Figure 3-5 and Table 3-2)。走査透過電子顕微鏡 (STEM) より、Pd は WA30 表面に均一に分散しており、その粒子径はおよそ 3–20 nm であった (Figure 3-6)。

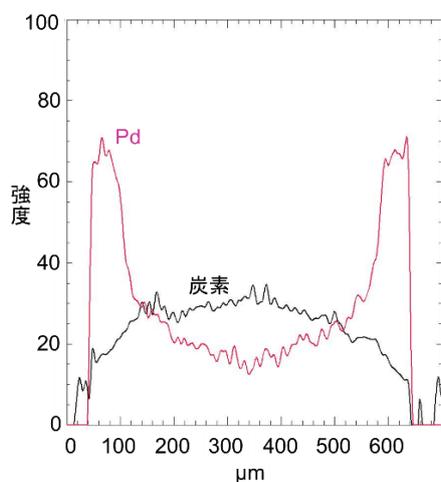


Figure 3-3. EPMA spectrum.

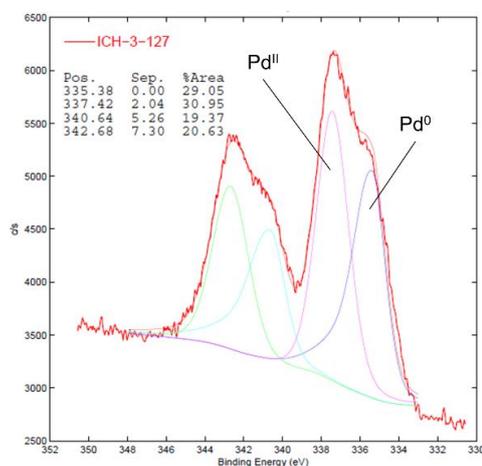
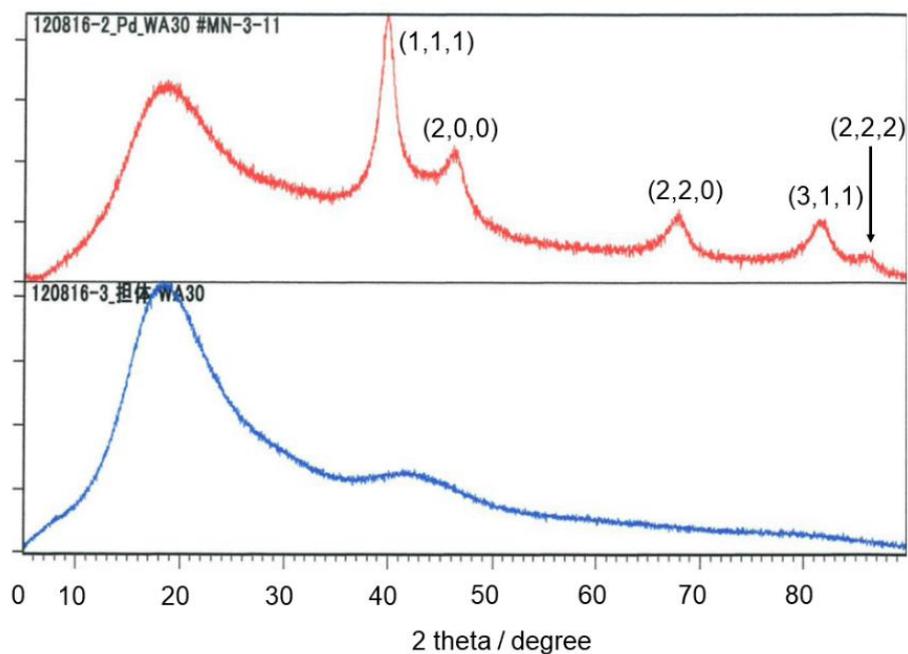


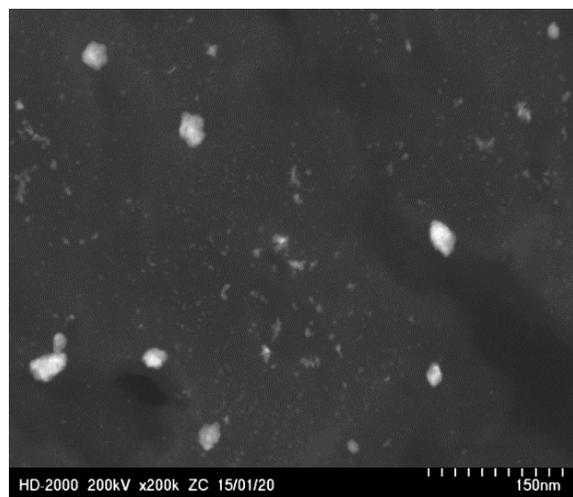
Figure 3-4. XPS spectrum.



**Figure 3-5.** XRD spectrum of 7% Pd/WA30 (red line) and WA30 (blue line).

**Table 3-2.** Evaluation of Pd particle size.

|         | $2\theta$<br>(degree) | $B_{obs.}$<br>(degree) | $B_{struct.}$<br>(degree) | Diameter<br>(nm) |
|---------|-----------------------|------------------------|---------------------------|------------------|
| (1,1,1) | 39.862                | 2.062                  | 1.992                     | 4.2              |
| (2,0,0) | 46.288                | 2.971                  | 2.900                     | 3.0              |
| (2,2,0) | 67.827                | 3.047                  | 2.968                     | 3.2              |



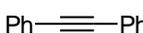
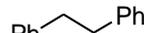
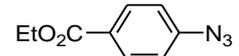
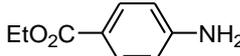
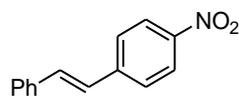
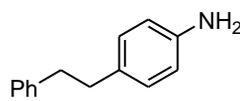
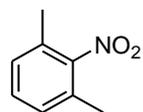
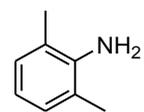
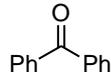
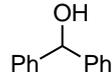
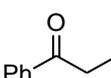
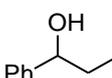
**Figure 3-6.** STEM image.

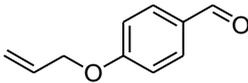
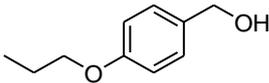
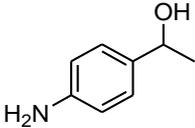
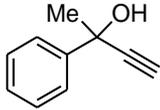
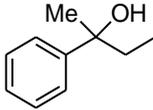
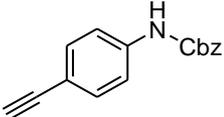
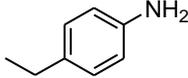
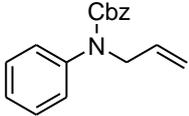
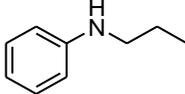
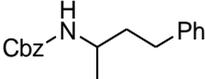
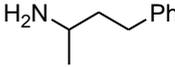
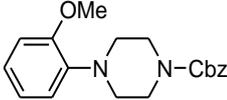
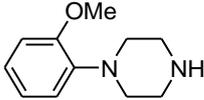
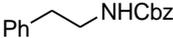
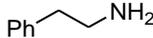
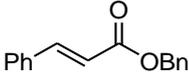
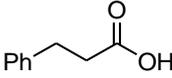
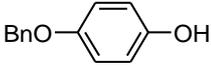
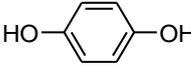
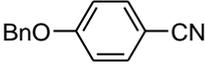
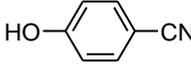
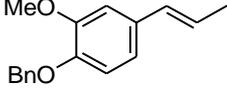
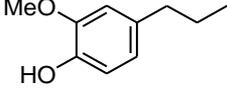
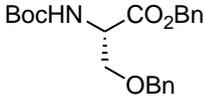
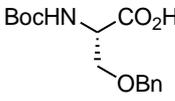
### 第三節 官能基選択的接触還元反応

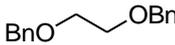
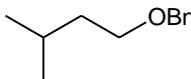
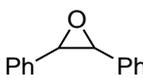
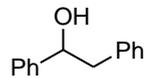
#### 第一項 基質適用性

7% Pd/WA30 を触媒として、様々な還元性官能基を持つ化合物を MeOH 中室温で接触水素化した (Table 3-3). アルキン (Entries 1, 9, and 10), アジド (Entry 2), アルケン (Entries 3, 7, 11, 15, 18, and 23), ニトロ基 (Entries 3 and 4) の接触還元は効率良く進行した. 芳香族ケトン (Entries 5 and 6) と芳香族アルデヒド (Entry 7) の還元は 40 °C で完結し, 対応するベンジルアルコール誘導体が高収率で得られた. パラジウム炭素 (Pd/C) を触媒とした場合にはベンジルアルコールの水素化分解が進行するが, 7% Pd/WA30 触媒の場合には 24 時間攪拌しても全く水素化分解されなかった (Entries 8 and 9). 脂肪族及び芳香族アミンのベンジルオキシカルボニル (Cbz) 保護基, 芳香族ベンジルエーテル, およびベンジルエステルの脱保護は容易に進行した (Entries 10–19). なお, 脂肪族ベンジルエーテルは, 常温常圧では完全に保持された (Entries 19–21). ヒドロキシ基とカルボキシ基をベンジル保護した *N*-*tert*-ブトキシカルボニル (Boc) セリン誘導体の場合には, ベンジルーテルを保持したままベンジルエステルのみを選択的に水素化分解することができた (Entry 19). ベンゼン環が結合したスチレン型エポキシ環も容易に開裂するが, 対応するベンジルアルコールの水素化分解は全く進行しない (Entry 22). さらに, *tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) 保護基は全く脱保護されなかった (Entry 23).

**Table 3-3.** Chemoselective hydrogenation catalyzed by 7% Pd/WA30.

| Entry            | Substrate   | substrate $\xrightarrow[\text{MeOH, rt}]{\text{7\% Pd/WA30 (1 mol\%) H}_2 \text{ (balloon)}} \text{product}$ |  |                               |
|------------------|---|--|--|-------------------------------|
|                  |   | Time (h)   | Product  | Ratio <sup>[a]</sup> (SM:Pro) |
| 1                |  | 5  |  | 0:100 (100)                   |
| 2                |  | 18   |  | 0:100 (100)                   |
| 3                |  | 24   |  | trace:>99 (89)                |
| 4                |  | 24   |  | 0:100 (81)                    |
| 5 <sup>[b]</sup> |  | 6  |  | 0:100 (100)                   |
| 6 <sup>[b]</sup> |  | 24   |  | 0:100 (100)                   |

|                   |   |    |  |             |
|-------------------|---|----|--|-------------|
| 7 <sup>[b]</sup>  |    | 24 |    | 0:100 (94)  |
| 8                 |    | 24 | no reaction  | 100 (100):0 |
| 9                 |    | 24 |    | 0:100 (99)  |
| 10 <sup>[b]</sup> |    | 24 |    | 0:100 (89)  |
| 11                |    | 24 |    | 0:100 (98)  |
| 12                |    | 7  |    | 0:100 (100) |
| 13                |  | 8  |  | 0:100 (100) |
| 14 <sup>[c]</sup> |  | 24 |  | 0:100 (76)  |
| 15                |  | 7  |  | 0:100 (98)  |
| 16                |  | 6  |  | 0:100 (100) |
| 17                |  | 6  |  | 0:100 (94)  |
| 18                |  | 18 |  | 0:100 (100) |
| 19                |  | 24 |  | 0:100 (75)  |

|    |   |    |  |            |
|----|---|----|--|------------|
| 20 |  | 24 | no reaction  | 100 (96):0 |
| 21 |  | 24 | no reaction  | 100 (91):0 |
| 22 |  | 18 |  | 0:100 (98) |
| 23 |  | 24 |  | 0:100 (98) |

[a] Determined by  $^1\text{H}$  NMR. Isolated yields were indicated in parentheses.

[b] At 40 °C.

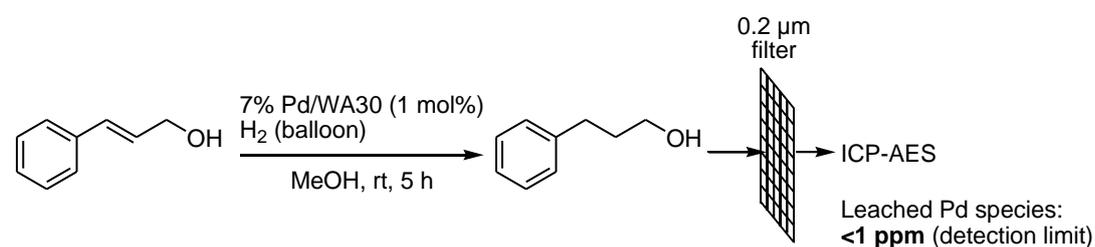
[c] At 50 °C.

## 第二項 金属溶出と触媒の再利用

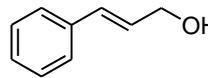
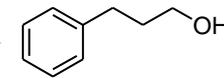
Pd は高価な金属であり、医薬品等における Pd の混入は生体に対する毒性発現が問題視されている。また、機能性工業製品への混入は、その機能低下を引き起こす可能性があるため、Pd の定量的な回収と同時に生成物中への金属混入の回避は、不均一系 Pd 触媒開発における重要な課題である。7% Pd/WA30 を触媒としたけい皮アルコールの接触還元後、触媒ろ去後のろ液中 Pd 濃度を、誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES) で測定したところ検出限界 (1 ppm) 以下であり、7% Pd/WA30 からの Pd の溶出は認められなかった (Scheme 3-3)。

さらに、7% Pd/WA30 はろ過のみで定量的に回収することができ、少なくとも 5 回まで触媒活性の低下なく再利用可能であった (Table 3-4)。

**Scheme 3-3.** Pd leaching test (hydrogenation).



**Table. 3-4.** Reuse test of 7% PdWA30-catalyzed hydrogenation.

|                          |   |  |  |     |     |     |
|--------------------------|---|--|--|-----|-----|-----|
|                          |  | $\xrightarrow[\text{MeOH, rt, 5 h}]{\text{7\% Pd/WA30 (1 mol\%) H}_2 \text{ (balloon)}}$ |  |     |     |     |
| Run                      |   | 1st  | 2nd  | 3rd | 4th | 5th |
| Recovered 7% Pd/WA30 (%) |   | 97   | 100  | 97  | 97  | 96  |
| Yield (%)                |   | 100  | 100  | 100 | 100 | 100 |

7% Pd/WA30 の接触還元における触媒活性を、当研究室でこれまでに開発した代表的な触媒と比較して Figure 3-7 として示した。いずれも枠内の官能基を接触還元することができる。7% Pd/WA30 は比較的強い触媒活性を示し、脂肪族ベンジルエーテル、ベンジルアルコール、シリルエーテル以外の還元性官能基を還元・脱保護することができた。7% Pd/WA30 は、Pd/C をアミン添加で被毒した際の触媒活性とほぼ同等である。すなわち、Pd 種が担体の第三級アミンで適度に被毒されたことで官能基選択性が発現したと考えると合理的である。Pd の触媒毒となる第三級アミンは担体の基本骨格に共有結合しているため、反応後の単純なる過と濃縮工程でほぼ純粋な目的化合物を得ることができる。再利用可能であり、Pd/C にアミン類を添加して被毒する方法と比較すると、反応プロセスで使用する試薬や溶媒を大幅に減量できるなどの点で優れている。

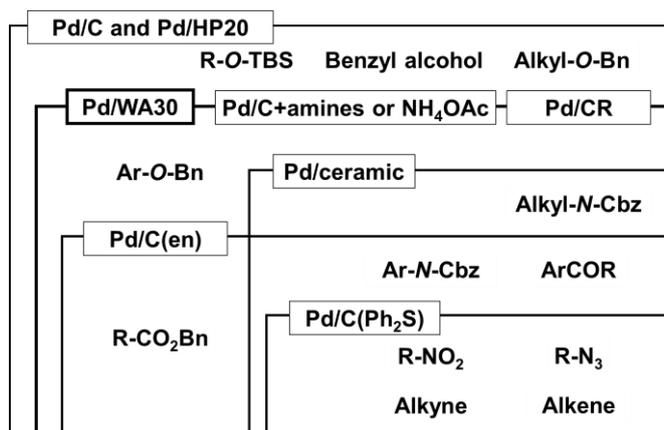


Figure3-7. Catalyst activity of 7% Pd/WA30 in hydrogenation.

## 第四節 芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応

第二章第三節でも述べたように、ハロゲン化アリールとホウ素試薬を Pd 触媒的にカップリングする鈴木-宮浦反応は、機能性物質の基本骨格構築に有用なツールである。芳香族塩素化合物は安価で入手容易であるものの、反応性が低く適用が困難である。プロセス化学的に有用な不均一系触媒を使用した手法も報告例も増えてきてはいるが、複素芳香環を含む幅広い芳香族塩素化合物にも適用可能な方法論は未だ少ない。

前節の 7% Pd/WA30 触媒的接触還元反応の結果は、Pd と担体官能基が電子的に相互作用していることを強く支持するものである。WA30 上の第三級アミンが Pd の補助的なリガンドとして作用して、鈴木-宮浦反応に対して反応性の低い芳香族塩素化合物のカップリングが促進されるのではないかと考えた。

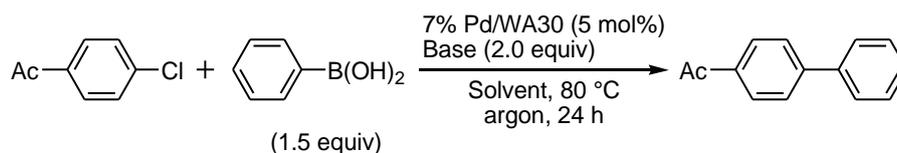
### 第一項 反応条件の最適化

7% Pd/WA30 を触媒として、4'-クロロアセトフェノンと 1.5 当量のフェニルボロン酸のカップリング反応における反応条件を精査した (Table 3-5)。N,N-ジメチルアセトアミド (DMA) 中 80 °C で、様々な塩基の添加効果を検討したところ、目的とする 4-アセチルビフェニルの収率が大きく変化した。炭酸水素ナトリウム (NaHCO<sub>3</sub>) では、4-アセチルビフェニルの収率はわずか 15% であったが (Entry 1)、炭酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) から炭酸カリウム (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) と塩基性の向上に伴い収率も改善され、炭酸セシウム (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) では 97% に達した (Entries 2-4)。一方、炭酸塩以外のリン酸三ナトリウム十二水和物 (Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O)、ナトリウム *tert*-ブトキシド (*t*-BuONa)、あるいはフッ化セシウム (CsF) では収率の低下が認められたため、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を選択した (Entries 5-7)。

使用する溶媒も反応効率を大きく変化させる要因であった。非プロトン性で高極性の DMA や N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 中で反応は円滑に進行し、4-アセチルビフェニルが高収率で得られた (Entries 4 and 8)。塩基の溶解性向上を目的として DMA に水を少量添加したが (DMA/H<sub>2</sub>O = 20 : 1)、反応効率の低下が認められた (Entry 9)。MeOH や水に代表されるプロトン性溶媒中では反応効率が顕著に低下し (Entries 10 and 11)、非極性のトルエン中では反応はほとんど進行しなかった (Entry 12)。

反応温度もカップリングの進行には重要であり、DMA 中 80 °C では、カップリング成績体が 97% の NMR 収率で生成するが、60 °C まで低下すると反応効率の著しい低下が認められた (Entry 13 vs. 4)。なお、80 °C で反応の継時変化を追跡したところ、4'-クロロアセトフェノンは 6 時間で消失することが明らかになった (Entry 14 vs. 15)。

Table 3-5. Optimization of 7% Pd/WA30-catalyzed Suzuki-Miyaura reaction.



| Entry | Base               | Solvent | Yield (%) <sup>[a]</sup> |
|-------|--------------------|---------|--------------------------|
| 1     | NaHCO <sub>3</sub> | DMA     | 15                       |

|                   |  |                               |                         |
|-------------------|--|-------------------------------|-------------------------|
| 2                 | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | DMA                           | 33                      |
| 3                 | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                       | DMA                           | 62                      |
| 4                 | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | DMA                           | 97                      |
| 5                 | Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> · 12H <sub>2</sub> O | DMA                           | 34                      |
| 6                 | <i>t</i> -BuONa                                      | DMA                           | 74                      |
| 7                 | CsF  | DMA                           | 43                      |
| 8                 | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | DMF                           | 89                      |
| 9                 | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | DMA/H <sub>2</sub> O (20 : 1) | 77                      |
| 10                | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | MeOH                          | 41                      |
| 11                | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | H <sub>2</sub> O              | 15                      |
| 12                | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | Toluene                       | 2                       |
| 13 <sup>[b]</sup> | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | DMA                           | 12                      |
| 14 <sup>[c]</sup> | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | DMA                           | 96 (100) <sup>[d]</sup> |
| 15 <sup>[e]</sup> | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                      | DMA                           | 84                      |

[a] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

[b] At 60 °C.

[c] For 6 h.

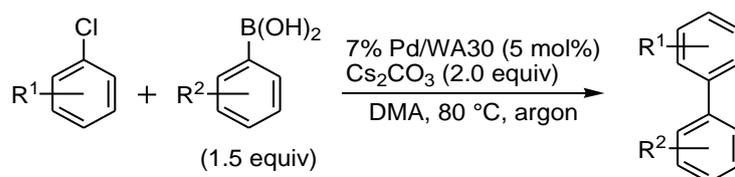
[d] Isolated yield.

[e] For 3 h.

## 第二項 基質適用性

第一項で最適化した反応条件、すなわち 7% Pd/WA30 (5 mol%) を触媒とし、2 当量の Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下 DMA 中 80 °C を利用して、芳香族塩素化合物とボロン酸のクロスカップリングにおける基質一般性を検討した (Table 3-6)。ベンゼン環にアセチル基が導入された芳香族塩素化合物の場合は、置換位置に関わらず反応が円滑に進行し、対応するアセチルビフェニルがそれぞれ高収率で得られた (Entries 1-3)。また、クロロベンゼンの芳香環 4 位にエトキシカルボニル基 (Entry 4) やニトロ基 (Entry 5)、トリフルオロメチル基 (Entry 6) などの電子求引性基を導入した場合も、対応するクロスカップリング体がほぼ定量的に生成した。電子供与性のメトキシ基を芳香環に導入したクロロアニソールでは反応性の低下が認められた。*p*-及び *m*-クロロアニソールでは 7% Pd/WA30, PhB(OH)<sub>2</sub> および Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> それぞれの増量により、対応するメトキシビフェニルを良好な収率で得ることができた (Entries 7 and 8)。しかし、*o*-クロロアニソールの場合は電子的要因に加えて立体的要因も重なったためと考えられるが、試薬を増量してもカップリング体の収率改善は認められなかった (Entry 9)。

続いて、フェニルボロン酸のベンゼン環に官能基を導入したアリーールボロン酸の適用性を検討した。電子求引性基が置換したクロロベンゼンを基質とした場合には、アリーールボロン酸の置換基の電子的性質に関わらずクロスカップリング体が高収率で得られた (Entries 10-12)。また、反応の進行に不利な組合せである電子豊富なクロロベンゼン類と電子不足なアリーールボロン酸とのカップリングも効率良く進行した (Entries 13-17)。

**Table 3-6.** Substrate scope for construction of non-hetero biaryls.

| Entry             | R <sup>1</sup>       | R <sup>2</sup> | Time (h) | Yield |
|-------------------|----------------------|----------------|----------|-------|
| 1                 | 4-Ac                 | H              | 6        | 100   |
| 2 <sup>[a]</sup>  | 3-Ac                 | H              | 24       | 80    |
| 3 <sup>[a]</sup>  | 2-Ac                 | H              | 24       | 89    |
| 4                 | 4-CO <sub>2</sub> Et | H              | 6        | 94    |
| 5                 | 4-NO <sub>2</sub>    | H              | 6        | 97    |
| 6                 | 4-CF <sub>3</sub>    | H              | 6        | 96    |
| 7 <sup>[b]</sup>  | 4-MeO                | H              | 24       | 63    |
| 8 <sup>[b]</sup>  | 3-MeO                | H              | 24       | 83    |
| 9 <sup>[b]</sup>  | 2-MeO                | H              | 24       | 15    |
| 10                | 4-Ac                 | 4-MeO          | 4        | 96    |
| 11 <sup>[c]</sup> | 4-Ac                 | 3-MeO          | 24       | 100   |
| 12                | 4-CO <sub>2</sub> Et | 4-Ac           | 4        | 91    |
| 13                | 4-Me                 | 4-MeO          | 24       | 78    |
| 14                | 3-Me                 | 4-MeO          | 24       | 79    |
| 15                | 2-Me                 | 4-MeO          | 24       | 66    |
| 16                | 4-Me                 | 4-Ac           | 24       | 71    |
| 17                | 3-Me                 | 4-Ac           | 24       | 59    |

[a] PhB(OH)<sub>2</sub> (2 equiv).

[b] 7% Pd/WA30 (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv), and PhB(OH)<sub>2</sub> (3 equiv).

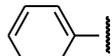
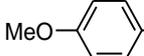
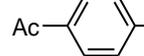
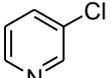
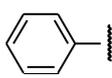
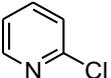
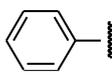
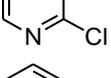
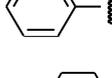
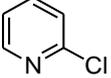
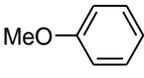
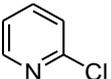
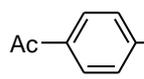
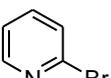
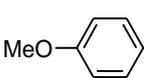
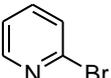
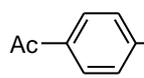
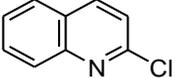
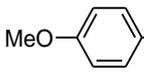
[c] 3-Methoxyphenyl boronic acid (3 equiv).

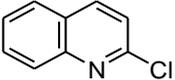
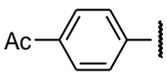
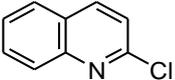
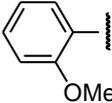
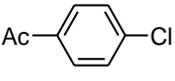
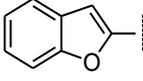
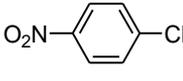
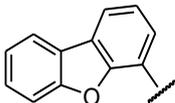
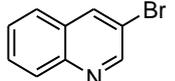
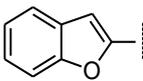
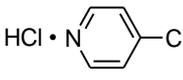
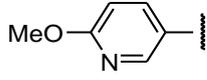
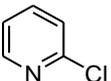
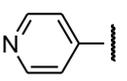
複素ビアリアル骨格は多くの医薬品や天然物の基本骨格であり、塩素化複素芳香環を基質とした鈴木-宮浦反応の開発は有機合成化学的に重要である。しかし、複素環化合物を基質とすると、窒素や硫黄など複素環のヘテロ原子が Pd に配位して被毒効果が発現するため反応効率の低下が懸念される。次に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在化 DMA 中 (conditions A) で複素ビアリアル骨格形成反応を検討した (Table 3-7)。ピリジン 4 位に塩素を導入したクロロピリジンとアリアルボロン酸のカップリングでは、アリアルボロン酸芳香環の電子密度に関わらず反応は円滑に進行し、対応する 4-アリアルピリジンが高収率で生成した (Entries 1-3)。また、3-クロロピリジンのフェニル化も容易に進行した (Entry 4)。しかし、2-クロロピリジンの反応性は低く、触媒やボロン酸を増量しても収率の大幅な改善には至らなかった (30%, Entry 5)。なおこの反応は、塩基をリン酸カリウム (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)、溶媒を 2-プロパノールに切り替えることで (conditions B)、何とか収率を 56% まで向上させることができた (Entry 6 vs. 5)。本反応は 2-クロロピリジンとアリアルボロン酸のカップリングにも適用可能であり、対応する 2-アリアルピリジンの中程度の収率で得ることができた (Entries 6-8)。なお、より反応性の高い 2-ブロモピリジンを基質とすると、カップリング成績体の収率が向上することも併せて確認している (Entries 9 vs. 7 and 10 vs. 8)。2-クロロキノリンのアリアル化は、アリアルボロン酸のベンゼン環 4 位

に置換基を導入した場合、ベンゼン環の電子的性質に関わらず反応は円滑に進行した (Entries 11 and 12). また、反応点の隣接位に置換基を導入した嵩高い2-メトキシフェニルボロン酸を使用した場合にも複素ビアリールを合成することができた (Entry 13).

7% Pd/WA30を使用したクロロベンゼン誘導体と複素芳香族ボロン酸のカップリングは, conditions A で効率良く進行して、目的とするビアリール誘導体を高収率で得ることができたが (Entries 14 and 16), conditions B ではボロン酸試薬が不安定であり、クロスカップリングとともに分解反応も併発したため低収率となった (Entries 15 and 17). さらに、7% Pd/WA30 は複素環同士のクロスカップリングも円滑に触媒することも判明した (Entries 18 and 19). なお、反応性が低い2-クロロピリジンと電子欠乏性のピリジンボロン酸を組合せた場合には所望の反応は全く進行しなかった (Entries 20 and 21).

**Table 3-7.** Substrate scope for construction of hetero biaryls.

| Entry          | (Het)Ar <sup>1</sup> -X   | (Het)Ar <sup>2</sup> -B(OH) <sub>2</sub><br>(1.5 equiv)                                  | Reaction  |  |           |
|----------------|---|--|---|--|-----------|
|                |   |  | Conditions  | Time (h)                                   | Yield (%) |
|                | (Het)Ar <sup>1</sup> -X<br>(X = Cl, Br)   |  | Conditions A:<br>7% Pd/WA30 (5 mol%)<br>Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0 equiv)<br>in DMA, 80 °C, argon   |  |           |
|                | +   |  | Conditions B:<br>7% Pd/WA30 (5 mol%)<br>K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (2.0 equiv)<br>in 2-PrOH, 80 °C, argon |  |           |
|                |   |  | →   | (Het)Ar <sup>1</sup> -(Het)Ar <sup>2</sup> |           |
| Entry          | (Het)Ar <sup>1</sup> -X   | (Het)Ar <sup>2</sup> -B(OH) <sub>2</sub>   | Conditions  | Time (h)                                   | Yield (%) |
| 1              | HCl • N  |       | A   | 12   | 100       |
| 2 <sup>a</sup> | HCl • N  | MeO-  | A   | 10   | 71        |
| 3 <sup>a</sup> | HCl • N  | Ac-   | A   | 12   | 100       |
| 4              |          |       | A   | 12   | 92        |
| 5 <sup>b</sup> |          |       | A   | 24   | 30        |
| 6 <sup>b</sup> |          |       | B   | 24   | 56        |
| 7              |          | MeO-  | B   | 24   | 47        |
| 8              |          | Ac-   | B   | 24   | 40        |
| 9              |          | MeO-  | B   | 3  | 94        |
| 10             |          | Ac-   | B   | 5  | 52        |
| 11             |          | MeO-  | B   | 12   | 100       |

|                 |   |   |   |     |     |
|-----------------|---|---|---|-----|-----|
| 12              |  |  | B | 24  | 90  |
| 13              |  |  | B | 24  | 55  |
| 14              |  |  | A | 24  | 85  |
| 15              |   |   | B | 24  | 9   |
| 16              |  |  | A | 3.5 | 100 |
| 17              |   |   | B | 6   | 10  |
| 18              |  |  | A | 13  | 96  |
| 19 <sup>a</sup> |  |  | A | 24  | 95  |
| 20              |  |  | A | 24  | 0   |
| 21              |   |   | B | 24  | 0   |

[a] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv).

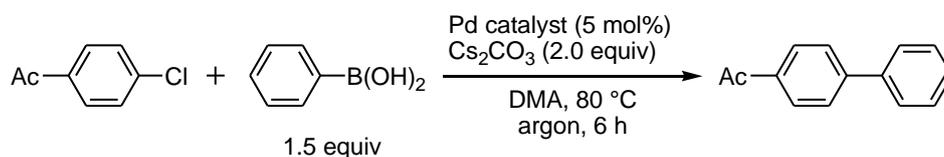
[b] 7% Pd/WA30 (10 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 equiv), and PhB(OH)<sub>2</sub> (3 equiv).

### 第三項 メカニズム

続いて、7% Pd/WA30 のカップリング触媒活性向上のメカニズムを検討した。

担体の基本骨格が触媒活性に及ぼす効果を確認すべく、WA30 と活性炭，あるいは基本骨格に置換基を持たない単純なポリスチレンージビニルベンゼン系ポリマーである HP20 を比較した (Table 3-8)。前項で述べたように、7% Pd/WA30 は 4'-クロロアセトフェノンのフェニル化を効率良く触媒するが (Entry 1)，10% Pd/C では反応効率が著しく低下した (Entry 2 vs. 1)。また、10% Pd/HP20 を触媒とした場合には、反応は 6 時間で中程度進行したものの、24 時間に延長しても完結しなかった (Entry 3)。このことから、活性炭よりも基本骨格中に芳香環が豊富に存在するポリスチレン系ポリマーを担体とした方が、鈴木ー宮浦反応に対する Pd の触媒活性が高くなる傾向が示された。先行研究より、10% Pd/HP20 では一部の Pd が HP20 のベンゼン環と  $\pi$  電子相互作用していることが明らかとなり、<sup>[12]</sup> この作用は基本骨格が同じ 7% Pd/WA30 でも同様に発現していると考えている。さらに、7% Pd/WA30 は 10% Pd/HP20 よりも触媒活性が高いことから、WA30 基本骨格上の第三級アミノ基が寄与していることは明白である。

**Table 3-8.** Effect of catalyst support.



| Entry | Pd Catalyst | Yield (%) <sup>[a]</sup> |
|-------|-------------|--------------------------|
| 1     | 7% Pd/WA30  | 100 <sup>[b]</sup>       |
| 2     | 10% Pd/C    | 7                        |
| 3     | 10% Pd/HP20 | 44 (75) <sup>[c]</sup>   |

[a] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

[b] Isolated yield.

[c] For 24 h.

次に、担体上の第三級アミノ基が Pd の補助リガンドとして実際に作用していることを証明すべく、10% Pd/HP20 を第三級アミン類と無溶媒で前処理した後に鈴木-宮浦反応に使用した (Table 3-9). ジメチルベンジルアミン (Me<sub>2</sub>NBn) やトリエチルアミン (Et<sub>3</sub>N), また二座配位性の *N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) で処理した 10% Pd/HP20 をカップリング反応に使用した。しかし、前処理の効果はほとんど認められず (Entries 3, 5, and 7 vs. 1), 第三級アミン類の効果を明確に示すことはできなかった。

**Table 3-9.** Mechanistic study of *tert*-amino group on WA30.

| Entry            | Catalyst    | Additive            | Yield (%) <sup>[a]</sup> |
|------------------|-------------|---------------------|--------------------------|
| 1                | 10% Pd/HP20 | none                | 75                       |
| 2 <sup>[b]</sup> | 7% Pd/WA30  | none                | 100 <sup>[c]</sup>       |
| 3                | 10% Pd/HP20 | Me <sub>2</sub> NBn | 80                       |
| 4 <sup>[b]</sup> | 7% Pd/WA30  | Me <sub>2</sub> NBn | 100                      |
| 5                | 10% Pd/HP20 | Et <sub>3</sub> N   | 80                       |
| 6 <sup>[b]</sup> | 7% Pd/WA30  | Et <sub>3</sub> N   | 88 <sup>[d]</sup>        |
| 7                | 10% Pd/HP20 | TMEDA               | 70                       |
| 8 <sup>[b]</sup> | 7% Pd/WA30  | TMEDA               | 93                       |

[a] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

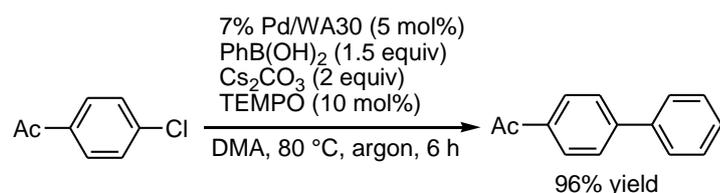
[b] For 6 h.

[c] Isolated yield.

[d] 8% of Substrate was recovered.

鈴木-宮浦反応の第一段階は、ハロゲン化アリーの炭素-塩素 (C-Cl) 結合が Pd<sup>0</sup> に酸化的付加する反応であるが、これには二電子が関与する機構と、一電子移動 (SET) による機構が提唱されている。<sup>[55]</sup> また、著者が所属する研究室では、Pd/C 触媒的芳香族塩素化合物の還元的脱塩素化反応 (Ar-Cl 結合開裂反応) が、第三級アミン存在下 SET 機構を介して、アリーラジカル中間体を経由して迅速に進行することを報告している。<sup>[57]</sup> 今回、7% Pd/WA30 が触媒する鈴木-宮浦反応系に一電子捕捉材である 2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル (TEMPO) を添加したが、反応は全く阻害されなかった (Scheme 3-4). 従って、本触媒による C-Cl 結合活性化は、二電子が関与する酸化的付加反応に依存している可能性が高く、WA30 を構成する第三級アミンは Pd の電子密度を向上して SET を促進するものではないことが判明した。

### Scheme 3-5. Radical trapping study.



以上、鈴木–宮浦反応における 7% Pd/WA30 の強い触媒活性は、WA30 のポリスチレン部から Pd への  $d\pi$ - $p\pi$  相互作用に基づく強い配位効果に加えて、担体官能基を含むモノマー構造内で第三級アミノ基と Pd が相互作用することで発現したものと考えると合理的である。

### 第四項 金属溶出と触媒の再利用

鈴木–宮浦反応における Pd 溶出検討を実施した。4'-クロロアセトフェノン (3.81 mmol) とフェニルボロン酸 (1.5 当量) をカップリングした後、7% Pd/WA30 をろ去したろ液中の Pd 濃度を誘導結合プラズマ (ICP) 発光分光分析 (ICP-AES) で確認したところ、Pd 濃度は検出限界 (1 ppm) 以下であり、溶出は全く認められなかった (Scheme 3-6)。この際、目的の 4-アセチルビフェニルは 93% の収率で得られており、さらに 3.81 mmol にスケールアップしても問題なく進行する事が示された。しかし本触媒は、クロスカップリング反応終了後に定量的にろ過・回収することができるが、再利用すると触媒活性の低下が顕著となり、反応時間の延長が認められた (Table 3-10)。

### Scheme 3-6. Pd leaching study in Suzuki–Miyaura reaction.

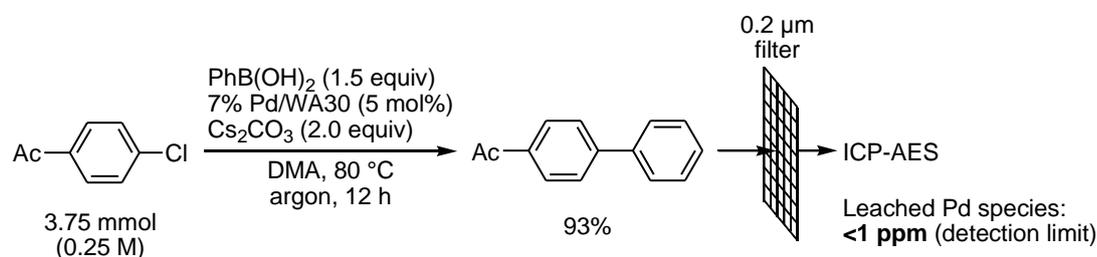
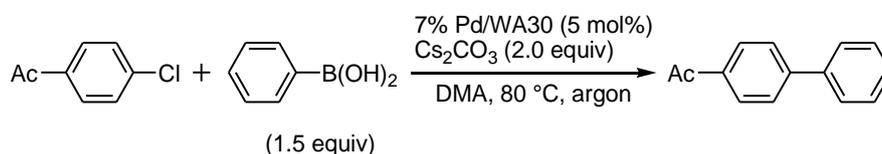


Table 3-10. Reuse study of 7% Pd/WA30 in Suzuki–Miyaura reaction.



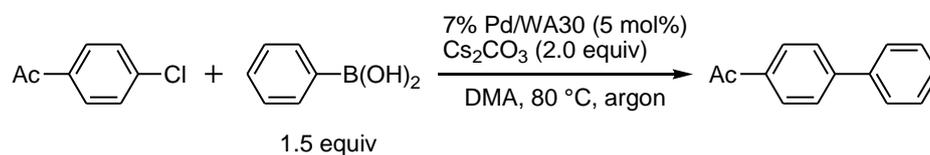
| Run                      | 1st | 2nd | 3rd |
|--------------------------|-----|-----|-----|
| Time (h)                 | 9   | 24  | 24  |
| Recovered 7% Pd/WA30 (%) | 99  | 99  | 98  |
| Yield (%) <sup>[a]</sup> | 100 | 100 | 76  |

[a] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

4'-クロロアセトフェノンとフェニルボロン酸のカップリング反応開始から 1 時間後に、触媒を熱

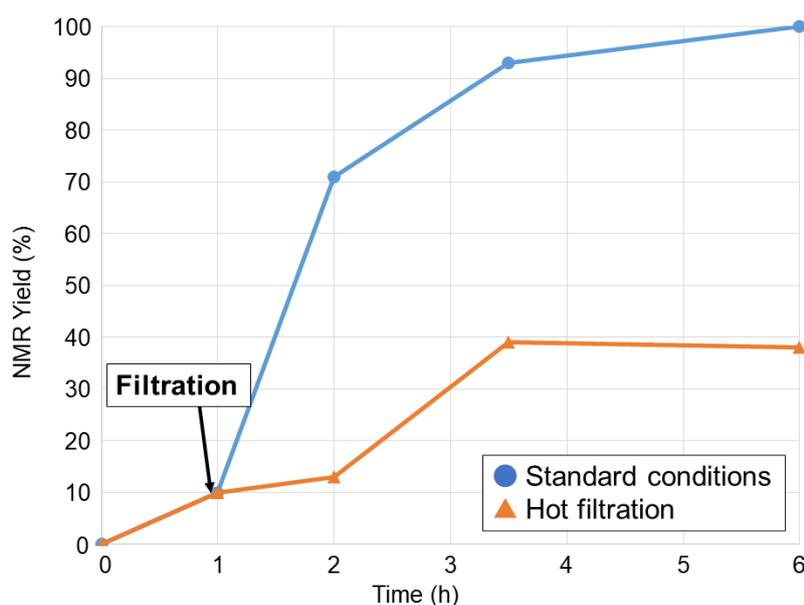
時ろ過してろ液を再度加熱したところ、クロスカップリング体の収率が 3.5 時間まで継時増加することが確認された (Table 3-11). 従って, 7% Pd/WA30 触媒による鈴木-宮浦反応では, 活性種として溶液中に少量溶出した Pd 種が第三級アミンと作用してカップリングを触媒し, 反応終了後に再度 WA30 に吸着されるというプロセスを経ることが強く示唆された.

**Table 3-11.** Hot filtration study.



| Time (h) | Yield (%) <sup>[a]</sup> | Yield (%) <sup>[a]</sup> |
|----------|--------------------------|--------------------------|
|          | (Standard conditions)    | (Hot filtration)         |
| 1        | 10                       | 10                       |
| 2        | 71                       | 13                       |
| 3.5      | 93                       | 39                       |
| 6        | 100                      | 38                       |

[a] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.



**Figure 3-7.** Time course of Suzuki-Miyaura reaction; standard conditions (blue line) and hot filtration (orange line).

反応後の反応液中には Pd は全く溶出していなかったことから, 回収した 7% Pd/WA30 の Pd 含量は変化していない. 次に触媒活性低下の原因を解明すべく, 未使用の 7% Pd/WA30 と鈴木-宮浦反応後の 7% Pd/WA30 を, XPS (Figure 3-8), STEM (Figure 3-9), および EPMA (Figure 3-9) でそれぞれ分析して, 反応前後での触媒物性を比較した. まず, 7% Pd/WA30 中には Pd<sup>II</sup> と Pd<sup>0</sup> が共存しているが (Pd<sup>II</sup>:Pd<sup>0</sup>≈1:1), 反応後には Pd<sup>0</sup> の比率が増加することが XPS 測定より明らかとなった (Figure 3-8). 反応前後の STEM 画像を比較すると, WA30 表面上における Pd 粒子の分散度ならびに Pd 粒子

径には差異はほとんど認められなかった (Figure 3-9). 最後に反応前後の WA30 上の Pd の分布を EPMA で比較すると、反応前は主として WA30 表面近傍に存在していた Pd 粒子が、反応後に WA30 の内部まで均一に浸透・分散していることが判った (Figure 3-10).

熱時ろ過検討や反応後の触媒物性の評価より、7% Pd/WA30 は繰り返し利用する過程で溶出した Pd 粒子が再吸着する際に担体内部に浸透することで、カップリング試薬と容易に接触できる WA30 表面上の Pd 量が減少して、細孔容積が小さい WA30 内部に配置された Pd ナノパーティクルと基質の接触効率が低下して反応が遅延されたと考えると、これらの現象を合理的に説明できる。

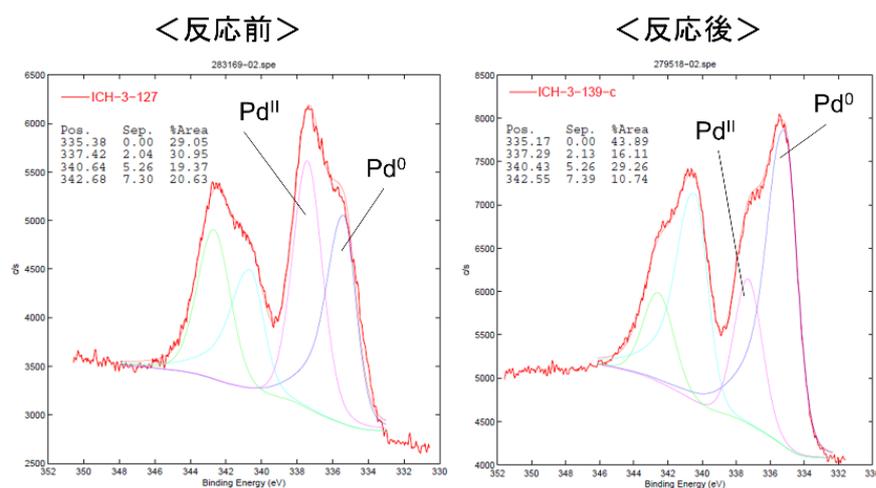


Figure 3-8. XPS spectra of 7% Pd/WA30 before and after coupling reaction.

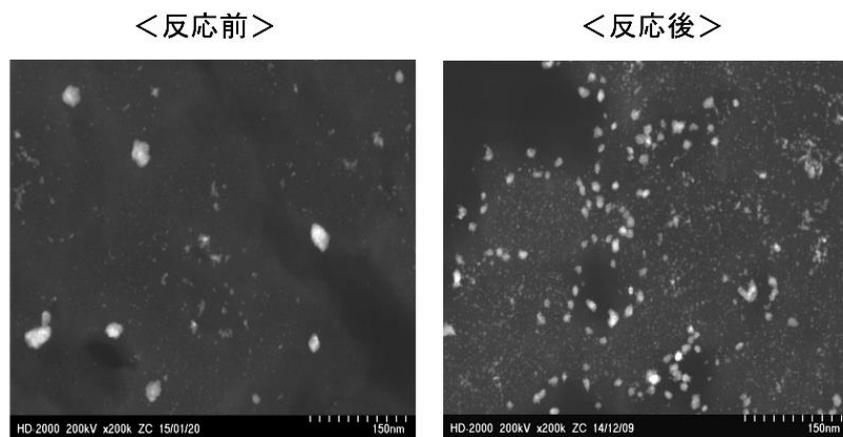
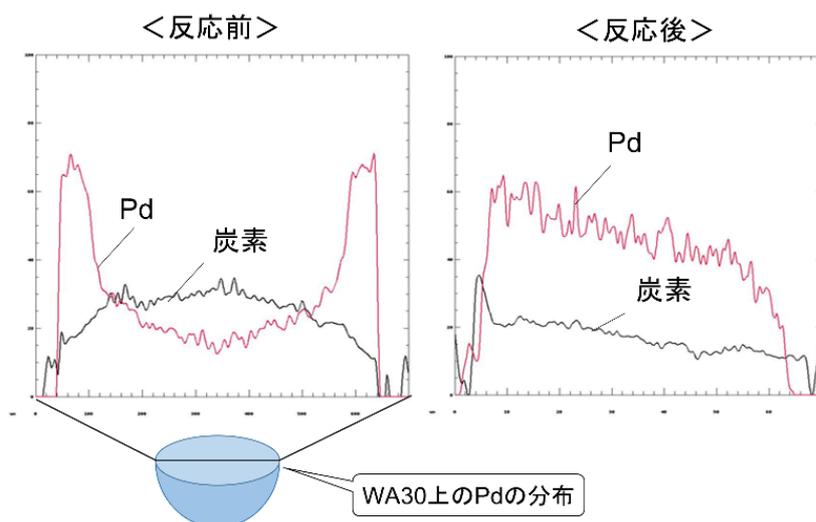


Figure 3-9. STEM images of 7% Pd/WA30 before and after coupling reaction.



**Figure 3-10.** EPMA spectra of 7% Pd/WA30 before and after coupling reaction.

以上著者は、新規機能性不均一系触媒である陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒、7% Pd/WA30 の開発に成功した。WA30 上の第三級アミノ基は、鈴木-宮浦反応では Pd の補助リガンドとして作用し、反応性の低い芳香族塩素化合物のカップリングを促進することが明らかとなった。本触媒は、単純なクロロベンゼン誘導体以外にも複素芳香族塩素化合物や複素芳香族ボロン酸のカップリングにも適用可能であり、特に反応性の低い2-クロロピリジンも基質として使用できる。

また、7% Pd/WA30 は温和な条件下様々な還元性官能基の接触水素化を選択的に触媒することも明らかとなった。これは担体の第三級アミンが Pd を穏やかに被毒することで発現している。触媒はろ過で容易に回収でき、生成物中の金属夾雑も無いためプロセス化学的に優れた特性を有している。鈴木-宮浦反応では触媒の構造変化に伴う触媒活性低下が認められるため再利用には適さないが、接触還元反応では再利用が可能である。ユニークな触媒活性とプロセス化学的に優れた特長から、本触媒の実用的適用が期待される。

## 第五節 マイクロ波照射フロー式溝呂木–Heck 反応

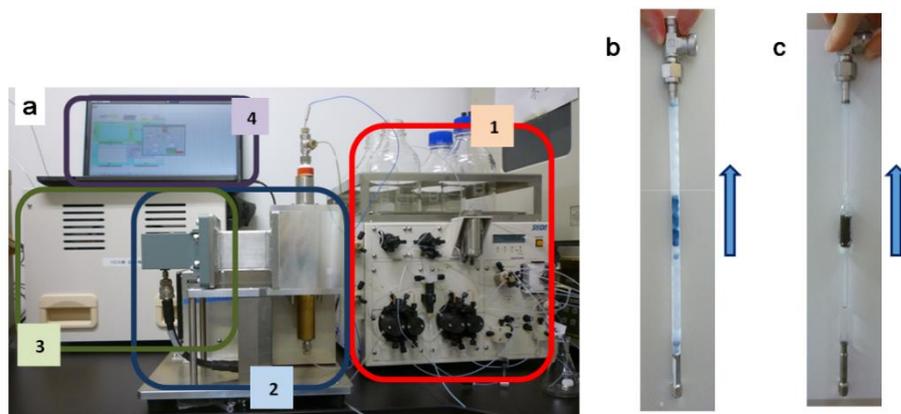
アルケンと芳香族ハロゲン化合物を Pd 触媒的にクロスカップリングする溝呂木–Heck 反応は、アルケンの炭素–水素結合を直接炭素–炭素に変換する有用な手法である (第二章第四節第四項)。最近では、反応のグリーンプロセス化や連続合成を指向して不均一系触媒とフロー反応の組み合わせや、反応促進のため加熱効率の高いマイクロ波加熱を使用した反応が注目されている。中でも、不均一系触媒を使用するフロー反応系にマイクロ波加熱を組み合わせた溝呂木–Heck 反応も報告されているが、独自で開発した反応装置を使用しており商業ベースに乗っていないため汎用性が無い点や、反応温度が過酷であるなど実用的観点から改善の余地がある。

本節では、私が取り組んできた 7% Pd/WA30、マイクロ波加熱、およびフロー反応を組み合わせた実用的な溝呂木–Heck 反応の開発研究について詳述する。

### 第一項 反応管の調製と反応装置

本研究で使用するマイクロ波照射型フロー反応装置 (tunable single-mode MW-flow 装置, サイダ・FDS) は、送液ユニット、マイクロ波発生ユニット、マイクロ波制御装置、制御用 PC で構成されている (Figure 3-11, a)。誘導共振器で発生したマイクロ波は 1 W 単位での出力制御が可能であり、分離フィルターにかけることで単一周波数のマイクロ波を照射できる。反応管はキャビティ (10×10×10 cm) 内でマイクロ波の電場が最大となる位置を鉛直方向に貫通しており、反応液は反応管下部から上部に流れる。反応管上端には熱電対を挿し込み、反応液の温度を常時モニターできるようにした。さらに、反応キャビティ内での反射マイクロ波強度を常時モニターしており、反応管内容物の加熱に最適となる周波数 (共振周波数) の変化を自動で追従し、ベストとなるマイクロ波照射を常に維持することができる。

使用する反応管は石英ガラス製であり、全体が均一な太さ (内径 3.6 mm) の直管である反応管 A と、直管の一部に膨らみ (内径 8 mm) を持つ反応管 B の 2 種類を使用した。直管 A はアセトニトリルなどの高極性溶媒の使用に適している。反応管 A には 7% Pd/WA30 を 200 mg 充填して使用した (Figure 3-11, b)。また直管 B は、トルエンなど低極性溶媒の使用に適している。反応管 B には 7% Pd/WA30 を 600 mg 充填した (Figure 3-11, c)。



**Figure 3-11.** a) Tunable single-pass MW-flow reactor, (1) Pump unit, (2) Microwave generator, (3) Microwave control unit. b) Catalyst cartridge A. c) Catalyst cartridge B.

## 第二項 汎用有機溶媒のマイクロ波特性

7% Pd/WA30 を充填したガラス管にマイクロ波を照射しながら有機溶媒を送液して、触媒存在下での溶媒のマイクロ波応答性と、流速ならびにマイクロ波出力が昇温に及ぼす影響を調査した (Table 3-12). 背圧 1 MPa で、アセトニトリル (MeCN) を触媒管 A に 0.30 mL/min で移送しながら、5 W あるいは 10 W のマイクロ波を照射したところ、溶媒の温度はそれぞれ 70 °C と 114 °C に達した (Entries 1 and 2). 流速を 0.30 mL/min から 0.15 mL/min に低下しても、溶媒の最高到達温度に変化はほとんど認められなかった (Entries 3 vs. 1 and 4 vs. 2). *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) でも MeCN と同様の傾向が認められた. すなわち、流速 0.30 mL/min でマイクロ波出力を 5 W から 10 W に上げると最高到達温度は 65 °C から 91 °C に上昇するが、流速の変化は最高到達温度に影響しなかった (Entries 5 vs. 7, and 6 vs. 8). 酢酸エチル (EtOAc), シクロペンチルメチルエーテル (CPME), 及びトルエンにおいてもマイクロ波の出力を上げれば効率良く加熱できることが判った (Entries 9 vs. 10, 11 vs. 12, and 13 vs. 14). 触媒担体である WA30 の耐用温度が約 100 °C であるため、溝呂木-Heck 反応は溶媒温度を 100 °C 以下に制御できる条件を採用することとした.

**Table 3-12.** Temperature of flowing solvents at the exit of 7% Pd/WA30-packed cartridge under microwave heating.

| Entry             | Solvent | Flow rate<br>(mL/min) | Microwave (W) | <i>T</i> (°C) <sup>[a]</sup> |
|-------------------|---------|-----------------------|---------------|------------------------------|
| 1 <sup>[b]</sup>  | MeCN    | 0.3                   | 5             | 70                           |
| 2 <sup>[b]</sup>  | MeCN    | 0.3                   | 10            | 114                          |
| 3 <sup>[b]</sup>  | MeCN    | 0.15                  | 5             | 70                           |
| 4 <sup>[b]</sup>  | MeCN    | 0.15                  | 10            | 115                          |
| 5 <sup>[b]</sup>  | DMA     | 0.3                   | 5             | 65                           |
| 6 <sup>[b]</sup>  | DMA     | 0.3                   | 10            | 91                           |
| 7 <sup>[b]</sup>  | DMA     | 0.15                  | 5             | 69                           |
| 8 <sup>[b]</sup>  | DMA     | 0.15                  | 10            | 94                           |
| 9 <sup>[b]</sup>  | EtOAc   | 0.15                  | 5             | 79                           |
| 10 <sup>[b]</sup> | EtOAc   | 0.15                  | 10            | 111                          |
| 11 <sup>[b]</sup> | CPME    | 0.15                  | 5             | 90                           |
| 12 <sup>[b]</sup> | CPME    | 0.15                  | 10            | 119                          |
| 13 <sup>[c]</sup> | Toluene | 0.3                   | 5             | 95                           |
| 14 <sup>[c]</sup> | Toluene | 0.3                   | 10            | 126                          |

[a] Measured by thermocouple. Solvent temperature at the steady state was indicated.

[b] Catalyst cartridge A.

[c] Catalyst cartridge B.

## 第三項 反応条件の最適化

初めに、4'-ヨードアセトフェノン (**1**, 0.1 M), 1.2 当量のアクリル酸ブチルと 1.5 当量のトリブチルアミン (Bu<sub>3</sub>N) の MeCN 溶液を調製し、流速 0.30 mL/min で 5 W のマイクロ波照射下、7% Pd/WA30 を充填した触媒管 A に単回送液したところ、基質 **1**, *p*-アセチル桂皮酸ブチル (**2**), 4,4'-ジアセチル

ビフェニル (**3**), およびアセトフェノン (**4**) をそれぞれ 46%, 30%, 16%, 5% の混合物として得た (Entry 1). 流速を 0.15 mL/min に低下すると, 試薬の触媒層内の滞留時間が長くなり, **2** の収率が 53% に向上した (Entry 2). 溶媒を DMA に切り替えて 10 W のマイクロ波を照射したところ, 脱ヨウ素化した **4** が副生することなく, **2** が 59% の収率で得られた (Entry 4). しかし, 流速を 0.15 mL/min から 0.05 mL/min にすると反応の選択性が低下して **3** と **4** の収率が増加した. トルエン中では原料消費率の大幅な向上が認められたが, **3** と **4** の生成が顕著に増加した (Entry 6). 以上の結果を受けて, 副生成物を抑制するために至適溶媒として DMA を選択した. なお, アクリル酸ブチルと Bu<sub>3</sub>N を増量すると, **2** の収率が 92% まで向上した (Entries 7 and 8). さらに, 基質濃度を 0.25 M としても反応が同様に進行するため, 溶媒を減量して反応物の生産規模を容易に大きくすることも可能である (Entry 9). しかし, 基質濃度をさらに高くすると (0.5 M), **2** の収率低下とともに **4** の収率が顕著に増加した (Entry 10). プロセス化学的により好ましい EtOAc や CPME の場合にはは反応効率が大幅に低下し, **2** がそれぞれ 19%, 29% しか得られなかった.

**Table 3-13.** Optimization of 7% Pd/WA30-catalyzed flow-type Mizoroki–Heck reaction.

| Entry            | 1 (x M) |     |     | Solvent | MW (W) | Flow rate (mL/min) | T (°C) <sup>[a]</sup> | Yield (%) <sup>[b]</sup> |                           |    |    |
|------------------|---------|-----|-----|---------|--------|--------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|----|----|
|                  | x       | y   | z   |         |        |                    |                       | 1                        | 2                         | 3  | 4  |
| 1                | 0.1     | 1.2 | 1.5 | MeCN    | 5      | 0.3                | 80–98                 | 46                       | 30                        | 16 | 5  |
| 2                | 0.1     | 1.2 | 1.5 | MeCN    | 5      | 0.15               | 65–80                 | 27                       | 53                        | 9  | 5  |
| 3                | 0.1     | 1.2 | 1.5 | DMA     | 5      | 0.15               | 80–87                 | 55                       | 36                        | 4  | 0  |
| 4                | 0.1     | 1.2 | 1.5 | DMA     | 10     | 0.15               | 83–96                 | 33                       | 59                        | 9  | 0  |
| 5                | 0.1     | 1.2 | 1.5 | DMA     | 10     | 0.05               | 80–132                | 12                       | 46                        | 31 | 11 |
| 6 <sup>[c]</sup> | 0.1     | 1.2 | 1.5 | Toluene | 10     | 0.15               | 63–71                 | 5                        | 44                        | 17 | 33 |
| 7                | 0.1     | 2   | 1.5 | DMA     | 10     | 0.15               | 78–92                 | 0                        | 87                        | 6  | 0  |
| 8                | 0.1     | 2   | 3   | DMA     | 10     | 0.15               | 80–95                 | 4                        | 92                        | 4  | 0  |
| 9                | 0.25    | 2   | 3   | DMA     | 10     | 0.15               | 80–100                | trace                    | 93<br>(91) <sup>[d]</sup> | 0  | 0  |
| 10               | 0.5     | 2   | 3   | DMA     | 10     | 0.15               | 80–106                | 0                        | 60                        | 1  | 25 |

[a] Measured using a thermocouple at the exit of reaction cartridge. The temperature, which was raised by the passing of only solvent through the catalyst cartridge, is indicated as a lower temperature in each entry. The temperature increased up to the higher one during the reaction by the passing of the reaction mixture through the cartridge. MW = Microwave.

[b] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

[c] Using Reaction cartridge B [7% Pd/WA30 (600 mg)].

[d] Isolated yield.

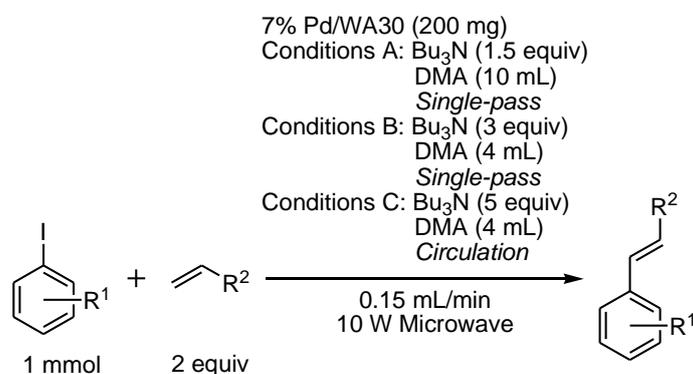
#### 第四項 基質適用性

続いて、基質一般性について検討した (Table 3-14). 3'-ヨードアセトフェノンとアクリル酸ブチルを 10 W マイクロ波照射下カップリングしたところ、4'-ヨードアセトフェノンの場合と同様に、0.1 M 溶液よりも 0.25 M 溶液の方が収率良好であった (34% vs. 62%, Entries 3 and 4). 0.25 M の反応液を 7.5 時間繰り返し触媒管に移送したところ (循環送液), 反応効率が大幅に向上して目的物が 93% の収率で得られた (Entry 5).

次に、3 種類の条件で反応効率を評価した. ヨウ化アリール (0.1 M), 2 当量のアクリル酸ブチル, および 1.5 当量の Bu<sub>3</sub>N の DMA をマイクロ波照射下触媒管 A に単回送液する条件を, 条件 A (condition A), ヨウ化アリール (0.25 M), アクリル酸ブチル (2 当量), および Bu<sub>3</sub>N (3 当量) の DMA をマイクロ波照射下触媒管 A に単回送液する条件を, 条件 B (condition B), 条件 A 及び B で反応効率が不十分である場合, ヨウ化アリール (0.25 M), アクリル酸ブチル (2 当量), および Bu<sub>3</sub>N (5 当量) の DMA をマイクロ波照射下触媒管 A に循環送液したが, これを条件 C (condition C) と規定した. 4'-ヨードアセトフェノン以外の芳香族ヨウ素化合物は, ベンゼン環の電子密度に関わらず単回送液条件における反応効率が低いことが判った (Entries 3, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 17, and 19). 電子求引性の置換基 (ニトロ, エステル, ハロゲン) をヨードベンゼン 4 位に導入した基質では, 条件 C で反応することで, 高収率で対応する桂皮酸ブチル類が得られた (Entries 8, 10, 13, and 15). ただし, 2'-ヨードアセトフェノンは, 反応点の立体的要因のためか, 条件 C でも反応収率は向上しなかった (Entry 6). 無置換あるいは電子供与性基 (メチル基, メトキシ基) を持つヨードベンゼンでも, 条件 C で反応すれば, 良好にカップリング体を合成することができた (Entries 16, 18, 20, and 21). また, アクリル酸類 (Entries 2 and 22) よりも反応性が低いスチレンも本反応に適用可能であった (条件 C, Entry 24).

反応は基本的に副生物を生じることなく進行したが, ニトロ基あるいはエステルを持つヨウ化アリールでは少量のビアリール体の副生が認められた (Entries 8 and 10). 4'-ブロモヨードベンゼンの場合には反応点となる炭素-ハロゲン結合が 2 か所存在するため, カップリングが 2 回進行したビスアルケニルベンゼンが 11% 生成した (Entry 11). しかし, 反応効率が高い **1** のヨウ素を単純に臭素に置き換えた 4'-ブロモアセトフェノンは全く反応しなかったことから, 基質の適用限界を明確にすることができた. なお, 3'-ヨードピリジンとアクリル酸ブチルのカップリングは全く進行せず, 二置換アルケンである桂皮アルデヒドと 4'-ヨードアセトフェノンの反応と (2'-ヨードフェニル)アクリル酸の分子内反応は複雑に進行した.

Table 3-14. Scope of substrates.



| Entry               | R <sup>1</sup>       | R <sup>2</sup>     | Condition | T (°C) <sup>[a]</sup> | Yield (%) <sup>[b]</sup> |
|---------------------|----------------------|--------------------|-----------|-----------------------|--------------------------|
| 1                   | 4-Ac                 | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 78–92                 | 87                       |
| 2                   | 4-Ac                 | CO <sub>2</sub> Bu | B         | 80–104                | 93 (91) <sup>[c]</sup>   |
| 3                   | 3-Ac                 | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 70–89                 | 34                       |
| 4 <sup>[d]</sup>    | 3-Ac                 | CO <sub>2</sub> Bu | B         | 80–101                | 62                       |
| 5                   | 3-Ac                 | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 77–97                 | 100 (93) <sup>[c]</sup>  |
| 6 <sup>[e]</sup>    | 2-Ac                 | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–98                 | 15 (15) <sup>[c]</sup>   |
| 7                   | 4-NO <sub>2</sub>    | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 67–97                 | 16                       |
| 8                   | 4-NO <sub>2</sub>    | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–94                 | 76 (76) <sup>[c]</sup>   |
| 9                   | 4-CO <sub>2</sub> Et | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 62–97                 | 33                       |
| 10                  | 4-CO <sub>2</sub> Et | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–100                | – (78) <sup>[c]</sup>    |
| 11                  | 4-Br                 | CO <sub>2</sub> Bu | B         | 80–121                | – (69) <sup>[c]</sup>    |
| 12                  | 4-Cl                 | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 73–93                 | 65                       |
| 13 <sup>[f]</sup>   | 4-Cl                 | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 70–119                | 88 (91) <sup>[c]</sup>   |
| 14                  | 4-F                  | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 80–96                 | 36                       |
| 15                  | 4-F                  | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–90                 | 57 (57) <sup>[c]</sup>   |
| 16 <sup>[g]</sup>   | H                    | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–95                 | 86 (86) <sup>[c]</sup>   |
| 17                  | 4-Me                 | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 68–90                 | 13                       |
| 18 <sup>[h]</sup>   | 4-Me                 | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–100                | 70 (65) <sup>[c]</sup>   |
| 19                  | 4-MeO                | CO <sub>2</sub> Bu | A         | 70–95                 | 31                       |
| 20 <sup>[g,h]</sup> | 4-MeO                | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–100                | 69 (73) <sup>[c]</sup>   |
| 21                  | 3-MeO                | CO <sub>2</sub> Bu | C         | 80–95                 | – (51) <sup>[c]</sup>    |
| 22                  | 4-Ac                 | CO <sub>2</sub> Bn | B         | 80–100                | 86 (91) <sup>[c]</sup>   |
| 23                  | 4-Ac                 | Ph                 | A         | 70–95                 | 11                       |
| 24                  | 4-Ac                 | Ph                 | C         | 80–97                 | 30 (30) <sup>[c]</sup>   |

[a] Measured by thermocouple at the exit of reaction cartridge. The temperature, which was raised by the passing of only solvent through the catalyst cartridge, was usually lower in each entry. The temperature increased up to the higher value by the passing of the reaction mixture through the cartridge.

[b] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

[c] Isolated yield.

[d] Bu<sub>3</sub>N (5 equiv).

[e] 12 W microwave irradiation.

[f] 15 W microwave irradiation.

[g] 14 W microwave irradiation.

[h] Bu<sub>3</sub>N (3 equiv).

## 第五項 メカニズム

フロー式溝呂木–Heck 反応におけるマイクロ波加熱の効果を明らかにするために、様々な芳香族ヨウ素化合物を溶解した DMA 溶液のマイクロ波応答性を調査した (Table 3-15). パラ位に置換基を導入した 4-ヨードアセトフェノンと 4-ヨードアニソールの DMA 溶液を、10 W マイクロ波照射下 0.15 mL/min で触媒管に移送したところ、溶液の到達温度はそれぞれ 105 °C と 99 °C であった (Entries

1 and 3). 一方, 3-ヨードアセトフェノンと 3-ヨードアニソールではそれぞれ 95 °C と 94 °C まで昇温した (Entries 4 and 5). 溝呂木–Heck 反応で反応が効率良く進行した芳香核に電子求引性基が導入されたヨードベンゼン誘導体の場合は, 電子豊富なヨードアニソールよりも効果的に加熱された (Entries 1 and 2 vs. 3; 4 vs. 5). 伝熱加熱を使用するヨードアニソールの Pd 触媒的クロスカップリング反応では, 一般に電子的性質のためメタ置換体はパラ置換体よりも高い反応性を示すが, マイクロ波照射の場合はパラ置換体がメタ置換体よりも高いマイクロ波応答性を示し, 反応性に優れることが明らかになった (Entries 3 vs. 5; Table 3-12, Entries 20 vs. 21). すなわち, マイクロ波加熱の効果は芳香族ヨウ素化合物の構造に依存しており, 本反応における反応性に直結することが明示された. さらに, アクリル酸ブチルと Bu<sub>3</sub>N の DMA 溶液も加熱したが, これらのマイクロ波応答性はヨードアニソールよりも低いことが判った (Entry 6).

**Table 3-15.** Microwave responsiveness of substrate solution.

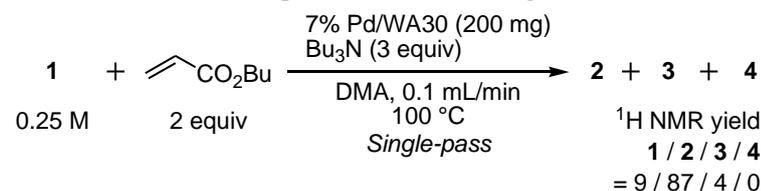
| Entry            | Solute                                       | T (°C) <sup>[a]</sup> |
|------------------|--|-----------------------|
| 1                | 4-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -I        | 105                   |
| 2                | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -I        | 100                   |
| 3                | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -I       | 99                    |
| 4                | 3-Ac-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -I        | 95                    |
| 5                | 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -I       | 94                    |
| 6 <sup>[b]</sup> | <i>n</i> -Butyl acrylate + Bu <sub>3</sub> N | 91                    |

[a] The highest temperature was measured by thermocouple.

[b] *n*-Butyl acrylate (2 mmol) and Bu<sub>3</sub>N (3 mmol) in DMA (4 mL).

次に, オープン式加熱装置を備えたフロー反応装置を使用して対照実験を実施した (Scheme 3-7). **1** (0.25 M), アクリル酸ブチル (2 当量), および Bu<sub>3</sub>N (3 等量) の DMA 溶液を, 0.1 mL/min で 100 °C (オープン内温度) に加熱した 7% Pd/WA30 (200 mg) 充填カートリッジ (SUS 管) に単回送液したところ, **1** (9%), **2** (87%), および **3** (4%) の混合物が得られた. 従って, MW の迅速的で効率的な加熱特性に基づく反応促進効果が明確に認められた (Scheme 3-7 vs. Table 3-13, Entry 8).

**Scheme 3-7.** Control experiment (MW heating vs. conventional heated air-mediated heating).



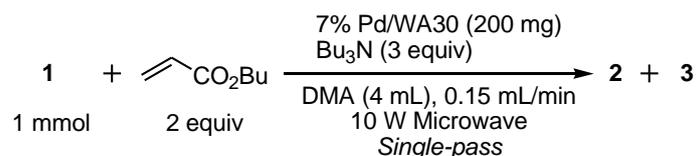
## 第六項 触媒の再利用と金属溶出

フロー式反応を利用した不均一系 Pd 触媒的カップリング反応における Pd 種の溶出は, 時間の延長によるスケールアップを目指す長時間連続反応やグリーンプロセスの観点で重要な課題である. 7% Pd/WA30 触媒による **1** とアクリル酸ブチルのマイクロ波–フロー式カップリングの後, 回収後の溶液に含まれる Pd 濃度を原子吸光法で分析した. その結果, 充填した Pd の約 1% に相当する Pd 種が溶出していたが, シリカゲルで単離処理することで生成物 **2** から微量の Pd を除去できることも明らかとなった (<1 ppm: 検出限界).

次に, 触媒管 A の再利用を検討したところ, 触媒の耐用温度を超える加熱条件にも関わらず, 少

なくとも 5 回まで再充填の必要が無く、繰り返し使用することができた (Table 3-16).

**Table. 3-16.** Reuse test of 7% Pd/WA30-packed cartridge.



| Run | $T$ (°C) <sup>[a]</sup> | Yield (%) <sup>[b]</sup> |          |          |
|-----|-------------------------|--------------------------|----------|----------|
|     |                         | <b>1</b>                 | <b>2</b> | <b>3</b> |
| 1st | 111                     | 0                        | 98       | 2        |
| 2nd | 107                     | 0                        | 98       | 2        |
| 3rd | 108                     | 0                        | 92       | 6        |
| 4th | 112                     | 0                        | 98       | 2        |
| 5th | 106                     | 0                        | 87       | 5        |

[a] The highest temperature was indicated.

[b] The yield was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane as an internal standard.

以上、7% Pd/WA30 と tunable single-mode MW-flow 装置を組み合わせた溝呂木–Heck 反応を確立した。本反応系では、装置が MW 周波数の適切な制御が可能であるため、7% Pd/WA30 存在下、わずかなマイクロ波出力 (5–15 W) で有機溶媒を効率良く加熱することができた。様々なヨウ化アリールとアルケンのカップリングに適用できることも示した。7% Pd/WA30 を充填した触媒は少なくとも 5 回まで連続使用することができた。反応後、回収した溶液中への Pd の溶出は少なく、夾雑した Pd は単離操作で容易に除去することができるため、実用的適用にも適している。

## 第四章 粒状活性炭担持型白金触媒によるマイクロ波照射フロー式脱水素型芳香化反応

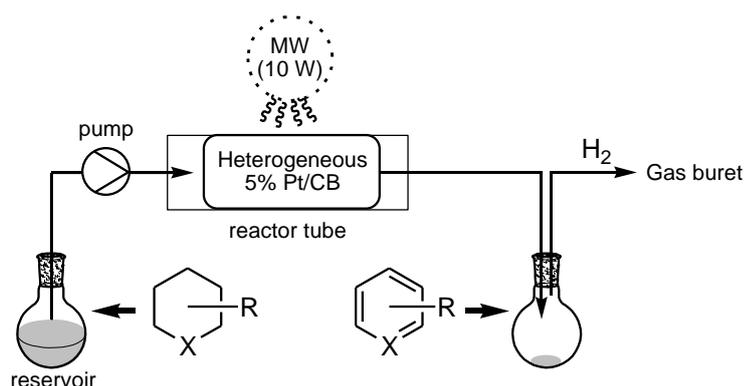
脂環式化合物の脱水素型芳香化反応は、芳香核の構築法として有用である。基質を直接脱水素して酸化するため、酸化剤に由来する廃棄物の心配がなく、水素のみが共生成物として放出されるクリーンな反応である(第二章第五節)。脂環式環構造内に少なくとも一つの不飽和結合が存在すると脱水素芳香化は比較的容易になり、報告例も多いが、完全に飽和した環状炭化水素の脱水素型芳香化反応は極めて大きな吸熱反応である。従って、報告例も少なく、過酷な反応条件を必要とする場合がほとんどであり、反応効率、基質一般性などの課題が残る。

脱水素型芳香化反応では、反応の進行に伴い生成する水素ガスによる核還元、すなわち脱水素芳香化の逆反応を含む基質や生成物の還元を回避するため、水素受容物質(水素アクセプター)などの添加が必須であった。なお、この反応をフロー系で実施すると、触媒カートリッジで生成した水素ガスは、フロー流路に沿ってカートリッジ外に排出されるため、基質や生成物の還元反応抑制が期待される。

ところで、不均一系触媒の担体として繁用される活性炭は、誘電率が大きいいため優れたマイクロ波吸収特性を示すことが知られている。また、活性炭担持型遷移金属触媒によるカップリング反応等でのマイクロ波加熱効果が評価されてきており、活性炭担持型触媒とマイクロ波加熱が化学反応を大きく促進することが明らかになってきている。すなわち、活性炭がマイクロ波照射により効率良く加熱されるため、エネルギーが触媒部位に集約することで脱水素型芳香化反応における触媒活性向上が期待される。

本章では、第三章第五節で構築したマイクロ波フロー反応系を利用した、簡便かつ効率的な脱水素型芳香化反応の開発について詳述する (Scheme 4-1)。

**Scheme 4-1.** Dehydrogenative aromatization and hydrogen generation system.

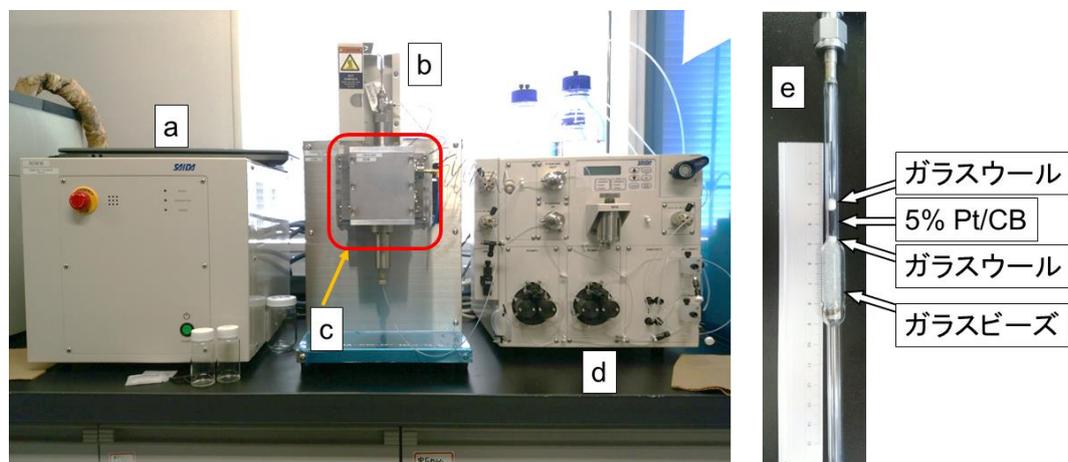


## 第一節 メチルシクロヘキサンを水素源とした水素の連続製造法

嵩高い水素ガスの利用・貯蔵・運搬法としては高圧条件下耐圧ボンベ中で液化させる方法が定着しているが、到来する水素社会に備える意味では、さらに効率の良い方法の開発が望まれている。常温常圧で取扱い容易な液状化合物から水素を取り出して利用する有機ケミカルハイドライド法は、既存の石油エネルギーの利用において使用しているインフラをそのまま使えるため期待されている（第二章第五節第一項）。メチルシクロヘキサン（MCH）は液体で存在する温度域が広いため水素貯蔵物質として有力である。しかし、これまでに数多く報告されている不均一系触媒を使用したMCHからの触媒的水素製造法は、いずれも過酷な反応条件が必要である点や触媒の失活など、エネルギー効率や反応持続性などにおいて、いまだ問題点が多く、実用法の確立には至っていない。

最近、マイクロ波加熱とフロー反応、さらにパラジウム炭素粉末を組み合わせることでMCHから効率良く水素を取り出す反応が報告されたが、大量の触媒を使用するだけでなく活性炭上での反応が過激であり実用的な応用には問題がある。

著者は、前章までの研究で得られた知見を活用し、tunable single-mode MW-flow 装置 (Figure 4-1. a-d) を使用するMCHからの効率的な水素製造法の確立に着手した。反応管は、一部が膨らんだ構造のガラス製直管を使用した（ $\phi 3.6\text{ mm}$ ：細い部分， $\phi 10\text{ mm}$ ：太い部分）。ガラス管に2.01 gのガラスビーズ（ $\phi 0.991\text{--}1.397\text{ mm}$ ）を充填し、さらにガラスウール、5% 粒状活性炭担持型白金触媒（5% Pt/CB, 80mg）、およびガラスウールを装備した触媒管を調製し (Figure 4-1. e), 反応キャビティ (Figure 4-1. c) 内の電場強度が最大になる場所に設置した。さらに、流通液の温度を測定するために熱電対を触媒管上部のマイクロ波が照射されない位置に取り付けた。



**Figure 4-1.** Tunable single-mode MW-flow system. a) Microwave controller unit. b) Microwave generator unit. c) Cavity (red frame). d) Pump unit. e) 5% Pt/CB-packed cartridge.

## 第二節 反応条件の最適化

本研究では、2種類の送液方法を検討した。すなわち、反応液を触媒管に一度だけ通過させる単回送液法 (single-pass) と、反応液を繰り返し触媒管に移送する循環送液法である (circulation)。

MCH を、わずか 10 W のマイクロ波を照射しながら、無背圧、流速 0.50 mL/min で 5% Pt/CB (80 mg, 20.5  $\mu$ mol) を充填した触媒管に 1 時間単回移送した (Figure 4-2)。なお、反応管に吸収されず、反射波として観測されたマイクロ波の電力は 0.94 W であったことから、90.6% のマイクロ波が反応系 (触媒、ガラスビーズ、反応管、および反応溶液) に吸収されたことになる。MCH の脱水素反応は円滑に進行して、水素を発生しながらトルエンに変換された。発生した気体を充填した洗気瓶を通した後、ガスビュレット (1L  $\times$  2) に捕集し、熱伝導度型検出器 (TCD) を装備したガスクロマトグラフィー (GC-TCD) で分析した。その結果、純度 >99% の水素ガスが 3.30 L (収率 19%) 生成した。また、反応液の  $^1\text{H NMR}$  解析により MCH の変換率が 18% であることが明らかとなった。

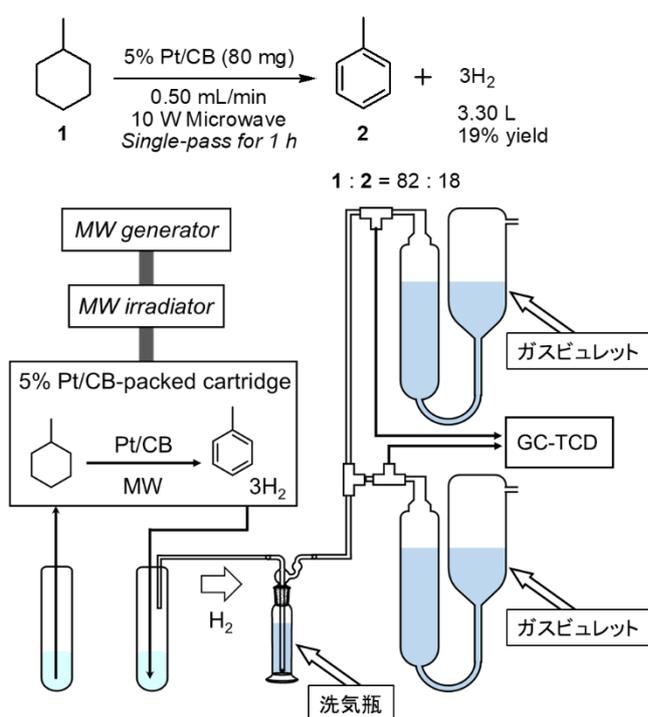
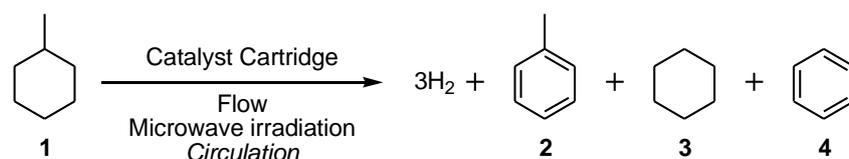


Figure 4-2. Dehydrogenation of MCH (1) under 10 W microwave irradiation in a single-pass manner.

単回送液法では全ての MCH を変換できなかったため、変換率の向上を目的として循環送液法を検討したところ (Table 4-1, Entry 1), MCH からトルエンへの転化率が 93% まで向上するとともに水素ガスが収率 95%, 純度 99.75% で得られた。副生物として、ごく微量のメタンが GC-TCD で確認され、また、MCH とトルエンが脱メチル化されたシクロヘキサンとベンゼンを  $^1\text{H NMR}$  で極微量検出した。流速を上昇 (0.80 mL/min, Entry 2), あるいは低下 (0.30 mL/min, Entry 3) すると反応効率は顕著に低下した。また、20 W マイクロ波照射や 1 MPa 背圧条件下での脱水素は、装置の安全機構が作動したため継続できなかった (Entries 4 and 5)。5% Pt/CB を増量したところ、反射マイクロ波が 2.58 W に増加して反応効率が大幅に低下した (Entry 6)。Pt が存在しない系では水素はほとんど生成しなかった (Entries 7 and 8)。また、触媒金属を Pt からパラジウムに変更すると反応効率が大幅に低下した (Entry 9)。Table 4-1 に示した様々な反応条件から最も適した Entry 1 を選択して、至適条件における水素ガス生成の経時変化追跡した。反応開始から 1.5 時間まで水素ガスは一定の速度で生成した

が、水素ガスが約70%生成した段階から水素生成効率が徐々に低下した (Figures 4-3).

**Table 4-1.** Optimization of reaction conditions.



| Entry              | Cartridge Infill (mg) | Flow rate (mL/min) | Microwave (W) | t (h) | $T^{[a]}$ (°C) | Yield (%) | Purity <sup>[b]</sup> (%) | Ratio (1 : 2 : 3 : 4) |
|--------------------|-----------------------|--------------------|---------------|-------|----------------|-----------|---------------------------|-----------------------|
| 1 <sup>[c]</sup>   | 5% Pt/CB (80)         | 0.5                | 10            | 3.7   | 127            | 95        | 99.8                      | 6:93:1:trace          |
| 2 <sup>[d]</sup>   | 5% Pt/CB (80)         | 0.8                | 10            | 5.5   | 125            | 87        | 99.7                      | 10:83:trace:6         |
| 3 <sup>[c]</sup>   | 5% Pt/CB (80)         | 0.3                | 10            | 3.5   | 119            | 57        | 97.9                      | 45:52:1:2             |
| 4 <sup>[c]</sup>   | 5% Pt/CB (80)         | 0.5                | 20            | 0.5   | 117            | 20        | 99.5                      | 79:19:1:1             |
| 5 <sup>[c,e]</sup> | 5% Pt/CB (80)         | 0.5                | 10            | 1.0   | 130            | 28        | 99.8                      | 73:27:0:trace         |
| 6 <sup>[f]</sup>   | 5% Pt/CB (100)        | 0.5                | 10            | 3.5   | 119            | 49        | 100.0                     | 48:52:0:0             |
| 7 <sup>[c]</sup>   | Carbon beads (80)     | 0.5                | 10            | 0.5   | 109            | trace     | –                         | –                     |
| 8 <sup>[c]</sup>   | None                  | 0.5                | 10            | 0.17  | 103            | 0         | –                         | 100:0:0:0             |
| 9 <sup>[c]</sup>   | 5% Pd/CB (80)         | 0.5                | 10            | 3.7   | 109            | 10        | 100.0                     | 90:10:trace:0         |

[a] The highest temperature observed during the reaction at the thermocouple.

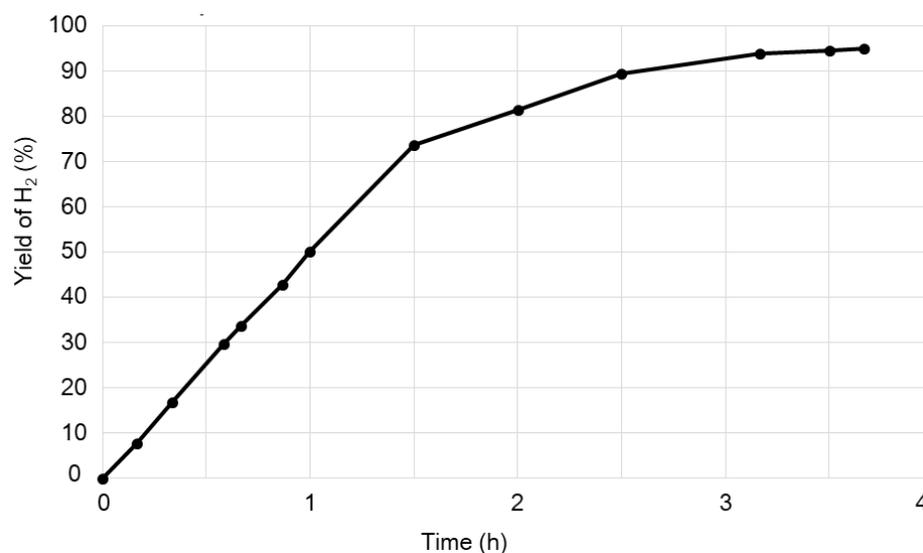
[b] The purity of obtained hydrogen gas was determined by GC-TCD.

[c] 12.2 mL (95.6 mmol) of MCH (**1**) was used. 7.00 L (287 mmol) of hydrogen gas could be theoretically generated from the 12.2 mL (95.6 mmol) of MCH (**1**).

[d] 10.7 mL (83.9 mmol) of **1** was used. 6.15 L (252 mmol) of hydrogen gas could be theoretically generated from the 10.7 mL (83.9 mmol) of MCH (**1**).

[e] The reaction was carried out under 1.0 MPa backpressure.

[f] 11.0 mL (86.3 mmol) of MCH (**1**) was used. 6.32 L (259 mmol) of hydrogen gas could be theoretically generated from 11.0 mL (86.3 mmol) of MCH (**1**).



**Figure 4-3.** Time course study of the dehydrogenation of MCH when the flow mixture was circulated.

### 第三節 触媒活性に関する検討

反応速度が低下した理由を明らかにするために、20%のMCHを溶解したトルエン溶液 (Figure 4-4, 青)と5% MCH トルエン溶液 (Figure 4-4, 灰) で同様に実験した。その結果、反応速度はいずれも明らかに低下しており、その低下の程度 (グラフの傾斜) は、それぞれMCHを単独使用した反応の2時間後および3.5時間後以降とほぼ同様であった。すなわち、反応速度の低下は、5% Pt/CBの失活ではなく、溶液のMCH濃度が低下したことによるものであり、トルエン濃度が向上したことが原因であることが明らかとなった。反応初期段階ではMCHからの脱水素反応がトルエン、メチルシクロヘキセン、あるいはメチルシクロヘキサジエンの還元反応に優先して進行するが、反応の進行に伴ってMCH濃度が低下すると共存するトルエンの核還元反応 (逆反応) が無視できなくなり、見掛け上反応速度が低下したものと考えると合理的である。

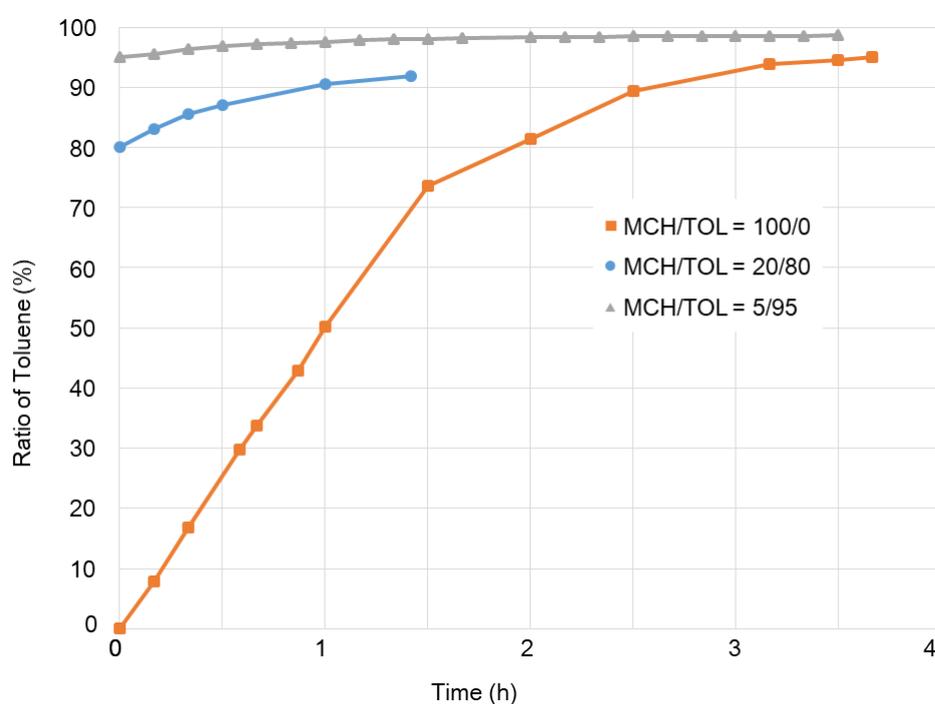
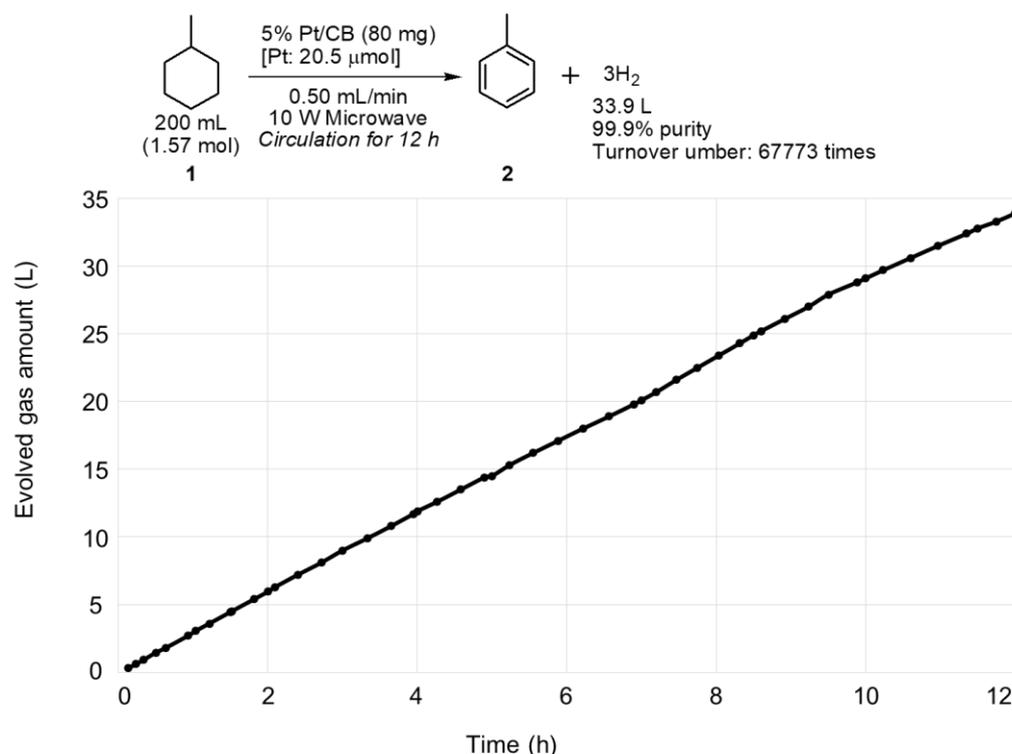


Figure 4-4. Accumulated hydrogen gas with various ratios of methylcyclohexane and toluene.

#### 第四節 連続反応への適用

10 W マイクロ波照射条件で MCH の脱水素反応を長時間連続して実施したところ、反応はほぼ一定速度で継続的に進行し、12 時間で純度 99.9% の水素が 33.9 L 生成した (Figure 4-5)。10 W マイクロ波と 5% Pt/CB, フロー反応を組み合わせた本法では、触媒が失活することなく、少なくとも 67,773 回ターンオーバーすることが明らかとなった。



**Figure 4-5.** Time course study of long-time experiment.

第一節で述べたように、有機ハイドライド法では水素製造におけるエネルギー効率が極めて重要なファクターとなる。MCH からトルエンへの変換反応は大きな吸熱反応 (205 kJ/mol) であるため、33.9 L (1.51 mol, 第四節) の水素を製造するためには、103 kJ の熱量が理論的に必要である (eq 1)。12 時間 (43,200 秒) の 10 W のマイクロ波照射で使用するエネルギー量は 432 kJ (eq 2) であるため、照射したマイクロ波エネルギーの内の、23.9% (eq 3) が実質的に脱水素反応における炭素-水素 (C-H) 結合の開裂と水素-水素 (H-H) 結合の形成に使用されたことになる。

また触媒生産性の指標であるスペースタイム収率 (STY) も実用性を示すための重要なファクターである。Figure 4-5 に示した長時間反応では 80 mg (0.142 mL) の 5% Pt/CB を使用しており、12 時間で 1.51 mol の水素が生成したため、STY は 1573 (mol/kg<sub>cat</sub>/hrs) (eq 4) と 886 (mol/L<sub>cat</sub>/hrs) (eq 5) である。従って、本法は、現在国家プロジェクトとして千代田化工建設や産業技術総合研究所が開発に取り組んでいるカリウム-白金アルミナ触媒による有機ハイドライド法 (46.3 mol/L<sub>cat</sub>/hrs)<sup>[53]</sup>と比較して約 19 倍効率が向上しており、実用的適用が期待される (eq 6)。

$$205 \text{ (kJ/mol)} \times 1.51 \text{ (mol)} \times \frac{1}{3} = 103 \text{ (kJ)} \quad (\text{eq 1})$$

$$10 \text{ (J/s)} \times 43200 \text{ (s)} = 432 \times 10^3 \text{ (J)} = 432 \text{ (kJ)} \quad (\text{eq 2})$$

$$\frac{103}{432} \times 100 = 23.9\% \quad (\text{eq 3})$$

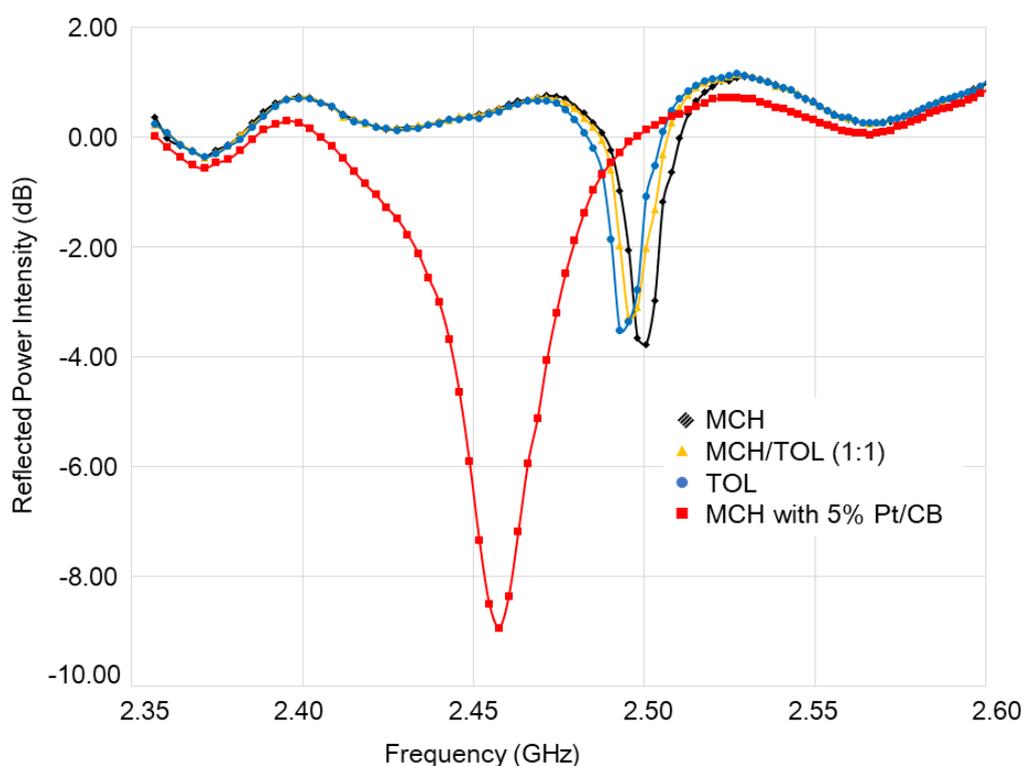
$$\frac{1.51 \text{ (mol)}}{80 \times 10^{-6} \text{ (kg)} \times 12 \text{ (hrs)}} = 1573 \text{ (mol/kg/hrs)} \quad (\text{eq 4})$$

$$\frac{1.51 \text{ (mol)}}{0.142 \times 10^{-3} \text{ (L)} \times 12 \text{ (hrs)}} = 886 \text{ (mol/L/hrs)} \quad (\text{eq 5})$$

$$\frac{886}{46.3} \times 100 = 19.1\% \quad (\text{eq 6})$$

## 第五節 マイクロ波加熱プロファイルに関する検討と考察

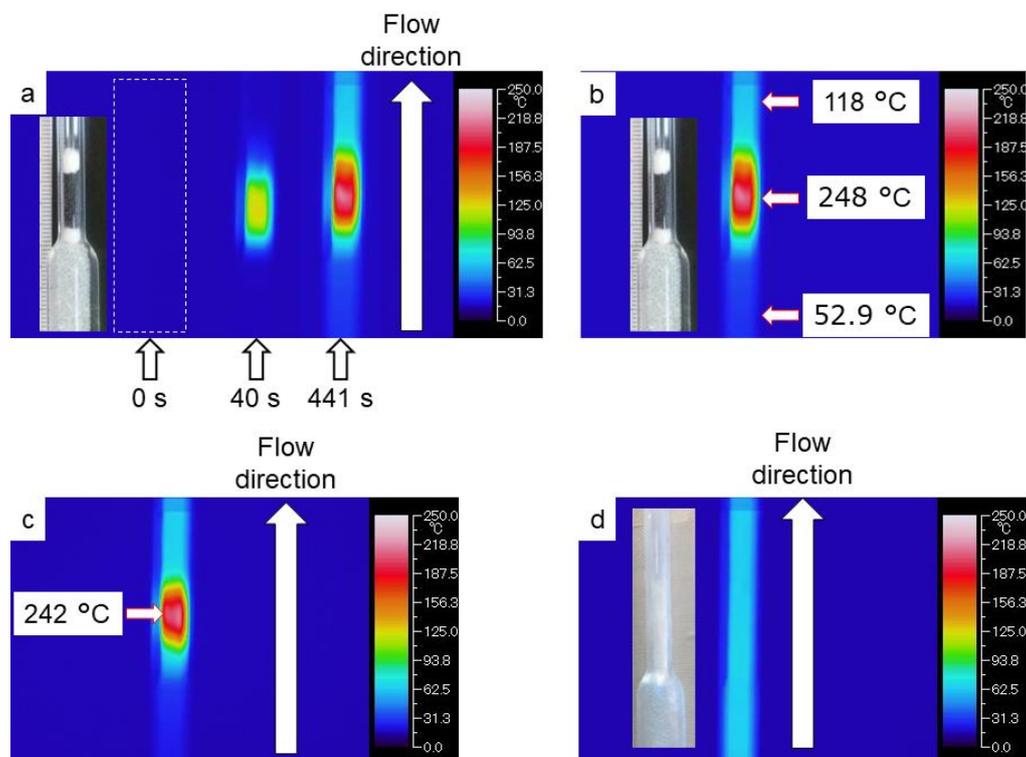
マイクロ波照射が脱水素反応の進行に及ぼす影響を明らかにするために、反応キャビティ(Figure 4-1,c) 内での触媒系に吸収されるマイクロ波の強度を測定した (Figure 4-6). なお、ピーク強度は各周波数(横軸)における導入マイクロ波に対する反射マイクロ波の相対強度(縦軸)を示し、反応系のマイクロ波吸収量が増加すると反射マイクロ波の値は低下する(下向きのピークとして表れる). 触媒を充填していないガラス製直管に三種類の溶媒 [MCH (黒, 菱形), MCH/トルエン(1:1) (黄, 三角形), トルエン (青, 丸)] を充填して、マイクロ波吸収状況を確認したところ、いずれも同様の吸収状況を示した. しかし、5% Pt/CB を充填したガラス製直管に MCH を充填すると (赤, 四角形) , マイクロ波吸収が著しく向上するとともに、マイクロ波の最大吸収を示す波長が短波長側にシフトすることが明らかになった. すなわち、反応系にマイクロ波が効率良く吸収されるためには 5% Pt/CB が必要であることが強く示唆された.



**Figure 4-6.** The relative intensities of microwave absorption into the straight glass cartridge filled with three different solutions [MCH (1), MCH (1)/toluene (2) (1:1), and toluene (2)] without 5% Pt/CB showing the similar patterns [black (rhombus), yellow (triangle), and blue (circle) lines, respectively]. The red line (square) indicates the property of microwave absorption into the cartridge filled with MCH (1) in the presence of 5% Pt/CB.

次に、反応キャビティ内における反応管の熱分布をサーモグラフで観察した (Figure 4-7). 5% Pt/CB (80 mg) 充填部位の温度はマイクロ波照射後速やかに上昇して約 7 分間で 248 °C まで到達した (Figure 4-7, a). しかし、触媒充填部位よりわずかに上流の温度は約 50 °C であり、触媒の下流側でも約 100 °C 程度であった. 従って、反応管内を流れる MCH はマイクロ波の吸収はほとんどなく、効率良く加熱された触媒層からの熱伝導で若干加熱されるものの、通過後は迅速に空冷されることが判った. なお、CB (80 mg) 単独でも、マイクロ波照射により CB 充填部位の温度は 242 °C まで上昇したことから (Figure 4-7,c), 照射されたマイクロ波は大部分が触媒担体としての CB 局所的に吸収

されて、わずか 10 W のマイクロ波照射でも高温の反応場が形成され、MCH の Pt 触媒的脱水素反応が効率良く進行したと考えられる。一方、ポリスチレン-ジビニルベンゼンポリマーで構成される DIAION HP20 (80 mg) のマイクロ波吸収効率率は低く、HP20 充填部位の温度は 103 °C であったことから (Figure 4-7,d), MW を触媒上に局所的に集約させて反応場を形成するためには活性炭素材が適当であることも示された。

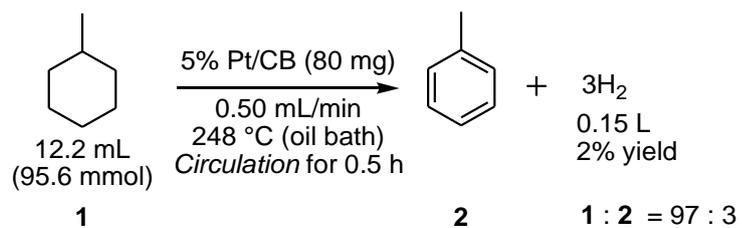


**Figure 4-7.** The heating profile of the straight glass cartridge with flowing MCH (1) in the presence of 5% Pt/CB, CB, or DIAION HP20 (HP20) polystyrene-divinylbenzene polymer beads. a) The heating profile of the 5% Pt/CB-packed straight glass cartridge with flowing MCH (1) under 10 W microwave irradiation after 0, 40, and 441 s, respectively. b) The temperature of the 5% Pt/CB-packed straight glass cartridge with flowing MCH (1) under 10 W microwave irradiation after 441 s. c) The heating profile of the CB-packed straight glass cartridge with flowing MCH (1) under 10 W microwave irradiation after 440 s. d) The heating profile of the HP20-packed straight glass cartridge with flowing MCH (1) under 10 W microwave irradiation after 390 s.

次に、脱水素反応におけるマイクロ波加熱の優位性 (マイクロ波効果) について検討した (Scheme 4-2). SUS 製の反応管に 5% Pt/CB (80 mg) を充填し、オイルバスに沈め 248 °C に加熱しながら MCH を循環送液したが、30 分間でわずか 0.15 L (2%) の水素が得られるのみであった。10 W マイクロ波照射条件では 30 分間で約 1.80 L (25%) の水素が生成するため、マイクロ波加熱の優位性は明らかである。

以上、特異的な加熱特性を示すマイクロ波により、局所的に効率良く加熱された CB 上の Pt と MCH がフロー触媒反応管内で直接接触することで、脱水素反応が極めて効率良く進行しているものを合理的に示すことができた。

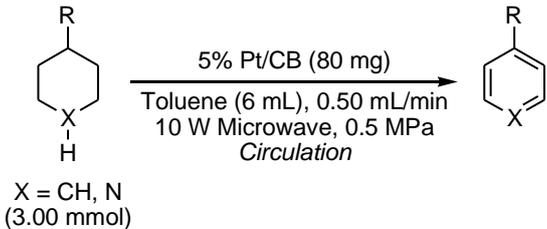
**Scheme 4-2.** Controlled study under conventional oil bath heating continuous flow conditions.



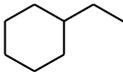
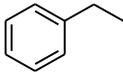
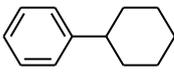
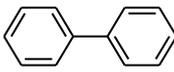
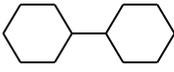
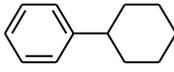
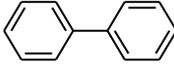
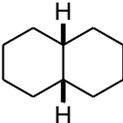
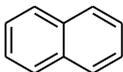
## 第六節 基質適用性

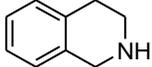
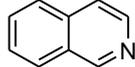
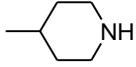
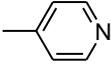
前節で示した脱水素型芳香化反応の基質適用性を検討した (Table 4-2). シクロヘキサンとエチルシクロヘキサン反応をメチルシクロヘキサンと同様に実施したところ、シクロヘキサンは2時間で、またエチルシクロヘキサンは 5.5 時間で対応する芳香環に良好な転化率で変換された (Entries 1 and 2). フェニルシクロヘキサン (Entry 3), ビシクロヘキシル (Entry 4), *cis*-デカヒドロナフタレン (Entry 5), 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (Entry 6), および 4-メチルピペリジン (Entry 7)については、トルエンに溶解・希釈した溶液を用いて検討した. すなわち、基質 (3.00 mmol, 0.5 M) に対してトルエンを 6 mL 使用して、10 W マイクロ波照射下、流速 0.50 mL/min, 背圧 0.5 MPa で 5% Pt/CB 充填カートリッジに循環送液した. フェニルシクロヘキサンの芳香化は円滑に進行し、3 時間で 75% のビフェニルが生成した. ビシクロヘキシルの場合には、ビフェニルと部分的に芳香化されたフェニルシクロヘキサンがそれぞれ 64%と 10%の収率で得られた. 水素貯蔵物質として有望な二環性の *cis*-デカヒドロナフタレンの脱水素も効率良く進行し、ナフタレンが高収率で生成した. さらに、報告例の少ない窒素を含む環状脂肪族化合物 (テトラヒドロイソキノリンと 4-メチルピペリジン) の芳香化にも適用可能であり、対応する複素芳香族化合物が効率良く生成した.

**Table 4-2.** Dehydrogenation of alicyclic compounds.



X = CH, N  
(3.00 mmol)

| Entry          | Substrate   | Product   | Time (h) | GC yield (%)          |
|----------------|---|---|----------|-----------------------|
| 1 <sup>a</sup> |  |  | 2        | -(12:88) <sup>b</sup> |
| 2 <sup>a</sup> |  |  | 5.5      | -(18:82) <sup>b</sup> |
| 3              |  |  | 3        | 75                    |
| 4              |  |  | 3        | 10                    |
|                |   |  |          | 64                    |
| 5              |  |  | 4        | 77                    |

|   |   |   |     |    |
|---|---|---|-----|----|
| 6 |  |  | 2   | 95 |
| 7 |  |  | 3.5 | 78 |

[a] Cyclohexane (11.0 mL, 102 mmol) and ethylcyclohexane (12.2 mL, 85.7 mmol) were used directly in the flow solutions without backpressure.

[b] The product ratio was determined by  $^1\text{H}$  NMR.

以上、5% Pt/CB とマイクロ波加熱フロー反応を組み合わせ、わずか 10 W のマイクロ波照射で有機ハイドライド（水素貯蔵有機物質）として有望な MCH から水素を効率良く取り出す手法の確立に成功した。照射されたマイクロ波を触媒担体である CB に選択的に吸収させることで、従来の伝熱加熱では形成できないエネルギー集約型反応場を形成している。照射したマイクロ波 (10 W) の 90% 以上が反応系に吸収され、さらに照射したマイクロ波の 23.9% が実際に脱水素プロセスの化学変換エネルギーとして使用されているため、本法はエネルギー効率に優れた水素社会を支える方法論としての可能性が示された。使用する触媒は、活性が低下することなく、少なくとも 12 時間の連続水素製造が可能であり、高い触媒回転率を発揮することも実用上の強みである。複素脂環式化合物を含む MCH 以外の飽和環状炭化水素の脱水素型芳香化にも適用可能であり、芳香化合物の新規合成法としての適用も期待される。

## 第五章 結論

効率的でグリーンな有機合成プロセスを構築するためには、環境負荷が小さく安全な触媒やエネルギー効率に優れた新技術の開発とそれらを組み合わせた方法論の開発が必須である。不均一系触媒は、基本的には空気中で安定なものが多く、反応後の単純なる過で回収・再利用が可能であるなど、操作性やコストパフォーマンスの点でメリットがある。フロー技術は反応効率の向上や大量合成に適しており、マイクロ波も対象化合物を効率良く加熱するため有効な技術である。

著者は、新しい機能性不均一系触媒の開発とともに、フロー反応とマイクロ波技術を組み合わせた方法論を開発した。以下、得られた知見を要約する。

1. 分子内に第三級アミンが装備された陰イオン交換樹脂に担持したパラジウム触媒、7% Pd/WA30 は、2 価 Pd を樹脂に吸着にした後、還元することで調製した。調製後の触媒には、2 価と 0 価の Pd 種がナノサイズの粒子として均一に分散していることを明らかにした。
2. 7% Pd/WA30 は比較的強い接触還元触媒活性を示し、脂肪族ベンジルエーテル、ベンジルアルコール、シリルエーテル以外の還元性官能基を還元・脱保護できる。この触媒活性は、Pd 種が担体の第三級アミンで適度に被毒されて発現したと考えている。溶液中への触媒金属溶出は認められず回収再利用が可能である。
3. WA30 の第三級アミノ基は鈴木-宮浦反応では Pd の補助リガンドとして作用し、反応性の低い芳香族塩素化合物のカップリングを促進することが明らかとなった。触媒はろ過で容易に回収でき、生成物中の金属夾雑も無いためプロセス化学的に優れた特性を有している。触媒の構造変化に伴う触媒活性低下が認められるため再利用には適さない。
4. 7% Pd/WA30 とマイクロ波-フロー装置を組み合わせた溝呂木-Heck 反応を確立した。様々なヨウ化アリールとアルケンのカップリングに適用できることも示した。触媒の連続使用も可能であり実用的適用にも適している。
5. 粒状活性炭担持型白金族触媒 (5% Pt/CB) とマイクロ波フロー反応を組み合わせ、わずか 10 W のマイクロ波照射で進行するメチルシクロヘキサンの脱水素化反応による水素製造法と、複素脂環式化合物を含む飽和環状炭化水素の脱水素型芳香化反応を確立した。本法では粒状活性炭がマイクロ波を選択的に吸収することで形成されるエネルギー集約型反応場が極めて重要である。エネルギー効率にも優れており、長時間の連続水素製造が可能である。

以上の研究成果は以下の学術雑誌に報告した。

- (1) Tertiary-amino-functionalized resin-supported palladium catalyst for the heterogeneous Suzuki–Miyaura reaction of aryl chlorides, Y. Monguchi, T. Ichikawa, M. Netsu, T. Hattori, T. Mizusaki, Y. Sawama, H. Sajiki, *Synlett* **2015**, 26, 2014–2018.
- (2) Development of a unique heterogeneous palladium catalyst for Suzuki–Miyaura reaction using (hetero)aryl chlorides and chemoselective hydrogenation, T. Ichikawa, M. Netsu, M. Mizuno, T. Mizusaki, Y. Takagi, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2269–2279.
- (3) A practical method for heterogeneously-catalyzed Mizoroki–Heck reaction: flow system with adjustment of microwave resonance as an energy source. T. Ichikawa, M. Mizuno, S. Ueda, N. Ohneda, H. Odajima, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2018**, 74, 1810–1816.
- (4) Microwave-mediated site-selective heating of spherical-carbon-bead-supported platinum for the continuous, efficient catalytic dehydrogenative aromatization of saturated cyclic hydrocarbons, T. Ichikawa, T. Matsuo, T. Tachikawa, T. Yamada, T. Yoshimura, M. Yoshimura, Y. Takagi, Y. Sawama, J. Sugiyama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 3052–3061.

## 謝辞

本研究の遂並びに本論文作成に際して、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。

研究室配属時から長きにわたり、本研究の実施、直接指導、御討論並びに御激励を頂きました第一薬科大学薬品化学分野（元 岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室 准教授）門口泰也 教授に深く感謝いたします。

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 准教授に深く感謝いたします。

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 山田強 助教に深く感謝いたします。

本研究の推進にあたり煩雑な事務手続きを引き受けてくださり、また有益な御助言、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 森重千絵 事務員に深く感謝いたします。

実験に際して御協力頂きました服部倫弘 博士，根津萌子 学士，上田舜 修士，水野将弘 学士，松尾知寛氏，立川拓夢氏に感謝いたします。

実験の推進に際して有益な御助言ならびに技術的指導を賜りました独立開発法人産業技術総合研究所ナノ材料研究部門主任研究員 杉山順一 博士に深く感謝いたします。

陰イオン交換樹脂 DIAION WA30 をご提供していただきました三菱ケミカル株式会社に感謝いたします。

マイクロ波フロー装置のご貸与並びに有益な御助言をいただきました株式会社サイダ・FDS の小田島博道様，大根田訓之様，吉村武郎様に深く感謝いたします。

触媒のご貸与並びに物性評価にご協力していただきましたエヌ・イー ケムキャット株式会社の高木由紀夫様，吉村昌寿様，水崎智照様に感謝いたします。

長井記念薬学研究奨励支援事業 (N-163606) で，平成 28 年度から 29 年度に渡り博士課程の生活に関する支援をいただいた日本薬学会に深く感謝いたします。

平成 29 年度 笹川科学研究助成 (No. 29-305) にして，博士課程における研究遂行援助を賜った公益財団法人日本科学協会に深く感謝いたします。

JSPS DC2 特別研究員 (18J14100) として，平成 30 年度の研究遂行と生活費の支援を賜った日本学術振興会に深謝いたします。

実験に際して御討論、御助言をいただ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。

最後に、研究室配属から 6 年間研究を一心に続けて来られたのは、一重に家族の支えのおかげです。心より感謝いたします。

## 実験の部

### 第三章, 第四章の実験に関する事項

#### General

All reagents and solvents were obtained from commercial sources and used without further purification. Pd(OAc)<sub>2</sub> and 5% Pt/CB were obtained from N.E. Chemcat Co. (Tokyo, Japan). The microwave flow reactor (MW generator: MOC-33, MW irradiator: MA-41, pump unit: YA-20) was developed by Saida FDS Inc., Yaidzu, Shizuoka, Japan. The straight glass cartridge was also obtained from Saida FDS Inc. Gas chromatography (GC) analyses were performed on Shimadzu GC-2010 equipped with a flame ionization detector (FID) and a DB-WAX capillary column and GL Science GC-3200 equipped with a thermal conductivity detector (TCD) and an MS-5A-packed column. Melting points (uncorrected) were determined on a Sansyo melting point apparatus SMP-300. IR spectra (neat) were measured using a Bruker Alpha FT-IR spectrometer. The <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a JEOL JNM ECA-500 (500 MHz for <sup>1</sup>H NMR and 125 MHz for <sup>13</sup>C NMR), ECS-400 (400 MHz for <sup>1</sup>H NMR and 100 MHz for <sup>13</sup>C NMR), or AL-400 (400 MHz for <sup>1</sup>H NMR and 100 MHz for <sup>13</sup>C NMR) spectrometer. CDCl<sub>3</sub> or CD<sub>3</sub>OD was used as the solvent for NMR measurement. Chemical shifts (δ) are expressed in part per million and internally referenced (0.00 ppm for tetramethylsilane for <sup>1</sup>H NMR and 77.0 ppm for <sup>13</sup>C NMR for CDCl<sub>3</sub>, and 3.30 ppm for <sup>1</sup>H NMR and 49.0 ppm for <sup>13</sup>C NMR for CD<sub>3</sub>OD). Mass spectra (EI) were taken on a JEOL JMS Q1000GC Mk II Quad GC/MS. High resolution mass spectra were measured by Shimadzu hybrid LCMS-IT-TOF (LCMS-IT-TOF). The Hitachi HD-2000 STEM, ULVAC-PHI PHI QuanteraSXM, Shimadzu ICPS-8100, and PANalytical X'Pert PRO-MPD were used for the scanning transmission electron microscope (STEM) analysis, X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy (ICP-AES), and X-ray diffraction analysis (XRD), respectively. All of <sup>1</sup>H NMR spectra of known products were identical with those in the literature.

#### Abbreviations

s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br s = broad singlet, MW = microwave, MCH = methylcyclohexane.

### 第三章 陰イオン交換樹脂担持型パラジウム触媒の開発に関する実験

#### 第三章 第二節 触媒調製と物性評価に関する実験

##### Preparation of 7% Pd/WA30 (Scheme 3-1)

A mixture of the lyophilized DIAION WA30 [3.00 g (net)] in a solution of Pd(OAc)<sub>2</sub> [476 mg, 2.12 mmol (226 mg, palladium quantity)] in EtOAc (30 mL) was stirred under an Ar atmosphere at rt for 4 days. The resulting reddish solid was collected on a Kiriya funnel (1 μm), washed with EtOAc (20 mL × 5), H<sub>2</sub>O (20 mL × 5), and MeOH (20 mL × 5), and dried under vacuum for 12 h. The filtrate was concentrated in vacuo and then transferred to a 100 mL volumetric flask with H<sub>2</sub>O. Its atomic absorption analysis indicated that 1.78 ppm (178 μg) of palladium species was present. The collected solid was then stirred with NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (319 mg, 6.37 mmol) in H<sub>2</sub>O (30 mL) under Ar at rt for 1 d. The black solid was collected on a Kiriya funnel (1 μm), washed with H<sub>2</sub>O (20 mL × 5) and MeOH (20 mL × 5), then dried under vacuum for 12 h to produce the Pd/WA30 (3.43 g). The filtrate was concentrated in vacuo and then transferred to a 100 mL volumetric flask with H<sub>2</sub>O. Its atomic absorption analysis indicated that 0.12 ppm (12 μg) of the palladium species was present. The palladium amount, which was not captured on WA30, was found to be 190 μg (178 + 12 μg), which means that the palladium ratio of Pd/WA30 was 6.6% [(226-0.19)/3430 × 100].

#### 第三章 第三節 官能基選択的接触還元反応

##### 第三章 第三節 第一項 基質適用性に関する実験

##### Typical procedure for the hydrogenation reaction (Table 3-3)

A mixture of the substrate (250 μmol) and 7% Pd/WA30 (3.8 mg, 2.50 μmol) in MeOH (1 mL) was stirred under H<sub>2</sub> atmosphere (balloon) at room temperature. After a specific time, the mixture was passed through a cotton filter. The catalyst on the filter was washed with MeOH (5 mL × 3). The filtrate was concentrated under decreased pressure to afford the corresponding spectrometrically pure reduced product. If the reaction was incomplete after 24 h, the temperature was raised to 40 or 50 °C.

##### 1,2-Diphenylethane [CAS Reg. No. 103-29-7] (Table 3-3, entry 1)<sup>17</sup>

Obtained in 100% yield (90.7 mg, 498 μmol) from diphenylacetylene (89.2 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.23 (4H, m), 7.17 (6H, m), 2.90 (4H, s); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 141.7, 128.4, 128.3, 125.9, 37.9; MS (EI) m/z (%) 182 (M<sup>+</sup>, 66%), 91 (100%).

##### Ethyl 4-aminobenzoate [CAS Reg. No. 94-09-7] (Table 3-3, entry 2)<sup>17</sup>

Obtained in 100% yield (82.6 mg, 500 μmol) from ethyl 4-azidebenzoate (95.6 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.82 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.61 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.30 (2H, q, *J* = 7.4 Hz), 4.07 (2H, br s), 1.34 (3H, t, *J* = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 166.7, 150.7, 131.5, 120.0, 113.7, 60.3, 14.4; MS (EI) m/z (%) 165 (M<sup>+</sup>, 30%), 120 (100%).

##### 4-Aminobiphenyl [CAS Reg. No. 13204-49-2] (Table 3-3, Entry 3)<sup>57</sup>

Obtained in 89% yield (87.7 mg, 445 μmol) from 4-nitrostilbene (113 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.24 (2H, d, *J* = 6.8 Hz), 7.15 (3H, m), 6.93 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.55 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.37 (2H br s), 2.86–2.76 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 144.2, 142.0,

131.8, 129.1, 128.4, 128.2, 125.7, 38.2, 37.0; MS (EI)  $m/z$  (%) 197 ( $M^+$ , 20%), 106 (100%).

**1,3-Dimethyl-2-aminobenzene [CAS Reg. No. 82-67-2] (Table 3-3, entry 4)<sup>57</sup>**

Obtained in 81% yield (48.8 mg, 403  $\mu\text{mol}$ ) from 1,3-dimethyl-2-nitrobenzene (75.6 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) at 40 °C.

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  6.88 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 6.59 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.40 (2H, br s), 2.06 (6H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.5, 128.0, 121.3, 117.7, 17.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 121 ( $M^+$ , 100%).

**Benzhydrol [CAS Reg. No. 91-01-0] (Table 3-3, entry 5)<sup>58</sup>**

Obtained in 100% yield (92.2 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) from benzophenone (91.2 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) at 40 °C.

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.31–7.17 (m, 10H), 5.71 (s, 1H), 2.59 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  143.8, 128.4, 127.5, 126.5, 76.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 184 ( $M^+$ , 42%), 105 (100%).

**1-Phenyl-1-propanol [CAS Reg. No. 93-54-9] (Table 3-3, entry 6)<sup>59</sup>**

Obtained in 98% yield (66.7 mg, 490  $\mu\text{mol}$ ) from propiophenone (67.1 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) at 40 °C.

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.33–7.21 (5H, m), 4.50 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.53 (1H, br), 1.80–1.65 (2H, m), 0.87 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  144.6, 128.4, 127.4, 126.0, 76.0, 31.8, 10.1; MS (EI)  $m/z$  (%) 136 ( $M^+$ , 48), 77 (100).

**4-Propoxybenzylalcohol (Table 3-3, entry 7)**

Obtained in 97% yield (66.7 mg, 401  $\mu\text{mol}$ ) as white solid from 4-(2-propen-1-yloxy)-benzaldehyde (67.1 mg, 414  $\mu\text{mol}$ ) at 40 °C.

m.p. 31.0–31.8 °C; IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  3332, 2964, 2876, 1611, 1584, 1510, 1470, 1391, 1299, 1241, 1172, 1112, 1046, 1005, 977.2, 824.6, 586.5, 516.3;  $^1\text{H}$  NMR [400 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.27 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 4.61 (2H, s), 3.92 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.81 (2H, m), 1.62 (1H, br s), 1.03 (3H, t,  $J = 6.6$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  158.8, 132.9, 128.6, 114.5, 69.5, 65.1, 22.6, 10.5; HRMS (LCMS-IT-TOF) calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}$  [( $M+\text{Na}$ ) $^+$ ]: 189.0886, Found 189.0873.

**1-(4-Aminophenyl)ethanol [CAS Reg. No. 14572-89-5] (Table 3-3, entry 8)**

Recovered in 100% (68.6 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ).

**1-Phenylisobutanol [CAS Reg. No. 1565-75-9] (Table 3-3, entry 9)<sup>60</sup>**

Obtained in 99% yield (74.1 mg, 493  $\mu\text{mol}$ ) from 2-phenyl-3-butyn-2-ol (73.0 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.41 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.31 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.00 (1H, s), 1.82 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 1.52 (3H, s), 0.78 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  147.7, 127.9, 126.4, 124.8, 74.8, 36.6, 29.5, 8.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 150 ( $M^+$ , 0.2%), 121 (100%).

**4-Ethylaniline [CAS Reg. No. 589-16-2] (Table 3-3, entry 10)<sup>17</sup>**

Obtained in 99% yield (60.4 mg, 498  $\mu\text{mol}$ ) from benzyl *N*-(4-ethynylphenyl)carbamate (50.3 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  8.99 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.62 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 3.35 (2H, br s), 2.54 (2H, q,  $J = 7.7$  Hz), 1.18 (3H, t,  $J = 7.7$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  144.4, 134.6, 128.8, 115.5, 28.3, 16.2; MS (EI)  $m/z$  (%) 121 ( $M^+$ , 28%), 106 (100%), 91 (6%), 77 (13%).

***N*-Propylaniline [CAS. Reg. No. 622-80-0] (Table 3-3, entry 11)<sup>18</sup>**

Obtained in 98% (26.4 mg, ) from benzyl *N*-allyl-*N*-phenylcarbamate (53.5 mg, 200  $\mu\text{mol}$ ) at 40 °C.

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.18 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 6.68 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 6.60 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 3.07 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 1.63 (2H, m), 0.99 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 148.5, 129.2, 117.1, 112.7, 45.8, 22.7, 11.6; MS (EI) *m/z* (%) 135 (M<sup>+</sup>, 27%), 106 (100%).

**2-Amino-4-phenylbutane [CAS Reg. No. 22374-89-6] (Table 3-3, entry 12)<sup>61</sup>**

Obtained in 100% yield (29.8 mg, 200 μmol) from benzyl *N*-(1-methyl-3-phenylpropyl)carbamate (56.6 mg, 200 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.27 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.17 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 2.95–2.91 (1H, m), 2.68–2.60 (2H, m), 2.22 (2H, br s), 1.70–1.64 (2H, m), 1.12 (3H, d, *J* = 6.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 142.2, 128.3, 128.3, 125.7, 46.5, 41.6, 32.7, 23.7; MS (EI) *m/z* (%) 149 (M<sup>+</sup>, 2%), 91 (100%).

***N*-(2-methoxyphenyl)piperazine [CAS Reg. No. 35386-24-4] (Table 3-3, entry 13)<sup>62</sup>**

Obtained in 100% yield (42.5 mg, 221 μmol) from benzyl 4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-carboxylate (72.2 mg, 221 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.02–6.85 (m, 4H), 3.86 (3H, s), 3.07–3.02 (8H, m), 2.32 (2H, s); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 152.2, 141.8, 122.8, 120.9, 118.2, 111.1, 55.3, 52.1, 46.3; MS (EI) *m/z* (%) 192 (M<sup>+</sup>, 38%), 150 (100%).

**Phenylethylamine [CAS Reg. No. 64-04-0] (Table 3-3, entry 14)<sup>63</sup>**

Obtained in 76% yield (23.0 mg, 190 μmol) from benzyl *N*-(2-phenylethyl)carbamate (63.8 mg, 250 μmol) at 50 °C.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31–7.19 (5H, m), 2.97 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.76 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 2.10 (2H, br s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.5, 128.8, 128.4, 126.1, 43.3, 39.6; MS (EI) *m/z* (%) 121 (M<sup>+</sup>, 11), 91 (100).

**3-Phenylpropanoic acid [CAS Reg. No. 501-52-0] (Table 3-3, entry 15)<sup>64</sup>**

Obtained in 98% yield (73.9 mg, 492 μmol) from benzyl cinnamate (119 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 11.5 (1H, br s), 7.30–7.20 (5H, m), 2.95 (2H, t, *J* = 7.7 Hz), 2.67 (2H, t, *J* = 7.7 Hz); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 179.5, 140.1, 128.5, 128.2, 126.3, 35.6, 30.5; MS (EI) *m/z* (%) 150 (M<sup>+</sup>, 38%), 104 (60%), 91 (100%).

**Hydroquinone [CAS Reg. No. 123-31-9] (Table 3-3, entry 16)<sup>65</sup>**

Obtained in 100% yield (64.2 mg, 583 μmol) from hydroquinone monobenzyl ether (117 mg, 584 μmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.60 (4H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 151.2, 116.8; MS (EI) *m/z* (%) 110 (M<sup>+</sup>, 100%), 81 (32%), 53 (23%).

**Hydrobenzointrile [CAS Reg. No. 767-00-0] (Table 3-3, entry 17)<sup>66</sup>**

Obtained in 94% yield (56.2 mg, 472 μmol) from 4-benzyloxybenzointrile (105 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.54 (2H, d, *J* = 7.4 Hz), 6.95 (2H, d, *J* = 7.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 160.1, 134.3, 119.2, 116.4, 103.2, 29.7; MS (EI) *m/z* (%) 119 (M<sup>+</sup>, 100%), 91 (26%).

**2-Methoxy-4-propylphenol [CAS Reg. No. 2785-87-7] (Table 3-3, entry 18)<sup>67</sup>**

Obtained in 99% yield (82.3 mg, 495 μmol) from 1-benzyloxy-2-methoxy-4-(1-propenyl)benzene (127 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 6.83 (1H, d, *J* = 6.2 Hz), 6.65 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 5.59 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.50 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 1.56 (2H, m) 0.95 (3H, t, *J* = 6.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 145.2, 143.5, 134.6, 120.9, 114.1, 111.0, 55.7, 37.7, 24.8, 13.7; MS (EI) *m/z* (%) 166(M<sup>+</sup>, 77%), 137(100%).

**Boc-Ser(Bn)-OH [CAS Reg. No. 23680-31-1] (Table 3-3, entry 19)**

Obtained in 75% yield (44.0 mg, 149 μmol) from Boc-Ser(Bn)-OBn (77.1 mg, 200 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.36–7.28 (5H, m), 5.39 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.56 (2H, s), 4.47 (1H, m), 3.94 (1H, m), 3.71 (1H, m), 1.42 (9H, s); <sup>13</sup>C NMR [400 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 175.6, 155.7, 137.3, 128.4, 127.8, 127.6, 80.3, 73.4, 69.7, 53.8, 28.3; HRMS (LCMS-IT-TOF) calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> [(M+H)<sup>+</sup>] 296.1492, Found 296.1462.

**1,2-Dibenzoyloxyethane [CAS Reg. No. 622-22-0] (Table 3-3, entry 20)**

Recovered in 96% (109 mg, 450 μmol).

**Benzyl isoamyl ether [CAS Reg. No. 122-73-6] (Table 3-3, entry 21)**

Recovered in 91% (81.2 mg, 455 μmol).

**1,2-Diphenylethanol [CAS Reg. No. 614-29-9] (Table 3-3, entry 22)<sup>68</sup>**

Obtained in 99% yield (96.7 mg, 488 μmol) from *trans*-stilbenoxide (98.1 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.30–7.11 (10H, m), 4.77 (1H, m), 2.94 (2H, m) 2.23 (1H, br s); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 138.5, 128.9, 128.4, 126.3, 63.5, 39.1; MS (EI) *m/z* (%) 122 (39%), 91(100%), 77 (5%).

**1-*tert*-Butyldimethylsilyloxy-3-phenylpropane [CAS Reg. No. 69404-95-1] (Table 3-3, Entry 23)<sup>18</sup>**

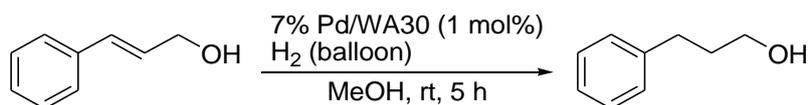
Obtained in 98% (126 mg, 505 μmol) from *trans*-cinnamyl *tert*-butyldimethylsilyl ether (128 mg, 515 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (ECS400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 7.26 (2H, m), 7.19–7.14 (3H, m), 3.62 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 2.67 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 1.83 (2H, m), 0.91 (9H, s), 0.05 (6H, s); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 142.2, 128.5, 128.6, 125.6, 62.3, 34.5, 32.1, 26.0, 18.3, -5.3; MS (EI) *m/z* (%) 193 (M<sup>+</sup>, 100%), 117 (21%), 89 (85%), 75 (43%).

### 第三章 第三節 第二項 金属溶出と触媒の再利用に関する実験

**Reuse test of 7% Pd/WA30 in hydrogenation (Table 3-4)**

A mixture of cinnamyl alcohol (335 mg, 2.50 mmol) and 7% Pd/WA30 (38.0 mg, 25.0 μmol) in MeOH (10 mL) was stirred under H<sub>2</sub> atmosphere (balloon). After 5 h, the mixture was filtered using a Kiriya funnel (1 μm filter paper). The catalyst on the filter was washed with EtOAc (3 mL × 5), and the filtrate was concentrated in vacuo to give 3-phenyl-1-propanol in 100% yield (342 mg, 2.51 mmol). The recovered catalyst was dried at room temperature under reduced pressure overnight, then weighed (36.9 mg, 97 %). The reaction for the second run was carried out in the same manner as the first run except for the usage of cinnamyl alcohol (326 mg, 2.43 mmol) and 7% Pd/WA30 (36.9 mg, 24.3 μmol). 3-Phenyl-1-propanol was obtained in 100% yield (330 mg, 2.42 mmol). The recovered catalyst was dried at room temperature under reduced pressure overnight, then weighed (36.9 mg, 100%). The reactions for the third to fifth runs were also carried out likewise first run except for the usage of substrate and catalyst. The results were summarized in the following table.



| Run | Quantity          |                               |                |                    |
|-----|-------------------|-------------------------------|----------------|--------------------|
|     | Substrate         | Used catalyst                 | Product yield  | Recovered catalyst |
| 1st | 335 mg, 2.50 mmol | 38.0 mg, 25.0 $\mu\text{mol}$ | 342 mg (100 %) | 36.9 mg (97%)      |
| 2nd | 326 mg, 2.43 mmol | 36.9 mg, 24.3 $\mu\text{mol}$ | 330 mg (100%)  | 36.9 mg (100%)     |
| 3rd | 326 mg, 2.43 mmol | 36.9 mg, 24.3 $\mu\text{mol}$ | 329 mg (100%)  | 35.8 mg (97%)      |
| 4th | 316 mg, 2.35 mmol | 35.8 mg, 23.5 $\mu\text{mol}$ | 320 mg (100%)  | 34.7 mg (97%)      |
| 5th | 306 mg, 2.28 mmol | 34.7 mg, 28.8 $\mu\text{mol}$ | 310 mg (100 %) | 33.2 mg, (96%)     |

**3-Phenyl-1-propanol [CAS Reg. No. 122-97-4] (Table 3-4)<sup>69</sup>**

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.29–7.16 (5H, m), 3.63 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 2.68 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 1.87 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.7, 128.3, 128.3, 125.7, 62.0, 34.1, 32.0; MS (EI)  $m/z$  (%) 136 ( $M^+$ , 33), 91 (100).

### 第三章 第四節 芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応

#### 第三章 第四節 第二項 基質適用性に関する実験

##### Typical procedure for the coupling reaction between aryl chlorides and arylboronic acids (Table 3-6)

7% Pd/WA30 (19.0 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ), the aryl chloride (250  $\mu\text{mol}$ ), the arylboronic acid (375  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (163 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and DMA (1 mL) were added in a test tube. The mixture was stirred at 80 °C under Ar atmosphere. The reaction progress was monitored by thin layer chromatography (TLC) (hexane/EtOAc, 5:1). After complete consumption of the aryl chloride or 24 h (if the reaction was incomplete), the mixture was cooled to rt, diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL), and filtered through a cotton filter. The catalyst on the filter was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL  $\times$  2) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL  $\times$  3). The combined filtrates were separated into two layers. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL), and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL  $\times$  4) and brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under decreased pressure.  $\text{CDCl}_3$  (ca. 1 mL) and 1,4-dioxane (8.53  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) were added to the residue. After the determination of the reaction yield by  $^1\text{H}$  NMR, the product was purified by silica gel column chromatography using hexane/EtOAc (10:1) as eluents to afford the corresponding biaryl.

##### 4-Acetylbiphenyl [CAS Reg. No. 92-91-1] (Table 3-6, entry 1)<sup>70</sup>

Obtained in 100% yield (48.6 mg, 248  $\mu\text{mol}$ ) from 4'-chloroacetophenone (38.3 mg, 248  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (2H d,  $J = 8.5$  Hz), 7.69 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.48 (2H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 7.41 (1H dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 2.65 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.8, 145.8, 139.8, 135.8, 128.9, 128.9, 128.2, 127.3 127.2, 26.7; MS (EI)  $m/z$  (%) 196 ( $\text{M}^+$ , 41), 181 (100).

##### 3-Acetylbiphenyl [CAS Reg. No. 3112-01-4] (Table 3-6, entry 2)<sup>71</sup>

Obtained in 80% yield (38.9 mg (198  $\mu\text{mol}$ ) from 3'-chloroacetophenone (38.3 mg, 248  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (61.0 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  8.18 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.53 (1H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 7.47 (2H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 2.65 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  198.1, 141.7, 140.1, 137.6, 131.7, 129.0, 128.9, 127.8 127.2, 126.9 (2C), 26.7; MS (EI)  $m/z$  (%) 196 ( $\text{M}^+$ , 66), 181 (100).

##### 2-Acetylbiphenyl [CAS Reg. No. 2142-66-7] (Table 3-6, entry 3)<sup>71</sup>

Obtained in 89% yield (43.6 mg, 222  $\mu\text{mol}$ ) from 2'-chloroacetophenone (38.4 mg, 249  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (61.0 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.56–7.49 (2H, m), 7.45–7.33 (7H, m), 2.00 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  204.9, 140.8, 140.7, 140.4, 130.7, 130.1, 128.8, 128.6, 127.8, 127.8, 127.4, 30.4; MS (EI)  $m/z$  (%) 196 ( $\text{M}^+$ , 46), 181 (100).

##### Ethyl Biphenyl-4-carboxylate [CAS Reg. No. 6301-56-0] (Table 3-6, entry 4)<sup>70</sup>

Obtained in 94% yield (53.4 mg, 236  $\mu\text{mol}$ ) from ethyl 4-chlorobenzoate (46.2 mg, 251  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  8.11 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.61 (2H, d,  $J =$

7.4 Hz), 7.45 (2H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 4.39 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 1.40 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  166.5, 145.5, 140.0, 130.1, 129.2, 128.9, 128.0, 127.2, 126.9, 60.9, 14.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 226 ( $\text{M}^+$ , 27), 198 (20) 181 (100).

#### **4-Nitrobiphenyl [CAS Reg. No. 92-93-3] (Table 3-6, entry 5)<sup>70</sup>**

Obtained in 97% yield (48.1 mg, 242  $\mu\text{mol}$ ) from 4-chloronitrobenzene (39.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  8.28 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.62 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.51–7.42 (3H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  147.6, 147.0, 138.7, 129.1, 128.9, 127.7, 127.3, 124.0; MS (EI)  $m/z$  (%) 199 ( $\text{M}^+$ , 46), 152 (100).

#### **4-(Trifluoromethyl)biphenyl [CAS Reg. No. 398-36-7] (Table 3-6, entry 6)<sup>71</sup>**

Obtained in 96% yield (57.0 mg, 257  $\mu\text{mol}$ ) from 4-chlorobenzotrifluoride (48.0 mg, 266  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.67 (4H, s), 7.59 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 7.46 (2H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  144.7, 139.8, 129.3 ( $^2J_{\text{C-F}} = 32$  Hz), 129.0, 128.2, 127.4, 127.3, 125.7 ( $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 123.0 ( $^1J_{\text{C-F}} = 270$  Hz); MS (EI)  $m/z$  (%) 222 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### **4-Methoxybiphenyl [CAS Reg. No. 613-37-6] (Table 3-6, entry 7)<sup>70</sup>**

Obtained in 64% yield (29.7 mg, 161  $\mu\text{mol}$ ) from 4-chloroanisole (35.7 mg, 251  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (91.4 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ) using 7%Pd/WA30 (38.0 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.55 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.41 (2H, dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 3.84 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (AL-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  159.1, 140.8, 133.7, 128.7, 128.1, 126.7, 126.6, 114.2, 55.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 184 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### **3-Methoxybiphenyl [CAS Reg. No. 2113-56-6] (Table 3-6, entry 8)<sup>70</sup>**

Obtained in 83% yield (37.9 mg, 206  $\mu\text{mol}$ ) from 3-chloroanisole (35.5 mg, 249  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (91.4 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ) using 7%Pd/WA30 (38.0 mg 25.0  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (244.4 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  7.58 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 7.36–7.32 (2H, m), 7.17 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.12 (1H, s), 6.89 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.85 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  159.9, 142.8, 141.1, 129.7, 128.7, 127.4, 127.2, 119.7, 112.9, 112.7, 55.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 184 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### **2-Methoxybiphenyl [CAS Reg. No. 86-26-0] (Table 3-6, entry 9)<sup>70</sup>**

Obtained in 15% yield (6.9 mg, 38  $\mu\text{mol}$ ) from 2-chloroanisole (35.6 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (91.4 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ) using 7%Pd/WA30 (38.0 mg 25.0  $\mu\text{mol}$ ) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54 (2H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.42 (2H, dd,  $J = 7.7, 7.7$  Hz), 7.35–7.31 (3H, m), 7.04 (1H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.82 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.4, 138.5, 130.9, 130.6, 129.5, 128.6, 128.0, 126.9, 120.8, 111.1, 55.5; MS (EI)  $m/z$  (%) 184 ( $\text{M}^+$ , 100).

#### **4-Acetyl-4'-methoxybiphenyl [CAS Reg. No. 13021-18-6] (Table 3-6, entry 10)<sup>73</sup>**

Obtained in 96% yield (54.2 mg, 240  $\mu\text{mol}$ ) from 4'-chloroacetophenone (38.5 mg, 249  $\mu\text{mol}$ ) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 8.00 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.64 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.99 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 3.85 (3H, s), 2.62 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 197.7, 159.9, 145.3, 135.2, 132.1, 128.9, 128.3, 126.6, 114.4, 55.3, 26.6; MS (EI) *m/z* (%) 226 (M<sup>+</sup>, 59), 211 (100).

**4-Acetyl-3'-methoxybiphenyl [CAS Reg. No.76650-30-1] (Table 3-6, entry 11)<sup>74</sup>**

Obtained in 100% yield (56.5 mg, 250 μmol) from 4'-chloroacetophenone (38.8 mg, 251 μmol) and 3-methoxyphenylboronic acid (76.0 mg, 500 μmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.66 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 7.14 (1H, m), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz), 3.86 (3H, s), 2.62 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.7, 159.9, 145.5, 141.2, 135.8, 129.9, 128.8, 127.2, 119.6, 113.4, 113.0, 55.3, 26.6; MS (EI) *m/z* (%) 226 (M<sup>+</sup>, 65), 210 (100).

**Ethyl 4'-Acetyl-4-biphenylcarboxylate [CAS Reg. No. 119838-61-8] (Table 3-6, entry 12)<sup>75</sup>**

Obtained in 91% yield (60.9 mg, 227 μmol) from ethyl 4-chlorobenzoate (46.1 mg, 250 μmol) and 4-acetylphenylboronic acid (61.5 mg, 375 μmol).

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 8.13 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.04 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.70 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.68 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.41 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 2.64 (3H, s), 1.42 (3H, t, *J* = 7.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (ECS-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 197.5, 166.2, 144.4, 144.0, 136.3, 130.1, 128.9, 127.3, 127.1, 61.0, 26.6, 14.3; MS (EI) *m/z* (%) 268 (M<sup>+</sup>, 32), 253 (100).

**4-Methoxy-4'-methylbiphenyl [CAS Reg. No. 53040-92-9] (Table 3-6, entry 13)<sup>76</sup>**

Obtained in 78% (38.4 mg, 194 μmol) from 4-chlorotoluene (31.6 mg, 250 μmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375 μmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.22 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 3.84 (3H, s), 2.38 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.9, 137.9, 136.3, 133.7, 129.4, 127.9, 126.6, 114.1, 55.3, 21.0; MS (EI) *m/z* (%) 198 (M<sup>+</sup>, 100).

**4-Methoxy-3'-methylbiphenyl [CAS Reg. No. 17171-17-4] (Table 3-6, entry 14)<sup>77</sup>**

Obtained in 79% (39.0 mg, 197 μmol) from 3-chlorotoluene (31.6 mg, 250 μmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375 μmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.36–7.34 (2H, m), 7.30 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 6.96 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 3.83 (3H, s), 2.40 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.0, 140.8, 138.2, 133.8, 128.6, 128.1, 127.5, 127.4, 123.8, 114.1, 55.3, 21.5; MS (EI) *m/z* (%) 198 (M<sup>+</sup>, 100).

**4-Methoxy-2'-methylbiphenyl [CAS Reg. No. 92495-54-0] (Table 3-6, entry 15)<sup>77</sup>**

Obtained in 66% yield (32.7 mg, 165 μmol) from 2-chlorotoluene (31.6 mg, 250 μmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375 μmol).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27–7.21 (6H, m), 6.95 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 3.84 (3H, s), 2.28 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.4, 141.5, 135.4, 134.3, 130.3, 130.2, 129.9, 126.9, 125.7, 113.4, 55.2, 20.5; MS (EI) *m/z* (%) 198 (M<sup>+</sup>, 100).

**4-Acetyl-4'-methylbiphenyl [CAS Reg. No. 5748-38-9] (Table 3-6, entry 16)<sup>76</sup>**

Obtained in 71% yield (37.1 mg, 176 μmol) from 4-chlorotoluene (31.6 mg, 250 μmol) and 4-

acetylphenylboronic acid (82.0 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR [400 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  8.05 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.52 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 2.61 (3H, s), 2.40 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR [100 MHz (ECS-400,  $\text{CDCl}_3$ )]  $\delta$  197.7, 145.7, 138.2, 136.9, 135.6, 129.6, 128.9, 127.0, 126.9, 26.6, 21.1; MS (EI)  $m/z$  (%) 210 ( $\text{M}^+$ , 82), 195 (100).

### **3-Acetyl-4'-methylbiphenyl [CAS Reg. No. 893734-36-6] (Table 3-6, entry 17)<sup>74</sup>**

Obtained in 59% (31.0 mg, 148  $\mu\text{mol}$ ) from 4-chlorotoluene (31.6 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 3-acetylphenylboronic acid (61.5 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (1H, dd,  $J = 2.0$  Hz), 7.91 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.78 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.54–7.50 (3H, m), 7.28 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 2.66 (3H, s), 2.41 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 141.6, 137.7, 137.5, 137.2, 131.5, 129.6, 129.0, 127.0, 126.9, 126.7, 26.8, 21.1; MS (EI)  $m/z$  (%) 210 ( $\text{M}^+$ , 53), 195 (100).

### **Typical procedure for the synthesis of heterobiaryls (Table 3-7)**

*Conditions A:* The conditions were the same as for the coupling between aryl chlorides and arylboronic acids. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/EtOAc as eluents to afford the corresponding heterobiaryl.

*Conditions B:* 7% Pd/WA30 (19.0 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ), the aryl chloride [or the heteroaryl chloride (250  $\mu\text{mol}$ )], the aryl boronic acid [or the heteroaryl boronic acid (375  $\mu\text{mol}$ )],  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (106 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and 2-PrOH (1 mL) were added in a test tube. The mixture was stirred at 80  $^\circ\text{C}$  under Ar atmosphere. The reaction progress was monitored with TLC (hexane/EtOAc, 5:1). After complete consumption of the aryl chloride or after 24 h (if the reaction was incomplete), the mixture was cooled to rt, diluted with EtOAc (5 mL), and passed through a cotton filter. The catalyst on the filter was washed with EtOAc (15 mL  $\times$  2) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL  $\times$  3). The combined filtrates were separated into two layers. The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL), and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under decreased pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography to afford the corresponding heterobiaryl.

### **4-Phenylpyridine [CAS Reg. No. 939-23-1] (Table 3-7, entry 1)<sup>78</sup>**

Obtained in 100% yield (38.7 mg, 249  $\mu\text{mol}$ ) from 4-chloropyridine hydrochloride (37.5 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 7.43–7.51 (5H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.2, 148.3, 138.1, 129.1, 129.0, 127.0, 121.6; MS (EI)  $m/z$  (%) 155 ( $\text{M}^+$ , 100).

### **4-(4-Methoxyphenyl)pyridine [CAS Reg. No. 5938-169] (Table 3-7, entry 2)<sup>79</sup>**

Obtained in 71% yield (32.9 mg, 178  $\mu\text{mol}$ ) from 4-chloropyridine hydrochloride (37.5 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.61 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5, 150.1, 147.7, 130.3, 128.1, 121.0, 114.5, 55.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 185 ( $\text{M}^+$ , 100).

### **4-(4-Acetylphenyl)pyridine (Table 3-7, entry 3)**

Obtained in 100% yield (49.2 mg, 249  $\mu\text{mol}$ ) as white solid from 4-chloropyridine hydrochloride (37.5 mg, 250

$\mu\text{mol}$ ) and 4'-acetylphenylboronic acid (61.5 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ).  
m.p. 92.3–94.2 °C; IR (neat)  $\nu_{\text{max}}$  2922, 2249, 2236, 2204, 2175, 2154, 2112, 2066, 2023, 2000, 1974, 1960, 16778, 1571, 1541, 1418, 1398, 1355, 1286, 1258, 1192, 1024, 958, 849, 804, 721, 679, 591, 564, 547, 520, 506, 489, 560, 440, 431, 410;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.08 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.55 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.5, 150.2, 147.1, 142.4, 137.2, 129.1, 127.2, 121.7, 26.7; MS (EI)  $m/z$  (%) 197 ( $\text{M}^+$ , 22), 182 (100); HRMS (LCMS-IT-TOF) calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  198.0913, Found: 198.0909.

### **3-Phenylpyridine [CAS Reg. No. 1008-88-4] (Table 3-7, entry 4)<sup>80</sup>**

Obtained in 92% yield (35.5 mg, 229  $\mu\text{mol}$ ) from 3-chloropyridine (28.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (163 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.86 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 8.60 (1H, dd,  $J = 5.0, 1.5$  Hz), 7.88 (1H, ddd,  $J = 8.0, 2.3, 1.5$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.48 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.41 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.37 (1H, dd,  $J = 8.0, 5.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.4, 148.2, 137.7, 136.6, 134.4, 129.0, 128.1, 127.1, 123.5; MS (EI)  $m/z$  (%) 155 ( $\text{M}^+$ , 100%).

### **2-Phenylpyridine [CAS Reg. No. 1008-89-5] (Table 3-7, entries 5 and 6)<sup>80</sup>**

Obtained in 30% yield (11.5 mg, 74.1  $\mu\text{mol}$ , entry 5) from 2-chloropyridine (28.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (91.4 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ) using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (244 mg, 750  $\mu\text{mol}$ ) and 7% Pd/WA30 (38.0 mg, 25.0  $\mu\text{mol}$ ).

Obtained in 56% yield (21.5 mg, 138  $\mu\text{mol}$ , entry 6) from 2-chloropyridine (28.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) using  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (106 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and 7% Pd/WA30 (19.0 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ).

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (1H, dd,  $J = 4.8, 1.5$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.78–7.73 (2H, m), 7.48 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.42 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.24 (1H, ddd,  $J = 7.0, 4.8, 1.5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.5, 149.6, 139.4, 136.7, 128.9, 126.9, 122.1, 120.6; MS (EI)  $m/z$  (%) 155 ( $\text{M}^+$ , 100%).

### **2-(4-Methoxyphenyl)pyridine [CAS Reg. No. 5957-90-4] (Table 3-7, entries 7 and 9)<sup>81</sup>**

Obtained in 47% yield (21.7 mg, 117  $\mu\text{mol}$ , entry 7) from 2-chloropyridine (28.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions B.

Obtained in 94% yield (43.6 mg, 235  $\mu\text{mol}$ , entry 9) from 2-bromopyridine (39.5 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions B.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (1H, dd,  $J = 4.0, 1.0$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.72–7.65 (2H, m), 7.16 (1H, ddd,  $J = 8.0, 4.0, 1.0$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 3.85 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.4, 157.0, 149.5, 136.6, 132.0, 128.1, 121.4, 119.8, 114.0, 55.3; MS (EI)  $m/z$  (%) 185 ( $\text{M}^+$ , 100).

### **2-(4-Acetylphenyl)pyridine [CAS Reg. No. 173681-56-6] (Table 3-7, entries 8 and 10)<sup>82</sup>**

Obtained in 40% yield (19.7 mg, 100  $\mu\text{mol}$ , entry 8) from 2-chloropyridine (28.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 4'-acetylphenylboronic acid (61.5 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions B.

Obtained in 52% yield (25.6 mg, 130  $\mu\text{mol}$ , entry 10) from 2-bromopyridine (39.5 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 4'-acetylphenylboronic acid (61.5 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions B.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (1H, ddd, *J* = 5.0, 1.5, 1.5 Hz), 8.11 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.07 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.81–7.80 (2H, m), 7.30 (1H, m), 2.66 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.8, 156.0, 149.9, 143.5, 137.1, 136.9, 128.8, 127.0, 122.9, 120.0, 26.8; MS (EI) *m/z* (%) 197 (M<sup>+</sup>, 47), 182 (100).

**2-(4-Methoxyphenyl)quinoline (6h) [CAS Reg. No. 16032-40-9] (Table 3-7, entry 11)<sup>83</sup>**

Obtained in 100% yield (58.7 mg, 249 μmol) from 2-chloroquinoline (40.9 mg, 250 μmol) and 4-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375 μmol) under conditions B.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14–8.11 (4H, m), 7.79–7.75 (2H, m), 7.69 (1H, ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.0 Hz), 7.47 (1H, ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.5 Hz), 7.03 (2H, d, *J* = 8.5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.7, 156.8, 148.2, 136.5, 132.1, 129.5, 129.4, 128.8, 127.4, 126.8, 125.8, 118.4, 114.1, 55.3; MS (EI) *m/z* (%) 235 (M<sup>+</sup>, 100).

**2-(4-Acetylphenyl)quinoline (Table 3-7, entry 12)**

Obtained in 90% yield (56.0 mg, 226 μmol) as a white solid from 2-chloroquinoline (40.9 mg, 250 μmol) and 4'-acetylphenylboronic acid (61.5 mg, 375 μmol) under conditions B.

m.p. 133.7–135.7 °C; IR (neat) *v*<sub>max</sub> 2959, 2924, 2853, 2349, 2237, 2330, 2324, 2319, 2195, 2166, 2139, 2030, 2011, 1726, 1669, 1616, 1598, 1575, 1550, 1510, 1435, 1403, 1355, 1320, 1285, 1128, 1077, 1042, 1009, 974, 958, 939, 863, 817, 788, 761, 671, 666, 641, 630, 615, 593, 573, 515, 483, 458, 423, 414, 406; <sup>1</sup>H NMR [400 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 8.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.22 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.18 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.08 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.89 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.74 (1H, m), 7.54 (1H, dd, *J* = 8.4, 8.4 Hz), 2.65 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 197.8, 155.7, 148.2, 143.7, 137.2, 136.9, 129.9, 129.8, 128.8, 127.6, 127.4, 127.3, 126.7, 118.8, 26.7; MS (EI) *m/z* (%) 247 (M<sup>+</sup>, 53), 232 (100); HRMS (LCMS-IT-TOF) calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO [(M+H)<sup>+</sup>] 248.1070, Found 248.1069.

**2-(2-Methoxyphenyl)quinoline [CAS Reg. No. 72195-25-6] (Table 3-7, entry 13)<sup>83</sup>**

Obtained in 55% yield (32.2 mg, 137 μmol) from 2-chloroquinoline (40.9 mg, 250 μmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (57.0 mg, 375 μmol) under conditions B.

<sup>1</sup>H NMR [400 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 8.17 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.89–7.81 (3H, m), 7.70 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.13 (1H, ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.03 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.85 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR [100 MHz (AL-400, CDCl<sub>3</sub>)] δ 157.2, 157.1, 148.3, 135.1, 131.4, 130.8, 129.7, 129.6, 129.2, 127.4, 127.0, 126.1, 123.4, 121.2, 111.4, 55.6; MS (EI) *m/z* (%) 235 (M<sup>+</sup>, 85), 234 (100).

**2-(4'-Acetylphenyl)benzofuran [CAS Reg. No. 132932-61-7] (Table 3-7, entries 14 and 15)<sup>24e</sup>**

Obtained in 85% yield (50.2 mg, 212 μmol, entry 14) from 4'-chloroacetophenone (38.6 mg, 250 μmol) and 2-benzofuranyl boronic acid (60.7 mg, 375 μmol) under conditions A.

Obtained in 9% yield (5.4 mg, 22.9 μmol, entry 15) from 4'-chloroacetophenone (38.6 mg, 250 μmol) and 2-benzofuranyl boronic acid (60.7 mg, 375 μmol) under conditions B.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.92 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 7.15 (1H, s), 2.62 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.3, 155.1, 154.5, 136.4, 134.5, 128.9, 128.8, 125.1, 124.7, 123.2, 121.3, 111.3, 103.6, 26.6; MS (EI) *m/z* (%) 236 (M<sup>+</sup>, 72), 221 (100).

**4-(4-Nitrophenyl)dibenzofuran [CAS Reg. No. 578027-20-0] (Table 3-7, entries 16 and 17)<sup>25</sup>**

Obtained in 100% yield (72.2 mg, 250 μmol, entry 16) from 4-chloronitrobenzene (39.4 mg, 250 μmol) and 5-

dibenzofuranyl boronic acid (53.0 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions A.

Obtained in 18% yield (13.0 mg, 44.9  $\mu\text{mol}$ , entry 17) from 4-chloronitrobenzene (39.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 5-dibenzofuranyl boronic acid (53.0 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions B.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.36 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.07 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.06–7.98 (2H, m), 7.62–7.60 (2H, m), 7.51–7.44 (2H, m), 7.39 (1H, ddd,  $J = 8.0, 8.0, 1.0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 153.1, 147.1, 143.0, 129.4, 127.7, 126.7, 125.4, 123.9, 123.7, 123.4, 123.3, 123.2, 121.4, 120.8, 111.8; MS (EI)  $m/z$  (%) 289 ( $\text{M}^+$ , 100).

### **3-(2-Benzofuranyl)quinoline [CAS Reg. No. 1004751-40-9] (Table 3-7, entry 18)<sup>25</sup>**

Obtained in 96% yield (58.9 mg, 240  $\mu\text{mol}$ ) from 3-bromoquinoline (52.0 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 2-benzofuranylboronic acid (60.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions B.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.31 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J = 8.5, 8.5$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.55–7.52 (2H, m), 7.31 (1H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 7.25 (1H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 7.17 (1H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0, 153.1, 147.5, 147.4, 130.6, 129.7, 129.3, 128.8, 128.1, 127.6, 127.3, 124.9, 123.6, 123.2, 121.2, 112.2, 102.9; MS (EI)  $m/z$  (%) 245 ( $\text{M}^+$ , 100).

### **6'-Methoxy-4,3'-bipyridine [CAS Reg. No. 381725-49-1] (Table 3-7, entry 19)<sup>84</sup>**

Obtained in 95% yield (44.1 mg, 237  $\mu\text{mol}$ ) from 4-chloropyridine hydrochloride (37.5 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) and 2-methoxypyridine-5-boronic acid (57.4 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under conditions A.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz), 7.85 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz), 7.47 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 6.87 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.00 (3H, s);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.7, 150.1, 145.3, 137.0, 126.8, 120.9, 113.3, 53.7; MS (EI)  $m/z$  (%) 186 ( $\text{M}^+$ , 94), 185 (100).

## 第三章 第四節 第三項 メカニズムに関する実験

### **Procedure for the study of carrier efficiency (Table 3-8)**

10% Pd/C or 10% Pd/HP20 (13.3 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ), 4'-chloroacetophenone (38.6 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ), phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (163 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and DMA (1 mL) were added in a test tube. The mixture was stirred at 80  $^\circ\text{C}$  under argon atmosphere. After 6 h, the catalyst on the filter was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL  $\times$  2) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL  $\times$  3). The combined filtrates were separated into two layers. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL), and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL  $\times$  4) and brine (20 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under decreased pressure.  $\text{CDCl}_3$  (ca. 1 mL) and 1,4-dioxane (8.53  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) were added to the residue to determine the reaction yield by  $^1\text{H}$  NMR.

### **Procedure for the mechanistic study (Table 3-9)**

A mixture of Pd catalyst (12.5  $\mu\text{mol}$ ) and amine (87.5  $\mu\text{mol}$ ) in a test tube was stirred at room temperature under an Ar atmosphere. After 1 h, 4'-chloroacetophenone (32.4  $\mu\text{L}$ , 250  $\mu\text{mol}$ ), phenylboronic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (163 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and DMA (1 mL) was added to the mixture. It was stirred at 80  $^\circ\text{C}$  under an Ar atmosphere. After the specific time, the mixture was cooled to room temperature, diluted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL), and passed through a cotton filter. The catalyst on the filter was washed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL  $\times$  2) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL  $\times$  3). The combined filtrates were separated into two layers. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$

(20 mL), and the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL × 4) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. CDCl<sub>3</sub> (ca. 1 mL) and 1,4-dioxane (8.53 μL, 100 μmol) as an internal standard were added to the residue, and the yield of 4-acetylbiphenyl was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

#### Radical trapping study (Scheme 3-5)

A mixture of 7% Pd/WA30 (19.0 mg, 12.5 μmol), 4'-chloroacetophenone (32.4 μL, 250 μmol), phenylboronic acid (45.7 mg, 375 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (163 mg, 500 μmol), and TEMPO (3.9 mg, 25.0 μmol) in DMA (1 mL) in a test tube was stirred at 80 °C under an Ar atmosphere. After 6 h, the mixture was cooled to rt, diluted with Et<sub>2</sub>O (5 mL), and passed through a cotton filter. The catalyst on the filter was washed with Et<sub>2</sub>O (15 mL × 2) and H<sub>2</sub>O (10 mL × 3). The combined filtrates were separated into two layers. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (20 mL), and the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL × 4) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. CDCl<sub>3</sub> (ca. 1 mL) and 1,4-dioxane (8.53 μL, 100 μmol) as an internal standard were added to the residue, and the yield of 4-acetylbiphenyl was determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

### 第三章 第四節 第四項 金属溶出と触媒の再利用に関する実験

#### 3.81 mmol-scale reaction between 4'-chloroacetophenone and phenylboronic acid (Scheme 3-6)

In the 50-mL round bottom-flask were placed 7% Pd/WA30 (285 mg, 188 μmol), 4'-chloroacetophenone (589 mg, 3.81 mmol), phenylboronic acid (586 mg, 5.63 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.44 g, 7.50 mmol) and DMA (15 mL). The mixture was stirred at 80 °C under an Ar atmosphere. After 12 h, the mixture was cooled to rt, diluted with Et<sub>2</sub>O (10 mL), and passed through a cotton filter. The catalyst on the filter was washed with Et<sub>2</sub>O (20 mL × 2) and H<sub>2</sub>O (20 mL × 2). The combined filtrate was separated into two layers. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (40 mL), and the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL × 4) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and filtered. The organic layers were transferred to a 200-mL volumetric flask, and Et<sub>2</sub>O was added to 200 mL. The aqueous layers were also transferred to a 200-mL volumetric flask, and water was added to 200 mL. 500 μL was sampled from the volumetric flask for organic layers, and concentrated in vacuo. To the residue was added CDCl<sub>3</sub> (ca. 0.5 mL) and 1,4-dioxane (4.25 μL, 50.0 μmol). The <sup>1</sup>H NMR smnalysis indicated that the reaction was completed and 4-phenyl-acetophenone was obtained in 93% yield. No palladium was detected from both layers by the ICP-AES.

#### Reuse test of 9% Pd/WA30 (Table 3-10)

Eight test tubes were prepared, and 7% Pd/WA30 (19.0 mg, 12.5 μmol), the 4'-chloroacetophenone (32.5 μL, 250 μmol), phenylboronic acid (45.7 mg, 375 μmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (163 mg, 500 μmol) and DMA (1 mL) were placed in each tube. The mixture in each test tube was stirred at 80 °C under an Ar atmosphere (balloon) for 9 h, then all the mixtures were filtered using a Kiriyaama funnel (1 μm filter paper). The catalyst on the filter was washed with Et<sub>2</sub>O (10 mL × 4) and H<sub>2</sub>O (10 mL × 6). The combined filtrates were separated into two layers. The aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O (20 mL), and the combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL × 2) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. To the residue was added CDCl<sub>3</sub> (ca. 1 mL) and 1,4-dioxane (8.53 μL, 100 μmol), and the yield of 4-acetylbiphenyl was determined to be 100% by

<sup>1</sup>H NMR. The catalyst on the filter was washed with Et<sub>2</sub>O (15 mL × 2) and H<sub>2</sub>O (10 mL × 3). The recovered catalyst was dried at room temperature under reduced pressure for 12 h, then weighed [150 mg, 99%, 150 ÷ (19.0 × 8) × 100]. The reaction for the second run was carried out in the same manner as the first run, but using five test tubes [total 4'-chloroacetophenone amount, 163 μL (32.5 μL × 5), 1.25 mmol (0.250 mmol × 5); total phenylboronic acid amount, 229 mg (45.7 mg × 5), 1.88 mmol (0.375 mmol × 5); total Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> amount, 815 mg (163 mg × 5), 2.50 mmol (500 μmol × 5); total catalyst amount, 95.0 mg (19.0 mg × 5)]. 4-Acetophenone was obtained in 100% yield after 24 h by <sup>1</sup>H NMR using 1,4-dioxane (8.53 μL, 100 μmol) as an internal standard, and the catalyst was recovered (94.3 mg, 99%). The reactions for the third to fifth runs were also carried out in the same manner as the first run except for the number of used test tubes. The results are summarized in the following table.

| Run | Numer of test tubes | Reaction Time (h) | Quantity   |  |                    |                              |
|-----|---------------------|-------------------|--|--|--------------------|------------------------------|
|     |                     |                   | Substrate & Reagents   | Used catalyst                                    | Recovered catalyst | Product yield <sup>[a]</sup> |
| 1st | 8                   | 9                 | 4'-Chloroacetophenone<br>260 μL (2.00 mmol)<br>[32.5 μL (250 μmol) × 8]          | 152 mg (100 μmol)<br>[19.0 mg (12.5 μmol) × 8]   | 150 mg (99%)       | 100%                         |
|     |                     |                   | Phenylboronic acid<br>366 mg (3.00 mmol)<br>[45.7 mg (375 μmol) × 8]             |  |                    |                              |
|     |                     |                   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>1.30 g (4.00 mmol)<br>[163 mg (500 μmol) × 8] |  |                    |                              |
| 2nd | 5                   | 24                | 4'-Chloroacetophenone<br>163 mg (1.25 mmol)<br>[32.5 μL (250 μmol) × 5]          | 95.0 mg (62.5 μmol)<br>[19.0 mg (12.5 μmol) × 5] | 94.3 mg (99%)      | 100%                         |
|     |                     |                   | Phenylboronic acid<br>229 mg (1.88 mmol)<br>[45.7 mg (375 μmol) × 5]             |  |                    |                              |
|     |                     |                   | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub><br>815 mg (2.50 mmol)<br>[163 mg (500 μmol) × 5] |  |                    |                              |
| 3rd | 3                   | 24                | 4'-Chloroacetophenone<br>97.5 μL (0.750 mmol)<br>[32.5 μL (250 μmol) × 3]        | 57.0 mg (37.5 μmol)<br>[19.0 mg (12.5 μmol) × 3] | 56.1 mg (98%)      | 76%                          |
|     |                     |                   | Phenylboronic acid<br>137 mg (1.13 mmol)<br>[45.7 mg (375 μmol) × 3]             |  |                    |                              |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  | $\text{Cs}_2\text{CO}_3$<br>489 mg (1.50 mmol)<br>[163 mg (500 $\mu\text{mol}$ ) $\times$ 3] |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|

[a] The yield was determined by  $^1\text{H}$  NMR analysis using 1,4-dioxane as an internal standard.

**Time-course study of the cross-coupling in the filtrate after removal of 7% Pd/WA30 by hot filtration (Table 3-11 and Figure 3-7)**

*Standard run:* Four test tubes were prepared, and the cross-coupling of 4'-chloroacetophenone (38.6 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) with phenylbromic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under Ar atmosphere was carried out using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (163 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and 7% Pd/WA30 (19.0 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in DMA (1 mL) at 80  $^\circ\text{C}$  in each test tube. The reaction mixture was treated after 1 h, 2 h, 3.5 h, or 6 h, according to the general procedure for the 7% Pd/WA30-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction.  $\text{Et}_2\text{O}$  extracts of each reaction mixture were concentrated in vacuo, and yield of 4-acetylbiphenyl was determined by  $^1\text{H}$  NMR using 1,4-dioxane (8.53  $\mu\text{L}$ , 100  $\mu\text{mol}$ ) as an internal standard (10%, 71%, 93%, and 100% after 1 h, 2 h, 3.5 h, and 6 h, respectively).

*Hot filtration:* Three test tubes were prepared, and the cross-coupling of 4'-chloroacetophenone (38.6 mg, 250  $\mu\text{mol}$ ) with phenylbromic acid (45.7 mg, 375  $\mu\text{mol}$ ) under Ar atmosphere was carried out using  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (163 mg, 500  $\mu\text{mol}$ ) and 7% Pd/WA30 (19.0 mg, 12.5  $\mu\text{mol}$ ) in DMA (1 mL) at 80  $^\circ\text{C}$  in each test tube. After 1 h, each reaction mixture in the three test tubes was filtered using a 0.45- $\mu\text{m}$  Millipore membrane filter without cooling, and the catalyst was washed with DMA (1 mL). Each filtrate was heated again at 80  $^\circ\text{C}$  for 1 h, 2.5 h, or 5 h, then  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 mL  $\times$  2), and combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL  $\times$  3) and brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The yields of 4-acetylbiphenyl after reheating for 1 h, 2.5 h, and 5 h were determined using the same procedure for the standard run (13%, 39%, and 38%, respectively).

### 第三章 第五節 マイクロ波照射フロー式溝呂木–Heck 反応

#### 第三章 第五節 第一項 反応管の調製と反応装置に関する実験

##### Preparation of catalyst cartridge

*7% Pd/WA30-packed cartridge A:* Glass beads (0.991–1.397 mm diameter, 25 mg) were put on the glass filter, which was placed in a straight glass tube (cartridge A), then a small amount of cotton (ca. 7 mg) was placed on the glass beads. The 7% Pd/WA30 (203 mg) was tightly filled on the cotton plug by tapping the tube (3.8 cm catalyst layer in height), and another cotton plug (ca. 7 mg) was then placed on the catalyst to prevent movement of the 7% Pd/WA30 from the cartridge. Finally, more glass beads (250 mg) were placed on the cotton plug.

*7% Pd/WA30-packed cartridge B:* The 7% Pd/WA30 of (600 mg) was placed on a glass filter attached to the bottom of the bulging part (internal diameter, 8 mm) of the straight tube (internal diameter, 3 mm) (cartridge B), and glass beads (ca. 400 mg) were then placed on the catalyst.

#### 第三章 第五節 第二項 汎用有機溶媒のマイクロ波特性に関する実験

##### Solvent heating test (Table 3-12)

Into the 7% Pd/WA30-packed cartridge A was flowed MeCN (50 mL) from an Erlenmeyer flask acting as a reservoir at the flow rate of 0.30 or 0.15 mL/min along with irradiation of 5 or 10 W MW under a 1 MPa back-pressure. The temperature was measured using a thermocouple at the exit of the cartridge to avoid MW irradiation of the thermocouple. The MW irradiation was maintained until the temperature reached the steady state. DMA, EtOAc, and CPME (10 mL) was also flowed into the 7% Pd/WA30-packed cartridge A and the temperature was measured by a procedure similar to that for the MeCN.

In the case of toluene (50 mL), the temperature change was investigated in a setup similar to MeCN and DMA except for the use of cartridge B.

#### 第三章 第五節 第四項 基質適用性に関する実験

##### General procedure for Mizoroki–Heck reaction (Table 3-13)

*Single-pass manner* (conditions A and B): A solution of iodoarenes (1 mmol), alkenes (2 mmol), and Bu<sub>3</sub>N (condition A, 1.5 mmol; condition B, 3 mmol) in DMA (condition A, 10 mL; condition B, 4 mL) was prepared in a vial and flowed into cartridge A packed with 7% Pd/WA30 at the flow rate of 0.15 mL/min along with the MW irradiation (10 W) under the 1 MPa back-pressure in a single-pass manner. After the entire solution in the vial had passed through the catalyst cartridge, additional DMA (15 mL) was passed through the path to wash out the remaining reagents (total operation time: ca. 140 min). To the collected mixture were added EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL × 4) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. To the residue was added CDCl<sub>3</sub> (ca. 1.5 mL) and 1,4-dioxane (8.53 μL, 100 μmol) as an internal standard, and the yield was determined by <sup>1</sup>H NMR. The <sup>1</sup>H NMR sample was diluted with EtOAc (15 mL), washed three times with sat. aq. CuSO<sub>4</sub> (5 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated in vacuo. The residue was purified by silica gel column chromatography using hexane/EtOAc (10 : 1) as the eluent to give the corresponding substituted alkenes as the Mizoroki–Heck reaction product.

*Circulation manner* (condition C): When the TLC analysis revealed that the aryl iodide still remained unreacted after a single-pass of the reaction solution through the catalyst cartridge, both the starting and ending parts of the flow path were dipped into the reaction solution in a reservoir for circulation. After 7.5 h of circulation at the flow rate of 0.15 mL/min, the flow path was washed with DMA (15 mL). The recovered mixture was treated according to a procedure similar to that described for the single-pass setup.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(4-acetylphenyl)acrylate [CAS Reg. No. 173464-57-8] (Table 3-14, entry 1)<sup>85</sup>**

Obtained in 91% yield (223 mg, 0.905 mmol) by flowing a solution of 4'-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (716  $\mu$ L, 3.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  7.95 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.67 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 7.59 (2H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 6.51 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.21 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 2.60 (3H, s), 1.69 (2H, m), 1.44 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz)  $\delta$  196.8, 166.1, 142.6, 138.4, 137.6, 128.5, 127.8, 120.4, 64.3, 30.4, 26.3, 18.9, 13.4.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(3-acetylphenyl)acrylate [CAS Reg. No. 946008-51-1] (Table 3-14, entry 5)<sup>86</sup>**

Obtained in 93% yield (228 mg, 0.926 mmol) by flowing a solution of 3'-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz)  $\delta$  8.10 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz), 7.72–7.68 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz), 6.52 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.22 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 2.63 (3H, s), 1.70 (2H, m), 1.44 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J$  = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz)  $\delta$  197.1, 166.3, 143.0, 137.4, 134.7, 131.9, 129.5, 129.0, 127.4, 119.4, 64.3, 30.5, 26.4, 18.9, 13.5.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(2-acetylphenyl)acrylate [CAS Reg. No. 1269637-25-3] (Table 3-14, entry 6)<sup>87</sup>**

Obtained in 15% yield (36.9 mg, 0.150 mmol) by flowing a solution of 2'-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 12 W Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, AL-400)  $\delta$  8.15 (1H, d,  $J$  = 16.2 Hz), 7.75 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 7.59 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 7.52–7.46 (2H, m), 6.29 (1H, d,  $J$  = 16.2 Hz), 4.21 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 2.62 (3H, s), 1.69 (2H, m), 1.44 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, AL-400)  $\delta$  200.7, 166.5, 143.8, 138.1, 134.7, 131.8, 129.3, 129.1, 128.3, 120.8, 64.4, 30.6, 29.2, 19.1, 13.6.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(4-nitrophenyl)acrylate [CAS Reg. No. 86622-84-6, 131061-15-9] (Table 3-14, entry 8)<sup>85</sup>**

Obtained in 76% yield (189 mg, 0.758 mmol) by flowing a solution of 4-iodo-1-nitrobenzene (249 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, AL-400)  $\delta$  8.24 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.73–7.68 (3H, m), 6.58 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.24 (2H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.71 (2H, m), 1.45 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J$  = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz)  $\delta$  165.9, 148.3, 141.4, 140.4, 128.5, 124.0, 122.4, 64.7, 30.5, 19.0, 13.6.

**(*E*)-4-(2-Butoxycarbonylvinyl)benzoic acid ethyl ester [CAS Reg. No. 1221682-74-1] (Table 3-14, entry 10)<sup>88</sup>**

Obtained in 78% yield (216 mg, 0.782 mmol) by flowing a solution of ethyl 4-iodobenzoate (276 mg, 1.00

mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, AL-400)  $\delta$  8.05 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.69 (1H, d,  $J$  = 16.2 Hz), 7.58 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.52 (1H, d,  $J$  = 16.2 Hz), 4.38 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 4.22 (2H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 1.70 (2H, m), 1.47–1.38 (5H, m), 0.97 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, AL-400)  $\delta$  166.4, 165.7, 143.0, 138.4, 131.5, 129.9, 127.7, 120.4, 64.4, 61.0, 30.6, 19.0, 14.0, 13.6.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(4-bromophenyl)acrylate [CAS Reg. No. 91911-22-7, 131061-14-8] (Table 3-14, entry 11)<sup>84</sup>**

Obtained in 69% yield (196 mg, 0.692 mmol) by flowing a solution of 4-iodo-1-bromobenzene (283 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (716  $\mu$ L, 3.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz)  $\delta$  7.60 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 7.49 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 7.37 (2H, d,  $J$  = 8.5 Hz), 6.42 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.20 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 1.43 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  166.6, 143.0, 133.2, 132.0, 129.3, 124.3, 118.9, 64.4, 30.6, 19.1, 13.7.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(4-chlorophenyl)acrylate [CAS Reg. No. 42175-12-2, 123248-22-6] (Table 3-14, entry 13)<sup>90</sup>**

Obtained in 91% yield (216 mg, 0.905 mmol) by flowing a solution of 4-iodo-1-chlorobenzene (238 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 15 W Microwave irradiation was used.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, AL-400)  $\delta$  7.60 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 7.41 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.31 (2H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 6.39 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.20 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.67 (2H, m), 1.42 (2H, m), 0.95 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, AL-400)  $\delta$  166.4, 142.7, 135.8, 132.7, 128.9, 128.9, 118.6, 64.2, 30.5, 19.0, 13.5.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(4-fluorophenyl)acrylate [CAS Reg. No. 131061-12-6] (Table 3-14, entry 15)<sup>90</sup>**

Obtained in 57% yield (127 mg, 0.571 mmol) by flowing a solution of 4-iodo-1-fluorobenzene (222 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, AL-400)  $\delta$  7.62 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 7.50 (2H, m), 7.06 (2H, m), 6.36 (1H, d,  $J$  = 16.0 Hz), 4.21 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 1.43 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz)  $\delta$  166.8, 163.7 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 251 Hz), 143.1, 130.6 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 3.3 Hz), 129.8 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 8.4 Hz), 115.9 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 21.5 Hz), 64.3, 30.7, 19.1, 13.6.

**(*E*)-*n*-Butyl cinnamate [CAS Reg. No. 52392-64-0] (Table 3-14, entry 16)<sup>85</sup>**

Obtained in 86% yield (176 mg, 0.861 mmol) by flowing a solution of iodobenzene (204 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 15 W Microwave irradiation was used.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, AL-400)  $\delta$  7.68 (1H, d,  $J$  = 16.6 Hz), 7.50 (2H, m), 7.38–7.34 (3H, m), 6.43 (1H, d,  $J$  = 16.6 Hz), 4.20 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.68 (2H, m), 1.43 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J$  = 7.0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, AL-400)  $\delta$  167.0, 144.5, 134.4, 130.1, 128.8, 128.0, 118.2, 64.3, 30.7, 19.1, 13.7.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(*p*-tolyl)acrylate [CAS Reg. No. 123248-21-5] (Table 3-14, entry 18)<sup>85</sup>**

Obtained in 65% yield (141 mg, 0.646 mmol) by flowing a solution of 4-iodotoluene (218 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 12 W

Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 7.65 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.41 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.17 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.20 (2H, t, *J* = 7.3 Hz), 2.35 (3H, s), 1.68 (2H, m), 1.43 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 167.2, 144.5, 140.6, 131.7, 129.6, 128.0, 117.2, 64.3, 30.8, 21.4, 19.2, 13.7.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(4-methoxyphenyl)acrylate [CAS Reg. No. 173464-57-8, 40458-52-4, 121725-19-7] (Table 3-14, entry 20)<sup>85</sup>**

Obtained in 73% yield (172 mg, 0.734 mmol) by flowing a solution of 4-iodoanisole (234 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285 μL, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, AL-400) δ 7.63 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.46 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.88 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.31 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.19 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 1.68 (2H, m), 1.42 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, AL-400) δ 167.3, 161.2, 144.1, 129.5, 127.1, 115.6, 114.2, 64.1, 55.2, 30.7, 19.1, 13.6.

**(*E*)-*n*-Butyl 3-(3-methoxyphenyl)acrylate [CAS Reg. No. 346586-17-2] (Table 3-14, entry 21)<sup>91</sup>**

Obtained in 51% yield (119 mg, 0.508 mmol) by flowing a solution of 3-iodoanisole (234 mg, 1.00 mmol), *n*-butyl acrylate (285 μL, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, AL-400) δ 7.64 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 7.9 Hz), 7.11 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.03 (1H, s), 6.92 (1H, d, *J* = 7.9 Hz), 6.43 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 4.21 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.81 (3H, s), 1.69 (2H, m), 1.44 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, AL-400) δ 166.9, 159.8, 144.3, 135.7, 129.7, 120.6, 118.4, 116.0, 112.8, 64.3, 30.7, 19.1, 13.6.

**(*E*)-Benzyl 3-(4-acetylphenyl)acrylate (Table 3-14, entry 22)**

Obtained in 91% yield (254 mg, 0.906 mmol) as yellow solid by flowing a solution of 4'-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol), benzyl acrylate (307 μL, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

m.p. 51.7–52.8 °C; IR (neat)  $\nu_{\max}$  3035, 2996, 2957, 1713, 1673, 1631, 1562, 1454, 1410, 1369, 1356, 1329, 1307, 1281, 1263, 1204, 1182, 1148, 1116, 1075, 1003, 988, 956, 910, 870, 826, 750, 696, 682, 589, 580, 529, 498, 479, 455; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz) δ 7.95 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.73 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.58 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.42–7.33 (5H, m), 6.56 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 5.26 (2H, s), 2.60 (3H, s); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz) δ 197.3, 166.1, 143.5, 138.5, 137.9, 135.7, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 120.3, 66.5, 26.6; HRMS (ESI-IT-TOF) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>] 303.0992, Found: 303.0988.

**4-Acetyl-*trans*-stilbene [CAS Reg. No. 20488-43-1, 3112-03-6, 20488-42-0] (Table 3-14, entry 24)<sup>85</sup>**

Obtained in 30% yield (66.7 mg, 0.300 mmol) by flowing a solution of 4'-iodoacetophenone (246 mg, 1.00 mmol), styrene (223 μL, 2.00 mmol), and tributylamine (1.19 mL, 5.00 mmol) in DMA (10 mL). 10 W Microwave irradiation was used.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, AL-400) δ 7.92 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.56–7.50 (4H, m), 7.36 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.28 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.19 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 16.4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, AL-400) δ 197.3, 141.9, 136.6, 133.8, 131.3, 128.8, 128.7, 128.2, 127.3, 126.7, 126.4, 26.5.

### 第三章 第五節 第五項 メカニズムに関する実験

#### Heating efficiency of aryl iodides (Table 3-15)

Into the 7% Pd/WA30-packed cartridge A was flowed a solution of iodoarenes (1 mmol) in DMA (4 mL) from an Erlenmeyer flask acting as a reservoir at the flow rate of 0.15 mL/min along with irradiation of 10 W MW under a 1 MPa back-pressure. The temperature was measured using a thermocouple at the exit of the cartridge to avoid MW irradiation of the thermocouple. The MW irradiation was maintained until the temperature reached the steady state. The heating efficiency of a solution of *n*-butyl acrylate (2 mmol) and Bu<sub>3</sub>N (3 mmol) in DMA (4 mL) was also investigated in a procedure similar to that for iodoarenes.

#### Flow Mizoroki–Heck reaction using a heating oven (without MW irradiation) (Scheme 3-7)

A solution of 4'-iodoacetophenone (246 mg, 1 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2 mmol), and Bu<sub>3</sub>N (716  $\mu$ L, 3 mmol) in DMA (4 mL) was prepared in a vial and passed through the 7% Pd/WA30-packed (203 mg) cartridge in heated oven at 100 °C at the flow rate of 0.1 mL/min in a single-pass manner using KeyChem-H<sup>®</sup> (YMC Co., Ltd). After the whole solution of in the vial was flowed to the catalyst cartridge, additional DMA (15 mL) was passed through the path to wash out the remaining reagents. To the collected mixture were added EtOAc (20 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL  $\times$  4) and brine (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated in vacuo. To the residue was added CDCl<sub>3</sub> (ca. 1.5 mL) and 1,4-dioxane (8.53  $\mu$ L, 100  $\mu$ mol) as an internal standard. The desired product was produced in 87% yield determined by <sup>1</sup>H NMR analysis.

### 第三章 第五節 第六項 触媒の再利用と金属溶出に関する実験

#### Pd-leaching test

A solution of 4'-iodoacetophenone (246 mg, 1 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2 mmol), and Bu<sub>3</sub>N (716  $\mu$ L, 3 mmol) in DMA (4 mL) was prepared in a vial and passed through the 7% Pd/WA30-packed [203 mg (14.21 mg as Pd species)] cartridge at the flow rate of 0.15 mL min<sup>-1</sup> under MW irradiation (10 W) at 1 MPa back-pressure in a single-pass manner. After the entire solution in the vial had passed through the catalyst cartridge, the path was rinsed with additional DMA (15 mL) to wash out the remaining reagents. The combined DMA solution was diluted with EtOAc (20 mL) and washed with H<sub>2</sub>O (10 mL), and the layers were separated. The aqueous layer was further extracted with EtOAc (20 mL). The combined organic layers were washed with H<sub>2</sub>O (20 mL  $\times$  4) and brine (20 mL), and was transferred to a 100 mL volumetric flask together with additional EtOAc. Its atomic absorption analysis indicated that 1.249 ppm (124.9  $\mu$ g) of Pd species were eluted from the 7% Pd/WA30-packed cartridge into the organic layers. The combined aqueous layers were also transferred to a 100 mL volumetric flask together with additional H<sub>2</sub>O and its atomic absorption analysis indicated that Pd species were not detected in the aqueous layer (< 1 ppm; detection limit). The total Pd amounts leached from the catalyst was found to be 124.9  $\mu$ g (ca. 1% of Pd).

The crude compounds obtained from the reaction using a solution of 4'-iodoacetophenone (246 mg, 1 mmol), *n*-butyl acrylate (285  $\mu$ L, 2 mmol), and Bu<sub>3</sub>N (716  $\mu$ L, 3 mmol) in DMA (4 mL) under condition B was purified by silica gel column chromatography using hexane/EtOAc (10 : 1) as the eluent to give the coupling product (223 mg). The purified coupling product was solved in EtOAc (100 mL) using 100 mL volumetric flask. Its

atom absorption analysis indicated that no Pd species were observed (< 1 ppm; detection limit).

## 第四章 粒状活性炭担持型白金族触媒によるマイクロ波照射フロー式脱水素型酸化反応

### 第四章 第一節 メチルシクロヘキサンを水素源とした水素の連続製造法に関する実験

#### Preparation of 5% Pt/CB-Packed Cartridge

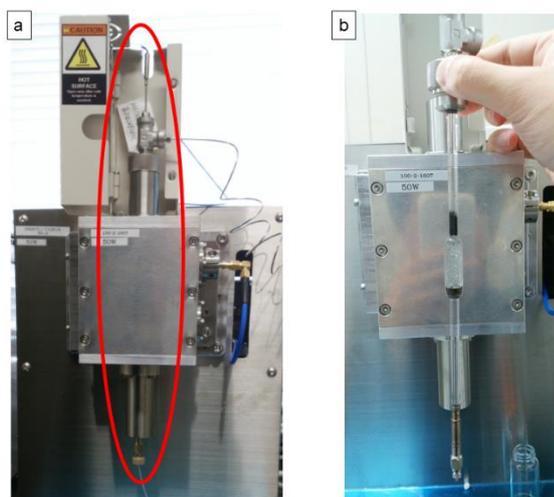
Glass beads (0.991–1.397 mm diameter, 2.01 g) were put on the glass filter, which was placed in a straight glass tube, and then a small amount of glass wool was placed on the glass beads. 5% Pt/CB (80.0 mg) was tightly filled on the glass wool by tapping the tube (1.4 cm catalyst layer in height), and another glass wool was then placed on the catalyst to prevent movement of the 5% Pt/CB from the cartridge (Figure S1). The average particle size and the surface area of CB are approximately 500  $\mu\text{m}$  and 1200  $\text{m}^2/\text{g}$ , respectively.



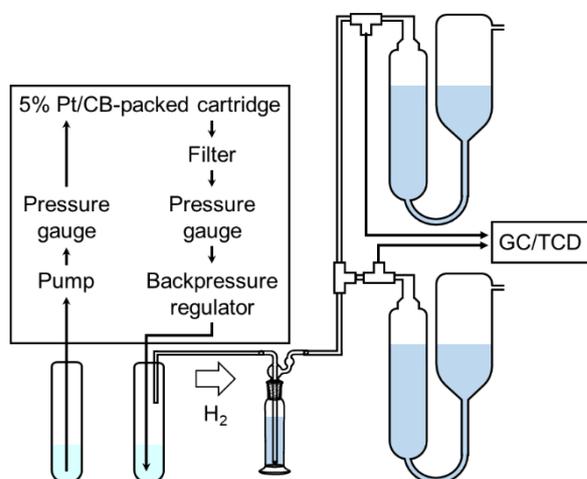
**Figure S1.** The 5% Pt/CB-packed cartridge.

#### Components of Experimental Devices

When the 5% Pt/CB (80 mg)-packed cartridge equipped with thermocouple was set in the MW cavity (Figure S2a, red circle), the catalyst was located on the horizontal center line in the MW cavity. Positional relation of the 5% Pt/CB-packed cartridge and the MW cavity is shown in Figure S2b. This device uses a solid state oscillator and enables to change the frequency of the irradiated microwave based on the shift of the resonant frequency with 1 W increment in between 1–50 W. The pump unit was equipped with plunger pump, two pressure gauges at the upstream and the downstream of 5% Pt/CB-packed cartridge, inline filter, and backpressure regulator. The reaction mixture was passed through the line as follow order: (1) reservoir, (2) plunger pump, (3) pressure gauge, (4) 5% Pt/CB-packed cartridge, (5) pressure gauge, (6) inline filter, (7) backpressure regulator, and (8) receiver (Figure S3). Two gas burets (1 L) were connected to reservoir at the end through the water-filled gas washing bottle. The generated gas flowed to receiver and was collected through the gas-flowing line as follows: (1) receiver, (2) water-filled gas washing bottle, (3) three-way stopcock for switching lines toward each gas burets, and (4) three-way stopcock for switching lines toward a gas buret or a gas-sampling bag (1 L) (Figure S3).



**Figure S2.** The positional relationship between 5% Pt/CB-packed cartridge and MW cavity. a) 5% Pt/CB-packed cartridge was set as ordinary. b) The position of 5% Pt/CB in the MW cavity.



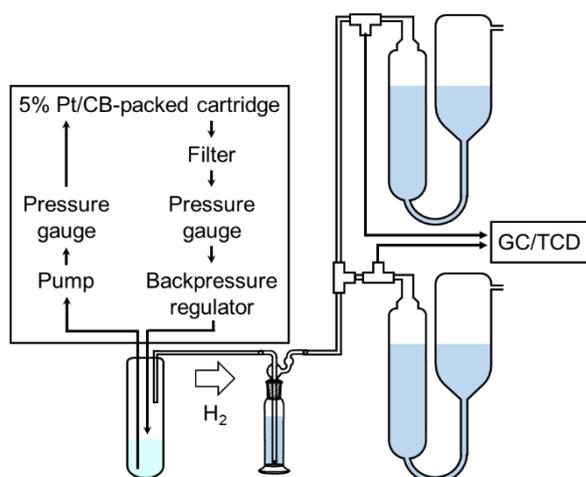
**Figure S3.** Experimental Device.

#### Dehydrogenation of methylcyclohexane (Table 4-1)

*Single-Pass Manner:* The whole flow path was filled with MCH. The exit line penetrating through the rubber septum was attached to receiver connected the gas-flowing line via a needle. MCH (total usage: 30 mL, 23.1 g, 235 mmol) was passed through the 5% Pt/CB (80 mg)-packed cartridge at the 0.5 mL/min under 10 W MW irradiation conditions without backpressure in a single-pass manner for 1 h. The generated gas was collected into two gas burets one by one in alternate shifts (3.30 L, Figure S3). The yield and purity of hydrogen in collected gas was determined by GC-TCD. The reaction conversion was determined by  $^1\text{H}$  NMR. Since 17.2 L (705 mmol) of hydrogen gas can be theoretically generated from 30 mL (23.1 g, 235 mmol) of MCH, 19.1% ( $3.30/17.2 \times 100$ ) of hydrogen was actually dehydrogenated from MCH during the single-pass operation.

*Circulation Manner:* The whole flow path was filled with MCH. The suction line and exit line were penetrated through the rubber septum and attached to reservoir connected the gas-flowing line via a needle. MCH was passed through the 5% Pt/CB-packed cartridge at the  $0.5 \text{ mL min}^{-1}$  under 10 W MW irradiation conditions without backpressure in a circulation manner for specific time (Figure S4). The operation was stopped when the rate of gas generation got decreased. The generated gas was collected into two gas burets one by one in

alternate shifts. The yield and purity of hydrogen in collected gas was determined by GC-TCD. The reaction conversion was determined by  $^1\text{H}$  NMR.



**Figure S4.** The reaction system for a circulation manner.

#### 第四章 第三節 触媒活性に関する検討に関する実験

##### **Study for the catalyst activity using various ratios of methylcyclohexane and toluene (Figure 4-4)**

The whole flow path was filled with MCH. The suction line and exit line were penetrated through the rubber septum and attached to reservoir connected the gas-flowing line via a needle. MCH was passed through the 5% Pt/CB-packed cartridge at the 0.5 mL/min under 10 W MW irradiation conditions without backpressure in a circulation manner for specific time. The operation was stopped when the rate of gas generation got decreased. The generated gas was collected into two gas burets one by one in alternate shifts. The yield and purity of hydrogen in collected gas was determined by GC-TCD. The reaction conversion was determined by <sup>1</sup>H NMR.

#### 第四章 第四節 連続反応への適用 に関する実験

##### **Time Course Study of Long-Time Experience (Figure 4-5)**

The reaction was carried out similar to that of “*circulation manner*” described above using 200 mL of MCH. MCH was passed through the 5% Pt/CB-packed cartridge at the 0.5 mL/min under 10 W MW irradiation conditions without backpressure in a circulation manner for 12 h. The generated gas was collected into two gas burets one by one in alternate shifts. The purity of hydrogen in collected gas was determined by GC-TCD.

##### **Calculation of Space Time Yield (STY)**

Our system: Based on the long-time experience, 33.9 L (1.51 mol) of hydrogen gas were obtained in the presence of 80.0 mg of 5% Pt/CB for 12 h. The volume of 5% Pt/CB in the straight glass cartridge (0.36 mm in diameter and 1.4 cm of 5% Pt/CB in length) is  $0.142 \times 10^{-3}$  (L) [ $0.18 \times 0.18 \times 1.4 \times 3.14 = 0.142$  mL]. Thus, the volume of 5% Pt/CB based STY is 898 (mol/L<sub>cat</sub>/hrs) [ $1.51/(0.142 \times 10^{-3})/12$ ]. Also, the weight of 5% Pt/CB based STY is 1573 (mol/kg<sub>cat</sub>/hrs) [ $1.51/(8.0 \times 10^{-6})/12$ ].

Reported system (Chiyoda Corp.): The volume of K-Pt/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> based STY is reported as 1036 (cc/cc<sub>cat</sub>/hrs, at 0°C under 1 atm) in the patent.<sup>1</sup> Thus, 1036 (cc/cc<sub>cat</sub>/hrs) equals to 46.3 (mol/L<sub>cat</sub>/hrs). The weight of used catalyst was not described in the patent.

## 第四章 第五節 マイクロ波加熱プロファイルに関する検討と考察に関する実験

### Study for Reflected Power Intensity (Figure 4-6)

This study used the feature preliminarily equipped to the MW-flow device by Saida FDS Inc.

The straight glass cartridge was set same manner to the dehydrogenation reaction and filled with MCH by using pump unit. MW of various frequencies (2.357–2.609 GHz) was irradiated to the glass tube for a moment. The intensity of the MW which was not induced into the glass tube (i.e., the reflected MW) was observed by an antenna equipped at the side of the reaction cavity. The intensity of the reflected MW to each frequency was summarized in Figure 4-6 (black line). The intensity of reflected MW in cases of MCH/toluene (1:1) and toluene were also observed in a same manner of MCH and summarized in Figure 4-6 (yellow and blue lines, respectively). The 5% Pt/CB-packed cartridge filled with MCH was also analyzed in the same procedure and summarized in Figure 4-6 (red line). The height of the peak indicates the intensity of reflection of MW.

### Thermographic Measurement

The surface temperature of the glass cartridge was calibrated by the determination of the radiation factor corresponding to the net temperature of the MCH flow (0.50 mL/min) under 10 W MW irradiation by the use of fluorescent-fiber thermometer (Figure S5). The thermal distribution of surface of the cartridge indicated in Figure 4-7 could be considered as the net temperature of the solution flow.

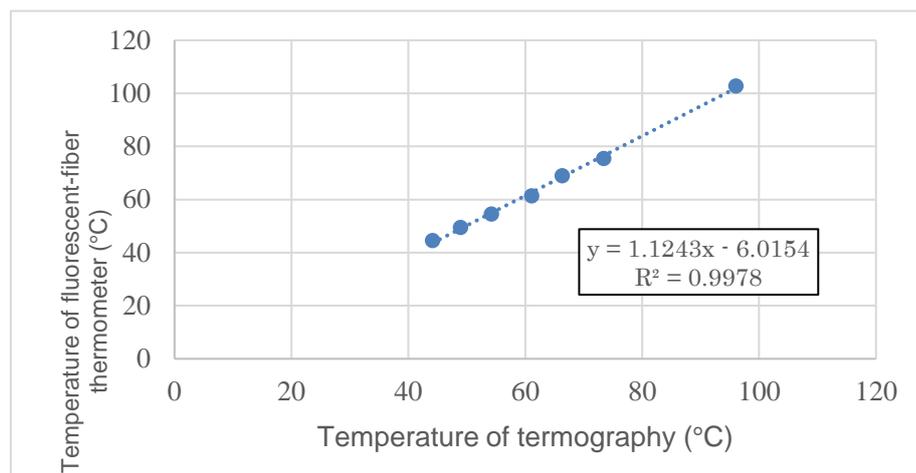


Figure S5. The calibration curve.

### Controlled Experience (Scheme 4-2)

The whole flow path was filled with MCH (12.2 mL as total volume). The suction line and exit line were penetrated through the rubber septum and attached to reservoir connected the gas-flowing line via a needle. MCH was passed through the 5% Pt/CB (80 mg)-packed stainless steel cartridge in oil bath (248 °C) at the 0.5 mL min<sup>-1</sup> without backpressure in a circulation manner for 0.5 h. The generated gas was collected into a gas buret. The yield of hydrogen in collected gas was determined by GC-TCD. The reaction conversion was determined by <sup>1</sup>H NMR.

#### 第四章 第六節 基質適用性に関する実験

##### **Dehydrogenative Aromatization (Table 4-2)**

*For Entries 1 and 2:* The whole flow path was filled with cyclohexane (Entry 1) or ethylcyclohexane (Entry 2). The suction line and exit line were penetrated through the rubber septum and attached to reservoir connected the gas-flowing line via a needle. Cyclohexane (11.0 mL as total volume) or ethylcyclohexane (12.2 mL as total volume) was passed through the 5% Pt/CB-packed cartridge at the 0.5 mL/min under 10 W MW irradiation conditions without backpressure in a circulation manner for specific time. The amount of generated gas was measured using gas burets. The operation was stopped when the rate of gas generation got decreased. The reaction conversion was determined by  $^1\text{H}$  NMR.

*For Entries 3–7:* The whole flow path was filled with toluene. The solution of alicyclic compounds (3.0 mmol) in toluene (6 mL) was passed through the 5% Pt/CB-packed cartridge at the 0.5 mL/min under 10 W MW irradiation conditions and 0.50 MPa backpressure in a circulation manner. The flow path was washed with toluene and the recovered reaction mixture was analyzed by GC-FID to determine the yield of resulting aromatized compounds.

## 参考文献

1. a) Y. Monguchi, H. Sajiki, *Kobunshi Ronbunshu*, **2011**, 68, 232–241; b) H. Sajiki, *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **2014**, 72, 39–50.
2. H. Sajiki, Y. Monguchi, in: *Pharmaceutical Process Chemistry*, (Eds.: T. Shioiri, K. Izawa, T. Konoike), Wiley–VCH, Weinheim, **2010**, pp 77–99.
3. S. Nishimura, *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, Wiley–Interscience, New York, **2001**.
4. H. Lindlar, *Helv. Chem. Acta.* **1952**, 35, 446.
5. H. Lindlar, R. Dubuis, *Organic Synthesis Collected Volume 5*, **1973**, pp 880–882.
6. H.–Y. Lee, S. Ryu, H. Kang, Y. Jun, J. Cheon, *Chem. Commun.* **2006**, 1325–1327.
7. S. Zhang, C.–R. Chang, Z.–Q. Huang, J. Li, Z. Wu, Y. Ma, Z. Zhang, Y. Wang, Y. Qu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2629–2637.
8. Other examples for heterogeneously catalyzed hydrogenation. see: a) A. Nagemdiran, V. Pascan, A. Bermejo Gomez, G. Gonzalez Miera, C.–W. Tai, O. Verho, B. Martin–Matute, J.–E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 7184–7189; b) A. Dasgupta, V. Rarrmkumar, S. Sankararaman, *RSC Adv.* **2015**, 5, 21558–21561; c) Z. S. Qureshi, P. B. Sarawade, M. Albert, V. D’Elia, M. N. Hedhili, K. Köhler, J.–M. Basset, *ChemCatChem* **2015**, 7, 635–642; d) T. Mitsudome, T. Urayama, K. Yamazaki, Y. Maehara, J. Yousuke, K. Gohara, Z. Maeno, T. Mizugaki, K. Jitsukawa, K. Kaneda, *ACS Catal.* **2016**, 6, 666–670; e) S. Yang, C. Cao, L. Peng, J. Zhang, B. Han, W. Song, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3627–3630; f) C. Liu, H. Bao, D. Wang, X. Wang, Y. Li, Y. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6460–6462; g) K. D. Kim, S. Pokhrel, Z. Wang, H. Ling, C. Zhou, Z. Liu, M. Hunger, L. Mädler, J. Huang, *ACS Catal.* **2016**, 6, 2372–2381; h) W. Chen, H. Bao, D. Wang, X. Wang, Y. Li, Y. Hu, *Tetrahedron* **2015**, 71, 9240–9244; i) Z. Wu, H. Jiang, *RSC Adv.* **2015**, 5, 34622–34629.
9. H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **1998**, 54, 13981–13996.
10. H. Sajiki, K. Hirota, *J. Org. Synth. Chem. Jpn.* **2001**, 59, 109–120.
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. Y. Monguchi, Y. Fujita, K. Endo, S. Takao, M. Yoshimura, Y. Takagi, T. Maegawa, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 834–837.
13. a) Y. Kitamura, A. Tanaka, M. Sato, K. Oono, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synth. Commun.* **2007**, 37, 4381–4388; b) Y. Yabe, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 260–270.
14. a) A. Kawanishi, C. Miyamoto, Y. Yabe, M. Inai, T. Asakawa, Y. Hamashima, H. Sajiki, T. Kan, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1306–1309; b) T. Takahashi, M. Yoshimura, H. Suzuka, T. Maegawa, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2012**, 68, 8293–8299.
15. Y. Yabe, Y. Sawama, T. Yamada, S. Nagata, Y. Monguchi, H. Sajiki, *ChemCatChem* **2013**, 5, 2360–2366.
16. Y. Monguchi, F. Wakayama, S. Ueda, R. Ito, H. Takada, H. Inoue, A. Nakamura, Y. Sawama, H. Sajiki, *RSC Adv.* **2017**, 7, 1833–1840.
17. a) Y. Monguchi, T. Ichikawa, K. Nozaki, K. Kihara, Y. Yamada, Y. Miyake, Y. Sawama, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2015**, 71, 6499–6505; b) Y. Monguchi, T. Ichikawa, H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, 65,

- 2–9.
18. Y. Monguchi, T. Marumoto, T. Ichikawa, Y. Miyake, Y. Nagae, M. Yoshida, Y. Oumi, Y. Sawama, H. Sajiki, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2155–2160.
  19. N. Miyaoura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483; b) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *20*, 3437–3440.
  20. a) C. R. LeBlond, A. T. Andrews, Y. Sun, J. R. Sowa Jr., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555–1557., b) A. Ohtaka, E. Sakaguchi, T. Yamaguchi, G. Hanasaka, Y. Uozumi, O. Shimomura, R. Nomura, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2167–2169; c) V. Kogan, Z. Aizenshtat, R. Popovitz–Biro, R. Newmann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3529–3532, d) B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4054–4058.
  21. a) G. Li, H. Yang, W. Li, G. Zhang, *Green Chem.* **2011**, *13*, 2939–2947, b) S. Schweizer, J.–M. Becht, C. L. Drian, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3777–3780; c) Y. M. A. Yamada, S. M. Sarkar, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3190–3198.
  22. a) D.–H. Lee, M. Choi, B.–W. Yu, R. Ryoo, A. Taher, S. Hossain, M.–J. Jin, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2912–2920; b) M. Adib, R. Karimi–Nami, H. Veisi, *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 4945–4951.
  23. a) B. Karimi, P.F. Akhavan, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6063–6072; b) V. Pandarus, D. Desplantier–Giscard, G. Gingras, F. Béland, R. Ciriminna, M. Pagliaro, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1492–1497; c) D.–H. Lee, M. Choi, B.–W. Yu, R. Ryoo, A. Taher, S. Hossain, M.–J. Jin, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2912–2920; d) R. Hashemi Fath, S. J. Hoseini, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *828*, 16–23; e) Y. Uozumi, Y. Matsuura, T. Suzuka, T. Arakawa, Y. M. A. Yamada, *Synthesis* **2017**, *49*, 59–68; f) L. Wu, B.–L. Li, Y.–Y. Huang, H.–F. Zhou, Y.–M. He, Q.–H. Fan, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3605–3608; g) H. Li, P. Wang, H. Tang, J. Niu, J. Ma, *New. J. Chem.* **2015**, *39*, 4343–4350.
  24. a) H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *J. Chem. Res.* **2004**, 593–595 [Erratum: H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *J. Chem. Res.* **2005**, 344]; b) H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *Synthesis* **2005**, 537–542 [Erratum: H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *Synthesis* **2005**, 852]; c) T. Maegawa Y. Kitamura, S. Sako, T. UYdzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kabayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937–5943; d) Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596–10602; e) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutui, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Commun.* **2007**, 5069–5071; f) Y. Kitamura, S. Sako, A. Tsutsui, Y. Monguchi, T. Maegawa, Y. Kitade, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 718–730. g) T. Hattori, A. Tsubone, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Catalysts* **2015**, *5*, 18–25.
  25. Y. Monguchi, K. Sakai, K. Endo, Y. Fujita, M. Niimura, M. Yoshimura, T. Mizusaki, Y. Sawama, H. Sajiki, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 546–558.
  26. T. Glasnov; In *Continuous–Flow Chemistry in the Research Laboratory*, Springer, Berlin, 2016.
  27. In *Flow Chemistry*, F. Darvas, G. Dorman, V. Hesel, Eds., Walter de Gruyter GmbH, Berlin and Boston, 2014, vol 1.
  28. a) D. Cantillo, C. O. Kappe, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3286–3305; b) C. G. Frost, L. Mutton, *Green, Chem.* **2010**, *12*, 1687–1703; (c) A. Kirschning, W. Solodenko, K. Mennecke, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5972–5990.

29. a) T. Hattori, A. Tsubone, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4790–4798; b) T. Hattori, T. Ida, A. Tsubone, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2492–2497.
30. 竹内和彦, 和田雄二, マイクロ波の化学プロセスへの応用. 東京, シーエムシー出版; 2011.
31. Cravotto, G. and Carnaroglio, D. Eds. *Microwave Chemistry*. Berlin and Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2017.
32. a) K. Mennecke, R. Cecilia, T. N. Glasnov, S. Gruhl, C. Vogt, A. eldhoff, M. A. L. Vargas, C. O. Kappe, U. Kunz, A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 717–730; b) S. Horikoshi, N. Serpone, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1197–1210; c) S. Horikoshi, A. Osawa, S. Sakamoto, N. Serpone, *Appl. Catal. A* **2013**, *460–461*, 52–60; d) S. Horikoshi, M. Kamata, T. Mitani, N. Serpone, *Int. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 14941–14947; e) N. Haneishi, S. Tsubaki, M. M. Maitani, E. Suzuki, S. Fujii, Y. Wada, *Int. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56*, 7685–7692.
33. a) S. Yokozawa, N. Ohneda, K. Muramatsu, T. Okamoto, H. Odajima, T. Ikawa, J. Sugiyama, M. Fujita, T. Sawairi, H. Egami, Y. Hamashima, M. Egi, S. Akai, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 10204–10210; b) B. Musio, F. Mariani, E. P. Sliwinski, M. A. Kabeshov, H. Odajima, S. V. Ley, *Synthesis* **2016**, *48*, 3515–3526; c) J. P. Barham, S. Tamaoki, H. Egami, N. Ohneda, T. Okamoto, H. Odajima, Y. Hamashima, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7568–7573; d) H. Egami, S. Tamaoki, M. Abe, N. Ohneda, T. Yoshimura, T. Okamoto, H. Odajima, N. Mase, K. Takeda, Y. Hamashima, *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 1029–1033; e) E. Koyama, N. Ito, J. Sugiyama, J. P. Barham, Y. Norikane, R. Azumi, N. Ohneda, Y. Ohno, T. Yoshimura, H. Odajima, T. Okamoto, *J. Flow. Chem.* **2018**, *8*, 147–156; f) J. P. Barham, S. Tanaka, E. Koyama, N. Ohneda, T. Okamoto, H. Odajima, J. Sugiyama, Y. Norikane, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4348–4354; g) P. Vámosi, K. Matsuo, T. Masuda, K. Sato, T. Narumi, K. Takeda, N. Mase, *Chem. Rec.* **2018**, DOI: 10.1002/tcr.201800048, h) J. P. Barham, E. Koyama, Y. Norikane, N. Ohneda, T. Yoshimura, *Chem. Rec.* in press.
34. a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581; b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322; c) I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
35. a) K. Mennecke, W. Solodenko, A. Kirschning, *Synthesis* **2008**, *10*, 1589–1599; b) K. Mennecke, A. Kirschning, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 21; c) V. Konda, J. Rydfjord, J. Sävmarker, M. Larhed, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1413–1418; d) T. N. Glasov, S. Findernig, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1001–1010; e) B. K. Singh, N. Kaval, S. Tomar, E. V. Eycken, V. S. Parmar, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 468–474.
36. a) G. Sore, S. Morin, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2761–2766; b) G. Shore, S. Morin, D. Mallik, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1351–1356.
37. a) D. Teichmann, W. Arlt, P. Wasserscheid, *Int. J. Hydrogen Energy* **2012**, *37*, 18118–18132; b) A. F. Dalebrook, W. Gan, M. Grasemann, S. Moret, G. Laurency, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 8735–8751; c) A. Sartbaeva, V. L. Kuznetsov, S. A. Wells, P. P. Edwards, *Energy Environ. Sci.* **2008**, *1*, 79–85.
38. N. Kariya, A. Fukuoka, M. Ichikawa, *Appl. Catal. A* **2002**, *233*, 91–102.
39. a) Y. Matsumura, T. Nakamori, *Appl. Catal. A* **2004**, *258*, 107–114; b) T. Durka, G. D. Stefanidis, T. V. Gerven, A. I. Stankiewicz, *Int. J. Hydrogen Energy* **2011**, *36*, 12843–12850; c) R. Trane–Restrup, D. E. Resasco, A. D. Jensen, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 3292–3302; d) S. Sá, H. Silva, L. Brandão, J. M. Sousa, A. Mendes, *Appl. Catal. B* **2010**, *99*, 43–57.

40. L. J. Murray, M. Dincă, J. R. Long, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1294–1314.
41. B. Sakintuna, F. Lamari–Darkrim, M. Hirscher, *Int. J. Hydrogen Energy* **2007**, *32*, 1121–1140.
42. 水素・燃料電池戦略協議会, 水素基本戦略,  
<http://www.meti.go.jp/press/2017/12/20171226002/20171226002-1.pdf> (2019.1.15 アクセス).
43. J. Li, Y. Chai, B. Liu, Y. Wu, X. Li, Z. Tang, Y. Liu, C. Liu, *Appl. Catal. A* **2014**, *469*, 434–441.
44. Y. Suttisawat, H. Sakai, M. Abe, P. Rangsunvigit, S. Horikoshi, *Int. J. Hydrogen Energy* **2012**, *37*, 3242–3250.
45. X. Li, Y. Tuo, P. Li, X. Duan, H. Jiang, *Carbon* **2014**, *67*, 775–783.
46. S. Horikoshi, M. Kamata, T. Sumi, N. Serpone, *Int. J. Hydrogen Energy* **2016**, *41*, 12029–12037.
47. a) M. P. Lázaro, E. García–Bordejé, D. Sebastián, R. Moliner, *Catal. Today* **2008**, *138*, 203–209; b) M. R. Usman, F. M. Alotaibi, R. Aslam, *Prog. React. Kinet. Mec.* **2015**, *40*, 353–366; c) F. Alhumaidan, D. Tsakiris, D. Cresswell, A. Garforth, *Int. J. Hydrogen Energy* **2013**, *38*, 14010–14026; d) A. Nakano, S. Manabe, T. Higo, H. Seki, S. Nagatake, T. Yabe, S. Ogo, T. Nagatsuka, Y. Sugiura, H. Iki, Y. Sekine, *Appl. Catal. A* **2017**, *543*, 75–81; e) Y.–R. Chen, T. B. Pawelec, J. L. G. Fierro, M. Said Zina, A. Ghorbei, *J. Mol. Catal. A* **2016**, *420*, 96–106; f) S. Yolcular, *Energy Sources, Part A* **2016**, *38*, 2031–2034; g) D. K. Cromwell, P. T. Vasudevan, B. Pawelec, J. L. G. Fierro, *Catal. Today* **2015**, *259*, 119–129; h) N. Boufaden, R. Akkari, B. Pawelec, J. L. G. Fierro, M. Said Zina, A. Ghorbel, *Appl. Catal. A* **2015**, *502*, 329–339.
48. R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859; b) P. P. Fu, R. G. Harvey, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317–361.
49. a) A. V. Iosub, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3454–3457; b) S. R. Kandukuri, M. Oestreich, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8750–8755; c) S. Kato, Y. Saga, M. Kojima, H. Fuse, S. Matsunaga, A. Fukatsu, M. Kondo, S. Masaoka, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2204–2207; c) S. Chakraborty, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8564–8567; d) W. Yao, Y. Zhang, X. Jia, Z. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1390–1394; e) J. Wu, D. Talwar, S. Johnston, M. Yan, J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6983–6987.
50. N. Yasukawa, H. Yokoyama, M. Masuda, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1213–1217.
51. a) K. Taniguchi, X. Jin, K. Tamaguchi, K. Nozaki, N. Mizuno, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2131–2142; b) X. Jin, K. Taniguchi, K. Yamaguchi, K. Nozaki, N. Mizuno, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5267–5270.
52. a) X. Cui, Y. Li, S. Bachmann, M. Scalone, A.–E. Surkus, K. Junge, C. Topf, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *137*, 10652–10658; b) S. Kamiguchi, R. Kajio, H. Yamada, H. Yuge, K. Okumura, H. Iida, S. Nagashima, T. Chihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 1116–1122; c) Z. Xuan, X. Liang, W. Xitao, M. Ning, S. Feifei, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1525–1530; d) J. Choi, A. H. Roy MacArthur, M. Brookhart, A. S. Goldman, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1761–1779; e) J. G. West, D. Huang, E. J. Sorensen, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 10093.
53. Chiyoda Corp. JP2007–269522 (2007)
54. For more details for DIAION WA30, see: <http://www.diaion.com/en/products/index.html> (2019.1.15 アクセス).
55. Q. Liu, X. Dong, J. Li, J. Xiao, Y. Dong, H. Liu, *ACS, Catal.* **2015**, *5*, 6111–6137.

56. a) A. Mori, T. Mizusaki, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1432–1441; b) Y. Monguchi, A. Kume, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8384–8392.
57. F. Chahdoura, C. Pradel, M. Gómez, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3648–3660.
58. S. Kamijo, K. Tao, G. Takao, H. Tonda, T. Murafuji, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3326–3329.
59. F. Jiang, K. Yuan, M. Achard, C. Bruneau, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10343–10352.
60. Y. Monguchi, Y. Fujita, S. Hashimoto, M. Ina, T. Takahashi, R. Ito, K. Nozaki, T. Maegawa, H. Sajiki, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8628–8634.
61. H. Miyaura, M. Morita, T. Inasaki, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, *84*, 588–599.
62. A. V. Narsaiah, B. Nagaiah, *Synthesis* **2010**, *16*, 2705–2707.
63. M. Szostak, B. Sautier, M. Spain, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1092–1095.
64. L. Lamani, R. S. Guralamata, K. R. Prabhu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6583–6585.
65. S. Jiang, T. Zhang, X. Zhang, G. Zhang, B. Ki, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 16708–16712.
66. K. Inamoto, K. Nozawa, M. Yonemoto, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11775–11777.
67. L. Petitjean, R. Gagne, E. S. Beach, D. Xiao, P. T. Anastas, *Green Chem.* **2016**, *18*, 150–156.
68. T. Taniguchi, H. Zaimoku, H. Ishibashi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4307–4312.
69. M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 840–843.
70. Monguchi, T. Hattori, Y. Miyamoto, T. Yanase, Y. Sawama, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2561–2567.
71. W.-J. Zhou, K.-H. Wang, J.-X. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5599–5602.
72. X. Li, X. Zhao, J. Zhang, Y. Zhao, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10004–10006.
73. N. Hoshiya, M. Shimoda, H. Yoshikawa, Y. Yamashita, S. Shuto, M. Arisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7270–7272.
74. M. Tobisu, T. Xu, T. Shimsaki, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505–19511.
75. X.-J. Li, J.-L. Zhang, Y. Geng, Z. Jin, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5078–5084.
76. H. Ke, X. Chen, G. Zou, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7132–7140.
77. L. Ackermann, C. J. Gschrei, A. Althammer, M. Riederer, *Chem. Commun.* **2006**, 1419–1421.
78. L. Ackermann, H. K. Potukuchi, A. Althammer, R. Bron, P. Mayer, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1004–1007.
79. R. Fareghi-Alamdari, M. G. Haqiqi, N. Zekri, *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 1287–1296.
80. Chen, W.-C.; Hsu, Y.-C.; Shih, W.-C.; Lee, C.-Y.; Chuang, W.-H.; Tsai, Y.-F.; Chen, P. P.-Y.; Ong, T.-G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6702–6704.
81. K. Wu, Z. Huang, C. Liu, H. Zhang, A. Lei, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2286–2289.
82. D. M. Knapp, E. P. Gillis, M. D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6961–6963.
83. R.-G. Xing, Y.-N. Li, Q. Liu, Y.-F. Han, X. Wei, J. Li, B. Zhou, *Synthesis* **2011**, *13*, 2066–2072.
84. W.-P. Fang, P. Shieh, M.-J. Shiao, *Heterocycles* **1986**, *24*, 1585–1588.
85. Y. M. A. Yamada, Y. Yuyama, T. Sato, S. Fujikawa, Y. Uozumi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 127–131.
86. P.-A. Enquist, L. Lindh, P. Nilsson, M. Larhed, *Green Chem.* **2006**, *8*, 338–343.
87. K. Padala, M. Jeganmohan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6144–6147.
88. W. Yang, H. Chen, J. Li, C. Li, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9575–9578.
89. X. Zhou, J. Luo, J. Liu, S. Peng, G. Deng, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1432–1435.
90. H. U. Vora, A. P. Silvestri, C. J. Engelin, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2683–2686.

91. N. Y. P. Kmar, A. Bechtoldt, K. Raghuvanshi, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6929–6932.