

岐阜薬科大学 博士（薬学）学位論文

不均一系触媒を用いた C-C 結合及び C-D 結合
形成反応の開発

朴貴煥

2020 年

目次

理論の部

第一章 緒論	… 7
第二章 不均一系触媒的重水素標識反応の開発	
第一節 研究の背景	… 9
第一項 重水素標識化合物の既存の合成法	
第一目 重水素標識アクリル酸やメタクリル酸類	
第二目 重水素標識芳香族化合物	
第三目 重水素標識 β -ニトロアルコール	
第二項 当研究室で開発した不均一系触媒的重水素標識法	
第三項 連続フロー式重水素標識化合物の合成法	
第二節 アクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識法	… 18
第一項 反応条件の最適化	
第二項 基質適用性検討	
第三項 アプリケーション	
第三節 芳香族化合物の連続フロー式重水素標識反応	… 25
第一項 反応条件の最適化	
第二項 基質適用性	
第三項 長時間連続合成	
第四節 連続フロー式重水素標識 β -ニトロアルコール合成	… 33
第一項 反応条件の最適化	
第二項 基質適用性	
第三項 メカニズム検討	
第四項 長時間連続合成	
第三章 不均一系触媒的鈴木-宮浦反応	
第一節 研究の背景	… 40
第一項 鈴木-宮浦反応	
第二項 当研究室で開発した不均一系触媒的鈴木-宮浦反応	
第三項 連続フロー式鈴木-宮浦反応	
第二節 Pd/TiO ₂ 触媒の開発と芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応	… 47
第一項 Pd/TiO ₂ 触媒調製・物性評価・触媒活性評価	
第二項 基質適用性検討	

第三項	触媒の再利用と物性評価・溶出 Pd の測定	
第三節	陰イオン交換樹脂担持型 Pd 触媒(Pd/WA30)を使用した連続フロー式鈴木-宮浦反応	… 56
第一項	反応条件の最適化と基質適用性(芳香族ヨウ素・臭素化合物)	
第二項	反応条件の最適化と基質適用性(芳香族塩素化合物)	
第三項	長時間連続使用と溶出 Pd 測定	
第四章	結論	… 65
第五章	謝辞	… 67

実験の部

第二章 不均一系触媒的重水素標識反応の開発	
第二節 アクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識法	… 71
基質合成に関する実験	
第一項	
第二項	
第三項	
第三節 芳香族化合物の連続フロー式重水素標識反応	… 81
第一項	
第二項	
第三項	
第四節 連続フロー式重水素標識 β -ニトロアルコール合成	… 90
第一項	
第二項	
第三項	
第四項	
第三章 不均一系触媒的鈴木-宮浦反応	
第二節 Pd/TiO ₂ 触媒の開発と芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応	… 98
第一項	
第二項	
第三項	
第三節 陰イオン交換樹脂担持型 Pd 触媒(Pd/WA30)を使用した連続フロー式鈴木-宮浦反応	… 106
第一項	
第二項	
第三項	
参考文献	… 116

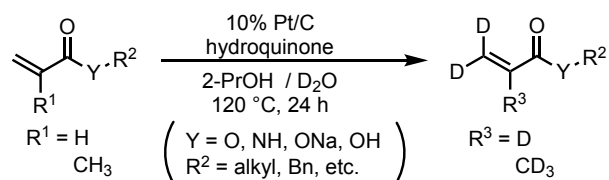
理論の部

第一章 諸論

科学技術の発展と日常生活は密接に関係しており、有機化学を基盤とする化学技術の向上は、医薬品、農薬、高分子など様々な機能性物質の開発に大きく寄与している。また、有機化合物の任意の結合を認識して、新たな結合に置き換える結合形成反応は、化合物合成において必要不可欠な方法論であり、効率的で環境調和型の反応開発が望まれている。ところで、反応液に溶解せずに機能する不均一系触媒は、反応後の単純な濾過で容易に回収できるため、医薬品や機能性材料の開発で問題となる生成物中への残留金属を大幅に低減できる。著者は不均一系触媒を利用してプロセス化学的に有用な新規反応や実用的な方法論の開発に取り組んだ。

重水素(D)は、水素(H)の安定同位体であり、重水素で標識した化合物は NMR や質量分析で容易に検出できるため、有機反応機構や生体内代謝経路の解明など様々な研究分野で利用されている。¹⁻¹⁴⁾また、炭素(C)-D 結合が C-H 結合より強固である事(同位体効果)を利用して、生体内の代謝持続性や機能性向上を期待した重水素標識医薬品や重水素標識有機 EL 素子の開発研究が精力的に進められている。従って、実用化を志向した重水素標識化合物の効率的合成法の開発は重要である。著者の研究室では、水素ガス(H₂)を不均一系白金族触媒の活性化剤とした、穏和な条件で進行する H-D 交換反応を確立してきた。^{4,15,16)}さらに、不均一系白金族触媒的に進行するアルコールの脱水素反応^{17,18)}と組み合わせた、H₂ ガスの外部添加を必要としない重水素標識反応へと展開している。¹⁹⁻²²⁾特に著者は、液体の水素源である 2-プロパノール(2-PrOH)の使用

Scheme 1-1
量を適度に制御して、還元性官能基であるアルケンをもつ分子内に持つアクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識法を確立した(Scheme 1-1)。



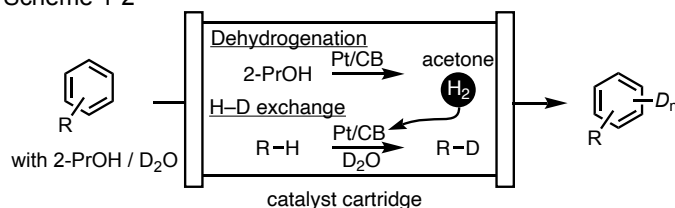
反応液を狭小な流路に送液して目的化合物を合成する連続フロー反応は、フラスコなどを使用する従来のバッチ反応と比較して、制御が容易であり、長時間連続送液すれば生産効率は格段に向上する。特に流路内に設置した触媒カートリッジに充填した触媒を失活することなく連続使用できれば、反応後の触媒除去操作も不要な連続式不均一反応系を確立できるため、不均一系触媒的に進行するフロー反応の開発はプロセス化学の観点から注目されている。

しかし、重水を重水素源兼溶媒とした連続フロー法はこれまでに報告例がない。これは、基質の重水に対する溶解度が低いことや、送液できたとしても流路内で目詰まりを起こす危険性が大きいことに原因がある。著者は、重水に均一に混和する共溶媒を添加して、基質を完全に溶解させた上で、不均一系触媒を充填した触媒カートリッジに送液することで、基質溶解性や目詰まりに関連する障壁を克服し、以下の 2 種類の連続フロー式重水素標識法

を開発した。

- ① 2-PrOH と重水の混合溶媒に溶解した芳香族化合物を白金(Pt)/カーボンビーズ(CB)を充填した触媒カートリッジに送液することで、

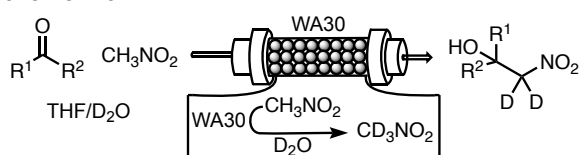
Scheme 1-2



カートリッジ内で 2-PrOH からの脱水素反応 (Pt/CB の活性化剤として作用) と H-D 交換反応が同時に進行する連続フロー式 H-D 交換反応(Scheme 1-2)。

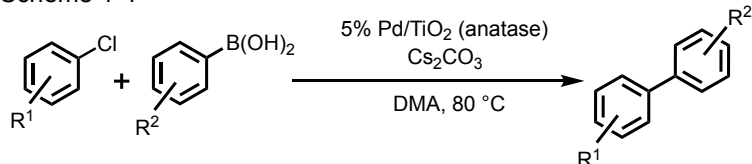
- ② 第三級アミノ基がポリマー分子内の芳香環に導入されたキレート樹脂 WA30™ (三菱ケミカル)を充填した触媒カートリッジに、カルボニル化合物とニトロメタンを重水/テトラヒドロフラン(THF)混合溶液に溶解して送液する、重水素標識を伴う連続フロー式ニトロアルドール反応 (Scheme 1-3)。

Scheme 1-3



さて、芳香族ハロゲン化合物と有機ホウ素試薬をパラジウム(Pd)触媒的にカップリングさせて C-C 結合を形成する鈴木-宮浦反応は、医薬品中間体や機能性物質の基本骨格であるビアール誘導体の強力な構築法である。著者の研究室でも Pd/炭素(C)や WA30 に Pd 金属を固定化した Pd/WA30 を触媒とした鈴木-宮浦反応を報告している。²³⁻²⁷著者は、今回新たにアナターゼ型二酸化チタン(TiO₂)粒子に Pd を担持した Pd/TiO₂触媒を開発し、これが芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応の触媒として機能することを明らかにした(Scheme 1-4)。

Scheme 1-4

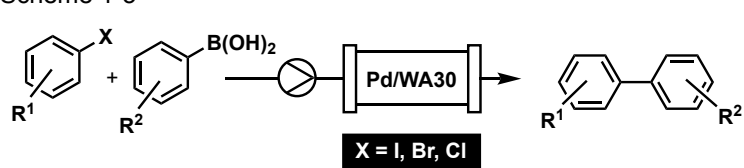


機能することを明らかにした(Scheme 1-4)。

著者の研究室では Pd/C を充填した触媒カートリッジ中で進行する芳香族ヨウ素および臭素化合物と芳香族ホウ素化合物の連続フロー鈴木-宮浦反応を報告している。²⁸しかし、比較的高温で圧力をかけて反応する必要があるため反応装置に負荷がかかるだけでなく、触媒・有機化合物(基質と試薬)・無機塩の目詰まりが懸念される。今回、芳香族ハロゲン、有機ホウ素化合物と塩基を完全に溶解する混合溶媒系を見出すとともに、背圧や高温加熱を必要としない、汎用性のある連続フロー鈴木-宮浦反応の開発に成功した。Pd/WA30 をカートリッジに充填して、反応混合液を送液するのみで、様々な芳香族ヨウ素、臭素および塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応が効率良く進行する (Scheme 1-5)。

以下、得られた知見を各章に分けて詳述する。

Scheme 1-5



第二章 不均一系触媒的重水素標識反応の開発

第一節 研究の背景

第一項 重水素標識化合物の既存の合成法

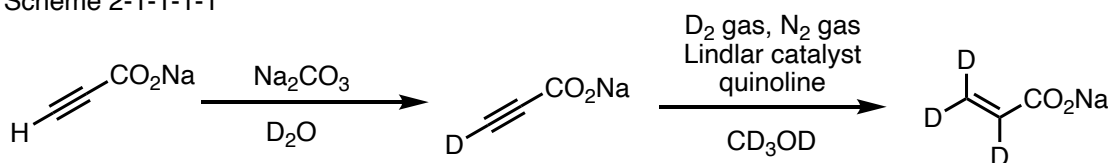
第一章で述べたように重水素標識化合物は広範な研究分野で利用されており、重水素標識化合物の効率的合成法の開発は重要である。本項では、重水素標識されたアクリル酸およびメタクリル酸類、芳香族化合物、 β -ニトロアルコールの有用性と報告されている既存合成法を概説する。

第一目 重水素標識アクリル酸やメタクリル酸類

アクリル酸やメタクリル酸類は、マイケル付加やクロスカップリングなどの基質として利用されており、その重水素標識体は重水素標識ビルディングブロックとしての価値が認められる。特にポリマー原料としての利用においては、重水素標識ポリマーの C-D 伸縮振動吸収体が C-H と比較して大きくシフトするため、可視光の吸収が回避され、光学損失の軽減により高性能で可塑性のある高分子光ファイバーを作成することができる。従って、重水素標識アクリル酸およびメタクリル酸類の合成法の開発はことさら重要である。

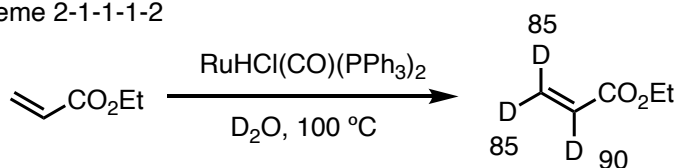
Bonnesen らは、プロパルギル酸ナトリウムを基質として、塩基存在下重水中アルキン末端に重水素を導入した後、窒素で希釈した重水素ガス雰囲気下、重メタノール中でリンダー触媒的に部分接触重水素化して、重水素標識アクリル酸ナトリウムを段階合成している(Scheme 2-1-1-1-1)。しかし、二段階反応を要するとともに高価な重水素ガスや重メタノールの使用が必須であり、基質もアクリル酸ナトリウムに限定されるため実用的に問題が残る。²⁹⁾

Scheme 2-1-1-1-1



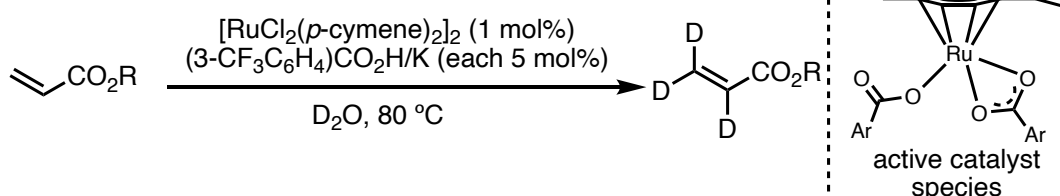
Jia らは、アクリル酸エチルを基質として、均一系ルテニウム(Ru)触媒存在下、重水中で進行する H-D 交換反応を報告している(Scheme 2-1-1-1-2)。Ru-ヒドリド(H)錯体が重水と H-D 交換して Ru-D 錯体を形成後、アルケンに挿入、 β -ヒドリド脱離することでアルケン部位選択的に重水素を導入できるが、基質はアクリル酸エチルに限定されている。³⁰⁾

Scheme 2-1-1-1-2



Ackermann らは、アクリル酸誘導体を基質として均一系 Ru 触媒、安息香酸誘導体とそのカリウム塩を重水中で加熱攪拌すると、オレフィン部位を効率良く重水素標識できることを報告している (Scheme 2-1-1-1-3)。反応系中で Ru 触媒と安息香酸誘導体が活性種を形成して、アクリル酸類の H-D 交換が進行する。³¹⁾

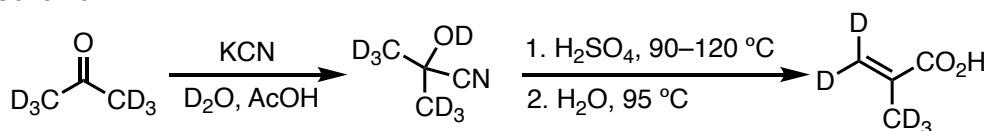
Scheme 2-1-1-1-3



ここに示したアクリル酸類の直接重水素標識反応は、均一系遷移金属触媒を使用しているため生成物中への残留金属が危惧される。

重水素標識メタクリル酸類の場合は、重アセトンとシアン化カリウムから調製される重水素標識シアノヒドリンの脱水、加水分解工程を経る合成例が報告されているが (Scheme 2-1-1-4)³²⁾、メタクリル酸類の直接重水素標識法は報告されていない。

Scheme 2-1-1-1-4

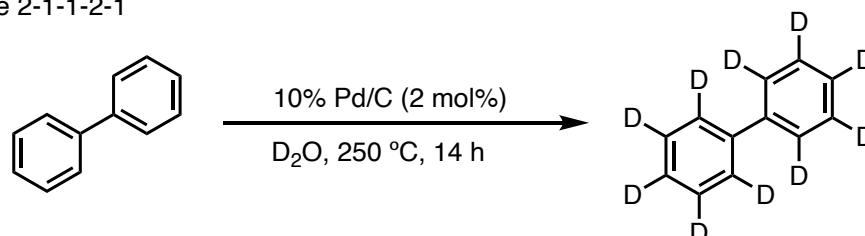


第二目 重水素標識芳香族化合物

芳香族化合物は天然物、医薬品、工業製品など様々な機能性材料の基本骨格を構成しており、その重水素標識体は新たな機能性材料の創製や既存化合物の機能向上等に利用される。重水素標識芳香族化合物は、高価な重水素ガスや重ベンゼンなどを重水素源として合成される場合が多い³³⁻³⁶⁾。最も安価な重水素化試薬である重水を重水素源とした方法論も報告されているが、特に従来法では強酸・強塩基や高温・高圧条件³⁷⁻⁴⁰⁾を必要とする反応がほとんどであり、より穏和な反応条件で重水を重水素源とした標識法の開発が望まれていた。以下、重水を重水素源として遷移金属触媒的に進行する芳香族化合物の重水素標識反応の例を紹介する。

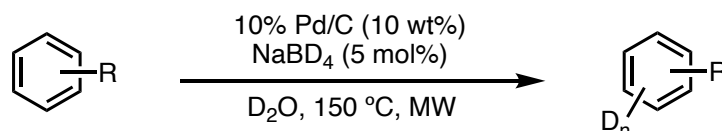
Matsubara らは、パラジウム(Pd)/炭素(C)触媒存在下、重水を重水素源として、250 °C の高温条件下で芳香族化合物に重水素を導入している(Scheme 2-1-1-2-1)。しかし、特殊なテフロン製の密封容器を使用しており反応中の内圧も高くなることから、官能基許容性の観点から実用的に課題が残る。⁴¹⁾

Scheme 2-1-1-2-1



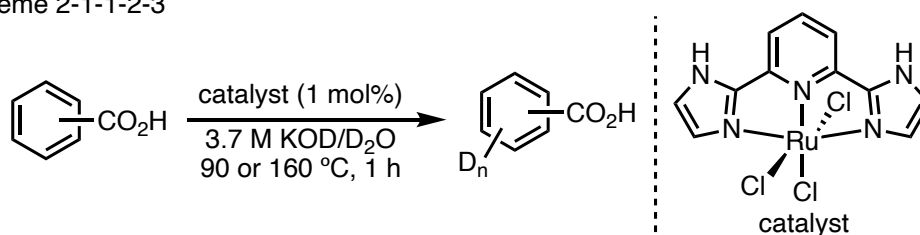
Derdau らは、著者が所属する研究室で開発・確立した不均一系白金族触媒の活性化に水素を利用する方法(第二章第一節第二項、後述)を参考にして、ヒドリド還元剤(NaBD₄)と重水から *in situ* で発生させた重水素ガスを Pd/C の活性化剤とした、芳香環の重水素標識反応を報告している(Scheme 2-1-1-2-2)。しかし、無機残渣の副生を伴う NaBD₄ を使用するとともにマイクロ波による加熱が必要であるなど実用的な課題が残る。⁴²⁾

Scheme 2-1-1-2-2



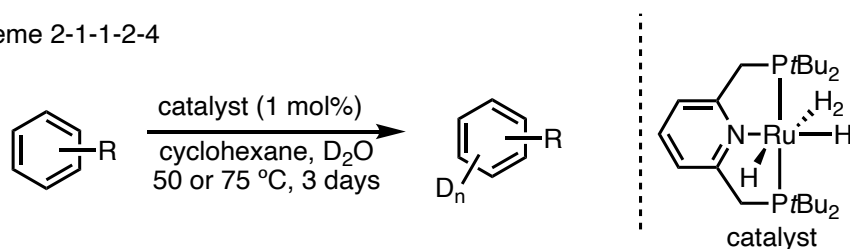
Perina らは、ピリジン環とイミダゾール環を母核とするピンサー型 Ru 触媒を用いて、重水酸化カリウム(KOD)とともに重水溶液中で加熱攪拌する芳香族化合物の H-D 交換反応を報告している(Scheme 2-1-1-2-3)。⁴³⁾

Scheme 2-1-1-2-3



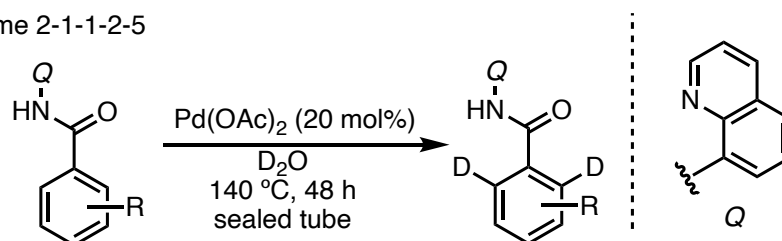
Leitner らは、ピリジン環とホスフィンを組み合わせたピンサー型 Ru ヒドリド触媒による芳香族化合物の重水素標識法を報告している(Scheme 2-1-1-2-4)。この反応ではシクロヘキサンと重水の混合溶媒を用いて基質溶解性を向上させるとともに、長時間反応(3日間)により重水素化率を向上させている。⁴⁴⁾

Scheme 2-1-1-2-4



Yu らは、キノリン 8 位に導入されたベンズアミドのベンゼン環オルト位を選択的に重水素標識する方法を開発した(Scheme 2-1-1-2-5)。キノリン窒素とアミド構造を配向基として、パラジウムがアミドのオルト位 C-H を選択的に活性化して重水素原子が導入される。しかし、基質合成段階で配向基を導入する必要があり、20 mol% の均一系酢酸パラジウムを使用し、封管中 140 °C、2 日間の加熱攪拌を要するなど実用的には問題が残る。⁴⁵⁾

Scheme 2-1-1-2-5

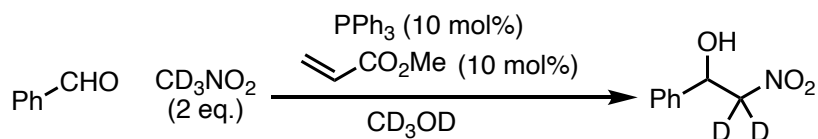


第三目 重水素標識 β -ニトロアルコール

カルボニル化合物とニトロアルカンとのニトロアルドール反応で調製される β -ニトロアルコールは、ノルアドレナリンなど神経伝達物質の基本骨格である 1-フェニルエタノールアミンの合成前駆体である。そのため、重水素標識 β -ニトロアルコールは官能基変換容易な重水素標識合成素子として、重水素標識医薬品や重水素標識機能性物質合成への利用が可能である。しかし、 β -ニトロアルコール誘導体を直接重水素標識する方法は報告されていない。最近著者が所属する研究室では、重水中で固体有機塩基触媒的に進行するニトロアルカンの重水素化とニトロアルドール反応による、重水素標識 β -ニトロアルコール誘導体の合成法を報告している(第二章第一節第二項、後述)。以下重水素標識 β -ニトロアルコール誘導体合成の報告例を紹介する。

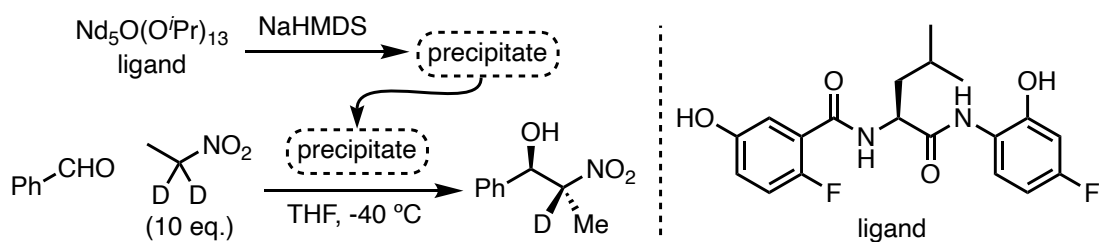
Tian らは、トリフェニルホスフィン(PPh_3)とアクリル酸メチルを触媒としたニトロアルドール反応を報告しており、重メタノール中、重水素標識ニトロメタンをベンズアルデヒドと反応させて重水素標識 β -ニトロアルコールを合成している。(Scheme 2-1-1-3-1)⁴⁶⁾

Scheme 2-1-1-3-1



Shibasaki らは、ネオジウム(Nd)とナトリウム(Na)の二種金属中心型不斉触媒を *in situ* で調製して、不斉ニトロアルドール反応を達成している。⁴⁷⁾ 求核種を重水素標識ニトロエタンとして β -重水素標識 β -ニトロ- β -メチルアルコールの合成にも成功した。(Scheme 2-1-1-3-2)

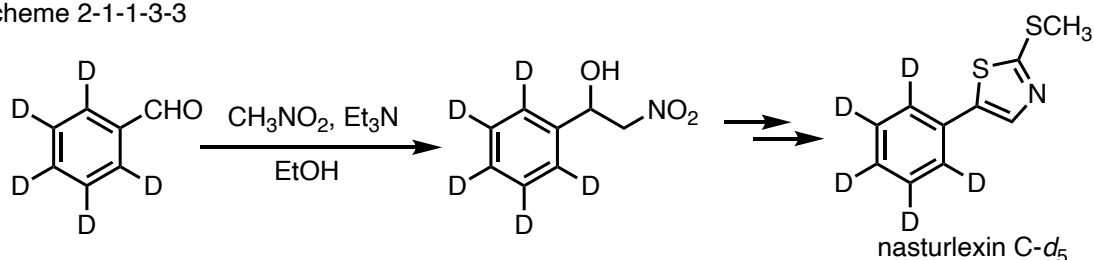
Scheme 2-1-1-3-2



以上 2 例は反応機構解明を目的とした重水素標識実験であり基質適用性などは確認されていない。

Pedras らは、重水素標識ベンズアルデヒドを基質として、芳香環が重水素標識された β -ニトロアルコールを合成している(Scheme 2-1-1-3-3)⁴⁸⁾。合成された重水素標識化合物は、官能基変換されて天然物である *nasturlexin* 類の重水素標識体の合成に応用されており、 β -ニトロアルコール誘導体のビルディングブロックとしての有用性が示されている。

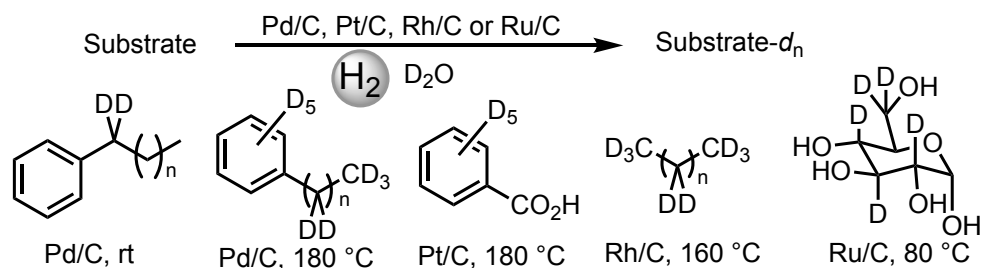
Scheme 2-1-1-3-3



第二項 当研究室で開発した不均一系触媒的重水素標識法

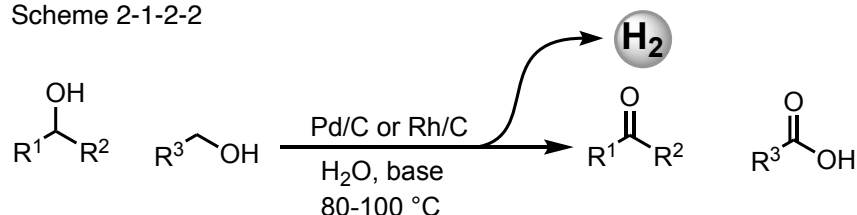
著者が所属する研究室では、水素存在下重水中で進行する様々な官能基を持つ化合物の不均一系白金族触媒的重水素標識法を確立してきた。第二章第一節第一項で述べた通り、白金族触媒による重水素標識反応では、高温・高圧や強塩基条件が必要になることが多いが、上記重水素標識法では水素ガスを不均一系白金族触媒の活性化剤とすることで、比較的穏和な条件で標識反応が進行する点に特徴がある。(Scheme 2-1-2-1)^{4,15,16)}

Scheme 2-1-2-1



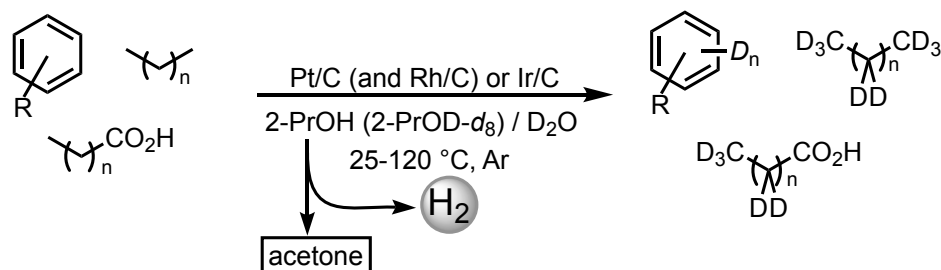
さらに当研究室では、アルコールと不均一系白金族触媒を塩基性条件下水中で加熱攪拌すると、アルコールからの脱水素反応が効率よく進行することを見出し、アルコールの脱水素型酸化反応として確立している。(Scheme 2-1-2-2)^{17,18)}

Scheme 2-1-2-2



上記の不均一系白金族触媒的アルコール脱水素酸化反応を利用して、2-プロパノール(2-PrOH)を共溶媒兼水素源とした、水素ガスの外部添加を必要としない重水素標識反応へと展開することにも成功した。比較的穏和な条件下、芳香族化合物、アルカン、脂肪族カルボン酸などを効率良く重水素標識することができる (Scheme 2-1-2-3)¹⁹⁻²²⁾

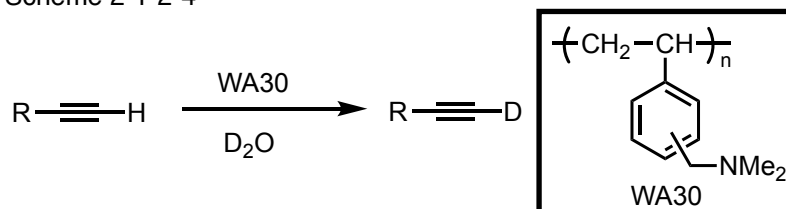
Scheme 2-1-2-3



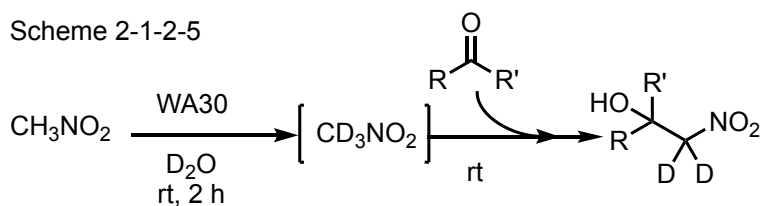
ところで、分子内に第三級アミン構造を持つポリスチレンジビニルベンゼンポリマーで

ある WA30 は、1g あたり約 1.44 mmol のジメチルアミノ基を含む、直径約 1 mm の粒状キレート樹脂である。著者が所属する研究室では、WA30 を固体有機塩基触媒として使用し、重水中末端アルキンと攪拌することで、常温・常圧で進行するアルキン末端の重水素標識法を確立している。(Scheme 2-1-2-4)⁴⁹⁾

Scheme 2-1-2-4



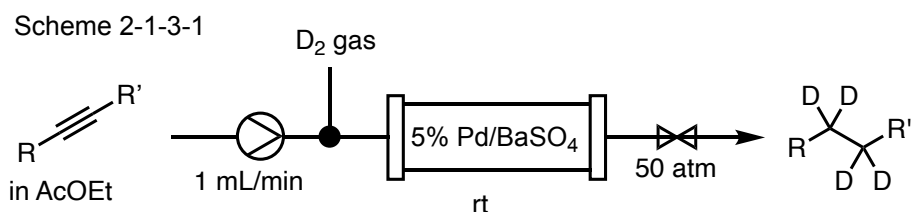
WA30 はニトロメタンの重水素化も触媒する。ニトロメタンと WA30 を重水中室温で攪拌して、重水素標識ニトロメタンを調製した後に求電子種を添加すると、ワンポットで β -重水素標識 β -ニトロアルコールが生成する。(Scheme 2-1-2-5)⁵⁰⁾



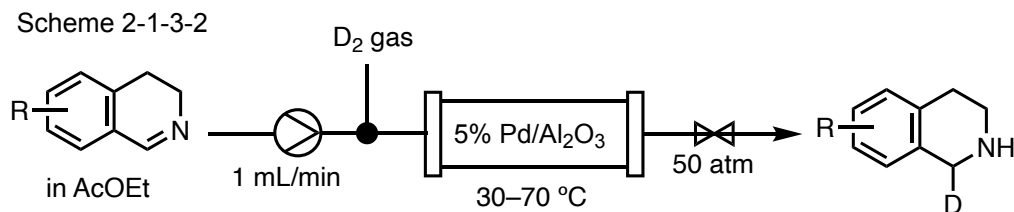
第三項 連続フロー式重水素標識化合物の合成法

不均一系触媒を用いたフロー反応は、反応試薬を溶解させた反応液を狭小な流路に送液して、触媒充填カートリッジ内で目的化合物を連続合成する方法論である。第一章で述べた様に、重水を重水素源兼溶媒としたフロー式重水素標識法は、有機化合物である基質や生成物の重水に対する溶解性が低く報告例はない。ところで、フロー水素化反応装置 H-Cube^R(ThalesNano 社)は、装置内で水を電気分解して発生した水素ガスをそのまま利用して、不均一系白金族触媒を充填したカートリッジ内で接触水素化を行う装置である。プールする水を重水に置き換えれば、電気分解により重水素ガスを調製することができる。Fölöp らは、H-Cube^R を用いて重水素ガスを重水素源とした様々な連続フロー式接触重水素化反応を報告している。

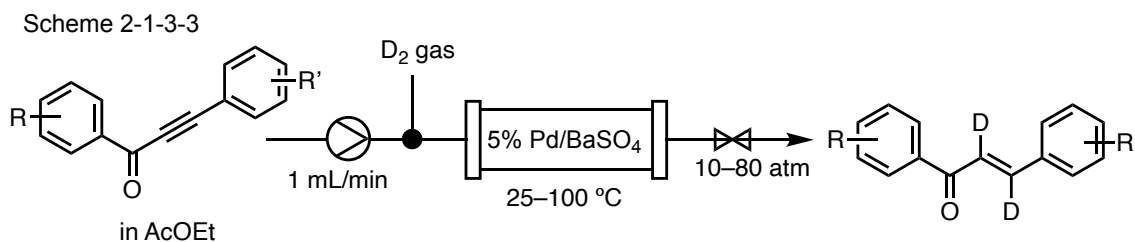
触媒カートリッジに充填した 5% Pd/硫酸バリウム(BaSO₄)に重水の電気分解で発生させた重水素ガスとアルキンの酢酸エチル溶液をカートリッジに移送して、50 気圧の背圧下で接触重水素化すれば、還元部位に 4 つの重水素原子が導入される。(Scheme 2-1-3-1)。この反応では、アルケンもアルカンまで還元され、対応する位置に 2 つの重水素が導入される



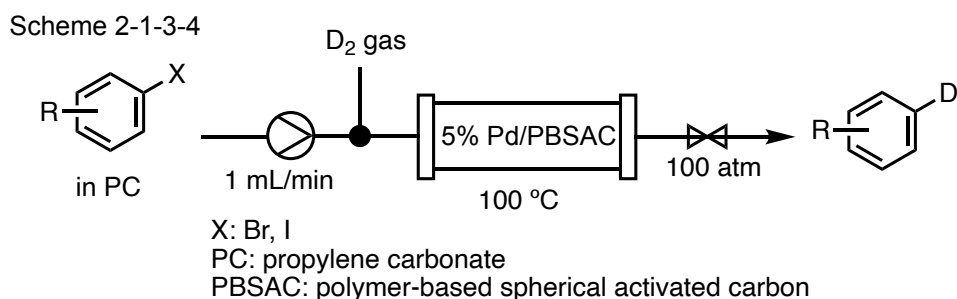
5% Pd/アルミナ(Al₂O₃)を充填した触媒カートリッジにジヒドロイソキノリン誘導体を送液すると 50 気圧の背圧下でイミンの還元が進行して、α 位が選択的に重水素標識されたテトラヒドロイソキノリンが生成する。(Scheme 2-1-3-2)⁵²⁾



さらに 5% Pd/BaSO₄ を充填したカートリッジに D₂ ガスとともに不飽和イノンを送液すると、50 気圧の背圧下で部分接触重水素化が進行し、重水素標識カルコン誘導体を合成することができる。(Scheme 2-1-3-2)⁵³⁾



Polymer-based spherical activated carbon (PBSAC)は粒状のポリスチレンジビニルベンゼンポリマーを炭化させて形成される粒状活性炭担体である。⁵⁴⁾PBSAC にパラジウムを担持した 5% Pd/PBSAC をカートリッジに充填して、炭酸プロピレンに溶解した芳香族ハロゲン化合物を重水素ガスとともに送液すると、100 気圧の背圧下でハロゲンの重水素化分解が進行する。(Scheme 2-1-3-4)⁵⁵⁾



上記の重水素ガスを利用したフロー式重水素標識法は、アルキン、アルケンやハロゲンなどの還元性官能基を接触重水素化しながら重水素を導入するため、重水素標識部位が限定される。さらに 10–100 atm の背圧をかける必要があるため、触媒カートリッジや流路内での目詰まりも懸念される。

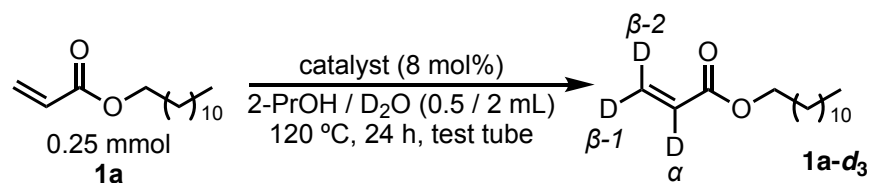
第二節 アクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識法

第二章第一節第一項第一目で述べたように、アクリル酸やメタクリル酸類は様々な有機化合物やポリマーの合成素子として利用されるため、その重水素標識体は重水素標識ビルディングブロックとして有用である。しかし不均一系触媒的に進行するアクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識法の報告例は皆無であるため、効率的な重水素標識法の開発は重要である。著者が所属する研究室では、2-PrOHを共溶媒兼水素源とした様々な化合物の不均一系白金族触媒の重水素標識法を報告している。芳香族化合物をターゲットとした研究過程で、分子内に共存するアルケンやケトンなどの還元性官能基が保持されたまま芳香環に重水素が導入された事例があった。この知見に着目し、2-PrOH/D₂Oの混合溶媒中で進行する重水素標識反応の条件を最適化すれば、アクリル酸やメタクリル酸類のアルケン部位を還元することなく重水素化できると考え、本研究に着手した。

第一項 反応条件の最適化

初めに触媒検討を実施した(Table 2-2-1-1)。アクリル酸ドデシル(**1a**; 0.25 mmol)を基質として、炭素担持型不均一系白金族触媒(8 mol%)存在下、2-PrOH/D₂O (0.5/2 mL)混合溶媒中で、120 °C、24 時間加熱攪拌したところ、10% 白金(Pt)/Cを触媒とした場合に効率良く重水素が導入された(entry 1)。10% Pt/Cを10 mol%に増量すると、重水素化率は向上した(entry 2)。しかし、10% Pd/Cや10% ロジウム(Rh)/C、10% イリジウム(Ir)/Cを触媒とした場合には、若干量の重水素がアルケン部位選択的に導入されるのみであり(entries 3, 4, and 5)、10% Ru/Cでは重水素化は全く進行しなかった(entry 6)。entry 2の条件を選択して、次に溶媒検討を行った。(Table 2-2-1-2)

Table 2-2-1-1



entry	catalyst	D content (%)			yield (%)
		α	$\beta-1$	$\beta-2$	
1	10% Pt/C	72	96	97	91
2 ^[a]	10% Pt/C	78	95	95	84
3	10% Pd/C	27	34	16	91
4	10% Rh/C	43	75	75	63
5	10% Ir/C	7	38	20	53
6	10% Ru/C	0	0	0	88

^[a]10 mol%の10% Pt/Cを使用した。

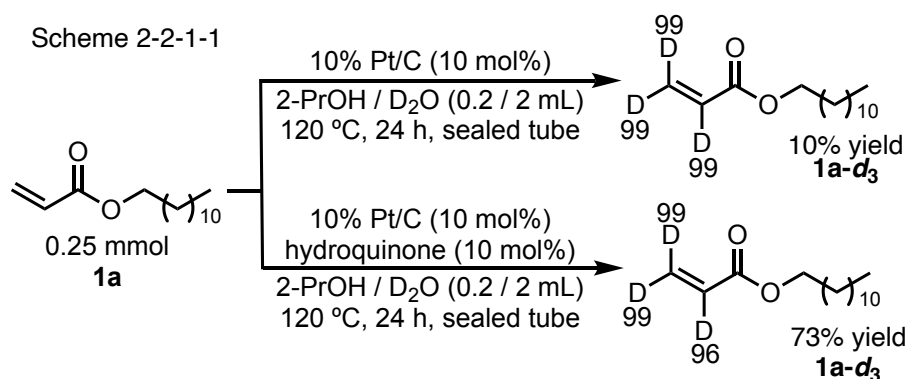
共溶媒兼水素源である 2-PrOH の酸性プロトンは、重水の純度を低下させる要因ともなる。2-PrOH を 0.5 mL から 0.1 mL まで順次減量した結果(entries 1–4)、0.2 mL で最も高い重水素化率を示した(entry 3)。なお 0.1 mL まで減量すると重水素化率の低下が認められたため(entry 4)、0.2 mL の 2-PrOH の添加が触媒を効率良く活性化するためには最も効果的であることが判明した(entry 4)。また、2-PrOH を添加しないと重水素化率は大幅に低下した(entry 5)。さらに、2-PrOH よりも脱水素反応が進行しにくいメタノール(MeOH)や脱水素反応が進行しない *tert*-ブチルアルコール(*t*BuOH)を添加した場合には(entries 6 and 7)、共溶媒を添加しない条件(entry 5)とほぼ同等の重水素化率であった。これらの結果から、2-PrOH は基質の溶解性だけでなく、反応系内で水素源として作用して触媒を活性化し、重水素標識反応を促進していることが強く支持された。

Table 2-2-1-2

0.25 mmol **1a** 10% Pt/C (10 mol%) solvent / D₂O (X / 2 mL) 120 °C, 24 h, test tube **1a-d₃**

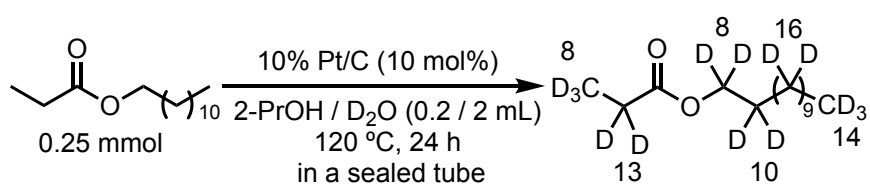
entry	solvent (X mL)	D content (%)			yield (%)
		α	β -1	β -2	
1	2-PrOH (0.5 mL)	78	95	95	84
2	2-PrOH (0.3 mL)	81	97	98	71
3	2-PrOH (0.2 mL)	83	99	99	83
4	2-PrOH (0.1 mL)	36	84	86	67
5	–	25	22	45	74
6	MeOH (0.2 mL)	20	28	33	79
7	<i>t</i> BuOH (0.2 mL)	23	29	32	77

アクリル酸ドデシル(**1a**)の β 位はほぼ定量的に重水素標識されるものの、 α 位の重水素化率は満足のいくものではなかったため、反応容器を耐圧ステンレス封管に変更したところ、重水素化効率は大幅に向上し、ほぼ定量的な重水素化が達成された(Scheme 2-2-1-1, top)。しかし反応性が向上することで重合反応も併発して、収率が大幅に低下したが、重合防止剤であるヒドロキノンに触媒量添加することで、重水素化率を保持したまま大幅に改善することができた (Scheme 2-2-1-1, bottom reaction formula)。なお、痕跡量の還元体(プロパン酸ドデシル)の副生も併せて確認した。



プロパン酸ドデシルを基質として重水素標識を行うと、重水素化率は低いが生ずる全ての C-H 結合に重水素が導入される (Scheme 2-2-1-2)。しかし上述のドデシルアクリル酸エステルの重水素化反応ではアルケン部位選択的に重水素が導入されることから、アクリル酸類の場合には α, β -不飽和カルボニル基に Pt が優先的に配位して H-D 交換反応を触媒するため、アルキル直鎖側には重水素が導入されないものと考えている。

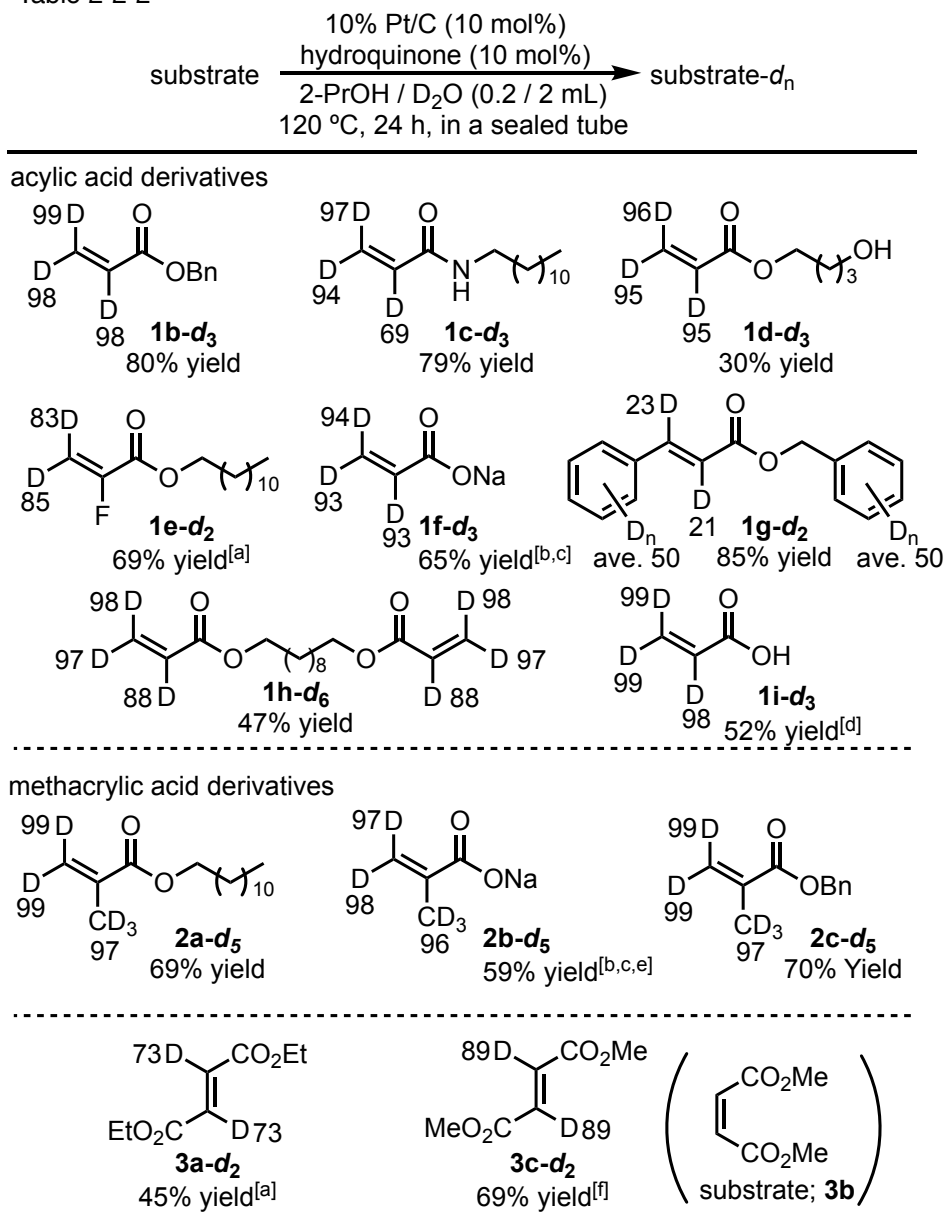
Scheme 2-2-1-2



第二項 基質適用性検討

続いて、基質適用性を検討した(Table 2-2-2)。アクリル酸ベンジル(**1b**)のアルケン部位は、ほぼ定量的に重水素標識され、芳香環には重水素は全く導入されなかった。*N*-ドデシルアクリルアミド(**1c**)や4-ヒドロキシアクリル酸ブチル(**1d**)のH-D交換反応も効率良く進行した。 α -フルオロアクリル酸類(**1e**)はペプチド等価体として利用されているため^{56,57}、その重水素標識体は創薬研究に重要である。**1e**ではフッ素原子を失うことなく重水素を導入することができた。アクリル酸ナトリウム(**1f**)やアクリル酸(**1i**)の場合も副反応が併発することもなく重水素化された。合成した**1f-d₃**と**1i-d₃**はエステル化して、揮発等の心配のないアクリル酸ドデシル-d₃(**1a-d₃**)に変換してからNMRで重水素化率を計測・算出した。ケイ皮酸ベンジル(**1g**)は、アルケン部位だけでなく、二つの芳香環も中程度ながら重水素化された。1,10-ドデシルジアクリル酸(**1h**)の重水素化は二つのアルケン選択的に進行した。 α 位にメチル基を持つメタクリル酸誘導体(**2a-c**)の場合には、 α 位のメチル基も効率良く重水素標識された。10% Pt/C触媒的にアルケンの異性化が進行して、メチル基も重水素標識されたものと考えている。メタクリル酸類を直接重水素標識する手法はこれまでに開発例がなく、本法は初の直接重水素標識法として価値がある。また、フマル酸ジエチル(**3a**)も中程度重水素標識されたが、*cis*異性体のマレイン酸ジメチル(**3b**)の場合には10% Pt/C触媒的異性化も併発して、熱力学的に安定なフマル酸ジメチル-d₂(**3c-d₂**)が選択的に生成した。

Table 2-2-2



^[a]試験管中で反応を行った。

^[b]15 mol%の 10% Pt/C を使用した。

^[c]重水素化率は 1-デカノールとエステル化して算出した。

^[d]アクリル酸ナトリウムに変換して収率を算出し、1-デカノールとエステル化してから重水素化率を算出した。

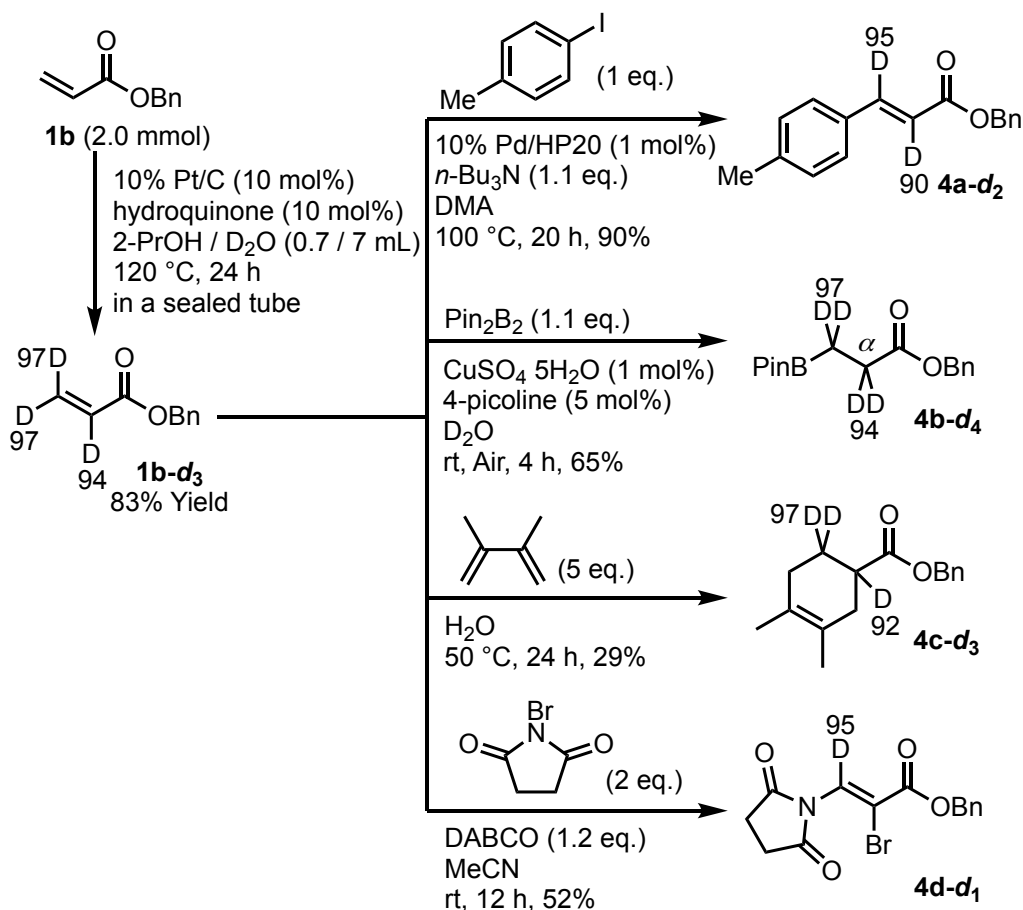
^[e]0.5/3.0 mL の 2-PrOH/D₂O を使用した。

^[f]マレイン酸ジメチルを基質に用いた。

第三項 アプリケーション

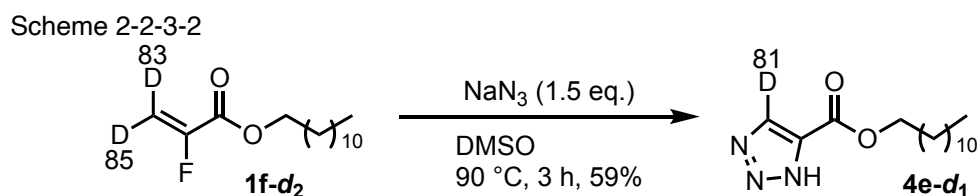
次に、スケールアップと官能基変換反応を検討した(Scheme 2-2-3-1)。アクリル酸ベンジル(**1b**)を基質として、これまでの8倍スケール(2.0 mmol)で反応したところ、対応する重水素標識体(**1b-d₃**)を効率良く合成することができた。著者が所属する研究室では、ポリスチレンジビニルベンゼンポリマーHP20にパラジウムを担持した10% Pd/HP20を触媒とした溝呂木-ヘック反応を開発している。⁵⁸⁾ **1b-d₃**と4-ヨードトルエンを10% Pd/HP20存在下加熱攪拌すると、カップリングは効率良く進行し、重水素原子を損なうことなくアルケン部位選択的に重水素標識された桂皮酸ベンジル誘導体(**4a-d₂**)を得ることができた。重水中硫酸銅触媒存在下、ビス(ピナコレート)ジボロン(Pin₂B₂)を反応すると、重水素標識有機ホウ素化合物(**4b-d₄**)に効率良く変換された。⁵⁹⁾さらに、2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンとのDiels-Alder反応も進行し、*N*-ブロモスクシンイミドとの反応では重水素化率をほぼ低下させることなく、対応する α -ブロモ- β -アミノアクリル酸誘導体(**4d-d₁**)が生成した。⁶⁰⁾

Scheme 2-2-3-1

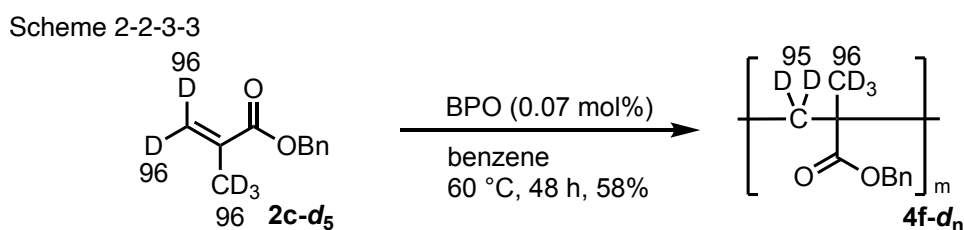


また、重水素標識 α -フルオロアクリル酸誘導体(**1f-d₂**)を基質として、アジ化ナトリウムと反応すると、フッ素の脱離と同時に[2+3]環化反応が進行して、重水素標識1,2,3-トリアゾー

ル(**4e-d₁**)が得られた。(Scheme 2-2-3-2)⁶¹⁾



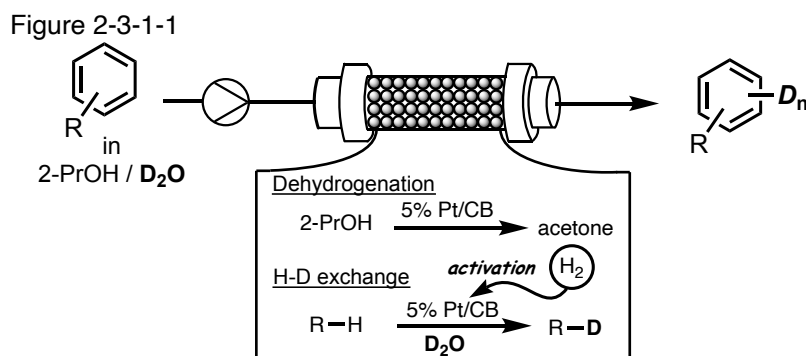
重水素標識されたメタクリル酸ベンジル(**2c-d₅**)をポリマー原料として、ベンゼン中で過酸化ベンゾイルを作用するとラジカル重合が進行して、重水素標識ポリメタクリル酸ベンジル(**4f-d_n**)が中程度の収率で生成した。(Scheme 2-2-3-3)



以上著者は、Pt/C 触媒的に進行するアクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識法を開発した。2-PrOH の脱水素反応により *in situ* で調製した微量水素が Pt/C を活性化して、アルケン還元することなくアルケン部位選択的に重水素化が進行する。2-PrOH の使用量をコントロールして、アルケンの接触水素化を最大限抑制し、効率良く触媒を活性化している点が本重水素化反応の特長である。得られた重水素標識体も、重水素原子を失うことなく様々な化合物に変換できた。本法はメタクリル酸類を直接重水素標識できる唯一の方法であり、重水素標識アクリル酸やメタクリル酸類を効率良く合成することができる。

第三節 芳香族化合物の連続フロー式重水素標識法

第二章第一節第三項で述べたように、有機化合物の重水に対する低い溶解度が原因で、重水を重水素源兼溶媒としたフロー式重水素標識法の開発は困難であった。著者は、重水と完全に混和する共溶媒を添加して、基質溶解性を向上させてこの問題を解決することとした。まず、第二章第一節第二項で述べた 2-PrOH を共溶媒兼水素源とした反応を利用して、2-PrOH/D₂O の混合溶媒に基質を溶解して触媒充填カートリッジに送液すれば、カートリッジ内で 2-PrOH からの脱水素反応と H-D 交換反応が同時に進行するものと考えた(Figure 2-3-1-1)。特に触媒カートリッジ内に適度な空隙を作ることで背圧や目詰まりを回避できる様に、直径 0.5~1 mm 程度の粒状触媒に注目して、粒状活性炭に白金族触媒を担持した白金族/カーボンビーズ(CB)の使用を検討した。

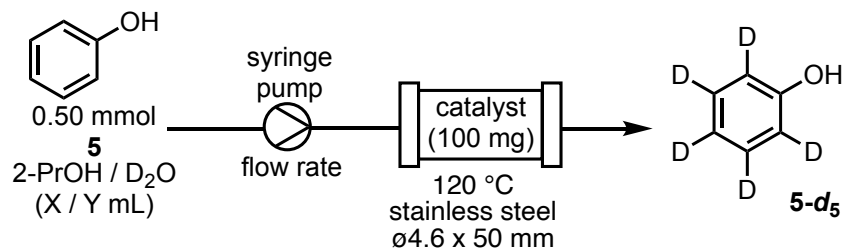


第一項 反応条件の最適化

0.5 mmol のフェノール(5)を 2-PrOH/D₂O (2.5/2.5 mL)混合溶媒に溶解し、5% Pt/CB (100 mg)を充填した触媒カートリッジにシリンジポンプで送液した(流速 0.2 mL/min, Table 2-3-1-1)。触媒カートリッジの温度を 80 °C から 120 °C に昇温するにつれて重水素化効率は向上し、120 °C で 71%重水素標識された 5-d₅ を得ることができた(entries 1-3)。流速を 0.1 mL/min に落とすと重水素化率は 91%まで向上し(entry 4)、最終的に 2-PrOH/D₂O の混合比を 1.5/3.5 mL にしたところ 94%重水素標識された 5-d₅ を定量的に得ることができた(entry 5)。基質の触媒層滞留はわずか 60 秒である。使用溶媒量を半量まで減量し実質的に基質濃度を二倍にしたところ重水素化率は低下した(entry 6)。共溶媒を 2-PrOH から MeOH に変更すると重水素化率が大幅に低下したことから、このフロー反応でも 2-PrOH は基質の溶解性を向上させているだけでなく、水素源として H-D 交換反応を促進していることが示唆されている(entry 7)。200 mg のアルミナを 5% Pt/C の割り材として使用して(粉末状の 5% Pt/C を使用することによる目詰まりを予防するためにアルミナで希釈して)カートリッジに充填したところ、5% Pt/CB を充填した反応 (entry 5)と比較してわずかではあるが重水素化率が低下した(entry 8)。また割り材としてセライトを使用したところ、反応途中でセライト

トがカートリッジから漏れ出したため反応を追跡することはできなかった(entry 9)。また、5% Pd/CB と 5% Rh/CB は、5% Pt/CB よりも触媒活性は顕著に低下した(entries 10 and 11)。

Table 2-3-1-1



entry	catalyst	flow rate (mL/min)	X / Y (mL)	D content (%)
1 ^[a]	5% Pt/CB	0.2	2.5/2.5	18
2 ^[b]	5% Pt/CB	0.2	2.5/2.5	69
3	5% Pt/CB	0.2	2.5/2.5	71
4	5% Pt/CB	0.1	2.5/2.5	91
5	5% Pt/CB	0.1	1.5/3.5	94
6	5% Pt/CB	0.1	0.75/1.75	(quant.) ^[c] 50
7 ^[d]	5% Pt/CB	0.1	1.5/3.5	27
8	5% Pt/C ^[e]	0.1	1.5/3.5	91
9	5% Pt/C ^[f]	0.1	1.5/3.5	— ^[g]
10	5% Pd/CB	0.1	1.5/3.5	29
11	5% Rh/CB	0.1	1.5/3.5	27

^[a]80 °C。

^[b]100 °C。

^[c]単離収率。

^[d]2-PrOH の代わりに MeOH を用いた。

^[e]5% Pt/C (100 mg) とアルミナ(200 mg)を混合してカートリッジに充填した。

^[f]5% Pt/C(100 mg)とセライト(200 mg)を混合してカートリッジに充填した。

^[g]セライトがカートリッジから漏れ出した。

Table2-3-1-1, entry 5 の反応条件で低極性化合物をフロー反応するには、2-PrOH の使用比率を上げて基質を溶解する必要がある。しかし、2-PrOH のプロトンが重水素標識効率を低下させる恐れがある。この点は、基質を 2-PrOH に溶解して重水とは別のポンプで送液し、ミキサーを介して混合した上で触媒カートリッジに送液すれば、2-PrOH を増量することなく懸念される低極性化合物の析出も抑制できるのではないかと考えた。ジフェニルメタン(**6**) 0.5 mmol と均一に混和(溶解)させた 2-PrOH 溶液(1.5 mL)と D₂O (3.5 mL)をそれぞれ 0.03 mL/min, 0.07 mL/min で送液し、ミキサーを介してスラグ流を形成後 5% Pt/CB (100 mg)を充填した触媒カートリッジに送液したところ、**6** は中程度の重水素化率で標識さ

れ、基質の析出や流路の目詰まりは確認されなかった (Table 2-3-1-2, entry 1)。5% Pt/CB を 200 mg に増量すると重水素化率は大きく向上した(entry 2)。次に 2-PrOH 酸性プロトンによる D₂O 純度低下回避のために、2-PrOH 使用量の減量を目指して重水素標識反応を阻害しにくい炭化水素系溶媒¹⁹⁾であるヘプタンの添加を検討した。その結果、2-PrOH/ヘプタン(1.0/0.5 mL)混合溶媒に **6** を溶解して送液したところ、重水素化率は 90% 近くに(entry 3)、さらに 2-PrOH/ヘプタンの混合比を 0.5/1.0 mL とすると重水素化率は 95% を以上となった (entry 4)。

Table 2-3-1-2

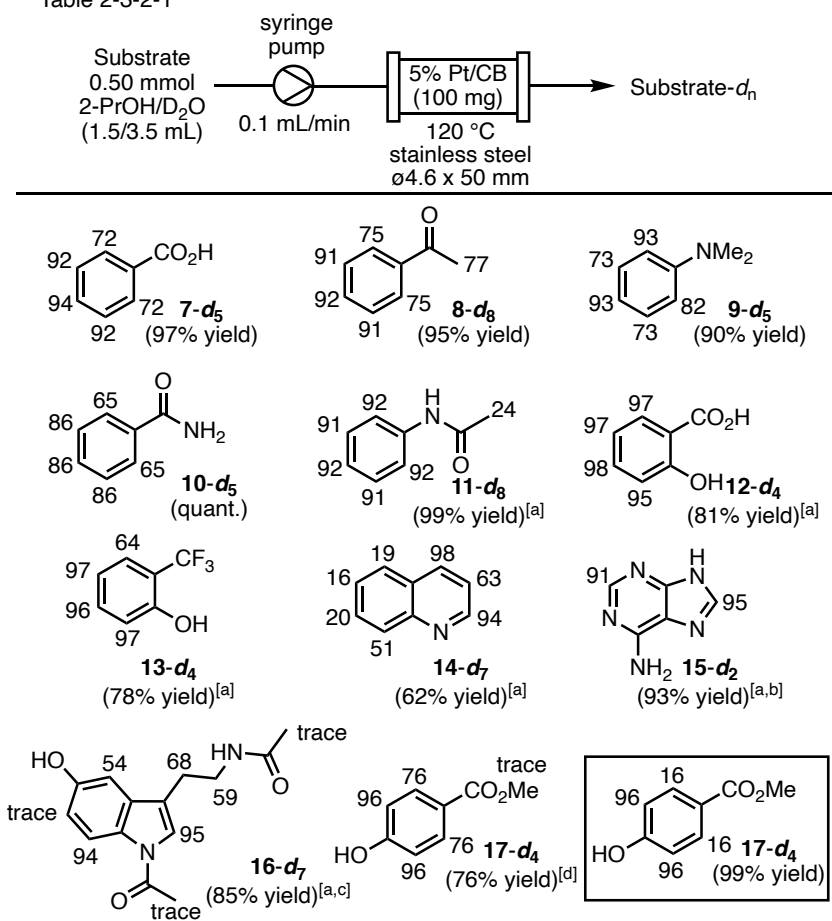
entry	5% Pt/CB (mg)	solvent	D content (%)		
			a	b	c
1	100	2-PrOH (1.5 mL)	64	63	74
2	200	2-PrOH (1.5 mL)	86	80	87
3	200	2-PrOH/heptane (1.0/0.5 mL)	90	83	89
4 ^[a]	200	2-PrOH/heptane (0.5/1.0 mL)	97	95	97

^[a]**6-d₁₂** は定量的に回収された。

第二項 基質適用性検討

第一項、Table 2-3-1-1 で選択した反応条件(entry 5)を用いて基質適用性を検討した(Table 2-3-2-1)。安息香酸(7)、アセトフェノン(8)、*N,N*-ジメチルアニリン(9)、ベンズアミド(10)は対応する重水素標識体に高重水素化率で変換された。アセトアニリド(11)、サリチル酸(12)や2-トリフルオロフェノール(13)を基質とした場合には、5% Pt/CB の 200 mg への増量により効率良く重水素標識された。キノリン(14)の H-D 交換反応も良好に進行し、特にピリジン環に重水素原子が効率良く導入された。溶解性の低いアデニン(15)の場合は、基質を半量の 0.25 mmol に変更するとともに、2-PrOH/D₂O 混合溶媒を 3.0/7.0 mL 使用して濃度を低下させて完全に溶解することで、高重水素化率で 15-*d*₂ を合成することができた。神経伝達物質であるセロトニンの重水素化は、アセチル保護することで(16)良好に進行した。4-ヒドロキシ安息香酸メチル(17)の重水素化は、フェノール性水酸基オルト位で効率良く進行したが、エステルのオルト位は低重水素化率であった(枠線内)。著者が所属する研究室では、Pd/C と Pt/C 触媒を組み合わせると相乗効果が働き、芳香環上の炭素性置換基オルト位の重水素化効率が向上することを報告している。⁶²⁾これを応用して、5% Pt/CB (100 mg)と 5% Pd/CB (100 mg)を混合したカートリッジ中に 17 を送液したところ、エステルオルト位の重水素化率が劇的に改善した。

Table 2-3-2-1



^[a]200 mg の 5% Pt/CB を充填したカートリッジを使用した。

^[b]**15** (0.25 mmol) を 2-PrOH/D₂O (3.0/7.0 mL) に溶解させてから送液した。

^[c]流速 0.05 mL/min。

^[d]5% Pt/CB と 5% Pd/CB (それぞれ 100 mg) を混合してカートリッジに充填した。

抗炎症薬であるイブプロフェン(**18**)も本フロー法により、芳香環だけでなくアルキル側鎖も高重水素化率で重水素が導入された(Scheme 2-3-2-1)。なお触媒回転数(turnover number, TON)は 53.2、触媒回転頻度(turnover frequency, TOF)は 1.1 (min⁻¹)を記録した。

Scheme 2-3-2-1

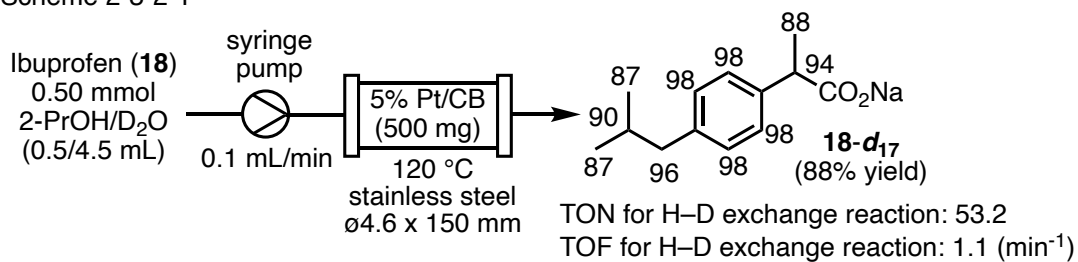
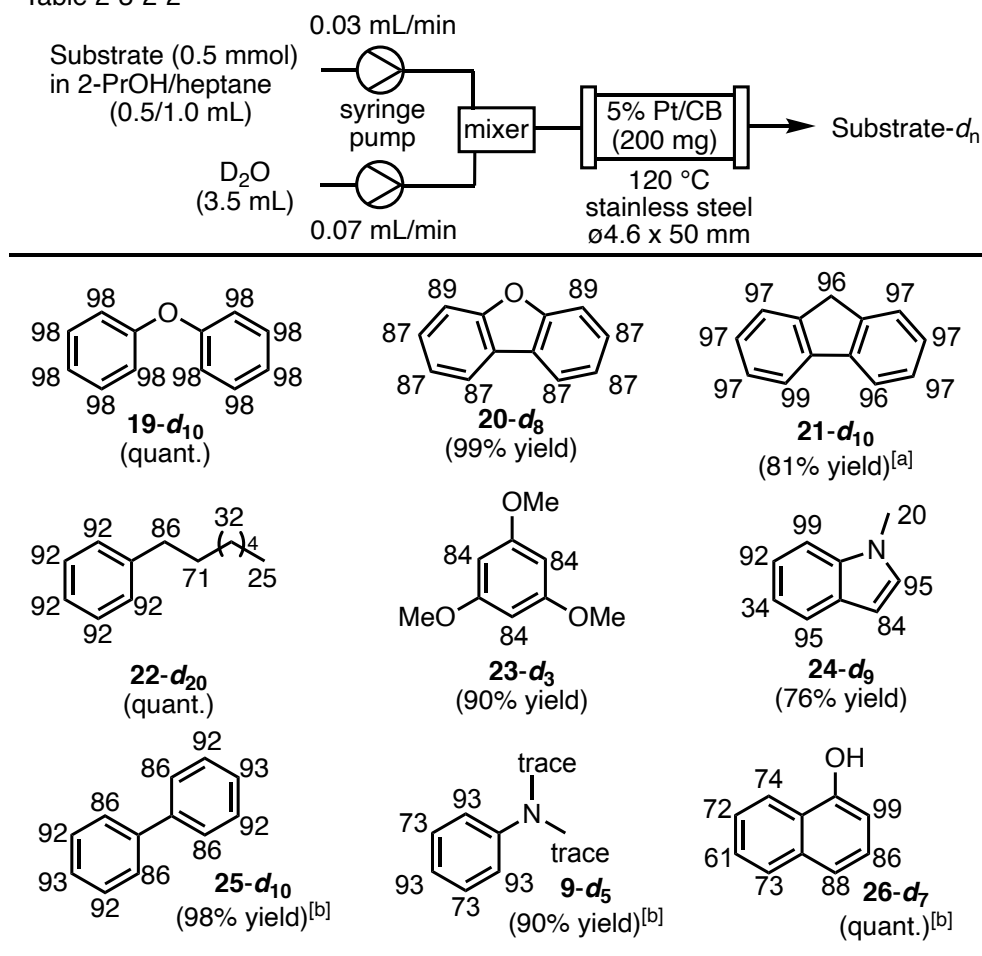


Table 2-3-2-1 で溶解しないあるいは低重水素化率であった基質を、Table 2-3-1-2、entry 4 の反応条件で再検討したところ(Table 2-3-2-2)、ジフェニルエーテル(**19**)はほぼ定量的に重水素標識された。またジベンゾフラン(**20**)、フルオレン(**21**)、ヘプチルベンゼン(**22**)、1,3,5-トリメトキシベンゼン(**23**)、*N*-メチルインドール(**24**)も良好な重水素化率で重水素標識できた。なおビフェニル(**25**)、**4** あるいは 1-ナフトール(**26**)を基質とした場合には、2-PrOH/ヘプタン(0.5/0.5 mL)の混合溶媒に溶解して、D₂O を 4.0 mL に増量して送液することで効率良く重水素標識できた。

Table 2-3-2-2



^[a]0.25 mmol の **21** を用いた。

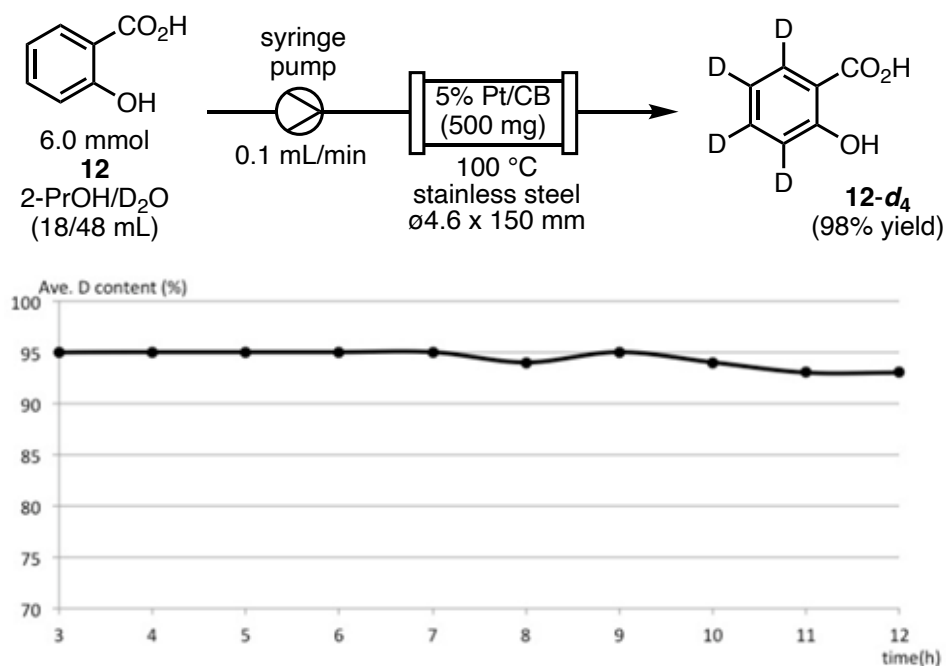
^[b]2-PrOH/ヘプタン(0.5/0.5 mL)に基質を溶解させ、D₂O(4.0 mL)とともに送液した。

第三項 長時間連続合成

不均一系触媒を用いたフロー反応は、充填した触媒が劣化・失活しなければ長時間連続で使用できる点が特長であり、時間軸を延長すれば目的化合物を大量合成できる。

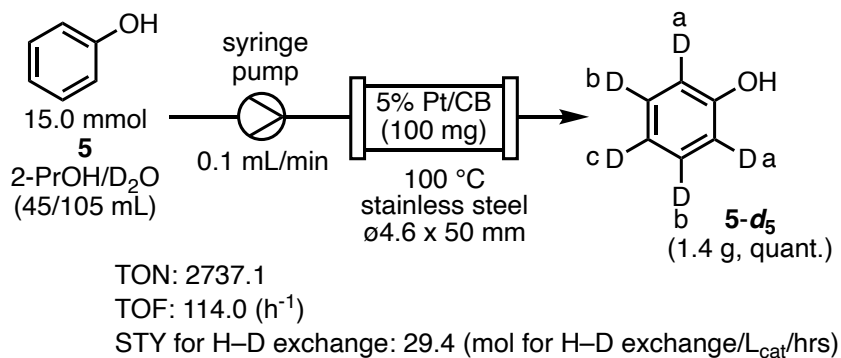
サリチル酸(**12**)を溶解した 2-PrOH/D₂O の混合溶液を 5% Pt/CB (500 mg)を充填した触媒カートリッジに連続送液したところ(Table 2-3-3-1)、少なくとも 12 時間は触媒の失活もなく、高い重水素化率で目的の **12-d₄** を連続合成することができた。

Table 2-3-3-1



さらにフェノールの連続フロー式重水素標識を検討した(Table 2-3-3-2)。フェノール(**5**)を溶解した 2-PrOH/D₂O の混合溶液を 5% Pt/CB (100 mg)を充填した触媒カートリッジに連続送液したところ、24 時間は高い重水素化率を維持したまま、定量的(1.4 g)に **5-d₅** を合成することができた。この時の TON と TOF は 2737.1 と 114.0 (h⁻¹)を示した。不均一系触媒の反応効率を示す値として空時収率(space-time yield: STY)がある。これは、単位時間、単位触媒体積あたりの目的化合物の収率もしくは生成量を示す値であるが、多重 H-D 交換反応では、重水素標識生成物(**5-d₅**)に導入された重水素の数と重水素化率から STY を計算する。その結果、本反応では 29.4 (mol for H-D exchange/L_{cat}/hrs)であり、実用的にも十分な値が示された。

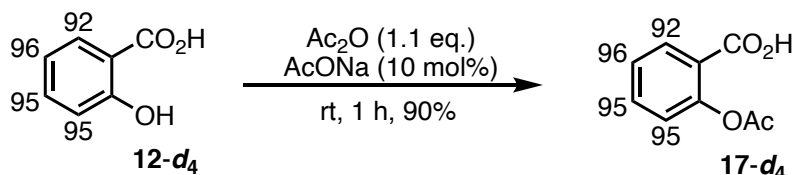
Table 2-3-3-2



time	D content (%)			
	a	b	c	ave.
0-6 h	95	94	94	94
6-12 h	94	94	94	94
12-18 h	93	93	94	93
18-24 h	93	93	94	93

また、重水素標識サリチル酸(**12-d₄**)を、無水酢酸でアセチル化して重水素化率を低下させることなく重水素標識アスピリン(**17-d₄**)に導くことも可能であった(Scheme 2-3-3-1)

Scheme 2-3-3-1



以上著者は、2-PrOH/D₂O 混合溶媒に溶解した基質を 5% Pt/CB を充填した触媒カートリッジに送液し、触媒層を通過するわずか 60 秒程度で効率良く多重 H-D 交換反応が進行する連続フロー式重水素標識法を確立した。本フロー反応は、広範な基質に適用できるだけでなく、触媒カートリッジも少なくとも 24 時間は失活しない。最も安価な重水素源としての重水を用いた重水素標識化合物の連続大量合成法として実用的な利用が期待される。

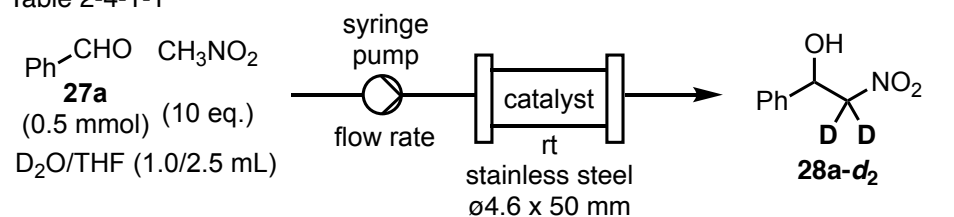
第四節 連続フロー式重水素標識β-ニトロアルコール合成

第二章第三節で述べた通り、著者の所属研究室では WA30 を固体有機触媒とした重水素標識を伴うβ-ニトロアルコールの効率的な合成法を報告している。⁵⁰⁾しかし、高い重水素化率を得るためには、ニトロメタンと WA30 を重水中で攪拌してから求電子種を添加する段階的操作が必要である。ところで、WA30 は直径約 1 mm の粒状樹脂であるため、フロー式反応に適用しても背圧の心配がほとんどなく、触媒効率を最大限に引き出すことが可能である。著者は、重水に溶解する有機溶媒と重水の混合溶媒にニトロメタンと求電子種を溶解して、WA30 を充填した触媒カートリッジに送液すれば、カートリッジを通過する間にニトロメタンの重水素化とニトロアルドール反応が連続的に進行するのではないかと考えた。

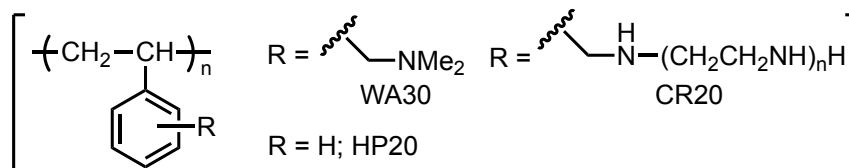
第一項 反応条件の最適化

作業仮説に基づいて流速と触媒を検討した(Table 2-4-1-1)。ベンズアルデヒド(**27a**; 0.5 mmol)とニトロメタン(10 eq.)を D₂O/THF (1.0/2.5 mL)の混合溶媒に溶解して、WA30 (100 mg)を充填した触媒カートリッジに、室温下流速 0.2 m/min で送液した結果、15%と低収率ではあったが、β位選択的に 85%重水素標識されたβ-ニトロアルコール(**28-d₂**)が生成した(entry 1)。カートリッジ温度を 70 °C に昇温しても反応効率は向上しなかったため(entry 2)、流速を 0.05 mL/min さらに 0.02 mL/min へと段階的に低下させて、滞留時間を延長したところ収率は 72%まで向上した(entries 3 and 4)。WA30 を 200 mg に増量して滞留時間を 10 分に延長すると、86%重水素化率、収率 85%で対応する **28-d₂** が生成した(entry 5)。WA30 に代えて、ポリスチレンジビニルベンゼン系ポリマー芳香環上にポリエチレンジアミンを導入した CR20 を触媒とすると、触媒効率が大幅に低下した(entry 6)。また、触媒を充填しないか(entry 8)、ポリマー芳香環上に置換基を持たない HP20 の場合には(entry 7)、反応は全く進行せず原料を回収した。

Table 2-4-1-1



entry	catalyst	flow rate (mL/min)	residence time (min)	D content (%)	yield (%)
1	WA30 (100 mg)	0.2	0.5	85	15
2 ^[a]	WA30 (100 mg)	0.2	0.5	84	19
3	WA30 (100 mg)	0.05	2	76	46
4	WA30 (100 mg)	0.02	5	88	72
5	WA30 (200 mg)	0.02	10	86	85
6	CR20 (200 mg)	0.02	—	95	23
7	HP20 (200 mg)	0.02	—	—	-(66) ^[b]
8	—	0.02	—	—	-(99) ^[b]

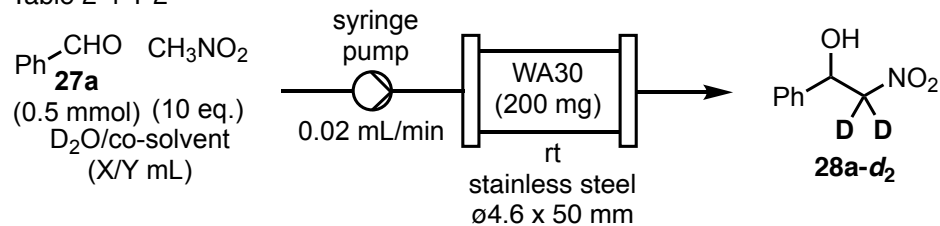


^[a]70 °C。

^[b]**27a** の回収率。

Table 2-4-1-1、entry 5 の反応条件を基本としてさらに反応条件を検討した (Table 2-4-1-2)。ニトロメタンを 20 当量に増量 (entry 2)、もしくは **27a** を 0.25 mmol に減量しても (entry 3)、重水素化率と収率の大幅な改善には至らなかった。しかし D_2O を増量して $\text{D}_2\text{O}/\text{THF}$ (2.5/2.5 mL) 混合溶媒を用いると重水素化率は向上し、95%重水素標識された **28-d₂** を 80%の収率で得ることができた (entry 4)。この反応条件でニトロメタンを 5 当量に減量したところ収率の低下が認められた (entry 5)。また、重水に完全に溶解する *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA)、アセトン、1,4-ジオキサン、2-PrOH、エチレングリコールを共溶媒として添加した場合も、重水素化率あるいは収率の低下が確認された (entries 6–10)。

Table 2-4-1-2



entry	mixed solvent	D content (%)	yield (%)
1	$\text{D}_2\text{O}/\text{THF}$ (1.0/2.5 mL)	86	85
2 ^[a]	$\text{D}_2\text{O}/\text{THF}$ (1.0/2.5 mL)	81	83
3 ^[b]	$\text{D}_2\text{O}/\text{THF}$ (1.0/2.5 mL)	91	84
4	$\text{D}_2\text{O}/\text{THF}$ (2.5/2.5 mL)	95	80
5 ^[c]	$\text{D}_2\text{O}/\text{THF}$ (2.5/2.5 mL)	94	70
6	$\text{D}_2\text{O}/\text{DMA}$ (1.0/2.5 mL)	93	70
7	$\text{D}_2\text{O}/\text{acetone}$ (1.0/2.5 mL)	95	68
8	$\text{D}_2\text{O}/2\text{-PrOH}$ (1.0/2.5 mL)	86	70
9	$\text{D}_2\text{O}/\text{ethylene glycol}$ (1.0/2.5 mL)	67	31
10	$\text{D}_2\text{O}/1,4\text{-dioxane}$ (1.0/2.5 mL)	97	81

^[a]20 当量のニトロメタンを使用した。

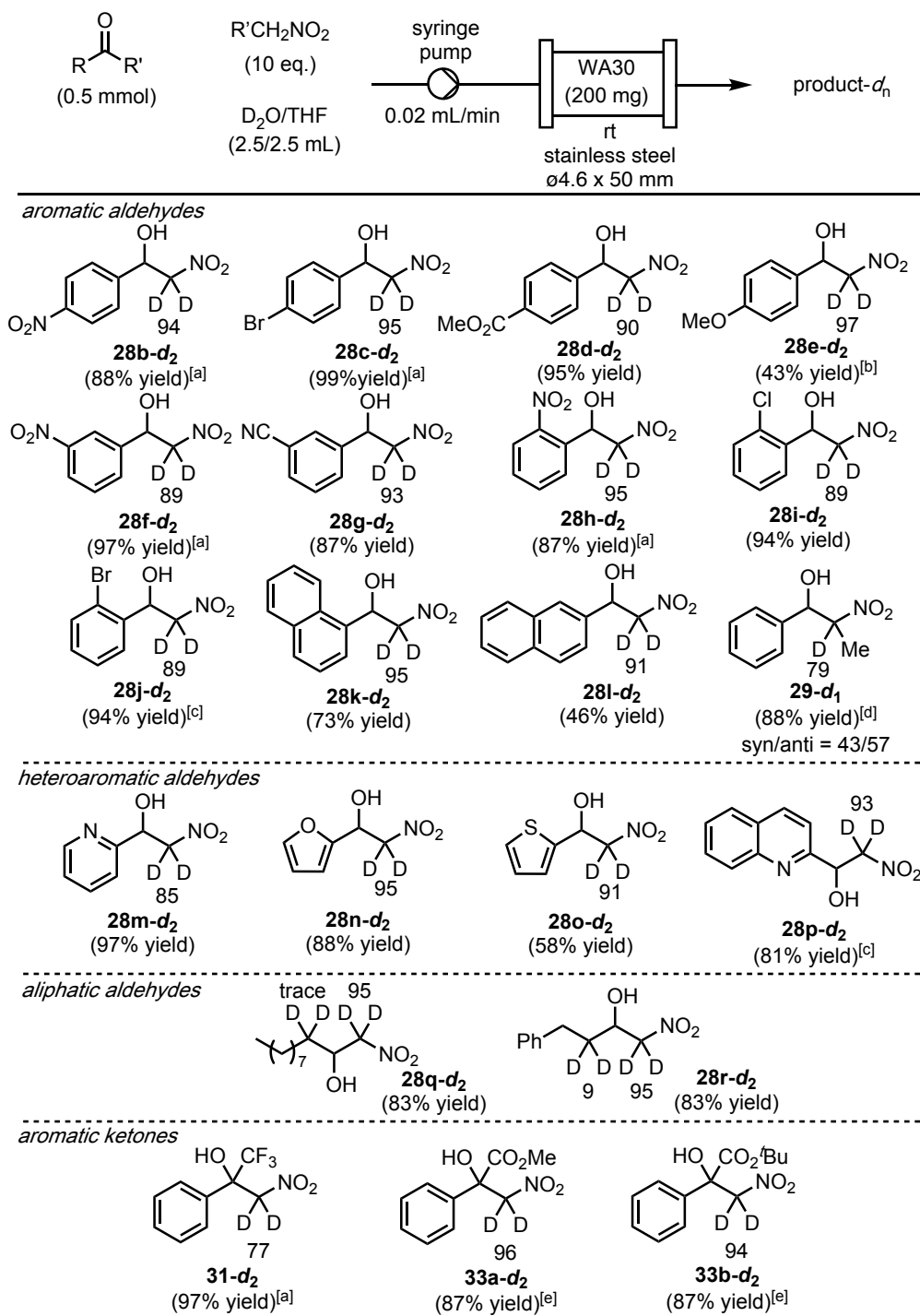
^[b]0.25 mmol の **27a** を使用した。

^[c]5 当量のニトロメタンを使用した。

第二項 基質適用性検討

Table 2-4-1-2、entry 4 の条件を選択して基質適用性を検討した(Table 2-4-2)。芳香環パラ位にニトロ、臭素、メチルエステルあるいはメトキシ基を導入したベンズアルデヒド誘導体の場合は効率良く反応が進行し、対応する重水素標識 β -ニトロアルコールが良好な重水素化率と収率で得られた(**28b-d₂**–**28e-d₂**)。なお、D₂O/THF の混合溶媒に溶解しない基質は、THF を増量して完全に溶解させてから送液した。芳香環メタ位やオルト位に置換基を導入しても反応は良好に進行した(**28f-d₂**–**28j-d₂**)。同様にナフトアルデヒド類の反応でも対応する重水素標識 β -ニトロアルコールが生成した(**28k-d₂**–**28l-d₂**)。THF で反応効率が上がらない場合には、THF に代えて 1,4-ジオキサンを使用して基質溶解性を向上させれば、ニトロエタンとの反応にも適用拡大できる(**29-d₁**)。また、複素芳香族アルデヒドの重水素標識ニトロアルドール反応も高重水素化率、高収率で進行した (**28m-d₂**–**28p-d₂**)。バッチ条件では中程度しか反応しなかった脂肪族アルデヒドも⁵⁰⁾、フロー反応下効率良く重水素標識 β -ニトロアルコールに変換された(**28q-d₂**, **28r-d₂**)。また、アルデヒドだけでなく芳香族ケトンへの適用も可能であった(**31-d₂**, **33a-d₂**, **33b-d₂**)。

Table 2-4-2



^[a]D₂O/THF (2.5/3.5 mL)を用いた。

^[b]流速 0.01 mL/min で送液した。

^[c]D₂O/THF (2.5/3.0 mL)を用いた。

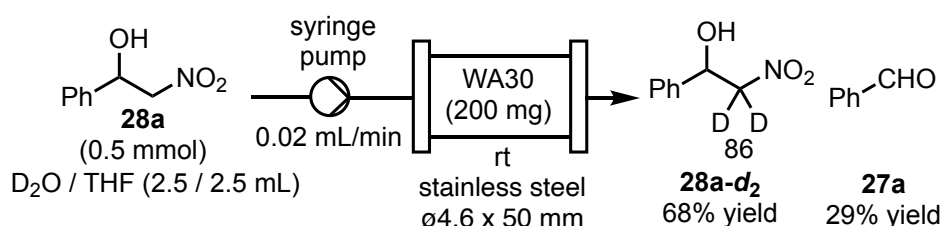
^[d]D₂O/1,4-dioxane (2.5/2.5 mL)を用いた。

^[e]D₂O/THF (2.5/4.0 mL)を用いた。

第三項 メカニズム検討

未標識β-ニトロアルコール(**28a**)を基質として、カートリッジに送液したところ(Scheme 2-4-3-1)、β位が86%重水素標識された**28-d₂**と、レトロニトロアルドール反応により副生したベンズアルデヒド(**27a**)が29%生成した。レトロ反応を考慮すると、β-ニトロアルコールを直接重水素標識するより、過剰量のニトロメタンを重水素標識しながら対応するアルデヒドとのニトロアルドール反応を進行させたほうが、β位が選択的に重水素標識されたβ-ニトロアルコールの合成法として効率的である。

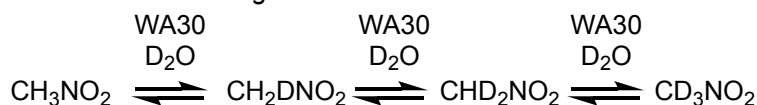
Scheme 2-4-3-1



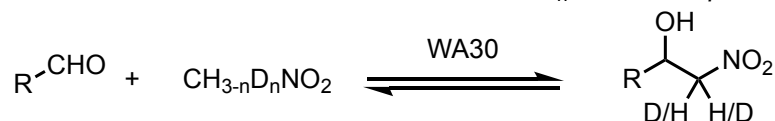
以下に本反応のメカニズムをまとめた(Scheme 2-4-3-2)。弱塩基触媒である WA30 の作用で重水からニトロメタンへの重水素転写が進行し(Reaction I)、一部または完全に重水素標識されたニトロメタンとアルデヒドのニトロアルドール反応が進行して、様々な重水素化率のβ-ニトロアルコールが生成する(Reaction II)。C-H 結合より C-D 結合の方が強固であり、WA30 触媒的 H-D 交換反応は平衡反応であるため、重水素化率は触媒との接触時間依存的に向上し、生成したβ-ニトロアルコールも WA30 触媒的に重水素標識されるため(Reaction III)、結果として高い重水素化率を達成できる。

Scheme 2-4-3-2

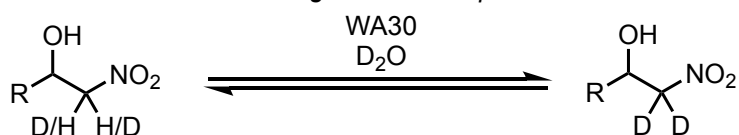
Reaction I: H-D exchange reaction of nitromethane



Reaction II: Nitroaldol reaction of nitromethane-d_n with electrophiles



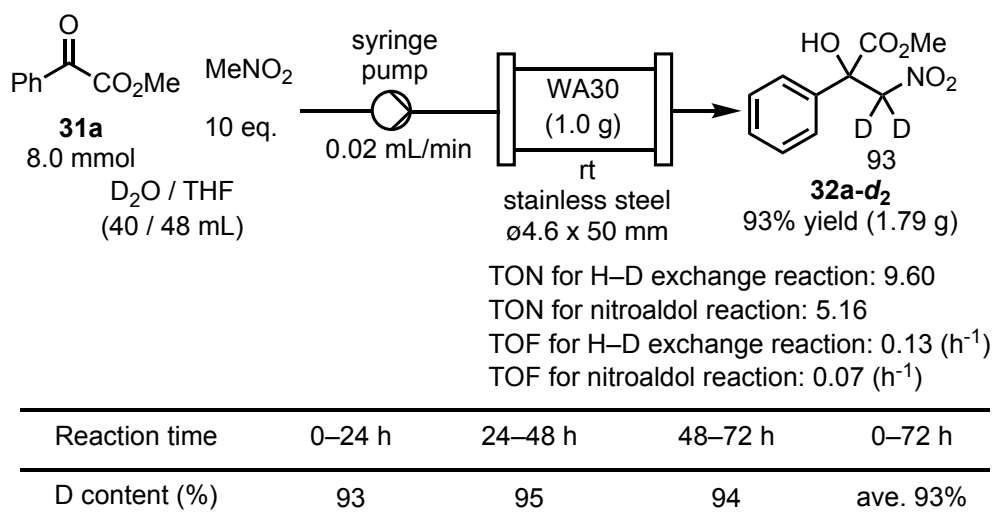
Reaction III: Direct H-D exchange reaction of β nitroalcohols



第四項 長時間連続合成

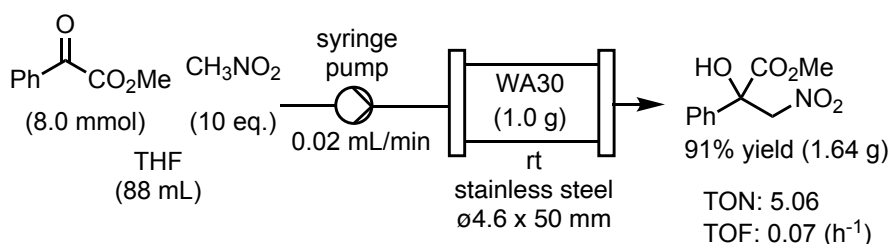
ケトエステル(**31a**)を基質として長時間連続反応を検討した。24 時間ごとにサンプリングして、重水素化率を確認した(Table 2-4-4)。その結果少なくとも 72 時間反応性が低下することなく、高い重水素化率を維持したまま 93%の総収率で **32a-d₂** を合成することができた。なお、H-D 交換反応とニトロアルドール反応の TON と TOF はそれぞれ、9.60、5.16、0.13(h⁻¹)、0.07(h⁻¹)であった。

Table 2-4-4



重水を添加せずに THF のみを溶媒として反応すれば、対応する未標識β-ニトロアルコール(**32a**)を連続合成することもできる(Scheme 2-4-4)。

Scheme 2-4-4



以上著者は、ポリマー基本骨格である芳香環に第三級アミンを導入したキレート樹脂 WA30 触媒的に、位置選択的重水素標識を伴う連続フロー式ニトロアルドール反応を開発した。D₂O/THF の混合溶媒に基質とニトロメタンを溶解して、WA30 を充填した触媒カートリッジに送液するだけで、カートリッジ内でニトロメタンの重水素化とニトロアルドール反応が連続して進行し、対応する重水素標識アルドールを効率良く得ることができる。本反応は最も安価な重水素源である重水を使用するとともに、触媒も少なくとも 72 時間連続使用できるため、合成素子として重要な重水素標識β-ニトロアルコール誘導体を合成する方法として実用的な利用が期待される。

第二章 不均一系触媒的鈴木-宮浦反応

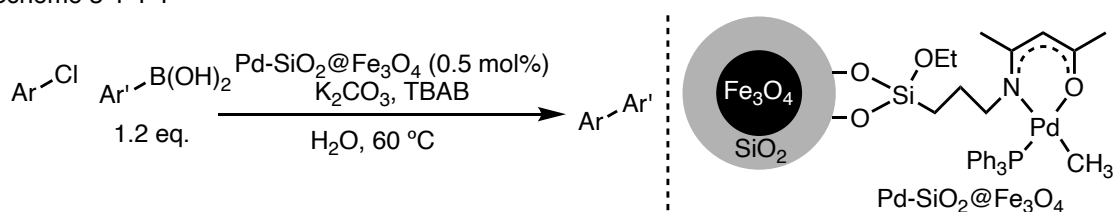
第一節 研究の背景

第一項 鈴木-宮浦反応

鈴木-宮浦反応は、有機ハロゲン化合物と有機ボロン化合物を Pd 触媒的にクロスカップリングして、新たな C-C 結合を形成する反応である。⁶³⁾特に有機ボロン酸は水や空気安定で、アルコール類や水中でも反応が効率良く進行することから、医薬・農薬分野をはじめとする様々な研究分野で実用的合成法として利用されている。また、芳香族塩素化合物は有機ハロゲン化合物の中でも調製が容易で安価なため、芳香族塩素化合物を基質とした鈴木-宮浦反応の開発は重要である。反応中間体となる Pd-アレーン錯体の安定化や触媒活性化を目的として、ホスフィンやアミン配位子を使用するケースがあるが、環境毒性や反応コスト等の観点で問題が残る。環境負荷やコスト削減の観点から、不均一系の Pd 触媒を使用してリガンドフリーで進行する反応開発が望まれる。本項では、不均一系 Pd 触媒が触媒する芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応の先行研究を紹介する。

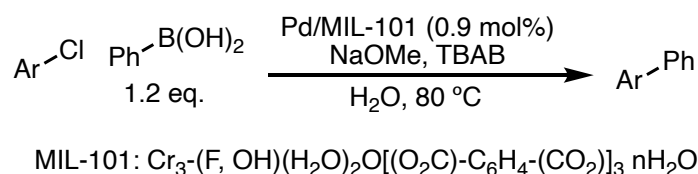
Jin らは、酸化鉄を二酸化ケイ素でコーティングした粒子に Pd 錯体を固定化した Pd-SiO₂@Fe₃O₄を開発し、芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応に適用している(Scheme 3-1-1-1)。この触媒は、適度に電子密度の高いホスフィンリガンドと嵩高いイミンリガンドが Pd に配位することで高い触媒活性を示し再利用も可能である。⁶⁴⁾

Scheme 3-1-1-1



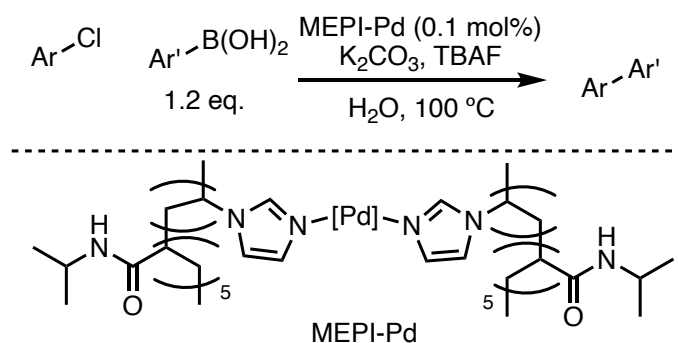
金属有機構造体の一種である MIL-101 は、テレフタル酸をリンカー分子、三価クロムを節原子として、リンカーと節を三次元的に展開させた高分子であり、広い比表面積(4000 m²/g)を持つ。Jiang らは、この MIL-101 に Pd を固定化した触媒、Pd/MIL-101 を調製し、芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応を開発した(Scheme 3-1-1-2)。⁶⁵⁾Pd 粒子サイズは 1.9 ± 0.7 nm と極めて小さく、芳香族塩素化合物も効率良く反応する。

Scheme 3-1-1-2



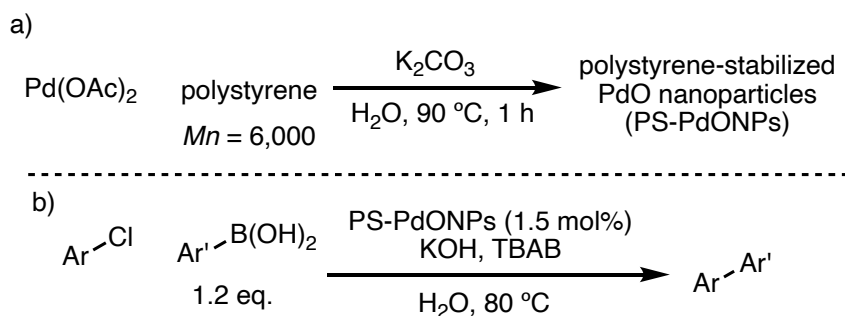
Uozumi らは、金属酵素を模倣したイミダゾールポリマー (Metalloenzyme-inspired polymeric imidazole) に Pd を担持した MEPI-Pd 触媒を調製し、芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応に適用している (Scheme 3-1-1-3)。イミダゾール骨格がリガンドとして作用し、Pd の電子密度を向上させる事で酸化的付加が促進されて高い触媒活性を示す。反応系中に Pd が溶出することもなく効率良くカップリングを促進し、少なくとも 5 回まで回収・再利用できる。⁶⁶⁾

Scheme 3-1-1-3



Nomura らは、粒子径 2.3–2.9 nm の酸化パラジウムを直鎖状ポリスチレンポリマーに固定化した Ps-PdONPs 触媒を調製し (Scheme 3-1-1-4, a)、芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応に利用している (Scheme 3-1-1-4, b)。再利用しても触媒活性が低下しない。反応後の触媒の透過電子顕微鏡 (TEM) 画像では Pd パーティクルの凝集も認められない。⁶⁷⁾

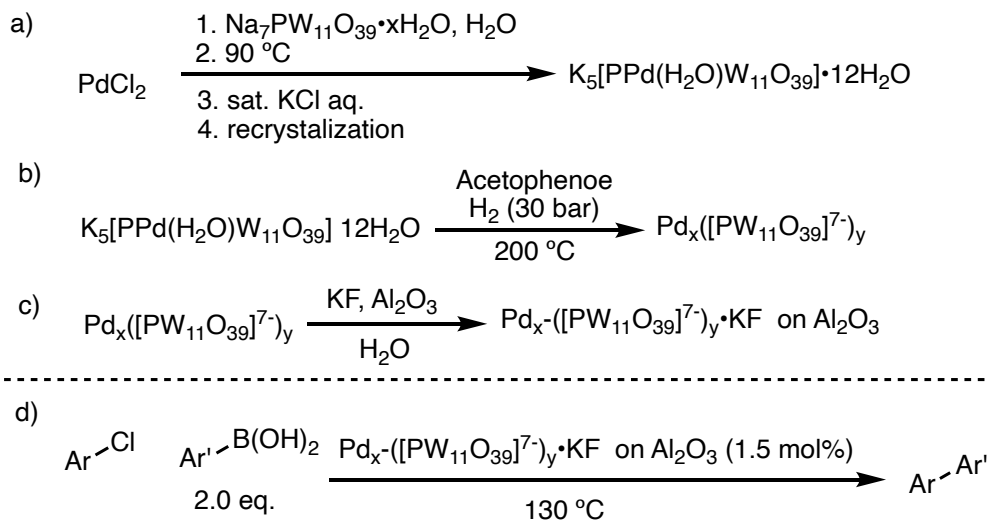
Scheme 3-1-1-4



Neumann らは、塩化パラジウムと $\text{Na}_7\text{PW}_{11}\text{O}_{39}$ を飽和塩化カリウム水溶液中で加熱攪拌

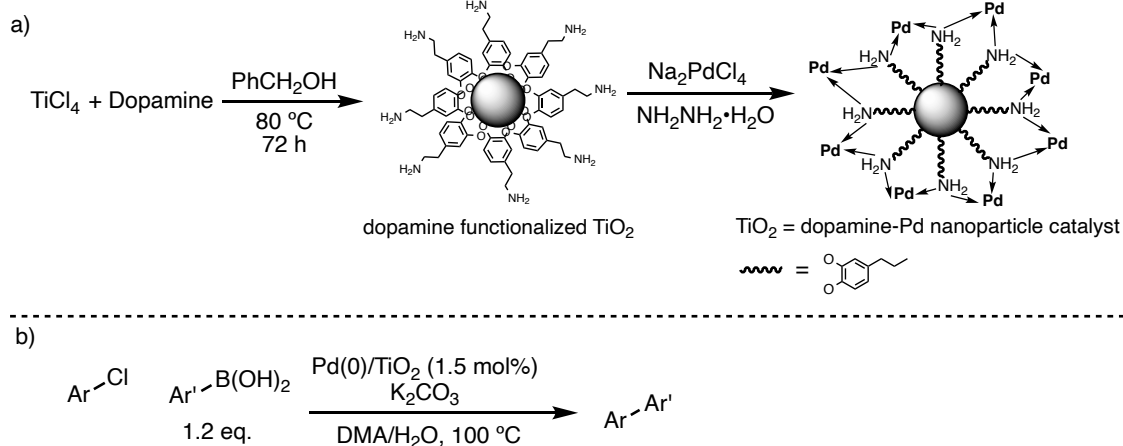
して触媒前駆体 $K_5[PPd(H_2O)W_{11}O_{39}]$ を合成し (Scheme 3-1-1-5, a)、これを水素ガスで還元した後 (Scheme 3-1-1-5, b) アルミナに吸着させて、Pd ナノ粒子触媒を調製した (Scheme 3-1-1-5, c)。 $Pd_x-([PW_{11}O_{39}]^{7-})_y$ のサイズは 15–20 nm であり、 ^{31}P NMR でポリオキソメタレートアニオンが確認されたことから $Pd_x-([PW_{11}O_{39}]^{7-})_y$ 錯体の形成を確認している。無溶媒条件下の芳香族塩素化合物の鈴木–宮浦反応を効率良く触媒する (Scheme 3-1-1-5, d)。⁶⁸⁾

Scheme 3-1-1-5



Sreedhar らは、四塩化チタンとドパミンをベンジルアルコール中加熱攪拌して、表面をドパミンで修飾した二酸化チタン (TiO_2) 粉末を合成し、これを担体として Na_2PdCl_4 を固定化しドパミン修飾型 $Pd(0)/TiO_2$ を調製した (Scheme 3-1-1-6, a)。ドパミンのアミンが Pd に配位して水中でも安定であり、芳香族塩素化合物の鈴木–宮浦反応にも利用できる (Scheme 3-1-1-6, b)。⁶⁹⁾

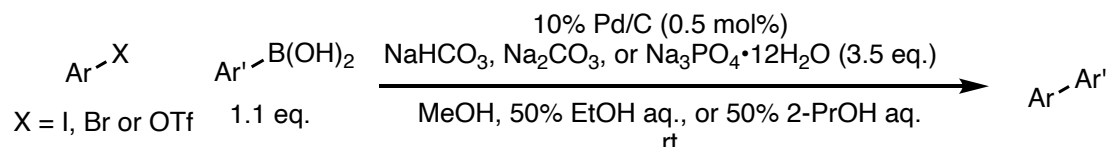
Scheme 3-1-1-6



第二項 当研究室で開発した不均一系触媒的鈴木-宮浦反応

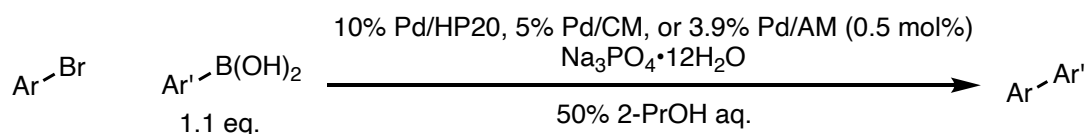
著者が所属する研究室では、芳香族ヨウ素や臭素、芳香族トリフラートの、リガンドフリーで進行する 10% Pd/C 触媒的鈴木-宮浦反応を確立している (Scheme 3-1-2-1)。²³⁻²⁵⁾ 10% Pd/C は回収・再利用できるため、環境調和型反応であるが芳香族塩素化合物への適用は困難である。

Scheme 3-1-2-1



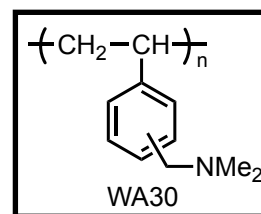
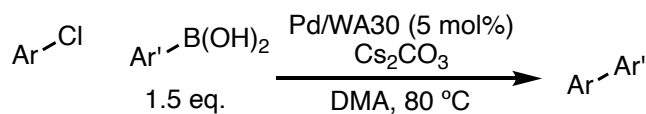
活性炭担持触媒は天然物由来の活性炭を担体としているため、原料の生産地や活性炭の賦活化法の違いなどにより触媒活性に差が生じることがある。著者の研究室では、品質が保証され大量合成・供給が可能な工業製品である高分子への Pd 担持法を確立し、様々な不均一系触媒を開発してきた。ポリスチレンジビニルベンゼンポリマー骨格で構成される合成吸着剤 HP20 (三菱ケミカル社製) は、様々な有機溶媒中安定で比表面積が比較的大きな高分子素材である。HP20 に 10 重量% の Pd を担持して 10% Pd/HP20 を調製したところ、芳香族臭素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応触媒として作用することを見いだした (Scheme 3-1-2-2)。⁵⁸⁾ また、モノリス状のポリスチレン系ポリマー芳香環上に、スルホン酸残基を導入した強酸性陽イオン交換樹脂 (カチオンモノリス, CM) と第四級アンモニウム塩を導入したアニオンモノリス (AM) に、Pd を担持した 5% Pd/CM と 3.9% Pd/AM を調製し、芳香族臭素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応触媒として作用することも確認している (Scheme 3-1-2-2)。⁷⁰⁾

Scheme 3-1-2-2



第二章第一節第二項で示した第三級アミン構造を有するポリマー、WA30 に Pd を担持した 7% Pd/WA30 は、ポリマー芳香環上の第三級アミンがリガンド様に作用するため触媒活性が向上し、芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応を可能にしている (Scheme 3-1-2-3)。特に 7% Pd/WA30 は直径 1 mm 程度の粒状触媒であり単純濾過で容易に回収できる。²⁷⁾

Scheme 3-1-2-3

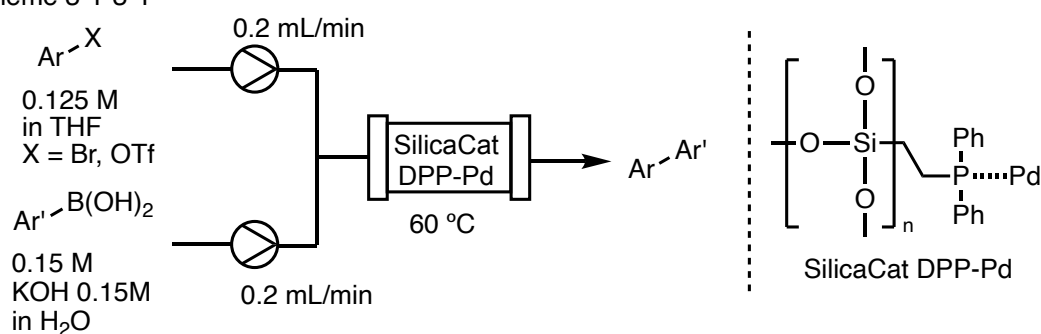


第三項 連続フロー式鈴木-宮浦反応

不均一系 Pd 触媒をカートリッジに封入すれば外気から遮断されるため、空気酸化や触媒の自然発火を回避できるため、結果として触媒の失活を防ぎ目的化合物を連続大量合成できる。第二章第一項第一節で述べたように、鈴木-宮浦反応は様々な機能性材料を構成するビアリール基本骨格を構築するための強力な方法論であり、実用化を志向した連続フロー法への適用が注目されている。本項では、これまでに報告されている不均一系 Pd 触媒を用いた連続フロー式鈴木-宮浦反応の概要と課題を説明する。

Alcázar らは、ジフェニルホスフィン残基を導入したシリカポリマーに Pd を担持した、SilicaCat DPP-Pd 充填触媒カートリッジ中で進行する連続フロー鈴木宮浦反応を開発した。芳香族臭素化合物やトリフラートの THF 溶液と、アリールボロン酸の水酸化カリウム水溶液をそれぞれ異なるポンプで送液して、ミキサーで混合しながらカートリッジに送液することで、対応するビアリールを連続合成できる(Scheme 3-1-3-1)。触媒カートリッジは少なくとも 8 時間は連続使用できるが⁷¹⁾、時間を延長すると触媒活性が低下していくことが報告されている。⁷²⁾

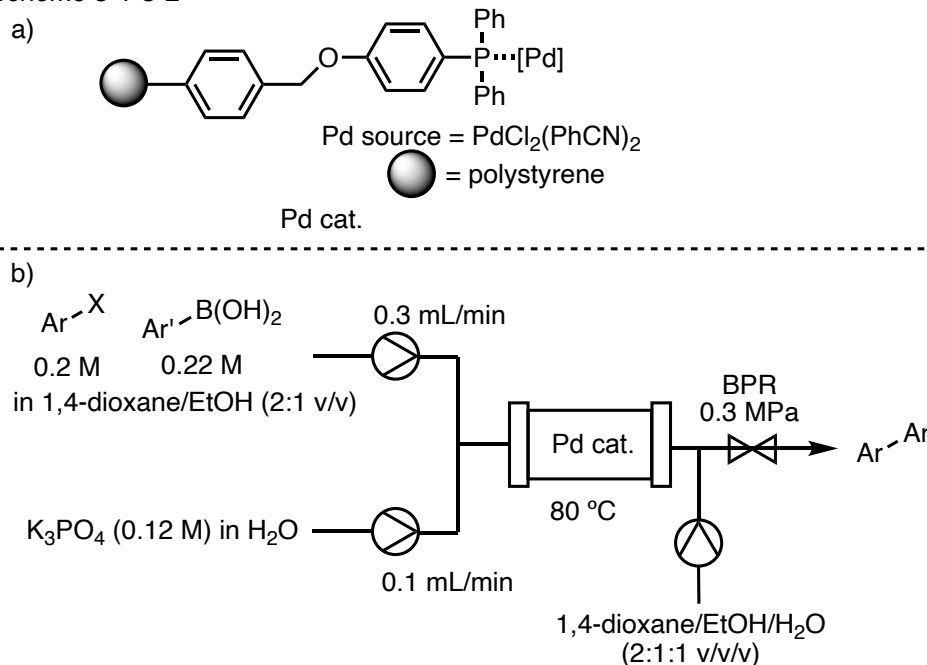
Scheme 3-1-3-1



Kobayashi らは、クロロメチルポリスチレン(Merrifield resin)を化学変換して合成した固体ホスフィンリガンドに Pd を配位固定した触媒(Scheme 3-1-3-2, a)を開発し、フロー式鈴木-宮浦反応に適用した。芳香族ハロゲンとアリールボロン酸を溶解した 1,4-ジオキサン/エタノール混合溶液と、リン酸カリウム水溶液をミキサーで混合しながら触媒カートリッジに送液するとビアリール誘導体が効率良く合成される(Scheme 3-1-3-2, b)。カートリッジ

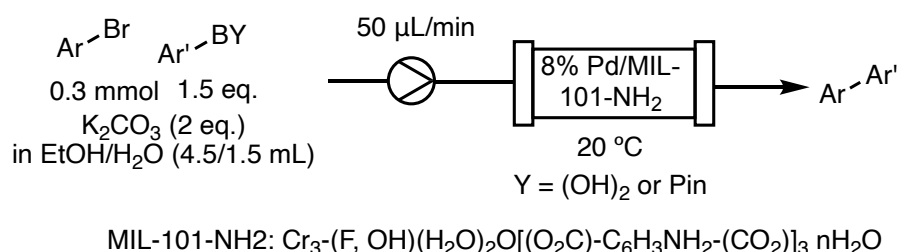
の出口にミキサーを設置して1,4-ジオキサン/エタノール/水の混合溶媒をフロー本流と混合して希釈することで目詰まりを回避している。触媒の失活なく48時間連続利用できる優れた方法論であるが、複雑なフロー流路の構築と背圧の制御が必要である。⁷²⁾

Scheme 3-1-3-2



Martín-Matute らは、2-アミノテレフタル酸をリンカー分子、三価クロムを節原子とした有機金属構造体(MIL-101-NH₂)にPdを担持したPd/MIL-101-NH₂触媒の開発⁷³⁾と、連続フロー法への適用を検討している。芳香族臭素化合物、アリールボロン酸、炭酸カリウムを溶解したエタノール/水混合溶液をPd/MIL-101-NH₂を充填した触媒カートリッジに送液するのみで鈴木-宮浦反応が進行する(Scheme 3-1-3-3)。なお、バッチ反応条件下で5 ppm程度Pdが溶出することが確認されていることもあり、フロー反応における触媒カートリッジの長時間連続使用は検討していない。⁷⁴⁾

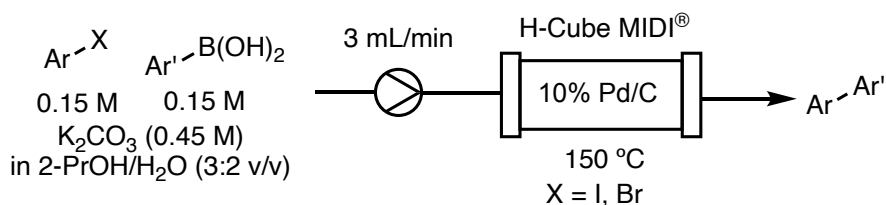
Scheme 3-1-3-3



Mateos らは、フロー反応装置であるH-Cube® MIDIを用いて、芳香族臭素もしくはヨウ素化合物とアリールボロン酸を溶解した2-PrOH/水混合溶液をPd/C充填カートリッジに送液

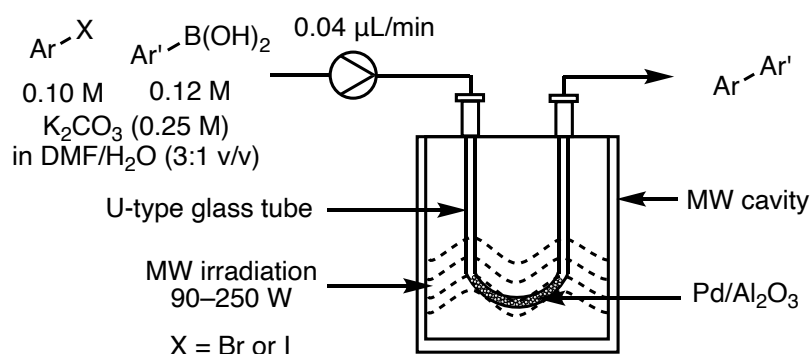
してビアリール誘導体を合成している (Scheme 3-1-3-4)。この方法ではカートリッジ温度を 150 °C に昇温する必要があり、基質によっては 20–50 ppm 程度 Pd が溶出するため、長時間連続反応への適用は難しい。⁷⁵⁾

Scheme 3-1-3-4



Haswell らは、U 字型のガラス製キャピラリーチューブに Pd/アルミナ(Al_2O_3)を充填し、芳香族ヨウ素もしくは臭素化合物、アリールボロン酸と炭酸カリウムを溶解した *N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)/水の混合液を送液して、触媒層に 90–250 W のマイクロ波(MW)を照射することでフロー式鈴木–宮浦反応を達成している (Scheme 3-1-3-5)。MW 照射で効率良く触媒層と反応液が加熱されるため、わずか 15 秒程度の接触時間で鈴木–宮浦反応が完結する。⁷⁶⁾

Scheme 3-1-3-5



第二節 Pd/TiO₂ 触媒の開発と芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応

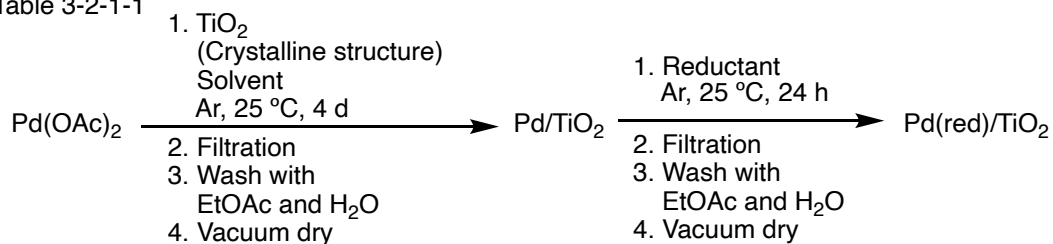
第二章第一節第一項に述べた通り C-Cl 結合は C-Br や C-I よりも強固であるため、芳香族塩素化合物を基質とした鈴木-宮浦反応は進行しにくい。これを克服するために、配位子を導入した様々な担体に Pd を固定化した高活性不均一系 Pd 触媒が開発されてきた。⁶⁴⁻⁶⁹⁾ 著者の所属する研究室でも、ポリマー芳香環上に導入した第三級アミノ基を配位子(電子供与体)として利用した Pd/WA30 触媒を開発し、芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応を達成している。²⁷⁾

ところで TiO₂ は堅牢で化学的に安定であるため、化粧品材料⁷⁷⁾、光触媒⁷⁸⁾、触媒担体^{69,79-82)}などとして広く利用されてきた。第二章第一節第一項で紹介したように、ドパミン修飾型 Pd/TiO₂ 触媒が開発されて芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応に適用されている。⁶⁹⁾ その他にも Pd/TiO₂ 触媒的に進行する接触水素化反応⁷⁹⁻⁸¹⁾や溝呂木-ヘック反応⁸²⁾も報告されており、様々な担持法による異なる種類の Pd/TiO₂ 触媒が開発されている。ところで、TiO₂ には結晶多型が存在し、主としてアナターゼ型、ルチル型、ブルッカイト型に分類される。しかし、結晶構造の違いがクロスカップリング反応に及ぼす効果を検討した報告例は存在しない。著者は、アナターゼ型、ルチル型、ブルッカイト型の TiO₂ に Pd を担持した Pd/TiO₂ を独自の方法で新たに調製し、これらの物性を評価するとともに芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応触媒としての活性を評価した。

第一項 Pd/TiO₂ 触媒調製・物性評価・触媒活性評価

まず、様々な結晶構造の TiO₂ に Pd を担持した(Table 3-2-1-1)。Pd(OAc)₂ を MeCN に溶解してアナターゼ型、ルチル型、ブルッカイト型の TiO₂ をそれぞれ加え、室温で 4 日間攪拌した。懸濁液を濾過、EtOAc と水で洗浄、さらに減圧乾燥して淡黄色の非還元型 Pd/TiO₂ を調製した(entries 4, 6, 8; Cat. **D, F, H**)。同様に溶媒を MeCN から EtOAc に代えて、3 種の非還元型 Pd/TiO₂ を調製した(entries 5, 7, 9; Cat. **E, G, I**)。さらに、MeCN 中で調製したアナターゼ型 Pd/TiO₂ (Cat. **D**)を水中でヒドラジン-水和物、水素化ホウ素ナトリウム、または水素ガスで還元して灰白色の還元型 Pd(red)/TiO₂ 触媒を調製した(entries 1-3; Cat. **A-C**)。非還元型 Pd/TiO₂ (Cat. **D-I**)の X 線光電子分光(XPS)測定により、Cat. **D-I** には 0 価 Pd が存在し、0 価と 2 価 Pd の存在比はいずれも約 2:1 であることも確認した(Figure 3-2-1)。

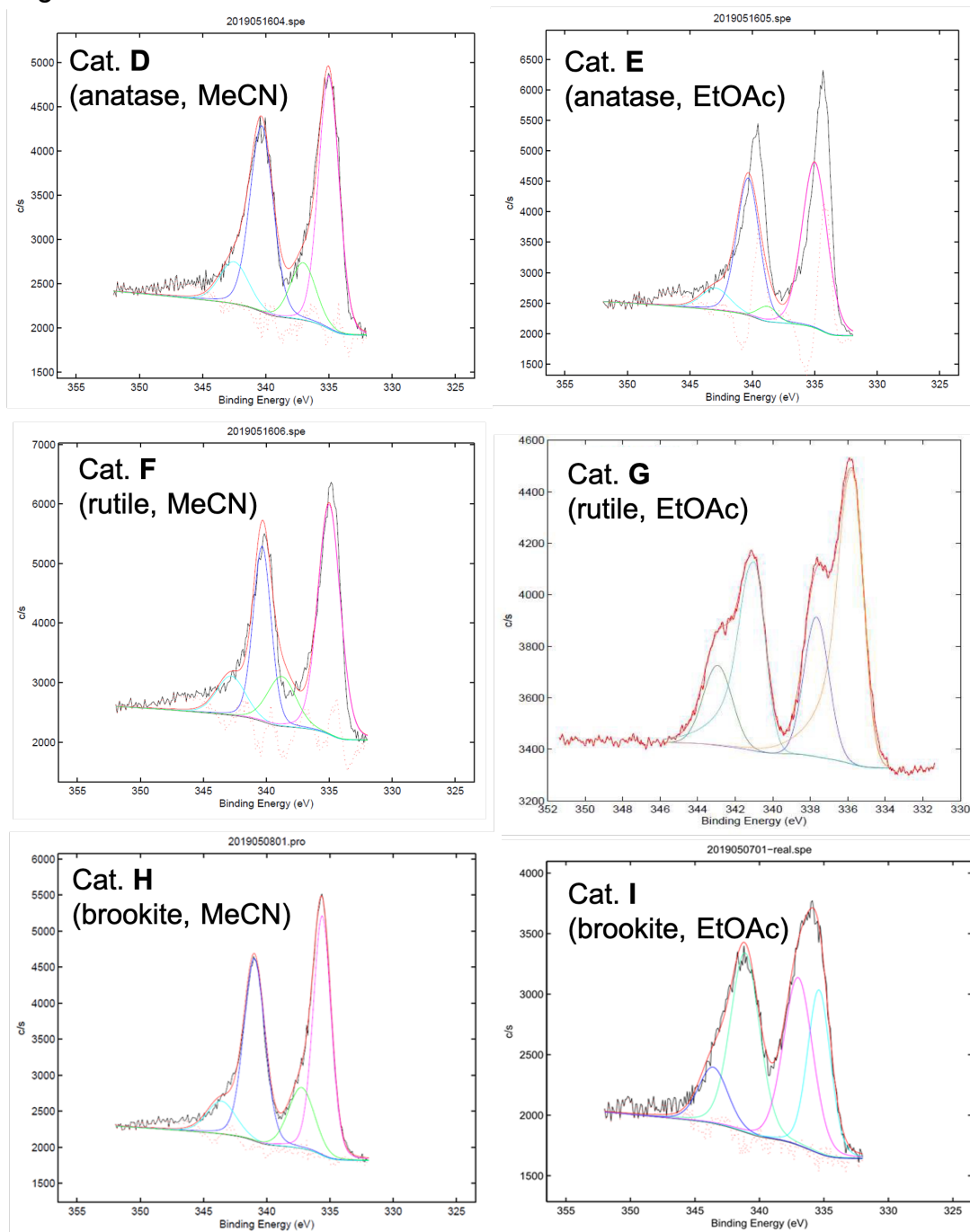
Table 3-2-1-1



Entry	Solvent	Reductant of Pd Catalyst	Pd Catalyst	Color
1	MeCN	$\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}^{[a]}$	5% Pd(red)/TiO ₂ (Cat. A , anatase, MeCN)	Grayish White
2	MeCN	$\text{NaBH}_4^{[a]}$	5% Pd(red)/TiO ₂ (Cat. B , anatase, MeCN)	Grayish White
3	MeCN	$\text{H}_2^{[a]}$	5% Pd(red)/TiO ₂ (Cat. C , anatase, MeCN)	Grayish White
4	MeCN	–	5% Pd/TiO ₂ (Cat. D , anatase, MeCN)	Light Yellow
5	EtOAc	–	5% Pd/TiO ₂ (Cat. E , anatase, EtOAc)	Light Yellow
6	MeCN	–	5% Pd/TiO ₂ (Cat. F , rutile, MeCN)	Light Yellow
7	EtOAc	–	5% Pd/TiO ₂ (Cat. G , rutile, EtOAc)	Light Yellow
8	MeCN	–	5% Pd/TiO ₂ (Cat. H , brookite, MeCN)	Light Yellow
9	EtOAc	–	5% Pd/TiO ₂ (Cat. I , brookite, EtOAc)	Light Yellow

^[a]還元反応は水中で行った。

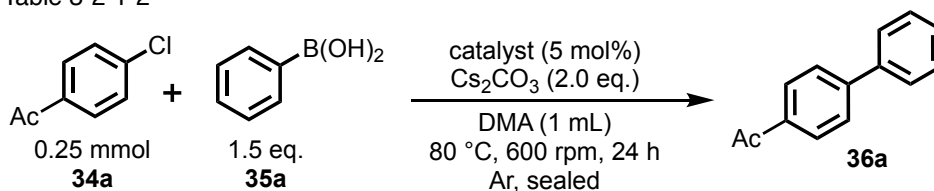
Figure 3-2-1



Binding energy (eV)	342.9	341.0	337.7	335.7
Species	Pd(II) 3d _{3/2}	Pd(0) 3d _{3/2}	Pd(II) 3d _{5/2}	Pd(0) 3d _{5/2}
Cat. D (anatase, MeCN) Area%	11.26	28.74	16.89	43.11
Cat. E (anatase, EtOAc) Area%	8.82	36.14	14.81	40.23
Cat. F (rutile, MeCN) Area%	10.60	33.79	31.58	24.04
Cat. G (rutile, EtOAc) Area%	9.20	36.80	18.68	35.33
Cat. H (brookite, MeCN) Area%	15.47	30.48	22.93	31.12
Cat. I (brookite, EtOAc) Area%	13.85	32.11	17.71	36.32

続いて、合成した触媒の鈴木-宮浦反応に対する活性をスクリーニングした(Table 3-2-1-2)。4'-クロロアセトフェノン(**34a**; 0.25 mmol)を基質として、フェニルボロン酸(**35a**; 1.5 eq.)、炭酸セシウム(Cs₂CO₃; 2.0 eq.)と触媒(5 mol%)を DMA (1 mL)中 80 °C, アルゴン雰囲気下、24 時間 600 rpm で加熱攪拌した。なお、酸素の混入を防ぐためにアルゴン置換後アルゴン風船を外して反応容器を密封(セプタム)している。MeCN 中で調製して、それぞれヒドラジン-水合物、水素化ホウ素ナトリウム、水素ガスで還元した Pd 触媒 [Pd(red)/TiO₂ (Cat. **A-C**)] の場合には、目的の 4-アセチルビフェニル(**36a**)の収率は満足のいくものではなかった(entries 1-3)。しかし非還元型 Pd/TiO₂ (Cat. **D-I**)を使用すると反応効率は向上し、アナターゼ型 TiO₂ を担体として MeCN 中で調製した Cat. **D** と EtOAc 中で調製したブルッカイト型の Cat. **I** が特に高い触媒活性を示した(entries 4-9)。Cat. **D** と Cat. **I** を用いて、攪拌子の回転数を 1000 rpm に上げたところ、Cat. **D** でカップリングは完結しほぼ定量的に **36a** が得られた(entries 10 and 11)。

Table 3-2-1-2



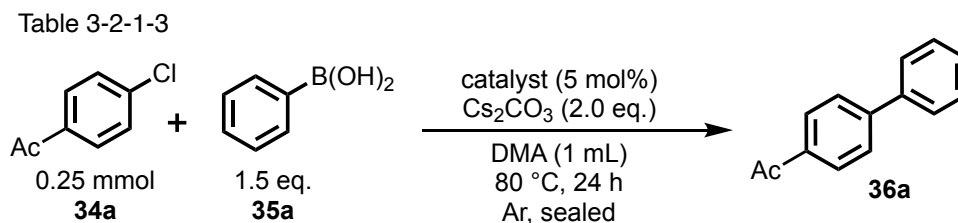
entry	catalyst	Ratio of 34a and 36a ^[a]
1	5% Pd(red)/TiO ₂ (Cat. A , anatase, MeCN)	70 : 30
2	5% Pd(red)/TiO ₂ (Cat. B , anatase, MeCN)	96 : 4
3	5% Pd(red)/TiO ₂ (Cat. C , anatase, MeCN)	89 : 11
4	5% Pd/TiO ₂ (Cat. D , anatase, MeCN)	35 : 65
5	4% Pd/TiO ₂ (Cat. E , anatase, EtOAc)	38 : 62
6	5% Pd/TiO ₂ (Cat. F , rutile, MeCN)	63 : 37
7	5% Pd/TiO ₂ (Cat. G , rutile, EtOAc)	55 : 45
8	5% Pd/TiO ₂ (Cat. H , brookite, MeCN)	49 : 51
9	5% Pd/TiO ₂ (Cat. I , brookite, EtOAc)	35 : 65
10 ^[b]	5% Pd/TiO ₂ (Cat. D , anatase, MeCN)	0 : 100 (99) ^[c]
11 ^[b]	5% Pd/TiO ₂ (Cat. I , brookite, EtOAc)	32 : 68

^[a]**34a** と **36a** の生成比はガスクロマトグラフ質量分析計で解析した。

^[b]回転数 1000 rpm で反応した。

^[c]単離収率。

Table 3-2-1-2 で最も高い触媒活性を示した **Cat. D** とその他の代表的な Pd 触媒の活性を比較した(Scheme 3-2-1-3, Pd 使用量 5 mol%)。7% Pd/WA30²⁷⁾でも反応は定量的に進行したが(entry 2)、10% Pd/C では反応はほとんど進行しなかった (entry 3)。また均一系の Pd(OAc)₂ の場合、カップリングは中程度進行した(entry 4)。従って 5% Pd/TiO₂ (**Cat. D**)は、芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応の触媒としてリガンドを使用しなくても高い活性を示すことが明らかとなった。

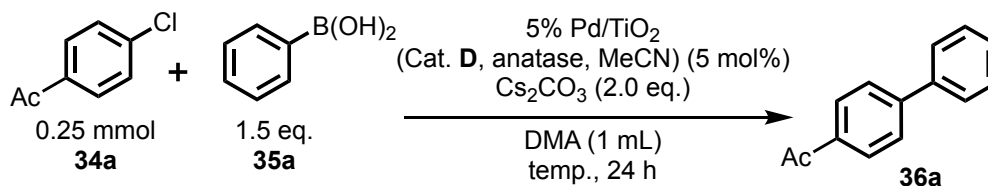


entry	catalyst	Ratio of 34a and 36a
1	5% Pd/TiO ₂ (Cat. D , anatase, MeCN)	0 : 100 (99) ^[a]
2	7% Pd/WA30	0 : 100
3	10% Pd/C	97 : 3
4	Pd(OAc) ₂	57 : 43

^[a]単離収率。

続いて、反応温度と反応系の気相条件を確認した(Table 3-2-1-4)。この反応は室温下では全く進行しない(entry 2)。大気中(酸素存在下)で反応すると **36a** の収率が大幅に低下したことから(entry 3)、本反応の進行には、80 °C 程度の加熱と脱気工程が極めて重要であることが判った。

Table 3-2-1-4



entry	temp. (°C)	gas/reaction vessel	Ratio of 34a and 36a ^[a]
1	80	Ar/sealed vessel	0 : 100 (99) ^[b]
2	25	Ar/sealed vessel	100 : 0
3	80	Air/sealed vessel	90 : 10

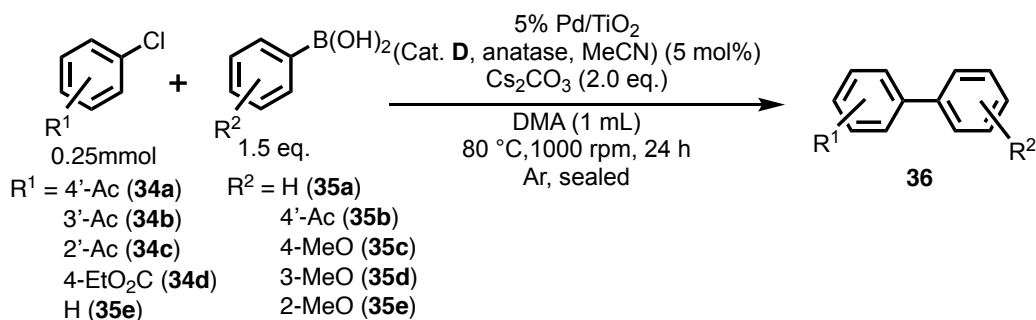
^[a]**34a** と **36a** の存在比は 1,4-ジオキサンを内標準物質として ¹H NMR を用いて算出した。

^[b]単離収率。

第二項 基質適用性検討

芳香環に電子求引基であるアセチル基(Ac)やエチルエステル(EtO₂C)が導入されても、置換位置に関わらず効率良く鈴木-宮浦反応が進行し、対応するビアリール誘導体が生成した(entries 1-4)。クロロベンゼン(34e)と4-メトキシフェニルボロン酸(35c)とのカップリングは、塩基をCs₂CO₃からカリウム *tert*-ブトキシド(KO^tBu)に変更すれば42%収率で進行させることができた(entry 6)。基質34aと4-, 3-, 2-メトキシフェニルボロン酸のカップリング反応により、いずれも中程度から良好な収率で対応するビフェニル誘導体が生成した(entries 7-9)。複素芳香族ボロン酸との反応も可能で、対応する複素芳香族ビアリール誘導体を効率良く合成することができた(entries 10 and 11)。

Table 3-2-2



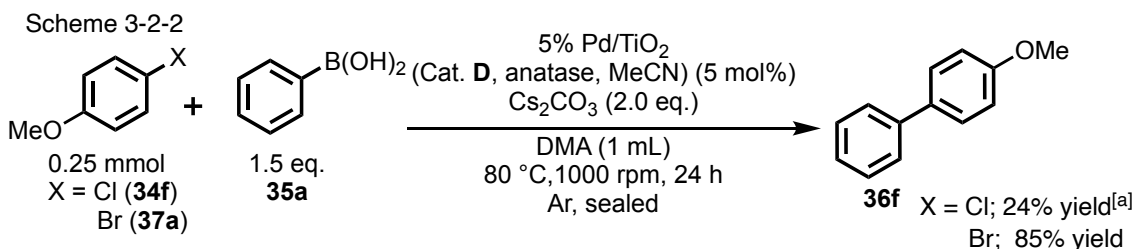
entry	34	35	36	yield
1	34b	35a	36b	68% yield ^[a]
2	34c	35a	36c	85% yield ^[a]
3	34d	35a	36d	76% yield
4	34d	35b	36e	84% yield
5	34e	35c	36f	17% yield
6	34e	35c	36g	42% yield ^[b]
7	34a	35c	36h	62% yield
8	34a	35d	36i	56% yield
9	34a	35e	36j	43% yield
10	34a	35f	36k	51% yield
11	34a	35g	36l	98% yield

^[a]2.0 eq の **35**、10 mol% の Cat. **D**、3 eq. の Cs₂CO₃ を使用した。

^[b]KO^tBu を Cs₂CO₃ の代わりに使用した。

一方、芳香族塩素化合物の芳香環に電子供与性置換基が導入されると反応性が大きく低下することが明らかになった。例えばメトキシ基が置換した4-クロロアニソール(**34f**)と **35a**

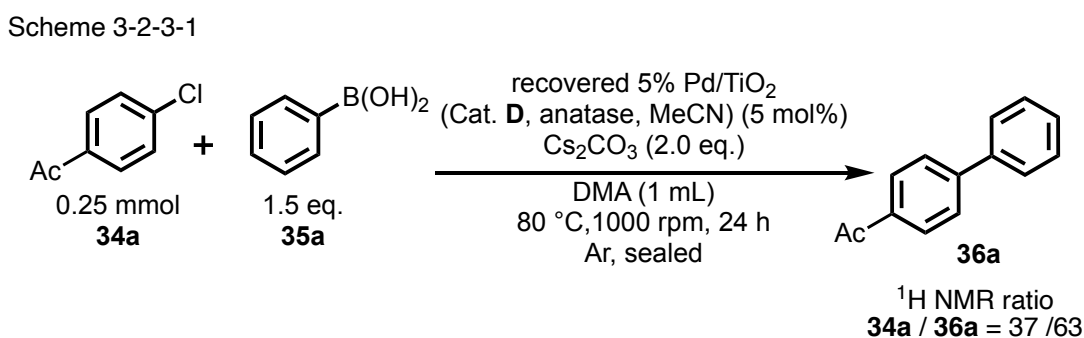
とのカップリングは触媒や塩基を増量しても収率はわずか 24%であった(Scheme 3-2-2)。しかし **34f** に代えて 4-ブロモアニソール(**37a**)を基質として使用することで反応効率は大きく向上し、85%の収率で **36f** を得ることができた。



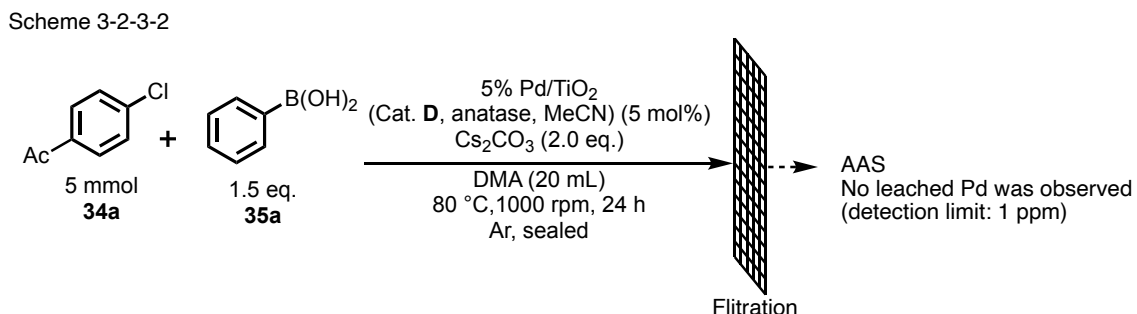
^[a]2.0 eq の **35**、10 mol% の Cat. **D**、3 eq. の Cs₂CO₃ を使用した。

第三項 触媒の再利用と物性評価・溶出 Pd の測定

反応後の溶液から Cat. **D** をろ取し、洗浄・乾燥後再利用したところ、反応効率が低下し原料の残存が確認された。(Scheme 3-2-3-1)



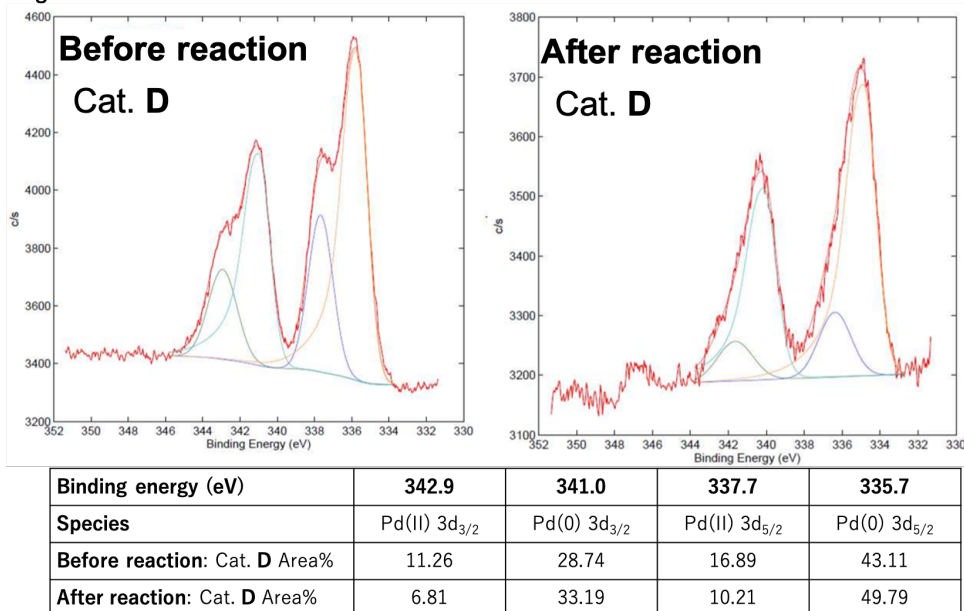
また、5 mmol スケールで反応を実施し、触媒濾去後の濾液中 Pd 種溶出量を原子吸光分光法(AAS)で解析したところ検出限界以下(< 1 ppm)であった(Scheme 3-2-3-2)。



Cat. **D** の XPS 解析結果から、触媒調製段階(反応前)の 0 価と 2 価 Pd の存在比は約 2:1 であったが、反応後は 5:1 まで 0 価 Pd 比が増加していた(Figure 3-2-3-1)。触媒調製時に Pd

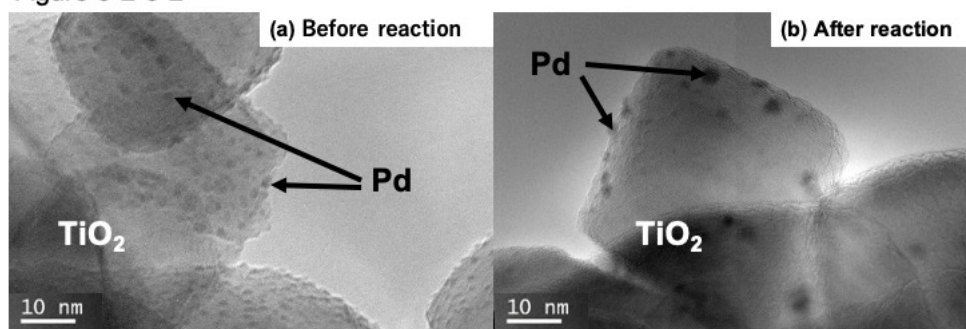
と TiO₂ との間で相互作用[SMSI (strong metal support interaction)もしくは WMSI (weak metal support interaction)]⁸³⁻⁸⁵が生じて電子の授受により 0 価 Pd が生成し、触媒使用時に反応系中のボロン酸によって還元されて、0 価 Pd の存在比が増加したものと考えている。

Figure 3-2-3-1



さらに、反応前の触媒の透過電子顕微鏡(TEM)を測定では(Figure 3-2-3-2)、1-2 nm の Pd 小粒子が高分散していたが(a)、反応後は 3-4 nm に凝集して粒子径が明らかに増大した(b)。以上、特に XPS と TEM の結果から、Pd の価数とパーティクルサイズの変化が反応後の触媒活性低下の原因であると考察している。

Figure 3-2-3-2



著者は、安価で入手容易な TiO₂ を担体とした Pd/TiO₂ 触媒を新たに調製し、芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応の触媒として確立した。TiO₂ の結晶構造に由来して異なる触媒活性が発現し、アナターゼ型 TiO₂ を担体とした Pd/TiO₂ の触媒活性が最も高いことが判った。また、Pd/TiO₂ は 0 価と 2 価の Pd で構成されており、1-2 nm の小粒径 Pd パーティクルを形成して TiO₂ 上に高分散していることが TEM と XPS 測定から明らかになった。

第三節 陰イオン交換樹脂担持型 Pd 触媒(Pd/WA30)を使用した連続フロー式鈴木-宮浦反応

第三章第一節第三項で述べた様に、様々な不均一系 Pd を触媒とした連続フロー式鈴木-宮浦反応が開発されている。しかし、連続フロー式反応はすべての反応試薬を溶媒に溶解する必要があり、無機塩基を溶解した水系溶媒と芳香族ハロゲン化合物を溶解させた有機溶媒を、ミキサーを介して混合しながら触媒カートリッジに送液するケースが多い。粉末状の触媒を用いる場合、シリカやセライトを割り材としてカートリッジ内に適度な空隙を作れば、背圧や目詰まりを回避できるが⁸⁶⁾、空隙率が高い小径粒状触媒を使用することができれば、割り材を加える必要もなく安全性がさらに向上する。著者は、粒状 7% Pd/WA30 をカートリッジ充填触媒として用いるとともに、全ての反応試薬を溶解させた反応溶媒系を見出すなど、シンプルで実用的な連続フロー式鈴木-宮浦反応の確立を目指して研究に着手した。

第一項 反応条件の最適化と基質適用性(芳香族ヨウ素・臭素化合物)

初めに、反応試薬を完全に溶解する溶媒系を探索した(Table 3-3-1-1)。まず、4'-ヨードアセトフェノン(0.5 mmol; **38a**)、フェニルボロン酸(1.2 eq.; **40a**)と塩基(2 eq.)を有機溶媒/水の混合溶液中で攪拌した。リン酸三カリウム(K_3PO_4)を塩基とした場合にはどの混合溶媒にも溶解しなかった(entries 1-7)。 K_3PO_4 の分子量が大きく添加量が多い事が原因と考えている。水酸化ナトリウム(NaOH)もほとんどの混合溶媒に溶解しなかったが(entries 8-14)、 H_2O と1,4-ジオキサンを組み合わせた混合溶媒には完全に溶解した(entry 15)。また、水酸化カリウム(KOH)も1,4-ジオキサン/ H_2O の混合溶媒に溶解することを確認した(entry 16)。

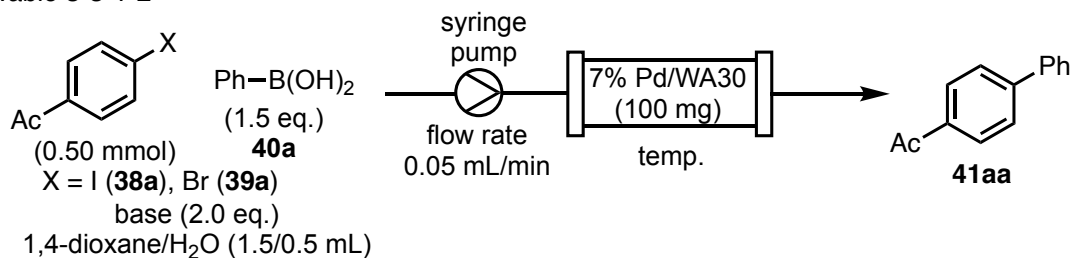
Table 3-3-1-1



entry	base	solvent	solubility
1	K_3PO_4	1,4-dioxane/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
2	K_3PO_4	1,4-dioxane/ H_2O (1.5/1.0 mL)	insoluble
3	K_3PO_4	1,4-dioxane/ H_2O (2.5/0.5 mL)	insoluble
4	K_3PO_4	EtOH/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
5	K_3PO_4	DMA/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
6	K_3PO_4	DMF/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
7	K_3PO_4	THF/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
8	NaOH	THF/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
9	NaOH	DMSO/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
10	NaOH	DMA/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
11	NaOH	DMF/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
12	NaOH	NMP/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
13	NaOH	2-PrOH/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
14	NaOH	EtOH/ H_2O (1.5/0.5 mL)	insoluble
15	NaOH	1,4-dioxane/ H_2O (1.5/0.5 mL)	soluble
16	KOH	1,4-dioxane/ H_2O (1.5/0.5 mL)	soluble

1,4-ジオキサン/ H_2O を選択して、芳香族ヨウ素および臭素化合物を基質としたフロー式鈴木-宮浦反応の条件を精査した(3-3-1-2)。**38a** (0.50 mmol)と **40a** (1.5 eq.)、NaOH (2.0 eq.)を溶解した 1,4-ジオキサン/ H_2O (1.5/0.5 mL)の混合溶液を、流速 0.05 mL/min、25 °C で 7% Pd/WA30 (100 mg)を充填した触媒カートリッジに送液したところ、原料は残存したが 77%の 4-アセチルビフェニル(**41aa**)が生成した(entry 1)。塩基を KOH に変更すると反応効率は向上し(entry 2)、7% Pd/WA30 の使用量を 200 mg に増量することで基質は完全に消失して **41aa** に定量的に変換された (entry 3)。基質を 4'-ブロモアセトフェノン(**39a**)に変更して、NaOH と KOH の添加効果を比較したところ、NaOH の方が反応効率が低いことが判った(entries 4 and 5)。カートリッジ温度を 60 °C に昇温すると、反応効率は向上し(entry 6)、200 mg の 7% Pd/WA30 の使用により 95%の単離収率で **41aa** が得られた(entry 7)。

Table 3-3-1-2

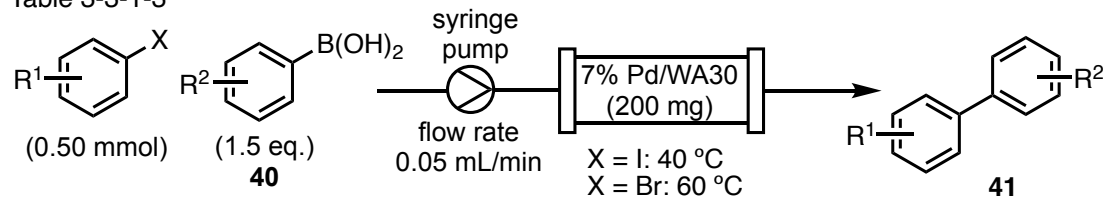


entry	X	base	temp.	¹ H NMR ratio (38a/39a : 41aa)	yield
1	I	NaOH	25 °C	23 : 77	77%
2	I	KOH	25 °C	5 : 95	95%
3 ^[a]	I	KOH	25 °C	0 : 100	quant.
4	Br	NaOH	25 °C	35 : 65	68%
5	Br	KOH	25 °C	57 : 43	43%
6	Br	NaOH	60 °C	26 : 74	74%
7 ^[a]	Br	NaOH	60 °C	0 : 100	95%

^[a]200 mg の 7% Pd/WA30 を使用した。

次に基質適用性(芳香族ヨウ素・臭素化合物)を検討した(Table 3-3-1-3)。3'-ヨードアセトフェノン(**38b**)と 2'-ヨードアセトフェノン(**38c**)では置換基の立体障害により反応効率が低下したが、カートリッジ温度を 80 °C 上げると反応は効率良く進行した(entries 1 and 2)。芳香環 4 位にエチルエステル(**38d**)、メチル基(**38e**)、メトキシ基(**38f**)を導入した芳香族ヨウ素化合物は、芳香環の電子的性質に関わらず高収率で対応するビアリール誘導体へと変換された(entries 3–5)。ヨードベンゼン(**38g**)、4-メトキシフェニルボロン酸(**40b**)、4-アセチルフェニルボロン酸(**40c**)とのクロスカップリングも、触媒カートリッジを通過する間に効率良く進行した(entries 6 and 7)。芳香族臭素化合物のカップリングでは、基質置換基の立体障害が大きくなるにつれて反応性の低下が認められるものの、中程度から良好な収率で対応するビフェニル体が生成した(entries 8 and 9)。また、エチルエステル(**39d**)、メチル基(**39e**)、メトキシ基(**39f**)を導入した基質も、対応するビアリール誘導体にそれぞれ中程度から良好な収率で変換された(entries 10–13)。

Table 3-3-1-3



Base: X = I (**38**): KOH (2.0 eq.)
 Br (**39**): NaOH (2.0 eq.)

1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)

entry	X	R ¹	R ²	product	yield ^[a]
1 ^[b]		3-Ac (38b)	H (40a)	41ba	quant. (99)
2 ^[b]		2-Ac (38c)	H (40a)	41ca	83% (83)
3		4-EtO ₂ C (38d)	H (40a)	41da	89% (89)
4	I	4-Me (38e)	H (40a)	41ea	85% (84)
5		4-MeO (38f)	H (40a)	41fa	88% (88)
6		H (38g)	4-MeO (40b)	41fa	72% (72)
7 ^[c]		H (38g)	4-Ac (40c)	41aa	quant. (96)
<hr/>					
8		3-Ac (39b)	H (40a)	41ba	84% (81)
9		2-Ac (39c)	H (40a)	41ca	57% (57)
10	Br	4-EtO ₂ C (39d)	H (40a)	41da	50% (50)
11		4-Me (39e)	H (40a)	41ea	70% (80)
12		4-MeO (39f)	H (40a)	41fa	48% (43)
13 ^[d]		H (39g)	4-MeO (40b)	41fa	88% (75)

^[a]収率は 1,1,2,2-テトラクロロエタンの内標準物質とした ¹H NMR で算出し、括弧内は単離収率を示す。

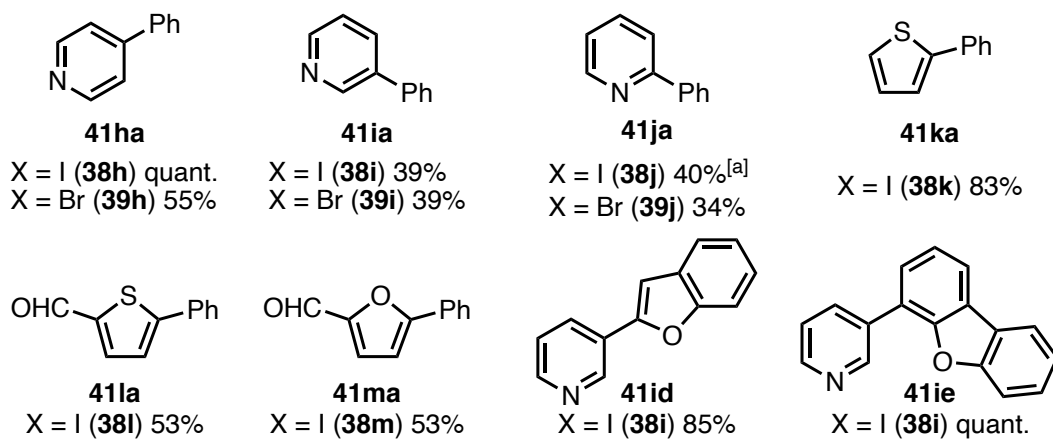
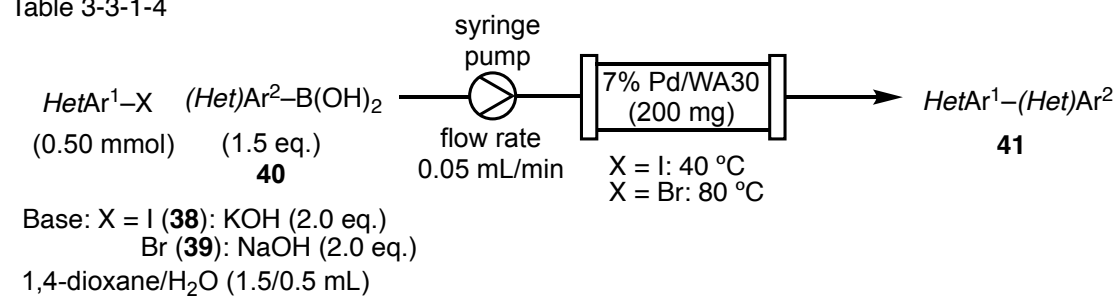
^[b]カートリッジ温度を 80 °C とした。

^[c]1,4-ジオキサン/H₂O (3.0/1.0 mL)を用いた。

^[d]1,4-ジオキサン/H₂O (1.5/0.8 mL)を用いた

複素芳香族ヨウ素、臭素化合物の基質適用性も検討した(Table 3-3-1-4)。4-ヨードピリジン(**38h**)と **40a** のカップリングは定量的に進行したが、3-, 2-ヨードピリジン(**38i**, **38j**)や 4-, 3-, 2-ブロモピリジン(**39h**, **39i**, **39j**)の反応性は若干低下して、いずれも中程度の収率で対応するヘテロビアリアル誘導体が生成した。ヨードチオフェン(**38k**, **38l**)やフラン誘導体(**38m**)もフロー法でカップリングさせることができる。**38i** と 2-ベンゾフランボロン酸(**40d**)やジベンゾフラン-4-ボロン酸(**40e**)とのカップリングでもヘテロビアリアル誘導体が高収率で生成した。

Table 3-3-1-4



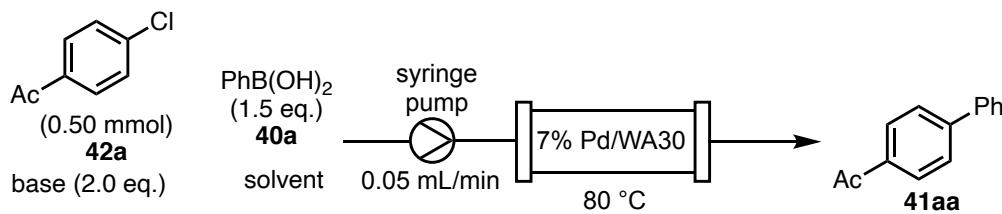
^[a]カートリッジ温度を 60°C にした。

第二項 反応条件の最適化と基質適用性(芳香族塩素化合物)

7% Pd/WA30 を触媒とした芳香族塩素化合物のフロー式鈴木-宮浦反応を検討した (Table 3-3-2-1)。4'-クロロアセトフェノン(**42a**)を基質として、**40a** と NaOH、KOH、もしくはナトリウム *tert*-ブトキシド (NaO^tBu)をそれぞれ溶解した 1,4-ジオキサン/H₂O の混合溶媒を、80 °C に加熱した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min で送液した。その結果、19–27%の低収率ではあるが目的の **41aa** が生成した(entries 1–3)。7% Pd/WA30 を 500 mg に増量したところ収率は 45%まで向上したが(entry 4)、流速を 0.02 mL/min に減速して滞留時間を延長しても収率改善には至らなかった(entry 5)。

ところで、塩基と溶媒の組み合わせは反応試薬の溶解性や反応効率に大きく影響する。フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム(TBAF)は、Pd を触媒としたバッチ式鈴木-宮浦反応で相関移動触媒や塩基として使われることがある。^{87,88)}これらの研究結果を参考にして、THF に **42a**、**40a** と TBAF を溶解して送液したところ、原料は完全に消失し単離収率 68%で目的の **41aa** を合成することができた(entry 6)。なお、7% Pd/WA30 の使用量を 300 mg に増量しても収率は向上しなかった(entry 7)。

Table 3-3-2-1



entry	base	7% Pd/WA30	solvent	¹ H NMR ratio (42a : 41aa)	yield
1	NaOH	100 mg	1,4-dioxane/H ₂ O (1.5/0.5 mL)	74 : 26	23%
2	KOH	100 mg	1,4-dioxane/H ₂ O (1.5/0.5 mL)	81 : 19	19%
3	NaO ^t Bu	100 mg	1,4-dioxane/H ₂ O (1.5/0.5 mL)	82 : 18	27%
4	NaOH	500 mg	1,4-dioxane/H ₂ O (1.5/0.5 mL)	13 : 87	45%
5 ^[a]	NaOH	500 mg	1,4-dioxane/H ₂ O (1.5/0.5 mL)	57 : 43	30%
6 ^[b]	TBAF	100 mg	THF (2.0 mL)	0 : 100	68%
7 ^[b]	TBAF	300 mg	THF (2.0 mL)	0 : 100	68%

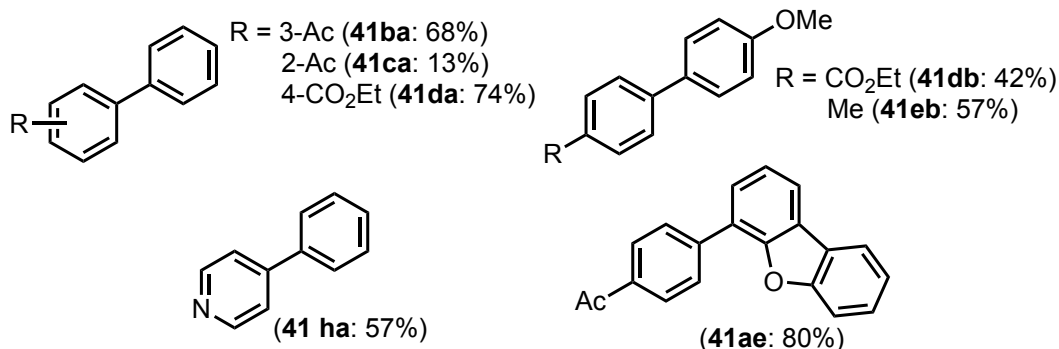
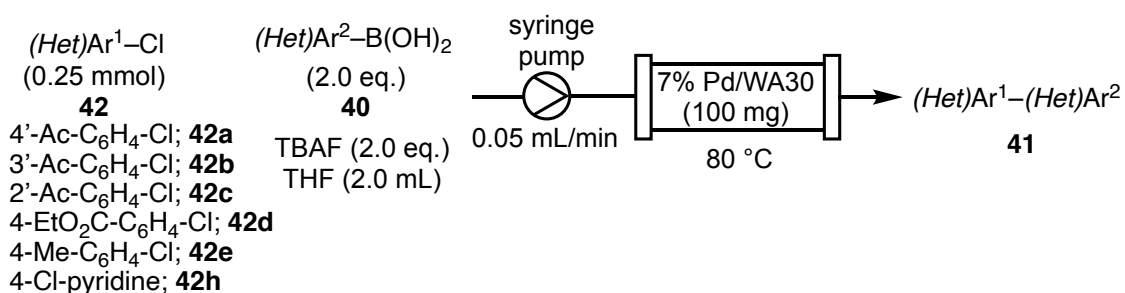
^[a]流速 0.02 mL/min で送液した。

^[b]0.25 mmol の **42a** と 2 eq. の **40a** を用いた。

Table 3-3-2-1, entry 6 の反応条件を用いて芳香族塩素化合物の基質適用性を検討した (Table 3-3-2-2)。3'-アセチルクロロベンゼン(**42b**)は良好に反応が進行したが、2'-アセチル

クロロベンゼン(**42c**)を基質とした場合には立体障害のためか反応効率は低下した。芳香環4位にエチルエステル(**42d**)が置換した基質は目的のカップリング体(**41da**)に74%収率で変換された。4-メトキシボロン酸(**40b**)からも中程度の収率で対応するビアリール(**41db**, **41eb**)が生成した。4-クロロピリジン(**42h**)のカップリングも進行して57%収率で4-フェニルピリジン(**41ha**)を得ることができた。さらに**42a**とジベンゾフラン-4-ボロン酸(**40e**)のカップリングにより対応するヘテロビアリール誘導体が80%の高収率で生成した。**(41ae)**。

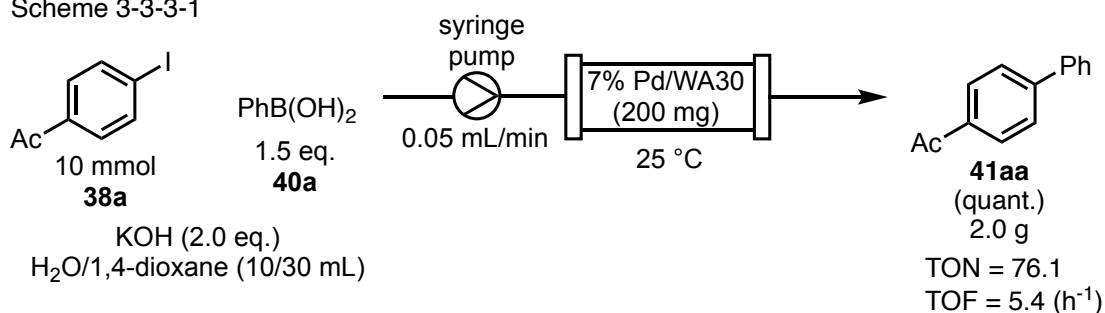
Table 3-3-2-2



第三項 長時間連続使用と溶出 Pd 測定

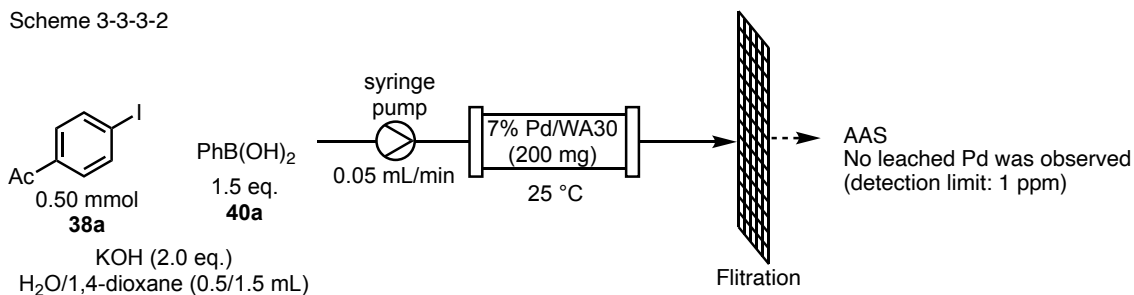
10 mmol の **38a** を基質として連続送液を検討したところ、少なくとも 13 時間は触媒の失活もなく **41aa** を定量的(2.0 g)に得ることができた(Scheme 3-3-3-1)。なお TON と TOF はそれぞれ 76.1、5.4 (h^{-1})であった。

Scheme 3-3-3-1



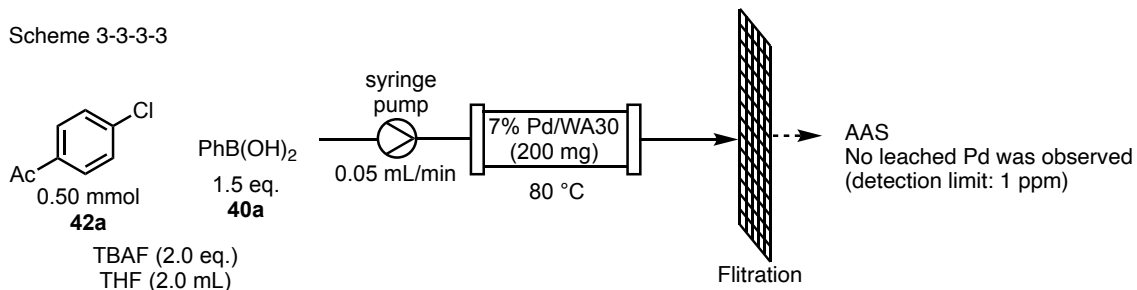
38a と **40a** のフロー式鈴木-宮浦カップリング反応の後、反応液をフィルター濾過して原子吸光光度分析したところ、Pd 種の値は検出限界以下(<1 ppm)を示し Pd 漏洩はないことが明らかとなった。(Scheme 3-3-3-2)

Scheme 3-3-3-2



さらに芳香族塩素化合物を基質としたフロー式鈴木-宮浦カップリング反応でも (Table 3-3-2-1, entry 6)同様に Pd 種の溶出は確認されなかった。(Scheme 3-3-3-3)

Scheme 3-3-3-3



以上著者は、(複素)芳香族ヨウ素、臭素、塩素化合物と(複素)芳香族ボロン酸との連続フロー式鈴木-宮浦反応を開発した。全ての反応試薬を溶解した混合溶液を、7% Pd/WA30 を充填した触媒カートリッジに送液するだけでカップリングが進行するシンプルで実用性の高い方法である。反応性が乏しい芳香族塩素化合物を基質とした場合には、TBAF を塩基として使用することで反応が効率良く進行することが明らかになった。芳香族ヨウ素化合物の連続フロー反応では、少なくとも 13 時間は触媒カートリッジの劣化もなく Pd 種も溶出しないため工業的適用も期待される。

第四章 結論

有機化合物の任意の結合を認識して新たな結合に置き換える結合形成反応は、有機合成化学的に必要不可欠な方法論であり効率的な環境調和型反応の開発が望まれている。また、反応液に溶解することなく機能する不均一系触媒は、反応後の単純な濾過で容易に回収できるため、医薬品や機能性材料の開発で問題となる生成物中への残留金属を大幅に低減できる。著者は不均一系触媒を利用してプロセス化学的に有用な新規反応や実用的な方法論の開発に取り組んだ。以下に得られた知見を要約する。

1. 不均一系触媒的重水素標識反応の開発

1-1. 「アクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識反応」：Pt/Cを触媒としてアクリル酸やメタクリル酸類を2-PrOHとD₂Oの混合溶媒中で加熱攪拌すると、分子内のアルケンとアルケンに隣接するメチル基を選択的に重水素標識されることを見出した。水素源となる2-PrOHの使用量をコントロールしてアルケンの接触水素化を抑制し、効率良く触媒を活性化している点を特長とする初めてのメタクリル酸類の直接重水素標識法である。

1-2. 「芳香族化合物の連続フロー式重水素標識反応」：2-PrOH/D₂O混合溶媒に溶解した基質を5% Pt/CBを充填した触媒カートリッジに送液し、触媒層を通過するわずか60秒程度で効率良く多重H-D交換反応が進行する連続フロー式重水素標識法を確立した。本フロー反応は、広範な基質に適用できるだけでなく、触媒カートリッジも少なくとも24時間は劣化・失活しない。

1-3. 「連続フロー式重水素標識β-ニトロアルコール合成」：ポリスチレンジビニルルベンゼン系ポリマーの芳香環に第三級アミンを導入したキレート樹脂、WA30触媒的に進行する位置選択的重水素標識を伴う連続フロー式ニトロアルドール反応を開発した。D₂O/THF混合溶媒に基質とニトロメタンを溶解して、WA30を充填した触媒カートリッジに送液するだけで、ニトロメタンの重水素化とニトロアルドール反応が連続進行し、対応する重水素標識アルドールが少なくとも72時間連続で合成できる。

2. 不均一系触媒的鈴木-宮浦反応の開発

2-1. 「Pd/TiO₂触媒の開発と芳香族塩素化合物の鈴木-宮浦反応」：安価で入手容易なTiO₂を担体としたPd/TiO₂触媒を新たに調製し、芳香族塩素化合物のリガンドフリー鈴木-宮浦反応の触媒として確立した。TiO₂の結晶構造に由来して異なる触媒活性が発現し、アナターゼ型TiO₂を担体としたPd/TiO₂の触媒活性が最も高いことが明らかになった。また、Pd/TiO₂は0価と2価のPdで構成されており、1-2 nmの小粒径Pdパーティクルを形成してTiO₂上に高分散していることがTEMとXPS解析で確認された。

2-2. 「陰イオン交換樹脂WA30を担体とした連続フロー式鈴木-宮浦反応」：(複素)芳香族ヨウ素、臭素、塩素化合物と(複素)芳香族ボロン酸との連続フロー式鈴木-宮浦反応を開発

した。全ての反応試薬を溶解した混合液を、7% Pd/WA30 を充填した触媒カートリッジに送液するだけでカップリング反応が進行する、シンプルで実用性の高い方法である。反応性が低い芳香族塩素化合物の場合には、TBAF を塩基として使用することで効率良く進行することが明らかになった。芳香族ヨウ素化合物の連続フロー反応では少なくとも 13 時間は触媒の劣化もなく Pd 種も溶出しない。

以上の研究成果は以下の学術雑誌に報告した。

- 1) Park K., Matsuda T., Yamada T., Monguchi Y., Sawama Y., Doi N., Sasai Y., Kondo S., Sawama Y., Sajiki H. “Direct Deuteration of Acrylic and Methacrylic Acid Derivatives Catalyzed by Platinum on Carbon in Deuterium Oxide” *Adv. Synth. Catal.*, 360, 2303–2307 (2018)
- 2) Park K., Ito N., Yamada T., Sajiki H. “Efficient Continuous-Flow H–D Exchange Reaction of Aromatic Nuclei in D₂O/2-PrOH Mixed Solvent in Catalyst Cartridge Packed with Platinum on Carbon Beads” *Bull. Chem. Soc. Jpn. in press* (2021)
- 3) Yamada T., Park K., Ito N., Masuda H., Teranishi W., Cui S., Sajiki H. “Robust Continuous-Flow Synthesis of Deuterium-Labeled β -Nitroalcohol Catalyzed by Basic Anion Exchange Resin” *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 93, 1000–1006 (2020)
- 4) Yamada T., Masuda H., Park K., Tachikawa T., Ito N., Ichikawa T., Yoshimura M., Takagi Y., Sawama Y., Ohya Y., Sajiki H. “Development of Titanium Dioxide-Supported Pd Catalysts for Ligan-Free Suzuki-Miyaura Coupling of Aryl Chlorides” *Catalysts*, 9, 461 (2019)
- 5) Yamada T., Jiang J., Ito N., Park K., Masuda H., Furugen C., Ishida M., Ōtori S., Sajiki H. “Development of a Facile and Simple Processes for Heterogeneous Pd-Catalyzed Continuous-Flow Suzuki-Miyaura Coupling” *Catalysts*, 10, 1209 (2020)

第五章 謝辞

本研究の遂行並びに本論文作成に際して、終始懇篤なる御指導と御鞭撻を賜りました恩師 岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室 佐治木弘尚 教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の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。

本研究の実施、直接指導、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。

薬学研究科博士課程の学生として、書類や大学内の手続きなど御指導をいただくとともに研究推進に向けてご支援頂きました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室・北市清幸 教授に感謝申し上げます。

陰イオン交換樹脂 DIAION WA30 を御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。

触媒の御供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に感謝いたします。

平成 30 年度、博士課程 1 年目に 笹川科学研究助成 (No. 2018-3009) に採用して戴き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。

平成 31 年度から令和 2 年度、博士課程 2 年～3 年目に JSPS DC1 特別研究員 (19J22469) として採用して戴き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。

研究遂行にあたり、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

実験の部

第二章、第三章の実験に関する共通事項

^1H NMR、 ^2H NMR および ^{13}C NMR スペクトルは JEOL JNM ECA 500 (500 MHz for ^1H NMR, 125 MHz for ^{13}C NMR, 77 MHz for ^2H NMR)、ECZ 400 (400 MHz for ^1H NMR, 100 MHz for ^{13}C NMR, 61 MHz for ^2H NMR) spectrometer で測定した。化学シフト (δ)はテトラメチルシラン (^1H NMR: $\delta = 0.00$ ppm for tetramethylsilane)あるいは重溶媒中の微量未標識体の吸収 (^1H NMR: $\delta = 7.26$ ppm for CDCl_3 ; 3.31 ppm for CD_3OD , ^{13}C NMR: $\delta = 77.0$ for CDCl_3 ; 49.0 ppm for CD_3OD)を内標準物質として ppm 単位で表記した。 ^2H NMR の測定には、測定する溶媒と同一の重水素標識された溶媒を少量加えて、その検出ピークを内標準物質として ppm 単位で表示した。重水素化率は ^1H NMR を使用し、同一分子内の未標識プロトンもしくは標準化合物を当モルの 1,4-dioxane もしくは 1,1,2,2-tetrachloroethane を内標準物質として添加して、その積分強度比から算出した。重水素標識反応において、未標識体の ^1H NMR は購入した試薬の ^1H NMR を測定した。有機合成装置は、Chemist Plaza (柴田科学株式会社)を使用した。耐圧密封容器は TSV-1 type ポータブルリアクター (耐圧ガラス工業株式会社)を用いた。シリンジポンプは YSP-101 (YMC 社)を使用した。TLC 分析は Silica Gel 60 F254 plates (Merck, Art5715)を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー用シリカゲルは Silica Gel 60 N (関東化学株式会社; 63–210 μm 、球状、中性)を使用した。高分解能マススペクトル (HRMS)は Shimazu hybrid LCMS-IT-TOF (LCMS-IT-TOF)で測定した。赤外吸収スペクトル (IR)は Bruker Alpha FT-IR ALPHA spectrometer で測定した。融点は SANYO 社製融点測定装置 SMP-300 で測定した。漏洩パラジウムの分析には、島津 (Shimadzu)社製原子吸光分光計 AA-7000 を使用した。

なお、文中、次の略語を使用した。

s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, ddd = double double doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, brs = broad singlet

第二章、第三章の実験に関する事項

第二章 不均一系触媒的重水素標識反応の開発

第二節 アクリル酸やメタクリル酸類の重水素標識法に関する実験

基質合成に関する実験

Dodecyl acrylate (1a)

アルゴン雰囲気下、acrylic acid (0.68 mL, 10 mmol)と 1-dodecanol (2.2 g, 12 mmol)、hydroquinone (110.0 mg, 1.0 mmol)の toluene (20 mL)溶液に *p*-toluenesulfonic acid (570.7 mg, 3.0 mmol)を室温で加えた。130 °C に昇温して 3 時間攪拌後、反応液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製すると、**1a** (2.0 g, 8.5 mmol)が無色油状物として収率 85%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.39 (dd, *J* = 17.3, 1.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.3, 10.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.0, 1.0 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.69–1.63 (m, 2H), 1.39–1.20 (m, 18H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

生成物の ¹H NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。⁸⁹⁾

N-Dodecyl acrylamide (1c)

アルゴン雰囲気下、acrylic amide (335.4 mg, 5 mmol)の *N,N*-dimethylformamide (25 mL)溶液に sodium hydride (220.0 mg, 5.5 mmol, in 60% oil suspension)を 0 °C で加えた。室温に昇温して 30 分攪拌後、反応液に dodecyl bromide (1.3 mL, 5.5 mmol)を加えた。4 時間後、水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製すると、**1c** (610.6 mg, 2.6 mmol)が無色固体として収率 51%で得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.28 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 6.07 (dd, *J* = 17.2, 10.4 Hz, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 5.51 (brs, 1H), 3.36–3.29 (m, 2H), 1.55–1.51 (m, 2H), 1.36–1.19 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

生成物の ¹H NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。⁹⁰⁾

2-Fluoro-2-propenoic dodecyl ester (1e)

アルゴン雰囲気下、1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl-2-fluoroacrylate (1.6 mL, 10 mmol)と 1-dodecanol (931.5 mg, 5 mmol)、hydroquinone (275.3 mg, 3.6 mmol)溶液に *p*-toluenesulfonic acid (285.3 mg, 1.5 mmol)を室温で加えた。120 °C に昇温して 20 時間攪拌後、反応液に水

(10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製すると、**1e** (1.1 g, 4.4 mmol)が無色油状物として収率 88%で得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.66 (dd, $J = 43.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.73–1.67 (m, 2H), 1.43–1.21 (m, 18H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 160.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 35.8$ Hz), 153.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 259.9$ Hz), 102.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 15.5$ Hz), 66.0, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 28.4, 25.8, 22.7, 14.1; IR (ATR) cm^{-1} : 2923, 2854, 1738, 1656, 1466, 1394, 1366, 1319, 1162; ESI-HRMS m/z : 281.1878 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{FNa}$: 281.1893.

第一項に関する実験

Table 2-2-1-1 に関する実験

一般実験法: 試験管中で **1a** (60.1 mg, 0.25 mmol)と不均一系遷移金属触媒 (0.02 mmol)の 2-PrOH/ D_2O (0.5/2 mL)懸濁液をアルゴン置換してから 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製し、収率と重水素化率を算出した。

entry 1: 10% Pt/C (39.0 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 91%、 α 、 β -1 および β -2 位にそれぞれ 72%、96%、95%の重水素原子が導入された。

entry 2: 10% Pt/C (48.8 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 84%、 α 、 β -1 および β -2 位にそれぞれ 78%、95%、95%の重水素原子が導入された。

entry 3: 10% Pd/C (21.3 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 91%、 α 、 β -1 および β -2 位にそれぞれ 27%、34%、16%の重水素原子が導入された。

entry 4: 10% Rh/C (20.6 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 63%、 α 、 β -1 および β -2 位にそれぞれ 42%、75%、75%の重水素原子が導入された。

entry 5: 10% Ir/C (38.4 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 53%、 α 、 β -1 および β -2 位にそれぞれ 7%、38%、20%の重水素原子が導入された。

entry 6: 10% Ru/C (20.2 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ、原料が 88%

回収された。

Table 2-2-1-2 に関する実験

一般実験法: **1a** (60.1 mg, 0.25 mmol)と 10% Pt/C (48.8 mg, 0.025 mmol)の有機溶媒と D₂O (2 mL)懸濁液をアルゴン置換してから 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製し、収率と重水素化率を算出した。

entry 1: 2-PrOH (0.5 mL)を有機溶媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 84%、**1a-d₃**の α、β-1 および β-2 位にそれぞれ 78%、95%、95%の重水素原子が導入された。

entry 2: 2-PrOH (0.3 mL)を有機溶媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 71%、α、β-1 および β-2 位にそれぞれ 81%、97%、98%の重水素原子が導入された。

entry 3: 2-PrOH (0.2 mL)を有機溶媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 83%、α、β-1 および β-2 位にそれぞれ 83%、99%、99%の重水素原子が導入された。

entry 4: 2-PrOH (0.1 mL)を有機溶媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 67%、α、β-1 および β-2 位にそれぞれ 36%、84%、86%の重水素原子が導入された。

entry 5: 有機溶媒を用いず一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 74%、α、β-1 および β-2 位にそれぞれ 25%、22%、45%の重水素原子が導入された。

entry 6: MeOH (0.2 mL)を有機溶媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 79%、α、β-1 および β-2 位にそれぞれ 20%、28%、33%の重水素原子が導入された。

entry 7: ^tBuOH (0.2 mL)を有機溶媒として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 77%、α、β-1 および β-2 位にそれぞれ 23%、29%、32%の重水素原子が導入された。

Scheme 2-2-1-1 に関する実験

一般実験法: ステンレス封管中で **1a** (60.1 mg, 0.25 mmol)と 10% Pt/C (48.8 mg, 0.025 mmol)の 2-PrOH/D₂O (0.2/2 mL)懸濁液を 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液

に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製し、収率と重水素化率を算出した。

top: 一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 10%、 α 、 β -1 および β -2 位にそれぞれ 99%、99%、99%の重水素原子が導入された。

bottom: hydroquinone (2.8 mg)を添加剤として一般実験法に従い反応したところ、**1a-d₃**が収率 73%、 α 、 β -1 および β -2 位にそれぞれ 96%、99%、99%の重水素原子が導入された。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 6.37–6.36 (m, 0.01H), 6.12–6.09 (m, 0.04H), 5.80–5.79 (m, 0.01H), 4.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.69–1.61 (m, 2H), 1.37–1.20 (m, 18H), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃); δ 6.40 (brs), 6.13 (brs), 5.83 (brs). (0.6% of inseparable dodecyl propanoate-d₅ was contaminated as a reduced byproduct).

Scheme 2-2-1-2 に関する実験

一般実験法: ステンレス封管中で dodecyl propanoate (60.6 mg, 0.25 mmol)と 10% Pt/C (48.8 mg, 0.025 mmol)の 2-PrOH/D₂O (0.2/2 mL)懸濁液を 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μ m)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製し、dodecyl propanoate-d₃₀ (23.5 mg, 0.01 mmol) が無色油状物として収率 39%で得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 0.74H), 2.33–2.25 (m, 0.72H), 1.63–1.56 (m, 0.70H), 1.33–1.17 (m, 6.04H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 1.09H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 1.03H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃); δ 4.06 (brs), 2.28 (brs), 1.57 (brs), 1.20 (brs), 0.82 (brs).

第二項に関する実験

Table 2-2-2 に関する実験

一般実験法: ステンレス封管中で基質 (0.25 mmol)と 10% Pt/C (48.8 mg, 0.025 mmol)、hydroquinone (2.8 mg, 0.025 mmol)の 2-PrOH/D₂O (0.2/2 mL)懸濁液を 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μ m)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製し、収率と重水素化率を算出した。

Benzyl acrylate-*d*₃ (1b-*d*₃)

1b (40.6 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)で精製し **1b-*d*₃** とその還元体 (合計 33.1 mg) が無色油状物として収率 80%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 7.41–7.32 (m, 5H), 6.44–6.43 (m, 0.01H), 6.17–6.16 (m, 0.02H), 5.85–5.84 (m, 0.02H), 5.21 (s, 2H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃); δ 6.47 (brs), 6.20 (brs), 5.88 (brs). (0.4% of inseparable benzyl propanoate-*d*₅ was contaminated as a reduced byproduct). 生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

***N*-Dodecyl acrylamide-*d*₃ (1c-*d*₃)**

1c (59.9 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 15/1)で精製し **1c-*d*₃** とその還元体 (合計 48.8 mg) が無色固体として収率 79%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 6.26–6.22 (m, 0.03H), 6.10–6.04 (m, 0.31H), 5.81 (brs, 1H), 5.60–5.54 (m, 0.06H), 3.32–3.28 (m, 2H), 1.54–1.46 (m, 2H), 1.39–1.19 (m, 18H), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃); δ 6.26 (brs), 6.13 (brs), 5.62 (brs). (0.4% of inseparable *N*-dodecyl propanamide-*d*₅ was contaminated as a reduced byproduct). 生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

4-Hydroxybutyl acrylate-*d*₃ (1d-*d*₃)

1d (36.0 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1)で精製し **1d-*d*₃** とその還元体 (合計 11.5 mg) が無色油状物として収率 30%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃); δ 6.42–6.37 (m, 0.04H), 6.14–6.09 (m, 0.05H), 5.84–5.81 (m, 0.05H), 4.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.69–1.61 (m, 2H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃); δ 6.41 (brs), 6.14 (brs), 5.85 (brs). (3% of inseparable 4-(propionyloxy)-1-butanol-*d*₅ was contaminated as a reduced byproduct). 生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

2-Fluoro-2-propenoic dodecyl ester-*d*₂ (1e-*d*₂)

1e (36.0 mg, 0.25 mmol)を基質、10% Pt/C (15 mol%)を触媒、試験管を反応容器として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製し **1e-*d*₂** とその還元体 (合計 46.7 mg)が無色油状物として収率 69%で得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 5.71–5.59 (m, 0.17H), 5.32–5.28 (m, 0.15H), 4.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.73–1.64 (m, 2H), 1.42–1.15 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃); δ 5.73–5.65 (m), 5.34 (brs). (4% of inseparable dodecyl acrylate-*d*₃ was

contaminated as a defluorinated byproduct).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Sodium acrylate- d_3 (1f- d_3)

ステンレス封管中で基質 **1f** (23.5 mg, 0.25 mmol)と 10% Pt/C (72.2 mg, 0.038 mmol)、hydroquinone (2.8 mg, 0.025 mmol)の 2-PrOH/D₂O (0.2/2 mL)懸濁液を 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で水 (10 mL)を用いて触媒を濾取した。濾液を減圧留去した反応残渣と 1-dodecanol (52 μL, 0.23 mmol)の toluene (2 mL)溶液に *p*-toluenesulfonic acid (39.8 mg, 0.23 mmol)を室温で加えた。130 °C に昇温して 24 時間加熱攪拌後、反応液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製すると、**1a- d_3** とその還元体 (合計 28.1 mg) が無色油状物として収率 31%で得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.41–6.36 (m, 0.06H), 6.14–6.09 (m, 0.07H), 5.82–5.80 (m, 0.07H), 4.14 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.67–1.58 (m, 2H), 1.37–1.20 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 6.41 (brs), 6.14 (brs), 5.83 (brs). (26% of inseparable dodecyl propanoate- d_5 was contaminated as a reduced byproduct).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Benzyl cinnamate- d_2 (1g- d_2)

1g (36.0 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1)で精製し **1g- d_2** と (50.7 mg, 0.21 mmol) が無色固体として収率 85%で得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 16.3 Hz, 0.77H), 7.55–7.33 (m, 5.01H), 6.51 (d, *J* = 16.3 Hz, 0.79H), 5.28 (s, 2H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 7.79 (brs), 7.58–7.45 (m), 6.54 (brs).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

1,10-Bis(acryloyloxy)decane- d_6 (1h- d_6)

1h (70.6 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)で精製し **1h- d_6** と (33.2 mg, 0.12 mmol) が無色油状物として収率 47%で得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.39–6.35 (m, 0.04H), 6.12–6.10 (m, 0.24H), 5.81–5.78 (m, 0.05H), 4.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.70–1.60 (m, 4H), 1.42–1.24 (m, 12H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 6.40 (brs), 6.11 (brs), 5.80 (brs).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Acrylic acid- d_3 (**1i-d₃**)

ステンレス封管中で基質 **1i** (18.0 mg, 0.25 mmol) と 10% Pt/C (72.2 mg, 0.038 mmol)、hydroquinone (2.8 mg, 0.025 mmol) の 2-PrOH/D₂O (0.2/2 mL) 懸濁液を 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm) で水 (10 mL) を用いて触媒を濾取した。濾液を減圧留去した反応残渣と 1-dodecanol (84 μL, 0.38 mmol) の toluene (2 mL) 溶液に *p*-toluenesulfonic acid (47.1 mg, 0.28 mmol) を室温で加えた。130 °C に昇温して 24 時間加熱攪拌後、反応液に水 (10 mL) を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) で精製すると、**1a-d₃** とその還元体 (合計 42.8 mg) が無色油状物として収率 52% で得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.37–6.36 (m, 0.01H), 6.10–6.09 (m, 0.02H), 5.80–5.78 (m, 0.01H), 4.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.67–1.58 (m, 2H), 1.37–1.16 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 6.40 (brs), 6.14 (brs), 5.83 (brs). (35% of inseparable dodecyl propanoate- d_5 was contaminated as a reduced byproduct).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Dodecyl methacrylate- d_5 (**2a-d₅**)

2a (63.6 mg, 0.25 mmol) を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1) で精製し **2a-d₅** とその還元体 (合計 45.5 mg) が無色油状物として収率 69% で得られた。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.07 (m, 0.01H), 5.52 (m, 0.01H), 4.13 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.91–1.89 (m, 0.08H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.42–1.18 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 6.11 (brs), 5.56 (brs), 1.89 (brs). (0.4% of inseparable dodecyl isobutyrate- d_7 was contaminated as a reduced byproduct).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Sodium methacrylate- d_5 (**2b-d₅**)

ステンレス封管中で基質 **2b** (23.5 mg, 0.25 mmol) と 10% Pt/C (72.2 mg, 0.038 mmol)、hydroquinone (2.8 mg, 0.025 mmol) の 2-PrOH/D₂O (0.2/2 mL) 懸濁液を 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm) で水 (10 mL) を用いて触媒を濾取した。濾液を減圧留去した反応残渣と 1-dodecanol (47 μL, 0.21 mmol) の toluene (2 mL) 溶液に *p*-toluenesulfonic acid (36.0 mg, 0.21 mmol) を室温で加えた。130 °C に昇温して 24 時間加熱攪拌後、反応液に水 (10 mL) を加えてから酢酸エ

チル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 30/1)で精製すると、**2a-d₅**とその還元体 (合計 29.2 mg) が無色油状物として収率 34%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.09–6.08 (m, 0.03H), 5.53–5.52 (m, 0.02H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.90–1.89 (m, 0.12H), 1.67–1.59 (m, 2H), 1.42–1.20 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 6.11 (brs), 5.56 (brs), 1.90 (brs). (32% of inseparable dodecyl isobutyrate-*d*₇ was contaminated as a reduced byproduct).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Benzyl methacrylate-*d*₅ (2c-*d*₅)

2c (40.6 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1)で精製し **2c-*d*₅**とその還元体 (合計 33.1 mg) が無色油状物として収率 70%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.32 (m, 4.73H), 6.15 (s, 0.01H), 5.58 (s, 0.01H), 5.20 (s, 2H), 1.96–1.93 (m, 0.08H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 7.42 (brs), 6.19 (brs), 5.62 (brs), 1.94 (brs). (0.3% of inseparable benzyl isobutyrate-*d*₇ was contaminated as a reduced byproduct).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Diethyl fumarate-*d*₂ (3a-*d*₂)

3a (43.0 mg, 0.25 mmol)を基質、試験管を反応容器として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1)で精製し **3a-*d*₂** (33.2 mg, 0.12 mmol)が無色油状物として収率 45%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.85 (s, 0.54H), 4.26 (q, *J* = 8.8 Hz, 4H), 1.32 (t, *J* = 8.8, 6H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 6.87 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Dimethyl fumarate-*d*₂ (3c-*d*₂)

3b (36.0 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従った。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1)で精製し **3c-*d*₂** (25.2 mg, 0.17 mmol) が無色油状物として収率 69%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.86–6.85 (m, 0.23H), 3.81 (s, 6H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 6.89 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

第三項に関する実験

Scheme 2-2-3-1 に関する実験

ステンレス封管中で **1b** (306 μ L 2.0 mmol) と 10% Pt/C (388.8 mg, 0.2 mmol)、hydroquinone (22.0 mg, 0.2 mmol) の 2-PrOH/D₂O (0.7/2 mL) 懸濁液を 120 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷し桐山濾紙で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL) を加えてから酢酸エチル (30 mL \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1) で精製し、**1b-d₃** (269.3 mg, 1.66 mmol) が無色油状物として収率 83% で得られた。

(E)-Benzyl 3-*p*-tolylacrylate-*d*₂ (**4a-d₂**)

アルゴン雰囲気下、4-iodotoluene (109.0 mg, 0.5 mmol)、**1b-d₃** (99.1 mg, 0.60 mmol)、tributylamine (131 μ L, 0.55 mmol) の *N,N*-dimethylacetamide (2 mL) 溶液に 10% Pd/HP20 (2.2 mg, 0.005 mmol) を室温で加えた。100 °C に昇温して 24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μ m) で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL) を加えてから酢酸エチル (30 mL \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1) で精製し、**4a-d₂** (113.5 mg, 0.45 mmol) が無色固体として収率 90% で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.72–7.70 (m, 0.05H), 7.46–7.33 (m, 7H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.46–6.43 (m, 0.10H), 5.25 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 7.74 (brs), 6.47 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁸⁾

Benzyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propanoate-*d*₄ (**4b-d₄**)

アルゴン雰囲気下、**1b-d₃** (40.5 mg, 0.25 mmol)、bis(pinacolate)diboron (69.8 mg, 0.275 mmol)、4-picoline (1 μ L, 0.0125 mmol) の D₂O (2 mL) 溶液に CuSO₄·5H₂O (0.6 mg, 0.0025 mmol) を室温で加えた。4 時間攪拌後、反応液に水 (10 mL) を加えてから酢酸エチル (20 mL \times 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 7/1) で精製すると、**4b-d₄** (46.8 mg, 0.163 mmol) が無色油状物として収率 65% で得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37–7.28 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 2.50–2.44 (m, 0.12H), 1.22 (s, 12H), 1.05–1.01 (m, 0.06H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 2.46 (brs), 1.01 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁹⁾

Benzyl 3,4-dimethyl-3-cyclohexene-1-carboxylate-*d*₃ (**4c-d₃**)

アルゴン雰囲気下、**1b-d₃** (40.5 mg, 0.25 mmol)の H₂O (2 mL)溶液に 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (113 μ L, 1.25 mmol)を室温で加えた。50 °C に昇温して 4 時間攪拌後、反応液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 15/1)で精製すると、**4c-d₃** (17.7 mg, 0.073 mmol)が無色油状物として収率 29%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.33 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 2.62–2.57 (m, 0.08H), 2.27–2.23 (m, 1H), 2.17–2.12 (m, 1H), 2.05–1.94 (m, 2.03H), 1.70–1.69 (m, 0.03H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 2.58 (brs), 1.98 (brs), 1.68 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹¹⁾

(E)-benzyl 2-bromo-3-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)acrylate-d₁ (4d-d₁)

アルゴン雰囲気下、**1b-d₃** (38 μ L, 0.25 mmol)と 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (33.7 mg, 0.3 mmol)の acetonitrile (2 mL)溶液に N-bromosuccinimide (89.0 mg, 0.5 mmol)を室温で加えた。12 時間攪拌後、反応液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製すると、**4d-d₁** (44.0 mg, 0.13 mmol)が無色固体として収率 52%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 0.05H), 7.42–7.32 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 2.84 (s, 4H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 7.83(brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁶⁰⁾

Scheme 2-2-3-2 に関する実験

H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid, dodecyl ester-d₁ (4e-d₁)

アルゴン雰囲気下、**1e-d₂** (48.6 mg, 0.18 mmol)の dimethyl sulfoxide (1 mL)溶液に sodium azide (17.6 mg, 0.27 mmol)を室温で加えた。90 °C に昇温して 3 時間攪拌後、反応液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製すると、**4e-d₁** (28.4 mg, 0.106 mmol)が無色固体として収率 59%で得られた。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.24 (s, 0.19H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.84–1.73 (m, 2H), 1.44–1.17 (m, 18H), 0.87 (t, J = 6.4 Hz, 3H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 8.11(brs).

H-1,2,3-triazole-5-carboxylic acid, dodecyl ester (4e)

アルゴン雰囲気下、**1e** (64.6 mg, 0.25 mmol)の dimethyl sulfoxide (1 mL)溶液に sodium azide (24.4 mg, 0.38 mmol)を室温で加えた。90 °C に昇温して 3 時間攪拌後、反応液に水 (10 mL)

を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製すると、**4e** (42.2 mg, 0.15 mmol) が無色固体として収率 60% で得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (s, 1H), 4.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.83–1.74 (m 2H), 1.44–1.19 (m, 18H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD): δ 162.3, 139.9, 131.9, 66.3, 33.1, 30.8, 30.7, 30.7, 30.6, 30.5, 30.4, 29.7, 27.0, 23.7, 14.4; M.P. 103–105 °C; IR (ATR) cm^{-1} : 3117, 2954, 2919, 2847, 1720, 1490, 1464, 1348, 1333, 1232, 1238, 1208, 1128, 1064, 1024, 879, 783; ESI-HRMS m/z : 304.2008 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{Na}$: 304.1995.

Scheme 2-2-3-3 に関する実験

Poly(benzyl methacrylate)- d_n (4f- d_n**)**

アルゴン雰囲気下、**2c- d_5** (530.0 mg, 3 mmol) の benzene (2.3 mL) 溶液に *N,N*-dimethylformamide (0.2 mL) に溶解した benzoyl peroxide (0.5 mg, 0.002 mmol) を室温で加えた。60 °C に昇温して 48 時間攪拌後、反応液を methanol (90 mL) に添加して得られた固体を濾過、乾燥して **4f- d_n** (308 mg, 1.74 mmol) が無色固体として収率 58% で得られた。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.37–7.20 (m, 5H), 4.96–4.82 (m, 2H), 1.91–1.73 (m, 0.08H), 0.87–0.66 (m, 0.15H); ^2H NMR (61 MHz, CHCl_3): δ 1.98 (brs).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹²⁾

第三節 芳香族化合物の連続フロー式重水素標識法に関する実験

第一項に関する実験

Table 2-3-1-1 に関する実験

一般実験法: 5% Pt/CB (100 mg) を充填した触媒カートリッジを予め 120 °C に加熱し、**5** (47.1 mg, 0.50 mmol) を溶解させた 2-PrOH/ D_2O 混合溶液を、シリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 2-PrOH/ D_2O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去して、対応する重水素標識体を得た。

entry 1: 5% Pt/CB を触媒、2-PrOH/ D_2O (2.5/2.5 mL) を溶媒、流速を 0.2 mL/min、カートリッジ温度を 80 °C とし一般実験法に従い反応したところ、18% 重水素標識された **5- d_5** を得た。

entry 2: 5% Pt/CB を触媒、2-PrOH/ D_2O (2.5/2.5 mL) を溶媒、流速を 0.2 mL/min、カートリッジ温度を 100 °C とし一般実験法に従い反応したところ、69% 重水素標識された **5- d_5** を得た。

得た。

entry 3: 5% Pt/CB を触媒、2-PrOH/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒、流速を 0.2 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、71%重水素標識された **5-d₅** を得た。

entry 4: 5% Pt/CB を触媒、2-PrOH/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、91%重水素標識された **5-d₅** を得た。

entry 5: 5% Pt/CB を触媒、2-PrOH/D₂O (1.5/3.5 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、94%重水素標識された **5-d₅** を定量的に得た。

entry 6: 5% Pt/CB を触媒、2-PrOH/D₂O (0.75/1.75 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、50%重水素標識された **5-d₅** を得た。

entry 7: 5% Pt/CB を触媒、MeOH/D₂O (1.5/3.5 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、27%重水素標識された **5-d₅** を得た。

entry 8: 5% Pt/C とアルミナ (200 mg)触媒、2-PrOH/D₂O (1.5/3.5 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、91%重水素標識された **5-d₅** を得た。

entry 9: 5% Pt/C とセライト (200 mg)触媒、2-PrOH/D₂O (1.5/3.5 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、セライトが反応途中で漏れ出し、反応の追跡を止めた。

entry 10: 5% Pd/CB を触媒、2-PrOH/D₂O (1.5/3.5 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、29%重水素標識された **5-d₅** を得た。

entry 10: 5% Rh/CB を触媒、2-PrOH/D₂O (1.5/3.5 mL)を溶媒、流速を 0.1 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、29%重水素標識された **5-d₅** を得た。

Phenol-d₅ (5-d₅)

5 (47.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**5-d₅** (47.8 mg, 0.5 mmol)を無色固体として定量的に得た。

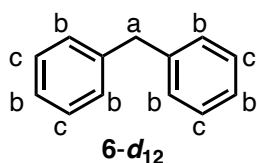
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (brs, 0.12H), 6.89 (brs, 0.06H), 6.81 (brs, 0.10H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.26 (brs), 6.93 (brs), 6.88 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Table 2-3-1-2 に関する実験

一般実験法: 5% Pt/CB を充填した触媒カートリッジを予め 120 °C に加熱し、**6** (84.1 mg, 0.50 mmol) を溶解させた有機溶媒と D₂O を別のシリンジポンプで流速 0.03 mL/min、0.07 mL/min でそれぞれ送液した。送液後、10 mL の有機溶媒と D₂O でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去して、対応する重水素標識体を得た。

便宜上 **6** の炭素位置を以下に示すように a、b ならびに c とナンバリングした。



entry 1: 5% Pt/CB (100 mg) を触媒、2-PrOH (1.5 mL) 溶媒として一般実験法に従い反応したところ、a、b ならびに c がそれぞれ 64%、63%、74% 重水素標識された **6-d₁₂** を得た

entry 2: 5% Pt/CB (200 mg) を触媒、2-PrOH (1.5 mL) 溶媒として一般実験法に従い反応したところ、a、b ならびに c がそれぞれ 86%、80%、87% 重水素標識された **6-d₁₂** を得た

entry 3: 5% Pt/CB (200 mg) を触媒、2-PrOH/heptane (1.0/0.5 mL) 溶媒として一般実験法に従い反応したところ、a、b ならびに c がそれぞれ 90%、83%、89% 重水素標識された **6-d₁₂** を得た

entry 4: 5% Pt/CB (200 mg) を触媒、2-PrOH/heptane (0.5/1.0 mL) 溶媒として一般実験法に従い反応したところ、a、b ならびに c がそれぞれ 97%、95%、97% 重水素標識された **6-d₁₂** を定量的に得た

Diphenylmethane-**d₁₂** (**6-d₁₂**)

6 (84.1 mg, 0.5 mmol) を基質として一般実験法に従い反応したところ、**6-d₁₂** (85.1 mg, 0.5 mmol) を無色油状物として定量的に得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.17–7.15 (m, 0.12H), 7.11–7.08 (m, 0.30H), 3.86–3.85 (m, 0.06H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.35 (brs), 7.26 (brs), 3.99 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

第二項に関する実験

Table 2-3-2-1 に関する実験

一般実験法: 5% Pt/CB (100 mg) を充填した触媒カートリッジを予め 120 °C に加熱し、基質

(0.50 mmol)を溶解させた 2-PrOH/D₂O (1.5/3.5 mL)混合溶液を流速 0.1 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 2-PrOH/D₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去して、対応する重水素標識体を得た。

Benzoic acid-*d*₅ (7-*d*₅)

7 (61.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**7-*d*₅** (61.1 mg, 0.5 mmol)を無色固体として収率 97%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (brs, 0.56H), 7.51 (brs, 0.06H), 7.39–7.37 (m, 0.18H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 8.18 (brs), 7.68 (brs), 7.53 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Acetophenone-*d*₈ (8-*d*₈)

8 (60.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**8-*d*₈** (58.1 mg, 0.5 mmol)を無色油状物として収率 95%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97–7.96 (m, 0.48H), 7.56 (brs, 0.08H), 7.47–7.44 (m, 0.18H), 2.60–2.56 (m, 0.67H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.97 (brs), 7.58 (brs), 7.48 (brs), 2.61–2.55 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

***N,N*-Dimethylamine-*d*₅ (9-*d*₅)**

9 (60.5 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**9-*d*₅** (54.5 mg, 0.5 mmol)を無色油状物として収率 90%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (brs, 0.54H), 6.75–6.74 (m, 0.24H), 2.94 (brs, 6.0H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.26 (brs), 6.80–6.68 (m), 2.96–2.92 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Benzamide-*d*₅ (10-*d*₅)

10 (60.6 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**10-*d*₅** (61.2 mg, 0.5 mmol)を無色固体として定量的に得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.77–7.76 (m, 0.70H), 7.41–7.39 (m, 0.14H), 7.35–7.31 (m, 0.28H), 4.74 (s, 1.92H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.86 (brs), 7.58 (brs), 7.50 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Acetanilide-*d*₈ (11-*d*₈)

11 (67.6 mg, 0.5 mmol)を基質、5% Pt/CB (200 mg)を触媒として一般実験法に従い反応した

ところ **11-d₈** (67.7 mg, 0.5 mmol)を無色固体として収率 99%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (brs, 0.84H), 7.44–7.41 (m, 0.18H), 7.21–7.18 (m, 0.14H), 7.00–6.98 (m, 0.08H), 2.04–2.03 (m, 2.58H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.55 (brs), 7.35 (brs), 7.15 (brs), 2.19–2.14 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Salicylic acid-d₄ (12-d₄)

12 (69.1 mg, 0.5 mmol)を基質、5% Pt/CB (200 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ **12-d₄** (56.5 mg, 0.4 mmol)を無色固体として収率 81%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.85 (brs, 0.04H), 7.41 (brs, 0.02H), 6.89 (brs, 0.02H), 6.85 (brs, 0.02H); ²H NMR (77 MHz, CH₃OH): δ 7.87 (brs), 7.44 (brs), 6.91–6.88 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

2-(Trifluoromethyl)phenol-d₄ (13-d₄)

13 (81.1 mg, 0.5 mmol)を基質、5% Pt/CB (200 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ **13-d₄** (64.0 mg, 0.40 mmol)を無色固体として収率 78%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.47 (brs, 0.31H), 7.38 (brs, 0.02H), 6.92–6.90 (m, 0.04H); ²H NMR (77 MHz, CH₃OH): δ 7.38 (brs), 6.95–6.90 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Quinoline-d₇ (14-d₇)

14 (64.6 mg, 0.5 mmol)を基質、5% Pt/CB (200 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ **14-d₇** (40.6 mg, 0.3 mmol)を茶色油状物として収率 62%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.84 (brs, 0.01H), 8.08–8.07 (m, 0.23H), 8.05–8.03 (m, 0.04H), 7.75–7.73 (m, 0.50H), 7.65–7.63 (m, 0.50H), 7.48–7.45 (m, 0.52H), 7.32–7.30 (m, 0.30H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 8.91 (brs), 8.15 (brs), 7.84 (brs), 7.74 (brs), 7.57 (brs), 7.42 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Adenine-d₂ (15-d₂)

15 (33.8 mg, 0.25 mmol)を基質、5% Pt/CB (200 mg)を触媒、2-PrOH/D₂O (3.0/7.0 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ **15-d₂** (31.4 mg, 0.23 mmol)を無色固体として収率 93%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.17 (s, 0.09H), 8.09 (s, 0.05H); ²H NMR (77 MHz, CH₃OH): δ 8.18 (brs), 8.11 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

***N*-(2-1-Acetyl-5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)acetamide-*d*₇ (16-*d*₇)**

16 (130.2 mg, 0.5 mmol)を基質、5% Pt/CB (200 mg)を触媒、0.05 mL/min と流速として一般実験法に従い反応したところ **16-*d*₇** (40.6 mg, 0.3 mmol)を茶色油状物として収率 62%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.30 (m, 0.05H), 7.26–7.25 (m, 0.39H), 7.11 (brs, 0.04H), 6.81–6.81 (m, 0.85H), 3.46–3.40 (m, 0.54H), 2.91–2.85 (m, 0.69H), 2.28 (s, 2.50H), 1.89 (s, 2.46H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.47–7.34 (m), 7.13 (brs), 6.82 (brs), 3.37–3.35 (m), 2.86 (brs), 2.26 (brs), 1.88–1.85 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Methyl 4-hydroxybenzoate-*d*₄ (17-*d*₄)

17 (76.1 mg, 0.5 mmol)を基質、5% Pt/CB (100 mg)と 5% Pd/CB (100 mg)を触媒として一般実験法に従い反応したところ **17-*d*₄** (58.1 mg, 0.4 mmol)を茶色油状物として収率 76%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (brs, 0.36H), 7.32 (brs, 0.74H), 6.79–6.77 (m, 0.09H), 3.82 (s, 2.24H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.97 (brs), 6.90 (brs), 3.89 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Scheme 2-3-2-1 に関する実験

Ibuprofen-*d*₁₇ (18-*d*₁₇)

5% Pt/CB (500 mg)を充填した触媒カートリッジを予め 120 °C に加熱し、**18** (114.2 mg, 0.5 mmol)を溶解させた 2-PrOH/D₂O (0.5/4.5 mL)混合溶液を流速 0.1 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 2-PrOH と D₂O でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を減圧留去して、**18-*d*₁₇** (101.0 mg, 0.4 mmol)を無色固体として収率 88%で得た。

¹H NMR (400 MHz, D₂O): δ 7.24 (brs, 0.03H), 7.19–7.18 (m, 0.03H), 3.59–3.53 (m, 0.06H), 2.46–2.42 (m, 0.07H), 1.84–1.76 (m, 0.09H), 1.38–1.35 (m, 0.33H), 0.86–0.82 (m, 0.69H); ²H NMR (77 MHz, H₂O): δ 7.22–7.18 (m), 3.52 (brs), 2.37 (brs), 1.70 (brs), 1.28 (brs), 0.74 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Table 2-3-2-2に関する実験

一般実験法: 5% Pt/CB を充填した触媒カートリッジを予め 120 °C に加熱し、基質 (0.50 mmol)を溶解させた 2-PrOH/heptane (0.5/1.0 mL)と D₂O (3.5 mL)を別のシリンジポンプで流速 0.03 mL/min、0.07 mL/min でそれぞれ送液した。送液後、10 mL の有機溶媒と D₂O でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去して、対応する重水素標識体を得た。

Diphenyl ether-*d*₁₀ (19-*d*₁₀)

19 (85.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**19-*d*₁₀** (85.9 mg, 0.5 mmol)を無色油状物として定量的に得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (brs, 0.08H), 7.07 (brs, 0.04H), 7.00 (brs, 0.08H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.26 (brs), 7.03 (brs), 6.95 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Dibenzofuran-*d*₈ (20-*d*₈)

20 (84.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**20-*d*₈** (84.1 mg, 0.5 mmol)を無色固体として収率 99%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82–7.80 (m, 0.28H), 7.45–7.44 (m, 0.28H), 7.33–7.32 (m, 0.28H), 7.21–7.20 (m, 0.22H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 8.02 (brs), 7.63 (brs), 7.51 (brs), 7.40 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Fluorene-*d*₁₀ (21-*d*₁₀)

21 (41.6 mg, 0.25 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**21-*d*₁₀** (34.1 mg, 0.2 mmol)を無色固体として収率 81%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (brs, 0.06H), 7.54 (brs, 0.05H), 7.34 (brs, 0.05H), 7.29 (brs, 0.05H), 3.89–3.84 (m, 0.06H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.87 (brs), 7.62 (brs), 7.45 (brs), 7.38 (brs), 3.91 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Heptylbenzene-*d*₂₀ (22-*d*₂₀)

22 (88.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**22-*d*₂₀** (88.9 mg, 0.50 mmol)を無色油状物として定量的に得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.26–7.25 (m, 0.08H), 7.10 (brs, 0.24H), 2.61–2.56 (m, 0.28H), 1.60–1.57 (m, 0.58H), 1.30–1.24 (m, 5.44H), 0.89–0.84 (m, 2.27H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 7.32–7.22 (m), 2.56 (br), 1.58–1.56 (m), 1.31–1.19 (m), 0.86–0.82 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

1,3,5-Trimethoxybenzene-*d*₃ (23-*d*₃)

23 (84.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**23-*d*₃** (76.1 mg,

0.50 mmol)を無色固体として収率 90%で得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.09 (s, 0.37H), 3.77 (s, 6.99H); ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 6.13 (brs).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

***N*-Methyl indole- d_9 (24- d_9)**

24 (66.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応したところ、**24- d_9** (50.6 mg, 0.4 mmol)を無色油状物として収率 76%で得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.63 (brs, 0.04H), 7.47 (0.01H), 7.32 (brs, 0.50H), 7.23–7.22 (m, 0.07H), 7.11 (brs, 0.04H), 7.03 (brs, 0.03H), 6.48–6.47 (m, 0.12H), 3.75–3.74 (m, 1.82H); ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 7.67 (brs), 7.35 (brs), 7.26 (brs), 7.15 (brs), 7.06 (brs), 6.52 (brs), 3.77–3.71 (m).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

Biphenyl- d_{10} (25- d_{10})

25 (77.1 mg, 0.5 mmol)を基質、2-PrOH/heptane (0.5/0.5 mL)、 D_2O (4.0 mL)を溶媒としてとして一般実験法に従い反応したところ、**25- d_{10}** (75.9 mg, 0.50 mmol)を無色固体として収率 98%で得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.58 (m, 0.56H), 7.45–7.41 (m, 0.32H), 7.34–7.32 (m, 0.14H); ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 7.67 (brs), 7.51 (brs), 7.42 (brs).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

1-Naphthol- d_7 (26- d_7)

26 (72.2 mg, 0.5 mmol)を基質、2-PrOH/heptane (0.5/0.5 mL)、 D_2O (4.0 mL)を溶媒としてとして一般実験法に従い反応したところ、**26- d_7** (72.9 mg, 0.50 mmol)を茶色固体として定量的に得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.21–8.19 (m, 0.13H), 7.80–7.79 (m, 0.13H), 7.48–7.46 (m, 0.17H), 7.39 (brs, 0.05H), 7.31–7.28 (m, 0.11H), 7.19 (brs, 0.05H), 6.78–6.76 (m, 0.05H); ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 8.26 (brs), 7.84 (brs), 7.51–7.44 (m), 7.33 (brs), 6.88 (brs).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。

第三項に関する実験

Table 2-3-3-1 に関する実験

5% Pt/CB (500 mg)を充填した触媒カートリッジを予め 120 °C に加熱し、**12** (828.7 mg, 6.0 mmol)を溶解させた 2-PrOH/ D_2O (18/48 mL)混合溶液を流速 0.1 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。反応液は 1 時間ごとに分取した。送液後、10 mL の 2-PrOH と D_2O で

カートリッジ内を洗浄し、最終分取液と合わせた。時間毎に分取して得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2) でそれぞれ抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液をそれぞれ減圧留去して ¹H NMR を測定した。測定後、分取した全ての生成物を合わせて、**12-d₄** (815.1 mg) を無色固体として収率 98% で得た。

time	D content (%)				ave.
	a	b	c	d	
3 h	92	98	95	95	95
4 h	93	96	95	95	95
5 h	92	98	95	95	95
6 h	91	97	95	95	95
7 h	91	97	95	95	95
8 h	90	96	95	95	94
9 h	92	98	95	95	95
10 h	90	97	94	94	94
11 h	90	95	93	93	93
12 h	88	97	93	93	93

Table 2-3-3-2 に関する実験

5% Pt/CB (100 mg) を充填した触媒カートリッジを予め 120 °C に加熱し、**5** (1.4 g, 15.0 mmol) を溶解させた 2-PrOH/D₂O (45/105 mL) 混合溶液を流速 0.1 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。反応液は 6 時間ごとに分取した。送液後、10 mL の 2-PrOH と D₂O でカートリッジ内を洗浄し、最終分取液と合わせた。時間毎に分取して得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2) でそれぞれ抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液をそれぞれ減圧留去して ¹H NMR を測定した。測定後、分取した全ての生成物を合わせて、**5-d₄** (1.4 g) を無色固体として定量的に得た。

time	D content (%)			ave.
	a	b	c	
0–6 h	95	94	94	94
6–12 h	94	94	94	94
12–18 h	93	93	94	93
18–24 h	93	93	94	93

Scheme 2-3-3-1

Aspirin-d₄ (17-d₄)

アルゴン雰囲気下、**7-d₄** (451.0 mg, 3.3 mmol) の acetic anhydride (343 μL, 3.6 mmol) 溶液に sodium acetate (27.1 mg, 0.3 mmol) を室温で加えた。1 時間拌後、反応液に水 (10 mL) を加

えてから酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製すると、**17-d4** (535.0 mg, 3.0 mmol) が無色固体として収率 90% で得られた。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13–8.11 (m, 0.08H), 7.63–7.62 (m, 0.04H), 7.37–7.35 (m, 0.05H), 7.15–7.13 (m, 0.05H), 2.35 (s, 3H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 8.16 (brs), 7.66 (brs), 7.39 (brs) 7.18 (brs).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した

第四節 連続フロー式重水素標識 β -ニトロアルコール合成に関する実験

第一項に関する実験

Table 2-4-1-1 に関する実験

一般実験法: **27a** (53.1 mg, 0.50 mmol) と nitromethane (268 μL , 5.0 mmol) を溶解させた THF/ D_2O (2.5/1.5 mL) 混合溶液を固体樹脂触媒を充填した触媒カートリッジにシリンジポンプで送液した。送液後、10 mL の THF/ D_2O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製して、**28a-d₂** を得た。

entry 1: WA30 (100 mg) を固体樹脂触媒、流速を 0.2 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、85% 重水素標識された **28-d₂** を収率 15% で得た。

entry 2: WA30 (100 mg) を固体樹脂触媒、流速を 0.2 mL/min、カートリッジ温度を 70 °C として一般実験法に従い反応したところ、84% 重水素標識された **28-d₂** を収率 19% で得た

entry 3: WA30 (100 mg) を固体樹脂触媒、流速を 0.05 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、76% 重水素標識された **28-d₂** を収率 46% で得た。

entry 4: WA30 (100 mg) を固体樹脂触媒、流速を 0.02 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、88% 重水素標識された **28-d₂** を収率 72% で得た。

entry 5: WA30 (200 mg) を固体樹脂触媒、流速を 0.02 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、86% 重水素標識された **28-d₂** を収率 85% で得た。

entry 6: CR20 (200 mg) を固体樹脂触媒、流速を 0.02 mL/min として一般実験法に従い反応したところ、95% 重水素標識された **28-d₂** を収率 23% で得た。

entry 7: HP20 (200 mg)を固体樹脂触媒、流速を 0.02mL/min として一般実験法に従い反応したところ、**28-d₂**は得られず原料が 66%回収された。

entry 8: 固体樹脂触媒を封入せず、流速を 0.02mL/min として一般実験法に従い反応したところ、**28-d₂**は得られず原料が 99%回収された。

Table 2-4-1-2 に関する実験

一般実験法: **27a** (53.1 mg, 0.50 mmol)と nitromethane (268 μ L, 5.0 mmol)を溶解させた有機溶媒/D₂O 混合溶液を WA30 (200 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.02 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の有機溶媒/D₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製して、**28a-d₂**を得た。

entry 1: THF/D₂O (2.5/1.0 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ、86%重水素標識された **28-d₂** を収率 85%で得た。

entry 2: THF/D₂O (2.5/1.0 mL)を溶媒、ニトロメタン (20 eq.)を求核種として一般実験法に従い反応したところ、81%重水素標識された **28-d₂** を収率 83%で得た。

entry 3: THF/D₂O (2.5/1.0 mL)を溶媒、**27a** (0.25 mmol)を原料として一般実験法に従い反応したところ、94%重水素標識された **28-d₂** を収率 84%で得た。

entry 4: THF/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ、95%重水素標識された **28-d₂** を収率 80%で得た。

entry 5: THF/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒、ニトロメタン (5 eq.)を求核種として一般実験法に従い反応したところ、94%重水素標識された **28-d₂** を収率 70%で得た。

entry 6: DMA/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ、93%重水素標識された **28-d₂** を収率 70%で得た。

entry 7: acetone/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ、95%重水素標識された **28-d₂** を収率 68%で得た。

entry 8: 2-PrOH/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ、86%重水素標識された **28-d₂** を収率 70%で得た。

entry 9: ethylene glycol/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ、67%重水素標識された **28-d₂** を収率 31%で得た。

entry 10: 1,4-dioxane/D₂O (2.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応したところ、97%重水素標識された **28-d₂** を収率 81%で得た。

第二項に関する実験

Table 2-4-2-1 に関する実験

一般実験法: 基質 (0.50 mmol)と nitromethane (268 μ L, 5.0 mmol)を溶解させた THF/D₂O (2.5/2.5 mL)混合溶液を WA30 (100 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.02 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の THF/D₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、対応する重水素標識体を得た。

2-Nitro-1-phenylethanol-d₂ (28a-d₂)

27a (53.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **28a-d₂** (67.5 mg, 0.4 mmol)を無色油状物として収率 80%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41–7.33 (m, 5H), 5.42 (s, 1H), 4.58–4.56 (m, 0.05H), 4.50–4.48 (m, 0.04H), 3.07 (brs, 1H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 4.56–4.48 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanol-d₂ (28b-d₂)

27b (75.6 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/D₂O (3.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)で精製したところ **28b-d₂** (93.9 mg, 0.4 mmol)を無色固体として収率 88%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.61–4.57 (m, 0.12H), 3.17 (s, 1H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 4.55 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Nitro-1-(4-bromophenyl)ethanol-d₂ (28c-d₂)

27c (92.5 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/D₂O (3.0/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応

し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **28c-d₂** (121.6 mg, 0.4 mmol)を無色固体として収率 99%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.53–4.45 (m, 0.10H), 3.45–3.30 (m, 1H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 4.55–4.48 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

4-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)benzoic acid methyl ester-d₂ (28d-d₂)

27d (82.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1)で精製したところ **28d-d₂** (107.4 mg, 0.4 mmol)を無色固体として収率 95%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.61–4.53 (m, 0.2H), 3.93 (s, 3H), 3.22–3.19 (m, 1H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.57–4.52 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Nitro-1-(4-methoxyphenyl)ethanol-d₂ (28e-d₂)

27e (68.1 mg, 0.5 mmol)を基質、0.01 mL/min を流速として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)で精製したところ **28e-d₂** (42.8 mg, 0.3 mmol)を無色油状物として収率 49%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.58–4.45 (m, 0.06H), 3.81 (s, 3H), 2.90 (brs, 1H); ²H NMR (61 MHz, CHCl₃): δ 4.59–4.48 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Nitro-1-(3-nitrophenyl)ethanol-d₂ (28f-d₂)

27f (75.6 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/D₂O (3.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)で精製したところ **28f-d₂** (102.9 mg, 0.5 mmol)を無色固体として収率 97%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32–8.31 (m, 1H), 8.22–8.20 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.64–4.60 (m, 0.12H), 3.38–3.37 (m, 1H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.65–4.53 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Nitro-1-(3-cyanophenyl)ethanol-d₂ (28g-d₂)

27g (65.6 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)で精製したところ **28g-d₂** (84.0 mg, 0.5 mmol)を

無色固体として収率 87%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.60–4.57 (0.14H), 3.63 (s, 1H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 4.54 (brs).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹³⁾

2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethanol- d_2 (28h- d_2)

27h (75.6 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/ D_2O (3.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)で精製したところ

28h- d_2 (102.8 mg, 0.5 mmol)を無色固体として収率 97%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.88–4.84 (m, 0.05H), 4.58–4.54 (m, 0.05H), 3.41 (s, 1H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CDCl_3): δ 4.84 (brs), 4.53 (brs).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Nitro-1-(2-chlorophenyl)ethanol- d_2 (28i- d_2)

27i (70.3 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 7/1)で精製したところ **28i- d_2** (94.8 mg, 0.5 mmol)を無色油状物として収率 94%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.39–7.29 (m, 3H), 5.83 (s, 1H), 4.68–4.65 (m, 0.09H), 4.47–4.43 (m, 0.09H), 3.16 (s, 1H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 4.85 (brs), 4.53 (brs).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹⁴⁾

1-(2-Bromophenyl)-2-nitroethanol- d_2 (28j- d_2)

27j (92.5 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/ D_2O (3.0/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1)で精製したところ

28j- d_2 (112.6 mg, 0.5 mmol)を無色油状物として収率 92%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.68–4.65 (m, 0.07H), 4.45–4.39 (m, 0.07H), 3.23–3.19 (m, 1H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 4.68 (brs), 4.42 (brs).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

1-(1-Naphthyl)-2-nitroethanol- d_2 (28k- d_2)

27k (78.1 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/ D_2O (3.0/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ

28k- d_2 (80.0 mg, 0.4 mmol)を無色油状物として収率 73%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.57–7.44 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.62–4.54 (m, 0.1H), 3.06 (brs, 1H); ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): 4.60 (brs).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Nitro-1-(naphyl)ethanol- d_2 (28l- d_2)

27l (78.1 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **28l- d_2** (50.1 mg, 0.2 mmol)を無色油状物として収率 46%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01–7.99 (m, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.75–7.71 (m, 1H), 7.60–7.47 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.62 (brs, 0.18H), 3.02–2.89 (m, 1H); ^2H NMR (77 MHz, CHCl_3): δ 4.78–4.49 (m).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹⁴⁾

2-Nitro-1-phenylpropanol- d_1 (29- d_1)

27a (53.1 mg, 0.5 mmol)を基質、nitroethane (358.0 μL , 5.0 mmol)、1,4-dioxane/ D_2O (2.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **29- d_1** (80.2 mg, 0.4 mmol, ジアステレオ混合物; syn/anti = 42/58)を無色油状物として収率 88%で得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.38–7.32 (m, 5H), 5.32 (s, 0.43H), 4.96 (s, 0.57H), 4.77–4.64 (m, 0.21H), 2.99–2.95 (m, 1H), 1.48 (s, 1.29H), 1.26 (s, 1.71H); ^2H NMR (77 MHz, CDCl_3): δ 4.77–4.68 (m).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

1-(2-Pyridyl)-2-nitroethanol- d_2 (28m- d_2)

27m (53.6 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製したところ **28m- d_2** (81.7 mg, 0.5 mmol)を無色固体として収率 49%で得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (brs, 1H), 7.80–7.76 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.97 (brs, 1H), 4.82–4.60 (m, 0.30H); ^2H NMR (77 MHz, CDCl_3): δ 4.78–4.61 (m).

生成物の ^1H NMR および ^2H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

1-(Thiophen-2-yl)-2-nitroethanol- d_2 (28n- d_2)

27n (56.0 mg, 0.5 mmol)を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **28n- d_2** (50.4 mg, 0.3 mmol)を

茶色油状物として収率 58% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.08–7.07 (m, 1H), 7.03–7.02 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.71–4.61 (m, 0.18H), 3.07–2.99 (m, 1H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CDCl_3): δ 4.80–4.58 (m).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹³⁾

1-(Furan-2-yl)-2-nitroethanol- d_2 (28o- d_2)

27o (48.0 mg, 0.5 mmol) を基質として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製したところ **28o- d_2** (69.2 mg, 0.4 mmol) を茶色油状物として収率 88% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42–7.41 (m, 1H), 6.39–6.37 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.77–4.73 (m, 0.05H), 4.65–4.64 (m, 0.05H), 3.18–3.17 (m, 1H); $^2\text{H NMR}$ (61 MHz, CDCl_3): δ 4.77–4.66 (m).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

1-(2-Quinolyl)-2-nitro-1-ethanol- d_2 (28p- d_2)

27p (78.6 mg, 0.5 mmol) を基質、THF/ D_2O (3.0/2.5 mL) を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製したところ **28p- d_2** (88.6 mg, 0.4 mmol) を無色固体として収率 81% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78–7.74 (m, 1H), 7.61–7.58 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.06 (brs, 1H), 4.87–4.86 (m, 0.07H), 4.69–4.67 (m, 0.07H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CHCl_3): δ 4.89 (brs), 4.70 (brs).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹⁵⁾

1-Nitro-2-undecanol- d_2 (28q- d_2)

27q (78.1 mg, 0.5 mmol) を基質、THF/ D_2O (3.5/2.5 mL) を溶媒、WA30 (500 mg) を固体樹脂触媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製したところ **28q- d_2** (89.8 mg, 0.4 mmol) を無色油状物として収率 83% で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.42–4.36 (m, 0.14H), 4.31–4.30 (m, 1H), 2.84–2.80 (m, 1H), 1.59–1.27 (m, 16H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^2\text{H NMR}$ (77 MHz, CDCl_3): δ 4.40–4.35 (m), 1.52 (brs).

生成物の $^1\text{H NMR}$ および $^2\text{H NMR}$ それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

2-Hydroxy-1-nitro-4-phenylbutane- d_2 (28r- d_2)

27r (67.1 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/D₂O (3.5/2.5 mL)を溶媒、WA30 (500 mg)を固体樹脂触媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **28r-d₂** (80.8 mg, 0.4 mmol)を無色固体として収率 83%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.30–7.27 (m, 2H), 7.22–7.18 (m, 3H), 4.32–4.36 (m, 0.10H), 4.27–4.25 (m, 1H), 2.92–2.91 (m, 1H), 2.85–2.79 (m, 1H), 2.73–2.67 (m, 1H), 1.86–1.71 (m, 1.83H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 4.38 (brs), 1.84–1.78 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹⁵⁾

1,1,1-Trifluoro-3-nitro-2-phenylpropane-d₂ (31-d₂)

30 (87.1 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/D₂O (3.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **31-d₂** (97.6 mg, 0.4 mmol)を無色油状物として収率 87%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60–7.59 (m, 2H), 7.47–7.44 (m, 3H), 5.12–5.00 (m, 0.33H), 4.61 (brs, 1H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 5.20–5.01 (m).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

α-Hydroxy-α-(nitromethyl)-benzeneacetic acid methyl ester-d₂ (33a-d₂)

32a (82.1 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/D₂O (3.5/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/1)で精製したところ **31-d₂** (97.6 mg, 0.4 mmol)を淡黄色油状物として収率 87%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60–7.57 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 3H), 5.25 (brs, 0.04H), 4.66 (brs, 0.04H), 4.29 (brs, 1H), 3.99 (s, 3H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 5.26 (brs), 4.67 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁹⁶⁾

tert-Butyl 2-hydroxy-3-nitro-2-(4-ethoxycarbonylphenyl)propanoate-d₂ (33b-d₂)

32b (139.1 mg, 0.5 mmol)を基質、THF/D₂O (4.0/2.5 mL)を溶媒として一般実験法に従い反応し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1)で精製したところ **33b-d₂** (148.5 mg, 0.4 mmol)を無色固体として収率 87%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.23–5.20 (m, 0.05H), 4.67–4.64 (m, 0.05H), 4.39 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.31 (s, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ²H NMR (77 MHz, CHCl₃): δ 5.20 (brs), 4.63 (brs).

生成物の ¹H NMR および ²H NMR それぞれの化学シフトは未標識の基質と一致した。⁵⁰⁾

第三項に関する実験

Scheme 2-4-3-1 に関する実験

28a (83.6 mg, 0.50 mmol)と nitromethane (268 μ L, 5.0 mmol)を溶解させた THF/D₂O (2.5/2.5 mL)混合溶液を WA30 (100 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.02 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の THF/D₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、**28a-d₂** が 68%、**27a** が 29%の収率で得られた。

第四項に関する実験

Table 2-4-4 に関する実験

31a (1313.3 mg, 8.0 mmol)と nitromethane (4.3 mL, 80.0 mmol)を溶解させた THF/D₂O (48/40 mL)混合溶液を WA30 (1.0 g)を充填した触媒カートリッジに流速 0.02 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。反応液は 24 時間ごとに分取した。送液後、10 mL の THF/D₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄し、最終分取液と合わせた。得られた反応溶液を酢酸エチル (80 mL \times 2)でそれぞれ抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液をそれぞれ減圧留去して ¹H NMR を測定した。測定後、分取した全ての生成物を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、**32a-d₂** が 93%の収率で得られた。

Scheme 2-4-4 に関する実験

31a (1313.3 mg, 8.0 mmol)と nitromethane (4.3 mL, 80.0 mmol)を溶解させた THF (88 mL)混合溶液を WA30 (1.0 g)を充填した触媒カートリッジに流速 0.02 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の THF/D₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (80 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。反応混合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、**32a-d₂** が 91%の収率で得られた。

第三章 不均一系触媒的鈴木－宮浦反応の開発

第二節 Pd/TiO₂ 触媒の開発と芳香族塩素化合物の鈴木－宮浦反応に関する実験

第一項に関する実験

Table 3-2-1-1 に関する実験

触媒調製法

Cat. D: MeCN (30 mL)に溶解した Pd(OAc)₂ (316 mg, 1.41 mmol)溶液に TiO₂ (アナターゼ型; 3.0 g)を加えた。アルゴン雰囲気下、25 °C で4日間攪拌後、淡黄色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥した。濾液を原子吸光分光法で分析すると 15.58 ppm (1.56 mg)のパラジウム種が検出された。乾燥した触媒の担持量は使用した Pd 量から原子

吸光分光法で検出された Pd 量を差し引いて算出し、5% (4.7%) Pd/TiO₂ (Cat. D)を調製した。

Cat. A: Cat. D (500 mg)の水 (40 mL)懸濁液にヒドラジン一水和物 (29.2 μL, 0.6 mmol)を加えた。25 °C で 24 時間攪拌後、灰白色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥して、5% (4.7%) Pd(red)/TiO₂ (Cat. A)を調製した。

Cat. B: Cat. D (500 mg)の水 (40 mL)懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (22.6 mg, 0.6 mmol)を加えた。25 °C で 24 時間攪拌後、灰白色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥して、5% (4.7%) Pd(red)/TiO₂ (Cat. B)を調製した。

Cat. C: Cat. D (500 mg)の水 (40 mL)懸濁液を水素ガス雰囲気下、25 °C で 24 時間攪拌後、灰白色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥して、5% (4.7%) Pd(red)/TiO₂ (Cat. C)を調製した。

Cat. E: AcOEt (5 mL)に溶解した Pd(OAc)₂ (52.8 mg, 0.24 mmol)溶液に TiO₂ (アナターゼ型; 500 mg)を加えた。アルゴン雰囲気下、25 °C で 4 日間攪拌後、淡黄色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥した。濾液を原子吸光分光法で分析すると 24.24 ppm (2.42 mg)のパラジウム種が検出された。乾燥した触媒の担持量は使用した Pd 量から原子吸光分光法で検出された Pd 量を差し引いて算出し、4% (4.3%) Pd/TiO₂ (Cat. E)を調製した。

Cat. F: MeCN (5 mL)に溶解した Pd(OAc)₂ (52.8 mg, 0.24 mmol)溶液に TiO₂ (ルチル型; 500 mg)を加えた。アルゴン雰囲気下、25 °C で 4 日間攪拌後、淡黄色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥した。濾液を原子吸光分光法で分析すると 6.65 ppm (1.33 mg)のパラジウム種が検出された。乾燥した触媒の担持量は使用した Pd 量から原子吸光分光法で検出された Pd 量を差し引いて算出し、5% (4.5%) Pd/TiO₂ (Cat. F)を調製した。

Cat. G: AcOEt (5 mL)に溶解した Pd(OAc)₂ (52.8 mg, 0.24 mmol)溶液に TiO₂ (ルチル型; 500 mg)を加えた。アルゴン雰囲気下、25 °C で 4 日間攪拌後、淡黄色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥した。濾液を原子吸光分光法で分析すると 6.08 ppm (0.61 mg)のパラジウム種が検出された。乾燥した触媒の担持量は使用した Pd 量から原子吸光分光法で検出された Pd 量を差し引いて算出し、5% (4.8%) Pd/TiO₂ (Cat. G)を調製した。

Cat. H: MeCN (5 mL)に溶解した Pd(OAc)₂ (52.8 mg, 0.24 mmol)溶液に TiO₂ (ブルッカイト型; 500 mg)を加えた。アルゴン雰囲気下、25 °C で 4 日間攪拌後、淡黄色の固体を水と酢酸

エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥した。濾液を原子吸光分光法で分析すると 14.38 ppm (1.44 mg)のパラジウム種が検出された。乾燥した触媒の担持量は使用した Pd 量から原子吸光分光法で検出された Pd 量を差し引いて算出し、5% (4.6%) Pd/TiO₂ (Cat. H)を調製した。

Cat. I: AcOEt (5 mL)に溶解した Pd(OAc)₂ (52.8 mg, 0.24 mmol)溶液に TiO₂ (ブルッカイト型; 500 mg)を加えた。アルゴン雰囲気下、25 °C で4日間攪拌後、淡黄色の固体を水と酢酸エチルで濾過・洗浄し、24 時間真空乾燥した。濾液を原子吸光分光法で分析すると 12.24 ppm (1.22 mg)のパラジウム種が検出された。乾燥した触媒の担持量は使用した Pd 量から原子吸光分光法で検出された Pd 量を差し引いて算出し、5% (5.0%) Pd/TiO₂ (Cat. I)を調製した。

Table 3-2-1-2 に関する実験

一般実験法: **34a** (38.6 mg, 0.25 mmol)、**35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)、炭酸セシウム (163.0 mg, 0.50 mmol)の DMA (1 mL)懸濁液に 5% Pd/TiO₂ (30 mg, 0.013 mmol)を加え、アルゴン置換してから 80 °C、600 rpm で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をガスクロマトグラフィーで分析して原料 (**34a**)と生成物 (**36a**)の生成比を算出した。

entry 1: Cat. **A** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 70/30 となった。

entry 2: Cat. **B** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 96/4 となった。

entry 3: Cat. **C** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 89/11 となった。

entry 4: Cat. **D** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 35/65 となった。

entry 5: Cat. **E** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 38/62 となった。

entry 6: Cat. **F** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 63/37 となった。

entry 7: Cat. **G** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 55/45 となった。

entry 8: Cat. **H** を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 49/51 となった。

entry 9: Cat. I を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 35/65 となった。

entry 10: Cat. D を触媒、1000 rpm を回転数として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 0/100 となった。

entry 11: Cat. I を触媒、1000 rpm を回転数として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 32/68 となった。

Table 3-2-1-3 に関する実験

一般実験法: **34a** (38.6 mg, 0.25 mmol)、**35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)、炭酸セシウム (163.0 mg, 0.50 mmol) の DMA (1 mL) 懸濁液に Pd 触媒 (0.0125 mmol) を加え、アルゴン置換してから 80 °C、600 rpm で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex®-LH, 0.2 µm) で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL) を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を ¹H NMR で分析して原料 (**34a**) と生成物 (**36a**) の生成比を算出した。

entry 1: Cat. D を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 0/100 となった。

entry 2: 7% Pd/WA30 を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 0/100 となった。

entry 3: 10% Pd/C を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 97/3 となった。

entry 4: Pd(OAc)₂ を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 57/43 となった。

Table 3-2-1-4 に関する実験

一般実験法: **34a** (38.6 mg, 0.25 mmol)、**35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)、炭酸セシウム (163.0 mg, 0.50 mmol) の DMA (1 mL) 懸濁液に Cat. D (30 mg, 0.013 mmol) を加え、アルゴンもしくは空気雰囲気下 80 °C、600 rpm で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex®-LH, 0.2 µm) で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL) を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を ¹H NMR で分析して原料 (**34a**) と生成物

(36a)の生成比を得た。

entry 1: アルゴンガス雰囲気下で 80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 0/100 となった。

entry 2: アルゴンガス雰囲気下で 25 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 100/0 となった。

entry 3: 空气中、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**34a/36a** = 90/10 となった。

第二項に関する実験

Table 3-2-2 に関する実験

一般実験法: 基質 (0.25 mmol)、芳香族ボロン酸 (0.375 mmol)、炭酸セシウム (163.0 mg, 0.50 mmol)の DMA (1 mL)懸濁液に Cat. **D** (30 mg, 0.013 mmol)を加え、アルゴン置換してから 80 °C、600 rpm で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、対応するピアリアル誘導体を得た。

4-Acetylbiphenyl (36a)

34a (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36a** (48.6 mg, 0.25 mmol)を収率 99%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.63 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 7.48 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.41 (1H, t, *J* = 6.8 Hz), 2.65 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 145.7, 139.8, 135.7, 128.9, 128.8, 128.2, 127.2, 127.1, 26.6.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 1:

3-Acetylbiphenyl (36b)

34b (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸、Cat. **D** (60mg, 0.025 mmol)、Cs₂CO₃ (244.5 mg, 0.75 mmol)を塩基として一般実験法に従い反応したところ **36b** (33.4 mg, 0.17 mmol)を収率 68%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (1H, s), 7.94 (1H, dt, *J* = 1.4 Hz, 8.0 Hz), 7.79 (1H, dt, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.54 (1H, t, *J* = 7.8 Hz), 7.47 (2H, t, *J* = 7.4 Hz), 7.40

(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.66 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.1, 141.7, 140.2, 137.6, 131.7, 129.0, 128.9, 127.8, 127.2, 126.9 (2C), 26.8.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 2:

2-Acetylbiphenyl (36c)

34b (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸、Cat. **D** (60mg, 0.025 mmol)、 Cs_2CO_3 (244.5 mg, 0.75 mmol)を塩基として一般実験法に従い反応したところ **36b** (41.0 mg, 0.21 mmol)を収率 85%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.49 (2H, m), 7.44–7.34 (7H, m), 2.00 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz CDCl_3) δ 204.9, 140.8, 140.6, 140.4, 130.7, 130.2, 128.8, 128.6, 127.8, 127.8, 127.4, 30.4.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 3:

Ethyl biphenyl-4-carboxylate (36d)

34d (46.2 mg, 0.25 mmol)を基質、**35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36d** (43.2 mg, 0.19 mmol)を収率 76%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.67–7.61 (4H, m), 7.47 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.39 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.40 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 145.4, 140.0, 130.0, 129.1, 128.8, 128.0, 127.2, 126.9, 60.9, 14.3.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 4:

Ethyl 4'-acetyl-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (36e)

34d (46.2 mg, 0.25 mmol)を基質、**35b** (61.5 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36e** (56.6 mg, 0.21 mmol)を収率 84%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.73–7.68 (4H, m), 4.41 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 2.65 (3H, s), 1.42 (3H, t, $J = 6.8$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.6, 166.2, 144.5, 144.0, 136.4, 130.1, 130.1, 128.9, 127.3, 127.1, 61.1, 26.7, 14.3.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 5:

4-Methoxybiphenyl (36f)

34e (28.0 mg, 0.25 mmol)を基質、**35c** (57.1 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸、Cat. **D**

(60mg, 0.025 mmol)、Cs₂CO₃ (244.5 mg, 0.75 mmol)を塩基として一般実験法に従い反応したところ **36f** (7.9 mg, 0.04 mmol)を収率 17%で得た。

entry 6:

34e (28.0 mg, 0.25 mmol)を基質、**35c** (57.1 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸、Cat. **D** (60mg, 0.025 mmol)、KO^tBu (56.1 mg, 0.75 mmol)を塩基として一般実験法に従い反応したところ **36f** (18.9 mg, 0.11 mmol)を収率 42%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (4H, t, *J* = 9.0 Hz), 7.43 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.32–7.29 (1H, m), 6.99 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 3.86 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 140.8, 133.7, 128.7, 128.1, 126.7, 126.6, 114.2, 55.3.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 7:

4-Acetyl-4'-methoxybiphenyl (**36g**)

34a (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35c** (57.0 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36g** (34.8 mg, 0.15 mmol)を収率 62%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.63 (2H, d, *J* = 8.2 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); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 159.8, 145.3, 135.2, 132.1, 128.9, 128.3, 126.5, 114.3, 55.3, 26.6.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 8:

4-Acetyl-3'-methoxybiphenyl (**36h**)

34a (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35d** (57.0 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36h** (31.7 mg, 0.14 mmol)を収率 56%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.38 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.14 (1H, t, *J* = 1.8 Hz), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz), 3.87 (3H, s), 2.63 (3H, s); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 160.0, 145.6, 141.3, 135.9, 129.9, 128.8, 127.2, 119.7, 113.5, 113.0, 55.3, 26.6.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 9:

4-Acetyl-2'-methoxybiphenyl (**36i**)

34a (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35e** (57.0 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36i** (24.5 mg, 0.11 mmol)を収率 43%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.63 (2H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.38–7.32

(2H, m), 7.07–6.99 (2H, m), 3.82 (3H, s), 2.63 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.9, 156.4, 143.5, 135.4, 130.7, 129.7, 129.4, 129.4, 128.0, 120.9, 111.2, 55.5, 26.6.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 10:

1-[4-(2-Benzofuranyl)phenyl]ethanone (36j)

34a (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35f** (60.5 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36j** (29.9 mg, 0.13 mmol)を収率 51%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (1H, dt, $J = 1.2, 7.8$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.16 (1H, s), 2.63 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.3, 155.1, 154.5, 136.5, 134.5, 128.9, 128.8, 125.1, 124.7, 123.2, 121.3, 111.3, 103.6, 26.6.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 11:

1-[4-(4-dibenzofuranyl)phenyl]ethanone (36k)

34a (38.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**35g** (79.5 mg, 0.375 mmol)を芳香族ボロン酸として一般実験法に従い反応したところ **36k** (70.2 mg, 0.25 mmol)を収率 98%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.00–7.94 (4H, m), 7.59 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.48–7.34 (3H, m), 2.65 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.7, 156.0, 153.2, 141.1, 136.0, 128.8, 128.6, 127.4, 126.7, 125.1, 124.4, 123.9, 123.2, 122.9, 120.7, 120.6, 111.8, 26.6.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。⁹⁷⁾

Scheme 3-2-2 に関する実験

X = Cl: **34f** (0.25 mmol)と **35a** (0.375 mmol)、炭酸セシウム (244.7 mg, 0.75 mmol)の DMA (1 mL)懸濁液に Cat. **D** (0.025 mmol)を加え、80 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**36f** (11.0 mg, 0.06 mmol)を収率 24%で得た

X = Br: **37a** (0.25 mmol)と **35a** (0.375 mmol)、炭酸セシウム (0.50 mmol)の DMA (1 mL)懸濁液に Cat. **D** (0.013 mmol)を加え、80 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**36f** (39.2 mg, 0.21 mmol)を収率 85%で得た

第三項に関する実験

Scheme 3-2-3-1 に関する実験

34a (38.6 mg, 0.25 mmol)と **35a** (45.7 mg, 0.375 mmol)、炭酸セシウム (163.0 mg, 0.50 mmol)の DMA (1 mL)懸濁液に、Table 3-2-1-2、entry 10 の条件で使用した後に桐山ろ紙で回収した Cat. **D** (30 mg, 0.013 mmol)を加え、80 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液に水 (10 mL)を加えてから酢酸エチル (20 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を ¹H NMR で分析して **34a/36a** = 37/63 の生成比で得た。

Scheme 3-2-3-2 に関する実験

50 mL ナスフラスコ中で **34a** (5.0 mmol)と **35a** (7.5 mmol)、炭酸セシウム (10.0 mmol)の DMA (20 mL)懸濁液に Cat. **D** (0.25 mmol)を加え、80 °C で攪拌した。24 時間攪拌後、反応液を室温まで放冷しメンブランフィルター (Milipore, Millex[®]-LH, 0.2 μm)で触媒を濾取した。濾液を原子吸光分光法で分析するとパラジウム種は検出されなかった (<1 ppm)。

第三節 陰イオン交換樹脂担持型 Pd 触媒(Pd/WA30)を使用した連続フロー式鈴木-宮浦反応に関する実験

第一項に関する実験

Table 3-3-1-2 に関する実験

一般実験法: **38a** もしくは **39a** (0.50 mmol)、**40a** (0.75 mmol)、塩基 (1.0 mmol)を溶解させた 1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)混合溶液を 7% Pd/WA30 (100 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 1,4-dioxane/H₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。反応混合物を ¹H NMR で分析し、**38a** もしくは **39a/41aa** の生成比を算出した。

entry 1: **38a** を基質、NaOH を塩基、室温を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**38a/41aa** = 23/77 となった。

entry 2: **38a** を基質、KOH を塩基、室温を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**38a/41aa** = 5/95 となった。

entry 3: **38a** を基質、KOH を塩基、室温を反応温度、7% Pd/WA30 (200 mg) を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**38a/41aa** = 0/100 となった。

entry 4: **39a** を基質、NaOH を塩基、室温を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**39a/41aa** = 35/65 となった。

entry 5: **39a** を基質、KOH を塩基、室温を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**39a/41aa** = 57/43 となった。

entry 6: **39a** を基質、KOH を塩基、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**39a/41aa** = 26/74 となった。

entry 6: **39a** を基質、KOH を塩基、60 °C を反応温度、7% Pd/WA30 (200 mg) を触媒として一般実験法に従い反応したところ、**39a/41aa** = 0/100 となった。

Table 3-3-1-3 に関する実験

一般実験法: 基質 (0.50 mmol)、芳香族ボロン酸 (0.75 mmol)、塩基 (1.0 mmol) を溶解させた 1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL) 混合溶液を 7% Pd/WA30 (200 mg) を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 1,4-dioxane/H₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、対応するピアリアル誘導体を得た。

entry 1:

3-Acetylbiphenyl (41ba)

38b (123.0 mg, 0.50 mmol) を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol) を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ba** (98.1 mg, 0.50 mmol) を無色固体として定量的に得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61–7.59 (m, 2H), 7.53–7.49 (m, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.39–7.35 (m, 1H), 2.64 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.0, 141.5, 140.0, 137.5, 131.6, 128.9, 128.8, 127.7, 127.1, 126.8 (2C), 26.7.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 2:

2-Acetylbiphenyl (41ca)

38c (123.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ca** (81.4 mg, 0.42 mmol)を無色固体として収率 83%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53–7.50 (m, 1H), 7.45–7.38 (m, 5H), 7.36–7.34 (m, 2H), 2.00 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 205.0, 140.9, 140.7, 140.5, 130.7, 130.2, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 127.4, 30.4.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 3:

Ethyl biphenyl-4-carboxylate (41da)

38d (138.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41da** (100.7 mg, 0.45 mmol)を無色固体として収率 89%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66–7.60 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.40–7.36 (m, 1H), 4.39 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.4, 145.4, 139.9, 130.0, 129.1, 128.8, 128.0, 127.2, 126.9, 60.9, 14.3.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 4:

4-Methylbiphenyl (41ea)

38e (109.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ea** (70.4 mg, 0.42 mmol)を無色固体として収率 84%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H), 7.31 (dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 141.1, 138.2, 137.0, 129.5, 128.7, 127.0 (3C), 21.1.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 5:

4-Methoxybiphenyl (41fa)

38f (117.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41fa** (81.1 mg, 0.44 mmol)を無色固体として収率 88%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.50 (m, 4H), 7.39 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.30–7.26

(m, 1H), 6.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 159.1, 140.7, 133.7, 128.7, 128.1, 126.7, 126.6, 114.1, 55.2.

生成物の ^1H NMR と ^{13}C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

entry 6:

4-Methoxybiphenyl (41fa)

38g (102.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40b** (114.0 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41fa** (66.3 mg, 0.36 mmol)を無色固体として収率 72%で得た。

entry 7:

4-Acetylbiphenyl (4aa)

38g (102.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40c** (123.0 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、1,4-dioxane/ H_2O (3.0/1.0 mL)を溶媒、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41aa** (94.4 mg, 0.48 mmol)を無色固体として収率 96%で得た。

entry 8:

3-Acetylbiphenyl (41ba)

39b (99.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ba** (80.0 mg, 0.41 mmol)を無色固体として収率 81%で得た。

entry 9:

2-Acetylbiphenyl (41ca)

39c (99.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ca** (55.9 mg, 0.29 mmol)を無色固体として収率 57%で得た。

entry 10:

Ethyl biphenyl-4-carboxylate (41da)

39d (114.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41da** (56.6 mg, 0.25 mmol)を無色固体として収率 50%で得た。

entry 11:

4-Methylbiphenyl (41ea)

39e (85.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ea** (67.3 mg, 0.40 mmol)を無色固体として収率 80%で得た。

entry 12:

4-Methoxybiphenyl (**41fa**)

39f (93.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41fa** (39.6 mg, 0.22 mmol)を無色固体として収率 43%で得た。

entry 13:

4-Methoxybiphenyl (**41fa**)

39g (78.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40b** (114.0 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41fa** (68.8 mg, 0.38 mmol)を無色固体として収率 75%で得た。

Table 3-3-1-4 に関する実験

一般実験法: 基質 (0.50 mmol)、芳香族ボロン酸 (0.75 mmol)、塩基 (1.0 mmol)を溶解させた 1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)混合溶液を 7% Pd/WA30 (200 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 1,4-dioxane/H₂O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、対応するピアリアル誘導体を得た。

4-Phenylpyridine (**41ha**)

38h (102.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ha** (77.6 mg, 0.50 mmol)を無色固体として定量的に得た。

39h (79.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ha** (42.7 mg, 0.28 mmol)を無色固体として収率 55%で得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.53–7.44 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 150.2, 148.3, 138.1, 129.1, 129.0, 127.0, 121.6.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

3-Phenylpyridine (41ia)

38i (102.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ia** (30.0 mg, 0.20 mmol)を無色固体として収率 39%で得た。

39i (79.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ia** (30.3 mg, 0.20 mmol)を無色固体として収率 39%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.87 (ddd, *J* = 1.6, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 148.4, 148.2, 137.7, 136.5, 134.3, 129.0, 128.0, 127.1, 123.5.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

2-Phenylpyridine (41ja)

38j (102.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、60 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ja** (31.0 mg, 0.20 mmol)を無色固体として収率 40%で得た。

39j (79.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、NaOH (40.0 mg, 1.0 mmol)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ja** (26.4 mg, 0.17 mmol)を無色固体として収率 34%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.69 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 2H), 7.76–7.70 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.43–7.39 (m, 1H), 7.23–7.19 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.4, 150.0, 139.3, 136.7, 128.9, 128.7, 126.8, 122.0, 120.5.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

2-Phenylthiophene (4ka)

38k (105.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ka** (66.8 mg, 0.42 mmol)を無色固体として収率 83%で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63–7.61 (m, 2H), 7.40–7.36 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 3H), 7.10–7.07 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 144.4, 134.4, 128.9, 128.0, 127.4, 125.9, 124.8, 123.0.

生成物の ¹H NMR と ¹³C NMR の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

2-Formyl-5-phenylthiophene (41la)

38l (95.5 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41la** (49.9 mg,

0.27 mmol)を無色固体として収率 53%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.87 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.66–7.64 (m, 2H), 7.44–7.35 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 182.8, 154.2, 142.3, 137.4, 132.9, 129.4, 129.1, 126.3, 124.0.

生成物の $^1\text{H NMR}$ と $^{13}\text{C NMR}$ の化学シフトは文献値と一致し同定した。⁹⁸⁾

2-Formyl-5-phenylfuran (41ma)

38m (110.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ma** (45.6 mg, 0.27 mmol)を無色固体として収率 53%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.64 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.46–7.37 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 177.1, 159.3, 151.9, 129.6, 128.9 (2C), 125.2 (2C), 107.6.

生成物の $^1\text{H NMR}$ と $^{13}\text{C NMR}$ の化学シフトは文献値と一致し同定した。⁹⁹⁾

2-(3-Pyridyl)-benzofuran (41id)

38i (110.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40d** (91.4 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41id** (83.2 mg, 0.43 mmol)を無色固体として収率 85%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.10 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.10–8.07 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.09 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 155.0, 152.8, 149.2, 146.3, 131.8, 128.7, 126.5, 124.9, 123.5, 123.2, 121.1, 111.2, 102.7.

生成物の $^1\text{H NMR}$ と $^{13}\text{C NMR}$ の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

3-(Dibenzo[b,d]furan-4-yl)pyridine (41ie)

38i (110.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40e** (159.0 mg, 0.75 mmol)を芳香族ボロン酸、KOH (56.1 mg, 1.0 mmol)、40 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ie** (122.6 mg, 0.50 mmol)を無色固体として定量的に得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 6.6, 6.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48–7.40 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.0, 153.2, 149.4, 148.6, 135.9, 132.1, 127.4, 126.4, 125.0, 123.8, 123.4, 123.3, 122.9, 122.1, 120.7, 120.5, 111.8.

生成物の $^1\text{H NMR}$ と $^{13}\text{C NMR}$ の化学シフトは文献値と一致し同定した。¹⁰⁰⁾

第二項に関する実験

Table 3-3-2-1 に関する実験

一般実験法: **42a** (0.50 mmol)、**40a** (0.75 mmol)、塩基 (1.0 mmol)を溶解させた溶液を 7% Pd/WA30 を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (40 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。反応混合物を ¹H NMR で分析し、**42a/41aa** の生成比を算出した。

entry 1: NaOH を塩基、7% Pd/WA30 (100 mg)を触媒、1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)を溶媒、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**42a/41aa** = 74/26 (23%)となった。

entry 2: KOH を塩基、7% Pd/WA30 (100 mg)を触媒、1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)を溶媒、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**42a/41aa** = 81/19 (19%)となった。

entry 3: NaO^tBu を塩基、7% Pd/WA30 (100 mg)を触媒、1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)を溶媒、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**42a/41aa** = 82/18 (27%)となった。

entry 4: NaOH を塩基、7% Pd/WA30 (500 mg)を触媒、1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)を溶媒、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**42a/41aa** = 82/18 (45%)となった。

entry 5: NaOH を塩基、7% Pd/WA30 (500 mg)を触媒、1,4-dioxane/H₂O (1.5/0.5 mL)を溶媒、80 °C を反応温度、0.02 mL/min を流速として一般実験法に従い反応したところ、**42a/41aa** = 57/43 (30%)となった。

entry 6: **42a** (0.25 mmol)を基質、**40a** (0.50 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF を塩基、7% Pd/WA30 (100 mg)を触媒、THF (2.0 mL)を溶媒、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**42a/41aa** = 0/100 (68%)となった。

entry 7: **42a** (0.25 mmol)を基質、**40a** (0.50 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF を塩基、7% Pd/WA30 (300 mg)を触媒、THF (2.0 mL)を溶媒、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ、**42a/41aa** = 0/100 (68%)となった。

Table 3-3-2-2 に関する実験

一般実験法: 基質 (0.25 mmol)、芳香族ボロン酸 (0.50 mmol)、TBAF (0.50 mmol, 1 mmol/mL in THF)を溶解させた THF (合計 2.0 mL)混合溶液を 7% Pd/WA30 (100 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の THF 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を水と酢酸エチル (40 mL × 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、対応するビアリール誘導体を得た。

3-Acetylbiphenyl (41ba)

42b (38.6 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (61.0 mg, 0.50 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF (0.5 mL, 0.50 mmol; 1 mol/L in THF)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ba** (33.4 mg, 0.17 mmol)を無色固体として定量的に得た。

2-Acetylbiphenyl (41ca)

42c (38.6 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (61.0 mg, 0.50 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF (0.5 mL, 0.50 mmol; 1 mol/L in THF)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41ca** (31.4 mg, 0.16 mmol)を無色固体として収率 64%で得た。

Ethyl biphenyl-4-carboxylate (41da)

42d (46.2 mg, 0.25 mmol) を基質、**40a** (61.0 mg, 0.50 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF (0.5 mL, 0.50 mmol; 1 mol/L in THF)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41da** (41.9 mg, 0.19 mmol)を無色固体として収率 74%で得た。

Ethyl 4-(4-methoxyphenyl)benzoate (41db)

42d (46.2 mg, 0.25 mmol)を基質、**40b** (76.0 mg, 0.50 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF (0.5 mL, 0.50 mmol; 1 mol/L in THF)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ **41db** (26.9 mg, 0.11 mmol)を無色固体として収率 42%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.42–4.37 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 166.6, 159.8, 145.1, 132.4, 130.0, 128.6, 128.3, 126.4, 114.3, 60.1, 55.3, 14.3.

生成物の $^1\text{H NMR}$ と $^{13}\text{C NMR}$ の化学シフトは文献値と一致し同定した。¹⁰¹⁾

4-Methyl-4'-methoxybiphenyl (41eb)

42e (31.6 mg, 0.25 mmol)を基質、**40b** (76.0 mg, 0.50 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF (0.5 mL, 0.50 mmol; 1 mol/L in THF)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ

41eb (28.3 mg, 0.14 mmol)を無色固体として収率 57%で得た。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 158.9, 138.0, 136.3, 133.7, 129.4, 127.9, 126.6, 114.1, 55.3, 21.0.

生成物の $^1\text{H NMR}$ と $^{13}\text{C NMR}$ の化学シフトは文献値と一致し同定した。²⁷⁾

4-Phenylpyridine (41ha)

42h (79.0 mg, 0.50 mmol)を基質、**40a** (122.9 mg, 1.0 mmol)を芳香族ボロン酸、TBAF (0.75 mL, 0.50 mmol; 1 mol/L in THF)、80 °C を反応温度として一般実験法に従い反応したところ**41ha** (42.4 mg, 0.29 mmol)を無色固体として収率 57%で得た。

第三項に関する実験

Scheme 3-3-3-1 に関する実験

38a (10.0 mmol)、**40a** (15 mmol)、KOH (20.0 mmol)を溶解させた 1,4-dioxane/ H_2O (30/10 mL)混合溶液を 7% Pd/WA30 (200 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 1,4-dioxane/ H_2O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を酢酸エチル (100 mL \times 2)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、**41aa** (2.0 mg, 10 mmol)を無色固体として定量的に得た。

Scheme 3-3-3-2 に関する実験

38a (0.5 mmol)、**40a** (0.75 mmol)、KOH (1.0 mmol)を溶解させた 1,4-dioxane/ H_2O (1.5/0.5 mL)混合溶液を 7% Pd/WA30 (200 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の 1,4-dioxane/ H_2O 溶媒でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を原子吸光分光法で分析するとパラジウム種は検出されなかった(<1 ppm)。

Scheme 3-3-3-3 に関する実験

32a (0.50 mmol)、**40a** (0.75 mmol)、TBAF (1.0 mmol; 1 mol/L in THF)を溶解させた THF (2 mL)混合溶液を 7% Pd/WA30 (200 mg)を充填した触媒カートリッジに流速 0.05 mL/min でシリンジポンプを用いて送液した。送液後、10 mL の THF でカートリッジ内を洗浄して、得られた反応溶液を原子吸光分光法で分析するとパラジウム種は検出されなかった(<1 ppm)。

参考文献

- (1) J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758–1784.
- (2) J. Atzrodt, V. J. Derdau, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 674–685.
- (3) J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744–7765.
- (4) Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synlett (Account)* **2012**, *23*, 959–972.
- (5) Y. Sawama, K. Park, T. Yamada, H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull. (Current Topics)* **2018**, *66*, 21–28.
- (6) J. Yang, *Deuterium: Discovery and Application in Organic Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **2016**.
- (7) E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066–3072.
- (8) T. Giagou, M. P. Meyer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10616–10628.
- (9) K. Y. Wong, Y. Xu, L. Xu, *Biophys. Acta. Proteins Proteomics* **2015**, *1854*, 1782–1794.
- (10) C. S. Elmore, R. A. Bragg, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 167–171.
- (11) S. Nag, L. Lehmann, G. Kettschau, M. Toth, T. Heinrich, A. Thiele, A. Varrone, C. Halldin, *J. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6634–6641.
- (12) R. G. Lewis, C. R. Fortune, R. D. Willis, D. E. Camann, J. F. Antley, *Environ. Health Perspect.* **1999**, *107*, 721–726.
- (13) R. A. Rudel, D. E. Camann, J. E. Spengler, L. R. Korn, J. G. Brody, *Environ. Sci. Technol.* **2003**, *37*, 4543–4553.
- (14) N. Modutlwa, H. Tada, Y. Sugahara, K. Shiraki, N. Hara, Y. Deyashiki, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Heterocycles* **2012**, *84*, 419–429.
- (15) N. Modutlwa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 686–692.
- (16) H. Sajiki, *New Horizons of Process Chemistry -Scalable Reactions and Technologies-*, (Eds.; K. Tomioka, T. Shioiri, H. Sajiki), Springer Nature, **2017**, pp 29–40.
- (17) Y. Sawama, K. Morita, T. Yamada, S. Nagata, Y. Yabe, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Green Chem.* **2014**, *16*, 3439–3443.
- (18) Y. Sawama, K. Morita, S. Asai, M. Kozawa, S. Tadokoro, J. Nakajima, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1205–1210.
- (19) Y. Sawama, T. Yamada, Y. Yabe, K. Morita, K. Shibata, M. Shigetsura, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1529–1534.
- (20) T. Yamada, Y. Sawama, K. Shibata, K. Morita, Y. Monguchi, H. Sajiki, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13727–13732.
- (21) T. Yamada, K. Park, N. Yasukawa, K. Morita, Y. Monguchi, Y. Sawama, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3277–3282.

- (22) Y. Sawama, A. Nakano, T. Matsuda, T. Kawajiri, T. Yamada, H. Sajiki, *Org. Process. Res. Dev.* **2019**, *23*, 648–653.
- (23) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutsui, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Commun.* **2007**, 5069–5071.
- (24) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937–5943.
- (25) Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron* **2007**, *6*, 10596–10602.
- (26) Y. Monguchi, T. Ichikawa, M. Netsu, T. Hattori, T. Mizusaki, Y. Sawama, H. Sajiki, *Synlett* **2015**, *26*, 2014–2018.
- (27) T. Ichikawa, M. Netsu, M. Mizuno, T. Mizusaki, Y. Takagi, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2269–2279.
- (28) T. Hattori, A. Tsubone, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Catalysts* **2015**, *5*, 18–25.
- (29) J. Yang, K. Hong, P. V. Bonnesen, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 743–748.
- (30) S. K. S. Tse, P. Xue, Z. Lin, G. Jia, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1512–1522.
- (31) A. Bechtoldt, L. Ackermann, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 435–438.
- (32) C. M. Moorhoff, W. D. Cook, *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 449–454.
- (33) J. C. Seibles, D. M. Bollinger, M. Orchin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 656–657.
- (34) J. L. Granett, M. A. Long, R. F. W. Vining, T. Mole, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5913–5914.
- (35) W. J. Kerr, D. M. Lindsay, M. Reid, J. Atzrodt, V. Derdau, P. Rojahn, R. Weck, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6669–6672.
- (36) W. J. Kerr, M. Reid, T. Tuttle, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 402–410.
- (37) A. Goepfert, J. Sommer, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 1335–1339.
- (38) M. Haouas, G. Fink, F. Taulelle, J. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9034–9039.
- (39) R. Wischert, C. Coperet, F. Delbecq, P. Sautet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3202.
- (40) M. H. G. Prechtel, M. Teltewskoi, A. Dimitrow, E. Kemnitz, T. Braun, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14385–14388.
- (41) S. Matsubara, Y. Yokota, K. Oshima, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 294–295.
- (42) V. Derdau, J. Atzrodt, W. Holla, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 295–299.
- (43) B. G. Hashiguchi, K. J. H. Yong, M. Yousufuddin, W. A. Goddard III, R. A. Periana, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12542–12545.
- (44) M. H. G. Prechtel, M. Hölscher, Y. Ben-David, N. Theyssen, R. Loschen, D. Milstein, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2269–2272.
- (45) D. Zhao, H. Luo, B. Chen, W. Chen, G. Zhang, Y. Yu, *Org. Lett.* **2018**, *83*, 7860–7866.

- (46) X. Wang, F. Fang, C. Zhao, S.-K. Tian, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6442–6444.
- (47) T. Nitabaru, A. Nojiri, M. Kobayashi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860–13869.
- (48) M. Soledade, C. Pedras, Q. H. To, *J. Label. Compd. Pharm.* **2018**, *61*, 94–106.
- (49) T. Yamada, K. Park, Y. Monguchi, Y. Sawama, H. Sajiki, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 92954–92957.
- (50) T. Yamada, M. Kuwata, R. Takakura, Y. Monguchi, H. Sajiki, Y. Sawama, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 637–641.
- (51) I. M. Mándity, T. A. Marrinek, F. Darvas, F. Fülöp, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4372–4374.
- (52) S. B. Ötvös, I. M. Mándity, F. Fülöp, *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 605–611.
- (53) S. B. Ötvös, C.-T. Hsieh, Y. C. Wu, J.-H. Li, F.-R. Chang, F. Fülöp, *Molecules* **2016**, *21*, 318–328.
- (54) H. Klefer, M. Munoz, A. Modrow, B. Böhringer, P. Wasserscheid, B. J. M. Etzold, *Chem. Eng. Technol.* **2016**, *39*, 276–284.
- (55) G. Orsy, F. Fülöp, I. M. Mándity, *Green Chem.* **2019**, *21*, 956–961.
- (56) G. Dutheuil, C. Pierry, E. Villiers, S. C.-Bonnaire, X. Pannecoucke, *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1320–1325.
- (57) C. Pierry, S. Couve-Bonnaire, L. Guilhaudis, C. Neveu, A. Marotte, B. Lefranc, D. Cahard, I. Ségalas-Milazzo, J. Leprince, X. Pannecoucke, *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1620–1633.
- (58) Y. Monguchi, K. Sakai, K. Endo, Y. Fujita, M. Niimura, M. Yoshimura, T. Mizusaki, Y. Sawama, H. Sajiki, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 546–558.
- (59) S. B. Thrope, J. A. Calderone, W. L. Santos, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1918–1921.
- (60) A. M. Lone, B. A. Bhat, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 242–246.
- (61) J. K. Augustine, C. Boodappa, S. Venkatachaliah, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2280–2288.
- (62) N. Ito, T. Watahiki, T. Maesawa, T. Maegawa, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1025–1028.
- (63) N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- (64) M.-J. Jin, D.-H. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1119–1122.
- (65) B. Yuan, Y. Pan, Y. Li, B. Yin, H. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4054–4058.
- (66) Y. M. A. Yamada, S. M. Sarkar, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3190–3198.
- (67) A. Ohtaka, E. Sakaguchi, T. Yamaguchi, G. Hamasaka, Y. Uozumi, O. Shimomura, R. Nomura, *ChemCatChem* **2013**, *5* 2167–2169.
- (68) V. Kogan, Z. Aizenshtat, R. Popovitz-Biro, R. Neumann, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3529–3532.
- (69) B. Sreedhar, D. Yada, P. S. Reddy, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2823–2836.
- (70) Y. Monguchi, F. Wakayama, S. Ueda, R. Ito, H. Takada, H. Inoue, A. Nakamura, Y. Sawama, H. Sajiki, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 1833–1840.

- (71) J. de M. Muñoz, J. Alcázar, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3456–3460.
- (72) T. Ichitsuka, N. Suzuki, M. Sairenji, N. Koumura, S. Onozawa, K. Sato, S. Kobayashi, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2427–2431.
- (73) V. Pascanu, Q. Yao, A. B. Gómez, M. Gustafsson, Y. Yu, W. Wan, L. Samain, X. Zou, B. Martín-Matute, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17483–17493.
- (74) V. Pascanu, P. R. Hansen, A. B. Gómez, C. Ayats, A. E. Platero-Prats, M. J. Johansson, M. À. Pericàs, B. Martín-Matute, *ChemSusChem* **2015**, *8*, 123–130.
- (75) C. Mateos, J. A. Rincón, B. Martín-Hidalgo, J. Villanueva, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3701–3705.
- (76) P. He, S.J. Haswell, P. D. I. Fletcher, *Appl. Catal. A: Gen.* **2004**, *274*, 111–114.
- (77) C. Feldmann, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 1301–1303.
- (78) M. Andersson, L. Osterlund, S. Ljungstrom, A. Palmqvist, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 10674–10679.
- (79) J. Yang, L.-X. Cao, G.-C. Wang, *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 3329–3339.
- (80) R. Khatun, P. Bhanja, P. Mondal, A. Bhaumik, D. Das, S. M. Islam, *New J. Chem.* **2017**, *41*, 12937–12946.
- (81) M. Melchionna, A. Beltram, T. Montini, M. Monai, L. Nasi, P. Fornasiero, M. Prato, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 764–767.
- (82) M. Nasrollahzadeh, A. Azarian, A. Ehsani, M. Khalaj, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2014**, *394*, 205–210.
- (83) J. Sá, J. Brenardi, J. A. Anderson, *Catal. Lett.* **2007**, *114*, 91–95.
- (84) J. C. Colmenares, A. Magdziarz, M. A. Aramendia, A. Marinas, J. M. Marinas, F. J. Urbano, J. A. Navio, *Catal. Commun.* **2011**, *16*, 1–6.
- (85) C.-J. Pan, M.-C. Tsai, W.-N. Su, J. Rick, N. G. Akalework, A. K. Agegnehu, S.-Y. Cheng, B.-J. Hwang, *J. Taiwan Inst. Chem. E* **2017**, *74*, 154–186.
- (86) H. Ishitani, Y. Furiya, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 1688–1691.
- (87) X.-M. Wu, Y.-B. Gu, *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 386–400.
- (88) E. Negishi, T. Tobrman, H. Rao, S. Xu, C.-T. Lee, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 696–701.
- (89) A. Kumar, B. Behera, G. D. Thakre, S. S. Ray, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 8491–8500.
- (90) D. H. Slee, S. J. Romano, J. Yu, T. N. Nguyen, J. K. John, N. K. Raheja, F. U. Axe, T. K. Jones, W. C. Ripka, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2094–2107.
- (91) M. D. Corbridge, C. R. Mearthur, C. C. Leznoff, *Reactive Polymers* **1988**, *8*, 173–188.
- (92) J. K. Augustine, C. Boodappa, S. Venkatachaliah, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2280–2288.

- (93) N. Gao, Y.-L. Chen, Y.-H. He, Z. Guan, *RSC Adv.* **2013**, 3, 16850–16856.
- (94) Z. Wang, X. Wu, Z. Li, Z. Huang, F. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 3575–3580.
- (95) X. Frank, A. Fomet, E. Prina, R. Mahieux, R. Hocquemiller, B. Figadère, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3635–3638.
- (96) S. Li, T. Xiao, D. Li, X. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, 17, 3782–3785.
- (97) V. Ramakrishna, M. J. Rani, N. D. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 7238–7255.
- (98) G.-H. Lee, Y. Qian, J.-H. Park, J.-. Lee, S.-E. Shim, M.-J. Jin, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1729–1735.
- (99) G. A. Molander, L. Iannazzo, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9182–9187.
- (100) Y. Kitamura, S. Sako, A. Tsutsui, Y. Monguchi, T. Maegawa, Y. Kitade, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 718–730.
- (101) V. P. Reddy, R. Qiu, T. Iwasaki, N. Kambe, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1290–1293.