

固体触媒を利用する新しい官能基変換法の開発

若山 史佳

2021 年

目次

理論の部.....	3
第一章 緒論.....	3
第二章 研究の背景.....	6
第一節 不均一系オスミウム触媒を用いた酸化反応.....	6
第一項 有機ポリマー担持型不均一系オスミウム触媒.....	6
第二項 無機化合物担持型不均一系触媒.....	7
第二節 不均一系パラジウム触媒を用いた官能基選択的接触還元およびクロスカップリング反応.....	8
第一項 有機ポリマー担持型不均一系パラジウム触媒.....	8
第二項 無機化合物担持型不均一系パラジウム触媒.....	11
第三項 当研究室で開発した不均一系パラジウム触媒.....	12
第三節 不均一系酸触媒を用いたエステル化反応.....	18
第一項 有機ポリマー型不均一系触媒.....	19
第二項 無機化合物型不均一系酸触媒.....	20
第四節 酸触媒を用いたカルボン酸とチオール直接的チオエステル化反応.....	20
第三章 Os/CR11 触媒の開発とアルケンのジオール化反応への適用.....	22
第一節 Os/CR11 触媒の調製と昇華性の確認.....	22
第二節 反応条件の最適化.....	23
第三節 基質適用性の検討.....	25
第四節 5% Os/CR11 の再利用検討とオスミウムの溶出.....	26
第四章 Pd/モノリス触媒の開発と有機反応への応用.....	28
第一節 モノリス樹脂の特徴と Pd/モノリスの調製.....	28
第二節 Pd/モノリスを触媒とした官能基選択的接触還元.....	31
第一項 Pd/モノリスの触媒活性評価.....	31
第二項 触媒の再利用検討と反応溶媒中へのパラジウム溶出確認.....	34
第三節 Pd/モノリスを触媒としたクロスカップリング反応.....	35
第一項 鈴木-宮浦反応.....	35
第二項 溝呂木-Heck 反応.....	37
第三項 菌頭型反応.....	38
第四項 反応溶媒中へのパラジウムの溶出と再利用検討について.....	39
第五章 カチオン型モノリスを触媒としたエステル化反応およびチオエステル化反応	
41	
第一節 反応条件の最適化.....	41
第二節 基質適用性.....	42
第三節 再利用検討.....	44
第四節 エステルの加水分解検討.....	45
第五節 連続フローエステル化反応.....	45

第一項	3-フェニルプロパン酸の連続フロー式メチルエステル化反応	45
第二項	メタクリル酸の連続フローメチルエステル化反応	46
第六節	チオエステル化反応への適用	46
第一項	反応条件の最適化	47
第二項	基質適用性	48
第三項	アルデヒドのジチオアセタール保護	48
第四項	チオエステルの加水分解反応	49
第六章	結論	50
	謝辞	52
	実験の部	53
第三章第一節	に関する実験	54
第三章第二節	に関する実験	54
第三章第三節	に関する実験	57
第三章第四節	に関する実験	60
第四章第一節	に関する実験	62
第四章第二節第一項	に関する実験	63
第四章第二節第二項	に関する実験	70
第四章第三節第一項	に関する実験	72
第四章第三節第二項	に関する実験	75
第四章第三節第三項	に関する実験	78
第四章第三節第四項	に関する実験	80
第五章	に関する実験	83
第五章第一節	に関する実験	83
第五章第二節	に関する実験	86
第五章第三節	に関する実験	90
第五章第四節	に関する実験	91
第五章第五節	に関する実験	91
第五章第六節第一項	に関する実験	92
第五章第六節第二項	に関する実験	93
第五章第六節第三項	に関する実験	96
第五章第六節第四項	に関する実験	96
	引用文献	97

理論の部

第一章 緒論

環境保護や省エネルギー問題は地球規模の課題である。2015年の国際連合サミットで採択された「持続可能な開発のための2030アジェンダ」には、2030年までに持続可能でより良い世界を目指す「持続可能な取り組みのゴール(SDGs)」が盛り込まれている(Figure 1-1)。SDGsの目指す「環境に配慮した開発・発展」は21世紀の課題であり、有機合成の分野にも該当する。著者が所属していた研究室では1995年より回収・再利用可能な不均一系触媒の開発に取り組んでおり、様々な素材を担体とする新しい不均一系パラジウム触媒の開発に成功し、グリーンな官能基変換法を開発している。^{1,2)}著者は環境に配慮した反応開発をテーマとして、新しい固体触媒の開発とそれを用いた効率的な官能基変換法の開発に取り組んだ。

Figure 1-1 持続可能な取り組みのゴール(SDGs)³⁾



四酸化オスミウムを触媒とする、アルケンの1,2-ジオール化反応は、穏和な条件で進行する簡便な官能基変換反応である。^{4,5)}しかし、四酸化オスミウム自体の毒性が高く揮発性を示すため、環境に優しい方法への転換が望ましい。著者は、分子内にイミノジ酢酸を配位性官能基として導入したポリスチレン系キレート樹脂 CR11 (三菱ケミカル社製)に、四酸化オスミウムを固定化した不揮発性固体触媒(Os/CR11)を新たに調製し、アルケンから1,2-ジオールへの安全な変換法としての適用性を検討した。

また、複数の還元性官能基の中で目的の官能基のみを選択的に水素化する官能基選択的接触水素化反応の開発は、有機合成ルートの短縮や新規開拓を可能とするため重要な研究課題である。著者が所属した研究室では、窒素性塩基であるエチレンジアミン(en)のパラジウム炭素(Pd/C)への配位・固定化によりパラジウムを被毒した触媒や、⁶⁻¹⁴担体の物性に依存したパラジウム触媒 (例えば Pd/MS3A)^{15, 16}を開発して、触媒毒の添加を必要としない官能基選択的接触還元法を確立している。

一方、均一系パラジウム触媒による、鈴木-宮浦反応に代表されるクロスカップリング反応は、医薬品や機能性材料などの基本骨格の構築に有用である。しかし、貴金属であるパラジウムは高価で毒性も高く、¹⁷パラジウムを活性化するために添加するリガンドも価格や毒性の観点で問題となることがある。そのため、回収・再利用可能な不均一系パラジウムを触媒とした、リガンドフリー反応の開発が強く望まれている。しかし、接触還元反応とクロスカップリング反応いずれにも高い触媒活性を示す触媒は少ない。著者は、スチレンとジビニルベンゼンの共重合体を基本骨格として、三次元連続細孔構造を有するモノリス樹脂(オルガノ社製)に着目した。モノリス樹脂はスポンジ状の多孔質構造により細孔容積が大きく、有機化合物のみならず水との親和性にも優れている。¹⁸これらの特徴から、モノリス樹脂にパラジウムを担持すれば、高分散・高活性・両親媒型の不均一系パラジウム触媒を開発できるものと考えた。オルガノ(株)では、分子内に陽イオン交換基であるスルホ基(-SO₃H) (CM)、あるいは陰イオン交換基である第四級アンモニウム塩(-N⁺Me₃NO₃⁻) (AM)を持った二種類のモノリスを開発している。すでに AM にパラジウムを担持した Pd/AM は、超純水の精製工程で微量生成する過酸化水素の除去触媒として利用されている。¹⁹しかし有機反応に応用された事例は存在しない。著者は Pd/AM に加えて Pd/CM を新たに調製し、両触媒の接触水素化とクロスカップリングにおける触媒活性を検討した。

また、Pd/CM の担体である陽イオン交換型モノリス樹脂(CM、monolith-SO₃H)の酸性官能基と両親媒性に着目し、固体酸触媒として有機反応への適用を検討した。アルコールまたはチオールによるカルボン酸の直接(チオ)エステル化反応は原子効率が高く、副生成物も水のみであるためグリーンな反応である。^{20, 21}しかし平衡反応であるため、効率よく反応するには副生する水を反応系外に除去する必要がある。著者は両親媒性を示す monolith-SO₃H を触媒として、脱水剤の添加や共沸による除去に頼ることなく、monolith-SO₃H の脱水作用でカルボン酸の直接(チオ)エステル化反応が効率よく進行するものと考えた。また、monolith-SO₃H は固体酸であるので、反応後の単純ろ過で除去できるため中和操作の不要な簡便合成法として期待される。

ところで、触媒を封入したカートリッジに反応溶液を連続して移送するのみで完結する連続フロー式反応が注目されている²²⁻²⁸。個体触媒を利用したフロー式反応では、触媒カートリッジ内での目詰まりが問題となることが多いが、monolith-SO₃H は多孔質構造であり、送液中の目詰まりに対するある程度の耐性を示すものと期待した。本研究では、試験管中のバッチ式反応で、カルボン酸の直接(チオ)エステル化を検討した後、連続フロー式反応触媒

としての monolith-SO₃H の有用性を評価した。

以下、得られた知見を各章に分けて論述する。

第二章 研究の背景

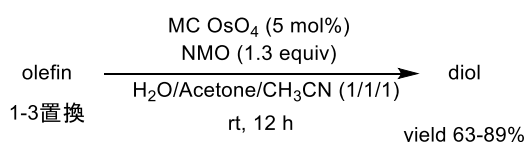
第一節 不均一系オスミウム触媒を用いた酸化反応

四酸化オスミウムを触媒とする、化学量論量の再酸化剤共存下でのアルケンの酸化反応は、1,2-ジオール合成のための最も簡便な手法の一つである。^{4,5)}しかし四酸化オスミウムは毒性と揮発性が高いため、水溶液または固体の状態でアンプルに封入して市販されている。このような背景から、操作性と安全性の改善を目指して、四酸化オスミウムの固体材料への固定化が検討されている。

第一項 有機ポリマー担持型不均一系オスミウム触媒

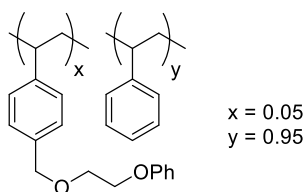
Kobayashi らは四酸化オスミウムをポリスチレンでマイクロカプセル化したオスミウム触媒(MC OsO₄)を開発した。様々なアルケンのジオール化に適用されており(Scheme 2-1)、少なくとも 5 回まで回収再利用できる。²⁹⁾

Scheme 2-1 MC OsO₄ を触媒とするアルケンの 1,2-ジオール化反応

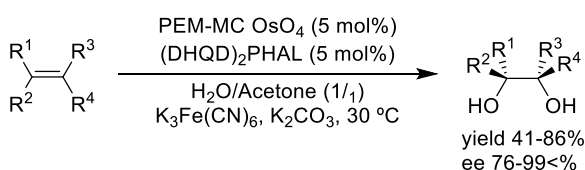


さらに Kobayashi らは、5%のフェノキシエトキシメチルポリスチレンを含むポリスチレン (Figure 2-1)に四酸化オスミウムをマイクロカプセル化して(PEM-MC OsO₄)、キニジン由来の不斉リガンド hydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether [(DHQD)₂PHAL]と組み合わせた不斉ジオール化反応を報告している(Scheme 2-2)。³⁰⁾

Figure 2-1 フェノキシエトキシメチルポリスチレン-ポリスチレン(5 : 95; PEM)

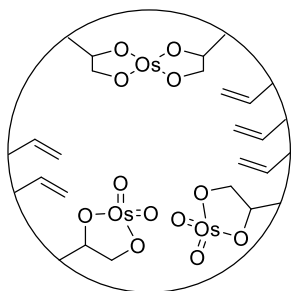


Scheme 2-2 PEM-MC OsO₄ を触媒とする、アルケンの不斉ジオール化反応

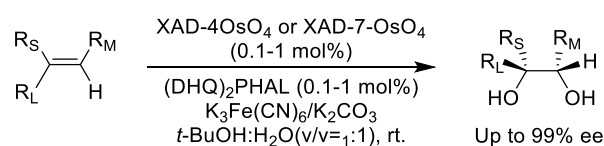


Song らは、ポリスチレンあるいはポリアクリル酸を基本骨格とするアンバーライト XAD-4 とアンバーライト XAD-7 が分子内に包含する、共重合剤由来のビニル残基に四酸化オスミウムを固定し(Figure 2-2)、これらの触媒(XAD-4-OsO₄ および XAD-7-OsO₄)をアルケンの不斉ジオール化反応に適用している(Scheme 2-3)。³¹触媒は、市販のアンバーライトと四酸化オスミウム水溶液を *t*-ブチルアルコール：水=1：1 混合溶液中室温で攪拌するのみで調製できる。

Figure 2-2 XAD-4-OsO₄ および XAD-7-OsO₄



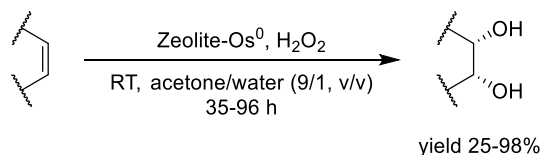
Scheme 2-3 XAD-4-OsO₄ あるいは XAD-7-OsO₄ を触媒とするアルケンの不斉ジオール化反応



第二項 無機化合物担持型不均一系触媒

ゼオライト-Y に 0 価のオスミウムを担持した Zeolite-Os⁰ が Bozkaya らにより開発され、様々なアルケンからジオールが室温で合成されている(Scheme 2-4)³²。Zeolite-Os⁰ は少なくとも 5 回まで回収再利用できる。反応液中へのオスミウムの溶出も認められていない。また、第一項のアンバーライトと同様、ゼオライト-Y も入手容易である。

Scheme 2-4 Zeolite-Os⁰ を触媒としたアルケンのジオール化反応



著者は、ポリスチレン系合成樹脂を基本骨格としたイミノジ酢酸系キレート樹脂(三菱ケミカル社製 DIAION CR11)が、重金属イオンと選択的にキレート形成する性質に着目し、DIAION CR11 に四酸化オスミウムを固定化すれば、オスミウムの揮発性を抑制した扱いやす

い固体オスmium触媒を開発できるものと考えた。これについては第三章で詳述する。

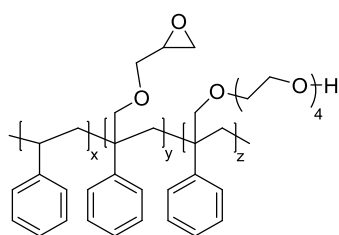
第二節 不均一系パラジウム触媒を用いた官能基選択的接触還元およびクロスカップリング反応

接触還元反応はパラジウム触媒と水素のみで進行する、シンプルで原子効率が高い官能基変換反応である。また、パラジウムを触媒とした鈴木-宮浦反応に代表されるクロスカップリング反応は、医薬品や農薬など様々な化合物を合成する重要な反応として利用されている。しかし、パラジウムはICH Q3D「医薬品の元素不純物ガイドライン」においてクラス2B(意図的に添加された場合に、残留についてのリスクアセスメントの実施が必要とされる)に指定されており、反応でパラジウムを使用した場合には、生成物となる医薬品中への残留基準を設定する必要がある(例えば、経口薬におけるパラジウムの一掃露許容量=PDE 値は100 µg/day であるので、医薬品の一掃摂取量が1gの場合、医薬品中パラジウム残留濃度は100 ppm 未満が要求される)。¹⁷⁾また、パラジウムは高価な遷移金属であるため、反応系中から容易に除去できて再利用が可能な固定化パラジウム触媒の開発が望まれている。

第一項 有機ポリマー担持型不均一系パラジウム触媒

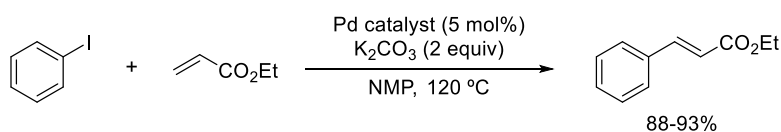
Kobayashi らは、分子内にグリシジル基とテトラエチレングリコール部位を持つポリスチレン(Figure 2-3)と Pd(PPh₃)₄ からパラジウム含有ミセルを調製し、溝呂木-ヘック反応(Scheme 2-5)とキノリンの水素化(Scheme 2-6)触媒として利用している。溝呂木-ヘック反応の初期段階で、触媒を熱時ろ過で除去した後、ろ液を再度加熱しても反応は進行しないので、反応過程で活性パラジウム種の溶出はないものと結論付けている。³³⁾

Figure 2-3 分子内にグリシジル基とテトラエチレングリコール部位を持つポリスチレン

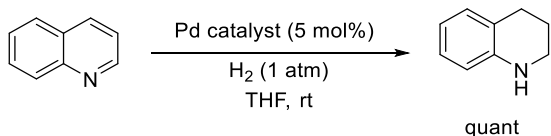


x : y : z = 91 : 5 : 4, MW = 31,912

Scheme 2-5 パラジウム含有ミセルを触媒とした溝呂木-ヘック反応

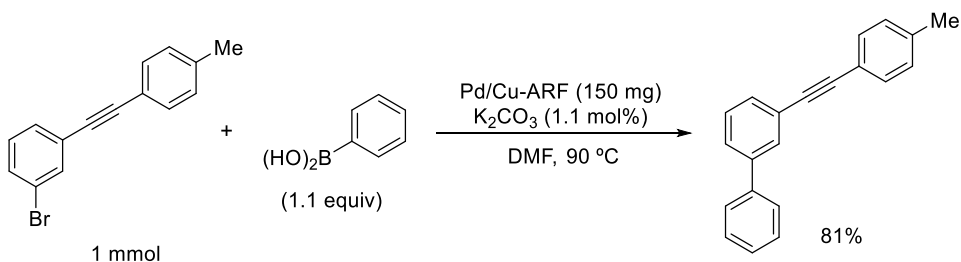


Scheme 2-6 パラジウム含有ミセルを触媒としたキノリンの接触水素化反応

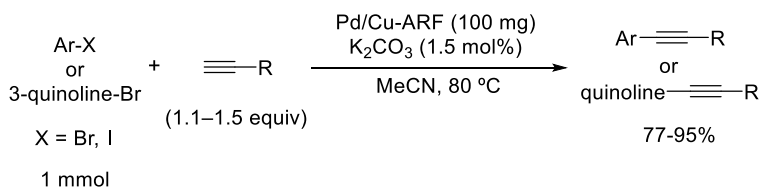


アンバーライト IRA 900 のイオン交換基である第四級アンモニウム塩のカウンターアニオンを、塩化物イオンから還元作用のあるギ酸イオンに交換した後に、パラジウムと銅を捕捉・固定化した混合遷移金属触媒 Pd/Cu-ARF が Basu らにより開発された。捕捉されたパラジウム 2 価イオンはギ酸イオンで 0 価に還元される。Pd/Cu-ARF は、鈴木-宮浦反応(Scheme 2-7)や、3-ブロモキノリンを含む様々な芳香族臭素化合物とモノ置換アルキンとのカップリング触媒として使用できる(Scheme 2-8)。³⁴⁾

Scheme 2-7 Pd/Cu-ARF を触媒とした鈴木-宮浦反応

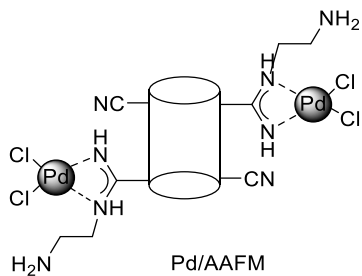


Scheme 2-8 Pd/Cu-ARF を触媒とした芳香族ハロゲン化合物とモノ置換アルキンとの反応

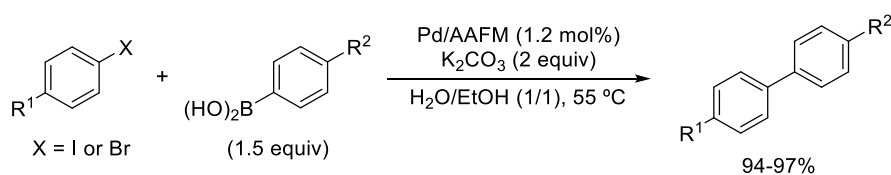


Uyama らは、ポリアクリロニトリルをエチレンジアミンで処理して部分的にニトリルをアミジンとアミンに変換した AAFM (amidine/amine functionalized monolith) を調製し、2 価パラジウムと AAFM をキレート形成させて固定化した(Figure 2-4)。固定化パラジウムは芳香族臭素化合物あるいは芳香族ヨウ素化合物とアリールボロン酸との鈴木-宮浦反応の触媒として作用し(Scheme 2-9)、少なくとも 5 回まで回収・再利用できる。³⁵⁾

Figure 2-4 Pd/ AAFM (amidine/amine functionalized monolith)

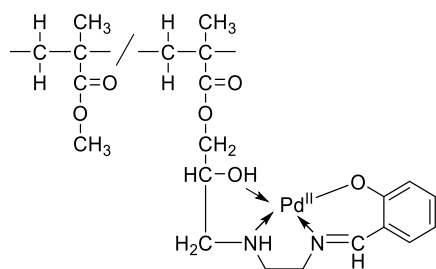


Scheme 2-9 Pd/AAFM を触媒とした鈴木-宮浦反応

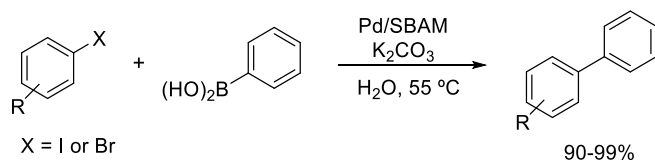


さらに Uyama らは、メタクリル酸メチルとメタクリル酸グリシジルとの共重合体(MMA-GMA)に導入した、サレン様の官能基を配位子とするパラジウム錯体(Pd(II)-Schiff base complex anchored on acrylate copolymer monoliths: Pd/SBAM)を開発し (Figure 2-5)、芳香族ヨウ素あるいは芳香族臭素化合物とアリアルボロン酸を用いた、水中鈴木-宮浦反応に適用している(Scheme 2-10)。³⁶⁾

Figure 2-5 Pd/SBAM



Scheme 2-10 Pd/SBAM を触媒とした鈴木-宮浦反応



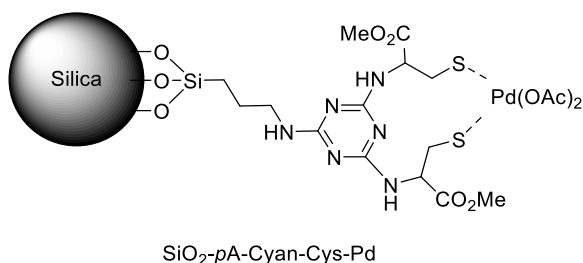
以上、これまでに開発された有機ポリマーを担体とする不均一系パラジウム触媒を紹介した。そのほとんどが、担体が持つ官能基のリガンド効果を利用しており、新たにリガンド

を添加することなくクロスカップリングが進行する。しかし、担体の調製に複雑な工程が必要である。

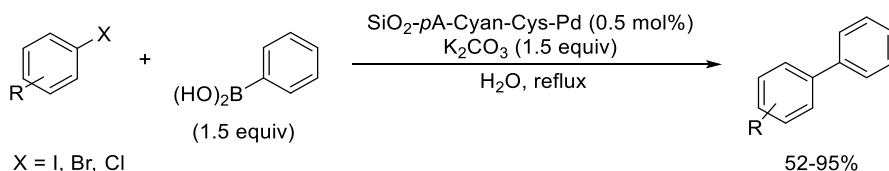
第二項 無機化合物担持型不均一系パラジウム触媒

Zarghani らは、シリカゲルへのシステイン残基の導入により、パラジウムを硫黄で捕捉した Pd nanoparticles (PNPs) on a silica-bonded propylamine–cyanuric–cysteine (SiO_2 -*pA*-Cyan-Cys-Pd) を調製し(Figure 2-6)、水中でのリガンドフリー鈴木–宮浦反応の触媒として応用した。溶媒が環境に優しい水であること、触媒の回収・再利用が 5 回まで可能であること、また、困難とされる芳香族塩素化合物とフェニルボロン酸とのクロスカップリングも中程度の収率で進行するなどの特徴がある(Scheme 2-11)。³⁷⁾

Figure 2-6 SiO_2 -*pA*-Cyan-Cys-Pd

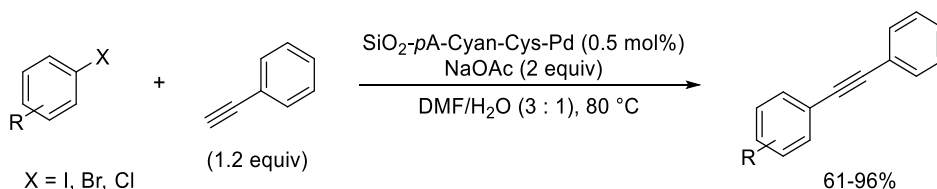


Scheme 2-11 SiO_2 -*pA*-Cyan-Cys-Pd を触媒とした鈴木–宮浦反応



また、 SiO_2 -*pA*-Cyan-Cys-Pd 触媒によるリガンドと銅触媒を必要としない芳香族塩素化合物の菌頭型反応にも成功し、二置換アルキンを高収率で得ている(Scheme 2-12)。

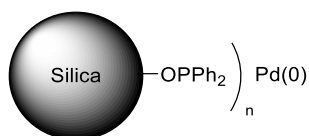
Scheme 2-12 SiO_2 -*pA*-Cyan-Cys-Pd を触媒とした菌頭型反応



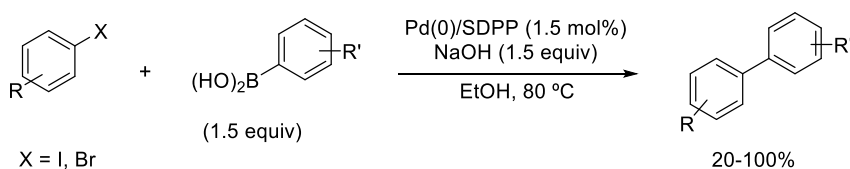
Iranpoor らにより開発された、ホスフィン官能基が導入されたシリカゲル(silicadiphenyl

phosphinite)を担体とするパラジウム錯体[Pd(0)/SDPP](Figure 2-7)が、リガンドフリー鈴木-宮浦反応(Scheme 2-13)と溝呂木-ヘック反応(Scheme 2-14)の触媒として適用されている。シリカゲル自体の入手は容易であるが、シリカゲルにパラジウムの配位子として作用するホスフィン官能基を導入する必要がある。³⁸⁾

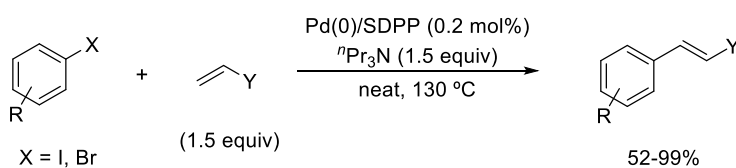
Figure 2-7 Pd(0)/SDPP



Scheme 2-13 Pd(0)/SDPP を触媒とした鈴木-宮浦反応



Scheme 2-14 Pd(0)/SDPP を触媒とした溝呂木-ヘック反応



第三項 当研究室で開発した不均一系パラジウム触媒

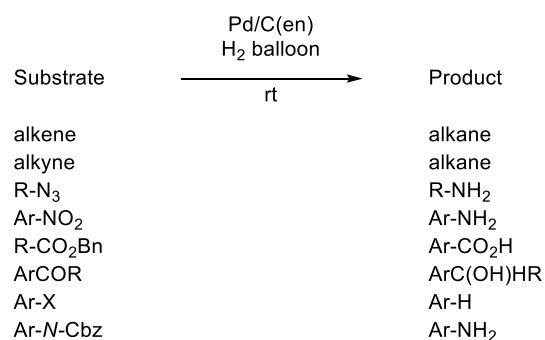
著者が所属していた研究室では、パラジウム炭素(Pd/C)に触媒毒となるエチレンジアミンやジフェニルスルフィドを配位・固定化して、活性を適度に抑制した触媒を開発し、触媒毒の添加を必要としない官能基選択的接触還元反応を報告している。^{6-14,39)}また、様々な素材を担体とする、不均一系パラジウム触媒の一般性ある調製法を確立し、担体の物性に依存した活性を示す接触還元触媒を開発している。

Pd/C を触媒とした接触還元反応に窒素性塩基を添加すると、Pd/C の触媒活性が抑制され官能基選択的接触還元が進行する。⁴⁰⁻⁴²⁾この知見をさらに展開して、分子内に2つのアミノ基を持つエチレンジアミン(en)と5% Pd/Cをメタノール中48時間混合することで、enがパラジウムに対して二座配位した、パラジウムとenの1:1複合体Pd/C(en)が調製されている。⁶⁻¹⁴⁾

Pd/C(en)の使用により、Pd/Cを触媒とした接触還元条件下では水素化分解される、脂肪族N-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)保護基、芳香族および脂肪族ベンジルエーテル、エポキシド、ベンジルアルコール及びO-tert-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基を還元することなく、

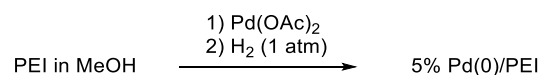
アルケン、アルキン、ベンジルエステル、ニトロ基及びアジドを選択的に水素化することができる。窒素性塩基を添加することなく官能基選択的接触還元が実施する点に特徴がある (Scheme 2-15)。

Scheme 2-15 Pd/C(en)を触媒とした官能基選択的接触還元



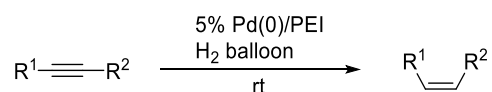
en 構造が連続するポリエチレンジアミン(PEI)は、パラジウムを効率的に配位・捕捉する。^{43, 44)} PEI のメタノール溶液に Pd(OAc)₂ を溶解し、水素雰囲気下攪拌するだけで、Pd(0)/PEI を調製することができる (Scheme 2-16)。

Scheme 2-16 Pd(0)/PEI の調製方法



Pd(0)/PEI の接触還元触媒活性は低く、ニトロ基を含むほとんどの還元性官能基は還元されない。アルキンとアルケンではメタノール中では水素化を受けアルカンに変換されるが、配位性の高いジオキサンの添加によりアルケンの還元も抑制され、アルキンからアルケンへの選択的部分水素化が達成された (Scheme 2-17)。アルキンからアルケンへの、代表的な部分水素化反応である Lindlar 法⁴⁵⁾では制御できない、末端アルキンから一置換アルケンへの部分水素化も可能であり、環境負荷の高い鉛やキノリンを添加する必要がない。

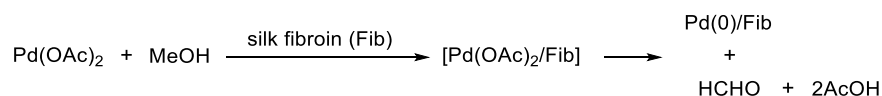
Scheme 2-17 Pd(0)/PEI を触媒としたアルキンからアルケンへの接触水素化反応



カイコが分泌する絹糸の主成分であるフィブロインタンパク (Fib) は、パラジウムを被毒する含硫黄アミノ酸をほとんど含まないため、⁴⁶⁾ Fib を接触還元触媒の担体とすることで、ペ

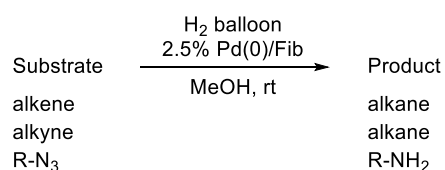
プチド構造に基づく触媒活性の発現が期待される。 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ のメタノール溶液にフィブロインを浸して室温で放置すると、黒色の $\text{Pd}(0)/\text{Fib}$ が生成する(Scheme 2-18)。^{47,48)}フィブロインに吸着した 2 価パラジウムは、メタノールを還元剤として 0 価パラジウムに変換されている。

Scheme 2-18 $\text{Pd}(0)/\text{Fib}$ の調製



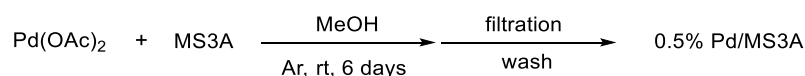
$\text{Pd}(0)/\text{Fib}$ を触媒とすると、芳香族 *N*-Cbz 基、芳香族ケトン、芳香族アルデヒド、芳香族ハロゲンおよび脂肪族ベンジルエーテル存在下、アルキン、アルケンおよびアジドを選択的に水素化することができる(Scheme 2-19)。

Scheme 2-19 $\text{Pd}(0)/\text{Fib}$ を触媒とした官能基選択的接触水素化反応



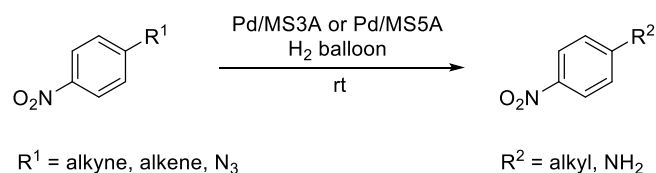
合成ゼオライトの一種であるモレキュラーシーブ 3A (MS3A)とモレキュラーシーブ 5A (MS5A)を担体とした $\text{Pd}/\text{MS3A}$ および $\text{Pd}/\text{MS5A}$ は、メタノールを還元剤として $\text{Pd}(0)/\text{Fib}$ と類似の方法で調製することができる(Scheme 2-20)。^{15,16)}

Scheme 2-20 $\text{Pd}/\text{MS3A}$ の調製方法



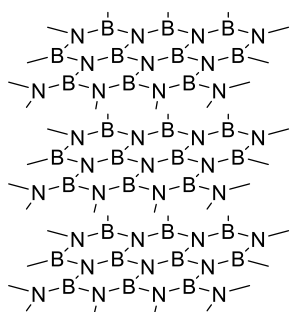
$\text{Pd}/\text{MS3A}$ と $\text{Pd}/\text{MS5A}$ はともにニトロ基を残したままでアルキン、アルケンおよびアジドを選択的に水素化する (Scheme 2-21)。

Scheme 2-21 $\text{Pd}/\text{MS3A}$ を触媒とした官能基選択的接触水素化反応

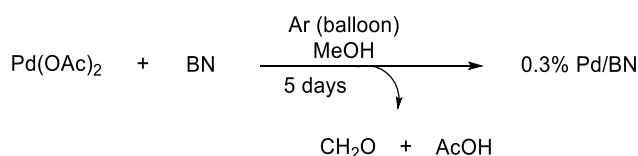


窒素とホウ素が交互に配置された六員環結晶構造の窒化ホウ素(BN) (Figure 2-8)を担体とする Pd/BN (Scheme 2-22)は、BN の有効比表面積が低い。また、分子内にバルク状の窒素原子を保持することから、接触還元に対する触媒活性が低く、芳香族ケトン、芳香族ハロゲン、ニトロ基、*N*-Cbz 保護基、ベンジルエステルおよび芳香族ベンジルエーテルの接触還元に対する活性を全く示さず、アルキン、アジドおよびアルケンのみを選択的に還元する(Scheme 2-23)。^{49,50}またジエチレントリアミン(DETA)を共存させると、末端アルキンを含むアルキンをアルケンに効率良く部分水素化することができる (Scheme 2-24)。アジドが共存しても全く水素化されず、末端アルキンのみを選択的に部分還元できる (Scheme 2-25)

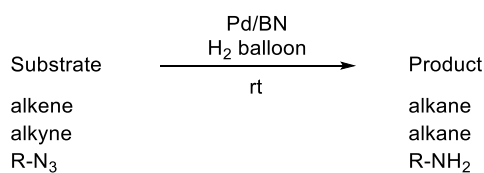
Figure 2-8 窒化ホウ素



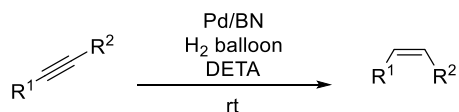
Scheme 2-22 Pd/BN の調製



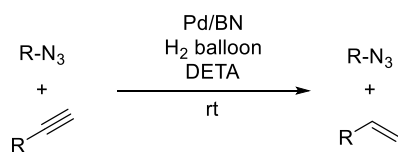
Scheme 2-23 Pd/BN を触媒とした官能基選択的接触水素化反応



Scheme 2-24 トリエチルアミンを添加したアルキンからアルケンへの部分水素化反応

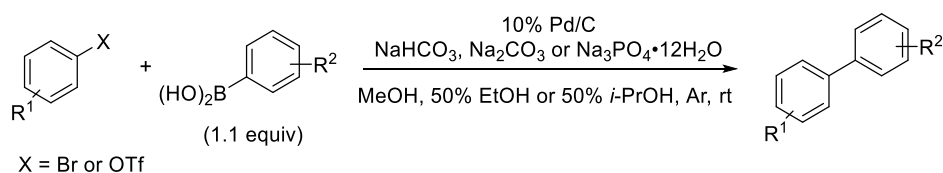


Scheme 2-25 アジド共存下での末端アルキンの選択的部分水素化反応

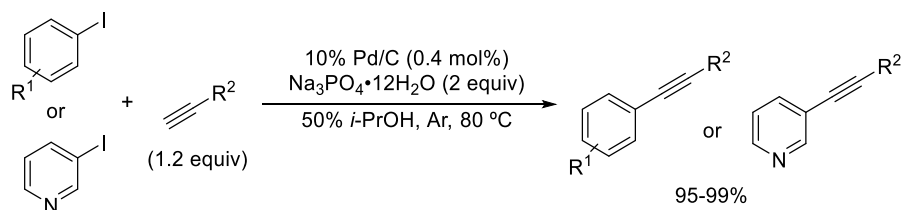


著者が所属していた研究室では、Pd/C を触媒としたリガンドフリー鈴木-宮浦反応 (Schemes 2-26)⁵¹⁻⁵⁴や、リガンドと銅触媒を必要としない菌頭型反応(Scheme 2-27、実際には Heck 反応に分類される)を確立している。⁵⁵これらの反応の進行には、基質の溶解は必ずしも必須ではなく、懸濁状態でもカップリングは効率良く進行する。⁵⁶

Scheme 2-26 Pd/C を触媒としたリガンドフリー鈴木-宮浦反応

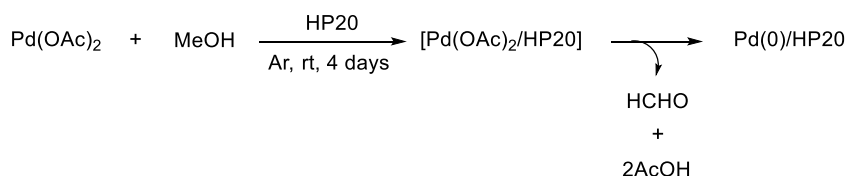


Scheme 2-27 Pd/C を触媒としたリガンド・銅フリー菌頭型反応



スチレンとジビニルベンゼンの共重合体ポリマーである、三菱ケミカル社製合成吸着剤 DIAION HP20 (HP20)を担体としたパラジウム触媒 Pd/HP20 は、Pd/Fib, Pd/MS3A, Pd/BN などと同様に、メタノールを溶媒兼還元剤として調製することができる(Scheme 2-28)。^{57, 58}

Scheme 2-28 Pd(0)/HP20 の調製



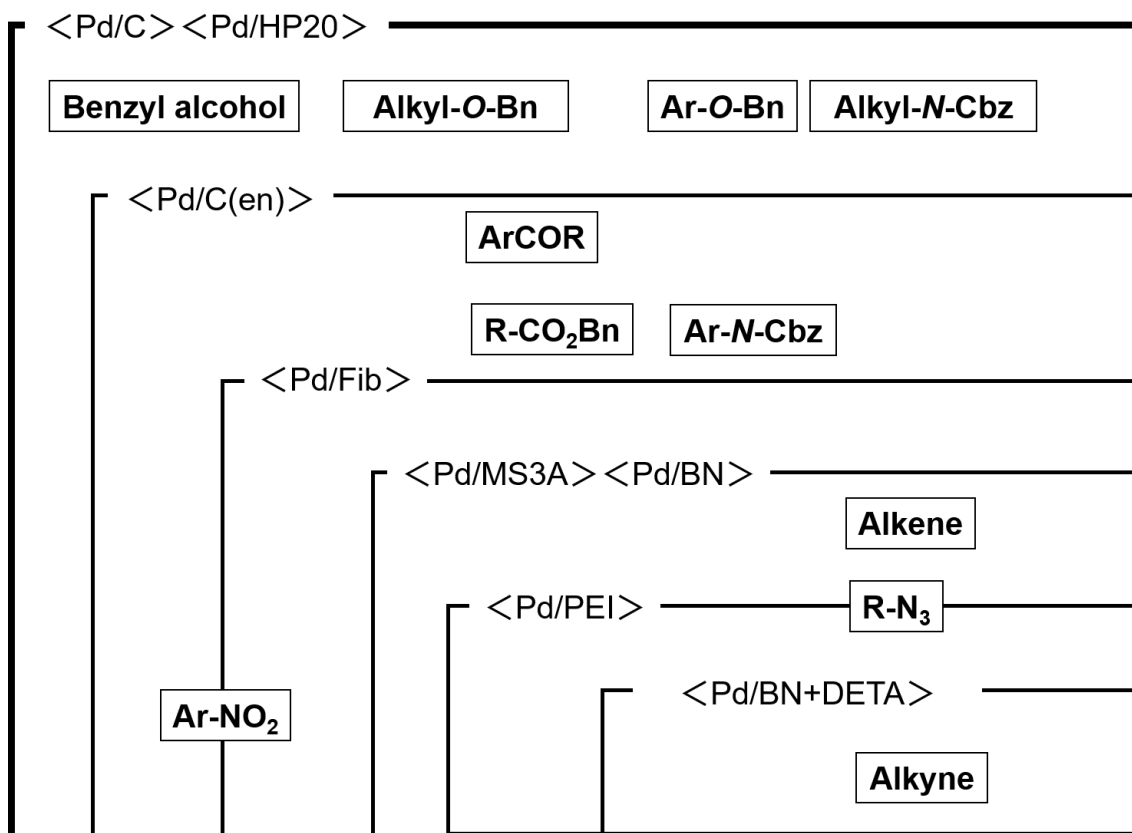
Pd/HP20 は、接触還元に対して Pd/C と同等の高い触媒活性を示し、様々な還元性官能基を効率的に接触還元することができる(Scheme 2-29)。著者が所属していた研究室で開発した、

不均一系パラジウム触媒を用いた接触還元に対する官能基選択性を Figure 2-9 にまとめる。

Scheme 2-29 Pd(0)/HP20 を触媒とした接触水素化反応

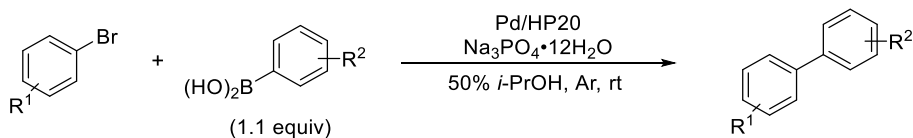
Substrate	$\xrightarrow[\text{rt}]{\text{Pd/HP20, H}_2 \text{ balloon}}$	Product
alkene		alkane
alkyne		alkane
R-N ₃		R-NH ₂
Ar-NO ₂		Ar-NH ₂
R-CO ₂ Bn		Ar-CO ₂ H
ArCOR		ArC(OH)HR
Ar-X		Ar-H
Ar-N-Cbz		Ar-NH ₂
Alkyl-N-Cbz		Alkyl-NH ₂
Ar-O-Bn		Ar-OH
Alkyl-O-Bn		Alkyl-OH
Benzyl alcohol		Ar-CH ₃
R-epoxide		R-OH
R-O-TBDMS		R-OH

Figure 2-9 著者が所属していた研究室で開発した不均一系パラジウム触媒を用いた接触還元に対する官能基選択性



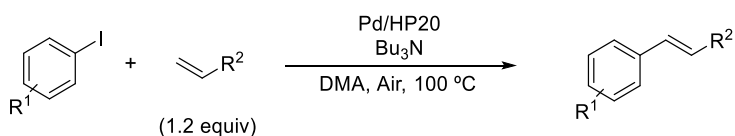
また、Pd/HP20 は、リガンドフリー鈴木–宮浦反応の触媒としても有用であり、様々なビアリール誘導体へのカップリング反応を効率良く触媒する(Scheme 2-30)。

Scheme 2-30 Pd(O)/HP20 を触媒としたリガンドフリー鈴木–宮浦反応

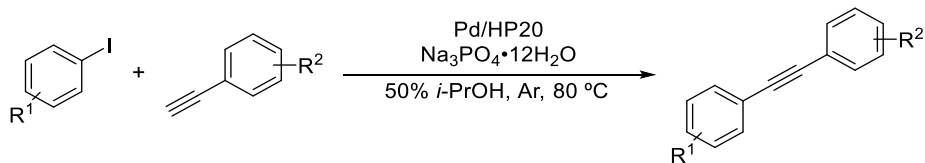


さらにリガンドフリー溝呂木–ヘック反応(Scheme 2-31)や、リガンドと銅触媒を必要としない菌頭型カップリング反応(Scheme 2-32)の触媒としても有効であり、それぞれ汎用性の高い方法論が確立されている。^{57, 58)}

Scheme 2-31 Pd(O)/HP20 を触媒としたリガンドフリー溝呂木–ヘック反応



Scheme 2-32 Pd(O)/HP20 を触媒としたリガンド・銅フリー菌頭型反応



Pd/HP20 の蛍光スペクトルを測定すると、ポリスチレン由来の蛍光とともに長寿命の燐光が観測される。これは、HP20 ベンゼン環 π 電子とパラジウムの d 軌道との相互作用に基づく錯体形成、すなわちベンゼン環 π 電子の配位によりパラジウムが HP20 に保持されていることを示唆している。⁵⁷⁾したがって、HP20 のリガンド効果により、外部からのリガンドを添加しなくてもクロスカップリングが効率良く進行したものと考えている。

著者は、ベンゼン環に加えて、他の官能基とパラジウムとの相互作用に基づく特異的な触媒活性発現を期待して、分子内にイオン交換基を持つモノリス状ポリマーを担体とした 0 価パラジウム触媒にターゲットを絞り、官能基選択的接触還元とリガンドフリークロスカップリング反応における触媒としての適用性を検討することとした。

第三節 不均一系酸触媒を用いたエステル化反応

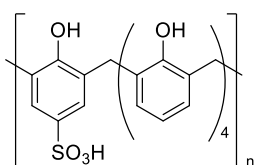
強酸を触媒とした、カルボン酸とアルコールの脱水縮合によるエステル化反応は、副生成物が水のみという環境に配慮した反応である。しかしエステル化反応は可逆反応であり、副

生じた水によるエステルの加水分解も進行する。従って、通常は過剰量のアルコールを用いてエステル化反応の平衡を偏らせて目的のエステル体を得るか、生成する水を系外に除去する必要がある。一般に用いられる酸触媒は、過塩素酸や硫酸などの強酸であり危険が伴う。また、反応後に酸触媒の中和処理も必要なため、安全で取り扱い易く、反応後の触媒除去が容易な固体酸触媒の開発が望まれている。^{59, 60)}

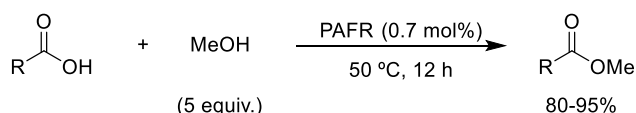
第一項 有機ポリマー型不均一系触媒

Yamada、Uozumi らは、親水性を持つ多孔質 *p*-フェノールスルホン酸-ホルムアルデヒド樹脂(PAFR)を合成し(Figure 2-10)、カルボン酸のエステル化あるいはアルコールのアセチル化用の酸触媒として適用した。⁶¹⁻⁶³⁾反応は無溶媒条件下で進行し(Schemes 2-33 and 2-34)、4 日間の連続フロー反応も達成している(Scheme 2-35)。

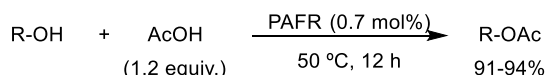
Figure 2-10 *p*-フェノールスルホン酸-ホルムアルデヒド樹脂(PAFR)



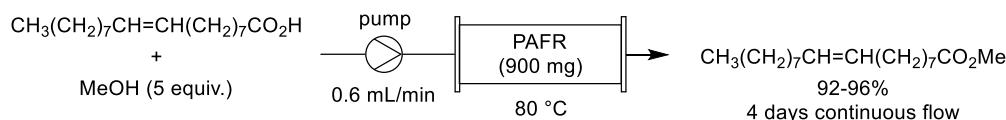
Scheme 2-33 PAFR を触媒としたカルボン酸とアルコールとの直接的エステル化反応



Scheme 2-34 PAFR を触媒としたアルコールのアセチル保護反応



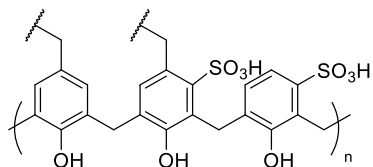
Scheme 2-35 PAFR を触媒とした連続フローエステル化反応



PAFR は、加熱酸性条件で容易に *p* 位のスルホ基が脱離するため、2 回目の再利用からエステル化率が低下していた。最近 Yamada と Uozumi らにより、*p* 位ではなく *m* 位にスルホ基を導入して、安定性向上を図ったポリフェノール誘導体 PART II (Figure 2-11)が開発された。加熱酸性条件下スルホ基の脱離が抑制され、少なくとも 10 回の回収再利用を可能とし

ている。⁶⁴⁾

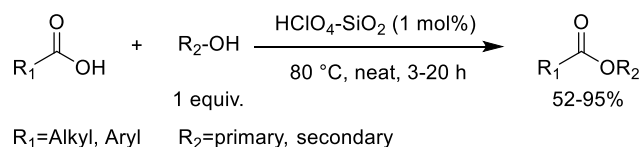
Figure 2-11 PAFR II



第二項 無機化合物型不均一系酸触媒

シリカゲルに過塩素酸を固定した触媒($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$)が Chakraborti らによって開発され、第一級あるいは第二級アルコールを用いた、様々なカルボン酸のエステル化に適用された (Scheme 2-36)。⁶⁵⁾ 1 当量のアルコールで反応が進行するため原子効率が低い。

Scheme 2-36 $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ を触媒としたカルボン酸とアルコールとの直接的エステル化反応

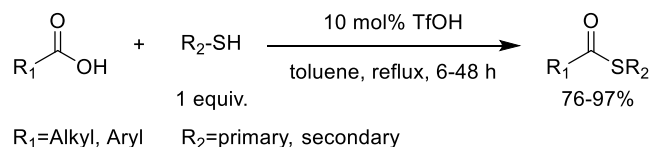


著者は分子内にスルホン酸残基を持つモノリス樹脂を担体としたパラジウム触媒開発研究の過程で、基質カルボン酸とメタノール溶媒との反応でメチルエステルが生成することを見出した。第五章第一節～第五節では、この酸性モノリス樹脂を用いたエステル化反応について論述する。

第四節 酸触媒を用いたカルボン酸とチオールとの直接的チオエステル化反応

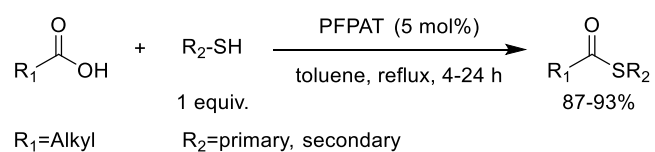
カルボン酸とチオールのチオエステル化反応を進行させるためには、通常はジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)などの縮合剤を使用する必要があり、縮合剤を使用しない直接的チオエステル化反応の報告例は少ない。Kobayashi らはトリフルオロメタンスルホン酸を触媒としたカルボン酸と 1 当量のチオールとのチオエステル化反応に成功している (Scheme 2-37)。⁶⁶⁾

Scheme 2-37 TfOH を触媒としたカルボン酸とチオールの直接的チオエステル化反応



取り扱い易く安定な強酸と弱塩基の塩、ペンタフルオロフェニルアンモニウムトリフレート(PFPAT)を触媒としたチオエステル化反応が Tanabe らにより報告されている(Scheme 2-38)。⁶⁷⁾PFPAT のペンタフルオロフェニル基の疎水性により、反応後に生成する水が触媒から分離するため、反応中に生成する水を除去しなくとも、チオエステルの加水分解反応が抑制されたものと考察されている。

Scheme 2-38 PFPAT を触媒としたカルボン酸とチオールとの直接的チオエステル化反応



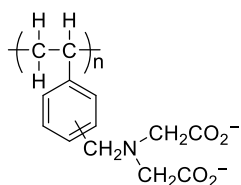
カルボン酸とチオールからチオエステルを直接合成する反応の報告例は少ない。特に、不均一な固体酸を触媒とした報告例は皆無である。著者は、エステル化に加えてチオエステル化に対しても、酸性モノリス樹脂が触媒として機能することを期待して研究に取り組んだ。詳細は第五章第六節で述べる。

第三章 Os/CR11 触媒の開発とアルケンのジオール化反応への適用

第一節 Os/CR11 触媒の調製と揮発性の確認

スチレンとジビニルベンゼンの共重合体(ポリスチレン系合成樹脂)をバックボーンとしたイミノ酢酸系キレート樹脂である DIAION CR11 (CR11, Figure 3-1)は、様々な重金属イオンと選択的にキレート形成するため、水の浄化等に利用されている。⁶⁸⁾当研究室では銅イオンを CR11 で捕捉した銅触媒 CR11 (Cu/CR11)を調製し、不均一系 Huisgen 反応の触媒として利用している。⁶⁹⁾これらの知見を参考にして、CR11 で四酸化オスミウム(OsO₄)を捕捉すれば、揮発性がなく扱いやすい固定化オスミウム触媒を開発できるものと考えた。また、疎水性を示すポリスチレン系合成樹脂では疎水濃縮効果が働き、CR11 に担持されたオスミウムと有機化合物である基質との接触効率の向上も期待されるため反応の加速効果が期待される。

Figure 3-1 DIAION CR11



Os がすべて CR11 に吸着された場合に触媒の 5 重量%となるように計算した OsO₄ のメタノール溶液に CR11 を懸濁して、アルゴン雰囲気下 3 日間攪拌した。この間、OsO₄ に由来する 4 価 Os は CR11 に吸着され、OsO₄ のメタノール溶液は淡黄色から緑、青、灰色を経由して、最終的に無色となった。無色の CR11 は淡い紫色に着色された。これを吸引ろ取、減圧乾燥して 5% Os/CR11 を調製した(Scheme 3-1, Figure 3-3)。誘導結合プラズマ発行分光分析(ICP-AES)により、使用した OsO₄ の 0.13%に相当する Os がろ液中に残存していることが明らかになり、樹脂上 Os の正確な担持量を 4.6 wt%と決定した。

Scheme 3-1 5% Os/CR11 の調製

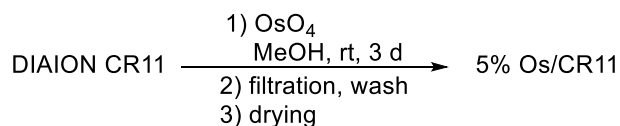
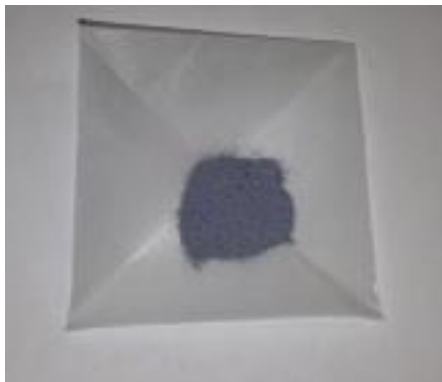


Figure 3-2 CR11



Figure 3-3 5% Os/CR11



NMR チューブに 5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol) を添加し、無色の脱脂綿を上部に詰めて、5% Os/CR11 の揮発性を確認した(Figure 3-4(b))。比較対象として 4% OsO₄ 水溶液(15.2 μL , 2.50 μmol) を入れた NMR チューブを同様に準備した(Figure 3-4(a))。4% OsO₄ 水溶液を添加したチューブの脱脂綿は徐々に灰色に変色し、2 週間後には Figure 3-5(a) の様に変色したが、5% Os/CR11 を添加したチューブの脱脂綿は変色しなかったことから、5% Os/CR11 から Os が揮発して漏れ出すことはない と判断した(Figure 3-5(b))。

Figure 3-4 Os の揮発性検討 (開始直後)

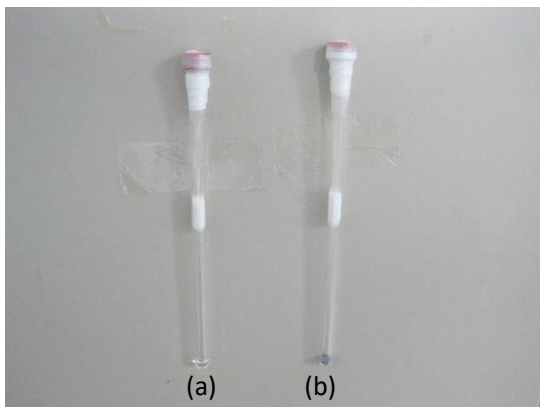
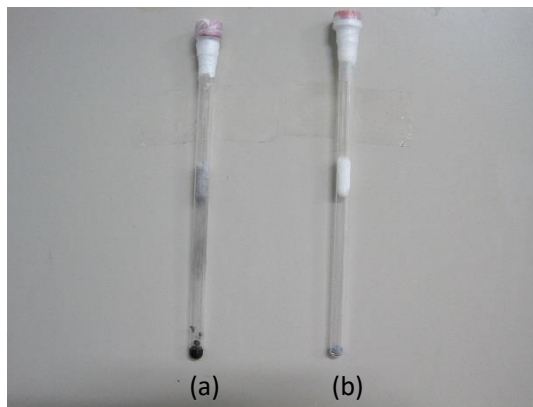


Figure 3-5 Os の揮発性検討 (2 週間後)



(a): 4% OsO₄ 水溶液, (b): 5% Os/CR11

第二節 反応条件の最適化

スチレン(0.25 mmol)と 5 mol% の 5% Os/CR11 を室温で 5 時間反応して、溶媒と再酸化剤の効果を確認した(Table 3-1)。1.5 当量の *N*-メチルモルホリン *N*-オキシド(NMO)を再酸化剤として、アセトン溶媒中で反応したところ、反応は全く進行しなかった(Table 3-1, Entry 1)。反応中間体であるオスミウム酸エステルの加水分解が不十分である可能性を考慮して、アセトンと水の混合溶媒を使用したところ(Table 3-1, Entries 2-4)、アセトン—水(7 : 3)の混合溶媒中で反応は最も効率よく進行し、目的のジオール体を 75% の収率で得ることができた(Table

3-1, Entry 3)。また *t*-ブチルアルコール中では基質に対して 2 当量の水を添加した場合に最も良い収率で目的のジオール体が生成した(Table 3-1, Entries 5-8)。しかし水を増量すると反応効率の低下が認められた(Table 3-1, Entries 6 and 7)。アセトン-水(7:3)の混合溶媒中で、*tert*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP, 70% in H₂O)とフェリシアン化カリウム(K₃[Fe(CN)₆])の再酸化剤としての効果を確認したが、いずれも十分な効果が認められなかったため、NMO を選択して以下の反応検討を進めることとした(Table 3-1, Entries 9 and 10)。

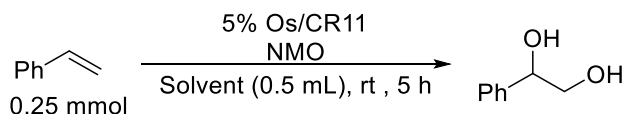
Table 3-1 5% Os/CR11 を触媒とするスチレンのジオール化：溶媒と酸化剤の検討

Entry	Solvent	Oxidant	Yield (%) ^a
1	アセトン	NMO	Trace
2	アセトン - H ₂ O (6:4)	NMO	60
3	アセトン - H ₂ O (7:3)	NMO	75
4	アセトン - H ₂ O (8:2)	NMO	70
5	<i>t</i> -ブチルアルコール	NMO	74
6	<i>t</i> -ブチルアルコール - H ₂ O (8:2)	NMO	64
7	<i>t</i> -ブチルアルコール - H ₂ O (9:1)	NMO	74
8	<i>t</i> -ブチルアルコール - H ₂ O (2 equiv) ^b	NMO	81
9	アセトン - H ₂ O (7:3)	TBHP	43
10	アセトン - H ₂ O (7:3)	K ₃ [Fe(CN) ₆]	0

a: Determined by ¹H NMR using 1,3-benzodioxole as the internal standard. b: Conditions: 9.0 μL H₂O was used.

次に、5% Os/CR11 と NMO の添加量を検討した(Table 3-2)。アセトン-水(7:3)混合溶媒中で 1.5 当量の NMO を使用すると、反応性の低下なく 5% Os/CR11 の使用量を 0.8 mol%まで減量できたが(Table 3-2, Entries 1-3)、0.5 mol%では変換率が著しく低下した(Table 3-2, Entry 4)。また、5% Os/CR11 の使用量を 1 mol%に固定して、NMO の使用量を検討したところ(Table 3-2, Entries 2, 5, and 6)、1.1 当量でも反応は十分進行し、目的のジオール体が 82%の単離収率で得られた(Table 3-2, Entry 5)。しかし *t*-ブチルアルコール溶媒中では、2 当量の水の添加の有無に関わらず、5% Os/CR11 の減量は困難であった(Table 3-2, Entries 7-10)。

Table 3-2 5% Os/CR11 を触媒とするスチレンのジオール化：触媒と NMO 量の検討



Entry	5% Os/CR11 (mol%)	NMO (equiv)	Solvent	Yield (%) ^a
1	5	1.5	アセトン - H ₂ O (7:3)	75
2	1	1.5	アセトン - H ₂ O (7:3)	77
3	0.8	1.5	アセトン - H ₂ O (7:3)	72
4	0.5	1.5	アセトン - H ₂ O (7:3)	37
5	1	1.1	アセトン - H ₂ O (7:3)	89 (82) ^b
6	1	1.0	アセトン - H ₂ O (7:3)	74
7	5	1.5	<i>t</i> -ブチルアルコール	74
8	1	1.5	<i>t</i> -ブチルアルコール	41
9 ^c	5	1.5	<i>t</i> -ブチルアルコール	81
10 ^c	1	1.5	<i>t</i> -ブチルアルコール	41

a: Determined by ¹H NMR spectroscopy using 1,3-benzodioxole as the internal standard. b: Isolated yield is shown in parentheses. c: Conditions: 2 equiv of H₂O (9.0 μL) was used.

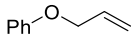
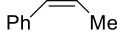
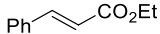

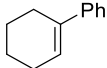
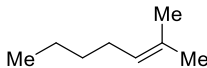

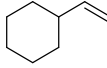
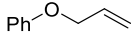
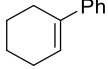
第三節 基質適用性の検討

1 mol% の 5% Os/CR11 を触媒として 1.1 当量の NMO 存在下、70%アセトン水溶液中室温で様々なアルケンのジオール化反応を検討した (Table 3-3, Entries 1-10)。一置換アルケンの場合には、短時間・高収率で目的のジオール体が得られた (Table 3-3, Entries 1-5)。多置換アルケンでも、官能基の置換位置や環状、非環状に関わらず反応は良好に進行した (Table 3-3, Entries 7-10)。また OsO₄ との比較でも、5% Os/CR11 は同等あるいはそれ以上の高い触媒効果を示した (Table 3-3, Entries 1, 5, and 9)。*t*-ブチルアルコール中でも 2 当量の水を添加すれば、様々なアルケンのジオール化反応が進行することが明らかとなった (Table 3-3, Entries 11-14)。

Table 3-3 5% Os/CR11 触媒による様々なアルケンのジオール化反応

Reaction scheme showing the dihydroxylation of various alkenes (0.25 mmol) using 5% Os/CR11 (1 mol%) and NMO (1.1 equiv) in 70% aqueous acetone (0.5 mL) at room temperature (rt), yielding diols.

Entry	Alkene	Time (h)	Yield (%) ^a
1		5 (4) ^b	82 (78) ^b
2		5	95
3		4	85
4		3.5	100

5		4 (5) ^b	99 (81) ^b
6		8	85
7		21	75
8		5.5	82
9		5 (4) ^b	98 (94) ^b
10		6	75
11 ^c		24	86
12 ^c		24	82
13 ^c		24	80
14 ^c		24	89

a: Isolated yield. b: 4% aqueous OsO₄ was used instead of 5% Os/CR11. c: The reaction was carried out using 5 mol% of 5% Os/CR11, 1.5 equiv. of NMO, 2 equiv of water in *t*-butyl alcohol.

第四節 5% Os/CR11 の再利用検討とオスミウムの溶出

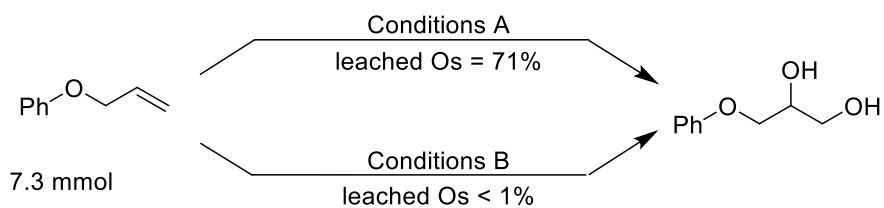
70%アセトン水溶液と(Table 3-4, Conditions A)、*t*-ブチルアルコールに 2 当量の水を添加した溶媒を使用して(Table 3-4, Conditions B)、アリルフェニルエーテルのジオール化反応における 5% Os/CR11 の回収再利用を検討した(Table 3-4)。その結果、いずれの溶媒中でも再利用を重ねるごとにジオール体の収率は低下した。反応溶媒中へのオスミウムの溶出率を ICP-AES にて測定したところ、Conditions A では 71%の Os の溶出が確認されたが、Condition B では溶出率は 1%未満であった(Scheme 3-2)。

Table 3-4 5% Os/CR11 の再利用検討

Run	Conditions A ^b	Yield (%) ^a	
		Conditions A ^b	Conditions B ^c
1	100	86	86
2 (1 st reuse)	87	79	79
3 (2 nd reuse)	36	41	41

a: Determined by ¹H NMR spectroscopy using 4-nitrotoluene as an internal standard. b: Conditions A: 5% Os/CR11 (1 mol%), NMO (1.1 equiv), 70% aq acetone, 4 h. c: Conditions B: 5% Os/CR11 (5 mol%), NMO (1.5 equiv), H₂O (2 equiv), *t*-butyl alcohol, 24 h.

Scheme 3-2 反応溶媒中へのオスミウムの溶出検討



以上、DIAION CR11 を単体とした新しい不揮発性オスミウム触媒(Os/CR11)を開発し、様々なアルケンのジオール化反応に適用した。Os/CR11 は秤量しやすく、アンプル瓶に保管する必要がないため、環境にやさしく操作性に優れている。また、*t*-ブチルアルコールを溶媒とすると反応液中へのオスミウムの溶出は 1%未満に抑えられることから、工業化への適用が期待される。

第四章 Pd/モノリス触媒の開発と有機反応への応用

第一節 モノリス樹脂の特徴とPd/モノリスの調製

モノリスとは三次元網目状に連続した細孔構造を持つ物質の総称である。オルガノ株式会社は、スチレンとジビニルベンゼンの共重合体を基本骨格とした、スポンジ状多孔質構造のモノリス樹脂を開発している(Figure 4-1)。¹⁸⁾当該モノリス樹脂は、細孔容積が0.5~10 mL/gと大きく、有機化合物のみならず水との親和性にも優れた両親媒性を示す。オルガノ株式会社では、スルホ基を陽イオン交換基および硝酸トリメチルアンモニウム基を陰イオン交換基とする、2種類のモノリス樹脂[それぞれモノリス-SO₃H (CM)およびモノリス-N⁺Me₃NO₃⁻ (AM)]を製造しており(Figures 4-2 および 4-3)、後者に担持したパラジウム触媒[Pd/モノリス-N⁺Me₃NO₃⁻ (Pd/AM)]は超純水の製造に利用されている。¹⁹⁾しかし、Pd/AMの有機反応触媒としての適用例はなく、また、陽イオン交換モノリス樹脂(CM)へのパラジウムの担持は検討されていなかった。そこで、CMを担体とするパラジウム触媒[Pd/モノリス-SO₃H (Pd/CM)]も新たに開発し、Pd/AMとPd/CMを触媒とした接触還元反応とクロスカップリング反応を検討することで、両親媒性多孔質モノリス樹脂に加え、2種類の異なる官能基の性質に由来する特徴的官能基選択的触媒の開発が可能となるものと考えた。

Figure 4-1 モノリス樹脂の多孔質構造

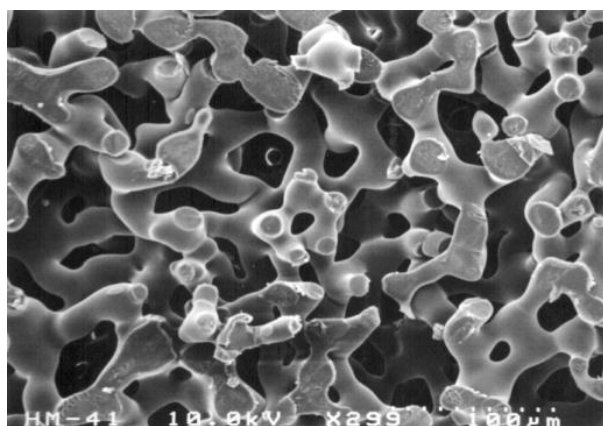


Figure 4-2 陰イオン交換モノリスの構造

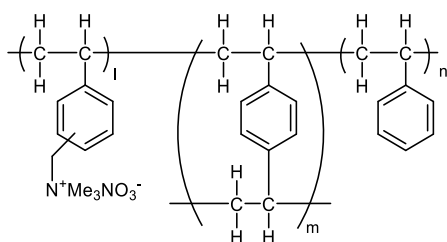
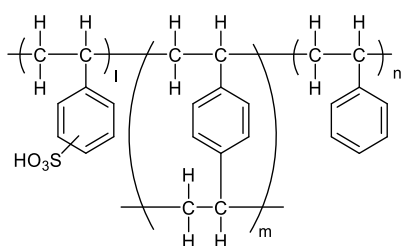
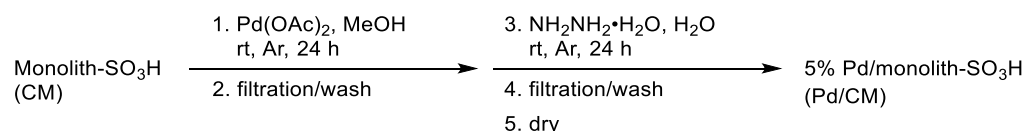


Figure 4-3 陽イオン交換モノリスの構造



Pd 種がすべて陽イオン交換モノリス(CM)に吸着された場合に 5 重量%となるように計算した $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ の MeOH 溶液に約 1-2 mm 角の立方体にカットした無色の乾燥 CM(Figure 4-3) を懸濁し、Ar 雰囲気下 24 時間攪拌した。 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ に由来する 2 価 Pd は時間依存的にモノリスに吸着され、モノリスは無色から褐色に変色した。褐色のモノリスをろ取し、水中、ヒドラジーン-水和物で還元処理したところ黒変し、Pd が 0 価に還元されたことが示された。これを吸引ろ取、減圧乾燥して Pd/モノリス- SO_3H (Pd/CM)を調製した(Scheme 4-1)。Pd の担持量は、ろ液中に Pd が残存していないことを原子吸光分析法で確認して 5%と決定した。また、超純水の調製に使用されている、陰イオン交換基置換型ポリスチレン系モノリスを担体とする Pd 触媒[3.9% Pd/モノリス- $\text{N}^+\text{Me}_3\text{NO}_3^-$ (3.9% Pd/AM)]はオルガノ社から提供していただいた。

Scheme 4-1 5% Pd/モノリス- SO_3H (5% Pd/CM)調製方法



Pd/AM と Pd/CM の透過型電子顕微鏡(TEM)画像を Figure 4-4 と Figure 4-5 に示した。いずれも数 nm の Pd 粒子が凝集して、数十 nm の比較的大きなクラスターを形成していることが分かる。

Figure 4-4 3.9% Pd/モノリス-N⁺Me₃NO₃⁻ (3.9% Pd/AM)のTEM 画像

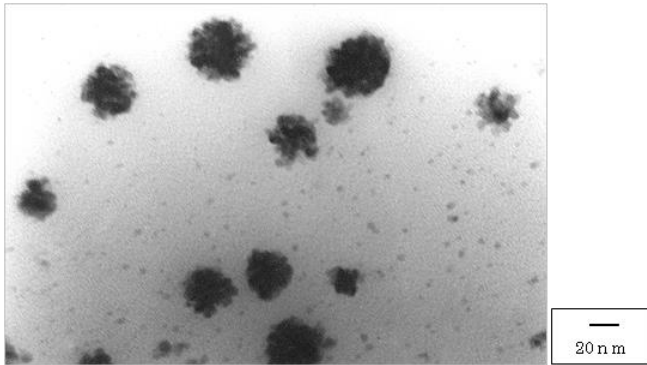
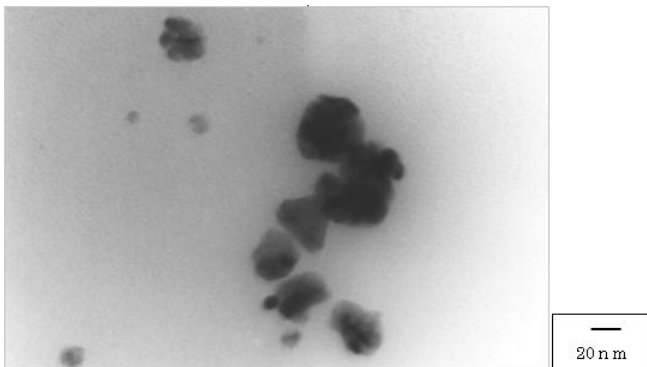


Figure 4-5 5% Pd/モノリス-SO₃H (5% Pd/CM) のTEM 画像



電子線マイクロアナライザで触媒の断面を解析したところ、3.9% Pd/AM は Pd が中間層に一部局在化した部分が存在するが(Figure 4-6)、5% Pd/CM では内部まで均一に分布していることが明らかとなった(Figure 4-7)。

Figure 4-6 3.9% Pd/モノリス-N⁺Me₃NO₃⁻ (3.9% Pd/AM)の電子線マイクロアナライザ画像

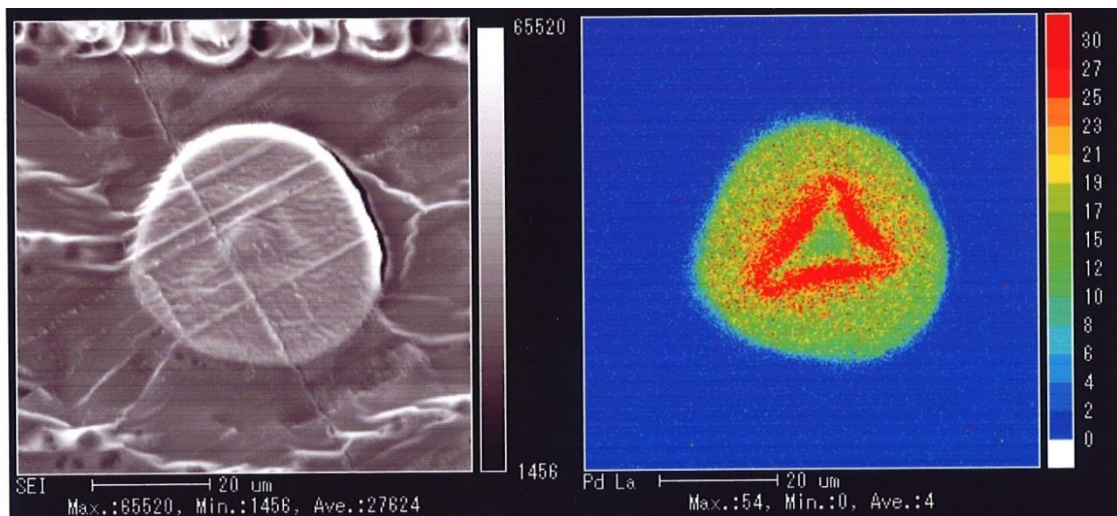
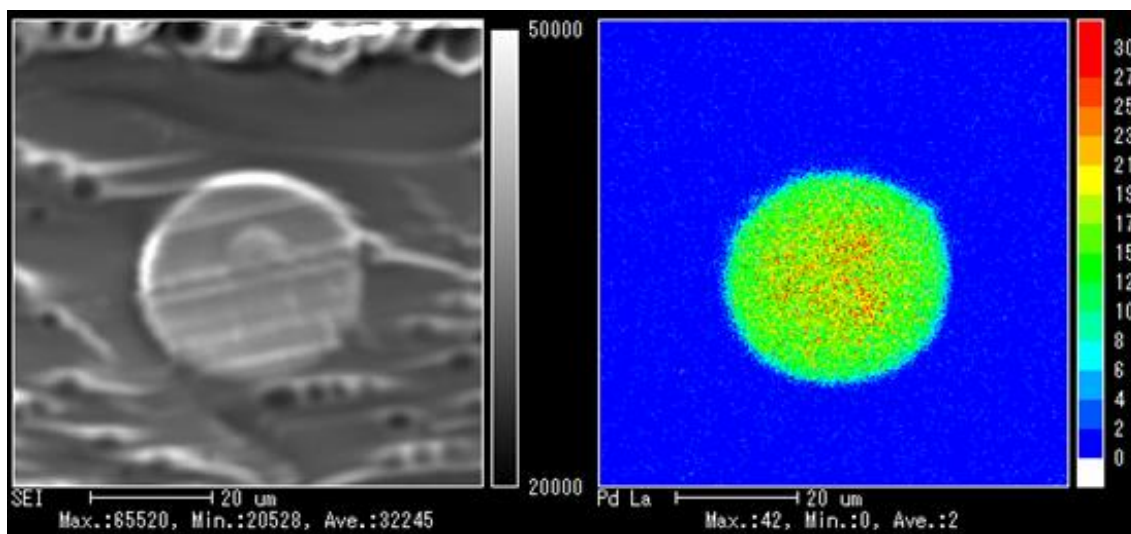


Figure 3-7 5% Pd/モノリス-SO₃H (5% Pd/CM) の電子線マイクロアナライザ画像



第二節 Pd/モノリスを触媒とした官能基選択的接触還元

第一項 Pd/モノリスの触媒活性評価

3.9% Pd/AM (3.9% Pd/モノリス-N⁺Me₃NO₃⁻)あるいは5% Pd/CM (5% Pd/モノリス-SO₃H)を1 mol%使用して、MeOH中水素雰囲気下、常温常圧で、分子内に様々な還元性官能基を持つ基質の接触還元を検討した。その結果、アルキン(Table 4-1, Entries 1 and 2)、アジド(Table 4-1, Entries 3 and 4)、アルケン(Table 4-1, Entries 5 and 6)およびニトロ基(Table 4-1, Entries 7 and 8)は速やかに水素化され、対応する還元生成物がほぼ定量的に生成した。

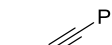
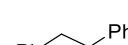
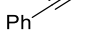
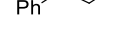
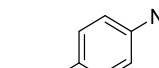
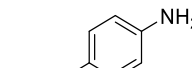
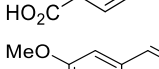
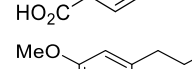
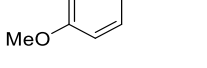
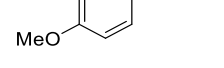
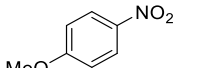
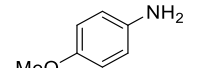
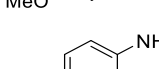
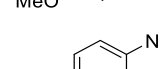
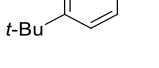
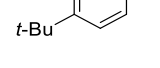
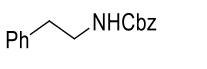
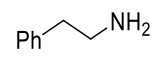
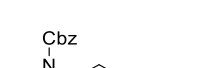
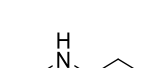
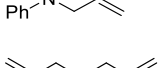
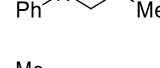
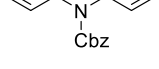
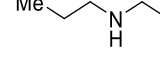
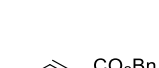
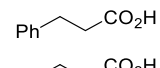
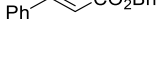
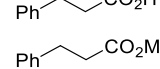
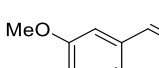
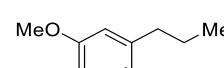
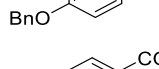
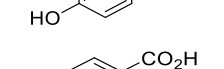
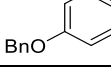
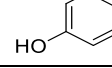








N-ベンジルオキシカルボニル(Cbz)基で保護された第一級アミンの脱保護(水素化分解)は室温で円滑に進み、それぞれ対応する芳香族(Table 4-1, Entries 9 and 10)および脂肪族アミン(Table 4-1, Entries 11 and 12)が得られた。N-Cbz基で保護された第二級アミンの脱保護は、基質によっては昇温する必要があるが(Table 4-1, Entries 13, 15 and 16)、いずれも良好に進行した(Table 4-1-2, Entries 13-16)。

ベンジルエステルも効率良く水素化分解されカルボン酸が生成するが(Table 4-1, Entries 17 and 18)、担体分子内にスルホ基を持つ5% Pd/CMでは、MeOHによる酸触媒的エステル交換が一部確認された(Table 4-1, Entry 18)。芳香族ベンジルエーテルも脱保護され(Table 4-1, Entries 19-22)、ベンジルエステルと芳香族ベンジルエーテルが共存しても、問題なく水素化分解された(Table 4-1, Entries 21 and 22)。しかしEntry 22では、Pd/CM触媒を使用した場合も、Entry 18に示したようなベンジルエステルからメチルエステルへのエステル交換は確認されなかった。これは、基質あるいは生成物のベンゼン環に導入されたベンジルオキシ基やフェノール性ヒドロキシ基の電子供与効果により、カルボニル炭素の求電子性が低下しMeOHによる求核付加が進行しなかったものと考察している。

ところで、3.9% Pd/AMを触媒とした場合には、芳香族ケトンの水素化はほとんど進行せ

ず(Table 4-1, Entries 23 and 25)、芳香族ケトンを保持したまま、共存するアルケンを選択的に水素化することができた(Table 4-1, Entry 25)。3.9% Pd/AM 触媒下の反応では、ベンジルアルコールは全く水素化分解を受けないことが確認された(Table 4-1, Entries 27 and 29)。なお、5% Pd/CM を触媒とした場合には、芳香族ケトンが水素化されて生成するベンジルアルコールの水素化分解(脱水反応)も進行した(Table 4-1, Entries 24 and 26)。同様に、ベンジルアルコールを基質とした反応でも水素化分解が効率良く進行し、対応するアルカンが単一の生成物として得られた(Table 4-1, Entries 28 and 30)。

Table 4-1 接触還元における触媒活性評価

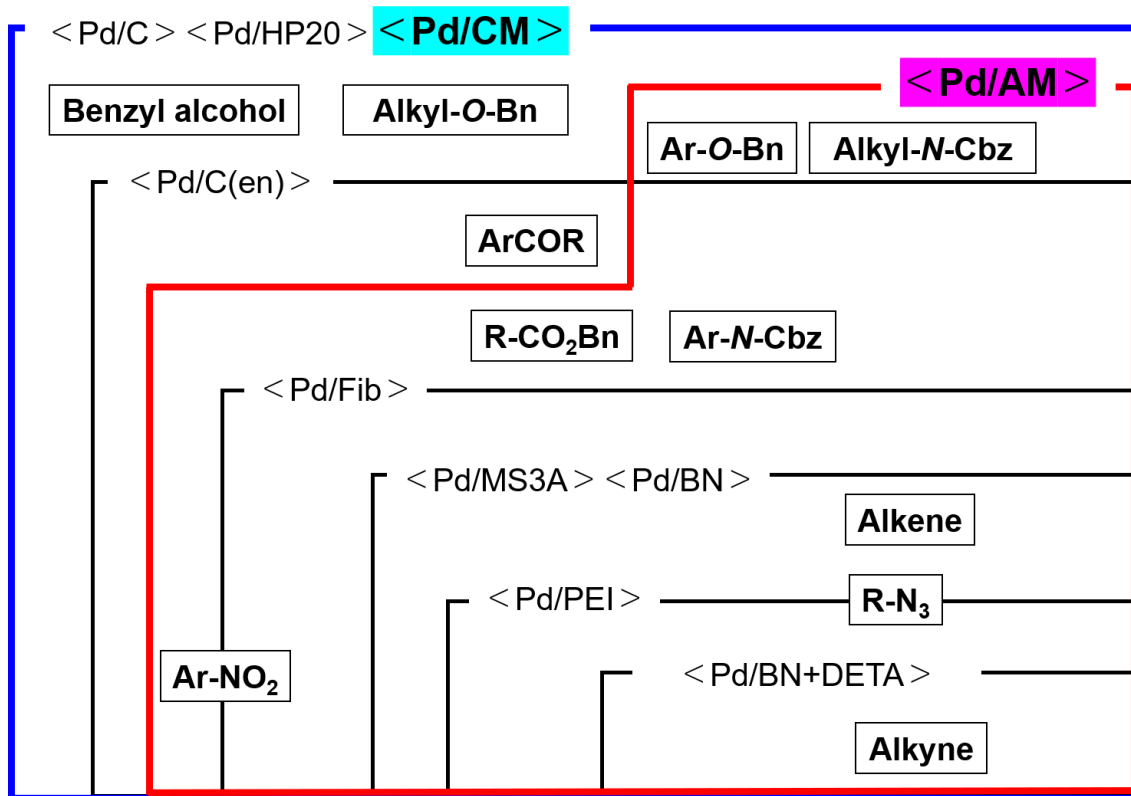
Substrate		H ₂ balloon Cat. (1 mol%) MeOH (1 mL), rt		Product	
0.2 mmol					
Entry	Substrate	Product	Cat.	Time (h)	Yield (%)
1			3.9% Pd/AM	3	100
2			5% Pd/CM	2.5	99
3			3.9% Pd/AM	1.5	97
4			5% Pd/CM	1.5	89
5			3.9% Pd/AM	2	100
6			5% Pd/CM	2	98
7			3.9% Pd/AM	4	97
8			5% Pd/CM	1.5	100
9			3.9% Pd/AM	2	100
10			5% Pd/CM	4	100
11			3.9% Pd/AM	4	100
12			5% Pd/CM	17.5	90
13 ^a			3.9% Pd/AM	6.5	98
14			5% Pd/CM	6.5	96
15 ^a			3.9% Pd/AM	1	100 ^b
16 ^{a,c}			5% Pd/CM	1	100 ^b
17			3.9% Pd/AM	24	100
18			5% Pd/CM	5.5	100 (44 : 56)
19 ^a			3.9% Pd/AM	3.5	100
20			5% Pd/CM	1	96
21			3.9% Pd/AM	16.5	100
22			5% Pd/CM	24	100

23			3.9% Pd/AM	24	— ^d
24			5% Pd/CM	10	100
25			3.9% Pd/AM	24	100
26			5% Pd/CM	24	95
27			3.9% Pd/AM	24	— ^e
28			5% Pd/CM	2	94
29			3.9% Pd/AM	24	100
30 ^a			5% Pd/CM	24	100 ^b

a: Reaction was carried out at 40 °C. b: Reaction was carried out in CD₃OD due to the volatility of the substrate/product, and 100% conversion to the product was confirmed by ¹H NMR after removing the catalyst by filtration. c: 2 mol% of the catalyst was used. d: A mixture of the starting material and product was obtained in 98% yield in the ratio of 99 : 1, respectively. e: A mixture of the starting material and product was obtained in 100% yield in the ratio of 97 : 3, respectively.

次頁に Pd/AM と Pd/CM の官能基選択的接触還元触媒活性のまとめを示す(Figure. 3-8)

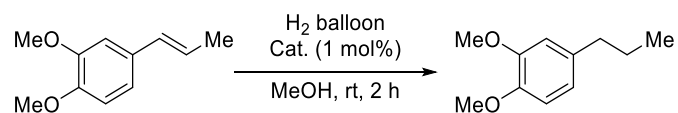
Figure 3-8 Pd/AM と Pd/CM の官能基選択的接触還元触媒活性



第二項 触媒の再利用検討と反応溶媒中へのパラジウム溶出確認

触媒の回収・再利用は、コストとともに貴金属である Pd 使用量の削減の観点から重要である。1,2-ジメトキシ-4-(1-プロペニル)ベンゼンの接触還元反応をモデルとして、3.9% Pd/AM と 5% Pd/CM それぞれの触媒回収・再利用を検討した。その結果、いずれも活性の低下なく少なくとも 5 回までの回収・再利用が可能であった (Table 4-2)。

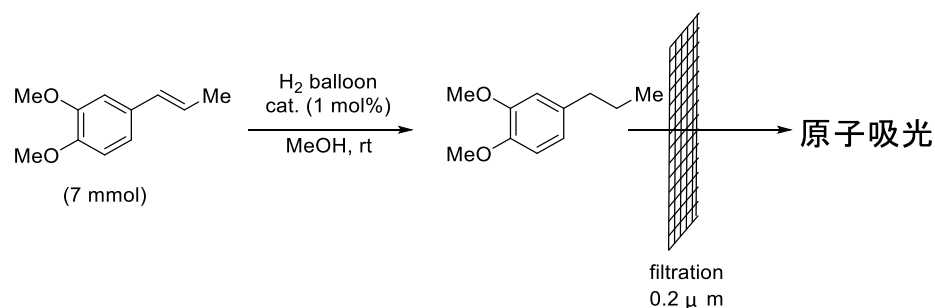
Table 4-2 接触還元における触媒の回収再利用検討



Run	3.9% Pd/AM		5% Pd/CM	
	Yield (%) of product	Recovered Pd/AM (%)	Yield (%) of product	Recovered Pd/CM (%)
1 st	100	96	94	100
2 nd	97	97	99	99
3 rd	100	99	100	99
4 th	99	96	100	99
5 th	100	100	100	100

1,2-ジメトキシ-4-(1-プロペニル)ベンゼンの接触還元反応終了後、触媒をろ去したろ液中の Pd 種含量を原子吸光法で測定した。その結果、いずれの触媒も反応濾液中には Pd 種の溶出は確認されなかった(<1 ppm)。したがって、3.9% Pd/AM と 5% Pd/CM は不均一系触媒として機能していることが確認された(Table 4-3)。

Table 4-3 接触還元における反応溶液中へのパラジウム溶出確認



Cat.	Leaching
3.9% Pd/AM	Not detected (<1 ppm)
5% Pd/CM	Not detected (<1 ppm)

第三節 Pd/モノリスを触媒としたクロスカップリング反応

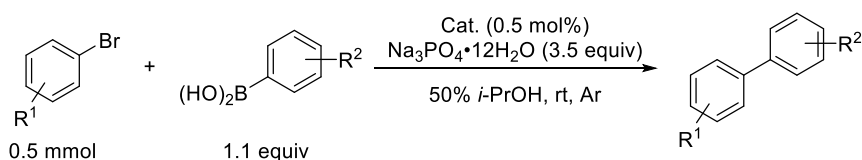
鈴木-宮浦反応に代表されるクロスカップリング反応は、医薬品や機能性材料の骨格合成法として有用である。著者が所属する研究室では、第二章第二節第三項で述べたように 10% Pd/C や 10% Pd/HP20 を触媒とするリガンドフリー鈴木-宮浦反応、溝呂木-ヘック反応、菌頭型反応を確立している。⁵¹⁻⁵⁸モノリス状ポリマーは両親媒性物質であるため、疎水性あるいは親水性を示すいずれの有機化合物にも親和性を示す。したがって、担体上の Pd 種と様々な有機化合物との効率的接触による触媒活性の向上が期待される。著者は、モノリス樹脂担持型 Pd 触媒の適用拡大を目的として、クロスカップリング反応に対する触媒活性を確認した。

第一項 鈴木-宮浦反応

Pd/モノリス(3.9% Pd/AM あるいは 5% Pd/CM)を触媒として 3.5 当量の Na₃PO₄·12H₂O 存在下、2-プロパノール(以下、*i*-PrOH)中室温で芳香族臭素化合物とフェニルボロン酸誘導体のカップリング反応を検討した。比較のため、Table 4-4 には、以前当研究室で報告した 10% Pd/C 触媒による結果も示している。^{53, 58}芳香族臭素化合物の種類により反応時間にばらつきはあるが、3.9% Pd/AM と 5% Pd/CM のいずれを触媒とした場合も、10% Pd/C と同様に概ね良好な収率で目的とするクロスカップリング体が生成した(Table 4-4, Entries 1-18)。なお、無保護のアミノ基が置換した 4-ブロモアニリンを基質とすると、10% Pd/C では 24 時間でも反応は完結しなかったが、モノリス担持型 Pd 触媒ではわずか 1 時間程度で完結した(Table 4-4,

Entries 10 and 11)。これは、4-ブロモアニリンの親水性アミノ基が、10% Pd/C の担体である活性炭よりも、両親媒性を示すモノリス樹脂に親和性を示すため、Pd と効率良く接触できた結果であると考察している。なお、フェニルボロン酸は、芳香環上官能基の電子的性質に関わらず、芳香族臭素化合物と良好にカップリングした(Table 4-4, Entries 19, 20, 22 and 23)。

Table 4-4 Pd/モノリスを触媒とした鈴木-宮浦反応



Entry	R ¹	R ²	Cat.	Time (h)	Yield (%)
1	4-NO ₂	H	3.9% Pd/AM	24	93
2			5% Pd/CM	6	92
3 ^a			10% Pd/C	3.5	93
4	4-CO ₂ Et	H	3.9% Pd/AM	24	99
5			5% Pd/CM	2	96
6 ^a			10% Pd/C	6	99
7	4-CO ₂ H	H	3.9% Pd/AM	7	96
8			5% Pd/CM	7	100
9 ^a			10% Pd/C	3.5	100
10 ^b	4-NH ₂	H	3.9% Pd/AM	0.5	95
11 ^b			5% Pd/CM	1.5	84
12 ^{a, b}			10% Pd/C	24	65
13	4-OMe	H	3.9% Pd/AM	24	94
14			5% Pd/CM	19	97
15 ^a			10% Pd/C	24	93
16 ^c	4-OH	H	3.9% Pd/AM	24	94
17 ^c			5% Pd/CM	24	96
18 ^a			10% Pd/C	3.5	91
19	4-OMe	2-OMe	3.9% Pd/AM	12	86
20			5% Pd/CM	4	94
21 ^a			10% Pd/C	6	90
22	4-NO ₂	4-Ac	3.9% Pd/AM	23	98
23			5% Pd/CM	2	88
24 ^a			10% Pd/C	12	91

a: Results from ref. 58. b: The reaction was carried out at 80 °C. c: The reaction was carried out in H₂O.

第二項 溝呂木—Heck 反応

0.2 mol%のPd/モノリスと1.1当量のトリブチルアミン(Bu₃N)存在下、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMA)中100 °Cで、様々な芳香族ヨウ素化合物とアクリル酸ブチルとのカップリング反応を検討した。ベンゼン環置換基の電子的性質に関わらず、芳香族ヨウ素化合物はいずれも良好に反応し、対応するけい皮酸ブチル誘導体を高収率で得ることができた(Table 4-5, Entries 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10 and 11)。さらに3.9% Pd/AMと5% Pd/CMはスチレンと芳香族ヨウ素化合物とのカップリングや(Table 4-5, Entries 13 and 14)、10% Pd/HP20では反応効率が低いアクリルアミドやアクリロニトリルのカップリング⁵⁸⁾でも良好な触媒効果を示した(Table 4-5, Entries 16 and 17 vs. 18; 19 and 20 vs. 21)。これらの特徴的な成果は、触媒担体であるモノリス樹脂に導入された極性官能基効果により、極性有機化合物との親和性が向上して触媒活性が向上した結果であると考えている。

Table 4-5 Pd/モノリスを触媒とした溝呂木—Heck 反応

0.5 mmol 1.2 equiv

Entry	R ¹	R ²	Cat.	Time (h)	Yield (%)
1	4-NO ₂	CO ₂ <i>n</i> -Bu	3.9% Pd/AM	5.5	80
2 ^a			5% Pd/CM	24	88
3 ^b			10% Pd/HP20	4	81
4	3-NO ₂	CO ₂ <i>n</i> -Bu	3.9% Pd/AM	5	84
5			5% Pd/CM	6	75
6 ^b			10% Pd/HP20	24	98
7	4-Me	CO ₂ <i>n</i> -Bu	3.9% Pd/AM	7	92
8			5% Pd/CM	4	99
9 ^b			10% Pd/HP20	24	93
10	H	CO ₂ <i>n</i> -Bu	3.9% Pd/AM	4	100
11			5% Pd/CM	3	91
12 ^b			10% Pd/HP20	4	95
13 ^a	H	Ph	3.9% Pd/AM	24	52
14 ^a			5% Pd/CM	24	61
15 ^b			10% Pd/HP20	24	64
16 ^a	H	CONH ₂	3.9% Pd/AM	17.5	93
17 ^a			5% Pd/CM	9	88
18 ^b			10% Pd/HP20	24	65

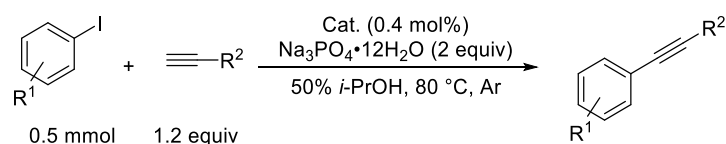
19 ^c	H	CN	3.9% Pd/AM	24	94 (E : Z = 85 : 15)
20 ^c			5% Pd/CM	6.5	88 (E : Z = 86 : 14)
21 ^{b, c}			10% Pd/HP20	12	73 (E : Z = 86 : 14)

a: The reaction was carried out at 80 °C. b: Results from ref. 58. c: 2 mol% of the catalyst was used.

第三項 菌頭型反応

0.4 mol%の 3.9% Pd/AM あるいは 5% Pd/CM を触媒として、50% *i*-PrOH 中 2 当量の Na₃PO₄·12H₂O 存在下、エチニルベンゼンと芳香族ヨウ素化合物とのカップリング反応を検討したところ、いずれも、10% Pd/C の場合とほぼ同等の収率で対応する二置換アルキン誘導体が生成した(Table 4-6, Entries 1–9)。芳香族アルキン(Table 4-6, Entries 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 16 and 17)だけでなく、脂肪族アルキン(Table 4-6, Entries 13 and 14)でも反応は効率良く進行し、本カップリング反応の一般性を示すことができた(Table 4-6, Entries 10–17)。

Table 4-6 Pd/モノリスを触媒とした菌頭型反応



Entry	R ¹	R ²	Cat.	Time (h)	Yield (%)
1	4-Ac	Ph	3.9% Pd/AM	1	99
2			5% Pd/CM	1	100
3 ^a			10% Pd/C	0.5	95
4	4-OMe	Ph	3.9% Pd/AM	17.5	61
5 ^b			5% Pd/CM	24	61
6 ^a			10% Pd/C	0.5	51
7	H	Ph	3.9% Pd/AM	1	56
8			5% Pd/CM	1	64
9 ^a			10% Pd/C	0.5	66
10	4-Ac	2-CF ₃ C ₆ H ₄	3.9% Pd/AM	1	87
11			5% Pd/CM	1	84
12 ^a			10% Pd/C	0.5	90
13	4-Ac	(CH ₂) ₂ OH	3.9% Pd/AM	7	79
14			5% Pd/CM	1	76
15 ^a			10% Pd/C	0.5	85
16	4-Ac	4-MeC ₆ H ₄	3.9% Pd/AM	4	94
17			5% Pd/CM	4	80

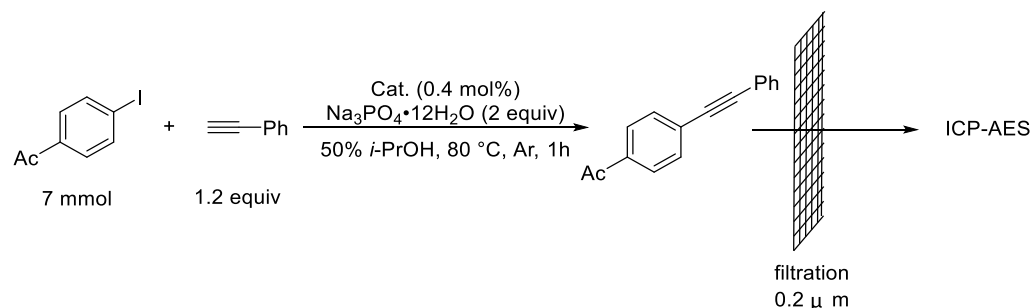
a: Results from ref. 55. b: 2 equiv. of ethynylbenzene were used.

第四項 反応溶媒中へのパラジウムの溶出と再利用検討について

菌頭反応ではアルキン π 電子にパラジウムが配位しやすいため、パラジウムが原料や生成物のアルキンと相互作用して担体から遊離し、反応液中に溶出する傾向がある。10% Pd/C を触媒とした 4'-ヨードアセトフェノンと 3-ブチン-1-オールの菌頭型反応では、使用量に対して 25%の Pd の溶出が誘導結合プラズマ発光分光分析(ICP-AES)で観測されている。⁵⁵⁾また、10% Pd/HP20 を触媒とした場合には、Pd と HP20 の基本骨格であるポリスチレンのベンゼン環 π 電子との相互作用により、4'-ヨードアセトフェノンとエチニルベンゼンの菌頭型反応におけるパラジウム溶出率は 2.4%と低下したが改善の余地がある。⁵⁸⁾依然として、菌頭型反応の進行に伴うパラジウム溶出率の低減は重要な課題であるため、5.5% Pd/AM と 5% Pd/CM を触媒とした反応でも、反応液中へのパラジウムの溶出について調べることにした。なお、この実験では、3.9% Pd/AM の代わりに 5.5% Pd/AM を使用しているが、ロットの違いであり触媒活性に変わりはない。

菌頭型反応終了後の濾液中へのパラジウムの溶出率を ICP-AES で測定したところ、5.5% Pd/AM では 1.9%溶出していたが、5% Pd/CM の場合は溶出は確認されなかった(Table 4-7)。これらの結果は、パラジウムと AM あるいは CM 担体を構成するベンゼン環 π 電子との相互作用に加えて、官能基との強い静電相互作用が働いて達成されたものと考察している。

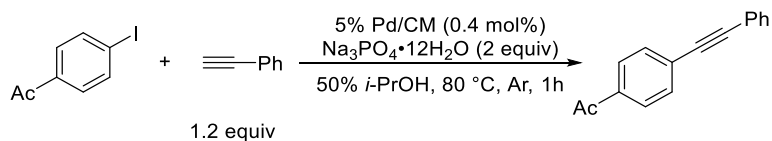
Table 4-7 Pd/モノリス触媒的菌頭型反応におけるパラジウム溶出試験



Cat.	Leaching
5.5% Pd/AM	1.9% of the palladium metal of using Pd/AM
5% Pd/CM	Not detected (<0.5 ppm)

パラジウム溶出が検出されなかった 5% Pd/CM を触媒として、触媒の回収・再利用を検討した。その結果、活性の低下なく少なくとも 4 回まで回収・再利用が可能であった(Table 4-8)。1 回目の反応後触媒回収率が 100%を超えたが(Table 4-8, Run 1)、これは酸性モノリスのスルホ基と $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ の Na^+ とのイオン交換が原因であると考えている。2 回目以降の反応では触媒回収率の増加なく定量性を保って回収された。

Table 4-8 5% Pd/CM の再利用検討



Run	Yield (%) of product ^a	Recovered 5% Pd/CM (%)
1 st	100	> 100
2 nd	100	91
3 rd	95 (5) ^b	95
4 th ^c	93 (7) ^b	88

a: Determined by ¹H NMR using 1,4-dioxane as the internal standard. b: Yield of recovered 4'-iodoacetophenone.

c: Reaction was carried out in 2h.

今回新たに Pd/CM を開発し、Pd/AM と Pd/CM を官能基選択的接触水素化反応とクロスカップリング反応の触媒として適用した。Pd/AM を触媒とした官能基選択的接触水素化反応では、これまで困難であった、芳香族ケトンと芳香族 *N*-Cbz 及びベンジルエステルの官能基選択的還元が可能となった。また、Pd/CM は活性が高く、Pd/C と同様に広い基質適用範囲を示した。Pd/AM および Pd/CM はクロスカップリング反応触媒としても有用であり、Pd/AM と Pd/CM を触媒とした、リガンドフリーで進行する不均一系鈴木-宮浦反応、溝呂木-ヘック反応及び菌頭型反応を確立することができた。これらの反応は、フロー反応系への適用など実用的な応用が期待される。

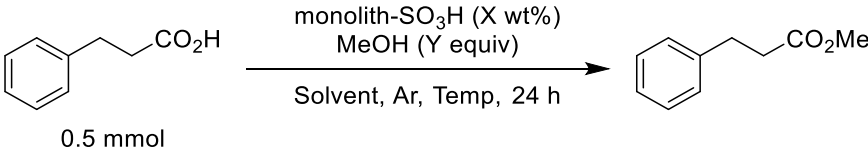
第五章 カチオン型モノリスを触媒としたエステル化反応およびチオエステル化反応

第一節 反応条件の最適化

第四章第二節第一項で、ケイ皮酸ベンジルの接触還元反応の過程で、担体分子内にスルホン酸残基を持つ Pd/CM を触媒とした場合に、メタノール溶媒との間で酸触媒的エステル交換反応が一部進行することが判った (Table 4-1, Entry 18)。この結果から、CM (以下、monolith-SO₃H) を固体酸触媒としてカルボン酸のエステル化反応に利用できるのではないかと考え以下検討した。

100 wt% の monolith-SO₃H、1.2 当量のメタノールと 3-フェニルプロパン酸を 40 °C、24 時間反応して、メチルエステル化における溶媒効果を検討した。アセトニトリル、テトラヒドロフランあるいはジクロロメタン中では、メチルエステルが 46~73% 生成し中程度の変換率であったが (Table 5-1, Entries 1-3)、シクロヘキサン、トルエンあるいはヘキサン中では、80% 以上の変換率が達成された (Table 5-1, Entries 4-6)。無溶媒でもほぼ同等の反応効率が認められた (Table 5-1, Entry 7)。次に、ヘキサンとトルエン中で反応条件を詳細に検討した。ヘキサン中では温度に依存して反応効率が顕著に変化した (Table 5-1, Entries 8-11)。メチルエステル化は 50 °C でほぼ定量的に進行したが (Table 5-1, Entry 8)、60 °C あるいは 80 °C に昇温すると変換率の低下が確認された (Table 5-1, Entries 8-10)。また、50 °C でメタノールを 1.5 当量まで増量したが反応は完結しなかった (Table 5-1, Entries 8 and 11)。トルエン中、40~80 °C では反応温度による影響はほとんど認められなかったが (Table 5-1, Entries 5 and 12-14)、90 °C では反応効率の低下が確認された (Table 5-1, Entry 15)。メタノールを 1.5 当量に増量したところ、60 °C でメチルエステル化は完結したが (Table 5-1, Entry 16)、monolith-SO₃H の使用量を 50 wt% に下げると反応効率が低下したことから、monolith-SO₃H の減量は困難であると判断した (Table 5-1, Entry 17)。従って、トルエン中 60 °C、1.5 当量のアルコール存在下、100 wt% の monolith-SO₃H を触媒とする条件を選択した (Table 5-1, Entry 16)。なお、monolith-SO₃H 以外の酸性樹脂を触媒とした場合では反応は完結せず、わずかに原料カルボン酸が残存した (Table 5-1, Entries 18 and 19)。

Table 5-1 反応条件の最適化



Entry	Solvent	Temp (°C)	X (wt%)	Y (equiv.)	Ratio ^a acid : ester (yield) ^b
1	アセトニトリル	40	100	1.2	27 : 73 (100%)
2	THF	40	100	1.2	54 : 46 (100%)
3	ジクロロメタン	40	100	1.2	34 : 66 (98%)

4	シクロヘキサン	40	100	1.2	18 : 82 (97%)
5	トルエン	40	100	1.2	17 : 83 (99%)
6	ヘキサン	40	100	1.2	7 : 93 (99%)
7	—	40	100	1.2	22 : 78 (99%)
8	ヘキサン	50	100	1.2	trace : >99 (100%)
9		60	100	1.2	9 : 91 (98%)
10		80	100	1.2	43 : 57 (97%)
11		50	100	1.5	trace : >99 (98%)
12	トルエン	50	100	1.2	15 : 85 (100%)
13		60	100	1.2	14 : 86 (97%)
14		80	100	1.2	14 : 86 (100%)
15		90	100	1.2	26 : 74 (99%)
16		60	100	1.5	0 : 100 (100%)
17		60	50	1.5	4 : 96 (97%)
18 ^c		60	100	1.5	5 : 95 (100%)
19 ^d		60	100	1.5	4 : 96 (100%)

a: The ratios of carboxylic acid and methyl ester were determined by ¹H NMR. b: The total yield of carboxylic acid and methyl ester is indicated in parentheses. c: Amberlyst 15JWET was used instead of monolith-SO₃H. d: Amberlyst 16WET was used instead of monolith-SO₃H.

第二節 基質適用性

monolith-SO₃H を触媒として、様々なアルコールと 3-フェニルプロパン酸のエステル化を検討した(Table 5-2)。メタノール、エタノール、1-プロパノール、1-オクタノール、1-ドデカノールおよびフェネチルアルコールなどの第一級アルコールでは、反応は円滑に進行し対応するエステルが高収率で得られた(Table 5-2, Entries 1–6)。第二級アルコールの 2-プロパノールは、5 当量に増加しても原料が残存したが(Table 5-2, Entry 7)、反応温度を 80 °C に昇温することで原料は消失し、目的とするエステル体が得られた(Table 5-2, Entry 8)。しかし、第三級アルコールである *t*-ブチルアルコールの場合は、エステル化率は 15%であり出発原料の 3-フェニルプロパン酸が残存した(Table 5-2, Entry 9)。

Table 5-2 様々なアルコールによる 3-フェニルプロパン酸のエステル化

Entry	Alcohol	X (equiv.)	Temp. (°C)	Conv. (%) ^a	Yield (%) ^b
1	Methanol	1.5	60	100	100
2	Ethanol	1.5	60	100	87

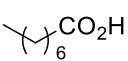
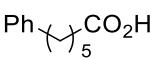
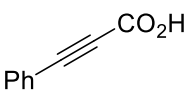
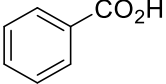
3	1-Propanol	1.5	80	100	93
4	1-Octanol	1.5	80	100	90
5	1-Dodecanol	1.5	80	100	90
6	Phenethyl alcohol	1.5	60	100	99
7	2-Propanol	5	60	67	100 ^c
8		5	80	100	89
9	<i>t</i> -Butyl alcohol	5	60	15	100 ^c

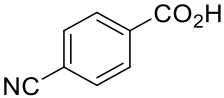
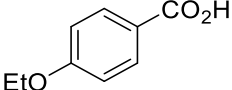
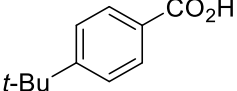
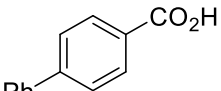
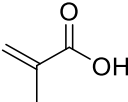
a: The conversion yields were determined by ¹H NMR based on the ratio of carboxylic acid and ester. b: Isolated yield. c: Total yield of carboxylic acid and ester is indicated.

次に、様々なカルボン酸のメチルエステル化反応を検討した(Table 5-3)。オクタン酸、6-フェニルヘキサン酸などの長鎖カルボン酸やフェニルプロパルギル酸などの共役カルボン酸では、目的とする反応が円滑に進行し、それぞれ対応するメチルエステル体が高収率で得られた(Table 5-3, Entries 1–3)。無置換あるいは電子求引性基がベンゼン環に置換した安息香酸は、メタノールを3当量に増加すれば反応が完結した(Table 5-3, Entries 4–7)。しかし、電子供与性基が置換すると、変換率は中程度まで低下した(Table 5-3, Entries 8–10)。

メタクリル酸メチルはLEDや自動車のメーターパネルなどの原料として汎用されており、簡便で安全性の高い合成方法の開発は工業的に重要である。^{70–72}メタクリル酸メチルの沸点(101 °C)が溶媒のトルエン(110 °C)と近似しており分離が困難であったため、無溶媒条件下40 °Cで2当量のメタノールとメタクリル酸を反応したところ、高い変換率でメチルエステル化することができた(Table 5-3, Entry 11)。

Table 5-3 様々なカルボン酸のメチルエステル化

Entry	Carboxylic acid	MeOH (equiv.)	Conv. (%) ^a	Yield (%) ^b
1		1.5	100	90
2		1.5	100	93
3		2	100	90
4		1.5	73	100 ^c

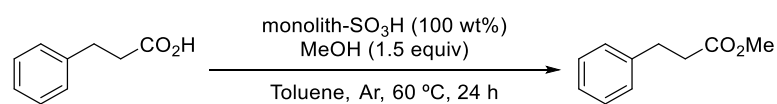
5		3	100	87
6		1.5	80	100 ^c
7		3	100	100
8		3	60	92 ^c
9		3	48	99 ^c
10		3	56	94 ^c
11 ^d		2	94 ^e	—

a: Conversion yields were determined by ¹H NMR spectroscopy based on the ratio of carboxylic acid to ester. b: Isolated yields. c: Yield of a mixture of carboxylic acid and ester is indicated. d: The reaction was performed under neat conditions at 40 °C. e: The reaction mixture was passed through a cotton filter to remove monolith-SO₃H eluting with CDCl₃. The conversion of methacrylic acid to methyl methacrylate was determined by ¹H NMR spectroscopic analysis of the filtrate.

第三節 再利用検討

3-フェニルプロパン酸のメチルエステル化反応をモデルとして、monolith-SO₃H の回収・再利用を検討した。その結果 5 回目の変換率はやや低下したが、少なくとも 4 回までは monolith-SO₃H の回収・再利用が可能であった (Table 5-4)。

Table 5-4 monolith-SO₃H の再利用検討



Run	Ratio (acid : ester) ^a	Total Yield (%)	Recovery of monolith (%)
1 st	0 : 100	99	96
2 nd	trace : >99	99	98
3 rd	trace : >99	100	100
4 th	trace : >99	100	98
5 th	3 : 97	100	100

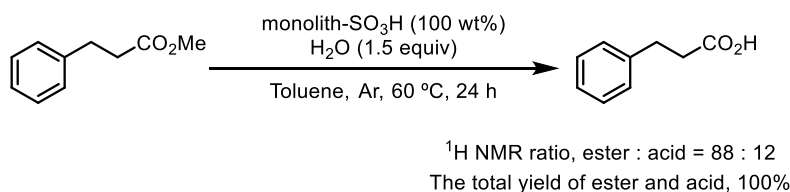
a: The ratios were determined by ¹H NMR.

第四節 エステルの加水分解検討

次に monolith-SO₃H 存在下のカルボン酸エステル化の逆反応、すなわちエステルの加水分解について調べた。トルエン中 60 °C で、100 wt% の monolith-SO₃H 存在下 1.5 当量の水を加えて、3-フェニルプロパン酸メチルの加水分解反応を検討したところ(Scheme 5-1)、カルボン酸のエステル化で使用したメタノールと同量の水を使用したにもかかわらず、加水分解率はわずか 12% であり、エステル化 (100%) と比較して反応効率は低いものであった。

水中の MeOH₂⁺ と H₃O⁺ の pK_a はそれぞれ -2.1 と -1.7 であり、⁷³⁾ わずかではあるが水よりもメタノールの脱離能が高い。しかし、メチルエステルの加水分解よりもカルボン酸のメチルエステル化の方が優先して進行していることから(Scheme 5-1)、monolith-SO₃H 存在下では、エステル化と加水分解の平衡が、エステル化側に大きく偏っている。これは monolith-SO₃H の高い親水性によるものと考察している。エステル化で副生する水が monolith-SO₃H に保持されるため、生成物であるエステル近傍から排除されて、エステル化が効率よく進行したと考えると合理的である。

Scheme 5-1 monolith-SO₃H を触媒とした加水分解反応



第五節 連続フローエステル化反応

不均一系触媒を使用した連続フロー合成は、その安全性と高い反応効率から注目されている。フロー反応では反応後、反応混合物から触媒を取り除く操作が不要であり、バッチ反応と比較して工業的スケールアップも容易である。^{22, 23, 64, 74-76)} 著者が所属していた研究室では、不均一系 Pt 触媒を利用した芳香核の重水素化反応や、不均一系 Pd 触媒による官能基選択的接触水素化反応、炭素-炭素結合反応の連続フロー反応への展開に成功している。⁷⁴⁻⁷⁶⁾

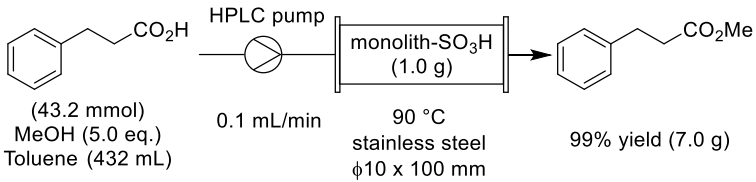
monolith-SO₃H は高い連続細孔構造を特徴としているため目詰まりしにくく、連続フロー反応触媒として適している。monolith-SO₃H の製造元であるオルガノ社では、陰イオン交換型モノリスに担持したパラジウム触媒 (Pd/AM) をフロー式超純水製造装置に導入して水中に微量含まれる過酸化水素を除去している。

第一項 3-フェニルプロパン酸の連続フロー式メチルエステル化反応

3-フェニルプロパン酸と 5 当量のメタノールを溶解したトルエン溶液を、90 °C に加熱した monolith-SO₃H 充填触媒カートリッジに流速 0.1 mL/min で 72 時間連続して移送した(Table

5-5)。24 時間単位で反応を確認したが、いずれの時間帯でも反応が効率よく進行しており、最終的に、目的とする 3-フェニルプロパン酸メチルが定量的収率で得られた。なお、0~24 時間には反応液が触媒カートリッジを通過して受器に到達するまでの時間 (3-フェニルプロパン酸とメタノールが含まれないトルエンのみが送液されるラグタイム) が含まれており、それ以降の時間帯と比較すると生成物の収量が低くなっている。

Table 5-5 3-フェニルプロパン酸の連続フローメチルエステル化反応



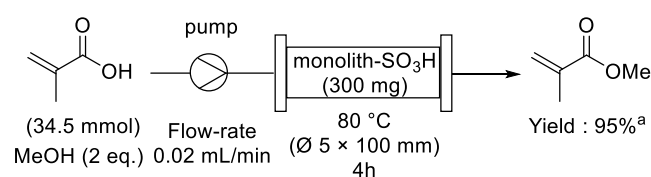
Time period	0–24 h	24–48 h	48–72 h
¹ H NMR ratio (acid : ester)	1 : 99	1 : 99	1 : 99
Amount of product (g) ^a	1.88	2.42	2.78

a: The yield of ester was determined from the total weight of acid and ester based on the ratio of their respective ¹H NMR signals.

第二項 メタクリル酸の連続フローメチルエステル化反応

次に、2 当量のメタノールとメタクリル酸の混合物を、無溶媒で 80 °C の monolith-SO₃H 充填カートリッジに流速 0.02 mL/min、4 時間送液した。その結果、メタクリル酸はほぼ定量的にメチルエステル化され、極めて効率のよい環境に優しい合成法を確立することができた(Scheme 5-2)。

Scheme 5-2 メタクリル酸の連続フローメチルエステル化反応



a: The reaction solution was analyzed by ¹H NMR with 1,4-dioxane as an internal standard.

第六節 チオエステル化反応への適用

チオエステルはエステルと同様、電子材料、化粧品、農薬などの様々な機能性素材の部分構造として利用されている。^{20,21}また反応性が高いためアシル化剤としても有用である。カルボン酸とチオールの直接チオエステル化反応は、簡便で原子効率が高く副生成物は水のみであるため環境に配慮した反応である。しかし、報告例は少なく、^{20,21,67,77}固体酸触媒を用いた反応は全く存在しない。

第一項 反応条件の最適化

トルエン中 100 wt% の monolith-SO₃H を触媒として、3-フェニルプロパン酸と 1-ドデカンチオールの直接チオエステル化反応条件を検討した。1.5 当量の 1-ドデカンチオールとともに 80 °C で 24 時間攪拌したが、反応は全く進行しなかった (Table 5-6, Entry 1)。しかし 120 °C に昇温すると、期待した反応が 59% の変換率で進行し (Table 5-6, Entry 2)、反応時間を 48 時間に延長したところ、チオエステルの収率が 71% まで向上した (Table 5-6, Entry 3)。また、チオールを増量 (2 当量) して (Table 5-6, Entry 4)、72 時間反応すると、単離収率が 85% まで向上した (Table 5-6, Entry 5)。従って、カルボン酸に対して 100 wt% の monolith-SO₃H と 2 当量のチオールをトルエン中 120 °C で加熱する条件を選択した (Table 5-6, Entry 5)。なお、触媒が無いとチオエステル化反応は全く進行しないので、monolith-SO₃H がチオエステル化反応の酸触媒として作用していることは明らかである (Table 5-6, Entry 6)。さらに、monolith-SO₃H 以外の酸性樹脂を使用した場合には反応効率が低下し、チオエステル化率は中程度か (Table 5-6, Entries 7 and 8) あるいは全く進行しなかった (Table 5-6, Entry 9)。このことから、(チオ)エステル化反応は monolith-SO₃H の酸触媒としてだけでなく、親水性の特徴が反応効率向上に寄与していることが考察できる。

Table 5-6 反応条件の最適化

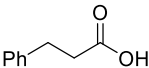



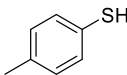
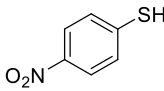



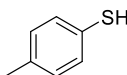
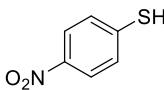
Entry	X (equiv)	Time (h)	Temp (°C)	Yield (%) ^a	
				acid	thioester
1	1.5	24	80	100	0
2	1.5	24	120	41	59 (55) ^b
3	1.5	48	120	29	71
4	2.0	48	120	18	80 (75) ^b
5	2.0	72	120	12	86 (85) ^b
6 ^c	2.0	72	120	100	0
7 ^d	2.0	72	120	34	66
8 ^e	2.0	72	120	27	73
9 ^f	2.0	72	120	100	0

a: Determined by ¹H NMR using 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.5 mmol) as an internal standard. b: Isolated yield is indicated in the parentheses. c: The reaction was carried out without a catalyst. d: Amberlyst 16WET was used instead of monolith-SO₃H. e: Amberlyst 15DRY was used instead of monolith-SO₃H. f: Amberlyst 45 was used instead of monolith-SO₃H.

第二項 基質適用性

3-フェニルプロパン酸と安息香酸のチオエステル化を検討した(Table 5-7)。いずれの基質も脂肪族チオールと良好に反応して、対応するチオエステル体が高収率で得られた(Table 5-7, Entries 1–3, 6, 7)。しかし求核性が低いチオフェノール類の反応効率は低く(Table 5-7, Entries 4, 5, 8, 9)、特に芳香環 4 位に電子求引性のニトロ基が導入された *p*-ニトロチオフェノールは全く反応しなかった(Table 5-7, Entries 5, 9)。

Table 5-7 3-フェニルプロパン酸と安息香酸のチオエステル化反応

Entry	Carboxylic acid	Thiol	Conv (%) ^a	Yield (%) ^b
1			96	92
2			96	90
3			88	85
4			15	14
5			No Reaction	0
6			97	94
7			100	100
8			44	44
9			No Reaction	0

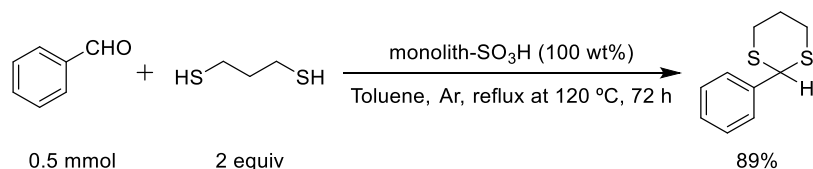
a: The conversion yields were analyzed by ¹H NMR with 1,1,2,2-tetrachloroethane (0.5 mmol) as an internal standard. b: Isolated yield.

第三項 アルデヒドのジチオアセタール保護

ジチオアセタールの硫黄原子に挟まれた炭素は電子密度が低いため、塩基で脱プロトン化した後にハロゲン化アルキルなどの求電子剤と反応して、さらに脱保護すれば様々なケトン合成できる。100 wt%の monolith-SO₃H を触媒として、トルエン中 120 °C (外部加熱装

置の設定温度)で 2 当量の 1,3-プロパンジチオールからベンズアルデヒドジチオアセタールへの官能基変換反応を検討したところ(Scheme 5-3)、対応するジチオアセタールが 89%の単離収率で生成した。

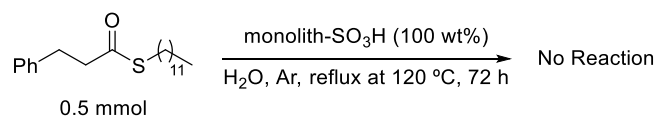
Scheme 5-3 ベンズアルデヒドのジチオアセタール保護



第四項 チオエステルの加水分解反応

100 wt%の monolith-SO₃H 存在下、3-フェニルチオプロパン酸 S-ドデシルを水中 120 °C (外部加熱装置の設定温度)で 72 時間加熱攪拌したが、加水分解反応は全く進行しなかった(Scheme 5-4)。すなわちチオエステルは水中 monolith-SO₃H 共存下で安定であり、チオエステル化が優先して効率よく進行したものと考察した。

Scheme 5-4 3-フェニルチオプロパン酸 S-ドデシルの加水分解反応



以上、monolith-SO₃H を触媒としたカルボン酸とアルコールあるいはチオールの直接的(チオ)エステル化反応を開発した。monolith-SO₃H は回収再利用可能であり、連続フロー反応への適用を含めて工業的利用が期待される。

第六章 結論

環境保護や省エネルギーに代表される地球規模の課題解決を目指して、「持続可能な開発のための 2030 アジェンダ」が国連サミットで採択された。そこに掲げられた 2030 年までの「持続可能な取り組みのゴール(SDGs)」を達成するには、有機合成の分野でも環境に配慮した開発・発展を目指していく必要がある。固体触媒は、反応後の除去が容易で回収・再利用が可能であることから、環境負荷が低い低コスト反応の開発に直結する。著者は、揮発性を示し有毒な四酸化オスミウムをキレート樹脂(DIAION CR11)に固定化した、不揮発性の固体触媒(Os/CR11)を開発し、アルケンのジオール化反応に適用した。また、スルホ基をイオン交換基とするポリスチレン系モノリス樹脂(monolith-SO₃H、CM)を担体とした新規パラジウム触媒(Pd/CM)を開発するとともに、Pd/CM に加えて担体分子内に第四級アンモニウムをもつモノリス樹脂担持型パラジウム触媒(Pd/AM)の官能基選択的接触水素化反応と、クロスカップリング反応に対する適用性を明らかにした。さらに、Pd/CM の担体である monolith-SO₃H は、固体酸触媒としてカルボン酸のエステル化反応とチオエステル化反応を効率よく触媒することを見だし、空隙の大きいモノリス高次構造を活かした、目詰まりを回避した連続フロー式反応を開発することができた。

以上、本研究で得られた知見を以下にまとめる。

- 1) 粉末状・不揮発性の Os/CR11 は、CR11 を四酸化オスミウムを溶解したメタノール溶液に懸濁して、室温で攪拌するだけで調製できる。
- 2) Os/CR11 は、一置換から三置換の様々な置換様式を持つアルケンのジオール化反応を効率的に触媒した。
- 3) 含水アセトン中では、Os/CR11 から反応液中へのオスミウムの溶出が 71%に達したが、*t*-ブチルアルコール中ではオスミウムの溶出は 1%未満に抑えることができた。
- 4) 1 mm 角のサイコロ状に切断した乾燥 monolith-SO₃H を、酢酸パラジウムのメタノール溶液中室温で攪拌して 2 価パラジウムを monolith-SO₃H に固定した。これを水中室温でヒドラジン-水和物で 0 価に還元して Pd/CM を調製した。
- 5) Pd/AM は芳香族ケトンに対する接触還元触媒活性を示さず、従来より困難であった、芳香族ケトン存在下での芳香族 NCbz とベンジルエステルの官能基選択的還元が可能となった。また、Pd/CM は、Pd/C と同様に基質適用範囲が広い強力な接触還元触媒である事が明らかとなった。
- 6) Pd/AM と Pd/CM は、鈴木-宮浦反応、溝呂木-ヘック反応と菌頭型反応の触媒として機能し、対応するビフェニル、二置換アルケンおよび二置換アルキンを高収率で得ることができた。
- 7) Pd/AM と Pd/CM は回収・再利用が可能であった。
- 8) トルエン中 monolith-SO₃H を触媒とすると、カルボン酸のエステル化とチオエステル化反応は効率よく進行し、対応するエステルあるいはチオエステルが高収率で生成した。
- 9) monolith-SO₃H は、少なくとも 4 回まで回収・再利用可能であった。

10) monolith-SO₃H は連続フローエステル化反応の触媒としても機能し、72 時間の連続運転でも活性の低下が認められない堅牢性を示した。

以上の研究成果は、環境、安全性やコストの観点から工業化への適用が期待できる方法論を提供しており、SDGs に求められている「環境に配慮した開発・発展」に大きく貢献できるものと考えている。

以上の研究成果は、以下の学術雑誌に報告した。

1) Osmium on Chelate Resin: Nonvolatile Catalyst for the Synthesis of Diols from Alkenes., Monguchi Y., Wakayama F., Takada H., Sawama Y., Sajiki H. *Synlett*, **2015**, 26, 700-704.

2) Amphipathic monolith-supported palladium catalysts for chemoselective hydrogenation and cross-coupling reactions., Monguchi Y., Wakayama F., Ueda S., Ito R., Takada H., Inoue H., Nakamura A., Sawama Y., Sajiki H. *RSC Adv.*, **2017**, 7, 1833-1840.

3) Esterification or thioesterification of carboxylic acids with alcohols or thiols using amphipathic monolith-SO₃H resin., Wakayama F., Ito R., Park K., Ishida M., Yamada Y., Ichihara S., Takada H., Nakamura S., Kato A., Yamada T., Sajiki H, Monguchi Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2021**, 94, 2702-2710.

謝辞

本研究に際して終始御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。

本研究の実施並びに本論文の作成にあたり直接御指導、御討論並びに御激励をいただきました第一薬科大学薬学部 薬品化学分野 門口泰也教授に感謝致します。

本研究の実施にあたり御指導、御討論並びに御激励をいただきました大阪大学大学院薬学研究科 薬品製造学分野 澤間善成准教授に感謝致します。

本研究の実施にあたり有益な御助言、御討論並びに御激励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 山田強助教に感謝致します。

本研究の推進にあたり有益な御助言並びに御激励を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 森重千絵事務担当職員に深謝致します。

実験に際してご協力いただきました伊藤良修士、上田舜修士、朴貴煥博士、石田萌華氏、山田雄太郎氏、市原脩太氏に感謝致します。

オスミウム量およびパラジウム量の測定、モノリスのご提供並びに触媒分析をしていただきましたオルガノ株式会社・高田仁氏、中村彰氏、中村慎司氏、加藤歩氏、東ソー株式会社井上洋氏に感謝致します。

CR11 を提供頂きました三菱ケミカル株式会社に深謝いたします。

酢酸パラジウムを提供頂きましたエヌ・イーケムキャット株式会社に感謝申し上げます。

実験に際して御討論、御助言をいただきました岐阜薬科大学創薬化学大講座薬品化学研究室の諸氏に感謝致します。

実験の部

DIAION CR11は三菱ケミカル株式会社から、陰イオン交換モノリス樹脂担持型Pd触媒(3.9% Pd/AM、5.5% Pd/AM)および陽イオン交換モノリス樹脂[CM (monolith-SO₃H)]はオルガノ株式会社より供与頂いた。OsO₄、メタノール、Na₃PO₄・12H₂O および蒸留水は富士フィルム和光純薬工業株式会社から、NMO および Bu₃N は東京化学工業から、DMA はキシダ化学株式会社から、TBHP と K₃[Fe(CN)₆]はシグマアルドリッチ株式会社から、また無水アセトン、無水トルエン、*t*-ブチルアルコールおよび2-プロパノールは関東化学株式会社から購入した。なお、*t*-ブチルアルコールはナトリウムを用いて蒸留してから使用した。薄層クロマトグラフィー(TLC)分析には Silica Gel 60 F₂₅₄ plates (Merck, Art 5715)を用いた。カラムクロマトグラフィー用シリカゲルには Silica Gel 60N (関東化学株式会社、63–210 μm、球状、中性)を使用した。¹H および ¹³C NMR は JEOL JNM ECS-400 (¹H NMR, 400 MHz; ¹³C NMR, 100 MHz)、JEOL JNM ECZ-400 (¹H NMR, 400 MHz; ¹³C NMR, 100 MHz)、AL-400 (¹H NMR, 400 MHz; ¹³C NMR, 100 MHz)あるいは JEOL JNM ECA-500 (¹H NMR, 500 MHz; ¹³C NMR, 125 MHz) spectrometer で測定した。¹H NMR の化学シフト値は CDCl₃ 中では SiMe₄ (δ 0.00)を、DMSO-*d*₆ あるいは CD₃OD 中では微量未標識体の吸収(それぞれ 2.49 ppm、3.31 ppm)を内部標準として ppm 単位で表示した。¹³C NMR では重溶媒の吸収(77.0 ppm/CDCl₃、39.5 ppm/DMSO-*d*₆、49.0 ppm/CD₃OD)を内部標準として ppm 単位で表示した。有機合成装置は、Chemistation® (東京理化学器械株式会社)あるいは Chemist Plaza (柴田科学株式会社)を使用した。超音波装置は、UT105S (シャープ株式会社)を使用した。原子吸光光度計は AA-7000 (島津製作所)を使用した。誘導結合プラズマ発光分光分析(ICP-AES)は Varian Vista Pro を、また透過型電子顕微鏡(TEM)は SPS-3100 machine (株式会社日立ハイテクサイエンス)を使用して、それぞれオルガノ株式会社にて測定いただいた。高分解能 MS は Shimadzu hybrid LCMS-IT-TOF (ESI-TOF)を使用した。

なお、文中、次の略語を用いた。

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

第三章第一節に関する実験

Scheme 3-1 に関する実験

1 L ナスフラスコ中で OsO₄ (1.00 g, 3.93 mmol) をメタノール(600 mL)に溶解し、三菱化学社製 DIAION CR11 (40.3 g, 含水率 60–65%)を添加した後、アルゴン雰囲気下室温で 3 日間攪拌した。得られた紫色固体を吸引ろ取[桐山ロート(40 mm, 1 μm)]・洗浄[メタノール(100 mL×3)]し、24 時間室温で減圧乾燥することで 5% Os/CR11 (16.3 g)を得た。ろ液は 1 L メスフラスコにてメスアップした。樹脂上に担持された Os の量は、ろ液に溶存する Os 量を誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)で測定して算出した。

ろ液中 Os 濃度 : 1.0 mg/L

$3.93 \text{ mmol} \times 190.23 \text{ (Os の原子量)} - 1.0 \text{ mg/L} \times 1 \text{ L} = 746.6 \text{ mg}$ (担持した Os の重量)

$746.6 \text{ mg} \div 16300 \text{ mg} \times 100 = 4.6\%$ (Os 担持量)

Figure 3-4 および Figure 3-5 に関する実験

2 本の NMR チューブを 11 cm にカットし、それぞれに 5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol)あるいは 4% OsO₄ 水溶液 (15.2 μL, 2.50 μmol)を添加した。チューブ上部から 6 cm の高さに白色の脱脂綿 (約 14 mg)を詰め、蓋をした。シールテープとパラフィルムで密閉し、室温で静置した。2 週間後、4% OsO₄ 水溶液を添加したチューブの上部脱脂綿は灰色に変色したが、5% Os/CR11 を添加したチューブの脱脂綿は変色していないことを確認した。

第三章第二節に関する実験

Table 3-1 に関する実験

General procedure : スチレン(26.0 mg, 250 μmol)、5% Os/CR11 (47.6 mg, 12.5 μmol)、再酸化剤 (375 μmol)および溶媒(500 μL)を試験管(20 mL)中で脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下攪拌した。5 時間後、セライトろ過にて触媒を取り除き、セライト上の触媒はアセトン(20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、1,3-ベンゾジオキソール(28.7 μL, 250 μmol)を内部標準物質として添加した。¹H NMR を測定後、1-phenyl-1,2-ethanediol の収率を算出した。

Entry 1 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μmol)とアセトン(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ¹H NMR 収率 : 痕跡量。

Entry 2 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μmol)と 60%アセトン水溶液(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ¹H NMR 収率 : 60%。

Entry 3 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μmol)と 70%アセトン水溶液(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ¹H NMR 収率 : 75%。

Entry 4 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μ mol) と 80%アセトン水溶液(500 μ L) を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 70%。

Entry 5 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μ mol) と *t*-ブチルアルコール(500 μ L) を使用した。セライト上の触媒の洗浄にはメタノール(HPLC 級、20 mL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 74%。

Entry 6 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μ mol) と 80% *t*-ブチルアルコール水溶液(500 μ L)を使用した。セライト上の触媒の洗浄にはメタノール(HPLC 級、20 mL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 64%。

Entry 7 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μ mol) と 90% *t*-ブチルアルコール水溶液(500 μ L)を使用した。セライト上の触媒の洗浄にはメタノール(HPLC 級、20 mL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 74%。

Entry 8 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ NMO (43.9 mg, 375 μ mol) と *t*-ブチルアルコール(500 μ L) を使用し、2 当量の水(9.0 μ L, 500 μ mol)を添加した。セライト上の触媒の洗浄にはメタノール(HPLC 級、20 mL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 81%。

Entry 9 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ TBHP (33.8 mg, 375 μ mol) と 70%アセトン水溶液(500 μ L) を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 43%。

Entry 10 : 再酸化剤と溶媒はそれぞれ $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (124 mg, 375 μ mol) と 70%アセトン水溶液 (500 μ L)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 反応は進行しなかった。

Table 3-2 に関する実験

General procedure : スチレン(26.0 mg, 250 μ mol)、5% Os/CR11、NMO および溶媒(500 μ L)を試験管(20 mL)中で脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下攪拌した。5 時間後セライトろ過にて触媒を取り除き、セライト上の触媒は 20 mL のアセトン(70%アセトン水溶液中で反応した場合)あるいはメタノール(*t*-ブチルアルコール中で反応した場合)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl_3 に完全に溶解した後、1,3-ベンゾジオキソール(28.7 μ L, 250 μ mol)を内部標準物質として添加し ^1H NMR を測定した。

Entry 1 : 5% Os/CR11 (47.6 mg, 12.5 μ mol)、NMO (43.9 mg, 375 μ mol)、70%アセトン水溶液(500 μ L)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 75%。

Entry 2 : 5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、70%アセトン水溶液(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 77%。

Entry 3 : 5% Os/CR11 (7.6 mg, 2.00 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、70%アセトン水溶液(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 72%。

Entry 4 : 5% Os/CR11 (4.8 mg, 1.25 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、70%アセトン水溶液(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 37%。

Entry 5 : 5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol)、NMO (32.2 mg, 275 μmol)、70%アセトン水溶液(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 89%。 ^1H NMR 測定後、サンプルは回収し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3)にて精製し、1-phenyl-1,2-ethanediol (28.3 mg, 82%)を淡黄色結晶として得た。

1-phenyl-1,2-ethanediol¹⁶⁾

^1H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 7.25–7.35 (m, 5H), 4.76 (dd, J = 8.2, 3.2 Hz 1H), 6.91 (d, J = 8.0, 2H), 3.70 (dd, J = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.4, 8.2 Hz, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.07 (brs, 1H);
 ^{13}C NMR (CDCl_3) [100 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 140.4, 128.5, 127.9, 126.3, 74.7, 68.0.

Entry 6 : 5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol)、NMO (29.3 mg, 250 μmol)、70%アセトン水溶液(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 74%。

Entry 7 : 5% Os/CR11 (47.6 mg, 12.5 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、*t*-ブチルアルコール(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 74%。

Entry 8 : 5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、*t*-ブチルアルコール(500 μL)を使用した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 41%。

Entry 9 : 5% Os/CR11 (47.6 mg, 12.5 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、*t*-ブチルアルコール(500 μL)を使用し、2 当量の水(9.0 μL , 500 μmol)を添加した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 81%。サンプルは回収し減圧濃縮した。

Entry 10 : 5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、*t*-ブチルアルコール(500 μL)を使用し、2 当量の水(9.0 μL , 500 μmol)を添加した。1-phenyl-1,2-ethanediol の ^1H NMR 収率 : 41%。

第三章第三節に関する実験

Table 3-3 に関する実験

General procedure for entries 1–10: 基質(250 μmol)、5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μmol)、NMO (32.2 mg, 275 μmol)および 70%アセトン水溶液(500 μL)を試験管(20 mL)中で脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下攪拌した。TLC 分析で原料消失を確認し、セライトろ過にて触媒を取り除き、セライト上の触媒はアセトン(20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで対応するジオール体を得た。全ての生成物は既知化合物であり、 ^1H NMR と ^{13}C NMR が文献値と一致し、同定した。

Entry 1 : Table 3-2 に関する実験、Entry 5 参照。

Entry 2 : 4-フェニル-1-ブテン(33.1 mg, 250 μmol)を基質とした。5 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、4-phenyl-1,2-butanediol (39.6 mg, 95%)を淡黄色結晶として得た。

4-phenyl-1,2-butanediol^{4,5)}

^1H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 7.27 (m, 2H), 7.16–7.20 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 11.0, 7.8 Hz, 1H), 2.63–2.83 (m, 2H), 2.45–2.83 (br s, 2H), 1.71–1.78 (m, 2H); ^{13}C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 141.7, 128.4, 125.9, 71.5, 66.7, 34.6, 31.8.

Entry 3 : 1-ヘキセン(21.0 mg, 250 μmol)を基質とした。4 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、1,2-hexanediol (25.1 mg, 85%)を淡黄色結晶として得た。

1,2-hexanediol²⁹⁾

^1H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 3.93 (br s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 3.0, 11.0 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 7.8, 11.0 Hz, 1H), 1.32–1.43 (m, 6H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 72.3, 66.8, 32.8, 27.7, 22.7, 14.0.

Entry 4 : ビニルシクロヘキサン(27.6 mg, 250 μmol)を基質とした。3.5 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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 : 2)にて精製し、1-cyclohexyl-1,2-ethanediol (36.1 mg, 100%)を淡黄色結晶として得た。

1-cyclohexyl-1,2-ethanediol³⁰⁾

^1H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 3.70 (dd, J = 10.8, 2.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.56 (br s, 2H), 1.87 (dd, J = 12.4, 1.2 Hz, 1H), 1.63–1.78 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 0.99–1.30 (m, 5H); ^{13}C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl_3]: δ = 76.5, 64.8, 40.7, 28.9, 28.6, 26.4, 26.0.

Entry 5 : アリル フェニル エーテル(33.5 mg, 250 μ mol)を基質とした。4 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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 : 2 \rightarrow 1 : 2)にて精製し、3-phenoxy-1,2-propanediol (41.6 mg, 99%)を淡黄色結晶として得た。

3-phenoxy-1,2-propanediol⁷⁹⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.29 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.02–4.04 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (br s, 1H), 2.23 (br s, 1H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 158.4, 129.6, 121.3, 114.5, 70.4, 69.1, 63.7.

Entry 6 : (Z)-1-フェニル-1-プロペン(29.5 mg, 250 μ mol)を基質とした。8 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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= 10 : 1 \rightarrow 5 : 1 \rightarrow 2 : 1 \rightarrow 1 : 1)にて精製し、erythro-1-phenyl-1,2-propanediol (32.2 mg, 85%)を淡黄色結晶として得た。

erythro-1-phenyl-1,2-propanediol^{80, 81)}

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.27–7.36 (m, 5H), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.07–1.10 (m, 3H); ¹³C [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 140.3, 128.4, 127.8, 126.6, 77.5, 71.3, 17.3.

Entry 7 : ケイ皮酸エチル(44.1 mg, 250 μ mol)を基質とした。21 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、(*R*,S**)- α,β -dihydroxybenzenepropanoic acid ethyl ester (39.5 mg, 75%)を淡黄色結晶として得た。

(*R*,S)- α,β -dihydroxybenzenepropanoic acid ethyl ester**⁸²⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.28–7.41 (m, 5H), 4.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 172.7, 139.9, 128.3, 128.0, 126.2, 74.8, 74.5, 62.1, 14.0.

Entry 8 : シクロヘキセン(20.5 mg, 250 μ mol)を基質とした。5.5 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、cis-1,2-cyclohexanediol (23.9 mg, 82%)を淡黄色結晶として得た。

cis-1,2-cyclohexanediol^{4, 5)}

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 3.77 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.72–1.79 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.27–1.34 (m, 2H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 70.6, 29.9, 21.4.

Entry 9 : 1-フェニル-1-シクロヘキセン(39.6 mg, 250 μ mol)を基質とした。5 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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= 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1)にて精製し、1-phenyl-*cis*-1,2-cyclohexanediol (47.1 mg, 98%)を淡黄色結晶として得た。

1-phenyl-*cis*-1,2-cyclohexanediol^{4, 5)}

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.48 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.81–1.88 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.38 (m, 1H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 146.4, 128.4, 126.9, 125.1, 75.7, 74.5, 38.5, 29.2, 24.3, 21.0.

Entry 10 : 2-メチル-2-ヘプテン(28.1 mg, 250 μ mol)を基質とした。6 時間後、General procedure for entries 1–10 に従い反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、2-methyl-2,3-heptanediol (27.3 mg, 75%)を淡黄色結晶として得た。

2-methyl-2,3-heptanediol^{4, 5)}

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 3.37 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 2.52–3.35 (br s, 2H), 1.26–1.59 (m, 6H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 78.6, 73.2, 31.3, 28.9, 26.5, 23.0, 22.7, 14.0.

General procedure for entries 11–14: 基質(250 μ mol)、5% Os/CR11 (47.6 mg, 12.5 μ mol)、NMO (43.9 mg, 375 μ mol)、水(9.0 μ L, 500 μ mol)および *t*-ブチルアルコール(500 μ L)を試験管(20 mL)中で脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下攪拌した。24 時間後、セライトろ過にて触媒を取り除き、セライト上の触媒はメタノール(20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで対応するジオール体を得た。全ての生成物は既知化合物であり、¹H NMR と ¹³C NMR が文献値と一致し、同定した。

Entry 11 : スチレン(26.0 mg, 250 μ mol)を基質とした。General procedure for entries 11–14 に従い反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、1-phenyl-1,2-ethanediol (29.8 mg, 86%)を淡黄色結晶として得た。

1-phenyl-1,2-ethanediol: Table 3-2、Entry 5 参照。

Entry 12 : ビニルシクロヘキサン(27.6 mg, 250 μ mol)を基質とした。General procedure for entries 11–14 に従い反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、1-cyclohexyl-1,2-ethanediol (29.5 mg, 82%)を淡黄色結晶として得た。

1-cyclohexyl-1,2-ethanediol: Table 3-3、Entry 4 参照。

Entry 13 : アリル フェニル エーテル(33.5 mg, 250 μ mol)を基質とした。General procedure for entries 11–14 に従い反応液を処理し、得られた残渣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 \rightarrow 1 : 2)にて精製し、3-phenoxy-1,2-propanediol (33.6 mg, 80%)を淡黄色結晶として得た。

3-phenoxy-1,2-propanediol: Table 3-3、Entry 5 参照。

Entry 14 : 1-フェニル-1-シクロヘキセン(39.6 mg, 250 μ mol)を基質とした。General procedure for entries 11–14 に従い反応液を処理し、得られた残渣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= 3 : 1)にて精製し、1-phenyl-*cis*-1,2-cyclohexanediol (42.7 mg, 89%)を淡黄色結晶として得た。

1-phenyl-*cis*-1,2-cyclohexanediol: Table 3-3、Entry 9 参照。

Entry 1 (b) : スチレン(26.0 mg, 250 μ mol)を基質とした。5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μ mol)の代わりに 4%四酸化オスミウム水溶液(15.6 μ L, 2.50 μ mol)を使用したことを除いて General procedure for entries 1–10 に従い、操作した。4 時間後、反応液を処理し、得られた残渣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)にて精製し、1-phenyl-1,2-ethanediol (26.9 mg, 78%)を淡黄色結晶として得た。

1-phenyl-1,2-ethanediol: Table 3-2、Entry 5 参照。

Entry 5 (b) : アリル フェニル エーテル(33.5 mg, 250 μ mol)を基質とした。5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μ mol)の代わりに 4%四酸化オスミウム水溶液(15.6 μ L, 2.50 μ mol)を使用したことを除いて General procedure for entries 1–10 に従い、操作した。5 時間後、反応液を処理し、得られた残渣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 \rightarrow 1 : 2)にて精製し、3-phenoxy-1,2-propanediol (34.2 mg, 81%)を淡黄色結晶として得た。

3-phenoxy-1,2-propanediol: Table 3-3、Entry 5 参照。

Entry 9 (b) : 1-フェニル-1-シクロヘキセン(39.6 mg, 250 μ mol)を基質とした。5% Os/CR11 (9.5 mg, 2.50 μ mol)の代わりに 4%四酸化オスミウム水溶液(15.6 μ L, 2.50 μ mol)を使用したことを除いて General procedure for entries 1–10 に従い、操作した。4 時間後、反応液を処理し、得られた残渣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= 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 2 : 1)にて精製し、1-phenyl-*cis*-1,2-cyclohexanediol (45.0 mg, 94%)を淡黄色結晶として得た。

1-phenyl-*cis*-1,2-cyclohexanediol: Table 3-3、Entry 9 参照。

第三章第四節に関する実験

Table 3-4 Conditions A に関する実験

1st run : 6 本の試験管(20 mL) それぞれにアリル フェニル エーテル(33.5 mg, 250 μ mol)、5%

Os/CR11 (9.50 mg, 2.50 μmol)、NMO (32.2 mg, 275 μmol)および 70%アセトン水溶液(500 μL)を添加し脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下撹拌した。4 時間後、桐山ロートを用いたろ過(1 μm フィルターろ紙)にて触媒を取り除き、ろ紙をアセトン(試験管 1 本あたり 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl_3 に完全に溶解した後、4-ニトロトルエン(34.3 mg, 250 μmol)を内部標準物質として添加し $^1\text{H NMR}$ を測定した(収率: 100%)。ろ取した触媒は 12 時間室温で減圧乾燥し、回収した[48.2 mg, 85%, $48.2 \div (9.5 \times 6) \times 100$]。

2nd run: 試験管 5 本を用いて 1st run と同様に操作した(触媒総使用量 47.5 mg)。収率: 87%。42.1 mg の触媒を回収した(89%, $42.1 \div 47.5 \times 100$)。

3rd run: 試験管 4 本を用いて 1st run と同様に操作した(触媒総使用量 38.0 mg)。収率: 36%。37.9 mg の触媒を回収した(100%, $37.9 \div 38.0 \times 100$)。

Run	Quantity			Yield of diol ^a
	Alkene	Used catalyst	Recovered catalyst	
1st	33.5 mg (250 μmol) \times 6 =201 mg (1.50 mmol)	9.5 mg (2.50 μmol) \times 6 =57.0 mg (15.0 μmol)	48.2 mg (85%)	100%
2nd	33.5 mg (250 μmol) \times 5 =168 mg (1.25 mmol)	9.5 mg (2.50 μmol) \times 5 =47.5 mg (12.5 μmol)	42.1 mg (89%)	87%
3rd	33.5 mg (250 μmol) \times 4 =134 mg (1.00 mmol)	9.5 mg (2.50 μmol) \times 4 =38.0 mg (10.0 μmol)	37.9 mg (100%)	36%

a: Determined by $^1\text{H NMR}$ using 4-nitrotoluene as an internal standard.

Table 3-4 Conditions B に関する実験

1st run: 6 本の試験管(20 mL) それぞれにアリル フェニル エーテル(33.5 mg, 250 μmol)、5% Os/CR11 (47.6 mg, 12.5 μmol)、NMO (43.9 mg, 375 μmol)、水(9.0 μL , 500 μmol)および *t*-ブチルアルコール(500 μL)を添加し脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下撹拌した。24 時間後、桐山ロートを用いたろ過(1 μm フィルターろ紙)にて触媒を取り除き、ろ紙をメタノール(試験管 1 本あたり 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl_3 に完全に溶解した後、4-ニトロトルエン(34.3 mg, 250 μmol)を内部標準物質として添加し $^1\text{H NMR}$ を測定した(収率: 86%)。ろ取した触媒は 12 時間室温で減圧乾燥し、回収した[277 mg, 97%, $277 \div (47.6 \times 6) \times 100$]。

2nd run: 試験管 5 本を用いて 1st run と同様に操作した(触媒総使用量 238 mg)。収率: 79%。205 mg の触媒を回収した(86%, $205 \div 238 \times 100$)。

3rd run: 試験管 4 本を用いて 1st run と同様に操作した(触媒総使用量 190 mg)。収率: 41%。

183 mg の触媒を回収した(96%, $183 \div 190 \times 100$)。

Run	Quantity			Yield of diol ^a
	Alkene	Used catalyst	Recovered catalyst	
1st	33.5 mg (250 μ mol) \times 6 = 201 mg (1.50 mmol)	47.6 mg (12.5 μ mol) \times 6 = 286 mg (75.0 μ mol)	277 mg (97%)	86%
2nd	33.5 mg (250 μ mol) \times 5 = 168 mg (1.25 mmol)	47.6 mg (12.5 μ mol) \times 5 = 238 mg (62.5 μ mol)	205 mg (86%)	79%
3rd	33.5 mg (250 μ mol) \times 4 = 134 mg (1.00 mmol)	47.6 mg (12.5 μ mol) \times 4 = 190 mg (50.0 μ mol)	183 mg (96%)	41%

a: Determined by ¹H NMR using 4-nitrotoluene as an internal standard.

Scheme 3-2 Conditions A に関する実験

アリル フェニル エーテル(1.00 mL, 7.30 mmol)、5% Os/CR11 (277 mg, 73.0 μ mol)、NMO (941 mg, 8.03 mmol)および 70%アセトン水溶液(15.0 mL)をナスフラスコ(30 mL)中で脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下撹拌した。4 時間後、セライトろ過にて触媒を取り除き、セライト上の触媒をアセトン(20 mL)で洗浄した。ろ液をメンブランフィルター(0.2 μ m)にてろ過し、100 mL メスフラスコにてアセトンでメスアップし、オスミウム濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)で測定した(99 mg/L)。触媒から反応液中へのオスミウムの溶出率は 71%と算出された[$99 \times 0.1 \div (190.23 \times 0.0730) \times 100$]。

Scheme 3-2 Conditions B に関する実験

アリル フェニル エーテル(1.00 mL, 7.30 mmol)、5% Os/CR11 (1.39 g, 365 μ mol)、NMO (1.28 g, 11.0 mmol)、H₂O (263 μ L, 14.6 mmol)および *t*-ブチルアルコール(15 mL)をナスフラスコ(100 mL)中で脱気後、風船でアルゴン置換し、室温下撹拌した。24 時間後、セライトろ過にて触媒を取り除き、セライト上の触媒をメタノール(20 mL)で洗浄した。ろ液をメンブランフィルター(0.2 μ m)にてろ過し、100 mL メスフラスコにてメタノールでメスアップし、オスミウム濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)で測定した(6.3 mg/L)。触媒から反応液中へのオスミウムの溶出率は 0.91%と算出された[$6.3 \times 0.1 \div (190.23 \times 0.365) \times 100$]。

第四章第一節に関する実験

Scheme 4-1 に関する実験

オルガノ社製陽イオン交換モノリス(CM)をナイフで立方体(約 1–2 mm 角)に切断し、メタノールと蒸留水で良く洗浄後、一晚減圧乾燥した。100 mL ナスフラスコ中で Pd(OAc)₂ (111 mg, 495 μ mol)をメタノール(30 mL)に溶解し、CM (1.00 g)を添加した後、アルゴン雰囲気下室温で 24 時間撹拌した。得られた褐色固体を吸引ろ取[桐山ロート(40 mm, 1 μ m)]・洗浄[メタノー

ル(100 mL)と水(100 mL)]した。ろ液は減圧濃縮後、水を用いて 100 mL メスフラスコにメスアップした(ろ液 A)。褐色固体はアルゴン置換した 100 mL ナスフラスコ中で水(20 mL)に懸濁し、ヒドラジーン-水和物(74.3 mg, 1.47 mmol)をゆっくりと滴下後、室温で 24 時間攪拌した(樹脂は黒色に変色した)。黒色固体を吸引ろ取[桐山ローテ(40 mm, 1 μm)]・洗浄[メタノール(100 mL)と水(100 mL)]し、24 時間減圧乾燥することで 5% Pd/CM (1.05 g)を得た。ろ液は減圧濃縮後、水を用いて 100 mL メスフラスコに移してメスアップした(ろ液 B)。樹脂上に担持された Pd の量は、ろ液 A とろ液 B に溶存する Pd 量を原子吸光分析法で測定して算出した。

ろ液 A 中の Pd 濃度: 0.32224 mg/L

ろ液 B 中の Pd 濃度: 0.82912 mg/L

$0.495 \text{ mmol} \times 106.4 \text{ (Pd の原子量)} - (0.32224 + 0.82912) \text{ mg/L} \times 0.1 \text{ L} = 52.7 \text{ mg}$ (担持した Pd の重量)

$52.7 \text{ mg} \div 1050 \text{ mg} \times 100 = 5.0\%$ (Pd 担持量)

第四章第二節第一項に関する実験

Table 4-1 に関する実験

General Procedure : 基質(200 μmol)、3.9% Pd/AM (5.5 mg, 2.00 μmol)あるいは 5% Pd/CM (4.3 mg, 2.00 μmol)のメタノール(1 mL)懸濁液を試験管(20 mL)中水素雰囲気下室温で攪拌した。TLC で反応終了を確認後、エーテル(15 mL)を加えて綿栓ろ過で触媒を濾去し、ろ液を減圧濃縮し、対応する還元体を得た。

Entry 1 : 3.9% Pd/AM を触媒、diphenylacetylene (35.6 mg, 200 μmol)を基質とした。3 時間後、General procedure に従い反応液を処理し、1,2-diphenylethane (36.5 mg, 100%)を無色固体として得た。(NMR 測定には ECS-400 を使用した。)

Entry 2 : 5% Pd/CM を触媒、diphenylacetylene (35.6 mg, 200 μmol)を基質とした。2.5 時間後、General procedure に従い反応液を処理し、1,2-diphenylethane (36.1 mg, 99%)を無色固体として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

1,2-diphenylethane⁵⁷⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.27 (m, 4H), 7.16–7.20 (m, 6H), 2.91 (s, 4H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 141.7, 128.4, 128.3, 125.9, 37.9.

Entry 3 : 3.9% Pd/AMを触媒、4-azidobenzoic acid (32.6 mg, 200 μmol)を基質とした。1.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-aminobenzoic acid (26.9 mg, 97%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 4 : 5% Pd/CMを触媒、4-azidobenzoic acid (32.6 mg, 200 μmol)を基質とした。1.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-aminobenzoic acid (24.6 mg, 89%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-aminobenzoic acid⁸³⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), DMSO-*d*₆]: δ = 11.97 (br s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.87 (br s, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), DMSO-*d*₆]: δ = 167.6, 153.2, 131.3, 116.9, 112.6.

Entry 5 : 3.9% Pd/AMを触媒、1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (35.6 mg, 200 μ mol)を基質とした。2時間後、General procedureに従い反応液を処理し、1,2-dimethoxy-4-propylbenzene (36.0 mg, 100%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはECS-400を使用した。)

Entry 6 : 5% Pd/CMを触媒、1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (35.6 mg, 200 μ mol)を基質とした。2時間後、General procedureに従い反応液を処理し、1,2-dimethoxy-4-propylbenzene (35.3 mg, 98%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

1,2-dimethoxy-4-propylbenzene⁵⁷⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 6.71–6.80 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 148.7, 147.0, 135.3, 120.1, 111.8, 111.1, 55.9, 55.7, 37.6, 24.7, 13.8.

Entry 7 : 3.9% Pd/AMを触媒、4-nitroanisole (30.6 mg, 200 μ mol)を基質とした。4時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-aminoanisole (23.9 mg, 97%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 8 : 5% Pd/CMを触媒、4-nitroanisole (30.6 mg, 200 μ mol)を基質とした。1.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-aminoanisole (24.6 mg, 100%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-aminoanisole⁸⁴⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 6.75 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (br s, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 152.7, 139.9, 116.4, 114.7, 55.7.

Entry 9 : 3.9% Pd/AMを触媒、benzyl 4-*tert*-butylphenylcarbamate (56.7 mg, 200 μ mol)を基質とした。2時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-*tert*-butylaniline (29.8 mg, 100%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 10 : 5% Pd/CMを触媒、benzyl 4-*tert*-butylphenylcarbamate (56.7 mg, 200 μ mol)を基質とした。4時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-*tert*-butylaniline (29.8 mg, 100%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-*tert*-butylaniline⁸⁴⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CD₃OD]: δ = 7.14 (d, *J* = 8.5, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.5, 2H), 4.91 (br s, 2H), 1.26 (s, 9H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CD₃OD]: δ = 145.5, 142.4, 126.7, 116.7, 34.7, 32.0.

Entry 11 : 3.9% Pd/AMを触媒、benzyl phenethylcarbamate (51.1 mg, 200 μ mol)を基質とした。4

時間後、General procedureに従い反応液を処理し、phenethylamine (24.2 mg, 100%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECS-400を使用した。)

Entry 12 : 5% Pd/CMを触媒、benzyl phenethylcarbamate (51.1 mg, 200 μ mol)を基質とした。17.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、phenethylamine (21.8 mg, 90%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

phenethylamine⁸⁵⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19–7.23 (m, 3H), 2.97 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.97 (brs, 2H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 139.6, 128.8, 128.4, 126.2, 43.3, 39.7.

Entry 13 : 3.9% Pd/AMを触媒、benzyl allyl(phenyl)carbamate (53.5 mg, 200 μ mol)を基質として、40°Cで反応した。6.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、*N*-propylaniline (26.6 mg, 98%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 14 : 5% Pd/CMを触媒、benzyl allyl(phenyl)carbamate (53.5 mg, 200 μ mol)を基質とした。6.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、*N*-propylaniline (26.0 mg, 96%)を赤褐色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

***N*-propylaniline**⁸⁶⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CD₃OD]: δ = 7.17, (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CD₃OD]: δ = 148.5, 129.2, 117.0, 112.6, 45.7, 22.7, 11.6.

Entry 15 : CD₃OD中、3.9% Pd/AMを触媒、benzyl diallylcarbamate (46.3 mg, 200 μ mol)を基質として、40°Cで反応した。1時間後、触媒をろ去してdipropylamineの生成を¹H NMRで確認した。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 16 : CD₃OD中、2 mol%のPd/CM (8.6 mg, 4.00 μ mol)を触媒、benzyl diallylcarbamate (46.3 mg, 200 μ mol)を基質として、40°Cで反応した。1時間後、触媒をろ去してdipropylamineの生成を¹H NMRで確認した。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

dipropylamine⁸⁷⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CD₃OD]: δ = 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CD₃OD]: δ = 51.9, 22.6, 11.8.

Entry 17 : 3.9% Pd/AMを触媒としてcinnamic acid benzyl ester (47.7 mg, 200 μ mol)を基質とした。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、dihydrocinnamic acid (30.0 mg, 100%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 18 : 5% Pd/CMを触媒としてcinnamic acid benzyl ester (47.7 mg, 200 μ mol)を基質とした。5.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、dihydrocinnamic acidとdihydrocinnamic

acid methyl esterの混合物(44 : 56, 31.6 mg, 100%)を淡黄色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

dihydrocinnamic acid⁸⁸⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 11.42 (br s, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.20–7.24 (m, 3H), 2.96 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.9 Hz, 2H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 179.4, 140.1, 128.5, 128.2, 126.4, 35.6, 30.5.

dihydrocinnamic acid methyl ester⁸⁹⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.28 (m, 2H), 7.17–7.21 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 173.4, 140.5, 128.5, 128.3, 126.2, 51.6, 35.7, 30.9.

Entry 19 : 3.9% Pd/AMを触媒として1-benzyloxy-2-methoxy-4-(1-propenyl)benzene (50.9 mg, 200 μ mol)を40°Cで反応した。3.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、2-methoxy-4-propylphenol (33.2 mg, 100%)を無色油状物質として得た。(MR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 20 : 5% Pd/CMを触媒、1-benzyloxy-2-methoxy-4-(1-propenyl)benzene (50.9 mg, 200 μ mol)を基質とした。1時間後、General procedureに従い反応液を処理し、2-methoxy-4-propylphenol (31.9 mg, 96%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

2-methoxy-4-propylphenol¹⁶⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 146.2, 143.4, 120.9, 114.0, 110.9, 55.8, 37.7, 24.9, 13.8.

Entry 21 : 3.9% Pd/AMを触媒、benzy 4-benzyloxybenzoate (63.5 mg, 200 μ mol)を基質とした。16.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-hydroxybenzoic acid (27.6 mg, 100%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 22 : 5% Pd/CMを触媒、benzy 4-benzyloxybenzoate (63.5 mg, 200 μ mol)を基質とした。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-hydroxybenzoic acid (27.6 mg, 100%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-hydroxybenzoic Acid⁹⁰⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), DMSO-*d*₆]: δ = 12.4 (br s, 1H), 10.2 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.3 Hz, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), DMSO-*d*₆]: δ = 167.3, 161.7, 131.6, 121.4, 115.2.

Entry 23 : 3.9% Pd/AMを触媒、benzophenone (36.4 mg, 200 μ mol)を基質とした。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、benzophenoneとbenzhyroleの混合物(99 : 1, 35.7 mg, 98%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 24 : 5% Pd/CMを触媒、benzophenone (36.4 mg, 200 μ mol)を基質とした。10時間後、General

procedureに従い反応液を処理し、diphenylmethane (33.6 mg, 100%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

benzophenone⁹¹⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 4H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 196.7, 137.5, 132.4, 130.0, 128.2.

benzhydrele⁹²⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.30–7.36 (m, 8H), 7.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 143.7, 128.4, 127.5, 126.5, 76.1.

diphenylmethane⁹³⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.27 (m, 4H), 7.17–7.20 (m, 6H), 3.97 (s, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 141.1, 128.9, 128.4, 126.0, 41.9.

Entry 25 : 3.9% Pd/AMを触媒、3-allyl-4-hydroxyacetophenone (35.2 mg, 200 μ mol)を基質とした。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethanone (35.6 mg, 100%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 26 : 5% Pd/CMを触媒、3-allyl-4-hydroxyacetophenone (35.2 mg, 200 μ mol)を基質とした。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、4-ethyl-2-propylphenol (31.2 mg, 95%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはECS-400を使用した。)

1-(4-hydroxy-3-propylphenyl)ethanone⁴⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 198.6, 159.2, 131.2, 129.5, 129.0, 128.7, 115.0, 32.0, 26.3, 22.7, 13.9.

4-ethyl-2-propylphenol

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 6.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.67 (br s, 1H), 2.53–2.58 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 151.3, 136.4, 129.7, 128.1, 126.1, 115.0, 32.1, 28.0, 23.0, 15.9, 14.0; HRMS (EI): 146.1215 [M^+ , 100]; Calcd for C₁₁H₁₆O: 146.1201.

Entry 27 : 3.9% Pd/AMを触媒、benzhydrele (36.8 mg, 200 μ mol)を基質とした。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、benzhydreleとbenzophenoneの混合物(97 : 3, 36.8 mg, 100%)を無色固体として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 28 : 5% Pd/CMを触媒、benzhydrele (36.8 mg, 200 μ mol)を基質とした。2時間後、General procedureに従い反応液を処理し、diphenylmethane (31.6 mg, 94%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはAL-400を使用した。)

benzhydrele⁹²⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.30–7.36 (m, 8H), 7.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.79 (s, 1H); ¹³C

NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 143.7, 128.4, 127.5, 126.5, 76.1.

benzophenone⁹¹⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 4H), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 4H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 196.7, 137.5, 132.4, 130.0, 128.2.

diphenylmethane⁹³⁾

¹H NMR [400 MHz (AL-400), CDCl₃]: δ = 7.27 (m, 4H), 7.17–7.20 (m, 6H), 3.97 (s, 2H); ¹³C NMR [100 MHz (AL-400), CDCl₃]: δ = 141.1, 128.9, 128.4, 126.0, 41.9.

Entry 29 : 3.9% Pd/AMを触媒、2-phenyl-3-butyn-2-ol (29.2 mg, 200 μ mol)を基質とした。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、 α -ethyl- α -methylbenzylalcohol (29.1 mg, 97%)を無色油状物質として得た。(NMR測定はECA-500を使用した。)

Entry 30 : CD₃OD 中、5% Pd/CM を触媒として、2-phenyl-3-butyn-2-ol (29.2 mg, 200 μ mol)を 40 °C で反応した。24 時間後、触媒をろ去して 2-phenylbutane の生成を ¹H NMR で確認した。(NMR 測定には ECS-400 を使用した。)

α -ethyl- α -methylbenzylalcohol¹⁶⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.84 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 147.7, 128.0, 126.5, 124.8, 36.6, 29.6, 8.3.

2-phenylbutane⁹⁴⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CD₃OD]: δ = 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13–7.19 (m, 3H), 2.57 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CD₃OD]: δ = 129.4, 129.3, 128.0, 126.8, 43.0, 32.2, 22.5, 12.6.

Table 4-1 の基質合成

benzyl 4-*tert*-butylphenylcarbamate (Entries 9 and 10)⁹⁵⁾: 4-*tert*-butylaniline (298 mg, 2.00 mmol)の THF (4 mL)溶液を50 mLナス型フラスコ中でアルゴン雰囲気下0°Cで激しく攪拌しながら benzyl chloroformate (375 mg, 2.20 mmol)をゆっくり滴下した。30分後室温まで昇温しさらに30分間攪拌した。TLCで反応完結の確認後、1M 炭酸ナトリウム水溶液(1.1 mL)を加え減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(20 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)で二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL × 2)および飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣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 = 10 : 1)にて精製し、benzyl 4-*tert*-butylphenylcarbamate (547 mg, 97%)を無色固体として得た。

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.32–7.42 (m, 9H), 6.62 (br s, 1H), 5.20 (s, 2H), 1.30 (s, 9H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 153.4, 146.5, 136.1, 135.0, 128.6, 128.3, 128.3, 125.9, 118.5, 66.9, 34.2, 31.3.

benzyl phenethylcarbamate (Entries 11 and 12)⁸⁸: phenethylamine (606 mg, 5.00 mmol)のTHF (11.7 mL)溶液を30 mLナス型フラスコ中でアルゴン雰囲気下0°Cで激しく攪拌しながら benzyl chloroformate (768 mg, 4.50 mmol)をゆっくり滴下した。30分後室温まで昇温し1.5間攪拌した後に、さらに40°Cで2.5時間攪拌した。TLCで反応が完結したことを確認後、炭酸水素ナトリウム(462 mg, 5.50 mmol)を加え減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(20 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)で二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL × 2)および飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣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=5:1)にて精製し、benzyl phenethylcarbamate (1.14 g, 89%)を無色固体として得た。

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.17–7.37 (m, 10H), 5.09 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 3.47 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 156.3, 138.7, 136.5, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 126.5, 66.6, 42.2, 36.0.

benzyl allyl(phenyl)carbamate (Entries 13 and 14)⁹⁶: allylaniline (723 mg, 5.50 mmol)のTHF (12 mL)溶液を50 mLナス型フラスコ中でアルゴン雰囲気下0°Cで激しく攪拌しながら benzyl chloroformate (938 mg, 5.50 mmol)をゆっくり滴下した。30分後室温まで昇温しさらに24時間攪拌した。TLCで反応が完結したことを確認後、1M炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加え減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(20 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)で二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL × 2)および飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣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)にて精製し、benzyl allyl(phenyl)carbamate (1.23 g, 84%)を無色油状物質として得た。

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.22–7.36 (m, 10H), 5.90 (m, 1H), 5.13–5.16 (m, 4H), 4.28 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 155.2, 141.9, 136.5, 133.6, 128.8, 128.3, 127.8, 127.6, 126.8, 126.5, 117.1, 67.2, 53.3.

benzyl diallylcarbamate (Entries 15 and 16)⁹⁷: diallylamine (486 mg, 5.00 mmol)のTHF (5 mL)溶液を50 mLナス型フラスコ中でアルゴン雰囲気下0°Cで激しく攪拌させながら、benzyl chloroformate (869 mg, 5.09 mmol)をゆっくり滴下した。24時間後、TLCで反応終了を確認後、1M炭酸ナトリウム水溶液(7 mL)を加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(20 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)で二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL × 2)および飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣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)にて精製し、benzyl diallylcarbamate (705 mg, 61%)を無色油状物質として得た。

¹H NMR [400 MHz, (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.29–7.36 (m, 5H), 5.77 (br s, 2H), 5.13–5.15 (m, 6H), 3.89

(d, $J = 8.4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 160.0, 136.7, 133.4, 128.4, 127.9, 127.7, 117.1, 116.7, 67.1, 49.1, 48.4$.

benzyl 4-benzyloxybenzoate (Entries 21 and 22)⁹⁸: 4-hydroxybenzoic acid benzyl ester (1.14 g, 5.00 mmol)の THF (10 mL)溶液を 100 mL ナスフラスコ中でアルゴン雰囲気下 0 °C で攪拌しながら sodium hydride [60% dispersion in mineral oil (400 mg, 10.0 mmol)]を加えた。30 分後 80°C まで昇温し benzyl bromide (1.58 g, 9.22 mmol)をゆっくり滴下しさらに 21 時間攪拌した。TLC で反応が完結したことを確認後、飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加え減圧濃縮した。残渣をエーテル(20 mL)と蒸留水(20 mL)で二層に分離後、エーテル層を蒸留水(20 mL × 2)および蒸留水(20 mL)で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : エーテル = 10 : 1 → 20 : 3)にて精製し、benzyl 4-benzyloxybenzoate (686 mg, 43%)を無色固体として得た。

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 8.03$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32–7.45 (m, 10H), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.11 (s, 2H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 166.1, 162.5, 136.2, 136.2, 131.7, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 128.1, 127.5, 122.7, 114.4, 70.1, 66.4$

第四章第二節第二項に関する実験

Table 4-2 (3.9% Pd/AM)に関する実験

1st run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.25 g, 7.00 mmol)と 3.9% Pd/AM (191 mg, 70.0 μmol)のメタノール(35 mL)懸濁液をナス型フラスコ(100 mL)中で水素雰囲気下室温で攪拌した。2 時間後、酢酸エチル(30 mL)を加え、桐山ロート(40 mm, 1 μm)でろ過し、回収した触媒を室温で一晩減圧乾燥し秤量した。ろ液は減圧濃縮し、残渣中に 1,2-dimethoxy-4-propylbenzene 以外の化合物 (原料および副生成物) が存在しないことを ^1H NMR により確認した。触媒の回収率: 96% (回収量: 184 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 100% (1.26 g)。

2nd run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.20 g, 6.75 mmol)と 3.9% Pd/AM (184 mg, 67.5 μmol)を使用し、メタノール(34 mL)を用いた以外は 1st run と同様の操作を行った。触媒の回収率: 97% (回収量: 179 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 97% (1.18 g)。

3rd run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.17 g, 6.56 mmol) と 3.9% Pd/AM (179 mg, 65.6 μmol)を使用し、メタノール(33 mL)を用いた以外は 1st run と同様の操作を行った。触媒の回収率: 99% (回収量: 177 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 100% (1.18 g)。

4th run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.16 g, 6.49 mmol) と 3.9% Pd/AM (177 mg, 64.9 μmol)を使用し、メタノール(33 mL)を用いた以外は 1st run と同様の操作を行った。触媒の回

収率: 96% (回収量: 170 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 99% (1.15 g)。

5th run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.11 g, 6.23 mmol) と 3.9% Pd/AM (170 mg, 62.3 μmol) を使用し、メタノール(31 mL)を用いた以外は1st runと同様の操作を行った。触媒の回収率: 100% (回収量: 170 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzeneの収率: 100% (1.12 g)。

Run	Quantity			Yield of product
	Substrate	Used catalyst	Recovered catalyst	
1st	1.25 g (7.00 mmol)	191 mg (70.0 μmol)	184 mg (96%)	1.26 g (7.00 mmol), 100%
2nd	1.20 g (6.75 mmol)	184 mg (67.5 μmol)	179 mg (97%)	1.18 g (6.55 mmol), 97%
3rd	1.17 g (6.56 mmol)	179 mg (65.6 μmol)	177 mg (99%)	1.18 g (6.55 mmol), 100%
4th	1.16 g (6.49 mmol)	177 mg (64.9 μmol)	170 mg (96%)	1.15 g (6.43 mmol), 99%
5th	1.11 g (6.23 mmol)	170 mg (62.3 μmol)	170 mg (100%)	1.12 g (6.23 mmol), 100%

Table 4-2 (5% Pd/CM)に関する実験

1st run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.25 g, 7.00 mmol) と 5% Pd/CM (149 mg, 70.0 μmol) のメタノール(35 mL)懸濁液をナス型フラスコ(100 mL)中で水素雰囲気下室温で撹拌した。2時間後、酢酸エチル(30 mL)を加え、桐山ロート(40 mm, 1 μm)でろ過し、回収した触媒を室温で一晩減圧乾燥し秤量した。ろ液は減圧濃縮し、残渣中に 1,2-dimethoxy-4-propylbenzene 以外の化合物 (原料および副生成物) が存在しないことを $^1\text{H NMR}$ により確認した。触媒の回収率: 100% (回収量: 149 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 94% (1.19 g)。

2nd run : 1st run と同様の操作を行った。触媒の回収率: 99% (回収量: 147 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 99% (1.24 g)。

3rd run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.23 g, 6.90 mmol) と 5% Pd/CM (147 mg, 69.0 μmol) を使用し、メタノール(35 mL)を用いた以外は 1st run と同様の操作を行った。触媒の回収率: 99% (回収量: 145 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 100% (1.23 g)。

4th run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.21 g, 6.80 mmol) と 5% Pd/CM (145 mg, 68.0 μmol) を使用し、メタノール(34 mL)を用いた以外は 1st run と同様の操作を行った。触媒の回

収率: 99% (回収量: 143 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzene の収率: 100% (1.21 g)。

5th run : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.20 g, 6.74 mmol) と 5% Pd/CM (143 mg, 67.4 μ mol) を使用し、メタノール(34 mL)を用いた以外は1st runと同様の操作を行った。触媒の回収率: 100% (回収量: 143 mg)。1,2-dimethoxy-4-propylbenzeneの収率: 100% (1.21 g)。

Run	Quantity			Yield of product
	Substrate	Used catalyst	Recovered catalyst	
1st	1.25 g (7.00 mmol)	149 mg (70.0 μ mol)	149 mg (100%)	1.19 g (6.58 mmol), 94%
2nd	1.25 g (7.00 mmol)	149 mg (70.0 μ mol)	147 mg (99%)	1.24g (6.93 mmol), 99%
3rd	1.23 g (6.90 mmol)	147 mg (69.0 μ mol)	145 mg (99%)	1.24 g (6.90 mmol), 100%
4th	1.21 g (6.80 mmol)	145 mg (68.0 μ mol)	144 mg (99%)	1.22 g (6.80 mmol), 100%
5th	1.20 g (6.74 mmol)	143 mg (67.4 μ mol)	143 mg (100%)	1.21 g (6.74 mmol), 100%

Table 4-3 に関する実験

General Procedure : 1,2-dimethoxy-4-(1-propenyl)benzene (1.25 g, 7.00 mmol) と 3.9% Pd/AM (191 mg, 70.0 μ mol)あるいは 5% Pd/CM (149 mg, 70.0 μ mol)のメタノール(35 mL)懸濁液をナス型フラスコ(100 mL)中で水素雰囲気下室温で攪拌した。各懸濁液は 2 時間後、メタノール(20 mL)を加えてセライトろ過し、更にメタノール(20 mL)を使用して、ろ液をメンブランフィルター (Hydrophilic PTFE 0.2 μ m)でろ過した。ろ液は各々100 mL メスフラスコに移し、メタノールでメスアップした。それぞれに含まれるパラジウム種の濃度を原子吸光分析法で測定した。いずれのパラジウム溶出量も検出限界(1 ppm)未満であった。

第四章第三節第一項に関する実験

Table 4-4 に関する実験

General Procedure : 芳香族臭素化合物(500 μ mol)、アリールボロン酸(550 μ mol)、3.9% Pd/AM (6.8 mg, 2.50 μ mol)あるいは 5% Pd/CM (5.3 mg, 2.50 μ mol)、リン酸ナトリウム十二水和物(665 mg, 1.75 mmol)および 50% 2-プロパノール水溶液(2.00 mL)の混合物を、試験管(20 mL)中アルゴン雰囲気下室温で攪拌した。TLC 分析で原料消失を確認し、酢酸エチル(20 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加えて綿栓ろ過した。ろ液を二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL \times 2)および飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで対応するビフェニル誘導体を得た。

Entry 1 : 3.9% Pd/AM、4-bromonitrobenzene (101 mg, 500 μ mol)およびphenylboronic acid (67.0 mg, 550 μ mol)を使用した。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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= 40 : 1)にて精製し、4-nitrobiphenyl (93.3 mg, 93%)を淡黄色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 2 : 5% Pd/CMを用いて6時間反応した以外は、Entry 1と同様の操作を実施した。4-nitrobiphenyl (91.6 mg, 92%)を淡黄色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-nitrobiphenyl⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 147.5, 147.0, 138.7, 129.1, 128.9, 127.7, 127.3, 124.0.

Entry 4 : 3.9% Pd/AM、4-bromobenzoic acid ethyl ester (115 mg, 500 μ mol)およびphenylboronic acid (67.0 mg, 550 μ mol)を使用した。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：ジエチルエーテル= 30 : 1)にて精製し、4-biphenylcarboxylic acid ethyl ester (112 mg, 99%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECS-400を使用した。)

Entry 5 : 5% Pd/CMを用いて、2時間反応した以外は、Entry 4と同様の操作を実施した。4-biphenylcarboxylic acid ethyl ester (109 mg, 96%)を無色結晶として得た。(¹H NMR測定にはECS-400、¹³C NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-biphenylcarboxylic acid ethyl ester⁵⁸⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.58–7.64 (m, 4H), 7.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 166.4, 145.4, 140.0, 130.0, 129.2, 128.8, 128.0, 127.2, 126.9, 60.9, 14.3.

Entry 7 : 3.9% Pd/AM、4-bromobenzoic acid (101 mg, 500 μ mol)およびphenylboronic acid (67.0 mg, 550 μ mol)を使用した。7時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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：酢酸= 400 : 10 : 1)にて精製し、4-biphenylcarboxylic acid (95.1 mg, 96%)を無色結晶として得た。(NMR測定はECA-500を使用した。)

Entry 8 : 5% Pd/CMを用いた以外は、Entry 7と同様の操作を実施した。4-biphenylcarboxylic acid (99.1 mg, 100%)を無色結晶として得た。(NMR測定はECA-500を使用した。)

4-biphenylcarboxylic acid⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J =

7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 167.5, 144.6, 139.2, 130.2, 129.8, 129.3, 128.6, 127.2, 127.0$.

Entry 10 : 3.9% Pd/AM、4-bromoaniline (86.0 mg, 500 μmol)およびphenylboronic acid (67.0 mg, 550 μmol)を使用し、80 °Cで反応した。0.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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 \rightarrow 酢酸エチルのみ)にて精製し、4-aminobiphenyl (80.4 mg, 95%)を黄色結晶として得た。(NMR測定は ^1H NMRはECA-500、 ^{13}C NMRはECS-400を使用した。)

Entry 11 : 5% Pd/CMを用いて、1.5時間反応した以外は、Entry 10と同様の操作を実施した。4-aminobiphenyl (71.1 mg, 84%)を黄色結晶として得た。(^1H NMR測定にはECA-500、 ^{13}C NMR測定にはECS-400を使用した。)

4-aminobiphenyl⁵⁸⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 7.53$ (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37–7.42 (m, 4H), 7.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.71 (br s, 2H); ^{13}C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl_3]: $\delta = 145.8, 141.1, 131.4, 128.6, 127.9, 126.3, 126.2, 115.3$.

Entry 13 : 3.9% Pd/AM、4-bromoanisole (93.5 mg, 500 μmol)およびphenylboronic acid (67.0 mg, 550 μmol)を使用した。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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= 100 : 1 \rightarrow 50 : 1)にて精製し、4-methoxybiphenyl (86.3 mg, 94%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 14 : 5% Pd/CMを用いて、19時間反応した以外は、Entry 13と同様の操作を実施した。4-methoxybiphenyl (89.3 mg, 97%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-methoxybiphenyl⁵⁸⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 7.50$ –7.54 (m, 4H), 7.39 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 159.1, 140.7, 133.7, 128.7, 128.1, 126.7, 126.6, 114.1, 55.2$.

Entry 16 : H_2O 中、3.9% Pd/AM、4-bromophenol (86.5 mg, 500 μmol)およびphenylboronic acid (67.0 mg, 550 μmol)を使用した。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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= 10 : 1 \rightarrow 20 : 3)にて精製し、4-hydroxybiphenyl (80.0 mg, 94%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 17 : 5% Pd/CMを用いて、24時間反応した以外はEntry 16と同様の操作を実施した。4-hydroxybiphenyl (81.7 mg, 96%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

4-hydroxybiphenyl⁵⁸⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 7.54$ (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.75 (br s, 1H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-

500), CDCl_3]: $\delta = 155.0, 140.7, 134.0, 128.7, 128.4, 126.7, 115.6$.

Entry 19 : 3.9% Pd/AM、4-bromoanisole (93.5 mg, 500 μmol)および2-methoxyphenylboronic acid (83.6 mg, 550 μmol)を使用した。12時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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 = 40 : 1)にて精製し、2,4'-dimethoxybiphenyl (93.0 mg, 86%)を無色結晶として得た。(1H NMR測定にはECS-400、13C NMR測定にはAL-400を使用した。)

Entry 20 : 5% Pd/CMを用いて、4時間反応した以外は、Entry 19と同様に操作を実行した。2,4'-dimethoxybiphenyl (101 mg, 94%)を無色結晶として得た。(1H NMR測定にはECS-400、13C NMR測定にはECA-500を使用した。)

2,4'-dimethoxybiphenyl⁵⁸⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl_3]: $\delta = 7.46$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24–7.29 (m, 2H), 6.97–7.00 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (AL-400), CDCl_3]: $\delta = 158.6, 156.3, 130.8, 130.6, 130.5, 130.2, 128.1, 120.7, 113.4, 111.1, 55.4, 55.1$.

Entry 22 : 3.9% Pd/AM、4-bromonitrobenzene (101 mg, 500 μmol)および2-acetylphenylboronic acid (90.2 mg, 550 μmol)を使用した。23時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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)にて精製し、4-acetyl-4'-nitrobiphenyl (119 mg, 98%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 23 : 5% Pd/CMを用いて、2時間反応した以外は、Entry 22と同様に操作を実行した。4-acetyl-4'-nitrobiphenyl (106 mg, 88%)を無色結晶として得た。(NMR測定はECA-500を使用した。)

4-acetyl-4'-nitrobiphenyl⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 8.33$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 197.4, 147.5, 146.1, 143.0, 137.0, 129.1, 128.0, 127.6, 124.1, 26.7$.

第四章第三節第二項に関する実験

Table 4-5 に関する実験

General Procedure : 芳香族ヨウ素化合物(500 μmol)、アルケン(600 μmol)、3.9% Pd/AM (2.7 mg, 1.00 μmol)あるいは5% Pd/CM (2.1 mg, 1.00 μmol)、 Bu_3N (102 mg, 550 μmol)およびDMA (2 mL)の混合物を、試験管(20 mL)中アルゴン雰囲気下、有機合成装置を用いて 100 °C で攪拌した。TLC 分析で原料消失を確認し、酢酸エチル(20 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を加えて綿栓ろ過した。ろ液を二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL \times 2)および飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで対応する二置換アルケン誘導体を得た。

Entry 1 : 3.9% Pd/AM、4-iodonitrobenzene (125 mg, 500 μ mol)およびbutyl acrylate (76.9 mg, 600 μ mol)を使用した。5.5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル= 10 : 1 \rightarrow 5 : 1)にて精製し、butyl (*E*)-4-nitrocinnamate (99.5 mg, 80%)を黄色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 2 : 5% Pd/CMを使用し、80°Cで24時間反応した以外は、Entry 1と同様の操作を実施した。butyl (*E*)-4-nitrocinnamate (110 mg, 88%)を黄色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

butyl (*E*)-4-nitrocinnamate⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 8.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 166.0, 148.4, 141.5, 140.5, 128.6, 124.1, 122.6, 64.8, 30.6, 19.1, 13.6.

Entry 4 : 3.9% Pd/AM、3-iodonitrobenzene (125 mg, 500 μ mol)およびbutyl acrylate (76.9 mg, 600 μ mol)を使用した。5時間後、General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル= 5 : 1)にて精製し、butyl (*E*)-3-nitrocinnamate (104 mg, 84%)を黄色結晶として得た。(¹H NMR測定にはECA-500、¹³C NMR測定にはECS-400を使用した。)

Entry 5 : 5% Pd/CMを用いて、6時間反応した以外は、Entry 4と同様の操作を実施した。butyl (*E*)-3-nitrocinnamate (93.4 mg, 75%)を黄色結晶として得た。(NMR測定にはECS-400を使用した。)

butyl (*E*)-3-nitrocinnamate⁵⁸⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 166.1, 148.6, 141.5, 136.1, 133.5, 129.9, 124.3, 122.3, 121.4, 64.7, 30.6, 19.1, 13.6.

Entry 7 : 3.9% Pd/AM、4-iodotoluene (109 mg, 500 μ mol)およびbutyl acrylate (76.9 mg, 600 μ mol)を使用した。7時間後、General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル= 30 : 1)にて精製し、butyl (*E*)-4-methylcinnamate (100 mg, 92%)を無色結晶として得た。(NMR測定はECA-500を使用した。)

Entry 8 : 5% Pd/CMを用いて、4時間反応した以外は、Entry 7と同様の操作を実施した。butyl (*E*)-4-methylcinnamate (108 mg, 99%)を無色結晶として得た。(¹H NMR測定にはECA-500、¹³C NMR測定にはECS-400を使用した。)

butyl (*E*)-4-methylcinnamate⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* =

7.8 Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 167.1, 144.4, 140.4, 131.6, 129.5, 127.9, 117.1, 64.2, 30.7, 21.3, 19.1, 13.6$.

Entry 10 : 3.9% Pd/AM、4-iodobenzene (102 mg, 500 μmol)およびbutyl acrylate (76.9 mg, 600 μmol)を使用した。4時間後、General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル= 20 : 1)にて精製し、butyl (*E*)-cinnamate (81.6 mg, 80%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 11 : 5% Pd/CM を用いて、3 時間反応した以外は、Entry 10 と同様の操作を実施した。butyl (*E*)-cinnamate (92.8 mg, 91%)を無色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

butyl (*E*)-cinnamate⁵⁸⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 7.67$ (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 2.5, 6.5$ Hz, 2H), 7.35–7.37 (m, 3H), 6.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 167.0, 144.4, 134.3, 130.1, 128.8, 127.9, 118.2, 64.3, 30.7, 19.1, 13.7$.

Entry 13 : 3.9% Pd/AM、4-iodobenzene (102 mg, 500 μmol)およびstyrene (62.5 mg, 600 μmol)を使用し、80 °Cで24時間反応した。General procedureに従い反応液を処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ)にて精製し、(*E*)-stilbene (46.4 mg, 52%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 14 : 5% Pd/CMを使用した以外は、Entry 13 と同様の操作を実施した。(*E*)-stilbene (55.2 mg, 61%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

(*E*)-stilbene⁵⁸⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 7.50$ (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.10 (s, 2H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 137.3, 128.6, 127.6, 126.5$.

Entry 16 : 3.9% Pd/AM、4-iodobenzene (102 mg, 500 μmol)およびacrylamide (42.6 mg, 600 μmol)を使用し、80 °Cで17.5時間反応した。General procedureに従い反応液を処理し、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= 1 : 1 \rightarrow 1 : 2)にて精製し、(*E*)-cinnamamide (68.4 mg, 93%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 17 : 5% Pd/CMを使用し、9時間反応した以外は、Entry 16 と同様の操作を実施した。(*E*)-cinnamamide (64.8 mg, 88%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

(*E*)-cinnamamide⁵⁸⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta = 7.65$ (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.37–7.39 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: $\delta =$

167.9, 142.5, 134.4, 130.0, 128.8, 127.9, 119.5.

Entry 19 : 2 mol%のPd/AM (27.3 mg, 10.0 μ mol)、4-iodobenzene (102 mg, 500 μ mol)とacrylonitrile (31.8 mg, 600 μ mol)を使用した。24時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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= 20 : 1)にて精製し、cinnamionitrile (*E* : *Z* = 88 : 12, 60.7 mg, 94%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

Entry 20 : 2 mol%の5% Pd/CM (21.3 mg, 10.0 μ mol)を用いて、6.5時間反応した以外は、Entry 19と同様の操作を実施した。cinnamionitrile (*E* : *Z* = 86 : 14, 56.8 mg, 88%)を無色油状物質として得た。(NMR測定にはECA-500を使用した。)

(*E*)-cinnamionitrile⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.37–7.45 (m, 6H), 5.87 (d, *J* = 17 Hz, 1H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 150.5, 133.4, 131.1, 129.0, 127.3, 118.1, 96.2.

(*Z*)-Cinnamionitrile⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.81 (m, 2H), 7.37–7.45 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 12 Hz, 1H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 148.7, 130.9, 128.9, 128.8, 117.3, 94.9.

第四章第三節第三項に関する実験

Table 4-6 に関する実験

General Procedure : 芳香族ヨウ素化合物(500 μ mol)、アルキン(600 μ mol)、3.9% Pd/AM (5.5 mg, 2.00 μ mol)あるいは5% Pd/CM (4.3 mg, 2.00 μ mol)、リン三酸ナトリウム十二水和物(380 mg, 1.00 mmol)および50% 2-プロパノール水溶液(2 mL)の混合物を、試験管(20 mL)中アルゴン雰囲気下有機合成装置を用いて80 °Cで攪拌した。TLC分析で原料消失を確認し、酢酸エチル(20 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)を用いて綿栓ろ過した。ろ液を二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL \times 2)および飽和食塩水(20 mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、対応する二置換アルキン誘導体を得た。

Entry 1 : 3.9% Pd/AM、4-iodoacetophenone (123 mg, 500 μ mol)およびethynylbenzene (61.3 mg, 600 μ mol)を使用した。1時間後、General procedureに従い反応液を処理し、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= 10 : 1)にて精製し、1-[4-(2-phenylethynyl)phenyl]ethenone (109 mg, 99%)を無色結晶として得た。(NMR測定にはECS-400を使用した。)

Entry 2 : 5% Pd/CMを使用した以外はEntry 1と同様の操作を実施した。1-[4-(2-phenylethynyl)phenyl]ethenone (110 mg, 100%)を無色結晶として得た。(¹H NMR測定にはECS-400、¹³C NMR測定にはECA-500を使用した。)

1-[4-(2-phenylethynyl)phenyl]ethanone⁵⁸⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.33–7.36 (m, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 197.1, 136.1, 131.6, 131.6, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 122.5, 92.6, 88.5, 26.5.

Entry 4 : 3.9% Pd/AM、4-iodoanisole (117 mg, 500 μmol)および ethynylbenzene (61.3 mg, 600 μmol)を使用した。17.5 時間後、General procedure に従い反応液を処理し、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 = 100 : 1 → 60 : 1)にて精製し、1-[2-(methoxyphenyl)ethynyl]benzene (63.0 mg, 61%)を無色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

Entry 5 : 5% Pd/CM と 2 当量の ethynylbenzene (102 mg, 1.00 mmol)を用いて、24 時間反応した以外は Entry 4 と同様の操作を実施した。1-[2-(methoxyphenyl)ethynyl]benzene (63.5 mg, 61%)を無色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

1-[2-(methoxyphenyl)ethynyl]benzene⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.46–7.52 (m, 4H), 7.30–7.35 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 159.5, 133.0, 131.4, 128.3, 127.9, 123.5, 115.3, 113.9, 89.3, 88.0, 55.2.

Entry 7 : 3.9% Pd/AM、4-iodobenzene (102 mg, 500 μmol)および ethynylbenzene (61.3 mg, 600 μmol)を使用した。1 時間後、General procedure に従い反応液を処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサンのみ)にて精製し、diphenylacetylene (49.5 mg, 56%)を無色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

Entry 8 : 5% Pd/CM を使用した以外は Entry 7 と同様の操作を実施した。diphenylacetylene (57.6 mg, 64%)を無色結晶として得た。(NMR 測定は ECA-500 を使用した。)

diphenylacetylene⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.63 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 4H), 7.36–7.39 (m, 6H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 131.6, 128.3, 128.2, 123.2.

Entry 10 : 3.9% Pd/AM、4-iodoacetophenone (123 mg, 500 μmol) および 2-trifluoromethylethynylbenzene (102 mg, 600 μmol)を使用した。1 時間後、General procedure に従い反応液を処理し、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 = 20 : 1)にて精製し、1{4-[2-(2-trifluoromethylphenyl)ethynyl]phenyl}ethenone (124 mg, 87%)を黄色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

Entry 11 : 5% Pd/CM を使用した以外は Entry 13 と同様の操作を実施した。1{4-[2-(2-trifluoromethylphenyl)ethynyl]phenyl}ethenone (121 mg, 84%)を黄色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

1-[4-[2-(2-trifluoromethylphenyl)ethynyl]phenyl]ethanone⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.66–7.69 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 197.2, 136.5, 133.8, 131.7, 131.5 (q, *J*_{CF} = 30.2 Hz), 128.4, 128.2, 127.4, 125.9 (q, *J*_{CF} = 6.0 Hz), 123.5 (q, *J*_{CF} = 271.9 Hz), 120.8, 93.8, 88.3, 26.5.

Entry 13: 3.9% Pd/AM、4-iodoacetophenone (123 mg, 500 μmol)および 3-butyn-1-ol (42.0 mg, 600 μmol)を使用した。7 時間後、General procedure に従い反応液を処理し、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 = 1 : 1)にて精製し、1-[4-(4-hydroxybut-1-ynyl)phenyl]ethenone (74.3 mg, 79%)を無色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

Entry 14 : 5% Pd/CM を用いて 1 時間反応した以外は Entry 10 と同様の操作を実施した。1-[4-(4-hydroxybut-1-ynyl)phenyl]ethenone (71.5 mg, 76%)を無色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

1-[4-(4-hydroxybut-1-ynyl)phenyl]ethanone⁵⁸⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.99 (br s, 1H), 2.72 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 197.5, 135.9, 131.7, 128.3, 128.1, 90.3, 81.6, 60.9, 26.6, 23.8.

Entry 16 : 3.9% Pd/AM、4-iodoacetophenone (123 mg, 500 μmol)および 4-ethynyltoluene (69.7 mg, 600 μmol)を使用した。4 時間後、General procedure に従い反応液を処理し、1-[4-(*p*-tolylethynyl)phenyl]ethenone (110 mg, 94%)を黄色結晶として得た。(NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

Entry 17 : 5% Pd/CM を使用した以外は Entry 16 と同様の操作を実施した。1-[4-(*p*-tolylethynyl)phenyl]ethenone (93.7 mg, 80%)を黄色結晶として得た。(¹H NMR 測定には ECS-400、¹³C NMR 測定には ECA-500 を使用した。)

1-[4-(*p*-tolylethynyl)phenyl]ethanone⁹⁹⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 197.3, 139.0, 135.9, 131.6, 131.2, 129.2, 128.4, 128.2, 119.5, 93.0, 88.0, 26.6, 21.2.

第四章第三節第四項に関する実験

Table 4-7 5.5% Pd/AM を用いた実験

4'-iodoacetophenone (6.15 g, 25.0 mmol)、ethynylbenzene (3.06 g, 30.0 mmol)、5.5% Pd/AM (194 mg, 100 μmol)、リン酸ナトリウム十二水和物(19.0 g, 50.0 mmol)および 50% 2-プロパノール水溶液(100 mL)の混合液を、ナス型フラスコ(500 mL)中アルゴン雰囲気下 80 °C で攪拌した。1 時間後、酢酸エチル(150 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を用いて綿栓ろ過した。

ろ液を二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL×2)で洗浄した。酢酸エチル層をメンブランフィルター(0.20 μm)を用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を 500 mL メスフラスコにてメタノールでメスアップしパラジウム濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析法(ICP-AES)で測定した。水層については 500 mL メスフラスコにて水でメスアップし、酢酸エチル層と同様にパラジウム濃度を測定した(酢酸エチル層のパラジウム濃度 : 0.5 ppm、水層のパラジウム濃度 : <0.5 ppm)。

Table 4-7 5% Pd/CM を用いた実験

4'-iodoacetophenone (6.15 g, 25.0 mmol)、ethynylbenzene (3.06 g, 30.0 mmol)、5% Pd/CM (213 mg, 100 μmol)、リン酸ナトリウム十二水和物(19.0 g, 50.0 mmol)および 50% 2-プロパノール水溶液(100 mL)の混合液を、ナス型フラスコ(500 mL)中アルゴン雰囲気下 80 °C で攪拌した。1 時間後、酢酸エチル(150 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を用いて綿栓ろ過した。ろ液を二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL×2)で洗浄した。酢酸エチル層をメンブランフィルター(0.20 μm)にてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を 500 mL メスフラスコにて酢酸エチルでメスアップしパラジウム濃度を誘導結合プラズマ発光分光分析法 (ICP-AES)で測定した。水層については 500 mL メスフラスコにて水でメスアップし、酢酸エチル層と同様にパラジウム濃度を測定した(酢酸エチル層のパラジウム濃度 : <0.5 ppm、水層のパラジウム濃度 : <0.5 ppm)。

	Pd/AM		Pd/CM	
	Organic	Aqueous	Organic	Aqueous
ppm	0.5	<0.5	<0.5	<0.5
g/mL (density of sample)	0.791	1.037	0.895	1.016
μg/mL	0.3955	<0.5185	<0.4475	<0.508
%	1.89%	<2.44%	<2.10%	<2.39%

Table 4-8 に関する実験

1st run: 10 本の試験管(20 mL) それぞれに 4'-iodoacetophenone (123 mg, 500 μmol)、ethynylbenzene (61.3 mg, 600 μmol)、5% Pd/CM (4.30 mg, 2.00 μmol)、リン酸ナトリウム十二水和物(380 mg, 1.00 mmol)および 50% 2-プロパノール(2 mL)を添加し、有機合成装置を用いてアルゴン雰囲気下 80 °C 攪拌した。1 時間後、桐山ろ過(1 μm フィルターろ紙)にて触媒を除去し、ろ紙上の触媒を酢酸エチル(80 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を用いて洗浄した。ろ液を二層に分離後、酢酸エチル層を飽和塩化アンモニウム水溶液(80 mL×2) および飽和食塩水(80 mL×1 回)で洗浄し、減圧濃縮した。残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、1,4-dioxane (42.6 μL, 500 μmol)を内部標準物質として添加し ¹H NMR を測定した。ろ取した触媒は 24 時間室温で減圧乾燥し、回収した[70.4 mg, >100%, 70.4÷(4.3×10)×100]。 ¹H NMR 内標収

率: 100%

2nd run : 試験管 10 本を用いて、1st run と同様に操作した(触媒総使用量 70.0 mg)。触媒の回収率: 91% (回収量: 63.9 mg)、¹H NMR 内標収率: 100%

3rd run : 試験管 10 本を用いて、1st run と同様に操作した(触媒総使用量 63.0 mg)。触媒の回収率: 95% (回収量: 59.9 mg)、¹H NMR 内標収率: 95%

4th run : 試験管 10 本を用いて、2 時間反応した以外は 1st run と同様に操作した(触媒総使用量 59.0 mg)。触媒の回収率: 88% (回収量: 52.1 mg)、¹H NMR 内標収率: 93%

Run	Number of test tubes	Reaction Times (h)	Quantity			
			Substrate & Reagents	Used catalyst	Recovered catalyst	Product yield ^a
1 st	10	1	4'-iodoacetophenone 1.23 g (5.00 mmol) [123 mg (500 μmol) ×10] Ethyneylbenzene 659 μL (6.00 mmol) [65.9 μL (600 μmol) ×10] Na ₃ PO ₄ · 12H ₂ O 3.80 g (10.0 mmol) [380 mg (1.00 mmol) ×10]	43.0 mg (20.0 μmol) [4.30 mg (2.00 μmol) ×10]	70.4 mg (100% over)	100%
2 nd	10	1	4'-iodoacetophenone 1.23 g (5.00 mmol) [123 mg (500 μmol) ×10] Ethyneylbenzene 659 μL (6.00 mmol) [65.9 μL (600 μmol) ×10] Na ₃ PO ₄ · 12H ₂ O 3.80 g (10.0 mmol) [380 mg (1.00 mmol) ×10]	70.0 mg [7.00 mg ×10]	63.9 mg (91%)	100%
3 rd	10	1	4'-iodoacetophenone 1.23 g (5.00 mmol)	63.0 mg [6.30 mg]	59.9 mg (95%)	95% (5%) ^b

			[123 mg (500 μ mol) \times 10] Ethynylbenzene 659 μ L (6.00 mmol) [65.9 μ L (600 μ mol) \times 10] Na ₃ PO ₄ \cdot 12H ₂ O 3.80 g (10.0 mmol) [380 mg (1.00 mmol) \times 10]	\times 10]		
4 ^{thc}	10	2	4'-iodoacetophenone 1.23 g (5.00 mmol) [123 mg (500 μ mol) \times 10] Ethynylbenzene 659 μ L (6.00 mmol) [65.9 μ L (600 μ mol) \times 10] Na ₃ PO ₄ \cdot 12H ₂ O 3.80 g (10.0 mmol) [380 mg (1.00 mmol) \times 10]	59.0 mg [5.90 mg \times 10]	52.1 mg (88%)	93% (7%) ^b

a: Determined by ¹H NMR analysis using 1,4-dioxane as an internal standard. b: The yield of the recovered 4'-iodoacetophenone is indicated in parentheses. c: The reaction was carried out in 2h.

第五章に関する実験

monolith-SO₃H (1 g)はナイフで立方体(約 1–2 mm 角)に切断し、ジエチルエーテル(50 mL)でよく洗浄し一晩減圧乾燥した後に使用した。

第五章第一節に関する実験

Table 5-1 に関する実験

General procedure: 試験管(20 mL)に 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H [37.5mg (50 wt%)あるいは 75.1 mg (100 wt%)], 溶媒(500 μ L)を順に添加した。さらにメタノール[24.3 μ L (600 μ mol)あるいは 30.3 μ L (750 μ mol)]と溶媒(500 μ L)を添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、加熱攪拌した。24 時間後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、ジエチルエーテル(20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、¹H NMR を測定し、3-フェニルプロパン酸と 3-フェニルプロパン酸メチルの比を求めた。

Entry 1: アセトニトリル、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μ L, 600 μ mol)を使用し 40 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 27 : 73 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 2 : THF、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 40 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 54 : 46 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 3 : ジクロロメタン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 40 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 34 : 66 (混合物の収率 : 98%)。

Entry 4 : シクロヘキサン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 40 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 18 : 82 (混合物の収率 : 97%)。

Entry 5 : トルエン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 40 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 17 : 83 (混合物の収率 : 99%)。

Entry 6 : ヘキサン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 40 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 7 : 93 (混合物の収率 : 99%)。

Entry 7 : 無溶媒条件下、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 40 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 22 : 78 (混合物の収率 : 99%)。

Entry 8 : ヘキサン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 50 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 痕跡量 : >99 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 9 : ヘキサン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 60 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 9 : 91 (混合物の収率 : 98%)。

Entry 10 : ヘキサン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μL, 600 μmol)を使用し 80 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 43 : 57 (混合物の収率 : 97%)。

Entry 11 : ヘキサン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)を使用し 50 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 痕跡量 : >99 (混合物の収率 : 98%)。

Entry 12 : トルエン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μ L, 600 μ mol)を使用し 50 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 15 : 85 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 13 : トルエン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μ L, 600 μ mol)を使用し 60 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 14 : 86 (混合物の収率 : 97%)。

Entry 14 : トルエン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μ L, 600 μ mol)を使用し 80 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 14 : 86 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 15 : トルエン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(24.3 μ L, 600 μ mol)を使用し 90 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 26 : 74 (混合物の収率 : 99%)。

Entry 16 : トルエン、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)を使用し 60 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 0 : 100 (収率 : 100%)。 ¹H NMR 測定後、サンプルは回収し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1)にて精製し、methyl 3-phenylpropanoate (82.1 mg, 100%)を淡黄色油状物質として得た。

methyl 3-phenylpropanoate¹⁰⁰⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.28 (m, 2H), 7.17–7.21 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 173.4, 140.5, 128.5, 128.3, 126.2, 51.6, 35.7, 30.9.

Entry 17 : トルエン、monolith-SO₃H (37.5 mg, 50 wt%)およびメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)を使用し 60 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 4 : 96 (混合物の収率 : 97%)。

Entry 18 : トルエン、Amberlyst 15JWET (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)を使用し 60 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 5 : 95

(収率 : 100%)。

Entry 19 : トルエン、Amberlyst 16WET (75.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)を使用し 60 $^{\circ}$ C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 4 : 96 (収率 : 100%)。

第五章第二節に関する実験

Table 5-2 に関する実験

General procedure : 試験管(20 mL)に 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)、トルエン(500 μ L)を順に添加した。さらにアルコール(750 μ mol あるいは 2.50 mmol)とトルエン(500 μ L) を添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、加熱攪拌した。24 時間後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、ジエチルエーテル(20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、¹H NMR 測定によりカルボン酸からエステルへの変換率を算出した。¹H NMR 測定後、サンプルは回収し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、対応するエステル体を得た。

Entry 1 : Table 5-1 に関する実験、Entry 16 参照。

Entry 2 : エタノール(43.8 μ L, 750 μ mol)を使用し 60 $^{\circ}$ C で反応した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1)精製により、ethyl 3-phenylpropanoate (77.5 mg, 87%)を淡黄色油状物質として得た。

ethyl 3-phenylpropanoate¹⁰⁰)

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.27 (dd, J = 7.8, 14.6 Hz, 2H), 7.17–7.21 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 172.8, 140.5, 128.4, 128.2, 126.2, 60.3, 35.9, 30.9, 14.1.

Entry 3 : 1-プロパノール(50.3 μ L, 750 μ mol)を使用し 80 $^{\circ}$ C で反応した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 10 : 1)精製により、propyl 3-phenylpropanoate (89.5 mg, 93%)を淡黄色油状物質として得た。

propyl 3-phenylpropanoate¹⁰¹)

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.27 (m, 2H), 7.16–7.20 (m, 3H), 4.02 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 132.0, 140.6, 128.5, 128.3, 126.2, 66.1, 35.9, 31.0, 21.9, 10.4.

Entry 4 : 1-オクタノール(118 μ L, 750 μ mol)を使用し 80 $^{\circ}$ C で反応した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 20 : 1)精製によ

り、 octyl 3-phenylpropanoate (118 mg, 90%)を淡黄色油状物質として得た。

octyl 3-phenylpropanoate⁶⁵⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.26 (m, 2H), 7.16–7.19 (m, 3H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.22–1.32 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 173.0, 140.5, 128.4, 128.2, 126.2, 64.6, 35.9, 31.8, 31.0, 29.2, 29.1, 28.6, 25.9, 22.6, 14.1.

Entry 5 : 1-ドデカノール(168 μ L, 750 μ mol)を使用し 80 °C で反応した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1)精製により、 dodecyl 3-phenylpropanoate (144 mg, 90%)を淡黄色油状物質として得た。

dodecyl 3-phenylpropanoate¹⁰²⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16–7.19 (m, 3H), 4.05 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.20–1.28 (m, 18H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 172.9, 140.5, 128.4, 128.2, 126.1, 64.6, 35.9, 31.9, 30.9, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.2, 28.6, 25.8, 22.6, 14.1 (One signal could not be located because of its overlap with another signal).

Entry 6 : フェネチルアルコール(89.8 μ L, 750 μ mol)を使用し 60 °C で反応した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1)精製により、 phenethyl 3-phenylpropanoate (126 mg, 99%)を淡黄色油状物質として得た。

phenethyl 3-phenylpropanoate¹⁰³⁾

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 7.13–7.28 (m, 10H), 4.26 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.86–2.92 (m, 4H), 2.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 172.6, 140.4, 137.7, 128.8, 128.4, 128.2, 126.4, 126.1, 64.8, 35.7, 35.0, 30.8 (One signal could not be located because of its overlap with another signal).

Entry 7 : 2-プロパノール(168 μ L, 2.50 mmol)を使用し 60 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸 2-プロピル = 33 : 67 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 8 : 2-プロパノール(168 μ L, 2.50 mmol)を使用し 80 °C で反応した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1)精製により、 *i*-propyl 3-phenylpropanoate (85.6 mg, 89%)を淡黄色油状物質として得た。

***i*-propyl 3-phenylpropanoate**¹⁰⁰⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.27 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 7.17–7.22 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 2.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.21 (d, J = 9.2 Hz, 6H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 172.5, 140.6, 128.4, 128.3, 126.2, 67.7, 36.2, 31.0, 21.8.

Entry 9: *t*-ブチルアルコール(239 μ L, 2.50 mmol)を使用し 60 °C で反応した。3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸 *t*-ブチル = 75 : 15 (混合物の収率 : 100%)。

Table 5-3 に関する実験

General procedure: 試験管(20 mL)に基質(500 μ mol)、monolith-SO₃H (100 wt%)、トルエン(500 μ L)を順に添加した。さらにメタノール[30.3 μ L (750 μ mol)、40.5 μ L (1.00 mmol)あるいは 60.7 μ L (1.50 mmol)]とトルエン(500 μ L)を添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、80 °C で攪拌した。24 時間後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、ジエチルエーテル(20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、¹H NMR 測定によりカルボン酸からエステルへの変換率を算出した。¹H NMR 測定後、サンプルは回収し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、対応するメチルエステル体を得た。

Entry 1: オクタン酸(72.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (72.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)を使用した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1)精製により、methyl octanoate (71.2 mg, 90%)を淡黄色油状物質として得た。

methyl octanoate⁶¹⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 3.67 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.27–1.30 (m, 8H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 174.3, 51.3, 34.0, 31.6, 29.1, 28.9, 24.9, 22.5, 14.0.

Entry 2: 6-フェニルヘキサン酸(96.2 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (96.2 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)を使用した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1)精製により、methyl benzenehexanoate (95.9 mg, 93%)を淡黄色油状物質として得た。

methyl benzenehexanoate¹⁰⁴⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.26 (m, 2H), 7.16–7.19 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.60–1.69 (m, 4H), 1.36 (m, 2H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 174.1, 142.4, 128.3, 128.2, 125.6, 51.4, 35.6, 33.9, 31.0, 28.7, 24.7.

Entry 3: フェニルプロパルギル酸(73.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (73.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(40.5 μ L, 1.00 mmol)を使用した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン : ジエチルエーテル = 30 : 1)精製により、methyl phenylpropiolate (72.8 mg, 90%)を淡黄色油状物質として得た。

methyl phenylpropiolate¹⁰⁵⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 7.58 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 154.5, 133.0, 130.7, 128.6, 119.5, 86.5, 80.3, 52.8.

Entry 4: 安息香酸(61.1 mg, 500 μmol)、monolith- SO_3H (61.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μL , 750 μmol)を使用した。安息香酸 : 安息香酸メチル = 27 : 73 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 5: 安息香酸(61.1 mg, 500 μmol)、monolith- SO_3H (61.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(60.7 μL , 1.50 mmol)を使用した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することなく、methyl benzoate (59.2 mg, 87%)を淡黄色油状物質として得た。

methyl benzoate¹⁰⁶⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 167.1, 132.9, 130.1, 129.5, 128.3, 52.1.

Entry 6: 4-シアノ安息香酸(73.6 mg, 500 μmol)、monolith- SO_3H (73.6 mg, 100 wt%)およびメタノール(30.3 μL , 750 μmol)を使用した。4-シアノ安息香酸 : 4-シアノ安息香酸メチル = 20 : 80 (混合物の収率 : 100%)。

Entry 7: 4-シアノ安息香酸(73.6 mg, 500 μmol)、monolith- SO_3H (73.6 mg, 100 wt%)およびメタノール(60.7 μL , 1.50 mmol)を使用した。変換率は 100%であった。シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することなく、methyl 4-cyanobenzoate (80.6 mg, 100%)を淡黄色油状物質として得た。

methyl 4-cyanobenzoate¹⁰⁵⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), $\text{DMSO}-d_6$]: δ = 8.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), $\text{DMSO}-d_6$]: δ = 165.3, 133.6, 132.9, 130.0, 118.3, 115.6, 52.9.

Entry 8: 4-エトキシ安息香酸(83.1 mg, 500 μmol)、monolith- SO_3H (83.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(60.7 μL , 1.50 mmol)を使用した。4-エトキシ安息香酸 : 4-エトキシ安息香酸メチル = 40 : 60 (混合物の収率 : 92%)。

Entry 9: 4-*t*-ブチル安息香酸(89.1 mg, 500 μmol)、monolith- SO_3H (89.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(60.7 μL , 1.50 mmol)を使用した。4-*t*-ブチル安息香酸 : 4-*t*-ブチル安息香酸メチル = 52 : 48 (混合物の収率 : 99%)。

Entry 10: 4-フェニル安息香酸(99.1 mg, 500 μmol)、monolith- SO_3H (99.1 mg, 100 wt%)およびメタノール(60.7 μL , 1.50 mmol)を使用した。4-フェニル安息香酸 : 4-フェニル安息香酸メチル

= 44 : 56 (混合物の収率 : 94%)。

Entry 11 : メタクリル酸(43.0 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (43.0 mg, 100 wt%)およびメタノール(40.9 μ L, 1.00 mmol)を使用し、無溶媒条件下 40 °C で 24 時間反応した。除去した触媒は重クロロホルム(3 mL)で洗浄した。メタクリル酸 : メタクリル酸メチル = 6 : 94

methyl methacrylate^{107, 108)}

¹H NMR [400 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 6.09 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECS-400), CDCl₃]: δ = 168.0, 136.1, 125.5, 51.8, 18.3.

第五章第三節に関する実験

Table 5-4 に関する実験

1st run : 8 本の試験管(20 mL)にそれぞれ 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)およびトルエン(500 μ L)を添加した。さらにメタノール(30.3 μ L, 750 μ mol)、トルエン(500 μ L)の順で添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、60 °C で攪拌した。24 時間後、桐山ろ過(4 μ m フィルターろ紙)にて触媒を取り除き、ジエチルエーテル(50 mL)を用いて洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、¹H NMR 測定にて変換率を算出した。ろ取した触媒は 24 時間室温で減圧乾燥し、回収した[578 mg, 96%, 578÷(75.1×8)×100]。3-フェニルプロパン酸メチルを単一生成物として 650 mg (99%)得た。

2nd run : 試験管 7 本を用いて、1st run と同様に操作した(触媒総使用量 526 mg)。触媒の回収率: 98% (回収量: 517 mg)、総収率: 99% (569 mg, 3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = trace : >99)。

3rd run : 試験管 6 本を用いて、1st run と同様に操作した(触媒総使用量 451 mg)。触媒の回収率: 100% (回収量: 451 mg)、総収率:100% (493 mg, 3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = trace : >99)。

4th run : 試験管 5 本を用いて、1st run と同様に操作した(触媒総使用量 376 mg)。触媒の回収率: 98% (回収量: 368 mg)、総収率:100% (411 mg, 3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = trace : >99)。

5th run : 試験管 4 本を用いて、1st run と同様に操作した(触媒総使用量 300 mg)。触媒の回収率: 100% (回収量: 300 mg)、総収率:100% (328 mg, 3-フェニルプロパン酸 : 3-フェニルプロパン酸メチル = 3 : 97)。

Run	Quantity			Ratio	Total Yield
	Substrate	Used catalyst	Recovered catalyst	acid : ester	
1 st	601 mg (4.00 mmol)	601 mg (100 wt%)	578 mg (96%)	0 : 100	650 mg, 99%
2 nd	526 mg (3.50 mmol)	526 mg 100 wt%)	517 mg (98%)	trace : >99	569 mg, 99%
3 rd	451 mg (3.00 mmol)	451 mg 100 wt%)	451 mg (100%)	trace : >99	493 mg, 100%
4 th	376 g (2.50 mmol)	376 mg 100 wt%)	368 mg (98%)	trace : >99	411 mg, 100%
5 th	376 g (2.00 mmol)	300mg 100 wt%)	300 mg (100%)	3 : 97	328 mg, 100%

第五章第四節に関する実験

Scheme 5-1 に関する実験

試験管(20 mL)に 3-フェニルプロパン酸メチル(82.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (82.1 mg, 100 wt%)、トルエン(500 μ L)を順に添加した。さらに水(13.5 μ L, 750 μ mol)、トルエン(500 μ L)を添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、60 °C で攪拌した。24 時間後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、ジエチルエーテル(20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、¹H NMR を測定し、3-フェニルプロパン酸メチルと 3-フェニルプロパン酸の比を算出した(3-フェニルプロパン酸メチル : 3-フェニルプロパン酸 = 88 : 12)。

第五章第五節に関する実験

Table 5-5 に関する実験

3-フェニルプロパン酸(6.50 g, 43.2 mmol)およびメタノール(8.74 mL, 216 mmol)のトルエン溶液(432 mL)を、90 °C に加熱した、monolith-SO₃H (1.00 g)を充填したステンレスカートリッジ(直径 10.0 mm×長さ 100 mm, SUS316)に流速 0.1 mL/min で 72 時間移送した。24 時間ごとに反応液を回収し、減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、¹H NMR を測定した。¹H NMR 比からメチルエステル変換率を算出した[space-time yield (STY) = 42.7 mmol (生成物収量) ÷ 7.85 mL (カートリッジ容量) ÷ 72 時間(反応時間) = 0.013 kg/Lcat·h]。

0–24 時間 : 99%の変換率で 3-フェニルプロパン酸メチルを 1.88 g 得た。

24–48 時間 : 99%の変換率で 3-フェニルプロパン酸メチルを 2.42 g 得た。

48–72 時間 : 99%の変換率で 3-フェニルプロパン酸メチルを 2.78 g 得た。

Scheme 5-2 に関する実験

メタクリル酸(2.97 g, 34.5 mmol)のメタノール(2.79 mL, 69.0 mmol)溶液を、80 °C に加熱した、

monolith-SO₃H (300 mg)を充填したステンレスカートリッジ(直径 5.0 mm×長さ 100 mm, SUS316)に流速 0.02 mL/min で 4 時間移送した。得られた反応液を CDCl₃ に完全に溶解し、1,3-ジオキサン(42.6 μL, 500 μmol)を内部標準物質として ¹H NMR を測定した。メタクリル酸メチルを 95%の収率で得た[space-time yield (STY)=28.5 mmol (生成物収量)÷1.96 mL (カートリッジ容量)÷4 時間(反応時間)=0.36 kg/Lcat·h]。

第五章第六節第一項に関する実験

Table 5-6 に関する実験

General procedure: 試験管(20 mL)に 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μmol)、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)、トルエン(500 μL)を順に添加した。さらに 1-ドデカンチオール[152 mg (750 μmol)あるいは 202 mg (1.00 mmol)]とトルエン(500 μL)を添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、加熱攪拌した。反応後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、酢酸エチル(15 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、残渣を CDCl₃ に完全に溶解した後、1,1,2,2-テトラクロロエタン(52.5 μL, 500 μmol)を内標準物質として ¹H NMR を測定し、S-dodecyl 3-phenylpropanethioate の収率を算出した。

Entry 1: 1-ドデカンチオール(152 mg, 750 μmol)を使用し 80 °C で 24 時間反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸 : 100%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル : 0%。

Entry 2: 1-ドデカンチオール(152 mg, 750 μmol)を使用し 120 °C で 24 時間反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸 : 41%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル : 59%。¹H NMR 測定した溶液を減圧濃縮し、残渣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 = 40 : 1)にて精製し、S-dodecyl 3-phenylpropanethioate (92.0 mg, 55%)を無色油状物質として得た。

S-dodecyl 3-phenylpropanethioate¹⁰⁹⁾

¹H NMR [400 MHz (ECZ-400), CDCl₃]: δ = 7.30–7.24 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 3H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.88–2.83 (m, 4H), 1.58–1.51 (m, 2H), 1.26 (m, 18H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR [100 MHz (ECZ-400), CDCl₃] δ = 198.7, 140.1, 128.4, 128.3, 126.2, 45.5, 31.9, 31.4, 29.6(2C), 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 29.1, 28.9, 28.8, 22.7, 14.1.

Entry 3: 1-ドデカンチオール(152 mg, 750 μmol)を使用し 120 °C で 48 時間反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸 : 29%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル : 71%。

Entry 4: 1-ドデカンチオール(202 mg, 1.00 mmol)を使用し 120 °C で 48 時間反応した。General

procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸：18%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル：80%。¹H NMR 測定した溶液を減圧濃縮し、残渣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= 40：1)にて精製し、S-dodecyl 3-phenylpropanethioate (126 mg, 75%)を無色油状物質として得た。

S-dodecyl 3-phenylpropanethioate: Table 5-6、Entry 2 参照。

Entry 5: 1-ドデカンチオール(202 mg, 1.00 mmol)を使用し 120 °C で 72 時間反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸：12%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル：86%。¹H NMR 測定した溶液を減圧濃縮し、残渣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= 40：1)にて精製し、S-dodecyl 3-phenylpropanethioate (142 mg, 85%)を無色油状物質として得た。

S-dodecyl 3-phenylpropanethioate: Table 5-6、Entry 2 参照。

Entry 6: 1-ドデカンチオール(202 mg, 1.00 mmol)を使用し 120 °C で 72 時間、無触媒で反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸：100%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル：0%。

Entry 7: 1-ドデカンチオール(202 mg, 1.00 mmol)、Amberlyst 16WET (202 mg, 100 wt%)を使用し 120 °C で 72 時間反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸：34%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル：66%。

Entry 8: 1-ドデカンチオール(202 mg, 1.00 mmol)、Amberlyst 15DRY (202 mg, 100 wt%)を使用し 120 °C で 72 時間反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸：27%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル：73%。

Entry 9: 1-ドデカンチオール(202 mg, 1.00 mmol)、Amberlyst 45 (202 mg, 100 wt%)を使用し 120 °C で 72 時間反応した。General procedure に従い反応液を処理し、収率を求めた。3-フェニルプロパン酸：100%。3-フェニルプロパン酸 S-ドデシル：0%。

第五章第六節第二項に関する実験

Table 5-7 に関する実験

General procedure: 試験管(20 mL)にカルボン酸[3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μmol)あるいは安息香酸(61.1 mg, 500 μmol)]、monolith-SO₃H (75.1 mg あるいは 61.1 mg, 100 wt%)、トルエン(500 μL)を順に添加した。さらにチオール(1.00 mmol)、トルエン(500 μL)を添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、120 °C で攪拌した。72 時間後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、酢酸エチル(15 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣を CDCl₃ に完全に溶解し、

1,1,2,2-テトラクロロエタン(52.5 μ L, 500 μ mol)を内標準物質として ^1H NMR を測定した。 ^1H NMR 測定した溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、対応するチオエステル体を得た。

Entry 1 : 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μ mol)、monolith- SO_3H (75.1 mg, 100 wt%)および1-ヘプタンチオール(132 mg, 1.00 mmol)を使用した。S-heptyl 3-phenylpropanethioate の内部標準による収率 : 96%。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= 40 : 1)精製により、S-heptyl 3-phenylpropanethioate (119 mg, 92%)を無色油状物質として得た。

S-heptyl 3-phenylpropanethioate¹¹⁰⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 7.26–7.29 (m, 2H), 7.17–7.20 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.83–2.88 (m, 4H), 1.51–1.57 (m, 2H). 1.26–1.36 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 198.7, 140.1, 128.4, 128.2, 126.2, 45.5, 31.6, 31.4, 29.5, 28.8, 28.7, 28.7, 22.5, 14.0.

Entry 2 : 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μ mol)、monolith- SO_3H (75.1 mg, 100 wt%)および1-オクタンチオール(146 mg, 1.00 mmol)を使用した。S-octyl 3-phenylpropanethioate の内部標準による収率 : 98%。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= 40 : 1)精製により、S-octyl 3-phenylpropanethioate (128 mg, 90%)を無色油状物質として得た。

S-octyl 3-phenylpropanethioate¹¹¹⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 7.25–7.29 (m, 2H), 7.17–7.20 (m, 2H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.82–2.87 (m, 4H), 1.50–1.56 (m, 2H). 1.26–1.34 (m, 10H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 198.6, 140.0, 128.4, 128.2, 126.2, 45.5, 31.7, 31.4, 29.5, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 22.6, 14.0.

Entry 3 : Table 5-6、Entry 5 参照。

S-dodecyl 3-phenylpropanethioate Table 5-6、Entry 2 参照。

Entry 4 : 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μ mol)、monolith- SO_3H (75.1 mg, 100 wt%)および4-メチルチオフェノール(124 mg, 1.00 mmol)を使用した。S-*p*-tolyl 3-phenylpropanethioate の内部標準による収率 : 15%。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= 40 : 1)精製により、S-*p*-tolyl 3-phenylpropanethioate (17.9 mg, 14%)を無色固体として得た。

S-*p*-tolyl 3-phenylpropanethioate¹¹²⁾

^1H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 7.20–7.32 (m, 9H), 3.00–3.03 (m, 2H), 2.94–2.97 (m, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl_3]: δ = 197.2, 140.0, 139.7, 134.4, 130.0, 128.5, 128.4, 126.4, 124.1, 45.0, 31.4, 21.3

Entry 5 : 3-フェニルプロパン酸(75.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (75.1 mg, 100 wt%)および 4-ニトロチオフェノール(155 mg, 1.00 mmol)を使用した。反応は進行しなかった。

Entry 6 : 安息香酸(61.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (61.1 mg, 100 wt%)および 1-ヘプタンチオール(132 mg, 1.00 mmol)を使用した。S-heptyl benzothioate の内部標準による収率 : 97%。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= 40 : 1)精製により、S-heptyl benzothioate (118 mg, 94%)を黄色油状物質として得た。

S-heptyl benzothioate¹¹⁰⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63–1.69 (m, 2H), 1.38–1.44 (m, 2H), 1.23–1.35 (m, 6H), 0.88 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 192.0, 137.2, 133.1, 128.5, 127.1, 31.6, 29.5, 29.0, 28.9, 28.8, 22.5, 14.0.

Entry 7 : 安息香酸(61.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (61.1 mg, 100 wt%)および 1-オクタンチオール(146 mg, 1.00 mmol)を使用した。S-octyl benzothioate の内部標準による収率 : 100%。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= 40 : 1)精製により、S-octyl benzothioate (118 mg, 100%)を黄色油状物質として得た。

S-octyl benzothioate¹¹³⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.96–7.98 (m, 2H), 7.52–7.56 (m, 1H), 7.41–7.44 (m, 2H), 3.06 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63–1.69 (m, 2H), 1.39–1.44 (m, 2H), 1.27–1.34 (m, 8H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 192.0, 137.2, 133.1, 128.5, 127.1, 31.8, 29.5, 29.1, 29.1, 29.0, 28.9, 22.6, 14.0.

Entry 8 : 安息香酸(61.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (61.1 mg, 100 wt%)および 4-メチルチオフェノール(124 mg, 1.00 mmol)を使用した。S-*p*-tolyl benzothioate の内部標準による収率 : 44%。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= 40 : 1)精製により、S-*p*-tolyl benzothioate (50.2 mg, 44%)を無色固体として得た。

S-*p*-tolyl benzothioate¹¹⁴⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 8.02–8.04 (m, 2H), 7.58–7.61 (m, 1H), 7.46–7.49 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 190.5, 139.8, 136.6, 135.0, 133.5, 130.1, 128.7, 127.4, 123.7, 21.3.

Entry 9 : 安息香酸(61.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (61.1 mg, 100 wt%)および 4-ニトロチオフェノール(155 mg, 1.00 mmol)を使用した。反応は進行しなかった。

第五章第六節第三項に関する実験

Scheme 5-3 に関する実験

試験管(20 mL)にベンズアルデヒド(53.1 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (53.1 mg, 100 wt%)、トルエン(500 μ L)を順に添加した。さらに 1,3-プロパンジチオール(108 mg, 1.00 mmol)、トルエン(500 μ L)を添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、120 °C で加熱攪拌した。72 時間後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、酢酸エチル(15 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣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=40:1)にて精製することで、2-phenyl-1,3-dithiane (87.4 mg, 89%)を無色固体として得た。

2-phenyl-1,3-dithiane¹¹⁵⁾

¹H NMR [500 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 7.46–7.47 (m, 2H), 7.27–7.34 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 3.00–3.06 (m, 2H), 2.86–2.90 (m, 2H), 2.11–2.15 (m, 1H), 1.86–1.95 (m, 1H); ¹³C NMR [125 MHz (ECA-500), CDCl₃]: δ = 139.0, 128.7, 128.4, 127.7, 51.4, 32.0, 25.0.

第五章第六節第四項に関する実験

Scheme 5-4 に関する実験

試験管(20 mL)に S-dodecane 3-phenylpropanethioate (159 mg, 500 μ mol)、monolith-SO₃H (159 mg, 100 wt%)、水(1 mL)を順に添加し、脱気後、風船でアルゴン置換し、120 °C で加熱攪拌した。72 時間後、綿栓ろ過にて触媒を取り除き、酢酸エチル(15 mL)で洗浄した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣を CDCl₃ に完全に溶解し、1,1,2,2-テトラクロロエタン(52.5 μ L, 500 μ mol)を内標準物質として ¹H NMR を測定した。反応は進行しなかった。

引用文献

- 1) *Wiley-VCH*, **2010**
- 2) Y. Yabe, Y. Sawama, Y. Monguchia and H. Sajiki, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, *4*, 260–271.
- 3) 国際連合広報センターホームページ
(https://www.unic.or.jp/activities/economic_social_development/sustainable_development/2030agenda/sdgs_logo/)
- 4) M. Schroeder, *Chem.Rev.*, **1980**, *80*, 187–213.
- 5) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze and K. B. Sharpless, *Chem.Rev.*, **1994**, *94*, 2483–2547.
- 6) H. Sajiki, K. Hattori and K. Hirota, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 4043–4044.
- 7) H. Sajiki, K. Hattori and K. Hirota, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7990–7992.
- 8) H. Sajiki, K. Hattori and K. Hirota, *Chem. Commun.*, **1999**, 1041–1042.
- 9) H. Sajiki, K. Hattori and K. Hirota, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 2200–2204.
- 10) K. Hattori, H. Sajiki and K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5711–5714.
- 11) K. Hattori, H. Sajiki and K. Hirota, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8433–8441.
- 12) K. Hattori, H. Sajiki and K. Hirota, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2109–2114.
- 13) K. Hattori, H. Sajiki and K. Hirota, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 4817–4824.
- 14) T. Maegawa, Y. Fujita, A. Sakurai, A. Akashi, M. Sato, K. Oono and H. Sajiki, *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*, 837–839.
- 15) T. Maegawa, T. Takahashi, M. Yoshimura, H. Suzuka, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2091–2095.
- 16) T. Takahashi, M. Yoshimura, H. Suzuka, T. Maegawa, Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 8293–8299.
- 17) ICH Q3D
- 18) H. Inoue, H. Yamanaka, A. Yoshida, T. Aoki, R. Kaneko and A. Teraguchi, *高分子論文集*, **2004**, *61*, 301–309.
- 19) H. Inoue, H. Takada and M. Murayama, *高分子論文集*, **2011**, *68*, 320–325.
- 20) S. Iimura, K. Manabe and S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2002**, 94–95.
- 21) M. Xuan, C. Lu, M. Liu and B.-L. Lin, *J. Org. Chem.*, **2019**, *84*, 7694–7701.
- 22) S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **2016**, *11*, 425–436.
- 23) K. Masuda, T. Ichitsuka, N. Koumura, K. Sato and S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 1705–1730.
- 24) T. Hattori, T. Ida, A. Tsubone, Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2492–2497
- 25) T. Hattori, A. Tsubone, Y. Sawama, Y. Monguchi, and H. Sajiki, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 4790–4798.
- 26) J. Wegner, S. Ceylan and A. Kirschning, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 17–57.
- 27) J. Wegner, S. Ceylan and A. Kirschning, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 4583–4592.

- 28) T. Tsubogo, H. Oyamada and S. Kobayashi, *Nature*, **2015**, *520*, 329–332.
- 29) S. Nagayama, M. Endo and S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6094–6095.
- 30) S. Kobayashi, T. Ishida and R. Akiyama, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2649–2652.
- 31) J. W. Yang, H. Han, E. J. Roh, S. Lee and C. E. Song, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4685–4688.
- 32) Ö. Metin, N. A. Alp, S. Akbayrak, A. Biçer, M. S. Gültekin, S. Özkar and U. Bozkaya, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1488–1492.
- 33) K. Okamoto, R. Akiyama, H. Yoshida, T. Yoshida and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2125–2135.
- 34) D. Sengupta, J. Saha, G. De, and B. Basu, *J. Mater. Chem. A.*, **2014**, *2*, 3986–3992.
- 35) D. Kundu, A. K. Patra, J. Sakamoto and H. Uyama, *React. Funct. Polym.*, **2014**, *79*, 8–13.
- 36) M. Nandi and H. Uyama, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 20847–20855.
- 37) M. Ghiaci, M. Zarghani, F. Moeinpour and A. Khojastehnezhad, *Appl. Organomet. Chem.*, **2014**, *28*, 589–594.
- 38) N. Iranpoor, H. Firouzabadi, S. Motevalli and M. Talebi, *J. Organomet. Chem.*, **2012**, *708-709*, 118–124.
- 39) A. Mori, T. Mizusaki, M. Kawase, T. Maegawa, Y. Monguchi, S. Takao, Y. Takagi and H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 406–410.
- 40) H. Sajiki, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3465–3468.
- 41) H. Sajiki, H. Kuno and K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7127–7130.
- 42) H. Sajiki and K. Hirota, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13981–13996.
- 43) H. Sajiki, S. Mori, T. Ohkubo, T. Ikawa, A. Kume, T. Maegawa and Y. Monguchi, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5109–5111.
- 44) S. Mori, T. Ohkubo, T. Ikawa, A. Kume, T. Maegawa, Y. Monguchi and H. Sajiki, *J. Mol. Catal.*, **2009**, *307*, 77–87.
- 45) *“Organic Synthesis” John Wiley & Sons, NewYork, Coll. 5, 1973*, pp. 880–883.
- 46) K. Mita, S. Ichimura and T. C. James, *J. Mol. Evol.*, **1994**, *38*, 583–592.
- 47) H. Sajiki, T. Ikawa, H. Yamada, K. Tsubouchi and K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 171–174.
- 48) T. Ikawa, H. Sajiki and K. Hirota, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 2217–2231.
- 49) Y. Yabe, T. Yamada, S. Nagata, Y. Sawama, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 1264–1268.
- 50) Y. Yabe, Y. Sawama, T. Yamada, S. Nagata, Y. Monguchi and H. Sajiki, *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2360–2366.
- 51) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutsui, T. Maegawa, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Chem. Commun.*, **2007**, 5069–5071.
- 52) Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10596–10602.

- 53) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi and H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 5937–5943.
- 54) Y. Kitamura, S. Sako, A. Tsutsui, Y. Monguchi, T. Maegawa, Y. Kitade and H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 718–730.
- 55) S. Mori, T. Yanase, S. Aoyagi, Y. Monguchi, T. Maegawa and H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 6994–6999.
- 56) Y. Monguchi, Y. Fujita, S. Hashimoto, M. Ina, T. Takahashi, R. Ito, K. Nozaki, T. Maegawa, H. Sajiki, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8628–8634.
- 57) Y. Monguchi, Y. Fujita, K. Endo, S. Takao, M. Yoshimura, Y. Takagi, T. Maegawa and H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 834–837.
- 58) Y. Monguchi, K. Sakai, K. Endo, Y. Fujita, M. Niimura, M. Yoshimura, T. Mizusaki, Y. Sawama and H. Sajiki, *ChemCatChem*, **2012**, *4*, 546–558.
- 59) J. Otera and J. Nishikido, *Esterification Methods. Reactions and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- 60) P. G. M. Wuts, *Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Fifth Edition*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, **2014**.
- 61) M. Minakawa, H. Baek, Y. M. A. Yamada, J. W. Han and Y. Uozumi, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 5798–5801.
- 62) H. Baek, M. Minakawa, Y. M. A. Yamada, J. W. Han and Y. Uozumi, *Scientific Reports.*, **2016**, *6*, 25925.
- 63) Y-H. Kim, J. Han, B. Y. Jung, H. Baek, Y. M. A. Yamada, Y. Uozumi and Y-S. Lee, *Synlett*, **2016**, *27*, 29–32.
- 64) H. Hu, H. Ota, H. Beak, K. Shinohara, T. Mase, Y. Uozumi and Y. M. A. Yamada, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 160–163.
- 65) A. K. Chakraborti, B. Singh, S. V. Chankeshwara and A. R. Patel, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5967–5974.
- 66) S. Iimura, K. Manabe and S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2002**, 94–95.
- 67) T. Funatomi, K. Wakasugi, T. Misaki and Y. Tanabe, *Green Chem.*, **2006**, *8*, 1022–1027.
- 68) Homepage for DIAION Mitsubishi Chemical Co., see https://www.m-chemical.co.jp/products/departments/mcc/ion/product/1200475_7274.html
- 69) Y. Monguchi, K. Nozaki, T. Majima, Y. Shimoda, Y. Sawama, Y. Kitamura, Y. Kitade and H. Sajiki, *Green Chem.*, **2013**, *15*, 490–495.
- 70) K. Nagai and T. Ui. *Sumitomokagaku Gijutushi*, **2004**, 4–14.
- 71) U. Ali, K. J. B. A. Karim and N. A. Buang, *Polym. Rev.*, **2015**, *55*, 678–705.
- 72) F. Ahangaran, A. H. Navarchian and F. Picchioni, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2019**, *136*, 48039–48059.
- 73) C. P. Kelly, C. J. Cramer and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B.*, **2006**, *110*, 16066–16081.

- 74) K. Park, N. Ito, T. Yamada and H. Sajiki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2021**, *94*, 600–605.
- 75) T. Yamada, J. Jing, N. Ito, K. Park, H. Masuda, C. Furugen, M. Ishida, S. Otori and H. Sajiki, *Catalysts*, **2020**, *10*, 1209–1222.
- 76) Y. Monguchi, T. Ichikawa, T. Yamada Y. Sawama and H. Sajiki, *Chem. Rec.*, **2019**, *19*, 3–14.
- 77) K. Ishihara, M. Nakayama, S. Ohara and H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8179–8188.
- 78) R. Akiyama, N. Matsuki, H. Nomura, H. Yoshida, T. Yoshida and S. Kobayashi, *RSC. Adv.*, **2012**, *2*, 7456–7461.
- 79) S. Kobayashi, M. Endo and S. Nagayama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11229–11230.
- 80) B. M. Choudary, N. S. Chowdari, K. Jyothi and M. L. Kantam, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 5341–5349.
- 81) B. M. Choudary, K. Jyothi, S. Madhi and M. L. Kantam, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 1190–1192.
- 82) B-H. Jun, J-H. Kim, J. Park, H. Kang, S-H Lee and Y-S Lee, *SynLett.*, **2008**, 2313–2316.
- 83) L. Li, Z. Chen, H. Zhong and R. Wang, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 3050–3060.
- 84) H. Zhao, Y. Wang and R. Wang, *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 10871–10874.
- 85) M. Szostak, B. Sautier, M. Spain and D. J. Procter, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1092–1095.
- 86) C. M. Lubinu, L. D. Luca, G. Giacomelli and A. Porcheddu, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 82–85.
- 87) Y. Bolshan, M. J. Tomaszewski and V. Santhakumar, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 4925–4927.
- 88) C. Cassani, G. Bergonzini and C. J. Wallentin, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4228–4231.
- 89) M. Szostak, M. Spain and D. J. Procter, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 4222–4226.
- 90) H. J. Xu, Y.F. Liang, Z. Y. Cai, H. X. Qi, C. Y. Yang and Y. S. Feng, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2296–2300.
- 91) Y. Zhu, B. Zhao and Y. Shi, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 992–995.
- 92) H. Kronenwetter, J. Husek, B. Etz, A. Jones and R. Manchanayakage, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 1489–1495.
- 93) E. Alacid and C. Nájera, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5011–5014.
- 94) G. Uccello-Barretta, F. Balzano, R. Menicagli and P. Sarvadri, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 363–365.
- 95) H. Lebel and O. Leogane, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5717–5720.
- 96) M. Lamani, R. S. Guralamata and K. R. Prabhu, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 6583–6585.
- 97) T. Connolly, Z. Wang, M. A. Walker, I. M. McDonald and K. M. Peese, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4444–4447.
- 98) A. K. Chakreborti and S. V. Chankeshwara, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 1367–1370.
- 99) A. R. Gholap, K. Venkatesan, R. Pasricha, T. Daniel, R. J. Lahoti and K. V. Srinivasan, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4869–4872.
- 100) C. Salomé and H. Kohn, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 456–460.
- 101) D. Elhamifar, B. Karimi, A. Moradi and J. Rastegar, *ChemPlusChem*, **2014**, *79*, 1147–1152.
- 102) K. Manabe, S. Iimura, X-M Sun and S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11971–11978.
- 103) K. Yamada, J. Liua and M. Kunishima, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 6569–6579.

- 104) A. C. Topley, V. Isoni, T. A. Logothetis, D. Wynn, H. Wadsworth, A. M. R. Gibson, I. Khan, N. J. Wells, C. Perrio and R. C. D. Brown, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 1720–1725.
- 105) B. E. Jacobson, N. Martinez-Muñoz and D. J. Gorin, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 7305–7310.
- 106) P. L. Norcott, C. L. Hammill, B. B. Noble, J. C. Robertson, A. Olding, A. C. Bissember and M. L. Coote, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 15450–15455.
- 107) S. Doherty, J. G. Knight and M. Bethama, *Chem. Commun.*, **2006**, 88–90. (¹H NMR data of methyl methacrylate)
- 108) S. G. Khokarale and J-P. Mikkola, *Green Chem.*, **2019**, *21*, 2138–2147.
- 109) T. Uno, T. Inokuma and Y. Takemoto, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 1901–1903.
- 110) V. Hirschbeck, M. Bödl, P. H. Gehrtz and I. Fleischer, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 2578–2582.
- 111) T. Tozawa, Y. Yamane and T. Mukaiyama, *Heterocycles*, **2006**, *67*, 629–641.
- 112) J. Luo, M. Rauch, L. Avram, Y. Diskin-Posner, G. Shmul, Y. Ben-David and D. Milstein, *Nat. Catal.*, **2020**, *3*, 887–892.
- 113) X. Qi, Z-P. Bao, X-T. Yao and X-F. Wu, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 6671–6676.
- 114) P. Singh and R. K. Peddinti, *J. Chem. Sci.*, **2021**, *133*, 20.
- 115) Y. Arakawa, T. Mihara, H. Fujii, K. Minagawa and Y. Imada, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 5661–5664.