

不均一系白金族触媒を利用した効率的有機合成反応の開発

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

<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/index.html>

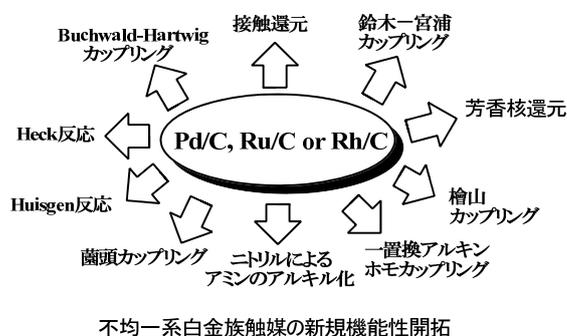
1. はじめに

近年の有機合成化学では、効率的でグリーンな合成法の開発が望まれている。合成プロセスの「グリーン化」には効率の良い新規選択的触媒あるいは触媒反応の開発が極めて重要である。¹ 触媒は「均一系触媒」と「不均一系触媒」に大別されるが、特に不均一系触媒は反応混合物からの分離が容易で、再利用の可能性が高いため環境負荷低減型反応工程の構築に有用である。

当研究室では、新しい機能（例えば選択性）を有する不均一系パラジウム触媒の創製（例えば官能基選択的接触還元触媒[Pd/C(en)、Pd/Fib、Pd/PEI、Pd/C(Ph₂S)]の開発・製品化）とともに、既存の不均一系白金族触媒が潜在的に保有している未知の機能性（触媒活性）を開拓（例えばC-CあるいはC-Nカップリング反応や重水素標識化反応の開発）すべく研究している。本講演では、「不均一系白金族触媒の新規機能性開拓の例」として、「Pd/Cを触媒とした効率的鈴木-宮浦反応²及び菌頭反応³の開発」、並びに一電子ドナー添加によるPd/Cの活性化、すなわち「Pd/Cを触媒としたフェノール性水酸基の簡便除去の開発⁴」について重点的に紹介する。

2. 不均一系白金族触媒を用いた新規有機合成反応の開発

近年遷移金属触媒を活用する「炭素-炭素」或いは「炭素-窒素」結合形成反応の研究開発が注目を集めており、医薬品や農薬、有機EL材料など精密化学製品の合成において重要な位置を占めている。基本的にクロスカップリング反応は、均一系遷移金属触媒とリガンドの組合せなくしては困難である。ところで不均一系触媒は反応混合物からの分離、回収・再利用が可能のためプロセス効率の大幅な向上が期待される。しかし、均一系触媒と比較した場合に触媒活性が低いとされており、適用可能な基質が限定される等の課題が残されている。我々はこれら課題の克服を目指して、Pd/C、Ru/C、Rh/C等の汎用不均一系白金族触媒を用いた、クロスカップリング反応の開発に取り組み、「鈴木-宮浦反応」²「菌頭反応」³「Huisgen反応」⁵「ニトリルによるアミンのアルキル化反応」⁶「ニトリルから三級アミンへの選択的変換反応」及び「芳香核水添反応」⁷等⁸をリガンドフリー条件下、また、「Buchwald-Hartwig反応」⁹をリガンド共存下で確立している。更に現在、不均一系触媒による「檜山カップリング反応」や「Heck反応」等の開発が進行中である。これらの反応では、触媒金属の漏洩が全く認められないか、ごくわずかであるため、均一系触媒を用いた場合に問題となる生成物中の残留金属を回避できるため、医薬品等の最終製造工程への適用も可能である。また、不均一系触媒は回収・再利用できるため、これらの反応の一部は環境負荷低減型プロセスとして実用化試験が展開されている。



2-1. 不均一系パラジウム触媒を用いた効率的鈴木-宮浦反応の開発²

従来の鈴木-宮浦反応ではPd(OAc)₂やPd(PPh₃)₄に代表される均一系触媒が使用されてきたが、高価で

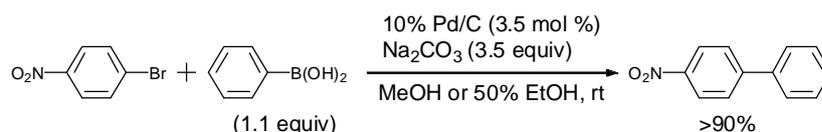
有毒なホスフィンリガンドあるいはアミンリガンドの添加や加熱条件が必要であるなどの問題点が残されていた。一方、不均一系触媒は反応混合物からの分離、回収・再利用が可能なため大幅なプロセス効率の向上が期待できる。しかし、均一系触媒と比較した場合触媒活性が低いとされており、従来法には加熱条件や、リガンドの添加が必要であり、基質が限定される等の克服すべき課題が残されていた。¹⁰

我々は、これらの課題を克服した手法として「入手容易な不均一系触媒であるパラジウム炭素(Pd/C)を用いた、環境負荷低減型リガンドフリー鈴木-宮浦反応」の開発、並びに「複素環ビアール合成」への適用に成功したので、順を追って紹介する。

(a) 芳香族臭素化合物とフェニルボロン酸とのカップリング反応^{2a-c}

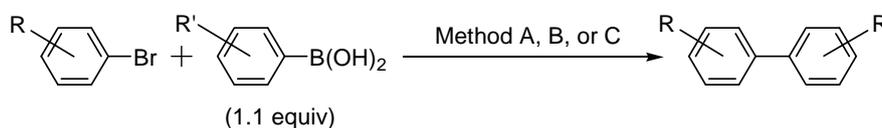
メタノールあるいは50%エタノール水溶液中、4-ブロモニトロベンゼンとフェニルボロン酸を10% Pd/C及び炭酸ナトリウムとともに攪拌すると、室温で効率よくクロス

図1 Pd/C触媒下におけるリガンドフリー鈴木-宮浦反応の発見



カップリングが進行することを見出した(図1)。そこで、様々な塩基と溶媒を用いて詳細に検討したところ、「塩基と溶媒」に関しては「炭酸水素ナトリウム(NaHCO₃)-メタノール」, 「炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)-50% エタノール」, 「リン酸ナトリウム12水和物(Na₃PO₄·12H₂O)-50% イソプロパノール」の組み合わせを使用した場合にカップリング反応が効率よく進行することが明らかとなった。また、触媒や塩基の使用量を最低限に抑えることは環境負荷の面からも重要であるため、減量を検討した。その結果、NaHCO₃-メタノール系では「Pd/C 1.5 mol %, NaHCO₃ 3.5当量」, Na₂CO₃-50% エタノール系では「Pd/C 1.5 mol %, Na₂CO₃ 1.5当量」, Na₃PO₄·12H₂O-50% イソプロパノール系では「Pd/C 0.5 mol %, Na₃PO₄·12H₂O 3.5当量」でも効率の低下なくカップリング生成物が得られることが明らかとなった。

表1 様々な芳香族臭素化合物とフェニルボロン酸との鈴木-宮浦反応



Entry	R	R'	Method A ^a		Method B ^b		Method C ^c	
			Time (h)	Yield (%) ^d	Time (h)	Yield (%) ^d	Time (h)	Yield (%) ^d
1	4-NO ₂	H	4	96	3	97	3.5	93
2	4-CHO	H	5.5	94	3	98	3	91
3	4-CO ₂ Et	H	24	92	12	99	6	99
4	2-Me	H	4.5	92	3.5	90	4	90
5	2,6-Me	H	48	— ^e	48	— ^e	48	— ^e
6		H	48	70 ^f	24	78	5.5	94
7	4-OH	H	25	93	11	90	3.5	91
8	4-CO ₂ H	H	25	91	8	94	3.5	100
9	4-OMe	H	48	98	24	91	24	93
10	4-OMe	2-OMe	8	100	9	93	6	90
11	4-OMe	3-OMe	24	90	12	91	10	96
12	4-OMe	4-OMe	24	94	11	96	5	95
13	4-OMe	4-COMe	48	45 ^f	48	77 ^f	48	100

^a The reaction was carried out using 10% Pd/C (1.5 mol %), NaHCO₃ (3.5 equiv), and MeOH at rt. ^b The reaction was carried out using 10% Pd/C (1.5 mol %), Na₂CO₃ (1.5 equiv), and 50% aqueous EtOH at rt. ^c The reaction was carried out using 10% Pd/C (0.5 mol %), Na₃PO₄·12H₂O (3.5 equiv), and 50% aqueous EtOH at rt. ^d Isolated yield. ^e No reaction. ^f The reaction was incomplete.

これら3種類の反応条件を用いて、多様な芳香族臭素化合物とフェニルボロン酸とのクロスカップリングを実施した(表1)。芳香族臭素化合物の置換基が電子求引性基及び電子供与性基いずれの場合に

も対応するカップリング体がほぼ定量的に得られたが、最も塩基性が低い NaHCO_3 では(Method A), Na_2CO_3 (Method B)あるいは $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (Method C)と比較して反応の終結に長時間を要した。オルト位的一方にメチル基を有する 2-ブロモトルエンを基質とした場合には、いずれの Method でも反応は容易に完結したが(Entry 4), 両オルト位にメチル基を導入した 2,6-ジメチルプロモベンゼンでは立体障害の影響からか反応は全く進行しなかった(Entry 5).¹¹ 芳香環に電子供与性基が導入されたフェニルボロン酸では、無置換のフェニルボロン酸よりも反応は効率的に進行したが (Entries 10–12), 電子求引性基であるカルボニル基が置換すると反応性は低下し、最も塩基性が高いリン酸ナトリウムを塩基とした Method C でのみ 4-ブロモアニソールとのカップリングが完結した(Entry 13).

以上, 基質の安定性や反応性を考慮して Method A-C の反応条件を適宜選択することで, 不均一系 Pd/C を用いたリガンドフリー条件下, 多様な芳香族臭素化合物と芳香族ボロン酸との鈴木–宮浦反応が効率よく進行する. すなわち基質が塩基性条件下で不安定な場合には, 塩基性の低い NaHCO_3 を用いた反応系を選択することで加水分解を抑制することができ, 基質の反応性が低い場合には $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ の使用により反応を促進することができる. 本法は, 反応後のろ過のみで触媒除去が可能なバリエーション豊富な不均一系反応である.

(b) 芳香族トリフラートとフェニルボロン酸とのカップリング^{2c}

フェノール誘導体は入手容易である. 従って, フェノールから容易に誘導することができる芳香族トリフラートを鈴木–宮浦反応の基質として適用できれば, 多様なビアリール誘導体合成の一般性をさらに向上することができる. しかし, 芳香族トリフラートを用いた鈴木–宮浦反応の適用例は少なく, いずれも均一系触媒の使用と加熱条件を必要としており, 不均一系触媒による報告例は存在しない.

表 2 芳香族トリフラートとフェニルボロン酸との鈴木–宮浦反応

Entry	R	Time (h)	Yield (%) ^a
1	4-NO ₂	24	95
2	H	24	97
3	4-CN	24	98
4	4-CHO	24	95
5	4-CO ₂ Me	24	91
6	4-Cl	24	93
7	4-F	24	92
8	4-OMe	48	90
9	4-NHCOMe	48	90
10		48	78
11		48	93

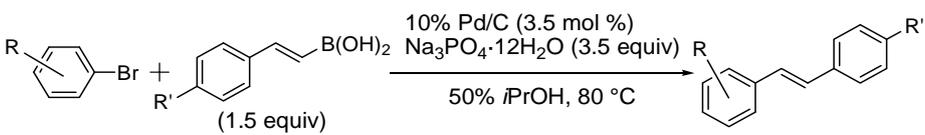
^a Isolated yield.

(a)項で示した 3 種類の反応条件下, 4-ニトロフェニルトリフラートとフェニルボロン酸とのクロスカップリングを検討したところ, Na_2CO_3 と 50%エタノールの組み合わせを利用した場合に, トリフラートの加水分解はほとんど進行せず選択的カップリング反応が進行することが明らかとなった. この反応は多様な芳香族トリフラートとフェニルボロン酸とのカップリングに適用可能であり, 電子求引性あるいは電子供与性基のいずれが置換した芳香族トリフラートを用いた場合にも, ほぼ定量的にカップリング体を得ることができた (表 2).

(c) アリールアルケニルボロン酸と芳香族臭素化合物とのカップリング^{2c}

芳香族臭素化合物とアリールアルケニルボロン酸とのカップリングにより生成するスチルベン誘導体は、天然物や機能性材料等の部分構造であり重要な基本骨格である。しかし、アリールアルケニルボロン酸は反応性が低く、鈴木-宮浦反応への適用例はほとんどない。従って、アリールアルケニルボロン酸が鈴木-宮浦反応に適用できれば多様なスチルベン誘導体の合成が可能となる。Na₃PO₄・50% イソプロパノール中での Pd/C を触媒とした鈴木-宮浦反応を、アリールアルケニルボロン酸のカップリングに適用したところ、室温下では原料が回収された(表 3, Entry 1)。しかし、80 °C で 24 時間加熱したところ、原料は残存するものの反応が進行することが明らかとなった (Entry 2)。最終的にアリールアルケニルボロン酸を 1.5 当量、10% Pd/C を 3.5 mol % に増量したところ、反応は完結し収率が 89% に向上した(Entry 3)。また、本反応は多様なスチルベン誘導体の合成法として適用可能である(Entries 4-8)。

表 3 アルケニルボロン酸を用いた鈴木-宮浦反応



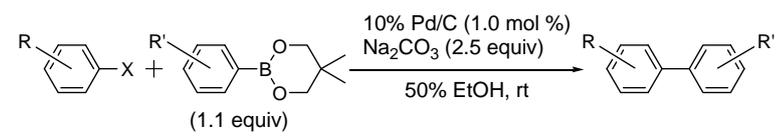
Entry	R	R'	Time (h)	Yield (%) ^a
1 ^{b, c}	4-NO ₂	H	24	— (97 ^d)
2 ^b	4-NO ₂	H	24	83 (9 ^d)
3	4-NO ₂	H	24	89
4	4-OMe	H	48	80
5	2-Me	H	24	85
6	4-NO ₂	Me	24	91
7	4-NO ₂	Cl	24	82
8	4-NO ₂	Ph	24	87

^a Isolated yield. ^b *trans*-2-Phenylvinylboronic acid (1.1 equiv) and 10% Pd/C (0.5 mol%) were used. ^c The reaction was carried out at room temperature. ^d Yield of recovered 4-bromonitrobenzene.

(d) 芳香族ボロン酸エステルを用いた鈴木-宮浦反応^{2d}

ボロン酸エステルは、ボロン酸と比較して熱に安定で有機溶媒に溶けやすい。また、対応する芳香族ハロゲン化物から容易に合成できるため、カップリングパートナーとしての利用価値が高い。¹² ボロン

表 4 ボロン酸エステルを用いた鈴木-宮浦反応



Entry	R	X	R'	Time (h)	Yield (%) ^a
1	4-NO ₂	Br	H	2	96
2	4-OMe	Br	H	12	92
3	2-Me	Br	H	3	91
4	4-Ph	Br	H	6	95
5	4-NO ₂	Br	2-MeO	1	93
6	4-NO ₂	Br	4-Me	1	93
7	4-NO ₂	Br	4-F	3	98
8	4-NO ₂	Br	3-COMe	4	95
9	4-NO ₂	Br	4-CHO	4	95
10	4-OMe	Br	2-MeO	6	98
11	4-OMe	Br	4-Me	7	94
12	4-OMe	Br	4-F	18	93
13	4-OMe	Br	3-COMe	24	90
14	4-OMe	Br	4-CHO	24	97
15 ^b	4-NO ₂	OTf	H	24	93
16 ^b	4-OMe	OTf	H	48	90

^a Isolated yield. ^b The reaction was carried out in the presence of 1.5 equiv of phenyl neopentylglycol boronic ester.

酸エステルを用いたカップリングを検討したところ、50% エタノール中、芳香族臭素化合物に対して 1 mol % の 10% Pd/C 及び 2.5 当量の Na₂CO₃ の使用により、様々な芳香族ボロン酸ネオペンチルグリコールエステルと芳香族臭素化合物あるいはトリフラートとの縮合反応が進行した (表 4)。また、ボロン酸エステルの芳香環に電子求引性基が置換した場合にも反応は完結し (Entries 7–9 and 12–14)、芳香族ボロン酸のカップリングよりも高い基質適用性を示した。

(e) 複素環ビアリール合成への適用^{2e}

複素環ビアリール骨格は多くの機能性物質の部分構造であるが、複素環上のヘテロ原子は Pd への配位能が高く触媒毒となる場合があり、複素環ビアリールの鈴木–宮浦反応を利用した合成は困難である。最近触媒やリガンドが盛んに検討され、複素環化合物合成法への鈴木–宮浦反応の適用が報告されているが、そのほとんどが均一系触媒を用いた反応である。¹³ これまでに報告されている不均一系触媒による複素環鈴木–宮浦反応は、基質適用性に乏しく、¹⁴ リガンドフリーの複素環–複素環カップリングに至っては一例しか報告されていない。¹⁵

そこで、脂環式芳香族臭素化合物と複素環芳香族ボロン酸との鈴木–宮浦反応を検討した。2. 1 項で確立した 3 種類の非複素環カップリングの反応条件を 4-ブロモニトロベンゼンと 4-ジベンゾフランボロン酸とのカップリングに適用したが反応は全く進行しなかった。しかし、Na₃PO₄– 50% イソプロパノールの組み合わせによる反応系で 80 °C に加熱したところ、わずか 1 時間で反応が完結した。

また、図 2 に示す多様な複素環ビアリールの合成法としての適用も可能であった。次に、複素環式芳香族臭素化合物と脂環式芳香族ボロン酸とのカップリング、すなわち図 2 とは逆のパターンのカップリングを検討した。同様に 80 °C に加熱したところ、2-ブロモピリジンのカップリングは効率よく進行したが、電子求引性置換基を有するボロン酸、あるいは 3-及び 4-ブロモピリジンを基質とした場合に反応性の低下が認められた。しかし、溶媒を 50% イソプロパノール水溶液からイソプロパノールに変更することで収率が大幅に改善され、多様な非複素環–複素環ビアリール合成を可能とするカップリング法を確立することができた (図 3)。さら

図2 脂環式芳香族臭素化合物–複素環式芳香族ボロン酸カップリング

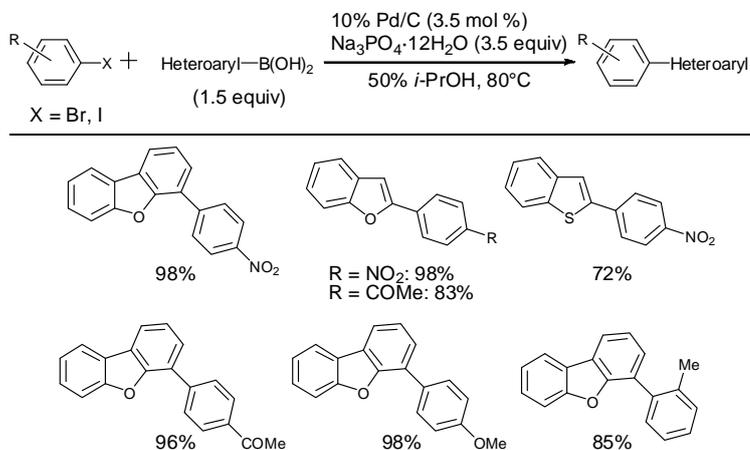


図3 複素環式芳香族臭素化合物–脂環式芳香族ボロン酸カップリング

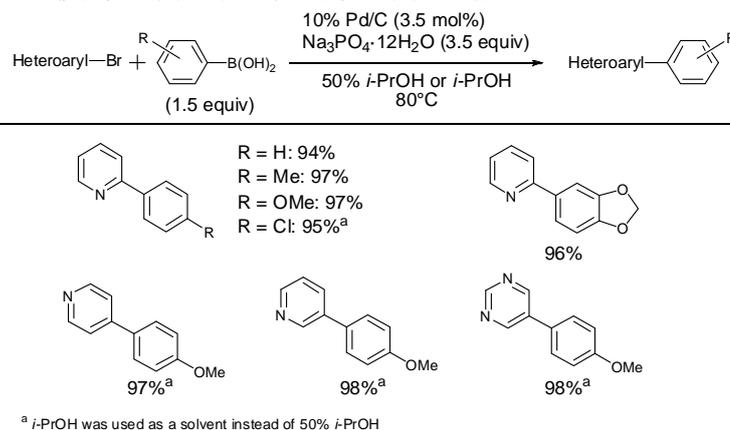
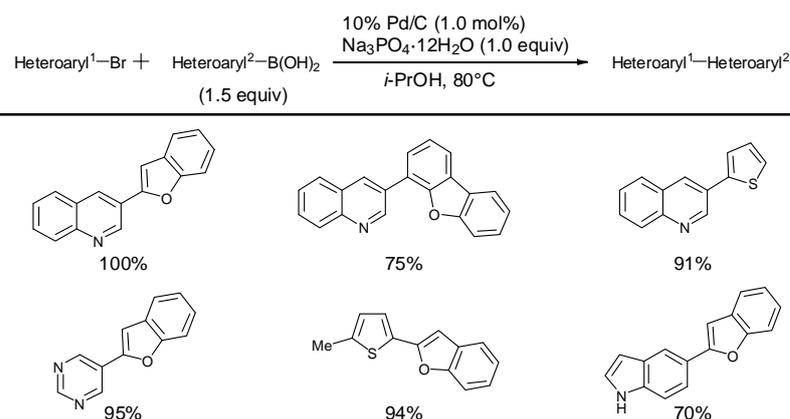


図4 複素環式芳香族臭素化合物–複素環式芳香族ボロン酸カップリング



に本法は、複素環芳香族臭素化合物と複素環芳香族ボロン酸とのカップリングにも適用可能であり、リガンドフリー複素環-複素環カップリングの一般法を確立することができた(図4)。本反応系により、Pd に対する触媒毒作用が強く適用が困難であるはずのチオフェンボロン酸のカップリングが可能となった点で化学的意義は大きい。

(f) 工業的実用化に向けて

前項までの反応では乾燥した粉末状 (dry type) Pd/C を使用してきた。しかし dry type Pd/C は反応性は高いが発火の危険性を伴うため、スケールアップを含む実用化段階で問題となる。そこで、dry type Pd/C に同重量の水を含ませることで発火性を抑制した含水型 (wet type) Pd/C の適用を検討したところ、dry type Pd/C と同等の触媒活性を示すことが明らかとなった。また、反応に使用した Pd/C は少なくとも5回まで回収・再利用可能であり、活性の低下なく効率的にカップリング体を得ることができた。5回再利用した後に Pd/C を走査透過電子顕微鏡で観察したところ、Pd 粒子径及び分散度が反応前のものと全く変化していなかった。さらに、ICP 発光分析法で反応溶液中への Pd の溶出は全くない(<1 ppm)ことも確認している。従って、本反応は高い安全性とコストの抑制が可能な実用的手法である。

2-2. 不均一系パラジウムを触媒としたホスフィンリガンド、ヨウ化銅、アミンフリー菌頭反応の開発³

菌頭反応は Pd 触媒による末端アルキンとアリールハライドとのクロスカップリング反応であるが、有用な医薬中間体であるアリールアルキンの簡便合成を可能とする。¹⁶ 従来菌頭反応は均一系 Pd を触媒としてホスフィンリガンド、ヨウ化銅及びアミンの存在下に実施されてきた。しかし、ヨウ化銅は副反応となるホモカップリングを誘発しやすく、¹⁷ ホスフィンリガンドやアミンは環境負荷が高いため、これらを使用しない反応系の開発が望まれている。¹⁸ また、均一系触媒を使用した場合には反応系からの Pd の除去が困難であり、生成物中への残留 Pd が重篤な問題となる。従って、反応後の濾過のみで回収可能な不均一系触媒による菌頭反応の確立は重要である。¹⁹ そこで、不均一系の Pd/C を触媒とする、ホスフィンリガンド、ヨウ化銅、アミンを使用しない菌頭反応の開発に着手した。

(a) リガンド・ヨウ化銅・アミンフリー菌頭反応の発見・最適化・適用性の検討

はじめに菌頭反応で繁用されるアミンに代えて、天然にも普遍的に存在する $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ を塩基として、10% Pd/C 存在下トルエン中 80 °C で 4'-ヨードアセトフェノン (1) と 3-butyn-1-ol (2) とのカップリングを検討した。その結果、極めて低収率ではあるが目的とするカップリング体を得ることができた(図5)。この反応を効率的な手法として確立すべく反応条件を詳細に検討したところ、10% Pd/C (0.4 mol%) 存在下、ヨウ化アリール及び1.2当量の末端アルキンを2.0当量のリン酸ナトリウムとともに50%イソプロパノール水溶液中80 °Cで攪拌することで、極めて効率的にアリールアルキンが得られることを見出した。

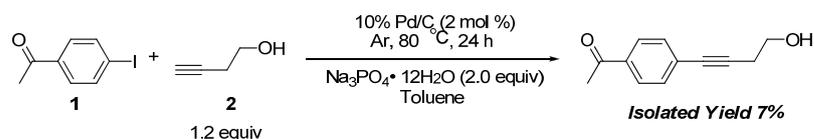


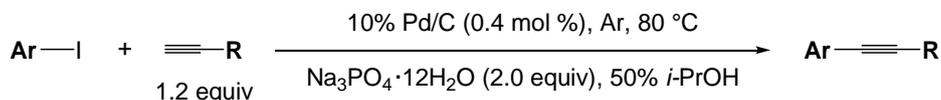
図5 Pd/C触媒下におけるリガンド・ヨウ化銅・アミンフリー菌頭反応の発見

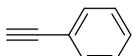
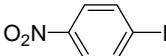
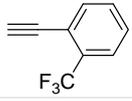
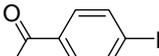
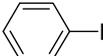
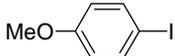
ニトロ基あるいはアセチル基に代表される電子求引性基が芳香環上に置換したヨウ化アリールを基質とした場合には、脂肪酸及び芳香族末端アルキン双方の反応が効率的に進行し目的とするカップリング体が高収率で得られた (Entries 1-8)。一方、ヨードベンゼンあるいは電子供与性基が置換したヨウ化アリールのカップリングでは収率の低下が認められた (Entries 9-14, 16 and 17)。これはヨウ化アリールの Pd への酸化的付加が抑制を受けるとともに末端アルキンのポリマー化が併発し、菌頭反応の効率が低下したことに起因する。そこで、中程度の収率 (51%) であった Entry 14 で末端アルキンを増量したところ、反応時間の延長は必要であったがヨウ化アリールは完全に消失し目的生成物の収率も向上した (Entry 15)。従って、反応性の低いヨウ化アリールを基質とする場合には、末端アルキンの増量により反

応効率が改善されることが明らかとなった。

ところで、工業的合成反応では効率や安全性を重視するため、不活性ガス雰囲気下(大気中酸素を除去した条件)で反応を行うことが多い。基本的に本法は, dry type 10% Pd/C を触媒として不活性ガス (Ar) 雰囲気下で実施しているが, 大気中, wet type 10% Pd/C を触媒とした場合にも同様に反応を進めることができることから (Entries 1, 2, 12 and 16), 極めて安全性の高い手法である。

表5 ヨウ化アリールと末端アルキンとの菌頭反応



Entry	Aryl iodide	Terminal alkyne	Time (h)	Isolated yield (%)
1		 A	1 (0.5) ^b	85 (80) ^b
2		 B	0.5 (1) ^b	95 (95) ^b
3		 C	0.5	90
4		 D	1.5	96
5		A	1	85
6		B	1	93
7		C	1	90
8		D	1	96
9		A	0.5	52
10		B	0.5	66
11		C	0.5	86
12		D	0.5 (1) ^b	76 (65) ^b
13		A	0.5	38
14		B	0.5	51
15 ^a		C	4.5	69
16		C	0.5 (1) ^b	87 (76) ^b
17		D	0.5	54

^a2.0 equiv of terminal alkyne were used. ^bThe result in parentheses was obtained by the use of wet type 10% Pd/C in air (atmospheric conditions).

(b) ヨウ化ヘテロアリの菌頭反応

機能性物質にはその部分構造としてヘテロ環を有するものが多い。従って多様な官能基が置換したヘテロ環誘導体合成法の確立は有機合成化学的に重要である。しかし、ヘテロ環化合物を基質とした Pd 触媒的カップリング反応ではヘテロ原子の非共有電子対が Pd 触媒の触媒毒として作用し、反応性を著しく低下させるため厳しい反応条件が必須となる。そこで、本反応に対するヘテロ環を含有する基質の適用性を検討した。

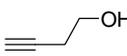
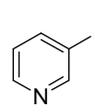
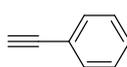
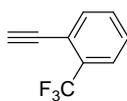
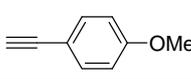
3-ヨードピリジンと 3-butyn-1-ol とのカップリングは中程度の収率であったため (Entry 1), 末端アルキンを 2.0 当量としたところ収率が向上した (Entry 2)。しかしそれ以上の増量や塩基の増量による反応促進効果は認められなかった (Entries 3 and 4)。フェニルアセチレンの場合には 2.0 当量使用することで、収率が 1.2 当量の 12% から 83% に大きく向上した (Entries 5 vs. 6)。なお、他の芳香族末端アルキンの場合には 1.2 当量の使用により目的生成物を高収率で得ることができた (Entries 7 and 8)。一方、硫黄原子を含有する 2-ヨードチオフェンのカップリングはいずれも中程度の収率であり (Entries 9 and 12-14), 末端アルキンの増量効果は認められなかった (Entries 10 and 11)。これはチオフェン環

が電子豊富であることと、硫黄原子非共有電子対の Pd への強力な配位により Pd への酸化的付加が抑制を受けるため、菌頭反応よりも末端アルキン同士のポリマー化が優先した結果であると考えている。

表6 ヨウ化ヘテロアリーの菌頭反応

$$\text{Heteroaryl-I} + \text{≡-R} \xrightarrow[\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} (2.0 \text{ equiv}), 50\% \text{ } i\text{-PrOH}]{10\% \text{ Pd/C} (0.4 \text{ mol } \%), \text{ Ar}, 80 \text{ } ^\circ\text{C}} \text{Heteroaryl-}\equiv\text{-R}$$

1.2 equiv

Entry	Heteroaryl iodide	Terminal alkyne	Time (h)	Isolated yield (%)
1			1.5	57
2 ^a			0.5	68
3 ^b		A	0.5	67
4 ^c			2.5	67
5			1	12
6 ^a		B	3	83
7			3	69
		C		
8			1	87
		D		
9			1.5	35
10 ^a		A	3	38
11 ^b			0.5	32
12		B	24	42
13		C	1	18
14		D	1	58

^a 2.0 equiv of terminal alkyne were used. ^b 3.0 equiv of terminal alkyne were used. ^c 2.0 equiv of terminal alkyne and 3.0 equiv of base were used.

(c) 末端アルキン合成への応用

末端アルキンは反応性に富み様々な官能基変換が可能である。一般的合成法としてはアルデヒドに四臭化炭素とトリフェニルホスフィンを作用し、*n*-BuLiで処理するCorey-Fuchs反応が知られている。²⁰近年では、トリメチルシリルアセチレンを用いた菌頭反応に引き続く脱TMS反応を経由して様々な末端アルキンを合成する方法も報告されている。この手法では穏和な条件下で脱保護が可能であるが、工業的適用性を考慮した場合にトリメチルシリルアセチレンの価格が問題となる。

表7 2-Methyl-3-butyn-2-olの菌頭カップリング反応

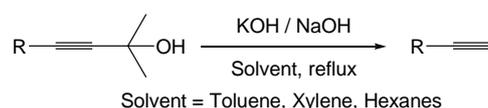
$$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-I} + \text{≡-C(CH}_3)_2\text{-OH} \xrightarrow[\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O} (3.0 \text{ equiv}), 50\% \text{ } i\text{-PrOH}]{10\% \text{ Pd/C} (0.4 \text{ mol } \%), \text{ Ar}, 80 \text{ } ^\circ\text{C}, 24 \text{ h}} \text{R-C}_6\text{H}_4\text{-}\equiv\text{-C(CH}_3)_2\text{-OH}$$

1.2 equiv

Entry	R	Time (h)	Isolated yield (%)
1	NO ₂	1	89
2	Ac	4	89
3 ^a		1	18
4	CF ₃	2	82
5	H	0.5	79
6	MeO	2	26

^a KOH was used as a base.

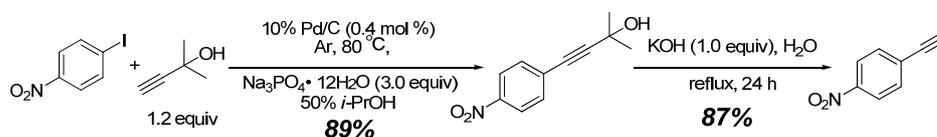
一方、炭化水素系溶媒中KOHやNaOHを触媒としたRetro-Favorskii反応は強塩基性条件が必須となるが(右図),²¹ 基質であるアリールアルキンは安価な2-methyl-3-butyn-2-olから



菌頭反応により容易に合成できる。そこで、安価な末端アルキン合成法の確立を目指し、今回のリガンド・ヨウ化銅・アミンフリー菌頭反応を2-methyl-3-butyn-2-olのカップリングに適用した。

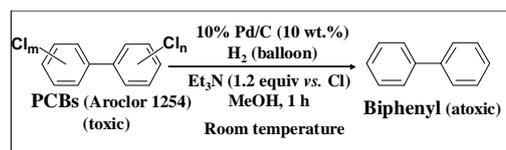
その結果、50%IPA中、様々なヨウ化アリールに対して0.4 mol%の10% Pd/C, 2-methyl-3-butyn-2-ol (1.2当量)とNaPO₄·12H₂O (3当量)を添加し80 °Cで加熱したところ対応するアルキンを合成することができた(表7)。またここで得られたアルキンは、1当量のKOH存在下水中で加熱還流することで

(Retro-Favorskii反応) 対応する末端(一置換)アルキんに効率よく誘導することができた。



2-3. 一電子ドナー添加による Pd/C の活性化

アミン類は Pd/C を触媒とした接触還元条件下「触媒毒」として作用し、触媒活性の減弱或いは失活を惹起する。しかし、芳香族塩素化合物の還元的脱塩素化反応(水素化分解)の場合には、一電子ドナーであるアミン類、特にトリエチルアミンを添加すると Pd/C の触媒活性が大幅に向上し、芳香環への一電子移動に基づく脱塩素化が容易に完結することを明らかとするとともに、一般性ある芳香族塩素化合物の脱塩素化法として確立した。²² また、PCB やダイオキシン類の脱塩素化に基づく分解無毒化法としての適用にも成功している。²³ 本反応は常温・常圧下で触媒的に進行し、PCB の分解反応では、反応生成物はビフェニルと Et₃N·HCl のみであり、試薬・溶媒の再利用が可能で安全な手法として、パイロット



プラントでの実用化を目指した実験が進行中である。今回我々はこの反応を Pd/C を触媒とした常温常圧接触還元条件下におけるフェノール性水酸基の除去法へと発展させた。

(a) Pd/C-Et₂NH-H₂によるフェノール性水酸基の水素化分解^{4b}

合成が容易で取り扱いやすいメタンスルホン酸エステルを脱離基として、10% Pd/C (基質の10重量%) を触媒とした接触還元条件下脱メタンスルホニルオキシ化、すなわち水酸基の除去が進行することを見出し、反応条件の最適化を詳細に検討した。その結果、メタノール中、ジエチルアミン (1.2当量) を添加することで、脱メタンスルホニルオキシ化が常温常圧条件下容易に進行し、対応するフェノール性水酸基除去体が高収率で得られることが明らかとなった。

ところで本反応では、添加する窒素性塩基の種類により脱メタンスルホニルオキシ化の反応性が大きく異なるとともに、芳香環の電子密度が低いほど反応性が高いことが明らかになっている。従って、ジエチルアミンは反応の進行に伴い生成するメタンスルホン酸を単にクエンチしているのみではないことは明らかである。そこでジエチルアミンからの一電子移動 (SET) を経由する反応機構を考えた。すなわち、Pd が基質芳香環に配位してπ-Pd錯体が形成され、電子密度が低下した芳香環にジエチルアミンからのSETが起こり (まずPdから芳香環にSETが進行し、生成したPd⁺にジエチルアミンから電子が移動する二段階のルートも考えられるが詳細は不明である) アニオンラジカルが生じる。次にメタンスルホン酸アニオンが脱離してフェニルラジカルが生成し、Pd 触媒により活性化された水素種による水素化を受けて、脱メタンスルホニルオキシ化が完結するものと考えている(右図)。

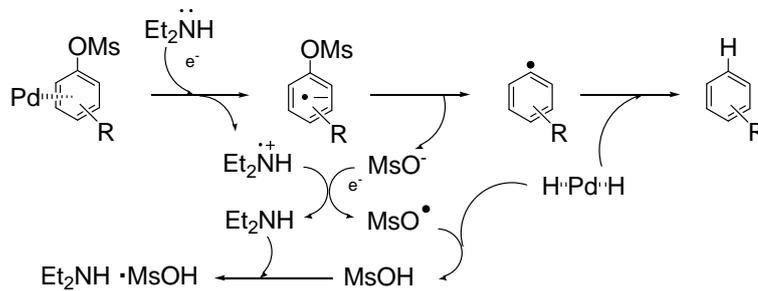
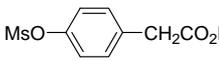
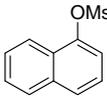
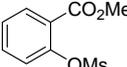
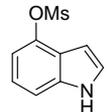
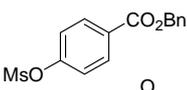
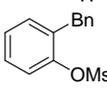
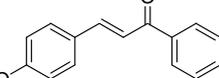
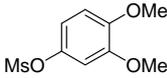


表 8 Pd/C-Et₂NH による OMs 基の水素化分解

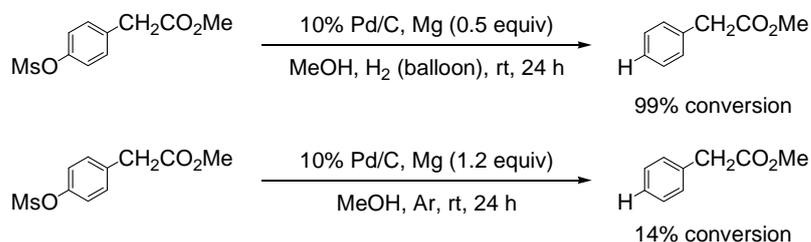
$$\text{Ar-OH} \longrightarrow \text{Ar-OMs} \xrightarrow[\text{MeOH, rt, H}_2 \text{ (balloon)}]{10\% \text{ Pd/C, Et}_2\text{NH}} \text{Ar-H}$$

Substrate	Time (h)	Yield (%)	Substrate	Time (h)	Yield (%)
	4	89		31	91
	1	87		29	99 ^c
	19	91 ^a		24	94 ^c
	17	90 ^b		58	79 ^d

^aHydrogenolysis of benzyl ester was also occurred. ^b1,3-Diphenyl-2-propanol was obtained. ^c10% Pd/C (20 wt%), Et₂NH (2.0 equiv)
^d10% Pd/C (40 wt%), Et₂NH (4.0 equiv)

(b) Pd/C-Mg-MeOHによる水素ガスを使用しないフェノール性水酸基の除去反応^{4a,c}

ジエチルアミン存在下 Pd/C を触媒とした水素化分解による脱メタンスルホニルオキシ化反応では、一電子移動に基づく反応機構を考えている。この仮説が正しければ、ジエチルアミンに代えて、一電子源として機能する Mg 金属を添加した場合にも反応は進行するはずである。そこで基質に対して 0.5 当量の Mg 金属を添加して水素化したところ、予想通り脱メタンスルホニルオキシ化は効率的に進行した (右図上段)。ところがこの反応は水素を添加しなくとも、すなわちアルゴン雰囲気下で反応してもわずかではあるが進行することが明らかとなった (右図下段)。ところでアールトリフラートはメシラートと比較して

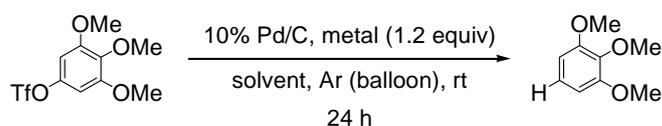


脱離能が高い。そこで、Mg を還元剤とした Ar 雰囲気下 (水素ガスを添加しない) での脱メタンスルホニルオキシ化反応へのアールトリフラートの適用を検討した。3,4,5-トリメトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナートを基質として反応が効率的に進行する条件を探索したところ、メタノール中 1.2 当量の Mg の添加により反応が完結した (表 9 Entry 3)。Pd/C または Mg が存在しないと反応は全く進行しないため (Entries 1 and 4)、Pd/C と Mg は共に必須である。さらに、2 価の Mg(OMe)₂、あるいは 0 価の亜鉛、アルミニウム、鉄並びにニッケル (Entries 5-9) を添加した場合にはいずれも原料回収であった。また、本反応はメタノール中でのみ進行する (Entry 3 vs. Entries 10-14)。さらに三種の重水素化メタノール (CD₃OH, CH₃OD 及び CD₃OD) を溶媒として基質に導入される水素 (重水素) を確認したところ、CD₃OH を用いた場合には水素が、CH₃OD と CD₃OD を用いた場合には重水素が導入された。従って、水素源はメタノールの酸性 (アルコール性) 水素 (重水素) であることが明らかとなった。

次に反応効率の向上を目的として添加物による加速効果を詳細に検討した。その結果、酢酸アンモニウムの添加が極めて効果的であることが明らかとなった。3,4,5-トリメトキシフェニルトリフルオロメタンスルホナートを基質とした場合、何も添加しないと反応の完結には 12 時間を要するが (表 10, Entry 1)、基質に対して 1 当量の酢酸アンモニウムを添加したところ、わずか 1 時間で反応が終了した (Entry 3)。また、酢酸アンモニウムを 0.01 当量に減量すると反応の完結には 6 時間を要した (Entry 2)。ところが 2-5 当量の酢酸アンモニウムを添加したところ、逆に反応が完結せず、わずかではあるがトリフラ

ートの加水分解に基づく 3,4,5-トリメトキシフェノールの生成が確認された (Entries 4 and 5). なお, 他の酢酸塩である酢酸ナトリウム, 酢酸カリウム, 酢酸リチウム及び酢酸銅 (Entries 6-9) の添加は反応の進行を阻害した.

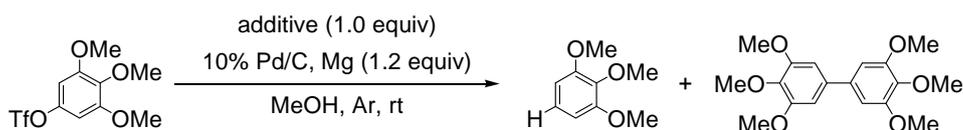
表 9 反応条件の最適化



Entry	Metal	Solvent	Substrate	:	Product ^a
1	none	MeOH	100	:	0
2	Mg (0.5 equiv)	MeOH	55	:	45
3	Mg	MeOH (12 h) ^b	0	:	100
4 ^c	Mg	MeOH	100	:	0
5	Mg(OMe) ₂	MeOH	100	:	0
6	Zn	MeOH	100	:	0
7	Al	MeOH	100	:	0
8	Fe	MeOH	100	:	0
9	Ni	MeOH	100	:	0
10	Mg	H ₂ O	100	:	0
11	Mg	EtOH	100	:	0
12	Mg	<i>i</i> -PrOH	100	:	0
13	Mg	CF ₃ CH ₂ OH	100	:	0
14	Mg	THF	100	:	0

^aBy ¹H NMR. ^bThe reaction was completed within 12 h. ^cWithout 10% Pd/C.

表 10 添加物の効果



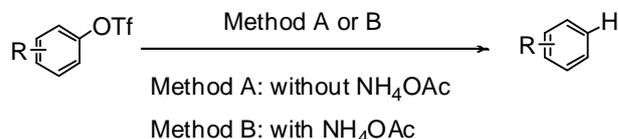
Entry	Additive	Time (h)	Substrate	:	Product	:	Byproduct ^a
1	none	12	0	:	100	:	0
2	NH ₄ OAc (0.01 equiv)	6	0	:	100	:	0
4	NH ₄ OAc	1	0	:	100	:	0
5	NH ₄ OAc (2 equiv)	24	11	:	87	:	0 ^b
6	NH ₄ OAc (5 equiv)	24	70	:	29	:	0 ^c
7	NaOAc	24	73	:	22	:	6
8	KOAc	24	79	:	15	:	6
9	LiOAc	24	80	:	16	:	4
10	Cu(OAc) ₂	24	100	:	0	:	0

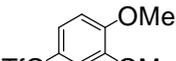
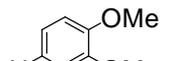
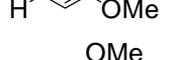
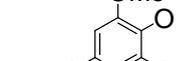
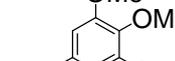
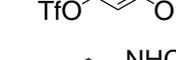
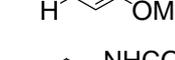
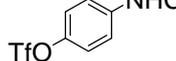
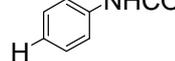
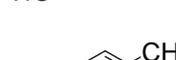
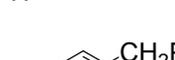
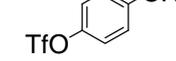
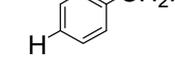
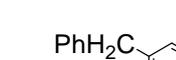
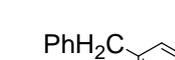
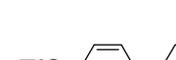
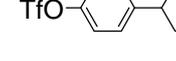
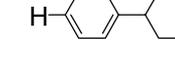
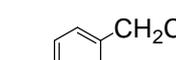
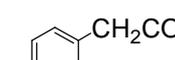
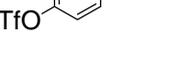
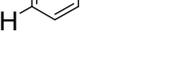
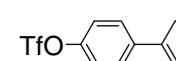
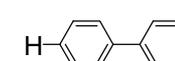
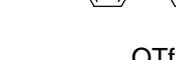
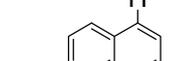
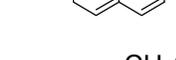
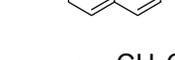
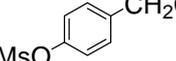
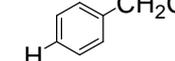
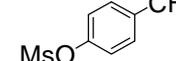
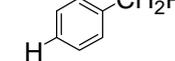
^a By ¹H NMR. ^bThe formation of 3,4,5-trimethoxyphenol (2%) was observed. ^cThe formation of 3,4,5-trimethoxyphenol (1%) was observed.

次に, 多様なアリールトリフレートを基質として酢酸アンモニウムの添加効果を確認した (表 11). その結果, 未添加の場合 (Method A) と比較して 1 当量 の酢酸アンモニウムの添加により (Method B)

反応が大幅に加速され、いずれも 0.5–1 時間で対応する脱トリフルオロメタンスルホニルオキシ体がほぼ定量的に得られた。なおトリフラートと比較して脱離性が低いメシラートを基質とした場合にも、Mg の増量と過剰量の酢酸アンモニウムの添加が必要となる場合が多いが反応は効率よく進行し、いずれも目的とする脱メタンスルホニルオキシ体が良好な収率で得られた (Entries 19 and 20)。

表 1 1 様々なアリールトリフラートへの適用^a



Entry	Substrate	Method	Time (h)	Product	Yield (%)
1		A	24		95
2		B	1		99
3		A	12		95
4		B	1		89
5		A	24		58
6		B	1		97
7		A	24		98
8		B	0.5		95
9		A	24		93
10		B	0.5		98
11		A	24		99
12		B	1		94
13		A	24		80
14		B	1		83
15		A	24		90
16		B	1		92
17		A	24		90
18		B	0.5		84
19 ^b		B	12 (3) ^c		98 (92) ^c
20 ^b		B ^d	24		85

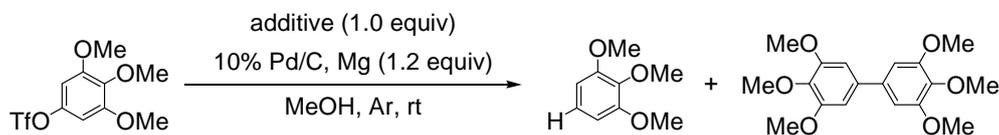
^aMethod A: The suspension of the substrate, 10% Pd/C (10 weight%) and Mg (1.2 equiv) was stirred in MeOH at room temperature under Ar. Method B: The suspension of the substrate, 10% Pd/C (10 weight%), Mg (1.2 equiv) and NH₄OAc (1 equiv) was stirred in MeOH at room temperature under Ar. ^bThe corresponding mesylate was used as a substrate. ^cThe result in parentheses was obtained by the use of 2.4 equiv of Mg and 3 equiv of NH₄OAc. ^dThe reaction was performed by the use of 2.4 equiv of Mg and 3 equiv of NH₄OAc.

(c) 反応機構に関する考察

本反応は、一電子捕捉剤TCNQ (7,7,8,8-テトラシアノキノジメタン) の添加により完全に抑制されることから、Mgからの一電子移動を含む機構で進行しているものと考えられる。また、添加する酢酸アン

モニウム塩の窒素原子上の置換基の効果を検討したところ、エチル基が0-2個ではいずれも良好に反応を加速するが(表1 2, Entries 2-4), 3個以上置換すると逆に反応を抑制することが明らかとなり(Entries 5 and 6), 窒素原子上の立体効果が大きく影響していることが示唆された。一方, 触媒量(6 mol %)のアンモニアを添加した場合にも反応は強力に加速され, 1.5時間で反応は完結したが(Entry 7), トリエチルアミン(6 mol %)の添加は逆に反応を抑制し, 24時間後でも完結しなかった(Entry 8)。

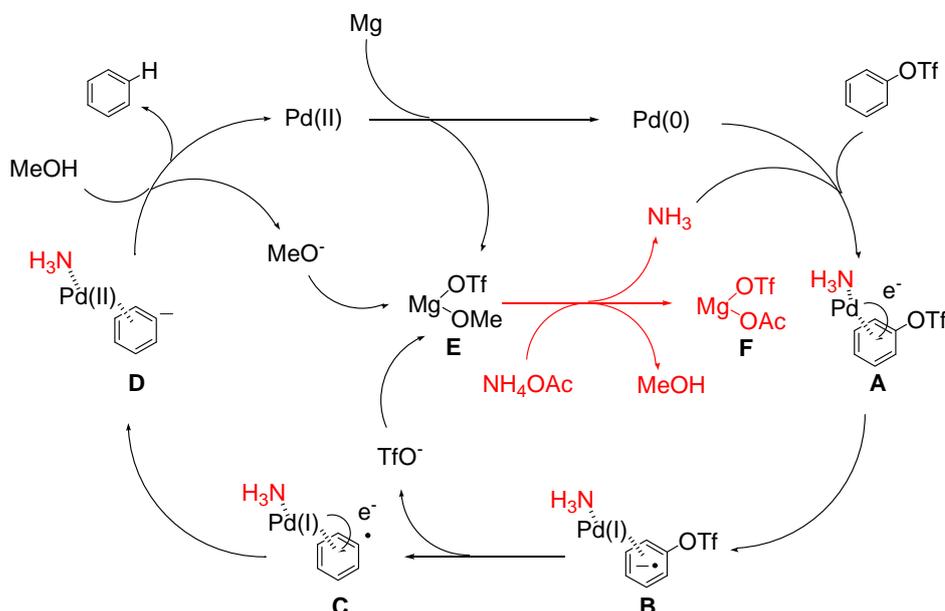
表 1 2 酢酸アンモニウム の窒素原子上の置換基効果



Entry	Additive	Time (h)	Substrate	Product	Byproduct ^a
1	none	12	0	100	0
2	NH ₄ OAc	1	0	100	0
3	EtNH ₃ OAc ^b	2	0	96	4
4	Et ₂ NH ₂ OAc	1	0	99	1
5	Et ₃ NHOAc ^b	24	71	24	5
6	Et ₄ NOAc	24	87	10	3
7	NH ₃ (6 mol %)	1.5	0	97	2 ^c
8	Et ₃ N (6 mol %)	24	34	65	Trace ^c

^aBy NMR. ^bPrepared in situ. ^cTrace amount of 3,4,5-trimethoxyphenol was observed.

これらの結果に基づき反応機構を以下のように考察した。すなわち, 0価のPdから芳香環への一電子移動が起こりアニオンラジカル(**B**)を生じる。次に, このアニオンラジカル(**B**)からトリフルオロメタンスルホン酸アニオンが脱離することでアリールラジカル(**C**)が生成し, これがPd(I)からさらに電子を受け取りアリールアニオン(**D**)を経て, メタノールからプロトンを受け取り還元体(脱OTf体)が得られる。ここで2価となったPdがMgによって0価に還元され触媒サイクルが回転する。なおここで, 反応系より生成するTfO⁻とMeO⁻が2価Mgのカウンターとなり**E**が生成するが, **E**と酢酸アンモニウムとが反応してより安定な塩(**F**)を形成する。この時発生するアンモニアがPd(0)-芳香環複合体(**A**)のPdに配位してPdの電子密度を高くすることでSETが進行しやすくしていると考えれば, 酢酸アンモニウムによる加速効果を合理的に説明できる。この点は表1 2, Entry 7でアンモニアを添加した際に反応が加速されたことから強く支持される。なおトリエチルアミンを添加した場合には反応が阻害されるのは(表1 2, Entry 8), 立体障害によりトリエチルアミンが**A**のPdに配位しにくいことが原因であると考えている。



3. おわりに

不均一系触媒に特化した高い官能基選択性を有する新規触媒の開発や既存の触媒を用いる新規反応の開発は、有機合成化学における反応の多様性をもたらすとともに、グリーンケミストリーの観点からも有用性が高い。これらの研究結果は、いずれも実用的利用価値の高い手法であり、学術的応用のみならず産業的な適用・発展が期待される。²⁴

4. 参考文献

- (a) "医薬品のプロセス化学" 日本プロセス化学会編, 化学同人, 2005. (b) "グリーンケミストリー—持続的社会的のための化学" 御園生誠, 村橋俊一, 講談社, 2001. (c) Anastas, P. T.; Warner, J. C. 著, 渡辺正; 北島 昌夫 訳 グリーンケミストリー, 丸善, 1999.
- (a) H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *Synthesis*, 852 (erratum of 537-542) (2005); (b) H. Sajiki, T. Kurita, A. Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *J. Chem. Res.*, 344 (erratum of 593-595, 2004) (2005); (c) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, 13, 5937-5943 (2007); (d) Y. Kitamura, A. Sakurai, T. Udzu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron*, 63, 10596-10602 (2007); (e) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutsui, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Commun.*, 5069-5071 (2007); (f) 門口泰也, 喜多村徳昭, 前川智弘, 佐治木弘尚, *ケミカルエンジニアリング*, 53, 256-261 (2008).
- (a) H. Sajiki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota, *Synlett*, 1064 (erratum of 619-622) (2005); (b) S. Mori, T. Yanase, S. Aoyagi, Y. Monguchi, T. Maegawa, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, 14, 6994-6999 (2008).
- (a) H. Sajiki, A. Mori, T. Mizusaki, T. Ikawa, T. Maegawa, K. Hirota, *Org. Lett.*, 8, 987-990 (2006); (b) A. Mori, T. Mizusaki, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Tetrahedron*, 63, 1270-1280 (2007); (c) A. Mori, T. Mizusaki, T. Ikawa, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.*, 13, 1432-1441 (2007); (d) 森昭則, 佐治木弘尚, *工業化学*, 81, 322-330 (2007).
- Y. Kitamura, K. Taniguchi, T. Maegawa, Y. Monguchi, Y. Kitade, H. Sajiki, *Heterocycles*, in press.
- (a) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Org. Lett.*, 6, 4977-4980 (2004); (b) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Org. Process Res. Develop.*, 9, 219-220 (2005).
- T. Maegawa, A. Akashi, H. Sajiki, *Synlett* 1440-1442 (2006).
- (a) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Commun.*, 654-655 (2003); (b) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, 44, 7407-7410 (2003); (c) H. Sajiki, T. Ikawa, K. Hattori, K. Hirota, *Chem. Commun.*, 1106 (2003); (d) T. Ikawa, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, 60, 6189-6195 (2004); (e) T. Ikawa, K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, 60, 6901-6911 (2004); (f) T. Kurita, M. Abe, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Synlett*, 2521-2524 (2007); (g) T. Maegawa, Y. Fujiwara, T. Ikawa, H. Hisashi, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Amino Acids*, in press; (h) Y. Monguchi, T. Takahashi, Y. Iida, Y. Fujiwara, Y. Inagaki, T. Maegawa, H. Sajiki, *Synlett*, in press.
- Y. Monguchi, K. Kitamoto, T. Ikawa, T. Maegawa, H. Sajiki, *Adv. Synth. Catal.*, in press.
- (a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, 20, 3437-3440 (1979); (b) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, 102, 1359-1469 (2002).
- 2,6-ジ置換プロモベンゼンのカップリングは加熱により進行させることができるが, 本稿では反応性を明確にするため室温下における結果を示した.
- D. G. Hall, *Boronic Acids*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.
- (a) N. Kudo, M. Perseghini, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 1282-1284 (2006); (b) K. Billingsley, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 3358-3366 (2007); (c) G. A. Molander, B. Biolatto, *J. Org. Chem.*, 68, 4302-4314 (2003); (d) O. Navarro, N. Marion, J. Mei, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.*, 12, 5142-5148 (2006).
- (a) T. Tagata, M. Nishida, *J. Org. Chem.*, 68, 9412-9415 (2003); (b) A. Arcadi, G. Cerichelli, M. Chiarini, M. Correa, D. Zorzan, *Eur. J. Org. Chem.*, 4080-4086 (2003); (c) F.-X. Felpin, T. Ayad, S. Mitra, *Eur. J. Org. Chem.*, 2679-2690 (2006).
- 2-ヨードチオフェンと 5-(ジエトキシメチル)-2-フランボロン酸とのカップリングが特例として報告されている. M. S. McClure, F. Roschangar, S. J. Hodson, A. Millar, M. H. Osterhout, *Synthesis*, 1681-1685 (2001).
- (a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, 16, 4467-4470 (1975); (b) K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 30, 1387-1416 (1991).
- P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 2632-2657 (2000).
- (a) V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.*, 6, 3679-3681 (2000); (b) A. Mori, J. Kawashima, T. Shimada, M. Suguro, K. Hirabayashi, Y. Nishihara, *Org. Lett.*, 2, 2935-2937 (2000); (c) C. Yi, R. Hua, *J. Org. Chem.*, 71, 2535-2537 (2006); (d) J.-H. Li, Y. Ling, Y.-X. Xie, *J. Org. Chem.*, 70, 4393-4396 (2005); (e) S.

- Urgaonkar, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.*, 69, 5752-5755 (2004).
- 19 (a) E. Gonthier, R. Breinbauer, *Synlett*, 1049-1051 (2003); (b) A. Köllhofer, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, 9, 1416-1425 (2003); J.-H. Kim, D.-H. Lee, B.-H. Jun, Y.-S. Lee, *Tetrahedron Lett.*, 48, 7079-7084 (2007); (c) C. Tzschucke, C. Markert, H. Glatz, W. Bannwarth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 4500-4504 (2002); (d) L. Djakovitch, P. Rollet, *Adv. Synth. Catal.*, 346, 1782-1082 (2004); (e) M. A. De la Rosa, E. Velarde, A. Guzmán, *Synth. Commun.*, 20, 2059-2064 (1990); (f) Z. Novák, A. Szabó, J. Répási, A. Kotschy, *J. Org. Chem.*, 68, 3327-3329 (2003); (g) L. S. Bleicher, N. D. P. Cosford, *J. Org. Chem.*, 63, 1109-1118 (1998); (h) M. P. López-Deber, L. Castedo, J. R. Granja, *Org. Lett.*, 3, 2823-2826 (2001); (i) N. K. Garg, C. C. Woodroffe, C. J. Lacenere, S. R. Quake, B. M. Stoltz, *Chem. Commun.*, 4551-4553 (2005); (j) R. G. Heidenreich, K. Köhler, J. G. E. Krauter, J. Pietsch, *Synlett*, 1118-1122 (2002); (k) M. B. Thathager, G. Rothenberg, *Org. Biomol. Chem.*, 4, 111-115 (2006).
- 20 E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.*, 13, 3769-3772 (1972).
- 21 M. J. Dabdoub, V. B. Dabdoub, E. J. Lenardão, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1807-1809 (2001).
- 22 (a) H. Sajiki, A. Kume, K. Hattori, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, 43, 7247-7250 (2002); (b) Y. Monguchi, A. Kume, K. Hattori, T. Maegawa, H. Sajiki, *Tetrahedron*, 62, 7926-7933 (2006).
- 23 (a) H. Sajiki, A. Kume, K. Hattori, H. Nagase, K. Hirota, *Tetrahedron Lett.*, 43, 7251-7254 (2002); (b) Y. Monguchi, A. Kume, H. Sajiki, *Tetrahedron*, 62, 8384-8392 (2006); (c) A. Kume, Y. Monguchi, K. Hattori, H. Nagase, H. Sajiki, *Appl. Catal. B Environ.*, 81, 274-282 (2008); (d) 佐治木弘尚, 薬学研究の進歩 研究成果報告集 20, (財) 薬学研究奨励財団 (2004).
- 24 詳細は当研究室ホームページをご参照下さい。 <http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/index.html>