

新しい固相遷移金属触媒の創製と有機合成反応への応用

山田 陽一

Development of Novel Solid-phase Polymeric Catalysts for Organic Syntheses

Yoichi M. A. YAMADA

Institute for Molecular Science, Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8787, Japan

(Received June 23, 2005)

Highly active and reusable polymeric catalysts were produced by a self-assembly process of non-cross-linked amphiphilic polymeric ligands with inorganic species. Thus a new insoluble tungsten polymeric catalyst PWAA **1** was prepared from $H_3PW_{12}O_{40}$ and poly[(*N*-isopropylacrylamide)-*co*-(acrylamide with ammonium salt)], which was suitable for the oxidation of alcohols, amines, and sulfides in aqueous hydrogen peroxide. A new insoluble palladium polymeric catalyst PdAS **2** was produced by self-organization of $(NH_4)_2PdCl_4$ and poly[(*N*-isopropylacrylamide)₁₀-*co*-diphenylphosphinostyrene], which is an excellent recyclable catalyst for the Suzuki-Miyaura reaction in water, water-organic solvents, and organic solvents. It is commercially available from Tokyo Kasei Kogyo (TCI). An improved insoluble palladium polymeric catalyst PdAS-V **3** was assembled from $(NH_4)_2PdCl_4$ and poly[(*N*-isopropylacrylamide)₅-*co*-diphenylphosphinostyrene], providing a reusable system for the Mizorogi-Heck reaction. A solid-phase titanium asymmetric polymeric catalyst TiSS **4** was made from $Ti(O-i-Pr)_4$ and poly(styryl-linked binaphtholate-*co*-styrene) which promotes an enantioselective carbonyl-ene reaction as a recyclable catalyst.

Key words—immobilized polymeric catalyst; reusable solid-phase catalyst; self-assembly; tungsten; palladium; titanium

1. はじめに

金属固相触媒の開発は近年の有機合成化学、プロセス化学において重要なものとなっている。¹⁻⁹⁾ 理論上この触媒系では、ろ過などの簡便な操作により触媒の回収、再利用が可能で反応生成物の単離が容易になり、金属の生成物への混入も回避でき得ることから、医薬品合成等の化学プロセス、コンビナトリアル合成への適用が期待されている。これまでに、架橋ポリスチレンなどの高分子樹脂やシリカゲル、酸化金属などの不溶性担体に均一系金属触媒が担持された様々な金属固相触媒の開発が行われてきた (Scheme 1 上)。例えば架橋ポリスチレンはスチレンとジビニルベンゼンの共重合から調製される粒径数 10 から数 100 μm の樹脂であり、ファインケミカル、医薬品プロセスにおける回収再利用可能な触媒開発を目的として、官能基が導入された架橋ポ

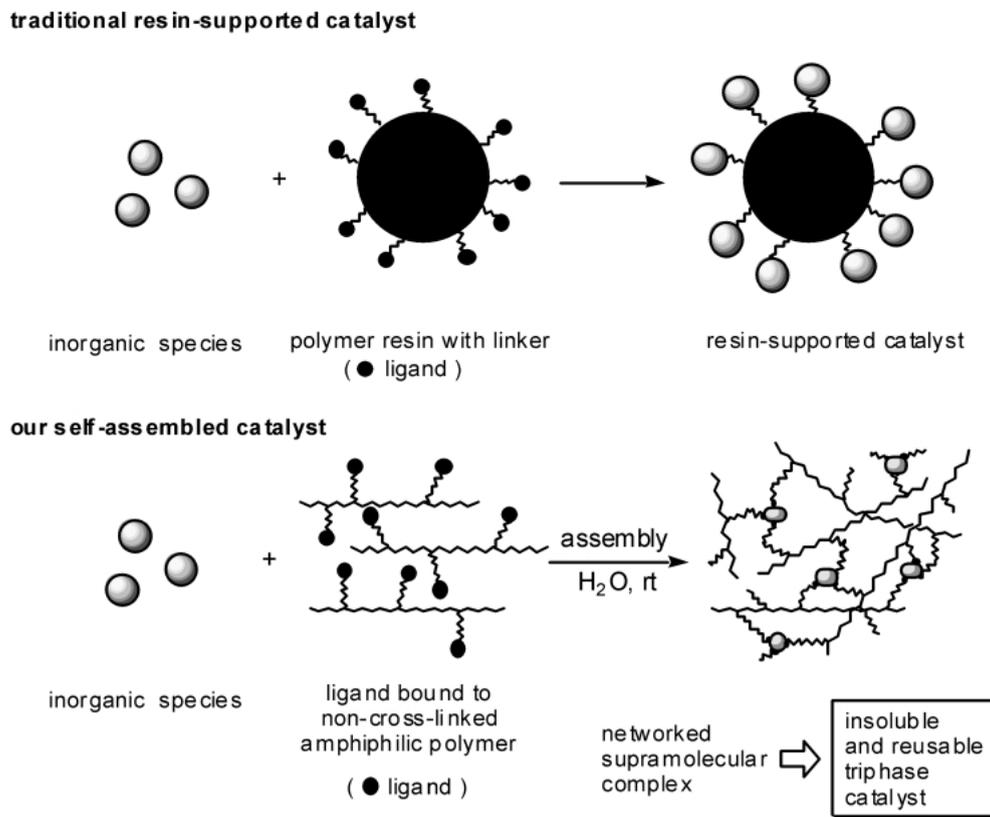
リスチレン樹脂に金属部位が担持された固相触媒が開発されてきた。固相触媒を用いることで、高価な金属錯体の再利用、生成物の容易な分離、金属への浸出の回避が理論的には可能となるが、現実には低い触媒活性、金属の浸出、触媒の再利用が困難、反応溶媒として毒性を有するハロゲン系溶媒をする必要があるといった問題を有していた。¹⁰⁻¹⁵⁾ 1990 年代にコンビナトリアル合成でのライブラリー構築に固相触媒が利用され始めるとこの領域での新機軸が登場し、修飾ポリスチレン担持型遷移金属触媒を始めとした新しいタイプの触媒が開発され固相触媒の化学が発展期を迎えている。ようやく実用性の観点から固相触媒が議論されるようになってきたというのがここ数年の固相担持遷移金属触媒化学の現状である。

このような現状を踏まえ、筆者らは新たな概念を基盤とした固相触媒の開発が学術的、実用的両観点から重要であると考えた。すなわち、上述の固相担体に金属部位を担持する方法論と異なる固相触媒の調製法の確立が学術的に必要であると考え、そのコ

分子科学研究所 (〒444-8787 岡崎市明大寺町東山 5-1)

e-mail: yyamada@ims.ac.jp

本総説は、平成 17 年度日本薬学会奨励賞の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. Hypothesis of Formation of a Self-assembled Complex for an Insoluble Oxidation Catalyst

コンセプトを具現化することにより極めて高活性で再利用可能な実用性のある固相触媒が開発できるのではないかと、この作業仮説を立てた。その方法論は、触媒活性部位となる金属化合物と非架橋両親媒性高分子配位子との自己集合により架橋型不溶性超分子錯体を生成させ、これを固相触媒に適用するというものである (Scheme 1 下)。この方法論の概要は次の通りである。

1) 非架橋型両親媒性高分子配位子同士の、金属—配位子結合を介した架橋形成による不溶性超分子錯体の生成

2) 多数生成した両親媒性の網目状超分子構造の中での基質、試薬両方の効果的な濃縮 (高分子効果)

3) 網目内に存在する触媒部位の近傍に高濃度で存在する基質、試薬との効率的な反応

4) 熱力学的に安定なマトリックス構造を有する触媒の必要に応じた解離、反応、再超分子化

この作業仮説の下、配位子を導入した両親媒性高分子ポリ *N*-イソプロピルアクリルアミド (PNIPAA) 鎖状共重合体を用い、高分子と金属部の自己集合による超分子化での不溶性固相触媒調製を目指した分

子設計を行った。

その結果、筆者らは、新規固相タングステン触媒 PWAA (poly {PW₁₂O₄₀³⁻ [(*N*-isopropylacrylamide)-*co*-(acrylamide with ammonium salt)]₃) (1)、新規固相パラジウム触媒 PdAS (poly {PdCl₂ [(*N*-isopropylacrylamide)₁₀-*co*-diphenylphosphinostyrene]₂) (2)、PdAS-V (poly {PdCl₂ [(*N*-isopropylacrylamide)₅-*co*-diphenylphosphinostyrene]₂) (3) の開発とその有機合成反応への応用に成功した。これらの触媒は水、有機溶媒のいかなる反応溶媒中で高い触媒活性を示し、再利用可能であることが明らかとなった。さらにこの触媒調製の方法論は不斉触媒調製にも適用可能であり、新規固相チタン不斉触媒 TiSS (poly (Ti styryl-linked binaphtholate-*co*-styrene)) (4) の



山田陽一

分子科学研究所助手。1970年東京都生まれ。東京大学薬学部卒業、同大学院博士課程修了。帝京大学薬学部助手、スクリプス研究所リサーチアソシエートを経て2003年より現職。1999年大日本インキ有機合成化学協会研究企画賞、2000年井上研究奨励賞、2005年日本薬学会奨励賞を受賞。

開発とその不斉反応への展開を図ることができた。以下にその詳細を記載する。^{16–23)}

2. 新規固相タングステン触媒 PWAA の創製と過酸化水素水中での酸化反応

2-1. 固相タングステン触媒 PWAA の調製

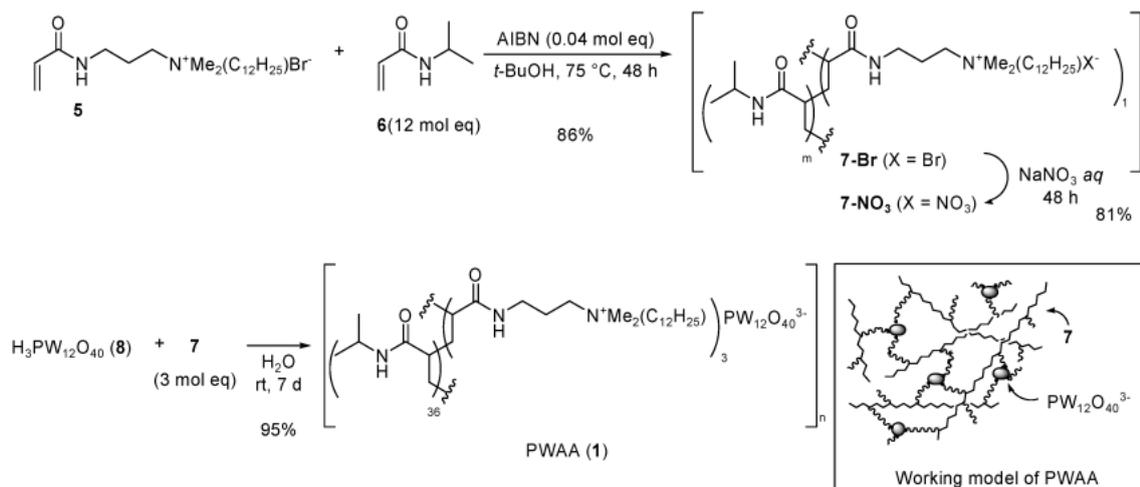
PWAA は Scheme 2 に示したように、アンモニウム塩 **5** は市販の *N*-[3-(dimethylamino) propyl] acrylamide と 1-bromododecane から収率 92% で調製された。アンモニウム塩 **5** と 12 当量の *N*-isopropylacrylamide (**6**) との共重合は 4 モル% の AIBN 存在下 *t*-BuOH 中 75 度 48 時間行うことにより完結し、非架橋型高分子 **7-Br** が生成した。この高分子 **7-Br** の臭化物イオンは硝酸イオンに変換され、**7-NO₃** が得られた。²⁴⁾ これは両親媒性を示し、*t*-BuOH, 塩化メチレン, 水に可溶であった。またこの高分子内での *N*-isopropylacrylamide 部位とアンモニウム塩部位の導入比は ¹H NMR の測定により再現性よく 12/1 であった。得られた **7-NO₃** とリンタングステン酸 (**8**) との錯体形成は [π -C₅H₅N(CH₂)₁₅CH₃]₃PW₁₂O₄₀²⁵⁾ の調製法を参考にして行った。すなわち **8** と **7-NO₃** (アンモニウム塩として 3 当量) との自己集合を室温下水中にて 7 日間行うことで不溶性白色沈殿物が生成し、これを水で洗浄することで PWAA **1** を白色粉体として得た。PWAA **1** は水, メタノール, エタノール, 2-プロパノール, アセトン, 酢酸エチル, 塩化メチレン, トルエン, エーテル, ヘキサンに対し不溶性を示した。対照実験として poly(*N*-isopropylacrylamide)

と **8** との反応を行ったが全く沈殿物が生成しなかった。この結果は、**7** のアンモニウム塩がホスホタングステン酸を介して架橋されていることを意味している。さらに PWAA の構造を明らかにすべく分光学的測定を行った。元素分析の結果 PWAA **1** ユニット当たり 22H₂O を含んだ構造であること、そして IR 測定, ゲルフェーズ ³¹P NMR の測定 (Fig. 1) から PW₁₂O₄₀³⁻ 構造 (Keggin structure) が導入されていることが明らかとなった。^{26–29)} また SEM での観察により、PWAA が直径数 100 nm のメゾ孔を多数有する多孔質であることが判った (Fig. 2)。

2-2. PWAA を固相触媒としたアリルアルコールのエポキシ化

PWAA が得られたことから、これを固相触媒したアルコールのエポキシ化を有機溶媒非存在下、過酸化水素水を酸化剤かつ溶媒として室温中検討した。^{30–42)} 本触媒は非常に高活性であり、 2.7×10^{-5} モル当量の **1**, 2 モル当量の 30% 過酸化水素水存在下 phytol (**9a**) の酸化に付したところ、対応するエポキシアルコール **10a** を収率 94% で得た (Scheme 3)。このときの触媒回転数は 35000 に達しており、今までに報告されている触媒に比べ高い触媒回転能を有することが明らかとなった。

様々なアリルアルコールを基質としたエポキシ化の結果を Table 1 に示す。触媒量 5.0×10^{-4} モル当量 (500 ppm) の **1** を用いて検討したところ、3 置換アリルアルコールについては、収率よくエポキシアルコール体 **10a–e** が生成することを見出した



Scheme 2. Preparation of PWAA **1**

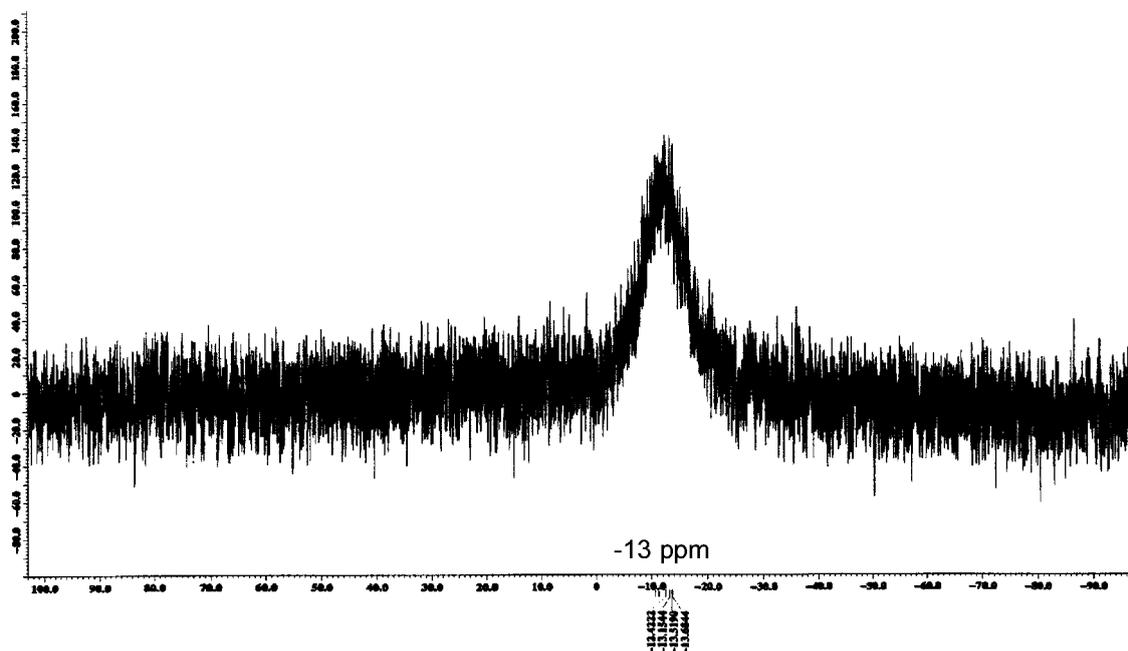


Fig. 1. A Gel-phase ^{31}P -NMR Chart of PWAA

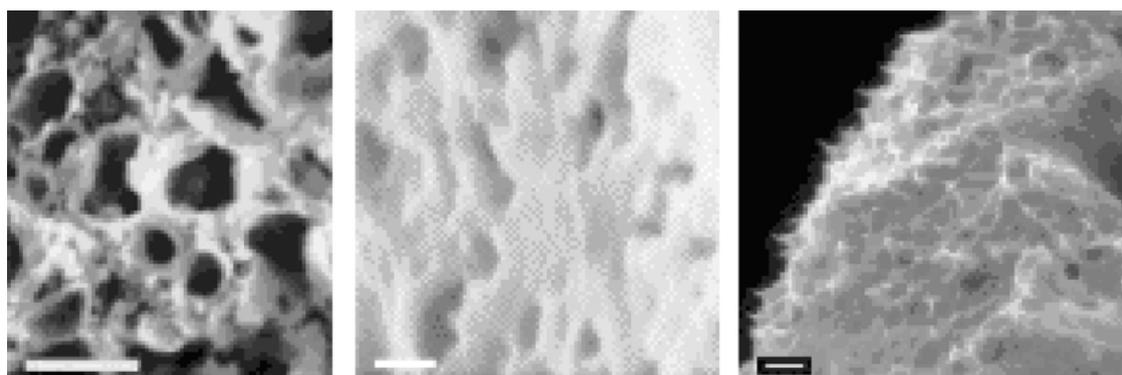
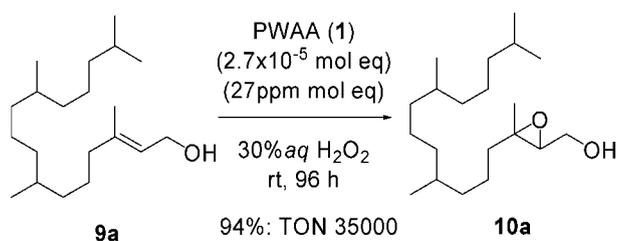


Fig. 2. Scanning Electron Micrographs (SEM) of PWAA
(left) scale bar: $10\ \mu\text{m}$, (center) scale bar: 500 nm, (right) scale bar: 100 nm.



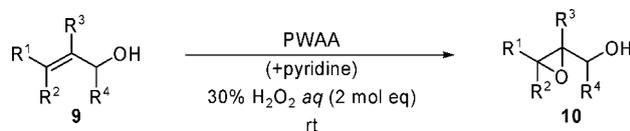
Scheme 3. Epoxidation of Phytol (**9a**) Promoted by PWAA

(entries 1–5). 長鎖脂肪酸を有する phytol (**9a**) の酸化では, **10a** の収率は 96% であり (entry 1), Farnesol (**9b**) での反応は非修飾オレフィン存在下アリ

ルアルコール部位のみが選択的に反応し, **10b** が収率 84% で得られた (entry 2). これに対し geraniol (**9c**) を用いた場合, エポキシドの開環が起こり **10c** の収率が大幅に低下した. 検討の結果, 6.0×10^{-3} モル当量のピリジンを追加することにより, 収率が向上し 80% で **10c** を得た (entry 3).⁴³⁾ 他の 3 置換アリルアルコール **9d,e** においてもピリジンの添加により収率よく成績体 **10d,e** が生成した (entries 4 and 5).

同様に 2 置換アリルアルコール **9f,g** でも, ピリジン存在下 **1** を 2.0×10^{-3} モル用いることにより定量的にエポキシアルコール体 **10f,g** が与えられた

Table 1. Epoxidation of Allylic Alcohols Promoted by PWAA



Entry	Substrate	PWAA 1 (mol eq.)	Pyridine (mol eq.)	Time (h)	Yield (%) ^{a)}
1		5.0×10^{-4}	—	7	10a : 96
2		5.0×10^{-4}	—	13	10b : 84
3		5.0×10^{-4}	6.0×10^{-3}	15	10c : 80
4		5.0×10^{-4}	6.0×10^{-3}	12	10d : 83
5		5.0×10^{-4}	6.0×10^{-3}	13	10e : 96
6		2.0×10^{-3}	9.6×10^{-2}	30	10f : quant
7		2.0×10^{-3}	2.4×10^{-2}	33	10g : quant
8		2.0×10^{-3}	9.6×10^{-2}	85	10h : 73 (threo : erythro=91 : 9)

a) Isolated yields.

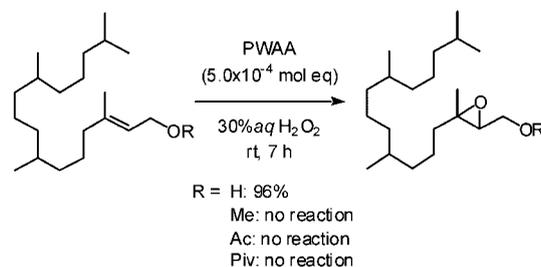
(entries 6 and 7).

これに対し、2級アルコール **9h** のジアステレオ選択的エポキシ化反応では、長時間を要するがステレオ：エリスロ=91：9の選択性で **10h** に変換された (entry 8).⁴⁴⁾ なお反応中における触媒活性種が固相触媒 **1** であり、**1** の分解物若しくは浸出化合物が反応系に関与していないことが確認されている。

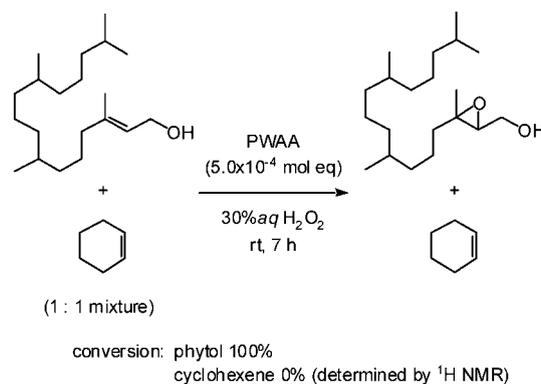
また Schemes 4 と 5 のように様々なオレフィン存在下、アリルアルコールのみが選択的に酸化されることも明らかとなり、さらに **1** は再利用可能であることが示された (Scheme 6)。

2-3. PWAA を固相触媒とした 2級アミンの酸化によるニトロンの合成 次に PWAA の多様性を提示するために 2級アミンの酸化によるニトロン合成に本触媒系を適用した。⁴⁵⁻⁵⁶⁾ ニトロンは様々な生物活性物質の合成に用いられており、アミンからの直接的合成法の開発は重要な研究課題である。

Table 2 に示す通り、 2×10^{-3} モル当量の PWAA を用いて様々な置換ジベンジルアミン **11a-g** を基質とした酸化反応を 2.5% 過酸化水素水⁵⁷⁾ を酸化剤並びに溶媒として行ったところ、対応するニトロン **12a-g** を良好な収率で得た。このときの触媒回転数は 450 程度である。非対称アミン **11e-g** を用い



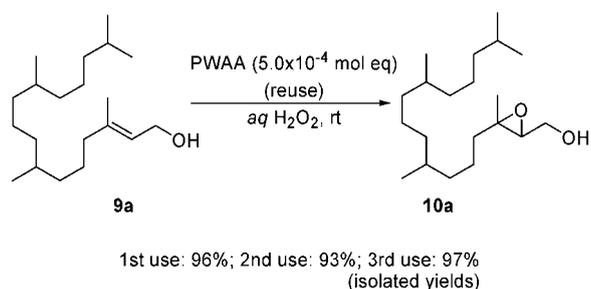
Scheme 4. The Epoxidation of Phytol Derivatives



Scheme 5. Epoxidation of the Mixture of Phytol and Cyclohexene Promoted by PWAA

たレジオ選択的酸化反応を検討したところ、より酸性プロトンをもつベンジル位で反応が優先的に進行するものの、その選択性は低いものであった。⁵⁸⁾ 一方環状アミン **11i** を用いた場合、選択的に **12i** が収率 70% で生成した。

2-4. PWAA を固相触媒としたスルフィドの酸化によるスルホンの合成 PWAA を、医薬品、生理活性物質の合成シントンとして有用なスルフィドの酸化に適用した (Table 3).⁵⁹⁻⁶⁷⁾ カッコ内に示した通り、無触媒でも反応は進行するものの、その速度は遅く、低収率でスルホキシド **14** が生成するに留まる (Entries 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 and 22).⁶⁸⁾ それに対し、PWAA を 2×10^{-3} モル当量用いることで有機溶媒非存在下過酸化水素水を酸



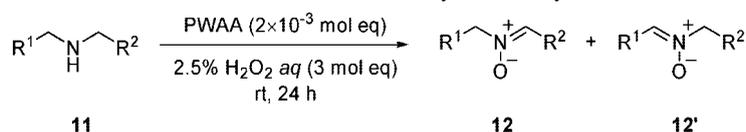
Scheme 6. Epoxidation of Phytol (**9a**) Catalyzed by Recycled PWAA

化剤及び溶媒としたスルフィドの酸化は効率的に進行し、所望のスルホン **15** を高い収率で得ることに成功した (Entries 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 and 21). 特にベンゾチアゾール環 (Entry 11),⁶⁹⁾ アルデヒドホルミル基 (Entry 13), オレフィン (Entry 15), ヒドロキシル基 (Entry 17) のような酸化の影響の受け易い官能基存在下、選択的にスルフィドの酸化が進行した。またプロスタグランジン関連物質合成の有用な **15j**^{70,71)} の合成では酸性条件で脱保護されるアセタールも本反応条件に影響しない (Entry 19).

13a の酸化反応にて本触媒の再利用実験を行った (Scheme 7). 1 回目の反応にて 97% の収率で **14a** が生成したものの、2 回目以降 80% 台の一定の収率で **14a** が得られた。これは再利用時において触媒が微粉化するとともに反応容器に触媒が吸着することで攪拌効率が低下し反応効率が下がったことに起因すると考察している。利用前、再利用後の PWAA をゲルフェーズ ³¹P NMR を測定したときに相違は観測されなかったことから、触媒分解はないものと考えている。⁷²⁾ これは今後解決すべき課題である。

一方、PWAA は水、有機溶媒の両者に不溶である特性を活用すべく、水 (過酸化水素水)–有機溶媒混合系での反応を検討した (Table 4). その結

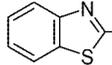
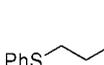
Table 2. Oxidation of Secondary Amines by PWAA



Entry	Amines	R ¹	R ²	Temp (°C)	Time (h)	Nitron	Yield (%) ^{a)}
1	11a	Ph	Ph	rt	24	12a	86
2	11b	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	rt	24	12b	90
3	11c	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	rt	24	12c	56
4	11d	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	rt	48	12d	62
5	11e	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	rt	24	12e + 12e'	94 (12e + 12e' = 1.7/1)
6	11f	Ph	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	rt	24	12f + 12f'	80 (12f + 12f' = 1.3/1)
7	11g	Ph	<i>p</i> -CN-C ₆ H ₄	40	24	12g + 12g'	71 (12g + 12g' = 1.5/1)
8	11h	(CH ₃) ₃	Ph	rt	24	12h	34
9	11i			rt	12	12i	70
10	11j			rt	12	12j	30

^{a)} Isolated yields.

Table 3. Oxidation of Sulfides to Sulfones with and without PWAA

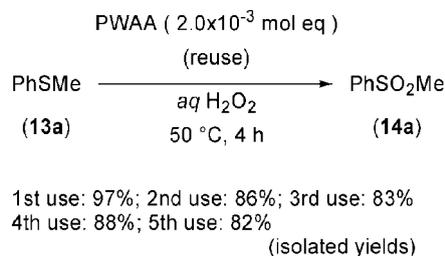
Entry	13	Catalyst	14 (%) ^{a)}	15 (%) ^{a)}
1 ^{b)}	PhSMe (13a)	PWAA	3	97
2 ^{b)}	13a	—	(74)	(26)
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ SMe (13b)	PWAA	9	90
4	13b	—	(71)	(22)
5	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄ SMe (13c)	PWAA	12	87
6	13c	—	(70)	(15)
7	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ SMe (13d)	PWAA	6	84
8	13d	—	(76)	(24)
9	PhSEt (13e)	PWAA	3	91
10	13e	—	(75)	(17)
11 ^{c)}	 (13f)	PWAA	17	78
12 ^{c)}	13f	—	(9)	(0)
13	<i>p</i> -CHO-C ₆ H ₄ SMe (13g)	PWAA	—	86
14	13g	—	(53)	(33)
15 ^{c)}	 (13h)	PWAA	3	81
16 ^{c)}	13h	—	(80)	(10)
17	 (13i)	PWAA	—	quant
18	13i	—	(80)	(13)
19	 (13j)	PWAA	11	71
20	13j	—	(54)	(trace)
21	PhSPh (13k)	PWAA	10	6
22	13k	—	4	(0)

The yields of the oxidations without PWAA were in parentheses. *a*) Isolated yields. *b*) 3 mol eq. of H₂O₂ was used. *c*) The reaction was performed for 7 h.

Table 4. Solvent Effect on the Oxidation Catalyzed by PWAA

Entry	Solvent	12a ^{a)}	13a ^{a)}
1	— (neat)	3	97
2	Toluene	3	75
3	CH ₂ Cl ₂	8	90
4	THF	8	91
5	Et ₂ O	—	96
6	DMF	—	100
7	EtOH	—	99

a) Isolated yields.

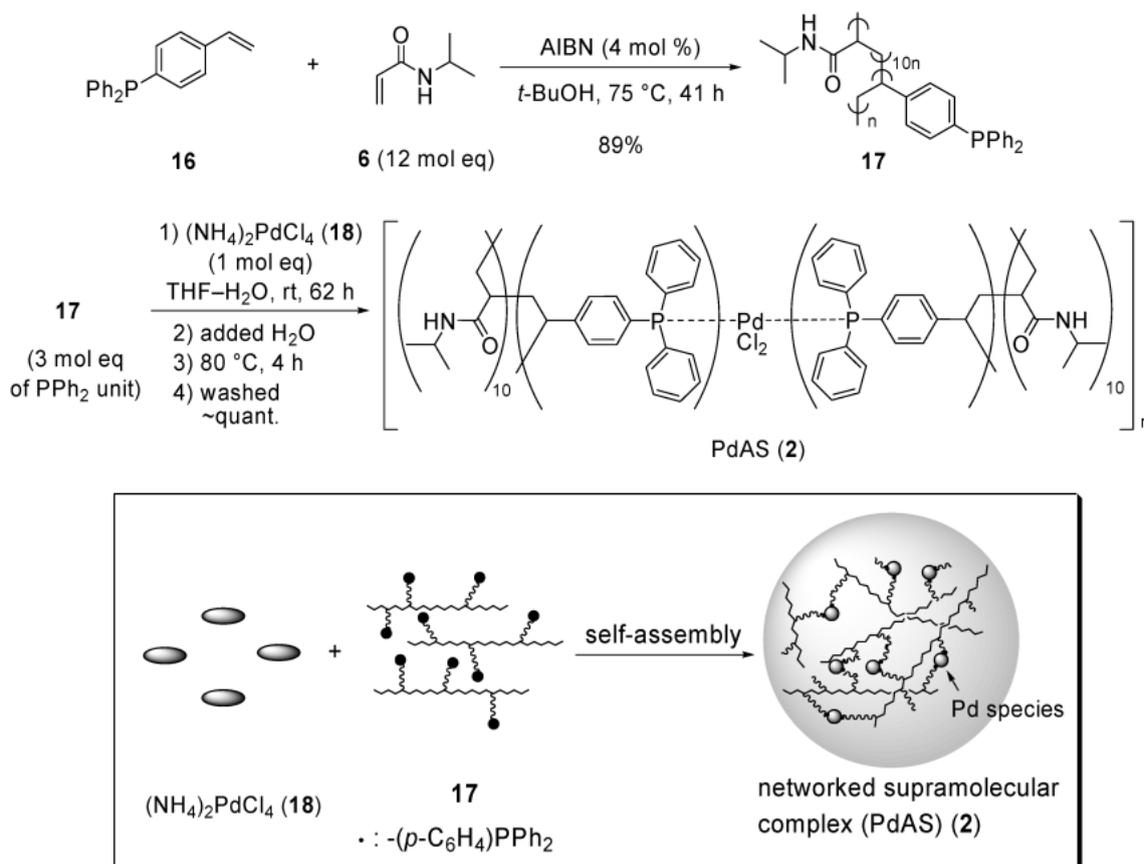
Scheme 7. Oxidation of **11a** Catalyzed by Recycled PWAA

果, トルエン混合溶媒系で反応性が低下したものの (Entry 2), 塩化メチレン, テトラヒドロフラン, エーテル, ジメチルホルムアミド, エタノール混合溶媒系においてほぼ定量的に **13a** が得られ, PWAA が有機溶媒存在下で機能することが明らかになった.

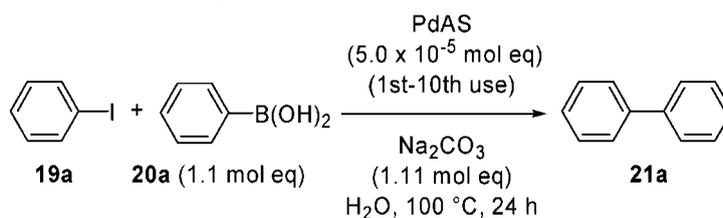
3. 新規固相パラジウム触媒 PdAS の創製と鈴木-宮浦反応への応用

3-1. 固相パラジウム触媒 PdAS の調製 このように我々の方法論による固相触媒調製法が有効であることが見出されたので, 次に本手法を固相パラジウム触媒創製に適用した. 触媒活性部位として (NH₄)₂PdCl₄ (**18**), 配位子としてアリールホスフィンを有する非架橋型両親媒性高分子 poly(*N*-isopropylacrylamide) **17** を用いた自己集合プロセスにより新規パラジウム固相触媒 PdAS **2** の開発に成功した.^{73,74)} Scheme 8 に示す通り, 4-diphenylstyrylphosphine (**16**) と 12 モル当量の *N*-isopropylacrylamide (**6**) の共重合を AIBN 存在下に付すことで **17** を 89% の収率で得た. **17** におけるアクリルアミド部位とホスフィン部位の導入比は再現性よく 10 対 1 であり, ホスフィンはほとんど酸化されずに **17** が単離された. **17** と **18** との自己集合は PdCl₂(PPh₃)₂ の調製法を参照して検討した.⁷⁵⁾ その結果, ホスフィン部位として 3 モル当量の **17** の THF 溶液と **18** の水溶液を混合し, 室温下 62 時間攪拌後, 精製することで濃赤色不溶性超分子錯体 PdAS **2** が得られた. この錯体は水, メタノール, アセトン, 塩化メチレン, 酢酸エチル, THF 並びにヘキサンに不溶性を示すことを確認している.

本触媒の構造情報を得るためにゲルフェーズ ³¹P NMR の測定を行ったところ 2 価パラジウムに結合したホスフィンと帰属できるピークが確認された. 一方, ホスフィンが存在しない poly(*N*-isopro-



Scheme 8. Preparation of an Assembled Catalyst PdAS for the Suzuki-Miyaura Reaction and Its Working Model

Table 5. The Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction of Iodobenzene (19a) with Phenylboronic Acid (20a) Catalyzed by 5×10^{-5} Mol Eq. of the Recycled Catalyst PdAS

Entry	Catalyst (cycle)	Yield ^{a)}	Turnover number (TON)
1	1st cycle	95%	19000
2	10th cycle	93%	18600
3	1st-10th consecutive cycle	ave: 95%	a total of 190000

a) Isolated by crystallization under organic solvent-free conditions.

ylacrylamide) と 18 との錯体形成により沈殿物が生成しなかった。以上のことから、Scheme 8 に示したようにパラジウム (II) がホスフィンを介して高分子同士を架橋していることが確認された。

3-2. 固相パラジウム触媒 PdAS の鈴木-宮浦反応における触媒活性 非均一系での鈴木-宮浦反

応における PdAS の触媒活性を確認した (Table 5).⁷⁶⁻⁸⁹⁾ 水は安価で安全で無毒な溶媒として近年注目されているものの,^{90,91)} その利用は困難にしばしば直面していた。しかしながら PdAS の両親媒性の効果が鍵となり本触媒系においても水の使用が可能であると予見し、Tables 5-7 及び Scheme 9 で

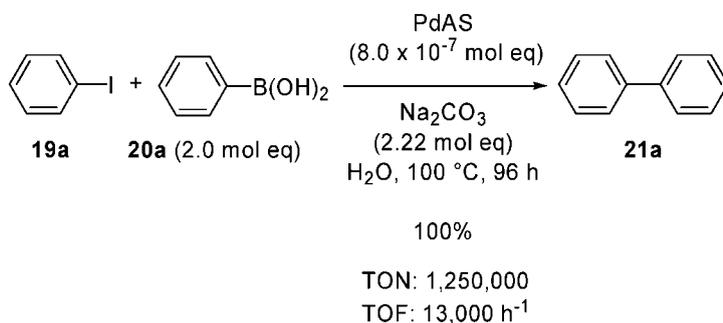
Scheme 9. The Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction Catalyzed by 8.0×10^{-7} Mol Eq. of PdAS

Table 6. The Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction of Aryl Iodides, Bromides and Triflate with Arylboronic Acids Catalyzed by PdAS

Entry	Ar ¹ Br (Ar ¹ OTf)	Ar ² B(OH) ₂	Time	Product	Yield
	Ar^1Br (Ar ¹) (Ar ¹ OTf)	$\text{Ar}^2\text{B(OH)}_2$ (1.1 mol eq)		$\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$	
			PdAS (5.0×10^{-4} mol eq) (entries 1 and 2: 5.0×10^{-5} mol eq) Na_2CO_3 (1.11 mol eq) $\text{H}_2\text{O}, 100^\circ\text{C}$		
1	PhI 19a	MeO-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂ 20b	24 h	MeO-C ₆ H ₄ -Ph	21b : 97%
2	19a	MeOC-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂ 20c	24 h	MeOC-C ₆ H ₄ -Ph	21c : 98%
3	MeOC-C ₆ H ₄ -Br 22a	20a	24 h	MeOC-C ₆ H ₄ -Ph	21d : 98%
4	OHC-C ₆ H ₄ -Br 22b	20a	9 h	OHC-C ₆ H ₄ -Ph	21e : 97%
5	NC-C ₆ H ₄ -Br 22c	20a	9 h	NC-C ₆ H ₄ -Ph	21f : 98%
6	Cl-C ₆ H ₄ -Br 22d	20a	12 h	Cl-C ₆ H ₄ -Ph	21g : 94%
7	Me-C ₆ H ₄ -Br 22e	20a	9 h	Me-C ₆ H ₄ -Ph	21h : 95%
8	MeO-C ₆ H ₄ -Br 22f	20a	24 h	MeO-C ₆ H ₄ -Ph	21b : 87%
9	Me-C ₆ H ₄ -OTf 22g	20a	9 h	Me-C ₆ H ₄ -Ph	21h : 93%
10	HO-C ₆ H ₄ -Br 22h	20a	4 h (24 h at rt)	HO-C ₆ H ₄ -Ph	21i : 91% (80% at rt)
11	HO ₂ C-C ₆ H ₄ -Br 22i	20a	4 h	HO ₂ C-C ₆ H ₄ -Ph	21j : 95%
12	N-C ₅ H ₄ -Br 22j	20a	9 h	N-C ₅ H ₄ -Ph	21k : 99%
13	22e	20a	9 h	Me-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -OMe	21l : 91%
14	22e	MeS-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂ 20d	9 h	Me-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -SMe	21m : 95%
15	22e	HOH ₂ C-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂ 20e	9 h	Me-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -CH ₂ OH	21n : 87%
16	22e	MeOC-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂ 20f	9 h	Me-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -COMe	21o : 84%
17	CN-C ₆ H ₄ -Br 22k	Me-C ₆ H ₄ -B(OH) ₂ 20g	24 h	CN-C ₆ H ₄ -C ₆ H ₄ -Me	21p : 93%

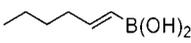
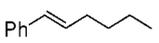
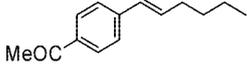
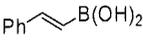
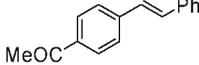
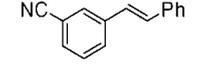
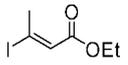
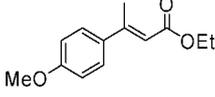
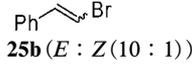
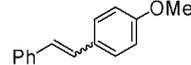
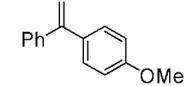
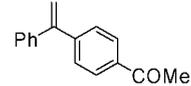
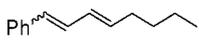
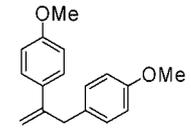
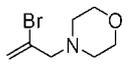
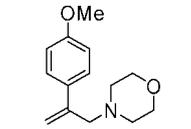
は有機溶媒を使用せず水を反応溶媒として使用した。その結果、Table 5 に示すように iodobenzene (**19a**) と phenylboronic acid (**20a**) (1.1 モル当量) との反応を 5×10^{-5} モル当量の PdAS を用いて水中で行ったところ、biphenyl (**21a**) を収率 95% で得ることに成功した。このときの触媒回転数は約 20000 に達した。担体からの触媒活性部位の浸出は大きな問題となるが、⁹²⁾ 反応後のろ液を用いて同様の反応に付したところ原料のみが回収され、ろ液には全く触媒活性がなかった。したがって、触媒活性は PdAS によるものであることが判明した。⁹³⁾

この反応の後処理も完全に有機溶媒を使用せず水

のみを用いて行うことが可能である。すなわち反応終了後に熱時ろ過、引き続き **21a** の結晶化を水中にて行うことで PdAS の回収⁹⁴⁾ と高純度の **21a** の定量的な単離に成功した。

再利用可能な触媒としての PdAS **2** の活性を確認するために、Table 5 のように **19a** と **20a** の反応にて 10 回連続での PdAS の再利用実験を行ったところ 10 回の PdAS の利用が可能であることを確認した (Table 5)。すなわち、10 回の利用で PdAS は合計 190000 回転したことになる。なお、この場合も有機溶媒を用いることなく水のみで後処理を行った。

Table 7. The Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction of Alkenyl Halides and Alkenylboronic Acids Catalyzed by PdAS

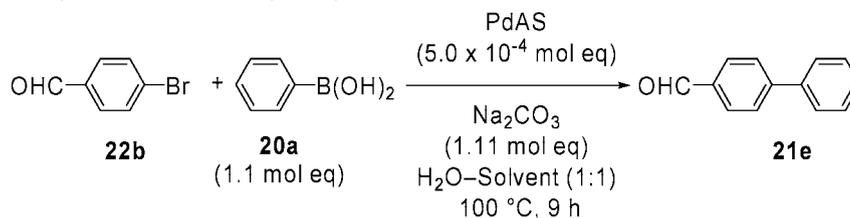
Entry	Halide	Boronic acid	Time	Product	Yield
1	19a	 23a	9 h	 24a : 91%	
2	22a	23a	9 h	 24b : 86%	
3	22a	 23b	6 h	 24c : 82%	
4	22c	23b	6 h	 24d : 82%	
5	 25a	20b	6 h	 24e : 97%	
6	 25b (<i>E</i> : <i>Z</i> (10 : 1))	20b	24 h	 24f : 91%	
7	 25c	20b	9 h	 24g : 90%	
8	25c	20f	9 h	 24h : 92%	
9	25b (<i>E</i> : <i>Z</i> (6 : 1))	23a	5 h	 24i : 81% (<i>E</i> : <i>Z</i> (5 : 1))	
10 ^{b)}	 25d	20b^{a)}	24 h	 24j : 70%	
11 ^{b)}	 25e	20b	9 h	 24k : 81%	

a) 3.0 mol eq. of **20b**. b) The reaction temperature was 80°C and 2.0×10^{-3} mol eq. of PdAS was used.

さらに PdAS を 0.8 ppm 用いても定量的に **21a** を与えることが判った (Scheme 9). このときの触媒回転数は 125 万に達し 1 時間当たりの触媒回転数

も 1 万以上で機能しており PdAS は既存の触媒に比べ、極めて高い触媒回転能並びに再利用活性を有することが明らかになった.

Table 8. The Effect of Organic Solvents as a Co-solvent on the Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction Catalyzed by PdAS in Water



Entry	Co-solvent	Yield (%)
1	—	95
2	THF	91
3	Toluene	92
4	DMF	94
5	1,4-Dioxane	95
6	2-Butanone	89
7	2-Butanol	87
8	EtOH-DME (1 : 4)	90

Table 9. The Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction of Alkyl-9-BBNs Catalyzed by PdAS

Entry	R ¹ -X (X = I, Br)	R ² -9-BBN 26 (1.1 mol eq)	Time	Product	Yield
1	19a	C ₈ H ₁₇ -9-BBN 26a	1.5 h	Ph-C ₈ H ₁₇	27a : 95%
2	19b	26a	1.5 h	27b : 88%	
3	22a	26a	1.5 h	27c : 91%	
4	22d	26a	10 h	27d : 91%	
5	22k	26a	10 h	27e : 93%	
6	25b	26a	1.5 h	27f : 97% (E : Z (8 : 1))	
7	19a	Ph(CH ₂) ₂ -9-BBN 26b	10 h	Ph-(CH ₂) ₂ Ph	27g : 93%
8	19b	26b	10 h	27h : 91%	
9	25e	BnO(CH ₂) ₆ -9-BBN 26c	15 h	27i : 77%	
10	25f	26c	15 h	27j : 86%	

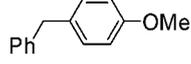
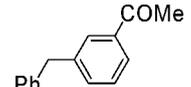
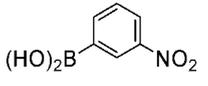
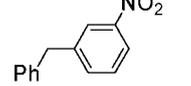
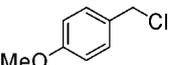
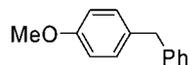
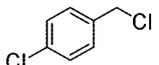
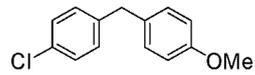
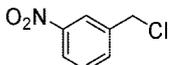
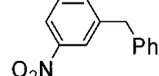
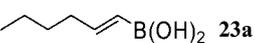
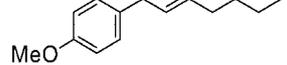
3-3. 固相パラジウム触媒 PdAS の鈴木-宮浦反応への多様性 PdAS の適用性を検討すべく、様々なアリールハライド、アルケニルハライドとアリールボロン酸、アルケニルボロン酸とのクロスカップリング反応を触媒量を 5×10^{-5} — 10^{-4} モル当量を用い水中で行った。⁹⁵⁾ Table 6 に示す通り、よう化アリール **19**、臭化アリール **22** とアリールボロン酸 **20** のカップリングは、電子供与基、吸引基、⁹⁶⁾ ヘテロ化合物、親水性、疎水性の存在いかんを問わず、効率的に進行することが明らかとなった。この合成法により、アンジオテンシン II 阻害薬の合成原料⁹⁷⁻⁹⁹⁾である **21p** の調製も効率的に行える。

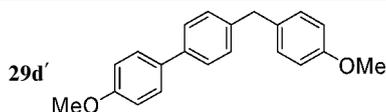
さらに Table 7 に示した通り、様々なよう化アルケン、臭化アルケン **25**、及びアルケニルボロン酸 **23** を用いた反応も上記と同様の条件で効率に進行し、所望のアルケンを異性化することなく高い収率で得ることに成功した。この反応を用いることで

GABA 取り込み阻害活性スクリーニング化合物である **24k**^{100,101)} も 81% で合成することが可能である。

3-4. 固相パラジウム触媒 PdAS の有機溶媒中での活性 有機溶媒非存在下の鈴木-宮浦反応の開発が成功したことで、われわれは有機溶媒中における PdAS の触媒活性の検討に移行した。PdAS の NMR での構造情報を得る際、PdAS が重クロロホルム中で膨潤することが観察されたことより、本触媒が有機溶媒中にも基質、試薬と効果的に相互作用することを期待した。その結果、Table 8 に示すように **22b** と **20a** との反応を様々な有機溶媒—水混合溶媒系において効率的に触媒反応が進行することが見出された。すなわち、THF、トルエン、DMF、ジオキサン、2-ブタノン、2-ブタノール、エタノール-ジメトキシエタン有機溶媒混合系の各種非プロトン、プロトン溶媒と水との混合溶媒系においてほぼ 90% 以上の収率で **21e** が生成した。

Table 10. The Heterogeneous Suzuki-Miyaura Reaction of Benzyl Halides Catalyzed by PdAS

Ar—X + R-B(OH) ₂		PdAS (5.0 × 10 ⁻⁴ mol eq)		Ar—R	
28 (X = Cl, Br)		20 or 23 (1.1 mol eq)		29	
		KF (3.0 mol eq)			
		DME			
		100 °C			
Entry	Ar—X	R-B(OH) ₂	Time	Product	Yield
1	 28a	20b	9 h (1 h)		29a : 95% (92%) ^{a)}
2	28a	20c	9 h		29b : 92%
3	28a	 20h	9 h		29c : 95%
4	 28b	20a	12 h		29a : 98%
5	 28c	20b	12 h		29d : 72% (+ 29d' : 9%)
6	 28d	20a	12 h		29c : 92%
7	28b	 23a	5 h		29e : 99%



^{a)} The reaction was performed with 2.0 mol eq. of **20b** in the presence of 2×10^{-3} mol eq. of PdAS.

3-5. 固相パラジウム触媒 PdAS による有機溶媒中でのアルキル -9-BBN, ベンジルハライドのカップリング 有機溶媒中での効果を提示するために, 有機溶媒中で要時調製されるアルキル -9-BBN のカップリングを検討した. このカップリングにより Sp^3 炭素結合形成が可能であり有機合成化学上の反応の 1 つである. アルキル -9-BBN は THF 中 9-BBN-H とアルケンから調製され, 精製せずに使用した.¹⁰²⁾ Table 9 に示すようにアリールハライド, アルケニルハライドとアルキル -9-BBN との反応¹⁰³⁾は効率的に進行し対応するクロスカップリング体が高い収率で与えられた.

さらに PdAS はベンジルハライドとアリール, アルケニルボロン酸¹⁰⁴⁾とのクロスカップリングにも効果的である. Table 10 のように, 電子供与基, 吸引基を有するベンジルハライドともに有効な基質であり, 対応する生成物がほぼ定量的に得られた.¹⁰⁵⁻¹⁰⁹⁾

4. 新規固相パラジウム触媒 PdAS-V の創製と溝呂木-ヘック反応への応用

4-1. 固相パラジウム触媒 PdAS-V vs. PdAS 高活性で再利用可能なパラジウム触媒 PdAS の開発に成功したことから, 次に一般的に再利用が難しいとされていた溝呂木-ヘック反応¹¹⁰⁻¹¹³⁾の非均一再利用触媒反応系への適用を行うことにした.¹¹⁰⁻¹²²⁾ 溝呂木-ヘック反応を鍵反応とした天然物化合物, 生理活性物質の合成が数多く報告され, 化学プロセスにも使用されている一方で, 実用性の高い非均一触媒系の構築は今なお検討段階にある. 触媒反応機構を鑑みたとき, 本質的に触媒が失活の克服, 配位子からの金属の解離, 再配位の制御の解決が大きな問題点となると考えられた.

PdAS を用いたときの予備実験では反応性に問題は高くはない収率でカップリング体を与えたものの, 再利用時に触媒の微粉化が起こった. そこでより架橋度の高い触媒を調製することで触媒強度の向上を目指した (Fig. 3). すなわち, *N*-isopropylacrylamide 部位とホスフィン部位の比が 5/1 (PdAS では 10/1) からなる高分子とパラジウム塩からなる改良型固相パラジウム触媒 PdAS-V の調製を行った. 理論上, PdAS に比べ PdAS-V は単位体積当たり 8 倍架橋していることになる. この触媒を Table 11 に示した通り, よう化ベンゼン (**19a**) とアクリル酸 -*t*-ブチル (**30a**) との反応を PdAS-V **3** を 5×10^{-5} モル当量用いたトルエン中で反応を行ったところ, シンナミル酸 -*t*-ブチル (**31a**) を収率 92% で得た (Entry 1). この触媒の再利用を行ったところ 2 回目以降 5 回目まで触媒活性が低下することなく **31a** が 90% 以上の収率で与えられた. さらに Scheme 10 のように, PdAS-V を 0.8 ppm 用いた場合でも反応が進行し **31b** を 92% で得ることに成功した. このときの触媒回転数は 100 万を超え, 1 時間当たりの触媒回転数も 12000 であり, PdAS-V は既存の触媒に比べ, 極めて高い触媒回転能並びに再利用活性を有することが明らかになった.

4-2. 固相パラジウム触媒 PdAS-V を用いたトルエン中での溝呂木-ヘック反応 Table 12 に示した通り, トルエン中 PdAS-V **3** (5×10^{-5} モル当量) を様々なよう化アリール **19** とアクリル酸エステル **30**, アクリル酸 **32** とのクロスカップリングに付したところ, いずれの場合も高い収率で対応するシンナミル酸エステル誘導体 **31**, シンナミル酸誘導体 **33** を得ることに成功した. このときの触媒回転数は約 20000 である.

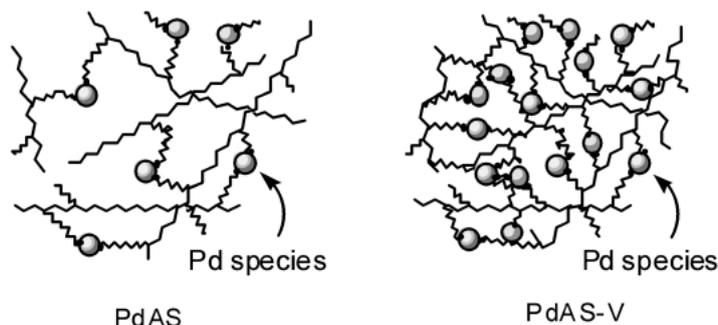
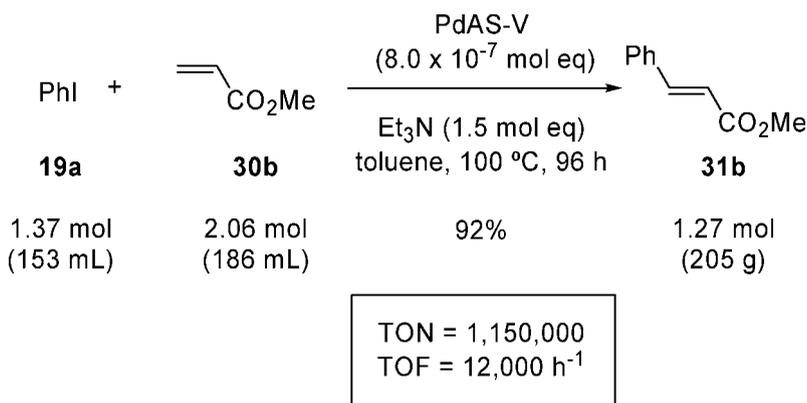


Fig. 3. Working Model of PdAS and PdAS-V

Table 11. Recycling of PdAS-V for the Heck Reaction

Entry	Cycle	Yield (%)	TON	TOF (h ⁻¹)
1	1st cycle	92	18400	1230
2	2nd cycle	93	18600	1240
3	3rd cycle	95	19000	1270
4	4th cycle	94	18800	1250
5	5th cycle	95	19000	1270
A total TON: 94000			Av. TOF: 1250	

Scheme 10. The Heterogeneous Heck Reaction Catalyzed by 8×10^{-7} Mol Eq. of PdAS-V

さらに Table 13 のように、電子供与、吸引基を有するスチレン **34** を用いることが可能である。その結果、対応するスチルベン誘導体 **35** が高い収率で与えられた。

また、この反応系を鈴木-宮浦反応の場合と同様、水中にて行うことにも成功している (Table 14)。¹²³⁻¹²⁶ 本触媒系において、よう化アリアル **19** とアクリル酸 (**32**) 並びにスチレン (**34**) との反応を水中で行うと、対応するカップリング体が高い収率で生成した (Scheme 11)。

本触媒系を鍵反応として、新しい抗腫瘍活性物質であるレスベラトロール (**33h**) の合成を行った。レスベラトロールはキノンリダクターゼ活性導入、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害などの活性による抗腫瘍性を示す。¹²⁷⁻¹³⁰ 天然からの供給が少ないため合成化学的手法による生産が重要であ

る。現在までに様々な合成法があり、液相合成で溝呂木-ヘック反応を鍵工程としたものも報告されているが、鍵反応における収率、パラジウム金属の生成物への混入など改善すべき点があった。¹³¹⁻¹³³ そこで、PdAS-V を用いた溝呂木-ヘック反応を鍵反応 (収率 93%) とした合成により 3 工程 75% でレスベラトロールが与えられた。

5. 新規不溶性固相不斉触媒 TiSS の創製とその不斉カルボニルエン反応への応用

この触媒調製の方法論は、固相不斉触媒¹³⁴⁻¹³⁷ の調製にも適用可能である。中井らによる不斉カルボニルエン反応¹³⁸⁻¹⁴⁰ に有効なビスピナフトール- μ -オキシジチタノラートの調製法を参考に、¹³⁸ 無機化合物としてチタンイソプロポキシド、非架橋型高分子不斉配位子として binaphthol ユニットの有する鎖状ポリスチレンから自己集合を行うことで不溶

Table 12. The Heck Reaction of Aryl Iodides with Acrylates

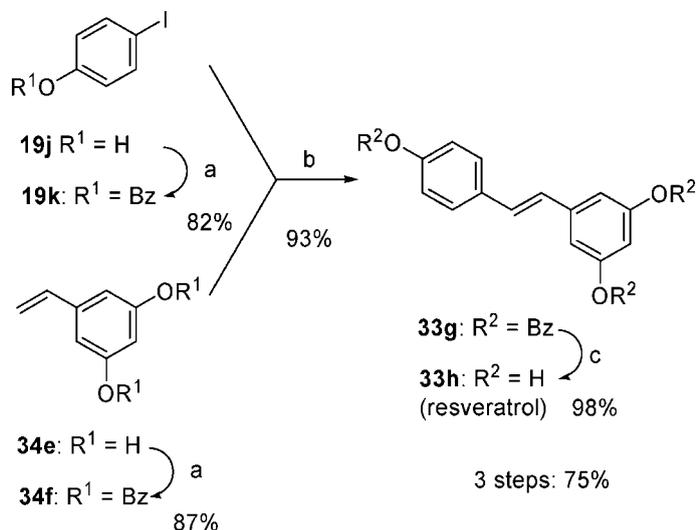
Entry	R ¹ I	R ²	Time	Product	Yield
	$\text{R}^1\text{I} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}^2 \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N (1.5 mol eq), toluene, 100 }^\circ\text{C}]{\text{PdAS-V (5.0} \times 10^{-5} \text{ mol eq)}} \text{R}^1-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^2$				
1	19a	30b	12 h		31b: 93%
2	19a	30c	20 h		31c: 98%
3	19a	30d	20 h		31d: 97%
4	19a	30e	5 h		31e: 95%
5		30b	20 h		31f: 95%
6		30b	20 h		31g: 92%
7		30b	20 h		31h: 95%
8		30f	20 h		31i: 93%
9		30b	20 h		31j: 92%
10		30b	40 h		31k: 90%
11		30b	60 h		31l: 82%
12	19a	32	5 h		33a: 93%^{a)}
13		32	4 h		33b: 90%^{a)}
14	19f	32	8 h		33c: 87%^{a)}

^{a)} The product was purified by recrystallization without column chromatography.

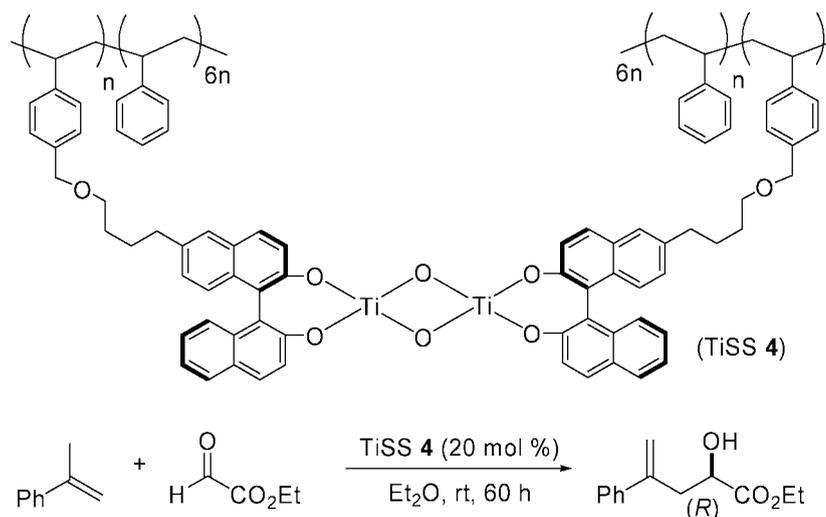
性固相不斉チタン触媒 TiSS 4 の創製に成功した。この触媒を用いる不斉カルボニルエン反応の検討の結果、高い化学収率、不斉収率で対応する成績体が生成した。TiSS の 5 回までの再利用を確認し、不斉合成触媒としての有効性も見出した (Table 15)。

6. おわりに

以上のように、非架橋型高分子配位子と金属化合物との自己集合法により様々な固相高分子金属触媒の創製に成功し、新規固相タングステン触媒 PWAA、新規固相パラジウム触媒 PdAS、PdAS-V、新規固相チタン不斉触媒 TiSS を提示することがで



Scheme 11. Efficient Synthesis of Resveratrol via the Heck Reaction by PdAS-V

Table 15. Recyclable Catalysis Promoted by **4** (TiSS)

Entry	Catalyst	Yield (%)	ee (%)
1	1st use	85	88
2	2nd use	83	88
3	3rd use	79	87
4	4th use	77	85
5	5th use	86	81

きた。これらの触媒は高活性で再利用可能であり、多様性に富んだ基質へ適用できる。現在 PdAS は東京化成工業にて市販されており産学協同を果たした (Fig. 4)。今後、多種の触媒系への展開を目指すとともに、超分子化学を基盤とした新素材の開発も視野に入れた錯体系の構築への発展を考えている。

謝辞 本研究は帝京大学薬学部創薬化学教室 (池上四郎教授) のもとで行われたものであり、この場を借りて池上四郎教授に深謝致します。また、同助教授高橋秀依博士に感謝申し上げます。さらに修士課程の学生で、直接研究を遂行してくれました 一戸正人修士、田畑英嗣修士、竹田幸司修士に感謝致します。各種機器測定を行って下さいました帝京



Fig. 4. Commercially Available PdAS from TCI

大学薬学部下出順子氏, 橘川まろか氏, 阿部 清助
手に感謝致します。さらに, 御高配下さいました分子
科学研究所魚住泰広教授に感謝申し上げます。私
をここまで御指導御鞭撻下さいました東京大学大学
院薬学系研究科柴崎正勝先生に心より御礼申し上げ
ます。また, 御指導下さいました当時同助教授の笹
井宏明教授 (阪大), 私が研究室配属時に D3 の学
生として御指導下さいました鈴木健之助教授 (阪大)
に御礼申し上げます。最後に本研究成果の一部は,
文部科学省科学研究費補助金, 大日本インキ有機合
成化学協会研究企画賞, 井上研究奨励賞の助成によ
り行われました。併せて感謝致します。

REFERENCES AND NOTES

- Anastas P. T., Warner J. C., "Green Chemistry: Theory and Practice", Oxford Univ. Press, Oxford, 1998.
- Tundo P., Anastas P., Black D. S., Breen J., Collins T., Memoli S., Miyamoto J., Polyakoff M., Tumas W., *Pure Appl. Chem.*, **72**, 1207–1228 (2000).
- de Miguel Y. R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 4213–4221 (2000).
- Shuttleworth S. J., Allin S. M., Wilson R. D., Nasturica D., *Synthesis*, 1035–1074 (2000).
- Loch J. A., Crabtree R. H., *Pure Appl. Chem.*, **73**, 119–128 (2001).
- Corain B., Kralik M., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **173**, 99–115 (2001).
- Bergbreiter D. E., *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.*, **4**, 736–744 (2001).
- Cameron J. H., "Solid State Organometallic Chemistry Methods and Applications," eds. by Gielen M., Willem R., Wrackmeyer B., Wiley, Chichester, 1999.
- Buchmeiser M. R., "Polymer Materials in Organic Synthesis and Catalysis," Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- Centi G., Cavani F., Trifiro F., "Selective Oxidation by Heterogeneous Catalysis (Fundamental and Applied Catalysis)," Kluwer Academic Pubs, Norwell, MA, 2000.
- Hodnett K., "Heterogeneous Catalytic Oxidation," Wiley, New York, 2000.
- Bunin B. A., "The Combinatorial Index," Academic Press, San Diego, 1998.
- "Reactions on Polymers," ed. by Moore J. A. Redel, Boston, 1973.
- "Solid Phase Synthesis," eds. by Blossey E. C., Neckers D. C., Dowden, Hutchinson and Ross, Pennsylvania, 1975.
- Corma A., García H., *Chem. Rev.*, **102**, 3837–3892 (2002).
- Yamada Y. M. A., Ichinohe M., Takahashi H., Ikegami S., *Org. Lett.*, **3**, 1837–1841 (2001).
- Yamada Y. M. A., Ichinohe M., Takahashi H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3431–3434 (2002).
- Yamada Y. M. A., Takeda K., Takahashi H., Ikegami S., *Org. Lett.*, **4**, 3371–3374 (2002).
- Yamada Y. M. A., Tabata H., Takahashi H., Ikegami S., *Synlett*, 2031–2034 (2002).
- Yamada Y. M. A., Takeda K., Takahashi H., Ikegami S., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2379–2382 (2003).
- Yamada Y. M. A., Takeda K., Takahashi H., Ikegami S., *J. Org. Chem.*, **68**, 7733–7741 (2003).
- Yamada Y. M. A., Tabata H., Ichinohe M., Takahashi H., Ikegami S., *Tetrahedron*, **60**, 4087–4096 (2004).
- Yamada Y. M. A., Takeda K., Takahashi H., Ikegami S., *Tetrahedron*, **60**, 4097–4105 (2004).

- (2004).
- 24) Villa A. L., Sels B. F., de Vos D. E., Jacobs P. A., *J. Org. Chem.*, **64**, 7267–7270 (1999).
- 25) Ishii Y., Yamawaki K., Ura T., Yamada H., Yoshida T., Ogawa M., *J. Org. Chem.*, **53**, 3587–3593 (1988).
- 26) Massart R., Contant R., Fruchart J.-M., Ciabrini J.-P., Fournier M., *Inorg. Chem.*, **16**, 2916–2921 (1977).
- 27) Ishii Y., Tanaka H., Nishiyama Y., *Chem. Lett.*, 1–4 (1994).
- 28) Keggin J. F., *Proc. R. Soc. Lond., Ser. A*, **144**, 75–100 (1934).
- 29) Brown G. M., Noe-Spirlet M.-R., Busing W. R., Levy H. A., *Acta Crystallogr. B*, **33**, 1038–1046 (1977).
- 30) Ogata Y., Sawaki Y., “Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds,” eds. by Mijs W. J., De Jonge C. R. H. I., Plenum Press, New York, 1986, pp. 839–876.
- 31) Sato K., Aoki M., Noyori R., *Science*, **281**, 1646–1647 (1998).
- 32) Venturello C., Gambaro M., *J. Org. Chem.*, **56**, 5924–5931 (1991).
- 33) Venturello C., Gambaro M., *Synthesis*, 295–297 (1989).
- 34) Bortolini O., Conte V., Di Furia F., Modena G., *J. Org. Chem.*, **51**, 2661–2663 (1986).
- 35) Villa A. L., Sels B. F., De Vos D. E., Jacobs P. A., *J. Org. Chem.*, **64**, 7267–7270 (1999).
- 36) Hoegaerts D., Sels B. F., de Vos D. E., Verpoort F., Jacobs P. A., *Catal. Today*, **60**, 209–218 (2000).
- 37) Gelbard G., Breton F., Quenard M., Sherrington D. C., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **153**, 7–18 (2000).
- 38) Sakamoto T., Pac C., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 10009–10012 (2000).
- 39) Briot E., Piquemal J.-Y., Vennat M., Brégeault J.-M., Chottard G., Manoli J.-M., *J. Mater. Chem.*, **10**, 953–958 (2000).
- 40) Ichihara J., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 695–697 (2001).
- 41) De Bos D. E., Wahlen J., Sels B. F., Jacobs P. A., *Synlett*, 367–380 (2002).
- 42) de Vos D. E., Jacobs P. A., *J. Org. Chem.*, **64**, 7267–7270 (1999).
- 43) It was reported that pH control in aqueous media was important for the tungsten-catalyzed epoxidation, *see Refs.* 33, 34 and 36.
- 44) Haines A. H., “Methods for the Oxidation of Organic Compounds,” Academic Press, London, 1985.
- 45) Herrmann W. A., Fridgen J., Haider J. J., “Peroxide Chem.,” ed. by Adam W., Wiley, Weinheim, 2000, pp. 406–432.
- 46) Ogata Y., Tomizawa K., Maeda H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 285–286 (1980).
- 47) Murahashi S., Mitsui H., Shiota T., Tsuda T., Watanabe S., *J. Org. Chem.*, **55**, 1736–1744 (1990).
- 48) Murahashi S., Oda T., Sugahara T., Masui Y., *J. Org. Chem.*, **55**, 1744–1749 (1990).
- 49) Sakaue S., Sakata Y., Ishii Y., *Chem. Lett.*, 289–292 (1992).
- 50) Marcantoni E., Petrini M., Polimanti O., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3561–3562 (1995).
- 51) Ballistreri F. P., Barbuzzi E. G. M., Tomaselli G. A., *J. Org. Chem.*, **61**, 6381–6387 (1996).
- 52) Reddy J. S., Jacobs P. A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **22**, 2665–2666 (1993).
- 53) Joseph R., Sudalai A., Ravindranathan T., *Synlett*, **11**, 1177–1178 (1995).
- 54) Joseph R., Ravindranathan T., Sudalai A., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1903–1904 (1995).
- 55) Delaude L., Laszlo P., *J. Org. Chem.*, **61**, 6360–6370 (1996).
- 56) Dewkar G. K., Nikalje M. D., Ali I. S., Paraskar A. S., Jagtap H. S., Sudalai S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 405–408 (2001).
- 57) The reaction oxidized by more concentrated H₂O₂ aqueous solution was less successful because dimerization of the substrates occurred. Besides, recycling of PWAA in case of **11a** was not efficient to afford **12a** in lower yield.
- 58) These oxidations were controlled kinetically, and the regioselectivity for the formation of nitrones was determined at the oxidation stage of dibenzyl hydroxyamines to nitrones. It was assured by the following results: no isomerization between **12e** and **12e'** was observed in the reaction of **12e** or **12e'** in the presence of PWAA and 2.5% H₂O₂, the reaction of **11e** in CH₂Cl₂ at room temperature provided **12e** and **12e'** in 95% yield with the same regioselectivity (**12e**/**12e'** = 1.76/1), even in the reaction of **12e** or **12e'** with CH₂Cl₂ under identical condi-

- tions, isomerizations were hardly observed.
- 59) Schultz H. S., Freyermuth H. B., Buc S. R., *J. Org. Chem.*, **28**, 1140–1142 (1963).
- 60) Stec Z., Zawadiak J., Skibinski A., Pastuch G., *Pol. J. Chem.*, **70**, 1121–1123 (1996).
- 61) Neumann R., Juwiler D., *Tetrahedron*, **52**, 8781–8788 (1996).
- 62) Gresley N. M., Griffith W. P., Laemmel A. C., Nogueira H. I. S., Perkin B. C., *J. Mol. Catal.*, **117**, 185–198 (1997).
- 63) Collins F. M., Lucy A. R., Sharp C., *J. Mol. Catal.*, **117**, 397–403 (1997).
- 64) Yasuhara Y., Yamaguchi S., Ichihara J., Nomoto T., Sasaki Y., *Phosphorus Res. Bull.*, **11**, 43–46 (2000).
- 65) Sato K., Hyodo M., Aoki M., Zheng X.-Q., Noyori R., *Tetrahedron*, **57**, 2469–2476 (2001).
- 66) Dell’Anna M. M., Mastroilli P., Nobile C. F., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **108**, 57–62 (1996).
- 67) Alcon M. J., Corma A., Iglesias M., Sanchez F., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **178**, 253–266 (2002).
- 68) Noyori et al. reported that the oxidation of sulfides to sulfoxides proceeded efficiently in hydrogen peroxide without catalysts, so that we have not examined the selective oxidation to sulfoxide. See Ref. 65.
- 69) Baudin J. B., Hareau G., Julia S. A., Ruel O., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1175–1178 (1991).
- 70) Kondo K., Tunemoto D., *Tetrahedron Lett.*, **17**, 1397–1400 (1975).
- 71) Caton M. P. L., Coffee E. C. J., Watkins G. L., *Tetrahedron Lett.*, **9**, 773–774 (1972).
- 72) Brégault et al. reported that heteropoly acidic structure easily decomposed in the presence of hydrogen peroxide under the homogeneous conditions, see: Salles L., Aubry C., Thouvenot R., Robert F., Dorémieux-Morin C., Chottard G., Ledon H., Jeannin Y., Brégault J., *Inorg. Chem.*, **33**, 871–878 (1994). On the other hand, Ishii et al. proved that $[\pi\text{-C}_5\text{H}_5\text{N}^+(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3]_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ maintained the structure closed to Keggin unit after treatment with hydrogen peroxide. See Ref. 27.
- 73) For an example of the Suzuki-Miyaura reaction used by homogeneous palladium catalysts prepared from poly(*N*-isopropylacrylamide) polymers as soluble and thermoresponsive catalysts: Bergbreiter D. E., Osburn P. L., Wilson A., Sink E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9058–9064 (2000).
- 74) For an example of (*N*-isopropylacrylamide) polymer-protected palladium nanoparticles for hydrogenation, see: Chen C.-W., Akashi M., *Polym. Adv. Technol.*, **10**, 127–133 (1999).
- 75) Mann F. G., Purdie D., *J. Chem. Soc.*, 1549–1563 (1935).
- 76) Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **95**, 2457–2483 (1995).
- 77) Suzuki A., *J. Organomet. Chem.*, **576**, 147–168 (1999).
- 78) “Organometallics in Synthesis A Manual,” ed. by Schlosser M., Wiley, West Sussex, 2002.
- 79) Stanforth S. P., *Tetrahedron*, **54**, 263–303 (1998).
- 80) Thompson L. A., Ellman J. A., *Chem. Rev.*, **96**, 555–600 (1996).
- 81) Tsuji J., “Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis,” Wiley, Chichester, 1995.
- 82) Akiyama R., Kobayashi S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 3469–3471 (2001).
- 83) Cammidge A. N., Baines N. J., Bellingham R. K., *Chem. Commun.*, 2588–2589 (2001).
- 84) LeBlond C. R., Andrew A. T., Sun Y., Sowa Jr. J. R., *Org. Lett.*, **3**, 1555–1557 (2001).
- 85) Gordon R. S., Holmes A. B., *Chem. Commun.*, 640–641 (2002).
- 86) Kim S.-W., Kim M., Lee W. Y., Hyeon T., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7642–7643 (2002).
- 87) Uozumi Y., Nakai Y., *Org. Lett.*, **4**, 2997–3000 (2002).
- 88) Sakurai H., Tsukuda T., Hirao T., *J. Org. Chem.*, **67**, 2721–2722 (2002).
- 89) Mori K., Yamaguchi K., Hara T., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11572–11573 (2002).
- 90) Li C.-J., *Chem. Rev.*, **93**, 2023–2035 (1993).
- 91) Grieco P. A., “Organic Synthesis in Water,” Blackie Academic & Professional, London, 1998.
- 92) Davies I. W., Matty L., Hughes D. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10139–10140 (2001).
- 93) It was ascertained that thorough washing with water and THF in preparing PdAS was essen-

- tial for removing a trace amount of active and homogeneous catalytic species from PdAS.
- 94) PdAS was reused after dried in vacuo.
- 95) These reactions afforded 300 to 400 mg (2.25 mmol) of the products, so that it was difficult to isolate the products efficiently under organic solvent-free conditions.
- 96) Watanabe T., Miyaura N., Suzuki A., *Synlett*, 207–210 (1992).
- 97) Kubo K., Kohara Y., Imamiya E., Sugiura Y., Inada Y., Furukawa Y., Nishikawa K., Naka T., *J. Med. Chem.*, **36**, 2182–2195 (1993).
- 98) Carini D. J., Duncia J. V., Aldrich P. E., Chiu A. T., Johnson A. L., Pierce M. E., Price W. A., Santella III J. B., Wells G. J., Wexler R. R., Wong P. C., Yoo S.-E., Timmermans P. B. M. W. M., *J. Med. Chem.*, **34**, 2525–2547 (1991).
- 99) Mantlo N. B., Chakravarty P. K., Ondeyka D. L., Siegl P. K. S., Chang R. S., Lotti V. J., Faust K. A., Chen T.-B., Schorn T. W., Sweet C. S., Emmert S. E., Patchett A. A., Greenlee W. J., *J. Med. Chem.*, **34**, 2919–2922 (1991).
- 100) Organ M. G., Mayhew D. M., Cooper J. T., Dixon C. E., Lavorato D. J., Kaldor S. W., Siegel M. G., *J. Comb. Chem.*, **3**, 64–67 (2001).
- 101) Organ M. G., Arvanitis E. A., Dixon C. E., Cooper J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 1288–1294 (2002).
- 102) Ishiyama T., Miyaura N., Suzuki A., *Org. Synth.*, **71**, 89–96 (1993).
- 103) Ishiyama T., Abe S., Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Lett.*, 691–694 (1992).
- 104) Chemler S. R., Trauner D., Danishefsky S. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **40**, 4544–4568 (2001).
- 105) Maddaford S. P., Keay B. A., *J. Org. Chem.*, **59**, 6501–6503, (1994).
- 106) Chowdhury S., Georghiou P. E., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7599–7603 (1999).
- 107) Juteau H., Gareau Y., Labelle M., Lamontagne S., Tremblay N., Carrière M.-C., Sawyer N., Denis D., Metters K. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 747–749 (2001).
- 108) Botella L., Nájera C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **41**, 179–181 (2002).
- 109) When the reaction of benzyl bromide with **20b** (1.5 mol eq.) with PdAS (5×10^{-4} mol eq.) and KF (3 mol eq.) in H₂O was performed for 24 h, **29a** was obtained in 65% yield with a significant amount of anisole that was produced by hydrolysis of **20b**.
- 110) Beletskaya I. P., Cheprakov A. V., *Chem. Rev.*, **100**, 3009–3066 (2000).
- 111) Whitcombe N. J., Hii K. K. (M.), Gibson S. E., *Tetrahedron*, **57**, 7449–7476 (2001).
- 112) Biffis A., Zecca M., Basato M., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **173**, 249–274 (2001).
- 113) Uozumi Y., Hayashi T., “Solid-Phase Palladium Catalysis for High-throughput Organic Synthesis, Handbook of Combinatorial Chemistry,” eds. by Nicolaou K. C., Hanko R., Hartwig W., Wiley, Weinheim, 2002.
- 114) Zhou J., Zhou R., Mo L., Zhao S., Zheng X., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **178**, 289–292 (2002).
- 115) Gordon R. S., Holmes A. B., *Chem. Commun.*, 640–641 (2002).
- 116) Dams M., Drijkoningen L., De Vos D., Jacobs P., *Chem. Commun.*, 1062–1063 (2002).
- 117) Galow T. H., Drechsler U., Hanson J. A., Rotello V. M., *Chem. Commun.*, 1076–1077 (2002).
- 118) Heidenreich R. G., Köhler K., Krauter J. G. E., Pietsch J., *Synlett*, 1118–1122 (2002).
- 119) Chandrasekhar V., Athimoolam A., *Org. Lett.*, **4**, 2113–2116 (2002).
- 120) Dell’Anna M. M., Mastroianni P., Muscio F., Nobile C. F., Suranna G. P., *Eur. J. Org. Chem.*, 1094–1099 (2002).
- 121) Mori K., Yamaguchi K., Hara T., Mizugaki T., Ebitani K., Kaneda K., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 11572–11573 (2002).
- 122) Bergbreiter D. E., Osburn P. L., Wilson A., Sink E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9058–9064 (2000).
- 123) Buchmeiser M. R., Lubbad S., Mayr M., Wurst K., *Inorg. Chim. Acta*, **345** 145–153 (2002).
- 124) Uozumi Y., Kimura T., *Synlett*, 2045–2048 (2002).
- 125) Kogan V., Aizenshtat Z., Popovitz-Biro R., Neumann R., *Org. Lett.*, **4**, 3529–3532 (2002).
- 126) Mukhopadhyay S., Rothenberg G., Joshi A., Baidossi M., Sasson Y., *Adv. Synth. Cat.*,

- 344, 348–354 (2002).
- 127) Jang M., Cai L., Udeani G. O., Slowing K. V., Thomas C. F., Beecher C. W. W., Fong H. H. S., Farnsworth N. R., Kinghorn A. D., Mehta R. G., Moon R. C., Pezzuto J. M., *Science*, **275**, 218–220 (1997).
- 128) Subbaramaiah K., Dannenberg A. J., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **492**, 147–157 (2001).
- 129) Ciolino H. P., Yeh G. C., *Adv. Exp. Med. Biol.*, **492**, 183–193 (2001).
- 130) Sovak M., *J. Med. Food*, **4**, 93–105 (2001).
- 131) Orsini F., Pelizzoni F., Bellini B., Miglierini G., *Carbohydr. Res.*, **301**, 95–109 (1997).
- 132) Recently, Gruiso reported syntheses of resveratrol via the homogeneous Heck reaction (70 % yield) using Pd(OAc)₂ and PPh₃, used in 1 × 10⁻² mol eq., see: Guiso M., Marra C., Farina A., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 597–598 (2002).
- 133) Reek J. N. H., Priem A. H., Engelkamp H., Rowan A. E., Elemans J. A. A. W., Nolte R. J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9956–9964 (1997).
- 134) Lipshutz B. H., Shin Y.-J., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9515 (2000).
- 135) Yang X.-W., Sheng J.-H., Da C.-S., Wang H.-S., Su Wu, Wang R., Chan A. S. C., *J. Org. Chem.*, **65**, 295 (2000).
- 136) Sellner H., Faber C., Rheiner P. B., Seebach D., *Chem. Eur. J.*, **6**, 3692 (2000).
- 137) Jayaprakash D., Sasai H., *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 2589 (2001).
- 138) Kitamoto D., Imma H., Nakai T., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1861 (1995).
- 139) Terada M., Mikami K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 833 (1994).
- 140) Annunziata R., Benaglia M., Cinquini M., Cozzi F., Pitillo M., *J. Org. Chem.*, **66**, 3160 (2001).