

2002 年度 修士学位論文

ワッカー型触媒の高機能化

An Effective Wacker-Type Catalyst

高知工科大学大学院工学研究科基盤工学専攻

博士前期課程 環境システムコース

1055012 南 貴美

目次

| | |
|---|----|
| 1 章 . 緒言 | 2 |
| 2 章 . ワッカー型触媒によるシナミルアルコールとビニルエーテルとの反応 触媒システムの高機能化 | |
| 2.1 緒言 | 7 |
| 2.2 結果と考察 | 8 |
| 2.2.1 アミド系配位子の効果 | 8 |
| 2.2.2 カテコール系配位子の効果 | 9 |
| 2.3 実験の部 | 18 |
| 3 章 . ワッカー型触媒によるシナミルアルコールとビニルエーテルとの反応 テトラヒドロフラン誘導体の構造決定 | |
| 3.1 緒言 | 20 |
| 3.2 結果と考察 | 21 |
| 3.2.1 ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体の構造 | 21 |
| 3.3 実験の部 | 27 |
| 4 章 . ワッカー型触媒によるアリルアルコール化合物とビニルエーテル化合物との反応 テトラヒドロフラン誘導体の一般的合成法 | |
| 4.1 緒言 | 29 |
| 4.2 結果と考察 | 30 |
| 4.2.1 エキソメチレンテトラヒドロフラン誘導体の合成 | 30 |
| 4.2.2 ビニルテトラヒドロフラン誘導体の合成 | 35 |
| 4.2.3 ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体の合成 | 37 |
| 4.3 実験の部 | 44 |
| 総括 | 49 |
| 謝辞 | 52 |

1章． 緒言

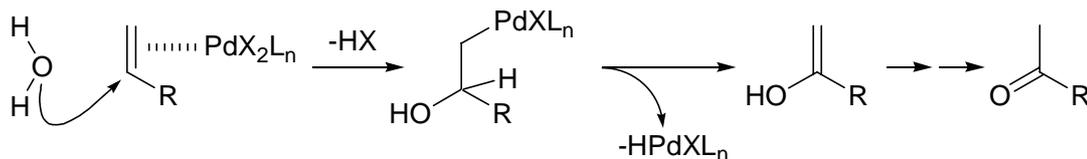
本論文は、著者が高知工科大学大学院工学研究科博士前期課程において行った「ワッカー型触媒の高機能化」に関する研究結果についてまとめたものである。

近年、地球規模で広がる環境への負荷を出来るだけ軽減し、いわゆる環境に優しい分子・反応の設計や化学合成を目指してより良い環境を作るために、グリーンケミストリーへの取り組みが進んでいる。このことは、環境を重視し、環境に優しく、環境との調和を目指す新しい発想に基づく研究として報告されている^{1, 2)}。

例えば、アセトアルデヒドの工業的製法として、硫酸水素銀(II)を触媒とするアセチレンの水和反応があったが、その排水工程に含まれた水銀が水俣病の原因となった。現在のアセトアルデヒド合成は、Wacker process³⁾に置き換えられ、グリーンケミストリーの先駆的な事例と言える。このWacker processでは、塩化パラジウム(II)と塩化銅(II)の水溶液を触媒として用いオレフィンを空気酸化する。エチレンからはアセトアルデヒド、プロピレンからはアセトンが得られる。閉鎖反応系という点からも環境順応型の合成法といえる。

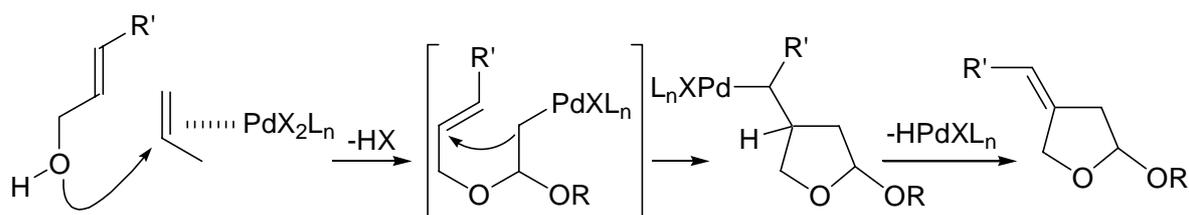
この反応は、最も基本的なアルケンの酸化法の一つで、1894年に philips が、エチレンと化学量論量の塩化パラジウムを水溶液中で反応させるとアセトアルデヒドが生成することを見出した⁴⁾。その後、ドイツの smidt らによってアセトアルデヒドの触媒合成法として、工業プロセスに完成された⁵⁾。塩化パラジウムと銅塩を含む水ジメチルホルムアミド中で用い、分子状酸素存在下で末端アルケンをメチルケトン体に変換する手法は、辻・ワッカー反応⁶⁾として広く有機合成に用いられている。スキーム 1 に示したように、末端オ

Scheme 1.



レフィンのケトン化反応は、パラジウムに π-配位したアルケンに水が求核攻撃を起こし、オキシパラジウム中間体が生成する。その後、パラジウムヒドライドの脱離を経てメチルケトン体が生成する。アルコール類を求核剤として用いると、種々のオレフィンを触媒的にアルコキシ化することができ、有機化学の観点から興味深いといえる。この型の反応では、パラジウムと銅塩の組み合わせにアミド化合物を配位子として組み込むと、触媒効率が向上することを我々の研究室では明らかにしてきた⁷⁾。また、スキーム 2 に示したように、アリルアルコールを求核剤に用い、ビニルエーテル化合物に反応させるとオキシパラジウム中間体が生成する。Pd-C がアリルアルコールのオレフィン部位に挿入・環化することで、π-パラジウム中間体を経てパラジウムヒドライドの脱離の後、含酸素複素環化合物が得られる⁸⁾。

Scheme 2.



オキシパラジウム中間体

本研究では、アミド化合物に変えて、より環境に優しいポリフェノール類を、上に述べた触媒系に組み込むことを検討した。ポリフェノール類は、ワインブームに乗って活性酸素に有効だと言われており、酸化を防ぐ物質であると知られている⁹⁾。しかし、条件によっては、酸素との反応により、スーパーオキシドを生成させ、活性酸素種を生じさせる。つまり、酸化促進作用を示すことが確認されている¹⁰⁾。特に、銅イオンや鉄イオン(II)などの遷移金属イオンの共存下では酸化促進剤として働くことが報告されている¹⁰⁾。我々の研究室では、このポリフェノール類が酸化を防ぐ物質としてではなく、酸化促進剤として働く機能に着目している。つまり、ポリフェノール類を触媒系に用いることで、銅塩が活性化され、酸素取り込み能を活発化し、触媒としての効率を向上させることになると考えている。本研究では、こうした背景の中でワッカー型触媒の高機能化の開発を行うことを目的として、常温、常圧条件下で、大気中の酸素を酸化剤とする環境に優しい新規合成プロセスの開発を行った。本研究では、触媒として酢酸パラジウムと酢酸銅にポリフェノール化合物を組み込んだ触媒を用い、酸素雰囲気下で、アリルアルコール系化合物のビニルエーテル系化合物への付加・環化反応を検討した。その結果、低触媒量、短時間しかも高収率でテトラヒドロフラン環を有する含酸素複素環化合物を得る事を見出した(式1)。



天然に見られる含酸素複素環化合物の一つとして、ごまの成分であるゴマリグナンに含まれるサミンあるいは、セサミンがある。これらは、老化や病気の原因となる物質を取り除く生理活性作用があると知られている。また、メチレノラクトシン等のエキソメチレン単糖類は、グラム陽性菌に対して抗微生物活性を示し、抗腫瘍性物質となる¹¹⁾。このように、リグナン類は抗酸化作用、ある種の薬理作用を持ち、食品保存、新薬開発に利用できると期待されている。近年これらの物質の合成法に関する活発な研究がなされている¹²⁾。本研究で行ったアリルアルコール系化合物とビニルエーテル系化合物を用いたテトラヒドロフラン誘導体のワンポット合成⁸⁾は、これらの研究と呼応する。

参考文献

- 1) Environmentally Benign Oxidation of Alcohols using Transition Metal Catalysts:
触媒を用いたアルコールの酸化反応; (a) C. Jallabert, H. Rivière, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 1215.; (b) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, S. M. Brown, C. J. Urch, *Science*, **1996**, 274.
ルテニウム化合物と酸化剤との組み合わせによるアルコールの酸化反応; (a) R. Tang, S. E. Diamond, N. Neary, F. Mares, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 907.; (b) M. Matsumoto, N. Watanabe, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3435.; (c) C. Bilgrien, S. Davis, R. S. Drago, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3786.; (d) J.-E. Bäckvall, R. L. Chowdhury, U. Karlsson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 473.; (e) K. Kaneda, T. Yamashita, T. Matsushita, K. Ebitani, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1750.; (f) I. E. Markó, P. R. Giles, M. Tsukazaki, I. Chelle-Regnaut, C. J. Urch, S. M. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12661.; (g) T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 2599.; (h) A. Hanyu, E. Takezawa, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5557.; (i) A. Dijksman, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, **1999**, 1591.; (j) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, A. Dijksman, *Catalysis Today*, **2000**, *57*, 157.; (k) A. Miyata, M. Murakami, R. Irie, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7067.
パラジウム触媒を用いたアルコールの酸化反応; (a) T. F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 157.; (b) S. Ait-Mohnd, A. Levina, J. Muzart, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2473.; (c) S. Ait-Mohnd, J. Muzart, *J. Mol. cat. A*, **1998**, *129*, 135.; (d) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6011.; (e) K. P. Peterson, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3185.; (f) T. Nishimura, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6750.; (g) E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7725.; (h) T. Nishimura, N. Kakiuchi, M. Inoue, S. Uemura, *Chem. Commun.*, **2000**, 1245.; (i) K. Kaneda, M. Fujii, K. Morioka, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4502.; (j) M. Hayashi, K. Yamada, S. Nakayama, H. Hayashi, S. Yamazaki, *Green Chemistry*, **2000**, *2*, 257.; (k) M. Hayashi, H. Kawabata, S. Shimono, A. Kakehi, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2591.; (l) Y. H. Kim, J. Y. Choi, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8771.; (m) S.-I. Murahashi, H. Mitsui, T. Watanabe, S. Zenki, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1049.; (n) S.-I. Murahashi, N. Yoshimura, T. Tsumiyama, T. Kojima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5002.
上記以外の遷移金属を用いたアルコールの酸化反応; (a) T. Iwahama, S. Sakaguchi, Y. Nishiyama, Y. Ishii, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6923.; (b) C. Döbler, G. M. Mehlretter, U. Sundermeier, M. Ecker, H.-C. Militzer, M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8447.; (c) K. Sato, M. Aoki, J. Takagi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12386.; (d) H. Tohma, S. Takizawa, T. Maegawa, Y. Kita, *Angew. Chem., Int. Engl.*, **2000**, *39*, 1306.

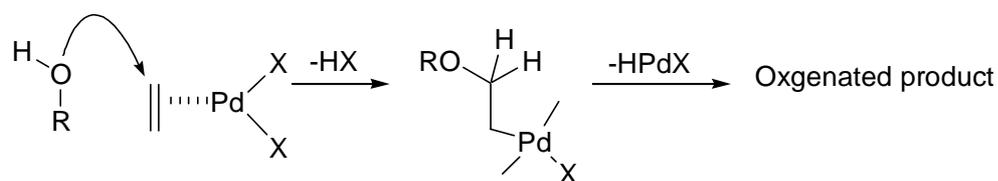
- 2) (a) R. A. Sheldon *Chemtech* **1994**, 38-47.; (b) R. A. Sheldon, *Journal of Molecular Catalysis A*: **1996**, *107*, 75-83.; (c) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arend, G. Papadogianakis, R. A. Sheldon, *Applied Catalysis A*: **2000**, 435-442.
- 3) (a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, and A. Sabel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engle.* **1962**, *1*, 80.; (b) J. Tsuji. Palladium Reagents and Catalysts, Innovation in Organic Synsis; hohn Wiley & Sons. New York, 1995, pp. 19-124.
- 4) F. C. Philips, *Am. Chem. J.* **1894**, *16*, 255.
- 5) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, S. Sieber, J. Seldmeier, A. Sabel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engle.*, **1962**, *1*, 80.
- 6) (a) J. Tuji, *Synthesis*, **1984**, 369.; (b) J. Tsuji, H. Nagashima, H. Nemoto, *Org. Synth.* **1989**, *62*, 9.
- 7) T. Hosokawa, T. Nomura, S.-I. Murahashi, *J. Organometallic Chem.*, **1998**, *551*, 387.
- 8) K. Fugami, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 809.
- 9) (a) C. T. Saucier, A. L. Waterhouse, *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 4491-4494.; (b) M. C. Nicoli, S. Calligaris, L. Manzocco, *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, *48*, 4576-4580.; (c) K. Nakagawa, M. Ninomiya, T. Okubo, N. Aoi, L. R. Juneja, M. Kim, K. Yamanaka, T. Miyazawa, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 3967-3973.; (d) K. Fukuhara, I. Nakanishi, T. Shimada, K. Ohkubo, K. Miyazaki, W. Hakamata, S. Urano, T. Ozawa, O. Haruhiko, N. Miyata, N. Ikuta, S. Fukuzumi, *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 81-86.; (e) P. Pedrielli, L. H. Skibsted, *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 7138-7144.; (f) S. Valcic, J. A. Burr, B. N. Timmermann, D. C. Libler, *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 801-810.
- 10) (a) C. Li, B. Xie, *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, *48*, 6362-6366.; (b) Gow-Chin Y., C. Hui-Yin, *J. Agric. Food Chem.*, **1995**, *43*, 27-32.; (c) F. Hayakawa, T. Kimura, N. Hoshino, T. Ando, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1999**, *63*, 1654-1656.; (d) S. Valcic, A. Muders, N. E. Jacobsen, D. C. Liebler, B. N. Timmermann, *Chem. Res. Toxicol.* **1999**, *12*, 382-386.
- 11) (a) P. K. Mandal, G. Maiti, and S. C. Roy, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2829-2834.; (b) H. Kiyoto, K. Mori, *Biotech. Biochem.*, **1992**, *50*, 11, 1760-1768.; (c) H. M. Hull, R. G. Jones, D. W. Knight, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1779-1787.
- 12) (a) X. Lu, G. Zhu, Z. wang, *Synlett.*, **1988**, 115.; (b) H. M. Hull, R. G. Jones, D. W. Knight, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1779-1787.; (c) G. Maiti, S. Adhikari, S. C. Roy, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *36*, 6731-6732.; (d) C. Maiti, S. Adhikari, S. C. Roy, *ibid.*, **1994**, *35*, 3985-3986.; (e) S. Adhikari, S. Roy, *ibid.*, **1992**, *40*, 6025-6026.; (f) S. C. Roy, K. K. Rana, C. Guin, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3242-3248.; (g) T. Wirth, K. J. Kulicke, G. Fragale, *ibid*, **1996**, *61*, 2686-2689.; (h) H. M. Hull (née Bradley), R. G. Jones, D. W. Knight, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 857-861.

2章. ワッカー型触媒によるシナミルアルコールとビニルエーテルとの反応¹⁾ 触媒システムの高機能化

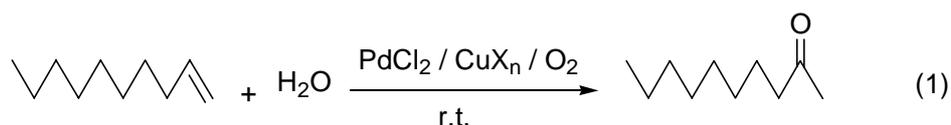
2.1 緒言

一般的にオレフィンに酸素求核体が付加する反応では、スキーム 1 に示すようにオキシパラジウム化反応に続き、パラジウムが 位の水素を引き抜きパラジウムヒドリドの脱離を経て進行する. このアルケンの酸化反応システムを用いて式 1- に示したように、高級

Scheme 1.



末端アルケンを *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶媒中で水と反応させるとメチルケトン体が得られる²⁾. 最近、*N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) 溶媒中で、式 1- で示したように PdCl₂ と Cu(OAc)₂ とを用いた触媒系が良好な結果を示す事が Smith らにより報告されている³⁾. 我々も PdCl₂ と Cu(OAc)₂ 触媒に *N,N'*-ジメチルプロピレンウレア (DMPU) あるいは、シュウ酸ジアミド ((*R,R*)-oxamide) 等のアミド化合物を用いることにより触媒活性の向上を得ている(式 1- , ⁴⁾).

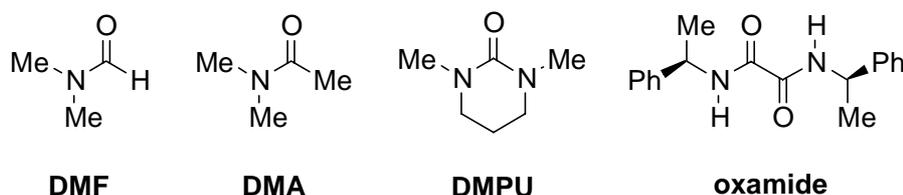


PdCl₂ : CuCl (1 : 2) / DMF - H₂O 73 %²⁾

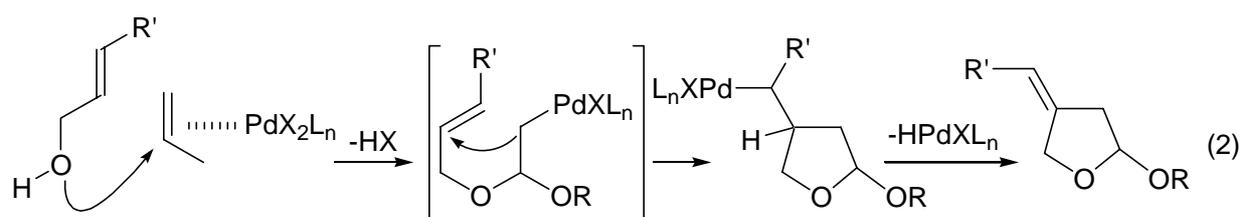
PdCl₂ : Cu(OAc)₂ (1 : 2) / DMA - H₂O 84 %³⁾

PdCl₂ : Cu(OAc)₂ : DMPU (1 : 1 : 0.4) / CH₃CN-H₂O 82 %

PdCl₂ : Cu(OAc)₂ : oxamide (1 : 1 : 0.4) / CH₃CN-H₂O 88 %⁴⁾



オレフィン化合物としてビニルエーテルを用いアリルアルコールを求核剤とした同様の反応で、オキシパラジウム中間体の Pd-C がアリルアルコールのオレフィン部位に挿入するならば、式 2 に示すようにテトラヒドロフラン誘導体が生成する。この式 2 に示すワッカー型反応は、内本・大島⁵⁾らによって報告されているが、Pd(OAc)₂ を反応剤とする化学量論反応のため触媒効率も充分ではない。ここではこの反応を選び、ワッカー型反応の触媒機能の向上を計った。上に述べたようにパラジウムと銅塩の触媒系にアミド系化合物を用いると触媒効率が向上することが認められている。そこでまず、これらの配位子を用いることにより触媒システムの高機能化を目指し反応条件の検討を行った。



オキシパラジウム中間体

2.2 結果と考察

2.2.1 アミド系配位子の効果

式 3 に示すように Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ 触媒にアミド系化合物である DMPU (2)、oxamide (3) を用い、シンナミルアルコールとエチルビニルエーテルを式 3 に示すように、酸素雰囲気下、室温で反応を行ったところ反応生成物 1 を得た。結果は Table 1 に示したように明らかに DMPU (2) や oxamide (3) を組み込むことで、触媒効率が向上することが分かった (entries 3~7)。

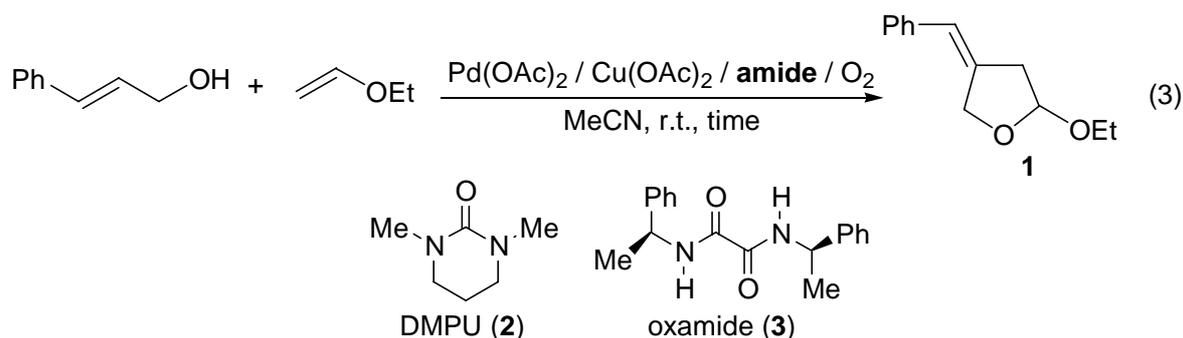


Table 1. Addition of amide to the catalyst system.^a

| entry | amide | mol% | time (h) | yield (%) ^b | note |
|----------------|--------|------|----------|------------------------|------------------|
| 1 ^c | no use | — | 192 | no reaction | 02-1107(km 258) |
| 2 | no use | — | 5 | 53 | 00-0116 (No. 80) |

Table 1. (continued)

| | | | | | |
|---|---|----|---|----|-----------------|
| 3 | 2 | 10 | 5 | 84 | 00-0116 (No.79) |
| 4 | 2 | 4 | 1 | 78 | 00-0127 (No.83) |
| 5 | 2 | 10 | 2 | 88 | 99-0712 (No.60) |
| 6 | 3 | 4 | 1 | 83 | 99-1129 (No.72) |
| 7 | 3 | 4 | 5 | 92 | 99-1022 (No.69) |

^aPd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and DMPU (12.8 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for the 1 hour at room temperature. ^bThe yield of product **1** was determined by GLC using an internal standard of tetraethylene glycol dimethyl ether (TEGDE). ^cAbsence Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂, and additive *p*-toluene sulfonic acid.

2. 2. 2 カテコール系配位子の効果

天然に多く存在するポリフェノール類は、酸化を防ぐ物質であると知られている。たとえば、茶カテキンは、殺菌作用、発ガン抑制作用など抗酸化作用に由来する多彩な生理活性をもつと報告されている⁶⁾。ところが、Cu²⁺が共存すると逆に、不飽和脂肪酸の酸化やDNA鎖の切断など酸化促進作用をすることが報告されている⁷⁾。この一見相反するような反応性が、どのような機構で起こるのかは不明であるが、Cu²⁺と酸素、カテキンの存在によって過酸化水素が発生することから⁷⁾、カテキンに代表されるポリフェノールが酸化促進作用を持つと考えられる。そこで、単純ポリフェノールであるカテコールを用いたPd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カテコールの触媒系でアセトニトリル溶媒中、シンナミルアルコールとエチルビニルエーテルを用いて酸素雰囲気下で反応を行ったところ、式4の反応が良好に進行し、反応生成物としてベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体**1**を得ることを見出した。その結果はTable 2に示したように、カテコールを用いない系に比べ、明らかに触媒効率が、上昇した (entry 2)。また、パラジウムの量を2 mol% まで低下させても触媒効率は、向上することが分かった (entry 3)。この結果は、先に述べたアミド系化合物を組み込んだ結果よりも優れている。

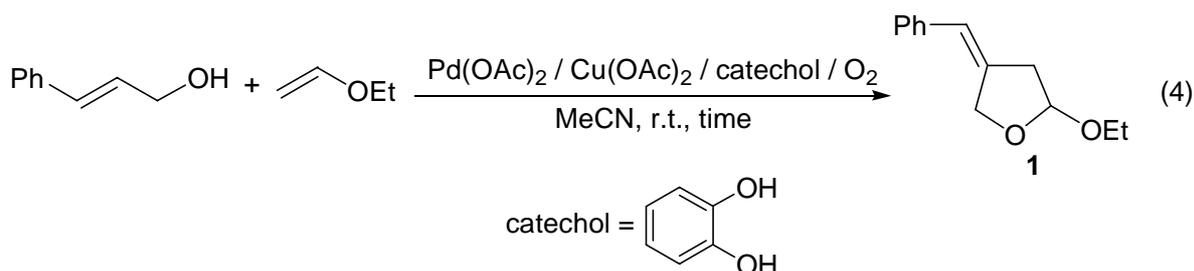
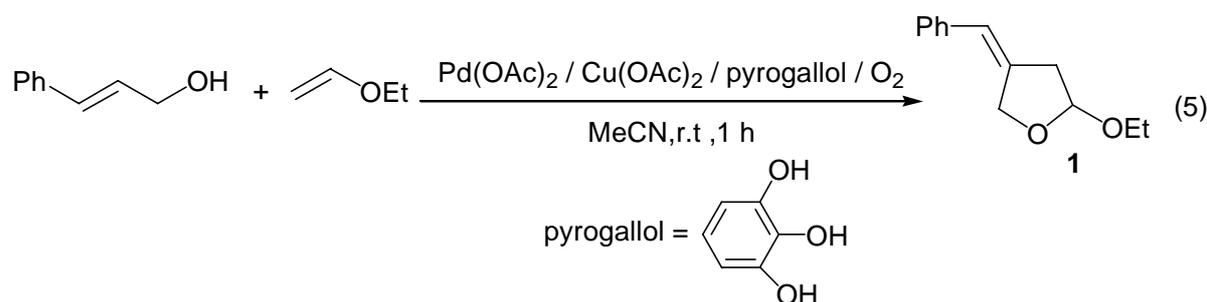


Table 2. Addition of catechol to the catalyst system.^a

| entry | Pd(OAc) ₂ / Cu(OAc) ₂ (mol%) | catechol (mol%) | time (h) | yield (%) ^b | note |
|-------|--|-----------------|----------|------------------------|------------------|
| 1 | 10 | — | 1 | 48 | 98-1005 (No. 32) |
| 2 | 10 | 10 | 1 | 84 | 98-1005 (No. 31) |
| 3 | 2 | 4 | 24 | 92 | 98-1016 (No. 37) |

^a Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for the 1 hour at room temperature. ^bThe yield of product **1** was determined by GLC using an internal standard of tetraethylene glycol dimethyl ether (TEGDE).

次に、Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / ピロガロールを触媒として用い、式 5 の反応を行った。結果は Table 3 に示したように、10 mol% の酢酸パラジウムに対して 1/2 等量である 5 mol%

**Table 3.** Addition of pyrogallol to the catalyst system.^a

| entry | Pd(OAc) ₂ / Cu(OAc) ₂ (mol%) | pyrogallol (mol%) | yield (%) ^b | note |
|-------|--|-------------------|------------------------|------------------|
| 1 | 10 | — | 48 | 98-1005 (No. 32) |
| 2 | 10 | 10 | 46 | 98-1013 (No. 35) |
| 3 | 10 | 5 | 65 | 98-1014 (No. 36) |
| 4 | 10 | 2.5 | 53 | 99-0302 (No. 54) |

^a Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and pyrogallol (18.2 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for the 1 hour at room temperature. ^bThe yield of product **1** was determined by GLC using an internal standard of tetraethylene glycol dimethyl ether (TEGDE).

のピロガロールを触媒として用いると触媒効率が向上するが、カテコールを用いた場合よりも劣った (entry 3). このように、カテコールとピロガロールの作用は明らかに異なることが分かった.

置換基効果

置換基効果を検討するために、Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ 触媒に、種々の置換基を持つカテコール類を用いて、式 6 の反応を行った. Table 4 に示したように、カテコールの置換基は触媒効率に著しい影響を与えないが、電子吸引性置換基を有するカテコールは、より効果的である (entries 7、8、9、11). それに比べ、電子供与性置換基を有するカテコールの効果は低い (entries 3、15、16). 立体障害の影響を調べるため、3,5-ジ-*t*-ブチル-カテコールを用いて行ったが顕著な影響はみられなかった (entry 13).

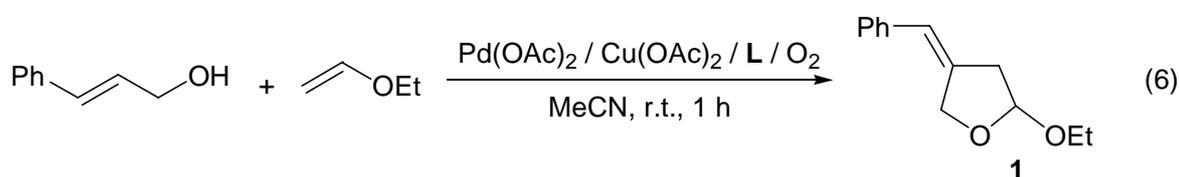
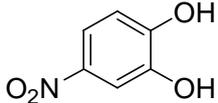
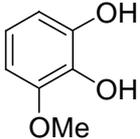
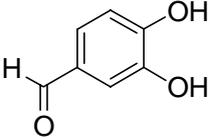
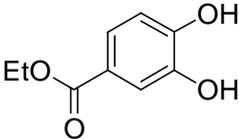
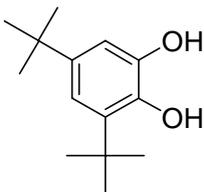
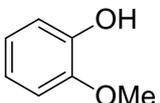
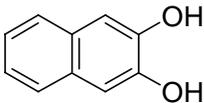
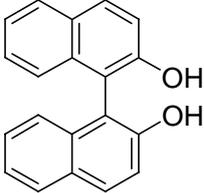


Table 4. Addition of various catechols to the catalyst system.^a

| entry | Ligand | mol% | yield (%) ^b | note |
|-------|--------|------|------------------------|-----------------|
| 1 | no use | — | 48 | 98-1005 (No.32) |
| 2 | | 10 | 84 | 98-1005 (No.31) |
| 3 | | 10 | 46 | 98-1013 (No.35) |
| 4 | | 10 | 77 | 98-1005 (No.33) |
| 5 | | 15 | 88 | 00-0419 (No.93) |
| 6 | | 10 | 67 | 99-0325 (No.58) |
| 7 | | 10 | 86 | 98-1116 (No.45) |

Table 4. (continued)

| | | | | |
|----|---|----|----|-------------------|
| 8 |  | 10 | 84 | 98-1207 (No.48) |
| 9 |  | 10 | 84 | 99-0302 (No.57) |
| 10 |  | 10 | 83 | 99-0326 (No.59) |
| 11 |  | 10 | 86 | 98-1029 (No.38) |
| 12 |  | 10 | 77 | 98-1112 (No. 44) |
| 13 |  | 15 | 78 | 00-1108 (No. 101) |
| 14 |  | 10 | 70 | 98-1009 (No.34) |
| 15 |  | 10 | 60 | 99-0302 (No.55) |
| 16 |  | 10 | 67 | 99-0219 (No.52) |

^aPd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature.

^bThe yield of product 1 was determined by GLC using tetraethylene glycol dimethyl ether as an internal standard.

溶媒効果

$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Cu}(\text{OAc})_2 /$ カテコールの触媒を用い、アセトニトリル溶媒に代え 1,2-ジクロロエタン、酢酸エチルをそれぞれ用いて反応を行った (式 7)。また、水を捕獲する能力のあるエチルオルソフォーマートを用いた場合についても検討した。結果は、Table 5 に示したようにアセトニトリル以外の溶媒を用いても反応は進行するが、アセトニトリルよりも良くないことが分かった。溶媒としてアセトニトリルを用いた場合は、アセトニトリル原子の非共有電子対のパラジウムへの配位が、触媒活性種を安定化させるため、触媒効率が良いと思われる。エチルオルソフォーマートを溶媒として用いると 42 %の収率で、反応生成物 1 を得ることができたが、シンナミルアルコールがエチルオルソフォーマートに付加する副反応が起こった (entry 5)。

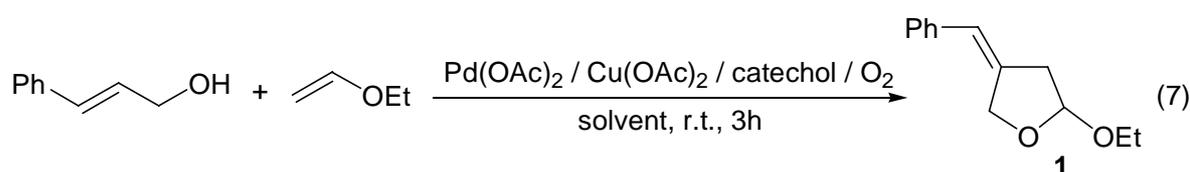


Table 5. The solvent effect for the synthesis of **1**.^a

| entry | catechol (mol%) | solvent | yield (%) ^b | note |
|-------|-----------------|-------------------------------------|------------------------|-----------------|
| 1 | — | $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | 8 | 98-0604 (No.13) |
| 2 | 10 | $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ | 30 | 98-0605 (No.14) |
| 3 | — | EtOAc | 9 | 98-0608 (No.15) |
| 4 | 10 | EtOAc | 26 | 98-0610 (No.16) |
| 5 | 10 | $\text{CH}(\text{OEt})_3$ | 42 | 00-1019 (No.99) |

^aAll reaction were performed in the 1.0 mL of solvents at room temperature for 3 hours in the presence of 10 mol% of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, and catechol under O_2 . ^bDetermined by GLC analysis used tetraethylene glycol dimethyl ether as internal standard.

温度効果

温度効果を調べるためここでは、Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カルボエトキシカテコール(4)の触媒を用い、反応温度をそれぞれ 0、25、50 として式 8 の反応を行った。Table 6 に結果を示したように、この触媒系は 25 の温度で使用するのが最適であることが分かった (entry 2)。高温で反応を行うと触媒活性が失活すると思われる。

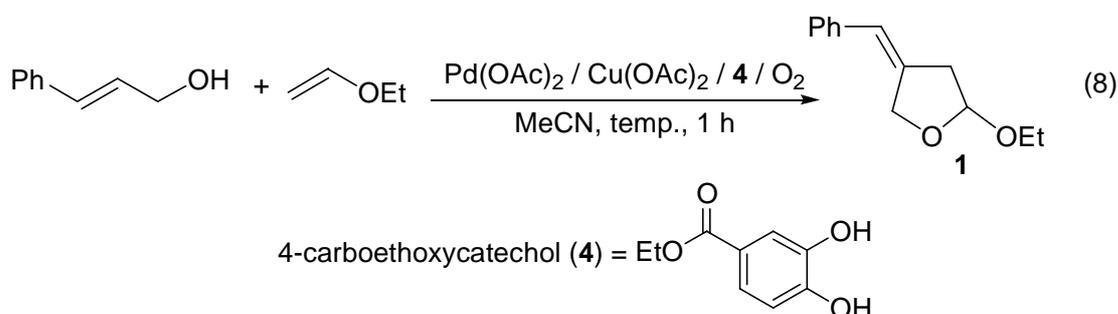


Table 6. Temperature effect for the synthesis of **1**^a.

| entry | temperature () | yield (%) ^b | note |
|-------|-----------------|------------------------|-------------------|
| 1 | 0 | 40 | 02-0716-1 (km228) |
| 2 | 25 | 78 | 98-1111 (No.43) |
| 3 | 50 | 29 | 02-0716-2 (km229) |

^aPd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and 4-carboethoxycatechol (18.2 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for the 1 hour at room temperature. ^bThe yield of product **1** was determined by GLC using an internal standard of tetraethylene glycol dimethyl ether (TEGDE).

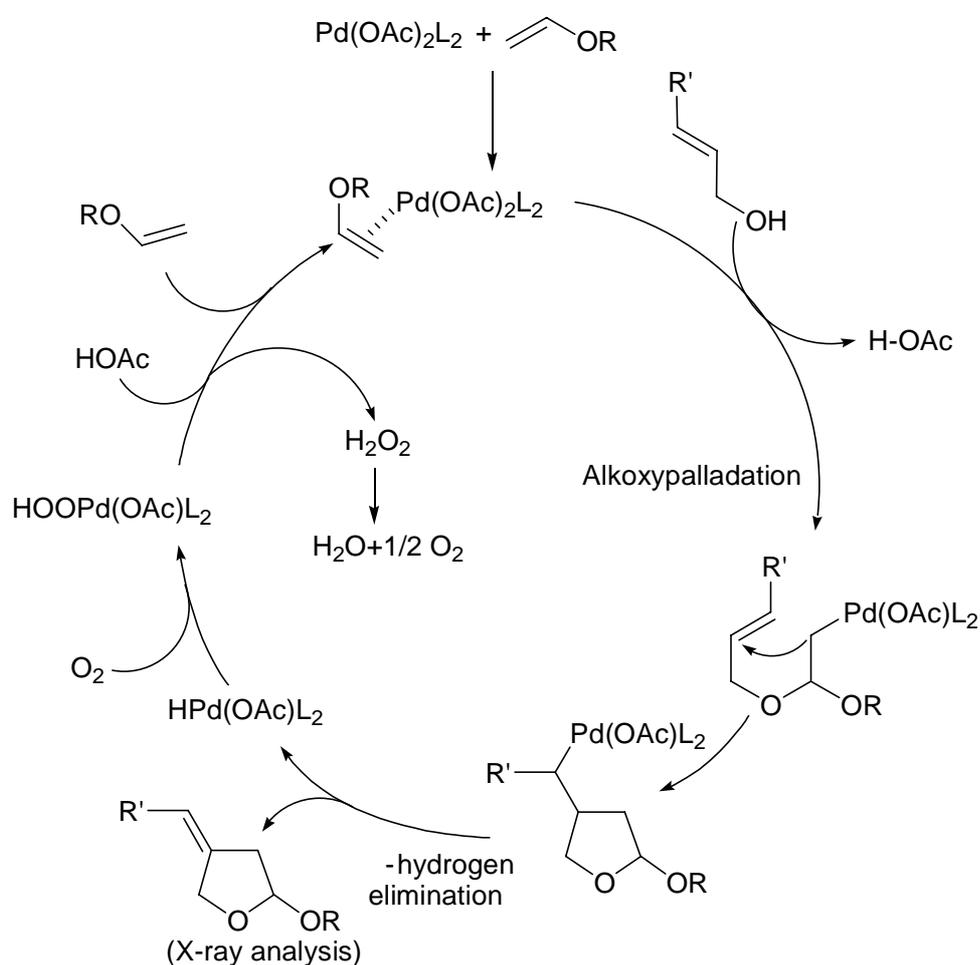
酸素吸収量の測定

この反応では分子状酸素が反応剤として関与する。このことを明確にするために、酸素吸収量の時間変化を測定した。ガスビュレットに充填した酸素を用いて、カテコールを用いた Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カテコール触媒システム (entry 2) とカテコールを用いない Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ 触媒システム (entry 1) で酸素吸収量を観察した。測定結果を図 1 に示した。反応開始直後から酸素は徐々に吸収された。カテコールを用いた場合は、理論値 1.08 mmol に対してほぼ同じ量にあたる 1.18 mmol の酸素が使用されている (entry 2)。カテコールを用いない場合もほぼ理論値の酸素が吸収された (entry 1)。

触媒サイクル

本反応は、2 価パラジウム塩なしでは進行しない (Table 1). しかも、Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カテコールの触媒系を用いると低触媒量 (Table 2) や低温 (Table 6) でも反応は進行した. また、銅塩以外の金属塩でも共触媒としてカテコールを用いることで、反応性が向上した (4. 2. 1, Table 4). しかし、塩化パラジウムを触媒に用いると反応は進行しなかった (4. 2. 2, Table 7). これは、オキシパラジウム化段階で生成する酸によるものと思われる. すなわち、PdCl₂ 触媒を用いると強酸である HCl が生成し、副反応が進行してしまうためと考えられる.

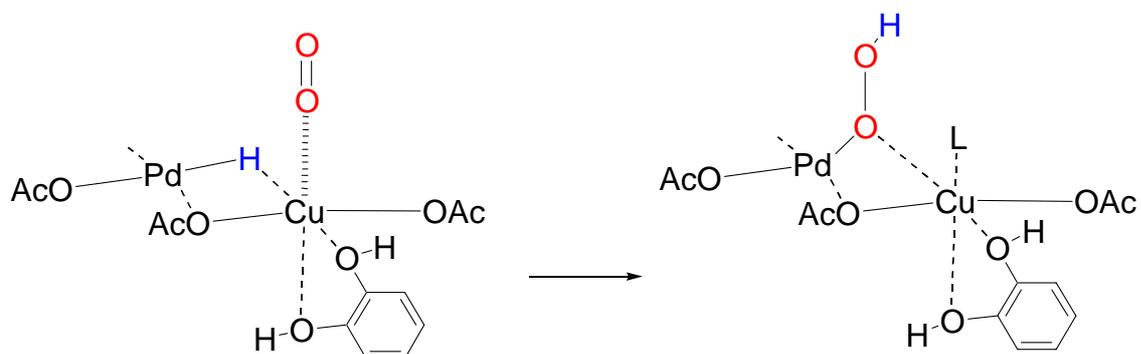
Scheme 2.



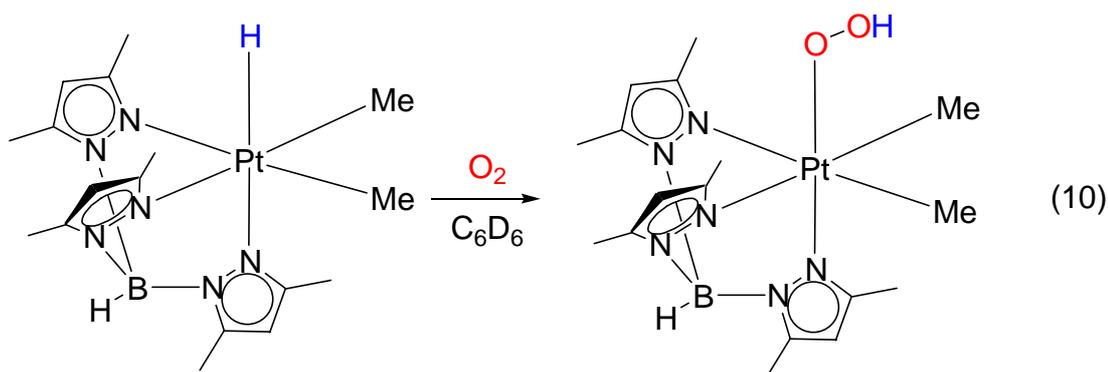
スキーム 2 に、パラジウム触媒によるアリルアルコールとアルケンの付加-環化によるテトラヒドロフラン誘導体の生成経路を示した. パラジウムへの配位により電子密度が低下したアルケンにアリルアルコールが求核攻撃し、アルコキシパラジウム化する. その後、Pd-C がアリルアルコールのオレフィン部位に挿入-環化することで、テトラヒドロフラン誘導体を得られる. それと同時に、パラジウムヒドライドが形成される. その後、分子状酸素により複核錯体を形成しているパラジウムヒドライドは、酸化されパラジウムヒドロペル

オキシドを形成する^{8, 9)}。パラジウムヒドロペルオキシドは副生する HOAc と反応し、過酸化水素を生じると同時に Pd(OAc)₂ を再生する。これに再びアルケンが配位して触媒サイクルが、形成される¹⁰⁾。カテコールを触媒系に用いると触媒効率が上昇するのは、スキーム 3 に示したように、カテコールが配位した銅塩がパラジウムと複核錯体を形成し、酸素分子の取り込み能を促して、パラジウムヒドrideの酸素化を促進させることによるものと考えられる。

Scheme 3.



2 価パラジウム触媒を用いたアルコールの酸化反応において、パラジウムヒドロペルオキシドが反応に関与しているという報告^{8, 9)}がある。また、式 10 に示すように、白金ヒドride錯体と分子状酸素との反応から白金のヒドロペルオキシド錯体が単離されたという報告もある¹¹⁾。これらのこともパラジウムヒドロペルオキシドの生成を支持するものと思われる。



2.3 実験の部

General. All melting points were measured on a Yanaco micro melting point apparatus and were uncorrected. NMR spectra were recorded on a Varian UNITY INOVA 400 (^1H NMR, 399.91 MHz; ^{13}C NMR, 100.56 MHz) instrument for solutions in CDCl_3 with Me_4Si as an internal standard; the following abbreviations are used; s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, qui: quintet, sex: sextet, m: multiplet; and br: broad. X-ray analysis were performed on Rigaku AFC7R diffractometer with graphite monochromated Mo K radiation ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) and rotating anode generator. Infrared spectra were measured on a JASCO FTIR-610 spectrometer. Elemental analyses of product mixtures were performed on Elementar VarioEL III. GLC analyses were performed on a Shimadzu GC-17A instrument by using DB-1 glass capillary column (0.25 mm x 30 m) under the conditions of injection temperature (200 °C), column temperature (60 - 250 °C), and nitrogen gas pressure (0.5 kg/cm²) with flame-ionization detectors and helium as carrier gas. Mass spectrum was obtained on a Shimadzu GCMS-QP5050 gas chromatograph-mass spectrometer at 0.7 eV by using DB-1 glass capillary column (0.25 mm x 30 m) under the conditions of injection temperature (200 °C), column temperature (60 - 250 °C), and helium gas pressure (0.5 kg/cm²). GLC yields were determined using tetraethylene glycol dimethyl ether as an internal standard. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed with Merck silica gel 60 F-254 plates. Column chromatography was performed with Merck silica gel 60.

Materials. Allyl alcohol, *trans*-cinnamyl alcohol, copper(II) acetate, tetraethylene glycol dimethyl ether, and *n*-hexane were commercially available from Wako Pure Chemical Industries, Ltd. *n*-Butyl vinyl ether, ethyl vinyl ether, palladium acetate pylocatechol, pylogallol, and acetonitrile were commercially available from Nakarai Tesque, Inc. 4-Nitrocinnamyl alcohol, *N*-vinyl-folmamide, ethylene glycol were commercially available from Aldrich. Crotyl alcohol, vinyltrimethoxysilane, 2-vinyloxy-tetrahydropyran were commercially available from TOKYO KASEI KOGYO, co. Ltd.

The synthesis of 4-(*Z*)-4-Benzylidene-2-ethoxytetrahydrofuran (1). Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The yield of product **1** was determined by GLC using tetraethylene glycol dimethyl ether as an internal standard; bp (bulb-to-bulb) 145-146 °C (1 mmHg); R_f = 0.62 (SiO₂, EtOAc / *n*-hexane = 1 / 20); IR

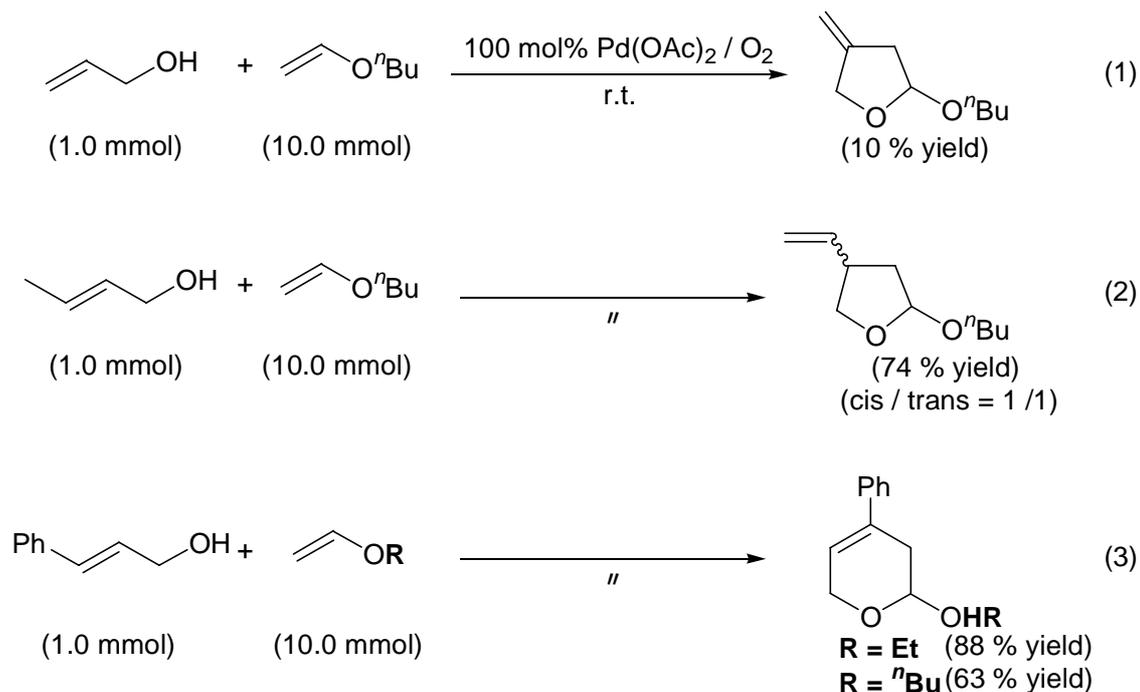
(neat) 3053, 3025, 1739, 1598, 1184, 1095, 1032, 997 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.21 (t, $J=7.11$ Hz, 3 H, CH_3) 2.72 (d, $J=16.23$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{C}^*\text{H}$), 2.94 (dd, $J=16.23$, 5.17 Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{C}^*\text{H}$), 3.50 (dq, $J=9.33$, 7.11 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.77 (dq, $J=9.33$, 7.11 Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.69 (s, 2 H, $=\text{CCH}_2\text{O}$), 5.23 (d, $J=5.17$ Hz, 1 H, C^*H) 6.42 (s, 1 H, CH-Ph), 7.12 (t, $J=7.25$ Hz, 2 H, Ph) 7.19 (d, $J=7.25$ Hz, 1 H, Ph) 7.33 (t, $J=7.25$ Hz, 2 H, Ph); ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) 15.1 (CH_3), 41.1 ($\text{CH}_2\text{C}^*\text{H}$), 62.5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 67.8 ($=\text{CCH}_2\text{O}$), 101.9 (C^*H), 121.5 (CH-Ph), 126.4 (Ph), 127.7 (Ph), 128.3 (Ph), 137.3 (Ph), 138.9 ($=\text{CCH}_2\text{C}^*\text{H}$); GCMS m/e 204 (M^+); Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 76.44; H, 7.90. Found: C, 76.32; H, 6.49.

Measurement of O_2 Uptake of Pd-catalyzed reaction of *trans*-cinnamyl alcohol and ethyl vinyl ether. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.6 mg, 0.025 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4.6 mg, 0.025 mmol), and catechol (5.5 mg, 0.05 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O_2 . *n*-Buthyl vinyl ether (721 mg, 10 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (335 mg, 2.5 mmol) was added successively, and the solution was stirred at room temperature under oxygen atmosphere. The uptake of oxygen was measured by gas burette. The results are given Figure 1.

3章．ワッカー型触媒によるシンナミルアルコールとビニルエーテルとの反応 テトラヒドロフラン誘導体の構造決定

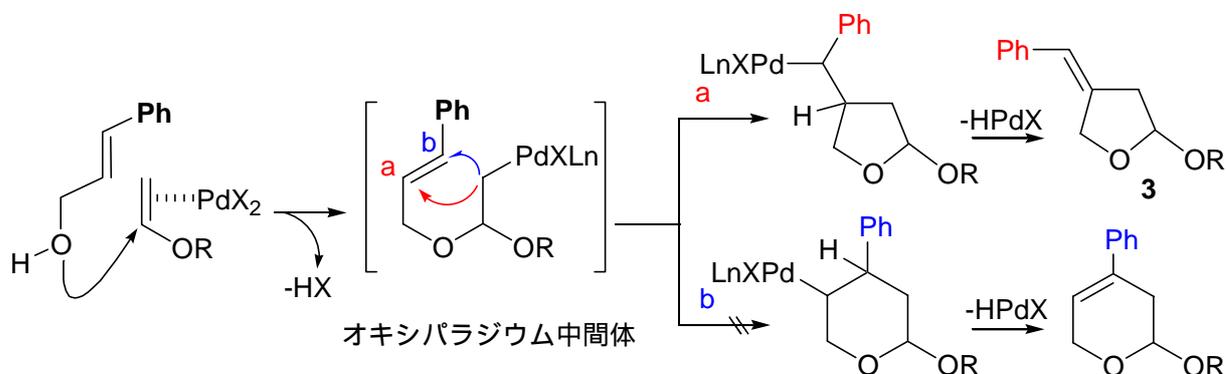
3.1 緒言

前章で述べたアリルアルコールとビニルエーテルの反応の基本形は、Pd(OAc)₂を化学量論量用いる反応例として、内本・大鷲らによって報告されている⁵⁾。その代表的結果を式1

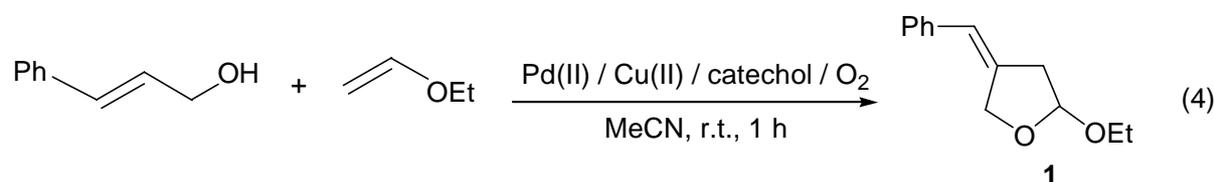


~3に示した。これらの結果に比べて、先の章で述べたように本研究では、明らかに触媒効率の向上を計ることに成功した。大鷲らは式3の反応では、下記のスキーム1に示す経路bにより、6員環化合物であるピランが生成するとしている。この点を確認するために

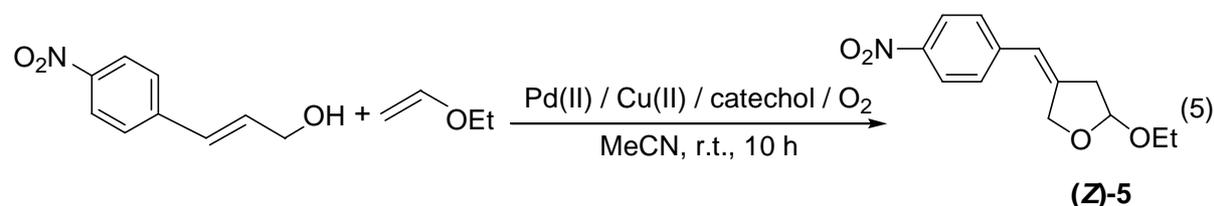
Scheme 1.



大鷗らが用いたシナミルアルコールとエチルビニルエーテルとの反応を式 4 の条件で、行った。この反応生成物を NMR 分光計で詳しく調査した。結果は、以下の通りである。反応生成物は、スキーム 1 の経路 a を経て生成する Z 体の構造を持つ 5 員環のテトラヒドロフラン誘導体 1 であることが判明した。



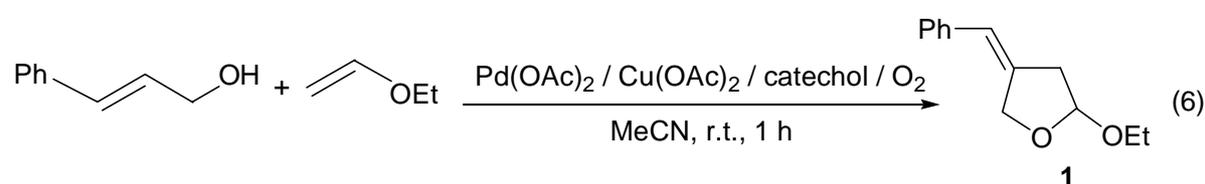
さらに、4-ニトロシナミルアルコールとエチルビニルエーテルとの反応生成物を用いて、単結晶 X 線構造解析を行った。式 5 に示すように、この場合も 5 員環のテトラヒドロフラン誘導体 (Z)-5 であることが判明した。この章では、その結果の詳細を報告する。



3. 2 結果と考察

3. 2. 1 ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体の構造

$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Cu}(\text{OAc})_2 /$ カテコールの触媒システムを用い、アセトニトリル溶媒中、シナミルアルコール (134 mg, 1.0 mmol) とエチルビニルエーテル (283 mg, 4.0 mmol) を酸素雰囲気下で 1 時間攪拌して反応を行い、反応生成物 1 をガスクロ収率 84 % で得た (式 6)。



INADEQUATE スペクトルによる反応生成物の構造決定

化合物 1 約 10 mg を 0.6 mL のクロロフォルム-*d* に溶解する。 ^1H NMR スペクトル、 ^{13}C NMR スペクトル及び DEPT 法の組み合わせにより、1 個のメチル、3 個のメチレン、7 個のメチンと 2 個の 4 級炭素の存在を確認した¹²⁾。その後、2D-NMR 法である tocsy、

ghmqcによりその平面構造を推定した¹³⁾. 続いて化合物 1 約 500 mg を 0.4 mL のクロロフォルム-*d*に溶解し、INADEQUATE スペクトル測定を行った¹⁴⁾. 結果を Table 1 に示す.

Table 1. 100MHz NMR structure assignment of **1**.

| carbon atom | carbon chem shift ^a | carbon type ^b | ¹ H chem shift ^c | neighbors ^d (J_{CC}) ^e |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|--|--|
| C4 | 138.98 | C | | 121.55 (71) 67.85 (42) 41.12 (42) |
| Ph | 137.34 | C | | 121.55 (57) |
| Ph | 128.39 | CH | 7.3 | |
| Ph | 127.78 | CH | 7.1 | |
| Ph | 126.40 | CH | 7.2 | |
| C6 | 121.55 | CH | 6.4 | 138.98 (71) 137.34 (57) |
| C2 | 101.93 | CH | 5.2 | 41.12 (42) |
| C5 | 67.85 | CH ₂ | 4.7 | 138.98 (42) |
| C1' | 62.56 | CH ₂ | 3.6 | 15.13 (34) |
| C3 | 41.12 | CH ₂ | 2.8 | 138.98 (42) 101.93 (42) |
| C2' | 15.13 | CH ₃ | 1.2 | 62.56 (34) |

^aPpm downfield from TMS internal standard. ^bObtained from DEPT experiment.

^cObtained from ghmqc experiment. ^dIn ppm obtained from INADEQUATE experiment. ^eIn Hz, from INADEQUATE experiment.

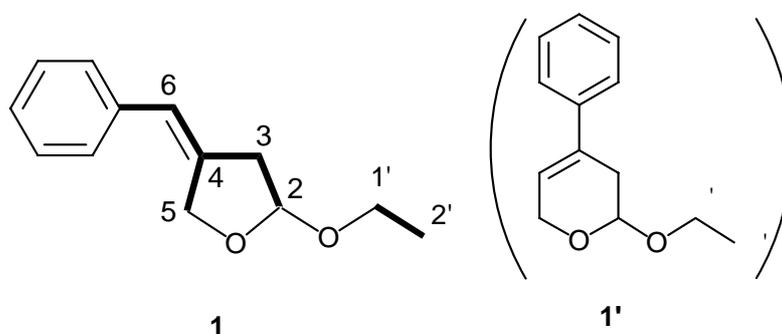


Figure 1. The bold-line indicates the correlation in the 2D-INADEQUATE.

Table 1 に示したように、C4 は C3 と C5 それぞれとカップリング定数 42 Hz で相関関係があり、C6 とともカップリング定数 71 Hz と相関関係がある. 前もって帰属されている C2 から出発すると、C2 - C3 - C4 - C5 と炭素結合を関連付けることが出来た¹⁴⁾(図 1). このことからこの反応生成物は、フラン骨格を持つ化合物 **1** であり、6 員環化合物 **1'**ではこの結果は説明できない.

NOESY スペクトルによる反応生成物の構造決定

化合物 1 約 10 mg を 0.6 mL のクロロフォルム-*d* に溶解し、脱気した条件下、NOESY スペクトル測定¹⁵⁾を行った。図 2 に示したように、H6 は H3 と相関関係が見られることによって、NOESY スペクトル測定からも、この反応生成物 1 は *Z* 体の構造であることが分かった。

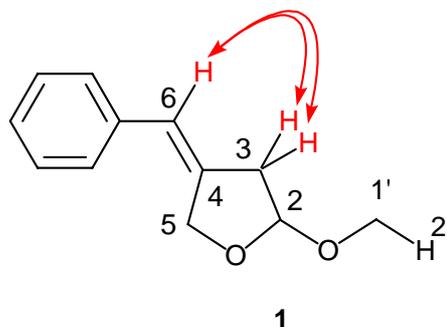


Figure 2. The arrows indicate the nOe effects from 2D-NOESY.

次に、Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カテコールを触媒システムとして用い、4-ニトロシナミルアルコール (179 mg, 1.0 mmol) とエチルビニルエーテル (283 mg, 4.0 mmol) を酸素雰囲気下で 10 時間攪拌して反応を行った。その結果、対応する黄色粉体生成物 (**Z**)-5 (241 mg, 96 %yield) を得た。先の例で述べたように、この場合もカテコールを用いることで、低触媒量、短時間、高収率で生成物 (**Z**)-5 を得ることが出来た (entry 1)。

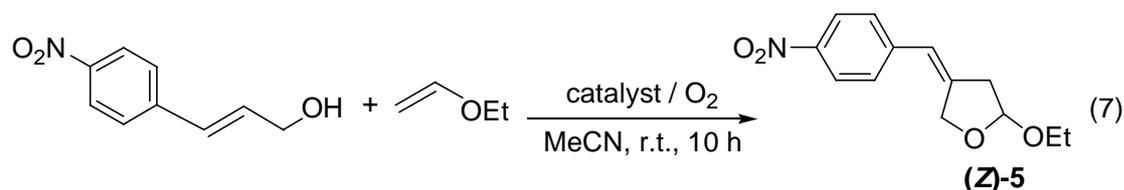


Table 2. Synthesis of (**Z**)-5 catalyzed by Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / catechol.^a

| entry | catechol (mol%) | Pd(OAc) ₂ / Cu(OAc) ₂ (mol%) | yield (%) | note |
|-------|-----------------|--|-----------|-----------------|
| 1 | 10 | 5 | 96 | 01-1121 (km192) |
| 2 | — | 5 | 15 | 02-0830 (km239) |

^a Pd(OAc)₂ (11.5 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.4 mg, 0.05 mmol), and catechol (10.2 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283.0 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and 4-nitro-*trans*-cinnamyl alcohol (179 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for the 10 hours at room temperature, filtration through Florisil column (11 mm x 80 mm 2.8g, *n*-hexane) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave (**Z**)-5 (241 mg, 96 % yield).

単結晶 X 線構造解析¹⁾

単結晶 X 線構造解析を行うため、反応生成物 (*Z*-5) の単結晶単離を目指した。反応生成物 156 mg を酢酸エチルとヘキサン (1/5) の混合溶媒に溶解させ密封後、冷蔵庫内に放置したところ、一週間後単結晶を得た。図 1 に示した単結晶 X 線構造解析の結果から、生成物 (*Z*-5) は、*Z* 体のフラン骨格を持つ化合物 2-Ethoxy-4-(*Z*-4-(4-nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran) (*Z*-5) であると構造決定した。従ってこの反応で得た反応生成物においても、先に述べた内本・大鷲らの反応からの報告例⁵⁾から予想されたピラン骨格の 6 員環化合物ではなく *Z* 体の 5 員環化合物 (*Z*-5) であることが判明した。

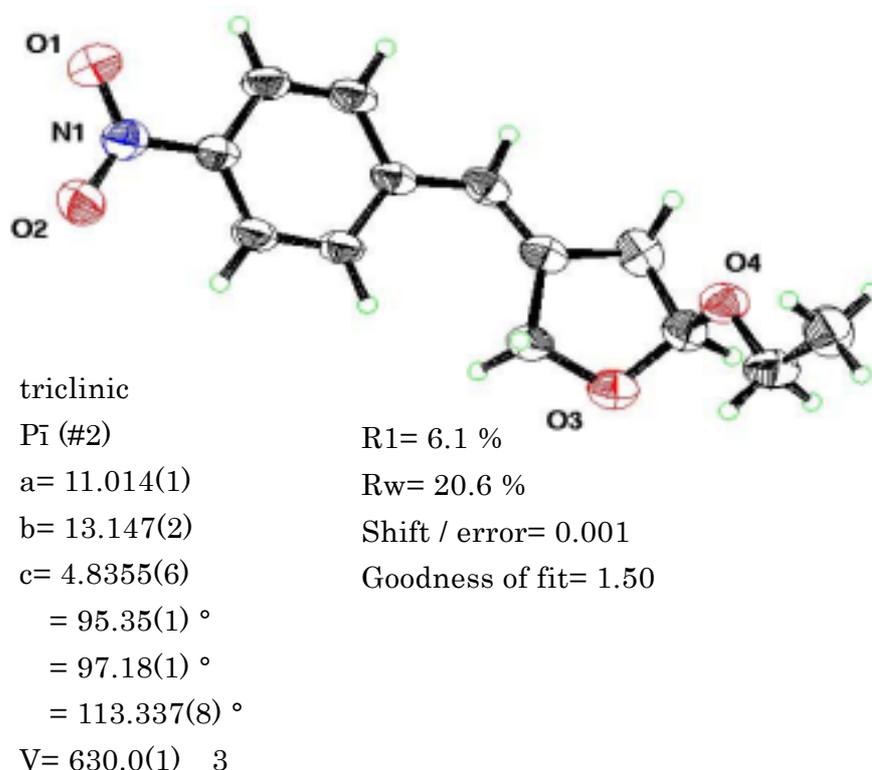


Figure 3. The X-ray crystal structure of ((*Z*)-5)

生成物の異性化¹⁶⁾

単結晶単離を目指した過程で、*Z* 体-5 が異性化した *E* 体-5 を溶液中に観測した。この化合物 (*Z*-5) から化合物 (*E*-5) への異性化条件の最適化を試みた。化合物 (*Z*-5) の各種溶媒中での異性化について検討した (式 8)。結果は Table 3 に示したように溶媒としてアセトニトリルを用いた場合が、最も効果的に化合物 (*Z*-5) から化合物 (*E*-5) へと異性化することが分かった (entry 1)。

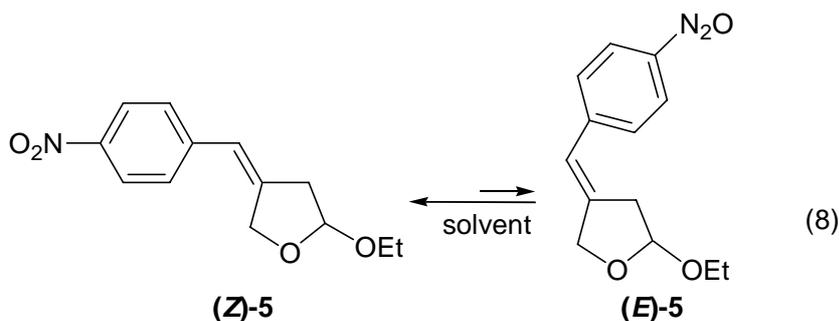


Table 3. Effect of solvent on the isomerization reaction from **(Z)-5** to **(E)-5**.^a

| entry | solvent | Z / E ^b | note |
|-------|------------------|--------------------|-----------------|
| 1 | MeCN | 68 / 32 | 01-1204 (HI-10) |
| 2 | MeCOOH | 78 / 22 | 01-1204 (HI-10) |
| 3 | EtOAc | 79 / 21 | 01-1204 (HI-7) |
| 4 | MeOH | 81 / 19 | 01-1204 (HI-6) |
| 5 | H ₂ O | 100 / 0 | 01-1204 (HI-8) |

^a The product **(Z)-5** (2.5 mg, 0.01 mmol) was dissolved in acetonitrile (1 mL) in a sample tube for 24 hours at room temperature. After the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue gave a yellow complex as a 68 / 32 (**(Z)-5** / **(E)-5**) mixture. ^bThe isomer ratio is determined by the integration of ¹H signals of acatal proton in NMR.

NOESY スペクトルによる反応生成物の構造決定

化合物 **(Z)-5** と化合物 **(E)-5** の混合物 (Z / E = 68 / 32) 約 10 mg をクロロフォルム-*d* に溶解し、脱気した条件下、NOESY スペクトル測定¹⁵⁾を行った。図 4 に示すように、H6 は、H3 と相関関係が見られることによって、化合物 **(Z)-5** は、*Z* 体と決定した。一方、化合物 **(E)-5** の場合は、H が、H と相関関係が見られたことから *E* 体と決定した。

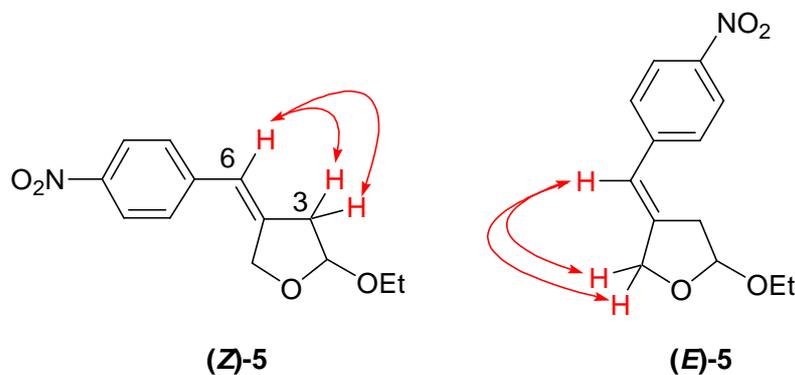
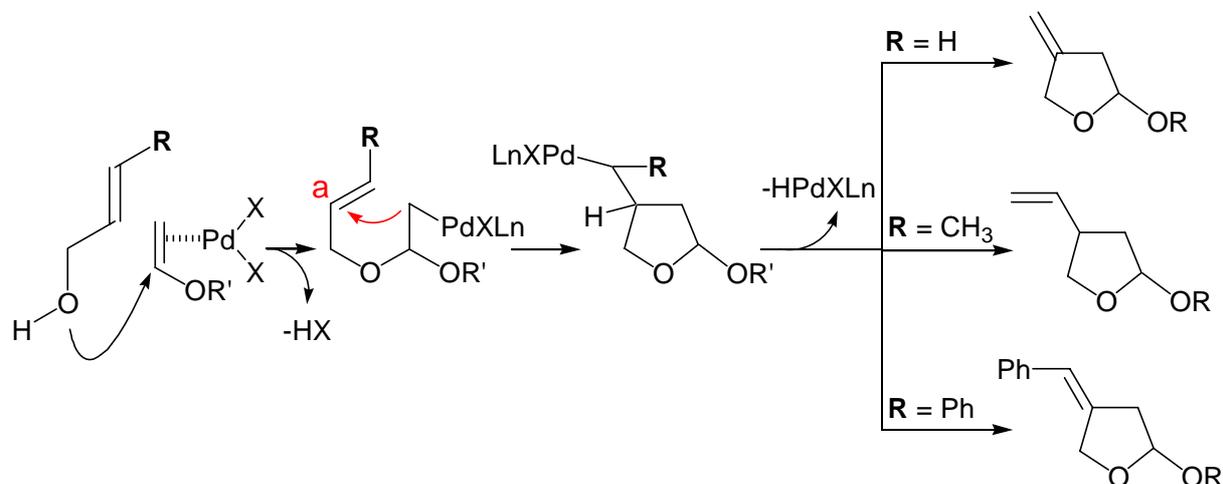


Figure 4. The arrows indicate the nOe effects from 2D-NOESY.

構造決定に関する考察

大島らの報告例⁵⁾で用いられたシナミルアルコールとエチルビニルエーテルとの反応を式6の条件で行った。その後、この式6で得た化合物を用いて、隣り合う炭素-炭素結合の観測のできる INADEQUATE スペクトル測定を行った。その結果、5員環化合物であるテトラヒドロフラン誘導体であることが確認できた (Table 1)。また、空間的に近い位置にある水素原子を特定できる NOESY スペクトル測定の結果も6員環化合物ではなく、Z体である5員環化合物が確認できた (図2)。さらに、置換基としてニトロ基を持つ4-ニトロシナミルアルコールとエチルビニルエーテルを用いての反応生成物は、単結晶 X線構造解析により、Z体の5員環化合物であることが分かった (図3)。また、この化合物は、熱や H⁺では異性化しないが、溶媒により Z体から E体へと異性化することが分かった (Table 3)。異性化しやすい理由として、溶媒効果によるものと電子吸引性のニトロ基が側鎖の二重結合を不安定化させているためと考えられる。本研究結果から反応生成物は、スキーム2に示すように Pd-C が a の位置を攻撃し、付加-環化後、いずれもテトラヒドロフラン誘導体を与えることが判明した。従って、アリルアルコールを用いた場合は、エキソメチレンテトラヒドロフラン誘導体、クロチルアルコールを用いた場合は、ビニロキシテトラヒドロフラン誘導体、シナミルアルコールを用いた場合は、ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体を与えることが分かった。

Scheme 2.



3. 3 実験の部

Incredible natural abundance double quantum transfer experiment of 4-(Z)-4-Benzylidene-2-ethoxytetrahydrofuran (1). The 400 MHz proton (100 MHz carbon) NMR spectra were acquired in 5 mm tubes on approximately 45 wt% solutions in chloroform-*d* on a Varian Unity Plus instrument using a Varian Swithable Probe. The probe temperature was controlled at approximately 30 °C. Broadband proton decoupling was achieved using WALTZ-16 modulation of a 2.6 KHz B₂ Field. The $\pi/2$ pulse in the carbon channel was 6.5 μ s. INADEQUATE spectra were taken on nonspinning samples. Optimized for J_{cc} = 40, 60 Hz. The result is given in Table 1.

Nuclear overhauser enhancement spectroscopy experiment of 4-(Z)-4-Benzylidene-2-ethoxytetrahydrofuran (1). The 400 MHz proton NMR spectra were acquired in 5 mm tubes on approximately 2 wt% solutions in chloroform-*d* on a Varian Unity Plus instrument using a Varian PFD Indirect Probe. All pulse sequences were standard Varian sequences. Run a normal ¹H NMR spectrum of the sample. The spectral width was 6.5 ppm. Change to the 2D mode of the spectrometer software and load the NOESY pulse sequence. The result is given in Figure 2.

The synthesis of 2-Ethoxy-4-(Z)-(4-nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran ((Z)-5). Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and 4-nitro-*trans*-cinnamyl alcohol (179 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for 10 hours at room temperature, filtration through Florisil column (11 mm x 80mm 2.8 g, *n*-hexane) followed by evaporation of the solvent under reduced pressure to gave (Z)-5 (241 mg, 97 % yield).; mp 75-76 °C; IR (Nujor) 2927, 1652, 1592, 1513, 1099, 1049, 996 cm⁻¹; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 1.21 (t, J= 7.16 Hz, 3 H, CH₃) 2.80 (d, J= 16.90 Hz, 1 H, CH₂C*H), 2.98 (dd, J= 16.90, 4.92 Hz, 1 H, CH₂C*H), 3.52 (dq, J= 8.53, 7.16 Hz, 1 H, -OCH₂CH₃), 3.78 (dq, J= 8.53, 7.16 Hz, 1 H, -OCH₂CH₃), 4.71 (s, 2 H, =CCH₂O), 5.27 (d, J= 4.92 Hz, 1 H, C*H) 6.51 (s, 1 H, Ph-CH), 7.20 (d, J= 8.94 Hz, 2 H, Ph) 8.20 (d, J= 8.94 Hz, 2 H, Ph); ¹³C- {¹H} (100 MHz, CDCl₃) 15.1 (CH₃), 41.6 (C*HCH₂), 62.8 (-OCH₂CH₃), 67.8 (OCH₂C), 101.8 (C*H), 120.0 (Ph-CH), 123.8 (Ph), 128.2 (Ph), 143.6 (Ph) 144.9 (CH=C), 145.9 (Ph); GCMS m/e 249 (M⁺); Calcd for C₁₃H₁₅NO₄: C, 62.64; H, 6.07 N, 5.62. Found: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.50.

Preparation of 2-Ethoxy-4-(Z)-4-(4-nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran ((Z)-5). Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed

round bottomed flask under O₂. Ethyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and 4-nitro-*trans*-cinnamyl alcohol (179 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for 10 hours at room temperature, filtration through Florisil column (11 mm x 80mm 2.8 g, *n*-hexane) followed by evaporation of the solvent under reduced pressure to gave (**Z**)-5. The structure of product (**Z**)-5 was unequivocally established by X-ray structure analysis as shown in Figure 3.

The synthesis of 2-Ethoxy-4-(**Z**)-(4-nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran ((**Z**)-5) & 2-Ethoxy-4-(**E**)-(4-nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran ((**E**)-5). The product (**Z**)-5 (2.5 mg, 0.01 mmol) was dissolved in acetonitrile (1 mL) in a sample tube for 24 hours at room temperature. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue gave a yellow oil (**Z**)-5 & (**E**)-5 as a 68 / 32 (**Z** / **E**) mixture. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 1.20 (t, J= 7.17 Hz, 3 H, CH₃, [**E**]) 1.21 (t, J= 7.17 Hz, 3 H, CH₃, [**Z**]) 2.84 (d, J= 16.60 Hz, 1 H, CH₂C*H, [**Z**]), 2.86 (d, J= 16.90 Hz, 1 H, CH₂C*H, [**E**]), 2.98 (dd, J= 16.60, 4.99 Hz, 1 H, CH₂C*H, [**Z**]), 2.98 (dd, J= 16.90, 4.92 Hz, 1 H, CH₂C*H, [**E**]), 3.50 (dq, J= 9.72, 7.17 Hz, 1 H, -OCH₂CH₃), 3.80 (dq, J= 9.72, 7.17 Hz, 1 H, -OCH₂CH₃), 4.58 (d, J= 13.98 Hz, 1 H, =CCH₂O, [**E**]), 4.66 (d, J= 13.98 Hz, 1 H, =CCH₂O, [**Z**]), 4.71 (s, 2 H, =CCH₂O, [**Z**]), 5.27 (d, J= 4.99 Hz, 1 H, C*H, [**Z**]) 5.40 (d, J= 4.92 Hz, 1 H, C*H, [**E**]) 6.51 (s, 1 H, Ph-CH, [**E**]), 6.54 (s, 1 H, Ph-CH, [**Z**]), 7.20 (d, J= 8.94 Hz, 2 H, Ph, [**Z**]) 7.41 (d, J= 9.05 Hz, 2 H, Ph, [**E**]) 8.20 (d, J= 8.94 Hz, 2 H, Ph).

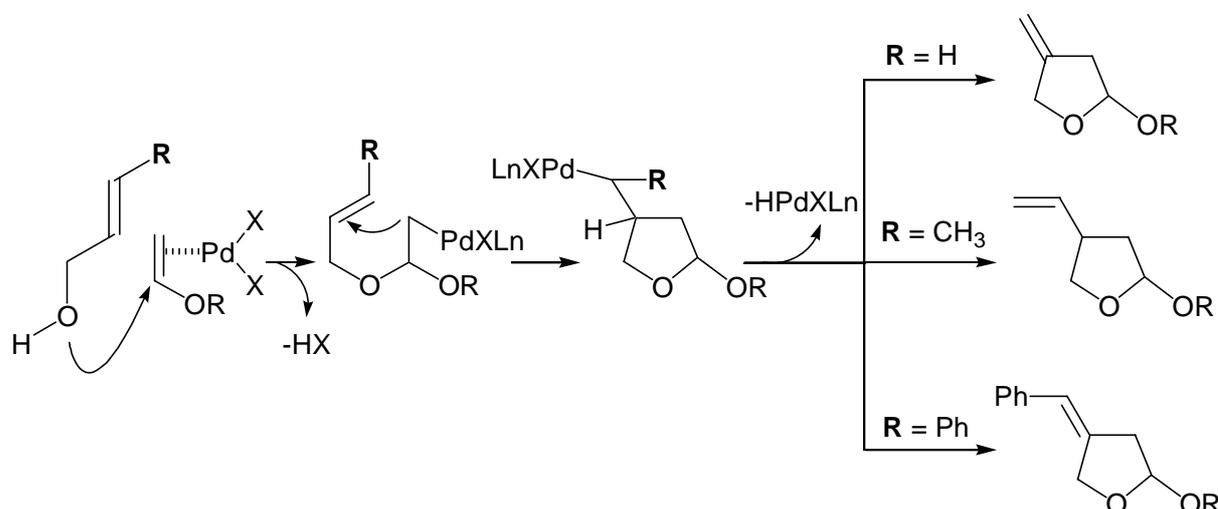
Nuclear overhauser enhancement spectroscopy experiment of 2-Ethoxy-4-(**Z**)-(4-nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran ((**Z**)-5). The 400 MHz proton NMR spectra were acquired in 5 mm tubes on approximately 2 wt% solutions in chloroform-*d* on a Varian Unity Plus instrument using a Varian PFD Indirect Probe. All pulse sequences were standard Varian sequences. Run a normal ¹H NMR spectrum of the sample. The spectral width was 7.5 ppm. Change to the 2D mode of the spectrometer software and load the NOESY pulse sequence. The result is given in Figure 4.

4章．ワッカー型触媒による各種アリルアルコールとビニルエーテルとの反応 - テトラヒドロフラン誘導体の一般的合成法 -

4.1 緒言

アルキル置換基、または芳香族置換基を有するアリルアルコール系化合物をビニルエーテル系化合物に反応させ、付加-環化反応により含酸素複素環化合物を合成した⁵⁾。その際、酸素雰囲気下、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Cu}(\text{OAc})_2 /$ カテコールの触媒を用いることにより、低触媒量、短時間、しかも高収率でテトラヒドロフラン環を有する含酸素複素環化合物が得られることを見出した。この反応を利用することで、様々なテトラヒドロフラン誘導体の合成が可能となる。

Scheme 1.

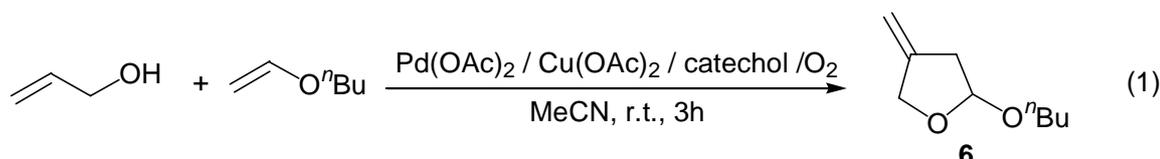


パラジウムにπ配位したアルケンにアリルアルコールが求核攻撃を起こし付加する。続いて生成したオキシパラジウム中間体の Pd-C がアリルアルコールのオレフィン部位に挿入する。β-水素脱離を経て種々のテトラヒドロフラン誘導体得られる。スキーム 1 に示したように、置換基 R が H の場合はフラン環の H 原子が脱離し、エキソメチレンテトラヒドロフラン誘導体を生成する。置換基 R がメチル基の場合は、メチル基の H 原子が引き抜かれることでビニルテトラヒドロフラン誘導体を得る。置換基 R が Ph の場合はフラン環の H 原子が脱離し、ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体を生成する。このように、置換基によって様々なテトラヒドロフラン誘導体が合成できる。ここでは、先に述べた触媒システムを用いて行ったこれらのテトラヒドロフラン誘導体の合成について検討した。また、それぞれの反応で触媒システムについて検討した結果についても記述する。

4.2 結果と考察

4.2.1 エキソメチレンテトラヒドロフラン誘導体の合成

Pd(OAc)₂/ Cu(OAc)₂/ カテコールの触媒システムを用い、アセトニトリル溶媒中アリルアルコール (290 mg, 5.0 mmol) とブチルビニルエーテル (2003 mg, 20.0 mmol) を酸素雰囲気下で攪拌して反応を行い無色透明の液体反応生成物を単離収率 89 % で得た (式 1).



INADEQUATE スペクトル測定による反応生成物の構造解析

式 1 から得た反応生成物 6 約 10 mg を 0.6 mL のクロロフォルム-*d* に溶解する。¹HNMR スペクトル、¹³CNMR スペクトル及び DEPT 法の組み合わせにより 1 個のメチル、6 個のメチレン、1 個のメチンと 1 個の 4 級炭素の存在を確認した¹²⁾。その後、2D-NMR 法である tocsy、ghmqc によりその平面構造を推定した¹³⁾。続いて、約 700 mg の反応生成物 6 を 0.4 mL のクロロフォルム-*d* に溶解させ、INADEQUATE スペクトル測定を行った¹⁴⁾。結果を Table 1 に示す。

Table 1. 100MHz NMR structure assignment of **6**.

| carbon atom | carbon chem shift ^a | carbon type ^b | ¹ H chem shift ^c | neighbors ^d (<i>J</i> _{CC}) ^e | | |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|--|--|-------------|------------|
| C4 | 145.64 | C | | 104.55 (77) | 68.90 (39) | 39.16 (39) |
| C6 | 104.55 | CH ₂ | 4.91 | 145.64 (77) | | |
| C2 | 103.50 | CH | 5.11 | 39.16 (40) | | |
| C5 | 68.90 | CH ₂ | 4.28 | 145.64 (39) | | |
| C1' | 66.75 | CH ₂ | 3.5 | 31.55 (38) | | |
| C3 | 39.16 | CH ₂ | 2.5 | 145.64 (39) | 103.50 (40) | |
| C2' | 31.55 | CH ₂ | 1.47 | 66.75 (38) | 19.18 (34) | |
| C3' | 19.18 | CH ₂ | 1.29 | 31.55 (34) | 13.65 (35) | |
| C4' | 13.65 | CH ₃ | 0.83 | 19.18 (35) | | |

^aPpm downfield from TMS internal standard. ^bObtained from DEPT experiment.

^cObtained from ghmqc experiment. ^dIn ppm obtained from INADEQUATE experiment. ^eIn Hz, from INADEQUATE experiment.

Table 1 に示したように、前もって帰属されている C4' から出発すると、C4' - C3' - C2' - C1' と炭素結合を関連づけることができた。同様に、C2 から出発して C2 - C3 - C4 - C5 と炭素結合を関連づけることができた¹⁴⁾。C4 は C3 と C5 それぞれと結合定数 39 Hz で相

関関係がある. さらに、C4 は C6 と結合定数 77 Hz で相関関係があることから、この反応生成物はフラン骨格を持つ化合物 **6** であることが決定できた(図 1).

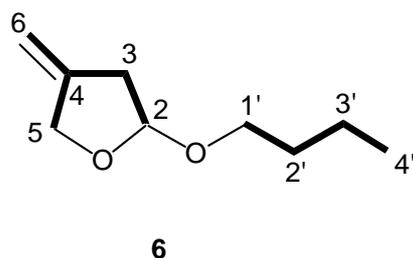


Figure 1. The bold-line indicates the correlation in the 2D-INADEQUATE.

配位子効果

反応の触媒効率を向上させるため、触媒として 5 mol% の $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{Cu}(\text{OAc})_2$ を使い、この触媒系にアミド系化合物である DMPU (**2**)、oxamide (**3**) をそれぞれ 10 mol% 用い

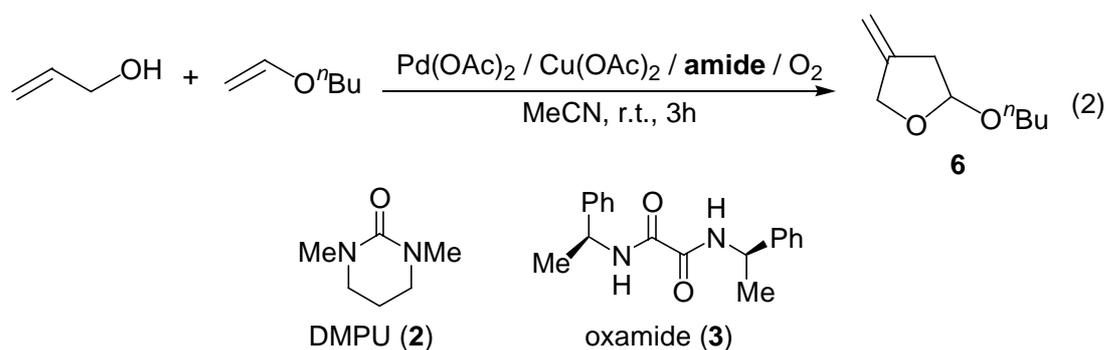


Table 2. Addition of amide to the catalyst system.^a

| entry | amide | mol% | yield (%) ^b | note |
|-------|----------|------|------------------------|------------------|
| 1 | no use | — | 33 ^c | 99-1014 (km75) |
| 2 | 2 | 10 | 24 | 02-1120-2(km263) |
| 3 | 3 | 10 | 24 | 00-0106 (km85) |

^a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (56.1 mg, 0.25 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (45.4 mg, 0.25 mmol), and catechol (55.0 mg, 0.5 mmol) were dissolved in acetonitrile (5.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O_2 . *n*-Butyl vinyl ether (2003.2 mg, 20.0 mmol) was added to the flask, and allyl alcohol (290.4 mg, 5.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for 3 hours at room temperature, filtration through Florisil column (20 mm x 20.5 mm 30 g, pentane) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave **6** (701.9 mg, 89.9 % yield). ^bThe product yield was determined by GLC with an internal standard of anisol. ^cIsolated yield.

て反応を行った (式 2). 結果は、Table 2 に示したように、アミド系化合物を用いた場合はカテコールを用いた場合と比べて、収率が良くないことが分かった。

カテコール配位子の効果

続いて、用いる Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ 触媒とカテコールの量比について検討を行った (式 3). 結果は Table 3 に示したように、カテコールをパラジウム触媒に対して 2 当量用いると触媒効率が向上することが分かった (entry 2).

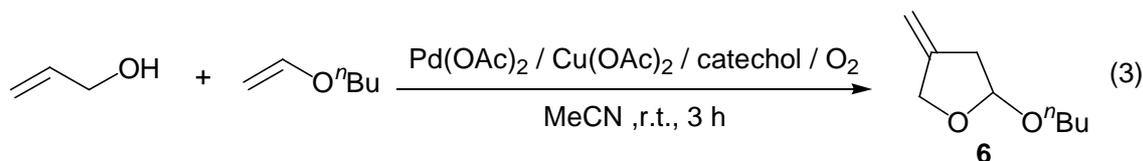


Table 3. Synthesis of **6** catalyzed by Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / catechol.^a

| entry | catechol (mol%) | Pd(II) / Cu(II) (mol%) | yield (%) ^b | note |
|-------|-----------------|------------------------|------------------------|------------------|
| 1 | — | 5 | 33 | 99-1014 (km75) |
| 2 | 10 | 5 | 89 | 02-1229-1(km271) |
| 3 | 10 | 10 | 64 ^c | 99-0719 (km65) |

^a Pd(OAc)₂ (56.1 mg, 0.25 mmol), Cu(OAc)₂ (45.4 mg, 0.25 mmol), and catechol (55.0 mg, 0.5 mmol) were dissolved in acetonitrile (5.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. *n*-Butyl vinyl ether (2003.2 mg, 20.0 mmol) was added to the flask, and allyl alcohol (290.4 mg, 5.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for 3 hours at room temperature, filtration through Florisil column (20 mm x 20.5 mm 30 g, pentane) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave **6** (701.9 mg, 89.9 % yield). ^bIsolated yield. ^cThe product yield was determined by GLC with an internal standard of anisol.

共触媒による効果

次に、5 mol% の Pd(OAc)₂ 触媒に対して Cu(OAc)₂, Mn(OAc)₂, Fe(OAc)₂ をそれぞれ当量の 5 mol% を用いて、共触媒の効果について検討した (式 4). 結果は、Table 4 に示したように、共触媒として銅塩を用いた場合が最も触媒効率が良い。また、マンガン塩、鉄塩を用いた場合は、カテコールを用いることで反応性が向上することが分かった (entries 7, 8 と entries 9, 10).

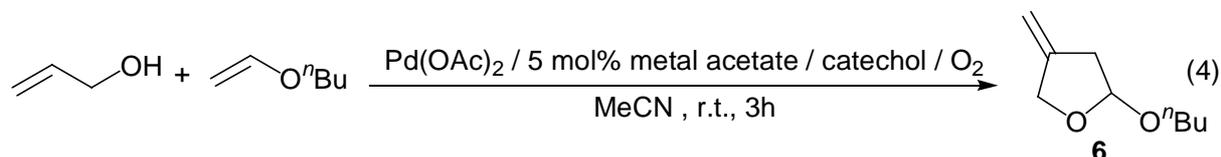


Table 4. The co-catalyst effect for the synthesis of **6**.^a

| entry | catechol (mol%) | metal acetate | yield (%) ^b | note |
|-------|-----------------|----------------------|------------------------|-------------------|
| 1 | — | — | trace | 02-1207-1 (km266) |
| 2 | 10 | — | 8 | 02-0427-2 (km66) |
| 3 | 10 | Cu(OAc) ₂ | 89 ^c | 02-1229-1 (km271) |
| 4 | — | Cu(OAc) ₂ | 33 ^c | 99-1014 (km75) |
| 5 | 10 | Mn(OAc) ₂ | 23 | 99-0909-1 (km68) |
| 6 | — | Mn(OAc) ₂ | trace | 99-0909-2 (km69) |
| 7 | 10 | Fe(OAc) ₂ | 16 | 99-1006-1 (km73) |
| 8 | — | Fe(OAc) ₂ | trace | 99-1006-2 (km74) |

^a Pd(OAc)₂ (56.1 mg, 0.25 mmol), Cu(OAc)₂ (45.4 mg, 0.25 mmol), and catechol (55.0 mg, 0.5 mmol) were dissolved in acetonitrile (5.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. *n*-Butyl vinyl ether (2003.2 mg, 20.0 mmol) was added to the flask, and allyl alcohol (290.4 mg, 5.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for the 3 hours at room temperature, filtration through Florisil column (20 mm x 205 mm 30g, pentane) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave **6** (701.9 mg, 89.9 % yield). ^bThe product yield was determined by GLC with an internal standard of tetraethylene glycol dimethyl ether (TEGDE).

^cIsolated yield.

溶媒効果

Pd(OAc)₂/Cu(OAc)₂/カテコールの触媒を用い、アセトニトリル溶媒に代え、酢酸エチルを用いて酸素雰囲気下で、反応を行った (式 5)。結果は、Table 5 に示したように、溶媒として酢酸エチルを用いても反応は進行するが、アセトニトリルよりもよくないことが分かった。

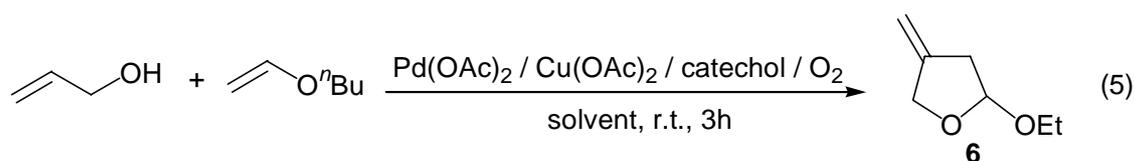


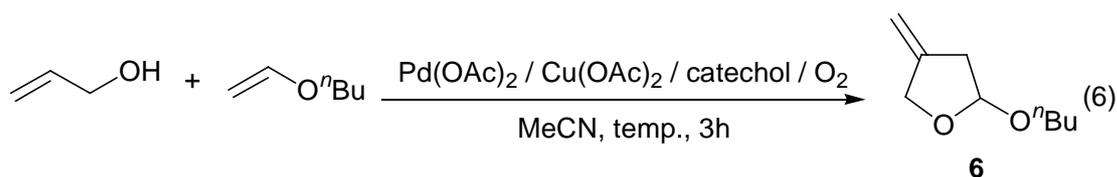
Table 5. The solvent effect for the synthesis of **6**.^a

| entry | catechol (mol%) | solvent | yield (%) ^b | note |
|-------|-----------------|---------|------------------------|-------------------|
| 1 | 10 | MeCN | 89 ^c | 02-1229-1 (km271) |
| 2 | — | MeCN | 33 ^c | 99-1014 (km75) |
| 3 | 10 | EtOAc | 26 | 030122-1 (km278) |
| 4 | — | EtOAc | trace | 030122-2 (km279) |

^a All reaction were performed in the 1.0 mL of solvent at room temperature for 3 hours in the presence of 5 mol% of Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, and 10 mol% of catechol under O₂. ^b Determined by GLC analysis used tetraethylene glycol dimethyl ether as internal standard. ^c Isolated yield.

温度効果

Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カテコールの触媒系を用いて、0、25、50 の温度で反応を行った (式 6)。結果は Table 6 に示したように、25 が適温ということが分かった。これらの結果から、反応を 50 で行くと触媒活性が失活するものと思われる (entry 3)。

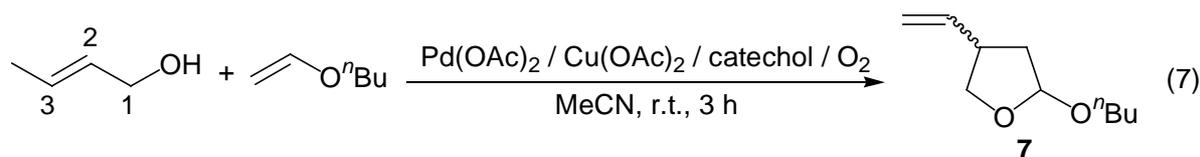
**Table 6.** The temperature effect for the synthesis of **6**.^a

| entry | temperature (°C) | yield (%) ^b | note |
|-------|------------------|------------------------|------------------|
| 1 | 0 | 30 | 99-0420 (km62) |
| 2 | 25 | 89 ^c | 02-1229-1(km271) |
| 3 | 50 | 13 | 02-0427-1(km208) |

^a Pd(OAc)₂ (56.1 mg, 0.25 mmol), Cu(OAc)₂ (45.4 mg, 0.25 mmol), and catechol (55.0 mg, 0.5 mmol) were dissolved in acetonitrile (5.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. *n*-Butyl vinyl ether (2003.2 mg, 20.0 mmol) was added to the flask, and allyl alcohol (290.4 mg, 5.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for the 3 hours at room temperature, filtration through Florisil column (20 mm x 205 mm 30g, pentane) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave **6** (701.9 mg, 89.9 % yield). ^bThe product yield was determined by GLC with an internal standard of tetraethylene glycol dimethyl ether (TEGDE). ^c Isolated yield.

4. 2. 2 ビニルテトラヒドロフラン誘導体の合成

次に、アリルアルコールの 3 位にメチル基を持つ化合物の反応について検討した. 式 7 に示すように、Pd(OAc)₂ (11.5 mg, 0.05 mmol)、Cu(OAc)₂ (9.8 mg, 0.05 mmol) とカテコール (11.0 mg, 1 mmol) をアセトニトリル 1 mL に溶解し、攪拌した. ブチルビニルエーテル (400.2 mg, 4.0 mmol) を滴下後、クロチルアルコール (72.1 mg, 1.0 mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した. 反応溶液をフロリジールでろ過後濃縮すると、2-*n*-Buthoxy-4-vinyltetrahydrofuran (7) がガスクロ収率 73 % で得られた.



NOESY スペクトルによる反応生成物の構造解析¹⁷⁾

この化合物 7 は、GC-Mass やガスクロマトグラフでの分析では、1つのピークしか見られない. しかし NMR での分析では、大小二つのピーク群を示している. このことから、NMR を用いて詳しく構造解析を行った. 式 7 で得た化合物 7 約 10 mg を 0.6 mL のクロロフォルム-*d* に溶解し、サンプル内を脱気した. ¹H NMR スペクトル、¹³C NMR スペクトル及び、DEPT 法の組み合わせにより、71 / 29 (*cis* / *trans*) の比率からなる二種類の化合物の混合物であることが分かった¹²⁾. その後、2D-NOESY スペクトル測定を行った¹⁵⁾. 結果を図 2 に示す.

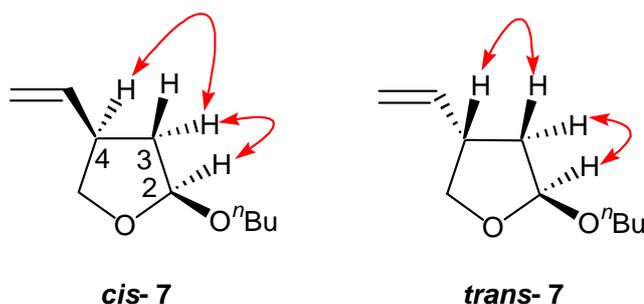


Figure 2. The arrows indicate the nOe effects from 2D-NOESY.

図 2 に示したように 化合物 *cis*-7 の H4 のプロトンと相関関係が見られるのは、この H4 とシス位にあるビシナルプロトン H3 である. このシス位の H3 のプロトンとシス位にあるビシナルプロトン H2 は相関関係がみられる. よって、化合物 *cis*-7 の H4 のプロトンと H2 のプロトンとは、フラン環に対してシス位にあることからシス体であることが分かる. 一方、化合物 *trans*-7 の H のプロトンは、フラン環のシス位に位置するビシナルプロトン H と相関関係が見られる. しかし、このシス位の H のプロトンとトランス位にあるビシナルプロトン H とは相関関係がみられない. ところが、このトランス位の H

のプロトンは、ビシナルプロトン H と相関関係がみられる。よって、化合物 *trans*-**7** の H のプロトンと H のプロトンは、フラン環に対してトランス位にあるのでトランス体であることが分かった。

配位子効果

反応の触媒効率を向上させるため Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ をアセトニトリル溶媒中で用い、この触媒系にアミド系化合物である DMPU (**2**), oxamide (**3**) を用いて反応を行った (式 8)。結果は Table 7 に示したように、配位子としてアミド系化合物を用いた場合は、反応生成物 **7** をほとんど得ることが出来ないことが分かった。

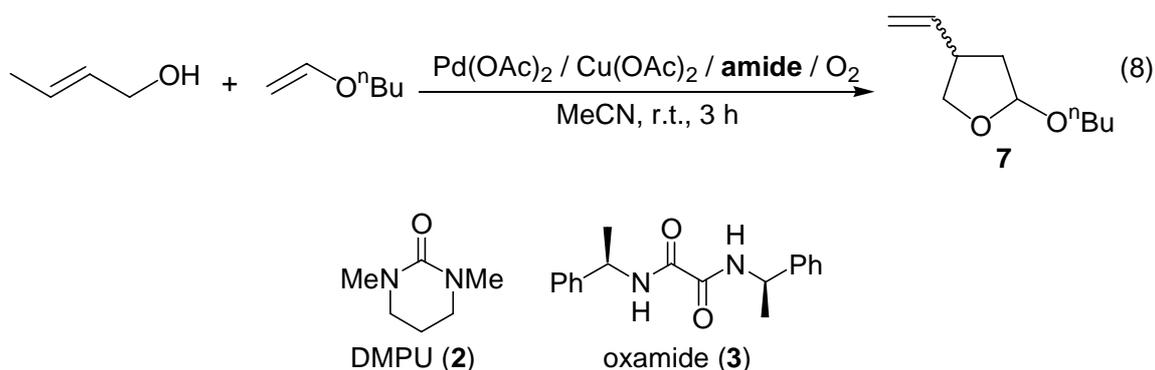


Table 7. Addition of amide to the catalyst system.^a

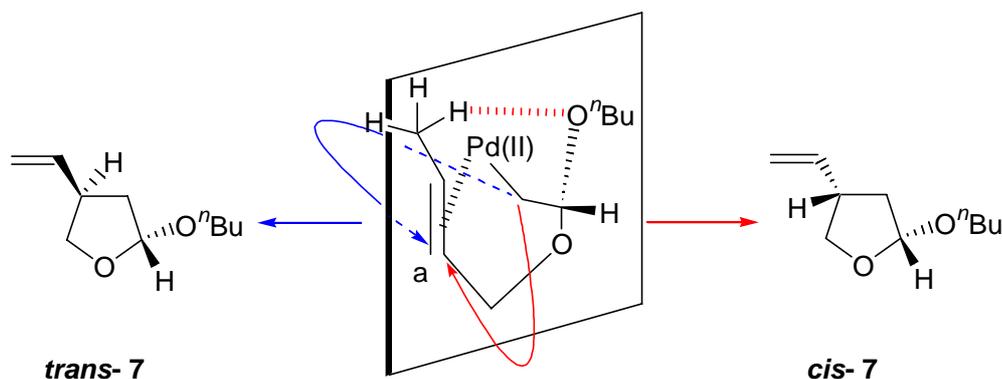
| entry | amide | mol% | yield (%) ^b | <i>cis</i> / <i>trans</i> ^c | note |
|----------------|----------|------|------------------------|--|------------------|
| 1 | no use | — | 24 | 65 / 35 | 02-0430-1(km210) |
| 2 | 2 | 10 | 8 | 65 / 35 | 02-0430-4(km213) |
| 3 | 3 | 10 | 11 | 68 / 32 | 02-0430-3(km212) |
| 4 ^d | no use | — | no reaction | | 02-0430-3(km212) |

^aPd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.8 mg, 0.05 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. *n*-Butyl vinyl ether (400.6 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and crotyl alcohol (72.0 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for 3 hours at room temperature, separation of the reaction mixture by Florisil column (11 mm x 80 mm 2.8 g, EtOAc) afforded **7** (73 % yield) as a 29 / 71 mixture of *cis* / *trans* isomer (colorless oil). ^bThe product yield was determined by GLC with an internal standard of anisol. ^cThe isomer ratio is determined by the integration of ¹H signals of C4 proton on compound **7** in NMR. ^dPdCl₂, CuCl₂ used.

反応経路に関する考察

アリルアルコールとしてクロチルアルコールを用いた場合の反応経路をスキーム 2 に示す。パラジウムにオレフィンが配位をする。そこにクロチルアルコールが求核攻撃をして、アルコキシパラジウム化の後、 π -パラジウム中間体をとる。この Pd-C のパラジウムがクロチルアルコールのオレフィン部位 a の位置に挿入過程で面区別が行われる。この時、ブトキシ基の O 原子がメチル基の H 原子と水素結合をすると仮定するならば、スキーム 2 に示すように、パラジウムがオレフィンにアセタールプロトンが位置する面から配位を行うと反応は進行して、化合物はシス体の形をとる。一方、パラジウムにオレフィンが配位をアセタールプロトンがトランス位に位置する面から行うとトランス体となるが、しかしその場合は、ブチル基の O 原子とメチル基の H 原子は、テトラヒドロフラン環の両サイドに位置するために水素結合ができない。従って、反応はより水素結合をし易い方へ進行する。そのため、化合物は、シス体の形をとることになる。

Scheme 2.



4. 2. 3 ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体の合成

触媒システムとして Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カテコールを用い、アセトニトリル溶媒中 4-ニトロシナミルアルコール (179.0 mg, 1.0 mmol) と 2-ビニロキシテトラヒドロピラン (512.7 mg, 4.0 mmol) を酸素雰囲気下で 24 時間攪拌した。反応生成物を preparative TLC を用いて単離した。その結果、黄色粉体反応生成物 *R***R**-8 (単離収率 67 %) と黄色液体反応生成物 *R***S**-8 (単離収率 11 %) を得た (式 9)。

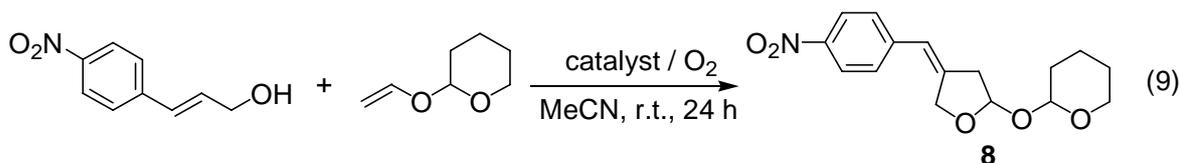


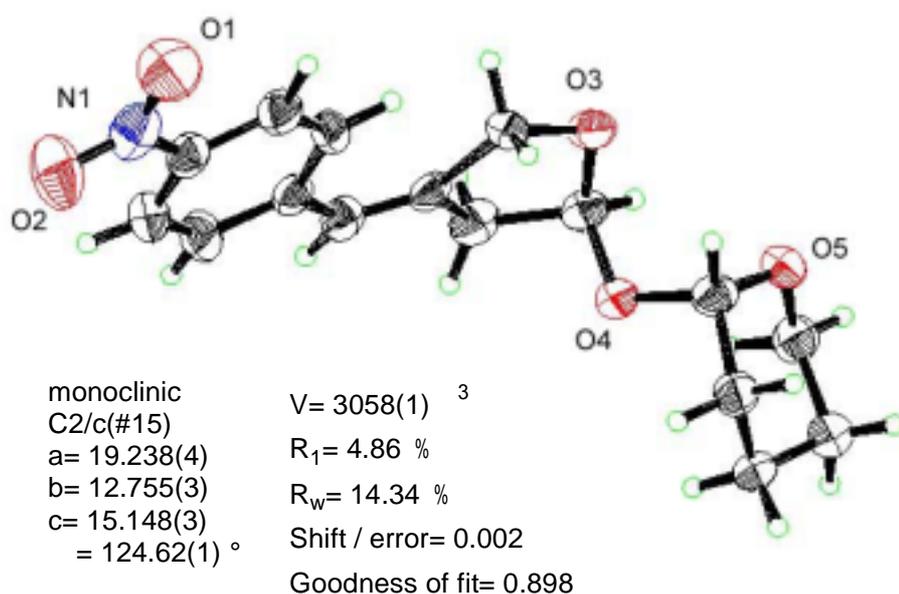
Table 8. Synthesis of **8** catalyzed by Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / catechol.^a

| entry | catechol (mol%) | Pd(OAc) ₂ / Cu(OAc) ₂ (mol%) | yield (%) (<i>R</i> * <i>R</i> * / <i>R</i> * <i>S</i> *) ^b | note |
|-------|-----------------|--|---|-----------------|
| 1 | 10 | 5 | 78 (87 / 13) | 02-1015 (km251) |
| 2 | — | 5 | 51 (93 / 7) | 02-0922 (km244) |

^aReaction condition; 4-nitro-*trans*-cinnamyl alcohol (179 mg, 1.0 mmol), 2-Vinyloxytetrahydropyran (512.7 mg, 4.0 mmol), Pd(OAc)₂ (11.5 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.4 mg, 0.05 mmol), and catechol (10.2 mg, 0.1 mmol) were used. ^bThe isomer ratio is determined by the integration of ¹H signals of acetal proton in NMR.

単結晶 X 線構造解析

5 mL サンプル容器を用いて、単離した反応生成物 (*R***R****8**) 25 mg を 1 mL のジエチルエーテルに溶解させ、開封状態にした。この容器をヘキサン 3 mL 入りの 30 mL サンプル容器に入れて密閉し、冷蔵庫内に放置した。2 日後、単結晶を得た。単結晶 X 線構造解析の結果を図 3 に示す。

**Figure 3.** The X-ray crystal structure of *R***R****8**.

続いて、式 10 に示すように、Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / カテコールの触媒システムを用い、アセトニトリル溶媒中、シンナミルアルコール (134.2 mg, 1.0 mmol) と 2-ビニロキシテトラヒドロピラン (512.6 mg, 4.0 mmol) を酸素雰囲気下で 5 時間撹拌した。生成物を preparative TLC を用いて単離した。その結果、無色透明液体反応生成物である *R***R****9** (単離収率 64 %) と *R***S****9** (単離収率 11 %) を得た。

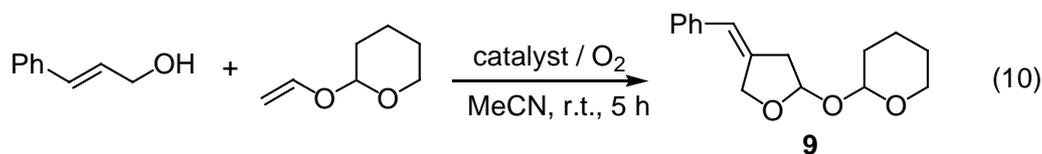


Table 9. Synthesis of **9** catalyzed by Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / catechol.^a

| entry | catechol (mol%) | Pd(OAc) ₂ / Cu(OAc) ₂ (mol%) | yield (%) (<i>R</i> * <i>R</i> * / <i>R</i> * <i>S</i> *) ^b | note |
|-------|-----------------|--|---|------------------|
| 1 | 10 | 10 | 75 (87 / 13) | 02-0731-1(km234) |
| 2 | — | 10 | 23 (87 / 13) | 02-1202 (km265) |

^aReaction condition; *trans*-cinnamyl alcohol (134.2 mg, 1.0 mmol), 2-Vinyloxypyrrolidine (512.7 mg, 4.0 mmol), Pd(OAc)₂ (22.4 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.1 mg, 0.1 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were used. ^bThe isomer ratio is determined by the integration of ¹H signals of acetal proton in NMR.

INADEQUATE スペクトル測定による反応生成物の構造解析

約 10 mg の反応生成物 *R***R**-**9** を 0.6 mL のクロロフォルム-*d* に溶解した。 ¹H NMR スペクトル、 ¹³C NMR スペクトル及び DEPT 法の組み合わせにより 0 個のメチル、 6 個のメチ

Table 10. 100MHz NMR structure assignment of *R***R**-**9**.

| carbon atom | carbon chem shift ^a | carbon type ^b | ¹ H chem shift ^c | neighbors ^d (<i>J</i> _{CC}) ^e |
|-------------|--------------------------------|--------------------------|--|--|
| C4 | 138.88 | C | | 121.62 (75) 68.07 (37) 40.76 (36) |
| Ph | 137.34 | C | | 121.62 (54) |
| Ph | 128.44 | CH | 7.3 | |
| Ph | 127.77 | CH | 7.1 | |
| Ph | 126.45 | CH | 7.2 | |
| C6 | 121.62 | CH | 6.4 | 138.88 (75) 137.34 (54) |
| C2 | 97.86 | CH | 5.2 | 40.76 (36) |
| C2' | 94.78 | CH | 4.6 | 30.66 (37) |
| C5 | 68.07 | CH ₂ | 3.7 | 138.98 (37) |
| C6' | 63.25 | CH ₂ | 3.4 | 25.36 (37) |
| C3 | 40.76 | CH ₂ | 2.9 | 138.88 (36) 97.86 (36) |
| C3' | 30.66 | CH ₂ | 2.7 | 92.78 (37) 19.90 (37) |
| C5' | 25.36 | CH ₂ | 1.5 | 63.25 (37) 19.97 (37) |
| C4' | 19.90 | CH ₂ | 0.9 | 30.66 (37) 25.36 (37) |

^aPpm downfield from TMS internal standard. ^bObtained from DEPT experiment.

^cObtained from ghmqc experiment. ^dIn ppm obtained from INADEQUATE experiment. ^eIn Hz, from INADEQUATE experiment.

レン、8個のメチンと2個の4級炭素の存在を確認した¹²⁾。その後、2D-NMR法である tocsy、ghmqc によりその平面構造を推定した¹³⁾。続いて、約 300 mg の化合物 R^*R^*9 を 0.4 mL のクロロフォルム- d に溶解させ、隣り合った炭素-炭素結合が分かる INADEQUATE スペクトル測定を行った¹⁴⁾。結果は、Table 10 に示したように、前もって帰属されている C6' から出発することで、C6' - C5' - C4' - C3' - C2' と炭素結合を関連付ける事が出来た¹⁴⁾。つまり、ピラン骨格内の隣り合った炭素-炭素のカップリング定数が、37 Hz で相関関係がある。同様に、C2 から出発して C2 - C3 - C4 - C5 と炭素結合を関連づけることができた¹⁴⁾。そして C4 は C6 と結合定数 77 Hz で相関関係があることから、この反応生成物はフラン骨格を持つ化合物 R^*R^*9 であることが決定できた (図 4)。

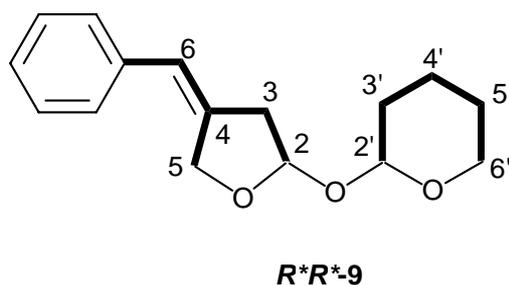
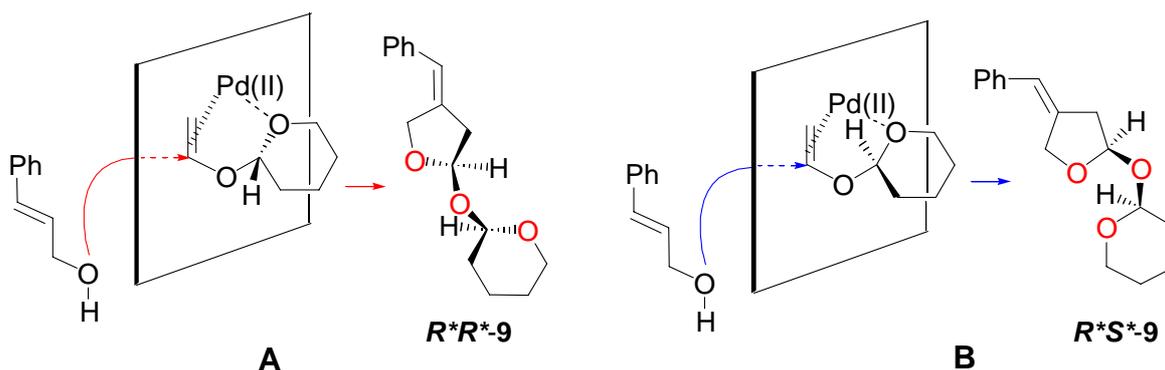


Figure 4. The bold-line indicates the correlation in the 2D-INADEQUATE.

反応経路に関する考察

ビニル化合物として 2-ビニロキシテトラヒドロピランを用いた場合の反応生成過程は、ピラン環の酸素原子が配位したパラジウムがオレフィンに π -配位する。そこにトランス位からアリルアルコールが求核攻撃をし、オキシパラジウム化が起こる。スキーム 3 に示した様に、オレフィンに π -配位しているパラジウムにピラン環の O 原子が配位をしていると仮定すれば、この時 A の場合は、H 原子が外側に位置するため、パラジウムにオレフィンが π -配位を行う際、空間的に障害となるものはない。ところが、B の場合は、H 原子が内側に位置する為、ピラン環の酸素原子が配位したパラジウムにオレフィンが π -配位することにおいて、立体障害となる。そのため、化合物は、より空間的にゆとりのある R^*R^* の立体配置を優先的に取ることとなる。

Scheme 3.



反応基質の多様化

アリルアルコール側はシンナミルアルコールに固定し、種々のビニルエーテル化合物を用いて式 11 の反応を検討した。反応条件として、Pd(OAc)₂、Cu(OAc)₂、カテコールをともに 10 mol% 用い、アセトニトリルを溶媒として、ビニルエーテル系化合物 4 mmol に

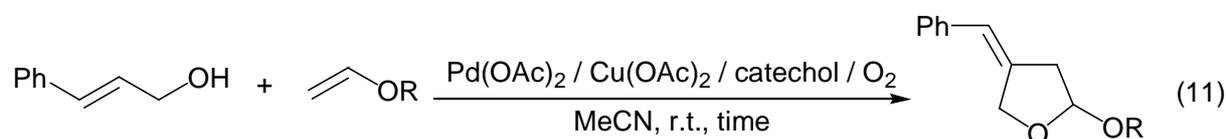
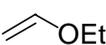
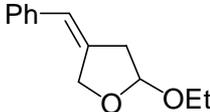
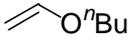
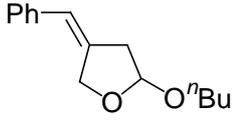
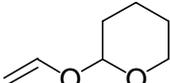
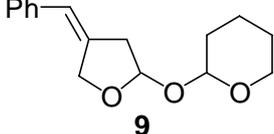
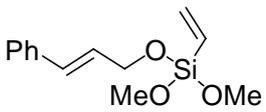
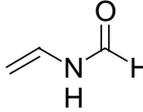
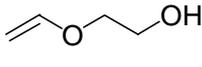
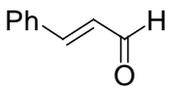
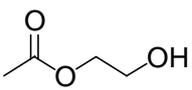


Table 11. Synthesis of dihydrofuran derivatives catalyzed by Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / catechol.^a

| entry | vinyl ether | catechol (mol%) | time (h) | product | yield (%) ^b (<i>R</i> * <i>R</i> * / <i>R</i> * <i>S</i> *) ^c | note |
|-------|---|-----------------|----------|--|--|-------------------|
| 1 |  | 10 | 1 |  | 84 ^d | 98-1005-1 (No.31) |
| 2 | | — | 1 | 1 | 48 ^d | 98-1005-2 (No.32) |
| 3 |  | 10 | 3 |  | 91 | 02-1230 (km277) |
| 4 | | — | 3 | 10 | 44 | 98-0420 (km9) |
| 5 |  | 10 | 5 |  | 72 (88 / 12) | 01-1003 (km187) |
| 6 | | — | 5 | 9 | 23 (87 / 13) | 02-1202 (km265) |
| 7 |  | 10 | 6 |  | | 00-0905 (km154) |
| 8 |  | 10 | 24 | polymerized | | 02-0520 (km216) |
| 9 |  | 10 | 24 |  +  | | 01-0618 (km172) |

Reaction condition; ^a*trans*-cinnamyl alcohol (1 mmol), vinyl ether (4.0 mmol), Pd(OAc)₂ (0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (0.1 mmol), and catechol (0.1 mmol) were used. ^bIsolated yield. ^cThe isomer ratio is determined by the integration of ¹H signals of acetal proton in NMR. ^dGLC yield

対してシンナミルアルコールを 1 mmol 加えて室温で反応させた。基質検討の結果を Table 11 に示した。ビニルエーテル化合物として、エチルビニルエーテルを用いると反応は式 11 と同様に進行し、一時間後、対応するテトラヒドロフラン誘導体 1 を得た (entries 1, 2)。また、ブチルビニルエーテルを用いた場合は、二時間後、対応するテトラヒドロフラン誘導体 10 を得た (entries 3, 4)。さらに、2-ヒドロキシテトラヒドロピランを用いると三時間後、対応するテトラヒドロフラン誘導体 9 を得た (entries 5, 6)。このように、用いるアルケンの置換基が、嵩高くなると反応時間は長くなる傾向があることが分かった。いずれの場合も触媒系にカテコールを用いることで、対応するテトラヒドロフラン誘導体がそれぞれ高収率で得られた (entries 1, 3, 5)。ところが、以下のビニルエーテル系化合物を用いた場合は、目的とする反応は進行しない。ケイ素化合物を用いた場合は、エステル交換による反応生成物を得た (entry 7)。また、窒素化合物の場合は、重合生成物を得た (entry 8)¹⁸⁾。entry 9 に示したように置換基にアルコールを持つビニルエーテル化合物とシンナミルアルコールとの反応では、シンナミルアルコールはシンナムアルデヒドを与えると同時に、ビニルエーテル化合物は、メチルケトン体を得た¹⁹⁾。以上のことから、ビニルエーテルがパラジウムに配位する際とアルコキシパラジウム化が起こる際の両方の段階で、ビニルエーテルの置換基が反応性に大いに影響していると言える (Table 11)。

続いて、ビニルエーテル側をブチルビニルエーテルに固定し、種々のアリルアルコールを用いて式 12 の反応を検討した。結果を Table 12 に示した。アリルアルコール系化合物として、以下のアリルアルコール化合物を用いた場合は、式 12 と同様に反応は進行し、下記に示す化合物を得た。まず、アリルアルコールを用いた場合は、エキソメチレンテトラヒドロフラン誘導体 6 を得た (entries 1, 2)。つぎに、クロチルアルコールを用いた場合は、ビニルテトラヒドロフラン誘導体 7 を得た (entries 3, 4)。つづいて、シンナミルアルコールを用いた場合は、ベンジリデンテトラヒドロフラン誘導体 10 を得た (entries 5, 6)。さらに、カテコールを用いることで対応するテトラヒドロフラン誘導体が高収率で得られた (entries 1, 3, 5)。ところが、以下のアリルアルコール系化合物を用いると目的とする反応は、進行しないことが分かった。methyl- α -(hydroxymethyl)-acrylate をアリルアルコール化合物として用いた場合は、目的とする生成物は得られなく、付加反応生成物を得た (entry 7)。また、アリルアルコールより炭素鎖の炭素が一つ多いホモアリルアルコールの場合は、目的とする反応生成物は得られなかった (entry 8)。Table 12 に示したように、ビニルエーテルがパラジウムに配位する際とアルコキシパラジウム化が起こる際の両方の段階でアリルアルコールの置換基が反応性に大いに影響していると言える。

Table 11 と Table 12 に示した実験結果から、アリルアルコール系化合物としてシンナミルアルコールを用いた場合は、Pd(OAc)₂、Cu(OAc)₂ をそれぞれ 10 mol% 用い、当量の 10 mol% のカテコールを用いることが、触媒効率を向上させることが分かった。一方、アリルアルコール系化合物として、アリルアルコール、クロチルアルコールを用いた場合は、Pd(OAc)₂、Cu(OAc)₂ をそれぞれ 5 mol% 用い、2 当量のカテコール (10 mol%) を用いることが、触媒効率を向上させることが分かった。このように、触媒効率を検討した際、基質を変えることによってパラジウムとカテコールの量比の違いがあった。この違いについては興味もたれ、カテコールの置換基効果 (2.2, Table 4) と共に今後の研究課題でもある。

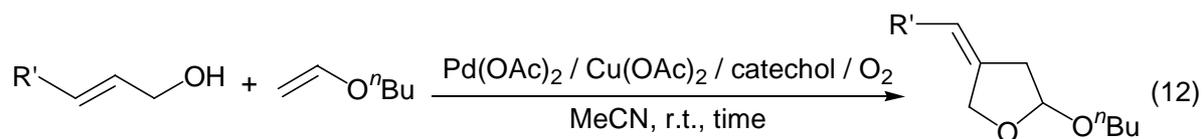
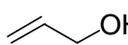
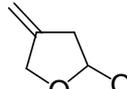
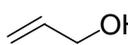
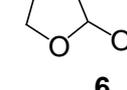
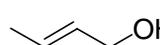
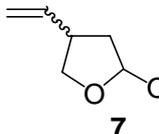
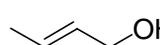
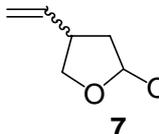
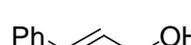
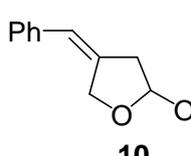
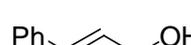
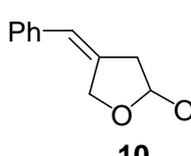
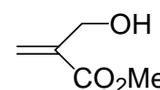
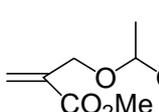
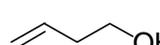


Table 12. Synthesis of dihydrofuran derivatives catalyzed by Pd(OAc)₂ / Cu(OAc)₂ / catechol.^a

| entry | catechol (mol%) | alcohol | time (h) | product | yield (%) ^b (<i>cis</i> / <i>trans</i>) ^c | note |
|-------|-----------------|---|----------|---|---|-------------------|
| 1 | 10 |  | 3 |  | 89 | 02-1229-1 (km271) |
| 2 | — |  | 3 |  | 33 | 99-1014 (km75) |
| 3 | 10 |  | 3 |  | 73 ^d (71 / 39) | 02-0430-2 (km211) |
| 4 | — |  | 3 |  | 24 ^d (65 / 35) | 02-0430-1 (km210) |
| 5 | 10 |  | 3 |  | 74 | 02-0619 (km224) |
| 6 | — |  | 3 |  | 31 | 02-1126 (km264) |
| 7 | 10 |  | 24 |  | | 00-0516-1 (km127) |
| 8 | 10 |  | 3 | — ^e | | 01-0717 (km179) |

Reaction condition; ^aallyl alcohol (1 mmol), vinyl ether (4.0 mmol), Pd(OAc)₂ (0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (0.05 mmol), and catechol (0.1 mmol) were used. ^bIsolated yield. ^cThe isomer ratio is determined by the integration of ¹H signals of acetal proton in NMR. ^dGLC yield. ^enot identify.

4. 3 実験の部

The synthesis of 2-*n*-Butoxy-4-methylenetetrahydrofuran (6). Pd(OAc)₂ (56.1 mg, 0.25 mmol), Cu(OAc)₂ (45.4 mg, 0.25 mmol), and catechol (55.0 mg, 0.5 mmol) were dissolved in acetonitrile (5.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. *n*-Butyl vinyl ether (2003.2 mg, 20.0 mmol) was added to the flask, and allyl alcohol (290.4 mg, 5.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for 3 hours at room temperature, filtration through Florisil column (20 mm x 20.5 mm 30 g, pentane) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave 2-*n*-Butoxy-4-methylenetetrahydrofuran (701.9 mg, 89.9 % yield). bp (bulb-to-bulb) 54- 55 (4 mmHg); IR (neat) 3081, 2960, 2871, 1714, 1671, 921, 883, 735 cm⁻¹; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 0.83 (t, J= 7.51 Hz, 3 H, CH₃) 1.29 (sex, J= 7.51 Hz, 2 H, CH₂CH₃), 1.47 (qui, J= 7.51 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃), 2.43 (d, J= 16.34 Hz, 1 H, CH₂C*H), 2.61 (dd, J= 16.34, 5.28 Hz, 1 H, CH₂C*H), 3.33 (dt, J= 9.39, 7.51 Hz, 1 H, -OCH₂CH₂), 3.61 (dt, J= 9.39, 7.51 Hz, 1 H, -OCH₂CH₂), 4.28 (s, 2 H, OCH₂C=), 4.98 (s, 1 H, C=CH₂), 5.03 (s, 1 H, C=CH₂), 5.11 (d, J= 5.28 Hz, 1 H, C*H); ¹³C- {¹H} (100 MHz, CDCl₃) 13.6 (CH₃), 19.1 (CH₂CH₃), 31.5 (CH₂CH₂CH₃), 39.1 (CH₂C*H), 66.7 (OCH₂CH₂), 68.9 (OCH₂C), 103.5 (C*H), 104.5 (C=CH₂), 145.6 (CH₂=C); GCMS m/e 156 (M⁺).

Incredible natural abundance double quantum transfer experiment of 2-*n*-Butoxy-4- methylenetetrahydrofuran (6). The 400 MHz proton (100 MHz carbon) NMR spectra were acquired in 5 mm tubes on approximately 45 wt% solutions in chloroform-*d* on a Varian Unity Plus instrument using a Varian Swithable Probe. The probe temperature was controlled at approximately 30 . Broadband proton decoupling was achieved using WALTZ-16 modulation of a 2.6 KHz B₂ Field. The /2 pulse in the carbon channel was 6.5 μs. INADEQUATE spectra were taken on nonspinning samples. Optimized for J_{cc}= 40, 60 Hz. The result is given in Table 1.

The synthesis of 2-*n*-Butoxy-4-vinyltetrahydrofuran (7). Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.8 mg, 0.05 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. *n*-Buthyl vinyl ether (400.1 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and crotyl alcohol (72.1 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for 3 hours at room temperature, filtration through Florisil column (11 mm x 80mm 2.8 g, EtOAc) followed by evaporation of the solvent under reduced pressure gave 2-*n*-Butoxy-4-vinyltetrahydrofuran (73 %). bp (bulb-to-bulb) 102- 105 (4 mmHg); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 0.84 (t, J= 7.34 Hz, 3 H, CH₃) 1.29 (sex, 2 H, CH₂CH₃), 1.48 (qui, 2 H, -OCH₂CH₂), 1.58-1.63 (m, 1 H, CH₂C*H [*syn*]), 1.63-1.72 (m, 1 H, CH₂C*H [*anti*]), 1.98-2.05 (m, 1 H, CH₂C*H [*anti*]), 2.27-2.36 (m, 1 H, CH₂C*H [*syn*]), 2.75 (sex, 1 H, CH₂=CH [*syn*]), 3.02 (sex, 1 H, CH₂=CH [*anti*]), 3.28 (dt, J= 9.52, 7.34

Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ [*anti*]), 3.30 (dt, $J = 9.53, 7.34$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ [*syn*]), 3.55 (dd, $J = 9.53, 8.33$ Hz, 1 H, OCH_2CH [*syn*]), 3.65 (dd, $J = 9.52, 8.37$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}$ [*anti*]), 3.62-3.68 (m, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}$), 3.92 (dd, $J = 9.53, 8.33$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}$ [*syn*]), 4.05 (dd, $J = 9.52, 8.37$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}$ [*anti*]), 4.95-5.08 (m, 2 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$) 5.08-5.14 (m, 1 H, C^*H), 5.54-5.76 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ [*anti*]) 5.76-5.86 (m, 1 H, $\text{CH}_2=\text{CH}$ [*syn*]); ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) 13.7 (CH_3), 19.2 (CH_2CH_3 [*anti*]), 19.3 (CH_2CH_3 [*syn*]), 31.73 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ [*anti*]), 31.76 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ [*syn*]), 39.2 (C^*HCH_2 [*syn*]), 39.4 (C^*HCH_2 [*anti*]), 41.4 (CHCH_2O [*anti*]), 43.0 (CHCH_2O [*syn*]), 66.9 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ [*anti*]), 67.3 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_2$ [*syn*]), 70.8 ($-\text{OCH}_2\text{CH}$ [*syn*]), 71.6 ($-\text{OCH}_2\text{CH}$ [*anti*]), 103.9 (C^*H [*anti*]), 104.4 (C^*H [*syn*]), 115.1 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ [*anti*]), 115.3 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ [*syn*]), 138.8 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ [*syn*]), 139.0 ($\text{CH}_2=\text{CH}$ [*anti*]); GCMS m/e 170 (M^+).

Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy of *cis*-2-*n*-Butoxy-4-vinyl-tetrahydrofuran (*cis*-7) & *trans*-*n*-Butoxy-4-vinyltetrahydrofuran (*trans*-7). The 400 MHz proton NMR spectra were acquired in 5 mm tubes on approximately 2 wt% solutions in chloroform-*d* on a Varian Unity Plus instrument using a Varian PFD Indirect Probe. Run a normal ^1H NMR spectrum of *cis*-8 & *trans*-8. The spectral width was 6.5 ppm. Change to the 2D mode of the spectrometer software and load the NOESY pulse sequence. The result is given in Figure 2.

The synthesis of 2-[4-(*Z*)-4-(4-Nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran]-tetrahydropyran (*R*R**-8).** $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11.5 mg, 0.05 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (9.4 mg, 0.05 mmol), and catechol (10.2 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O_2 . 2-Vinyloxytetrahydropyran (283.0 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and 4-nitro-*trans*-cinnamyl alcohol (179 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for the 24 hours at room temperature, after filtration through Florisil, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residual yellow solid was subjected to preparative chromatograph ($R_f = 0.35$, *n*-hexane / EtOAc = 4 / 1) to gave *R***R**-8 (205 mg, 67 % yield). mp 92-93 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.47-1.63 (m, 4 H, tetrahydropyran) 1.68-1.77 (m, 1 H, tetrahydropyran) 1.79-1.87 (m, 1 H, tetrahydropyran) 2.83 (d, $J = 16.84$, 1 H, C^*HCH_2), 3.03 (dd, $J = 16.84, 5.24$ Hz, 1 H, C^*HCH_2), 3.52- 3.59 (m, 1 H, tetrahydropyran), 3.86- 3.92 (m, tetrahydropyran), 4.71 (s, 2 H, $=\text{CCH}_2\text{O}$), 4.95 (s, 1 H, tetrahydropyran), 5.65 (d, $J = 5.24$ Hz, 1 H, C^*H), 6.53 (s, 1 H, Ph-CH) 7.26 (d, $J = 8.76$ Hz, 2 H, Ph) 8.21 (d, $J = 8.76$ Hz, 2 H, Ph); ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) 19.8 (tetrahydropyran), 25.3 (tetrahydropyran), 30.6 (tetrahydropyran), 41.2 (C^*HCH_2), 63.43 (tetrahydropyran), 68.0 ($=\text{CCH}_2\text{O}$), 94.8 (tetrahydropyran), 97.7 (C^*H), 120.0 (Ph-CH), 123.8 (Ph), 128.2 (Ph), 143.6 (Ph) 144.8 ($=\text{CCH}_2\text{C}^*\text{H}$), 145.9 (Ph); GCMS m/e 305 (M^+); Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59. Found: C, 62.87; H, 6.70; N, 4.49.

Preparation of 2-[4-(*Z*)-4-(4-Nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran]-tetrahydropyran (*R***R**-8). Pd(OAc)₂ (11.5 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.4 mg, 0.05 mmol), and catechol (10.2 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. 2-Vinyloxytetrahydropyran (283.0 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and 4-nitro-*trans*-cinnamyl alcohol (179 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for the 24 hours at room temperature, after filtration through Florisil, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residual yellow solid was subjected to preparative chromatograph (R_f = 0.35, *n*-hexane / EtOAc = 4 / 1) to gave *R***R**-8. To this was added ether (1 mL) to give single crystal of *R***R**-8 suitable for X-ray analysis as shown in Figure 3.

The synthesis of 2-[4-(*Z*)-4-(4-Nitrobenzylidene)-tetrahydrofuran]-tetrahydropyran (*R***S**-8). Pd(OAc)₂ (11.5 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.4 mg, 0.05 mmol), and catechol (10.2 mg, 0.1 mmol) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. 2-Vinyloxytetrahydropyran (283.0 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and 4-nitro-*trans*-cinnamyl alcohol (179 mg, 1.0 mmol) was added successively. After the mixture was stirred for the 24 hours at room temperature, after filtration through Florisil, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residual yellow solid was subjected to preparative chromatograph (R_f = 0.24, *n*-hexane / EtOAc = 4 / 1) to gave *R***S**-8 (34 mg, 11 % yield).; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 1.48-1.64 (m, 4 H, tetrahydropyran) 1.67-1.78 (m, 1 H, tetrahydropyran) 1.78-1.86 (m, 1 H, tetrahydropyran) 2.83 (d, J= 16.60, 1 H, C*HCH₂), 3.03 (dd, J= 16.60, 5.24 Hz, 1 H, C*HCH₂), 3.52- 3.63 (m, 1 H, tetrahydropyran), 3.95- 4.06 (m, tetrahydropyran), 4.75 (d, J= 2.36 Hz, 1 H, =CCH₂O), 4.88 (d, J= 2.36 Hz, 1 H, =CCH₂O), 4.91(s, 1 H, tetrahydropyran) 5.51 (d, J= 5.24, Hz, 1 H, C*H), 6.53 (s, 1 H, Ph-CH) 7.26 (d, J= 8.92 Hz, 2 H, Ph) 8.20 (d, J= 8.92 Hz, 2 H, Ph).

The synthesis of 2-[4-(*Z*)-4-Benzylidenetetrahydrofuran]-tetrahydropyran (*R***R**-9). Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (0.1 mmol, 11.0 mg) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. 2-Vinyloxytetrahydropyran (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for 5 hours at room temperature. After filtration through Florisil, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residual oil was subjected to preparative chromatograph (R_f = 0.5, *n*-hexane / EtOAc = 1 / 4) to gave *R***R**-9 (134.2 mg, 64 % yield).; bp (bulb-to-bulb) 176- 178 (4 mmHg).; R_f = 0.34 (SiO₂, EtOAc / *n*-hexane = 1 / 4); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 1.47-1.61 (m, 4 H, tetrahydropyran) 1.66-1.74 (m, 1 H, tetrahydropyran) 1.76-1.86 (m, 1 H, tetrahydropyran) 2.77 (d, J= 16.61, 1 H, C*HCH₂), 2.98 (dd, J= 16.61, 5.51 Hz, 1 H,

C*HCH₂), 3.50-3.57 (m, 1 H, tetrahydropyran), 3.85-3.92 (m, tetrahydropyran), 4.69 (s, 2 H, =CCH₂O), 4.95 (s, 1 H, tetrahydropyran) 5.60 (d, J= 5.51 Hz, 1 H, C*H), 6.44 (s, 1 H, Ph-CH) 7.13 (d, J= 7.87 Hz, 2 H, Ph) 7.20 (t, J= 7.87 Hz, 1 H, Ph) 7.33 (d, J= 7.87 Hz, 2 H, Ph); ¹³C- {¹H} (100 MHz, CDCl₃) 19.9 (tetrahydropyran), 25.9 (tetrahydropyran), 30.6 (tetrahydropyran), 41.8 (C*HCH₂), 63.2 (tetrahydropyran), 68.0 (=CCH₂O), 94.7 (tetrahydropyran), 97.8 (C*H), 121.6 (Ph-CH), 126.4 (Ph), 127.8 (Ph), 128.4 (Ph), 137.3(Ph), 138.9 (CH=C); GCMS m/e 260 (M⁺); Calcd for C₁₆H₂₀O₃: C,73.82; H,7.74. Found: C, 73.24; H, 7.95.

The synthesis of 2-[4-(Z)-4-Benzylidene-tetrahydrofuran]-tetrahydropyran (R*S*-9). Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (0.1 mmol, 11.0 mg) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. 2-Vinyloxytetrahydropyran (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and *trans*-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for 5 hours at room temperature. After filtration through Florisil, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residual oil was subjected to preparative chromatograph (R_f = 0.4, *n*-hexane / EtOAc = 1 / 4) to gave **R*S*-9** (29.5 mg, 11.3 % yield); bp (bulb-to-bulb) 132- 135 (1 mmHg); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 1.46-1.66 (m, 4 H, tetrahydropyran) 1.67-1.76 (m, 1 H, tetrahydropyran) 1.76-1.85 (m, 1 H, tetrahydropyran) 2.77 (d, J= 16.37, 1 H, C*HCH₂), 2.97 (dd, J= 16.37, 5.42 Hz, 1 H, C*HCH₂), 3.52-3.59 (m, 1 H, tetrahydropyran), 3.94-4.01 (m, tetrahydropyran), 4.71 (d, J= 14.21 Hz, 1 H, =CCH₂O), 4.83 (d, J= 14.21 Hz, 1 H, =CCH₂O), 4.85 (m, 1 H, tetrahydropyran) 5.45 (d, J= 5.42, Hz, 1 H, C*H), 6.42 (s, 1 H, Ph-CH) 7.13 (d, J= 7.71 Hz, 2 H, Ph) 7.20 (t, J= 7.71 Hz, 1 H, Ph) 7.33 (d, J= 7.71 Hz, 2 H, Ph).

Incredible natural abundance double quantum transfer experiment of 2-[4-(Z)-4-Benzylidene- tetrahydrofuran]-tetrahydropyran (R*R*-9). The 400 MHz proton (100 MHz carbon) NMR spectra were acquired in 5 mm tubes on approximately 30 wt% solutions in chloroform-*d* on a Varian Unity Plus instrument using a Varian Swithable Probe. The probe temperature was controlled at approximately 30 . Broadband proton decoupling was achieved using WALTZ-16 modulation of a 2.6 KHz B₂ Field. The $\pi/2$ pulse in the carbon channel was 6.5 μ s. INADEQUATE spectra were taken on nonspinning samples. Optimized for J_{cc} = 40, 60 Hz. The result is given in Table 10.

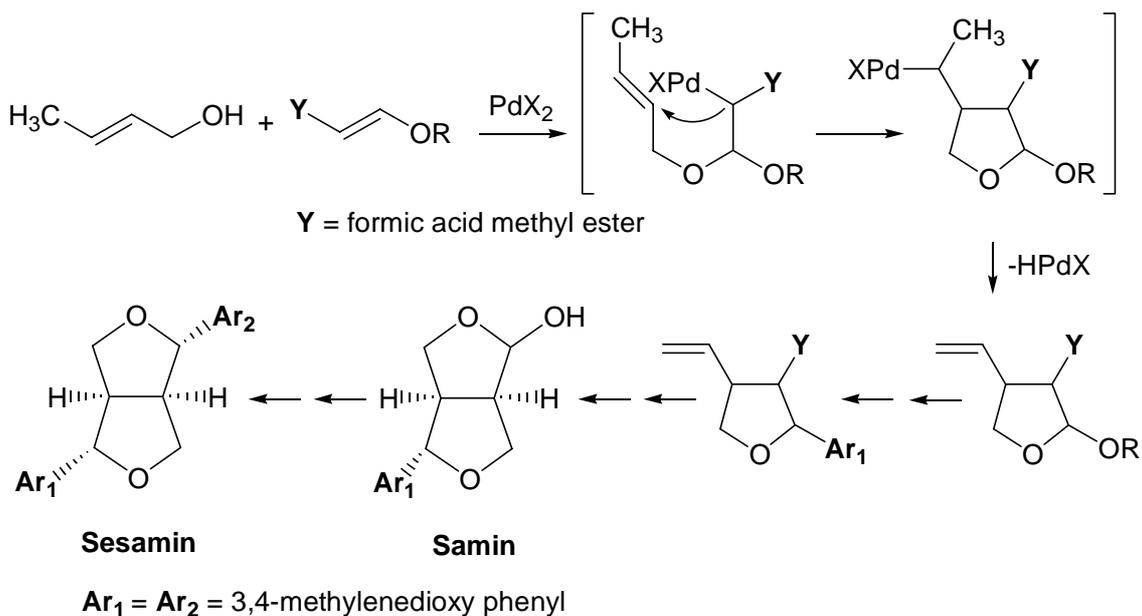
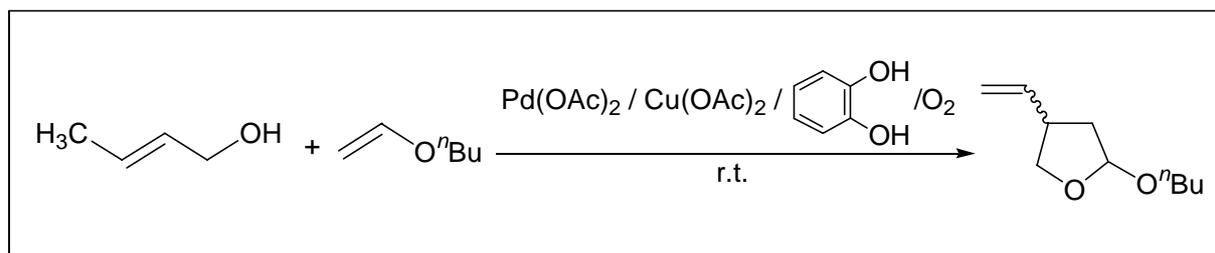
The synthesis of 4-Benzylidene-2-*n*-butoxy-tetrahydrofuran (10). Pd (OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (0.1 mmol, 11.0 mg) were dissolved in acetonitrile (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂. *n*-Buthyl vinyl ether (283 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and

trans-cinnamyl alcohol (134 mg, 1.0 mmol) was added successively. The mixture was stirred for 3 hours at room temperature, filtration through Florisil column (20 mm x 20.5 mm 30 g, EtOAc) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave (21.0 mg, 91.2 % yield).; bp (bulb-to-bulb) 173- 175 (5 mmHg) ; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) 0.91 (t, J= 6.60 Hz, 3 H, CH₃) 1.36 (sex, J= 6.60 Hz, 2 H, CH₂CH₃) 1.56 (qui, J= 6.60 Hz, 2 H, CH₂CH₂CH₃) 2.71 (d, J= 16.48, 1 H, C*HCH₂), 2.93 (dd, J= 16.48, 5.15 Hz, 1 H, C*HCH₂), 3.44 (dt, J= 9.51, 6.60 Hz, 1 H, -OCH₂CH₂), 3.71 (dt, J= 9.51, 6.60 Hz, 1H, -OCH₂CH₂), 4.68 (s, 2 H, -OCH₂C=), 5.21 (d, J= 5.15 Hz, 1 H, C*H), 6.42 (s, 1H, Ph-CH), 7.13 (d, J= 7.33 Hz, 2 H, Ph), 7.20 (t, J= 7.33 Hz, 1 H, Ph), 7.34 (d, J= 7.33 Hz, 2 H, Ph); ¹³C- {¹H} (100 MHz, CDCl₃) 13.9 (CH₃), 19.3 (CH₂CH₃), 31.7 (-OCH₂CH₂), 41.1 (C*HCH₂), 67.0 (-OCH₂CH₂), 67.9 (OCH₂C=), 102.2 (C*H), 121.5 (Ph-CH), 126.4 (Ph), 127.8 (Ph), 128.4 (Ph), 137.4 (Ph); 139.1 (CH=C); GCMS m/e 232 (M⁺); Calcd for C₁₅H₂₀O₂: C,77.55; H,8.68. Found: C, 77.53; H, 8.62.

総括

本研究は、以下のようにまとめることができる。2価パラジウムと銅塩の組み合わせは、「ワッカー型触媒」と称せられ、広く精密有機合成に適用されている。その触媒機能の向上を目的とし、また、グリーンケミストリーの観点からハロゲン元素を含まない酢酸パラジウムと酢酸銅を触媒システムとして用い、アリルアルコール類のビニルエーテル類へのオキシパラジウム化とそれに続く付加-環化反応による含酸素複素環化合物の合成を行った。その結果、この触媒系にカテコールを添加すると触媒活性が著しく向上することを見出した。

含酸素複素環化合物は、天然に数多く見られる。その中のリグナン類は、抗酸化剤、ある種の薬理作用を持ち食品保存、新薬開発に利用できると期待されている。例えば、ごまの成分であるゴマリグナンには、老化や病気の原因となる物質を取り除く作用があるとされているサミンやセサミンと呼ばれる含酸素複素環化合物が含まれている。このような5員環を持つ含酸素複素環化合物の合成を行うことができれば、医薬品、農薬等の生理活性化合物や樹脂原料等の合成や中間体として工業的に有用なテトラヒドロフラン環を有する含酸素複素環化合物の合成が可能となる。



参考文献

- 1) 古賀孝一, 高知工科大学工学部物質・環境システム工学科卒業論文, 2000.
- 2) J. tsuji, H. Nagashima, H. Nemoto, *Org. Synth.*, **1989**, *62*, 9.
- 3) B. Smith, III, Y. S. Cho, G. K. Friestad, *Tetrahedro Lett.*, **1998**, *39*, 8765.
- 4) (a) 細川隆弘, 古賀孝一, 南貴美, 日化 78 年会 (千葉), **2000**, C3F5, 34. (b) 細川隆弘, 古賀孝一, 南貴美, 内田雅昭, 乾隆子, 中原孝一, 特願平 11-120596. (c) 細川隆弘, 古賀孝一, 南貴美, PACIFICHEM (HONOLULU), **2000**, 285.
- 5) K. Fugami, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 809.
- 6) (a) C. T. Saucier, A. L. Waterhouse, *J. Agric. Food Chem.*, **1999**, *47*, 4491-4494.; (b) M. C. Nicoli, S. Calligaris, L. Manzocco, *J. Agric. Food Chem.*, **2000**, *48*, 4576-4580.; (c) K. Nakagawa, M. Ninomiya, T. Okubo, N. Aoi.; L. R. Juneja, M. Kim, K. Yamanaka, T. Miyazawa, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 3967-3973.; (d) K. Fukuhara, I. Nakanishi, T. Shimada, K. Ohkubo, K. Miyazaki, W. Hakamata, S. Urano, T. Ozawa, O. Haruhiko, N. Miyata, N. Ikuta, S. Fukuzumi, *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 81-86.; (e) P. Pedrielli, L. H. Skibsted, *J. Agric. Food Chem.*, **2002**, *50*, 7138-7144.; (f) S. Valcic, J. A. Burr, B. N. Timmermann, D. C. Libler, *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 801-810.
- 7) F. Hayakawa, T. Kimura, N. Hoshino, T. Ando, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **1999**, *63*, 1654-1656.
- 8) (a) S. S. Stahl, J. L. Tharman, R. C. Nelson, M. A. Kozee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 7188-7189.; (b) G.-J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, R. A. Sheldon, *Science*, **2000**, *287*, 1636-1639.; (c) M. Rönn, P. G. Andersson, J.-E. Bäckvall, *Acta. Chem. Soc.*, **1997**, *51*, 773-777.; (d) R. A. T. M. van Benthem, H. Hitinstra, P. W. N. M. van Leeuwen, J. W. Geus, W. N. Speckamp, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 457-460.; (e) S. R. Fix, J. L. Brice, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 164-166.; (f) M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *kinki Chemical Society Japan*, B104.; (g) D. Bianchi, R. Bortolo, R. D'Aloisio, M. Ricci, **1999**, *38*, 706-708.; (h) W. R. Thiel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3157-3158.
- 9) (a) T. Hosokawa, S.-I. Murahashi, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 49.; (b) T. Hosokawa, M. Takano, S.-I. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3990.; (c) T. Hosokawa, T. Nomura, S.-I. Murahashi, *J. Organometallic Chem.*, **551**, 387, 1998.
- 10) T. Nishimura, K. Ohe, S. Uemura, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1455-1465.
- 11) D. D. Wick, I. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11900.
- 12) (a) All pulse sequences were standard Varian sequences.; (b) D. H. Williams, *Acc. Chem. res.*, **1984**, *17*, 364-369.; (c) W. Kraus, M. Bokel, A. Klenk, H. Pöhl, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6435-6438.; (d) R. J. Smith, D. H. Williams, J. C. Barna, I. R. McDormott, K. D. Haegele, F. Piriou, J. Wagner, W. Higgins, *J. A. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2849-2857.
- 13) (a) C. M. Compadre, J. M. Pezzuto, A. D. Kinghorn, , S. K. Kamath, *Science*, **1985**,

- 227, 417-419.; (b) P. Van Beelen, A. P. M. Stassen, J. W. G. Bosch, G. D. Vogels, W. Guijt, C. A. G. Haasnoot, *Eur. J. Biochem.*, **1984**, *138*, 563-571.
- 14) (a) A. Bax, Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquids, Delft University Press, Dordrecht., **1982**. pp.169-173.; (b) A. Bax.; Freeman, R.; Frenkiel, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2102.; (c) A. Bax, R. Freeman, T. A. Frenkiel, M. H. Levitt, *J. Magn. Reson.* **1981**, *43*, 478-483.; (d) R. Benn, R. Mynott, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 333-335.; (e) W. F. Reynolds, R. G. Enriquez, L. I. Escobar, X. Lozoya, *Canad. J. Chem.*, **1984**, *62*, 2421-2425.; (f) J. J. Harrison, D. C. Young, C. L. Mayne, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 693-699.; (g) A. Lesage, C. Auger, S. Caldarelli, L. Emsley. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7867-7868.
- 15) (a) M. Sono, A. Hashimoto, K. Nakashima, M. Tori, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 5115-5118.; (b) E. P. Nikonowicz, M. Michnika, E. DeJong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3813-384.; (c) T. Mandai, Y. Kaihara, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5847-5849.; (d) Horak, R. M., Steyn, P. S. Vleggaar, R., Rabie C. J., *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1*, **1985**, 345-346.; (e) Ocampo R., Callot H. J., Albecht P., *J. Chem. Soc. Chem. commun.*, **1985**, 200-201.; (f) H. He, H. Y. Yang, R. Bigelis, E. H. Solum, M. Greenstein, G. T. Carter, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 1633-1636.
- 16) 池上紘子, 高知工科大学工学部物質・環境システム工学科卒業論文, **2001**.
- 17) 片岡孝夫, 高知工科大学工学部物質・環境システム工学科卒業論文, **2000**.
- 18) S. Sawayama, *有機合成協会誌*, **1997**, *55*, 10, 926-927.
- 19) T. Nishimura, N. Kakiuchi, T. Onoue, K. Ohe, S. Uemura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1915-1918.

謝辞

本研究を行うにあたりまして、研究活動をはじめ日々いろいろな面で終始暖かくご指導、ご支持及びご示唆を賜りました高知工科大学大学院工学研究科教授 細川 隆弘 先生に、心より深く感謝申し上げます。

本研究を進めるにあたり、研究の指針のご指導を賜りましたサントリー株式会社基礎研究所 永見 憲三 氏に深く感謝申し上げます。

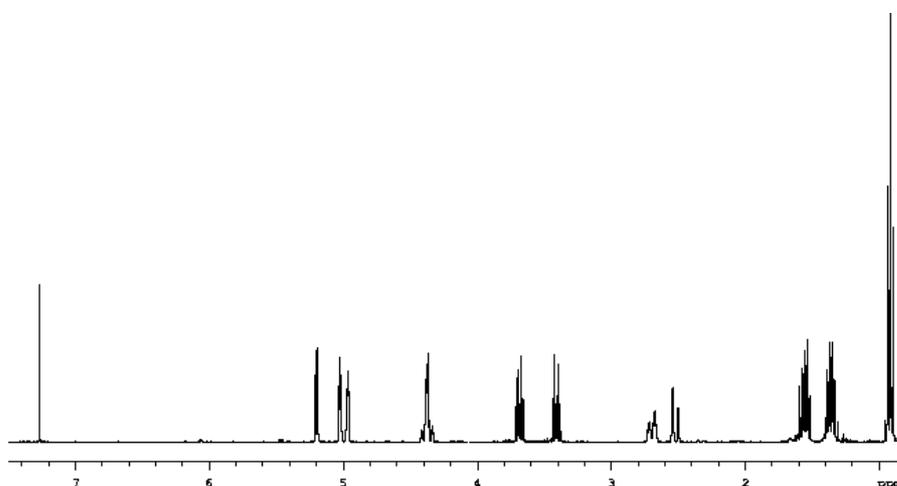
NMR の原理ならびに本研究に関するご討論、測定方法に関する詳細についてご指導を賜りましたバリアンテクノロジーズジャパンリミテッド社 高岡 茂 氏、黒田 高致 氏に深くお礼申し上げます。また同社 蒔崎 守 氏、本間 知義 氏をはじめとする皆様には大変お世話になったこと感謝の気持ちでいっぱいです。

研究活動において、終始適切なお助言を下さいました高知工科大学大学院工学研究科助教授 小廣 和哉 先生に深く感謝致します。化合物試験を行って下さいました同研究科 講師 佐塚 正樹 先生に深くお礼申し上げます。また同研究科の先生をはじめとした多くの先生方、秘書室の皆様には日々ご親切にして頂き深く感謝申し上げます。

実験にご協力をいただきました古賀 幸一 様に深くお礼申し上げます。また、日頃の研究活動において大変お世話になりました細川研究室の先輩、同輩、後輩の方々に深く感謝致します。

最後に、これまで私を支えてくれた家族に心より感謝いたします。

平成 15 年 3 月 20 日
南 貴美



^1H NMR spectrum of 2-*n*-Butoxy-4-methylenetetrahydrofuran.