

ブルーボトル反応の検討とカチオン性共役系複素芳香族化合物を 触媒とする空気酸化反応への応用 —金属を用いない環境にやさしい空気酸化反応—

長友 未希^{†,*}・鈴木 俊彰^{†,‡}

Study of Blue Bottle Reaction and Application to Aerobic Oxidation Catalyzed by Cationic Conjugated Heteroaromatic Compounds: Environmentally-Friendly Metal-Free Aerobic Oxidation

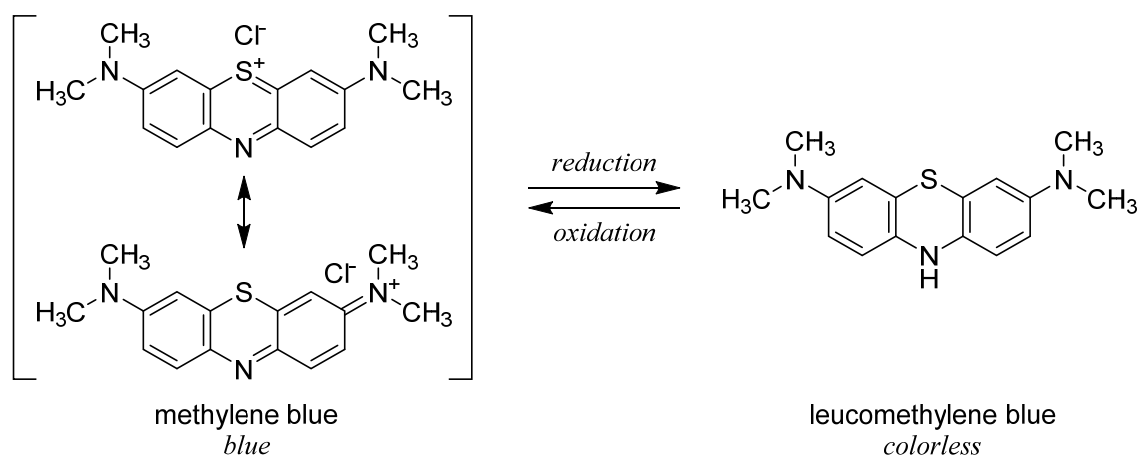
Miki NAGATOMO, Toshiaki SUZUKI

Abstract:

Blue bottle reaction using methylene blue was performed in the presence of ammonia, carbonate, and bicarbonate, which was usually shown in the alkali solution of NaOH. Conjugated heteroaromatic compound, derivatives of thiazines, oxazines, and azines, catalyzed aerobic oxidation of glucose under quite mild conditions, as well as methylene blue. Methylene blue did not only oxidize aromatic aldehydes, benzoin, and ascorbic acid but also catalyzed the reaction of benzyl amine to dibenzyl amine. The plausible reaction mechanisms are discussed.

1. はじめに

ブルーボトル反応（青いフラスコの実験）は、メチレンブルー（3,7-bis(dimethylamino)phenothiazin-5-ium chloride）、グルコース（ブドウ糖）、および水酸化ナトリウムを含む水溶液が、メチレンブルーの酸化還元状態によって、青色と無色の間で色変化する反応であり、小学生向けのおもしろ実験として演示されること



Scheme 1. Methylene blue and the resonance structure.

[†] 横浜国立大学教育学研究科

^{*} 品川区立浜川中学校

[‡] 横浜国立大学教育人間科学部

も多い。1963年にCambellによって広く紹介された¹、通常は目に見ることのできない酸化還元反応を色の変化で確認することが出来る実験の一つである。

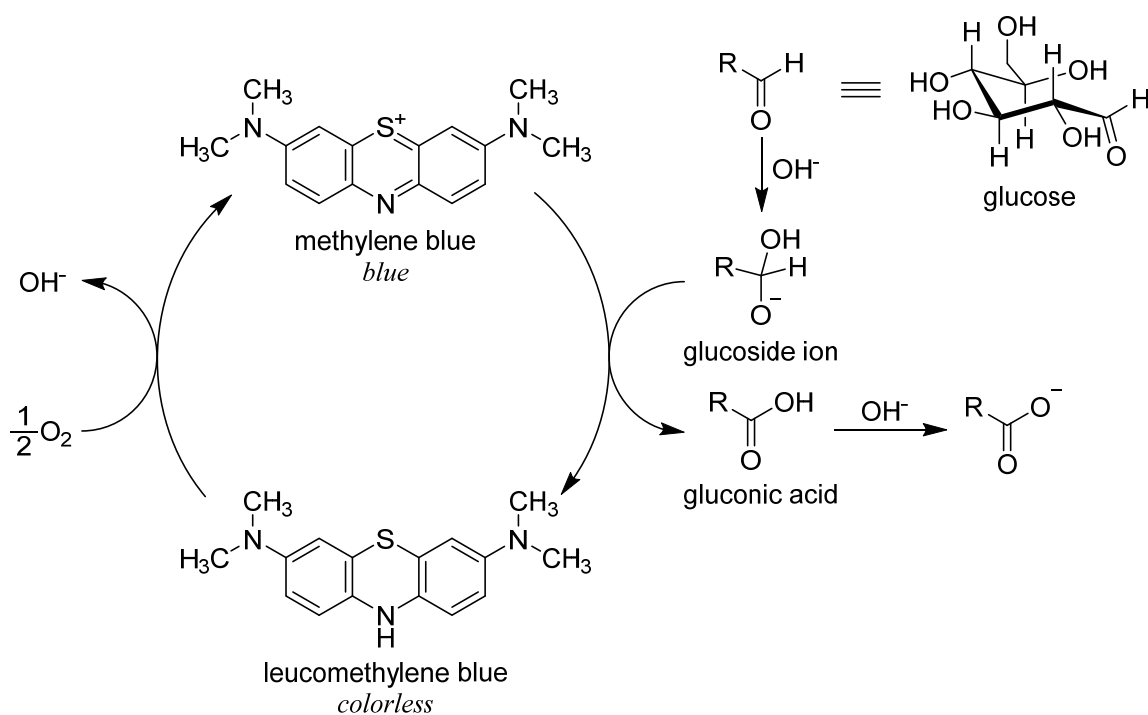
メチレンブルーは、暗緑青色の結晶粉末で塩基性色素の一種である。水溶性のカチオン性有機化合物であるが、両側のベンゼン環やアミノ基に渡って広い共役系をもつため、正電荷は硫黄原子上に局在しているのではなく、共役系全体にわたって非局在化しており、安定に存在することができる (Scheme 1)。また、メチレンブルーは、水に溶かすと青色を呈するが、還元されるとロイコ体となり、両側のベンゼン環同士の共鳴がなくなり、共役系が狭まるため、無色になる。そのため、酸化還元反応の指示薬としても用いられている。

また、メチレンブルーは、熱帯魚の白点病治療薬や、細胞の核などを光学顕微鏡で観察する際の生体染色剤として使われている。また、メトヘモグロビン血症 (医薬品や農薬などの原因物質により血中メトヘモグロビン濃度が上昇し、チアノーゼ、頭痛、めまい、呼吸困難、意識障害などの症状を呈する中毒性の疾患) の治療薬として、2014年12月26日に日本でも製造販売が承認された。さらに、2016年には、人の記憶力を高めることが分かり、認知障害や認知症の治療に役立つ可能性があるという研究結果が報告されるなど、私たちの身の回りにおいても、毒性・有害性も低く、有用で身近な化合物である。

そこで、本研究では、ブルーボトル反応について検討し、空気酸化触媒としての有用性について報告する。

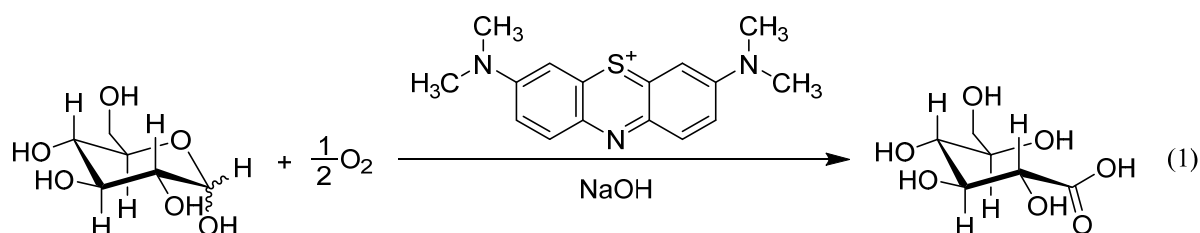
2. ブルーボトル反応の反応機構とグルコースの触媒的空気酸化反応

ブルーボトル反応の推測される反応機構を Scheme 2 に示す。この反応では、グルコースは還元剤として用いられており、メチレンブルーは、アルデヒド型のグルコースのカルボニル基に水酸化物イオンが攻撃して生じたグルコシドイオンによって還元され、無色透明のロイコ体 (ロイコメチレンブルー) へと変化する。水溶液中に酸素が存在しなければ、メチレンブルーはロイコ体のままで存在し、水溶液は無色であるが、空気雰囲気下でボトルを振り混ぜることによって水溶液中に酸素分子を溶解させると、その酸素分子によってロイコメチレンブルーは酸化され、再び青色のメチレンブルーに戻る。さらに、この水溶液を静置してお

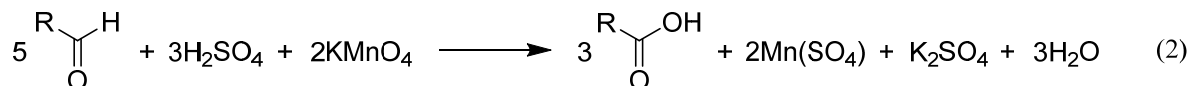


Scheme 2. Plausible mechanism of blue bottle reaction

くと、水溶液中の酸素が消費されて無くなると、メチレンブルーが再び還元されて、無色のロイコ体となる。このように、メチレンブルーは酸化還元を繰り返すが、その間に、グルコースは酸化されてグルコン酸に変換され、中和されてグルコン酸イオンになっている。つまり、Scheme 2 に示すように、メチレンブルーは、グルコースを空気中の酸素分子により酸化する空気酸化反応の触媒として働いている。すなわち、メチレンブルーはグルコースの空気（酸素）酸化触媒としての役割を果たしている有機触媒である (eq. 1)。したがって、メチレンブルーは、グルコースに限らず、他の還元性糖類やアルデヒドの酸化触媒となりうる可能性がある。



従来、有機化合物の酸化反応は、酸化クロム CrO_3 、二クロム酸カリウム $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 、過マンガン酸カリウム KMnO_4 、二酸化マンガン MnO_2 等の金属酸化物を酸化剤として用いる量論反応により行われていた²。しかしながら、これらの酸化剤による酸化コストは高コストであり、消費された酸化剤は副生物（廃棄物）となり、環境に害を及ぼす物質を生じるという重大な欠点がある。例えば、硫酸酸性条件下での過マンガン酸カリウム KMnO_4 を酸化剤として用いるアルデヒドの酸化反応 (eq. 2) では、アルデヒド 1 mol を酸化するのに、過マンガン酸カリウムは 0.4 mol 必要であり、それだけでも 500 円以上のコストがかかる。また、用いる硫酸は劇物であり、過マンガン酸カリウムは劇物かつ第一類危険物（酸化性固体）に指定されている。



このように、従来の酸化反応では、金属酸化物を当量以上用いる量論的な反応が主であったが、後に、金属触媒を用いることにより、金属酸化物を用いない酸化反応が開発された。例えば、タングステン酸ナトリウム Na_2WO_4 （触媒）、硫酸水素メチルトリオクチルアンモニウム $\{(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}(\text{CH}_3)\}\text{HSO}_4$ （界面活性剤）、過酸化水素 H_2O_2 を組み合わせたメントールの酸化反応³などが知られている。また、酸化剤として過酸化水素を用いており、副生成物も無害な水のみであるという点において、量論量の金属酸化物を用いる酸化反応よりも優れている。しかしながら、過酸化水素を使用しなければ酸化反応が起こらず、有害な物質を使用しているという点においては改善の余地が残されている。

そのため、有害な酸化剤を使わず、かつ、有害な副生物が生じない酸化剤が求められ、分子状酸素や空気のようなクリーンな酸化剤を使う反応が望まれる。酸素は容易に入手でき、副生成物も水だけであるという点において、経済的にも環境的にも非常に優れた酸化剤である。このような理由から、ここ数年の間で、ルテニウム⁴、パラジウム⁵などをベースにした遷移金属錯体触媒を用いる空気酸化が非常に発展してきている。我々^{6,7}およびその共同研究者^{7,8}のグループにおいても、独自に開発したルテニウム錯体⁹を触媒として用いる空気酸化反応を開発してきた。

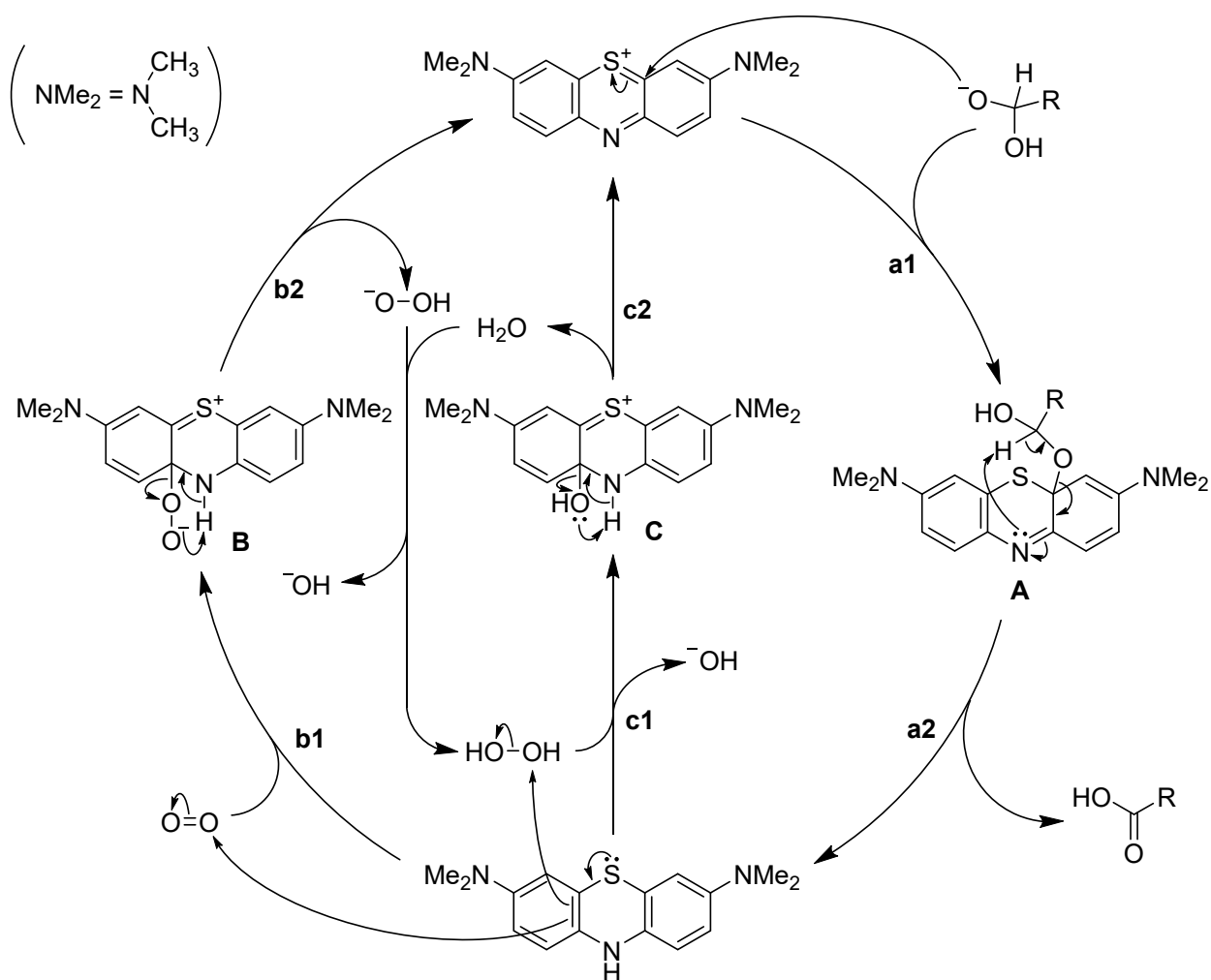
しかしながらルテニウム、パラジウムなどの分子状酸素による酸化を可能とした金属は希少金属に属するものも多いため、不足、高騰が懸念される。また、水や空気に対して不安定なものも多い。これらを解決するために、現在では有機分子触媒についても研究が進められているが、フラビン酵素を参考にした 5-Ethyl-3-methyllumiflavin や 1-methyl-2-azaadamantane *N*-oxyl (1-Me-AZADO) 触媒¹⁰など、その数は極めて少

ない。

以上のような経緯から、メチレンブルーをはじめとするカチオン性共役系複素芳香族化合物を有機分子触媒として用い、アルデヒド等の有機化合物の空気酸化を行うことができれば、その意義は非常に大きい。なお、現在において、メチレンブルーを有機合成反応の触媒として研究された例はない。

3. メチレンブルーの酸化還元反応の機構

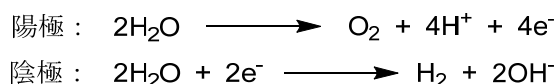
グルコシドイオンによるメチレンブルーの還元は、フラビン酵素¹¹の反応を参考にすると、**Scheme 3**に示すように進行すると推測される。まず、グルコースと水酸化物イオンから生じたグルコシドイオンが、メチレンブルーの硫黄原子に隣接した炭素原子に求核付加をして、中間体 **A** が生成する (step **a1**)。次いで、チアジンの窒素がグルコシドの炭素原子からプロトンを引き抜き、グルコン酸が解離するとともに、ロイコ体が生成する (step **a2**)。ロイコ体は酸素に付加し、中間体 **B** が生成し (step **b1**)、OOH 陰イオンを解離してメチレンブルーが再生する (step **b2**)¹²。一方、OOH 陰イオンは水からプロトンを引き抜いて過酸化水素 H_2O_2 となる。ロイコ体はこの過酸化水素とも反応して中間体 **C** が生成し (step **c1**)、水が解離してメチレンブルーが再生する (step **c2**)。



Scheme 3 Plausible mechanism of oxidation and reduction of methylene blue

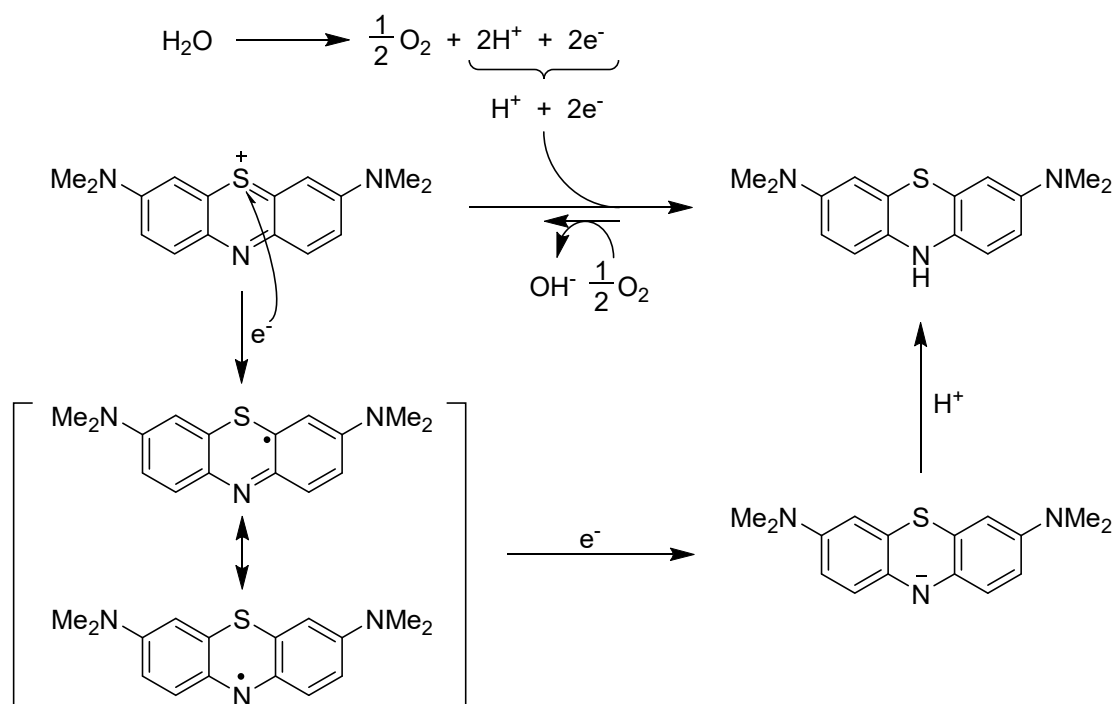
4. メチレンブルー水溶液の電気分解

メチレンブルーは、グルコース等の還元剤の存在により青色から無色に変化し、また、酸化剤としての酸素分子の存在により無色から青色へと呈色に変化がみられる。そこで、酸化還元が電子の授受により進行するかどうかを確認するために、メチレンブルー水溶液の電気分解を行った。水の電気分解では、**Scheme 4**に示すように、陽極では電子の授与（還元）、陰極では電子の受容（酸化）が起こる。その点から考えると、メチレンブルー水溶液の電気分解では、陰極において電子を受容して還元され、青色から無色への変化が観察されると推測されるが、実際には、陰極ではなく、陽極において青色から無色への変化が観察された。また、陽極と陰極を入れ替えると、陰極において無色から青色への変化が観察された。

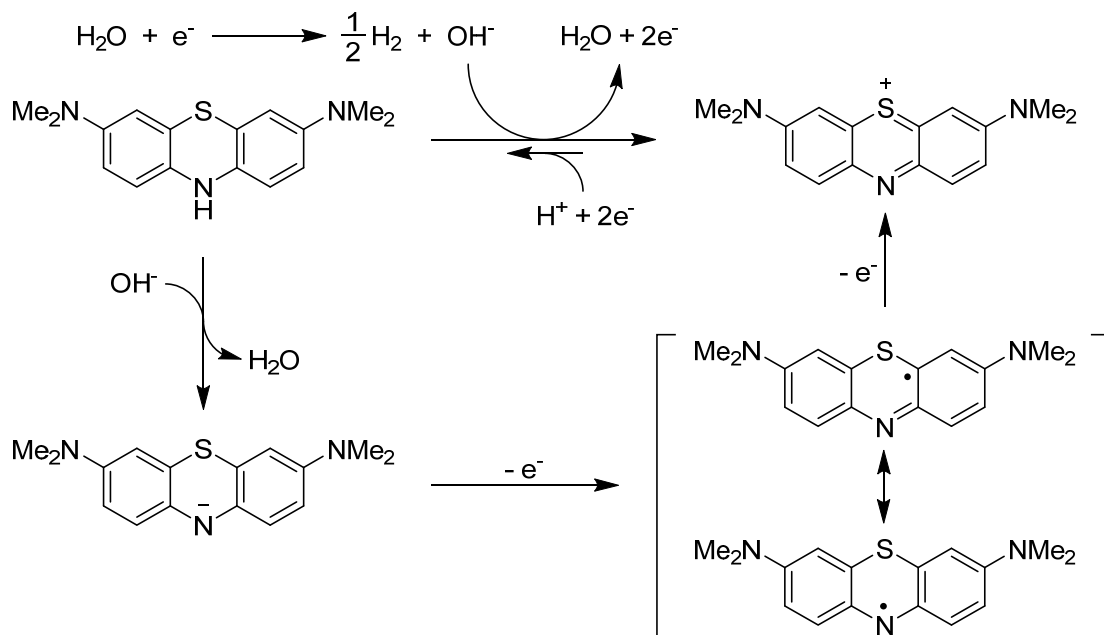


Scheme 4. Electrolysis of water.

その理由は、次のように考えられる。陽極では、まず、水の電気分解により酸素分子 O_2 、プロトン H^+ 、および電子 e^- が生じ、その一部の電子が陽極に渡らずにメチレンブルーの硫黄 S を攻撃して一電子還元し、さらにもう一電子還元し、これに伴って窒素が電子過多になることで、発生した水素イオンがメチレンブルーと反応したと考えれば、メチレンブルーが還元されてロイコ体となり、青色から無色への変化が観察された理由も説明できる (**Scheme 5**)。ただし、生じた一部の酸素分子 O_2 により酸化（逆反応）も起こっていると考えられる。一方、陰極では、まず、水の電気分解により水素分子 H_2 、および水酸化物イオン OH^- が生じ、その OH^- によりロイコ体のフェナジン窒素 N 上のプロトンを引き抜き、次いで2電子を放出することによってメチレンブルーが生成したと考えれば、ロイコ体が酸化されてメチレンブルーとなり、無色から青色への変化が観察された理由も説明できる (**Scheme 6**)。ただし、逆反応によるメチレンブルーの還元も起こっていると考えられる。



Scheme 5. Plausible reaction in an anode in the electrolysis of the methylene blue aqueous solution.



Scheme 6. Plausible reaction in a cathode in the electrolysis of the methylene blue aqueous solution.

以上のように、メチレンブルーの酸化還元は、電子の授受によっても可逆的に起こることが明らかになったが、メチレンブルー水溶液の電気分解においては、まず、水が電気分解され、それによって生じた化合物の影響により、メチレンブルーの酸化還元が起こると推測され、非常に複雑な反応系となっている。

5. メチレンブルーの酸化還元における塩基の影響

ブルーボトル反応は、前述の通り、小学生向けの演示実験でも用いられており、化学に興味をもたせるのにとっても有用な化学教材となりうる。しかし、強塩基の水酸化ナトリウムを用いるため、小学生に扱わせるには細心の注意を要する。そこで、炭酸水素ナトリウムなどの日常生活にも存在する弱塩基でも反応が進行するのであれば、有用な化学教材となりうる。また、メチレンブルーは強アルカリ水溶液中では徐々に分解するため、弱塩基存在下での使用が望まれる。そこで、塩基としては弱塩基の方が望ましいため、水酸化

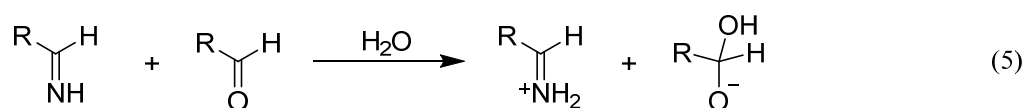
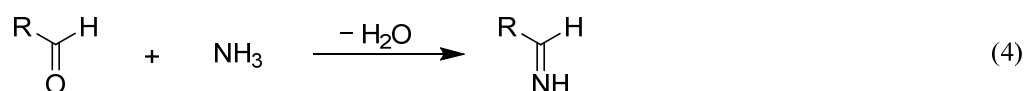
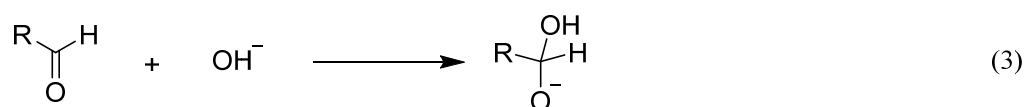
Table 1. Blue bottle reaction using inorganic bases.

塩基	mmol	temp./°C	time/min ²⁾
NaOH	1.9	20	2
Na ₂ CO ₃	1.9	20	NR
Na ₂ CO ₃	1.9	36	(昇温中)
NaHCO ₃	1.7	20	NR
NaHCO ₃	1.7	90	30
NH ₃	2.1	20	64
NH ₃	4.1	20	57
NH ₃	8.2	20	37

1) 0.050 % Methylene blue solution, 1.0 mL (1.6×10^{-4} mmol); glucose, 0.40 g (2.2 mmol); total volume of the solution were 25 mL by addition of H₂O; room temperature (20 °C). 2) Time until the color of solution changed to colorless. NR = no reaction

ナトリウムのほか、炭酸ナトリウム Na_2CO_3 、炭酸水素ナトリウム NaHCO_3 、アンモニア NH_3 を用いて、ブルーボトル反応の検討を行った。その結果を **Table 1** に示す。

pK_a 値を考慮すると、アンモニア NH_3 よりも炭酸ナトリウム Na_2CO_3 の方が水酸化物イオン濃度が高く、強塩基である。それにもかかわらず、 20°C で反応を行った場合には、アンモニアでは時間がかかるものの反応が進行したが、炭酸ナトリウムでは反応が進まなかった。この理由のひとつとしては、アンモニア NH_3 存在下では、その解離により生じた水酸化物イオン OH^- によるグルコシドイオンが生成するが (eq. 3)、アンモニア NH_3 とグルコースのアルデヒド基の反応によりイミン (シッフ塩基) 生成し (eq. 4)、そのイミンが塩基として働くことによってさらにグルコシドイオンが生成したため (eq. 5)、還元剤として働くグルコシドイオンが増加し、メチレンブルーの還元に寄与したものと考えられる。炭酸ナトリウム Na_2CO_3 を用いた場合には、 20°C では反応しなかったが、反応温度を上げていくと、 36°C まで上げた時に水溶液の色変化が見られた。炭酸水素ナトリウム NaHCO_3 を用いた場合には、さらに高温・長時間が必要であったが、 90°C で 30 分反応させると、反応が進行した。つまり、炭酸水素ナトリウム NaHCO_3 のような弱塩基存在下でも、反応温度を上げさえすれば、メチレンブルーの還元は十分に進行することが分かった。



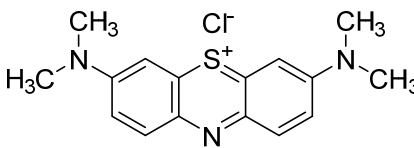
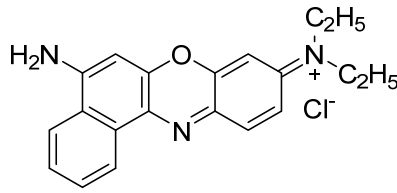
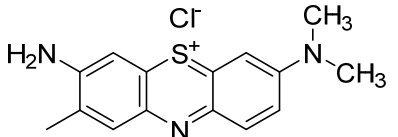
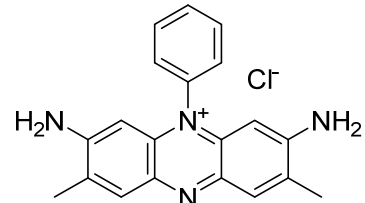
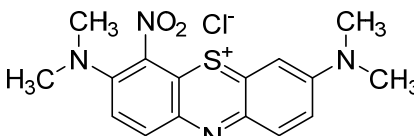
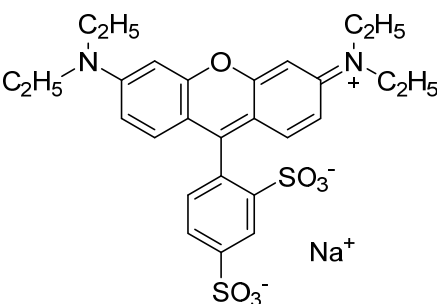
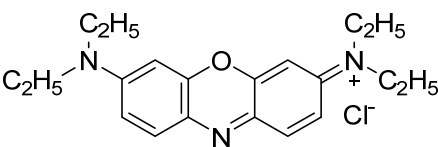
6. 種々のカチオン性共役系複素芳香族化合物を用いたブルーボトル反応

メチレンブルーはフェノチアジニウム骨格を有するカチオン性共役系複素芳香族化合物であり、同類の化合物には、フェノキサジニウム、フェナジニウム、キサントニウムなどがあり、メチレンブルーと同様に共鳴安定化効果により安定化されている。これらもメチレンブルーと同様に色素として使用されており、メチレンブルーと同様の酸化還元挙動を示すと期待される¹³。そこで、市販されているカチオン性共役系複素芳香族化合物を用いて、ブルーボトル反応と同様の反応を行った。その結果 (有色から無色になるまでの時間) を **Table 2** に示す。

ブルーボトル反応では、グルコシドイオンがメチレンブルーの硫黄原子に隣接した炭素原子に求核付加をして、中間体 **A** が生成し (**Scheme 3**, step **a1**)、次いで、チアジンの窒素がグルコシドの炭素原子からプロトンを引き抜く (**Scheme 3**, step **a2**) と推測される。そのため、ブルーボトル反応の速さは、グルコシドイオンの求核付加のしやすさ (電子的および立体的要因) と、プロトンを引き抜く能力 (窒素原子の塩基性) で決まると考えられる。したがって、複素芳香族化合物中の電子求引性置換基は求核付加をしやすくするが、窒素原子の塩基性を弱める。一方、電子供与性置換基は、その逆になる。その結果、例えば、ニトロ基をもつベーシックグリーン 5 (**1c**) は、メチレンブルー (**1a**) よりもグルコシドイオンの求核付加を電子的には受けやすく、立体的には受けにくく、プロトンを引き抜く能力も低下するため、全体として反応が遅くなる。ベーシックレッド 2 (**3**) は、立体障害のためにグリコシドイオンの求核付加が遅いため反応も遅く、アシッドレッド 52 (**4**) はプロトンを引き抜くことができないので反応しないと推測される。

この結果から、メチレンブルー (**1a**) だけでなく、フェノチアジニウム **1b,c**、フェノキサジニウム **2a,b**、フェナジニウム **3** もグルコースの空気酸化触媒として働いていることが分かる。さらには、以下に示すように、

Table 2. Blue bottle reaction using various cationic conjugated heteroaromatic compounds ¹⁾

compounds	time/s ²⁾	compounds	time/s ²⁾
 Methylene blue (1a)	14	 Basic Blue 12 (2b)	600
 Basic Blue 17 (1b)	25	 Basic Red 2 (3 , Safranin O)	47
 Basic Green 5 (1c)	47	 Acid Red 52 (4)	NR
 Basic Blue 3 (2a)	25		

1) 5.0% NaOH soln. 25 mL, 20 % glucose soln. 7.5 mL, 0.050 % cationic compound soln. 1.0 mL, at room temperature (20 °C). 2) Time until the color of solution changed to colorless.

これらの化合物もアルデヒドの空気酸化によるカルボン酸の合成反応などの触媒として働くことが期待される。

7. メチレンブルーを触媒として用いる空気酸化反応

一般的なブルーボトル反応の条件下で、グルコースの代わりに他の基質を用いて、ブルーボトル反応を行った。その結果を、**Figure 2** に示す。

グルコースと同様に、還元糖であるガラクトースも活性を示した。フルクトースはケトースであるが、アルカリ性溶液中で異性化し、還元性を有するため、活性を示した。二糖類であるマルトースは活性を示したが、同じ二糖類であるスクロースやトレハロースは活性を示さなかった。

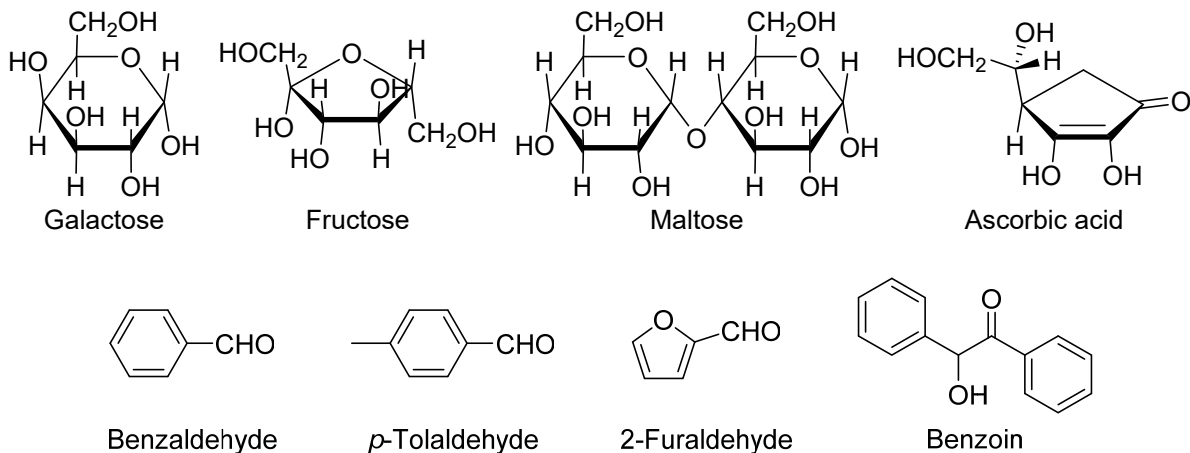
ベンズアルデヒドや *p*-トルアルデヒド、2-フルアルデヒドも活性を示した。この結果は、メチレンブルーがアルデヒドの空気酸化によりカルボン酸を合成する反応に有効な触媒であることを示す。すなわち、この結果は、メチレンブルーが、さらに幅広い基質に対しても触媒活性を示すことが期待されることを示している。アスコルビン酸は瞬時に反応し、グルコースよりも高い還元能を有することが分かった。ベンゾインも活性を示し、ベンジル C₆H₅C(=O)C(=O)C₆H₅ が生成していると考えられるが、現状では詳細は不明である。

8. メチレンブルーを触媒として用いるベンジルアミンからのジベンジルアミンの合成

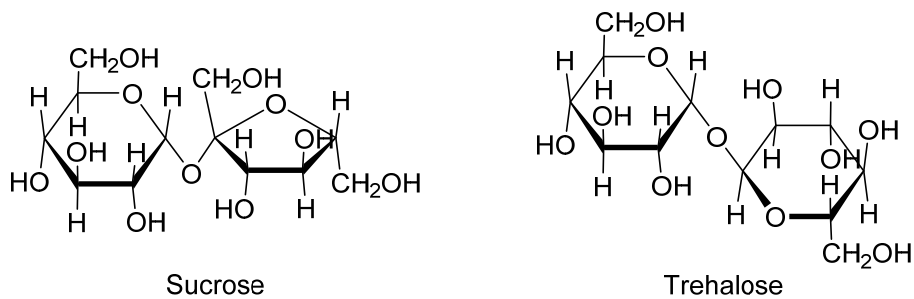
ブルーボトル反応について検討する過程において、溶媒として水 H₂O の代わりにジエチルアミン HNEt₂

Figure 2. Blue bottle reactions using various saccharides and aldehydes

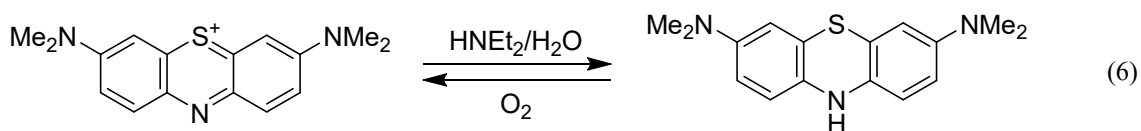
Active compounds



Inert compounds



(Et = C₂H₅) を用いると、グルコースを加えなくともブルーボトル反応が進行することが明らかとなった (eq. 6)。これは、ジエチルアミン HNEt₂ が還元剤として働いていることを示している。しかし、ジエチルアミンがどのような化合物に変換しているのか、明らかにはできなかった。



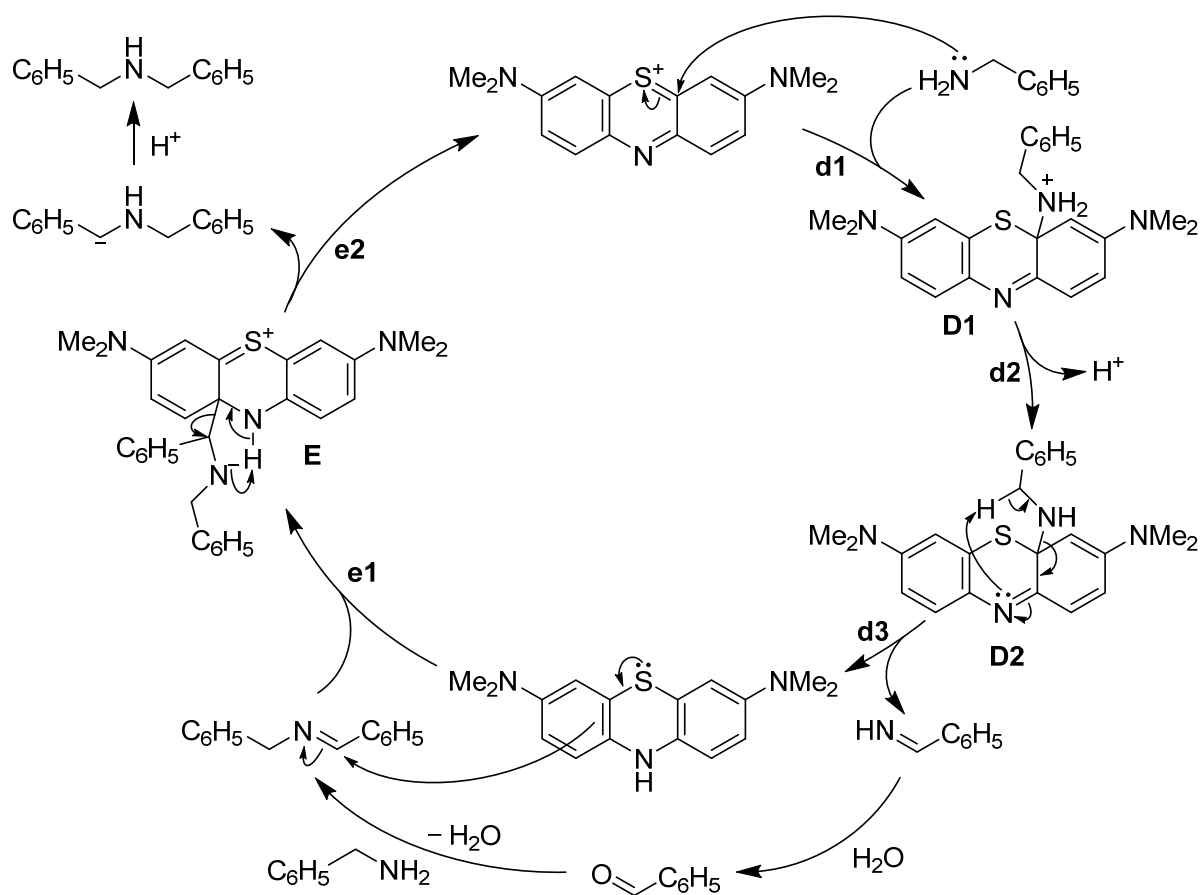
そこで、ジエチルアミン HNEt₂ の代わりにベンジルアミン C₆H₅CH₂NH₂ を用いて反応を行った。その結果を **Table 3** に示す。メチレンブルーを触媒として用いた場合、ジベンジルアミンが収率 73% で得られた。塩化テトラ *n*-ブチルアンモニウムや塩化ナトリウム NaCl を用いた場合には反応が進まなかったことから、塩化物イオン Cl⁻ は反応には関与せず、メチレンブルーのカチオン部分が触媒としての役割を果たしていると推測される。この反応では、ベンジルアミンが還元剤として働いていると推測されることや、メチレンブルーはフラビン酵素に類似しており、フラビン酵素がアミンをアルデヒドに酸化する働きをもっていることから、**Scheme 7** に示す反応機構が考えられる。

まず、ベンジルアミンが、メチレンブルーの硫黄原子に隣接した炭素原子に求核付加をして、中間体 **D1** が生成し (step **d1**)、プロトン H⁺ が解離して中間体 **D2** が生成する (step **d2**)。次いで、チアジンの窒素がベンジルアミンのメチレン炭素からプロトンを引き抜き、ベンジリデンアミンが解離するとともに、ロイコ体が生成する (step **d3**)。ベンジリデンアミンは水と反応してベンズアルデヒドとなり、ベンジルアミンの求核付加を受けて (*N*-ベンジリデン) ベンジルアミンが生成する。その C-N 二重結合にロイコ体が付加し、中間体 **E** が生成し (step **e1**)、(*N*-ベンジルアミノ) フェニルメチルアニオンが解離してメチレンブルーが

Table 3. The reaction of benzyl amine catalyzed methylene blue and other ionic compounds¹⁾

catalyst	g	equiv.	収率/%
methylene blue	0.036	0.047	73
tetrabutylammonium chloride (<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₄ NCl	0.037	0.064	0
sodium chloride NaCl	0.15	1	0
no catalyst	—	—	0

1) C₆H₅CH₂NH₂, 0.25 g (2.4 mmol); H₂O, 1.0 mL; room temperature (20 °C); 3 days.



Scheme 7. Plausible catalytic cycle for the reaction of benzyl amine to dibenzyl amine.

再生する (step **e2**)¹⁴。(N-ベンジルアミノ)フェニルメチルアニオンはプロトンの付加を受けてジベンジルアミンが得られる。

9. まとめ

一般的なブルーボトル反応は、水酸化ナトリウム水溶液中で、メチレンブルーのグルコースによる還元、酸素分子による酸化により進行する。まず、本研究では、塩基と還元剤、および色素を変え、ブルーボトル反応が進むかどうかを検討した。その結果、塩基としては水酸化ナトリウムのような強塩基だけではなく、

炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、アンモニア弱塩基でも反応が進むことが分かった。ただし、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムの反応には加熱が必要であった。

還元剤としては還元糖だけでなく、アルデヒド基を持つ化合物でも反応が進むことが分かった。色素については、メチレンブルーを代表とするチアジニウムだけではなく、フェノキサジニウムやフェナジニウムを用いても反応が進むことが確認できた。これらの結果は、メチレンブルー等の共役系複素芳香族化合物がアルデヒドの空気酸化触媒として働いていることを示すものである。有機分子触媒を用いた酸素酸化反応において、触媒と空気のみからなる触媒的酸素酸化反応は見い出されておらず、メチレンブルーの酸素酸化触媒としての可能性を検討するだけでも、大きな意義がある。

また、ブルーボトル反応では還元剤（グルコース等）および酸化剤（酸素分子）を用いてメチレンブルーの酸化還元を行っているが、メチレンブルー水溶液の電気分解を行うことにより、メチレンブルーが電子の授受によっても酸化還元を受けることが明確になった。

さらに、メチレンブルーを用いてベンジルアミンの反応について検討したところ、ジベンジルアミンが73%収率で得られ、メチレンブルーが触媒として働くことが確認できた。この反応は、メチレンブルーがベンジルアミンを酸化し、ロイコメチレンブルーが（*N*-ベンジリデン）ベンジルアミンを還元していると考えられ、同一分子が酸化還元の両方に働いていることは非常に興味深いものである。

参考文献

- 1 Cambell, J. A. *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 578.
- 2 Smith, M. B.; March, J. In *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, pp.1703–1786 (2007).
- 3 檜山為次郎, 野崎京子 編 有機合成のための触媒反応 103 第1版 東京化学同人, p.21 (2004).
- 4 (a) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, Chellé-Regnaut, M. I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12661. (b) Hanyu, A.; Takezawa, E.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5557. (c) Dijkstra, A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **1999**, 1591. (d) Miyata, A.; Murakami, M.; Iie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7067.
- 5 (a) Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6011. (b) Peterson, K. P.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3185. (c) ten Brink, G.-J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, *287*, 1636.
- 6 (a) Suzuki, T.; Oya, Y. 第1回 CSJ 化学フェスタ 2011. (b) 大屋優樹 平成23年度卒業論文. (c) Suzuki, T.; Oya, Y.; Hasama, S. 第2回 CSJ 化学フェスタ 2012. (d) 挟間祥平 平成24年度卒業論文. (e) 張丹洪 平成25年度修士論文
- 7 Kondo, T.; Tsunawaki, F.; Suzuki, T.; Ura, Y.; Wada, K.; Yamaguchi, S.; Masuda, H.; Yoza, K.; Shiro, M.; Mitsudo, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 530.
- 8 Kondo, T.; Kimura, Y.; Kanda, T.; Takagi, D.; Wada, K.; Toshimitsu, A.; *Green and Sustainable Chemistry* **2011**, *1*, 149.
- 9 Mitsudo, T.; Suzuki, T.; Zhang, S.-W.; Imai, D.; Fujita, K.; Manabe, T.; Shiotsuki, M.; Watanabe, Y.; Wada, K.; Kondo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1839.
- 10 岩淵好治, 有機分子触媒の新展開, シーエム出版, 柴崎正勝監修, p.284 (2006).
- 11 三浦 洵, 化学と生物 **2004**, *42*, 120.
- 12 Kemal, C.; Chan, T. W.; Bruce, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7272.
- 13 Cook, A. G.; Tolliver, R. M.; Williams, J. E. *J. Chem. Educ.* **1994**, *71*, 160.
- 14 Kemal, C.; Chan, T. W.; Bruce, T.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7272.