

# SILC (Supported Ionic Liquid Catalysts) の開発: 均一系触媒の温和かつ持続可能な固定化

SILC (Supported Ionic Liquid Catalyst): a Benign and Sustainable Protocol for Immobilization of Homogeneous Catalysts

新潟大学名誉教授 萩原 久大  
HISASHIRO HAGIWARA

Professor Emeritus, Niigata University

## 1. はじめに

均一系有機金属触媒の進歩は、現代の有機合成化学の発展に大きく寄与してきた。中心金属への有機配位子の配位は金属に脂溶性を与え、さらに配位子の構造をチューニングすることにより多彩な触媒機能の発現に成功した。触媒の分析とデザイン、反応の解析を分子レベルで比較的容易に行うことができるようになったためである。その結果、エナンチオ選択性を含め高い選択性と効率を示す多くの触媒が開発されてきた。しかし、これらの素晴らしい触媒にも問題点がないわけではない。溶媒に可溶なため回収再使用が容易ではない。幾つかの有機金属触媒は安定性に欠け、配位子が脱落し中心金属がクラスター化し活性が失われる。不活性ガス雰囲気中、禁水条件を用いなければならないものもある。実験室規模で素晴らしい成績を取めたとしても、プロセススケールへの展開となると難しいものも少なくない。

均一系触媒に安定性と持続性を与えるためには、液相あるいは固体担体への固定化が有効である。なかでも液相担体への固定化は、既知の触媒をそのまま溶かし込むだけで済むので容易である。化学構造を変える必要が無く触媒活性も変わらないので、これまで蓄積されてきたさまざまなノウハウを生かす事ができる。

液相担体としての条件は、基質と触媒を溶かす事、生成物を抽出する溶剤に溶けない事などであり、また触媒も抽出溶剤に溶けない事が必要である。これらの要件を満たす液体として、イオン液体、フルオラス系溶剤、ポリエチレングリコール、水などが挙げられる。これらにはそれぞれ固有の特徴があるが、非脂溶性、非水溶性、不揮発性

を合わせ持つイオン液体の汎用性は高い<sup>1)</sup>。反応で無機塩が生成すれば水洗により除く事ができる。蒸気圧が小さいためVOCの心配が無い。反応後、蒸留により生成物を直接取り出し、触媒とともに次の反応に使う事もできる。適切に使用すれば環境中に漏洩する事は無い。不燃性のため大量使用しても安全性が高い。極性が高い液体なので無機塩のような極性物質を良く溶かし、また反応の極性中間体を安定化させる。イオン液体のカウンターアニオンの負電荷は非局在化しているので配位力は弱く、金属錯体も安心して使える。マイクロ波の吸収効率が極めて高いのも特徴の一つである。

この様なイオン液体の特徴的な性質をふまえて、イオン液体を触媒の液相担体として用い、リサイクル使用に成功した例が数多く報告されている<sup>1)</sup>。既知のあらゆる触媒反応がイオン液体中で試されてきたと言っても過言では無い。

本稿では、上述の様なイオン液体の液相担体としての使い方をさらに発展させ、均一系触媒を固体担体へ固定化し不均一化する固定化法、SILC (Supported Ionic Liquid Catalyst) の開発と応用について、われわれの例を紹介したい(図1)。

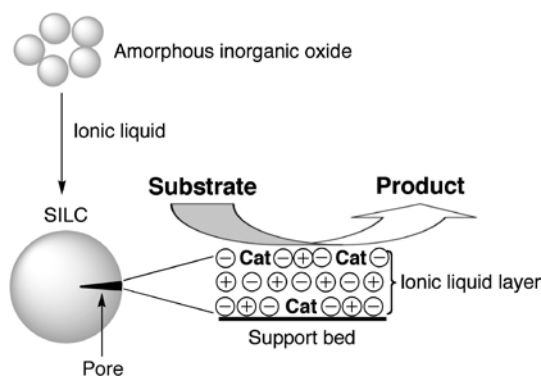


図1 SILC (Supported Ionic Liquid Catalyst)

## 2. イオン液体を反応媒体とする溝呂木–Heck 反応

溝呂木–Heck 反応はパラジウムを用いる触媒反応の中でも最も基本的な反応の一つで、主としてアリールあるいはビニルハロゲン化合物と電子欠損オレフィンとのクロスカップリング反応である。生成物は、医薬品、香料あるいは有機電子材料用のファインケミカルとして用途が広い。そのため非常に多くの方法が報告され<sup>2)</sup>、さらに開発が進められつつある。反応は他の官能基に影響される事無くまた影響を与える事も無く進行し、位置および立体選択的に生成物を与える。この反応の問題点を挙げるとすると、パラジウム触媒のクラスター化による失活と低い触媒回転数 (TON) である。反応活性化のために用いられるリン系の配位子のコストと毒性も問題点となる。

それらの点を踏まえて、イオン液体を液相担体とするリサイクル可能な溝呂木–Heck 反応を検討した (図2)。

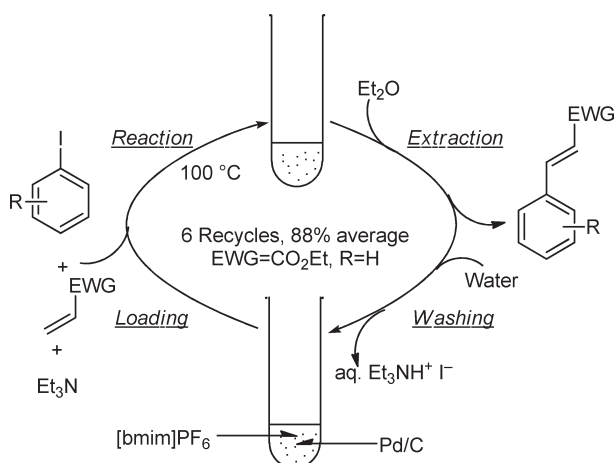


図2 Pd/Cを触媒とするイオン液体中での溝呂木–Heck 反応とリサイクル

Table 1 The Mizoroki-Heck reaction catalyzed by Pd/C in [bmim]PF<sub>6</sub>

Entry	R	EWG	Time (h)	Yield (%)
1	4-Ac	CO <sub>2</sub> Et	24	65
2	4-MeO		12	69
3	4-Me			53
4	H		1	92
5	H	CN	12	92
6	4-MeO			86
7	H	CH=CHCO <sub>2</sub> Et		49
8	H	Me, CO <sub>2</sub> Et		70
9	4-Me	Ph	24	59
10	4-MeO			59

ヨードベンゼンとアクリル酸エチルとの反応をベンチマークとし、イオン液体 1-Butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (以下 [bmim]PF<sub>6</sub> とする) 中で幾つかのパラジウム触媒を検討した結果、安定かつ安価な接触還元用 Pd/C が高い活性を示した<sup>3)</sup>。外部配位子の添加は必要無かった。生成物はエーテルを用いてイオン液体相より抽出した。Pd/C はイオン液体中に均一に分散し、エーテルでは抽出されなかった。Pd のリーチングは ICP-AES 分析によると 0.3% であった。

この反応は、ヨウ化アリールの置換基の電子的性質にかかわらず進行した (Table 1)。また、オレフィン側も不飽和エステルのみならず不飽和ニトリル、スチレンなどが対応した。

Pd/C を懸濁したイオン液体は平均収率 88% で 6 回まで使用できた (図2)。4 回目から収率が若干低下したが、[bmim]PF<sub>6</sub> 相を水洗し生成したトリエチルアンモニウム塩を除いたところ、触媒活性を回復させる事ができた。

## 3. イオン液体によるパラジウムのシリカ細孔内への担持–Pd-SILC の調製

前述の様にイオン液体は触媒の液相担体として触媒のリサイクル使用に有効である。このような一般的な使い方から、さらに液相担体としてのイオン液体の特徴を生かしつつその潜在力を伸ばしてゆく事を期待し、触媒を溶かしたイオン液体を無機固体担体の細孔内に閉じ込め、再度固定化する事を検討した (図3)<sup>4)</sup>。この固定化法は、前述のリサイクル反応場を固体担体内のマイクロの場に発現させるものと考えて良い。その結果、イオン液体と生成物の分離をろ過により行うことが出来、生成物の単離が容易となった。粘性が高く二相系となるイオン液体からの生成物の溶媒抽出は、あまり効率的では

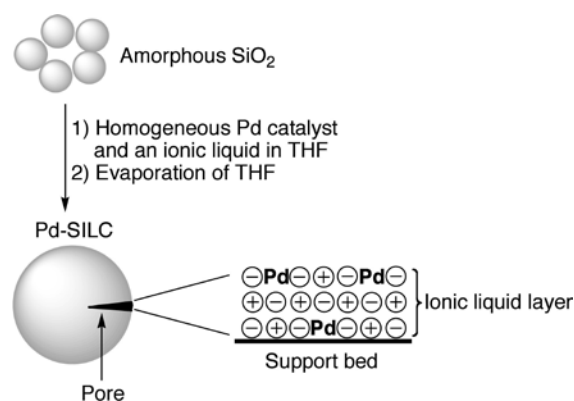


図3 イオン液体によるPd触媒のシリカ細孔内への担持–Pd-SILC

ない。加えて、イオン液体のコストの削減もメリットの一つとなる。担体としては、大きな細孔容量を持つ事、広い内部表面積を持つ事、機械的に安定である事、膨潤しない事、安価である事などから、シリカゲルやアルミナなどの無機酸化物が好適であった。

固定化法は簡単である(図4)<sup>4)</sup>。触媒とイオン液体のTHF溶液にシリカゲルを懸濁させ、溶液の色がシリカゲルに移行するまで攪拌する。その後THFを減圧留去し、表面をエーテルで濯ぐ。エーテルを室温で飛ばすと、サラサラした流動性のある粉体が得られる。この方法により、Palladium(II) acetate(以下Pd(OAc)<sub>2</sub>とする)、Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(以下Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>とする)、Pd blackなどを固定化することができた。Pd(OAc)<sub>2</sub>と[bmim]PF<sub>6</sub>の担持量はグラム当りそれぞれ約0.25mmolおよび100mgであった。イオン液体を加えすぎると流動性が失われた。他のイオン液体としては1-Hexyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate(以下[hmim]PF<sub>6</sub>とする)、1-Butyl-3-methylimidazolium bromide(以下[bmim]Brとする)、1-Butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide(以下[bmim]NTf<sub>2</sub>とする)などが対応した。本稿ではこれらの固定化触媒をSILC(Supported Ionic Liquid Catalyst)と称する。

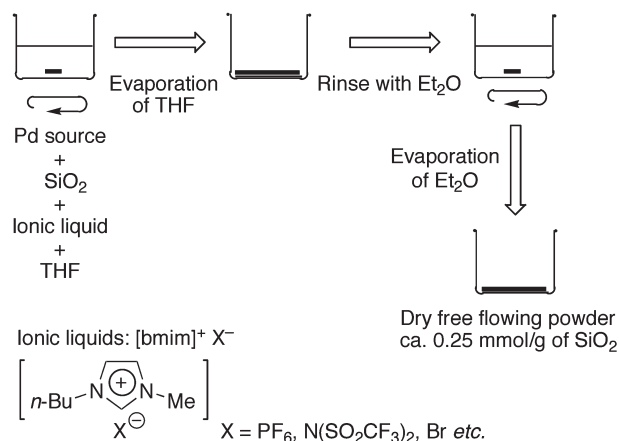


図4 Pd-SILCの調製

電子線マイクロアナライザー(EPMA)で観測するとパラジウム、フッ素、リン原子を見る事ができた(図5)。また走査型電子顕微鏡(SEM)によると平滑な表面が見て取れる(図5)。取り込まれた[bmim]PF<sub>6</sub>の量(シリカゲルに対し10wt%)はシリカゲル細孔容積の9%程度であるため、[bmim]PF<sub>6</sub>の大部分は細孔内に薄く広がっているものと考えられる(図3及び11参照)。SILC

のサラサラした性状も、これを支持している。したがって、Pd-SILCによる触媒反応は、シリカゲル細孔内の触媒イオン液体相に基質が分配して進行しているものと考えられる(図1)。

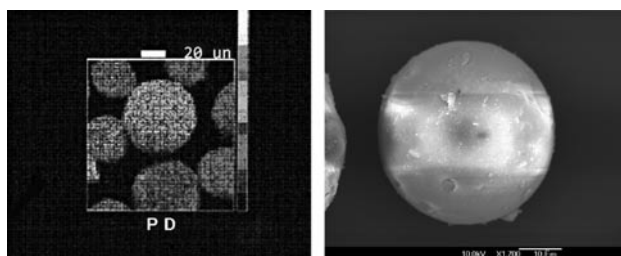


図5 電子線マイクロアナライザーによるPdの検出(左)と走査型電子顕微鏡写真(右)(10Kv, X1,700)

では[bmim]PF<sub>6</sub>はどのような相互作用でシリカゲル細孔内に固定されているのだろうか。後述するようにPd-SILCを沸騰水中で用いると、[bmim]PF<sub>6</sub>は水中に流出してしまった。シラノールとの強い親水性相互作用のため、水がシリカゲル細孔表面のイオン液体相とシリカゲル表面の間に入り込み、溶離させたものと考えられる。同じ現象は、1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate([mbmim]PF<sub>6</sub>)や4級ホスホニウム系イオン液体を用いたSILCでも見られた。一方、[bmim]PF<sub>6</sub>はアミノプロピル残基をグラフトした逆相シリカゲルに取り込まれ熱水中でも安定であったが、ヘキシル残基をグラフトしたシリカゲルには取り込まれなかった。イミダゾリウムカチオンの2位の水素の酸性度は高く、pKa 21~23とイソプロピルアルコールに匹敵する<sup>5)</sup>。これらの事実から、[bmim]PF<sub>6</sub>はイミダゾリウムカチオンの2位の水素とシリカゲル表面との水素結合により取り込まれているものと考えている(図6)<sup>6)</sup>。静電的相互作用は2次的なものと考えられる。

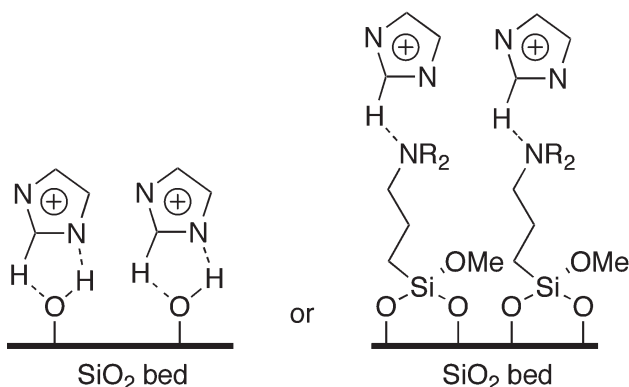


図6 イミダゾリウムカチオンとシリカ表面との相互作用

イオン液体を用いた触媒のこのような固定化は、当初 Mehnertらにより Rh 触媒の固定化に用いられ水素化<sup>7a)</sup>やヒドロフォルミル化<sup>7b)</sup>に適用された。それ以来 SILC や SILP (Supported Ionic Liquid Phase) の略号のもとに主として流通系の気相反応に用いられて来た。その後ヒドロアミノ化<sup>7c)</sup>や不斉エポキシ化<sup>7h)</sup>が加わった。シリカゲル以外の担体としては、モレキュラーシーブス<sup>7d)</sup>、ケイソウ土<sup>7e)</sup>、メソポーラスシリカ<sup>7h)</sup>などが使われている。これらを用いる反応は気相反応であるため、酸化度の少ない低分子量化合物の工業的規模での合成に向いている。これに対し、医薬品や有機電子材料などのプロセス合成は、基質が高度に官能基化され揮発性が無いため、主としてバッチ法による液相反応で行われる。ここに述べる我々の SILC 法は、液相反応に特化したものである。

#### 4. Pd-SILCを用いる溝呂木–Heck 反応

Pd(OAc)<sub>2</sub>を[bmim]PF<sub>6</sub>を用いて無定形順相シリカゲルに固定化したPd-SILCは、溝呂木–Heck 反応に高い活性とリサイクル性を示した(図7)<sup>4)</sup>。反応はドデカ

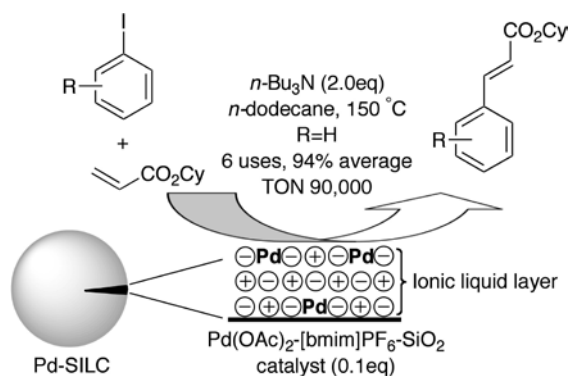


図7 Pd-SILCを用いる溝呂木–Heck 反応

Table 2 The Mizoroki-Heck reaction in *n*-dodecane catalyzed by the Pd-SILC

Entry	R	Time (h)	Yield (%)
1	4-Br	1.3	82
2	4-I	6	68
3	4-Ac	2.5	96
4	4-MeO	1.3	81
4	4-Me	2	86
5	H	15	96
6	1-naphthyl iodide	2.5	88
7	1-bromo-4-nitrobenzene	3	86

ン中150℃、トリブチルアミン存在下に高収率で進行した。配位子の添加は必要無かった。生成物の単離は有機相のデカンテーションにより行い、粘性の高い[bmim]PF<sub>6</sub>相からのエーテル抽出の必要が無くなった。反応条件の基質一般性には問題無く、さまざまなヨウ化アリールが対応した(Table 2)。

Pd-SILCの安定性とリサイクル性は高く、デカンテーションのみで回収され平均収率94%で6回のリサイクルが可能であった(図8)。しかし、リサイクル3回目でPd-SILCの流動性が失われ、収率が若干低下した。これはヨウ化アンモニウムがSILC表面への沈着と考えられたためアルカリ水溶液で洗ったところ、流動性と収率を回復させる事ができた。パラジウムの有機相へのリーチングは0.28%、TONは90,000と高い値を示した。

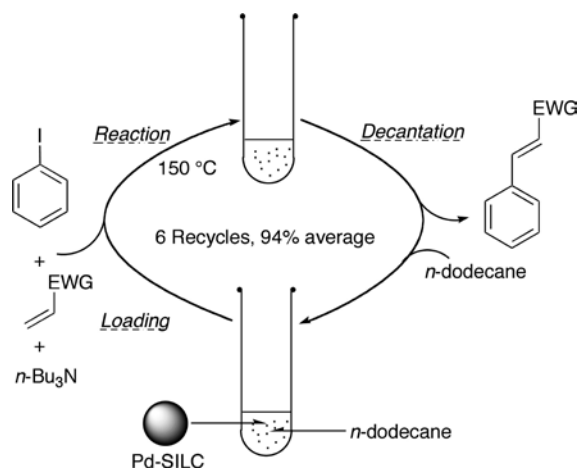


図8 Pd-SILCのリサイクル

#### 5. Pd-SILCを用いる水中での溝呂木–Heck 反応

水は高い凝集力や大きい誘電分極を示し、無毒かつ不燃性、低価格であるため、環境対応型の反応媒体として近年大きな注目を集めている<sup>8)</sup>。SILC固定化に用いられた[bmim]PF<sub>6</sub>は疎水性が強いため、水中での溝呂木–Heck 反応への展開が期待された。

水中での最初の反応は短時間かつ高収率で進行した。しかしリサイクル使用したところ、イオン液体はPd-SILCから水相に流れ出てしまった。これは親水性のシラノールと水との相互作用が強すぎるためであると考えられた。そこでシリカゲル表面をシランカップリング剤でグラフトした逆相系シリカゲルへの固定化を検討したところ、*N,N*-ジエチルアミノプロピル残基で修飾したシリ

カゲル(NDEAP)に固定化したPd-SILCの耐久性の良  
いことが分かった(図9)。

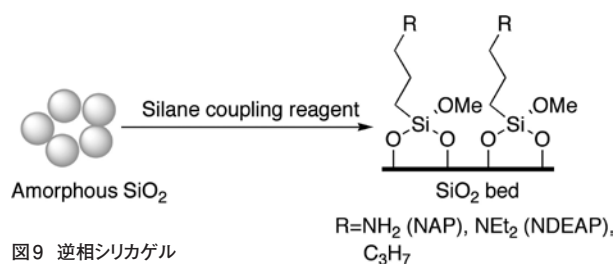


図9 逆相シリカゲル

逆相シリカゲルに固定化したPd-SILCは、水中での  
溝呂木-Heck反応において満足すべきリサイクル性を  
示した(図10)<sup>9)</sup>。[bmim]PF<sub>6</sub>は沸騰水中でもリーチン  
グしなかった。生成物は、水相をデカンテーションシエ  
テル抽出する事により単離した。反応で生成するアンモ  
ニウム塩は水に溶けるため、ドデカン中での反応と異な  
りSILC表面に沈着する事は無い。Pd-SILCはそのまま  
前処理する事無く再使用できた。また、反応温度を前  
述の150℃から100℃へと下げる事ができた。最初の使  
用後にPd-SILCの活性が向上し、その後のリサイクル  
使用はより短時間で反応が終了した。このためパラジウ  
ム*N*-ヘテロサイクリックカルベン錯体の生成が示唆され  
たが、Pd-SILCを塩基などの各反応成分と別々に前処

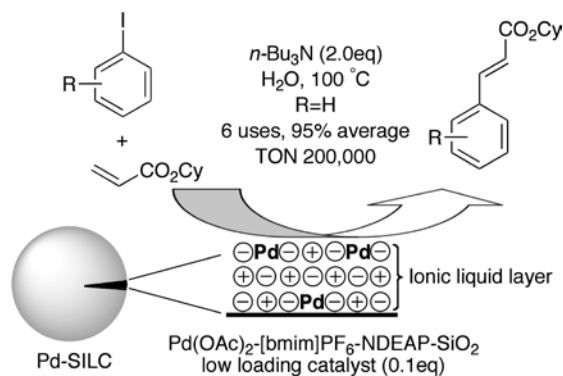


図10 Pd-SILCを用いた水中での溝呂木-Heck反応

Table 3 The Mizoroki-Heck reaction in water catalyzed by the Pd-SILC

Entry	R	Time (h)	Yield (%)
1	4-Br	2.5	61
2	4-I	5.5	89
3	4-Ac	9	76
4	4-MeO	2	74
5	4-Me	2.5	90
6	H	10.5	93

理してもこのような活性化はおこらなかった。

Reetzとde Vriesは、パラジウム触媒反応においてパラ  
ジウムのクラスター化を防ぐため低濃度での使用を提案し  
ている<sup>10)</sup>。そこでPd(OAc)<sub>2</sub>をシリカゲル1グラム当り  
0.04mmolに下げたPd-SILCを調製したところ、反応時間  
はさらに短縮された。反応の一般性をTable 3に示した。

この逆相系Pd-SILCは水中での反応で安定であり、  
96%の平均収率で5回のリサイクル使用が可能となっ  
た。リサイクル使用に際しPd-SILCや基質を脱水する  
必要が無く、簡便に連続して反応を行うことができる。

水中でのPd-SILCの高い反応性は、TONが200,000  
にまで上昇した事からも伺える。反応初期では基質が  
Pd-SILC表面に沈着し、反応の進行に伴って均一溶液  
となっていった。水の溶媒効果、表面沈着による濃度効  
果、アンモニウム塩生成による界面活性効果などが相  
乗的に作用し、高い活性を示したものと考えている。パラ  
ジウムのリーチングはわずか1ppmであった。

## 6. Pd-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

鈴木-宮浦反応は、基本的にはパラジウム触媒によ  
るハロゲン化アリールとアリールホウ素化合物とのクロス  
カップリング反応である<sup>11)</sup>。反応後の廃棄物は毒性の  
無いホウ酸であり、そのため医薬品や有機電子材料など  
の合成に汎用されている<sup>12)</sup>。通常は不活性ガス雰囲気  
下、リン系配位子を加え加熱条件で反応を行う。したが  
って、より温和で環境に対応した反応条件が常に求め  
られている。

4-ブromoアセトフェノンとフェニルボロン酸との反応を  
ベンチマークとしてPd-SILCの最適化を検討したとこ  
ろ、*N,N*-ジエチルアミノプロピル残基でグラフトした粒状  
アルミナ(NDEAP-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)と[bmim]PF<sub>6</sub>の組み合わせ  
が高い触媒活性を示した(図11)<sup>13)</sup>。この反応は50%  
エタノール中2当量の炭酸カリウム存在下、室温で速や  
かに進行した<sup>14)</sup>。不活性ガスや配位子の添加は必要  
無かった(図12)。ベージュ色の粒子は反応開始後す  
ぐに還元されPd(0)を示す黒色となった(図11)。反応  
の一般性は高く、さまざまな基質が室温かつ短時間で  
反応した(Table 4)。反応温度が低いため、この反応で  
しばしば副成するフェニルボロン酸由来のホモカップリン  
グ生成物は、完全に抑えられた。

本反応条件下、Pd-SILCの活性は極めて高く、TON 2,000,000、TOF 30,000 h<sup>-1</sup>を記録した。また、特別な前処理を行うことなく平均収率95%で5回のリサイクル使用を行う事ができた。

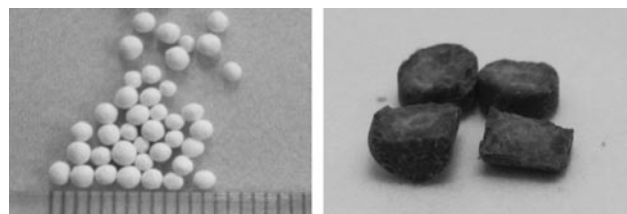


図11 使用前のNDEAP-Pd-SILC粒子(左)と使用後の切断図(右)

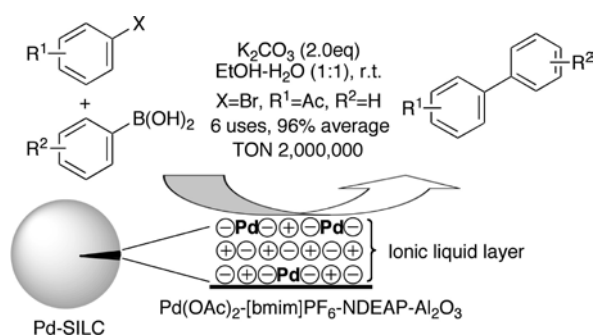


図12 水/エタノール中でのPd-SILCによる鈴木-宮浦反応

Table 4 The Suzuki-Miyaura reaction in aqueous ethanol catalyzed by the Pd-SILC

Entry	X	R1	R2	Time (min)	Yield (%)
1	I	4-Ac	H	40	97
2		4-MeO		15	78
3	Br	4-Ac		1	100
4		4-MeO		180	83
5		4-Me		100	61
6		4-NO2		60	92
7		4-Ac	4-Ac	10	96
8			4-MeO	15	98

## 7. ナノシリカデンドリマーへ担持したPd-nano-SILCの調製と鈴木-宮浦反応

ナノサイズのシリカゲル粒子は、その大きさから均一系と不均一系シリカのハイブリッド的な性状を持っており、新しい触媒担体としても期待が持たれている。溶剤中で凝集しゲル化しやすい性質は、有機残基で表面修飾をすれば改質できる。およそ直径12nmのナノシリカゲル表面をアミノプロピル基で修飾し、そこからアクリル酸メチルとエチレンジアミンを交互に吹き付ける事によりポリアミドアミン残基を伸ばし、2種の3世代のデンドリマーをグラフトし

た<sup>15)</sup>(図13)。一つは末端がアミノ基(PAMAM)もう一つはジメチルアミノ基(PAMDMMAM)となっている。

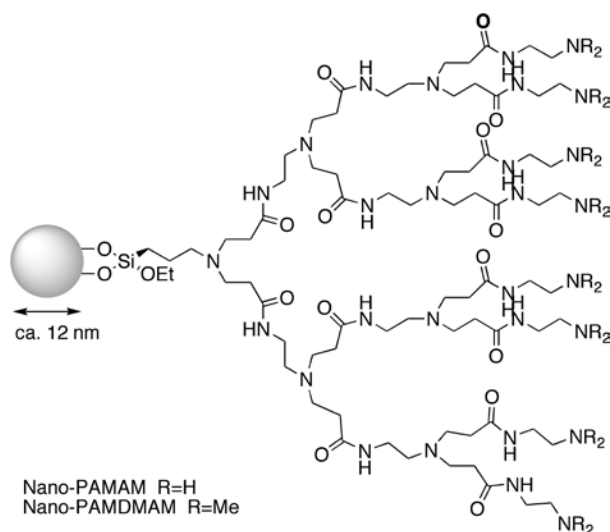


図13 ナノシリカデンドリマー

Pd(OAc)<sub>2</sub>を[bmim]PF<sub>6</sub>を用いて両ナノシリカデンドリマーに固定化すると、フワフワして流動性のあるPd-nanoPAMAM-SILCおよびPd-nanoPAMDMMAM-SILCを得ることができた<sup>16)</sup>。両nanoPd-SILC共に50%エタノール中に均一に分散し透明な液となった。そのうちPd-nanoPAMDMMAM-SILCが鈴木-宮浦反応に対し高い触媒活性を示した。反応は室温、空气中、炭酸カリウム存在下、配位子を加えることなく進行した(図14)。特に興味深いのは、立体的に混んだオルト置換臭化アリールやボロン酸が反応した点である(Table 5)。通常オルト置換ビフェニルの合成には、配位子の添加と加熱が必要である。Pd-nanoPAMDMMAM-SILCの反応性は一般的であり、基質の電子的性質には左右されない。一方、[mbmim]PF<sub>6</sub>を用いて固定化されたPd-nanoPAMDMMAM-SILCの触媒活性は中程度であった。また、Pd(OAc)<sub>2</sub>はイオン液体を用いなくてもナノシリカデンドリマーに固定化できるが、触媒活性は低かった。これらの事実は、パラジウムのNHC錯体の関与を示唆している。

触媒は2,000回転程度に遠心分離するだけで容易に沈殿し、デカンテーションにより平均収率93%で5回のリサイクルができた。パラジウムのリーチングは2.4ppmであった。Pd-nanoPAMDMMAM-SILCはマイクロリアクターでも使用可能と考えられる。

Pd-nanoPAMDMMAM-SILCの透過型電子顕微鏡画像(TEM)では、1~2nmの大きさのナノパラジウムを含む3次

元の worm hole 型のクラスター構造が観測された(図15)。これに対し、Pd-nanoPAMAM-SILCにはそのような構造は見られなかった。また、リサイクル後の Pd-nanoPAMDMM-SILCのTEM画像では、worm hole型の構造が消失していた。従って、このクラスター構造が高い活性発現に寄与しているものと考えている。

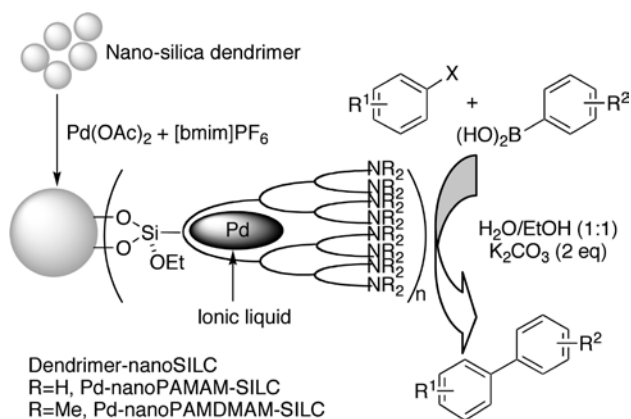




図14 Pd-nano-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

Table 5 The Suzuki-Miyaura reaction in aqueous ethanol catalyzed by Pd-nanoPAMDMM-SILC

Entry	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	Br	4-Ac	H	r.t.	0.5	100
2	I				0.5	100
3	TfO			r.t.~60	6	93
4			2-Me	60	3	83
5			2-Ph		2	93
6	Br				1	92
7		4-Ac	2-Me	r.t.	1	98
8			2-Ph		10	98
9			4-MeO		0.5	90
10			2-MeO		4	73
11			2-i-Pr		6	95
12					0.5	99
13		2-Me	H		5	62
14		2-MeO		r.t.~60	8	68
15		4-NO <sub>2</sub>		r.t.	5	88
16					4	86

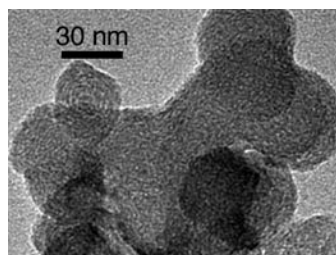


図15 Pd-PAMDMM-nanoSILCのTEM画像(100kV)

## 8. ポリマー被覆Pd-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

実践的な鈴木-宮浦反応を目指し、Pd-SILCに化学的および機械的耐久性をより与えるべく表面のポリマー被覆を検討した。粒状のPd-SILCをポリスチレン(PS)のヘキササン飽和溶液あるいはポリエチレンテレフタレート(PET)のヘキサフルオロイソプロピルアルコール飽和溶液に浸して引き上げて風乾し、表面を被覆した<sup>18)</sup>。その中で、特にNDEAPシリカに固定化したPd-SILCをPETで被覆したPET-Pd-SILCが、満足すべき反応性および耐久性を示した。SEM観測によると、被覆の厚みは約60 μmであった(図16)。

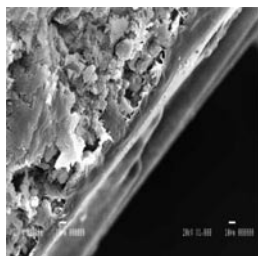


図16 PET被覆Pd-SILC粒子の切断面SEM画像(20Kv, x1,000)

鈴木-宮浦反応は前述と同じ条件、室温、50%エタノール中で行われた。ポリマー被覆の影響のためか反応時間が若干延びたが、基質一般性はPd-nanoSILCの場合と変わらなかった(図17およびTable 6)。オルト置換体はもとより、反応性の低いトリフェート体も基質として対応した。PET-Pd-SILCは4-ブロモアセトフェノンと2-メチルフェニルボロン酸との反応において、平均収率98%、平均反応時間4時間で10回のリサイクル使用が可能となった。パラジウムのリーチングは検出されなかった。PS-Pd-SILCの場合TONおよびTOFは170,000、2,400 h<sup>-1</sup>となり、高い活性が示された。

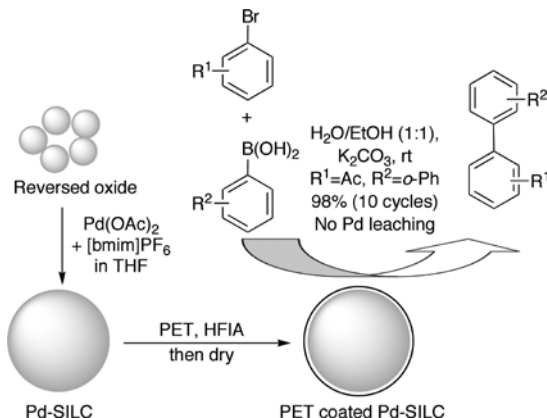



図17 高分子被覆Pd-SILCを用いる鈴木-宮浦反応

Table 6 The Suzuki-Miyaura reaction in aqueous ethanol catalyzed by PET-Pd-SILC

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Support	Time (h)	Yield (%)
1	4-Ac	H	SiO <sub>2</sub>	2.5	100
2				1	96
3				19	81
4	4-Ac		SiO <sub>2</sub>	4	70
5				5	63
6		2-Me	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0.5	100
7		2- <i>i</i> -Pr		3	100
8		2-Ph	SiO <sub>2</sub>	1.5	98
9			Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	1.3	96
10 <sup>a</sup>		2-Me	SiO <sub>2</sub>	23	59

a トリプレート使用

## 9. Pd-SH-SILCを用いる接触還元反応

数あるパラジウム触媒反応の中で最も基本的な反応が接触還元反応である。その汎用性のため、持続的でより選択的な触媒の開発に常に関心が寄せられている。SILC法による接触還元反応の例は知られているが<sup>8a,d</sup>、低分子量の単純な構造の化合物に限られ、あるものはリサイクル性に乏しい。幾つかの無機担体とイオン液体との組み合わせを検討した結果、[bmim]BF<sub>4</sub>を用い酢酸パラジウムをメルカプトプロピル残基で表面修飾したシリカゲル細孔内に取り込ませたPd-SH-SILCが、持続性と高い活性を示した<sup>18</sup>。メルカプトプロピルシリカゲルは、Pdとイオウとの親和性のためかアミノプロピル残基修飾シリカゲルよりも多くのパラジウムを取り込んだ<sup>19</sup>。[bmim]BF<sub>4</sub>は[bmim]PF<sub>6</sub>より水素の溶解度が4倍高いことが知られており<sup>20</sup>、実際[bmim]PF<sub>6</sub>で担持したPd-SH-SILCよりも水素化反応が早く完了した。順相シリカゲルやアミノプロピル残基修飾シリカゲルへの担持と異なり、Pd-SH-SILCの色は2価パラジウムを示すオレンジ色が持続した。そのためあらかじめ水素で還元して黒色となったものを水素化用を使用した。この触媒は室温で数ヶ月保存しても活性は変わらず、また空气中に置いて安定で発火する事は無かった。Pd-SH-SILCは、シクロヘキセンの還元において45分、100%の転化率で、ろ過により10回のリサイクル使用が可能であった(図18)。反応後のICP-AES分析では、パラジウムは検出されなかった。TONおよびTOFは40,000および555 h<sup>-1</sup>に達した。本還元反応は様々なオレフィンに対し一般的であり、また様々な官能基

や保護基は安定である(Table 7)。特にベンジル系の保護基やアルデヒドは長時間かけても還元されずに残った。天然物合成などの多官能性基質の選択的な還元に適している。また、芳香族ハロゲン化物、アリールアルコールやエーテル、アリールプロミドなどは加水分解されない。温和かつ選択的な一方で、4置換エノン室温かつ常圧で還元するという活性の高さを持っている。

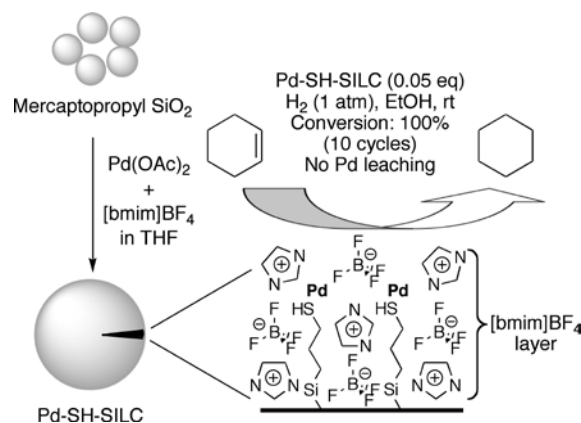
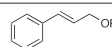
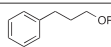
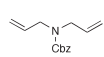
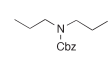
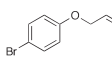
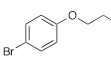




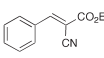
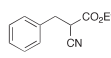
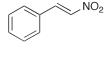
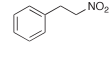
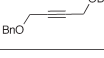
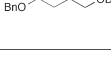


図18 Pd-SH-SILCによる接触還元反応

Table 7 Catalytic performance of Pd-SH-SILC for hydrogenation

Entry	Olefin	Product	Time (h)	Yield (%)
1			2	100
	R=H	R=H		
2	R=Ac	R=Ac	0.5	97
3	R=TBS	R=TBS	0.5	96
4	R=Bn	R=Bn	0.5	97
5	R=Bn	R=Bn	24	97
6			24	99
7			1	94
8			3	86
9			2	100
10			1	98
11			24	82
12			0.5	94

## 10. 臭化銅を担持したCu-SILCの調製と[3+2]クリック環化付加反応

1 価の銅を触媒とし、塩基の存在下にアジドとアセチレ



ンとから1,2,3-トリアゾールを与えるHuisgen[3+2]環化付加反応は、クリック反応の代表的な存在である<sup>21)</sup>。この反応では2つの有機残基を確実に素早く結びつける事ができるため、有機合成化学のみならず高分子化学や生体関連科学分野でも広く用いられている。そのため、より環境に優しくリサイクル性のある銅触媒の開発に関心が寄せられ、銅(I)-tren 錯体<sup>22a)</sup>、可溶性ポリマー<sup>22b)</sup>、イオン液体<sup>22c)</sup>、アンバーリスト<sup>22d)</sup>、ゼオライト<sup>22e)</sup>、活性炭<sup>22f)</sup>などへの固定化が報告されている。

リサイクル使用可能なCu-SILCのチューニングは、ベンジルアジドとジメチルプロパルギルアルコールとの反応をベンチマークとして検討した。その結果、臭化銅ジメチルスルフィド錯体(CuBr-Me<sub>2</sub>S)を10 wt%の[bmim]PF<sub>6</sub>を用い、メルカプトプロピル残基で表面修飾したシリカ細孔

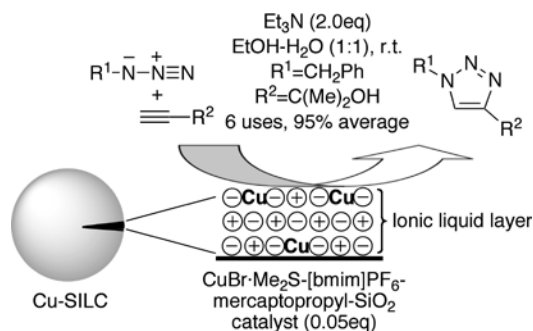


図19 Cu-SILC を用いるクリック反応

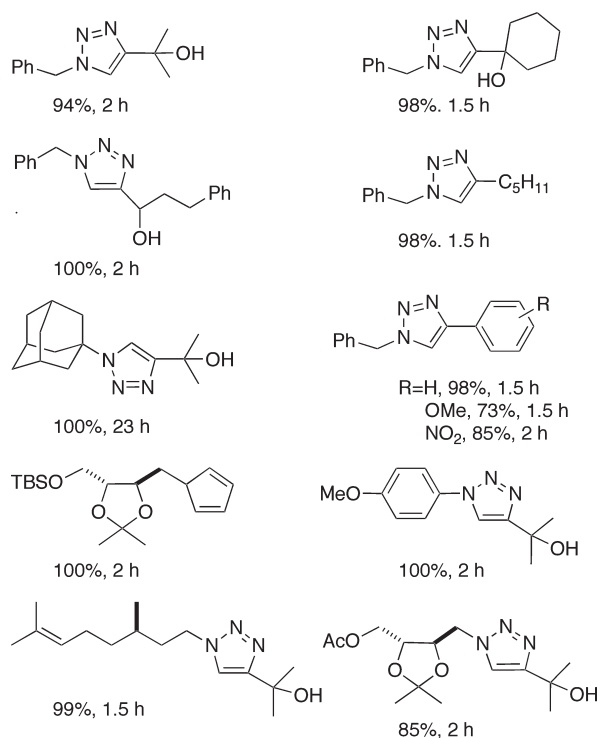


図20 水/エタノール中でのCu-SILCを用いるHuisgen[3+2]クリック反応一般性の反応の一般性

内に取り込ませたCu-SILCが好適であった(図19)。この反応は50%エタノール中室温で進行し、平均収率93%で5回の再使用が可能であった。ICP分析ではCu(I)のリーチングはわずか0.1%であり、懸念される一価の銅の細胞毒性を考えると生体関連物質の合成に適している。

Cu-SILCは様々な末端アセチレンとアジドとのクリック反応に有効で、1,4-ジ置換1,2,3-トリアゾールのみを与える。通常この反応は加熱条件で行われるが、本反応は室温で進行するため位置選択性が高い。基質の電子のあるいは立体的性質に左右される事も無い(図20)。

## 11. Grubbs触媒を担持したRu-SILCの調製とオレフィンメタセシス反応

オレフィンメタセシス反応は2つの二重結合の再結合反応であり、平衡反応のため熱力学的に安定な二重結合が再形成される。かつては低分子量化合物の気相系での反応に限られていたが、GrubbsとSchrockによるルテニウムおよびモリブデンカルベン錯体の開発により大きく発展した<sup>24)</sup>。現代の有機合成化学の方法論を大きく変えた触媒と言っても過言では無い。これらの錯体は他の官能基に影響される事もなく影響も与えず、二重結合とのみ反応する。同一分子内に二重結合が存在すると環化反応が進む(閉環メタセシス反応=RCM)。特にこれまで極めて困難であった大環状化合物の合成に特徴がある。そのため複雑な構造を有する天然有機化合物の全合成の鍵反応として利用されて来た。しかしこれらの素晴らしい触媒にもアキレス腱がある。触媒は安定性に乏しく、触媒回転数は低い。カルベン型の中性の均一系触媒であり有機溶媒に良く溶けるため、リサイクル使用が難しい。さらに高価であるうえに分子量が大きく、コスト的に不利である。

そのような問題点を解決するため、液相担体や固体担体に共有結合的あるいは非共有結合的にGrubbs Ru触媒を固定化する試みがなされてきた。非共有結合的な固定化の例としては、1)イオン液体への溶解<sup>25)</sup>、2)ポリマービーズを用いたカプセル化<sup>26)</sup>、3)ポリジメチルシロキサンへの吸蔵<sup>27)</sup>、4)スルホン酸型樹脂へのイオン結合<sup>28)</sup>、などが代表的なものである。しかし、リサイクル性に乏しいものや大環状化合物合成例の無いものなどもある。共有結合で固定化した例もあるが、そのためのカ

ルベン錯体の化学変換には難しさが伴う。

そのような背景のもとに、Ru-SILCの調製とメタセシス反応への展開を検討した。ジアリルマロネートのRCM反応を用いてRu-SILCをチューニングした結果、順相の無定形アルミナと粘度の高い[hmim]PF<sub>6</sub>を用いてGrubbs第一世代触媒を担持する事ができた。このRCMでは、ベンゼン加熱還流条件下、平均収率78%でRu-SILCを6回再使用する事が可能であった(図21)<sup>29</sup>。副生成物は回収原料のみである。TONは154となり、均一系で使うよりもSILC化により活性が向上した。Ruのリーチングは0.5%となり、低いレベルである。

この反応条件は様々な末端ビスオレフィンに対し一般的であった(図22)。しかし9員環や11員環化合物の合成は本質的に難しく、高希釈条件でも分子間2量体が生成した。3置換オレフィンへのRCMはGrubbs第2世代SILCを用いて行うことができた。

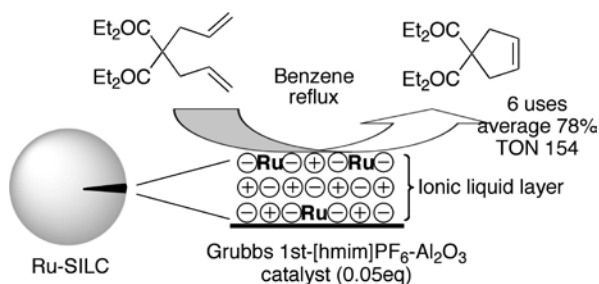


図21 Grubbs 1st-Ru-SILCを用いる閉環メタセシス反応

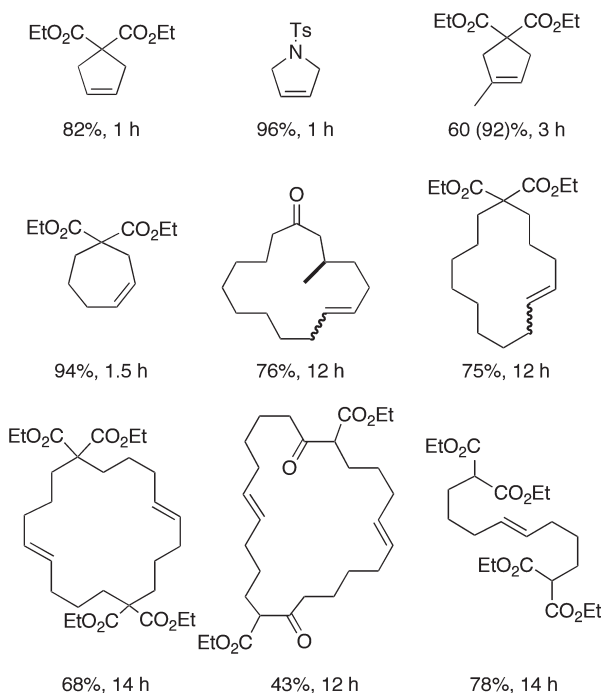


図22 Grubbs 1st-Ru-SILCを用いた末端ビスオレフィンの閉環メタセシス反応 (カッコ内は回収原料に基づく収率)

置換基を持たないマクロラクトン類は、高貴な香りを持つ香料成分として珍重されている。安価なオレイン酸と不飽和アルコールとのエステルを出発原料とし、Ru-SILCを用いて13から18員環までのマクロラクトンを合成した。幾つかの反応では、均一系触媒よりも高い活性を示した(図23)<sup>30</sup>。

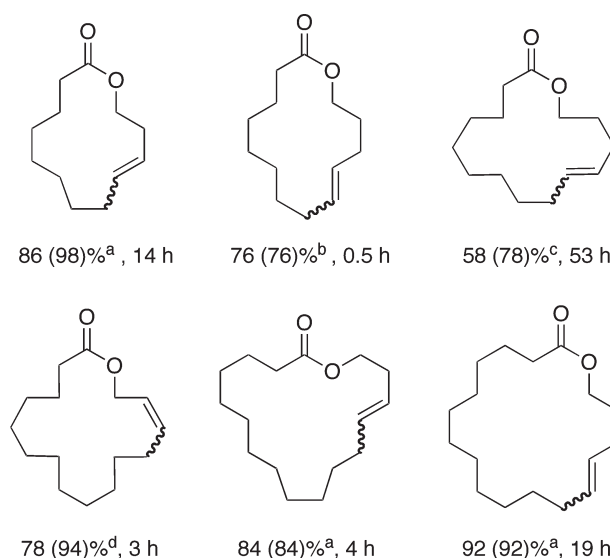


図23 Grubbs Ru-SILCを用いたオレイン酸エステルからの大環状ラクトン合成。  
<sup>a</sup>Grubbs 2nd-Ru-SILC。 <sup>b</sup>Hoveyda-Grubbs 2nd-Ru-SILC。 <sup>c</sup>Grubbs 1st-Ru-SILCを5回リサイクル。 <sup>d</sup>Grubbs 1st-Ru-SILC。(カッコ内は回収原料に基づく収率)

## 12. MacMillan触媒を担持したMac-SILCの調製と不斉Diels-Alder反応

均一系の有機分子触媒は、設計と再生産が容易な事、重金属を用いない事、廃棄が安全にできる事、従ってコスト的にも有利な事などから、近年開発に拍車がかかっている<sup>31</sup>。均一系有機金属触媒の持つ特徴と、相補存在である。しかし有機分子であるための低い安定性、均一系触媒であるためのリサイクル性の問題、低いTONの問題など考慮すべき点は多い。そのため、さまざまな方法による固定化が検討されてきた。

MacMillanイミダゾリジノン<sup>32</sup>は汎用性の高い有機分子触媒であり、Diels-Alder反応、1,3-双極子環化付加、Friedel-Craftsアルキル化、アルデヒドの $\alpha$ -ハロゲン化、分子内Michael反応などを高不斉選択的に進める<sup>32</sup>。このMacMillan触媒に持続性を与えるため、Janda-Jel<sup>33</sup>、PEG<sup>34</sup>、ポリマーカプセル<sup>35</sup>に共有結合で結ぶ方法や、非共有結合的にイオン液体に溶解させる方法<sup>36</sup>などが報告されてきた。しかし、いずれもリサイクル性と

触媒活性に問題を残している。

シクロペンタジエンと桂皮アルデヒドとの Diels-Alder 反応を用いて、MacMillan-SILC の最適化を検討した。その結果、20wt% の [bmim]NTf<sub>2</sub> を用いて、無定形シリカゲルに、MacMillan イミダゾリジノンの塩化物を固定化した Mac-SILC が好適であった (図 24)<sup>37)</sup>。Mac-SILC は *t*-アミルアルコール中、室温で均一系反応と同等な触媒活性を示し、平均化学収率 81%、エンド体 87% ee、エキソ体 80% ee で 6 回のリサイクル使用が可能であった。Mac-SILC の触媒活性は一般的で、さまざまなジエンおよびジエノフィルに対応した (図 25)。均一系では生成物を与えない *p*-メキシ桂皮アルデヒドとの反応にも対応した。反応性の低いイソプレンやシクロヘキサジエンも問題無かった。

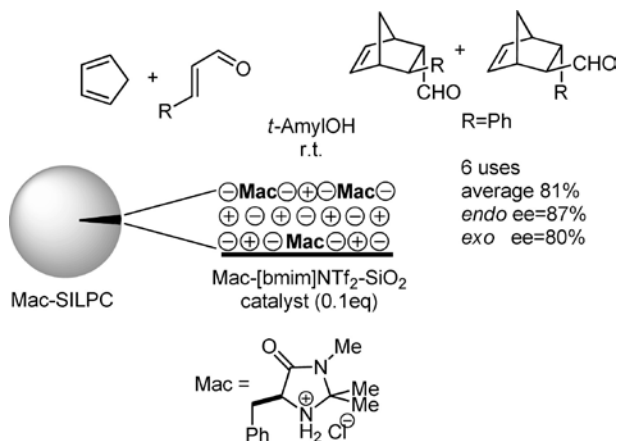


図 24 Mac-SILC を用いる不斉 Diels-Alder 反応

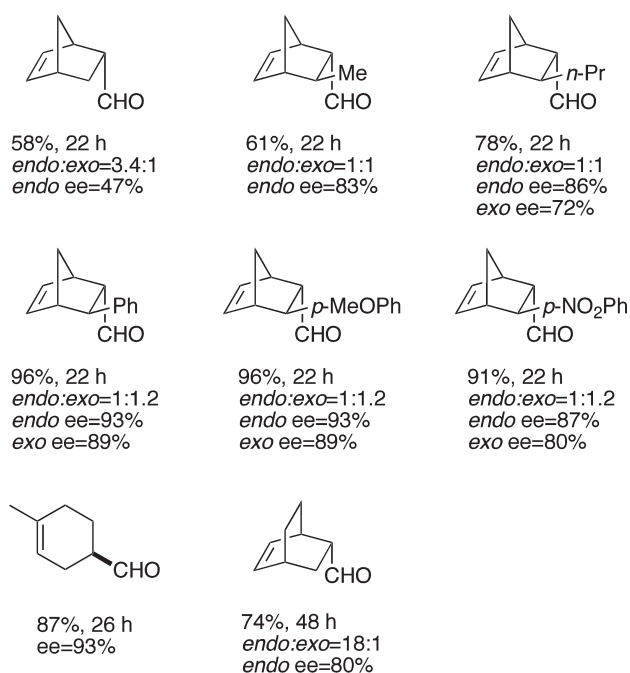


図 25 Mac-SILC を用いる不斉 Diels-Alder 反応の一般性

### 13. おわりに

さまざまな均一系触媒を、イオン液体を用いて SILC として非共有結合的に無機固体酸化物の細孔内に固定化することができた。この固定化により、均一系よりも触媒活性と安定性の増強が認められた。固定化には大量のイオン液体を使う事が無いので、経済的な方法である。共有結合でポリマーなどに固定化する場合と異なり化学反応を用いないため、担持操作は簡単である。基本的には、イオン液体に可溶な全ての均一系触媒がこの SILC 固定化法に対応できる。また反応に際しては、均一系反応でこれまでに蓄積されて来たノウハウをそのまま生かす事ができる。特にこの方法は、単なる含浸法では固定できなかった複雑な配位子を持ち耐久性に欠ける有機金属触媒に対し有効である。それぞれの均一系触媒に対応した固定化条件の細かいチューニングが必要であるが、多様な触媒の固定化に適用可能である。SILC 化により触媒活性が強化される。これは、表面積の広い固体担体内に薄く広くひろがったイオン液体相に触媒が分配される事によるものであると推察している。SILC による反応はすべて液相系で行われているため、官能基化された高分子量の化合物の合成に適している。水<sup>38a)</sup>、ポリエチレングリコールやエチレングリコール<sup>38b,c)</sup>などが SILC と同じコンセプトのもとに触媒の固定化に用いられているが、SILC 法はイオン液体の独立した性質のため有用性が高い。今後の更なる展開が期待される。

謝辞

イオン液体研究の端緒を与えていただいた東北大学多元物質科学研究所、横山千昭教授、無機固体担体について多くのご教示をいただいた北海道大学触媒化学研究センター、清水研一准教授にこの場を借りて感謝いたします。本研究は筆者が新潟大学大学院自然科学研究科在任中に行われたものであり、共同研究者の皆さんには深甚の謝意を表明します。また、文部科学省特定領域研究 (イオン液体の科学) および新潟大学プロジェクト研究の支援を受けており、財政的な支援に感謝します。

## 参考文献

- (a) Malhotra, S. V. Eds. *Ionic Liquids in Organic Synthesis*, ACS Symposium Series 950, American Chemical Society: Washington D. C., (2007) (b) Wasserscheid, P.; Welton, T. Eds. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, (2008) (c) Rogers, R. D.; Seddon, K. R.; Volkov, S. Eds. *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*, Kluwer: Dordrecht, (2003) (d) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **419**, 182–183, (2002) (e) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **102**, 3667, (2002) (f) Rogers, R. D.; Seddon, K. R. Eds. *Ionic Liquids: Industrial Applications to Green Chemistry*, ACS Symposium Series 818, American Chemical Society: Washington D.C., (2002) (g) Welton, T. *Chem. Rev.* **99**, 2071, (1999)
- (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **100**, 3009, (2000) (b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **57**, 7449, (2001)
- Hagiwara, H.; Shimizu, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M.; Ohkubo, K.; Yokoyama, C. *Tetrahedron Lett.* **42**, 4349, (2001)
- Hagiwara, H.; Sugawara, Y.; Isobe, K.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Org. Lett.* **6**, 2325, (2004)
- Muldoon, M. J.; Gordon, C. M.; Dunkin, I. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 433, (2001)
- (a) Gozzo, F. C.; Santos, L. S.; Augusti, R.; Consorti, C. S.; Dupont, J.; Eberlin, M. N. *Chem. Eur. J.* **10**, 6187, (2004) (b) Lungwitz, R.; Spange, S. *J. Phys. Chem. C* **112**, 19443, (2008)
- Recent representative advances on SILC: (a) Mehnert, C. P.; Mozeleski, E. J.; Cook, R. A. *Chem. Commun.* **2002**, 3010, (2002) (b) Mehnert, C. P.; Raymond, A. C.; Dispenziere, N. C.; Afeworki, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 12932, (2002) (c) Riisager, A.; Wasserscheid, P.; van Hal, R.; Fehrmann, R. *J. Catal.* **219**, 452, (2003) (d) Huang, J.; Jiang, T.; Gao, H.; Han, B.; Liu, Z.; Wu, W.; Chang, Y.; Zhao, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 1397, (2004) (e) Breitenlechner, S.; Fleck, M.; Müller, T. E.; Suppan, A. *J. Molecular Catal. A: Chemical* **214**, 175, (2004) (f) Riisager, A.; Fehrmann, R.; Flicker, S.; van Hal, R.; Hanmann, M.; Wasserscheid, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **44**, 815, (2005) (g) Mehnert, C. P. *Chem. Eur. J.* **11**, 50, (2005) (h) Lou, L. -L.; Yu, K.; Ding, F.; Thou, W.; Peng, X.; Liu, S. *Tetrahedron Lett.* **47**, 6513, (2006) (i) Gu, Y.; Li, G. *Adv. Synth. Catal.* **351**, 817, (2009) (j) Zhang, Q.; Zhang, S.; Deng, Y. *Green Chem.* **13**, 2619, (2011)
- (a) Li, C. -J. *Chem. Rev.* **93**, 2023, (1993) (b) Lubenau, A.; Auge, J.; Queneau, Y. *Synthesis* **1994**, 741, (1994) (c) Li, C. -J.; Chan, T. -H. *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley: New York, (1997) (d) Grieco, P. A., Ed. *Organic Synthesis in Water*, Blackie Academic and Professional: London, (1998) (e) Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.* **2001**, 299, (2001) (f) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **102**, 2751, (2002) (g) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Acc. Chem. Res.* **35**, 209, (2002) (h) Kobayashi, S.; Manabe, K. *Chem. Eur. J.* **8**, 4094, (2002) (i) Li, C. -J. *Chem. Rev.* **105**, 3095, (2005) (j) Li, C. -J.; Chan, T. -H. *Organic Reactions in Aqueous Media* 2nd ed., Wiley: Hoboken, NJ, (2007) (k) Lindström, U. M., Ed. *Organic Reactions in Water*, Blackwell: Oxford, (2007) (l) Minakata, S.; Komatsu, M. *Chem. Rev.* **109**, 711, (2009)
- Hagiwara, H.; Sugawara, Y.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Chem. Commun.* **2005**, 2942, (2005)
- (a) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **5**, 3285, (2003) (b) Reetz, M. T.; de Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559, (2004)
- For recent reviews on Suzuki-Miyaura reaction, see: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **95**, 2457, (1995.) (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**, 4176, (2002) (c) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **219**, 11, (2002) (d) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **102**, 1359, (2002) (e) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **58**, 9633, (2002) (f) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419, (2004) (g) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **64**, 3047, (2008) (h) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **41**, 1461, (2008)
- Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **82**, 49, (2004)
- For recent representative example of ligandless Suzuki-Miyaura reaction catalyzed by heterogeneous catalyst on a solid support: (a) Kudo, D.; Masui, Y.; Onaka, M. *Chem. Lett.* **36**, 918, (2007) (b) Kazmaier, U.; Hähn, S.; Weiss, T. D.; Kautenburger, R.; Maier, W. F. *Synlett* **2007**, 2579, (2007) (c) Artok, L.; Bulut, H. *Tetrahedron Lett.* **45**, 3881, (2004) (d) Daku, K. M. L.; Newton, R. F.; Pearce, S. P.; Vileb, J.; William, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **44**, 5095, (2003)
- Some selected Suzuki-Miyaura reactions in aqueous alcohol: (a) Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R. *Tetrahedron Lett.* **35**, 3277, (1994) (b) Liu, L.; Zhang, Y.; Xin, B. *J. Org. Chem.* **71**, 3994, (2006) (c) Zhang, G. *Synthesis* **2005**, 537, (2005) (d) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Collins Jr., M. J. *Tetrahedron* **61**, 9349, (2005) (e) Chanthavong, F.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **47**, 1909, (2006) (f) Hagiwara, H.; Ko, K. H.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2008**, 618, (2008)
- (a) Tsubokawa, N.; Ichioka, H.; Saitoh, T.; Fujiki, K. *Reactive Functional Polym.* **37**, 75, (1998) (b) Murota, M.; Sato, S.; Tsubokawa, N. *Polym. Adv. Technol.* **13**, 144, (2002)
- Hagiwara, H.; Sasaki, H.; Tsubokawa, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Tsuda, T.; Kuwabata, S. *Synlett* **2010**, 1990, (2010)
- Hagiwara, H.; Sato, K.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2011**, 2545, (2011)
- Hagiwara, H.; Nakamura, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Green Chem.* **13**, 1133, (2011)
- Ho, T. -L. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*, Academic Press: New York, (1977)

- 20) Berger, A.; de Souza, R.F.; Delgado, M.R.; Dupont, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **12**, 1825, (2001)
- 21) Some representative reviews: (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2004, (2001) (b) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51, (2006) (c) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **108**, 2952, (2008) (d) Lutz, J. -F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 1018, (2007) (e) Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, Y. P.; Wu, P.; Fokin V. V. *Macromolecules* **38**, 3663, (2005) (f) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **8**, 1128, (2003) (g) Loaiza, P. R.; Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *J. Comb. Chem.* **8**, 252, (2006)
- 22) (a) Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J. -M. *Chem. Commun.* **2008**, 741, (2008) (b) Bergbreiter, D. E.; Hamilton, P. N.; Koshti, N. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 10666, (2007) (c) Zhao, Y. -B.; Yan, Z. -Y.; Liang, Y. -Y. *Tetrahedron Lett.* **47**, 1545, (2006) (d) Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **8**, 1689, (2006) (e) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **9**, 883, (2007) (f) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 8235, (2006)
- 23) Hagiwara, H.; Sasaki, H.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2009**, 643, (2009)
- 24) Some recent representative reviews: (a) Yet, L. *Chem. Rev.* **100**, 2963, (2000) (b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **34**, 18, (2001) (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **60**, 7117, (2004) (d) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3748, (2005) (e) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3741, (2005) (f) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **45**, 3760, (2005) (g) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C. Rahamanand, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **63**, 3919, (2007) (h) Clavier, H.; Grela, K.; Kirschning, A.; Mauduit, M.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 6786, (2007)
- 25) (a) Buijsman, R. C.; van Vuuren, E.; Sterrenburg, J. G., *Org. Lett.* **3**, 3785, (2001) (b) Sémeril, D.; Olivier-Bourbigou, H.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **2002**, 146, (2006) (c) Miller II, A. L.; Bowden, N. B. *Chem. Commun.* **2007**, 2051, (2007)
- 26) Gibson, S. E.; Swamy, V. M. *Adv. Synth. Catal.* **344**, 619, (2002)
- 27) Mwangi, M. T.; Runge, M. B.; Bowden, N. B. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 14434, (2006)
- 28) Michrowska, A.; Mennecke, K.; Kunz, U.; Kirschning, A.; Grela, K. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 13261, (2006); Kirschning, A.; Gulajski, L.; Mennecke, K.; Meyer, A.; Busch, T.; Grela, K. *Synlett* **2008**, 2692, (2008)
- 29) Hagiwara, H.; Okunaka, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Synlett* **2008**, 1813, (2008)
- 30) Hagiwara, H.; Nakamura, T.; Okunaka, N.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Helv. Chim. Acta* **93**, 175, (2010)
- 31) (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 3726, (2001) (b) List, B. *Synlett* **2001**, 1675, (2001) (c) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **37**, 518, (2004) (d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **37**, 526, (2004) (e) List, B. *Acc. Chem. Res.* **37**, 548, (2004) (f) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **37**, 580, (2004) (g) Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **37**, 601, (2004) (h) Agarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **37**, 611, (2004) (i) Tian, S. -K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; Mcdaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **37**, 621, (2004) (j) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 4639, (2008)
- 32) (a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 4243, (2000) (b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 2458, (2002) (c) Jen, W. S.; Wiener, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **122**, 9874, (2000) (d) Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **123**, 4370, (2001) (e) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 1172, (2002) (f) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 15051, (2005) (g) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **39**, 79, (2006) (h) Poisson, T. *Synlett* **2008**, 147, (2008)
- 33) Selkala, S. A.; Tois, J.; Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Adv. Synth. Catal.* **344**, 941, (2002)
- 34) (a) Benaglia, M.; Celentano, G.; Cinquini, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Adv. Synth. Catal.* **344**, 149, (2002) (b) Puglisi, A.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Celentano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 567, (2004) (c) Benaglia, M. *New J. Chem.* **30**, 1525, (2006)
- 35) Selkala, S. A.; Tois, J.; Pihko, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Org. Lett.* **9**, 3449, (2007)
- 36) Park, J. K.; P. Sreekanth, P.; Kim, B. M. *Adv. Synth. Catal.* **346**, 49, (2004)
- 37) Hagiwara, H.; Kuroda, T.; Hoshi, T.; Suzuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **352**, 909, (2010)
- 38) (a) Arhancet, J. P.; Davis, M. E.; Merola, J. S.; Hanson, B. E. *Nature* **339**, 454, (1989) (b) Acres, G. J. K.; Bond, G.C.; Cooper, B. J.; Dawson, J. A. *J. Catalysis* **6**, 139, (1966) (c) Bhanage, B. M.; Shirai, M.; Arai, M. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **145**, 69, (1999)