

有機金属試薬を用いた均一系触媒反応

大 洞 康 嗣*

Homogeneous Catalytic Reactions with Organometallic Reagents

Yasushi OBORA

1. はじめに

現代社会において必要とされている化学薬品、医薬品、農薬などの工業生産において触媒の存在は必要不可欠であり、効率的な資源・エネルギーの利用ならびに地球環境保全という観点からもその果たす役割は極めて大きい。中でも、反応剤と触媒を均一相（主には液相）で反応させる均一系触媒反応は、一般に選択性が高く、触媒活性中間体構造の解析が容易であるため、工業的にも学術的にも幅広く利用されている。

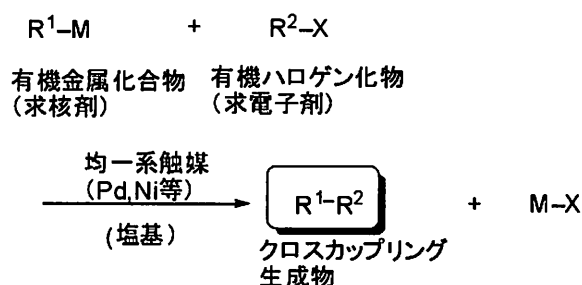
工業化されている均一系触媒反応プロセスの代表例としては、1956年に開発された、パラジウム (II) 錯体を触媒とするエチレンからアセトアルデヒドを合成するワッカー酸化、ロジウム (III)/HI を触媒として用いるメタノールと一酸化炭素から酢酸を合成するモンサント法などがある。

さらに、近年の均一系触媒化学の発展は著しく、不斉触媒反応（野依、シャープレス、ノールズ）、メタセシス（ショバン、グラブス、シュロック）に代表される革新的な発想に基づく触媒反応の開発研究は、それぞれ2001年、2005年のノーベル化学賞受賞につながっている。

このように均一系触媒反応は有機変換ツールとして極めて有用であり、本稿では最近特に注目を集めている「クロスカップリング反応」ならびに筆者らが開発した有機金属試薬を反応剤に用いた均一系触媒反応について解説する。

2. クロスカップリング反応

少量の遷移金属錯体触媒存在下、種々の有機金属化合物と有機ハロゲン化物との反応による炭素-炭素結合生成反応を一般にクロスカップリング反応と呼ぶ（スキーム1）¹⁾。ここでいう有機金属化合物とは「金属-炭素間に直接結合を有する化合物」の総称である。この反応においては、有機ハロゲン化物は求電子剤（プラス）として、有機金属化合物は求核剤（マイナス）として働く。



Scheme 1. クロスカップリング反応

有機金属反応剤（金属の種類によって反応を分類）

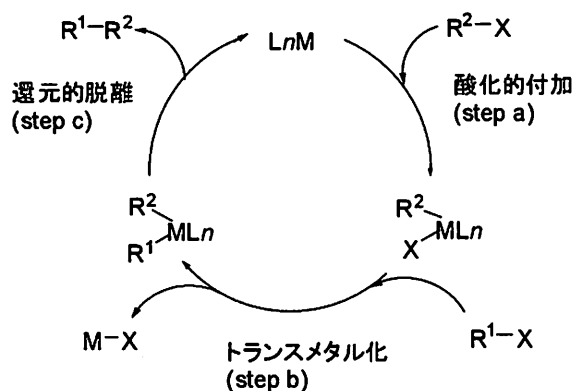
- M = MgX (Kumada-Tamao-Corriu Coupling)
- = ZnX, AlR₂ (Negishi Coupling)
- = SnR₃ (Miyatake-Kosugi-Stille Coupling)
- = B(OR)₂ (Suzuki-Miyaura Coupling)
- = SiR₃ (Hiyama Coupling)

クロスカップリング反応は通常、用いる金属化合物の種類によって分類され、有機マグネシウム化合物を用いる反応を熊田-玉尾-Corriu カップリング²⁾、

有機亜鉛化合物や有機アルミ化合物を用いる反応を根岸カップリング³⁾、有機スズ化合物を用いる反応を右田—小杉—Stille カップリングと呼んでいる⁴⁾。また、反応系に塩基等の適切な活性剤を加えることによって、一般に金属として分類されない有機ホウ素化合物、ならびに有機ケイ素化合物も有機金属化合物と同様な反応性を示すようになる。これら有機ホウ素化合物を用いる反応を鈴木—宮浦カップリング⁵⁾、有機ケイ素化合物を用いる反応を檜山カップリングと呼ぶ⁶⁾。ホウ素、ケイ素化合物は反応性の高い金属化合物と異なり、安定で取り扱いも容易であるとともに、毒性も低いことから、近年医薬品合成等における合成ステップ等においてもクロスカップリング反応が多用されており、本反応の実用化レベルでの合成的価値を一挙に高めている。

クロスカップリング反応においては一般に後周期遷移金属錯体、特にパラジウム、ニッケル錯体が触媒として用いられており、以下の3ステップからなる共通する反応機構が提唱されている(スキーム2)。すなわち、(1)低原子価遷移金属錯体に対する有機ハロゲン化物の酸化的付加(ステップa)、(2)炭素求核剤からのトランスメタル化による二つの異なる有機置換基を有する遷移金属中間体の生成(ステップb)、そして最後に(3)還元的脱離による炭素—炭素結合生成(ステップc)の三段階からなる。

これらの素反応はd電子を有する遷移金属がいくつかの異なる酸化状態(酸化数)で存在できる、すなわち「酸化、還元されやすい」という金属化合物の特徴に基づくものであり、従来の有機化学の反応では達成不可能な特徴的な反応機構で進んでいることがわかる。



Scheme 2. クロスカップリング反応の機構

これまで、クロスカップリング反応において用いられてきた有機ハロゲン化物は主に反応性が高いヨウ化物、臭化物に限定されてきたが、ここ10年ほどの間の

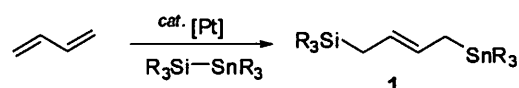
触媒種改良によるクロスカップリング反応の改良は目覚しく、より高活性な触媒が開発されたことにより、有機塩化物等の入手容易かつ反応性の低い有機ハロゲン化物も反応剤に用いることができるようになった。さらにハロゲン置換基を有しない、ベンゼン等の芳香族炭化水素をカップリングパートナーとする“direct coupling”といわれる究極的なカップリング反応についての研究も最近行われてきており、均一系触媒を用いるクロスカップリング反応の可能性は現在も拡大し続けている。

3. 有機金属化合物の特性を生かした触媒反応

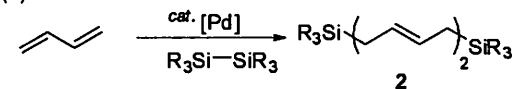
3.1. 第10族金属錯体触媒を用いる新規シリル化およびスタニル化

均一系触媒存在下、有機金属化合物とアルケン、アセチレン、ジエン類を反応させることによって、有用な含金属有機化合物に変換される。たとえば、1, 3-ジエンを出発原料として、ジシラン、シリルスタナン、ジスタナン、スズシアニド等の第14族—第14族元素間の結合を白金、パラジウム等の触媒を用いて活性化し、その結合間に1, 3-ジエン、アルケン、アルキン等の不飽和化合物を導入するという手法を用いて新規有機ケイ素、スズ化合物の合成が可能となる(スキーム3)。白金錯体触媒存在下、1, 3-ジエンにシリルスタナンを反応させることによって、1, 3-ジエンの1, 4-位にケイ素、スズ置換基を導入したシリルスタニル化生成物(1)が得られる⁷⁾。この生成物は同一分子内にアリルシランおよびアリルスズ部位を持つ化合物であり、有機合成反応における有用な出発原料(ビルディングブロック)として重要な化合物である。また、パラジウム錯体触媒存在下、1, 3-ジエンとジシランとの反応を行うと1, 3-ジエンの二量体ジシリル化反応生成物(2)が得られ⁸⁾、同様な条件下アセ

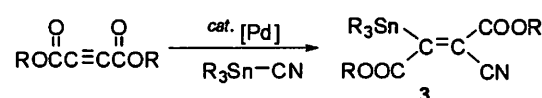
(i) シリルスタニル化



(ii) ジシリル化



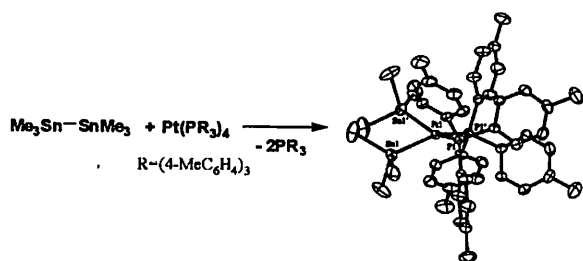
(iii) シアノスタニル化



Scheme 3. 有機金属化合物による不飽和化合物の官能基化

チレンとスズシアニドを反応させることによってシアノスタニル化生成物(3)が得られる⁹⁾。これらすべての反応において反応は高収率かつ高位置立体選択的に進行する。

上記反応においては、触媒として用いる遷移金属錯体上への有機金属反応剤（ジシラン、シルスタナン等）の酸化的付加による活性化が重要な鍵ステップであると考えられる。実際、白金0価錯体とジスタナンの当量反応を行うことによって、ビス（スタニル）ビス（ホスフィン）白金（II）錯体を得られることがわかっている（スキーム4）¹⁰⁾。

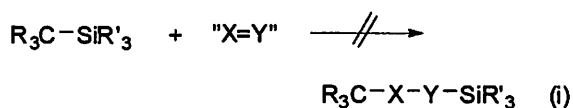


Scheme 4. 白金錯体とジスタナンとの反応によるビス（スタニル）ビス（ホスフィン）錯体の生成

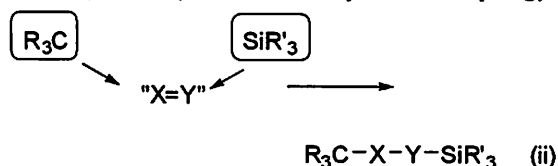
3.2. パラジウム触媒を用いる1, 3-ジエン、酸塩化物、ジシランとの反応によるカルボシリル化

均一系触媒反応開発においては、スキーム2で示したような有機金属化合物特有の素反応の理解に加えて、ある「しかけ」を施すことによって、従来にはない新反応を見出すことができる。たとえば、有機ケイ素化

Carbosilylation (via C-Si cleavage)



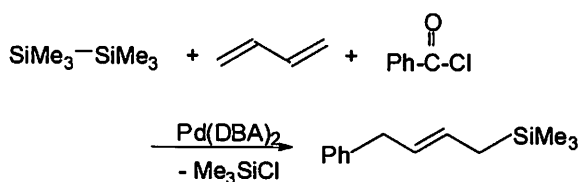
Carbosilylation (via three-component coupling)



Scheme 5. (i)炭素-ケイ素結合の直接開裂による不飽和炭化水素類のカルボシリル化反応；(ii)炭素源とケイ素源を異なる反応剤から導入するカルボシリル化反応

合物の炭素-ケイ素間に1, 3-ジエンが挿入した化合物を合成する新触媒反応プロセス（カルボシリル化）を考えてみよう（スキーム5）。実際、炭素-ケイ素結合は非常に強く、遷移金属を用いてケイ素-炭素結合を直接切断する（活性化する）ことは困難であると考えられる（スキーム5(i)）。そこで、発想の転換を図り、炭素源とケイ素源を異なる反応剤から導入する3成分カップリング反応による反応プロセスを考えてみた（スキーム5(ii)）。

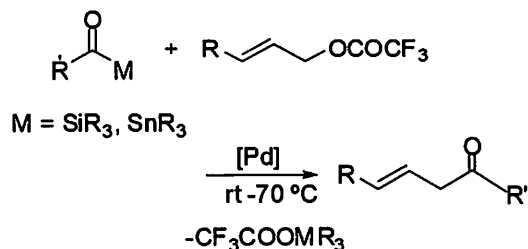
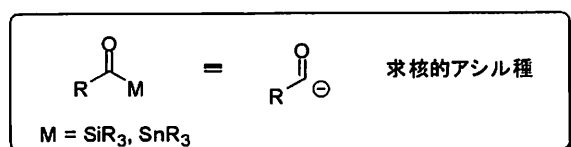
その結果、炭素源として酸塩化物、ケイ素源としてジシランを用い、パラジウム錯体触媒存在下1, 3-ジエンと反応させることによって、1, 3-ジエンへの高選択的な1, 4-カルボシリル化生成物が得られることがわかった（スキーム6）¹¹⁾。



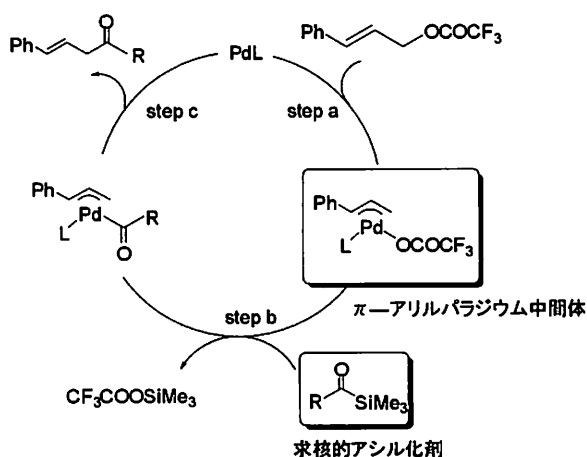
Scheme 6. ジシラン、ジエン、酸塩化物との3成分カップリング反応による1, 3-ジエンの1, 4-カルボシリル化反応

3.3. アシルシランおよびアシルスズ化合物を用いる新規アリル位アシル化反応

有機金属化合物を用いた特徴的な反応の例として「極性変換」反応が挙げられる。たとえば、カルボニル化合物を用いた反応においてはカルボニル炭素が求電子的な性質を持っているため求核剤と反応することが一般的である。しかしながら、アシルシランおよびアシルスズ等の有機金属アシル化合物を反応剤として用いることにより、求核的なアシル化剤として利用が可能となる（スキーム7）。これら有機金属アシル化合物の特徴的な反応性を利用した均一系触媒反応として、パラジウム錯体触媒存在下アリルエステル類との反応を行ったところ、種々の β , γ 不飽和ケトン類が得られることがわかった¹²⁾。この反応においては、スキーム8に示したようにパラジウム触媒とアリルエステルとの反応によって得られる π -アリルパラジウム中間体が求電子剤として働き、この金属錯体にアシル基が求核攻撃をするという反応機構が提唱されている（スキーム8）。



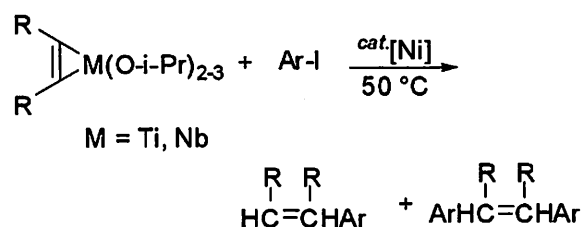
Scheme 7. アシルシラン、アシルスズとトリフルオロ酢酸エステルとの反応によるβ, γ不飽和ケトン類の合成反応



Scheme 8. 考えられる反応機構

3. 4. 有機チタンおよびニオブ-アルキン化合物を反応試剤とした分子触媒反応の開発

最後に、不安定有機化学種等価体としての有機金属化合物を用いた触媒反応の例を示す。低原子価のチタンおよびニオブ金属種とアルキンと反応させることによって、チタン (II) およびニオブ-アルキン錯体が得られる。これらの錯体は熱的に安定なカルボアニオン等価体として均一系触媒反応における反応剤として利用可能である。その例としてニッケル錯体触媒存在下におけるアリアルヨウ化物とのクロスカップリング反応を行うことによって高収率でモノおよびジアリアルル化生成物が得られることを見出した (スキーム 9)¹⁹⁾。



Scheme 9. チタン (II) -およびニオブ (III) -アルキン錯体を反応剤に用いるクロスカップリング反応

4. 終わりに

均一系触媒を用いた「クロスカップリング」反応は有機合成分野における画期的な有機変換手法である。この「クロスカップリング」の分野は日本人研究者の功績が極めて大きく、本稿で取り上げたように日本人の名前の付いた多くの優れた反応がある。たとえば「Suzuki Coupling」というキーワードを SciFinder で検索すると7000件にも及ぶ関連論文が検索され、日本発の反応が世界中の多くの研究者、研究分野に利用されていることがわかる。

今後のこの分野の研究の更なる発展を期待したい。

参考文献

- 1) (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis*, Wiley, Chichester (1995). (b) Diederich, F., Stang, P. J., Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim (1998).
- 2) Tamao, K. *J. Organomet. Chem.* 653, 23 (2002).
- 3) Negishi, E.-I. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, 229-247(2002).
- 4) Farina, V. *Adv. Metal-Org. Chem.* 5, 1 (1996).
- 5) Miyaura, N. and Suzuki, A. *Chem. Rev.* 95, 2457 (1995).
- 6) Hiyama, T. and Hatanaka, Y. *Pure Appl. Chem.* 66, 1471 (1994).
- 7) (a) Tsuji, Y. and Obora, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 113, 9368-9369 (1991). (b) Obora, Y., Tsuji, Y., Asayama, M., Kawamura, T. *Organometallics* 12, 4697-4699 (1993).
- 8) Obora, Y., Tsuji, Y. and Kawamura, T. *Organometallics* 12, 2853-2856 (1993).
- 9) Obora, Y., Baleta, A. S., Tokunaga, M. and Tsuji, Y. *J. Organomet. Chem.* 660, 173-177 (2002).

- 10) Obora, Y., Tsuji, Y., Nihsiyama, K., Ebihara, M. and Kawamura, T. *J. Am. Chem. Soc.* 118, 10922-10923 (1995).
- 11) (a) Obora, Y., Tsuji, Y. and Kawamura, T. *J. Am. Chem. Soc.* 115, 10414-10415. (b) Obora, Y., Tsuji, Y., Kawamura, T. *J. Am. Chem. Soc.* 117, 9814-9821 (1995).
- 12) (a) Obora, Y., Ogawa, Y., Imai, Y., Kawamura, T. and Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 123, 10489-10493 (2001). (b) Obora, Y., Nakanishi, M., Tokunaga, M., Tsuji, Y. *J. Org. Chem.* 67, 5835-5837 (2002).
- 13) (a) Obora, Y., Moriya, H., Tokunaga, M., Tsuji, Y. *Chem. Commun.* 2820-2821 (2003). (b) Obora, Y., Kimura, M., Tokunaga, M. and Tsuji, Y. *Chem. Commun.* 901-902 (2005). (c) Obora, Y., Kimura, M., Ohtake, T., Tokunaga, M. and Tsuji, Y. *Organometallics* 25, 4665-4669 (2006).