

サイエンス・プラザ

## パラジウム触媒を用いた有機化合物のカップリング反応

元法政大学教授 中村 暢男

### はじめに

複雑な構造を持つ有機化合物の合成は、普通、何種類もの反応を何段階にも亘って繰り返して成し遂げられる。その際にしばしば採用される手法は、目的の分子を比較的容易に合成できるいくつかの部分（部分構造）に分割して先ずそれぞれを合成し、次いでこれらを順次繋ぎ合わせて目的を達成する方法である。この際の重要で困難な反応が、2つの異なる分子をそれぞれ目指す箇所 で結合させてC-C単結合を新たに作る反応（クロスカップリング反応）である。

たとえば2つの異なる分子を  $R^1-X$ ,  $R^2-Y$  ( $X, Y = \text{ハロゲン}$ など) とし、これらを単純にカップリングさせると、生成物は原理的にはホモカップリング生成物2種 ( $R^1-R^1$ ,  $R^2-R^2$ ) とクロスカップリング生成物1種 ( $R^1-R^2$ ) の計3種類の混合物となってしまう、クロスカップリング生成物のみとはならない。



これまでに、炭素-炭素結合を作るために様々なカップリング反応が考え出され、実際に多くの場面で使われてきた。代表的なものを幾つかあげると、単結合の構築では Wurtz 反応, Ullmann 反応, Grignard 反応, Diels-Alder 反応, アルドール反応とその類似反応などがあり、また二重結合の構築では Wittig 反応などがある。

これらの反応では、反応条件が過酷であったり、官能基を持たない単純なC-C単結合とする場合には更に何段階かの反応を必要としたり、或いは温和な反応条件であっても基質の持つ官能基と両立しなかったりなどの場合が屢々である。

一方パラジウムを触媒とするカップリング反応ではPd(0)やPd(II)の錯体が触媒として用いられ、反応条件も室温付近（高くても100℃以下）が普通であり、カップリング反応で直接C-C単結合が形成されること、また特に鈴木反応（鈴木-宮浦反応）では反応条件と基質内の官能基との両立性（折り合い）がよいことなどの特徴がある。

### ◆ も く じ ◆

サイエンスプラザ

パラジウム触媒を用いた

有機化合物のカップリング反応…………… 1

グラフェンの科学…………… 6

トピックス

生物多様性について…………… 8

火山を透視する…………… 12

サイエンスカフェ

学校ビオトープの可能性…………… 14

高校生へ私が選んだ1冊の本

小惑星探査機 はやぶさの大冒険…………… 16

筆者の研究室では、有機強磁性体の構築を目指して様々な $\pi$ -電子系有機化合物の合成を行ってきたが、その際に骨格部分の構築や側鎖の導入のために、長年に亘りパラジウム触媒を用いた各種クロスカップリング反応を行ってきた。

本稿では、まずPd(0) 錯体が触媒となる仕組みに触れ、次いで一般的にもよく利用される、パラジウムを触媒とするカップリング反応の例（溝呂木-Heck 反応，熊田-玉尾-Corriu 反応，菌頭反応，根岸反応，Stille 反応，鈴木反応）について、紙面の許す限り紹介する。

### 遷移金属錯体と触媒作用

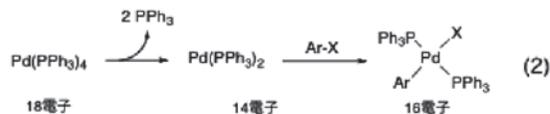
遷移金属は決まった数の配位子を持つ錯体を形成するが、それが触媒作用を示すのは何故だろうか。その目安とされるのが、18 電子則とよばれる経験則である。これは、錯体金属の原子価電子の数が希ガス元素と同じ18 のとき、安定な錯体が出来るというものである。このとき原子価電子として数えられるのは、金属の d 電子数と配位子から供与される電子数とである。

例えば、Pd(0) とトリフェニルホスフィンP(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (PPh<sub>3</sub> と略記) 配位子とからは安定なテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> が生成するが、このときのPd(0) のまわりの原子価電子の数は

$$(\text{Pd}(0) \text{ の } d \text{ 電子数} = 10) + (\text{PPh}_3 \text{ の 孤立電子対} = 2 \times 4) = 18$$

となっている。

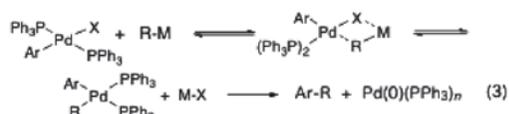
次に、遷移金属錯体が触媒作用を示す理由を考える。遷移金属錯体の配位子は反応系中で一部解離しているので、式(2)のように、金属の空いた配位座には反応基質 Ar-X が配位する。



反応ではホスフィンが配位子として用いられることが多く、配位子の解離しやすさが反応性を決める重要な要因とされる。実際に、ホスフィンのリン原子の電子密度や立体障害を変えるために、

様々な置換基を持つホスフィン誘導体が開発され、成果があげられている。

ここで生成した錯体はまだ18 電子則を満たしていないので、ここに新たに有機典型金属化合物(R-M)を加えると(RのMの付け根の炭素は負に分極) 次のトランスメタル化反応がおり、最終的にクロスカップリング生成物 Ar-R が生成し、Pd(0) が再生される(式(3))。



これを反応式で表すと基本的には式(4)～式(6)の3つの素反応の組み合わせとなり、式(5)で典型金属(M)から遷移金属(Pd)の上に配位子が移動することが重要で、これにより、ArとRとが確実にカップリングしやすくなることになる。式(5)はトランスメタル化反応とよばれている。

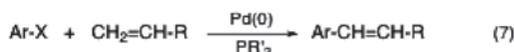


これら一連の反応により、遷移金属(Pd)は反応後は常に系内でゼロ価に再生されてサイクルを形成し、触媒量で済むことが判る。これは触媒サイクルとよばれ、現在ではPd(0)が触媒として最も有用であるとされている。

### パラジウムを触媒とするカップリング反応

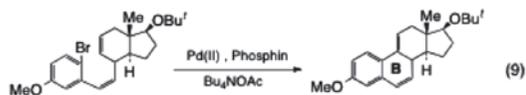
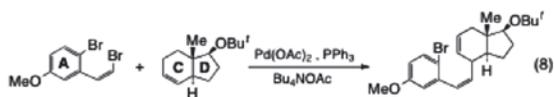
#### (1) 溝呂木-Heck 反応

パラジウムを触媒とする合成反応としては、1950年代にWacker法(エチレンからアセトアルデヒドを合成するプロセス)が知られていたが、1970年代に入ると溝呂木、Heckらにより芳香族ハロゲン化物(Ar-X)とアルケン(CH<sub>2</sub>=CHR)とのカップリング反応が発見された。この反応ではホスフィン配位子(PR'<sub>3</sub>)が必要で、様々なホスフィンが開発されている。



エストロンの合成例では、まずステロイドA

環のユニットと C/D 環のユニットとの間で分子間クロスカップリングを行い (式(8)), 次いで分子内カップリングによる環化反応で B 環形成を行い (式(9)), ステロイド骨格を構築している。



この他に,  $\alpha$ -トコフェロール (ビタミン E) など多数の化合物がこの反応により合成されている。

## (2) 熊田 - 玉尾 - Corriu 反応

同じ頃, 熊田, 玉尾, Corriu らにより, Ni (II) 触媒を用いた芳香族ハロゲン化物 (Ar-X) と Grignard 試薬 (R-MgX) とのカップリング反応が発見され, その後パラジウム触媒でも反応が進行することが判った (式(10))。



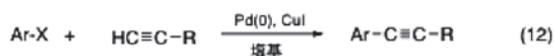
脂肪族ハロゲン化物とベンジル Grignard 試薬との反応例を次に示す。



この反応がきっかけとなり, 反応の効率や選択性を追求して式(5)の典型金属 M (Mg, Zn, B, Al, Si, Sn) について様々な研究が行われ, 各典型金属に特徴的な反応が知られるようになった。

## (3) 菌頭反応

菌頭, 萩原らにより, 触媒 Pd(0) と Cu(I) の存在下で芳香族ハロゲン化物 (Ar-X) と末端アルキン (HC≡CR) とのカップリング反応が開発され, 芳香環に直接アセチレンユニットを導入する道が開けた (式(12))。



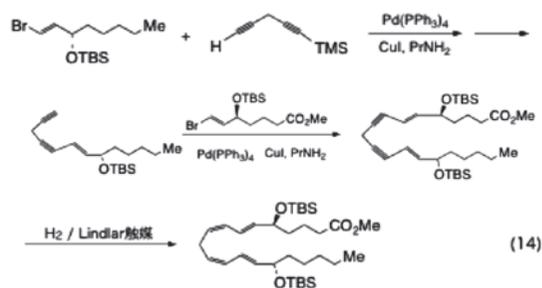
この反応は助触媒の銅(I) 塩少量とトリエチルアミンなどの塩基を用いることが特徴である。これは反応初期に式(13)で生じる HX を捕捉するため, 生成した銅アセチリドはトランスメタル化

反応で使われてカップリング生成物となる。



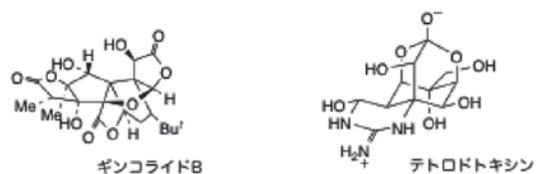
炭素-炭素三重結合は, Lindlar 触媒を用いた選択的な水素添加反応により, *cis*-型の炭素-炭素二重結合に変換されるので, 分子内に *cis*-二重結合をもつ天然物の全合成にしばしば用いられる。

例えばアラキドン酸代謝物は, *cis*-二重結合を 2 カ所, *trans*-二重結合を 2 カ所もち, 次の反応経路により合成されている (式(14))。



アセチレン (HC≡CH) の両端に異なる置換基を導入する場合, 先ず一方の炭素を TMS 基 (トリメチルシリル基, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) で保護する手法がとられる。上の例のように末端三重結合が二カ所ある場合にも, 同様の手法が使われる。

菌頭反応を利用して合成された複雑な分子の中には, イチョウの葉に含まれるギンコライド B や, フグ毒のテトロドトキシンなどもある。



## (4) 根岸反応

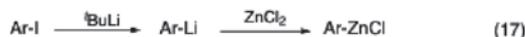
有機ハロゲン化物と有機亜鉛化合物とを Pd(0) 触媒の存在下でカップリングさせる反応である (式(15))。初期の研究では, 有機アルミニウム化合物や有機ジルコニウム化合物が使われていた。



根岸反応は収率が良く, 立体選択性に優れているが, 後述の Still 反応や鈴木反応に比べ, 有機

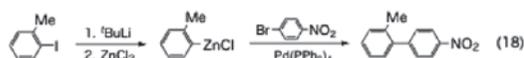
亜鉛化合物はケトンカルボニルなどの通常の官能基と反応しやすく、酸素や水に弱い難点がある。

有機亜鉛化合物の調製法は、有機ハロゲン化物と活性化した金属亜鉛とを直接反応させる方法(式(16))や、有機ハロゲン化物を低温で一旦有機リチオ化合物などの有機金属化合物にして、無水塩化亜鉛と反応させる方法(式(17))などである。

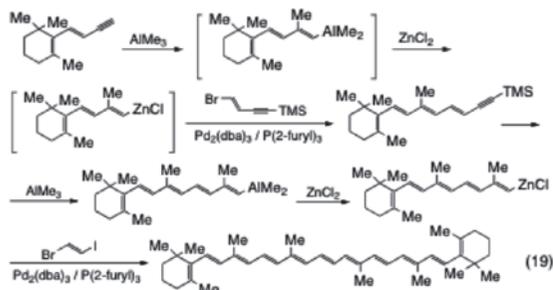


これらは全て無水の条件下で反応を行い、しかも、その実験操作に習熟している必要がある。

根岸反応の初期の例としては、次のようなビフェニル誘導体の合成が知られている(式(18))。

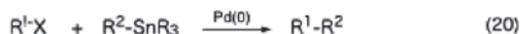


また、 $\beta$ -カロテンの全合成は、根岸反応を2回繰り返すことにより行われている(式(19))。



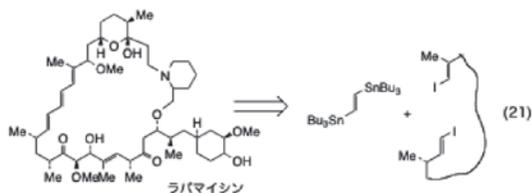
## (5) Stille 反応

パラジウム触媒を用いて、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化アリール、ハロゲン化ベンジル、もしくはハロゲン化ビニルと有機スズ化合物とをカップリングさせる反応である(式(20))。スズ上の置換基 R にブチル基を用いると、トランスメタル化反応の段階で目的の R<sup>2</sup> のみがパラジウム上に移動することが知られている。

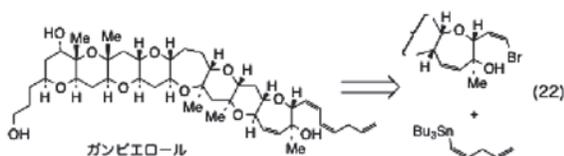


この反応も次の例のように、1,2-ビス(トリブチルスタニル)エチレンと  $\alpha, \omega$ -ジヨード化合

物との分子内カップリングにより環の形成が可能である(式(21))。

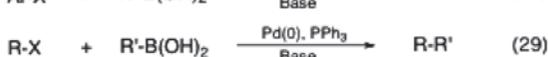
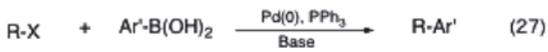
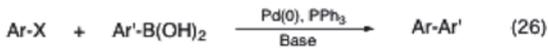


Stille 反応は、ポリエーテル構造を持つ海洋性天然物ガンビエロールの全合成の最終段階でも利用されている(Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuCl, LiCl)(式(22))。



## (6) 鈴木反応(鈴木-宮浦カップリング)

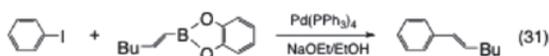
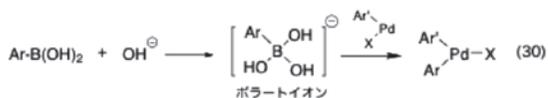
有機ハロゲン化物(Ar-X, R-X)と有機ホウ素化合物(Ar-BY<sub>2</sub>, R-BY<sub>2</sub>)とを、塩基を用いて触媒量 Pd(0) の存在下でカップリングさせる反応で、ハロゲンの結合する炭素原子(sp<sup>3</sup>炭素, sp<sup>2</sup>炭素)とホウ素の結合する炭素原子(sp<sup>3</sup>炭素, sp<sup>2</sup>炭素)との間で新たに C-C 単結合が形成される。とくに、芳香環どうしのカップリングによりビアリール(Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>)を合成するのが容易である。



この反応ではホスフィン配位子と塩基とが必要で、前述のようにホスフィン配位子の電子密度・立体効果など多様な組み合わせにより、通常では困難な合成も可能となり、現在では広範囲の化合物の合成反応に採用されている。

鈴木反応では塩基の存在が重要で、式(5)のトランスメタル化反応は中性条件下で殆ど進行しないことから、ホウ素は殆ど利用されなかった。しかし、鈴木教授らは塩基を用いて3配位のホウ

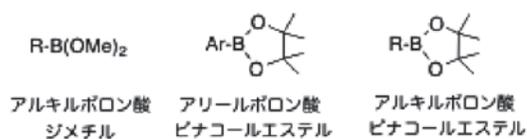
素を4配位のボラートイオンにすると、トランスメタル化反応が円滑に進行することを見出し(式(30), (31)), 鈴木反応の発展につながった。



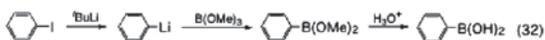
塩基としては通常のNaOH, KOH, EtONa, KF, AcOK, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などの他に, TlOH, Tl<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CsOH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>なども使われている。

ホウ素化合物としては, ボロン酸, ボロン酸エステル, アルキルボランなどが使われ, 安定なものが多いので多数が試薬として市販されている。

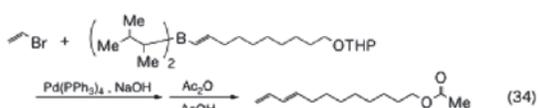
Ar-B(OH)<sub>2</sub>      R-B(OH)<sub>2</sub>      Ar-B(OMe)<sub>2</sub>  
アリールボロン酸    アルキルボロン酸    アリールボロン酸ジメチル



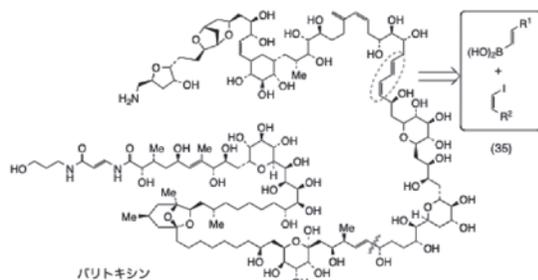
ボロン酸(エステル)の調製法は, リチオ化合物を経由して行われることが多い(式(32))。またアルキルボランの調製は, ボランが炭素-炭素多重結合に付加する性質を利用して行われる(式(33))。



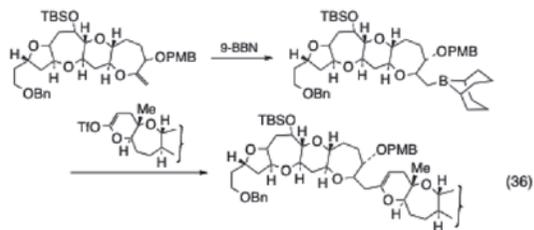
鈴木反応は, 比較的穏やかな条件下で行うことができ, 分子中の他の官能基に殆んど影響を及ぼさないこと, 水分を含んだ系やアルコール中でも反応できること, 有機ホウ素化合物が比較的安定なこと, 反応操作が容易なことなど実用性に優れている。このため数多くの化合物とくに天然物の合成に応用されている。例えば昆虫フェロモンの共役二重結合部分は式(34)の反応で行われている。



全合成の歴史の中で, 分子量の大きさ, 立体中心の数が最大である海洋性天然物で有毒なパリトキシンは, 岸らによる全合成の際に鈴木反応(Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/TlOH)が利用され, この反応の有用性が一躍知れ渡るきっかけともなった(式(35))。



同様に, 赤潮被害の原因物質となるギムノシンAの全合成でも用いられている。この化合物は, 5員環1つ, 6員環9つ, 7員環4つが縮環した構造のトリヒドロキシポリエーテルで, 末端にホルミル基を持っている。この合成で, 鈴木反応が利用されている部分を示す(式(36))。



その他, 抗生物質のバンコマイシンや液晶化合物(例えばフッ素置換フェニルシクロヘキサン誘導体)の合成にも応用されている。