

わが国におけるクロスカップリング触媒研究の歴史

学習院大学理学部

首都大学東京大学院理工学研究科

東京農工大学 (名誉教授)

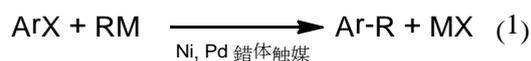
小宮三四郎

はじめに

均一系の遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応が 2010 年のノーベル化学賞の対象研究となり、鈴木章、根岸英一、Richard Heck の三名がその荣誉に輝いたのは周知のとおりである。そのうち二人が日本人であるだけでなく、この分野への日本人の貢献度が非常に高かったことは、その歴史を見ても明らかである。それは 1960 年代にさかのぼる。本稿では、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応を中心にその歴史と日本人の貢献や研究成果について述べる。

クロスカップリング反応とは、二つの異なる有機基を化学的に結合させる化学反応であり、有機合成法の最も根幹となる重要な反応である。この反応には遷移金属錯体はその触媒として有効であり、広義には非常に広範囲の反応を意味することになるが、ここでは一般的に認知されている有機ハロゲン化合物と有機典型元素化合物による新たな結合生成を伴うクロスカップリング反応に限定して、主に国内における研究の歴史

について述べる。この反応は主に炭素-炭素結合形成反応を中心に研究されてきたが、今では炭素-ヘテロ原子とのカップリング反応にも展開されるようになっている。また、この反応がノーベル賞の受賞対象となった後に、機構は異なるため、それまでは別の反応として分類されていたアルケンと芳香族ハロゲン化物のカップリングによるアリールアルケンの生成反応 (Mizoroki-Heck 反応) も、クロスカップリング反応として取り扱われることも多い (後述)。はじめに、その発見の歴史を概観する。



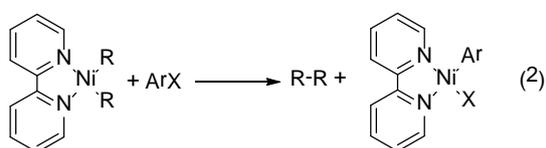
M = Li, MgX, ZnX, SnR'₃, SiFR'₂, B(OH)₂ etc.

1. クロスカップリング反応の発見の歴史
—日本人研究者の貢献からノーベル賞まで

クロスカップリング反応の発見の基礎となる反応は、有機合成化学でも触媒化学でもなく、有機金属錯体化学の基礎研究の中から生まれた。東京工業大学の山本明夫 (当

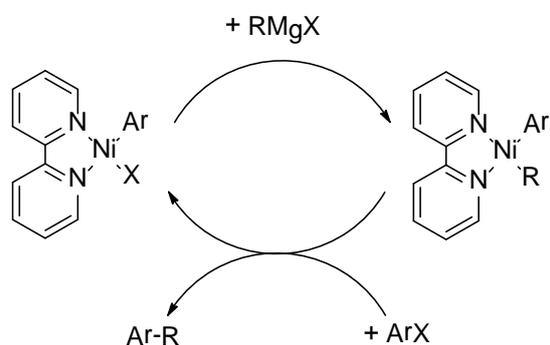
時助教授) は、Ziegler/Natta 重合触媒やオレフィンのオリゴメリ化反応の機構を解明するべく、不活性ガス化で活性中間体としての有機ニッケル化合物に関する合成研究を行っていた。彼らは 1967 年に 2, 2' - ビピリジン配位子とすることにより、空气中で不安定なジアルキルニッケル化合物 $\text{NiR}_2(\text{bpy})$ を単離することに成功した¹⁾。

山本明夫は、この錯体の物理的・化学的性質を明らかにしていく中で、ハロゲン化アリール ArX との反応ではニッケル上の二つのアルキル基が還元的脱離しカップリング生成物 R-R を生成するとともに Ni(II)(Ar)(X) 錯体を得られることを発表した²⁾。



この基礎的反応を基にして京都大学の熊田研究室の玉尾皓平(現理化学研究所所長、当時助手)は、初めてニッケル触媒によるクロスカップリング反応を開発したのである。玉尾は、アニオン性のハロゲン基はグリニヤール試薬でアルキル化できるはずであるから、生成する(アルキル)(アリール)ニッケル(II)錯体は還元的脱離によりカップリング生成物を与えるであろうし、この系にはハロゲン化アリールが多量に存在するのだから原料錯体は再生し、反応は触媒的に進むはずであるとの仮説をたてた。結果として、1972 年従来困難であったグリニヤール試薬とハロゲン化アリールのカップリング反応を触媒的かつ効率的に行うことのできる触媒反応を発見したのである³⁾。同じ反応が同時期にフランスの Corriu によ

っても発表されており⁴⁾、そのためこの反応は Kumada—Corriu カップリングと呼ばれる。

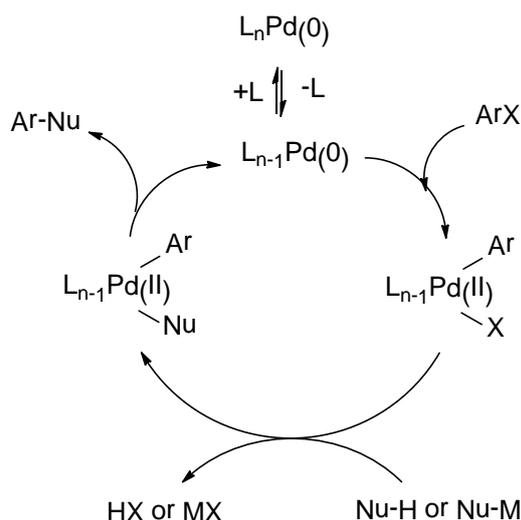


スキーム 1 ニッケル錯体を触媒とするクロスカップリング反応

その後、我が国および米国では、触媒としてはニッケルだけでなく、より空气中で安定かつ毒性の低いパラジウムも有効な触媒となることが明らかとされ、アルキル化剤としては有機亜鉛(根岸英一、パデュー大学)⁵⁾、有機スズ(右田俊彦、小杉正紀、群馬大学、故 John K. Stille、Colorado State University)⁶⁾、有機ケイ素化合物(桧山為次郎、京都大学)⁷⁾などにも展開された。さらには水にも安定で合成しやすい有機ボロン酸も用いることが北海道大学の鈴木章研究室の宮浦憲夫(当時助手)によって開発された⁸⁾。

ホウ素や亜鉛を用いた系は、使いやすさや汎用性の高さから、医薬品や材料合成など多くの異分野で応用された。有機ボロン酸を用いた反応は、当初その新規性が認められずあまり注目されなかった事実は興味深い。その発見の歴史がネット上で URL にまとめられている⁸⁾。さらにこのクロスカ

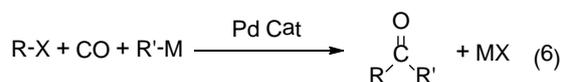
用いられるニッケルやパラジウム化合物は、三級ホスフィンを配位子としてもつ二価錯体か、金属塩と配位子の混合物が用いられる。これらの錯体は反応条件下で主にゼロ価に還元される。そこにハロゲン化アリールが酸化的付加し（アリール）（ハロゲン）金属（II）種を与える。続いて有機典型金属化合物との反応により（アルキル）（アリール）金属錯体が生成する。そして還元的脱離によりアルキルアレーンが生成する。この際、系中に存在するためハロゲン化アリールが金属に再び酸化的付加し、触媒サイクルは回ることになる。この反応における金属触媒上の配位子の数は重要であり、長らくクロロアレーンは反応性が低く出発物質として用いることができないとされていたが、Hartwig により嵩高いリン配位子を用いることにより超高活性なモノホスフィン種が生成し、塩化物誘導体も用いることができることが明らかにされ、その有用性は一段と高まった¹³⁾。配位子として dppf のような嵩高い二座ホスフィンを用いると、β水素脱離が抑えられるとともに、4配位化合物からの還元的脱離が促進されるため、β水素を持つアルキル化剤を用いても選択性よくカップリングさせることが可能である。また、反応の律速段階を考慮して、用いるホスフィン配位子の立体および電子的性質を変化させることにより、反応の選択性や速度を調整可能である¹²⁾。



スキーム2 Pd 錯体を用いた触媒的クロスカップリング反応機構

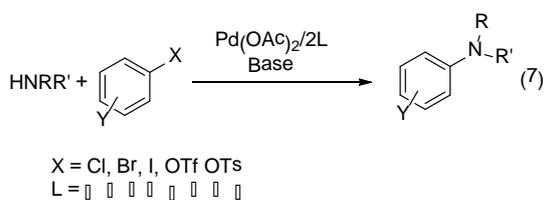
3. クロスカップリング反応の展開

一酸化炭素の存在下で、クロスカップリング触媒反応を行うと、直接の C-C 結合生成ではなくカルボニル化されたケトンの合成が可能になる¹⁴⁾。この場合、生成するアリールパラジウム種への CO 挿入反応が速いためアシルパラジウム種が優先的に生成し、その後メタセシス（トランスメタル化）が起こるためであると考えられる。



また、クロスカップリング反応は C-N, C-O, C-S 結合生成にも展開され Buchwald-Hartwig カップリングと呼ばれる¹⁵⁾。Pd(OAc)₂/2L を触媒として用い、ハロゲン化アリールとアミンのクロスカップリング反応も可能である。この反応では、生成する酸を塩として取り除くため塩基を必要とする。チオールや第二級ホスフィンも基質に

用いることが可能であるが、アルコールへの応用は未だ難しい。



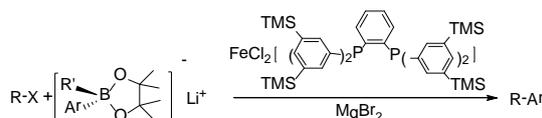
反応機構は炭素求核剤を用いた C-C 結合生成の場合と似ており、ハロゲン化アリーの酸化的付加の後、塩基による脱 HX を伴うアミンとの反応により (アリール) (アミド) 錯体の生成、還元的脱離によりアリールアミドが生成する。

また最近では、Pd, Fe, Ru, Cu 錯体を触媒として用いることにより無置換アレーンとハロゲン化アリールまたは有機典型金属化合物との間のクロスカップリング反応によるビアリーの合成も可能になっている¹⁶⁾。この反応は直接アリール化と呼ばれ、様々な機構が提案されている。最初の段階はハロゲン化アリーの酸化的付加であり、生成するアリール遷移金属種と無置換アレーンとの反応で生成するジアリール種からビアリーが生成すると考えられる。後半の無置換アレーンの反応は CH 結合の酸化的付加、芳香族求電子置換反応、σ ボンドメタセシス、Heck 型反応などいくつかの反応機構が提案されている。

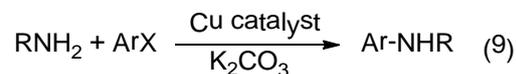


さらに最近では Green Chemistry の観点からも重要であると考えられる安価で安全な鉄触媒を用いた触媒反応への展開もされ

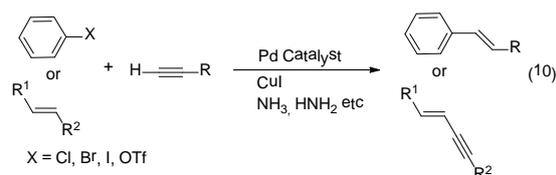
ている¹⁷⁾。



一方、銅を用いたハロゲン化アリーの化学量論的カップリング反応は Ullmann 反応として古くから知られている。この反応は、銅触媒を用いた C-ヘテロ原子 (N, O, S) 結合生成に広く応用されている¹⁸⁾。例えば、銅触媒を用いてアリールアミンやアルコールとハロゲン化アリールからジアリールアミンやエーテルを合成することができる。



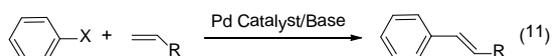
また、パラジウム/銅触媒を用いるとハロゲン化アリールと末端アルキンのカップリングによるアルキニルアレーンの合成を効率的に行うことができ、Sonogashira 反応と呼ばれている²¹⁾。この反応ではアルキニル銅の生成が反応を促進するためと考えられている。



4. 溝呂木—ヘック反応

さて、パラジウム触媒を用いた芳香族ハライドとオレフィンの反応によるビニルアレーンの生成¹⁹⁾も、クロスカップリングと

して取り扱われることもあることを最初に記述した。



この反応ではハロゲン化アリーの酸化的付加の後、オレフィンの配位挿入によるアルキル錯体の生成、 β ヒドリド脱離によって反応が進行する。ハロゲン化アリーと有機典型金属化合物のクロスカップリング反応とは機構が異なるものの、結果的にはオレフィンのC-H結合と芳香環の間でC-C結合が生成する。このカップリング反応の発見により R. Heck は鈴木章、根岸英一と一緒にノーベル賞を受賞しているが、実はこの反応は溝呂木勉（当時東工大助教授）が Heck の一年前の 1971 年に報告していることを忘れてはならない²⁰⁾。残念ながら、溝呂木は病に倒れ若くして故人となっているが、この反応は Mizoroki-Heck 反応と呼ばれるべきである。この反応でも日本人の貢献は大きかったと言える。

5. 応用とまとめ

これまで述べてきたクロスカップリング反応は、多くの医薬品の合成や天然物合成に用いられた。特に有機ボロン酸は水にも安定であるだけでなく入手しやすく、クロスカップリング反応を空気中で行うことができることから、医薬品や機能材料合成を含む多分野で利用された。ここでは紙面の関係でその詳細は割愛するが、多くの総説があるので参照されたい²²⁾。

以上、遷移金属錯体を用いた触媒的クロスカップリング反応を歴史的に概観した。

この反応の発展の歴史を見ても明らかなように、日本人研究者の貢献度は非常に高い。そしてこの反応がノーベル賞の受賞対象となった事実は、日本の均一系触媒化学、有機合成化学、有機金属化学に関する研究が世界のトップレベルにあったことを物語っている。今後の日本の均一系錯体触媒に関する研究がさらに発展し、引き続き世界をリードしてゆくことを期待する。なお、本稿では著名な先生方の敬称を略させていただいたが、ご容赦いただきたい。

文献

- 1) A. Yamamoto, K. Morifuji, S. Ikeda, T. Saito, Y. Uchida, A. Misono, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1878 (1968).
- 2) M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organomet. Chem.*, **24**, C63 (1970); A. Yamamoto, *J. Organomet. Chem.*, **653**, 5 (2002).
- 3) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4374 (1972).
- 4) R. J. P. Corriu, J. P. Mase, *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 144 (1972).
- 5) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, **42**, 1821 (1977); E. Negishi, F. Liu, In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; F. Diederich, P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim,; p1 (1998).
- 6) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *J. Organomet. Chem.*, **129**, C36 (1977); J. K. Stille, *Pure Appl. Chem.*, **57**, 1771 (1985).
- 7) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **53**, 918 (1988); T. Hiyama, In

- Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, F. Diederich, P. J. Stang Eds., Wiley-VCH: Weinheim, Chapter 10 (1998).
- 8) N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3437 (1979).; A. Suzuki, In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, F. Diederich, P. J. Stang Eds. Wiley-VCH, New York, Chapter 2 (1998).; <http://costep.huacc.hokudai.ac.jp/costep/nobel/article/24/>.
- 9) T. Hayashi, M. Tajika, K. Tamao, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3718 (1976).; T. Hayashi, M. Fukushima, M. Konishi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 79 (1980).
- 10) T. Yamamoto, Y. Hayashi, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 2091 (1978).; T. Yamamoto, *J. Organometal. Chem.*, **653**, 195 (2002).
- 11) Cross Coupling Reaction 特集号, *J. Organomet. Chem.*, **653**, pp1-303 (2002)
- 12) A. Yamamoto, Organotransition Metal Chemistry, Fundamental Concepts and Applications, Wiley Interscience, New York (1986); R. H. Crabtree, The Organometallic Chemistry of the Transition Metals, 6th ed. John Wiley & Sons, New York (2014).; J. F. Hartwig, Organotransition Metal Chemistry, From Bonding to Catalysis, University Science Books, Sausalito (2009).
- 13) 例えば, J. P. Stambuli, C. D. Incarvito, M. Buhl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1184 (2004).; J. P. Stambuli, M. Bühl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 9346 (2002).; J. F. Hartwig, Organotransition Metal Chemistry, From Bonding to Catalysis, University Science Books, Sausalito (2009) p901.
- 14) N. A. Bumagin, I. G. Bumagina, A. N. Nashin, I. P. Beletskaya, *Dokl. Akad. Nauk*, **261**, 532 (1981).
- 15) J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **37**, 2046 (1998).; J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.*, **31**, 852 (1998).; J. P. Wolfe, S. Wagaw, J. F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, **31**, 805 (1998).;
- 16) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **107**, 174 (2007).; I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1173 (2007).; G. Dyke red., Handbook of C–H Transformations, Wiley-VCH, Weinheim, Vols. 1 and 2, 2005.;
- 17) T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10674 (2010).
- 18) J. F. Hartwig, Organotransition Metal Chemistry, From Bonding to Catalysis, University Science Books, Sausalito (2009) p918.
- 19) M. Oestreich eds., The Mizoroki-Heck Reaction, Wiley 2009.
- 20) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull.*

- Chem. Soc. Jpn., **44**, 581 (1971); K. Mori, T. Mizoroki, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 1505 (1973).
- 21) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **16**, 4467 (1975); K. Sonogashira, In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P. J. Stang, eds. Wiley-VCH, New York, Chapter 5, 1998
- 22) 例えば、S. L. Buchwald, K. Fugami, T. Hiyama, M. Kosugi, M. Miura, N. Miyaoura, A. R. Muci, M. Nomura, E. Shirakawa, K. Tamao, N. Miyaoura, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide, Topics in Current Chemistry*, Springer, 2002; Y. Nishihara, *Applied Cross-Coupling Reactions, Series Lecture in Notes in Chemistry No.80*, Springer, 2013; A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol 1*, Wiley, 2008; C. Bolm eds, *JACS Select #15, Cross-Coupling Reactions*, American Chemical Society, 2012; ブレコビン、クロスカップリング反応—基礎と産業応、シーエムシー、2010