

ポストクロスカップリング時代の炭素-炭素結合形成反応—— 安定結合をいかに活性化するか

中央大学研究開発機構 檜山爲次郎

1. はじめに

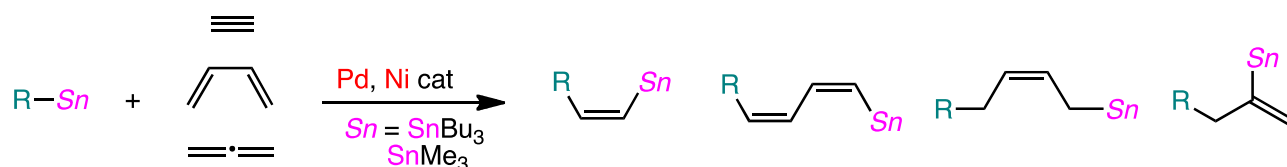
2010年のノーベル化学賞がRichard Heck, 鈴木 章, 根岸英一の3教授に授与されたクロス(交差)カップリング反応は, 古典的な求核置換が困難な sp^2 炭素や sp 炭素での求核置換を可能にし, これらの炭素を含む π 電子共役系を直截結合して構築する手法として, これまで医農薬や有機材料の創製に多大な貢献をした. クロスカップリング反応では, π 電子系的一方を有機金属化合物で官能基化し, 他方にハロゲンなどの脱離基を予め導入しておく. こうすれば, カップリング生成物の結合位置と立体配置が設計図どおりになる. いわばレゴを組み立てるのと同様, 生成物の結合の位置と立体化学の予見性がクロスカップリング反応の最大の特徴である. そのうえ亜鉛やホウ素さらにはケイ素のような比較的安定で官能基選択性の高い金属化合物が使えて, 多くの薬品会社がこれら有機金属化合物を予め調製して市販できるようになったことも, ポピュラーになった理由の一つである.

ところが, 予め金属やハロゲンを導入して官能基化しておく必要があるため, そのための工程数は必然的に増えてしまう. さらに, 使用済金属残渣をどう回収して廃棄するかが問題となる. この点, ケイ素は最も望ましい特性をもっている. 最近開発したHOMSi反応剤¹を使えば, ケイ素部の回収再使用ができるようになったが, 予め官能基化しておく手間は依然として省けない.

これに対し, 通常は安定なC-C結合やC-H結合を活性化して原子効率100%すなわち廃棄物を伴わずに新たなC-C結合を形成する実用的新手法が望まれて, 各所で研究対象になっている. 茶谷直人教授(阪大)を代表とする新学術領域研究チームも発足している. この講演では, われわれの最新の成果を紹介する.

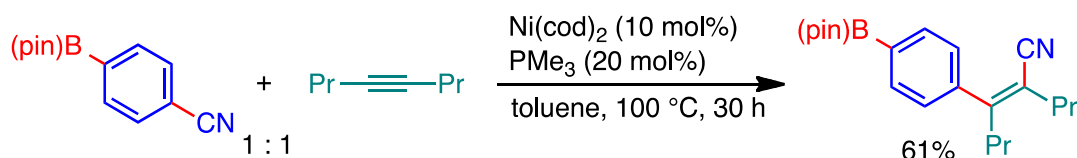
2. カルボスタニル化反応

平成9年京都大学に移ってみると, 白川英二博士(現京大院理)と吉田拓人君(現広大院工)が有機スズ化合物のクロスカップリング反応の機構を研究していた. 彼らは, アルキニルスズのクロスカップリングでは触媒Pd(0)がC-Sn結合に酸化的付加を経由する新規反応機構を考える必要があると提案してきた. 半信半疑で, もしこの作業仮説が正しいならば, 新合成反応が創出できるだろうと考えた. たとえば, 不飽和基質を共存させておけば, これが仮想中間体にあるC-Pd-SnのうちC-Pd結合に挿入したのち還元的脱離をして, 結果的にはC-Sn結合に不飽和基質が挿入したことになり, カルボスタニル化反応²が実現するのではないかと考えた. 幸運にも, これは期待どおりの結果になった. 当然ながらC-Si結合への酸化的付加もずいぶん検討したが, 残念ながら, いまだに成功していない.

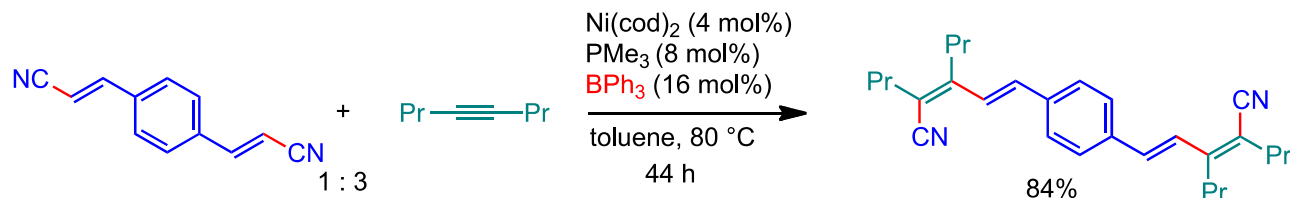


3. カルボシアノ化反応

中尾佳亮君が2002年4月に助手になり、しばらくすると学生時代に雑誌会でとりあげたC-CN結合へのニッケルの酸化的付加を利用する研究をしたいと申し出てきた。カルボスタニル化の経験があるので、ベンズニトリルで同じことをやれば二匹目のどじょうが狙えるぞと返答しておいたところ、1ヶ月後にはなんとかなりそうだとの返事が返ってきた。新反応だから、生成物の構造決定に特に慎重を期したが、間違いなかった。これがカルボシアノ化反応³誕生の経緯である。次例のようにホウ素官能基があっても邪魔をしない。



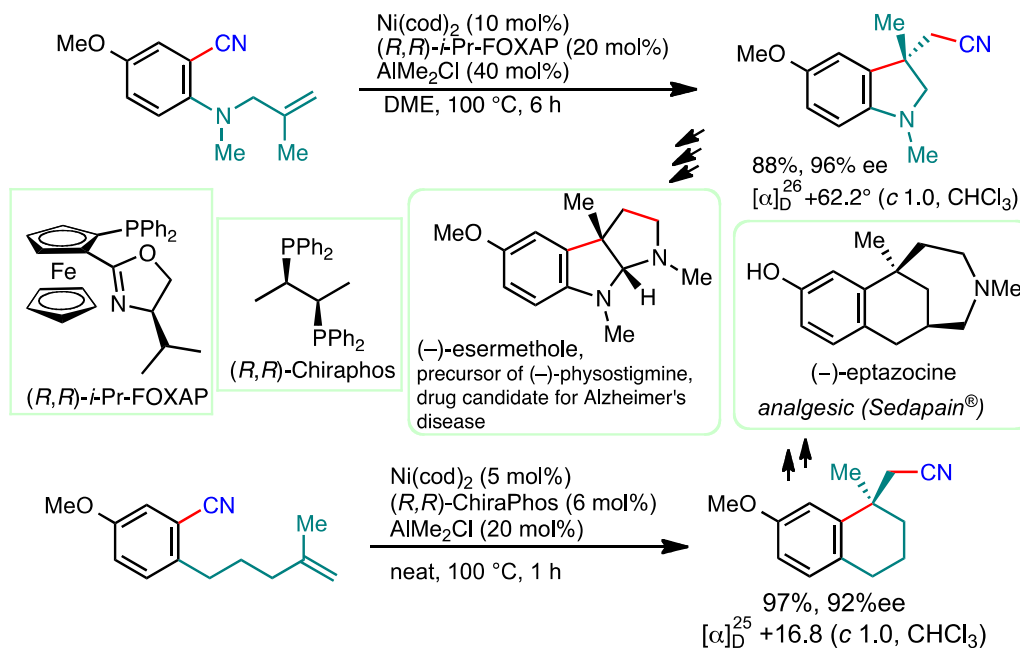
安定なC-C結合の活性化・切断を利用するわけで、まさにポスト・クロスカップリング時代の先頭をゆく反応である。のちに、適当なルイス酸を使うと、アルケンニトリルは言うに及ばず、いろいろなニトリル類のC-CN結合が切断できること、アルキン、アレンやアルケンも挿入することがわかった。



偶然ながらアセトニトリル中での反応の際にCH₃-CN結合すら切断して、アセチレンにメチル基とシアノ基をシス付加させることを観察した。これはトルエン中で当量反応させても達成できた。プロパンニトリルではβ-水素脱離が起こっていることが明白であるが、一応目的物が単離できる。しかしブタンニトリルになると、この副反応が著しくなる。そこで、β位にヘテロ元素を予め置換しておく、分子内キレートをつくって、円滑にアルキルシアノ化が起こることがわかった。

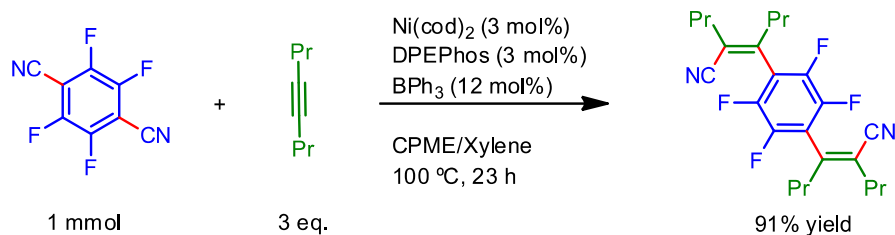


さらに、アルケンの分子内カルボシアノ化では高度な不斉合成が実現でき、生物活性な標的化合物の合成に使える。



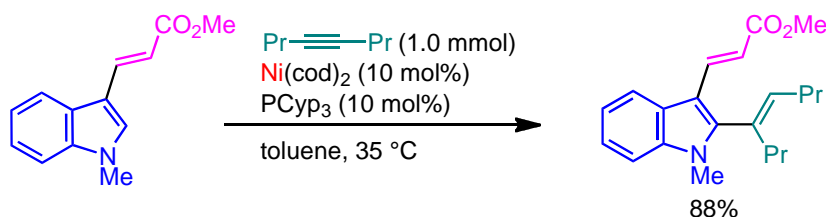
学内外の専門家と共同研究の結果、反応機構について理論化学的あるいは錯体化学的に確実な情報を得ることができた。いまでは揺るぎない新合成反応になっている。

中央大学に2010年4月に移ってから、ポリフルオロアレーンニトリルではC-CN結合への酸化的付加がベンズニトリルにくらべて格段に速いことを明らかにしている。⁴

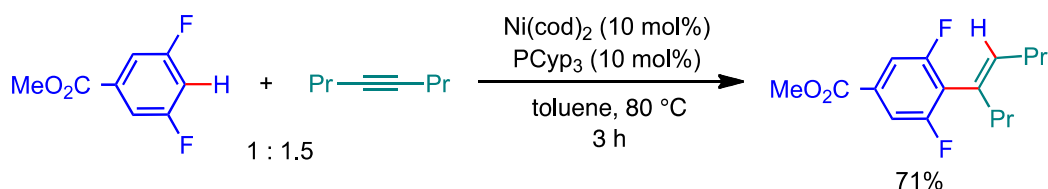


4. ヒドロ（ヘテロ）アリール化反応

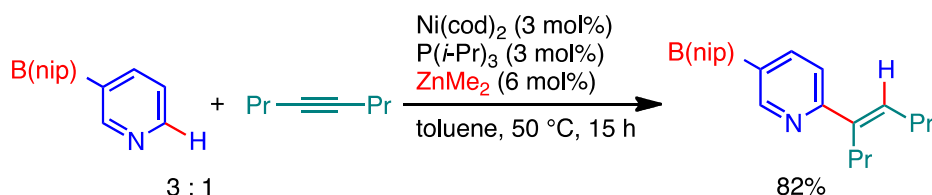
1-メトキシカルボニル-3-シアノインドールのカルボシアノ化を調べたところ、2位 C-H結合がニッケルによって活性化・切断されてアルキンが挿入した生成物がわずかに得られることに気づき、窒素の保護基と配位子を最適化した結果、アルキンの位置選択的ヒドロヘテロアリール化反応⁵の実用的方法を見つけた。



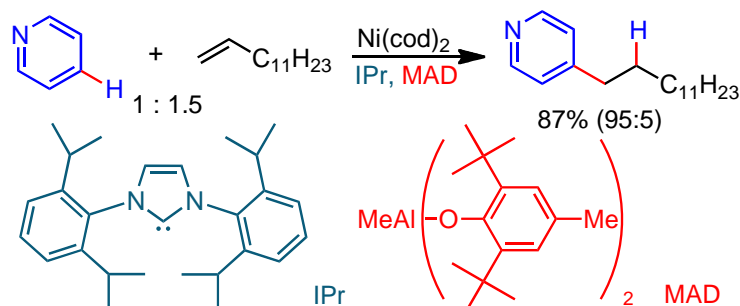
インドール以外にも、いろいろな5員環ヘテロ環化合物、ポリフルオロベンゼンのC-H結合にアルキンが挿入した生成物が得られる。



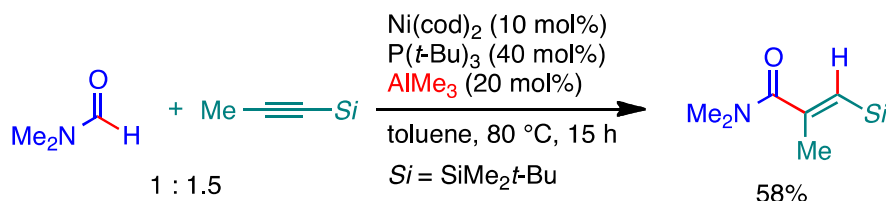
そのうちLewis酸添加効果が著しいことが判明して、有機アルミニウムやホウ素、亜鉛化合物を適宜使うと、いろいろなヘテロ環芳香族化合物のヒドロヘテロアリール化が実現できた。たとえば、ピリジンにNi(0)とMe₃AlをP(Cyp)₃とともに用いると、2位が活性化されて、アルキンが挿入する。



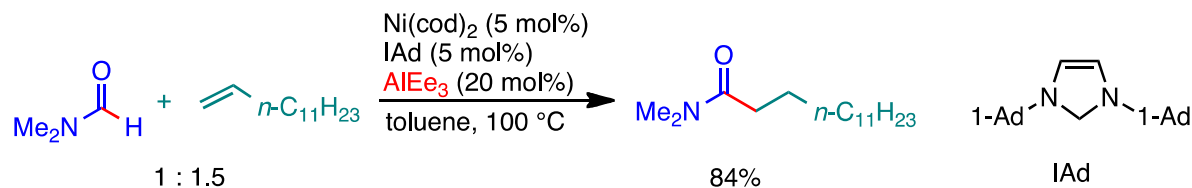
これに対し、嵩高いカルベン配位子 IPr と MAD を協働触媒として用いると、ピリジンの4位の炭素-水素結合が選択的に活性化されて、共存する末端オレフィンでピリジンを位置選択的にアルキル化できる。もともとピリジンのFriedel-Crafts反応は起こりにくいというえ、無置換ピリジンでの4位選択的な反応があまりないので、極めてユニークな選択性をもつ合成法になる。次式中括弧内はノルマル：イソ比である。



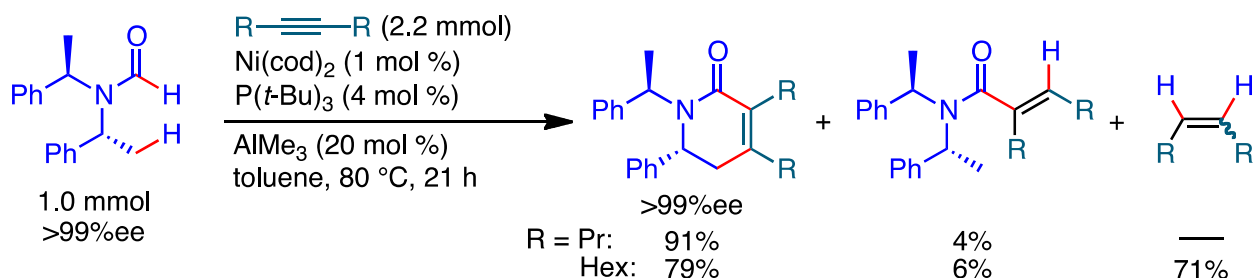
同様の反応をDMFで行なえば、ホルミルのC-H結合が活性化をうけてアルキンやアルケンのヒドロカルバモイル化を達成できる。直鎖型が優先するので、二酸化炭素や一酸化炭素を使わなくても炭素一つ伸ばさせる反応が実現できたことになる。



嵩高いNHC配位子の一種であるIAdを使うと、1-アルケンへDMFが付加して、1炭素増炭したカルボン酸アミドが生成する。ヒドロホルミル化と比べて、位置選択性が高く、一酸化炭素を使わなくてすむ点に特徴がある。嵩高いカルベン配位子は、β-水素脱離よりも還元的脱離を促進しているので、円滑な反応がおこったと考えている。



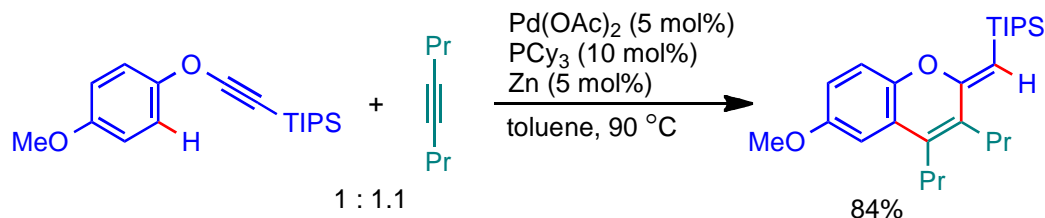
いっぽう、アミドのほうに嵩高いフェネチル基が二つ窒素に置換したホルムアミドでは、メチルの C-H 活性化を伴う酸化的付加環化がおこることがわかった。



ルイス酸性を示す有機典型金属化合物と低原子価遷移金属錯体の両者を協働触媒として適宜組み合わせると、これまで実現できなかった新反応を実現できることが次第にわかってきた。今後の発展をおおいに期待している。

5. アルキニルアリアルエーテルと内部アセチレンとの付加環化反応⁶

以上はヘテロ原子とルイス酸との錯体形成がトリガーになって C-H 活性化が達成できたが、アルキニルアリアルエーテルの炭素-炭素三重結合が触媒パラジウムの配位性基として働いてオルト C-H 結合を活性化し、アセチレンとの付加環化反応をすることが最近わかった。



謝辞：これらの研究は中尾佳亮博士（京都大学工学研究科講師）を中心とするチームによって実現した。京大を定年退職した現在は、南 安規博士（中央大学研究開発機構助教）と学生5名とともに新しい反応開発に尽力している。引用論文に名前のある諸君の献身的な努力に感謝している。さらに、京都大学・中央大学ならびに文科省からの研究費支援に感謝したい。

参考文献

- Hiyama, T.; Shirakawa, E. *Topics in Current Chem.*, **2002**, 219, 62-85; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 58-61; Nakao, Y.; Imanaka, H.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6952-6953; Nakao, Y.; Sahoo, A. K.; Yada, A.; Chen, J.; Hiyama, T. *Sci. Tech. Adv. Mater.*, **2006**, 7, 536-543; Nakao, Y.; Yukawa, T.; Hirata, Y.; Oda, S.; Satoh, J.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128,

- 7116-7117; Nakao, Y.; Imanaka, H.; Chen, J.; Yada, A.; Hiyama T. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *692*, 585-603; Nakao, Y.; Sahoo, A. K.; Imanaka, H.; Yada, A.; Hiyama, T. *Pure Appl. Chem.*, **2006**, *78*, 435-440; Nakao, Y.; Ebata, S.; Chen, J.; Imanaka, H.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 606-607; Shintani, R.; Ichikawa, Y.; Hayashi, T.; Chen, J.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4643-4645; Nakao, Y.; Chen, J.; Imanaka, H.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Duan, W.-L.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9137-9143; Nakao, Y.; Chen, J.; Tanaka, M.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11694-11695; Nakao, Y.; Takeda, M.; Chen, J.; Hiyama, T.; Ichikawa, Y.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 290-291; Sugiyama, A.; Ohinishi, Y.; Nakaoka, M.; Nakao, Y.; Sato, H.; Sakaki, S.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12975-12985; Nakao, Y.; Takeda, M.; Matsumoto, T.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4447-4450; Tang, Shi; Takeda, M.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 307-309.
2. Shirakawa, E.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2002**, *75*, 1435-1450; Shirakawa, E.; Hiyama, T. *J. Organometal. Chem.*, **2002**, *653*, 114-121; Shirakawa, E.; Yamamoto, Y.; Nakao, Y.; Oda, S.; Tsuchimoto, T.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3448-3451; Nakao, Y.; Shirakawa, E.; Tsuchimoto, T.; Hiyama, T. *J. Organometal. Chem.*, **2004**, *689*, 3701-3721; Nakao, Y.; Hirata, Y.; Ishihara, S.; Oda, S.; Yukawa, T.; Shirakawa, E.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15650-15651; Nakao, Y.; Satoh, J.; Shirakawa, E.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2271-2274.
 3. Nakao, Y.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13904-13905; Nakao, Y.; Hirata, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7420-7421; Nakao, Y.; Oda, S.; Yada, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7567-7576; Nakao, Y.; Yada, A.; Ebata, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428-2429; Nakao, Y.; Hirata, Y.; Tanaka, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 385-387; Nakao, Y.; Ebata, S.; Yada, A.; Hiyama, T. Ikawa, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12874-12875; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Pure Appl. Chem.*, **2008**, *80*, 1097-1107; Hirata, Y.; Inui, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6624-6631; Hirata, Y.; Tanaka, M.; Yada, A.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5037-5050; Yada, A.; Yukawa, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **2009**, 3931-3933; Ohnishi, Y.; Nakao, Y.; Sato, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Sakaki, S. *Organometallics*, **2009**, *28*, 2583-2594; Hirata, Y.; Yukawa, T.; Kashiwara, N.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10964-10973; Nakao, Y.; Yada, A.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10024-10026; Hirata, Y.; Yada, A.; Morita, E.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10070-10077; Yada, A.; Yukawa, T.; Idei, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 619-634; Yada, A.; Ebata, S.; Idei, H.; Zhang, Di; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83* (10), 1170-1184.
 4. Minami, Y.; Yoshiyasu, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T. submitted.
 5. Kanyiva, K. S.; Nakao, Y.; Hiyama T. *Heterocycles* **2007**, *72*, 677-680; Kanyiva, K. S.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872-8874; Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2448-2449; Nakao, Y.; Kashiwara, N.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16170-16171; Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *131*, 5070-5071; Kanyiva, K. S.; Löbermann, F.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3463-3466; Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15996-15997; Nakao, Y.; Kashiwara, N.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4451-4454; Kanyiva, K. S.; Kashiwara, N.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10483-10494; Nakao, Y.; Yamada, Y.; Kashiwara, N.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666-13668; Nakao, Y.; Morita, E.; Idei, H.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3264-3267; Miyazaki, Y.; Yamada, Y.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* in press.
 6. Minami, Y.; Shiraishi Y.; Yamada, K.; Hiyama, T. submitted.