

パラジウム触媒とクロスカップリング反応の魅力（解説）

東京工業大学名誉教授 辻 二郎・九州大学教授 永島英夫

1. はじめに

2010年のノーベル化学賞は、Richard F. Heck, 根岸英一, 鈴木章の3氏に,” for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis” という受賞理由で贈られた。今回の受賞のキーワードは「パラジウム触媒」と「クロスカップリング」であり、多くの日本人研究者がこの分野で画期的な研究を世に出してきた。また、ノーベル賞は人類の福祉と未来に貢献する科学技術を受賞対象としているが、研究成果の新規性、独創性に加え、広く社会の発展に貢献する波及効果としては、機能性有機材料や医薬品を合成する反応として大学等の研究機関や企業での開発研究、実用プロセスでの利用が評価されている。この広範囲にわたる化学を短い時間でまとめるのは困難であるが、本シンポジウムでは、まず、パラジウムを用いる触媒反応とクロスカップリング反応の魅力について、基礎研究の立場からの概説を本解説でおこない、その応用例として、企業からのプロセス紹介をおこなう。この化学を理解していただくきっかけとなれば幸いである。

2. パラジウム触媒反応の特徴

パラジウム触媒とクロスカップリング反応を理解するには、周期表の元素の特徴を理解する必要がある (Fig. 1)。パラジウムはニッケル、白金とともに10族遷移元素であり、また、金属としては容易に錆びないことから、白金や金とともに貴金属に分類されている。しかしながら、その優れた触媒作用を生む特性として、パラジウム塩やパラジウム錯体は条件により容易に酸化または還元を受ける点があげられる。パラジウムは、Pd(0)とPd(II)の酸化状態が一般的であるが、容易な酸化還元反応の特徴を示す典型的な反応は、1958年に確立され、工業プロセスとして用いられたWackerProcessである¹⁾。Wacker ProcessはScheme 1に示すように3つの素反応過程で説明される。第1段階はエチレンと水からアセトアルデヒドができる反応であり、この過程でPd(II)がPd(0)に還元される。驚くべきことに、ここで生じたPd(0)は卑金属であるCu(II)により酸化され、Pd(II)が再生する。生じたCu(I)は酸

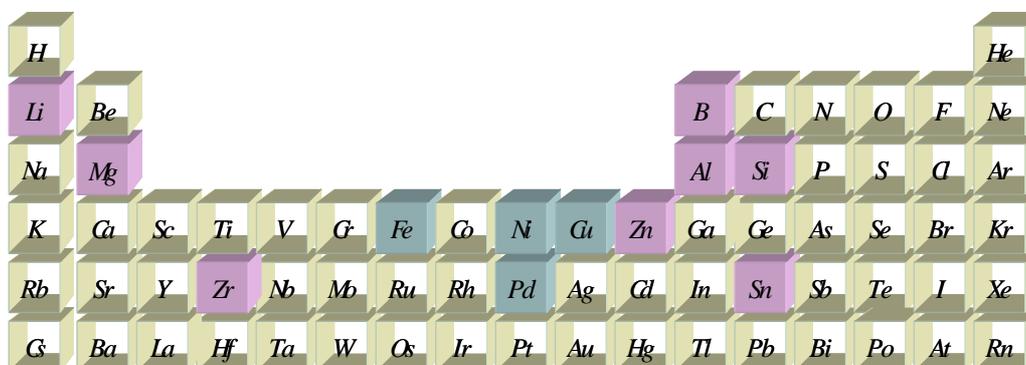
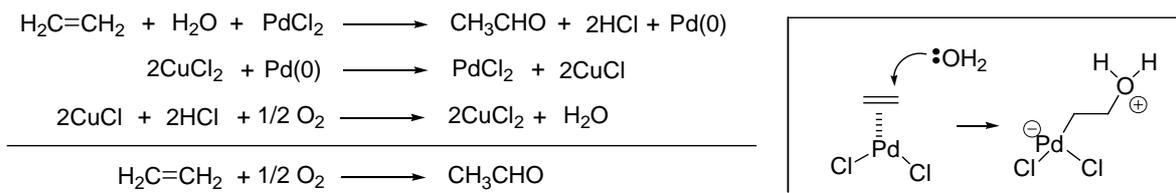


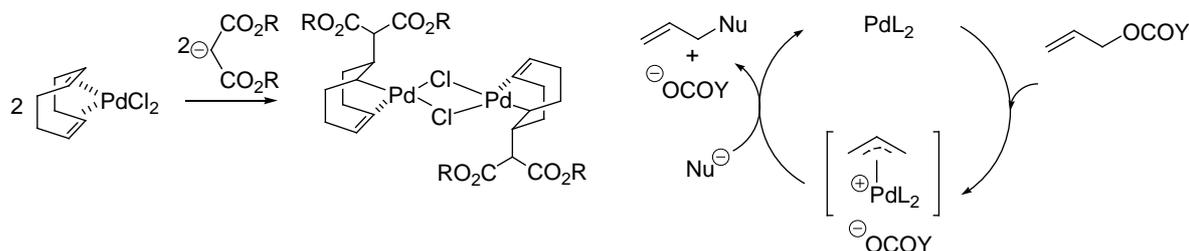
Fig.1 周期表



Scheme 1. Wacker 酸化

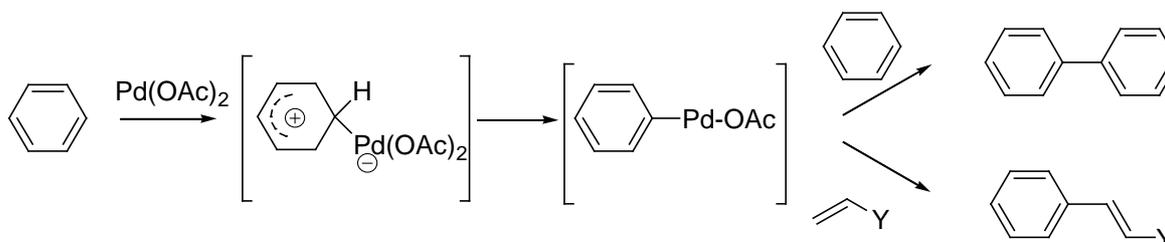
性条件下で酸素酸化されて Cu(II)が再生するため、これら 3 つの過程は最終的に、Pd(II)も Cu(II)も触媒として働き、エチレンと酸素からアセトアルデヒドが生成する反応のみが化学反応式として記述される。

この酸化反応の第一段階では、Pd(II)にエチレンが配位し、水が配位エチレンに求核攻撃を起こす。一方、得られた” $\beta\text{-HOCH}_2\text{CH}_2\text{PdCl}$ ”は後述する β -水素脱離反応を経由して、アセトアルデヒド、塩酸、Pd(0)が生成する。前者はパラジウムに配位した炭素-炭素二重結合には、種々の求核剤が反応することを示唆しており、最初の炭素求核剤の反応は辻により報告され²⁾、のち、 η^3 -アリル中間体を経由する触媒反応である、辻-Trost 反応へと展開している。ブタジエンを求核剤の存在下で Pd(0)触媒で処理すると、ビス η^3 -アリル中間体への求核反応を経由してブタジエンテロマーが生じる。クラレにより、それを応用した工業プロセスが確立している。



Scheme2. 配位炭素-炭素二重結合への炭素求核剤の付加反応 (左) と辻-Trost 反応 (右)

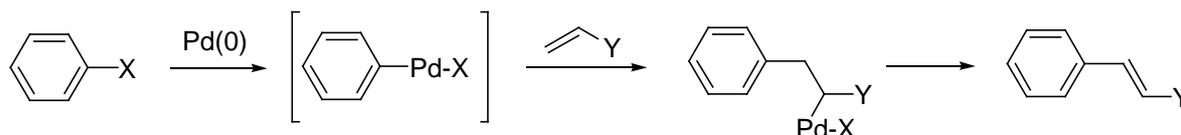
一方、この炭素-炭素二重結合の Pd(II)による酸化反応を芳香族化合物の酸化反応に拡張したのが、Scheme3 に示すビアリールカップリングと芳香族化合物とアルケンの酸化的クロスカップリング反応である。反応はベンゼンと Pd(OAc)₂から”Ph-Pd-OAc”種が生成すると考えると理解しやすく、もう 1 分子のベンゼンが反応するとビフェニルと Pd(0)が生成



Scheme 3. ビアリールカップリングと守谷・藤原反応

する。この反応は、宇部興産により工業化されている。Ph-Pd-OAc の炭素-Pd 結合へは、容易に炭素-炭素二重結合が挿入する。生成した PhCH₂CH(R)PdOAc は、β-水素脱離反応によりスチレン誘導體と AcOH, Pd(0)へと変換される(守谷・藤原反応)³。この2つの反応とともに、酸素や過酸化物のような適切な酸化剤の存在下では、Pdを触媒量用いれば反応を達成することができる。

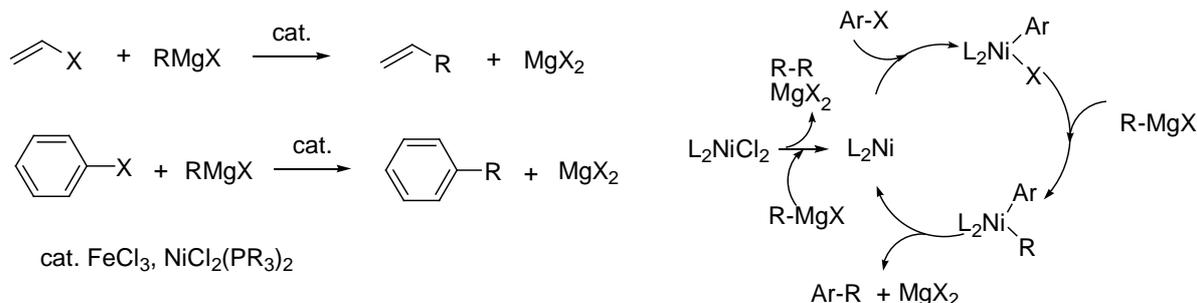
これらの反応では、Pd(II)による有機化合物の酸化反応が容易に起こることに特徴がある。Pd(0)種はこれらの例では、酸化反応により生成する化学種であり、適当な酸化剤によりPd(II)への再酸化をおこして触媒反応を形成する。興味深いことに、Pd(0)はハロゲン化ビニルやハロゲン化アリールでも容易に酸化される。反応はPd(0)の炭素-ハロゲン結合間への挿入であり、酸化の結果、炭素とハロゲンがPdに付加することから、酸化的付加反応と呼ばれる。酸化的付加体であるAr-Pd-Xの炭素-Pd結合は、アルケンとの挿入反応に活性であり、守谷・藤原反応と同様にスチレン誘導體を与える。このような、ハロゲン化ビニルやハロゲン化アリールをPd(0)種で活性化し、アルケンと反応してジエンあるいはスチレン誘導體を与える反応が、溝呂木・Heck反応である⁴。2種類の芳香族あるいはアルケン系炭化水素種がカップリングするという意味で、広い意味でのクロスカップリング反応と考えることができるこの反応は、日本とアメリカでほぼ同時に発見されている。



Scheme 4. Mizoroki-Heck 反応 (反応式と触媒サイクル)

3. クロスカップリング反応の発見と展開

クロスカップリング反応は古くから銅を用いた反応が検討されてきたが、1970年前後にKochi による鉄触媒を用いた臭化ビニルとグリニャール試薬とのカップリング反応⁵、玉尾・熊田⁶、および、Corriu⁷が同時に報告した、ニッケル触媒を用いるハロゲン化アリールとグリニャール試薬とのカップリング反応が報告され、大きく発展する契機となった。とくに熊田・玉尾・Corriu 反応は、通常の方法では数段階を必要とするアルキルベンゼン類の合成が可能であるだけでなく、中間体にホスフィンが配位したニッケル種が中間体であるために、不斉ホスフィン配位子を用いると不斉クロスカップリング反応も可能となる



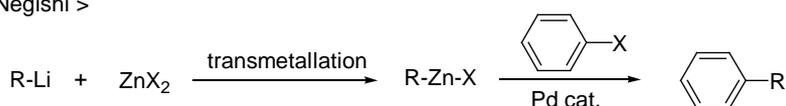
Scheme 5. Kochi の鉄カップリング, 玉尾・熊田・Corriu の Ni カップリング反応

特徴を持っている。

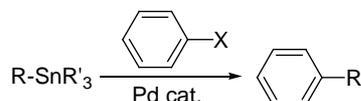
Heck 反応と同様に、反応の第一段階は、触媒として用いた Ni (II)ホスフィン錯体がグリニャール試薬により還元されて生じる Ni (0)L₂(L = ホスフィン配位子)種へのハロゲン化アールの酸化的付加反応である。生じた Ar-Ni-X(L₂)種の Ni-X結合がグリニャール試薬 R-MgX と反応して、Ar-Ni-R(L₂)種となり、Ar-R が還元的脱離反応により遊離して Ni (0)L₂を再生することにより触媒サイクルが成立する。この触媒反応の発見には、山本明夫らによるニッケルジアルキル錯体からの還元的脱離反応の研究が大きな影響を与えている⁸⁾。また、クロスカップリング反応がパラジウムでも同様に進行することは、村橋らによる研究で明らかとなっており⁹⁾、黎明期のクロスカップリング反応の日本の寄与は極めて大きい。

反応機構の上での溝呂木・Heck 反応と熊田・玉尾・Corriu 反応の違いは、酸化的付加体からアルケンの挿入が起こるか、あるいは、求核剤との反応が起こるか、である。後者においては、求核剤として用いる有機典型元素化合物の性質が反応に大きな影響を与えることから、周期表上の元素の拡張を目指した研究が活発におこなわれた。その1つが根岸博士の有機アルミニウム化合物¹⁰⁾や有機亜鉛化合物¹¹⁾、遷移金属ではあるが有機ジルコニウム化合物¹²⁾であり、とくに、有機亜鉛化合物が有機リチウム化合物等の求核剤と反応系内で亜鉛の塩を反応させて生成する手法がしばしば用いられることから、「トランスメタル化」と呼ばれる、金属種の交換反応の化学が生まれた。もう1つの方向性が、安定に単離できる有機典型元素化合物の利用であり、鈴木・宮浦カップリングとして有名な有機ホウ素化合物¹³⁾、右田・小杉と Stille により開発された有機スズ化合物¹⁴⁾、さらには、玉尾と檜山により有機ケイ素化合物¹⁵⁾が、現在では求核剤として用いることができるようになっている。末端アルキンの炭素上のプロトンは酸性であるが、塩基性条件下で反応系内でこのプロトンを銅(I)種に変換することで、求核剤としての利用が可能となる。アルキンとハロゲン化アールのクロスカップリングは菌頭反応として有名である¹⁶⁾。

< Negishi >

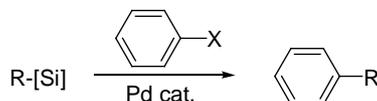


< Migita-Kosugi-Stille >



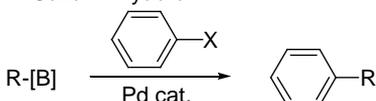
R' = alkyl

< Tamao-Hiyama >



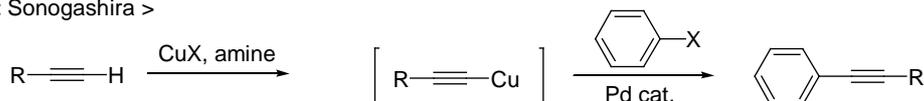
[Si] = SiF₅²⁻, SiF₃
[Si] = SiR'₃ or Si(OR)₃ / F⁻ or RO⁻

< Suzuki-Miyaura >



[B] = B(OH)₂, B(OR)₂, BF₃K...

< Sonogashira >

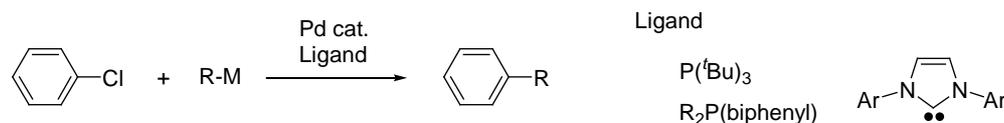


Scheme 6. 根岸反応とトランスメタル化, 右田・小杉・Stille 反応, ケイ素によるカップリング反応, 鈴木・宮浦カップリング反応, 菌頭反応

これらの安定な有機典型元素求核剤は、アリールあるいはビニル誘導体が主として用いられるが、当然ながら反応性は有機リチウム化合物やグリニャール試薬と比較して悪く、これらの安定な有機典型元素化合物のカップリング反応には、パラジウム触媒の利用が極めて重要である。その鍵として考えられるのが、II 価の金属触媒前駆体を有機典型元素化合物で還元して活性種である 0 価種を作るステップと、酸化的付加体の金属-ハロゲン結合のアリールあるいはビニル求核剤による置換反応のステップである。パラジウムは酸化還元が容易である性質を利用して、安定で単離・保存ができる Pd(0) 触媒前駆体を合成することができる。同様に、とくに、有機ホウ素化合物も、アルキンのヒドロホウ素化、トランスメタル化等で容易に合成でき、安定に単離して長期保存可能である。このような性質から、触媒として用いるパラジウム種も、求核剤として用いる有機ホウ素化合物も、ともに、多くの化合物が市販品として入手しうる。これは有機合成化学の深い専門的な知識、手法の習熟がなくても、多くのクロスカップリング生成物を作り出すことができることにつながる。とくに、ビアリールやスチリル誘導体は、 π 共役系を形成するために、電子材料や光学材料としての性質に期待がもたれ、また、医農薬の部分構造にも含まれる。鈴木・宮浦カップリングが広く世界に受け入れられ、用いられている理由がここにあり、ニッケルから、0 価錯体取り扱いやすいパラジウムへのシフト、グリニャール試薬や有機リチウム化合物から安定で市販品が入手できる有機ホウ素化合物へのシフトは、電子材料、光学材料等の普段有機化学に深く接することのない研究者にも、クロスカップリング反応が受け入れられ、科学技術の発展に大きな進展を与えた理由である。その応用の代表的な例は、JNC (旧・チソ) の研究者たちの液晶用ビアリール合成に見ることができる。

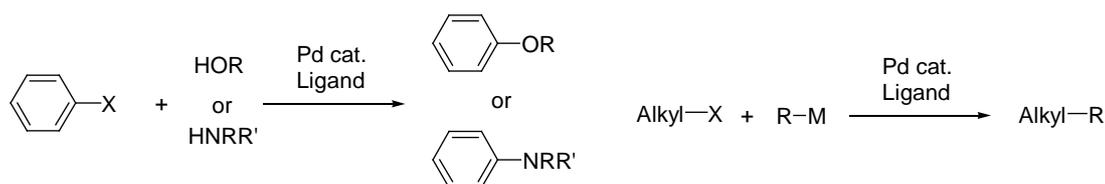
4. おわりに～その後の展開と展望

パラジウム触媒を用いるクロスカップリング反応は、1970 年～80 年代の黎明期に以上のような画期的な発見が続いたが、その後、反応機構の理解が進んだことから当初未解決であった多くの問題が解決し、かつ、新しい反応の開発へとつながっている。代表例の 1 つは、高活性パラジウム触媒を実現する支持配位子の開発である。Pd(0) 種の酸化的付加反応に対するハロベンゼンの反応性は、 $\text{Ar-Cl} \ll \text{Ar-Br} < \text{Ar-I}$ である。一方、クロスカップリングを工業的に利用する際には、コスト面でクロロベンゼン類の利用が必須となる。このブレイクスルーとして、日本の東ソーの研究者により、 $\text{P}(\text{tBu})_3$ が優れた配位子となることが発見され、実用化への道筋がつけられた。この配位子の有用性は、ビフェニル合成を中心としたクロスカップリング反応や溝呂木-Heck 反応において、Fu らにより広い汎用性が実証され¹⁷⁾、さらに、Buchwald¹⁸⁾ のビフェニル系ホスフィンや、Herrman¹⁹⁾、Nolan²⁰⁾ らのイミダゾリウムカルベン配位子の優れた特性が報告されている。



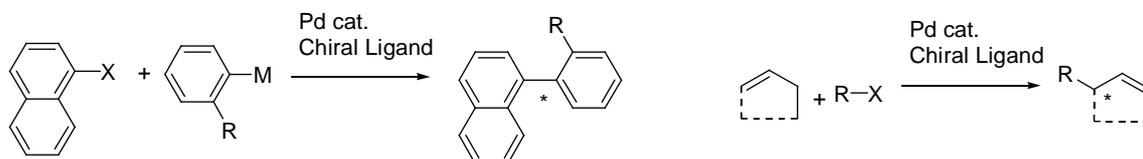
Scheme 7. 塩化アリールとのクロスカップリング

これらの配位子を用いた活性パラジウム触媒の開発と並行して、クロスカップリングの化学は、炭素-炭素結合生成反応から、炭素-酸素²¹⁾、炭素-チッ素結合²²⁾生成反応へとその応用性が拡大した。クロスカップリング反応に用いられるハロベンゼンやハロゲン化ビニルは、 sp^2 -炭素とハロゲンとの結合を持っており、有機化学で一般的な求核置換反応はおこさない。このため、これらとアルコキシドやアミンとの反応は従来の手法では不可能であったが、嵩高い配位子を持つ高活性なパラジウム触媒を用いることにより、実用的なレベルでの合成法が確立した。東ソーの研究者らにより、実用化検討がおこなわれている。嵩高い配位子をもつパラジウム種は、触媒サイクルの最終段階である還元的脱離反応を促進する。この性質を利用して、従来困難であった sp^3 -炭素とハロゲンとの結合を持つハロアルカンと求核剤のカップリング反応も可能となった²³⁾。



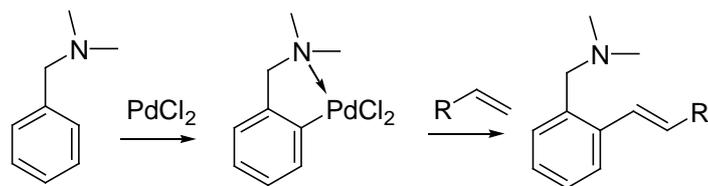
Scheme 8. エーテル化、アミノ化、アルキル化

野依らの優れた研究がノーベル化学賞に輝いているキラルな金属触媒を用いる不斉合成反応への展開も、不斉ホスフィン配位子を持つパラジウム触媒を用いることにより、玉尾・熊田反応²⁴⁾や鈴木・宮浦反応²⁵⁾、溝呂木-Heck反応²⁶⁾において実現している。



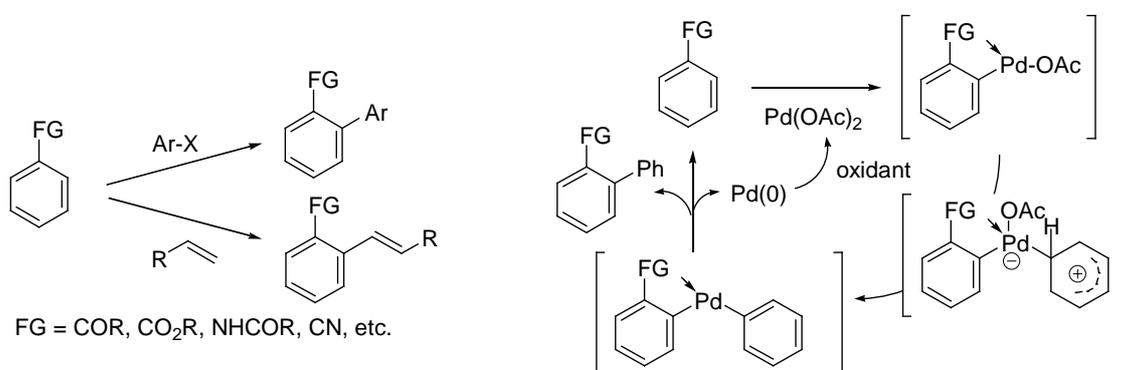
Scheme 9. 不斉カップリング

クロスカップリング反応には、通常ハロベンゼンが用いられ、炭素-ハロゲン結合が、炭素-炭素結合や炭素-酸素、炭素-チッ素結合へと変換される。ハロベンゼン以外に、フェノールのトリフルオロメタンスルホン酸エステルの炭素-酸素結合の活性化を経由する反応もよく利用される。活性化する結合と言う点で画期的な展開は、炭素-水素結合の活性化を利用したクロスカップリング反応である。この化学は1969年に報告されたベンジルアミンのオルトメタレーションによるアリールパラジウム錯体の合成（オルトパラデーション）と、スチレンとのカップリング反応を開始点にし²⁷⁾ (Scheme 10)、ベンゼン環上の置換基の配位効果を利用してオルト位に金属を導入する反応として、ルテニウム等の他の金属ですぐれた触媒反応を生んでいる²⁸⁾。



Scheme 10. パラダサイクルとスチレンとのカップリング

一方、オルトパラデーションで生じたアリールパラジウム中間体は、スチレンだけでなく、一酸化炭素、ハロベンゼン等多様な化合物と反応する。中でも興味深い反応は、ベンゼンのC-H結合の活性化を伴う反応であり、Scheme11に示すように、守谷・藤原反応と類似の反応機構を経由して酸化的カップリング反応が実現している²⁹⁾。



Scheme11 配向基によるオルトパラデーションとそれを利用した触媒的変換

パラジウムは稀少金属である欠点を持っているが、有機合成化学者にとって取り扱いが容易な金属である。本稿に述べて来たように、反応設計や触媒設計に役立つ反応機構の理解も進んでいる。この2つのパラジウムの特徴は、多くの有機化学者を刺激し、多様なパラジウム触媒反応を生んでいる。一方、クロスカップリング反応は、古典的な有機反応である求電子置換反応と比較して温和な条件で進行し、反応選択性にも優れた芳香族化合物の化学変換を容易に達成する。パラジウム触媒とクロスカップリング反応の相乗効果は、特に、鈴木・宮浦反応においては長期保存可能で取り扱い容易な有機ホウ素化合物の利用へと、「誰にでも使える」クロスカップリング反応が有機合成化学の枠を大きく超えて、世界中の科学者に受け入れられた、と考えることができる。今後も、これらの特性を踏まえて、新しい合成方法論や機能性有機化合物の合成等に多くの画期的な発見が期待される。

<参考文献>

1. J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Ruttiger, H. Kojer, *Angew. Chem.*, **1959**, *71*, 176.
2. J. Tsuji, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3275.
3. a). Moritani and Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 1119. b) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7166.

4. a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581. b) R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320.
5. M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1487.
6. K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4347.
7. R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chemm. Commun.*, **1972**, 144.
8. M. Uchino, A. Yamamoto, S. Ikeda, *J. Organomet. Chem.*, **1970**, *24*, C63.
9. M. Yamamura, I. Moritani, S. Murahashi *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *91*, C39.
10. E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc., Chemm. Commun.*, **1976**, 596.
11. E. Negishi, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1823.
12. E. Negishi, D. E. van Horn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3168.
13. N. Miyauro, A. Suzuki *J. Chem. Soc., Chemm. Commun.*, **1979**, 866.
14. M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.*, **1977**, *6*, 301. b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3636.
15. a) J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida, M. Kumada, *Organometallics*, **1982**, *1*, 542. b) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 918.
16. K. Sonogashira, Y. Toda, N. Hagiwara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 4467.
17. A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176.
18. D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9722.
19. W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2162.
20. J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9889.
21. a) R. A. Widenhofer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6787. b) G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 13109.
22. a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5969. b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1133.
23. M. R. Netherton, G. C. Fu, In *Topics in Organometallic Chemistry: Palladium in Organic Synthesis*; J. Tsuji, Ed.; Springer-Verlag: Germany: **2005**; pp 85-108.
24. 代表例 : T. Hayashi, K. Hayashizaki, T. Kiyoi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8153 .
25. 最近の報告例 : a) Xi. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11278. b) P. M. Lundin, G. C. Fu *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 11027.
26. a) Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4738. b) N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5846. c) F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1417.
27. J. Tsuji, *Acc. Chem. Res.*, **1969**, *2*, 144.
28. F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826.
29. a) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 174. b) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis*, **2008**, 3013. c) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 9792.