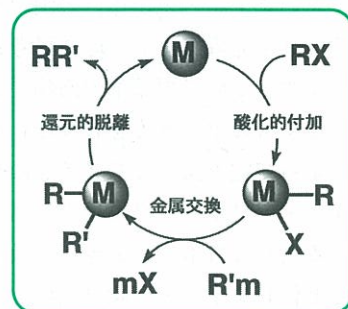


発見30年を迎えたクロスカップリング反応

Shigehiro YAMAGUCHI Kohei TAMAO

山口茂弘・玉尾皓平

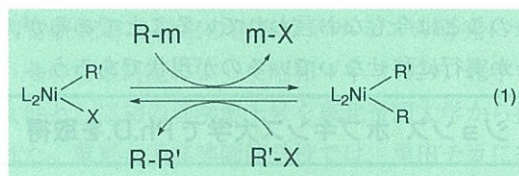
有機金属化合物と有機ハロゲン化合物との遷移金属触媒を用いた「クロスカップリング反応」は、最初の発見以来30年経った今日、複雑な構造を有する有機天然物や超分子、有機材料の合成など、有機合成の様々な局面において、不飽和炭素上での炭素-炭素結合形成反応としてなくてはならない合成技術となっている。発見30年を機に、これまでのこの反応の化学の発展をふり返るとともに、今後の展望について述べてみたい。



カット：遷移金属触媒クロスカップリング反応の典型的な触媒サイクル

1. はじめに

炭素-炭素結合は有機化合物の骨格をなすものであり、この結合を形成する反応は有機化学において最も重要なものとして位置づけることができる。有機合成化学の長い歴史をふり返ってみても、飽和炭化水素のような飽和 sp^3 炭素上での置換反応がせいぜい可能であっただけで、ベンゼン、エチレンやアセチレンのような不飽和 sp^2 あるいは sp 炭素において直に置換反応によって炭素-炭素結合をつくることは最も困難であるとされてきた。この常識を覆したのが、1972年、京大の玉尾、隅谷、熊田ら、及びフランス・モンペリエ大の Corriu らによって独立にほぼ同時期に報告された有機マグネシウム反応剤（グリニヤール試剤）と有機ハロゲン化合物とのニッケル触媒を用いた「クロスカップリング反応」の発見である（式1）¹⁾。その後、この反応を基に様々な有機金属試剤を用いたクロスカップリング反応が開発され、最初の発見より30年を経た今日²⁾、これらの反応は、不飽和炭素上での炭素-炭素結合形成反応として有機合成の様々な局面においてなくてはならない合成手段となっている。1990年以降の主な化学雑誌で、クロスカップリング反応を載せていないものはないといえるほどである。本稿では、



この反応がいかに発見され、いかに発展の途をたどってきたかをふり返るとともに、この化学の今後の展望について述べてみたい³⁾。

2. 発見、そして発展の歴史

クロスカップリング反応とは、前述のとおり、有機金属試剤と有機ハロゲン化合物とのカップリング反応である。ニッケル錯体やパラジウム錯体などの遷移金属触媒を用いることにより、芳香族あるいはオレフィンなどの sp^2 混成炭素に結合したハロゲン原子を求核性有機基で置換し炭素-炭素結合を形成することができる。一般にこの反応はカット図に示した触媒サイクルにより理解される。まず、有機ハロゲン化合物 RX が0価遷移金属 M^0 に酸化的付加して $R-M^II-X$ 錯体を生成した後、求核性有機基源である有機金属試剤 $R'm$ と金属交換反応を起こし $R-M^II-R'$ 錯体を生成し、最後に有機基の還元的脱離によりカップリング生成物

RR'を生成するとともに、0 価遷移金属 M⁰ が再生されるというものである。

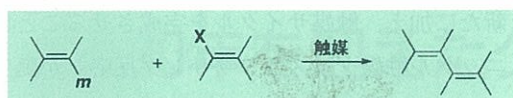
それではこのクロスカップリング反応はいかに発見、開発されてきたのだろうか？ その歴史を表1にまとめてみた。先に述べたグリニヤール試剤を用いた「ニッケル触媒クロスカップリング反応」はいきなり発見されたわけではない。それ以前にグリニヤール試剤と遷移金属塩との反応は Kharasch 反応として知られ、膨大な量の報告がなされていた。これを分子状遷移金属錯体を用いた均一系触媒反応とし、実用レベルの合成反応にまで向上させるきっかけとなったのが、当時東工大の山本明夫らの報告である。彼らは1970年、Ni(C₂H₅)₂(bpy)錯体がクロロベンゼンと反応すると、二つのエチル基が還元的脱離してブタンとなり、クロロベンゼンはニッケルに酸化的付加するということを報告した。この報告には、実はカット図で示した触媒サイクルのうち、還元的脱離と酸化的付加という3分の2の過程が含まれていたのである。これに、グリニヤール試剤を用いた金属交換過程というステッ

プを新たに加え、触媒サイクルを完成させることにより「ニッケル触媒クロスカップリング反応」が誕生したのである。ここで初めて分子触媒の概念が導入されたといえる。

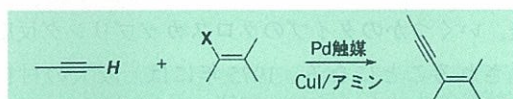
こうして発見された「ニッケル触媒クロスカップリング反応」の触媒サイクルがプロトタイプとなり、その後、いくつかのタイプのクロスカップリング反応が発見されることになる。1975年には、阪大の村橋らによって、パラジウム触媒を用いた有機リチウム化合物と有機ハロゲン化物とのクロスカップリングが報告された。同じ年、同じく阪大の菌頭、萩原らはアミン塩基存在下、触媒量のパラジウム錯体とヨウ化銅を用いることにより有機ハロゲン化物と末端アルキンとのカップリングが効率的に起こることを見いだした。この反応では、系中でアルキンとアミン、ヨウ化銅が反応し生成するアルキニル銅が活性種として作用している。その翌年76年から77年にかけては、米国の根岸らにより、有機アルミニウム化合物、有機亜鉛化合物、及び有機ジルコニウム化合物が有機金属試剤として使

表1 クロスカップリング反応の歴史

1970	山本明夫 (東工大) 有機ニッケル錯体 NiEt ₂ (bpy)を用いた素反応の研究, <i>J. Organomet. Chem.</i> , 1970 , 24, C 63.
1971	J. K. Kochi (米国, ヒューストン大) Fe(acac) ₃ ; RMgX+R'X (鉄触媒反応), <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 1971 , 93, 1487.
1972	R. J. P. Corriu (フランス, モンペリエ大) Ni(acac) ₂ ; RMgX+R'X (ニッケル触媒反応) <i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i> , 1972 , 144.
1972	熊田 誠, 玉尾皓平 (京大) Ni(PR ₃) ₂ Cl ₂ ; RMgX+R'X (ニッケル・ホスフィン錯体触媒) 触媒サイクルの提唱, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1972 , 94, 4374.
1975	村橋俊一 (阪大) Pd(PR ₃) ₂ Cl ₂ ; RLi+R'X, <i>J. Organomet. Chem.</i> , 1975 , 91, C39.
1975	L. Cassar, F. R. Heck (米国) Pd/NaOMe or R ₃ N; RC≡CH+R'X, <i>J. Organomet. Chem.</i> , 1975 , 93, 253 and 259.
1975	菌頭健吉, 萩原信衛 (阪大) Pd/CuI/R ₃ NH; RC≡CH+R'X, <i>Tetrahedron Lett.</i> , 1975 , 4467.
1976	根岸英一 (米国, バデュー大)
1977	Pd/R ₃ Al, R ₂ Zn, Cp ₂ ZrClR, <i>J. Chem. Soc., Chem. Commun.</i> , 1976 , 596. <i>J. Org. Chem.</i> , 1977 , 42, 1821. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1977 , 99, 3168.
1977	小杉正紀, 右田俊彦 (群馬大) Pd/R ₄ Sn, <i>Chem. Lett.</i> , 1977 , 1423.
1979	J. K. Stille (米国) Pd/R ₄ Sn, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1979 , 101, 4992.
1979	宮浦憲夫, 鈴木 章 (北大) Pd/R ₃ B, <i>Tetrahedron Lett.</i> , 1979 , 20, 3437.
1982	玉尾皓平, 吉田潤一, 熊田 誠 (京大) Pd/RSiF ₃ ⁺ , <i>Organometallics</i> , 1982 , 1, 542.
1988	檜山爲次郎, 畠中康夫 (相模中研) Pd/R ₃ SiF ₂ ⁺ /F ⁻ , <i>J. Org. Chem.</i> , 1988 , 53, 918.



Kumada-Tamao-Corriu Coupling $m = \text{MgX}'$, Ni 触媒
 Negishi Coupling $m = \text{ZnX}'$, Pd 触媒
 Kosugi-Migita-Stille Coupling $m = \text{SnX}'_3$, Pd 触媒
 Suzuki-Miyaura Coupling $m = \text{B}(\text{OH})_2$, Pd 触媒/塩基
 Hiyama Coupling $m = \text{SiRX}'_2$, Pd 触媒/F⁻



Sonogashira-Hagihara Coupling X = ハロゲン

図1 遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応のいくつかのタイプ

えることが相次いで報告された。

ここまでは、比較的高い求核性をもつ有機金属試剤を用いたものであったが、これとは対照的な通常は反応性が低く求核性をもたない有機典型金属化合物も有機金属試剤として有効に作用することが相次いで発見され、このクロスカップリング反応の有用性をさらに高めることとなった。1977年に群馬大の小杉、右田らによって、そして79年に米国のStilleらによってそれぞれ独立に有機スズ化合物を用いたクロスカップリング反応が報告された。また、同じく79年に北大の宮浦、鈴木らによって有機ホウ素化合物（有機ボロン酸）を用いた反応が報告された。有機ボロン酸のみでは金属交換過程のステップは進行しないが、塩基存在下でホウ素を活性化することにより進行するようになる。そして82年には、同様のことがケイ素の場合にも起こることが玉尾、吉田、熊田らによって見いだされた。すなわち、通常C-Si結合は遷移金属に対し安定であるが、高配位ケイ素化合物 RSiF_2^- を用いることにより金属交換反応が可能となり、クロスカップリングが進行するというものである。さらにこの反応は、当時相模中研の檜山（現 京大）、畠中らにより有機フッ化ケイ素化合物とフッ化物イオンとを反応させ系中で高配位ケイ素種を発生させるという方法が導入され、実用レベルの合成反応へと改善された。

このように、基本的なタイプのクロスカップリング反応の開発は、最初のニッケル触媒クロスカップリング反応の発見から数十年の間に集中して達成されたのである。文字通り、この反応の化学の創成期であった

といえる。そして、90年代になり、この化学は熟成期に入り、それぞれの反応は発見者の名前を冠した人名反応として広く認識されるようになった。Kumada-Tamao-Corriu 反応、Negishi 反応、Kosugi-Migita-Stille 反応、Suzuki-Miyaura 反応、Hiyama 反応、Sonogashira-Hagihara 反応といった具合である。その代表的な反応のタイプを図1にまとめた。これらの人名反応からも明らかなように、クロスカップリング反応は日本で生まれて、日本で育った科学技術であるといえる。

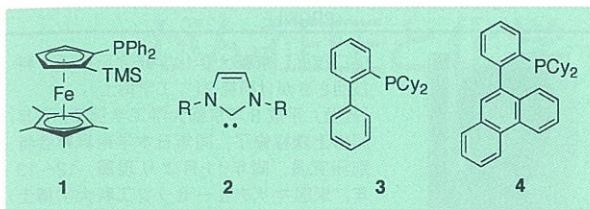
3. バラエティに富んだ有機金属試剤

ここで重要なのが、様々な有機金属試剤を用いることが可能であるという点である。それらの反応は互いに相補的であり、有機金属試剤をそれぞれの特徴を生かしてうまく使い分けることにより、様々な基質に適用することができるのである。このバラエティさこそがクロスカップリング反応を実用的かつ強力な合成手段にしている要因であるといえよう。

例えば、グリニヤール試剤を用いた反応では、その高い反応性から、 sp^2 炭素- sp^2 炭素どうしの反応のみならず、アルキルグリニヤール試剤を用いた sp^2 炭素- sp^3 炭素間のカップリング反応も可能である。しかし、その反面、グリニヤール試剤と反応し得るカルボニル基などの官能基をもった基質には適用できないという制約もある。これに対し、有機亜鉛化合物を用いた反応は、反応性も高く、かつ、カルボニル基をもつ基質にも適用可能である。そして、有機スズ化合物や有機ボロン酸を用いたカップリング反応になると、さらに広い範囲の官能基をもつ基質に対し適用可能となる。また、これらの反応では、グリニヤール試剤や有機亜鉛化合物の場合と違い、原料となる有機スズ化合物や有機ボロン酸は単離可能であり、ポリマー合成などの仕込み比に厳密な定量性を必要とする場合などには絶対的な利点をもつのである。

4. さらに進化する

このクロスカップリングの化学は、多くの研究者によって触媒系や反応条件などの改良が精力的になされ、さらに進化し続けている。その中でも特に、遷移金属錯体の配位子開発の進歩には目を見張るものがあ



る。

1991年、米国のFarinaらにより、Kosugi-Migita-Stille反応に σ 供与性の低い配位子であるP(2-furyl)₃及びAsPh₃が極めて有効であることが報告された⁴⁾。一般に用いられるPPh₃と比べて反応速度が100倍から1,000倍向上するというもので、当時、この反応の触媒系の決定版として脚光を浴びた。そして、ここ数年、この配位子の開発競争はさらに激化し、有用な配位子が続々と報告されている。Fu(米国、MIT)らによって精力的に研究されているP(*t*-Bu)₃やフェロセニルホスフィン配位子1、Herrmann(ドイツ、ミュンヘン大)らやNolan(米国、ニューオリンズ大)らのカルベン配位子2、Buchwald(米国、MIT)らにより開発された立体的にかさ高いビアリアルホスフィン3などは、安価ではあるが反応性の乏しい塩化アリールを基質に用いたSuzuki-Miyaura反応を可能にし、この反応の工業的有用性を著しく高めた⁵⁾。ごく最近、同じくBuchwaldらによって開発されたフェナントリル基を導入したホスフィン4に至っては、それまで不可能であった立体障害の激しい“テトラオルト置換”ビアリアルの高効率の合成をも可能にしている⁶⁾。これらは、この化学の初期から考えると著しい進歩である。

5. ますます広がる可能性

このようにクロスカップリング反応自身の改良が進むに連れ、その応用の範囲も急速に広がっている。実際、医薬品や機能材料の工業的製造にもこのクロスカップリングの技術はすでに応用されている。北興化学のKumada-Tamao-Corriu反応を用いた置換スチレンの合成やエーザイのSuzuki-Miyaura反応を用いたD3/D2/5-HT2受容体の拮抗剤E2040のビアリアル部位の合成などがその例である。また、不斉合成への展開も可能であり、不斉クロスカップリング反応の開発について70年代半ばの早い時期から研究が展開され

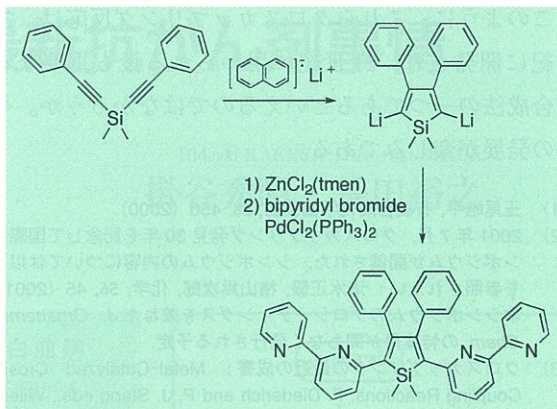


図2 シロール還元反応とクロスカップリング反応によるシロール誘導体のone-pot合成

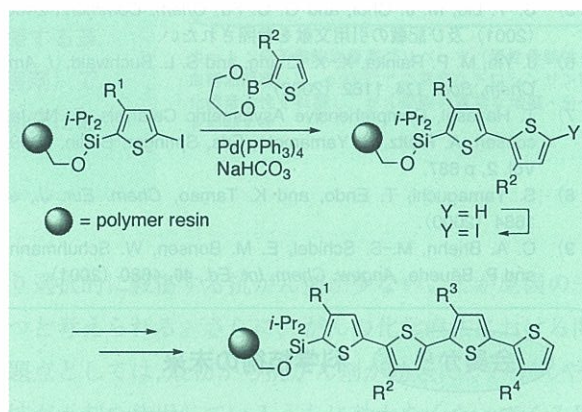


図3 コータチオフェンのSuzuki-Miyaura反応を用いた固相合成

ている⁷⁾。そして何よりも重要なのが、液晶や有機導電材料、有機EL材料などの基盤材料となる π 共役構造をもつ有機材料の合成への応用である。不飽和炭素の連なったこれらの骨格合成には、クロスカップリング反応が最も威力を発揮するところであり、様々な構造をもつ π 共役分子がこの反応により実際に合成されている。例えば、筆者らは、新たに開発した環化反応とクロスカップリング反応を組み合わせることにより、優れた有機EL材料となるシロール誘導体のone-pot合成を達成している(図2)⁸⁾。また、最近ではコンビナトリアルケミストリーの技術を用いた新材料探索などにも応用され注目を集めている(図3)⁹⁾。近い将来、分子エレクトロニクスが π 共役分子を用いて実現されれば、その材料開発の基幹技術としてこの化学の重要性はさらに増大するのはいうまでもない。

このように、これらクロスカップリング反応は、20世紀に開発され、21世紀に用いられる最も重要な有機合成法の一つであるといえるのではなかろうか。今後の発展が楽しみである。

- 1) 玉尾皓平, 有機合成化学協会誌, 58, 450 (2000).
- 2) 2001年7月, クロスカップリング発見30年を記念して国際シンポジウムが開催された。シンポジウムの内容については以下を参照されたい: 清水正毅, 楡山爲次郎, 化学, 56, 45 (2001)。本シンポジウムのプロシーディングスを兼ねた *J. Organomet. Chem.* の特集号が間もなく発行される予定。
- 3) クロスカップリングの最近の成書: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich and P. J. Stang eds., Wiley-VCH, New York, 1998. N. Miyaura Ed., *Top. Curr. Chem.*, Vol. 219 (2002).
- 4) V. Farina and B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 9585 (1991).
- 5) S.-Y. Liu, M. J. Choi, and G. C. Fu, *Chem. Commun.*, 2408 (2001) 及び記載の引用文献を参照されたい。
- 6) J. Yin, M. P. Rainka, X.-X. Zhang, and S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 1162 (2002).
- 7) T. Hayashi, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds, Springer, Berlin, 1999, Vol. 2, p 887.
- 8) S. Yamaguchi, T. Endo, and K. Tamao, *Chem. Eur. J.*, 6, 1684 (2000).
- 9) C. A. Briehn, M.-S. Schidel, E. M. Bonsen, W. Schuhmann, and P. Bäuerle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 4680 (2001).

PROFILE



山口茂弘 京都大学化学研究所助手・科技団さきがけ研究21 工学博士
〔経歴〕平成3年京都大学工学部卒, 5年同修士課程修了, 同年日本学術振興会特別研究員, 同年11月より現職, 12~13年, 米国マサチューセッツ工科大学博士研究員, 13年より科技団さきがけ研究(「合成と制御」領域)研究員兼任。〔専門〕有機金属化学, 有機ケイ素化学, 有機材料化学。〔連絡先〕611-0011 宇治市五ヶ庄(勤務先)
E-mail: shige@scl.kyoto-u.ac.jp

PROFILE



玉尾皓平 京都大学化学研究所教授 工学博士
〔経歴〕昭和40年京都大学工学部卒, 45年同修士課程修了, 同年京都大学工学部助手, 48~49年米国ニューヨーク州立大学博士研究員, 61年京都大学工学部助教授, 平成5年より現職。京都大学COE「元素科学研究拠点」研究リーダー(平成12~16年度)〔専門〕有機金属化学, 有機ケイ素化学, 有機合成化学。〔連絡先〕611-0011 宇治市五ヶ庄(勤務先)
E-mail: tamao@scl.kyoto-u.ac.jp

©2002 The Chemical Society of Japan

会員から 科学技術の未来

技術者教育を研究していく中で、倫理教育は避けては通れないものである。シュレーダー・フレチェット編「環境の倫理」(1993年, 晃洋書房)の中で、『各自が自らの最善の利益を追求しているとき、破滅こそが、全員の突き進む目的地なのである。』という文が胸に突き刺さる感動を得た。我々は高等教育機関で、科学技術を糧に技術者教育を実践してきたが、科学の真理を解き明かし、その技術を人類の繁栄に貢献できるようにと、最善の利益を追求して限りない利便をハイテクの下に大衆化してきた。

具体的な事例として、「ガソリン自動車」の普及を考えてみよう。化石燃料が枯渇状態にあるとはいえ、ペットボトルの飲料水1Lが100円で、ガソリンが同価格では自動車の普及に歯止めが利かない。正直なところ、私もその一人である。それは、日本のみならず、全世界的な傾向である。自動車を持って自らの最善の利益を求める。そして、全員が突き進んだ結果、二酸化炭素を大量に排気してしまった。地球にとって二酸化炭素は原始の時代いっぱいあったもので、大気汚染物質ではない。しかし、地球温暖化(環境汚染)問題

の根源とされている。ガソリン自動車を科学技術に置き換えて、その発展を論じたが、地球という「共有地」の中でしか生きられない人間各自の最善の利益の追求とは何であろうか。そして、そのときの科学技術はどうあるべきなのであろうか。

先日新聞記事に「リノール酸生成の豚」を遺伝子組換えで誕生させた報告が出ていて、その中でリノール酸は植物油であり、健康食品「豚肉」が大量生産できると報じられていた。豚は動物であり、リノール酸を生産してはならないと思う。現在の遺伝子組換えは何でもできることを証明はしているものの、その技術を人類の破滅に向かわせているような気がするのには私だけであらうか。狂牛病というプリオン病を作り出したのも、科学技術である。

科学技術は地球という共有地の中で人類の発展に貢献してきたが、これからの科学技術は地球的視点に立って、社会及び自然に及ぼす影響と効果に責任があり、それらを推進する技術者に倫理が求められる。自然科学の解明を究明し技術開発する段階で、自らの最善の利益を一步先に置く自制が必須である。

〔吉村忠与志(福井工業高等専門学校)〕