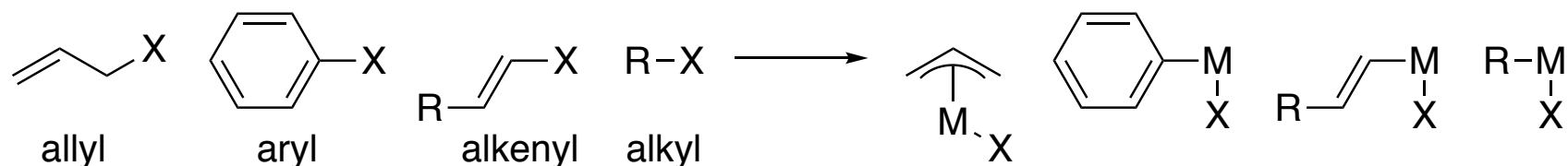


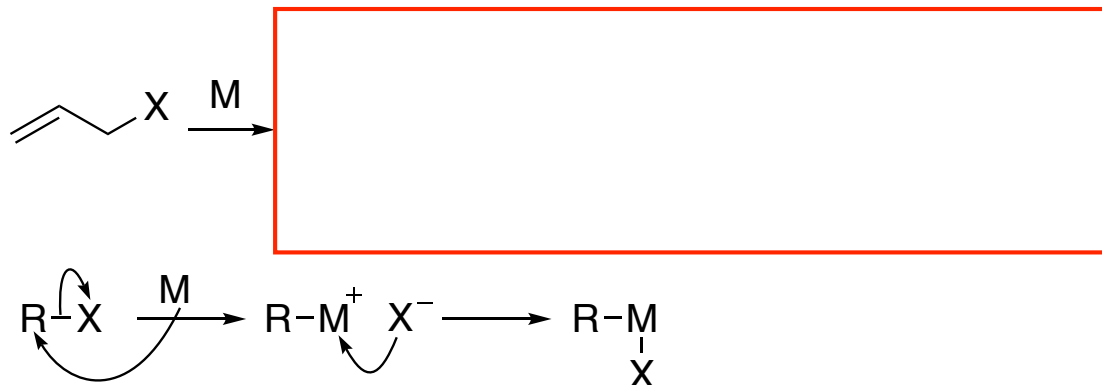
金属への酸化的付加とC-M結合形成

2017年度
有機金属化学第9回

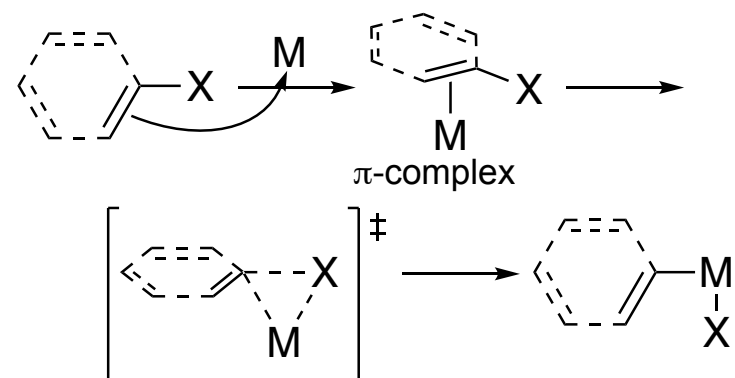
反応のパターン



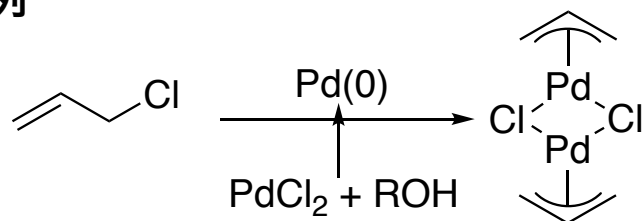
求核置換型の酸化的付加



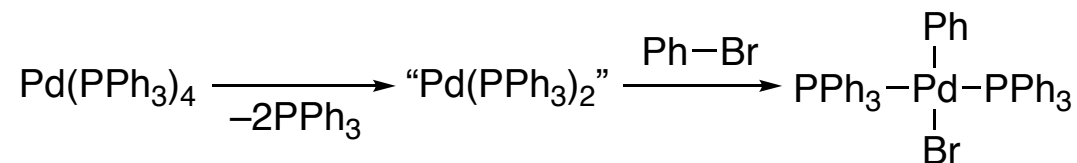
三中心遷移状態を経由する酸化的付加



反応例

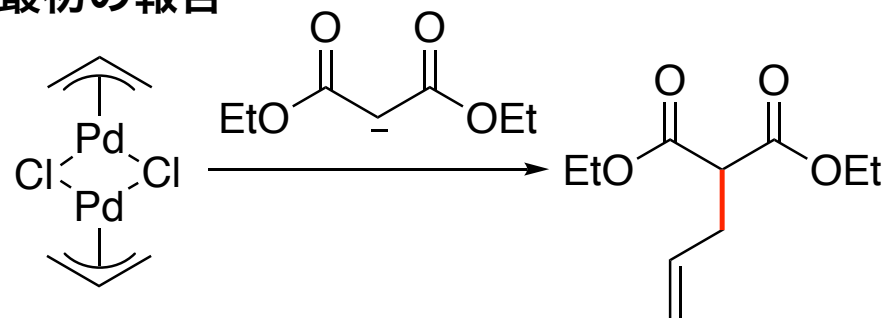


反応例

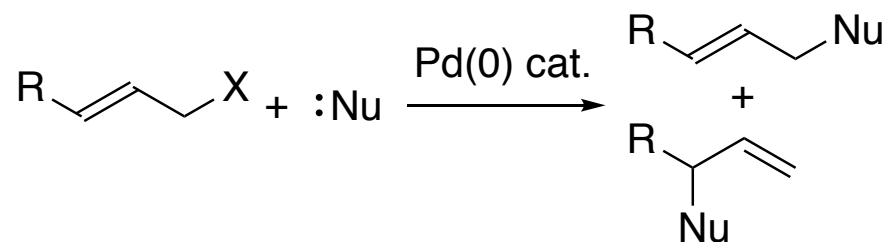


辻・Trostアリル化

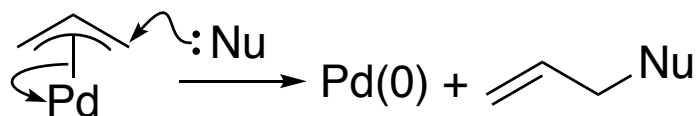
最初の報告



Pdは触媒量でも良い：Tsuji-Trost allylic alkylation



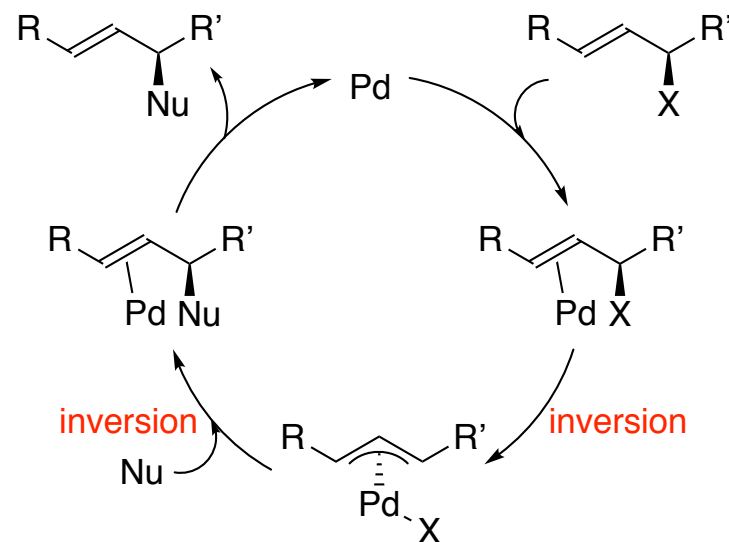
π -allyl配位子は求核攻撃を受ける



Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.
Tetrahedron Lett. **1965**, 6, 4387-4388.

Trost, B. M.; Fullerton, T. J.
J. Am. Chem. Soc. **1973**, 95, 292-294.

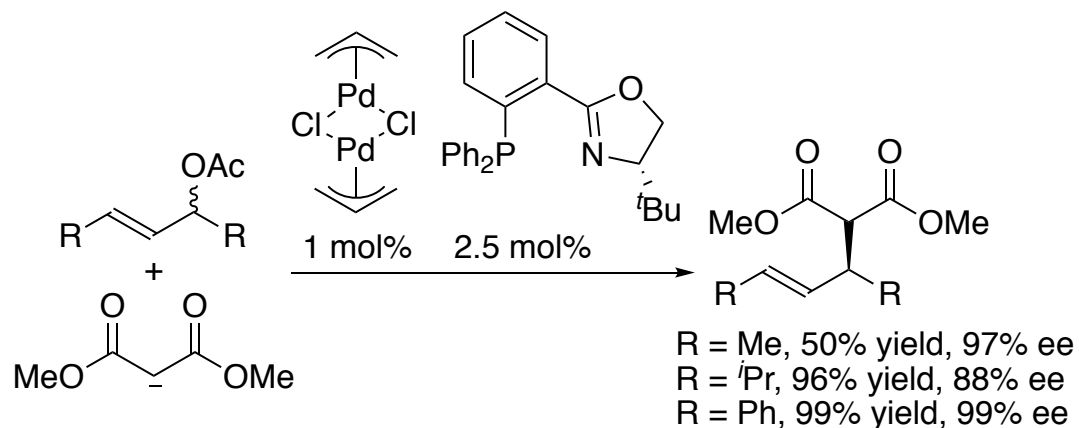
反応機構



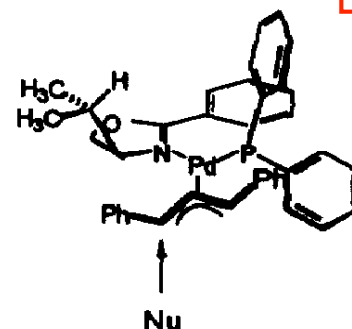
2回の求核置換を経由して反応

※

不斉反応(非対称化)



Matt, P. v.; Pfaltz, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566-568.

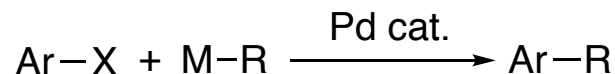


π アリル中間体において
ホスフィンのトランスが少し長い
→

Sprinz, J.; Kiefer, M.; Helmchen, G.; Reggelin, M.; Huttner, G.; Walter, O.; Zsolnai, L., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1523-1526.

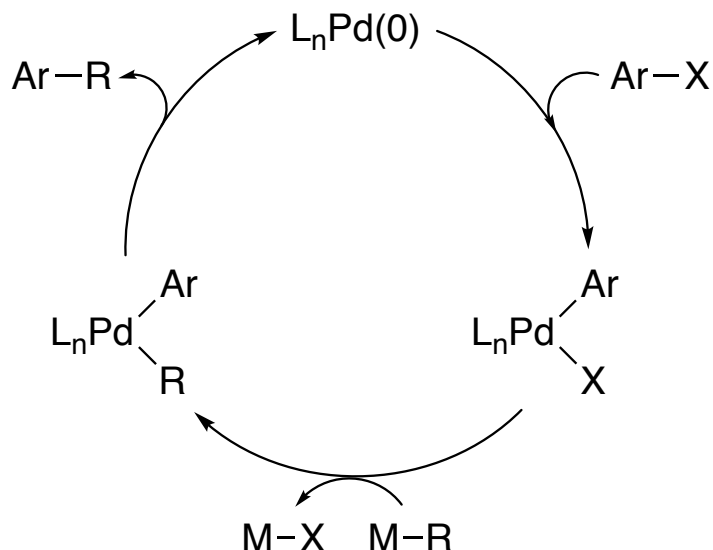
クロスカップリング：反応形式と発見まで

反応形式



反応の重要性：

一般的反応機構



反応の分類

M-R反応剤の金属により名前が異なる

熊田・玉尾・Corriuカップリング

M = **MgX**, Li; cat: Pd or Ni

Stilleカップリング

M = **SnR₃**; cat: Pd

鈴木・宮浦カップリング

M = **BX₂** (+ base); cat: Pd

根岸カップリング

M = **ZnX**; cat: Pd or Ni

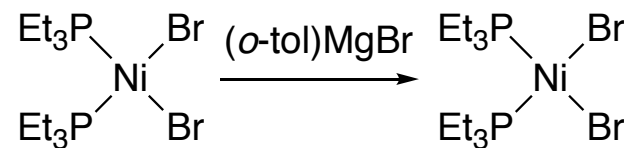
檜山カップリング

M = **SiR₃** (+ base); cat: Pd

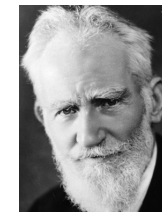
園頭・萩原カップリング

M = **Cu** (with alkyne); cat: Pd

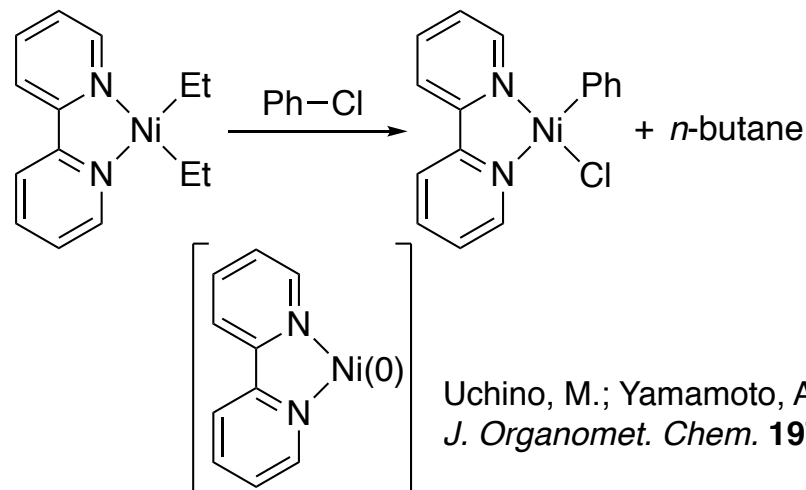
トランスメタル化の発見



Chatt, J.; Shaw, B. L., *J. Chem. Soc.* **1960**, 1718-1729.



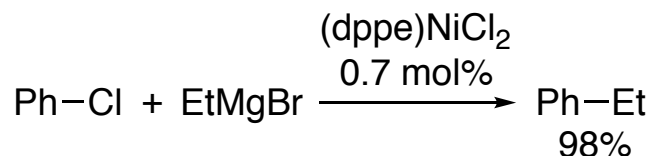
酸化的付加・還元的脱離の存在は示唆されていた



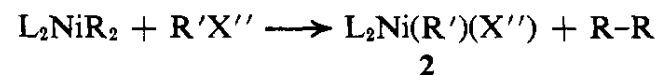
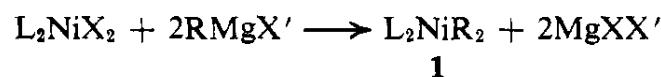
Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S.
J. Organomet. Chem. **1970**, 24, C63-C64.



クロスカップリングの発見



反応機構も同時に提唱

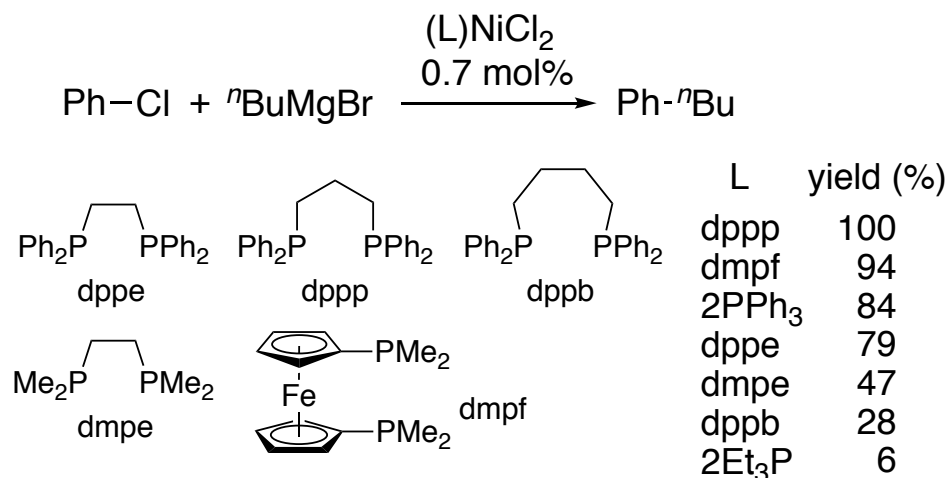


Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.
J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 4374-4376.

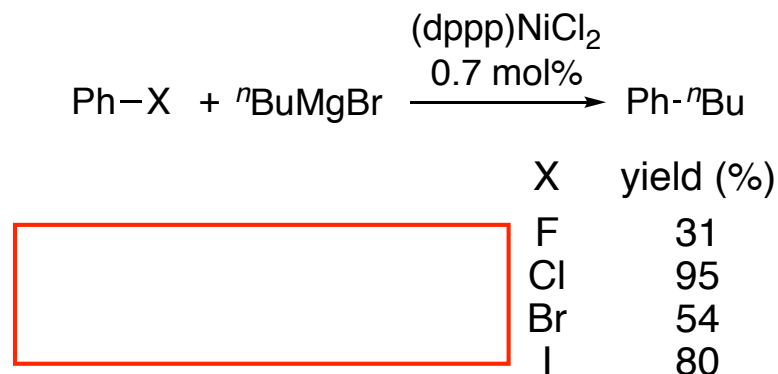


熊田・玉尾カップリング

二座配位子の効果

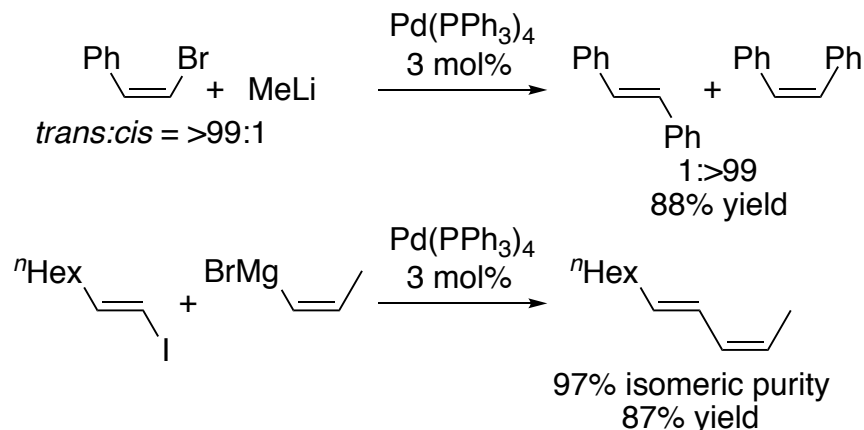
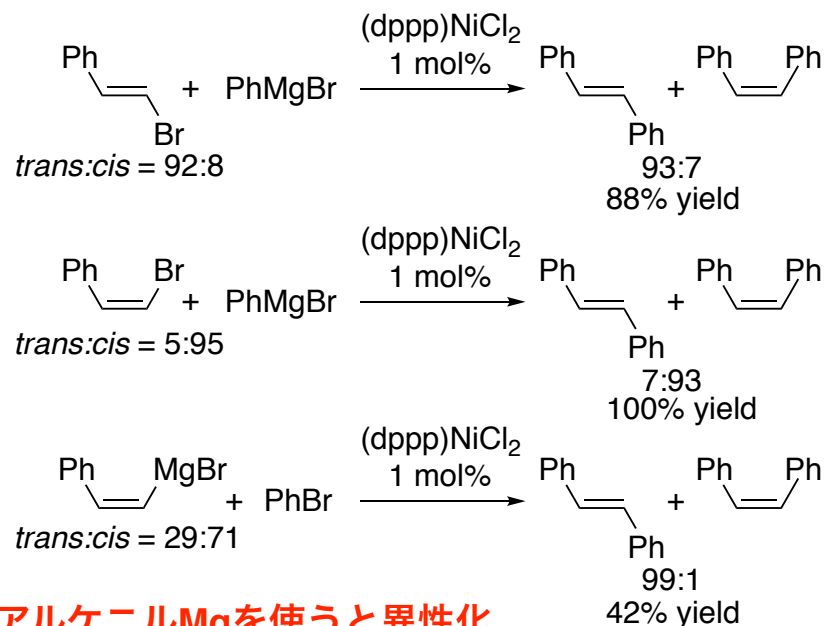


ハロゲン化アリールによる違い



Kohei, T.; Koji, S.; Yoshihisa, K.; Michio, Z.; Akira, F.; Shun-ichi, K.; Isao, N.; Akio, M.; Makoto, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, 49, 1958-1969.

トランスメタル化における異性化＝選択性低下→Pdなら解決



Pd触媒を用いると立体を完全に制御可能

アルケニルMgを使うと異性化

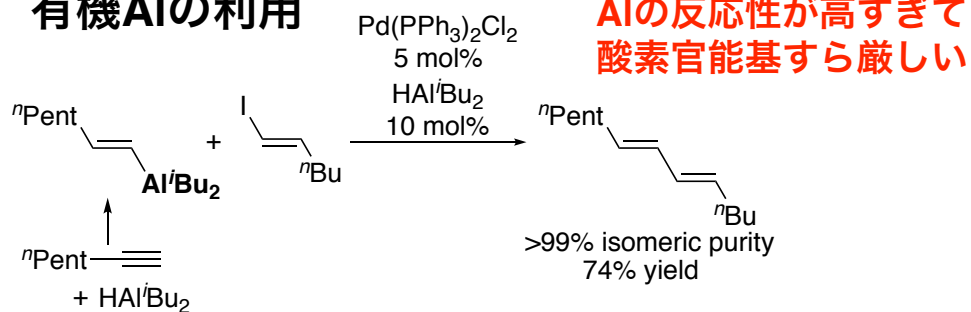


Tamao, K.; Zembayashi, M.; Kiso, Y.; Kumada, M., *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, c91-c94.

Zembayashi, M.; Tamao, K.; Kumada, M., *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1719-1722.

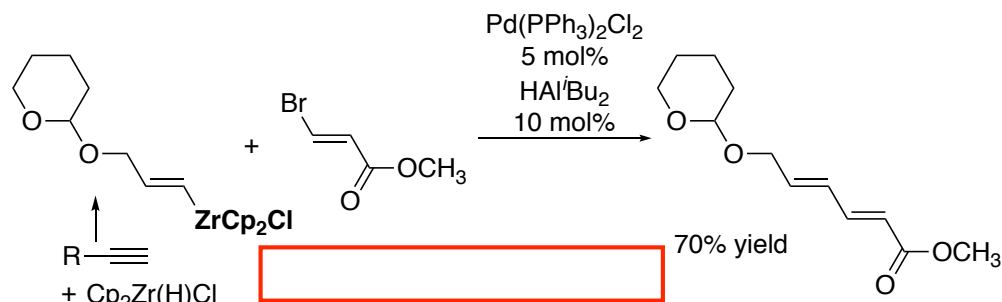
根岸カップリング

有機Alの利用



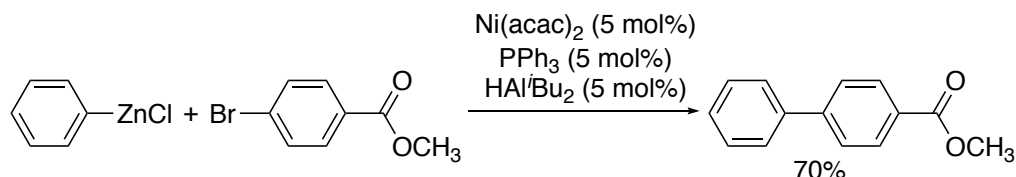
Baba, S.; Negishi, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729-6731.

有機Zrの利用で官能基許容性向上



Okukado, N.; Van Horn, D. E.; Klima, W. L.; Negishi, E.-i. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 1027-1030.

有機亜鉛の利用で官能基許容性向上



Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N., *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823.

King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-i.

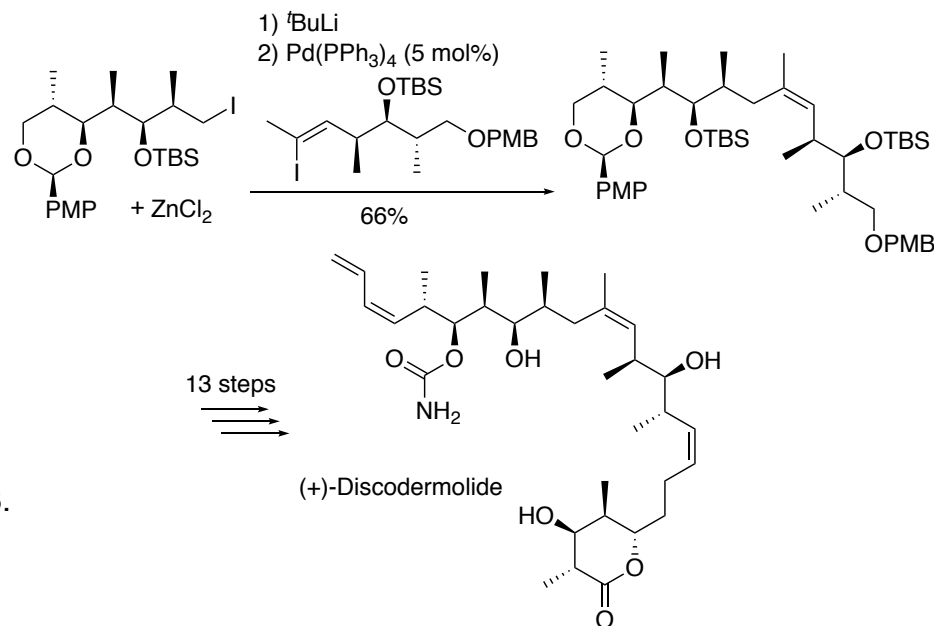
J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1977**, 683-684.

試薬そのものが作りやすい



Ei-ichi Negishi
Nobel Prize 2010

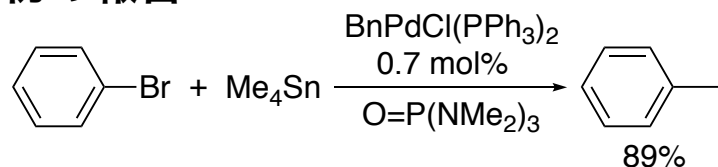
複雑天然物の合成にも応用された



Smith, A. B.; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8654-8664.

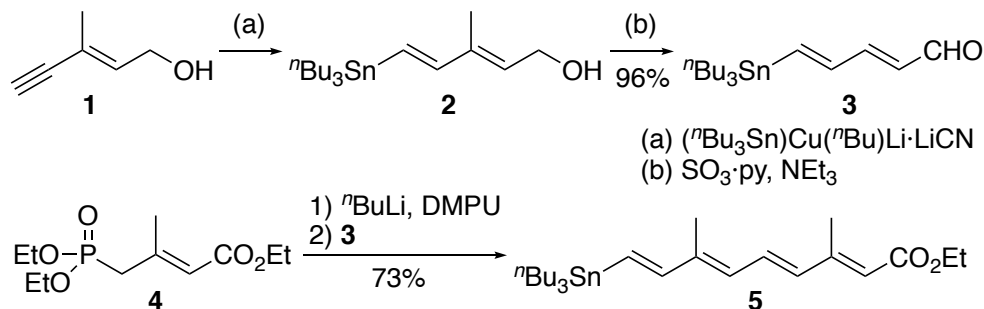
Stilleカップリング

最初の報告

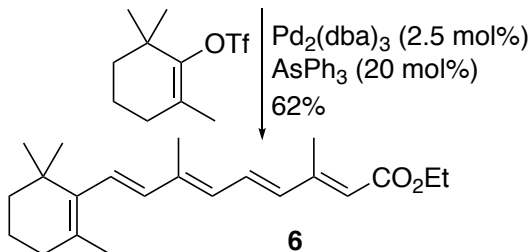


Milstein, D.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.

驚異の安定性

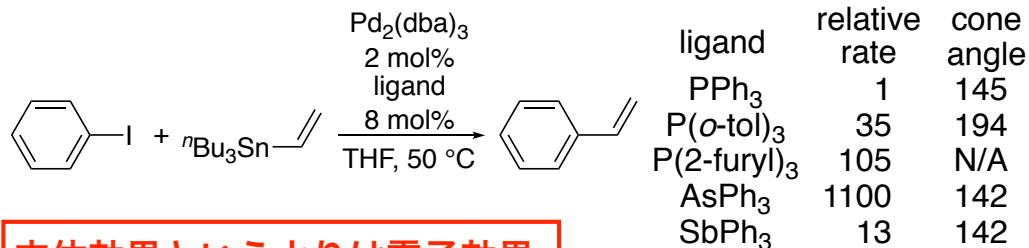


酸化・塩基条件
にも耐える



Domínguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R.
Tetrahedron **1999**, *55*, 15071-15098.

配位子の効果



立体効果というよりは電子効果

Farina, V.; Krishnan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585-9595.

おまけ：Pd₂(dba)₃

古い文献にはPd(dba)₂と記載されることがあり
＝本当はPd₂(dba)₃・dbaである
実験化学講座にも合成法記載
ただし市販品にはPdナノ粒子が含まれる
→触媒反応の再現性低下の原因

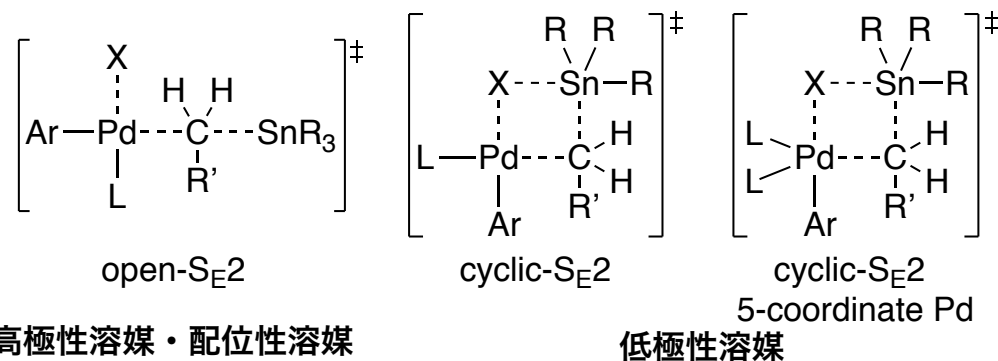
不斉反応ではeeが下がることも多い
CHCl₃で共結晶化すると
きれいなPd₂(dba)₃・CHCl₃になる

Zalesskiy, S. S.; Ananikov, V. P.
Organometallics **2012**, *31*, 2302-2309.

日本語での解説

<http://chemistry4410.seesaa.net/article/261041452.html>

トランスメタル化の詳細反応機構



高極性溶媒・配位性溶媒

低極性溶媒

溶媒により異なる

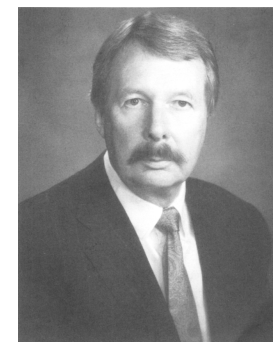
Labadie, J. W.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 669-670.

Labadie, J. W.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129-6137.

Casado, A. L.; Espinet, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978-8985.

Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M.

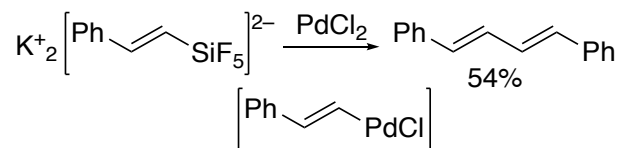
J. Am. Chem. Soc. **2000**, *122*, 11771-11782.



John K. Stille
(died 1989)

檜山カップリング

高配位silicateからのトランスメタル化

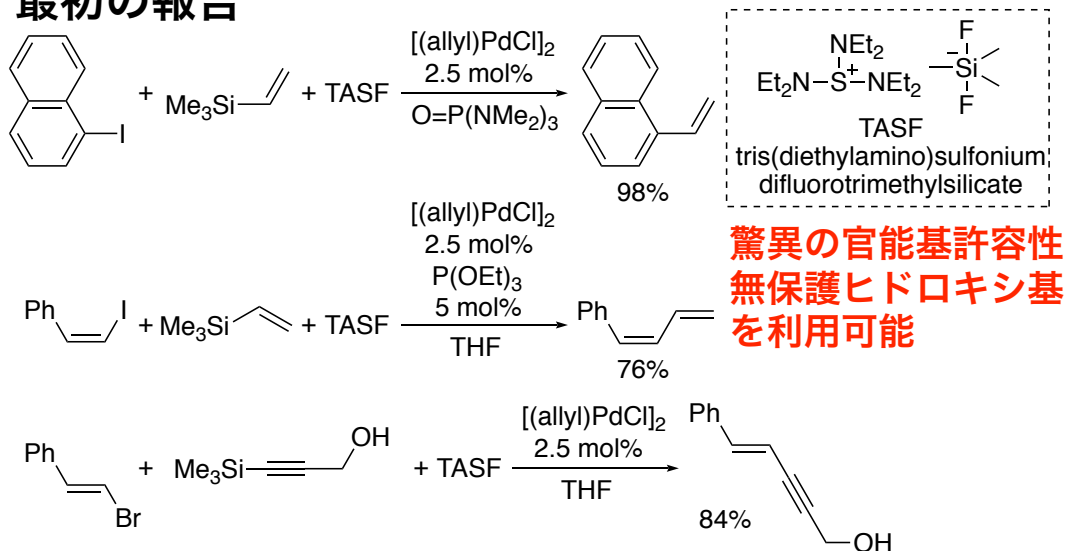


Yoshida, J.; Tamao, K.; Yamamoto, H.; Kakui, T.; Uchida, T.; Kumada, M.
Organometallics **1982**, 1, 542-549.



Tamejiro Hiyama

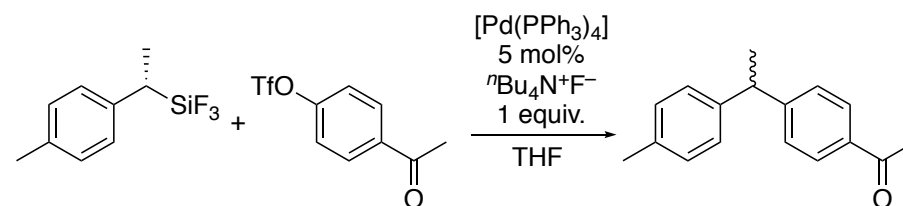
最初の報告



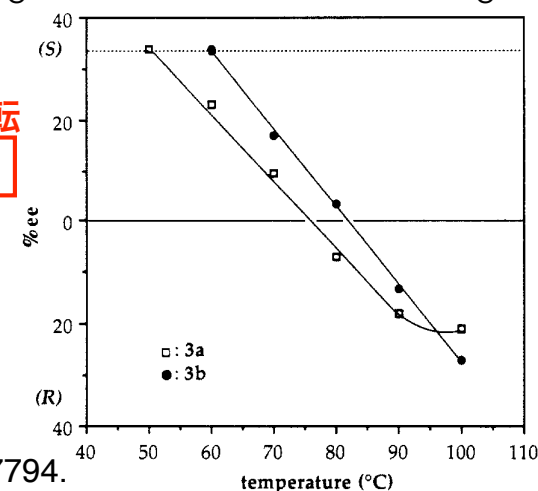
驚異の官能基許容性
 無保護ヒドロキシ基
 を利用可能

Hatanaka, Y.; Hiyama, T., *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918-920.

トランスメタル化の詳細



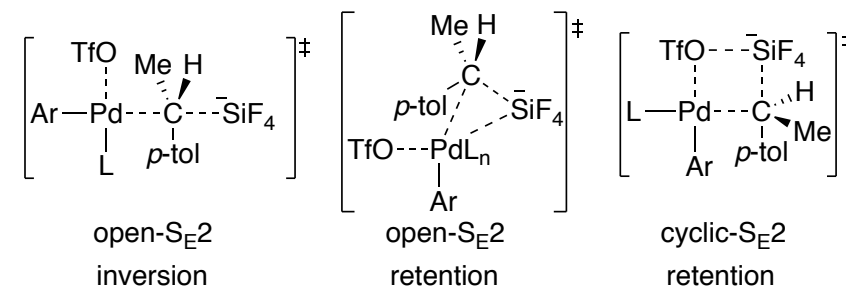
温度による立体特異性の逆転



Hatanaka, Y.; Hiyama, T.
J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 7793-7794.

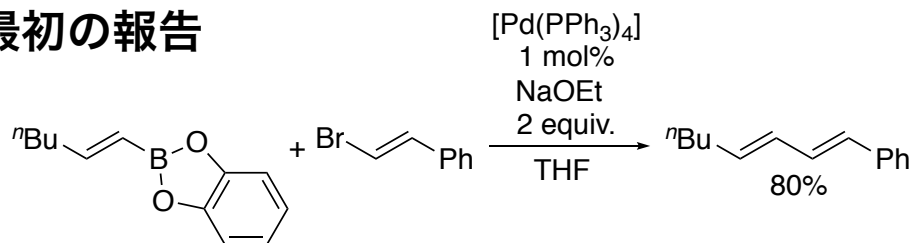
アリルγ位でも反応
 二置換γ位でも反応

Hatanaka, Y.; Ebina, Y.; Hiyama, T., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7075-7076.



鈴木・宮浦カップリング

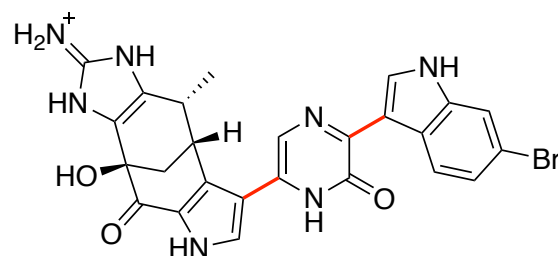
最初の報告



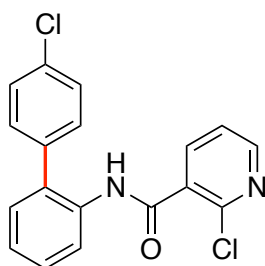
Miyaura, N.; Suzuki, A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-3440.

複雑天然物や市販薬の合成への応用



dragamacidin F



Boscalid®

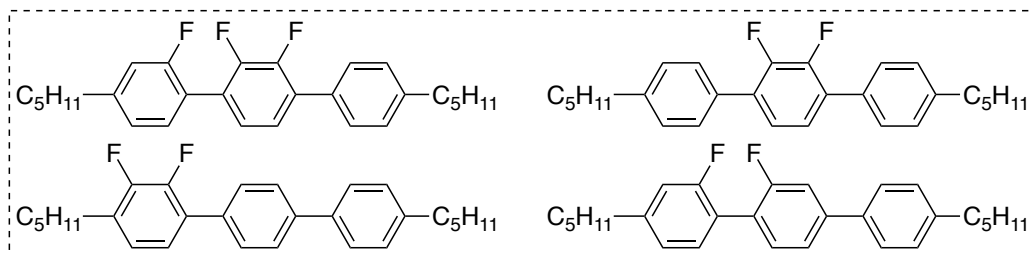
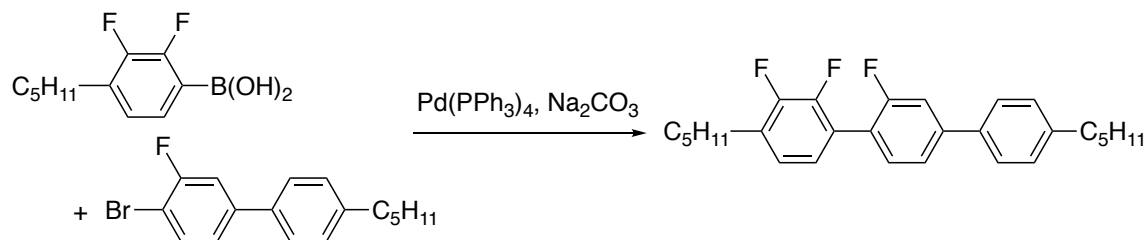
多置換のビアリール合成に
非常に強力な手法となる

K. Eicken, H. Rang, A. Harreus, N. Götz, E. Ammermann, G. Lorentz, S. Strathmann, German Patent DE19531813, **1997**.

K. Eicken, M. Rack, F. Wetterich, E. Ammermann, G. Lorentz, S. Strathmann, German Patent DE19735224, **1999**.

Garg, N. K.; Caspi, D. D.; Stoltz, B. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9552-9553.

液晶分子の合成への応用



原料のボロン酸とハロゲン化アリールを選べば
位置異性体を作り分けることが可能

→

M. E. Glendenning, J. W. Goodby, M. Hird and K. J. Toyne
J. Chem. Soc., Parkin Trans. **2000**, 27-34.



Norio Miyaura

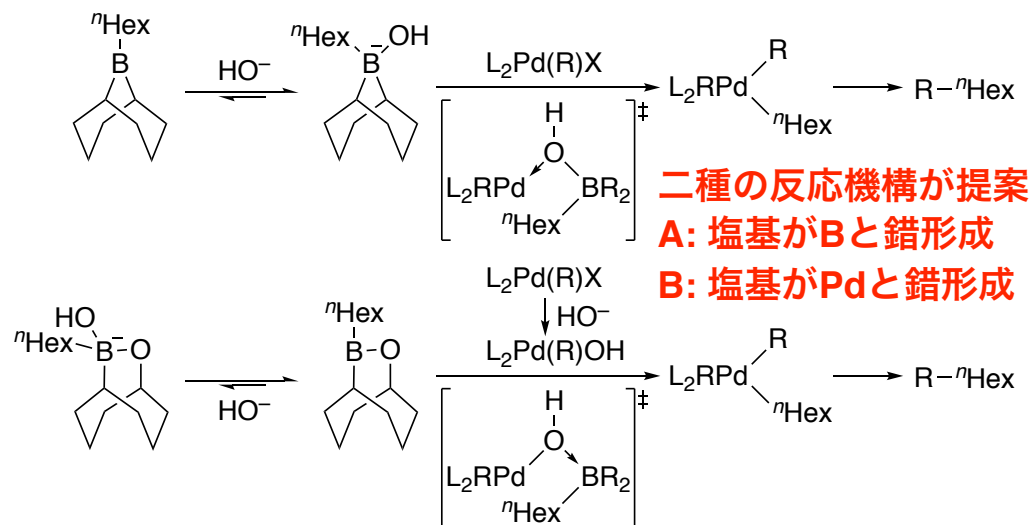


Akira Suzuki
Nobel Prize 2010



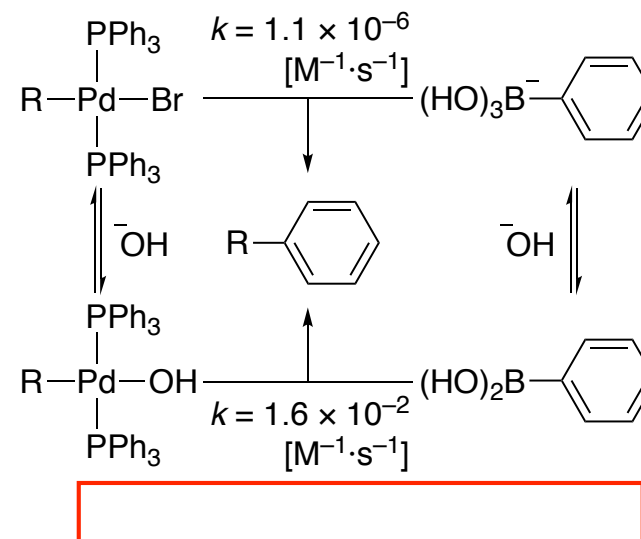
鈴木・宮浦カップリング：トランスメタル化の機構

二種の反応機構の提案



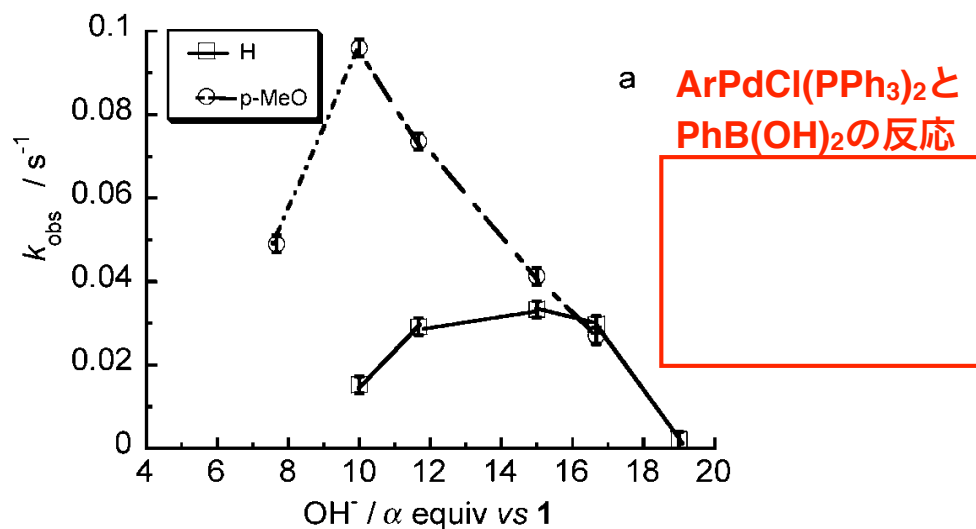
Matos, K.; Soderquist, J. A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470.

二種の反応の速度差の観測



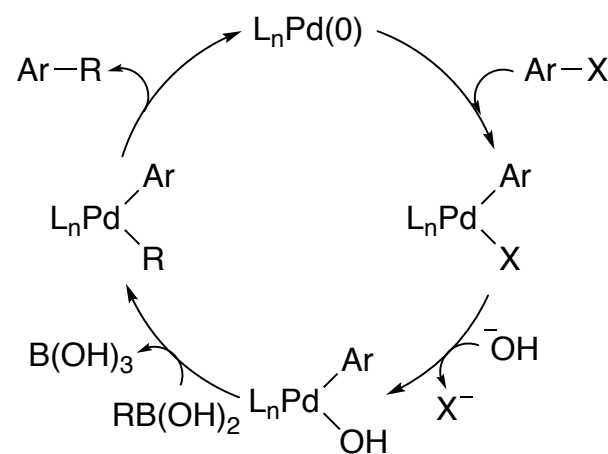
Carrow, B. P.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116-2119.

反応速度の塩基濃度依存性



Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G., *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492-2503.
 Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10082-10093.

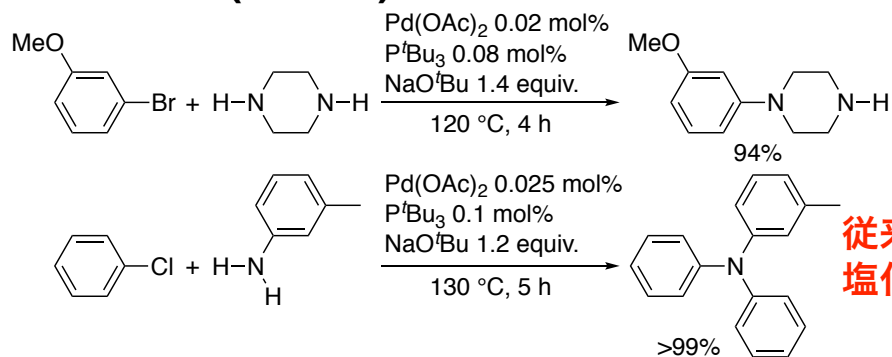
修正触媒サイクル



**トランスメタル化前に
ハロゲンが塩基と置き換わる
F-による活性化も同様に進行**

鈴木・宮浦カップリング：かさ高い配位子の加速効果

最初の報告(東ソー)：C-N bond formation

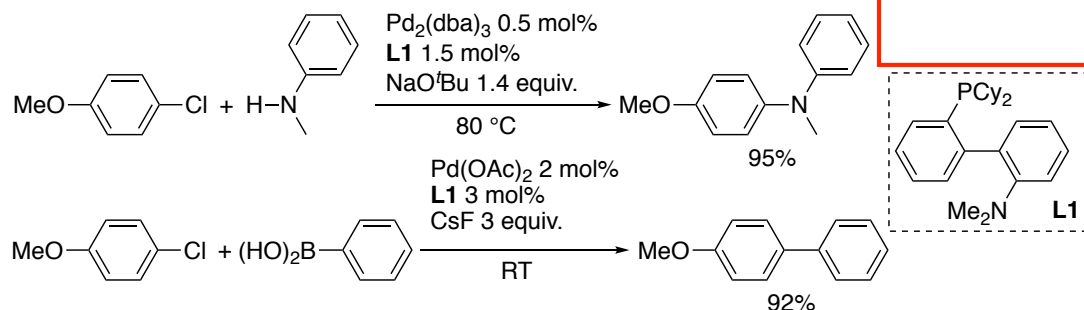


従来反応しにくかった
塩化アリールでも反応

Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617-620.

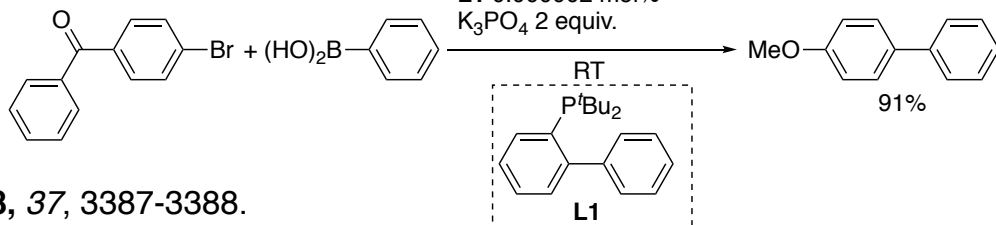
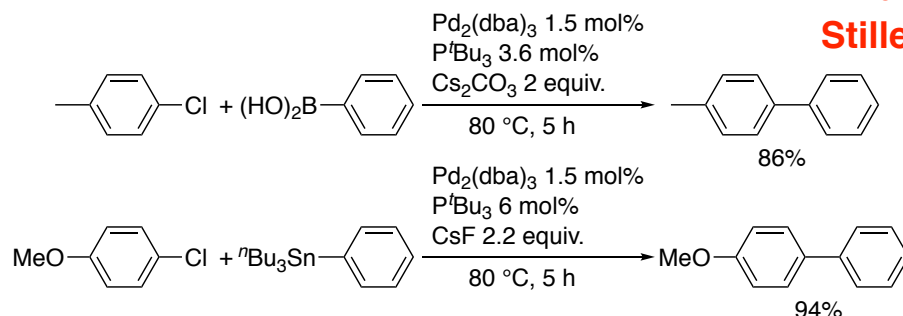
Yamamoto, T.; Nishiyama, M.; Koie, Y., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2367-2370.

ビフェニル系配位子の発見



Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722-9723.

$t\text{Bu}_3\text{P}$ を用いる鈴木・宮浦カップリング $t\text{Bu}_3\text{P}$ は鈴木・宮浦カップリングや Stilleカップリングに対しても有効

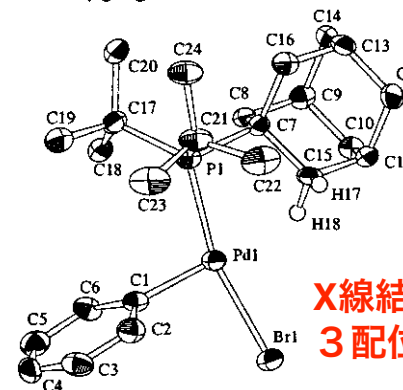
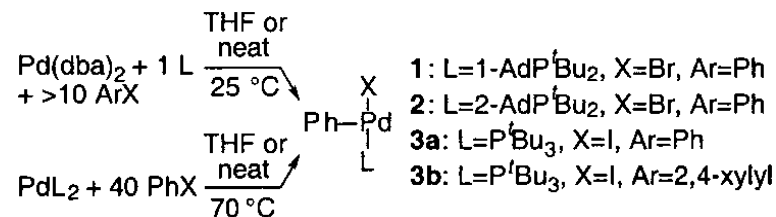


Littke, A. F.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387-3388.

Littke, A. F.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2411-2413.

Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.

かさ高い配位子を有するAr-Pd中間体



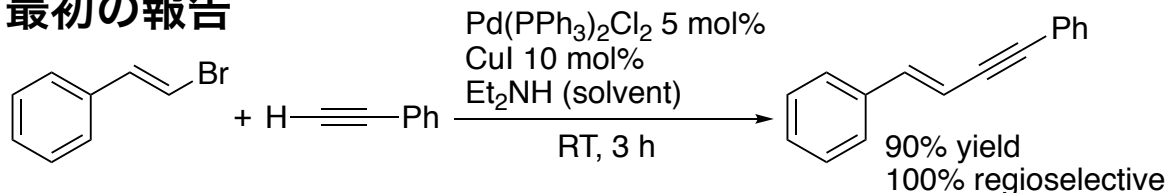
X線結晶構造解析にて
3配位構造を確認

Stambuli, J. P.; Bühl, M.; Hartwig, J. F.
J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 9346-9347.

91000000 TON!!
(100 °C, 24 h)

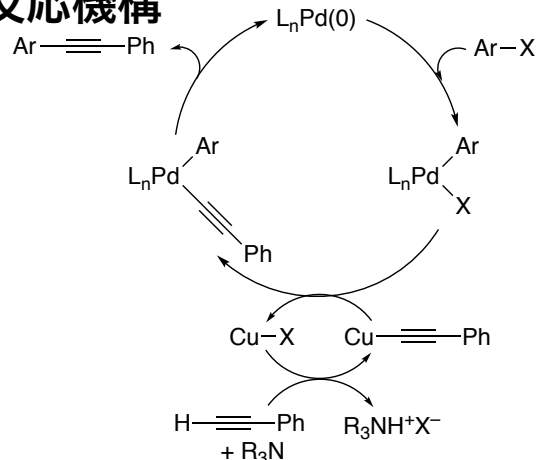
園頭・萩原カップリング

最初の報告



Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.

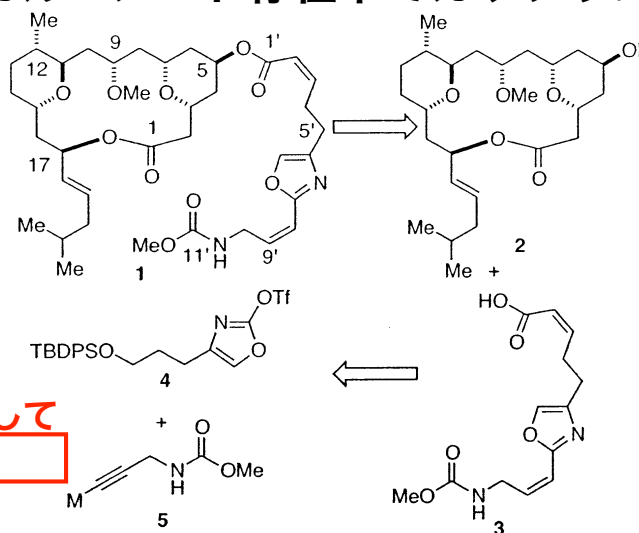
反応機構



金属とアミンと末端アルキンを混合すると脱プロトン化して

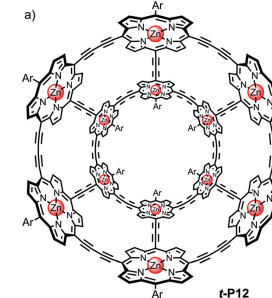
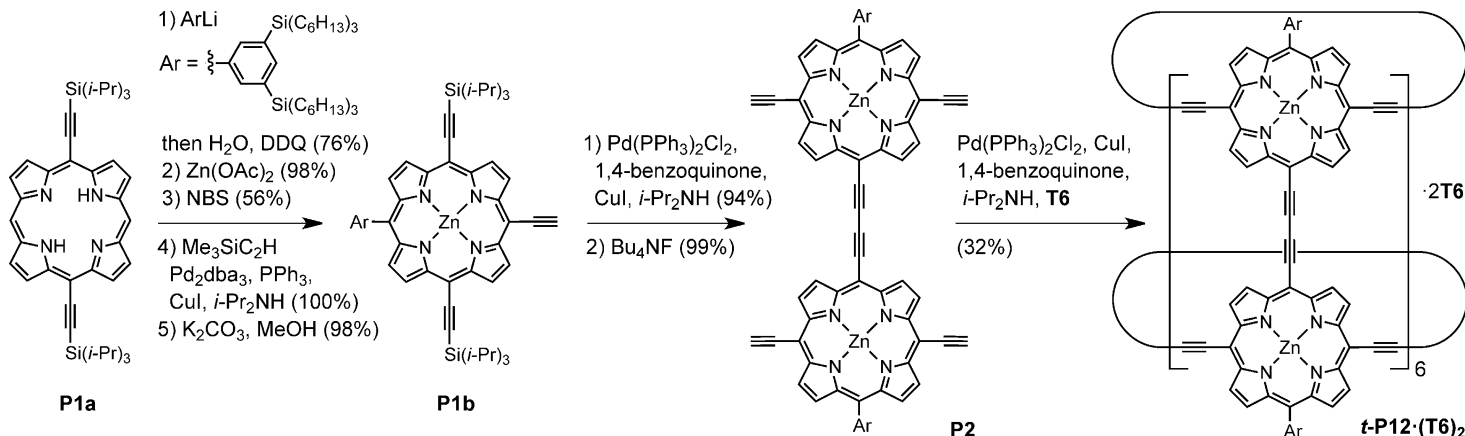
Sonogashira, K., *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46-49.

官能基許容性を活かして カルバメート存在下でカップリング



Dakin, L. A.; Langille, N. F.; Panek, J. S., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6812-6815.

超分子化学では骨格をつなぐのに多用される



シリルアセチレンを園頭反応で導入
脱保護でエチニル基に
Pdを使った酸化的二量化でジインに

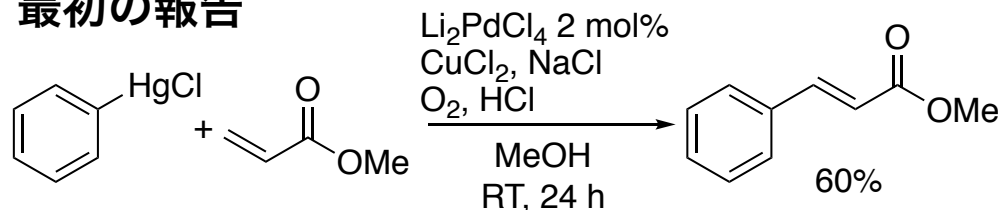
Neuhaus, P.; Cnossen, A.; Gong, J. Q.; Herz, L. M.; Anderson, H. L., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7344-7348.



Kenkichi Sonogashira

溝呂木・Heck反応

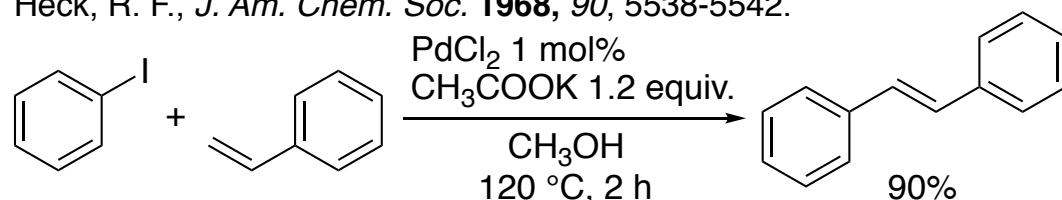
最初の報告



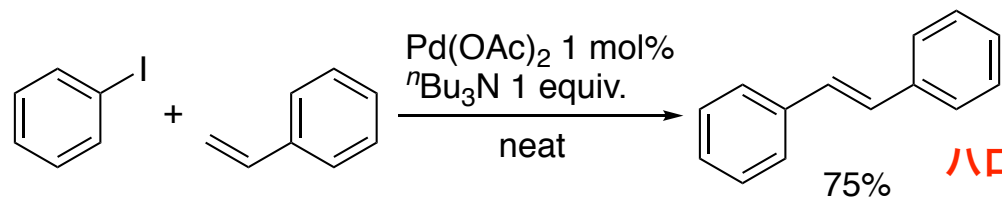
最初は有機水銀を試薬として使用
銅共触媒を添加して触媒化

Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518-5526.

Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5538-5542.



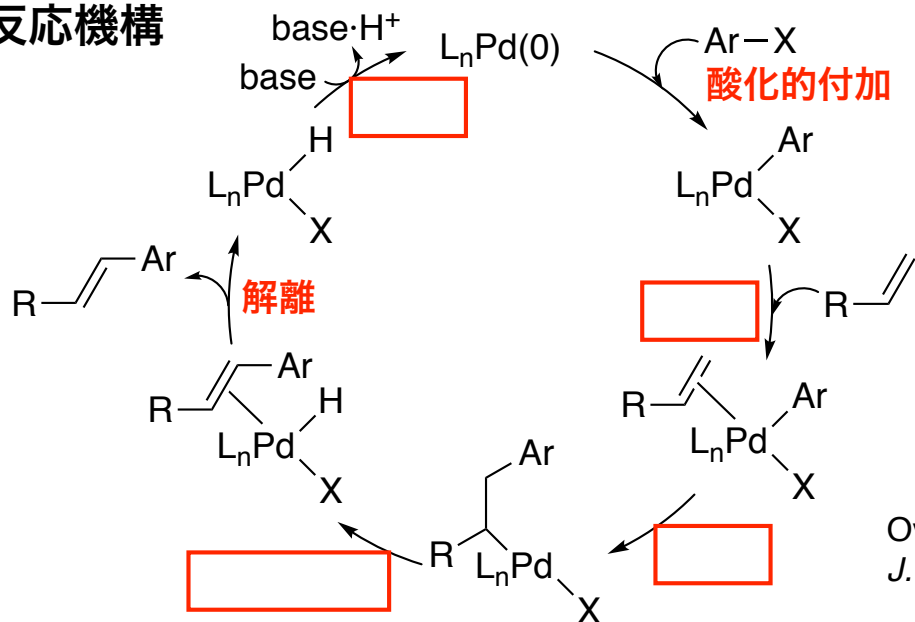
Tsutomu, M.; Kunio, M.; Atsumu, O., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581-581.



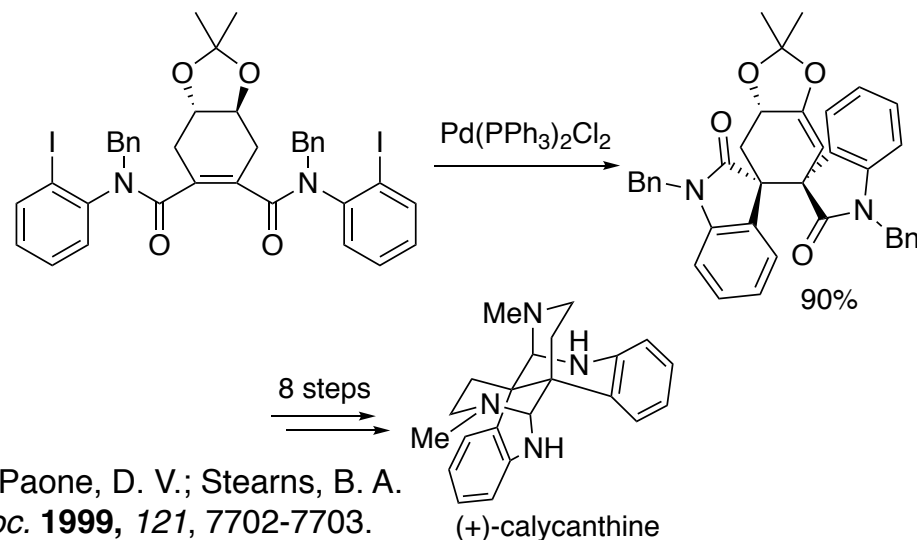
ハロゲン化アリールを使うと
Hgを使わなくても良い

Heck, R. F.; Nolley, J. P., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320-2322.

反応機構

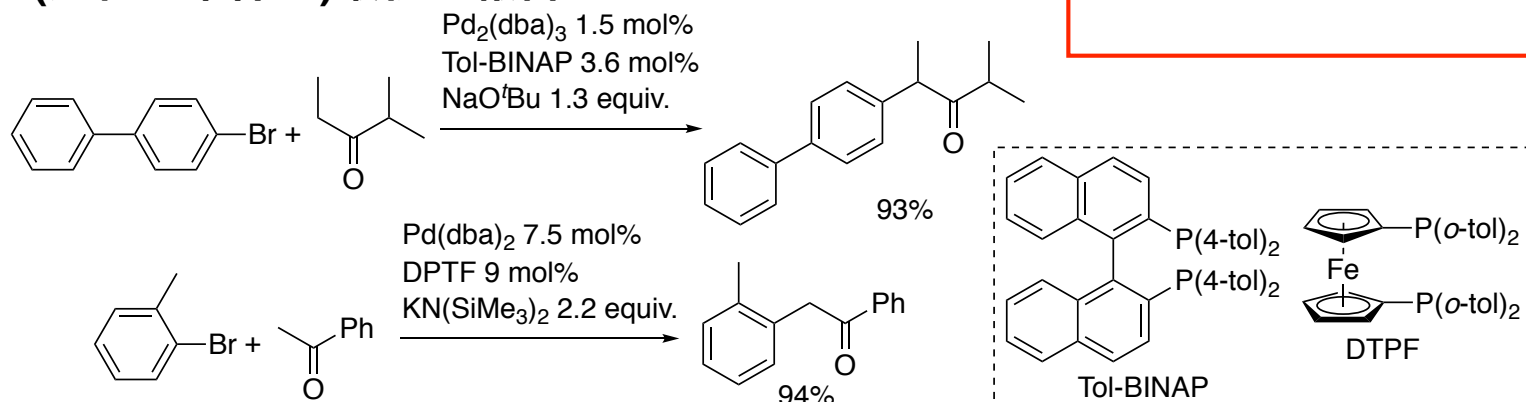


アルカロイド合成への応用



カルボニル化合物の α -アリール化

(温和な条件の)最初の報告



Stephen L. Buchwald

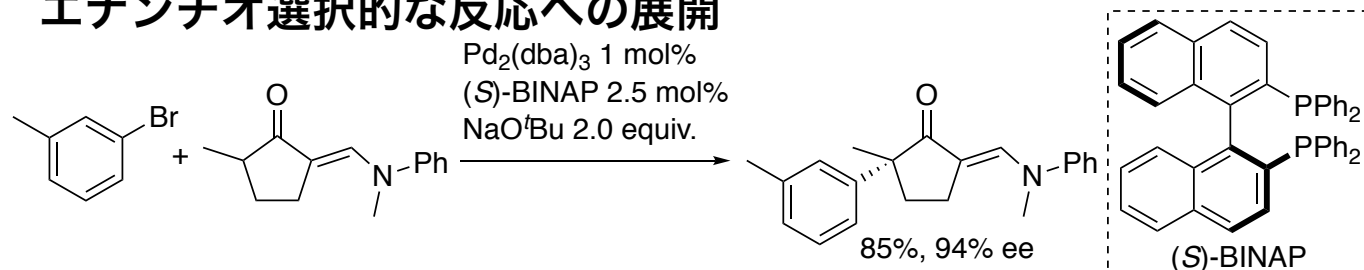


John F. Hartwig

Palucki, M.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109.

Hamann, B. C.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.

エナンチオ選択的な反応への展開

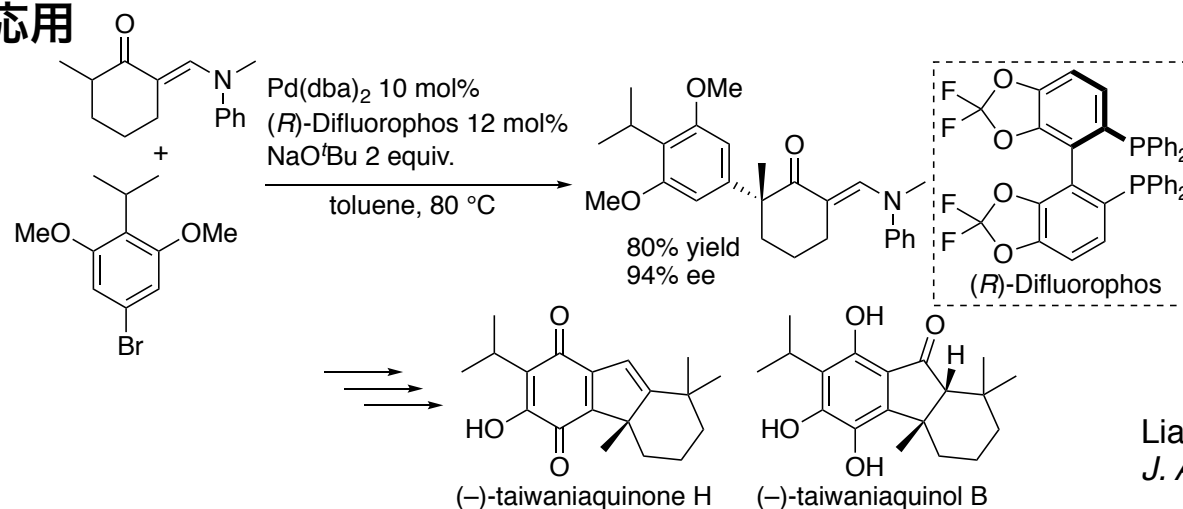


配位子を不斉配位子に変更

Spielvogel, D. J.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3500-3501.

Hamada, T.; Chieffi, A.; Åhman, J.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261-1268.

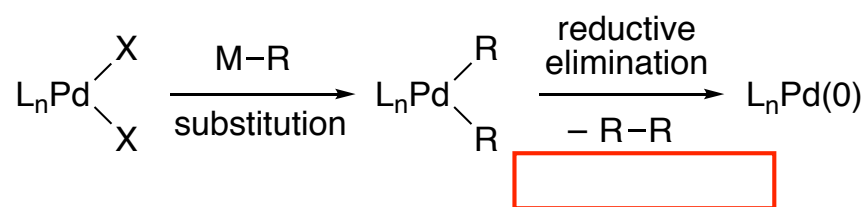
全合成への応用



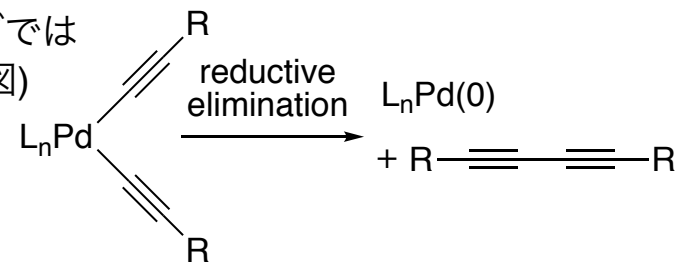
Liao, X.; Stanley, L. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2088-2091.

Pd(II)からPd(0)の発生

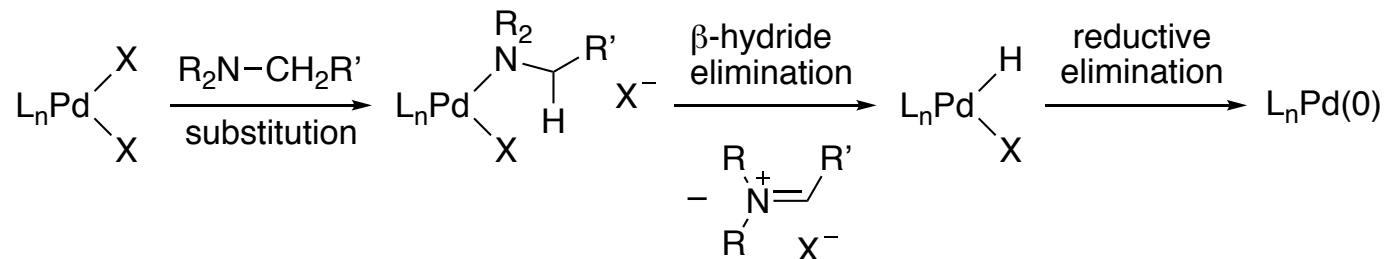
有機金属反応剤による還元反応



例えば園頭カップリングではジインが観測される(右図)

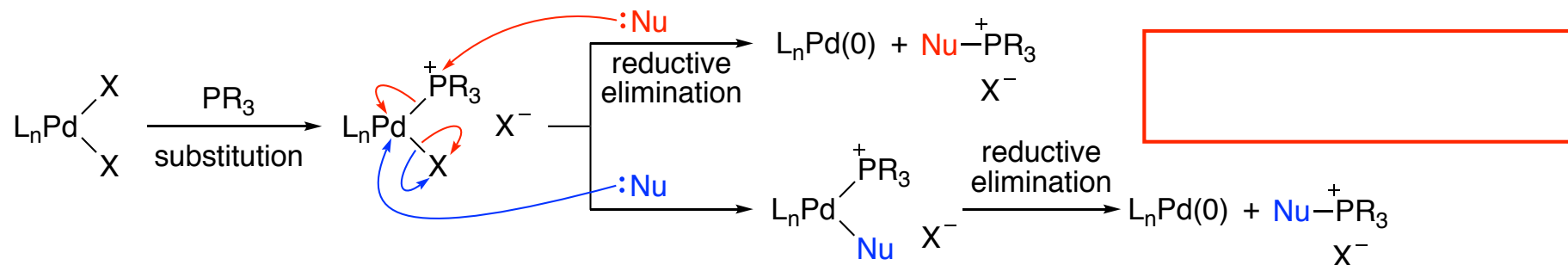


アミン類による還元反応



ホスフィンによる還元反応

外圏機構(outer sphere mechanism)



内圏機構(inner sphere mechanism)