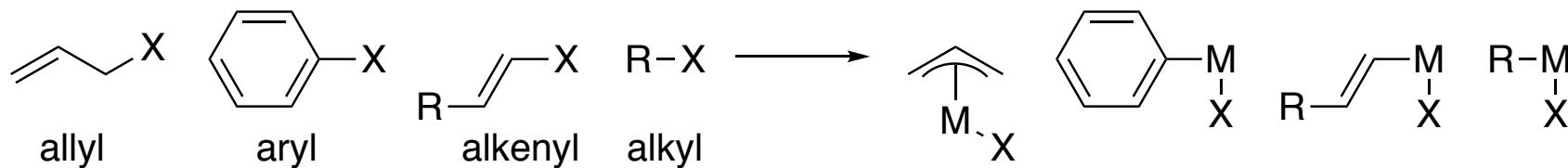


# 金属への酸化的付加とC-M結合形成

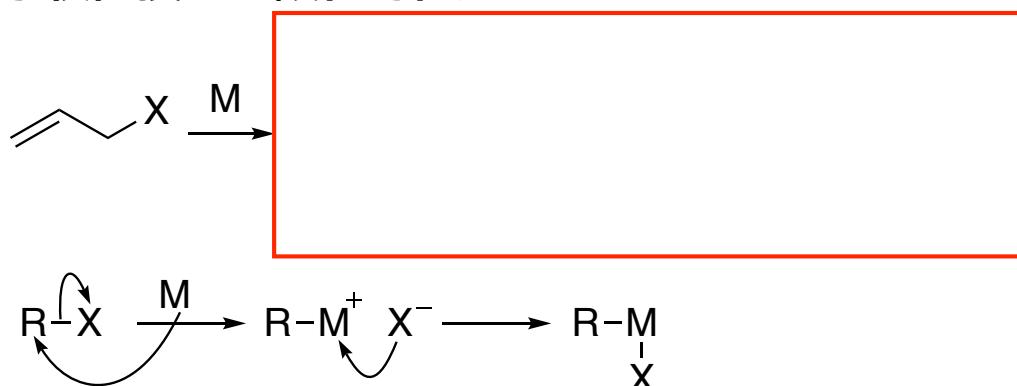
2019年度

有機金属化学第9回

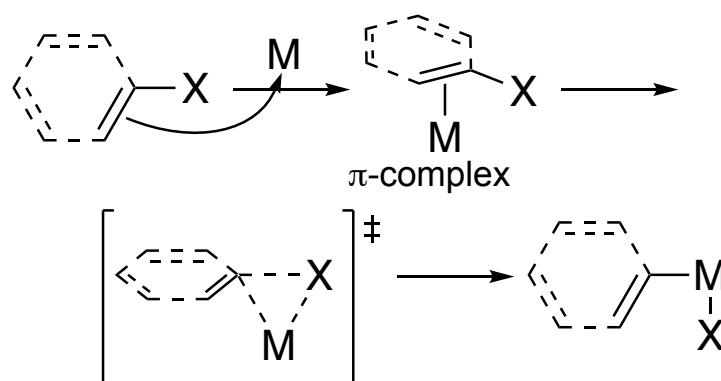
## 反応のパターン



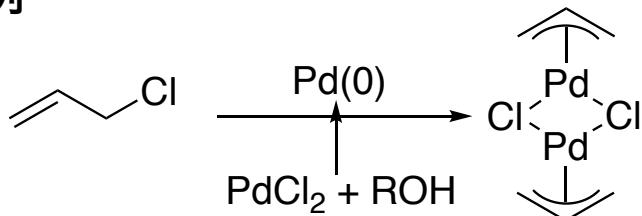
## 求核置換型の酸化的付加



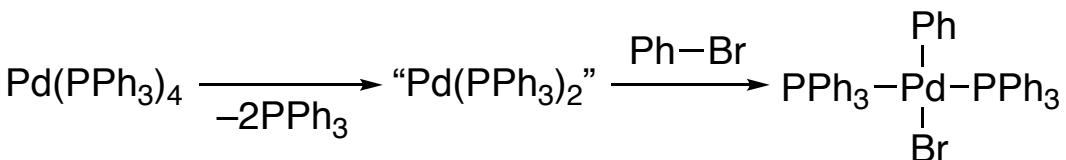
## 三中心遷移状態を経由する酸化的付加



## 反応例

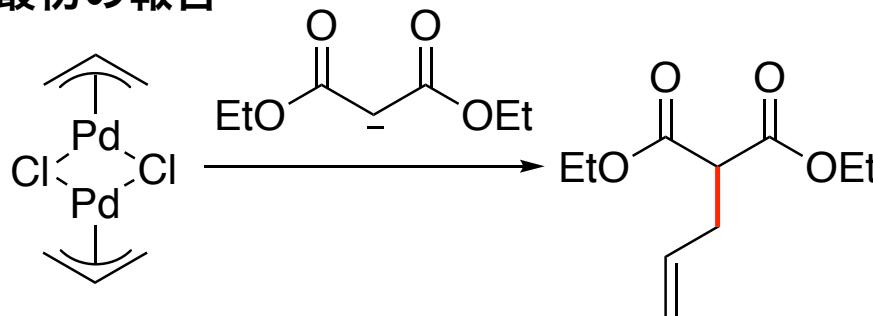


## 反応例

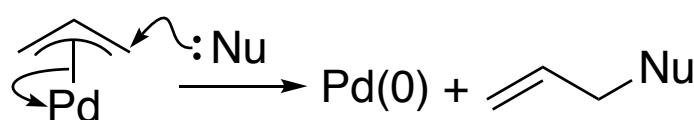


# 辻・Trostアリル化

最初の報告

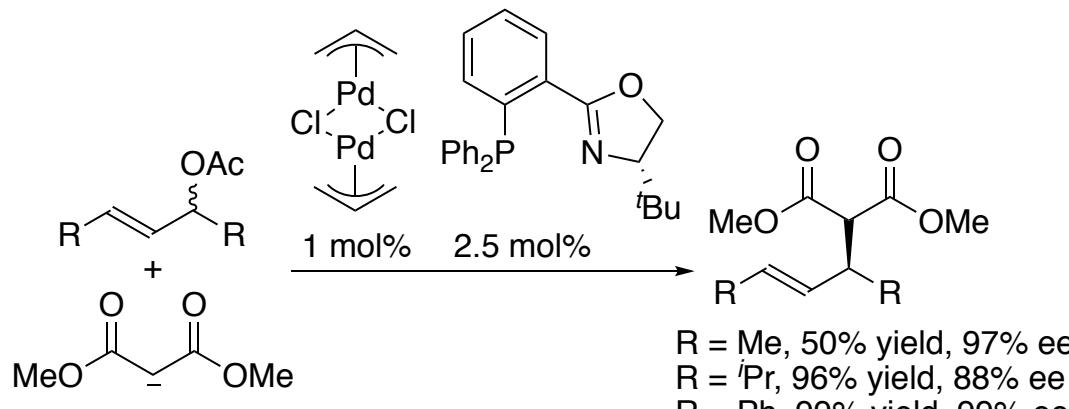


$\pi$ -allyl配位子は求核攻撃を受ける



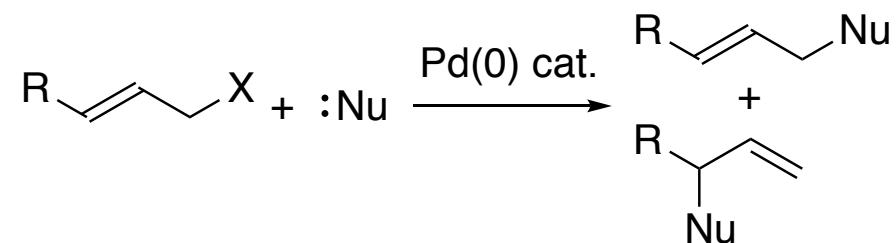
Tsuji, J.; Takahashi, H.; Morikawa, M.  
*Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 4387-4388.  
Trost, B. M.; Fullerton, T. J.  
*J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 292-294.

不斉反応(非対称化)

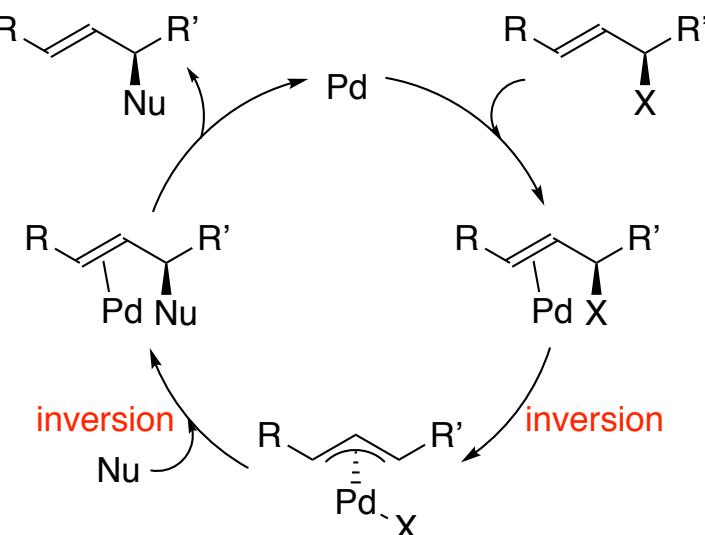


Matt, P. v.; Pfaltz, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 566-568.

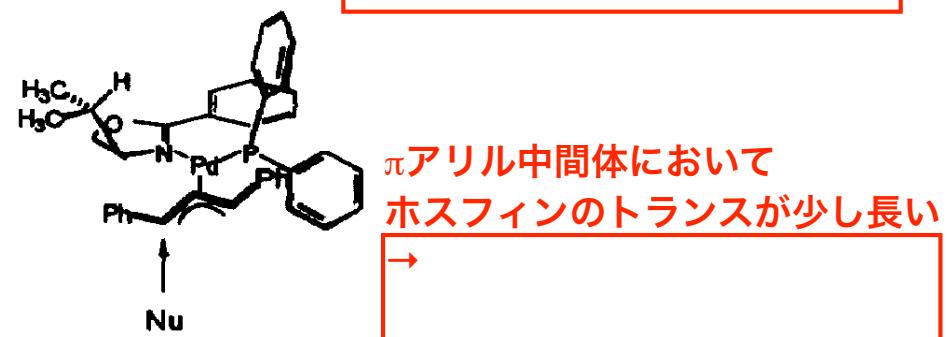
Pdは触媒量でも良い : Tsuji-Trost allylic alkylation



反応機構



2回の求核置換を経由して反応  
＊



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

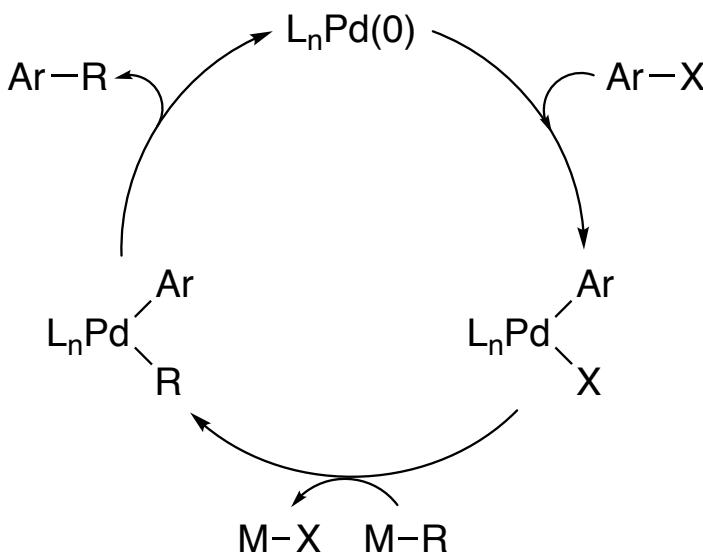
# クロスカップリング：反応形式と発見まで

## 反応形式



反応の重要性：

## 一般的な反応機構



## 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 根岸カップリング

$\text{M = MgX, Li}$ ; cat: Pd or Ni

$\text{M = ZnX}$ ; cat: Pd or Ni

Stilleカップリング

$\text{M = SnR}_3$ ; cat: Pd

鈴木・宮浦カップリング

$\text{M = BX}_2$  (+ base); cat: Pd

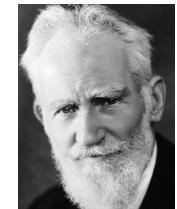
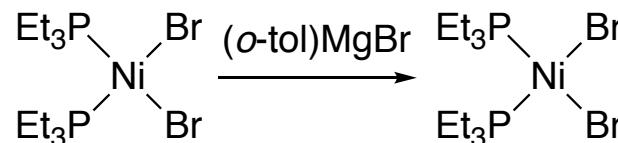
檜山カップリング

$\text{M = SiR}_3$  (+ base); cat: Pd

園頭・萩原カップリング

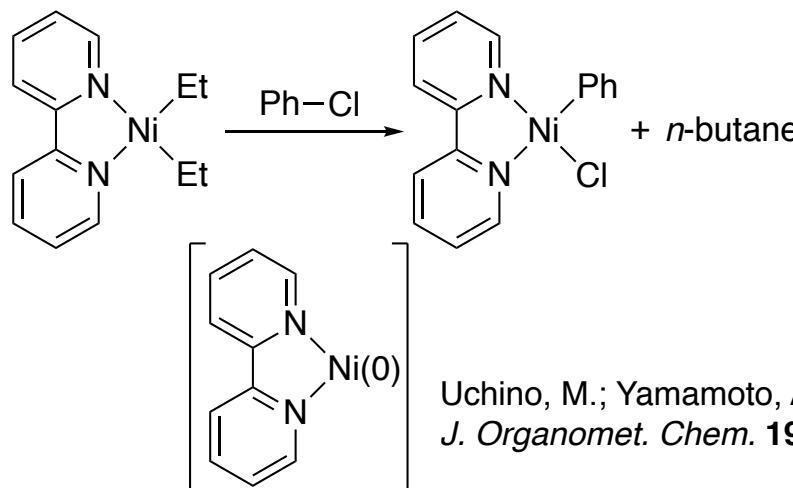
$\text{M = Cu}$  (with alkyne); cat: Pd

## トランスメタル化の発見



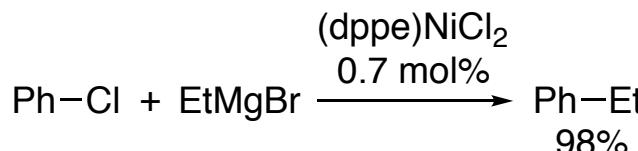
Chatt, J.; Shaw, B. L., *J. Chem. Soc.* 1960, 1718-1729.

酸化的付加・還元的脱離の存在は示唆されていた

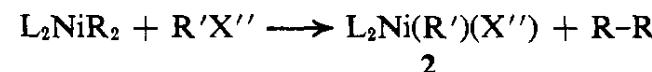
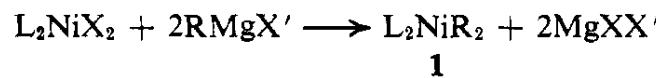


Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S.  
*J. Organomet. Chem.* 1970, 24, C63-C64.

## クロスカップリングの発見



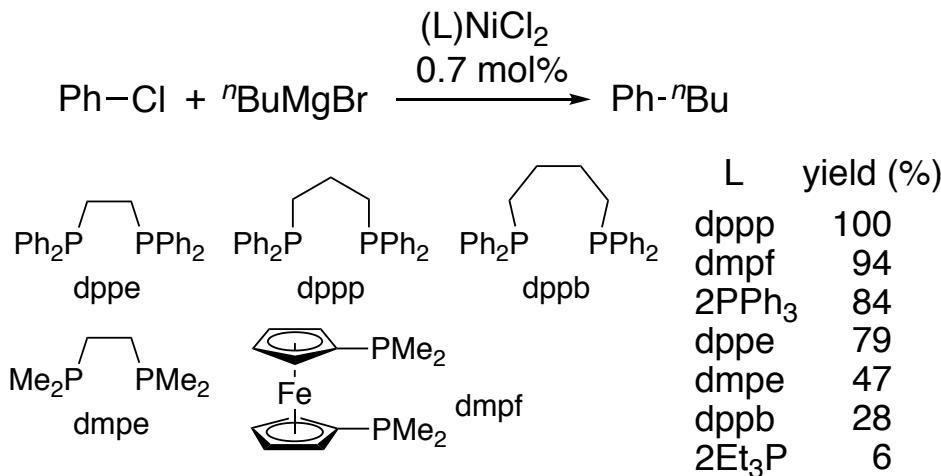
反応機構も同時に提唱



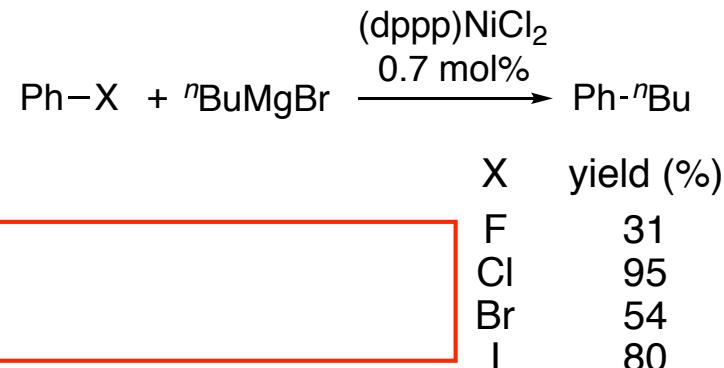
Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.  
*J. Am. Chem. Soc.* 1972, 94, 4374-4376.

# 熊田・玉尾カップリング

## 二座配位子の効果

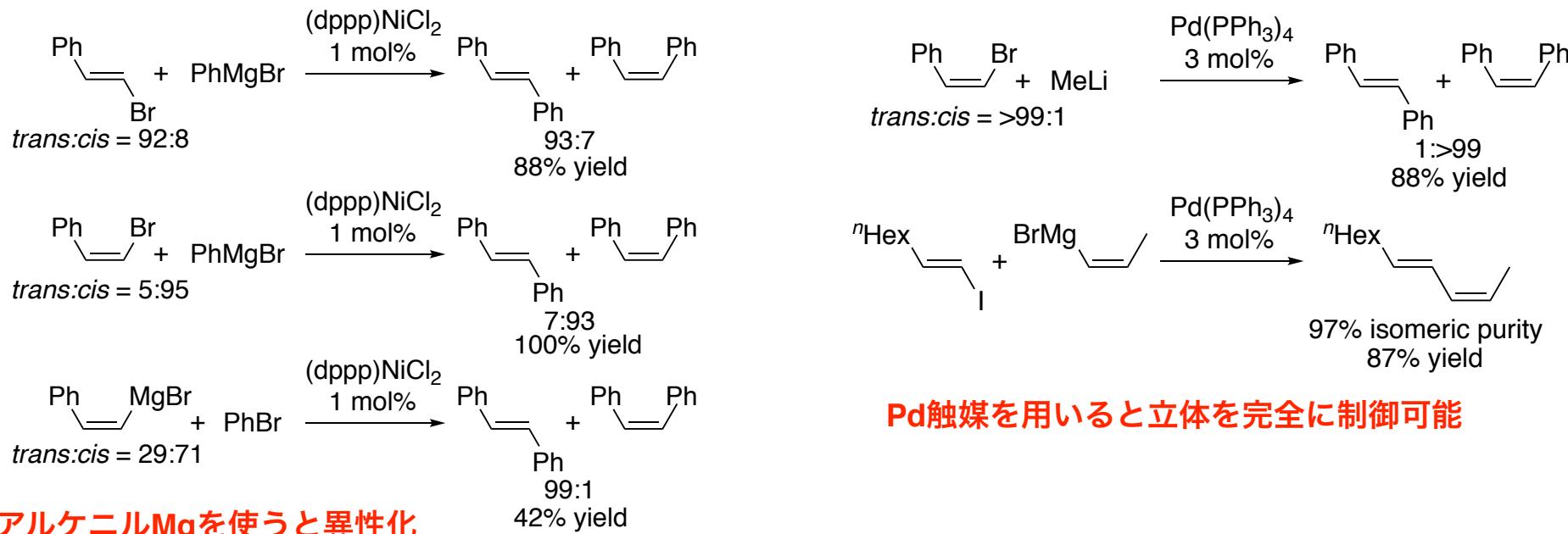


## ハロゲン化アリールによる違い



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

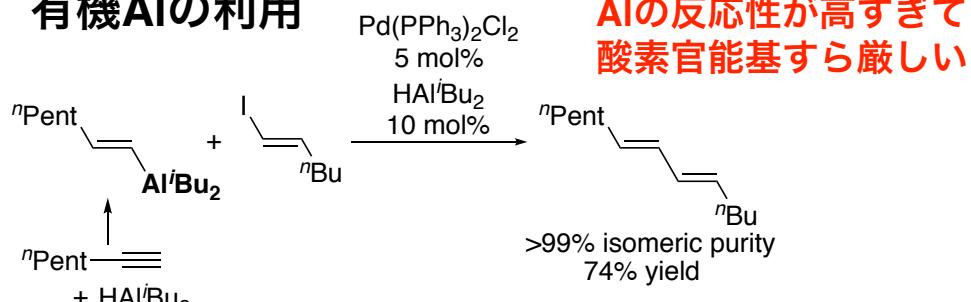


Pd触媒を用いると立体を完全に制御可能

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.

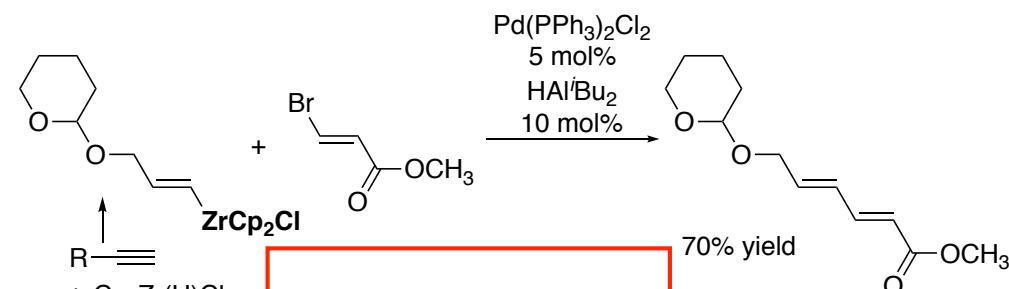
# 根岸カップリング

## 有機AIの利用



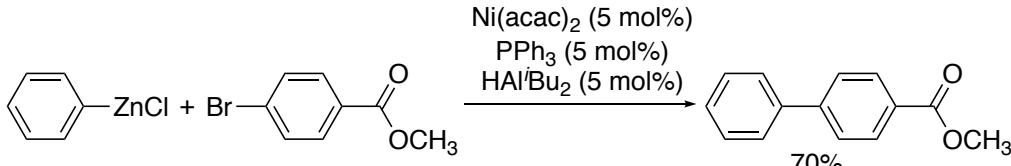
Baba, S.; Negishi, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729-6731.

## 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.

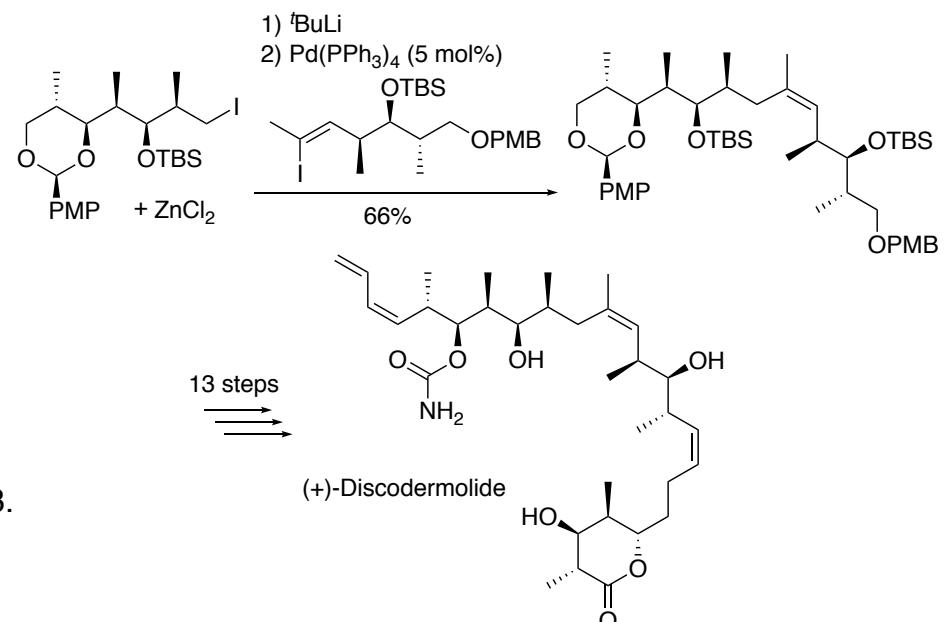
*J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1977, 683-684.

試薬そのものが作りやすい



The logo features a circular emblem on the left containing three figures, possibly representing chemistry or science, and the text "Ei-ichi Negishi Nobel Prize 2010" on the right.

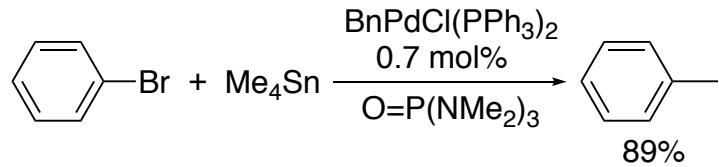
複雑天然物の合成にも応用された



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.

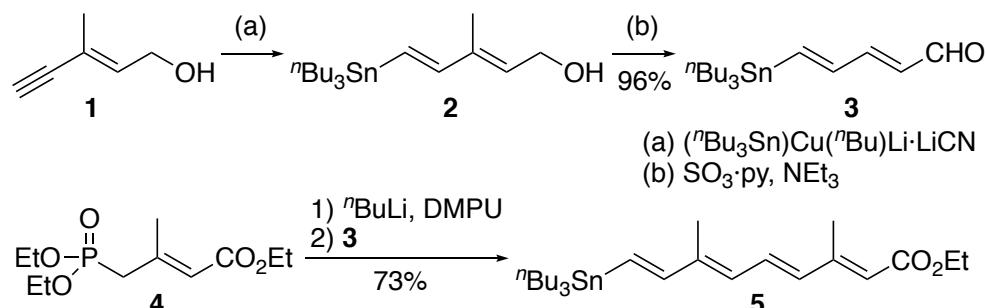
# Stilleカップリング

## 最初の報告

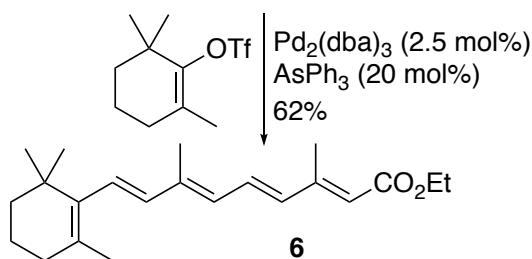


Milstein, D.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.

## 驚異の安定性

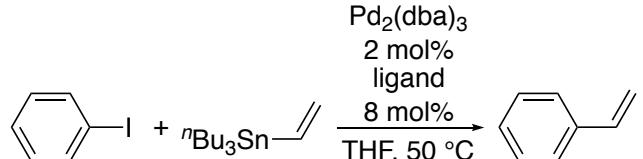


酸化・塩基条件  
にも耐える



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

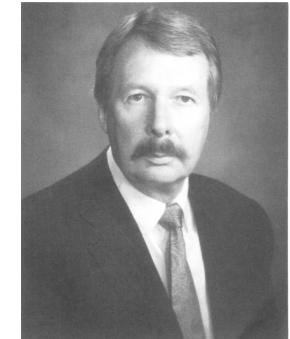
ligand	relative rate	cone angle
$\text{PPh}_3$	1	145
$\text{P}(o\text{-tol})_3$	35	194
$\text{P}(2\text{-furyl})_3$	105	N/A
$\text{AsPh}_3$	1100	142
$\text{SbPh}_3$	13	142

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

## おまけ : $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

古い文献には  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  と記載されることあり  
= 本当は  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$  である  
実験化学講座にも合成法記載  
ただし市販品には  $\text{Pd}$  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 が下がることが多い  
 $\text{CHCl}_3$  で共結晶化すると  
きれいな  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$  になる

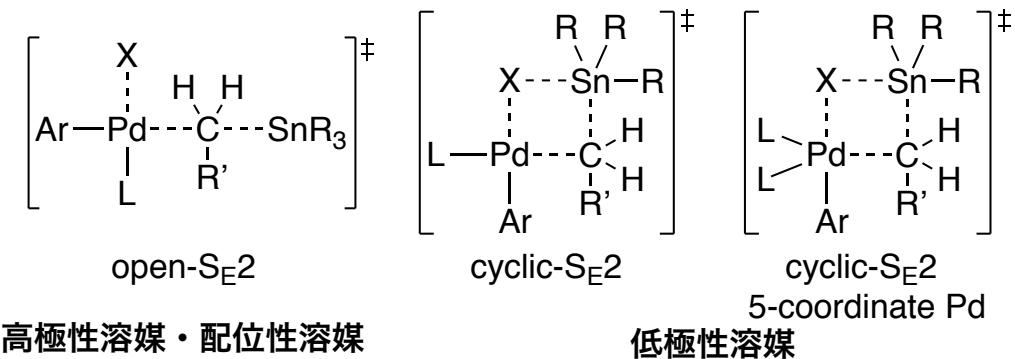


John K. Stille  
(died 1989)

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

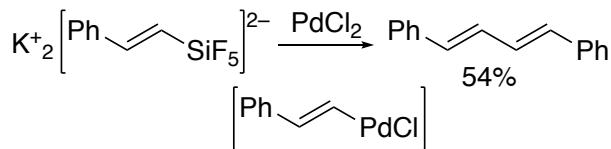
低極性溶媒

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.

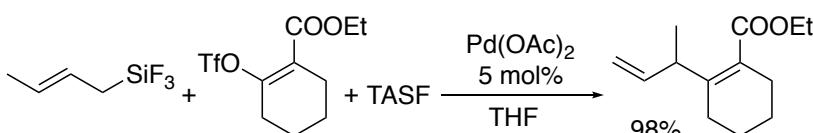
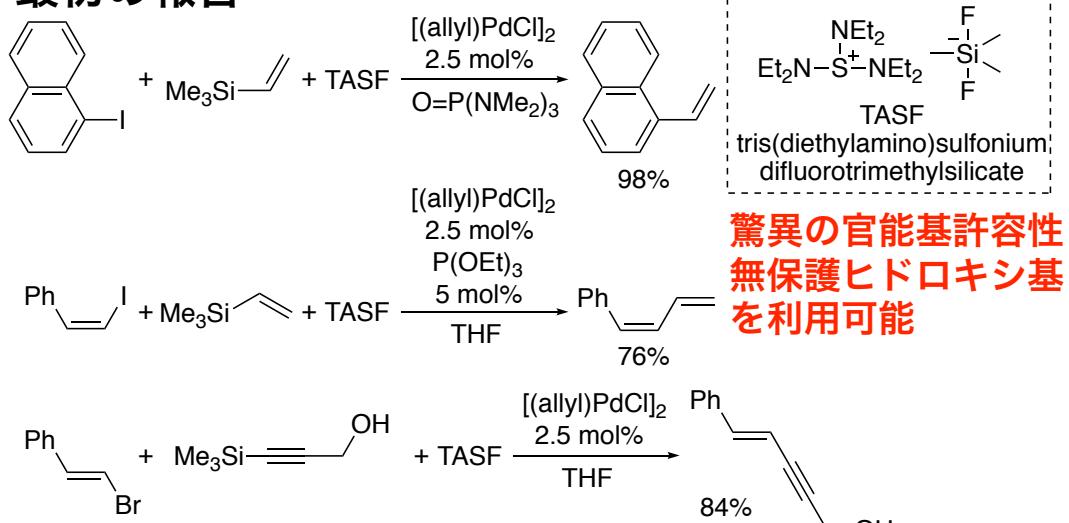
# 檜山カップリング

## 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.

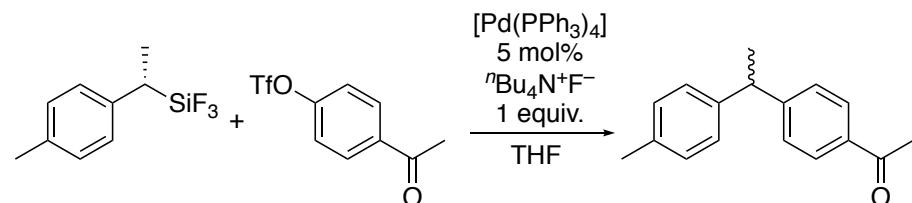
## 最初の報告



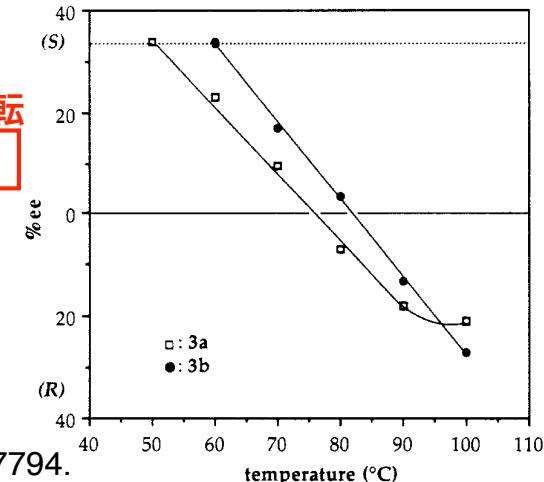
**アリル $\gamma$ 位でも反応  
二置換 $\gamma$ 位でも反応**

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

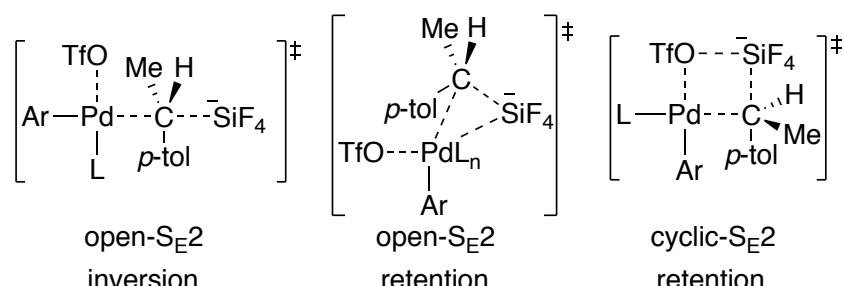
## トランスメタル化の詳細



## 温度による立体特異性の逆転



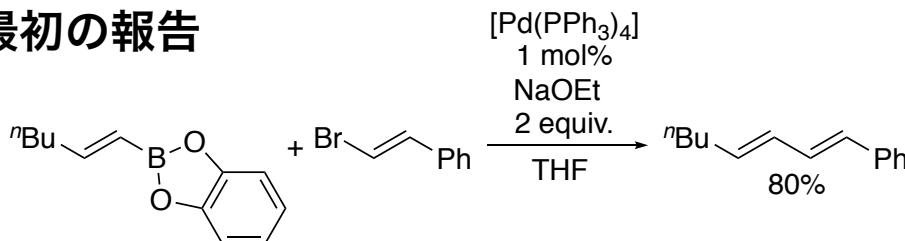
Hatanaka, Y.; Hiyama, T.  
*J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 7793-7794.



Tamejiro Hiyama

# 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.



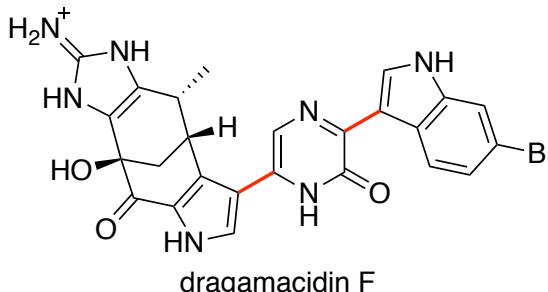
Norio Miyaura



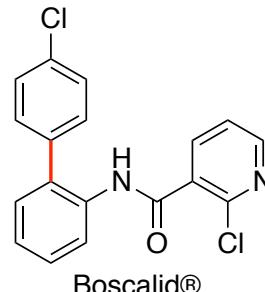
Akira Suzuki  
Nobel Prize 2010



## 複雑天然物や市販薬の合成への応用



dragamacidin F



Boscalid®

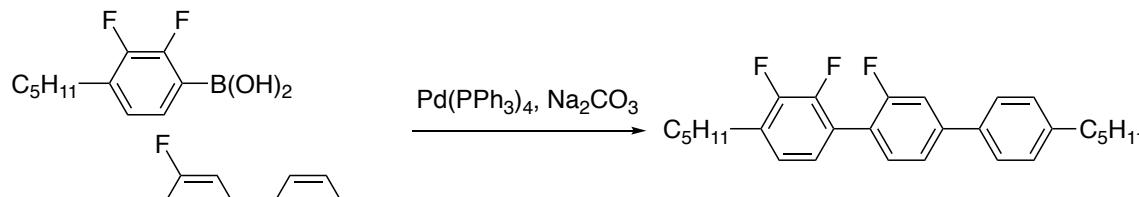
多置換のビアリール合成に  
非常に強力な手法となる

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

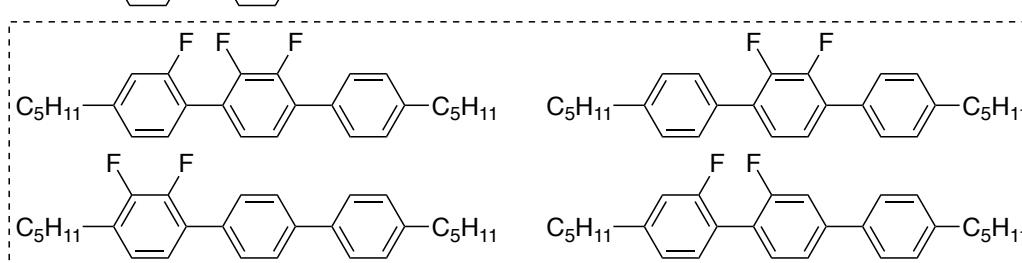
K. Eicken, M. Rack, F. Wetterich, E. Ammermann, G. Lorentz,  
S. Strathmann, German Patent DE19735224, **1999**.

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



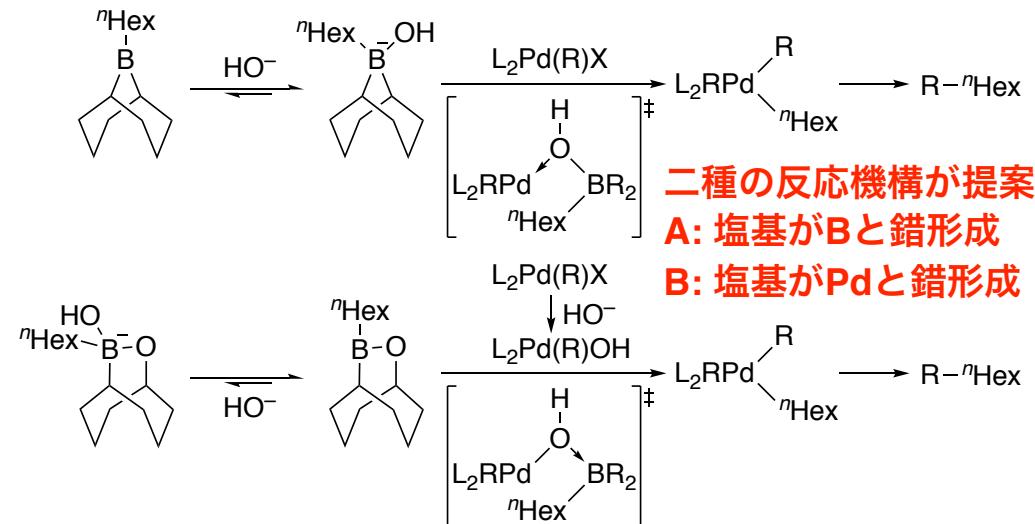
原料のボロン酸とハロゲン化アリールを選べば  
位置異性体を作り分けることが可能



M. E. Glendenning, J. W. Goodby, M. Hird and K. J. Toyne  
*J. Chem. Soc., Parkin Trans. 2*, **2000**, 27-34.

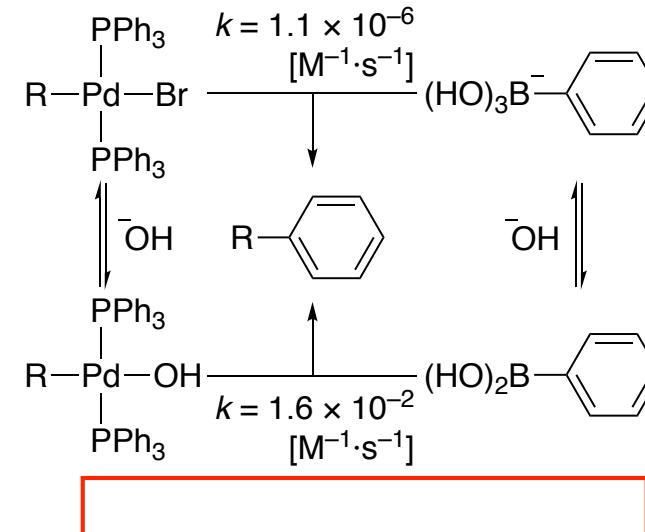
# 鈴木・宮浦カップリング：トランスメタル化の機構

## 二種の反応機構の提案



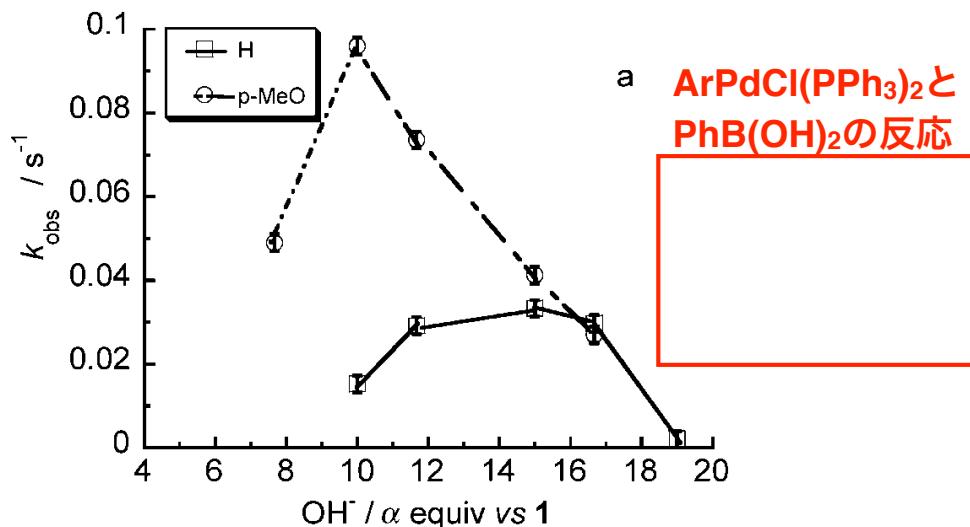
Matos, K.; Soderquist, J. A., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461-470.

## 二種の反応の速度差の観測



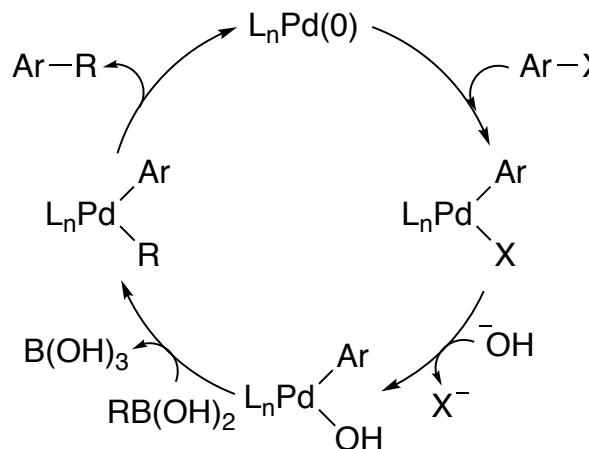
Carrow, B. P.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116-2119.

## 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.

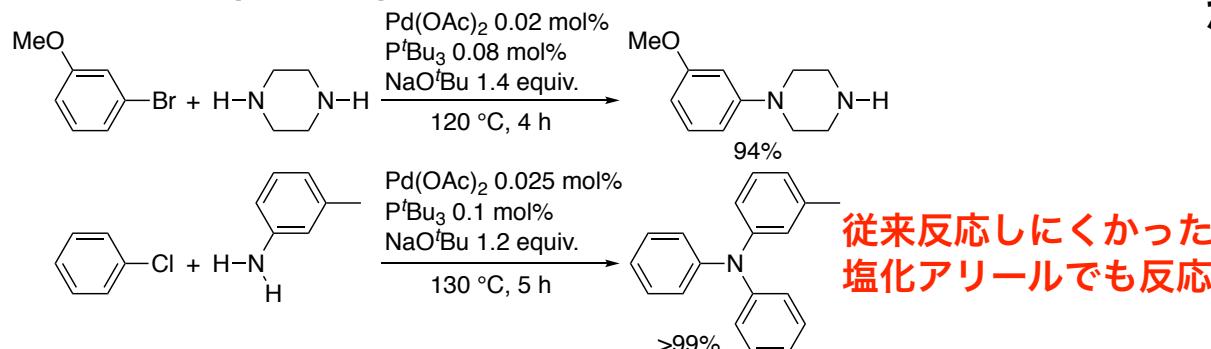
## 修正触媒サイクル



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

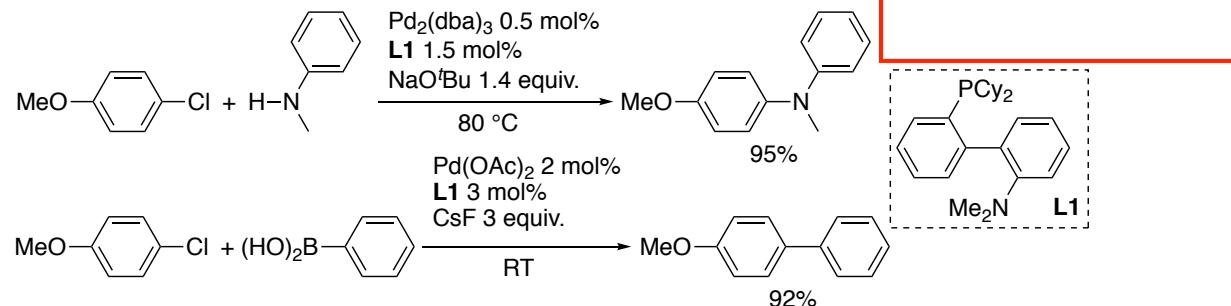
# 鈴木・宮浦カップリング：かさ高い配位子の加速効果

## 最初の報告(東ソー)：C-N bond formation



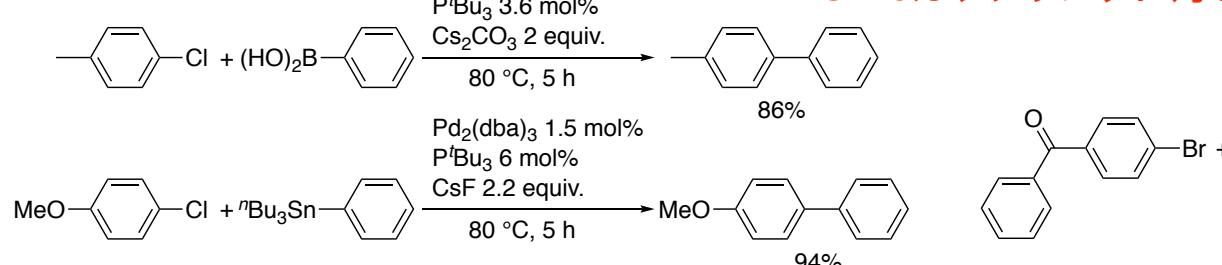
Nishiyama, M.; Yamamoto, T.; Koie, Y., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617-620.  
Yamamoto, T.; Nishiyama, M.; Koie, Y., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2367-2370.

## 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*Bu<sub>3</sub>Pを用いる鈴木・宮浦カップリング *t*Bu<sub>3</sub>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

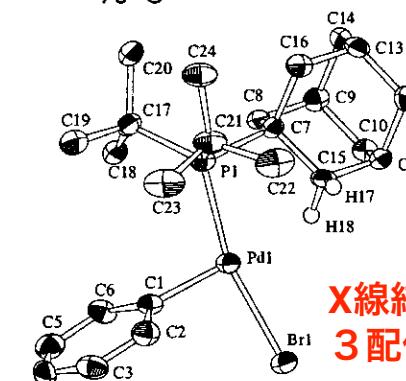
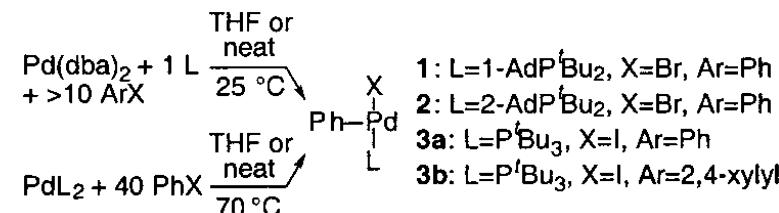


Littke, A. F.; Fu, G. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387-3388.

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

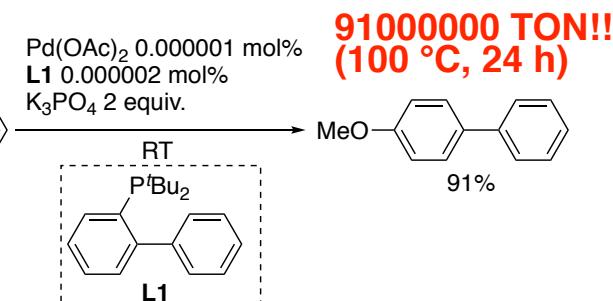
Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020-4028.

## かさ高い配位子を有するAr-Pd中間体



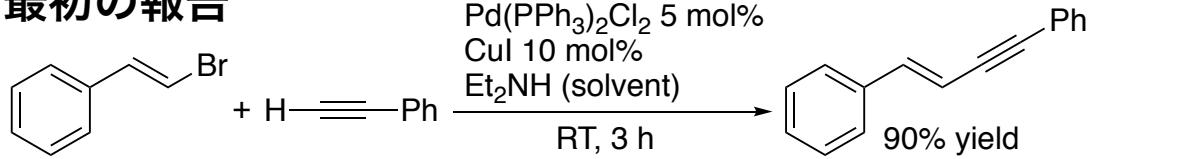
X線結晶構造解析にて  
3配位構造を確認

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



# 園頭・萩原カップリング

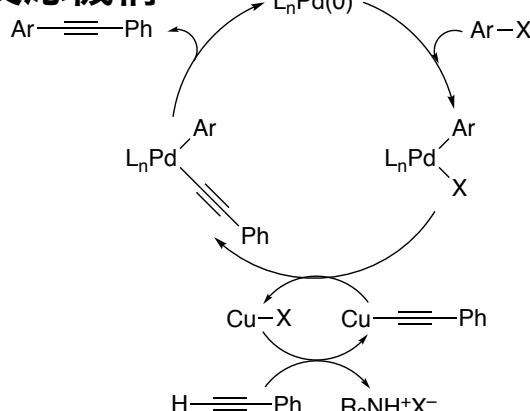
## 最初の報告



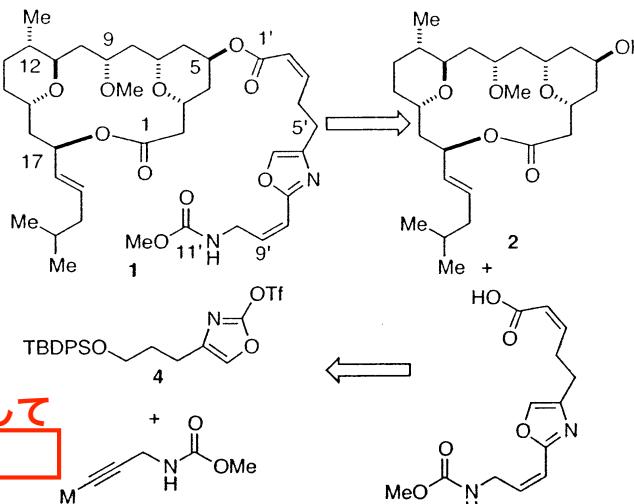
Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.



## 反応機構



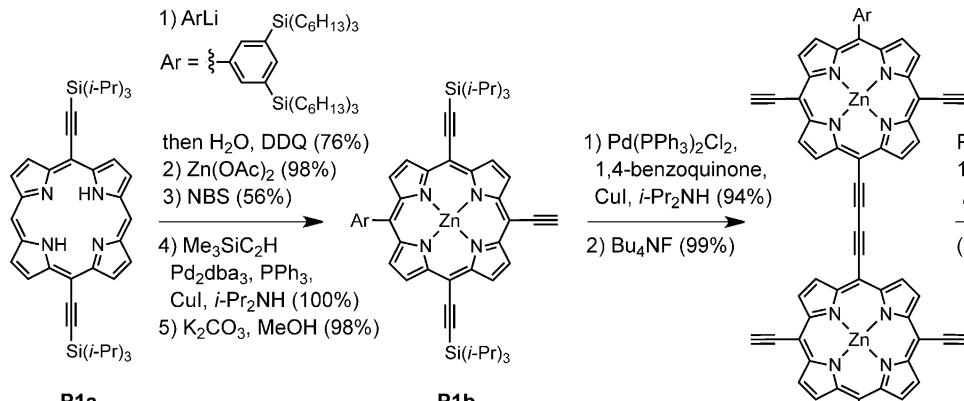
## 官能基許容性を活かして カルバメート存在下でカップリング



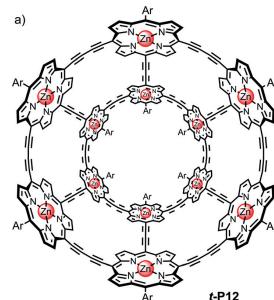
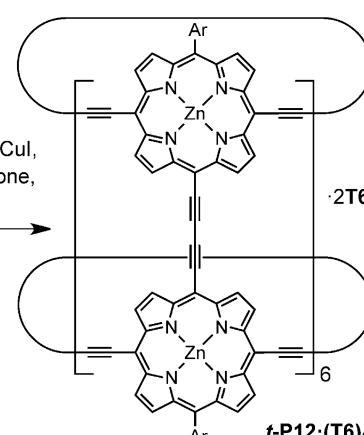
金属とアミンと末端アルキンを混合すると脱プロトン化して

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

## 超分子化学では骨格をつなぐのに多用される



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

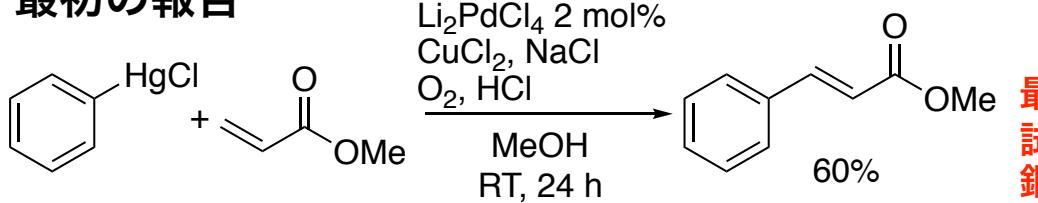


シリルアセチレンを園頭反応で導入  
脱保護でエチニル基に  
Pdを使った酸化的二量化でジインに

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

# 溝呂木・Heck反応

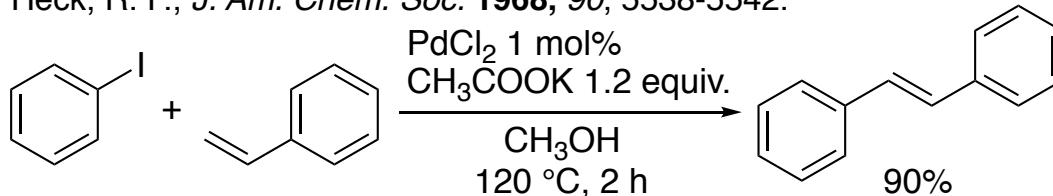
## 最初の報告



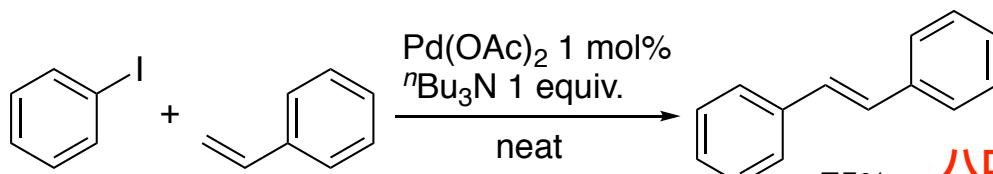
最初は有機水銀を試薬として使用  
銅共触媒を添加して触媒化

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

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



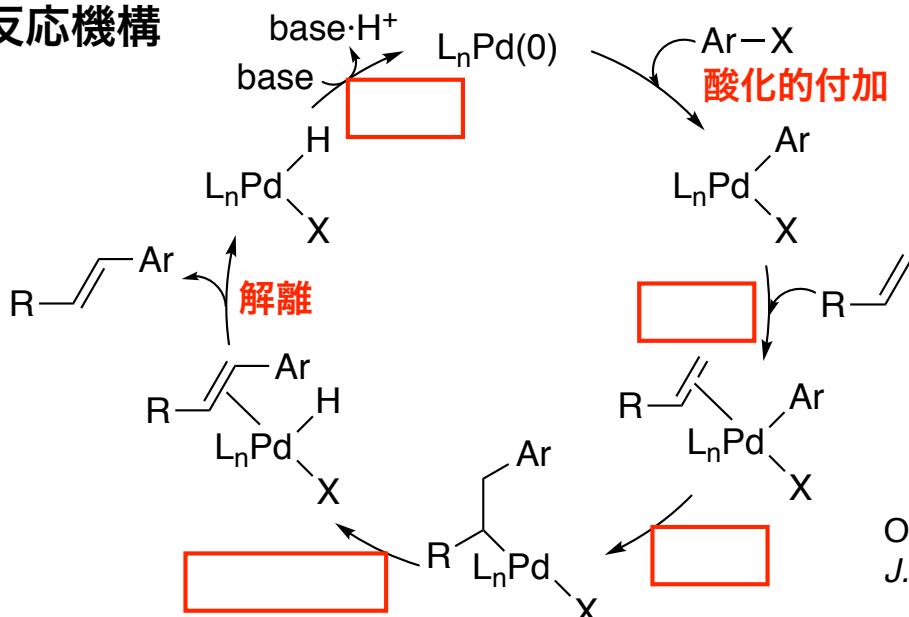
Tsutomu, M.; Kunio, M.; Atsumu, O., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581.



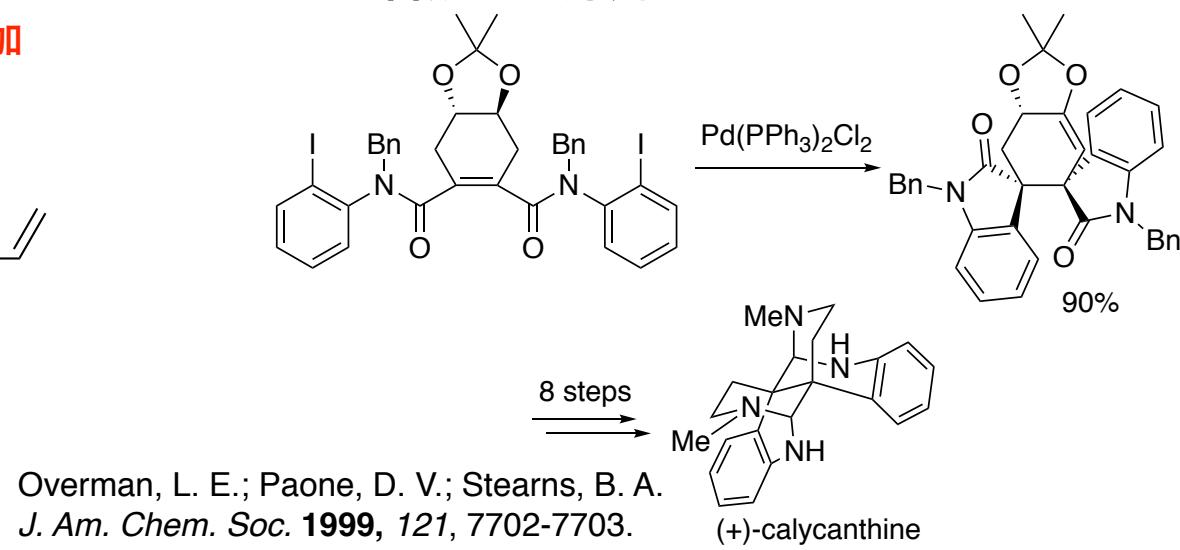
ハロゲン化アリールを使うと  
Hgを使わなくても良い

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

## 反応機構



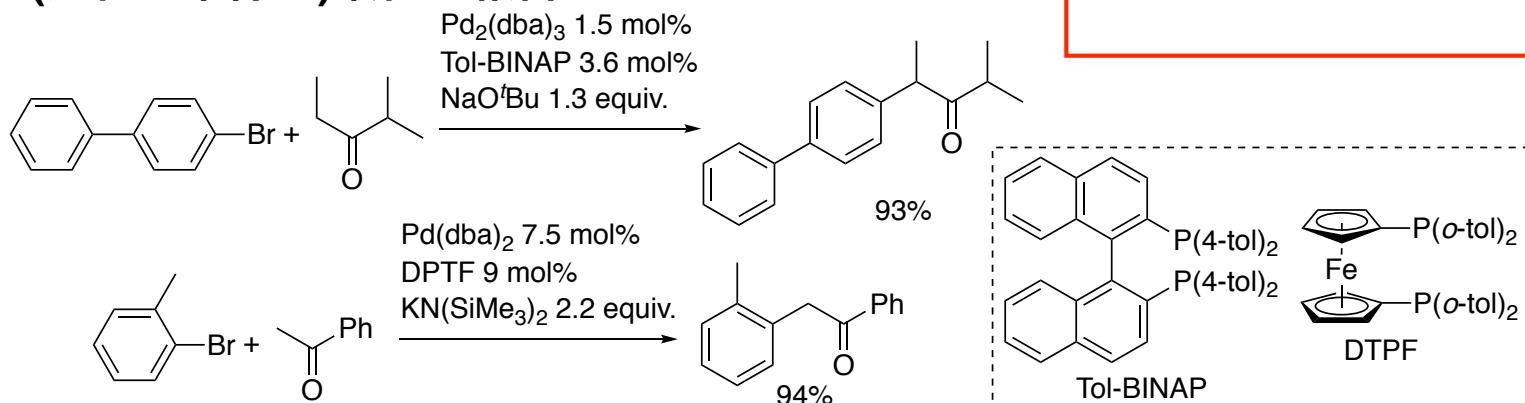
## アルカロイド合成への応用



Richard F. Heck  
Nobel Prize 2010

# カルボニル化合物の $\alpha$ -アリール化

(温和な条件の)最初の報告



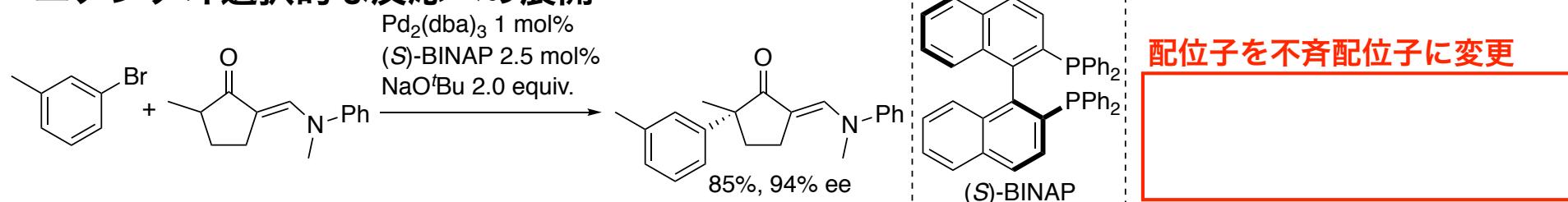
Stephen L.  
Buchwald



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.

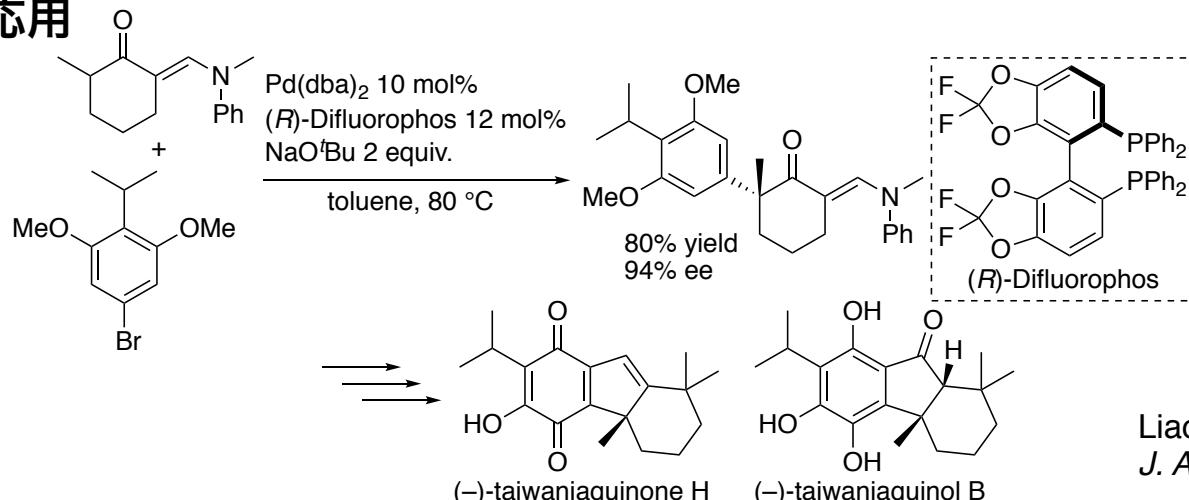
エナンチオ選択性的な反応への展開



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.

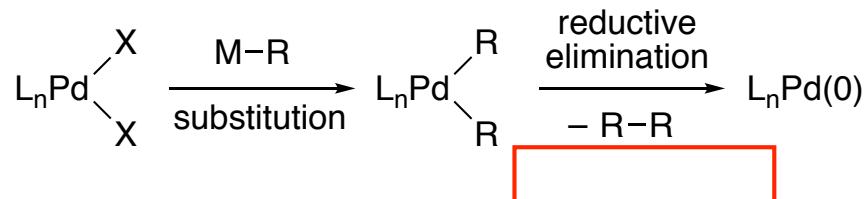
全合成への応用



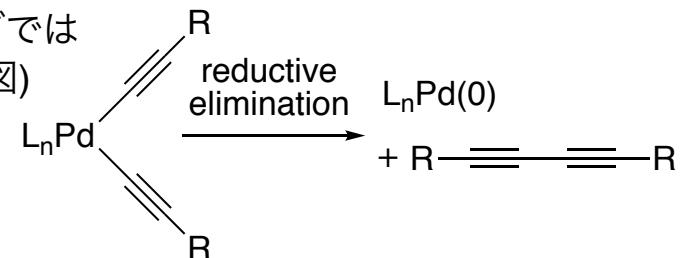
Liao, X.; Stanley, L. M.; Hartwig, J. F.  
*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2088-2091.

# Pd(II)からPd(0)の発生

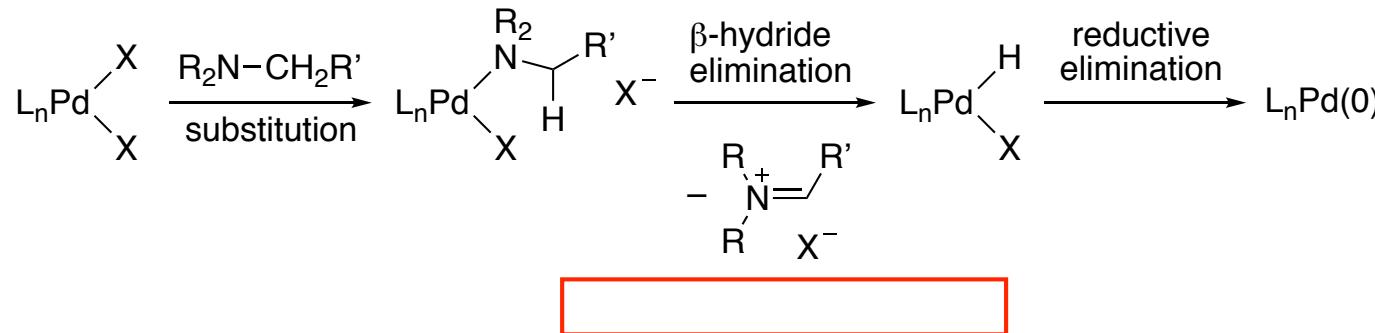
## 有機金属反応剤による還元反応



例えば園頭カップリングでは  
ジインが観測される(右図)

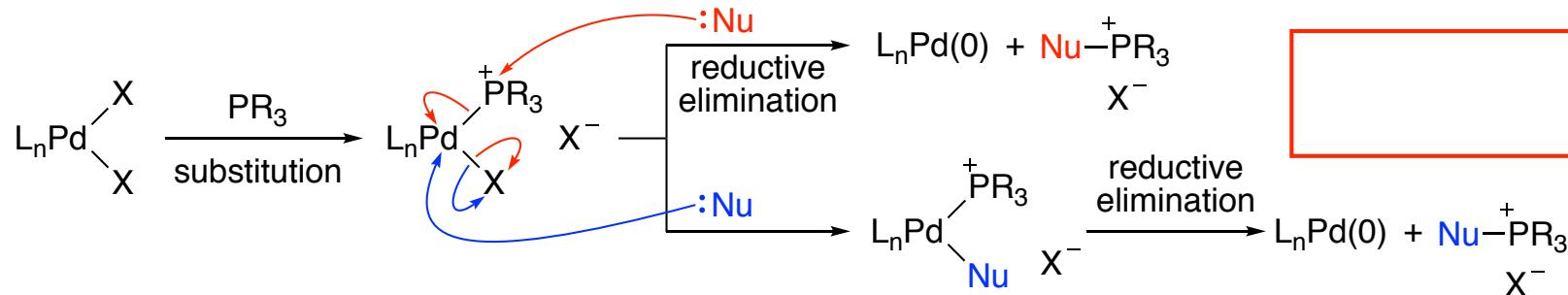


## アミン類による還元反応



## 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)