遷移金属化合物を用いる合成，回顧と展望

辻 二郎*

Organic Synthesis by Means of Transition Metal Compounds : Past, Present, and Future

Jiro Tsuji*

Historical background of OMCOS (organometallic chemistry for organic synthesis) is briefly surveyed. The present state of OMCOS is reviewed by citing a number of interesting synthetic reactions, which are difficult or impossible to accomplish by conventional synthetic methods. Some unsolved problems in the field of OMCOS, which need further intensive studies, are pointed out.

Key words : Olefin metathesis; Heck reaction; Transition metal complex catalysts; Transmetalation; Metal-lacycles; Transition metal carbene complex; π -Allylpalladium complex.

本協会 50 周年記念号に、有機金属化合物を用いる有機合成の手法についてまとめるようにとの編集委員会のご指示である。この分野の研究は今最盛期にあり、話題も多いが、ページ数も限定されているので、遷移金属化合物、とりわけその錯体触媒反応について述べ、Al, B などの典型金属化合物の利用にはふれないことにする。

遷移金属化合物を用いる合成研究はいよいよ盛んで、とくに日本の研究レベルは高いが、そろそろ転換期にさしかかっていると思う。今までに真に Novel な反応や新手法が次々に発見されてきたが、今後そのような発見はかなりむづかしいのではないか。かわりに今まで発見された基本反応を、合成手段としてより次元の高いものに磨き上げるような研究が主になろう。ちょうど 60 年前に発見された Diels-Alder 反応が、現在、高選択性と不斉を Key Words として、復活しているような状態になろう。そうすると研究者にも選手交替が起こってくる。例外なのは不斉触媒反応でこれから新手法が生まれてくる可能性は高いが、別章で取り上げられるので、本章ではふれない。遷移金属化合物を用いる有機合成の真髄は、触媒反応が可能になったことである。近年の多彩な均一系触媒反応の出現により、有機合成は一変し、大きく飛躍した。しかし現在は転換期でもあるという認識に立って、この機会に、この分野の重要な基本的反応とそ

の波及効果を回顧し、現時点で実験室的合成手段と工業プロセスにどのように実用化され、有機合成を変えているかについて、いくつかの例をあげ、現状を眺めてみたい。そして最後に将来の展望について私見を述べる。

1. 錯体触媒を用いる有機合成の幕開け

まずこの分野の萌芽的研究とそのインパクトを振り返ってみる。均一系触媒反応の有機合成への利用は、1930 年代の工業プロセスの開発から始まった。100 年前、Mond によって合成された金属カルボニルを、有機合成に利用したのは Reppe である。鉄やニッケルカルボニルを用いるオレフィンや、アセチレンのカルボニル化反応でカルボン酸やアルコールが合成され、工業プロセスになった。コバルトカルボニルを触媒とし、オレフィンからアルデヒドを合成するヒドロホルミル化反応が発見されたのは 1938 年で、現在も大規模な工業プロセスである(式 1,2,3)。

これらの反応は機構も不明のまま、工業化研究が学問的研究に先行した。Reppe により 1948 年に発見された、Ni 触媒を用いる、アセチレンの環状四量化でシクロオクタテトラエンを合成する反応は、メタラサイクルの化

* 岡山理科大学工学部応用化学学科 ()

* Department of Applied Chemistry, Okayama University of Science ()

学の先駆けとなった。

戦後になって Ti と Al 化合物からなる二元系触媒である Ziegler 触媒が 1955 年に発明され、ポリエチレンやポリプロピレンの製造が始まった。このオレフィンの重合では、炭素-炭素結合生成反応(オレフィンの挿入反応)が高い速度で、連続的に起こっている。Natta によるプロピレンの立体規則性重合は、不斉触媒反応の可能性を示した。Ziegler 触媒の発明の波及効果は非常に大きい。ブタジエンの反応で、ポリブタジエンとともに、シクロオクタジエンとシクロドデカトリエンが合成されるようになり、そこから π -アリルニッケルの化学が生まれた。それまでの手段では、大環状化合物を収率よく合成するのは難問題とされていたが、12 員環の形成が触媒金属のまわりでいとも簡単に進行する。

さらに Ziegler 触媒の成分である遷移金属の範囲をひろめ、Mo や W を触媒として用いることにより、オレフィンのメタセシス反応が発見された。この反応は、類似反応の全くない、文字どおり Novel な反応である。

現在広く活用されている典型金属化合物と遷移金属触媒を組み合わせた反応の、Key step であるトランスメタル化反応も、その根源は二元系触媒の Ziegler 触媒にある。

1960 年に塩化パラジウムと塩化銅を触媒として、エチレンからアセトアルデヒドを製造する Wacker 法が出現した。

この反応の機構でユニークな点は、エチレンをヒドロキシアニオンが求核的に攻撃することである。この機構をヒントとして、筆者は炭素陰イオンをオレフィンに反応させ、新しい炭素-炭素結合生成反応を 1965 年に発見した。その後 Pd 触媒を用いる有機合成反応の研究は大きく発展し、現在、有機合成に活用されている多くの遷

移金属のなかでも、Pd が最も多種多様な反応の触媒となる。それまで水素添加用の固体触媒にすぎなかった Pd 触媒の用途が革命的に変化したのである。

以上の工業プロセスはいずれもドイツで、戦中、戦後の困難な時代に開発されたものであることに注目したい。しかし現在ドイツにおけるこの分野の研究には、過去の大きな栄光は今はなく、かわって日本とアメリカが世界をリードしている。

2. OMCOS の誕生

上に述べた重要な工業プロセスが、学問的研究の対象となり、有機合成の手法として研究されるようになったのは 1960 年代の後半からである。こうして国際学会の名称ともなった OMCOS [Organometallic Chemistry for (directed toward) Organic Synthesis] が正式に誕生し、有機合成化学に革命をもたらし、「より簡単に合成する」ことを目標とする合成化学の進歩に大きく貢献し、その成果は有機化学の各分野に波及している。例えばヘテロ環化合物の合成も OMCOS によって様相を一新した¹⁾。複雑な構造をもつ天然有機化合物の合成を、錯体触媒反応を鍵反応として活用し、短工程で達成する例もふえていく。今や天然物の有意義な合成をめざす研究者も、錯体触媒反応の知識がなくては時代遅れになるであろう²⁾。最近になって高分子合成にも新手法として錯体触媒反応が利用されはじめ、成果があがりつつある³⁾。

有機金属の反応、とりわけ遷移金属錯体の触媒反応を理解するのに必要な反応機構は、1. 酸化的付加、2. 挿入、3. トランスメタル化、4. 還元脱離、5. β -脱離、6. α -脱離(カルベン錯体の生成)という素反応の組み合わせで一応説明できる。配位子の影響など、まだ説明のつかない現象もあるが、有機合成に利用するには、必要最小限の知識として、スキーム 1 の素反応を理解しておくことが必要であろう。

Scheme 1

錯体触媒と酵素触媒を比較すると、錯体触媒反応は主として有機溶媒中、CO やホスフィンなど、生体内反応では絶対に利用されない配位子を活用している。また触

媒として広く利用されている Ru, Pd, Rh のような貴金属は, 自然界での存在も極微量なので, 酵素反応に使われることはまずない。錯体触媒反応こそは, 純粋に Man-made の合成手段であって, 酵素反応の追従を許さない。

3. どのように有機合成を変えているか

遷移金属化合物を合成に用いるには, 既知の手段では達成不能の, 遷移金属ならではの反応でなければ意義がない。こんなこともできるという実例のごく一部をあけて現状をみてみたい。

3.1. ハロゲン化物の反応 sp^3 炭素についたアルキルハライドに比べ, 反応性が低いのであまり利用されなかった, sp^2 炭素についてハロゲン化物(アリール, アルケニルハライド)が, 遷移金属を用いると, より容易に反応するので, その用途が著しく拡大した。とりわけ Pd(0)に酸化的付加させ, ついでいろいろの不飽和結合を挿入させる方法は用途が広い。なかでもオレフィンの挿入反応である Heck 反応は, 最近では zipper, domino, cascade 反応などと呼ばれる連続的なオレフィン, またはアセチレンの分子内挿入反応に発展し, 多環式化合物が容易に合成できるようになった。次の立体選択的環化反応がその一例である⁴⁾。

菌頭, 萩原らによって 1975 年に発見された, Pd 錯体と CuI を触媒とする末端アセチレンとハロゲン化物のカップリング反応も, 用途が広い。とくに enediyne を含む環状構造を特徴とする一連の抗生物質(dynemicin, esperamicin, neocarzinostatin)や Lipoxin のような共役ポリエン系の合成には, この反応の活用は不可欠で, 利用例は多い⁵⁾。(式 9)の dynemicin A 合成では, Pd-CuI 触媒により dienediyne 系が生成すると同時に, 分子内 Diels-Alder 反応で, 基本骨格を構築するという合成設計がされている。点線の結合が Pd 触媒で生成し, 波線のところは Diels-Alder 反応による⁶⁾。この全合成では共役した enediyne 系の合成などに Pd 触媒反応が数回活用されている。

ハロゲン化物だけでなく, トリフルオロメタンスルホン酸エステル(トリフラート, Tf と略記)が擬ハロゲン化物として反応する。フェノールをトリフラートにすることにより, 通常的手段では切断困難なフェノールの炭素-酸素結合が切断され, 酸化的付加が起こり, スキーム 2 に示す諸反応が可能となり, 全く新しい芳香族置換反応が出現した。ケトンから合成できるエノールトリフラートも同様に反応するので, ケトンの新用途が開けた。グリシノエクレピン A の合成に利用されている⁷⁾。

Scheme 2

有機典型金属化合物とハロゲン化物の反応は, 酸化的付加-トランスメタル化で理解できる。Pd や Ni などを触媒として Mg, Zn, B, Al, Sn などの有機化合物が反応する。とりわけ sp^2 炭素間のカップリングに有用であるホウ素化合物の反応は鈴木反応と呼ばれ⁸⁾, スキーム 3 に要約したように, Pd 触媒によりヘテロ環を含むアリールおよびアルケニルハライドと, アリール, アルケニル, アリル, アルキルのホウ素誘導体のカップリングが可能である。アルケンは異性化することなく反応するなど,

Scheme 3

適用範囲の広い有力な合成手段となっている。

3.2. メタセシス, メタラサイクル, カルベン錯体の活性
オレフィンのメタセシスは, 他の手段では不可能な最も遷移金属らしい反応である。Mo, W, Re が触媒になる。プロピレンをエチレンとブテンに変換する反応は, 工業プロセスとなっている。

官能基をもつオレフィンに応用すれば用途は広まる。オレイン酸オレイルのメタセシスによる 19 員環のラクTONの合成が一例である⁹⁾。もっと利用されてよい反応であるが, 官能基をもつオレフィンでも失活しない活性の高い触媒の開発に問題が残っている。

メタセシス反応の機構の解明により, 金属を含むメタラサイクルを中間体とする合成反応が発展した。Co を用いる Stenodane 骨格の一段合成を(式 12)に示した¹⁰⁾。enediyne 系が, 波線のところで効率よく環化している。

有機合成で Wittig 反応は用途が広い。一方, TiCl_4 とジプロモメタンと亜鉛の反応により, *in situ* で簡単に合成できるチタンのカルベン錯体を用いて, ケトンのメチレン化が可能である(式 13)¹¹⁾。この反応はほぼ中性条

件で進行するので, 強塩基の必要な Wittig 反応よりも適用範囲が広い¹²⁾(式 14)。

3.3. π -アリルパラジウムの化学 Pd 触媒を用いて, アリル化合物にギ酸のアンモニウム塩を反応させると水素化分解が起こり, 位置選択的に末端オレフィンが生成する。スキーム 4 のようにギ酸の脱炭酸とヒドリドの移動が協奏的に起こり, 位置選択的に π -アリルパラジウム系の多置換側の炭素をヒドリドが攻撃するので, 末端オレフィンが生成することになる¹³⁾。

Scheme 4

この簡単な水素化分解反応を, デカリン環やヒドリナダン環内のアリル型ギ酸エステルに応用すると, 水素化分解は位置選択的, 立体特異的に進行し, 環間のシス, トランス構造のいずれかを自由に合成できる。即ちステロイドのギ酸アリルが β -型であればトランス構造が生

成し, α -型であればシス構造が合成できる(式 15, 16)¹⁴⁾。(式 17)のアリル型 1,6 ジエンから生成した π -アリルパラジウムには, オレフィン, CO, オレフィン, CO の順に挿入し, 一段で歪みのかかった[5 $\cdot$ 5 $\cdot$ 5 $\cdot$ 5]fenestrane 骨格ができていく¹⁵⁾。非常に能率のよい反応であるが, 反応の途中では, 立体的要因により β -脱離が起こりにくいため, 挿入が進行する事に注目してほしい。

3.4. 酸化反応 酸化反応は永遠に有機合成の重要課題であろう。とりわけ酸素そのものを手なづけて, おだやかな条件下, 高収率, 高選択的に有用な有機酸素化合物を合成する手段を発見することは重要であるが, まだ未開拓の分野である。最近の一例として Ni 錯体を触媒として, アルデヒドを用いて酸素によりオレフィンからエポキシドが高収率で得られている¹⁶⁾。実用的に有用と思われる。

Ru 触媒を用いて過酢酸により, 高収率で β -ラクタムの β -位にアセトキシ基を導入する反応も, 新規で実用性の高い反応である¹⁷⁾。

3.5. 工業的応用 工業プロセスの開発も増えている。高価な Rh 触媒を損失することなく, メタノールと CO から, 安い酢酸が製造されている。

オレフィンのオキシ反応によるアルデヒドの製造も Co 触媒から Rh 触媒に変わった。

近年遷移金属触媒を用いるファインケミカルズの製造プロセスが次々に開発されている。しかも世界に先駆け, 日本で開発, 工業化されたプロセスが多い。とりわけ Pd 触媒を用いる工業プロセスが, 日本でのみ数多く開発されている¹⁸⁾。数例をあげる。アリルアルコールは酸化プロピレンの異性化で製造されているが, 日本ではプロピレンの酸化的アセトキシル化で製造されている(式 21)。ブタンジオールは海外ではアセチレンから古典的な Reppe 反応で製造されているが, ブタジエンを原料とする Pd 法が日本で開発, 工業化された(式 22)。最近水溶性ホスフィンを用いてブタジエンと水との反応でオクタジエニルアルコールが製造されている(式 23)。これからも新工業プロセスの開発が日本で続くことが期待できる。

4. 将来の展望

この分野の研究は今や最盛期であると同時に転換期に

ある。ここで一言、最盛期にあるが故にこそ若い研究者はOMCOSの繁栄に安住することなく、ポストOMCOSについて考える時期にきていることを強調したい。新反応の発見はかなりやりつくされた感があるが、しかしまだ未解決の課題も多い。触媒反応の有機合成および工業的応用の展開と、触媒反応の設計が重要課題である。

触媒反応の予測や設計となるとまだまだ初歩的段階といえる。メタセシス反応はMo, W, Reに限られ、ヒドロホルミル化はRh, Coがよい。ハロゲン化物やアリル化合物の反応では、Pdがすぐれた性能を示すなど、金属固有の触媒作用があるが、その裏付けとなる説明はない。また同じ金属を使っても触媒の配位子の種類により、触媒活性が顕著に変わってくる。アリールホスフィンとアルキルホスフィンとの差は大きく、その上二座配位ホスフィンでないと進行しない反応も多い。ホスフィンの電子密度とか、cone angleなどの比較で説明が試みられているが充分ではない。現在は無数の実験データが蓄積されているので、いずれこれらのデータの解析から、一般則が確立されるようにならう。しかしそれには時間がかかりそうで、当分は手探りで色々やってみないと分からないという状態が続く。かつてHammett, WinsteinやIngoldが確立した有機反応機構の系統化が、この分野でも必要である。

遷移金属の反応でも未解決な課題が残っている。通常不活性な脂肪族や芳香族のC-Hの活性化は、手掛かりがつかめたという段階で、便利な合成手段になるには、まだかなり研究が必要である。酸素、窒素の活性化も今後の大きい課題である。酸素を活性化させて、おだやかな条件下で有機化合物を酸化する方法がいくつか報告されているが、実用的合成手段としてはまだまだこれからの分野である。不活性な窒素の錯体が合成され、その反応の研究が進み、N-N結合が切断されてC-N結合が生成する反応も知られてきたが、窒素はまだまだ手ごわい相手である。酸素と窒素の反応は、遷移金属触媒が酵素反応に最も劣る分野である。

天然物合成、高分子合成、ヘテロ環合成や、工業的プロセスに、遷移金属化合物がこれからますます活用されるであろう。現在世界のいくつかの研究室が、Pdの反応を活用したストリキニンの全合成に挑戦しているのもその一例である。これらの研究に成功するには反応の理解に基づく、すぐれた合成設計のできる能力が必要となる。遷移金属化合物を用いる有機合成の研究は進歩して

きたが、さらに発展させるための方法の一つとして大学院レベルでその系統的な教育をすることが必須となっている。合成化学者向の教科書や参考書の出現も要望されている¹⁹⁾。

(平成4年8月24日受理)

文 献

- 1) Review, V.N. Kalinin, *Synthesis*, 1992, 413
- 2) P.J. Harrison, *Transition metals in total synthesis*, John Wiley & Sons, 1990
- 3) Review, U. Scherf, K. Muller, *Synthesis*, 1992, 23
- 4) R. Griggs, V. Santhakumar, V. Sridharan, P. Stevenson, A. Teasdale, M. Thornton-Pett, T. Worakun, *Tetrahedron*, 47, 9703 (1991)
- 5) Reviews, K.C. Nicolaou, J.Y. Ramphal, N.A. Petasis, C.N. Serhan, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 30, 1100, 1387 (1991)
- 6) J.A. Porco, F.J. Schoenen, T.J. Stout, J. Clardy, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 7410 (1990)
- 7) A. Murai, N. Tanimoto, N. Sakamoto, T. Masamune, *ibid.*, 110, 1985 (1988)
- 8) Reviews, A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.*, 58, 629 (1986), 63, 419 (1991)
- 9) J. Tsuji, S. Hashiguchi, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2955 (1980)
- 10) J. Germanas, C. Aubert, K.P.C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 4006 (1991)
- 11) K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 2417
- 12) M. Furber, L.N. Mander, G.L. Patrick, *J. Org. Chem.*, 55, 4860 (1990)
- 13) J. Tsuji, T. Yamakawa, *Tetrahedron Lett.*, 1979, 613
- 14) T. Mandai, T. Matsumoto, M. Kawada, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, 57, 1326 (1992)
- 15) R. Keese, R. Guidetti, B. Herzog, *Tetrahedron Lett.*, 33, 1207 (1992)
- 16) T. Yamada, T. Takai, O. Rhode, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, 1991, 1
- 17) S. Murahashi, T. Naota, T. Kuwabara, T. Saito, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 7820 (1990)
- 18) Review, J. Tsuji, *Synthesis*, 1990, 739
- 19) 辻 二郎, 有機合成を変えた遷移金属, 化学同人, 1991