

有機金属化合物および配位化合物の創成と新反応開発

大阪大学大学院工学研究科
応用化学専攻 教授

安 田 誠

はじめに

化学反応をつかさどる要因は多様である。反応剤、触媒、溶媒、温度等、さまざまなものが化学反応をある方向へと導く。新しい分子系を作り出せば、当然ながら新型の反応を見いだす可能性が高まる。

炭素を中心とした有機物と金属を中心とした無機物が同一分子内に存在する化合物は有機金属化合物および配位化合物とよばれ(図1)、多様な物性を有する分子デザインに適している。金属の種類、酸化数、置換基を変化させると金属まわりの環境が変化する。これにより、金属周辺の立体的環境および電子的環境が変化し、新しい反応性が発現することになる。このような観点から筆者が行ってきたこれまでの研究を抜粋して紹介するとともに、現在行っている新しい触媒設計と反応開発、およびその将来への展望を述べる。

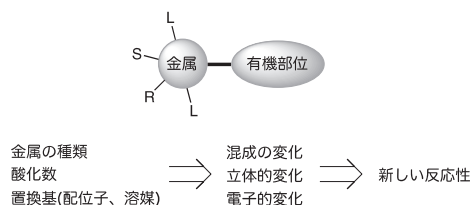
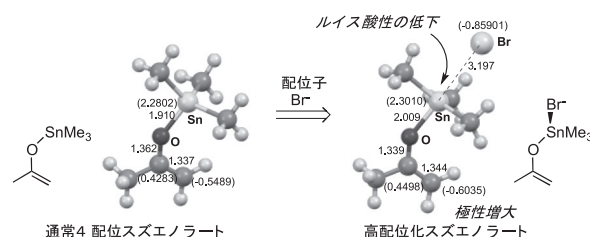
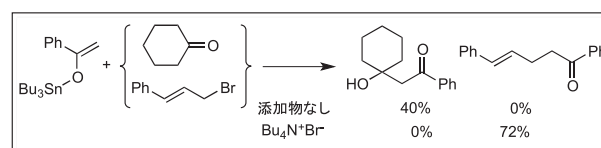


図1 有機金属化合物および配位化合物

1. スズの反応

有機スズ化合物は、適度な安定性と反応性を兼ね備えた反応剤であり、多くの有機合成反応の出発原料として用いられている。その中の代表的なひとつであるスズエノラートはカルボニル化合物への付加反応を効率よく起こし、ハライドとは全く反応しない性質を有することから、カルボニル／ハライド共存系においてカルボニル基のみに選択的に反応する。ところが筆者らはこの系に Bu_4NBr を添加すると、全く逆の選択性が発現し^{1,2)}、カルボニルとは全く反応せず、ハライドとのカップリング反応のみが進行することを見いだした(図2)。これは、 Bu_4NBr の Br^- がスズに配位し、

高配位型種(本来のスズの4配位を越えた構造種)の発現が鍵となっている。実際、スズエノラートと Bu_4NBr を混合すると、高配位化状態がスペクトルにより確認された。また理論計算により、高配位スズエノラートは、反応部位の炭素-炭素二重結合の分極の増大とスズ中心のルイス酸性の低下が認められた。これは、ハライドとの置換反応を速め、カルボニルとの付加反応が抑制されることに対応している。ケイ素エノラートは高配位化によりカルボニル／ハライドのいずれとの反応も促進することから、スズを用いる本手法はきわめて特徴的である。



他に類例のないエノラートの選択性を実現

(cf. シリルエノラート/ Bu_4NF : 両基質とも反応しスイッチとならない)

図2 高配位化スズエノラートの官能基選択性

金属エノラートの不飽和カルボニル化合物へのマイケル付加反応は、1,5-ジカルボニル化合物を与える有用な手法である。しかし、ケトン由来のエノラートと不飽和エステルの反応は熱力学的に不利なため通常は等モルの活性化剤が必須である。ここで、スズエノラートと Bu_4NBr の系を用いれば、このタイプの反応が触媒的に進行することがわかった(図3)。先に述べた様に、高配位化スズエノラートの求核性向上による効率的な共役付加が起こり、その後生成したエノラートの互変異性による安定化が起こる。スズエノラートのケト-エノール互変異性はよく知られた事実である

が、これを反応の駆動力として利用することで、初めての触媒的反応が実現した^{3,4)}。

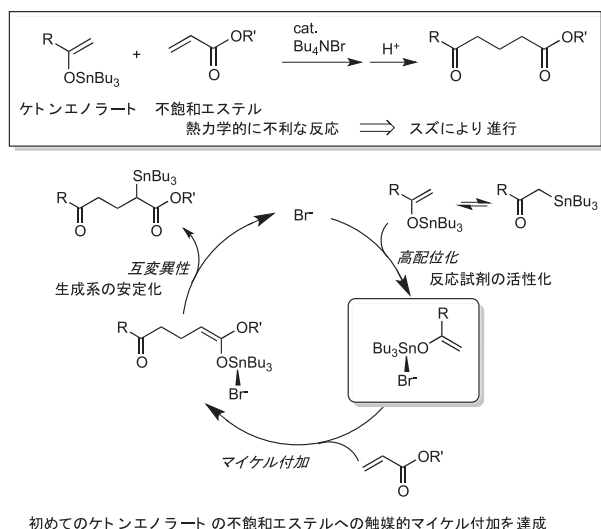


図3 ケトンエノラートの不飽和エステルへの触媒的マイケル付加反応

2 価のスズは空軌道を有し、高いルイス酸性性が期待される。筆者らは 4 価アリルスズと SnCl_2 を混合することで速やかに金属交換が進行し、2 価アリルスズが発生することを見いだした。この種が単純ケトンへ付加し、高立体選択的にホモアリルアルコールを与えた^{5,6)} (図 4)。アルデヒドへのこのタイプの反応は多く知られていたが、ケトンは反応性が低く、求核性の高い試薬を用いる必要があったため、選択性は低かった。実際、アリルグリニャールを用いた場合は、反応収率は高いものの立体選択比は中程度 (70:30) であった。しかし、2 価スズを用いる系は、求核性の向上ではなく、スズの高ルイス酸性性によるカルボニル酸素との相互作用が起点となり反応が効率よく進行するため高選択的となった。これは、酸素と 2 価スズ中心の強い相互作用位に基づく堅固な環状遷移状態によるものである (図 4)。

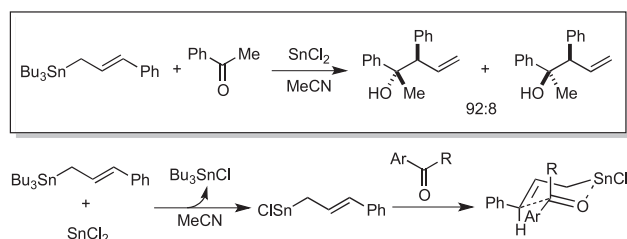


図4 二価アリルスズのケトンへの立体選択的付加反応

2. ゲルマニウムの反応

周期表においてスズの上に位置するゲルマニウムは、有機合成への利用がほとんどなされておらず、その特徴を活かした反応はほとんど知られていなかった。筆者らは 2 価ゲルマニウムの高い還元力と、4 価ゲルマニウムの中程度のルイス酸性性を活かした還元的アルドール反応を見いだした⁷⁻⁹⁾。また、プロモケトンと芳香族イミンの Mannich 反応を達成した (図 5)¹⁰⁾。これは、ケトンエノラートのアルキルイミンへの初めての付加反応である。理論計算によると、付加体における窒素とゲルマニウムの相互作用が強く安定化に作用していることが判明した。本手法を利用することで、これまで多段階を要していた血圧降下剤 Be-2254 が、きわめて短工程で合成できた。

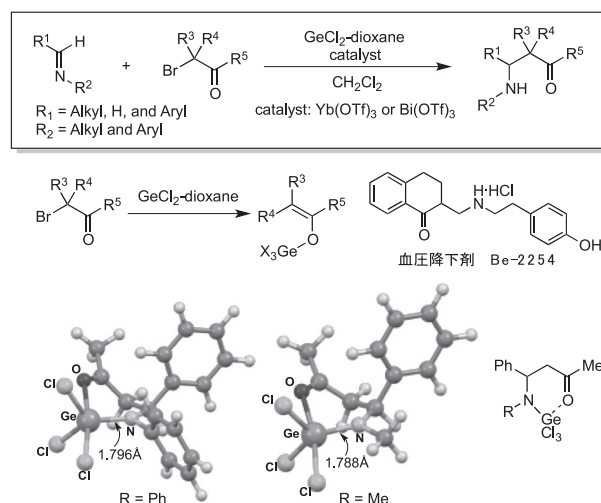


図5 ゲルマニウムによる還元的 Mannich 反応

3. インジウムの反応

13 族元素においても、金属中心と配位子の工夫により、さまざまな性制御とその特徴を活かした反応を開発した。インジウムは筆者らが研究を始めたころは、ほとんど有機合成に利用された例はなく、 InCl_3 が水中において安定なルイス酸として作用することが少し報告されている程度であった。これは、インジウムのもつ中程度のルイス酸性性に起因するものと推察し、インジウム触媒をアルコールの反応に利用することを想起した。すなわち、アルコールの OH 基に対して安定であり、また酸素に補足されることなく反応触媒として作用すると考えたからである。

アルコールの還元反応は一般に等モル以上の酸性活性化剤を必要とする。しかし筆者らはアルコールに対

して、 Ph_2SiHCl を InCl_3 触媒存在下作用させると、OH 基が H で置換された還元体を得ることに成功した (図 6)¹¹⁾。 Ph_2SiHCl とアルコールから脱 HCl によりヒドロシロキシ化合物が発生し、そこから InCl_3 触媒の作用により分子内で置換反応が起こったものと考えられる。

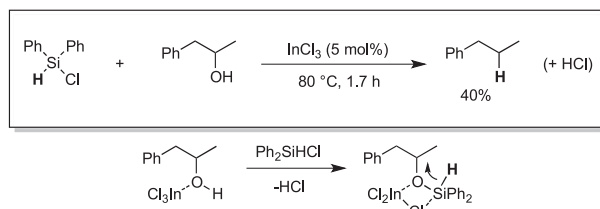


図 6 アルコールの触媒的還元反応

この系に、ジカルボニル化合物であるベンジルを等モル添加すると、還元体ではなく塩素化体を得られることが分かった (図 7)¹²⁾。 Ph_2SiHCl がまずベンジルに付加し、高配位化ヒドロシランが発生する点が鍵である。この種はアルコールと脱 H_2 型で反応し、ベンジルの脱挿入を経てクロロシロキシ体を与え、 InCl_3 触媒の作用により塩素化物を与える。

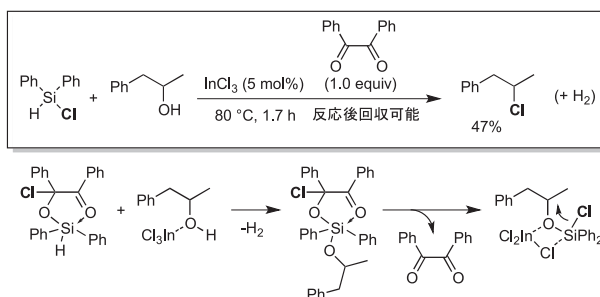


図 7 アルコールの触媒的塩素化反応

これらの反応系は、中性の温和な反応条件で選択的に OH 基のみの置換反応を起こし、塩素、エステル、第一級 OH 基とは全く反応せず高い官能基選択性を示した (図 8)。また、大スケールでの合成にも問題なく適用可能であり実践的な反応系である¹³⁾。アリルシランを用いることで、アルコールの触媒的アリル化反応にも成功した (図 8)¹⁴⁾。アレニルシランやアルキニルシランも同様に利用可能であり、炭素-炭素結合形成にもインジウム触媒は有効であることが示された。

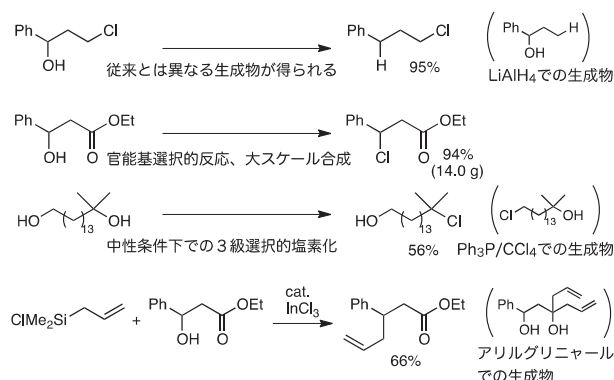


図 8 アルコールの触媒的置換反応における高官能基選択性

活性メチレン化合物のアニオン体とアリルアセテートの遷移金属触媒におけるカップリングは辻-Trost 反応として知られ、有用な合成手法のひとつである^{15,16)}。筆者らは、インジウム触媒系において、これらの親化合物であるアリルアルコールと活性メチレンをそのまま原料として用いることができる興味深い反応を見いだした (図 9)¹⁷⁾。水のみを副生物とする、きわめてクリーンな反応である。本系を発表後、類似研究が多数報告され、有用な合成手法として認識されるに至っている。

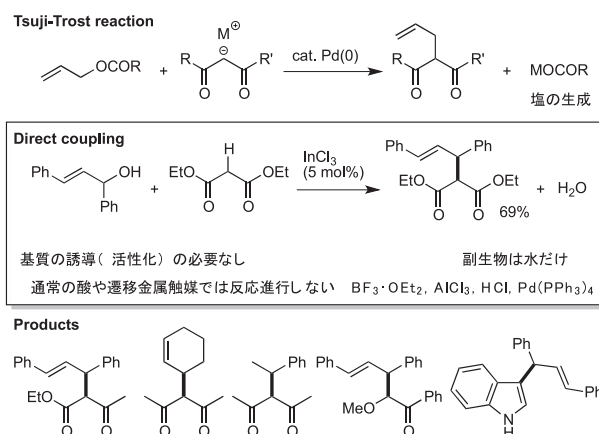


図 9 アルコールと活性メチレンの触媒的カップリング

インジウムは触媒としての利用だけでなく、等モルの反応剤として利用することができる。たとえばアリルハライドと金属インジウムを混合し、求電子剤と反応させる Barbier 型反応が知られている¹⁸⁻²¹⁾。ところが、その系での発生が推定されるアリルインジウム種の構造は決定されておらず、さまざまな化学種が提唱されている状態であった。筆者らは、発生化学種をスペクトルで詳細に観測し、また配位子添加による安定

化を利用した X 線結晶構造解析に基づいて構造決定を行った²²⁾。有機溶媒中での Barbier 型反応においては、モノアリルインジウムジハライドとジアリルインジウムモノハライドの 2 種が発生し²³⁾、後者がより高い反応性を有していることが判明した (図 10)。また、水溶媒系ではこれらの 2 種に加えて、 μ -ヒドロキシドインジウム種が発生していることを確認した²⁴⁾。このことにより、長年の構造の議論に終止符を打つことができ、今後のインジウム系の反応設計に重要な指針を与えることができた。

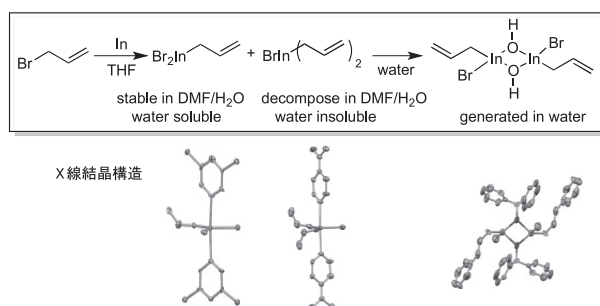


図 10 アリルインジウム種の構造決定

4. 亜鉛の反応

中程度のルイス塩基性を有する系も触媒反応設計に重要である。末端アルキンと Bu_3SnOMe の反応を亜鉛触媒存在下で行うと、合成上重要なアルキニルスズが室温で容易に得られることがわかった (図 11)²⁵⁾。

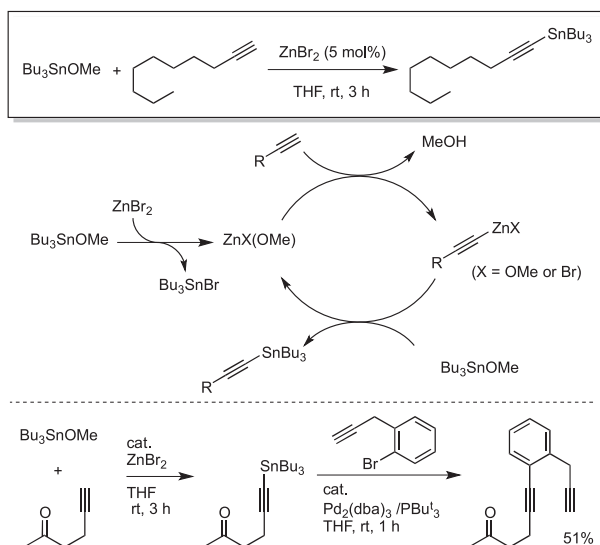


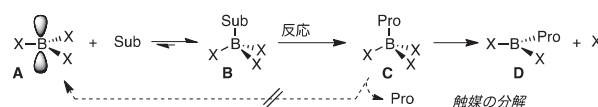
図 11 亜鉛触媒による末端アルキンのスズ化

本系は官能基が存在下でも問題なく反応が進行した。アルキニル基を有するアリールハライドとアルキンの反応は、通常の菌頭反応条件では複雑な生成物を与えたが、スズ化を経る本手法ではカップリング生成物を選択的に効率よく与えた (図 11)。本系では、系中で発生する亜鉛メトキシドの適度な塩基性とアルキニル亜鉛の適度な酸性度のバランスによって触媒サイクルが成立することが鍵である。

5. ホウ素の反応

ここまで述べたように、筆者らはルイス酸の触媒的利用に関する研究を進め、特に中程度のルイス酸性を

(a) 強ルイス酸性 BX_3



(b) 弱ルイス酸性 B(OR)_3



(c) 適度なルイス酸性 カゴ型ホウ素錯体

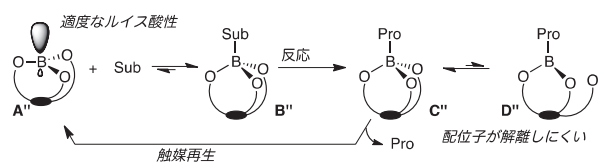


図 12 かご型ルイス酸の概念

有するインジウムの有用性に着目してきた。インジウムはルイス酸性が低く活性化能力は劣っているが、生成物との解離が起りやすく、ターンオーバーの観点からは利点を有する。すなわち、ルイス酸性を調整することが、触媒利用としてたいへん重要である。もし、ホウ素やアルミニウムのルイス酸性を調整して、触媒としての機能を付加できれば、有機合成化学、触媒化学、元素有効利用等の観点からたいへん興味深いものになると直感し、新しいホウ素金属種の創成を行った。金属種のデザインの概念について図 12 に示す。

(a) ハロゲン化ホウ素のような強ルイス酸 **A** に対し、基質 **Sub** が空の軌道に配位し錯体化した **B** となる。強く活性化された **Sub** は反応を起こし生成物 **Pro** となり錯体 **C** となる。ここで強ルイス酸であるため **B-Pro** の結合は強く安定であり、**Pro** がホウ素から解離せず **X** が解離し、触媒が分解してしまう。(b) 一方、ボラート **A'** は、酸素からのホウ素の空軌道への電子供与によってルイス酸性が低く、基質を十分に活性化せず反応を起こすことができない。つまり、「強ルイ

ス酸における触媒の分解」および「弱ルイス酸における活性の欠如」の2つの問題点を克服する必要がある。そこで、(c) ボラートの配位子を連結し、かご型 **A''** にする。この手法により、ホウ素周辺の環境に影響を与え、ルイス酸性を調整することが可能となり、Subの活性化が期待できる。また、三座配位子のキレート効果によって、**C''** から **D''** への配位子解離が起こりにくくなり、生成物を優先的に解離させることができる。すなわち触媒の再生が期待できる。

さまざまな三座配位子を検討したところ、3つのフェノキシ基を炭素で連結した配位子 **1H₃** から、かご型ホウ素錯体 **1B** の合成に成功し²⁶⁾、錯形成反応の溶媒として用いた THF が結合した4配位錯体として単離された (図 13)。この錯体 **1B**・THF をピリジンで処理すると容易に配位子交換し、**1B**・Py となった。かご型でない一般的なボラートである $\text{B}(\text{OPh})_3$ は、平面型3配位であることと対照的である。つまり、かご型にすることでルイス酸性の向上がみられたことになる。

かご型ホウ素錯体 **1B**・THF を触媒として、ヘテロ Diels-Alder 反応に適用したところ、期待通り触媒反応が進行した。一方 BF_3 や $\text{B}(\text{OPh})_3$ は触媒として作用しなかった (図 13)。

この錯体のかご状部位は容易に修飾が可能である。フェノキシを連結している炭素を同族のケイ素に代えた **2B**・THF を合成し触媒として用いたところ、収率の向上が見られた (図 13)²⁷⁾。これは、ケイ素が炭素に比して大きな原子半径を有することからかご状部分の幾何構造が変化し、それによってもホウ素周りの環境が変化することで、ホウ素のルイス酸性が適度

に調整されたためである。また、電子的効果を狙い、ハロゲンをベンゼン環に配した錯体 **3B**・THF を触媒として用いた。しかしこれは、本反応においては良好な結果を与えなかった。このように、触媒としてルイス酸を用いる際には、ルイス酸性と触媒能力にきわめて繊細な関連性があることがわかった²⁸⁾。

6. π ポケットを有するルイス酸

系内に異なる複数の官能基が存在する中で、それらを見分けて特定の位置で反応させることは官能基選択性とよばれ、有機合成化学の重要な位置をしめている。官能基は通常炭素や水素以外の元素 (ヘテロ元素) を有しており、それらは金属との相互作用の差異を利用して官能基を見分けることが可能である。ヘテロ元素を持たない炭化水素部位であるアルキル基とアリール基を見分けることは困難で、官能基選択的反応としては考慮されてこなかった。一方、芳香族化合物が選択的に認識される現象は古くから知られている。そこで筆者らは、ルイス酸中心の近傍に芳香環を配し、芳香環のポケット (π ポケット) を有する金属錯体を合成し、それを芳香族選択的な反応触媒として機能させることを計画した (図 14)。これまで述べてきたかご型ホウ素錯体の中で、オルト位に芳香環を有する錯体 **4B** はその堅固な構造から、理想的な π ポケットを有する構造であると期待した (図 14)。

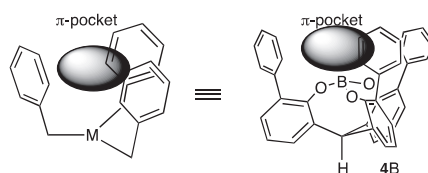


図 14 π ポケットかご型ルイス酸

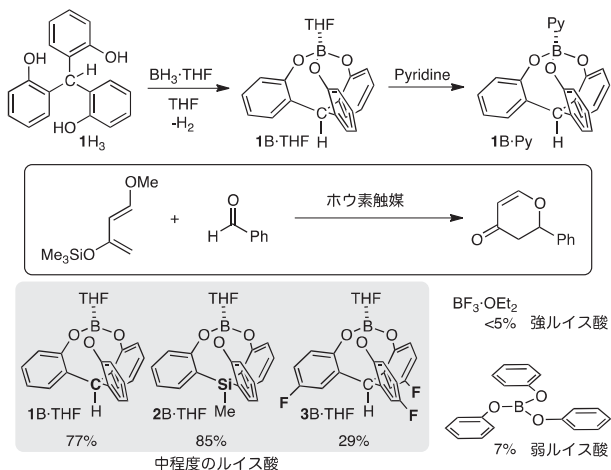


図 13 かご型ルイス酸の触媒作用

ヘテロ Diels-Alder 反応において、芳香族の選択性を検討した。かご型錯体 **1B**・THF と **4B**・THF を触媒として、ベンズアルデヒド **6** / ブタナール **7** 混合系と Danishefsky ジエン **5** との競争反応を行った (図 15)。 π ポケットを持たない無置換のホウ素触媒 **1B**・THF では選択性を示さなかった (**8** : **9** = 0.92/1)。一方、 π ポケットを有する **4B**・THF 触媒を用いると、ベンズアルデヒド由来の生成物 **8** が優先的に得られ (**8** : **9** = 2.37/1)、ホウ素周囲に構築された π ポケット反応場が芳香族選択性を発現したと推察される²⁹⁾。

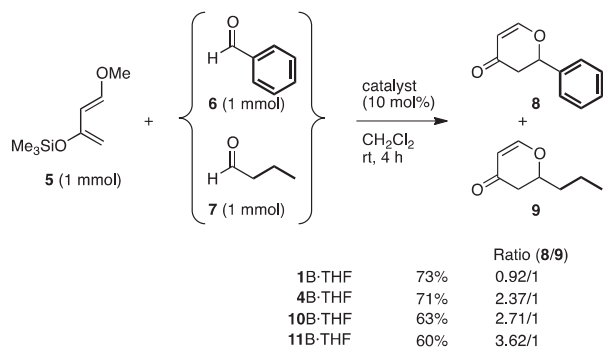


図 15 芳香族選択的触媒反応

次に、 π ポケットを形作る芳香環の環境を変えるべく、フェニル基より大きなナフチル基導入を試みた(10B·THF, 11B·THF)。これらはピリジン錯体(10B·Py, 11B·Py)としてX線結晶構造解析に成功した(図16)。いずれの錯体も金属周りに π ポケットの反応場が構築され、壁となる芳香環と芳香族基質の間により高効率な π - π 相互作用の発現が期待される形状をしている。X線結晶構造解析の結果をみると、いずれも配位子が芳香環に囲まれている様子がわかる。フェニル基をナフチル基にすると1-naphthyl (10B·Py)では周辺がうまく囲まれ、2-naphthyl (11B·Py)では深くほみができている。

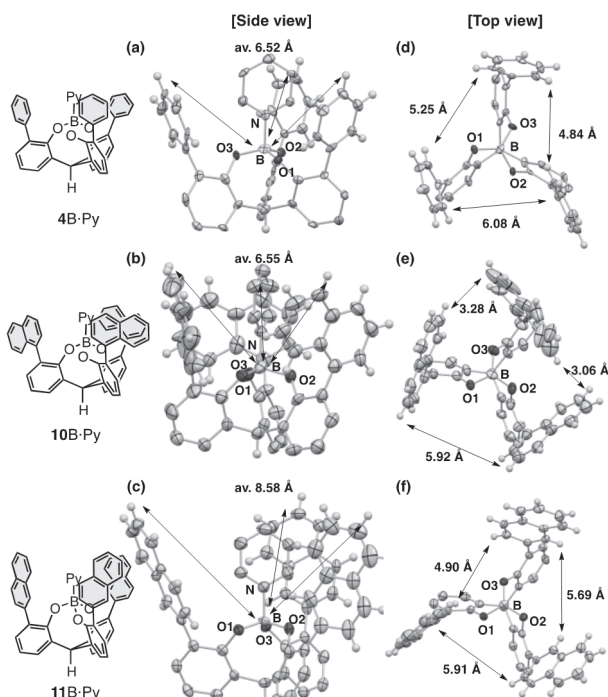


図 16 π ポケットかご型ホウ素錯体のX線結晶構造解析

これらの触媒を再びベンズアルデヒド6／ブタナール7混合系のヘテロ Diels-Alder 反応に適用したところ、10B·THFでは2.71/1、11B·THFでは3.62/1 (=78:22)となり、さらに高い芳香族選択性が達成された(図15)。予想通り、 π ポケットの形状は選択性に大きな影響を与えた。

フッ化アレーンは強い π - π 相互作用が期待できるため、ペンタフルオロベンズアルデヒド6Fを用いて同様の競争反応を行った(図17)。この場合も π ポケットの無い錯体1B·THFは全く選択性が見られなかったが(8F:9 = 0.94/1)、 π ポケット型錯体は、高い選択性が得られた。中でもナフチル基を有する10B·THFではきわめて高い芳香族選択性を与えた(8F:9 = 15.9/1 = 94:6)。この結果より、 π - π 相互作用が選択性発現の原因であることが明らかとなった。

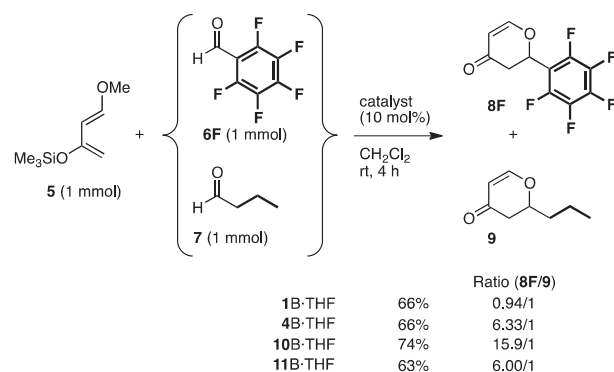


図 17 各種 π ポケットかご型ホウ素錯体の芳香族選択性

このように、有機配位子を巧みにデザインし、新しい機能を金属錯体に付与することが可能となった。従来には全くみられなかった、芳香族／脂肪族を見分ける反応の実現は、有機合成に新しい戦略をもたらすものと期待している。

おわりに

以上のように、筆者らは金属を含有する分子の創成と、その性状に基づく反応開発を行ってきた。金属は周期表中の大部分を占め、また配位子も多様であることから、無限のデザインの余地がある。どのようなデザインを施し、どのような新しい反応に利用するかが知恵の使いどころである。このようなコンセプトを背景に、今後は有機合成に基づく新しい配位子のデザインを基軸とした新物性化合物を数多く生み出していきたいと考えている。

〈参考文献〉

- 1) Yasuda, M.; Hayashi, K.; Katoh, Y.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 715-721.
- 2) Yasuda, M.; Chiba, K.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7549-7555.
- 3) Yasuda, M.; Ohigashi, N.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2180-2181.
- 4) Yasuda, M.; Chiba, K.; Ohigashi, N.; Katoh, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7291-7300.
- 5) Yasuda, M.; Okamoto, K.; Sako, T.; Baba, A. *Chem. Commun.* **2001**, 157-158.
- 6) Yasuda, M.; Hirata, K.; Nishino, M.; Yamamoto, A.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13442-13447.
- 7) Yasuda, M.; Tanaka, S.-y.; Baba, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1845-1848.
- 8) Tanaka, S.-y.; Yasuda, M.; Baba, A. *Synlett* **2007**, 1720-1724.
- 9) Tanaka, S.-y.; Tagashira, N.; Chiba, K.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6312-6320.
- 10) Tanaka, S.-y.; Tagashira, N.; Chiba, K.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6620-6623.
- 11) Yasuda, M.; Onishi, Y.; Ueba, M.; Miyai, T.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7741-7744.
- 12) Yasuda, M.; Yamasaki, S.; Onishi, Y.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7186-7187.
- 13) Yasuda, M.; Yamasaki, S.; Onishi, Y.; Baba, A. *Organic Syntheses* **2006**, *83*, 38-44.
- 14) Yasuda, M.; Saito, T.; Ueba, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1414-1416.
- 15) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385-393.
- 16) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145.
- 17) Yasuda, M.; Somyo, T.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 793-796.
- 18) Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831-1833.
- 19) Araki, S.; Shimizu, T.; Johar, P. S.; Jin, S. J.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2538-2542.
- 20) Chan, T. H.; Yang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228-3229.
- 21) Law, M. C.; Cheung, T. W.; Wong, K.-Y.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 923-929.
- 22) Yasuda, M.; Haga, M.; Baba, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 1998-2000.
- 23) Yasuda, M.; Haga, M.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5513-5517.
- 24) Yasuda, M.; Haga, M.; Nagaoka, Y.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5359-5363.
- 25) Kiyokawa, K.; Tachikake, N.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10393-10396.
- 26) Yasuda, M.; Yoshioka, S.; Yamasaki, S.; Somyo, T.; Chiba, K.; Baba, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 761-764.
- 27) Yasuda, M.; Yoshioka, S.; Nakajima, H.; Chiba, K.; Baba, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 929-932.
- 28) Yasuda, M.; Nakajima, H.; Takeda, R.; Yoshioka, S.; Yamasaki, S.; Chiba, K.; Baba, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3856-3867.
- 29) Nakajima, H.; Yasuda, M.; Takeda, R.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3867-3870.

(精化 平成2年卒 4年前期 7年後期)