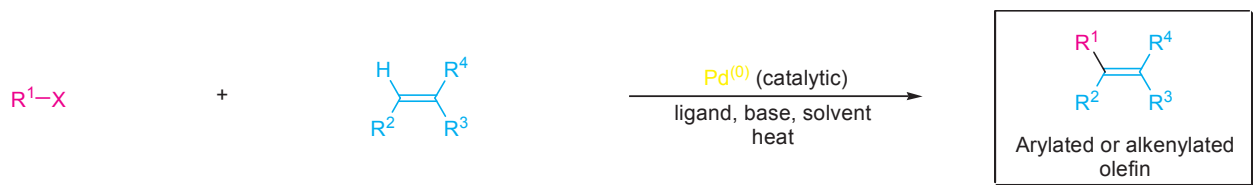


ヘック反応 (Heck Reaction)

【発見の経緯と特徴】 (重要論文¹⁻⁴, 総説⁵⁻³⁹, 改良と展開⁴⁰⁻⁴⁷, 反応機構研究⁴⁸⁻⁵⁴)

1970年代の初め、それぞれ別々に溝呂木および R. F. Heck により、0価の Pd 触媒および嵩高いアミンの存在下に、アリール、ベンジル、およびハロゲン化スチリルとオレフィンが反応してカップリング体を与えることが見いだされた¹⁻³。今日では、この Pd 触媒によるオレフィンのアリール化またはアルケニル化反応を **Heck 反応** と呼ぶ。発見以来、この **Heck 反応** は有機合成において触媒的に炭素-炭素結合を形成させる手段として広く用いられている。この反応の一般的な特徴は以下の通りである。1) 一置換オレフィンから二置換オレフィンを合成するのに最も利用される。2) オレフィン上の置換基の電子の性質は反応にあまり影響を与えない。すなわち、電子供与基および求引基を置換基としてもオレフィンのいずれも反応に適用できるが、一般に電子求引基をもつものの方がよい結果を与える。3) 基質のオレフィン部にさまざまな官能基が存在しても反応は進行する。エステル、エーテル、カルボン酸、ニトリル、フェノール、ジエンなどはカップリング反応により適した官能基であるが、アリールアルコールは転位反応を起こす傾向にある。4) オレフィン上の置換形式は反応速度に大きく影響し、一般的には多置換オレフィンほど反応速度は遅い。5) 末端アルケンのような非対称オレフィンとの反応では、より立

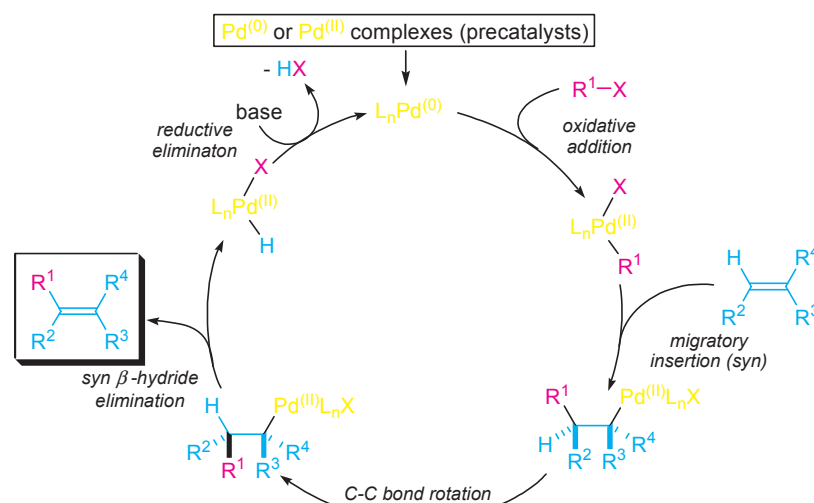
体的にすいているアルケン炭素上で置換反応が起こる。6) アリールおよびビニル部の脱離基(X)の性質が反応速度に大きな影響を与え、反応速度は $I > Br \sim OTf \gg Cl$ の順になる。7) ほとんどの反応例では、下図の R^1 はアリール、芳香族ヘテロ環、アルケニル、ベンジル基であり、まれに β 位に水素をもたないアルキル基の場合も反応が進行する。またこれらの基は電子供与性でも求引性でもかまわない。8) 触媒活性種は適当な前駆体[たとえば $Pd(OAc)_2$ や $Pd(PPh_3)_4$ など]から反応系内で調製され、反応は単座または二座のホスフィン配位子と塩基の存在下で行われる。9) 水や酸素が存在しても反応はそれほど影響を受けないので、溶媒などを厳密に無水・無酸素状態にする必要はない。10) オレフィン挿入反応、および β -水素脱離の過程はシン選択的に進行するため立体選択性が高い。一方、**Heck 反応** には以下に示すいくつかの欠点もある。1) β -水素をもつ基質は Pd 触媒への酸化的付加後速やかに β -水素脱離を起こす傾向があるため、カップリング基質として適していない。2) 塩化アリール化合物は反応性が低く、一般に基質としては適していない。また最近では、1) 触媒的不斉 **Heck 反応** の開発^{23,26}、2) 分子内 **Heck 反応** による四級炭素中心の構築^{17,55,34}、3) 親水性触媒を用いた水中での反応の開発^{56,57,47}、および 4) Pd/C などの不均一系 Pd 触媒を用いた反応の開発などの改良が加えられている⁴⁰。



R^1 = aryl, benzyl, vinyl (alkenyl), alkyl (no β hydrogen); R^2, R^3, R^4 = alkyl, aryl, alkenyl; X = Cl, Br, I, OTf, OTs, N_2^+ ;
ligand = trialkylphosphines, triarylphosphines, chiral phosphines; base = 2° or 3° amine, KOAc, NaOAc, $NaHCO_3$

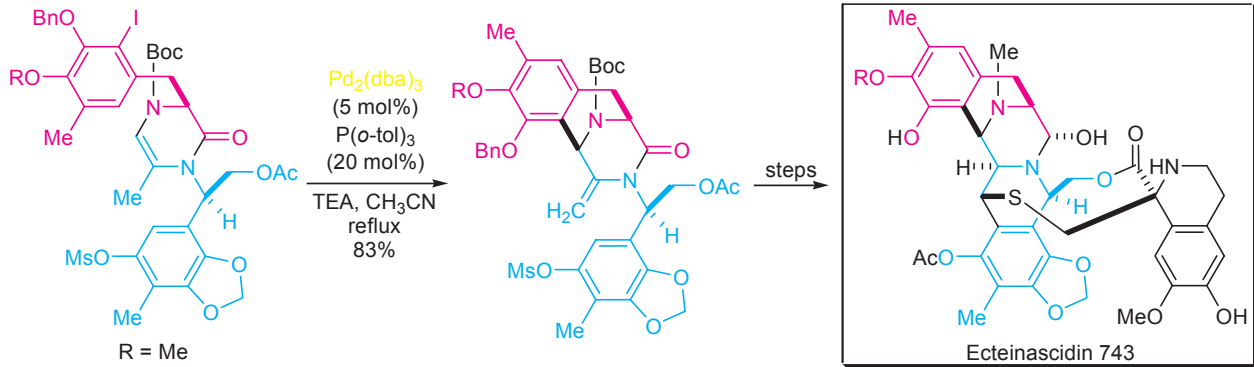
【反応機構】^{58,59,21,23,51,53} **Heck 反応** の機構は完全には解明されておらず、また反応条件によっても反応経路が若干異なる。下図は0価の Pd 触媒によって進行する反応の一般的な機構を示している。この反応の律速段階は、基質の C-X 結合の Pd 触

媒に対する酸化付加の段階である。このほかにも、アニオン性またはカチオン性反応中間体を経由する機構がさまざまな実験結果を説明するために提唱されている^{21,36}。



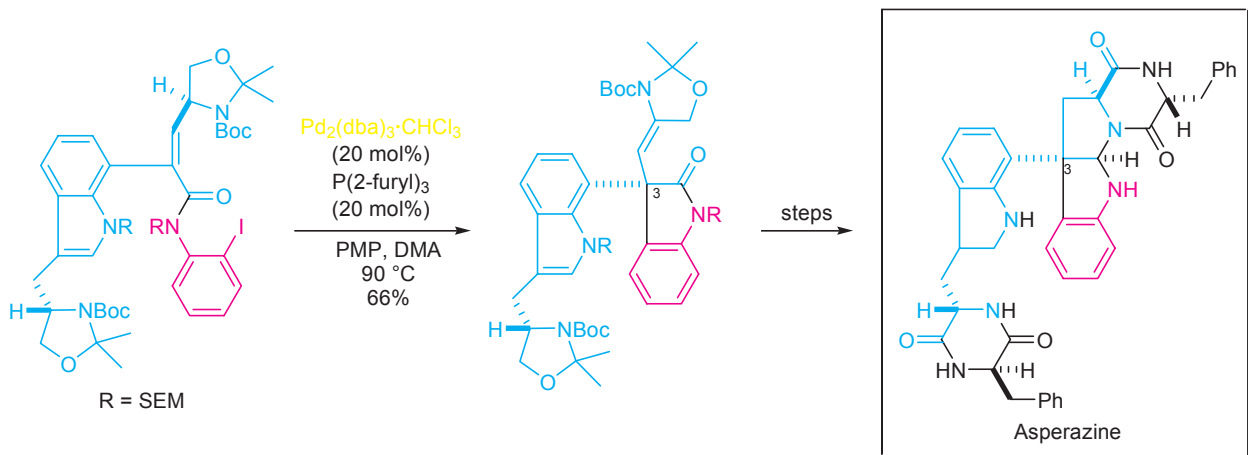
【合成への展開】 エクティナサイジン 743(ecteinascidin 743) は海洋産の被囊類から単離された抗腫瘍活性化化合物である。福山らはこの化合物がもつピシクロ[3.3.1]環を構築する際に分子内 Heck 反応を利用した⁶⁰。すなわち、環状エナミド構造をも

つ基質を 5 mol% Pd 触媒および 20 mol% のホスフィン配位子とアセトニトリル中、還流条件下で反応させると、望みの三環性構造をもつ化合物が 83% の収率で得られた。



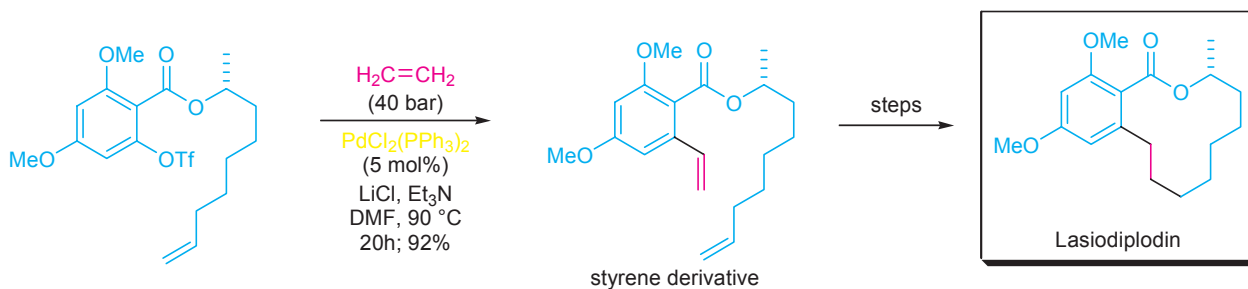
L. E. Overman らによるアスペラジン (asperazine) の全合成においては、C3 位の第四級炭素の導入が大きな課題であったが、この問題はジアステレオ選択的な分子内 Heck 反応によって解決された⁶¹。すなわち、20 mol% Pd₂(dba)₃ · CHCl₃ と 20 mol%

(2-フリル)₃P 存在下に反応を行うと、基質の α,β-不飽和アミド部と側鎖のヨウ化アリール部との反応がジアステレオ選択的に進行し、目的とする中間体が単一ジアステレオマーとして 66% の収率で得られた。



また、A. Fürstner らにより抗腫瘍活性をもつラシオジプロジン (lasiodiplodin) の合成が達成されている⁶²。この合成では、鍵段階である大員環構築の段階ではアルケンメタセシスが用いられているが、そのメタセシス反応の基質であるスチレン誘導

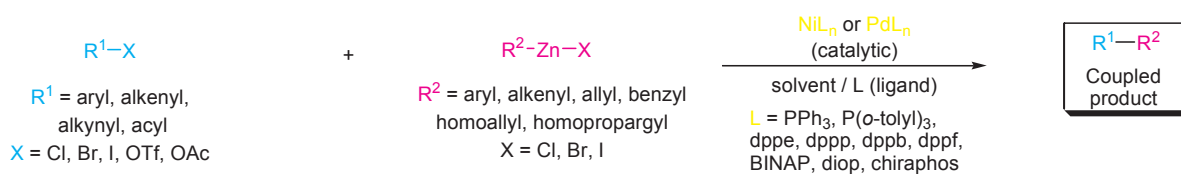
体の合成に Heck 反応が用いられている。アリールトリフラートと高圧下のエチレンガスとの分子間 Heck 反応により、高収率でスチレン誘導体が合成された。



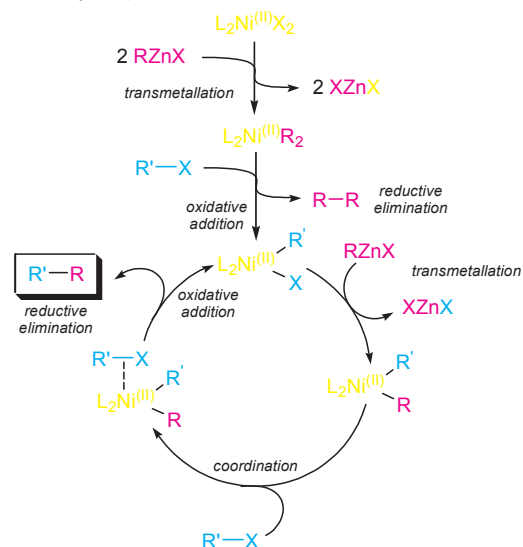
【発見の経緯と特徴】 (重要論文¹⁻⁶, 総説⁷⁻²⁴, 改良と展開²⁵⁻³²)

1972年のニッケル触媒を用いるハロゲン化アルケニルおよびアリールと Grignard 反応剤のカップリング反応(熊田クロスカップリング)の発見以来, リチウムやマグネシウムよりも陽性度が低い金属からなる有機金属化合物を用いて, カップリング反応の官能基選択性を向上させるという努力が見られた。1976年に根岸らは, ニッケル触媒を用いるアルケニルアラン(有機アルミニウム反応剤)のクロスカップリング反応として, ハロゲン化アルケニルおよびアリールとの立体特異的なアルケニル-アルケニルおよびアルケニル-アリールカップリングを報告した^{1,2}。根岸らによるより詳細な検討の結果, Pd(0)触媒を用いる有機亜鉛化合物のカップリング反応が, 反応速度・収率・立体選択性の観点から最も良好な結果を与えることがわかった^{3,4,7}。パラジウムあるいはニッケル触媒による有機亜鉛化合物とハロゲン化アリール, アルケニル, アルキニルの立体選択的なクロスカップリング反応は**根岸クロスカップリング**と呼ばれている。この反応の一般的な特徴は以下の通りである。1) ニッケルおよびパラジウムのホスフィン錯体が触媒として働くが, パラジウム触媒を用いたほうが収率および立体選択性が若干高く, 官能基選択性でも優れている。2) 触媒活性種は比較的不安定な Ni(0)および Pd(0)錯体であるが, これらはより安定な Ni(II)および Pd(II)錯体に還元剤(たとえば, 2当量の DIBAL-H や *n*-BuLi)を作用させることで系中で容易に発生させることができる。3) 遷移金属触媒非存在下では, 有機亜鉛反応剤はハロゲン化アルケニルとまったく反応しない。4) 最もよく用いられる配位子は PPh₃であるが, 他のアキラルあるいはキラルなホスフィン配位子も問題なく利用できる。5) さまざまな有機亜鉛反応剤が, 有機ハロゲン化物と金属亜鉛また

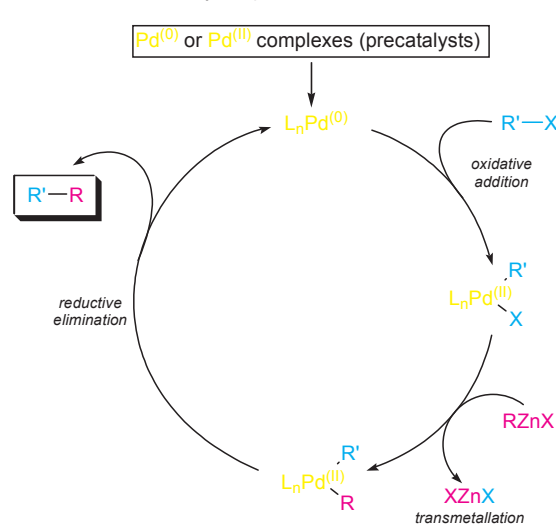
は活性化された亜鉛との直接反応, あるいは有機リチウムまたはマグネシウム反応剤と亜鉛ハロゲン化物(ZnX₂)とのトランスメタル化によって調製できる^{33,34}。6) 有機亜鉛反応剤を用いるこの反応は, 有機リチウム化合物あるいは Grignard 反応剤を用いる熊田クロスカップリングに比べて, 求核剤と求電子剤のいずれに関してもはるかに優れた官能基選択性を示す。7) 有機亜鉛化合物を用いる他の利点として, 高い反応性・高い位置選択性・高い立体選択性・幅広い適用範囲・幅広い応用性・副反応の少なさ・毒性がほとんどないことがあげられる。8) C(sp²)同士の反応が最もよく用いられるが, C(sp²)-C(sp)カップリングや C(sp²)-C(sp³)カップリングも知られている。9) 有機亜鉛化合物のほかに, 有機アルミニウムおよび有機ジルコニウム化合物も用いることができる。10) 有機アルミニウムあるいは有機ジルコニウム化合物の反応性が十分でない場合には, 亜鉛の塩を加えてトランスメタル化すればよい。この方法を複合金属触媒と呼ぶ³⁵。11) Al, Zr, B, Sn, Cu, Zn を含む有機金属化合物のうち, 通常有機亜鉛化合物がパラジウム触媒クロスカップリング反応において最も反応性が高く, 添加物(たとえば, 鈴木クロスカップリングにおける塩基)を必要としない²⁰。根岸クロスカップリングの制約は以下の通りである。1) ホモプロパルギル亜鉛は反応するがプロパルギル亜鉛はカップリングしない。2) 第二級および第三級のアルキル亜鉛は異性化を起こしてしまうが, 第一級アルキル亜鉛およびベンジル亜鉛は問題なくカップリングする。3) 有機亜鉛化合物の高い反応性のために, より反応性が低い有機スズ化合物の反応(カルボニル化を伴う Stille カップリングの項, p. 436 参照)とは異なり, 通常, 一酸化炭素の挿入を伴うカップリングは困難である。

【反応機構】¹⁰

Ni-catalyzed process:

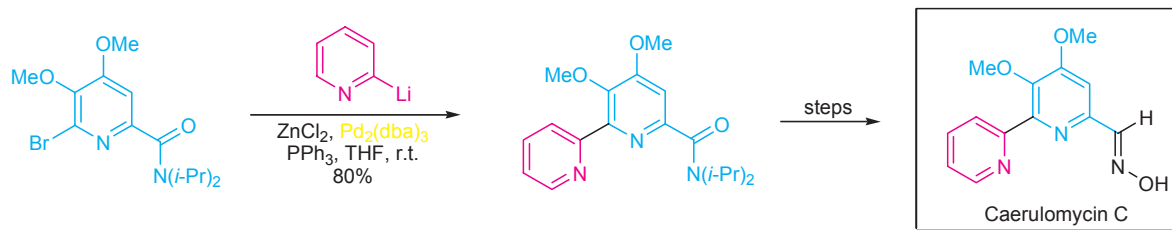


Pd-catalyzed process:



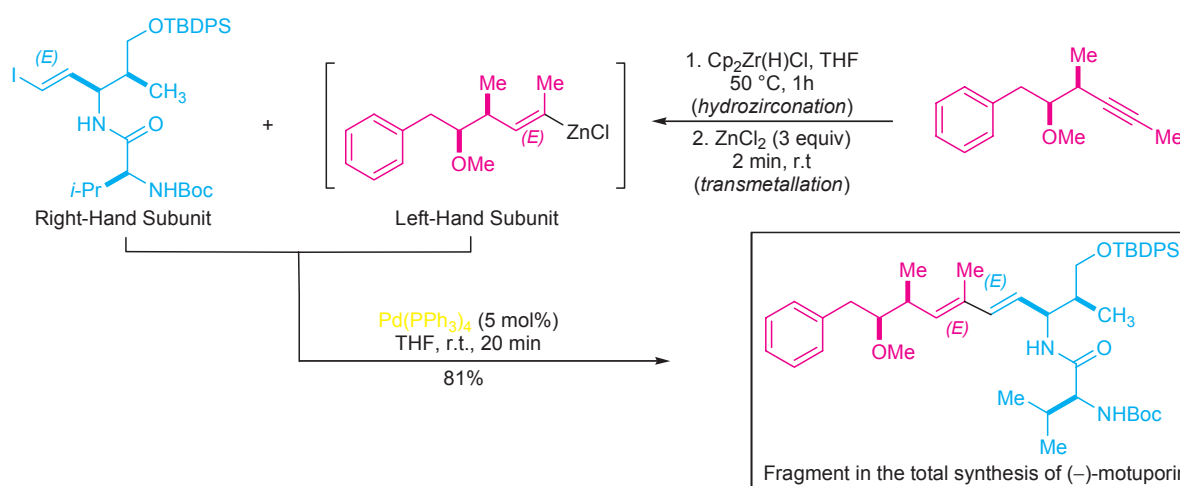
【合成への展開】 根岸クロスカップリングは、T. Sasmakiaらによってカエルロマイシン C(caerulomycin C)の全合成の最終段階で、ピピリジル構造の構築に用いられた³⁶。Pd₂(dba)₃/PPh₃触媒存在下、多置換6-ブロモピリジンを、2-リチオピリ

ジンと ZnCl₂のトランスメタリ化によって調製した有機亜鉛反応剤とカップリングする。興味深いことに、2-トリブチルスチルピリジンをを用いる Stille クロスカップリングでは、目的物は低収率でしか得られない。



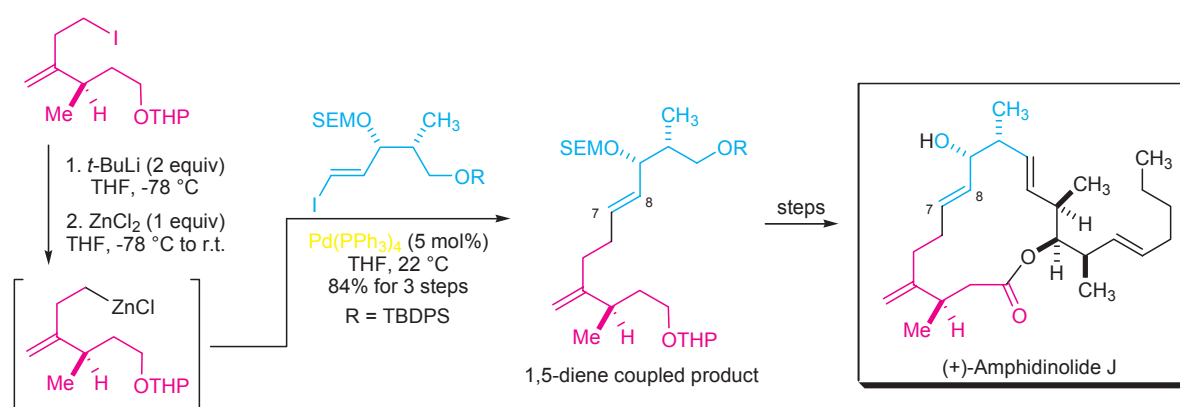
有機亜鉛化合物である左側のサブユニットと(E)-体のヨウ化ビニルである右側のサブユニットをカップリングさせる根岸カップリングの改良法が、J. S. Panekらによる(-)-モツポリン[(-)-motuporin]の全合成に用いられた³⁷。有機亜鉛化合物は、まず Schwartz のヒドロジルコニウム化によって内部アル

キンを(E)-体の三置換ジルコニウムに変換したのち、無水 ZnCl₂とトランスメタリ化して調製した。得られたビニル亜鉛に1当量の(E)-体のヨウ化ビニルを5 mol%の Pd(PPh₃)₄存在下で直ちに作用させると、(E,E)-ジエンのカップリング生成物が完全な立体選択性で得られた。



(+)-アンフィジノリド J[(+)-amphidinolide J]の収率的かつ高立体選択的な合成が D. R. Williams らによって達成された³⁸。(E)-C7-C8 二重結合を立体選択的に導入するために、ホモアリル亜鉛反応剤と(E)-体のヨウ化ビニル間に根岸反応を適応している。この安定なホモアリル亜鉛種は、対応するヨ

ウ化ホモアリルに2当量の *t*-BuLi を作用させたのち ZnCl₂ とトランスメタリ化させることで調製している。これに、触媒量の Pd(PPh₃)₄ 存在下、(E)-体のヨウ化ビニルを加えると、1,5-ジエン構造をもつ生成物が高収率で得られる。

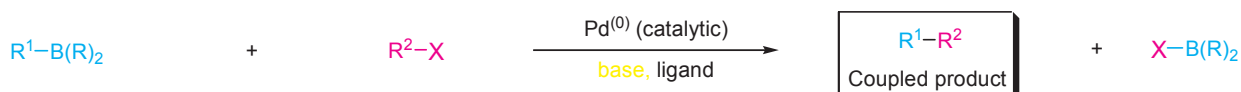


鈴木クロスカップリング/鈴木-宮浦クロスカップリング (Suzuki Cross-Coupling/Suzuki-Miyaura Cross-Coupling)

【発見の経緯と特徴】 (重要論文¹⁻³, 総説⁴⁻⁸, 改良と展開⁹⁻⁴⁹)

1979年に、パラジウム触媒存在下における1-アルケニルボランとハロゲン化アリーの反応を用いたアリール化(E)-アルケンの合成が鈴木と宮浦により報告された¹。炭素-炭素結合形成に強力かつ一般的方法である有機ホウ素化合物と有機ハロゲン化物のパラジウム触媒クロスカップリング反応を鈴木-宮浦クロスカップリングと呼ぶ。この方法には多くの利点がある。1) 反応条件が温和である。2) 多くのボロン酸が市販品として入手できる。3) 副生成物である無機物は反応混合物から容易に除去でき、工業のプロセスに適している。4) ボロン酸は環境に安全で有機スズ化合物より毒性が少ない(Stille クロスカップリング, p. 438を参照)。5) 出発原料は多くの官能基を許容し、水にも影響されない。6) カップリングは一般に立体およ

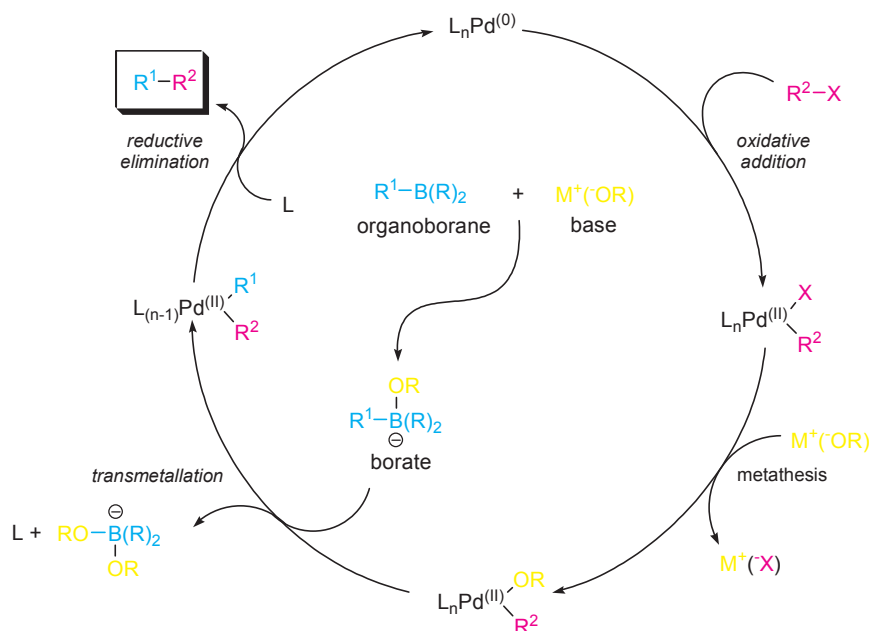
び位置選択的である。7) B-アルキル鈴木-宮浦カップリング法を用いるとsp³混成アルキル型ボランをカップリングできる。また反応の欠点は、1) 一般にハロゲン化アリーの反応が遅い。2) 溶媒に溶解している酸素により自己カップリングした副生成物が形成する。3) ホスフィンに結合したアリール基のカップリング生成物が得られることがある。4) 反応は塩基が存在しないと進行しないため、光学活性化合物のラセミ化やアルドール縮合などの副反応が併発することがある。鈴木-宮浦カップリングの改良法には、反応性の乏しいハロゲン化アリーのカップリングを促進する触媒の開発^{39,40}、sp³混成ハロゲン化アルキルとの反応^{42,44,50}、またボロン酸の代わりにアルキル、アルケニル、アリール型トリフルオロボラートの使用がある⁴⁵⁻⁴⁷。



R^1 = alkyl, allyl, alkenyl, alkynyl, aryl; R = alkyl, OH, O-alkyl; R^2 = alkenyl, aryl, alkyl; X = Cl, Br, I, OTf, OPO(OR)₂ (enol phosphate);
base = Na₂CO₃, Ba(OH)₂, K₃PO₄, Cs₂CO₃, K₂CO₃, TIOH, KF, CsF, Bu₄F, NaOH, M⁺(⁻O-alkyl)

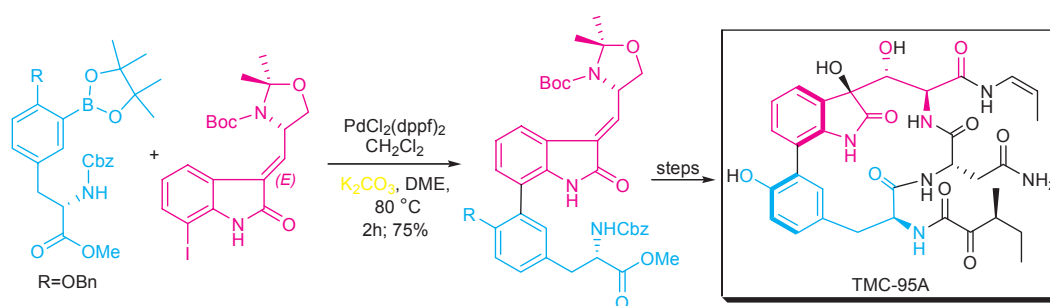
【反応機構】^{51-55, 24, 56, 57, 58-60} 鈴木-宮浦カップリングの反応機構は他のクロスカップリング反応の触媒サイクルと同様であり四段階から構成される。1) Pd(0)に対する有機ハロゲン化物の酸化付加によるPd(II)の形成。2) 塩基によるパラジウムに結合したアニオン配位子の交換。3) Pd(II)中間体とアルキルボラート錯体とのトランスメタリゼーション。4) 還元脱離によるC-C結合の形成とPd(0)の再生である。有機ボロン酸はPd(II)

錯体にトランスメタリゼーションしないが、相当するアート錯体は容易にトランスメタリゼーションする。ホウ素化合物をアニオンで四級化すると、アルキル基の求核性が増加してトランスメタリゼーション段階におけるパラジウムへの移動を促進するからである。非常に嵩高く電子豊富な配位子P(*t*-Bu)₃は、酸化付加段階を促進するため、他の方法では使えない塩化アリーの反応を触媒する。



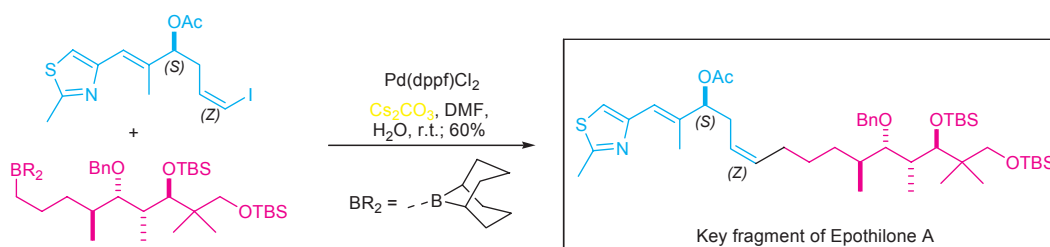
【合成への展開】 S. J. Danishefsky らによるプロテオソーム阻害剤 **TMC-95A** の全合成にヨウ化アリールとアリールホウ

酸エステルの鈴木-宮浦カップリングが用いられ、化合物のピアリール骨格が収率よく構築された⁶¹。



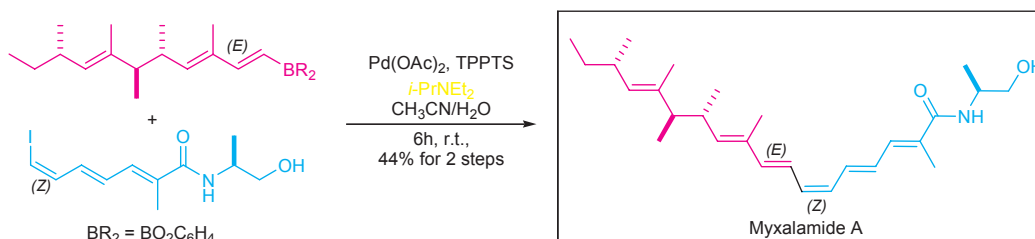
抗腫瘍活性天然物である **エポチロン A (epothilone A)** が J. S. Panek らによって合成された⁶²。主骨格の構築は sp^3 混成アルキルボランと (*Z*)-ヨードアルケンの *B*-アルキル鈴木-宮浦カップリングで達成された。アルキルボランは 9-BBN を用

いる末端アルキンのヒドロホウ素化反応により合成され、これに (*Z*)-ヨードアルケンとともにパラジウム触媒と塩基を添加して行われた。



C. H. Heathcock らによる **ミキサリアミド A (myxalamide A)** の全合成における最終かつ鍵段階は (*E*)-ビニルボランと (*Z*)-ヨードトリエンの鈴木-宮浦クロスカップリングである⁶³。カップリングの前に、エンイン前駆体と 2 当量のカテコールボラン

を反応させ (*E*)-ビニルボランが合成された。ヒドロホウ素化が完了したのち、(*Z*)-ヨードトリエンと触媒量の酢酸パラジウムが混合された。



非常に歪んだ多不飽和 12 員環マクロラクトン骨格の構築にカリウムアルケニルトリフルオロボラート塩と臭化アルケニルの分子内鈴木-宮浦クロスカップリングを行い、**オキシミジン**

II (oximidine II) の形式全合成が G. A. Molander らにより達成された⁶⁴。カリウムトリフルオロボラート塩が安定であることが、環化反応の効率的達成に大きく寄与している。

