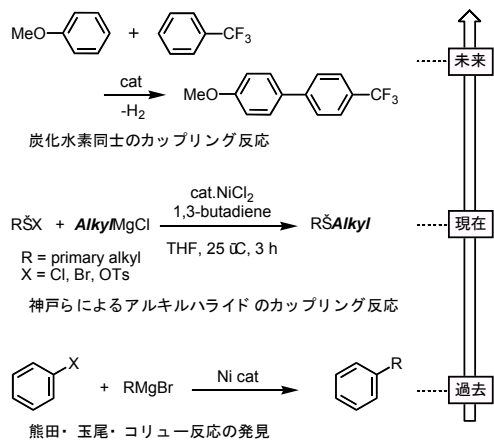


ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	3. 炭素骨格合成
中項目	3-1. C-C 結合生成
小項目	3-1-3. クロスカップリング反応

概要（200字以内）

熊田・玉尾・コリユー反応の発見以降、クロスカップリング反応は日本の化学者によってリードされてきた。有機ハロゲン化合物と有機金属化合物の様々な組合せが検討され、かなりの部分が解決されている。残された課題として有機ハロゲン化アルキルを用いるカップリングがあげられるが、これについても神戸・寺尾らによる新手法が報告され解決が近い。将来的には金属反応剤やハロゲン化物などを用いず、炭化水素そのもの同士でカップリングを行うことが目標となるであろう。

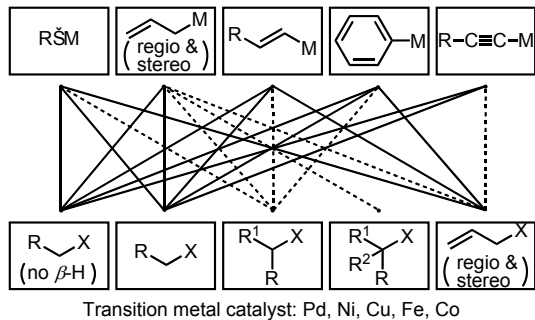


現状と最前線

クロスカップリング反応は、日本が世界をリードしてきた分野である。アルキル金属、アリル金属、アルケニル金属、アリール金属、アルキニル金属など種々の有機金属反応剤と有機ハロゲン化合物の組合せのうち、かなりのものが既に成熟の域まで達している。これに対して有機ハロゲン化合物のうち、ハロゲン化アルキルならびにハロゲン化アリルとアリル金属反応剤との反応が未解決である。さらに、ハロゲン化アルキルの反応を第一級（β-水素をもつものともたないもの）、第二級、第三級、アリルと細かく分類して各種有機金属反応剤との組合せ

図1

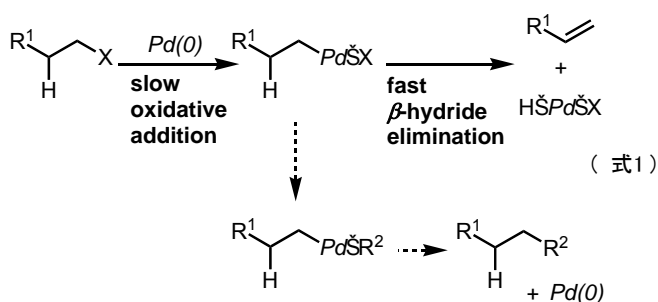
クロスカップリング反応におけるハロゲン化アルキルの適用範囲



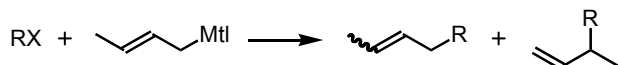
をながめてみると（図1）、ハロゲン化アルキルのうち特に第二級および第三級のハロゲン化物と各種有機金属化合物のカップリング反応が未解決であることがわかる。

その原因は、式1に示すように、まずハロゲン化アルキルに対する0価パラジウムの酸化的付加の速度が遅いことと金属交換後のR-PdR'からの還元的脱離よ

りもβ-水素脱離が速いためである。特に第二級、第三級ハロゲン化アルキルの場合にはβ-水素脱離によるアルケンの生成をいかに防ぐかが大きな問題となっている。さらに、置換基をもつアリル金属反応剤とハロゲン化物とのカップリング反応に



おける位置および立体選択性の制御も充分に解決されているとはいえない(式2) 置換基をもつアリル金属反応剤と置換基をもつハロゲン化アルルのカップリング反応の制御はより困難である。



クロスカップリング反応に

ついての課題は、ハロゲン化アルキルの問題に加え、基質として用いるハロゲン化物のハロゲン原子にも注目しなければならない。経済面からみると、ヨウ化物、臭化物に比べて塩化物が圧倒的に安価である。しかしながら、反応性の面からは逆にヨウ化物が最も反応性が高く、臭化物や塩化物では進行しない反応も多い。したがって塩化物でも進行するようより活性な触媒系の開発が必要とされている。また金属反応剤についても、リチウムやマグネシウム反応剤以外のケイ素、亜鉛、ホウ素などの金属反応剤を用いた研究の展開も望まれる。有機ケイ素化合物や有機ホウ素化合物は水にも安定である。そのため従来厳密に無水の条件下で反応させなければならなかったリチウムやマグネシウム反応剤を用いる場合に比べて溶媒の乾燥が不要となり、反応操作がより簡便になるという利点がある。なお、有機ホウ素化合物を金属化合物の成分として用いるクロスカップリング反応は鈴木・宮浦カップリングとよばれている。今やこの反応なしに薬は作れないといわれるほど重宝されている。

さらに、触媒量の低減やより安全な溶媒としての水の利用なども課題であろう。そのためには、水中で安定な遷移金属触媒の創製も必須である。またPd、PtやNiなどの希少金属の代替として銅や鉄のような安価で大量に存在する金属を触媒として用いるカップリング反応についての研究も望まれる。

#### 将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

Pd、PtやNiなどの希少金属の代替として銅や鉄などの安価で大量に存在する金属触媒によるカップリング反応の確立

- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

図1の点線で表わされたところがすべて実線に塗りかえられることが期待される。

さらに炭化水素同士のカップリングの実現

#### キーワード

有機ハロゲン化合物、有機金属反応剤、酸化的付加、還元的脱離

(執筆: 大嶋 幸一郎)