

## 鈴木-宮浦カップリング(SMC)反応の問題点

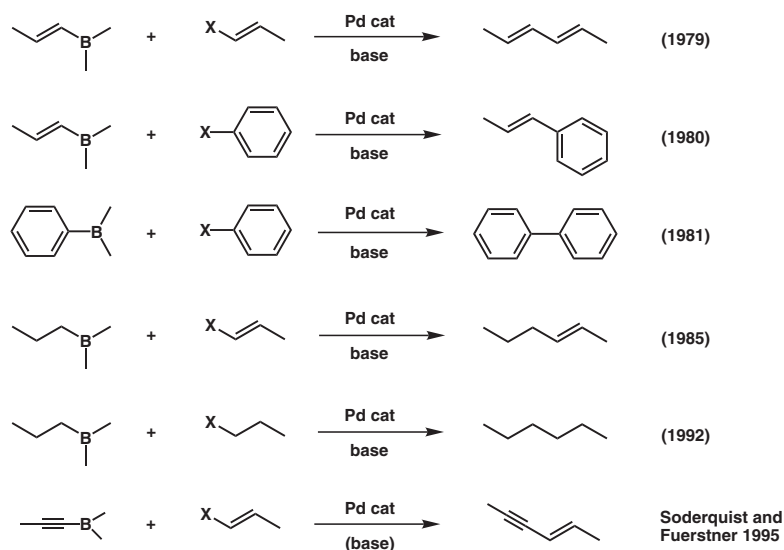
北海道大学 名誉教授 鈴木 章

## 1 はじめに

C-C結合をつくる反応は有機化合物を合成するキーステップとして重要である。過去40年間に重要なC-C結合生成反応として遷移金属を触媒とし有機金属化合物と有機親電子試薬とをカップリングする方法が報告されてきた。例えば、有機金属化合物として、有機マグネシウム化合物(Kumada-Corriu反応)、有機スズ化合物(Stille反応)、有機亜鉛化合物(Negishi反応)、有機ホウ素化合物(Suzuki-Miyaura反応)、有機ケイ素化合物(Hiyama反応)等が知られている。これらの中で最近有機ホウ素化合物を用いる反応が最も広く用いられ、有機化合物骨格合成の必須反応であることが認められるようになった。

鈴木-宮浦カップリング(SMC)反応は多くの長所を持っている。例えば、反応に必要な有機ホウ素化合物をヒドロホウ素化反応、またはトランスメタル化反応により容易に得られる。これらの化合物は無毒であり、他の有機金属化合物と違い、水に対して非常に安定である。カップリング反応が温和な条件で進み、また水溶液中でも、不均一条件下でも進行する。多くの官能基をもった有機化合物の利用も可能である。反応が位置および立体選択的に進み高収率で生成物を与える。他の有機反応に比べて、立体障害の影響を余り受けない。用いる遷移金属触媒量が少なくて良い。one-pot合成に利用できる。さらに、反応後生成する無機性ホウ素化合物を容易に除去することができる。

このSMC反応は、はじめalkenyl-alkenylカップリング法として、我々が初めて報告したが、その後非常に汎用性が高く、各種のC-C結合生成に利用可能であることが明らかになった(その例をScheme 1に示す)<sup>1,2)</sup>。



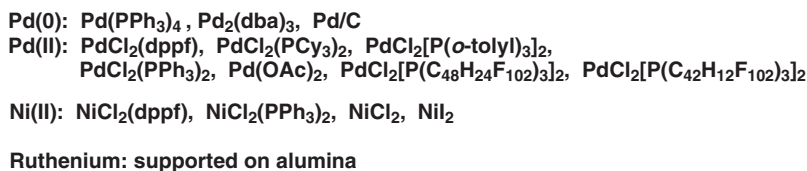
Scheme 1.

本反応のうち、特に aryl-aryl カップリング反応が工業的に多く用いられている。医薬品合成の例を挙げると、Losartan (Merck), anti-MRS carbapenem (Merck), CP-195,543 (Pfizer), UK-370,106 (Pfizer), BMS-232,632 (Bristol-Myers Squibb), Valsartan (Novartis), Telmisartan (Boehringer-Ingelheim), LY-451,395 (Eli Lilly), Irbesattan (Sanofi Aventis), Candesartan (Takeda) 等の製造に利用されている。農薬面では、最近ドイツの BASF 社が SMC 反応を利用した殺菌剤 Boscalid 製造の大生産工場を建設したことが報じられている。その他、各種の工業分野でも一般に知られている液晶や OLED の他にも多用途複合材、伝導ポリマー、発光高分子材料製造等多くの領域で用いられ脚光を浴びている。biaryl 化合物の合成法については多くの総説があるが、最近のものとしては文献 3) を参照されたい。

SMC 反応で重要な点として次の 5 点を挙げるができる。1) 触媒, 2) リガンド, 3) 塩基, 4) 溶媒, 5) 反応剤 (有機ホウ素化合物と有機親電子試薬)。本稿では、紙面の都合もあるので、触媒, リガンド, 反応剤についての問題点について述べ、それ等がどのようにして改良されてきたかについて例を挙げて簡単に説明したい。しかし、その内容は論文の長さの制約から、総括的なものではないことをお断りして置く。

## 2 触媒

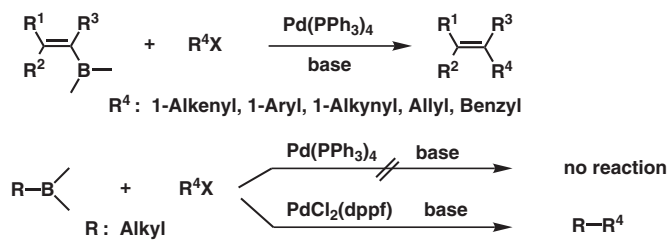
SMC 反応では現在 Pd 触媒が最も広く用いられるが、その他に Ni 触媒や Ru 触媒も最近利用されるようになった。さらに Fe 触媒の利用も研究されているようである。Pd 触媒の場合、Pd(0) が重要な触媒種であることが知られているが、欠点として一般に不安定であり分解され易い。それに対し Pd(II) は安定であり、また容易に入手できること、さらに有機金属化合物の存在下容易に Pd(0) に還元されるので、Pd(II) が用いられることも多い。これらの Pd 触媒系として多くのものが報告されている (Scheme 2)。反応によっては用いる触媒により異なる結果を与える。その例として、PdCl<sub>2</sub>(dppf) について述べる。



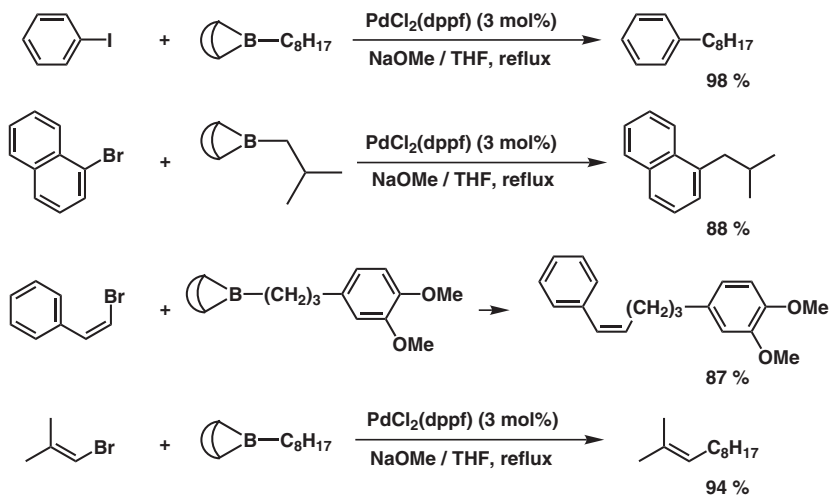
Scheme 2. Catalyst system.

### 2. 1. PdCl<sub>2</sub>(dppf)

我々は先に 1-alkenyl, 1-aryl, 1-alkynyl, allyl, benzyl-B 化合物は、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> と塩基の存在下、各種の有機親電子試薬と反応してカップリング生成物を与えることを報告<sup>1,2)</sup>したが、同条件下では B-alkylboron 化合物は反応させることができなかった (Scheme 3)。その後、反応サイクルの還元脱離 (Scheme 14 を参照) の段階で有効な Pd 触媒 PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sup>4)</sup> を用いると、非常に高い収率で対応する生成物を与えることが判明した (Scheme 4)。

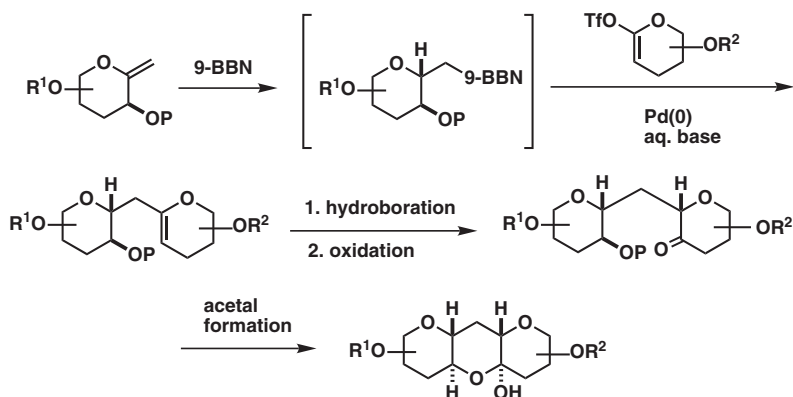


Scheme 3. PdCl<sub>2</sub>(dppf).

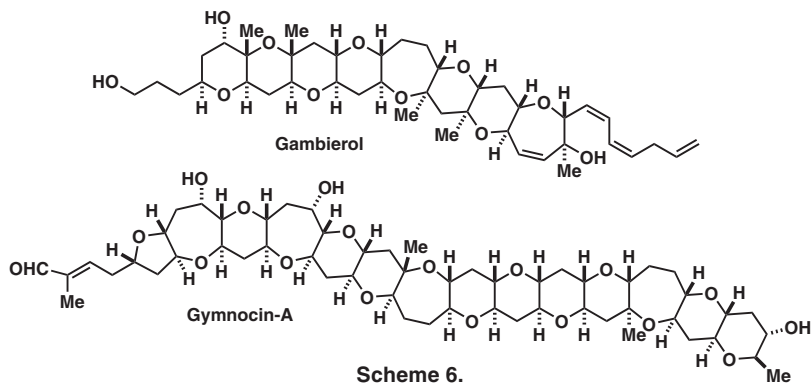


Scheme 4. Coupling reaction of alkylboron compounds.

この反応は、多くの化合物の合成に应用されているが最近の例として、佐々木等の polycyclic ether 構造合成を経由する gambierol や gynnocin-A 合成が報告されている (Scheme 5, Scheme 6)<sup>5)</sup>。

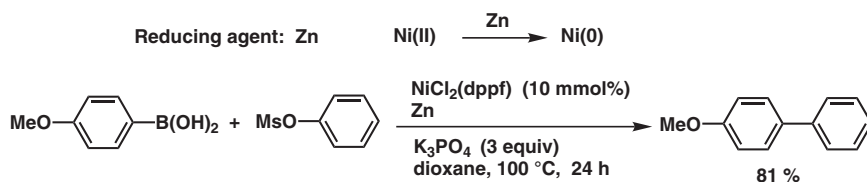


Scheme 5.



## 2. 2. Ni触媒

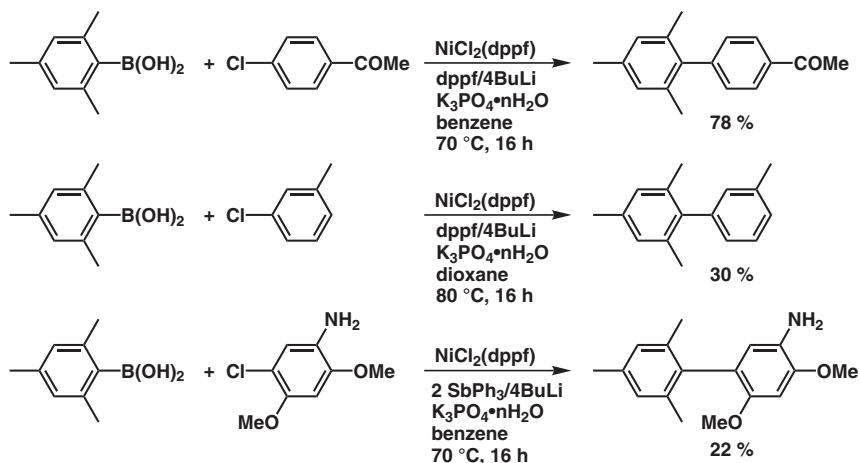
前述したように、SMC反応では、Pd触媒がよく用いられるが、この場合1) 触媒が高価、2) 反応終了時にPdの分離が難しい場合がある、3) 有機親電子試薬として、普通のaryl tosylate, mesylate, chloride等を用いることが難しい等の欠点がある。これに対し、最近Ni触媒の使用が報告されている。例えば、Percec等はNiCl<sub>2</sub>(dppf)に還元剤として金属Znを加えると mesylate が容易に反応することを報告した (Scheme 7) <sup>6)</sup>。



宮浦等<sup>7)</sup>も Ni 触媒を用いたカップリング反応を報告している。彼等は還元剤として、BuLiを用いている (Table 1)。また、立体障害の大きい mesitylboronic acid との反応についても検討した (Scheme 8) <sup>8)</sup>。

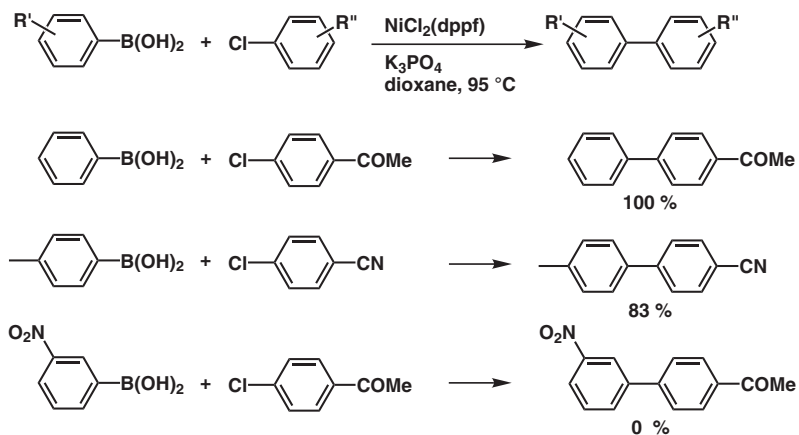
**Table 1.** Coupling reaction of aryl chlorides.

chloroarene	catalyst/ time (h)	product	yield (%)	
			Ph-Ar	Ph-Ph
	NiCl <sub>2</sub> (dppf)/16 Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /16		74 80	3 6
	NiCl <sub>2</sub> (dppf)/24 Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /16		89 3	6
	NiCl <sub>2</sub> (dppf)/24 Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> /16		83 <1	5 -

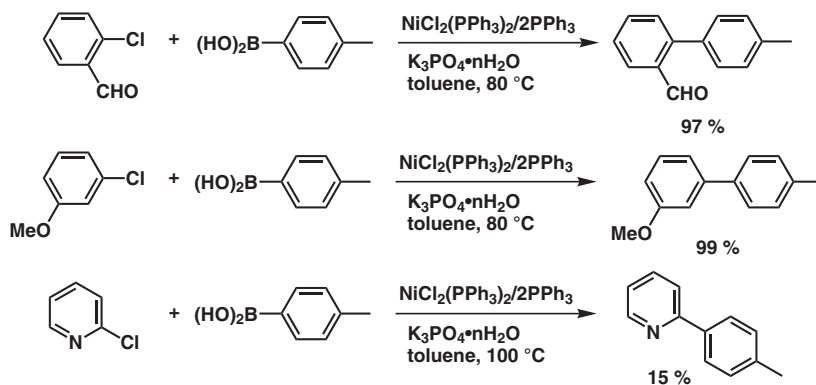


Scheme 8.

その後、Indolese は還元剤が存在しなくても、Ni 触媒の反応が進行することを明らかにした (Scheme 9)<sup>9)</sup>。宮浦等も同様に還元剤なしの反応を報告している (Scheme 10)<sup>10)</sup>。

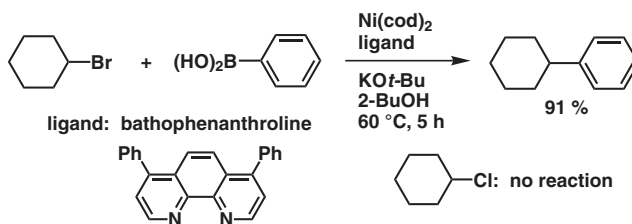


Scheme 9.

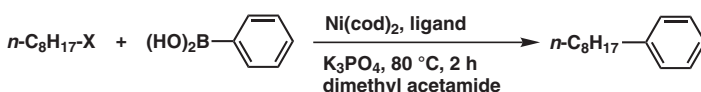


Scheme 10.

alkyl halide と areneboronic acid との反応でも Ni 触媒が用いられている (Scheme 11)<sup>11)</sup>, (Scheme 12)<sup>12)</sup>。



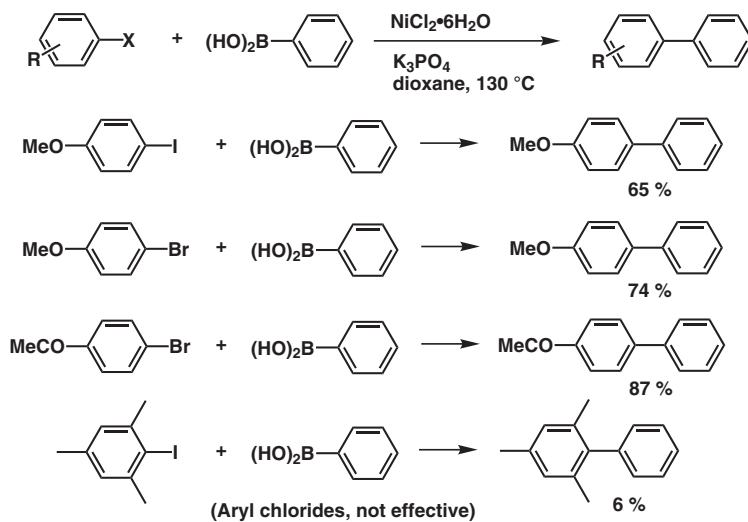
Scheme 11.



ligand	product yield (%)	
	X = Br	X = Cl
	91	85
	79	1

Scheme 12.

その後, phosphine ligand 無しに,  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  の反応で aryl iodide や bromide と boronic acid が反応することが明らかとなった (Scheme 13)<sup>13)</sup>。

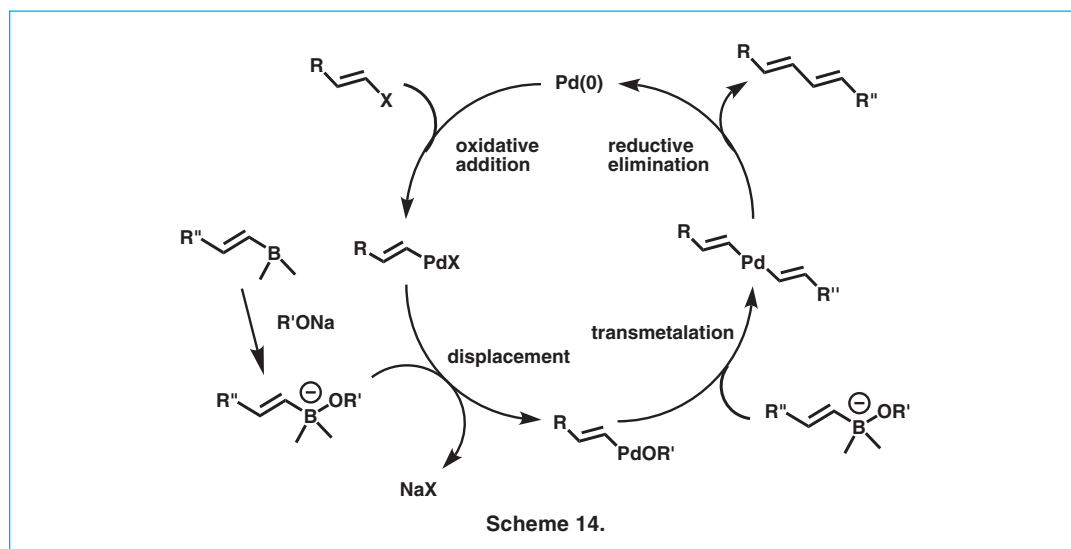


Scheme 13.

### 2. 3. SMC反応の機構

我々は先に, vinyl-vinyl coupling 反応の機構は4つのステップからなる Scheme 14に示されるようなサイクルで進行すると考えた<sup>14)</sup>。他の SMC 反応については詳しい研究は報告されていないが, 現在のところ同様な機構で進行すると考えられている。

最近, これを支持する報告が発表されている<sup>15,16)</sup>。それによると, vinylboron 化合物と塩基が反応して生成する4配位の vinylalkoxy boron 化合物が vinylpalladium halide と容易に反応し, 必要な中間体である vinylpalladium alkoxide を生成することが示された (Scheme 14)。



Brown 等は SMC 反応は他の有機金属カップリング反応 [Kumada (Mg), Negishi (Zn), Stille (Sn)] 反応等とは異なる機構で進むことを報告している<sup>17)</sup>。

## 3 リガンド

SMC反応の場合, 触媒と同様にリガンドが非常に重要である。一般に利用されるリガンドとしては phosphine 類が用いられるが, arsine 類を使用する場合もある (Scheme 15)。

**P:** PPh<sub>3</sub>, dppf, dba, bda, P(*t*-Bu)<sub>3</sub> (Fu's ligand),  
PCy<sub>3</sub>, biphenylphosphines (Buchwald's ligand), phosphine oxide

**As:** AsPh<sub>3</sub>

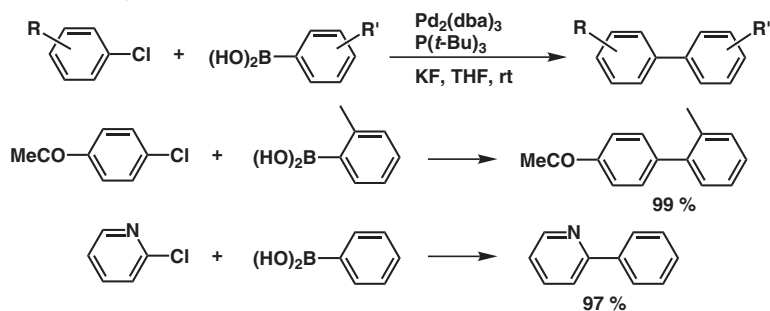
Scheme 15.

我々が初めに aryl-aryl coupling を報告<sup>18)</sup>した時には, aryl iodide, bromide, triflate は容易に arylboronic acid と反応し, 期待する biaryl を得ることができるが, aryl chloride は反応し難いことを報告した。しかし, 工業的には chloride の利用が望まれた。私が大学退官後, 多くの研究者により適当なリガンドを用いる反応条件の探索がなされ, chloride の使用が可能になった。その中で顕著な成果を挙げた MIT の二つのグループ, Fu 教授のグループと Buchwald 教授のグループの成果について紹介する。

### 3. 1. Fu リガンド

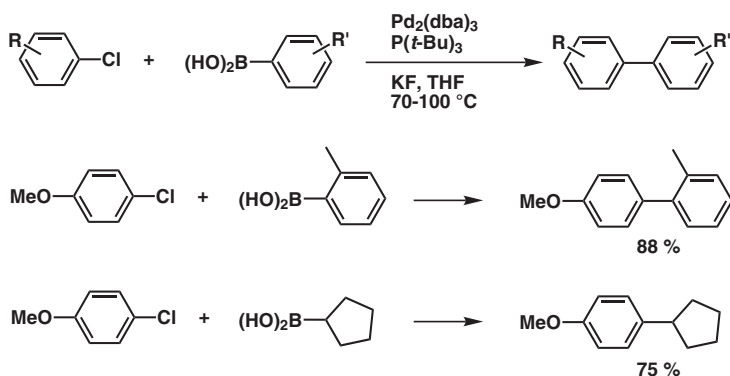
Fu 等は Pd(0) 触媒に大きな alkyl 基をもつ phosphine ligand を用いると電子吸引性基をもつ activated aryl chloride (Scheme 16)<sup>19)</sup>でも電子供与性基をもつ unactivated aryl chloride (Scheme 17)<sup>19)</sup>でも収率よく期待する生成物を与えることを明らかにした。

#### Activated Aryl Chlorides:



Scheme 16.

#### Unactivated Aryl Chlorides:



Scheme 17.

また、立体障害の大きいbiarylの合成にもFu等の条件が良好な収率で生成物を与える (Table 2)<sup>19)</sup>。

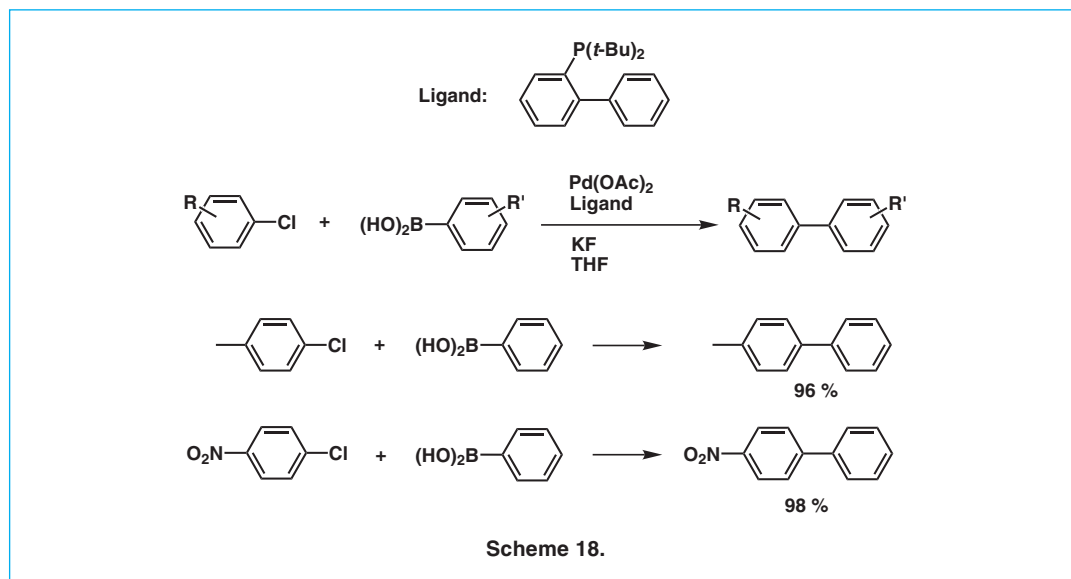
Table 2. Preparation of sterically hindered biaryls.

Aryl Halide	Boronic Acid	Product	Conditions	Yield (%)
			1.5% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 4.2% PCy <sub>3</sub> , KF 60 °C	89
			0.5% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 1.2% P(t-Bu) <sub>3</sub> , KF rt	98

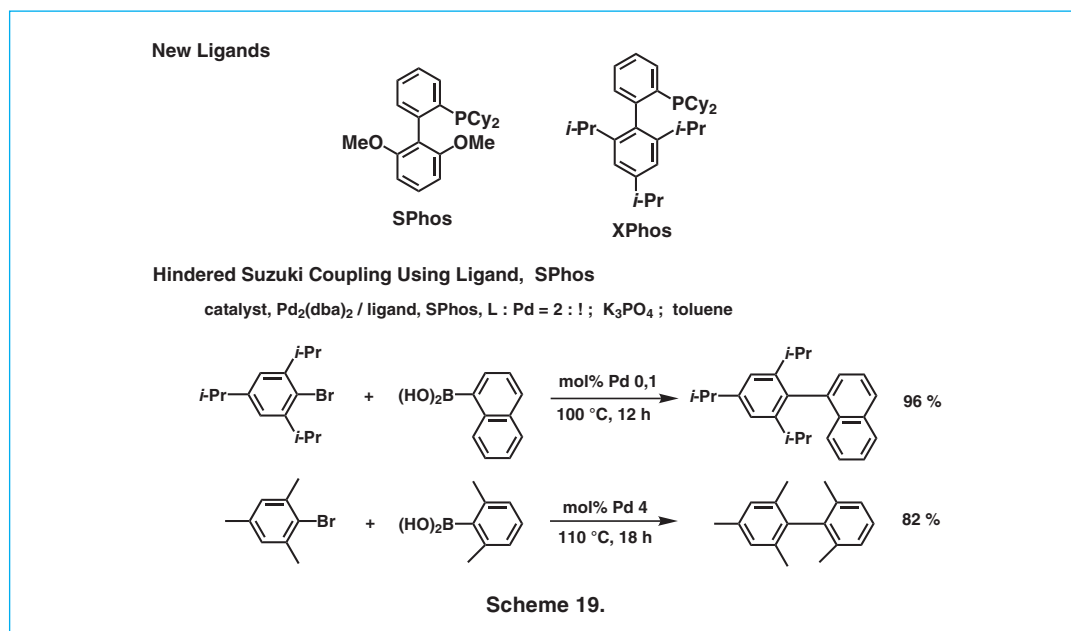


### 3. 2. Buchwald リガンド

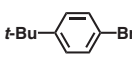
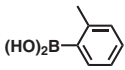
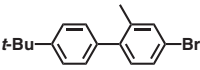
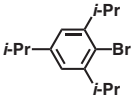
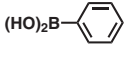
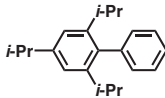
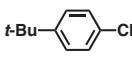
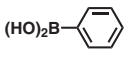
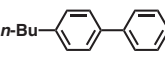
一方, Buchwald等は dialkylbiaryl phosphine が SMC 反応のいいリガンドになることを明らかにした。例えば, *o*-(di-*tert*-butylphosphino)biphenyl と Pd(OAc)<sub>2</sub> の存在で反応させると高収率で生成物を与えることを明らかにした (Scheme 18)<sup>20)</sup>。



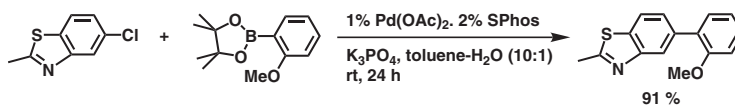
その後, Buchwald等は各種のリガンドを研究し, Sphos, Xphos等が優れていることを報告している。例えば, Sphosは立体障害の大きな aryl-aryl coupling に対しても優れた成果を与える (Scheme 19)<sup>21)</sup>。また, 彼等は X線回折とコンピューター計算から Sphos-Pd では P を通じての Pd への電子供与により触媒系の安定化を促すことが前記リガンドの大きな効果に関係すると報告している。また, Buchwald リガンドを用いると Pd 触媒量を少量使用でよいことや pinacol arylboronate の反応でも良好な収率で期待する生成物を与えることが明らかとなった (Scheme 20)<sup>21)</sup>。



Suzuki Coupling at Low Catalyst loading Using Ligand SPhos  
catalyst, Pd(OAc)<sub>2</sub>; ligand, SPhos; L: Pd = 2.5:1; K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; toluene

Halide	Boronic acid	Product	mol% Pd	Conditions	Yield (%)
			0.001 0.0005	110 °C, 1.5 h 100 °C, 24 h	96 89
			0.01	100 °C, 16 h	97
			0.005 0.003	100 °C, 10 h 100 °C, 24 h	96 93

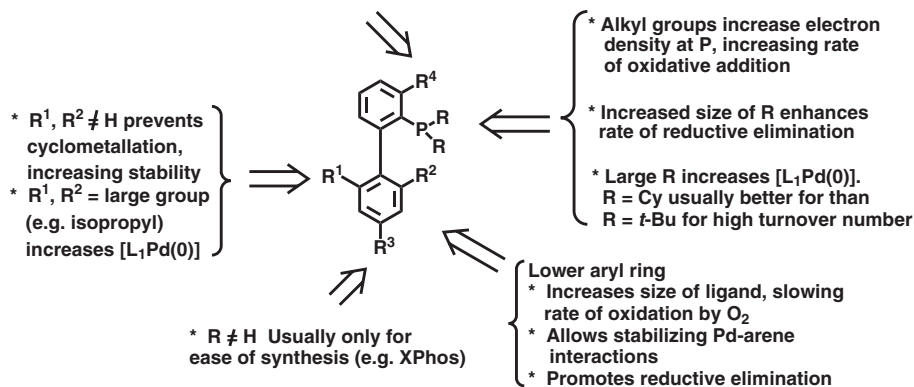
Suzuki Coupling of Pinacol Aryl Boronates Using Ligand SPhos



Scheme 20.

ごく最近, Martin と Buchwald は Pd 触媒を用いる SMC 反応における dialkylbiarylphosphine リガンドについて詳細な総説を公にしている<sup>22)</sup>。彼等はこのリガンドにおける触媒能に対する各効果についての考えを説明している (Scheme 21)。

\* Substituent fixes conformation of R<sub>2</sub>P over bottom ring, enhancing rate of reductive elimination

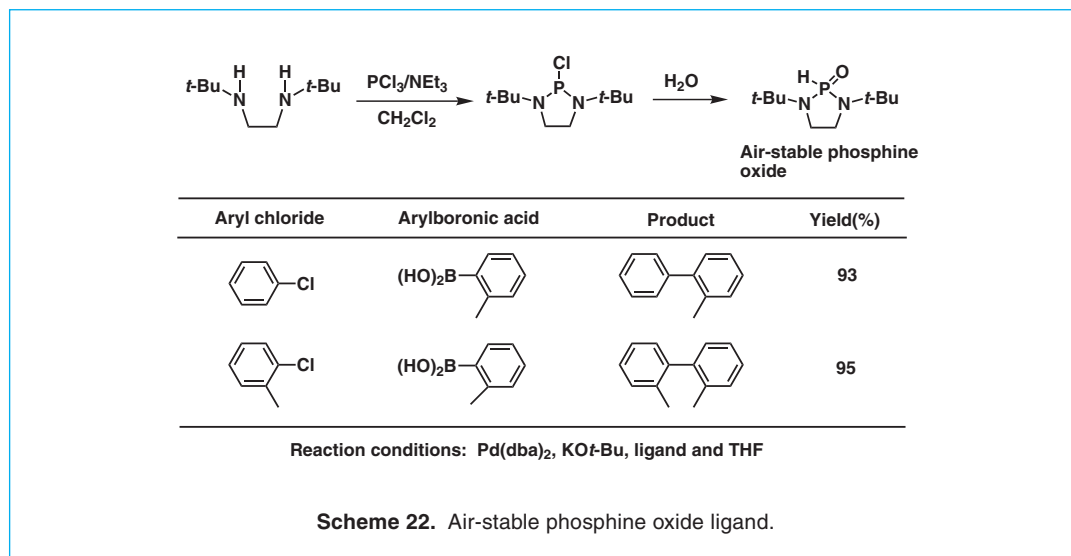


Scheme 21. Structural features of the dialkylbiarylphosphines and their impact on the efficacy of catalysts using these ligands.

また, 辻等は 2,3,4,5-tetraphenyl 基をもつ phosphine リガンドは aryl chloride を用いるカップリングに非常に有効であることを報告している<sup>23)</sup>。さらにこの phosphine リガンドの場合, その bowl-shape の底が深い程, 触媒活性が大きいことを示している<sup>24)</sup>。

### 3. 3. その他のリガンド

Fu リガンドや Buchwald リガンドは何れも SMC 反応に良好な結果を与えることが明らかになったが、一方これらの化合物は高価であり、また空気に対して不安定である。これらの理由で最近、安価で空気に対して安定な phosphine oxide をリガンドとして用いる研究も報告されている (Scheme 22)<sup>25)</sup>。



また最近、Mohanty 等によって大きな置換基をもち安価なリガンドとして 1,4-bis(2-hydroxy-3,5-di-*tert*-butylbenzyl)piperazine が合成され、SMC 反応のリガンドとして用いられている<sup>26)</sup>。かなり有望なリガンドではあるが、検討されている反応が何れも比較的容易に進行するものが多いので真に優れたリガンドかどうかについては更なる検討が必要である。

リガンドを用いない Pd 触媒を使用するカップリング反応も最近数多く報告されている<sup>27,28)</sup>。例えば、aryl-aryl coupling の場合には Pd/C-Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-50% *i*-PrOH 室温の条件下反応が進行し良い結果が得られるが、heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl coupling の場合には 80 °C での反応条件が必要であると報告されている<sup>28)</sup>。これらの論文も使用している coupling partner が反応し易いものが多い。

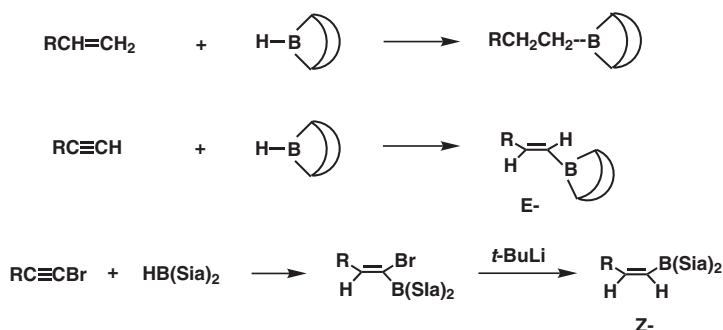
*N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand についても最近多くの研究がある<sup>29)</sup>。これは NHC が強い電子供与性を持ち金属-NHC 錯体を安定化することに起因すると考えられている。

## 4 反応剤 (有機ホウ素化合物)

次に SMC 反応に使用される反応剤について言及したい。カップリング反応に必要な有機ホウ素化合物として、現在 3 種類が用いられている。1) organoborane, 2) organoboronic acid と organoboronate ester, 3) organotrifluoroborate。

### 4. 1. Organoborane

この種の化合物は C-B 結合をもち hydroboration により容易につくることができる (Scheme 23)。



Scheme 23.

これ等の化合物はSMC反応の優良な coupling partnerとしてよく用いられるが、空気に対して不安定である等の欠点をもつ他に、場合によっては良好な成果を与えないこともある。例えば、1-alkenylboraneと1-alkenyl halideとの反応で conjugated alkadiene を合成する場合、*cis*-vinylboraneを用いると生成物の収率が50%以下と良くない (Table 3)<sup>30)</sup>。その理由は siamyl 基の一部が 1-alkenyl halides と反応するため、この場合には次節4.2.に述べるように organoboronic acids か organoboronate esters を用いることが勧められる。

Table 3. Vinyl-vinyl coupling reactions.

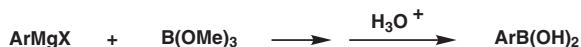
1-Alkenylborane	1-Alkenyl Bromide	Product	Yield (%) [Purity (%)]
			86 [98]
			49 [99]
			42 [89]
			88 [99]
			49 [98]
			89 [98]

Reaction conditions: 1-3 mol % of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> / NaOEt / Benzene / Reflux 2h  
a) Disiamyl b) 1,3,2-Benzodioxaboryl

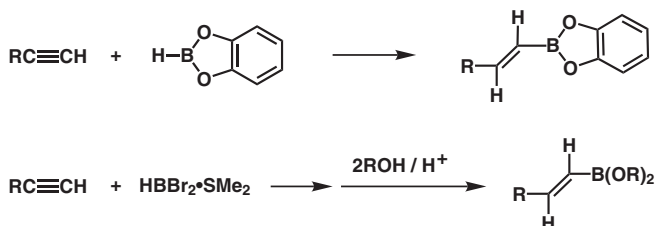
#### 4. 2. Organoboronic acid と Organoboronate ester

これ等の化合物はGrignard試薬や有機リチウム化合物のトランスメタル化反応によって容易につくることができる (Scheme 24)。

i. By transmetalation (Grignard reagents and organolithium compounds)







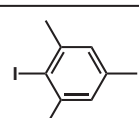
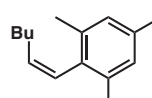
ii. By hydroboration



Scheme 24.

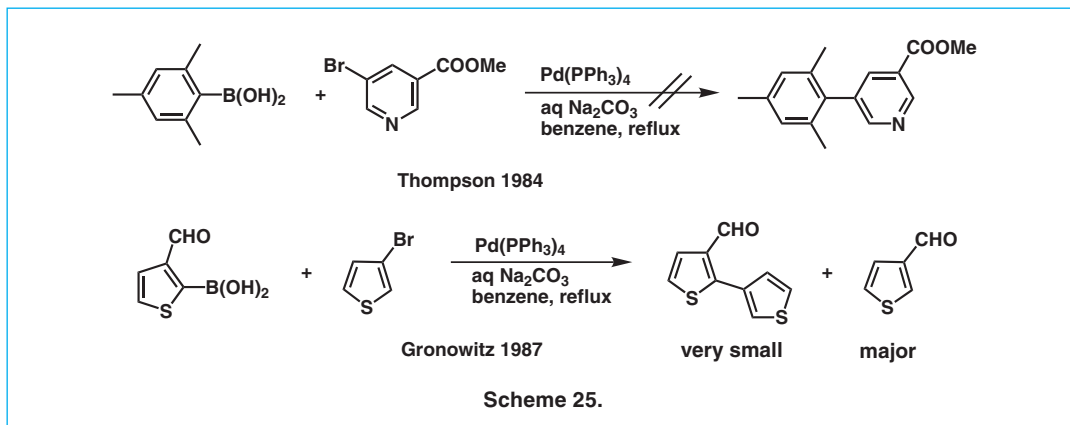
先にTable 3に記したように、*cis*-vinylborane と vinyl halides とを coupling partner として用いるとカップリング生成物は低収率でしか得られないのに対し、boronate ester を用いると、高収率で conjugated alkadiene を得ることができる (Table 4)<sup>30)</sup>。

Table 4. Coupling reaction of *cis*-1-alkenylboron compounds.

$\text{Bu-CH=CH-BY}_2 + \text{RX} \xrightarrow[\text{NaOEt / benzene reflux, 2 h}]{\text{Pd(PPh}_3)_4}$		$\text{Bu-CH=CH-R}$		
BY <sub>2</sub>	RX	Product	Yield (%)	Purity (%)
B(Sia) <sub>2</sub>			49	>98
B(O <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>			87	>99
B(Sia) <sub>2</sub>	Phl		58	>94
B(  ) <sub>2</sub>			49	>83
B(O <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>			98	>97
B(Sia) <sub>2</sub>			54	>92
B(O <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub>			87	>99

boronic acid と boronate ester についてももう少し詳しく説明しよう。最近、arylboronic acid と aryl halide を Pd 触媒と塩基の存在下、反応させる方法は優良な biaryl 合成法として広く用いられている。この反応は 1981 年我々がはじめて報告<sup>31)</sup>したが、それまでは biaryl 合成法としては古くから Ullmann 反応が知られ用いられていた。しかし、この反応は高温条件が必要な上、非対称 biaryl を選択的に合成することができない。それに対し SMC 反応ではどのような biaryl 類も容易に高選択的高収率で合成することができるので、最近では学術的にも工業的にも多くの分野で利用されている。

しかし、問題点も指摘されていた。例えば、Thompson等は立体障害の大きい mesitylboronic acid を用いて biaryl を得ようとしたが、期待する生成物は得られず、mesitylene が得られることを報告した (Scheme 25)<sup>32)</sup>。



また、Gronowitz等<sup>33)</sup>はformyl基をもったthiopheneboronic acidの反応でbithiophenyl誘導体を得ようとしたが、期待する生成物は極少量しか得られず、大量のthiophene aldehydeを得た (Scheme 25)。

これらの結果から当時は aryl-aryl-SMC 反応で biaryl を合成する反応は、立体障害の大きい arylboronic acid や電子吸引性基をもつ arylboronic acid の場合には有効でないと考えられた。我々はこのような難しい aryl-aryl coupling 反応の場合でも有効な反応条件を見つけるべく種々検討した結果、良好な結果を与える二つの条件を見出すことができた。一つは arylboronic acid そのものを利用した場合で、このような場合でも適当な反応条件 (塩基と溶媒) を用いると高収率で期待するカップリング生成物が得られることを明らかにした (Table 5)<sup>34)</sup>。

**Table 5.** Coupling reaction of sterically hindered areneboronic acid.

Solvent	Base	Product yield (%) [Yield of mesitylene (%)]			
		Reac. time:	8 h	24 h	48 h
Benzene / H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		25 [ 6 ]	77 [ 12 ]	85 [ 26 ]
	Ba(OH) <sub>2</sub>		92 [ 13 ]		
	TIOH		91 [ 20 ]		
DME / H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>		50 [ 1 ]	66 [ 2 ]	83 [ 7 ]
	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>		70 [ 0 ]	83 [ 3 ]	
	Ba(OH) <sub>2</sub>		99 [ 2 ]		

さらに、coupling partnerとして、boronate esterを用いると、立体障害の大きな arylboronic acid の場合 (Table 6) でも、電子吸引性基をもつ arylboronic acid の場合 (Table 7) でも容易に良好な収率で生成物を得ることが判明した<sup>34)</sup>。

Table 6. Coupling reaction using sterically hindered areneboronic ester.

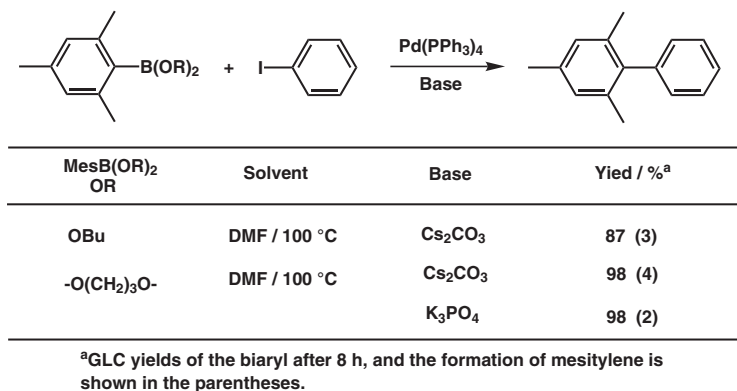
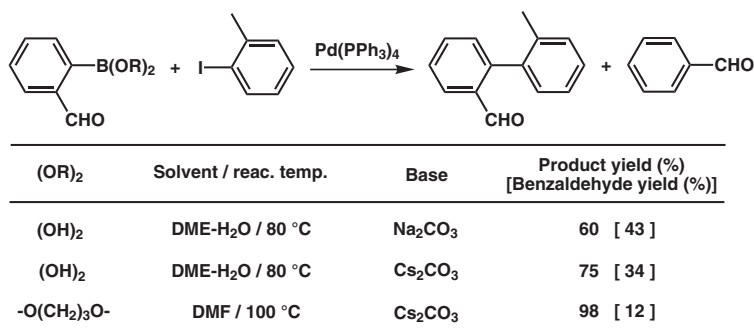
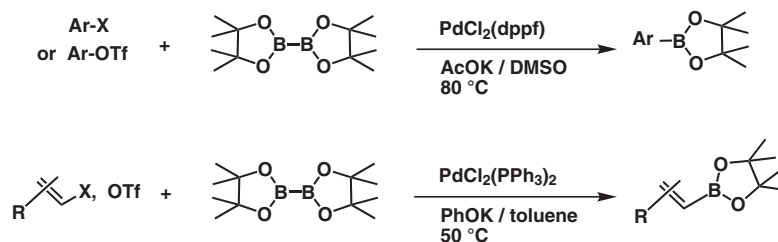


Table 7. Coupling of areneboronic esters having electron-withdrawing functional group.



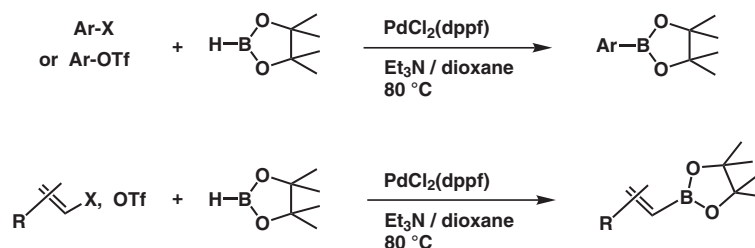
このように arylboronate ester は SMC 反応で重要な試薬として注目されてきたが、この化合物についても少し言及したい。boronate ester として *pri*-, *sec*-, *tert*-alcohol の利用が考えられるが、ester 生成の容易さは *pri*- > *sec*- >> *tert*- の順であり、例えば *tert*-butyl boronate の生成は非常に難しい。一方、boronate ester の deboronation による分解のし易さは *pri*- > *sec*- >> *tert*- であるので、deboronation を避けるためには *tert*-alcohol boronate を用いることが望まれるが、その生成が困難なため *sec*-alcohol boronate を利用することが多かった (例えば、Table 4)。私の定年退官後、共同研究者石山等、と村田等がそれぞれ pinacolboronate (*tert*-alcohol boronate) のよい合成法を見出した。

石山等は bis(pinacolato)diboron と aryl halide<sup>35)</sup> あるいは alkenyl halide<sup>36)</sup> とを PdCl<sub>2</sub>(dppf) と塩基の存在下で反応させると良い収率で対応する pinacol boronate が得られることを見出した (Scheme 26)。詳細は次の総説 37) を参照されたい。



Scheme 26.

しかしこの反応には欠点もある。例えば、使用する bis(pinacolato)diboron が高価である上に、この試薬の半分しか利用できない。その後、村田等は pinacolborane を利用する方法を考案した (Scheme 27)<sup>38)</sup>。



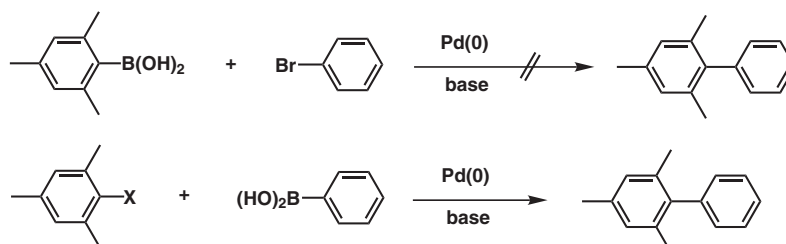
Scheme 27.

この反応で使用する pinacolborane は試薬の全部を利用できる点は長所であるが、H-B 結合をもつため hydroboration あるいは還元剤として作用する可能性がある。従って、どちらの方法を用いるかについては対象とする反応によって決定されるべきである。

最近、Ma 等は前記の村田反応の場合に aryl iodide を Pd 触媒の代わりに CuI (10%) 存在下に反応させ、さらに NaH と作用させる方法を報告している<sup>39)</sup>。aryl bromide との反応ではよい結果は得られない。

勿論、全ての SMC 反応に boronate を用いる必要はなく、boronic acid で反応が進行する場合にはそれで良いわけである。

最後に coupling partner の組み合わせについて述べる。前記したように、ある種の arylboronic acid は deboronation を起こすためカップリングに利用し難い場合があるが、このような場合には coupling partner の組み合わせを考えることも一法である。arylboronic acid に比べて、立体障害の大きい aryl halide や triflate は比較的安定であるので、その点を考慮し次のような反応を行うと容易に生成物が得られることもある (Scheme 28)。



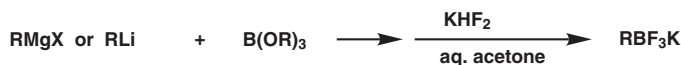
Scheme 28.



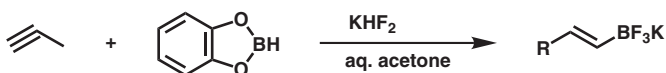
### 4. 3. Organotrifluoroborate

最近, Molander 等はトランスメタル化あるいはヒドロホウ素化により容易に得られる organotrifluoroborate (Scheme 29) を SMC 反応の試薬として用いる組織的研究を報告している。この化合物は種々の長所をもっている。例えば, 小分子量化合物を使用し, その試薬が空気や水に対して安定である。また, 容易に得られ, 毒性が小さい上, SMC 反応に対し反応性が良い等である。

#### 1. Via Grignards or Organolithiums

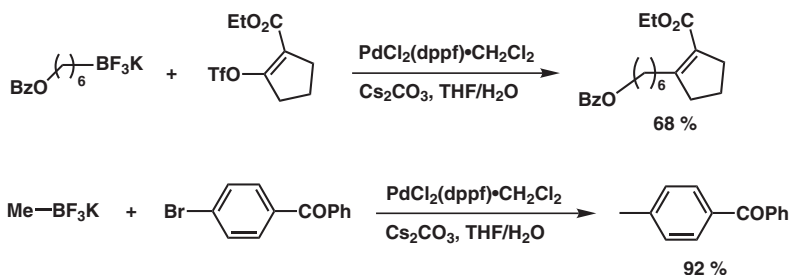


#### 2. Via Hydroboration



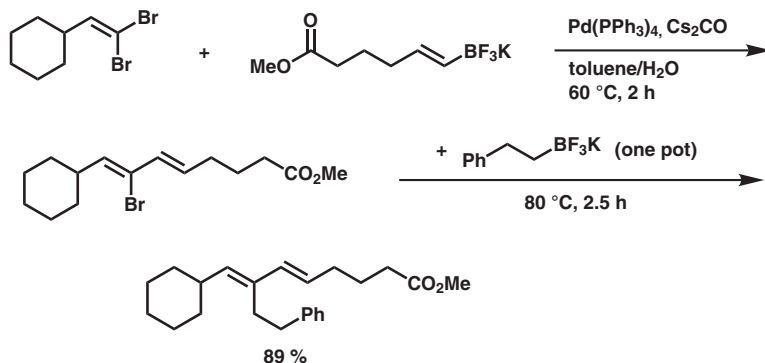
Scheme 29.

SMC 反応に対する反応例として alkyl-alkenyl coupling (Scheme 30)<sup>40)</sup> や alkyl-aryl coupling (Scheme 30)<sup>41)</sup> の例を示す。



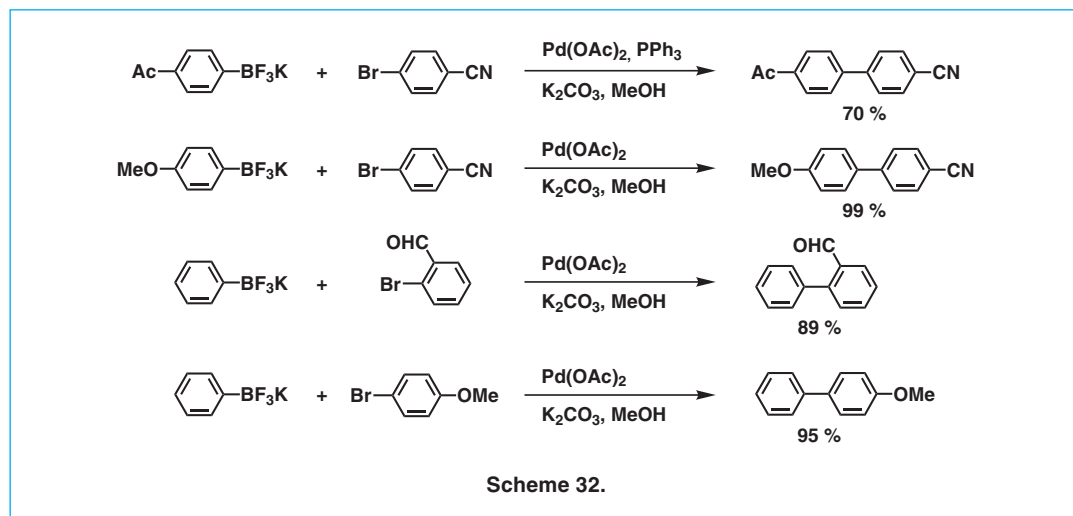
Scheme 30.

one-pot 法で trisubstituted conjugated diene を合成することも報告されている。例を Scheme 31 に示す<sup>42)</sup>。

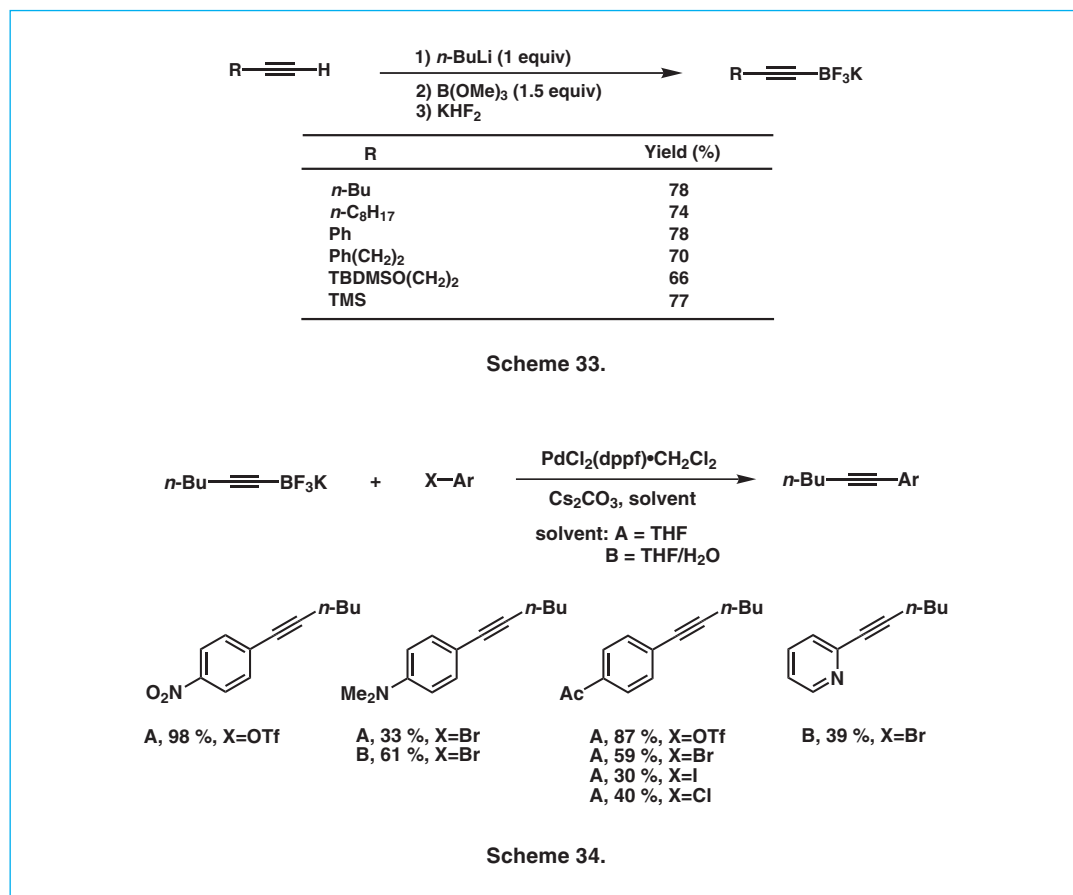


Scheme 31.

aryltrifluoroborate と aryl halide とのカップリングで biaryl を合成する反応でも良好な成果が得られる (Scheme 32)<sup>43)</sup>。



また, alkynyltrifluoroborate (Scheme 33)<sup>44)</sup> も容易につくられ, この化合物は各種の有機親電子試薬と反応し, 対応するカップリング生成物を与える (Scheme 34)<sup>44)</sup>。



以上のように、organotrifluoroborateは有用なSMC反応の試薬として用いられるが、boronic acidやboronate esterに比べると全ての点で優れた反応剤であるとは言い難いようにも思われる。この試薬の詳細については最近発表されたMolanderの総説(45)を参照されたい。

## 5 塩基性条件下で不安定な有機化合物を用いる SMC 反応

SMC反応の場合には塩基が必要である。一方有機物の中には、塩基に敏感な化合物がある。例えば、Table 8に示されるesterを用いる反応の場合、ある条件下では良好な成果は得られないが、適当な溶媒と塩基を用いると良い結果が得られる。このように、その反応に適した条件を用いると塩基に敏感な化合物の場合でも良好な収率でカップリング生成物を得ることができる (Table 9)<sup>46)</sup>。

Table 8. SMC reaction of reactants sensitive to base-1.

Solvent	Base (equiv.)	Temp. / °C	Time / h	Yield / %
DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4)	50	18	69
DMF	KOAc (4)	50	18	18
DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	50	18	64
CH <sub>3</sub> CN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (4)	50	18	46
DMF	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4)	50	20	92

Table 9. SMC reaction of reactants sensitive to base-2.

Halide	Borane	Product	Yield / %
			95
			88
			84

Isolated yields based on halides. PdCl<sub>2</sub>(dppf) (3 mol%) / K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / DMF

## 6 おわりに

本稿では、SMC反応の問題点について少し述べさせて戴いたが、この反応については現在も多くの研究者により多方面の探索が続けられている。例えば、固相 SMC 反応（固体高分子化合物に担持した aryl halide と液相の boronic acid との反応およびその逆反応）が検討されているが、これは combinatorial 法研究のために有用である。工業面での利用の場合、環境に優しい化学プロセスの応用が望まれているが、SMC 反応はこれらの面でも有望である。例えば、この反応は有機溶剤を含まない水溶液中でも少量の触媒存在下で進行する。最近、Leadbeater は水溶液中、マイクロ波加熱法で行われるカップリング反応に関する総説を発表している<sup>47)</sup>。また、Kabalka 等は溶媒なしの固体状態でマイクロ波照射下に反応させると数分で反応が終了すると報告している<sup>48)</sup>。

SMC 反応は非常に有望な有機反応であることが認められているが、現在のところ多くの条件下で反応が行われている。最も良好な方法としては Pd 触媒と適当なりガンドを用い、organoboronic acid あるいは boronate ester と有機親電子試薬を反応させることが良いようであるが、万能の反応条件は知られていない。従って反応によって最適な条件を見つける必要がある。将来もこのことは変わらないと思うが、もしも汎用性の広い条件が見つけられると SMC 反応の応用がより一層広がるであろう。

## 文献

- 1) A. Suzuki, *Proc. Jpn. Acad.* **2004**, *80*, 359.
- 2) A. Suzuki, *Chem. Commun.* **2005**, 4759.
- 3) 鈴木 章, 有機合成化学協会誌, **2005**, *63*, 312.
- 4) T. Hayashi, M. Konishi, Y. Kobori, M. Kumada, T. Higuchi, K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.
- 5) M. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 856.
- 6) V. Percec, J.-Y. Bae, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060.
- 7) S. Saito, M. Sakai, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993.
- 8) S. Saito, S. Ohtani, N. Miyaoura, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024.
- 9) A. F. Indolese, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3513.
- 10) K. Inada, N. Miyaoura, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8657.
- 11) J. S. Zhou, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340.
- 12) Sumitomo Chem. Tokukai 2004-269486, 2004-269519.
- 13) D. Zim, L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4009.
- 14) N. Miyaoura, K. Yamada, H. Sugimoto, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
- 15) A. A. C. Brago, N. H. Morgan, O. Ujaque, F. Maseras, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.
- 16) C. M. Nunes, A. L. Monteiro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 43.
- 17) G. Espino, A. Kurbangalieva, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2007**, 1742.
- 18) T. Yanagi, N. Miyaoura, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
- 19) A. F. Litke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- 20) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- 21) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
- 22) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- 23) T. Iwasaki, T. Komano, A. Tajima, M. Tokunaga, Y. Obora, T. Fujihara, Y. Tsuji, *Organometallics* **2006**, *25*, 4665.
- 24) H. Ohta, M. Tokunaga, Y. Obora, T. Iwai, T. Iwasaki, T. Fujihara, Y. Tsuji, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 89.
- 25) L. Ackermann, R. Born, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2444.
- 26) S. Mohanty, D. Suresh, M. S. Balakrishna, J. T. Mague, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 240.
- 27) a) T. Maegawa, Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Sakurai, A. Tanaka, Y. Kobayashi, K. Endo, U. Bora, T. Kurita, A. Kozaki, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5937; b) Y. Kitamura, S. Sako, T. Udzu, A. Tsutsui, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Chem. Commun.* **2007**, 5069.
- 28) C. Pan, M. Liu, L. Zhang, H. Wu, J. Ding, J. Cheng, *Catalysis* **2008**, *9*, 508.
- 29) a) R. H. Taylor, F. X. Felpin, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2944; b) S. Li, Y. Lin, J. Cao, S. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4067; c) Y. O. Fang, R. Karisch, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1341.

- 30) N. Miyaura, M. Satoh, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3745.
- 31) T. Yanagi, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.
- 32) W. J. Thompson, J. Gaudino, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5237.
- 33) S. Gronowitz, *Chem. Scripta.* **1987**, 27, 535.
- 34) T. Watanabe, N. Myaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207.
- 35) a) T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7508; b) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3447.
- 36) J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001,
- 37) 石山竜生, 宮浦憲夫, 有機合成化学協会誌 **1999**, 57, 503.
- 38) a) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6458; b) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 164; c) M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synthesis* **2000**, 778.
- 39) W. Zhu, D. Ma, *Org. Lett.* **2008**, 8, 261.
- 40) G. Molander, T. Ito *Org. Lett.* **2001**, 3, 393.
- 41) a) G. Molander, C-S. Yun, M. Ribagorda, B. Biolatto *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5534; b) G. A. Molander, M. Ribagorda *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11148.
- 42) G. A. Molander, Y. Yokoyama *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2493.
- 43) a) G. A. Molander, R. Figueroa, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49; b) G. A. Molander, D. E. Petrillo, N. R. Landzberg, J. C. Rohanna, B. Biolatto, *Synlett* **2005**, 1763.
- 44) G. A. Molander, B. W. Katona, F. Machrouhi, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9416.
- 45) G. A. Molander, N. Ellis, *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275.
- 46) S. Abe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2863.
- 47) N. E. Leadbeater, *Chem. Commun.* **2005**, 2881.
- 48) G. W. Kabalka, R. M. Pagni, C. M. Hair, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1423.

(Received Jan. 2009)

#### 執筆者紹介

鈴木 章 (Akira Suzuki) 北海道大学名誉教授

【ご経歴】 1954年 北海道大学理学部化学科卒業, 1959年 北海道大学大学院理学研究科博士課程修了, 理学博士。1961年 北海道大学工学部助教授, 1963~65年 米国Purdue大学 (Herbert C. Brown教授) 博士研究員, 1973年 北海道大学工学部教授, 1994年 同大学定年退官, 1994年 岡山理科大学工学部教授, 1995年 倉敷芸術科学大学教授, 2002年 同大学定年退職。

1989年 日本化学会賞, 2000年 Herbert C. Brown Lecturer Award, 2004年 有機合成化学特別賞, 2004年 学士院賞。

2005年 有機合成化学協会名誉会員, 2005年 日本化学会名誉会員,

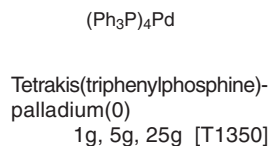
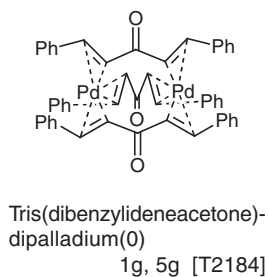
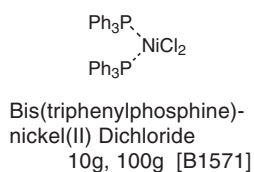
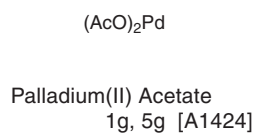
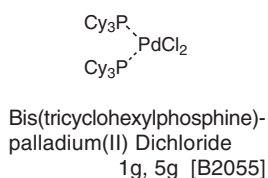
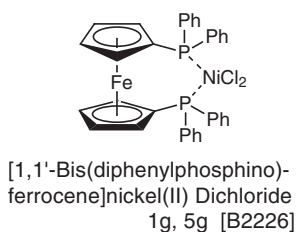
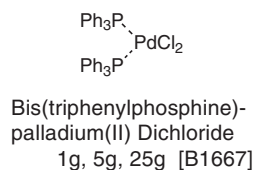
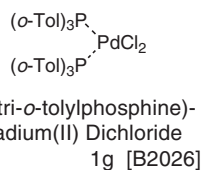
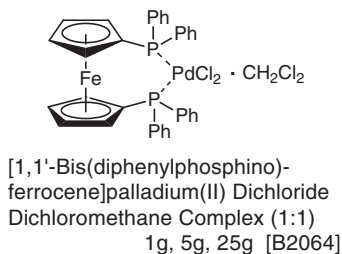
2006年 中国科学院上海有機化学研究所名誉教授。

【ご専門】 有機合成化学

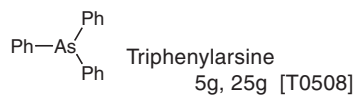
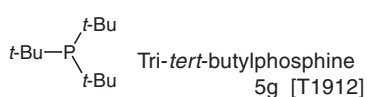
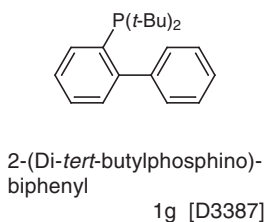
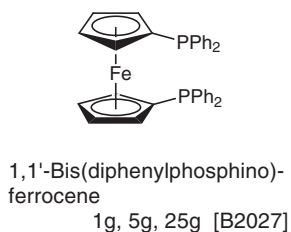
寄稿論文 TCI 関連製品

鈴木-宮浦クロスカップリング反応

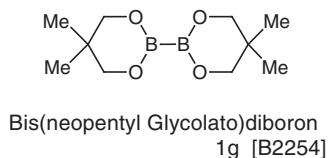
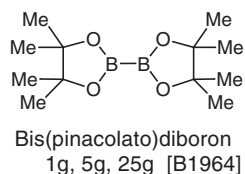
Catalysis



Ligands



for Boronate Formation



この他にも多種取り扱っております。詳しくはホームページをご参照ください。  
<http://www.tokyokasei.co.jp/product/synthetic-chem/S31.shtml>