

# 医薬化学 1

## 遷移金属触媒化学の基礎

2019 年度 A1 前半 (9/26, 10/3, 10/10, 10/17) : 合成・金井担当

木曜 2 限 10:25~12:10 (10/17 は 10:25~11:15)

### スケジュール

- 9 月 26 日 触媒の概念、遷移金属と配位子の結合、Cu 触媒による共役付加と Pd 触媒による Wacker 酸化 : 金属- $\pi$  錯体
- 10 月 3 日 Pd 触媒によるクロスカップリング反応と応用 : 熊田-玉尾-Corriu, 小杉-右田-Stille, 根岸, 鈴木-宮浦, 檜山, 菌頭 coupling
- 10 月 10 日 Pd 触媒によるクロスカップリング反応と応用 : Heck 反応, 辻-Trost 反応
- 10 月 17 日 オレフィンメタセシス、触媒化学と生命科学の接点

表 1・1 遷移金属の酸化数と d 電子数との関係

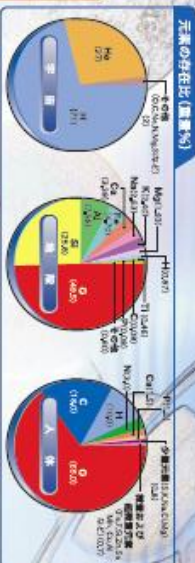
族番号	6	7	8	9	10	11
	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu
	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag
	W	Re	Os	Ir	Pt	Au
酸化数	d 電子数					
0	6	7	8	9	10	11
I	5	6	7	8	9	10
II	4	5	6	7	8	9
III	3	4	5	6	7	8
IV	2	3	4	5	6	

表 1・2 電子数 16 および 18 の錯体

錯体	酸化数	配位数	金属からの d 電子数	配位子からの電子数	全電子数
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	0	4	Pd(0) 10	4( $\text{PPh}_3$ ) $2 \times 4 = 8$	18
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	II	4	Pd(II) 8	2(Cl), 2( $\text{PPh}_3$ ) $2 \times 4 = 8$	16
$\text{Ni}(\text{cod})_2$	0	4	Ni(0) 10	4(二重結合) $2 \times 4 = 8$	18
$\text{Ni}(\text{CO})_4$	0	4	Ni(0) 10	4(CO) $2 \times 4 = 8$	18
$\text{Cp}_2\text{Fe}$ フェロセン	II	6	Fe(II) 6	2(Cp アニオン), 4(二重結合) $2 \times 6 = 12$	18
$\text{Fe}(\text{CO})_5$	0	5	Fe(0) 8	5(CO) $2 \times 5 = 10$	18
$\text{Mo}(\text{CO})_6$	0	6	Mo(0) 6	6(CO) $2 \times 6 = 12$	18
$\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ (カルベン) Grubbs 触媒	II	5	Ru(II) 6	2(Cl), 2( $\text{PCy}_3$ ), カルベン $2 \times 5 = 10$	16
$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ Wilkinson 錯体	I	4	Rh(I) 8	Cl, 3( $\text{PPh}_3$ ) $2 \times 4 = 8$	16



# 元素



# 元素周期表

## Periodic Table of the Elements

### 自然も暮らしもすべて元素記号で書かれている



元素記号は、物質の性質や反応性を予測するのに役立つ。また、元素記号は、化学反応式や分子式を書くときに必要不可欠な要素である。元素記号は、元素の特性や性質を簡単に表現することができる。元素記号は、元素の周期表に按ずり、元素の特性や性質を簡単に表現することができる。元素記号は、元素の周期表に按ずり、元素の特性や性質を簡単に表現することができる。

元素記号は、元素の周期表に按ずり、元素の特性や性質を簡単に表現することができる。元素記号は、元素の周期表に按ずり、元素の特性や性質を簡単に表現することができる。

1	H	He	Li	Be	B	C	N	O	F	Ne	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Pb	Bi	Po	At	Rn	Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	Lu	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	Fr	Ra	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr	Lu
---	---	----	----	----	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	---	---	----	----	---	----	----	----	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----



### 一家に1枚周期表

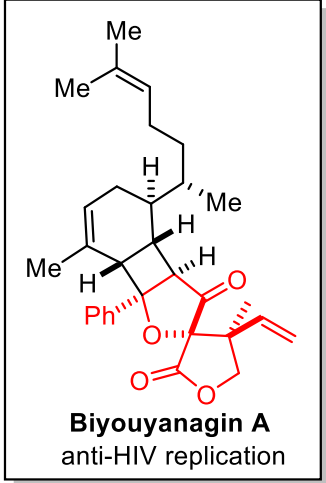
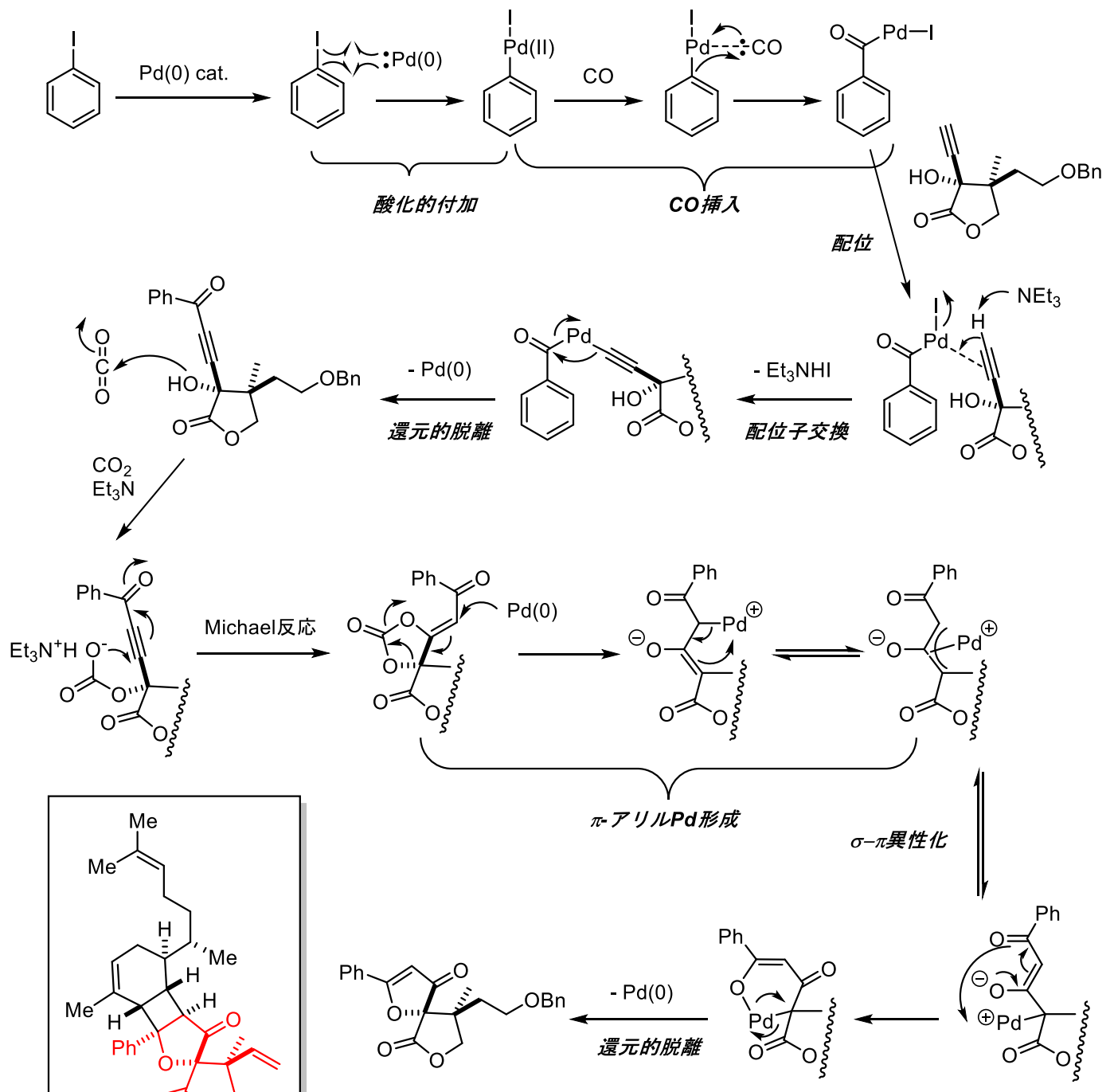
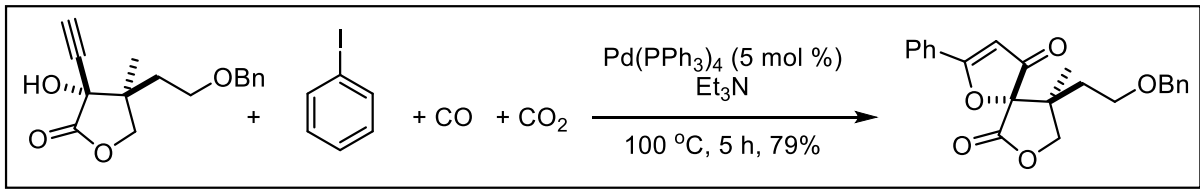
元素記号は、物質の性質や反応性を予測するのに役立つ。また、元素記号は、化学反応式や分子式を書くときに必要不可欠な要素である。元素記号は、元素の特性や性質を簡単に表現することができる。元素記号は、元素の周期表に按ずり、元素の特性や性質を簡単に表現することができる。



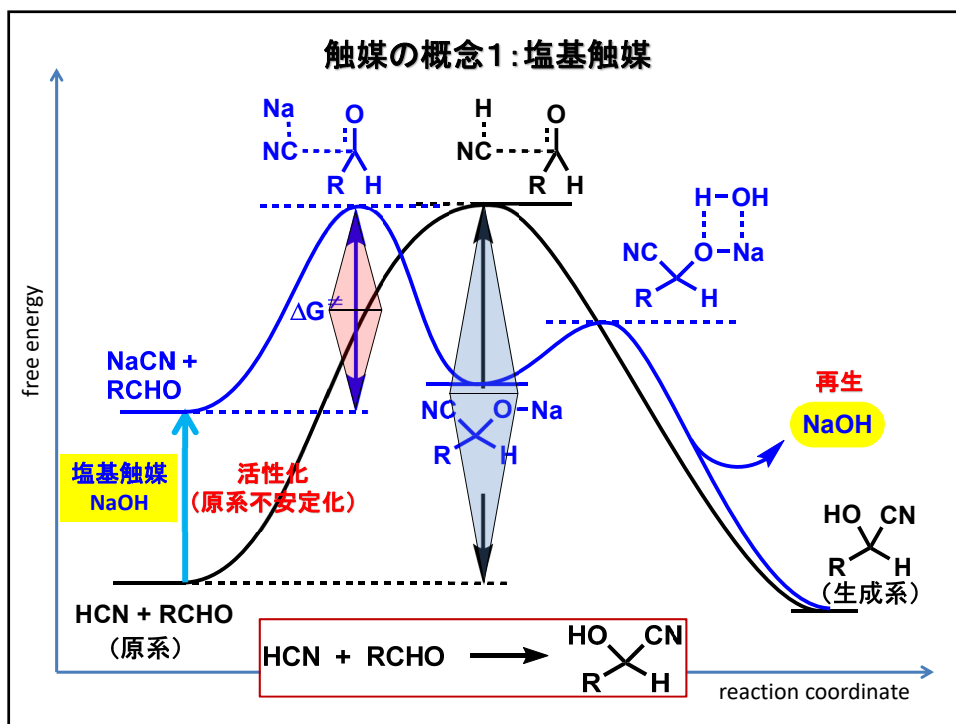
# 医薬化学 1 金井担当分

## 「遷移金属触媒化学の基礎」キーワード

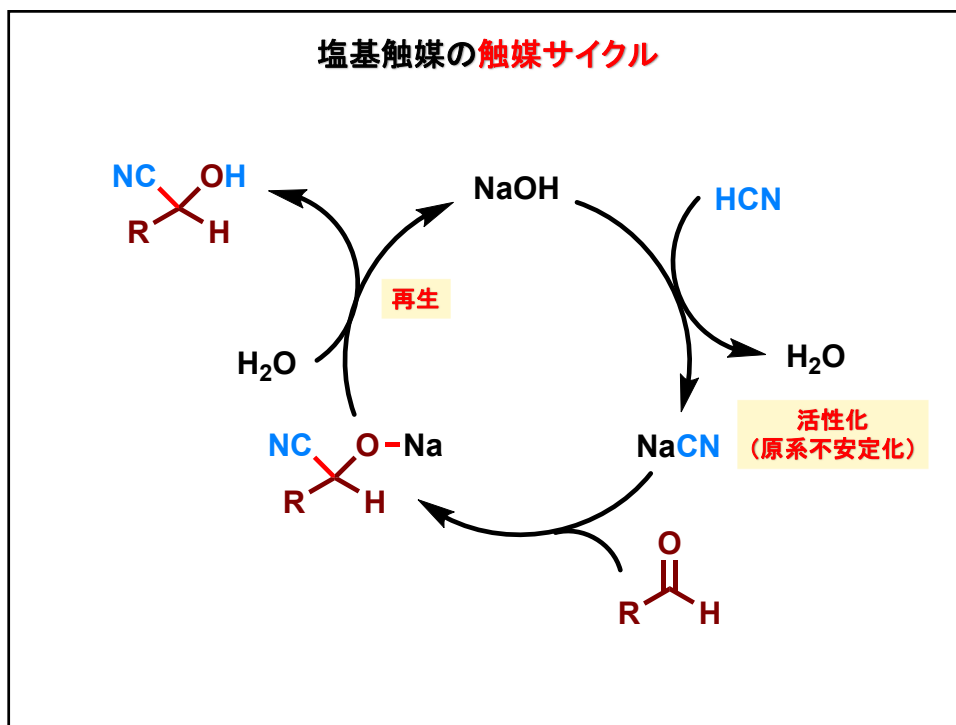
1. 遷移金属と配位子の結合  
オクテット則、18 電子則、逆供与 (back donation)、Tolman のパラメーター
2. Cu 触媒による共役付加：逆供与型金属-オレフィン錯体  
金属交換 (transmetalation)、アート錯体、d- $\pi^*$ 錯体、野依 3 成分プロスタグランジン合成、
3. Pd 触媒による Wacker 酸化：供与型金属-オレフィン錯体 2  
 $\beta$ -ヒドリド脱離、還元的脱離、化学選択性 (末端 C=C 選択的)、ヒドロホウ素化
4. Pd 触媒によるクロスカップリング反応  
熊田-玉尾-Corriu coupling, 小杉-右田-Stille coupling, 根岸 coupling, 鈴木-宮浦 coupling, 檜山 coupling, 菌頭 coupling、酸化的付加、金属交換、還元的脱離
5. Heck 反応  
酸化的付加、*syn*-オレフィン挿入、*syn*- $\beta$ -ヒドリド脱離、還元的脱離、立体化学、連続反応、カルボニル化反応、CO 挿入
6.  $\pi$ -アリル Pd を経由するアリル化反応  
辻-Trost 反応、酸化的付加、異性化、 $\pi$ -アリルパラジウム中間体、ソフト/ハード求核剤、アリル炭酸エステル、塩基、Curtius 転位
7. オレフィンメタセシス  
Grubbs 触媒、Schrock 触媒、メタルカルベノイド、重合、ROMP、[2+2]環化、逆[2+2]



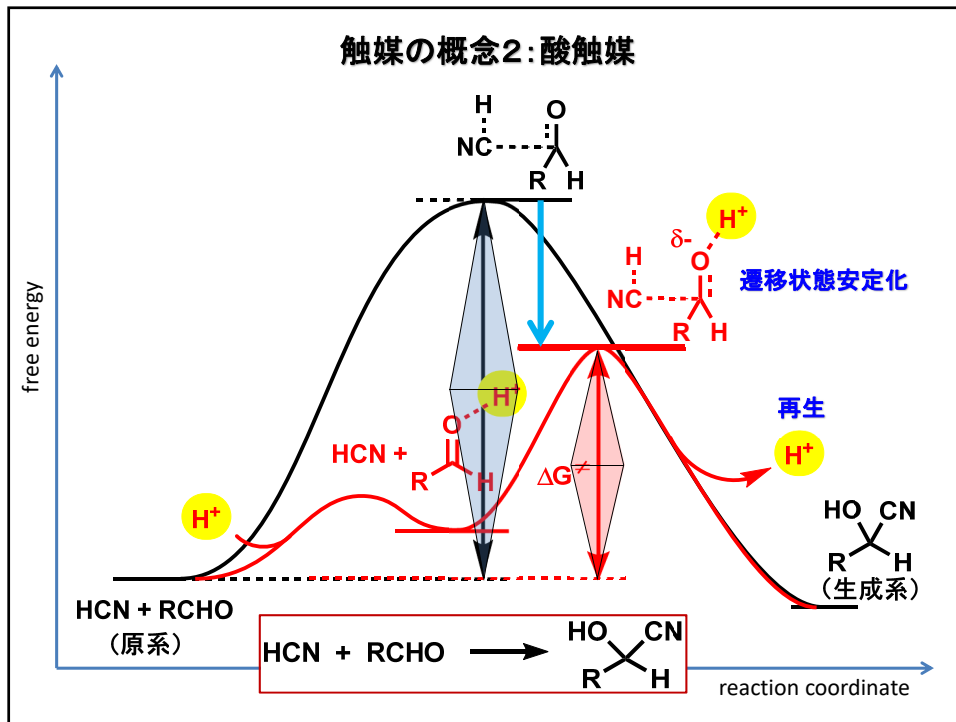
**10 events in one pot !**



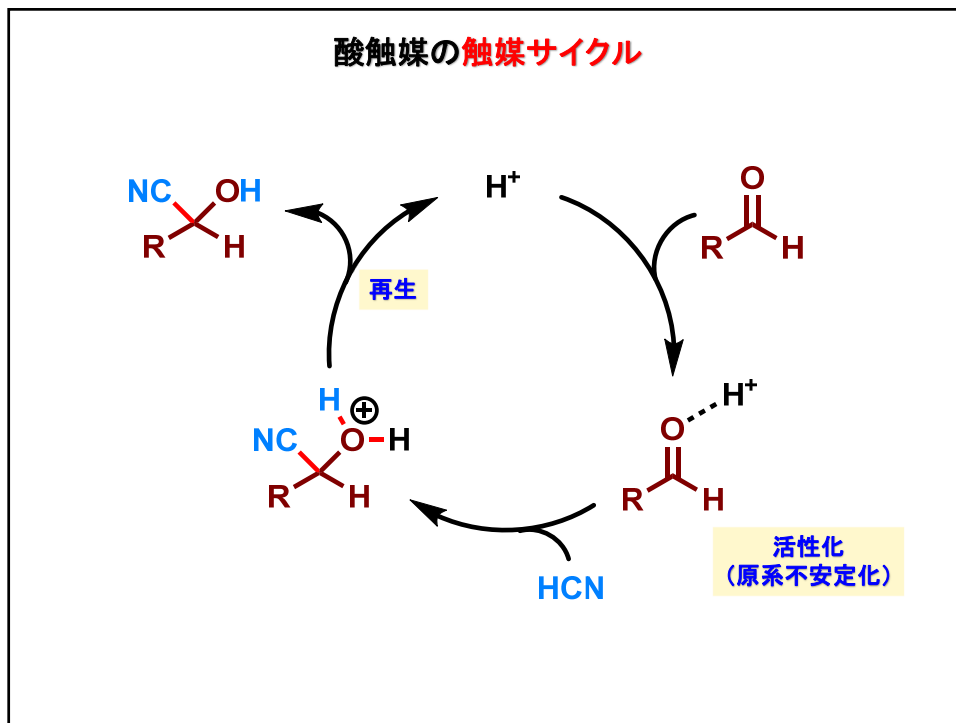
1



2



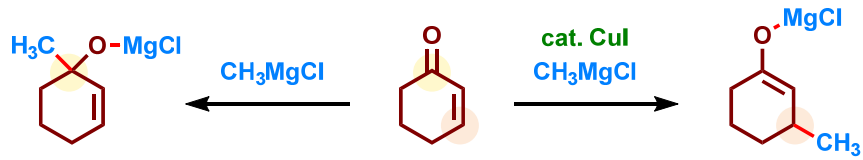
3



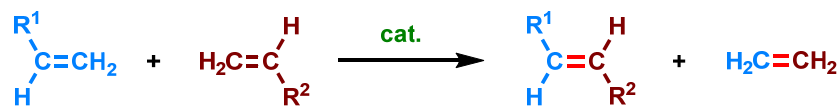
4

酸・塩基とは全く異なる触媒があります。例えば、、、

1. 銅触媒による1,4-付加



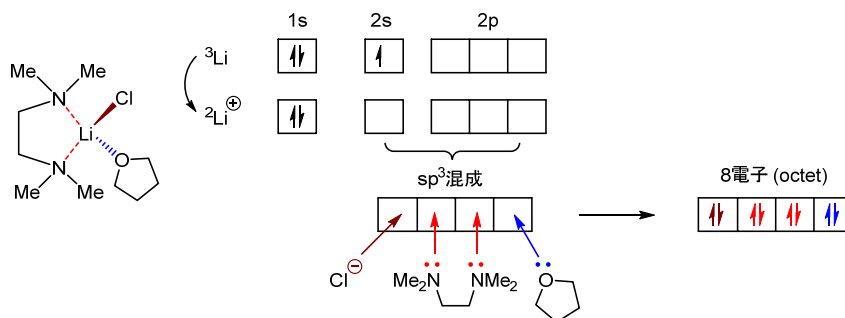
2. オレフィンメタセシス



5

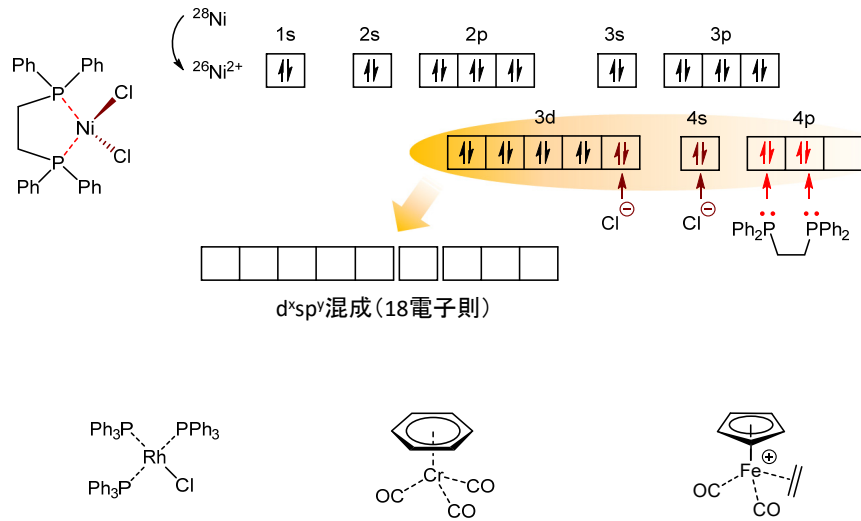
1. 遷移金属と配位子の結合

1-1. 典型金属と配位子の結合



6

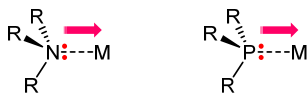
### 1-2. 遷移金属と配位子の結合



7

### 1-3. 配位子により金属の電子密度を調節できる

- ◆ **σ供与結合**: 配位子の充填sp<sup>x</sup>混成軌道と金属の空のd\*sp<sup>y</sup>混成軌道との重なり

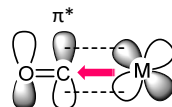
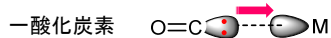
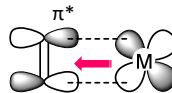
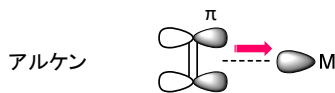


電子の流れ  
= 金属の電子密度を増大させる

- ◆ **π結合**

配位子の充填軌道と金属の空のd\*sp<sup>y</sup>混成軌道の重なり(供与)  
= 金属の電子密度を増大させる

金属の充填d\*sp<sup>y</sup>軌道から配位子の空のπ\*軌道との重なり(逆供与)  
= 金属の電子密度を減少させる

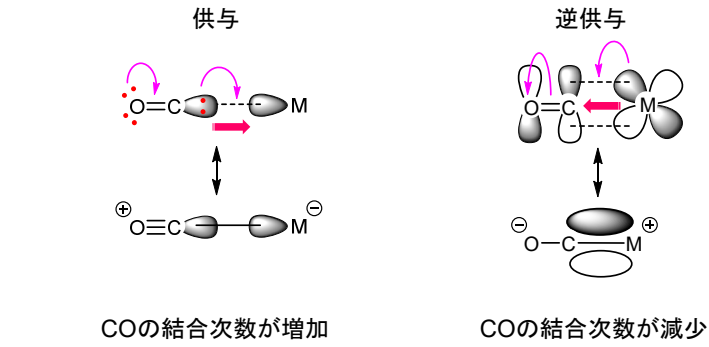


- d → π\*
- 軌道対称性が同じ
  - エネルギー準位が同程度

8



### 1-4. 供与/逆供与の定量化: Tolmanのパラメータ

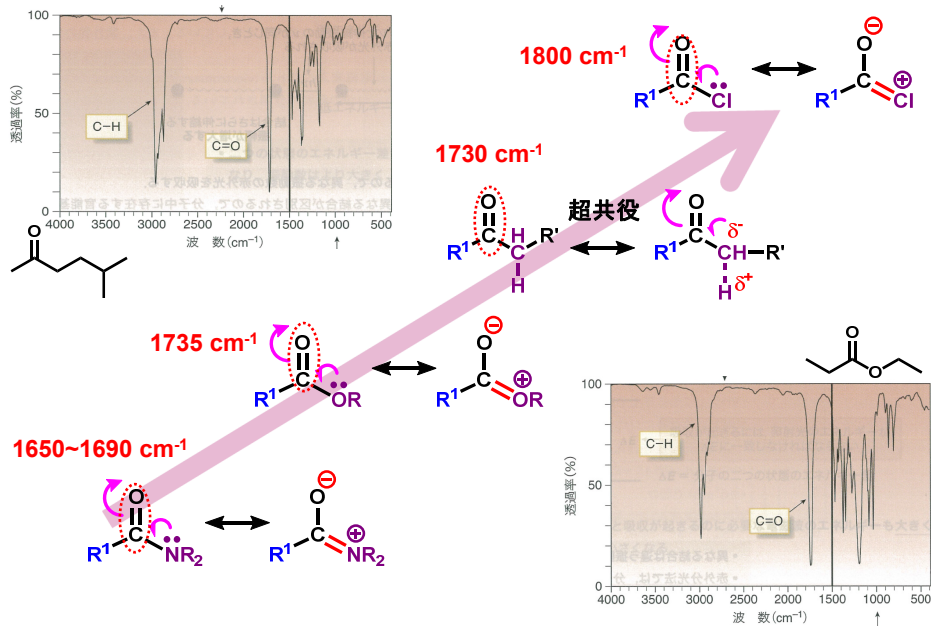


$\begin{array}{c} \text{CO} \\   \\ \text{OC} \cdots \text{Ni} \cdots \text{ligand} \\   \\ \text{CO} \end{array}$	ligand	(PhO) <sub>3</sub> P	Ph <sub>3</sub> P	t-Bu <sub>3</sub> P
	$\nu(\text{CO})$	2085 cm <sup>-1</sup>	2069 cm <sup>-1</sup>	2056 cm <sup>-1</sup>

cf. 遊離CO: 2143 cm<sup>-1</sup>

9

### 共鳴効果の評価: 赤外分光法

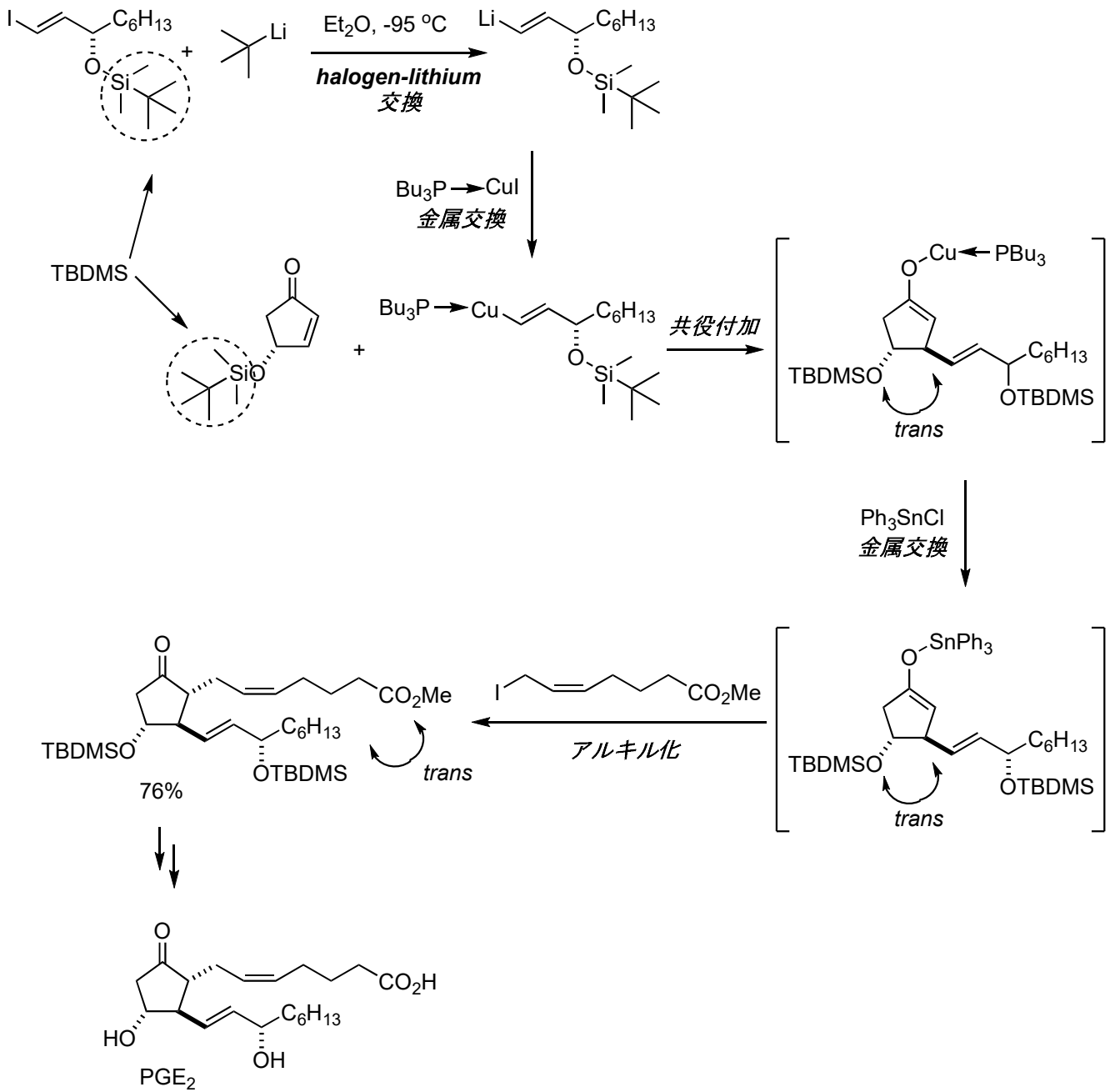


10



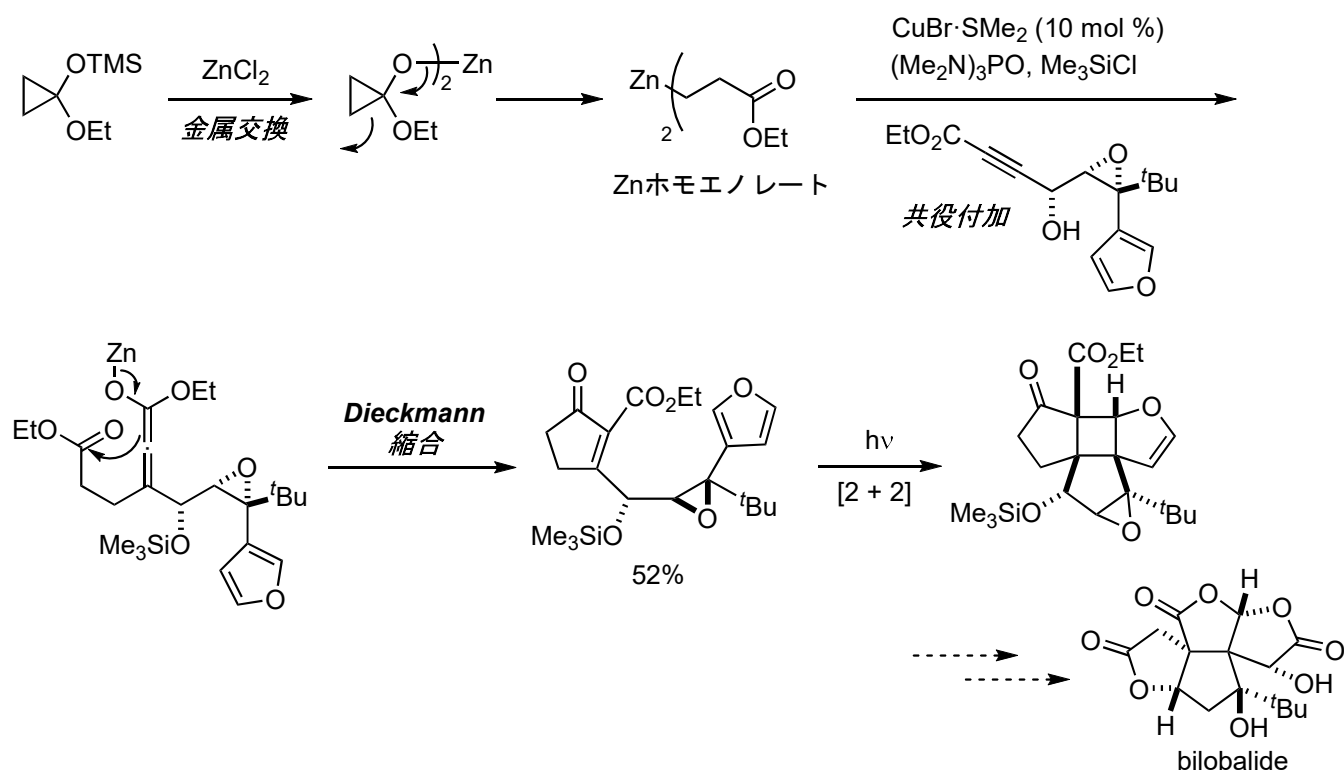
1. Noyori's Prostaglandin Synthesis

JACS 1988, 110, 4718.



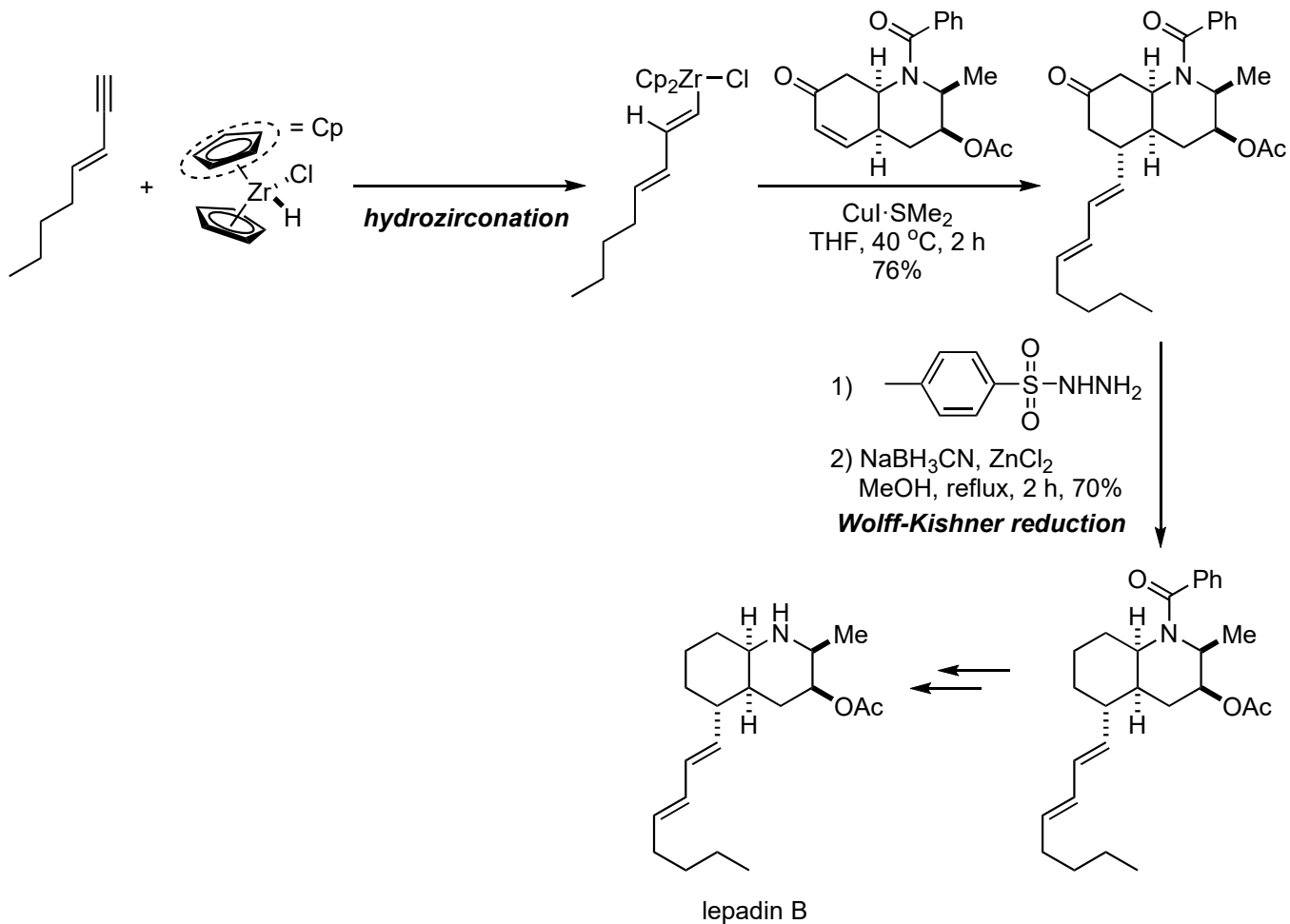
## 2. Crimmins' Ginkgolide Synthesis

JACS 1993, 115, 3146.

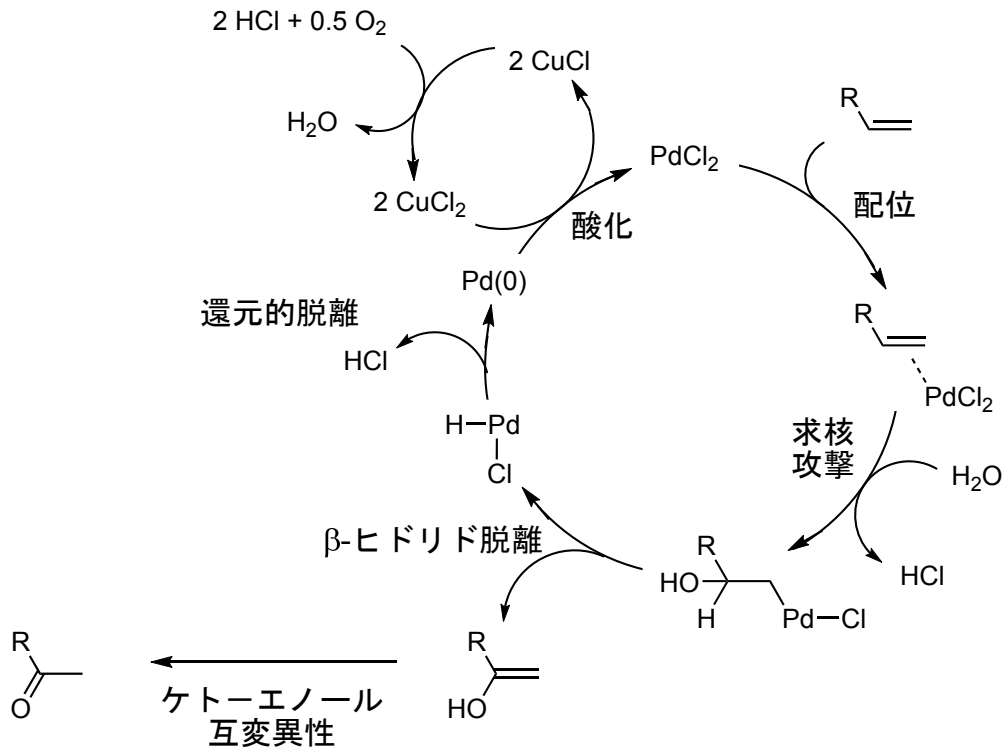
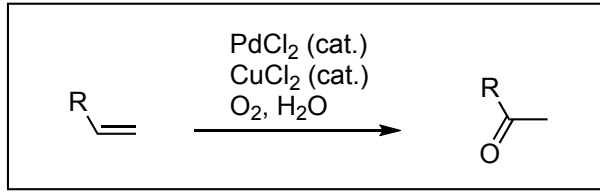


## 3. Charette's Lepadin B Synthesis

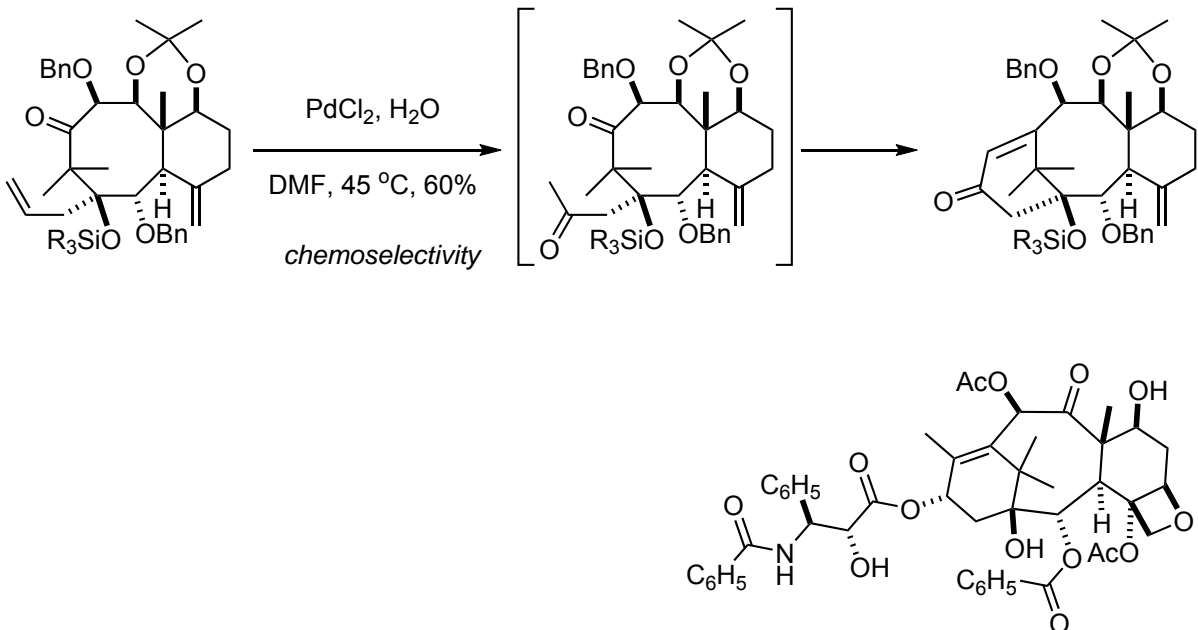
JACS 2008, 130, 13873.



### 3. Pd触媒によるWacker反応

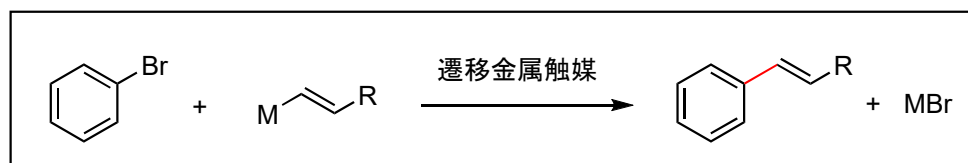


#### Mukaiyama's Taxol Synthesis

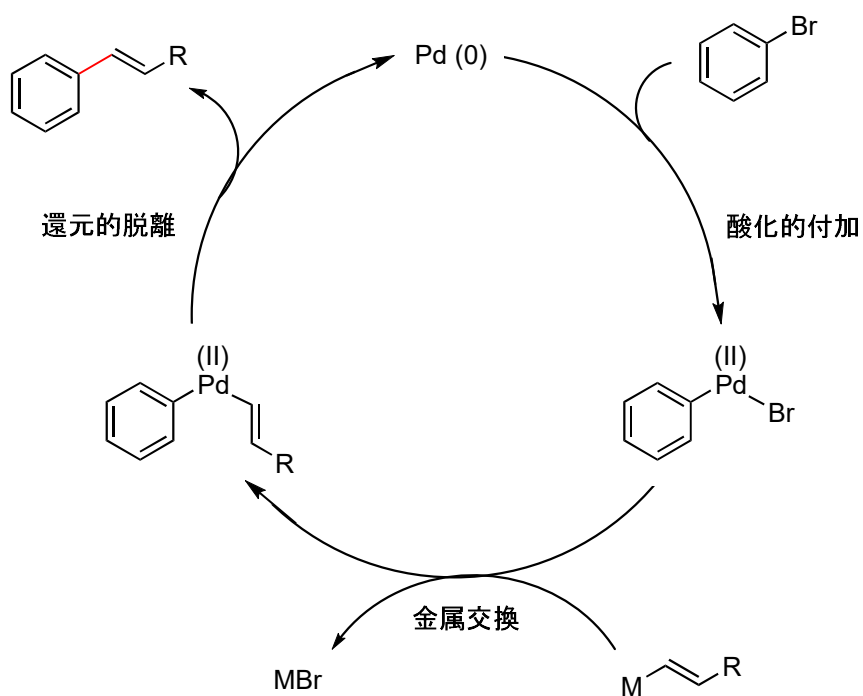




## 4. Cross-Coupling Reactions



基本的な触媒サイクル



M = MgX: Tamao-Kumada-Corriu coupling (Ni cat.)

M = ZnX: Negishi coupling

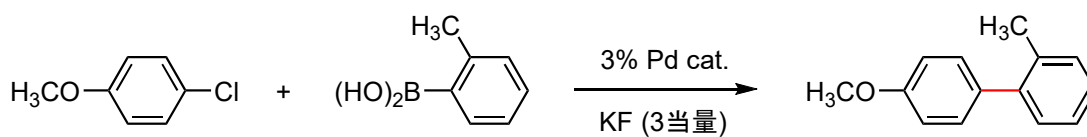
M = B(OH)<sub>2</sub>: Suzuki-Miyaura coupling

M = SnR'<sub>3</sub>: Stille coupling

M = SiX<sub>4</sub>: Hiyama coupling

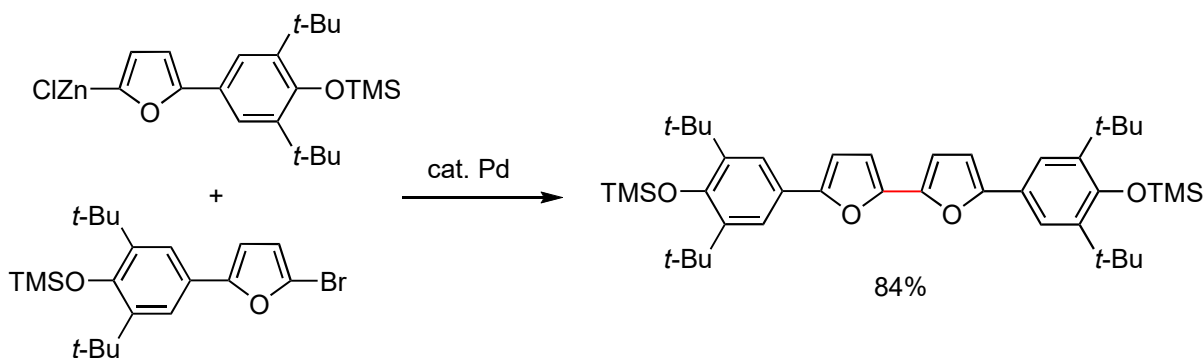
M = Cu: Sonogashira coupling (alkyne)

#### 4-1. 配位子効果 (Suzuki-Miyaura coupling)

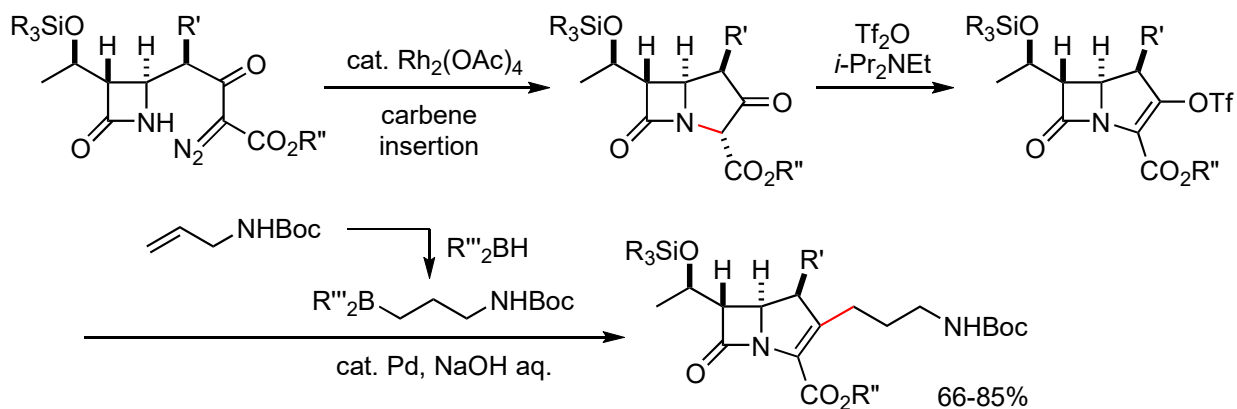


cat.	収率
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	0%
Pd(PtBu <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	7%
1.5% Pd(PtBu <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> + 1.5% Pd	91%

#### 4-2. 非線形光学材料合成への応用 (Negishi coupling)

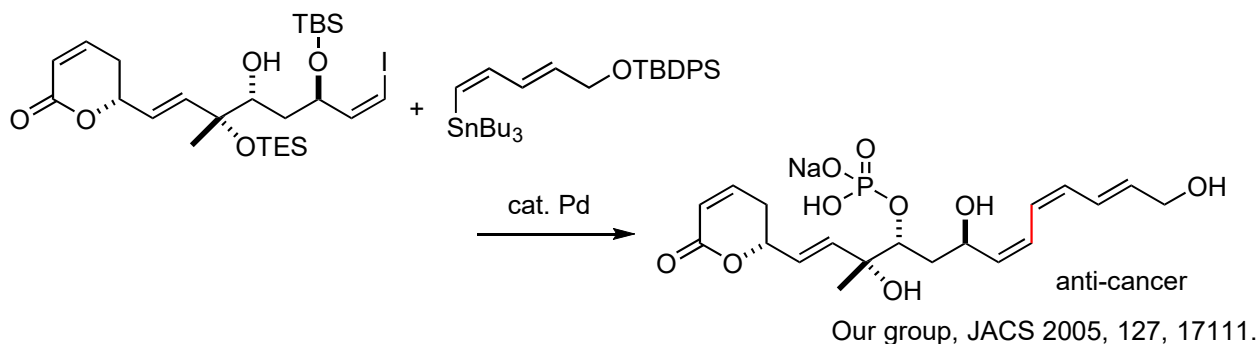


#### 4-3. Carbapenem analog synthesis (Suzuki-Miyaura coupling)

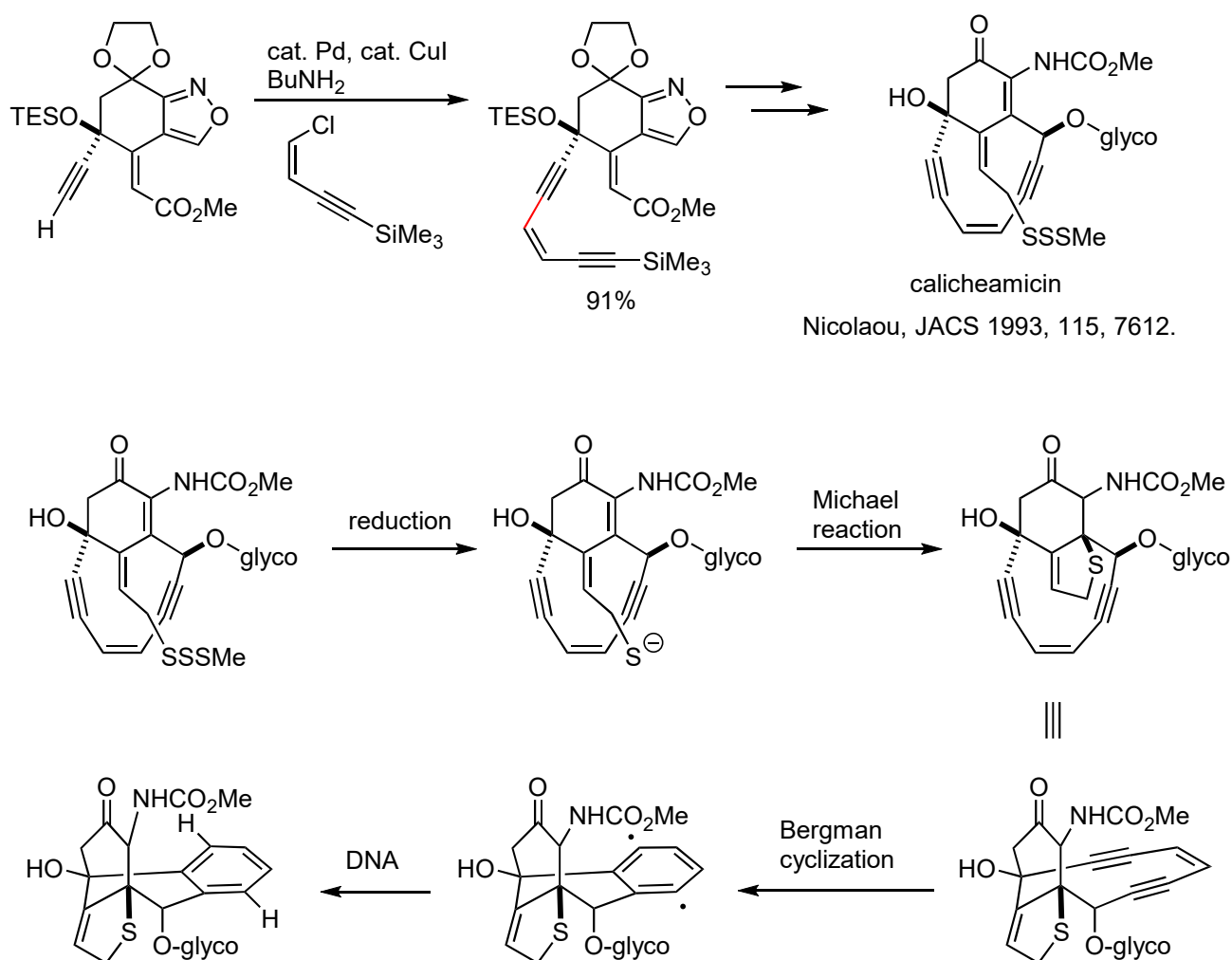


Shionogi group, Tetrahedron 1997, 53, 539.

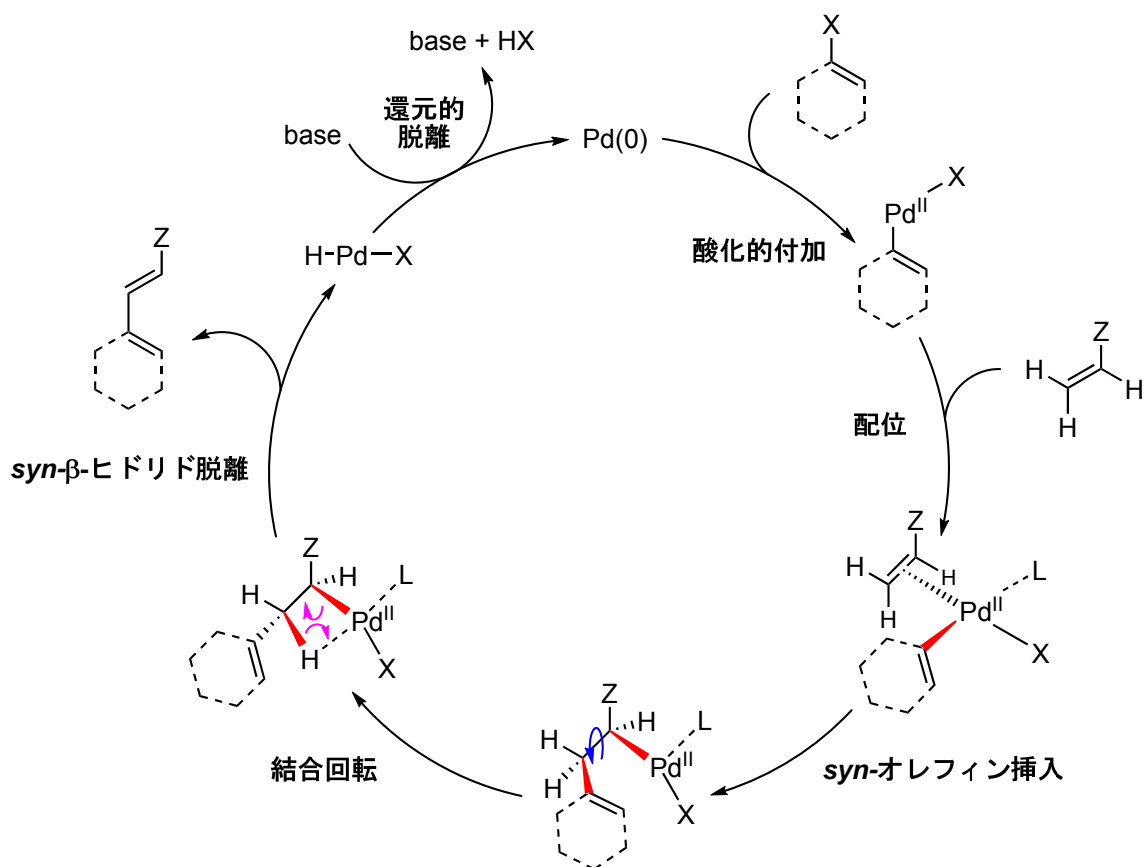
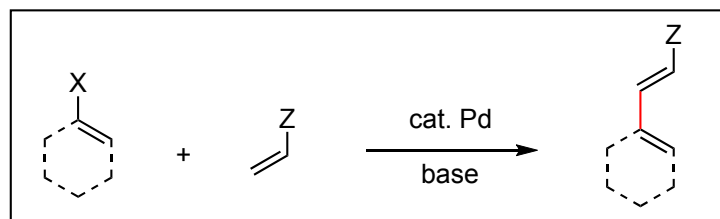
#### 4-4. Fostriecin synthesis (Stille coupling)



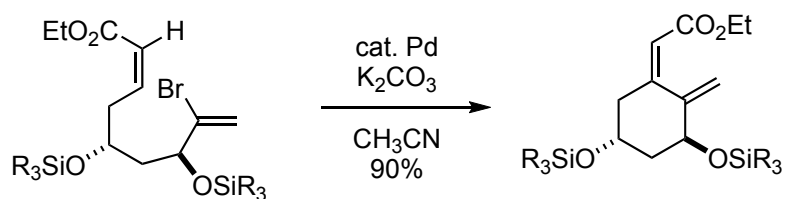
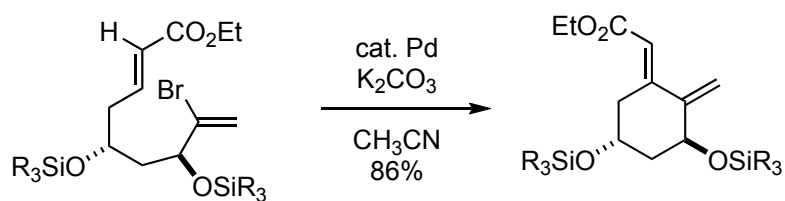
#### 4-5. Ene-diyne natural product synthesis (Sonogashira coupling)



## 5. Heck reaction

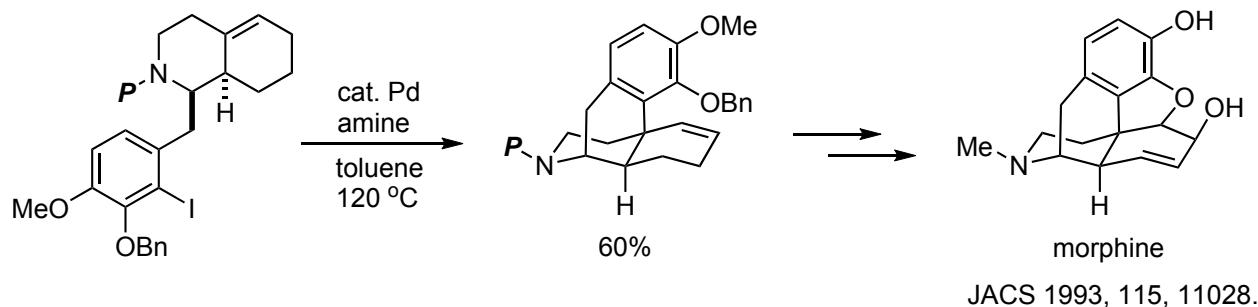


### 5-1. 立体化学



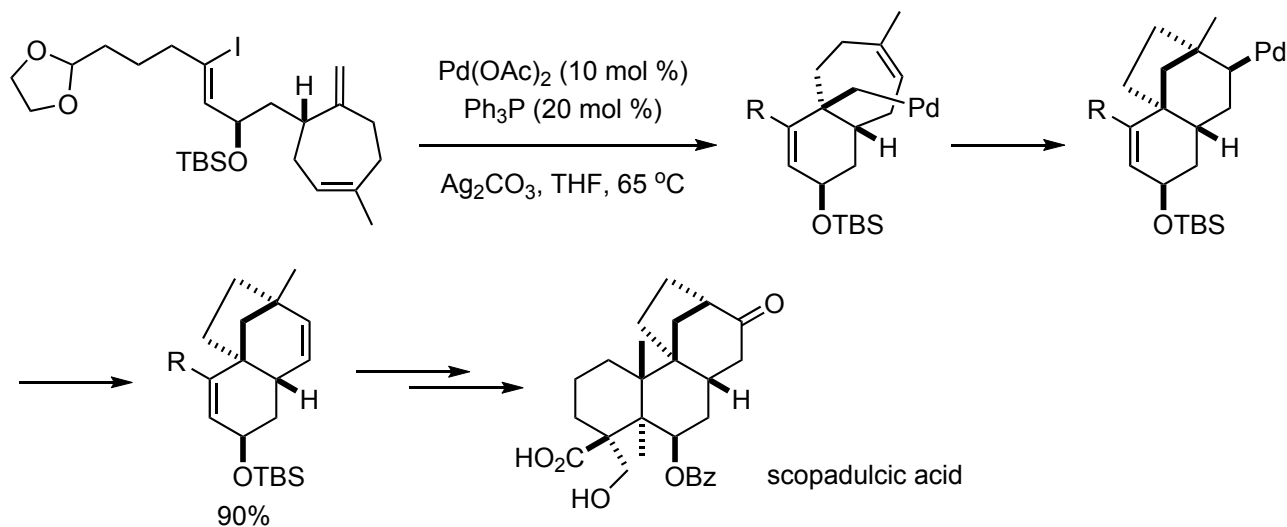
## 5-2. Synthetic Application

### • Overman's Morphine Synthesis

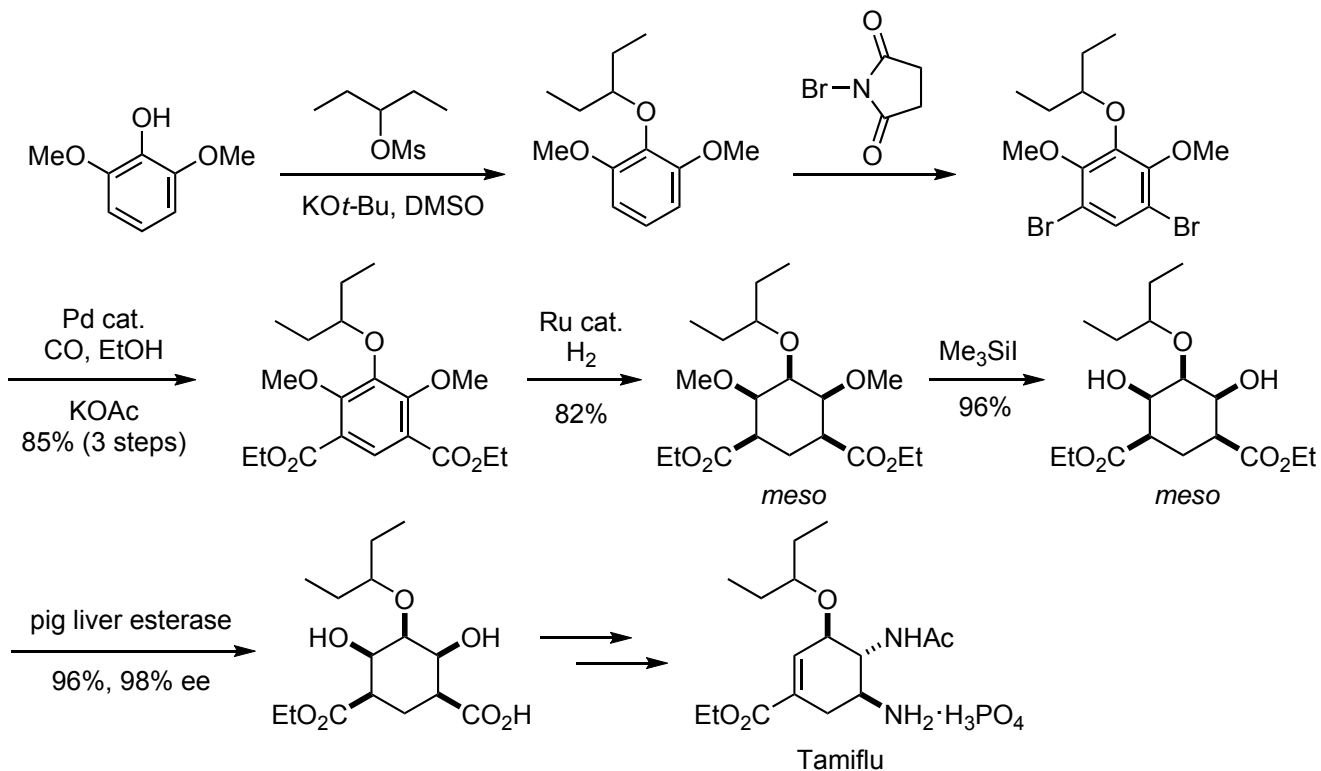


### • Overman's Scopadulcic Acid Synthesis (連続Heck反応)

JACS 1999, 121, 5467.

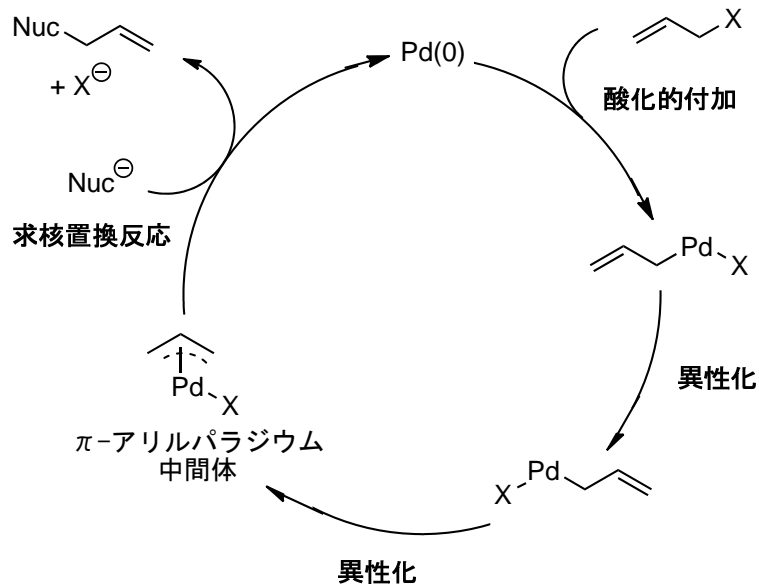
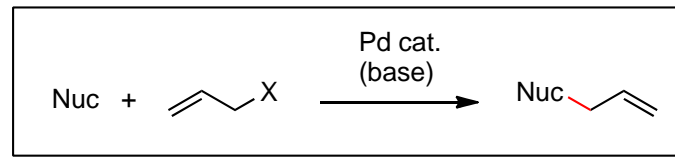


### • Roche's Tamiflu Synthesis (カルボニル化反応 (CO挿入))

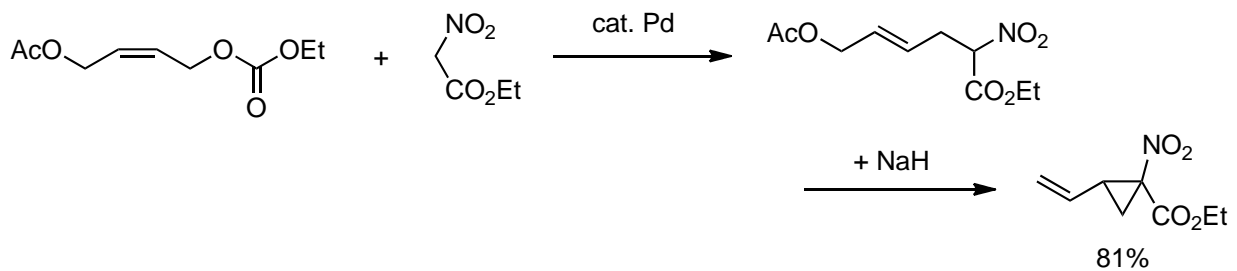




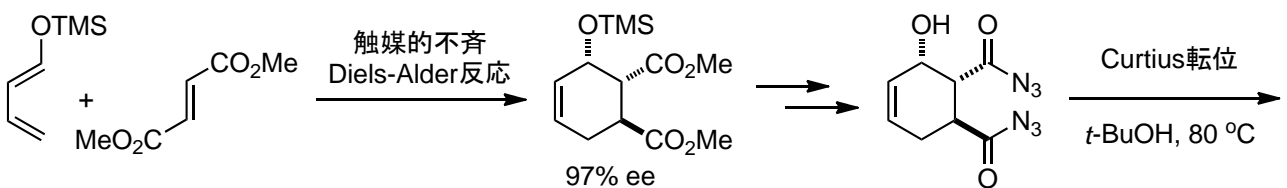
## 6. $\pi$ -アリルパラジウムを経由するアリル化反応 (辻-Trost反応)

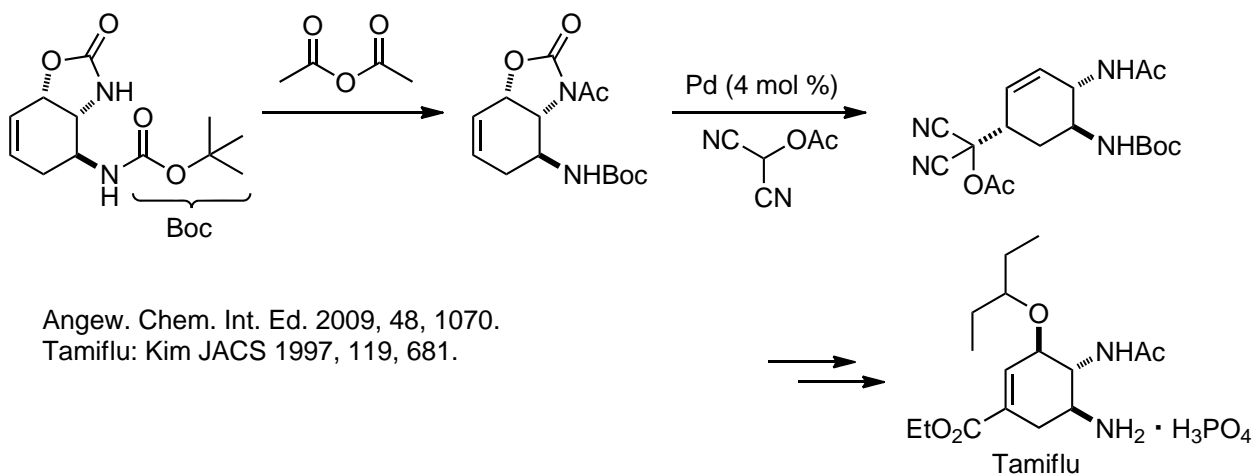


### 6-1. 連続反応への展開、塩基の有無

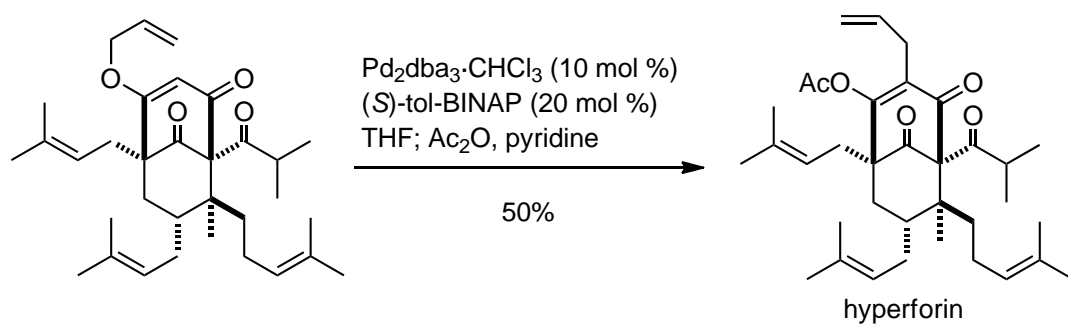


### 6-2. Tamiflu Synthesis by Our Group

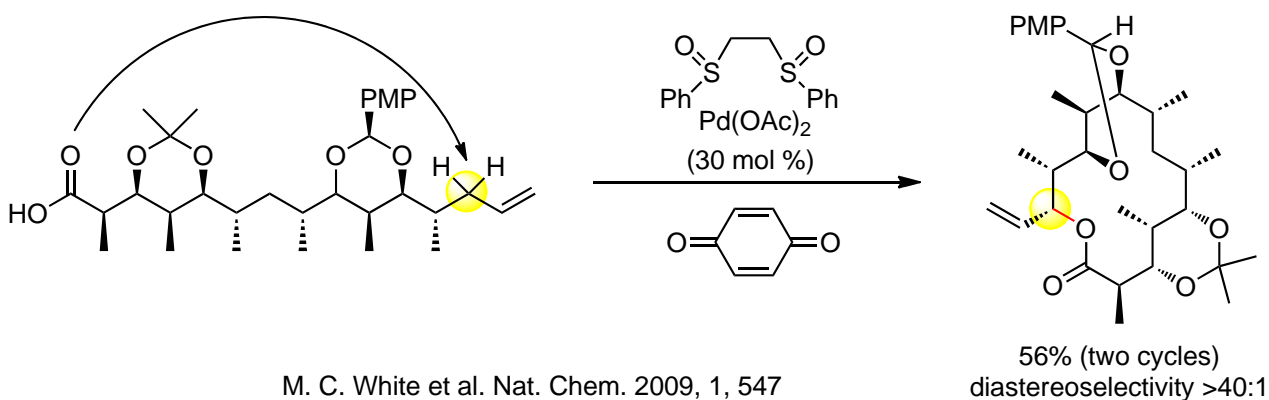




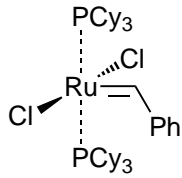
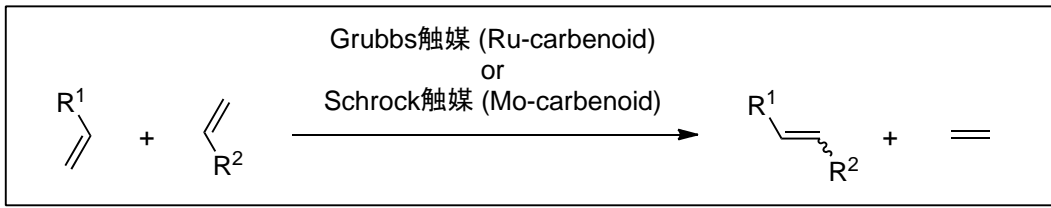
### 6-3. Hyperforin Synthesis by Our Group



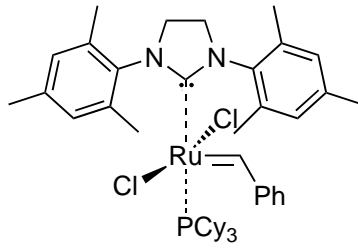
### 6-4. White's 6-Deoxyerythronolide B Synthesis



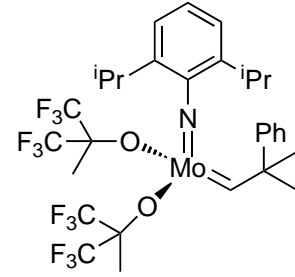
## 7. オレフィンメタセシス



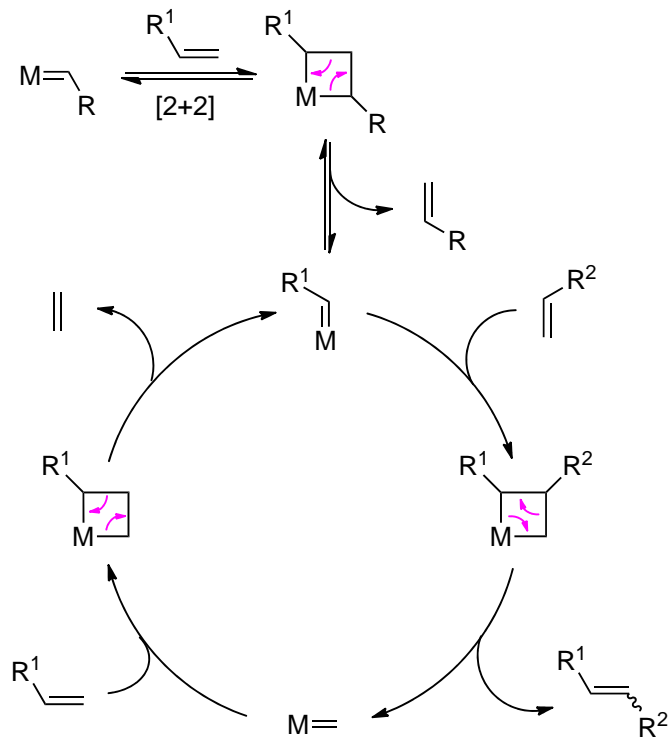
Grubbs触媒  
(第1世代)



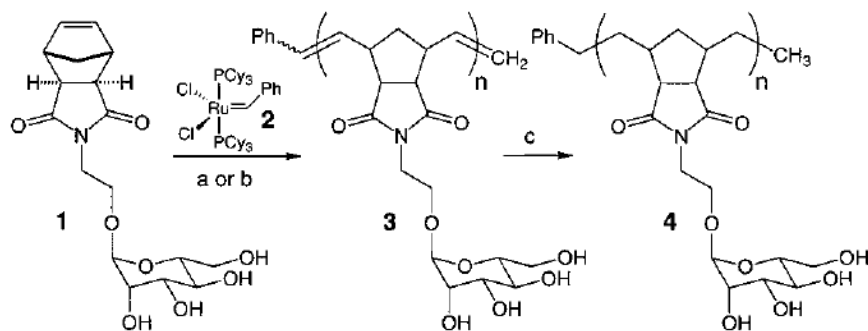
Grubbs触媒  
(第2世代)



Schrock触媒



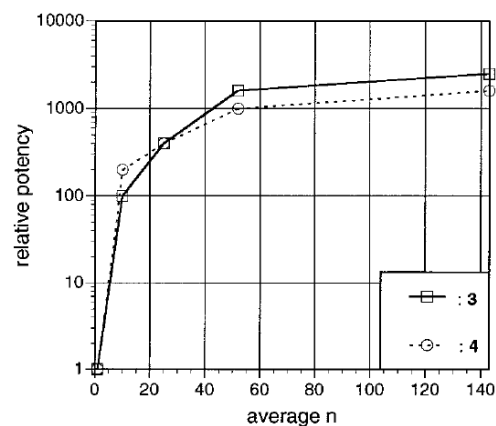
### 7-1. Ring Opening Metathesis Polymerization (ROMP)



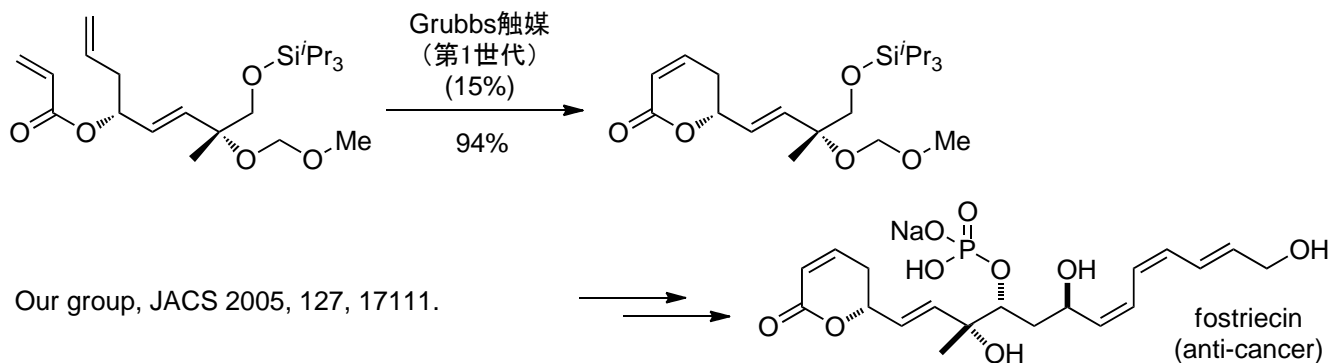
Kiessling, L. L. *JACS* **1997**, *119*, 9931.

**Table 1.** Varying the Monomer:Catalyst Ratio Alters the Average Number of Repeat Units (DP) in Neoglycopolymer Series 3

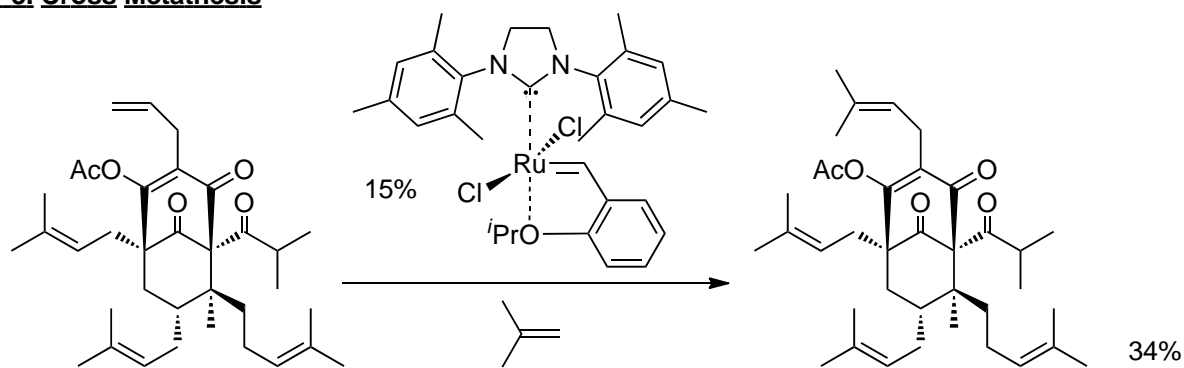
entry	m/c	conditions <sup>a</sup>	av <i>n</i> (DP)	yield/% <sup>b</sup>
1	7/1	a	10	80 (98)
2	25/1	a	25	68 (87)
3	50/1	a	52	68 (91)
4	100/1	b	143	67 (98)



### 7-2. Ring Closing Metathesis (RCM)



### 7-3. Cross Metathesis



Our group, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103.