

**有機**合成化学を合理的に理解しつづつ実施・展開する上では有機基質を均一な溶液として扱うことが常識である。有機分子の多くは水に難溶であるため、必然的に有機合成化学は有機溶媒中で実施されてきた。しかし「organic」とは「生命」を意味しており、有機分子 (organic molecules) は生命に由来する。本来その生成は、例えば我々の身体の中で酵素反応などによって、すなわち水性媒体中で触媒的に進行している。そこ

では脂溶性の有機分子も疎水性の反応場において十分な反応性を示し、また高度な化学選択性や立体選択性をも獲得している。このような水中での有機変換反応をフラスコ内で実現できないだろうか？

一方、近年の環境調和性や安全性の高い化学プロセスへの要請もまた水中有機変換プロセスの実現を待望している。これら基礎化学的好奇心と次世代型化学プロセスへのアプローチという動機から我々は水中での触媒的有機変

換工程の実現に取り組みつつある。本稿では我々が開発してきた両親媒性高分子レジン反応場とする水中でのパラジウム錯体触媒有機変換反応について紹介したい。

関連研究の全てを紹介することはできないことを予めお断りするとともに、引用文献に名を示す者をはじめ、多くの共同研究者の精力的な実験研究がこれら研究展開を支えてくれたことを記し、心からの謝意を表したい。

## 分子科学の最先端

# 水中でのパラジウム錯体触媒反応

## 魚住 泰広

分子スケールナノサイエンスセンター  
ナノ触媒・生命分子素子研究部門



うおずみ やすひろ

1961年生。北海道大学→コロンビア大学→京都大学→名古屋市立大学を経て、2000年から分子研。錯体触媒、ナノ触媒研究部門を担当するかわら、古いジャズを愛好し、またギターやウクレレの演奏に余念がない。「お楽しみはこれから！」と言い続けて44年、そろそろ老眼も始まったが、まだこれからだと本気で思っている。

### 「水」と「油」の協調

「水中有機合成」「疎水性相互作用の積極的利用」これらの漠然とした着眼が具体的な形を為した背景には筆者自身が体験したW. C. Still教授 (米国コロンビア大学 (当時)) の下での体験に遡る。すなわち当時 (1994-1995年) 同研究室で精力的に展開されていた固相合成手法を利用するコンビナトリアル化学のプロジェクトに参画した筆者は幾つかの固相合成用レジン各種溶媒中に膨潤させ顕微鏡下で覗く中で、有機媒体/水媒体のどちらにも良好に膨潤する両親媒性 polystyrene-poly (ethylene glycol) 共重合レジン (PS-PEG) の特質を利用することで、本来「油」である有機分子を「水」の中で取り扱うという一見矛盾に充ちた反応系が実現可能であろう、そしてその反応場に筆者の学術的背景である遷移金属錯体触媒を持ち込むことで水中機能性固定化錯体触媒が実現できるのでは？ と考え始めていた。高分子レジんに触媒活性種を担持する際には固相合成手法の優位点 (過剰試薬の除去、コンビナトリアル

調製の容易さ) も利用でき、また得られた高分子固定化触媒の利用は目的物単離の簡便化をもたらす high-throughput 合成にも寄与する。

京都大学に講師職を得て帰国した筆者は、ご指導いただいていた林民生教授のご理解の下で1996年、いよいよ実際の実験に取りかかり、早速末端アミノ基を有する PS-PEG NH<sub>2</sub> を出発とし PS-PEG 担持 Pd 錯体 1 を調製した (Figure 1)。

調製された錯体を用いた水中 Pd 触媒反応として、アリル位求核置換反応を試みた。反応が進行しない理由はないとはいえ、炭酸カリ水溶液中にビーズ状の固定化錯体を入れ、水に溶けない有機基質を加えて、水、油、固体が入り混じった混合物を振盪し始めた時点では不安と期待、半信半疑でさえあった。数時間後に反応を止め、濾過し、触媒ビーズを有機溶剤で洗浄したその洗液の TLC には、はたして見慣れた生成物のスポットがきれいに観察された。その後この水中機能性担持触媒の適用展開は、名古屋市立大学 (1997-2000年) そして現在の

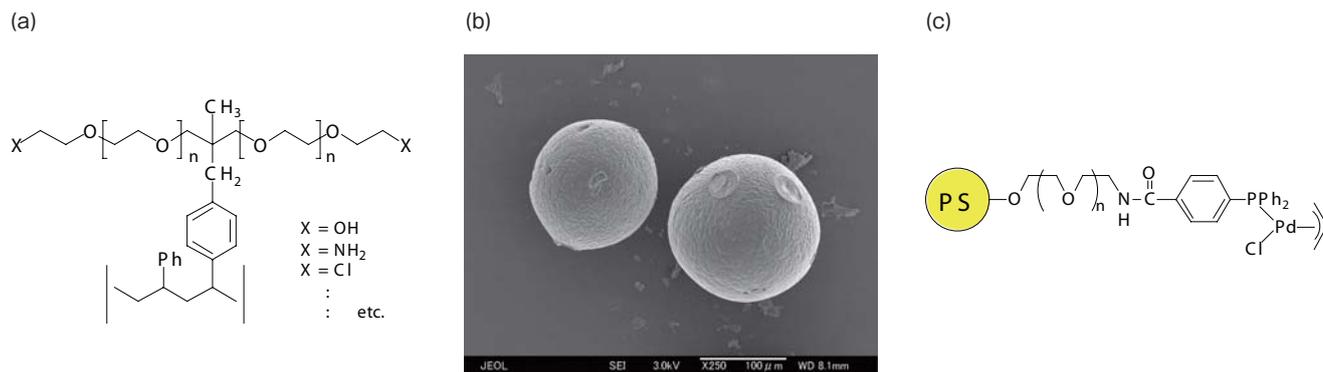


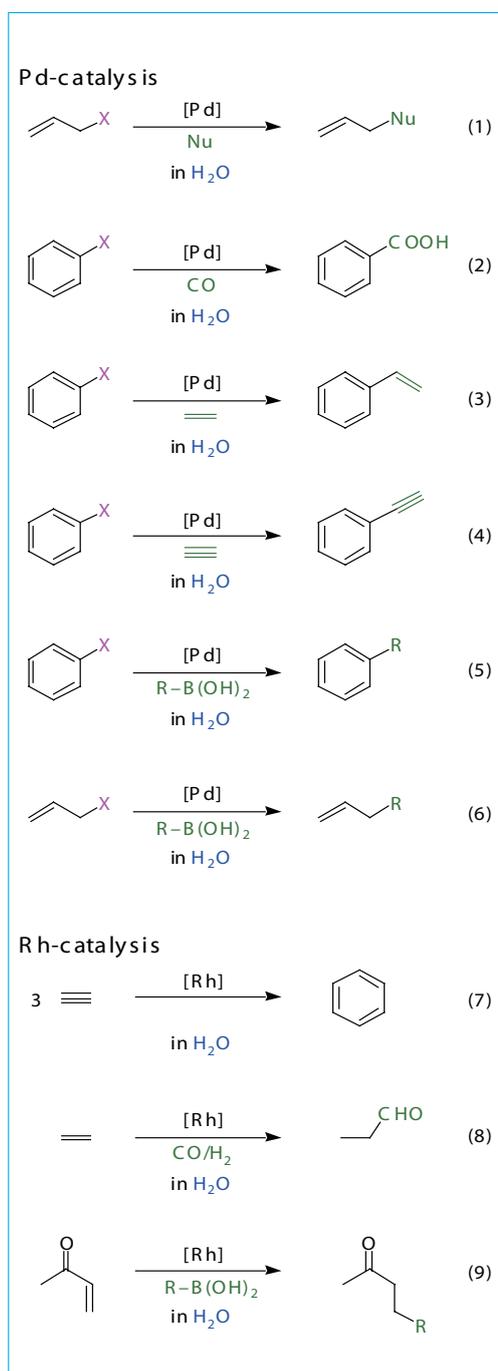
Figure 1. (a) A typical structure of PS-PEG; (b) An image (scanning electron-microscope) of PS-PEG; (c) A structure of the PS-PEG-Pd complex

分子科学研究所（2000年－）において検討を重ね、現在はPd錯体触媒反応、Rh錯体触媒反応の多くのバリエーションが上述の基本コンセプトに則り水中不均一状態で実施可能となっている（Scheme 1）（文献1）。

種々のアリルエステルを基質としたπ-アリルパラジウム中間体を経由する求核置換反応（式(1)）は、求核試剤としては活性メチレン（メチン）化合物、アミン類、に加え有機溶剤には難溶の各種アミノ酸、またアジ化ナトリウム（アリル位アジド化）やスルフィン酸ナトリウム（アリル位スルホン化）も直接利用できる。水中でのアリール（ビニル）ハライドへの一酸化炭素挿入反応（式(2)）、アルケン類の挿入反応（ヘック反応、式(3)）も円滑に進行する。交差カップリング反応では、菌頭反応（式(4)）、鈴木-宮浦反応（式(5)および(6)）を試みた。PS-PEG Pd錯体を利用したカルボニル化（式(2)）では30回の触媒の回収再利用が実現されている。また水中反応でのアリールハライドと末端アルキンのカップリング（菌頭反応）では驚いたことに通常用いられる銅塩の添加を必要とせず反応は進行し対応するアリールアセチレン類を与える。鈴木-宮浦カップリングも水中で良好に触媒される。

上述のように、我々は両親媒性PS-PEGレジンを担当体とすることでPd錯体触媒工程の「aqueous switching」「heterogeneous switching」を同時に達成してきた。通常触媒固定化による反応の不均一化および水中反応では有機基質（油相）と水相の不均一2相化は、ともに従来の均一反応系に比較して反応効率の低下が合理的に懸念される。ところがこの水中機能性固定化触媒では、むしろ驚いたことに通常の有機媒体中での均一触媒反応よりも良好な感觸を得ている。水に難溶な有機基質は反応系内で最も疎水的なPSマトリクス内に自発的に拡散し局所的に高濃度な反応場を創る。そこではPSマトリクスから伸びたPEG鎖末端に固定化された触媒活性中心が「待ち伏せ」している。すなわち、水中で高分子担体を用いる2重の不均一系であるがゆえに疎水的相互作用による高活性反応場が形成されることが、この水中不均一触媒系の大きな駆動力になっていると解釈している。

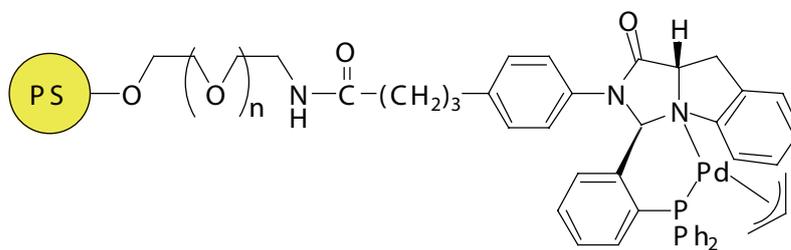
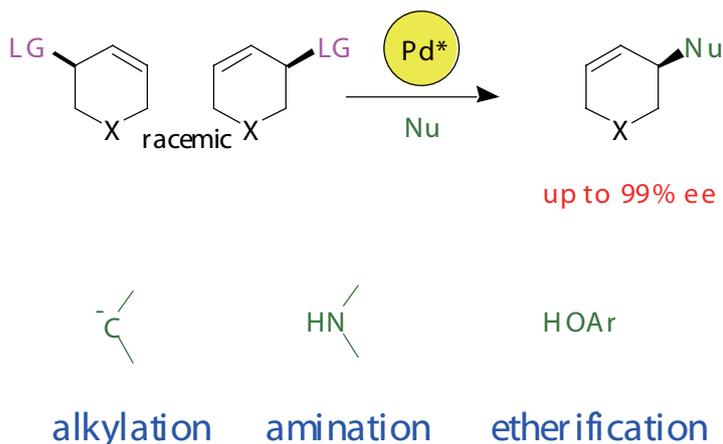
Scheme 1. Heterogeneous aquacatalysis with amphiphilic PS-PEG resin-supported transition metal complexes



## 不斉触媒・ナノ触媒への展開

近年、高度な立体選択性を伴う不斉触媒の開発研究は有機化学研究の大きな標的である。「aqueous switching」「heterogeneous switching」に加えて、触媒反応の「chiral switching」をも同時に達成する水中不均一不斉触媒は究極の理想反応システムとも言える。現在はPS-PEG担持型不斉錯体触媒 (PS-PEG-imidazoindolephosphine 2) によるアリルエステル基質に対する求核置換反応において、鎖状アリルエステル、環状アリルエステル、炭素求核剤、窒素求核剤、いずれの組み合わせでも高度な立体選択性を達成している (Scheme 2) (文献2、3)。すなわち炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-酸素結合の形成触媒工程が最高99%の鏡像異性体過剰率で達成され、また3段階の連続した炭素-炭素結合形成を経るヒドロインダン骨格形成も高い立体選択性を保ちつつ全て水中で全工程で触媒回収再利用を実施しつつ一切の有機溶剤を使用せずに達成された。

最近はこの反応駆動力を基盤として、PS-PEG高分子を担持マトリクスとした高分子マトリクス包埋型ナノ金属粒子触媒 (パラジウム、白金など) の調



**Scheme 2.** Asymmetric heterogeneous aquacatalysis with a PS-PEG-supported chiral palladium complex

製手法を確立し、水中でのアルコール類の酸素酸化触媒などへと展開しつつある (文献4)。

以上、駆け足で最近の我々の研究課題である水中機能性固定化触媒開発を概観してきた。両親媒性高分子PS-PEGの特性を利用した本手法はPd

錯体触媒に限らず種々の遷移金属触媒や酸塩基触媒に適用できることからさらなる幅広い発展が期待できる。近い将来、多段階有機合成プロセスのスキームを回収容易な固定化試剤によって水中で実施するように描き変えていきたい。

## 参考文献

- (1) For studies on polymer-supported palladium catalysts from the author's group, see: (a) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3557 ( $\pi$ -allylic substitution). (b) Danjo, H.; Tanaka, D.; Hayashi, T.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14341 ( $\pi$ -allylic substitution). (c) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384 (cross-coupling). (d) Uozumi, Y.; Watanabe, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6921 (carbonylation reaction). (e) Uozumi, Y.; Nakai, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2997 (Suzuki-Miyaura coupling). (f) Uozumi, Y.; Kimura, T. *Synlett* **2002**, 2045 (Heck reaction). (g) Uozumi, Y.; Kobayashi, Y. *Heterocycles* **2003**, *59*, 71 (Sonogashira reaction). (h) Uozumi, Y.; Kikuchi, M. *Synlett* **2005**, 1775 (cross-coupling).
- (2) (a) Uozumi, Y.; Shibatomi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2919. (b) Shibatomi, K.; Uozumi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1769. (c) Uozumi, Y.; Tanaka, H.; Shibatomi, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 281. (d) Nakai, Y.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 291. (e) Uozumi, Y.; Kimura, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 161.
- (3) For other examples of heterogeneous aquacatalytic chiral processes with PS-PEG resin-supported transition metal complexes, see: (a) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8303. (b) Hocke, H.; Uozumi, Y. *Synlett* **2002**, *12*, 2049. (c) Hocke, H.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 619. (d) Hocke, H.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9297. (e) Otomaru, Y.; Senda, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3357.
- (4) (a) Uozumi, Y.; Nakao, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 194-197. (b) Nakao, R.; Rhee, H.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 163-165. After our reports, similar immobilized polymer catalysts were reported. (c) Karimi, B.; Zamani, A.; Clark, J. H. *Organometallics* **2005**, *24*, 4695-4698; (d) Hou, Z.; Theysen, N.; Brinkmann, A.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1346-1349.