

平成29年10月29日(日)
11:00-12:30

GSCO 先取り基盤コース

—有機金属化学の醍醐味— 最近のノーベル化学賞からの紹介

岡山大学異分野基礎科学研究所

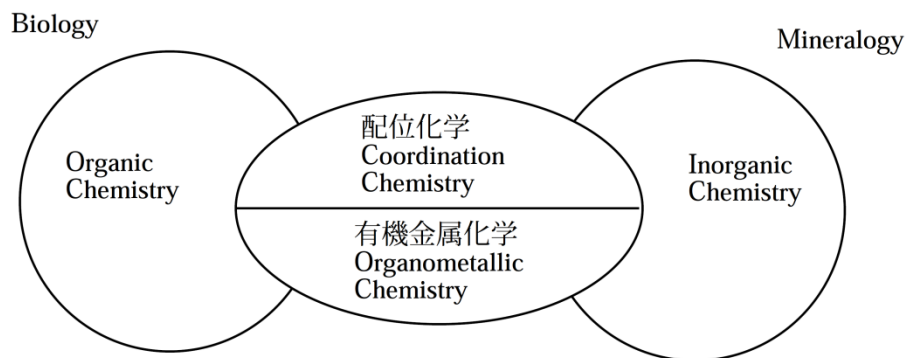
(理学部 化学科)

教授 西原康師

有機金属化学とは ？

金属—炭素結合をもった化合物を対象とする化学

有機化学と無機化学とに化学を二分する考え方からすれば、
有機金属化学は両者の中間領域に存在する。

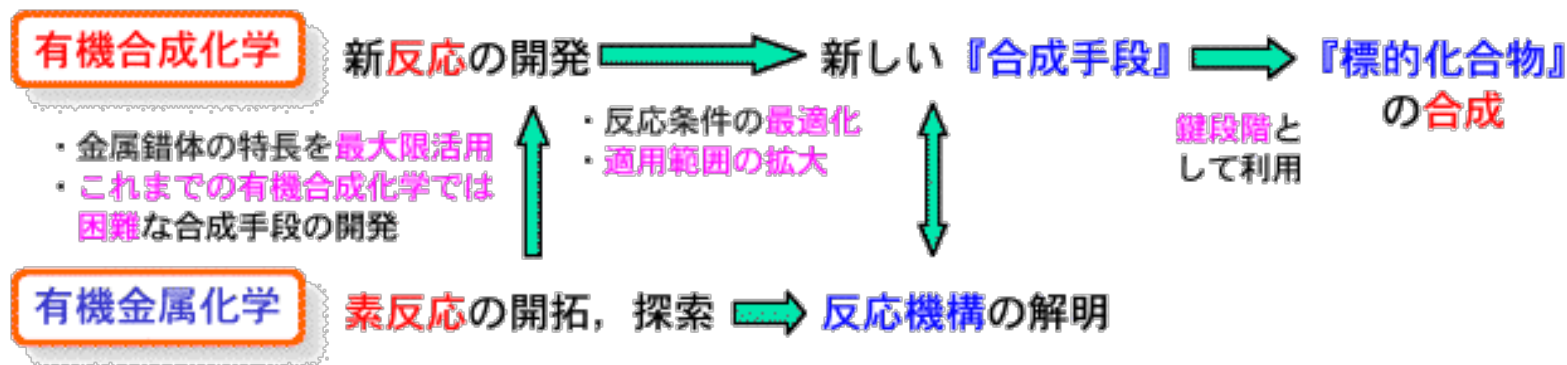


有機化学や無機化学の古い歴史に比べれば、有機金属化学の本格的な発展は、20世紀後半になってから。

ビタミンB12補酵素を除けば天然物には存在せず、
そのほとんどは人工的な化合物

有機金属化学—多様性と意外性

均一系錯体触媒反応, 錯体化学, 有機合成化学
に関連する非常に重要な分野



周期表から見る有機金属化学

<金属-炭素結合の多様性>

中村晃編著『基礎有機金属化学』朝倉書店より

中村晃編著『基礎有機金属化学』朝倉書店より

1族												13族						14族	15族	16族	17族	18族	
H 2.1	2族																	B 2.0	C 2.5	N 3.1	O 3.5	F 4.1	Ne
Li 1.0	Be 1.5																	Al 1.5	Si 1.8	P 2.1	S 2.4	Cl 2.9	Ar
Na 1.0	Mg 1.3	3族	4族	5族	6族	7族	8族	9族	10族	11族	12族	Ga 1.8	Ge 2.0	As 2.2	Se 2.5	Br 2.8	Kr						
K 0.9	Ca 1.1	Sc 1.2	Ti 1.3	V 1.5	Cr 1.6	Mn 1.6	Fe 1.7	Co 1.7	Ni 1.8	Cu 1.8	Zn 1.7	In 1.5	Sn 1.7	Sb 1.8	Te 2.0	I 2.2	Xe						
Rb 0.9	Sr 1.0	Y 1.1	Zr 1.2	Nb 1.3	Mo 1.3	Tc 1.4	Ru 1.4	Rh 1.5	Pd 1.4	Ag 1.4	Cd 1.5	Tl 1.5	Pb 1.6	Bi 1.7	Po 1.8	At 2.0	Rn						
Cs 0.9	Ba 0.9	La* 1.1	Hf 1.2	Ta 1.4	W 1.4	Re 1.5	Os 1.5	Ir 1.6	Pt 1.5	Au 1.4	Hg 1.5												
Fr 0.9	Ra 0.9	Ac** 1.0	* : ランタノイド 1.0~1.2 ** : アクチノイド 1.0~1.2																				
典型金属		遷移金属										典型金属						(半金属)	非金属元素				
イオン性結合		共有結合 (一中心~多中心)										一中心6結合											

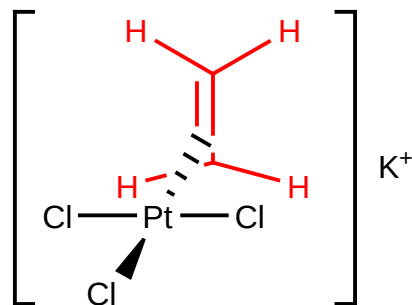
表 1.1 有機金属化学発展の年表

1827	Zeise 塩の発見 (W.C. Zeise)
1837	最初の有機ヒ素化合物 cacodyl (テトラメチルジアルシン) 合成 (R. Bunsen)
1848	アルキル亜鉛の発見 (E. Frankland)
1859	最初の有機アルミニウム化合物合成 (W. Hallwachs; A. Schaferik; A. Cahours)
1863	最初の有機ケイ素化合物合成 (C. Friedel, J.M. Crafts)
<1869>	Mendeleev 周期表を発表
1890	Ni(CO) ₄ 合成 (L. Mond ほか)
<1893>	A. Werner 八面体構造, 平面四角形構造の仮説を提案
1900	Grignard 試薬の発見 (V. Grignard); (Barbier, 1899)
1907	最初のアルキル白金錯体合成 (W. J. Pope, S. J. Peachey)
1917	有機アルカリ化合物の合成 (W. Schlenk, J. Holtz)
1919	Hein 錯体の発見 (F. Hein) (後に π -アレーン-クロム錯体と判明 M. Tsutsui, H.H. Zeiss, 1954)
1921	四エチル鉛の発見 (T. Midgeley, T.A. Boyd)
1925	Fischer-Tropsch 法発見
1930	有機リチウム直接合成法発見 (K. Ziegler, H. Colonius) ブタジエン錯体 Fe(C ₄ H ₆)(CO) ₃ 発見 (H. Reihlen)
1938	Oxo 法発見 (Roelen) Kharasch 反応の発見 (Kharasch) 銀-オレフィン錯体発見
1938~1945	Reppe 合成発展
1939	ロジウム触媒による均一水素化反応発見 (M. Iguchi) (S. Winstein, H.J. Lucas)
1944	有機ケイ素化合物直接合成法発見 (E.G. Rochow)

$[\text{PtCl}_3(\text{ethylene})]^-$ Zeise 塩

1827年 デンマークの薬剤師 Zeise (ツァイゼ)
エタノールと塩化白金酸塩から合成

最初のエチレン錯体 (p-complex)



その頃,

1828 尿素の合成 成功

1869 Mendeleev 周期表の提案

しかし, Liebig により攻撃を受ける
「そんなのうそだ」

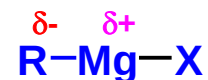
有機典型金属化学の歴史

グリニャール反応

1912 年 ノーベル化学賞受賞

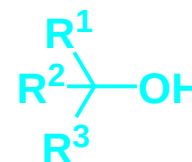
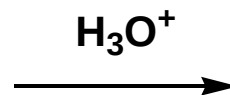
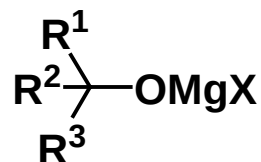
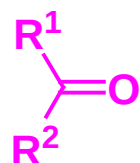


Mg

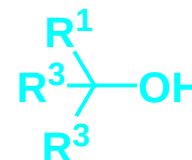
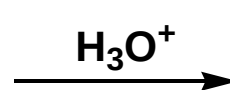
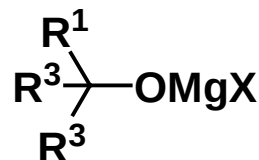
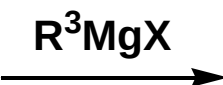
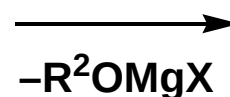
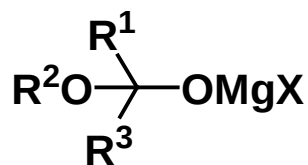
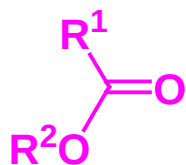


極性変換

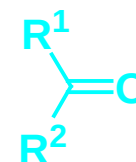
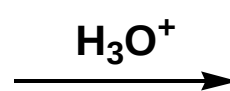
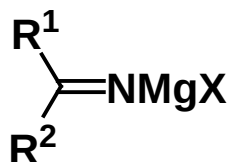
ケトン



エステル

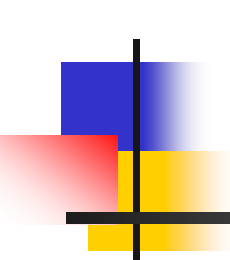


ニトリル



有機遷移金属化学の幕開け

-
- 1951 **Ferrocene の発見** (T. J. Kealey, P. L. Pauson)
(S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremain, 1952)
オレフィン-金属 π 結合理論提案 (M. J. S. Dewar, 1951; J. Chatt,
L. A. Duncanson, 1953)
- 1952 最初のフェニル-チタン化合物合成 (D. F. Herman, W. K. Nelson)
- 1953 **Ziegler 触媒発見** (K. Ziegler ほか)
欠電子結合理論提案 (G. H. Lewis, R. E. Rundle)
- 1954 Wittig 反応発見 (G. Wittig)
- 1955 錯体の fluxional な性質発見 (P. S. Piper, G. Wilkinson)
- 1956 ヒドロホウ素化発見 (H. C. Brown)
- 1957 ヒドロケイ素化発見 (J. L. Speier ほか)
Wacker 法発見 (J. Smidt)
- 1958 ブタジエン低重合反応発見 (G. Wilke)
- 1961 Vaska 錯体 $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ 発見 (L. Vaska)
ビタミン B_{12} の構造解析 (D. Crowfoot-Hodgkin)
- 1963 第1回有機金属国際会議開催 (米国, Cincinnati)
J. Organometal. Chem. 発刊
- 1964 遷移金属による窒素固定発見 (M. E. Vol'pin)
カルベン錯体発見 (E. O. Fischer)
オレフィンメタセシス反応発見 (R. L. Banks)
- 1965 Wilkinson 錯体 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 発見 (G. Wilkinson, R. S. Coffey)
最初の N_2 配位錯体発見 (A. D. Allen, C. V. Senoff)
-



過去のノーベル化学賞

1) 1963年

「新しい触媒を用いた重合法開発と基礎的研究」(チーグラ-ナッタ触媒)

K. Ziegler, G. Natta

2) 1973年

「サンドイッチ構造をもつ有機金属化合物に関する研究」(フェロセンの発見)

G. Wilkinson, E. O. Fischer

3) 2001年

「触媒による不斉合成」

R. Noyori, W. S. Knowles, K. B. Sharpless

4) 2005年

「メタセシス反応の開発」

R. R. Schrock, R. H. Grubbs, Y. Chauvin

5) 2010年

「パラジウムを用いるクロスカップリング反応の開発」

R. F. Heck, E.-i. Negishi, A. Suzuki

1973年 ノーベル化学賞

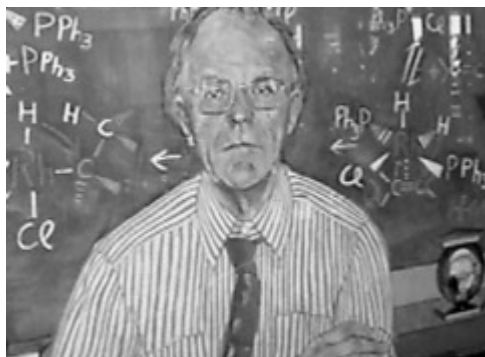
ジェフリー・ウィルキンソン

(Geoffrey Wilkinson 1921-1996)

(アメリカ Harvard 大学 → イギリス)

(1952)

「サンドイッチ型」



エルンスト・フィッシャー

(Ernst Otto Fischer 1918-)

(旧西ドイツ)

(1954)

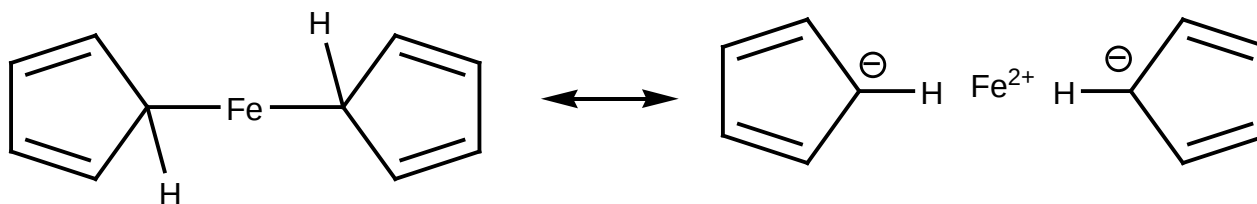
「二重円錐型」



「サンドイッチ構造を持つ有機金属化合物の研究」

Ferrocene の発見

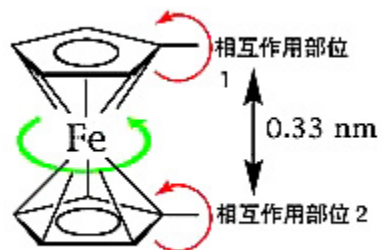
1951 年 P. L. Pauson が合成 (Nature 誌)



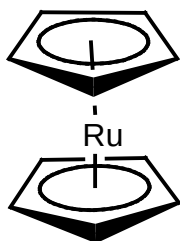
Wilkinson が叫ぶ

Jesus Christ ! It can't be that !

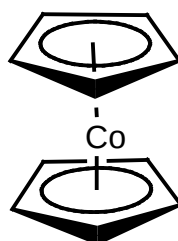
フェロセンの構造



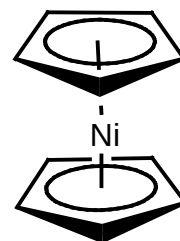
NMR, IR を駆使して解析



ルテノセン



コバルトセン

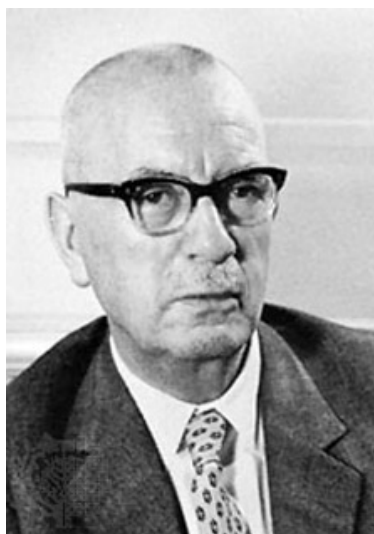


ニッケロセン

1963年, ノーベル化学賞

カール・チーグラー

(Karl Ziegler 1898-1973)
(ドイツ・マックス・プランク研究所)



ジュリオ・ナッタ

(Giulio Natta 1903-1979)
(イタリア・ミラノ工科大学)



「高重合体の化学・技術分野における発見」

チーグラ-ナッタ触媒

オレフィン重合触媒

- ・エチレン, プロピレン, ブタジエン, イソプレン, アセチレン等の重合
- ・エチレン-プロピレンの共重合

チーグラ-

四塩化チタンと有機アルミニウム化合物(トリエチルアルミニウム)の混合触媒により**エチレンの重合**を常圧でおこなうことに成功した。

ナッタ

三塩化チタンと有機アルミニウム化合物(トリエチルアルミニウム)の混合触媒により, それまで重合が困難と考えられていた**プロピレンの重合**に成功した。

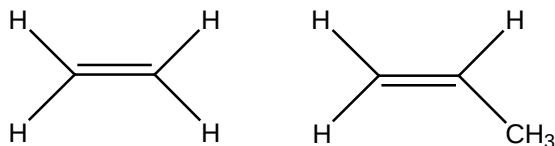


重合触媒として石油化学工業に多大な功績があったばかりでなく, その反応機構の研究からは有機金属化学が盛んになるきっかけを与えた。

1950年代前半までに目覚しい進歩を遂げていた

しかし、課題が残っていた

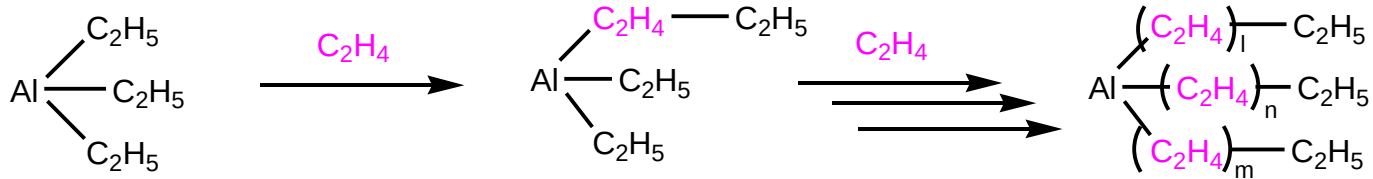
石油から豊富に得られるモノマーは、
エチレンとプロピレンなのに.....



- ・エチレンの重合はすでに実現していたが、高温・高圧の条件が必要
- ・プロピレンの重合はまだ成功していなかった

カール・チーグラの業績

エチレンの挿入反応・・・既に知られていた

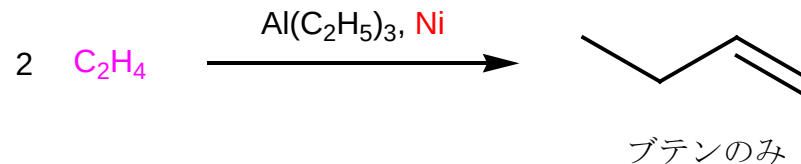


トリエチルアルミニウム

問題点:

- ・副反応が起こるためあまり鎖が長くない
- ・高温, 高圧が必要

ある日,



チーグラは, 考えた。(ひょっとして, 遷移金属の影響?)

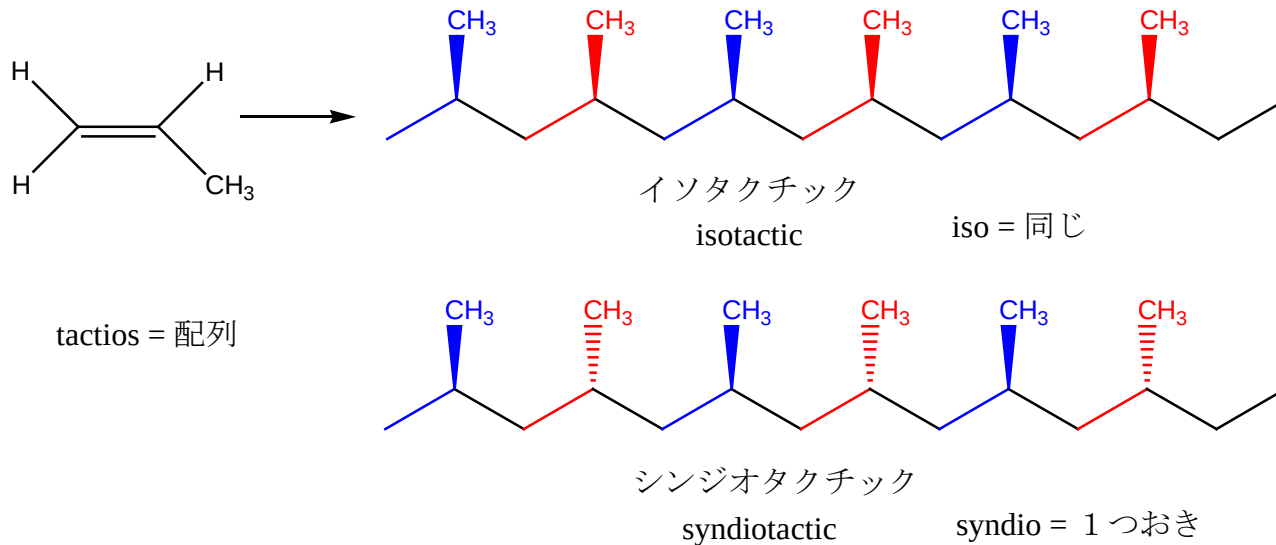
そして, ついに 1953 年

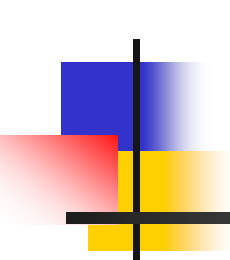
四塩化チタン (TiCl_4) と AlEt_3 を用いるエチレンの常圧重合が可能になった

ポリプロピレン (polypropylene)

チーグラーのこの発見をもとに、**ナッタ**は同じような触媒
(トリアルキルアルミニウム-三塩化チタン)がプロピレンの重
合にも有効なことを示した

ポリプロピレンの場合、**立体規則性**が重要となる





今後のポリオレフィン重合触媒の研究動向

重合触媒は、3つの大きな世代

チーグラール・ナッタ触媒

メタロセン触媒

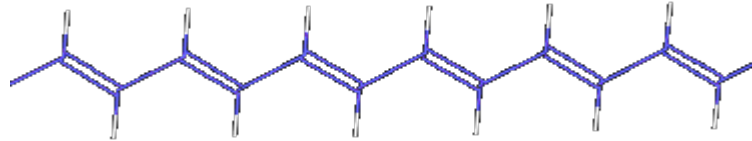
ポスト・メタロセン触媒

今日では、この「チーグラール・ナッタ触媒」によって生産されるポリエチレンはプラスチック素材の中で最大量を誇り、ポリプロピレンと合わせると、米国のプラスチック類の年間生産量約36億トンのおよそ半分を占める。

ポリエチレンとポリプロピレンの用途

建築・建設資材や容器、おもちゃ、スポーツ用品、電気器具、
織物、カーペット、医療用品など、

導電性プラスチック



ポリアセチレン

1958年

ポリアセチレンの合成が、**チーグラール・ナッタ触媒**を用いて行われた

1977年

白川英樹先生, MacDiarmid(米国)らが, ポリアセチレンを AsF_5 でドーピングすると高い導電性を発現することを発見した



2000年 ノーベル化学賞

白川英樹(筑波大学名誉教授)

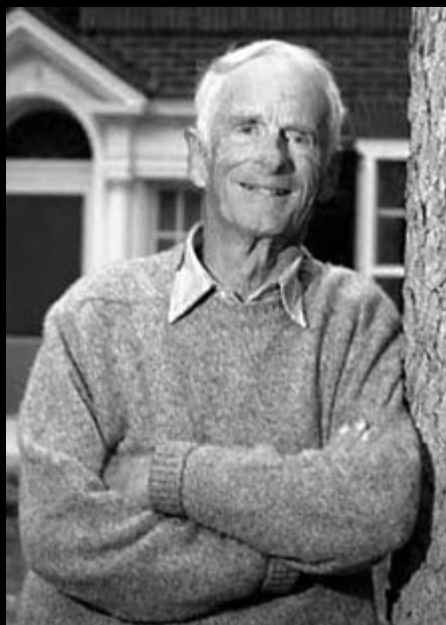
Alan J. Heeger(米国, カリフォルニア大学サンタバーバラ校教授)

Alan G. MacDiarmid(米国, ペンシルバニア大学教授)

「導電性ポリマーの発見と開発」

2001年, ノーベル化学賞

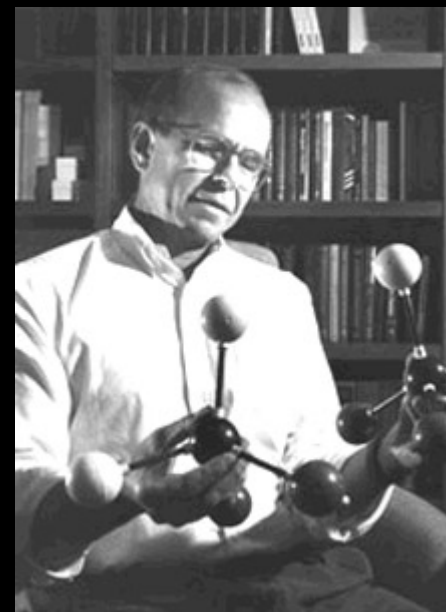
ウィリアム・ノールズ
(William S. Knowles 1917-)



野依良治
(1938-)

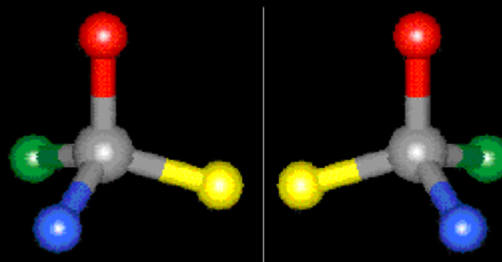


バリー・シャープレス
(Barry Sharpless 1941-)



「触媒による不斉合成 (Catalytic Asymmetric Synthesis)」

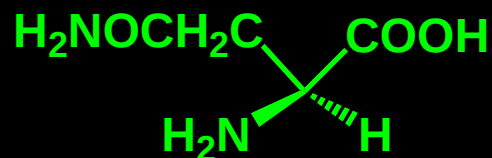
「不斉炭素」



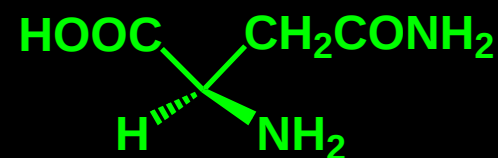
中央の灰色が炭素。両者はどう回転しても重ならず，鏡に映すとぴったり重なる。

光学活性体

アスパラジン

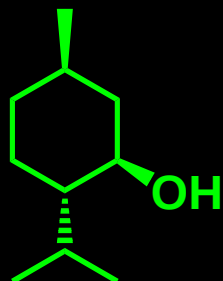


(S) 苦味

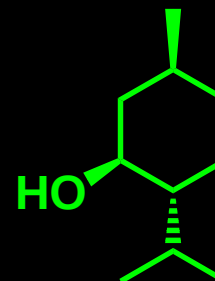


(R) 甘味

メントール



(-)-メントール〈ハッカ香味〉



(+)-メントール〈不快臭〉

不斉合成の歴史

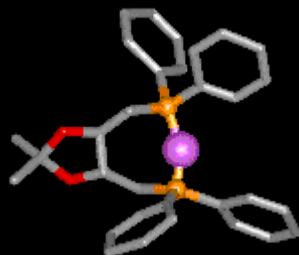
野依教授

1967年 シクロプロパン化の不斉化に成功
(ただし, このときの左右の比率は55:45以下)

最初の実用的な成果

Kagan教授(フランス)

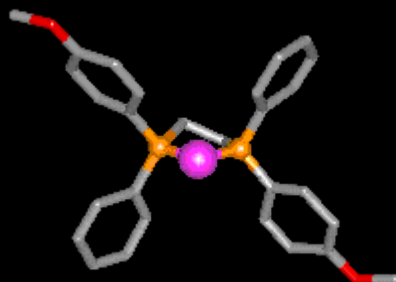
1971年 DIOP (86:14という比率で右手型のアミノ酸の合成に成功)



DIOP

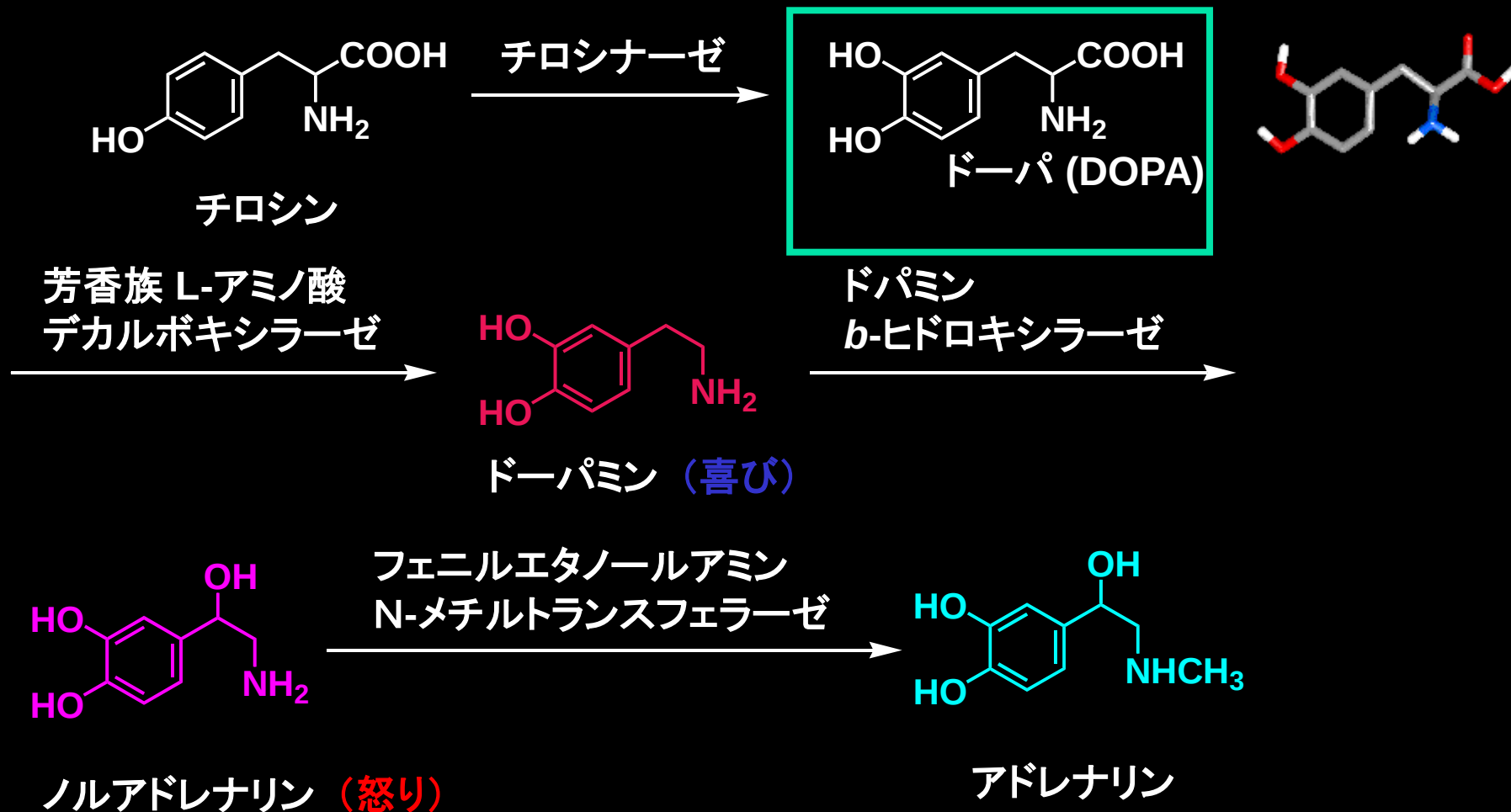
Knowles博士(モンサント社)

1972年 DIPAMP (97:3という高い比率での不斉水素化に成功)
パーキンソン病の特効薬であるL-DOPAを工業生産

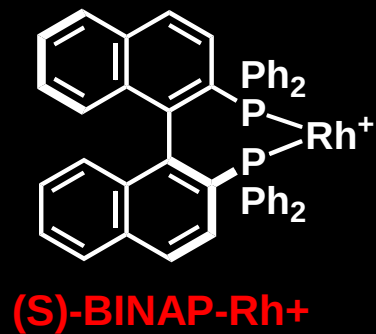
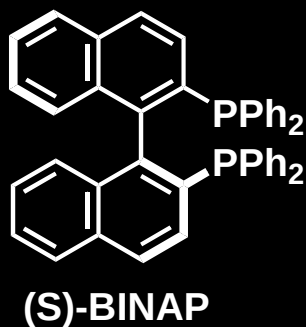
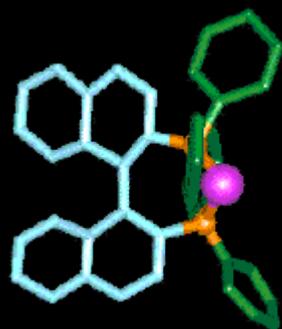
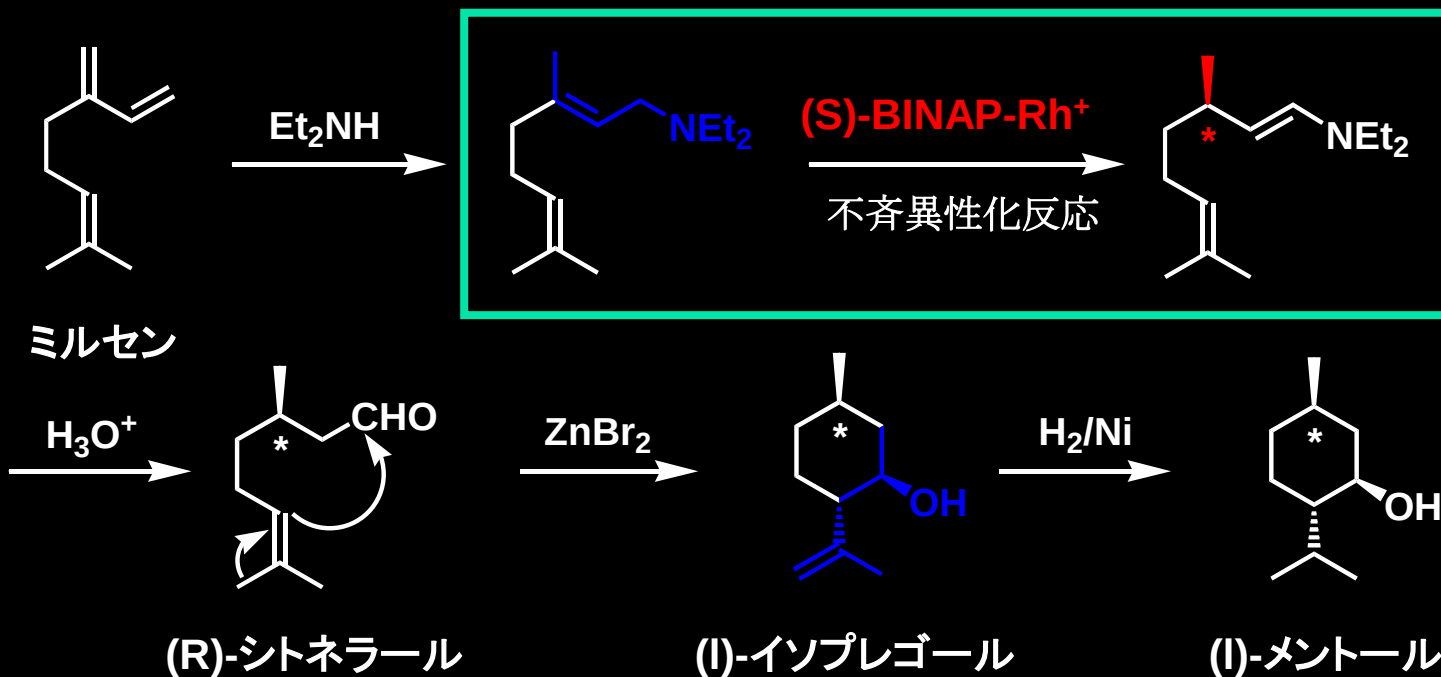


DIPAMP

カテコラミンの生合成経路



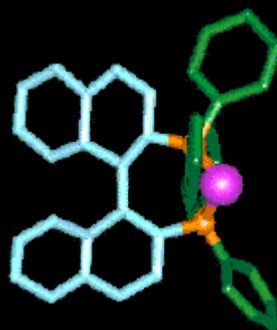
高砂メントール法



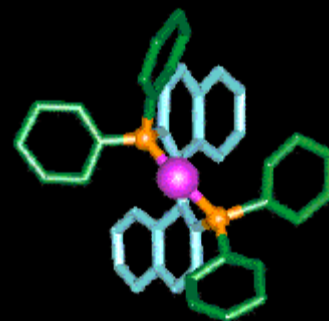
BINAP



上から

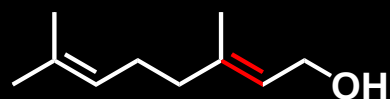
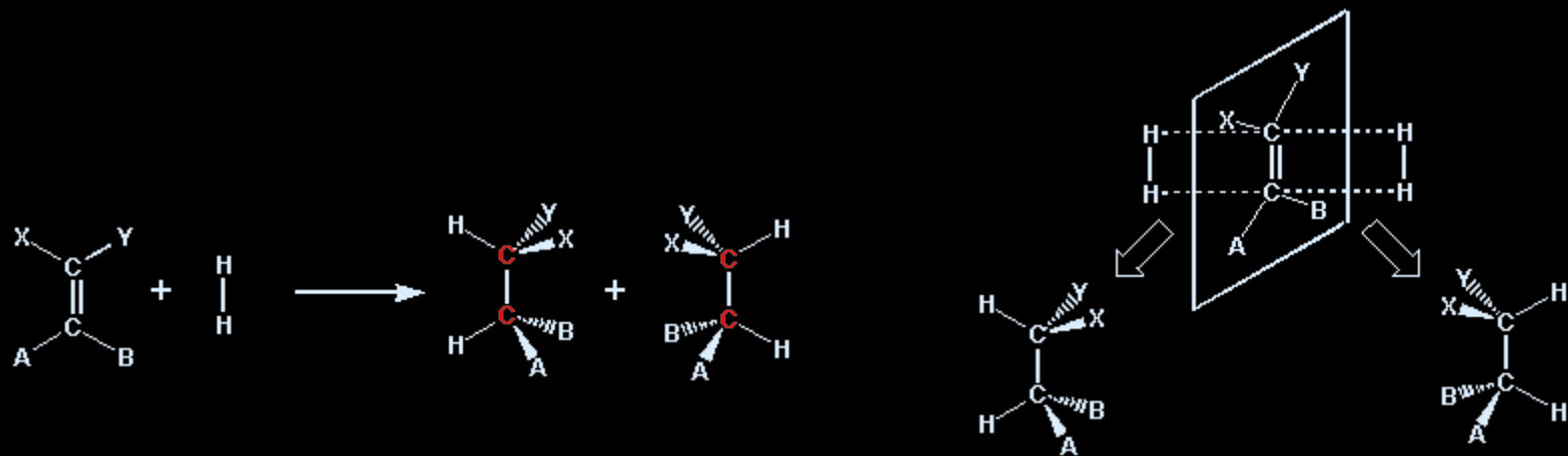


横から

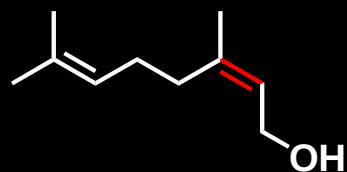


正面から

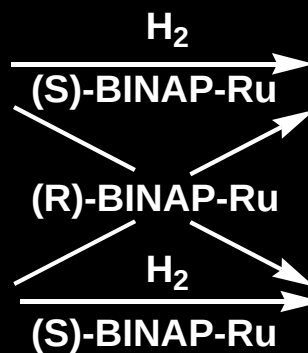
不斉水素化反応



ゲラニオール

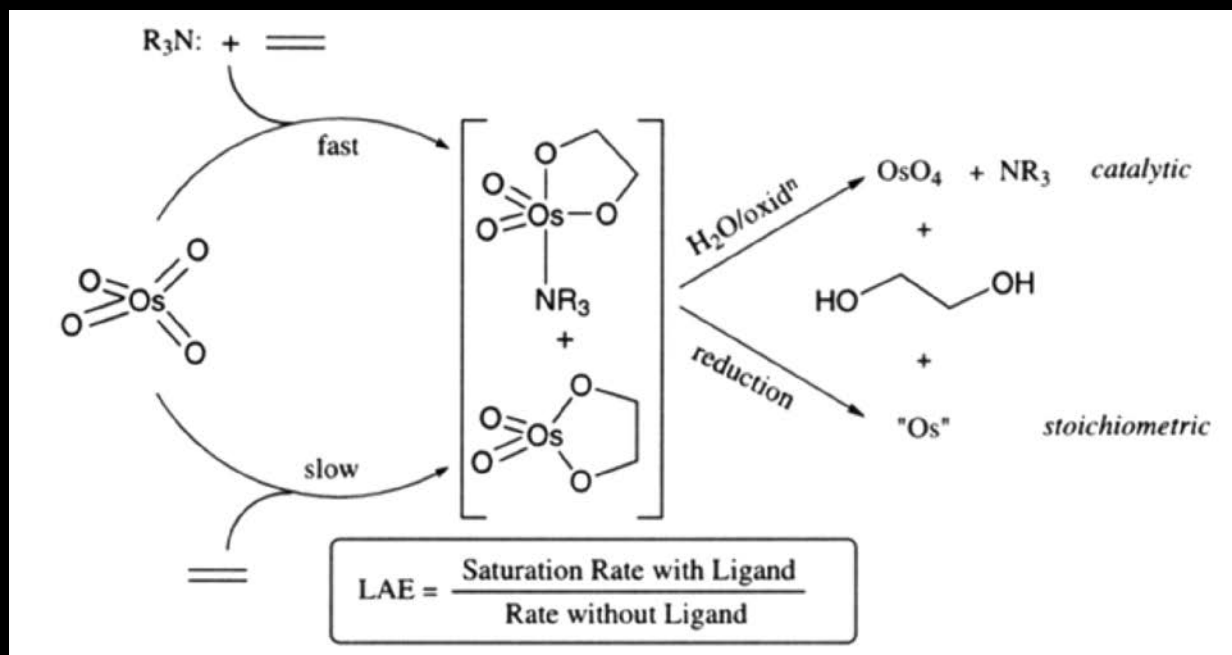


ネロール

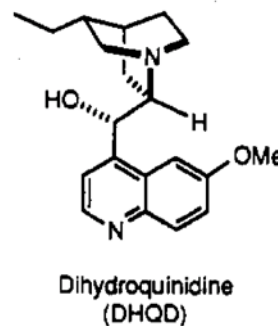
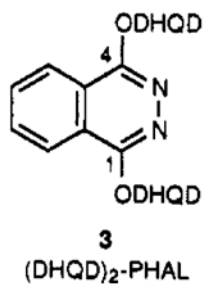


シトロネロール

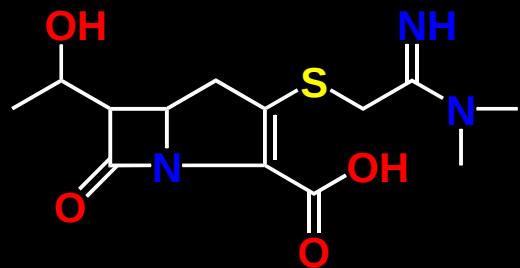
オレフィンの触媒的不斉ジオール化反応—Sharpless 酸化—



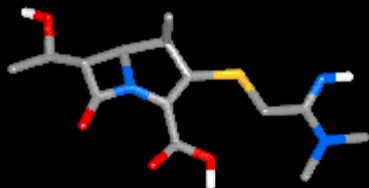
dihydroquinidine-phthalazine



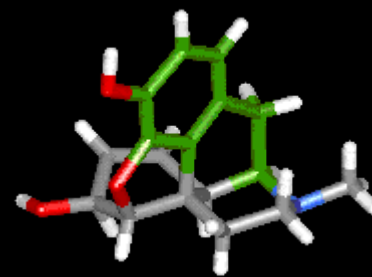
BINAPを用いて合成された化合物



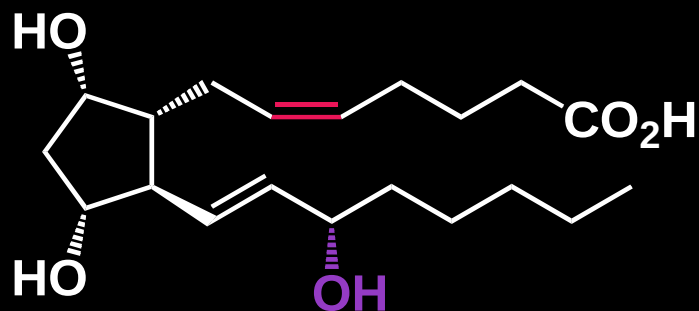
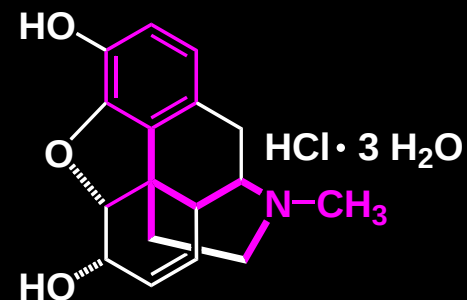
カルバペネム



抗生物質



モルヒネ



プロスタグランジン (PG) 子宮の収縮

その他 FK506, イブプロフェン, ビタミンD・E

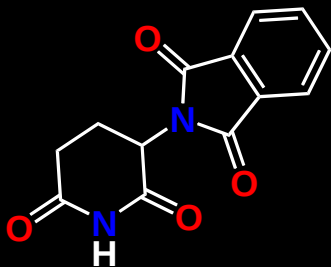
サリドマイドの悲劇

1957年 鎮静剤としてドイツのグルネンタール社で開発

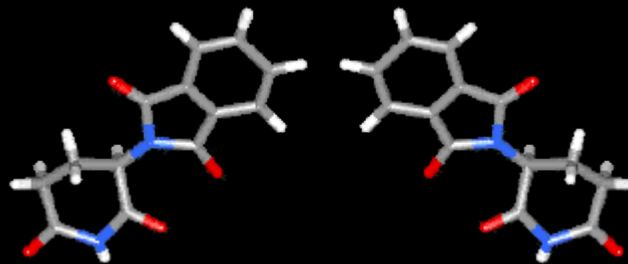
アザラシのような手や足を持った「四肢欠損症」の子供の症例。
全世界で約5800例，日本でも309例

当時はこういった危険が知られていなかったため，両者の混合物(ラセミ体)を販売してしまったのが悲劇の元となってしまった。

R体・S体を分離することは可能。しかし，R体は徐々に体内でS体へと変化する
のでR体だけを服用しても危険は避けられない。



鎮静作用のある(R)体

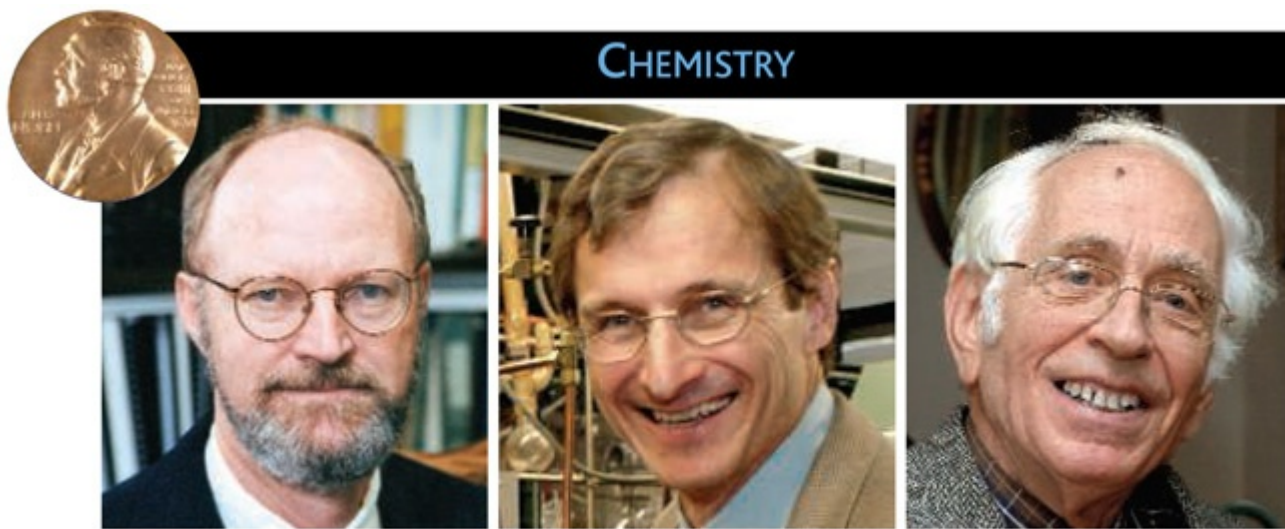


催奇性のある(S)体

2005年, ノーベル化学賞

オレフィンメタセシス反応

二種類のオレフィンの中で二重結合同士の結合の組換えが起こる触媒反応
「メタセシス」の語は「位置を交換する」という意味のギリシャ語に由来する



Agents of change. Robert Grubbs, Richard Schrock, and Yves Chauvin (left to right) discovered catalysts that have revolutionized synthetic chemistry.

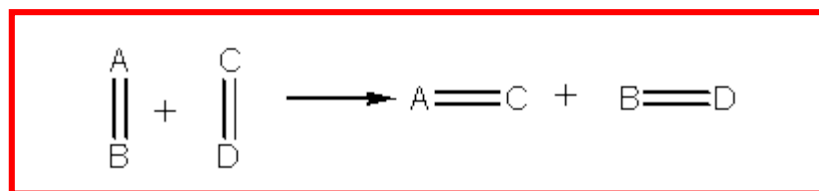
R. H. Grubbs K. B. Sharpless



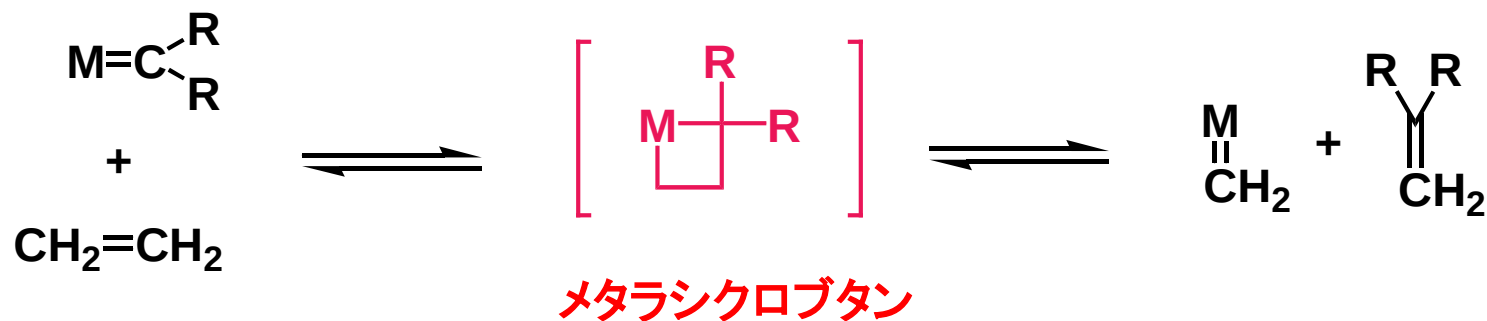
オレフィンメタセシス反応

二種類のオレフィンの中で二重結合同士の結合の組換えが起こる触媒反応
「メタセシス」の語は「位置を交換する」という意味のギリシャ語に由来する

meta (交換) + tithemi (位置)

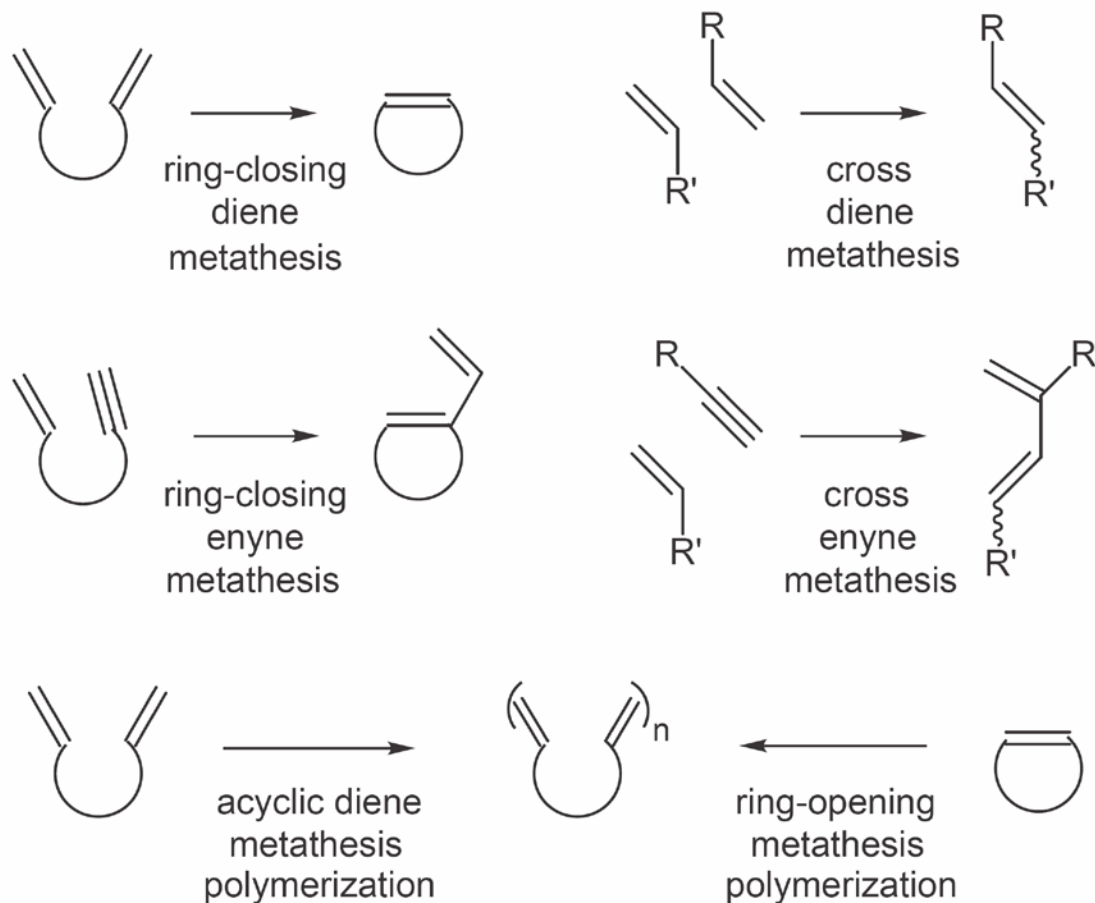


可逆的な反応



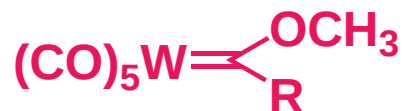
Chauvin (1970) が提唱

オレフィンメタセシス反応の種類



カルベン錯体

Fischer カルベン 1964 年



W(II), d^4 , 18e

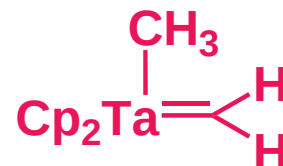
求核性

低酸化状態

電子求引性配位子

主に後周期遷移金属

Schrock カルベン 1974 年
(アルキリデン錯体)



Ta(V), d^0 , 18e

求電子性

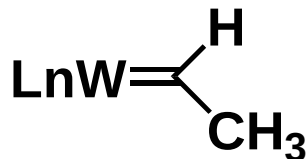
高酸化状態

電子供与性配位子

主に前周期遷移金属

メタセシス触媒の変遷

第一世代の触媒



Natta らが発見, WCl_3 と Et_3Al

第二世代の触媒



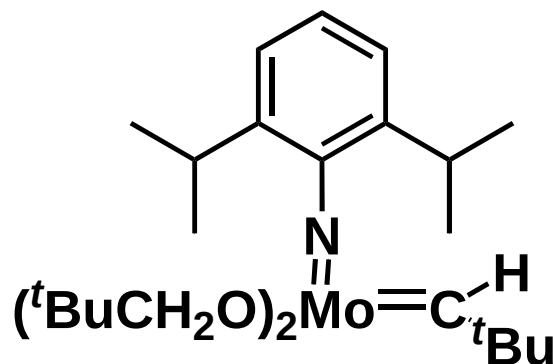
酸化レニウムと Me_4Sn

不均一系錯体

第三世代の触媒



R. R. Schrock



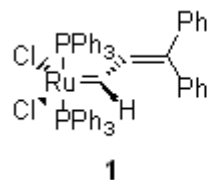
Schrock 触媒

MoまたはWカルベン錯体

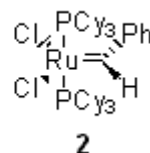
均一系錯体

Grubbs 錯体

第四世代



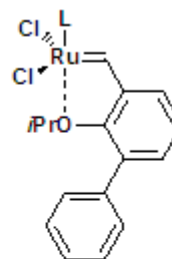
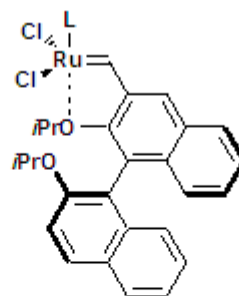
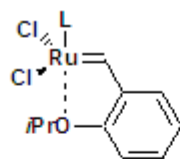
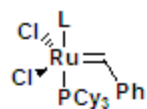
1992年



1995年



R. H. Grubbs



1

2

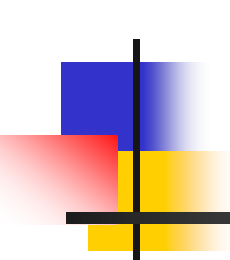
3b

4b

a L = PCy_3

b L = $\text{MesN} \text{ (pyrrolidine) } \text{NMes}$

c L = $\text{MesN} \text{ (piperidine) } \text{NMes}$



2010年, ノーベル化学賞

「有機合成におけるパラジウムを触媒とするクロスカップリング」

二種類の異なる有機化合物をパラジウムを触媒として用い, 効率的かつ選択的に炭素-炭素結合を構築する反応を開発した。

それらの反応により, 医薬品, 液晶, 農薬などの幅広い分野への波及効果があった。



R. F. Heck



E.-i. Negishi
根岸英一



A. Suzuki
鈴木 章

ノーベル化学賞メダル



表



裏



2010.12 ハワイにて

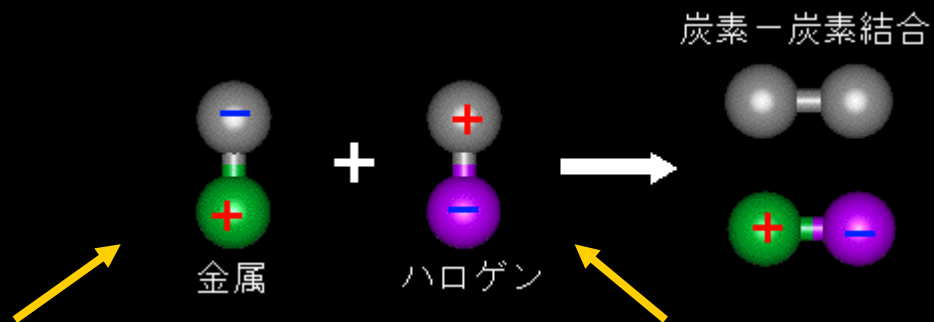


2011.3 北京にて

クロスカップリング

炭素－炭素結合を形成するには、

「炭素の陽イオンに、炭素の陰イオンを作用させる」

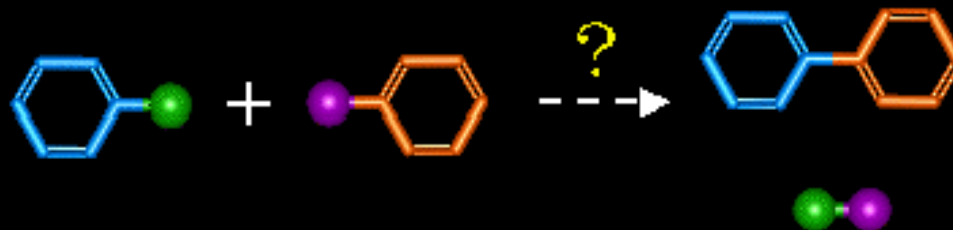


炭素－金属結合を持った化合物
(有機金属化合物)

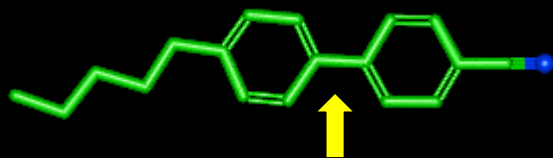
炭素－ハロゲン結合を持った化合物

「ビアリール骨格」

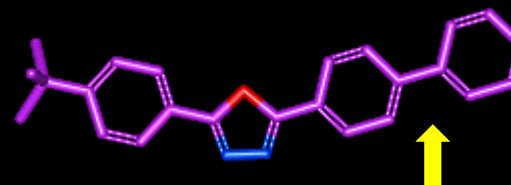
ベンゼン環など二重結合を持った炭素(sp^2 炭素)同士は結合しにくい



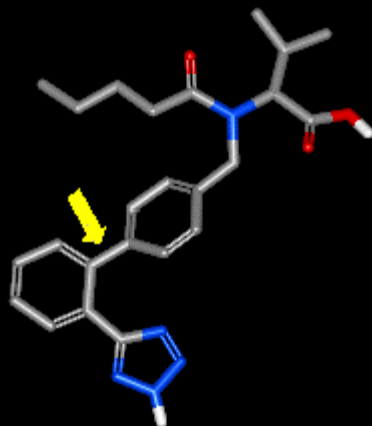
ビアリール骨格の形成



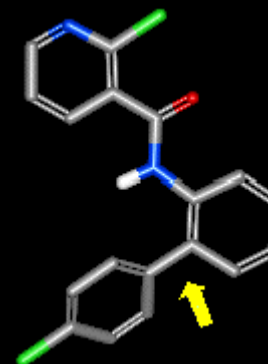
電卓などの液晶表示に用いられる5-CB



有機ELの電子輸送材料PBD



アンジオテンシンII拮抗剤バルサルタン



除草剤ボスカリド

Transition Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions



Yamamoto

M = Ni, Pd

Murahashi

M' = Mg

Kumada

Tamao

Corriu



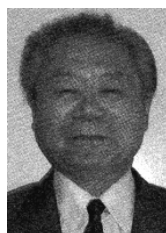
Hayashi

Cu

Sn

Sonogashira
Takahashi
Hagihara

Migita
Kosugi
Stille



M (cat)

Tsuji
Trost
Mizoroki
Heck

Li

Murahashi



Al, Zn, Zr,

Negishi

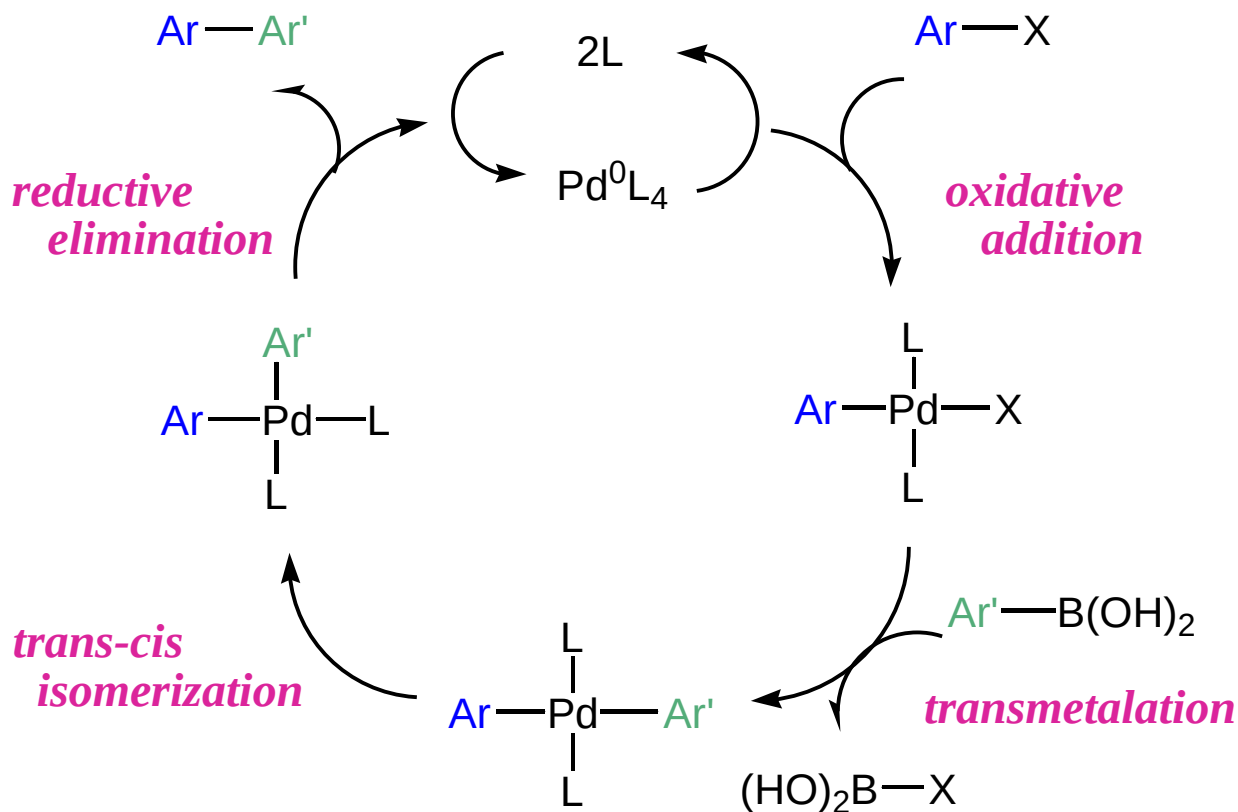
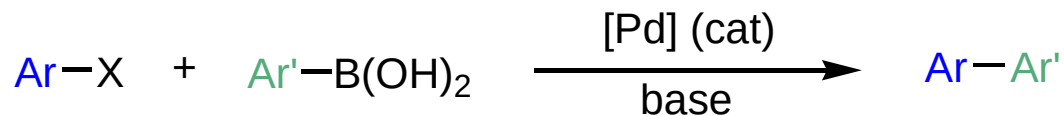


Si

Hiyama
Hatanaka



Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction



熊田一玉尾カップリング

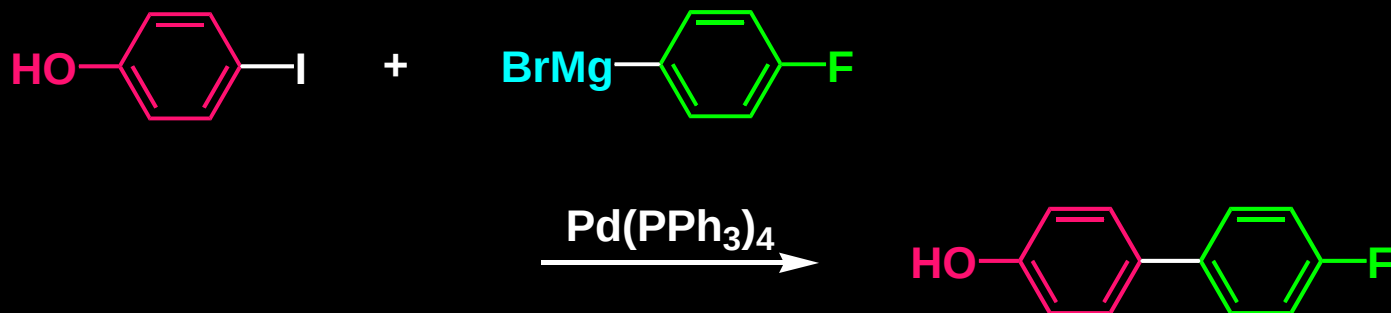


1972年

京都大学 熊田誠・玉尾皓平

有機ハロゲン化物と有機マグネシウム化合物とだけを混ぜるのでは全く反応しないのに、触媒量のニッケルやパラジウム錯体を加えるとビアリール骨格が合成できた

玉尾皓平先生



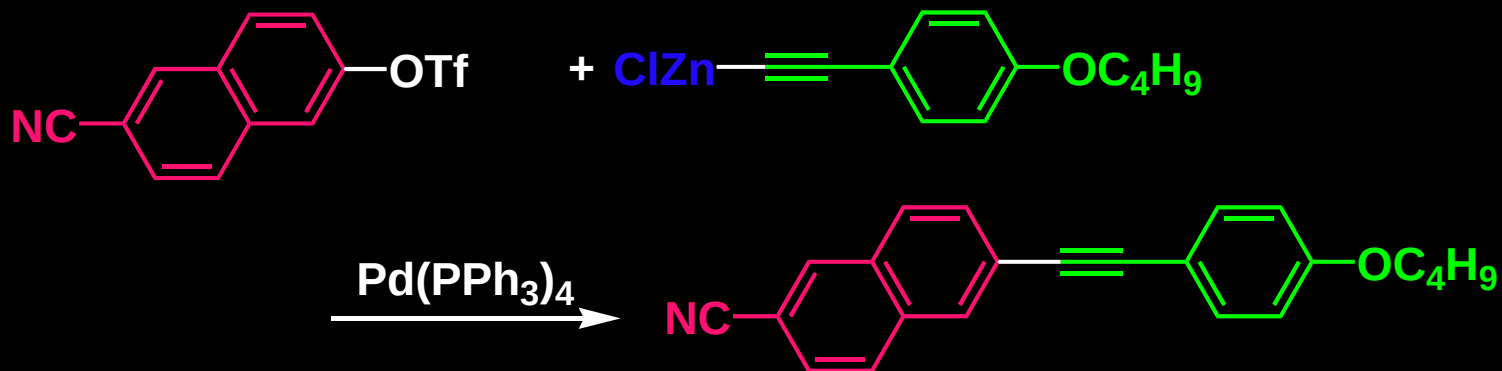
クロスカップリング反応は日本のお家芸

「根岸カップリング」



1977 年

亜鉛を使う



備前焼にもクロスカップリング

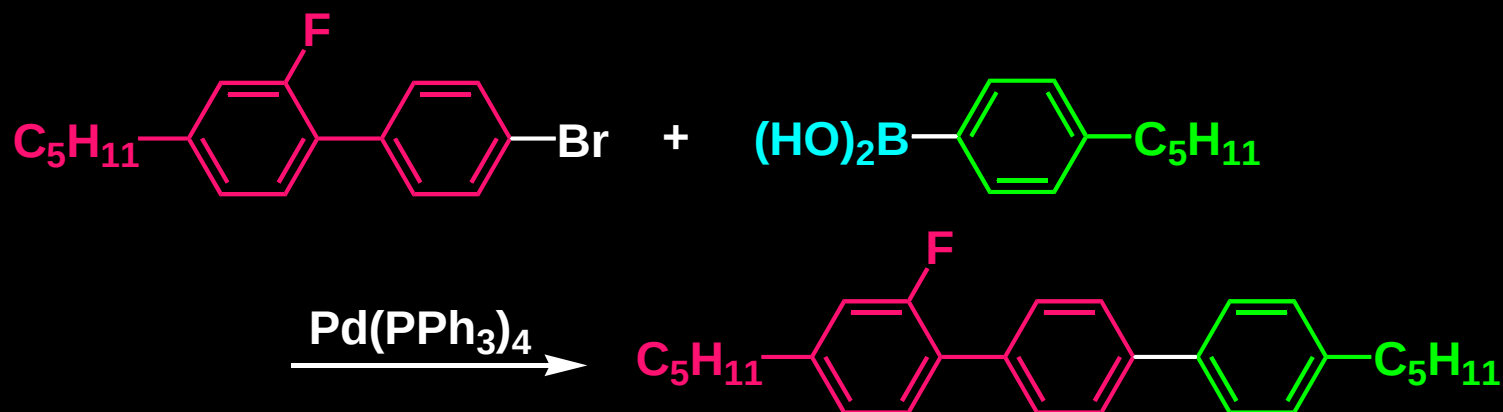


「鈴木(一宮浦)カップリング」



1979 年

ホウ素を使う



「檜山カップリング」



1989 年

ケイ素を使う

