

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21750098

研究課題名(和文) 配位制御を鍵とした鉄触媒クロスカップリング反応の開発

研究課題名(英文) Development of Iron-Catalyzed Cross-coupling Reactions by Controlling Coordination

研究代表者

畠山 琢次 (HATAKEYAMA TAKUJI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：90432319

研究成果の概要(和文)：鉄触媒クロスカップリング反応は、当該分野に於いて注目を集めているものの精密制御が難しくその開発が遅れている。これに対し我々は、配位制御の概念のもと、フッ化鉄-NHC カルベン触媒によるビアリールカップリング反応と塩化鉄-TMEDA 触媒によるアリール-アルキルカップリング反応の開発に成功した。本研究課題では、まず、両触媒系の反応機構解析を行い、各々、2価のアリール鉄を活性種とした2価-3価あるいは2価-4価の触媒サイクルを経由して反応が進行していることを明らかとした。この知見を基に塩化鉄-フェニレンジホスフィン錯体を合成し、鈴木-宮浦カップリング反応の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：Development of iron-catalyzed cross-coupling reactions have been intensively explored but not established well. We have developed biaryl cross-coupling using iron fluoride-NHC carbene catalyst and alkyl-aryl coupling using iron chloride-TMEDA catalyst with the aid of coordination control. In this project, we have carried out a series of mechanistic studies to reveal iron (II)-(III) and (II)-(IV) mechanism starting from aryliron (II) species. Based on these mechanisms, novel iron (II) chloride-phenylenediphosphine complexes have been synthesized, which enable us to develop iron-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒・化学プロセス、クロスカップリング、鉄触媒

1. 研究開始当初の背景

鉄を触媒としたクロスカップリング反応は、海外では Fürstner ら、Cahiez らが、国内では林らが開発を行っており、当該分野に於いて注目を集めている研究課題である (Review: Bolm, C. et al. Chem. Rev. 2004, 104, 6217.). これまで、ハロゲン化アルケ

ニルとアルキルグリニャール試薬との反応やハロゲン化アルキルとアリールグリニャール試薬との反応が多数報告されているが、その多くは溶媒効果や化学量論量以上の添加剤の効果に頼っており、触媒量の配位子により精密制御した例はほとんどない。これは、鉄が典型有機金属化合物と容易にアート錯

体を形成するため ([Ar₄Fe^{II}][Li(Et₂O)₄]₂: Shibaeva, R. P. et al. *JOMC* **1983**, *244*, 375.), 中性配位子の配位が不利になることが原因と考えられる。

これに対し申請者は、新規ジホスフィン配位子、あるいはフッ化物イオンによる鉄触媒中心への有機基の配位制御を鍵として、クロスカップリング反応の精密制御に成功した。

2. 研究の目的

本研究では、申請者がこれまでに見出した、資源性に優れた鉄触媒を用いたアルキルアリアルール (sp³-sp²) およびビアリアルール (sp²-sp²) カップリング反応を、実験化学と計算化学の両面から精査し、汎用性に優れた合成手法として確立することを目標とする。

3. 研究の方法

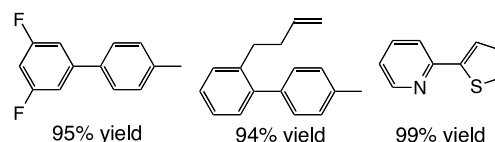
新規ジホスフィン配位子、あるいはフッ化物イオンによる鉄触媒中心への有機基の配位制御という方法論に基づき、クロスカップリング反応の高効率化と基質適用範囲の拡大を計る。これと並行して、分光測定と理論計算を行うことで、反応機構を明らかにする予定である。更に、一連の研究過程で得られた反応理解を新規鉄錯体の調製および触媒系構築にフィードバックすることにより、鉄触媒の特性を生かした汎用クロスカップリング反応の実現を目指す。

4. 研究成果

鉄触媒反応の開発において見出した、フッ化物イオンとカルベン配位子による反応制御は、ニッケルおよびコバルト触媒とした同反応においても有効であった。特に前者は、既存の NiCl₂(dppp) を凌駕する収率および選択性を与えたことから、液晶分子合成の工業プロセスへの展開を検討中である。反応溶液の *in situ* XAFS 測定および密度汎関数計算から、本反応は従来の 0 価-2 価ではなく、2 価-4 価の触媒サイクルを経由していることが示唆されている。後者では 4 価の中間体の不安定さから、系中に過剰に存在するアリアルールマグネシウム反応剤との配位子交換に優先して還元的脱離が進行し、高い選択性が発現していると考えられる。

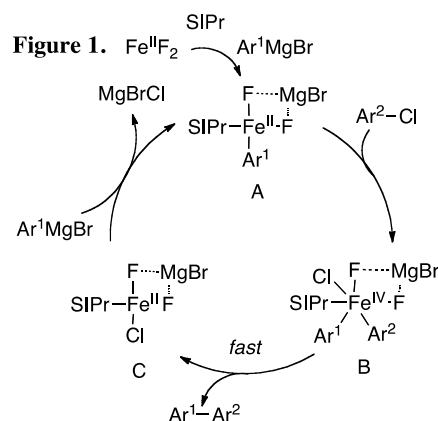
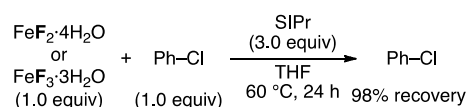


Metal Salt (mol%)	X	Yield (%)		
		Ph-pTol	Ph-Ph	pTol-pTol
NiF ₂ (1)	Cl	99	trace	3
NiCl ₂ (1)	Cl	64	18	23
CoF ₂ ·4H ₂ O (3)	Cl	95	3	11
CoCl ₂ ·6H ₂ O (3)	Cl	68	11	15
NiF ₂ (0.5)	Br	99	trace	2
NiCl ₂ (dppp) (1)	Br	92	7	13



量論反応および密度汎関数計算の結果から、本反応はフッ化鉄がグリニャール試薬による還元を受けずにフルオロ鉄(II)アート錯体 **A** が生成し、ハロゲン化アリアルールの酸化的付加を受ける活性種として働いていることが明らかとなった。即ち、従来の 0 価-2 価ではなく、2 価-4 価の触媒サイクルを経由していることが示唆された (Figure 1)。4 価のジアリアルール鉄中間体 **B** の不安定さから、系中に過剰に存在するアリアルールマグネシウム反応剤との配位子交換に優先してビアリアルール生成物 (Ar¹-Ar²) の還元的脱離が進行し、高い選択性が発現していると考えられる。

entry	iron salt	conditions	yield
1	FeCl ₂	0 °C 12 h	96
2	FeCl ₃	0 °C 4 h	149
3	FeF ₂ ·4H ₂ O	0 °C 4 h	0
		60 °C 1 h	6
4	FeF ₃ ·3H ₂ O	0 °C 4 h	0
		60 °C 1 h	11



塩化鉄-TMEDDA 触媒は、アリール-アルキルカップリング反応において2級の塩化アルキルが利用可能であるなど、従来にない高い活性と選択性を示す。しかしながら、鉄は多様な価数および配位数を取り得ることから、その反応機構は未だ明らかではない。我々はジアリール鉄(II)-TMEDDA 錯体 **D** およびアリール鉄(II)臭化物-TMEDDA 錯体 **F** を単離し、臭化オクチルとの量論的クロスカップリング反応を検討した結果、**D** のみがカップリング生成物を与えることが分かった。また、ラジカルクロック実験より、本反応はアルキルラジカル中間体を経由していることが示唆された。以上の検討から、**Figure 2** に示すように鉄(II)錯体 **D** がハロゲン化アルキルの炭素-ハロゲン結合をラジカル的に切断し、生成したアルキルラジカル(R·)が鉄(III)中間体 **E** とラジカルカップリングするという機構であると考えられる。

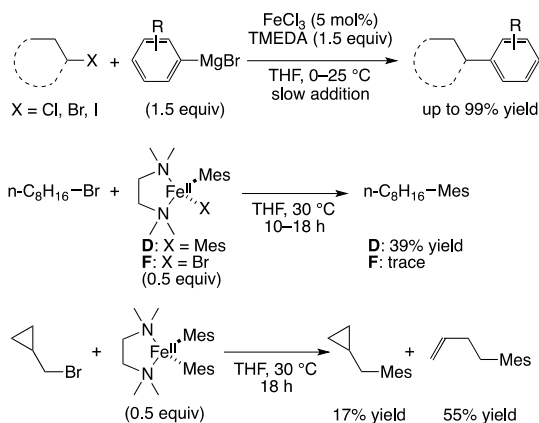
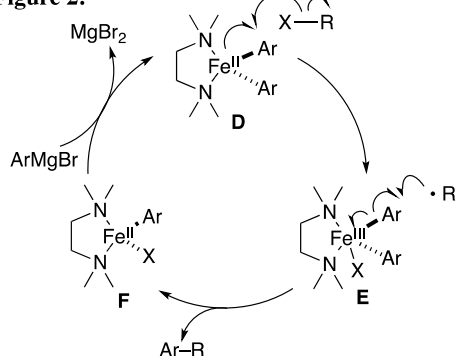
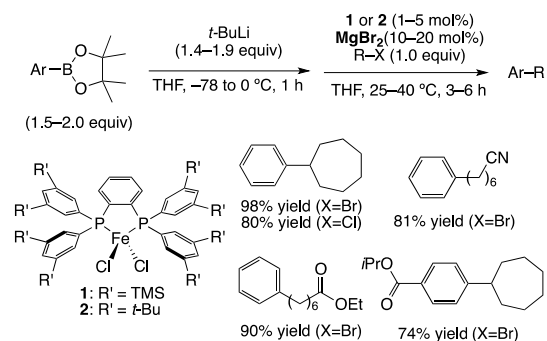


Figure 2.



鉄触媒クロスカップリング反応においては、有機マグネシウム反応剤および有機亜鉛反応剤が求核試剤として有効であるのに対し、官能基共存性に優れ、工業的な頻用される有機ホウ素を用いることはこれまで困難であった。我々は新規に合成した *o*-フェニレンジホスフィン配位子-塩化鉄(II)錯体 **1, 2** と臭化マグネシウムを触媒として用いることにより、アリールボロン酸エステルとハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応が効率的に進行することを見出した。本手法

は高い官能基共存性を有しており、医薬中間体などの合成への応用が期待できる。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

[1] Nickel-Catalyzed Alkenylative Cross-Coupling Reaction of Alkyl Sulfides
Ishizuka, K.; Seike, H.; Hatakeyama, T.;
Nakamura, M.

J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 13117-13119.

(査読有)

[2] Iron-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling of Alkyl Halides

Hatakeyama, T.; Hashimoto, T.; Kondo, Y.;
Fujiwara, Y.; Seike, H.; Takaya, H.;
Tamada, Y.; Ono, T.; Nakamura, M.

J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 10674-10676.

(査読有)

[3] Highly Selective Biaryl Cross-Coupling Reactions between Aryl Halides and Aryl Grignard Reagents: A New Catalyst Combination of *N*-Heterocyclic Carbenes and Iron, Cobalt, and Nickel Fluorides

Hatakeyama, T.; Hashimoto, S.; Ishizuka, K.; Nakamura, M.

J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 11949-11963.

(査読有)

[4] Transition-Metal-Free Electrophilic Amination between Aryl Grignard Reagents and *N*-Chloroamines

Hatakeyama, T.; Yoshimoto, Y.; Sujit, K. G.; Nakamura, M.

Org. Lett. **2010**, *12*, 1516-1519. (査読有)

[5] Iron-Catalyzed Negishi Coupling Toward an Effective Olefin Synthesis

Hatakeyama, T.; Nakagawa, N.; Nakamura, M.

Org. Lett. **2009**, *11*, 4496-4499. (査読有)

[6] Effect of TMEDA on Iron-catalyzed Coupling Reactions of ArylMgX with Alkyl Halides

Noda, D.; Sunada, Y.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nagashima, H.

J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 6078-6079.

(査読有)

[7] Iron-Catalysed Fluoroaromatic Coupling Reactions under Catalytic Modulation with 1,2-Bis(diphenylphosphino)benzene

Hatakeyama, T.; Kondo, Y.; Fujiwara, Y.; Takaya, H.; Ito, S.; Nakamura, E.; Nakamura, M.

Chem. Comm. **2009**, 1216-1218. (査読有)

[学会発表] (計5件)

[1] 反応機構解析に立脚した鉄触媒クロスカップリング反応の精密制御

第1回熊本有機合成化学セミナー, 熊本, 3/5/2011

[2] 鉄触媒クロスカップリング反応の開発と工業利用

SPring-8 重点産業利用課題成果報告会, 東京, 3/2/2011

[3] 鉄触媒クロスカップリング反応の開発と展望

関西 TLO 技術情報クラブ, 京都, 12/1/2010

[4] 鉄触媒クロスカップリング反応の協奏制御

第104回触媒討論会「協奏機能触媒セッション」, 宮崎, 9/30/2009

[5] 鉄族触媒ビアリールカップリングを用いた発光性 π 電子系化合物の開発

九州大学先導物質化学研究所「ユビキタス情報化社会を支える光利用有機・高分子化学」講演会, 福岡, 9/24/2009

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

[1] 名称: アリールアミン類の製造方法

発明者: 中村正治・畠山琢次・曾我真一

権利者: 京都大学・東ソー有機化学株式会社

種類: 特願

番号: 2010-254603

出願年月日: 2010/11/15

国内外の別: 国内

[2] 名称: クロスカップリング反応用触媒、及びこれを用いた芳香族化合物の製造方法

発明者: 中村正治・畠山琢次・藤原優一・

権利者: 京都大学

種類: 特許

番号: W02010001640

取得年月日: 2010/01/07

国内外の別: 国外

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://es.kuicr.kyoto-u.ac.jp/top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

畠山琢次 (HATAKEYAMA TAKUJI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号: 90432319