

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2014

課題番号：26620085

研究課題名(和文)鉄触媒不斉クロスカップリング反応

研究課題名(英文)Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reaction

## 研究代表者

中村 正治(Nakamura, Masaharu)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号：00282723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：現在の触媒的不斉合成技術の中核を担う、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケル、銅のような希少あるいは毒性金属の代替、さらには凌駕する触媒機能を鉄で達成することを自指した。反応機構研究に基づき最適なキラルホスフィン配位子(BenzP<sup>\*</sup>)を見出し、世界初の鉄触媒不斉クロスカップリングで達成した。同反応を用いデキシイブプロフェンやナプロキセンなどの消炎鎮痛剤の不斉合成を行ない、その有用性を示した。

研究成果の概要(英文)：Transition metal catalyzed enantioselective cross-coupling reactions of organic halides with organometallics are powerful tool in asymmetric synthesis of chiral functional organic molecules. In combination with chiral ligands of appropriate choice, palladium and nickel catalysts have proved particularly useful. On the other hand, the most synthetically attractive transition metal, iron, have not yet been utilized as catalyst in the asymmetric cross-coupling reaction despite the remarkable progress of the iron-catalyzed cross-coupling reactions in the last decade. We have developed the first iron-catalyzed asymmetric cross-coupling reactions of  $\alpha$ -haloalkanoates with ArMgBr using a catalytic amount of an iron salt and a chiral bisphosphine ligand, BenzP<sup>\*</sup>, giving the products in high yields with good enantioselectivities. The developed asymmetric coupling offers and practical access to various chiral  $\alpha$ -arylalkanoic acids derivatives, which are of significant pharmaceutical importance.

研究分野：有機化学

キーワード：触媒的不斉合成 炭素-炭素結合生成 クロスカップリング反応 鉄触媒 キラルホスフィン配位子  
医薬品

### 1. 研究開始当初の背景

ニッケルおよびパラジウムを触媒とする不斉クロスカップリング反応は、熊田、玉尾、林らによってその黎明期に精力的に研究がなされた。1980年代には不斉合成手法として実用に供される程のエナンチオ選択性が達成されるに至った。カリフォルニア工科大のFuらは最近、ハロゲン化アルキルを基質としたニッケル触媒不斉クロスカップリング反応を次々と報告し、再び分野の注目を集めている。

鉄という元素の持つ、資源性や生態および環境調和性、経済性は、申請者も含め多くの有機合成化学者の興味を惹き、過去15年余りの間に400報近くの鉄触媒クロスカップリング反応が報告されている。しかしながら、不斉クロスカップリング反応の報告例は未だ皆無である<sup>3</sup>。申請者らは独自の分子設計によって、有機鉄活性種の自己不均化や会合体形成を防ぎ、かつ、反応中心に望みの反応性を付与することが可能なSciOPP配位子を創出し、数々の鉄触媒クロスカップリング反応を開発した<sup>4</sup>。本研究では、その研究過程で得られた知見を活かし、鉄触媒周りに堅牢な不斉場を構築できる不斉配位子を発見あるいは創出できるものと発送し、研究に着手した。

### 2. 研究の目的

本研究では、均一系鉄触媒による高エナンチオ選択的なクロスカップリング反応を実現し、これを光学活性 $\alpha$ アリアルプロピオン酸誘導体の不斉合成に応用し、その有用性を示すことを目指す。現在の触媒的不斉合成技術の中核を担う、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、ニッケル、銅のような希少あるいは毒性金属の代替、さらにはこれらの金属を凌駕する触媒機能を鉄で達成することに挑戦する。有機鉄反応活性種の溶液中での動的な会合挙動と分子構造変化、さらにこれらと連動するスピン状態変化を、適切なキラルホスフィン配位子を発見・創出することで制御し、イブプロフェンに代表される一群の消炎鎮痛剤の不斉合成を、世界初の鉄触媒不斉クロスカップリングで達成する。

### 3. 研究の方法および成果

1年の研究期間内にハロゲン化アルキルと有機金属反応剤との鉄触媒クロスカップリング反応を高エナンチオ選択的に進行させることができる不斉配位子の発見・創出を集中して

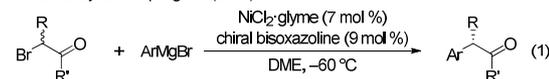
行なった。ラセミ混合物の $\alpha$ ハロプロピオン酸類縁体をハロゲン化アルキル基質として定め、種々芳香族置換基の導入を行う。ラジカル機構で反応が進行すると考えられることから、ラセミ混合体の出発物質を用いて、収率80%以上、エナンチオ選択性90%ee以上を期間内の達成目標とし、反応生成物として80%ee以上、脱保護後に99%ee以上の光学純度で目的生成物を得ることができ、概ね目標を達せることができた。

### 4. 研究成果

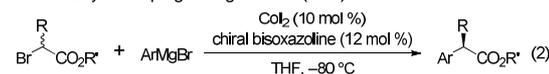
エナンチオ選択的・収束的なクロスカップリング反応は、不斉合成において強力な方法である。すでにニッケルやコバルトを触媒とする不斉クロスカップリング反応は報告されているが、鉄を触媒とする方法は開発されていなかった。今回我々は、 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ と(*R,R*)-BenzP\*を触媒とする $\alpha$ -ハロプロピオン酸エステルと芳香族Grignard反応剤との不斉クロスカップリング反応を開発した。

#### Previous work: Enantioconvergent coupling with aryl Grignard reagents

Nickel-catalyzed coupling: Fu (2010)



Cobalt-catalyzed coupling: Zhong and Bian (2014)



#### This work: Iron-catalyzed enantioconvergent coupling with aryl Grignard reagents

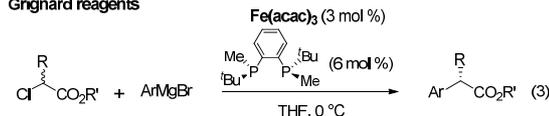


図1 触媒的不斉クロスカップリング反応

反応条件を最適化した結果、触媒として $\text{Fe}(\text{acac})_3$ と(*R,R*)-BenzP\*を、基質として2,3,3-trimethylbutyl (theptyl) 2-chloropropionateを用いた場合に良好な収率・エナンチオ選択性で目的物が得られることを見出した。この最適条件を用いたときの基質の適用範囲を表1に示す。本反応では電子豊富および電子不足のアリアル Grignard 反応剤を用いることができ、2-クロロブタン酸エステルや2-クロロ-4-メチルペンタン酸エステルを基質とした場合にも良好な収率・選択性で目的物が得られた。さらにアルケニル Grignard 反応剤も求核剤として利用可能であり、目的物が52%収率、91:9 er(82%ee)で得られた。

表 1 不斉クロスカップリングの適用範囲

$\text{Fe}(\text{acac})_3$  (3 mol %)  
 $(R,R)\text{-BenzP}^*$  (6 mol %)  
 $\text{ArMgBr}$  (2.0 equiv)  
 slow addition  
 THF, 0 °C

entry	product	yield (%)	er	entry	product	yield (%)	er
1		82	90:10	5		83	91:9
2		92	86:14	6		69	90:10
3		75	87:13	7		72	91:9
4		78	88:12	8		52	91:9

得られたカップリング体は、酸性条件下で容易に脱保護でき、さらにオクチルアミン塩として結晶化することで光学純度の高いカルボン酸を得ることができた。代表的な例としてインド国内で市販されている光学活性非ステロイド系抗炎症鎮痛剤 dexibuprofen の合成の結果を下記スキームに示す。酸による加水分解後、アキラルなアミンとの共結晶を行なうことで、光学的に純粋な生成物が得られた。

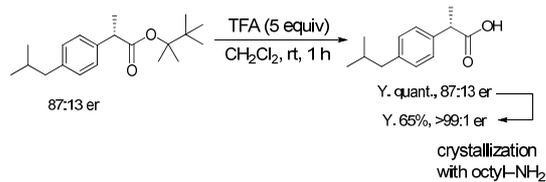


図 2 光学的に純粋な dexibuprofen の合成

末端にオレフィンを持つラジカルプロープ型の求電子剤を用いてクロスカップリング反応を行ったところ、通常のカップリング体が収率 12%、85:15 er で得られるとともに、環化生成物がラセミ体の混合物として 40%収率で得られた。環化生成物が得られていることから本反応はラジカル経路で進行していることが強く示唆される。また、通常のカップリング体でのみ不斉誘起が見られ環化生成物では不斉誘起が見られないことから、鉄触媒によって生成したラジカル中間体は溶媒カゴからいったん抜け出していると推定される。

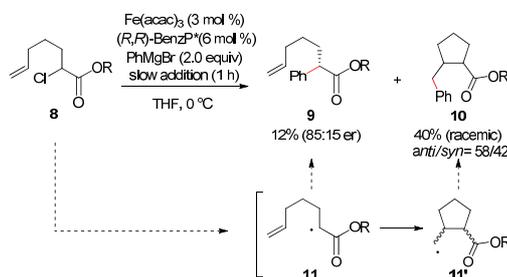


図 3 ラジカルプロープを用いた反応

現在のところ、反応機構は以下のように考えている。系内で生成した II 価の鉄錯体 D が基質からハロゲンを引き抜きアルキルラジカル F と III 価の鉄錯体 E が生成する。このアルキルラジカル F は溶媒カゴから抜け出し新たな鉄錯体 D と反応して目的物を与える (cycle 2)。I 価の鉄錯体 G は III 価錯体 E と均等化反応等を経て II 価の鉄錯体 D が再生するものと考えられる。アルキルラジカル F が溶媒カゴ中で反応する cycle 1 のような反応機構も考えられるが、上述のラジカルプロープ反応の結果と矛盾してしまうため cycle 2 のような反応機構であると考えている。

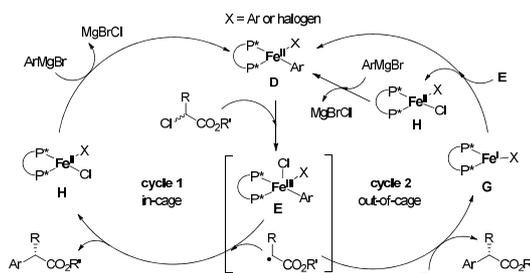


図 4 推定反応機構

不斉合成反応においてクロスカップリング反応は古典的な反応ではあるものの、原料調達の容易さや、収率、選択性の高さから現在でもキラル有機分子の骨格構築法として、その重要性は際立っている。本研究で合成した光学活性  $\alpha$  アリールプロピオン酸はナプロキセンやデキシブプロフェンに代表される一群の非ステロイド性消炎鎮痛剤の基本骨格である。同キラル医薬品群を経済性および生体親和性に優れた鉄を触媒として不斉合成することが可能となった。今後は、工業的な応用展開も期待されよう。学術的には、本研究を通して、これまで不明であった鉄触媒のクロスカップリング反応の詳細が見えてきた、新たな反応開発指針を提供することが出来たものと考えている。

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 1 件)

Masayoshi Jin, Laksmikanta Adak, and Masaharu NAKAMURA, “Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions of  $\alpha$ -Chloroesters with Aryl Grignard Reagents” *J. Am. Chem. Soc.* (査読有) **2015**, *137*, 7128–7134  
DOI: 10.1021/jacs.5b02277

〔学会発表〕(計 4 件)

Laksmikanta Adak, Masayoshi Jin and Masaharu NAKAMURA “Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions of Racemic  $\alpha$ -Haloesters” 8th CaRLa Winter School 2015 , 2015年3月7日–13日, Germany

ADAK, Laksmikanta; JIN, Masayoshi; NAKAMURA, Masaharu “Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions of Racemic  $\alpha$ -Haloesters” 日本化学会第95春季年会 , 2015年3月26–29日 千葉  
中村正治 「鉄触媒精密カップリング反応」日本化学会第95春季年会 (2015年3月26–29日 千葉

Masayoshi Jin, Laksmikanta Adak, and Masaharu NAKAMURA “Iron-Catalyzed Enantioselective Cross-Coupling Reactions of Racemic  $\alpha$ -Haloesters” IUPAC International Symposium, Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS) 18 , 2015年6月28日–7月2日 , Spain (予定)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

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

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中村正治 (NAKAMURA, Masaharu)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号 : 00282723