

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25288046

研究課題名(和文) 遷移金属触媒を用いない有機金属化合物のクロスカップリング反応

研究課題名(英文) Transition Metal-Free Cross-Coupling Reactions of Organometallic Compounds

研究代表者

白川 英二 (Shirakawa, Eiji)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号：70273472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,900,000円

研究成果の概要(和文)：有機金属化合物とハロゲン化アリールのクロスカップリング反応には、従来遷移金属触媒の利用が必要不可欠と考えられていたが、我々は1電子を触媒とすることで、遷移金属触媒を用いることなく、以下の有機金属化合物(一部は異なる)をハロゲン化アリールとカップリングさせることに成功した：(1)アリール Grignard 反応剤、(2)アリール亜鉛反応剤、(3)アルキル亜鉛化合物、(4)アルキニル亜鉛化合物、(5)アリールボロン酸誘導体、(6)マグネシウムジアリールアミド、(7)ベンゼン誘導体。

研究成果の概要(英文)：In order to promote the cross-coupling reaction of organometallic compounds with aryl halides, the aid of transition metal catalysis has been considered to be indispensable. By utilizing a single electron as a catalyst, we have developed the transition metal-free cross-coupling reactions of aryl halides with organometallic compounds such as arylmagnesium, arylzinc, alkylzinc, alkynylzinc and arylboron reagents, as well as magnesium diarylamides and benzene derivatives.

研究分野：有機合成化学

キーワード：クロスカップリング反応

## 1. 研究開始当初の背景

2010年ノーベル化学賞の対象となった「パラジウム触媒によるカップリング反応」を始めとする、遷移金属触媒を用いるクロスカップリング反応は、直截的に作ることが困難であった  $C(sp^2)-C(sp^2)$  結合の一般性の高い形成法として、他に代え難いものになっていた。一方、我々は、アリール Grignard 反応剤とハロゲン化アリールのクロスカップリング反応において、それまで必要不可欠と考えられていた遷移金属触媒が必ずしも必要ではなく、アリール Grignard 反応剤に由来する電子一つが触媒として働くことを研究開始前に見つけていた。この反応は、希少で存在量の限られる遷移金属触媒を用いなくてもよいということに加えて、しばしば容易ではない反応混合物からの遷移金属触媒の除去の必要がないという点で、従来のクロスカップリング反応に比べて優れていたが、官能基選択性や基質の適用範囲が充分ではないという問題点があった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、有機金属化合物とハロゲン化アリールの間のクロスカップリング反応を、従来必要不可欠であった遷移金属触媒の助けを借りずに実現することであった。この研究は、我々が既に見つけていた、1電子移動機構を利用したアリール Grignard 反応剤とヨウ化アリールのクロスカップリング反応を基としたが(1.で述べた反応)、これを大きく発展させるものであり、幅広い基質に適用可能なクロスカップリング反応系の構築を目指した。具体的には、マグネシウム・亜鉛・ホウ素などを含むアリール金属・アルキル金属・アルキニル金属などを、ハロゲン化アリール・ハロゲン化アルケニルとカップリングさせる反応系の開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

反応に用いる Grignard 反応剤・有機亜鉛反応剤・有機ボロン酸誘導体などは、1)有機ハロゲン化物とマグネシウム・亜鉛の直接反応、2)他の有機金属化合物とハロゲン化亜鉛・ホウ酸エステルのトランスメタル化によって調製した。ハロゲン化アリールは、基本的には購入したものをそのまま使用したが、ハロゲン化ヘテロアリールなど、一部は合成したものをを用いた。ハロゲン化アルケニルについては、基本的には自ら調製したものを利用した。これらを、トルエン・THFなど一般的によく利用される有機溶媒中で反応させた。必要があれば、塩化リチウムなどの安価で入手容易なものを添加剤として用いた。

## 4. 研究成果

(1)アリール Grignard 反応剤とハロゲン化アリールのカップリング反応

アリール Grignard 反応剤が遷移金属の助けを借りずにハロゲン化アリールおよびアルケニルとカップリングを起こすことを既に報告していた。この種の有機金属化合物を用いるクロスカップリング反応が、遷移金属触媒なしで進行することを示した初めての例である。その際に採用していた、少量の THF 存在下トルエン中で反応させるという条件では、ハロゲン化アリールの適用範囲が臭化物に限られていたが、今回、塩化リチウムを加えることによって、アリール Grignard 反応剤の反応性が向上し、臭化アリールでも反応が進行することを明らかにした。さらに、THF の量も増やすことが可能であることも判った。クロスカップリング反応に先立って、THF 中で調製したアリール Grignard 反応剤から溶媒を留去する必要がなく、より実用的な反応系になったと言える。

## (2)アリール亜鉛反応剤とハロゲン化アリールのカップリング反応

アリール亜鉛化合物も遷移金属の助けを借りずにハロゲン化アリールやアルケニルとクロスカップリングを起こすことも明らかにした。(1)の反応と同様に塩化リチウムの添加が効果的であった。アリール亜鉛化合物は対応する Grignard 反応剤よりも求核性が低いので、エステルやシアノ基のような求電子性官能基をもつアリール亜鉛化合物やハロゲン化アリールも反応に用いることができ、Grignard クロスカップリングよりも基質の適用範囲の広いカップリング系となった。

## (3)アルキル亜鉛反応剤とハロゲン化アリールのカップリング反応

アリール金属以外の有機金属化合物が遷移金属触媒を用いないクロスカップリング反応に利用できることを初めて明らかにした。ヨウ化アルキルと亜鉛の直接反応で調製したアルキル亜鉛反応剤よりも、アルキルリチウムとヨウ化亜鉛のトランスメタル化によって調製したもののほうが高い反応性をもつことが判った。さらに、(1)や(2)の反応で塩化リチウムの添加が効果的であったとは異なり、ここではヨウ化リチウムがより効果的であることを明らかにした。このクロスカップリング反応には、様々なヨウ化アルキルを出発原料として用いて、*tert*-ブチルリチウムとのハロゲン-リチウム交換・ヨウ化亜鉛とのトランスメタル化を経て調製したアルキル亜鉛反応剤を用いることができる。亜鉛反応剤ならではの官能基寛容性も備えている。

## (4)アルキニル亜鉛反応剤とハロゲン化アリールのカップリング反応

アリール金属・アルキル金属に続いて、アルキニル金属も遷移金属触媒を用いないクロスカップリング反応に利用できるこ

とを明らかにした。末端アルキンとハロゲン化アリールをジエチル亜鉛存在下で加熱混合するだけでカップリング体であるアルキニルアレーンが得られることが判った。アルキニル亜鉛種を予め調製する必要がない実用的な反応と言える。やはり、亜鉛反応剤ならではの官能基寛容性も備えている。

(5) 亜鉛化合物を活性化剤として用いるアリールボロン酸誘導体とハロゲン化アリールのカップリング反応

アリールボロン酸、あるいは、それを脱水縮合させることで容易に調製できるアリールボロキシンをアリール求核剤前駆体として用いて、これに適切な亜鉛化合物を作用させハロゲン化アリールと反応させることで、ビアリール誘導体を得られるという反応を開発した。入手容易なアリールボロン酸を用いて、簡便にクロスカップリング反応を進行させることができる画期的な反応と言える。

(6) Grignard 反応剤を活性化剤として用いるジアリールアミンとハロゲン化アリールのカップリング反応

ジアリールアミンと Grignard 反応剤から系中で調製するマグネシウムアミドがハロゲン化アリールとカップリングし、トリアリールアミンが得られることを明らかにした。1 電子触媒クロスカップリング反応系にヘテロ原子求核剤を導入した最初の例である。マグネシウム以外の金属アミドではカップリング反応は進行しない。

(7) ハロゲン化アリールとベンゼンのカップリング反応

1 電子触媒による有機金属化合物のクロスカップリング反応ではないが、これを見つかるきっかけとなった反応として、我々は、ナトリウム *tert*-ブトキシドと 1,10-フェナントロリンを用いるハロゲン化アリールとベンゼンのカップリング反応を報告していた。ここでも 1 電子が触媒として働いているが、反応を進行させるには 155 °C という高温が必要であった。この反応系に少量の次亜塩素酸 *tert*-ブチルをメチルラジカル源として加えると反応温度を 60 °C に下げることができることを明らかにした。

## 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 5 件)

- ① Single-Electron-Transfer-Induced Coupling of Alkylzinc Reagents with Aryl Iodides. Okura, K.; Shirakawa, E. *Eur. J. Org. Chem.*, in press, 査読有, DOI: 10.1002/ejoc.201600367.
- ② An Improved Procedure for the Single Electron Transfer-Induced Grignard

Cross-Coupling Reaction. Shirakawa, E.; Okura, K.; Uchiyama, N.; Murakami, T.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 922–924, 査読有, DOI: 10.1246/cl.140155.

- ③ Single-Electron-Transfer-Induced Coupling of Arylzinc Reagents with Aryl and Alkenyl Halides. Shirakawa, E.; Tamakuni, F.; Kusano, E.; Uchiyama, N.; Konagaya, W.; Watabe, R.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 521–525, 査読有, DOI: 10.1002/anie.201308200.
- ④ Single Electron Transfer-Induced Cross-Coupling Reaction of Alkenyl Halides with Aryl Grignard Reagents. Shirakawa, E.; Watabe, R.; Murakami, T.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5219–5221, 査読有, DOI: 10.1039/c3cc41923a.
- ⑤ 電子一つを触媒とするハロゲン化アリールのカップリング反応, 白川英二 有合化, **2013**, *71*, 526–534, 査読有, DOI: <http://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaiishi.71.526>.

[学会発表] (計 17 件)

- ① 寺西剛志, 大倉圭翔, 白川英二, 亜鉛反応剤を活性化剤として用いるアリールホウ素化合物とハロゲン化アリールの 1 電子移動機構によるカップリング反応, 日本化学会第 96 春季年会, 2016 年 3 月 24 日~27 日, 同志社大学 (京都府・京田辺市).
- ② 白川英二, 遷移金属触媒を用いないハロゲン化アリールのカップリング反応, 近畿化学協会有機金属部会「第 4 回例会」, 2016 年 1 月 18 日, 大阪科学技術センター (大阪府・大阪市).
- ③ K. Okura, E. Shirakawa, Single Electron Transfer-Induced Coupling of Alkylzinc Reagents with Aryl Halides, Pacificchem 2015, 2015 年 12 月 15 日~20 日, Honolulu (米国).
- ④ K. Okura, E. Shirakawa, Single Electron Transfer-Induced Coupling of Alkylzincs with Aryl Halides, IKCOC-13, 2015 年 11 月 9 日~13 日, リーガロイヤル京都 (京都府・京都市).
- ⑤ 大倉圭翔, 川嶋仁美, 西田直矢, 玉川史子, 白川英二, 1 電子移動機構によるアルキニル亜鉛とヨウ化アリールのカップリング反応, 第 5 回 CSJ 化学フェスタ, 2015 年 10 月 13 日~15 日, タワーホール船堀 (東京都・江戸川区).
- ⑥ 大倉圭翔, 吉田悠人, 白川英二, ジエチル亜鉛を活性化剤として用いるアリールボロン酸とヨウ化アリールの 1 電子移動機構によるカップリング反応, 第 35 回有機合成若手セミナー, 2015 年 8 月 1 日, 京都府立大学 (京都府・京都市).

- ⑦ 大倉圭翔, 白川英二, アルキルリチウムからのトランスメタル化によって調製したアルキル亜鉛反応剤とハロゲン化アリールの 1 電子移動機構によるカップリング反応, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日~29 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市).
- ⑧ 桐山和也, 白川英二, 次亜塩素酸 *tert*-ブチルおよび *tert*-ブトキシドを開始剤および促進剤として用いるヨウ化アリールとアレーンのカップリング反応, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日~29 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市).
- ⑨ 川嶋仁美, 大倉圭翔, 西田直矢, 玉國史子, 白川英二, 1 電子移動機構によるアルキニル亜鉛種とヨウ化アリールのカップリング反応, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日~29 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市).
- ⑩ 吉田悠人, 大倉圭翔, 白川英二, ジエチル亜鉛を活性化剤として用いるアリールボロン酸とヨウ化アリールの 1 電子移動機構によるカップリング反応, 日本化学会第 95 春季年会, 2015 年 3 月 26 日~29 日, 日本大学理工学部船橋キャンパス (千葉県・船橋市).
- ⑪ K. Okura, E. Shirakawa, Single Electron Transfer-Induced Coupling of Alkylzinc Halides with Aryl Halides, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 2014 年 7 月 13 日~18 日, ロイトン札幌 (北海道・札幌市).
- ⑫ K. Kiriyama, E. Shirakawa, Single Electron Transfer-Induced Coupling of Aryl Iodides with Magnesium Diarylamides, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, 2014 年 7 月 13 日~18 日, ロイトン札幌 (北海道・札幌市).
- ⑬ 白川英二, 大倉圭翔, 内山七瀬, 村上卓也, 林 民生, 塩化リチウムを活性化剤として用いる 1 電子移動機構によるアリール Grignard 反応剤と臭化アリールのカップリング反応, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月 27 日~30 日, 名古屋大学 (愛知県・名古屋市).
- ⑭ 大倉圭翔, 白川英二, 1 電子移動機構によるアルキル亜鉛反応剤とハロゲン化アリールのカップリング反応, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月 27 日~30 日, 名古屋大学 (愛知県・名古屋市).
- ⑮ 桐山和也, 白川英二, 1 電子移動機構によるアミンとハロゲン化アリールのカップリング反応, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月 27 日~30 日, 名古屋大学 (愛知県・名古屋市).
- ⑯ 白川英二, 遷移金属触媒を用いないクロスカップリング反応, 第 28 回農薬デザイ

ン研究会, 2013 年 11 月 8 日, メルパルク京都 (京都府・京都市).

- ⑰ 玉國史子, 白川英二, 草野祐仁, 内山七瀬, 小長谷 亘, 渡部 遼, 林 民生, 1 電子移動機構を利用したアリール亜鉛反応剤とハロゲン化アリールのカップリング反応, 第 60 回有機金属化学討論会, 2013 年 9 月 12 日~14 日, 学習院大学 (東京都・豊島区).

[その他]

ホームページ等

<http://www.kg-applchem.jp/shirakawa/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

白川 英二 (Shirakawa, Eiji)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号 : 70273472