

空気に安定な鉄塩錯体を用いた クロスカップリング反応

横浜国立大学 大学院工学研究院
機能の創生部門
教授 山口 佳隆

2019年6月20日



The Nobel Prize in Chemistry 2010

“for palladium-catalyzed cross couplings
in organic synthesis”

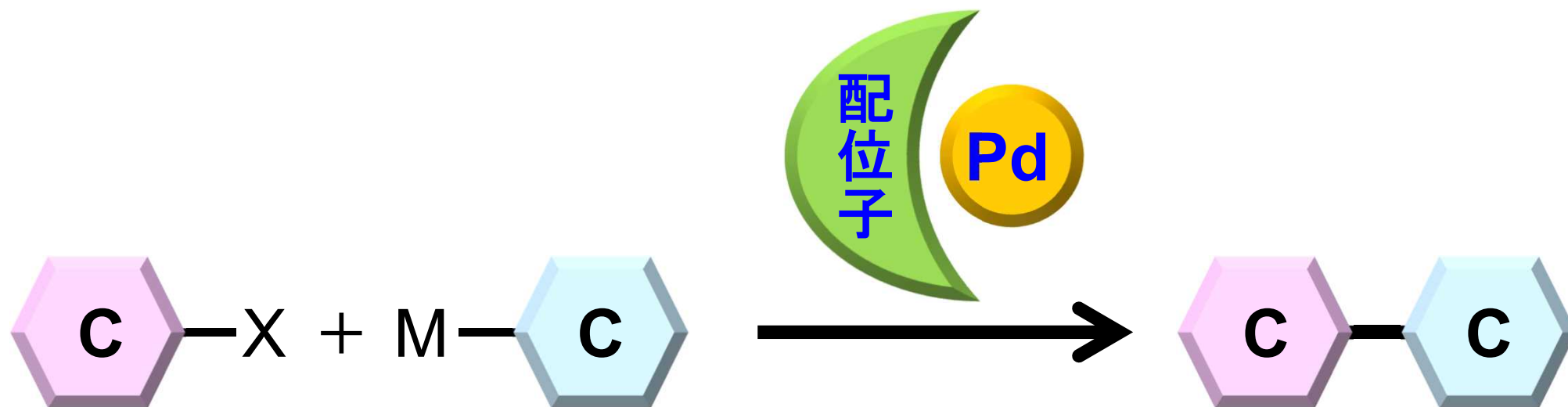
有機合成におけるパラジウム触媒クロスカップリング反応

Richard F. Heck 先生 (米 デラウェア大学)

根岸 英一 先生 (米 パデュー大学)

鈴木 章 先生 (北海道大学)

パラジウム触媒クロスカップリング反応とは



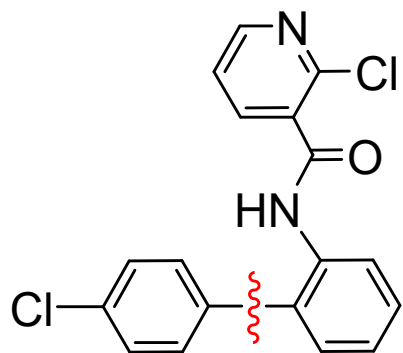
求電子試薬
(有機ハロゲン化物)
X = Cl, Br, I, etc.

求核試薬
(有機金属化合物)
M = Mg, Zn, B, Si, Sn

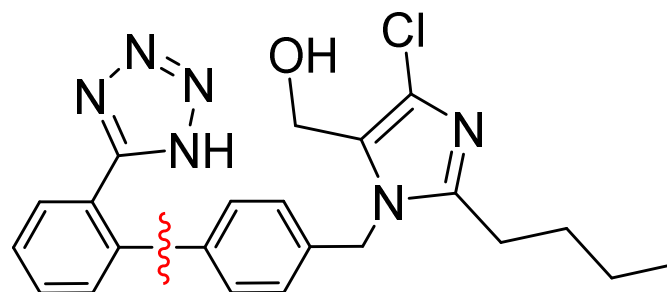
炭素-炭素結合形成
(ビアリール化合物など)

クロスカップリング反応は炭素-炭素結合形成反応に極めて重要
有機ファイン製品や機能材料の合成に不可欠な技術

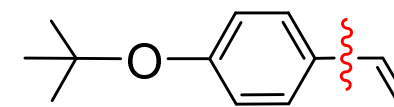
クロスカップリング反応を利用して製造されている 有機ファイン製品の例



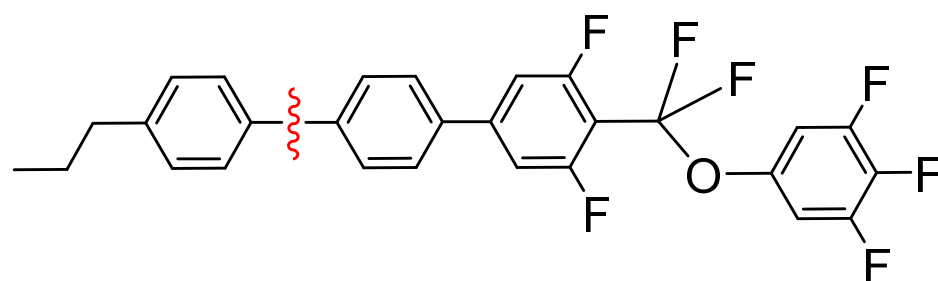
農薬（殺菌剤）
ボスカリド



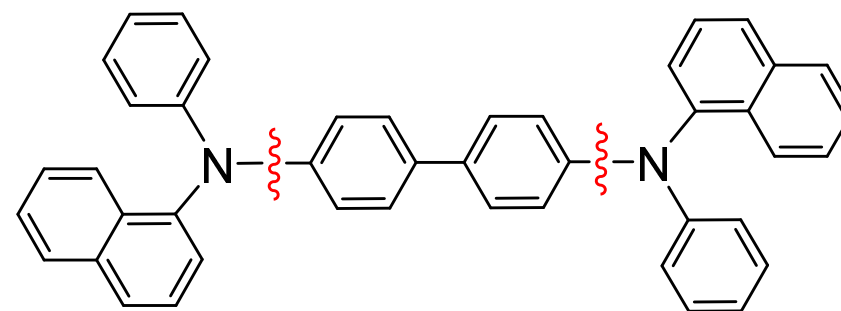
医薬品（血圧降下剤）
ロサルタン



レジストモノマー

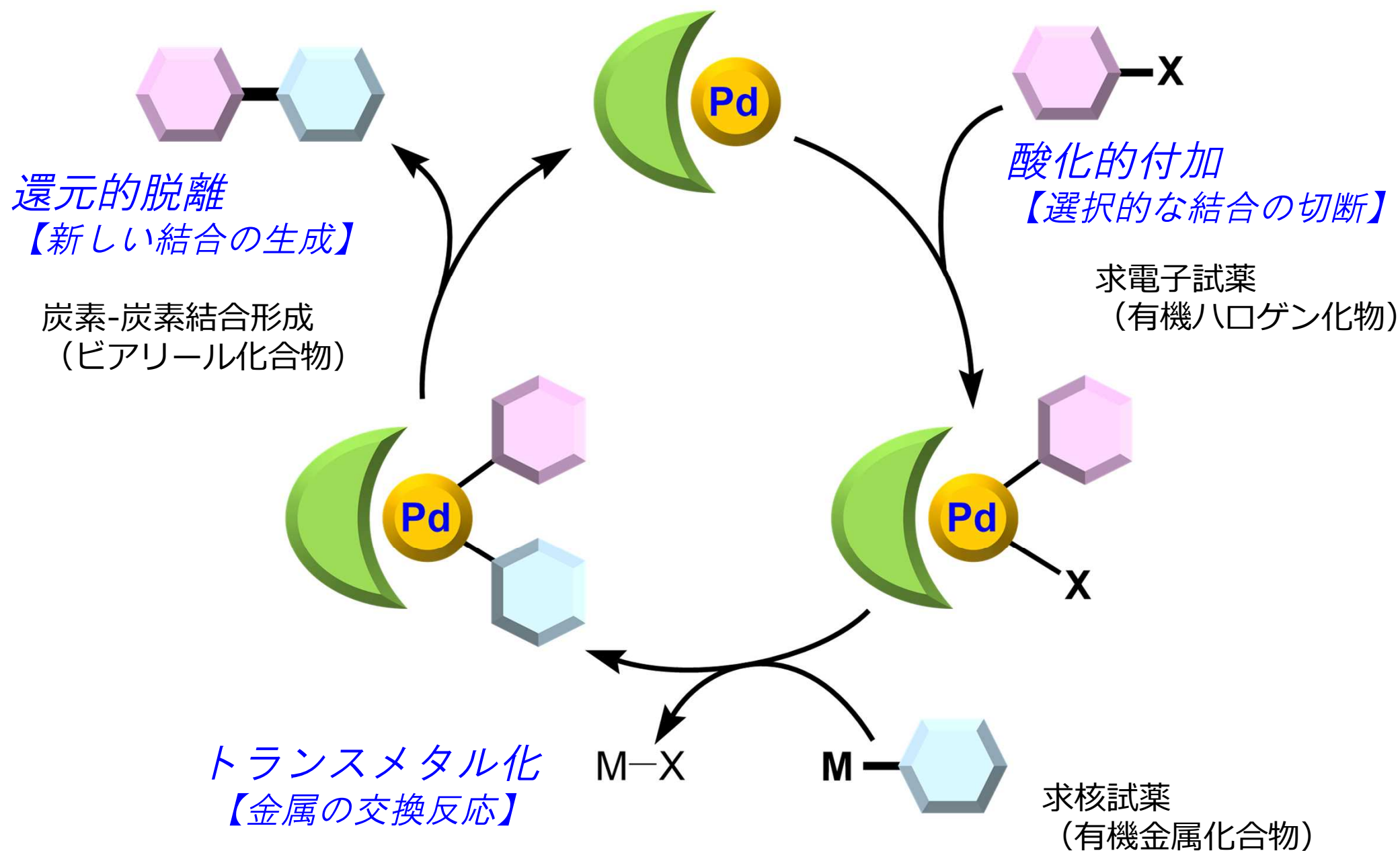


液晶材料



有機EL材料

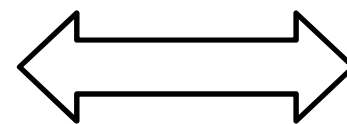
従来技術：パラジウム触媒クロスカップリング反応



金属錯体とは

錯

まじること「錯綜・交错」
みだれること「錯誤・錯乱」



『象眼』

象眼：異なる材料を組み合わせて新しい美しさを求める技術のこと

齋藤一夫，新しい錯体の化学，大日本図書，1986.

錯体化学は

『金属元素（無機化学）と有機物からなる配位子（有機化学）を組み合わせて，新しい美しさや優れた機能を発現する』学問

錯体：Complex

錯体化学 = 配位化学：Coordination Chemistry

⇒ 配位子という『衣服』を着た金属化合物

いい衣服（配位子）を着させてあげることが大事



従来技術の問題点（1）：パラジウム触媒

① パラジウム

パラジウムは希少金属元素であり高価である
継続的な入手・利用の問題がある

配位子（リン配位子）

用いるホスフィン配位子が高価である
酸素に対して不安定である（酸化による分解）

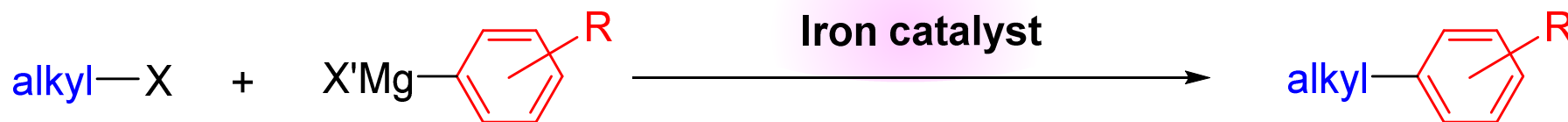
② 反応基質（求電子試薬）

汎用性の高い塩化物原料が不活性である

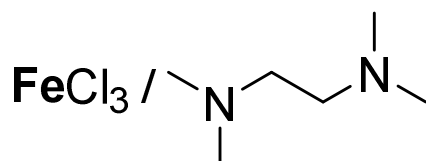
③ 製品中からの触媒（配位子）の完全除去が困難である

パラジウム触媒から鉄触媒へ

- 鉄は最も存在量の多い遷移金属元素であり、究極の安価触媒となりうる。
- 医薬品中の許容濃度が緩く、安全性の高い金属元素である。
- 製品中からの完全除去が容易である。

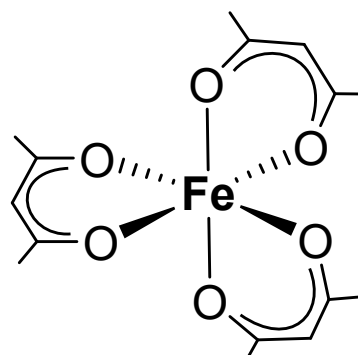


alkyl = 1°, 2°, 3°-alkyl
X = I, Br, Cl, etc.



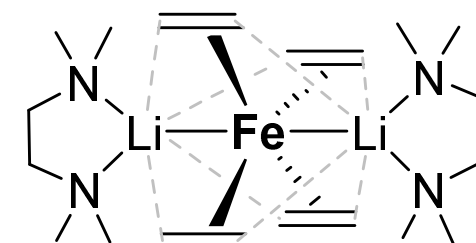
FeCl₃ / TMEDA

Nakamura, M.; Nakamura, E. et al.
J. Am. Chem. Soc. **2004**, *126*, 3686.



Fe(acac)₃

Nagano, T.; Hayashi, T.
Org. Lett. **2004**, *6*, 1297.



[Li(tmeda)]₂[Fe(C₂H₄)₄]

Martin, R.; Fürstner, A.
Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 3955.

従来技術の問題点（2）：鉄触媒

汎用的な鉄の触媒源として、3価の FeCl_3 や $\text{Fe}(\text{acac})_3$ が用いられるが、 FeCl_3 は高い吸湿性を示すため取り扱いには注意が必要である。

添加剤または配位子として、アミンやホスフィンなどが必要である。

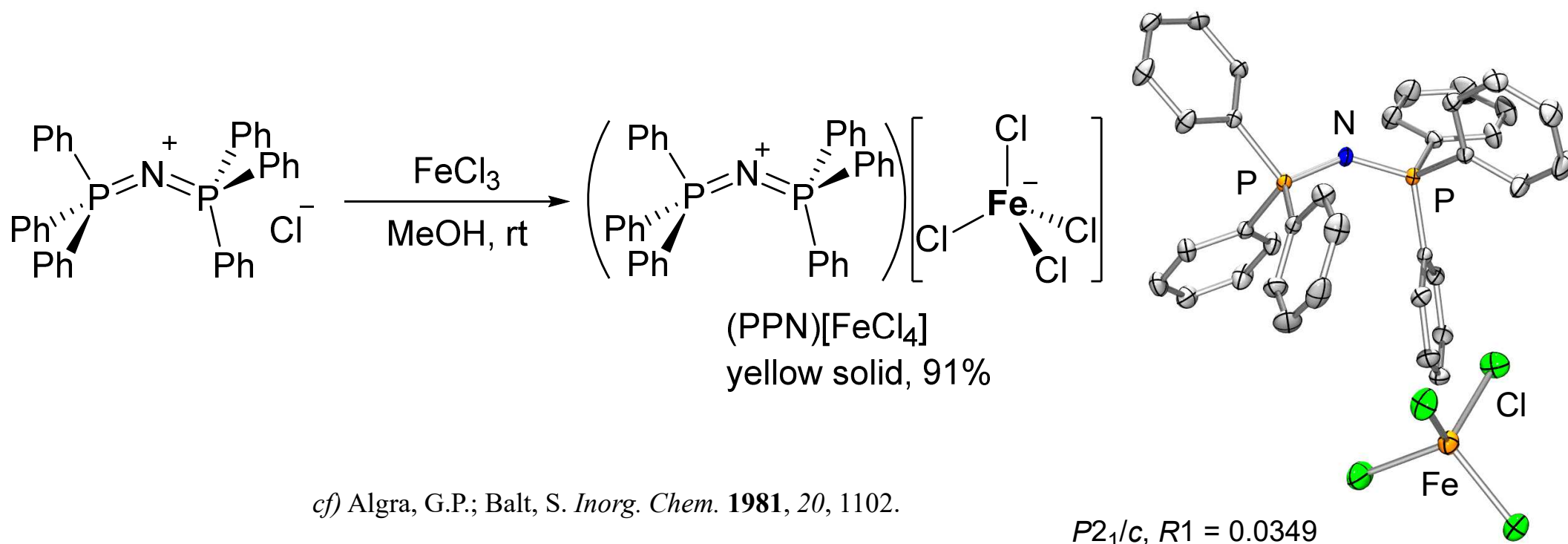
生成物を高い収率で得るためには、反応条件等を精密にコントロールする必要がある。

高い触媒活性を示す一方で、酸素や湿気に対して不安定な鉄錯体がある。

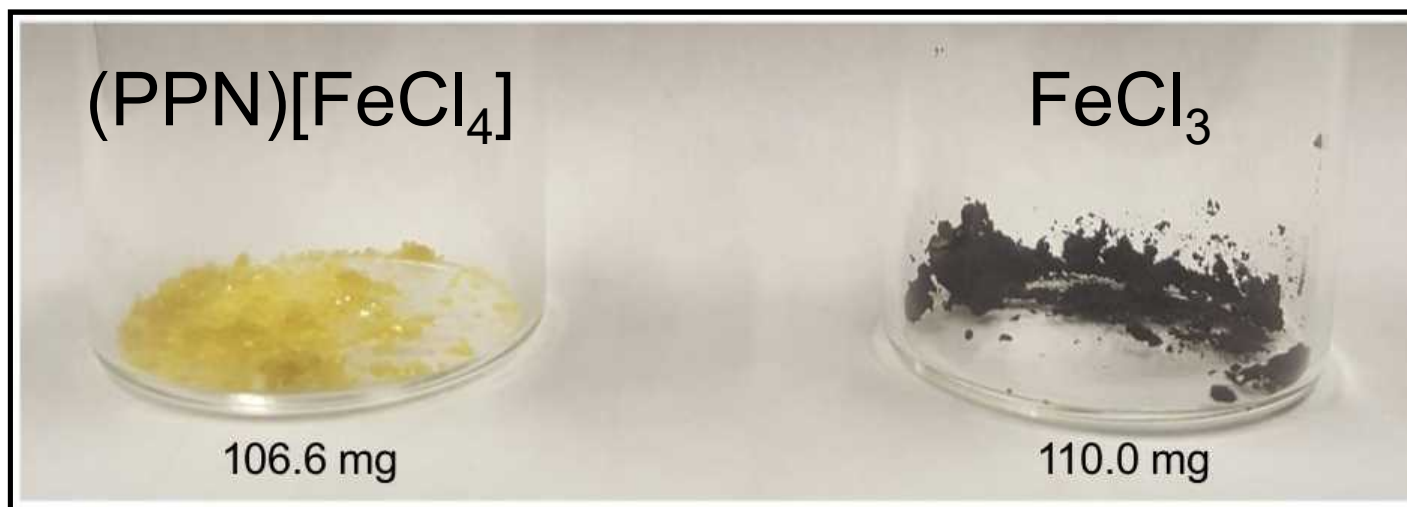
新技術の特長：空気に安定な鉄塩錯体触媒

3価塩化鉄とオニウム塩から容易に合成することができる鉄塩錯体は、空気中で安定に取り扱うことが可能であり、クロスカップリング反応の触媒として機能する。

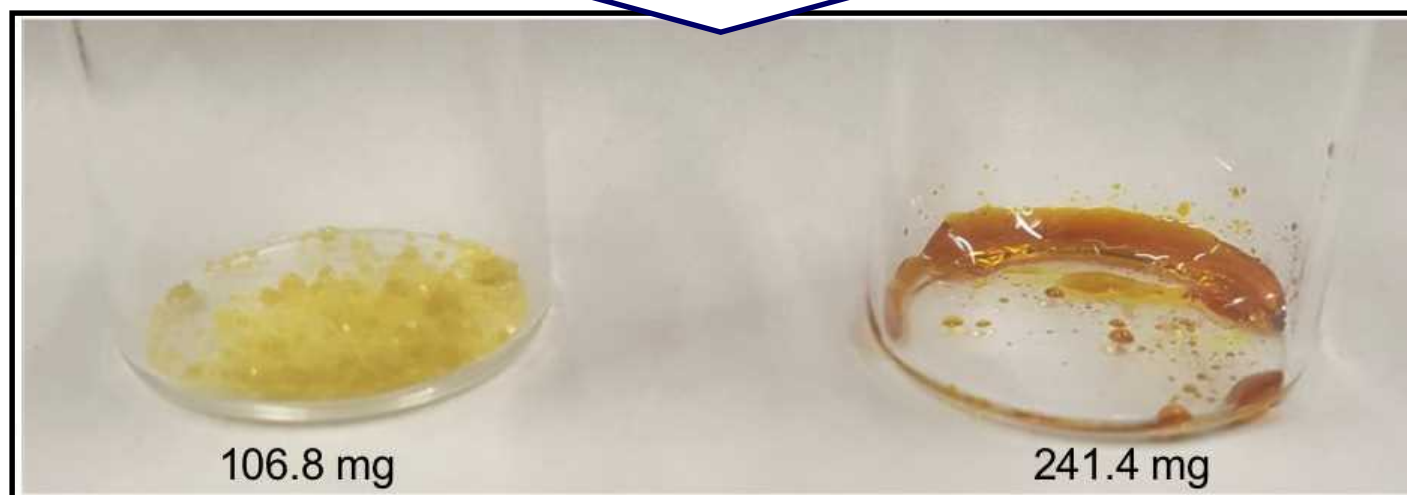
鉄塩錯体 (PPN)[FeCl₄] の合成と単結晶構造解析



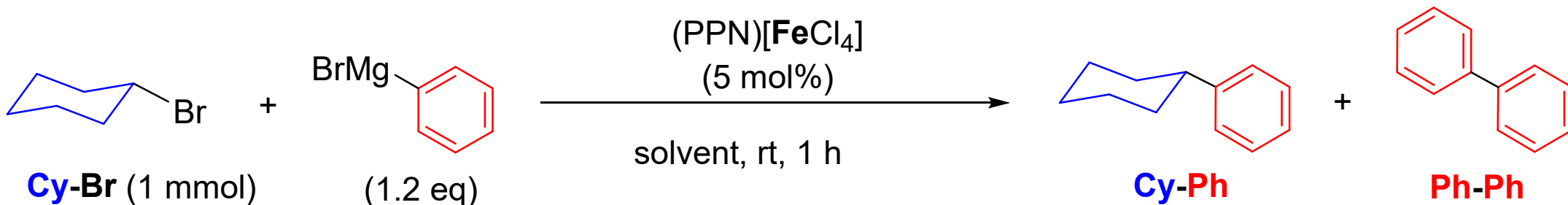
空気に安定な鉄塩錯体：吸湿性の検討



空气中
24時間後



鉄塩クロスカップリング (1) 反応溶媒の検討



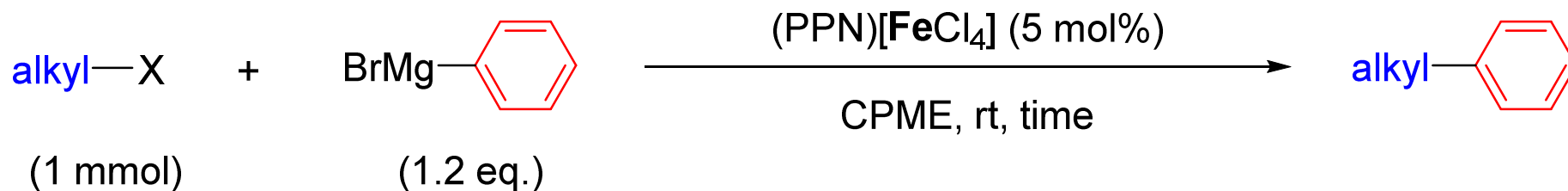
entry	solvent	Cy-Ph (%)	Ph-Ph (%)	unreacted Cy-Br (%)
1	Et ₂ O	58	25	12
2	THF	26	36	33
3	DME	34	38	38
4	MTBE	28	22	56
5	CPME	94	10	2

The yields were determined by GLC analysis using undecane as an internal standard.

DME = 1,2-dimethoxyethane, MTBE = *t*-butyl methyl ether, CPME = cyclopentyl methyl ether

用いる溶媒は反応性に大きな影響を与えた

鉄塩クロスカップリング (2) 求電子試薬の検討



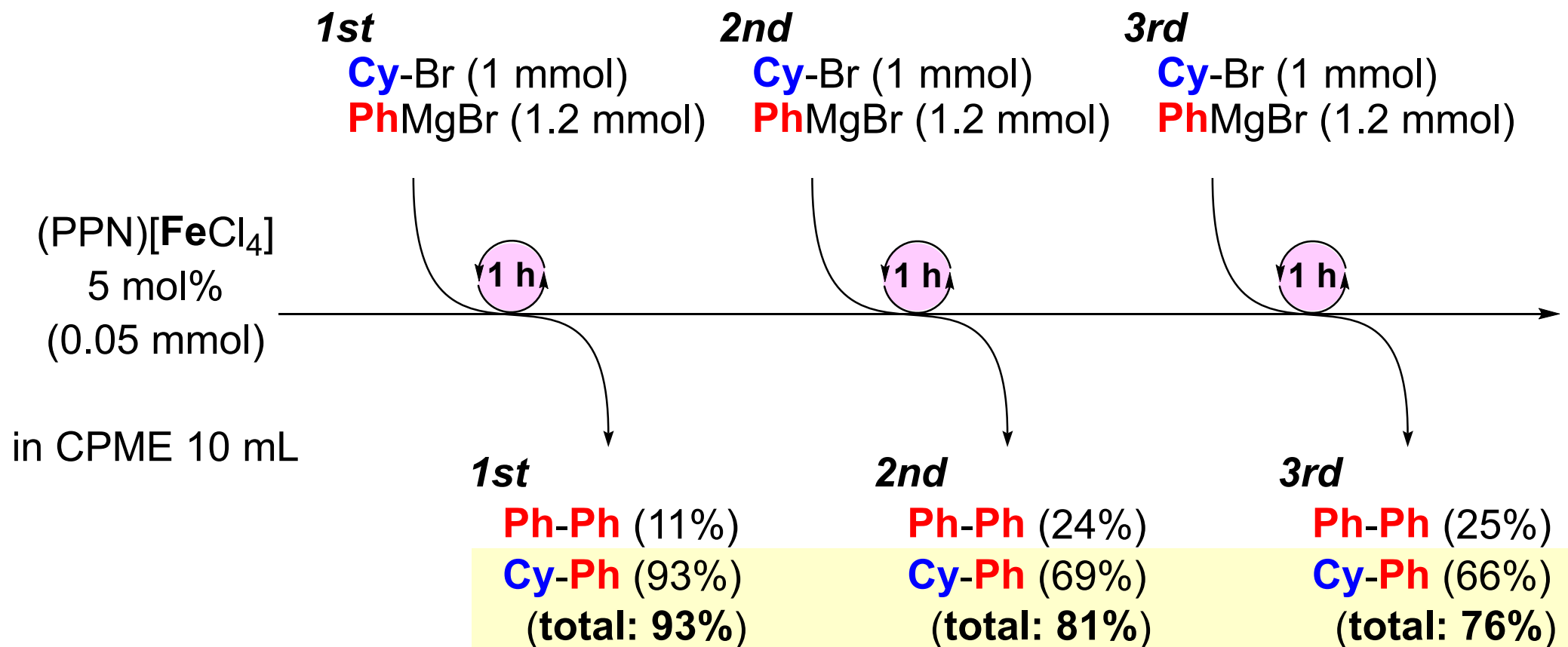
entry	alkyl-X	alkyl-Ph	time (h)	yield (%) ^a
1			1	94 (X = Br) ^b
2			1	68 (X = I) ^b
3			1	38 (X = Cl) ^b
4			24	81 (X = Br)
5			24	53 (X = I)
6			24	26 (X = Cl)

^a Isolated yield.

^b The yield was determined by GLC analysis using undecane as an internal standard.

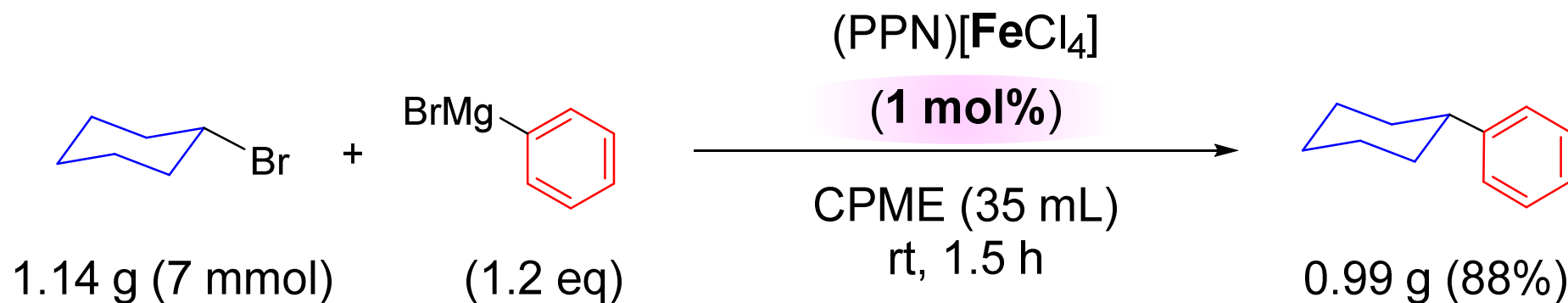
臭化物は良好な反応性を示した

鉄塩クロスカップリング (3) 連続添加反応の検討



連続添加反応を可能にする長寿命な触媒系である

鉄塩クロスカップリング (4) グラムスケール反応



グラムスケール反応にも適用可能な触媒である

鉄塩クロスカップリング反応のまとめ

- 簡便な手法により炭素－炭素結合生成反応が実現できる。
- 酸素や湿気に対して極めて安定な鉄塩錯体触媒である。
- 配位子等の添加剤を必要としないシンプルな触媒系である。
- 長寿命な触媒であり，グラムスケールにも適用できる。

想定される用途

炭素－炭素結合形成による有用な有機化合物の合成

- 医薬品中間体，農薬中間体の合成触媒としての利用
- 有機電子材料等の合成触媒としての利用
- その他，高機能有機化合物の安価で簡便な合成手段を提供する，他

実用化に向けた課題

求電子試薬として、第2級臭化物を用いることが可能なところまで開発できた。今後、第2級塩化物や芳香族化合物を用いた反応を実現できれば、更なる優位性を示すことができる。

求核試薬としてマグネシウム反応剤（Grignard試薬）を用いたカップリング反応を開発した。今後、亜鉛反応剤やホウ素反応剤等を用いることができれば、官能基許容性などの観点から更なる優位性を示すことができる。

上記の課題を満足する反応を開発するためには、鉄塩錯体の改良が必要である。

企業への期待

- 炭素－炭素結合を構築することによる新たな有機化合物合成のニーズをお持ちの企業との共同研究を希望します。
(医薬・農薬中間体, 有機電子材料, 等の合成)
- 精密有機化合物の安価で簡便な, 画期的合成手段をお探しの企業との共同研究を希望します。
- 金属錯体触媒を利活用, 開発されている企業との共同研究を希望します。

本技術に関する知的財産権

発明の名称：クロスカップリング体の製造方法
及びテトラハロゲン鉄塩

出願番号：特願2017-114017

公開番号：特開2018-203697

出願人：国立大学法人横浜国立大学

発明者：山口佳隆，橋本徹

お問い合わせ先

横浜国立大学

産学官連携推進部門 知的財産支援室

知的財産マネージャー 向（むこう）弘明

TEL : 045-339-4452

FAX : 045-339-4457

E-mail : muko-hiroaki-vx@ynu.ac.jp