

有機溶液フロー反応・計測システムを利用した  
in situ XAFS 測定による鉄触媒カップリング反応機構解析  
Mechanistic Study on Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reaction  
by in situ XAFS Measurement Using  
Solution Phase Flow Reaction and Measurement System

磯崎 勝弘<sup>a,b</sup>, 岩本 貴寛<sup>a,b,c</sup>, 仲嶋 翔<sup>a,b</sup>, 吉田 亮太<sup>a,b</sup>, 縣 亮介<sup>a,b</sup>,  
石橋 幸典<sup>a,b</sup>, 本間 徹生<sup>d</sup>, 高垣 昌史<sup>d</sup>, 高谷 光<sup>a,b</sup>, 中村 正治<sup>a,b</sup>

Katsuhiko Isozaki<sup>a,b</sup>, Takahiro Iwamoto<sup>a,b,c</sup>, Sho Nakajima<sup>a,b</sup>, Ryota Yoshida<sup>a,b</sup>, Ryosuke Agata<sup>a,b</sup>,  
Kosuke Ishibashi<sup>a,b</sup>, Tetsuo Honma<sup>d</sup>, Masafumi Takagaki<sup>d</sup>, Hikaru Takaya<sup>a,b</sup>, Masaharu Nakamura<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> 京都大学化学研究所附属元素科学国際研究センター,

<sup>b</sup> 京都大学大学院工学研究科物質エネルギー化学専攻,

<sup>c</sup> JST CREST, <sup>d</sup>(公財)高輝度光科学研究センター

<sup>a</sup>International Research Center for Elements Science, Institute for Chemical Research, Kyoto University,

<sup>b</sup>Department of Energy and Hydrocarbon Chemistry, Graduate School of Engineering, Kyoto University,

<sup>c</sup>JST CREST, <sup>d</sup>JASRI

我々は最近、鉄触媒を用いることでハロゲン化アリールとアルキルマグネシウム反応剤(グリニャール反応剤)のクロスカップリング反応が効率良く進行することを見出した。本反応はこれまでに報告された他の遷移金属触媒では反応性を示さなかった基質にも適用可能であり、広範な有機化合物の骨格構築反応として有用である。本研究では、上述のクロスカップリング反応の反応機構の解明を目的として、我々が開発した有機溶液フロー反応・計測システムを利用することで、実際の触媒反応と同様の温度、不活性雰囲気条件下において反応試薬の当量数や添加速度を制御して鉄錯体溶液を調製し、in situ XAFS 測定を行った。

**キーワード：** 鉄錯体, クロスカップリング反応, 均一系触媒, XAFS, 放射光

**背景と研究目的：**

クロスカップリング反応はファインケミカル産業における最も重要な基盤化学技術の一つであり、液晶や EL 材料、医薬品の分子骨格構築に幅広く利用されている。従来のクロスカップリング反応はパラジウムやニッケルを触媒として開発が進められてきたが、これらの金属は地殻埋蔵量の少ないレアメタルであり、地域遍在性も高く、持続的な産業技術の発展を念頭に置いた代替触媒の開発が求められている。また、これらの金属は環境負荷および生体毒性の問題から製品段階における厳しい金属残渣基準が課せられている。一方で、遷移金属の中で最も高い地殻埋蔵量を有する鉄は安定した供給が可能であるだけでなく、生体毒性および環境負荷が低い。更に、反応生成物を酸性・塩基性水溶液で洗浄することで容易に ppb オーダーまで除去可能であることから、産業利用上の有用性が極めて高い。このような背景の下、我々は鉄を触媒としたクロスカップリング反応の開発に取り組み、これまでに熊田-玉尾-Corriu[1], 鈴木-宮浦[2], 根岸[3], 菌頭カップリング[4]の開発に成功している。最近、鉄塩と N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子を組み合わせることで、ハロゲン化アリールとアルキルグリニャール反応剤との間のクロスカップリング反応が効率良く進行することを見出した(図 1)[5]。本反応は、これまでに報告されている他の遷移金属を触媒としたクロスカップリング反応では反応性を示さなかった電子供与性置換基を有するハロゲン化アリールやメチル基やトリメチルシリルメチル基などの  $\beta$ -水素を持たないアルキルグリニャール反応剤を用いても高収率でカップリング反応が進行することから、幅広い分子骨格構築を実現する有用性の高い有機合成手法である。このような広い基質適用性を実現する鉄錯体中間体の構造を明らかにできれば、高効率なクロスカップリング反応開発のための触媒設計につながる。そこで、本研究では反応溶液中における鉄錯体中間体の構造解析を通じた反応機構の解明を目的として、in situ XAFS 測定を行った。我々はこれまでの研究課題(2013A1798,

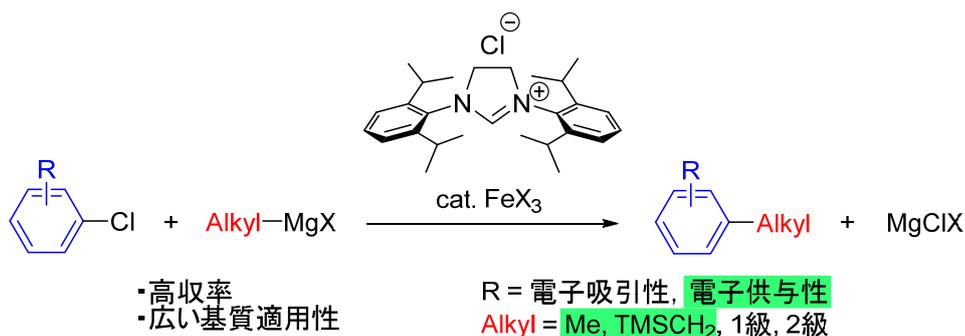


図 1. 鉄-NHC 触媒系によるアルキルカップリング反応

2014A1565)により, 実際の触媒反応と同様の不活性雰囲気下かつ温度制御された条件で, 反応溶液の混合および *in situ* XAFS 測定を行うための有機溶液フロー反応・計測システムを開発してきた[6]。また, 本計測システムを利用することで, 鉄触媒を用いたハロゲン化アルキルとグリニャール反応剤とのカップリング反応における反応中間体の構造解明に成功している[7]。本研究において, 上記システムを利用することで, 反応溶液中における鉄錯体中間体の構造解析を行った。

### 実験と結果:

種々の鉄塩, NHC 配位子, 有機マグネシウム反応剤の THF 溶液を専用のガラス製マニホールドおよびグローブボックスを用いて調製した。調製した鉄錯体の THF 溶液は専用セルに封入し, キャップに取り付けた各種溶液を添加するための PEEK 製樹脂チューブ, および Ar ガスフロー用チューブの末端を閉じた状態でグローブボックスから取り出し, 開発した有機溶液フロー反応・計測システムにセットした(図 2a)。サンプルセル内の Ar 流量を調整し適切な内圧に設定するとともに, 滴下溶液を封入したシリンジをチューブに接続・シリンジポンプに設置した。ハッチ外から制御したシリンジポンプを用い, セル内の攪拌溶液に当量数を制御した反応剤等を加えることで鉄中間体の試料溶液の調製を行い, *in situ* 測定に付した。XAFS 測定は BL14B2 において, 1.0 mm × 5.0 mm 幅の X 線ビームをサンプルに照射し, イオンチェンバーを検出器とする透過法により Fe の K-edge(7.1 keV, Si(111))を測定した。

実験の結果, *in situ* XAFS 測定用に開発した有機溶液フロー反応・計測システムを利用することで, Ar 気流下かつ厳密に制御された温度条件下での鉄中間体の調製に成功した。有機溶液フロー反応・計測システムに設置した専用セル内に, 鉄塩の 50 mM THF 溶液を封入し, ハッチ外から制御したシリンジポンプにより当量数制御された NHC 配位子, および有機トリメチルシリルメチルマグネシウム臭化物を溶液に滴下し, 十分攪拌した後に鉄の K-edge を測定した。その結果, 実験室における触媒反応の結果から推定されており, かつ類似化合物が報告されている, 還元された鉄二価の Fe(CH<sub>2</sub>TMS)<sub>2</sub>(SIPr)と考えられる中間体の生成が強く示唆された(図 2b)。

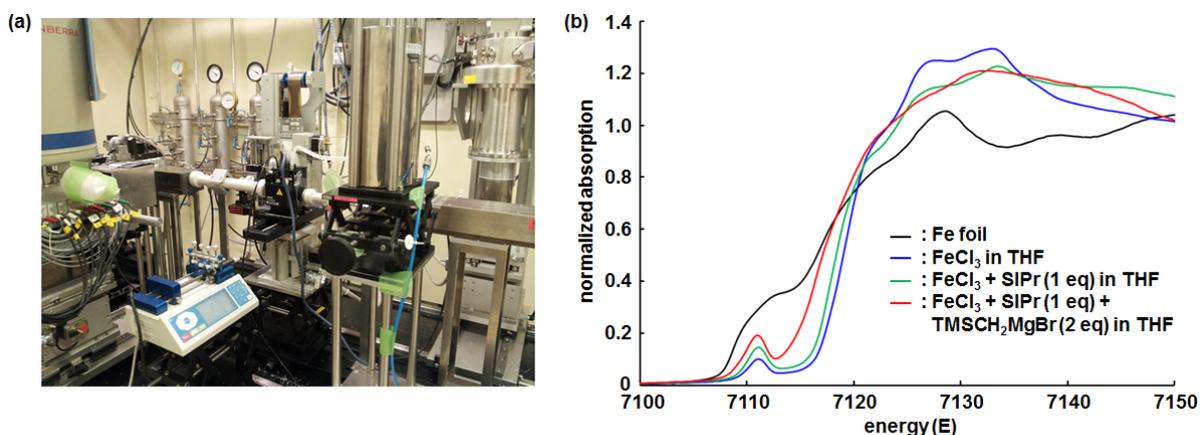


図 2. (a)有機溶液フロー反応・計測システムを利用した *in situ* XAFS 測定写真, および(b)NHC 鉄触媒反応溶液の XANES スペクトル

参考文献：

- [1] (a) S. Kawamura, M. Nakamura, *Chem. Lett.*, **42**, 183 (2013). (b) S. K. Ghorai et al., *Org. Lett.*, **14**, 1066 (2012). (c) T. Hatakeyama et al., *Chem. Lett.*, **40**, 1030 (2010). (d) T. Hatakeyama et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 11949 (2009). (e) T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 9844 (2007). (f) M. Nakamura et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3686 (2004).
- [2] (a) T. Hatakeyama et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 8834 (2012). (b) T. Hashimoto et al., *J. Org. Chem.*, **77**, 1168 (2012). (c) T. Hatakeyama et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 10674 (2010).
- [3] (a) S. Kawamura et al., *Chem. Commun.*, **46**, 6054 (2010). (b) T. Hatakeyama et al., *Org. Lett.*, **11**, 4496 (2009). (c) M. Nakamura et al., *Synlett*, **11**, 1794 (2005).
- [4] T. Hatakeyama et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 10973 (2010).
- [5] R. Agata et al., *Synthesis*, **47**, 1733 (2015).
- [6] (a) 磯崎勝弘 他、平成 26 年度 産業新分野支援課題・一般課題(産業分野)実施報告書(2014A), 2014A1565. (b) 高谷光 他、平成 25 年度 重点産業化促進課題・一般課題(産業分野)実施報告書(2013A), 2013A1798.
- [7] H. Takaya et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **88**, 410 (2015).