

鉄触媒精密クロスカップリング反応：基礎から応用へ

中 村 正 治*¹

Iron-Catalyzed Selective Cross-Coupling Reactions: Fundamentals to Application

Masaharu NAKAMURA

Using combinations of an iron salt with either bisphosphine ligand or NHC (N-Heterocyclic Carbene) ligand as a catalyst allows for highly selective cross-coupling reactions of alkyl chloride, aryl chloride and other such electrophilic substrate and various organometallic reagents. The unique reactivity and selectivity exhibited by the catalyst towards alkyl halide can be understood with the reaction mechanism based on the formation of alkyl radical intermediate. Furthermore, cross-coupling reactions of aryl chlorides also proceed with aryl and alkyl Grignard reagents devoid of β hydrogen, and magnesium amides, providing the corresponding biaryl compounds and triarylamine compounds. These reactions are thought to be new reactions proceeding via an iron(IV) intermediate. This paper accounts the authors' fundamental reaction development aiming at "precise control of organometallic reactions using iron catalysts" mainly with a particular emphasis on application-oriented research.

1. はじめに：鉄触媒不斉炭素-炭素結合生成反応との出会い

1991年にE. J. Coreyらが一報の論文を報告した³。光学活性ビスオキサゾリン配位子の存在下、1.5当量のヨウ素で活性化されたヨウ化鉄(II)がルイス酸触媒として働き、エナンチオ選択的なDiels-Alder反応が進行する(Scheme 1)。枠囲み内の6配位の鉄(III)カチオン性錯体のa-eサイトに親ジエン基質が配位した活性種とされている。1990年代前半、ロジウム、ルテニウム、パラジウム触媒を巧みに利用した不斉合成反応が矢継ぎ早に報告されていた時代である。筆者は鮮烈な印象を受けたものの「鉄触媒精密有機合成反応」が注目を集めるには、その後10年ほど待つこととなる。

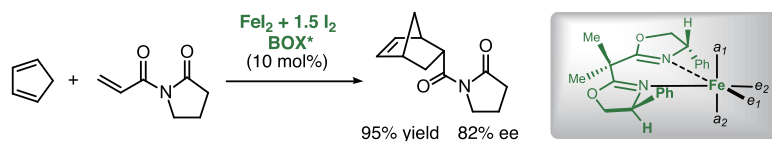
塩化鉄(III)などの単純な鉄塩に有機金属反応剤を作用させると、鉄塩の対アニオン、有機金属反応剤の有機基の構造、金属の種類によって多種多様な反応

が進行する。金属交換反応の後に β 水素脱離と還元的脱離が繰り返されると-II価といった「異常」低酸化状態の鉄化合物が得られる⁴。一方、鉄アート錯体の形成を起点とする不均化反応によって+IV価の「異常」高酸化状態の有機鉄化合物も得られる⁵。このような酸化還元挙動に加え、配位構造とスピン多重度の多様性を示す有機鉄反応中間体の制御は困難を極める。筆者らは、4年程の試行錯誤を経て、光学活性ビスホスフィン配位子(BINAP)とアキラルなキレートジアミン(TMEDA)の混合配位子系を偶然見つけた⁶し、鉄触媒による不斉カルボメタル化反応を実現した⁶(Scheme 2)。

2. ハロゲン化アルキルの「熊田-玉尾-Corriu」カップリング反応の発見と鉄ビスホスフィン錯体触媒の開発

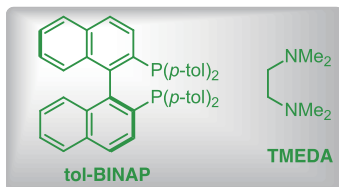
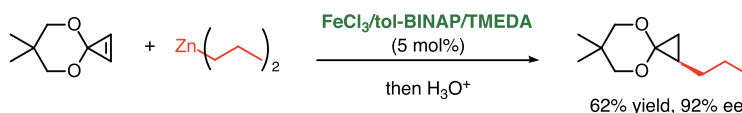
<ハロゲン化アルキルを基質とする鉄触媒クロスカップリング反応の発見> 種々のハロゲン化アルキ

*1 京都大学化学研究所 附属元素科学国際研究センター



E. J. Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 729 (1991).

Scheme 1 Corey's Iron-Catalyzed Enantioselective Diels-Alder Reaction



M. Nakamura and E. Nakamura *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 978 (2000).

Scheme 2 Iron-Catalyzed Enantioselective Carbometalation Reaction

ルを求電子剤としたカップリング反応は、現在広く用いられているパラジウムやニッケル触媒が不得手とする形式の反応である。鉄を触媒とするクロスカップリング反応は、これらのレアメタルを触媒に用いたクロスカップリング反応より前に Kochi らによって報告されており^{2a}、また、東ソーではオキシスチレン化合物の工業生産に鉄触媒クロスカップリング反応を利用していたが、いずれも求電子基質はハロゲン化アルケニルに限定されていた。

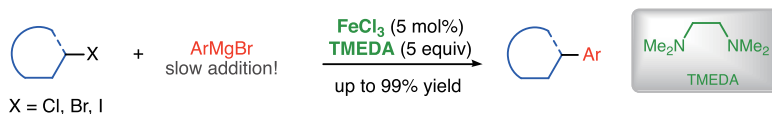
筆者らは、前述の鉄触媒不斉カルボメタリ化反応の開発から着想を得て、キレートジアミン配位子 (TMEDA) を過剰量反応系に添加することによって、触媒量の塩化鉄の存在下、種々の芳香族 Grignard 反応剤と第一級および第二級ハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応が効率よく進行することを発見した (Scheme 3)^{7a}。同反応では Grignard 反応剤をハロゲン化アルキル基質と鉄触媒の THF 溶液にゆっくりと加えること (slow addition 法) によって、広範な基質に関して良好な収率で目的生成物が得られる。鉄触媒無しでは、同様な条件では反応は全く進行せず、この反応溶液を昇温加熱しても脱離生成物であるオレ

フィンが低収率で得られるのみである。

種々のラジカルプローブ基質を用いた検討から、ハロゲン化アルキル基質の炭素-ハロゲン結合の均等開裂によって生成した有機ラジカルを中間体としてカップリング反応が進行していることを明らかとした。同反応の発見を嚆矢として、ハロゲン化アルキルを基質とする鉄触媒クロスカップリング反応の開発研究が世界中で行われることとなり、これまでに 400 件近く引用されるなど、大きな波及効果を示した。

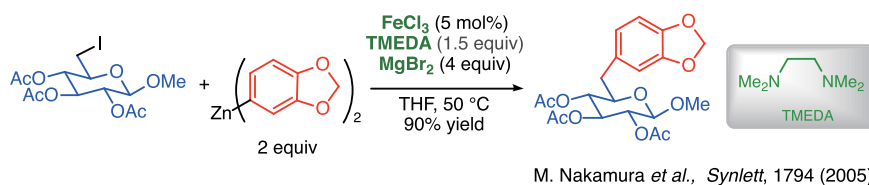
<官能基選択的クロスカップリング反応への展開>

他の多くの研究グループが Grignard 反応剤を用いて研究を進める中、官能基共存性の高い垂鉛反応剤を用いた鉄触媒クロスカップリング反応を開発した⁷。共触媒として Lewis 酸性の高いマグネシウム塩を添加することで、トランスメタリ化を加速することが成功の鍵である。トリアセチルグルコースの 6 位ヨウ化物を基質とし、アリール垂鉛反応剤とのカップリング反応を鉄触媒存在下行うと目的生成物が 90% の収率で得られる (Scheme 4)^{7b}。アリール Grignard 反応剤を用いた場合は、脱保護 (脱アセチル化) が競合し、カップリング反応は進行しない。



M. Nakamura and E. Nakamura *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3686 (2004).

Scheme 3 Iron-Catalyzed Alkyl Halide Coupling Reaction



Scheme 4 Iron-Catalyzed Alkyl Halide Coupling with Organozinc Reagent

アリール亜鉛反応剤のみならず、アルケニル亜鉛反応剤を用いた場合も添加剤である TMEDA を大過剰用いることで効率良くカップリング生成物を与える (Scheme 5)⁸。同反応においては、アルケニル亜鉛の炭素-炭素二重結合の立体化学が、亜鉛反応剤の調製時からカップリング反応を通じて保持されること、有機亜鉛の穏和な反応性から官能基共存性が高いことなどから、置換アルケン類の立体選択的な合成法として有用である。

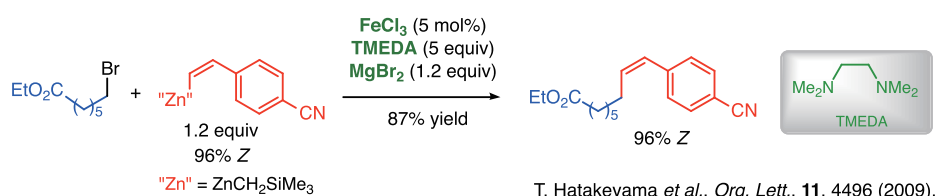
通常アルキルスルホン酸エステルの置換反応には、化学量論量の有機銅反応剤を用いるか、銅触媒存在下、有機マグネシウムや亜鉛反応剤を用いるのが定法であるが、立体障害の大きな基質に不適である。鉄触媒によるハロゲン化アルキル基質のカップリング反応はラジカル機構で進むために、スルホン酸エステルは元来不活性である。しかしながら、反応系中にヨウ化物イオンを共存させておくことで、*in situ* でヨウ化アルキルが生成し、鉄触媒クロスカップリング反応が進行する (Scheme 6)⁹。これによって種々の脂肪族アルコールから合成したアルキルスルホン酸エステルを求電子的なアルキルカップリングパートナーとして用いた鉄触媒クロスカップリング反応も可能となった。本反応は、有機ラジカル中間体の生成を経るため、第二級アルキル求電子基質でも高収率でカップリング生成物を与える点が、有機銅反応剤を用いるカップリング反応

より優れている。

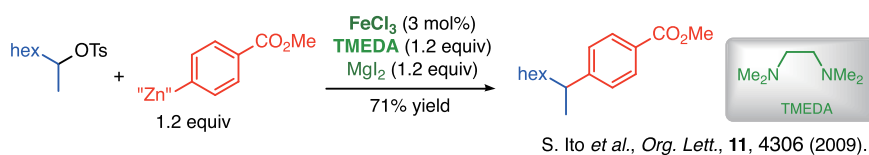
<工業応用> 医薬品中間体の合成への応用および応用検討例をあげる。小野薬品工業株式会社によって実施された大スケール合成では、200 kg 以上のハロゲン化アルキル原料を用いて鉄触媒クロスカップリング反応が行われている。喘息・アレルギー性鼻炎の新規治療薬として開発されたロイコトリエン (CysLT₁/CysLT₂ 受容体) 拮抗剤 Gemilukast (ONO-6950)¹⁰ の合成第一段階に採用され、これまで累積 1t を超える中間体の生産に利用された。本反応の実用性を示す好例である。本カップリング反応は、第一級 sp³ 炭素-塩素結合は全く反応せず、炭素-臭素結合で選択的に進行する (Scheme 7)。

3. 反応解析に基づく配位子開発および高選択的鉄触媒炭素-炭素結合生成反応の応用

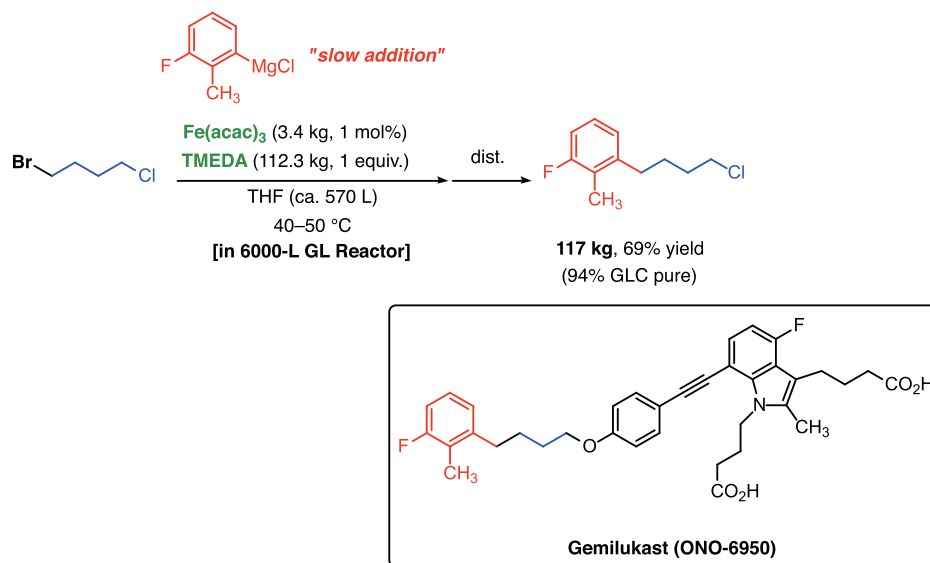
<反応機構解析> 錯体化学および計算機化学的手法に加えて放射光 X 線分光法を駆使することで、前述の鉄触媒クロスカップリング反応において、高スピン状態の +II 価の有機鉄中間体が反応活性種であること、および、求電子基質の炭素-ハロゲン結合が均等開裂し有機ラジカル種が生成することを明らかとした。筆者らと九州大学の永島英夫教授らとの共同研究によって、TMEDA 存在下に進行する鉄触媒クロス



Scheme 5 Iron-Catalyzed Stereospecific Coupling of Alkenylzinc Reagent



Scheme 6 Iron-Catalyzed Cross Coupling of Alkyl Tosylate with Arylzinc Reagent



Scheme 7 Industrial Application to Gemilukast Synthesis

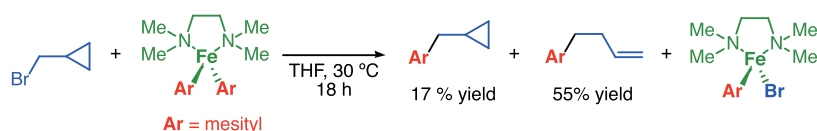
カップリング反応では、ジアリール鉄(II)・TMEDA 錯体を中間体としたラジカル機構による sp^3 炭素-ハロゲン結合の均等開裂を経由して進行することを報告しているが、これを裏付ける結果である。

Scheme 8 に示すように、14 電子・配位不飽和・高スピン状態 ($S = 2$) のジアリール鉄(II) TMEDA 錯体は、触媒的カップリング反応と同様な条件下シクロプロピルメチルブロミドと反応し、開環/カップリング体、カップリング体、モノアリール鉄臭化物 TMEDA 錯体を与える。この結果から、炭素-ハロゲ

ン結合の切断と、引き続き炭素-炭素結合の形成が、+II 価の有機鉄種を中間体として進行することが明らかとなり、Figure 1 に示す触媒サイクルを提唱した。

<配位子開発と熊田-玉尾-Corriu カップリングへの応用>

反応機構に関する知見をもとに、ハロアルカンカップリングにおいて触媒活性発現の鍵と考えられるラジカル反応性の増大を目指した。鉄中心のスピン密度を高め、かつ鉄中心に空き配座を有するような配位子 (Spin control intended o-phenylene bisphosphine:



H. Nagashima et al., *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 6078 (2009)

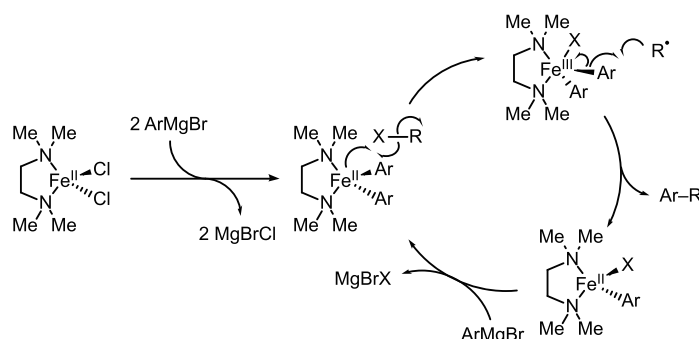
Scheme 8 Radical Probe Experiment: Reaction of $Fe^{II}Mes_2(tmeda)$ with Cyclopropylmethyl Bromide

Figure 1 中性+II 価有機鉄中間体による有機ラジカルの生成とアリール基との再結合によるクロスカップリング

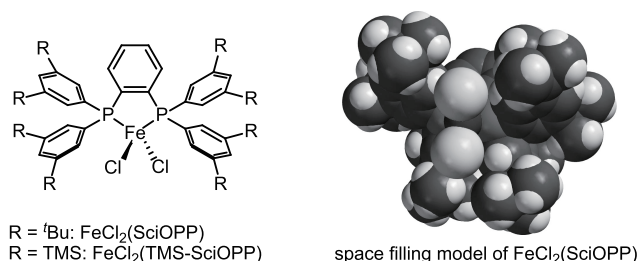
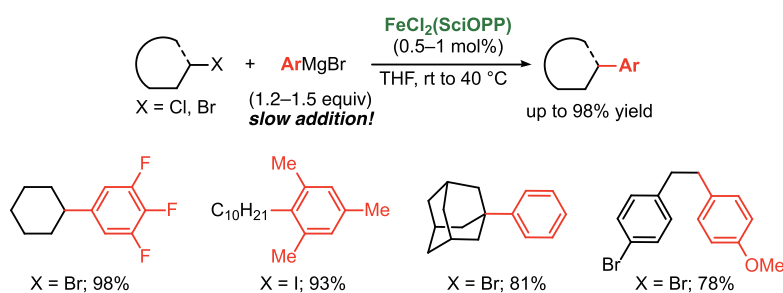


Figure 2 SciOPP 配位子とその鉄錯体 (右図は X 線結晶構造のスペースフィリングモデル)



T. Hatakeyama et al., *Chem. Lett.*, **40**, 1030 (2011)

Scheme 9 Iron-Bisphosphine Complex-Catalyzed Cross Coupling of Alkyl Halides

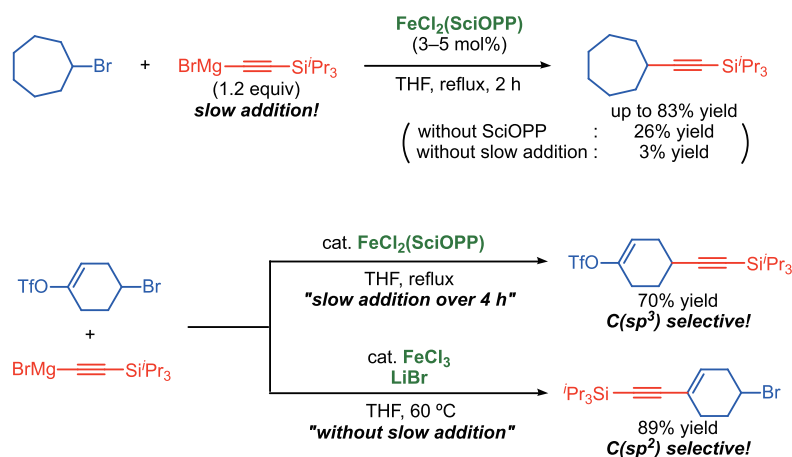
SciOPP) を設計, 合成した¹²。同配位子は塩化鉄 (II) と配位不飽和な四面体型錯体を形成し, この錯体は固体および溶液中で S = 2 の高スピン状態となる (Figure 2)。

同ビスホスフィン-鉄錯体は期待通り, アリール Grignard 反応剤と種々のハロゲン化アルキルとのクロスカップリング反応の良い触媒となった。Scheme 9 に示すように穏和な条件下, 1 mol% 以下の触媒量でカップリング生成物を収率良く与える。SciOPP 配位子は和光純薬工業から販売されている。

FeCl₂(SciOPP) を前駆体としてジアリール鉄

(SciOPP) およびモノハロモノアリール鉄 (SciOPP) 錯体を合成し, 放射光 X 線吸収分光 (XAS) 法を用いてその溶液構造の検討を行った。その結果, メシチル基を有する有機鉄中間体では, ジアリール型錯体が反応活性種であること, 同活性種が溶液中では, S = 1 の中間スピン錯体であることが示された。スピン状態と反応性・選択性の相関の重要性を示唆する結果を得ると同時に, 溶液 XAS 法の反応機構研究における有用性を示した¹³。

<反応開発: 菌頭型カップリング> アルキニル金属反応剤と種々の求電子剤とのカップリング反応



T. Hatakeyama et al., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **50**, 10973 (2011)

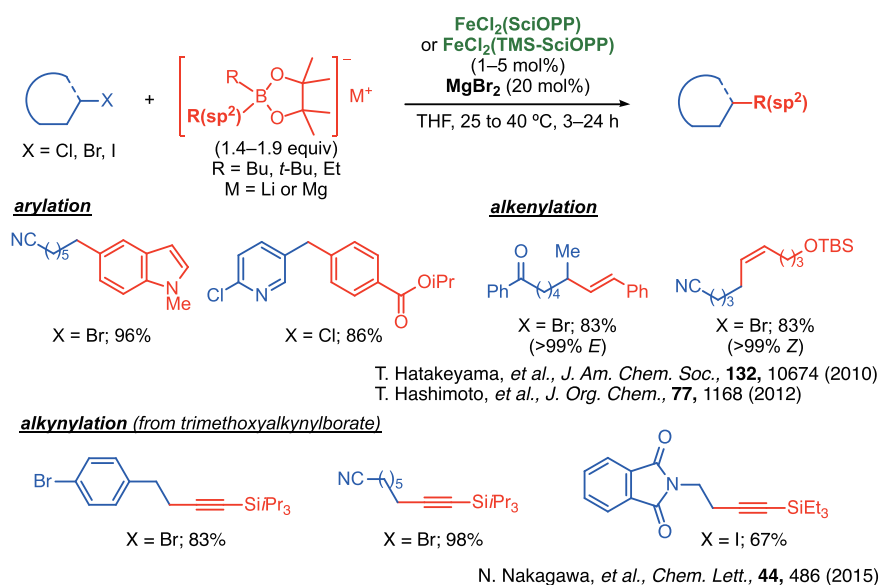
T. Hatakeyama et al., *Org. Lett.*, **10**, 5541 (2008)

Scheme 10 Iron-Bisphosphine Complex-Catalyzed "Sonogashira" Coupling

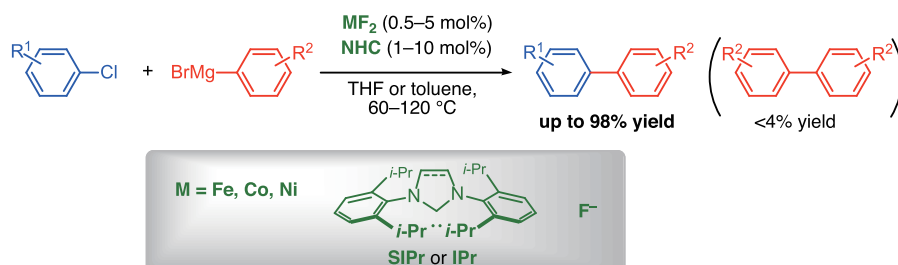
も、触媒量の FeCl_2 (SciOPP) 錯体を用いることで効率的に進行する。触媒反応を達成する上で鍵となるのは、反応温度 (THF 溶液の還流条件) と、Grignard 反応剤の添加速度である。例えば、Grignard 反応剤を一度に加えた場合、触媒は失活し望みの生成物は低収率でしか得られない (Scheme 10A)。活性の低い配位飽和なアルキニル鉄アート化合物が生成することが原因と考えている。本反応もラジカル機構で進行するため、 sp^2 炭素上のトリフラート基に優先して、 sp^3 炭素上の臭素で選択的にカップリング反応が進行する (Scheme 10B)。別途開発した sp^2 炭素上での菌頭型カップリング反応は相補的な選択性を示すことから、反応点の転換が可能となる。従来のパラジウム触媒ではこのような反応制御は不可能であり、鉄触媒の合成化学的有用性を示す実験結果である。

<反応開発：鈴木-宮浦カップリング> FeCl_2 (SciOPP) 錯体およびその TMS 類縁錯体は、ハロゲン化アルキルと有機ホウ素反応剤とのクロスカップリン

グ反応も可能とし、鉄触媒鈴木-宮浦カップリング反応の先駆的な成功例となった (Scheme 11)¹⁵。様々な官能基を有する有機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温和な条件で進行し、望みのカップリング生成物を高収率で与える。カップリング反応に先立って、有機ホウ素化合物をブチルリチウムと低温で反応させボレート反応剤とし、協触媒として臭化マグネシウムを添加することで官能基選択的なカップリング反応が進行する (Scheme 11, arylation)^{16a}。アルケニルボレートを用いる場合反応は、 -20°C といった低温でも速やかに反応し、高収率かつ立体特異的にオレフィン生成物を与える (Scheme 11, alkenylation)^{16b}。最近アルキニルリチウムとホウ酸エステルから調製したアルキニルホウ素アート反応剤を求核剤とすると種々のハロゲン化アルキルと効率良くカップリング反応を起こし、多様な官能基を有するアルキンが合成できることが明らかとなった (Scheme 11, alkynylation)^{16c}。これらは、高



Scheme 11 Iron-Bisphosphine Complex-Catalyzed "Suzuki-Miyaura" Coupling



T. Hatakeyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 11949 (2009)

T. Hatakeyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 9844 (2007)

Scheme 12 Iron Group Metal-Catalyzed Selective Biaryl Cross Coupling

収率かつ高官能基選択的な鉄触媒鈴木-宮浦カップリングの初めての例であり、ハロゲン化アルキルを基質とするクロスカップリング反応の汎用性を高めることが出来たと考えている。

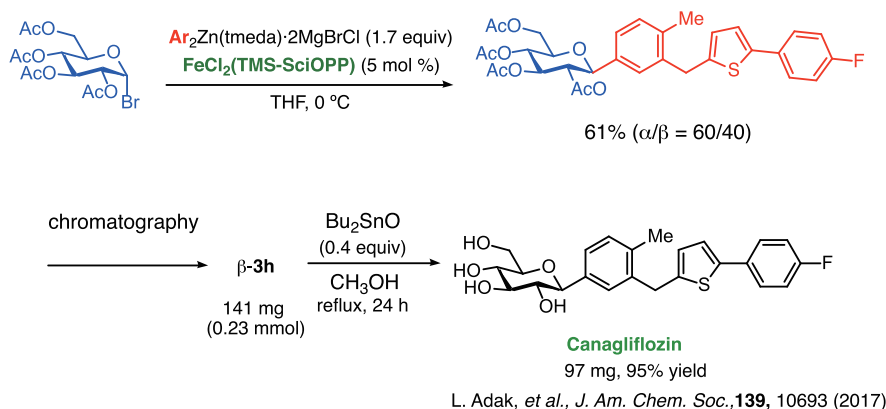
＜反応開発：鉄触媒高選択的ビアリアルクロスカップリング反応＞ 医薬品や有機電子材料の基本骨格であるビアリアル構造の構築は、 sp^2 炭素同士を連結することができるクロスカップリング反応の活躍の場の一つである。従前の鉄触媒ではホモカップリング反応が競合するため実用に資する反応は存在しなかった。我々は、鉄触媒の探索の過程でフッ化物イオンと、N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) 配位子を組み合わせることで、上述のハロアルカンカップリングとは異なる反応性が発現することを見出した。この新規触媒系によって、世界初の高選択的鉄触媒ビアリアルカップリング反応が実現した¹⁶。さらに、同概念は、同じ鉄族元素であるニッケルおよびコバルトにおいても有効であり、いずれの場合も高いクロスカップリング選択性が発現することを示した (Scheme 12)¹⁷。

＜反応開発：立体選択的鉄触媒クロスカップリング反応＞ ハロゲン化グリコシルを求電子基質として、

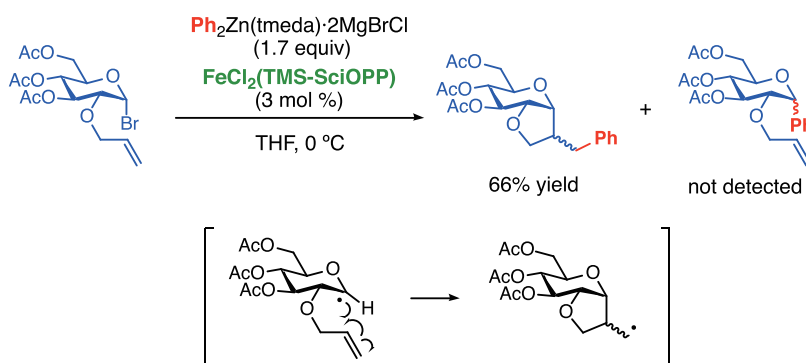
鉄触媒クロスカップリング反応を行えば、アノマー位にアリール基を導入したアリール-C-グリコシドの合成法となる。ニッケル¹⁸やコバルト¹⁹を触媒とする同クロスカップリング反応が開発される一方で、鉄を用いることは困難であることが報告されていた¹⁸。我々は最近、有機亜鉛化合物を求核剤とし、嵩高いTMS-SciOPP配位子をもつ鉄ビスホスフィン錯体を用いることで、アリール-C-グリコシドが収率良く合成できることを見出した (Scheme 13)²⁰。同反応はジアステレオ選択的に進行し、有機亜鉛反応剤の穏和な求核性と、マイルドな反応条件からアセチル保護基を用いることが出来る。次世代糖尿病治療薬として期待されるSGLT2阻害剤Canagliflozinの合成に応用した。

ラジカル捕捉部位を有する基質を用いた検討から、グリコシルラジカル中間体の生成を経ること、糖部分の立体化学によってジアステレオ選択性が制御されることがDFT計算を用いた中間体の配座解析から明らかとなった (Scheme 14)。

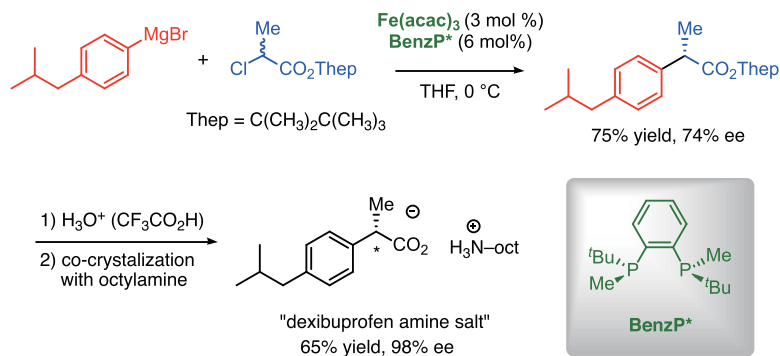
ハロゲンを不斉炭素中心に有する第二級ハロゲン化アルキルを基質とした場合、得られるクロスカップリング生成物はキラルな化合物となる。2004年の報告以来、同反応をもとにしたエナンチオ選択的クロス



Scheme 13 Iron Catalyzed Aryl-C-Glycosylation



Scheme 14 Radical Probe Experiment



M. Jin, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 7128 (2015)

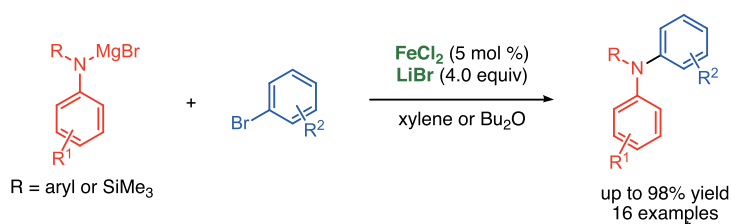
Scheme 15 Iron-Catalyzed Enantioselective Cross Coupling

カップリング反応の開発に取り組んできた。炭素ラジカル中間体を経る反応機構から、ラセミ体のキラルハロゲン化アルキルを基質とし、反応点となる不斉炭素上の立体情報を一旦無くした上で再構築するエナンチオ収束的 (enantioconvergent) な炭素-炭素結合生成反応となることが期待される。その一方で、高活性反応中間体であり、素早い立体反転を起こしている sp^3 炭素アルキルラジカルのエナンチオ選択的補足は困難を極めると予想された。60種余りの光学活性配位子の検討の結果、今本らによって開発された BenzP* 配位子を用いると、ラセミ体の α クロロプロピオン酸エステルと様々な芳香族 Grignard 反応剤とのカップリング反応が鉄触媒の存在下エナンチオ選択的に進行することを見出した (Scheme 15)²¹。BenzP* 配位

子はオルトフェニレン骨格を有する点、リン上に嵩高い *t*-Bu 基を持ち立体保護効果が期待できる点などで SciOPP 配位子と似ている。本反応で得られる α アリールプロピオン酸類は、イブプロフェンに代表される非ステロイド系抗炎症鎮痛剤 (NSAIDs) であり、その一種であるナプロキサンなどは光学活性体として上市されている国もある。近い未来に上記の様な医薬品の合成・生産に、鉄触媒カップリング反応が大いに利用されることを期待している。

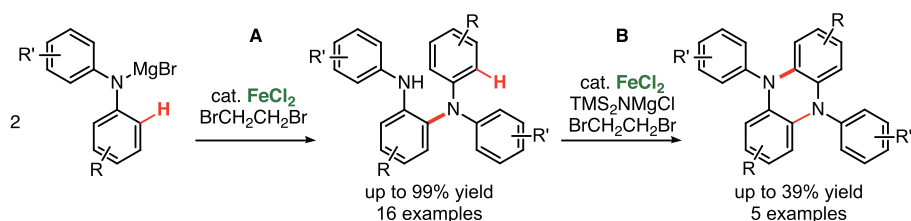
4. 新規鉄触媒炭素-ヘテロ元素結合生成反応の開発

<鉄触媒 C-N カップリング反応によるトリアリールアミン合成>芳香族アミン類は、銅を触媒とする



T. Hatakeyama, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 20262 (2012)

Scheme 16 Iron-Catalyzed "Buchwald-Hartwig" Amination



Y. Aoki, *et al.*, *Heterocycles* **90**, 893 (2015)
中村他, 特願2016-046085, 2017-039277

Scheme 17 Iron-Catalyzed C-H Amination for Aromatic Amine Synthesis

Ullmann-Goldberg 縮合や、パラジウムを触媒とする Buchwald-Hartwig カップリング反応で合成されるが、触媒金属残渣の混入による毒性や化合物の劣化の発現が問題となり、これらに変わる合成手法が求められていた。筆者らは東ソーグループとの共同研究において、新規の芳香族アミン合成手法の開発を進めてきた²²。その中で、鉄触媒とアミン求核剤とを適切に選ぶことで、芳香族アミンの中でも、取り分け電子材料(電荷注入・輸送材料、および電子写真感光体)として重要なトリアリールアミンの鉄触媒による合成に成功した。本反応はジアリールアミン類の合成にも応用可能であり、これらの二つの反応を合わせることで、非対称型のトリアリールアミン類が簡便に合成できる(Scheme 16)²³。加えて、鉄アミド会合体を中間体とする特異な反応機構であることを明らかとした。

＜新規 C-H アミノ化反応による有機電子材料用途芳香族アミン類合成への展開＞前述の C-N カップリング反応の機構研究を通して、新規の C-H アミノ化反応を経る C-N 結合生成反応を開発することに成功した。同反応は、鉄アミド会合体を反応中間体として、有機ハロゲン化合物を酸化剤として比較的温和な条件で進行し、アミノ基のオルト位 C-H で位置選択的に酸化二量化体を与える(Scheme 17A)²⁴。同反応によって、従前困難であった異なるアリール基を位置選択的に導入した非対称オルトフェニレンジアミン類が簡便に合成可能となった。オルトフェニレンジアミン類は酸化防止剤や有機 EL デバイスにおける正孔注入および輸送材料あるいは青色発光素子となる化合物群である。生成物であるオルトフェニレンジアミンは、適切な条件を選ぶことで鉄触媒存在下、分子内 C-H アミノ化反応による環化反応を起こし、正孔注入材料となるジヒドロフェナジン化合物を単純なアニリン誘導体から僅か 2 工程で与える新規合成法が確立できた(Scheme 17B)。

5. おわりに

「基礎」から「応用」を意識して研究を進めてきたが、これは、なかなか難しい。2004 年に報告した TMEDA を用いる鉄触媒カップリング反応は、発表から 10 年を過ぎて漸く医薬品原体の合成の第 1 段階目に採用され、これまでに累積 1t 超の中間体の合成に応用されている。一方、SciOPP 配位子は 2011 年に和光純薬工業から上市されたが、工業スケールでの合成に使われたという話は残念ながら未だ聞かえてこない。鉄触媒の合成的な利点を活かして、医薬品、農薬、有機電子

材料などの高付加価値、機能性有機化合物の生産に利用されて行くことを願っている。

「基礎」科学の面での研究は着々と進んでいる。2008 年に研究室に合流した高谷准教授が、放射光 X 線吸収分光(XAS)法を駆使して、反応溶液中の有機鉄活性種の構造を明らかにすることに成功した。Rochester 大学の Neidig 教授らも我々の反応系に興味を持ち、凍結反応溶液の Mössbauer 分光や磁気円二色性分光(MCD)法を駆使して、反応機構研究を展開している²⁵。京都大学福井謙一記念基礎科学研究所の諸熊教授との共同研究で、大規模な密度汎関数法計算を行い、スピン状態を含めた電子構造の詳細を明らかにしながら反応系の研究を進めている。パラジウムやニッケルなどとの違いが、分子科学的に明らかになってきた²⁶。

本稿で紹介した反応以外にも、アルキンのジボリル化反応²⁷やカルボシリル化²⁸なども鉄触媒で可能であり、新たな合成展開が見えてきた。不斉カルボメタル化反応による含窒素生理活性物質の合成(磯崎助教)や常磁性反応活性種の反応性・選択性に対する磁場効果の検討(岩本助教)など、新たな基礎と応用を繋ぐ研究も進めている。京都大学、九州大学、東ソーグループ各社の共同研究者の皆さんに謝意を表して、筆を置く。

【文献】

- 1 成書・参考書 (a) N. Miyaura, Ed.: "Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide", Springer, Berlin (2002); (b) A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More", Wiley-VCH, Weinheim, (2014); 総説 (c) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.*, 34, 624-629 (2005) (d) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.*, 41, 1500. (2008); (e) W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengroš, A. J. von Wangelin, *ChemSusChem* 2, 396. (2009); (f) E. Nakamura, T. Hatakeyama, S. Ito, K. Ishizuka, L. Ilies, M. Nakamura, *Org. React.* 83, 1 (2014); (g) J. Legros, B. Figadère, *Nat. Prod. Rep.*, 32, 1541-1555 (2015)
- 2 (a) M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1487 (1971); (b) A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett*, 513 (1991); (c) G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis*, 1199 (1998); (d) A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41, 609 (2002); (e) J. Quintin, X. Franck, R. Hocquemiller, B.

- Figadère, *Tetrahedron Lett.*, 43, 3547 (2002)
- 3 E. J. Corey, N. Imai, H. Y. Zhang *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 729–729 (1991)
- 4 B. Bogdanovic, M. Schwickardi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 39, 4610 (2000)
- 5 B. K. Bower, H. G. Tennent, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 2512–2514 (1972)
- 6 (a) M. Nakamura, A. Hirai, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 979–979 (2000); (b) M. Nakamura, T. Inoue, E. Nakamura, *J. Organomet. Chem.*, 624, 300–306 (2001)
- 7 (a) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 3686 (2005); (b) M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett*, 1794–1798 (2005)
- 8 T. Hatakeyama, N. Nakagawa, M. Nakamura, *Org. Lett.*, 11, 4496–4499 (2009)
- 9 S. Ito, Y. Fujiwara, E. Nakamura, M. Nakamura, *Org. Lett.*, 11, 4306–4309 (2009)
- 10 S. Itadani *et al.*, *J. Med. Chem.*, 58, 6093 (2015).
- 11 D. Noda, Y. Sunada, T. Hatakeyama, M. Nakamura, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 6078–6079 (2009)
- 12 配位挟角の小さな DPPBz が鉄触媒クロスカップリング反応で比較的良い結果を与えることも参考にした。(a) T. Hatakeyama, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Takaya, S. Ito, E. Nakamura, M. Nakamura, *Chem. Commun.*, 45, 1216–1218 (2009); (b) S. Kawamura, K. Ishizuka, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Commun.*, 46, 6054–6056 (2010); (c) R. B. Bedford, M. Huwe, M. C. Wilkinson, *Chem. Commun.*, 45, 600–602 (2009); (d) T. Hatakeyama, Y. Fujiwara, Y. Okada, T. Itoh, T. Hashimoto, S. Kawamura, K. Ogata, H. Takaya, M. Nakamura, *Chem. Lett.*, 40, 1030–1032 (2011)
- 13 H. Takaya, S. Nakajima, N. Nakagawa, K. Isozaki, T. Iwamoto, R. Imayoshi, N. Gower, L. Adak, T. Hatakeyama, T. Honma, M. Takagi, Y. Sunada, H. Nagashima, D. Hashizume, O. Takahashi, M. Nakamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 88, 410–418 (2015)
- 14 (a) T. Hatakeyama, Y. Okada, Y. Yoshimoto, M. Nakamura, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 50, 10973–10976 (2011); (b) T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, G. Toma, M. Nakamura, *Org. Lett.*, 10, 5541–5544 (2008).
- 15 (a) T. Hatakeyama, T. Hashimoto, Y. Kondo, Y. Fujiwara, H. Seike, H. Takaya, Y. Tamada, T. Ono, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 10674–10676 (2010); (b) T. Hashimoto, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Org. Chem.*, 77, 1168–1173 (2012); (c) N. Nakagawa, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *Chem. Lett.*, 44, 486–488 (2015)
- 16 (a) T. Hatakeyama, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 9844–9845 (2007)
- 17 (a) T. Hatakeyama, S. Hashimoto, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 11949–11963 (2009); (b) T. Hatakeyama, K. Ishizuka, M. Nakamura, *J. Synth. Org., Chem. Jpn.*, 69, 1282–1298 (2011); (c) PCT/JP2008/062401, 「触媒組成物及びそれを用いたクロスカップリング化合物の製造方法」中村正治, 畠山琢次, 江口久雄, 箭野裕一 (京都大学・東ソー・東ソー・ファインケム)
- 18 (a) H. Gong, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 12177 (2008); (b) Gagné also reported the transition metal-catalyzed C–C bond forming reactions of halosugars: R. S. Andrews, J. J. Becker, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 7274 (2010); (c) H. Gong, R. S. Andrews, J. L. Zuccarello, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Org. Lett.*, 11, 879 (2009); (d) H. Gong, R. Sinisi, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 1908 (2007)
- 19 L. Nicolas, P. Angibaud, I. Stansfield, P. Bonnet, L. Meerpoel, S. Reymond, J. Cossy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 11101 (2012)
- 20 L. Adak, S. Kawamura, G. Toma, T. Takenaka, K. Isozaki, H. Takaya, A. Orita, H.-C. Li, T. K. M. Shing, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 10693–10701 (2017)
- 21 M. Jin, L. Adak, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 137, 7128 (2015)
- 22 (a) T. Hatakeyama, Y. Yoshimoto, S. K. Ghorai, M. Nakamura, *Org. Lett.*, 12, 1516–1519 (2010) (b) 特許第 5777106 号 「アリアルアミン類の製造方法」中村正治, 畠山琢次, 曾我真一 (京都大学・東ソー有機化学)
- 23 T. Hatakeyama, R. Imayoshi, Y. Yoshimoto, S. K. Ghorai, M. Jin, H. Takaya, K. Norisuye, Y. Sohrin, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 20262–20265 (2012)
- 24 (a) Y. Aoki, R. Imayoshi, T. Hatakeyama, H. Takaya, M. Nakamura, *Heterocycles* 90, 893–900

- (2015); (b) 特願 2016-046085 「非対称ビス (1,2-ジアリールアミノ) ベンゼン類及びその製造方法」中村 正治, 高谷 光, 畠山 琢次, 鈴木 毅, 今吉隆治, 青木 雄真, 萩原 秀樹, 曾我 真一 (京都大学・東ソー有機化学); (c) 特願 2017-039277, 「トリアリールアミン類の製造方法」中村 正治, 高谷 光, 青木 雄真, 石川真一, 萩原 秀樹 (京都大学・東ソー有機化学)
- 25 (a) S. L. Daifuku, M. H. Al-Afyouni, B. E. R. Synder, J. L. Kneebone, M. L. Neidig, *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 9132–9143 (2014); (b) S. L. Daifuku, J. L. Kneebone, B. E. R. Snyder, M. L. Neidig, *J. Am. Chem. Soc.*, 137, 11432–11444 (2015); (c) J. L. Kneebone, V. E. Fleischauer, S. L. Daifuku, A. A. Shaps, J. M. Bailey, T. E. Iannuzzi, M. L. Neidig, *Inorg. Chem.*, 55, 272–282 (2016); (d) J. L. Kneebone, W. W. Brennessel, M. L. Neidig, *J. Am. Chem. Soc.*, 139, 6988–7003 (2017)
- 26 A. K. Sharma, W. M. C. Sameera, M. Jin, L. Adak, C. Okuzono, T. Iwamoto, M. Kato, M. Nakamura, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.*, DOI: 10.1021/jacs.7b05917
- 27 N. Nakagawa, T. Hatakeyama, M. Nakamura, *Chem. Eur. J.*, 21, 4257-4261 (2015)
- 28 T. Iwamoto, T. Nishikori, N. Nakagawa, H. Takaya, M. Nakamura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 13298–13301 (2017)

