

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2020年12月10日(10.12.2020)

(10) 国際公開番号

WO 2020/246545 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 1/32 (2006.01) C07B 61/00 (2006.01)
C07C 15/58 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/022117

(22) 国際出願日: 2020年6月4日(04.06.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

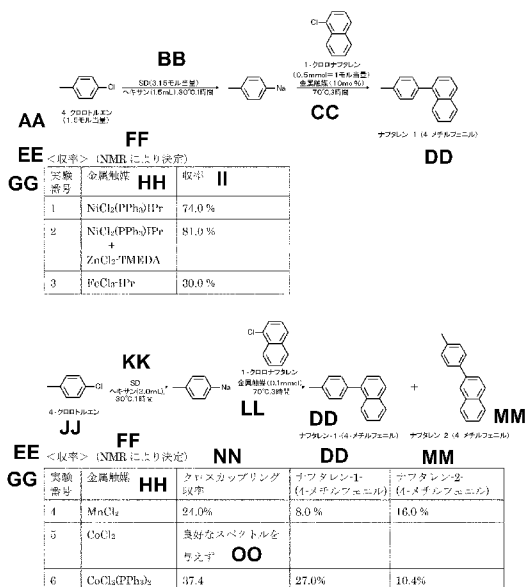
(30) 優先権データ:

特願 2019-104808 2019年6月4日(04.06.2019) JP

(71) 出願人: 株式会社神鋼環境ソリューション
(KOBELCO ECO-SOLUTIONS CO., LTD.) [JP/
JP]; 〒6510072 兵庫県神戸市中央区脇浜町一丁
目4番78号 Hyogo (JP). 国立大学法人岡山大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530
岡山県岡山市北区津島中一丁目1
番1号 Okayama (JP).(72) 発明者: 坪内源(TSUBOUCHI Gen); 〒6510072
兵庫県神戸市中央区脇浜町一丁目4番78号 株
式会社神鋼環境ソリューション内 Hyogo (JP).
片山裕美子(KATAYAMA Yumiko); 〒6510072
兵庫県神戸市中央区脇浜町一丁目4番78号 株
式会社神鋼環境ソリューション内 Hyogo (JP).
村上吉明(MURAKAMI Yoshiaki); 〒6510072 兵
庫県神戸市中央区脇浜町一丁目4番78号 株
式会社神鋼環境ソリューション内 Hyogo (JP).
▲高▼井和彦(TAKAI Kazuhiko); 〒7008530 岡
山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立

(54) Title: METHOD FOR COUPLING ORGANIC SODIUM COMPOUND AND ORGANIC CHLORIDE

(54) 発明の名称: 有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング方法



(57) Abstract: To construct a technique capable of coupling efficiently using only metal species that are inexpensive and excellent in terms of sustainability in a method for cross-coupling an organic halogen compound and an organometallic compound in the presence of a metal catalyst. A method for coupling an organic sodium compound and an organic chloride that includes a step for reacting an organic sodium compound and an organic chloride in a reaction solvent in the presence of a metal catalyst containing one or more first transition metals selected from atomic numbers 24-28 to obtain a coupling

大学法人岡山大学内 Okayama (JP). 浅子壮美 (ASAKO Sobi); 〒3510198 埼玉県和光市広沢 2-1 国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 R & C (R&C IP LAW FIRM); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島三丁目3番3号 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

product by coupling the organic sodium compound and organic chloride.

(57) 要約: 有機ハロゲン化合物と有機金属化合物とを金属触媒の存在下でクロスカップリングする方法において、安価でサステナビリティの観点からも優れた金属種のみを用いて効率よくカップリングできる技術を構築する。有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング方法であって、反応溶媒中で、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とを、原子番号24~28から選択される1種以上の第1遷移金属を含有する金属触媒の存在下で反応させて、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリングにより、カップリング生成物を得る工程、を含む。

明 細 書

発明の名称：

有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング方法

技術分野

[0001] 本発明は、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング方法に関する。

[0002] 有機化合物のカップリング方法は、2以上の有機化合物同士を炭素原子－炭素原子結合（以下、「C-C結合」と略する）により結合させて新たな有機化合物を合成する方法であり、天然物の全合成や、医薬品、電子材料、及び、それらの中間体等の機能性材料の有機合成において汎用技術となってきた。

[0003] かかる有機化合物のカップリング方法においては、パラジウム系触媒がカップリング反応用の金属触媒として広く用いられ、ハロゲン原子を導入した有機ハロゲン化物等の有機求電子剤と任意の金属又は半金属原子（例えば、ホウ素、亜鉛、マグネシウム、スズ、ケイ素、リチウム）を導入した有機金属（半金属）化合物を反応させる。かかる反応により、ハロゲン基が導入された炭素原子と金属（半金属）原子が導入された炭素原子同士が、新たにC-C結合を形成することでカップリング反応が進行する。具体的には、有機ハロゲン化物と有機ホウ素化合物との反応によりC-C結合を形成させる鈴木・宮浦カップリング、また、有機ハロゲン化物と有機亜鉛化合物との反応による根岸カップリング、有機ハロゲン化物と有機マグネシウム化合物であるグリニャール試薬との反応による熊田・玉尾・コリユーカップリング、有機ハロゲン化物と有機スズ化合物との反応による右田・小杉・スティルカップリング、有機ハロゲン化物と有機ケイ素化合物との反応による檜山カップリング、有機ハロゲン化物と有機リチウム化合物との反応による村橋カップリング等が報告されている。

[0004] また、パラジウム系触媒以外の他の金属種を触媒として用いるカップリン

グ方法の研究も進められている。例えば、上記した熊田・玉尾・コリューカップリングは、ニッケル系触媒やコバルト系触媒を用いることでもカップリング反応が進行することが知られている。

[0005] 更に、パラジウム系触媒に加えて、鉄系触媒、コバルト系触媒、ニッケル系触媒、銅系触媒、ルテニウム系触媒、ロジウム系触媒をカップリング反応用の金属触媒として用いて、9,10-ジハロゲノアントラセンと金属又は半金属フェニル化合物とをクロスカップリング反応させ、9,10-ジフェニルアントラセンを製造する方法が報告されている（例えば、特許文献1を参照のこと）。このとき、金属又は半金属フェニル化合物として、フェニルボロン酸等の有機ホウ素化合物、臭化フェニル亜鉛、塩化フェニル亜鉛等の有機亜鉛化合物、臭化フェニルマグネシウム、塩化フェニルマグネシウム、ヨウ化フェニルマグネシウム等の有機マグネシウム化合物、フェニルリチウム等の有機リチウム化合物を用いることができることが報告されている。

[0006] また、ニッケル系触媒をカップリング反応用の金属触媒として用いる多種多様な方法が報告されている（例えば、非特許文献1を参照のこと）。非特許文献1には、ヨウ素、臭素、塩素、及び、フッ素から選択されるハロゲン基又はアルコキシ基が導入されたアルキル又はアリール化合物と、マグネシウム、亜鉛、ホウ素、及び、スズから選択される金属（半金属）原子が導入されたアルキル又はアリール化合物とを、ニッケル系触媒の存在下で反応させC-C結合を形成させるカップリング方法等が知られていることが報告されている。そのうえで、非特許文献1では、臭素、塩素、及び、フッ素から選択されるハロゲン基又はメトキシ基を導入した（ヘテロ）アリール又はアルキル化合物を、リチウムが導入された（ヘテロ）アリール又はアルキル化合物と、ニッケル系触媒の存在下で反応させC-C結合を形成させるカップリング方法が報告されている。かかる方法によれば、望ましくないホモカップリング産物の生成を抑制しつつ、温和な条件の下、迅速に反応が進行することが報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開2001-322952号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Dorus Heijnen他著、“Nickel - Catalyzed Cross - Coupling of Organolithium Reagents with (Hetero)Aryl Electrophiles” Chemistry-A European Journal, 2016年, 22(12), 3991-3995

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0009] しかしながら、従来のカップリング方法において一般的に用いられるパラジウム系触媒は非常に高価であり、コストが増加する。しかも、パラジウムは貴金属の中でも希少性が高いことから、サステナビリティの点でも問題がある。
- [0010] 更に、パラジウム系触媒を利用する鈴木・宮浦カップリングで用いられる有機ホウ酸化合物や根岸カップリングで用いられる有機亜鉛化合物の調製に有機リチウム試薬を用いる場合には、有機ヨウ化物等の有機ハロゲン化物に n -ブチルリチウム（以下、「 n BuLi」と略する）や t -ブチルリチウム（以下、「 t BuLi」と略する）を作用させてリチウム-ハロゲン交換反応により予め有機リチウム化合物を調製することが必要となる。つまり、有機亜鉛化合物の調製は、次の二段階反応（1段階目： $R-I + n\text{BuLi}$ 又は $t\text{BuLi} \rightarrow R-Li$ 、2段階目： $R-Li + ZnCl_2 \rightarrow R-ZnCl$ ）により行うものである。しかしながら、 n BuLiや t BuLiは高価な試薬であることからコストが増加する等の問題がある。更に、 n BuLiや t BuLiは消防法で第3類危険物に指定されていることから、取り扱いに適した装置や設備等が必要となるとの問題もある。
- [0011] また、有機亜鉛化合物の構成元素である亜鉛は、可採掘年数が20～40年程度と残存の確認可採埋蔵量が少なく、また、有機リチウムの構成元素であるリチウムも、亜鉛程ではないが可採埋蔵量に限りがあるのでサステナビリティの観点から問題がある。更に、ホウ素は、植物及び動物の必須の微量元素

であるが、過剰摂取により人体に対して消化管障害や中枢神経障害等を引き起こす。特に昆虫に対しては、強い毒性を示すことが知られており、環境負荷が高いという問題もある。更に、有機亜鉛化合物を利用する場合には、カップリング反応の副産物として、亜鉛スラッジが生じるが、亜鉛スラッジの主成分はハロゲン化亜鉛であり、毒物及び劇物取締法により劇物に分類されている。そのため、劇物ではない状態にしてから廃棄する必要がある、コスト、環境負荷が増大する問題もある。また、水酸化亜鉛が生じた場合、水酸化亜鉛が水に難溶であることから、反応溶液の粘度が大きくなり、環境負荷が大きく、また、工業化に際して経済的に高負荷となる廃棄処理施設等が必要となるという問題がある。

[0012] 上記したように熊田・玉尾・コリユーカップリングは、パラジウム系触媒の他にもニッケル系触媒又はコバルト系触媒等を用いることでもカップリング反応が進行するものであるが、かかるカップリングにおいて用いられるグリニャール試薬は、テトラヒドロフラン（以下「THF」と称する）やエーテル等の無水溶媒中で有機ハロゲン化合物と金属マグネシウムを反応させることで得られるものである。しかしながら、グリニャール試薬を用いる従来の方法は反応時間が長く、コストを押し上げる要因となる。また、グリニャール試薬の合成の際の反応性は、一般的に、有機塩化物（R-Cl）に比べて、有機臭化物（R-Br）及び有機ヨウ化物（R-I）の方が高いこと等から、通常、有機臭化物又は有機ヨウ化物が汎用されてきたが、有機臭化物及び有機ヨウ化物は高価である。一方、有機塩化物は他の有機ハロゲン化合物に比べて安価であるものの合成の際の反応性が低いことから、目的とするグリニャール試薬の収率が低下する傾向がある。特に、芳香族グリニャール試薬やアルケニルグリニャール試薬等の合成に際しては、目的のグリニャール試薬を収率よく合成することができず、また、収率は、芳香環上の置換基等の影響を受けることも知られている。また、芳香族グリニャール試薬等のホモカップリングしやすいグリニャール試薬の調製に際しては、収率低下の要因となるホモカップリングの誘発を抑制するため、厳密な温度制御等が必要となる、という問題

もある。また、反応性等の観点からグリニャール試薬として汎用される有機マグネシウムブロミドは臭素含有化合物であるが、臭素は採掘される地域が限定されるうえ、毒性が高く、人体残留性等を有するため、その使用が減少している。そのため、流通量が減少し、目的とする有機臭化物の入手が困難となる傾向にある、という問題もある。よって、グリニャール試薬を用いる方法は、工業的及び経済的観点から市場の要求を十分満足し得るものではない、という問題がある。

[0013] 熊田・玉尾・コリユーカップリングによるカップリング後に生じるマグネシウム残渣（水酸化マグネシウム（ $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ）や MgX_2 （ X =ハロゲン原子等））の廃棄において、水酸化マグネシウムは難溶性であることから反応溶液の粘度が大きくなり、環境負荷が大きく、また、工業化に際して経済的に高負荷となる廃棄処理施設等が必要となるという問題がある。

[0014] 村橋カップリングは、有機リチウム化合物を用いるものであることから、上記した有機リチウム試薬の調製及びリチウム資源の可採埋蔵量等の問題点を含むものである。

[0015] 特許文献1及び非特許文献1に記載の方法も、高価なパラジウム系触媒を利用するものではないが、有機ホウ素化合物、有機亜鉛化合物、有機マグネシウム化合物、有機リチウム化合物等を用いるものであるため、上記した問題を解決するものではない。

[0016] そこで、有機ハロゲン化合物と有機金属化合物とを金属触媒の存在下でクロスカップリングする方法において、安価でサステナビリティの観点からも優れた金属種のみを用いて効率よくカップリングできる技術の構築が求められていた。

課題を解決するための手段

[0017] 本発明者らは、上記課題を解決すべく研究を重ねた結果、反応溶媒中で有機ナトリウム化合物と有機塩化物とを、クロム系触媒、マンガン系触媒、鉄系触媒、コバルト系触媒、ニッケル系触媒の存在下で反応させることにより、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とを効率よくカップリングできること

を見出した。かかるカップリング方法では、安価でサステナビリティの観点からも優れた金属種のみを用いて、カップリング反応が円滑に進行することができる。かかるカップリング方法は、経済的負荷の高い廃棄処理工程等を必要とせず、また、環境負荷も少ない。本発明者らは、これらの知見に基づき本発明を完成するに至った。

[0018] すなわち、本発明は、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング方法に関するものであり、その特徴構成は、反応溶媒中で、一般式I (R^1-Na) [ここで、式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基であり、 Na はナトリウム原子である] に示す有機ナトリウム化合物と、一般式II (R^2-Cl) [ここで、式中、 R^2 は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基であり、 Cl は塩素原子である] に示す有機塩化物とを、

原子番号24～28から選択される1種以上の第1遷移金属を含有する金属触媒の存在下で反応させて、前記有機ナトリウム化合物と前記有機塩化物とのカップリングにより、

一般式III (R^1-R^2) [ここで、式中、 R^1 は一般式I (R^1-Na) の R^1 と同様であり、 R^2 は一般式II (R^2-Cl) の R^2 と同様である] に示す有機化合物を得る工程、を含む、点にある。

[0019] 本構成によれば、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とを、原子番号24～28から選択される1種以上の第1遷移金属を含有する金属触媒の存在下で、安定的かつ効率的にカップリングすることができる。したがって、本構成によれば、安価でサステナビリティの観点からも優れた金属種のみを用いて、カップリング反応を円滑に進行させることができる。更に、経済的負荷の高い廃棄処理工程等や煩雑な化学的手法を必要とせず、少ない工程数で簡便かつ短時間に有機ナトリウム化合物と有機塩化物とをカップリングすることができる。しかも、環境負荷も少ないことから、経済的かつ工業的にも非常に有利である。また、温和な条件下で反応が進行するため、有機ナトリウム化合物

同士や有機塩化物同士がカップリングするウルツ反応等の副反応を誘発することなく、効率的にカップリング反応が進行し、高収率かつ高純度に目的化合物であるカップリング生成物を得ることができる。本構成のカップリング方法は、医薬品及び電子材料等の機能性材料、並びに、それらの中間体の合成等、様々な技術分野において好適に利用することができる。

[0020] 他の特徴構成は、前記金属触媒は、金属塩化物を含む、点にある。

[0021] 本構成によれば、金属触媒として安価かつ入手容易な金属塩化物を用いることにより経済的に更に有利となる。また、金属塩化物は、多種多様な配位子を配位することができ、このような金属錯体触媒を用いることで有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング反応の安定性及び効率を更に向上させることができる。

[0022] 他の特徴構成は、前記一般式I (R^1-Na) に示す前記有機ナトリウム化合物は、反応溶媒中で、一般式IV (R^1-X) [ここで、式中、 R^1 は前記一般式I (R^1-Na) の R^1 と同様であり、 X はハロゲン原子である] に示す有機ハロゲン化合物と、ナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体とを、反応させて得られたものである、点にある。

[0023] 本構成によれば、カップリング対象化合物の1つである有機ナトリウム化合物として、有機ハロゲン化合物からナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体を用いて合成したものを利用することができ、また、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン類とナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体を反応させて得られるナトリウム2,2,6,6-テトラメチルピペリジド類等のナトリウム塩基による炭化水素の脱プロトンを利用して合成したもの、ハロゲン化アルキルとナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体とを反応させて得られるアルキルナトリウムと、ハロゲン化アリールと、を反応させて得られるアリールナトリウム等、を利用することができる。本構成で用いるナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体は取り扱いが容易であり、温和な条件下で、煩雑な化学的手法を必要とせず、少ない工程数で簡便かつ短時間に有機ハロゲン化合物から有機ナトリウム化合物を安価に合成することができるので、経済的かつ

工業的にも非常に有利である。また、温和な条件下で反応が進行するため、有機ハロゲン化物同士がカップリングするウルツ反応等の副反応を誘発することなく、効率的に有機ナトリウム化合物を得ることができる。ひいては、カップリング反応の安定性及び効率を向上させることができカップリング生成物を高収率かつ高純度に合成することができる。

[0024] 他の特徴構成は、前記一般式I (R^1-Na) の R^1 及び前記一般式II (R^2-Cl) の R^2 は、少なくとも一方、又は、双方が、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基である、点にある。

[0025] 本構成によれば、カップリング対象化合物の一方又は双方を、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基を含む化合物とすることができ、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基と芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基をカップリング、若しくは、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基と他の基をカップリングさせることができる。医薬品及び電子材料等の機能性材料等の多くは、その分子内に1又は複数の芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基を含むことから、本構成のカップリング方法は、医薬品及び電子材料等の機能性材料、並びに、それらの中間体の合成等、様々な技術分野において好適に利用することができる。

図面の簡単な説明

[0026] [図1]本実施形態に係るカップリング方法の検討を行った実施例1の合成条件及び結果を要約する図である。

[図2]本実施形態に係るカップリング方法の検討を行った実施例1の結果を示すチャートであり、本実施形態に係るカップリング方法の一例である、金属触媒として塩化マンガンを用いた場合のカップリング生成物のGCチャートである。

[図3]本実施形態に係るカップリング方法の検討を行った実施例1の結果を示すチャートであり、本実施形態に係るカップリング方法の一例である、金属触媒として塩化コバルトを用いた場合のカップリング生成物のGCチャートである。

[図4]本実施形態に係るカップリング方法の検討を行った実施例1の結果を示すチャートであり、本実施形態に係るカップリング方法の一例である、金属触媒としてビス(トリフェニルホスフィン)コバルト(II)ジクロリドを用いた場合のカップリング生成物のGCチャートである。

発明を実施するための形態

- [0027] 以下、本発明の実施形態に係るカップリング方法について詳細に説明する。ただし、本発明は、後述する実施形態に限定されるものではない。
- [0028] 本実施形態に係るカップリング方法は、有機ナトリウム化合物と有機塩化物のカップリング方法であり、反応溶媒中で、一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物と一般式II (R^2-Cl) に示す有機塩化物を、原子番号24～28から選択される1種以上の第1遷移金属を含有する金属触媒の存在下で反応させて、前記有機ナトリウム化合物と前記有機塩化物とのカップリングにより一般式III (R^1-R^2) に示す有機化合物を得る工程、を含むものである。
- [0029] 本実施形態に係るカップリング方法において、一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物は、カップリング対象化合物の1つであり、分子内にナトリウム原子を含む有機化合物である。
- [0030] 一般式I (R^1-Na) において、 R^1 は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基である。
- [0031] 脂肪族炭化水素基は、直鎖及び分枝の別を問わず、飽和及び不飽和の別も問わない。また、その鎖長についても特に制限はない。置換基を有する場合、当該置換基は、ナトリウムと反応しないものである限り特に制限はない。また、置換基の数及び導入位置についても特に制限はない。脂肪族炭化水素基としては、これらに限定するものではないが、好ましくは炭素原子数1～20個、特に好ましくは炭素原子数3～20個のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基が例示される。具体的には、アルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*t*-ペン

チル基、s-ペンチル基、2-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基、t-ヘキシル基、2,2-ジメチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1-プロピルプロピル基、n-ヘプチル基、イソヘプチル基、s-ヘプチル基、t-ヘプチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、2-プロピルブチル基、n-オクチル基、イソオクチル基、t-オクチル基、ネオオクチル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、2-プロピルペンチル基、3-プロピルペンチル基、n-ノニル基、イソノニル基、t-ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、5-メチルオクチル基、6-メチルオクチル基、n-デシル基、イソデシル基、t-デシル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、3-メチルノニル基、4-メチルノニル基、5-メチルノニル基、6-メチルノニル基、7-メチルノニル基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。アルケニル基としては、エテニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基、オクテニル基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。アルキニル基としては、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘプチニル基、オクチニル基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

[0032] 脂肪族炭化水素基は、更に、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有してよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なってもよい。置換基としては、置換基を有してもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、芳香

族複素環基、ハロゲン原子、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、アリーロキシ基、アラルキルオキシ基、脂環式複素環オキシ基、芳香族複素環オキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基は、脂環式複素環チオ基、芳香族複素環チオ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アラルキルアミノ基、脂環式複素環アミノ基、芳香族複素環アミノ基、シリル基等が例示されるが、これらに限定するものではない。なお、脂肪族炭化水素基は上記で示されるものと同様なものを、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、ハロゲン原子、アルコキシ基、シクロアルコキシ基、アリーロキシ基、アラルキルオキシ基、脂環式複素環オキシ基、芳香族複素環オキシ基、アルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基は、脂環式複素環チオ基、芳香族複素環チオ基、アルキルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、アラルキルアミノ基、脂環式複素環アミノ基、芳香族複素環アミノ基、シリル基としては、下記で示されるものと同様なものが挙げられる。

[0033] 置換基として有していてもよいハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が例示される。

[0034] 置換基として有していてもよいアルコキシ基は、好ましくは炭素原子数1～10個のアルコキシ基が例示され、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。シクロアルコキシ基は、好ましくは炭素原子数3～10個のシクロプロポキシ基が例示され、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基が挙げられる。アリーロキシ基は、好ましくは炭素原子数6～20個のアリーロキシ基が例示され、具体的には、フェニルオキシ基、ナフチルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。アラルキルオキシ基は、好ましくは炭素原子数7～11個のアラルキルオキシ基が例示され、具体的には、ベンジルオキシ基、及び、フェネチルオキシ基が挙げられる。脂環式複素環オキシ基、及び、芳

香族複素環オキシ基は、複素環部として下記で示される脂環式複素環基及び芳香族複素環基が挙げられる。また、これらは、更に、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有してよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なってもよい。また、置換基の位置についても特に制限はない。置換基は、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものと、同様のものが挙げられる。

[0035] 置換基として有していてもよいアルキルチオ基は、好ましくは炭素原子数1～20個のアルキルチオ基が例示され、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。シクロアルキルチオ基は、炭素原子数3～10個のシクロアルキルチオ基が例示され、具体的には、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。アリールチオ基は、好ましくは炭素原子数6～20個のアリールチオ基が例示され、具体的には、フェニルチオ基、ナフチルチオ基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。アラルキルチオ基は、好ましくは炭素原子数7～11個のアラルキルチオ基が例示され、具体的には、ベンジルチオ基、フェネチルチオ基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。脂環式複素環チオ基、及び、芳香族複素環チオ基は、複素環部として下記で示される脂環式複素環基及び芳香族複素環基が挙げられる。また、これらは、更に、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有してよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なってもよい。また、置換基の位置についても特に制限はない。置換基は、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものと、同様のものが挙げられる。

[0036] 置換基として有していてもよいシリル基は、ケイ素上に1～3個の脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等の置換基を有する一価の基である。脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基等の置換基

としては、上記したものと同様のものが挙げられる。具体的には、ジメチルシリル基、ジフェニルシリル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、ジメチル-*t*-ブチルシリル基、ジフェニル-*t*-ブチルシリル基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。また、これらは、更に、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有していてもよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なってもよい。また、置換基の位置についても特に制限はない。置換基は、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものと、同様のものが挙げられる。

[0037] 脂環式炭化水素基は、環構成原子間の結合は飽和及び不飽和の別は問わず、環員数についても特に制限はない。また、単環だけでなく、縮合環やスピロ環等の環集合を持つものも含まれる。脂環式炭化水素基としては、これらに制限するものではないが、好ましくは炭素原子数3~10個、特に好ましくは3~7個のシクロアルキル基、及び、シクロアルケニル基、好ましくは炭素原子数4~10個、特に好ましくは4~7個のシクロアルケニル基等が例示される。具体的には、シクロアルキル基として、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。シクロアルケニル基としては、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

[0038] 脂環式炭化水素基は、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有していてもよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なってもよい。また、置換基の位置についても特に制限はない。置換基は、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものと、同様のものが挙げられる。

[0039] 脂環式複素環基は、環構成原子として1個又は複数個のヘテロ原子を有する非芳香族複素環基である。単環だけでなく、縮合環やスピロ環等の環集合を持つものも含まれる。環構成原子間の結合は飽和及び不飽和の別は問わず、

環員数についても特に制限はない。ヘテロ原子は、環構成原子としてナトリウムと反応しないものである限り特に制限はない。ヘテロ原子の数は特に制限はなく、ヘテロ原子の位置についても制限はない。ヘテロ原子としては、好ましくは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子等が例示される。例えば、炭素原子数が、好ましくは2～7個、特に好ましくは、2～5個、ヘテロ原子数が、好ましくは1～5個、特に好ましくは1～3個である脂環式複素環基が挙げられる。なお、複数個のヘテロ原子を有する場合には、同一種類の原子であっても異なる種類の原子であってもよい。脂環式複素環基としては、単環の四員環式のアゼチジニル基、五員環式のピロリジニル基、六員環式のピペリジニル基、ピペラジニル基等の含窒素脂環式複素環基、単環の三員環式のオキシラニル基、四員環式のオキセタニル基、五員環式のテトラヒドロフリル基、六員環式のテトラヒドロピラニル基等の含酸素脂環式複素環基、単環の五員環式のテトラヒドロチオフェニル基等の含硫黄脂環式複素環基、単環の六員環式のモルホリニル基等の含窒素酸素脂環式複素環基、単環の六員環式のチオモルホリニル基等の含窒素硫黄脂環式複素環基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

[0040] 脂環式複素環基は、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有していてもよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なってもよい。また、置換基の位置についても特に制限はない。置換基は、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものと、同様のものが挙げられる。

[0041] 芳香族炭化水素基は、芳香環を有する限り特に制限はない。単環だけでなく、縮合環やスピロ環等の環集合を持つものも含まれる。環員数についても特に制限はない。例えば、炭素原子数が、好ましくは6～22個、特に好ましくは、6～14個である芳香族炭化水素基が挙げられる。芳香族炭化水素基としては、単環式の六員環フェニル基等、二環式のナフチル基、ペンタレニル基、インデニル基、アズレニル基等、三環式のビフェニレニル基、インダセニル基、アセナフチレニル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントリ

ル基、アントリル基等、四環式のフルオランテニル、アセアントリレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ナフタセニル基等、五環式のペリレニル基、テトラフェニレニル等、六環式のペンタセニル基等、七環式のルビセニル基、コロネニル基、ヘプタセニル基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。特に好ましくは、フェニル基やトリル基である。

[0042] 芳香族炭化水素基は、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有していてもよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なっているもよい。また、置換基の位置についても特に制限はない。置換基は、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものと、同様のものが挙げられる。

[0043] 芳香族複素環基は、環構成原子として1個又は複数個のヘテロ原子を有する芳香族複素環基である。単環だけでなく、縮合環やスピロ環等の環集合を持つものも含まれる。環員数についても特に制限はない。ヘテロ原子は、環構成原子としてナトリウムと反応しないものである限り特に制限はない。ヘテロ原子の数は特に制限はなく、ヘテロ原子の位置についても制限はない。ヘテロ原子としては、好ましくは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子等が例示される。例えば、炭素原子数が、好ましくは1~5個、特に好ましくは、3~5個、ヘテロ原子数が、好ましくは1~4個、特に好ましくは1~3個である芳香族複素環基が挙げられる。なお、複数個のヘテロ原子を有する場合には、同一種類の原子であっても異なる種類の原子であってもよい。

[0044] 例えば、単環式の芳香族複素環基としては、五員環式のピロリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、イミダゾリル基等、六員環式のピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等の含窒素芳香族複素環基、五員環式のフリル基等の含酸素芳香族複素環基、五員環式のチエニル基等の含酸素芳香族複素環基、五員環式のオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、フラザニル基等の含窒素酸素芳香族複素環基、五員環式のチアゾリル基、イソチアゾリル基等の含窒素硫黄芳香族複素環基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

- [0045] 多環式の芳香族複素環基としては、二環式のインドリジニル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、プリニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基等、三環式のカルバゾリル基、カルボリニル基、フェナトリジニル基、アクリジニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナジニル基等の含窒素芳香族複素環基、二環式のベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾピラニル基等の含酸素芳香族複素環基、二環式のベンゾチエニル基、三環式のチアントレニル基等の含硫黄芳香族複素環基、二環式のベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基等の含窒素酸素芳香族複素環基、二環式のベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、三環式のフェノチアジニル基等の含窒素硫黄芳香族複素環基、三環式のフェノキサチニル基等の含酸素硫黄芳香族複素環基等が挙げられるが、これらに限定するものではない。
- [0046] 芳香族複素環基は、置換基を有していてもよい。置換基は、1個又は複数個を有していてもよく、複数個の置換基を有する場合には、互いに同一又は異なってもよい。また、置換基の位置についても特に制限はない。置換基は、脂肪族炭化水素基の置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。
- [0047] 一般式II (R^1-Na) において、Naは、ナトリウム原子である。
- [0048] カップリング対象化合物の1つである有機ナトリウム化合物は、市販されているものを用いてもよいし、当該技術分野で公知の方法により製造されたものを用いてもよい。
- [0049] 本実施形態に係るカップリング方法において、一般式II (R^2-Cl) に示す有機塩化物は、もう1つのカップリング対象化合物であり、分子内に炭素原子に共有結合した塩素原子を含む有機化合物である。
- [0050] 一般式II (R^2-Cl) において、 R^2 は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基である。ここで、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環

式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基は、一般式I (R^1-Na) の R^1 の脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基として例示したものと同様のものが挙げられる。特に好ましくは、ナフチル基である。

[0051] 一般式II (R^2-Cl) の R^2 は、一般式I (R^1-Na) の R^1 と同一の基であっても、異なる基であってもよい。一般式I (R^1-Na) の R^1 及び一般式II (R^2-Cl) の R^2 は、好ましくは、アリール基と称される芳香族炭化水素基又はヘテロアリール基と称される芳香族複素環基とすることができ、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基と芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基をカップリング、若しくは、芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基と他の基をカップリングさせることができる。医農薬及び電子材料等の機能性材料等の多くは、その分子内に1又は複数の芳香族炭化水素基又は芳香族複素環基を含むことから、本構成のカップリング方法は、医農薬及び電子材料等の機能性材料、並びに、それらの中間体の合成等、様々な技術分野において好適に利用することができる。

[0052] 一般式I (R^2-Cl) において、 Cl は、塩素原子である。

[0053] カップリング対象化合物の1つである有機塩化物は、市販されているものを用いてもよいし、当該技術分野で公知の方法により製造されたものを用いてもよい。

[0054] 本実施形態に係るカップリング方法で用いられる金属触媒は、原子番号24のクロム (Cr)、原子番号25のマンガン (Mn)、原子番号26の鉄 (Fe)、原子番号27のコバルト (Co)、原子番号28のニッケル (Ni) からなる群から選択される1種以上の第1遷移金属を含有する。金属触媒は、1種類の金属触媒を単独で用いてもよいし、また、複数種類の金属触媒を組み合わせてもよい。複数種の金属触媒を組み合わせる場合には、塩や配位子の種類が異なる同一種類の金属を含む複数種の金属触媒を組み合わせてもよいし、異なる種類の金属を含む金属触媒を組み合わせてもよい。また、他の金属種を含む金属触媒を組み合わせてもよい。

[0055] 金属触媒には、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケルのハロゲン化

物、炭酸塩、硫酸塩、酢酸塩、硝酸塩、酸化物、水酸化物、硫化物、アセチルアセトナート塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の形態であってもよく、特に好ましくは、塩化物である。金属触媒として安価かつ入手容易な金属塩化物を用いることにより経済的に更に有利となる。更に、金属触媒は、配位子を有するものであってもよい。配位子は、電子供与性の配位子が好ましい。配位子の具体例としては、アセチルアセトナト (acac)、ヘキサフルオロアセチルアセトナト (hfacac) 等のジケトン配位子、トリフェニルホスフィン (PPh_3)、トリシクロヘキシルホスフィン (PCy_3)、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン (PCy_2Ph)、トリブチルホスフィン ($\text{P}(\text{Bu})_3$)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (dppp)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン (dppp)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (dbpf) 等のホスフィン配位子、ピピリジン等のピリジン配位子、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン等のアミン配位子、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン、1,3-ビス(2,6-ビス(1-エチルプロピル)フェニル)イミダゾール-2-イリデン、1,3-ビス(2,6-ビス(1-エチルプロピル)フェニル)イミダゾリジン-2-イリデン、1,3-ジメシチルイミダゾール-2-イリデン、1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン等のN-ヘテロ環式カルベン(NHC)配位子等が挙げられるが、これらに限定するものではない。また、好適な金属触媒である金属塩化物は、多種多様な配位子を配位することができ、このような金属錯体触媒を用いることで有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング反応の安定性及び効率を更に向上させることができる。

[0056] クロムを含む金属触媒であるクロム系触媒としては、塩化クロム、臭化クロム、ヨウ化クロム(II)、ヨウ化クロム(III)、フッ化クロム、酢酸クロム(II) (Chromium(II) acetate : $\text{Cr}(\text{OAc})_2$)、酢酸クロム(III) (chromium(III) acetate : $\text{Cr}(\text{OAc})_3$)、トリス(2,4-ペンタンジオナト)クロム(III) (tris(2,4-pentanedionato)chromium(III) : $\text{Cr}(\text{acac})_3$) 等が挙げられるが、これらに

限定するものではない。

[0057] マンガンを含む金属触媒であるマンガン系触媒としては、塩化マンガン、臭化マンガン、ヨウ化マンガン(II)、フッ化マンガン、酢酸マンガン (II) (manganese(II) acetate : $\text{Mn}(\text{OAc})_2$)、酢酸マンガン (III) (manganese (III) acetate : $\text{Mn}(\text{OAc})_3$)、トリス(2,4-ペンタンジオナト)マンガン(III) (tris(2,4-pentanedionato)manganese(III) : $\text{Mn}(\text{acac})_3$)、ビス(2,4-ペンタンジオナト)マンガン(II) 二水和物 (bis(2,4-pentanedionato)manganese(II) dihydrate : $\text{Mn}(\text{acac})_2$)、ビス(ヘキサフルオロアセチルアセトナト)マンガン(II) 水和物 (bis(hexafluoroacetylacetonato)manganese(II) hydrate : $\text{Mn}(\text{hfaca})_2$) 等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

[0058] 鉄を含む金属触媒である鉄系触媒としては、塩化鉄、臭化鉄、ヨウ化鉄(II)、ヨウ化鉄(III)、フッ化鉄、トリフルオロメタンスルホン酸鉄(II) ($\text{Fe}(\text{OTf})_2$)、トリフルオロメタンスルホン酸鉄(III) ($\text{Fe}(\text{OTf})_3$)、酢酸鉄 (II) (iron (II) acetate : $\text{Fe}(\text{OAc})_2$)、酢酸鉄 (III) (iron(III) acetate : $\text{Fe}(\text{OAc})_3$)、トリス(2,4-ペンタンジオナト)鉄(III) (tris(2,4-pentanedionato)iron(III) : $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$)、トリス(ヘキサフルオロアセチルアセトナト)鉄(III) (tris(hexafluoroacetylacetonato)iron(III) : $\text{Fe}(\text{hfacac})_3$)、トリス(ジベンゾイルメタナト)鉄(tris(dibenzoylmethanato) iron : $[\text{Fe}(\text{dppd})_3]$)、ビス(トリフェニルホスフィン)鉄(II)ジクロリド (bis(triphenylphosphine)iron(II) dichloride : $[\text{FeCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$)、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]鉄(II)ジクロリド ([1,2-bis(diphenylphosphino)ethane] iron (II) dichloride : $[\text{FeCl}_2(\text{dppe})]$)、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]鉄(II)ジクロリド ([1,3-bis(diphenylphosphino)propane]iron(II) dichloride : $[\text{FeCl}_2(\text{dppp})]$)、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]鉄(II)ジクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole-2-ylidene]iron(II) dichloride : $[\text{FeCl}_2\text{-IPr}]$)、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン]鉄(II)ジクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-ylidene]iron(II) dichloride : $[\text{FeCl}_2$

-SIPr])、 [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]鉄(III)トリクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole-2-ylidene]iron(III) trichloride : $[\text{FeCl}_3\text{-IPr}]$)、 [1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン] 鉄(III)トリクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-ylidene]iron(III) trichloride : $[\text{FeCl}_3\text{-SIPr}]$)等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

[0059] コバルトを含む金属触媒であるコバルト系触媒としては、塩化コバルト、臭化コバルト、ヨウ化コバルト(II)、ヨウ化コバルト(III)、フッ化コバルト、トリフルオロメタンスルホン酸コバルト(II) ($\text{Co}(\text{OTf})_2$)、トリフルオロメタンスルホン酸コバルト(III) ($\text{Co}(\text{OTf})_3$)、酢酸コバルト(II) (cobalt(II) acetate : $\text{Co}(\text{OAc})_2$)、酢酸コバルト(III) (cobalt(III) acetate : $\text{Co}(\text{OAc})_3$)、トリス(2,4-ペンタンジオナト)コバルト(III) (tris(2,4-pentanedionato) cobalt(III) : $[\text{Co}(\text{acac})_3]$)、ビス(2,4-ペンタンジオナト)コバルト(II)二水和物 (bis(2,4-pentanedionato) cobalt(II) dihydrate : $[\text{Co}(\text{acac})_2]$)、ビス(ヘキサフルオロアセチルアセトナト)コバルト(II)水和物 (bis(hexafluoroacetylacetonato)cobalt(II) hydrate : $\text{Co}(\text{hfacac})_2$)、ビス(トリフェニルホスフィン)コバルト(II)ジクロリド (bis(triphenylphosphine) cobalt(II) dichloride : $[\text{CoCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$)、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]コバルト(II)ジクロリド ([1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]cobalt(II) dichloride : $[\text{CoCl}_2(\text{dppe})]$)、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]コバルト(II)ジクロリド ([1,3-bis(diphenylphosphino)propane] cobalt(II) dichloride : $[\text{CoCl}_2(\text{dppp})]$)、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)コバルト(II)ジクロリド (bis(tricyclohexylphosphine) cobalt(II) dichloride : $[\text{CoCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]コバルト(II)ジクロリド ([1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]cobalt(II) dichloride : $\text{CoCl}_2(\text{dbpf})$)、トリス(2,2'-ビピリジン)コバルト(II)ビス(ヘキサフルオロホスファート) (tris(2,2'-bipyridine)cobalt(II) bis(hexafluorophosphate))、トリス(2,2'-ビピリジン)コバルト(III)トリス(ヘキサフルオロ

ホスファート) (tris(2,2'-bipyridine)cobalt(III) tris(hexafluorophosphate))、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]コバルト(II)ジクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole-2-ylidene]cobalt(II) dichloride : [CoCl₂-IPr])、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン]コバルト(II)ジクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-ylidene]cobalt(II) dichloride : [CoCl₂-SIPr])、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]コバルト(III)トリクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazole-2-ylidene]cobalt(III) trichloride : [CoCl₃-IPr])、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン]コバルト(III)トリクロリド([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolidin-2-ylidene]Co(III) trichloride : [CoCl₃-SIPr])等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

[0060] ニッケルを含む金属触媒であるニッケル系触媒としては、塩化ニッケル、臭化ニッケル、ヨウ化ニッケル(II)、フッ化ニッケル、トリフルオロメタンスルホン酸ニッケル(II)(Ni(OTf)₂)、酢酸ニッケル(II) (nickel(II) acetate : Ni(OAc)₂)、ビス(2,4-ペンタンジオナト)ニッケル(II)水和物 (bis(2,4-pentanedionato)nickel(II) Hydrate : [Ni(acac)₂])、ビス(ヘキサフルオロアセチルアセトナト)ニッケル(II)水和物 (bis(hexafluoroacetylacetonato)nickel(II) hydrate : Ni(hfacac)₂)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0) (Bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0) : [Ni(COD)₂])、ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)ジクロリド (bis(triphenylphosphine)nickel(II) dichloride : [NiCl₂(PPh₃)₂])、[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ニッケル(II)ジクロリド ([1,2-bis(diphenylphosphino)ethane]nickel(II) dichloride : [NiCl₂(dppe)])、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)ジクロリド ([1,3-bis(diphenylphosphino)propane] nickel(II) dichloride : [NiCl₂(dppp)])、ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)ニッケル(II)ジクロリド (bis(tricyclohexylphosphine)nickel(II) dichloride : [

$\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$])、ビス(ジシクロヘキシルフェニルホスフィノ)ニッケル(II)ジクロリド (bis(dicyclohexylphenylphosphino)nickel(II) dichloride : $[\text{NiCl}_2(\text{PCy}_2\text{Ph})_2]$)、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]トリフェニルホスフィンニッケル(II)ジクロリド ([1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]triphenylphosphine nickel(II) dichloride : $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)\text{IPr}]$)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ニッケル(II)ジクロリド ([1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]nickel(II) dichloride : $\text{NiCl}_2(\text{dbpf})$) 等が挙げられるが、これらに限定するものではない。

[0061] 反応溶媒としては、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング反応を阻害しない限り、当該技術分野で公知の溶媒を用いることができる。例えば、エーテル系溶媒、ノルマルパラフィン系やシクロパラフィン系等のパラフィン系溶媒、芳香族系溶媒、アミン系溶媒、複素環化合物溶媒を用いることができる。エーテル系溶媒としては、環状エーテル溶媒が好ましく、テトラヒドロフラン（以下、「THF」と略する場合がある）等を好ましく用いることができる。パラフィン系溶媒としては、シクロヘキサン、ノルマルヘキサン、及び、ノルマルデカン等が特に好ましい。芳香族系溶媒としては、キシレン、トルエン及びベンゼン等が好ましく利用することができる。アミン系溶媒としては、エチレンジアミン等を好ましく用いることができる。複素環化合物溶媒としては、テトラヒドロチオフェン等を利用することができる。また、これらは1種類のみを用いてもよいし、2種以上を併用し混合溶媒として用いることもできる。

[0062] 反応温度は、溶媒としてパラフィン系溶媒を用いる場合は特に限定されず、カップリング対象化合物である有機ナトリウム化合物及び有機塩化物の種類や量、金属触媒の種類や量、反応溶媒の種類や量、並びに、反応圧力等により適宜設定することができる。具体的には、反応温度は、反応溶媒の沸点を越えない温度に設定することが好ましい。加圧下では大気圧下での沸点よりも高くなるため反応温度を高い温度で設定することができる。反応は、室

温で行うこともでき、好ましくは0～100℃であり、特に好ましくは20～80℃、更に好ましくは室温～50℃である。特段の加熱や冷却等のための温度制御手段を設ける必要はないが、必要に応じて、温度制御手段を設けても良い。一方、パラフィン系以外の溶媒を用いる場合は、一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物として好適に例示されるフェニルナトリウム等と溶媒との反応を防止するため、低温、好ましくは0℃付近で行うとよい。このように反応溶媒の種類及び添加量を適切に制御することで、更に効率的にカップリング反応を進行させることができる。

[0063] 反応時間についても、特に限定されず、カップリング対象化合物の有機ナトリウム化合物及び有機塩化物種類や量、金属触媒の種類や量、反応溶媒の種類や量、並びに、反応圧力や反応温度等に応じて適宜設定すればよい。通常は、15分間～24時間、好ましくは20分間～6時間で行われる。

[0064] カップリング反応は、カップリング対象化合物の有機ナトリウム化合物及び有機塩化物種類や量、金属触媒の種類や量、反応溶媒の種類や量、並びに、反応圧力や反応温度等に応じて適宜設定すればよいが、原則としてアルゴンガスや窒素ガス等を充填した不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。

[0065] 本実施形態に係る有機亜鉛化合物の合成方法において、金属触媒の使用量は、金属触媒の種類、カップリング対象化合物である有機ナトリウム化合物及び有機塩化物の種類や量、並びに、反応溶媒の種類や量等に応じて適宜設定することができる。好ましくは、有機ナトリウム化合物：有機塩化物：金属触媒のモル比が、0.8～2.0：1：0.01～0.25となる量で反応させる。更に、好ましくは、有機ナトリウム化合物：有機塩化物：金属触媒のモル比が、1.0～1.5：1：0.05～0.20となる量で反応させる。かかる比で反応させることにより、カップリング反応が安定的かつ効率的に進行し、目的化合物であるカップリング生成物を高効率かつ高純度に合成することができる。

[0066] 本実施形態に係るカップリング方法によって、所望の最終目的化合物の一般式III (R^1-R^2) に示す有機化合物をカップリング生成物として得ることができる。カップリング生成物である一般式III (R^1-R^2) に示す有機化合物は、一

一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物の有機基 (R^1) と、一般式II (R^2-Cl) に示す有機塩化物の有機基 (R^2) とが、C-C結合により連結したものである。したがって、一般式III (R^1-R^2) に示す有機化合物において、 R^1 は一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物の R^1 と同様であり、 R^2 は一般式II (R^2-Cl) に示す有機塩化物の R^2 と同様である。

[0067] 得られたカップリング生成物は、カラムクロマトグラフィー、蒸留、再結晶等、当該技術分野で公知の精製手段により精製してもよい。また、未反応で残存した有機ナトリウム化合物及び有機塩化物を回収し、再度、本実施形態のカップリング方法の反応に供するように構成してもよい。また、カップリング反応時と同様にアルゴンガスや窒素ガスなどを充填した不活性ガス雰囲気下で行ってもよい。

[0068] 本実施形態に係るカップリング方法によれば、有機ナトリウム化合物と有機塩化物とを、原子番号24～28から選択される1種以上の第1遷移金属を含有する金属触媒の存在下で、安定的かつ効率的にカップリングすることができる。したがって、安価でサステナビリティの観点からも優れた金属種のみを用いて、クロスカップリング反応を円滑に進行させることができる。更に、経済的負荷の高い廃棄処理工程等や煩雑な化学的手法を必要とせず、少ない工程数で簡便かつ短時間に有機ナトリウム化合物と有機塩化物とをカップリングすることができる。しかも、環境負荷も少ないことから、経済的かつ工業的にも非常に有利である。また、温和な条件下で反応が進行するため、有機ナトリウム化合物同士や有機塩化物同士がカップリングするウルツ反応等の副反応を誘発することなく、効率的にカップリング反応が進行し、高収率かつ高純度に目的化合物であるカップリング生成物を得ることができる。したがって、本実施形態に係るカップリング方法は、医薬品及び電子材料等の機能性材料、並びに、それらの中間体の合成等、様々な技術分野において好適に利用することができる。

[0069] [別実施形態]

上記した実施形態以外に以下のように構成しても良い。

[0070] 上記した本実施形態に係るカップリング方法において、カップリング対象化合物の1つである一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物は、反応溶媒中で、一般式IV (R^1-X) に示す有機ハロゲン化合物とナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体を反応させて得ることができる。

[0071] 一般式IV (R^1-X) に示す有機ハロゲン化合物は、共有結合したハロゲン原子を含む有機化合物である。一般式IV (R^1-X) の R^1 は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基である。ここで、一般式IV (R^1-X) の R^1 は、一般式I (R^1-Na) の R^1 と同一のものである。ただし、 R^1 がナトリウムと反応性を有する置換基を有すると、当該置換基とナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体が反応し、副反応を誘発するため好ましくないため、当該置換基を適切な保護基等で保護することが必要となる。

[0072] 一般式IV (R^1-X) において、 X は、ハロゲン原子であり、具体的には、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、又は、フッ素原子であるが、好ましくは、塩素原子である。安価な有機塩化物を用いることにより経済的に更に有利となる。例えば、グリニャール試薬の調製に際して汎用される有機臭化物において問題となるような、原料である臭素の産地の偏在や入手の困難性等の問題もなく、工業化に際しての高負荷な廃棄処理施設の必要性等の問題もない。

[0073] 一般式IV (R^1-X) に示す有機ハロゲン化合物は、市販されているものを用いてもよいし、当該技術分野で公知の方法により製造されたものを用いてもよい。

[0074] ナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体（以下、Sodium Dispersionの略号である「SD」と略する場合がある。）は、ナトリウムを微粒子として不溶性溶媒に分散させたもの、又は、ナトリウムを液体の状態の不溶性溶媒に分散させたものである。ナトリウムとしては、金属ナトリウムのほか、金属ナトリウムを含む合金などが挙げられる。微粒子の平均粒子径として、好ましくは100 μm 未満であり、特に好ましくは50 μm 未満、更に好ましくは30 μm 未満、より更に好ましくは10 μm 未満のものを用いることができる。平均粒

子径は、顕微鏡写真の画像解析によって得られた投影面積と同等の投影面積を有する球の径で表した。

[0075] 分散溶媒としては、ナトリウムを微粒子として分散、又はナトリウムを液体の状態で不溶性溶媒に分散でき、かつ、有機ハロゲン化物とSDとの反応を阻害しない限り、当該技術分野で公知の溶媒を用いることができる。例えば、例えば、キシレン、トルエン等の芳香族系溶媒や、ノルマルデカン等のノルマルパラフィン系溶媒、テトラヒドロチオフェン等の複素環化合物溶媒、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0076] SDは、クロロベンゼンに対して2.1モル当量以上にて、反応溶媒中で反応させた場合に、添加したクロロベンゼンに対するフェニルナトリウムの収率が99.0%以上となる活性を有するものを用いることが好ましい。このような高活性なSDを用いることにより、更に効率的に有機ハロゲン化物から有機ナトリウム化合物を安価に合成することができ、続くカップリング反応をも円滑に進行させることができる。ここで、SDの活性を高く維持するためには、好ましくは、ガラスバイアル等のガスバリア性の高い容器に保管することが好ましい。しかしながら、ガスバリア性の低い容器に保管することを排除するものではなく、その場合には、SDの製造後、速やかに、例えば数週間内、好ましくは3週間内に用いる。

[0077] 反応溶媒としては、有機ハロゲン化物とSDとの反応を阻害しない限り、当該技術分野で公知の溶媒を用いることができる。例えば、エーテル系溶媒、ノルマルパラフィン系やシクロパラフィン系等のパラフィン系溶媒、芳香族系溶媒、アミン系溶媒、複素環化合物溶媒を用いることができる。エーテル系溶媒としては、環状エーテル溶媒が好ましく、テトラヒドロフラン（以下、「THF」と略する場合がある）等を好ましく用いることができる。パラフィン系溶媒としては、シクロヘキサン、ノルマルヘキサン、及び、ノルマルデカン等が特に好ましい。芳香族系溶媒としては、キシレン、トルエン及びベンゼン等が好ましく利用することができる。アミン系溶媒としては、エチレンジアミン等を好ましく用いることができる。複素環化合物溶媒としては、

テトラヒドロチオフェン等を利用することができる。また、これらは1種類のみを用いてもよいし、2種以上を併用し混合溶媒として用いることもできる。ここで、前述の分散溶媒と反応溶媒とは同一の種類のものを用いてもよいし、異なる種類のものを用いてもよい。

[0078] 反応温度は、溶媒としてパラフィン系溶媒を用いる場合は特に限定されず、有機ハロゲン化物、SD及び反応溶媒の種類や量、並びに反応圧力等により適宜設定することができる。具体的には、反応温度は、反応溶媒の沸点を越えない温度に設定することが好ましい。加圧下では大気圧下での沸点よりも高くなるため反応温度を高い温度で設定することができる。反応は、室温で行うこともでき、好ましくは0~100℃であり、特に好ましくは20~80℃、更に好ましくは室温~50℃である。特段の加熱や冷却等のための温度制御手段を設ける必要はないが、必要に応じて、温度制御手段を設けても良い。一方、パラフィン系以外の溶媒を用いる場合は、カップリング対象化合物である一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物の好適例であるフェニルナトリウム等と溶媒との反応を防止するため、低温、好ましくは0℃付近で行うとよい。ここで、有機ハロゲン化物と等モル当量のTHFを添加することで、ビフェニルの生成を効果的に抑制できると共に、良好な反応速度を維持することができる。したがって、反応溶媒の種類及び添加量を適切に制御することで、更に効率的に目的化合物である有機ナトリウム化合物を合成することができる。

[0079] 反応時間についても、特に限定されず、有機ハロゲン化物、SD、及び反応溶媒の種類や量、並びに反応圧力や反応温度等に応じて適宜設定すればよい。通常は、15分間~24時間、好ましくは20分間~6時間で行われる。

[0080] SD、及び、反応溶媒等の試薬類は大気下で安定して扱え得ることから、大気下の常圧条件下で行うことに適している。しかしながら、目的化合物である一般式I (R^1-Na) に示す有機ナトリウム化合物の好適例であるフェニルナトリウム等は高活性であり少しでも空気が混入すると水分によりプロトン化されることから、必要に応じて、アルゴンガスや窒素ガス等を充填した不活性

ガス雰囲気下で行ってもよい。

[0081] SDの使用量は、有機ハロゲン化物の種類や量、及び、反応溶媒の種類や量等に応じて適宜設定することができる。好ましくは、有機ハロゲン化物：SDのモル比が、1：2.0～3.0となる量で反応させる。更に、好ましくは、有機ハロゲン化物：SDのモル比が、1：2.0～2.3となる量で反応させる。かかる比で反応させることにより、有機ナトリウム化合物を高効率かつ高純度に合成することができる。ここで、SDの物質量は、SD中に含まれるアルカリ金属換算での物質量を意味する。

[0082] 得られた有機ナトリウム化合物は、カラムクロマトグラフィー、蒸留、再結晶等、当該技術分野で公知の精製手段により精製してもよい。また、未反応で残存した有機ハロゲン化物を回収し、再度、有機ナトリウム化合物の合成反応に供するように構成してもよい。また、生成時と同様にアルゴンガスや窒素ガスなどを充填した不活性ガス雰囲気下で行ってもよい。

[0083] 本別実施形態に係るカップリング方法によれば、カップリング対象化合物の1つである有機ナトリウム化合物として、有機ハロゲン化物からSDを用いて合成したものを利用することができる。SDは取り扱いが容易であり、温和な条件下で、煩雑な化学的手法を必要とせず、少ない工程数で簡便かつ短時間に有機ハロゲン化合物から有機ナトリウム化合物を安価に合成することができるので、経済的かつ工業的にも非常に有利である。また、ナトリウムは、地球上に極めて広く分布していることから、サステナビリティにも優れた技術である。一方、固体の金属ナトリウムを用いた場合には、反応温度が室温では効率が悪く、金属ナトリウムの融点（98℃）以上等の高温で反応を行うことが必要となる。このような高温で反応を行うことで、有機ハロゲン化物同士がカップリングするウルツ反応が誘発される。これに対して、温和な条件下で反応が進行するため、有機ハロゲン化物同士がカップリングするウルツ反応等の副反応を誘発することなく、効率的に有機ナトリウム化合物を得ることができる。ひいては、カップリング反応の安定性及び効率を向上させることができカップリング生成物を高収率かつ高純度に合成することができる。

る。

実施例

[0084] 以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例におけるSDとしては、金属ナトリウムを微粒子としてノルマルパラフィン油に分散させた分散体を用い、SDの物質量は、SDに含まれる金属ナトリウム換算での数値である。

[0085] (実施例1) 有機ナトリウム化合物の合成反応、及び、有機ナトリウム化合物と有機塩化物のカップリング反応条件の検討

本実施例では、図1に要約する反応条件により、種々の金属種による金属触媒を用いて有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのクロスカップリング反応を検討した。

[0086] (実験番号1)

窒素雰囲気下、密閉系のシュレンク管にヘキサン (1.50 ml)、SD (140 mg、1.58 mmol、3.15モル当量)、4-クロロトルエン (95 mg、0.75 mmol、1.50モル当量) を順に加え、30℃で1時間攪拌して4-メチルフェニルナトリウムを得た。溶液が黒色に変化していることを確認し、[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾール-2-イリデン]トリフェニルホスフィンニッケル(I)ジクロリド： $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)\text{IPr}$ (10 mol%)、1-クロロナフタレン (81 mg、0.5 mmol、1.00モル当量) を加え、70℃で3時間攪拌することで、4-メチルフェニルナトリウムと1-クロロナフタレンをカップリング反応に供した。続いて、水 (3.0 ml) を加え、反応を停止した。その後、分液及びショートカラムを行って生成物を精製した後、生成物のNMR分析を行った。結果を図1に示す。

[0087] 図1は、反応条件と共にNMRによって得られたデータに基づいて算出した生成物の収率を要約するものである。なお、生成物の収率は、当該反応系に添加した1-クロロナフタレンの物質量に対する、当該反応系によって生成した生成物の物質量の割合を百分率で示すことで算出した。

[0088] 図1の結果より、当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタ

レン-1-(4-メチルフェニル)が収率74.0%で得られた。ニッケル系触媒の存在下で、有機ナトリウム化合物と有機塩化物のクロスカップリング反応が効率的に進行することが認められた。ニッケルを金属触媒として用いる反応は当該技術分野で公知であり、配位子の種類等を適宜変更することによっても、カップリング反応を効率的に進行できることが予想できる。

[0089] (実験番号2)

金属触媒として $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)\text{IPr}$ (10 mol%) に加えてジクロロ(N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン)亜鉛(II) : $\text{ZnCl}_2\text{-TMEDA}$ (20 mol%) を用いた以外は、実験番号1と同様にしてカップリング反応を行い、生成物のNMR分析を行い、生成物の収率を算出した。結果を図1に示す。

[0090] 図1は、反応条件と共にNMRによって得られたデータに基づいて算出した生成物の収率を要約するものであり、当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタレン-1-(4-メチルフェニル)が収率81.0%で得られた。亜鉛系触媒を加えたニッケル系触媒の存在下で、有機ナトリウム化合物と有機塩化物のクロスカップリング反応が更に効率的に進行することが認められた。ニッケル系触媒に、他の金属種を用いる金属触媒を共存させることでも、有機ナトリウム化合物と有機塩化物のクロスカップリング反応が効率的に進行することが認められた。

[0091] (実験番号3)

金属触媒として $\text{FeCl}_3\text{-IPr}$ (10 mol%) を用いた以外は、実験番号1と同様にしてカップリング反応を行い、生成物のNMR分析を行い、生成物の収率を算出した。結果を図1に示す。

[0092] 図1は、反応条件と共にNMRによって得られたデータに基づいて算出した生成物の収率を要約するものであり、当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタレン-1-(4-メチルフェニル)が収率30.0%で得られた。実験番号1及び2のニッケル系触媒よりはカップリング効率が下がるが、鉄系触媒の存在下で、有機ナトリウム化合物と有機塩化物のクロスカップリング反応が更に効率的に進行することが認められた。鉄を金属触媒として用いる反応

は当該技術分野で公知であり、配位子の種類等を適宜変更することによっても、カップリング反応を効率的に進行できることが予想できる。

[0093] (実験番号4)

窒素雰囲気下、密閉系のシュレンク管にヘキサン (3.00 ml)、SD (0.57 g, 6.34 mmol)、4-クロロトルエン (0.38 g, 2.93 mmol) を順に加え、30℃で1時間攪拌して4-メチルフェニルナトリウムを得た。溶液が黒色に変化していることを確認し、塩化マンガン： MnCl_2 (0.1 mmol)、1-クロロナフタレン (0.17 g, 1.05 mmol) を加え、70℃で3時間攪拌することで、4-メチルフェニルナトリウムと1-クロロナフタレンをカップリング反応に供した。続いて、水 (3.0 ml) を加え、反応を停止した。その後、分液及びショートカラムを行って生成物を精製した後、生成物のNMR及びGC/MS分析を行った。結果を図1及び図2に示す。

[0094] 図1は、反応条件と共にNMRによって得られたデータに基づいて算出した生成物の収率を要約するものである。なお、生成物の収率は、当該反応系に添加した1-クロロナフタレンの物質質量に対する、当該反応系によって生成した生成物の物質質量の割合を百分率で示すことで算出した。図2は、生成物のGCチャートを示すものであり、ここには詳細には示さないが従来公知のパラジウム触媒を用いたカップリング反応により得られた生成物のGCチャートより、12.769 min付近が当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタレン-1-(4-メチルフェニル)のピークであり、13.416 min付近が副生成物のナフタレン-2-(4-メチルフェニル)のピークであると推定される。

[0095] 図1及び図2の結果より、当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタレン-1-(4-メチルフェニル)が収率8.0%で得られたのに対して、副生成物のナフタレン-2-(4-メチルフェニル)が収率16.0%で得られ、クロスカップリング収率は24.0%であった。本実験では、塩化マンガンを経済触媒として用いたものである。ここでは詳細には示さないが、金属触媒なしでカップリング反応を行った場合には、極僅かなカップリング生成物のみしか得られなかったのに対して、塩化マンガンの存在下では有機ナトリウム化合物と

有機塩化物のクロスカップリング反応が進行することが認められた。マンガン金属触媒として用いる反応は当該技術分野で公知であり、配位子の種類等を適宜変更することによりカップリング効率を向上できることが予想できる。

[0096] (実験番号5)

金属触媒として塩化コバルト： CoCl_2 を用いた以外は、実験番号4と同様にしてカップリング反応を行い、生成物のNMR及びGC/MS分析を行い、生成物の収率を算出した。結果を図1及び図3に示す。

[0097] 図1は、反応条件と共にNMRによって得られたデータに基づいて算出した生成物の収率を要約するものであるが、本実験によっては、良好なNMRスペクトルは得られなかったため、収率を算出することができなかった。図3は、生成物のGCチャートを示すものである。図3より、塩化コバルトの存在下で有機ナトリウム化合物と有機塩化物のクロスカップリング反応が進行することは認められなかった。

[0098] (実験番号6)

金属触媒としてビス(トリフェニルホスフィン)コバルト(II)ジクロリド： $\text{CoCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を用いた以外は、実験番号4と同様にしてカップリング反応を行い、生成物のNMR及びGC/MS分析を行い、生成物の収率を算出した。結果を図1及び図4に示す。

[0099] 図1は、反応条件と共にNMRによって得られたデータに基づいて算出した生成物の収率を要約するものである。図4は、生成物のGCチャートを示すものである。

[0100] 図1及び図4の結果より、当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタレン-1-(4-メチルフェニル)が収率27.0%で得られたのに対して、副生成物のナフタレン-2-(4-メチルフェニル)が収率10.4%で得られ、クロスカップリング収率は37.4%であった。本実験では、塩化コバルトに配位子としてトリフェニルホスフィン(PPh_3)を配位させたものを金属触媒として用いた。これにより、当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタレン-

1-(4-メチルフェニル)が主生成物として得られた。図4のGCチャートにおいて、12.769 min付近に当該クロスカップリング反応の目的生成物であるナフタレン-1-(4-メチルフェニル)のピークが、副生成物のナフタレン-2-(4-メチルフェニル)のピークよりも大きく確認できる。したがって、本実験番号6に加え実験番号5の実験より、コバルト触媒を用いることによって、コバルト触媒の存在下で有機ナトリウム化合物と有機塩化物のクロスカップリング反応が進行することが認められ、 PPh_3 を配位子として配位させることでカップリング効率が向上することも認められた。コバルトを金属触媒として用いる反応は当該技術分野で公知であり、配位子の種類等を適宜変更することにより更にカップリング効率を向上できることが予想できる。

産業上の利用可能性

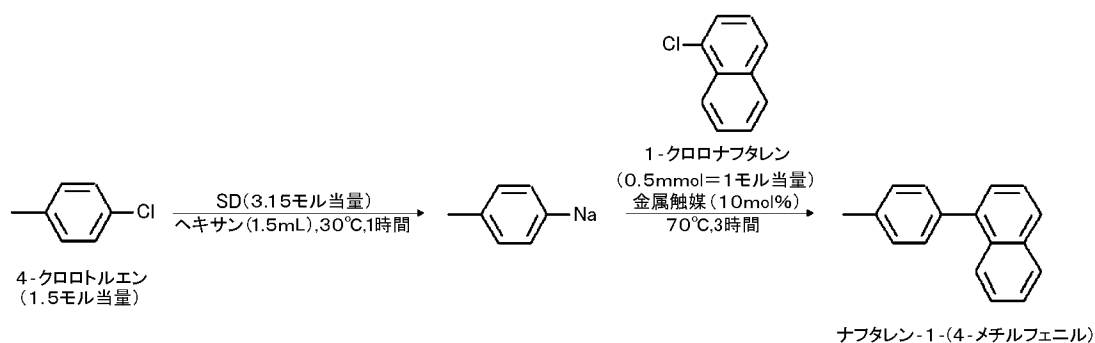
[0101] 本発明は、有機化合物のカップリング方法、及び、かかるカップリング方法により得られるカップリング生成物を利用する全ての技術分野、特に、医農薬や電子材料の製造分野において特に有用である。

請求の範囲

- [請求項1] 有機ナトリウム化合物と有機塩化物とのカップリング方法であって、
- 反応溶媒中で、一般式I (R^1-Na)
- 〔ここで、式中、 R^1 は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基であり、 Na はナトリウム原子である〕に示す有機ナトリウム化合物と、
- 一般式II (R^2-Cl)
- 〔ここで、式中、 R^2 は、置換基を有していてもよい脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式複素環基、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基であり、 Cl は塩素原子である〕に示す有機塩化物とを、
- 原子番号24～28から選択される1種以上の第1遷移金属を含有する金属触媒の存在下で反応させて、前記有機ナトリウム化合物と前記有機塩化物とのカップリングにより、
- 一般式III (R^1-R^2)
- 〔ここで、式中、 R^1 は前記一般式I (R^1-Na) の R^1 と同様であり、 R^2 は前記一般式II (R^2-Cl) の R^2 と同様である〕に示す有機化合物を得る工程、を含むカップリング方法。
- [請求項2] 前記金属触媒は、金属塩化物を含む請求項1に記載のカップリング方法。
- [請求項3] 前記一般式I (R^1-Na) に示す前記有機ナトリウム化合物は、反応溶媒中で、
- 一般式IV (R^1-X)
- 〔ここで、式中、 R^1 は前記一般式I (R^1-Na) の R^1 と同様であり、 X はハロゲン原子である〕に示す有機ハロゲン化合物と、
- ナトリウムを分散溶媒に分散させた分散体とを、反応させて得られたものである請求項1又は2に記載のカップリング方法。

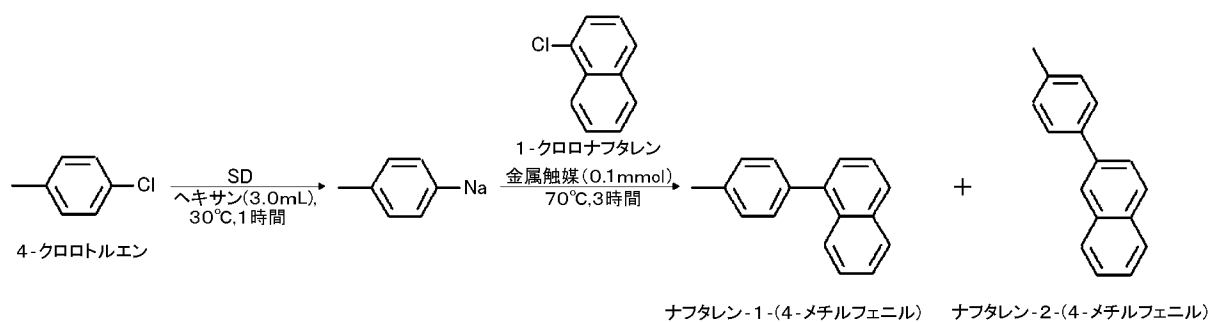
[請求項4] 前記一般式I (R^1-Na) の R^1 及び前記一般式II (R^2-Cl) の R^2 は、少なくとも一方、又は、双方が、芳香族炭化水素基、又は、芳香族複素環基である請求項1～3の何れか一項に記載のカップリング方法。

[図1]



<収率> (NMR により決定)

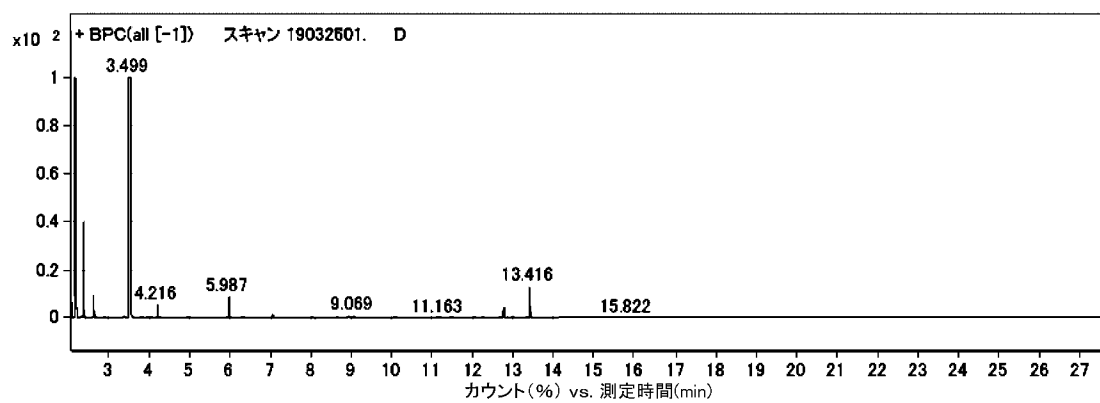
実験番号	金属触媒	収率
1	NiCl ₂ (PPh ₃)IPr	74.0 %
2	NiCl ₂ (PPh ₃)IPr + ZnCl ₂ -TMEDA	81.0 %
3	FeCl ₃ -IPr	30.0 %



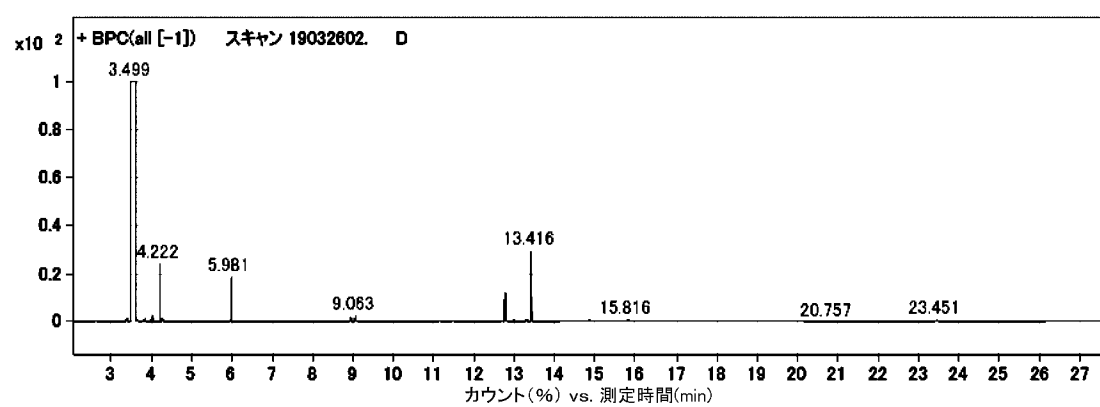
<収率> (NMR により決定)

実験番号	金属触媒	クロスカップリング収率	ナフタレン-1-(4-メチルフェニル)	ナフタレン-2-(4-メチルフェニル)
4	MnCl ₂	24.0%	8.0 %	16.0 %
5	CoCl ₂	良好なスペクトルを与えず		
6	CoCl ₂ (PPh ₃) ₂	37.4	27.0%	10.4%

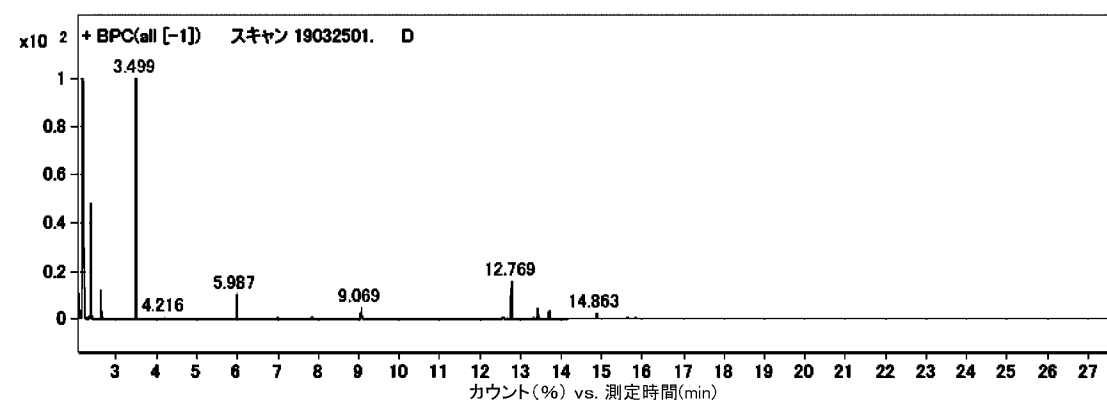
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/022117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C07C1/32 (2006.01) i, C07C15/58 (2006.01) i, C07B61/00 (2006.01) i
 FI: C07C1/32, C07C15/58, C07B61/00300

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07C1/32, C07C1/26, C07C15/58, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/CASREACT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	中島啓貴 ほか, ナトリウム分散体を用いる塩化アリールからのアリールナトリウム化合物の調製とクロスカップリング反応への応用, 日本化学会第 98 春季年会講演予稿集, 06 March 2018, p. 1, (NAKAJIMA, Hirotaka et al., Preparation of arylsodium compounds from aryl chlorides using sodium dispersion and its application to cross-coupling reactions, Proceedings of the 98th Annual Meeting of the Chemical Society of Japan)	1-4
A	ASAKO, Sobi et al., Organosodium compounds for catalytic cross-coupling, Nature Catalysis, 18 March 2019, vol. 2, no. 4, pp. 297-303 entire text, all drawings	1-4
A	JP 2016-501953 A (BOREALIS AG) 21.01.2016 (2016-01-21), entire text, all drawings	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14.07.2020

Date of mailing of the international search report

11.08.2020

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office

3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/022117

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5614985 B2 (KYOTO UNIVERSITY) 29.10.2014 (2014-10-29), entire text, all drawings	1-4
A	JP 11-255732 A (SUMIKA FINE CHEMICALS CO., LTD.) 21.09.1999 (1999-09-21), entire text, all drawings	1-4
P, A	WO 2019/225742 A1 (KOBELCO ECO SOLUTIONS CO., LTD.) 28.11.2019 (2019-11-28), entire text, all drawings	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/022117

JP 2016-501953 A	21.01.2016	US 2015/0329653 A1 entire text, all drawings WO 2014/096282 A1 EP 3301098 A1 CN 104918948 A
JP 5614985 B2	29.10.2014	US 2010/0094018 A1 entire text, all drawings WO 2008/111414 A1
JP 11-255732 A	21.09.1999	(Family: none)
WO 2019/225742 A1	28.11.2019	(Family: none)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07C 1/32(2006.01)i; C07C 15/58(2006.01)i; C07B 61/00(2006.01)i FI: C07C1/32; C07C15/58; C07B61/00 300										
B. 調査を行った分野										
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07C1/32; C07C1/26; C07C15/58; C07B61/00										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2020年									
日本国実用新案登録公報	1996-2020年									
日本国登録実用新案公報	1994-2020年									
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/CASREACT (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
X	中島啓貴 ほか, ナトリウム分散体を用いる塩化アリールからのアリールナトリウム化合物の調製とクロスカップリング反応への応用, 日本化学会第98春季年会講演予稿集, 2018.03.06 第1頁	1-4								
A	ASAKO, Sobi et al., Organosodium compounds for catalytic cross-coupling, Nature Catalysis, 2019.03.18, Vol.2, No.4, p.297-303 全文、全文	1-4								
A	JP 2016-501953 A (ポレアリス エージー) 21.01.2016 (2016-01-21) 全文、全文	1-4								
A	JP 5614985 B2 (国立大学法人京都大学) 29.10.2014 (2014-10-29) 全文、全文	1-4								
A	JP 11-255732 A (住化ファインケム株式会社) 21.09.1999 (1999-09-21) 全文、全文	1-4								
P, A	WO 2019/225742 A1 (株式会社神鋼環境ソリューション) 28.11.2019 (2019-11-28) 全文、全文	1-4								
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献										
国際調査を完了した日 14.07.2020		国際調査報告の発送日 11.08.2020								
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 松澤 優子 4H 4802 電話番号 03-3581-1101 内線 3443								

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/022117

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2016-501953	A	21.01.2016	US 2015/0329653 A1 全文、全図	
				WO 2014/096282 A1	
				EP 3301098 A1	
				CN 104918948 A	
JP	5614985	B2	29.10.2014	US 2010/0094018 A1 全文、全図	
				WO 2008/111414 A1	
JP	11-255732	A	21.09.1999	(ファミリーなし)	
WO	2019/225742	A1	28.11.2019	(ファミリーなし)	