

博士論文

Development of Catalytic Transformations of Phosphaalkynes into Phosphorous Heterocyclic Compounds

(ホスファアルキンを用いた含リンヘテロ環化合物の
触媒的合成反応の開発)

梁 聞斌

Development of Catalytic Transformations of Phosphaalkynes into Phosphorous Heterocyclic Compounds

(ホスファアルキンを用いた含リンヘテロ環化合物の触媒的合成反応の開発)

西林研究室・37-177137・梁聞斌

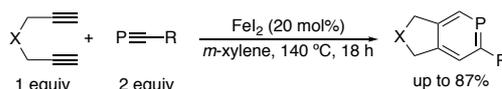
1. 緒言

含リンヘテロ環化合物は特異な物理的および化学的性質を持つため、材料化学および配位化学の分野で大きく注目されている。含リン芳香族化合物は、リン原子の関与する π 共役系とリン原子上の孤立電子対を利用することで、配位子および発光性材料などに応用できる^[1]。そのため、含リン芳香族化合物の新規合成法の開発は重要な研究課題である。しかしながら、これらの含リン骨格を形成するためには、しばしば厳しい反応条件が必要である。また、従来の合成法で得られた生成物は低収率に留まり、さらなる官能基化が困難であるなどの欠点があった。そのため、効率的な新規合成法の開発は、多様な含リン芳香族化合物を合成するために重要である。

新規合成手法を開発する戦略のひとつとして、遷移金属触媒の存在下でリン-炭素三重結合を有するホスファアルキンを反応基質として利用した環化付加反応の開発が考えられる。これまで、遷移金属錯体上での化学量論的なホスファアルキンの変換反応は広く研究されてきたが、ホスファアルキンの触媒的な変換反応については、数例に限られていた^[2]。こうした中で、最近、我々の研究室では、鉄触媒の存在下、ホスファアルキンおよびジインを基質として、ホスファベンゼンを合成する新規反応の開発に成功している(Scheme 1)^[3]。この方法では、高収率且つ高い官能基許容性で種々のホスファベンゼン誘導体を合成することに成功した。

この研究を踏まえ、私の博士論文研究では、多様な含リン芳香族化合物の合成を目的に、遷移金属錯体を用いる触媒反応について研究を行った。ホスファアルキンと種々の基質との反応を検討した結果、ホスファベンゼン誘導体や、様々な含リン5員環芳香族化合物の合成に成功し、従来法では合成困難な含リン骨格の構築手法を開発することに成功した。

Scheme 1



2. 鉄触媒を用いた[2+2+2]環化付加反応による2-ホスファフェノール合成法の開発⁽¹⁾

我々の研究室では既に、鉄触媒の存在下、アルキンとホスファアルキンからのホスファベンゼン合成法の開発に成功している(Scheme 1)^[3]。しかしながら、この反応で適用可能なホスファアルキンは、アルキル基を有する基質に限られていた(Figure 1a)。

Figure 1a

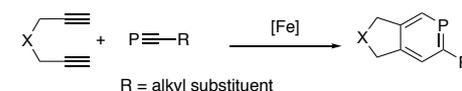
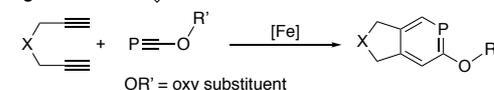


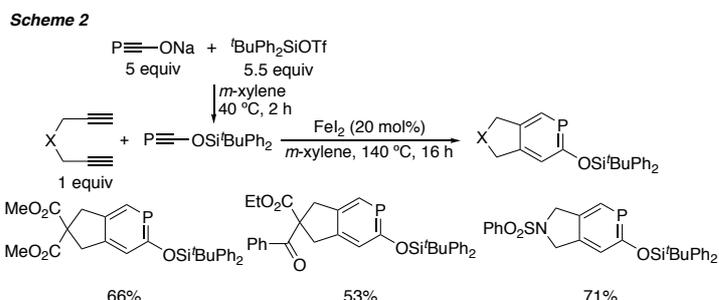
Figure 1b



そこで、この反応系において適用可能な基質の適用範囲を拡張するため、酸素官能基を有するホスファアルキンの利用を目指すことにした(Figure 1b)。そして、酸素官能

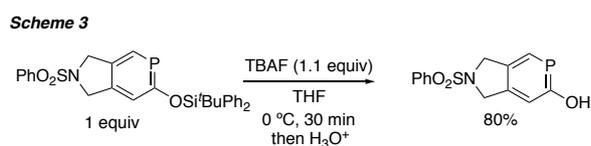
基を有するホスファアルキン類縁体として、アルコキシド塩であるナトリウムホスファエチノラートに着目した。ナトリウムホスファエチノラートは反応系中でシリル化できることが知られており、シロキシホスファエチンとして利用することができる^[4]。この方法によって系中で発生させたシロキシ基を有するホスファアルキンを用いることで、本研究では酸素官能基を有するホスファベンゼン誘導体である 2-ホスファフェノール誘導体の合成に成功した。

ナトリウムホスファエチノラートと嵩高い置換基を有するシリルトリフラートを *m*-キシレン中室温で 2 時間反応させ反応系中でシロキシホスファエチンを発生させた。その後、鉄触媒とジインを加えて、さらに 140 °C で 16 時間反応した。その結果、2-ホスファフェノール

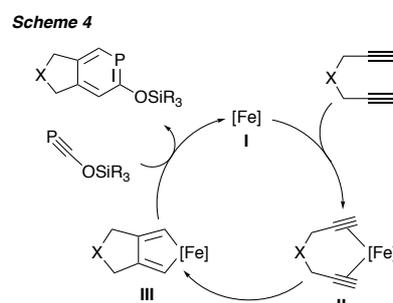


誘導体が良好な収率で得られた (Scheme 2)。本反応では、種々の置換基を有するジインが適用可能であり、対応する 2-ホスファフェノール誘導体が良好な収率で得られた。

得られたシロキシホスファフェノール誘導体をテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)により脱シリル化し、水酸基を有する 2-ホスファフェノールも良好な収率で得られることを見出した (Scheme 3)。



反応経路は Scheme 4 のように現在考えている。初めに、鉄触媒 **I** にジインが配位し、アルキン錯体 **II** を生成する。次に、酸化的環化反応により、フェラシクロペンタジエン錯体 **III** が得られる。錯体 **III** とシロキシホスファエチンが反応して、ホスファフェノールの誘導体が生成するとともに最初の鉄触媒 **I** が再生する。

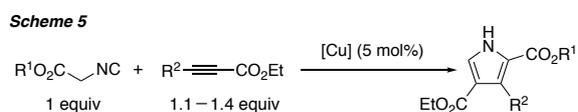


この反応では酸素置換基を有するホフファアルキンを基質として、2-ホスファフェノール誘導体の合成に成功した。

3. 銅触媒を用いた[3+2]環化付加反応による 1,3-アザホスホール合成法の開発⁽²⁾

ヘテロホスホールはリンともう一つのヘテロ元素を含む 5 員環芳香族化合物である。このような化合物では、2 つのヘテロ原子に由来する特異な化学的性質が現れることから興味深い合成対象といえる。リンと窒素原子を含む 1,3-アザホスホールが代表的な化合物の一つとして挙げられる。現在までに、1,3-アザホスホールの合成手法は限られており、特に、縮環構造をもたない

1,3-アザホスホールはほとんど合成例がない。



イソシアニドは環化付加反応における含窒素ビルディングブロックとして大きな注目を集めている。2005 年に Yamamoto らおよび de Meijere らはそれぞれ銅触媒

を用いた 1,3-アザホスホールの合成法を開発した。

の条件下、イソシアニドとアルキンの[3+2]環化付加反応により、ピロールを合成している(Scheme 5)^[5]。

これらの背景を踏まえ、本研究では、銅触媒存在下、ホスファアルキンとイソシアニドを基質とした[3+2]環化付加反応による新規 1,3-アザホスホール合成法の開発を行った。

反応条件について詳細な検討を行った結果、銅触媒として臭化銅(I)、配位子として 1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン (dppm)、塩基として炭酸カリウムの存在下、イソシアノ酢酸誘導体とホスファアルキンとを 1,4-ジオキサン中 100 °C で 18 時間反応させることで良好な収率で目的物が得られることを見出した (Scheme 6)。

種々のイソシアニドとホスファアルキンの反応において、良好な収率で目的物が得られた。興味深いことに、アルケンおよびアルキン部位を有するイソシアニドにおいても、これらの官能基と反応することなく、良好な収率で 1,3-アザホスホール誘導体が得られた。

反応機構に関する知見を得るため、反応中間体の合成および単離を検討した。臭化銅(I)、dppm とイソシアノ酢酸エチルをそれぞれ 1:1:1 の比率で、1,4-ジオキサン中室温で 16 時間反応したところ、二核銅錯体 **1** が収率 60%で得られた(Scheme 7)。構造の詳細

は単結晶 X 線構造解析により決定した。得られた錯体 **1** は赤外吸収スペクトルにより、イソシアニドの C≡N 結合に対応する吸収が

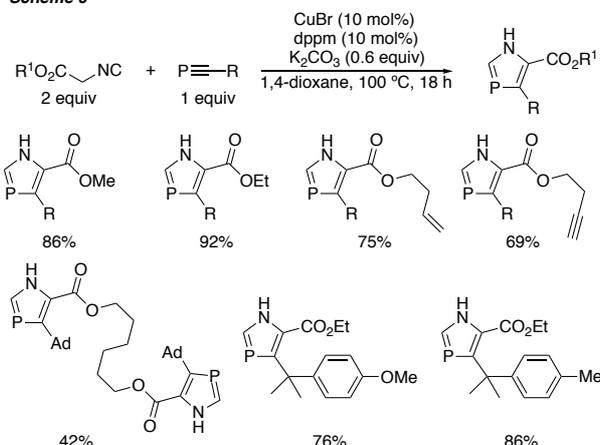
2186 cm⁻¹に観測された。これは、元のイソシアニドの 2164 cm⁻¹と比較して高波数シフトしており、イソシアニドが求電子的に活性化されていることを示唆している。

得られた錯体 **1** について反応性を検討した。最適条件下、錯体 **1** を触媒として反応を行うと、対応する 1,3-アザホスホールが収率 86%で得られた (Scheme 8)。さらに、ESI-MS 分析により、反応系中でも錯体 **1** の二核構造は保たれていると

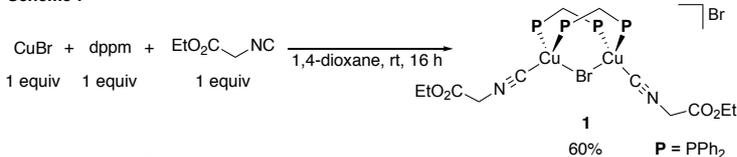
いうことが明らかになった。以上の結果から、二核銅錯体が反応活性種として働いていると考えられる。

以上の実験結果に基づき、本反応の反応経路を Scheme 9 のように推定した。初めに、二核銅錯体にイソシアニドが配位し錯体 **IV** を生成する。次に、塩基による脱プロトン化を経て、エノラート錯体 **V** または **V'** を生成する。その後、ホスファアルキンと反応して、5 員環中間体 **VI** を生成する。最後に、中間体 **VI** のプロ

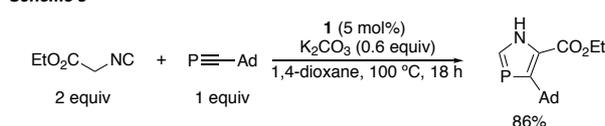
Scheme 6



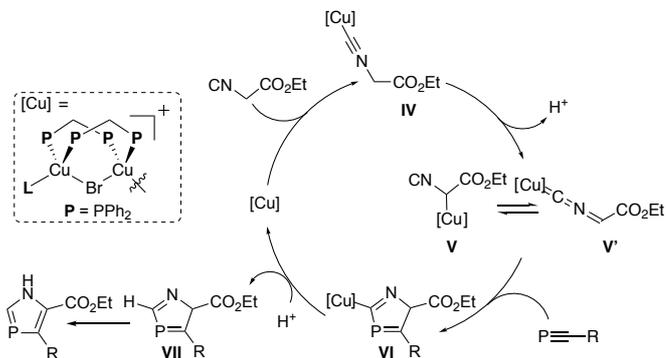
Scheme 7



Scheme 8



Scheme 9



トン化により中間体 **VII** が生成し、プロトン移動により、1,3-アザホスホールが生成する。なお、本反応経路は DFT 計算によっても支持されており、妥当な反応経路であると考えられる。

以上の様に、本反応系ではホスファアルキンとイソシアニドの[3+2]環化付加による 1,3-アザホスホール誘導体の合成に成功した。また、反応活性種となる銅錯体について詳細な知見を得ることができた。

4. バナジウム触媒を用いた[2+2+1]環化反応による 1,2,4-アザジホスホール合成法の開発⁽³⁾

最近、Tsurugi, Tonks, Mashima らのグループはバナジウム触媒の存在下、アゾベンゼンおよびアルキンを基質とした [2+2+1]型のピロール合成法を報告している (Scheme 10)^[6]。

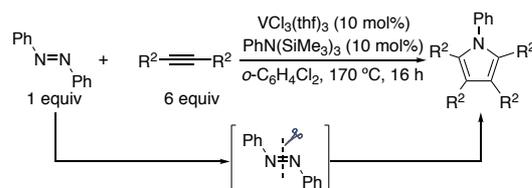
この反応系では、アゾベンゼンの窒素-窒素二重結合がバナジウム錯体により切断され、活性種となるイミド錯体が生成することが、触媒サイクルの鍵段階となっている。この研究を踏まえて、次に私は、類似の反応系において、アゾベンゼンとホスファアルキンを基質とする、新たな 1,2,4-アザジホスホール合成法の開発を行った。

バナジウム触媒として $VCl_2(thf)_2$ の存在下、アゾベンゼンとホスファアルキンをトルエン中 110 °C で 16 時間反応した (Scheme 11)。その結果、1,2,4-アザジホスホール誘導体を良好な収率で得ることに成功した。また、種々の官能基を導入したアゾベンゼンおよびホスファアルキンを検討したところ、対応する 1,2,4-アザジホスホールがそれぞれ良好な収率で得られた。

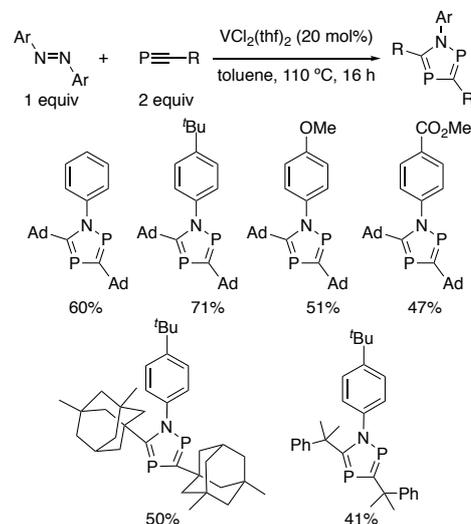
本反応の触媒活性種としてバナジウム-モノイミドまたはビスイミド錯体が考えられる。過去に、モノイミド錯体とホスファアルキンの化学量論反応により 1,2,4-アザジホスホールを合成する反応が知られている^[7]。一方、上述のピロール合成反応(Scheme 10)^[6]では、バナジウム触媒とともに $PhN(TMS)_2$ を添加して触媒反応を行っている。これにより系中で生成するビスイミドバナジウム錯体が活性種であると推定している。今回の反応系でも $PhN(TMS)_2$ を添加した触媒反応を行ったが、収率はわずかに低下した(Scheme 12)。この対照的な結果から、本反応系ではビスイミドバナジウム錯体ではなくモノイミドバナジウム錯体が活性中間体として働いているものと考えられる。

本反応の予想反応経路を Scheme 13 に示す。初めに、バナジウム錯体 **VIII** とアゾベンゼンが反応し、モノ

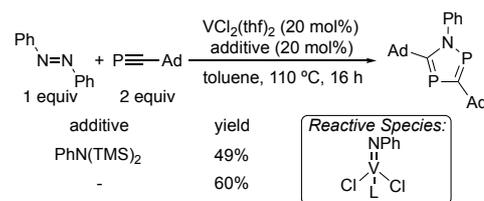
Scheme 10



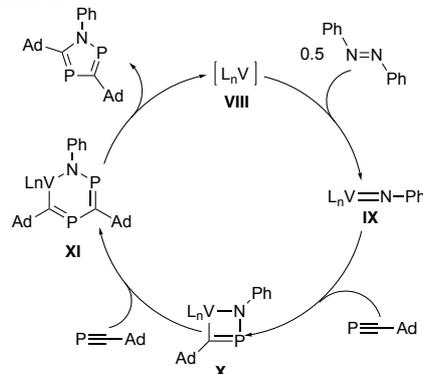
Scheme 11



Scheme 12



Scheme 13



イミドバナジウム錯体 **IX** が得られる。次に、得られた錯体 **IX** とホスファールキンの[2+2] 環化付加反応により、中間体 **X** が生成する。続いて、二つ目のホスファールキンとの挿入反応により、中間体 **XI** を経由して、還元的脱離反応により、1,2,4-アザジホスホールを生成するとともに、最初の触媒 **VIII** が再生する。

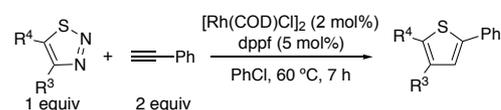
以上の様に、本反応系では、アゾベンゼン誘導体を窒素源とする環化反応によって新規 1,2,4-アザジホスホールの合成に成功した。

4. ロジウム触媒を用いた脱窒素を経由する 1,3-チアホスホール合成法の開発⁽⁴⁾

ここまで、リンと窒素原子を含むヘテロ芳香環の合成を行ってきたが、ホスファールキンをビルディングブロックとする環化反応を用いることで、リンと硫黄原子を含むヘテロ環についても合成が可能であると考えられる。このような化合物の一つに 1,3-チアホスホールが挙げられる。リンと硫黄の 2 つの元素からなる芳香環は魅力的な構造であるが、その合成法は限られており、チアホスホールの合成例およびその物性等に関する研究はごく限られている。

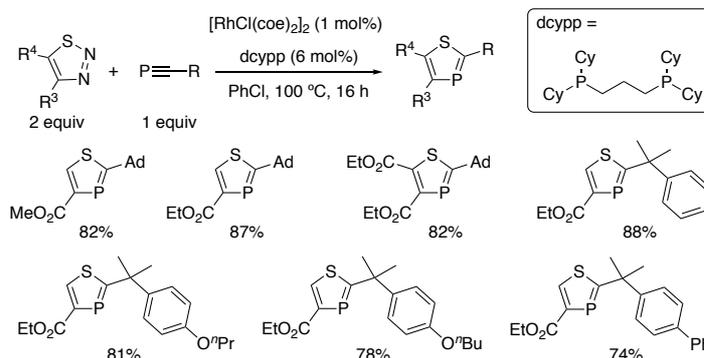
最近、Gevorgyan らはロジウム触媒の存在下、ジアゾ化合物とアルキンを基質とする、チオフエン誘導体の合成法を報告している(Scheme 14)^[8]。この反応系では、ジアゾ化合物から脱窒素によりロジウムカルベン錯体を生成すること

Scheme 14



が鍵段階と考えられている。

Scheme 15

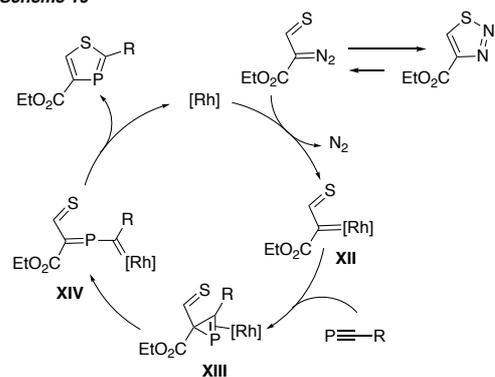


以上の背景に基づき、本研究では、ロジウム触媒の存在下、ジアゾ化合物とホスファールキンを基質として、新たな 1,3-チアホスホール合成法の開発を行った。

ロジウム触媒として[RhCl(coe)₂]₂、配位子として 1,3-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)プロパン(dcypP)の存在下、1,2,3-チアジアゾール誘導体とホスファールキンを、クロロベンゼン中 100 °C で 16 時間反応を行った。その結果、1,3-チアホスホール誘導体が高収率で得られることを見出した(Scheme 15)。また、種々の 1,2,3-チアジアゾール誘導体および、ホスファールキンについて検討を行い、様々な 1,3-チアホスホール誘導体を高収率で合成することに成功した。

予想される反応経路を Scheme 16 に示す。1,2,3-チアジアゾール誘導体は、開環体のジアゾ化合物と平行にあると考えられており、これがロジウム錯体と反応することで、脱窒素反応が進行して、ロジウムカルベン錯体 **XII** が生成する。次に、得られた錯体 **XII** とホスファールキンは[2+1]環化付加反応によりホスフィレン中間体 **XIII** を生成する。続いて、ロジウム触媒による開環体 **XIV** を経由して、再度環化することで、生成物である

Scheme 16



1,3-チアホスホールが得られる。

5. まとめ

本研究では、遷移金属触媒の存在下、ホスファアルキンをビルディングブロックとして利用し、新規な含リンヘテロ環化合物の合成法の開発に成功した。今回合成した含リンヘテロ環化合物は既存の手法では合成の困難な骨格であり、こうした化合物を合成するための、新しい方法論を提示することができた。また、得られた含リンヘテロ環化合物は良好な収率、高い官能基許容性を示し、今後さらなる誘導体へと展開できると考えられる。

含リンヘテロ環化合物は、対応する含窒素ヘテロ環化合物などと比較して、その合成法が限られていたために、その物性や反応性に関する研究が限定的であった。このような化合物群に対して、新しい合成法を開発することは、今後のさらなる応用研究に対して重要な基盤を提示するものであると考えられる。そのため、本研究は有機リン化学の更なる発展に貢献する重要な研究成果であると考えている。

[参考文献]

- [1] a) Regitz, M. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 191. b) Regulska, E.; Romero-Nieto, C. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 10344.
- [2] a) Ruf, S. G.; Mack, A.; Steinbach, J.; Bergsträßer, U.; Regitz, M. *Synthesis* **2000**, 360. b) Dietz, J.; Schmidt, T.; Renner, J.; Bergsträßer, U.; Tabellion, F.; Preuss, F.; Binger, P.; Heydt, H.; Regitz, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1664. c) Trincado, M.; Rosenthal, A. J.; Vogt, M.; Grützmacher, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 1599.
- [3] Nakajima, K.; Takata, S.; Sakata, K.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7597.
- [4] Heift, D.; Benkö, Z.; Grützmacher, H. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 5920.
- [5] a) Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9260. b) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5664.
- [6] Kawakita, K.; Beaumier, E. P.; Kakiuchi, Y.; Tsurugi, H.; Tonks, I. A.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4194.
- [7] Tabellion, F.; Peters, C.; Fischbeck, U.; Regitz, M.; Preuss, F. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4558.
- [8] Kurandina, D.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1804.

[発表論文]

- (1) Nakajima, K.; Liang, W.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5006.
- (2) Liang, W.; Nakajima, K.; Sakata, K.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1168.
- (3) To be submitted.
- (4) To be submitted.