

令和元年5月24日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08161

研究課題名(和文)電子欠乏性ホスフィン配位子の開発と触媒反応への応用

研究課題名(英文) Development of electron-deficient phosphine ligands and their application to catalysis

研究代表者

北村 正典 (Kitamura, Masanori)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：80453835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：電子的チューニングのための置換基導入が容易で、かつ、電子欠乏性であるトリアジン環をリン配位子へと組み込むことで高活性な金属錯体触媒を開発することが本研究目的である。合成したトリアジニルホスフィン配位子を用い、種々金属触媒反応の検討を行った結果、特にトリス(トリアジニル)ホスフィン配位子を用いた際に活性向上が見られた。また、トリアジン環上の置換基変換によって、金属錯体触媒の反応性を調整可能であることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

金属触媒反応は、様々な化合物を作り出すために現代の有機合成化学には欠かせない。電子不足なトリス(トリアジニル)ホスフィンなどを用いて様々な金属触媒反応の検討を行ったところ、より活性な金属触媒を与えることを明らかとした。得られた成果は、金属触媒反応において学術的に重要な知見となると思われ、その波及効果が高いと期待される。また、金属触媒反応は様々な医薬品や材料物質を作り出すため、実用的な面で、その製造コストを削減できると思われる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this research is to develop highly active metal catalysts ligated by phosphines that are incorporated with triazines, because the triazines are electron-deficient and introduction of substituents on the triazine-ring for electronic tuning is facile. As a result of examining various metal catalysis, reactivity of catalytic reactions especially using tris(triazinyl)phosphines was improved. In addition, it was clarified that the reactivity changes depending on substituents of the triazine ring.

研究分野：生物有機化学

キーワード：トリアジン 電子欠乏性 リン配位子 金属錯体触媒

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現社会において未曾有の問題が山積され、その中で化学が人類社会に貢献し解決手段を与え得るもののひとつに、「持続型社会の実現」が挙げられる。そのために、低環境負荷型の高効率化学変換反応の開発が重要となる。そこで申請者は、配位子の種類によってその反応性を大きく変える金属錯体触媒反応に着目した。金属配位子の代表例としてホスフィンが挙げられるが、これまでに精力的に研究されてきたのは酸化付加反応を加速すると考えられている、電子豊富なホスフィンである。一方、電子欠乏性ホスフィン配位子は、トランスメタル化、挿入反応、還元的脱離反応を促進すると報告されているにも関わらず、錯体形成が困難であると考えられてきたこと、電気的チューニングが容易でなかったことなどから研究が進んでいなかった。

### 2. 研究の目的

電子的チューニングのための置換基導入が容易で、かつ、電子欠乏性であるトリアジンをリン配位子へと組み込むことで高活性な金属錯体触媒を開発することが本研究目的である。トリアジン環を構成する窒素原子は置換基を有さず、中心金属に対する立体障害が少ないことも本配位子の特徴である。また、トリアジニルホスフィン配位子の電子欠乏性が中心金属にどの程度電気的影響を与えているのかを調べる。

### 3. 研究の方法

はじめに、トリアジニルホスフィン配位子の合成検討を行った。特にトリアジン環が3つ導入されたトリス(トリアジニル)ホスフィンの合成法が確立されているとは言い難い状況だった。これは求電子性を有するトリアジンと求核性を有するホスフィンとから合成を試みようと考えた際、トリアジン環がホスフィンに導入されればされる程、その求核性が低下し合成が困難となる為だと考えられる。そこで、求核性を有するトリアジンと求電子性を有するホスフィンとを利用し合成を施行することとした。

合成したトリアジニルホスフィン配位子を評価するため、金属触媒反応としてStilleカップリング反応や菌頭カップリング反応などを選択し、その反応性を精査した。その際、トリフェニルホスフィンや電子不足なホスフィン配位子として知られているトリス(2-フリル)ホスフィンを用いた場合と比較検討を行った。

トリアジニルホスフィン配位子が、中心金属に対してどの程度電気的な影響を与えているか検討を行うため、1価ロジウム錯体を合成し、その赤外吸収スペクトル、<sup>31</sup>P NMR スペクトルやX線結晶構造解析を行った。

### 4. 研究成果

安価に入手できる塩化シアニルを出発原料とし、アリアルグリニヤール試薬と反応させることで2つのアリアル基をトリアジン環に導入した。このアリアル基は、電子的チューニングを可能とすると考えられる。その後、トリアジニルグリニヤール試薬とし、求電子的なリン化合物と反応させ、トリス(トリアジニル)ホスフィン配位子を合成することに成功した。

この合成した配位子を評価するため、金属触媒反応としてStilleカップリング反応を選択し、その評価を行った。その理由は、本反応の律速段階がトランスメタル化にあり、電子不足なリン配位子を用いることで反応が促進されることが報告されているためである。その結果、トリフェニルホスフィンや電子不足なホスフィン配位子として知られているトリス(2-フリル)ホスフィンを用いた場合と比較して、収率の改善が見られ、また、反応速度が加速することがわかった。

菌頭カップリングにおける金属触媒配位子として、トリフェニルホスフィンとトリアジニルホスフィンとの比較実験を行った。菌頭カップリングではパラジウムに加えて、ヨウ化銅および過剰量のアミンを添加するのが一般的であるが、反応終了後に残存するアミンおよび生じたアンモニウム塩の除去が困難となることがある。この短所を解決すべく、末端アルキンの活性化剤として酸化銀(I)を用いる手法が報告されているため、その条件に従いヨードベンゼンとフェニルアセチレンとのカップリング反応を実施した。その結果、本反応においても、トリフェニルホスフィンより、トリアジニルホスフィンを使用した方が高収率でカップリング生成物が得られた。

さらに、パラジウム以外の金属での反応を評価するため、金触媒を用いた反応を行った。まず、トリアジニルホスフィンおよびトリフェニルホスフィンを配位子とする金錯体を、既存法に基づきそれぞれ合成し、得られた錯体を用いてアルケンのヒドロアルコキシ化を行った。この反応では、配位子が電子不足であるほど金錯体のLewis酸性が向上し、アルケンをより強く活性化すると推察、報告されている。実際に、ノルボルネンと2-プロモエタノールとの反応を行ってみると、配位子としてトリフェニルホスフィンを用いた場合よりもトリアジニルホスフィンを用いた方が、高収率で生成物を与える結果となった。

また、トリアジニルホスフィンのトリアジン環上の置換基効果の検討を、Stilleカップリング反応によって行った。電子求引性の強い*N*-スクシンイミジル基を導入したトリアジニルホスフィン配位子では、反応速度が向上していることがわかった。一方、電子供与性であるモルホリノ基をトリアジン上の置換基とした際には、反応速度がトリフェニルホスフィンとほぼ同等であった。以上の結果から、トリアジン上の置換基を変化させることにより、トリアジニルホ

スフィン配位子の反応性を調整可能であることが示された。

トリアジニルホスフィン配位子が、中心金属に対してどの程度電気的な影響を与えているか検討を行うため、1価ロジウム錯体を合成した。本ロジウム錯体には一酸化炭素が配位子している。リン配位子の電子欠乏性が強く金属中心からリン配位子への逆供与が大きくなる場合、一酸化炭素への逆供与は弱くなり、一酸化炭素の三重結合性は強くなる。その結果、IRの振動波数は大きくなるが、合成したロジウム錯体において、リン原子に導入したトリアジンの個数に応じてIRの波数は大きくなり、その電子欠乏性を見積もることができた。また、<sup>31</sup>P NMRにおけるロジウムリンのカップリング定数は、そのリン配位子の電子欠乏性が増すことで、大きい値となることが知られている。このことは、電子欠乏性配位子を用いた場合に金属中心からの逆供与が大きくなることで金属リン結合長が短くなることによる。IRの場合同様、トリアジン環数が増えるに従ってカップリング定数は大きくなり、その電子欠乏性を示すことが分かった。最後に、逆供与による金属リン結合長が短くなることをX線結晶構造解析によって確かめた。これもトリアジン数が増すにつれ、結合距離は短くなった。以上のことにより、トリアジン環が与えるリン原子の電子的影響を明らかとすることができた。

上記結果は、触媒開発分野の発展に大きく寄与するものと期待される。

また、本課題の元来の研究目的ではないが、上記トリアジンの研究で得られたトリアジンの電子不足性に関する知見を利用して、新しいアシル化剤、アルキル化剤、酸化剤および医薬品に多く見られるトリアジニルアンモニウム塩への効果的な脱離反応などの開発に至った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Kohei Yamada, Yuki Igarashi, Tatsuki Betsuyaku, Masanori Kitamura, Koki Hirata, Kazuhito Hioki, Munetaka Kunishima, *Organic Letters*, 査読有、20、2018、2015-2019、10.1021/acs.orglett.8b00560

Masanori Kitamura, Suguru Sasaki, Riho Nishikawa, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, *RSC Advances*, 査読有、8、2018、22482-22489、10.1039/c8ra03057j

Kazumi Abe, Masanori Kitamura, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima, Development of highly electron-deficient and less sterically-hindered phosphine ligands possessing 1,3,5-triazinyl groups, *Molecular Catalysis*, 査読有、445、2018、87-93、10.1016/j.mcat.2017.11.008

Kohei Yamada, Naoko Hayakawa, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Study of *O*-Allylation using Triazine-based Reagents, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 査読有、65、2017、112-115、10.1248/cpb.c16-00744

Munetaka Kunishima, Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan* (有機合成化学協会誌) 査読有、75、2017、1023-1034、10.5059/yukigoseikyokaisi.75.1023

Kohei Yamada, Naoko Hayakawa, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Study of *O*-Allylation using Triazine-based Reagents, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 査読有、65、2016、112-115、10.1248/cpb.c16-00744

Munetaka Kunishima, Ryohei Asao, Kohei Yamada, Masanori Kitamura, Hikaru Fujita, Development of Acid-Catalyzed Fluorous Benzylating Reagents Based on a Triazinedione Core, *Journal of Fluorine Chemistry*, 査読有、190、2016、68-74、10.1016/j.jfluchem.2016.09.003

Kohei Yamada, Naoko Hayakawa, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Development of a Triazine-Based *tert*-Butylating Reagent, TriAT-*t*Bu, *European Journal of Organic Chemistry*, 査読有、2016、2016、4093-4098、10.1002/ejoc.201600663

Munetaka Kunishima, Daiki Kato, Nobu Kimura, Masanori Kitamura, Kohei Yamada, Kazuhito Hioki, Potent triazine-based dehydrocondensing reagents substituted by an amido group, *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 査読有、12、2016、1897-1903、10.3762/bjoc.12.179

- ⑩ Masanori Kitamura, Seina Yamamura, Kohei Yamada, Munetaka, Kunishima, Hydroxy and Amino Group-Tolerant Synthesis of Six-Membered Cyclic Quaternary Ammonium Salts Using a Triazine-Based Reagent, *Asian Journal of Organic Chemistry*, 査読有、5、2016、1508-1517、10.1002/ajoc.201600429

〔学会発表〕(計 12 件)

藤井崇徳、山下莉奈、藤田光、角山哲史、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、日本薬学会第139年会、2019年

北岡佑紀、北村正典、藤田光、国嶋崇隆、アミノ基を脱離基とした温和なアルキル化反応の開発、日本薬学会第139年会、2019年

【招待講演】別役樹、五十嵐佑貴、山田耕平、北村正典、平田紘基、日置和人、国嶋崇隆、トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triazox の開発、日本プロセス化学会

2018 ウィンターシンポジウム、2018年

山下莉奈、藤井崇徳、藤田光、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、トリアジンジオン骨格を基盤とした種々アルキル化剤の開発、第36回メディシナルケミストリーシンポジウム、2018年

別役樹、五十嵐佑貴、山田耕平、北村正典、平田紘基、日置和人、国嶋崇隆、トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triazox の開発、日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム、2018年

【招待講演】北村正典、有機化学と生化学のはざままで、第2回有機合成若手講演会、2018年

劉杰、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、求核触媒を内包した新規エステル化剤の開発、第43回反応と合成の進歩シンポジウム、2017年

【国際学会】Kazumi Abe, Masanori Kitamura, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima, Development of Electron-Poor Phosphine Ligands Having 1,3,5-Triazinyl Groups, 26th International Society of Heterocyclic Chemistry, 2017年

古田美佳、軽尾友紀子、李政洙、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、トリアジンジオンを基盤とする新規アシル化剤の開発、日本薬学会第137年会、2017年

⑩ 劉杰、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆、トリアジニルピリジニウム塩を用いたエステル化反応の開発、日本薬学会第137年会、2017年

北村正典、山村聖奈、山田耕平、国嶋崇隆、塩化トリアジンをを用いた六員環状第四級アンモニウム塩合成法の開発、第34回メディシナルケミストリーシンポジウム、2016年

安倍一実、藤田光、北村正典、国嶋崇隆、電子欠乏性トリアジンを置換基とした電子不足なホスフィン配位子の開発、第42回反応と合成の進歩シンポジウム、2016年

〔図書〕(計1件)

北村正典、国嶋崇隆、シーエムシー出版、医療・診断をささえるペプチド科学 再生医療・DDS・診断への応用 (平野 義明 監修) 第3章アミド結合形成のための縮合剤、2017、p. 17-28

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bioorg/index.html>

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 無し

(2)研究協力者 無し

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。