

令和 3 年 4 月 13 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H01978

研究課題名(和文)炭素-ヘテロ原子結合の切断を鍵とする触媒的ヘテロ官能基化反応の開発

研究課題名(英文)Development of catalytic introduction of heteroatom-based functional groups via the cleavage of carbon-heteroatom bonds

研究代表者

鷹巢 守 (Tobisu, Mamoru)

大阪大学・工学研究科・教授

研究者番号：60403143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-ヘテロ原子結合の切断をともなう触媒反応を、特にオニウム塩の形成を経由させることで開発を目指した。その結果、ビスホスフィンを基質としてニッケル触媒存在下、二回の炭素-リン結合の切断をともないホスホールを形成する反応を見出した。さらに、同様のビススルフィド化合物の二回の炭素-硫黄結合の切断をともなったチオフェン骨格の構築反応が、チオラート塩基触媒により進行することを明らかにした。さらに、トリアリールホスフィンとベンザインの分子間反応により炭素-リン結合の切断をともなってホスホールが得られる反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

C-H結合の活性化を基盤とする研究が激増する中、炭素-ヘテロ原子結合の活性化に着目した研究は少ない。さらに、そのアプローチとして、「触媒的なオニウム塩形成」が一般性のあるアプローチであることを実証できた。これらの成果は、取り扱いに難のある反応性ヘテロ原子導入試薬を使わずに、安定な3級ホスフィンやスルフィドをリンや硫黄源とする有機合成を可能にする。硫黄、リンといったヘテロ官能基は分子の機能発現に決定的な役割を果たすため、これらの官能基を自在に導入する新手法の開発は、それらの機能性分子のより環境調和型の供給に資する。

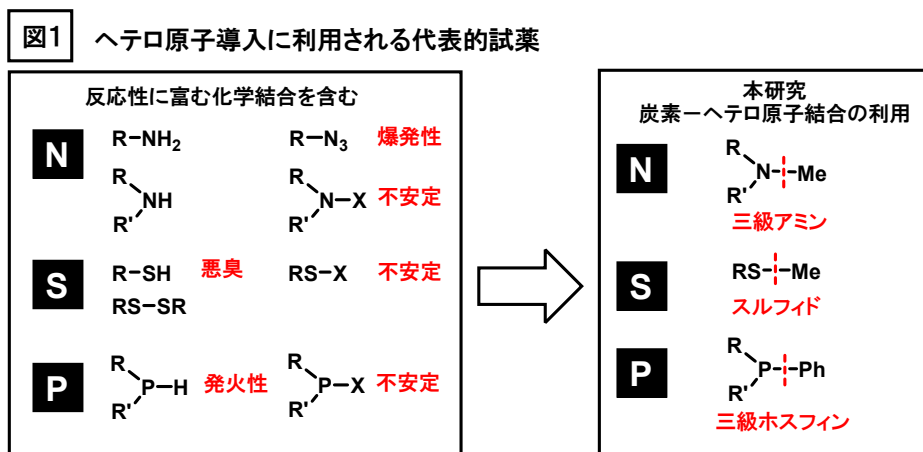
研究成果の概要(英文)：Catalytic reactions that involve the cleavage of a carbon-heteroatom bond were examined, in particular, focusing on those through the formation of onium salts. This led to the development of nickel-catalyzed synthesis of phospholes from bisphosphines via the double cleavage of carbon-phosphorus bonds. A similar transformation using the corresponding sulfur analogs was found to be catalyzed by a thiolate base. Intermolecular annulation between triarylphosphines and arynes to form phosphole derivatives via the cleavage of a carbon-phosphorus bond was also developed.

研究分野：有機合成

キーワード：炭素-ヘテロ原子結合切断 有機リン化合物 有機硫黄化合物 遷移金属触媒

1. 研究開始当初の背景

窒素や硫黄、リンといったヘテロ官能基は分子の機能発現に決定的な役割を果たす。従って、これらの官能基を自在に導入する手法の開発は、有機合成化学における中心的課題の一つである。既に多くのヘテロ官能基化法が報告されているが、ヘテロ原子を導入するための試薬は、反応活性な化学結合を含む化合物に限定される(図1)。アミノ化を例にとると、ほとんどのアミノ化反応では、一級アミン、二級アミンを窒素源として用い、N-H結合を置換する型の反応である。これに対して本研究では、三級アミンを窒素源として利用するアミノ化反応の開発を目指した。同様に、硫黄やリン原子の導入についても、スルフィドや3級ホスフィンの炭素-ヘテロ原子の切断をともなった反応開発を検討した。これらの反応開発では、単に取り扱いに難のある試薬を安定な試薬に置き換えるということだけではなく、従来型試薬では達成できない型の反応の開発につながると考えた。



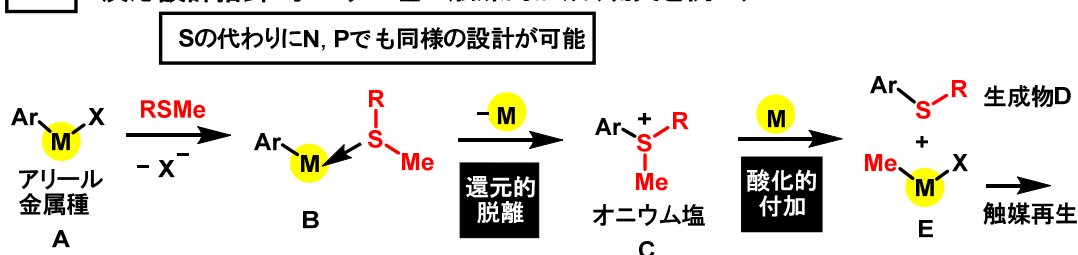
2. 研究の目的

従来、窒素、硫黄、リンを含む官能基を導入するには、E-H, E-Cl (E = N, S, P)のような反応性に富んだ化学結合を含む試薬の利用が必須であった。本研究では、3級アミン、スルフィド、3級ホスフィンのような安定分子の炭素-ヘテロ原子結合の切断を鍵とする触媒反応の開発を目指す。反応設計の鍵は、独自に開発した触媒的オニウム塩の形成型の還元的脱離反応である。オニウム塩の形成により、続く炭素-ヘテロ原子結合の活性化が容易になる。本知見を有機合成手法として昇華させるために、①炭素-窒素結合切断の実現、②分子間反応への展開、③二回の炭素-ヘテロ原子結合切断反応への展開、を3つの柱として検討を進める。本手法の実現により、従来型試薬では達成できない反応の実現を目指した。

3. 研究の方法

本研究の達成の鍵は、「いかに強固な炭素-ヘテロ原子結合を切断するか」にある。本研究における反応設計指針を図2に示す。簡単のために硫黄を例にした図を示しているが、窒素やリンでも同様の設計が可能である。遷移金属触媒反応における汎用中間体であるアリール金属種 **A** に対して、スルフィド RSM₂ が配位子交換し中間体 **B** を与える。ここから還元的脱離が起こり、オニウム塩 **C** を与えるとともに触媒 **M** が脱離する。オニウム塩 **C** の炭素-硫黄結合は正電荷の存在のために反応性が高まっており、触媒 **M** への酸化的付加が進行する。その結果、炭素-硫黄結合が切断され、生成物 **D** を与える。このオニウム塩を経る反応設計は、ヘテロ原子として硫黄、リンを用いる「分子内過程」であれば、進行することを既にも実証している。それらの予備結果を基に、本研究では、(1)二回の炭素-ヘテロ原子結合切断反応、(2)分子間反応への展開、(3)炭素-窒素結合切断の実現、の3つを柱として検討を進めた。

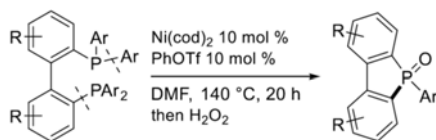
図2 反応設計指針:オニウム塩の触媒的形成(硫黄を例に)



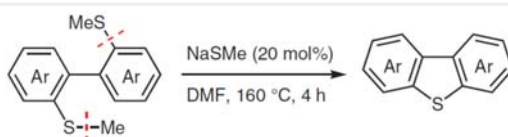
4. 研究成果

(1) 二回の炭素-ヘテロ原子結合切断反応

2, 2' 位にジフェニルホスフィノ基を持つビフェニル誘導体を触媒量の Ni(cod)₂ および PhOTf の存在下で反応させることで、2つの炭素-リン結合の切断をともなう、ジベンゾホスホールが得られることが分かった。これまで当グループで開発してきたパラジウム触媒の場合とは異なり、sp³炭素-リン結合の切断をともなう環化反応も進行するので、例えば 1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタンのようなアルキルリンカーを持つビスホスフィンから環状リン化合物を合成することが可能である。1つの炭素-リン結合が切断されたアリールニッケル(II)錯体の単離、X線結晶構造解析にも成功した。

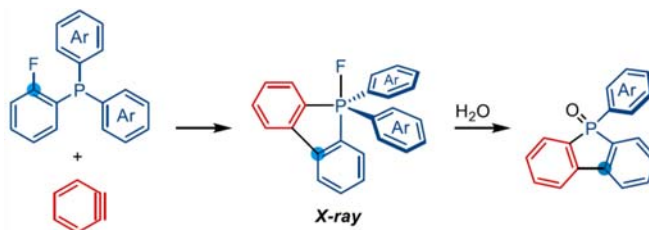


2,2'位にメチルチオ基を2つ有するビフェニルを基質として、触媒量の NaSMe 存在下、DMF 中で加熱することにより、2つの炭素-硫黄結合の切断をともなう、ジベンゾチオフェンが生成することがわかった。本反応ではケトンやシアノ基といった官能基は損なわれない。アミドに関しては、活性プロトンをもつ基質でも目的物が収率よく得られた。一方、芳香族求核置換反応では反応性が低下する電子豊富な環でも、反応は進行した。反応機構は、はじめに求核剤である NaSMe と基質とが SN2 機構により反応して、基質の脱メチル化が起こる。続いて、生じた硫黄アニオンがもう片方のベンゼン環のイプソ位を求核攻撃するとともに SMe 基が脱離して生成物を与える。この脱離基が再度、反応初期段階の求核剤として機能するので、本反応では求核剤の添加は触媒量で反応が進行する。また2段階目の過程は従来の Meisenheimer 型の錯体を経由する芳香族求核置換反応ではなく、求核剤の攻撃と脱離が協奏的に起こる機構 (CS_NAr 機構) であることが DFT 計算により明らかになった。



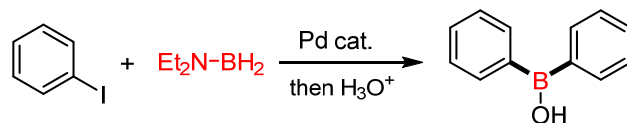
(2) 分子間反応への展開

上述の検討で、パラジウムやニッケル触媒を用いることでホスフィノ基を適切な位置関係で2つ持つ基質から、ホスホニウム塩を経由して、2つの炭素-リン結合をともなう環化反応が進行し、ホスホール誘導体が得られることを明らかにした。この反応を2成分の分子間反応に展開すべく、種々の有機リン化合物とアルケン、アルキンなどの不飽和分子との反応を遷移金属錯体触媒存在下で検討した。その結果、トリアリールホスフィンとベンザインとの反応により炭素-リン結合の切断を伴ったアリール基の脱離により、ホスホール誘導体が得られることがわかった。興味深いことに、この反応は、遷移金属触媒を添加することなしに進行する。アリール基のオルト位にフッ素を持つ基質で特に効率よく進行し、多くのフッ素基を持つホスホール誘導体の収率的な合成法となる。詳細な反応機構解析の結果、本反応は5配位フルオロホスホラン中間体を経て進行することを明らかにし、この中間体の X線結晶構造解析にも成功した。



ここで観測されたホスホランを中間体として経由する触媒反応を設計し、遷移金属を用いない触媒反応を開発した。すなわち、電子不足アルキンと酸フッ化物とをトリシクロヘキシルホスフィン触媒存在下に反応させると、アルキンに対してアシル基とフッ素基が付加する、アシルフルオロ化反応が進行することがわかった。この反応は、種々の酸フッ化物および電子不足アルキンに適用可能であり、複雑な多置換フルオロアルケンを合成することができる。さらに、DFT 計算により、5配位フルオロホスホランを経由して、フッ素基が付加脱離を経る2段階機構により、アルキン部分に付加し、炭素-フッ素結合が形成されることが示唆された。この反応は、酸化的付加、還元的脱離という遷移金属錯体特有の素過程を、典型元素であるリン上で形式的に起こした反応とみなせる。

さらに、炭素-ホウ素結合の切断の検討途上、ジヒドリドアミノボランを用いるパラジウム触媒による B-ジアリール化反応を見出した。触媒的に B 上でジアリール化した初めての例である。鍵は、ジヒドリドアミノボラン上の窒素上の置換基の選択にあり、嵩高いと立体障害のため2つ目のアリール化が進行せず、逆にメチル基のように小さすぎるとホウ素試薬が不活性な二量体として存在する割合が増える。窒素上がエチル基の時に最も良い結果を与えることを明らかにした。



(3) 炭素-窒素結合切断の検討

炭素-窒素結合切断反応の検討の途上で、炭素-ケイ素結合の切断反応を見出した。すなわち、オルト位にシリル基を持つアニリン誘導体に対して、ルテニウム触媒と銅塩を加えて反応させると、フェニル基とケイ素の間の結合が切断され、ケイ素基がオルト位からパラ位へと異性化することが分かった。ベンゼン環上の置換基が触媒的に位置選択的に異性化する稀有な例である。さらに、ベンゼン以外にも、インドール環上でもケイ素基が2位から3位に本触媒条件下で異性化することも明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Hayato Fujimoto, Takuya Kodama, Masahiro Yamanaka, Mamoru Tobisu | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 Phosphine-Catalyzed Intermolecular Acylfluorination of Alkynes via a P(V) Intermediate | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc. | 6. 最初と最後の頁 17323-17328 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c08928 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yasui Kosuke, Kamitani Miharuru, Fujimoto Hayato, Tobisu Mamoru | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 The Effect of the Leaving Group in N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan | 6. 最初と最後の頁 1424 ~ 1429 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200210 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Hayato Fujimoto, Momoka Kusano, Takuya Kodama, Mamoru Tobisu | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Aryne-Induced SNAr/Dearylation Strategy for the Synthesis of Fluorinated Dibenzophospholes from Triarylphosphines via a P(V) Intermediate | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Org. Lett. | 6. 最初と最後の頁 2293-2297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00489 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Ryoma Shimazumi, Takuya Igarashi, and Mamoru Tobisu | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Palladium-Catalyzed B-Diarylation of Diethylaminoborane for the Synthesis of Diarylboronic Acids | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Chem. Lett. | 6. 最初と最後の頁 760-763 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200213 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Masuya Yoshihiro, Kawashima Yuki, Kodama Takuya, Chatani Naoto, Tobisu Mamoru | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Thiolate-Initiated Synthesis of Dibenzothiophenes from 2,2 -Bis(methylthio)-1,1 -Biaryl Derivatives through Cleavage of Two Carbon-Sulfur Bonds | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Synlett | 6. 最初と最後の頁 1995 ~ 1999 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611974 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Fujimoto Hayato, Kusano Momoka, Kodama Takuya, Tobisu Mamoru | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Cyclization of Bisphosphines to Phosphacycles via the Cleavage of Two Carbon-Phosphorus Bonds by Nickel Catalysis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 4177 ~ 4181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01355 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|