

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550124

研究課題名(和文) 高効率触媒反応を目指した強い配位力を有する超電子不足な不斉ホスフィン配位子の開発

研究課題名(英文) Development of Highly Electron-poor Phosphine for Highly Active Catalytic Reaction

研究代表者

是永 敏伸 (Korenaga, Toshinobu)

岩手大学・工学部・准教授

研究者番号：70335579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：三級ホスフィンは一系金属錯体触媒の配位子として最も広く用いられており、その電子的性質や高さにより金属錯体触媒の触媒活性や立体選択性が制御されている。その一環として、高度に電子不足でありながら嵩高くないため金属に配位しやすい、BFPyホスフィンと呼ばれる新型配位子を開発した。この配位子は、市販されている高度に電子不足なC6F5基を有する配位子を凌駕する性能を示し、極めて高い触媒活性を有する触媒を現実のものとした。

研究成果の概要(英文)：Chiral phosphine ligands have been playing a significant role in both steric and electronic adjustment of transition metal-catalyzed reactions. We developed the novel ligand bearing BFPy groups, which showed highly electron-poor nature surpassing that of C6F5-containing phosphine ligand. The BFPy phosphine ligand accelerated the Rh and Pd-catalyzed reactions including asymmetric catalytic reactions. The catalytic activities exceeded the authentic catalytic reactions.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ホスフィン配位子 フッ素 電子不足な配位子 金属錯体触媒 高活性化

1. 研究開始当初の背景

均一系金属錯体触媒反応はラボレベルから産業レベルまであらゆる場面で重要かつ有用な手法であるが、その反応性・選択性は中心金属に配位させる支持配位子により大きく制御される。嵩高く電子供与的な支持配位子が世の中の主流となる中で、申請者は本研究申請の以前に、高度に電子不足なジホスフィン配位子に着目しその特異な電子的特性を生かした触媒の開発を行っており、多フッ素化芳香環を有する高度に電子不足なジホスフィンが遷移金属触媒反応において大きな配位子加速効果を示す事を見出していた。こうした触媒活性の大幅な向上は基本的に支持配位子の大きな電子求引効果によるものである事から、更なる電子不足なホスフィンを開発できればより大きな電子的効果を金属触媒にもたらす事ができ、国家の元素戦略に沿った省資源型触媒を開発できる可能性が高い。しかし、強い電子求引性芳香環である C_6F_5 基や $CF_3-C_6F_4$ 基をリン上に導入すると、金属との配位に大きな問題が生じ触媒反応に致命的な負の影響を示すことも知られていた。これは、ただでさえリンのドナー性が弱くなる事に加え、これら多フッ素芳香環の2,6-位のフッ素がリン周りを極めて嵩高い環境にし、金属とリンとの配位結合を著しく弱体化するためであると考えられた。いくら電子的に優れた特性を持つ配位子であっても金属とうまく錯形成できなければ意味がない。そのため、極めて高度に電子不足な配位子の強い電子求引効果を金属触媒に対し最大限発揮させるためには、嵩高くないが強い電子求引性芳香環をリン上に導入し、金属と配位子の結合の弱体化を防ぐ必要がある、と考えた。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、2,6-位無置換でも強力な電子求引性を有する芳香環をリンに導入し、嵩高くないが従来の C_6F_5 基を有するホスフィンよりもさらに電子不足な新規ホスフィン配位子を開発する事を目的とした。

3. 研究の方法

まず研究目的を実現するための芳香環の設計・合成を行い最適な芳香環を探索する。また、その候補となる芳香環を有するアキラルなホスフィン配位子を合成し、既知の配位子との電子的特性の比較やその金属錯体の安定性試験を行い、相応しい芳香環であるか見極める。最後に、その芳香環をリン上に導入する事で極めて高度に電子不足な新規不斉ホスフィン配位子を合成し、それを用いた超効率的不斉触媒反応を開発する。

4. 研究成果

(1) BFPy ホスフィン配位子の開発

研究代表者は、パーフルオロアリアル基と同等以上の電子求引性を有し、芳香環上にオルトフッ素を持たない芳香環として、2,6-bis(trifluoromethyl)-4-pyridyl (BFPy) 基を

ホスフィンの芳香環として選択した(図1)。この芳香環は、ベンゼン環よりも電子求引性であるピリジル基上のメタ位に強い電子求引性である CF_3 基を有するため、オルト位にフッ素を持たなくても、 C_6F_5 よりも強い電子求引性芳香環であることが期待できた。しかしこの芳香環を有するホスフィン配位子は存在しなかったため、まず BFPy 基を有する配位子の合成検討を行い、結果として不斉ジホスフィン 1、モノホスフィン 2、ジホスフィン 3、をそれぞれ合成する事に成功した(図1)。

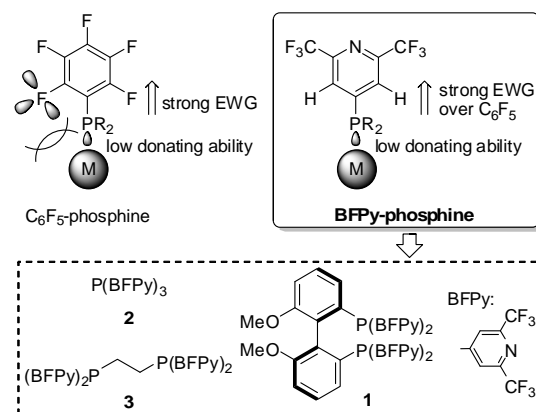


図 1

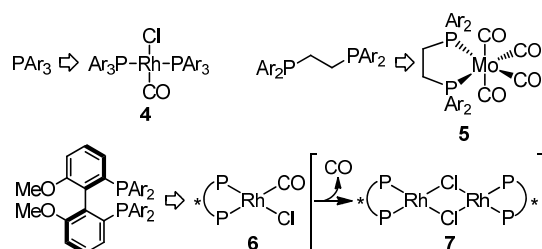
(2) BFPy ホスフィンの電子的・立体的性質

BFPy ホスフィンの金属錯体に対する電子的効果を金属-カルボニル錯体のカルボニル伸縮振動 (ν^{CO}) により調査した(表1)。 $[RhCl(2)_2(CO)]$ (4)、 $[Mo(3)(CO)_4]$ (5)の ν^{CO} 値は既知のホスフィンを有する錯体よりもそれぞれ大きい事から、2 および 3 はアリアルホスフィンとしては最も高度に電子不足な配位子として働く事がわかった。MeO-BFPy-BIPHEP (1) の電子的評価は $[RhCl(CO)(diphosphine)]$ 錯体(6)を用いて行おうと考えたが、1 があまりにも電子不足なためロジウムからカルボニルが脱離した $[RhCl(1)_2]$ 錯体(7)が得られた。以上の結果から、BFPy ホスフィン配位子は従来の C_6F_5 基や $CF_3-C_6F_4$ 基を有するホスフィンと同等以上に高度に電子不足である事がわかった。

次に $[PtCl_2(Ar_2PCH_2CH_2PAR_2)]$ の配位子交換を行い BFPy ホスフィンの金属との配位力を調査した(式1)。重アセトン中、 $Ar_2PCH_2CH_2PAR_2$ ($Ar=C_6F_5$, DFPPE)を有する白金錯体 $[PtCl_2(dfppe)]$ に 1 当量の 3 を加えると、配位子交換が起こり $[PtCl_2(3)]$ のみが得られ DFPPE は完全に遊離した。それに対し $[PtCl_2(3)]$ 錯体に $Ph_2PCH_2CH_2PPh_2$ (DPPE)を加えると、3 は非可逆的に DPPE と交換された。以上の事から、配位子と金属の結合力は、 $DPPE > 3 > DFPPE$ の順で小さくなる事がわかった。これはドナー性の強さからの予想とは異なる(ドナー性の順序は $DPPE > DFPPE > 3$) が、DFPPE の場合には嵩高さのため白金-リン結合が弱まり、3 の場合にはそうした立体的に不利な要因が働かなかつたためと考

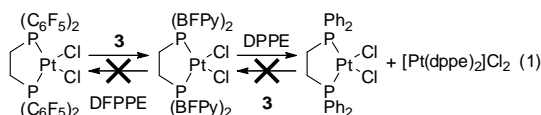
えられる。以上のように BFPy ホスフィンはい低いドナー性でありながら、その立体的特性のため、C₆F₅ ホスフィンよりも強く金属と配位可能な、設計通りの錯体形成能力を示す事がわかった。

表 1



Ar	$\nu^{\text{CO}}[\text{cm}^{-1}]$		
	4 ^a	5 ^a	6 ^b
BFPy	2017	2047	(7)
PhO	2016		
4-CF ₃ -C ₆ F ₄	2016	2045	(7)
C ₆ F ₅	2008	2041	
3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	2000	2037	2044
3,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂	1997	2031	2036
Ph	1978	2021	2014

^a IR spectra in CH₂Cl₂. ^b IR spectra in CHCl₃.



(3) Stille カップリング反応

この BFPy ホスフィン配位子を Stille カップリング反応に適用した (表 2), Pd₂(dba)₃ に P(BFPy)₃ (2) を加え Stille カップリング反応を行ってみると反応は速やかに進行し、従来良いとされていた AsPh₃ 配位子を用いた触媒よりも良い収率を与えた。ヨードベンゼンを用いた本反応では律速段階がトランスメタル化になる事が知られているが、BFPy ホスフィンはこのトランスメタル化を電子的に促進している事が量子化学計算による解析から明らかとなった。それに対し 2 と似たような電子的特性を持つ P(C₆F₅)₃ を用いた場合には、ほとんど反応は進行しなかった。THF 中で Pd₂(dba)₃ とホスフィンを 1 : 2 で混ぜ ³¹P NMR で確認してみると、配位子 2 の場合にはほぼ完全にパラジウムと錯形成したが、P(C₆F₅)₃ の場合にはその嵩高さのためパラジウムと錯形成ができず、フリーのホスフィンが残っていた。すなわち、2 は P(C₆F₅)₃ よりも電子不足でありながら嵩高くないため中心金属とうまく結合でき、その電子的特性を金属に対し遺憾なく発揮したわけである。この事は、高度に電子不足な配位子として市販されている P(C₆F₅)₃ の大きな欠点を補う代替配位子を新たに開発できた事になる。次にパラジウムに対するホスフィンの量を増やし (Pd / PAr₃ = 1 : 3) 反応を行ってみると、

Pd/PPh₃ 触媒系では反応はほとんど進行しなくなった。これは、過剰の PPh₃ がパラジウム触媒の配位座を埋めてしまいトランスメタル化反応が進行しにくくなったためと考えられる。それに対し Pd/2 触媒系の収率は 1:2 の場合と比べほとんど変化がなく、適度に弱い配位力を持つ 2 は系中に過剰に存在しても反応基質のパラジウムへの配位を阻害しないためと考えられる。2 の強すぎず弱すぎないという適度な配位力が触媒毒として働く事を防いだという適例になった。

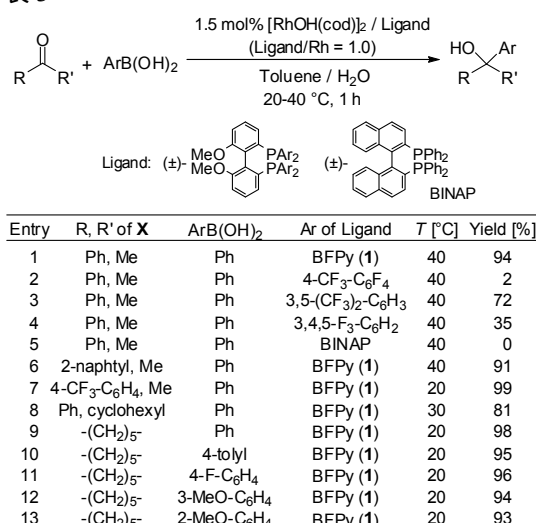
表 2

Pd / Ligand	Yield [%]	
	1 : 2	1 : 3
Ligand		
P(BFPy) ₃ (2)	94	92
AsPh ₃	72	73
PPh ₃	65	6
P(C ₆ F ₅) ₃	6	6

(4) 非活性化ケトンへの 1,2-付加反応

遷移金属触媒によるアリールボロン酸のケトンへの 1,2-付加反応は、立体的・電子的に活性化されたケトン以外のいわゆる“非活性化”ケトンでは極めて進行しにくい事が知られている。これまでこうした“非活性化”ケトンへのアリールボロン酸の 1,2-付加反応は数例しか知られていなかった。それに対し、電子不足な BFPy ホスフィンを用いれば、本反応を更に効率的に行えるのではないかと考えた。3 mol% の Rh/(±)-1 触媒存在下、アセトフェノンに 3 当量のフェニルボロン酸を加え、トルエン中 40 °C で反応を行うとわずか一時間で 94% の収率で 1,2-付加物を得る事ができた (表 3, entry 1)。本反応では市販のフェニルボロン酸をそのまま用いる事ができ、さらに添加剤も不要であった。次に Rh/(±)-1 触媒を用い、他の“非活性化”ケトン基質やアリールボロン酸の 1,2-付加反応を行った所、すべて 1 時間以内に高収率で 1,2-付加物を得る事ができた (entry 6-13)。Rh/(±)-1 触媒の極めて高い触媒活性は、明らかに高度に電子不足な (±)-1 の電子的効果によるものであり、実際、配位子が電子不足 (表 1 参照) になればなるほど触媒活性が向上している (表 3, entry 1, 3-5)。しかし、配位子 1 と同程度の高度に電子不足な MeO-F₂₈-BIPHEP (表 1, Ar = CF₃-C₆F₄) を用いた時にはほとんど反応は進行しなかった (表 3, entry 2)。これは、MeO-F₂₈-BIPHEP の嵩高さにより触媒が崩壊したためと考えられる。以上のように高度に電子不足な不斉 BFPy ホスフィン 1 を用いる事で、効率的なロジウム触媒による“非活性化”ケトンへの 1,2-付加反応の開発に成功した。

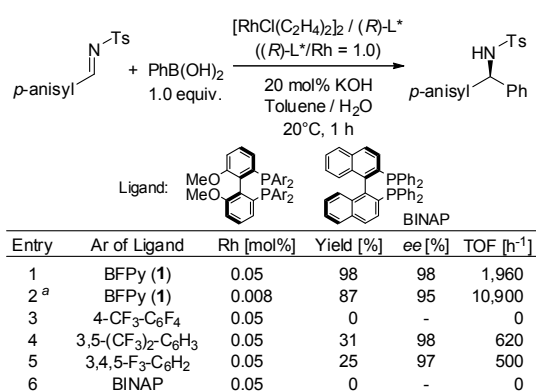
表 3



(5) イミンの不斉アリール化反応

アリールボロン酸を用いたロジウム触媒によるイミンの不斉アリール化反応は、医薬中間体に利用できる光学活性アミンを不斉合成できる有望な手法であるが触媒活性が低いのが難点であり、典型的な場合、高価なロジウムを 3 mol% 程度使用する必要があった。そこで 0.05 mol% の Rh/(R)-1 触媒存在下、N-トシルイミンの不斉アリール化を 20 °C で行くと、わずか一時間で 98% の収率で 98% ee の N-トシルアミンが得られた (表 4, entry 1)。触媒量を 0.008 mol% まで低下させても反応温度を 40 °C にする事で、87% 収率、95% ee で目的物が得られた (entry 2)。この時の一時間辺りの触媒回転数 (TOF) は 1 万回を超えるという極めて高いものであった。従来報告されてきた同触媒反応の TOF は、典型的な例ではわずか 10 h⁻¹ 程度であるため、Rh/(R)-1 触媒は従来触媒よりも数百~千倍の触媒活性を示した。本反応では、配位子が電子不足であるほど触媒活性が向上している (entry 1, 4-6) 事から、Rh/(R)-1 触媒の極めて高い触媒活性は (R)-1 の電子的性質によるものと考えられる。しかし本反応でも (R)-1 と同程度に電子不足な 4-CF₃-C₆F₅ を有する配位子の場合は全く触媒活性を示さず (entry 3) (R)-1 の長所が際だつ結果となった。

表 4

^a At 40 °C

(6) まとめ

以上に述べたように、本研究の実施により、嵩高くないが、非常に電子不足なアリールホスフィンの開発に初めて成功した。またその配位子を用いる事により、世界最高レベルの触媒反応の開発にも成功している。この成功により、研究成果である BFPy ホスフィン は 関東化学株式会社と実施許諾契約を結ぶに至った。これまで市販されている高度に電子不足なホスフィンは C₆F₅ 基を有するものであり、時として金属に配位できず、電子不足配位子としての効果を与える事が出来ない事例が多数あった。今回、その欠点を補いつつ、これを超える電子不足なホスフィンの開発に成功したことにより、多数の触媒反応に対し BFPy ホスフィンが利用され、触媒化学の発展に寄与する事が大いに期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Toshinobu Korenaga, Aramu Ko, Kazuaki Shimada, Low-Temperature Rh-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, 2013, 78(19), 9975-9980. (査読有)

Toshinobu Korenaga Aramu Ko, Kentaro Uotani, Yuki Tanaka, Takashi Sakai, 2,6-Bis(trifluoromethyl)-4-pyridyl Phosphanes: The Most Electron-Poor Aryl Phosphanes with Moderate Bulkiness, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50(45), 10703-10707. (査読有)

[学会発表](計 12 件)

是永敏伸, 鈴木悟基, 嶋田和明, 電子不足なホスフィン配位子を有するパラジウム触媒による直接的分子内アリール化反応, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 3 月 27 日, 名古屋大学 (愛知県)

是永敏伸, プロセス合成を意識した不斉 1,4-付加反応用触媒の開発, 日本プロセス化学会 2013 ウィンターシンポジウム, 2013 年 11 月 29 日, 仙台市民会館 (宮城県)

Toshinobu Korenaga, Noriki Suzuki, Kazuaki Shimada, Pd-catalyzed Intramolecular Direct Arylation: Acceleration of the Reaction by Electron-poor BFPy Phosphine Ligand, 平成 25 年度 化学系学協会東北大会及び日本化学会東北支部 70 周年記念国際会議, 2013 年 9 月 30 日, 東北大学 (宮城県)

是永敏伸, パーフルオロアリールホスフィンよりも電子不足であるが配位力の高い含フッ素 BFPy ホスフィン配位子の開発, 日本学術振興会フッ素化学第 155 委

員会第 94 回定例研究会, 2013 年 8 月 1 日, 東京農工大学 (東京都)

是永敏伸, コアラム, 酒井貴志, 嶋田和明, 高度に電子不足で嵩高くない BFPy ホスフィンの開発, 第 39 回 有機典型元素化学討論会, 2012 年 12 月 7 日, 盛岡アイーナ (岩手県)

是永敏伸, コアラム, 嶋田和明, 高度に電子不足な含フッ素ホスフィン配位子による遷移金属触媒の超高活性化, 第 39 回 有機典型元素化学討論会, 2012 年 12 月 6 日, 盛岡アイーナ (岩手県)

是永敏伸, 金属触媒反応の電子的制御による高活性化, 平成 24 年度 有機合成化学協会東北支部岩手地区講演会, 2012 年 11 月 12 日, 岩手大学 (岩手県)

是永敏伸, 電子不足なホスフィン配位子による金属触媒反応の高活性化, 平成 24 年度 化学系学協会東北大会, 2012 年 9 月 16 日, 秋田大学 (秋田県)

Toshinobu Korenaga, Aram Ko, Kazutaka Osaki, Ryota Maenishi, Takashi Sakai, RHODIUM CATALYZED-ASYMMETRIC ADDITION OF ARYLBORONIC ACID USING HIGHLY ELECTRON-POOR CHIRAL DIPHOSPHINE BEARING FLUORO-FUNCTIONAL GROUPS, The 20th International Symposium on Fluorine Chemistry, 2012 年 7 月 25 日, Kyoto Terra (京都府)

是永敏伸, フッ素、リン、ホウ素をキーワードとした触媒反応の開発, 有機分子触媒による未来型分子変換公開シンポジウム, 2012 年 6 月 8 日, 京都大学 (京都府)

是永敏伸, コアラム, 依馬正, 酒井貴志, BFPy ホスフィン配位子を有するロジウム触媒によるアリールボロン酸の効率的 1,2-付加反応, 日本化学会第 92 春季年会, 2012 年 3 月 25 日, 慶応大学 (神奈川県)

是永敏伸, コアラム, 田中勇氣, 依馬正, 酒井貴志, 高度に電子不足で嵩高くない BFPy ホスフィン配位子の開発, 日本化学会第 92 春季年会, 2012 年 3 月 25 日, 慶応大学 (神奈川県)

〔図書〕(計 2 件)

是永敏伸, 電子不足な不斉ジホスフィン配位子を用いた触媒反応の高効率化, 第 11 章, 第 4 節, 703-711, 触媒の設計・反応制御 事例集, 技術情報協会, 2013 年 4 月

是永敏伸, 金属錯体触媒を超高活性化する新型リン配位子の開発, 化学工業社, 化学工業, 2012, 63(5), 329-336.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: Phosphorus or arsenic ligand, transition metal complex and catalyst comprising transition metal complex

発明者: Toshinobu Korenaga, Takashi Sakai, Aram Ko

権利者: Okayama University

種類: 特許

番号: PCT/JP2012/053633

出願年月日: 2012 年 2 月 16 日

国内外の別: 国際

〔その他〕

ホームページ: Korenaga Personal Page

<http://www.chem.iwate-u.ac.jp/web/labo/shimada/Kore/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

是永 敏伸 (KORENAGA, Toshinobu)

岩手大学・工学部・准教授

研究者番号: 70335579