

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K17858

研究課題名(和文) 不活性炭素 酸素結合活性化に有効なホスフィン ボラン配位子の開発

研究課題名(英文) Development of Phosphine-Borane Ligand for Unactivated Carbon-Oxygen Bond Cleavage

研究代表者

小野寺 玄 (ONODERA, Gen)

長崎大学・工学研究科・准教授

研究者番号：90433698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ルイス酸性のホウ素部位を持つリン配位子であるホスフィン-ボランを用いて、不活性な炭素-酸素結合の切断に高い触媒活性を示す遷移金属触媒を創出することを目的とした。はじめに、多種多様なホスフィン-ボラン配位子の合成ルートを確立した。これらのホスフィン-ボラン配位子の中から、パラジウム触媒を用いたアリルアルコールの直接的なアリル位アミノ化反応に高い活性を示すホスフィン-ボラン配位子を見つけ出すことができた。また、活性メチレン化合物によるアリルアルコールの直接的アリル位アルキル化反応に対しても高活性な配位子を開発することができた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was developing the transition-metal-catalyst system to activate the C-O bond by using phosphine-borane ligand bearing Lewis acidic borane moiety. The various kinds of phosphine-borane compounds were prepared. Among these phosphine-borane compounds, the best ligand for the palladium-catalyzed direct allylic amination of allylic alcohol was found. As an application, the efficient palladium/phosphine-borane catalyst system for the allylic alkylation of allylic alcohol with active methylene compound was developed.

研究分野：合成化学

キーワード：ホスフィン-ボラン パラジウム アリルアルコール アミノ化反応 アルキル化反応 ベンジルアルコール

1. 研究開始当初の背景

(1) ホスフィン ボラン化合物について

ホウ素とホスフィン分子内に持つホスフィン ボランを配位子として有する遷移金属錯体は Bourissou らによっていくつか報告されていた。しかし、これらの報告は主に錯体の合成と構造解析に関するものであり、その触媒活性に関してはヒドロホルミル化反応とクロスカップリング反応の例が報告されているのみであった。これらの触媒反応においては、従来のホスフィン配位子と同程度の触媒活性を示したことが報告されている。我々は、ホスフィン ボランがルイス酸性部位を持つホスフィン配位子であるという点に着目し、この特徴を活用した高活性触媒を創製したいと考えた。このようなホスフィン ボランの特徴は、不活性なアリル位炭素 酸素結合の切断に有効なものではないかと考え、本研究を着想するに至った。

(2) アリル位炭素 酸素結合切断

アリルアルコールの水酸基は脱離能が低く、エステル基等へと誘導化しなければ容易には切断されない。アリルエーテル類についてはそのエステル化さえも困難であり、不活性なアリル位炭素 酸素結合として知られている。我々は、パラジウム触媒存在下にトリエチルホウ素等の有機ホウ素化合物を別途添加することで、ホウ素のルイス酸性によってアリルアルコールの水酸基が活性化されることを鍵とした、新規触媒反応を数例報告している。ホスフィン ボラン配位子は、ルイス酸性のホウ素部位と金属に配位可能なホスフィン部位とを併せ持っており、アリルアルコールの炭素 酸素結合切断に高い活性を示すと期待した。

2. 研究の目的

ルイス酸性のホウ素部位を分子内に持つホスフィン化合物(ホスフィン ボラン)を配位子として有する、高活性遷移金属触媒を創製する。これは、同一の触媒分子内に共存するルイス酸と遷移金属との協働作用によって、既存の触媒系では切断することが困難であった不活性なアリル位炭素 酸素結合の切断を狙うものである。多様なホスフィン ボラン配位子の合成法を確立し、その構造が触媒活性に与える影響を精査することで、より高活性な錯体触媒を創製する。

(1) ホスフィン ボラン配位子の設計と合成ルートの確立

はじめに、様々なホスフィン ボラン配位子を設計し、その合成法を確立することを目的とした。ホスフィン ボラン配位子を設計するに当たり次のことを考慮した。多くのホスフィン配位子と同様にリン上の置換基の立体構造や電子的な性質は重要である。リンとホウ素をつなぐリンカー部位においては、炭素鎖の長さや結合次数およびコンホメー

ションがパラジウム中心とホウ素との位置関係を決定する要素となる。鍵となるホウ素部位はルイス酸性の強度と立体的な組み合わせが触媒活性に大きく関わるはずであり、最適なルイス酸性強度と立体構造を明らかにする必要がある。

(2) 不活性なアリル位炭素 酸素結合の切断

合成したホスフィン ボラン配位子をパラジウム触媒と共に用いて、アリルアルコールの直接的アリル位置換反応の高効率化を達成することを目的とした。ホスフィン ボラン配位子の各部分構造が触媒活性に与える影響を調べながら、配位子の設計にフィードバックした。

3. 研究の方法

(1) ホスフィン - ボラン配位子の設計と合成

本研究に用いるホスフィン ボラン配位子の設計指針を図1に示す。パラジウムに配位するリン上の置換基については、1つのフェニル基上にさらにジフェニルホスフィノ基が置換して二座で配位することのできるジホスフィンも準備した。ホウ素とリンを結ぶリンカー部位の長さやコンホメーションについては、各反応における最適構造を決定した。アリル位炭素 酸素結合を弱める働きをするホウ素部位については、ルイス酸性の強度と立体環境について精査した。

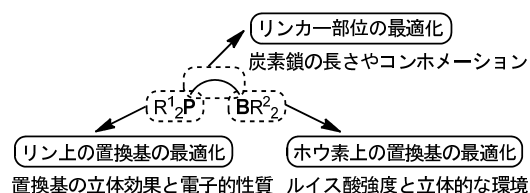


図1. ホスフィン-ボラン配位子の設計指針

(2) アリルアルコールの直接的アリル位置換反応

アリルアルコールを直接用いるアリル位アミノ化反応の高効率化を行った。合成に成功した各種ホスフィン ボラン化合物をパラジウム触媒の配位子として加え、触媒活性を調べた。さらに、その結果を元にして炭素原子求核剤を用いたアリル位アルキル化反応へと展開した。

触媒活性の評価は以下の方法で行った。

反応の進行度: ガスクロマトグラフィーおよび薄層クロマトグラフィー

収率: ガスクロマトグラフィーあるいは生成物の単離精製

触媒活性種の構造: 触媒前駆体となるパラジウム錯体とホスフィン ボランとの反応(単結晶 X 線構造解析あるいはリンやホウ素を含む多核 NMR スペクトル測定)

4. 研究成果

(1) ホスフィン - ボラン配位子の合成

Bourissou らによる報告を参考にして合成ルートを確立した。文献既知のホスフィン - ボランについては文献に従って合成し、その合成法を応用してその他の新規なホスフィン - ボランを合成した。合成ルートは架橋部位の構造によって大きく2種類に分けられる。

アルキル鎖で架橋されたものについては、まず末端オレフィン部位を有する Grignard 試薬をクロロホスフィンと反応させ、アルキルホスフィンを得た。この末端オレフィン部位に対するヒドロホウ素化反応によりホウ素部位を導入し、アルキル鎖によって架橋されたホスフィン - ボラン化合物を合成した。

一方、*o*-フェニレンによって架橋されたホスフィン - ボランは次のように合成した。まず文献既知の方法に従って *o*-プロモフェニルホスフィンを調製し、これを臭素 - リチウム交換することにより求核性のリチウム試薬へと誘導した。求電子剤であるハロゲン化ホウ素との求核置換反応により *o*-フェニレンで架橋されたホスフィン - ボランが得られた。ホウ酸エステルを得たい場合には、求電子剤としてトリメトキシホウ素を用いて反応させた後、ジメトキシ部位を対応するジオールで置換すればよい。以上の合成手法により、下図 2 に示した 14 種類のホスフィン - ボラン化合物のライブラリーを作成した。

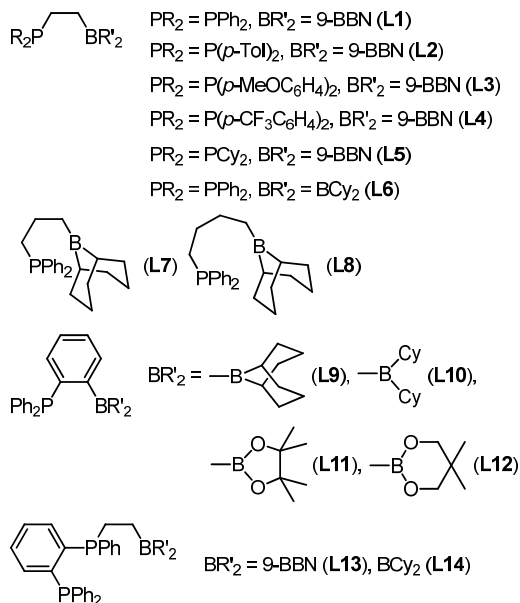


図2. ホスフィン - ボラン配位子

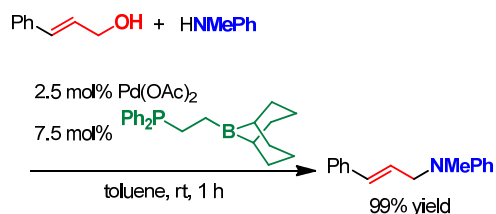
(2) アリルアルコールの直接的アリル位置換反応

アリルアルコールのアリル位アミノ化反応

得られたホスフィン - ボラン化合物をパラジウム触媒における配位子として用い、アリルアルコールとアミンとの反応によるアリル位アミノ化反応における触媒活性を調

べた。その結果、BBN 骨格を有しホスフィン部位とホウ素部位がエチレン鎖で架橋されたホスフィン - ボランを用いた場合に最も良い結果が得られた。さらに反応溶媒や反応濃度を最適化したところ、室温下わずか1時間で反応が完結し、高収率で対応するアリルアミンが得られることを見出した (Scheme 1)。研究背景でも述べたように、我々はパラジウム触媒とホスフィン配位子の存在下に有機ホウ素試薬を添加することにより、同様のアリル位アミノ化反応が進行することを以前に報告している。この従来法では反応完結までに 24 時間を要していたのだが、本研究で開発したホスフィン - ボランを配位子とする手法では反応時間の大幅な短縮に成功した。

Scheme 1. アリル位アミノ化反応



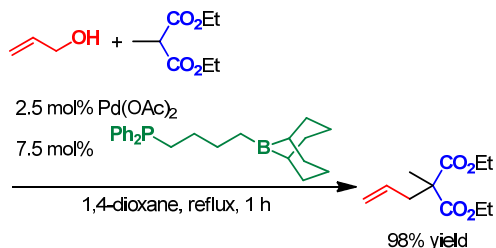
求核剤として用いている 2 級アミンの適用範囲は広く、反応性が低いものに関しても加熱することで反応を進行させることができた。また、このアリル位アミノ化反応には多様な 1 級、2 級、および 3 級のアリルアルコールを用いることができた。特にプレニルアルコールや 3 級アリルアルコールを用いた場合、その嵩高さのために反応が進行しにくく、従来法では対応するアリルアミンがほとんど得られないのに対して、ホスフィン - ボラン配位子を使った場合には高収率で生成物が得られた。

活性メチレン化合物を用いたアリルアルコールのアリル位アルキル化反応

ホスフィン - ボラン配位子を用いたアリルアルコールの直接的アリル位置換反応を炭素原子求核剤へと展開し、炭素 - 炭素結合生成反応を開発するために、活性メチレン化合物を求核剤としたアリル位アルキル化反応について検討を行った。アリル位アミノ化反応の際に有効であった、ホスフィン部位と BBN がエチレン鎖で架橋されたホスフィン - ボランはアリル位アルキル化反応にも有効であり、高収率で対応する生成物が得られた。さらに配位子について検討を重ねた結果、架橋部位の炭素数を 4 に増やし、プチレンで架橋されたホスフィン - ボラン配位子を用いるとより高い触媒活性を示すことが明らかになった (Scheme 2)。ホウ素試薬を添加する従来法では触媒量の塩基を加える必要があったのに対し、ホスフィン - ボランを用いる本手法では塩基の添加は不要であり、触媒

活性が向上していることがわかる。

Scheme 2. アリル位アルキル化反応

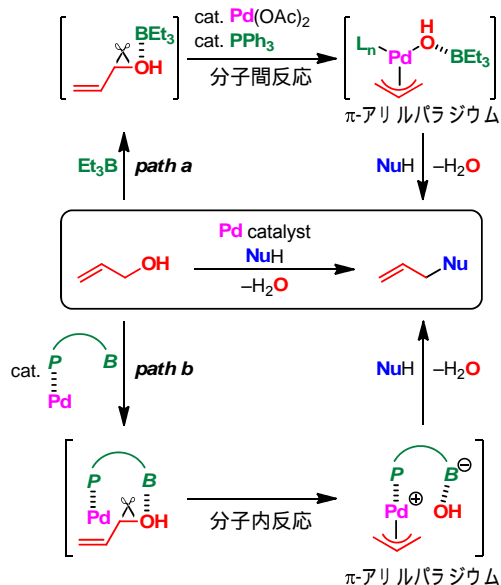


アリル位アルキル化反応においてもアリルアルコールおよび求核剤の適用範囲を調べた。求核剤である活性メチレン化合物については、例示したジエステル以外にも、様々なケトエステルやジケトンを用いることができた。アリルアルコールについても様々な1級および2級のアリルアルコールを用いることができたが、3級のアリルアルコールは反応性が低く、アリル位置換反応は進行しなかった。

(3) 反応機構に関する考察

反応機構に関する詳細は明らかになっていないが、これまでの研究結果から以下のような反応機構を想定している。従来法である、ホウ素試薬を添加する手法では、アリルアルコールの水酸基をルイス酸であるホウ素が活性化した後、パラジウムへと分子間で酸化付加が進行してπ-アリルパラジウム中間体が生成するものと考えられている (Scheme 3, path a)。それに対してホスフィン-ボランを配位子とした場合には、同様にルイス酸性を持つホウ素部位がアリルアルコールの水酸基を活性化した後、分子内で近傍に位置するパラジウムへと速やかに酸化

Scheme 3. 想定反応機構



的付加が進行する (Scheme 3, path b)。このため、律速段階と考えられるπ-アリルパラジウム種の生成の段階が加速され、反応時間が短縮されたものと想定している。

(4) 今後の展望

以上の研究成果は、不活性な炭素-酸素結合の活性化に有用な遷移金属触媒の新たな設計指針を示すものである。本研究によって、ホウ素部位を分子内に有するパラジウム触媒がアリルアルコールの炭素-酸素結合の切断に高い活性を持つことが明らかとなった。これはルイス酸と遷移金属の協働作用によるものと考えている。この成果を基盤として、他の様々な炭素-酸素結合の切断へと応用できることが期待される。一例として、ベンジルアルコールの炭素-酸素結合切断を経る直接的なベンジル位アミノ化反応についてすでに検討しており、予備的な結果ではあるが効率よく反応が進行することを見出している。

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)

〔学会発表〕(計6件)

平田剛輝、熊谷秀信、小野寺玄、木村正成、"Direct Amination of Allyl Alcohol and Benzyl Alcohol Promoted by Pd/Phosphine-Borane Catalyst System", 日本化学会第97春季年会、2017年3月16日~19日、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市)

清水愛香、平田剛輝、小野寺玄、木村正成、「パラジウム/ホスフィン-ボラン触媒系を用いたアリルアルコールの直接的なアリル位アルキル化反応」、日本化学会第97春季年会、2017年3月16日~19日、慶應義塾大学日吉キャンパス(神奈川県横浜市)

小野寺玄、「ホスフィン-ボラン化合物を配位子として活用したアリルアルコールのアリル位置換反応」、分子研研究会「若い世代が創る次世代型分子触媒の開発とその展望」、2016年11月10日~11日、分子科学研究所山手キャンパス(愛知県岡崎市)

清水愛香、平田剛輝、小野寺玄、木村正成、「ホスフィン-ボラン配位子を有するパラジウム触媒を用いたアリルアルコールの直接的なアリル位アルキル化反応」、第63回有機金属化学討論会、2016年9月14日~16日、早稲田大学西早稲田キャンパス(東京都新宿区)

清水愛香、平田剛輝、小野寺玄、木村正成、「ホスフィン-ボラン配位子を用いたパラジウム触媒によるアリル位アルキル化反応」日本化学会第96春季年会、2016年3月24日~27日、同志社大学京田辺

キャンパス(京都府京田辺市)
小野寺玄、平田剛輝、里村秀昭、木村正成、「パラジウム触媒とホスフィン-ボラン配位子によるアリルアルコールの直接的アリル位置換反応」、第62回有機金属化学討論会、2015年9月7日~9日、関西大学千里山キャンパス(大阪府吹田市)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cms.nagasaki-u.ac.jp/lab/yuuki/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野寺 玄 (ONODERA, Gen)

長崎大学・工学研究科・准教授

研究者番号：90433698