

平成23年5月10日現在

機関番号：15301
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20550099
 研究課題名(和文) 強い電子求引性配位子を利用する含フッ素官能基の触媒的クロスカップリング反応の開発
 研究課題名(英文) Metal-catalyzed cross-coupling reaction between aryl and fluorofunctional groups by using strong electron-poor ligand
 研究代表者
 是永 敏伸 (KORENAGA TOSHINOBU)
 岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
 研究者番号：70335579

研究成果の概要(和文)：遷移金属触媒を用いた芳香環への含フッ素官能基の導入反応の検討を行った。この反応を最も阻害している部分は触媒からの芳香環と含フッ素官能基の還元的脱離反応であるため、まず、還元的脱離反応における配位子の電子的効果を調査した所、電子不足なリン配位子が還元的脱離反応を著しく加速する事を見出し、その本質的な役割も明らかにできた。しかしながら、この電子不足な配位子は芳香環と含フッ素官能基の還元的脱離条件では安定性に問題を生じた。

研究成果の概要(英文)：Metal-catalyzed coupling reaction between aryl and fluorofunctional group was studied. Firstly, we investigated the electronic effect of supporting ligand on reductive elimination of biaryl. As a result, we found that the strong electron-poor diphosphine ligand accelerated reductive elimination of biaryl. Secondly, we tried the reductive elimination of aryl and fluorofunctional group from palladium catalyst bearing strong electron-poor ligand. However, the complex was decomposed before reductive elimination at high reaction temperature.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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：芳香族フッ素化合物、クロスカップリング、還元的脱離反応、電子不足配位子、電子的効果、DFT 計算

1. 研究開始当初の背景

含フッ素化合物は市販の農薬の約30%・医薬品の約20%を占めるなどその重要性は計り知れず、効率的な含フッ素官能基導入反応の開発は常に求められている。そこで申請者は、特に重要と考えられる芳香環への含フッ素官能基の導入反応に着目した。この反応では当量以上の銅試薬を用いることが良く知られていたが、多量の重金属廃棄物を産出する事から、環境調和型反応には程遠い状況であった。それに対する代替の方法となる金属を数%以下しか使用しない触媒的な含フッ素官能基と芳香環のクロスカップリング反応は、研究開始時には報告例がなかった。この最も大きな原因の一つは、触媒反応サイクルの最終段階で、含フッ素官能基と芳香環が触媒の金属から還元的に脱離しにくい事であった。一般的に還元的脱離は、金属の電子密度を下げることにより加速する事が知られていたが、申請者は研究開始以前から、強い電子求引性リン配位子の開発を行っていた。そこで、こうしたリン配位子を用いれば難しい還元的脱離が促進され、触媒的な含フッ素官能基と芳香環のカップリング反応が行えるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本申請研究では、触媒量の金属触媒を用い、実用に耐える効率的なクロスカップリング反応による含フッ素官能基のアリール基への導入法の開発を行う事を最終目的とするが、それを阻害している一番の原因は金属触媒からの含フッ素官能基と芳香環の還元的脱離であると考えられる事から、還元的脱離そのものを加速する配位子の調査も重要課題とした。この配位子による還元的脱離の加速効果は立

体効果が大きく関与する事は知られていたが、電子的効果に関しては不明な点が多かった。従って配位子の電子的効果による還元的脱離の効果を検討することは、含フッ素官能基導入反応の開発のみならず、金属触媒サイクルの中でも重要な還元的脱離反応に関する重要な学術的知見を与える事になると考えた。

3. 研究の方法

本研究課題では大きく分けて二つの研究を行った。

(1) 配位子の電子的効果による還元的脱離の加速効果の検討

電子不足なジホスフィン配位子を有する白金ジフェニル錯体を合成し、ジフェニルの還元的脱離反応を行い、配位子の電子的効果に関する知見を得る。

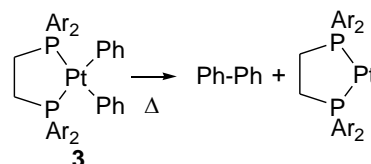
(2) 金属-CF₃(Ph)錯体からのPhCF₃の還元的脱離反応の検討

電子不足なジホスフィン配位子を有するパラジウム上にCF₃基とフェニル基の両方を有する錯体を合成し還元的脱離反応を行う。

4. 研究成果

(1) 配位子の電子的効果による還元的脱離の加速効果の検討

還元的脱離の調査のため、電子不足な含フッ素ジホスフィンを含むAr₂PCH₂CH₂PAr₂ (**1**) と [PtCl₂(cod)] (**2**) から白金錯体**3a-3h**を合成した (図1)。



Ar: **a:** Ph **b:** 4-F-C₆H₄ **c:** 3,5-F₂-C₆H₃
d: 2,6-F₂-C₆H₃ **e:** 3,4,5-F₃-C₆H₂
f: 2,4,6-F₃-C₆H₂ **g:** 2,3,5,6-F₄-C₆H **h:** C₆F₅

図1

各錯体**3**における還元的脱離の反応速度定数は、重トルエン中に錯体**3**をそれぞれ溶かし厳密な温度制御の下100°Cに加熱し、ビフェニルの生成を¹H NMRで反応を追跡する事で求めた(図2)。

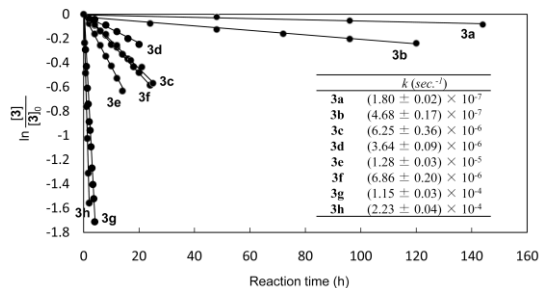


図2

反応速度はジホスフィン配位子中のフッ素の数が多し程速くなり、最も速い**3h**では最も遅い**3a**よりも1240倍もの速度向上が見られ、支持配位子の電子的効果によっても10³のオーダーで加速効果が得られる事がわかった。これらの反応速度の序列を詳細に見ると、ジホスフィン配位子中のフッ素化芳香環の電子求引効果の序列とは微妙に異なるものであった(**3c**と**3d**, **3e**と**3f**)。そこで次に、錯体**3**のDFT計算を行い実測の反応速度と錯体の電子的特性の比較を行う事にした。

3a から **3h** 全ての構造を B3LYP/6-31G* (LANL2DZ for Pt) レベルで最適化し、その後白金のNPA電荷を求めた。その結果白金の電荷と反応速度の間には特に相関関係は見られず、よく言われる“還元的脱離反応は中心金属の電子密度低下により加速される”という事ではないとわかった。次に錯体**3**からビフェニルが脱離する際の遷移状態(**3-TS**)を計算し白金上にd_{x²-y²}軌道を含む分子軌道のエネルギーレベル変化(ΔE_{gap})と実測の反応速度より求めた活性化エンタルピー($\Delta H_{\text{obs}}^\ddagger$)をプロットしてみると、極めて高い相関関係が得られ(図3)、本反応系の還元的脱離反応ではd_{x²-y²}軌道が大きく関与している事がわかった。この時相関関係はホスフィンのアリアル基の

2,6位にフッ素が有るもの(2,6-F系)と無いもの(2,6-H系)の2種類の系統に分かれたが(図3)、これは2,6位のフッ素の有る無しで白金上のジホスフィンのコンフォメーションが変わったためである。これらの分子軌道(図3)を見ると白金のd_{x²-y²}軌道とホスフィンp軌道は反結合性の関係にあり、ドナー性の強いホスフィンの方がこの分子軌道を不安定化することが示唆された。

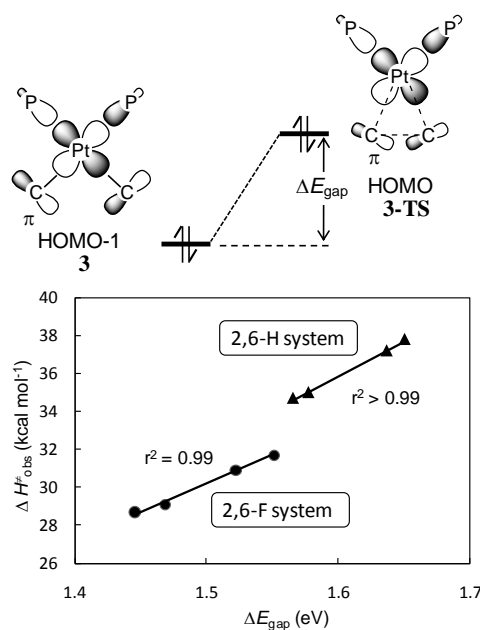


図3

そこで**3**および**3-TS**の構造をホスフィン部位とPtPh₂部位に分け(図4)、これらの部位が重なり合った時の軌道エネルギーの不安定化を算出した。その結果予想通りホスフィン配位子と金属の結合により分子軌道が不安定化し、なおかつその不安定化は遷移状態の方がより大きい事がわかった。その時電子不足なホスフィン配位子はその不安定化を和らげる傾向にあり、特に、ドナー性配位子の場合よりも遷移状態における不安定化をより緩和している事がわかった。後者のエネルギー変化は2,6-F系、2,6-H系に関わらず $\Delta H_{\text{obs}}^\ddagger$ と高い相関関係を示した事から(図4)、還元的脱離反応の支持配位子による電子的な加速効果の

本質的な要因の一つであると考えられる。

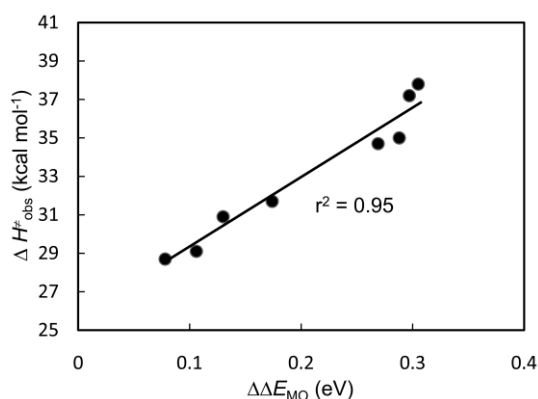
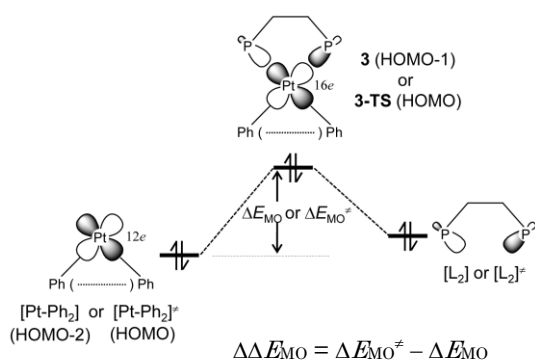


図4

(2) 金属-CF₃(Ph)錯体からのPhCF₃の還元的脱離反応の検討

金属錯体からのPhCF₃の還元的脱離反応を調査するため、電子不足なジホスフィン配位子を有し、パラジウム上にCF₃基とフェニル基の両方を有する錯体4の合成を試みた(図5)。これらの錯体は、既知の錯体合成法で比較的容易に合成できた。

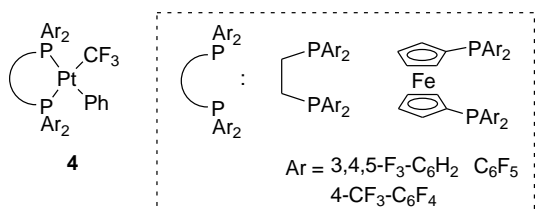


図5

そこでこの錯体4を加熱し還元的脱離反応を行ってみた所、図5に示す全ての錯体においてPhCF₃の生成は見られなかった。これは、錯体4自身が加熱により壊れてしまったためであることが³¹P NMRにより確認された。反応

溶媒、温度、添加物を加えるなどさまざまな条件の検討を行ったが全て同様の結果となった。すなわち、電子不足なジホスフィン配位子は間違いなく還元的脱離反応を大きく加速するものの、その安定性に難があるため、このPhCF₃の還元的脱離反応には適さないという事がわかった。従って、逆に電子供与で金属と強い配位力を持つ配位子を用い、その嵩高さからパラジウムを配位不飽和状態にする事で還元的脱離反応を進行させる方法が良いのではないかと考えられた。実際、本研究の実施中にBuchwaldらが嵩高く強い配位力を持つ配位子を用いる事で、パラジウム触媒によるPhCF₃の合成反応を達成している (*Science*, 2010)。

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1件)

• Korenaga, T.; Abe, K.; Ko, A.; Maenishi, R.; Sakai, T.

Ligand Electronic Effect on Reductive Elimination of Biphenyl from *Cis*-[Pt(Ph)₂(diphosphine)] Complexes Bearing Electron-poor Diphosphine: Correlation Study Between Experimental and Theoretical Results *Organometallics* **2010**, *29*, 4025-4035. 査読有

[学会発表] (計3件)

① 是永敏伸, 阿部佳余子, コアラム, 依馬 正, 酒井貴志

白金ジフェニル錯体からの還元的脱離反応における含フッ素ジホスフィン配位子の加速効果

第34回フッ素化学討論会, 講演要旨集62頁, 講演番号O-27, 2010.10.19 (札幌)

② 是永敏伸, 阿部佳余子, コアラム, 依馬正, 酒井貴志

白金錯体からのビフェニルの還元的脱離における電子不足なジホスフィン配位子の電子的效果の解明

日本化学会第90春季年会，講演番号1B2-12，
2010.3.26（大阪）

③是永敏伸，阿部佳余子，山川恭平，依馬正，
酒井貴志

Effect of Electron-poor Ligand on the Biaryl
Reductive Elimination

第55回有機金属化学討論会，講演要旨集9頁，
講演番号O1-08，2008.9.28（大阪）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

是永 敏伸 (KORENAGA TOSHINOBU)
岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
研究者番号：70335579