

令和 4 年 4 月 15 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21195

研究課題名(和文)遷移金属を凌駕する典型元素触媒：ホスホール触媒によるハロアリアルールのフッ素化

研究課題名(英文) Main group element catalyzed reactions that cannot be catalyzed transition metals

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：遷移金属触媒によるクロスカップリング反応は、一般的に、酸化的付加、配位子交換、還元的脱離の素過程を経て反応が進行する。本研究では、同様の触媒サイクルを、リン化学種を触媒として実現することを目指した。その結果、酸フッ化物とアルキンとシリルエノールエーテルとの3成分カップリング反応が、3級ホスフィン触媒により進行することを見出した。本反応では、酸フッ化物とアルキンとホスフィンとの反応によりフルオロホスホラン中間体が生成し、その5価リン種と外部求核剤との間で配位子交換が起こることにより生成物を与えることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、遷移金属のd電子に由来する機能を典型元素であるリンに担わせることができるという可能性を示した。これまで、パラジウム等の貴金属触媒をFeなどの普遍金属触媒に置き換える研究はあったが、典型元素であるリンで代替する研究は成功例がなく、挑戦的かつ波及効果が大きい。さらに、C-F結合を形成する還元的脱離のような遷移金属が苦手とする素過程を促進するなど、遷移金属の代替に留まらず、凌駕する触媒を実現するものである。本研究は典型元素触媒による可逆的レドックス過程という親概念の立証するものであり、遷移金属触媒によるクロスカップリング一般に応用可能な普遍的なものになりうる。

研究成果の概要(英文)：Transition metal-catalyzed cross-coupling reactions generally proceed through oxidative addition, ligand exchange, and reductive elimination. In this study, we aimed to realize a similar catalytic cycle using phosphorus species as a catalyst. As a result, it was found that the three-component coupling reaction of acid fluorides, alkynes and silyl enol ethers proceed with a tertiary phosphine catalyst. In this reaction, a fluorophosphorane intermediate is generated by the reaction of an acid fluoride with an alkyne and a phosphine catalyst. A ligand exchange occurs between the pentavalent phosphorus species and an external nucleophile to give a product.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機リン触媒 レドックス

1. 研究開始当初の背景

有機リン化合物を触媒として利用するという観点においては、三配位リン化学種が求核触媒として作用し、Morita-Baylis-Hillman 反応¹をはじめとした炭素-炭素結合形成反応へ広く応用されている。一方、リン上でのレドックス (P(III)/P(V)) を利用した触媒反応の報告例は限定的である。唯一、ホスフィンオキシド (P(V)=O) を生成する Wittig 反応²や Mitsunobu 反応³などを、還元剤の存在下で行うことで、リン試薬を触媒化する例がいくつか報告されている (P(III)/P(V)=O レドックス)。しかし、P(V)=O を還元するために、化学量論量の強力な還元剤が必要となることや、還元時に多くの廃棄物が副生する問題点がある。1948 年に Mann⁴らによって報告されたリガンドカップリングによる五配位リン種から三配位リン種への還元反応は、ホスフィンのレドックスを利用した新形式の結合形成反応である。五配位リン種からのリガンドカップリングは近年 McNally らによって精力的に研究されており、合成化学的に利用価値のあるプロセスとして再注目されている。⁵しかしながら、触媒化を達成した例はアゾ基の水素化反応⁶とアリルブロミドの還元反応⁷の 2 例しかなく、P(III)/P(V) レドックスの触媒反応での活用は未だ未開拓であった。

2. 研究の目的

遷移金属の持つレドックス能は、クロスカップリングをはじめとする触媒機能の源である。本研究の目的は、遷移金属の d 電子に由来する機能を典型元素であるリンに担わせることである。リンは p ブロック元素ではあるが、5 配位状態 (ホスホラン) を取りうるので原理的には遷移金属と同様「酸化的付加」、「還元的脱離」過程を促進可能である。しかし、ホスホランの形成や分解の個別の例はあるものの、それらの素過程を両立させ触媒反応へと応用した例はない。これまで、パラジウム等の貴金属触媒を Fe などの普遍金属触媒に置き換える研究はあったが、典型元素であるリンで代替する研究は成功例がなく、挑戦的かつ波及効果大きい。さらに、C-F 結合を形成する還元的脱離のような遷移金属が苦手とする素過程を促進するなど、遷移金属の代替に留まらず、凌駕する触媒を実現する。本研究は典型元素触媒による可逆的レドックス過程という親概念の確立を目指すものであり、遷移金属触媒によるクロスカップリング一般に応用可能な普遍的な原理となりうる。

3. 研究の方法

われわれは遷移金属触媒を用いたホスフィンの炭素-リン結合切断反応⁸の研究途上、フッ素置換トリフェニルホスフィンとベンザインとの反応によりホスホール誘導体が遷移金属がなくても効率よく得られることを偶然発見した。その反応機構解析により 5 配位フルオロホスホラン中間体を経て反応が進行していることを明らかにした⁹。これまで、この種のフルオロホスホランは溶液中では 4 配位のホスホニウムとして存在することが知られていた¹⁰。本結果はフルオロホスホランを溶液中で観測した初めての例である。電子不足ホスホール骨格が 3 中心 4 電子結合を安定化しホスホラン形成を有利にしたと考察している。以上の知見をもとに、ホスフィン触媒による酸フルオリドとアルキンとのカップリング反応を着想した。はじめにホスフィン触媒が電子不足アルキンに付加することで、カルバニオンが発生する。続いて、生じたカルバニオンが酸フルオリドに対して求核アシル置換反応し、脱離基のフッ素がリン上に移動することで、五配位フルオロホスホラン中間体が生成する。このフルオロホスホラン中間体はエカトリアル炭素が二つの電子求引性基により活性化されているため、リガンドカップリングによる炭素-フッ素結合形成が促進されると期待した。実際、期待したアルキンのカルボフルオリ化反応が進行することがわかった (Fig. 1)。本反応ではトリシクロヘキシルホスフィンが特異的に有効であり、他のホスフィンやアミン等の求核触媒は活性を示さなかった。なお、本反応は酸フッ化物の炭素-フッ素結合を不飽和結合に付加させた初めての例である。

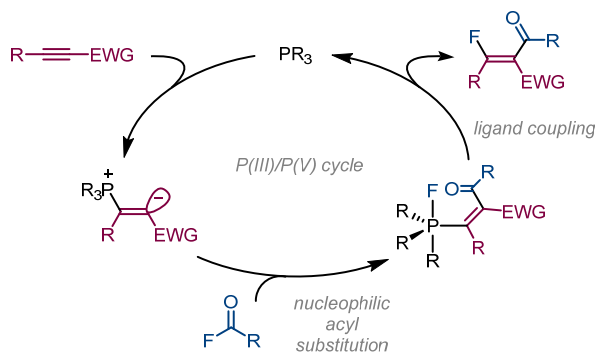


Fig. 1 Carbonylation of Activated Alkynes via P(III)/P(V) Redox Catalysis

遷移金属触媒によるクロスカップリング反応は、一般的に、酸化的付加、配位子交換、還元的脱離の素過程を経て反応が進行する。本研究では、類似の触媒サイクルを、前述の五配位リン化学種であるフルオロホスホラン中間体を組み込むことで、リン触媒を用いて実現できると考えた。すなわち、酸フッ化物とアルキンから発生させたフルオロホスホラン中間体と外部求核剤との間で配位子交換が起これば、三成分連結反応へ展開できると考え検討することとした。

4. 研究成果

上述の作業仮説に基づき、種々求核剤を検討したところ、シリルエノールエーテルを用いた場合に三成分連結反応が進行することを明らかにした。本反応においても、カルボフルオロ化反応と同様にトリシクロヘキシルホスフィンが最も高い触媒活性を示した。基質展開の一部を **Fig. 2** に示す。本反応では (*Z*, *Z*) 体の 1, 3-ジエンが主生成物として得られる。非環状のシリルエノールエーテルを用いた場合においても、シリルエノールエーテル由来のアルケンは *Z* 体選択的に反応が進行した。本反応は遷移金属フリーかつ温和な条件で進行するため、ハロゲンや複素環などの種々の官能基が適用可能であった。

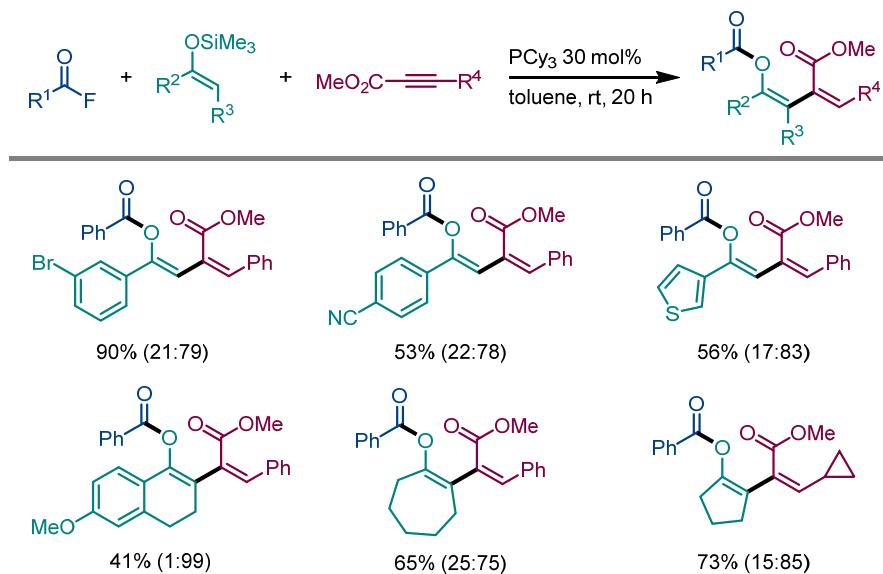


Fig. 2 Selected scope of the phosphine-catalyzed three-component coupling

推定反応機構を **Fig. 3** に示す。フルオロホスホラン形成まではカーボフルオロ化反応と同じ機構で進行する。このフルオロホスホラン中間体とシリルエノールエーテルが配位子交換することで、アルコキシホスホラン中間体を与える。続いて、分子内で [3, 3]-シグマトロピー転位反応が進行することで、イリド中間体が生成する。イリドの α 炭素が酸性度の高いカルボニルの α 位の水素を引き抜くことで、エノラート中間体を与える。さらに、エノラート酸素が分子内のカルボニル基へ求核付加し、生じたアニオンがリンへ付加することで、二環式ホスホラン中間体を与える。最後に、開環反応によってリンが脱離することで、1, 3-ジエンが生成し、触媒が再生する。

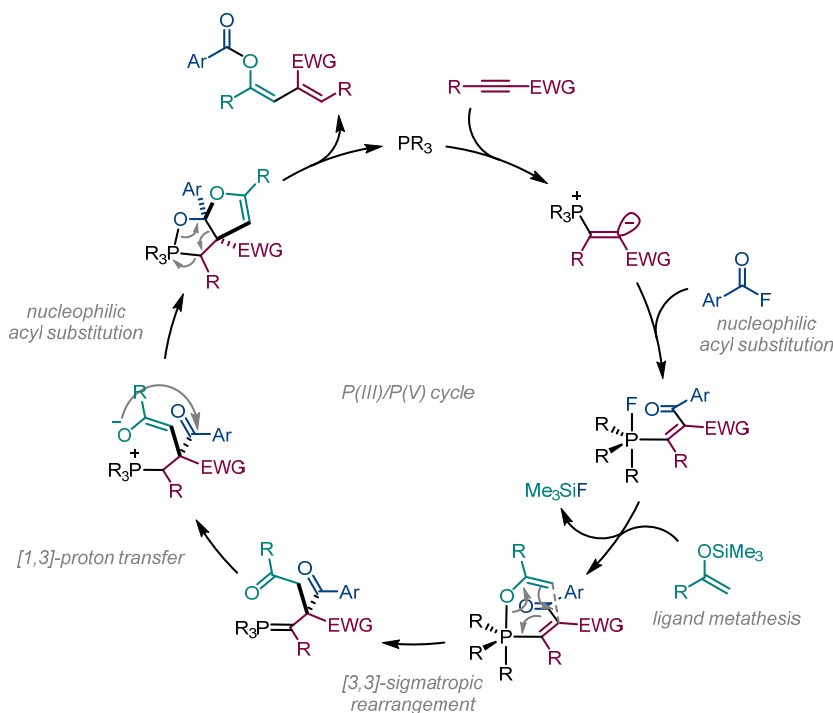
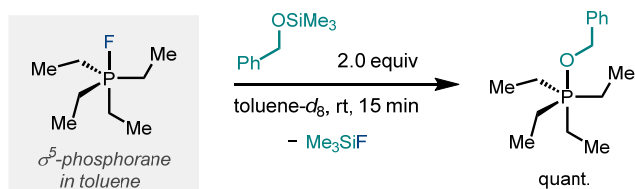


Fig. 3 Proposed mechanism

Fig. 3 に示した反応機構は DFT 計算によってもその妥当性が示された。また、右式のように、5 配位フルオロホスホランのモデル化合物とシリルエーテルとの間でトランスメタル化反応が進行することも実験的に確認した。



さらに、酸フッ化物と活性化アルキンとシリルエノールエーテル以外のシリル求核剤との 3 成分カップリングも、ホスフィン触媒により進行することを明らかにしており、P(III)/P(V)レドックスを活用する触媒反応のさらなる展開が期待される。

<引用文献>

- 1) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- 2) O'Brien, C. J.; Tellez, J. L.; Nixon, Z. S.; Kang, L. J.; Carter, A. L.; Kunkel, S. R.; Przeworski K. C.; Chass, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6836.
- 3) Buonomo, J. A.; Aldrich, C. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13041.
- 4) Mann, F. G.; Watson, J. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 502.
- 5) (a) Hilton, M. C.; Zhang, X.; Boyle, B. T.; Alegre-Requena, J. V.; Paton, R. S.; McNally, A. *Science* **2018**, *362*, 799. (b) Zhang, X.; Nottingham, K. G.; Patel, C.; Alegre-Requena, J. V.; Levy, J. N.; Paton, R. S.; McNally, A. *Nature* **2021**, *594*, 217.
- 6) Dunn, N. L.; Ha, M.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11330.
- 7) Reichl, K. D.; Dunn, N. L.; Fastuca, N. J.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5292.
- 8) Tobisu, M. *et al. J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, *76*, 1185.
- 9) Fujimoto, H.; Kusano, M.; Kodama, T.; Tobisu, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2293.
- 10) Clark, J. H. *et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1256.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Fujimoto Hayato, Kusano Momoka, Kodama Takuya, Tobisu Mamoru	4. 巻 143
2. 論文標題 Three-Component Coupling of Acyl Fluorides, Silyl Enol Ethers, and Alkynes by P(III)/P(V) Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 18394 ~ 18399
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.1c10042	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
---------	---------