

触媒・材料を指向した有機リン化合物の自在合成法の開発

Development of Versatile Synthetic Methods of Organophosphorus Compounds for Catalysts and Materials

林 実・松浦 豊・渡辺 裕

Minoru Hayashi, Yutaka Matsuura, Yutaka Watanabe

Abstract: 分子触媒の反応性を司る構成要素として、また、機能性材料の原料として、合成科学上重要な官能性有機リン化合物を、簡便かつ温和な方法で自在に合成するための手法を検討し、リン-ケイ素結合の反応性を利用することにより、各種官能基共存型有機リン化合物を効率よく合成できる種々の反応を開発した。

Keywords: Organophosphorus compounds, Molecular catalyst, Synthetic methods, Functional Materials

1. 緒言

有機リン化合物は、合成化学、生化学、あるいは材料科学などの広範な分野において、様々な形で重要な役割を果たしている¹。たとえば、生体分子である核酸やリン脂質等はリン-酸素結合を持った5価リン酸エステルであるし、有機合成に用いられる遷移金属触媒も、多くの場合3価のリン原子とリン-炭素結合を含む有機リン化合物を配位子として含んでいる。我々は、効率的な有機合成反応の開発を目指す立場から、触媒に用いることのできる後者の有機リン化合物を研究対象として扱ってきた。すなわち、新触媒開発の手段として、触媒の反応性を左右するリン配位子の効率的合成を達成すべく、新しい有機リン化合物、特に3価のリン原子とリン-炭素結合を含む有機ホスフィン類の自在合成法の開発を行っているわけである。

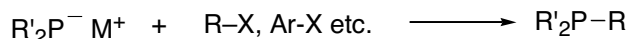
遷移金属触媒は、現在の有機合成化学において、カルボニル化や水素化、オレフィンの付加等のC-C結合やC-H結合の生成等を行う目的で、工業的にも実験室においても広く用いられているが、これらの反応は、用いる金属種のみならず、配位子の影響を大きく受け、その置換基や骨格がわずかに異なるだけで触媒活性が大きく変化したり、反応経路が全く変わってしまうこともある²。また、その構造を利用した高度な反応制御、立体選択性制御などが近年大きな成果をあげているのも周知のとおりである。このように配位子の構造は、触媒の反応性に大きく影響するため、様々な置換基や骨格あるいは官能基を持った有機リン配位子を自在に合成できれば、新たな触媒の開発につながるものと期待できる。また、有機リン化合物は最近、機能性材料の構成要素としても注目を集めており、有機リン化合物を自在に合成できる手法は、分子設計された有機リン材料を合成するための強力な武器として、その開発が望まれている。

現在の有機リン化合物の合成、特にリン-炭素結合の形成には、極めて古典的な方法、すなわち、強塩基性のアルカリ金属ホスフィド求核剤と炭素求核剤の反応や、Grignard試薬のような炭素求核剤

平成18年10月31日 受付，平成19年1月31日 受理

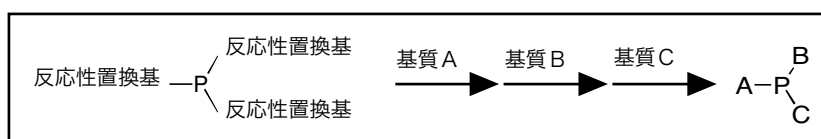
とハロゲン化リンの反応が一般的に用いられており、多様な構造を達成するには極めて制限が多いのが現状である¹。特に、各種官能基の共存と段階的結合生成反応の制御が困難であり、様々な官能基を持つ有機リン化合物を自在に合成できる簡便な手段は、ほとんどないのである。

古典的有機リン合成反応



そこで、これらの有機リン化合物合成上の問題を克服するべく、1) 温和な条件下で様々な基質と反応するリン原子上の反応性置換基の開発、2) 反応性置換基を利用し様々なリン-炭素結合生成が可能な素反応の開発、3) 複数の反応性置換基の段階的反応による有機リン化合物自在合成法の確立、を目指した。

反応性置換基の段階的反応による有機リン自在合成法のコンセプト

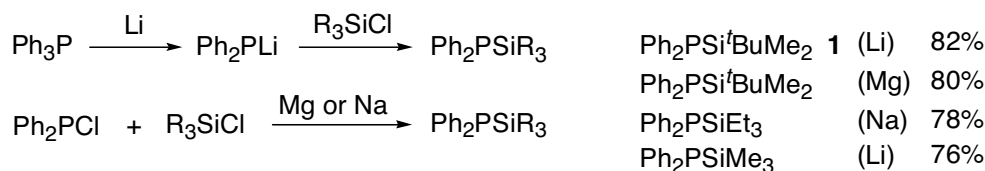


具体的な反応性置換基としては、電気陽性で、電子的・立体的な反応性制御が可能であり、各種方法による活性化や結合切断が可能な、ケイ素置換基を利用する、すなわち、シリルホスフィン類の反応を行うこととした。

2. 実験・結果と考察

2-1. シリルホスフィン類の合成

素反応開発のモデル系として、ケイ素置換基を1つだけ有し、合成上も取扱上も有利なジフェニルホスフィノ型の前駆体を用いることとし、ケイ素上の置換基の異なる4種のシリルホスフィンを合成した。合成は、トリフェニルホスフィンと金属リチウムから調製したリチウムジフェニルホスフィドを対応する塩化シリルと反応、または、塩化ジフェニルホスフィンと塩化シリルを金属マグネシウムや金属ナトリウムを用いて還元的にカップリングさせることにより、簡便に行うことができた。得られたシリルホスフィン類は酸素、水に対して敏感であり、蒸留による精製後は不活性ガス雰囲気下での取り扱いが必要であるが、*t*-ブチルジメチルシリルジフェニルホスフィン (**1**) が比較的稳定であったため、これをモデル化合物として以後の反応開発を行った³。

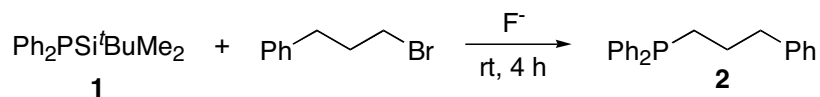


2-2. シリルホスフィンのフッ化物イオンによる活性化を利用する反応^{4,5}

フッ化物イオンとケイ素官能基の親和性を利用し、温和な条件下におけるリン-ケイ素結合の開裂を伴うリン求核種の発生と反応について検討した。

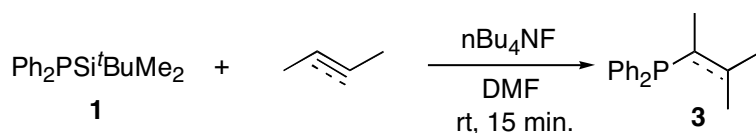
まず、シリルホスフィン**1**のアルキル化をモデル反応として検討した。その結果、フッ化物イオンなしでは全く反応しないシリルホスフィンが、フッ化物イオンを用いることにより活性化され、アルキル置換ホスフィンを与えることがわかった。またこの反応では極性中間体が生成することから顕著


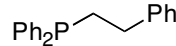

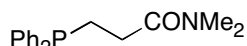
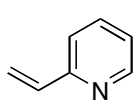
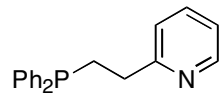
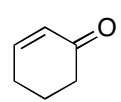
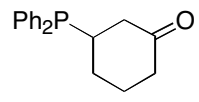
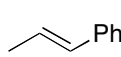
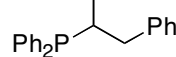
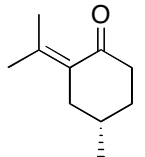
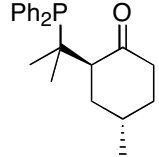
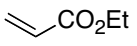
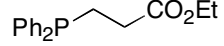
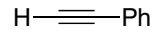
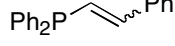
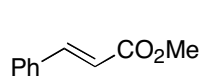
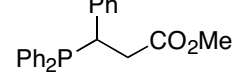
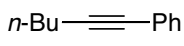
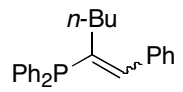

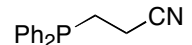
な溶媒効果が現れ、極性溶媒であるDMF中では極めて円滑に収率良く対応するアルキル化体を与えることがわかった。



Fluoride	Solvent	Yield (%)
none	CH ₂ Cl ₂	0
nBu ₄ NF	CH ₂ Cl ₂	41
nBu ₄ NF	DMF	76

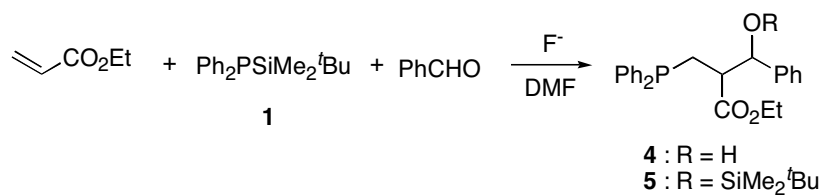
この結果を元に、同様の反応系を用いたアルケンのホスフィン化反応について検討した結果、フッ化テトラブチルアンモニウムを用いた活性化により、DMF中室温15分という温和な条件下で各種アルケン、およびアルキンのホスフィン化反応が収率良く進行することがわかった。反応は高い位置選択性で進行し、官能性有機リン化合物を収率良く与えた。



Substrate	Product	Yield (%)	Substrate	Product	Yield (%)
		89			76
		95			78
		78			75
		82			75
		76			62
		81			

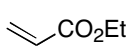
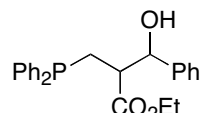
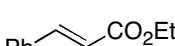
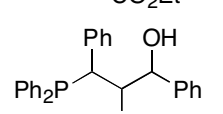

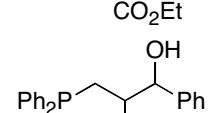

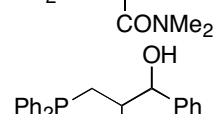
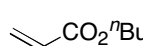
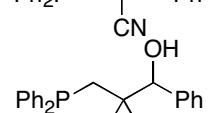
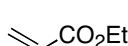
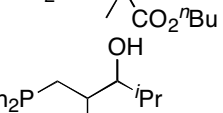
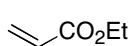
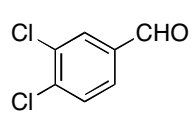
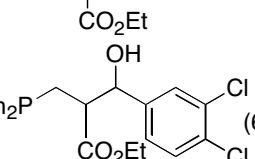
このホスフィン付加反応の反応中間体を別の求電子剤を用いて捕捉できれば、ホスフィン化反応と同時に炭素-炭素結合を生成し、一段階でホスフィン化合物の炭素骨格を拡張できる有用な反応になると考えられる。そこで、求電子剤としてベンズアルデヒドを用い、シリルホスフィン、アクリル酸エチルとの3成分カップリング反応について検討した結果、無水のフッ化物イオン源を用いることにより、共役付加に続くアルデヒドとの結合生成による3成分カップリングに成功した。この反応により、リン-炭素結合および炭素-炭素結合生成を伴う各種官能性有機リン化合物が効率よく合成することがわかった。また、フッ化物イオン源としてフッ化セシウムを用いた場合には、触媒的に反応

が進行し、対応する3成分カップリング生成物を与えることもわかった。



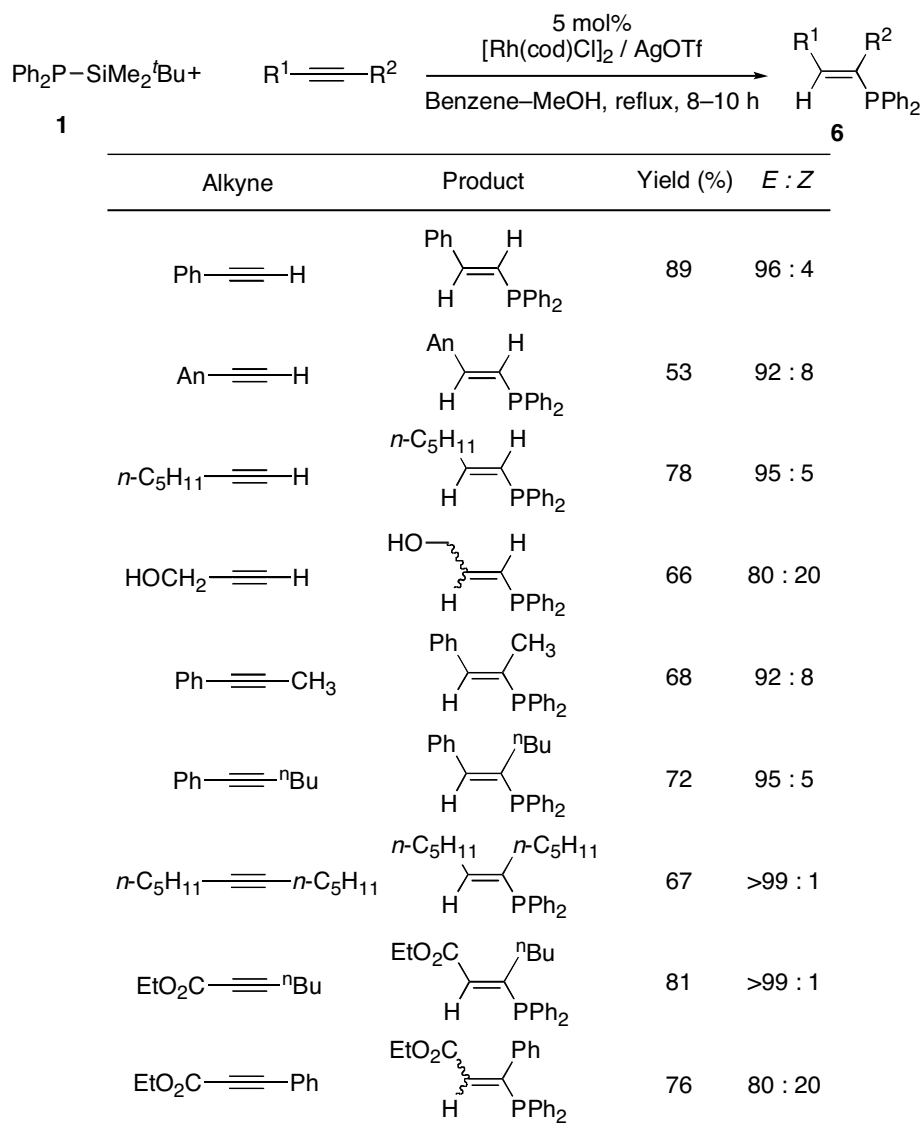
Entry	Fluoride	equiv.	Time (h)	4	5
1	TASF	1.2	0.3	95	-
2		0.1	4.0	-	-
3	KF	1.2	1.0	-	-
4	CsF	1.2	2.0	55	5
5		0.1	3.0	9	68
6		0.05	4.0	8	67

各種アルケン、アルデヒドを用いて、フッ化セシウム触媒3成分カップリング反応を行った結果、下表に示すように、いずれの組み合わせの場合にも、対応する高官能基化ホスフィン化合物が収率良く得られることがわかった。この触媒反応においては上記表の化合物**4**と**5**の混合物が得られるが、シリルエーテルを加水分解することにより、すべて**4**として単離できる。

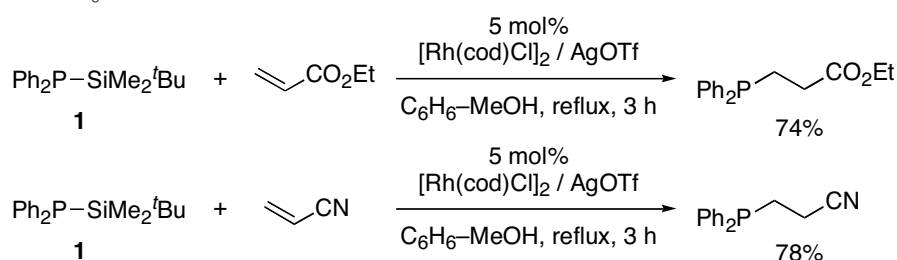
Alkene	Electrophile	Product (%Yield)	dr
	PhCHO	 (88)	1:1.5
	PhCHO	 (72)	-
	PhCHO	 (85)	1:1.2
	PhCHO	 (80)	1:1.3
	PhCHO	 (72)	1:1.3
	ⁱ PrCHO	 (76)	1:1.2
		 (67)	1:2

2-3. ロジウム触媒を用いるアルキンのホスフィン化反応⁶

シリルホスフィンの炭素-炭素3重結合への付加反応が、カチオン性ロジウム触媒によって進行し、高い位置および立体選択性でヒドロホスフィン化生成物が得られることがわかった。この反応では、従来合成しにくかったアルケニルホスフィン類を、収率良く、位置および立体選択的に得ることができることから、官能性有機リン化合物合成の新しい反応として有用である。



また、アルキンの他、電子不足アルケンも円滑に反応し、対応するホスフィン置換体を収率良く与えることがわかった。

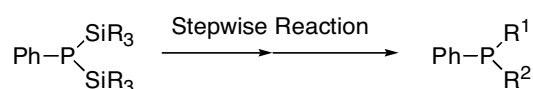


2-4. ルイス酸による求電子剤活性化とシリルホスフィンの求核反応⁷

モデルとして用いているシリルホスフィンには、求核性リン原子がケイ素置換基で立体的に保護されているため、比較的反応性が穏やかであり、取扱いや保存の観点からは有利である上、適切な活性化剤を選ぶことで選択的な反応を行うことができる。前項のフッ化物イオンによる活性化はシリルホスフィン自体の活性化であったが、反応対象の求電子剤側を活性化することによっても選択的な反応を達成することができた。すなわち、適切なルイス酸を用いることにより、リン-炭素結合生成を伴うエポキシドの求核的開環反応やアルデヒドへの求核付加反応が可能であることがわかった。これらの反応の詳細については別途発表の予定である。

2-5. 段階的付加反応⁸

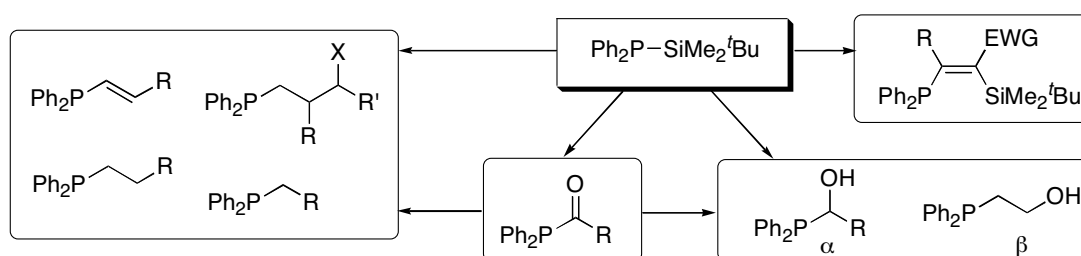
上記シリルホスフィンの素反応を利用し、当初の目的である2つの置換基を段階的に導入する有機リン合成法に繋げるための2官能性リン前駆体として、2つのケイ素官能基を有するホスフィン化合物を開発した。このビスシリルホスフィン類の選択的な反応を開発することで、2つの置換基を順次導入できると考え検討している。現在、いくつかの基質について選択的な置換反応に成功している。



また、シリルホスフィンに対してアルキンが段階的に付加し、可視領域に吸収を示す新規構造を有する環状共役化合物が得られることを見出しており、材料としての応用を含め検討中である。これらの詳細についても別途発表の予定である。

3. まとめ

以上のように、触媒の構成要素や、新しい材料としても重要な有機リン化合物を、段階的に自在に合成できる手法の開発を目指した研究を展開しており、シリルホスフィン類をその鍵前駆体として利用することにより、下図に示す様々なリン-炭素結合生成反応を開発することができた。



今後はこれらの素反応を活かした段階的反応の確立により、新しい触媒を指向した配位子の設計・合成と、新材料開発に向けた展開を図っていく予定である。

4. 謝辞

本研究は、愛媛大学工学部応用化学科反応有機化学研究室に在籍した卒論生、大学院生によってなされたものであり、ここに謹んで謝意を表します。また、本研究の課題化合物である有機リン化合物の構造解析には、愛媛大学ベンチャービジネスラボラトリーの核磁気共鳴装置、旧地域共同研究センターの質量分析装置、総合科学研究支援センターのX線結晶構造解析装置を利用させて頂いており、

これらの分析装置およびセンターの方々のご支援によって研究を推進することができたことを感謝いたします。また、本稿最終部に記した新材料開発に関しては、愛媛大学研究開発支援経費萌芽的研究「新規合成手法を基盤とする高機能性分子材料の創製」、および愛媛産業振興財団フロンティア企業クラブ主催ジュニアドベンチャー選手権「光・電子機能材料を指向する高機能性色素の開発」の助成を受け研究を進めており、ここに謹んで謝意を表します。

5. 参考文献

- [1] L. D. Quin, *Organophosphorus Chemistry*, John Wiley & Sons, **2000**.
- [2] M. Beller, C. Bolm eds, *Transition Metals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, **1998**.
- [3] M. Hayashi, Y. Matsuura, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 1469.
- [4] M. Hayashi, Y. Matsuura, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 9167.
- [5] M. Hayashi, Y. Matsuura, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 5135.
- [6] M. Hayashi, Y. Matsuura, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.* *in press*.
- [7] a)松浦 豊, 第90回応用化学科セミナー講演要旨, b)日本化学会第85春季年会講演要旨2B629, 2B630, 2B631, c)日本化学会第84春季年会講演要旨1F312, d)第30回ヘテロ原子化学討論会講演要旨P-24, e)第19回若手科学者のための化学道場要旨集P-17, f)日本化学会第83春季年会講演要旨3J108, 3J109, g)2002年日本化学会西日本大会講演要旨1A07.
- [8] 西澤政武, 平成17年度修士論文.