

1,3,5-トリアジンを置換基とする電子欠乏性ホスフィン配位子の開発

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 公開日: 2018-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安倍, 一実, Abe, Kazumi メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/00051382 |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



| | |
|---------|---|
| 氏名 | 安倍 一実 |
| 学位の種類 | 博士(薬学) |
| 学位記番号 | 医薬保博甲第163 |
| 学位授与の日付 | 平成30年3月22日 |
| 学位授与の要件 | 課程博士(学位規則第4条第1項) |
| 学位授与の題目 | 1,3,5-トリアジンを置換基とする電子欠乏性ホスフィン配位子の開発 |
| 論文審査委員 | 主査 国嶋 崇隆 副査 向 智里 副査 大宮 寛久 副査 稲垣 冬彦 副査 北村 正典 |

学位論文要旨

1,3,5-トリアジンを置換基とする
電子欠乏性ホスフィン配位子の開発

Development of highly electron-deficient phosphine
ligands possessing 1,3,5-triazinyl groups

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
薬学専攻
生物有機化学研究室
安倍 一実

Highly electron-deficient and less sterically-hindered phosphine ligands with two or three 1,3,5-triazinyl groups on the phosphorus atoms have been synthesized by reacting chlorophosphines with a triazinylmagnesium halide. It is considered that the steric hindrance of the tris(triazinyl)phosphine ligand to a metal center is *least* among triarylphosphine ligands because of the lack of any hydrogens or substituents at *ortho*-positions of the 1,3,5-triazine towards the phosphorous atom. These bis and tris(triazinyl)phosphine ligands have been examined in transition metal-catalyzed reactions for the first time. In the Stille coupling of aryl iodides, these phosphines gave good product yields. In particular, using the tris(triazinyl)phosphine ligand provided higher yields compared with using tri(2-furyl)phosphine ligand, which is known to be one of the best phosphine ligands for the Stille coupling¹. The highly electron-withdrawing character of bis and tris(triazinyl)phosphine has been confirmed by IR spectrum, ³¹P NMR, and X-ray single crystal structure analysis of their rhodium complexes, *trans*-RhCl(CO)(L)₂. In addition, it was found that the crystal structure of tetrakis[tris(triazinyl)phosphine]-palladium(0) adopts a characteristic conformation due to the minimal steric hindrance around the nitrogen atom of triazinyl groups.

遷移金属触媒の触媒活性を調整する配位子として、PPh₃よりも電子豊富なホスフィンが広く一般に用いられている。これは、配位子の電子供与能が上がるほど金属触媒反応における酸化的付加を促進するためである。それに対して、電子欠乏性ホスフィン配位子は還元的脱離、トランスメタル化、および挿入反応などを促進すると考えられており、電子豊富な配位子を用いた例と比較して数は少ないものの、その特性を生かした反応も報告されている²。電子不足なホスフィン配位子の中でも P(C₆F₅)₃は非常に高い電子欠乏性を有するが、リン原子のオルト位に存在するフッ素原子と中心金属との立体障害により、錯体が分解してしまうことが報告されている²。そのような問題を解決する電子欠乏性ホスフィン配位子として、1,3,5-トリアジンを置換基とするホスフィンに着目した。なぜなら、1,3,5-トリアジンは非常に高いπ電子欠乏性を示すだけでなく、トリアジン環の窒素原子上に置換基を持たないことにより、窒素原子周辺の立体障害が極めて小さいといった特徴も有しているためである。従って、トリアジニルホスフィンは非常に電子不足かつ立体障害の小さな配位子になると期待できる (Figure 1)。

Electron-Deficient and Less Sterically-Hindered Phosphine Ligands

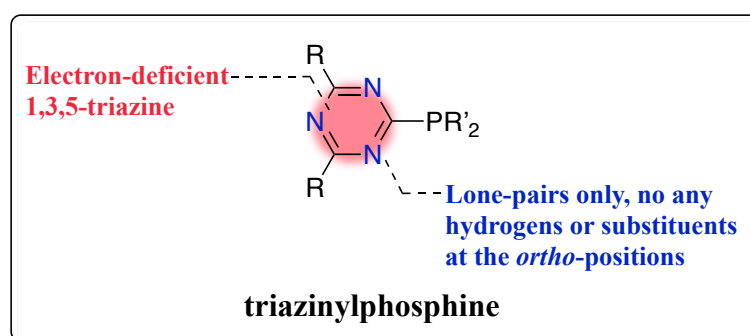
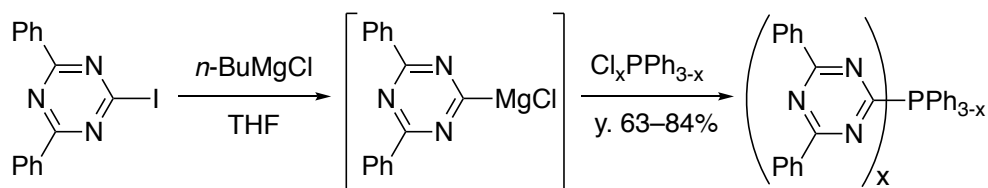


Figure 1

しかし、トリアジニルホスフィン配位子を金属触媒反応で利用している例は非常に少なく、それらはすべてモノ(トリアジニル)ホスフィンに限られている³。その理由として、トリアジニルホスフィンの効率的な合成法が開発されていないことが考えられる。トリアジニルホスフィンの既存合成法は、求電子的なトリアジニル化合物に、求核的なリン反応剤を作用させるものであり、この手法によるビスおよびトリス(トリアジニル)ホスフィンの合成は、リン原子上のトリアジニル基の増加に伴い、その求核性が低下していくことから考えて効率的とは言いがたい。そこで著者は、本研究にてビスおよびトリス(トリアジニル)ホスフィンの簡便で効率的な合成法を開発し、合成したホスフィンを用いた **Stille** カップリングについて検討した。さらに、それらのホスフィンが配位した金属錯体を用いて、その配位子としての特性を評価した。

効率的にトリアジニルホスフィンを合成するため、既存法に対して求電子剤と求核剤を入れ替え、塩素数の異なる求電子的なクロロホスフィン類に求核的なトリアジニル **Grignard** 試薬を作用させることで、トリアジニル基を 1~3 個有するホスフィン **L1-3** をそれぞれ良好な収率で合成することに成功した (Scheme 1)。

Scheme 1



L1 (x = 1)

L2 (x = 2)

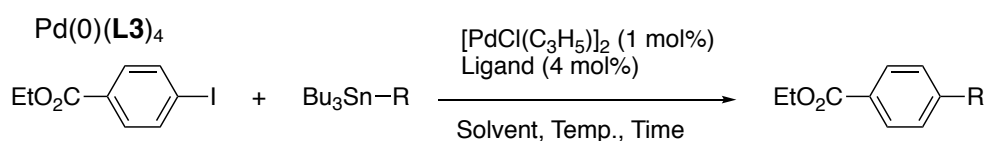
L3 (x = 3)

た **L1-3** の
としての活

合成し
配位子と

性を評価するため **Stille** カップリングの検討を行った。**Stille** カップリングの律速段階は一般的にトランスメタル化であるとされており、電子供与能の低い **P(2-furyl)₃** などを用いると反応が加速されることが報告されている¹。実際に、**Table 1** に示すような反応基質を用いて配位子効果を比較したところ、リン原子に置換するトリアジニル基の数が増えるほど高い収率でカップリング生成物を与えた。すなわち、**L1** においては **PPh₃** とほぼ同等の活性であったが、**L2** および **L3** は **PPh₃** と比べて有意に収率を向上させ、特に **L3** は **P(2-furyl)₃** よりも高い活性を示した。

Table 1

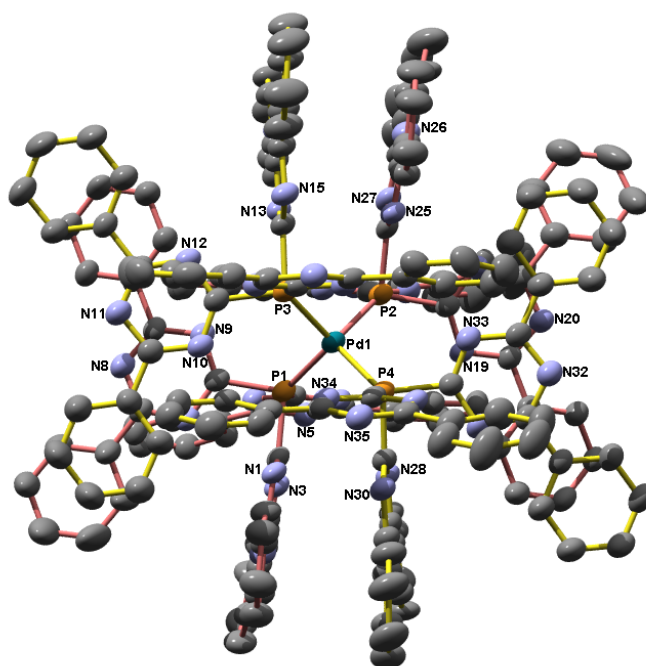


さら
に、**L1**–
3を配
位子と
する
Rh 錯
体
[*trans*-
RhCl(
CO)(L
2)]にお
ける IR
スペク

| Entry | Bu ₃ Sn–R | Solvent | Temp. (°C) | Time (h) | Yield of product (%) ^a | | | | |
|-------|----------------------|---------|---------------|-------------|-----------------------------------|----|----|-------------------------|------------------|
| | | | | | L3 | L2 | L1 | P(2-furyl) ₃ | PPh ₃ |
| 1 | | THF | 50 | 10 | 91 (88) | 74 | 66 | 42 | 39 |
| 2 | | THF | 50 | 3 | 91 (89) | 60 | 13 | 67 | 11 |
| 3 | | toluene | 90 | 1.5 | 99 (quant.) | 42 | 15 | 50 | 8 |

^aYields were determined by ¹H NMR unless otherwise noted; isolated yields are shown in parentheses.

トル、³¹P NMR、および X 線結晶構造解析より配位子の電子欠乏性を評価し、**L3** および **L2** が高度に電子欠乏性であることを明らかにした。このことは、上述の Stille カップリングにおける反応性と一致しており、高い電子欠乏性を示す **L3** および **L2** が、律速段階であるトランスメタル化を加速させることにより、収率を向上させたと考えられる。また、**L3** を配位子とした Pd 錯体 [Pd(0)(**L3**)₄] の X 線結晶構造も得られたため、構造を解析すると、窒素原子周辺の立体障害が小さいトリアジニルホスフィンに特徴的なコンフォメーションをとることが観察された (Figure 2)。すなわち、ジフェニルトリアジニル基が共平面に近いコンフォメーションをとり、さらに、異なるリン原子に結合する 2 つのジフェニルトリアジニル基の間で π–π スタッキングを形成している。従って、**L3** は単座配位子であるものの、π–π スタッキングを介して二座配位子のような反応性を示す可能性が示唆された。



以上のように著者は、ビスおよびトリス(トリアジニル)ホスフィンを簡便で効率的な方法により合成することに成功し、合成したトリアジニルホスフィンが、電子不足かつ立体障害の小さな配位子として優れた特性を有することを明らかにした。

References

- 1) V. Farina, B. Krishnan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585–9595.
- 2) T. Korenaga, A. Ko, K. Uotani, Y. Tanaka, T. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10703–10707.
- 3) a) M. Hayashi, T. Yamasaki, Y. Kobayashi, Y. Imai, Y. Watanabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 4956–4962; b) L. Hintermann, T. T. Dang, A. Labonne, T. Kribber, L. Xiao, P. Naumov, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7167–7179; c) G. S. Ananthnag, J. T. Mague, M. S. Balakrishna, *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 10985–10992.

審査結果の要旨

遷移金属触媒反応は、有機合成化学において必要不可欠な方法の一つとして、医薬品や有機材料など、広く有機化合物の創出・合成に活用されている。配位子は、この遷移金属触媒の反応性や選択性にしばしば大きな影響を及ぼすことから、その開発もまた重要な研究課題となる。申請者は、高い π 電子欠乏性と低い立体的要求性を兼ね備えた1,3,5-トリアジニル基に着目し、これを導入した新規ホスフィンの開発を検討し、以下の成果を得た。

(1) トリアジン環上に電気的性質の異なる置換基を導入したモノ(トリアジニル)ホスフィン配位子を用いて、パラジウムや金触媒を用いた幾つかの反応に及ぼすトリアジン環の電気的効果に関する知見を得ることに成功した。

(2) ビスおよびトリス(トリアジニル)ホスフィンについて、既存の方法と比べて一般性のある効率的な合成法を確立し、合成した配位子がヨウ化アリールを用いたStilleカップリング反応において、反応加速や収率向上などの優れた効果を示すことを見出した。

(3) トリアジニルホスフィンのRh錯体を合成し、それらのIR、 ^{31}P NMR および単結晶X線構造解析を行い、ビスおよびトリス(トリアジニル)ホスフィンが高い電子欠乏性配位子であることを明らかにした。

以上のとおり、申請者は、1,3,5-トリアジンの電気的および立体的特性を活用し、これを置換基とした新規ホスフィン配位子の開発に成功した。これらの成果は触媒化学に新たな展開をもたらすものであり、その学問的価値は高いと認められる。従って本論文は博士(薬学)に値するものと判定した。