

令和 3 年 4 月 3 日

## 海外特別研究員最終報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 31 年度

受付番号 201960151

氏名 永澤 彩

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

### 記

1. 用務地（派遣先国名）用務地：ケンブリッジ（国名：アメリカ合衆国）
2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。  
クロスカップリング反応の触媒を指向した新規リン触媒の開発
3. 派遣期間：平成 31 年 4 月 1 日 ~ 令和 3 年 3 月 5 日
4. 受入機関名及び部局名  
受入機関名：マサチューセッツ工科大学  
部局名：化学科

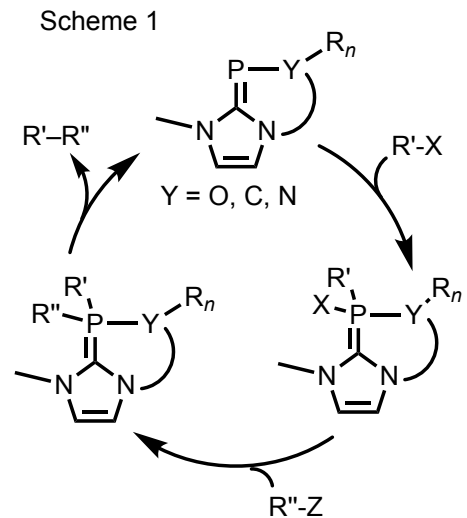
5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入可)**

(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)

(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

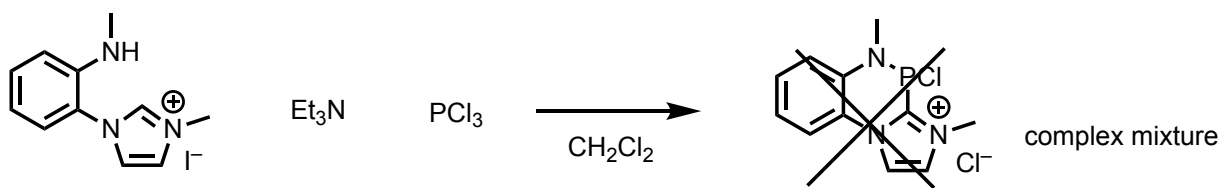
1. NHC を含む二座配位子を有するホスフィニデン化合物の合成

現在広く用いられているパラジウムなどの遷移金属を用いたクロスカップリング反応は、汎用性が高く非常に有用な反応である。しかし、その遷移金属触媒が生成物に不純物として微量に残存することにより、例えば最終生成物である医薬品が人体に対して毒性を示すことが問題となっている<sup>[1]</sup>。これまでも遷移金属フリーなクロスカップリング反応は数多く報告されているものの化学選択性は高くなく、基質の適用範囲が限られていた<sup>[2]</sup>。そこで本研究では、非金属典型元素でありながら複数の原子価を安定に取るリンを触媒とすることで、遷移金属フリーな汎用性の高いクロスカップリング反応の開発を目指した。本プロジェクトでは、NHC を含む二座配位子を有するホスフィニデン化合物を用いて、Scheme 1 に示すクロスカップリング反応を目指すこととした。

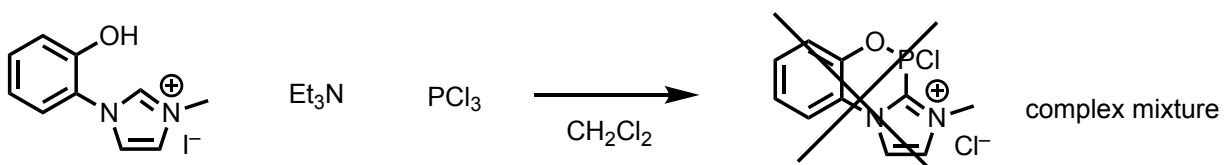


対応するプロモベンゼン誘導体、イミダゾールおよびヨウ化メチルから合成した 3 種類の配位子前駆体と三塩化リンおよび塩基との反応を検討した。NHC-N, NHC-O 型二座配位子およびトリエチルアミン、三塩化リンとをジクロロメタン中で反応させたところ、複雑な生成物が得られ、NHC にリンが付加した目的の化合物の単離には至らなかった (Schemes 2, 3)。水素化ナトリウムやブチルリチウムなどの塩基も検討したが、同様に目的化合物の単離には至らなかった。一方、NHC-C 型二座配位子と水素化ナトリウム、マグネシウム、三塩化リンとを反応させたところ、二座配位子がリンに付加した化合物の生成が確認された。この化合物をマグネシウムで還元することでホスフィニデン化合物の合成を検討したが複雑な生成物が得られ、目的の化合物の単離には至らなかった。(Scheme 4)

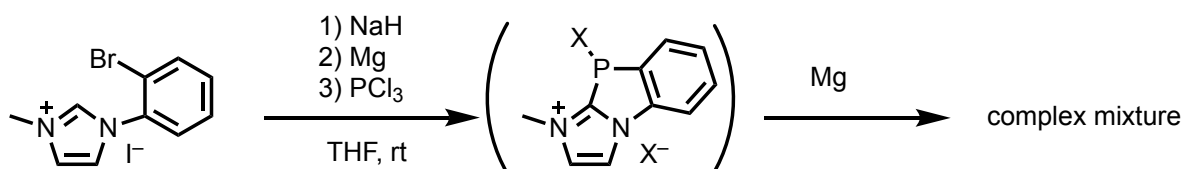
Scheme 2



Scheme 3

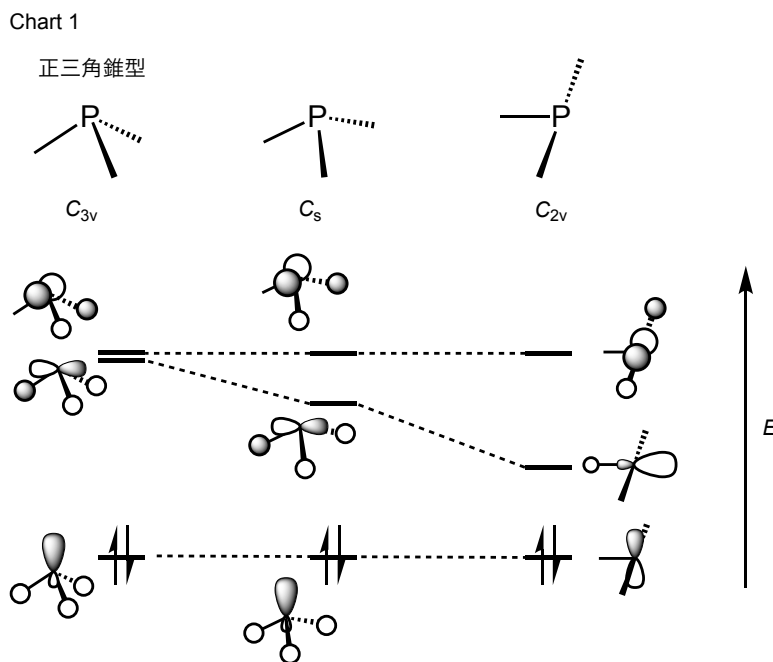


Scheme 4

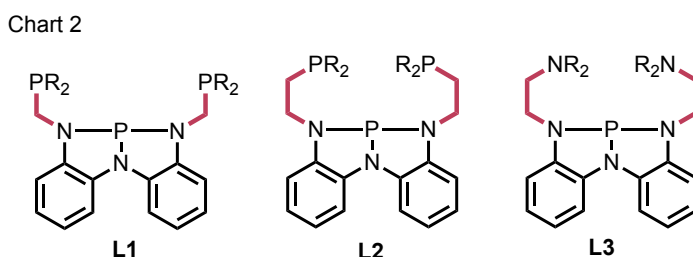


## 2. 非三角錐型リンを含む三座配位子を有する遷移金属錯体の合成

当研究室では、非三角錐型リン(III)化合物のユニークな反応性を種々報告している<sup>[3]</sup>。三角錐のリン(III)化合物と比較して、非三角錐型リン(III)化合物は LUMO のエネルギー準位が顕著に下がる一方で HOMO のエネルギー準位はほぼ変わらないため、求核性および求電子性の両方を示す (Chart 1)<sup>[4]</sup>。この性質を生かし、非三角錐型リン(III)を含む三座配位子を設計し、それを用いた遷移金属錯体を合成することを目指すこととした。本プロジェクトでは、Chart 2 に示す 2 種類の PPP 型三座配位子 **L1**, **L2** および NPN 型三座配位子 **L3** を設計し、合成を検討した。

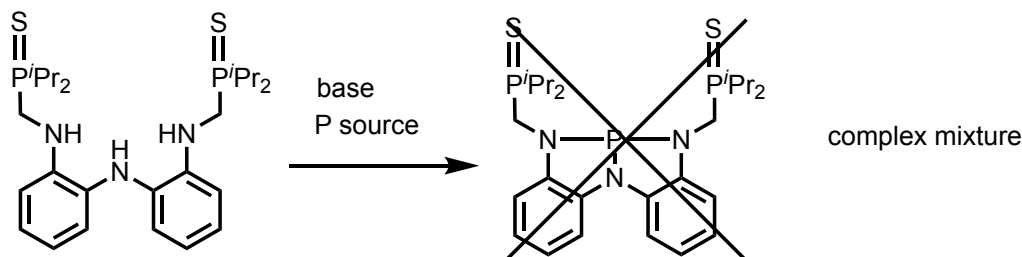


まず、配位子 **L1** の合成を検討した。ジイソプロピルホスフィンとパラホルムアルデヒドおよびビス(2-アミノフェニル)アミンとを反応させ、ホスフィン上を硫黄で保護することで配位子 **L1** の前駆体を合成した。この生成物と塩基、リン源を反応させることで、配位子 **L1** の硫黄保護体の合成を検討した。種々の塩基およびリン源を検討したが、いずれも目的生成物は得られなかった (scheme 5)。



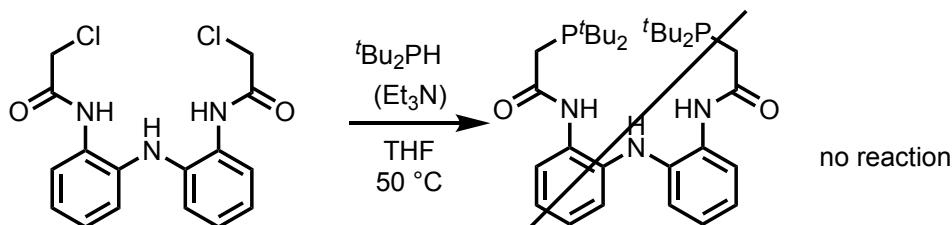
窒素とホスフィンとの間のメチレン基がこの反応によって切断されており、この酸性度の高いメチレン基が原因で目的の配位子前駆体が合成できなかったと考えている。

Scheme 5

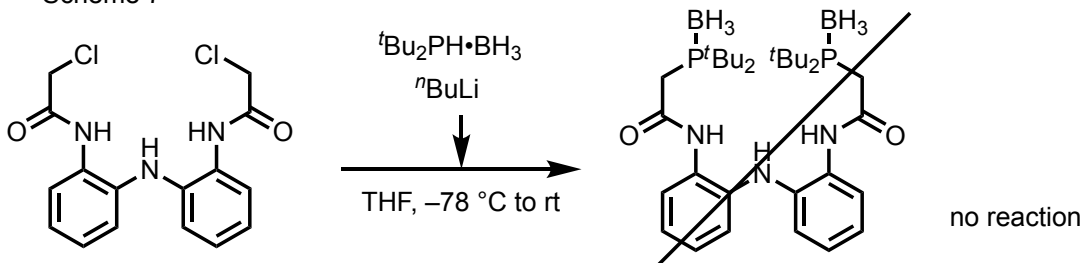


そこで、酸性度の高いメチレン鎖のかわりにエチレン鎖で窒素とホスフィンとを連結した配位子 **L2** の前駆体の合成を検討した。2,2'-ビス(2-クロロアセトアミド)ジフェニルアミンおよびジターシャリーブチルホスフィンとを塩基存在下または非存在下で 50 °C で攪拌したが、反応は進行しなかった (Scheme 6)。次に、2,2'-ビス(2-クロロアセトアミド)ジフェニルアミンおよびジターシャリーブチルホスフィンボランのリチウム塩を反応させたが、やはり反応は進行しなかった (Scheme 7)。

Scheme 6

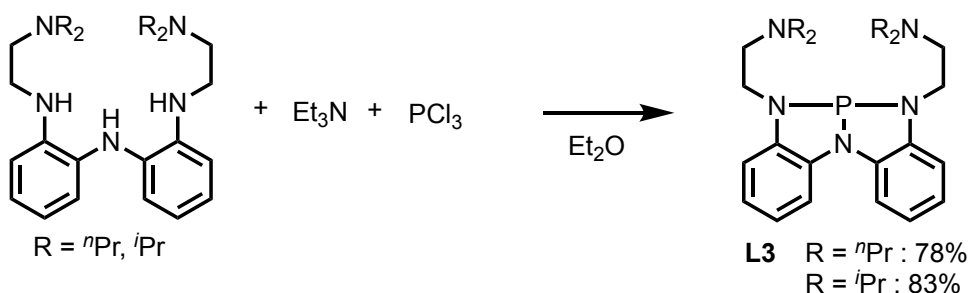


Scheme 7



次に、配位子 **L3** の合成を検討した。配位子 **L3** の前駆体はビス(2-アミノフェニル)アミン、ジ-*n*-プロピルアミンまたはジイソプロピルアミンなどから合成した。この前駆体、トリエチルアミンおよび三塩化リンとをジエチルエーテル中で反応させることで、目的の配位子 **L3** を収率 78% ( $\text{R} = n\text{Pr}$ )、83% ( $\text{R} = i\text{Pr}$ ) で得た (Scheme 8)。

Scheme 8



得られた配位子 **L3** をイリジウム前駆体  $[\text{IrMe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2]$  と反応させることで、対応するイリジウム(メチル)-**L3** 錯体が高収率で得られた。生成物は  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$  NMR により同定した。得られたイリジウム錯体を触媒反応に応用するために種々のハロゲン化ベンゼン、ハロゲン化アルキル、末端アルキン、内部アルキンおよび一酸化炭素、二酸化炭素などを反応させたところ複雑な生成物が得られた。一方で、このイリジウム錯体と水、アルコール、アミンと反応させたところ、反応は全く進行しなかった。

- [1] U.S. Food & Drug Administration “Q3D Elemental impurities guidance for industry” <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm371025.pdf> (2018 年 4 月 10 日閲覧) [2] Shi, Z.-J. et al. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219. [3] (a) Dunn, N. L.; Ha, M.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11330. (b) Zhao, W.; McCarthy, S. M.; Lai, T. Y.; Yennawar, H. P.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17634. [4] Lee, K.; Blake, A. V.; Tanushi, A.; McCarthy, S. M.; Kim, D.; Loria, S. M.; Donahue, C. M.; Spielvogel, K. D.; Keith, J. M.; Daly, S. R.; Radosevich, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6993. [5] (a) Tanushi, A.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8114. (b) Cleveland, G. T.; Radosevich, A. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15005. (c) Hwang, S. J.; Tanushi, A.; Radosevich, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 21285.