

# 結合切断を鍵とする ホスフィン配位子の多様性指向型合成

増田 侑亮\*

## Diversity-oriented Synthesis of Phosphine Ligands Enabled by Bond Cleavage

Yusuke MASUDA\*

Transition-metal catalysis has profoundly advanced molecular synthesis. In this approach, tertiary phosphine ligands play a crucial role in fine-tuning catalytic reactivity and selectivity. Despite their importance, efficient methods for preparing structurally diverse tertiary phosphines bearing three different substituents remain limited. In this study, we propose a bond-cleavage strategy to access structurally diverse phosphine ligands. Specifically, commercially available symmetric tertiary phosphines were selectively converted to secondary phosphines via photoredox-catalyzed C(sp<sup>3</sup>)-P bond cleavage under blue LED irradiation. The method showed broad substrate scope, and subsequent deprotonation-alkylation of the secondary phosphines enabled rapid synthesis of diverse tertiary phosphines. This approach provides a versatile platform for expanding phosphine ligand diversity.

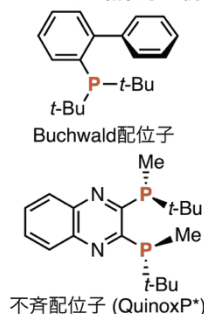
### 1. 研究背景と目的

ノーベル化学賞に選ばれた不斉触媒反応 (2001 年) やクロスカップリング反応 (2010 年) を始め、遷移金属触媒を用いた分子変換手法の開発は人類の発展に大きく貢献してきた。遷移金属触媒反応においては、触媒の反応性や選択性を精密にチューニングするための配位子の役割が重要である。例えば、Buchwald らによって開発されたビアリール型ホスフィン配位子 (Buchwald 配位子) は、鈴木-宮浦カップリングや Buchwald-Hartwig アミノ化反応の効率を飛躍的に向上させ、医薬品や機能性材料の合成経路を革新した<sup>1)</sup>。また不斉ホスフィン配位子による光学活性体の選択的合成は創薬分野における必須の技術である<sup>2)</sup>。ホスフィン配位子の中でも、第3級ホスフィンの3つの置換基がすべて異なる配位子はその構造的多様性が高く、遷移金属触媒の反応性や選択性のより精密な制御を可能にすると期待できる。しかし、ホスフィンに3つの異なる置換基を効率的に導入する方法は極めて限定的である。例えば、原料となる三塩化リンに対して、3種類の求核剤を逐次的に反応させる場合、同じ置換基が複数導入された化合物の副生を防ぐことは困難であり、目的化合物の収率低下や類似化合物の分離といった多くの問題が生じる。さらにこのような合成は多段階となり原子効率も低く、持続可能な発展を目指す上でも課題を残している。

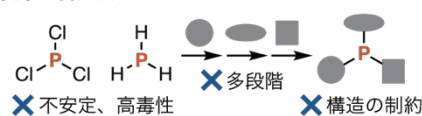
本研究では、結合形成に主眼を置いたこれまでの合成法から発想を転換し、結合切断を鍵とするホスフィン配位子の多様性指向型合成を目指す (図1)。すなわち、入手容易な対称型第3級ホスフィン化合物の炭素-リン結合を選択的に

切断し、第2級ホスフィンへと変換する方法を開発する。この手法を第2級ホスフィンの修飾による多様な第3級ホスフィンへの変換と組み合わせることで、市販品やすでに合成法が確立された化合物から出発しながら、ホスフィン配位子の構造的多様性を一挙に拡張することができる革新的な合成プロトコルを確立する。

#### ホスフィン配位子の例



#### 従来合成法



#### 研究目的：新合成法の開発

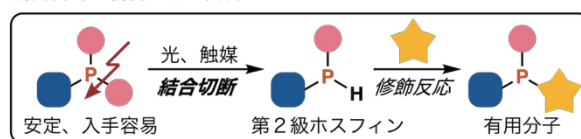


図1 ホスフィン配位子とその合成法。

## 2. 研究方法

市販で入手容易なBuchwald配位子を出発物質として、青色可視光の照射下で光触媒を作用させることによって目的の第2級ホスフィンを得る。光触媒、溶媒、添加剤などの反応条件を精査することで、第2級ホスフィンへの変換反応の最適化を行う。最適条件に基づいて、さまざまな第3級ホスフィンに本反応を適用することで、基質適用範囲や官能基許容性について評価する。さらに、得られた第2級ホスフィンの変換によって、構造的に多様な第3級ホスフィンの網羅的合成を行う。

## 3. 結果と考察

検討の結果、市販のBuchwald配位子である化合物**1a**に対して、適切な光触媒を用いることで、エタノール溶媒中、室温、青色LED光(470 nm)照射という温和な条件において、炭素(sp<sup>3</sup>)—リン結合の切断反応が進行し、第2級ホスフィンが高い収率で得られることを見出した(図2)。生成物は空气中で徐々に酸化されるため、ホウ素錯体**2a**として単離を行った。続いて、基質適用範囲について調査したところ、入手容易な他のBuchwald配位子を出発物として用いた反応においても、良好な収率で対応する第2級ホスフィン**2b-2d**が得られた。また、ビアリールホスフィン配位子ではなく、より一般的な構造を持つ第3級ホスフィンについても同様に反応が進行し、ナフチル基(**2e**)やキシリル基(**2f**)を置換基に有する第2級ホスフィンが得られた。一方で、*tert*-ブチル基よりも嵩の小さいアルキル置換基を持つホスフィンでは反応が進行せず、原料が回収された。詳細な機構解析の結果、反応は励起状態ホスフィンの炭素—リン結合の均等開裂を経由して進行し、脱離した*tert*-ブチル基は主にイソブテンへと変換されていることがわかった。

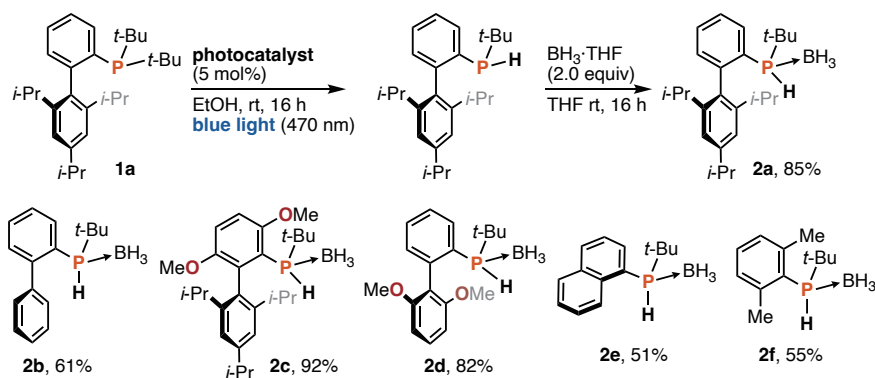


図2 第3級ホスフィンの炭素—リン結合切断反応。

次に、得られた第2級ホスフィンの変換による多様な第3級ホスフィンの合成に取り組んだ。具体的には、第2級ホスフィン—ホウ素錯体に対して、強塩基による脱プロトン化とハロゲン化アルキルによるアルキル化を連続的に行うことによって、第3級ホスフィンを得た<sup>3)</sup>。アリル基、ベンジル基、メトキシメチル基といった官能基も導入可能であり、これまでに合成例のなかった複雑かつ多様な第3級ホスフィン群**3-5**を合成することに成功した(図3)。この一連の変換反応によって、入手容易な第3級ホスフィンを原料とする多様なホスフィン配位子の合成を実現した。

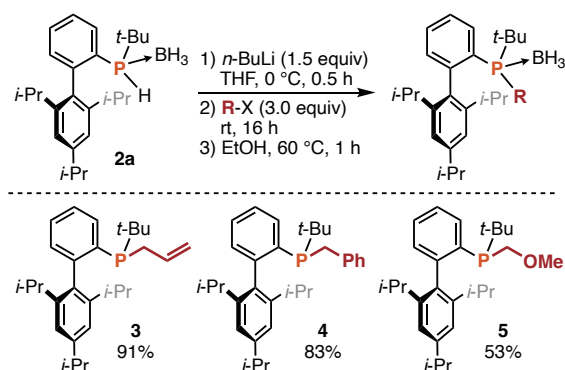


図3 第2級ホスフィンの変換反応。

## 4. まとめと展望

本研究では、入手容易な第3級ホスフィンから出発して、リン上置換基のひとつを選択的に水素へと置換し、第2級ホスフィン合成する手法を開発した。得られた第2級ホスフィンのさらなる変換反応により、構造的に多様な第3級ホスフィン合成した。今後は光学分割や不斉光反応による光学活性キラルホスフィンの合成へと研究を展開することで、新たな方法論や機能性分子の創出が期待される。

## REFERENCES

- 1) R. Martin and S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.*, **41** (2008) 1461-1473.
- 2) T. Imamoto, *Chem. Rev.*, **124** (2024) 8657-8739.
- 3) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto and K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 5244-5252.