

氏名・(本籍)	ペン リーフェン 彭 麗芬 (中国)
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	甲第工40号
学位授与の日付	平成26年9月10日
学位授与の要件	学位規程第4条第3項該当(課程博士)
学位論文題目	Ph ₂ P(O) as a New Protecting Group for Terminal Acetylenes (ジフェニルホスホリル: 末端アセチレンの親保護基)
論文審査委員	主査 教授 折田 明浩 副査 教授 福原 実 教授 富永 敏弘 教授 山田 晴夫 教授 赤司 治夫 教授 西原 康師 (岡山大学)

論文内容の要旨

申請者氏名 Peng Lifan (ペン リーフェン)

論文題目 $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$ as a New Protecting Group for Terminal Acetylenes

拡張した π 共役系は有機発光ダイオード、有機トランジスタ、有機太陽電池など多くの応用展開に利用できる。頻りに利用される π 共役系としてアセチレンが知られているが、アセチレンは剛直かつ豊富な π 電子を有する。そのため、ベンゼンとアセチレンが交互に連結したフェニレンエチニレンでは極めて拡張した π 共役系を構築することが可能であり、大きなモル吸光係数を示す。また、多くのフェニレンエチニレンは紫外線を照射した際には共役長に応じた波長で蛍光を発する。フェニレンエチニレンのこうした性質を利用することでn型有機半導体材料、色素増感太陽電池用有機色素や有機EL発光体として利用することが可能である。またこの時、フェニレンエチニレンの共役長を変えることでHOMOおよびLUMO準位をチューニングすることが可能なことから望む性質や性能を有する有機材料を合成することが可能である。こうしたアセチレン誘導体の合成には一般に菌頭カップリングが利用されている。菌頭カップリングはパラジウム触媒および銅触媒存在下、ハロゲン化アリールと末端アセチレンを加熱することで進行する。簡便な実験操作と直截的な反応設計が可能なることから、広く利用される。この反応では末端アセチレンの保護基としてシリル基が利用できるが、シリル基は極性が低いためにしばしば、目的生成物と原料との極性差が小さく、単離精製が困難なことがあった。こうしたシリル保護基の問題点を解決するためにより極性が高い末端アセチレン新規保護基を探索した。その結果、ホスホリル基($\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$)が簡便な操作で末端アセチレンに導入できるとともに、期待したように高い極性により目的生成物が容易に単離精製できることが明らかになった。本研究では、ホスホリル基を用いた様々なアセチレン誘導体の合成法を検討した。

ホスホリル基の導入(末端アセチレンの保護反応)および応用

末端アセチレンに対してホスホリル基を導入する簡便かつ実用的な方法を検討したところ、2つの導入法が実現できた。銅触媒存在下、末端アセチレンと塩化ジフェニルホスフィンとを反応させたところ、エチニルホスフィンが定量的に生成した。これを過酸化水素で酸化することで目的とするホスホリルアセチレンを高収率で得た。この反応では保護基の導入が2段階であるが、末端アセチレンをブチルリチウムでリチウムアセチリドに変換した後に、塩化ホスホリルを加えることでもホスホリルアセチレンを同等の収率で得ることができた。この反応は、アセチレンの保護をワンポットで行うこと

が可能なことから、より簡便な手法である。これら、2つの方法を用いて様々な置換基を有する芳香族アセチレンの保護を行ったところ、電子供与基、電子求引基に関わらず、目的とするホスホリル保護アセチレンを合成することができた。本法を用いてジインの保護反応を行った。この保護反応では、一保護体と二保護体との混合物が得られることは避けられないが、ホスホリル基は高い極性を有しているために、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって一保護体と二保護体および未反応の原料とを容易に分離することができる。オルト、メタ、パラ置換ジインいずれにおいてもホスホリル一保護体の合成に有効であった。一方、ホスホリル保護基はブトキシカリウムのような強塩基で処理することにより、脱保護が可能である。そのため、保護反応によってジインから二保護体を合成し、これを塩基で処理することによっても一保護体を得ることができる。この脱保護反応においても一保護体と二保護体の混合物が得られるが、ホスホリル基の高極性な性質を利用することで、一保護体を容易に単離することができた。得られたジインの一保護体は環状アセチレンの合成に有効であり、比較的簡単な実験操作で環状フェニレンエチニレンを得ることができた。同様の環状アセチレンは、シリル保護基を利用することでも合成が可能なが報告されていたが、シリル基の一保護体と二保護体は分離が極めて困難なことから、実用的な合成法とは言い難かった。

ホスホリルアセチレンの反応性に関する考察

最も単純な構造をしたホスホリルアセチレンの合成を検討したところ、実用的な収率で得ることに成功した。市販品のトリメチルシリルアセチレンを銅触媒存在下、塩化ジフェニルホスフィンと作用させた後に過酸化水素で酸化した。得られたホスホリル、シリルアセチレンをテトラブチルアンモニウムフロオリドで処理することにより良好な収率でホスホリルアセチレンを得た。これをビルディングブロックとして、ハロゲン化アリールとの菌頭カップリングを行ったところ、ヨウ化ベンゼンとはスムーズに反応が進行するものの、臭化ベンゼンとは反応が進行しないことが分かった。オルト、メタ、パラすべての置換パターンでヨウ素、臭素の競争反応を行ったが、菌頭カップリングはヨウ素で選択的に進行した。分子軌道計算を用いて考察を行ったところ、ホスホリル基が強力な電子求引基として作用するためホスホリルアセチレンから誘導される銅アセチリドの求核反応性が低く、そのためパラジウム触媒上での金属交換が進行しないことが示唆された。こうした、ホスホリルアセチレンの反応性の問題を回避するために化学量論量の銅アセチリドを発生させ、菌頭カップリングに利用する手法を新たに開発した。ホスホリル、シリルアセチレンを原料に用い、これを量論量の塩化銅と反応させることで、銅アセチリドに変換した。続いて、臭化ベンゼンとの菌頭カップリングを行ったところ、反応が進行し中程度の収率でカップリング生成物が得られた。

ホスホリル保護アセチレンを用いたワンポット反応（脱ホスホリル／カップリング反応）

ホスホリル保護基はブトキシカリウムで処理することにより進行するが、続けて菌頭カップリングを行った場合には、脱保護とカップリングによる炭素-炭素結合生成反応をワンポットで連続して行

うことができた。脱保護後には、ブトキシ カリウムから発生するブタノールが系中に残るが、菌頭カップリングには影響を及ぼさなかった。また、脱保護後は、ホスホリルアセチレンからカリウムアセチリドが生成するが、反応系に加えるジイソプロピルアミンによってプロトン化され、これが菌頭カップリングに利用されるものと思われる。また、脱保護後に塩化トリブチルスズやメトキシトリブチルスズを加えることで、エチニルスズへと変換できる。これを求核剤に利用して Migita-Kosugi-Stille カップリングを行うことにも成功した。この反応では、系中で調製したエチニルスズのみがカップリング反応に関与するため、ハロゲン化アリール側に含まれる末端アセチレンは反応に関与しなかった。菌頭カップリングと相補的に利用できる炭素-炭素結合生成反応である。さらに、脱保護の後に銅触媒を加え、空气中で酸化条件にさらすと末端アセチレン同士がカップリングしたブタジインが容易に得られた。この反応はブタジイン誘導体を合成するのに有用な手法で、二種類の末端アセチレンを用いて本反応を行えば、非対称に置換したブタジイン誘導体を得られる。一般に酸化的カップリングを用いた非対称ブタジインの合成では、統計学的分布に従った3種類の生成物の混合物が得られるが、このとき一方の末端アセチレンにホスホリル基を置換しておけば、その高い極性により3つの混合物を容易に分離し、目的とする非対称置換ブタジインを単離精製することができた。これら3つの遷移金属触媒を用いたカップリング反応とホスホリル基とを組み合わせることで、これまでその合成が困難であった環状アセチレンを比較的簡便かつ短工程で合成することに成功した。従来の合成法では、金属製オートクレーブを用いた高温高圧条件下での官能基変換や取り扱いが困難なシリル置換ブタジインの合成が必要であったが、こうした煩雑な操作をすべて回避できる点で本手法の実用的有用性を示すことができた。

ホスホリル選択的脱保護

ホスホリルアセチレンはブトキシ カリウムで処理することにより容易に脱保護が可能である。一方、末端アセチレンの保護基として頻繁に利用されるシリル基もブトキシ カリウムにより容易に脱シリル化される。もしも、ホスホリル基とシリル基を選択的に脱保護できれば、より複雑なアセチレン誘導体を簡便に合成できるものと考え、様々な脱保護剤を検討した。その結果、メチルグリニャール試薬を用いた場合にはホスホリル基が、フッ化物イオンを用いた場合にはシリル基が選択的に脱保護されることが分かった。様々な官能基が共存するホスホリル保護アセチレンの脱保護をメチルグリニャール試薬を用いて行ったところ、ホルミル基のように塩基に対して高い反応性を示す官能基は共存できないことが分かった。メチルグリニャール試薬を用いて脱ホスホリルを行った場合、マグネシウム アセチリドが生成するが、このアニオン種は高い求核反応性を示し、ベンズアルデヒドなど様々なアルデヒドへの付加反応に使用することができた。この時、ベンズアルデヒド上のヨウ素やシリルエチニル基とは全く反応しなかった。さらに、ホスホリル基とシリル基との選択的脱保護、および遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応とを組み合わせることで、種々の環状アセチレンの簡便合成に成功した。近年、生物化学の分野でペプチドと蛍光色素とを連結するためにクリック反応が頻繁に利

用されている。クリック反応は銅触媒存在下、末端アセチレンとアジドを反応させることでトリアゾールを与えるが、温和な反応条件下、水中でも進行することから高い注目を集めている。ホスホリル基とシリル基の選択的脱保護を利用することで3種類のアセチレンを区別して段階的にクリック反応を行うことに成功した。すなわち、末端アセチレンとのクリック反応、脱ホスホリル/クリック反応、脱シリル/クリック反応、これらを順番に行うことで3つの官能基をクリック反応により連結することができた。また、脱シリル基/クリック反応は、末端アセチレンを単離精製することなく2つの工程をワンポットで連続して行うことができた。

発 表 論 文 :

1. One-Pot Transformation of $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})$ -Protected Ethynes: Deprotection Followed by Transition Metal-Catalyzed Coupling.

L-F. Peng, F. Xu, Y. Suzuma, A. Orita, J. Otera. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78* (24), 12802–12808. 査読あり

2. Dihalo-Substituted Dibenzopentalenes: Their Practical Synthesis and Transformation to Dibenzopentalene Derivatives.

F. Xu, **L-F. Peng**, A. Orita, J. Otera. *Org. Lett.*, **2012**, *14*(15), 3970–3973. 査読あり

3. Obtaining Detailed Structural Information about Supramolecular Systems on Surfaces by Combining High-Resolution Force Microscopy with *ab Initio* Calculations.

S. Kawai, A. Sadeghi, F. Xu, **L-F. Peng**, R. Pawlak, T. Glatzel, A. Willand, A. Orita, J. Otera, S. Goedecker, E. Meyer. *ACS Nano*, **2013**, *7*(10), 9098–9105. 査読あり

4. Photoinduced Charge-Transfer Dynamics of Sequentially Aligned Donor–Acceptor System in an Ionic Liquid.

M. Muramatsu, T. Katayama, S. Ito, Y. Nagasawa, D. Matsuo, Y. Suzuma, **L-F. Peng**, A. Orita, J. Otera, H. Miyasaka. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2013**, *12*, 1885–1894. 査読あり

審査結果の要旨

内容説明

フェニレンエチニレンは拡張した共役系を有する化合物の1つであり、様々な有機材料として期待される。そこで、より実用的な精密合成を可能にするために末端アセチレンの新たな保護基の開発をめざし本研究を行った。

ホスホリル基の導入（末端アセチレンの保護反応）および応用

末端アセチレンに対してホスホリル基を導入する方法を開発し、電子供与基、電子求引基に関わらず、目的とするホスホリル保護アセチレンを合成することに成功した。ホスホリル保護は酸に対して安定で、塩基で容易に脱保護されることを明らかにした。また、ホスホリル基の高い極性を利用することで中間体を容易に単離精製することが可能で、これまで煩雑な操作が必要であった環状アセチレンを簡便な操作で合成することに成功した。

ホスホリルアセチレンの反応性に関する考察

ホスホリル基の強力な求電子効果によって、ホスホリルエチニル基で置換したハロゲン化アリールやアセチレンの反応性に大きな違いがでることが分かった。すなわち、ホスホリルアセチレンから系中で調製された銅アセチリドは、求核性が低い。そのため、ホスホリルアセチレンはヨウ化ベンゼンとは菌頭カップリングするが、臭化ベンゼンとのカップリングは高温でも進行しないことを示した。興味深いことに、ホスホリル基は弱いながらもダイレクティンググループとして機能することが分かった。

ホスホリル保護アセチレンを用いたワンポット反応（脱ホスホリル/カップリング反応）

ホスホリル保護基はブトキシ カリウムで処理することにより進行するが、続けて菌頭カップリングを行った場合には、脱保護とカップリングによる炭素-炭素結合生成反応をワンポットで連続して行うことができた。本手法を用いて非対称置換フェニレンエチニレンの合成に成功した。

ホスホリル選択的脱保護

メチルグリニャール試薬を用いた場合にはホスホリル基が、フッ化物イオンを用いた場合にはシリル基が選択に脱保護されることが分かった。本手法を用いて環状アセチレンの合成に成功した。また、選択的脱保護とクリック反応を組み合わせることで非対称型ジトリアジンの合成にも成功した。

これらの成果は今後益々重要になると予想される機能性有機材料の実用的合成に寄与することが大であり、博士（工学）の学位論文としての価値を認めた。