

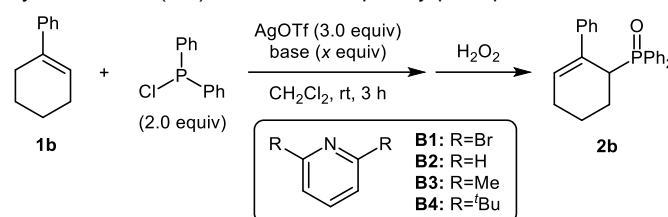
entry	x	y	z	yield (%)			entry	x	y	z	yield (%)		
				2a	3a	1a					2a	3a	1a
1	1.0	1.0	none	n.d.	n.d.	63	5	1.0	4.0	1.0	44	12	1
2	1.0	1.0	1.0	20	13	43	6	1.5	3.0	1.0	79	5	2
3	1.0	2.0	1.0	42	2	22	7	2.0	3.0	1.0	90	2	1
4	1.0	3.0	1.0	50	3	32	8	2.0	3.0	2.0	91	n.d.	n.d.

ジクロロメタン中室温で検討したところ、2,6-ジブロモピリジン(**B1**)を用いるとホスフィノ化が進行した(Table 1, entries 1 and 2). AlCl_3 を増やすと収率は向上した(entries 3–5). さらに、クロロホスフィンの量を増やすと、収率は大きく向上し、最大で91%となった(entries 6–8). 次に、この条件で種々のアルケンのホスフィノ化を行ったが、望みのホスフィノ化体の収率は満足の行くものではなかった. そこで、1-フェニルシクロヘキセン(**1b**)を基質とし、AgOTfを用いる反応条件を検討した(Table 2). AgOTfの場合は用いる **B1** を 0.5 当量に減ら

したほうが収率が向上した(entries 1–3). 塩基性の高いピリジン(**B2**)でも添加量が2当量では反応は進行しなかったが、減らすと進行し、0.5当量用いたときに最も高い収率で **2b** が得られた(entries 4–6). よりかさ高い 2,6-ルチジン(**B3**), 2-6-ジ-*tert*-ブチルピリジン(**B4**), および Et_3N は塩基非存在下と同程度以下の収率だった(entries 7–10).

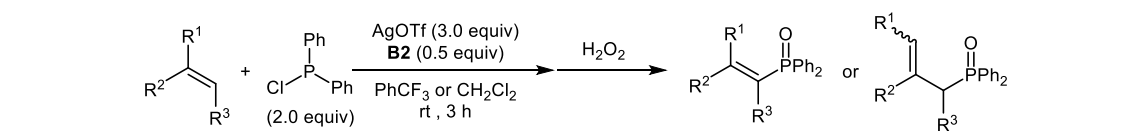
次に、AgOTf/**B2** による種々のアルケンのホスフィノ化を検討した(Table 3). ベンゼン環 *p*-位を電子供与基または電子求引基で置換したジフェニルエチレンはいずれも高収率でホスフィノ化できた. 非環状三置換ジアリールアルケンも反応せず基質が95%で回収されたが、環状三置換ジアリールアルケンは高収率でホスフィノ化できた. ジヒドロナフタレンやスチレン類も中程度から良好な収率でホスフィノ化できた. アルキルアルケンは非環状の場合に中程度でアリルホスフィンを与えた. 本反応はヘテロ芳香族化合物にも適用できた.

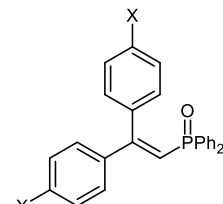
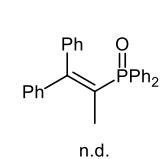
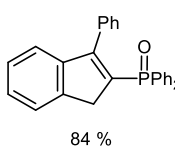
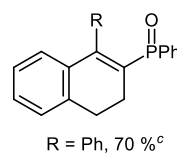
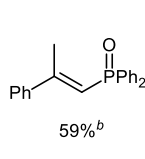
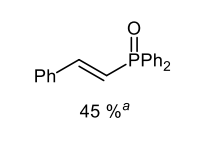
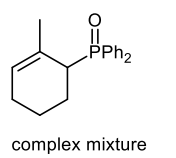
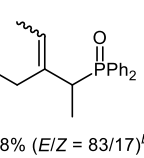
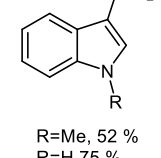
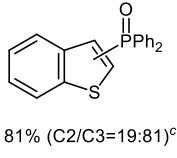
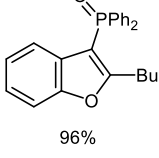
Table 2. AgOTf-mediated phosphination of 1-phenyl-1-cyclohexene (**1b**) with chlorodiphenylphosphine.



entry	base	x	yield (%)		entry	base	x	yield (%)	
			2b	1b				2b	1b
1	B1	2.0	52	35	6	B2	0.5	81	11
2	B1	1.0	70	6	7	B3	0.5	67	9
3	B1	0.5	76	10	8	B4	0.5	46	5
4	B2	2.0	n.d.	70	9	Et_3N	0.5	52	3
5	B2	1.0	27	61	10	none	–	63	9

Table 3. AgOTf-mediated phosphination of various alkenes and heteroaromatics.

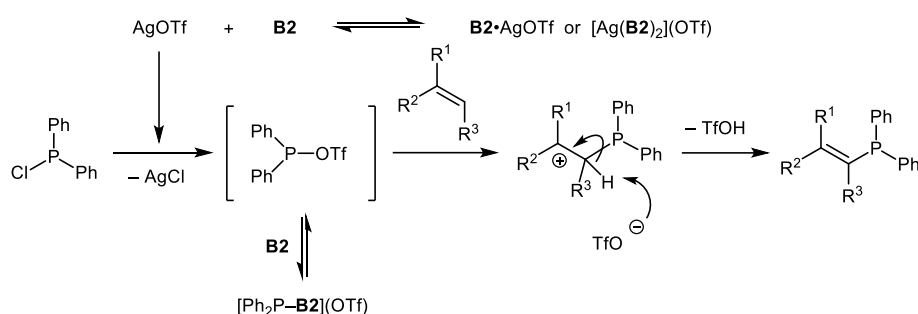


 X = H, 75% X = OMe, 82%^a X = Me, 87% X = Cl, 91%^b	 n.d.	 84 %	 R = Ph, 70 %^c R = H, 72 %^c	 59%^b
 45 %^a	 complex mixture	 58% (E/Z = 83/17)^b	 R=Me, 52 % R=H, 75 %	 81% (C2/C3=19:81)^c
 96%				

^aAt 60 °C, ^bAt 40 °C, ^cAt 80 °C.

AgOTf/**B2** を用いる反応の反応機構は Scheme 2 のように表される. すなわち、クロロホスフィンと AgOTf から生じたホスフェニウムトリフレートがアルケンに求電子付加して

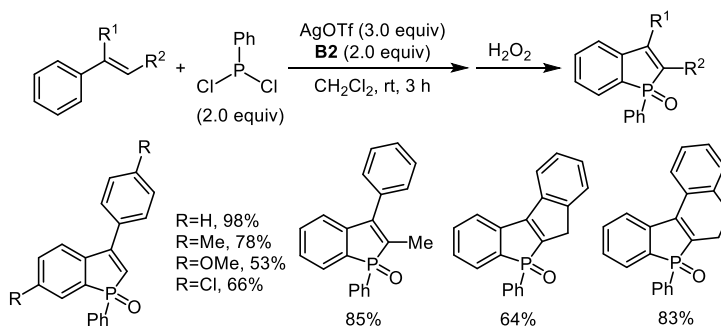
生じるカチオン中間体のプロトンが TfO^- が引き抜くことで進行すると考えられる。この反応は、塩基非存在下でも反応が進行したことから、**B2** のプロトン引き抜きへの関与は少ないと考えられる。**B2** は主に生じる TfOH を捕捉することで基質の分解を抑制し、収率向上に寄与していると考えている。また、**B2** は AgOTf およびホスフェニウムと解離平衡状態にあることが NMR 実験により示唆されており、活性種の生成を阻害しない程度の量を用いることが重要と考えられる。



Scheme 2. Feasible reaction mechanism for $\text{AgOTf}/\mathbf{B2}$ -mediated phosphination of alkene.

3. アルケン類のホスフィノ化/環化によるベンゾホスホール誘導体の合成

次に、クロロホスフィンに代えてジクロロホスフィンを用いる反応を検討した。1,1-ジフェニルエチレンとジクロロフェニルホスフィンを用いる反応を AgOTf および **B2** 存在下にジクロロメタン中室温で反応した後に酸化処理したところ、ベンゾホスホールが 98% で得られた。ベンゼン環の *p* 位に電子供与基または電子求引基をもつジアリールアルケンからも対応するベンゾホスホールが中程度から良好な収率で得られた。また、三置換ジアリールアルケンも本反応に適用できた。さらに、3-フェニルインデンや 4-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレンからも対応する縮環ベンゾホスホールが得られた (Scheme 3)。同様の反応が Miura らにより報告されており、1,1-ジフェニルエチレンをフェニルホスフィン酸、 Tf_2O 、DMAP または 4-メチルピリジンと 120 °C で 16 時間反応することでベンゾホスホールが得られる⁸。本手法は、室温 3 時間という穏やかな条件で実行できる点で優れる。ホスフェニウム活性種は同じと考えられるので、本手法のほうにホスフェニウムカチオンの生成が穏やかに進行すると言える。

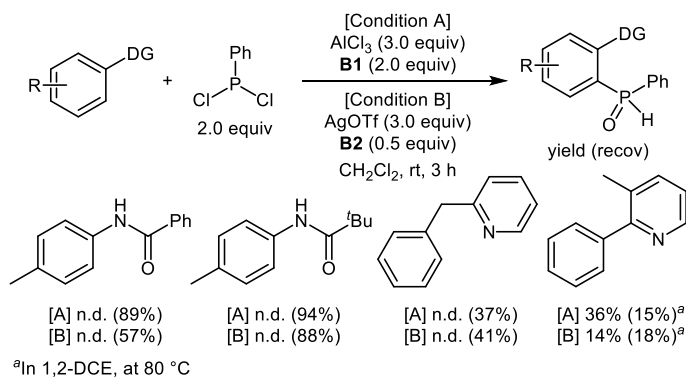


Scheme 3. Synthesis of benzo[*b*]phospholes from 1,1-diarylethylenes and dichlorophenylphosphine.

4. 配位性官能基を配向基とする芳香族化合物のオルト位選択的ホスフィノ化

従来、Lewis 酸および求電子活性種は配位性官能基と共存するのは難しいと考えられてきた。しかし、近年、配位性官能基を配向基として利用するボレニウムカチオンによる芳香族化合物のオルト位選択的求電子的ボリル化が相次いで報告されている^{9,10}。我々がアルケンの求電子置換反応で培ってきた Lewis 酸や求電子活性種と塩基を両立させる方法論を利用すればこの形式の反応をリンカチオン（ホスフェニウムカチオン）に展開できると考えた。そこで、Lewis 酸と塩基を用いて配位性官能基を配向基とする芳香族化合物の求電子的ホスフィノ化を検討した。

まず、種々の配位性官能基をもつ芳香族化合物とジクロロフェニルホスフィンの反応を検討した (Scheme 4). AlCl_3 と **B1** もしくは AgOTf と **B2** の組み合わせを用い、ジクロロメタン中、室温で 3 時間反応を行ったところ、3-メチル-2-フェニルピリジンにおいてわずかにホスフィノ化体の生成が確認された. そこで、反応温度を 80°C に上げたところ、 $\text{AlCl}_3/\text{B1}$ の組み合わせを用いたときに 36% で目的物が得られた. なお、生成物がオルト置換体であることは、X 線結晶構造解析により確認した.



Scheme 4. Substrate scope for phosphination of arenes with dichlorophenylphosphine

次に、Lewis 酸を AlCl_3 として種々の反応条件を検討した (Table 3). 塩基は、反応で生じる HCl を捕捉する必要があることから、基質ピリジンより塩基性が高い必要がある. また、アルケンの求電子置換のようにプロトンを引き抜く必要はないと考えられる. そこで、かさ高いプロトン捕捉剤である 2-6-ジ-*tert*-ブチルピリジン (**B4**) を用いて塩基の当量を検討した. 塩基の当量は収率に大きな影響を与え、1.25 当量用いたときに収率が最も高くなった (entries 1–6). AlCl_3 の当量を検討したところ、3.0 当量未満では反応が進行しなかった

Table 3. AlCl_3 -mediated phosphination of 3-methyl-2-phenylpyridine with dichlorophenylphosphine.

entry	x	base	y	yield	entry	x	base	y	yield
1	3.0	none	–	38	7	1.0	B4	1.25	n.d.
2	3.0	B4	0.5	47	8	2.0	B4	1.25	trace
3	3.0	B4	1.0	68	9	3.0	B3	1.25	78
4	3.0	B4	1.25	80	10	3.0	B1	1.25	22
5	3.0	B4	1.5	57	11	3.0	<i>i</i> Pr ₂ N _{Et}	1.25	40
6	3.0	B4	2.0	n.d.	12	3.0	Et_3N	1.25	98

(entries 3, 7 and 8). AlCl_3 は基質や塩基と強い相互作用することを考慮してある程度の量を加える必要があると考えられる. 塩基の種類について検討したところ、**B4** と同程度の塩基性をもつ 2,6-ルチジン (**B3**) でも同程度の収率となったが、弱塩基 **B1** では収率は大きく低下した (entries 9 and 10). ことから塩基性の高さは重要と言える. 反応は、脂肪族 3 級アミンでも進行し、 Et_3N を用いたときに収率は 98% でまで向上した (entries 11 and 12). この反応は、かさ高い基質でも進行したが、ベンゼン環 *p* 位に電子求引性のプロモ基をもつ基質では進行しなかった.

5. まとめ

本研究では、Lewis 酸および求電子活性種と両立できる塩基を用いることで、アルケンの求電子置換反応を実現するという方法論により、クロロホスフィンによるアルケンのホスファ Friedel-Crafts 反応を開発した. また、ジクロロホスフィンによるアルケンの環化的ホスフィノ化によりベンゾホスホールを合成できることも見出した. さらに、この方法論を配位性官能基を配向基とする芳香族求電子置換反応に展開し、2-フェニルピリジンの求電子的ホスフィノ化を見出した.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、公益財団法人天野工業技術研究所研究助成金から多大なご支援をいただきました. ここに記して謝意を示します.

参考文献

- 1) (a) Ito, T.; Iwai, T.; Nakai, T.; Mihara, M.; Mizuno, T.; Ohno, T.; Ishikawa, A.; Kobayashi, J. *Heteroat. Chem.* **2016**, *27*, 336–342. (b) Diaz, A. A.; Young, J. D.; Khan, M. A.; Wehmschulte, R. J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 5568–5575. (c) Diaz, A. A.; Buster, B.; Schomisch, D.; Khan, M. A.; Baum, J. C.; Wehmschulte, R. J. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 2858–2863. (d) Hatakeyama, T.; Hashimoto, S.; Nakamura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2130–2133. (e) Nakatsuka, S.; Gotoh, H.; Kageyama, A.; Sasada, Y.; Ikuta, T.; Hatakeyama, T. *Organometallics* **2017**, *36*, 2622–2631.
- 2) (a) Groves, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **1972**, *1*, 73–97. (b) Hojo, M. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* **1978**, *36*, 473–479 (Chem. Abstr. 1978:562584). (d) Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *ARKIVOC* **2011**, *i*, 246–328.
- 3) Tanaka, S.; Watanabe, K.; Tanaka, Y.; Hattori, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2576–2579.
- 4) Tanaka, S.; Saito, Y.; Yamamoto, T.; Hattori, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1828–1831.
- 5) Tanaka, S.; Kunisawa, T.; Yoshii, Y.; Hattori, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8509–8513.
- 6) Tanaka, S.; Yoshii, Y.; Hattori, T. *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 3546–3551.
- 7) Unoh, Y.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6106–6109.
- 8) Xu, S.; Nishimura, K.; Saito, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 10950–10960.
- 9) For the pioneering report, Ishida, N.; Moriya, T.; Goya, T.; Murakami, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8709–8712.
- 9) For selected examples, (a) Lv, J.; Chen, X.; Xue, X. S.; Zhao, B.; Liang, Y.; Wang, M.; Jin, L.; Yuan, Y.; Han, Y.; Zhao, Y.; Lu, Y.; Zhao, J.; Sun, W. Y.; Houk, K. N.; Shi, Z. *Nature* **2019**, *575*, 336–340. (b) Iqbal, S. A.; Cid, J.; Procter, R. J.; Uzelac, M.; Yuan, K.; Ingleson, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15381–15385.