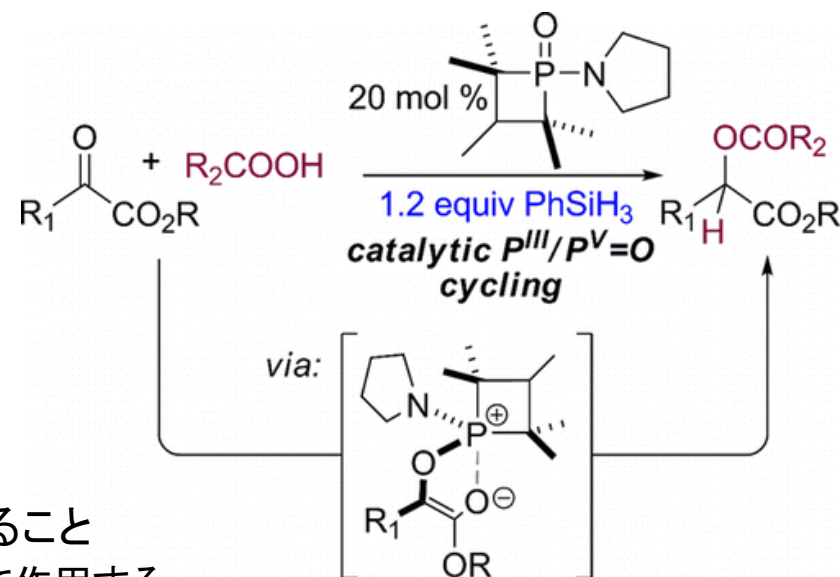


# 最先端有機元素化学①: 最新論文からのトピックス

## A Phosphetane Catalyzes Deoxygenative Condensation of $\alpha$ -Keto Esters and Carboxylic Acids via $P^{III}/P^V=O$ Redox Cycling

Zhao, W.; Yan, P. K.; Radosevich, A. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 616-619.

**Abstract:** A small-ring phosphacycle is found to catalyze the deoxygenative condensation of  $\alpha$ -keto esters and carboxylic acids. The reaction provides a chemoselective catalytic synthesis of  $\alpha$ -acyloxy ester products with good functional group compatibility. Based on both stoichiometric and catalytic mechanistic experiments, the reaction is proposed to proceed via catalytic  $P^{III}/P^V=O$  cycling. The importance of ring strain in the phosphacyclic catalyst is substantiated by an observed temperature-dependent product selectivity effect. The results point to an inherent distinction in design criteria for organo-phosphorus-based catalysts operating via  $P^{III}/P^V=O$  redox cycling as opposed to Lewis base (nucleophilic) catalysis.



タイトルとTOCグラフィックから読み取れること

- ・ホスフェタン(Pを含んだ四員環)が触媒として作用する
- ・3価と5価オキシドで酸化還元サイクルを形成
- ・ $\alpha$ -ケトエステル+カルボン酸の縮合反応

Abstractからさらに読み取れること

- ・生成するのは $\alpha$ -アシロキシエステル、官能基許容性は高い
- ・量論および触媒反応の比較より反応は $P^{III}/P^V=O$ サイクルで進行
- ・選択性の温度依存性によりリン含有環の環歪みが重要だと判明
- ・酸化還元サイクルのリン触媒は従来のリン求核触媒と異なる



Prof. Radosevich  
Pennsylvania State University  
Postdoc w. Dan Nocera@MIT  
Ph.D. in 2007  
w. Dean Toste@UC Berkeley  
Graduated U. Notre Dame

# Introduction: 5価のリンが関係する化学について

## イントロを読む際の注意点

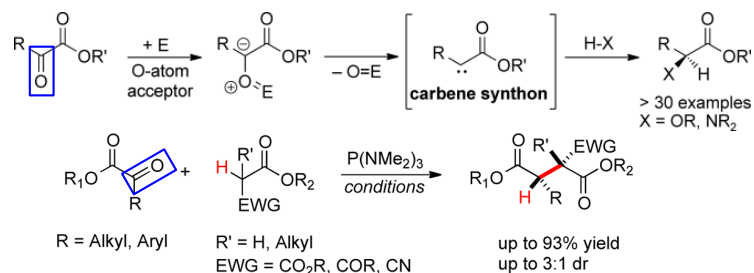
- (1) 参考文献は精読しなくても良いので、そのabstractと絵だけでも見て流れを掴め
- (2) まとまった本や総説(review)は何のトピックに関する内容なのかだけわかれば良い

Ref 1は金属含有酵素による酸化反応の総説類

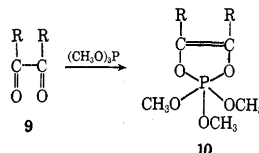
Ref 2は有機化学における酸化反応をまとめた本

Ref 3は各種酸化反応の総説(*Chem. Rev.*はちゃんとまとまっている)

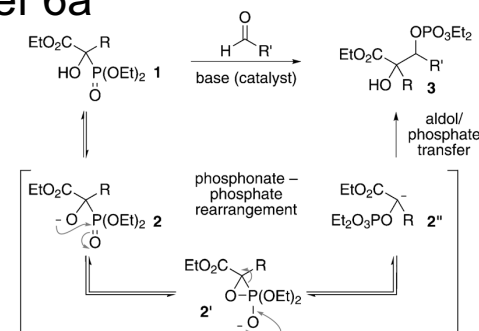
## Ref 4a,b



## Ref 5b-d (5aは取れず)



## Ref 6a



*Pure Appl. Chem.* **1964**, 9, 337.

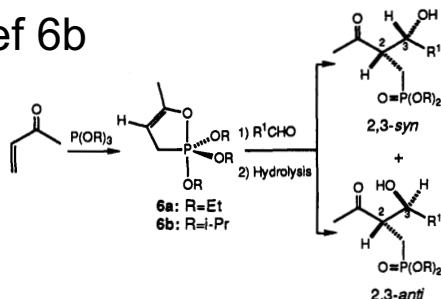
*Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 168.

*Chem. Rev.* **2002**, 102, 629.

これら3種は典型的な総説の雑誌

*ACIE* **2012**, 51, 10605. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3090.

## Ref 6b



*J. Org. Chem.* **1991**, 56, 867.

## Ref 7a

プロセス化学志向の触媒反応  
について書かれた本

Sustainable Catalysis  
John Wiley & Sons

## Ref 7a

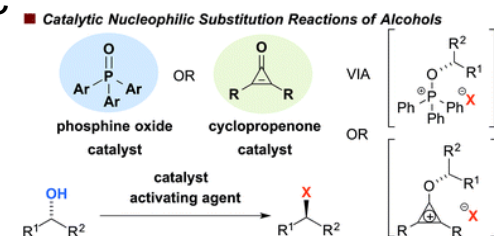
リン触媒でホスフィンオキシド廃棄を  
減らす化学の総説

*ChemSusChem* **2013**, 6, 1615.



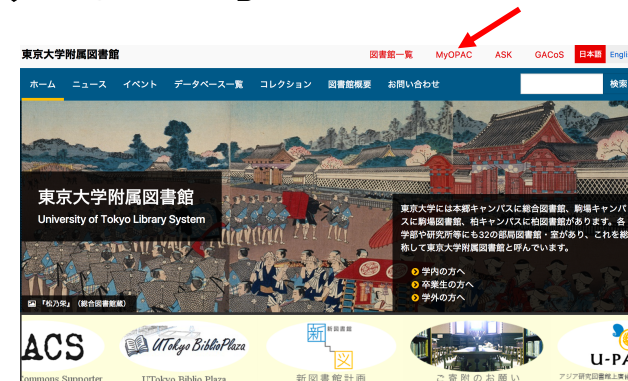
*ACIE* **2012**, 51, 4685.

## Ref 7c



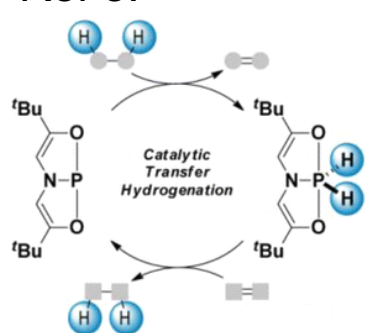
ヒドロキシ基を活性化して  
求核置換する反応(Appel反応)の総説

*ChemSusChem* **2013**, 6, 1615.



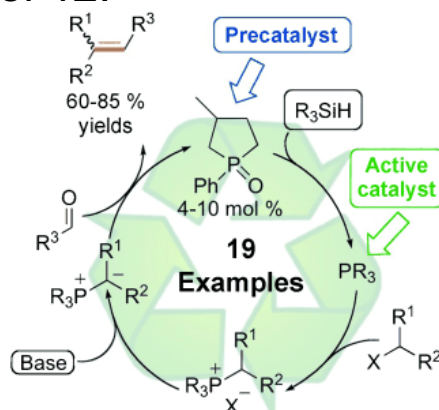
# Introduction 2: リンの酸化還元や触媒利用

Ref 8.



JACS **2012**, 134, 11330.

Ref 12.

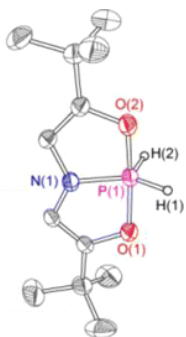


ACIE **2009**, 48, 6836.

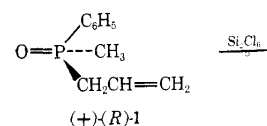
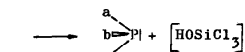
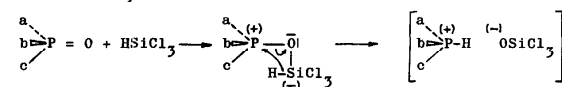
Wittig反応の副生成物である  
ホスフィンオキシドを  
系内でヒドロシランを用いて還元

Ref 9. For stoichiometric deoxygenations by P(III) reagents, see: Rowley, A. G. In Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis; Cadogan, J. I. G., Ed.; Academic Press: London, 1979; p 295.

三価のリンによる脱酸素化が  
書かれている書籍



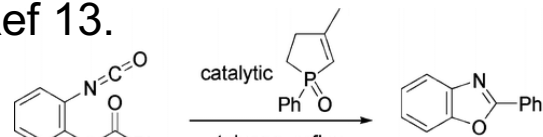
Ref 10,11.



Tetrahedron Lett. **1965**, 6, 1157.

JACS **1969**, 91, 7012.

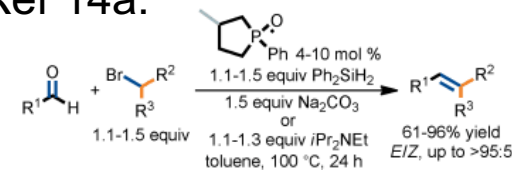
Ref 13.



Org. Lett. **2008**, 10, 2589.

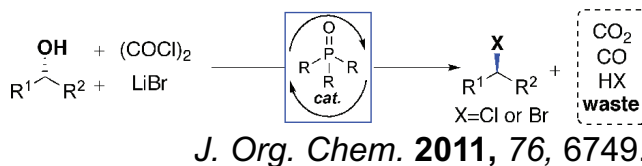
5 mol % cat.: 87%  
1 mol % cat.: 75%

Ref 14a.

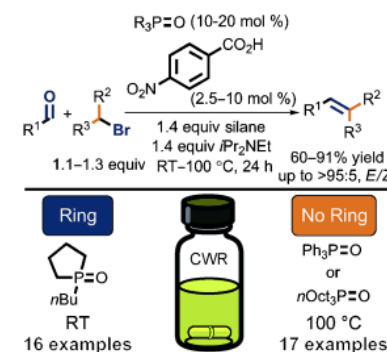


46 examples  
22 disubstituted olefins  
24 trisubstituted olefins  
2 Z-selective examples  
R<sup>1</sup> - Alkyl, aryl, furyl,  
indolyl, pyridyl, pyrrolyl &  
thienyl

Chem. Eur. J. **2013**, 19, 15281.



Ref 14b.



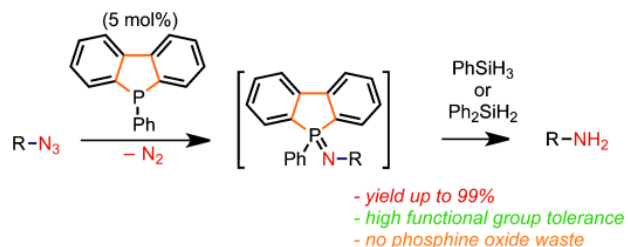
Chem. Eur. J. **2013**, 19, 5854.

キラルルイス酸触媒による  
不斉アルドール反応の総説

Acc. Chem. Res. **2000**, 33, 432.

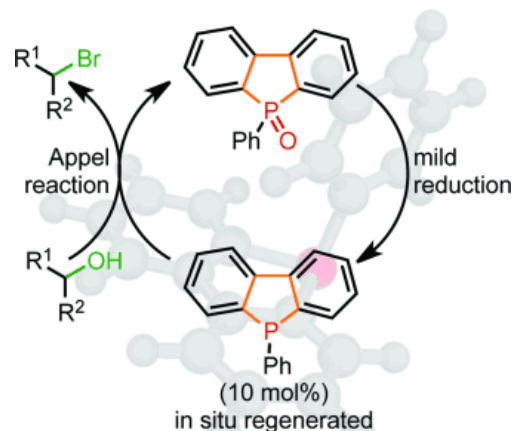
# Introduction 3: リンの酸化還元を伴う触媒反応

Ref 15a.



*Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1417.

Ref 15b.



*Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11290.

Ref 15c.

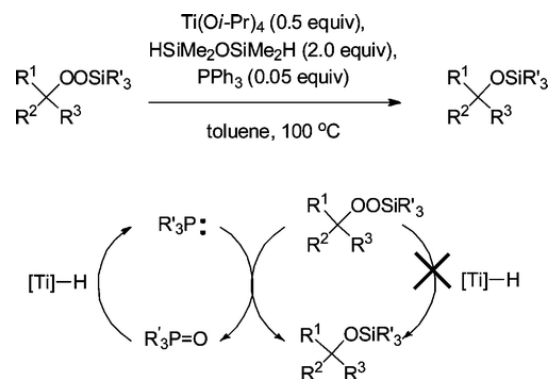


*Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 7059.

Ref 15c. 環状リン触媒Appel反応まとめ

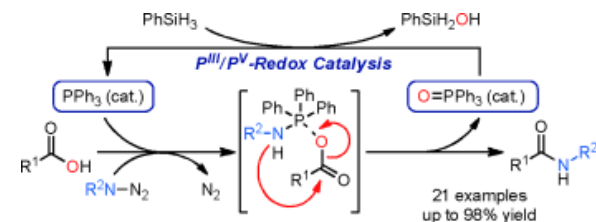
*Pure Appl. Chem.* **2013**, 85, 817.

Ref 17a.



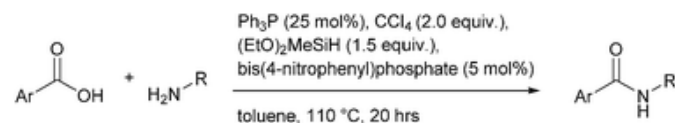
*J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5083.

Ref 17b.



*ACIE* **2012**, 124, 12202.

Ref 17c.



*Chem. Commun.* **2014**, 50, 5763.

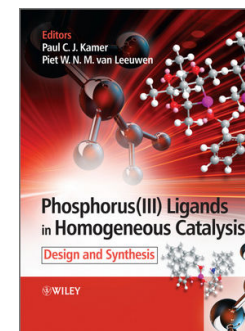
この論文を読む上での鍵  
 →どうやってリンの酸化還元を使って  
 新しい触媒を構築するのか



# This Work 1: Catalyst Screening

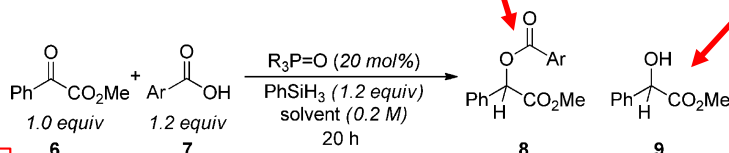
β-ケトエステルとカルボン酸の縮合における触媒探索

Ref 19



脱酸素縮合生成物

単純還元生成物  
(ヒドロシランによる?)



phosphetaneの  
配位子応用

Kamer, P. C. J., van Leeuwen, P. W. N. M., Eds.  
John Wiley & Sons, Ltd.: New York, 2012; pp 56–57.

Ref 20

Phosphetane + PhLiで  
開環反応が進行する

*J. Org. Chem.* **1967**, 32, 4066.

Ref 21

Phosphetaneの合成と性質に  
関する総説

*Chem. Rev.* **2002**, 102, 201.

Ref 22

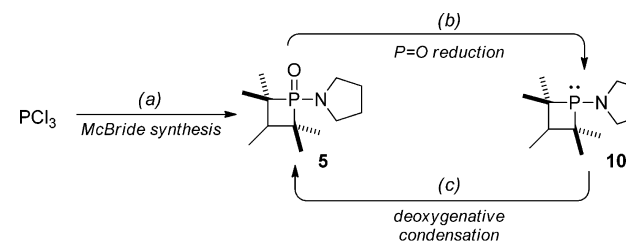
グラムスケール合成可能

Phosphetaneの合成論文

*J. Org. Chem.* **1962**, 27, 606.

*J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1833.

Scheme 1. Preparation and Stoichiometric Reactivity of  
Aminophosphetanes<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reagents and conditions: (a) i. 2,4,4-trimethyl-2-pentene,  $AlCl_3$ ; ii. pyrrolidine, 81% for two steps. (b)  $PhSiH_3$ , PhMe, rt, 67%. (c)  $PhC(O)CO_2Me$  (6),  $p-FC_6H_4CO_2H$  (7), PhMe, 50 °C, 92%.

既存の5員環系触媒

新規4員環系触媒

entry	$R_3P=O$	solvent	T (°C)	yield <sup>a</sup> (%)	
				8	9
1 <sup>b</sup>	1	PhMe	100	0	73
2	2	PhMe	100	0	83
3	3	PhMe	100	27	47
4 <sup>b</sup>	4	PhMe	100	41	42
5	5	PhMe	100	84	7
6 <sup>c</sup>	5	PhMe	80	80	
7 <sup>c</sup>	5	1,2-DCE	80	89	
8	none	1,2-DCE	80	0	0
9	pyrrolidine	1,2-DCE	80	0	0
10 <sup>c</sup>	10 <sup>d</sup>	1,2-DCE	80	73 <sup>e</sup>	

<sup>a</sup>Yields of isolated products. Reactions conducted on 0.56 mmol scale.

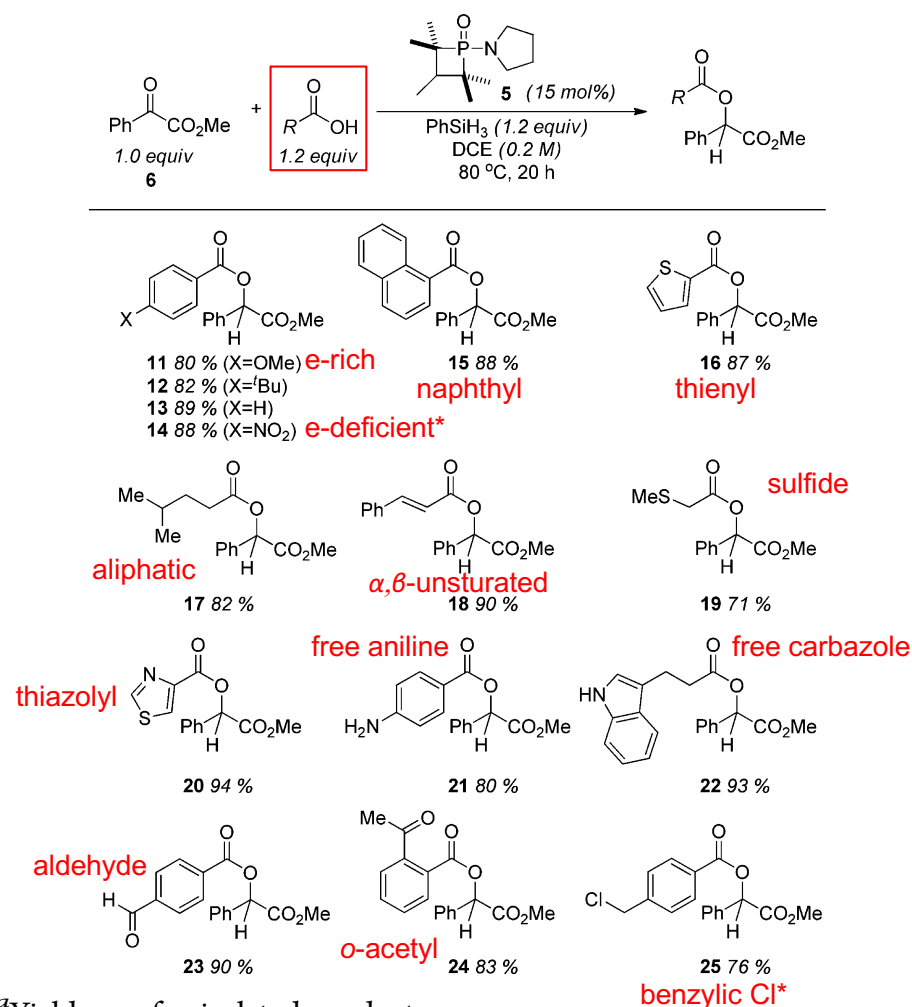
<sup>b</sup>Yields based on recovered starting material. <sup>c</sup>Yield of 9 not determined. <sup>d</sup>See Scheme 1 for structure. <sup>e</sup>See ref 25.

アミドが良い

溶媒効果

# This Work 2: Substrate Scope

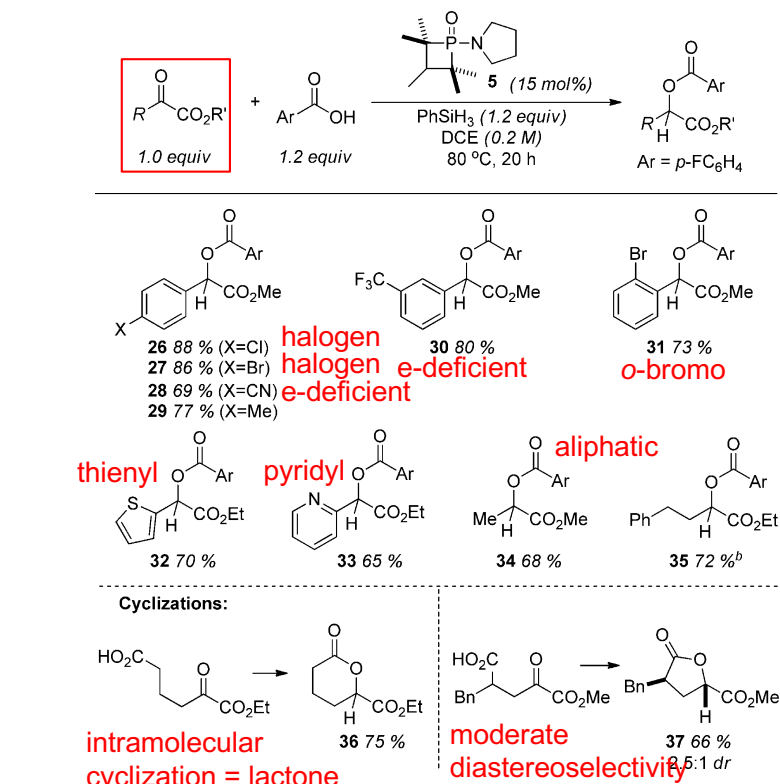
Table 2. Examples of Deoxygenative Condensation with Varying Carboxylic Acid Components<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Yields are for isolated products.

functional group with \* could react with phosphine

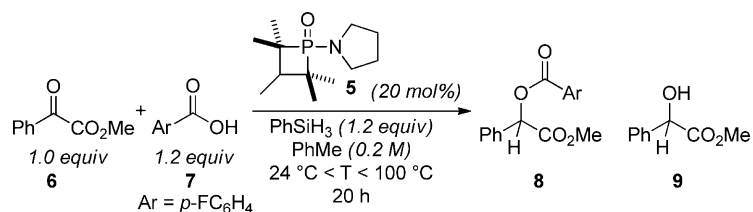
Table 3. Examples of Deoxygenative Condensation with Varying α-Keto Ester Components<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Yields are for isolated products. <sup>b</sup>Ar = *p*-<sup>t</sup>BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>–.

# This Work 3: Temperature-Dependent Selectivity

Table 4. Dependence of Product Selectivity on Temperature



entry	T (°C)	yield <sup>a</sup> (%)	
		8	9
1	100	84	7
2	75	73	22
3	50	48	43
4	24	18	74

<sup>a</sup>Yields are for isolated products.

低温 = 目的物低収率・単純還元生成物増加

※9は8が生成する前の中間体ではない  
理由(1)

理由(2)

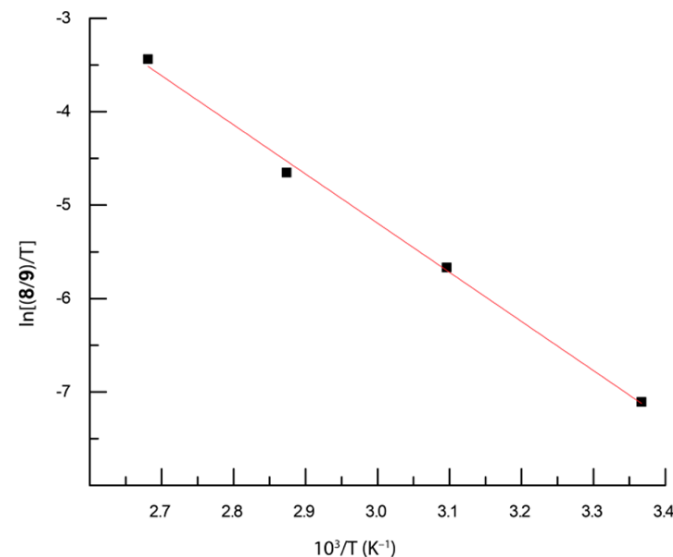


Figure 2. Correlation between product selectivity and temperature over the range 24 °C < T < 100 °C (see Table 4). Linear fit:  $\ln[(8/9)/T] = -5.26T^{-1} + 10.59$ ,  $R^2 = 0.995$ .

isokinetic temperature  $T_{\text{iso}} = 48$  °C  
(8および9の生成速度が同じ温度)

differential activation parameters

$\Delta\Delta H^\ddagger = +10.5(9)$  kcal/mol

$\Delta\Delta S^\ddagger = -26(6)$  cal/mol·K ←



# This Work 4: Proposed Mechanism

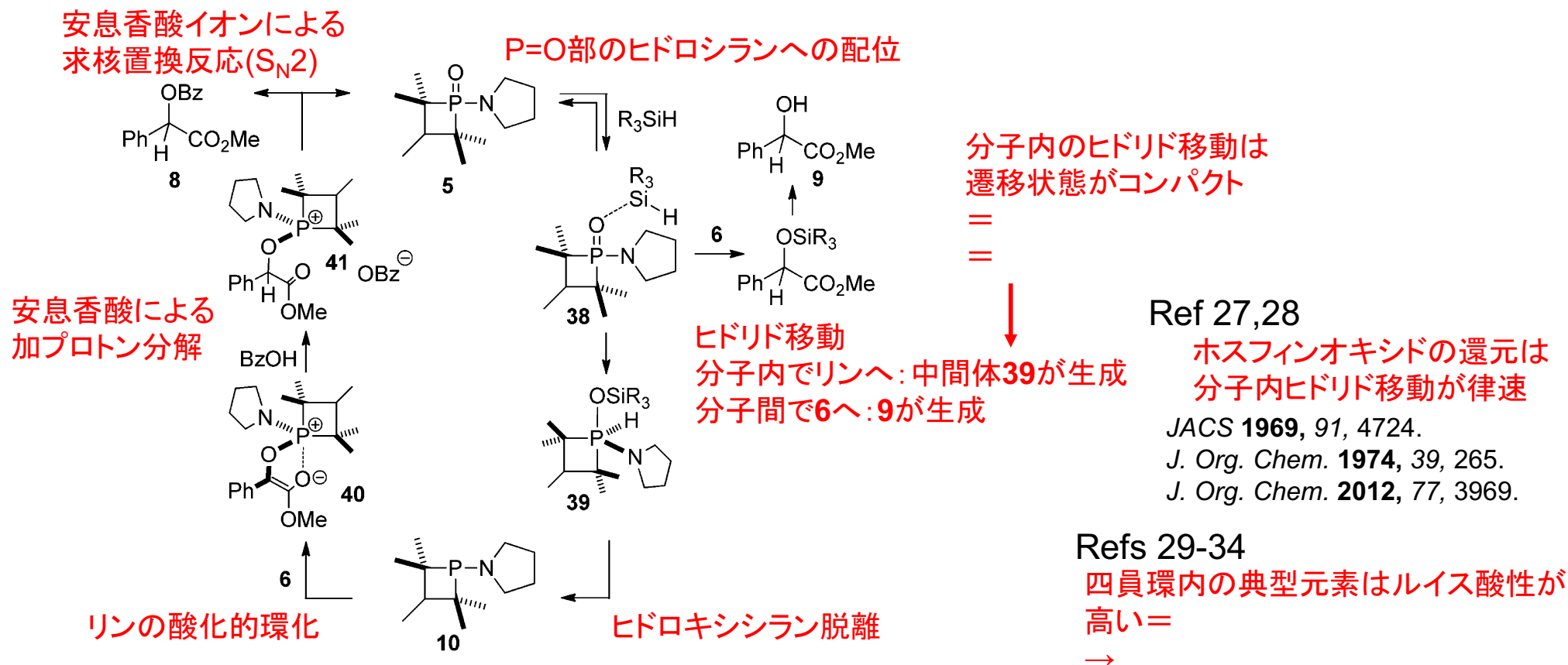


Figure 3. Mechanistic proposal for deoxygenative condensation.

Acc. Chem. Res. **1968**, 1, 70.  
Acc. Chem. Res. **1972**, 5, 204.  
JACS **1981**, 103, 1234.  
JACS **1992**, 114, 7922.  
J. Org. Chem. **1981**, 46, 1049.  
Acc. Chem. Res. **2008**, 41, 1486.  
JACS **2000**, 122, 8587.  
Organometallics **1990**, 9, 3015.  
JACS **2004**, 126, 14.



# Other Experiments and Next Approach

他の実験により何かわかるか？

次のアプローチはどうすべきか？ → そのために何を調べてみる？

# 最後に:レポート課題について

s-またはp-ブロック元素の化合物の化学に関する2016年以降の論文を読み、  
(論文はこれらの原子が直接反応や物性に関わることを観測しているものを選んでください  
例: 典型元素の酸化還元・典型元素の関わる光電子物性・典型元素触媒、など)  
以下の点に関して講義資料と同様、A4用紙数枚程度にWORDファイルでまとめてPDFとし、  
WORDおよびPDFの両方を2017/10/14(土)までに山下へメールで提出

makoto@oec.chembio.nagoya-u.ac.jp

以下の各項目は後ろに行けば行くほど重要です

- ・論文の背景においてどのような研究がなされてきたか？(イントロ参考文献の半分以上はまとめよう)  
TOCの絵の貼り付け+論文内容の一言説明の形でまとめよ。総説等は図不要。入手不可な文献は省略可。
- ・この論文において得られた結果は何か？論文に出てくる結果を全て示せ。  
直訳ではなく講義プリントのように図を最大限活用して簡潔に説明せよ。
- ・得られた結果を説明するための他の実験を提案し、  
それで何がわかるかを理由と共に説明せよ。参考文献があると尚良い。
- ・自分ならこの論文をどう改良してさらに次のアプローチを考えるか？  
その目的およびそれが可能な根拠を明確に示して説明せよ。  
またそのアプローチに対して必要な他の事実を他の論文や  
SciFinderから探して実現可能性に関して論ぜよ。

ただし他の人と論文が重なってはダメです。

読むべき論文を決定した時点で山下へメールして重複の有無を確認すること。

メール本文に論文タイトルを書き、該当PDFを添付してメールを送って下さい。

山下のOKが出てからレポート作成を開始してください。

早く確認すればするほど論文を読む時間は増えるし、重複の可能性も少ない。

ラボの同級生・先輩・後輩・教員とのディスカッションを推奨しますが

最終的に自分の力で書ききることが最も自分の身になります。

成績評価はレポート内容の論理性・妥当性を絶対評価でつけます

(=全員Aも全員Eもありうる) 採点済の過去レポートを山下研ウェブサイトから見るができます