解　説

アルキルホスフィン誘導体の展開

Prospect of Alkyl Phosphine Derivatives

杉矢 正
Masashi SUGIYA

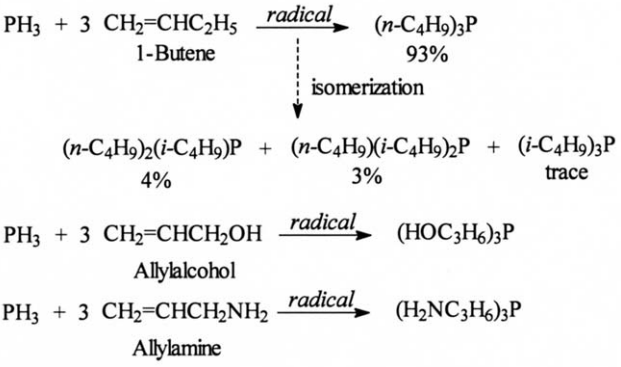
1 開発の経緯

日本化学工業株式会社でのアルキルホスフィン誘導体の開発は，次亜燐酸ソーダの製造プロセスから発生する粗ホスフィンガスを，ホルマリンと塩酸の水溶液に導通させて綿製品難燃剤として有用な THPC［Tetrakis（hydroxymethyl）phosphonium Chloride］を製造した1970年代に遡る。しかし，常圧のホスフィンガスから得られる化合物は，THPC，THPS などに限定された。トリアルキルホスフィンを効率良く製造するには，オートクレーブによる高圧反応が不可欠であることから，粗ホスフィンガスを圧縮・冷却することにより液化ホスフィンを製造する技術を開発した。同じ頃，半導体用途としてのホスフィンガスの引合いがあり，液化ホスフィンを多段精製することにより，純度 99.9999 % の高純度ホスフィンを得る技術も完成した。さらに，高純度ホスフィンを原料とした半導体グレードの開発に注力し，InP，GaP など化合物半導体の原料となる高純度赤燐[2]，また化合物半導体のエピタキシャル成長に使用される t-Butylphosphine（Hishicolin P-M4）[3]も上市を果たした。これら高純度品はデジタル家電向けの半導体産業の好調な波に乗り，大幅に数量を増やしている。

1987年（昭和62年）に，高純度ホスフィン，ホスフィン誘導体，高純度赤燐を製造する商業プラントを福島県三春町に建設した。アルキルホスフィン誘導体は，ヒシコーリン（Hishicolin）の商品名で販売を開始した。大別すると，アルキルホスフィン，アルキルホスフィンオキサイド，第4級ホスホニウム塩に分類できる。近年，異なるアルキル基を有するトリアルキルホスフィンやニ座配位ホスフィンの引合が増加しており，これらの出発原料となる1級・2級ホスフィンの合成技術の開発に特に力を入れている。

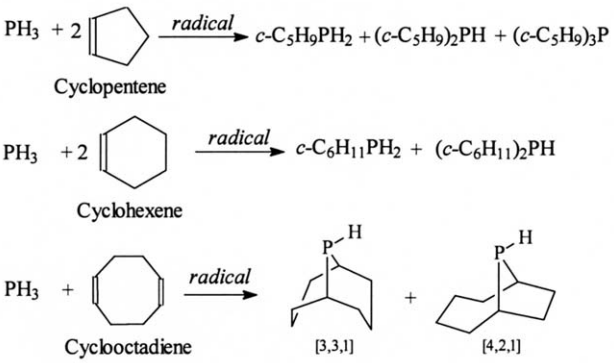
2 アルキルホスフィンの合成[1]

トリアルキルホスフィンは，工業的に AIBN などのアゾビス系ラジカル触媒の存在下で，各種オレフィンへのホスフィンのラジカル付加反応で製造される。ラジカル付加反応は，Anti-Markovnikov 則に従い，直鎖アルキル基が支配的ではあるが，若干の構造異性体が副生する（Scheme 1）。ホスフィンに対して3倍モルのオレフィンを反応させると，3級ホスフィンがほぼ定量的に合成できる。オレフィンの仕込モル比を下げることにより，1級，2級ホスフィンの生成比率を向上させることは可能である[4]が，立体障害のない直鎖オレフィンでは，効率的な合成方法とはならない。また，アリルアルコール，アリルアミンなどの官能基を持つオレフィンにも付加することが，Grignard 法にない特徴と言える。



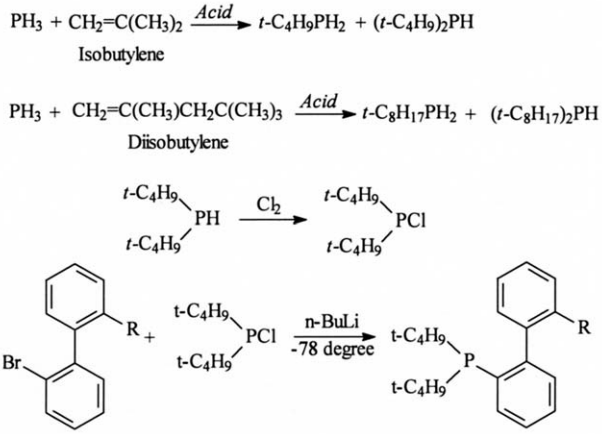
Scheme 1

嵩高いオレフィンや環状オレフィンへの付加反応では，3級ホスフィンの生成が立体障害で規制され，1級，2級ホスフィンを効率的に合成することができる（Scheme 2）。ホスフィンに対して3倍モルのCyclopenteneを反応させると，3級ホスフィンTricyclopentylphosphineが優先的に合成できるが，オレフィンモル比を変えることで，1級・2級ホスフィンの生成比率を制御することは比較的に容易である。しかし，炭素数の1つ大きなCyclohexeneでは3級ホスフィンが生成しない。また，Cyclooctadieneでは分子内架橋した2級ホスフィンが生成する。［4, 2, 1］，［3, 3, 1］の混合物として得られるが，［3, 3, 1］体を単離する方法も報告されている[5]。



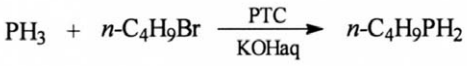
Scheme 2

強酸の存在下でIsobutyleneは，*t*-Butyl Cationを生成し，ホスフィンと反応する。また，Diisobutyleneを用いると，*t*-Octly基を有するアルキルホスフィンを得ることができる（Scheme 3）。アルキルホスフィンは，1級<2級<3級の順で塩基性度が強くなるので，1級ホスフィンは遊離して有機溶媒中に存在するが，2級ホスフィンは酸と結合してホスホニウム塩を形成して，下層の強酸層に捕捉される。また，Di-*c*-hexylphosphineやDi-*t*-butylphosphineなどの2級ホスフィンは，塩素などによりアルキルハロゲノホスファンに変換でき，Building Unitとして特に工業的に重要である。これらのハロゲノホスファンは，Grignard法やリチウム化合物との反応により，立体障害の大きなホスフィンリガンドや不斉触媒リガンドを合成することができる。



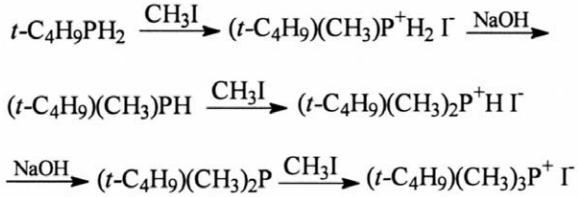
Scheme 3

強塩基の存在下ではホスフィンの水素が引き抜かれ，$PH_3 + OH^- \Leftrightarrow PH_2^- + H_2O$ として平衡状態にある。系内に添加されたハロゲン化アルキルと反応して，1級ホスフィンを生成する。ホスホニウム塩のような相間移動触媒により反応を促進することができるが，2級ホスフィンはまったく生成しない（Scheme 4）。



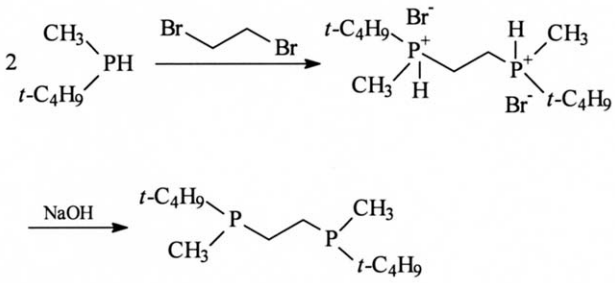
Scheme 4

アルキルアミンの合成でも用いられるAlkylation反応は，アルキルホスフィンでも同様に行うことができる（Scheme 5）。ハロゲン化アルキルの添加モルを調整することで，2級，3級ホスフィンを容易に得ることができ，反応させるハロゲン化アルキルを変えることで$R_1R_2R_3P$のようにすべてのアルキル基が異なるTrialkylphosphineも合成可能である。



Scheme 5

2級ホスフィンとジハロゲノアルカンを極性溶媒中で加熱還流させると，ほぼ定量的にジホスホニウム塩が生成し，アルカリで分解することにより，ビスホスフィンを得ることができる（Scheme 6）。これらのニ座配位ビスホスフィンは，特に高選択性ホスフィンリガンドとして注目される。



Scheme 6

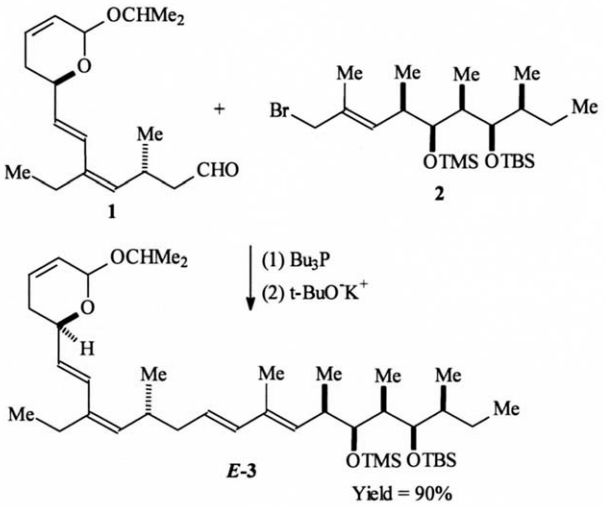
これらの方法を組み合わせることにより，あらゆる構造のアルキルホスフィン化合物も合成可能である。ラボスケールは勿論，パイロットプラント，商業プラントなど複数のホスフィン設備を有し，ユーザーからカスタムメイドの合成依頼にも幅広く対応できる体制が完備している。

3 アルキルホスフィンの用途

アルキルホスフィンの用途は，(1) Wittig 反応，Staudinger 反応，Mitsunobu 反応のように，化学量論的にアルキルホスフィンを使用する反応，(2) Hydroformylation，Hydrogenation，不斉水素化反応，Olefin Metathesis，Coupling 反応のように，遷移金属のリガンドとしての用途，(3) 帯電防止剤，相間移動触媒，エポキシ硬化触媒などに用いられるホスホニウム塩の原料に大別できる。

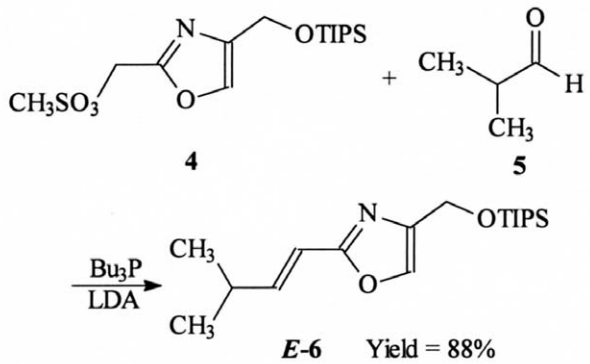
3.1 Wittig Reaction

Wittig Reaction は，リンイリドとカルボニル化合物からオレフィンを形成する反応として，ビタミン A，各種カロチノイド，セファロスポリン系抗生物質などの製造に実用化されている。Triphenylphosphine（Ph_3P）は，比較的に安価で，空気中で安定，臭気も強くない結晶であることから，多くの Wittig 反応で用いられている。しかし，Wittig 反応の反応性を決める要因としては，ベタイン中間体の形成反応とホスフィンオキサイドの脱離反応のバランスが重要であり，また脱離したホスフィンオキサイドの除去も考慮する必要性がある。近年，Ph_3P の代わりに Tributylphosphine（Bu_3P）などのアルキルホスフィンを使用するケースが多く報告されている。Ph_3P よりも *E*-alkene の立体選択性が高く，また脱離した Tributylphosphine Oxide（$Bu_3P=O$）の水に対する溶解性が高いため除去が容易との理由から採用されている。Callystain A の全合成において，アルデヒド（1）と臭素化化物（2）より生成するトリブチルホスホニウムから 90 % の単離収率で *E*-3 が得られている（Scheme 7）[6]。



Scheme 7

Phorboxazole B の全合成においても，2-methanesulfonylmethyloxazole（4）から 88 % の収率，*E*/*Z* 比 27：1 の高選択性で *E*-6 を得ている（Scheme 8）[7]。同様に，(+)-Rajadone[8]，Epothilones B 及び D[9]，Myxalamide A[10] など polyketide 類の全合成など *E*-olefin 選択性の求められる反応では Bu_3P が使用されている。

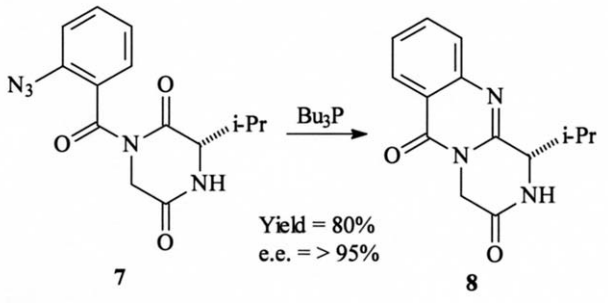


Scheme 8

3.2 Staudinger Reaction

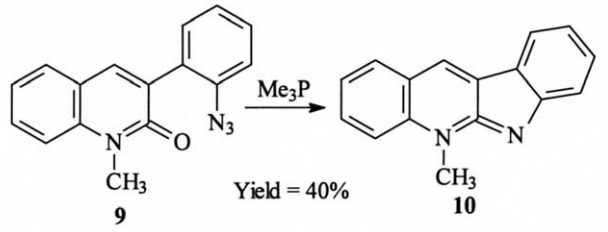
Wittig 反応に類似した反応として“Aza-Wittig Reaction”とも呼ばれている反応で，アジゾ化合物と等モルのアルキルホスフィンが反応して生成するイミノホスホラン $R_3P=NR'$ は，ケトン，アルデヒド，カルボン酸，ケテンなどと反応する。Bu_3P は Ph_3P に比べて求核性が

強く，生成するイミノホスホランも反応活性であり，結果として反応収率が向上することから，ファインケミカル合成で多用されている。Fiscalin Bの全合成において，Bu_3Pを用いた環化反応を80％の高収率で行っている（Scheme 9）[11]。



Scheme 9

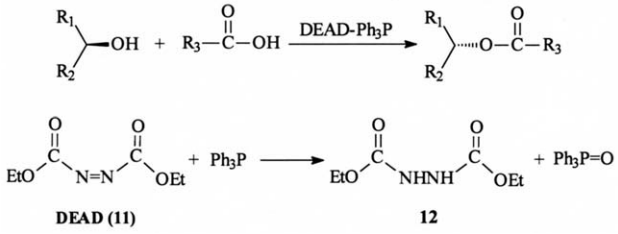
キノン（9）はTrimethylphosphine（Me_3P）を用いたAza-Wittig ReactionでCryptotackieine（10）を40％の収率で生成するが，Ph_3Pではまったく反応が進行しない（Scheme 10）[12]。



Scheme 10

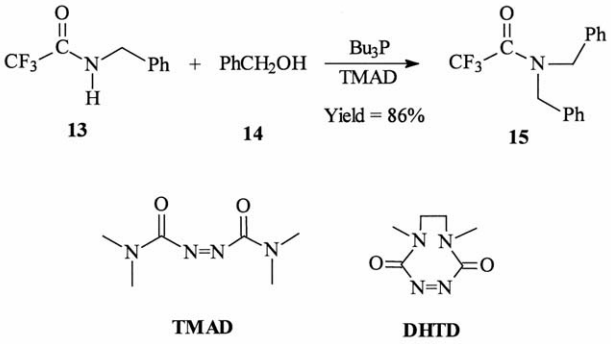
3．3　Mitsunobu Reaction

Mitsunobu Reactionは，*N*-Alkylation，*C*-Alkylationとして非常に重要な反応で，フェロモン，ピリジンアルカロイドなど天然物の合成に用いられている。ジエチルアジゾジカボキシラート（11）とPh_3Pの存在下，アルコールとカルボン酸から高収率でエステルが生成することが報告されたが，完全にWalden反転した生成物を与えることが特徴である。Brϕnsted-Lowry酸としては，カルボン酸以外にもイミド，チオールなどにも応用できる。副生成物として，$Ph_3P=O$とヒドラジンジカルボキシラート（12）が生成する。（Scheme 11）。



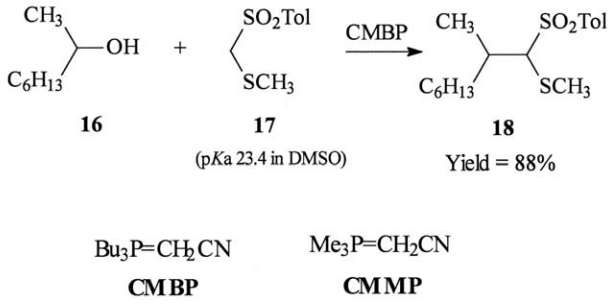
Scheme 11

最近，TMAD-Bu_3P，DHTD-Bu_3Pなどのトリアルキルホスフィンを用いた反応性の高いmediatorが開発されている。Mitsunobu反応は，p*K*a 11以下の酸でのみ良好な収率で反応するが，これらBu_3Pの系では，p*K*a 11以上のアミドでも良好な収率を与えており，p*K*aの制約を受けずに広範囲な反応に応用できる。p*K*aが13.6のアミド（13）において，DEAD-Ph_3Pでは3％程度の収率であるのに対し，TMAD-Bu_3Pを用いると86％でアミン（15）が得られる（Scheme 12）[13]。



Scheme 12

また，CMBP，CMMPなどのシアノメチレントリアルキルホスホランは，さらにp*K*aが20を超える活性メチレン化合物（17）などににも適用でき，単独でDEADとPh_3Pの役割を果たしている（Scheme 13）[14]。Wittig反応と同様に，多量に副成する$Ph_3P=O$の除去や過剰に加えたPh_3Pの除去に苦労する場合が多いが，Bu_3Pを用いることにより解決できる[15]。

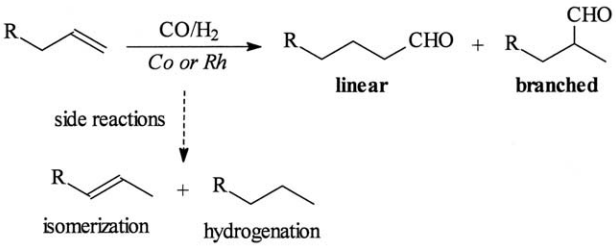


Scheme 13

3．4　Hydroformylation

オレフィンのHydroformylationによるアルデヒド，アルコールの製造は，工業的に最もホスフィンリガンドが使用されている反応のうちのひとつである。コバルト触媒系とロジウム触媒系に大別でき，工業的に実用化されている触媒は，$Co(CO)_4H$，$Co(PBu_3)(CO)_3H$，$Rh(PPh_3)_3(CO)H$，$Rh(P(m\text{-}C_6H_4SO_3Na)_3)_3(CO)H$である。生成するアルデヒドは直鎖と分岐鎖の2種類の混

合物となるが，直鎖が支配的である。また，一部オレフィンの還元反応，オレフィンの異性化が副反応として起こる（Scheme 14）。



Scheme 14

とと，Co-CO 結合力が強いために $Co(CO)_4H$ に比べて5～10倍反応が遅い。Shell は直鎖率を向上するために，bulkyなアルキルホスフィン（19），（20）を各種提案している（Fig. 1）[17]。

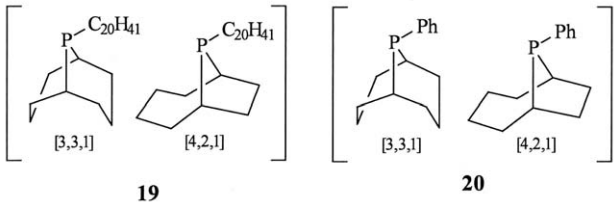


Fig. 1 Catalyst mixtures.

$Co(CO)_4H$ 触媒が最も歴史が古く，その後 Shell によってホスフィンリガンドを含む触媒系の研究が行われた[16]。$Co(PBu_3)(CO)_3H$ のように一部 CO の替わりに求核性の強いアルキルホスフィンを導入することにより，Co-CO 間結合を強め，結果として CO 分圧を大幅に下げることができた。さらに，触媒の熱分解を抑制でき，反応温度を上げて反応速度が改善された。また，直鎖率も約10％程度向上した。この触媒の最も優れている点は，触媒の還元力が飛躍的に高まり，アルデヒドからアルコールに系内で還元され，主成分として高級脂肪族アルコールが効率的に得られることにある。欠点は，還元性が強まり，副反応により10～20％程度パラフィン類が生成すること

Union Carbide により $Rh(PPh_3)_3(CO)H$ 系触媒の研究が開始された。ロジウム系触媒の特徴は，直鎖率が92：8でほとんど分岐鎖ができないことと，オレフィンの還元，異性化が全く生じない優れた選択性にあるが，これら反応選択性を決定する要因として，系内に若干過剰に PPh_3 を制御することにある[18]。生成物として得られるアルデヒドは，広範な製品の原料になることから，プロピレンなどのオレフィンを原料とする Hydroformylation ではロジウム触媒が使用されている。コバルトとルテニウム触媒は，アプリケーションで差別化を図っている（Table 1）[19]。

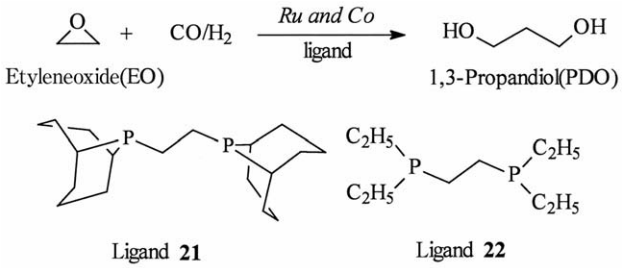
Table 1 Commercial Hydroformylation Catalyst Systems.

	Shell	Union Carbide	Ruhrchemie
Catalyst	$Co(CO)_3(Bu_3P)H$	$Rh(CO)(Ph_3P)_3H$	$Rh(CO)(TPPTS^*)_3H$
Temp.(℃)	160-200	80-120	80-130
Press.(atm)	50-100	15-25	40-50
Products	Alcohol	Aldehyde	Aldehyde
Selectivity(%)	80	96	99
n/b(1-alkene)	88:12	92:8	95:5
Byproducts	Medium	Low	Low
Typical olefin	C_2-C_{20}	C_2-C_4	C_2-C_4
Cat. Separation	Distillation	Distillation	Phase separation
Cat. Recycling	in residue	Cat. remains in reactor	in aqueous phase

* TPPTS; $P(m\text{-}C_6H_4SO_3Na)_3$

触媒の分離，回収，再利用の検討は，工業的には非常に重要な課題である。Ruhrchemie により水溶性ホスフィンリガンド TPPTS；P（m-$C_6H_4SO_3Na$）$_3$ を有するロジウム触媒によるプロピレンの Hydroformylation が商業運転されている。反応終了後に相分離されて，水相の触媒は回収，再利用される。欠点としては，水に溶解するオレフィンに限定され，しかも溶解度はそれ程大きくないので，各種界面活性剤を添加する工夫を行っている。

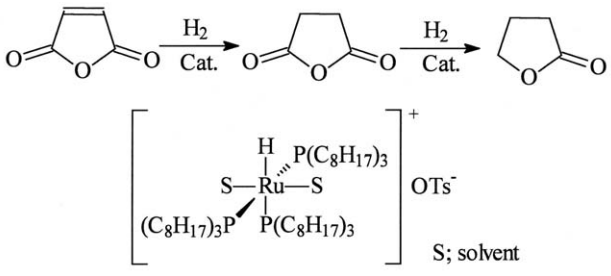
Shell では，PTT（ポリトリメチレンテレフタレート）の原料である 1, 3-プロパンジオール（PDO）を，エチレンオキサイド（EO）の Hydroformylation で製造している（Scheme 15）[20]。反応中間体として生成する 3-Hydroxypropionaldehyde を単離せずに，目的物である PDO を合成することができる。触媒は特許によるとビスホスフィンリガンド（21），（22）などを配位したルテニウム錯体と $Co_2(CO)_8$ などのコバルト触媒の混合系が用いられている。また，触媒層を反応後に分液することにより再使用も可能と報告されている[21]。



Scheme 15

3．5　Hydrogenation

無水マレイン酸から 2 段階の水素化反応により，γ-ブチロラクトンを製造するプロセスが三菱化学から報告されている（Scheme 16）[22]。トリアルキルホスフィンをリガンドとする均一系ルテニウム錯体触媒（23）が用いられているが，トリアルキルホスフィンの中でも trioctylphosphine のような直鎖のアルキルホスフィンが最も活性が高く，生成物との単離性，耐熱性に優れている。ホスフィンリガンドの比較では，Ph_3P は 200 ℃以上の反応温度で熱分解が顕著化し，反応活性も非常に低い。



23

Scheme 16

上市される医薬品に占める光学活性体の割合は年々増加する傾向にある。近年では光学活性体の応用は，医薬品に限らず，農薬，香料，食品添加物，フェロモンなどにも広がっており，新規な光学活性体の開発に関心が集まっている。触媒的不斉合成方法の研究過程で，これまでに 1,000 を超える配位子が設計・合成されてきた。当社は，長年培われた P－C 化合物合成技術を生かし，不斉触媒リガンド BisP*（24）[23]，MiniPHOS（25）[24]，DiSquareP*（26）[25]（Fig. 2）の工業的製造技術の確立を目指している。BisP* などは，1998 年から千葉大学理学部の今本教授により開発された不斉触媒リガンドで，高い不斉能が認められており，特に不斉還元反応で光学活性なアミノ酸を合成するのに適している。最近開発された DiSquareP* はリン原子を含む四員環構造を有するリガンドで，99 % 以上の不斉収率と 50,000 の高ターンオーバーを達成している（Table 2）。

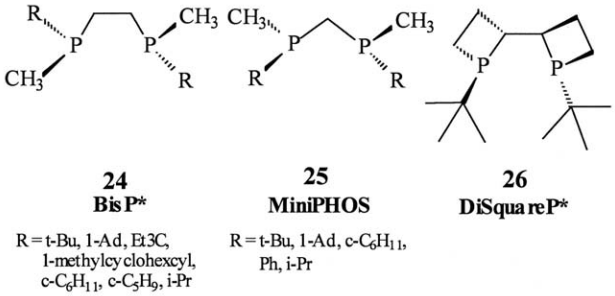
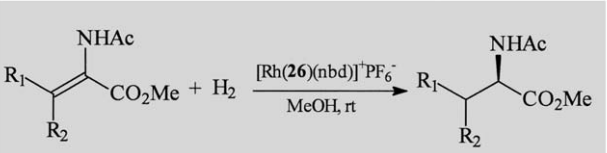


Fig. 2　Chiral bidendate phosphine ligands.

Table 2　Asymmetric Hydrogenation of Methyl α-Acetylaminoacrylates Catalyzed by [Rh(26)(nbd)]$^+PF_6^-$.



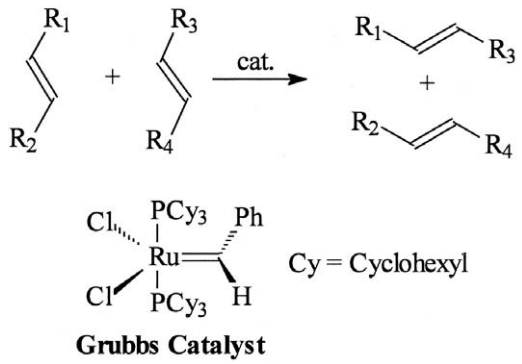
Run	R^1	R^2	S/C	H_2 atm	Time hr	Ee %
1	Ph	H	100	1	1	>99
2	Ph	H	10000	3	27	>99
3	Ph	H	50000	6	43	>99
4	Ar[a]	H	100	1	1	>99
5	H	H	100	1	1	>99
6	Me	Me	100	6	5	15
7	-$(CH_2)_4$-		100	6	5	1

[a] Ar = 3-MeO-4-$AcOC_6H_4$

3．6　Olefin Metathesis

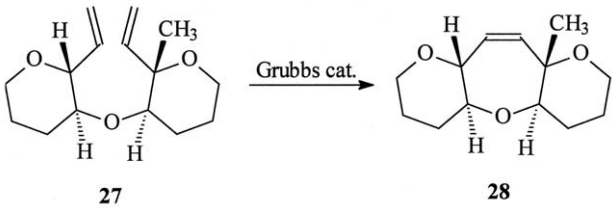
Olefin Metathesis とは，オレフィン 2 分子間でアルキリデン基の交換が起こる反応で，1995 年に R. H. Grubbs らによりアルキルホスフィンをリガンドとするルテニウ

ム-ベンジリデン錯体（Grubbs 触媒）が開発された（Scheme 17）[26]。ホスフィンリガンドの種類について検討がなされ，嵩高く電子供与性の強いアルキルホスフィンが最も活性が高く，Grubbs 触媒では Tricyclohexylphosphine（Cy_3P）が用いられている。Grubbs 触媒は，水，酸素，酸に対して安定である。



Scheme 17

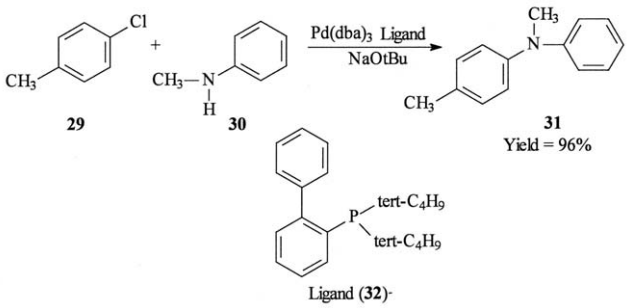
Metathesis には，開環メタセシス重合，開環クロスメタセシス，閉環メタセシス，クロスメタセシスの 4 種類が知られているが，ポリ環状エーテルの合成（Scheme 18）[27]，Epothilone A 及び B の合成[28]など生理活性物質の合成などに頻繁に使用されている。



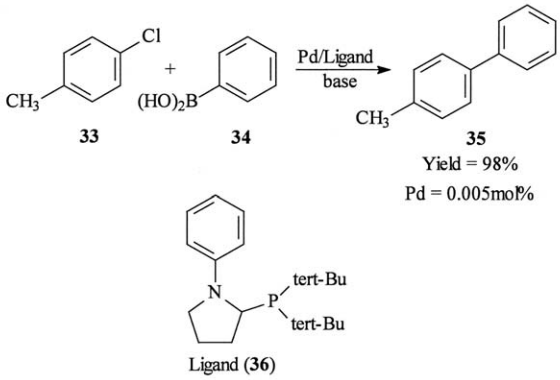
Scheme 18

3．7　Coupling Reactions

パラジウム触媒を用いたカップリング反応は，1960 年代から多数報告されている。ハロゲン化アルールを原料に，C-C，C-N 結合を形成させる反応としては，Heck，Stille，Suzuki，Sonogashiro，Kumada，Negishi，Buchwalg-Hartwig Reaction などが知られている。パラジウム触媒は $Pd(Ph_3P)_4$ などが多用され，リガンドとしては Ph_3P が使用されているケースが多い。しかし，近年の研究により，立体障害の大きな嵩高いリガンド（32），（36）などが開発され，良好な結果が得られている[29) 30)]。



Scheme 19



Scheme 20

4 まとめ

Wittig，Staudinger，Mitsunobu Reaction のような化学量論的反応や，Hydroformylation のような触媒的反応における，アルキルホスフィン化合物の優位性について述べた。トリフェニルホスフィンに代表されるアリールホスフィン化合物は，空気中で酸化を受けないなど取扱上の容易さからも多用されているが，アルキルホスフィンの持つ求核性・塩基性などの特徴が要求される反応系は今後増えていくことが予想される。

嵩高い置換基を有するホスフィンリガンドの開発は，今後も積極的に進められ，アルキル，アリールさらにピリジルなどを組み合わせたホスフィン化合物が要望されると思われる。また，これら複雑な構造のホスフィン化合物を，工業的に供給できる合成スキルもますます重要になってくる。商業生産プラントに，アルキルホスフィンが採用されることによる，経済性・生産性の向上に寄与できることを期待している。

今回は述べていないが，アルキルホスフィンは，ホスホニウム化合物の原料として，大量に使用されている。用途も，帯電防止剤，イオン性液体，相間移動触媒，エポキシ樹脂硬化触媒など多岐に渡っており，アルキルホスフィンの動向が益々注目されると思われる。

文　献

1) G. M. Kosolapoff and L. Maier, "*Organic Phosphorus Compounds*," Chapter 1, Wiley & Sons, New York (1972).

2) 磯晃男, 日本特許 1, 522, 175 (1989).

3) a) H. Ohsaki, K. Asakura, M. Sugiya, Y. Demura, T. Yanai, USP 5, 354, 918 (1994), b) M. Sugiya, T. Watanabe, N. Sano, USP 5, 892, 120 (1999), c) M. Sugiya, T. Watanabe, N. Sano, USP 6, 025, 525 (2000).

4) M. M. Rauhut, H. A. Currier, A. M. Semsel, V. P. Wystrach, *J. Org. Chem.*, 26, 5138 (1961).

5) J. H. Downing, V. Gee, P. G. Pringle, *Chem. Commun.*, 16, 1527 (1997).

6) M. T. Crimmins, B. W. King, *J. Am. Chem. Soc.,* 120, 9084 (1998).

7) D. A. Evans, D. M. Fitch, T. E. Smith, V. J. Cee, *J. Am. Chem. Soc.,* 122, 41 (2000).

8) M. Christmann, U. Bhatt, M. Quitschalle, E. Claus, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* 39, 4364 (2000).

9) J. Mulzer, E. Öhler, *J. Org. Chem.,* 65, 7456 (2000).

10) A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.,* 64, 23 (1999).

11) F. Hernandez, F. L. Buenadicha, C. Avendano, M. Sollhuber, *Tetrahedron; Asymmetry*, 12, 3387 (2001).

12) P. M. Fresneda, P. Molina, S. Delgado, *Tetrahedron Lett.,* 40, 7275 (1999).

13) 角田鉄人, 伊藤しょう, 有機合成化学協会誌, 52, 113 (1994).

14) T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawamura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.,* 36, 2531 (1995).

15) I. A. O Neil, S. Thompson, C. L. Murray, S. B. Kalindjian, *Tetrahedron Lett.,* 39, 7787 (1998).

16) L. H. Slaugh, R. D. Mullineaux, *J. Organometal. Chem.,* 13, 469 (1968).

17) a) R. F. Mason, M. Valloy, J. L. Van Winkle, USP 3, 400, 163 (1968) b)　H. Dirkzwager, L. A. Fenouil, J. I. Geijsel, A. Hoek, F. H. Van Der Steen, USP 6, 657, 092 (2002).

18) R. L. Pruett, J. A. Smith, *J. Org. Chem.,* 34, 327 (1969).

19) C. Master,"*Homogeneous Transition Metal Catalysis*," Chapman Hall, New York (1977).

20) J. F. Knifton, L. H. Slaugh, P. R. Weider, T. G. James, J. B. Powell, K. D. Allen, T. S. Williams, USP 6, 468, 940 (2002).

21) J. F. Knifton, L. H. Slaugh, P. R. Weider, T. G. James, J. B. Powell, K. D. Allen, T. S. Williams, USP 6, 706, 656 (2004).

22) 原善則, 高橋和成, 有機合成化学協会誌, 58, 8 (2000).

23) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsuzaka, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.,* 120, 1635 (1998).

24) Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.,* 64, 2988 (1999).

25) T. Imamoto, N. Oohara, H. Takahashi, *Synthesis,* 9, 1353 (2004).

26) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.,* 34, 2039 (1995).

27) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hirama, *Synlett,* 1997, 980.

28) K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Srabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature,* 387, 268 (1979).

29) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.,* 111, 2570 (1999).

30) A. Zapf, R. Jackstell, F. Rataboul, T. Riermeier, A. Monsees, C. Fuhrmann, N. Shaikh, U. Dingerdissen, M. Beller, *Chem. Commun.,* 2004, 38.

著　　者

氏名　杉矢　正

Masashi SUGIYA

所属　有機事業本部

有機研究部

第一グループ