

環境調和型反応プロセス構築のための機能物質の設計と合成 (4)

液/液二相系ヒドロホルミル化反応で高い直鎖選択性を与える新規水溶性ジホスフィン配位子の開発

清水 正一 (応用分子化学科)

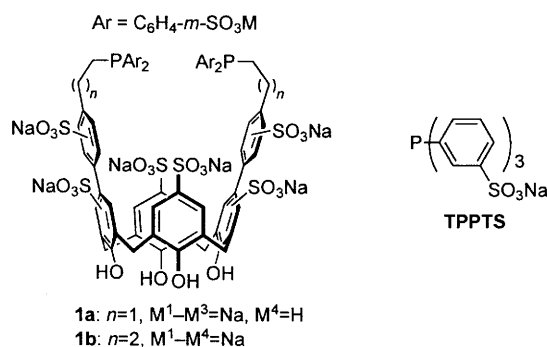
1. 緒言

グリーンケミストリーに関する国際的なコンセンサスが形成されるにつれて、環境調和型反応プロセスの構築が急務となってきた。水溶性配位子であるトリフェニルホスフィントリスルホナト(TPPTS, Chart 1)のロジウム錯体を触媒として用いた水相中でのヒドロホルミル化は Ruhrchemie-Rhône-Poulenc プロセスとして知られ、工業的に成功した最初の環境調和型反応プロセスである。このプロセスでは、反応溶媒は水だけであり、分液という容易な操作で生成物の有機相と触媒が溶解した水相を分離できる。また、高価なロジウム触媒は、損失することなく水溶液として容易に回収・再利用できる。実際に、Hoechst AG がこのプロセスを用いて年間 60 万 t の規模でプロピレンからブタナールを製造している^{1,3}。

このプロセスは、水に溶解するオレフィンには極めて有効であるものの、水に溶けない長鎖オレフィンには適用できない。そこで、メタノールやアセトンなどの共溶媒を用いることにより水相中への基質の溶解度を向上させる方法⁴、界面活性を有するホスフィン配位子を用いる方法など、さまざまな方法が提案されてきた。ところが、これらはいずれも反応を促進する一方で、後処理を複雑にする。また最近、水溶性包接化合物を用いることにより、基質をゲスト分子としての水相中へ移動させるという、逆相間移動触媒作用の概念を利用した方法が幾つか報告された。例えば、1997年に Reetz ら⁵はホスフィン配位子が結合した β -シクロデキストリンを用いて 1-オクテンのヒドロホルミル化を行ったが、反応を促進させるためには、DMF の添加が必要であった。そこで我々は、シクロデキス

トリンに代わる逆相間移動触媒としてカッリクス[4]アレーンをプラットフォームとする水溶性ホスフィン配位子 **1a,b** (Chart 1)を合成し、その Rh 錯体を二相系ヒドロホルミル化の触媒として用いる反応系を開発した⁶。その水溶性 Rh 錯体触媒は高い触媒活性と繰り返し再利用できることを示し、共溶媒や界面活性剤を用いない長鎖オレフィンの二相系ヒドロホルミル化が実現された。しかし、直鎖アルデヒド選択性は低く、解決すべき課題として残っている。

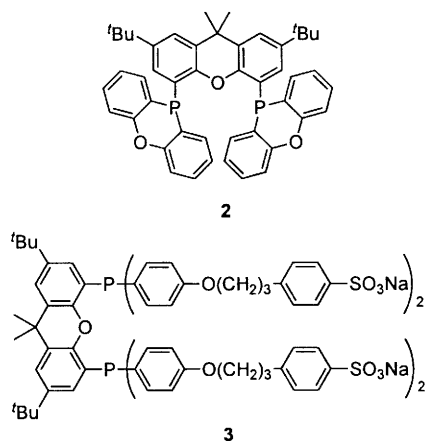
Chart 1.



一方、二相系での反応に関する研究とは別に、直鎖アルデヒド選択性の向上を目指した研究も活発に続けられ、最近大きな進展があった。すなわち、ジホスフィン配位子を用いてバイトアングル(配位子ドナー原子-金属-配位子ドナー原子のなす角度 β)を 120°付近に制御すると飛躍的に選択性が向上することが明らかになってきた^{7,9}。例えば、大きなバイトアングルを実現するためにキサントゲン骨格を導入した 2,7-ジ-*tert*-ブチル-9,9-ジメチル-4,5-ビス(10-フェノキシホスフィノ)キサントゲン **2** (Chart 2) のロジウム錯体は、非常に高い直鎖アルデヒド選択性を示すことが報告されている⁸。また、界面活性能を有するキサントゲンホスフィン誘導体である 2,7-

ジ-*tert*-ブチル-4,5-ビス{ジ[*p*-(3-*p*-スルホナトフェニルプロピル)フェノキシ]ホスフィノ}-9,9-ジメチルキサンテン **3** (Chart 2) などが合成され、それらのロジウム錯体が水相/有機相二相系ヒドロホルミル化の触媒として用いられた⁹。しかし、直鎖アルデヒド選択性は高いものの、活性は極めて低かった。

Chart 2.



そこで本研究では、選択性向上のためのバイトアングル効果に関する知見を基にして、逆相間移動触媒能を有し、高い直鎖アルデヒド選択性を示す新規ジホスフィン配位子を開発することを目的とした。

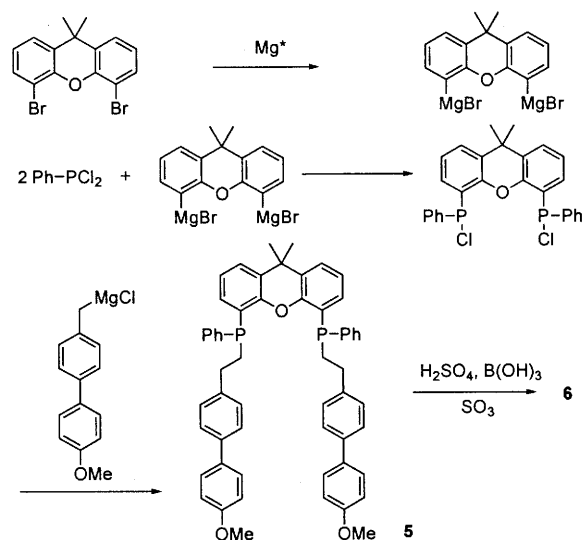
2. 結果および考察

2.1. 新規ジホスフィン配位子前駆体 **5** の合成

逆相間移動触媒能を有し、高い直鎖アルデヒド選択性を示すと考えられる水溶性ジホスフィン配位子として **6** をデザインし、その合成を行った (Scheme 1)。**6** はリン原子に三種類の異なる置換基を持っているので、合成する際にはリン原子上で重複求核置換反応が起こらないようにその反応性をコントロールする必要がある。すなわち、比較的反応性が低いグリニャール試薬の 4,5-ビス(ブROMAGNESIO)-9,9-ジメチルキサンテンを求核試薬として用いた。まず、この反応経路でのモデルワンポット反応として、XANTPHOS 類縁体である 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンの合成を試みた。ジクロロフェニルホスフィンに 4,5-ビス(ブROMAGNESIO)-9,9-ジメチルキサンテン、次にフェニル マグネシウムプロミドを順に加え

るワンポット反応を行い、目的化合物が収率よく得られる条件を見出すことに成功した。この条件では、中間体として 4,5-ビス(クロロフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンが選択的に生成していると考えられる。次に、この条件を用い、*p*-(*p*-メトキシフェニル)フェニルエチル マグネシウムクロリドで反応を行った。その結果、標的化合物の前駆体 **5** がラセミ体とメソ体の混合物として収率 15% で得られた。**(meso)-5** の ¹H NMR スペクトルには、9-位のメチル基が 3H, 3H の 2本のシグナルとして現れた。化合物 **5** は比較的安定であり、単離操作で酸化することはなかったが、収率が低く、反応条件の最適化が必要である。

Scheme 1.

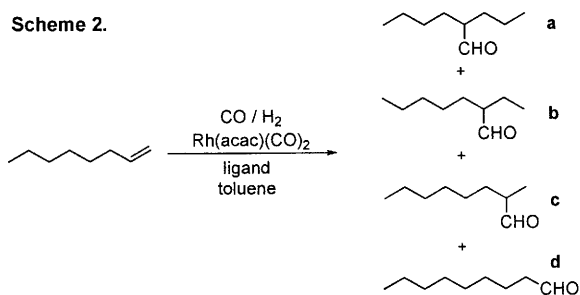


2.2. ヒドロホルミル化反応の選択性

合成した **5** がバイトアングルの制御に基づく直鎖アルデヒド選択性を発現することを確認し、さらに 2本のビフェニル構造部位の相互作用が選択性に及ぼす影響を調べるため、水相-有機相二相系反応の前段階として、ジホスフィン **5** とロジウム触媒 ([Rh(acac)(CO)₂]) 存在下、1-オクテンの均一系ヒドロホルミル化反応 (Scheme 2) をトルエン溶媒中で行った。その結果を Table 1 に示した。

まず、ジホスフィン配位子 **5** との比較検討のため、配位子を用いない条件と、モノホスフィン配位子としてよく知られるトリフェニルホスフィン、バイトアングルが 120°付近で高い直鎖

Scheme 2.

Table 1. Hydroformylation of 1-octene^a

Entry	Ligand	Conversion [%] ^c	a : b : c : d [%] ^{c,d}	t [h]
1	none	99	1 : 3 : 34 : 62	1
2	PPh ₃ ^e	99	0 : 1 : 26 : 73	16
3	XANTPHOS ^f	91	0 : 1 : 4 : 96	12
4	5	72	0 : 0 : 31 : 69	12
5 ^b	5	100	6 : 9 : 37 : 48	12

^aReaction conditions: [Rh(acac)(CO)₂] (0.0081 mmol), substrate (4.0 mmol), decane (0.40 mmol, GC internal standard), molar ratio 1-octene : P : Rh = 500 : 8 : 1, toluene (5 mL), 40 kg/cm² (CO : H₂ = 1 : 1), T = 80 °C. ^bMolar ratio 1-octene : P : Rh = 500 : 2 : 1.

^cDetermined by GC. ^dPercentage of each nonanal in all nonanals, see scheme 2. ^eTriphenylphosphine. ^f9,9-Dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene.

選択性を示すことで知られるジホスフィン XANTPHOS をそれぞれ用いて反応を行った (Entries 1-3). その結果, 配位子を用いない反応では 4 種類のアルデヒドが生成し, そのうち直鎖アルデヒドは 62%にとどまった. これに対してトリフェニルホスフィンを用いた場合直鎖アルデヒドの生成が 73%と改善が見られた. さらに XANTPHOS の場合には, 生成したアルデヒドのうち直鎖アルデヒドが 96%と非常に高い選択性を示した. しかしながら, ジホスフィン **5** を配位子として用いて反応を行った結果, 生成した直鎖アルデヒドの割合はトリフェニルホスフィンの 73%を下回る 69%という結果となった. この結果は, ジホスフィン **5** が二座配位子としてではなく, 単座配位子として機能していることを示していると考えられる. そこで, Rh に対して P を 8 当量加えていたところを 2 当量に減らして反応を行った. その結果, 生成した直鎖アルデヒドの割合が 48% とさらに大きく低下した. このことから, ジホスフィン **5** を用いた均一系反応では Rh : P の比にかかわらず, 単座配位子として作用している可能性が高いことがわ

かった. これは, ビフェニル構造部位とリン原子を結んでいるスペーサー間の立体反発が小さく, リンの非共有電子対が内側に向いていないために, 二座配位子として作用していないと推察される. すなわち, 120°のバイトアングルを持った Rh 錯体が形成されていないと考えられる. 今後, 標的化合物の構造をデザインし直す必要があることが明らかとなった.

3. 実験

3. 1. 分析

ガスクロマトグラフ分析は, キャピラリーカラムを備えた Hewlett Packard 社製 GC 6850 (FID) を使用した. 赤外吸収スペクトル分析は, Bio-Rad 社製 FTS-60 を使用し, 液膜法または KBr 錠剤法により測定した. 核磁気共鳴スペクトル分析は, Burker Avance-400S 装置(400 MHz)を使用し室温で測定した. ¹H, ¹³C NMR 分析においては, TMS を内部標準物質として用いた. ³¹P NMR 分析では H₃PO₄ を外部標準物質として用いた. 質量スペクトル分析は MS-FAB09A 型イオン源を備えた JEOL JMS-600 を用い, EIDI 法により 70eV で測定した.

3. 2. 合成

4-(2-クロロエチル)-4'-メトキシ-1,1'-ビフェニル (4)

アルゴン気流下, 4-ブromoアニソール 1.55 mL (12.39 mmol)を乾燥テトラヒドロフランに溶解し, -78°Cに冷却した. これに 1.56M *n*-ブチルリチウム 10.20 mL (15.91 mmol)を加え, -78°Cで 30 分間攪拌した. これにトリメトキシボラン 2.75 mL (24.78 mmol)を加え, -78°Cで 2 時間攪拌した後, 2 N 塩酸を加えた. これをクロロホルムで 2 回抽出し, 合わせた有機相を水で洗浄した. この有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し, 減圧濃縮により溶媒を留去し, ホウ酸誘導体を得た. これに 1-(2-クロロエチル)-4'-ヨードベンゼン 3.00 g (11.26 mmol), テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 0.2602 g (0.2252 mmol), ベンゼン 75 mL, 2M 炭酸ナトリウム水溶液 20 mL を加え, 20 時間還流した. これをクロロホルムで 2 回抽出し, 合わせた有機相を飽

和食塩水で洗浄した。この有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧濃縮により溶媒を除去した後、フラッシュクロマトグラフィー(クロロホルム：ヘキサン=1：1)により精製し、白色固体として **4** を収量 1.997 g, 収率 72 % で得た。

$R_f = 0.35$ (CHCl₃/hexane 1:1 v/v); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.36–1.54(m, 4H), 0.54–0.75 (m, 2H), 0.56–0.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.03 (CH₂, t, $J=7.4$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz) δ 159.11, 139.45, 136.45, 133.32, 129.19, 128.03, 126.87, 114.20, 55.33, 44.96, 38.78; IR (KBr) 2966, 2841, 1251, 810 cm⁻¹.

4,5-ビス{[*p*-(*p*-メトキシフェニル)フェニルエチル]フェニルホスフィノ}-9,9-ジメチルキサンテン (**5**)

アルゴン気流下, 乾燥テトラヒドロフラン 3 mL とジクロロフェニルホスフィン 0.224 mL (1.65 mmol) をフラスコに秤取り, -78 °C に冷却した。これにあらかじめ調製しておいた 4,5-ビス(プロモマグネシオ)-9,9-ジメチルキサンテン (0.275 M) 3.0 mL (1.65 mmol) を 30 分かけて滴下し, -78 °C で 1 時間攪拌した後, その後, -15 °C まで昇温して 5 時間攪拌し, さらに 0 °C で 1 時間攪拌した。これを再び -78 °C まで冷却し, あらかじめ調製しておいた *p*-(*p*-メトキシフェニル)フェニルエチルマグネシウムクロリド (0.494 M) 5.0 mL (2.47 mmol) を 45 分かけて滴下した。その後 -78 °C で 1 時間攪拌後, 次に 0 °C まで昇温して 12 時間攪拌した。反応終了後, 脱気した氷冷飽和塩化アンモニウム水溶液 5 mL 中に反応物を滴下した。これをジクロロメタン 50 mL で 2 回抽出し, 合わせた有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水した。減圧濃縮により溶媒を除去した後, フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製し, 白色固体の目的生成物 **5** を収量 0.3561 g, 収率 15% で得た。さらにリサイクル HPLC およびリサイクル GPC を用いてラセミ体とメソ体で分離した。

(*rac*)-**5**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71–7.24 (m, 32H), 3.83 (s, 6H), 3.15–2.90 (m, 4H), 2.80–2.63 (m, 2H), 2.53–2.38 (m, 2H), 1.62 (s, 6H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -23.98 (s).

(*meso*)-**5**: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61–6.90 (m, 32H), 3.82 (s, 6H), 3.10–2.90 (m, 2H), 2.80–2.65 (m, 4H), 2.50–2.35 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -28.65 (s).

3. 4. 均一系ヒドロホルミル化反応

[Rh(acac)(CO)₂] (0.0021 g, 0.0081 mmol), 4,5-ビス{[*p*-(*p*-メトキシフェニル)フェニルエチル]フェニルホスフィノ}-9,9-ジメチルキサンテン **5** (69 mg, 0.0081 mmol) をオートクレーブ用ガラスインサートに秤取り, 脱気した乾燥トルエン 5 mL を加え, アルゴン雰囲気下室温で 15 分攪拌した。これに内部標準物質のデカン (0.40 mmol), 基質の 1-オクテン (4.0 mmol) を加えた。このガラスインサートをオートクレーブ内に挿入し, 直径 3 mm 長さ 8 mm のピボット攪拌子を用いて攪拌速度 800 rpm で, CO/H₂ (1:1) 40 atm, 80 °C の条件下で 12 時間反応を行った。反応終了後オートクレーブを冷却し, 反応混合物をクロロホルム 10 mL で希釈し, 内部標準法によるガスクロマトグラフ分析により転化率と生成したアルデヒド異性体の割合を求めた。

4. 参考文献

- (1) E. G. Kuntz, *CHEMTECH*, **1987**, 570.
- (2) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1524.
- (3) *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, B. Cornils and W. A. Herrmann, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 1998, 71-339.
- (4) (a) F. Monteil, R. Queau, P. Kalck, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 480, 177. (b) P. Purwanto, H. Delmas, *Catal. Today* **1995**, 24, 135.
- (5) M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 865.
- (6) S. Shimizu, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 1256.
- (7) For reviews, see: (a) P. W. N. M. van Leeuwen, C. P. Casey, G. T. Whiteker, in *Rhodum Catalyzed Hydroformylation*; P. W. N. M. van Leeuwen, C. Claver, Eds., Kluwer, London, 2000, Chapter 4. (b) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 1443. (c) P. W. N. M. van Leeuwen, P. C. J. Kamer, J. N. H. Reek, P. Dierkes, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2741. (d) P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, H. Reek, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 895.
- (8) L. A. van der Veen, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 336.
- (9) M. S. Goedheijt, B. E. Hanson, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1650.