

プロジェクト 2

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 (5)

キサンテン骨格を有する新規水溶性ジホスフィン配位子の合成と 二相系ヒドロホルミル化反応への応用

清水 正一 (応用分子化学科)

1. 緒言

ヒドロホルミル化反応は工業的に行われている最も大規模な均一系触媒プロセスの一つであり、世界で年間 600 万トン以上ものアルデヒドが生産されている。なかでも、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) の Rh 錯体を触媒とした水相/有機相二相系でのプロピレンのヒドロホルミル化反応は、Ruh Chemie/Rhône-Poulenc プロセス¹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の一つである。このプロセスでは反応溶媒は水だけで、生成したブタナールは有機相を形成するので、分液という簡単な操作で生成物の有機相を触媒の水相から分離できる。しかし、水に対してある程度の溶解度のあるオレフィンには極めて有効であるものの、水に溶解しない長鎖のオレフィンには適用できない。そこで、最近になって水溶性ホスト化合物を用いることにより、ゲスト分子として基質(オレフィン)を水相中へ移動させるという逆相間移動触媒作用(IPTC)を利用してこの課題を克服した方法が幾つか報告されている。例えば、我々の研究室では逆相間移動触媒としてカリックス[4]アレーンをプラットフォームとする新規水溶性ホスフィン配位子を合成し、その Rh 錯体を水相/有機相二相系ヒドロホルミル化反応の触媒として用いる比較の実用性の高い反応系の開発に成功している²。しかし、いずれの方法においても直鎖アルデヒド選択性は十分ではなく解決すべき課題として残っている。

一方、有機溶媒を用いる均一系のヒドロホルミル化反応では、直鎖アルデヒド選択性の向上を目指した研究が活発に続けられ、最近大きな進展があった。Casey ら³によって、配位子の性質を表すパラメーターとしてバイトアングル (二座配位子と金属のなす角 β) の概念が導入された。二座配位子を用いてバイトアングルを 120°付近に制御すれば、直鎖アルデヒド選択性が飛躍的に向上することがわかってきた。そこで、その二座配位子を親水性基で修飾し、水相/有機相二相系反応へ発展させる試みも行われてい

る⁴。しかし、高い直鎖アルデヒド選択性が得られるものの、その活性は極めて低く、満足のできるものではなかった。

本研究では、昨年度に引き続き、高い直鎖選択性を実現するためにキサンテン骨格を採用し、これに逆相間移動触媒能を付与する目的で、さまざまな置換基を導入した新規水溶性配位子をデザインして合成した。さらに、合成した新規水溶性ジホスフィン配位子を用い、水相/有機相二相系での長鎖オレフィンのヒドロホルミル化反応を行い、そのロジウム錯体の逆相間移動触媒および金属錯体触媒としての二元機能を評価検討した。

2. 結果および考察

2.1. 新規ジホスフィン配位子の合成

目的化合物前駆体 **1**~**4** の構造を **FIGURE 1** に示した。この前駆体 **1**~**4** のスルホン化誘導体が目的とする新規水溶性ジホスフィン配位子である。その前駆体 **1** は、ワンポット法で合成した。まず、4,5-ジリチオ-9,9-ジメチルキサンテンとジクロロフェニルホスフィンとの反応で 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を系中に生成させ、次に 4-(3-リチオフェネチル)アニソールと反応させることで、収率 35% で得られた。前駆体 **2** は、ジエチルクロロホスファイトと 4,5-ジリチオ-9,9-ジメチルキサンテンを反応させることで 4,5-ビス(ジエトキシホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンを系中に生成させ、**1** と類似の方法により収率 60% で得られた。**3** は、二段階の合成操作により得られた。まず、4-ブromo-9,9-ジメチル-5-ジフェニルホスフィノキサンテンを合成し、次にこの臭素をリチオ化し、これに順にトリクロロホスフィン、4-(3-リチオフェネチル)アニソールを加えて反応させることで、目的とする前駆体 **3** が収率 62% で得られた。**4** は、**2** と同様の方法で合成した。4,5-ビス(ジエトキシホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンを系中に生成させ、これと 4-メトキシ-3,5-ジメチル-4'-[(3''-リチオフェニル)メチル]-1,1'-ビフェニルとを反応させることで、収率 46% で得ら

れた。

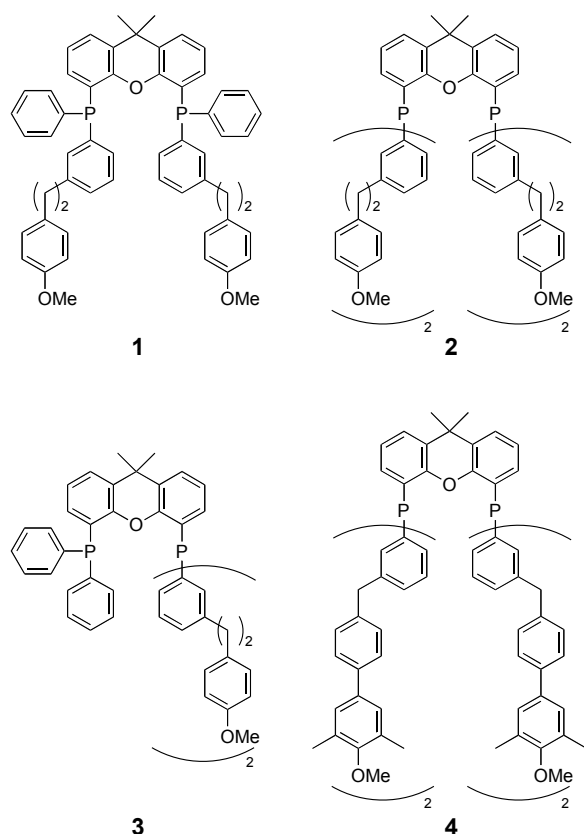


FIGURE 1

目的化合物前駆体 **1** は、リン原子がキラリティーを持っていることに特徴がある。**1** の ^{31}P NMR スペクトルにおいて -17.1 ppm , -17.4 ppm に一重線のシグナルを示したことから **1** にはラセミ体とメソ体が存在することがわかる。**2** のリン原子には中心性キラリティーはなく、 ^{31}P NMR スペクトルにおいて -17.1 ppm に一重線のシグナルを示したことから、一つのリン原子に置換基として 3-(4-メトキシフェネチル)フェニル基が二つ導入されていることがわかる。**3** は ^{31}P NMR スペクトルにおいて -17.0 ppm ($J = 31.3\text{ Hz}$) および -17.8 ppm ($J = 31.3\text{ Hz}$) に二つの二重線のシグナルを示した。これは分子内にフェニル基を二つ有するリン原子と 3-(4-メトキシフェネチル)フェニル基を二つ有するリン原子が存在し、それが空間を通しての遠隔カップリングしたためであると考えられる。Xantphos などの一般的なジホスフィンの場合、二つのリン原子は化学的に等価であり遠隔カップリングは見られないことから、極めて稀なシグナルである。**4** は ^{31}P NMR スペクトルにおいて -16.8 ppm に一重線のシグナルを示した。これは **2** と同様にリン原子には中心性キラリティーはなく、リ

ン原子に置換基として 3-(4'-メトキシ-3',5'-ジメチルビフェニル-4-イルメチル)フェニル基が二つ導入されていることが確かめられた。

2. 2. ヒドロホルミル化反応

1-オクテンのヒドロホルミル化反応において、いずれのジホスフィン配位子も TOF (Turn Over Frequency) が 30 以上で高い活性を示した (TABLE 1)。前駆体配位子 **1** はラセミ体とメソ体混合物であり、反応にはそのまま用いたが、*l/b* 比 39.5 と高い直鎖アルデヒド選択性を示した。このジホスフィン配位子の不均一性は障害にはならないことが分かった (Entry 1)。一方、前駆体配位子 **2**~**4** はいずれも非常に高い活性と *l/b* 比 50 程度の高い直鎖アルデヒド選択性を示した。このことから、嵩高い置換基がリン原子に多数結合していても、有機相均一系反応においては金属へのオレフィンの配位が阻害されることは無いことが分かる。

TABLE 1. Rhodium-Catalyzed Hydroformylation of 1-Octene in Toluene^a

Entry	Ligand	Conversion [%] ^b	Yield [%] ^{b, c}	TOF ^d	<i>l/b</i> ^e
1	1	85.8	78.3	31.9	39.5
2	2	90.0	84.5	34.3	50.5
3	3	93.0	72.6	27.9	48.5
4	4	96.5	96.0	38.3	55.3

^a Reaction conditions: substrate (4.0 mmol), ligand (3.26×10^{-2} mmol), $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ (8.14×10^{-3} mmol), substrate/P/Rh = 500/8/1, toluene (5 mL), decane (0.40 mmol), 10 atm ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1/1$), 80°C , $t = 12\text{ h}$, stirring speed 800 rpm. ^b Determined by GC analysis. ^c Yield of aldehydes. ^d TOF = mol aldehyde/(mol Rh $\times$ h)

^e Ratio (linear/branched) includes all branched aldehydes.

次に、配位子 **1**~**4** をスルホン化した **1-SO₃Na**~**4-SO₃Na** を用いて二相系ヒドロホルミル化反応を行った。結果を TABLE 2 に示した。何れの配位子も高い活性を示すことはなかった。すなわち、**1-SO₃Na**~**4-SO₃Na** の Rh 錯体は逆相間移動触媒として十分に機能しなかったことを示している。これは、逆相間移動触媒として機能するために必要な疎水性反応場を形成することができなかったためと考えられる。しかし、**1-SO₃Na** は、比較的大きな *l/b* 比を示し、加えて比較的大きな転化率も示した。この大きな転化率は異性化によるものであり、水相/有機相界面で Rh 錯体に基質のオレフィンが一時的に配位していることを示していると考えられる。

そこで、テトラエチレングリコールジメチルエー

TABLE 2. Rhodium-Catalyzed Biphasic Hydroformylation of 1-Octene^a

Entry	Ligand	Conversion [%] ^b	Yield [%] ^{b, c}	TOF ^d	<i>l/b</i> ^e
1	TPPTS ^f	5.5	5.2	2.2	2.8
2	Xantphos-SO₃Na	12.9	3.0	1.2	2.2
3	1-SO₃Na	21.2	8.3	3.3	7.2
4	2-SO₃Na	5.9	1.2	0–1	2.6
5	3-SO₃Na	6.4	2.9	1.2	2.1
6	4-SO₃Na	28.1	5.0	2.1	2.5

^a Incubation conditions: ligand (3.26×10^{-2} mmol), [Rh(acac)(CO)₂] (8.14×10^{-3} mmol), H₂O (3 mL), 10 atm, 120 °C, 12 h. Reaction conditions: substrate (4.0 mmol), substrate/P/Rh = 500/8/1, decane (0.40 mmol), 14 atm (CO/H₂ = 1/1), 120 °C, *t* = 12 h, stirring speed 800 rpm. ^b Determined by GC analysis. ^c Yield of aldehydes. ^d TOF = mol aldehyde/(mol Rh × h). ^e Ratio (linear/branched) includes all branched aldehydes. ^f TPPTS (6.51×10^{-2} mmol)

TABLE 3. Rhodium-Catalyzed Biphasic Hydroformylation of 1-Octene in the Presence of Tetra(ethylene glycol) Dimethyl Ether^a

Entry	Ligand	Additive [v/v%]	Conversion [%] ^b	Yield [%] ^{b, c}	TOF ^d	<i>l/b</i> ^e
1	Xantphos-SO₃Na	30	66.4	10.4	4.2	2.2
2	1-SO₃Na	10	15.8	6.7	2.8	5.6
3		20	30.0	11.9	4.9	13.1
4		30	77.3	75.3	29.8	11.6

^a Incubation conditions: ligand (3.26×10^{-2} mmol), [Rh(acac)(CO)₂] (8.14×10^{-3} mmol), Catalyst phase (3 mL), 10 atm, 120 °C, 12 h. Reaction conditions: substrate (4.0 mmol), substrate/P/Rh = 500/8/1, decane (0.40 mmol), 14 atm (CO/H₂ = 1/1), 120 °C, *t* = 12 h, stirring speed 800 rpm. ^b Determined by GC analysis. ^c Yield of aldehydes. ^d TOF = mol aldehyde/(mol Rh × h). ^e Ratio (linear/branched) includes all branched aldehydes.

テルを添加剤として用いた二相系ヒドロホルミル化反応を行った(TABLE 3)。**1-SO₃Na**は添加剤無しのととき TOF が 3.3 であり、テトラエチレングリコールジメチルエーテルを触媒相中に 10 v/v% 添加しても効果は見られなかった(Entry 2)。しかし、添加剤を 20 v/v% にすると、*l/b* 比が 13.1 で TOF が 4.9 まで向上し、さらに添加剤を 30 v/v% まで増やすと、TOF が 29.8 まで向上した。この値は有機相均一系で **1** を配位子として用いた場合とほぼ同様の結果であり、十分に高い触媒活性である。このテトラエチレングリコールジメチルエーテルは、水相中のナトリウムイオンに配位することにより、配位子のスルホン酸イオン同志が反発するようになり、疎水性の空孔が拡張したためと考えられる。加えて、水相の極性が低下し、基質の溶解度が増加したことも活性の向上に貢献していると推察される。このことは、テトラエチレングリコールジメチルエーテルの効果が **Xantphos-SO₃Na** と **1-SO₃Na** では全く異なることから支持される。**Xantphos-SO₃Na** では異性化が促進されて転化率が向上しているが、アルデヒドの収率およびその *l/b* 比には大きな改善は見られない。

これは、**1-SO₃Na** のリン原子上の置換基の効果によるものと推察され、デザインした構造が反応場の構築に重要な役割を果たしていることがわかる(Entries 1 and 4)。

本研究により、水溶性配位子 **1-SO₃Na** と添加剤のテトラエチレングリコールジメチルエーテルを併用することで、これまで実現されなかった水相/有機相二相系での長鎖オレフィンの高選択的ヒドロホルミル化が可能となった。テトラエチレングリコールの有機相へのリーチングは少なく、また目的生成物の単離の大きな妨げとはならないことから、長鎖オレフィンを基質とする環境調和型反応プロセスとして一つの可能性が示された。

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

目的化合物前駆体 **1** は、4,5-ジブromo-9,9-ジメチルキサンテン **5** を原料としてワンポット反応で合成した。まず、アルキルリチウムを用いて **5** のリチウム-ハロゲン交換反応を行い、次いで低温でジクロロフェニルホスフィンと反応させることで 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を系中に生成させた。これに調製しておいた 4-(3-リチオフェネチル)アニソールを加えて反応させ、**1** を収率 35% で得た。目的化合物前駆体 **2** は、van Leeuwen ら⁴の方法を参考にしてワンポット反応で行った。ジエチルクロロホスファイトと **5** から生成させた 4,5-ジリチオ-9,9-ジメチルキサンテンを反応させることで 4,5-ビス(ジエトキシホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンを系中に生成させ、**1** とほぼ同様の方法で **2** を収率 60% で得た。目的化合物前駆体 **3** は、**5** を原料として二段階の合成操作により得られた。まず、van Leeuwen ら⁵の方法を参考に **5** をモノリチオ化した後、クロロジフェニルホスフィンと反応させ、4-ブromo-9,9-ジメチル-5-ジフェニルホスフィノキサンテンを

収率 75%で得た。次に、残りの 4 位の臭素をリチオ化し、これに順にトリクロロホスフィン、4-(3-リチオフェネチル)アニソールを加え、**3** を収率 62%で得た。目的化合物前駆体 **4** は、前駆体 **2** と同様の方法で合成した。4,5-ビス(ジエトキシホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンを系中に生成させ、これと 4-メトキシ-3,5-ジメチル-4'-[(3''-リチオフェニル)メチル]-1,1'-ビフェニルとを反応させることで **4** を収率 46%で得た。

1: (*rac*) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.40–6.50 (m, 32H), 3.74 (s, 6H), 2.79–2.70 (m, 8H), 1.63 (s, 6H); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ –17.1 (s); (*meso*): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.40–6.49 (m, 32H), 3.74 (s, 6H), 2.78–2.69 (m, 8H), 1.64 (s, 3H), 1.63 (s, 3H); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ –17.4 (s).

2: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.07 (bs, 4H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 6.97–6.94 (m, 14H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 8H), 6.49 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 12H), 2.76–2.70 (m, 16H), 1.63 (s, 6H); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ –16.9 (s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.67, 152.56 (t, J = 9.5 Hz), 141.28 (t, J = 3.7 Hz), 137.25 (t, J = 6.3 Hz), 134.06 (t, J = 11.7 Hz), 133.79, 131.95, 131.47 (t, J = 9.2 Hz), 129.92, 129.27, 128.44, 128.02 (t, J = 2.9 Hz), 126.28 (t, J = 10.0 Hz), 126.03, 123.30, 113.63, 55.17, 38.04, 36.78, 34.47, 31.59.

3: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23–7.14 (m, 10H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.07–7.02 (m, 4H), 6.99–6.92 (m, 8H), 6.76–6.74 (m, 4H), 6.56–6.53 (m, 1H), 6.48–6.46 (m, 1H), 3.74 (s, 6H), 2.79–2.70 (m, 8H), 1.64 (s, 6H); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3) δ –17.0 ($^6J_{\text{P-P}}$ = 31.3 Hz), –17.8 ($^6J_{\text{P-P}}$ = 31.3 Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 157.71, 152.70 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz), 152.52 (dd, J = 10.0, 1.4 Hz), 141.30 (d, J = 7.3 Hz), 137.42 (d, J = 13.6 Hz), 137.25 (d, J = 13.6 Hz), 134.18, 134.00, 133.96, 133.82, 133.81, 132.03 (d, J = 1.3 Hz), 131.45 (d, J = 17.3 Hz), 130.01, 129.90, 129.28, 128.48, 128.14, 128.11, 128.05, 126.17 (d, J = 13.0 Hz), 126.13 (d, J = 12.8 Hz), 125.94 (d, J = 12.6 Hz), 123.35, 123.314, 55.20, 38.03, 36.78, 34.47, 31.67.

4: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.36 (dd, J = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 8H), 7.13–7.05 (m, 28H), 6.95–6.91 (m, 6H), 6.48 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 8H), 3.73 (s, 12H), 2.30 (s, 24H), 1.57 (s, 6H); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ –16.8 (s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156.28, 151.96 (t, J = 9.3 Hz), 140.53 (t, J = 3.7 Hz), 139.66, 138.47, 137.36 (t, J = 6.5 Hz), 136.52, 134.74 (t, J = 11.9 Hz), 131.89, 131.74 (t, J = 9.2 Hz), 130.88, 129.48, 129.11, 128.93, 128.33, 127.36, 126.82, 126.41, 126.14, 123.23, 59.74, 41.38, 34.25, 32.26, 16.23.

次に、目的化合物を得るために合成した **1**–**4** のスルホン化を行った。スルホン化は、Herrmann ら⁶の方法を参考に行い、それぞれの配位子の構造に合わ

せ 30 °C または 58 °C で 24 時間反応させ、最終目的化合物 **1-SO₃Na**, **2-SO₃Na**, **3-SO₃Na**, **4-SO₃Na** をそれぞれ得た。

また、比較実験のために Xantphos のスルホン化を既往の文献⁷を参考に行い、2,7-ビス(スルホナト)-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 (**Xantphos-SO₃Na**)を得た。

3. 3. 有機相均一系ヒドロホルミル化反応

オートクレーブ用ガラスライナーに秤取った Rh(acac)(CO)₂ (8.14×10^{-3} mmol)と目的化合物前駆体 **1**, **2**, **3**あるいは**4** (3.26×10^{-2} mmol)に脱気したトルエン 5.0 mL を加え、アルゴン雰囲気下室温で撹拌・溶解させ、これに基質、内部標準物質を加えて反応を行った。反応条件は基質/P/Rh = 500/8/1 で CO/H₂ (1/1) 10 atm, 80 °C, 撹拌速度 800 rpm で 12 時間反応を行った。

3. 4. 二相系ヒドロホルミル化反応

オートクレーブ用ガラスライナーに秤取った Rh(acac)(CO)₂ (8.14×10^{-3} mmol)と水溶性配位子(3.26×10^{-2} mmol)に脱気したメタノール 2.0 mL を加え、アルゴン雰囲気下室温で撹拌・溶解させた。溶媒を減圧留去してから、脱気した水 3.0 mL を加え、再び溶解させた。水に不溶な Rh(acac)(CO)₂ は、水溶性ジホスフィン配位子が存在するため徐々に水に溶解した。この錯体から触媒活性種を形成させるため CO/H₂ (1/1) 10 atm, 120 °C, 撹拌速度 800 rpm で 12 時間インキュベーションを行った。その後、基質(4.0 mmol)、内部標準物質のデカン(0.40 mmol)を加え、CO/H₂ (1/1), 120 °C, 撹拌速度 800 rpm で 12 時間反応を行った。

4. 参考文献

- 1) E. G. Kuntz, *CHEMITECH*, **1987**, 570–575.
- 2) S. Shimizu, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1256–1259.
- 3) C. P. Casey, G. T. Whiteker, *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 299–304.
- 4) M. S. Goedheijt, B. E. Hanson, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. M. N. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1650–1657.
- 5) L. A. van der Veen, P. H. Keeven, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Commun.* **2000**, 333–334.
- 6) W. A. Herrmann, G. P. Albanese, Manetsberger, R. B. Lappe, P.; Bahrmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 811–813.
- 7) Goedheijt, M. S.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, 134, 243–249.