

高選択的二相系ヒドロホルミル化反応のための金属錯体触媒の開発
— 新規水溶性カリックスホスフィン配位子の分子デザインと合成経路の探索 —

日大生産工(院) ○高橋 純

日大生産工 清水 正一

1 緒言

工業的に重要な原料であるアルデヒドは、オレフィンのヒドロホルミル化反応により大量に製造されている。この反応の触媒としては配位子のトリフェニルホスフィンと Rh 錯体の組み合わせが多く、Rh 金属が高価であることから、均一系反応においては触媒の回収・再使用が極めて重要な課題であった。

これを解決したプロセスとして Ruhrchemie/Rhône-Poulenc プロセスが知られている。これは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 錯体を触媒として水相/有機相二相系で反応を行うプロセスで、プロペンを原料として毎年 60 万 t 以上のブタナールが製造されている。しかし、水に不溶な高級オレフィンでは収率が著しく低下するため、このプロセスは適用できない。そこで最近、基質をゲスト分子として水相に移動させることで反応を促進させる逆相間移動触媒を用いる方法が活発に研究されている。本研究室では、これまでにカリックス[4]アレーンの wide rim の distal 位にジフェニルホスフィノアルキル基が二つ結合した水溶性配位子を合成し、その Rh 錯体を触媒とする二相系ヒドロホルミル化反応を開発した¹。この触媒は非常に高い活性を示し、高収率で目的生成物が得られ、さらには触媒を含む水相は繰り返し使用できる。これは水溶性カリックスホスフィンの Rh 錯体が金属錯体触媒としてだけでなく、逆相間移動触媒としても機能したことに拠るものと考えられている。

一方、均一系ヒドロホルミル化反応においては、直鎖アルデヒド選択性の向上に関する研究が活発に続けられ、P-M-P のなす角である bite angle を 120° 付近に制御することにより高い *l/b* 比が得られることが分かってきた²。

これらの知見を踏まえ、我々は新たにカリックスホスフィン二座配位子をデザインした (FIGURE 1)。

具体的には、逆相間移動触媒作用を担うカリックス[4]アレーンをプラットフォームとして、その wide rim 側に高い直鎖アルデヒド選択性を与えることで知られている Xantphos 部位を架橋として導入した。したがって、この配位子の Rh 錯体触媒は、水相/有機相二相系でのヒドロホルミル化において高い活性および直鎖選択性を実現できるものと期待される。これまで幾つかの経路でその合成に取り組んできたが、目的生成物 **1-SO₃Na** を得るには至っていない。

そこで今回は、**1-SO₃Na** の合成経路を再検討し、SCHEME 1 に示した経路で合成を行っているのでその経過を報告する。

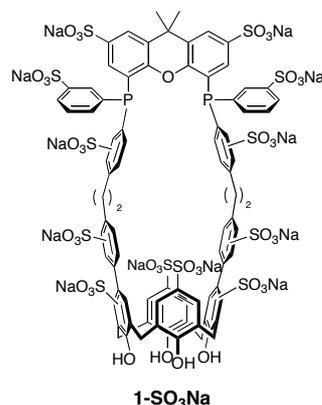
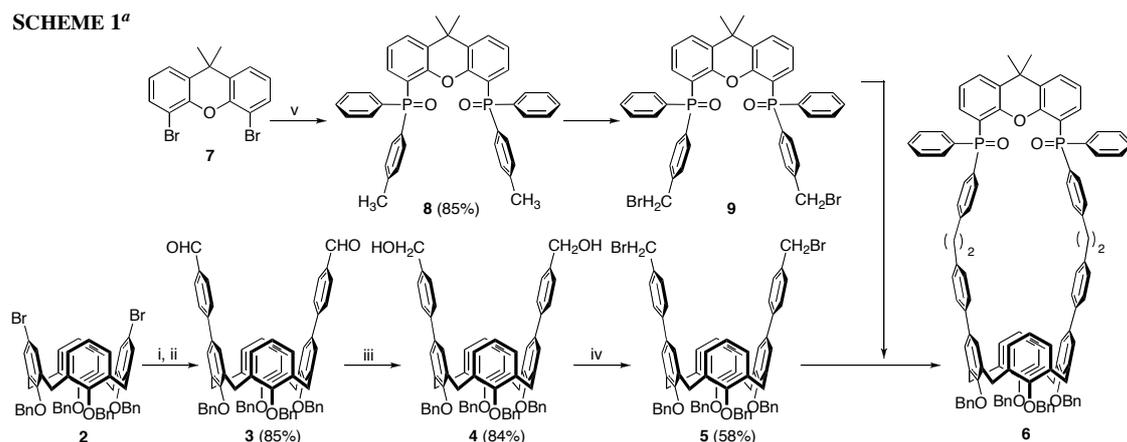


FIGURE 1. New Water-Soluble Calixphosphine.

2 実験

カリックス[4]アレーン部位の化合物 **5** (SCHEME 1) は次のように合成した。まず、既知化合物 **2** を文献¹に従い、*p*-tert-ブチルフェノールとホルムアルデヒドとの環化縮合 (58%)、脱アルキル化 (70%)、*O*-ベンジル化 (85%)、臭素化 (91%)、*O*-ベンジル化 (88%) の 5 段階で合成した。次いで、**2** と *p*-ブロモフェニルアルデヒドとのクロスカップリングにより **3** (85%) を合成し、続いて水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元反応によりアルコール **4** (84%) へと変換した。さらに三臭化リンを用いて、水酸基を臭素に変換して **5** (58%) を得た。

SCHEME 1^a

^a Reagents and conditions: (i) *n*-BuLi, B(OCH₃)₃, THF, -78 °C, rt, 1N HCl; (ii) *p*-BrC₆H₄CHO, Pd(OAc)₂, PPh₃, 2M Na₂CO₃, toluene, 1-PrOH, reflux; (iii) NaBH₄, THF, EtOH, rt; (iv) PBr₃, THF, rt; (v) *n*-BuLi, P(O)Ph(*p*-tolyl)Cl (**10**), THF, -78 °C.

5: Mp 103–105 °C; *R*_f 0.58 (CHCl₃/hexane 1:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7.18–7.34 (m, 28H), 6.88 (s, 4H), 6.49–6.51 (m, 4H), 4.99 (s, 4H), 4.95 (s, 4H), 4.51 (s, 4H), 4.24 (d, *J* = 13.4, 4H), 2.98 (d, *J* = 13.5, 4H); IR (KBr): 3027, 2915, 2964, 1608, 1177 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₇₀H₅₈Br₂O₄: C, 74.87; H, 5.21. Found: C, 74.82; H, 5.11.

一方, Xantphos 部位の合成は, 9,9-ジメチルキサントフェンの4,5位を選択的に臭素化した**7** (82%) を基体として行った。次に, このキサントフェン骨格にリン原子を導入するために用いるリン試薬の合成を行った。フェニル (*p*-トリル) ホスフィン酸クロリド **10** は, トリエチルホスファイトからフェニルマグネシウムブロミドとの反応でジエチルフェニルホスホナイト (41%) とし, 次に臭化ニッケルを触媒とした *p*-ブロモトルエンとの反応, 続いて加水分解によりフェニル (*p*-トリル) ホスフィン酸 (59%) とした。最後に塩化チオニルによる塩素化で目的のリン試薬 **10** (89%)を得た。

10: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83–7.89 (m, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.13, 14.1 Hz, 2H), 7.57–7.61 (m, 1H), 7.48–7.53 (m, 2H), 7.31–7.34 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 45.74.

3 結果および考察

目的化合物 **1**-SO₃Na を合成するためにはさまざまな経路が考えられるが, 分子間環化反応の難しさを考慮し, Xantphos 部位およびカリックス部位を比較的反応性が高いベンジル位に臭素が導入された化合物 **5** および **9** に分割して合成し, これを組み合わせる経路を採用することにした。キサントフェン部位の合成において, 当初は **7** のリチオ化物に2当量のジクロロフェニルホスフィンと反応させ, 次いで2当量の *p*-クロロメチルフェニルリチウムを順次反応さ

せる one-pot 合成を用いていた。しかし, 中間体の4,5-ビス(クロロフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサントフェンと **7** のリチオ化物が反応し, 多量の副生成物が生成し, 単離収率は 12%と低いものであった。そのため合成経路を変更し, ジクロロフェニルホスフィンから調製したフェニル (*p*-トリル) クロロホスフィンを用いて反応を試みた。しかし, この合成のために調製したリン試薬には複数の位置異性体が含まれていたため, 数種の副生成物を含む粗生成物が得られ, 目的生成物の単離が困難となった。そこでリンを導入するための試薬の再検討を行い, クロロホスフィン酸 **10** を用いる合成経路に変更した。**10** を用いて **7** のリチオ化物と反応させた結果, その生成物の ¹H NMR スペクトルには, 2.37 ppm にトリル基のメチルプロトンに帰属されるシグナル (6H) が, さらに ³¹P NMR スペクトルには 29.58–32.28 ppm にシグナルが認められたことから **8** の生成が確認された。リンのシグナルはブロードで複数現われ, 4,5位に導入したフェニル (*p*-トリル) ホスホリル基の立体的込み合いによる, コンホメーション異性体の存在が示唆された。今後は, **8** のキャラクタリゼーションを行い, その臭素化物である **9** とカリックス部位 **5** とのカップリング反応, 次いで還元, 脱ベンジル化, スルホン化を行い目的生成物を得る予定である。

4 参考文献

- (1) Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1256–1259.
- (2) (a) Casey, C. P.; Whiteker, G. T.; Melville, M. G.; Petrovich, L. M.; Gavney, J. A.; Powell, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535–5543. (b) Matt, D.; Sémeril, D.; Jeunesse, C.; Toupet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5810–5814.