

高選択的ヒドロホルミル化反応のための新規カリックスホスフィン配位子のデザインと合成

清水 正一 (応用分子化学科)

1. 緒言

化学工業の重要な原料の一つであるアルデヒドは主にヒドロホルミル化反応によって製造されている。この反応の触媒は金属錯体が一般的で、中心金属としては Rh, 配位子にはトリフェニルホスフィンのような単座ホスフィンが主に用いられている。生成するアルデヒドは直鎖および分枝アルデヒドの混合物として得られるが、工業的には直鎖アルデヒドが有用である。したがって配位子のトリフェニルホスフィンを大過剰に添加することにより直鎖アルデヒドを選択的に製造している。しかし、このようなホスフィン配位子の過剰な添加は、反応活性の低下を引き起こすことから効率的ではない。そのため、高い直鎖アルデヒド選択性を示す配位子の開発はヒドロホルミル化反応における重要な課題の一つであり、今日でも盛んに研究・開発が行なわれている。

高い直鎖選択性を示すホスフィン配位子としては二座ホスフィン配位子が効果的であることが近年明らかになってきた。二座ホスフィン配位子が金属に配位したときの P-M-P のなす角である bite angle が 120° 付近の錯体では、その直鎖選択性が飛躍的に向上すると報告されている¹。これに基づき、120° 程度の bite angle を示す二座ホスフィン配位子が開発されており、これらはいずれも高い直鎖選択性を示している²。

一方、この bite angle の概念とは別に、包接化合物として知られるカリックスアレーンを骨格として立体的に制御された空孔を構築し、その空孔を反応場として利用することにより高い選択性を実現した例もある。カリックスアレーンはその構造的特徴や化学修飾がし易いなどの配位子開発上の利点を有していることから、立体的に制御されたさまざまな二座カリックスホスフィンが合成されている^{3,4}。中でもカリックス[4]アレーンの narrow rim の distal 位にホスフィノ基あるいはホスファイト基を導入し、残ったもう一方の distal 位に高い置換基を導入したカリックスホスフィン配位子は、Rh 錯体としてヒドロホルミル化反応に用いられ、非常に高い直鎖選択性を実

現している^{4c}。この錯体は中心金属周囲の空間に高い置換基を配置してオレフィンの挿入方向を制御することにより、高い直鎖選択性を実現しているものと考えられる。一方で、wide rim 側にリンを導入したカリックスホスフィン⁵の報告例はそれほど多くはない。Harvey らはカリックス[4]アレーンの wide rim の distal 位または proximal 位にホスフィノ基(-PR₂, R = Ph, *i*-Pr, Me)を導入したカリックスホスフィンを合成した^{5d}。これらの配位子と Rh は 1:1 の単核錯体を形成せず、2つのカリックスホスフィンが2つの Rh を上下から挟み込んだ二核錯体を形成することが知られている。これらの錯体はヒドロホルミル化反応において、高い触媒活性を示すものの、十分な直鎖選択性は得られていない。

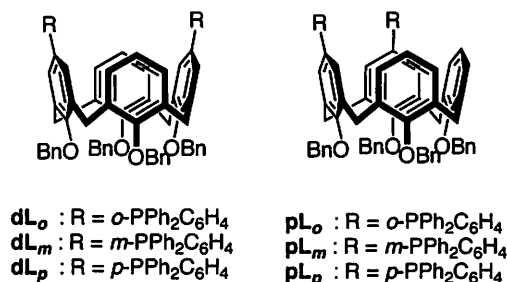


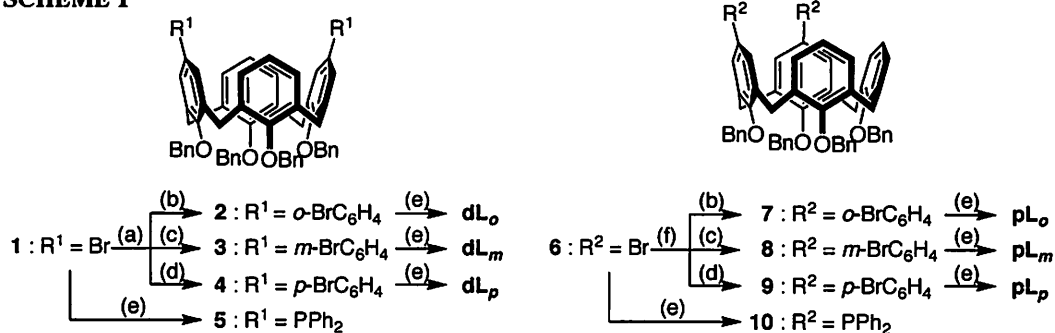
FIGURE 1. Novel Calixphosphine Ligands

本研究では、比較的簡単な構造で高い直鎖選択性を示す配位子の開発を目的とし、wide rim 置換型の新規カリックスホスフィン配位子(FIGURE 1)をデザインし、その合成および Rh 金属錯体のヒドロホルミル化反応における触媒活性や選択性を評価・検討した。

2. 実験

2.1 カリックスホスフィン配位子の合成

カリックスホスフィンの合成経路を SCHEME 1 に示した。dL_o, dL_m, dL_p は既知化合物 1⁶ から、pL_o, pL_m, pL_p は既知化合物 6⁷ からそれぞれ Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応、続いてリチオ化体のクロロジフェニルホスフィンへの求核置換反応を経て合成した。また、5 および 10 はそれぞれ 1 と 6 のリチオ化体のクロロジフェニルホスフィンへの求核置換反応により合成

SCHEME 1^a

^a Reagents and conditions: (a) 1) *n*-BuLi, B(OMe)₃, THF, -78 °C; (b) 1,2-Dibromobenzene, Pd(PPh₃)₄, 2M Na₂CO₃, reflux; (c) 1,3-Dibromobenzene, Pd(PPh₃)₄, Benzene, 2M Na₂CO₃, reflux; (d) 1,4-Dibromobenzene, Pd(PPh₃)₄, Benzene, 2M Na₂CO₃, reflux; (e) *n*-BuLi, PPh₂Cl, THF, -78 °C; (f) 1) *tert*-BuLi, THF, -78 °C; 2) B(OMe)₃, -78 °C.

した。

5: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37–7.20 (m, 32H), 7.16 (d, *J* = 6.84 Hz, 4H), 7.07 (t, *J* = 7.55 Hz, 4H), 6.94 (d, *J* = 7.82 Hz, 4H), 6.29 (t, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.04 (d, *J* = 7.59 Hz, 4H), 5.16 (s, 4H), 4.64 (s, 4H), 4.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 2.86 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -6.29.

dL_{*o*}: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.37–7.18 (m, 42H), 7.06–7.02 (m, 4H), 6.94–6.89 (m, 6H), 6.14 (t, *J* = 7.56 Hz, 2H), 5.88 (d, *J* = 7.56 Hz, 4H), 5.08 (s, 4H), 4.67 (s, 4H), 4.13 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 2.81 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -12.00; Anal. Calcd for C₉₂H₇₄O₄P₂•0.1CHCl₃ (Fw 1305.2•0.1CHCl₃): C, 83.96; H, 5.67. Found: C, 83.90; H, 5.61.

dL_{*m*}: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.63–7.60 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 30H), 7.24–7.19 (m, 10H), 7.12–7.01 (m, 10H), 6.36–6.33 (m, 2H), 6.23 (d, *J* = 7.54 Hz, 4H), 5.10 (s, 4H), 4.78 (s, 4H), 4.21 (d, *J* = 13.4 Hz, 4H), 2.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 4H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -4.61.

dL_{*p*}: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, *J* = 7.05 Hz, 4H), 7.40–7.33 (m, 34H), 7.23–7.20 (m, 10H), 7.07 (t, *J* = 7.64 Hz, 4H), 6.27–6.23 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 7.56 Hz, 4H), 5.18 (s, 4H), 4.73 (s, 4H), 4.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 2.99 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -5.79; Anal. Calcd for C₉₂H₇₄O₄P₂•0.1CHCl₃ (Fw 1305.2•0.1CHCl₃): C, 83.96; H, 5.67. Found: C, 84.03; H, 5.67.

10: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.31–7.20 (m, 32H), 7.10–6.99 (m, 8H), 6.69–6.67 (m, 2H), 6.59–6.55 (m, 4H), 6.50–6.44 (m, 4H), 4.98–4.90 (m, 8H), 4.25 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 13.5 Hz,

1H), 2.83 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -5.39; Anal. Calcd for C₈₀H₆₆O₄P₂ (Fw 1153.33): C, 83.31; H, 5.77. Found: C, 83.09; H, 5.58.

pL_{*o*}: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.32–7.15 (m, 44H), 7.06–7.03 (m, 2H), 6.97–6.93 (m, 2H), 6.45–6.40 (m, 6H), 6.31–6.29 (m, 4H), 4.93 (s, 4H), 4.89 (s, 4H), 4.16 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.65 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -13.17; Anal. Calcd for C₉₂H₇₄O₄P₂•0.1CHCl₃ (Fw 1305.52•0.1CHCl₃): C, 83.96; H, 5.67. Found: C, 83.95; H, 5.51.

pL_{*m*}: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.38–7.09 (m, 48H), 6.70–6.69 (m, 4H), 6.43 (d, *J* = 7.58 Hz, 4H), 6.28 (t, *J* = 7.46 Hz, 2H), 4.93 (s, 4H), 4.92 (s, 4H), 4.21 (d, *J* = 13.5 Hz, 4H), 2.95 (d, *J* = 13.7 Hz, 4H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -4.59; Anal. Calcd for C₉₂H₇₄O₄P₂ (Fw 1305.52): C, 84.64; H, 5.71. Found: C, 84.49; H, 5.55.

pL_{*p*}: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.35–7.19 (m, 48H), 6.82–6.79 (m, 4H), 6.49 (d, *J* = 7.38 Hz, 4H), 6.33 (t, *J* = 7.48 Hz, 2H), 4.97–4.94 (m, 8H), 4.24 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.02–2.95 (m, 4H); ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz) δ -5.77; Anal. Calcd for C₉₂H₇₄O₄P₂•0.1CHCl₃ (Fw 1305.2•0.1CHCl₃): C, 83.96; H, 5.67. Found: C, 83.96; H, 5.60.

2.2 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アルゴン雰囲気下, [Rh(acac)(CO)₂] (8.14 × 10⁻³ mmol)とカリックスホスフィン配位子(3.26 × 10⁻² mmol)を秤取り, 脱気したトルエン5 mLを加えて溶解し, 室温で30分攪拌した。これに基質として1-

オクテン (4.0 mmol), 内部標準物質としてデカン (0.40 mmol)を加えて反応を行なった。反応条件は 1-オクテン/P/Rh = 500/8/1 で CO/H₂ (1/1) 10 atm, 80 °C, 攪拌速度 800 rpm で 12 時間反応を行なった。

3. 結果および考察

3.1. カリックスホスフィン配位子の合成

wide rim の distal 位にジフェニルホスフィノフェニル基を導入した **dL_o**, **dL_m**, **dL_p** の合成において, **dL_m** と **dL_p** の前駆体である **3** および **4** はベンゼンを溶媒として還流温度で反応を行い, それぞれ収率 64% と 74% で得られた。しかし, 同様の条件で **dL_o** の前駆体である **2** の合成を行なったところ 24% と低い収率となった。そこで, 反応温度を上げる目的で溶媒をトルエンに変えてその還流温度で反応を行なった。その結果, 収率の向上が見られ, 目的物 **2** を収率 50% で得ることができた。このようにして得られた **2**, **3** および **4** をリチオ化し, そのリチオ化体のクロロジフェニルホスフィンへの求核置換反応により, 目的とするカリックスホスフィン **dL_o**, **dL_m**, **dL_p** をそれぞれ収率 62%, 60%, 55% で得た。**dL_m**, **dL_p** の ³¹P NMR スペクトルにおいてはそれぞれ -4.61 ppm, -5.79 ppm に単重線のシグナルを確認した。これに対して **dL_o** は -12.00 ppm のより高磁場側にシグナルが見られた。これはリン原子が 2 つのフェニル基とカリックスアレーンのフェノール環によって囲まれた環境となっており, その遮蔽効果によるものと考えられる。

wide rim の proximal 位に *p*-プロモフェニル基を導入する **9** の合成において, **6** を *n*-BuLi およびトリメトキシボランを用いてボロン酸誘導体に変換後, 1,4-ジプロモベンゼンとの Suzuki-Miyaura クロスカップリング反応を行なった。その結果, 得られた化合物の ¹H NMR スペクトルには, メチレン架橋に帰属されるシグナルが 4 組の二重線で現れた。これは 4 つのメチレン架橋が全て異なる環境下にあることを示しており, 得られた化合物は wide rim の proximal 位に *p*-プロモフェニル基と Br が置換されたカリックス[4]アレーン誘導体であることが分かった。これは 2 つの Br の距離が近いこと, 両方の Br 原子が

リチオ化されたジカチオンが生成しにくく, 結果としてモノリチオ化で止まってしまったためと考えられる。そこで, より強いリチオ化剤の *tert*-BuLi を用いて反応を行なったところ, 収率 59% で目的物 **9** を得ることができた。同様の条件で **7** および **8** をそれぞれ収率 57%, 82% で得た。このようにして得られた中間体 **7**, **8** および **9** をリチオ化し, そのリチオ化体のクロロジフェニルホスフィンへの求核置換反応により **pL_o**, **pL_m**, **pL_p** をそれぞれ収率 50%, 61%, 62% で得た。

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

Entry	Ligand	Conversion [%] ^b	Yield [%] ^{b,c}	<i>l/b</i> ^d
1	PPh₃	100	>99	2.97
2	dL_o	100	88	1.76
3	dL_m	100	95	3.60
4	dL_p	100	87	11.9
5	5	100	94	5.34
6	pL_o	100	90	2.00
7	pL_m	100	96	5.32
8	pL_p	100	93	3.28
9	10	100	95	3.08

^a Reaction conditions : substrate (4.0 mmol), [Rh(acac)(CO)₂] (8.14 × 10⁻³), substrate/P/Rh = 500/8/1, toluene (5 mL), decane (0.41 mmol), 10 atm (CO/H₂ = 1/1), 80 °C, *t* = 12h, stirring speed 800 rpm. ^b Determined by GC analysis. ^c Yield of aldehydes. ^d Ratio (linear/Branched) includes all branched aldehydes.

3.2. 均一系ヒドロホルミル化反応

ヒドロホルミル化反応の結果を TABLE 1 に示した。いずれの配位子においてもこれまでに報告されている wide rim 置換型カリックスホスフィン配位子と同様に非常に高い活性を示した。一方, **dL_o**, **dL_m**, **pL_o**, **pL_m**, **pL_p** の *l/b* 比が単座ホスフィンであるトリフェニルホスフィンの *l/b* 比と比較して, それほど大きな違いは見られず, 直鎖選択性は向上しなかった。これに対して **dL_p** の *l/b* 比は 11.9 で良好な直鎖選択性を示した。

これらの配位子のロジウム錯体としては, 単座配位子として配位した錯体, 配位子とロジウムが交互に結合したオリゴマー状の錯体, さらに二座配位子として配位したキレート錯体などさまざまな構造が考えられる。そこで, **dL_p** の二座配位子としての効果を調べるために, **dL_p** の一つのジフェニルホスフィノ基を水素で置換した構造の単座ホスフィン **11** を合成し, これをヒドロホ

ルミル化反応に用いた(TABLE 2)。その結果, **11** は単座ホスフィンであるトリフェニルホスフィンと同じ *l/b* 比となった。これらの配位子のロジウム錯体の構造は明らかではないため、直鎖選択性の向上の理由について明確にすることはできない。しかし、これらの結果から現在考えられる理由の一つとして、この **dL_p** 配位子の場合、ロジウムと 1:1 で結合したキレート錯体の割合が大きいため、結果として比較的大きな bite angle を持った錯体が形成され、その触媒作用により生成物が得られている可能性が挙げられる。

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

Entry	Ligand	Conversion [%] ^b	Yield [%] ^{b,c}	<i>l/b</i> ^d
1	PPh₃	100	>99	2.97
2	11	100	97	2.81
3	dL_p	100	87	11.9

^a Reaction conditions : substrate (4.0 mmol), [Rh(acac)(CO)₂] (8.14×10^{-3}), substrate/P/Rh = 500/8/1, toluene (5 mL), decane (0.41 mmol), 10 atm (CO/H₂ = 1/1), 80 °C, *t* = 12h, stirring speed 800 rpm. ^b Determined by GC analysis. ^c Yield of aldehydes. ^d Ratio (linear/Branched) includes all branched aldehydes.

今回我々が合成した wide rim 置換型カリックスホスフィン は 11.9 という比較的良好な直鎖選択性を示した。これは、これまでに報告された同タイプのカリックスホスフィンの中で最も高い直鎖選択性を示す結果となった。今後、さらに分子構造を検討し、より高い選択性を示す配位子の開発が期待される。また、ここで合成された新規カリックスホスフィン配位子をスルホン化して水溶性とし、そのロジウム錯体を用いて長鎖オレフィンの水相-有機相二相系ヒドロホルミル化反応を行い、このデザインの配位子からなる金属錯体が超分子触媒として機能できるかどうかを明らかにする計画である。

4. 参考文献

- 1) C. P. Casey, G. T. Whiteker, "The natural bite angle of chelating diphosphines," *Isr. J. Chem.* **1990**, *30*, 299–304.
- 2) (a) L. A. van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, "Origin of the Bite Angle Effect on Rhodium Diphosphine Catalyzed Hydroformylation," *Organometallics*

2000, *19*, 872–883. (b) D. Rivillo, H. Gulyas, J. Benet-Buchholz, E. C. Escudero-Adán, Z. Freixa, P. W. N. M. van Leeuwen, "Catalysis by design: wide-bite-angle diphosphines by assembly of ditopic ligands for selective rhodium-catalyzed hydroformylation," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7247–7250.

- 3) C. Jeunesse, D. Armspach, D. Matt, "Playing with podands based on cone-shaped cavities. How can a cavity influence the properties of an appended metal centre?" *Chem. Comm.* **2005**, 5603–5614.
- 4) (a) R. Paciello, L. Siggel, M. Röper, "Chelated bisphosphites with a calix[4]arene backbone: new ligands for rhodium-catalyzed low-pressure hydroformylation with controlled regioselectivity," *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1920–1923. (b) S. Steyer, C. Jeunesse, J. Harrowfield, D. Matt, "Bis-phosphites and bis-phosphinites based on distally-functionalised calix[4]arenes: coordination chemistry and use in rhodium-catalysed, low-pressure olefin hydroformylation," *Dalton Trans.* **2005**, 1301–1309. (c) D. Sémeril, C. Jeunesse, D. Matt, L. Toupet, "Regioselectivity with hemispherical chelators: increasing the catalytic efficiency of complexes of diphosphanes with large bite angles," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5810–5841. (d) D. Sémeril, D. Matt, L. Toupet, "Highly regioselective hydroformylation with hemispherical chelators," *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7144–7155.
- 5) (a) C. Wieser-Jeunesse, D. Matt, A. D. Cian, "Directed positioning of organometallic fragments inside a calix[4]arene cavity," *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2861–2864. (b) I. A. Bagatin, D. Matt, H. Thönnessen, P. G. Jones, "Calix[4]arene ligands with phosphorus-containing groups tethered at the upper rim," *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1585–1591. (c) X. Fang, B. L. Scott, J. G. Watkin, C. A. G. Carter, G. J. Kubas, "Metal complexes based on an upper-rim calix[4]arene phosphine ligand," *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *317*, 276–281. (d) F. Plourde, K. Gilbert, J. Gagnon, P. D. Harvey, "Syntheses and characterization of upper rim 1,2- and 1,3-diphosphinated calix[4]arenes and their corresponding 1,5-cyclooctadienylrhodium(I) complexes: comparison of the catalytic hydroformylation properties of terminal alkenes," *Organometallics* **2003**, *22*, 2862–2875.
- 6) S. Shimizu, S. Shirakawa, Y. Sasaki, C. Hirai, "Novel water-soluble calix[4]arene ligands with phosphane-containing groups for dual functional metal-complex catalysts: the biphasic hydroformylation of water-insoluble olefins," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1256–1259.
- 7) S. Shirakawa, Y. Tanaka, T. Kobari, S. Shimizu, "Synthesis and optical resolution of an inherently chiral calix[4]arene amino acid," *New J. Chem.* **2008**, *11*, 1835–1838.