

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20550033

研究課題名（和文）イオン液体固定型トリフェニルホスフィンの開発と有機合成化学的展開

研究課題名（英文）Novel Preparation of Ion-supported Triphenylphosphines and Their Synthetic Utility

研究代表者

東郷 秀雄 (TOGO HIDEO)

千葉大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：60217461

研究成果の概要（和文）：2種の安定なイオン固定型トリフェニルホスフィンである臭化[4-(トリメチルアンモニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(A)及び臭化[4-(N-メチルピロリジニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(B)の開発に成功し、四臭化炭素によるアルコールの臭素化反応、カルボン酸のエステル化反応(光延反応)、Wittig反応などの化学量論反応、及びパラジウム触媒配位子として Mizoroki-Heck 反応や Sonogashira 反応において、これら2種のイオン固定型トリフェニルホスフィンの有機合成化学的利用を検討した結果、目的物を高収率で得るとともに、生成物の単離精製が飛躍的に簡易化し、さらにイオン固定型トリフェニルホスフィンの定量的回収と再利用、再生再利用を確立した。

研究成果の概要（英文）：Novel ion-supported  $\text{Ph}_3\text{P}$  compounds, 4-(diphenylphosphino)-benzyltrimethylammonium bromide (A) and N-methyl-N-[4-(diphenylphosphino)-benzyl]pyrrolidinium bromide (B), were prepared, and they were used for the esterification of carboxylic acid with the Mitsunobu reaction, and the Wittig reaction as a stoichiometric reagent, and the Mizoroki-Heck reaction and the Sonogashira reaction for ligand with Pd. The advantages of using these ion-supported  $\text{Ph}_3\text{P}$  A and B are the simple isolation of the products by ether extraction due to their poor solubility in ether, and the easy recovery of the co-product, ion-supported  $\text{Ph}_3\text{PO}$ , by filtration in high yields (>90%), which could be regenerated and reused for the same reactions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：トリフェニルホスフィン、Mitsunobu 反応、Appel 反応、Mizoroki-Heck 反応、Sonogashira 反応、Wittig 反応、再生再利用、イオン固定

## 1. 研究開始当初の背景

21世紀の化学は、人類の生活や医薬の向上ばかりでなく、環境の保全という重要な問題の解決にも社会的責務を果たして行かなくて

はなりません。先に私どもは環境調和型有機合成反応開発の一環として、触媒機能を有するイオン液体固定型ヨードベンゼンを開発し、ケトンからチアゾールへのワン・ポット合成

反応における再利用型触媒として機能することを見出しました。本研究ではトリフェニルホスフィンが有機合成試剤の中で最も頻繁に利用されている試剤の一つであることに着目し、再利用あるいは再生再利用型トリフェニルホスフィンの開発を計画するに至りました。つまり、トリフェニルホスフィンには Mitsunobu 反応、Baylis-Hillman 反応、アルコールのハロゲン化反応、スルフィド化反応、セレニド化反応、更には Heck 反応、Suzuki-Miyaura 反応、Sonogashira 反応、Stille 反応など Pd 触媒反応における配位子など、種々の有機合成反応で頻繁に活用されており、極めて重要な試剤であります。一方、イオン液体(IL)は有機塩であり、液体でも蒸気圧がなく、引火性や可燃性もなく、高い熱安定性及びイオン伝導性をもち、エーテルなどの有機溶媒に溶解難いため、極めて理想的な再利用型反応場あるいは機能材料として近年大きな注目がなされています。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、トリフェニルホスフィンの優れた化学的変換機能とイオン液体の機能を連結させたイオン液体固定型トリフェニルホスフィンである臭化[4-(トリメチルアンモニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(A)及び臭化[4-(N-メチルピロリジニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(B)を開発し、高極性反応場を兼ねた再利用型試剤あるいは触媒として、種々の有機合成に活用することにあります。

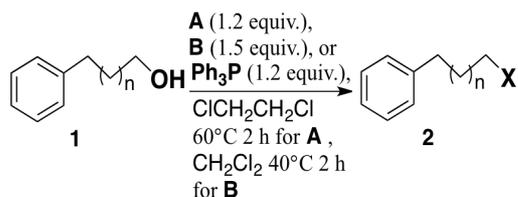
## 3. 研究の方法

トリフェニルホスフィン側鎖を有するイオン固定型トリフェニルホスフィンである臭化[4-(トリメチルアンモニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(A)及び臭化[4-(N-メチルピロリジニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(B)を合成開発し、四塩化炭素、四臭化炭素、及びヨウ素の存在下で、種々のアルコールの塩素化、臭素化、ヨウ素化反応及びエーテル抽出法による生成物単離を検討するとともに、生じた酸化物であるイオン固定型トリフェニルホスフィンオキシド(5 価のリン原子)のイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)(3 価のリン原子)への還元、及び同様の反応における再生再利用を精査した。また、イオンイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)と DEAD( $C_2H_5O_2C-N=N-CO_2C_2H_5$ )を用いた Mitsunobu 反応及びエーテル抽出法による生成物単離を検討するとともに、生じた酸化物であるイオン固定型トリフェニルホスフィンオキシドのイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)への還元、及び同様の反応における再生再利用を精査した。また、

イオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)を用いた Wittig 反応及びエーテル抽出法による生成物単離を検討するとともに、生じた酸化物であるイオン固定型トリフェニルホスフィンオキシドのイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)への還元、及び同様の反応における再利用を精査した。次に、イオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)を触媒として用いた Baylis-Hillman 反応を検討し、反応及びエーテル抽出法による生成物単離を検討するとともに、生成物を分離した残さのイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)を、同様の Baylis-Hillman 反応への再利用を精査した。さらに、イオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)を Pd 触媒の配位子として用いた Mizoroki-Heck 反応や Sonogashira 反応等を検討し、触媒配位子としてのイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)の機能を評価するとともに、エーテル抽出法による生成物単離と回収されたイオン液体層の再利用を精査し、イオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)の Pd 錯体としての再利用性を明らかにした。

## 4. 研究成果

初年度に 2 種の安定なイオン固定型トリフェニルホスフィンである臭化[4-(トリメチルアンモニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(A)及び臭化[4-(N-メチルピロリジニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(B)の開発に成功し、種々のスペクトル解析からその構造を確定した。これらを用いて次年度は四臭化炭素によるアルコールの臭素化反応、ヨウ素—イミダゾールによるヨウ素化反応(Table 1)、カルボン酸のエステル化反応(光延反応)(Table 2)などの化学量論反応を検討した結果、対応するハロゲン化アルキルやエステルを高収率で得るとともに、反応物からの抽出のみの操作で目的物が高純度で得られることが分かった。また、残さからイオン固定型トリフェニルホスフィンオキシドが定量的に回収され、ジメチル硫酸による O-メチル化、続く  $LiAlH_4$  による還元反応により、臭化[4-(トリメチルアンモニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(A)及び臭化[4-(N-メチルピロリジニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(B)に再生でき、同様のハロゲン化反応やエステル化反応に再利用できることが分かった。さらに、これら 2 種のイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)とハロゲン化アルキルから、ホスホニウム塩(A1~A3)及び(B1~B3)に誘導し、塩基とアルデヒドを用いた Wittig 反応を検討した(Scheme 1)。その結果、これら 2 種のイオン固定型トリフェニルホスフィン(A)及び(B)はアルデヒドから対応するアルケンを高収率で生じ、しかも生成物であるアルケンの単離精製が飛躍的に容易となったばかりでなく、副生す

**Table 1.** Halogenation of Alcohols with **A** and **B**

For bromination:  $\text{CBr}_4$  (1.1 equiv.) with  $\text{Ph}_3\text{P}$ , **A** or **B**  
 For iodination:  $\text{I}_2$  (1.5 equiv.), imidazole (1.5 equiv.),  $\text{KI}$  (5 equiv.)

<b>A</b>	Yields of <b>2</b> / %		
	n = 0	n = 1	n = 2
X = Br	86 <sup>a)</sup>	95 <sup>a)</sup> , 88 <sup>a,c)</sup> , 76 <sup>a,d)</sup>	91 <sup>a)</sup>
X = I	85 <sup>b)</sup>	80 <sup>b)</sup>	80 <sup>b)</sup>

<b>B</b>	Yields of <b>2</b> / %		
	n = 0	n = 1	n = 2
X = Br	89 <sup>a)</sup>	95 <sup>a)</sup> , 93 <sup>a,c)</sup> , 87 <sup>a,d)</sup>	97 <sup>a)</sup>
X = I	83 <sup>b)</sup>	85 <sup>b)</sup>	83 <sup>b)</sup>

$\text{Ph}_3\text{P}$	Yields of <b>2</b> / %		
	n = 0	n = 1	n = 2
X = Br	72 <sup>e)</sup>	68 <sup>e)</sup>	53 <sup>e)</sup>

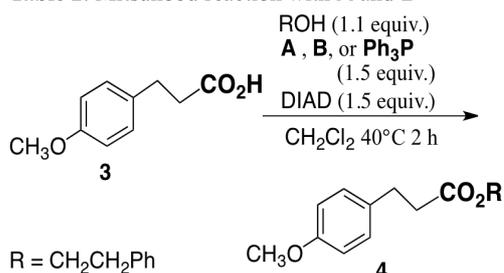
<sup>a)</sup> Yield of purified **2**. Purity of the product **2** after removal of ether from the extracts was 70%~75%.

<sup>b)</sup> Yield of purified **2**. Purity of the product **2** after removal of ether from the extracts was 85%~93%.

<sup>c)</sup> Yield of purified **2** with the first regenerated **A** or **B**.

<sup>d)</sup> Yield of purified **2** with the second regenerated **A** or **B**.

<sup>e)</sup> Yield of purified **2**. Purity of the product **2** after removal of ether from the extracts was 14%~43%.  $\text{Ph}_3\text{PO}$  was recovered in 42~44% yield.

**Table 2.** Mitsunobu reaction with **A** and **B**

	Yields of <b>4</b> / %			
	Reuse	0	1	2
<b>A</b>	84 <sup>a)</sup>	79 <sup>a,b)</sup>	70 <sup>a,c)</sup>	
<b>B</b>	87 <sup>a)</sup>	80 <sup>a,b)</sup>	77 <sup>a,c)</sup>	
$\text{Ph}_3\text{P}$	87 <sup>d)</sup>	-	-	

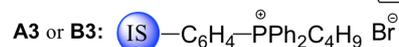
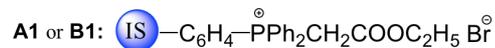
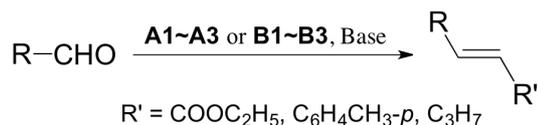
<sup>a)</sup> Yield of purified **4**. Purity of the product **4** after removal of ether from the extracts was >90%.

<sup>b)</sup> Yield of purified **4** with the first regenerated **A** or **B**.

<sup>c)</sup> Yield of purified **4** with the second regenerated **A** or **B**.

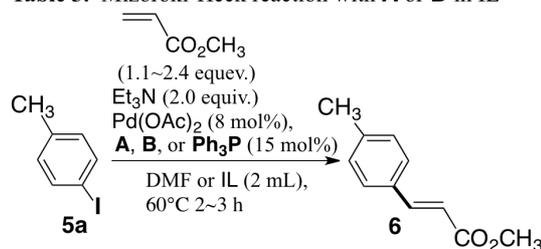
<sup>d)</sup> Yield of purified **4**.  $\text{Ph}_3\text{PO}$  was recovered in 30% yield.

るイオン固定型トリフェニルホスフィンオ

**Scheme 1.**

キンドはイオン固定型トリフェニルホスフィン(**A**)及び(**B**)へ再生し、同様の Wittig 反応に再利用できることが分かった。

最終年度はイオン液体固定型トリフェニルホスフィンである臭化[4-(トリメチルアンモニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(**A**)及び臭化[4-(N-メチルピロリジニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(**B**)を Pd 触媒反応の配位子として Mizoroki-Heck 反応 (Table 3) や Sonogashira 反

**Table 3.** Mizoroki-Heck reaction with **A** or **B** in IL

		Yields of <b>6</b> / %					
		DMF or IL	Reuse	0	1 <sup>c)</sup>	2 <sup>c)</sup>	3 <sup>c)</sup>
DMF	<b>A</b>			99 <sup>a)</sup>			
	<b>B</b>			94 <sup>a)</sup>			
[bmim]PF <sub>6</sub>	<b>A</b>		90 <sup>b)</sup>	91 <sup>b)</sup>	76 <sup>b)</sup>	63	
	<b>B</b>		95 <sup>b)</sup>	83 <sup>b)</sup>	81 <sup>b)</sup>	48	
[emim]OTs	<b>A</b>		92 <sup>b)</sup>	88 <sup>b)</sup>	89 <sup>b)</sup>	85 <sup>b)</sup>	
	<b>B</b>		93 <sup>b)</sup>	76 <sup>b)</sup>	60 <sup>b)</sup>	55	
[bmpy]NTf <sub>2</sub>	<b>A</b>		95 <sup>b)</sup>	96 <sup>b)</sup>	90 <sup>b)</sup>	63	
	<b>B</b>		96 <sup>b)</sup>	96 <sup>b)</sup>	95 <sup>b)</sup>	62	
	$\text{Ph}_3\text{P}$		97 <sup>d)</sup>	63 <sup>d)</sup>	58 <sup>d)</sup>	33 <sup>d)</sup>	

<sup>a)</sup> Yield of purified **6**. Purity of the product **6** after removal of DMF and ether from the extracts was ~99%.

<sup>b)</sup> Yield of purified **6**. Purity of the product **6** after removal of ether from the extracts was 86%~99%.

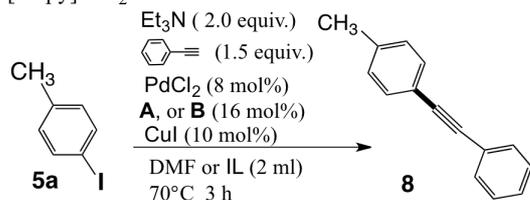
<sup>c)</sup> Only iodotoluene, methyl acrylate, and  $\text{Et}_3\text{N}$  were added.

<sup>d)</sup> Yield of purified **6**. Each ether extract contains 2~3 % of  $\text{Ph}_3\text{P}$ .

応 (Table 4) に適用した。反応を [bmim]PF<sub>6</sub> や [bmpy]NTf<sub>2</sub> のような代表的イオン液体中で行うことにより、反応後、置換アルケンや置換アルキン生成物をエーテル抽出により高純度で得られた。また、イオン液体層は基質を加えることにより、何度も同様の反応に利用できることが分かった。イオン固定型トリフェニルホスフィン(**A**)及び(**B**)はメチルビニルケトンと芳香族アルデヒドによる

Baylis-Hillman 反応にも、触媒として繰り返し

**Table 4.** Sonogashira reaction with **A** or **B** in [bmpy]NTf<sub>2</sub>



Entry	IL	Reuse	Yields of <b>8</b> (%)	
			<b>A</b>	<b>B</b>
1	[bmpy]NTf <sub>2</sub>	0	97 <sup>c</sup>	100 <sup>c</sup>
2		1 <sup>b</sup>	100 <sup>c</sup>	95 <sup>c</sup>
3		2 <sup>b</sup>	100 <sup>c</sup>	90 <sup>c</sup>
4		3 <sup>b</sup>	100 <sup>c</sup>	51
5		4 <sup>b</sup>	100 <sup>c</sup>	50
6		5 <sup>b</sup>	100 <sup>c</sup>	40
7 <sup>a</sup>	[bmpy]NTf <sub>2</sub>	0	75 (19) <sup>d</sup>	
8 <sup>a</sup>		1 <sup>b</sup>	73 (32) <sup>d</sup>	
9 <sup>a</sup>		2 <sup>b</sup>	52 (47) <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> Without **A**, **B**, or Ph<sub>3</sub>P.

<sup>b</sup> Only iodotoluene, phenylacetylene, and Et<sub>3</sub>N were added.

<sup>c</sup> Yield of purified **8**. Purity of the product **8** after removal of ether from the extracts was 95~85%.

<sup>d</sup> Yield of recovered iodotoluene.

返して再利用ができることも見出した。臭化[4-(トリメチルアンモニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(**A**)及び臭化[4-(N-メチルピロリジニウムメチル)フェニル](ジフェニル)ホスフィン(**B**)は特許を申請し、薬品会社からの製品化にも成功した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- 1) M. Imura, N. Shimojuh, Y. Kawano, and H. Togo, "Novel Preparation of Ion-supported Triphenylphosphines and Their Synthetic Utility", *Tetrahedron*, **66**, 3421~3426 (2010).
- 2) N. Shimojuh, Y. Imura, K. Moriyama, and H. Togo, "Wittig reaction with Ion-supported Ph<sub>3</sub>P", *Tetrahedron*, **67**, 951~957 (2011)

[学会発表] (計2件)

- 1) 伊村有未、下重直也、東郷秀雄  
 “新規イオン液体固定型トリフェニルホスフィンの開発と有機合成化学的展開”  
 日本化学会第90春季年会 2010年3月26日~3月29日、近畿大学
- 2) 伊村有未、下重直也、森山克彦、東郷秀雄

“新規イオン固定型トリフェニルホスフィンの開発と Wittig 反応への展開” 日本化学会第92春季年会 (2011年3月26日~3月29日、神奈川大学)

[図書] (計0件)  
 [産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 「新規イオン液体固定型第三級ホスフィン」

発明者: 東郷秀雄、伊村有未

権利者: 東郷秀雄、伊村有未

種類: 特許

番号: 特願 2010-11476

出願年月日: 2010年1月21日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

東郷 秀雄 (TOGO HIDEO)

千葉大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 60217461

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3) 連携研究者

( )

研究者番号: