

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655080

研究課題名(和文)フルオラスハイブリッド型イオン液体を特異的反応場とするアルコール類の高度変換

研究課題名(英文)Efficient Transformation of Alcohols in Fluorinated Ionic Liquids as Unique Reaction Media

研究代表者

三浦 雅博(Miura, Masahiro)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20183626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円、(間接経費) 930,000円

研究成果の概要(和文)：ポリフルオロアリール基を窒素原子上に有する四種類の新規イミダゾリウム塩の合成に成功し、その基礎的物性を測定した。また、これらを電子不足型N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子前駆体として利用した、遷移金属触媒反応を検討した。一方、多様なポリフルオロアリール基含有化合物の迅速合成を目指し、(ポリフルオロアリール)アレンの高選択的合成法の開発も検討した。その結果、銅触媒を用いるポリフルオロアレンとリン酸プロパルギルの位置選択的 direct カップリング反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：We succeeded in the synthesis of four novel imidazolium salts that bear polyfluoroaryl groups on the nitrogen atom of the imidazolium ring and preliminary investigated their physical properties. Additionally, we attempted to apply the above salts to some transition metal catalysis as a unique electron-deficient NHC ligand. On the other hand, to get a concise access to versatile molecules that contain the polyfluoroaryl groups, we developed a new synthetic method for preparation of (polyfluoroaryl) alkenes by copper-catalyzed regioselective direct coupling of polyfluoroarenes with propargylic phosphates.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成化学 イオン液体 アルコール 酸素酸化

1. 研究開始当初の背景

アルコール類は最も普遍的な官能基の一つである水酸基を有する化合物群であり、その多くは安価で容易に入手可能であり、またしばしば天然成分からも大量に供給される。そのため、アルコール類は合成化学における有用なビルディングブロックとして広範に利用されており、より高効率かつ選択的なアルデヒドやケトンへの官能基変換(酸化)や、それを足掛かりとする骨格伸張法等の開発が、現在なお極めて重要な研究課題となっている。

一方近年、常温常圧で融解する塩、すなわちイオン液体が有する興味深い性質(高極性、不揮発性、誘電率等)が注目を集め、有機合成化学においても従来の有機溶媒に代わる新しい反応媒体としての利用研究が盛んに行われてきた。しかし、それらの多くはイオン液体が水や特定の有機溶剤と混じらないことを利用した、触媒や反応剤の回収、再利用に重点を置いたものであり、その反応場としての特異性の活用は不十分であり未だ発展途上にあった。

2. 研究の目的

申請者はこれまでの研究過程において、空气中の分子状酸素を用いたアルコール類の酸化反応が、遷移金属触媒を用いることなくイオン液体/フルオラス溶媒混合中において特異的に進行することを見出していた [発見の経緯: *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5392]。これは、この混合媒体中においてアルコール水酸基の α 位の炭素—水素結合が、酸素によって効率的に切断されたことを示していた。そこでこの知見を基に、フルオラスハイブリッド型イオン液体の設計・合成を行い、それを特異な反応場として活用する、アルコール類の高度分子変換法の開発を目指した。すなわち、本課題では、有機合成化学におけるイオン液体反応場の真に新たな特異性を活用し、アルコール類および関連化合物の直接的かつ高度な分子変換を可能にする新しい方法論を創出することを目的とした。

3. 研究の方法

上述の研究目的を達成するため、以下の二つの方法を設定した。

(1) ベンジルアルコール類と脂肪族アルコールからの酸化的交差エステル合成

エステル合成は工業スケールでも実施されている有機工業化学における極めて基本的かつ重要な反応である。精密合成における代表的な例としては、(i) Jones 酸化によるカルボン酸への酸化、と(ii)脱水縮合剤を用いたもう一分子のアルコールとの反応が挙げら

れる。しかし、この手法は二段階を要するのみならず、多量の金属塩の副生等、解決すべき多くの問題点がある。最近パラジウムを触媒とすることにより二種のアルコールからの酸化的交差エステル生成が報告されている[M. Beller et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5139; A. Lei et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5144]。しかし、これらも高価なパラジウム触媒や特殊なホスフィン配位子を用いなければならない等、依然として改善が求められる状況にあった。

一方、申請者はイオン液体/フルオラス溶媒混合中において、アルコール水酸基の α 位の炭素—水素結合が、酸素によって効率的に切断されることを見出していた [*Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5392]。そこで、フルオラス溶媒の高い酸素溶解性とイオン液体の特異な性質(高極性、不揮発性、誘電率等)を有機的に結びつけた新規フルオラスハイブリッド型イオン液体を設計・合成し、これを反応場とした酸素による遷移金属フリーの酸化的交差エステル合成を検討する。

(2) アルコール類と不飽和化合物の直接カップリングならびに関連反応

アルコールを出発原料として炭素鎖を伸張するには、(i)クロム系酸化剤によるアルデヒド(ケトン)への酸化、つづく(ii)グリニャール反応剤等の有機金属試薬の付加がよく用いられる。しかし、これも(1)のエステル合成の際と同じく、多量の金属塩の副生等が問題となる。

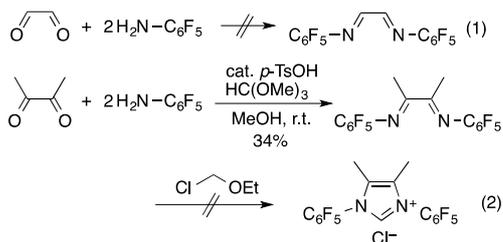
そこで、上記の(1)で合成した新規フルオラスハイブリッド型イオン液体を特異的な反応場として活用する事で、酸素によって単純アルコールから効率的にラジカル種を発生させ、これを鍵とした単純アルケンやアルキンとの直接カップリングを検討する。これにより、直接的にアルコールから炭素鎖を伸張する新反応の開発が期待できる。

4. 研究成果

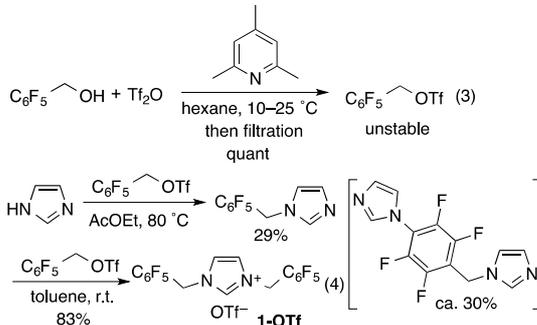
(1) 新規フルオラスハイブリッド型イオン液体の設計・合成

まず初めに、全ての研究計画の鍵となる新規フルオラスハイブリッド型イオン液体の合成を検討した。一般的なイミダゾールを母核とするイオン液体の合成に習い、二つの窒素上にペンタフルオロフェニル基を有するイミダゾリウム塩の合成を試みた。しかし、一段階目であるグリオキサールとペンタフルオロフェニルアニリンとの二重脱水縮合では、望むビスイミンを得ることはできなかった(式1)。この原因が、生成物の不安定性にあると考え、反応効率の低下が予想されるものの、生成物の熱力学的安定性が向上すると見込まれた 2,3-ブタンジオンを出発物質と

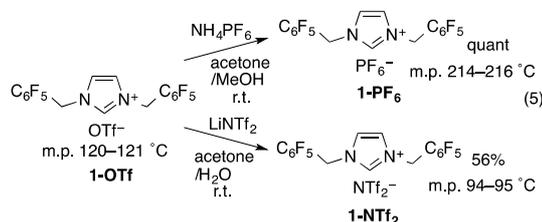
して選んだ。その結果、比較的長時間を要したものの、目的とするイミンを収率 34% で得ることができた。しかし、ペンタフルオロフェニル基による強い電子求引効果のせいか、続くクロロメチル エチル エーテルによる閉環反応が全く進行しなかった (式 2)。



そこで、イミダゾール環を形成させながらポリフルオロアリアル基を導入するのではなく、あらかじめ形成されているイミダゾール環に対し、逐次的にポリフルオロアリアル基を導入する手法をとることにした。この際、ポリフルオロアリアル基としてはペンタフルオロベンジル基を採用した。これに先立ち、まずは適切なペンタフルオロベンジル求電子剤になり得ると予測されたペンタフルオロベンジルトリフラートの調製法を探索した。その結果、対応するペンタフルオロベンジルアルコールに対し、 Tf_2O を 1,3,5-trimethylpyridine 存在下、ヘキサン中で作用させる方法が有効であることがわかった。得られるペンタフルオロベンジルトリフラートは極めて不安定なため、反応は水等でクエンチせず、ヘキサン中で生じる不溶性のピリジニウム塩を濾過で除去し、直ちに次の段階に使用する必要がある (式 3)。続いてこれをイミダゾールに対し逐次的に作用させることで、目的とする *N,N*-ビス(ペンタフルオロフェニルベンジル)イミダゾリウムトリフラート (**1-OTf**) を合成することができた。なお、一段階目ではフッ素を脱離基とする求核置換反応により、イミダゾール環が二つ取り込まれた生成物も副生した (式 4)。

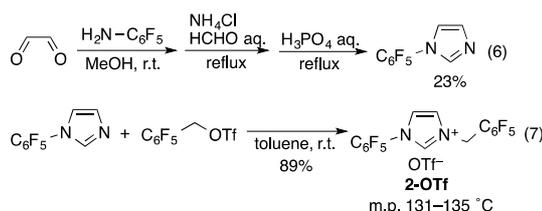


得られた **1-OTf** は常圧で融点 120–121 °C の固体であった。そこで、カウンターアニオン交換により、各種イミダゾリウム塩の合成を行った (式 5)。しかし、融点は変化するものの、 PF_6^- 、 NTf_2^- どちらをカウンターに有するイミダゾリウム塩 **1-PF₆**、**1-NTf₂** も固体であり、イオン液体としての利用は困難であった。



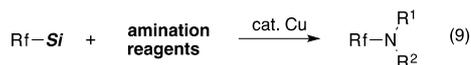
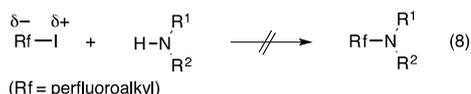
以上のように、新規なパーフルオロ置換基含有イミダゾリウム塩の合成に成功したが、期待したイオン液体の特性は得られなかった。この原因が合成した塩の高い対称性にあると考え、次に非対称型の塩の合成を検討することとした。また、当初目的としたように、イミダゾール環の窒素上の少なくとも一つには、メチレンリンカーを挟む事なく、直接フルオロアルキル基を導入することを目指した。

まず、ペンタフルオロアニリンに対し、グリオキサールを作用させ、次いで塩化アンモニウムとホルマリンを加え加熱還流した。最後にリン酸水溶液で処理することによりペンタフルオロフェニル基を窒素上に有するイミダゾールを合成した (式 6)。続いて先にも使用したペンタフルオロベンジルトリフラートをトルエン中、室温で反応させることで目的とする *N*-(ペンタフルオロフェニル)-*N*-(ペンタフルオロフェニルベンジル)イミダゾリウムトリフラート (**2-OTf**) を得た (式 7)。しかしながら予想に反し、**2-OTf** は常温常圧下で固体であり、またその融点は 131–135 °C と、対称型の **1-OTf** よりも 10 °C 程度上昇してしまう結果となった。



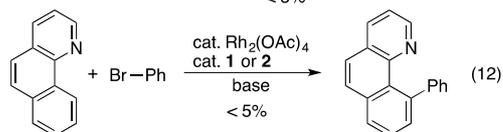
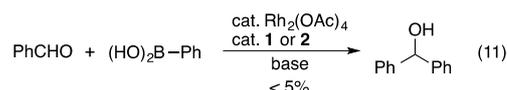
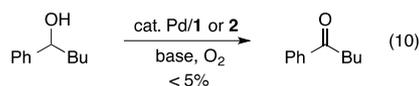
以上の結果から、フルオラス基としてポリフルオロアリアル基はイオン液体の形成に適していないことが示唆された。そこで、フルオラス基としてフルオロアルキル基を導入することとした。メチレンリンカーを挟んでフルオロアルキル基を窒素上に導入したイミダゾリウム塩はすでに合成が報告されていたため、このようなメチレンリンカーを挟まない、直接フルオロアルキル基が窒素上に置換した新規イミダゾリウム塩の合成を目指すこととした。しかし、フルオロアルキル基の高い電子求引性から、ヨウ化パーフルオロアルキルは、パーフルオロアルキル基側に負電荷が分極しており、パーフルオロアルキル求電子剤ではなく、ヨード求電子剤として振る舞うことがよく知られている。そのため、窒素求核剤と反応させてもパーフルオロアルキルを窒素上に導入することはできない (式 8)。従って、パーフルオロアルキル

ミンを効率良く合成する手法の開発に着手した。すでにパーフルオロアルキルシランを用いた新規炭素-窒素結合形成反応が銅を触媒として進行することを予備的に見出し、現在更なる効率向上を目指して検討を続けている (式 9)。



(2) 新規電子求引性 N-ヘテロサイクリックカルベン(NHC)配位子としての利用

(1)で述べたように、合成したイミダゾリウム塩 **1** および **2** は、期待したようなイオン液体の特性を示さなかった。そこで目線を変え、これらを電子求引性 NHC 配位子の前駆体として捉え、各種遷移金属触媒反応に利用する事を検討した。IMes や IPr などの一般的な NHC 配位子が有効であるとされているパラジウム触媒を用いたアルコールの空気酸化反応 (式 10) や、二核ロジウム触媒を用いたアルデヒドのアリール化 (式 11) ならびに芳香環の直接アリール化 (式 12) に対し、合成したイミダゾリウム塩 **1,2** を適用したが、特筆するような触媒活性は観察されなかった。



(3) ポリフルオロアリール基含有アレン誘導体の高選択的合成

(1)の研究を推進する過程において、ポリフルオロアリール基を含有する化合物群を提供する手法が、意外なことにさほど多くはないことに気付いた。特に、鎖状分子にポリフルオロアリール基を導入することは容易ではなかった。そこで、多様なポリフルオロアリール含有化合物の迅速合成を可能にするような、有用なビルディングブロックの開発を独自に行うこととした。多様な骨格への誘導を可能にする官能基として我々はアレンに注目した。アレンは二つの直交するπ結合に由来した非常に高い反応性を有し、付加、環化等の結合形成反応によって非常に広範な化合物への変換が可能である。

上記の点を踏まえ、ポリフルオロアレン含有アレンの新規合成法の開発に挑んだ。検討の結果、CuCl/phen 触媒と LiO-*t*-Bu 塩基

存在下、ポリフルオロアレンに対しリン酸プロパルギルを作用させると、ポリフルオロアレンの炭素-水素結合の切断を伴いながら、脱離基であるリン酸のγ位で高位置選択的に炭素-炭素結合が形成され、目的とする(ポリフルオロアリール)アレンが良好な収率で得られる事を見出した (式 13)。また、官能基耐性にも優れており、多様なポリフルオロアリール基含有アレンを高選択的に合成することができた。その一部を図 1 に示す。

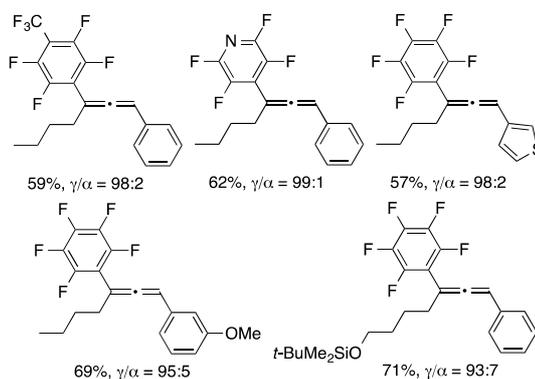
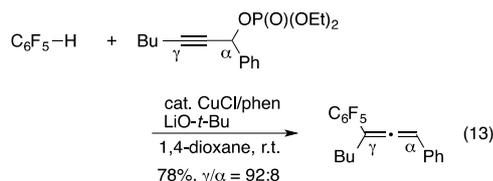
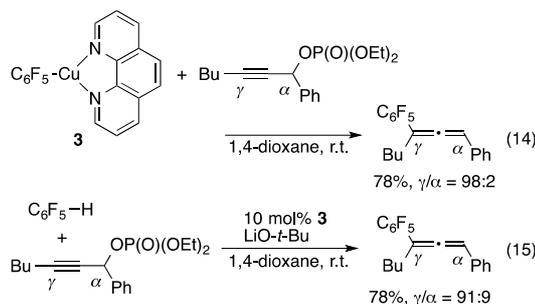


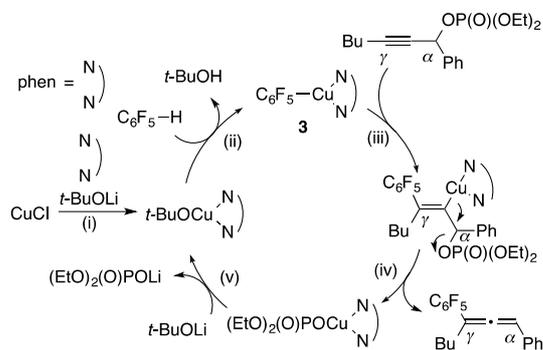
図1. 銅触媒を用いたポリフルオロアリール基含有アレンの高選択的合成

また、反応機構に関する知見を得るために、想定される中間体である銅錯体 **3** を別途合成し、量論条件ならびに触媒条件での反応性を調査した (式 14,15)。その結果、**3** が炭素-炭素結合形成段階の鍵活性種であり、また触媒サイクル内にも含まれることが示唆された。



以上の結果から、反応機構はスキーム 1 のように考えている。まず塩化銅 CuCl に対し配位子 phen と LiO-*t*-Bu 塩基が作用して、系中で(phen)CuO-*t*-Bu が生じる (step i)。次いで O-*t*-Bu 配位子の高い塩基性度によってポリフルオロアレンの水素が引き抜かれ、鍵活性種である **3** となる (step ii)。これがリン酸プロパルギルに位置選択的に付加し (step iii)、続く脱離によって目的とするアレンとリン酸銅となる (step iv)。最後に LiO-*t*-Bu 塩基と配位子交換することで(phen)CuO-*t*-Bu

が再生し (step v)、触媒サイクルが完結する。



スキーム1

大阪大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号：40273586

平野 康次 (HIRANO KOJI)
大阪大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号：70532696

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1件)

(1) 中谷彰宏、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 " A Concise Access to (Polyfluoroaryl)allenes by Cu-Catalyzed Direct Coupling with Propargyl Phosphates " Organic Letters. 査読有、14巻、(2012)、2586-2589.

〔学会発表〕(計1件)

(1) 中谷彰宏、平野康次、佐藤哲也、三浦雅博 " A Concise Access to (Polyfluoroaryl)allenes by Cu-Catalyzed Direct Coupling with Propargyl Phosphates " 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10)、2013.9.25、同志社大学(京都)

〔図書〕(計1件)

(1) 平野康次、三浦雅博 " C-H Activation of Heteroaromatics in Sustainable Catalysis: Challenges and Practices for the Pharmaceutical and Fine Chemical Industries " Eds. Peter J. Dunn, K. K. (Mimi) Hii, Michael J. Krische, and T. Williams, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2013, 233.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~miura-lab/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

三浦 雅博 (MIURA MASAHIRO)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：20183626

(3)連携研究者

佐藤 哲也 (SATO TETSUYA)