

ポリスチレン架橋ホスフィンに基づく 不均一系遷移金属触媒の開発と フロー反応システムへの応用

Development of Heterogeneous Transition-Metal Catalysis Based on
Polystyrene-Cross-Linking Phosphines and Their Applications
to Flow Reaction Systems

岩井 智弘

Tomohiro Iwai

東京大学大学院総合文化研究科 講師

Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo (Lecturer)

三浦 佳子

Yoshiko Miura

九州大学大学院工学研究院 教授

Department of Chemical Engineering, Kyushu University (Professor)

澤村 正也

Masaya Sawamura

北海道大学大学院理学研究院・WPI-ICReDD 教授

Department of Chemistry and Institute for Chemical Reaction Design and Discovery (WPI-ICReDD), Hokkaido University (Professor)

KEYWORD ▶

ポリスチレン

ホスフィン

遷移金属触媒

はじめに

01

フロー反応システムによる有機合成は、効率的な物質生産技術として注目を集めている。反応パラメーターの精密制御や自動化、オンデマンド合成、安全性、スケールアップなどの面において、バッチ法よりも多くの利点を有する。フロー法の有用性については、既に優れた総説¹⁾や成書²⁾があり、詳細はそちらを参照していただきたい。精密有機合成に有効な遷移金属触媒をフロー反応システムに適用する場合、プロセス化学の観点から、リアクター内に充填した不均一系触媒の利用が望まれる³⁾。そのため、高活性かつ高耐久性をもつ不均一系遷移金属触媒の開発の重要性はますます高まっている。

金属配位能をもつ官能基(配位子)を固相担体に導入する方法は、均一系錯体触媒を簡単に不溶化できるため、不均一系触媒の調製に広く利用されている⁴⁾。しかし、固相担体が活性サイトに対する立体障害として作用したり、固液界面では物質移動が制限されたりするため、均一系触媒よりも活性や選択性が低下することが課題である。これらは不均一系触媒における固体のネガティブな効果として位置付けられているが、一方で、均一系触媒にはない化学反応場や反応駆動力を獲得できる可能性がある。そこで筆者らは、固体の特性を触媒設計に積極的に活用することで、高難度分子変換や効率的合成プロセスを実現する高性能不均一系触媒の開発を目的とした研究を行なっている。最近では、高分子鎖の架橋によって3次元網目構造をとる高分子ゲルに着目し、そのポロジやマクロ構造を利用した触媒開発に取り組んでいる。高分子ゲルを担体とする不均一系触媒では、表面だけでなくゲル内部も反応場となるため、物質移動の制御が重要となるフロー法にも適している。

ポリスチレン架橋ホスフィンの開発

02

筆者らは、産業利用にも耐える実用的な高活性不均一系遷移金属触媒の開発を念頭に、化学的・物理的安定性に優れた汎用高分子材料であるポリスチレンと、空气中安定で取り扱い容易な汎用配位子であるトリフェニルホスフィンを構成要素としたポリスチレン架橋ホスフィンPS-TPP (*polystyrene-cross-linking triphenylphosphine*)を開発した(図1)⁵⁾。PS-TPPは、一般的なポリスチレンゲルと同様に、有機溶媒への膨潤性を示すソフトマテリアルである。

PS-TPPのリン原子は、3つのポリスチレン鎖を束ねる架橋点に位置している。膨潤した高分子ゲルの架橋点同士は近付きにくいいため、遷移金属との錯形成では、2つの以上のリン原子が金属中心に配位することができない。さらに、リン原子から伸びた3つのフェニル基がスペーサーとして働くため、高分子鎖密度の高い

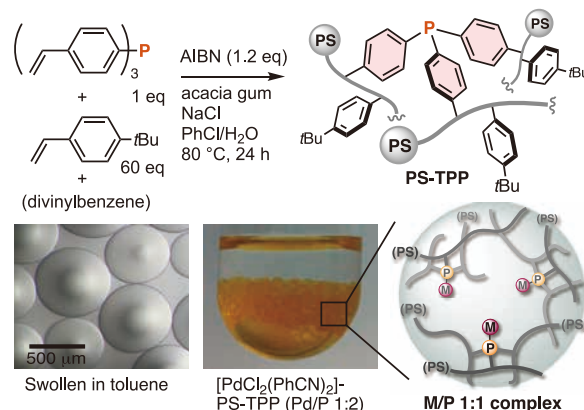
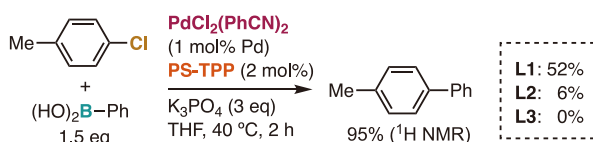


図1 ポリスチレン架橋ホスフィンPS-TPPの合成と配位挙動(PSはポリスチレンを示す)

リン原子近傍にも十分な反応空間が保持される。つまり、架橋点上に位置する孤立した触媒活性中心は、高分子鎖の立体障害を受けることなく、配位不飽和サイトの形成に有効である。その結果、リン原子がポリスチレン鎖に1点しか繋がっていない従来型のポリスチレン-ホスフィン複合体⁶⁾から調製される固定化触媒よりも、高い性能を示すことが期待される。

PS-TPPは、塩化アリールのパラジウム触媒クロスカップリングで顕著な配位子効果を示した。4-クロロトルエンとフェニルボロン酸の鈴木-宮浦カップリングでは、触媒量のパラジウム塩とPS-TPPを、リン酸三カリウム塩基存在下、THF中40°Cで加熱攪拌すると、目的生成物が高収率で得られた(図2a)。一方、類似の構造をもつポリスチレン2点架橋ホスフィンL1やポリスチレン1点固定化ホスフィンL2を配位子に用いると、収率の低下がみられた。可溶性トリフェニルホスフィン誘導体L3からは、反応は全く進行しない。つまり、ポリスチレン3点架橋が触媒の高活性化に必須である。また、塩基性条件下加熱を要するBuchwald-Hartwigアミノ化反応にもPS-TPPが適用できたことは、化学安定性の高いポリスチレン担体を用いる強みである(図2b)。

(a) Suzuki-Miyaura coupling



(b) Buchwald-Hartwig amination

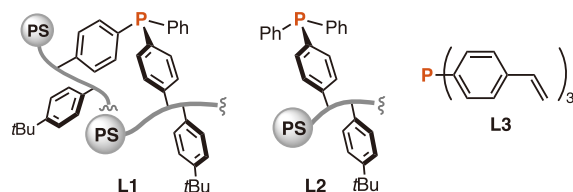
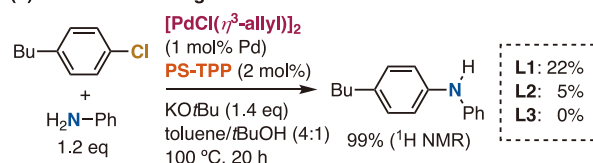


図2 PS-TPPを配位子に用いるパラジウム触媒クロスカップリング

PS-TPPIは、通常は反応不活性な炭素-水素結合の変換反応にも利用できた。筆者らは以前に、剛直なかご型ホスフィンシリカゲル表面に直接担持したSilica-SMAP⁷⁾やSilica-TRIP⁸⁾を開発し、配位性官能基を利用したイリジウムまたはロジウム触媒による脂肪族炭素-水素結合ホウ素化反応を報告している。反応の進行には単座ホスフィン配位子が金属中心に1つだけ付くことが重要であり、PS-TPPも有効な配位子として作用した(図3)。本反応でも配位子性能に対する高分子効果は顕著であり、均一系トリフェニルホスフィンでは反応が全く進行しない。

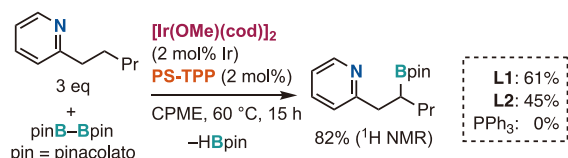
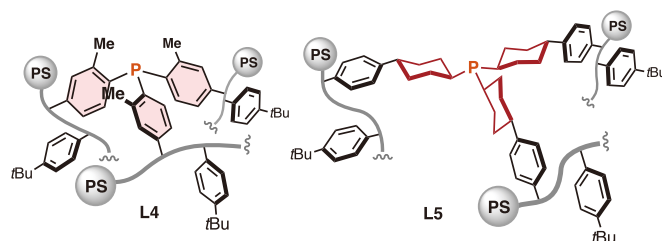
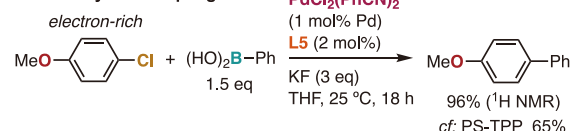


図3 PS-TPPを配位子に用いるイリジウム触媒脂肪族炭素-水素結合ホウ素化

本触媒設計法の利点は、合成や構造修飾が容易で、拡張性が高いことにある。嵩高いトリス(o-トリル)ホスフィン(L4)や、電子供与能の高いトリシクロヘキシルホスフィン(L5)骨格をもつポリスチレン架橋ホスフィンが、PS-TPPと同様に金属中心への配位数を制御でき、パラジウム触媒クロスカップリングで顕著な配位子効果を示した(図4)^{9,10)}。特に、L5は電子的に不活性化された塩化アリールの反応に有効で、PS-TPPよりも高収率でカップリング生成物を与えた。炭素-塩素結合の酸化的付加に有利な、電子豊富なパラジウム中心を与えるためである。



Suzuki-Miyaura coupling



Buchwald-Hartwig amination

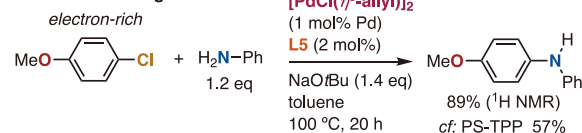


図4 ポリスチレン架橋トリス(o-トリル)ホスフィンL4およびトリシクロヘキシルホスフィンL5とそれを配位子に用いたパラジウム触媒クロスカップリング

ポリスチレン架橋ビスホスフィンの開発

03

PS-TPPで得た知見をもとに、キレートビスホスフィンをもつ4点架橋剤とするポリスチレンゲルPS-DPPBz (polystyrene-cross-linking 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene)をデザインした(図5)¹¹⁾。ビスホスフィンを用いる金属触媒で起こりうる、ビスキレート化や多核錯体の形成、不均化などのビスホスフィンが2分子関与する反応を抑制する狙いである。PS-DPPBzは、安価で豊富に存在する第一系列遷移金属を触媒とする反応で顕著な配位子効果を示した。本稿ではニッケル触媒に焦点を当て、代表的な反応を紹介する。

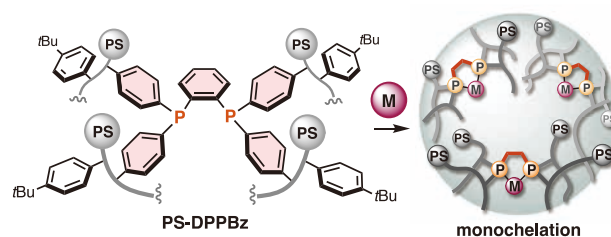


図5 ポリスチレン架橋ビスホスフィンPS-DPPBzと配位挙動

ニッケル触媒を用いた第1級アルキルアミンによる塩化アリールのアミノ化反応がHartwigらによって報告され、ビスホスフィンのモノキレート配位の重要性が示された¹²⁾。しかし、電子豊富な塩化アリールの反応では触媒失活が顕著に起こり、利用が制限されていた。配位子にPS-DPPBzを適用したところ、反応が円滑に進行し、アミノ化生成物を高収率で与えた(図6)¹¹⁾。一方、可溶性DPPBzを配位子に用いると収率が大きく低下したことから、ポリスチレン架橋の重要性は明らかである。本触媒は基質の立体障害に対して優れた許容性を示し、立体的に混み合ったアニリンの合成で威力を発揮した。

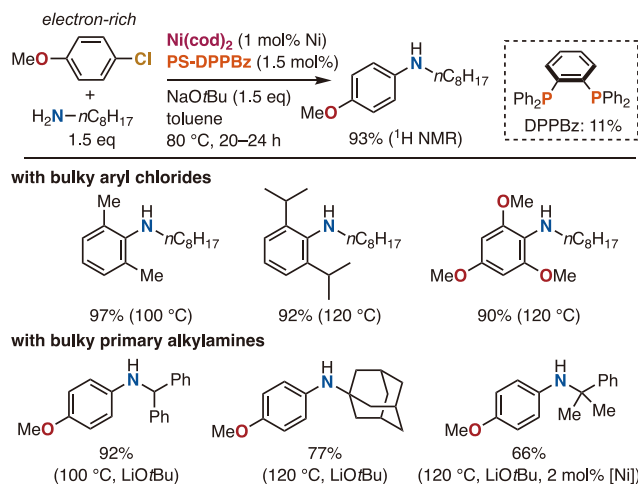
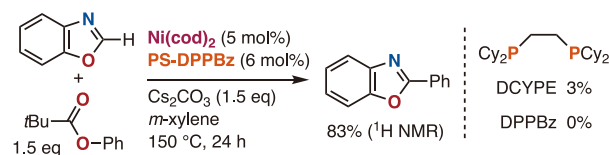


図6 PS-DPPBzを配位子に用いる塩化アリールのニッケル触媒アミノ化

PS-DPPBzは、フェノール誘導体の炭素-酸素結合の活性化を経るニッケル触媒反応でも顕著な配位子効果を示した。低原子価ニッケル種に対する不活性シグマ結合の酸化的付加には、電子供与性の高い配位子の利用が一般性ある方法として認識されているが¹³⁾、我々の結果はその常識を覆すものになった。例えば、ピバル酸アリールを求電子剤とする1,3-オキサゾール2位炭素-水素結合のニッケル触媒直接アリール化反応(C-H/C-Oカップリング)では、電子豊富かつ高い1,2-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)エタン(DCYPE)が特異的に有効な配位子となることが伊丹、山口らによって示されているが¹⁴⁾、PS-DPPBzは電子供与能や高高さのいずれもDCYPEより劣るにもかかわらず本反応を効率良く進行させた(図7a)¹¹⁾。配位子の高分子効果は極めて顕著で、均一系DPPBzでは反応が全く進行しない。PS-DPPBzから調製した固定化ニッケル触媒は、既存触媒では利用の難しい低反応性の単環式フェニルエステルにも適用可能な点が特筆される。また、同ニッケル触媒を用いて、O-アリールカルバメートの炭素-酸素結合活性化と続く脱炭酸を経る新規アニリン合成法の開発に成功した(図7b)¹⁵⁾。二酸化炭素を唯一の副生成物とし、フリーアミン非存在下で進行することから、幅広い官能基許容性を示す。

(a) C-H/C-O coupling



(b) Decarboxylation of O-aryl carbamates

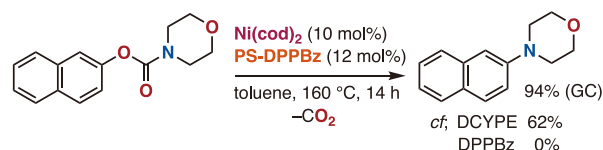


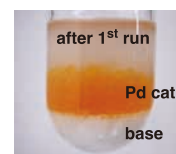
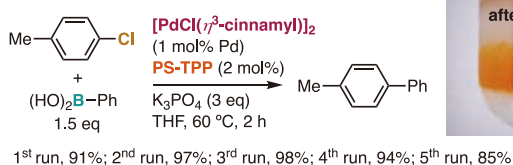
図7 フェノール誘導体の炭素-酸素結合活性化を経るニッケル触媒反応

触媒再利用

04

PS-TPPやPS-DPPBzから調製した固定化金属触媒は、反応実施後にろ過またはデカンテーション操作によって簡単に分離できる。いくつかの反応では回収した触媒を再利用できたが、その状況は反応によって異なる。PS-TPPを配位子に用いた塩化アリールのパラジウム触媒鈴木-宮浦カップリングでは、1 mol%のパラジウム導入量で4回の繰り返し利用でも高活性が維持された(図8a)⁵⁾。回収されたポリスチレンゲルの高分解能透過型電子顕微鏡観察ではパラジウムクラスターの生成が確認されたが、溶液相へのパラジウムの有意な溶出は認められなかった。一方、PS-DPPBzを配位子に用いた塩化アリールのニッケル触媒アミノ化反応では、触媒の再利用が可能なものの、溶液相への明らか金属漏出がみられた(図8b、1反応あたり導入したニッケルの1.8-3.3%が漏出)¹¹⁾。触媒不活性化経路の1つであるアミン基質による金属中心の配位子交換が要因の1つであると考えられるが、溶出した可溶性ニッケル種は触媒活性をもたないことを熱時ろ過試験から確認している。

(a) Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling



(b) Ni-catalyzed Buchwald-Hartwig amination

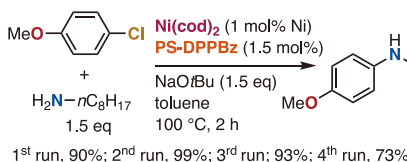


図8 触媒再利用

多孔性モノリス型ポリスチレン 架橋ホスフィンを用いたフロー反応システム 05

固定化遷移金属触媒のフロー法への適用は、バッチ法を中心としたファインケミカル産業における物質生産プロセスの効率化が期待される。固定化触媒をカラム反応器に充填したフロー反応システムでは、反応溶液が流通するとともに、反応基質が活性サイトにアクセスしやすいことが求められる。これまでは調製の容易さから、粒子型の固定化触媒を充填したフローリアクターが多く利用されてきたが、粒子間隙を流路とするため、通液における圧力損失や物質移動効率に課題があった。そこで筆者らは、高い空隙率と優れた物質拡散性をもつ多孔性高分子モノリスに着目し、ポリスチレン架橋ホスフィンに基づく高効率な不均一系フロー反応システムの構築が可能であると考えた。

マクロ孔をもつ多孔性モノリス型ポリスチレン架橋ホスフィン M-PS-TPP¹⁶⁾は、3重ビニル置換トリフェニルホスフィン、スチレン、ジビニルベンゼンを構成要素として、トルエン/1-オクタノール溶媒系での重合誘起相分離¹⁷⁾によって合成した(図9)。この高分子材料の空隙率は約50%であり、ジビニルベンゼンの当量比を変えることで、空隙率を一定範囲で調整可能であった(ジビニルベンゼン0.25-1当量, 空隙率31-51%)。M-PS-TPPは、バッチ法による塩化アリールのパラジウム触媒鈴木-宮浦カップリングで顕著な配位子効果を示したが、ポリスチレンモノリスカラムへの通液には圧力損失が大きく、フロー法に適用できなかった。

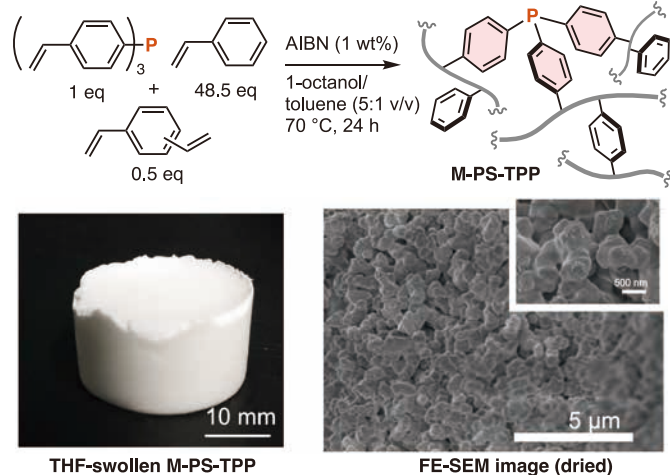


図9 多孔性モノリス型ポリスチレン架橋ホスフィンM-PS-TPPの合成

そこで、より高い空隙率をもつ多孔性モノリスの調製に有効な、高内水相比エマルジョン(HIPE)を用いることでこの問題を解決した。通常のエマルジョンは分散質の入った溶液に過ぎないが、HIPEでは図10に示すように内水相が高い比率で集合化したエマルジョンとなり、水滴を孔のテンプレートとして用いることで、74%以上の高い空隙率を実現することができる¹⁸⁾。実際の調製は、Sherringtonらによって報告された方法を参考にを行った¹⁹⁾。まず、3重ビニル置換トリフェニルホスフィン、4-tert-ブチルスチレン、ジビニルベンゼンおよび界面活性剤として Span 80を含むクロロベンゼン溶液を激しく攪拌しているところ

に、塩化カルシウムとラジカル開始剤としてペルオキシ二硫酸カリウムを含む水溶液を滴下することで油中水型HIPE(有機相/水相 1:9)を調製した。この重合によって得られるモノリス型ポリスチレン架橋ホスフィンHIPE-M-PS-TPPは、81%の空隙率をもちマイクロメートルサイズの貫通孔を有するために優れた溶液透過性と物質移動性をもつ(図 11)²⁰⁾。ステンレス鋼カラム内にて同様の重合を行い作成したフローリアクターは、通液における圧力損失が小さく、狭い滞留時間分布を示した。

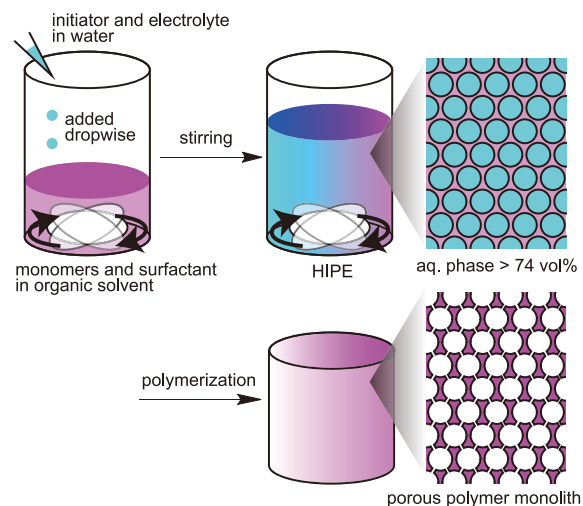


図10 ラジカル重合における油中水型HIPEテンプレートを介した細孔形成のメカニズム

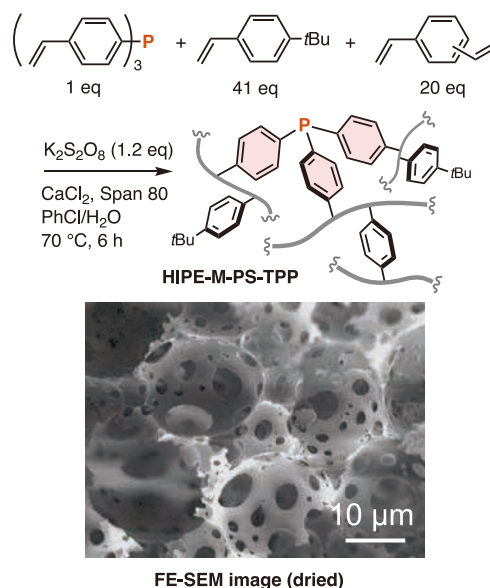


図11 高内相比エマルジョンを用いたHIPE-M-PS-TPPの合成

このような特性から、HIPE-M-PS-TPPは水-有機溶媒2相フロー法による塩化アリールのパラジウム触媒鈴木-宮浦クロスカップリングに適用でき、バッチ法を超える反応効率を示した(図12)。多孔性ポリスチレンモノリス触媒の境膜で反応溶液が効率よく混合されるため、水-有機溶媒混合系においても高い攪拌効率を実現する。フローリアクターでは流体の混合は線流速に強く影響されるため、これを最適化することで反応効率を最大化できた。実際に、4-クロロトルエンとフェニルボロン酸の

THF溶液とリン酸三カリウム水溶液をT字型ミキサーで事前混合したものをフローリアクターに導入して反応を実施したところ、線流速の増加とともに反応効率が向上する傾向がみられ、固体高分子ゲル溶液間の物質移動が促進された。最適化条件(カラム内径4.4 mm, カラム長4.5 cm, 反応温度40 °C, 線流速2.3 cm毎時間, 滞留時間2時間)にて、58時間の連続稼働で触媒回転数は2704回に達し、空時収量は0.45 kg/L・dayであった。このとき、有機溶媒相および水相のいずれにもポリスチレンモノリス担体からパラジウムの有意な溶出は認められなかった。

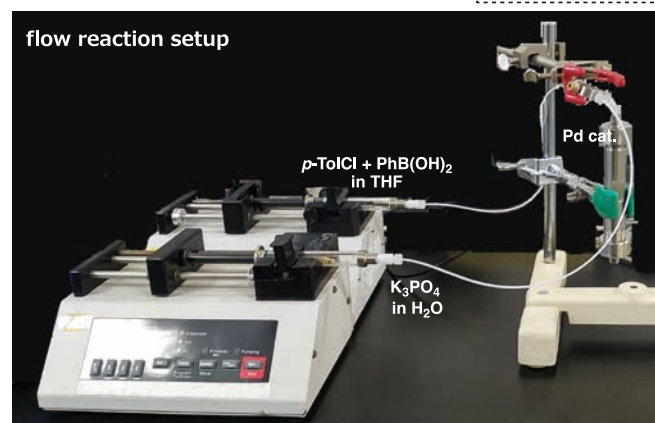
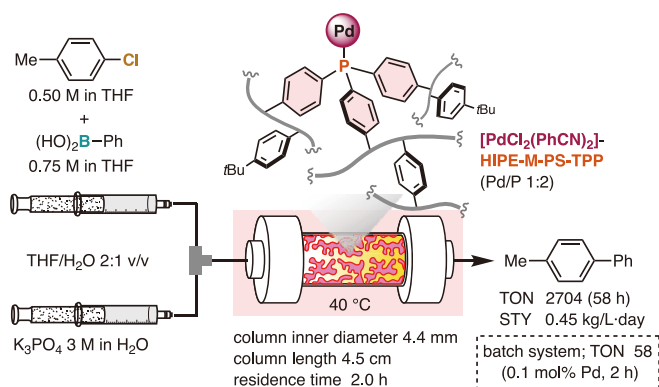


図12 HIPE-M-PS-TPPを用いるフロー型パラジウム触媒鈴木-宮浦カップリング

本フロー反応システムにおいても、ポリスチレン3点架橋は触媒の高活性化に必須である。ポリスチレンモノリスに1点固定したトリフェニルホスフィン配位子からは、カラム体積あたりの触媒活性に明らかな低下がみられた(34時間連続稼働、触媒回転数725)。HIPE-M-PS-TPPは、ビーズ状のPS-TPPの場合と同様に、2つ以上のリン原子が金属中心に配位できないことを固体リンNMR測定から確認しており、高活性な配位不飽和金属種の形成に有利である。

れるビーズ状のポリスチレンゲル触媒は取り扱いが容易で、反応後に再利用できた。重合誘起相分離または高内相比エマルジョンを用いる重合により調製した多孔性ポリスチレンモノリス触媒は空隙率が高く、特に後者ではフロー反応システムにおける溶液透過性と物質移動性を両立し、バッチ法を超える反応効率を達成した。入手容易な原料から高活性触媒を簡便かつ大量に供給できる本触媒設計法は、不均一系触媒が多用される産業界への波及効果が大きいと期待される。しかしながら、フロー反応システムを含む実プロセスへの応用展開には、単位体積当たりの触媒担持量や耐久性などの面でまだまだ解決すべき課題は多い。高分子ゲル触媒は、モノマーの種類や重合方法、成型方法によってその性能を大きく変えられることが特徴である。今後、化学的および物理的アプローチの両面から高分子ゲル触媒の一層の機能化を図り、現代科学の諸問題を解決する革新的触媒プロセスの創出を目指して研究を展開していきたい。

参考文献:

- 1) M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **117**(18), 11796–11893 (2017).
- 2) 有機合成のためのフロー化学, F. Darvas, G. Dormán, V. Hessel, Eds., 小林 修, 小野澤俊也 監訳・編 (東京化学同人, 2020) .
- 3) K. Masuda, T. Ichitsuka, N. Koumura, K. Sato, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **74**(15), 1705–1730 (2018).
- 4) *Catalyst Immobilization: Methods and Applications*, M. Benaglia, A. Puglisi, Eds. (Wiley - VC: Weinheim, 2019).
- 5) T. Iwai, T. Harada, K. Hara, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(47), 12322–12326 (2013).
- 6) M. Guinó, K. K. Hii, *Chem. Soc. Rev.* **36**(4), 608–617 (2007).
- 7) S. Kawamorita, R. Murakami, T. Iwai, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(8), 2947–2950 (2013).
- 8) S. Kawamorita, T. Miyazaki, T. Iwai, H. Ohmiya, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(31), 12924–12927 (2012).
- 9) T. Iwai, K. Asano, T. Harada, M. Sawamura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **90**(8), 943–949 (2017).
- 10) J. Arashima, T. Iwai, M. Sawamura, *Chem. Asian J.* **14**(3), 411–415 (2019).
- 11) T. Iwai, T. Harada, H. Shimada, K. Asano, M. Sawamura, *ACS Catal.* **7**(3), 1681–1692 (2017).
- 12) S. Ge, R. A. Green, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(4), 1617–1627 (2014).
- 13) B. M. Rosen, K. W. Quasdorf, D. A. Wilson, N. Zhang, A.-M. Resmerita, N. K. Garg, V. Percec, *Chem. Rev.* **111**(3), 1346–1416 (2011).
- 14) K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(1), 169–172 (2012).
- 15) A. Nishizawa, T. Takahira, K. Yasui, H. Fujimoto, T. Iwai, M. Sawamura, N. Chatani, M. Tobisu, *J. Am. Chem. Soc.* **141**(18), 7261–7265 (2019).
- 16) H. Matsumoto, Y. Hoshino, T. Iwai, M. Sawamura, Y. Miura, *ChemCatChem* **12**(16), 4034–4037 (2020).
- 17) F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Ind. Eng. Chem. Res.* **38**(1), 34–48 (1999).
- 18) N. R. Cameron, *Polymer* **46**(5), 1439–1449 (2005).
- 19) N. R. Cameron, D. C. Sherrington, *J. Mater. Chem.* **7**(11), 2209–2212 (1997).
- 20) H. Matsumoto, Y. Hoshino, T. Iwai, M. Sawamura, Y. Miura, *Ind. Eng. Chem. Res.* **59**(34), 15179–15187 (2020).

高分子ゲルの特性を活かして、孤立した触媒活性サイトの構築に有効なポリスチレン架橋ホスフィン配位子をデザインし、従来触媒では困難な化学反応の開発に成功した。懸濁重合で得ら