

# 3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium hexafluorophosphateの物性と固定相としての検討

The Chemical Property of 3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium hexafluorophosphate and Application to Stationary Phase.

東海大学理学部化学科 准教授 小口 真一

Shinichi Koguchi (Associate Professor)

Department of Chemistry, School of Science, Tokai University



## キーワード

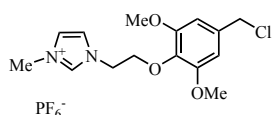
イオン液体、ベンジル保護、コンビナトリアルケミストリー

3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium hexafluorophosphate (**1**) (以下、[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) とする)は分子内にメトキシベンジル部位とイミダゾリウム塩部位を持つ有機塩化合物である。そのためメトキシベンジル基を利用した様々な置換基の保護基としての可能性を持つ一方、イミダゾリウム塩部位を分子内に有するため一般的なベンジルクロリドとは異なった性質を有している。本稿では [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) の特性と固定相としての検討結果を記す。

用した場合、炭酸カリウム-メタノール等で後処理する必要があるが、本化合物は非催涙性であるためこれらの操作を必要としない。

また [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) は一般的なベンジルハライドと比較して高い安定性を有している。[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) は空气中に放置しても1年以上も安定に保存できることが確認されている。この高い安定性は本化合物が非水溶性(撥水性)を有することが要因ではないかと考えられている。筆者らは [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) の類縁体である3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium chloride (**2**) 及び3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium tetrafluoroborate (**3**) を合成しその安定性を比較した。カウンターアニオンがCl<sup>-</sup>である化合物(**2**)及びカウンターアニオンがBF<sub>4</sub><sup>-</sup>である化合物(**3**)は両化合物ともに水溶性の化合物であり、化合物(**2**)では2日で分解し化合物(**3**)では約1週間で分解が確認された(図2-4)。これらの結果より[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) は撥水性であるPF<sub>6</sub><sup>-</sup>をカウンターアニオンに有するため化合物自体も撥水性を示し高い安定性が現れたと示唆される。

## [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) の特徴



- ・非揮発性
- ・非催涙性
- ・高安定性
- ・保護基としての可能性
- ・固定相としての可能性
- ・低極性溶媒または水を用いて洗浄が可能

図1 [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) の構造と特徴

[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (**1**) の特徴はイミダゾリウム塩によるイオン結合能のため沸点が高く、非揮発性であり、非催涙性であることが挙げられる。一般的なベンジルハライドは置換基変換や保護基として大変有用な試薬であるが揮発性と催涙性があることからヒュームフード内等での操作が必要になることや過剰のベンジルハライドを反応に使

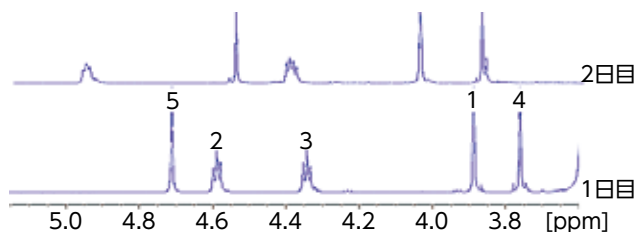
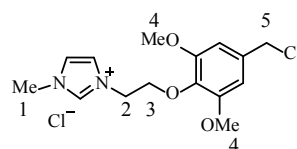


図2 3-{2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl}-1-methylimidazolium chloride (**2**) の<sup>1</sup>H-NMRチャート

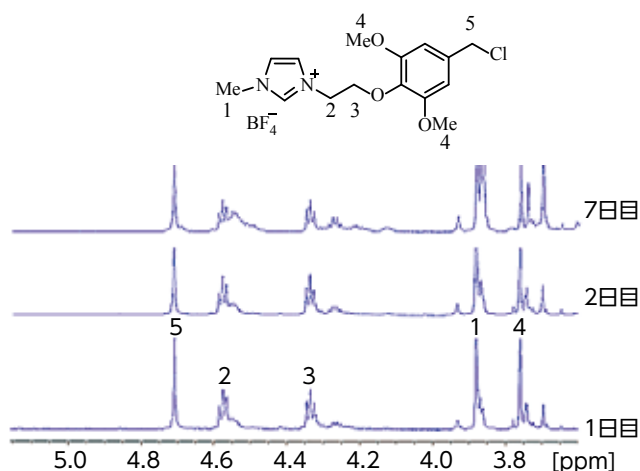


図3 3-[2-[4-(chloromethyl)-2,6-dimethoxyphenoxy]ethyl]-1-methylimidazolium tetrafluoroborate(3)の<sup>1</sup>H-NMRチャート

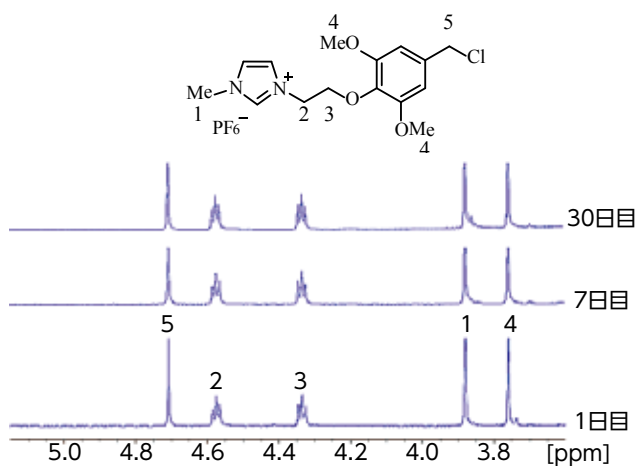


図4 [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の<sup>1</sup>H-NMRチャート

[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) は空気中で高い安定性が示されたため次に各種溶媒に対する安定性及び溶解性の検討を行った。

### [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の溶解性

表1に [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の各種溶媒への溶解性を示した。[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) はイミダゾリウム塩骨格を有するため高極性である。そのためTHFやDMF等極性溶媒に可溶である一方、ジエチルエーテルや*n*-ヘキサン等低極性溶媒には不溶である。またカウンターアニオンがPF<sub>6</sub><sup>-</sup>とフッ素原子を多く含むために高極性でありながら水には不溶である特徴を有している(表1)。

表1 [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の各種溶媒への溶解性

H <sub>2</sub> O	CHCl <sub>3</sub>	THF	DMF
不溶	可溶	可溶	可溶
DMSO	<i>n</i> -Hexane	Diethyl Ether	MeOH
可溶	不溶	不溶	不溶

ンがPF<sub>6</sub><sup>-</sup>とフッ素原子を多く含むために高極性でありながら水には不溶である特徴を有している(表1)。

先にも述べたが、[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の分子内にはイミダゾリウム塩部位が存在する。イミダゾリウム塩化合物の多くはイオン液体として近年様々な分野で使用されている<sup>11-7)</sup>。[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) は室温では固体であるが融点が比較的低く、またイオン液体との相性も良い。そこでイオン液体への溶解性についても検討した。イオン液体として最も多く研究報告のあるイミダゾリウム塩系イオン液体においては全ての種類に大変良好な溶解性を示した。更に [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) はホスホニウム塩系イオン液体<sup>9)</sup>にも可溶であることを確認した(表2)。

[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を疎水性イオン液体である1-ethyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate ([emim]PF<sub>6</sub>)または1-butyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate ([bmim]PF<sub>6</sub>)に溶解させたイオン液体相は水及び*n*-ヘキサンを加えて攪拌を行っても攪拌を停止すると三層に相分離することが明らかとなった。攪拌後のイオン液体相には [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) が存在し、水相または*n*-ヘキサン相では [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の存在を確認できなかった。つまり [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) はイオン液体に固定化することが可能であるうえ、水や*n*-ヘキサンには溶出ししないことを確認した。更に [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を各種溶媒に溶解させた後、溶媒を除去後定量的に [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を回収した。すなわち [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) はここで示した溶媒に対しては不活性であり安定に存在できる(溶媒による分解はない)事が明らかとなった。

表2 [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の各種イオン液体への溶解性

[emim]BF <sub>4</sub>	[emim]PF <sub>6</sub>	[bmim]BF <sub>4</sub>	[bmim]TFSI	[bmim]PF <sub>6</sub>
可溶	可溶	可溶	可溶	可溶
P <sub>4448</sub> BF <sub>4</sub> <sup>9)</sup>	P <sub>4448</sub> PF <sub>6</sub> <sup>9)</sup>	P <sub>4441</sub> OTf <sup>9)</sup>	P <sub>444(12)</sub> BF <sub>4</sub> <sup>9)</sup>	P <sub>4441</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> <sup>9)</sup>
可溶	可溶	可溶	可溶	可溶

### [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) のマイクロ波活性

マイクロ波はオイルバスやマントルヒーター等に代わる次世代の加熱法として注目されており、有機合成の分野においても様々な報告がされている。マイクロ波加熱と他の加熱法との大きな違いは主に誘電損失によるものであるため、マイクロ波を同出力照射したとしても物質の双極子モーメントの大きさにより温度上昇が異なる。つまり双極子モーメント(誘電率)の違う物質間で選択的加熱が可能であることが特徴である。[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1)

はイミダゾリウム塩部位を有する塩化合物であることからマイクロ波に鋭敏に反応することが予想された。そこで [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) のTHF溶媒に対するマイクロ波による昇温測定を行った。マイクロ波の発熱原理の明細な説明は成書<sup>9)~12)</sup>に譲るが、ある特定の物質が電磁波のエネルギーを熱変換する効率は、損失角 (tanδ) という数値で示される。一般的に損失角 (tanδ) の数値が0.5以上の物質はマイクロ波照射により良く発熱するが、0.1以下の物質はあまり発熱しない。THFの損失角 (tanδ) は0.047と小さいためマイクロ波照射では発熱しにくい。

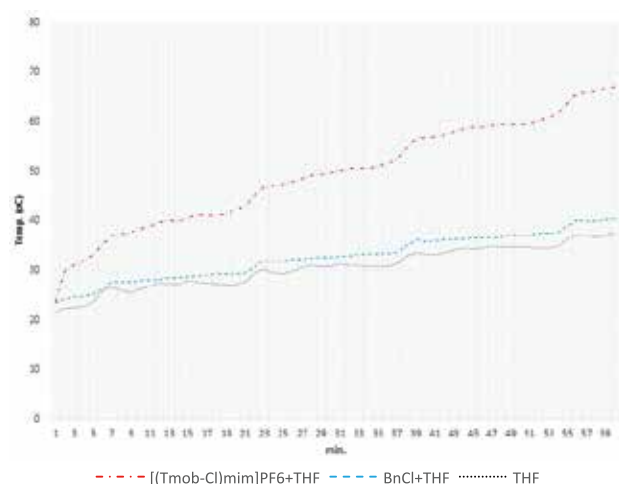


図5 200Wマイクロ波照射下での各物質の温度と時間の関係

そのため本実験では、THFのみまたはベンジルクロリドのTHF溶液及び [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) のTHF溶液の3種類を同マイクロ波出力下にて昇温測定を行った(図5)。初めにTHF 50mLに対し200Wのマイクロ波を照射し昇温測定した結果、60秒で約20℃の昇温が確認された。一方0.05mol/Lに調製した [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) のTHF溶液に同出力のマイクロ波を照射したところ60秒でTHFの沸点に近い65℃付近まで上昇した(60秒で約45℃以上の昇温が確認された)。比較のためにベンジルクロリドを同mol濃度で調製したTHF溶液を同条件下でマイクロ波照射を行い昇温測定したところTHFのみの場合とほぼ同じ結果である60秒で約20℃の昇温が確認された。これらは、有機塩化合物である [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) がマイクロ波のエネルギーをより効率的に熱変換した結果であると考えられる。つまりマイクロ波に活性ではない溶液に [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) またはその誘導体を溶解させマイクロ波を照射することにより、[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) やその誘導体を選択的に分子運動させることが可能であることが示唆された。

## [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を固定相にした多段階合成

これまでの検討より、高い安定性を有し一般的な有機化合物とは異なる物性(溶解性又はマイクロ波に対する活性)を示す [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) は水酸基やアミンの保護基としての利用と同時に、イミダゾリウム塩骨格の不溶性を利用した化合物の固定相としての利用も期待される。すなわち、本化合物は空気または水分に安定であり低極性溶媒や水に不溶であることから [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を出発原料とした [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) 誘導体は低極性溶媒または水で洗浄、精製することも可能であり、多段階合成における各反応段階の後処理の簡略化が期待できる。

近年、コンビナトリアルケミストリー<sup>13), 14)</sup>の分野において反応の後処理、精製作業を簡略化でき、且つ多種多様な化合物を効率よく合成する手法として固相合成法が注目されている。固相合成法は既にペプチド合成やDNA合成をはじめ様々な分野においてその有用性が証明されている<sup>15), 16)</sup>。一般的な固相合成法は反応させたい分子を樹脂等に固定し反応を行い、反応終了後は樹脂を溶媒等を用いて目的分子以外の残存物質を洗い流し、最終的に純度の高い目的物のみを樹脂から切り取る方法である。そのため、煩雑な操作なしに連続的に反応を行うことが可能となり手間と時間が大幅に省略される。しかし、固相合成法には幾つかの欠点も存在する。そこで今回我々は [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) (及びイオン液体)を固定相に用いた多段階合成法を検討した。以下に一般的な固相合成法と [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) (及びイオン液体)を固定相に用いた合成法の相違点を示した(表3)。

表3 固相合成法とイオン液体を固定相に用いた合成法の相違点

	固相合成法	[(Tmob-Cl)mim]PF <sub>6</sub> (1) (イオン液体)を固定相に用いた合成法
反応系	不均一	均一
反応追跡	困難	やや困難
単離、精製法	ろ過	分液
試薬の使用量	過剰	適量

従来の固相合成法はポリスチレンやシリカの固体表面に基質分子等を導入した後、分子修飾を行い最終的には生成物を固体表面から脱離させる方法で目的物を得ている。そのため反応系は固体と液体の不均一反応であり、均一系と比較すると反応効率が低下することが懸念される。一方、[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) 又はその誘導体を固定相に用いた場合では溶媒にイオン液体を用いることにより溶液状態の均一反応が可能となる(又は [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) 等のイオン液体誘導体をTHF等の極性溶媒を用いて

も反応が可能である。この場合、反応系は溶液の均一反応であり反応終了後は溶媒を除去後、低極性溶媒または水を用いて生成物を洗浄することが可能である。次に反応追跡について述べる。固相合成法では固体表面から分子を脱離させた分子をNMRやMS等を利用し反応追跡を行うことが一般的である一方、[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) 又はその誘導体を用いた反応系では直接NMR等を利用し反応追跡を行う( [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) 又はその誘導体をTHF等の極性溶媒を用いて反応を行った場合は溶媒を除去した後、NMR等を用いて目的物の生成を確認する。また[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) は極性が非常に高いため、TLCを用いた反応追跡は困難である)。反応終了後の単離、精製法であるが固相合成法ではポリスチレンやシリカの固体を溶媒等を用い洗浄後、ろ過を行うが、[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を用いた場合は低極性溶媒または水を用い分液操作にて精製を行う。また固相合成法では固体表面の分子量を正確に求めることが非常に困難であるために使用する試薬等は過剰量加えることが一般的であるが、イオン液体誘導体を用いた反応においては分子量を正確に制御できるために適切な量の試薬で反応を行うことが可能である。

最後に [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を用いた多段階合成の例として1,5-二置換トリアゾールの合成を記す。トリアゾールは生理活性物質を始め様々な分野で利用される大変重要な化合物群である。近年ではアルキンとアジドの1,3-双極子付加反応(クリック反応)<sup>17)-20)</sup>によって合成される1,4-二置換1,2,3-トリアゾール合成は多種多様な研究分野で利用されている。一方1,4-二置換1,2,3-トリアゾールの異性体である1,5-二置換1,2,3-トリアゾールの選択的合成は比較的困難であり報告例も少ない。そこで我々は[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を固定相に用いた1,5-二置換

1,2,3トリアゾールの多段階合成を行った(図6)<sup>21)</sup>。

本反応ではまず、[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) をアジド化、その後銅触媒存在下アセチレンを用いてクリック反応を行うことにより1,4-二置換1,2,3-トリアゾールを形成した。その後、アルキルハライドを反応させ、トリアゾリウム塩を生成し最後に脱保護を行うことにより目的物である1,5-二置換1,2,3トリアゾールを得た。本反応では各反応段階における後処理はシリカゲルカラムクロマトグラフィーなど使用せず、水と低極性溶媒による洗浄のみで次の反応へ進んだ。最終段階(脱保護段階)においては目的物である1,5-二置換1,2,3トリアゾールをヘキサンにて抽出を行った。脱保護の残渣はイミダゾリウム塩を有するためヘキサンに不溶であり、ヘキサン相には純度の高い1,5-二置換1,2,3トリアゾールのみを効率よく得た。最後に本反応系の基質一般性を検討するため種々のアセチレンまたはアルキルハライドを用いて反応を行ったところ、計19種類の1,5-二置換1,2,3トリアゾールを合成することに成功した(表4)。

本稿では [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) の基本的な物性と固定相として利用について述べた。[(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を固定相に利用した多段階合成は1,5-二置換1,2,3トリアゾールの合成のみならず他の化合物合成へも応用が可能である。またイミダゾリウム塩からはカルベンの発生も可能であるため [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) 誘導体をカルベン配位子として利用した触媒等の開発も期待される。(逆説的には [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) に強塩基を作用させるとカルベンが生じるためカルベンを必要としない場合は強塩基の使用に注意が必要である)最後に本稿で紹介した研究を推進してくれた井澤一記氏及び佐藤悠紀氏に深く感謝いたします。

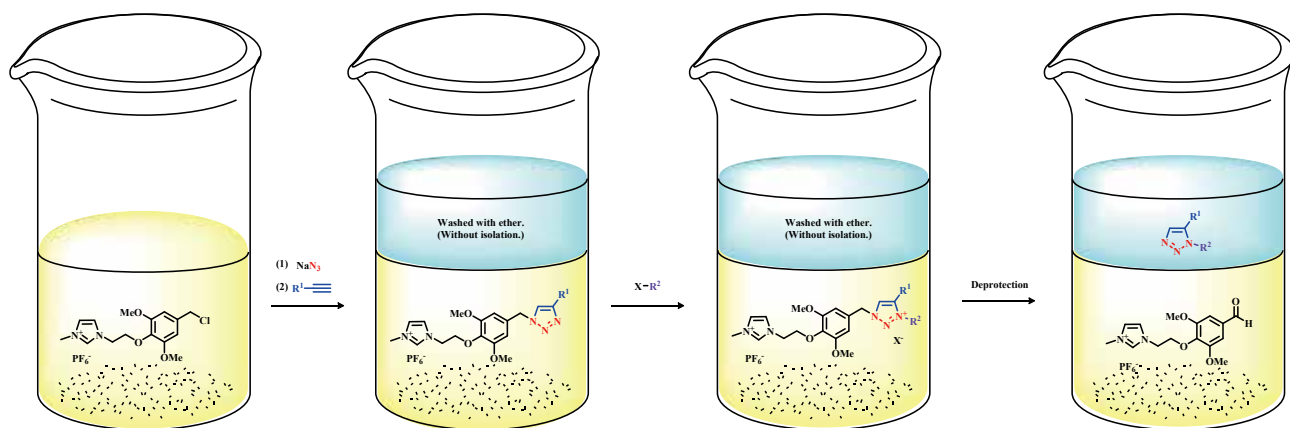
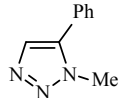
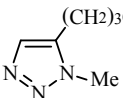
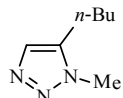
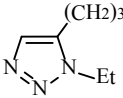
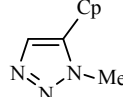
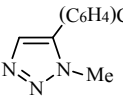
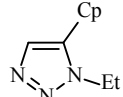
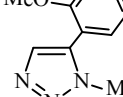
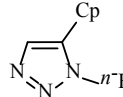
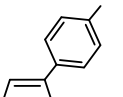
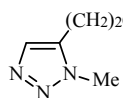
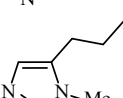
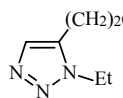
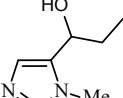
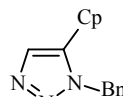
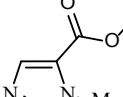
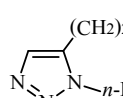
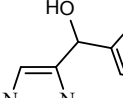
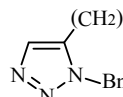


図6 [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を利用した1,5-二置換1,2,3トリアゾール合成の模式図



表4 [(Tmob-Cl)mim]PF<sub>6</sub> (1) を利用した1,5-二置換1,2,3トリアゾールの多段階合成

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	1,5-Triazole	Yield(%)		R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	1,5-Triazole	Yield(%)
1	Phenyl	Methyl	I		72%	11	3-Phenylpropyl	Methyl	I		83%
2	<i>n</i> -Butyl	Methyl	I		78%	12	3-Phenylpropyl	Ethyl	I		70%
3	Cyclopropyl	Methyl	I		81%	13	4-( <i>t</i> -Butyl)phenyl	Methyl	I		56%
4	Cyclopropyl	Ethyl	I		71%	14	2-Methoxyphenyl	Methyl	I		77%
5	Cyclopropyl	<i>n</i> -Butyl	I		66%	15	4-Methylphenyl	Methyl	I		35%
6	Cyclopropyl	Benzyl	Br		70%	16	Butyl-4-ol	Methyl	I		39%
7	2-Phenylethyl	Methyl	I		88%	17	Hexyl-1-ol	Methyl	I		80%
8	2-Phenylethyl	Ethyl	I		78%	18	Ethylacetate	Methyl	I		20%
9	2-Phenylethyl	<i>n</i> -Butyl	I		71%	19	1-Phenylmethyl-1-ol	Methyl	I		23%
10	2-Phenylethyl	Benzyl	Br		54%						

## 参考文献

- 1) A. Marra, C. Chiappe, A. Mele, *Chimia*. **65**(1-2), 76-80 (2011).
- 2) H. Xue, J. M. Shreeve, *Eur. J. Inorg. Chem.* **13**, 2573-2580 (2005).
- 3) T. Welton, *Chem. Rev.* **99**(8), 2071-2084 (1999).
- 4) P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39**(21), 3772-3789 (2000).
- 5) R. Sheldon, *Chem. Commun.* **23**, 2399-2407 (2001).
- 6) H. Zhao, S. V. Malhotra, *Aldrichimica Acta*. **35**(3), 75-83 (2002).
- 7) J. P. Hallett, T. Welton, *Chem. Rev.* **111**(5), 3508-3576 (2011).
- 8) 網島克彦, 杉矢正, *THE CHEMICAL TIMES*. 211, 17-21 (2009).
- 9) H. Cao, L. McNameess, H. Alper, *J. Org. Chem.* **73**(9), 3530-3534 (2008).
- 10) *Microwaves in Organic Synthesis*. A. Loupy, Ed. (Wiley-VCH, Weinheim, 2002).
- 11) C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. J. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.* **27**(3), 213-224 (1998).
- 12) *Microwave Assisted Organic Synthesis*. J. P. Tierney, P. Lidström, Eds. (Blackwell, Oxford, 2005).
- 13) M. Amblard, J.-A. Fehrentz, J. Martinez, G. Subra, *Mol. Biotechnol.* **33**(3), 239-254 (2006).
- 14) V. R. Pattabiraman, J. W. Bode, *Nature*. **480**(7378), 471-479 (2011).
- 15) A. Lew, P. O. Krutzik, M. E. Hart, A. R. Chamberlin, *J. Comb. Chem.* **4**(2), 95-105 (2002).
- 16) H. E. Blackwell, *Org. Biomol. Chem.* **1**(8), 1251-1255 (2003).
- 17) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **41**(14), 2596-2599 (2002).
- 18) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **67**(9), 3057-3064 (2002).
- 19) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **6**(17), 2853-2855 (2004).
- 20) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. D. Diaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **129**(42), 12705-12712 (2007).
- 21) S. Koguchi, K. Izawa, *ACS Comb. Sci.* **16**(8), 381-385 (2014).