イオン液体による均一系触媒のソフト固定化と リサイクル型有機合成

萩原 久大

新潟大学大学院自然科学研究科 ☎ 950-2181 新潟県新潟市西区五十嵐2の町 8050

(2012年11月30日受付; 2012年12月27日掲載決定)

SILC as a Benign Protocol to Immobilize Homogeneous Catalyst with an Ionic Liquid and Its Application to Sustainable Catalytic Organic Synthesis

Hisahiro HAGIWARA

Niigata University, 8050 Ikarashi 2-Nocho, Nishi-ku, Niigata 950-2181

(Received November 30, 2012; Accepted December 27, 2012)

Homogeneous organometallic as well as organomolecular catalysts were immobilized to the pores of amorphous inorganic supports with the aid of an ionic liquid as Pd-, Cu-, Ru- and Mac-SILC (SILC: Supported Ionic Liquid Layer Catalyst), which is a benign method to immobilize sophisticated but unstable homogeneous catalysts difficult so far to load in an inorganic support by a simple impregnation method. By immobilizing as a SILC, sustainability and reactivity of catalysts increased in Mizoroki-Heck reaction, Suzuki-Miyaura reaction, Huisgen [3+2] cycloaddition (click-reaction) without external ligand in aqueous media and ambient atmosphere, hydrogenation, olefin-metathesis reaction, and asymmetric Diels-Alder reaction. These SILCs could be repeatedly used after filtration.

KEYWORDS: SILC, ionic liquid, heterogeneous catalyst, immobilization, catalyst recycle

1. はじめに

非対称置換イミダゾリウム系4級アンモニウム塩が室温で液体になることが見いだされて以来、電気化学などの特定の分野で研究されていたイオン液体に多方面から爆発的な関心が集まった (Fig. 1)。これらは従来のアルミネート系のイオン液体と異なり室温・空気中でも安定で、不揮発性・非脂溶性・非水溶性・耐熱性・高極性を持つ非常に特徴的な液体である。

有機化学分野においては合成反応における新しい反応場として、あるいは分離可能な試薬としてきわめて多くの研究が報告されている¹⁾。有機イオン液体の多くは比重が1を超え水や有機溶剤との相分離が良い。イオン液体中で反応を行った後、有機溶剤を加え反応生成物を抽出する。無機塩が生成すれば水洗で除く。生成物をイオン液体相から直接蒸留や昇華することも可能である。残

ったイオン液体は脱気乾燥後リサイクル使用できる (Fig. 2)。高極性・難燃性でしかもリサイクル性を兼ね備えた反応溶剤は例が少なく、環境対応型溶剤としての水、フルオラス溶媒、超臨界二酸化炭素などとは異なり、溶剤としての一般性が高い。

触媒反応では高い極性による反応の活性化および触媒のイオン液体相固定化によるリサイクル使用に研究の中心が置かれている。液相固定化は既知触媒を単に溶解させるだけで済むため簡便であり、加えてこれまで蓄積されてきた反応のノウハウを生かすことができる。近年高価な遷移金属や合成の難しい不斉配位子を用いた高機能錯体触媒が開発されているが、環境問題や元素資源問題と相俟って触媒のリサイクル使用は重要な課題である。イオン液体中では金属塩からゼロ価金属ナノ粒子が生成し、有機溶剤でも抽出されずに残る。イオン性の有機金属錯体の場合イオン液体中に保持されやすく、リサイクル使用に適している。

様々な利点を持つイオン液体であるが、反応場として

Fig. 1. Imidazolium ionic liquid.

Fig. 2. Ionic liquid as a sustainable reaction medium.

用いる場合いくつかの問題点がある。イオン液体相は粘性が高く物質移動も遅いため、生成物の液-液抽出に時間がかかる。イオン液体の多くは疎水性を与えるためにフッ素系アニオンを使用しているが、それがコストを押し上げ、また廃棄にも問題が残る。そのためイオン液体はリサイクル使用するか少量使用に止めることが望ましい。

2. 均一系触媒の SILC 固定化とリサイクル型有機合成反応

2.1 SILC 固定化

これらの問題に対処する触媒の固定化法として、筆者らは SILC (Supported Ionic Liquid Layer Catalyst) 固定化法を開発してきた。この固定化法は簡便かつソフトな方法であり、固定化触媒 SILC は高活性かつリサイクル可能である^{2,3)}。

イオン液体に均一系触媒を溶解固定化しこの溶液をさらに無定形無機固体の細孔内に固定化する SILC は、触媒の優れた液相担体であるイオン液体の特徴を生かしつつ付随する問題点に対応する固定化法である (Fig. 3)。反応は溶媒に溶けた原料基質が SILC 細孔内のイオン液体相に分配し進行する。反応後はろ過により容易に SILC を分離することができる。

2.2 Pd-SILC を用いる溝呂木-Heck 反応

溝呂木-Heck 反応はパラジウムを用いる触媒反応の中でも代表的な反応の一つで、主としてアリアルハロゲン化合物と電子欠損オレフィンとのクロスカップリング反応である。反応は他の官能基に影響されことなくまた影響を与えることもなく進行し、位置および立体選択的

Fig. 3. Reaction catalyzed by SILC (Supported Ionic Liquid Layer Catalyst).

Fig. 4. Preparation of Pd-SILC.

に生成物を与える。しかしパラジウム触媒はクラスター化により容易に失活し、リサイクル性に乏しい。低い触媒回転数 (TON) も改善を要する。触媒の安定化と活性化のために用いられるリン系配位子のコストや毒性も問題となる。

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ と $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ (ブチルメチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェート) を溶解した THF 溶液に無定形順相シリカゲルを懸濁し攪拌すると、数分で溶液の橙色はシリカゲルに吸収され透明となる。THF を減圧留去しエーテルでゆすいだ後減圧乾燥すると、Pd-SILC が流動性のある粉体として得られる (Fig. 4)。この段階で SILC のパラジウムは黒色のゼロ価へと還元されている。 $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ はシリカゲルに対し重量比で 10% 取り込まれており、仮に細孔表面に均一に広がっているとすると計算上は単層となる。

順相シリカゲルおよび表面をアミノプロピル残基やチオプロピル残基で修飾した逆相シリカゲルにはこの方法で担持できるが、ヘキシル残基で修飾した逆相シリカゲルにはイオン液体は取り込まれない。順相および逆相アルミナにも担持できるが、モレキュラーシーブスには取り込まれない。また順相シリカゲルに固定化した SILC を水加熱還流下で使用すると $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ は水相に流

Fig. 5. Plausible interaction of imidazolium ionic liquid with SiO_2 surface.

出する。同じ現象は $[\text{2-Me-bmim}]\text{PF}_6$ やホスホニウムイオン系のイオン液体を用いても起こる。 $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ の2位水素の pK_a は約21とイソプロピルアルコールに匹敵し、これを介した $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ 同士の水素結合ネットワークが知られている。以上の結果を踏まえると、 $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ は主として固体担体表面との水素結合により細孔内に固定化されており、静電的相互作用は副次的なものと考えられる (Fig. 5)。

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ を用いて順相シリカゲルに固定化した Pd-SILC は、溝呂木-Heck 反応において高い活性を示す (Fig. 6)⁴⁾。ヨウ化アリールとアクリル酸シクロヘキシルとの反応はトリブチルアミンを塩基とし n -ドデカン中 150°C で配位子を加えることなく進行する。電子供与性の置換基を持ったヨウ化アリールを含め多様な基質が対応する。生成物の単離はろ過のみで良く、ろ液を濃縮後クロマト精製により桂皮酸シクロヘキシルが得られる。ヨードベンゼンとアクリル酸シクロヘキシルとの反応におけるパラジウムのリーチングは0.28% (ICP-AES 分析)、TON は90000であった。残った Pd-SILC はエーテルでゆすいだ後、次の反応に合計6回、平均収率94%でリサイクル使用することができた。

固定化に用いた $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ はイオン液体の中でも特に疎水性が強いため、ジエチルアミノプロピル残基で表面修飾した逆相シリカゲルに担持した Pd-SILC を用いると、水加熱還流下でリサイクル使用することができる。反応は n -ドデカン中で行うよりも低温かつ短時間で終了する。生成物は Pd-SILC をろ別後、水相からエーテル抽出により単離する。Pd-SILC はアルカリ洗浄や事前乾燥することなく次の反応にリサイクル使用することができる (Fig. 7)。ヨードベンゼンとアクリル酸シクロヘキシルとの反応では Pd のリーチングが1 ppm、TON は200000に達した⁵⁾。

2.3 Pd-SILC を用いる鈴木-宮浦反応

鈴木-宮浦反応はパラジウム触媒によるハロゲン化アリールとアリールホウ素化合物とのクロスカップリング

Fig. 6. Sustainable Mizoroki-Heck reaction catalyzed by Pd-SILC in n -dodecane.

Fig. 7. Sustainable Mizoroki-Heck reaction catalyzed by Pd-SILC in water.

反応であり、医薬品や有機電子材料の合成にきわめて有用である。通常は不活性ガス雰囲気下、リン系配位子を加え加熱条件で反応を行う。そのため実用的でより環境に対応した反応条件が常に求められている。

ジエチルアミノプロピル残基で表面修飾した粒状のアルミナに $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ で担持した Pd-SILC を用い、50%の含水エタノール中で反応を行う。配位子の添加は必要ない。基質上の置換基の電子的性質にかかわらず反応は室温でおよそ1時間以内に終了する (Fig. 8)。反応温度が低いため、この反応に特有なフェニルボロン酸のホモカップリング体の生成は抑えられる。反応後 Pd-SILC をカットしてみると均一に黒変しており、パラジウムは内部にまで良く取り込まれていることがわかる。触媒活性はきわめて高く、 p -ブロモアセトフェノンとフェニルボロン酸との反応では TON 2000000、TOF 30000 h^{-1} を記録した。また特別な前処理を行うことなく5回のリサイクルを行うことができた⁶⁾。

Fig. 8. Sustainable Suzuki-Miyaura reaction catalyzed by Pd-SILC in aqueous EtOH.

Fig. 9. Sustainable Suzuki-Miyaura reaction catalyzed by Pd-SILC coated with PET.

Pd-SILC に化学的および機械的耐久性をさらに与えるため、粒状ジエチルアミノプロピル修飾アルミナ担持 Pd-SILC の表面をポリエチレンテレフタレート (PET) を用いて被覆した (PET-Pd-SILC)。PET 層の厚さは約 60 μ m である。反応は非被覆品と同じ条件下で行ったが、反応時間が若干延びた以外反応性は変わらない (Fig. 9)。むしろ反応性の低いオルト置換臭化アリアルやボロン酸、トリフレート体などがカップリング生成物を室温で与えた。*p*-ブromoアセトフェノンとフェニルボロン酸との反応におけるリサイクル性は向上し、平均収率 98%、平均反応時間 4 時間で少なくとも 10 回の使用が可能となった。TON および TOF がそれぞれ 170000 および 2400 h⁻¹ となり、またパラジウムのリーチングは検出されなかった⁷⁾。

ナノシリカゲル表面に第 3 世代の dendrimer をグラ

Fig. 10. Nano-SiO₂ dendrimer.

Fig. 11. Sustainable Suzuki-Miyaura reaction catalyzed by nanoPd-SILC in aqueous EtOH.

フトした nano-PAMDMA (Fig. 10) に, [bmim] PF₆ を用いて $Pd(OAc)_2$ を SILC 固定化することができる (nano-Pd-SILC)。

この nano-Pd-SILC は反応溶媒に均一に分散する。反応はこれまでと同じ条件で行い、オルト置換体も室温で反応する (Fig. 11)。Pd-nano-SILC は 2000 回転の遠心分離で沈殿させ回収し、平均収率 93% で 5 回リサイクル使用することができた。*p*-ブromoアセトフェノンとフェニルボロン酸との反応における TON および TOF はそれぞれ 176000 および 2400 h⁻¹ となり、パラジウムのリーチングは 2.4 ppm であった⁸⁾。

2.4 Pd-SH-SILC を用いる接触還元反応

メルカプトプロピル残基で表面修飾したシリカゲルに [bmim] BF₄ を用いて $Pd(OAc)_2$ を担持した SILC は、接触還元反応に用いることができる (Pd-SH-SILC)。 (Fig. 12)。SILC 担持直後のパラジウムは橙色の 2 価で

Fig. 12. Sustainable catalytic hydrogenation catalyzed by Pd-SH-SILC.

ありそのまま使うと誘導期があるため、一旦水素で還元した黒色の Pd-SH-SILC を反応に用いる。この還元体は室温で数か月保存しても活性は変わらず、一方で空气中に放置しても発火するようなことはない。シクロヘキセンの還元において、室温で45分、転化率100%で10回のリサイクル使用が可能である。TON および TOF はそれぞれ40000 および 555 h^{-1} となった。Pd-SH-SILC は様々なオレフィンに対し一般性を示し、温和かつ官能基選択性が高い。アルデヒド、ベンジル系保護基や芳香族ハロゲン化合物は安定であり、アリールアルコールやアリールエーテルなどは加水素分解されず二重結合のみが還元される。温和な一方で4置換エノンは常圧で還元される⁹⁾。

2.5 Cu-SILC を用いるクリック反応

1 価の銅触媒存在下に有機アジドと末端アセチレンは [3+2] 環化付加反応を行い 1, 2, 3-トリアゾール体を与える (CuAAC 反応)。この反応は二つの有機残基を素早く確実に結合することができるため、有機合成化学のみならず材料化学や生体関連化学でも広く用いられている。遊離銅イオンには細胞毒性があり、リーチングを抑えるため固定化して用いることが望まれている。

メルカプトプロピル残基で表面修飾したシリカゲルに [bmim] PF₆ を用いて臭化銅ジメチルスルフィド錯体を固定化した Cu-SILC は、トリエチルアミン存在下 50% 含水エタノール中室温でクリック反応を行い 4, 5-ジ置換-1, 2, 3-トリアゾールを与える (Fig. 13)。基質一般性は高く、置換基の電子的あるいは立体的な性質に左右されることはない。反応は室温で進むため位置異性体の 1, 5-ジ置換-1, 2, 3-トリアゾールは生成しない。銅のリーチングは 0.67% に抑えられた¹⁰⁾。TON は 60°C で 1, 5-異性

Fig. 13. Sustainable CuAAC reaction catalyzed by Pd-SH-SILC

Fig. 14. Sustainable ring closing olefin metathesis catalyzed by Ru-SILC.

体の生成を伴わずに 1940 となった。

2.6 Grubbs Ru-SILC を用いる閉環メタセシス反応

オレフィンメタセシス反応は Grubbs や Schrock らの Ru や Mo カルベノイド錯体触媒の開発以来実用域に達し、大きく発展した。反応条件は温和で二重結合のみが反応し他の官能基には影響されず影響も与えない。大環状化合物への閉環反応も特徴的である。そのため、複数の官能基を持つ天然有機化合物などの全合成研究に重用されてきた。しかしこれらの錯体は分子量が大きく高価であること、TON が低く安定性に欠けること、中性の均一系触媒であるため生成物とともに溶剤抽出されリサイクルが難しいこと、などの問題点を抱えている。

Grubbs 第一世代触媒の SILC 固定化は順相アルミナと [hmim] PF₆ (hmim = ヘキシルメチルイミダゾリウム) を用いると可能である (Ru-SILC) (Fig. 14)。Ru のリーチングは 0.5% であった¹¹⁾。この Ru-SILC を用いると、分子間メタセシス反応はもとより閉環メタセシス反応により 12 から 18 員環のマクロラクトン合成を行うことができる¹²⁾。

Fig. 15. Sustainable asymmetric Diels-Alder reaction catalyzed by Mac-SILC.

2.7 MacMillan-SILC を用いる不斉 Diels-Alder 反応

有機分子触媒は合理的な設計が可能であること、合成が容易であること、重金属を用いないため元素資源問題に無関係であること、重金属による生成物のコンタミネーションの心配がないこと、触媒の廃棄が容易であること、などから近年開発が著しい。しかし有機分子であるため安定性に欠け、均一系触媒であるためリサイクル性に乏しい。

MacMillan イミダゾリジノンは Diels-Alder 反応、1, 3-双極子環化付加反応、アルデヒドの α -ハロゲン化反応、分子内 Michael 反応などを高不斉選択的に触媒する。その有用性から高分子担持をはじめとして様々な固定化法が検討されてきたが、リサイクル性と触媒活性に問題を残している。

MacMillan イミダゾリジノンの塩化物は [bmim]NTf₂ を用いて無定形シリカゲルに SILC 固定化することができる (Mac-SILC)。この Mac-SILC を用いたシクロペンタジエンとシンナムアルデヒドとの不斉 Diels-Alder 反応は室温で進行し、均一系反応と遜色のない触媒活性に加えリサイクル性を示す (Fig. 15)。触媒活性は一般的で、均一系では反応しない *p*-メトキシシンナムアルデヒドや反応性の低いイソプレンやシクロヘキサジエンも好収率かつ不斉選択的に生成物を与える¹³⁾。

3. おわりに

以上述べた SILC 固定化法は、無機・有機を問わずイ

オン液体に可溶な多くの均一系触媒が固定化できること、既存触媒を化学変換することなくそのまま固定化に使用できること、固定化操作が容易であること、触媒をイオン液体に溶解させることにより担体との直接的な相互作用がなくなり不安定な触媒も安定化されること、細孔内に触媒活性種が局在することにより相対的に触媒濃度が上がることで、触媒は細孔表面に薄く広がったイオン液体相に存在するため溶媒相との間の物質移動と基質の分配が容易となり反応が促進されること、均一系における既知反応のノウハウをそのまま生かせること、生成物と SILC はろ過により簡単に分離しリサイクルできること、イオン液体の使用量が少なくコスト的に有利であること、など多くの優れた特徴を持っている。反応事例の拡大と実用化に向けたさらなる展開を期待したい。

文 献

- 1) For example, P. Wasserscheid and T. Welton (Eds.): "Ionic Liquids in Synthesis" (Wiley-VCH Verlags, GmbH & Co, KGaA, Weinheim, 2nd Edn. 2008).
- 2) 萩原久大: ケミカルタイムズ **224**, 15 (2012).
- 3) H. Hagiwara: Synlett **23**, 837 (2012).
- 4) H. Hagiwara, Y. Sugawara, K. Isobe, T. Hoshi and T. Suzuki: Org. Lett. **6**, 2325 (2004).
- 5) H. Hagiwara, Y. Sugawara, T. Hoshi and T. Suzuki, Chem. Commun. **23**, 2942 (2005).
- 6) H. Hagiwara, K.H. Ko, T. Hoshi and T. Suzuki: Chem. Commun. **26**, 2838 (2007).
- 7) H. Hagiwara, K. Sato, T. Hoshi and T. Suzuki: Synlett. **17**, 2545 (2011).
- 8) H. Hagiwara, H. Sasaki, N. Tsubokawa, T. Hoshi, T. Suzuki, T. Tsuda and S. Kuwabata: Synlett. **13**, 1990 (2010).
- 9) H. Hagiwara, T. Nakamura, T. Hoshi and T. Suzuki: Green Chem, **13**, 1133 (2011).
- 10) H. Hagiwara, H. Sasaki, T. Hoshi and T. Suzuki: Synlett. **4**, 643 (2009).
- 11) H. Hagiwara, N. Okunaka, T. Hoshi and T. Suzuki: Synlett. **12**, 1813 (2008).
- 12) H. Hagiwara, T. Nakamura, N. Okunaka, T. Hoshi and T. Suzuki: Helv. Chim. Acta **93**, 175 (2010).
- 13) H. Hagiwara, T. Kuroda, T. Hoshi and T. Suzuki: Adv. Synth. Catal. **352**, 909 (2010).