

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03811

研究課題名(和文) エステルの脱炭酸・脱カルボニル化触媒系の探索と精密有機合成への応用

研究課題名(英文) Developmen of Catalytic Decarboxylation and Decarbonylation Reactions of Esters

研究代表者

鷹巢 守 (Tobisu, Mamoru)

大阪大学・工学研究科 教授

研究者番号：60403143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：ケトンの脱カルボニル化反応は2つの炭素-炭素結合の切断を必要とするため、困難な反応である。環ひずみや配向基を持たない単純なケトンの脱カルボニル化は特に困難であり、これまでに報告例があるのは、化学量論量のロジウム錯体を用いる例があるのみであった。本研究でわれわれはニッケル錯体を用いることで、ベンゾフェノンのような単純なケトンの脱カルボニル化反応が進行することを明らかにした。さらに、ニッケル触媒によるアリアルカルバメートの脱炭酸反応によりアニリン誘導体を合成できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Decarbonylation of ketones is a challenging transformation because it requires the cleavage of carbon-carbon bonds. All reported methods for decarbonylation of simple ketones use a stoichiometric amount of rhodium catalysts. In this study, we found the first nickel system that can promote decarbonylation of simple ketones. In addition, nickel-catalyzed decarboxylation of aryl carbamates, leading to the formation of arylamines was developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：遷移金属触媒 脱カルボニル化

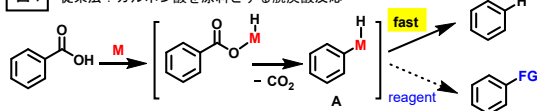
## 1. 研究開始当初の背景

カルボン酸の脱炭酸反応は、マロン酸エステル合成をはじめ基礎有機化学の教科書でも学習する重要かつ有用な反応である。遷移金属触媒を用いることで安息香酸類の脱炭酸も可能である。この脱炭酸反応は、フェニル金属種 **A** (図1、水素の状態は金属種 **M** の種類に依存) を経て進行する。この中間体 **A** を、クロスカップリングなどの他の結合形成反応へと利用することができれば、カルボン酸を出発原料とする様々なフェニル化反応を実現できることになる。しかしながら、実際には、成功例は Mizoroki-Heck 型の反応 (Meyers, A. G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250) やハロベンゼンとのクロスカップリングによるビアリール合成 (Gooßen, L. J. *et al. Science* **2006**, *313*, 662.) など数例に限られており、その潜在的有用性は広く認められているものの、利用範囲は限定的である。脱炭酸を活用する反応開発を妨げる要因は以下の2点である。

1) カルボン酸を原料とした場合、フェニル-金属結合のプロトン化が極めて速い反応であるため、他の結合形成を効率よく起こすことが原理的に困難である。

2) 安息香酸の脱炭酸過程とその後の結合形成を両方促進する金属種は限られており (Pd, Rh, Ir)、それらの触媒系で脱炭酸が進行するカルボン酸は、電子求引基を持つものやヘテロ環など生成するアリール金属種を安定化する要因を持つものに限定される。

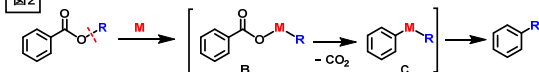
図1 従来法：カルボン酸を原料とする脱炭酸反応



## 2. 研究の目的

上述の問題を解決するために、本研究ではエステルからの脱炭酸を利用したクロスカップリング反応の開発を目指す (図2)。エステルを原料とすることで、系は非プロトン条件で実施できるので、中間体 **C** のプロトン化分解による副反応は問題とならない。また、カルボン酸を用いた上記の場合、最後の結合形成は分子間反応 (中間体 **A** と reagent との反応) であるのに対して、エステルを用いる下記の反応では分子内過程となる。従って、下記中間体 **C** から生成物を与える過程は容易に進行すると考えられ、触媒サイクル中の最も困難な脱炭酸反応 (**B**→**C**) の段階に特化した触媒の最適化が可能となるので、基質一般性の拡大が期待できると考えた。

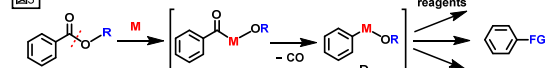
図2 本研究1：エステルを原料とする脱炭酸反応



さらに、エステルを原料とした場合、もう一つ異なる機構でのフェニル金属種の発生についても開発を目指す。すなわち、アシル炭素-酸素結合の酸化的付加と続く脱カルボ

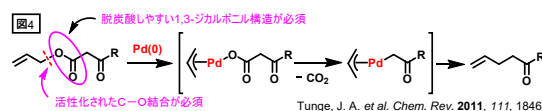
ニル化によりフェニル金属種 **D** を与えるという機構である (図3)。この反応においても、カルボン酸を原料とした場合に問題となる、中間体 **D** の早いプロトン化は回避できる。解決すべき課題は、アシル炭素-酸素結合の酸化的付加を促進する金属触媒が限定的であることであり、この種の反応では活性の高いフェニルエステル (**R** = Ph) を用いる必要があった (例えば, Itami, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 13573.)。より高活性なアシル炭素-酸素結合切断触媒を開発することで、一般性の高いエステルの脱カルボニル化クロスカップリングの実現を本研究では目指した。

図3 本研究2：エステルを原料とするカルボニル化反応



## 3. 研究の方法

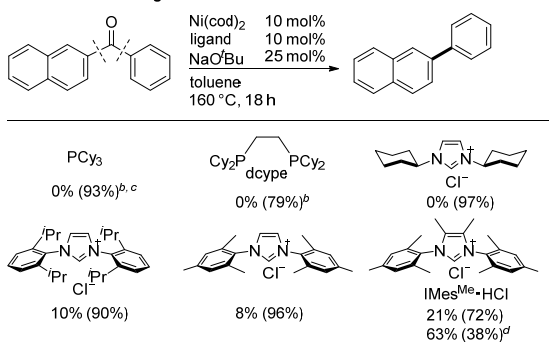
着想のきっかけとなった反応は、図4に示した脱炭酸アリル化反応である (Tunge, J. *et al. Chem. Rev.* **2011**, 1846.)。この変換反応は辻-Trost 反応の変法であり、カップリングできるのはアリル基と 1,3-ジカルボニル等価体の組み合わせに限定されている。これは、最初の C-O 結合の切断と、続く脱炭酸がともに容易に進行する構造が必須であるためである。われわれのグループでは、これまでに不活性な炭素-酸素結合の活性化を可能にする触媒開発を進めてきた (Angew. Chem. Int. Ed. **2008**, 4866; Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, 2929 など)。そこでの知見に基づき、われわれ独自の触媒を活用することで、より広範な組み合わせでこの種の脱炭酸クロスカップリングが進行するのではないかと考え、検討した。



## 4. 研究成果

基質に芳香族ケトンである 2-ベンゾイルナフタレンを用いて、ニッケル触媒存在下で脱カルボニル化反応を検討した。まず、種々の配位子を添加して実験を行った (Table 1)。酸化的付加を促進することを期待し、電子供与性の大きい配位子を検討した結果、IMes<sup>Me</sup>配位子を用いた場合に、21%の収率で目的とする脱カルボニル化体が得られた。単純な IMes 配位子を用いた場合には、収率は 8%であったため、イミダゾール環の 4,5 位のメチル基は重要であることがわかった。IMes<sup>Me</sup>配位子を用いて、反応条件を種々検討したが、触媒条件ではこれ以上収率を上げることはできなかった。そこで、ニッケル錯体を 1 当量にまで増やしたところ、収率が 63%まで向上した。この際、原料は 38%回収され、他の副生成物は観測されなかった。

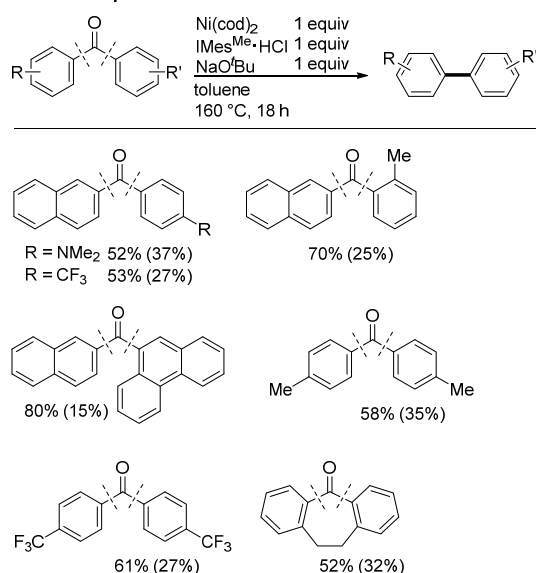
Table 1. Effect of Ligands



<sup>a</sup> The numbers in parentheses were recovery of the starting material.  
<sup>b</sup> No NaOtBu.  
<sup>c</sup> 120 °C.  
<sup>d</sup> Ni(cod)<sub>2</sub> (100 mol%), IMes<sup>Me</sup>-HCl (100 mol%), NaOtBu (100 mol%).

本条件で基質の適用範囲を調べた結果、NMe<sub>2</sub>基やCF<sub>3</sub>基をもつケトンでも脱カルボニル化体を与えた (Table 2)。さらに、縮合環をもたない単環の基質も適用可能である。環状ケトンを用いた場合には、対応する環状生成物が52%の収率で得られた。

Table 2. Scope of Substrates

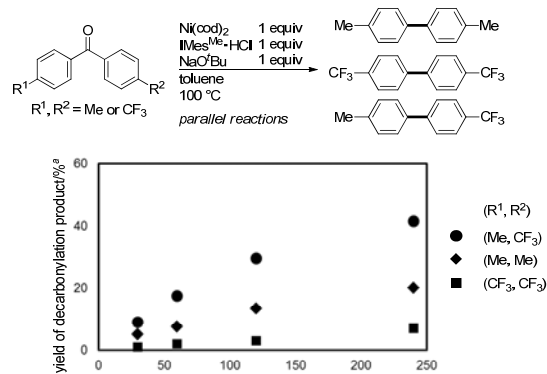


<sup>a</sup> The numbers in parentheses were recovery of the starting material.

反応機構に関する知見を得るために、置換基効果を検討した。置換基に2つのメチル基、2つのCF<sub>3</sub>基、そしてメチル基とCF<sub>3</sub>基をそれぞれ有する3つのベンゾフェノンの脱カルボニル化反応の、反応初期における収率の経時変化を比較した。その結果、メチル基とCF<sub>3</sub>基を有するベンゾフェノンでは、他のベンゾフェノンよりも速やかに反応が進行することがわかった (Figure 1)。つまり、本反応は電子供与基と求引基が両方存在する場合に加速された。

観測された置換基効果に基づき、電子供与基と求引基をそれぞれ有するケトンの脱カルボニル化反応を検討した。その結果、予想どおりキノリンと電子豊富な芳香環を有す

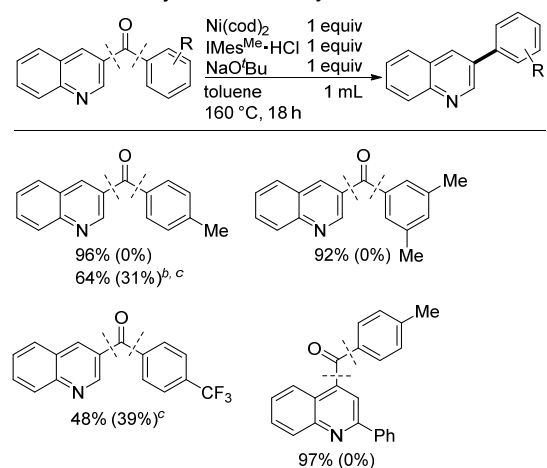
るケトンでは、定量的に脱カルボニル化体を得られた (Table 3)。一方、電子求引基を導入すると、収率が低下した。窒素原子の置換位置が異なるキノリルケトンでも、97%の収率で脱カルボニル化体を得られた。



<sup>a</sup> Data are the average of two independent experiments.

Figure 1. Measurements of the Initial Rates of the Decarbonylation of Electronically Different Ketones.

Table 3. Decarbonylation of Quinolinyl Ketones



<sup>a</sup> The numbers in parentheses were recovery of the starting material.  
<sup>b</sup> Ni(cod)<sub>2</sub> (20 mol%), IMes<sup>Me</sup>-HCl (20 mol%), NaOtBu (25 mol%).  
<sup>c</sup> NMR yield.

芳香族カルバメート **1** の脱炭酸反応によるアニリン誘導体 **2** の合成を検討した。まず、配位子を検討したところ以下のことがわかった (Table 4)

Table 4. Ni-Catalyzed Decarboxylation of Aryl Carbamates

entry	ligand	GC yields (%)	
		2	1(SM) naphthalene
1	PCy <sub>3</sub>	0	80
2	PPh <sub>3</sub>	0	100
3	dppe	trace	69
4	dppp	0	98
5	dppb	0	74
6	dppf	2	64
7	dcype	33	30
8 <sup>a</sup>	dcype	62	5
9	dcypb	3	48
10	dcypf	4	78

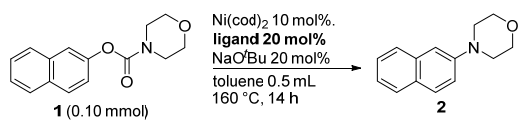
<sup>a</sup> At 140 °C

entry 1-2: 単座のホスフィン配位子を用いた場合、目的生成物は得られず、ほぼ未反応のまま原料が残存していた。

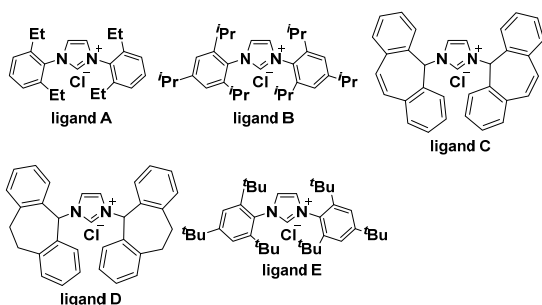
entry 2-10: 二座のホスフィン配位子を検討したところ、いくつかの配位子に関しては目的生成物が確認された。特に、ホスフィン間がエチレン鎖を有しており、P(リン)上が電子供与性のシクロヘキシル基である **dcype** を用いた場合、**IPr·HCl** を配位子として検討したときと同等の収率で目的生成物を得た(entry 7)。さらに温度を昇温すると、目的の脱炭酸アミノ化体は、62%で得られた(entry 8)。しかし、これ以上昇温しても、ほとんど収率は変わらなかった。

続いて、NHC 配位子を検討した。その結果、以下のことが分かった (Table 5)。

Table 5. Investigation of NHC Ligands



entry	ligand	GC yields (%)		
		2	1(SM)	naphthalene
0	IPr·HCl	36	7	2
1	ICy·HCl	0	63	trace
2	I(2-Ad)·HCl	0	56	trace
3	IPr <sup>Me</sup> ·HCl	0	83	0
4	ligand A	26	20	9
5	ligand B	18	21	trace
6	ligand C	0	86	trace
7	ligand D	0	85	2
8	ligand E	0	88	0



entry 0-2: 不活性な炭素-酸素結合の切断に効果のあった **IPr**, **ICy**, **I(2-Ad)** といった、Nヘテロサイクリックカルベン配位子を用いたが、効果的ではなかった。

entry 3: **IPr** の backbone に **Me** がある **IPr<sup>Me</sup>·HCl** を用いることで、電子供与能が上がり、より酸化的付加が促進され、目的生成物が得られると予想した。しかし、ほとんど未反応のままであった。

entry 4-5,8: **IPr** に類似の構造をもつ **ligand A**, **B**, **E** について検討したが、**IPr** を上回る収率で目的生成物は得られなかった。

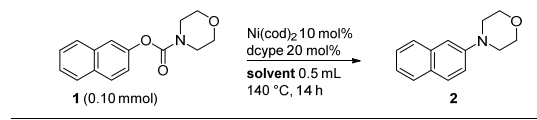
entry 6-7: 嵩高い NHC **ligand** を用いることで反応の促進を期待したが、ほとんど未反応であった。

entry 4-5 の結果から、**IPr** の **iPr** 基を有する部

分を他のアルキル鎖に変えることで、反応が促進される可能性が示唆された。しかし、**IPr** 配位子より効果的な配位子はなかった。

次に溶媒効果を検討した (Table 6)。その結果、以下のことがわかった。

Table 6. Effect of Solvents



entry (exp. no.)	solvent	GC yields (%)			note
		2	1(SM)	naphthalene	
0	toluene	61	2	14	-
1	toluene	57	1	7	1 mL
2	m-xylene	42	0	11	-
3	mesitylene	47	0	6	-
4	DMA	7	4	22	-
5	dioxane	62	0	5	-
6	DMF	10	30	10	-

entry 1: 溶媒量を増やすと、系中での基質の濃度が薄くなり、分子同士の衝突が減少する。その結果、分子内の脱炭酸がより促進されると考えた。しかし、結果的に、目的生成物の収率は減少した。**IPr** を用いたときに溶媒量を検討した結果と同じ傾向にあり、分子同士の衝突により得られるエネルギーも反応促進にある程度効果を与えていることも考えられる。

entry 2-6: 溶媒の効果による収率の向上を **Ni/dcype** 系で検討した。その結果、**dioxane** を用いた場合で、**toluene** と同じ効果が得られたが、他の溶媒では目的生成物の収率が減少し、期待した結果は得られなかった。

## 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 1件)

Nickel-Mediated Decarbonylation of Simple Unstrained Ketones through the Cleavage of Carbon–Carbon Bonds, Toshifumi Morioka, Akihiro Nishizawa, Takayuki Furukawa, Mamoru Tobisu,\* and Naoto Chatani\* *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1416–1419.

[学会発表] (計 2件)

・ロジウム触媒存在下、芳香族炭素–水素結合とアリアルエステルとのクロスカップリング反応、齋巢守、安井孝介、相原佳典、茶谷直人、日本化学会第96春季年会、2016年3月24日、同志社大学京田辺キャンパス

・Nickel-Mediated Decarbonylation of N-Acylpyrrole Derivatives, Toshifumi Morioka, Yuki Sakamoto, Naoto Chatani, Mamoru Tobisu, 日本化学会第98春季年会、2018年

[図書] (計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○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

鳶巢 守 (TOBISU, Mamoru)

大阪大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：60403143